Universidade de São Paulo
Instituto de Química de São Carlos

Rafael Mafra de Paula Dias

**Adições de aza-Michael em diazocetonas α,β -insaturadas
e reações de inserção em ílideos β -cetosulfoxônios**

São Carlos
2015

Rafael Mafra de Paula Dias

**Adições de aza-Michael em diazocetonas α,β -insaturadas
e reações de inserção em ilídeos β -cetossulfoxônios**

Tese apresentada ao Instituto de Química de
São Carlos da Universidade de São Paulo
como parte dos requisitos para a obtenção
do título de doutor em ciências.

Área de concentração: Química Orgânica e
Biológica

Orientador: Prof. Dr. Antonio C. B. Burlonoso

São Carlos

2015

Agradecimentos

Agradeço a Deus por iluminar meus caminhos e estar comigo em todos os momentos. Sem a Sua presença nada seria possível.

Ao professor Antonio, pela oportunidade de trabalho em sua equipe, por todo apoio, pela confiança, pelos ensinamentos (de cunho profissional ou pessoal) e conselhos, pelas cobranças, pelos momentos de descontração, pelo profissionalismo e pela amizade.

À minha esposa Junya, que me acompanhou durante toda essa caminhada e foi meu suporte, minha companheira. Seja nos dias difíceis ou nos dias de alegria, compartilhar com você cada detalhe deixou a jornada mais amena.

Aos meus pais, João e Vera, que sempre acreditaram e me apoiaram incondicionalmente em todas as minhas decisões e minha irmã Ludymila pela amizade e pelas palavras de motivação.

Aos colegas (atuais e ex-membros) do Laboratório de Síntese Orgânica Warner Bruce Kover: Isac, Barbara, Vagner, Meire, Anna, Edson, Ives, Gustavo, João, Alexander, Gabriela, Juliana, Daniel, Yuri, Viviana, Ariane, Nikolas, Leonardo, Ketllyn, Vinícius, Fernanda; e aos técnicos João e Marília. Agradeço pelas boas discussões, boas risadas e pelo companheirismo.

Aos colegas do Laboratório de Biocatálise, em especial: Irlon, Natália, David e Lenilson; e demais colegas do IQSC, em especial Tiago e Tonimar.

A todos os professores que participaram da minha formação acadêmica e cidadã e permitiram que eu pudesse chegar até aqui. O dom de transmitir o saber ao aluno não tem valor.

À Central de Análises Químicas e Instrumentais (CAQI) do IQSC.

À central analítica da Universidade Federal de São Carlos.

À Universidade de São Paulo, em especial ao Instituto de Química de São Carlos, por todo apoio técnico e institucional.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa de doutorado; e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo suporte financeiro aos projetos do grupo.

Aos familiares e amigos pelas orações e pela torcida.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho.

Resumo

O trabalho apresentado nesta tese está dividido em dois capítulos e visou explorar a química das diazocetonas α,β -insaturadas bem como dos ílideos β -cetossulfoxônios. No primeiro capítulo é apresentado o emprego das diazocetonas α,β -insaturadas como novos aceptores em reações de aza-Michael. A adição conjugada de aminas primárias e secundárias foi explorada, assim como o uso de aminas quirais para avaliar a versão assimétrica da reação. Além da formação desses adutos, também foram investigadas estratégias para a construção de heterocíclicos nitrogenados a partir destes ou via protocolos “one-pot” (partindo das diazocetonas α,β -insaturadas) levando à formação de 2- e 3-pirrolidinonas. Por fim, foi avaliada a aplicação da metodologia desenvolvida na síntese do produto natural Barmumicina. O segundo capítulo se dispôs a investigar o emprego dos ílideos β -cetossulfoxônios como substitutos de compostos diazocarbonílicos em reações de inserção. Num primeiro momento, serão avaliadas as reações de inserção S-H intermolecular, visando a construção do fragmento β -cetotioéter. Alguns estudos competitivos e mecanísticos, bem como estratégias assimétricas também compõem o escopo. Em um segundo momento, os ílideos foram empregados em reações de inserção N-H intramolecular, no qual, a partir de sulfoxônios derivados de aminoácidos, vislumbrou-se a formação de 3-azetidinonas.

Abstract

This thesis is divided into two chapters which are related to the chemistry of α,β -unsaturated diazoketones and β -ketosulfoxonium ylides. The first chapter presents the utility of α,β -unsaturated diazoketones as new aza-Michael acceptors. Conjugate addition of primary and secondary amines was explored, as well as the use of chiral amines to evaluate the asymmetric version of the reaction. In addition to the formation of these adducts, it was also investigated some strategies for the synthesis of 2- and 3-pyrrolidinones via the "one-pot" protocols (starting directly from the α,β -unsaturated diazoketones). Finally, the synthesis of the natural product Barmumicyn was evaluated from this methodology. The second chapter aimed to investigate the use of β -ketosulfoxonium ylides as diazocarbonyl compounds substitutes in insertion reactions. At first, the intermolecular S-H insertion reaction was studied aiming the construction of the β -ketothioether fragment. Some competitive and mechanistic studies, as well as asymmetric versions are also part of the scope. Secondly, some ylides were also employed in intramolecular N-H insertion reactions (from sulfoxonium amino acid derivatives) aiming the formation of 3-azetidinones.

Lista de Esquemas

Esquema 1 - Principais métodos de preparo dos compostos diazocarbonílicos.....	15
Esquema 2 - Formação de pirazolinas como produtos principais quando cloretos de ácido α,β -insaturados reagem com diazometano	16
Esquema 3 - Método de transferência de diazo descrito por Regitz na preparação de diazocetonas α,β -insaturadas	17
Esquema 4 - Método geral descrito por Danheiser para a preparação de diazocetonas α,β -insaturadas	18
Esquema 5 - Esquema geral para reação de inserção X-H.....	20
Esquema 6 - Mecanismo de inserção X-H com ácidos halogenídricos	21
Esquema 7 - Mecanismo da reação de inserção catalisada por metais via processo concertado e por etapas	22
Esquema 8 - Síntese do antibiótico Tienamicina descrita pela Merck e do produto natural Martefragina A ambos por uma estratégia de inserção N-H.....	23
Esquema 9 - Mecanismo da reação de inserção X-H fotoquimicamente	24
Esquema 10 - Esquema geral para o rearranjo de Wolff	24
Esquema 11 - Mecanismo do rearranjo de Wolff via processo concertado e por etapas	26
Esquema 12 - Exemplos da aplicação sintética rearranjo de Wolff	27
Esquema 13 - Estudos iniciais desenvolvidos por Arthur Michael para as adições de Michael	28
Esquema 14 - Esquema geral para as reações de Michael.....	29
Esquema 15 - Exemplos de síntese de produtos naturais via adição de aza-Michael	31
Esquema 16 - Biossíntese de alcaloides pirrolidínicos a partir da L-ornitina.	33
Esquema 17 - Exemplos de estratégias empregadas na síntese de alcaloides pirrolidínicos	35
Esquema 18 - Síntese da Barmumicina proposta por Alvaréz e colaboradores	36
Esquema 19 - Síntese da Barmumicina proposta por Zemribo e colaboradores	37
Esquema 20 - Estratégia empregada para a síntese do diazofosfonato 1a	39
Esquema 21 - Protocolos experimentais empregados para a síntese da diazocetona α,β -insaturadas e escopo reacional	43
Esquema 22 - Precedentes para a adição de Michael em diazocetonas α,β -insaturadas ...	45
Esquema 23 - Estratégia empregada para a síntese <i>one-pot</i> da 2-pirrolidinona 5a	56
Esquema 24 - Estratégia utilizada para síntese do aldeído e diazocetona α,β -insaturada ..	59
Esquema 25 - Estratégia empregada para a síntese da pirrolidinona 3c	60
Esquema 26 - Estratégia empregada por Conskun e Tirli para debenzilação de aminas terciárias.....	61

Esquema 27 - Estratégia empregada para a síntese do aduto 3l e da pirrolidinona 4e	64
Esquema 28 - Estratégia empregada para a síntese do aduto 3m e da pirrolidinona 4f	65
Esquema 29 - Tentativa de síntese da amida 6	67
Esquema 30 - Estratégia de síntese empregada para obtenção da pirrolidinona 4j e a indolizidina 9	74
Esquema 31 - Síntese do primeiro ílideo sulfônio	82
Esquema 32 - Primeira síntese dos compostos β -cetossulfoxônio desenvolvida por Corey e Chaykovsky	82
Esquema 33 - Estratégia de síntese desenvolvida por Nugent e colaboradores na obtenção de α -clorocetonas	84
Esquema 34 - Primeiro relato do emprego de ílideos sulfoxônios em reações de inserção	84
Esquema 35 - Estratégia desenvolvida por Mangion em reações de inserção X-H	85
Esquema 36 - Inserção N-H e O-H em ílideos sulfoxônios catalisada por ouro	86
Esquema 37 - Exemplos da aplicação de compostos β -cetossulfoxônios como intermediários chave na síntese total de alguns candidatos a fármacos	87
Esquema 38 - Esquema geral na síntese de β -cetotioéteres a partir de α -halocetonas	89
Esquema 39 - Esquema geral na síntese de β -cetotioéteres a partir de diazocarbonílicos	90
Esquema 40 - Exemplo de reação quimiosseletiva envolvendo reação de inserção a diazocarbonílicos	93
Esquema 41 - Exemplos de preparação de azetidinas a partir do emprego de reações de substituição nucleofílica intramolecular	96
Esquema 42 - Exemplos de preparação de azetidinas a partir da redução de 2-azetidionas	97
Esquema 43 - Exemplos de preparação de azetidinas a partir do emprego de reações de inserção N-H	97
Esquema 44 – Estratégia empregada na preparação dos ílideos 10a – 10c	100
Esquema 45 – Estratégia empregada para a preparação dos ílideos 10d e 10e	101
Esquema 46 - β -cetotioéteres obtidos pela metodologia desenvolvida	107
Esquema 47 - Comparação da metodologia desenvolvida com diazocarbonílicos	109
Esquema 48 - Testes competitivos entre tiofenol e benzilmercaptana com diferentes substratos	110
Esquema 49 - Testes competitivos entre tiofenol e outros nucleófilos e o ílideo 10a	111
Esquema 50 - Avaliação da reação de inserção S-H na presença de difenil fosfato	111
Esquema 51 - Inserção de benzilmercaptana na presença de difenil fosfato	112
Esquema 52 - Teste de KIE competitivo empregando tiofenol	114
Esquema 53 – Estratégia empregada para a síntese dos ílideos 10f e 10g	118

Lista de Figuras

Figura 1 - Diazofosfonatos como exemplos de reagentes multifuncionais.....	19
Figura 2 - Potencial sintético das diazocetonas α,β -insaturadas	20
Figura 3 - Formas canônicas em compostos carbonilados α,β -insaturados	29
Figura 4 - Adição 1,2 versus 1,4	30
Figura 5 -Exemplos de alcaloides pirrolidínicos.....	32
Figura 6 - Diferentes estratégias sintéticas para a construção do núcleo pirrolidínico	34
Figura 7 - Estrutura do alcaloide Barmumicina.....	35
Figura 8 - Esquema geral dos objetivos almejados no capítulo 1	38
Figura 9 - Mecanismo da reação de HWE.....	41
Figura 10 - Análise térmica das diazocetonas 2a e 2d	44
Figura 11 – Figura dos espectros de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) da diazocetona 2a e do aduto de Michael 3a	49
Figura 12 - Adutos de Michael obtidos pela metodologia desenvolvida.....	50
Figura 13 – Espectro de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) da pirrolidinona 4a	54
Figura 14 - 3-pirrolidinonas obtidas pela metodologia desenvolvida.....	55
Figura 15 - Espectros de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) da 2-pirrolidinona 5a	57
Figura 16 - 2-pirrolidinonas obtidas pela metodologia desenvolvida.....	57
Figura 17 - Análise retrossintética visando a síntese do alcaloide Barmumicina	58
Figura 18 - Nova análise retrossintética para a obtenção da amida 6	66
Figura 19 - Esquema para a obtenção de 2,5-pirrolidin-3-onas e alcaloides indolizidínicos	68
Figura 20 - Adutos de Michael obtidos pela metodologia desenvolvida.....	72
Figura 21 - Pirrolidinonas dissustituídas obtidas pela metodologia desenvolvida	73
Figura 22 - Estrutura das pirrolidinonas cis e trans	75
Figura 23 - Algumas aplicações dos compostos diazocarbonílicos	80
Figura 24 - Estrutura geral de um composto diazocarbonílico e α -cetossulfoxônio.....	81
Figura 25 - Algumas aplicações dos íldeos β -cetossulfoxônios	83
Figura 26 – Exemplos de compostos sulfurados empregados como fármacos	88
Figura 27 - Principais precursores sintéticos das α -halocetonas	90
Figura 28 - Exemplos de sínteses de β -cetotioéteres a partir da reação de inserção S-H... ..	91
Figura 29 - Estrutura geral do núcleo azetidínico	94
Figura 30 - Exemplos de alguns produtos naturais contendo o núcleo azetidínico	94
Figura 31 - Espectros de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) do íldeo 10a e 14a	106
Figura 32 - Energias de vibração e de dissociação de SH e SD	113
Figura 33 - Estratégia de síntese empregada na obtenção de azetidionas a partir dos íldeos sulfoxônios	117

Lista de tabelas

Tabela 1 - Condições avaliadas na reação de HWE.....	42
Tabela 2 - Condições utilizadas na otimização da reação de Michael entre a diazocetona α,β -insaturada 2a e a benzilamina	46
Tabela 3 - Condições utilizadas no estudo metodológico da 3-pirrolidinona 4a	51
Tabela 4 - Condições utilizadas no estudo metodológico da 3-pirrolidinona 4a na abordagem <i>one-pot</i>	52
Tabela 5 - Condições utilizadas no estudo metodológico do rearranjo de Wolff para formação da 2-pirrolidinona 5a	56
Tabela 6 - Variação dos rendimentos das reações de HWE de acordo com a escala	60
Tabela 7 - Condições avaliadas para ativação do ácido vanílico	62
Tabela 8 - Condições avaliadas para a formação da amida 6	63
Tabela 9 - Condições avaliadas para a obtenção da amida 6	64
Tabela 10 - Condições avaliadas para a síntese da amida 6	66
Tabela 11 - Condições utilizadas na otimização da reação de Michael entre diazocetonas α,β -insaturadas e a dialilamina	69
Tabela 12 - Condições avaliadas para a Adição de Michael assimétrica	76
Tabela 13 – Condições avaliadas na otimização da reação de inserção O-H entre fenol e o ilídeo 10a	103
Tabela 14 - Condições avaliadas na otimização da reação de inserção S-H entre tiofenol e o ilídeo 10a	105
Tabela 15 - Condições avaliadas na otimização da reação de inserção S-H assimétrica entre tiofenol e o ilídeo 10e	116
Tabela 16 - Condições avaliadas na otimização da reação de inserção N-H intramolecular para formação de 3-azetidinonas.....	120

Lista de Abreviaturas e Siglas

α – alfa

β – beta

δ – deslocamento químico

AcOEt – acetato de etila

Bn – grupo benzil

Boc – *tert*-butoxicarbonil

CAN – nitrato de cério e amônio

Cbz – carbobenziloxi

CCD – cromatografia em camada delgada

Cu(acac)₂ – acetilacetonato de cobre II

Cu(hfacac)₂ – hexafluoroacetilacetonato de cobre II

d – duplete

DABCO - 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

DBU – 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno

DCC - *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida

DCE – dicloroetano

DCM – diclorometano

dd - duplo duplete

ddd - duplo duplo duplete

DIPEA – diisopropiletilamina

DMAP – 4-*N,N*-dimetilaminopiridina

DMF – *N,N*-dimetilformamida

DMSO – dimetilsulfóxido

dt – duplo tripleto

equiv. – equivalentes

HWE – Horner-Wadsworth-Emmons

Hz – Hertz

IV – infravermelho

J – constante de acoplamento

Lit. – literatura

m – multipeto
MHz – Megahertz
Ph – grupo fenil
PMB – grupo *p*-metoxibenzil
ppm – partes por milhão
PTSA – ácido *p*-toluenosulfônico
R_f – fator de retenção
Rh₂(OAc)₄ – tetracetato de ródio
RMN ¹³C – ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹H – ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s – singleto
t – tripleto
TBS – *t*-butildimetilsilil
TEA – trietilamina
THF – tetraidrofurano
TMS – tetrametilsilano
Ts – grupo tosil (*p*-toluenosulfonil)
UV – ultravioleta

Sumário

Capítulo 1

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Diazocetonas α,β -insaturadas: histórico e preparo	14
1.2 Potencialidade sintética das diazocetonas α,β -insaturadas	19
1.2.1 Reações de inserção a compostos diazocarbonílicos.....	20
1.2.2 Rearranjo de Wolff.....	24
1.2.3 Adições de Michael	28
2.1 Alcaloides.....	31
2.1.1 Alcaloides pirrolidínicos	32
2. OBJETIVOS	38
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
3.1 Preparação do reagente diazofosfonato e aplicação na reação de HWE para a obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas.	39
3.2 Diazocetonas α,β -insaturadas em reações de aza-Michael com aminas primárias.....	45
3.4 Estudos visando a síntese do alcaloide Barmumicina.....	58
3.4 Diazocetonas α,β -insaturadas em reações de aza-Michael com aminas secundárias	68
4. CONCLUSÃO	78

Capítulo 2

1. INTRODUÇÃO.....	80
1.1 A química dos ilídeos β -cetossulfoxônios	80
1.2 Reações de inserção S-H.....	87
1.3 Azetidinas.....	93
2. OBJETIVOS	99
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	100
3.1 Preparação dos ilídeos β -cetossulfoxônios	100
3.2 Reações de inserção S-H nos ilídeos β -cetossulfoxônios	102
3.3 Inserção S-H assimétrica em ilídeos β -cetossulfoxônios	114
3.3 Reações de inserção N-H visando a síntese de alcaloides azetidínicos.....	116
4. CONCLUSÃO	122
PARTE EXPERIMENTAL	123
REFERÊNCIAS	178
ANEXOS.....	187

Capítulo 1

**Adições de aza-Michael em diazocetonas α,β -insaturadas
visando a construção de 2- e 3-pirrolidinonas.**

Aplicação na síntese do alcaloide Barmumicina

1. INTRODUÇÃO

1.1 Diazocetonas α,β -insaturadas: histórico e preparo

A química dos diazocompostos tem se desenvolvido e avançado muito ao longo dos anos desde sua descoberta, deixando um importante legado de contribuições relacionadas à preparação, propriedades e aplicações no campo da química orgânica e de áreas correlatas.¹⁻³

A descrição pioneira a respeito dessa química data o ano de 1858 com os estudos de Peter Griess, que descobriu e identificou o primeiro composto diazo. Tal fato ocorrera em uma época em que opiniões sobre teoria estrutural, especialmente do benzeno, ainda estavam no seu início.²

Anos mais tarde, em 1883, Theodor Curtius⁴ descreveu a síntese do primeiro composto α -diazocarbonílico, o diazoacetato de etila, a partir da reação de diazotação do aminoéster da glicina (esquema 1 – quadro A). Posteriormente, embora os estudos de Ludwig Wolff⁵ em 1902 envolvendo rearranjos em diazocarbonílicos tenham cooperado para o avanço dessa classe, foram os estudos de Arndt e Eistert⁶ em 1927 a respeito do preparo desses compostos que alavancaram o seu emprego. O protocolo desenvolvido por eles consistia num método simples de acilação do diazometano e, aliado ao uso de anidridos mistos como agentes acilantes, esse se tornou um dos métodos mais importantes para o preparo de diazocetonas acíclicas terminais partindo de ácidos carboxílicos (Esquema 1 - quadro B).

Apesar da grande variedade de compostos diazocarbonílicos acíclicos que foram obtidos por essa estratégia, ainda havia uma limitação no preparo de α -diazocetonas cíclicas. Nesse sentido, anos mais tarde Regitz⁷ e colaboradores introduzem a técnica de transferência de diazo, que permitiu ampliar o escopo de diazocompostos anteriormente não obtidos por acilação. O método fundamentava-se na transferência do grupo diazo a partir da sulfonil azida para derivados carbonílicos com relativa acidez no carbono α -carbonila (esquema 1 – quadro C). Como consequência, houve um grande desenvolvimento nessa classe a partir desses três métodos de preparo.

Esquema 1 - Principais métodos de preparo dos compostos diazocarbonílicos

- Theodor Curtius, 1883

Quadro A

- Arndt e Eistert, 1927

Quadro B

- Regitz, 1967

Quadro C

Todavia, uma subclasse que não acompanhou o desenvolvimento conjuntamente com os derivados alifáticos (pelo menos em números) foram as diazocetonas α,β -insaturadas. Tal fato parece um pouco contraditório, uma vez que diante da versatilidade dos diazocarbonílicos, a insaturação ampliaria as possibilidades de transformações nesse substrato.

A explicação para tal lacuna advém da dificuldade de síntese desses compostos, visto que o protocolo experimental mais usual, via acilação de cloretos de acila, não garantia a formação das diazocetonas α,β -insaturadas; ou em alguns casos especiais, as formava em baixos rendimentos (Esquema 2). Ao invés disso, levava à formação de pirazolininas como produtos principais através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a porção olefínica e o diazometano. Essas observações são provenientes dos trabalhos de Grundmann⁸ em 1936 (que reportou a primeira tentativa da reação) e de Wotiz e Bucu⁹ em 1955 (que isolaram a primeira diazocetona α,β -insaturada, porém ainda com rendimentos muito baixos).

Esquema 2 - Formação de pirazolinas como produtos principais quando cloretos de ácido α,β -insaturados reagem com diazometano

- Grundmann, 1936

- Wotiz e Buco, 1955

Por outro lado, a tentativa de síntese desses compostos via método de transferência de diazo mostrou-se mais eficiente, e coube a Regitz¹⁰ em 1970 a aplicação desse protocolo partindo de metilcetonas. O trabalho embasava-se na reação de formilação de cetonas α,β -insaturadas, fornecendo compostos 1,3-dicarbonilados. As reações subsequentes nesses substratos de transferência de diazo, seguida com a deformilação, levavam aos compostos de interesse em bons rendimentos (Esquema 3). Modificações posteriores desse protocolo foram sugeridas por Gupta¹¹ na reação de formilação, permitindo a síntese de novas diazocetonas antes não obtidas em rendimentos satisfatórios por Regitz.

Esquema 3 - Método de transferência de diazo descrito por Regitz na preparação de diazocetonas α,β -insaturadas

- Regitz, 1967

Apesar do avanço proporcionado, o protocolo experimental de Regitz e Gupta ainda apresentava limitações para sua plena aceitação na comunidade científica: as condições drásticas empregadas eram uma restrição para substratos mais sensíveis, além da baixa regioseletividade durante a etapa de formilação quando empregadas cetonas assimétricas.

Essas limitações culminaram em um novo protocolo desenvolvido por Danheiser¹² que consiste na reação de transferência de diazo desfluoroacetilativa a metilcetonas seguida de diazotização ao composto 1,3-carbonilado formado. As condições cinéticas empregadas para a formação do enolato foram contribuições positivas nesse protocolo, e permitiu o acesso a diversas diazocetonas α,β -insaturadas que não puderam ser preparadas de forma eficiente pelos métodos anteriores (Esquema 4).

Esquema 4 - Método geral descrito por Danheiser para a preparação de diazocetonas α,β -insaturadas

Por outro lado, as metilcetonas empregadas nesse método nem sempre são comercialmente disponíveis, especialmente as com geometria *Z*, as quais inclusive não são facilmente preparadas. O número de etapas no método também era pouco atrativo, dado que, a partir das metilcetonas, ainda eram empregadas três etapas sintéticas posteriores para a formação dos compostos desejados. Novos avanços também eram necessários para a construção de diazocetonas mais complexas, por exemplo, com centros esterogênicos epimerizáveis na posição γ que ainda não eram descritas.

Nesse sentido, cerca de 20 anos depois da contribuição de Danheiser, Burtoloso e colaboradores desenvolveram dois reagentes bifuncionais **1a**¹³ e **1b**¹⁴ que permitiram a obtenção desse bloco de construção de maneira mais eficiente e seletiva para a geometria desejada (*Z* ou *E*) - Figura 1. O emprego de reagentes multifuncionais como esses se mostra muito atrativo do ponto de vista sintético, visto que alia a pluralidade de grupos funcionais em uma única estrutura e ao mesmo tempo, pode levar a transformações distintas que permitam o acesso mais rápido a um determinado intermediário ou molécula de interesse.

Figura 1 - Diazofosfonatos como exemplos de reagentes multifuncionais

Nessa perspectiva, aliada à elevada estereosseletividade da reação de Horner–Wadsworth–Emmons, o emprego dos reagentes **1a** e **1b** permitiu a obtenção de variadas diazocetonas α,β -insaturadas com a configuração desejada a partir de aldeídos comerciais ou facilmente preparáveis. O fato ainda proporcionou explorar o potencial dessas diazocetonas com esse simples protocolo de olefinação de preparo¹⁵.

1.2 Potencialidade sintética das diazocetonas α,β -insaturadas

Após um breve histórico envolvendo essencialmente a síntese desta classe de compostos frente as demais diazocetonas, e provavelmente, por consequência, o limitante para seu emprego e pleno desenvolvimento na área, cabe uma discussão a respeito da competência desse composto em síntese orgânica.

A potencialidade sintética destes compostos é sumarizada na Figura 2, em que a presença de três sítios reacionais funcionalizáveis (cetona, olefina, e diazo) demonstra a utilidade deste bloco de construção extremamente versátil para ser empregado em inúmeras transformações.

Figura 2 - Potencial sintético das diazocetonas α,β -insaturadas

Dentro das transformações passíveis de serem exploradas nas diazocetonas α,β -insaturadas, destaca-se na porção diazo reações de inserção X-H e rearranjo de Wolff (ambas com perda de N_2) e na porção olefínica a adição conjugada de diferentes nucleófilos. Em conjunto, tais transformações podem levar a obtenção de diferentes heterocíclicos de maneira rápida e eficiente.

1.2.1 Reações de inserção a compostos diazocarbonílicos

Os compostos diazocarbonílicos apresentam um grande potencial em reações de inserção do tipo X-H^{16,17}. Tal fato se confirma pela abrangência de átomos que podem ser empregados nesse tipo de reação (X= C, Si, N, O, S, P, Se, halogênios) conforme demonstra o Esquema 5.

Esquema 5 - Esquema geral para reação de inserção X-H

A reação de inserção apresenta uma relevante utilidade sintética visto que possibilita a mono ou di-funcionalização regioespecífica na posição α de uma cetona. A substituição por dois novos substituintes ocorre sempre com a extrusão de N_2 , e geralmente realizada em condições neutras. Outro ponto favorável nessa reação é não dependência da viabilidade da cetona, uma vez que a diazocetona pode ser obtida pelos métodos anteriormente discutidos¹⁶.

A respeito do mecanismo nessa transformação, essa discussão diferencia-se pelas condições reacionais empregadas, uma vez que a decomposição do grupo diazo pode ocorrer via ácidos de Bronsted, catalisadores metálicos ou luz, com a subsequente substituição dos dois novos átomos envolvidos na inserção¹.

Neste sentido, especificamente para inserção de ácidos halogenídricos ou ácidos orgânicos com acidez acentuada (como ácidos sulfônicos), não há necessidade de catálise nessa transformação. As etapas decorrentes desse processo provavelmente iniciam com a protonação do composto diazocarbonílico pelo ácido, com a subsequente liberação de N_2 pelo haleto correspondente, levando assim à formação do produto de inserção¹ - Esquema 6.

Esquema 6 - Mecanismo de inserção X-H com ácidos halogenídricos

Para reações de inserção catalisadas por metais, a decomposição do grupo diazo ocorre com a formação de um intermediário chamado metalocarbeno ou carbenóide. Diante dos átomos constituintes da ligação X-H, há duas propostas mecanísticas diferentes envolvidas^{1,18}. Considerando ligações pouco polares como C-H ou Si-H, o mecanismo mais aceito envolve um estado de transição concertado no qual a ligação em questão insere diretamente no metalocarbeno formando o produto de inserção em uma etapa.

Em contraste, para ligações polares como O-H ou N-H em que há pares de elétrons livres envolvidos, o mecanismo concertado é menos provável que aconteça, sendo que na proposta por etapas existem evidências que em uma delas há formação de um ílideo. Após a formação do carbenóide ocorre a adição do nucleófilo a esta espécie, no qual leva a formação do ílideo seguido de transferência de hidrogênio^{1,18} - Esquema 7.

Esquema 7 - Mecanismo da reação de inserção catalisada por metais via processo concertado e por etapas

Neste contexto, dentro do escopo das reações de inserções, as de inserção N-H a diazocarbonílicos catalisadas por metais apresentam-se como interessante ferramenta para construção de ligações C-N para preparação de α -aminoéteres (ou α -aminocetonas), ou versões intramoleculares para formação de heterocíclicos

nitrogenados. Como aplicações presentes na literatura, destaca-se a frequentemente citada síntese do antibiótico β -lactâmico tienamicina, desenvolvida pela Merck¹⁹, empregando como etapa chave uma inserção N-H intramolecular catalisada por apenas 0,1 mol% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Adicionalmente, há descrições de sínteses totais de produtos naturais ou moléculas com atividade biológica relevantes, envolvendo como etapa chave uma inserção N-H em carbenóides como a da Martefragina A²⁰ e Promotiocina A²¹ - Esquema 8.

Esquema 8 - Síntese do antibiótico Tienamicina descrita pela Merck e do produto natural Martefragina A ambos por uma estratégia de inserção N-H

Aplicação em sínteses industriais

- Salzmann e colaboradores (Merck), 1980

Aplicação na síntese de produtos naturais

- Moody e colaboradores, 2005

Indiscutivelmente o método mais empregado para reações de inserção X-H é por catálise metálica, mas como dito anteriormente, a reação de inserção também pode ocorrer a partir da decomposição do grupo diazo fotoquimicamente. Neste caso, após a saída de N_2 , há formação de carbeno livre que é atacado pelo nucleófilo empregado levando à formação do ilídeo. Esse por sua vez sofre uma transferência de hidrogênio para assim formar o produto de inserção desejado¹ - Esquema 9.

Esquema 9 - Mecanismo da reação de inserção X-H fotoquimicamente

Entretanto, as reações que envolvem a decomposição do grupo diazo na presença de luz podem passar por outro caminho reacional e não levar a formação apenas do carbeno livre como também de outra espécie reativa denominada ceteno. Neste caso outra transformação dos diazocarbonílicos acontece, o chamado rearranjo de Wolff.

1.2.2 Rearranjo de Wolff

O rearranjo de Wolff é uma reação clássica empregada para geração de ceteno a partir de compostos α -diazocarbonílicos (Esquema 10). Esta espécie formada, por sua vez, pode sofrer reações de inserção por diferentes nucleófilos (aminas, álcoois, tióis) para levar à formação de derivados de ácidos carboxílicos homologados em um carbono ou ainda por reações de cicloadição [2+2] com sistemas insaturados do tipo $a=b$ ²².

Esquema 10 - Esquema geral para o rearranjo de Wolff

A formação da espécie reativa ceteno no rearranjo de Wolff pode ocorrer de três maneiras^{22,23}: termicamente, via catálise metálica e fotoquimicamente. O primeiro método é o menos usual dos três visto que o aquecimento a altas temperaturas (~180 °C) pode levar a formação de produtos indesejáveis diante da sensibilidade do substrato. Por outro lado, o rearranjo via catalisadores metálicos é um dos métodos mais usuais, e na maior parte dos trabalhos sais de prata são os mais empregados, principalmente pelas condições homogêneas que esses possibilitam. Entretanto, o alto custo desses catalisadores associado ao uso de uma quantidade relativamente grande de catalisador (20 - 50 mol%) são pontos desfavoráveis nesse protocolo. Por último, mas não menos importante, o emprego de luz para a decomposição do grupo diazo é o protocolo mais eficiente dos três, essencialmente pelas condições brandas empregadas. A literatura descreve o uso de lâmpadas de mercúrio, CLC e LED como fontes de fótons nessa reação²³.

Mecanicamente, a formação do ceteno apresenta duas propostas principais que argumentam se a transformação procede via processo concertado ou por etapas²². Essas propostas são dependentes da conformação preferencial do composto diazocarbonílico, uma vez que o grupo apresenta um equilíbrio entre as conformações *s*-(*Z*) ou *s*-(*E*) devido a configuração planar normalmente assumida pelo grupo O=C-C=N₂.

Sendo assim, quando a conformação preferencial da α -diazocetona é a *s*-(*Z*), o mecanismo concertado é preferencial, pois a posição relativa antiperiplanar do grupo que migra (grupo R no esquema abaixo) ao de saída (N₂) favorece a extrusão de N₂ concomitante à migração do grupo. Por outro lado, na conformação *s*-(*E*) não há essa relação antiperiplanar entre os grupos, ocorrendo a transformação por etapas. Nesse sentido, inicialmente acontece a formação do carbeno (diante da saída de N₂) seguida do rearranjo 1,2 do grupo R (α -carbonila) para levar ao ceteno desejado conforme ilustra a Esquema 11.

Esquema 11 - Mecanismo do rearranjo de Wolff via processo concertado e por etapas

Uma vez formada a espécie ceteno, várias aplicações sintéticas têm sido empregadas com esse intermediário. Uma das aplicações mais evidentes versa pela reação desenvolvida por Arndt e Eistert em 1927, que consiste na conversão de cetenos em ácidos carboxílicos ou derivados (ésteres e amidas) homologados em um carbono. A decomposição do diazocomposto é geralmente realizada na presença de sais de prata e o produto obtido é dependente do nucleófilo utilizado para trapear o ceteno. Exemplos na literatura descrevem a reação de Arndt-Eistert empregadas na síntese do (-)-ácido homocítrico γ -lactona em escala multigrama e do agente bioprotetor JP4-039²⁴ por via fotoquímica .

Esquema 12 - Exemplos da aplicação sintética rearranjo de Wolff

Aplicações do rearranjo de Wolff

- Russel e colaboradores, 1997

- Burtoloso e Bernardim, 2014

Além das transformações passíveis de serem exploradas nas diazocetonas α,β -insaturadas na porção diazo, o grupo olefínico também apresenta reatividade singular e pode ser empregado em outras reações independentemente. Dentro dessas transformações, uma merece destaque como ferramenta interessante para a obtenção de compostos β -carbonilados: a adição de Michael.

Seja na formação de novas ligações C-C, seja na C-heteroátomo, o produto formado desta reação com compostos α,β -insaturados leva a intermediários complexos na obtenção de vários alvos. Desta forma, explorar a construção de novos compostos β -carbonilados mais funcionalizados via Adição de Michael a diazocetonas, por exemplo, mostra-se uma atrativa e promissora alternativa sintética.

1.2.3 Adições de Michael

A adição de Michael teve seu primeiro relato na literatura em 1883 por Komnenos²⁵, entretanto, todo desenvolvimento desta reação foi sistematicamente estudado por Arthur Michael empregando dietilmalonato em meio básico na presença de ésteres α,β -insaturados^{26,27} (Esquema 13). Inicia-se então, uma das mais poderosas ferramentas na síntese orgânica: a adição (ou reação) de Michael.

Esquema 13 - Estudos iniciais desenvolvidos por Arthur Michael para as adições de Michael

Como visto acima, essa transformação ocorre com a adição de um nucleófilo (denominado doador de Michael) ao carbono beta de uma olefina elétron-deficiente (denominado aceitor) levando à formação do produto β -carbonil também conhecido como aduto de Michael. Os nucleófilos não se restringem apenas à carbânions, sendo comumente encontrados heteroátomos como nitrogênio, enxofre, oxigênio e fosfinas. Dentro do escopo dos aceptores, geralmente estes são sistemas insaturados (olefinas ou alcinos) conjugados com grupos elétron-atratores como derivados carbonílicos e carboxílicos, ou ainda grupos nitro, sulfona e fosfonato como ilustra o Esquema 14.

Esquema 14 - Esquema geral para as reações de Michael

Antes de explanar a respeito da quimiosseletividade e do mecanismo envolvido na reação de Michael, vale salientar que a nomenclatura empregada (adição 1,4) é assim designada por razões históricas, e advém dos sistemas carbonílicos α,β -insaturados comumente utilizados nessa reação. Sendo assim, atribuiu-se a numeração “1,4” a partir desses substratos em que o átomo de oxigênio da carbonila é designado como 1 e o carbono β -carbonil é designado como 4. Ressalta-se também que essa não é a nomenclatura preconizada pela IUPAC.

A conjugação do sistema α,β -insaturado garante dois sítios eletrofílicos na molécula: os carbonos C2 e C4 – conforme ilustrado pelas formas canônicas em derivados α,β -insaturados na Figura 3. Sendo assim, diante da natureza eletrofílica ambivalente dos aceptores de Michael, é válido sumarizar uma questão inerente a essas espécies: a regiosseletividade das reações de adição na posição 4 frente as adições na posição 2 no sistema α,β -insaturado.

Figura 3 - Formas canônicas em compostos carbonílicos α,β -insaturados

O carbono da carbonila (C2) apresenta um caráter elétron-deficiente mais acentuado que o carbono C4, visto que está diretamente ligado ao átomo de oxigênio. Entretanto, pela teoria análise dos orbitais de fronteira, o carbono 4 apresenta um maior coeficiente orbitalar para o LUMO que o carbono 2²⁸.

O predomínio do produto 1,2 ou 1,4 se dará devido o balanço entre três fatores: a natureza do aceptor, do nucleófilo e das condições reacionais. Nas adições 1,2, a atração eletrostática exerce maior influência no início da formação da ligação entre nucleófilo e aceptor que o coeficiente orbitalar, sofrendo desta forma o ataque de nucleófilos duros e pouco polarizáveis majoritariamente. Nas adições conjugadas o fator orbitalar prevalece frente a atração eletrostática, favorecendo o ataque de nucleófilos moles e polarizáveis.

