



Universidade de Brasília

Instituto de Química

**Estudo Investigativo da Ativação de Ligação  $Csp^3-H$   
em Oxamacrociclos Insaturados Visando à  
Construção de Sistemas Oxapolicíclicos**

**João Victor Santiago da Silva**

Dissertação de Mestrado

**Orientador:** Prof. Dr. Angelo Henrique de Lira Machado

Brasília

Agosto de 2014

Universidade de Brasília  
Instituto de Química  
Programa de Pós-Graduação em Química

# **Estudo Investigativo da Ativação de Ligação Csp<sup>3</sup>-H em Oxamacrociclos Insaturados Visando à Construção de Sistemas Oxapolicíclicos**

**João Victor Santiago da Silva**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos  
para a obtenção do título de Mestre em Química.

**Orientador:** Prof. Dr. Angelo Henrique de Lira Machado

**Área de concentração:** Química Orgânica

Brasília, 07 de Agosto de 2014.

*Aos meus pais Wanderley Pereira e Vera Santiago,  
pela dedicação e sacrifício realizado  
na criação de seus filhos.*

## **Agradecimentos**

A Deus.

A meus pais Wanderley Pereira e Vera Santiago, que sempre se esforçaram para permitir que eu e minha irmã tivéssemos a melhor qualidade de ensino ao longo desse anos, por apoiarem as minhas decisões e acreditarem no meu potencial.

A minha irmã Vanessa Santiago e minha namorada Raquel Costa, pela torcida e apoio incondicional ao longo desse período, cada uma de sua forma específica.

Ao professor Dr. Angelo H. de L. Machado, pela oportunidade de que me foi dada de participar de seu grupo de pesquisa e pelas inúmeras lições aprendidas, que contribuíram não apenas para o meu aperfeiçoamento como profissional da química, mas também para o meu crescimento pessoal.

Aos professores do LITMO, Dra. Inês Sabioni Resck, Dra. Maria Lucília dos Santos, Dra. Maria Márcia Murta e Dr. Rafael Oliveira Rocha que durante o período em que estive em laboratório contribuíram para o desenvolvimento do trabalho, e também pelas lições no dia-a-dia de laboratório.

Aos colegas de LITMO, Leandro, Paulo, Verônica, Diego, Mis, Terezinha e Charley, pela convivência no dia-a-dia do laboratório e pela contribuição direta ou indireta para o andamento das funções do laboratório.

Aos professores e colegas do LaQMOS, LaPSCA e LaQuiMeT, pela ajuda realizada ao longo desse período de dois anos, seja pelo empréstimos de solventes e reagentes, ou por uma contribuição intelectual.

Aos amigos que tive a oportunidade de conviver durante esse período, Thiago, Saulo, Tiago, Felipe, Giovanni, Pedro e Adolfo, pelos conselhos dados, pela paciência em escutar minhas reclamações, e principalmente por sempre acreditarem que tudo ia dar certo mesmo nos momentos de dificuldades.

Aos professores Dr. Rafael Oliveira Rocha, Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade e Dr. Wender Alves da Silva por aceitarem participar de minha Banca Examinadora.

A UnB e ao Instituto de Química pelos recursos fornecidos.

Ao CNPq pela concessão de bolsa de estudos.

## Resumo

A reação de ativação de ligações C-H tem se apresentado como uma ferramenta versátil na obtenção de produtos funcionalizados, sem a obrigatoriedade da utilização de substratos previamente funcionalizados. Este trabalho teve como finalidade o desenvolvimento de sistemas cataliticamente competentes para a formação de ligações C-C transanulares, via ativação de ligações Csp<sup>3</sup>-H de sistemas oxamacrocíclicos insaturados, onde o metal de transição catalisador foi empregado em quantidades subestequiométricas. Foram sintetizados dois oxamacrociclos insaturados, via duas rotas sintéticas distintas, que foram empregados em uma série de reações teste para a ativação Csp<sup>3</sup>-H. Nos sistemas catalíticos testados, foi observada a competição entre duas possíveis reações de ativação: ligação Csp<sup>3</sup>-H  $\alpha$  ao oxigênio, seguida de transanulação e ligação Csp<sup>3</sup>-H alílica para formação de acetatos alílicos. A formação do oxapoliciclo desejado, via formação de ligações C-C transanulares, pela ativação Csp<sup>3</sup>-H, foi evidenciado pela técnica de CG/EM, com um rendimento de 25% para a melhor condição reacional empregada.

## Abstract

The CH bond activation reaction is a versatile tool for obtaining functionalized products without the use of pre-functionalized substrates. This work aimed at the development of competent catalytic systems for transannular C-C bond formation by the Csp<sup>3</sup>-H bond activation of unsaturated oxamacrocycles systems, where the transition metal catalyst was used in substoichiometric amounts. Two unsaturated oxamacrocycles were synthesized by two different synthetic routes. These macrocycles were employed in a series of test reactions for Csp<sup>3</sup>-H bond activation. For the catalytic systems tested, competition was observed between two possible activation reactions: Csp<sup>3</sup>-H bond  $\alpha$  to oxygen followed by transannulation and allylic Csp<sup>3</sup>-H bond to the formation of allyl acetates. The best reaction condition for construction of the desired oxapolicycle by C-C bond formation after Csp<sup>3</sup>-H activation gave the product in 25% yield.

# Sumário

<b>1. Introdução</b> .....	1
1.1. Versatilidade da ativação de ligações C-H .....	3
1.2. Ativação de ligações C-H: Mecanismos e Limitações .....	8
1.3. Ativação Csp <sup>3</sup> -H: Desafios e aplicações sintéticas .....	18
<b>2. Objetivos</b> .....	24
<b>3. Resultados e Discussão</b> .....	25
3.1. Metodologia visando à síntese do oxamacrociclo <b>54</b> .....	25
3.2. Síntese dos oxamacrociclos insaturados <b>E/Z-64</b> .....	42
3.2.1. Metodologia A .....	42
3.2.2. Metodologia B .....	50
3.3. Testes da reação de ativação de ligação Csp <sup>3</sup> -H em sistemas oxamacrocíclicos insaturados.....	62
<b>4. Conclusões e perspectivas</b> .....	69
<b>5. Parte Experimental</b> .....	71
5.1. Materiais e Métodos.....	72
5.2. Experimentos.....	74
<b>6. Bibliografia</b> .....	85
<b>7. Anexos</b> .....	87

