UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

ELOISA ERIKO ISHIKAWA

**Estudos visando a síntese total assimétrica do
populeno D e alquilação regioseletiva de *N*-aril-2-
aminopirimidinas catalisada por rutênio(II)**

Versão original da Tese corrigida

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

22/08/2017

ELOISA ERIKO ISHIKAWA

**Estudos visando a síntese total assimétrica do
populeno D e alquilação regioseletiva de *N*-aril-2-
aminopirimidinas catalisada por rutênio(II)**

Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutora em Química

Orientador: Luiz Fernando da Silva Jr.

São Paulo

2017

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Ishikawa, Eloisa Eriko
I696b Estudos visando a síntese total assimétrica do populeno D e alquilação
regiosseletiva de *N*-aril-2-aminopirimidinas catalisada por rutênio(II) / Eloisa Eriko
Ishikawa. --
São Paulo, 2017.
322p.

Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade de
São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: da Silva Jr., Luiz Fernando

1. Síntese: Química Orgânica. 2. Iodo. 3. Rutênio. I. T. II. da Silva Jr.,
Luiz Fernando, orientador.

541.35 CDD

Aos meus pais e irmãos.
Pelo apoio incondicional e total
confiança nas minhas escolhas.

Ao Marcel Claro.

Sem seu carinho, amizade e compreensão,

não teria passado de um filme

mudo em preto e branco.

Agradecimentos

Aos meus pais que, mesmo sendo quase analfabetos e não terem ideia do que é química, sempre me deram total liberdade de escolha no âmbito profissional. Sempre me apoiaram e suportaram de todas as maneiras para que eu pudesse chegar onde cheguei, sem limitar ou sequer medir esforços. É simplesmente impossível expressar neste momento o quanto eles se sacrificaram para me proporcionar a vida e oportunidades que tenho, infinitamente melhores do que as que eles tiveram e ainda têm.

Ao Luiz Fernando, por ter me aceitado como sua aluna de iniciação científica e de doutorado. Por todos os ensinamentos, dedicação, atenção e suporte. Pelo exemplo de ética, determinação e busca pela excelência e transparência, sempre. Por ter sempre sido um orientador que se preocupava com a formação de seus alunos e não apenas com seus resultados, reconhecendo e valorizando outras qualidades fundamentais necessárias para um bom profissional, tais como habilidades em trabalho em equipe, pró-atividade, boa comunicação oral e bons relacionamentos interpessoais. O tempo ainda não foi capaz de amenizar a minha dor, não só pelo seu falecimento, mas também por eu não ter conseguido lhe agradecer por tudo que me fez para ser a profissional que sou hoje. Desde o início da minha iniciação científica em 2007, ele me proporcionou dez anos de alegrias e tristezas resultando em muito aprendizado.

Ao Instituto de Química da USP capital pelo seu Programa de Pós-Graduação.

Ao professor Lutz Ackermann da *Göttingen Universität*, Gotinga – Alemanha e à professora Berit Olofsson da *Stockholms Universitet*, Estocolmo – Suécia, ambos pelas excelentes oportunidades de estágio no exterior, no doutorado e na iniciação científica, respectivamente.

Ao Joaquim Matheus, “Joca”, por ser o melhor e mais incrível técnico de

laboratório que existe, não apenas pela sua qualidade e rapidez de trabalho, como também pelo seu coração enorme, sempre disposto e pronto para ajudar todos no que fosse preciso. Ainda tem o bônus de ser um excelente cozinheiro, fazendo com que todas as nossas comemorações de grupo fossem gastronomicamente inesquecíveis.

Aos professores: Thiago Paixão, com toda sua paciência e sensibilidade, fez tudo que estava ao seu alcance para ajudar os alunos do Luiz Fernando desde a descoberta do câncer dele até após seu falecimento; Erick Bastos, que neste período delicado e difícil pelo qual todos os alunos do Luiz passaram, disponibilizou seu laboratório, reagentes, atenção e auxílio intelectual, sem contar os vários conselhos e sugestões com relação à escrita da tese; Josef Baader, “Willi” por ter aceitado me orientar nessa fase final do processo do doutorado; Jonas Gruber pela avaliação e conselhos na minha qualificação, juntamente com os professores Erick e Willi mencionados acima.

Aos professores Roberto Torresi, Alcindo dos Santos, Leandro Andrade, Massuo Kato e Liane Rossi pela liberação de reagentes e equipamentos sempre que precisei.

Aos ex-alunos dos professores Luiz Fernando e Helena Ferraz com quem tive prazer de conviver e trabalhar: Graziela, Marcus Craveiro, Fernanda Amaral, Fernanda Bombonato, Alexsandra, Andrea Faccio, Carlos, Kishore, Layara, Rafael, Andrés, Laura, Heloísa, Katerine, Lívia, Natália Vrech, Juliana, Bruno Teodoro, Khan, Héctor, Amany, Fernando, Rogério, Rodrigo, Bruna Abreu. Em especial: minhas grandes amigas Iris e Siguara pelo companheirismo não só no laboratório, mas na vida; meus “*Brothers*” de laboratório Anees, Alexandre, André Fogaça e Mário; aos meus supervisores e tutores de iniciação Ramon, Vânia e Samir, sou imensamente grata pela atenção, dedicação e conhecimentos concedidos; ao Luiz Longo e Andréa Aguilar pelos conselhos, carinho e preocupação. Ao meu eterno e querido IC, Douglas, saudades. Ao casal mais lindo e fofo: Paulo e Aline, que acompanharam todas as fases do meu doutorado, sem vocês ao meu lado teria sido imensamente mais difícil e dolorido.

Aos alunos dos professores da Unifesp: Bruno Vilalba, Natália Dourado, Valéria, Bruna Ferrante e Maria Luísa. Ao grupo do professor Ackermann, em especial Jie Lee, Marc, Svenja e Sebastian. Ao grupo da professora Berit, Nazli, Marcin, Ellie, Tue e Joel. A todos estes agora mencionados, muito obrigada pela agradável convivência.

Aos colegas do IQ-USP: Marco Aurélio, George, Marcos Botelho, Rafaela, Marcos Archilha, Bruno Artur, Vitor, Nedher, Rodrigo, Camila, Lydia, Nídia, Jhonatan, por toda ajuda concedida, com reagentes, equipamentos e simpatia.

A todos os funcionários do IQ-USP, em especial à Dona Rosa. Aos membros da Central Analítica do IQ-USP, destacando Márcio, Janaína e Alessandra. À SPG, em especial Milton. À equipe do almoxarifado David, Aline e Karina.

Ao meu melhor e eterno amigo Marcel, que me acompanhou, aguentou e consolou durante todo o meu doutorado. Você me deu paz e alegria para aguentar todo esse árduo processo. Nunca conseguirei expressar em palavras toda a admiração e amor que sinto por você.

Ao Aché Laboratórios Farmacêuticos S/A pela excelente oportunidade de emprego e seus colaboradores por toda compreensão e paciência. Gostaria de destacar o Natanael e o Marcos, nunca pensei encontrar amizades tão agradáveis no meio profissional, sem todas as nossas conversas, desabafos e momentos de descontração não teria suportado a dupla pressão e demanda sem perder a sanidade mental. Natan: muito obrigada também pela parceria musical. Marcos: muito obrigada pelas tardes de escrita em parceria no Starbucks, sem isso não teria tido motivação para terminar a tese a tempo.

Ao CNPq pela bolsa de doutorado e CAPES pela bolsa de doutorado sanduíche concedidas. À FAPESP pelo apoio financeiro para o nosso laboratório.

Resumo

ISHIKAWA, E. E. **Estudos visando a síntese total assimétrica do populeno D e alquilação regioseletiva de *N*-aril-2-aminopirimidinas catalisada por rutênio(II)** 2017. (322 p.) Tese de Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica. Instituto de Química – Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil. 2017.

São apresentados nesta tese os resultados dos estudos visando a síntese total assimétrica do populeno D, um produto natural extraído do troco da árvore *Thespesia populnea*. A proposta sintética era obter a molécula alvo em 14 etapas, entretanto, não foi possível finalizar a síntese. Foi obtido o último intermediário da síntese em 13 etapas em um rendimento global de 8%, a partir do L-lactato de etila, comercialmente disponível. A rota sintética proposta tem como etapa chave uma reação de ciclização de Prins catalisada por iodo molecular. Tal metodologia foi utilizada para sintetizar quatro análogos do populeno D, compostos inéditos que foram caracterizados e enviados para ensaios de atividade biológica. Dois destes quatro compostos apresentaram bons resultados contra linhagens celulares do ovário com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos.

Apresenta-se também uma metodologia de *meta*-alquilação de *N*-aril-2-aminopirimidinas com haletos secundários catalisada por rutênio. No total, foram obtidos vinte compostos inéditos que foram completamente caracterizados.

Palavras-chave – Populeno D, síntese total assimétrica, ciclização de Prins, iodo, rutênio, funcionalização C-H.

Abstract

ISHIKAWA, E. E. **Studies towards asymmetric total synthesis of populene D. Ruthenium-catalyzed site-selective alkylations of *N*-aryl-2-aminopyrimidines.** 2017. (322 p.) PhD Thesis – Graduate Program in Organic Chemistry. Instituto de Química – Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brazil. 2017.

Studies aiming the asymmetric total synthesis of populene D are presented in this thesis. Populene D is a natural product extracted from *Thespesia populnea* tree trunk. Synthetic proposal for the target molecule comprised 14 steps, however, total synthesis was not achieved. Last intermediate of the proposed route was obtained, in 13 steps and 8% global yield, starting from commercially available ethyl L-lactate. An iodine-catalyzed Prins cyclization reaction is the key step of proposed synthesis. This methodology was applied to synthesize four analogues of populene D, all unknown compounds which were fully characterized, and submitted to biological activity tests. Among these four compounds, two of them have shown good results against ovary cell lines with multidrug resistance phenotype.

A new protocol of ruthenium-catalyzed site-selective alkylation of *N*-aryl-2-aminopyrimidines is also presented in this thesis. 20 unknown compounds were obtained using this protocol and they were fully characterized as well.

Keywords – Populene D, asymmetric total synthesis, Prins cyclization, iodine, ruthenium, C-H functionalization.

Sumário

Agradecimentos	ix
Resumo	xiii
Abstract	xv
Capítulo 1: Estudos visando a síntese total assimétrica do populeno D via ciclização de Prins	23
1. Introdução.....	23
1.1. Populeno D.....	23
1.2. Ciclização de Prins.....	24
2. Objetivo	27
2.1. Objetivos específicos	27
3. Resultados e discussão	29
3.1. Proposta retrossintética para a obtenção de Populeno D	29
3.2. Intermediário (R)-5	30
3.2.1. Aldeído 14	30
3.2.2. Intermediário 8: reação de Horner-Wadsworth-Emmons.....	35
3.2.3. Formação do complexo de ferro (R)-5	37
3.3. Intermediário 4.....	40
3.3.1. Obtenção de 6	40
3.4. Preparação <i>in situ</i> do intermediário 4 e obtenção de 3.....	41
3.4.1. Tentativa de racemização do produto de acoplamento (S)-16.....	43
3.4.2. Síntese de (R)-16	47

3.5.	Proposta de nova rota sintética	57
3.6.	Intermediário 2: Acilação de Friedel-Crafts	60
3.7.	Intermediário 1: Reação de Reformatsky	61
3.8.	Rumo ao Populeno D: ciclização de Prins	69
3.8.1.	Testes de desmetilação por etanotiolato.....	75
3.9.	Síntese de análogos do populeno D e estudo da atividade antiproliferativa.....	79
3.9.1.	Preparação dos substratos.....	80
3.9.2.	Ciclização de Prins	83
3.9.3.	Ensaio de atividade biológica	87
4.	Conclusões	89
5.	Parte experimental.....	91
5.1.	(S)-2-(tri-isopropil-sililóxi)-propanoato de etila (11)	91
5.2.	(S)-2-(tri-isopropil-sililóxi)-propanoato de etila (11): método 2.....	92
5.3.	Preparação do (S)-2-(triisopropil-sililóxi)-propan-1-ol (12)	93
5.4.	Preparação do IBX (13)	93
5.5.	Preparação do (S)-2-(triisopropil-sililóxi)-propanal (14): oxidação de 1294	
5.6.	Preparação do (S)-2-(triisopropil-sililóxi)-propanal (14): redução de 11	94
5.7.	Preparação do (S)-4-(triisopropil-sililóxi)-E-penten-2-enoato de etila (15)	95
5.8.	(S)-4-(tri-isopropil-sililóxi)-E-penten-2-enoato de etila (15): sem purificação do aldeído 14	96
5.9.	Complexo π -alílico de ferro e tetrafluoroborato ((R)-5).....	97
5.10.	1-iodo-2,3-dimetóxi-4-metilbenzeno (6).....	98
5.11.	(S)-4-(2,3-dimetóxi-4-metilfenil)-E-pent-2-enoato de etila ((S)-16).....	99

5.12.	Racemização de (S)-16 com NaO <i>t</i> -Bu.....	100
5.13.	Racemização de (S)-16 com LiN(<i>i</i> -Pr) ₂	101
5.14.	Racemização de (S)-16 com DBU.....	101
5.15.	(<i>R</i>)-2-(tri-isopropil-sililóxi)-propanoato de etila ((<i>R</i>)-11).....	103
5.16.	(S)-4-(tri-isopropil-sililóxi)- <i>E</i> -penten-2-enoato de etila ((<i>R</i>)-15)	104
5.17.	Complexo π -alílico de ferro e tetrafluoroborato ((S)-5).....	105
5.18.	(<i>R</i>)-4-(2,3-dimetóxi-4-metilfenil)- <i>E</i> -penten-2-enoato de etila ((<i>R</i>)-16) ..	106
5.19.	(S)-4-(2,3-dimetóxi-4-metilfenil)pentanoato de metila (22).....	107
5.20.	(S)-4-(2,3-dimetóxi-4-metilfenil)pentanóico (23)	108
5.21.	(<i>E</i>)-3-(2,3-dimetóxi-4-metilfenil)but-2-enoato de metila (25)	109
5.22.	3-(2,3-dimetóxi-4-metilfenil)butanoato de metila (28)	109
5.23.	(S)-5,6-dimetóxi-4,7-dimetil-3,4-di-hidronaftalen-1(2 <i>H</i>)-ona (2)	110
5.24.	2-((S)-5,6-dimetóxi-4,7-dimetil-3,4-di-hidronaftalen-1-il)propanoato de etila (30): tubo selado.....	111
5.25.	2-((S)-5,6-dimetóxi-4,7-dimetil-3,4-di-hidronaftalen-1-il)propano-1-ol (1)	
	113	
5.26.	(6 <i>S</i>)-7,8-dimetóxi-1,4,4,6,9-pentametil-1,4,5,6-tetra-hidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>]isocro- meno (31).....	115
5.27.	Desmetilação de (6 <i>S</i>)-7,8-dimetóxi-1,4,4,6,9-pentametil-1,4,5,6-tetra-hidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>]isocro- meno (31)	116
5.28.	1,4,4-trimetil-1,4,5,6-tetra-hidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>]isocromeno-8,9-diol (35)	118
5.29.	5,8-di-hidróxi-3,4-di-hidronaftalen-1(2 <i>H</i>)-ona (38).....	119
5.30.	6,7-di-hidróxi-2,2-dimetilcroman-4-ona (41).....	120
5.31.	Preparação da 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-di-hidronaftalen-1(2 <i>H</i>)-ona (44)	

5.32.	Preparação do 2-(4-(3,4-diclorofenil)-3,4-di-hidronaftalen-1-il)-propanoato de etila (46)	121
5.33.	Preparação do 2-(4-(3,4-diclorofenil)-3,4-di-hidronaftalen-1-il)-propan-1-ol (47)	123
5.34.	Preparação do 2-(4-metil-3,4-di-hidronaftalen-1-il)-propanoato de etila (50)	124
5.35.	Preparação do 2-(4-metil-3,4-di-hidronaftalen-1-il)-propan-1-ol (51) ..	125
5.36.	Preparação do 6-(3,4-diclorofenil)-1,4,4-trimetil-2,4,5,6-tetra-hidro-1 <i>H</i> -benzo [<i>f</i>]isocromeno (52)	126
5.37.	Preparação do 6-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-metil-2,4,5,6-tetra-hidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>]isocromeno (53)	127
5.38.	Preparação do 1,4,4,6-tetrametil-2,4,5,6-tetra-hidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>]isocromeno (54)	128
5.39.	Preparação do 4-(furan-2-il)-1-metil-2,4,5,6-tetra-hidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>]isocromeno (56)	129
Capítulo 2: Alquilação regioseletiva de aril-2-aminopirimidinas catalisada por rutênio(II)		
		131
1.	Introdução	131
5.40.	Funcionalização de Ligações C-H	131
2.	Objetivos	141
3.	Resultados e discussão	143
6.	Conclusão	157
7.	Parte Experimental	159

7.1.1.	Procedimento geral: <i>meta</i> -alquilações catalisadas por rutênio.....	160
7.1.2.	Dados de caracterização para os produtos <i>meta</i> -alquilados	160
7.1.3.....		173
8.	Anexos	181
9.	Referências.....	317

Capítulo 1:

Estudos visando a síntese total assimétrica do populeno D via ciclização de Prins

1. Introdução

1.1. Populeno D

A árvore de *Thespesia populnea* está presente em diversos locais, incluindo os EUA (Havaí, Califórnia, Flórida), África, ilhas do Caribe e Ásia. O tronco da *Thespesia populnea* foi extraído com diclorometano. Diversos compostos foram isolados e caracterizados a partir destes extratos. Dentre eles está o populeno D. Foi obtido 14,9 mg desta molécula a partir 2,1 kg do tronco seco. Populeno D foi isolado na forma opticamente ativa, mas a configuração absoluta não foi determinada. Este produto natural possui dois estereocentros em um sistema de três anéis fundidos (Figura 1). Alguns ensaios de citotoxicidade e de atividade antibacteriana foram realizados para o populeno D (Tabela 1), destacando-se a atividade inibitória contra câncer cervical (HeLa) (entrada 2).¹

Figura 1. Árvore de *Thespesia populnea*^{2,3} e a Estrutura do Populeno D.

Tabela 1. Citotoxicidade e Atividade Antibacteriana do Populeno D.

Entrada	Linhagem de Câncer Humano	IC ₅₀ (µg/mL)
1	MCF-7 (câncer de mama)	1,85
2	HeLa (câncer cervical)	0,95
3	HT-29 (câncer colo)	2,37
4	KB (câncer da cavidade oral)	3,10
5	<i>B. subtilis</i> ^a	4,69 ^b

^a atividade antibacteriana. ^b MIC (µg/mL).

1.2. Ciclização de Prins

A ciclização de Prins é a reação entre álcoois homoalílicos e aldeídos ou cetonas, catalisadas por ácido de Lewis que resulta em tetra-hidropiranos (Esquema 1), sub-unidades estruturais frequentemente encontradas em produtos naturais, sendo um dos métodos fundamentais para formar ligações C-C.⁴

Hanschke, E.; Gendorf, O. *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1053.

Esquema 1. Ciclização de Prins: reação geral.

O primeiro exemplo de ciclização de Prins é de John W. Baker, publicado em 1944, onde foi obtido 4-hidróxi-tetraidropirano a partir de alilcarbinol e formaldeído, catalisado por ácido sulfúrico (Esquema 2).

Baker, J. W. *J. Chem. Soc.* **1944**, 296.

Esquema 2. 1º exemplo de ciclização de Prins.

O mecanismo geral da reação de ciclização de Prins está explicitado no Esquema 3. Primeiramente ocorre a coordenação do ácido de Lewis com o composto carbonílico, **i2**, ativando a carbonila ao ataque nucleofílico pelo álcool, **i1**. Após o ataque, forma-se o intermediário oxocarbênio **i3**, seguindo para uma ciclização 6-*endo* **i4** e **i5**, gerando o carbocátion secundário tetraidropirânil **i6**, que é atacado pelo nucleófilo que estiver presente no meio reacional, formando o tetraidropirano 4-substituído **i7**.⁴

Esquema 3. Mecanismo da ciclização de Prins.

Esquema 4. Seletividade *cis*: modelo de Alder.

2. Objetivo

Completar a síntese total assimétrica do populeno D utilizando como etapa chave uma reação de ciclização de Prins catalisada por iodo molecular.

2.1. Objetivos específicos

- i. Obter compostos análogos ao Populeno D e testar sua atividade antiproliferativa frente a células tumorais.

3. Resultados e discussão

3.1. Proposta retrossintética para a obtenção de Populeno D

A etapa chave de nossa proposta para a síntese do populeno D é uma ciclização de Prins entre o álcool **1** e acetona na presença de iodo molecular como catalisador (Esquema 5). O álcool homoalílico **1** pode ser preparado a partir da α -tetralona **2** por uma reação de Reformatsky seguida de desidratação e redução do éster ao álcool. O éster **3**, cuja preparação já foi descrita na literatura em sua forma opticamente ativa,⁵ poderia originar a tetralona **2** via hidrólise do éster seguida por uma acilação de Friedel-Crafts intramolecular. O éster saturado **3** seria gerado através de uma reação de acoplamento entre o cuprato **4** e o organometálico (*R*)-**5**. O cuprato **4** pode ser gerado *in situ* a partir do iodeto de arila **6** que, por sua vez, seria obtido a partir do 2,3-dimetóxi-tolueno, comercialmente disponível, por *orto*-lithiação seguida de iodação *in situ*. O composto organoferro (*R*)-**5** pode ser produzido por complexação entre $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ e o éster γ -hidróxi- α,β -insaturado **8**, obtido por uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons entre o α -hidróxi aldeído **9** e trietilfosfonoacetato de etila. O aldeído **9** resultaria da redução do (–)-lactato de etila (*S*)-**10** protegido com hidreto de di-isobutil alumínio (DIBAL).

A proposta de síntese do Populeno D é convergente. Desta forma, serão apresentadas a síntese dos intermediários (*R*)-**5** e, em seguida do intermediário **4**. Em seguida, as etapas serão descritas sequencialmente, conforme descrito no Esquema 5, até a etapa avançada que descreve a ciclização de Prins.

Esquema 5. Proposta retrossintética para o populeno D.

3.2. Intermediário (R)-5

3.2.1. Aldeído 14

Iniciou-se a síntese do populeno D com a reação de proteção do (S)-lactato de etila (**10**), comercialmente disponível, com triflato de tri-isopropil-silila (TIPSOTf), produzindo o éter de silício **11** em 83% de rendimento (Esquema 6).^{6,7} O sinal característico no espectro de ¹H-RMN, comprovando a formação do produto, é um singlete alargado em 1,07 ppm referente aos grupos alquila ligados ao silício no grupo protetor.

Esquema 6. Proteção do (-)-lactato de etila.

O mecanismo proposto para a reação de proteção de **10** com TIPSOTf está descrito no Esquema 7. No primeiro passo ocorre o ataque nucleofílico pela hidroxila do hidróxi-éster ao silício do silil composto com a saída de triflato como grupo de partida.

No segundo passo ocorre a abstração do próton proveniente da hidroxila do hidróxi-éster pela 2,6-lutidina, fornecendo o produto desejado.

Esquema 7. Mecanismo da reação de proteção com TIPSOtF.

Foi possível também obter o éster protegido **11** em rendimento quantitativo, utilizando o cloreto de triisopropil silila catalisado por *N,N*-dimetilamino piridina, DMAP (Esquema 8).⁸

Esquema 8. Reação de proteção com TIPSCl.

O Esquema 9 mostra como o DMAP atua na catálise da reação. A amina promove catálise nucleofílica, atacando o reagente de silício e ocorrendo saída concertada de cloreto. Forma-se um intermediário do tipo imínium, este por sua vez, sendo atacado pela hidroxila do lactato de etila e liberando DMAP.

Esquema 9. Mecanismo da reação de proteção com TIPSCl e DMAP.

O éster **11** foi reduzido ao álcool **12** com LiBH_4 utilizando-se uma adaptação de procedimento descrito na literatura.⁹ A reação foi realizada com sucesso e o produto desejado foi obtido em 97% de rendimento, sem necessidade de purificação (Esquema 10). O espectro de ^1H -RMN mostra um tripleto em 2,01 ppm referente ao hidrogênio da hidroxila e não foram observados sinais de carbonos carbonílicos no espectro de ^{13}C -RMN.

Esquema 10. Redução do éster **11** com LiBH_4 .

O mecanismo da redução de **11** para o álcool **12** está detalhado no Esquema 11. Após a coordenação do cátion de lítio com o oxigênio da carbonila, ocorre a adição do hidreto à carbonila seguida de eliminação do etóxido formando o aldeído. Este coordena com o cátion lítio e ocorre novamente a adição do hidreto à carbonila; contudo, nessa etapa não há mais possibilidade de eliminação e com a adição de água forma-se então o álcool.

Esquema 11. Mecanismo da reação de redução com LiBH_4 .

Para a etapa de oxidação do álcool primário **12** ao aldeído **14** foi preparado o reagente de iodo hipervalente IBX (**13**) a partir do ácido 2-iodobenzóico (Esquema 12).¹⁰ A formação do produto foi confirmada por ^1H -RMN, em que o espectro mostra um dubleto em 8,16 ppm, um multiplete entre 7,97 e 8,08 ppm e um triplo dubleto em 7,86 ppm, todos condizentes com os dados da literatura.¹⁰

Esquema 12. Preparação do IBX.

Mesmo com a utilização de IBX com alto grau de pureza, a etapa de oxidação do álcool resultou no produto desejado em apenas 34% de rendimento (Esquema 13).¹¹

Esquema 13. Reação de oxidação do álcool **12** com IBX.

A oxidação de **12** por IBX está detalhada no mecanismo apresentado no Esquema 14.¹² A primeira etapa é um equilíbrio rápido onde ocorre a troca do grupo hidroxila do IBX pelo grupo alcóxila proveniente do álcool que é acompanhada da perda

de uma molécula de água. Na segunda etapa, ocorre uma mudança conformacional entre os grupos ligados ao iodo hipervalente (*hypervalent twisting*). Esta etapa é considerada a etapa determinante da velocidade e ocorre, provavelmente, porque sem essa mudança na conformação, o ácido 2-iodosobenzóico, forma reduzida do IBX e resultante da oxidação do álcool, apresentaria o grupo hidroxila e o grupo carbonila formando um ângulo de 90°. Tal situação seria energeticamente desfavorável comparado com a conformação na qual todos os átomos ligados ao iodo se encontram coplanares formando um ângulo de 120° entre si e os pares de elétrons não compartilhados estão à máxima distância um do outro.

Esquema 14. Mecanismo da reação de oxidação com IBX.

Para aumentar o rendimento de obtenção do produto **14**, realizou-se a redução do éster com hidreto de di-isobutil-alumínio (DIBAL) (Esquema 15).¹³ O rendimento de reação foi de 84% e a formação do produto é indicada pela presença do sinal característico de aldeídos em 9,66 ppm no espectro de ¹H-RMN.

Esquema 15. Reação de redução com DIBAL.

O mecanismo de redução do éster por DIBAL está mostrado no Esquema 16 e se inicia com a coordenação do alumínio do agente redutor com o par de elétrons do oxigênio da carbonila. Em seguida, ocorre o ataque do hidreto ao carbono carbonílico

formando o intermediário tetraédrico (A) que, por sua vez, tem seu grupo etóxi protonado pela água e o alumínio complexado com a hidroxila da água. Finalmente, ocorrem a saída de etanol assistida pelo par de elétrons e a liberação de hidróxido de di-isobutil-alumínio. O intermediário tetraédrico A do esquema abaixo é estável a baixas temperaturas; dessa maneira, o composto carbonílico só é formado durante a finalização da reação com a protonação do grupo etoxila. A estabilidade do aldeído explica a porque não ocorre a redução direta do éster ao álcool.¹⁴

Esquema 16. Mecanismo da reação de redução com DIBAL.

3.2.2. Intermediário 8: reação de Horner-Wadsworth-Emmons

Com o aldeído **14** em mãos, foi possível realizar a olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) com trietilfosfonoacetato e o éster hidróxi- α,β -insaturado **15** foi obtido em 92% de rendimento (Esquema 17).¹⁴ Observa-se no espectro de ¹H-NMR dois duplos dubletos em 6,02 e 6,95 ppm com ³*J* = 15,5 Hz, correspondentes aos hidrogênios olefínicos de **15** na configuração *E*. A formação do isômero *Z* não foi observada nos espectros de hidrogênio do material bruto ou do produto purificado.

Esquema 17. Olefinação de HWE.

A seletividade para alquenos *E* na reação de HWE é ilustrada no mecanismo simplificado apresentado no Esquema 18.¹⁵ Após a abstração do hidrogênio α pelo hidreto de sódio forma-se um fosfonato estabilizado por ressonância que, ao reagir com o aldeído, passa por um estado de transição que é menos energético no caso do isômero *trans* (grupos volumosos em *anti*) do que no caso do isômero *cis* (grupos volumosos em *gauche*).

Esquema 18. Mecanismo da reação de HWE.

Devido à conhecida instabilidade de alguns aldeídos frente a purificações por colunas cromatográficas de sílica dada a possível ocorrência de autooxidação catalisada por ácido de Lewis, resolveu-se realizar a redução do éster **11**, seguida da reação de

HWE sem purificar o aldeído. O Esquema 19 mostra que o éster α,β -insaturado foi obtido com êxito em 84% de rendimento após 2 etapas.

Esquema 19. Preparação do éster **13** sem purificação do aldeído **12**.

3.2.3. Formação do complexo de ferro (*R*)-5

Com o éster γ -sililóxi- α,β -insaturado **15** em mãos, prosseguiu-se com a etapa de preparação do complexo π -alílico de ferro (*R*)-5 seguindo o procedimento desenvolvido por Chow e colaboradores (Esquema 20).⁵ A formação do complexo π -alílico de ferro ocorre em duas etapas. Na primeira reage-se o éster **15** com diferro nonacarbonila sob atmosfera de monóxido de carbono. Em seguida, a adição de tetrafluoroborato forma o sal desejado (*R*)-5.

Esquema 20. Reação de formação do organometálico (*R*)-5.

As primeiras tentativas de purificação do complexo (*R*)-5 estão descritas na Tabela 2. Como o composto organoferro (*R*)-5 é extremamente sensível a oxidação por oxigênio. Inicialmente, a mistura reacional foi filtrada em um cartucho de extração em fase sólida contendo sílica-C₁₈ (Supelco Discovery® DSC-18) e a amostra para análise elementar foi preparada em sistema aberto com coifa de N₂. Tal procedimento (Tabela

2, entrada 1) não foi efetivo para impedir a decomposição do complexo. A partir deste ponto decidiu-se manusear o complexo somente dentro de uma *glove box*. Na segunda tentativa (entrada 2), a mistura reacional foi filtrada por Celite®. Entretanto, o produto é obtido na forma de um sólido finamente particulado, fazendo com que se perca muito produto na etapa de lavagem durante a remoção do sobrenadante. Dessa forma, com o aumento da escala da reação, obteve-se um aumento significativo do rendimento (entrada 3).

Tabela 2. Otimização da síntese do complexo π -alílico de ferro (**(R)-5**).

Entrada	Método de filtração	%CHN ^a	Escala (mmol)	Rend. (%)
1	Supelco Discovery® DSC-18	C = 31,71; H = 3,23	0,5	--
2	Celite®	C = 33,99; H = 2,92	0,5	9
3	Celite®	C = 34,44; H = 2,97	5,0	43

^aAnálise elementar, calc. [C₁₁H₁₁BF₄FeO₆]: C = 34,60; H = 2,90.

Nas três tentativas de formação do complexo, o produto foi caracterizado por análise elementar em %CHN, comprovando sua formação. O mecanismo de formação do complexo π -alílico de ferro (**(R)-5**) poderia ocorrer, *a priori*, por dois caminhos diferentes **a** e **b**, detalhados no Esquema 21.¹⁶

Esquema 21. Mecanismo de formação do intermediário (*R*)-5.