Essa discussão é válida considerando controles reacionais cinéticos. Em condições de controle termodinâmico, a formação do produto dependerá da energia relativa dos adutos, embora a formação seja predominante do aduto 1,4.

Figura 4 - Adição 1,2 versus 1,4

* figura adaptada do livro: "Pilli, R. A.; et.al.; *Substâncias Carboniladas e Derivados*, 2003."

Neste contexto, considerando o predomínio da adição do nucleófilo na posição 4, dá-se destaque para a formação de adutos com heteronucleófilos como nitrogênio, no qual remete as chamadas reações de aza-Michael. Essas são uma interessante variante da proposta original e importante ferramenta na construção de ligações C-N, levando a formação de um versátil aduto β -aminocarbonil. Tal versatilidade é evidenciada não só pela sua similaridade estrutural com outras substâncias presentes em processos biossintéticos, mas também pela complexidade e utilidade sintética como intermediários na obtenção de compostos heterocíclicos em poucas etapas²⁹.

A literatura reconhece tal potencial deste tipo de reação, e isto pode ser facilmente confirmado pelo número de artigos de revisão e modificações empregadas ao longo dos anos³⁰. Como ferramenta para construção de alvos mais complexos, a literatura também apresenta alguns exemplos de reações de aza-Michael na obtenção de diferentes esqueletos de alcaloides como demonstrado no Esquema 15 pelos trabalhos de Fustero na síntese dos alcaloides Angustureina³¹ e Peletireina³².

Esquema 15 - Exemplos de síntese de produtos naturais via adição de aza-Michael

- Fustero, 2008

- Fustero, 2010

Conforme apresentado no esquema, Fustero e colaboradores utilizaram na etapa chave uma reação de Michael intramolecular que permitiu levar em poucas etapas a construção de alcaloides piperidínicos e quinolínicos. Os alvos almejados pelos autores são apenas alguns representantes de um respeitável grupo de compostos que constituem uma vasta classe em produtos naturais: os alcaloides.

2.1 Alcaloides

Compreendendo um grupo extremamente significativo de substâncias utilizadas há séculos pela humanidade e de grande importância desde o início da mesma, os alcaloides continuam despertando no homem seu fascínio e inspiração.

Curiosamente, mesmo com toda familiaridade adquirida ao longo dos anos, ainda não há uma definição precisa do termo alcaloide. A mais aceita define “alcaloides como substâncias orgânicas de origem natural, contendo pelo menos um átomo de nitrogênio com maior ou menor grau de basicidade”³³. Esta classe de compostos apresenta uma extensa classificação com diferentes variações estruturais e origem biossintética, entretanto, dá-se um grande destaque para tais compostos por suas pronunciadas atividades biológicas inerentes³⁴. Dentre as classes que serão abordadas, destaca-se os alcaloides pirrolidínicos.

2.1.1 Alcaloides pirrolidínicos

Uma importante classe de alcaloides que apresenta grande diversidade estrutural e ampla atividade biológica é a dos alcaloides pirrolidínicos³⁵. Estes se enquadram como heterocíclicos nitrogenados monocíclicos de cinco membros e a Figura 5 exibe alguns representantes dessa classe provenientes de produtos naturais.

Figura 5 -Exemplos de alcaloides pirrolidínicos

Estruturalmente são provenientes dos aminoácidos L-arginina (em animais) e L-ornitina (em vegetais)³⁶ – Esquema 16 - e são comumente encontrados em extratos de peles de algumas espécies de sapos da América Central e do Sul do gênero *Dendrobates*³⁷ em sua maioria e em folhas e/ou sementes de espécies de plantas de clima temperado e tropical³³.

Esquema 16 - Biossíntese de alcaloides pirrolidínicos a partir da L-ornitina.

Conforme dito anteriormente, esses alcaloides exibem uma gama de atividades biológicas descritas como antibacteriana³⁸, antitumor³⁹, antifúngica⁴⁰, entre outras. Além disso também são empregados como versáteis plataformas na construção de alcaloides de maior complexidade, como alcaloides pirrolizidínicos e indolizidínicos^{41,35}. Demais aplicações sintéticas dessa classe também empregam esse núcleo na construção de auxiliares quirais para sínteses assimétricas^{42,43}.

Desta maneira, diante da importância e de algumas aplicabilidades apresentadas dessa classe, a literatura exhibe diferentes estratégias sintéticas para a formação desse heterocíclico⁴⁴ - Figura 6. Dentre as estratégias mais descritas que envolvem a construção do núcleo pirrolidínico, ressaltam-se: 1) ciclização intramolecular⁴⁵ via substituição nucleofílica, no qual ocorre o ataque do átomo de nitrogênio (N-alquilação) ou de um carbânion (C-alquilação) a um grupo de saída; 2) metátese de olefinas a partir de aminas alílicas secundárias⁴⁶; ou ainda 3) aminação redutiva de 1,4-dicetonas ou do íon imínio formado a partir da condensação intramolecular de 1,4-aminoaldeídos.

Existem também estratégias que partem do aza-heterocíclico de 5 cinco membros já formado para a construção de pirrolidinas mais complexas, e nesse caso destacam-se: 1) redução de pirróis substituídos por hidrogenação catalítica⁴⁷; 2) alquilações alfa nitrogênio via carbânions de pirrolidinas não substituídas ou ainda 3).modificações diversas a partir de aminoácidos cíclicos como a prolina⁴⁸.

Figura 6 - Diferentes estratégias sintéticas para a construção do núcleo pirrolidínico

Como exemplo das estratégias descritas acima, Riera⁴⁹ e colaboradores descreveram a síntese de pirrolidinas hidroxiladas a partir do álcool cinâmico e tem como etapa chave para a construção do núcleo nitrogenado uma etapa de metátese de olefinas em excelente rendimento. A estratégia adotada por Komatsu⁴⁵ e colaboradores já passa por uma *N*-ciclização intramolecular a γ -iodoolefinas mediada por um intermediário iodônio e leva à formação de pirrolidinas α -substituídas em bons rendimentos - Esquema 17.

Esquema 17 - Exemplos de estratégias empregadas na síntese de alcaloides pirrolidínicos

- Riera e colaboradores, 2002

- Komatsu e colaboradores, 2008

Entretanto, a ocorrência de alcaloides pirrolidínicos não se restringe somente ao que foi exposto anteriormente, uma vez que um representante desta classe isolado recentemente, o alcaloide Barmumicina (Figura 7), foi encontrado em culturas de bactérias actinomicetos do gênero *Streptomyces*, que por sua vez foram extraídas de animais marinhos conhecidos como tunicados. O composto em questão e derivados acetilados foram avaliados quanto a possível atividade biológica e apresentaram-se citotóxicos contra vários tipos de células tumorais⁵⁰.

Figura 7 - Estrutura do alcaloide Barmumicina

Até o momento duas sínteses foram descritas para tal substância, sendo a primeira no mesmo trabalho em que houve o isolamento e elucidação estrutural do composto.

Alvaréz e colaboradores⁵⁰ realizam a síntese partindo do *trans*-4-hidroxi-L-prolinol em 5 etapas como exibida no Esquema 18. As etapas chave da síntese consistiram na reação de olefinação da pirrolidinona **I** seguida da formação da amida pela estratégia de acoplamento peptídico com ácidos carboxílicos ativados. Vale ressaltar que a olefinação da cetona não garantiu alta seletividade para o isômero desejado mesmo empregando diferentes protocolos de olefinação como Wittig, Horner-Emmons e Julia, obtendo com o último protocolo mencionado a seletividade de 2:1 (*E/Z*). É importante observar também que, apesar do material de partida apresentado ser comercial, a síntese proposta seria realizada em 8 etapas partindo do aminoácido correspondente.

Esquema 18 - Síntese da Barmumicina proposta por Alvaréz e colaboradores

A segunda síntese foi descrita por Zemribo e Smits⁵¹ em 2013 que realizaram-na de maneira assimétrica em 7 etapas - Esquema 19. Nessa síntese a etapa chave foi um rearranjo de Ireland-Claisen via enolato da lactona de sete membros **II**, que garantiu a formação da olefina em alta seletividade para o isômero *E* (95:5 *E/Z*). A estratégia empregada nas etapas finais da síntese foi similar às descritas por Alvaréz.

Esquema 19 - Síntese da Barmumicina proposta por Zemribo e colaboradores

- Zemribo e Smits, 2013

Apesar das belas contribuições descritas nos trabalhos anteriores, as estratégias adotadas limitam o escopo para a síntese de análogos a partir de um intermediário comum, fato que pode ser sanado com estratégias que construam o núcleo pirrolidínico respeitando as substituições encontradas na molécula alvo.

2. OBJETIVOS

Diante do exposto a respeito da potencialidade sintética das diazocetonas α,β -insaturadas e a importância de heterocíclicos nitrogenados como as pirrolidinas, o objetivo geral do trabalho consiste no desenvolvimento de uma metodologia para a formação de pirrolidinonas substituídas a partir de diazocetonas α,β -insaturadas tendo como etapa chave a investigação das diazocetonas como novos aceptores de Michael em reações do tipo Aza-Michael. Os objetivos específicos do trabalho são:

- 1) Investigar condições reacionais para a adição de aza-Michael com aminas primárias e secundárias, utilizando diazocetonas α,β -insaturadas como novos aceptores de Michael;
- 2) Aplicar a metodologia na construção de pirrolidinas substituídas a partir dos adutos de aza-Michael, dentre as quais 2- e 3-pirrolidinonas mono e dissustituídas (via reações de inserção catalisadas por metais bem como rearranjo de Wolff);
- 3) Aplicar a metodologia para a síntese do produto natural ($\pm$)-Barmumicina.

Figura 8 - Esquema geral dos objetivos almejados no capítulo 1

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Preparação do reagente diazofosfonato e aplicação na reação de HWE para a obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas.

Inicialmente, com a finalidade de investigar as melhores condições para a formação dos adutos de Michael, foi necessária a preparação de diazocetonas α,β -insaturadas conforme a metodologia desenvolvida no nosso grupo de pesquisa¹³, a qual inicia com a formação do reagente de olefinação diazofosfonato **1a**.

A preparação de **1a** consistiu na ativação da carboxila com cloreto de oxalila do reagente comercial ácido dietilfosfonoacético e tratado em seguida com uma solução etérea de diazometano previamente preparada⁵² como apresentado no Esquema 20. Adicionalmente, o ácido pode ser facilmente obtido por uma reação de hidrólise em meio básico do éster comercial trietilfosfonoacetato⁵³ e o cloreto de ácido desejado também pode ser gerado utilizando cloreto de tionila.

Esquema 20 - Estratégia empregada para a síntese do diazofosfonato **1a**

A formação do diazofosfonato **1a** foi evidenciada no espectro de RMN ¹H em que se observou um singlete em 5,60 ppm referente ao grupo metino da função diazocetona. Além disto, a espectroscopia vibracional na região do infravermelho apresenta uma banda intensa em torno de 2100 cm⁻¹ característica do estiramento axial do grupo N₂ em diazocetonas.

O próximo passo seguiu-se com a reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) que por definição se enquadra como uma modificação adicional da reação de Wittig. O método consiste na reação entre compostos carbonílicos e carbânions geralmente derivados de dialquil ou diarilfosfonatos estabilizados para preparação de compostos α,β -insaturados.

A obtenção da olefina com a estereoquímica desejada pode ser modulada de acordo com o tipo de fosfonato utilizado bem como pelas condições reacionais empregadas que favoreçam a formação do isômero *E* ou *Z*. Para compreender com mais detalhes, cabe uma breve discussão a respeito do mecanismo da reação.

Inicialmente vamos considerar o emprego de dialquilfosfonoacetatos, que leva predominantemente a olefinas com geometria *E*. Após a formação do ânion fortemente nucleofílico do fosfonato, esse reage rapidamente com o ataque ao aldeído em questão, formando os intermediários **A1** e **A2** via estados de transição **TS1** e **TS2**, respectivamente conforme apresenta o esquema. O estado de transição **TS1** é de menor energia relativa que o **TS2** devido menores repulsões estéricas entre os substituintes do fosfonato e o aldeído. Na etapa subsequente ocorre a formação das oxafosfetas cis e trans e consequente decomposição dessas nas respectivas olefinas. Nessa etapa, que é a etapa lenta da reação, a oxafosfeta cis apresenta maior energia relativa frente a trans pelas mesmas razões estéricas, e por consequência, a cis é formada de maneira mais lenta que a trans. Nesse sentido, dado a reversibilidade dos adutos intermediários formados e a velocidade de formação superior das oxafosfetas trans, essas acumulam na obtenção da olefina *E* preferencialmente (que é o aduto termodinamicamente mais estável).

Figura 9 - Mecanismo da reação de HWE

Na formação predominante da olefina *Z*, tem-se uma diferença no fosfonato utilizado, que estruturalmente apresenta grupos elétron retiradores. As etapas reacionais são as mesmas, ou seja, após o ataque do carbaníon no aldeído tem-se a formação da oxafosfetana *cis* e *trans*. Porém, ao contrário das condições anteriores, as etapas não são mais reversíveis, e isso se deve ao fato dos grupos elétron-retiradores ligados ao fósforo facilitarem a decomposição da oxafosfetana à respectiva olefina. A etapa determinante passa a ser o ataque do ânion no aldeído. Nesse sentido, a oxafosfetana *cis* é formada mais rapidamente que a *trans* e é acumulada na formação da olefina *Z*.

Conforme já explanado ao longo deste documento, a reação de HWE tem sido bem explorada no nosso laboratório, seja para a formação de diazocetonas α,β -insaturadas com geometria E^{13} ou Z^{14} . Sendo assim, a formação das diazocetonas **2a** – **2f** seguiu o procedimento já desenvolvido e levou aos compostos de interesse numa faixa de rendimento de 66 – 82 - Esquema 21 (Método A). Algumas investigações adicionais foram realizadas como o “*work-up*” da reação em temperaturas inferiores a 0 °C e alterações na concentração final da mistura

reacional (concentração reportada: 0,30 M; concentração avaliada: 0,15 M); entretanto, não houve substancial aumento do rendimento com tais entradas.

Estudos recentes no nosso laboratório conduziram para um novo protocolo para a reação de HWE no qual se utiliza condições mais brandas e apenas um equivalente do diazofosfonato (o método anterior requer dois equivalentes).

Diante deste incremento, algumas investigações adicionais deste estudo foram realizadas, principalmente para aldeídos alquílicos em que o rendimento era baixo quando comparado com os aldeídos aromáticos numa mesma condição reacional. A tabela 1 sumariza os resultados obtidos. A primeira entrada da tabela fez menção a melhor condição encontrada para o produto de HWE com o benzaldeído como aldeído modelo. Entretanto, a mesma condição não levou à formação do produto de HWE com o butiraldeído como aldeído modelo em rendimentos compensatórios, no qual se observa na entrada 2. Testes reacionais posteriores seguiram com modificações na temperatura e ordem de adição, em que levaram ao acréscimo de rendimento do produto desejado de 16 % para 44%.

Tabela 1 - Condições avaliadas na reação de HWE

<i>Entrada</i>	<i>Aldeído</i>	<i>Ordem de adição</i>	<i>Temp. °C</i>	<i>Tempo de adição</i>	<i>Tempo reacional adicional</i>	<i>Rend. %</i>
1	Benzaldeído	A	t.a.	1h	15 min	74
2	Butiraldeído	A	t.a.	1h	15 min	16
3	Butiraldeído	A	0 °C	1h	15 min	20
4	Butiraldeído	B	t.a.	1h	15 min	22
5	Butiraldeído	C	0 °C	15 min	45 min	30
6	Butiraldeído	C	0 °C	40 min	1h	42
7	Butiraldeído	A	-78 °C - -10°	1h	2h	44

Condições reacionais: A – Adição da solução básica à mistura reacional; B – Adição da solução do aldeído à mistura reacional; C – Adição da solução do aldeído concomitante à solução básica.

Diante da simplicidade do protocolo, este também foi empregado na síntese de alguns adutos de HWE (**2a** - **2d**, **2f**) juntamente com o protocolo anterior conforme apresenta o Esquema 21 – método B.

Esquema 21 - Protocolos experimentais empregados para a síntese da diazocetona α,β -insaturadas e escopo reacional

Independente do protocolo utilizado, as condições empregadas para a reação de HWE a partir do diazofosfonato **1a** levaram à formação seletiva da olefina com geometria *E*. Tal geometria (bem como a confirmação da obtenção do produto) pôde ser evidenciada pelo espectro de RMN ^1H no qual se observou a presença de dois dubletos referentes aos hidrogênios olefínicos entre 8,00 e 6,00 ppm com constante de acoplamento entre estes de 15,9 Hz (característica de olefinas com geometria *E*), utilizando como modelo a olefina **2a** (as demais apresentaram o mesmo padrão de sinais esperado). Vale ressaltar que ambas as metodologias apresentadas foram eficazes na obtenção de diazocetonas já descritas bem como para as inéditas.

Como informação adicional, a química de diazocompostos muitas vezes é associada à potencialidade explosiva ou a não a estabilidade relativa destes compostos. Sendo assim, realizou-se a análise termogravimétrica de duas diazocetonas α,β -insaturadas (**2a** e **2d**) e os resultados demonstraram uma boa

estabilidade para esses compostos, uma vez que a decomposição destes foi iniciada à temperatura superior a 140 °C – Figura 10. Comportamento similar foi encontrado para o diazofosfonato **1a** no qual inicia sua decomposição em 120 °C¹⁵. Considerando possíveis riscos associados no preparo desses, as escalas reacionais já utilizadas superam 15,0 gramas para o diazofosfonato **1a** e 2,0 gramas para algumas diazocetonas no qual não se observaram problemas relacionados à segurança.

Figura 10 - Análise térmica das diazocetonas **2a** e **2d**

3.2 Diazocetonas α,β -insaturadas em reações de aza-Michael com aminas primárias

O estudo da aplicação das diazocetonas α,β -insaturadas como novos aceptores nas adições de aza-Michael foi iniciado utilizando como modelo a diazocetona **2a** e benzilamina. Conforme explicitado, o aduto de aza-Michael formado é um importante intermediário que permite o acesso de forma rápida e eficiente ao núcleo pirrolidínico, bem como a construção de derivados.

Explorou-se a princípio uma metodologia em condições brandas que fosse ausente de catalisadores metálicos, de organocatalisadores ácidos ou ácidos minerais, uma vez que grupo diazo se mostra susceptível a reações laterais em algumas abordagens que apresentam tais condições¹.

Nesse sentido, a literatura apresentava dois precedentes que corroboravam com as descrições acima - Esquema 22. Um deles, desenvolvido por Clark⁵⁴ e colaboradores, exibiu o primeiro relato da adição de Michael a diazocetonas α,β -insaturadas. Neste trabalho, os autores empregaram a diazocetona exibida no esquema e aminas alílicas como nucleófilo, obtendo os adutos de Michael em 64 e 85% de rendimento. O segundo relato foi descrito pelo nosso grupo de pesquisa¹³, no qual, a partir da diazocetona **2a** e benzilamina, foi possível obter o aduto **3a** em 73% de rendimento. Vale ressaltar que, apesar dos dois precedentes, o escopo descrito da reação de aza-Michael em diazocetonas é muito limitado, resumindo-se a apenas dois exemplos para o primeiro relato e outros dois exemplos no segundo. Além disso, o emprego desse intermediário chave em reações subsequentes também foi pouco explorado.

Esquema 22 - Precedentes para a adição de Michael em diazocetonas α,β -insaturadas

Desta forma, a tabela 2 apresenta os resultados da investigação da reação de aza-Michael em meio básico e em diferentes solventes e concentrações.

Tabela 2 - Condições utilizadas na otimização da reação de Michael entre a diazocetona α,β -insaturada **2a** e a benzilamina

<i>Entrada</i>	<i>Amina (equivalentes)</i>	<i>Solvente</i>	<i>Base (mol%)</i>	<i>Concentração</i>	<i>Rend. RMN %^[a]</i>	<i>Rend. Isolado %</i>
1	10	THF	DBU (30)	0,1 M	-	73
2	5	THF	DBU (30)	0,1 M	-	72
3	3	THF	DBU (30)	0,1M	-	74
4	2	THF	DBU (30)	0,1M	-	47
5	3	THF	TEA (30)	0,1M	35	-
6	3	THF	DABCO (30)	0,1M	14	-
7	4	Éter etílico	-	0,3 M	74	-
8	3	DCM	-	0,5 M	88	82
9	3	Benzeno	-	0,5 M	80	-
10	3	THF	-	0,5 M	90	88
11	3	Éter etílico	-	0,5 M	89	-
12	3	MeCN	-	0,5 M	56	-
13	3	Etanol	-	0,5 M	73	-
14	3	DMF	-	0,5 M	75	-
15	3	THF	Imidazol	0,5 M	90	87
16	3	THF	DMAP	0,5 M	81	-
17	3	THF	TEA	0,5 M	82	-
18	3	THF	DABCO	0,5 M	86	-
19	3	THF	DIPEA	0,5 M	83	-
20	3	THF	DBU	0,5 M	-	-
21	2	THF	-	0,5 M	71	-
22	1	THF	-	0,5 M	32	-
23	2	Éter etílico	-	0,5 M	53	-
24	3	THF	-	1 M	88	-
25	3	Éter etílico	-	1M	93	90
26	2	Éter etílico	-	1M	75	70
27	3	Benzeno	-	1M	79	-
28	3	DCM	-	1M	79	70

[a] - Rendimento obtido com o uso de padrão interno (1,2,4,5-tetrametilbenzeno)

O ponto de partida para a investigação da reação de aza-Michael baseou-se no resultado prévio obtido em nosso laboratório no qual foi utilizado DBU como base e dez equivalentes de benzilamina¹³ (entrada 1). Essa entrada foi fundamentada no estudo de Yeom e colaboradores⁵⁵ no qual DBU mostrou-se uma base eficiente para esse tipo de reação, porém, com metilacrilato comoceptor. Esse foi o ponto de partida elencado uma vez que o precedente desenvolvido por Clark não levou à formação do aduto na diazocetona aromática **2a** segundo estudos prévios do nosso grupo até o momento.

Sendo assim, a base utilizada foi mantida *a priori* e avaliou-se inicialmente a real necessidade do excesso de amina, uma vez que tornava laboriosa a purificação do produto desejado. Com testes posteriores (entradas 3 - 4), observou-se que três equivalentes era quantidade ideal para que houvesse a formação do aduto sem queda no rendimento, uma vez que com dois equivalentes o rendimento diminuía em 30%. Nesse sentido, manteve-se três equivalentes de amina e outras duas bases foram avaliadas (TEA e DABCO), mas nenhuma delas demonstrou-se tão efetiva quanto o DBU (entradas 5 e 6).

Todavia, ao refazer o protocolo desenvolvido por Clark para adição de Michael em diazocetonas não substituídas na posição beta, encontramos um resultado interessante para nosso substrato: houve formação do produto desejado sem o emprego de DBU como catalisador (entrada 7). Na verdade, o próprio excesso de amina poderia realizar esse papel. A diferença entre os dois protocolos estava no solvente utilizado, no uso adicional de base e na concentração reacional (no qual, a concentração no protocolo de Clark era maior que a utilizávamos, a princípio).

Sendo assim, retomamos a investigação por esse ponto: aumentou-se a concentração final do sistema e avaliaram-se diferentes solventes para uma quantidade fixa de amina em três equivalentes (entradas 8 – 14). Nesse sentido, todos os solventes testados levaram ao aduto H em uma boa faixa de rendimento (56 – 88%), com destaque para os solventes apróticos pouco polares.

Apesar dos expressivos rendimentos obtidos com a ausência de um catalisador básico, decidiu-se avaliar o comportamento reacional com a presença desses com o intuito da redução do tempo reacional e acréscimo no rendimento. Para tais entradas optou-se pelo solvente THF (entradas 15 – 20), ainda que os

rendimentos encontrados para os solventes THF e éter etílico fossem similares. Após essa avaliação, não foi confirmada nenhuma das hipóteses acima propostas, mantendo-se melhor a condição inicial sem acréscimo de catalisador. Destaca-se o resultado encontrado na entrada 20, em que não houve formação do aduto desejado e uma mistura complexa de subprodutos foi obtida, provavelmente associada à decomposição da diazocetona na presença do DBU em soluções mais concentradas.

Por conseguinte, reavaliamos a quantidade de amina utilizada em outras duas situações: um equivalente de excesso e quantidade equimolar. Devido à similaridade em rendimentos entre THF e éter etílico como observado, as entradas nesse ponto foram avaliadas com os dois solventes. A redução da quantidade amina nessa nova concentração manteve a tendência dos resultados encontrados anteriormente, em que abaixo de três equivalentes o rendimento diminui (entradas 21 – 23).

Os últimos parâmetros que foram avaliados foi o comportamento reacional em uma solução ainda mais concentrada e novamente a necessidade do emprego dessa quantidade de amina (entradas 24 – 26). Nesse sentido, na concentração reacional de um molar, o éter etílico mostrou-se o solvente mais efetivo para a formação do aduto **3a** com um rendimento ligeiramente superior ao encontrado para o THF. Para dois equivalentes de amina em éter etílico o resultado manteve o que já fora apresentado com redução no rendimento. As entradas 27 e 28 serão discutidas mais adiante no documento.

A respeito da confirmação estrutural do aduto de Michael **3a**, pela análise do espectro de RMN ^1H verificou-se o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios olefínicos e o surgimento dos sinais de hidrogênios diastereotópicos em 2,70 e 2,60 ppm referentes ao metileno α carbonila – Figura 11. O espectro de RMN ^{13}C corrobora com as evidências anteriormente citadas. A espectroscopia vibracional na região do infravermelho apresenta detalhes adicionais à elucidação estrutural com uma banda em 3325 cm^{-1} atribuídas ao estiramento axial da ligação N-H.

Figura 11 – Figura dos espectros de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) da diazocetona **2a** e do aduto de Michael **3a**

Após encontrar a melhor condição para formação do aduto **3a**, seguiu-se com a ampliação do escopo metodológico para diferentes diazocetonas α,β -insaturadas e outras aminas primárias, como observado na Figura 12.

Figura 12 - Adutos de Michael obtidos pela metodologia desenvolvida

O protocolo experimental mostrou-se muito eficiente na formação desses adutos, com destaque para os rendimentos obtidos e a variedade estrutural dos compostos formados. Pequenas variações no tempo reacional foram observadas em diazocetonas α,β -insaturadas aromáticas substituídas, seguindo uma tendência esperada: $\text{NO}_2 < \text{H} \sim \text{Cl} < \text{OMe}$. Ou seja, a reação procedeu-se mais rápido com substituintes retiradores de densidade eletrônica no anel. A mesma observação também foi constatada para diazocetonas α,β -insaturadas alquílicas frente as aromáticas, no qual o tempo reacional foi inferior ao observado para os substratos aromáticos.

A respeito da purificação dos compostos, um detalhe adicional a ser considerado é a necessidade de basificar a sílica com a adição de trietilamina durante a purificação da reação, uma vez que as propriedades ligeiramente ácidas da sílica levam a decomposição do aduto formado e a regeneração dos materiais de partida (retro Michael).

Em continuidade aos estudos com os adutos de Michael, iniciaram-se as investigações para a construção do núcleo pirrolidínico a partir da decomposição do grupo diazo. Conforme explicitado, duas abordagens diferentes seriam utilizadas, cada qual com sua finalidade: a partir do aduto **3a**, este seria submetido a reações de inserção N-H catalisada por metais para a formação das 3-pirrolidinonas ou seria submetido a condições empregadas para o rearranjo de Wolff para a formação das 2-pirrolidinonas.

Sendo assim, no estudo da obtenção dos derivados 3-pirrolidinonas empregou-se o composto **3a** e avaliaram-se diferentes catalisadores, solventes e temperaturas reacionais como exibido na Tabela 3. A abordagem da inserção N-H dispõe de alguns precedentes na literatura¹⁷ com o uso de catalisadores de ródio ou cobre essencialmente, e estes foram os escolhidos no estudo para esses substratos.

Tabela 3 - Condições utilizadas no estudo metodológico da 3-pirrolidinona **4a**

Entrada	Catalisador (mol%)	Solvente	Temperatura	Tempo	Rend. Isolado %
1^[a]	Rh ₂ (OAc) ₄ (5)	DCM	t.a.	2h	51
2^[b]	Cu(acac) ₂ (10)	Benzeno	Refluxo	5 min	50
3^[a]	Rh ₂ (OAc) ₄ (5)	Benzeno	Refluxo	15min + 5min	51
4^[a]	Cu(acac) ₂ (10)	Benzeno	Refluxo	15min + 5min	51
5^[b]	Rh ₂ (OAc) ₄ (5)	Benzeno	Refluxo	5 min	83
6^[b]	Cu(hfacac) (10)	DCM	t.a.	5 min	73

Notas: [a] – Adição de solução do aduto à solução do catalisador; [b] – Adição do catalisador à solução do aduto; Concentração reacional: 0,05M

Pelos dados obtidos na Tabela 3, a ordem de adição não é um fator determinante para as entradas no qual se utilizou Cu(acac)₂ como catalisador (entradas 2 e 4). Mesmo para o catalisador Rh₂(OAc)₄, as variações nas condições reacionais das primeiras entradas não garantiram substancial diferença no rendimento. Fato que pode ser observado para as quatro primeiras condições. A mudança na ordem de adição para o catalisador Rh₂(OAc)₄ mostrou-se favorável, levando ao maior rendimento para a pirrolidinona **4a**. A substituição do catalisador

de cobre por outro mais reativo, o $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$, também mostrou-se interessante para o aumento do rendimento do produto desejado.

Finalizada a investigação em etapa para formação das 3-pirrolidinonas, o próximo passo consistiu no estudo da abordagem *one-pot* para a construção desse núcleo a partir da diazocetona α,β -insaturada. Esse enfoque mostra-se muito atraente e desafiador do ponto de vista sintético, uma vez que reduzem etapas de etapas de purificação no processo mas em contrapartida podem formar subprodutos indesejáveis ou incompatibilidade reacional para a(s) etapa(s) posterior(es).

Sendo assim, uma vez que todas as entradas da Tabela 3 levaram a formação da pirrolidinona **4a** em pelo menos 50% de rendimento, retomaram-se as melhores entradas investigadas (a saber, 1, 4, 5 e 6) agora com a abordagem *one-pot*. Nesse caso, a adição de Michael era realizada nas condições anteriormente descritas (solução etérea de concentração de um molar e três equivalentes de amina) e após 24 horas eram adicionados o solvente e o catalisador correspondente.

Tabela 4 - Condições utilizadas no estudo metodológico da 3-pirrolidinona **4a** na abordagem *one-pot*

<i>One pot</i>					
<i>Entrada</i>	<i>Catalisador (mol%)</i>	<i>Solvente</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Tempo</i>	<i>Rend. Isolado %</i>
1^a	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5)	DCM	t.a.	24h	7 ^c
2^b	$\text{Cu}(\text{acac})_2$ (10)	Benzeno	Refluxo	5 min	35
3^b	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5)	Benzeno	Refluxo	30 min	39
4^{b,d}	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5)	Benzeno	Refluxo	30 min	46
5^b	$\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ (10)	DCM	t.a.	1h	49
6^{b,e}	$\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ (10)	DCM*	t.a.	1h	50
7^{b,e}	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5)	Benzeno*	Refluxo	30h	55

Notas – [a] – Adição de solução do aduto à solução do catalisador; [b] – Adição do catalisador à solução do aduto; [c] – Recuperação do material de partida (65%); [d] – Remoção do éter em evaporador rotativo antes da etapa de inserção; [e] – Mesmo solvente empregado nas duas etapas; Concentração reacional (0,05M).

Nas primeiras entradas da tabela anterior não foram observadas diferenças no rendimento da pirrolidinona **4a**, fato que mostrou-se diferente na abordagem em uma etapa. A primeira entrada da Tabela 4 (equivalente à entrada 1 da Tabela 3) não correspondeu ao rendimento esperado (mesmo com 24 horas de reação) com a recuperação do aduto de Michael e formação do produto desejado em apenas 7% de rendimento. Provavelmente houve uma inativação do catalisador de ródio à temperatura ambiente pela amina primária presente em excesso no meio reacional, uma vez que nas tentativas posteriores a temperaturas mais altas foi observado o total consumo do aduto de Michael.

Por outro lado, nas tentativas posteriores a temperaturas mais altas foi observado o total consumo do aduto de Michael, bem como a formação de outros subprodutos (entradas 2 – 4). Os catalisadores $\text{Cu}(\text{acac})_2$ e $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ levaram à formação da pirrolidinona de interesse, porém em rendimento inferior ao esperado quando analisadas as etapas separadamente. Os subprodutos formados provavelmente poderiam ser decorrentes de inserção N-H intermolecular ou formação de íldeos de oxigênio advindos do solvente. A entrada 4 foi realizada com a remoção do solvente da adição de Michael antes da reação de inserção e tal fato mostrou-se ligeiramente atrativo, uma vez que houve um pequeno acréscimo no rendimento.

O teste com o catalisador de cobre $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ à temperatura ambiente mostrou rendimento superior aos outros dois catalisadores empregados anteriormente. A alternativa de realizar a Michael e a reação de inserção num mesmo solvente foi realizada nas entradas 6 e 7, e para tal investigou-se a adição de Michael na concentração de um molar nos solventes benzeno e diclorometano (entradas 27 e 28 da Tabela 2). Os resultados obtidos na reação de Michael foram inferiores aos observados para a concentração de 0,5 molar, desta maneira, os testes da entrada 6 e 7 foram feitos com a adição de Michael na concentração de 0,5 molar. O resultado obtido na entrada 6 foi praticamente o mesmo da entrada anterior, e a entrada 7 exibiu o melhor rendimento obtido até então.

Por fim, diante da similaridade de rendimentos obtidos nas entradas 5, 6 e 7 optou-se por ampliar o escopo das pirrolidinonas empregando a entrada 6 devido ao bom rendimento e por utilizar o mesmo solvente que a etapa anterior. A entrada 7 foi descartada pelo fato de empregar benzeno como solvente e um catalisador caro

(quando comparado com a entrada 6). A respeito da comparação do rendimento obtido com o das etapas separadas, apesar do valor ligeiramente menor, ainda é compensatório visto que o ganho provém da redução de uma etapa de purificação.

Em continuidade, a 3-pirrolidinona **4a** obtida foi caracterizada por diferentes técnicas espectroscópicas que permitiram evidenciar a formação do composto. No espectro de RMN ^1H observou-se os sinais característicos do anel pirrolidínico entre 2,00 e 4,00 ppm com destaque para o metileno alfa-carbonila em 3,40 e 2,70 ppm (Figura 13). Observou-se também o desaparecimento do sinal do hidrogênio do grupo diazocetona e dos sinais largos dos hidrogênios diasterotópicos do aduto de Michael proveniente. No espectro de RMN ^{13}C observou-se o mesmo padrão de sinais referente ao heterocíclico e um deslocamento do sinal da carbonila de 193,0 ppm (aduto de Michael) para 211,0 ppm referente à carbonila de cetona.

Figura 13 – Espectro de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) da pirrolidinona **4a**

Após a avaliação da melhor condição one-pot para formação das 3-pirrolidinonas, novas pirrolidinonas foram obtidas com essa estratégia a partir dos adutos de Michael que apresentaram os melhores rendimentos. A Figura 14 ilustra os compostos obtidos **4a** – **4d** na faixa de rendimento de 47 a 51%. A caracterização

desses compostos apresentou padrão de sinais similar ao que fora discutido para o composto **4a**.

Figura 14 - 3-pirrolidinonas obtidas pela metodologia desenvolvida

Em continuidade com a aplicação dos adutos de Michael na formação de anéis pirrolidínicos, para a formação das 2-pirrolidinonas o estudo iniciou-se com a investigação do rearranjo de Wolff intramolecular a partir do aduto de Michael **3a** em diferentes solventes. No rearranjo mencionado há decomposição do grupo diazo por luz com a formação do intermediário ceteno, que é então atacado pela amina secundária de maneira a obter as 2-pirrolidinonas desejadas.

A partir dos trabalhos de Wang⁵⁶ que realizaram o rearranjo de Wolff em β -(sulfinil)amino diazo compostos, o nosso primeiro solvente avaliado foi benzeno. Apesar da formação do composto **5a** em 40% de rendimento, esse ainda era menor que os obtidos por Wang nos sistemas β -(sulfinil)amino diazo. Isso nos motivou a avaliar outros solventes comumente empregados em reações fotoquímicas de maneira a melhorar esse resultado prévio. Sendo assim, após as tentativas com solventes que garantiram bons rendimentos como acetona e THF, ou mesmo acetonitrila (que era um solvente já utilizado por nosso grupo para rearranjo de Wolff em diazocetonas α,β -insaturadas), o éter etílico se mostrou o melhor solvente para essa transformação, obtendo a pirrolidinona **5a** em 89% após cinco horas de reação.

Tabela 5 - Condições utilizadas no estudo metodológico do rearranjo de Wolff para formação da 2-pirrolidinona **5a**

Entrada	Solvente	Tempo	Rend. Isolado %
1	Benzeno	6h	40
2	Acetona	5h	85
3	MeCN	5h	70
4	THF	5h	72
5	Éter etílico	5h	89

Condições reacionais: - Concentração reacional: 0,025M; - Temperatura reacional: 25 °C; Lâmpada de arco de Xe de alta pressão 300W.