## Lista de Abreviaturas e Acrônimos

**Ac-Ile-OH:** *N*-Acetil-*L*-Isoleucina

**BQ:** Benzoquin-1,4-ona

**CCD:** Cromatografia em camada delgada

**CMC:** Metalação-desprotonação concertada

**d:** Duplete

**DABCO:** 1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano

**dd:** Duplo duplete

**ddt:** Duplo duplo tripleto

**DEAD:** Dietil azodicarboxilato

**DIAD:** Azodicarboxilato diisopropila

**DMSO:** Dimetilsulfóxido

**dq:** Duplete de quadruplete

**dt:** Duplete de tripleto

**Et:** Etila

**EDC:** 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

**G-I:** Complexo de Grubbs de primeira geração

**G-III:** Complexo de Grubbs-Hoveyda de segunda geração

**HFIP:** 1,1,1,3,3-hexafluoro-2-propanol

**Hz:** Hertz

**IV:** Infravermelho

**J:** Constante de acoplamento

**m:** Meta

**m:** Multiplete

**Me:** Metila

**MP2:** Teoria de perturbação Møller–Plesset de segunda ordem

**NMP:** *N*-Metil-2-pirrolidona

**o:** Orto

**Ph:** Fenila

**Ppm:** Partes por milhão

**RMN-<sup>13</sup>C:** Ressonância magnética nuclear de carbono 13



**RMN-<sup>1</sup>H:** Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

**S-DOSP:** (*S*)-*N*-(dodecilbenzenosulfonil)prolinato

**S<sub>N</sub>2:** Substituição nucleofílica bimolecular

**t.a:** Temperatura Ambiente

**THF:** Tetraidrofurano

**TMS:** Tetrametilsilano

**TsCl:** Cloreto de Tosila

**δ** –Deslocamento químico

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Perfil geral da entalpia relacionada ao longo do processo de inserção.....	11
<b>Figura 2.</b> Representação da inserção direita do átomo de ródio em uma ligação C(sp <sup>3</sup> )-H. ....	12
<b>Figura 3.</b> Intermediário positivo observado como pico base de alguns compostos desse trabalho. ....	26
<b>Figura 4.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do (Z)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno <b>56</b> . ....	27
<b>Figura 5.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do (Z)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno <b>56</b> . ....	28
<b>Figura 6.</b> Comparação entre os sinais obtidos nos espectros de RMN- <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C do (Z)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno <b>56</b> com os relatados na literatura. <sup>30a,31</sup> .....	29
<b>Figura 7.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do (Z)-oct-4-enodial <b>57</b> .....	30
<b>Figura 8.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do (Z)-oct-4-enodial <b>57</b> . ....	31
<b>Figura 9.</b> Comparação entre os sinais obtidos nos espectros de RMN- <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C do (Z)-oct-4-enodial <b>57</b> com os relatados na literatura. <sup>30b</sup> .....	32
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do (Z)-oct-4-eno-1,8-diol <b>58</b> . ....	33
<b>Figura 11.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do (Z)-oct-4-eno-1,8-diol <b>58</b> .....	34
<b>Figura 12.</b> Comparação entre os sinais obtidos nos espectros de RMN- <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C do (Z)-oct-4-eno-1,8-diol <b>58</b> com os relatados na literatura. <sup>30a,32</sup> .....	35
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto monotosilado <b>59</b> . ....	37
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do composto monotosilado <b>59</b> . ....	38
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H da mistura do oxamacrociclo <b>54</b> e o reagente DIAD. ....	41
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto ditosilado <b>66</b> .....	44
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do composto ditosilado <b>66</b> . ....	45
<b>Figura 18.</b> Comparação entre os sinais obtidos nos espectros de RMN- <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C do composto ditosilado <b>66</b> com os relatados na literatura. <sup>35</sup> .....	46
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do oxamacrociclo <b>Z-64</b> . ....	48
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do oxamacrociclo <b>Z-64</b> .....	49
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do 4-metilbenzenosulfonato de pent-4-en-1-ila <b>68</b> . ...	52
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do 4-metilbenzenosulfonato de pent-4-en-1-ila <b>68</b> ...	53
<b>Figura 23.</b> Comparação entre os sinais obtidos nos espectros de RMN- <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C do 4-metilbenzenosulfonato de pent-4-en-1-ila <b>68</b> com os relatados na literatura. <sup>38</sup> .....	54
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do dieno <b>69</b> . ....	56

<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do dieno <b>69</b> . .....	57
<b>Figura 26.</b> Placa CCD das três condições reacionais utilizadas para a reação de metátese em diclorometano. ....	59
<b>Figura 27.</b> Comparação entre o espectro de RMN- <sup>1</sup> H da mistura de isômeros <b>E/Z-64</b> com o espectro do oxamacrociclo <b>Z-64</b> . ....	60
<b>Figura 28.</b> Comparação entre as regiões expandidas do espectro de RMN- <sup>13</sup> C da mistura de oxamacrociclos <b>E/Z-64</b> com o oxamacrociclo <b>Z-64</b> . ....	61
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H e expansão do RMN- <sup>13</sup> C dos compostos <b>A</b> e <b>B</b> . ....	63
<b>Figura 30.</b> Espectro de massas dos compostos <b>A</b> e <b>B</b> . ....	64
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H geral dos compostos <b>A</b> e <b>B</b> reduzidos. ....	64
<b>Figura 32.</b> Cromatograma do bruto reacional da reação de ativação com TFA. ....	66
<b>Figura 33.</b> Espectro de massas e fragmentações referentes a formação do oxapoliciclo <b>72</b> . ....	66

# Índice de Esquemas

<b>Esquema 1.</b> Possibilidades de obtenção de grupos funcionalizados. ....	1
<b>Esquema 2.</b> Possibilidades de aplicação dos compostos halogenados em Síntese Orgânica.....	2
<b>Esquema 3.</b> Versatilidade da aplicação da ativação de ligação C-H para a obtenção de produtos funcionalizados.....	3
<b>Esquema 4.</b> Melhor condição reacional e exemplos de produtos obtidos para a reação de ativação de ligação C-H, por You e colaboradores. <sup>7</sup> .....	4
<b>Esquema 5.</b> Comparação entre as metodologias de You e colaboradores, e Xia e You para a formação de núcleos indolizínicos arilados.....	5
<b>Esquema 6.</b> Retrossíntese do ácido (+)-litospérmico <b>10</b> . ....	6
<b>Esquema 7.</b> Vias reacionais possíveis para o mecanismo de esfera externa (Outer-sphere). ....	9
<b>Esquema 8.</b> Vias reacionais possíveis para o mecanismo de esfera interna (Inner-sphere). <sup>16,17, 18</sup> .....	10
<b>Esquema 9.</b> Representação do mecanismo de inserção de carbenóides de ródio em ligações carbono-hidrogênio por Nakamura e colaboradores. <sup>21</sup> .....	13
<b>Esquema 10.</b> Representação de algumas <i>cis</i> -3-aryl-cicloalquilaminas ariladas sintetizadas por Seki e colaboradores. <sup>22</sup> .....	15
<b>Esquema 11.</b> Representação da atuação do grupo <i>N</i> -picolinamida como grupo direcionador. <sup>22</sup> .....	15
<b>Esquema 12.</b> ( <i>E</i> )-Acetatos alílicos preparados por oxidação de ligação C-H via reação de ativação.....	17
<b>Esquema 13.</b> Síntese total das Piperarboreninas B e D.....	19
<b>Esquema 14.</b> Condições reacionais empregadas por White e Strambeanu <sup>28</sup> para a síntese de imidazolidinonas ou 2-aminooxazolininas.....	20
<b>Esquema 15.</b> Ciclo catalítico proposto por White e Strambeanu <sup>28</sup> para a síntese de imidazolidinonas ou 2-aminooxazolininas. ....	22
<b>Esquema 16.</b> Condições reacionais testadas e produtos obtidos por Yu e Li. <sup>29</sup> .....	23
<b>Esquema 17.</b> Potencial da formação de ligações C-C por meio da ativação de ligação Csp <sup>3</sup> -H na construção de sistemas oxapolicíclicos.....	24