No caminho **a**, a coordenação do grupo ferro tetracarbonila se daria pela face 2-*Si*,3-*Si* da ligação dupla, face oposta à tri-isopropil-sililoxila, formando o intermediário **15a**. No caminho **b**, a coordenação do grupo ferril ocorreria pela face 2-*Re*,3-*Re*, mesma face do grupo sililoxilano (**15b**). Neste último caso, o confôrmero mais estável seria aquele no qual o grupo volumoso ferro tetracarbonila estaria o mais afastado possível dos demais grupos volumosos, metila e tri-isopropil-sililoxila, formado a partir de **15b** através de rotação da ligação σ entre os carbonos β e γ (**15c**). Tanto pelo caminho **a** como pelo caminho **b**, o produto com a ligação η^3 é formado pela saída do grupo de partida (tri-isopropil-sililoxila) concomitantemente à coordenação do grupo ferro tetracarbonila, sendo assim, estes dois grupos devem estar em faces opostas da ligação

dupla (**15f** e **15g**). No caminho **b**, o composto **15g** apresenta interação estérica entre os grupos metila e ferro tetracarbonila, enquanto para **15f** no caminho **a**, a interação existente se dá entre este grupo ferril e hidrogênio. Desta forma, o caminho favorecido deve ser o caminho **a**, resultando em inversão de configuração no produto **5**.

3.3. Intermediário 4

O intermediário cuprato **4** foi obtido a partir do composto aromático **6** e, dada a sua instabilidade, não foi isolado.

3.3.1. Obtenção de 6

A proposta para a síntese do populeno D é convergente, que apresenta vantagens frente a uma síntese linear, na medida em que as perdas de material, decorrentes da realização de várias etapas consecutivas, são minimizadas. Além disso, a otimização do tempo de realização das etapas da síntese é maior quando se efetua reações paralelas ao invés de reações subsequentes. Sendo assim, paralelamente à síntese do intermediário (**R**)-**5**, iniciou-se a síntese do intermediário **6**. Seguiu-se o procedimento descrito na literatura,⁵ obtendo-se o iodeto de arila em 83% de rendimento de maneira regiosseletiva (Esquema 22). A identidade do produto foi confirmada pela análise do espectro de ¹H-RMN que apresenta um dubleto em 7,38 ppm e um dubleto em 6,68 ppm, correspondentes aos hidrogênios aromáticos e ambos com constante de acoplamento ³J = 8,0 Hz, que comprova que os hidrogênios aromáticos estão em *orto* entre si.

Esquema 22. Reação de iodação regiosseletiva.

A reação para obtenção de **6** (Esquema 22) ocorre via *orto*-litação de **7** seguida de iodação. O Esquema 23 apresenta o mecanismo da reação, que se inicia com uma etapa de coordenação do lítio com o oxigênio da metoxila, seguida da abstração do hidrogênio em *orto* a essa metoxila pelo alquil-lítio e consequente *orto*-litação.¹⁷ A etapa de iodação ocorre por ataque do par de elétrons da ligação carbono-lítio ao iodo, que ocorre de forma concertada à formação de eteno e liberação de iodeto.

Esquema 23. Mecanismo da reação de iodação.

3.4. Preparação *in situ* do intermediário **4** e obtenção de **3**

A etapa da síntese subsequente à formação do complexo π -alílico de ferro (**R**)-**5**, é o acoplamento deste complexo com o aril cuprato **4** (Esquema 24), conforme metodologia descrita por Chow e colaboradores.⁵

Esquema 24. Reação de acoplamento.

O produto de acoplamento (**S**)-**16** foi obtido em 93% de rendimento e os sinais característicos no espectro de ¹H-RMN são um duplete em 1,38 ppm referente aos

hidrogênios da metila ligada ao centro estereogênico, um duplo dubleto em 5,79 ppm referente ao hidrogênio olefínico α -carbonílico e um duplo dubleto em 7,12 ppm referente ao hidrogênio olefínico β -carbonílico. A constante de acoplamento entre os hidrogênios olefínicos é $^3J = 15,7$ Hz, característica de ligação dupla *E*. Outro sinal característico é o quintuplete em 4,02 ppm referente ao hidrogênio benzílico e alílico ligado ao centro estereogênico. No espectro de ^{13}C -RMN, os sinais característicos são da carbonila do éster α,β -insaturado em 166,9 ppm, do carbono α -carbonílico em 125,8 ppm, do carbono β -carbonílico em 153,0 ppm, do carbono terciário benzílico e alílico do centro estereogênico em 34,9 ppm e do carbono metílico ligado ao centro estereogênico em 15,7 ppm.

O mecanismo da reação de acoplamento está descrito no Esquema 25.¹⁶ Numa primeira etapa ocorre uma troca iodo-lítio, auxiliada pela metoxila em *orto*. Em seguida, se dá a transmetalização lítio-cobre, pois é o cuprato que atuará como nucleófilo no ataque ao complexo π -alílico de ferro. Organocupratos são nucleófilos mais moles do que organolítios e, por esse motivo, são nucleófilos mais apropriados para reagir com complexos π -metálico-catiônicos.¹⁸ O cuprato poderia atacar o complexo catiônico pelas duas faces, no entanto, a face 2-*Si*,3-*Si* está muito impedida estericamente devido à presença do grupo ferro tetracarbonila, fazendo com que o ataque se dê pela face 2-*Re*,3-*Re*. O ataque poderia ocorrer, a princípio, no carbono α ou no carbono γ . A carga positiva deve estar mais localizada no carbono γ devido à melhor estabilização por hiperconjugação da carga positiva pelo grupo metila, quando comparado ao efeito eletrônico do grupo éster sobre o carbono α . Tal diferença de estabilização da carga positiva favorece o ataque no carbono γ e a geometria *E* da ligação dupla é preservada.¹⁹ A última etapa é a desmetalização oxidativa promovida por nitrato cérico de amônio (CAN). O ataque do nucleófilo pela face oposta ao grupo ferril resulta em inversão de configuração.

Comparando os centros estereogênicos do produto de acoplamento (**S**)-**16** com

o material de partida **15**, notamos que houve retenção de configuração decorrente das inversões que ocorrem nas etapas de formação do complexo e de acoplamento, indicando uma indução virtualmente completa do centro estereogênico recém formado.¹⁸

Esquema 25. Mecanismo da reação de acoplamento.

3.4.1. Tentativa de racemização do produto de acoplamento (**(S)**-16)

Dada a necessidade de um padrão racêmico do produto de acoplamento (**(S)**-16 para a determinação do excesso enantiomérico deste, foram realizadas tentativas de racemização (Esquema 26, Esquema 27 e Esquema 29). Em uma primeira tentativa, seguiu-se procedimento descrito por Jurkauskas e Buchwald,²⁰ empregando *t*-butóxido de sódio como base (Esquema 26).

O produto bruto da reação apresentou $[\alpha]_D$ compatível com o material de partida (**(S)**-16, mostrando que a racemização não ocorreu. O *t*-butóxido de sódio não deve ser uma base forte o suficiente para promover a desprotonação do carbono benzílico-alílico do éster α,β-insaturado.

Esquema 26. Tentativa de racemização de (**(S)**-16 com NaOt-Bu.

Desse modo, verificou-se a necessidade de uma base mais forte, sendo testado o di-isopropilamido de lítio (LDA) como base, utilizando procedimento de Jung e Murakami²¹ (Esquema 27).

Esquema 27. Tentativa de racemização de **(S)-16** com $\text{LiN}(i\text{-Pr})_2$.

Análise por cromatografia de camada delgada (CCD) indicou decomposição. Uma das frações pôde ser isolada e analisada por RMN-¹H e CG-MS. No espectro de RMN-¹H houve desaparecimento do quarteto em 4,17 ppm referente aos hidrogênios metilênicos do grupo etoxila do éster e surgimento de 18 hidrogênios entre 1,51 e 0,84 ppm, região característica de hidrogênios metílicos e metilênicos de alcanos, isso sugere que o *n*-butil lítio promoveu ataque à carbonila do éster, gerando o álcool terciário dialquilado **17** (Figura 2), ou seja, o LDA provavelmente não foi formado.

Figura 2. Espectro de RMN-¹H (300 MHz CDCl_3) de **17**.

O espectro de massas corrobora o exposto acima, pois mostra ion molecular correspondente ao dieno conjugado **18**, assim como seus fragmentos, que é plausível, uma vez que o álcool **17** é um álcool terciário e alílico, podendo sofrer eliminação resultando em **18** (Figura 3).

Figura 3. EMBR do dieno **18**.

O mecanismo de formação do álcool alílico **17** está explicitado no Esquema 28. A primeira etapa consiste no ataque nucleofílico do *n*-butil lítio à carbonila do éster α,β -insaturado, formando o alcóxi-lítio, seguido da eliminação de etóxido assistida pelo par de elétrons livre do oxigênio ligado ao lítio, formando a cetona α,β -insaturada. Em seguida, ocorre um segundo ataque nucleofílico do *n*-butil lítio, desta vez, à carbonila da cetona α,β -insaturada, formando o alcóxi-lítio que, após adição de água, origina o álcool alílico terciário **17**.

Esquema 28. Mecanismo de formação do álcool alílico **17**.

O segundo ataque é possível mesmo na presença do alqui-lítio em quantidade sub-estequiométrica porque a cetona α,β -insaturada formada é mais reativa do que o éster α,β -insaturado frente ao ataque nucleofílico. A quimiosseletividade do *n*-butil lítio observada pode ser justificada pela alta densidade de carga negativa no carbono ligado ao metal, promovendo o ataque preferencial ao carbono carbonílico, pois possui maior densidade de carga positiva que o carbono na posição 4.

Uma terceira tentativa foi utilizar DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7) como base por ser uma base quase tão forte quanto LDA e não necessitar de alquil lítios para sua preparação. Após purificação do bruto da reação isolou-se uma mistura inseparável de **16** com seu regioisômero **19** em uma razão 19:26 igual a 1:1,7, totalizando 57% (Esquema 29).

Esquema 29. Tentativa de racemização de **(S)-16** com DBU.

O Esquema 30 ilustra o mecanismo de formação do alqueno **19**. Primeiramente o DBU abstrai o próton benzílico-alílico, formando o carbânion estabilizado por deslocalização da carga negativa por todo o sistema π da molécula. Em seguida, com

a adição de água, o carbânion é protonado, formando o alqueno **19**, onde a ligação dupla do alqueno é trissubstituída e conjugada com o anel aromático, enquanto que no material de partida, a ligação dupla era dissustituída e conjugada com a carbonila.

Esquema 30. Mecanismo de formação do alqueno **19** promovida por DBU.

3.4.2. Síntese de (*R*)-**16**

Dado o insucesso na racemização do produto de acoplamento **(S)-16**, optou-se por sintetizar seu enantiômero **(R)-16**, para a determinação do excesso enantiomérico obtido na sequência formação do complexo de ferro π -alílico – reação de acoplamento. Decidiu-se, então, reproduzir as mesmas etapas realizadas na síntese do composto **(S)-16**, mas partindo do (+)-lactato de etila **(R)-10** ao invés do (-)-lactato de etila **(S)-10**. As cinco etapas necessárias para a síntese de **(R)-16** estão mostradas nos Esquema 31, Esquema 32, Esquema 33 e Esquema 34.

A síntese inicia-se com a etapa de proteção do grupo hidroxila do éster láctico com triflato de tri-isopropil-silila. O éster protegido **(R)-11** foi obtido em 64% de rendimento (Esquema 31), um pouco abaixo do obtido para o (-)-lactato de etila **(S)-10**

(86%), mas prosseguiu-se para a etapa subsequente sem tentativas de otimização desta etapa, uma vez que foi obtida quantidade suficiente do produto para prosseguir.

Esquema 31. Reação de proteção do (+)-lactato de etila com TIPSOTf.

A formação do produto **(R)-11** foi comprovada por RMN-¹H e ¹³C, pelos sinais característicos do grupo protetor de silício, no espectro de hidrogênio são um duplete em 1,07 ppm, referente aos hidrogênios metílicos da isopropila e um multiplete de 1,12 a 1,02 ppm, referente aos hidrogênios metilínicos da isopropila, no espectro de carbono são um sinal em 17,8 ppm referente aos seis carbonos das metilas e um sinal em 12,1 ppm referente aos três carbonos ligados ao silício.

A segunda etapa da síntese do éster α,β -insaturado **(R)-16** é a redução do éster protegido para o correspondente aldeído utilizando hidreto de di-isobutil alumínio (DIBAL) (Esquema 32).

O espectro de RMN-¹H do bruto da reação de redução apresentou um dublete em 9,66 ppm referente ao aldeído **(R)-14**, comprovando sua formação. Sendo assim, esse bruto foi utilizado na etapa subsequente sem purificação prévia.

Esquema 32. Reação de redução com DIBAL seguida de reação de HWE.

Realizou-se, então, a olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre o aldeído **(R)-14** e trietilfosonoacetato de etila, levando ao éster α,β -insaturado **(R)-15** em 80% de rendimento em 2 etapas, rendimento compatível com o obtido na preparação

do enantiômero **(S)**-15 (84%).

A formação do composto **(R)**-15 foi comprovada pelos sinais característicos nos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C , tratam-se de dois duplos dupletos em 6,95 e 6,02 ppm referente aos hidrogênios olefínicos, no espectro de hidrogênio e um sinal em 166,9 ppm referente à carbonila do éster α,β -insaturado, um sinal em 152,3 ppm relativo ao carbono β e um sinal em 118,9 ppm correspondente ao carbono α , no espectro de ^{13}C . Tendo o produto de olefinação de HWE **(R)**-15 em mãos, procedeu-se para a etapa de formação do complexo de ferro π -alílico **(S)**-5, sendo obtido em 54% de rendimento (Esquema 33).

Esquema 33. Reação de Formação do complexo de ferro π -alílico **(S)**-5.

O complexo **(R)**-5 era inicialmente analisado por análise elementar, no entanto, ao realizar a reação inúmeras vezes, observou-se que havia uma correlação confiável entre a análise elementar e a aparência do sólido formado. Quando o resultado da análise elementar estava de acordo com o esperado, o sólido obtido era amarelo pálido na forma de um pó e quando o resultado da análise elementar estava fora do esperado, o sólido já não apresentava a mesma cor, sendo sempre mais escuro. Dessa forma, após repetir a reação algumas vezes, o sólido obtido começou a ser utilizado na etapa subsequente sendo caracterizado apenas pelo aspecto físico. Ao realizar a reação de formação do complexo **(S)**-5, por ser a primeira vez que era utilizado o enantiômero **(R)**-15 nessa reação, pretendia-se caracterizar o produto por análise elementar, no entanto, o equipamento que era utilizado para efetuar tal análise quebrou no mesmo dia, impossibilitando a efetuação do experimento. Como o aspecto físico do produto **(S)**-5 condizia com o esperado, o mesmo foi usado na etapa seguinte sem caracterizações

adicionais.

A reação de acoplamento entre o iodeto de arila **6** e o complexo de ferro π -alílico (**S**)-**5** foi realizada (Esquema 34) e após a purificação por coluna cromatográfica, a amostra contendo o produto (**R**)-**16** foi analisada por RMN- ^1H , verificando a existência de uma impureza cujos sinais nos espectros de RMN- ^1H ²² e de massas sugerem ser a biarila **20** (Figura 4 e Figura 5).

Esquema 34. Reação de acoplamento.

Figura 4. Espectro de RMN- ^1H (200 MHz CDCl₃) (**R**)-**16**, contendo impureza **20**.

Line#:2 R.Time:17.140(Scan#:2829)

MassPeaks:358

RawMode:Averaged 17.090-17.205(2819-2842) BasePeak:302(503508)

BG Mode:Averaged 17.450-18.470(2891-3095) Group 1 - Event 1

Figura 5. EMBR de **20** e fragmentos.

A formação da biarila **20** pode ter ocorrido via mecanismo radicalar.²³⁻²⁵ Um doador de elétrons, neste caso pode ser o sal de cobre(I), presente no meio, que doaria um elétron ao iodeto de arila formando o ânion radical **6a** que libera iodeto gerando o radical **6b**. Em uma reação de terminação, dois radicais **6b** reagem formando o produto de homoacoplamento **20** (Esquema 35).

Esquema 35. Mecanismo de formação do biaril **20**.

O mecanismo *via* benzino provavelmente não ocorre nesse caso, pois, com reagentes de organo-lítio em solventes etéreos a ordem de reatividade dos haletos é: F > Cl > Br > I, indicando que a acidez do hidrogênio do anel aromático é o fator dominante que governa a reatividade.²⁶ Além disso, quando um intermediário benzino não é simétrico e possui um grupo metoxila, este direciona o ataque do nucleófilo na posição *meta* com relação a esse grupo metoxila.²³ Desse modo, no caso em questão, o regioisômero **21** seria formado majoritariamente (Esquema 36). Não há indicativos de formação da biarila **21**, dado que pelo espectro de RMN-¹H, a impureza contém apenas duas metoxilas magneticamente diferentes e uma única metila ligada a carbono sp², indicando uma estrutura simétrica com em **21**.

Esquema 36. Mecanismo formação de **20** e **21**: eliminação-adição *via* benzino.

Apesar do produto de acoplamento (**R**)-**16** não ter sido obtido em sua forma pura, optou-se por utilizar a amostra mesmo impura para desenvolver o método para a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), uma vez que o processo pode demandar muito tempo.

Para desenvolver o melhor método para separação dos enantiômeros, foram utilizadas tanto a amostra contendo o produto de acoplamento (**S**)-**16** (Figura 6), quanto a amostra contendo o enantiômero (**R**)-**16** (Figura 7). Após encontrar um método que permitiu a separação completa dos enantiômeros, preparou-se uma amostra reunindo uma fração de (**S**)-**16** e uma fração de (**R**)-**16**, corroborando com a identidade dos picos

(Figura 8). Não foi possível preparar uma amostra equimolar dos enantiômeros devido à impureza presente na amostra de **(R)**-16, que ainda não havia sido identificada quando as análises por CLAE foram realizadas.

<Results>

PDA Ch1 215nm 4nm

Peak #	Ret. Time	Area	Area %
1	23.734	13548138	98.009
2	26.379	275275	1.991
Total		13823414	100.000

Figura 6. Cromatograma de **(S)**-16: CLAE em coluna quiral.

1 PDA Multi 1/215nm 4nm

<Results>

PDA Ch1 215nm 4nm

Peak #	Ret. Time	Area	Area %
1	23.555	480993	2.434
2	27.172	19277874	97.566
Total		19758868	100.000

Figura 7. Cromatograma de **(R)-16**: CLAE em coluna quiral.

1 PDA Multi 1/215nm 4nm

<Results>

PDA Ch1 215nm 4nm

Peak #	Ret. Time	Area	Area %
1	29.686	5205429	30.587
2	33.926	11813108	69.413
Total		17018537	100.000

Figura 8. Cromatograma do padrão racêmico **(S)-16** + **(R)-16**: CLAE em coluna quiral.

Pelos cromatogramas mostrados na Figura 6 e na Figura 7, vemos que a razão enantiomérica obtida nas reações de formação de **(S)**-16 e **(R)**-16 foram ambas iguais a 98:2, o que está próximo ao descrito na literatura para **(S)**-16, que foi de 96:4.⁵

A etapa seguinte da síntese do Pouleno D é a redução da ligação dupla conjugada com a carbonila no intermediário **(S)**-16 utilizando magnésio metálico em metanol. A reação foi realizada conforme descrito por Chow e colaboradores.⁵ Entretanto, apenas o material de partida foi recuperado, segundo análise de espectro de ¹H-RMN do material bruto (Esquema 37).

Sendo assim, a reação foi repetida com pequenas modificações nas condições experimentais. No método descrito na literatura,⁵ a mistura reacional é mantida à 0 °C durante 7 h. Após algumas tentativas, o melhor método encontrado para esta transformação foi refluxo de metanol por 1 h. Decorreu-se não só a redução da ligação dupla, como também a transesterificação, gerando o éster metílico **22** em 96% de rendimento (Esquema 38). Tal transesterificação não se mostra um problema, dado que a etapa subsequente é de hidrólise do éster para o respectivo ácido.

Tendo obtido o éster metílico saturado **22**, prosseguiu-se com a etapa de

hidrólise (Esquema 39), seguindo procedimento de Burnell e colaboradores.²⁷

Esquema 39. Reação de hidrólise do éster metílico **22**.

O ácido **23** foi obtido em 80% de rendimento e sua formação foi confirmada pelo desaparecimento do singlete em 3,62 ppm no espectro de ^1H -RMN referente aos hidrogênios do grupo metila do éster, além do surgimento de um sinal em 179,3 ppm no espectro de ^{13}C -RMN, referente à carbonila do ácido e desaparecimento do sinal em 174,2 ppm, referente à carbonila do éster.

O mecanismo de hidrólise é do tipo adição-eliminação, onde ocorre o ataque à carbonila do éster pelo ânion hidroxila, seguido da saída do ânion metóxido como grupo de partida. O ânion metóxido atua como base abstraindo o próton do ácido formado, gerando o carboxilato, tornando essa última etapa irreversível (Esquema 40).²⁸

Esquema 40. Mecanismo da reação de hidrólise do éster **22**.

3.5. Proposta de nova rota sintética

Como as reações de formação do complexo (*R*)-5 e subsequente reação de acoplamento não estavam sendo eficientes e ainda onerosas, decidiu-se tentar uma rota alternativa. A nova proposta retrossintética está ilustrada no Esquema 41. O éster saturado **3** seria gerado a partir do éster homólogo **24** (*n*-1). Este, por sua vez, seria obtido a partir de uma hidrogenação assimétrica do éster α,β -insaturado **25**. Tal etapa seria desenvolvida em colaboração com o professor Andreas Pfaltz da Universidade de Basel na Suíça. O intermediário **25** poderia ser o produto de acoplamento de uma reação de Heck entre o crotonato de metila e iodeto de arila **6**. As demais etapas continuariam sendo as mesmas da rota inicialmente proposta.

Esquema 41. Proposta de retrossíntese da nova rota sintética.

Como já se tinha em mãos o iodeto de arila **6**, foi possível iniciar os testes da reação de Heck. Optou-se por aproveitar os reagentes disponíveis no laboratório para obter o produto **25** o mais rápido possível e enviar uma amostra ao grupo do professor Pfaltz (Esquema 42). Iniciaram-se os testes partindo de condições adotadas em um trabalho desenvolvido no grupo²⁹ (Tabela 3).

Esquema 42. Reação de Heck.

A Tabela 3 mostra as condições que foram testadas. Na entrada 2, avaliou-se a substituição do cloreto de paládio(II) por acetato de paládio(II), o que resultou em uma piora no rendimento, de 49% para 40%. Dobrando a quantidade de cloreto de paládio(II) e de tri-orto-toluil fosfina não foi observada diferença significativa (entrada 3). Tanto o aumento da concentração (entrada 4) quanto diminuição da quantidade de base (entrada 5) resultaram em piora no rendimento.

Tabela 3. Condições testadas na reação de Heck.

Entrada	[Pd] (equiv.)	P(o-tolil) ₃ (equiv.)	Et ₃ N (V/mmol 6)	MeCN (V/mmol 6)	Rendimento
1	PdCl ₂ 0,1	0,2	8,4 mL	8,4 mL	49%
2	Pd(OAc) ₂ 0,1	0,2	8,4 mL	8,4 mL	40%
3	PdCl ₂ 0,2	0,4	8,4 mL	8,4 mL	46%
4	PdCl ₂ 0,1	0,2	8,4 mL	4,2 mL	41%
5	PdCl ₂ 0,1	0,2	4,2 mL	4,2 mL	40%

A avaliação da enantiosseletividade da etapa de hidrogenação assimétrica seria feita por CLAE em coluna quiral. Para tanto, faz-se necessário uma amostra do padrão racêmico do produto. Realizou-se então a redução do alqueno **25** com magnésio metálico em metanol, formando o centro esteriogênico na posição benzílica e β-carbonílica em **28**, que ocorre de maneira não enantiosseletiva. O racemato foi obtido em 67% de rendimento (Esquema 43).

Esquema 43. Reação de redução com Mg⁰: obtenção do racemato **28**.

Com o padrão racêmico em mãos, foi possível desenvolver o método analítico de separação dos enantiômeros. As condições utilizadas, assim como o cromatograma com o resultado da separação estão ilustrados a seguir (Figura 9).

Análise do racemato 28 por CLAE quiral:

Coluna: CHIRALPAK® AS-H, 4.6 mmø x 250 mmL, tamanho de partícula 5 µm (Amilose tris-[(S)-α-metilbenzilcarbamato]) suportado em 5 µm sílica-gel.

Fase móvel: 0,2% isopropanol em hexano.

Vazão: 0.4 mL/min, temperatura: 24 °C

Figura 9. Cromatograma do padrão racêmico **28**: CLAE em coluna quiral

Destarte, foram enviados ao grupo do professor Pfaltz uma amostra do éster α,β -insaturado **25** e os dados analíticos da separação do racemato **28**, para que eles pudessem realizar os primeiros testes de hidrogenação assimétrica.

3.6. Intermediário 2: Acilação de Friedel-Crafts

Enquanto os resultados da metodologia de hidrogenação assimétrica não chegavam, a síntese do populeno D teve continuidade seguindo a rota antiga para aproveitar alguns intermediários remanescentes. A etapa subsequente à hidrólise é a acilação de Friedel-Crafts intramolecular. Esta foi realizada com anidrido trifluoroacético, seguindo o mesmo trabalho de Burnell e colaboradores²⁷ que foi utilizado para a hidrólise do éster **22** (Esquema 44).

Esquema 44. Reação de acilação de Friedel-Crafts intramolecular.

A tetralona **2** foi obtida em 77% de rendimento, comprovado pelo espectro de ¹H-RMN que mostra apenas um sinal na região dos aromáticos na forma de um quarteto ($J = 0,3$ Hz) em 7,65 ppm, em oposição ao material de partida que apresenta dois hidrogênios aromáticos. O espectro de ¹³C-RMN apresenta um sinal em 197,7 ppm referente à carbonila da cetona. Todos os sinais nos espectros de RMN estão de acordo com os descritos na literatura.³⁰

O mecanismo de formação do composto **2** é apresentado no Esquema 45. Numa primeira etapa, ocorre o ataque do par de elétrons do oxigênio carbonílico do ácido à carbonila do anidrido, formando o intermediário tetraédrico **23a**. Forma-se então o anidrido misto **23c** após a saída de trifluoroacetato em **23b**, seguido da formação do íon

acílio **23e** com a saída de ácido trifluoroacético. O par de elétrons do anel aromático ataca o íon acílio, formando o cátion **23f**, que tem o próton α -carbonílico abstraído pela água do *workup* reestabelecendo a aromaticidade e originando o produto **2**.³¹

Esquema 45. Mecanismo da reação de acilação de Friedel-Crafts intramolecular.

3.7. Intermediário 1: Reação de Reformatsky

De posse da tetralona **2** procedeu-se com a reação de Reformatsky com 2-bromopropionato de etila, seguida de reação de desidratação com solução de ácido clorídrico originando o éster **30** (Esquema 46). Para tais reações utilizou-se protocolo desenvolvido em nosso grupo.³²

Esquema 46. Reação de Reformatsky seguida de desidratação.

O composto **30** foi isolado como uma mistura 5:1 de diastereoisômeros em 78% de rendimento para as duas etapas. Foi recuperado também 10% da tetralona **2**. O éster β,γ -insaturado foi completamente caracterizado. Os sinais característicos da molécula que confirmam sua formação estão presentes nos espectros de RMN, sendo eles, um duplo dubleto em 5,79 ppm (para ambos os diastereoisômeros), referente ao hidrogênio olefínico, três quartetos em 4,16, 4,15 ppm (diastereoisômero majoritário) e 4,09 ppm (diastereoisômero minoritário), relativos aos hidrogênios metilênicos da etoxila, dois tripletos em 1,23 ppm (diastereoisômero majoritário) e 1,16 ppm (diastereoisômero minoritário), referentes aos hidrogênios metílicos da etoxila, dois dupletos em 1,07 ppm (diastereoisômero minoritário) e 1,05 ppm (diastereoisômero majoritário), correspondentes aos hidrogênios da metila α -carbonílica e dois sinais em 175,2 ppm (diastereoisômero majoritário) e 175,1 ppm, correspondentes aos carbonos carbonílicos do éster. No espectro de infravermelho há um sinal em 2932 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-H do carbono olefínico, além de um sinal em 1735 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O da carbonila do éster.

Figura 10. IV do éster **30**.

No espectro de massas de baixa resolução (EMBR), foram detectados o íon molecular m/z 318, além dos sinais com m/z 245, referente ao cátion **C3**, m/z 229, referente ao cátion **C4** e m/z 217, referente ao cátion **C5** (Figura 11).

Figura 11. EMBR do éster **30**.

No espectro de massas de alta resolução (EMAR) com ionização electrospray em modo positivo, observou-se o pico com m/z 319,1903, valor em concordância com

o calculado para $[C_{19}H_{26}O_4 + H]^+$ de 319,1904; dif.: 0,3 ppm. O valor de rotação ótica específica não foi medido dado que o composto foi isolado na forma de uma mistura de diastereoisômeros.

O Esquema 47 mostra o mecanismo da reação de Reformatsky.³³⁻³⁵ Inicialmente, forma-se o enolato de zinco que, se coordena ao oxigênio carbonílico de **2**. Tal enolato pode ser gerado na forma de dois isômeros, o cinético (*E*) e o termodinâmico (*Z*), nesse caso é suposto que é formado preferencialmente o enolato termodinâmico.³¹ O enolato ataca então a carbonila da cetona **2** formando o alcóxido de zinco **2a** que, após adição de ácido, leva ao hidróxi-éster **29**. A etapa de desidratação ocorre em meio ácido, numa primeira etapa ocorre a protonação da hidroxila formando o intermediário **29a** que, após a saída de água, forma o carbocátion benzílico terciário **29b** que gera o produto de eliminação **30** após abstração do próton pela água do meio.

Esquema 47. Mecanismo das reações de Reformatsky e de desidratação.

A etapa posterior à sequencia Reformatsky-desidratação é a redução do éster β,γ -insaturado **30** ao correspondente álcool homoalílico **1**, que foi realizada utilizando hidreto de di-isobutil-alumínio (DIBAL), adaptando protocolo descrito por Ikeda e

Kanematsu (Esquema 48).³⁶

Esquema 48. Reação de formação do álcool homoalílico **1**.

Foram isolados dois diastereoisômeros do álcool **1**, um em 51% (**1A**) e o outro em 7% (**1B**) de rendimento. A obtenção dos produtos **1A** e **1B** foi verificada através de espectroscopia de RMN, pelo desaparecimento dos três quartetos em 4,16, 4,15 ppm e 4,09 ppm, relativos aos hidrogênios metilênicos da etoxila, dos tripletos em 1,23 ppm e 1,16 ppm, referentes aos hidrogênios metílicos da etoxila e dos sinais em 175,2 ppm e 175,1 ppm, correspondentes aos carbonos carbonílicos do éster e pelo surgimento dos duplo dubletos em 3,82 e 3,66 ppm para **1A** e em 3,67 e 3,54 ppm para **1B** referentes aos hidrogênios metilênicos carbinólicos. A estereoquímica dos compostos **1A** e **1B** não foi caracterizada. Adicionalmente, observou-se no espectro de infravermelho (Figura 12) uma banda alargada em 3.369 cm⁻¹ para **1A** e **1B**, correspondente ao estiramento da ligação O-H do álcool e um sinal intenso em 1.023 cm⁻¹ para **1a** e em 1.079 cm⁻¹ para **1B**, relativos ao estiramento da ligação entre o carbono carbinólico e o oxigênio da hidroxila.

Figura 12. IV do álcool homoalílico **1A**.

Os EMBR de ambos diastereoisômeros são muito semelhantes, apresentando os mesmos picos diferindo apenas nas intensidades relativas desses picos e mesmo assim, essas diferenças são bem pequenas, sendo assim, será discutido e mostrado apenas o de **1A**, deixando a descrição do espectro de massas de **1B** apenas na parte experimental deste relatório. No espectro de **1A** foram detectados o íon molecular m/z 276 além dos sinais com m/z 243, referente ao cátion **C6** e m/z 217, referente ao cátion **C5** (Figura 13).

Line#:3 R.Time:18.005(Scan#:3002)

MassPeaks:456

RawMode:Averaged 17.910-18.260(2983-3053) BasePeak:276(477973)

BG Mode:Averaged 14.185-17.790(2238-2959) Group 1 - Event 1

Figura 13. EMBR do álcool homoalílico **1A**.