Esse resultado demonstrou-se muito positivo principalmente para a investigação *one-pot*, uma vez que o solvente empregado para as duas etapas reacionais era o mesmo. Sendo assim, a partir da solução etérea da diazocetona **2a** e benzilamina e, decorrido o tempo reacional equivalente à adição de Michael, por uma simples diluição do sistema reacional e exposição às condições do rearranjo de Wolff foi possível obter a pirrolidinona **5a** em 80% de rendimento - Esquema 23.

Esquema 23 - Estratégia empregada para a síntese *one-pot* da 2-pirrolidinona **5a**

A caracterização da pirrolidinona obtida foi realizada pela análise do espectro de ^1H RMN em que foram observados os sinais correspondentes ao anel γ -lactâmico entre 2,00 e 4,50 ppm e o mesmo padrão de sinais ausentes discutido para as 3-pirrolidinonas (Figura 15). No espectro de RMN ^{13}C , o sinal mais evidente para

formação do produto é o deslocamento do sinal da cetona do aduto de Michael de 193,0 ppm para 175,0 ppm característico do sinal de amidas.

Figura 15 - Espectros de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) da 2-pirrolidinona **5a**

Posteriormente, novas 2-pirrolidinonas foram obtidas de maneira a ampliar o escopo metodológico do nosso estudo, levando a formação dos compostos **5a** – **5d** também em uma boa faixa de rendimento – Figura 16.

Figura 16 - 2-pirrolidinonas obtidas pela metodologia desenvolvida

Rearranjo de Wolff _ one pot

3.4 Estudos visando a síntese do alcaloide Barmumicina

Diante da potencialidade da metodologia desenvolvida para a construção de anéis pirrolidínicos, decidiu-se aplicar o método no estudo da síntese do produto natural Barmumicina que foi isolado recentemente de uma espécie de actineomicetos marinhos (a saber, *Streptomyces* sp BOSC-022A). A barmumicina apresentou atividade antitumoral na ordem de micromolar em doze tipos de células testadas e, até o momento, duas sínteses são descritas para esse alcaloide.

A análise retrossintética da molécula nos permite inferir que esta pode ser construída a partir de uma reação de olefinação da 3-pirrolidinona **6**, seguida de um work-up em meio ácido para a remoção dos grupos de proteção. Por sua vez, a 3-pirrolidinona **6** seria proveniente de uma reação de dealquilação do grupo benzílico via sal de amônio quaternário da pirrolidinona **4c**, que por conseguinte, seria preparada pela nossa estratégia *one-pot* a partir da diazocetona **2f**. Sendo assim, nossa estratégia consistiria na síntese do alcaloide Barmumicina em três etapas a partir da diazocetona **2f**, sendo esta a estratégia mais curta descrita até o momento.

Figura 17- Análise retrossintética visando a síntese do alcaloide Barmumicina

Desta forma, para a síntese da olefina **2f**, inicialmente foi preparado o aldeído indicado a partir do glicerol em duas etapas⁵⁷ realizadas no mesmo balão reacional: a primeira etapa consistiu na proteção seletiva da hidroxila terminal, seguida da clivagem oxidativa do diol remanescente com periodato de sódio, obtendo-o em 75% de rendimento (Esquema 24). A formação do aldeído **7** pôde ser facilmente confirmada pela análise da espectroscopia vibracional na região do infravermelho em que se observou uma banda em 1738 cm^{-1} referente ao estiramento axial simétrico da carbonila do aldeído. Em seguida, a reação de olefinação de HWE ocorreu segundo os protocolos já descritos (Esquema 24) e foi observado no produto **2f** por técnicas espectroscópicas os sinais diagnósticos relacionados à confirmação estrutural da molécula já discutidos para os produtos de olefinação de HWE.

Esquema 24 - Estratégia utilizada para síntese do aldeído e diazocetona α,β -insaturada

Adicionalmente, observou-se variações no rendimento dessa etapa de olefinação de acordo com a escala reacional, conforme apresenta a Tabela 6. Tais variações podem estar associadas a pequenas alterações na transferência de calor que repercutem na temperatura reacional. Essas alterações são minimizadas em escalas inferiores.

Tabela 6 - Variação dos rendimentos das reações de HWE (método A) de acordo com a escala

<i>Massa do diazofosfonato (g)</i>	<i>Rendimento %</i>
0,05	79
0,5	71
2,5	54

A síntese prosseguiu com formação da pirrolidinona **4c** tanto pela abordagem *one-pot* e como pela abordagem em etapas com a purificação do aduto de Michael **3f** - Esquema 23. No enfoque por etapas empregou-se o catalisador de ródio pois este garantiu o melhor rendimento para a etapa de inserção; e no enfoque em uma etapa empregou-se o catalisador de cobre, conforme exibido na Tabela 3. Independente do enfoque, o rendimento para as duas abordagens foi similar, com a vantagem da segunda abordagem eliminar uma etapa de purificação. A respeito da caracterização dos compostos obtidos, o aduto de Michael **3f** e a pirrolidinona **4c** apresentaram evidências estruturais similares ao que já foi discutido anteriormente para cada classe de compostos.

Esquema 25 - Estratégia empregada para a síntese da pirrolidinona **3c**

Em continuidade com a síntese, a formação da amida **6** foi idealizada baseada na metodologia proposta por Coskun⁵⁸, empregada para a debenzilação de aminas terciárias via formação de um sal de acilamônio no meio reacional. Neste

trabalho os autores realizam essa debenzilação em diferentes aminas terciárias benzílicas acíclicas com bons rendimentos e curtos tempos reacionais (Esquema 26).

Esquema 26 - Tática empregada por Conskun e Tirli para debenzilação de aminas terciárias

- Conskun e Tirli, 1997

Previamente à esta reação foi necessária a síntese do cloreto de ácido **8** a partir do ácido vanílico. A proteção da hidroxila fenólica é importante para evitar reações laterais indesejadas durante a ativação da carboxila desse ácido. Nesse sentido, a proteção ocorreu seguindo procedimento descrito⁵⁹ utilizando ácido vanílico, TBSCl e DMF obtendo o intermediário **8a** em 70% de rendimento. A escolha do grupo de proteção TBS foi planejada devido à possibilidade de remoção de todos os grupos de proteção na última etapa com o *work-up* em meio ácido, a saber, remoção dos grupos TBS da hidroxila fenólica e primária.

Outro ponto a ser considerado é o risco da remoção do grupo de proteção TBS durante a formação do cloreto de ácido, uma vez que este grupo é sensível a tais condições. Sendo assim, realizou-se uma rápida investigação para avaliar qual seria o melhor agente acilante da carbonila sem a remoção do grupo TBS. Para quantificação deste material realizou-se o *work-up* reacional com metanol anidro e quantificou-se o éster formado. Como pode ser observado na tabela 7, a formação do cloreto de ácido **8** via ácido cianúrico mostrou-se a mais efetiva para o substrato em questão.

Tabela 7- Condições avaliadas para ativação do ácido vanílico

<i>Entrada</i>	<i>Método de ativação</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Tempo</i>	<i>Solvente</i>	<i>Rend. %</i>
1	SOCl ₂	0 ° - 55 °C	5h	Tolueno	75
2	(COCl) ₂	0 °C – t.a.	18h	DCM	69
3	(COCl) ₂ + TEA	0 °C – t.a.	18h	DCM	76
4	Cloreto cianúrico	0 °C – t.a.	4h	Acetona	86

Com o ácido protegido e com o melhor protocolo de acilação encontrado, iniciou-se a investigação de N-debenzilação entre a pirrolidinona **4c** e o cloreto de ácido **8**, previamente preparado conforme apresentado na Tabela 8. Algumas entradas da tabela foram preenchidas conforme protocolos descritos na literatura para esse tipo de transformação⁵⁸. Após as investigações apresentadas na tabela, observou-se que mesmo em temperaturas altas ou com a adição de KI não foi possível a formação da amida **6** de interesse. Em uma última tentativa alterou-se o protocolo sintético de formação do cloreto de ácido, mas o comportamento do sistema reacional manteve-se similar às entradas anteriores. Ao final de 24 horas era realizado o *work-up* da reação e purificação por cromatografia em sílica *flash* dos produtos observados em CCD, entretanto, a pirrolidinona **4c** era recuperada em todas as entradas.

Tabela 8 - Condições avaliadas para a formação da amida **6**

<i>Entrada</i>	<i>Solvente</i>	<i>Aditivo</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Rend. %</i>
1	MeCN	-	Refluxo	- ^b
2	DCE	-	Refluxo	- ^b
3	MeCN	KI	t.a.	- ^b
4	MeCN	KI	Refluxo	- ^b
5	DCE	KI	Refluxo	- ^b
6^a	DCE	KI	Refluxo	- ^b

Notas - [a] - Método de ativação do cloreto de ácido via (COCl)₂; [b] - Recuperação do material de partida

Sendo assim, diante do insucesso da condição anterior, outra estratégia foi proposta para a conversão do composto **4c** na amida **6** baseada no trabalho de Miller. Neste trabalho, o emprego de um grupo doador de elétrons no anel benzílico em reações de N-dealquilação acelerava a reação com condições reacionais ainda mais brandas que as utilizadas por Coskun.

Nesse sentido, realizou-se a síntese do novo aduto de Michael **3I** a partir da amina quiral (S)-4-metoxi- α -metilbenzilamina, pois, acreditou-se que o emprego dessa amina possivelmente favorecia a reação conforme discutido e ainda possibilitaria a síntese do alcaloide desejado de forma enantiopura. Desta maneira, a síntese do aduto **3I** foi realizada conforme apresentado no Esquema 27 obtendo-o em 80% de rendimento em uma proporção de 2:1 dos diastereoisômeros. Apesar da baixa diasterosseletividade encontrada, vale ressaltar que esse foi o primeiro relato de uma adição de Michael estereosseletiva em diazocetonas α,β -insaturadas e portanto, abre-se oportunidades para novas investigações nesse campo.

A pirrolidinona **4e** foi então sintetizada a partir do isômero majoritário obtendo-a em 65% de rendimento. Não se preocupou a princípio com a determinação da estereoquímica relativa, uma vez que essa seria avaliada após a obtenção da amida de interesse.

Esquema 27 - Estratégia empregada para a síntese do aduto **3i** e da pirrolidinona **4e**

Adição de Michael assimétrica

Inserção N-H

Posteriormente à síntese de **4e**, empregaram-se as condições apresentadas na Tabela 9 para avaliar a formação da amida **6**. As condições mais brandas empregadas por Miller (entrada 1) ou as condições anteriormente utilizadas empregadas por Coskun (entradas 2 e 3) também não foram eficientes para formação do produto desejado, em que mais uma vez, era recuperado o material de partida em questão.

Tabela 9 - Condições avaliadas para a obtenção da amida **6**

<i>Entrada</i>	<i>Solvente</i>	<i>Equivalente do CCC</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Tempo</i>	<i>Rend. %</i>
1	DCM	2	Refluxo	48h	- ^a
2	DCE	3	Refluxo	24h	- ^a
3	DCE	4	Refluxo	24h	- ^a

Notas - [a] - Recuperação do material de partida

A última tentativa para a construção da amida **6** por essa estratégia seria a substituição da amina quiral empregada pela amina 4-metoxibenzilamina, numa tentativa de averiguar se a metila da amina era a responsável pela não ocorrência da reação. Desta forma, com o emprego da metodologia desenvolvida, o aduto de Michael **3m** foi sintetizado em 84% de rendimento e a pirrolidinona **4f** foi obtida em 71% como apresentado no Esquema 28.

Esquema 28 - Estratégia empregada para a síntese do aduto **3m** e da pirrolidinona **4f**

Novamente foram avaliadas condições apresentadas na tabela anterior (Tabela 9) para a síntese da amida **6**, mas o resultado adverso se manteve e o material de partida foi recuperado - Tabela 10.

Tabela 10 - Condições avaliadas para a síntese da amida **6**

<i>Entrada</i>	<i>Solvente</i>	<i>Aditivo</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Tempo</i>	<i>Rend. %</i>
1	DCM	-	Refluxo	24h	- ^a
2	DCE	-	Refluxo	24h	- ^a
3	DCE	NaI	Refluxo	24h	- ^a

a - Recuperação do material de partida

De modo geral, acredita-se que nas tentativas reacionais envolvendo a abordagem da permuta dos grupos o fator estérico tenha sido o principal motivo para que não ocorresse a reação, uma vez que, nos exemplos encontrados na literatura que nortearam o estudo, em nenhuma das estruturas havia substituição alfa nitrogênio no anel e, além disso, no nosso caso que havia tal substituição, o material de partida manteve-se intacto durante todas as tentativas reacionais.

Para tentar contornar os resultados encontrados, uma nova estratégia sintética foi planejada para esta etapa: a remoção do grupo benzil seguida da reação de acoplamento peptídico one-pot para formação da amida de interesse (Figura 18).

Figura 18 - Nova análise retrossintética para a obtenção da amida **6**

A etapa de remoção do grupo benzil foi realizada de maneiras distintas para diferentes pirrolidinonas, porém de forma concomitante (Esquema 29). Para a pirrolidinona **4c** empregou-se hidrogenólise e para a pirrolidinona **4f** empregou-se

CAN para a remoção do grupo PMB. Em ambos os casos por serem os métodos comumente empregados, respectivamente.

Sendo assim, a remoção do grupo benzil ocorreu com o uso de atmosfera de H_2 e de 20 mol% do catalisador Pd/C em THF e a remoção do grupo PMB em uma mistura acetonitrila:água na presença de quatro equivalentes de CAN. Embora os materiais de partida sejam diferentes, esperava-se o mesmo comportamento reacional quando analisado por CCD, fato que por sinal foi confirmado. Entretanto, as duas reações apresentavam-se como uma mistura de vários produtos nessa análise.

Ainda assim as reações prosseguiram com a etapa posterior de acoplamento, entretanto a amina secundária não isolada rapidamente mudava a coloração com o tempo. Como consequência não foi possível a obtenção da amida desejada novamente, isolando algumas vezes o “ácido ativado” como produto principal. A mudança na coloração da amina com o decorrer do tempo bem como provável decomposição da amina secundária evidenciada por CCD pode ter formado outros subprodutos indesejáveis (formação de enaminas pelo ataque intermolecular, por exemplo) que corroboram para o qual esse protocolo não funcionou.

Esquema 29 - Tentativa de síntese da amida 6

Como alternativas futuras, a reação de olefinação na pirrolidinona **4c** antes da remoção do grupo PMB com CAN pode ser uma estratégia mais coerente para a obtenção da amida e assim o término da síntese.

3.4 Diazocetonas α,β -insaturadas em reações de aza-Michael com aminas secundárias

Além das aminas primárias, aminas secundárias também foram avaliadas no estudo das adições de Michael a diazocetonas α,β -insaturadas, uma vez que tais adutos, por apresentarem uma maior complexidade estrutural, podem levar a diferentes e interessantes esqueletos de alcaloides em poucas etapas como anteriormente discutido. Um exemplo disto é a obtenção de alcaloides pirrolidínicos dissustituídos a partir do aduto dialílico ou ainda a formação de alcaloides indolizidínicos a partir do mesmo aduto em duas etapas sintéticas (Figura 19). Vale ressaltar que, considerando intermediários de mesma complexidade estrutural, as sínteses propostas apresentam-se como uma das estratégias mais curtas para aquisição de tais alvos.

Figura 19 - Esquema sintético para a obtenção de pirrolidinonas dissustituídas e alcaloides indolizidínicos

Sendo assim, almejando a construção de tais esqueletos, iniciou-se a investigação para formação dos adutos a partir de dialilamina e diferentes diazocetonas, a saber, as diazocetonas aromáticas **2a** (entradas 1 – 13) e **2b** (entrada 14) e a diazocetona alquílica **2d** (entradas 15 – 24) - a Tabela 11 apresenta os resultados encontrados.

Tabela 11 - Condições utilizadas na otimização da reação de Michael entre diazocetonas α,β -insaturadas e a dialilamina

Entrada	Amina (equivalentes)	Solvente	Base (50 mol%)	Concentração	Temperatura	Rend. Isolado %
1	3	Éter etílico	-	1 M	t.a.	0 ^a
2	4	Éter etílico	-	0,3 M	t.a.	0 ^a
3	3	THF	-	0,07 M	t.a.	0 ^a
4	5	THF	-	0,0 M	t.a.	0 ^a
5	5	THF	TEA	0,07 M	t.a.	0 ^a
6	5	THF	DBU	0,07 M	t.a.	0 ^a
7	5	THF	DBU	0,07 M	60 °C	0 ^a
8	10	THF	DBU	0,07 M	t.a.	0 ^a
9	10	THF	DBU	0,07 M	60 °C	0 ^a
10	5	DMF	DBU	0,07 M	t.a.	0 ^a
11	5	MeOH	DBU	0,07 M	t.a.	0 ^a
12	5	THF/H ₂ O	NaOH	0,07 M	t.a.	0 ^a
13	5	THF	LiOH	0,07 M	t.a.	0 ^a
14	5	THF	DBU	0,07 M	t.a.	0 ^a
15	4	Éter etílico	-	0,3 M	t.a.	0 ^a
16	5	THF	-	0,06 M	t.a.	0 ^a
17	5	THF	TEA	0,07 M	t.a.	0 ^a
18	5	THF	DIPEA	0,07 M	t.a.	0 ^a
19	5	THF	DBU	0,07 M	t.a.	50
20	3	THF	DBU	0,07 M	t.a.	21
21	5	THF	DBU	0,07 M	60 °C	23
22	5	MeCN	DBU	0,07 M	t.a.	24
23	5	DCM	DBU	0,07 M	t.a.	29
24	5	Tolueno	DBU	0,07 M	t.a.	41
25	5	Éter etílico	DBU	0,07 M	t.a.	49

Notas: Entradas 1 – 13: R = Ph; Entrada 14: R = $p\text{-NO}_2\text{Ph}$; Entrada 15 – 25: R = $n\text{-Bu}$; [a] - recuperação do material de partida

As primeiras entradas investigadas fazem menção a melhor condição que encontramos para as aminas primárias (entrada 1) e a condição empregada por Clark (entrada 2) para adição de Michael em diazocetonas não substituídas na posição beta. Nenhuma das entradas garantiu a formação do produto desejado, e novas investigações iniciaram avaliando diferentes concentrações do sistema reacional, equivalentes de amina, temperaturas e o uso de base. Nas entradas subsequentes, uma vez que três equivalentes de amina não foram suficientes para a formação do aduto **6a** (entrada 3), estipulou-se cinco equivalentes como padrão para a investigação. O emprego de bases orgânicas como TEA (entrada 5) e DBU (entradas 5 - 11) ou inorgânicas como NaOH ou LiOH (entradas 12 e 13) não garantiram a obtenção do produto desejado. Alterações no solvente ou na temperatura do sistema reacional, sempre associado ao uso de uma base, mantiveram os resultados já encontrados. A substituição da diazocetona **2a** por outra diazocetona aromática mais reativa **2b** também não levou ao aduto de Michael desejado (entrada 14). Em todas as condições avaliadas até o momento, o material de partida fora recuperado ao final de 48 horas de reação. Possivelmente, o maior impedimento estérico da amina secundária associado a uma menor reatividade da diazocetona impediu a formação do produto.

Todavia, a reatividade das diazocetonas α , β -insaturadas alquílicas para a formação destes adutos apresentava-se superior a das aromáticas, e neste sentido, optou-se pela substituição de diazocetona aromáticas pela diazocetona **2d**. A mudança não apresentou alterações nos resultados anteriores para as primeiras entradas com ausência de base (entradas 15 e 16), ou para bases como TEA e DIPEA (entradas 17 e 18). Entretanto, o emprego de DBU (na presença de diazocetona alquílica) mostrou-se favorável para a formação do aduto **6a**, que foi obtido em 50% de rendimento (entrada 19). Avaliações posteriores no qual se manteve a presença de DBU e alteraram-se os solventes empregados (entradas 22-25), a temperatura do sistema (entrada 21) e os equivalentes de amina (entrada 20) não garantiram melhora no rendimento encontrado.

Assim como para as entradas supra citadas (entradas 15 -18), nas condições que não levaram a formação do produto desejado em 48 horas o material de partida

foi recuperado. Vale ressaltar que uma pequena porção do material de partida (8%) também foi recuperada na entrada 19, entretanto, o *work-up* da reação em tempos reacionais superiores a 24 horas (por exemplo, 48 e 72 horas) não alteraram o rendimento encontrado.

O aduto de Michael advindo das aminas secundárias apresenta similaridade estrutural com o observado para os adutos provenientes das aminas primárias, desta forma, observou-se no espectro de RMN ^1H sinais referentes aos metilenos diastereotópicos entre 2,00 e 2,50, e 1,20 e 1,50 ppm, sinais correspondentes à dialilamina entre 5,00 e 5,20 ppm e o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios olefínicos.

Após otimização da reação, outros adutos de Michael foram sintetizados ampliando o escopo da reação como apresenta a Figura 20. Algumas aminas secundárias utilizadas foram facilmente sintetizadas a partir da formação da imina seguida de redução '*one-pot*' com NaBH_4 . Considerando aminas dibenzílicas substituídas, efeitos eletrônicos dos substituintes no anel não influenciaram substancialmente o rendimento reacional, sendo similar tal afirmação na comparação entre os substratos benzílicos e alílicos. Nota-se que os rendimentos dos adutos foram inferiores quando comparados com os das aminas primárias, e alguns pontos devem ser ressaltados diante deste fato: o efeito estérico das aminas secundárias frente ao das primárias, e o uso de um excesso de amina que leva a uma purificação mais custosa – muitos adutos formados apresentaram um fator de retenção muito próximo ao das aminas empregadas, desta forma foi necessário a purificação pela técnica de cromatografia *flash* seguida de placa preparativa. O mesmo cuidado salientado quanto ao uso de trietilamina na purificação do aduto de Michael de aminas primárias também foi empregado para esses adutos.

Figura 20 - Adutos de Michael obtidos pela metodologia desenvolvida

Após a síntese destes compostos, utilizaram-se alguns adutos para a síntese de pirrolidinonas dissustituídas, dada a importância sintética e biológica desses heterocíclicos como já discutido. As pirrolidinonas formadas a partir de adutos de Michael provenientes de aminas benzílicas são intermediários importantes para a construção de análogos de produtos naturais como a Preussina e a Preussina B.

Nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma versátil metodologia para a construção deste núcleo na qual parte-se do aduto de Michael de escolha em presença do catalisador metálico a base de Cu, ocorrendo uma reação de inserção N-H (formação de ílideo) seguida de rearranjo de Stevens⁶⁰.

O rearranjo de Stevens consiste na migração 1,2 intramolecular de um dos grupos alquílicos ligados a um sal de amônio quaternário ou sal de sulfônio, para assim levar à formação de aminas terciárias e sulfetos respectivamente. Essa migração geralmente acontece sob condições térmicas e na presença de base forte, entretanto, também pode ocorrer sob condições neutras quando o ílideo formado advém da decomposição de diazo compostos.

O mecanismo envolvido nessa reação ainda é controverso, com propostas que divergem entre a formação de par-iônico íntimo, par radicalar e migração 1,2 concertada. A maioria das evidências sugerem que acontece via o processo radicalar⁶¹.

Nesse sentido, a partir dos adutos **6c** – **6i** decidimos avaliar a aptidão migratória dos grupos ligados ao nitrogênio, quando submetidos às condições do rearranjo de Stevens. Tal protocolo foi aplicado na formação das *cis*-pirrolidinas exibidas na Figura 21, obtendo-as na faixa de rendimento de 44 a 51%.

Figura 21 - Pirrolidinonas dissustituídas obtidas pela metodologia desenvolvida

Rearranjo de Stevens

Analisando os resultados encontrados, quando consideramos substituintes alquílicos e benzílicos ligados ao nitrogênio, temos a migração do grupo benzil, confirmado pelos padrões dos sinais presentes no espectro de RMN ¹H do produto. Entretanto, para os adutos com substituintes dibenzílicos, em que menos um desses apresentava algum grupo (doador ou aceptor) ligado ao anel, uma mistura complexa era observada. Esperava-se nesses casos que o grupo que melhor estabilizasse o provável radical formado seria o que migraria. Todavia, ao avaliar os valores de aptidão migratória para derivados benzílicos substituídos, observaram-se grandezas muito próximas: as entalpias de dissociação de ligação calculadas via B3LYP do tolueno, 4-metoxitolueno e 4-nitrotolueno diferem menos de 1 Kcal/mol⁶². Nesse

sentido, os valores corroboram com os resultados encontrados, uma vez que, associada às condições reacionais empregadas, os grupos apresentam uma aptidão migratória similar.

Especificamente para o aduto **6a**, as condições de decomposição do grupo diazo na presença do catalisador de cobre $\text{Cu}(\text{acac})_2$ levou à formação da pirrolidinona **4j** via rearranjo 2,3 sigmatrópico. Esses resultados corroboram com um estudo prévio realizado por Clark na investigação de substrato similar ao empregado no nosso estudo. Além disso, esse composto foi submetido às condições reacionais de metátese de olefinas e foi possível a obtenção do núcleo indolizidínico **9** em 60% rendimento como apresenta o Esquema 30.

Esquema 30- Estratégia de síntese empregada para obtenção da pirrolidinona **4j** e a indolizidina **9**

A elucidação estrutural destes heterocíclicos não distinguiu ao que já fora apresentado anteriormente para as pirrolidinonas dissustituídas, significando que também se observou o padrão de sinais do núcleo pirrolidínico no espectro de RMN ^1H . Adicionalmente, no espectro de RMN ^{13}C do composto **4j** nota-se a ausência do sinal referente ao carbono da função diazo e um deslocamento do sinal da carbonila para campo mais baixo comparado ao material de partida (sinal referente à carbonila na diazocetona = 194,0 ppm, sinal observado na pirrolidinona = 215,0 ppm). Nota-se também a presença do sinal alfa carbonila em 70,9 em ppm.

Quanto à diastereoseletividade das reações, nas condições experimentais via rearranjo de Stevens, houve formação exclusiva do isômero *cis*, uma vez que não foi observado por técnicas espectroscópicas outra pirrolidinona entre os subprodutos formados. Nas condições via rearranjo sigmatrópico, a pirrolidinona **4j** foi o único isômero obtido após a purificação em coluna de sílica, conforme Clark já havia relatado para sistemas similares. Tais resultados mostraram-se promissores já que

este padrão estrutural das 2,5-*cis*-pirrolidinona é comum em produtos naturais como indicado em compostos anteriores (preussina e 225C).

A respeito da configuração relativa exibida dos grupos alfa nitrogênio, pode-se justificá-la com base na repulsão entre o substituinte ligado ao átomo de nitrogênio e os grupos equatoriais ligados aos carbonos C2 e C4 do anel – figura 22. Sendo assim, tal repulsão é maior entre os grupos equatoriais e o substituinte ligado ao nitrogênio, que entre os grupos equatoriais e o par de elétrons livre. Desta forma, o isômero *cis* é preferencial e termodinamicamente mais estável. Vale ressaltar que as condições reacionais também favorecem a formação do produto termodinâmico.

Figura 22 - Estrutura das pirrolidinonas *cis* e *trans*

Adaptado de: ROSSET, I. G. **Diazocetonas α,β -insaturadas como reagentes multifuncionais: aplicação na síntese de alcaloides piperidínicos e pirrolidínicos**. 2015. Tese (Doutorado em Química Orgânica) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2015.

Visando a construção de pirrolidinonas dissustituídas de maneira assimétrica, algumas tentativas da adição de Michael enantiosseletiva foram realizadas com esse propósito, baseadas nos trabalhos de Davies e o emprego de aminas secundárias quirais.

Nesse sentido, a Tabela 12 apresenta os resultados encontrados nessa investigação. A condição empregada por Davies⁶⁵ consiste inicialmente em uma litiação da amina secundária e em seguida pela adição conjugada a um éster α,β -insaturado. Desta maneira, a primeira condição avaliada se embasou nesse trabalho, no qual após a litiação da amina, fez-se a adição da diazocetona **2d** a -78 °C. Entretanto houve decomposição da diazocetona e formação de uma mistura complexa de produtos. O próximo passo então foi a investigação da nossa

metodologia desenvolvida, mas não foi possível a formação do aduto mesmo em concentrações superiores, com quantidade equimolar de base ou com bases diferentes ao DBU.

Tabela 12 - Condições avaliadas para a Adição de Michael assimétrica

Entrada	Amina (equivalentes)	Base	Temperatura	Tempo	Rend. %
1	2	BuLi (1,2)	-78 °C	2h	-a
2	2	NaH (1,2)	0 °C	24h	-a
3	5	DBU (0,5)	t.a.	24h	-b
4	10	DBU (0,5)	t.a.	24h	-b
5	10	DBU (0,5)	60 °C	24h	-a
6	10	DBU (1)	t.a.	5h	-a

Notas: [a] – mistura complexa; [b] - recuperação do material de partida.

Nesse momento faz-se importante uma reflexão a respeito do protocolo desenvolvido e das comparações cabíveis com os dados presentes na literatura. A diazocetona α,β -insaturada já é, essencialmente, um bloco de construção muito versátil em síntese. A viabilidade da adição de aza-Michael nesse substrato tornou possível a construção de um intermediário interessante para síntese de heterocíclios nitrogenados de cinco membros. A estratégia *one-pot* garantiu que, além de interessante, também fosse rápida.

Ao contrário dos trabalhos de Clark⁵⁴ em que se explorou a adição de Michael em duas diazocetonas α,β -insaturadas, o nosso protocolo mostrou-se versátil na construção desses adutos substituídos nessa posição. Mesmo para aminas secundárias, foi possível a formação em derivados alquílicos.

A respeito das condições experimentais empregadas, essas se mostraram muito brandas. Para aminas primárias, ausente de catalisadores metálicos ou condições anidras (protocolos que são encontrados na literatura para adições conjugadas). Para aminas secundárias, mesmo o emprego de quantidade catalítica de DBU reafirma as condições experimentais ainda brandas, uma vez que a adição

de aminas secundárias a compostos α,β -insaturados na literatura geralmente ocorrem em condições extremamente básicas⁶³.

Recentemente uma metodologia para adição de Michael em outra diazocetona α,β -insaturada foi reportada por Doyle e colaboradores⁶⁴ na qual utiliza catalisadores de escândio no meio reacional. Entretanto, apesar do indiscutível mérito do trabalho, não há exemplos com aminas secundárias, e as afirmações quanto ao uso de catalisadores e condições anidras continuam válidas.

Um detalhe pouco favorável na metodologia desenvolvida se dá no excesso de amina utilizada. No que diz respeito ao emprego de aminas quirais, esse detalhe torna-se um pouco mais incômodo, uma vez que aminas quirais apresentam custos superiores às aminas sem quiralidade. Naturalmente o processo de purificação também se mostra laborioso, especialmente para aminas secundárias em que o excesso é superior ao das aminas primárias e o fator de retenção destas é próximo ao produto de interesse.

Por outro lado, a aplicabilidade desses adutos na construção de pirrolidinonas dissustituídas também mostrou-se atrativo e rápido, com seletividade para configuração *cis* nos substituintes 2 e 5.

As estratégias assimétricas apresentaram-se possíveis para as aminas primárias, apesar de pouco explorada. Ainda assim vale destacar o ineditismo da proposta. A afirmação não corrobora para as aminas secundárias, que demonstram que mais investigações serão necessárias para a formação desse aduto assimétrico.

4. CONCLUSÃO

O presente trabalho permitiu demonstrar a aplicação das diazocetonas α,β -insaturadas como aceptores de Michael frente a nucleófilos nitrogenados. Seja com emprego de aminas primárias ou secundárias, os adutos de aza-Michael formados apresentaram bons rendimentos e foram obtidos em condições brandas em uma variedade de diazocetonas.

O uso desses adutos advindos de aminas primárias na construção do núcleo pirrolidínico mostrou-se uma estratégia versátil e rápida. Os protocolos de inserção N-H catalisada por metais e rearranjo de Wolff permitiram o acesso a pirrolidinonas substituídas seja por etapas ou pela estratégia *one-pot* a partir das diazocetonas. Aqueles provenientes de aminas secundárias ampliaram a funcionalização da pirrolidinona obtida, e foi possível obtê-las para diazocetonas alquílicas.

A síntese total da Barmumicina não pôde ser finalizada com a estratégia inicial proposta, mesmo após as mudanças de estratégia avaliadas. Como perspectivas nessa síntese, uma alternativa para sua conclusão pode ser a reação de olefinação antes da remoção do grupo benzílico ligado ao nitrogênio, e etapas posteriores de acoplamento peptídico permitiriam alcançar o alvo desejado.

A respeito das propostas assimétricas avaliadas, essa se mostrou possível num teste preliminar frente a aminas primárias, sendo o primeiro relato até então. Entretanto, ainda há um amplo campo para ser investigado nessa área, incluindo para aminas secundárias, uma vez que os estudos iniciais não garantiram a formação desses adutos.

Capítulo 2

Ílideos β -cetosulfoxônios como substitutos de compostos diazocarbonílicos: Reações de inserção S-H de tiofenóis e N-H intramoleculares

1. INTRODUÇÃO

1.1 A química dos íldeos β -cetossulfoxônios

A química de diazocompostos tem fascinado os químicos orgânicos ao longo dos anos. Sua exploração tem demonstrado toda a versatilidade diante das mais distintas transformações como reações de inserção em ligação C-H ou X-H (X = N, O, S, Si), ciclopropanação, formação de íldeos, rearranjo de Wolff, cicloadições, entre outras - **Figura 23**. Além disso, essa classe tem-se apresentado como uma interessante ferramenta sintética na obtenção de vários sistemas complexos, atuando como intermediários importantes nas sínteses totais de produtos naturais ou heterocíclicos. É indiscutível todo potencial sintético desses compostos, confirmado por livros e revisões específicas na literatura^{1,3,2}.

Figura 23 - Algumas aplicações dos compostos diazocarbonílicos

Apesar da versatilidade sintética dessa classe, uma das limitações associadas ao uso de diazocompostos é o emprego de diazometano no preparo desses, especialmente para compostos diazocarbonílicos. É sabido da toxicidade inerente ao reagente diazometano bem como seu potencial como agente carcinogênico⁶⁵. Além disso, o diazometano apresenta-se como um reagente sensível à fricções devido seu caráter explosivo⁵², característica que também pode estar presente em alguns compostos diazocarbonílicos.

Com o intuito de minimizar esses riscos, a literatura apresenta outras estratégias para a síntese de diazocarbonílicos ausente do reagente diazometano⁶⁶ ou, quando empregado, com sua produção *in situ* ou sob condições de fluxo contínuo⁶⁷. Vale destacar que as limitações descritas acima não foram obstáculos para o uso industrial: um exemplo de destaque consiste na produção em larga escala de cerca de 60 toneladas de diazometano ao ano por uma indústria inglesa empregado na produção de insumos farmacêuticos⁶⁸. As alternativas apresentadas demonstram a viabilidade do uso do reagente, entretanto, um cuidado especial é sempre importante na manipulação desses compostos.

Nesse contexto, a busca por substitutos sintéticos equivalentes e que apresentem menos riscos associados é de grande valia. Uma classe de compostos que se apresenta como uma alternativa interessante e promissora são os compostos β -cetossulfoxônios, devido sua estabilidade e utilidade sintética - Figura 24.

Figura 24 - Estrutura geral de um composto diazocarbonílico e β -cetossulfoxônio

A primeira síntese e isolamento de íldeos de enxofre reportada foi realizada por Ingold e Jessop em 1930: a partir do sal formado na reação entre dimetil sulfeto e 9-bromofluoreno, em meio básico tem-se a formação do ílideo correspondente⁶⁹ - Esquema 31. Após a descrição desta síntese, apenas 30 anos mais tarde (na década de 60) realmente iniciaram-se os estudos envolvendo íldeos de enxofre estabilizados – e com eles a formação dos íldeos cetossulfo(oxo)nios.

Esquema 31 - Síntese do primeiro íldeo sulfônio

- Ingold e Jessop, 1930

Formação de Íldeo sulfônio

A química dos íldeos β -cetossulfônios teve seu primeiro relato na década de 60 em trabalhos pioneiros de Corey e Chaykovsky⁷⁰. Nestes trabalhos os autores exploraram reações de preparação desses íldeos a partir do reagente metílideo de dimetilsulfônio e diferentes compostos carboxílicos bem como a aplicação sintética desta classe em algumas transformações, dentre elas, o rearranjo de Wolff⁷¹ - Esquema 32.

Esquema 32 - Primeira síntese dos compostos β -cetossulfônio desenvolvida por Corey e Chaykovsky

- Corey e Chaykovsky, 1965

Entretanto, apesar do desenvolvimento conferido por Corey, a classe parece ter ficado esquecida por mais de 30 anos com poucos trabalhos descritos durante este período. A maior parte desses descreveu a síntese de novos íldeos a partir de diferentes substratos empregando a metodologia já descrita por Corey, ou a partir da decomposição de diazocompostos na presença de DMSO^{72,73}. Adicionalmente, poucos estudos fotoquímicos a respeito também foram relatados⁷⁴.

A partir da década de 90 novos trabalhos surgem para essa classe de compostos, e com eles aplicações mais consistentes dos íldeos β -cetossulfoxônios como possíveis substitutos para os compostos diazocarbonílicos. Dentre elas, destaca-se o emprego desses em reações de inserção do tipo X-H e formação de α -clorocetonas – figura 25.

Figura 25 - Algumas aplicações dos íldeos β -cetossulfoxônios

Explorando com mais detalhes as aplicações mencionadas, uma das transformações mais recursivas está no emprego desses íldeos na formação de um importante intermediário sintético: α -clorocetonas. Uma das abordagens descritas emprega a decomposição de compostos diazocarbonílicos em meio ácido para a formação desses⁷⁵, que por sua vez utiliza diazometano na síntese desse precursor.