<b>Esquema 18.</b> Ciclo catalítico da reação de ativação de ligação Csp <sup>3</sup> -H, via formação de ligação C-C transanular, para a obtenção de oxapoliciclos.....	24
<b>Esquema 19.</b> Análise retrossintética para obtenção do oxamacrociclo <b>54</b> .....	25
<b>Esquema 20.</b> Reação de monoepoxidação do (1Z,5Z)-cicloocta-1,5-dieno <b>55</b> .....	26
<b>Esquema 21.</b> Reação de abertura de epóxido/clivagem oxidativa do (Z)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno <b>56</b> . ....	29
<b>Esquema 22.</b> Reação de redução do (Z)-oct-4-enodial <b>57</b> .....	32
<b>Esquema 23.</b> Reação de monotosilação do (Z)-oct-4-eno-1,8-diol <b>58</b> . ....	35
<b>Esquema 24.</b> Tentativas de ciclização do monotosilado <b>59</b> . ....	38
<b>Esquema 25.</b> Reação de formação do (Z)-8-iodooct-4-en-1-ol <b>60</b> para a troca do grupo de saída. ....	39
<b>Esquema 26.</b> Tentativas de ciclização do (Z)-8-iodooct-4-en-1-ol <b>60</b> .....	39
<b>Esquema 27.</b> Reação de Mitsunobu realizada por Savage e colaboradores. <sup>34</sup> .....	40
<b>Esquema 28.</b> Aplicação da reação de Mitsunobu na síntese do oxamacrociclo <b>54</b> . ....	40
<b>Esquema 29.</b> Análise retrossintética para obtenção do oxamacrociclo <b>Z-64</b> . ....	42
<b>Esquema 30.</b> Reação de tosilação do (Z)-oct-4-eno-1,8-diol <b>58</b> . ....	43
<b>Esquema 31.</b> Reação de alquilação do Catecol <b>65</b> .....	46
<b>Esquema 32.</b> Nova análise retrossintética para obtenção do oxamacrociclo <b>Z-64</b> .....	50
<b>Esquema 33.</b> Reação de tosilação do álcool pent-4-en-1-ol <b>67</b> . ....	50
<b>Esquema 34.</b> Reação de formação do dieno <b>69</b> .....	54
<b>Esquema 35.</b> Reação de metátese realizada por Grubbs e colaboradores. <sup>39</sup> .....	58
<b>Esquema 36.</b> Reação de formação dos oxamacrociclos <b>E/Z-64</b> via reação de metátese de olefinas. ....	59
<b>Esquema 37.</b> Primeira condição testada para a formação do oxapoliciclo <b>72</b> .....	62
<b>Esquema 38.</b> Formação dos acetatos <b>E/Z-73</b> , via reação de ativação alílica, e posterior produto de hidrogenação catalítica.....	65
<b>Esquema 39.</b> Reação de ativação realizada utilizando TFA com solvente. ....	65
<b>Esquema 40.</b> Produtos obtidos da reação de ativação utilizando TFA com solvente...	67
<b>Esquema 41.</b> Algumas das reações realizadas para o desenvolvimento desse trabalho. ....	69

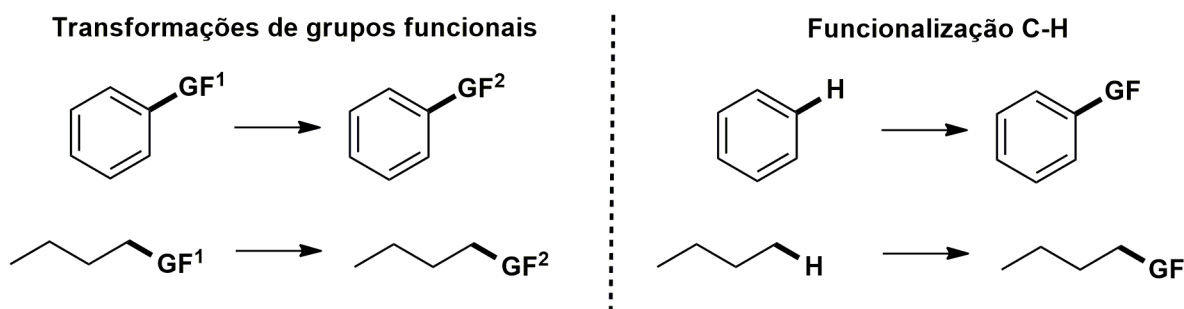
## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Entalpia de reação ( $\Delta H$ ), Energia de estabilização do intermediário <b>19</b> ( $\Delta E_{\text{inst}}$ ), e Barreira de ativação ( $\Delta E_{\text{act}}$ ), para a adição do $\text{CH}_4$ em $\text{RhCp}(\text{CO})$ . ....	12
<b>Tabela 2.</b> Condições reacionais testadas e produtos obtidos por White e Chen. <sup>23</sup> ...	16
<b>Tabela 3.</b> Condições reacionais testadas para a reação de metátese de olefinas em diclorometano.....	58
<b>Tabela 4.</b> Solventes testados para a realização da reação de ativação de interesse. .....	68

# 1. Introdução

Com o desenvolvimento da química orgânica ao longo dos anos, muitos avanços foram realizados em diferentes áreas da ciência que utilizam os conhecimentos de síntese orgânica como um instrumento essencial. Ao passar dos anos, a complexidade das estruturas químicas sintetizadas e suas possíveis aplicações foram aumentando, e novas metodologias sintéticas começaram a ser desenvolvidas para atender essa crescente demanda.<sup>1</sup>