O EMAR-ESI(+)-ToF de **1A** apresentou o pico com m/z 277,1795 que está de acordo com o valor calculado para $[C_{17}H_{24}O_3 + H]^+$: 277,1798, dif.: 1 ppm. No caso de **1B**, temos o aduto de sódio, valor calculado para $[C_{17}H_{24}O_3 + Na]^+$: 299,1618, encontrado: 299,1625, erro de 2 ppm.

O valor de rotação óptica específica foi medido para **1A** e **1B** em clorofórmio, **1A** na concentração padrão de 1 g/100 mL, obtendo-se $[\alpha]_D = -48,8$ e **1B** na concentração de 0,5 g/100 mL, obtendo-se $[\alpha]_D = -58,8$.

O Esquema 49 ilustra o mecanismo de redução do éster β,γ -insaturado com o reagente redutor DIBAL. Inicialmente, ocorre a coordenação do alumínio do DIBAL com o par de elétrons do oxigênio carbonílico, que é seguida pelo ataque do hidreto ao carbono carbonílico, formando o intermediário tetraédrico **30a**, que não é persistente para manipulação em temperaturas superiores a -78°C . A decomposição de **30a** leva ao aldeído **30b** que, por sua vez, reage com um segundo equivalente de DIBAL de maneira semelhante ao éster resultando no intermediário **30c** que, após finalização aquosa da reação, dá origem ao álcool homoalílico **1**.

Esquema 49. Mecanismo da reação de formação do álcool homoalílico **1**.

Tentou-se modificar um pouco as condições de redução do éster **30**, visando melhorar o rendimento da reação. Empregou-se temperatura reacional inicial de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ em vez de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. O rendimento foi maior, entretanto, a tentativa de separação dos diastereoisômeros não foi bem sucedida.

Esquema 50. Reação de formação do álcool homoalílico **1**: condição 2.

3.8. Rumo ao Populeno D: ciclização de Prins

Com o álcool homoalílico em mãos, foi possível realizar a ciclização de Prins catalisada por iodo molecular, etapa chave da síntese do populeno D, utilizando metodologia desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa (Esquema 51).³⁷

Esquema 51. Reação de ciclização de Prins: condição 1.

O tetra-hidrobenzo-isocromeno **31** foi obtido em 19% de rendimento, confirmado pelo espectro de RMN-¹H, com o desaparecimento do multiplete na faixa de 5,72 a 5,69 ppm referente ao hidrogênio olefínico do álcool homoalílico, pelo aparecimento dos singletos em 1,41 e 1,24 ppm referente aos hidrogênios das metilas ligadas ao carbono quaternário carbinólico e pelo surgimento do sinal em 74,7 ppm no espectro de RMN-¹³C, referente ao carbono quaternário ligado ao oxigênio.

O espectro de massas de baixa resolução mostra o íon molecular m/z 316 além do sinal com m/z 301, referente ao cátion **C7**, formado pela perda de uma das metilas ligada ao carbono quaternário (Figura 14).

Figura 14. EMBR do produto de ciclização de Prins **31**.

A ciclização de Prins catalisada por iodo se dá primeiramente pela ativação da carbonila através da coordenação do oxigênio carbonílico com o iodo molecular. A hidroxila do álcool homoalílico ataca a carbonila, formando uma espécie catiônica de oxigênio tetraédrica com a liberação de iodeto. Há então, a saída de ácido hipiodoso assistida pelo par de elétrons do oxigênio proveniente do álcool homoalílico, produzindo um oxônio que, por ataque da dupla, forma um anel de seis membros com um carbocátion benzílico. Após abstração do próton, origina-se o produto desejado. A função catalítica do iodo é possível porque durante a reação há a formação de ácido hipiodoso e iodeto que, por desproporcionamento formam iodo molecular (Esquema 52).³⁷

Esquema 52. Mecanismo da reação de ciclização de Prins.

Dado que o produto de ciclização de Prins foi obtido em baixo rendimento utilizando as condições otimizadas pelo grupo anteriormente, tentou-se aumentar a quantidade de iodo molecular para 0,2 equivalente e do composto carbonílico para 1,2 equivalentes (Esquema 53).

Esquema 53. Reação de ciclização de Prins: condição 2.

Utilizando essa segunda condição obteve-se um aumento no rendimento do benzo-isocromeno **31**, que passou de 19% para 62%, no entanto, o produto foi obtido na forma de uma mistura de diastereoisômeros na proporção 1:0,3. Há relatos na literatura de racemização em reações de ciclização de Prins, que é atribuída ao rearranjo de oxônia-Cope.³⁸ No caso em questão, o rearranjo ocorreria com o intermediário formado após o ataque do álcool homoalílico à acetona. Com o rearranjo forma-se um intermediário com uma ligação dupla exocíclica, destruindo o centro quiral, resultando na epimerização (Esquema 54).

Esquema 54. Epimerização do produto de ciclização de Prins por rearranjo de oxônia-Cope.

Ainda em busca de uma condição reacional mais adequada para a ciclização de Prins entre o álcool homoalílico **1** e acetona, realizou-se a reação sob refluxo e menor tempo de reação. O isocromeno **31** foi isolado em 44% de rendimento sem alteração significativa na razão diastereoisomérica (Esquema 55).

Esquema 55. Reação de ciclização de Prins: condição 3.

Na Tabela 4 encontra-se um resumo das condições testadas na ciclização de Prins entre álcool **1** e acetona. Infere-se dos resultados obtidos que quando foi obtido um maior rendimento, ocorreu epimerização parcial (entrada 2) quando a razão diastereoisomérica foi mantida, o rendimento foi baixo (entrada 1).

Tabela 4. Resumo das condições testadas na ciclização de Prins.

Entrada	Equiv. I ₂	Equiv. Me ₂ CO	T	t (h)	Rend.	Observações
1	0,05	1,0	t.a.	2,3	19%	Sem alteração na <i>rd</i>
2	0,2	1,2	t.a.	4	62%	Epimerização parcial: de 1 : 0,06 para 1 : 0,30
3	0,2	1,2	refluxo	1	44%	Sem alteração significativa na <i>rd</i>

Tendo em mãos o produto de ciclização de Prins **31**, mesmo que na forma de uma mistura de diastereoisômeros, decidiu-se testar a última etapa da síntese. Foi testada uma condição branda,³⁹ sem a utilização de base forte, visando manter a integridade do centro estereogênico na posição 1. Utilizou-se iodeto de trimetil-silila (TMSI) em clorofórmio à temperatura ambiente. Mesmo após oito horas de reação e utilizando dois equivalentes de TMSI para cada metoxila do substrato, foram isolados apenas os regioisômeros monodesmetilados **32** e **33**, ambos em baixo rendimento (Esquema 56).

Esquema 56. Reação de desmetilação por TMSI.

Comparando-se os espectros de RMN do material de partida **31** com os de **32**, nota-se que, no espectro de RMN-¹H houve o desaparecimento de um dos sinais da

metoxila, assim como o surgimento de um singlete alargado em 5,67 ppm referente ao hidrogênio fenólico. No espectro de RMN-¹³C houve o desaparecimento de um dos sinais de carbono etéreo, restando apenas três deles em 74,8, 65,9 e 60,7 ppm. No espectro de massas de baixa resolução, foi detectado o íon molecular $m/z = 302$. A posição dos grupos metoxila e hidroxila no anel aromático foi deduzida a partir do mapa de correlação NOESY (Figura 15 e Figura 16), no qual, pode observar-se que há correlação entre os hidrogênios da metoxila **H_b** e os hidrogênios da metila **H_c** (Figura 15), há correlação também entre o hidrogênio fenólico **H_a** e os hidrogênios da metoxila **H_b** (Figura 16), observando-se ainda a ausência de correlação entre os hidrogênios **H_a** e **H_c** (Figura 16).

Figura 15. Mapa de correlação NOESY de **32**.

Figura 16. Mapa de correlação NOESY de **32** – expansão.

O espectro de RMN- ^1H do composto **33** apresenta o mesmo padrão de sinais que o de **32**, entretanto, também apresenta sinais de impureza. A amostra contendo o isocromeno **33** decompôs antes que outras análises pudessem ser realizadas.

O mecanismo de monodesmetilação promovida por TMSI, levando a formação de **33**, está mostrado no Esquema 57^{Erro! Fonte de referência não encontrada.} e analogamente ocorre a desproteção do grupo metoxila dando origem a **32**. A primeira etapa é o ataque nucleofílico do oxigênio da metoxila ao silício com a concomitante saída de iodeto ($\text{S}_{\text{N}}2$), formando o oxônio. Ocorre uma segunda $\text{S}_{\text{N}}2$, com o ataque do iodeto ao carbono ligado ao oxigênio do oxônio, liberando o éter de silício. Tal sequência é possível, pois o iodeto é um bom grupo de partida e também um bom nucleófilo. O éter de silício é clivado durante a finalização da reação com bissulfito, resultando no produto monodesmetilado **33**.

Esquema 57. Mecanismo da monodesmetilação de **31** por TMSI.

3.8.1. Testes de desmetilação por etanotiolato

Como a desproteção utilizando TMSI não foi bem-sucedida, optou-se por seguir com a metodologia de desmetilação por etanotiolato. Foi utilizado o procedimento adaptado por Reddy *et al.*⁴⁰ Foram testados três substratos dimetoxilados no anel aromático (Esquema 58, Esquema 60 e Esquema 62) objetivando a familiarização com o procedimento experimental da reação em questão. Trata-se da última etapa da síntese, o que significa que o substrato nesse caso é muito valioso, sendo assim, qualquer erro experimental nesta etapa teria suas consequências negativas amplificadas.

O primeiro teste foi a reprodução da reação já descrita na literatura⁴⁰ com o isocromeno **34** (Esquema 58). O produto bidesmetilado **35** foi obtido em 74% de rendimento, compatível com o descrito anteriormente (76%). Foi isolado também o produto monodesmetilado **36** em 14% de rendimento. A formação de **35** foi comprovada

por RMN-¹H, houve o desaparecimento dos singletos referentes às metoxilas e o surgimento de um singlete alargado em 6,26 ppm referente aos hidrogênios fenólicos. Com exceção do sinal destes hidrogênios, que são lábeis e podem aparecer em uma ampla faixa de deslocamento químico, todos os demais sinais estão de acordo com o que foi descrito por Reddy e colaboradores.⁴⁰ O isocromeno monometoxilado **36** também foi analisado por RMN-¹H, um singlete referente a uma das metoxilas desapareceu e surgiu um singlete alargado em 5,55 ppm correspondendo ao hidrogênio fenólico. Sua regioquímica foi determinada comparando-se seus sinais no RMN-¹H com os valores da literatura.⁴⁰

Esquema 58. Reação de desmetilação do isocromeno **34** por EtS^- .

O mecanismo de desproteção para uma das metoxilas do isocromeno **34** está ilustrado no Esquema 59. Primeiramente ocorre o ataque nucleofílico do tiolato à metila do grupo metoxila com a concomitante saída do fenolato. Com a finalização da reação com ácido, o fenolato é protonado levando ao produto **36**. Para a formação do produto didesmetilado, ocorre um segundo ataque nucleofílico à metila remanescente antes da protonação do fenolato.

Esquema 59. Mecanismo de monodesmetilação do isocromeno **34** por EtS^- .

O segundo teste empregou a tetralona **37**, o produto bidesmetilado **38** foi isolado em 35% de rendimento com pureza de aproximadamente 82%. O produto monodesmetilado **39** foi isolado em duas frações, uma pura em 22% de rendimento e outra em 25% com pureza de aproximadamente 80% (Esquema 60). No espectro de RMN-¹H de **38** os sinais referentes às metoxilas estão ausentes e encontram-se presentes um singlete em 12,01 ppm, referente ao hidrogênio fenólico da posição oito, e um singlete alargado em 4,95 ppm, correspondendo ao hidrogênio fenólico da posição cinco, confirmando a formação do produto **38**.

Esquema 60. Reação de desmetilação da tetralona **37** por EtS⁻.

O fato do sinal do hidrogênio fenólico, que possui o grupo cetona em *orto*, se apresentar em campo bem mais baixo do que o usual para esse tipo de hidrogênio (5 a 7 ppm) se deve à ligação de hidrogênio que se forma com oxigênio carbonílico adjacente, uma vez que a ligação de hidrogênio diminui a densidade eletrônica do hidrogênio em questão (Figura 17).

Figura 17. Deslocamentos químicos de **38** no espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃).

A formação do produto **39** também foi confirmada por RMN-¹H, houve o desaparecimento de um dos singletos correspondente à metoxila e o surgimento de um singlete em 11,91 ppm, correspondendo ao hidrogênio fenólico. Este último valor indica que a regioseletividade da reação é a desproteção preferencial da metoxila na posição oito. Além disso, todos os sinais do espectro de RMN-¹H do composto **39** estão de acordo com o descrito na literatura para essa estrutura.⁴¹

A regioseletividade da reação pode ser explicada pelo Esquema 61. A carbonila retira densidade eletrônica do grupo metoxila da posição oito por efeito mesomérico, ativando este grupo frente ao ataque nucleofílico.

Esquema 61. Ativação da metoxila pela carbonila em *orto*.

O último substrato submetido à reação de desmetilação por etanotiolato foi a cromanona **40**. Nesse caso, a análise de CCD indicou decomposição, tendo sido possível isolar somente o produto monodesprotegido **42** em apenas 2% de rendimento (Esquema 62).

Esquema 62. Reação de desmetilação da cromanona **40** por EtS⁻.

No espectro de RMN-¹H de **42** há um singlete alargado em 6,17 ppm condizente com um hidrogênio fenólico e há apenas um singlete na região característica de hidrogênios etéreos. Não há dados de RMN na literatura para o composto **42**, mas há

para o composto **43**⁴² (Figura 18). Devido à discrepância significativa nos deslocamentos dos hidrogênios das posições cinco e oito, **42** e **43** devem ser regioisômeros um do outro e não o mesmo composto.

Figura 18. Deslocamentos químicos (ppm) no espectro de RMN-¹H dos compostos **42** e **43** (300 MHz, CDCl₃).

Analogamente ao Esquema 61, o Esquema 63 mostra a ativação da metoxila na posição sete pela carbonila. Adicionalmente, podemos ver que há a desativação da metoxila, ao ataque nucleofílico, na posição seis pelo oxigênio do grupo éter, que doa elétrons por efeito mesomérico. Isso explica a seletividade na formação de **42**, embora não haja dados conclusivos da não formação de **43**.

Esquema 63. Ativação da metoxila pela carbonila em *para*.

3.9. Síntese de análogos do populeno D e estudo da atividade antiproliferativa

A síntese de análogos do populeno D é relevante tanto para testar a etapa chave da síntese, em modelos estruturalmente semelhantes com a molécula alvo, porém mais

simples de preparar, quanto para possibilitar a obtenção de compostos com atividade biológica notável.

3.9.1. Preparação dos substratos

Todos os álcoois homoalílicos, utilizados nas reações de ciclização de Prins, foram obtidos a partir de uma reação de Reformatsky entre uma tetralona e 2-bromopropionato de etila, seguida de desidratação com solução de ácido clorídrico (Esquema 66 e Esquema 68) e redução com hidreto de lítio alumínio (Esquema 67 e Esquema 69). Tal sequência de reações para a obtenção de álcoois homoalílicos derivados de tetralonas, já foi descrito na literatura.³²

Uma das tetralonas utilizadas foi preparada a partir de α -naftol e 1,2-diclorobenzeno (Esquema 64). Trata-se de um intermediário da síntese da indatralina. Os sinais característicos da tetralona **44** nos espectros de ^1H -RMN são: um duplo dubleto em 4,28 ppm e um multiplete entre 2,63 e 2,81 ppm referentes ao hidrogênio bis-benzílico e aos hidrogênios α -carbonílicos, respectivamente. No espectro de RMN ^{13}C há um sinal em 197,2 ppm relativo ao carbono da carbonila.

Esquema 64. Preparação da tetralona **44**.

O mecanismo de formação de **44** (Esquema 65) apresenta como primeira etapa a complexação do tricloreto de alumínio (AlCl_3) com o oxigênio da forma cetônica do naftol. Num segundo passo, o par de elétrons da ligação dupla no anel da carbonila ataca um segundo equivalente de AlCl_3 . Forma-se um intermediário com carbocátion

benzílico, sendo este atacado por 1,2-diclorobenzeno, produzindo um intermediário que, após abstração de próton e regeneração da aromaticidade, gera um intermediário que leva ao produto após descomplexação com as moléculas de AlCl_3 promovida por água.

Esquema 65. Mecanismo da reação de formação da tatrалona **44**.

O composto **44** foi submetido à reação de Reformatsky seguida de desidratação, originando o éster **46** na forma de uma mistura de diastereoisômeros em 59% de rendimento (Esquema 66). A configuração relativa dos diastereoisômeros da mistura não foi determinada, mas a formação de **46** foi comprovada por ^1H -RMN, no qual os sinais comprobatórios são: um tripleto em 5,89 ppm do hidrogênio olefínico; um quarteto em 4,13 dos hidrogênios metilênicos e um tripleto em 1,16 dos hidrogênios metílicos, ambos do grupo etoxila do éster; um quarteto em 3,77 ppm referente ao hidrogênio α -carbonílico e um dubleto em 1,45 ppm relativos aos hidrogênios da metila α -carbonílica.

Esquema 66. Preparação de **46**: reação de Reformatsky seguida de desidratação.

O mecanismo da reação de Reformatsky já foi ilustrado no Esquema 47.

O éster **46** foi reduzido ao correspondente álcool na forma de dois diastereoisômeros que foram isolados, um (**47A**) em 41% e o outro (**47B**) em 28% de rendimento (Esquema 67), entretanto, ainda não foi possível determinar suas configurações relativas. Os produtos foram verificados por ^1H -RMN com os sinais característicos, do hidrogênio da hidroxila: um singlete alargado em 1,71 ppm para **47A** e em 1,85 ppm para **47B** e dos hidrogênios metilênicos vizinhos à hidroxila: dois duplos dubletos em 3,55 e 3,73 ppm para **47A** e em 3,60 e 3,77 ppm para **47B**.

Esquema 67. Reação de redução de **46** com LiAlH_4 .

A 4-metil-1-tetralona mostrada no Esquema 68, foi utilizada porque daria origem a um modelo estruturalmente bem semelhante ao populeno D, mas de maior simplicidade. A partir dela, foi gerado o éster **50** em 74% de rendimento na forma de uma mistura 1:1,8 de diastereoisômeros, cujas configurações relativas não foram

determinadas. O produto foi analisado por ^1H -RMN, cujo espectro apresenta: um multiplete entre 5,90 e 5,96 ppm correspondente ao hidrogênio olefínico, um quarteto em 3,74 respectivo ao hidrogênio α -carbonílico e um quarteto referente aos hidrogênios metilênicos do grupo etoxila, em 4,10 ppm para o diastereoisômero majoritário e em 4,13 ppm para o minoritário.

Esquema 68. Preparação de **50**: reação de Reformatsky seguida de desidratação.

A redução de **50** levou ao álcool homoalílico **51** em 73% de rendimento (Esquema 69), comprovado pelos multipletos entre 3,55 e 3,66 e entre 3,72 e 3,81 dos hidrogênios metilênicos vizinhos à hidroxila, no espectro de ^1H -RMN.

Esquema 69. Reação de redução de **50** com LiAlH_4 .

3.9.2. Ciclização de Prins

Todos os álcoois homoalílicos mostrados no item 3.9.1. foram submetidos à reação de ciclização de Prins com aldeídos e cetonas, utilizando 5 mol% de iodo molecular como catalisador, uma metodologia desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa.³⁷

No Esquema 67 mostrou-se que foram isolados dois diastereoisômeros (**47A e**

47B) mas apenas **47A** foi utilizado nas reações de ciclização de Prins ilustradas a seguir. Da reação de **47A** com acetona obteve-se o isocromeno **52** em 85% de rendimento (Esquema 70). O espectro de ^1H -RMN de **52** mostra dois singletos em 1,09 e 1,39, referentes aos hidrogênios das metilas geminais no anel heterocíclico e a ausência do sinal de hidrogênio olefínico, confirmando a formação do produto.

Esquema 70. Reação de ciclização de Prins com **47A** e acetona.

O mesmo álcool do Esquema 70 foi submetido à reação de ciclização de Prins com *p*-anisaldeído fornecendo o isocromeno **53** em 78% de rendimento (Esquema 71). Seus sinais característicos no espectro de ^1H -RMN são: um singlete em 3,80 ppm dos hidrogênios da metoxila e um singlete largo em 4,88 ppm do hidrogênio benzílico vizinho ao oxigênio.

Esquema 71. Reação de ciclização de Prins com **47A** e *para*-anisaldeído.

Não foram realizados experimentos de RMN 2D para confirmar a configuração absoluta do produto, no entanto, comparando **53** com os isocromenos da Figura 19, com relação aos deslocamentos químicos dos hidrogênios da metila e do hidrogênio

benzílico vicinal ao oxigênio, podemos presumir que a configuração relativa anel hidropirânico é *cis*.

Figura 19. Comparação dos deslocamentos químicos de **53** e os isocromenos *cis* e *trans*.

Da reação de **51** com acetona foi formado o isocromeno **54**, isolado como uma mistura 1:1,1 de diastereoisômeros em 77% de rendimento (Esquema 72). Do espectro de ¹H-RMN de **54** nota-se dois singletos em 1,30 e 1,40 ppm dos hidrogênios das metilas geminais, assim como o desaparecimento do sinal do hidrogênio olefínico do material de partida.

Esquema 72. Reação de ciclização de Prins com **51** e acetona.

O isocromeno **56** foi obtido através da reação do álcool homoalílico **55** com furfuraldeído. O produto foi isolado em três frações: a primeira contendo unicamente um

diastereoisômero **56A** (**F1** 8%), a segunda contendo uma mistura de diastereoisômeros **56A** + **56B** na proporção 4,5:1 (**F2** 15%) e a última contendo também uma mistura de **56A** + **56B** na proporção 1:4 (**F3** 40%) (Esquema 73). Trata-se de uma reação de interesse no campo da síntese de produtos naturais dado que a unidade furânica está presente em muitos deles.⁴³

Esquema 73. Reação de ciclização de Prins com **55** e furfuraldeído.

Comparando **56** com os isocromenos da Figura 20,⁴⁴ com relação aos deslocamentos químicos dos hidrogênios da metila e do hidrogênio benzílico vicinal ao oxigênio, podemos presumir que a configuração relativa no anel hidropirânico do diastereoisômero majoritário é *trans* e do diastereoisômero minoritário é *cis*.

Figura 20. Comparação dos deslocamentos químicos de **56** e os isocromenos *cis* e *trans*.

3.9.3. Ensaios de atividade biológica

Os isocromenos obtidos por ciclização de Prins foram enviados para testes de atividade biológica e os resultados estão na **Tabela 5**.

Tabela 5. Ensaios de atividade biológica com isocromenos GI₅₀ (µg/mL).

	2	m	a	7	4	o	h	q
Doxorrubicina	0,053	0,080	9,2	0,078	0,19	0,10	0,25	0,23
52	25,8	27,0	4,1	27,5	28,8	26,5	24,9	22,8
53	10,9	23,0	>250	22,7	3,9	6,9	10,5	8,0
54	>250	132,7	28,9	>250	250	>250	151,3	92,1
56 F1	26,5	24,4	3,5	26,2	15,1	6,7	25,9	8,1
56 F3	24,9	22,3	2,5	24,0	4,8	10,1	23,2	6,6

Linhagens celulares humanas: 2 = U251 (glioma, SNC); m = MCF-7 (mama); a = NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência a múltiplas drogas); 7 = 786-0 (rim); 4 = NCI-H460 (pulmão, tipo não pequenas células); o = OVCAR-3 (ovário); h = HT29 (colon); q = HaCaT (queratinócito humano, célula normal imortalizada). GI₅₀: *Growth Inhibition 50* – concentração necessária para que ocorra 50% de inibição do crescimento.

Desses resultados podemos ressaltar as atividades de **52**, **56 F1** e **56 F3**, todos com relação às células do ovário com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos, pois apresentaram valores de GI₅₀ inferiores ao da doxorrubicina, molécula padrão do experimento.

4. Conclusões

Foram realizadas treze etapas da síntese do populeno D, sendo doze etapas na sequência linear mais longa. Estas treze etapas foram alcançadas com 8% de rendimento global (Esquema 74). Obteve-se o intermediário chave da síntese, o álcool homoalílico **1**, isolando-se dois diastereoisômeros. Por serem inéditos, foram completamente caracterizados, exceto pela configuração absoluta dos mesmos.

Apesar de sido proposta uma nova rota sintética para o produto alvo, o tempo despendido para o desenvolvimento da etapa de hidrogenação assimétrica pelo grupo na Suíça, juntamente com o tempo gasto para recuperar a amostra do catalisador, preparado também pelo grupo do professor Pfaltz, cuja entrada no Brasil foi barrada pela Anvisa, fizeram com que desistíssemos de prosseguir com a nova rota por não haver mais tempo hábil.

A reação de ciclização de Prins foi utilizada fornecendo quatro compostos inéditos, também completamente caracterizados. Tais compostos foram enviados para testes de atividade biológica, dentre os quais, **52**, **56A** e a mistura **56A + 56B** apresentaram bons resultados contra linhagens celulares do ovário com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos.

Esquema 74. Etapas concluídas da síntese total assimétrica do Populeno D.

5. Parte experimental

Informações Gerais

Os reagentes disponíveis comercialmente foram usados sem purificação prévia. CH_2Cl_2 e hexano anidros foram secos sob CaH_2 e destilados sob atmosfera de N_2 imediatamente antes do uso. THF, Et_2O e benzeno anidros foram secos com sódio metálico, usando-se benzofenona como indicador e destilados sob atmosfera de N_2 imediatamente antes do uso. MeOH anidro foi seco com sódio metálico e destilado sob atmosfera de N_2 imediatamente antes do uso. Acetona anidra foi destilada sob atmosfera de N_2 imediatamente antes do uso na presença de KMnO_4 . DMF anidra foi mantida na presença de peneira molecular 4A durante a noite e destilada na presença de P_2O_5 e mantida em balão *Schlenk* sob N_2 . MeOH e CHCl_3 de grau HPLC foram utilizados nas reações não anidras sem purificação prévia. Os balões *Schlenk* foram secos por no mínimo 2 h numa estufa seca a 130°C , evacuados e preenchidos com N_2 sob aquecimento com pistola, repetindo-se esta operação por três vezes. As análises via cromatografia de camada delgada foram efetuadas usando placas de alumínio cobertas com sílica gel 60F 254 (Merck) e reveladas com soluções de *p*-anisaldeído, ácido fosfomolibdico ou permanganato de potássio. O *t*-BuLi e o *n*-BuLi foram previamente titulados conforme metodologia descrita.⁴⁴

5.1. (S)-2-(tri-isopropil-sililóxi)-propanoato de etila (11)

Em um balão *Schlenk* sob atmosfera de N_2 , (S)-lactato de etila (**10**, 5,8 mL; 50 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 anidro (150 mL) agitando à t.a. por 15 min e, então,

TIPSOTf (16,7 mL; 60,0 mmol) foi adicionado lentamente. Após agitação da mistura por 30 min à t.a. foi adicionada 2,6-lutidina (7,1 mL; 60 mmol) gota-a-gota. A mistura foi agitada à t.a. por 16 h. A reação foi finalizada com solução saturada de NH₄Cl (80 mL), o resíduo foi extraído com CH₂Cl₂ (2x80 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante com coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt gradiente: 19:1 – 18:2), obtendo-se **11**^{6,7} (11,737 g; 42,761 mmol; 86%) como um óleo incolor.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,07 (sl; 21H); 1,28 (t; *J* = 7,2 Hz; 3H); 1,43 (d; *J* = 6,6 Hz; 3H); 4,18 (q; *J* = 7,2 Hz; 2H); 4,41 (q; *J* = 6,6 Hz; 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ: 12,1; 14,2; 17,8; 21,8; 60,6; 68,5; 174,2.

[α]_D: -20,5 (c 1,0; CHCl₃). Lit.⁶ **[α]_D**: -19,5 (c 2,6; CHCl₃).

5.2. (S)-2-(tri-isopropil-sililóxi)-propanoato de etila (**11**): método 2

Em um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂, foram dissolvidos TIPSCl (16,5 mL; 75,0 mmol) e DMAP (9,163 g; 75,00 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (35 mL). A essa solução, foi adicionada lentamente à t.a. e sob agitação, uma solução do (S)-lactato de etila (**10**, 5,8 mL; 50 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (90 mL). A reação foi mantida sob agitação por 2 dias e finalizada com a adição de H₂O destilada (50 mL) e solução aquosa de HCl (2 M; 50 mL). A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (3x50 mL) a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante com coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt gradiente: 98:2 – 95:5), obtendo-se **11**^{6,7} (13,555 g; 49,386 mmol; 99%) como um óleo incolor.

5.3. Preparação do (S)-2-(triisopropil-sililóxi)-propan-1-ol (**12**)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N_2 contendo o éster **11** (2,196 g; 8,000 mmol) em Et_2O anidro (32 mL) e resfriado a $0\text{ }^\circ\text{C}$, adicionou-se sob agitação MeOH anidro (0,49 mL; 12 mmol) e gotejou-se uma solução de LiBH_4 (2M em THF) (6,0 mL; 12 mmol). Retirou-se o banho de gelo e refluxou-se por 3,5 h. Decorrido este período, resfriou-se novamente a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e foi adicionada solução de HCl 1 M (até $\text{pH} \approx 7$) e H_2O destilada. Extraíu-se com AcOEt . A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 e de NaCl , seca com MgSO_4 anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O álcool **12**⁵ foi obtido como um óleo incolor (1,801 g; 7,700 mmol; 97%) que foi submetido à etapa subsequente sem purificação prévia.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,08 (sl; 21H); 1,19 (d; $J = 6,2\text{ Hz}$; 3H); 2,01 (t; $J = 6,3\text{ Hz}$; 1H); 3,41 (dt; $J = 15,2$ e $5,4\text{ Hz}$; 1H); 3,57 (ddd; $J = 10,6$; 6,4 e $3,6\text{ Hz}$; 1H); 3,99 – 4,13 (m; 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 12,3; 17,9; 20,0; 68,1; 68,9.

5.4. Preparação do IBX (**13**)

A uma solução de Oxone® (9,222 g; 15,00 mmol) em H_2O destilada (50 mL) à t.a., foi adicionado de uma vez, ácido 2-iodobenzóico (1,240 g; 5,000 mmol). A suspensão foi aquecida a $70\text{ }^\circ\text{C}$, após agitar por 1 h nesta temperatura, uma clara solução foi obtida. Esfriou-se a solução a $0 - 5\text{ }^\circ\text{C}$ e agitou-se por 0,5 h. Filtrou-se sob

pressão reduzida e lavou-se repetidas vezes com H₂O destilada (6x3 mL) e acetona (2x3 mL). O sólido branco foi mantido em dessecador por 16 h. A água-mãe e líquidos de lavagem foram tratados com Na₂SO₃ e NaOH (1 M) antes de descartá-los. O IBX⁶ foi obtido na forma de um fino sólido branco (0,814 g; 2,91 mmol; 58%).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,86 (td; *J* = 7,3 e 1,1 Hz; 1H); 7,97 – 8,08 (m; 2H); 8,16 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H).

5.5. Preparação do (S)-2-(triisopropil-sililóxi)-propanal (14): oxidação de 12

A uma solução do álcool **12** (0,232 g; 1,00 mmol) em AcOEt (8,6 mL) sob agitação, adicionou-se IBX (0,420 g; 1,50 mmol) de uma vez e refluxou-se por 5 h. Ao final deste período, filtrou-se a mistura em papel de filtro. A fase orgânica foi lavada com H₂O destilada e solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado com coluna cromatográfica *flash* (hexano:Et₂O gradiente: 19:1 – 17:3), obtendo-se **14**⁷ (0,078 g; 0,34 mmol; 34%) como um óleo incolor.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,66 (d; *J* = 1,5 Hz; 1H); 4,18 (qd; *J* = 6,9 e 1,5 Hz; 1H); 1,31 (d; *J* = 6,9 Hz; 3H); 1,09 – 1,07 (m; 21H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 204,6; 73,8; 18,9; 17,9; 12,1.