Nesta nova abordagem, os estudos de Nugent e colaboradores⁷⁶ contribuíram para síntese de uma variedade de α -clorocetonas a partir de íldeos β -cetossulfoxônios provenientes de ésteres alquílicos e aromáticos bem como de α -aminoésteres. Um detalhe que merece destaque considerando os α -aminoésteres é que o meio básico empregado para síntese dos íldeos não foi suficiente para ocorrer racemização parcial desses substratos (mesmo para substratos com hidrogênios enolizáveis). O uso de ésteres ativados e temperaturas mais baixas foram as estratégias adotadas para manter a integridade do centro assimétrico e garantir a formação da α -clorocetona - Esquema 33.

Esquema 33 - Estratégia de síntese desenvolvida por Nugent e colaboradores na obtenção de α -clorocetonas

- Nugent e colaboradores, 2004

Outra prova da viabilidade da substituição dos compostos diazocarbonílicos pelos íldeos de enxofre é descrita em trabalhos mais recentes em reações de inserção do tipo X-H (em que X = N, O, S) catalisadas por metais de transição.

Baldwin e colaboradores⁷⁷ foram os pioneiros a descrever a inserção N-H catalisada por metais nesses íldeos. Os autores reportaram a síntese de pirrolidinonas substituídas a partir de β -aminosulfoxônios via catálise por ródio numa versão intramolecular. Nesse mesmo estudo, catalisadores de cobre também avaliados não levaram a formação dos heterocíclicos abaixo ilustrados - Esquema 34.

Esquema 34 - Primeiro relato do emprego de íldeos sulfoxônios em reações de inserção

- Baldwin e colaboradores, 1993

Abertura de lactamas / Inserção N-H intramolecular

Curiosamente, apesar dos resultados promissores de Baldwin, nenhum trabalho adicional foi reportado durante 16 anos posteriores. Coube a Mangion e colaboradores⁷⁸, inspirados no trabalho de Baldwin, reafirmar o emprego dos íldeos β -cetossulfoxônios em reações do tipo X-H em 2009.

Empregando catalisadores de irídio comercialmente disponíveis, os autores reportaram reações de inserção intermolecular de átomos de N, O e S no sulfoxônio pró-quiral e em bons rendimentos - Esquema 35. Ainda no mesmo trabalho destaca-se a versão intramolecular dessa reação, com a abertura de lactamas seguida pela inserção N-H, estratégia similar a desenvolvida por Baldwin, entretanto, utilizando os catalisadores de irídio e um escopo metodológico mais amplo.

Esquema 35 - Estratégia desenvolvida por Mangion em reações de inserção X-H

- Mangion e colaboradores, 2009

Além dos catalisadores de irídio, a catálise de ouro também foi aplicada em trabalho posterior de Mangion⁷⁹ no qual empregou o catalisador AuCl(SMe₂) em reações de inserção N-H e O-H intermolecular no mesmo íldeo e alguns íldeos

derivados de aminoácidos - Esquema 36. Apesar da grande contribuição descrita por Mangion nesses trabalhos, vale ressaltar que na versão intermolecular o escopo dos ílideos empregados foi pequeno e os nucleófilos utilizados se resumiram a aminas aromáticas e poucos álcoois alquílicos, com apenas um exemplo envolvendo tióis.

Esquema 36- Inserção N-H e O-H em ílideos sulfoxônios catalisada por ouro
 - Mangion e Weisel, 2010

Trabalhos posteriores aplicaram as metodologias desenvolvidas por Mangion e o grupo da Merck como etapas chave na síntese total de alguns candidatos à fármacos como MK-7655⁸⁰ e o MK-7246⁸¹ (Esquema 37), que são compostos empregados como inibidores de β -lactamases em tratamentos de infecções bacterianas.

Esquema 37 - Exemplos da aplicação de compostos β -cetossulfônios como intermediários chave na síntese total de alguns candidatos a fármacos

- Mangion e colaboradores, 2011

- Molinagro e colaboradores, 2012

Apesar da utilização dos ílideos nas transformações apresentadas serem uma prova da potencialidade sintética desse grupo tal como demonstra a viabilidade na substituição dos compostos diazocarbonílicos, ainda são pouco numerosos os trabalhos descritos na literatura. Em especial nas reações de inserção inter e intramoleculares envolvendo heteroátomos há um grande potencial a ser explorado com essa classe de compostos.

1.2 Reações de inserção S-H

Conforme mencionado anteriormente, as reações de inserção (inter ou intramoleculares) apresentam um papel de destaque muito importante na química orgânica sintética: uma importante ferramenta de construção de ligações C-X. A α -heterofuncionalização de compostos carbonílicos é um método simples e rápido para formação de um grande número de interessantes blocos de construção em síntese como α -aminoácidos, α -hidroxicetonas e α -tioacetonas.

Das funcionalizações descritas com heteroátomos na posição α , a α -sulfenilação tem recebido menor atenção ao longo dos anos frente outros heteroátomos como oxigênio e nitrogênio^{82,83}.

Por outro lado, uma grande variedade de compostos orgânicos apresenta a porção tiol/tioéter em sua estrutura, sendo portanto, um bloco muito comum em química orgânica. O átomo de enxofre apresenta-se como um átomo bem versátil devido seus diferentes estados de oxidação que pode adotar, sendo assim passível de transformações para a síntese de outras funções orgânicas como sulfóxidos, sulfonas e os próprios íldeos de enxofre.

Muitos compostos sulfurados apresentam significante atividade biológica, dentro das quais são descritas atividade antiviral⁸⁴ e anti-inflamatória⁸⁵, além da destacada atividade antibacteriana presente em antibióticos da classe dos β -lactâmicos e cefalosporinas. Ademais, o fragmento tioéter/ tiofenol tem sido muito empregado na Química Medicinal em substituições bioisostéricas no design racional de novos protótipos a fármacos⁸⁶.

Adicionalmente, muitos destes compostos sulfurados que exibem alguma atividade biológica são fármacos. Cerca de um quinto (~20%) dos 200 fármacos mais vendidos no mundo em 2012 contém a ligação C-S⁸⁷. A

Figura 26 ilustra algumas das mais vendidas.

Figura 26 – Exemplos de compostos sulfurados empregados como fármacos

Demonstrada toda relevância biológica encontrada nesses sistemas, em especial nos fragmentos β -cetotioéteres, a formação de ligações do tipo C-S nesse bloco apresenta dois precursores sintéticos principais na literatura: α -halocetonas e α -diazocarbonílicos.

A reação entre α -halocetonas e tióis é bem documentada e necessita de catálise básica para que a reação aconteça. Bases orgânicas como trietilamina ou inorgânicas como NaOH estão entre as mais empregadas, entretanto, o uso de tiolatos também é comum⁸² - Esquema 38. A reação de S-alkilação por esse protocolo geralmente é acompanhada de bons rendimentos, entretanto, uma limitação associada ao método se encontra no uso das halocetonas como materiais de partida.

Esquema 38 - Esquema geral na síntese de β -cetotioéteres a partir de α -halocetonas

As α -halocetonas (especificamente cloro e bromo) são reagentes extremamente versáteis em síntese orgânica. Passíveis de transformação em uma gama de reações, esses compostos são utilizados na preparação de diferentes classes de reagentes⁸⁸.

Entretanto, apesar da vasta aplicabilidade, uma limitação desta classe de compostos encontra-se na sua formação, que geralmente envolve o uso agentes halogenantes tóxicos. O protocolo mais empregado para seu preparo de halocetonas alifáticas faz uso da cetona correspondente e halogênio molecular⁸⁹ ou ainda N-halosuccinimidas⁹⁰. A maioria desses sistemas exibem como principais inconvenientes a toxicidade dos reagentes, e a formação de subprodutos dihalogenados ou halogenações não regioespecíficas. Reagentes similares como haleto de vinila⁹³ também são empregados, porém não apresentam fácil preparo. Halocetonas mais complexas, como as derivadas de aminoácidos por exemplo, as estratégias mais empregadas envolvem como precursores compostos diazocarbonílicos, em que já foram expostas as limitações desse bloco. Estratégias

envolvendo o uso dos íldeos β -cetossulfonatos para o preparo destes ainda são minoria na literatura – Figura 27.

Figura 27 - Principais precursores sintéticos das α -halocetonas

O outro precursor sintético para a construção de β -cetotioéteres são as diazocetonas. Ao contrário da catálise básica empregada para as α -halocetonas, a reação de inserção S-H envolvendo diazocompostos necessita da catálise metálica para que aconteça. O sistema reacional consiste então no diazocarbonílico e no tiol desejado, e geralmente são utilizados catalisadores de Cu, Rh, In ou Ru para a formação do β -cetotioéter - Esquema 39.

Esquema 39 - Esquema geral na síntese de β -cetotioéteres a partir de diazocarbonílicos

Como exemplos descritos podemos citar o trabalho pioneiro de Yates⁹² que empregou tiofenol como solvente e cobre metálico para a decomposição do grupo diazo (Figura 28 - quadro A. Além desse, tem-se o trabalho de Ratananukul e McKervery⁹³ que conduziram um dos poucos estudos sistemáticos envolvendo exclusivamente a reação de inserção S-H de tiofenóis catalisada por ródio em diversos diazocompostos (Figura 28 - quadro B) e por fim o trabalho de Wang⁹⁴ e colaboradores também com catalisadores de ródio em substratos pró-quirais, no qual obteve baixos excessos e rendimentos moderados com essa abordagem.

Figura 28 - Exemplos de sínteses de β-cetotioéteres a partir da reação de inserção S-H

Entretanto, comparativamente a outras reações de inserção a carbenóides, poucos trabalhos são dedicados a inserções do tipo S-H, conforme citado anteriormente. Tal fato provavelmente é devido à alta habilidade de coordenação com metais de transição que os átomos de enxofre apresentam, acarretando na inativação do catalisador e queda no rendimento reacional. A propósito, a inativação do catalisador pode estar relacionada com a menor exploração desta reação nesses sistemas envolvendo carbenóides.

Como consequência da moderada eficiência catalítica encontrada, os rendimentos são inferiores aos obtidos pelas halocetonas, por exemplo. Além disso, há necessidade da adição lenta dos diazocompostos em muitos trabalhos a fim de evitar reações laterais.

Apesar do amplo escopo reacional que essas duas abordagens sintéticas proporcionam, é sempre importante ressaltar que a grande maioria dos exemplos descritos para os dois substratos faz uso de tióis não substituídos, uma vez que a presença de outros grupos funcionais na estrutura pode levar a formação de mistura de produtos indesejáveis. A literatura reconhece o potencial das halocetonas nesse tipo de reação em abordagens quimiosseletivas⁸², mas o mesmo não é comprovado com derivados diazocarbonílicos.

Acerca de reações quimiosseletivas, ao longo dos anos substâncias cada vez mais complexas tem surgido na literatura e a busca pela síntese ideal também passa pela ideia de quimiosseletividade. Abordagens sintéticas que permitam construir novas ligações específicas sem a necessidade de proteção de outros grupos funcionais por exemplo, tornam-se muito atrativas.

Aliadas a esse conceito também estão abordagens que empregam catalisadores seletivos para determinada transformação. Um exemplo interessante nesse sentido é descrito por Sivasankar⁹⁵ e colaboradores que realizaram a reação quimiosseletiva para anilinas substituídas em diazocompostos com alta seletividade para a inserção N-H através da modulação do catalisador - Esquema 40. Entretanto, exemplos nesse sentido principalmente envolvendo química de carbenóides são raros.

- Sivasankar e colaboradores, 2015

Além de todo apelo abrangendo a química dos compostos β -cetossulfonídeos e as reações de inserção S-H intermoleculares, outro ponto ainda pouco explorado nessa classe compreende a investigação das reações de inserção intramoleculares.

Conforme anteriormente explanado, Baldwin e Mangion contribuíram para reações de inserção nas versões intramoleculares visando a formação de heterocíclicos. O primeiro, explorou a construção de anéis de nitrogênio de 5 e 6 membros via reações de inserção N-H; e o segundo, empregando a mesma estratégia (porém um catalisador distinto), explorou a construção de aza-heterocíclicos de 5, 6 e 7 membros. Apesar dos bons rendimentos associados, o escopo demonstrado nos dois trabalhos foi limitado e não houve uma investigação da metodologia visando a formação de anéis inferiores.

Considerando essa premissa e essa lacuna, uma interessante classe de compostos de aza-heterocíclicos de 4-membros não explorada nessa abordagem pelos autores supracitados se destaca pela importância biológica e pelo desafio sintético na construção de sua estrutura: as azetidinas.

1.3 Azetidinas

Os alcaloides azetidínicos são uma importante classe de compostos heterocíclicos monocíclicos nitrogenados de 4-membros (Figura 29) que se destacam pela acentuada atividade biológica a eles atribuída. Comparado com homólogos superiores (anéis nitrogenados de 5 e 6 membros), esta classe tem sido negligenciada ao longo dos anos em grande parte devido à baixa ocorrência em moléculas naturais, bem como a dificuldade na formação destes anéis tensionados de 4-membros⁹⁶.

Figura 29 - Estrutura geral do núcleo azetidínico

Apesar da baixa incidência em produtos naturais como supracitado, a figura ilustra alguns representantes que apresentam o núcleo azetidínico podem ser encontrados nas mais diversas fontes na natureza⁹⁷ (Figura 30). Para exemplificar, o ácido (S)-(-)-2-azetidino-carboxílico e o ácido mugineico são encontrados em sementes e raízes de plantas do gênero *Convallaria majalis* e *Hordeum vulgare* respectivamente. Advindos de micro-organismos, as polioxinas (A, F, H, K) foram isoladas de culturas de bactérias do solo da espécie *Streptomyces cacaoi* e o ácido monascúmico é proveniente de fungos da espécie *Monascus pilosus* cultivados em arroz fermentado. Por sua vez, as azetidinas poliidroxiladas penaresidina A e B e penazetidina A são encontradas em esponjas marinhas do gênero *Penaris* sp. Adicionalmente, todos os exemplos de produtos naturais apresentados também exibem alguma atividade biológica.

Figura 30 - Exemplos de alguns produtos naturais contendo o núcleo azetidínico

A aplicabilidade desta classe dá-se como importante ferramenta farmacêutica devido à extensa atividade farmacológica descrita, a saber, atividade antiinflamatória⁹⁸, anticâncer⁹⁹, antimicrobiana¹⁰⁰. Em razão disso, a busca de azetidinas sintéticas para a aplicação como compostos bioativos difundiu-se numa procura por novas drogas e em estudos envolvendo relações estrutura-atividade¹⁰¹.

Aliado a tal fato, tem-se a utilização destes heterocíclicos como ligantes quirais em catálise assimétrica, uma vez que a conformação tensionada destes anéis pode ser um parâmetro positivo para a diferenciação entre a formação de um enantiômero frente outro^{102,96}. O número de artigos corrobora para tais afirmações.

Os métodos descritos na literatura para formação do anel azetidínico permeiam principalmente por três processos: 1) reações de substituição nucleofílica intramolecular; 2) redução de β -lactamas (2-azetidinonas); 3) inserção N-H de diazocompostos⁹⁶.

A reação de substituição nucleofílica intramolecular é um dos mais antigos e comumente métodos empregados na formação do anel azetidínico. A estratégia consiste na ciclização pelo deslocamento de um grupo de saída na posição γ por um nitrogênio nucleofílico. Os grupos de saída mais empregados são haletos (Cl, Br, I) e quando envolve a presença de alcoóis esses são transformados em ésteres sulfônicos como tosilatos e mesilatos para posterior ciclização. Os trabalhos de Axenrod¹⁰³ e Varma¹⁰⁴ ilustram a síntese de azetidinas monossustituídas via N-alquilação empregando haletos como grupos de saída; e o trabalho de Hiller¹⁰⁵ pelo deslocamento de compostos ditosilatos por aminas primárias. Vale salientar que reações de substituição nucleofílica via C-alquilação também são descritas, essencialmente para a formação de azetidinas mais substituídas, como demonstrado nos trabalhos de Couty¹⁰⁶ (Esquema 41). Entretanto, as reações de N-alquilação são mais comuns⁹⁶.

Esquema 41- Exemplos de preparação de azetidinas a partir do emprego de reações de substituição nucleofílica intramolecular

Diante dos inúmeros protocolos existentes para a formação de β -lactamas (2-azetidinonas), a redução desses compostos para a obtenção de azetidinas é outra estratégia recorrente na literatura. A redução geralmente é realizada com hidreto de alumínio e lítio (LiAlH_4) ou alanas em éter e leva à formação das azetidinas em bons rendimentos com a vantagem de preservar a estereoquímica inicial do anel quando este é substituído⁹⁶. Os trabalhos de Alcaide^{107,108} demonstram a redução de 2-azetidinonas empregando alanas como agente redutor - Esquema 42.

Esquema 42 - Exemplos de preparação de azetidinas a partir da redução de 2-azetidinonas

- Alcaide e colaboradores, 2000

Outro método que tem recebido notória atenção é a reação de inserção N-H de diazocompostos catalisadas por metais, podendo levar à formação de azetidinas complexas em poucas etapas⁹⁶. A utilização de aminoácidos como ponto de partida é de grande valia, pois através destes permite a síntese de azetidinas quirais, conforme apresentado no esquema 5. Esta foi a estratégia desenvolvida por inicialmente por Wang¹⁰⁹ na síntese de 3-azetidinonas e posteriormente investigada por Burtoloso^{110,111} na formação de 3-azetidinonas totalmente substituídas e na avaliação da estereoquímica relativa entre os grupos 2 e 4 do anel nitrogenado - Esquema 43.

Esquema 43 - Exemplos de preparação de azetidinas a partir do emprego de reações de inserção N-H

Inserção N-H em diazocompostos

- Wang, Hou e Hu, 1999

- Burtoloso e Correia, 2005

Mais especificamente em relação à última metodologia apresentada, já foi explicitado os pontos limitantes (principalmente referente às questões de segurança e manuseio) envolvendo a utilização dos compostos diazocarbonílicos. Dessa maneira, a investigação de novas abordagens para a síntese de azetidinas empregando ílideos de enxofre como substitutos da classe dos diazocarbonílicos mostra-se promissora, visto a potencialidade destes compostos. Além da possibilidade de expansão do escopo de heterocíclicos formados a partir da química dos compostos β -cetossulfoxônios.

2. OBJETIVOS

Neste capítulo, o objetivo geral do trabalho consiste na investigação de reações de inserção do tipo X-H (no qual X = N e S) nos íldeos β -cetossulfoxônios visando explorar essa classe de compostos como substitutos eficazes e mais seguros que compostos diazocarbonílicos. Especificamente, esse objetivo se divide em dois objetivos principais:

- 1) A investigação de reações de inserção S-H intermolecular nos íldeos β -cetossulfoxônios, uma vez que esse tipo de inserção foi muito pouco explorada nesses substratos e a classe formada apresenta importantes propriedades biológicas e aplicações sintéticas.

- 2) A investigação de reações de inserção N-H intramolecular nos íldeos β -cetossulfoxônios com a finalidade de obtenção de azetidinas substituídas a partir de 3-azetidionas. Vale ressaltar que não há relatos da formação de anéis nitrogenados de quatro membros, empregando esses íldeos como substratos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Preparação dos íldeos β -cetossulfoxônios

O estudo das reações de inserções X-H nos íldeos β -cetossulfoxônios iniciou com a obtenção dos íldeos **10a** – **10c** de acordo com protocolo desenvolvido por Corey⁷⁰, o qual permitiu de maneira fácil e com bons rendimentos a formação desses compostos. A síntese consistiu na reação entre o cloreto de ácido correspondente e o metílideo de dimetilsulfoxônio, sendo esse previamente preparado a partir do sal comercial iodeto de trimetilsulfoxônio em meio básico – Esquema 44. Para os cloretos de ácido indisponíveis comercialmente, o preparo foi realizado a partir do ácido correlato e cloreto de tionila¹¹². Vale ressaltar que a alternativa ao emprego dos cloretos de ácido seria o uso dos respectivos ésteres, no qual também há precedentes que suportam a síntese⁷⁶.

Esquema 44 – Estratégia empregada na preparação dos íldeos **10a** – **10c**

Além dos íldeos acima apresentados, outros dois íldeos mais complexos também foram sintetizados: o sulfoxônio **10d** derivado do aminoácido S-leucina e o sulfoxônio pró-quiral **10e**.

Para a síntese do composto **10d** foi empregada uma estratégia diferente da utilizada anteriormente (via cloreto de ácido), uma vez que, segundo estudos de Nugent e colaboradores⁷⁶, a síntese de íldeos derivados de aminoácidos via ésteres

de 4-nitrofenil garantiam a integridade do estereocentro. Sendo assim, o preparo iniciou-se com a proteção do aminoácido S-alanina com cloroformiato de benzila seguido da formação do éster ativado **11a** via reação de Steglich. A etapa subsequente procedeu de acordo com o protocolo descrito por Corey – Esquema 45.

Para a síntese do sulfoxônio pró-quiral **10e** utilizou-se a mesma estratégia descrita por Mangion⁷⁸: a formação de um precursor diazocarbonílico seguido da decomposição do mesmo em DMSO. Sendo assim, para obtenção do diazocarbonílico **12** empregou-se o protocolo experimental da reação de Regitz (transferência de diazo) que consiste na reação entre o éster **III**, 4-acetamidobenzenossulfonilazida e DBU como base. Posteriormente, seguiu-se com a decomposição do grupo diazo em DMSO na presença do catalisador acetato de ródio¹¹³, obtendo o ilídeo **10e** em 71% de rendimento - Esquema 45. O éster empregado pode ser facilmente obtido através de procedimento descrito na literatura.

Esquema 45 – Estratégia empregada para a preparação dos ilídeos **10d** e **10e**

Em todos os íldeos sintetizados o espectro de RMN ^1H apresenta evidências similares da formação desses com os seguintes sinais característicos: singlete em 3,50 ppm com integração para seis hidrogênios referente às metilas do grupo sulfoxônio e singlete em 5,50 ppm referente ao hidrogênio α -carbonila (compostos **10a - c** e **10e**). Especificamente para o composto **10e** (pró-quiral), no espectro na região do infravermelho não é observada a banda referente ao grupo diazo (2100 cm^{-1}).

Por fim, cabe ressaltar a estabilidade desses compostos frente purificações por cromatografia em coluna de sílica e diante armazenamento por meses à temperatura ambiente ou a baixas temperaturas.

3.2 Reações de inserção S-H nos íldeos β -cetossulfoxônios

De posse dos íldeos, iniciou-se a investigação das reações de heterofuncionalização α -carbonila utilizando como íldeo modelo o composto **10a** pelo seu fácil preparo e bom rendimento. A respeito do nucleófilo, foi adotado tiofenol como modelo devido à importância dos compostos α -cetotioéteres conforme discutidos anteriormente.

Adicionalmente e concomitantemente também foram investigadas algumas entradas para reações de inserção O-H, empregando o mesmo íldeo **10a** como modelo e fenol como nucleófilo. Assim como os compostos α -cetotioéteres, os α -cetoéteres também são um importante bloco em química orgânica. Decidiu-se avaliar as duas inserções, pois a princípio não seriam utilizados catalisadores metálicos nessa investigação visto que os estudos de Mangion já contribuíram em parte com dois tipos de catalisadores diferentes para essa finalidade.

Acerca do estudo da inserção O-H, a Tabela 13 apresenta os resultados obtidos da reação entre o íldeo **10a** e fenol. Durante a investigação houve variações relacionadas ao solvente utilizado, concentração do nucleófilo, temperatura reacional e presença de catalisador ácido. O uso de catálise ácida foi considerado visto que na formação de α -halocetonas a partir de desses íldeos emprega-se ácidos orgânicos no sistema reacional em quantidade equimolar. Dessa maneira, caso a

reação passasse por um intermediário protonado poderia facilitar a formação de produto desejado.

A Tabela 13 apresenta os resultados encontrados para a reação entre fenol e o sulfoxônio **10a**. Conforme exposto pelas entradas 1-12, em nenhuma delas foi possível a formação do composto desejado, uma vez que o material de partida permanecia íntegro mesmo em condições de excesso de fenol (entradas 1 – 12 com destaque para as entradas 8- 10 e 12), altas temperaturas (entradas 10 e 12) ou na presença do ácido orgânico (entradas 11 e 12). Tal fato pôde ser evidenciado por CCD durante o curso da reação e pelo espectro de RMN ¹H quantitativo da mistura reacional após 24 horas para reações à temperatura ambiente e após 48 horas para reações sob aquecimento.

Tabela 13 – Condições avaliadas na otimização da reação de inserção O-H entre fenol e o ílideo **10a**

CC1=CC=CC=C1C(=O)C(S(=O)(=O)C)C=C1 + Oc1ccccc1
 $\xrightarrow[\text{Tempo, Temperatura}]{\text{Ácido, Solvente}}$
CC1=CC=CC=C1C(=O)COC2=CC=CC=C2

10a Fenol **13**

<i>Entrada</i>	<i>Fenol (equivalentes)</i>	<i>Solvente</i>	<i>Ácido (30 mol%)</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Rend. RMN %</i>
1	2	THF	-	t.a.	-
2	2	Acetona	-	t.a.	-
3	2	MeNO ₂	-	t.a.	-
4	2	DMF	-	t.a.	-
5	2	DMSO	-	t.a.	-
6	2	DMPU	-	t.a.	-
7	2	MeCN	-	t.a.	-
8	5	MeCN	-	t.a.	-
9	10	MeCN	-	t.a.	-
10	10	MeCN	-	Refluxo	-
11	2	MeCN	PTSA	t.a.	-
12	10	MeCN	PTSA	Refluxo	-

Concomitante a este estudo também foi avaliada a reação entre o mesmo ilídeo e tiofenol, avaliando os parâmetros reacionais acima considerados. Para nossa surpresa, na primeira condição reacional investigada o produto desejado foi obtido em 90% de rendimento com um equivalente de excesso do nucleófilo e ausente de catalisadores ácidos (Tabela 14 / entrada 1). Supunha-se, a princípio, que as reações de inserção S-H poderiam ocorrer em uma extensão maior comparada às reações de inserção O-H devido a maior nucleofilicidade do tiolato frente o fenolato bem como pela maior acidez dos tióis frente os fenóis. Entretanto, não se esperava que esta diferença fosse tão acentuada como aconteceu.

Tal resultado foi mais bem explorado considerando variações nos solventes empregados, equivalentes de tiofenol e concentração final da mistura reacional. Pôde-se observar que, de maneira geral a respeito dos solventes empregados, solventes polares apróticos forneceram o produto desejado em um rendimento superior aos polares próticos quando analisadas entradas de mesmo número de equivalentes de tiofenol (entradas 1 – 3; 4 – 16; 17 – 22). Os equivalentes de tiofenol foram reduzidos gradativamente, e a cada redução era avaliado o rendimento reacional frente diferentes solventes (entradas 1 -3 – 2 equivalentes; 4 – 16 – 1,5 equivalentes; 17 – 22 – 1,0 equivalente; 23 – 25 – 1,2 equivalentes). O limite para manter bons rendimentos considerando os melhores solventes (MeCN, MeNO₂ e DMSO) foi de 1,2 equivalentes de tiofenol, entretanto, a mudança na concentração de 0,5 molar para 1,0 molar compensou a queda no rendimento observada com a redução dos equivalentes do nucleófilo, culminando na entrada 26 como a melhor condição para a reação.

Tabela 14 - Condições avaliadas na otimização da reação de inserção S-H entre tiofenol e o ílideo **10a**

<i>Entrada</i>	<i>Tiofenol (equivalentes)</i>	<i>Solvente</i>	<i>Rend. RMN %</i>	<i>Rend. isolado %</i>
1	2	MeNO ₂	94	90
2	2	MeCN	98	92
3	2	MeOH	74	80
4	1,5	DCM	60	-
5	1,5	Acetona	67	-
6	1,5	Acetonitrila	92	-
7	1,5	MeOH	57	-
8	1,5	EtOH	79	-
9	1,5	i-PrOH	70	-
10	1,5	AcOEt	74	-
11	1,5	DMSO	88	-
12	1,5	H ₂ O	-	81
13	1,5	EtOH/H ₂ O 3:1	85	-
14	1,5	THF	83	80
15	1,5	Tolueno	-	-
16	1,5	MeNO ₂	89	
17	1,0	THF	73	
18	1,0	Acetonitrila	79	
19	1,0	EtOH	50	
20	1,0	EtOH/H ₂ O	62	
21	1,0	DMSO	75	
22	1,0	MeNO ₂	90	
23	1,2	MeCN	82	
24	1,2	MeNO ₂	90	
25	1,2	DMSO	76	
26^[a]	1,0	MeCN	91	89
27^[a]	1,0	MeNO ₂	80	

Notas – [a] - concentração reacional = 1M (demais entradas: 0,5M)

A caracterização do produto formado foi realizada pela análise do espectro de RMN ^1H em que se observaram sinais referentes ao metileno α -carbonila em 4,26 ppm, incorporação de novos sinais referentes ao anel aromático e desaparecimento dos sinais referentes ao grupo sulfoxônio. Adicionalmente, nota-se o desaparecimento dos sinais dos metilenos do grupo sulfoxônio - Figura 31.

Figura 31 - Espectros de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) do ílideo **10a** e **14a**

O próximo passo foi avaliar o escopo metodológico dessa reação com diferentes sulfoxônios (previamente sintetizados) e diferentes tiofenóis, entre os quais destacam-se os tiofenóis substituídos como 3-hidroxitiofenol, 4-aminotiofenol e o ácido 4-mercaptobenzóico, por exemplo. O Esquema 46 apresenta os produtos de inserção formados que foram obtidos em excelentes rendimentos em uma faixa compreendida entre 74 e 94%. Em todas as reações o produto de inserção S-H foi o único formado, mesmo para os reagentes que apresentassem outro sítio nucleofílico em sua estrutura. Nesse sentido, ressalta-se as entradas em que foi necessário o emprego de excesso do tiofenol substituído (composto 6 – 1,5 equivalentes de 4-aminotiofenol) ou houvesse a presença de outro sítio nucleofílico mais ácido que o tiol, como se apresenta no reagente ácido 4-mercaptobenzóico – ainda assim

obteve-se a inserção de tiofenol. A análise dos dados espectroscópicos para confirmação estrutural dos produtos corrobora com os pontos discutidos para o composto **14a**.

Esquema 46 - β -cetotioéteres obtidos pela metodologia desenvolvida

Os resultados alcançados mostram-se muito interessantes do ponto de vista sintético, uma vez que em síntese orgânica é altamente desejável que as reações apresentem quimiosseletividade. Além disso, o fato de ser dispensável qualquer proteção de outros grupos funcionais quando presentes também se mostra um ponto favorável à metodologia desenvolvida.

O protocolo proporciona pontos relevantes a serem discutidos frente os descritos na literatura. A princípio, podemos considerar as condições muito brandas para a transformação: protocolo experimental simples, realizado à temperatura ambiente e sem a necessidade do uso de atmosfera inerte e solventes anidros ou degaseificados (como ocorre em algumas reações que envolvem carbenóides como intermediários).

Outro ponto a ser ponderado é o material de partida utilizado, no qual a literatura descreve dois substratos principais para síntese de α -cetotioéteres como previamente discutido: α -halocetonas e diazocetonas. A respeito das α -halocetonas, há os inconvenientes relacionadas ao emprego de reagentes tóxicos no preparo desses e halogenações não regioespecíficas ou dihalogenações como já discutido. A respeito dos compostos diazocarbonílicos, vale destacar o risco associado em seu preparo devido ao uso do reagente diazometano, conforme explanado na seção anterior. Por outro lado, o preparo dos compostos β -cetossulfoxônios dispõe de protocolos menos agressivos e bons rendimentos associados, além da própria estabilidade dos íldeos, sendo um substituto atraente nestes casos.

O uso de catalisadores também é um fator importante na síntese de β -cetotioéteres: quando formado a partir de halocetonas, é inevitável o uso de base (seja orgânica ou inorgânica) para desprotonar o tiofenol e permitir o ataque do tiolato⁸⁴; quando formado a partir de diazocetonas, a literatura apresenta esse tipo de inserção na presença de catalisadores metálicos que em sua maioria são caros¹. Contexto oposto ao que foi desenvolvido, uma vez que não há necessidade de quaisquer catalisadores. Além disso, não há liberação de gás, o que viabilizaria o processo em larga escala.

Vale ressaltar que no que diz respeito a reações de inserção já descritas para os compostos β -cetossulfoxônios, o protocolo desenvolvido ampliou o escopo das reações de inserção S-H e foi o primeiro relato com ausência de catalisadores, quantidade equimolar de reagentes e condições experimentais não anidras.

Uma vez que há o intuito de avaliar se os compostos β -cetossulfoxônios poderiam ser possíveis substitutos de diazocompostos, realizou-se a reação de inserção nas diazocetonas **15** e **12** nas mesmas condições encontradas para os compostos sulfoxônios e o resultado foi a obtenção dos produtos **14a** e **14n** com apenas 7% e 3% de rendimento respectivamente – ressalta-se que houve total

consumo do material de partida e formação de subprodutos (Esquema 47). Tal resultado apresentou-se como uma evidência importante para a possibilidade da substituição destes compostos na reação investigada.

Esquema 47 - Comparação da metodologia desenvolvida nos ilídeos com diazocarbonílicos

Inserção S-H em diazocarbonílicos com ausência de catalisadores

Apesar das vantagens discutidas acerca do protocolo desenvolvido, outros pontos também precisam ser mencionados: ainda há uma lacuna na literatura a ser preenchida para a formação dos compostos β -cetossulfônios α -substituídos como o composto (pró-quiral). Inevitavelmente sua síntese ainda apresenta um intermediário diazo, ainda que este seja o único protocolo descrito para a formação desses compostos.

Posteriormente, com o intuito de compreender um pouco mais a reação envolvendo esses ilídeos bem como os resultados encontrados, um questionamento surgiu durante a otimização da metodologia e fez menção sobre qual seria o real comportamento ou atuação do tiofenol na mistura reacional: estaria então o tiofenol atuando como um ácido de Brönsted? Caso essa hipótese fosse coerente, uma reação em que houvesse a presença de outro nucleófilo em excesso porém mais fraco que o tiofenol, seria esperado majoritariamente o produto de inserção do tiofenol.

Sendo assim, dois testes foram realizados em que se investigaram *a priori* as hipóteses acima explanadas: a reação entre tiofenol e benzilmercaptana

considerando quantidade equivalente de tiofenol e excesso de benzilmercaptana (Esquema 48 – quadro 1); e a mesma condição anterior com a substituição por um sulfoxônio mais estabilizado (Esquema 48 – quadro 2).

Esquema 48 - Testes competitivos entre tiofenol e benzilmercaptana com diferentes substratos

Nas duas condições testadas o único produto formado foi o α -cetotioéter da inserção de tiofenol, não observando a formação do produto de inserção de benzilmercaptana em nenhuma das reações, seja pela análise por CCD ou pelo espectro de RMN ^1H do material bruto da reação.

Considerando os resultados até agora encontrados, observou-se uma especificidade da inserção de tiofenol frente diferentes nucleófilos: a não ocorrência da reação com fenol; e a formação exclusiva da inserção S-H seja na presença de outros nucleófilos (em excesso ou não) ou em experimentos competitivos (como abordado empregando benzilmercaptana). Para reiterar essa quimiosseletividade da inserção S-H de tiofenóis, uma nova condição reacional competitiva foi avaliada na presença de vários nucleófilos em quantidades equimolares num mesmo balão reacional, conforme apresenta o Esquema 49. Mais uma vez, só foi observado como único produto reacional o composto **14a**.

Esquema 49 - Testes competitivos entre tiofenol e outros nucleófilos e o ílideo **10a**

Diante do resultado alcançado nos experimentos competitivos apresentados, o fato do tiofenol ser o mais ácido entre todos os reagentes empregados abriu a possibilidade para outro questionamento: e se houvesse outro reagente mais ácido que o tiofenol no sistema? Sendo assim, para responder a questão, o experimento apresentado no Esquema 50 consistiu na reação entre o sulfoxônio **10a**, tiofenol, benzilmercaptana e difenil fosfato, todos em quantidades equimolares. Neste sistema, diferente do que foi observado anteriormente, uma mistura de produtos foi obtida com a formação dos compostos **14a** e **14q** em 24% e 30% de rendimento respectivamente. Neste sentido, o resultado na presença de espécies mais ácidas que os nucleófilos, aliado aos resultados anteriores, parece sugerir que a primeira etapa reacional pode passar pela protonação do ílideo, e num segundo momento, o ataque do nucleófilo.

Esquema 50 - Avaliação da reação de inserção S-H na presença de difenil fosfato

Adicionalmente, considerando a reação entre o mesmo sulfoxônio **10a**, benzilmercaptana e difenil fosfato, o composto **14q** foi formado em 45% nas mesmas condições anteriores. Esse resultado não otimizado amplia a *a priori* a possibilidade de desenvolvimento da inserção S-H nos sulfoxônios com diferentes tióis além de tiofenóis -Esquema 51.

Esquema 51 - Inserção de benzilmercaptana na presença de difenil fosfato

Para aprofundar um pouco mais no entendimento da seletividade encontrada na reação de inserção, a compreensão do mecanismo reacional nos permitiria fazer inferências a respeito de prováveis intermediários ou da etapa que controla a velocidade da reação.

Um experimento que permite realizar algumas inferências a respeito do mecanismo reacional com base na etapa lenta da reação é dado pela extensão do valor do efeito isotópico cinético (KIE, derivado do inglês: *kinetic isotope effect*). Tal efeito consiste, em resumo, na alteração da velocidade de certas reações em função da substituição de um átomo pelo seu isótopo. O KIE é expresso pela razão das constantes de velocidade, no qual o numerador refere-se ao isótopo mais abundante e o denominador ao isótopo alterado. Quando consideramos uma reação no qual envolve a substituição de hidrogênio por deutério, temos então que a medida do KIE pode ser expressa por K_H/K_D .

