Ives Antonio Leonarczyk

“Uso de ácidos de Brønsted como organocatalisadores em reações de inserção de álcoois em diferentes diazocompostos”

Dissertação apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre em química.

Área de concentração: Química Orgânica e Biológica

Orientador: Antonio Carlos Bender Burtoloso

SÃO CARLOS

2014

Aos meus pais pelo carinho, garra e dedicação em minha criação.

E aos meus amigos, os quais são meus irmãos nessa vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente aos meus pais, pela dura batalha que eles enfrentaram para minha criação e pelos esforços diários da vida deles. Obrigado por sempre acreditarem em meu potencial e pela ajuda em momentos difíceis.

Ao professor Antônio C. B. Burtoloso pela orientação, ensinamentos, críticas e conselhos. Sou muito grato por ter feito parte de sua equipe, levarei muitos dos aprendizados para o resto da minha vida.

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pela bolsa concedida. E à FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) pelo apoio financeiro aos projetos do grupo.

Aos meus amigos de Araraquara: Irã, Juba e Toko, Carol e Fio, Gentil e Cocó. Ao Seiti e sua família que sempre cuidaram de nossa galera como se fossemos seus filhos. Aos meus velhos amigos Marcão, Yuri, Nathalya Godoy e Maísa. Embora alguns mais distantes que outros, a nossa amizade sempre é a mesma.

Aos meus amigos de rocha, em especial ao Genja, pela amizade e parceria nas escaladas, as ótimas conversas e reflexões sobre a vida. E ao Beto pela amizade, por ter me apresentado e ensinado sobre esse mundo.

Aos meus grandes amigos da república etanóis, onde morei boa parte desse tempo. Em especial, ao Guerra, Gugu, Eid, Paçoca, Ronan, Danilão, Lanza, Mini, Maguila, Schumi e Feio.

Aos colegas de laboratório Ariane, Bárbara, Anna, Isac, Edson, Rafa, Vagner, Léo, Gustavo, Gabi, Meire, Alexander, Yuri e Ketllyn. Gostaria de agradecer alguns em especial: Ao Rafa pela grande amizade, pois desde o primeiro dia de trabalho foi quem sempre me ajudou, pude sempre discutir muitas ideias e ouvir seus conselhos. À Anna, pois foi quem me ajudou na construção desse trabalho. Ao Isac pela amizade, pelas dúvidas de RMN e por partilhar sua visão de ciência, à qual admiro muito. À Bárbara pela amizade, conversas, ajuda e sugestões.

Aos técnicos do laboratório, Marília e João que desempenham papel vital no grupo de pesquisa. Em especial ao João pela amizade, pelas análises de RMN, CG e HPLC.

À Central de Análises Químicas Intrumentais do IQSC, em especial, à Sylvana e ao André pelas análises de RMN.

Ao professor Daniel R. Cardoso pelas análises de espectrometria de massas.

“Não há glória sem coragem” – Lema do Montanhismo

RESUMO

Durante o último século, diversas transformações envolvendo diazocompostos foram descobertas. Diazocompostos em presença de um átomo metálico como Rh, Cu, Au, entre outros, dão origem a um carbenóide o qual pode ser utilizado em diversos tipos de transformações. Dentre estas, podem ser destacadas as reações de ciclopropanação, rearranjos de Wolff, formação de ilídeos, reações de inserção C-H e reações de inserção X-H (sendo X= N, O, S, Se, halogênios, etc). As reações de inserção X-H, em especial as inserções de nitrogênio e oxigênio, tem sido muito estudadas nos últimos anos. Para se ter ideia do tamanho da importância dessas reações, as inserções N-H são atualmente usadas como etapa chave do processo da síntese do antibiótico Tienamicina, desenvolvido pela *Merck*. Recentemente, a primeira síntese total do Maecristal V, um produto natural muito promissor no combate ao câncer, evoluiu em uma das etapas chave a reação de inserção O-H. Entretanto, a maior parte das metodologias para reações de inserção são descritas com a utilização de catálise metálica ou por reações fotoquímicas. A organocatálise tem se destacado nos últimos anos, o que pode ser notado pelo crescente número de publicações na área. Além das vantagens como, por exemplo, o menor custo, menor geração de resíduos, menor toxicidade, maior tolerância ao ar e umidade, entre outras. O presente trabalho demonstra uma nova metodologia para reações de inserção O-H, utilizando-se ácidos de Brønsted como organocatalisadores, especificamente um ácido fosfórico. Foram desenvolvidas duas metodologias, uma sem solvente com excesso de um álcool e outra utilizando solvente na presença de uma menor quantidade de álcool, fornecendo rendimentos entre 19-91%. Essas metodologias foram avaliadas em outras substâncias hidroxiladas, tais como, água, fenóis e silanóis, porém sem sucesso nesses casos. Por último, foram realizadas reações de inserção de metanol em alguns exemplos de um exemplo de α -aril-diazoéteres e em α -diazocetona, com rendimentos entre 50-96%, sendo possível mostrar a aplicabilidade do método. Por fim, foi estudada a inserção de metanol em β -ceto- α -diazooésteres, mas não houve sucesso nessa reação.

ABSTRACT

Over the last century, several transformations involving diazocompounds were discovered. Diazocompounds in the presence of metallic atoms such as Rh, Cu, Au, among others, lead to a carbenoid, which may be used in many kinds of transformations. Among them, we may highlight cyclopropanation reactions, the Wolff rearrangement, formation of ylides, C-H and X-H insertion reactions (being X= N, O, S, Se, halogen, etc). The X-H insertion reactions, in special insertions of nitrogen and oxygen, have been extensively studied in the last years. To mention the importance of these reactions, a N-H insertion was used as the key step for the preparation of the antibiotic Tienamicene, developed by *Merck*. Recently, the first total synthesis of Maecristal V, a very promising natural product for cancer treatment, involved an O-H insertion reaction. Despite of that, most methodologies for insertion reactions are still described by metal catalysis or photochemistry reactions. Organocatalysis has been very popular in recent years, as may be seen by the growing number of publications in the area. Beyond this advantage, lower cost, less waste, less toxicity, increased tolerance to air and moisture are also encountered in organocatalysis. The present work demonstrates a new methodology for O-H insertion reaction, using Brønsted acids as the catalyst, specifically a phosphoric acid. Two methodologies were developed, one without solvent and with an excess of alcohol and other using solvent in presence of small amount of alcohol. Insertion reactions were performed in different alcohols, furnishing yields between 19-91%. These methodologies were evaluated with other hydroxylated substances, such as, water, phenols and silanols, but without success. Insertion reactions in the presence of methanol were carried out for some examples of α -aryl-diazoesters and with one example of a α -diazoketone (yields between 50-96%), showing the applicability of this method. Finally, the insertion of methanol in a β -keto- α -diazoester was studied, but without success in this reaction.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Métodos clássicos para preparação de diazocompostos. 1) Diazotização, 2) acilação de diazoalcano e 3) transferência de diazo	16
Esquema 2. Processo de produção de um intermediário chave na síntese de Nelfinavir.	17
Esquema 3. Reator piloto de diazometano. (i) “Headspace” de diluição do nitrogênio; (ii) Entrada de adição de Diazald; (iii) Entrada de adição de hidróxido de potássio; (iv) distribuição de nitrogênio abaixo da superfície; (v) monitoramento diazometano (fotoacústica FT-IR); (vi) coluna envolvida com reciclagem líquido.; ...	18
Esquema 4. Reação de inserção X-H em um composto diazocarbonílico.	19
Esquema 5. Diferentes reagentes usados em reações com compostos diazocarbonílicos. i. H ₂ O; ii. R ² OH; iii. TsOH; iv. R ² CO ₂ H; v. (R ² O) ₂ P(O)OH; vi. R ² SH; vii. R ² COSH; viii. R ² SeH; ix. H ₂ O ₂ ; x. R ² R ³ NH; xi. (R ² O) ₂ P(O)H; xii. (R ²) ₃ B; xiii. HX (X=halogênio).....	19
Esquema 6. Síntese do antibiótico (+)-Tienamicina (<i>Merck</i>) feita através de uma reação de inserção N-H catalisada por Rh.....	20
Esquema 7. Propostas mecanísticas para reações de inserção X-H. A) fotoquímica; B) Cateno metálico; C) Substituição catalisada por ácido de Lewis. ...	21
Esquema 8. Produtos de inserção de isopropanol em diazoacetato de etila via fotoquímica.....	22
Esquema 9. Primeira reação de inserção O-H utilizando um catalisador metálico, descrita na literatura.....	23
Esquema 10. Primeiro estudo sistemático usando Cu em reações de inserção de alcois e fenóis em diazocetonas.	23
Esquema 11. Inserção de água e álcoois em diazoacetato de etila, catalisado por acetato de ródio.	24
Esquema 12. Primeira síntese total do Maoecystal V, utilizando como estapa chave uma inserção OH catalisada por Rh	25
Esquema 13. Inserção assimétrica de álcoois em aril-diazocompostos.	25
Esquema 14. Reação de Hajos-Parrish. Fechamento do anel para construção de sistema biciclo via uma reação aldólica catalisada por prolina.....	26
Esquema 15. Métodos de ativação comumente encontrados em organocatálise.	27

Esquema 16. Organocatalisadores comumente utilizados em reações assimétricas: tiouréia, TAADOL, ácidos fósforicos.....	28
Esquema 17. Exemplos de ácidos fósforicos mais fortes.	28
Esquema 18. Ácido fosfórico derivado de (R)-BINOL aplicado em reações do tipo Mannich.	29
Esquema 19. Ácido fosfórico derivado de (R)-BINOL aplicado em uma reação de Pictet-Spengler.....	29
Esquema 20. Ácido fosfórico derivado do TADDOL aplicado a reação do tipo Mannich.....	30
Esquema 21. Organocatálise de ácido fosfórico aplicada na produção de derivados de indol. Reação entre indol e uma aldimina (acima) e entre β , γ -insaturado- α -cetoésteres (abaixo).....	30
Esquema 22. Modelo reacional utilizado no estudo: inserção de álcool benzílico em diazoacetato de etila.	33
Esquema 23. Rendimentos obtidos na variação de diferentes catalisadores (ácidos de Brønsted) na inserção de álcool benzílico em diazoacetato de etila. Rendimentos obtidos após purificação do produto por coluna flash.	34
Esquema 24. Rendimentos obtidos na variação de diferentes catalisadores (ácidos de Brønsted) na inserção de álcool benzílico em diazoacetato de etila. Rendimentos calculados por RMNq.	38
Esquema 25. Reações de inserção utilizando diferentes álcoois: Metanol (2), etanol (3), isopropanol (4) e tert-butanol (5). Utilizando as melhores condições encontradas para o método geral A.	44
Esquema 26. Reações de inserção com fenol e p-metóxi-fenol em diazoacetato de etila.....	49
Esquema 27. Reações de inserção de metanol em diferentes α -aril-diazocompostos	50
Esquema 28. Inserção de metanol em diazocetonas	60
Esquema 29. Reação de inserção de metanol em α -diazo- β -cetoéster.	61
Esquema 30. Reações de inserção de silanóis	62
Esquema 31. Reação de inserção de água em diazoacetato de etila.	62
Esquema 32. Propostas de mecanismos por S_N1 e S_N2 para reações de inserção catalisadas por ácidos de Brønsted.....	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. RMN-1H do produto 1.	35
Figura 2. Espectro de RMNq para a inserção usando ácido difenil-fosfórico como catalisador e 1,2,4,5-tetrametilbenzeno. Rendimento: 77%.	39
Figura 3. Espectro de Infra-vermelho do Diazoacetato de Etila (acima) comparado com o produto de inserção do álcool benzílico 1 (abaixo).	39
Figura 4. RMN-1H do produto 3.	45
Figura 5. RMN-1H do produto 4.	46
Figura 6. RMN-1H do produto 5.	47
Figura 7. Subproduto obtido da inserção do ácido difenil-fosfórico em diazoacetato de etila.....	48
Figura 8. RMN-1H do produto 8.	51
Figura 9. RMN- ¹³ C para o produto 8.	52
Figura 10. RMN-1H do produto 9.	53
Figura 11. RMN-13C do produto 9.	54
Figura 12. RMN-1H do produto 10.	55
Figura 13. RMN-13C do produto 10.	55
Figura 14. RMN-1H do produto 11.	56
Figura 15. RMN- ¹³ C do produto 11.....	57
Figura 16. RMN-1H do produto 12.	58
Figura 17. RMN-13C do produto 13.	59
Figura 18. Espectro de RMN-1H do produto 14.	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Variação da quantidade de catalisador e número de equivalente de álcool benzílico.	40
Tabela 2. Variação de solventes, equivalentes de álcool , quantidade de catalisador e volume de solvente. Rendimentos determinados por RMNq	42
Tabela 3. Quantidade de padrão interno adicionado nas reações e sua razão molar para cada produto.	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt – acetato de etila

CCD – cromatografia de camada delgada

CLAE – Cromatografia líquida de alta eficiência

d – dubleto

dd – duplo dubleto

DBU - 1,8-Diazabicycloundec-7-ene

EtOH - Etanol

$h\nu$ – luz visível

hept - hepteto

i-PrOH – Isopropanol

J – constante de acoplamento (Hz)

m - multipletto

MeOH – Metanol

OEt – etoxil

OMe – metoxil

q – quarteto

R_f – fator de retenção

RMN- ^1H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN- ^{13}C – Ressonância magnética nuclear de carbono

RMNq – Ressonância magnética nuclear quantitativa

t-Bu – *tert*-butil

TEA – trietilamina

SUMÁRIO

1	Introdução	15
1.1	A importância de ligações C-heteroátomo em moléculas orgânicas	15
1.2	Diazocompostos	15
1.3	Reações de inserção X-H com compostos diazocarbonílicos (X=N, O, Se, P, halogênio)	19
1.4	Reações de inserção O-H	21
1.5	Organocatálise.....	25
2	Objetivos	32
2.1	Objetivo geral.....	32
2.2	Objetivos específicos.....	32
3	Resultados e discussão	33
3.1	Primeiras tentativas	34
3.2	RMN- ¹ H quantitativo utilizando padrão interno	36
3.3	Desenvolvimento da metodologia.....	38
3.3.1	Variação dos catalisadores	38
3.3.2	Desenvolvimento do Método A: reação sem solvente.....	40
3.3.3	Desenvolvimento do Método B: reação com solvente.....	41
3.4	Inserção de outros álcoois em diazoacetato de etila	43
3.5	Inserções de fenóis em diazoacetato de etila	48
3.6	Inserções em outros diazocompostos usando metanol	49
3.7	Inserções usando diferentes α -aril-diazocompostos	49
3.8	Inserções em diazocetonas	59
3.9	Inserção em α -diazo- β -cetoéster	61
3.10	Inserção de silanóis.....	61
3.11	Inserção de água em diazoacetato de etila	62

3.12 Proposta de mecanismo para reações de inserção de álcoois catalisadas por ácidos de Brønsted	62
4 Conclusão	64
5 Perspectivas	65
6 Parte experimental.....	67
6.1 Preparo dos materiais de partida.....	67
6.1.1 Preparo de Diazoacetato de Etila.....	67
6.1.2 Procedimento geral para preparo de α -aril-diazoésteres.....	68
6.1.3 Procedimento para preparo de β -ceto diazoésteres.....	70
6.1.4 Procedimento para preparo de diazoacetofenona.....	71
6.2 Procedimentos para inserção de álcoois em diazocompostos	72
6.2.1 Procedimento geral A: utilizando álcoois líquidos	72
6.3 Outras inserções testadas	77
6.3.1 Inserções utilizando silanóis.....	77
6.3.2 Inserção utilizando água.....	78
6.4 Procedimento para preparo de amostras de RMNq	78
Referências.....	81
ANEXOS.....	86
ESPECTROS DAS MOLÉCULAS PURAS.....	86

1 Introdução

1.1 A importância de ligações C-heteroátomo em moléculas orgânicas

O esqueleto de muitas moléculas orgânicas é constituído de ligações C-C. Entretanto, as propriedades químicas de muitas dessas moléculas são frequentemente atribuídas devido a presença de heteroátomos em seus grupos funcionais, tais como, nitrogênio, oxigênio e enxofre. As quais são mantidas nessas moléculas por ligações C-heteroátomo. Como exemplo, fármacos e polímeros condutores frequentemente contém ligações C-N; e quase todos os produtos naturais contém funções éter, cetona e éster – ligações C-O. Compostos heterocíclicos com as ligações C-N, C-O, C-S estão presentes em estruturas de vários tipos de anéis e encontradas em todas as aplicações da química¹.