5.6. Preparação do (S)-2-(triisopropil-sililóxi)-propanal (14): redução de 11

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂ contendo o éster **11** (1,372 g; 5,000

mmol) em CH₂Cl₂ anidro (5,8 mL) resfriada a -78 °C (etanol/gelo seco), foi adicionado durante 10 min sob agitação DIBAL em cicloexano (1 M; 6,5 mL; 6,5 mmol). Após 4,5 h foi adicionada H₂O destilada (5,0 mL) a -40 °C (CH₃CN/gelo seco) seguida de solução 10% de H₂SO₄ (5,0 mL). O resíduo foi extraído com Et₂O (3x30 mL) e a fase orgânica lavada com solução saturada de NaHCO₃, solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. O resíduo resultante foi purificado com coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt gradiente: 19:1 – 18:2), obtendo-se **14** (0,917 g; 3,98 mmol; 80%) como um óleo incolor.

5.7. Preparação do (S)-4-(triisopropil-sililóxi)-E-penten-2-enoato de etila (**15**)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂, lavou-se uma dispersão de 60% de NaH em óleo mineral (0,066 g; 1,7 mmol) com hexano anidro (3x3 mL). Adicionou-se THF anidro (7,0 mL) e resfriou-se a -30 °C (CH₃CN/gelo seco). Sob agitação vigorosa adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de trietilfosfonato de etila (0,33 mL; 1,7 mmol) em THF anidro (1,7 mL). Agitou-se por 30 min e, em seguida adicionou-se, gota a gota durante 5 min uma solução do aldeído **14** (0,255 g; 1,10 mmol) em THF anidro (1,3 mL). Deixou-se aquecer lentamente a t.a, agitando por 3 h, quando solução saturada de NH₄Cl foi adicionada (até pH ≈ 7). O resíduo foi extraído com ACOEt (3x5 mL), a fase orgânica lavada com H₂O destilada, solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. O resíduo resultante foi purificado com coluna cromatográfica *flash* (hexano:Et₂O gradiente: 19:1 – 18:2), obtendo-se **15** (0,353 g; 1,01 mmol; 92%) como um óleo incolor. **RMN** ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,07 (sl; 21H); 1,29 (d; *J* = 6,4 Hz; 3H); 1,30 (t; *J* = 7,2 Hz; 3H); 4,20 (q; *J* = 7,2 Hz; 2H); 4,57 (qdd; *J* = 6,4; 4,4 e 1,8 Hz; 1H); 6,02 (dd; *J* = 15,4 e

1,8 Hz; 1H); 6,95 (dd; $J = 15,4$ e $4,4$ Hz; 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 166,9; 152,2; 118,9; 67,8; 60,3; 23,9; 18,0 (d; $J = 2,0$ Hz); 14,3; 12,3.

IV (filme, cm^{-1}): 2945; 2868; 1723.

EMBR m/z (%): 300 (M^+ , 0,06); 257 (87); 229 (31); 131 (91); 75 (100).

EMAR: calc. para $[\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si} + \text{H}]^+$: 301,2193. Encontrado: 301,2172.

$[\alpha]_D$: +26,4 (c 1,0; CHCl_3).

5.8. (S)-4-(tri-isopropil-sililóxi)-E-penten-2-enoato de etila (15): sem purificação do aldeído 14

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N_2 contendo o éster **11** (5,489 g; 20,00 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (20 mL) resfriada a -78°C (acetona/gelo seco), foi adicionado durante 20 min sob agitação DIBAL em cicloexano (1 M; 26 mL; 26 mmol). Após 4,0 h foi adicionada H_2O destilada (20 mL) a -40°C (CH_3CN /gelo seco) seguida de solução 10% de H_2SO_4 (20 mL). O resíduo foi extraído com Et_2O (3x40 mL), a fase orgânica lavada com solução saturada de NaHCO_3 , solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 anidro. O resíduo resultante foi utilizado na etapa subsequente sem prévia purificação.

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N_2 , lavou-se uma dispersão de 60% de NaH em óleo mineral (1,200 g; 30,00 mmol) com hexano anidro (3x15 mL). Adicionou-se THF anidro (90 mL) e resfriou-se a -40°C (CH_3CN /gelo seco). Sob agitação vigorosa adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de trietilfosfonato de etila (6,0 mL; 30 mmol) em

THF anidro (20 mL). Agitou-se por 30 min e, em seguida adicionou-se, gota a gota durante 10 min uma solução do produto bruto obtido na etapa anterior (4,148 g) em THF anidro (20 mL). Deixou-se aquecer lentamente à t.a, agitando por 3 h, quando solução saturada de NH_4Cl foi adicionada (até $\text{pH} \approx 7$). O resíduo foi extraído com AcOEt (3x50 mL), a fase orgânica lavada com H_2O destilada, solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 anidro. O resíduo resultante foi purificado com coluna cromatográfica *flash* (hexano: Et_2O gradiente: 19:1 – 17:3), obtendo-se **15**¹⁴ (5,046 g; 16,79 mmol; 84%, 2 etapas) como um óleo incolor.

5.9. Complexo π -alílico de ferro e tetrafluoroborato ((*R*)-5)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N_2 , foram colocados o éster **15** (1,503 g; 5,000 mmol), Et_2O anidro (50 mL) e o $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ (2,274 g; 6,250 mmol). A suspensão foi saturada com CO (CO foi borbulhado na reação por 5 min). Manteve-se uma pressão positiva de CO no balão, envolveu-se o mesmo com folha de alumínio para proteger da claridade e agitou-se à t.a. por 12 h, até não mais se observar os cristais de $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ e a mistura reacional apresentar uma coloração marrom uniforme. Filtrou-se a reação através de celite sob vácuo e lavou-se o resíduo com Et_2O anidro até que o filtrado ficasse incolor, adicionou-se mais Et_2O anidro até que o volume final da solução fosse de 100 mL. Sob atmosfera de N_2 , à t.a. e sob forte agitação, adicionou-se lentamente uma solução previamente preparada à 0 °C, com anidrido acético (4,25 mL) e HBF_4 aq. 48% (0,85 mL). A solução fica turva após a adição de cada gota, mas com a agitação a turbidez desaparece. Após a total adição, a mistura fica com turbidez persistente e após 10 min de agitação verifica-se a formação de cristais amarelos claros. Interrompe-se a

agitação e espera-se a decantação dos cristais. O sobrenadante é removido e os cristais são lavados com Et₂O anidro até que o sobrenadante removido esteja incolor (5x30 mL). Secam-se os cristais sob vácuo, obtendo-se o complexo **(R)-5⁵** (1,065 g; 2,789 mmol; 56%) na forma de um sólido amarelo pálido.

Anal. calc. para C₁₁H₁₁BF₄FeO₆: C, 34,60; H, 2,90. Encontrado: C, 34,71; H, 2,92.

5.10. 1-iodo-2,3-dimetóxi-4-metilbenzeno (**6**)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂, contendo uma solução de 1,2-dimetóxi-tolueno (**7**, 2,6 mL; 17 mmol) e TMEDA (0,6 mL; 4 mmol) em hexano anidro (30 mL) à t.a., foi adicionado, gota a gota, solução de *t*-BuLi em hexano (1,35 M; 13,3 mL; 17,9 mmol). A solução turva amarelada resultante foi agitada à t.a. por 15 h e, então, resfriada a 0 °C quando 1,2-di-iodoetano (5,057 g; 17,94 mmol) foi adicionado em porções. A mistura resultante foi permitida a alcançar t.a. durante 4 h e, então, diluída com hexano (25 mL) e lavada com solução 10% de HCl (20 mL). O resíduo foi extraído com Et₂O (3x30 mL), a fase orgânica lavada com solução saturada de NaHCO₃, solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado com coluna cromatográfica *flash* (hexano:Et₂O gradiente: 19:1 – 18:2), obtendo-se **6⁵** (3,989 g; 14,36 mmol; 83%) como um óleo amarelo.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,23 (s; 3H); 3,83 (s; 3H); 3,85 (s; 3H); 6,68 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,38 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 15,6; 60,2; 60,4; 88,8; 127,7; 133,2; 133,2; 151,6; 152,8.

5.11. (S)-4-(2,3-dimetóxi-4-metilfenil)-E-pent-2-enoato de etila ((S)-16)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂, contendo uma solução de 2,3-dimetóxi-4-metil-1-iodobenzeno (3,448 g; 12,40 mmol) em THF anidro (42 mL) à -94 °C (acetona/N₂ líquido), foi adicionado, gota a gota, solução de *n*-BuLi em hexano (2,0 M; 6,5 mL; 13 mmol). A mistura foi agitada à -78 °C (acetona/gelo seco) por 15 min, sobre a qual, uma solução de CuBr·SMe₂ (2,549 g; 12,40 mmol) em sulfeto de di-isopropila (2,6 mL; 18 mmol) e THF anidro (21 mL) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada à -78 °C por 45 min, resfriada à -90 °C e o complexo sólido (**R**)-5 (1,184 g; 3,101 mmol) foi adicionado de uma vez mantendo a temperatura abaixo de -70 °C. Após a adição, a temperatura foi permitida a alcançar 0 °C durante 5 h dando uma mistura marrom. Uma solução aquosa de nitrato cérico de amônio (CAN, 1,0 M; 8,7 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada à t.a. durante 10 h e, então, diluída com Et₂O (50 mL), as fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com Et₂O (2x30 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NH₄Cl, solução 10% de NH₄SO₄, solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado com coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt gradiente: 19:1 – 17:3), obtendo-se (**S**)-16⁵ (0,806 g; 2,90 mmol; 93%) como um óleo amarelo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,27 (t; *J* = 7,0 Hz; 3H); 1,38 (d; *J* = 7,0 Hz; 3H); 2,24 (s; 3H); 3,82 (s; 3H); 3,84 (s; 3H); 4,02 (quint; *J* = 6,5 Hz; 1H); 4,17 (q; *J* = 7,0 Hz; 2H); 5,79 (dd; *J* = 15,7 e 1,3 Hz; 1H); 6,78 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 6,88 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,12 (dd; *J* = 15,7 e 6,2 Hz; 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 14,2; 15,6; 19,7; 34,9; 59,8; 60,2; 60,6; 119,8; 122,2; 125,7; 130,8; 135,0; 150,5; 151,4; 153,0; 166,8.

$[\alpha]_{\text{D}}$: -73,5 (c 1,0; CHCl_3). Lit.⁵ **$[\alpha]_{\text{D}}$** : -69,2 (c 1,6; CHCl_3).

5.12. Racemização de (**S**)-**16** com NaOt-Bu

A uma solução do éster (**S**)-**16** (0,056 g; 0,20 mmol) em THF anidro (1,5 mL) à 0 °C foi adicionado de uma vez NaOt-Bu (0,022 g; 0,20 mmol). A solução foi permitida a alcançar t.a. e após 26 h foi adicionada H_2O destilada (1 mL), a solução resultante foi diluída com Et_2O (2 mL) e lavada com solução saturada de NaCl , a fase aquosa foi extraída com Et_2O (2 x 3 mL), as fases orgânicas foram reunidas e lavadas novamente com solução saturada de NaCl e secas com MgSO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida obtendo-se um óleo amarelo claro que corresponde ao material de partida (**S**)-**16** recuperado (0,049 g; 0,18 mmol; 89%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,12 (dd; $J = 15,7$ e $6,2$ Hz; 1H); 6,88 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 6,78 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 5,79 (dd; $J = 15,7$ e $1,3$ Hz; 1H); 4,17 (q; $J = 7,0$ Hz; 2H); 4,02 (quint; $J = 6,5$ Hz; 1H); 3,84 (s; 3H); 3,82 (s; 3H); 2,24 (s; 3H); 1,38 (d; $J = 7,0$ Hz; 3H); 1,27 (t; $J = 7,0$ Hz; 3H).

$[\alpha]_{\text{D}}$: -76,0 (c 1,0; CHCl_3). Material de partida: **$[\alpha]_{\text{D}}$** : -72,0 (c 1,0; CHCl_3).

5.13. Racemização de (S)-16 com $\text{LiN}(i\text{-Pr})_2$

Em um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂ foram adicionados *i*-Pr₂NH (31 µL; 0,22 mmol), previamente destilada, e THF anidro (1 mL). A solução foi resfriada à -78 °C (Me₂CO/gelo seco) e solução de *n*-BuLi em hexano (94 µL; 0,19 mmol; 2,0 M) foi adicionada gota-a-gota. A solução foi agitada à -78 °C durante 30 min quando uma solução do éster (**S**)-**16** (0,049 g; 0,18 mmol) em THF anidro (1 mL) foi adicionada gota-a-gota. A mistura reacional foi permitida alcançar t.a. durante 3 h. A reação foi finalizada adicionando-se solução saturada de NH₄Cl (2 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (2 x 3 mL), as fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaCl e secas com MgSO₄ anidro. Análise por CCD indicou decomposição do produto e após purificação por coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 19:1), isolou-se apenas uma fração correspondendo ao álcool **17** (0,016 g; 0,045 mmol; 25%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 6,86 (d; *J* = 5,4 Hz; 1H); 6,81 (d; *J* = 5,4 Hz; 1H); 5,76 (dd; *J* = 10,5 e 4,2 Hz; 1H); 5,43 (dd; *J* = 10,5 e 1,0 Hz; 1H); 3,92 – 3,87 (m; 1H); 3,84 (s; 3H); 3,82 (s; 3H); 2,24 (s; 3H); 1,53 – 1,45 (m; 4H); 1,30 (d; *J* = 4,6 Hz; 3H); 1,30 – 1,21 (m; 8H); 0,88 (q; *J* = 4,6 Hz; 6H).

5.14. Racemização de (S)-16 com DBU

Em um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂ contendo uma solução do éster **(S)-16** (0,084 g; 0,30 mmol) em THF anidro (1,5 mL) à t.a., foi adicionado gota-a-gota DBU (45 µL; 0,30 mmol). A solução foi agitada durante 14 h, após esse período, foi adicionada H₂O destilada (1,5 mL), a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 3 mL), as fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaCl e secas com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 9:1), obtendo-se uma mistura dos isômeros **16** e **19** na razão 1:1,7 (0,048 g; 0,17 mmol; 57%).

16:

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 7,12 (dd; *J* = 15,7 e 6,2 Hz; 1H); 6,88 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 6,78 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 5,79 (dd; *J* = 15,7 e 1,3 Hz; 1H); 4,17 (q; *J* = 7,0 Hz; 2H); 4,02 (quint; *J* = 6,5 Hz; 1H); 3,84 (s; 3H); 3,82 (s; 3H); 2,24 (s; 3H); 1,38 (d; *J* = 7,0 Hz; 3H); 1,27 (t; *J* = 7,0 Hz; 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 166,9; 153,0; 151,4; 150,5; 135,0; 130,8; 125,7; 122,2; 119,8; 60,7; 60,2; 59,8; 34,9; 19,8; 15,7; 14,2.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 278 (60) [M⁺]; 232 (33); 217 (53); 205 (73); 189 (100).

19:

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 6,84 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 6,80 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 5,66 (tq; *J* = 7,2 e 1,4 Hz; 1H); 4,17 (q; *J* = 7,2 Hz; 2H); 3,83 (s; 3H); 3,80 (s; 3H); 3,22 (d; *J* = 7,2 Hz; 2H); 2,25 (s; 3H); 2,01 (d; *J* = 1,4 Hz; 3H); 1,27 (t; *J* = 7,2 Hz; 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 171,9; 151,3; 150,3; 137,5; 137,2; 131,2; 125,3; 124,0; 120,9; 60,6; 60,5; 60,1; 34,2; 17,7; 15,8; 14,2.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 278 (65) [M⁺]; 232 (33); 217 (50); 205 (83); 189 (58); 174 (100).

5.15. (*R*)-2-(tri-isopropil-sililóxi)-propanoato de etila ((*R*)-11)

Em um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂, (*R*)-lactato de etila ((*R*)-10, 1,1 mL; 10 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ anidro (35 mL) agitando à t.a. por 15 min e, então, TIPSOTf (3,3 mL; 12,0 mmol) foi adicionado lentamente. Após agitação da mistura por 30 min à t.a. foi adicionada 2,6-lutidina (1,4 mL; 12 mmol) gota-a-gota. A mistura foi agitada à t.a. por 16 h. A reação foi finalizada com solução saturada de NH₄Cl (20 mL), o resíduo foi extraído com CH₂Cl₂ (2x30 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante com coluna cromatográfica *flash* (hexano: Et₂O 97,5:2,5), obtendo-se (*R*)-11 (1,754 g; 6,391 mmol; 64%) como um óleo incolor.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 4,41 (q; *J* = 6,7 Hz; 1H); 4,18 (q; *J* = 7,1 Hz; 1H); 4,18 (q; *J* = 7,1 Hz; 1H); 1,43 (d; *J* = 6,7 Hz; 3H); 1,28 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H); 1,12 – 1,02 (m; 3H); 1,07 (d; *J* = 3,8 Hz; 18H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 174,3; 68,5; 60,7; 21,8; 17,8; 14,2; 12,1.

IV (filme, cm⁻¹): 2945; 2868; 1757; 1735; 1148.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 274 (–) [M⁺]; 231 (100); 203 (46); 159 (56); 130 (95).

EMAR (IE) *m/z* calcd. para [C₁₄H₃₀O₃Si + Na]⁺ 297,1856; encontrado 297,1867.

[α]_D: +22,4 (c 1,0; CHCl₃).

5.16. (S)-4-(tri-isopropil-sililóxi)-E-penten-2-enoato de etila ((R)-15)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂ contendo o éster **(R)-11** (0,823 g; 3,00 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (3,5 mL) resfriada a -78 °C (acetona/gelo seco), foi adicionado durante 20 min sob agitação DIBAL em ciclohexano (1 M; 3,9 mL; 3,9 mmol). Após 4,0 h foi adicionada H₂O destilada (2 mL) a -40 °C (CH₃CN/gelo seco) seguida de solução 10% de H₂SO₄ (2 mL). O resíduo foi extraído com Et₂O (3 x 5 mL), a fase orgânica lavada com solução saturada de NaHCO₃, solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. O resíduo resultante foi utilizado na etapa subsequente sem prévia purificação.

Em um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂, lavou-se uma dispersão de 60% de NaH em óleo mineral (0,180 g; 4,50 mmol) com hexano anidro (3 x 5 mL). Adicionou-se THF anidro (12 mL) e resfriou-se a -40 °C (CH₃CN/gelo seco). Sob agitação vigorosa adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de trietilfosfonato de etila (0,92 mL; 4,5 mmol) em THF anidro (4 mL). Agitou-se por 30 min e, em seguida adicionou-se, gota a gota durante 10 min uma solução do produto bruto obtido na etapa anterior (0,553 g) em THF anidro (12 mL). Deixou-se aquecer lentamente à t.a, agitando por 3 h, quando solução saturada de NH₄Cl foi adicionada (até pH ≈ 7). O resíduo foi extraído com AcOEt (3 x 7 mL), a fase orgânica lavada com H₂O destilada, solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. O resíduo resultante foi purificado com coluna cromatográfica *flash* (hexano:Et₂O gradiente: 19:1 – 17:3), obtendo-se **(R)-15**⁴⁵ (0,723 g; 2,41 mmol; 80%, 2 etapas) como um óleo incolor.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,95 (dd; *J* = 15,5 e 4,5 Hz; 1H); 6,02 (dd; *J* = 15,5 e 1,7 Hz; 1H); 4,57 (qdd; *J* = 6,5; 4,5 e 1,7 Hz; 1H); 4,20 (q; *J* = 7,1 Hz; 1H); 4,20 (q; *J* = 7,1

Hz; 1H); 1,30 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H); 1,30 (d; $J = 6,5$ Hz; 3H); 1,07 (sl; 21H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 166,9; 152,3; 118,9; 67,8; 60,3; 23,9; 18,0; 14,3; 12,3.

$[\alpha]_D$: -28,0 (c 1,0; CHCl_3).

5.17. Complexo π -alílico de ferro e tetrafluoroborato ((**S**)-5)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N_2 , foram colocados o éster (**R**)-15 (0,301 g; 1,00 mmol), Et_2O anidro (10 mL) e o $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ (0,455 g; 1,25 mmol). A suspensão foi saturada com CO (CO foi borbulhado na reação por 5 min). Manteve-se uma pressão positiva de CO no balão, envolveu-se o mesmo com folha de alumínio para proteger da claridade e agitou-se à t.a. por 12 h, até não mais se observar os cristais de $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ e a mistura reacional apresentar uma coloração marrom uniforme. Filtrou-se a reação através de celite sob vácuo e lavou-se o resíduo com Et_2O anidro até que o filtrado ficasse incolor, adicionou-se mais Et_2O anidro até que o volume final da solução fosse de 20 mL. Sob atmosfera de N_2 , à t.a. e sob forte agitação, adicionou-se lentamente 1,0 mL de uma solução previamente preparada à 0 °C, com anidrido acético (2,1 mL) e HBF_4 aq. 48% (0,4 mL). A solução fica turva após a adição de cada gota, mas com a agitação a turbidez desaparece. Após a total adição, a mistura fica com turbidez persistente e após 10 min de agitação verifica-se a formação de cristais amarelos claros. Interrompe-se a agitação e espera-se a decantação dos cristais. O sobrenadante é removido e os cristais são lavados com Et_2O anidro até que o sobrenadante removido esteja incolor (5 x 10 mL). Secam-se os cristais sob vácuo, obtendo-se o complexo (**S**)-5 (0,207 g; 0,542 mmol; 54%) na forma de um sólido amarelo pálido.

5.18. (*R*)-4-(2,3-dimetóxi-4-metilfenil)-*E*-penten-2-enoato de etila ((*R*)-16)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂, contendo uma solução de 2,3-dimetóxi-4-metil-1-iodobenzeno (0,601 g; 2,16 mmol) em THF anidro (6 mL) à -94 °C (acetona/N₂ líquido), foi adicionado, gota a gota, solução de *n*-BuLi em hexano (1,79 M; 1,3 mL; 2,3 mmol). A mistura foi agitada à -78 °C (acetona/gelo seco) por 15 min, sobre a qual, uma solução de CuBr·SMe₂ (0,444 g; 2,16 mmol) em sulfeto de di-isopropila (0,45 mL; 3,1 mmol) e THF anidro (5 mL) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada à -78 °C por 45 min, resfriada à -90 °C e o complexo sólido (**S**)-5 (0,207 g; 0,542 mmol) foi adicionado de uma vez mantendo a temperatura abaixo de -70 °C. Após a adição, a temperatura foi permitida a alcançar 0 °C durante 5 h dando uma mistura marrom. Uma solução aquosa de nitrato cérico de amônio (CAN, 1,0 M; 1,5 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada à t.a. durante 10 h e, então, diluída com Et₂O (10 mL), as fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com Et₂O (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NH₄Cl, solução 10% de NH₄SO₄, solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado com coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt gradiente: 19:1 – 18:2), *r.e.* 98:2 (coluna quiral Sigma-Aldrich DMP 25 cm); hexano:*i*-PrOH = 99,2:0,8; 0,3 mL/min; temp. 28 °C; 215 nm; t.r. (majoritário) = 27,2 min; t.r. (minoritário) = 23,6 min, obtendo-se (**R**)-16 misturado com a biarila **20** (0,0691 g).

(**S**)-16:

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 7,11 (dd; *J* = 15,7 e 6,2 Hz; 1H); 6,88 (d; *J* = 7,9 Hz; 1H); 6,78 (d; *J* = 7,9 Hz; 1H); 5,79 (dd; *J* = 15,7 e 1,7 Hz; 1H); 4,17 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 4,07 – 3,98 (m; 1H); 3,84 (s; 3H); 3,82 (s; 3H); 2,24 (s; 3H); 1,37 (d; *J* = 7,1 Hz; 3H); 1,27 (t;

$J = 7,1$ Hz; 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 166,9; 153,0; 151,4; 150,5; 135,0; 130,8; 125,8; 122,3; 119,8; 60,7; 60,2; 59,9; 34,9; 19,8; 15,7; 14,3.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 278 (57) [M^+]; 232 (29); 217 (50); 205 (71); 189 (100).

20:

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 6,96 – 6,83 (m; 4H); 3,87 (s; 6H); 3,68 (s; 6H); 2,31 (s; 6H).

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 302 (100) [M^+]; 287 (7); 271 (20); 256 (40).

5.19. (S)-4-(2,3-dimetóxi-4-metilfenil)pentanoato de metila (**22**)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N_2 , contendo uma solução do éster α,β -insaturado (**S**)-**16** (0,454 g; 1,63 mmol) em MeOH anidro (10 mL) à t.a., foi adicionado Mg^0 em aparas (0,400 g; 16,5 mmol). A mistura reacional foi submetida sob refluxo por 1 h, após esse período, a temperatura foi permitida a alcançar t.a. e diluiu-se a mistura reacional com hexano (15 mL) e Et_2O (15 mL) e filtrou-se através de celite. O filtrado foi lavado com solução de HCl (2,0 M; 5,0 mL), solução saturada de NaHCO_3 , solução saturada de NaCl, seca com MgSO_4 anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto **22**⁵ foi obtido sem purificação adicional na forma de um óleo incolor (0,417 g; 1,57 mmol; 96%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,22 (t; $J = 6,9$ Hz; 3H); 1,84 – 1,93 (m; 2H); 2,18 – 2,27 (m; 2H); 2,23 (s; 3H); 3,11 – 3,18 (m; 1H); 3,62 (s; 3H); 3,82 (s; 6H); 6,81 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 6,87 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 15,6; 21,8; 31,5; 32,4; 32,5; 51,4; 59,9; 60,6; 121,3; 125,7;

129,8; 137,7; 150,8; 151,3; 174,2.

$[\alpha]_D$: -19,6 (c 1,0; CHCl_3).

5.20. (S)-4-(2,3-dimetóxi-4-metilfenil)pentanóico (23)

A uma solução do éster **22** (0,266 g; 1,00 mmol) em MeOH (18 mL) foi adicionada solução aquosa de KOH (18 mL; 10%) e a mistura foi refluxada por 1 h. Após esse período, a temperatura foi permitida a alcançar t.a. e solução aquosa de HCl foi adicionada (13 mL; 6,0 M). A fase aquosa foi extraída com Et_2O (3x50 mL), as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaHCO_3 (2x50 mL), solução saturada de NaCl (2x50 mL). O resíduo orgânico resultante foi seco com MgSO_4 anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O ácido **23** foi obtido na forma de um óleo incolor viscoso sem purificação adicional (0,201 g; 0,796 mmol; 80%).²⁷

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,87 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,81 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 3,82 (s; 3H); 3,81 (s; 3H); 3,23 – 3,11 (m; 1H); 2,35 – 2,17 (m; 2H); 2,23 (s; 3H); 1,96 – 1,82 (m; 2H); 1,23 (d; $J = 7,2$ Hz; 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 179,3; 151,3; 150,8; 137,5; 129,9; 125,8; 121,3; 60,6; 59,9; 32,3; 32,3; 31,5; 21,8; 15,6.

IV (filme, cm^{-1}): 2962; 1709.

EMBR m/z (%): 252 (M^+ , 34); 179 (100); 164 (44).

EMAR: calc. para $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4 + \text{Na}]^+$: 275,1254. Encontrado: 275,1253.

$[\alpha]_D$: +16,4 (c 1,0; CHCl_3).

5.21. (E)-3-(2,3-dimetóxi-4-metilfenil)but-2-enoato de metila (25)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂ contendo o iodeto de arila **6** (0,139 g; 0,500 mmol) em MeCN anidra (4,2 mL), foram adicionados crotonato de metila (0,85 mL; 8,0 mmol), PdCl₂ (0,009 g; 0,05 mmol), P(*o*-tolil)₃ (0,030 g; 0,10 mmol) e Et₃N anidra (4,2 mL). Aqueceu-se até 110 °C sob condensador de refluxo e manteve-se a mistura a essa temperatura por 4 h. Após esse período, a mistura reacional foi permitida a alcançar t.a., adicionou-se solução saturada de NaCl (10 mL), extraiu-se com AcOEt (3 x 20 mL), a fase orgânica foi lavada com H₂O destilada, solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado com coluna cromatográfica *flash* (hexano:Et₂O gradiente: 19:1 – 9:1), obtendo-se o produto de acoplamento **25** (0,062 g; 0,25 mmol; 49%) na forma de um óleo amarelo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,88 (dd; *J* = 7,8 e 0,3 Hz; 1H); 6,80 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 5,92 (q; *J* = 1,5 Hz; 1H); 3,84 (s; 3H); 3,81 (s; 3H); 3,74 (s; 3H); 2,51 (d; *J* = 1,5 Hz; 3H); 2,26 (d; *J* = 0,3 Hz; 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 167,1; 156,1; 151,5; 150,2; 136,2; 132,9; 125,5; 123,2; 118,7; 60,8; 60,2; 51,0; 20,1; 15,9.

IV (filme, cm⁻¹): 2948; 1720; 1635; 1202; 1164.

EMAR: calc. para [C₁₄H₁₈O₄ + Na]⁺: 273,1097. Encontrado: 273,1101.

5.22. 3-(2,3-dimetóxi-4-metilfenil)butanoato de metila (28)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂, contendo uma solução do éster α,β -insaturado **25** (0,216 g; 0,865 mmol) em MeOH anidro (6 mL) à t.a., foi adicionado Mg⁰ em aparas (0,212 g; 8,74 mmol). A mistura reacional foi submetida sob refluxo por 1 h, após esse período, a temperatura foi permitida a alcançar t.a. e diluiu-se a mistura reacional com hexano (10 mL) e Et₂O (10 mL) e filtrou-se através de celite. O filtrado foi lavado com solução de HCl (2,0 M; 3,0 mL), solução saturada de NaHCO₃, solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto **28** foi obtido sem purificação adicional na forma de um óleo amarelo claro (0,147 g; 5,83 mmol; 67%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,22 (t; J = 6,9 Hz; 3H); 1,84 – 1,93 (m; 2H); 2,18 – 2,27 (m; 2H); 2,23 (s; 3H); 3,11 – 3,18 (m; 1H); 3,62 (s; 3H); 3,82 (s; 6H); 6,81 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 6,87 (d; J = 8,1 Hz; 1H).

IV (filme, cm⁻¹): 2953; 1740; 1461; 1409; 1022.

EMAR: calc. para [C₁₄H₂₀O₄ + Na]⁺: 275,1254. Encontrado: 275,1260.

5.23. (S)-5,6-dimetóxi-4,7-dimetil-3,4-di-hidronaftalen-1(2H)-ona (**2**)

Ao ácido **23** (0,338 g; 1,34 mmol) foi adicionado à t.a. TFAA (5,4 mL), a solução foi agitada à t.a. por 12 h. A mistura reacional foi então vertida em gelo moído (~15 mL), extraída com Et₂O (3 x 10 mL), lavada com solução saturada de NaHCO₃ até pH~7 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Ao bruto da reação foi adicionado à t.a. MeOH (54 mL) e solução aquosa de KOH (5,4 mL; 10%), a solução foi agitada à t.a. por 2 h. Adicionou-se H₂O destilada (20 mL), extraiu-se com Et₂O (4 x 20 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. O solvente

foi removido sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado com coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt gradiente: 9:1 – 2:1), obtendo-se a tetralona **2** (0,240 g; 1,03 mmol; 77%) na forma de um óleo amarelo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (q; *J* = 0,3 Hz; 1H); 3,89 (s; 3H); 3,88 (s; 3H); 3,45 – 3,35 (m; 1H); 2,78 (ddd; *J* = 17,7; 14,7 e 5,1 Hz; 1H); 2,53 (dddd; *J* = 17,7; 4,5; 2,4 e 0,6 Hz; 1H); 2,25 (d; *J* = 0,3 Hz; 3H); 2,25 (ddt; *J* = 14,7; 13,5 e 4,5 Hz; 1H); 1,98 (ddt; *J* = 13,5; 5,1 e 2,4 Hz; 1H); 1,32 (d; *J* = 7,2 Hz; 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 197,7; 156,1; 149,5; 141,8; 130,6; 127,5; 124,8; 60,5; 59,8; 33,2; 29,1; 26,7; 19,6; 15,8.