Em Síntese Orgânica, as ferramentas disponíveis para a realização de transformações em um determinado grupo de moléculas são as reações orgânicas, i.e., quebra e formação de ligações químicas para realização de uma transformação específica em um sítio reacional de uma molécula.<sup>2</sup> Uma parte considerável das transformações realizadas pelos químicos orgânicos, de uma maneira geral, envolve a transformação de um grupo funcional em outro (Esquema 1). A essa permuta de grupos funcionais de moléculas orgânicas é dada o nome de funcionalização, e tem sido a chave para a obtenção de uma classe variada de funções orgânicas.<sup>3</sup>



**Esquema 1.** Possibilidades de obtenção de grupos funcionalizados.

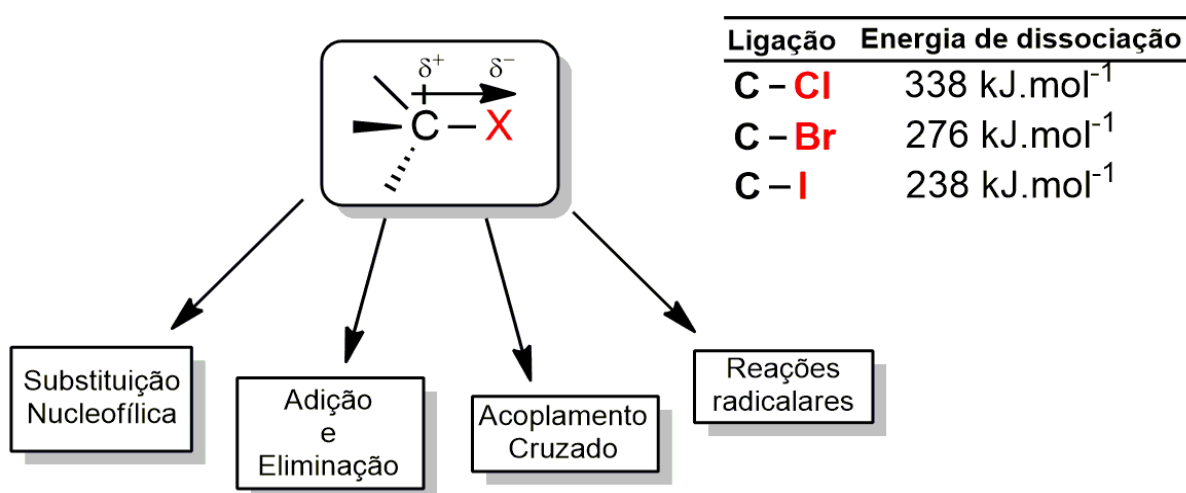
Uma maneira tradicional utilizada pelos químicos orgânicos para a realização de alguns tipos de funcionalizações em síntese é o emprego de compostos halogenados como reagentes. Devido à polarização da ligação  $\sigma$  carbono-halogênio, i.e., a maior eletronegatividade no átomo halogenado concentra a densidade

<sup>1</sup> Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, 4ed. Elsevier Inc. **2005**.

<sup>2</sup> Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, Oxford: New York, **2007**.

<sup>3</sup> Jazzar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Kreutzer, J. S.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654.

eletrônica dessa ligação no átomo halogenado, deixando-o com uma carga parcial negativa ( $\delta^-$ ), e o átomo de carbono com uma carga parcial positiva ( $\delta^+$ ),<sup>4</sup> caráter atraente quando aplicados em reações orgânicas como substituição nucleofílica, adição, eliminação, acoplamentos cruzados mediados por metais de transição e reações radiculares (Esquema 2).



**Esquema 2.** Possibilidades de aplicação dos compostos halogenados em Síntese Orgânica.

Apesar da versatilidade da aplicação de compostos halogenados em Síntese Orgânica, o seu uso está adjunto a uma geração de sais inorgânicos como coprodutos dessas reações. Do ponto de vista ambiental e da Química Verde<sup>5</sup>, a geração de tais resíduos não é interessante, uma vez que é mais aconselhável a não geração de resíduos químicos do que o seu tratamento posterior.

Uma alternativa na elaboração de reações de funcionalização em síntese que vem se tornando uma ferramenta versátil, é a utilização da reação de ativação da ligação C-H. De forma bem geral, a utilização da metodologia de ativação da ligação C-H em detrimento das metodologias clássicas possui a vantagem de obtenção de moléculas funcionalizadas, sem a necessidade da utilização de compostos previamente funcionalizados, e com uma diminuição da geração de resíduos. A dificuldade na utilização dessa nova alternativa é a grande estabilidade da ligação C-H, por exemplo, a energia de dissociação necessária para a quebra de uma

<sup>4</sup> Atkins, P. W.; Jones, L. *Princípios de Química*, 3 ed., Bookman, 2006, p.185

<sup>5</sup> Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, 1998, p.30.

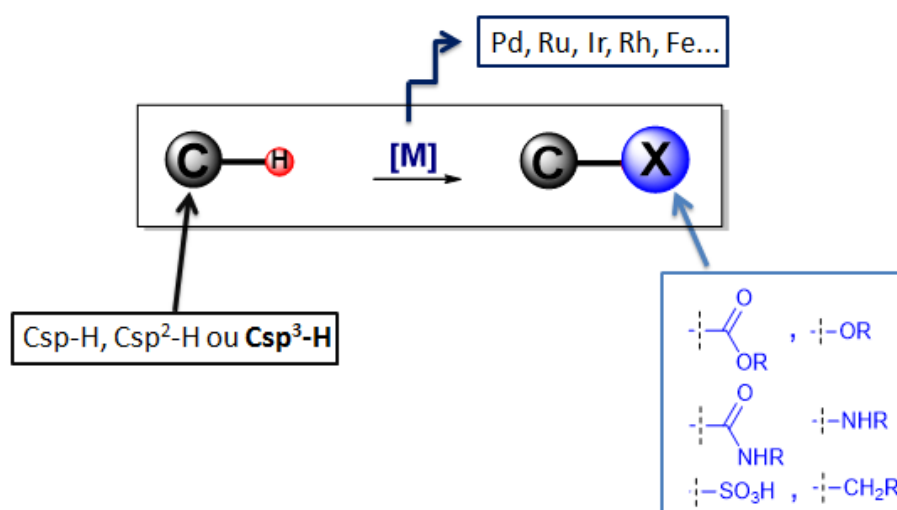


ligação C-H (carbono  $sp^3$ ) é cerca de  $412 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , consideravelmente maior quando comparada à energia para a ruptura de uma ligação carbono-halogênio. (Esquema 2)

Tendo em vista a discrepância energética na quebra de uma ligação C-H e uma ligação C-X (X= Halogênios), qual a vantagem em se apostar na ativação C-H como mais uma ferramenta sintética? A solução está na catálise organometálica.