A respeito da magnitude deste valor e as hipóteses que se permite concluir, temos que se o valor de KIE for superior a 2 ($K_H/K_D > 2$), podemos inferir que ocorre a quebra ou formação de ligação X-H na etapa lenta da reação, e neste caso denominamos efeito isotópico primário. Há outros tipos de efeito isotópico cinético que não serão discutidos neste documento, entretanto, há referências específicas que os abordam com mais detalhes¹¹⁴.

Para compreender o fundamento do efeito isotópico cinético primário vamos usar como exemplo a ligação S-H e S-D. Entretanto a analogia é expansível para outras ligações do tipo X-H. No estado fundamental, a ligação S-H tem uma energia vibracional associada a massa dos átomos constituintes da ligação, mais especificamente à massa reduzida dos constituintes. A troca de hidrogênio por deutério afeta diretamente o valor da energia vibracional, uma vez que a massa reduzida fica maior e, portanto, a energia de vibração fica menor. Como resultado, a

energia de dissociação da ligação S-H é menor que a energia de dissociação da ligação S-D – figura 32.

Figura 32 - Energias de vibração e de dissociação de SH e SD

* figura adaptada do livro: "Constantino, M. G. , *Química Orgânica*, v.2; 2005"

Sendo assim, em uma reação no qual apresenta um estado de transição **T** (que é independente do isótopo), a energia de ativação para alcançar esse estado de transição será maior para a ligação S-D que a da ligação S-H. Deste modo, se na etapa limitante da reação ocorre uma quebra de ligação S-H, a velocidade da reação deve diminuir ao substituirmos o tiofenol pelo tiofenol deuterado.

Sendo assim, foi realizado um experimento competitivo com o sulfoxônio **10a** e uma mistura equimolar de tiofenol (H/D 1:1 determinado por RMN ^1H) na mesma condição anteriormente otimizada – Esquema 52. Ao fim da reação, foi medida a razão entre as integrais do grupo metileno nos produtos formados. O estudo preliminar demonstrou uma substancial preferência pela inserção S-H frente S-D e um significativo efeito isotópico cinético primário ($K_{\text{H}}/K_{\text{D}} = 2,9$), o que indica que provavelmente na etapa limitante da reação ocorre uma quebra de ligação S-H ou a formação de ligação C-H. Isso esclarece a princípio a especificidade da inserção S-H encontrada frente outras inserções, principalmente nos experimentos competitivos, visto que o tiofenol é o reagente com o menor valor de pKa dos nucleófilos avaliados.

Esquema 52 - Teste de KIE competitivo empregando tiofenol

Vale ressaltar que não há relatos na literatura de trabalhos acerca do mecanismo de inserção em sulfoxônios como ocorre nos diazocarbonílicos. Acredita-se que também passe pela espécie carbenóide quando envolve catálise metálica. Apesar destes compostos serem precursores de carbenos, há muito para ser explorado e desenvolvido nessa química.

3.3 Inserção S-H assimétrica em ilídeos β -cetossulfoxônios

De acordo com os resultados encontrados, o próximo passo foi investigar algumas tentativas reacionais para a inserção S-H de maneira assimétrica. O tipo de catálise que foi escolhido baseou-se nos resultados preliminares de cinética obtidos, devido a extensão do valor de KIE e da alta especificidade para inserção S-H.

Diante disso, a proposta para o uso de catálise do tipo par-iônico assimétrico¹¹⁵ (tradução livre para “*asymmetric ion-pairing*”) pareceu plausível, uma vez que provavelmente pode ocorrer a formação de um par iônico íntimo no estado de transição ou próximo ao. Caso ocorra a formação desse par iônico (ou espécies iônicas discretas), ele pode apresentar características catiônicas devido a protonação do sulfoxônio pelo tiofenol. Se assim o for, o emprego de ânions quirais podem auxiliar na indução de simetria.

Essa hipótese apresentada fundamenta-se no conceito de catálise assimétrica via ACDC (*asymmetric counteranion-directed catalysis*): se há um

intermediário catiônico formado e existe a associação íntima com um ânion quiral, esse pode induzir a simetria no sistema¹¹⁸.

O tema ACDC classifica-se como uma subdivisão dentro do amplo tópico de catálise via par iônico. Entretanto, o emprego de ânions quirais como indutores de quiralidade tem-se mostrado promissores principalmente pelos altos níveis de enantiosseletividade alcançados em diversas reações como epoxidações, reações envolvendo íons N-acilimínio, entre outras¹¹⁶. Nesse sentido, os catalisadores de ácidos fosfóricos quirais tem contribuído e impulsionado essa área que, mesmo sendo um assunto muito recente, já conta com algumas revisões e artigos a respeito.

Sendo assim, algumas tentativas reacionais foram realizadas para investigar a inserção S-H assimétrica. Baseado nos trabalhos de List¹¹⁷, foi elencado o ácido fosfórico quiral TRIP e aminas secundárias como base. Vale ressaltar que o solvente inicialmente foi alterado uma vez que, pelos trabalhos reportados do tema, solventes apolares apróticos são os mais favoráveis para essa reação. Sendo assim, substituiu-se o solvente MeCN por DCM ou THF/DCM nas entradas reacionais.

A Tabela 15 apresenta as condições testadas. Nas primeiras condições avaliadas à temperatura ambiente, a variação da amina utilizada não garantiu nenhum excesso de um dos enantiômeros à mistura reacional (entradas 1-3). Essa variação foi realizada pois em trabalhos de List ^{117,118} a troca da amina garantia um acréscimo no produto desejado. Uma vez que as aminas utilizadas não garantiram o devido excesso almejado, outras alterações na concentração reacional (soluções mais diluídas) e na temperatura (baixas temperaturas) também foram realizadas, entretanto, os resultados foram de insucesso para a parte enantiosseletiva e além de queda no rendimento reacional.

Tabela 15 - Condições avaliadas na otimização da reação de inserção S-H assimétrica entre tiofenol e o ilídeo **10e**

10e + Tiofenol $\xrightarrow[30 \text{ mol\% Base}]{30 \text{ mol\% (S)-TRIP, Solvente, 24h}}$ **14n**

(S)- TRIP

<i>Entrada</i>	<i>Tiofenol (eq.)</i>	<i>Solvente</i>	<i>Base (30 mol%)</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Rend. isolado %</i>	<i>r.e.</i>
1	1,5	THF/DCM	-	t.a.	81	Rac
2	1,5	THF/DCM	Piperidina	t.a.	80	Rac
3	1,5	DCM	Piperidina	t.a.	78	Rac
4	1,5	DCM	Morfolina	t.a.	77	Rac
5	1,5	DCM	Morfolina	0 °C	63	Rac
6	1,5	DCM	Quinuclidina	0 °C	61	Rac
7	1,5	DCM	Quinidina	0 °C	60	Rac

Vale ressaltar que, apesar dos insucessos obtidos nesses testes prévios, ainda são resultados insuficientes para afirmar que a reação não apresenta um par iônico íntimo e que por isso não seja necessária uma investigação mais aprofundada no tema. O estudo de novos catalisadores quirais e mais condições reacionais são pontos a serem avaliados em trabalhos futuros.

3.3 Reações de inserção N-H visando a síntese de alcaloides azetidínicos

Visando explorar o potencial sintético desses ilídeos, decidimos expandir o escopo de aplicações das reações de inserção envolvendo os compostos sulfoxônios com a avaliação da reação de inserção N-H intramolecular para a formação de 3-azetidionas substituídas. A abordagem sintética que foi idealizada consistiu na investigação da reação de inserção N-H a partir do sulfoxônio **10d** como intermediário chave para a formação deste heterocíclico, que por sua vez poderia

ser sintetizado a partir do éster ativado **11a**, que então seria proveniente do correspondente aminoácido desejável (Figura 33).

Figura 33 - Estratégia de síntese empregada na obtenção de azetidinonas a partir dos lídeos sulfoxônios

O motivo da escolha desta classe de alcaloides se dá pela aplicabilidade desta como ferramenta farmacêutica devido à extensa atividade farmacológica e sua presença em alguns produtos naturais. Além disto, uma importante contribuição do ponto de vista sintético seria a descoberta de uma nova metodologia para a formação deste anel e amplia o escopo de aplicação desses intermediários sintéticos β -cetosulfoxônios, já que no trabalho de Mangion não houve investigações para anéis menores de cinco membros e não há nenhum relato do emprego desses lídeos na síntese de azetidinonas na literatura.

Conforme já discutido anteriormente, a síntese desses lídeos seguiu o protocolo desenvolvido por Nugent⁷⁶ e foi ampliado para outros dois grupos de proteção diferentes. Sendo assim, a síntese dos compostos **10f** a **10g** foi realizada a partir do aminoácido S-Leucina em três etapas: a proteção dos aminoácidos, seguida da reação de esterificação de Steglich e formação dos lídeos de interesse (Esquema 53).

Esquema 53 – Estratégia empregada para a síntese dos ilídeos **10f** e **10g**

De posse dos ilídeos, o estudo metodológico para a formação das 3-azetidinonas iniciou-se investigando variáveis como temperatura, solvente, concentração e catalisadores a fim de encontrar a melhor condição para construção desse heterocíclico. Optou-se pelo uso de catalisadores metálicos nessa investigação uma vez que a literatura apresentava mais precedentes que sustentavam a hipótese. Entretanto, vale ressaltar que ainda assim havia um grande desafio a ser superado, pois há uma dificuldade inerente envolvendo a síntese de anéis de 4 membros devido a tensão do anel.

A Tabela 16 apresenta as entradas reacionais investigadas para a reação de inserção. Os resultados foram divididos de acordo com o grupo de proteção presente no material de partida, a saber CBZ (composto **10d** - entradas 1 – 14), BOC (composto **10f** - entradas 15 – 20) e TS (composto **10g** - entradas 21 – 27).

Pode-se observar na Tabela 16 que nenhuma das entradas com ausência de catalisador levou à formação do produto, sendo então, este indispensável para a que a reação aconteça (entradas 1, 15 e 21). Outro ponto que merece atenção é o fato de que em nenhuma entrada à temperatura ambiente também levou à formação do produto (entradas 2, 10, 16 e 22). Estes resultados corroboram com os resultados até o momento descritos na literatura para inserções N-H intramoleculares, seja envolvendo diazocarbonílicos na síntese de azetidinonas ou envolvendo ilídeos β-cetosulfoxônios nas demais reações de inserção N-H intramoleculares. Outro fator que corrobora com a literatura é o fato de catalisadores de irídio e ródio favorecerem a decomposição do grupo sulfoxônio quando sob aquecimento.

As condições empregadas por Mangion⁷⁸ (entradas 3, 17 e 23) e Baldwin⁷⁷ (entradas 13, 19 e 26) nas inserções intramoleculares levaram a uma mistura complexa de produtos ao fim de 24 horas para diferentes substratos no nosso sistema. Em todas essas condições o ponto em comum é a temperatura elevada, e em função disso, três alternativas foram avaliadas para contornar esses resultados: a diminuição da temperatura, a diminuição da concentração reacional e aumento no tempo de adição do substrato.

A respeito da diminuição da temperatura (50 °C), os resultados obtidos sugerem que não ocorria a formação da espécie reativa carbenóide e portanto não ocorria a reação, recuperando o material de partida após 24 horas (entradas 6, 18 e 24). Nos casos em que era observada a presença de DMSO em CCD, o sistema exigia mais tempo reacional e ao fim do consumo do material de partida o mesmo padrão de mistura complexa era observado na CCD (entradas 7, 12 e 25).

Concentrações reacionais inferiores (entrada 4), concentração menor do catalisador (entrada 5) e a adição mais lenta do substrato (entrada 9) apresentaram o mesmo comportamento descrito acima, com aumento no tempo reacional e formação de uma mistura complexa ao fim da reação.

Das entradas apresentadas até o momento envolveram catalisadores de irídio e ródio, e como descrito acima, o material de partida foi consumido a temperaturas mais altas (>66 °C) – comportamento similar relatado pelos autores mencionados. Os catalisadores de cobre não levaram a formação do carbenóide, uma vez que o material de partida era recuperado ao final da reação em todas as entradas (entrada 14, 20 e 27).

Tabela 16 - Condições avaliadas na otimização da reação de inserção N-H intramolecular para formação de 3-azetidinonas

<i>Entrada</i>	<i>Substrato</i>	<i>Catalisador</i>	<i>Solvente</i>	<i>Temperatura</i>	<i>Tempo</i>	<i>Rendimento</i>
1	A	-	DCE	refluxo	24h	- rmp
2	A	1 mol% [Ir(COD)Cl] ₂	DCE	25 – 30 °C	24h	- rmp
3	A	1 mol% [Ir(COD)Cl] ₂	DCE	refluxo	8h + 16h	- mc
4^a	A	1 mol% [Ir(COD)Cl] ₂	DCE	refluxo	8h + 16h	- mc
5	A	0,5 mol% [Ir(COD)Cl] ₂	DCE	refluxo	8h + 16h	- mc
6	A	1 mol% [Ir(COD)Cl] ₂	DCE	50 °C	8h + 16h	- rmp
7	A	1 mol% [Ir(COD)Cl] ₂	THF	Refluxo	8h + 16h	- mc
8	A	1 mol% [Ir(COD)Cl] ₂	Tolueno	Refluxo	8h + 16h	- mc
9	A	1 mol% [Ir(COD)Cl] ₂	DCE	Refluxo	24h + 16h	- mc
10	A	5 mol% Rh ₂ (OAc) ₄	DCE	25 – 30 °C	24h	- rmp
11	A	5 mol% Rh ₂ (OAc) ₄	DCE	Refluxo	8h + 16h	- mc
12	A	5 mol% Rh ₂ (TFA) ₄	THF	Refluxo	8h + 16h	- mc
13	A	5 mol% Rh ₂ (TFA) ₄	DCE	Refluxo	8h + 16h	- mc
14	A	10 mol% Cu(acac) ₂	DCE	Refluxo	8h + 16h	- rmp
15	B	-	DCE	Refluxo	24h	- rmp
16	B	1 mol% [Ir(COD)Cl] ₂	DCE	25 – 30 °C	24h	- rmp
17	B	1 mol% [Ir(COD)Cl] ₂	DCE	Refluxo	8h + 16h	- mc
18	B	1 mol% [Ir(COD)Cl] ₂	DCE	50 °C	8h + 16h	- rmp
19	B	5 mol% Rh ₂ (TFA) ₄	DCE	Refluxo	8h + 16h	- mc
20	B	10 mol% Cu(acac) ₂	DCE	Refluxo	8h + 16h	- rmp
21	C	-	DCE	Refluxo	24h	- rmp
22	C	1 mol% [Ir(COD)Cl] ₂	DCE	25 – 30 °C	24h	- rmp
23	C	1 mol% [Ir(COD)Cl] ₂	DCE	Refluxo	8h + 16h	- mc
24	C	1 mol% [Ir(COD)Cl] ₂	DCE	50 °C	8h + 16h	- rmp
25	C	1 mol% [Ir(COD)Cl] ₂	THF	Refluxo	8h + 16h	- mc
26	C	5 mol% Rh ₂ (OAc) ₄	DCE	Refluxo	8h + 16h	- mc
27	C	10 mol% Cu(acac) ₂	DCE	Refluxo	8h + 16h	- rmp

Notas: rmp – recuperação do material de partida; mc – mistura complexa; [a] – conc. reacional = 0,001 M.

Vale ressaltar que em todas as entradas em que houve total consumo do material de partida, a mistura reacional foi analisada por espectroscopia na região do infravermelho, uma vez que, caso houvesse a presença do núcleo 3-azetidínico, a cetona correspondente apresentar-se-ia em uma banda em torno de 1800 cm^{-1} . Tal banda não foi observada para nenhuma das entradas que houve o consumo do material de partida. A identificação de possíveis subprodutos formados na mistura complexa obtida ao fim da reação (avaliada por TLC) também não passível de demais conclusões após purificação em cromatografia em coluna, devido a provável degradação de subprodutos principais após a purificação.

Outra informação importante é proveniente da análise por TLC da mistura reacional ao fim da reação: em todas as entradas que houve consumo do material de partida, ficou evidenciada a presença de DMSO na TLC.

Prováveis subprodutos que poderiam ter se formado levariam a inserções C-H para formação de anéis, rearranjos de Wolff e produtos de acoplamento entre os sulfoxônios.

Embora não alcançado o êxito desejado na inserção N-H intramolecular para a formação das 3-azetidinonas, acreditamos que outras quantidades de catalisadores; outros catalisadores metálicos como catalisadores de cobre mais reativos; bem como ácidos de Lewis como BF_3 também possam ser avaliados em estudos futuros.

4. CONCLUSÃO

O presente trabalho permitiu demonstrar a aplicação dos ílideos β -cetossulfonatos em reações de inserção S-H. O protocolo desenvolvido levou à formação de β -cetotioéteres em excelentes rendimentos e em condições brandas, sem a necessidade do uso de catalisadores. A alta quimiosseletividade encontrada apresentou-se como um ponto forte da metodologia diante dos experimentos competitivos realizados. Além disso, demonstrou a potencialidade dessa classe de compostos frente os diazocarbonílicos para a reação investigada.

Estudos preliminares de efeito isotópico cinético permitiram inferir sobre o mecanismo reacional e sobre a etapa lenta da reação. Entretanto, ainda há muito a ser explorado nesse sentido. Por fim, as investigações a respeito da parte assimétrica não lograram o sucesso esperado.

A respeito da inserção N-H intramolecular para a formação de 3-azetidinonas, as entradas investigadas não levaram a formação do núcleo azetidínico desejado. Novos catalisadores e condições reacionais podem ser exploradas em trabalhos futuros.

Parte experimental

Os reagentes provenientes de fontes comerciais utilizados no trabalho não foram previamente purificados. O reagente diazometano foi preparado a partir de Diazald® de acordo com procedimento descrito na literatura.

Os solventes comercialmente disponíveis utilizados foram previamente purificados e destilados de acordo com a necessidade, seguindo procedimentos descritos na literatura.

Condições reacionais sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio em vidraria previamente flambada.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando cromatofolhas de sílica-gel 60 da Merck e Aldrich suportadas em placa de alumínio. Os reveladores empregados consistem: lâmpada de UV (254 nm), solução básica de permanganato de potássio, solução de *p*-anisaldeído, solução etanólica de ácido de fosfomolibdico 7%, solução de CAN.

A purificação dos produtos obtidos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna cuja fase estacionária foi sílica-gel (230 – 400 mesh) de acordo com a técnica denominada cromatografia *flash* e as misturas de solventes empregadas nas análises por CCD e em purificações por cromatografia *flash* são apresentados como volume/volume.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e de carbono desacoplado (RMN ^{13}C) foram adquiridos nos equipamentos VARIAN / BRUKER. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal do padrão interno tetrametilsilano (TMS) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6). Todas as constantes de acoplamento (J) estão reportadas em Hertz (Hz). Os dados foram analisados utilizando o Software MestreNova 6.0 (RMN ^1H e ^{13}C).

Os espectros na região do infravermelho foram adquiridos em espectrômetro com transformada de Fourier (FTIR, BOMEN HARTMANN & BRAUN, modelo MB-102) em celas de SiO para líquidos e pastilhas de KBr para sólidos. As frequências de absorção foram expressas em cm^{-1} . Os dados foram analisados utilizando o Software ACD Labs 6.0.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos utilizando ionização por “*electrospray*” (ESI). As análises foram realizadas utilizando uma solução dos compostos em acetonitrila.

Os pontos de fusão foram lidos em um aparelho Fisatom com termômetro não aferido.

Preparação dos compostos

Preparação do dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato 1a

Em um balão de 300 mL previamente flambado em alto-vácuo foram pesadas 12,0 g (61,20 mmol) do ácido dietilfosfonoacético e adicionados em seguida tolueno seco (50,0 mL) para remoção azeotrópica de traços de água (o procedimento foi realizado 3 vezes). Após esse procedimento o balão foi deixado em autovácuo e ligeiramente aquecido para a remoção de todo o tolueno. Posteriormente acoplou-se um condensador de refluxo ao balão reacional e este foi mantido sob atmosfera de argônio. Adicionou-se ao sistema 155,0 mL de clorofórmio seco e este foi resfriado a 0 °C para a adição lenta de cloreto de oxalila previamente destilado (16,0 mL, 184,0 mmol, 3 equivalentes) sob agitação magnética. O sistema foi então aquecido à temperatura de refluxo e mantido sob agitação por 2 horas. Após esse período, cessou-se o aquecimento do sistema e ao atingir a temperatura ambiente o solvente e os voláteis foram removidos em evaporador rotatório (nota: aliviar o vácuo sob atmosfera de argônio). O resíduo resultante foi solubilizado em THF seco (60,0 mL) e em seguida essa solução etérea foi adicionada (via cânula ou seringa) sob uma solução gelada (-10 a 0 °C) recém-preparada de diazometano 0,4M (367,0 mL, 147 mmol, 2,4 equivalentes). A reação foi mantida sob agitação à 0 °C por 30 min e à temperatura ambiente por 2 horas. Decorrido este período, o excesso de diazometano foi removido com um fluxo de ar ou Ar e destruído numa solução de ácido acético em éter. O solvente então foi removido em evaporador rotatório, fornecendo um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando como eluente de 50% AcOEt/Hexano até 100% AcOEt, seguida de 5% MeOH/Et₂O fornecendo o diazofosfonato **1a** (8,8g, 65%) como um óleo amarelo.

dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato **1a**

Rendimento: 67%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,27$ (10%MeOH/AcOEt) ou $R_f = 0,25$ (5% MeOH/Et₂O)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,63 (s, 1H), 4,32 – 4,04 (m, 4H), 2,96 (d, $J_{H-P} = 21.8$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 185,1; 62,7 (d, $J_{C-P} = 6.4$ Hz); 56,6; 40,3 (d, $J_{C-P} = 130.1$ Hz); 16,3 (d, $J = 6.2$ Hz) ppm.

IV ν_{max} (puro, cm⁻¹): 3059, 2978, 2843, 2089, 1707, 1599, 1576, 1499, 1435, 1352, 1286, 1194, 1051, 910, 756, 669.

Procedimento geral para reações de olefinação de Horner–Wadsworth–Emmons

Método A

Em um balão de 100 mL previamente flambado em autovácuo adicionou-se 80,0 mg (2,0 mmol; 2,2 equiv.) de hidreto de sódio (60% em óleo mineral) e 4,5 mL de THF anidro. Sob atmosfera de argônio, a suspensão foi resfriada a 0 °C e foi adicionada uma solução 0,2 M de dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato **1a** (400,0 mg; 1,82 mmol; 2,0 equiv.) em THF anidro (9,0 mL). O sistema foi mantido em agitação nessa temperatura por 15 minutos. Em seguida resfriou-se a mistura a -78 °C e adicionou-se gota a gota uma solução 0,13 M do aldeído correspondente (recém-destilado) em THF anidro (0,91 mmol, 1,0 equiv. em 7,0 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 1 hora a -78 °C e por mais 1 hora a 0°C. Posteriormente foram adicionados 20,0 mL de solução saturada de NH₄Cl e seguiu-se com a extração da fase aquosa com diclorometano (3 porções de 40,0 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secadas com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido sob

pressão reduzida em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi então purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/AcOEt para fornecer a diazocetona desejada.

Método B

Em um balão de 50 mL contendo uma solução de dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato **1a** (400 mg; 1,82 mmol, 1,0 equiv.) em 5,0 mL de EtOH, foram adicionados 1,82 mmol de aldeído correspondente (1,0 equiv.) à temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionada uma solução 0,5 M de NaOH em água:etanol (1:1) durante 1 hora utilizando adicionador automático (“*syringe pump*”). A mistura foi mantida sob agitação durante toda adição e por 30 minutos adicionais. Após adição de 20,0 mL de uma solução de NaCl saturada, seguiu-se com a extração do produto em DCM (3 porções de 20,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secadas com Na₂SO₄ anidro e o solvente removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/AcOEt para fornecer a diazocetona desejada.

(*E*)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona **2a**

Rendimento: 82% (método A) / 78% (método B)

Sólido amarelo. P.F. = 63 – 65 °C (lit. 63 – 66 °C).

CCD: R_f = 0,25 (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H); 7,55 – 7,51 (m, 2H); 7,39 – 7,37 (m, 3H); 6,60 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H); 5,45 (s, 1H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 184,3; 140,7; 134,4; 130,3; 128,9; 128,2; 123,7; 56,2 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3072, 3026, 2098, 1637, 1585, 1495, 1448, 1371, 1202, 1149, 1117, 974, 851, 758, 679, 573, 507.

(*E*)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona **2b**

Rendimento: 71% (método A) / 74% (método B)

Sólido amarelo. P.F. = 135 – 137 °C (lit. 135 – 137 °C).

CCD: R_f = 0,13 (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H); 7,69 – 7,62 (m, 3H); 6,69 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H); 5,51 (s, 1H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 183,1; 148,4; 140,7; 137,7; 128,8; 127,4; 124,2; 57,2 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3105, 2924, 2853, 2102, 1645, 1603, 1589, 1514, 1416, 1364, 1342, 1151, 1111, 978, 843, 750, 669, 569.

(*E*)-1-diazo-4-(3-piridinil)but-3-en-2-ona **2c**.

Rendimento: 72% (método B)

Sólido amarelo. P.F. = 188 – 190 °C.

CCD: R_f = 0,25 (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); 8,60 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H); 7,84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H); 7,33 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H); 6,66 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H); 5,50 (s, 1H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 183,5; 150,9; 149,8; 137,0; 134,5; 130,3; 128,9; 123,8; 56,7 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3094, 3063, 3021, 2104, 1651, 1595, 1564, 1477, 1373, 1314, 1182, 1124, 1103, 1024, 980, 876, 768, 683, 582, 494.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₉H₈N₃O [M+H⁺] 174,06619; encontrado 174,06580.

(*E*)-1-diazohept-3-en-2-ona **2d**

Rendimento: 66% (método A) / 44% (método B)

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,20 (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,81 (dt, *J* = 15.3, 7.0 Hz, 1H); 5,99 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H); 5,29 (s, 1H); 2,18 (dq, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 2H); 1,59 – 1,38 (m, 2H); 0,94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 184,8; 145,1; 127,3; 55,0; 34,3; 21,4; 13,7 ppm

IV ν_{max} (cm⁻¹): 2959, 2930, 2872, 2102, 1653, 1597, 1464, 1367, 1308, 1202, 1153, 1099, 1032, 974, 876, 750, 608, 476.

(*E*)-1-diazotridec-3-en-2-ona **2e**

Rendimento: 78% (método A)

Sólido amarelo. P.F. = 158 – 160 °C (lit. 158 – 160 °C).

CCD: R_f = 0,15 (8:2 AcOEt:MeOH)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,81 (dt, *J* = 15.2, 7.0 Hz, 1H); 5,98 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H); 5,29 (s, 1H); 2,29 – 2,21 (m, 2H); 1,46 – 1,43 (m, 2H); 1,27 (s, 12H); 0,88 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 184,8; 145,5; 127,2; 55,0; 32,3; 31,9; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 28,2; 22,7; 14,1 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3072, 2955, 2918, 2847, 2118, 1661, 1603, 1469, 1387, 1151, 1109, 976, 943, 719, 681, 525.

(*E*)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazopent-3-en-2-ona **2f**

Rendimento: 71% (método A) / 74% (método B)

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,28 (9:1 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,88 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H); 6,27 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H); 5,33 (s, 1H); 4,36 (2d, *J* = 3.5 Hz, 2H); 0,92 (s, 9H); 0,04 (s, 6H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 184,5; 143,4; 125,2; 62,3; 55,6; 25,9; 18,4; -5,4 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 2953, 2928, 2883, 2856, 2106, 1661, 1614, 1539, 1472, 1362, 1256, 1138, 1007, 939, 837, 608, 501.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₁H₂₁N₂O₂Si [M+H⁺] 241,13668; encontrado 241,13622.

Procedimento geral para reações de aza-Michael (aminas primárias)

Em um “*vial*” de 3 mL contendo uma solução etérea da diazocetona **2a** (20,0 mg; 0,116 mmol; 1,0 equiv. em 0,116 mL de éter etílico) foram adicionados 38 μL de benzilamina (37,3 mg; 0,348 mmol; 3,0 equiv.) à temperatura ambiente. A reação foi deixada sob agitação nesta temperatura por 24h e, após esse período, o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “*flash*” (previamente basificada com 5% de TEA). Empregou-se como sistema eluente uma mistura de hexano:AcOEt:TEA (eluição gradiente: de 85:10:5 a 55:40:5) obtendo o aduto de Michael **3a** em 90% de rendimento (29,2 mg; 0,105 mmol) como um óleo laranja.

4-(benzilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona **3a**

Rendimento: 90%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,21$ (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 – 7,22 (m, 10H); 5,13 (s, 1H); 4,14 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H); 3,63 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H); 3,54 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H); 2,70 – 2,58 (m, 2H); 2,07 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 193,2; 142,8; 140,3; 128,8; 128,5; 128,3; 127,6; 127,3; 127,0; 59,3; 55,4; 51,6; 49,3 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3325, 3084, 3063, 3026, 2953, 2928, 2856, 2102, 1641, 1495, 1470, 1360, 1256, 1099, 1028, 1006, 970, 937, 837, 814, 779, 735, 698, 669, 613, 492.

4-(alilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona **3b**

Rendimento: 90%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,22$ (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,33– 7,24 (m, 5H); 5,89 – 5,81 (m, 1H); 5,18 (s, 1H); 5,13 – 5,09 (m, 1H); 5,07 – 5,04 (m, 1H); 4,17 – 4,14 (m, 1H); 3,09 (ddt, $J = 14.1, 5.5, 1.5$ Hz, 1H); 3,02 (ddt, $J = 14.1, 5.6, 1.5$ Hz, 1H); 2,72 – 2,68 (m, 1H); 2,61 – 2,58 (m, 1H); 1,93 (s, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 193,1; 142,6; 136,6; 128,6; 127,5; 127,1; 116,0; 59,0; 55,3; 49,9; 49,1 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3325, 3084, 3028, 2976, 2924, 2849, 2104, 1637, 1493, 1454, 1371, 1144, 1117, 1074, 1028, 995, 922, 764, 702, 628, 603, 538.

HRMS (ESI-TOF) calculado para 230,12879 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 223,18049, encontrado 230,12779.

4-(butilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona **3c**

Rendimento: 71%

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,27 (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,33 – 7,25 (m, 5H); 5,17 (s, 1H); 4,10 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H); 2,67 – 2,69 (m, 1H); 2,59 – 2,57 (m, 1H); 2,46 – 2,38 (m, 2H); 1,42 (q, J = 7.3 Hz, 2H); 1,30 – 1,26 (m, 2H); 0,86 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 193,2; 143,1; 128,6; 127,4; 127,0; 59,9; 55,3; 49,2; 47,4; 32,3; 20,4; 14,0 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}):

3327, 3084, 3063, 3028, 2957, 2928, 2872, 2858, 2104, 1639, 1493, 1454, 1367, 1144, 1074, 1028, 980, 945, 914, 762, 702, 631, 592.

HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 246,1606; encontrado 246,1589.

4-(benzilamino)-1-diazoheptan-2-ona **3d**

Rendimento: 94%

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,28 (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36 – 7,23 (m, 5H); 5,30 (s, 1H); 3,78 (s, 2H); 3,05 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H); 2,44 (s, 2H); 1,48 – 1,33 (m, 4H); 0,91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 194,2; 140,6; 128,4; 128,2; 126,9; 55,1; 54,5; 51,2; 45,7; 36,7; 19,0; 14,2 ppm

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3325, 3086, 3073, 3028, 2959, 2930, 2872, 2102, 1636, 1495, 1454, 1362, 1202, 1149, 1072, 1038, 980, 910, 737, 700, 584, 495.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₄H₂₀N₃O [M+H⁺] 246,1606; encontrado 246,1602.

4-(alilamino)-1-diazoheptan-2-ona **3e**

Rendimento: 91%

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,29 (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,93 – 5,83 (m, 1H); 5,35 (s, 1H); 5,20 – 5,15 (m, 1H); 5,10 – 5,06 (m, 1H); 3,24 (dt, *J* = 6.0, 1.3 Hz, 2H); 3,12 – 2,97 (m, 1H); 2,41 (s, 2H); 1,46 – 1,32 (m, 4H); 0,92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 194,2; 137,0; 115,9; 55,2; 54,3; 49,7; 45,6; 36,6; 19,0; 14,2 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3325, 3080, 2959, 2930, 2872, 2104, 1636, 1466, 1367, 1148, 995, 920, 748, 702, 635, 576.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₀H₁₈N₃O [M+H⁺] 196,1450; encontrado 196,1445.

4-(benzylamino)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazopentan-2-ona **3f**

Rendimento: 79%

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,25 (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33 – 7,31 (m, 4H); 7,25 – 7,23 (m, 1H); 5,29 (s, 1H); 3,80 (s, 2H); 3,65 (dd, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1H); 3,58 (dd, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1H); 3,12 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H); 2,47 (s, 2H); 1,86 (s, 1H); 0,89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 193,9; 140,4; 128,4; 128,1; 126,9; 64,2; 56,1; 55,0; 51,5; 43,1; 25,9; 18,2; -5,4 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3327, 3084, 3063, 3026, 2953, 2928, 2895, 2856, 2103, 1641, 1495, 1470, 1360, 1256, 1099, 1028, 1007, 937, 837, 814, 779, 735, 698, 611, 490.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₈H₃₀N₃O₂Si [M+H⁺] 348,2107; encontrado 348,2096.

4-(benzilamino)-1-diazo-4-(4-clorofenil)butan-2-ona **3g**

Rendimento: 85%

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,20 (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 – 7,23 (m, 9H); 5,14 (s, 1H); 4,15 – 4,12 (m, 1H); 3,61 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H); 3,52 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H); 2,66 – 2,65 (m, 1H); 2,56 – 2,54 (m, 1H); 2,00 (s, 1H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 192,6; 141,2; 140,0; 133,1; 128,8; 128,6; 128,4; 128,1; 127,0; 58,4; 55,4; 51,4; 49,0 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₇H₁₇ClN₃O [M+H⁺] 314,1060; encontrado 314,1053.

4-(benzilamino)-1-diazo-4-(4-metoxifenil)butan-2-ona **3h**

Rendimento: 82%

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,22 (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,30 – 7,26 (m, 5H); 7,26 – 7,24 (m, 2H); 6,89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); 5,13 (s, 1H); 4,09 (dd, *J* = 8.2, 5.1 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,62 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H); 3,53 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H); 2,72 – 2,67 (m, 1H); 2,59 – 2,56 (m, 1H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 193,2; 159,0; 140,3; 134,6; 128,3; 128,2; 128,2; 126,9; 114,0; 58,5; 55,3; 51,4; 49,4 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₈H₂₀N₃O₂ [M+H⁺] 310,1556; encontrado 310,1556.

4-(benzilamino)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona **3i**

Rendimento: 90%

Óleo amarelo.

CCD: Rf = 0,17 (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); 7,57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); 7,32 – 7,29 (m, 2H); 7,26 – 7,23 (m, 3H); 5,18 (s, 1H); 4,29 (dd, *J* = 8.5, 4.8 Hz, 1H); 3,61 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H); 3,54 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H); 2,72 – 2,67 (m, 1H); 2,59 – 2,56 (m, 1H); 2,07 (s, 1H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 191,9; 150,6; 147,4; 139,6; 128,5; 128,2; 128,1; 127,2; 124,0; 58,5; 55,6; 51,6; 48,4 ppm.

IV *v*_{max} (cm⁻¹): 3327, 3105, 3065, 3028, 2924, 2851, 2104, 1636, 1605, 1520, 1495, 1454, 1371, 1346, 1200, 1178, 1143, 1109, 1028, 1014, 982, 945, 856, 752, 737, 700, 644, 584, 496.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₇H₁₇N₄O₃ [M+H⁺] 325,1301; encontrado 325,1291.

4-(alilamino)-1-diazo-4-(3-piridinil)butan-2-ona **3j**

Rendimento: 84%

Óleo amarelo.

CCD: Rf = 0,15 (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); 8,52 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H); 7,71 (dt, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H); 7,29 – 7,26 (m, 1H); 5,87 – 5,79 (m, 1H); 5,23 (s, 1H); 5,14 – 5,07 (m, 2H); 4,23 (dd, *J* = 8.5, 4.9 Hz, 1H); 3,11 – 3,00 (m, 2H); 2,76 – 2,71 (m, 1H); 2,62 – 2,59 (m, 1H); 2,19 (s, 1H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 192,3; 149,3; 149,1; 138,1; 136,2; 135,0; 123,7; 116,5; 56,6; 55,7; 50,0; 48,5 ppm.

IV *v*_{max} (cm⁻¹): 3317, 3078, 3036, 2976, 2922, 2818, 2104, 1634, 1477, 1425, 1373, 1144, 1026, 995, 924, 808, 715, 633, 613, 553, 504, 490.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₂H₁₅N₄O [M+H⁺] 231,12404; encontrado 231,12311.

5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazo-4-((*S*)-((α-metil)-4-metoxibenzilamino) pentan-2-ona **3I**

Majoritário

Rendimento: 80% (d.r. 2:1)

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,30 (8:2 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); 6,85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); 3,83 – 3,79 (m, 4H); 3,63 (dd, *J* = 10.1, 5.2 Hz, 1H); 3,52 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H); 2,86 (s, 1H); 2,38 (s, 1H); 2,30 (s, 1H); 1,79 (s, 1H); 1,28 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); 0,90 (s, 9H); 0,05 (s, 6H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 194,1; 158,6; 137,7; 127,8; 113,7; 63,3; 55,2; 54,9; 54,0; 44,2; 25,9; 25,1; 18,2; -5,4; -5,4 ppm.