[α]_D: -39,7 (c 1,0; CHCl₃). Lit.³⁰ [α]_D: -23,6 (c 3,10; CHCl₃).

5.24. 2-((*S*)-5,6-dimetóxi-4,7-dimetil-3,4-di-hidronaftalen-1-il)propanoato de etila

(**30**): tubo selado

A uma suspensão de Zn⁰ (0,044 g; 0,66 mmol), benzeno anidro (1 mL), tetralona **2** (0,070 g; 0,30 mmol) e I₂ (1 cristal pequeno), em agitação e à t.a., foi adicionado 2-bromo propionato de etila (78 μL; 0,60 mmol). A mistura foi aquecida à 80 °C em um tubo selado por 4 h e solução aquosa de H₂SO₄ 10% (1 mL) foi adicionado a 0 °C. A fase aquosa foi extraída com Et₂O (2 x 5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à reação de desidratação sem purificação prévia.

A uma solução do produto bruto com o hidróxi-éster **29** em THF (1,5 mL) foi adicionada solução aquosa de HCl (6 M; 1,5 mL) e refluxou-se por 2 h. Extraui-se com

Et₂O (2 x 8 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, H₂O destilada e solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt gradiente: 19:1 – 8:2) e suas frações foram analisadas por cromatografia gasosa, obtendo-se o éster **30** em 4 frações contendo razões diastereoméricas distintas: **F1** – 20:1 (0,002 g; 0,007 mmol; 2%), **F2** – 12,5:1 (0,003 g; 0,01 mmol; 4%), **F3** – 7,7:1 (0,009 g; 0,03 mmol; 9%) e **F4** – 4,5:1 (0,060 g; 0,19 mmol; 63%), todos na forma de um óleo amarelo, totalizando 78%. Recuperou-se a tetralona **2** (0,007 g; 0,03 mmol; 10%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: Diastereoisômero majoritário: 6,93 (s; 1H); 5,79 (dd; *J* = 6,9 e 2,4 Hz; 1H); 4,16 (q; *J* = 7,2 Hz; 1H); 4,15 (q; *J* = 7,2 Hz; 1H); 3,88 (s; 3H); 3,83 (s; 3H); 3,70 (q; *J* = 6,9 Hz; 1H); 3,27 (quint.; *J* = 7,2 Hz; 1H); 2,46 (dd; *J* = 17,1 e 7,2 Hz; 1H); 2,24 (s; 3H); 2,18 (dd; *J* = 17,1 e 6,9 Hz; 1H); 1,39 (d; *J* = 7,2 Hz; 3H); 1,23 (t; *J* = 7,2 Hz; 3H); 1,05 (d; *J* = 6,9 Hz; 3H). Diastereoisômero minoritário: 6,84 (s; 1H); 5,79 (dd; *J* = 6,9 e 2,4 Hz; 1H); 4,09 (q; *J* = 7,2 Hz; 2H); 3,88 (s; 3H); 3,83 (s; 3H); 3,70 (q; *J* = 6,9 Hz; 1H); 3,27 (quint.; *J* = 7,2 Hz; 1H); 2,46 (dd; *J* = 17,1 e 7,2 Hz; 1H); 2,23 (s; 3H); 2,17 (dd; *J* = 17,1 e 6,9 Hz; 1H); 1,44 (d; *J* = 7,2 Hz; 3H); 1,16 (t; *J* = 7,2 Hz; 3H); 1,07 (d; *J* = 6,9 Hz; 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: Diastereoisômero majoritário: 175,2; 150,4; 149,5; 135,1; 133,4; 129,0; 129,0; 122,3; 120,5; 60,7; 60,6; 59,9; 41,3; 30,0; 25,1; 19,7; 17,6; 16,0; 14,2. Diastereoisômero minoritário: 175,1; 150,4; 149,5; 135,1; 134,5; 129,2; 128,9; 122,2; 120,3; 60,7; 60,5; 59,9; 41,4; 30,1; 25,1; 19,7; 16,5; 15,9; 14,1.

IV (filme, cm⁻¹): 2932; 1735; 1065.

EMBR *m/z* (%): Diastereoisômero majoritário: 318 (M⁺, 61); 245 (16); 229 (100); 217 (64).

Diastereoisômero minoritário: 318 (M⁺, 56); 245 (16); 229 (100); 217 (66).

EMAR: calc. para [C₁₉H₂₆O₄ + H]⁺: 319,1904. Encontrado: 319,1903.

5.25. 2-((S)-5,6-dimetóxi-4,7-dimetil-3,4-di-hidronaftalen-1-il)propano-1-ol (1)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂ contendo o éster **30** (0,073 g; 0,23 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (2,3 mL) resfriada a -40 °C (MeCN/gelo seco), foi adicionado gota-a-gota e sob agitação DIBAL em ciclo-hexano (1 M; 0,92 mL; 0,92 mmol). A mistura reacional foi agitada à -40 °C durante 1 h e foi permitida a alcançar 0 °C durante 3 h. Após esse período foi adicionada H₂O destilada (2 mL) a -0 °C seguida de solução 10% de H₂SO₄ (2 mL). O resíduo foi extraído com Et₂O (3x5 mL), a fase orgânica lavada com solução saturada de NaHCO₃, solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt – 8:2), isolando-se dois diastereoisômeros do álcool **1** (**1A**: 0,033 g; 0,12 mmol; 51% e **1B**: 0,004 g; 0,02 mmol; 7%) ambos na forma de um óleo incolor e viscoso.

1A:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,95 (s; 1H); 5,72 – 5,69 (m; 1H); 3,89 (s; 3H); 3,83 (s; 3H); 3,82 (dd; *J* = 10,8 e 6,3 Hz; 1H); 3,66 (dd; *J* = 10,8 e 6,3 Hz; 1H); 3,28 (quint.; *J* = 6,9 Hz; 1H); 3,04 (sext.; *J* = 6,6 Hz; 1H); 2,49 – 2,42 (m; 1H); 2,25 (s; 3H); 2,18 (ddd; *J* = 16,8; 6,9 e 1,2 Hz; 1H); 1,67 (sl; 1H); 1,15 (d; *J* = 6,9 Hz; 3H); 1,06 (d; *J* = 7,2 Hz; 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 150,4; 149,5; 137,1; 133,6; 129,6; 129,1; 120,2; 120,0; 67,1; 60,7; 59,9; 36,4; 29,9; 25,0; 19,7; 17,8; 16,0.

IV (filme, cm⁻¹): 3369; 2930; 1023.

EMAR: calc. para [C₁₇H₂₄O₃ + H]⁺: 277,1798. Encontrado: 277,1795.

EMBR *m/z* (%): 276 (M⁺, 100); 243 (42); 217 (80).

[α]_D: -48,8 (c 1,0; CHCl₃).

1B:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,93 (s; 1H); 5,74 – 5,71 (m; 1H); 3,89 (s; 3H); 3,83 (s; 3H); 3,67 (dd; $J = 10,5$ e $5,0$ Hz; 1H); 3,54 (dd; $J = 10,5$ e $6,2$ Hz; 1H); 3,29 (quint.; $J = 7,1$ Hz; 1H); 3,08 (sext.; $J = 6,0$ Hz; 1H); 2,45 (ddt; $J = 16,8$; $7,0$ e $2,1$ Hz; 1H); 2,25 (s; 3H); 2,19 (ddd; $J = 17,0$; $7,0$ e $1,5$ Hz; 1H); 1,31 (sl; 1H); 1,24 (d; $J = 6,9$ Hz; 3H); 1,04 (d; $J = 7,0$ Hz; 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 150,4; 149,6; 136,3; 133,6; 129,2; 129,0; 120,8; 120,4; 66,9; 60,7; 59,9; 36,2; 30,2; 24,9; 19,8; 16,5; 16,0.

IV (filme, cm^{-1}): 3369; 2928; 1079.

EMAR: calc. para $[\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: 299,1618. Encontrado: 299,1625.

EMBR m/z (%): 276 (M^+ , 100); 243 (42); 217 (83).

$[\alpha]_D$: -58,8 (c 0,5; CHCl_3).

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N_2 contendo o éster **30** (mistura 5:1 de diastereoisômeros: 0,113 g; 0,355 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (3,6 mL) resfriada a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (MeCN/gelo seco), foi adicionado gota-a-gota e sob agitação DIBAL em ciclo-hexano (1 M; 1,4 mL; 1,4 mmol). A mistura reacional foi agitada à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h e foi permitida a alcançar $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h. Após esse período foi adicionada H_2O destilada (3 mL) à $0\text{ }^\circ\text{C}$ seguida de solução 10% de H_2SO_4 (3 mL). O resíduo foi extraído com Et_2O (3 x 8 mL), a fase orgânica lavada com solução saturada de NaHCO_3 , solução saturada de

NaCl e seca com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt – 8:2), isolando-se o álcool **1** como uma mistura 4:1 de diastereoisômeros (0,074 g; 0,27 mmol; 76%) na forma de um óleo incolor e viscoso.

5.26. (6S)-7,8-dimetóxi-1,4,4,6,9-pentametil-1,4,5,6-tetra-hidro-2H-benzo[*f*]isocromeno (**31**)

A uma solução do álcool **1** (0,033 g; 0,12 mmol) e Me₂CO (10 µL; 0,14 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (1,5 mL) à t.a. e sob agitação, foi adicionado I₂ (0,006 g; 0,02 mmol). Após 4 h, Na₂SO₃ (0,015 g; 0,12 mmol) e H₂O destilada (1 mL) foram adicionados. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (2x5 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexano:Et₂O gradiente: 9:1 – 6:4), obtendo-se o isocromeno **31** (0,023 g; 0,07 mmol; 62%) como um óleo amarelo.

A uma solução do álcool **1** (mistura 4:1 de diastereoisômeros: 0,077 g; 0,28 mmol) e Me₂CO (24 µL; 0,33 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (2 mL) à t.a. e sob agitação, foi adicionado I₂ (0,014 g; 0,056 mmol), em seguida, a mistura reacional foi refluxada por 1 h. Após esse período, foi adicionado de uma vez Na₂SO₃ (0,035 g; 0,28 mmol), seguido de H₂O destilada (2 mL). A fase aquosa foi extraída com AcOEt (2 x 8 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexano:Et₂O – 9:1), obtendo-se o isocromeno **31** como uma mistura 3,8:1 de diastereoisômeros (0,039 g; 0,12 mmol; 44%) como um óleo amarelo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,84 (s; 1H); 3,89 (s; 3H); 3,85 (dd; *J* = 11,4 e 3,9 Hz; 1H); 3,83 (s; 3H); 3,65 (dd; *J* = 11,4 e 2,7 Hz; 1H); 3,29 (quint.d; *J* = 6,9 e 1,5 Hz; 1H); 2,74 – 2,65 (m; 1H); 2,34 (ddd; *J* = 15,9; 6,6 e 2,1 Hz; 1H); 2,26 (s; 3H); 2,00 (dd; *J* = 15,9 e 1,5 Hz; 1H); 1,41 (s; 3H); 1,24 (s; 3H); 1,15 (d; *J* = 6,9 Hz; 3H); 1,03 (d; *J* = 6,9 Hz; 3H).
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 150,0; 149,3; 134,1; 132,5; 129,0; 128,5; 128,5; 120,3; 74,7; 65,7; 60,7; 59,9; 31,2; 28,4; 27,5; 25,1; 23,6; 19,0; 17,5; 16,0.

EMBR *m/z* (%): 316 (M⁺, 11); 301 (100).

5.27. Desmetilação de (6*S*)-7,8-dimetóxi-1,4,4,6,9-pentametil-1,4,5,6-tetra-hidro-2*H*-benzo[*f*]isocromeno (**31**)

A uma solução do éter metílico **31** (0,040 g; 0,13 mmol) em CHCl₃ (0,3 mL) sob agitação e à t.a. foi adicionado TMSI (7,2 µL; 0,51 mmol). Com a adição do TMSI, a

solução amarela transparente fica imediatamente marrom. A mistura reacional foi agitada por 8 h à t.a e após esse período foi diluída com MeOH (1 mL). Adicionou-se 2 mL de solução saturada de NaCl e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 2 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaHSO₃, solução saturada NaCl, secas com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexano:Et₂O gradiente: 19:1 – 8:2) obtendo-se **32** (0,010 g; 0,033 mmol; 26%), na forma de um óleo viscoso amarelo escuro e **33** (0,004 g; 0,01 mmol; 10%; impuro), também na forma de um óleo viscoso amarelo escuro.

32:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: Diastereoisômero majoritário: 6,64 (s; 1H); 5,67 (sl; 1H); 3,89 (dd; *J* = 11,2 e 3,4 Hz; 1H); 3,80 (s; 3H); 3,65 (dd; *J* = 11,2 e 2,4 Hz; 1H); 3,33 – 3,23 (m; 1H); 2,73 – 2,64 (m; 1H); 2,41 – 2,38 (m; 1H); 2,29 (s; 3H); 2,00 (dd; *J* = 15,8 e 1,7 Hz; 1H); 1,41 (s; 3H); 1,25 (s; 3H); 1,15 (d; *J* = 6,9 Hz; 3H); 1,04 (d; *J* = 7,0 Hz; 3H). Diastereoisômero minoritário: 6,70 (s; 1H); 5,67 (sl; 1H); 3,92 (dd; *J* = 10,5 e 3,1 Hz; 1H); 3,79 (s; 3H); 3,61 (dd; *J* = 10,5 e 1,2 Hz; 1H); 3,33 – 3,23 (m; 1H); 2,51 – 2,43 (m; 1H); 2,34 (dd; *J* = 6,6 e 2,1 Hz; 1H); 2,30 (s; 3H); 1,94 (dt; *J* = 16,1 e 1,3 Hz; 1H); 1,40 (d; *J* = 6,3 Hz; 3H); 1,38 (s; 3H); 1,31 (s; 3H); 1,04 (d; *J* = 7,0 Hz; 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: Diastereoisômero majoritário: 144,9; 144,1; 134,3; 128,9; 128,4; 127,1; 124,9; 116,7; 74,8; 65,7; 60,7; 31,0; 28,4; 27,6; 24,9; 23,6; 17,8; 17,6; 16,0. Diastereoisômero minoritário: 144,8; 144,1; 134,0; 130,0; 128,1; 127,3; 124,3; 116,7; 74,4; 65,9; 60,7; 31,2; 30,1; 27,1; 25,1; 23,9; 19,4; 18,2; 16,0.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) Diastereoisômero majoritário: 302 (15) [M⁺]; 287 (100). Diastereoisômero minoritário: 302 (13) [M⁺]; 287 (100).

33:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: Diastereoisômero majoritário: 6,84 (s; 1H); 5,54 (sl; 1H); 3,89 (dd; *J* = 11,2 e 3,5 Hz; 1H); 3,84 (s; 3H); 3,65 (dd; *J* = 11,2 e 2,6 Hz; 1H); 3,23 –

3,14 (m; 1H); 2,74 – 2,69 (m; 1H); 2,51 – 2,32 (m; 1H); 2,26 (s; 3H); 2,00 (dd; $J = 15,9$ e 1,8 Hz; 1H); 1,41 (s; 3H); 1,24 (s; 3H); 1,15 (d; $J = 6,6$ Hz; 3H); 1,06 (d; $J = 6,9$ Hz; 3H). Diastereoisômero minoritário: 6,90 (s; 1H); 5,53 (sl; 1H); 3,93 (dd; $J = 11,4$ e 2,4 Hz; 1H); 3,85 (s; 3H); 3,62 (dd; $J = 11,4$ e 1,8 Hz; 1H); 3,23 – 3,14 (m; 1H); 2,51 – 2,32 (m; 2H); 2,26 (s; 3H); 1,98 – 1,92 (m; 1H); 1,42 (d; $J = 5,7$ Hz; 3H); 1,41 (s; 3H); 1,25 (s; 3H); 1,05 (d; $J = 6,9$ Hz; 3H).

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 302 (11) [M^+]; 287 (100).

5.28. 1,4,4-trimetil-1,4,5,6-tetra-hidro-2H-benzo[*f*]isocromeno-8,9-diol (**35**)

Em um balão *Schlenk* sob atmosfera de N_2 lavou-se NaH (0,405 g; 10,1 mmol; 60% em óleo mineral) com hexano anidro (3 x 5 mL). Em seguida, foi adicionado DMF anidro (2,5 mL). A essa mistura foi adicionada lentamente uma solução de EtSH (0,58 mL; 7,9 mmol) em DMF anidro (0,24 mL) à 0 °C, observando-se formação de gás (H_2). A mistura reacional foi agitada à t.a. por 20 min, quando foi adicionada gota-a-gota uma solução do isocromeno **34** (0,063 g; 0,22 mmol) em DMF anidro (1 mL). A mistura resultante foi agitada à 140 °C por 5 h. Após esse período, a mistura reacional foi permitida a alcançar t.a. e solução saturada de NH_4Cl (3 mL) foi adicionada. A fase aquosa foi extraída com Et_2O (3 x 8 mL), as fases orgânicas foram combinadas, lavadas com H_2O destilada seguida de solução saturada de NaCl, secas com $MgSO_4$ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt gradiente: 8:2 – 4:6), obtendo-se **35**⁴⁰ (0,042 g; 0,16 mmol; 74%) na forma de um óleo amarelo viscoso e o produto monodesmetilado

36⁴⁰ (0,009 g; 0,03 mmol; 14%) também na forma de um óleo amarelo viscoso.

35:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,81 (s; 1H); 6,67 (s; 1H); 6,26 (sl; 2H); 3,92 (dd; *J* = 11,1 e 3,3 Hz; 1H); 3,64 (dd; *J* = 11,1 e 2,1 Hz; 1H); 2,61 – 2,50 (m; 1H); 2,11 – 2,08 (m; 2H); 1,42 (s; 3H); 1,32 (s; 3H); 1,19 (d; *J* = 6,6 Hz; 3H).

36:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,79 (s; 1H); 6,72 (s; 1H); 5,55 (sl; 1H); 3,92 (dd; *J* = 11,1 e 3,3 Hz; 1H); 3,89 (s; 3H); 3,64 (dd; *J* = 11,1 e 2,1 Hz; 1H); 2,65 – 2,56 (m; 1H); 2,14 – 2,05 (m; 2H); 1,40 (s; 3H); 1,30 (s; 3H); 1,23 (d; *J* = 6,9 Hz; 3H).

5.29. 5,8-di-hidróxi-3,4-di-hidronaftalen-1(2H)-ona (**38**)

Foi utilizado o mesmo procedimento de **5.32.** mas utilizando a tetralona **37** (0,045 g; 0,22 mmol). Obteve-se **38**⁴⁶ (0,014 g; 0,076 mmol; 35%) na forma de um óleo amarelo viscoso com pureza ~ 82% (RMN-¹H) e o produto monodesmetilado **39**⁴¹ em 2 frações, uma pura (0,009 g; 0,05 mmol; 22%) e outra com pureza ~ 80% (RMN-¹H) (0,011 g; 0,055 mmol; 25%) ambos na forma de óleo amarelo viscoso.

38:

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 12,01 (s; 1H); 6,98 (d; *J* = 9,0 Hz; 1H); 6,71 (d; *J* = 9,0 Hz; 1H); 4,95 (sl; 1H); 2,87 (t; *J* = 6,5 Hz; 2H); 2,68 (t; *J* = 6,5 Hz; 2H); 2,11 (quint.; *J* = 6,5 Hz; 2H).

39:

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 11,91 (s; 1H); 7,07 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 6,78 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 3,80 (s; 3H); 2,89 (t; $J = 6,5$ Hz; 2H); 2,67 (t; $J = 6,5$ Hz; 2H); 2,08 (quint.; $J = 6,5$ Hz; 2H).

5.30. 6,7-di-hidróxi-2,2-dimetilcroman-4-ona (**41**)

Foi utilizado o mesmo procedimento de **5.32**. mas utilizando a cromanona **40** (0,052 g; 0,22 mmol). Observou-se decomposição, sendo isolado somente o produto monodesmetilado **42**⁴⁷ (0,001 g; 0,004 mmol; 2%) na forma de um óleo amarelo viscoso. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,28 (s; 1H); 6,46 (s; 1H); 6,17 (sl; 1H); 3,90 (s; 3H); 2,66 (s; 2H); 1,44 (s; 6H).

5.31. Preparação da 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-di-hidronaftalen-1(2H)-ona (**44**)

A uma solução de α -naftol (6,488 g; 45,00 mmol) em 1,2-diclorobenzeno (21 mL) a t.a. e sob agitação, adicionou-se AlCl_3 (13,04 g; 97,8 mmol). Aqueceu-se a $100\text{ }^\circ\text{C}$, mantendo-se em agitação por 2 h. A solução foi resfriada a t.a., seguido da adição de gelo (75 g), HCl concentrado (21 mL) e de CH_2Cl_2 (60 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram reunidas

e lavadas com H₂O destilada (60 mL). Adicionou-se celite (6,00 g), carvão ativado (3,00 g) e manteve-se em agitação por 5 min. Filtrou-se a solução. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt gradiente: 10:0 – 6:4). Às frações que continham a tetralona (já sem solvente), adicionou-se hexano, aqueceu-se em banho de água. Adicionou-se AcOEt a esta solução até dissolução de todo o sólido. A mistura foi mantida em repouso e em banho de gelo até a precipitação do produto. Após a filtração, o sólido foi lavado com hexano, fornecendo a tetralona **44** (3,700 g; 12,71 mmol; 28%) como um sólido branco.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,17 – 2,34 (m; 1H); 2,40 – 2,57 (m; 1H); 2,63 – 2,81 (m; 2H); 4,28 (dd; *J* = 8,0 e 4,6 Hz; 1H); 6,95 (dd; *J* = 7,8 e 2,2 Hz; 1H); 6,95 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 7,23 (d; *J* = 2,2 Hz; 1H); 7,35 – 7,45 (m; 2H); 7,46 (qd; *J* = 7,4 e 1,8 Hz; 1H); 8,12 (dd; *J* = 7,5 e 1,8 Hz; 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ: 31,6; 36,5; 44,5; 127,3; 127,5; 127,9; 129,2; 130,4; 130,5; 130,9; 132,6; 132,7; 133,8; 144,0; 144,8; 197,2.

5.32. Preparação do 2-(4-(3,4-diclorofenil)-3,4-di-hidronaftalen-1-il)-propanoato de etila (**46**)

A uma suspensão de Zn⁰ (0,396 g; 6,00 mmol), benzeno (10 mL), **44** (1,456 g; 5,000 mmol) e I₂ (1 cristal) em agitação a t.a., foi adicionado 2-bromopropionato de etila (0,996 g; 5,50 mmol). A mistura foi refluxada (cuidado! Um vigoroso refluxo é observado no começo) por 3,5 h e solução aquosa de H₂SO₄ 10% foi adicionado a 0 °C. A fase

aquosa foi extraída com AcOEt (2x10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à reação de desidratação sem purificação prévia.

A uma solução do produto bruto com o hidróxi-éster **45** em THF (5,0 mL) foi adicionada solução aquosa de HCl (6 M; 5,0 mL) e refluxou-se por 6 h. Extraíu-se com AcOEt (2x10 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, H₂O destilada e solução saturada de NaCl, seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt gradiente: 9:1 – 6:4), obtendo-se o éster **46** (1,116 g; 2,970 mmol: 59%) como um óleo amarelo.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: Diastereoisômero majoritário: 1,16 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H); 1,45 (d; *J* = 7,2 Hz; 3H); 2,46 – 2,52 (m; 1H); 2,77 (ddd; *J* = 7,0; 4,4 e 1,4 Hz; 1H); 3,77 (q; *J* = 7,2 Hz; 1H); 4,01 (t; *J* = 7,0 Hz; 1H); 4,13 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 5,89 (t; *J* = 4,4 Hz; 1H); 6,92 (d; *J* = 7,4 Hz; 1H); 7,01 (dd; *J* = 8,3 e 2,1 Hz; 1H); 7,14 (td; *J* = 7,4 e 1,4 Hz; 1H); 7,21 – 7,26 (m; 2H); 7,36 – 7,40 (m; 2H). Diastereoisômero minoritário: 1,16 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H); 1,45 (d; *J* = 7,2 Hz; 3H); 2,55 – 2,61 (m; 1H); 2,69 (ddd; *J* = 7,0; 4,4 e 1,4 Hz; 1H); 3,77 (q; *J* = 7,2 Hz; 1H); 4,01 (t; *J* = 7,0 Hz; 1H); 4,13 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 5,89 (t; *J* = 4,4 Hz; 1H); 6,92 (d; *J* = 7,4 Hz; 1H); 7,01 (dd; *J* = 8,3 e 2,1 Hz; 1H); 7,14 (td; *J* = 7,4 e 1,4 Hz; 1H); 7,21 – 7,26 (m; 2H); 7,36 – 7,40 (m; 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: Diastereoisômero majoritário: 14,07; 16,62; 31,13; 41,44; 42,73; 60,69; 122,91; 123,16; 127,23; 127,48; 127,65; 128,30; 130,06; 130,08; 130,20; 132,07; 133,90; 136,21; 137,30; 144,57; 174,71. Diastereoisômero minoritário: 14,07; 16,96; 31,13; 41,73; 42,96; 60,69; 122,86; 123,57; 127,15; 127,48; 127,65; 128,03; 130,06; 130,08; 130,20; 132,19; 133,82; 136,51; 137,53; 144,36; 174,71.

EMBR *m/z* (%): 374 (M⁺, 31); 300 (25); 273 (55); 159 (37); 102 (100).

IV (filme, cm⁻¹): 765; 1029; 1731; 2980.

EMAR calc. para [C₂₁H₂₀Cl₂O₂ + Na]⁺: 397,0738. Encontrado: 397,0750.

5.33. Preparação do 2-(4-(3,4-diclorofenil)-3,4-di-hidronaftalen-1-il)-propan-1-ol (47)

A uma suspensão de LiAlH_4 (0,110 g; 2,90 mmol) em THF anidro (3,0 mL) em agitação à 0 °C, foi adicionado gota a gota durante 30 min uma solução do éster **46** (1,088 g; 2,900 mmol) em THF anidro (3,0 mL). A mistura foi agitada a t.a. por 2 h e água foi cuidadosamente adicionada gota a gota, seguida de solução de H_2SO_4 10%. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (2x10 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com MgSO_4 anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 4:1), obtendo-se **47A** (0,401 g; 1,20 mmol: 41%) e **47B** (0,271 g; 0,814 mmol: 28%), ambos na forma de um óleo amarelado.

47A:

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,24 (d; $J = 7,0$ Hz; 3H); 1,71 (sl; 1H); 2,46 – 2,60 (m; 1H); 2,63 – 2,77 (m; 1H); 3,13 (sx; $J = 6,4$ Hz; 1H); 3,55 (dd; $J = 10,6$ e 6,0 Hz; 1H); 3,73 (dd; $J = 10,6$ e 5,4 Hz; 1H); 4,01 (t; $J = 6,7$ Hz; 1H); 5,77 (t; $J = 4,6$ Hz; 1H); 6,88 – 6,96 (m; 2H); 7,13 – 7,32 (m; 4H); 7,44 (d; $J = 7,6$ Hz; 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 16,60; 31,16; 36,31; 42,68; 66,66; 121,43; 122,86; 127,40; 127,42; 127,49; 128,39; 130,06; 130,18; 130,31; 132,31; 134,55; 137,44; 138,55; 144,32.

IV (filme, cm^{-1}): 766; 1030; 1468; 3377.

EMBR m/z (%): 332 (M^+ , 23); 273 (63); 159 (100); 115 (68).

EMAR calc. para $[C_{19}H_{18}Cl_2O + Na]^+$: 355,0627. Encontrado: 355,0630.

47B:

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,21 (d; $J = 6,8$ Hz; 3H); 1,85 (sl; 1H); 2,42 – 2,72 (m; 2H); 3,13 (sx; $J = 6,4$ Hz; 1H); 3,60 (dd; $J = 10,8$ e 6,2 Hz; 1H); 3,77 (dd; $J = 10,8$ e 5,9 Hz; 1H); 3,98 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 5,82 (t; $J = 4,5$ Hz; 1H); 6,85 (d; $J = 7,2$ Hz; 1H); 6,99 (dd; $J = 8,3$ e 2,1 Hz; 1H); 7,13 (td; $J = 7,5$ e 1,2 Hz; 1H); 7,24 – 7,44 (m; 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 17,03; 31,19; 36,42; 43,33; 66,66; 121,60; 122,76; 127,25; 127,42; 127,81; 128,01; 130,07; 130,24; 130,34; 132,28; 134,47; 137,89; 138,64; 144,31.

IV (filme, cm^{-1}): 767; 1030; 1469; 3359.

EMBR m/z (%): 332 (M^+ , 42); 273 (85); 159 (100); 115 (68).

EMAR calc. para $[C_{19}H_{18}Cl_2O + Na]^+$: 355,0627. Encontrado: 355,0621.

5.34. Preparação do 2-(4-metil-3,4-di-hidronaftalen-1-il)-propanoato de etila (50)

Procedeu-se como no item **5.17.**, mas utilizando 4-metil-1-tetralona (3,204 g; 20,00 mmol), Zn^0 (1,57 g; 24,0 mmol), benzeno (40 mL), iodo (1 cristal) e 2-bromopropionato de etila (2,9 mL; 22 mmol). A reação de Reformatsky foi realizada em 3,5 h. A etapa de desidratação foi feita utilizando-se HCl (6 M; 20,0 mL) e THF (20,0 mL), agitando-se por 2 h à t.a. e por mais 1 h sob refluxo. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt gradiente: 19:1 – 16:4), obtendo-se o éster

50 (3,623 g; 14,80 mmol: 74%) como um óleo amarelo claro, na forma de uma mistura 1:1,8 de diastereoisômeros.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : Diastereoisômero majoritário: 1,20 (d; $J = 7,2$ Hz; 3H); 1,22 (d; $J = 7,0$ Hz; 3H); 1,44 (dd; $J = 7,1$ e $2,1$ Hz; 3H); 2,02 – 2,21 (m; 1H); 2,39 – 2,46 (m; 1H); 2,79 – 2,93 (m; 1H); 3,74 (q; $J = 7,0$ Hz; 1H); 4,10 (q; $J = 4,4$ Hz; 2H); 5,90 – 5,96 (m; 1H); 7,17 – 7,22 (m; 3H); 7,27 – 7,32 (m; 1H). Diastereoisômero minoritário: 1,14 (d; $J = 5,4$ Hz; 3H); 1,17 (d; $J = 5,2$ Hz; 3H); 1,44 (dd; $J = 7,1$ e $2,1$ Hz; 3H); 2,02 – 2,21 (m; 1H); 2,47 – 2,54 (m; 1H); 2,79 – 2,93 (m; 1H); 3,74 (q; $J = 7,0$ Hz; 1H); 4,13 (q; $J = 4,4$ Hz; 2H); 5,90 – 5,96 (m; 1H); 7,17 – 7,22 (m; 3H); 7,27 – 7,32 (m; 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,08; 16,66; 17,00; 19,75; 19,95; 30,72; 30,88; 32,00; 32,21; 41,35; 41,46; 60,55; 60,59; 122,46; 122,50; 123,93; 124,29; 126,18; 126,20; 126,23; 126,47; 127,11; 133,24; 135,24; 135,55; 141,57; 141,67; 175,13.

5.35. Preparação do 2-(4-metil-3,4-di-hidronaftalen-1-il)-propan-1-ol (**51**)

Procedeu-se como no item **5.18.**, mas utilizando **50** (1,500 g; 7,000 mmol), LiAlH_4 (0,266 g; 7,00 mmol), THF anidro (14,0 mL), por 30 min à $0\text{ }^\circ\text{C}$ e por mais 2 h à t.a. Após finalização da reação e remoção do solvente, o álcool **51** foi obtido (1,029 g; 5,085 mmol: 73%) na forma de um óleo incolor e foi utilizado na etapa subsequente sem purificação prévia.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,17 – 1,26 (m; 6H); 2,12 – 2,20 (m; 1H); 2,36 – 2,54 (m; 1H); 2,79 – 2,93 (m; 1H); 3,06 – 3,16 (m; 1H); 3,55 – 3,66 (m; 1H); 3,72 – 3,81 (m; 1H); 5,82 – 5,90 (m; 1H); 7,19 – 7,21 (m; 3H); 7,32 – 7,37 (m; 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 16,78; 17,00; 19,51; 20,05; 30,75; 30,96; 32,11; 32,13;

36,23; 36,27; 66,74; 66,83; 122,27; 122,35; 122,41; 122,67; 126,07; 126,21; 126,26; 126,58; 127,08; 127,09; 133,55; 133,84; 137,20; 137,47; 141,73; 141,87.