Aminas, alcóxidos, tiolatos e reagentes relacionados são nucleófilos comuns em reações que ocorrem sem um catalisador. Entretanto, esses reagentes dificilmente reagem com eletrófilos fracos que são úteis em síntese orgânica, como haletos aromáticos simples. Esses não reagem com reagentes ricos em elétrons comuns, como alcenos sem outros grupos funcionais vizinhos. Deste modo, a habilidade de conduzir reações catalisadas que formam essas ligações C-heteroátomo afeta substancialmente a síntese de moléculas com importantes funções¹.

Diante desse contexto, grandes avanços a cada dia tem sido descobertos em diversas áreas da química: síntese orgânica, catálise, química de materiais e afins. Sendo hoje diversos os métodos de formação de ligações C-heteroátomo encontrados na literatura, principalmente utilizando catalisadores metálicos².

1.2 Diazocompostos

Diazocompostos são notáveis blocos de construção em síntese orgânica. Térmica ou fotoquimicamente induzem a extrusão do nitrogênio, fornecendo acesso a química de carbenos. É possível destacar algumas reações características envolvendo a química de carbenos, como por exemplo, as ciclopropanações, epoxidações, rearranjos de Wolff, inserções C-H e X-H, entre outras³. Nesse texto, será dado um maior enfoque nas reações de inserção X-H, por estar relacionada com o tema desse trabalho.

A primeira síntese de um composto α -diazocarbonílico foi descrita por Curtius em 1883, através da diazotização do éster etílico da glicina⁴. Até hoje esse é um método muito útil e barato para obtenção de diazocompostos derivados de aminoácidos ou aminas.

Outro método muito importante na construção de diazocomposto é a acilação de diazoalcanos, também conhecido como síntese de diazocetonas de Arndt-Eistert. Nessa reação um cloreto de acila é tratado com uma solução etérea de diazoalcano para obtenção de uma diazocetona.

Por último, mas não menos importante, são os métodos que consistem em obter um diazocomposto através de uma reação onde o grupo diazo é “transferido” de um reagente, em geral azidas, para o substrato.

No esquema 1, destacam-se três principais métodos de preparação de diazocompostos: 1) diazotização, 2) acilação de diazoalcanos e 3) transferência de diazo.

1) Diazotização

2) Acilação de diazoalcano

3) Transferência de diazo

Esquema 1. Métodos clássicos para preparação de diazocompostos. 1) Diazotização, 2) acilação de diazoalcano e 3) transferência de diazo

A estabilidade térmica e a labilidade de certos diazoderivados podem ser vistos como características intrínsecas desse tipo de compostos. Diazocompostos são geralmente vistos como potencialmente explosivos, por serem sensíveis a choques mecânicos³. O diazometano e o diazoacetato de etila são sem dúvidas os diazocompostos com maior utilidade sintética; estudos de suas propriedades detonantes e estabilidade térmica têm sido publicados⁵.

O diazoaceto de etila é disponível comercialmente e o diazometano tem sido, por gerações de químicos sintéticos, um dos reagentes mais usados para metilação. Hoje existem processos seguros para se produzir o diazometano em escala industrial⁶. A seguir, é mostrado a produção de um importante **intermediário** usado na síntese do Nelfinavir, fármaco usado no tratamento do HIV - esquema 2.

Esquema 2. Processo de produção de um intermediário chave na síntese de Nelfinavir.

Nesse processo, anualmente são consumidos em torno de 80 toneladas de diazometano. Sendo 80g a quantidade máxima de diazometano presente a qualquer momento do processo. Isso torna o processo muito seguro, já que uma pequena quantidade de diazometano é produzida e imediatamente consumida. O projeto do reator pode ser visto no esquema 3. Na conclusão do artigo, o autor ressalta que essa

planta estava operando há 2 anos (2000-2002) sem nenhum acidente, sendo esse intermediário produzido na escala de tonelada.⁶

Esquema 3. Reator piloto de diazometano. (i) "Headspace" de diluição do nitrogênio; (ii) Entrada de adição de Diazald; (iii) Entrada de adição de hidróxido de potássio; (iv) distribuição de nitrogênio abaixo da superfície; (v) monitoramento diazometano (fotoacústica FT-IR); (vi) coluna envolvida com reciclagem líquido.;

Muitos outros métodos tem sido desenvolvidos nos últimos anos⁷, tornando cada vez mais seguro e viável a utilização desses compostos.

1.3 Reações de inserção X-H com compostos diazocarbonílicos (X=N, O, Se, P, halogênio)

Os diazocompostos são uma classe de compostos orgânicos que apresentam grande utilidade na construção de ligações C-heteroátomo. A seguir, é mostrado um esquema geral para reações de inserção X-H em compostos diazocarbonílicos (Esquema 4).

Esquema 4. Reação de inserção X-H em um composto diazocarbonílico.

No esquema 5, pode-se ver a ampla variedade de reagentes para inserções X-H. Compostos diazocarbonílicos podem reagir com: H₂O, álcoois, ácidos tosílicos, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, tióis, ácidos tio-carboxílicos, selenóis, peróxido de hidrogênio, aminas, ácidos fosforosos, boranas, hidretos de halogênio³.

Esquema 5. Diferentes reagentes usados em reações com compostos diazocarbonílicos. i. H₂O; ii. R²OH; iii. TsOH; iv. R²CO₂H; v. (R²O)₂P(O)OH; vi. R²SH; vii. R²COSH; viii. R²SeH; ix. H₂O₂; x. R²R³NH; xi. (R²O)₂P(O)H; xii. (R²)₃B; xiii. HX (X=halogênio).

Para se ter uma ideia da importância dessas reações, no esquema 6 mostra-se a rota sintética estereocontrolada desenvolvida pela *Merck* para a produção da (+)-Tienamicina, um potente antibiótico de origem natural. Onde a reação de inserção N-C é empregada através da formação de um carbeno via catálise com $Rh^{8,9}$.

Merck - 1980

Esquema 6. Síntese do antibiótico (+)-Tienamicina (*Merck*) feita através de uma reação de inserção N-H catalisada por Rh.

Dessa maneira, na literatura são discutidas algumas propostas mecanísticas para as reações de inserção X-H, como pode ser visualizado no esquema 7. Existem três principais caminhos mecanísticos: A) via formação fotoquímica do carbeno; B) formação de um carbeno metálico; C) substituição nucleofílica usando um ácido de Lewis³.

Tendo em vista tamanha a importância, conforme destacado acima, cabe citar os importantes trabalhos de revisão que tem sido publicados recentemente que destacam as reações de inserção X-H.

Gillingham e Fei¹⁰ em seu trabalho de revisão de 2013 apontam os diversos tipos e aplicações de reações de inserção X-H: da síntese orgânica até a química biológica – onde enzimas têm sido inseridas em diazocetonas para auxiliar nos estudos estruturais e mecanísticos dessas biomoléculas. Os autores destacam os

metais que ultimamente tem sido investigados para essas reações: Rh, Cu, Ru, Fe, Au, Ag, Co, Ni, Pd, Os, Ir, Pt. Dentre esses, os mais utilizados são os quatro primeiros.

Esquema 7. Propostas mecanísticas para reações de inserção X-H. A) fotoquímica; B) Catalisador metálico; C) Catalisador de Lewis ex: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Zhao et al.¹¹ publicaram em 2012 um trabalho de revisão apontando as recentes descobertas utilizando a catálise de cobre em reações com diazocompostos. No que diz respeito as reações de inserção X-H, o artigo aborda os principais avanços nas metodologias com um ênfase em inserções assimétricas.

Moody¹² em sua breve revisão destaca algumas importantes contribuições nas inserções assimétricas de aminas para formação de ligação N-C, apontando alguns rumos necessários para o aperfeiçoamento dessa química.

1.4 Reações de inserção O-H

Como o foco desse trabalho são as reações de inserção O-H em compostos diazocarbonílicos, será dado maior ênfase nesse tipo de reações.

A decomposição de diazocompostos na presença de substâncias hidroxílicas (água, álcoois, fenóis e ácidos carboxílicos) resulta na formação de uma nova ligação C-O por uma inserção formal de um carbeno (ou carbenóide) em uma ligação O-H.

Sendo a esterificação de ácidos carboxílicos usando diazometano, um dos exemplos mais conhecidos¹³.

Em alguns casos, é evidente que existem reações que competem com as reações de inserção – seja em condições térmicas, fotoquímicas ou com catalisadores metálicos³. O esquema 8, ilustra a mistura complexa de produtos obtidos de uma reação fotoquímica – onde é observado o produto de inserção O-H (**A**), inserção O-H e troca do éster (**B**), inserção C-H (**C**), rearranjo de Wolff (**D**) e abstração de H (**E**)¹⁴.

Esquema 8. Produtos de inserção de isopropanol em diazoacetato de etila via fotoquímica.

O interesse pelo desenvolvimento de metodologias eficazes para a inserção de álcoois é muito grande, especialmente no que diz respeito a inserções assimétricas para formação de α -alcoxicetonas e ésteres. Embora seja de 1995, o artigo de revisão escrito por Moody e Miller¹³, continua sendo uma das poucas revisões específicas desse tema.

Os estudos mostrados anteriormente apontam que nas inserções O-H os melhores resultados têm sido mostrados quando são utilizados como catalisadores ácidos de Lewis/Brønsted ou metais de transição³.

No esquema 9, destaca-se a primeira inserção O-H reportada por Casanova e Reichstein utilizando catálise metálica. O óxido de cobre é empregado na inserção de metanol para a transformação da cadeia lateral de um esteroide¹⁵.

Esquema 9. Primeira reação de inserção O-H utilizando um catalisador metálico, descrita na literatura.

Como apresentado no esquema 10, Yates¹⁶ descreveu o primeiro estudo sistemático utilizando catalisador de cobre em diazocetonas para a inserção de álcoois e fenóis.

Yates - 1952

Esquema 10. Primeiro estudo sistemático usando Cu em reações de inserção de álcoois e fenóis em diazocetonas.

Em pouco tempo, a catálise utilizando sais e ligas de cobre foi substituída visto o melhor desempenho do Ródio em catalisar tais inserções. Em trabalho pioneiro, Teyssié et al.¹⁷ mostraram como acetato de ródio pode ser aplicado na inserção de água e álcoois de maneira mais eficiente, esquema 11. Sendo as descobertas do estudos de Teyssié et al. que posteriormente contribuiu com o desenvolvimento do processo Merck da síntese da Tienamicina^{8,9} – anteriormente mostrado no esquema 6.

Teyssié et al. 1973

Esquema 11. Inserção de água e álcoois em diazoacetato de etila, catalisado por acetato de ródio.

A partir desses marcos citados anteriormente, as pesquisas na área de catálise com carbenos metálicos teve vários avanços nos últimos 30 anos. Principalmente nas áreas envolvendo as ciclopropanações e inserções C-H¹⁰. Onde nesse cenário as inserções X-H ocupam ainda um papel de menor destaque.

Recentemente, Yang et al.¹⁸ publicaram a primeira síntese total do produto natural *Maoecrystal V* – o qual apresentou potente ação inibitória de crescimento de células da linhagem HeLa, sendo essa, a mais antiga e resistente célula tumoral utilizada em estudos. Nesse artigo, a inserção OH foi aplicada de maneira simples e elegante, em uma das etapas-chave dessa rota sintética, como pode ser visto no esquema 12.

Nos últimos anos, alguns grupos retomaram a pesquisa com metais que haviam sido deixados de lado, como por exemplo o cobre. Fu e Maier¹⁹ mostram em seu trabalho como a catálise utilizando cobre, em associação com um ligante quirais de ferro, pode ser eficiente na inserção de álcoois com excessos enantioméricos superiores a 98% (esquema 13).

Yang et al. - 2010

Esquema 12. Primeira síntese total do Maoecrystal V, utilizando como etapa chave uma inserção OH catalisada por Rh

Fu e Maier - 2006

Esquema 13. Inserção assimétrica de álcoois em aril-diazocompostos.

Entretanto, pode-se apontar nesses últimos exemplos importantes e relevantes aplicações das inserções OH em síntese. A maior parte das descobertas em catálise tem sido feitas, principalmente, em reações de inserção C-H ou de ciclopropanações¹⁰ – sendo essas duas áreas as que tem o maior número de publicações nos últimos 20 anos.

1.5 Organocatálise

Como mostrado nas sessões anteriores, é indiscutível a importância e relevância da catálise metálica em síntese orgânica. Metais utilizados como ácidos de Lewis, são ferramentas muito eficientes na ativação de diversos tipos de eletrófilos. E quando os metais são combinados com ligantes quirais, sendo esses sais ultimamente muito utilizados no campo da catálise assimétricas. Em contrapartida, catalisadores baseados em metais tendem a ser mais caros, tóxicos e/ou sensíveis ao ar e umidade; já que, em geral, são utilizados metais pesados ou nobres.

Diante desse contexto, são necessárias pesquisas em outras áreas da catálise, tais como a catálise enzimática/biocatálise e a organocatálise. Assim, é possível ampliar a gama de aplicações, reduzir custos, gerar menos resíduos e etc. Contribuindo, a cada dia, que a síntese orgânica e suas mais variadas aplicações possam usufruir de metodologias mais eficientes e sustentáveis. A organocatálise consiste em acelerar reações químicas com uma quantidade estequiométrica muito baixa de um composto orgânico, em geral de pequeno peso molecular, o qual não contenha um átomo metálico²⁰.