IV *v*_{max} (cm⁻¹): 3095, 2953, 2928, 2854, 2100, 1643, 1618, 1512, 1464, 1362, 1248, 1176, 1103, 1039, 1007, 972, 939, 835, 812, 777, 667, 617, 559.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₂₀H₃₄N₃O₃Si [M+H⁺] 392,23639, encontrado 392,23499.

Minoritário

Óleo amarelo.

CCD: Rf = 0,22 (8:2 hexano:AcOEt) minoritário

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H); 6,85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); 3,85 – 3,82 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,48 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H); 3,44 (dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz, 1H); 2,93 – 2,91 (m, 1H); 2,43 (s, 2H); 1,83 (s, 1H); 1,31 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); 0,86 (s, 9H); -0,01 (s, 6H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 194,1; 158,6; 137,8; 127,6; 113,8; 64,9; 55,3; 54,6; 54,1; 44,5; 25,9; 24,7; 18,2; -5,4; -5,5 ppm.

IV *v*_{max} (cm⁻¹): 3313, 2953, 2928, 2854, 2102, 1732, 1637, 1612, 1512, 1468, 1364, 1302, 1248, 1176, 1101, 1039, 1007, 939, 835, 779, 669, 615, 557.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₂₀H₃₄N₃O₃Si [M+H⁺] 392,23639, encontrado 392,23486.

5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazo-4-((4-metoxibenzil)amino)pentan-2-ona **3m**

Rendimento: 84%

Óleo amarelo.

CCD: Rf = 0,19 (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 5,31 (s, 1H); 3,79 (s, 2H); 3,73 (s, 1H); 3,64 (dd, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 1H); 3,57 (dd, $J = 10.0, 5.1$ Hz, 1H); 3,18 – 3,06 (m, 1H); 2,46 (s, 1H); 1,80 (s, 1H); 0,89 (s, 5H); 0,05 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 194,1; 158,8; 132,7; 129,4; 113,9; 64,3; 56,2; 55,4; 51,0; 26,0; 18,4; -5,3; -5,3 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3325, 3093, 2951, 2928, 2899, 2854, 2102, 1637, 1612, 1585, 1512, 1466, 1360, 1300, 1248, 1176, 1105, 1038, 1007, 837, 779, 669, 615, 513.

Procedimento geral para reações de inserção N-H

Em um balão de 10 mL adicionou-se 25,0 mg do aduto de Michael **3a** (0,089 mmol; 1,0 equiv.) e 1,8 mL de benzeno. A solução foi aquecida à temperatura de refluxo e adicionados 2,0 mg do catalisador $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (4,47 μmol ; 0,05 equiv.) em uma porção nesta temperatura (obs.: ocorre evolução de gás nos primeiros minutos). Essa solução foi mantida sob agitação em refluxo por 5 minutos. Ao fim do tempo reacional, o solvente foi parcialmente removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash”. Empregou-se como sistema eluente uma mistura de hexano:AcOEt (9:1 / eluição isocrática) e a pirrolidinona **4a** foi obtida em 83% de rendimento (18,7 mg; 0,074 mmol) como um óleo laranja.

Procedimento “one-pot”

Em um balão de 10 mL foram adicionados 20,0 mg da diazocetona **2a** (0,116 mmol, 1,0 equiv.) e 0,232 mL de DCM. Em seguida adicionou-se 38 μL de benzilamina (37,3 mg; 0,348 mmol; 3,0 equiv.) à temperatura ambiente. A reação foi deixada sob agitação nessa temperatura por 24h e, após esse tempo, adicionou-se mais 2,0 mL de DCM e 5,5 mg de $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ (0,0116 mmol; 0,1 equiv.) em uma porção à essa solução à temperatura ambiente. A mistura reacional permaneceu sob agitação nessa temperatura por 30 minutos. Ao fim do tempo reacional, o solvente foi parcialmente removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o material

bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *“flash”*. Empregou-se como sistema eluente uma mistura de hexano:AcOEt (9:1 / eluição isocrática) e a pirrolidinona **4a** foi obtida em 50% de rendimento (14,6 mg; 0,058 mmol) como um óleo laranja.

1-benzil-5-fenilpirrolidin-3-ona **4a**

Rendimento: 50%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,27$ (9:1 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,54 – 7,52 (m, 2H); 7,41 – 7,38 (m, 2H); 7,33 – 7,23 (m, 6H); 3,96 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H); 3,86 (dd, $J = 10.6, 6.3$ Hz, 1H); 3,45 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H); 3,16 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2,75 – 2,70 (m, 2H), 2,44 (dd, $J = 17.5, 10.6$ Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 212,4; 140,9; 137,9; 129,0; 128,6; 128,5; 128,1; 127,6; 127,4; 66,9; 61,6; 57,7; 48,2 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3086, 3063, 3030, 2918, 2833, 2795, 1757, 1672, 1603, 1495, 1454, 1429, 1400, 1364, 1310, 1234, 1198, 1178, 1136, 1074, 1028, 970, 893, 860, 758, 700, 636, 582, 484, 459.

1-benzil-5-propilpirrolidin-3-ona **4b**

Rendimento: 51%

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,25 (9:1 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,32 – 7,24 (m, 5H) 4,22 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H); 3,26 – 3,23 (m, 2H); 2,90 – 2,86 (m, 1H); 2,62 (d, *J* = 17.5, 1H); 2,48 (dd, *J* = 17.5, 6.3 Hz, 1H); 2,16 (dd, *J* = 18.0, 10.1 Hz, 1H); 1,98 – 1,90 (m, 1H); 1,51 – 1,32 (m, 3H); 0,98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 213,7; 138,2; 128,8; 128,6; 127,4; 62,2; 62,0; 57,7; 43,8; 35,1; 19,2; 14,5 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3086, 3063, 3030, 2959, 2932, 2872, 2797, 1757, 1495, 1454, 1402, 1371, 1337, 1296, 1252, 1186, 1148, 1070, 1028, 953, 741, 700, 638, 521.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₄H₂₀NO [M+H⁺] 218,15394; encontrado 218,15306.

1-benzil-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-3-one **4c**

Rendimento: 51%

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,26 (9:1 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33 – 7,25 (m, 5H); 4,19 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H); 3,84 (dd, *J* = 10.5, 4.5 Hz, 1H); 3,78 (dd, *J* = 10.4, 4.2 Hz, 1H); 3,57 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H); 3,28 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H); 3,24 – 3,20 (m, 1H); 2,84 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H); 2,55 (dd, *J* = 18.2, 7.2 Hz, 1H); 2,29 (dd, *J* = 18.2, 7.3 Hz, 1H); 0,90 (s, 9H); 0,07 (s, 6H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 213,6; 138,3; 128,5; 128,4; 127,2; 65,1; 62,0; 61,8; 58,1; 41,7; 25,8; 18,2; -5,4; -5,5 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3063, 3030, 2955, 2930, 2897, 2857, 1759, 1716, 1682, 1495, 1472, 1458, 1443, 1362, 1256, 1186, 1096, 1009, 839, 779, 742, 700, 669, 636, 517.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₈H₃₀NO₂Si [M+H⁺] 320,2046; encontrado 320,2043.

1-alil-5-fenilpirrolidin-3-ona **4d**

Rendimento: 47%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,24$ (9:1 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,44 – 7,42 (m, 2H); 7,38 – 7,29 (m, 3H); 5,84 – 5,76 (m, 1H); 5,19 – 5,15 (m, 1H); 5,13 – 5,10 (m, 1H); 3,77 (dd, $J = 10.6, 6.3$ Hz, 1H); 3,64 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H); 3,37 (dd, $J = 13.7, 4.9$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H); 2,73 – 2,68 (m, 2H); 2,41 (dd, $J = 18.2, 10.6$ Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 212,5; 140,6; 134,4; 128,8; 128,0; 127,4; 117,6; 66,6; 61,6; 56,1; 48,0 ppm.

IV v_{max} (cm^{-1}): 3065, 3030, 2978, 2922, 2799, 2766, 1761, 1715, 1697, 1690, 1607, 1495, 1456, 1420, 1369, 1287, 1200, 1179, 1134, 1074, 995, 758, 702, 581.

HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 202,12264; encontrado 202,12192.

5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)pirrolidin-3-ona **4e**

Rendimento: 65%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,19$ (9:1 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 6,88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 4,00 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H); 3,85 (dd, $J = 10.5, 3.5$ Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,46 (dd, $J = 10.6, 2.9$ Hz, 1H); 3,36 (d, $J = 17.0$ Hz, 2H); 3,28 (d, $J = 17.0$ Hz, 2H); 3,21 – 3,18 (m, 1H); 2,50 (dd, $J = 17.8, 8.1$ Hz, 1H); 2,21 (dd, $J = 17.8, 3.2$ Hz, 1H); 1,37 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,06 (s, 3H); 0,02 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 214,6; 158,7; 134,6; 128,5; 113,8; 64,4; 58,4; 57,9; 57,5; 55,2; 41,8; 25,8; 23,1; 18,1; -5,5; -5,7 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 2955, 2930, 2857, 1759, 1715, 1612, 1514, 1471, 1464, 1302, 1285, 1250, 1180, 1099, 1037, 1012, 958, 922, 897, 837, 812, 779, 702, 634, 557

5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(4-metoxibenzil)pirrolidin-3-ona **4f**

Rendimento: 71%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,19$ (9:1 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 6,86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); 4,12 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H); 3,84 – 3,77 (m, 5H); 3,52 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H); 3,26 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H); 3,28 – 3,18 (m, 1H); 2,82 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H); 2,54 (dd, $J = 18.2, 7.2$ Hz, 1H); 2,28 (dd, $J = 18.2, 7.3$ Hz, 1H); 0,90 (s, 9H); 0,07 (d, $J = 7.5$ Hz, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 213,6; 158,8; 130,2; 129,7; 113,8; 65,1; 61,9; 61,7; 57,4; 55,3; 41,7; 25,8; 18,2; -5,4; -5,5 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 2955, 2930, 2899, 2857, 1759, 1612, 1514, 1472, 1464, 1362, 1302, 1252, 1180, 1105, 1038, 1010, 939, 839, 779, 702, 636, 584

Procedimento geral para reações do rearranjo de Wolff fotoquímico

Uma solução etérea anidra do aduto de Michael **3a** (25,0 mg; 0,089 mmol; 1,0 equiv. em 3,6 mL de éter etílico anidro) foi adicionada a uma cubeta de quartzo de 1cm de caminho óptico e posteriormente irradiada com uma lâmpada branca Osram 150 Xenon por cinco horas sob agitação magnética à temperatura ambiente (observou-se evolução de gás durante as quatro horas iniciais). Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash”. O sistema eluente utilizado foi uma mistura de hexano/AcOEt (elução gradiente – de 8:2 a 6:4). A pirrolidinona **5a** foi obtida em 89% (20,0 mg, 0,079 mmol) de rendimento como um óleo amarelo.

Procedimento “one-pot”

Em um “vial” de 3 mL foram adicionados 15,0 mg da diazocetona **2a** (0,087 mmol, 1,0 equiv.) e 0,087 mL de éter etílico anidro. Em seguida, adicionou-se 29 µL de benzilamina previamente destilada (28,5 mg; 0,261 mmol; 3,0 equiv.) à temperatura ambiente. A reação foi deixada sob agitação nessa temperatura por 24h e, após esse tempo, adicionou-se 3,2 mL de éter etílico anidro e transferiu-se a solução para uma cubeta de quartzo de 1cm de caminho óptico. A mistura reacional foi irradiada com uma lâmpada branca Osram 150 Xenon por cinco horas sob agitação magnética à temperatura ambiente (observou-se evolução de gás durante as quatro horas iniciais). Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash”. O sistema eluente utilizado foi uma mistura de hexano/AcOEt (elução gradiente – de 8:2 a 6:4). A pirrolidinona **5a** foi obtida em 80% (17,5 mg, 0,069 mmol) de rendimento como um óleo amarelo.

1-benzil-5-fenilpirrolidin-2-ona **5a**

Rendimento: 80%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,30$ (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,38 – 7,26 (m, 6H); 7,15 – 7,13 (m, 2H); 7,13 – 7,07 (m, 2H); 5,12 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H); 4,41 (dd, $J = 8.1, 5.5$ Hz, 1H); 3,48 (d, $J = 14.6$, 1H); 2,68 – 2,61 (m, 1H); 2,53 – 2,48 (m, 1H); 2,44 – 2,36 (m, 1H); 1,93 – 1,86 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 175,3; 140,9; 136,4; 129,0; 128,5; 128,5; 128,1; 127,5; 126,7; 61,3; 44,3; 30,3; 28,3 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3063, 3026, 3005, 2970, 2941, 2897, 1680, 1634, 1495, 1456, 1437, 1412, 1371, 1356, 1319, 1306, 1288, 1256, 1217, 1200, 1167, 1153, 1078, 1028, 970, 933, 708, 677, 596, 555.

1-benzil-5-propilpirrolidin-2-ona **5b**

Rendimento: 81%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,32$ (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,33 – 7,22 (m, 5H); 4,98 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H); 3,96 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H); 3,44 – 3,40 (m, 1H); 2,51 – 2,35 (m, 2H); 2,12 – 2,05 (m, 1H); 1,71 – 1,64 (m, 2H); 1,35 – 1,27 (m, 2H); 1,22 – 1,17 (m, 1H); 0,89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 175,2; 136,8; 128,6; 128,0; 127,4; 56,8; 44,1; 35,0; 30,3; 24,0; 17,7; 14,1 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3063, 3030, 2961, 2932, 2872, 1688, 1495, 1454, 1420, 1371, 1313, 1254, 1204, 1177, 1084, 1030, 920, 704, 633, 606, 511.

1-benzil-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-one **5c**

Rendimento: 65%

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,29 (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,31 – 7,24 (m, 5H); 5,00 (d, J = 15.0 Hz, 1H); 4,04 (d, J = 15.0 Hz, 1H); 3,68 – 3,66 (m, 1H); 3,54 – 3,49 (m, 2H); 2,57 – 2,50 (m, 1H); 2,40 – 2,33 (m, 1H); 2,06 – 2,01 (m, 1H); 1,92 – 1,86 (m, 1H); 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 175,6; 137,0; 128,6; 128,0; 127,4; 63,5; 58,4; 44,6; 30,4; 25,8; 21,5; 18,2; -5,52 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3030, 2955, 2930, 2895, 2857, 1694, 1497, 1472, 1445, 1418, 1360, 1254, 1180, 1115, 1078, 1030, 1007, 974, 939, 883, 814, 779, 702, 650, 507.

1-alil-5-fenilpirrolidin-2-ona **5d**

Rendimento: 55%

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,29 (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51 – 7,00 (m, 5H); 5,71 – 5,61 (m, 1H); 5,12 – 5,10 (m, 1H); 4,99 – 4,95 (m, 1H); 4,65 – 4,62 (m, 1H); 4,40 (dd, $J = 15.2, 4.6$ Hz, 1H); 3,10 – 3,04 (m, 1H); 2,63 – 2,46 (m, 3H); 1,96 – 1.88 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 175,2; 141,0; 132,0; 129,0; 128,1; 126,6; 118,1; 61,6; 43,3; 30,2; 28,3 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3082, 3065, 3030, 2970, 2922, 2855, 1693, 1547, 1495, 1456, 1439, 1410, 1366, 1285, 1258, 1246, 1150, 1078, 993, 928, 829, 770, 704, 636, 584.

HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 202,12264; encontrado 202,12184.

Procedimento para reação de formação do aldeído 7

Em um balão de 250 mL foram adicionados 16,1 mL de glicerol (20,4 g; 221 mmol; 18 equiv.), 2,5 g de imidazol (36,8 mmol; 3 equiv.), 34 mL de DCM e 13,0 mL de DMF. Essa solução foi resfriada a $-18\text{ }^\circ\text{C}$ para adição de uma solução em DCM de TBSCl gota-a-gota (1,8 g; 12,3 mmol; 1 equiv. em 8,5 mL de DCM). Após a adição, permitiu-se a elevação da temperatura reacional até a temperatura ambiente (cerca de 30 minutos), e nesta foi mantida por 2 horas. Em seguida, 50,0 mL de água foram adicionados e a fase orgânica foi extraída com DCM (3 x 40,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 30,0 mL), secadas com sulfato de magnésio, e concentradas sob pressão reduzida; levando ao produto mono-protetido como um óleo incolor (2,4 g). Esse material bruto foi então dissolvido em DCM (20 mL) e adicionou-se, em uma porção, uma solução aquosa de periodato de sódio à temperatura ambiente (3,6 g; 16,7 mmol em 20 mL de água). A mistura foi mantida sob agitação na mesma temperatura por 4 horas. Decorrido tal tempo, as fases foram separadas e a fase orgânica lavada com água (2 x 15,0 mL), solução saturada de NaCl (2 x 15,0 mL), e em seguida secadas e concentradas à pressão reduzida em evaporador rotatório. Por fim, obteve-se um óleo incolor correspondendo ao aldeído desejado em 75% de rendimento – (1,44g; 8,26 mmol). (Obs.: produto volátil)

2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acetaldeído **7**

Rendimento: 75%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,32$ (9:1 hexano: AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,69 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H); 4,20 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H); 0,90 (s, 9H); 0,08 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 202,3; 69,6; 25,7; 18,3; -5.4 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 2953, 2930, 2885, 2856, 1738, 1472, 1362, 1256, 1100, 839, 779, 669.

Procedimento para reação de proteção com TBSCI

Em um balão de 50 mL adicionou-se 1,0 g de ácido vanílico (5,95 mmol; 1,0 equiv.) e 12,0 mL de DMF à temperatura ambiente. Em seguida adicionou-se 2,0 g de imidazol (29,7 mmol; 5 equiv.) e a mistura permaneceu em agitação por 15 minutos nesta temperatura. Posteriormente, adicionou-se 2,7 g de TBSCI (17,8 mmol; 3 equiv.) em três porções por cerca de 15 minutos, e manteve a mistura reacional em agitação por 15 horas. Em seguida, 3,0 mL de água gelada foram adicionadas ao sistema e prosseguiu-se com a extração com AcOEt (3 x 20,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 10,0 mL) e secadas com sulfato de sódio. O solvente residual foi concentrado em pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” empregando como eluente uma mistura de hexano/AcOEt (eluição gradiente – de 7:3 a 5:5). O composto foi obtido como um sólido branco (1,8 g; 4,16 mmol).

ácido 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metoxibenzoico **8a**

Rendimento: 70%

Sólido branco.

CCD: $R_f = 0,34$ (6:4 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H); 7,59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); 6,89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); 3,87 (s, 3H); 1,00 (s, 9H); 0,19 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 171,7; 150,8; 150,5; 124,3; 122,6; 120,6; 113,4; 55,5; 25,6; 18,5; -4,6 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3493, 2928, 2856, 1691, 1595, 1502, 1458, 1439, 1385, 1257, 1221, 1092, 1063, 887, 866, 837, 771, 660, 613.

Procedimento geral para reações de aza-Michael (aminas secundárias)

Em um balão de 5 mL contendo uma solução etérea da diazocetona **2d** (20,0 mg; 0,145 mmol, 1,0 equiv.) dissolvida em THF seco (2,1 mL, 0,07 M)) adicionou-se 89 μL de dialiamina (70,5 mg; 0,726 mmol; 5 equiv.) e 11 μL de DBU (11,2 mg; 0,072 mmol; 0,5 equiv.). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o material remanescente foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “*flash*” (previamente basificada com 5% de TEA) empregando um sistema eluente de hexano:AcOEt:TEA 80:15:5. O composto **6a** foi obtido em 50% de rendimento (17,1 mg, 0,073 mmol) como um óleo amarelo.

4-(dialilamino)-1-diazoheptan-2-ona **6a**

Rendimento: 50%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0.35$ (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 5,82 – 5,74 (m, 2H); 5,27 (s, 1H); 5,19 – 5,15 (m, 2H); 5,10 – 5,08 (m, 2H); 3,18 (s, 1H); 3,12 (dd, $J = 14.3, 5.8$ Hz, 2H); 2,97 (dd, $J = 14.3, 6.5$ Hz, 2H); 2,51 (s, 1H); 2,17 – 2,16 (m, 1H); 1,50 – 1,46 (m, 2H); 1,34 – 1,25 (s, 2H); 0,88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 194,5; 137,3; 116,5; 56,4; 54,8; 52,5; 42,1; 33,3; 19,9; 14,1 ppm.

IV ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3398, 3076, 2957, 2930, 2872, 2806, 2102, 1643, 1558, 1456, 1419, 1364, 1151, 995, 920, 613, 550, 513.

HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 236,1763, encontrado 236,1767.

4-(benzil(metil)amino)- 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazotridecan-2-ona **6b**

Rendimento: 78%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0.38$ (hexano:AcOEt 8:2);

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,30 – 7,20 (m, 5H); 5,33 (s, 1H); 4,36 (m, 2H); 3,80 – 3,68 (m, 3H); 3,35 – 3,28 (m, 1H); 2,57 – 2,51 (m, 1H); 2,26 (s, 3H); 1,06 – 0,83 (m, 9H); 0,09 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 194,2; 139,9; 128,5; 128,1; 126,8; 62,9; 62,2; 61,5; 58,9; 37,7; 29,7; 25,8; 18,2; -5,4 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3086, 2952, 2930, 2889, 2856, 2104, 1655, 1541, 1466, 1360, 1256, 1132, 1111, 1007, 945, 839, 779, 735, 698, 669, 613, 519.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 326,22583; encontrado 362,22565.

4-(benzil(metil)amino)-1-diazoheptan-2-ona **6c**

Rendimento: 71%

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0.20 (hexano:AcOEt 7:3);

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,30 – 7,23 (m, 5H); 5,25 (s, 1H); 3,60 (d, J = 13.5 Hz, 1H); 3,52 (d, J = 13.5 Hz, 1H); 3,13 (q, J = 6.5, 1H); 2,62 – 2,58 (m, 1H); 2,26 – 2,21 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 1,64 – 1,31 (m, 4H); 0,93 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm;

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 194,7; 139,9; 128,6; 128,2; 126,9; 60,4; 58,0; 53,4; 36,4; 33,4; 29,7; 20,0; 14,1 ppm;

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3084, 3061, 3026, 2957, 2930, 2870, 2789, 2100, 1635, 1454, 1364, 1205, 1151, 1014, 978, 735, 698, 677.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 260,17574, encontrado 260,17508.

4-(dibenzilamino)-1-diazoheptan-2-ona **6d**

Rendimento: 69%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0.43$ (hexano:AcOEt 8:2);

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 – 7,20 (m, 10H); 4,97 (s, 1H); 3,64 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H); 3,47 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H); 3,05 – 3,01 (m, 1H); 2,67 (dd, $J = 13.6, 6.0$ Hz, 1H); 2,24 – 2,22 (m, 1H); 1,68 – 1,64 (m, 1H); 1,48 – 1,45 (m, 1H); 1,34 – 1,24 (m, 2H); 0,82 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm;

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 194,3; 139,8; 129,0; 128,2; 126,9; 55,5; 53,5; 41,9; 33,1; 29,7; 20,0; 14,0 ppm;

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3061, 3026, 2955, 2926, 2100, 1647, 1556, 1493, 1452, 1360, 1257, 1140, 1072, 748, 698, 669, 621, 600.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 336,20704; encontrado 336,20584.

4-(dibenzilamino)-1-diazotridecan-2-ona **6e**

Rendimento: 64%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0.55$ (hexano:AcOEt 8:2);

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 – 7,21 (m, 10H); 4,97 (s, 1H); 3,63 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H); 3,47 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H); 3,03 – 2,98 (m, 1H); 2,66 (dd, $J = 13.7, 6.1$ Hz, 1H); 2,24 – 2,21 (m, 1H); 1,71 – 1,64 (m, 1H); 1,47 – 1,39 (m, 1H); 1,36 – 1,22 (m, 14H); 0,89 (t, $J = 7$ Hz, 3H) ppm;

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 194,3; 139,8; 129,0; 128,2; 126,9; 55,7; 53,5; 53,2; 42,0; 31,9; 30,7; 29,6; 29,6; 29,5; 29,3; 26,8; 22,7; 14,1 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3084, 3061, 3026, 2926, 2852, 2800, 2100, 1647, 1493, 1454, 1360, 1244, 1205, 10,38, 1150, 746, 698, 667, 615.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 420,30094; encontrado 420,29984.

4-(benzil(4-metoxibenzil)amino)-1-diazoheptan-2-ona **6f**

Rendimento: 67%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,3$ (hexano:AcOEt 8:2);

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,36 – 7,29 (m, 4H); 7,29 – 7,21 (m, 3H); 6,89 – 6,84 (m, 2H); 5,00 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,64 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H); 3,58 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H); 3,46 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H); 3,42 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H); 3,06 – 3,04 (m, 1H); 2,69 – 2,63 (m, 1H); 2,26 – 2,23 (m, 1H); 1,73 – 1,63 (m, 1H); 1,52 – 1,44 (m, 1H); 1,34 – 1,22 (m, 2H); 0,83 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 194,4; 158,6; 139,9; 131,7; 130,1; 128,9; 128,12; 126,9; 113,5; 55,4; 55,2; 53,2; 52,7; 33,0; 29,7; 20,0; 14,0 ppm;

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3026, 2955, 2928, 2852, 2100, 1653, 1612, 1510, 1454, 1362, 1300, 1248, 1171, 1103, 1036, 974, 831, 743, 698, 617.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 366,21760; encontrado 366,21667.

4-(benzil(4-metoxibenzil)amino)-1-diazotridecan-2-ona **6g**

Rendimento: 62%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0.46$ (hexano:AcOEt 8:2);

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 – 7,23 (m, 7H); 6,85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 4,97 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,62 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H); 3,56 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H); 3,45 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H); 3,41 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H); 3,05 – 2,97 (m, 1H); 2,69 – 2,62 (m, 1H); 2,26 – 2,26 (m, 1H); 1,69 – 1,59 (m, 1H); 1,35 – 1,28 (m, 1H); 1,27 – 1,20 (m, 14H); 0,90 – 0,86 (m, 3H);

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 194,4; 158,6; 140,0; 131,8; 130,1; 129,0; 128,1; 126,9; 113,6; 55,6; 55,2; 53,3; 52,8; 31,9; 30,7; 29,7; 29,6; 29,6; 29,5; 29,4; 26,8; 22,7; 14,1 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3065, 2953, 2924, 2853, 2102, 1651, 1510, 1458, 1362, 1300, 1248, 1175, 1039, 667, 615.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 450,31150; encontrado 450,31039.

4-(benzil(4-nitrobenzil)amino)-1-diazoheptan-2-ona **6h**

Rendimento: 53%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,17$ (hexano:AcOEt 8:2);

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); 7,50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); 7,31 – 7,20 (m, 5H); 5,04 (s, 1H); 3,81 – 3,40 (m, 4H); 3,11 – 2,99 (m, 1H); 2,69 – 2,62 (m, 1H); 2,32 – 2,24 (m, 1H); 1,69 – 1,61 (m, 1H); 1,47 – 1,39 (m, 1H); 1,36 – 1,25 (m, 2H); 0,84 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 193.7; 147.9; 147.1; 139.1; 129.5; 129.0; 128.3; 127.3; 123.4; 56.2; 53.78; 53.3; 41.9; 33.3; 29.7; 20.1; 14.0 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3061, 3028, 2957, 2928, 2870, 2854, 2102, 1637, 1603, 1520, 1456, 1342, 1246, 1136, 1117, 1107, 851, 744, 698, 667, 615.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 381,19212; encontrado 381,19138.

4-(benzil(4-nitrobenzil)amino)-1-diazotridecan-2-ona **6i**

Rendimento: 51%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,33$ (hexano:AcOEt 8:2);

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); 7,50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); 7,36 – 7,29 (m, 5H); 5,03 (s, 1H); 3,92 – 3,44 (m, 4H); 3,06 – 2,96 (m, 1H); 2,65 – 2,61 (m, 1H); 2,31 – 2,24 (m, 1H); 1,73 – 1,64 (m, 1H); 1,44 – 1,36 (m, 1H); 1,35 – 1,15 (m, 14H); 0,89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 193,7; 148,0; 147,1; 139,1; 129,5; 129,0; 128,3; 127,3; 123,4; 56,4; 53,8; 54,4; 53,3; 31,9; 30,9; 29,7; 29,6; 29,6; 29,5; 29,3; 26,9; 22,7; 14,1 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3061, 3026, 2924, 2852, 2102, 1645, 1603, 1520, 1493, 1454, 1344, 1203, 1153, 1107, 1028, 852, 746, 683, 617.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 465,28602; encontrado 465,28500.

Procedimento geral para reações do rearranjo de Stevens

Em um balão reacional de 10 mL foi adicionado o aduto de Michael (1 eq., 20 mg, 0,0583 mmol) e dissolvido em 1,17 mL de tolueno seco (0,05 M). A sistema foi colocado sob aquecimento e ao atingir a temperatura de refluxo foi adicionado o catalisador de $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (0,1 eq., 1,6 mg, 5,83 μmol) em uma porção. A reação se processou instantaneamente com evolução de gás. O solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o material bruto foi purificado por cromatografia *flash* empregando um sistema eluente hexano:acetona 95:05.

($\pm$)-1,2-dibenzil-5-nonilpirrolidin-3-ona **4g**

Rendimento: 44%

Óleo incolor.

CCD: $R_f = 0.45$ (hexano:acetona 95:05);

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,42 – 7,15 (m, 10H); 4,23 (2d, $J = 4.5$ Hz, 1H); 3,65 – 3,60 (m, 2H); 3,10 (m, 1H); 2,75 (dd, $J = 14.4, 8.9$ Hz, 1H); 2,68 – 2,61 (m, 1H); 2,33 (dd, $J = 14.0, 4.6$ Hz, 1H); 2,06 – 2,00 (m, 1H); 1,75 – 1,70 (m, 1H); 1,30 – 1,21 (m, 15H); 0,88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 209,7; 142,0; 139,6; 128,7; 128,5; 128,4; 127,6; 127,5; 127,0; 60,0; 55,4; 50,8; 44,7; 43,9; 31,9; 29,7; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 22,7; 14,1 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3061, 3028, 2955, 2926, 2852, 1716, 1649, 1601, 1556, 1456, 1369, 1236, 1113, 1080, 1014, 752, 698, 667, 611.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 392,29479; encontrado 392,29367.

(±)-2-benzyl-1-methyl-5-propilpirrolidin-3-ona **4h**

Rendimento: 51%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0.40$ (hexano:acetona 95:05);

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,26 – 7,12 (m, 5H); 3,06 (dd, $J = 14.4, 4.9$ Hz, 1H); 2,85 (dd, $J = 14.3, 4.9$ Hz, 1H); 2,75 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H); 2,31 (s, 3H); 1,82 – 1,72 (m, 2H); 1,58 – 1,46 (m, 1H); 1,36 – 1,19 (m, 4H); 0,91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm;

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 197,7; 138,5; 129,8; 128,0; 126,1; 74,4; 62,4; 42,8; 39,3; 29,7; 21,3; 19,0; 14,3 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3085, 3062, 3027, 2955, 2930, 2870, 2789, 1719, 1634, 1454, 1361, 1151, 734, 699.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 232,16959; encontrado 232,16907.

(±)-1,2-dibenzil-5-propilpirrolidin-3-ona **4i**

Rendimento: 45%

Óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0.38$ (hexano:acetona 95:05);

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33 – 7,10 (m, 10H); 3,89 (2d, *J* = 14.5 Hz, 2H); 3,17 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H); 2,88 – 2,81 (m, 3H); 2,36 (dd, *J* = 17.5, 6.0 Hz, 1H); 1,71 (dd, *J* = 17.5, 10.5 Hz, 1H); 1,28 – 1,25 (m, 4H); 0,87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 215,3; 138,1; 137,4; 130,0; 129,4; 128,3; 127,9; 127,2; 126,1; 70,9; 59,1; 55,5; 43,0; 36,5; 29,7; 18,8; 14,3 ppm.

IV *v*_{max} (cm⁻¹): 3059, 3028, 2957, 2924, 2870, 2853, 1699, 1651, 1493, 1454, 1207, 698, 667, 621, 596.

HRMS (ESI-TOF): calculado para C₂₁H₂₆NO [M+H⁺]: 308,20089; encontrado 308,19992.

Procedimento geral para reação do rearranjo 2,3-sigmatrópico

Em um balão de duas vias de 100 mL contendo uma solução anidra de Cu(acac)₂ em benzeno (3,3 mg; 0,013 mmol; em 10 mL de benzeno anidro) foi adicionada uma solução do composto **6a** (100 mg; 0,43 mmol; em 30 mL de benzeno anidro) durante 30 minutos, sob refluxo e com o auxílio de adicionador automático (“*syringe pump*”). A solução resultante permaneceu sob agitação em refluxo por 25 minutos adicionais. Em seguida, o solvente foi removido do sistema sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o material bruto foi purificado por cromatografia *flash* (sistema eluente hexano:AcOEt 95:05), obtendo a pirrolidinona **4j** como um óleo amarelo (66%; 58,0 mg; 0,275 mmol).

1,2-diallil-5-propilpirrolidin-3-ona **4j**

Rendimento: 66%

Óleo amarelo.

CCD: *R*_f = 0.36 (hexano: AcOEt 9:1);

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 5,96 – 5,87 (m, 1H); 5,84 – 5,75 (m, 1H); 5,24 – 5,17 (m, 2H); 5,08 – 4,99 (m, 2H); 3,46 – 3,35 (m, 2H); 2,94 – 2,88 (m, 2H); 2,47 – 2,42 (m, 3H); 1,94 (dd, $J = 17.9, 10.5$ Hz, 1H); 1,84 – 1,80 (m, 1H); 1,38 – 1,25 (m, 3H); 0,94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 215,2; 134,4; 133,5; 118,2; 117,0; 69,1; 58,4; 52,7; 43,1; 35,7; 34,1; 19,0; 14,4 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3059, 3028, 2957, 2924, 2870, 2853, 1699, 1651, 1493, 1454, 1207, 698, 667, 621, 596.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 208,1701; encontrado 208,1693.

Procedimento geral para reação de metátese de olefinas

Em um balão de 25 mL, contendo 50,0 mg da pirrolidinona **4j** (0,241 mmol; 1 equiv.) em 8,0 mL de DCM anidro, foram adicionados 4,1 mg do catalisador de Grubbs de segunda geração (0,0048 mmol; 0,02 equiv.) à temperatura ambiente. Posteriormente, a solução foi mantida sob agitação e aquecida ao refluxo por 5h. A solução foi então resfriada à temperatura ambiente, e adicionados 2,0 mL de solução saturada de NaHCO_3 e prosseguiu-se com a extração com diclorometano (3 x 8,0 mL). A fase orgânica residual foi secada com sulfato de sódio e concentrada em evaporador rotativo para a purificação por cromatografia *flash* (sistema eluente hexano:AcOEt 95:05), fornecendo a indolizidina **9** em 66% de rendimento (29 mg; 0,162 mmol) – obs.: produto volátil.

($\pm$)-3-propil-2,3,8,8a-tetraidroindolizin-1(5H)-ona **9**

Rendimento: 66%

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0.31 (hexano: AcOEt 9:1);

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,80 – 5,75 (m, 2H); 3,70 – 3,65 (m, 1H); 2,88 – 2,84 (m, 1H); 2,63 – 2,57 (m, 1H); 2,56 – 2,48 (m, 2H); 2,38 – 2,33 (m, 1H); 2,19 – 2,15 (m, 1H); 2,06 – 1,99 (m, 1H); 1,87 – 1,84 (m, 1H); 1,41 – 1,39 (m, 3H); 0,97 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 213,9; 125,4; 124,6; 66,3; 62,3; 50,9; 42,6; 34,7; 26,8; 19,5; 14,4 ppm.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 180,1388; encontrado 180,1385.

Procedimento geral para reações de formação dos ilídeos β -cetosulfoxônio (a partir dos cloretos de ácido)

Em um balão de 125 mL previamente flambado e acoplado a um condensador de refluxo foram adicionados 3,0 g de *t*-butóxido de potássio (27,2 mmol; 4,0 equiv.). Em seguida adicionou-se 27,0 mL de THF anidro e 4,46 g de iodeto de trimetilsulfoxônio (20,4 mmol; 3,0 equiv.). A suspensão foi aquecida até o refluxo e permaneceu nessa temperatura por 2 horas. Decorrido tal tempo, houve o resfriamento da mistura até 0 °C para a adição lenta de uma solução contendo o 0,78 mL de cloreto de benzoíla (previamente destilado) em THF anidro (6,8 mmol; 1,0 equiv. em 9,0 mL de THF). A mistura reacional foi deixada em agitação à temperatura ambiente por 3 horas adicionais. O solvente foi removido em evaporador rotatório e 15,0 mL de água foram adicionados, com a subsequente extração do produto em AcOEt (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (2x 10mL) e secada com Na_2SO_4 . O material bruto foi purificado por cromatografia *flash* empregando um sistema eluente 98:2 AcOEt:MeOH, obtendo o produto 10a em 75% de rendimento (1,0 g; 5,1 mmol).

dimetilsulfoxônio benzoilmetilídeo **10a**

Rendimento: 75%

Sólido branco. P.F. = 119 – 121 °C (lit. 119 – 120 °C).

CCD: R_f = 0,29 (95:5 AcOEt:MeOH)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,81 – 7,79 (m, 2H); 7,43 – 7,39 (m, 3H); 4,98 (s, 1H); 3,51 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 182,5; 139,0; 130,9; 128,3; 126,7; 68,4; 42,6 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3082, 3013, 2920, 1587, 1533, 1445, 1389, 1300, 1182, 1090, 1067, 1036, 864, 793, 758, 706, 652, 527.

dimetilsulfoxônio 2-(4-metoxifenil)-2-oxoetilídeo **10b**

Rendimento: 78%

Sólido branco. P.F. = 132 – 134 °C.