5.36. Preparação do 6-(3,4-diclorofenil)-1,4,4-trimetil-2,4,5,6-tetra-hidro-1*H*-benzo

[*f*]isocromeno (**52**)

A uma solução do álcool **47A** (0,167 g; 0,500 mmol) e acetona (37 µL; 0,50 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (1,0 mL) à t.a. sob agitação, foi adicionado I₂ (0,0063 g; 0,025 mmol). Após 31 h, Na₂SO₃ (0,063 g; 0,50 mmol) e H₂O destilada (25 mL) foram adicionados. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (2x15 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (2x20 mL) e seca com MgSO₄ anidro, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexano:Et₂O gradiente: 4:1 – 1:1) obtendo-se **52** (0,158 g; 0,423 mmol: 85%) na forma de um óleo amarelo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,09 (s; 3H); 1,27 (d; *J* = 6,6 Hz; 3H); 1,39 (s; 3H); 2,36 (ddd; *J* = 15,6; 10,2 e 1,6 Hz; 1H); 2,46 (dd; *J* = 15,6 e 6,3 Hz; 1H); 2,66 – 2,75 (m; 1H); 3,65 (dd; *J* = 11,1 e 2,4 Hz; 1H); 3,89 (dd; *J* = 11,1 e 3,3 Hz; 1H); 3,98 (dd; *J* = 10,2 e 6,3 Hz; 1H); 6,77 (d; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,01 (dd; *J* = 8,4 e 2,1 Hz; 1H); 7,11 (td; *J* = 7,5 e 1,2 Hz; 1H); 7,24 – 7,30 (m; 2H); 7,36 (d; *J* = 6,6 Hz; 1H); 7,38 (d; *J* = 8,4 Hz; 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 18,2; 23,5; 27,8; 29,0; 32,8; 43,9; 65,7; 74,5; 77,2; 122,8; 126,8; 127,2; 127,4; 127,9; 130,3; 130,4; 130,5; 132,4; 134,1; 136,5; 136,9; 144,1.

IV (filme, cm⁻¹): 1129; 1469; 2972; 3795.

EMBR m/z (%): 373 (M^+ , 2); 359 (73); 357 (83); 43 (100).

5.37. Preparação do 6-(3,4-diclorofenil)-4-(4-metóxi-fenil)-1-metil-2,4,5,6-tetra-hidro-1H-benzo[f]isocromeno (53)

Procedeu-se como em **5.21.**, mas utilizando *p*-anisalaldeído (61 μ L; 0,50 mmol) ao invés de acetona. A reação foi finalizada após 25,5 h de agitação à t.a. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexano:Et₂O gradiente: 3:1 – 1:1) obtendo-se **53** (0,177 g; 0,392 mmol: 78%) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,49 (d; J = 4,2 Hz; 3H); 2,15 – 2,17 (m; 2H); 2,78 – 2,82 (m; 1H); 3,80 (s; 3H); 3,89 – 3,92 (m; 3H); 4,88 (sl; 1H); 6,81 (d; J = 4,5 Hz; 1H); 6,86 – 6,89 (m; 2H); 6,91 (dd; J = 4,8 e 1,2 Hz; 1H); 7,14 (td; J = 4,5 e 0,6 Hz; 1H); 7,18 (d; J = 1,2 Hz; 1H); 7,29 – 7,33 (m; 4H); 7,44 (d; J = 4,2 Hz; 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 209,4; 166,1; 163,4; 142,1; 138,2; 136,7; 133,1; 132,3; 131,0; 131,6; 131,5; 131,4; 129,8; 128,2; 127,9; 127,3; 126,8; 114,0; 113,7; 113,5; 80,5; 65,1; 55,5; 43,2; 41,9; 37,9; 12,1.

5.38. Preparação do 1,4,4,6-tetrametil-2,4,5,6-tetra-hidro-1H-benzo[f]isocromeno

(54)

Procedeu-se como em **5.21.**, mas utilizando o álcool **51** (0,202 g; 1,00 mmol), acetona (74 μL ; 1,0 mmol), I_2 (0,013 g; 0,050 mmol) e CH_2Cl_2 (2 mL). A reação foi finalizada após 0,5 h à t.a. e mais 2,5 h sob refluxo. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 17:3) obtendo-se **54** (0,187 g; 0,770 mmol: 77%) na forma de um óleo amarelo.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : Diastereoisômero majoritário: 1,14 (d; $J = 7,5$ Hz; 3H); 1,20 (d; $J = 7,0$ Hz; 3H); 1,30 (s; 3H); 1,40 (s; 3H); 2,02 (dd; $J = 15,5$ e 4,0 Hz; 1H); 2,37 (dd; $J = 6,0$ e 2,0 Hz; 1H); 2,66 – 2,72 (m; 1H); 2,81 – 2,92 (m; 1H); 3,65 (dd; $J = 21,0$ e 2,5 Hz; 1H); 3,92 (t; $J = 3,0$ Hz; 1H); 7,13 – 7,16 (m; 1H); 7,17 – 7,23 (m; 2H); 7,23 (t; $J = 7,5$ Hz; 1H). Diastereoisômero minoritário: 1,24 (d; $J = 7,0$ Hz; 3H); 1,27 (d; $J = 7,0$ Hz; 3H); 1,31 (s; 3H); 1,40 (s; 3H); 1,93 (ddd; $J = 15,5$; 8,5 e 1,5 Hz; 1H); 2,30 (ddd; $J = 15,5$; 6,0 e 0,5 Hz; 1H); 2,61 – 2,63 (m; 1H); 2,81 – 2,92 (m; 1H); 3,65 (dd; $J = 2,5$ e 1,0 Hz; 1H); 3,94 (t; $J = 3,0$ Hz; 1H); 7,13 – 7,16 (m; 1H); 7,17 – 7,23 (m; 2H); 7,23 (t; $J = 7,5$ Hz; 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 17,67; 18,35; 19,42; 19,86; 23,85; 23,93; 27,33; 27,62; 28,59; 29,10; 31,61; 32,21; 32,40; 32,49; 65,72; 65,82; 74,56; 74,64; 122,51; 122,55; 125,63; 126,23; 126,32; 126,55; 126,56; 126,71; 128,98; 129,23; 132,61; 133,52; 135,46; 136,89; 140,40; 140,93.

IV (filme, cm^{-1}): 753; 766; 1125; 1447; 2930; 29,67.

EMBR m/z (%): Diastereoisômero majoritário: 242 (M^+ , 6); 228 (18); 227 (100); 43 (48).

Diastereoisômero minoritário: 242 (M^+ , 7); 228 (18); 227 (100); 43 (36).

EMAR calc. para $[C_{17}H_{22}O + Na]^+$: 265,1563. Encontrado: 265,1568.

5.39. Preparação do 4-(furan-2-il)-1-metil-2,4,5,6-tetra-hidro-1H-benzo[f]isocromeno (56)

Procedeu-se como em **5.21.**, mas utilizando **55** (0,071 g; 0,38 mmol), furan-2-carbaldeído (32 μ L; 0,38 mmol), I_2 (0,005 g; 0,02 mmol) e CH_2Cl_2 (0,8 mL). A reação foi finalizada após 40 min de agitação à t.a. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica *flash* (hexano:Et₂O gradiente: 9:1 – 7:3) obtendo-se o produto em 3 frações: F1: **56A** (0,008 g; 0,03 mmol: 8%), F2: **56A + 56B** 4,5:1 (0,015 g; 0,057 mmol: 15%) e F3: **56A + 56B** 1:4 (0,040 g; 0,15 mmol: 40%), todos na forma de óleos amarelo escuros.

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ : Diastereoisômero majoritário: 1,26 (d; J = 6,8 Hz; 3H); 1,90 – 2,28 (m; 2H); 2,64 – 2,91 (m; 3H); 3,61 (dd; J = 11,3 e 1,8 Hz; 1H); 3,99 (dd; J = 11,3 e 3,3 Hz; 1H); 5,26 (sl; 1H); 6,25 (d; J = 3,2 Hz; 1H); 6,33 (dd; J = 3,2 e 1,8 Hz; 1H); 7,14 – 7,17 (m; 2H); 7,20 – 7,31 (m; 2H); 7,42 (dd; J = 1,8 e 0,7 Hz; 1H). Diastereoisômero minoritário: 1,31 (d; J = 6,8 Hz; 3H); 1,94 – 2,15 (m; 2H); 2,72 – 2,82 (m; 3H); 3,78 (dd; J = 11,0 e 4,0 Hz; 1H); 3,94 (dd; J = 11,0 e 4,0 Hz; 1H); 5,22 (sl; 1H); 6,31 – 6,37 (m; 2H); 7,10 – 7,16 (m; 2H); 7,22 – 7,27 (m; 2H); 7,40 – 7,43 (m; 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ : Diastereoisômero majoritário: 18,2; 25,6; 28,1; 28,2; 66,5; 71,5; 109,6; 110,1; 122,4; 126,4; 126,8; 127,7; 129,7; 132,9; 133,4; 136,2; 142,9; 152,8.

Capítulo 2:

Alquilação regioseletiva de aril-2-aminopirimidinas catalisada por rutênio(II)

1. Introdução

5.40. Funcionalização de Ligações C-H

O interesse pelo tópico de funcionalização de ligações C-H tem crescido vertiginosamente nos últimos anos,⁴⁸⁻⁵⁹ são mais de 4300 resultados no *SciFinder®* para a entrada “C-H functionalization”, das quais mais de 350 são apenas do ano de 2015. A importância é tamanha que foi tema de um fascículo inteiro do periódico *Chemical Society Reviews* em 2011 (Figura 21).⁶⁰

Figura 21. Capas do fascículo 4 do *Chemical Society Reviews* de 2011: “C-H Functionalisation in Organic Synthesis”.

O desenvolvimento de novos métodos para a ativação de ligações C–H permite alcançar novas estratégias para a síntese, tanto pela possibilidade de funcionalização em estágios avançados da síntese, quanto por possibilitar novas estratégias de desconexão rumo a alvos complexos.⁶¹ Tal tipo de reação é vantajosa do ponto de vista de economia de etapas e de átomos.

Abaixo seguem exemplos de halogenações com N-halosuccinimidas ou N-fluoropiridínios, arilações com sais de diaril iodônio (Esquema 75) e anelações com alquinos (Esquema 76).

Esquema 75. Halogenação e arilação catalisadas por Pd.

Esquema 76. Anelações com alquinos catalisadas por Ru.

Mais especificamente, a funcionalização de ligações C-H de maneira enantiosseletiva e catalítica é um dos campos mais desafiadores da síntese orgânica.⁶¹⁻

⁶⁵ No Esquema 77 há um exemplo de β -funcionalização de aldeídos com α -diésteres catalisada por paládio. A alilação de benzamidas com alenos catalisada por ródio já foi descrita com excessos enantioméricos de bons a excelentes (Esquema 78). O Esquema 79 mostra uma reação de funcionalização C-H/Rearranjo de Cope, seguida de eliminação catalisada também por ródio.

Esquema 77. β -funcionalização de aldeídos catalisada por Pd.

Esquema 78. Alilação de benzamidas catalisada por Rh.

Esquema 79. Funcionalização C-H/Rearranjo de Cope seguido de eliminação.

Reações enantioconvergentes são aquelas nas quais ocorre a formação predominante de um dos enantiômeros do produto quando dois enantiômeros do substrato/reagente estão presentes na reação,⁶⁶ ou seja, partindo-se de ambos enantiômeros do substrato, forma-se o mesmo enantiômero do produto.⁶⁷ Trata-se de um tipo de reação extremamente útil e atrativa, pois há aumento da complexidade molecular e de seu valor agregado, dado que se inicia com reagentes e/ou substratos racêmicos que são mais baratos quando comparados com os produtos que são

81).

Esquema 80. Acoplamiento cruzado de Suzuki enantioconvergente.

Esquema 81. Fenilação de Negishi enantioconvergente de α -bromonitrilas.

utilização de anéis aromáticos já funcionalizados com a cadeia lateral onde será

formado o novo centro quiral,^{65,69,72-74} como no Esquema 82, onde o grupo aromático é o grupo R¹ e o mesmo ocorre no exemplo do Esquema 83; ou na utilização de anéis aromáticos sem tal cadeia lateral, no entanto, pouco funcionalizados, com no máximo dois substituintes,^{62,68,71,75} como no trabalho ilustrado no Esquema 84, onde o anel aromático, R², é pouco funcionalizado.

Esquema 82. Acoplamento cruzado de Suzuki enantioconvergente de brometos de alquila.

Esquema 83. Acoplamento cruzado enantioconvergente de α-bromocetonas com reagentes de arilzínco.

Esquema 84. Arilações enantioconvergentes de β-cloroindolinas.

O projeto no exterior tinha como objetivo inicial explorar o escopo da reação de funcionalização enantioconvergente de ligações $C_{sp^2}-H$ aromáticas, de modo a utilizar anéis aromáticos com um alto grau de substituição e haletos funcionalizados (Esquema 85). Dessa maneira, a metodologia desenvolvida poderia ser largamente utilizada em sínteses convergentes, amplificando a complexidade molecular em uma única etapa.

Esquema 85. Esquema geral da funcionalização enantioconvergente de ligação $C_{sp^2}-H$.

Tal metodologia pode ser aplicada na síntese total assimétrica do populeno D, gerando o intermediário **17-Ac**, o que pode eliminar até 3 etapas da síntese, tornando-a mais eficiente (Esquema 86).

Esquema 86. Funcionalização enantioconvergente na síntese do populeno D.

Existem inúmeros exemplos de funcionalização de ligação $C-H$ utilizando eletrófilos sp^2 ,⁵⁴ alguns exemplos com eletrófilos sp^3 primários não ativados⁷⁶ e pouquíssimos exemplos com eletrófilos sp^3 secundários não ativados.⁷⁷

Do Esquema 87 ao Esquema 92 há exemplos de alquilações de C_{sp}² catalisadas por diferentes metais de transição.

O primeiro exemplo, de Daugulis e colaboradores,⁷⁸ refere-se a *o*-alquilação de benzamidas catalisada por paládio, utilizando haletos de alquila primários. Foi utilizado 5 mol% do catalisador de paládio e excessos de haleto e base. O produto dialquilado foi obtido majoritariamente quando as duas posições *orto* estavam livres (Esquema 87).

Esquema 87. *o*-alquilação de benzamidas com haletos de alquila primários catalisada por Pd.

No Esquema 88 está mostrado trabalho de Chatani e colaboradores.⁷⁹ Foram empregados o mesmo tipo de substrato e de haleto primário que o exemplo anterior, diferindo principalmente no catalisador que, neste caso, é uma espécie de níquel.

Esquema 88. *o*-alquilação de benzamidas com brometos de alquila primários catalisada por Ni.

Em metodologia desenvolvida por Fu e colaboradores,⁸⁰ foi empregado paládio para catalisar a *o*-alquilação de *N*-óxidopiridinas com brometos de alquila secundários. Nesse caso, a *N*-óxidopiridina foi usada em excesso (Esquema 89).

Esquema 89. *o*-alquilação de *N*-óxido-piridinas com brometos de alquila secundários catalisada por Pd.

Em mais um caso de *o*-alquilação de benzamidas com haletos de alquila

primários, Nakamura e colaboradores utilizaram catalisador à base de cobalto, obtendo ambos os produtos mono e dialquilados (Esquema 90).⁸¹

Esquema 90. *o*-alkilação de benzamidas com cloretos de alquila primários catalisada por Co.

Ackermann e colaboradores também observaram *o*-alkilação ao empregar 2-piridil-arenos, haletos de alquila primários e catalisador dimérico de rutênio (Esquema 91).⁸²

Esquema 91. *o*-alkilação de 2-piridil-arenos com haletos de alquila primários catalisada por Ru.

Entretanto, ao utilizar haletos secundários, o grupo do trabalho anterior obtiveram produtos *m*-alkilados (Esquema 92).⁸³

Esquema 92. *m*-alkilação de 2-piridil-arenos com brometos de alquila secundários catalisada por Ru.

2. Objetivos

Considerando o exposto na introdução, o objetivo do projeto do estágio no exterior é desenvolver uma metodologia de *meta*-alquilação de *N*-aril-2-aminopirimidinas com haletos secundários, catalisada por rutênio. Tal metodologia complementarará os escassos exemplos de funcionalização de ligações C-H utilizando eletrófilos sp^3 secundários não ativados e, ainda, com regiosseletividade não usual *meta*.

3. Resultados e discussão

3.1. Preparação dos substratos

O primeiro substrato preparado foi a 4-fluoro-*N*-fenilaniлина **57**, através de um acoplamento cruzado Buchwald-Hartwig entre clorobenzeno e 4-fluoroanilina, seguindo procedimento descrito na literatura (**Esquema 93**).⁸⁴ A anilina **57** foi obtida em rendimento quantitativo. Os dados de RMN-¹H e ¹⁹F, assim como a faixa de fusão do composto **57** estão de acordo com a literatura, comprovando sua formação.^{85,86}

Esquema 93. Síntese da 4-fluoro-*N*-fenilaniлина **57**.

O mecanismo de formação de **57** está representado pelo ciclo catalítico no **Esquema 94**.⁸⁷ Numa primeira etapa ocorre adição oxidativa do paládio(0) ao cloreto de fenila formando o intermediário de paládio(II) **58**. O intermediário **60** pode ser formado tanto *via* formação do intermediário **59**, pela adição da anilina, seguida da adição da base (caminho a), como *via* intermediário **61**, pela adição da base, seguida da adição da anilina (caminho b). Com a eliminação redutiva de **60**, forma-se o produto de acoplamento **57**, regenerando o catalisador de Pd(0).

Esquema 94. Mecanismo de formação de **57**.

Além da alquilação com haletos secundários, realizaram-se alguns testes com haletos terciários visando complementar um trabalho que já estava em andamento no grupo. Dessa maneira, foi necessário sintetizar o haleto insaturado **64** (Esquema 95). A preparação de **64** foi realizada através de reação de Grignard utilizando a cetona **62**,⁸⁸ seguida de substituição nucleofílica empregando tribrometo de fósforo.⁸⁹ O brometo insaturado **64** foi obtido em 37% de rendimento para as duas etapas, comprovado por RMN-¹H e ¹³C, cujos sinais coincidem com os descritos na literatura.⁸⁹

Esquema 95. Síntese do haleto terciário **59**.

As *N*-aril-2-aminopirimidinas **68** a **71** foram sintetizadas de acordo com metodologia desenvolvida por Ackermann e colaboradores,⁹⁰ utilizando 2-

cloropirimidina e anilinas, catalisada por ácido em meio etanólico-aquoso. Os produtos foram obtidos em rendimentos de moderados a bons (**Esquema 96**). Os sinais nos espectros de RMN- ^1H e ^{13}C e os valores de faixa de fusão obtidos para os compostos **68**,⁹¹ **69**⁹² e **70**,⁹³ estão de acordo com aqueles descritos na literatura, confirmando a formação dos mesmos.

Esquema 96. Síntese de *N*-aril-2-aminopirimidinas.

O **Esquema 97** mostra o mecanismo de formação das *N*-aril-2-aminopirimidinas. Na primeira etapa ocorre o ataque nucleofílico da anilina à forma protonada da 2-cloropirimidina, formando o intermediário tetraédrico. Com a saída de cloreto, a aromaticidade é reestabelecida, levando ao produto **67**. O ácido presente no meio protona tanto a anilina quanto a pirimidina, no caso da anilina, o equilíbrio está mais deslocado no sentido de formação da anilina protonada, no entanto, apenas a anilina não protonada pode promover o ataque nucleofílico à pirimidina, gerando o produto de maneira irreversível, o que desloca o equilíbrio no sentido oposto à protonação da anilina.

Esquema 97. Mecanismo de formação das *N*-aril-2-aminopirimidinas.

3.1.1. *Meta*-alquilação com haletos terciários

O **Esquema 98**, **Esquema 99** e **Esquema 100**, mostram os testes realizados para complementar os resultados de alquilação com haletos terciários.

O primeiro exemplo verificou a viabilidade da anilina como grupo dirigente. Submetendo a anilina **57** às condições otimizadas para alquilação com haletos terciários, com brometo de *t*-butila, foi possível apenas recuperar material de partida (**Esquema 98**).

Esquema 98. Teste da anilina como grupo dirigente.

O insucesso da reação acima pode ser justificado pelo fato de que o intermediário rutenacilo formaria um anel de quatro membros, pouco favorável (**Figura 22**).

Figura 22. Intermediário rutenacilo com anilina como grupo dirigente.

O segundo teste foi realizado com 4-fluoro-2-aminopirimidina **68** e o brometo insturado **64**. O produto *meta*-alquilado **74** foi isolado em 58% de rendimento, recuperando-se também 16% do material de partida **68** (**Esquema 99**). É válido ressaltar que mesmo na presença da ligação dupla trissubstituída, não foram observados produtos de rearranjo. A formação do produto pôde ser verificada pelo desaparecimento

de um dos hidrogênios aromáticos no espectro de RMN-¹H e o surgimento de um sinal de carbono quaternário em 37,8 ppm no espectro de RMN-¹³C, referente ao carbono benzílico. Além disso, há um sinal característico da molécula no espectro de hidrogênio, que se trata de um multiplete em 5,07 – 5,05 ppm referente ao hidrogênio olefínico.

Esquema 99. Teste do 6-bromo-2,6-dimetil-hept-2-eno como haleto terciário.

A última alquilação com haletos terciários realizada, explorou a reação entre *N*-(2-naftil)-2-aminopirimidina e brometo de *t*-butila. Novamente, não ocorreu reação, verificada por CCD (**Esquema 100**).

Esquema 100. Teste com *N*-(2-naftil)-2-aminopirimidina como substrato.

Nesse caso, a razão da baixa reatividade deve estar relacionada com fatores estéricos, o substrato apresenta apenas uma posição *meta* ao grupo dirigente disponível e trata-se da posição α no grupo naftila. Nessa posição, o grupo *t*-butila apresentaria forte interação estérica com o hidrogênio da posição α adjacente (**Figura 23**).

Figura 23. Interação estérica entre a *t*-butila e o hidrogênio adjacentes.

3.1.2. *Meta*-alquilação com haletos secundários: otimização

Para a etapa de otimização com haletos secundários, foram empregados o bromociclo-heptano **77**, como haleto e as *N*-aril-2-aminopirimidinas fluoradas **68** (Esquema 102) e **69** (Esquema 103), como substratos, pois estes apresentaram melhores resultados em estudos preliminares realizados por Nora Hofmann⁸³ e Jie Li (Esquema 101), ambos alunos de doutorado no grupo do professor Lutz Ackermann.

Esquema 101. Teste inicial de *meta*-alquilação com haleto secundário, por Jie Li.

No Esquema 102 e na Tabela 6 estão descritas as condições testadas com a *N*-(4-fluorofenil)-2-aminopirimidina **68**.

Esquema 102. *N*-(4-fluorofenil)-2-aminopirimidina e bromociclo-heptano.

Tabela 6. Condições testadas com *N*-(4-fluorofenil)-2-aminopirimidina **68** e bromociclo-heptano **77**.

Entrada	Aditivo	Base (equiv.)	Solvente	T (°C)	78 ^a (%) ^b	79 ^a (%) ^b	68 ^a (%) ^b
1	1-AdCO ₂ H	K ₂ CO ₃ (2,0)	<i>t</i> -AmOH	100	24 (54)	4 (0)	45 (46)
2	1-AdCO ₂ H	K ₂ CO ₃ (2,0)	PhMe	100	Não reagiu (CCD)		
3	1-AdCO ₂ H	K ₂ CO ₃ (2,0)	NMP	100	Não reagiu (CCD)		
4	1-AdCO ₂ H	K ₂ CO ₃ (2,0)	DME	100	(12)	(0)	(88)
5	1-AdCO ₂ H	K ₂ CO ₃ (2,0)	DMF	100	Não reagiu (CCD)		
6	1-AdCO ₂ H	K ₂ CO ₃ (2,0)	DMSO	100	Não reagiu (CCD)		
7	1-AdCO ₂ H	K ₂ CO ₃ (2,0)	Cicloexano	100	Não reagiu (CCD)		
8	1-AdCO ₂ H	K ₂ CO ₃ (2,0)	<i>i</i> -PrOH	100	(18)	(0)	(82)
9	MesCO ₂ H	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,4-dioxano	100	29 (63)	7 (2)	53 (35)
10	MesCO ₂ K	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,4-dioxano	100	(64)	(8)	(28)
11	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ CO ₂ H	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,4-dioxano	100	(54)	(7)	(39)
12	4-MeO-C ₆ H ₄ CO ₂ H	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,4-dioxano	100	(46)	(8)	(46)
13	(S)-BINOL-Phos	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,4-dioxano	100	(42)	(0)	(58)
14	(PhO) ₂ PO ₂ H	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,4-dioxano	100	(29)	(0)	(71)
15	Bis(2-etil-hexil)fosfato	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,4-dioxano	100	(36)	(0)	(64)
16	(<i>i</i> -Pr) ₂ PHO	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,4-dioxano	100	(5)	(0)	(95)
17	(<i>p</i> -F-C ₆ H ₄) ₂ PHO	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,4-dioxano	100	Não reagiu (CCD)		
18	(1-Ad) ₂ PHO	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,4-dioxano	100	(19)	(0)	(81)
19	Mes ₂ PHO	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,4-dioxano	100	(3)	(0)	(97)
20	1-AdCO ₂ H	KOAc (2,0)	1,4-dioxano	100	(25)	(0)	(75)
21	1-AdCO ₂ H ^e	K ₂ CO ₃ (2,0)	1,4-dioxano	100	38	9	24
22	1-AdCO ₂ H	K ₂ CO ₃ (3,0)	1,4-dioxano	100	39	9	33
23	1-AdCO ₂ H ^e	K ₂ CO ₃ (3,0)	1,4-dioxano	100	29	5	18
24	1-AdCO ₂ H	K ₂ CO ₃ (3,0)	1,4-dioxano	140	Decomposição (CCD)		
25 ^c	1-AdCO ₂ H	K ₂ CO ₃ (3,0)	1,4-dioxano	120	34	5	27
26 ^c	1-AdCO ₂ H ^f	K ₂ CO ₃ (3,0)	1,4-dioxano	120	34	10	33
27 ^c	1-AdCO ₂ H	K ₂ CO ₃ (3,0)	1,4-dioxano ^d	120	41	10	18
28 ^c	1-AdCO ₂ H ^f	K ₂ CO ₃ (3,0)	1,4-dioxano ^d	120	37	16	13

^a Rendimentos isolados. ^b razões do CG. ^c 4 equiv de **77**. ^d 1,0 M em **68**. ^e 0,5 equiv. ^f 1,0 equiv.

Inicialmente foram testados diversos solventes (**Entradas 1 a 8**), todavia nenhum

deles apresentou resultado melhor que o obtido com 1,4-dioxano.

Em seguida, foram explorados outros aditivos (**Entradas 9 a 19**), dentre os quais, o ácido 2-mesitilenoico (**Entrada 9**) e o 2-mesitilato de potássio (**Entrada 10**) apresentaram as melhores razões produto/material de partida no CG, purificou-se então o bruto da reação com o ácido 2-mesitilenoico mas obteve-se apenas um baixo rendimento (29% para o monoalquilado e 7% para o dialquilado), sendo o material de partida recuperado majoritariamente (**Entrada 9**).

Acetato de potássio foi empregado como base (**Entrada 20**), entretanto, não foi melhor que o carbonato de potássio.

Os últimos testes levaram em consideração os equivalentes dos reagentes (**Entradas 21 a 28**), a temperatura (**Entradas 24 a 28**) e a concentração reacional (**Entradas 27 e 28**). Ao submeter a reação à 140 °C houve decomposição (**Entradas 24**). De um modo geral, os resultados obtidos nas **Entradas 21, 22 e 25 a 28** são semelhantes.

Concomitantemente aos testes realizados com a *N*-(4-fluorofenil)-2-aminopirimidina **68**, foram realizados testes com a *N*-(2-fluorofenil)-2-aminopirimidina **69** (**Esquema 103**) e os resultados estão resumidos na Tabela 7.

Esquema 103. *N*-(2-fluorofenil)-2-aminopirimidina e bromociclo-heptano.

Tabela 7. Condições testadas com *N*-(2-fluorofenil)-2-aminopirimidina **69** e bromocicloheptano **77**.

Entrada	77 (equiv.)	K ₂ CO ₃ (equiv.)	80 ^a	81 ^a	69 ^a
1 ^c	6,0	2,0	(31) ^b	(0) ^b	(69) ^b
2	3,0	2,0	Purificação mal sucedida		
3	3,0	3,0	36% + 6% de 81	16%	-
4	2,0	2,0	32% + 3% de 81	8%	26% + 14% de 80
5	2,5	2,0	26% + 3% de 81	11%	3% + 8% de 80
6 ^d	3,0	3,0	33% + 3% de 81	11%	18% + 11% de 80
7 ^e	2,5	3,0	22% + 3% de 81	24%	-

^a Rendimentos isolados. ^b razões do CG. ^c à 100 °C. ^d 0,5 equiv de 1-AdCO₂H. ^e à 140 °C.

Os resultados obtidos com o substrato **69** foram semelhantes aos obtidos com o substrato **68** em relação ao rendimento, no entanto, a purificação foi muito mais onerosa, não tendo sido possível isolar o produto monoalquilado na sua forma pura em nenhum dos casos.

3.1.3. *Meta*-alquilação com haletos secundários: escopo

No **Esquema 104** está representado a expansão do escopo realizada com o substrato **64**, utilizando a condição que resultou em maior rendimento combinado de produtos mono e dialquilado (**Entrada 3**, Tabela 7).

Foram aplicados três brometos distintos, bromociclobutano, 1-bromoadamantano e 2-bromo-octano. Nos primeiros dois casos não houve conversão, verificado por

cromatografia de camada delgada. No caso do 2-bromo-octano, o produto monoalquilado foi obtido em apenas 24% de rendimento e recuperou-se 46% do material de partida **69**.

Destarte, optou-se por expandir o escopo com o substrato *para*-fluorado **68**. Para tal, foram empregadas as mesmas condições usadas com **69**, com exceção do haleto, que foi usado em quatro equivalentes (**Esquema 105**).

Esta etapa de expansão do escopo baseou-se na variação do haleto (Tabela 8). Como o resultado mais promissor foi alcançado com 2-bromopentano (**entrada 1**), este haleto foi escolhido para mais algumas tentativas de otimização. Verificou-se que a melhor condição ainda era a representada no **Esquema 105**.

Tabela 8. Haletos testados com a *N*-(4-fluorofenil)-2-aminopirimidina **68**.

Entrada	Haleto	81	82	68
1		53% (81a)	31% (82a)	-
2		38% (81b)	17% (82b)	6%
3		40% (81c)	14% (82c)	15%
4		44% (81d)	11% (82d)	20%
5	Br-cHex	-	-	100% (CCD)
6	Br-cPent	34% (81f)	18% (82f)	13%

7	(3,0 equiv.)	-	-	100% (CCD)
8^a	(3,0 equiv.)	43% (81a)	14% (82a)	17%
9^b	(3,0 equiv.)	11% (81a)	13% (82a)	42%
10^c	(3,0 equiv.)	48% (81a)	14% (82a)	8%
11^d	(3,0 equiv.)	43% (81a)	18% (82a)	8%

^a 1,0 equiv. de 1-AdCO₂H. ^b 0,1 equiv. de [RuCl₂(*n*-Bu₂POH)(*p*-cimeno)] no lugar de [RuCl₂(*p*-cimeno)]₂ e 1-AdCO₂H. ^c 1,0 M em **68**. ^d 1,0 M em **68** e 1,0 equiv. de 1-AdCO₂H.

O 2-bromopentano também foi utilizado na expansão do escopo variando o substrato (**Esquema 106**).