Até meados dos anos 90, haviam apenas alguns artigos publicados sobre transformações químicas usando organocatalisadores. Entretanto, a partir de 1998 houve uma “explosão” na área, onde em 10 anos as publicações dessa área atingiram em torno de 1500 artigos²¹.

Diante de todo os avanços que a área de organocatálise tem mostrado, algumas vantagens, em relação a outros tipos de catálise, podem ser ressaltadas. Como por exemplo: o fácil acesso – visto que alguns desse catalisadores são comerciais, como a prolina; o baixo custo, condições experimentais mais simples, diminuição de resíduos, maior tolerância a ar e umidade, maior variedade de reagentes – amino ácidos, carboidratos e hidroxí-ácidos²¹.

O exemplo mais conhecido de organocatálise é a reação de Hajos-Parrish²² – esquema 14. Nessa reação aldólica a prolina é utilizada como catalisador, ocorrendo o fechamento do anel de maneira intramolecular. O tipo de esqueleto construído nessa reação é muito comum em produtos naturais.

Hajos-Parrish - 1974

Esquema 14. Reação de Hajos-Parrish. Fechamento do anel para construção de sistema biciclo via uma reação aldólica catalisada por prolina.

A organocatálise possui dois métodos gerais de ativação, podendo ser classificada em covalente e não-covalente²³. No primeiro caso, o intermediário reativo forma-se através de uma ligação covalente entre o substrato e o organocatalisador – como por exemplo, a catálise utilizando prolina mostrada no esquema 14. De modo contrário, o método de ativação não-covalente ocorre por meio de ligações de hidrogênio ou pela formação de pares iônicos.

Podemos subdividir os organocatalisadores não-covalentes em três outras formas fundamentais de ativação, comumente encontrados em organocatálise: 1) ligação de hidrogênio dupla, 2) ligação de hidrogênio simples e 3) ácidos de Brønsted – esquema 15. Cabe deixar claro, que ainda em muitos casos não é clara a divisão entre catálise por ligação de hidrogênio e catálise por ácidos de Brønsted²⁴.

Esquema 15. Métodos de ativação comumente encontrados em organocatálise.

No esquema 16, mostra-se alguns organocatalisadores que tem sido muito utilizados em catálise assimétrica: tiouréia, TAADOL e ácidos fosfóricos. Desses, os dois primeiros são utilizados como ativadores via ligação de hidrogênio e o último é um ácido de Brønsted²⁴.

Esquema 16. Organocatalisadores comumente utilizados em reações assimétricas: tiouréia, TAADOL, ácidos fósforicos.

Os ácidos de Brønsted que tem sido mais estudados são, em geral, bem fracos. Entretanto, ultimamente ácidos de Brønsted bem fortes tem sido desenvolvidos²⁴ – como pode ser visto no esquema 16.

Esquema 17. Exemplos de ácidos fosfóricos mais fortes.

No esquema 17, o primeiro ácido mostrado (esquerda) foi sintetizado por Akiyama et al.²⁵; este é um ácido fosfórico cíclico e quiral. Sua síntese foi preparada a partir do (*R*)-BINOL e demonstrou sua atividade catalítica em reações do tipo Mannich de ceteno silil acetais com aldiminas derivadas da 2-hidroxilamina – esquema 18, onde observa-se altos valores de excesso enantiomérico na construção de β -amino ésteres com preferência para a formação do produto *syn*.

Esquema 18. Ácido fosfórico derivado de (R)-BINOL aplicado em reações do tipo Mannich.

List et al.²⁶ reportou uma aplicação desses catalisadores em reações de Pictet-Spengler – esquema 19. O tratamento de um aldeído e uma amina presente em um indol com 20 mol% do organocatalisador, gera *in situ* uma aldimina e a subsequente adição enantioselectiva produzindo o produto ciclizado em 62-96% de excesso enantiomérico.

Esquema 19. Ácido fosfórico derivado de (R)-BINOL aplicado em uma reação de Pictet-Spengler.

Ácidos fosfóricos quirais não são limitados a derivados de BINOL. Akiyama et. al.²⁷ desenvolveu um ácido fosfórico baseado na estrutura do TADDOL, onde esse organocatalisador demonstrou excelente desempenho em reações do tipo Mannich – Esquema 20. Comparando-se esse exemplo com o análogo mostrado no esquema 17, o ácido derivado de TADDOL pode ser usado em menores quantidades catalíticas sem diminuição significativa do excesso enantiomérico 85-92%.

Esquema 20. Ácido fosfórico derivado do TADDOL aplicado a reação do tipo Mannich.

Pode-se ver no esquema 21 um exemplo onde Hu et al.²⁸ ilustra como ácidos fosfóricos quirais baseados em estrutura de “SPINOL”, podem ser aplicados para produção de derivados de indol. Nesse trabalho, são mostrados exemplos onde indóis reagem na presença de aldiminas ou β,γ -insaturado- α -cetoésteres. Sendo nesse trabalho apontados uma série de catalisadores baseados em SPINOL/ácido fosfórico, os quais são muito eficientes na indução de centros quirais com excessos enantioméricos entre 91-99%²⁸.

Esquema 21. Organocatálise de ácido fosfórico aplicada na produção de derivados de indol. Reação entre indol e uma aldimina (acima) e entre β,γ -insaturado- α -cetoésteres (abaixo).

Como vem sendo apontado pela literatura, os ácidos de Brønsted aplicados a organocatálise tem se mostrado cada vez mais úteis^{20,24,29}. Entretanto, no que diz respeito a aplicações relacionadas a química de diazocomposto muito pouco se tem feito.

Sendo assim, esse trabalho pretende demonstrar como ácidos de Brønsted podem fornecer um sistema catalítico eficiente para a inserção de álcoois em compostos diazocarbonílicos. Até então na literatura, apenas são encontrados exemplos de reações de inserção em diazocomposto, onde ácidos sulfônicos e fosfóricos são utilizados em quantidades estequiométricas³, mas ainda não há precedentes do uso desses ácidos em quantidade subestequiométricas, onde eles possam atuar como organocatalisadores.

O desenvolvimento de uma metodologia de inserção de álcoois, mesmo sendo racêmica, abre o precedente para futuras pesquisas nessa área, podendo assim, ser possível aplicar sistemas de organocatálise assimétrica em composto diazocarbonílicos.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

O objetivo central desse trabalho é o desenvolvimento de uma metodologia de inserção de álcoois em diazocompostos, utilizando um ácido de Brønsted, comercialmente disponível como organocatalisador.

2.2 Objetivos específicos

- Desenvolvimento de metodologia sem solvente (método A), utilizando o próprio álcool em excesso.
- Desenvolvimento de metodologia com solvente (método B).
- Aplicação do método em diferentes substâncias hidroxiladas
- Aplicação do melhor álcoois em α -aril-diazoésteres, diazocetonas e β -ceto- α -dizoésteres.

3 Resultados e discussão

Em testes preliminares, feitos pelo aluno Guilherme de Paula³⁰, o ácido difenil-fosfórico mostrou-se ser um catalisador muito promissor para reações de inserção de alguns álcoois em diazoacetato de etila. Dessa maneira, uma investigação mais detalhada das condições reacionais envolvendo essas reações de inserção era necessária, visando otimizar e, posteriormente, aplicar a metodologia desenvolvida em mais exemplos de diazocompostos.

Iniciou-se os estudos tentando reproduzir os resultados prévios, citados acima. Para o desenvolvimento da metodologia escolheu-se como modelo reacional, a inserção de álcool benzílico em diazoacetato de etila – esquema 21.

A escolha do álcool benzílico para essa primeira etapa do estudo levou em devido-se ao fato desse álcool ser barato e permitir que o produto formado dessa inserção tenha um grupo cromóforo, facilitando a visualização do produto formado na cromatografia de camada delgada (já que esse produto pode ser revelado em lâmpada de UV). Outro fator considerado é que esse é um álcool de maior massa molecular, o que resulta em um produto menos volátil que os obtidos por álcoois menores.

O diazoacetato de etila foi escolhido para essa primeira etapa devido a sua fácil preparação (também disponível comercialmente em solução de diclorometano). Outro fator são alguns estudos já feitos com esse diazocomposto em inserções de álcoois, utilizando acetato de ródio, o que permite um comparação com os resultados da literatura¹⁷.

Modelo Reacional

Esquema 22. Modelo reacional utilizado no estudo: inserção de álcool benzílico em diazoacetato de etila.

3.1 Primeiras tentativas

O primeiro objetivo do projeto foi a escolha do melhor catalisador para essa reação modelo. Para tal foram testados quatro ácidos de Brønsted disponíveis comercialmente: ácido difenilfosfórico, ácido canforsulfônico, ácido metanosulfônico e ácido *p*-toluenosulfônico.

No esquema 22, estão listados os primeiros rendimentos obtidos para os testes com esses catalisadores, em reações de inserção de álcool benzílico em diazoacetato de etila.

Esquema 23. Rendimentos obtidos na variação de diferentes catalisadores (ácidos de Brønsted) na inserção de álcool benzílico em diazoacetato de etila. Rendimentos obtidos após purificação do produto por coluna flash.

Esses rendimentos foram obtidos purificando-se o produto por coluna flash. Foi observado o melhor rendimento (73%) foi obtido quando utilizou-se o ácido difenilfosfórico como catalisador. Na figura 1, é apresentado o RMN-¹H do produto (1) após purificação.

Na figura 1, os sinais entre 7,37-7,36 ppm [1] são atribuídos aos 5 hidrogênios do anel aromático. O sinal em 4,64 ppm [7] é do CH₂ vizinho ao anel aromático. O quarteto entre 4,26-4,20 ppm [14] é referente ao CH₂ da etoxila grupo éster e apresenta constante de acoplamento *J*=7,1 Hz. O singlete em 4,09 ppm [9] é referente ao CH₂ na posição α ao grupo carboxila do éster e o tripleto observado entre 1,31-

1,27 ppm é atribuído ao CH₃ do grupo éster, apresentando sua constante de acoplamento igual $J=7,1$ Hz.

Com essa primeira série de experimentos puderam ser notadas algumas dificuldades ao se trabalhar com esse produto:

- A volatilidade do produto – esse não podia ser evaporado em pressões muito reduzidas e nem colocado em sistema de alto-vácuo, pois o material era perdido.
- Foi necessário evaporar a quantidade final de solvente, em torno de aproximadamente 5% do volume inicial, com auxílio de ar comprimido. Dessa maneira, a evaporação era mais lenta e corria-se menos o risco de perda do produto.
- Por causa desse procedimento de evaporação, foi difícil notar se ainda havia solvente no balão, tornando difícil a pesagem do produto “puro”.
- A dificuldade na separação devido ao excesso do álcool e seu fator de retenção próximo a do produto, sendo a diferença de R_f entre eles menor que 0,1.

Figura 1. RMN-1H do produto 1.

Notou-se nos espectros obtidos de algumas das reações a presença de um pouco de álcool benzílico, mesmo esse não sendo visto em placa de CCD. A separação do produto e do álcool em excesso mostrou-se difícil e a fração coletada apresentou apenas uma mancha em placa. Isso acarretou em uma maior massa o que influenciou em rendimentos mais elevados para as reações utilizando ácido metanosulfônico e *p*-toluenosulfônico.

Entretanto, tentou-se reproduzir essas reações em triplicata a fim se tentar superar essas dificuldades iniciais observadas. Porém, observou-se entre uma reação e outra uma alta variação do rendimento para uma mesma reação. Por exemplo, os rendimentos utilizando-se ácido difenil-fosfórico variaram entre 40-73%.

Diante dessas dificuldades, optou-se por tentar o auxílio de técnicas instrumentais de análise para uma determinação mais precisa dos rendimentos reacionais dessas inserções.

Tentou-se inicialmente a elaboração de um método de análise utilizando a cromatografia gasosa e líquida. Entretanto, as análises mostraram a presença de algumas impurezas, observadas com intensidade considerável nos cromatogramas. O que impossibilitou a construção de uma curva analítica com precisão satisfatória.

A solução encontrada foi a utilização da técnica de quantificação por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMNq), utilizando como padrão interno o 1,2,4,5-tetrametilbenzeno. A seguir, será discutido um pouco dessa técnica.

3.2 RMN-¹H quantitativo utilizando padrão interno

A qualidade de dados analíticos garantida pelas técnicas mais comumente usados, como cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e cromatografia gasosa (CG), são mais frequentemente dependentes das propriedades físicas de uma substância pura do que da sua complexidade estrutural, podendo ocorrer inconvenientes decorrentes da dificuldade com o preparo da amostra e da adequação e padronização do detector. Sem acesso a um padrão de toda impureza detectada, é virtualmente impossível quantificar acuradamente um constituinte minoritário, dessa maneira, uma incerteza associada com o resultado pode ser muito grande.³¹

O potencial oferecido pela quantificação por RMN (RMNq) é uma alternativa viável aos métodos cromatográficos para análise de mais componentes, entretanto, é considerada, mas surpreendentemente subutilizada. RMNq é particularmente adequado para a determinação simultânea de uma porcentagem de constituintes ativos e impurezas em substâncias orgânicas, tais como, produtos farmacêuticos, agroquímicos e produtos naturais, além de óleos vegetais, combustíveis, solventes, entre outras aplicações.³¹

O método é específico para uma substância dado que cada substância tenha um espectro de RMN prontamente atribuído à uma estrutura, com seus deslocamentos químicos bem estabelecidos e abundantes, bem como, os dados dos acoplamento spin-spin e métodos de correlação disponíveis para a maioria dos núcleos, junto com o fato de que a área medida do pico são proporcionais ao número de núcleos sendo medidos. Dessa maneira, a razão entre as áreas dos picos do analito e do material de referência é utilizado para quantificar diretamente a quantidade de analito presente na amostra.³¹

A vantagem imediata do RMNq é o fácil preparo da amostra. Um material de referência, não relacionado com o analito, é cuidadosamente selecionado tal que os picos do espectro de RMN não se sobreponham ou encubra os sinais do analito e, dessa forma, simplifique a integração. O material de referência pode ser misturado com o analito e medido simultaneamente, nesse caso é então chamado de padrão interno.

A escolha do padrão é crucial para o desenvolvimento de um método com ampla aplicabilidade e precisão. Essa escolha deve levar alguns fatores em consideração, tais como: pureza, solubilidade no solvente escolhido, estabilidade por um grande tempo nas condições de análise, não reagir com nenhum componente da amostra; e o mais importante, deve apresentar um sinal intenso em uma região livre do espectro ³².

3.3 Desenvolvimento da metodologia

3.3.1 Variação dos catalisadores

Com o auxílio da técnica de RMNq, as reações de inserção de álcool benzílico em diazoacetato de etila foram repedidas. Foi utilizado como catalisadores os quatro ácidos de Brønsted propostos, conforme pode ser observado na figura a seguir. Os resultados obtidos são apresentados no Esquema 22.

Esquema 24. Rendimentos obtidos na variação de diferentes catalisadores (ácidos de Brønsted) na inserção de álcool benzílico em diazoacetato de etila. Rendimentos calculados por RMNq.