CCD: R_f = 0,31 (95:5 AcOEt:MeOH)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8.9 Hz, 2H); 4,91 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,50 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 181,8; 161,8; 131,6; 128,3; 113,4; 67,2; 55,3; 42,7 ppm.

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3088, 3003, 2918, 2841, 1603, 1585, 1537, 1418, 1385, 1304, 1250, 1153, 1084, 1028, 864, 760, 691, 598.

HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ 227,07364; encontrado 227,07256.

dimetilsulfoxônio 2-(4-nitroxifenil)-2-oxoetilídeo **10c**

Rendimento: 71%

Sólido amarelo. P.F. = 200 – 202 °C.

CCD: R_f = 0,21 (95:5 AcOEt:MeOH)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H); 7,99 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H); 5,78 (s, 2H); 3,59 (s, 6H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-d₆) δ 177,5; 148,4; 145,1; 127,6; 123,4; 74,5; 40,4 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3080, 3026, 2930, 1545, 1514, 1412, 1385, 1350, 1319, 1120, 1088, 1034, 870, 714.

Procedimento geral para reações de formação dos aminoésteres

Em um balão de 50 mL foram adicionados 500,0 mg de *N*-benziloxycarbonil-L-alanina (2,24 mmol; 1,0 equiv.), 343,0 mg de 4-nitrofenol (2,26 mmol; 1,1 equiv.) e 20,0 mL de AcOEt anidro. A mistura reacional foi mantida em agitação e resfriada à 0 °C para a adição de 467,0 mg de DCC (2,26 mmol, equiv.) em 2,0 mL de AcOEt. A reação permaneceu sob agitação por 2 horas à 0 °C e posteriormente por 12 horas à temperatura ambiente. O precipitado formado ao término desse tempo foi filtrado e a fase orgânica residual foi lavada com soluções de 5% Na₂CO₃, 5% HCl, e 5% NaCl respectivamente. Posteriormente o material bruto foi seco com Na₂SO₄ e concentrado em evaporador rotativo, mantendo ao final cerca de 2,0 mL de solvente. Essa solução foi então adicionada gota-a-gota em 25,0 mL de éter de petróleo e observou-se a formação de um precipitado branco. Esse precipitado foi filtrado à pressão reduzida e lavado com éter de petróleo para fornecer o composto em 81% de rendimento (617 mg; 1,8 mmol) como um sólido branco.

(S)-2-((benziloxicarbonil)amino)propanoato de 4-nitrofenila **11a**

Rendimento 81%

Sólido branco. P.F. = 77 – 78 °C (lit. 76 – 78 °C).

CCD: R_f = 0,25 (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); 7,37 – 7,26 (m, 7H); 5,32 (s, 1H); 5,14 (s, 2H); 4,64 – 4,61 (m, 1H); 1,60 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 170,9; 155,7; 155,1; 145,6; 136,0; 128,6; 128,3; 128,2; 125,3; 122,3; 67,3; 50,0; 33,9; 25,6; 24,9; 18,1 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3298, 2930, 2851, 1770, 1689, 1643, 1628, 1614, 1553, 1522, 1489, 1454, 1342, 1286, 1265, 1209, 1196, 1161, 1140, 1109, 891, 781, 750, 698.

(S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de 4-nitrofenila **11b**

Rendimento 80%

Sólido branco. P.F. = 81 – 82 °C (lit. 82 – 83 °C).

CCD: R_f = 0,27 (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H); 7,31 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H); 5,10 (s, 1H); 4,54 (m, 1H); 1,57 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); 1,47 (s, 9H) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 171,4; 155,3; 145,6; 125,4; 122,4; 49,7; 28,4; 18,1 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3364, 3121, 3084, 3013, 2999, 2987, 2943, 1778, 1682, 1614, 1593, 1526, 1497, 1448, 1367, 1308, 1256, 1167, 1068, 883, 789, 743, 654.

(S)-2-((*p*-toluenosulfonil)amino)propanoato de 4-nitrofenila **11c**

Rendimento 71%

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,20 (7:3 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H); 7,74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); 7,29 – 7,27 (m, 2H); 6,92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); 5,71 (s, 1H); 4,01 – 3,95 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 1,39 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 170,3; 154,8; 144,2; 136,8; 130,0; 127,4; 125,3; 122,1; 115,8; 51,8; 21,7; 19,4 ppm.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₆H₁₆N₂O₄SNa [M+H⁺] 387,06213; encontrado 387,06213.

Procedimento geral para reações de formação dos íldeos β-cetosulfoxônio (a partir dos aminoésteres)

Em um balão de 125 mL previamente flambado e acoplado a um condensador de refluxo foram adicionados 3,0 g de *t*-butóxido de potássio (27,0 mmol; 4,0 equiv.). Em seguida adicionou-se 27,0 mL de THF anidro e 4,46 g de iodeto de trimetilsulfoxônio (20,3 mmol; 3,0 equiv.). A suspensão foi aquecida até o refluxo e permaneceu nessa temperatura por 2 horas. Decorrido tal tempo, houve o resfriamento da mistura até 0 °C para a adição lenta de uma solução contendo 2,3 g do composto em THF anidro (6,8 mmol; 1,0 equiv. em 13,0 mL de THF). A mistura reacional foi deixada em agitação à 0 °C por 5 horas adicionais. Adicionou-se 5,0 mL de água e o solvente foi parcialmente removido em evaporador rotativo. Em seguida, 10,0 mL de água foram adicionados e prosseguiu-se com extração do produto em

AcOEt (3 x 50,0 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (2 x 10,0 mL) e solução 10% de Na₂CO₃ (2 x 10,0 mL) e seca com Na₂SO₄. O material bruto foi purificado por cromatografia *flash* empregando um sistema eluente 95:5 AcOEt:MeOH, obtendo o produto **10d** em 75% de rendimento (1,76 g; 5,1 mmol).

dimetilsulfoxônio (S)-2-oxo-3-((benziloxicarbonil)amino)-4-butilídeo **10d**

Rendimento 75%

Sólido branco. P.F. = 135 – 137 °C (lit. 136 – 138 °C).

CCD: R_f = 0,25 (9:1 AcOEt:MeOH)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,35 – 7,34 (m, 5H); 5,66 (s, 1H); 5,09 (s, 2H); 4,50 (s, 1H); 4,22 – 4,17 (m, 1H); 3,38 (s, 6H); 1,33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 188,4; 155,7; 136,7; 128,5; 128,0; 128,0; 68,1; 66,5; 53,0; 42,2; 42,1; 20,2 ppm.

IV *v*_{max} (cm⁻¹): 3308, 3026, 3003, 2916, 1686, 1543, 1389, 1315, 1254, 1175, 1103, 1063, 1040, 856, 746, 698, 689.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₄H₂₀NO₄S [M+H⁺] 298,1113; encontrado 241,1105.

dimetilsulfoxônio (S)-2-oxo-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-butilídeo **10f**

Rendimento 70%

Sólido branco. P.F. = 111 – 112 °C

CCD: R_f = 0,26 (9:1 AcOEt:MeOH)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,31 (s, 1H); 4,51 (s, 1H); 4,14 – 4,12 (m, 1H); 3,41 (s, 6H); 1,44 (s, 9H); 1,30 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 189,1; 155,3; 79,1; 67,9; 52,6; 42,3; 42,1; 28,4; 20,2 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3358, 3001, 2980, 2920, 1686, 1553, 1526, 1458, 1391, 1365, 1327, 1250, 1178, 1059, 1030, 852, 762.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₁H₂₂NO₄S [M+H⁺] 264,1269; encontrado 264,1275.

dimetilsulfoxônio (S)-2-oxo-3-((*p*-toluenosulfonil)amino)-4-butilídeo **10g**

Rendimento 65%

Óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,23 (9:1 AcOEt:MeOH)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7,26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 6,43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 4,30 (s, 1H); 3,81 – 3,74 (m, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,18 (s, 3H); 2,40 (s); 1,27 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ 186,4; 143,1; 138,1; 129,6; 127,5; 68,8; 54,9; 42,2; 21,6; 21,3 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3229, 3076, 3020, 2933, 1572, 1541, 1387, 1367, 1331, 1313, 1182, 1165, 1094, 1030, 968, 854, 723, 692, 567.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₃H₂₀NO₄S [M+H⁺] 318,0834; encontrado 318,0814.

Procedimento geral para o preparo de 2-diazo-2-fenilacetato de metila

Em um balão de duas vias de 50 mL previamente flambado e em atmosfera de argônio adicionou-se 0,5 g do éster metil fenilacetato (3,3 mmol, 1,0 equiv.) e 965,0 mg do 4-acetamidobenzeno sulfonilazida (4 mmol; 1,2 equiv.) em acetonitrila anidra (10 mL). O sistema foi resfriado a 0 °C e gotejou-se 0,7 mL de 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU) (700 mg; 4,6 mmol; 1,4 equiv.) por 10 minutos. A mistura é levada à temperatura ambiente e agitada por 15 horas. Decorrido tal tempo, a mistura resultante é diluída em água destilada (5 mL) e extraída com Et₂O (3 x 20,0 mL). Em seguida, a fase orgânica é lavada com solução de cloreto de amônio 10% (2 x 15,0 mL), solução saturada de NaCl (2 x 15,0 mL), secada com sulfato de magnésio e concentrada. O material bruto da reação foi purificado por cromatografia *flash* empregando um sistema eluente 9:1 hexano:AcOEt, obtendo o produto desejado como um óleo vermelho em 81% de rendimento (654 mg, 3,7 mmol).

2-diazo-2-fenilacetato de metila **12**

Rendimento 81%

Óleo vermelho.

CCD: R_f = 0,26 (6:4 hexano:AcOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,49 – 7,47 (m, 2H); 7,40 – 7,37 (m, 2H); 7,20 – 7,17 (m, 1H); 3,86 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 165,6; 128,9; 125,8; 125,5; 124,0; 52,0 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3059, 3024, 3001, 2951, 2843, 2087, 1707, 1599, 1576, 1499, 1435, 1352, 1286, 1250, 1194, 1153, 1051, 1026, 908, 793, 756, 690, 669, 609, 540.

Procedimento geral para o preparo de 2-dimetilsufoxônio 2-fenilacetato de metila **10e**

Em um balão de duas vias (previamente flambado, acoplado a um condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio) preparou-se uma solução de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (3,3 mg; 0,0075 mmol; 0,015 equiv.) em DMSO seco (2,0 mL). Em seguida, gotejou-se uma solução do diazo composto **12** (90 mg; 0,55 mmol; 1,0 equiv.) em DMSO seco (2,0 mL) por 2 horas com auxílio de um adicionador automático (“*syringe pump*”). Após a adição, a mistura reacional é mantida sob aquecimento por 3 horas (temperatura de 120 °C). Decorrido tal tempo, a solução é resfriada à temperatura ambiente, diluída em AcOEt (10,0 mL) e lavada com porções de água (3,0 mL) até a total extração de DMSO da fase orgânica (acompanhada por CCD). Em seguida, a fase orgânica é secada com sulfato de magnésio, concentrada em evaporador rotativo e purificada por cromatografia *flash* empregando 100% de AcOEt como eluente. O produto desejado foi obtido como um sólido branco em 71% de rendimento (80 mg, 0,35 mmol).

2-dimetilsufoxônio 2-fenilacetato de metila **10e**

Rendimento: 71%

Sólido branco. P.F. = 182 – 183 °C.

CCD: $R_f = 0,26$ (1:1 hexano:AcOEt)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33 - 7,26 (m, 5H); 3,61 (s, 3H); 3,41 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 166,7; 133,7; 132,4; 128,4; 127,2; 70,2; 50,5; 43,1 ppm

IV ν_{max} (cm^{-1}): 3026, 3005, 2943, 2922, 1626, 1591, 1497, 1437, 1352, 1215, 1190, 1177, 1090, 1047, 947, 789, 758, 748, 523.

Procedimento geral para reações de inserção S-H

Em um “vial” de 3 mL foram adicionados 25,0 mg do sulfoxônio **10a** (0,127 mmol, 1 equiv.) e 127,0 μ L de acetonitrila. A essa solução foram adicionados 13,1 μ L de tiofenol (14,0 mg, 0,127 mmol, 1 equiv.) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Ao fim deste período, o solvente foi removido da mistura sob pressão reduzida com evaporador rotatório e o material remanescente foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” empregando um sistema eluente de *n*-hexano:AcOEt 9:1. O composto **14a** foi obtido em 89% de rendimento (26,0 mg, 0,114 mmol) como um sólido branco.

1-fenil-2-(feniltio)etanona **14a**

Rendimento: 89%

Sólido branco. P.F. = 53 – 54 °C (lit. 52 – 53 °C).

CCD: R_f = 0,3 (9:1 hexano:ACOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 – 7,93 (m, 2H); 7,60 – 7,56 (m, 1H); 7,48 – 7,38 (m, 4H); 7,30 – 7,22 (m, 3H); 4,27 (s, 2H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 194,2; 135,6; 134,9; 133,6; 130,7; 129,2; 128,8; 127,3; 41,4 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3071, 2982, 2920, 2851, 1672, 1595, 1578, 1479, 1443, 1277, 1134, 743.

2-((4-clorofenil)tio))-1-feniletanona **14b**

Rendimento: 93%

Sólido branco. P.F. = 80 – 82 °C (lit. 80 – 82 °C).

CCD: Rf = 0,35 (9:1 hexano:ACOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 – 7,93 (m, 2H); 7,61 – 7,57 (m, 1H); 7,49 – 7,45 (m, 2H); 7,33 – 7,30 (m, 2H); 7,26 – 7,23 (m, 2H); 4,24 (s, 2H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 193,7; 135,3; 133,6; 133,3; 133,2; 132,0; 129,2; 128,7; 128,7; 41,2 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3059, 2945, 2903, 1686, 1593, 1580, 1476, 1449, 1371, 1323, 1288, 1202, 1094, 1011, 991, 783, 744, 687, 557.

2-((4-metoxifenil)tio))-1-feniletanona **14c**

Rendimento: 71%

Óleo incolor.

CCD: Rf = 0,32 (9:1 hexano:ACOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,93 – 7,91 (m, 2H); 7,58 – 7,55 (m, 1H); 7,47 – 7,44 (m, 2H); 7,36 – 7,35 (m, 2H); 6,83 – 6,81 (m, 2H); 4,13 (s, 2H), 3,78 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 194,3; 159,8; 135,5; 134,7; 133,3; 128,7; 128,6; 124,6; 114,7; 55,3; 42,8 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3063, 3003, 2959, 2940, 2901, 2835, 1678, 1593, 1495, 1462, 1449, 1277, 1248, 1198, 1179, 1030, 829, 750, 689, 559.

2-((4-aminofenil)tio)-1-feniletanona **14d**

Rendimento: 87%

Sólido amarelo. P.F. = 102 – 103 °C (lit. 103 – 106 °C).

CCD: R_f = 0,16 (8:2 hexano:ACOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,92 – 7,90 (m, 2H); 7,57 – 7,54 (m, 1H); 7,45 – 7,42 (m, 2H); 7,22 – 7,20 (m, 2H); 6,57 – 6,56 (m, 2H); 4,06 (s, 2H); 3,75 (bs, 2H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 194,6; 147,0; 135,6; 135,2; 133,2; 128,7; 128,6; 121,2; 115,6; 43,3 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3468, 3362, 3061, 2924, 2899, 1694, 1616, 1595, 1497, 1447, 1362, 1279, 1194, 984, 829, 758, 691, 519.

ácido 4-((2-oxo-2-feniletil)tio) benzoico **14e**

Rendimento: 88%

Sólido branco. P.F. = 176 – 177 °C (lit.: 177 – 178 °C)

CCD: R_f = 0,27 (7:3 hexano:ACOEt)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 – 8,04 (m, 2H); 7,84 – 7,82 (m, 2H); 7,69 – 7,66 (m, 1H); 7,57 – 7,54 (m, 2H); 7,43 – 7,42 (m, 2H); 4,84 (s, 2H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 193,9; 166,9; 142,3; 135,3; 133,7; 129,7; 128,8; 128,6; 127,5; 126,5; 39,1 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3071, 2943, 2959, 2907, 1709, 1686, 1596, 1458, 1427, 1400, 1317, 1292, 1261, 1196, 1184, 1115, 1088, 1001, 970, 843, 756, 687, 642, 573, 521.

2-((4-nitrofenil)tio)-1-feniletanona **14f**

Rendimento: 92%

Sólido amarelo. P.F. = 116 – 118 °C (lit. 115 – 116 °C).

CCD: R_f = 0,31 (8:2 hexano:ACOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 – 8,11 (m, 2H); 8,00 – 7,98 (m, 2H); 7,65 – 7,61 (m, 1H); 7,53 – 7,51 (m, 2H); 7,43 – 7,41 (m, 2H); 4,45 (s, 2H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 192,7; 145,7; 145,4; 134,9; 134,1; 128,9; 128,7; 127,2; 124,0; 39,2 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3105, 3069, 3044, 2905, 1676, 1578, 1504, 1450, 1393, 1335, 1288, 1192, 1090, 989, 847, 758, 685, 640, 569, 471.

2-((3-hidroxifenil)tio)-1-feniletanona **14g**

Rendimento: 81%

Sólido branco. P.F. = 79 – 80 °C (lit. 78.5 °C).

CCD: R_f = 0,21 (8:2 hexano:ACOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,95 – 7,93 (m, 2H); 7,59 – 7,56 (m, 1H); 7,47 – 7,44 (m, 2H); 7,10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 6,90 – 6,89 (m, 2H); 6,70 – 6,67 (m, 1H); 6,14 (bs, 1H); 4,26 (s, 2H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 194,9; 156,2; 135,9; 135,2; 133,7; 130,1; 128,8; 128,7; 122,2; 116,9; 114,4; 40,9 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3394, 3350, 3059, 3034, 2981, 2935, 1697, 1585, 1514, 1475, 1454, 1443, 1377, 1340, 1302, 1265, 1072, 1026, 889, 777, 739, 700, 611, 532.

1-(4-metoxifenil)-2-(feniltio)etanona **14h**

Rendimento: 91%

Sólido branco. P.F. = 87 – 89 °C (lit. 89 – 90 °C).

CCD: R_f = 0,28 (9:1 hexano:ACOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,93 – 7,92 (m, 2H); 7,40 – 7,38 (m, 2H); 7,28 – 7,27 (m, 2H); 7,25 – 7,19 (m, 1H); 6,93 – 6,91 (m, 2H); 4,23 (s, 2H); 3,86 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 192,7; 163,8; 135,1; 131,0; 130,3 (2C); 129,0; 128,4; 126,9; 113,9; 55,5; 40,1 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3053, 2978, 2934, 2905, 1659, 1603, 1574, 1510, 1481, 1422, 1314, 1265, 1202, 1026, 820, 741, 691.

2-((4-clorofenil)tio)-1-(4-metoxifenil)etanona **14i**

Rendimento: 94%

Sólido branco. P.F. = 101 – 103 °C.

CCD: R_f = 0,31 (9:1 hexano:ACOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,93 – 7,91 (m, 2H); 7,32 – 7,30 (m, 2H); 7,26 – 7,23 (m, 2H); 6,94 – 6,92 (m, 2H); 4,20 (s, 2H); 3,87 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 192,4; 163,9; 133,5; 133,1; 131,8; 131,0; 129,2; 128,2; 113,9; 55,5; 40,9 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3007, 2932, 2887, 2841, 1672, 1599, 1574, 1508, 1477, 1420, 1310, 1250, 1173, 1034, 1011, 808, 602, 488.

1-(4-nitrofenil)-2-(feniltio)etanona **14p**

Rendimento: 56%

Sólido amarelo. P.F. = 98 – 100 °C (lit. 100 – 101 °C).

CCD: R_f = 0,26 (8:2 hexano:ACOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H); 8,06 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H); 7,38 – 7,36 (m, 2H); 7,32 – 7,28 (m, 3H); 4,24 (s, 2H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 192,4; 163,9; 133,5; 133,1; 131,8; 131,0; 129,2; 128,2; 113,9; 55,5; 40,9 ppm.

IV *v*_{max} (cm⁻¹): 3115, 3071, 3049, 2899, 2853, 1690, 1605, 1582, 1520, 1481, 1439, 1389, 1346, 1287, 1192, 1182, 1090, 993, 856, 845, 764, 741, 691, 561, 473.

(*S*)-benzil (3-oxo-4-(feniltio)butan-2-il)carbamato **14j**

Rendimento: 73%

Óleo incolor.

CCD: R_f = 0,27 (8:2 hexano:ACOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 – 7,22 (m, 10H); 5,42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,81 – 4,56 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 1,35 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 203,8; 155,6; 136,2; 134,2; 130,2; 129,2; 128,6; 128,2; 128,1; 127,3; 67,0; 53,9; 41,4; 17,9 ppm.

IV *v*_{max} (cm⁻¹): 3335, 3059, 3030, 2947, 2924, 1724, 1693, 1537, 1481, 1352, 1290, 1258, 1045, 781, 733, 698.

(S)-benzil 4-((3-hidroxifenil)tio)-3-oxobutan-2-il)carbamato **14l**

Rendimento: 74%

Óleo incolor.

CCD: R_f = 0,21 (8:2 hexano:ACOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,35 – 7,31 (m, 5H); 7,12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H); 6,86 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,69 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H); 6,28 (s, 1H); 5,47 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H); 5,10 (q, *J* = 12.1 Hz, 2H); 4,68 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H); 3,78 (q, *J* = 15.7 Hz, 2H); 1,35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 204,4; 156,5; 156,0; 135,9; 135,5; 130,2; 128,6; 128,3; 128,1; 121,5; 116,3; 114,4; 67,3; 54,4; 41,0; 17,7 ppm.

(S)-benzil 4-((4-clorofenil)tio)-3-oxobutan-2-il)carbamato **14m**

Rendimento: 91%

Óleo incolor.

CCD: R_f = 0,25 (8:2 hexano:ACOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 – 7,07 (m, 9H); 5,40 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,64 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H); 3,78 (s, 2H); 1,34 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 203,5; 155,6; 136,1; 133,5; 132,6; 131,6; 129,3; 128,6; 128,3; 128,1; 67,1; 53,9; 41,4; 17,8 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3331, 3061, 3034, 2988, 2932, 1724, 1693, 1676, 1533, 1477, 1454, 1367, 1256, 1096, 1045, 1007, 812, 731, 698.

HRMS (ESI-TOF) calculado para C₁₈H₁₉ClNO₃S [M+H⁺] 364,07687; encontrado 364,07648.

2-fenil-2-(feniltio)acetato de metila **14n**

Rendimento: 92%

Sólido branco. P.F. = 45 – 46 °C (lit. 46 – 47 °C).

CCD: R_f = 0,29 (8:2 hexano:ACOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 – 7,25 (m, 10H); 4,91 (s, 1H); 3,67 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 170,9; 135,6; 133,7; 132,7; 129,0; 128,7; 128,5; 128,3; 128,0; 56,4; 52,7 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3053, 3001, 2955, 2847, 1721, 1578, 1489, 1460, 1433, 1283, 1236, 1150, 1070, 1010, 750, 692, 572, 490.

2-((4-aminofenil)tio)-2-fenilacetato de metila **14o**

Rendimento: 94%

Sólido amarelo. P.F. = 132 – 134 °C.

CCD: R_f = 0,19 (7:3 hexano:ACOEt)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 – 7,37 (m, 2H); 7,30 – 7,25 (m, 3H); 7,19 – 7,17 (m, 2H); 6,56 – 6,53 (m, 2H); 4,70 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 3,66 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 171,2; 147,4; 136,5; 136,0; 128,6; 128,5; 128,1; 120,4; 115,3; 57,7; 52,5 ppm.

IV ν_{max} (cm⁻¹): 3327, 3287, 3065, 3034, 2980, 2955, 2930, 2920, 1726, 1686, 1541, 1530, 1477, 1452, 1406, 1366, 1308, 1258, 1097, 1072, 1055, 1007, 906, 874, 814, 733, 696, 646, 536, 484.

Procedimento empregado para a determinação do efeito isotópico cinético na reação de inserção S-H

Em um “vial” de 3 mL foram adicionados 20,0 mg do sulfoxônio **10e** (0,114 mmol, 1 equiv.) e 114,0 µL de acetonitrila. A essa solução foram adicionados à temperatura ambiente 23,5 µL de uma mistura 1:1 tiofenol:tiofenol-D tiofenol (25,0 mg, 0,228 mmol, 2 equiv. – obs.: a determinação da razão entre os componentes da mistura foi realizada por RMN ¹H). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Ao fim deste período, o solvente foi removido da mistura sob pressão reduzida com evaporador rotatório e o material remanescente foi analisado por RMN ¹H para a determinação da razão H/D na posição α-carbonil do produto de inserção. Em seguida, o material foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” empregando um sistema eluente de *n*-hexano:AcOEt 9:1, para a determinação do rendimento reacional.

Procedimento empregado para a reação de inserção S-H na presença de difenil fosfato

Em um “vial” de 3 mL foram adicionados 25,0 mg do sulfoxônio **10a** (0,127 mmol, 1 equiv.) e 127,0 µL de acetonitrila. A essa solução foram adicionados 15,0 µL de benzilmercaptana (15,8 mg, 0,127 mmol, 1 equiv.) e 32,0 mg de difenilfosfato (0,127 mmol, 1 equiv.) ambos à temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Ao fim deste período, o solvente foi removido da mistura sob pressão reduzida com evaporador rotatório e o material remanescente foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” empregando um sistema eluente de *n*-hexano:AcOEt 9:1. O composto **15** foi obtido em 45% de rendimento (14,0 mg, 0,057 mmol) como um sólido branco.

2-(benziltio)-1-feniletan-1-ona **15**

Rendimento: 45%

Sólido branco.

CCD: R_f = 0,19 (7:3 hexano:ACOEt)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,98 – 7,92 (m, 2H); 7,59 – 7,56 (m, 1H); 7,47 – 7,44 (m, 2H); 7,36 – 7,25 (m, 5H); 3,76 (s, 2H); 3,67 (s, 2H) ppm.

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 194,3; 137,1; 135,2; 133,1; 129,2; 128,6; 128,5; 128,4; 127,1; 36,0; 35,7 ppm.

REFERÊNCIAS

- 1 DOYLE, M. P.; MACKERVEY, M.A.; YE, T. **Modern catalytic methods for organic synthesis with diazo compounds**: from cyclopropanes to ylides. New York, NY: Wiley, 1998. 652 p.
- 2 ZOLLINGER, H. **Diazo chemistry II**: aliphatic, inorganic and organometallic compounds. Weinheim: VCH, 1995. 522p.
- 3 ZOLLINGER, H. **Diazo Chemistry I**. Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 1994. 453 p.
- 4 CURTIUS, T. Ueber die Einwirkung von salpetriger Säure auf salzsauren Glycocoläther. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 16, n. 2, p. 2230–2231, 1883.
- 5 WOLFF, L.; KRÜCHE, R. Über Diazoanhydride (1,2,3-Oxydiazole oder Diazoxyde) und Diazoketone. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 394, n. 1, p. 23–59, 1912.
- 6 ARNDT, F.; EISTERT, B.; PARTALE, W. Diazo-methan und o-Nitroverbindungen, II.: N-Oxy-isatin aus o-Nitro-benzoylchlorid. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)**, v. 60, n. 6, p. 1364–1370, 1927.
- 7 REGITZ, M. New Methods of Preparative Organic Chemistry. Transfer of Diazo Groups. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 6, n. 9, p. 733–749, 1967.
- 8 GRUNDMANN, C. Ein neues Verfahren zur Überführung von Carbonsäuren in Aldehyde. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 524, n. 1, p. 31–48, 1936.
- 9 WOTIZ, J.H.; BUCO, S.N. The Arndt-Eistert synthesis of unsaturated acids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 20, n. 2, p. 210–214, 1955.
- 10 REGITZ, M.; MENZ, F.; LIEDHEGENER, A. Reaktionen CH-aktiver Verbindungen mit Aziden, XXVIII) Synthese α , β -ungesättigter Diazoketone durch entformylierende Diazogruppen-Übertragung. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 739, n. 1, p. 174–184, 1970.
- 11 HARMON, R.E.; SOOD, V.K.; GUPTA, S.K. A New Synthesis of α , β -Unsaturated Diazo-ketones: An Improved Synthesis of 4-Diazo-3-oxo-1-phenyl-1-butene (Diazomethyl Styryl Ketone). **Synthesis**, v. 1974, n. 08, p. 577–578, 1974.
- 12 DANHEISER, R.L.; MILLER, R.F.; BRISBOIS, R.G.; PARK, S.Z. An improved method for the synthesis of α -diazo ketones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 6, p. 1959–1964, 1990.
- 13 PINHO, V.D.; BURTOLOSO, A.C.B. Preparation of α , β -Unsaturated Diazoketones Employing a Horner–Wadsworth–Emmons Reagent. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 1, p. 289–292, 2011.
- 14 ROSSET, I.G.; BURTOLOSO, A.C.B. Preparation of Z- α , β -Unsaturated Diazoketones from Aldehydes. Application in the Construction of Substituted Dihydropyridin-3-ones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 18, p. 9464–9470, 2013.

- 15 BURTOLOSO, A.C.B.; DIAS, R.M.P.; BERNARDIM, B. α,β -Unsaturated diazoketones as useful platforms in the synthesis of nitrogen heterocycles. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 4, p. 921–934, 2015.
- 16 YE, T.; MCKERVEY, M.A. Organic synthesis with alpha-diazo carbonyl compounds. **Chemical Reviews**, v. 94, n. 4, p. 1091–1160, 1994.
- 17 GILLINGHAM, D.; FEI, N. Catalytic X–H insertion reactions based on carbenoids. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 12, p. 4918–4931, 2013.
- 18 BURTOLOSO, A.; SANTIAGO, J.; BERNARDIM, B.; TALERO, A. Advances in the Enantioselective Metal-catalyzed N-H and O-H Insertion Reactions with Diazocarbonyl Compounds. **Current Organic Synthesis**, v. 12, n. 5, p. 650–659, 2015.
- 19 SALZMANN, T.N.; RATCLIFFE, R.W.; CHRISTENSEN, B.G.; BOUFFARD, F.A. A stereocontrolled synthesis of (+)-thienamycin. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 19, p. 6161–6163, 1980.
- 20 DAVIES, J.R.; KANE, P.D.; MOODY, C.J.; SLAWIN, A.M.Z. Control of Competing N–H Insertion and Wolff Rearrangement in Dirhodium(II)-Catalyzed Reactions of 3-Indolyl Diazoketoesters. Synthesis of a Potential Precursor to the Marine 5-(3-Indolyl)oxazole Martefragin A. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 15, p. 5840–5851, 2005.
- 21 BAGLEY, M.C.; BASHFORD, K.E.; HESKETH, C.L.; MOODY, C.J. Total Synthesis of the Thiopeptide Promothiocin A. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, n. 14, p. 3301–3313, 2000.
- 22 KIRMSE, W. 100 Years of the Wolff Rearrangement. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2002, n. 14, p. 2193–2256, 2002.
- 23 BERNARDIM, B.; HARDMAN-BALDWIN, A.M.; BURTOLOSO, A.C.B. LED lighting as a simple, inexpensive, and sustainable alternative for Wolff rearrangements. **RSC Advances**, v. 5, n. 18, p. 13311–13314, 2015.
- 24 BERNARDIM, B.; BURTOLOSO, A.C.B. A two-step synthesis of the bioprotective agent JP4-039 from N-Boc-L-leucinal. **Tetrahedron**, v. 70, n. 20, p. 3291–3296, 2014.
- 25 KOMNENOS, T. Ueber die Einwirkung von Fettaldehyden auf Malonsäure und Aethylmalonat. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 218, n. 2, p. 145–167, 1883.
- 26 MICHAEL, A. Über die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren. **American Chemical Journal**, v. 9, p. 115, 1887.
- 27 MICHAEL, A. Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren **Journal für praktische Chemie**, v. 35, p. 349, 1887.
- 28 PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELOS, M.; COSTA, P. **Substâncias carboniladas e derivados**. Porto Alegre, Bookman Companhia, 2003. 412 p.
- 29 AMARA, Z.; CARON, J.; JOSEPH, D. Recent contributions from the asymmetric aza-Michael reaction to alkaloids total synthesis. **Natural Product Reports**, v. 30, n. 9, p. 1211–1225, 2013.

- 30 RULEV, A.Y. Aza-Michael reaction: achievements and prospects. **Russian Chemical Reviews**, v. 80, n. 3, p. 197–218, 2011.
- 31 FUSTERO, S.; MOSCARDÓ, J.; JIMÉNEZ, D.; PÉREZ-CARRIÓN, M.D.; SÁNCHEZ-ROSELLÓ, M.; POZO, C. DEL Organocatalytic Approach to Benzofused Nitrogen-Containing Heterocycles: Enantioselective Total Synthesis of (+)-Angustureine. **Chemistry – A European Journal**, v. 14, n. 32, p. 9868–9872, 2008.
- 32 FUSTERO, S.; MONTEAGUDO, S.; SÁNCHEZ-ROSELLÓ, M.; FLORES, S.; BARRIO, P.; POZO, C. DEL N-Sulfinyl Amines as a Nitrogen Source in the Asymmetric Intramolecular Aza-Michael Reaction: Total Synthesis of (–)-Pinidinol. **Chemistry – A European Journal**, v. 16, n. 32, p. 9835–9845, 2010.
- 33 PELLETIER, S. W. **Alkaloids: chemical and biological perspectives**. New York: Wiley, 1984. 398 p.
- 34 CORDELL, G.A.; QUINN-BEATTIE, M.L.; FARNSWORTH, N.R. The potential of alkaloids in drug discovery. **Phytotherapy Research**, v. 15, n. 3, p. 183–205, 2001.
- 35 O'HAGAN, D. Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine and tropane alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 17, n. 5, p. 435–446, 2000.
- 36 ANISZEWSKI, T. **Alkaloids - Secrets of Life: alkaloid chemistry, biological significance, applications and ecological role**. Amsterdam; Elsevier, 2007. 334 p.
- 37 HESSE, M. **Alkaloids: nature's curse or blessing?** New York, Wiley-VCH, 2002. 413 p.
- 38 HADDAD, S.; BOUDRIGA, S.; AKHAJA, T.N.; RAVAL, J.P.; PORZIO, F.; SOLDERA, A.; ASKRI, M.; KNORR, M.; ROUSSELIN, Y.; KUBICKI, M.M.; RAJANI, D. A strategic approach to the synthesis of functionalized spirooxindole pyrrolidine derivatives: in vitro antibacterial, antifungal, antimalarial and antitubercular studies. **New Journal of Chemistry**, v. 39, n. 1, p. 520–528, 2015.
- 39 BENAMAR, M.; MELHAOU, A.; ZYAD, A.; BOUABDALLAH, I.; AZIZ, M. Anti-cancer effect of two alkaloids: 2 R and 2 S -bucagaine on mastocytoma P815 and carcinoma Hep. **Natural Product Research**, v. 23, n. 7, p. 659–664, 2009.
- 40 OKUE, M.; WATANABE, H.; KASAHARA, K.; YOSHIDA, M.; HORINOCHI, S.; KITAHARA, T. Short-step Syntheses of All Stereoisomers of Preussin and Their Bioactivities. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 66, n. 5, p. 1093–1096, 2002.
- 41 MICHAEL, J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. **Natural Products Reports**, v. 25, n. 1, p. 139–165, 2008.
- 42 ISHII, T.; FUJIOKA, S.; SEKIGUCHI, Y.; KOTSUKI, H. A New Class of Chiral Pyrrolidine–Pyridine Conjugate Base Catalysts for Use in Asymmetric Michael Addition Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 31, p. 9558–9559, 2004.
- 43 FACHE, F.; SCHULZ, E.; TOMMASINO, M.L.; LEMAIRE, M. Nitrogen-Containing Ligands for Asymmetric Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 100, n. 6, p. 2159–2232, 2000.
- 44 MASSIOT, G., DELAUDE, C. Pyrrolidine Alkaloids. In: Brossi, A. (Ed.). **The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology**. New York: Academic Press, 1986. v.27, p. 269–322.