O resultado com o substrato *para*-clorado **86a** foi inferior ao obtido com o substrato *para*-fluorado **68**, o *para*-bromado **86b**, por sua vez, foi inferior ao *para*-clorado e o *para*-iodado **86c** apresentou baixa conversão. O composto contendo o grupo cetona **86d** sofreu decomposição parcial. Os substratos metilado **70**, não substituído **86f** e o difluorado **71** apresentaram baixa reatividade. Novamente o material de partida com a 2-naftila **75** não resultou em conversão (**Esquema 106**). Tais resultados mostram que ainda há uma necessidade de otimização da reação.

Esquema 106. Escopo: *N*-aril-2-aminopirimidinas e 2-bromopentano.

O mecanismo da reação de *meta*-alquilação com haletos secundários catalisada por rutênio ainda não foi completamente elucidado, todavia, estudos preliminares levaram a uma proposta de ciclo catalítico para alquilação de 2-piridil-arilas.⁸³ Uma adaptação desse ciclo catalítico para alquilação de *N*-aril-2-aminopirimidinas está ilustrada no **Esquema 107**. Inicialmente ocorre a coordenação reversível do nitrogênio pirimidínico do substrato **86f** com o rutênio na espécie ativa cataliticamente **90**, formando o intermediário **91**. Em seguida, ocorre reversivelmente uma rutenação C-H auxiliada por base, formando o rutenacilo **92**. Tal ciclometalação ativa o substrato para uma alquilação eletrofílica aromática, direcionando a funcionalização nas posições –*para* ou –*orto* em relação à posição do rutênio. Por razões estéricas, forma-se preferencialmente o intermediário **93** que, após proto-desmetalação, origina o produto

meta-alquilado **94**, regenerando a espécie **90**.

Esquema 107. Ciclo catalítico proposto para *meta*-alquilação catalisada por rutênio.

6. Conclusão

Foi desenvolvida uma metodologia de *meta*-alquilação de *N*-aril-2-aminopirimidinas com haletos secundários catalisada por rutênio. Os rendimentos obtidos foram moderados de modo que, mais tentativas de otimização poderão contribuir para melhorar a metodologia.

Foi realizada também uma pequena contribuição para *meta*-alquilação de *N*-aril-2-aminopirimidinas com haletos terciários.

No total, foram obtidos vinte compostos inéditos que foram completamente caracterizados.

7. Parte Experimental

Informações Gerais

As reações catalisadas por rutênio foram realizadas sob atmosfera de N₂ utilizando tubos *Schlenk* ou tubos selados que foram secos por no mínimo 2 h numa estufa seca a 130° C, evacuados por 5 minutos e preenchidos com N₂ durante 5 minutos, repetindo-se esta operação por três vezes. 1,4-dioxano, álcool *t*-amílico, tolueno, 1,2-di-metóxi-etano (DME), cicloexano e isopropanol foram secos com sódio metálico e destilados sob N₂. *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), *N,N*-di-metilformamida (DMF) e di-metil-sulfóxido (DMSO) foram secos com hidreto de cálcio e destilados sob N₂. Os compostos **57**,⁸⁴ **68**, **69**, **70** e **71**⁹⁰ foram sintetizados de acordo com métodos previamente descritos na literatura. O haleto terciário de alquila **64** foi preparado segundo literatura descrita.^{88,89} Demais reagentes são comercialmente disponíveis e foram utilizados sem purificação prévia. Rendimentos referem-se a compostos isolados, estimados com pureza >95% determinada por análise de RMN-¹H. Cromatografia flash: sílica gel 60 (40 – 63 µm), Merck. RMN: os espectros foram adquiridos nos equipamentos: Varian-NMR 300, Mercury 300, Bruker 400, INOVA 500 ou Varian-NMR 600 no solvente indicado; deslocamentos químicos (δ) estão descritos em ppm. Os espectros de IV foram adquiridos em um equipamento Bruker FT-IR Alpha. Os experimentos de espectrometria de massas por impacto eletrônico (EM-IE) foram realizados em um equipamento Finnigan MAT 95, com 70 eV; espectrometria de massas de alta resolução (EMAR), com um espectrômetro de massa *AccuTOF* JMS-T100GCV da JEOL. Razões do CG foram obtidas utilizando um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas *7890A* CG-System com detector de massas *5975C* (*Triplex-Axis-Detector*) da AGILENT TECHNOLOGIES equipado com coluna *HP 5MS, DB5-MS* (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm, 60 °C – 325 °C, max. 350 °C). Pontos de fusão foram medidos com um *Stuart® Melting Point Apparatus SMP3* da BARLOWORLD SCIENTIFIC; os valores

descritos são dados na forma de uma faixa (F.F.).

7.1.1. Procedimento geral: *meta*-alquilações catalisadas por rutênio

Uma suspensão de $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$ (15 mg; 0,025 mmol; 5,0 mol%), 1-AdCO₂H (27 mg; 0,15 mmol; 0,30 equiv), K₂CO₃ (207 mg; 1,50 mmol; 3,00 equiv), *N*-aril-2-aminopirimidina (0,50 mmol; 1,0 equiv) e brometo de alquila (2,0 mmol; 4,0 equiv) em 1,4-dioxano (0,25 M com relação à *N*-aril-2-aminopirimidina), foi agitada à 120 °C por 16 h em um tubo selado preenchido com N₂. Após resfriamento da mistura reacional à temperatura ambiente, o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel (*n*-hexano/EtOAc) fornecendo a *N*-aril-2-aminopirimidina *meta*-alquilada.

7.1.2. Dados de caracterização para os produtos *meta*-alquilados

6.5.2.1. *N*-(3-(2,6-dimetil-hept-5-en-2-il)-4-fluorofenil)pirimidin-2-amina (74)

Uma suspensão de $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$ (15 mg; 0,025 mmol; 5,0 mol%), Piv-Val-OH (30 mg; 0,15 mmol; 0,30 equiv), K₂CO₃ (138 mg; 1,00 mmol; 2,00 equiv), *N*-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina **68** (95 mg; 0,50 mmol; 1,0 equiv) e 6-bromo-2,6-dimetilhept-2-eno **64** (308 mg; 1,50 mmol; 3,00 equiv) em 1,4-dioxano (0,25 M com relação à **68**), foi agitado à 100 °C por 16 h em um tubo selado preenchido com N₂. Após resfriamento da mistura reacional à temperatura ambiente, o produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel (*n*-hexano/EtOAc) fornecendo **74** (91 mg; 0,29

mmol; 58%) na forma de um óleo verde escuro.

RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 8,39 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 7,60 (sl; 1H); 7,56 (ddd; J = 8,7; 3,9 e 2,8 Hz; 1H); 7,32 (dd; J = 7,2 e 2,8 Hz; 1H); 6,97 (dd; J = 12,1 e 8,7 Hz; 1H); 6,69 (t; J = 4,8 Hz; 1H); 5,07 – 5,05 (m; 1H); 1,77 – 1,76 (m; 4H); 1,63 (s; 3H); 1,50 (d; J = 0,8 Hz; 3H); 1,37 (s; 6H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 160,2 (C_q); 157,9 (CH); 157,6 (C_q; $^1J_{C-F}$ = 243,7 Hz); 135,7 (C_q; $^2J_{C-F}$ = 12,8 Hz); 134,7 (C_q; $^4J_{C-F}$ = 2,4 Hz); 131,0 (C_q); 124,6 (CH); 120,1 (CH; $^3J_{C-F}$ = 6,0 Hz); 118,9 (CH; $^3J_{C-F}$ = 8,7 Hz); 116,2 (CH; $^2J_{C-F}$ = 25,9 Hz); 112,3 (CH); 41,8 (CH₂; $^4J_{C-F}$ = 4,3 Hz); 37,8 (C_q; $^3J_{C-F}$ = 3,4 Hz); 28,2 (CH₃); 25,7 (CH₃); 24,0 (CH₂); 17,6 (CH₃).

RMN-¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ = -116,4 (s).

IV (ATR): 2964; 1581; 1534; 1490; 1448; 1418; 1206; 797 cm⁻¹.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 313 (39) [M⁺]; 293 (21); 231 (100); 188 (19); 41 (37).

EMAR (IE) m/z calcd. para [C₁₉H₂₄FN₃]⁺ 313,1954; encontrado 313,1951.

6.5.2.2. *N*-(3-ciclo-heptil-4-fluorofenil)pirimidin-2-amina (788)

Foi utilizado o procedimento geral usando **68** (95 mg; 0,50 mmol; 1,0 equiv); bromociclo-heptano (354 mg; 2,0 mmol; 4,0 equiv) em concentração 1,0 M com relação à **68**. Após purificação por coluna cromatográfica (*n*-hexane/EtOAc, gradiente: 40:1 a 5:1), **78** foi obtido na forma de um sólido verde escuro (58 mg; 0,20 mmol; 41%). O produto dialquilado **79** também foi isolado (20 mg; 0,052 mmol; 10%) como um óleo verde escuro. 18% do material de partida **68** foi recuperado (17 mg; 0,091 mmol).

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,39 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 7,79 (sl; 1H); 7,45 (ddd; J = 8,8;

4,4 e 2,8 Hz; 1H); 7,33 (dd; $J = 6,5$ e $2,8$ Hz; 1H); 6,96 (dd; $J = 9,8$ e $8,8$ Hz; 1H); 6,68 (t; $J = 4,8$ Hz; 1H); 2,99 (tt; $J = 10,3$ e $3,4$ Hz; 1H); 1,96 – 1,89 (m; 2H); 1,85 – 1,76 (m; 2H); 1,73 – 1,53 (m; 8H).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 160,3$ (C_q); 157,9 (CH); 155,9 (C_q ; $^1J_{\text{C-F}} = 240,1$ Hz); 136,5 (C_q ; $^2J_{\text{C-F}} = 16,3$ Hz); 135,1 (C_q ; $^4J_{\text{C-F}} = 2,7$ Hz); 119,8 (CH; $^3J_{\text{C-F}} = 5,2$ Hz); 118,7 (CH; $^3J_{\text{C-F}} = 8,1$ Hz); 115,3 (CH; $^2J_{\text{C-F}} = 24,3$ Hz); 112,1 (CH); 39,6 (CH); 35,3 (CH_2); 27,9 (CH_2); 27,3 (CH_2).

RMN- ^{19}F (282 MHz, CDCl_3): $\delta = - (125,6 - 125,7)$ (m).

IV (ATR): 2920; 2853; 1583; 1537; 1487; 1450; 1244; 1198; 796; 554 cm^{-1} .

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 285 (100) [M^+]; 216 (47); 188 (18).

EMAR (IE) m/z calcd. para $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_3]^+$ 285,1641; encontrado 285,1643.

F.F. = 121 – 123 $^\circ\text{C}$.

6.5.2.3. *N*-(3,5-diciclo-heptil-4-fluorofenil)pirimidin-2-amina (79)

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,39$ (d; $J = 4,8$ Hz; 2H); 7,23 (d; $J = 6,2$ Hz; 2H); 7,17 (sl; 1H); 6,67 (t; $J = 4,8$ Hz; 1H); 2,98 (tt; $J = 10,5$ e $3,5$ Hz; 2H); 1,95 – 1,89 (m; 4H); 1,83 – 1,76 (m; 4H); 1,73 – 1,66 (m; 8H); 1,63 – 1,54 (m; 8H).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 160,5$ (C_q); 158,0 (CH); 153,3 (C_q ; $^1J_{\text{C-F}} = 239,5$ Hz); 136,4 (C_q ; $^2J_{\text{C-F}} = 17,8$ Hz); 134,6 (C_q ; $^4J_{\text{C-F}} = 2,8$ Hz); 117,0 (CH; $^3J_{\text{C-F}} = 5,2$ Hz); 112,1 (CH); 39,8 (CH; $^3J_{\text{C-F}} = 1,6$ Hz); 35,4 (CH_2); 27,9 (CH_2); 27,4 (CH_2).

RMN- ^{19}F (376 MHz, CDCl_3): $\delta = - 131,1$ (t; $J = 5,9$ Hz).

IV (ATR): 2920; 2852; 1581; 1534; 1448; 1427; 1197; 907; 798; 730 cm^{-1} .

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 381 (100) [M^+]; 312 (25); 299 (24); 55 (23).

EMAR (IE) m/z calcd. para $[C_{24}H_{32}FN_3]^+$ 381,2580; encontrado 381,2575.

6.5.2.4. *N*-(3-ciclo-heptil-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina (**80**)

Foi utilizado o procedimento geral usando **69** (95 mg; 0,50 mmol; 1,0 equiv), bromociclo-heptano (266 mg; 1,50 mmol; 3,00 equiv). Após purificação por coluna cromatográfica (*n*-hexane/EtOAc, gradiente: 1:0 a 40:1), **80** foi obtido na forma de uma mistura com o produto dialquilado **81** (**80**: 51 mg; 0,18 mmol; 36% e **81**: 11 mg; 0,029 mmol; 6%). Uma fração pura de **81** também foi isolada (30 mg; 0,078 mmol; 16%) na forma de um sólido branco.

6.5.2.5. *N*-(3,5-diciclo-heptil-2-fluorofenil)pirimidin-2-amina (**81**)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,44 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 8,05 (dd; J = 7,6 e 2,2 Hz; 1H); 7,36 (sl; 1H); 6,72 (t; J = 4,8 Hz; 1H); 6,70 (dd; J = 6,5 e 2,2 Hz; 1H); 2,98 (tt; J = 10,2 e 3,3 Hz; 1H); 2,65 (tt; J = 10,2 e 3,3 Hz; 1H); 1,97 – 1,87 (m; 4H); 1,82 – 1,53 (m; 20H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 160,1 (C_q); 158,0 (CH); 148,1 (C_q; $^1J_{C-F}$ = 237,6 Hz); 145,9 (C_q; $^4J_{C-F}$ = 4,1 Hz); 135,3 (C_q; $^2J_{C-F}$ = 13,7 Hz); 127,0 (C_q; $^2J_{C-F}$ = 11,1 Hz); 118,9 (CH; $^3J_{C-F}$ = 4,8 Hz); 116,2 (CH); 112,6 (CH); 47,0 (CH); 39,9 (CH; $^3J_{C-F}$ = 1,6 Hz); 37,0 (CH₂); 35,4 (CH₂); 27,9 (CH₂); 27,3 (CH₂); 27,2 (CH₂).

RMN-¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ = -141,3 (dt; J = 7,2 e 3,9 Hz).

IV (ATR): 2918; 2850; 1582; 1536; 1437; 1411; 799; 643 cm⁻¹.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 381 (53) [M⁺]; 362 (7); 299 (10); 284 (100); 55 (17).

EMAR (IE) m/z calcd. para $[C_{24}H_{32}FN_3]^+$ 381,2580; encontrado 381,2573.

F.F. = 120 – 123 °C.

6.5.2.6. *N*-(2-fluoro-3-(octan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (**82c**)

Foi empregado o procedimento geral utilizando **69** (95 mg; 0,50 mmol; 1,0 equiv), 2-bromo-octano (290 mg; 1,5 mmol; 3,0 equiv). Após purificação por coluna cromatográfica (*n*-hexane/EtOAc, gradiente: 1:0 a 40:1), **82c** foi obtido na forma de um óleo amarelo (36 mg; 0,12 mmol; 24%). 46% de material de partida **69** foi recuperado (43 mg; 0,23 mmol).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,44 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 8,25 (dt; J = 8,0 e 1,6 Hz; 1H); 7,53 (sl; 1H); 7,09 (dt; J = 8,0 e 1,2 Hz; 1H); 6,87 (ddd; J = 8,2; 6,8 e 1,6 Hz; 1H); 6,72 (t; J = 4,8 Hz; 1H); 3,07 (sext.; J = 7,0 Hz; 1H); 1,64 – 1,50 (m; 2H); 1,24 – 1,22 (m; 8H); 1,23 (d; J = 7,0 Hz; 3H); 0,84 (t; J = 6,7 Hz; 3H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 160,0 (C_q); 157,9 (CH); 150,6 (C_q; $^1J_{C-F}$ = 241,1 Hz); 133,9 (C_q; $^2J_{C-F}$ = 13,7 Hz); 127,6 (C_q; $^2J_{C-F}$ = 11,2 Hz); 123,7 (CH; $^3J_{C-F}$ = 4,1 Hz); 120,7 (CH; $^3J_{C-F}$ = 4,8 Hz); 118,0 (CH); 112,8 (CH); 37,1 (CH₂); 32,5 (CH); 31,8 (CH₂); 29,3 (CH₂); 27,6 (CH₂); 22,6 (CH₂); 21,0 (CH₃); 14,0 (CH₃).

RMN-¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ = -137,6 (dt; J = 7,4 e 4,0 Hz).

IV (ATR): 2925; 2855; 1573; 1531; 1434; 1403; 796; 782 cm⁻¹.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 301 (55) [M⁺]; 282 (22); 216 (52); 196 (58); 188 (100); 149 (15); 43 (19).

EMAR (IE) m/z calcd. para [C₁₉H₂₄FN₃ + H⁺] 302,2027; encontrado 302,2027.

6.5.2.7. *N*-(4-fluoro-3-(pentan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (**84a**)

Foi empregado o procedimento geral utilizando **68** (95 mg; 0,50 mmol; 1,0 equiv), 2-bromopentano (302 mg; 2,0 mmol; 4,0 equiv). Após purificação por coluna cromatográfica (*n*-hexane/EtOAc, gradiente: 80:1 a 4:1), **84a** foi obtido na forma de um óleo verde escuro (69 mg; 0,27 mmol; 53%). O produto dialquilado **85a** também foi isolado (50 mg; 0,15 mmol; 31%) como um um óleo verde escuro.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,39 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 7,57 (sl; 1H); 7,48 (ddd; J = 8,8; 4,4 e 2,8 Hz; 1H); 7,30 (dd; J = 6,4 e 2,8 Hz; 1H); 6,98 (dd; J = 9,9 e 8,8 Hz; 1H); 6,69 (t; J = 4,8 Hz; 1H); 3,07 (sext.; J = 7,1 Hz; 1H); 1,64 – 1,53 (m; 2H); 1,34 – 1,23 (m; 2H); 1,25 (d; J = 7,0 Hz; 3H); 0,89 (t; J = 7,3 Hz; 3H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 160,4 (C_q); 158,0 (CH); 156,8 (C_q; $^1J_{C-F}$ = 240,6 Hz); 135,2 (C_q; $^4J_{C-F}$ = 2,6 Hz); 134,6 (C_q; $^2J_{C-F}$ = 16,2 Hz); 119,7 (CH; $^3J_{C-F}$ = 5,2 Hz); 118,9 (CH; $^3J_{C-F}$ = 8,1 Hz); 115,4 (CH; $^2J_{C-F}$ = 24,5 Hz); 112,3 (CH); 39,4 (CH₂); 32,4 (CH); 20,9 (CH₃); 20,7 (CH₂); 14,1 (CH₃).

RMN-¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ = - (125,6 – 125,7) (m).

IV (ATR): 2958; 2929; 1581; 1535; 1492; 1448; 1421; 1203; 797; 732 cm⁻¹.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 259 (81) [M⁺]; 230 (12); 216 (100); 201 (27); 188 (14); 43 (26).

EMAR (IE) m/z calcd. para [C₁₅H₁₈FN₃]⁺ 259,1485; encontrado 259,1488.

6.5.2.8. *N*-(4-fluoro-3,5-di(pentan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (**85a**)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,38 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 7,51 (sl; 1H); 7,25 (d; J = 6,1 Hz; 2H); 6,67 (t; J = 4,8 Hz; 1H); 3,08 (m; 2H); 1,66 – 1,49 (m; 4H); 1,38 – 1,26 (m; 4H); 1,25 (d; J = 7,0 Hz; 6H); 0,89 (t; J = 7,3 Hz; 6H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 160,5 (C_q); 158,0 (CH); 154,7 (C_q; $^1J_{C-F}$ = 239,6 Hz); 134,8 (C_q; $^4J_{C-F}$ = 2,8 Hz); 134,4 (C_q; $^2J_{C-F}$ = 17,6 Hz); 117,0 (CH; $^3J_{C-F}$ = 4,6 Hz); 112,0 (CH); 39,5 (CH₂); 32,3 (CH; $^3J_{C-F}$ = 4,0 Hz); 20,9 (CH₃); 20,8 (CH₂); 14,1 (CH₃).

RMN-¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ = - 131,6 (t; J = 6,0 Hz).

IV (ATR): 2957; 2929; 1581; 1535; 1448; 1428; 1198; 798; 783; 517 cm⁻¹.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 329 (100) [M⁺]; 287 (94); 216 (52); 97 (27); 71(37); 57 (49); 44 (81).

EMAR (IE) m/z calcd. para [C₂₀H₂₈FN₃]⁺ 329,2267; encontrado 329,2275.

6.5.2.9. *N*-(4-fluoro-3-isopropilfenil)pirimidin-2-amina (**84b**)

Foi utilizado o procedimento geral usando **68** (95 mg; 0,50 mmol; 1,0 equiv), 2-bromopropano (246 mg; 2,0 mmol; 4,0 equiv). Após purificação por coluna cromatográfica (*n*-hexane/EtOAc, gradiente: 80:1 a 5:1), **84b** foi obtido na forma de um óleo verde escuro (44 mg; 0,19 mmol; 38%). O produto dialquilado **85b** também foi isolado (23 mg; 0,086 mmol; 17%) como um sólido branco. 6% de material de partida **68** foi recuperado (5 mg; 0,03 mmol).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,40 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 7,97 (s; 1H); 7,48 (ddd; J = 8,8; 4,4 e 2,8 Hz; 1H); 7,35 (dd; J = 6,6 e 2,7 Hz; 1H); 6,98 (dd; J = 9,9 e 8,8 Hz; 1H); 6,69 (t; J = 4,8 Hz; 1H); 3,23 (sept.; J = 6,9 Hz; 1H); 1,27 (d; J = 6,9 Hz; 6H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 160,3 (C_q); 157,9 (CH); 156,5 (C_q; $^1J_{C-F}$ = 240,7 Hz);

135,4 (C_q; ²J_{C-F} = 16,0 Hz); 135,2 (C_q; ⁴J_{C-F} = 2,7 Hz); 119,2 (CH; ³J_{C-F} = 5,1 Hz); 119,0 (CH; ³J_{C-F} = 8,1 Hz); 115,3 (CH; ²J_{C-F} = 24,1 Hz); 112,1 (CH); 27,4 (CH; ³J_{C-F} = 1,8 Hz); 22,6 (CH₃).

RMN-¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ = - (125,8 – 125,9) (m).

IV (ATR): 2963; 1581; 1533; 1496; 1448; 1421; 1206; 797; 730; 512 cm⁻¹.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 231 (100) [M⁺]; 216 (58); 188 (25); 43 (19).

EMAR (IE) *m/z* calcd. para [C₁₃H₁₄FN₃]⁺ 231,1172; encontrado 231,1170.

6.5.2.10. *N*-(4-fluoro-3,5-di-isopropilfenil)pirimidin-2-amina (85b)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,39 (d; *J* = 4,8 Hz; 2H); 7,55 (sl; 1H); 7,29 (d; *J* = 6,2 Hz; 2H); 6,67 (t; *J* = 4,8 Hz; 1H); 3,25 (sept.; *J* = 6,9 Hz; 2H); 1,27 (d; *J* = 6,9 Hz; 12H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 160,4 (C_q); 157,9 (CH); 154,3 (C_q; ¹J_{C-F} = 240,3 Hz); 136,2 (C_q; ²J_{C-F} = 17,2 Hz); 134,7 (C_q; ⁴J_{C-F} = 2,9 Hz); 116,8 (CH; ³J_{C-F} = 5,1 Hz); 112,0 (CH); 27,4 (CH; ³J_{C-F} = 3,0 Hz); 22,8 (CH₃).

RMN-¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ = - 131,9 (t; *J* = 6,2 Hz).

IV (ATR): 2962; 2927; 1579; 1533; 1429; 1337; 1196; 997; 799; 700; 511 cm⁻¹.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 273 (100) [M⁺]; 258 (45); 216 (27).

EMAR (IE) *m/z* calcd. para [C₁₆H₂₀FN₃]⁺ 273,1641; encontrado 273,1649.

F.F. = 99 – 102 °C.

6.5.2.11. *N*-(4-fluoro-3-(octan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (84c)

Foi utilizado o procedimento geral usando **68** (95 mg; 0,50 mmol; 1,0 equiv), 2-bromo-octano (386 mg; 2,0 mmol; 4,0 equiv). Após purificação por coluna cromatográfica (*n*-hexano/EtOAc, gradiente: 40:1 a 2:1; Et₃N 1%), **84c** foi obtido na forma de um óleo verde escuro (61 mg; 0,20 mmol; 40%). O produto dialquilado **85c** também foi isolado (23 mg; 0,086 mmol; 17%) como um óleo verde escuro. 15% do material de partida **68** foi recuperado (14 mg; 0,074 mmol).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,39 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 7,69 (sl; 1H); 7,49 (ddd; J = 8,8; 4,4 e 2,8 Hz; 1H); 7,30 (dd; J = 6,4 e 2,8 Hz; 1H); 6,98 (dd; J = 9,8 e 8,8 Hz; 1H); 6,69 (t; J = 4,8 Hz; 1H); 3,05 (sext.; J = 6,9 Hz; 1H); 1,68 – 1,52 (m; 2H); 1,26 – 1,24 (m; 8H); 1,25 (d; J = 6,9 Hz; 3H); 0,86 (t; J = 6,7 Hz; 1H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 160,3 (C_q); 157,9 (CH); 156,6 (C_q; $^1J_{C-F}$ = 240,3 Hz); 135,1 (C_q; $^4J_{C-F}$ = 2,6 Hz); 134,6 (C_q; $^2J_{C-F}$ = 16,1 Hz); 119,7 (CH; $^3J_{C-F}$ = 5,2 Hz); 118,8 (CH; $^3J_{C-F}$ = 8,1 Hz); 115,3 (CH; $^2J_{C-F}$ = 24,4 Hz); 112,2 (CH); 37,2 (CH₂); 32,7 (CH; $^3J_{C-F}$ = 1,0 Hz); 31,8 (CH₂); 29,4 (CH₂); 27,6 (CH₂); 22,7 (CH₂); 21,0 (CH₃); 14,1 (CH₃).

RMN-¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ = - (125,6 – 125,7) (m).

IV (ATR): 2926; 2855; 1582; 1536; 1494; 1449; 1422; 1205; 797; 732 cm⁻¹.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 301 (96) [M⁺]; 230 (19); 216 (100); 201 (22); 188 (14); 43 (18).

EMAR (IE) m/z calcd. para [C₁₈H₂₄FN₃]⁺ 301,1954; encontrado 301,1959.

6.5.2.12. *N*-(4-fluoro-3,5-di(octan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (**85c**)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,38 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 7,56 (sl; 1H); 7,26 (d; J = 6,0 Hz; 1H); 6,67 (t; J = 4,8 Hz; 1H); 3,06 (d sext.; J = 6,9 e 3,0 Hz; 2H); 1,67 – 1,51 (m; 4H); 1,33 – 1,19 (m; 16H); 1,25 (d; J = 6,9 Hz; 6H); 0,86 (t; J = 6,7 Hz; 6H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 160,4 (C_q); 157,9 (CH); 154,6 (C_q; $^1J_{C-F}$ = 239,2 Hz); 134,7 (C_q; $^4J_{C-F}$ = 4,1 Hz); 134,3 (C_q; $^2J_{C-F}$ = 17,6 Hz); 117,0 (CH; $^3J_{C-F}$ = 8,9 Hz); 111,8 (CH); 37,4 (CH₂); 37,3 (CH₂); 32,8 (CH; $^3J_{C-F}$ = 2,2 Hz); 32,6 (CH; $^3J_{C-F}$ = 2,3 Hz); 31,9 (CH₂); 29,4 (CH₂); 27,7 (CH₂); 22,7 (CH₂); 21,1 (CH₃); 14,2 (CH₃).

RMN-¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ = - (131,5 – 131,6) (m).

IV (ATR): 2925; 2855; 1582; 1537; 1449; 1428; 1199; 798; 782; 517 cm⁻¹.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 413 (100) [M⁺]; 329 (53); 216 (17); 43 (22).

EMAR (IE) m/z calcd. para [C₂₆H₄₀FN₃]⁺ 413,3206; encontrado 413,3199.

6.5.2.13. *N*-(3-(*sec*-butil)-4-fluorofenil)pirimidin-2-amina (**84d**)

Foi utilizado o procedimento geral usando **68** (95 mg; 0,50 mmol; 1,0 equiv), 2-bromobutano (274 mg; 2,0 mmol; 4,0 equiv). Após purificação por coluna cromatográfica (*n*-hexane/EtOAc, gradiente: 80:1 a 5:1), **84d** foi obtido na forma de um sólido verde escuro (54 mg; 0,22 mmol; 44%). O produto dialquilado **85d** também foi isolado (17 mg; 0,055 mmol; 11%) como um óleo verde escuro. 20% do material de partida **68** foi recuperado (19 mg; 0,098 mmol).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,39 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 7,96 (sl; 1H); 7,50 (ddd; J = 8,8; 4,4 e 2,8 Hz; 1H); 7,30 (dd; J = 6,4 e 2,8 Hz; 1H); 6,98 (dd; J = 9,8 e 8,8 Hz; 1H); 6,68 (t; J = 4,8 Hz; 1H); 2,98 (sext.; J = 7,0 Hz; 1H); 1,69 – 1,58 (m; 2H); 1,26 (d; J = 7,0 Hz; 3H); 0,88 (t; J = 7,4 Hz; 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 160,3 (C_q); 157,9 (CH); 156,7 (C_q; $^1J_{C-F}$ = 240,3 Hz); 135,2 (C_q; $^4J_{C-F}$ = 2,7 Hz); 134,3 (C_q; $^2J_{C-F}$ = 16,1 Hz); 119,7 (CH; $^3J_{C-F}$ = 5,1 Hz); 118,9 (CH; $^3J_{C-F}$ = 8,1 Hz); 115,3 (CH; $^2J_{C-F}$ = 24,5 Hz); 34,4 (CH; $^3J_{C-F}$ = 0,9 Hz); 30,0 (CH₂); 20,5 (CH₃); 12,2 (CH₃).

RMN-¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ = - (125,6 – 125,7) (m).

IV (ATR): 2960; 2929; 1583; 1538; 1496; 1449; 1426; 1200; 993; 781; 639 cm⁻¹.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 245 (100) [M⁺]; 230 (10); 216 (55); 201 (14); 188 (10).

EMAR (IE) m/z calcd. para [C₁₄H₁₆FN₃]⁺ 245,1328; encontrado 245,1328.

F.F. = 49 – 51 °C.

6.5.2.14. *N*-(3,5-di-sec-butil-4-fluorofenil)pirimidin-2-amina (85d)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,38 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 7,40 (sl; 1H); 7,25 (d; J = 6,0 Hz; 2H); 6,67 (t; J = 4,8 Hz; 1H); 3,04 – 2,92 (m; 2H); 1,68 – 1,57 (m; 4H); 1,25 (d; J = 6,9 Hz; 6H); 0,88 (t; J = 7,4 Hz; 6H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 160,3 (C_q); 157,9 (CH); 154,7 (C_q; $^1J_{C-F}$ = 239,3 Hz); 134,7 (C_q; $^4J_{C-F}$ = 3,0 Hz); 134,0 (C_q; $^2J_{C-F}$ = 17,6 Hz); 117,0 (CH; $^3J_{C-F}$ = 5,4 Hz); 112,0 (CH); 34,5 (CH; $^3J_{C-F}$ = 2,2 Hz); 34,4 (CH; $^3J_{C-F}$ = 2,2 Hz); 31,8 (CH₂); 30,2 (CH₂); 30,1 (CH₂); 20,6 (CH₃); 12,3 (CH₃).

RMN-¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ = - 131,5 (dd; J = 10,9 e 5,4 Hz).

IV (ATR): 2961; 2928; 1581; 1535; 1448; 1428; 1198; 995; 798; 732 cm^{-1} .

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 301 (100) [M^+]; 272 (100); 244 (14); 216 (41); 57 (25).

EMAR (IE) m/z calcd. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FN}_3]^+$ 301,1954; encontrado 301,1957.