Como pode ser visto no esquema acima, o melhor catalisador encontrado foi o ácido difenil-fosfórico, o qual apresentou 77% de rendimento (RMNq) nessa reação de inserção.

Na figura 2, está mostrado o espectro de RMNq para a reação utilizando como catalisador o ácido difenil-fosfórico. O rendimento foi determinado comparando-se a relação das integrais das metilas do padrão interno 1,2,4,5-tetrametilbenzeno (2,18 ppm) com os dois hidrogênios do produto (1) (numerados no espectro com [1] – 4,04 ppm). Nessa reação, foram adicionados 50 mol% do padrão interno, ou seja, uma quantidade em mols equivalente a 6 hidrogênios de padrão interno. Se houvesse um rendimento de 100% nessa reação, com essa quantidade de padrão interno, seria possível ver uma razão de 6:2 (hidrogênios do padrão : hidrogênios do produto (1)), ou simplificando matematicamente, 3:1. Assim, o rendimento pode ser calculado usando essa técnica de ressonância, com muita facilidade.

Figura 2. Espectro de RMNq para a inserção usando ácido difenil-fosfórico como catalisador e 1,2,4,5-tetrametilbenzeno. Rendimento: 77%.

Figura 3. Espectro de Infra-vermelho do Diazoacetato de Etila (acima) comparado com o produto de inserção do álcool benzílico 1 (abaixo).

Na figura 3, pode ser observado o espectro de infra-vermelho do material de partida, o diazoacetato de etila (Figura 3- Acima) comparado com o espectro do produto de inserção **1**. No primeiro espectro são caracterizadas duas principais bandas: 2112 cm^{-1} atribuída ao estiramento $\text{C}=\text{N}^+=\text{N}^-$ e em 1697 cm^{-1} ao estiramento do $\text{C}=\text{O}$ do grupo éster. Observa-se no espectro do produto **1** (Figura 3 - Abaixo) que houve o desaparecimento da banda do grupo diazo do material de partida. Observa-se nesse espectro em 1755 cm^{-1} o estiramento $\text{C}=\text{O}$ do éster (verde). A inserção do álcool no diazoacetato de etila pode ser comprovado pelo aparecimento da banda de 1275 cm^{-1} referente ao estiramento $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ do grupo éter (Alaranjado). E na região próxima de 3000 cm^{-1} podem ser observadas bandas de estiramento $\text{C}-\text{H}$ aromático (rosa). Por último, observa-se um padrão de combinações entre as frequências vibracionais $\text{CH } \delta$ e $\text{C}-\text{C } \gamma$, esse padrão está próximo ao observado em anéis monossubstituídos (amarelo pontilhado).

3.3.2 Desenvolvimento do Método A: reação sem solvente

Essa metodologia consistiu em realizar a reação de inserção utilizando excesso do álcool (líquido) em presença do diazocomposto e organocatalisador.

Utilizando o melhor catalisador (ácido difenil-fosfórico), foram variados alguns parâmetros da reação afim de se encontrar as melhores condições possíveis para a obtenção do produto (**1**). Na **tabela 1**, podem ser vistos os resultados para a variação: quantidade de catalisador e do número de equivalentes do álcool benzílico.

Nas entradas de 1 a 3 da **tabela 1**, podem ser vistos os resultados da tentativa de redução da quantidade de catalisador utilizado na formação do produto **1**. Pode-se ver que o rendimento diminuiu proporcionalmente, à medida que a quantidade de catalisador foi diminuída. Sendo 30 mol% a quantidade de catalisador que apresentou o melhor rendimento.

Como os rendimentos utilizando 30 mol% de catalisador foram bons, considerou-se não ser vantajoso testar quantidades maiores de catalisador. Embora a tendência seja o aumento de rendimento, a utilização de uma maior quantidade de catalisador é, de modo geral, uma desvantagem.

Tabela 1. Variação da quantidade de catalisador e número de equivalente de álcool benzílico.

Entrada	Equivalentes de Álcool Benzílico	Quantidade de catalisador (mol%)	Rendimento
1	10	30%	77%
2	10	20%	67%
3	10	10%	56%
4	1	30%	39%
5	2	30%	41%
6	3	30%	54%
7	5	30%	60%

Nas entradas de 4-7 da **tabela 1**, são comparados os valores para a redução do número de equivalentes de álcool benzílico (1 à 5 equivalentes). Podemos observar que a medida que o número de equivalentes foi aumentado, o rendimento também foi maior. Sendo então que a quantidade de 10 equivalentes não pode ser superada, assim essa quantidade de álcool foi na qual se obteve o melhor rendimento.

3.3.3 Desenvolvimento do Método B: reação com solvente

Esse método consistiu em realizar a inserção de um álcool, em menores quantidades, à um diazocomposto, na presença de um organocatalisador e diluído em um solvente.

Duas situações foram imaginadas pensando-se na importância de se testar essas inserções utilizando-se solventes: I) a possibilidade de aplicar o método em inserções com álcoois sólidos e II) reações de inserção em álcoois complexos - líquidos ou sólidos, já que esses podem ser intermediários comuns em rotas sintéticas e o uso de muitos equivalentes não é algo vantajoso nesse caso.

Assim, inicialmente foram testados alguns solventes para ver em qual desses a reação de inserção para formação do produto **1** se comportava melhor. Depois foram variados alguns parâmetros, afim de se tentar melhorar o método, **tabela 2**.

Tabela 2. Variação de solventes, equivalentes de álcool, quantidade de catalisador e volume de solvente. Rendimentos determinados por RMNq.

Entrada	Solvente	Equivalentes de Álcool Benzílico	Quantidade de catalisador	Volume de solvente (µL)	Rendimento
1	Acetonitrila	2	30%	500	24%
2	Nitrometano	2	30%	500	45%
3	Diclorometano	2	30%	500	32%
4	Acetona	2	30%	500	31%
5	Benzeno	2	30%	500	36%
6	THF	2	30%	500	14%
7	Nitrometano	3	30%	500	51%
8	Nitrometano	5	30%	500	58%
9	Nitrometano	3	10%	500	19%
10	Nitrometano	3	20%	500	37%
11	Nitrometano	3	30%	150	60%
12	Nitrometano	3	30%	1000	28%

Na **tabela 2**, as entradas 1-6 são referentes aos diferentes solventes testados para a reação de inserção para formação do produto **1**, usando inicialmente 2 equivalentes de álcool benzílico e 30 mol% do catalisador. O solvente que apresentou melhor rendimento para essa reação foi o nitrometano (entrada 2). Foram ainda testados outros solventes: DMSO, DMF e HMPA. Porém, para esses três solventes não foi visualizado na CCD a formação do produto e nem o consumo do diazoacetato de etila. Observou-se também que não houve evolução de gás nitrogênio no início das reações com esses solventes.

Tendo achado o melhor solvente, foram variados outros parâmetros afim de se melhorar o método. Nas entradas 7 e 8 da **tabela 2**, foram aumentados o número de equivalentes do álcool benzílico para 3 e 5 equivalentes, respectivamente. Como a

diferença entre 3 e 5 equivalentes não foi tão alta, optou-se por utilizar a menor quantidade.

A seguir, foi testada a possibilidade de se diminuir a quantidade de catalisador (entradas 9 e 10). Mas, da mesma maneira que ocorreu no método A, à medida que se diminui a quantidade de catalisador o rendimento também abaixa. Dessa maneira, 30 mol% de catalisador foi a melhor escolha observada.

Por último, mudou-se a quantidade de solvente para avaliar qual é o efeito da concentração da reação: mais concentrado (entrada 11) e mais diluído (entrada 12). Foi observado que o melhor rendimento ocorre quando nessa reação é utilizada a menor quantidade de solvente – razão do volume de álcool : solvente igual a 1:1. Assim, utilizando 30 mol% de catalisador, 3 equivalente de álcool benzílico e 150 μ L de nitrometano foi possível obter 60% de rendimento para a formação do produto **1**. Sendo essa condição a melhor para a reação, frente as outras testadas.

3.4 Inserção de outros álcoois em diazoacetato de etila

Comparando-se os dois métodos apresentados acima (A e B), o método A – sem solvente, foi o que apresentou o melhor rendimento. Assim, foram testadas as inserções de outros álcoois nessas mesmas condições, como pode ser visto no Esquema 23.

No esquema 23, é mostrada a inserção de alguns álcoois em diazoacetato de etila utilizando-se o ácido difenil-fosfórico como catalisador e as condições estabelecidas no método A. Os álcoois testados foram: metanol, etanol, isopropanol e *tert*-butanol. Sendo os rendimentos observados por RMNq foram, respectivamente, de 91%, 72%, 51 e 19%.

Observa-se que a medida que o tamanho do álcool aumenta, sua inserção em diazoacetato de etila é prejudicada. Isso pode ser atribuído aos fatores estéricos, bem como na redução da nucleofilicidade a medida que o tamanho do álcool é aumentado.

Os estudos feitos por Paulissen et al.¹⁷, em reações de inserção com alguns desses mesmos álcoois, mostram que o acetato de ródio ainda é um catalisador mais vantajoso, sendo o menor rendimento obtido nesse estudo de 82% para o *tert*-butanol. Entretanto, os rendimentos obtidos para os produtos de álcoois menos impedidos

metanol (91%), etanol (72%) e álcool benzílico (77%) – estão próximos da mesma faixa de rendimentos obtidos com acetato de ródio.

Esquema 25. Reações de inserção utilizando diferentes álcoois: Metanol (2), etanol (3), isopropanol (4) e tert-butanol (5). Utilizando as melhores condições encontradas para o método geral A.

As tentativas de isolar o produto **2** não foram bem sucedidas. Esse possui uma característica muito volátil, o que dificultou a evaporação do solvente após sua purificação. Ou o produto era perdido ao se tentar evaporar, ou a amostra enviada para análise de RMN apresentava muitas impurezas devido ao excesso de solvente e a dificuldade de separação pelo excesso de álcool usado na reação. Dessa maneira, não foi possível obter um espectro de RMN-¹H de maneira satisfatória. O sinal utilizado para o cálculo de rendimento por RMNq foi comparado com o descrito na literatura ³³ e o espectro impuro obtido do composto.

Na figura 4, é apresentado o RMN-¹H do produto **3** após purificação por coluna flash.

O produto **3** pode ser caracterizado atribuindo-se o quarteto observado entre 4,25-4,20 ppm [9] ao CH₂ do grupo éster, com uma constante de acoplamento de 7,1 Hz. O singlete em 4,07 ppm [2] é atribuído ao CH₂ vizinho as funções éter e éster. O quarteto entre 3,63-3,58 ppm [5] refere-se ao CH₂ vizinho a função éter, com constante de acoplamento igual a 7,0 Hz, originado do etanol. Entre 1,31-1,28 ppm [8] observa-se um dos tripletos referente ao CH₃ do grupo éster com constante de acoplamento $J = 6,7$ Hz; *que* é mais desblindado que o outro triplete entre 1,27-1,24 ppm [6], apresentando uma constante de acoplamento $J = 6,5$ Hz.

Figura 4. RMN-1H do produto 3.

Na figura 5, pode ser observado o RMN-¹H do produto **4** isolado por coluna flash. O quarteto entre 4,24-4,19 ppm [10], com constante de acoplamento de 7,1 Hz; pode ser atribuído ao CH₂ do grupo éster. O singlete em 4,07 ppm [3] é atribuído ao CH₂ vizinho ao grupo éter e ao grupo éster. Em seguida, é observado um hepteto entre 3,72-3,64 ppm [1], com constante de acoplamento de 6,1 Hz; atribuído ao hidrogênio do grupo isopropil vizinho a função éter. Entre 1,30-1,27 ppm [9], observa-se o tripleto referente ao grupo éster, com constante de acoplamento de 7,1 Hz. O dubleto entre 1,21-1,20 [6-7], é atribuído as metilas do grupo isopropil, com constante de acoplamento de 6,1 Hz. Algumas impurezas podem ser observadas no espectro, pelos mesmos motivos observados no produto **2**.

Figura 5. RMN-1H do produto 4.

Na figura 6, é mostrado o RMN-¹H do produto **5**, após purificação por coluna flash. O quarteto observado entre 4,24-4,18 ppm pode ser atribuído ao CH₂ do grupo éster, com constante de acoplamento igual a 7,1 Hz. O Singlete em 4,02 ppm refere-se ao CH₂ vizinho as funções éter e éster. O triplete entre 1,30-1,26 ppm possui uma constante de acoplamento de 7,1 Hz e pode ser atribuído ao CH₃ do grupo éster. Por último, o singlete em 1,24 ppm [6,7 e 8] é atribuído aos nove hidrogênios das metilas do grupo *tert*-butil.

Ao final de quase todas as reações de inserção destes álcoois, exceto álcool benzílico e metanol, observou-se na placa de CCD a formação de um subproduto com R_f de 0,1. Esse subproduto foi isolado em uma das reações e mandado para análise por RMN-¹H – figura 6.

Figura 6. RMN-1H do produto 5.

Esse subproduto isolado foi formado da reação de inserção do ácido difenil-fosfórico ao diazoacetato de etila. Os multipletos observados entre 7,37-7,20 ppm [8,9 e 19] foram atribuídos aos dez hidrogênios aromáticos. O duplo-dublete observado entre 4,74-4,71 ppm [18] foram atribuídos aos hidrogênios do CH₂ da posição α à carboxila do éster, a constante de acoplamento observada foi de $J = 11$ Hz, valor característico do acoplamento de hidrogênio com átomo de fósforo. O quarteto observado entre 4,29-4,21 ppm [23] foi atribuído ao CH₂ da etoxila do grupo éster, constante de acoplamento $J = 7,1$ Hz. E o triplete entre 1,26-1,24 ppm [22] foi atribuído ao CH₃ do grupo éster, com constante de acoplamento $J = 7,1$ Hz.

Figura 7. Subproduto obtido da inserção do ácido difenil-fosfórico em diazoacetato de etila.

3.5 Inserções de fenóis em diazoacetato de etila

Fenóis são uma classe de compostos orgânicos muito úteis em síntese orgânica. Sendo essa classe de composto um importante e barato bloco de construção sintética, contendo um basicamente um anél aromático e o grupo hidroxila.

Até o momento, existem apenas alguns exemplos presentes na literatura^{34–36} onde fenóis são utilizados em reações de inserção em diazoacetato de etila. Em todos esses exemplos, essas inserções são feitas em presença de catalisadores metálicos, tais como: Re, Pt e Au.

No esquema 24, são mostrados os resultados da tentativa de inserção do fenol (produto 6) e do *p*-metoxifenol em diazoacetato de etila, usando nitrometano como solvente e as melhores condições encontradas para o método B.

Esquema 26. Reações de inserção com fenol e p-metóxi-fenol em diazoacetato de etila.

Entretanto, a análise por RMNq desses produtos mostrou que ambas as reações forneceram rendimentos muito baixos para os produtos 6 (7%) e produto 8 (8%).