## 1.1. Versatilidade da ativação de ligações C-H

O termo “ativação de uma molécula” na literatura refere-se ao aumento da reatividade de uma molécula devido à ação de algum fator. Por analogia, é coerente definir a ativação de ligação C-H como um aumento da reatividade dessa ligação frente a um reagente.<sup>6</sup> Como relatado anteriormente, a funcionalização da ligação C-H é algo atraente à química orgânica sintética devido à possibilidade de substituição de uma ligação forte, do tipo C-H, por uma nova ligação e a criação de um carbono funcionalizado, que do ponto de vista reacional, é muito vantajoso. Uma das maneiras que vem sendo utilizadas em Síntese Orgânica para o aumento da reatividade desse tipo de ligação é o emprego da catálise organometálica, i.e., a utilização de complexos de metais de transição como catalisadores para uma determinada transformação química (Esquema 3).

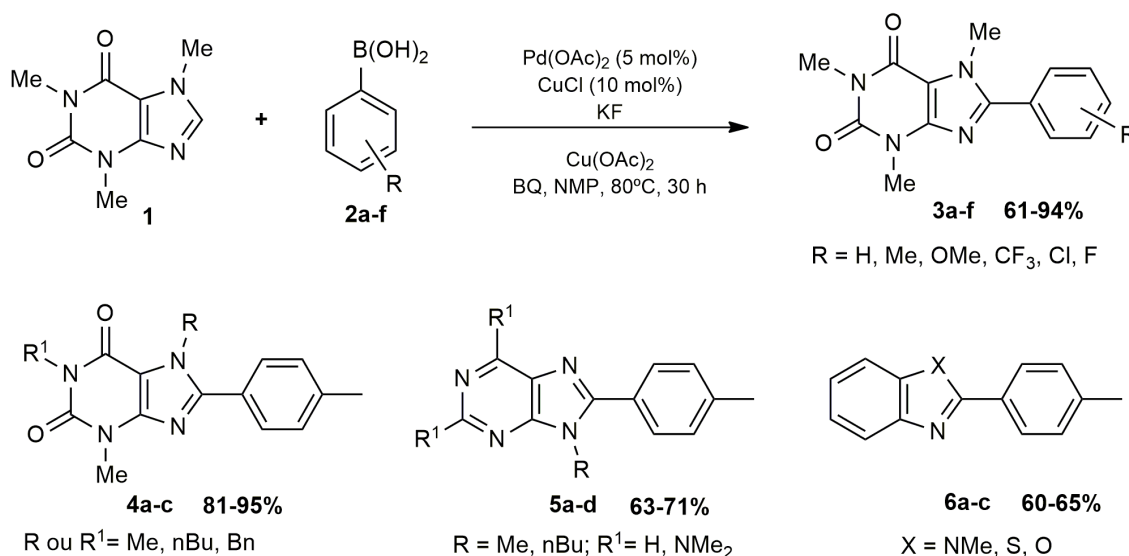


**Esquema 3.** Versatilidade da aplicação da ativação de ligação C-H para a obtenção de produtos funcionalizados.

<sup>6</sup> Shilov, A. E.; Shul'pin, J. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879.

Outra vantagem existente na ativação de ligação C-H é a diminuição de etapas reacionais, uma vez que dispensa a utilização de compostos pré-funcionalizados. Em 2010, You e colaboradores<sup>7</sup> comunicaram um trabalho onde a utilização da reação de ativação de uma ligação C-H, por um sistema bimetálico de paládio e cobre, proporcionou a formação de produtos azólicos a partir do uso de ácidos arilborônicos como agentes arilantes. Um dos pontos interessante do trabalho é que os autores conseguiram realizar a formação dos produtos sem a utilização de reagentes pré-funcionalizados, como necessário, por exemplo, para a obtenção desses mesmos produtos via reação de acoplamento cruzado do tipo Suzuki-Miyaura.

No início do trabalho, os autores investiram tempo na averiguação da melhor condição reacional para a realização da ativação de ligação C-H. Esta permitiu a síntese de várias moléculas conforme exemplificado no Esquema 4.

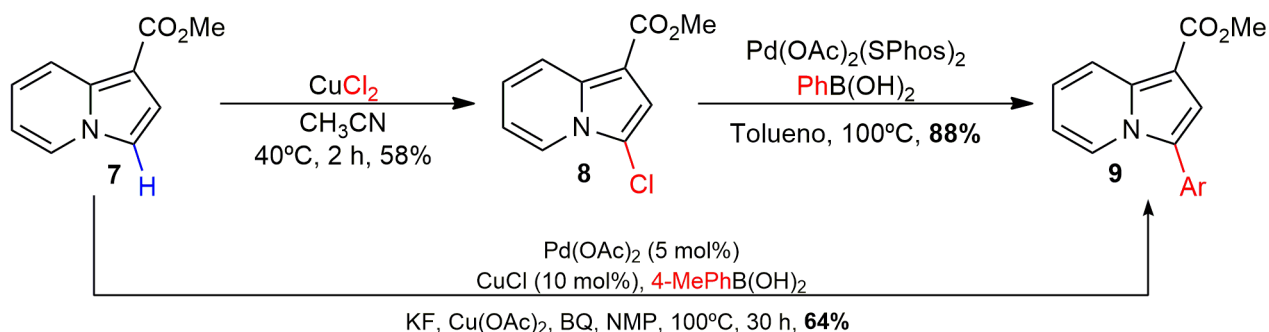


**Esquema 4.** Melhor condição reacional e exemplos de produtos obtidos para a reação de ativação de ligação C-H, por You e colaboradores.<sup>7</sup>

Nesse trabalho, os autores ressaltam a versatilidade da metodologia por eles desenvolvida para a obtenção de núcleos indolizínicos arilados, com maior rendimento, quando comparada, por exemplo, a reação de acoplamento cruzado do tipo Suzuki-Miyaura, forma comumente utilizada na literatura para a obtenção desses sistemas. Para efeito de comparação, os autores comparam os seus

<sup>7</sup> Liu, B.; Qin, X.; Li, K.; Li, X.; Guo, Q.; Lan, J.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11836.

resultados para a obtenção de uma série de 3-arylindolozidinas a partir do acoplamento de Suzuki-Miyaura envolvendo 3-haloindolozidinas com aqueles relatados por Xia e You<sup>8</sup> (Esquema 5).



**Esquema 5.** Comparação entre as metodologias de You e colaboradores, e Xia e You para a formação de núcleos indolizínicos arilados.

A divergência mais marcante entre as duas metodologias é o número de etapas reacionais utilizadas para a formação do núcleo indolizínico arilado. A metodologia de You e colaboradores, i.e., a utilização da ativação de ligação C-H, economizou uma etapa reacional, implicando na economia de reagentes (dispensando a etapa de cloração) e solventes necessários para o pós-tratamento da reação. Outro ponto marcante na comparação dessas metodologias é o rendimento dos produtos obtidos. Enquanto a metodologia de Xia e You, i.e., acoplamento de Suzuki-Miyaura, alcançou a formação do núcleo indolizínico arilado com um rendimento global de 51%, para duas etapas reacionais, a metodologia de You e colaboradores alcançou a formação desse núcleo com um rendimento de 64% para uma única etapa reacional.