6.5.2.15. ***N*-(3-ciclopentilfenil)pirimidin-2-amina (84f)**

Foi utilizado o procedimento geral usando **68** (95 mg; 0,50 mmol; 1,0 equiv), bromociclopentano (298 mg; 2,0 mmol; 4,0 equiv). Após purificação por coluna cromatográfica (*n*-hexane/EtOAc, gradiente: 80:1 a 5:1), **84f** foi obtido na forma de um óleo verde escuro (44 mg; 0,17 mmol; 34%). O produto dialquilado **85f** também foi obtido (29 mg; ~0,088 mmol; ~18%) como um óleo verde escuro contendo impurezas não identificadas. 13% do material de partida **68** foi recuperado (12 mg; 0,063 mmol).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,39 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 7,60 (sl; 1H); 7,44 (ddd; J = 8,7; 4,4 e 2,8 Hz; 1H); 7,38 (dd; J = 6,6 e 2,8 Hz; 1H); 6,98 (dd; J = 9,9 e 8,7 Hz; 1H); 6,69 (t; J = 4,8 Hz; 1H); 3,29 – 3,18 (m; 1H); 2,13 – 2,02 (m; 2H); 1,88 – 1,79 (m; 2H); 1,75 – 1,56 (m; 4H).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ = 160,3 (C_q); 157,9 (CH); 157,0 (C_q ; $^1J_{\text{C-F}}$ = 240,8 Hz); 135,0 (C_q ; $^4J_{\text{C-F}}$ = 2,6 Hz); 133,3 (C_q ; $^2J_{\text{C-F}}$ = 16,0 Hz); 119,9 (CH; $^3J_{\text{C-F}}$ = 5,1 Hz); 119,0 (CH; $^3J_{\text{C-F}}$ = 8,1 Hz); 115,2 (CH; $^2J_{\text{C-F}}$ = 24,2 Hz); 112,2 (CH); 39,1 (CH); 33,1 (CH_2); 25,5 (CH_2).

RMN- ^{19}F (282 MHz, CDCl_3): δ = - (125,2 – 125,3) (m).

IV (ATR): 2952; 2868; 1580; 1532; 1494; 1447; 1420; 1204; 796; 557 cm^{-1} .

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 257 (100) [M^+]; 228 (22); 216 (69); 188 (20); 133 (10).

EMAR (IE) m/z calcd. para $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_3 + \text{H}^+]$ 258,1401; encontrado 258,1401.

6.5.2.16. *N*-(4-cloro-3-(pentan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (**88a**)

Foi utilizado o procedimento geral usando **86a** (103 mg; 0,500 mmol; 1,00 equiv), 2-bromopentano (302 mg; 2,0 mmol; 4,0 equiv). Após purificação por coluna cromatográfica (*n*-hexane/EtOAc, gradiente: 80:1 a 20:1; Et₃N 1%), **88a** foi obtido na forma de um óleo verde escuro (58 mg; 0,21 mmol; 42%). O produto dialquilado **89a** também foi obtido (9 mg; ~0,03 mmol; ~5%) como um óleo verde escuro contendo impurezas não identificadas.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,42 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 7,81 (sl; 1H); 7,54 (dd; J = 8,7 e 2,6 Hz; 1H); 7,39 (d; J = 2,6 Hz; 1H); 7,29 (d; J = 8,7 Hz; 1H); 6,72 (t; J = 4,8 Hz; 1H); 3,28 (sext.; J = 7,0 Hz; 1H); 1,69 – 1,47 (m; 2H); 1,41 – 1,25 (m; 2H); 1,22 (d; J = 6,9 Hz; 3H); 0,90 (t; J = 7,3 Hz; 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 160,0 (C_q); 157,8 (CH); 145,2 (C_q); 138,2 (C_q); 129,5 (CH); 127,1 (C_q); 118,3 (CH); 118,2 (CH); 112,5 (CH); 112,3 (CH); 39,5 (CH₂); 35,1 (CH); 21,1 (CH₃); 20,6 (CH₂); 14,2 (CH₃).

IV (ATR): 2958; 2928; 1579; 1530; 1474; 1447; 1415; 1039; 796; 731 cm⁻¹.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 275 (96) [M⁺]; 232 (100); 217 (20); 196 (44); 43 (42).

EMAR (IE) m/z calcd. para [C₁₅H₁₈ClN₃]⁺ 275,1189; encontrado 275,1177.

6.5.2.17. *N*-(4-bromo-3-(pentan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (**88b**)

Foi utilizado o procedimento geral usando **86b** (140 mg; 0,500 mmol; 1,00 equiv), 2-bromopentano (302 mg; 2,00 mmol; 4,00 equiv). Após purificação por coluna cromatográfica (*n*-hexane/EtOAc, gradiente: 80:1 a 5:1), **88b** foi obtido na forma de um óleo verde escuro (66 mg; 0,19 mmol; 38%). 13% de material de partida **86b** foi recuperado (18 mg; 0,065 mmol).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,42 (d; *J* = 4,8 Hz; 2H); 7,99 (sl; 1H); 7,48 (d; *J* = 1,7 Hz; 1H); 7,47 (d; *J* = 0,9 Hz; 1H); 7,39 (dd; *J* = 1,7 e 0,9 Hz; 1H); 6,72 (t; *J* = 4,8 Hz; 1H); 3,25 (sext.; *J* = 6,9 Hz; 1H); 1,70 – 1,46 (m; 2H); 1,42 – 1,26 (m; 2H); 1,22 (d; *J* = 6,9 Hz; 3H); 0,91 (t; *J* = 7,3 Hz; 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 160,0 (C_q); 157,8 (CH); 146,9 (C_q); 138,9 (C_q); 132,7 (CH); 118,7 (CH); 118,4 (CH); 117,4 (C_q); 112,5 (CH); 39,7 (CH₂); 37,8 (CH); 21,2 (CH₃); 20,6 (CH₂); 14,2 (CH₃).

IV (ATR): 2957; 2927; 1577; 1528; 1446; 1413; 1015; 795; 731 cm⁻¹.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 319 (76) [M⁺]; 278 (43); 198 (100); 183 (22); 41 (18).

EMAR (IE) *m/z* calcd. para [C₁₅H₁₈BrN₃]⁺ 319,0684; encontrado 319,0690.

7.1.3.

6.5.2.18. *N*-(4-metil-3-(pentan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (**88e**)

O procedimento geral foi seguido utilizando **70** (93 mg; 0,50 mmol; 1,0 equiv), 2-bromopentano (302 mg; 2,0 mmol; 4,0 equiv). Após purificação por coluna cromatográfica (*n*-hexane/EtOAc, gradiente: 80:1 a 5:1), **88e** foi obtido na forma de um óleo verde escuro (28 mg; 0,11 mmol; 22%). 36% de material de partida **70** foi recuperado (34 mg; 0,18 mmol).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,39 (d; *J* = 4,8 Hz; 2H); 7,66 (sl; 1H); 7,45 (dd; *J* = 8,2

e 2,3; 1H); 7,27 (d; $J = 2,3$ Hz; 1H); 7,11 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 6,66 (t; $J = 4,8$ Hz; 1H); 2,97 (sext.; $J = 7,0$ Hz; 1H); 2,29 (s; 3H); 1,62 – 1,51 (m; 2H); 1,40 – 1,30 (m; 2H); 1,21 (d; $J = 6,9$ Hz; 3H); 0,89 (t; $J = 7,3$ Hz; 3H).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 160,5$ (C_q); 158,0 (CH); 146,6 (C_q); 137,3 (C_q); 130,4 (CH); 130,0 (C_q); 117,5 (CH); 117,4 (CH); 111,9 (CH); 40,1 (CH_2); 34,3 (CH); 21,5 (CH_3); 20,8 (CH_2); 18,9 (CH_3); 14,2 (CH_3).

IV (ATR): 2956; 2852; 1581; 1529; 1447; 1417; 989; 797; 639 cm^{-1} .

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 255 (97) [M^+]; 212 (100); 197 (27); 184 (36); 71 (27) 43 (44).

EMAR (IE) m/z calcd. para $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3]^+$ 255,1735; encontrado 255,1729.

6.5.2.19. *N*-(3-(pentan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (**88f**)

O procedimento geral foi seguido utilizando **86f** (86 mg; 0,50 mmol; 1,0 equiv), 2-bromopentano (302 mg; 2,00 mmol; 4,00 equiv). Após purificação por coluna cromatográfica (*n*-hexane/EtOAc, gradiente: 40:1 a 5:1), **88f** foi obtido como um óleo verde escuro (30 mg; 0,13 mmol; 25%). O produto dialquilado **89f** também foi isolado (20 mg; 0,063 mmol; 13%) como um óleo amarelo claro. 47% de material de partida **86f** foi recuperado (41 mg; 0,24 mmol).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,41$ (d; $J = 4,8$ Hz; 2H); 7,60 (sl; 1H); 7,56 – 7,52 (m; 1H); 7,33 – 7,32 (m; 1H); 7,26 (dd; $J = 9,0$ e 6,7 Hz; 1H); 6,89 (d; $J = 7,6$ Hz; 1H); 6,68 (t; $J = 4,8$ Hz; 1H); 2,70 (sext.; $J = 7,0$ Hz; 1H); 1,61 – 1,51 (m; 2H); 1,30 – 1,20 (m; 2H); 1,24 (d; $J = 7,0$ Hz; 3H); 0,87 (t; $J = 7,3$ Hz; 3H).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 160,4$ (C_q); 158,1 (CH); 148,9 (C_q); 139,3 (C_q); 128,8

(CH); 121,6 (CH); 118,4 (CH); 117,2 (CH); 112,3 (CH); 40,6 (CH₂); 39,6 (CH); 22,1 (CH₃); 20,7 (CH₂); 14,0 (CH₃).

IV (ATR): 3271; 2955; 1575; 1532; 1436; 1403; 991; 782; 700; 641 cm⁻¹.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 241 (65) [M⁺]; 199 (100); 198 (98); 183 (25); 170 (22); 128 (12).

EMAR (IE) *m/z* calcd. para [C₁₅H₁₉N₃]⁺ 241,1579; encontrado 241,1574.

6.5.2.20. *N*-(3,5-di(pentan-2-il)fenil)pirimidin-2-amina (89f)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,40 (d; *J* = 4,8 Hz; 2H); 7,35 (sl; 1H); 7,25 (d; *J* = 0,5; 2H); 6,70 (t; *J* = 1,5 Hz; 1H); 6,67 (t; *J* = 4,8 Hz; 1H); 2,68 (sext.; *J* = 6,9 Hz; 2H); 1,63 – 1,46 (m; 4H); 1,36 – 1,15 (m; 4H); 1,24 (d; *J* = 6,9 Hz; 6H); 0,88 (t; *J* = 7,3 Hz; 6H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 160,5 (C_q); 158,1 (CH); 148,7 (C_q); 139,1 (C_q); 120,6 (CH); 115,8 (CH); 112,1 (CH); 40,6 (CH₂); 39,7 (CH); 22,1 (CH₃); 20,7 (CH₂); 14,1 (CH₃).

IV (ATR): 3280; 2955; 2925; 1578; 1536; 1434; 1405; 797; 708 cm⁻¹.

EM (IE) *m/z* (intensidade relativa) 311 (49) [M⁺]; 269 (100); 198 (37); 43 (18).

EMAR (IE) *m/z* calcd. para [C₂₀H₂₉N₃]⁺ 311,2361; encontrado 311,2354.

6.5.3. Dados de caracterização dos substratos sintetizados

6.5.3.1. 4-fluoro-*N*-fenilalanilina (57)

Sólido marrom escuro.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,28 – 7,23 (m; 2H); 7,07 – 7,03 (m; 2H); 7,02 – 6,96 (m; 4H); 6,91 (tt; J = 7,5 e 1,1 Hz; 1H); 5,57 (sl; 1H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 158,0 (C_q; $^1J_{C-F}$ = 240,1 Hz); 143,9 (C_q); 138,9 (C_q; $^4J_{C-F}$ = 2,5 Hz); 129,4 (CH); 120,6 (CH); 120,5 (CH; $^3J_{C-F}$ = 7,5 Hz); 116,8 (CH); 115,9 (C_q; $^2J_{C-F}$ = 22,5 Hz).

RMN-¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): δ = - (121,9 – 122,0) (m).

F.F. = 33 – 36 °C.

6.5.3.2. 6-bromo-2,6-dimetil-hept-2-eno (64)

Óleo incolor.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5,12 (tt; J = 7,2 e 1,3 Hz; 1H); 2,24 – 2,16 (m; 2H); 1,83 – 1,78 (m; 2H); 1,77 (s; 6H); 1,69 (s; 3H); 1,64 (s; 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 132,2 (C_q); 123,2 (CH); 68,2 (C_q); 47,5 (CH₂); 34,3 (CH₃); 34,2 (CH₃); 25,7 (CH₃); 25,2 (CH₂); 17,7 (CH₃).

6.5.3.3. *N*-(4-fluorofenil)pirimidin-2-amina (68)

Sólido amarelo claro.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,40 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 7,71 (sl; 1H); 7,59 – 7,52 (m; 2H); 7,08 – 7,00 (m; 2H); 6,71 (t; J = 4,8 Hz; 1H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 160,1 (C_q); 158,5 (C_q; $^1J_{C-F}$ = 241,6 Hz); 157,9 (CH); 135,3 (C_q; $^4J_{C-F}$ = 2,7 Hz); 121,5 (CH; $^3J_{C-F}$ = 7,8 Hz); 115,4 (C_q; $^2J_{C-F}$ = 22,4 Hz); 112,4 (CH).

RMN-¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ = - 120,2 (tt; J = 8,4 e 4,8 Hz).

F.F. = 151 – 153 °C.

6.5.3.4. *N*-(2-fluorofenil)pirimidin-2-amina (69)

Sólido branco.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,47 – 8,41 (m; 1H); 8,45 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 7,47 (sl, 1H); 7,18 – 7,07 (m; 2H); 6,98 (dddd; J = 8,2; 7,3; 5,1 e 1,7 Hz; 1H); 6,76 (t; J = 4,8 Hz; 1H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 159,7 (C_q); 157,9 (CH); 152,5 (C_q; $^1J_{C-F}$ = 242,6 Hz); 127,8 (C_q; $^2J_{C-F}$ = 9,8 Hz); 124,2 (CH; $^3J_{C-F}$ = 3,7 Hz); 122,4 (CH; $^3J_{C-F}$ = 7,5 Hz); 120,7 (CH; $^4J_{C-F}$ = 0,7 Hz); 114,7 (CH; $^2J_{C-F}$ = 19,3 Hz); 113,0 (CH).

RMN-¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ = - (131,1 – 131,2) (m).

F.F. = 117 – 119 °C.

6.5.3.5. *N*-(*p*-tolil)pirimidin-2-amina (70)

Sólido amarelo claro.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,40 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 7,62 (sl; 1H); 7,49 – 7,47 (m; 2H); 7,17 – 7,14 (m; 2H); 6,67 (t; J = 4,8 Hz; 1H); 2,33 (s; 3H).

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 160,4 (C_q); 158,0 (CH); 136,7 (C_q); 132,5 (C_q); 129,4 (CH); 120,1 (CH); 112,1 (CH); 20,8 (CH₃).

F.F. = 130 – 131 °C.

6.4.3.6. *N*-(3,4-difluorofenil)pirimidin-2-amina (71)

Sólido amarelo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,44 (d; J = 4,8 Hz; 2H); 7,85 – 7,77 (m; 1H); 7,41 (sl; 1H); 7,13 – 7,08 (m; 2H); 6,77 (t; J = 4,8 Hz; 1H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ = 159,6 (C_q); 157,9 (CH); 150,0 (C_q; dd; $^{1,2}J_{C-F}$ = 245,4 e 13,2 Hz); 145,9 (C_q; dd; $^{1,2}J_{C-F}$ = 242,9 e 12,9 Hz); 135,9 (C_q; dd; $^{3,4}J_{C-F}$ = 9,1 e 2,9 Hz); 117,0 (CH; dd; $^{2,3}J_{C-F}$ = 18,1; 1,5 Hz); 114,7 (CH; dd; $^{2,3}J_{C-F}$ = 5,7 e 3,4 Hz); 113,0 (CH); 108,8 (CH; $^3J_{C-F}$ = 22,0 Hz).

RMN-¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ = - (136,1 – 136,3) (m); - (145,3 – 145,5) (m).

IV (ATR): 3265; 3071; 1587; 1546; 1513; 1448; 1269; 1247; 849; 789; 641; 563 cm⁻¹.

EM (IE) m/z (intensidade relativa) 207 (63) [M^+]; 206 (100); 188 (4); 127 (8); 113 (9).

EMAR (IE) m/z calcd. para $[C_{10}H_7F_2N_3 + H^+]$ 208,0681; encontrado 208,0681.

F.F. = 184 – 186 °C.

8. Anexos

Espectro de RMN- ^1H 200 MHz (CDCl_3) – 11

Espectro de RMN-¹³C 50 MHz (CDCl₃) – 11

Espectro de RMN-¹³C 50 MHz (CDCl₃) – 12

Espectro de RMN-¹H 200 MHz ((CD₃)₂SO) - 13

Espectro de RMN-¹H 200 MHz (CDCl₃) - 14

Espectro de RMN- ^{13}C 50 MHz (CDCl_3) - **14**
189

Espectro de RMN- ^1H 200 MHz (CDCl_3) - 15

Espectro de RMN- ^{13}C – 75 MHz (CDCl_3) – 15.

Espectro de RMN-¹H 200 MHz (CDCl₃) – **6**

Espectro de RMN-¹³C 75 MHz (CDCl₃) – 6

Espectro de RMN-¹H 500 MHz (CDCl₃) – (**S**)-16

Espectro de RMN-¹H 500 MHz (CDCl₃) – (S)-16 – expansões

Espectro de RMN-¹³C 125 MHz (CDCl₃) - (S)-16

Espectro de RMN-¹H 300 MHz (CDCl₃) - **22**

Espectro de RMN-¹H 300 MHz (CDCl₃) – **22** – expansões

Espectro de RMN-¹³C 75 MHz (CDCl₃) – **22**

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **23**.

Espectro de RMN- ^1H – 300 MHz (CDCl_3) – **23** – expansões.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – 23.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **25**.

Espectro de RMN- ^{13}C – 75 MHz (CDCl_3) – 25.

Espectro de RMN-¹H – 500 MHz (CDCl₃) – **28**.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – **28**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – 2.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **2** – expansões.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – 2.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **30**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **30** – expansões.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – **30**.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) - **30** – expansões.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – 1A.

Espectro de RMN- ^1H – 300 MHz (CDCl_3) – **1A** – expansões.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – 1A.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **1B**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **1B** – expansões.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – **1B**.

Espectro de RMN- ^1H – 300 MHz (CDCl_3) – **31** – expansões.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – **31**.

Espectro de RMN- ^1H – 300 MHz (CDCl_3) – **32**.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – **32**.

Espectro de RMN- ^1H – 300 MHz (CDCl_3) – **33**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – 35.

Espectro de RMN- ^1H – 300 MHz (CDCl_3) – **36**.

Espectro de RMN-¹H – 500 MHz (CDCl₃) – **38**.

Espectro de RMN-¹H – 500 MHz (CDCl₃) – **39**.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – 39.

Espectro de RMN-¹H – 500 MHz (CDCl₃) – **42** (impuro).

Espectro de RMN-¹H – 200 MHz (CDCl₃) – 17.

Espectro de RMN-¹H – 200 MHz (CDCl₃) – **16 + 19**.

Espectro de RMN- ^1H – 300 MHz (CDCl_3) – (*R*)-11.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – (*R*)-11.

Espectro de RMN- ^1H – 300 MHz (CDCl_3) – **(R)-15**.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – (*R*)-15.

Espectro de RMN-¹H – 200 MHz (CDCl₃) – **(R)-16 + 20**.

Espectro de RMN-¹H 200 MHz (CDCl₃) – 44.

Espectro de RMN-¹H 200 MHz (CDCl₃) – **44** – expansões.

Espectro de RMN-¹³C 50 MHz (CDCl₃) – 44.

Espectro de RMN-¹H 200 MHz (CDCl₃) – 46.

Espectro de RMN-¹H 200 MHz (CDCl₃) – **46** – expansões

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – 46.

Espectro de RMN- ^{13}C – 75 MHz (CDCl_3) – **46** – expansões.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – 47A.

Espectro de RMN-¹H 200 MHz (CDCl₃) – 47B.

Espectro de RMN- ^1H 200 MHz (CDCl_3) – **47B** – expansões.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – **47B**.

Espectro de RMN-¹H 200 MHz (CDCl₃) – 50.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – 50.

Espectro de RMN- ^{13}C – 75 MHz (CDCl_3) – **50** – expansões

Espectro de RMN-¹H 200 MHz (CDCl₃) – 51.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – **51**.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – 52.

Espectro de DEPT 135 – 75 MHz (CDCl₃) – **52**.

File:= 58629

Laboratório de Infravermelho - Central Analítica

Res = 4 cm⁻¹

Amostra: P.22 C1D F.6 a 8

Mode = 2 (Mid-IR)

Scans = 64

Apod = Cosine

Transmittance / Wavenumber (cm⁻¹)

Espectro de IV – 52.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – **53**.

Espectro de RMN-¹H 500 MHz (CDCl₃) – **54** – expansões.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – 54.

265

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – 74.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – **74**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **78**.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – **78**.

Espectro de RMN-¹H – 400 MHz (CDCl₃) – **79**.

Espectro de RMN- ^{13}C – 125 MHz (CDCl_3) – 79.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **81**.

Espectro de RMN-¹³C – 100 MHz (CDCl₃) – **81**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **82c**.

Espectro de RMN-¹³C – 100 MHz (CDCl₃) – **82c**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **84a**.

Espectro de RMN-¹³C – 100 MHz (CDCl₃) – **84a**.

Espectro de RMN-¹H – 400 MHz (CDCl₃) – **85a**.

Espectro de RMN- ^{13}C – 100 MHz (CDCl_3) – **85a**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **84b**.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – **84b**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **85b**.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – **85b**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **84c**.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – **84c**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **85c**.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – **85c**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **84d**.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – **84d**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **85d**.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – **85d**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **84f**.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – **84f**.

Espectro de RMN- ^1H – 300 MHz (CDCl_3) – **88a**.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – **88a**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **88b**.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – **88b**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **88e**.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – **88e**.

Espectro de RMN- ^1H – 300 MHz (CDCl_3) – **88f**.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – 88f.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **89f**.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – 89f.

Espectro de RMN-¹H – 400 MHz (CDCl₃) – **57**.

Espectro de RMN- ^{13}C – 100 MHz (CDCl_3) – **57**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **64**.

Espectro de RMN-¹³C – 75 MHz (CDCl₃) – **64**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **68**.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – **68**.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **69**.

Espectro de RMN- ^{13}C – 125 MHz (CDCl_3) – **69**.

Espectro de RMN-¹H – 400 MHz (CDCl₃) – **70**.

Espectro de RMN-¹³C – 100 MHz (CDCl₃) – 70.

Espectro de RMN-¹H – 300 MHz (CDCl₃) – **71**.

Espectro de RMN-¹³C – 125 MHz (CDCl₃) – 71.

9. Referências

- (1) Boonsri, S.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Chantrapromma, S.; Kanjanaprasit, A. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1173.
- (2) http://www.ctahr.hawaii.edu/forestry/Data/photos/Thespesia_populnea_tree.jpg.
- (3) <http://www.arbolesornamentales.es/Thespesiapopul.jpg>.
- (4) Olier, C. K., M.; Gastaldi, S.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 413.
- (5) Chow, R.; Kocienski, P. J.; Kuhl, A.; LeBrazidec, J. Y.; Muir, K.; Fish, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2344.
- (6) Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J.; Jain, N. F.; Bando, T.; Hughes, R.; Winssinger, N.; Natarajan, S.; Koumbis, A. E. *Chem. A Eur. J.* **1999**, *5*, 2648.
- (7) McNulty, J.; Mao, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3857.
- (8) Nicolai, S. S.-Z., R.; Waser, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3783.
- (9) Soai, K.; Ookawa, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *51*, 4000.
- (10) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
- (11) Cainelli, G.; Panunzio, M.; Bandini, E.; Martelli, G.; Spunta, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1685.
- (12) Su, J. T.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146.
- (13) Massad, S. K.; Hawkins, L. D.; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *48*, 5180.
- (14) Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Dondio, G.; Raimondi, L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2369.
- (15) Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. *Substâncias carboniladas*; Bookman: Porto Alegre, **2003**.
- (16) Enders, D.; Jandeleit, B.; von Berg, S.; Raabe, G.; Runsink, J. *Organometallics* **2001**, *20*, 4312.
- (17) Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., **1979**.
- (18) Enders, D.; Frank, U.; Fey, P.; Jandeleit, B.; Lohray, B. B. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *519*, 147.
- (19) Enders, D.; Jandeleit, B.; von Berg, S. *Synlett* **1997**, 1997, 421.
- (20) Jurkauskas, V.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2892.
- (21) Jung, M. E.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5857.
- (22) Oshima, R.; Yamauchi, Y.; Watanabe, C.; Kumamoto, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2613.
- (23) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure*; 6th ed.; Wiley: New Jersey, **2007**.
- (24) Chan, T. L.; Wu, Y.; Choy, P. Y. *Chem. A Eur. J.* **2015**, *19*, 15802.
- (25) Murarka, S.; Möbus, J.; Erker, G.; Mück-Lichtenfeld, C.; Studer, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2762.
- (26) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*; 5th ed.; Springer: New York, **2007** Vol. *Part B: Reactions and Synthesis*.
- (27) Burnell, R. H.; Jean, M.; Poirier, D. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 775.
- (28) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; OUP Oxford, **2001**.
- (29) Craveiro, M. V., Universidade de São Paulo **2009**.

- (30) Mans, D. J.; Cox, G. A.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5776.
- (31) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Synthesis, Part B*; 5th ed.; Springer, **2007**.
- (32) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9939.
- (33) Ocampo, R.; Dolbier, W. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325.
- (34) Dekker, J.; Boersma, J.; van der Kerk, G. J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 553.
- (35) Dekker, J.; Budzelaar, P. H. M.; Boersma, J.; van der Kerk, G. J. M.; Spek, A. J. *Organometallics* **1984**, *3*, 1403.
- (36) Ikeda, I.; Kanematsu, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 453.
- (37) Silva, L. F., Jr.; Quintiliano, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2256.
- (38) Jasti, R.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13640.
- (39) Vickery, E. H.; Pahler, L. F.; Eisenbraun, E. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4444.
- (40) Reddy, K. R. K. K.; Longato, G. B.; de Carvalho, J. E.; Ruiz, A. L. T. G.; Silva, L. F., Jr. *Molecules* **2012**, *17*, 9621.
- (41) Wipf, P.; Jung, J.-K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6319.
- (42) Timár, T.; Jászberényi, J. C. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 871.
- (43) Hou, X. L.; Cheung, H. Y.; Hon, T. Y.; Kwan, P. L.; Lo, T. H.; Tong, S. Y.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1955.
- (44) Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281.
- (45) Gung, B. W.; Melnick, J. P.; Wolf, M. A.; King, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1947.
- (46) Khalafy, J.; Bruce, J. M. *J. Sci. I. R. Iran* **2002**, *13*, 131.
- (47) Bhat, H. B.; Venkataraman, K. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 77.
- (48) Yu, J.-Q.; Shi, Z. *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag: Heidelberg, **2010**.
- (49) Ackermann, L. *Acc. Chem. Res.* **2013**.
- (50) Newhouse, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362.
- (51) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936.
- (52) Kozhushkov, S. I.; Ackermann, L. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 886.
- (53) Davies, H. M. L.; Du Bois, J.; Yu, J.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1855.
- (54) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
- (55) Gunay, A.; Theopold, K. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1060.
- (56) Wencel-Delord, J.; Droege, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740.
- (57) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507.
- (58) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879.
- (59) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976.
- (60) *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*.
- (61) Davies, H. M. L.; Lian, Y. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 923.
- (62) Ye, B.; Cramer, N. *Science* **2012**, *338*, 504.
- (63) Ye, B. H.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 636.
- (64) Lian, Y. J.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11940.
- (65) Zhao, Y.-L.; Wang, Y.; Hu, X.-Q.; Xu, P.-F. *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 7555.
- (66) www.chemicool.com/definition/stereoconvergence.html.
- (67) Bruckner, R. *Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms (Advanced Organic Chemistry Series)*; Academic Press, **2001**.
- (68) Smith, S. W.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12645.
- (69) Owston, N. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11908.

- (70) Wilsily, A.; Tramutola, F.; Owston, N. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5794.
- (71) Choi, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9102.
- (72) Saito, B.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6694.
- (73) Lundin, P. M.; Esquivias, J.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 154.
- (74) Lu, Z.; Wilsily, A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8154.
- (75) Lundin, P. M.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11027.
- (76) Zhao, Y.; Chen, G. *Org. Lett.* **2011**, *135*, 4850.
- (77) Ren, P.; Salihu, I.; Scopelliti, R.; Hu, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1748.
- (78) Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965.
- (79) Aihara, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5308.
- (80) Xiao, B.; Liu, Z.-J.; Liu, L.; Fu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 616.
- (81) Chen, Q.; Ilies, L.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 428.
- (82) Ackermann, L.; Novák, P.; Vicente, R.; Hofmann, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6045.
- (83) Hofmann, N.; Ackermann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5877.
- (84) He, Y.; Huang, J.; Liang, D.; Liu, L.; Zhu, Q. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7352.
- (85) Nakamura, Y.; Ilies, L.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5998.
- (86) Smith, N. L. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 415.
- (87) Kurti, L.; Czako, B. In *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier: **2005**, p 70.
- (88) Ho, T.-L. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 53.
- (89) Dudnik, A. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10693.
- (90) Ackermann, L.; Lygin, A. V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 764.
- (91) Delvos, L. B.; Begouin, J.-M.; Gosmini, C. *Synlett* **2011**, 2325.
- (92) Shaw, J. W.; Grayson, D. H.; Rozas, I. *Arkivoc* **2014**, 161.
- (93) Huang, X.; Xu, S.; Tan, Q.; Gao, M.; Li, M.; Xu, B. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1465.

Súmula Curricular

Eloisa Eriko Ishikawa

I DADOS PESSOAIS

Data de nascimento: 02.08.1985

Local: Osasco, SP.

II FORMAÇÃO ACADÊMICA

03/2011 – presente Doutorado em Química; Bolsista CNPq

Universidade de São Paulo (USP). São Paulo/SP, Brasil.

05/2014 – 11/2014 Doutorado sanduíche; Bolsista CAPES-PDSE

Universität Göttingen - Georg-August-Universität Göttingen,
Gotinga/Baixa Saxônia, Alemanha.

02/2006 – 12/2010 Bacharelado em Química com atribuições tecnológicas;

Universidade de São Paulo (USP). São Paulo/SP, Brasil.

07/2007 – 10/2010 Estágio de iniciação científica; Bolsista CNPq

Universidade de São Paulo (USP). São Paulo/SP, Brasil.

07/2009 – 11/2009 Estágio de iniciação científica; Bolsista STINT

Stockholms Universitet. Estocolmo, Suécia.

III ATUAÇÃO PROFISSIONAL

01/2016 – presente Analista Pleno de Pesquisa e Desenvolvimento – Núcleo de
Inovação Radical;

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., Guarulhos/SP, Brasil.

IV ATIVIDADES ACADÊMICAS

V. PUBLICAÇÕES

V. I. Artigos completos publicados em periódicos

- 1) Li, J.; Warratz, S.; Zell, D.; De Sarkar, S.; **Ishikawa, E. E.**; Ackermann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 13894.
- 2) Jalalian, N.; **Ishikawa, E. E.**; Silva, Jr., L. F.; Olofsson, B. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1552.
- 3) Siqueira, F. A.; **Ishikawa, E. E.**; Fogaça, A.; Faccio, A. T.; Soares, R. R. S.; Carneiro, V. M. T.; Utaka, A.; Tébéka, I. R. M.; Bielawski, M.; Olofsson, B.; Silva, Jr., L. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 1795.
- 4) Carneiro, V. M. T.; Ferraz, H. M. C.; Vieira, T. O.; **Ishikawa, E. E.**; Silva, Jr., L. F. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2877.