O baixo rendimento não permitiu que os produtos dessas reações pudessem ser isolados e obtidos em uma quantidade suficiente para as análises de caracterização por RMN- ^1H . Sendo assim, os sinais presentes no RMNq foram comparados com os dados da literatura³³ para o cálculo de rendimento.

3.6 Inserções em outros diazocompostos usando metanol

Como a inserção utilizando metanol em diazoacetato de etila foi a que apresentou o melhor rendimento (91%), foram utilizados outros diferentes tipos de diazocompostos afim de se investigar um pouco mais a aplicabilidade dessa metodologia.

3.7 Inserções usando diferentes α -aril-diazocompostos

No esquema 25, podemos observar os diferentes rendimentos obtidos para as reações de inserção de metanol em diferentes α -aril-diazocompostos.

O produto **8** foi obtido através da reação de inserção do metanol em α -diazofenilacetato de metila, sendo o rendimento de 65% determinado por RMNq.

O produto **9** foi obtido através da reação de inserção do metanol em α -diazoo-*o*-nitro-fenilacetato de metila, sendo o rendimento de 64% determinado por RMNq. Em comparação com o resultado anterior, o grupo nitro não mostrou praticamente nenhuma influência sob a reatividade do substrato na reação.

Esquema 27. Reações de inserção de metanol em diferentes α -aril-diazocompostos

O produto **10** foi obtido através da reação de inserção do metanol em α -diazoo-*p*-metóxi-fenilacetato de metila, sendo o rendimento de 96% determinado por RMNq. Observa-se, nesse caso, que quando temos um grupo doador de elétrons na posição *para* do anel aromático, esse contribui de maneira muito significativa para o aumento do rendimento dessa inserção (produto **10**). Esse fato pode indicar que o efeito doador de elétrons favorece a protonação do substrato pelo catalisador, na primeira etapa do mecanismo, que pode ser apontado como etapa lenta do possível mecanismo, como será discutido mais à frente.

O produto **11** foi obtido através da reação de inserção do metanol em α -diazofenilacetato de isopropila, sendo o rendimento de 59% determinado por RMNq. Os exemplos mostrados para os produtos **11** e **12** possuem grupos mais volumosos na função éster. Esses exemplos quando comparados com um éster menos volumoso, produto **8**, demonstram como grupos mais volumosos influenciam de maneira negativa a reatividade do substrato nessas inserções.

Na figura 8, é apresentado o RMN- ^1H para o produto **8** após purificação por coluna flash.

Figura 8. RMN- ^1H do produto **8**.

Os multipletos observados entre 7,45-7,34 ppm [4,3,2] são atribuídos aos 5 hidrogênios do anel aromático do produto. O singlete em 4,78 ppm [7] é atribuído ao hidrogênio carbinólico e benzílico. O singlete em 3,72 ppm [13] é atribuído ao grupo metoxil, proveniente do metanol, vizinho ao grupo éter. O último singlete em 3,41 ppm [12] é atribuído ao CH_3 do grupo éster, sendo esse mais blindado por sofrer influência apenas do grupo éster. Ao passo que o CH_3 do éter, em 3,72 ppm, torna-se mais

desblindado por sofrer influência da proximidade do anel, do oxigênio do éter e do grupo éster.

A seguir, na figura 9 está apresentado o espectro de RMN- ^{13}C para o produto **8**.

Figura 9. RMN- ^{13}C para o produto **8**.

Podemos observar de acordo com a numeração da estrutura na figura 8, a quais carbonos são atribuídos cada sinal. Do mais desblindado para o mais blindado: 171,1 ppm [8] – carbono carboxílico, em 136,1 ppm [5] – carbono na posição *ipso*, em 128,8 ppm [4 e 6] – carbonos nas posições *orto*, em 128,7 ppm [3]-[1] – carbonos na posição *meta*, em 127,2 ppm [2] – carbono na posição *para*, em 82,6 ppm [7] – CH carbinólico e benzílico; 57,4 ppm [13] – CH₃ do grupo metoxil e em 52,3 ppm [12] – CH₃ do grupo éster.

Na figura 10, podemos observar os sinais no espectro de RMN- ^1H para o produto **9**, após purificação por coluna flash.

Os multipletos observados entre 8,04-7,52 ppm [1,4,2 e 3] são atribuídos aos 4 hidrogênios do anel aromático do produto. O singlete em 5,56 ppm [7] é atribuído ao carbinólico e benzílico. O singlete em 3,74 ppm [13] é atribuído ao grupo metoxil, proveniente do metanol, vizinho ao grupo éter. O último singlete em 3,41 ppm [12] é atribuído ao CH₃ do grupo éster.

Figura 10. RMN-1H do produto 9.

A seguir, na figura 11, é apresentado o espectro de RMN-¹³C para o produto 9.

Podemos observar de acordo com a numeração da estrutura na figura 8, a quais carbonos são atribuídos cada sinal. Do mais desblindado para o mais blindado: 169,7 ppm [8] – carbono carboxílico, em 148,4 ppm [5] – carbono na posição *ipso*, em 133,7 ppm [6] – carbono ligado ao grupo nitro em *orto*, em 132,0 ppm [1] – um dos carbonos *meta*, em 129,4 ppm [4] – o outro carbono na posição *orto*, em 128,8 ppm [2] – o outro carbono na posição *meta*, em 124,9 ppm [2] – carbono na posição *para*, em 78,3 ppm [7] – CH carbinólico e benzílico; em 59,0 ppm [13] – CH₃ do grupo metoxil e em 52,7 ppm [12] – CH₃ do grupo éster.

Figura 11. RMN-¹³C do produto 9.

A seguir é mostrado na figura 12 o espectro de RMN-¹H para o produto **10**, após purificação por coluna flash.

Observando a figura 12, podemos caracterizar o produto 10 de acordo com os sinais presentes no espectro. O multipletto entre 7,37-7,27 ppm [4] – são dos hidrogênios ligados aos carbonos [4] e [6] do anel aromático. O multipletto entre 6,91-6,88 ppm [1] – é atribuído aos hidrogênios ligados aos carbonos [1] e [6] do anel. O singletto em 4,72 ppm [7] – é atribuído ao CH carbinólico e benzílico. O singletto em 3,80 ppm [15] – é atribuído ao CH₃ do grupo metoxil do anel. O singletto em 3,72 ppm [13] – refere-se ao CH₃ do grupo éter (proveniente do metanol). E o último singletto em 3,38 ppm [12] é do CH₃ do grupo éster.

Em seguida, na figura 12 é mostrado o RMN-¹³C para o produto **10**.

Figura 12. RMN-1H do produto 10.

Figura 13. RMN-13C do produto 10.

Seguindo a numeração da estrutura na figura 13. Os sinais podem ser atribuídos da seguinte forma para o produto 10: 171,3 ppm [8] – carbono carboxílico, em 160,0 ppm [2] – carbono ligado ao grupo metoxil do anel, 128,6 ppm [1 e 3] – carbono na posição *orto* em relação ao metóxi, em 128,2 ppm [5] – carbono na posição *para* em relação ao grupo metoxil, em 114,0 ppm [4 e 6] – os carbonos *meta* em relação ao grupo metoxil, em 82,1 ppm [7] – CH carbinólico e benzílico; em 57,1 ppm [13] – CH₃ do grupo metoxil, em 55,2 ppm [15] – CH₃ do grupo metoxil do anel e em 52,2 ppm [12] – CH₃ do grupo éster.

Na figura 14, podemos observar o RMN-¹H do produto 11 após feita a purificação por coluna flash.

Figura 14. RMN-¹H do produto 11.

Os multipletos observados entre 7,45-7,32 ppm [1,2 e 6] - são atribuídos aos hidrogênios do anelo aromático. O hepteto observado entre 5,09-5,02 ppm [1] é atribuído ao CH do grupo isopropil, com constante de acoplamento igual a 6,3 Hz. O

singleto em 4,72 ppm [7] pode ser atribuído ao CH vizinho carbinólico e benzílico. O singleto em 3,41 ppm [13] pode ser atribuído ao CH₃ do grupo metoxil da função éter. Os dubletos em 1,26-1,24 ppm [14] e 1,13-1,12 ppm [15] podem ser atribuídos os CH₃ do grupo isopropil, a presença do centro quiral no produto faz com que esses CH₃ sejam diastereotópicos.

A seguir, na figura 15, é apresentado o espectro de RMN-¹³C para o produto 11.

Figura 15. RMN-¹³C do produto 11.

Observar-se de acordo com a numeração da estrutura na figura 14, a quais carbonos são atribuídos cada sinal. Do mais desblindado para o mais blindado: 170,4 ppm [8] – carbono carboxílico, em 136,5 ppm [5] – carbono na posição *ipso*, em 128,7 ppm [4 e 6] – carbonos nas posições *orto*, em 128,7 ppm [3] – carbonos na posição *meta*, em 127,3 ppm [2] – carbono na posição *para*, em 82,9 ppm [7] – CH carbinólico e benzílico; 68,9 ppm [12] – CH do isopropil do éster, em 57,4 ppm [13] – CH₃ do

grupo metoxil vizinho a função éter, em 21,9 e 21,6 ppm [14 e 15] – CH₃ do grupo isopropil do éster.

A seguir, na figura 16, é mostrado o RMN-¹H do produto **12** após purificação por coluna flash.

Os multipletos observados entre 7,45-7,21 ppm [1-6 e 14-19] são atribuídos aos 10 hidrogênios dos dois anéis aromáticos presentes na estrutura. O duplo dubleto observado entre 5,21-5,09 ppm [12] é atribuído ao CH₂ do grupo benzil, com constante de acoplamento igual a 33,9 e 12,4 Hz. O singlete em 4,81 ppm [7] é atribuído ao CH carbinólico e benzílico. O último singlete observado, em 3,41 ppm [13], é atribuído ao CH₃ do grupo vizinho a função éter.

Figura 16. RMN-¹H do produto **12**.

Podemos observar de acordo com a numeração da estrutura na figura 17, a quais carbonos são atribuídos cada sinal. Do mais desblindado para o mais blindado: 170,6 ppm [8] – carbono ligado a dupla do éster, em 136,2 ppm [14] – carbono na posição *ipso* do grupo benzil, em 135,6 ppm [5] - carbono na posição *ipso* do grupo

aril, em 128,9 ppm [4 e 6] – carbonos nas posições *orto* do grupo aril, em 128,8 [15] – carbonos nas posições *orto* do grupo benzil, em 128,6 ppm [1 e 3] – carbonos na posição *meta*, em 128,4 ppm [16 e 19] – carbonos na posição *meta* do grupo benzil, em 128,1 ppm [2] – carbono na posição *para* do grupo aril, em 127,4 ppm [17] – carbono na posição *para* do grupo aril, em 82,7 ppm [7] – CH carbinólico e benzílico; em 66,9 ppm [12] – CH₂ do grupo benzil e em 57,5 ppm [13] – CH₃ do grupo metoxil vizinho a função éter.

Figura 17. RMN-13C do produto 13.

Cabe ressaltar que o desdobramento do sinal entre 5,21-5,09 ppm [12] – figura 12- ocorre devido a formação do centro quiral no produto **12**. Tornando assim os hidrogênios desse CH₂, nessa posição, diastereotópicos.

3.8 Inserções em diazocetonas

Nessa etapa do estudo, foi aplicado o método A para realizar inserção de metanol em α -diazacetofenona, utilizando-se o ácido difenil-fosfórico como catalisador – Esquema 26. Sendo o rendimento determinado por RMNq igual a 56%

Esquema 28. Inserção de metanol em diazocetonas

Embora não tenha sido observado um rendimento alto para essa reação, esse resultado é equivalente ao obtido pelos primeiros estudos feitos por Yates ¹⁶. Nesse artigo de 1952, utilizando como catalisador a liga de cobre bronze, o produto 14 foi obtido com 55% de rendimento.

Na figura 18, é mostrado o RMN-¹H para o produto 14. Os multipletos observados entre 7,94-7,46 ppm podem ser atribuídos aos hidrogênios aromáticos [2-4]. O singlete em 4,71 ppm pode ser atribuído ao CH₂ da posição α à carboníla. Por último o singlete em 3,51 ppm pode ser atribuído ao CH₃ do grupo metoxil.

Figura 18. Espectro de RMN-¹H do produto 14.

3.9 Inserção em α -diazó- β -cetoéster

No esquema 27, está mostrada a tentativa de inserir metanol em um α -diazó- β -cetoéster. Entretanto, observou-se, que não houve após a adição do catalisador, a evolução de nitrogênio e a CCD mostrou, ao longo do período de 24 h, que não houve qualquer consumo do material de partida.

Esquema 29. Reação de inserção de metanol em α -diazó- β -cetoéster.

Como o grupo diazo desse material de partida está localizado na posição α a dois grupos retiradores de elétrons, carbonila e éster, a pobreza de elétrons no carbono da função diazo dificulta a protonação pelo catalisador, não iniciando a reação de inserção, de acordo com a proposta mecanística que será discutida mais adiante.

3.10 Inserção de silanóis

No esquema 28, são mostradas as duas tentativas de inserção de silanóis em diazoacetato de etila, uma usando trimetilsilanol e outra com triisopropilsilanol. Para obtenção do interessante produto constituído de um álcool protegido por grupo silil. Foram testadas para a primeira reação as condições tanto do método geral A, quanto do B. Para a segunda reação só testou-se as condições do método geral B, pois esse usa menos equivalentes do silanol, o qual possui um preço elevado.

Porém, observou-se que logo na adição do catalisador não houve evolução de nitrogênio e as placas de CCD, ao longo do tempo, não mostraram qualquer consumo do material de partida.

Esquema 30. Reações de inserção de silanóis

3.11 Inserção de água em diazoacetato de etila

No esquema 29, é mostrada a reação de inserção de água em diazoacetato de etila, utilizando como catalisador o ácido difenil-fosfórico. Entretanto, não foi possível observar a formação desse produto ao longo da reação. A placa de CCD mostrou pouco consumo do diazoacetato de etila. Outro problema observado que pode ter influenciado na reação foi a insolubilidade do ácido difenil-fosfórico em água, o que pode ter dificultado a transferência do próton para o diazocomposto.

Esquema 31. Reação de inserção de água em diazoacetato de etila.

3.12 Proposta de mecanismo para reações de inserção de álcoois catalisadas por ácidos de Brønsted

Para um melhor entendimento dessas reações, é possível propor alguns possível mecanismos para as reações de inserção de álcoois catalisadas por um ácido de Brønsted, como o ácido difenil-fosfórico, mostrado anteriormente.

Acredita-se que essa reação deva passar por um mecanismo de substituição nucleofílica, sendo a primeira etapa a propotonação do diazocomposto seguido do ataque pelo álcool. Pode ser assim, proposto dois tipos de substituição diferentes, por $\text{S}_{\text{N}}1$ ou $\text{S}_{\text{N}}2$ – como mostrado no esquema 30.