Apesar da comparação entre essas duas metodologias não ser totalmente justa, devido à diferença estrutural entre os agentes arilantes, o trabalho desenvolvido por You e colaboradores ressalta a versatilidade da reação de ativação de ligação C-H, com economia de etapas e a não obrigatoriedade de compostos previamente funcionalizados.

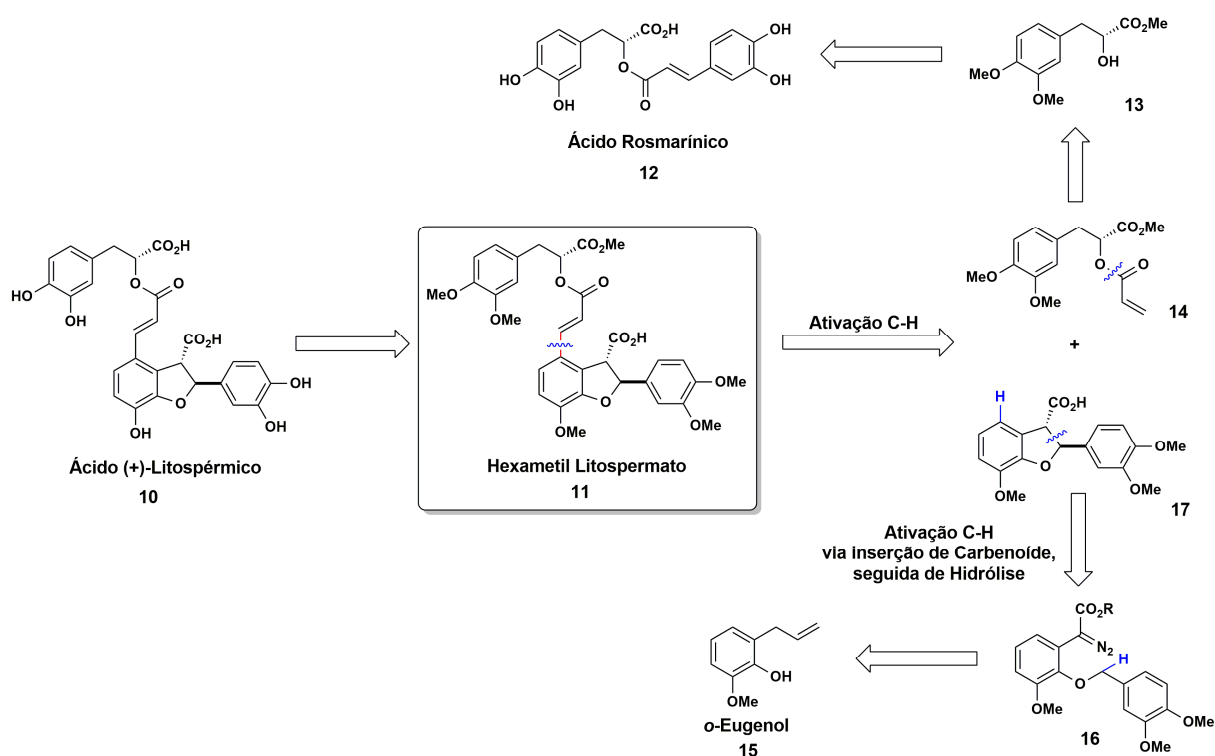
O sucesso de uma ferramenta sintética também é medido em função de sua ampla aplicação na síntese total de moléculas de interesse. Em 2011, Yu e Wang<sup>9</sup>

<sup>8</sup> Xia, J. B.; You, S.L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1187.

<sup>9</sup> Wang, D.H.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5767.

relataram a síntese total do ácido (+)-litospérmico **10** com a assistência de duas reações de ativação de ligações C-H (Esquema 6). Apesar dos relatos de isolamento e caracterização por Carmack e colaboradores,<sup>10</sup> e a primeira síntese total do ácido (+)-litospérmico **10** ser alcançada pelo grupo Ellman e Bergman,<sup>11</sup> os autores expõem no trabalho uma maior eficiência e o aprimoramento na síntese total da molécula de interesse, com um aumento do rendimento global da reação a partir da utilização de reações de ativação da ligação C-H.

Pela análise retrossintética da estrutura do ácido (+)-litospérmico **10**, Yu e Wang<sup>9</sup> observaram a necessidade da construção de dois blocos de moléculas-chave, **14** e **17**, para a obtenção do intermediário **11** (via síntese convergente) após uma reação de ativação de ligação C-H intermolecular. Duas etapas reacionais posteriores (Hidrólise de Nicolau<sup>12</sup> e desproteção com TMSI e quinolina) resultariam na formação do ácido (+)-litospérmico **10**.



**Esquema 6.** Retrossíntese do ácido (+)-litospérmico **10**.

<sup>10</sup> Kelley, C. J.; Mahajan, J. R.; Brooks, L. C.; Neubert, L. A.; Breneman, W. R.; Carmack, M. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1804.

<sup>11</sup> Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13496.

<sup>12</sup> Nicolaou, K. C.; Estrada, A. A.; Zak, M.; Lee, S. H.; Safina, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378.

Os autores conseguiram a formação da molécula-chave **14** em três etapas reacionais, com rendimento global de 77%, a partir do ácido rosmarínico comercial. Já a molécula-chave **17**, necessitou de um processo mais elaborado para a sua formação. Os autores lançaram mão de 7 etapas reacionais, partindo do *o*-eugenol **15** comercial, para a obtenção do intermediário **16**, sendo necessária a otimização dos rendimentos para cada uma das etapas reacionais. A etapa final para a construção da molécula chave **17** exigiu a utilização de uma reação de ativação de ligação C-H intramolecular mediada por intermediário carbenóide, seguida por uma reação de hidrólise. Para essa reação de ativação, os autores empregaram o catalisador de Davies<sup>13</sup>, Rh<sub>2</sub>(S-DOSP)<sub>4</sub>, e obtiveram **16** em um rendimento de 87% e razão diastereoisomérica de 8:1. A molécula-chave **17** foi obtida com um rendimento global de 37%.

De posse das moléculas-chaves **14** e **17**, os autores estavam em condição para a realização das etapas finais para obtenção do ácido (+)-litospérmico **10**. Primeiramente, foi necessário o estudo metodológico para o estabelecimento da melhor condição reacional para a reação de ativação de ligação C-H intermolecular. Esta se baseou na utilização de Pd(OAc)<sub>2</sub>, Ac-Ile-OH como ligante, KHCO<sub>3</sub> como base, O<sub>2</sub> como oxidante. Após 2 h a 85°C, o intermediário **11** foi obtido em 93% de rendimento.