- 45 MINAKATA, S.; KANO, D.; ODERAOTOSHI, Y.; KOMATSU, M. Unique Ionic Iodine Atom Transfer Cyclization: A New Route to Iodomethylated Pyrrolidine Derivatives from γ -Iodoolefin and Chloramine-T. **Organic Letters**, v. 4, n. 12, p. 2097–2099, 2002.
- 46 FELPIN, F.-X.; LEBRETON, J. Recent Advances in the Total Synthesis of Piperidine and Pyrrolidine Natural Alkaloids with Ring-Closing Metathesis as a Key Step. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2003, n. 19, p. 3693–3712, 2003.
- 47 KUWANO, R.; KASHIWABARA, M.; OHSUMI, M.; KUSANO, H. Catalytic Asymmetric Hydrogenation of 2,3,5-Trisubstituted Pyrroles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 3, p. 808–809, 2008.
- 48 BHAT, C.; TILVE, S.G. Recent advances in the synthesis of naturally occurring pyrrolidines, pyrrolizidines and indolizidine alkaloids using proline as a unique chiral synthon. **RSC Advances**, v. 4, n. 11, p. 5405–5452, 2014.
- 49 MARTÍN, R.; ALCÓN, M.; PERICÀS, M.A.; RIERA, A. Ring-Closing Metathesis of Chiral Allylamines. Enantioselective Synthesis of (2S,3R,4S)-3,4-Dihydroxyproline. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 20, p. 6896–6901, 2002.
- 50 LORENTE, A.; PLA, D.; CAÑEDO, L.M.; ALBERICIO, F.; ÁLVAREZ, M. Isolation, Structural Assignment, and Total Synthesis of Barmumycin. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 24, p. 8508–8515, 2010.
- 51 SMITS, G.; ZEMRIBO, R. The Exocyclic Olefin Geometry Control via Ireland–Claisen Rearrangement: Stereoselective Total Syntheses of Barmumycin and Limazepine E. **Organic Letters**, v. 15, n. 17, p. 4406–4409, 2013.
- 52 BOER, T. J.; BACKER, H. J. Diazomethane. **Organic Syntheses**, v. 36, p. 16, 1956.
- 53 TEICHERT, A.; JANTOS, K.; HARMS, K.; STUDER, A. One-Pot Homolytic Aromatic Substitutions/HWE Olefinations under Microwave Conditions for the Formation of a Small Oxindole Library. **Organic Letters**, v. 6, n. 20, p. 3477–3480, 2004.
- 54 CLARK, J.S.; HODGSON, P.B.; GOLDSMITH, M.D.; STREET, L.J. Rearrangement of ammonium ylides produced by intramolecular reaction of catalytically generated metal carbenoids. Part 1. Synthesis of cyclic amines. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 24, p. 3312–3324, 2001.
- 55 YEOM, C.-E.; KIM, M.J.; KIM, B.M. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU)-promoted efficient and versatile aza-Michael addition. **Tetrahedron**, v. 63, n. 4, p. 904–909, 2007.
- 56 DONG, C.; DENG, G.; WANG, J. New Approaches to Polysubstituted Pyrroles and γ -Lactams Based on Nucleophilic Addition of Ti(IV) Enolates Derived from α -Diazo- β -keto Carbonyl Compounds to *N*-Tosylimines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 15, p. 5560–5564, 2006.
- 57 PATERSON, I.; DELGADO, O.; FLORENCE, G.J.; LYOTIER, I.; O'BRIEN, M.; SCOTT, J.P.; SEREINIG, N. A Second-Generation Total Synthesis of (+)-Discodermolide: The Development of a Practical Route Using Solely Substrate-Based Stereocontrol. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 1, p. 150–160, 2005.

- 58 COŞKUN, N.; TIRLI, F. Reactivity of Benzylic Acylammonium Chlorides. A Novel Method for the Synthesis of N-Phenacylamides. **Synthetic Communications**, v. 27, n. 1, p. 1–9, 1997.
- 59 NICOLAOU, K.C.; LIM, Y.H.; PAPAGEORGIOU, C.D.; PIPER, J.L. Total Synthesis of (+)-Rugulosin and (+)-2,2'-epi-Cytoskyrin A through Cascade Reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 48, p. 7917–7921, 2005.
- 60 ROSSET, I.G.; DIAS, R.M.P.; PINHO, V.D.; BURTOLOSO, A.C.B. Three-Step Synthesis of (±)-Preussin from Decanal. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 14, p. 6748–6753, 2014.
- 61 VANECKO, J.A.; WAN, H.; WEST, F.G. Recent advances in the Stevens rearrangement of ammonium ylides. Application to the synthesis of alkaloid natural products. **Tetrahedron**, v. 62, n. 6, p. 1043–1062, 2006.
- 62 PRATT, D.A.; WRIGHT, J.S.; INGOLD, K.U. Theoretical Study of Carbon–Halogen Bond Dissociation Enthalpies of Substituted Benzyl Halides. How Important Are Polar Effects. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 20, p. 4877–4882, 1999.
- 63 DAVIES, S.G.; FLETCHER, A.M.; ROBERTS, P.M.; THOMSON, J.E. The conjugate addition of enantiomerically pure lithium amides as chiral ammonia equivalents part II: 2005–2011. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 23, n. 15–16, p. 1111–1153, 2012.
- 64 LIU, Y.; ZHANG, Y.; JEE, N.; DOYLE, M.P. Construction of Highly Functionalized Diazoacetoacetates via Catalytic Mukaiyama–Michael Reactions. **Organic Letters**, v. 10, n. 8, p. 1605–1608, 2008.
- 65 SCHOENTAL, R. Carcinogenic Action of Diazomethane and of Nitroso-N-methyl Urethane. **Nature**, v. 188, n. 4748, p. 420–421, 1960.
- 66 MAAS, G. New Syntheses of Diazo Compounds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 44, p. 8186–8195, 2009.
- 67 MASTRONARDI, F.; GUTMANN, B.; KAPPE, C.O. Continuous Flow Generation and Reactions of Anhydrous Diazomethane Using a Teflon AF-2400 Tube-in-Tube Reactor. **Organic Letters**, v. 15, n. 21, p. 5590–5593, 2013.
- 68 PROCTOR, L.D.; WARR, A.J. Development of a Continuous Process for the Industrial Generation of Diazomethane¹. **Organic Process Research & Development**, v. 6, n. 6, p. 884–892, 2002.
- 69 INGOLD, C.K.; JESSOP, J.A. XCV. Influence of poles and polar linkings on the course pursued by elimination reactions. Part IX. Isolation of a substance believed to contain a semipolar double linking with participating carbon. **Journal of the Chemical Society**, p. 713–718, 1930.
- 70 COREY, E. J.; CHAYKOVSKY, M. Dimethyloxosulfonium methylide ((CH₃)₂SOCH₂) and dimethylsulfonium methylide ((CH₃)₂SCH₂). Formation and application to organic synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 87, n. 6, p. 1353–1364, 1965.
- 71 COREY, E. J.; CHAYKOVSKY, M. Formation and Photochemical Rearrangement of β'-Ketosulfoxonium Ylides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 86, n. 8, p. 1640–1641, 1964.
- 72 DIEKMANN, J. Bis (phenylsulfonyl) diazomethane. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 30, n. 7, p. 2272–2275, 1965.

- 73 DOST, F.; GOSSELCK, J. Zur reaktion von α -carbonyldiazoverbindungen mit dimethyl-sulfoxid. **Tetrahedron Letters**, v. 11, n. 58, p. 5091–5093, 1970.
- 74 KISHIDA, Y.; HIRAOKA, T.; IDE, J. The photochemistry of a stable sulfoxonium ylide. **Tetrahedron Letters**, v. 9, n. 9, p. 1139–1142, 1968.
- 75 HEINSOO, A.; RAIDARU, G.; LINASK, K.; JÄRV, J.; ZETTERSTRÖM, M.; LANGEL, Ü. Synthesis of N-protected erythro-phenylalanylepoxides. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 6, n. 9, p. 2245–2247, 1995.
- 76 WANG, D.; SCHWINDEN, M.D.; RADESCA, L.; PATEL, B.; KRONENTHAL, D.; HUANG, M.-H.; NUGENT, W.A. One-Carbon Chain Extension of Esters to α -Chloroketones: A Safer Route without Diazomethane. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 5, p. 1629–1633, 2004.
- 77 BALDWIN, J.E.; ADLINGTON, R.M.; GODFREY, C.R.A.; GOLLINS, D.W.; VAUGHAN, J.G. A novel entry to carbenoid species via β -ketosulfoxonium ylides. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 18, p. 1434–1435, 1993.
- 78 MANGION, I.K.; NWAMBA, I.K.; SHEVLIN, M.; HUFFMAN, M.A. Iridium-Catalyzed X–H Insertions of Sulfoxonium Ylides. **Organic Letters**, v. 11, n. 16, p. 3566–3569, 2009.
- 79 MANGION, I.K.; WEISEL, M. Gold (I) catalysis of X–H bond insertions. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 41, p. 5490–5492, 2010.
- 80 MANGION, I.K.; RUCK, R.T.; RIVERA, N.; HUFFMAN, M.A.; SHEVLIN, M. A Concise Synthesis of a β -Lactamase Inhibitor. **Organic Letters**, v. 13, n. 20, p. 5480–5483, 2011.
- 81 MOLINARO, C.; BULGER, P.G.; LEE, E.E.; KOSJEK, B.; LAU, S.; GAUVREAU, D.; HOWARD, M.E.; WALLACE, D.J.; O'SHEA, P.D. CRTH2 Antagonist MK-7246: A Synthetic Evolution from Discovery through Development. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 5, p. 2299–2309, 2012.
- 82 MOISEEV, I.K.; MAKAROVA, N.V.; ZEMTSOVA, M.N. α -Halo Ketones in C-, N-, O-, and S-Alkylation Reactions. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 39, n. 12, p. 1685–1701, 2003.
- 83 FORD, A.; MIEL, H.; RING, A.; SLATTERY, C.N.; MAGUIRE, A.R.; MCKERVEY, M.A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 18, p. 9981–10080, 2015.
- 84 NUGENT, R.A.; SCHLACHTER, S.T.; MURPHY, M.J.; CLEEK, G.J.; POEL, T.J.; WISHKA, D.G.; GRABER, D.R.; YAGI, Y.; KEISER, B.J.; OLMSTED, R.A.; KOPTA, L.A.; SWANEY, S.M.; POPPE, S.M.; MORRIS, J.; TARPLEY, W.G.; THOMAS, R.C. Pyrimidine Thioethers: A Novel Class of HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors with Activity Against BHAP-Resistant HIV. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 20, p. 3793–3803, 1998.
- 85 PROCOPIOU, P.A.; BIGGADIKE, K.; ENGLISH, A.F.; FARRELL, R.M.; HAGGER, G.N.; HANCOCK, A.P.; HAASE, M.V.; IRVING, W.R.; SAREEN, M.; SNOWDEN, M.A.; SOLANKE, Y.E.; TRALAU-STEWART, C.J.; WALTON, S.E.; WOOD, J.A. Novel Glucocorticoid Antedugs Possessing a 17 β -(γ -Lactone) Ring. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 4, p. 602–612, 2001.
- 86 PATANI, G.A.; LAVOIE, E.J. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. **Chemical Reviews**, v. 96, n. 8, p. 3147–3176, 1996.

- 87 PHARMACYTIMES. Practical informatives for today's pharmacist. Top 200 drugs of 2012. Disponível em: <<http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2013/july2013/top-200-drugs-of-2012>>. acesso em 16 de setembro de 2015.
- 88 KIMPE, N. de; VERHÉ, R.; PATAI, S.; RAPPOPORT, Z. **The chemistry of [alpha]-haloketones, [alpha]-haloaldehydes, and [alpha]-haloimines**. New York: Wiley, 1988. 496 p.
- 89 BEKAERT, A.; BARBERAN, O.; GERVAIS, M.; BRION, J.-D. Direct α -iodination of ketones using iodine/SeO₂. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 16, p. 2903–2905, 2000.
- 90 TANEMURA, K.; SUZUKI, T.; NISHIDA, Y.; SATSUMABAYASHI, K.; HORAGUCHI, T. A mild and efficient procedure for α -bromination of ketones using N-bromosuccinimide catalysed by ammonium acetate. **Chemical Communications**, n. 4, p. 470–471, 2004.
- 91 VANBRUNT, M.P.; AMBENG, R.O.; WEINREB, S.M. A Mild, Convenient, and Inexpensive Procedure for Conversion of Vinyl Halides to α -Haloketones. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 8, p. 3323–3326, 2003.
- 92 YATES, P. The Copper-catalyzed Decomposition of Diazoketones ¹. **Journal of the American Chemical Society**, v. 74, n. 21, p. 5376–5381, 1952.
- 93 ANTHONY MCKERVEY, M.; RATANANUKUL, P. Regiospecific synthesis of α -(phenylthio)ketones via rhodium(II) acetate catalysed addition of thiophenol to α -diazoketones. **Tetrahedron Letters**, v. 23, n. 24, p. 2509–2512, 1982.
- 94 ZHANG, X. Catalytic asymmetric S-H insertion reaction of carbenoids. **Arkivoc**, v. 2003, n. 2, p. 84–91, 2003.
- 95 RAMAKRISHNA, K.; MURALI, M.; SIVASANKAR, C. Chemoselective Carbene insertion into the N–H Bond over O–H Bond Using a Well-Defined Single Site (P–P)Cu(I) Catalyst. **Organic Letters**, v. 17, n. 15, p. 3814–3817, 2015.
- 96 BRANDI, A.; CICCHI, S.; CORDERO, F.M. Novel Syntheses of Azetidines and Azetidinones. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 9, p. 3988–4035, 2008.
- 97 YODA, H., TAKAHASHI, M., et al. Azetidine and Its Derivatives. In: Majumdar, K. C., Chattopadhyay, S. K. (Ed.). **Heterocycles in Natural Product Synthesis**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2011. p. 41–61.
- 98 KUMAR, A.; RAJPUT, C.S.; BHATI, S.K. Synthesis of 3-[4'-(p-chlorophenyl)-thiazol-2'-yl]-2-[(substituted azetidinone/thiazolidinone)-aminomethyl]-6-bromoquinazolin-4-ones as anti-inflammatory agent. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 8, p. 3089–3096, 2007.
- 99 VEINBERG, G.; SHESTAKOVA, I.; VORONA, M.; KANEPE, I.; LUKEVICS, E. Synthesis of antitumor 6-alkylidenepenicillanate sulfones and related 3-alkylidene-2-azetidinones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 1, p. 147–150, 2004.
- 100 CHAVAN, A.A.; PAI, N.R. Synthesis and Biological Activity of N-Substituted-3-chloro-2-azetidinones. **Molecules**, v. 12, n. 11, p. 2467–2477, 2007.

- 101 DUBEY, A.; SRIVASTAVA, S.K.; SRIVASTAVA, S.D. Conventional and microwave assisted synthesis of 2-oxo-4-substituted aryl-azetidine derivatives of benzotriazole: A new class of biological compounds. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 1, p. 569–573, 2011.
- 102 MENGUY, L.; COUTY, F. Azetidine-derived bifunctional organocatalysts for Michael reactions. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 21, n. 19, p. 2385–2389, 2010.
- 103 AXENROD, T.; WATNICK, C.; YAZDEKHASTI, H.; DAVE, P.R. Synthesis of 1,3,3-Trinitroazetidine via the Oxidative Nitrolysis of N-p-Tosyl-3-azetidinone Oxime. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 7, p. 1959–1964, 1995.
- 104 JU, Y.; KUMAR, D.; VARMA, R.S. Revisiting Nucleophilic Substitution Reactions: Microwave-Assisted Synthesis of Azides, Thiocyanates, and Sulfones in an Aqueous Medium. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 17, p. 6697–6700, 2006.
- 105 HILLIER, M.C.; CHEN, C. A One-Pot Preparation of 1,3-Disubstituted Azetidines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 20, p. 7885–7887, 2006.
- 106 AGAMI, C.; COUTY, F.; EVANO, G. A straightforward synthesis of enantiopure 2-cyano azetidines from β -amino alcohols. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 13, n. 3, p. 297–302, 2002.
- 107 ALCAIDE, B.; ALMENDROS, P.; SALGADO, N.R. Stereoselective Allylation of 4-Oxoazetidine-2-carbaldehydes. Application to the Stereocontrolled Synthesis of Fused Tricyclic β -Lactams via Intramolecular Diels–Alder Reaction of 2-Azetidinone-Tethered Trienes[†]. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 65, n. 11, p. 3310–3321, 2000.
- 108 ALCAIDE, B.; POLANCO, C.; SIERRA, M.A. Alkyne–Co₂ (CO)₆ Complexes in the Synthesis of Fused Tricyclic β -Lactam and Azetidine Systems^{†, 1}. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 63, n. 20, p. 6786–6796, 1998.
- 109 WANG, J.; HOU, Y.; WU, P. Intramolecular N–H insertion of α -diazocarbonyls catalyzed by Cu(acac)₂: An efficient route to derivatives of 3-oxoazetidines, 3-oxopyrrolidines and 3-oxopiperidines. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 16, p. 2277–2280, 1999.
- 110 BURTOLOSO, A.C.B.; CORREIA, C.R.D. Metal carbene N–H insertion of chiral α, α' -dialkyl α -diazoketones. A novel and concise method for the stereocontrolled synthesis of fully substituted azetidines. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 17, p. 3355–3358, 2004.
- 111 BURTOLOSO, A.C.B.; CORREIA, C.R.D. Asymmetric synthesis of cis-2,4-disubstituted azetidin-3-ones from metal carbene chemistry. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 690, n. 24–25, p. 5636–5646, 2005.
- 112 KEENAN, M.; ABBOTT, M.J.; ALEXANDER, P.W.; ARMSTRONG, T.; BEST, W.M.; BERVEN, B.; BOTERO, A.; CHAPLIN, J.H.; CHARMAN, S.A.; CHATELAIN, E.; GELDERN, T.W. VON; KERFOOT, M.; KHONG, A.; NGUYEN, T.; MCMANUS, J.D.; MORIZZI, J.; RYAN, E.; SCANDALE, I.; THOMPSON, R.A.; WANG, S.Z.; WHITE, K.L. Analogues of fenarimol are potent inhibitors of trypanosoma cruzi and are efficacious in a murine model of chagas disease. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 9, p. 4189–4204, 2012.

- 113 ZHU, S.; ZHU, S.; LIAO, Y. Rhodium(II)-catalyzed addition of 2-diazo(fluoroalkyl)acetoacetates to sulfides: a simple synthesis of stable sulfonium ylides. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 125, n. 7, p. 1071–1076, 2004.
- 114 ANSLYN, E. V. ; DOUGHERTY, D. A. **Modern Physical Organic Chemistry**. Sausalito: University Science Books, 2005. p. 1104.
- 115 BRAK, K.; JACOBSEN, E.N. Asymmetric Ion-Pairing Catalysis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 2, p. 534–561, 2013.
- 116 MAHLAU, M.; LIST, B. Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis: Concept, Definition, and Applications. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 2, p. 518–533, 2013.
- 117 MAYER, S.; LIST, B. Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 25, p. 4193–4195, 2006.
- 118 WANG, X.; LIST, B. Asymmetric Counteranion-Directed Catalysis for the Epoxidation of Enals. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 6, p. 1119–1122, 2008.

ANEXOS

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato **1a**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato **1a**

IV dietil 3-diazo-2-oxopropilfosfonato **1a**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*E*)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona **2a**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (*E*)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona **2a**

IV (*E*)-1-diazo-4-fenilbut-3-en-2-ona **2a**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (*E*)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona **2b**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (*E*)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona **2b**

IV (*E*)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona **2b**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*E*)-1-diazo-4-(3-piridinil)but-3-en-2-ona **2c**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (*E*)-1-diazo-4-(3-piridinil)but-3-en-2-ona **2c**

IV (*E*)-1-diazo-4-(3-piridinil)but-3-en-2-ona **2c**

HRMS (ESI-TOF) (*E*)-1-diazo-4-(3-piridinil)but-3-en-2-ona **2c**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*E*)-1-diazohept-3-en-2-ona **2d**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (*E*)-1-diazohept-3-en-2-ona **2d**

IV (*E*)-1-diazohept-3-en-2-one **2d**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*E*)-1-diazotridec-3-en-2-ona **2e**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (*E*)-1-diazotridec-3-en-2-ona **2e**

IV (*E*)-1-diazotridec-3-en-2-ona **2e**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (*E*)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazopent-3-en-2-ona **2f**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (*E*)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazopent-3-en-2-ona **2f**

IV (*E*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-diazopent-3-en-2-ona **2f**

HRMS (ESI-TOF) (*E*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-diazopent-3-en-2-ona **2f**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 4-(benzilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona **3a**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) 4-(benzilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona **3a**

IV 4-(benzilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona 3a

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4-(alilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona **3b**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-(alilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona **3b**

IV 4-(alilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona **3b**

HRMS (ESI-TOF) 4-(alilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona **3b**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4-(butilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona **3c**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-(butilamino)-1-diazo-4-fenilbutan-2-ona **3c**

IV 4-(butylamino)-1-diazo-4-phenylbutan-2-ona **3c**

HRMS (ESI-TOF) 4-(butylamino)-1-diazo-4-phenylbutan-2-ona **3c**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4-(benzilamino)-1-diazoheptan-2-ona **3d**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-(benzilamino)-1-diazoheptan-2-ona **3d**

IV 4-(benzilamino)-1-diazoheptan-2-ona **3d**

HRMS (ESI-TOF) 4-(benzilamino)-1-diazoheptan-2-ona **3d**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 4-(alilamino)-1-diazoheptan-2-ona **3e**

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 4-(alilamino)-1-diazoheptan-2-ona **3e**

IV 4-(alilamino)-1-diazoheptan-2-ona **3e**

HRMS (ESI-TOF) 4-(alilamino)-1-diazoheptan-2-ona **3e**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4-(benzylamino)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazopentan-2-ona **3f**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-(benzylamino)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazopentan-2-ona **3f**

IV 4-(benzylamino)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-diazopentan-2-one **3f**

HRMS (ESI-TOF) 4-(benzylamino)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-diazopentan-2-one **3f**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 4-(benzilamino)-1-diazo-4-(4-clorofenil)butan-2-ona **3g**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-(benzilamino)-1-diazo-4-(4-clorofenil)butan-2-ona **3g**

HRMS (ESI-TOF) 4-(benzilamino)-1-diazo-4-(4-clorofenil)butan-2-ona **3g**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4-(benzilamino)-1-diazo-4-(4-metoxifenil)butan-2-ona **3h**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-(benzilamino)-1-diazo-4-(4-metoxifenil)butan-2-ona **3h**

HRMS (ESI-TOF) 4-(benzilamino)-1-diazo-4-(4-metoxifenil)butan-2-ona **3h**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4-(benzilamino)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona **3i**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-(benzilamino)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona **3i**

IV 4-(benzilamino)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona **3i**

HRMS (ESI-TOF) 4-(benzilamino)-1-diazo-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona **3i**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4-(alilamino)-1-diazo-4-(3-piridinil)butan-2-ona **3j**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-(alilamino)-1-diazo-4-(3-piridinil)butan-2-ona **3j**

IV 4-(alilamino)-1-diazo-4-(3-piridinil)butan-2-ona **3j**

HRMS (ESI-TOF) 4-(alilamino)-1-diazo-4-(3-piridinil)butan-2-ona **3j**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazo-4-((*S*)-((α -metil)-4-metoxibenzilamino)pentan-2-ona **3I** (majoritário)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazo-4-((*S*)-((α -metil)-4-metoxibenzilamino)pentan-2-ona **3I**

IV 5-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-diazo-4-((*S*)-((α -metil)-4-metoxibenzilamino)pentan-2-ona **3I**

HRMS (ESI-TOF) 5-((*tert*-butildimetilsilil)oksi)-1-diazo-4-((*S*)-((α -metil)-4-metoxibenzilamino)pentan-2-ona **3I**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazo-4-((*S*)-((α -metil)-4-metoxibenzilamino)pentan-2-ona (minoritário)

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazo-4-((*S*)-((α -metil)-4-metoxibenzilamino)pentan-2-ona

IV 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazo-4-((*S*)-((α -metil)-4-metoxibenzilamino)pentan-2-ona

HRMS (ESI-TOF) 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazo-4-((*S*)-((α -metil)-4-metoxibenzilamino)pentan-2-ona

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazo-4-((4-metoxibenzil)amino)pentan-2-ona **3m**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazo-4-((4-metoxibenzil)amino)pentan-2-ona **3m**

IV 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazo-4-((4-metoxibenzil)amino)pentan-2-ona **3m**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1-benzil-5-fenilpirrolidin-3-ona **4a**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 1-benzil-5-fenilpirrolidin-3-ona **4a**

IV 1-benzil-5-fenilpirrolidin-3-ona 4a

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1-benzil-5-propilpirrolidin-3-ona **4b**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 1-benzil-5-propilpirrolidin-3-ona **4b**

IV 1-benzil-5-propilpirrolidin-3-ona **4b**

HRMS (ESI-TOF) 1-benzil-5-propilpyrrolidin-3-ona **4b**

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 1-benzil-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-3-one
4c

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) 1-benzil-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-3-one
4c

IV 1-benzil-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-3-one **4c**

HRMS (ESI-TOF) 1-benzil-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-3-one **4c**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1-alil-5-fenilpirrolidin-3-ona **4d**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 1-alil-5-fenilpirrolidin-3-ona **4d**

IV 1-alil-5-fenilpirrolidin-3-ona **4d**

HRMS (ESI-TOF) 1-alil-5-fenilpirrolidin-3-ona **4d**

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)pirrolidin-3-ona **4e**

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) 5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)pirrolidin-3-ona **4e**

IV 5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)pirrolidin-3-ona **4e**

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(4-metoxibenzil)pirrolidin-3-ona **4f**

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) 5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(4-metoxibenzil)pirrolidin-3-ona **4f**

IV 5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(4-metoxibenzil)pirrolidin-3-ona **4f**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1-benzil-5-fenilpirrolidin-2-ona **5a**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 1-benzil-5-fenilpirrolidin-2-ona **5a**

IV 1-benzil-5-fenilpirrolidin-2-ona **5a**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1-benzil-5-propilpirrolidin-2-ona **5b**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 1-benzil-5-propilpirrolidin-2-ona **5b**

IV 1-benzil-5-propilpirrolidin-2-ona 5b

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1-benzil-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-one
5c

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 1-benzil-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-one
5c

IV 1-benzil-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirrolidin-2-one **5c**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1-alil-5-fenilpirrolidin-2-ona **5d**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 1-alil-5-fenilpirrolidin-2-ona **5d**

IV 1-allyl-5-fenilpirrolidin-2-ona **5d**

HRMS (ESI-TOF) 1-allyl-5-fenilpirrolidin-2-ona **5d**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4-(dialilamino)-1-diazoheptan-2-ona **6a**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-(dialilamino)-1-diazoheptan-2-ona **6a**

IV 4-(dialilamino)-1-diazoheptan-2-ona **6a**

HRMS (ESI-TOF) 4-(dialilamino)-1-diazoheptan-2-ona **6a**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4-(benzil(metil)amino)- 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazotridecan-2-ona **6b**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-(benzil(metil)amino)- 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazotridecan-2-ona **6b**

IV 4-(benzil(metil)amino)- 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-diazotridecan-2-ona **6b**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4-(benzil(metil)amino)-1-diazoheptan-2-ona **6c**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-(benzil(metil)amino)-1-diazoheptan-2-ona **6c**

IV 4-(benzil(metil)amino)-1-diazoheptan-2-ona **6c**

HRMS (ESI-TOF) 4-(benzil(metil)amino)-1-diazoheptan-2-ona **6c**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 4-(dibenzilamino)-1-diazoheptan-2-ona **6d**

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 4-(dibenzilamino)-1-diazoheptan-2-ona **6d**

IV 4-(dibenzilamino)-1-diazoheptan-2-ona **6d**

HRMS (ESI-TOF) 4-(dibenzilamino)-1-diazoheptan-2-ona **6d**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 4-(dibenzilamino)-1-diazotridecan-2-ona **6e**

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 4-(dibenzilamino)-1-diazotridecan-2-ona **6e**

IV 4-(dibenzilamino)-1-diazotridecan-2-ona **6e**

HRMS (ESI-TOF) 4-(dibenzilamino)-1-diazotridecan-2-ona **6e**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4-(benzil(4-metoxibenzil)amino)-1-diazoheptan-2-ona **6f**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-(benzil(4-metoxibenzil)amino)-1-diazoheptan-2-ona **6f**

IV 4-(benzil(4-metoxibenzil)amino)-1-diazoheptan-2-ona **6f**

HRMS (ESI-TOF) 4-(benzil(4-metoxibenzil)amino)-1-diazoheptan-2-ona **6f**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 4-(benzil(4-metoxibenzil)amino)-1-diazotridecan-2-ona **6g**

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 4-(benzil(4-metoxibenzil)amino)-1-diazotridecan-2-ona **6g**

IV 4-(benzil(4-metoxibenzil)amino)-1-diazotridecan-2-ona **6g**

HRMS (ESI-TOF) 4-(benzil(4-metoxibenzil)amino)-1-diazotridecan-2-ona **6g**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 4-(benzil(4-nitrobenzil)amino)-1-diazoheptan-2-ona **6h**

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 4-(benzil(4-nitrobenzil)amino)-1-diazoheptan-2-ona **6h**

IV 4-(benzil(4-nitrobenzil)amino)-1-diazoheptan-2-ona **6h**

HRMS (ESI-TOF) 4-(benzil(4-nitrobenzil)amino)-1-diazoheptan-2-ona **6h**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 4-(benzil(4-nitrobenzil)amino)-1-diazotridecan-2-ona **6i**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 4-(benzil(4-nitrobenzil)amino)-1-diazotridecan-2-ona **6i**

IV 4-(benzil(4-nitrobenzil)amino)-1-diazotridecan-2-ona **6i**

HRMS (ESI-TOF) 4-(benzil(4-nitrobenzil)amino)-1-diazotridecan-2-ona **6i**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) ($\pm$)-1,2-dibenzil-5-nonilpirrolidin-3-ona **4g**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) ($\pm$)-1,2-dibenzil-5-nonilpirrolidin-3-ona **4g**

HRMS (ESI-TOF) ($\pm$)-1,2-dibenzyl-5-nonylpyrrolidin-3-one **4g**

2(+)_140411203942 #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 5.11E9
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-500.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) ($\pm$)-2-benzyl-1-methyl-5-propilpirrolidin-3-ona **4h**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) ($\pm$)-2-benzyl-1-methyl-5-propilpirrolidin-3-ona **4h**

HRMS (ESI-TOF) ($\pm$)-2-benzyl-1-methyl-5-propylpyrrolidin-3-one **4h**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) ($\pm$)-1,2-dibenzil-5-propilpirrolidin-3-ona **4i**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) ($\pm$)-1,2-dibenzil-5-propilpirrolidin-3-ona **4i**

HRMS (ESI-TOF) ($\pm$)-1,2-dibenzil-5-propilpyrrolidin-3-one **4i**

dibenzilbutil_140228085820 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 2.60E7
T: FTMS + p ESI Full ms [200.00-500.00]

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) ($\pm$)-1,2-diallil-5-propilpirrolidin-3-ona **4j**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) ($\pm$)-1,2-diallil-5-propilpirrolidin-3-ona **4j**

HRMS (ESI-TOF) ($\pm$)-1,2-diallyl-5-propylpyrrolidin-3-one **4j**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) ($\pm$)-3-propil-2,3,8,8a-tetraidroindolizin-1(5H)-ona **9**

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) ($\pm$)-3-propil-2,3,8,8a-tetraidroindolizin-1(5H)-ona **9**

HRMS (ESI-TOF): ($\pm$)-3-propyl-2,3,8,8a-tetrahydroindolizin-1(5H)-one **9**

Capítulo 2

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) dimetilsulfoxônio benzoilmetilídeo **10a**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) dimetilsulfoxônio benzoilmetilídeo **10a**

IV dimetilsulfoxônio benzoilmetilídeo **10a**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) dimetilsulfoxônio 2-(4-metoxifenil)-2-oxoetilídeo **10b**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) dimetilsulfoxônio 2-(4-metoxifenil)-2-oxoetilídeo **10b**

IV dimetilsulfoxônio 2-(4-metoxifenil)-2-oxoetilídeo **10b**

HRMS (ESI-TOF) dimetilsulfoxônio 2-(4-metoxifenil)-2-oxoetilídeo **10b**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) dimetilsulfoxônio 2-(4-nitroxifenil)-2-oxoetilídeo **10c**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) dimetilsulfoxônio 2-(4-nitroxifenil)-2-oxoetilídeo **10c**

IV dimetilsulfoxônio 2-(4-nitroxifenil)-2-oxoetilídeo 10c

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) dimetilsulfoxônio (S)-2-oxo-3-((benziloxicarbonil)amino)-4-butilídeo **10d**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) dimetilsulfoxônio (S)-2-oxo-3-((benziloxicarbonil)amino)-4-butilídeo **10d**

IV dimetilsulfoxônio (S)-2-oxo-3-((benziloxicarbonil)amino)-4-butilídeo 10d

HRMS (ESI-TOF) dimetilsulfoxônio (S)-2-oxo-3-((benziloxicarbonil)amino)-4-butilídeo 10d

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) dimetilsulfoxônio (S)-2-oxo-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-butilídeo **10f**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) dimetilsulfoxônio (S)-2-oxo-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-butilídeo **10f**

IV dimetilsulfoxônio (S)-2-oxo-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-butilídeo **10f**

HRMS (ESI-TOF) dimetilsulfoxônio (*S*)-2-oxo-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-butilídeo **10f**

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) dimetilsulfoxônio (S)-2-oxo-3-((p-toluenosulfonil)amino)-4-butilídeo **10g**

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) dimetilsulfoxônio (S)-2-oxo-3-((p-toluenosulfonil)amino)-4-butilídeo **10g**

IV dimetilsulfoxônio (S)-2-oxo-3-((p-toluenosulfonil)amino)-4-butilídeo **10g**

HRMS (ESI-TOF) dimetilsulfoxônio (S)-2-oxo-3-((p-toluenosulfonil)amino)-4-butilídeo **10g**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2-dimetilsufoxônio 2-fenilacetato de metila **10e**

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 2-dimetilsufoxônio 2-fenilacetato de metila **10e**

IV 2-dimetilsufoxiônio 2-fenilacetato de metila **10e**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (S)-2-((benziloxicarbonil)amino)propanoato de 4-nitrofenila **11a**

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (S)-2-((benziloxicarbonil)amino)propanoato de 4-nitrofenila **11a**

IV S)-2-((benziloxy-carbonil)amino)propanoato de 4-nitrofenila **11a**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (S)-2-((*tert*-butoxycarbonil)amino)propanoato de 4-nitrofenila **11b**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (S)-2-((*tert*-butoxycarbonil)amino)propanoato de 4-nitrofenila **11b**

IV (S)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoato de 4-nitrofenila **11b**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (S)-2-((*p*-toluenosulfonil)amino)propanoato de 4-nitrofenila **11c**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (S)-2-((*p*-toluenosulfonil)amino)propanoato de 4-nitrofenila **11c**

HRMS (ESI-TOF) (S)-2-((*p*-toluenosulfonyl)amino)propanoato de 4-nitrofenila **11c**

8. (+) 150305143450 #4 RT: 0.14 AV: 1 NL: 3.15E5
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-500.00]

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-diazo-2-fenilacetato de metila **12**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2-diazo-2-fenilacetato de metila **12**

IV 2-diazo-2-fenilacetato de metila **12**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1-fenil-2-(feniltio)etanona **14a**

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 1-fenil-2-(feniltio)etanona **14a**

IV 1-fenil-2-(feniltio)etanona **14a**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2-((4-clorofenil)tio))-1-feniletanona **14b**

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 2-((4-clorofenil)tio))-1-feniletanona **14b**

IV 2-((4-clorofenil)tio))-1-feniletanona 14b

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-((4-metoxifenil)tio)-1-feniletanona **14c**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2-((4-metoxifenil)tio)-1-feniletanona **14c**

IV 2-((4-metoxifenil)tio)-1-feniletanona 14c

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-((4-aminofenil)tio)-1-feniletanona **14d**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2-((4-aminofenil)tio)-1-feniletanona **14d**

IV 2-((4-aminofenil)tio)-1-feniletanona **14d**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) ácido 4-((2-oxo-2-feniletil)tio) benzoico **14e**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) ácido 4-((2-oxo-2-feniletil)tio) benzoico **14e**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-((4-nitrofenil)tio)-1-feniletanona **14f**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2-((4-nitrofenil)tio)-1-feniletanona **14f**

IV 2-((4-nitrofenil)tio)-1-feniletanona **14f**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-((3-hidroxifenil)tio)-1-feniletanona **14g**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2-((3-hidroxifenil)tio)-1-feniletanona **14g**

IV 2-((3-hidroxifenil)tio)-1-feniletanona **14g**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1-(4-metoxifenil)-2-(feniltio)etanona **14h**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 1-(4-metoxifenil)-2-(feniltio)etanona

IV 1-(4-metoxifenil)-2-(feniltio)etanona 14h

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-((4-clorofenil)tio)-1-(4-metoxifenil)etanona **14i**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2-((4-clorofenil)tio)-1-(4-metoxifenil)etanona **14i**

IV 2-((4-clorofenil)tio)-1-(4-metoxifenil)etanona **14i**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 1-(4-nitrofenil)-2-(feniltio)etanona **14p**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 1-(4-nitrofenil)-2-(feniltio)etanona **14p**

IV 1-(4-nitrofenil)-2-(feniltio)etanona **14p**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (S)-benzil (3-oxo-4-(feniltio)butan-2-il)carbamato **14j**

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (S)-benzil (3-oxo-4-(feniltio)butan-2-il)carbamato **14j**

IV (S)-benzil (3-oxo-4-(feniltio)butan-2-il)carbamato **14j**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (S)-benzil (4-((3-hidroxifenil)tio)-3-oxobutan-2-il)carbamato **14I**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) (S)-benzil (4-((3-hidroxifenil)tio)-3-oxobutan-2-il)carbamato **14I**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (S)-benzil (4-((4-clorofenil)tio)-3-oxobutan-2-il)carbamato
14m

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (S)-benzil (4-((4-clorofenil)tio)-3-oxobutan-2-il)carbamato
14m

IV (S)-benzil (4-((4-clorofenil)tio)-3-oxobutan-2-il)carbamato **14m**

HRMS (ESI-TOF) (S)-benzil (4-((4-clorofenil)tio)-3-oxobutan-2-il)carbamato **14m**

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 2-fenil-2-(feniltio)acetato de metila **14n**

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) 2-fenil-2-(feniltio)acetato de metila **14n**

IV 2-fenil-2-(feniltio)acetato de metila **14n**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2-((4-aminofenil)tio)-2-fenilacetato de metila **14o**

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 2-((4-aminofenil)tio)-2-fenilacetato de metila **14o**

IV 2-((4-aminofenil)tio)-2-fenilacetato de metila **14o**