Acredita-se que em compostos diazocarbonílicos, como por exemplo o diazoacetato de etila, a reação de inserção OH ocorra por um mecanismo do tipo SN_2 , uma vez que o carbono da posição α -carboxila do éster é primário, sendo muito instável a formação de um carbocátion. Entretanto, quando temos um substituinte no carbono α -carboxila, como por exemplo um grupo aril, torna-se bem plausível que a reação possa passar por um mecanismo do tipo SN_1 , com a formação de um carbocátion que pode ser estabilizado pelo grupo aril.

Proposta via SN_2

H-B = ácido de Bronsted

R= Alquil, aril ou éster

Proposta via SN_1

H-B = ácido de Bronsted

R= Alquil, aril ou éster

R' = Aril

Esquema 32. Propostas de mecanismos por SN_1 e SN_2 para reações de inserção catalisadas por ácidos de Brønsted.

Entretanto, são necessários estudos mais detalhados para comprovação dos caminhos reacionais, dessa maneira sendo possível a elucidação do mecanismo que envolve essas reações de inserção catalisadas por ácido difenil-fosfórico.

4 Conclusão

Foi possível desenvolver uma metodologia eficiente para inserções de alguns álcoois em diazocompostos na presença de um ácido de Brønsted como organocatalisador.

Demostrou-se que, de todos os ácidos testados, o ácido difenil-fosfórico foi o que apresentou maiores rendimentos em testes com o modelo reacional – inserção de álcool benzílico em diazoacetato de etila.

Foi possível desenvolver duas metodologias distintas para as inserções de álcoois: Método A – reação com excesso de álcool sem o uso de qualquer solvente e Método B – reação com apenas 3 equivalentes do álcool utilizando uma pequena quantidade de nitrometano como solvente. Em ambos os métodos, a quantidade de 30 mol% do organocatalisador foi a que se observou melhor desempenho.

O método A foi aplicado com sucesso para a inserção de diferentes álcoois em diazoacetato de etila. Sendo o melhor rendimento observado para a inserção com metanol. Foi observado que o rendimento diminui conforme aumentamos o tamanho do álcool na inserção. Entretanto, exceto para as inserções usando o álcool benzílico e o metanol, foi observado a formação do subproduto de inserção do ácido difenil-fosfórico em diazoacetato de etila.

O método A foi aplicado em reações de inserção de metanol em diferentes α -diazó-aril-ésteres, o que mostrou uma metodologia eficiente para a criação de uma função éter (O-C) na posição α à carboxila do éster.

O método A foi aplicado com sucesso em reações de inserção usando metanol em α -diazó-acetofenona, sendo observado que essa metodologia pode ser eficaz na inserção de álcoois em diazocetonas.

As tentativas de inserção utilizando água, silanóis e fenóis em diazoacetato de etila não foram bem sucedidas.

A tentativa de inserção de metanol em um β -ceto- α -diazó-ésteres foi mal sucedida.

5 Perspectivas

Diante de alguns resultados positivos e promissores apresentados nesse trabalho algumas perspectivas podem ser tratadas afim de se explorar um pouco mais a aplicabilidade e a compreensão dessas reações:

- I) Estudos mecanísticos são necessários para se tentar elucidar os possíveis caminhos reacionais, envolvendo essas reações de inserção na presença de ácidos de Brønsted como organocatalisadores.
- II) Tentar variar outras condições, bem como testar outros catalisadores, nas inserções com água, fenóis, silanóis e β -ceto- α -diazó-ésteres. Podendo-se ampliar as aplicações, bem como descobrir novos catalisadores para essas transformações.
- III) Para algumas reações de inserção de álcoois, utilizando diazoacetato de etila, observou-se a formação do subproduto de acoplamento do ácido difenil-fosfórico no diazoacetato de etila. Sendo assim, torna-se interessante testar catalisadores com estruturas mais impedidas, o que poderia evitar a formação desse subproduto.
- IV) Como a quantidade de organocatalisador utilizada nessas metodologias desenvolvidas é relativamente alta (30 mol%), se comparada com a catálise metálica, torna-se de suma importância para melhoria das condições reacionais realizar testes de recuperação do catalisador. Outra alternativa para a redução do catalizador seria testar um sistema com o ácido difenil-fosfórico imobilizado em resinas, tornando assim um catalisador heterogêneo que pode ser mais facilmente recuperado. A recuperação do catalisador, pode diminuir os custos do método, agregando uma grande vantagem em sua utilização.
- V) Testar as reações de inserções assimétricas, utilizando-se ácidos fosfóricos quirais como organocatalisadores. Tais ácidos são disponíveis

comercialmente, como por exemplos os derivados de BINOL, SPINOL, VAPOL e etc.

6 Parte experimental

Todos os álcoois utilizados em reações de inserção foram destilados e secos previamente. Quando houve a necessidade do uso de solvente seco, em reações anidras, esses foram destilados ou tratados de acordo com os métodos adequados para cada caso.

As reações foram monitoradas por Cromatografia de Camada Delgada (CCD, Fluka, matriz de sílica gel, suporte de alumínio, com indicador fluorescente na região de 254 nm e espessura de 200 μm). As placas foram preparadas com 5 cm de comprimento, sendo 4 cm a distância total de eluição do solvente. Foram utilizados como reveladores para as placas de CCD a solução de ácido fosfomolibdico e vanilina. Para as purificações em por cromatografia de coluna *flash* utilizou-se sílica gel 60 Å.

As análises de caracterização dos produtos obtidos utilizaram técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (RMN- ^1H) e ^{13}C (RMN- 13), utilizando equipamento de 400 ou 500 MHz para H^1 e 126 MHz para ^{13}C . As amostras de RMN foram preparadas usando CDCl_3 como solvente. As análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) foram realizadas utilizando como fonte de ionização *electrospray* no modo positivo (ESI) em um espectrômetro com as seguinte configuração: ion trap linear híbrido – Orbitrap FT-EM e QqTOF/EM – Microtof – modelo QII.

6.1 Preparo dos materiais de partida

6.1.1 Preparação de Diazoacetato de Etila³⁷

Pesou-se o cloridrato do éster etílico da glicina (1,00 g, 7,1 mmol) em um balão de fundo redondo. Adicionou-se sob agitação 2 mL de H_2O e 4 mL de CH_2Cl_2 , fechou-se o sistema com um septo e trocou-se a atmosfera com um balão de argônio. A solução incolor foi resfriada até $-5\text{ }^\circ\text{C}$ (banho de gelo e sal) e então adicionou-se uma solução resfriada de NaNO_2 (0,59 g, 8,5 mmol) em 2 mL de H_2O . A seguir, a temperatura do banho foi diminuída até $-10\text{ }^\circ\text{C}$ para a adição lenta de 680 μL de uma solução aquosa 5% de H_2SO_4 . A reação permaneceu por mais 20 min sob agitação e cuidando-se para que o banho de gelo permanecesse abaixo de $1\text{ }^\circ\text{C}$. Após esse período, o produto foi extraído utilizando-se CH_2Cl_2 (2 x 3 mL). A fase orgânica foi

lavada com uma solução aquosa gelada 5% de NaHCO_3 (6 mL), a fase orgânica foi separada e a fase aquosa é extraída com mais CH_2Cl_2 (2 x 3 mL). A fase orgânica coletada e foi seca com Na_2SO_4 , filtrada, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. $R_f = 0,5$ em 7:3 (hexano: éter). Rendimento: 73%. RMN- ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 4.73 (s, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). Os sinais obtidos no espectro de RMN- ^1H conferem com os valores encontrados na literatura³⁷.

IV(cm^{-1}): 3123, 2985, 2112, 1751, 1697, 1477, 1466, 1400, 1379, 1350, 1339, 1300, 1246, 1196, 1096, 1047, 1030, 743, 517.

6.1.2 Procedimento geral de preparação de α -aril-diazoésteres³⁸

Em um balão de fundo redondo, foi preparada uma solução contendo 230 μL do reagente fenilacetato de metila (0,250 g; 1,66 mmol; 1 eq), 5 mL de acetonitrila seca e 0,485 g de *p*-ABSA (2,34 mmol; 1,4 eq).

A solução foi agitada até a solubilização da azida e então o sistema foi resfriado até 0°C para a adição lenta de DBU (350 μL ; 2,34 mmol; 1,4 eq). O sistema foi agitado por aproximadamente 14 h a temperatura ambiente (t.a.). Após o tempo da reação, essa foi diluída com a adição de 2 mL de H_2O e extraída com dietil éter (3 x 1 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com solução 10% de NH_4Cl (3 x 1 mL) e posteriormente com solução saturada de NaCl (3 x 1 mL). A fase orgânica foi coletada em um erlenmeyer e seco com MgSO_4 , filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia flash usando como eluente a solução de hexano e acetato de etila (9:1). $R_f = 0,47$. Líquido vermelho. Rendimento: 98%. RMN- ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.18 ppm (m, 5H), 3.86 (s, 3H). Os sinais obtidos no espectro de RMN- ^1H conferem com os valores encontrados na literatura³⁸.

IV(cm^{-1}): 3061, 3026, 2953, 2099, 2079, 1711, 1697, 1599, 1576, 1499, 1435, 1354, 1333, 1287, 1250, 1194, 1155, 1053, 1026, 910, 756, 692, 669, 500..

O procedimento descrito anteriormente foi utilizado na síntese de todos os demais α -aryl-diazoésteres.

Foram utilizados 0,500 g do *o*-nitro-fenilacetato de metila (2,2 mmol; 1 eq), 7 mL de acetonitrila e 470 μ L de DBU (0,472 g; 3,1 mmol; 1,4 eq). O produto foi purificado por cromatografia flash usando como eluente a solução de hexano e acetato de etila (8:2). R_f = 0,32. Sólido amarelo. Ponto de fusão = 78 °C. Rendimento: 85% RMN- 1 H: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07-8.04 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.67-7.63 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.56-7.54 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.50– 7.46 (m, 1H), 3.82 (s, 3H). Os sinais obtidos no espectro de RMN- 1 H conferem com os valores encontrados na literatura³⁹.

IV(cm^{-1}): 2980, 2936, 2087, 1701, 1597, 1574, 1499, 1449, 1362, 1325, 1246, 1180, 1163, 1107, 1026, 1009, 995, 939, 901, 831, 756, 689, 664, 490.

Foram utilizados 1,77 g do *p*-metoxi-fenilacetato de metila (9,8 mmol; 1 eq), 35,4 mL de acetonitrila e 2,1 mL de DBU (2,089 g; 13,72 mmol; 1,4 eq). Purificado por cromatografia flash usando como eluente a solução de hexano e acetato de etila (9:1). R_f = 0,32. Sólido alaranjado. Ponto de fusão = 53 °C. Rendimento: 96%. RMN- 1 H: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 – 7.35 (m, 2H), 6.96 – 6.91 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). Espectro foi comparado com a literatura³⁸.

IV(cm^{-1}): 2961, 2089, 1701, 1688, 1653, 1607, 1516, 1466, 1447, 1431, 1356, 1296, 1260, 1186, 1152, 1124, 1113, 1051, 1032, 1007, 831, 804, 739, 610, 509.

Foram utilizados 0,500 g do fenilacetato de benzila (2,0 mmol; 1 eq), 6 mL de acetonitrila seca e 420 μ L de DBU (0,428 g; 2,8 mmol; 1,4 eq). O produto foi purificado por cromatografia flash usando como eluente a solução de hexano e acetato de etila (9:1). R_f = 0,47. Sólido alaranjado. Ponto de fusão = 53 °C. Rendimento: 83%. RMN- 1 H: (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49-7.47 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 7H), 7.19-7.16 (m, J = 8.6, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H). Espectro foi comparado com a literatura⁴⁰.

IV(cm^{-1}): 3069, 3057, 3032, 2968, 2951, 2089, 1962, 1946, 1701, 1597, 1574, 1499, 1450, 1379, 1350, 1335, 1288, 1248, 1215, 1153, 1078, 1040, 1026, 1013, 997, 980, 895, 756, 736, 689, 667, 598, 513, 488, 459.

Foram utilizados 0,500 g do fenilacetato de isopropila (2,4 mmol; 1 eq), 7,5 mL de acetonitrila seca e 500 μL de DBU (0,515 g; 3,4 mmol; 1,4 eq). Purificado por cromatografia flash usando como eluente a solução de hexano e acetato de etila (9:1). R_f = 0,55. Sólido alaranjado. Ponto de fusão = 42 °C. Rendimento: 73%. RMN- ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.46 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 5.25-5.15 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 1.32-1.31 (d, J = 6.3 Hz, 6H). *Espectro foi comparado com a literatura* ⁴⁰.

IV(cm^{-1}): 3414, 2980, 2936, 2087, 1701, 1597, 1574, 1449, 1362, 1325, 1287, 1246, 1180, 1163, 1107, 1009, 995, 939, 901, 831, 756, 689, 664, 490.

6.1.3 Procedimento de preparação de β -ceto diazoésteres⁴¹

Foi preparada uma solução do acetoacetado de etila (140 μL , 1,1 mmol, 1 eq) em 6,6 mL de acetonitrila seca e em seguida, foram adicionados 300 mg de a *p*-ABSA (1,25 mmol; 1,25 eq). A solução foi agitada até a solubilização da azida e colocada em banho de gelo a 0 °C. A seguir, foram adicionados 450 μL de trietilamina (TEA; 3,3 mmol; 3 eq) gota-a-gota. Após a adição da base, a solução foi agitada por 16 h à temperatura ambiente. Após esse período, a solução reacional foi concentrada em vácuo e o sólido branco obtido triturado com adição de éter de petróleo. Essa suspensão foi filtrada para remoção do cloridrato de trietilamina, e o filtrado foi concentrado em vácuo e purificado em coluna flash usando como eluente uma solução de hexano e acetato de etila (8:2). R_f = 0,60. O produto é um óleo amarelo. Rendendimento: 85%. RMN- ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48 (s,

3H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 190.2 (s), 161.5 (s), 61.5 (s), 50.2 (s), 28.3 (s), 14.4 (s). *Espectro foi comparado com a literatura*^{41,42}.