A síntese do intermediário **11** já havia sido descrita na literatura,<sup>14</sup> com um maior número de etapas, e a utilização de uma rota sintética linear. A rota sintética desenvolvida por Yu e Wang<sup>9</sup> para a obtenção desse intermediário apresentou um melhor rendimento, com um menor número de etapas, i.e, 34% de rendimento global alcançado pelos autores contra um rendimento global de 5%, em 12 etapas reacionais previamente descritas na literatura.

Com duas etapas reacionais seguintes, os autores conseguiram sintetizar o ácido (+)-litospérmico **10**, com um rendimento global de 11%, em 12 etapas reacionais. Comparando com o trabalho do grupo de Ellman e Bergman,<sup>11</sup> o resultado obtido por Yu e Wang<sup>9</sup> não difere muito quando confrontado com os resultados obtidos pelos autores. Ambos os trabalhos apresentaram a reação de ativação de ligação C-H como uma ferramenta facilitadora na síntese total de uma molécula de interesse. Ellman e Bergman<sup>11</sup> utilizaram a reação de ativação em uma

<sup>13</sup> Davies, H. M. L.; Hansen, T. J. *Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9075.

<sup>14</sup> Jacobson, R. M.; Rath, R. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4013.

única etapa reacional, para a construção de um núcleo diidrobenzofurano (análogo à molécula **17**) com 56% de rendimento (após recristalização), e utilizaram reações orgânicas clássicas para a construção do restante da molécula. Já Yu e Wang,<sup>9</sup> além de construir o núcleo diidrobenzofurano **17** via ativação de ligação C-H (inserção de intermediários carbenóides, 85% de rendimento), também a utilizaram no acoplamento dos dois blocos de moléculas chaves **14** e **17**.

O ponto que merece mais destaque com relação ao trabalho desenvolvido por Yu e Wang,<sup>9</sup> e também pelo grupo de Ellman e Bergman,<sup>11</sup> é a aplicação de reações de ligações C-H como uma ferramenta para aprimoramento da síntese de um produto natural. Nesses trabalhos, os autores conseguiram demonstrar a versatilidade da aplicação da reação de ativação na síntese total de um composto anteriormente descrito na literatura, com uma menor quantidade de etapas reacionais, e rendimento global superior.

Com os trabalhos apresentados até o momento, fica compreensível que a reação de ativação de ligações C-H é uma ferramenta relevante quando aplicada à Síntese Orgânica. Tendo em vista a sua relevância para a otimização de algumas etapas sintéticas, a compreensão de como a reação procede, as etapas reacionais, os intermediários envolvidos, e o conhecimento dos limites existentes em sua aplicação se tornam necessários para sua melhor utilização em Síntese Orgânica.

## 1.2. Ativação de ligações C-H: Mecanismos e Limitações

O ciclo catalítico envolvido na reação de ativação de ligação C-H, de uma forma geral, pode variar dependendo da condição reacional empregada, do complexo metálico utilizado como catalisador e, principalmente, do tipo de ligação C-H a ser ativada, i.e., se o carbono da ligação a ser ativada é um carbono  $sp^2$  ou  $sp^3$ .

A classificação dos mecanismos, i.e., possíveis ciclos catalíticos para a reação de ativação, é dada pela forma como o metal de transição presente no complexo metálico interage com a ligação carbono C-H a ser ativada.<sup>3</sup> A partir dessa definição, os mecanismos são divididos em duas classes: Mecanismo via esfera externa (Outer-Sphere) e o via esfera interna (Inner-sphere).<sup>15</sup>

<sup>15</sup> Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439.

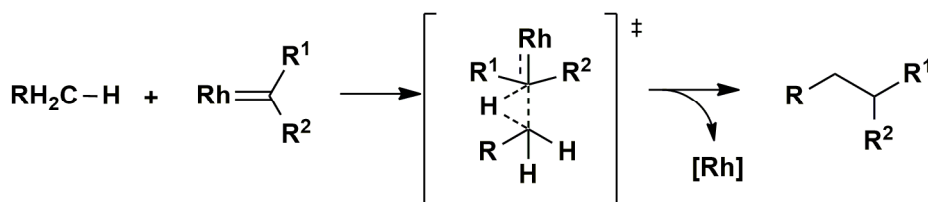
Pelo mecanismo via esfera externa (Outer-sphere), o metal presente no complexo metálico empregado não forma uma ligação direta com o átomo de carbono presente na ligação carbono-hidrogênio a ser ativada. O metal forma uma espécie intermediária, como por exemplo, intermediários carbenóides ou espécies radicalares, e essas espécies formadas realizam a reação de inserção na ligação carbono-hidrogênio em questão (Esquema 7). Nessa classe de mecanismo os intermediários reacionais podem ser formados via reações de oxidação da ligação C-H, inserção de carbenos/carbenóides, ou ativação de uma terceira espécie reativa pelo complexo metálico.<sup>6</sup>