6.1.4 Procedimento de preparação de diazoacetofenona⁴³

Foram adicionados 18 mL de uma solução etérea 0,4 M de diazometano (7,2 mmol; 2 eq) em um balão de fundo redondo, sob banho de gelo e sal a -10°C e atmosfera de argônio. Adicionou-se 0,50 mL de trietilamina seca (364 mg; 3,6 mmol; 1 eqv). A seguir, em um outro frasco foi preparada uma solução contendo o cloreto de benzoíla (500 mg; 0,420 mL; 3,6 mmol) e 1 mL de éter dietílico. Essa solução recém preparada do cloreto de benzoíla foi então adicionada lentamente ao balão reacional. A reação foi agitada a -10°C por 30 minutos. Após esse tempo, a reação foi colocada em banho a 0°C , onde permaneceu mais 30 min sob agitação. Após esse período, a reação permaneceu resfriada entre 0°C e 10°C e sob agitação por mais 4 horas. Após esse tempo, a reação foi filtrada em vácuo para remoção do cloridrato de trietilamina e o precipitado foi lavado com éter dietílico. A solução coletada no kitassato foi concentrada sob pressão reduzida para obtenção de um sólido viscoso amarelo. Esse sólido amarelo foi colocado no sistema de alto-vácuo por 1 hora para a remoção de possíveis traços de TEA. *Purificação por cristalização:* Após essa etapa, ao sólido viscoso foi adicionado hexano morno (não mais que 35°C) gota-a-gota até que não formasse mais um óleo vermelho (impureza). Deixou-se a solução descansar para que houvesse a decantação de um óleo vermelho. A solução sobrenadante amarela foi cuidadosamente coletada com uma pipeta de pasteur e colocada em um erlenmeyer pequeno, pré-aquecido (35°C), para que houvesse a cristalização do produto. Inicialmente, deixou-se o sistema chegar lentamente a temperatura ambiente, depois esse foi colocado na geladeira ($\sim 8^\circ\text{C}$) e depois deixou-se no freezer

(~ -15°C) durante a noite. Os cristais agulhados amarelos foram filtrados e submetidos ao processo de cristalização por mais duas vezes, para a remoção de impurezas. Rendimento: 66%. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 5.90 (s, 1H). Ponto de fusão: 45-47 °C. R_f = 0,26 em 8:2 (hexano:acetato de etila). *Dados comparados com a literatura*⁴⁴.

6.2 Procedimentos para inserção de álcoois em diazocompostos

6.2.1 Procedimento geral A: utilizando álcoois líquidos

Em um vial de 2 mL de capacidade, foram adicionados 46 µL de diazoacetato de etila (50 mg; 0,435 mmol; 1 eq), 10 equivalentes (**quantidades indicadas abaixo**) do respectivo álcool e a solução foi homogeneizada sob agitação. Em seguida, foram adicionados 33 mg de ácido difenil-fosfórico (0,1305 mmol; 30 mol%) e o vial foi fechado e furado com uma agulha para liberação do gás nitrogênio formado na reação. A reação permaneceu por 24 h sob agitação à temperatura ambiente. A reação foi purificada diretamente por coluna flash, conforme indicado abaixo para cada produto.

Para essa reação foram utilizados 450 µL de álcool benzílico (4,35 mmol; 10 eq). Rendimento por RMNq: 77%. Esse produto também foi isolado por coluna flash utilizando-se uma solução de hexano e éter dietílico (9:1). R_f = 0,38. Produto é um óleo incolor, possui cheiro doce. Rendimento isolado: 73%. RMN-¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 5H), 4.64 (s, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). *Os sinais obtidos no espectro de RMN-¹H conferem com os valores encontrados na literatura*³³. **Nota:** Cuidado ao evaporar o produto isolado devido a sua volatilidade.

IV(cm⁻¹): 3090, 3065, 3032, 2984, 2938, 2907, 1813, 1755, 1736, 1497, 1454, 1389, 1352, 1371, 1275, 1206, 1132, 1028, 953, 908, 858, 741, 698, 677, 610, 579.

Para essa reação foram utilizados 180 μL de metanol (4,35 mmol; 10 eq). Rendimento por RMNq: 91%. Esse produto também foi isolado por coluna flash utilizando-se uma solução de hexano e éter dietílico (7:3). Devido a volatilidade desse produto, não foi possível obter um espectro de RMN que fosse satisfatório. Dessa maneira, o sinal usado no cálculo do rendimento por RMNq foi comparado com os dados da literatura³³. **Nota:** Cuidado ao evaporar o produto isolado devido a sua volatilidade.

Para essa reação foram utilizados 260 μL de etanol (4,35 mmol; 10 eq). Rendimento por RMNq: 74%. Esse produto também foi isolado por coluna flash utilizando-se uma solução de hexano e éter dietílico (7:3). $R_f = 0,35$. Produto é um óleo incolor. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.60 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H). Os sinais obtidos no espectro de RMN- ^1H conferem com os valores encontrados na literatura³³. **Nota:** Cuidado ao evaporar o produto isolado devido a sua volatilidade.

Para essa reação foram utilizados 330 μL de isopropanol (4,35 mmol; 10 eq). Rendimento por RMNq: 54 %. Esse produto também foi isolado por coluna flash utilizando-se uma solução de hexano e éter dietílico (7:3). $R_f = 0,38$. Produto é um óleo incolor. RMN- ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.73 – 3.63 (hept, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H). Os sinais obtidos no espectro de RMN- ^1H conferem com os valores encontrados na literatura³³. **Nota:** Cuidado ao evaporar o produto isolado devido a sua volatilidade.

Para essa reação foram utilizados 410 μL *tert*-butanol (4,35 mmol; 10 eq). Rendimento por RMNq: 19%. Esse produto também foi isolado por coluna flash utilizando-se uma solução de hexano e éter dietílico (7:3). $R_f = 0,40$. Produto é um óleo incolor. RMN- ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 (s, 9H). Os sinais obtidos no espectro de RMN- ^1H conferem com os valores encontrados na literatura³³. **Nota:** Cuidado ao evaporar o produto isolado devido a sua volatilidade.

Hz, 2H).

Subproduto da inserção de ácido difenil-fosfórico em diazoacetato de etila. Isolado por coluna flash usando solução de hexano/éter (7:3). $R_f = 0,1$. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7,11 (m, 10H), 4.72 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1$

Nessa reação foram utilizados 25 mg do diazocomposto (0,14 mmol; 1 eq), 60 μL de metanol (1,4 mmol; 10 eq) e 10,6 mg de ácido difenil-fosfórico (0,042 mmol; 30 mol%). Rendimento por RMNq: 65%. Esse produto também foi isolado por coluna flash utilizando-se uma solução de hexano e acetato de etila (9:1). $R_f = 0,31$. Produto é um óleo incolor. RMN- ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.43 (m, 2H), 7.39– 7.34 (m, 3H), 4.78 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.41 (s, 3H). RMN- ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 171.13 (s), 136.13 (s), 128.72 (s), 127.21 (s), 82.56 (s), 57.35 (s), 52.31 (s). Os sinais obtidos no espectro de RMN- ^1H e ^{13}C conferem com os valores encontrados na literatura⁴⁵.

IV(cm^{-1}): 3088, 3065, 3032, 2995, 2953, 2907, 2830, 1751, 1495, 1456, 1437, 1352, 1261, 1213, 1198, 1175, 1109, 1026, 1013, 970, 959, 849, 785, 733, 698, 615, 606, 600, 517.

Nessa reação foram utilizados 50 mg do diazocomposto (0,22 mmol; 1 eq), 91 μL de metanol (2,2 mmol; 10 eq) e 16,8 mg de ácido difenil-fosfórico (0,067 mmol; 30 mol%). Rendimento por RMNq: 64%. Esse produto também foi isolado por coluna flash utilizando-se uma solução de hexano e acetato de etila (9:1). $R_f = 0,13$. Produto é um óleo incolor. RMN- ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (s, 3H). RMN- ^{13}C : (126 MHz, CDCl_3) δ 169.67 (s), 148.39 (s), 133.75 (s), 132.01 (s), 129.38 (s), 128.79 (s), 124.95 (s), 78.29 (s), 59.01 (s), 52.73 (s). m/z : 248,05294 ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{Na}^+$).

IV(cm^{-1}): 2999, 2955, 2833, 1755, 1748, 1612, 1537, 1531, 1495, 1462, 1437, 1356, 1308, 1271, 1209, 1175, 1105, 1076, 1011, 920, 858, 653, 787, 739, 712, 689, 631, 613, 542, 528, 523, 513.

Nessa reação foram utilizados 25 mg do diazocomposto (0,12 mmol; 1 eq), 50 μ L de metanol (2,2 mmol; 10 eq) e 9,1 mg de ácido difenil-fosfórico (0,036 mmol; 30 mol%). Rendimento por RMNq: 96%. Esse produto também foi isolado por coluna flash utilizando-se uma solução de hexano e acetato de etila (9:1). R_f = 0,15. Produto é um óleo incolor. RMN- ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.32 (m, 2H), 6.93 – 6.87 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.38 (s, 3H). RMN- ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 171.31 (s), 159.96 (s), 128.56 (s), 128.20 (s), 114.04 (s), 82.05 (s), 57.08 (s), 55.24 (s), 52.19 (s). m/z : 233,07843 ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}^+$). Os sinais obtidos no espectro de RMN- ^1H conferem com os valores encontrados na literatura^{46,47}.

IV(cm^{-1}): 3088, 3065, 3032, 2995, 2953, 2907, 2830, 1751, 1495, 1456, 1437, 1352, 1261, 1213, 1198, 1175, 1109, 1026, 1013, 970, 970, 959, 849, 785, 733, 698, 615, 606, 600, 517.

Nessa reação foram utilizados 50 mg do diazocomposto (0,20 mmol; 1 eq), 80 μ L de metanol (2,0 mmol; 10 eq) e 14,9 mg de ácido difenil-fosfórico (0,059 mmol; 30 mol%). Rendimento por RMNq: 52%. Esse produto também foi isolado por coluna flash utilizando-se uma solução de hexano e acetato de etila (9:1). R_f = 0,35. Produto é um óleo incolor. RMN- ^1H : (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.42 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 5.15 (d, J = 33.9; d, 12.4 Hz, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.41 (s, 3H). RMN- ^{13}C : (101 MHz, CDCl_3) δ 170.65 (s), 136.23 (s), 135.58 (s), 128.88 (s), 128.75 (s), 128.60 (s), 128.35 (s), 128.09 (s), 127.37 (s), 82.71 (s), 77.48 (s), 77.16 (s), 76.84 (s), 66.88 (s), 57.49 (s). Os sinais obtidos no espectro de RMN- ^1H conferem com os valores encontrados na literatura⁴⁸.

IV(cm^{-1}): 3090, 3065, 2992, 2938, 2891, 2828, 1755, 1748, 1497, 1454, 1377, 1348, 1331, 1258, 1198, 1171, 1113, 1076, 1005, 922, 918, 735, 777, 735, 698, 608, 498.

Nessa reação foram utilizados 25 mg do diazocomposto (0,12 mmol; 1 eq), 50 μ L de metanol (1,2 mmol; 10 eq) e 9,1 mg de ácido difenil-fosfórico (0,036 mmol; 30 mol%). Rendimento por RMNq: 52%. Esse produto também foi isolado por coluna flash utilizando-se uma solução de hexano e acetato de etila (9:1). R_f = 0,40. Produto é um óleo incolor. RMN- ^1H : (500

MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.43 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 5.06 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C : ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 170.4 (s), 136.5 (s), 128.70 (s), 128.7 (s), 127.28 (s), 82.90 (s), 68.94 (s), 57.44 (s), 21.90 (s), 21.63 (s). Os sinais obtidos no espectro de RMN- ^1H conferem com os valores encontrados na literatura⁴⁹.

IV(cm^{-1}): 3414, 2980, 2936, 2087, 1701, 1597, 1574, 1499, 1449, 1362, 1325, 1287, 1180, 1163, 1107, 1026, 1009, 995, 939, 901, 831, 756, 689, 664, 490.

Foram utilizadas 25 mg de diazoacetofenona (0,17 mmol; 1 eq), 70 μL de metanol (1,7 mmol; 10 eq) e 12,8 mg de ácido difenil-fosfórico (0,051 mmol; 30 mol%). Isolado por coluna flash com eluente hexano

: acetato de etila (8:2). $R_f = 0,45$. Rendimento por RMNq: 56%. RMN- ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ 7.94 – 7.93 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.51 (s, 3H). Os sinais obtidos no espectro de RMN- ^1H conferem com os valores encontrados na base de dados online AIST⁵⁰.

A reação acima foi testada utilizando-se o método geral A. Foram adicionados 50 mg do diazocomposto dicarbonílico (0,32 mmol; 1 eq), 130 μL de metanol (3,2 mmol; 10 eq) e 24,0 mg de ácido difenil-fosfórico. A reação foi agitada por 24 h e acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD). Observações: Não houve evolução de gás nitrogênio no início da reação e a placa de CCD mostrou que não houve o consumo do material de partida.

6.2.2 Procedimento geral B: inserção utilizando álcoois sólidos

Em um vial de 2mL, foram adicionados 3 equivalentes do respectivo álcool, 150 μL de nitrometano e agitou-se até solubilização. A seguir, foram adicionados 46 μL de diazoacetato de etila (0,43 mmol; 1 eq) e 33 mg de ácido difenil-fosfórico (0,13 mmol; 30 mol%).

Para essa reação foram utilizados 123 mg de fenol (1,3 mmol; 3 eq). Rendimento por RMNq: 6%. **Nota:** Devido ao baixo rendimento não foi possível obter o composto em uma quantidade satisfatória, não sendo possível sua caracterização. O rendimento foi calculado comparando-se com o espectro da literatura³³.

Para essa reação foram utilizados 123 mg de fenol (1,3 mmol; 3 eq). Rendimento por RMNq: 4%. **Nota:** Devido ao baixo rendimento não foi possível obter o composto em uma quantidade satisfatória, não sendo possível sua caracterização. O rendimento foi calculado comparando-se com o espectro da literatura³³.

6.3 Outras inserções testadas

6.3.1 Inserções utilizando silanóis

Usando o método geral A: Foram adicionados em um vial 46 μL de diazoacetato de etila (50 mg; 0,43 mmol; 1 eq). A seguir, adicionou-se a reação 480 μL de trimetilsilanol (4,35 mmol; 10 eq) e 33 mg de ácido difenil-fosfórico (0,13 mmol; 30 mol%). A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada e mesmo depois de 48 h de reação, observou-se que o material de partida não havia sido consumido.

Usando o método geral B: Foram adicionados em um vial 46 μL de diazoacetato de etila (50 mg; 0,43 mmol; 1 eq). A seguir, adicionou-se a reação 160 μL de trimetilsilanol (1,3 mmol; 3 eq), 150 μL de nitrometano e 33 mg de ácido difenil-fosfórico (0,13 mmol; 30 mol%). A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada e mesmo depois de 48 h de reação, observou-se que o material de partida não havia sido consumido.

Usando o método geral B: Foram adicionados em um vial 46 μL de diazoacetato de etila (50 mg; 0,43 mmol; 1 eq). A seguir, adicionou-se a reação 260 μL de trisopropilsilanol (1,3 mmol; 3 eq), 150 μL de nitrometano e 33 mg de ácido difenil-fosfórico (0,13 mmol; 30 mol%). A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada e mesmo depois de 48 h de reação, observou-se que o material de partida não havia sido consumido.

6.3.2 Inserção utilizando água

Para essa reação foi tentado o método geral A. Em um vial de 2 mL, foram adicionados 46 μL de diazoacetato de etila (0,50 mg; 0,43 mmol; 1 eq), 80 μL de água destilada (0,80 mg; 4,35 mmol; 10 eq) e 33 mg de ácido difenil-fosfórico (0,13 mmol; 30 mol%). Não houve consumo de diazoacetato de etila e observou-se que o catalisador ficou insolúvel no meio reacional.

6.4 Procedimento de preparação de amostras de RMNq

Após o tempo da reação, foi adicionada a reação uma quantidade, previamente calculada, de 1,2,4,5-tetrametilbenzeno (padrão interno) e deixou-se a reação agitando até a solubilização do padrão. A seguir, foram transferidos 50 μL da solução reacional, contendo o padrão interno, para um tubo de amostra de ressonância. Após isso, foram adicionados mais 650 μL de CDCl_3 ao tubo de amostra. A amostra foi

analisada tomando o cuidado de ser determinado o valor de p_w e T_1 . O espectro de RMNq foi adquirido considerando-se três vezes o tempo de relaxação (T_1) do núcleo mais demorado da amostra, assim fica garantido que os valores da integrais não sofreram nenhuma interferência nesse sentido.

Tabela 3. Quantidade de padrão interno adicionado nas reações e sua razão molar para cada produto.

Produto	Massa de padrão interno (mg)	Razão molar (mol%)
9,9	16,7
9,9	16,7
9,9	16,7
9,9	16,7
9,9	16,7
9,7	50
16,7	50
8,3	50
8,42	50
13,6	50

11,7	50
---	------	----

Referências

- [1] HARTWIG, J. F. Carbon-heteroatom bond formation catalysed by organometallic complexes. **Nature**, v. 455, n. 7211, p. 314–22, 2008. doi:10.1038/nature07369.
- [2] YUDIN, A. K. **Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond Formation [Hardcover]**. [S.l.]: Wiley-VCH, 2010, p. 522. DOI: 10.1002/9783527633388.
- [3] DOYLE, M. P.; MCKERVEY, M. A.; YE, T. **Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides [Hardcover]**. [S.l.]: Wiley-Interscience, 1998, p. 652.
- [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. doi:10.1002/cber.188301602136.
- [5] CLARK, J. D.; SHAH, A. S.; PETERSON, J. C.; PATELIS, L.; KERSTEN, R. J. A.; HEEMSKERK, A. H. Detonation properties of ethyl diazoacetate. **Thermochimica Acta**, v. 386, n. 1, p. 73–79, 2002. doi:10.1016/S0040-6031(01)00761-4.
- [6] PROCTOR, L. D.; WARR, A. J. Development of a Continuous Process for the Industrial Generation of Diazomethane 1. **Organic Process Research & Development**, v. 6, n. 6, p. 884–892, 2002. doi:10.1021/op020049k.
- [7] MAAS, G. New syntheses of diazo compounds. **Angewandte Chemie (International ed. in English)**, v. 48, n. 44, p. 8186–95, 2009. doi:10.1002/anie.200902785.
- [8] 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. doi:10.1021/ja00539a040.
- [9] MELILLO, D. G.; SHINKAI, T. L.; SLETZINGER, R. M. A practical synthesis of (±)-thienamycin. **Tetrahedron Letters**, v. 21, n. 29, p. 2783–2786, 1980. doi:10.1016/S0040-4039(00)78606-0.
- [10] GILLINGHAM, D.; FEI, N. Catalytic X-H insertion reactions based on carbenoids. **Chemical Society reviews**, v. 42, n. 12, p. 4918–31, 2013. doi:10.1039/c3cs35496b.
- [11] ZHAO, X.; ZHANG, Y.; WANG, J. Recent developments in copper-catalyzed reactions of diazo compounds. **Chemical communications (Cambridge, England)**, v. 48, n. 82, p. 10162–73, 2012. doi:10.1039/c2cc34406h.
- [12] MOODY, C. J. Enantioselective insertion of metal carbenes into N-H bonds: a potentially versatile route to chiral amine derivatives. **Angewandte Chemie (International ed. in English)**, v. 46, n. 48, p. 9148–50, 2007. doi:10.1002/anie.200703016.

- [13] MILLER, D. J.; MOODY, C. J. Synthetic applications of the O-H insertion reactions of carbenes and carbenoids derived from diazocarbonyl and related diazo compounds. **Tetrahedron**, v. 51, n. 40, p. 10811–10843, 1995. doi:10.1016/0040-4020(95)00648-R.
- [14] STRAUSS, O. P.; THAP, D. M.; GUNNING, H. E. Rearrangement and polar reaction of carbethoxymethylene in 2-propanol. **Journal of the American Chemical Society**, v. 90, n. 6, p. 1660–1661, 1968. doi:10.1021/ja01008a052.
- [15] CASANOVA, R.; REICHSTEIN, T. Methoxyketone aus Diazoketonen. Steroide, 5. Mitteilung. **Helvetica Chimica Acta**, v. 33, n. 2, p. 417–422, 1950. doi:10.1002/hlca.19500330227.
- [16] YATES, P. The Copper-catalyzed Decomposition of Diazoketones 1. **Journal of the American Chemical Society**, v. 74, n. 21, p. 5376–5381, 1952. doi:10.1021/ja01141a047.
- [17] PAULISSEN, R.; REIMLINGER, H.; HAYEZ, E.; HUBERT, A. J.; TEYSSIE, P. Transition metal catalysed reactions of diazocompounds - II insertion in the hydroxylic bond. **Tetrahedron Letters**, v. 14, n. 24, p. 2233–2236, 1973. doi:10.1016/S0040-4039(01)87603-6.
- [18] GONG, J.; LIN, G.; SUN, W.; LI, C.-C.; YANG, Z. Total synthesis of ($\pm$) maoecrystal V. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 47, p. 16745–6, 2010. doi:10.1021/ja108907x.
- [19] MAIER, T. C. e FU, G. C. Catalytic enantioselective O-H insertion reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 14, p. 4594–5, 2006. doi:10.1021/ja0607739.
- [20] DALKO, P. I.; MOISAN, L. In the golden age of organocatalysis. **Angewandte Chemie (International ed. in English)**, v. 43, n. 39, p. 5138–75, 2004. doi:10.1002/anie.200400650.
- [21] MACMILLAN, D. W. C. The advent and development of organocatalysis. **Nature**, v. 455, n. 7211, p. 304–8, 2008. doi:10.1038/nature07367.
- [22] HAJOS, Z. G.; PARRISH, D. R. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 39, n. 12, p. 1615–1621, 1974. doi:10.1021/jo00925a003.
- [23] LIST, B. **Asymmetric Organocatalysis**. New York: Spring, 2009. p. 400
- [24] AKIYAMA, T.; ITOH, J.; FUCHIBE, K. Recent Progress in Chiral Brønsted Acid Catalysis. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 348, n. 9, p. 999–1010, 2006. doi:10.1002/adsc.200606074.
- [25] AKIYAMA, T.; ITOH, J.; YOKOTA, K.; FUCHIBE, K. Enantioselective Mannich-type reaction catalyzed by a chiral Brønsted acid. **Angewandte Chemie**

(International ed. in English), v. 43, n. 12, p. 1566–8, 2004.
doi:10.1002/anie.200353240.

[26] SEAYAD, J.; SEAYAD, A. M.; LIST, B. Catalytic asymmetric Pictet-Spengler reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 4, p. 1086–7, 2006.
doi:10.1021/ja057444l.

[27] AKIYAMA, T. SAITOH, Y.; MORITA, H.; FUCHIBE, K. Enantioselective Mannich-Type Reaction Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid Derived from TADDOL. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 347, n. 11-13, p. 1523–1526, 2005.
doi:10.1002/adsc.200505167.

[28] XING, C.-H.; LIAO, Y.-X.; NG, J.; HU, Q.-S. Optically active 1,1'-spirobiindane-7,7'-diol (SPINOL)-based phosphoric acids as highly enantioselective catalysts for asymmetric organocatalysis. **The Journal of organic chemistry**, v. 76, n. 10, p. 4125–31, 2011. doi:10.1021/jo200302x.

[29] SCHENKER, S.; ZAMFIR, A.; FREUND, M.; TSOOGIEVA, S. S. Developments in Chiral Binaphthyl-Derived Brønsted/Lewis Acids and Hydrogen-Bond-Donor Organocatalysis. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2011, n. 12, p. 2209–2222, 2011. doi:10.1002/ejoc.201001538.

[30] PAULA, G. De. **Decomposição Organocatalítica de Diazoésteres na presença de ácidos de Brønsted fortes**. 2010. 45 f. Monografia (Graduação em Química) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2010.

[31] RICHARDS, S. A.; HOLLERTON, J. C. **Essential Practical NMR for Organic Chemistry [Hardcover]**. [S.l.]: Wiley, 2010. p. 228.

[32] RIZZO, V.; PINCIROLI, V. Quantitative NMR in synthetic and combinatorial chemistry. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 38, n. 5, p. 851–7, 2005. doi:10.1016/j.jpba.2005.01.045.

[33] ZHU, Z.; ESPENSON, J. H. Organic Reactions Catalyzed by Methylrhodium Trioxide: Reactions of Ethyl Diazoacetate and Organic Azides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 118, n. 41, p. 9901–9907, 1996.
doi:10.1021/ja954039t.

[34] LIU, H.; LIU, Y.; WANG, Z.; XING, H.; MAQUIRE, A. R.; ZHANG, H.; XU, Z.; YE, T. Total synthesis and biological evaluation of grassypeptolide A. **Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)**, v. 19, n. 21, p. 6774–84, 2013.
doi:10.1002/chem.201203667.

[35] KILPIN, K. J.; PAUL, U. S. D.; LEE, A.-L.; CROWLEY, J. D. Gold(I) “click” 1,2,3-triazolylidenes: synthesis, self-assembly and catalysis. **Chemical communications**, v. 47, n. 1, p. 328–30, 2011. doi:10.1039/c0cc02185g.

[36] BERTANI, R.; BIASIOLO, M.; DARINI, K.; MICHELIN, R. A.; MOZZON, M.; VISENTIN, F.; ZANOTTO, L. Catalytic transformations of diazo compounds promoted

by platinum(0) and dicationic platinum(II) complexes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 642, n. 1-2, p. 32–39, 2002. doi:10.1016/S0022-328X(01)01082-8.

[37] RANOCCHIARI, M.; MEZZETTI, A. Ru/PNNP-Catalyzed Asymmetric Imine Aziridination by Diazo Ester Activation. **Organometallics**, v. 28, n. 13, p. 3611–3613, 2009. doi:10.1021/om900415g,

[38] CHAN, W.-W.; YEUNG, S.-S.; ZHOU, Z.; CHAN, A. S. C.; YU, W.-Y. Ruthenium catalyzed directing group-free C2-selective carbenoid functionalization of indoles by alpha-aryldiazoesters. **Organic letters**, v. 12, n. 3, p. 604–7, 2010. doi:10.1021/ol9028226.

[39] DAVIES, H. M.L.; CHENNAMADHAVUNI, S.; BAKIN, A. **TAK1 kinase inhibitors, compositions, and used related thereto**. WO 2013/012998 A1, 24 jan. 2013.

[40] WANG, J.-C.; ZHANG, Y.; XU, Z.-J.; LO, V. K.-Y.; CHE, C.-M. Enantioselective Intramolecular Carbene C–H Insertion Catalyzed by a Chiral Iridium(III) Complex of D 4 -Symmetric Porphyrin Ligand. **ACS Catalysis**, v. 3, n. 6, p. 1144–1148, 2013. doi:10.1021/cs4001656.

[41] DAVIES, J. R.; KANE, P. D.; MOODY, C. J. N–H Insertion reactions of rhodium carbenoids. Part 5: A convenient route to 1,3-azoles. **Tetrahedron**, v. 60, n. 18, p. 3967–3977, 2004. doi:10.1016/j.tet.2004.03.037.

[42] BARLIND, J. G.; BAUER, U. A.; BIRCH, A. M.; BIRTLES, S.; BUCKETT, L. K.; BUTLIN, R. J.; DAVIES, R. D. M.; ERICKSSON, J. W.; HAMMOND, C. D.; HOVLAN, R.; JOHANNESSON, P.; JOHANSSON, M. J.; KEMMITT, P. D.; LINDMARK, B. T.; GUTIERREZ, P. M.; NOESKE, T. A.; NORDIN, A.; O'DONNELL, C. J.; PETERSSON, A. U.; REDZIC, A.; TURNBULL, A. V.; VINBLAD, J. Design and optimization of pyrazinecarboxamide-based inhibitors of diacylglycerol acyltransferase 1 (DGAT1) leading to a clinical candidate dimethylpyrazinecarboxamide phenylcyclohexylacetic acid (AZD7687). **Journal of medicinal chemistry**, v. 55, n. 23, p. 10610–29, 2012. doi:10.1021/jm301296t.

[43] YATES, P. e SHAPIRO, B. L. Aliphatic Diazo Compounds. V. The Reaction of Diazoketones with Bases 1,2. **Journal of the American Chemical Society**, v. 81, n. 1, p. 212–217, 1959. doi:10.1021/ja01510a048.

[44] PACE, V. et al. Improved Arndt-Eistert synthesis of alpha-diazoketones requiring minimal diazomethane in the presence of calcium oxide as acid scavenger. **The Journal of organic chemistry**, v. 75, n. 16, p. 5760–3, 2010. doi:10.1021/jo101105g.

[45] OGURA, K.; WATANABE, J.; TAKAHASHI, K. New synthetic route to an .alpha.-alkoxy-.alpha.-arylacetic ester using formaldehyde dimethyl dithioacetal S,S-dioxide. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 47, n. 27, p. 5404–5406, 1982. doi:10.1021/jo00148a038.

- [46] KATO, M.; SUZUKI, S.; SHIMAMURA, M.; NOZAWA, K.; KAWAI, K.-I.; NAKAJIMA, S. Electrochemical Methoxylation of Arylacetates. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v. 40, n. 4, p. 1037–1038, 1992.
- [47] MORIARTY, R. M.; PRAKASH, O. **Organic Reactions**. In: Oxidation of carbonyl compounds with organohypervalent iodine reagents. Hoboken, N.J. USA: John Wiley & Sons Inc., 2004, p. 273-430. doi: 10.1002/0471264180.
- [48] ISHIHARA, K.; NAKAYAMA, M.; OHARA, S.; YAMAMOTO, H. Direct ester condensation from a 1:1 mixture of carboxylic acids and alcohols catalyzed by hafnium(IV) or zirconium(IV) salts. **Tetrahedron**, v. 58, n. 41, p. 8179–8188, 2002. doi:10.1016/S0040-4020(02)00966-3.
- [49] ADAMCZESKI, M.; QUINOJA, E.; CREWS, P. Novel sponge-derived amino acids. 11. The entire absolute stereochemistry of the bengamides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 1, p. 240–242, 1990. doi:10.1021/jo00288a039.
- [50] AIST SPECTRA DATABASE. Disponível em: <http://sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi>. Acesso em : 28 jun. 2014.

ANEXOS

ESPECTROS DAS MOLÉCULAS PURAS

Materiais de partida (Diazocompostos)

Espectros dos produtos puros obtidos das reações de inserção

M153(+) #1 RT: 0.01 AV: 1 NL: 3.72E7
T: FTMS + p ESIFull ms [100.00-500.00]

M157(+) #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 1.57E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.00-500.00]

**ESPECTRO DO SUBPRODUTO DE INSERÇÃO DO DIFENIL FOSFATO EM
DIAZOACETATO DE ETILA**