### Mecanismo via Esfera Externa (Outer-Sphere)

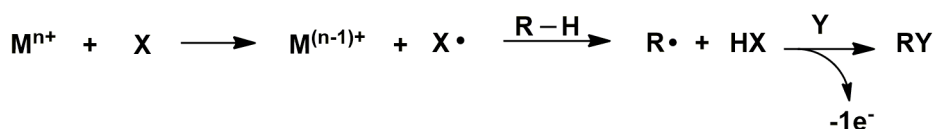
#### I) Oxidação de ligação C-H



#### II) Inserção C-H (exemplificada para inserção de carbenóides)



#### III) Ativação de uma terceira espécie reativa pelo complexo metálico

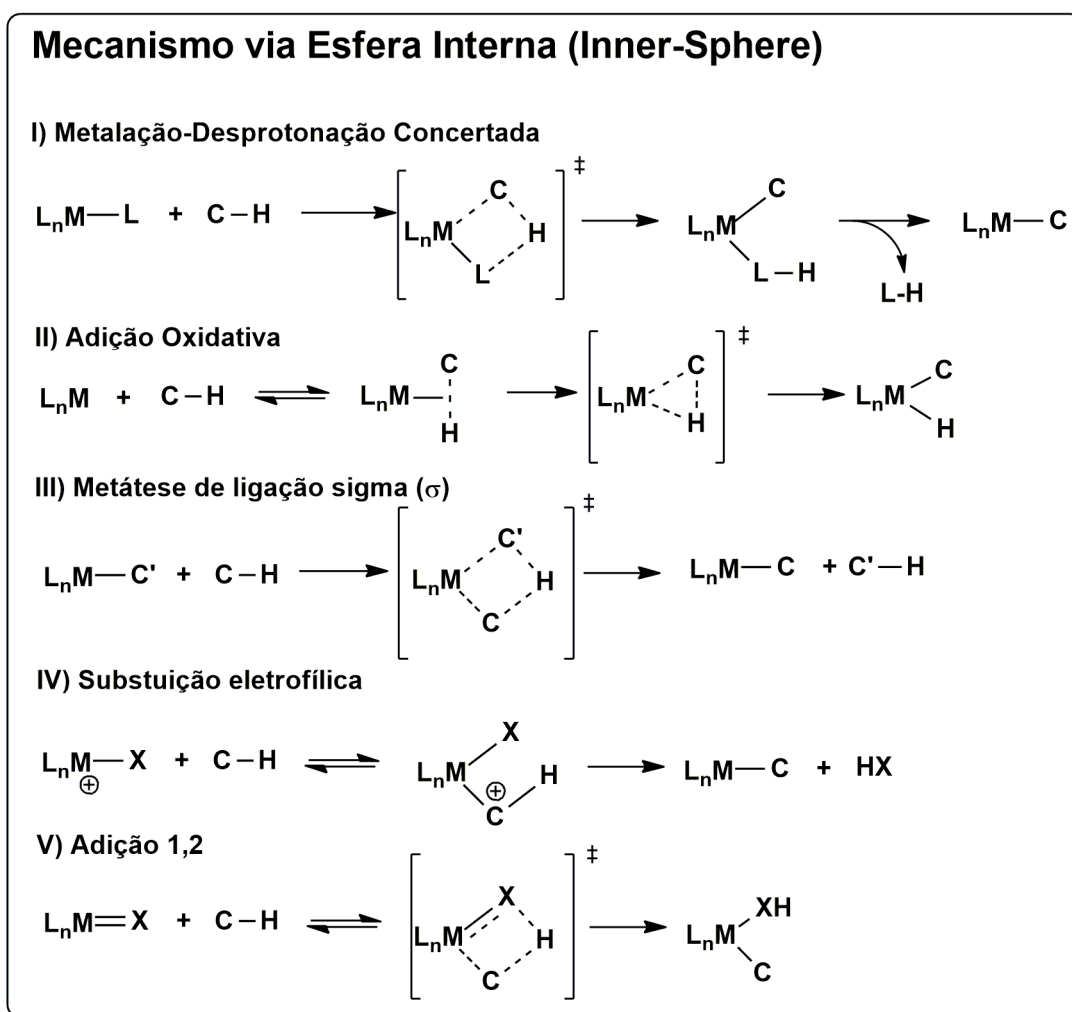


**Esquema 7.** Vias reacionais possíveis para o mecanismo de esfera externa (Outer-sphere).<sup>16</sup>

A reação de ativação C-H pelo mecanismo via esfera interna (Inner-sphere) apresenta, por sua vez, a inserção direta do metal de transição presente no complexo metálico na ligação C-H em questão (Esquema 8). Essa inserção direta pode ser dada via as reações de adição oxidativa, metalação-desprotonação

<sup>16</sup> Azambuja, F.; Correia, C. R. D. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1779.

concertada (CMC)<sup>17</sup>, metátese de ligação sigma ( $\sigma$ ), substituição eletrofílica ou a adição 1,2.<sup>18</sup>



**Esquema 8.** Vias reacionais possíveis para o mecanismo de esfera interna (Inner-sphere).<sup>16,17, 18</sup>

O estudo investigativo do entendimento do mecanismo envolvido nas reações de ativação de ligação C-H, é recente na literatura. Com relação ao mecanismo de esfera interna (Inner-sphere), em 1992 Bergman e colaboradores<sup>19</sup> realizaram o estudo da adição oxidativa do complexo de ciclopentadienil-carbonil-ródio,  $[Rh^I Cp(CO)]$  frente uma série de alcanos, na tentativa de propor o perfil reacional da reação de ativação de ligações C-H para as moléculas de metano, etano,

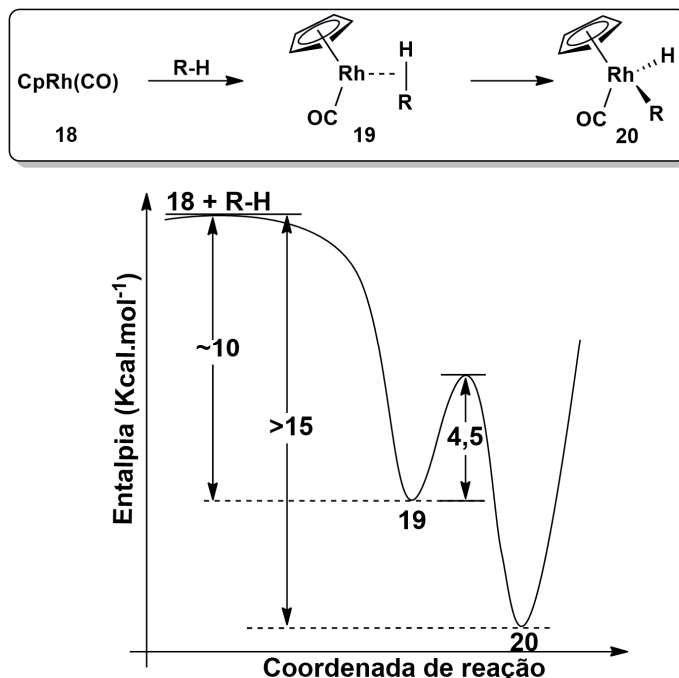
<sup>17</sup> Serge, I.; Gorelsky, S. I. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 153.

<sup>18</sup> Balcells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O.; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749.

<sup>19</sup> Wasserman, E. P.; Moore, C. B.; Bergman, R. G. *Science* **1992**, *255*, 315.



ciclohexano e neopentano a partir de resultados experimentais em fase gasosa (Figura 1). Nesse trabalho, os autores obtiveram as constantes de velocidade e as entalpias de formação do intermediário **19**, e do complexo metálico **20**, como relatado a seguir:

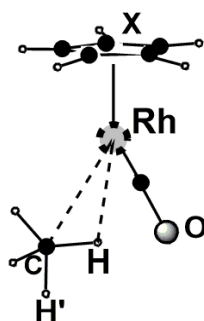


**Figura 1.** Perfil geral da entalpia relacionada ao longo do processo de inserção.

Como observado na figura anterior, a adição oxidativa do complexo de [Rh<sup>I</sup>Cp(CO)] inicia-se com a complexação entre a ligação C-H e o centro metálico, no caso o átomo de ródio, para a formação do intermediário **19**, onde o carbono da ligação carbono-hidrogênio do alceno em questão interage com o átomo de ródio do complexo metálico por meio de uma ligação do tipo sigma ( $\sigma$ ), com uma entalpia de formação de aproximadamente 10 kcal.mol<sup>-1</sup>. O complexo alquil-hidreto **20**, por sua vez, é formado com uma entalpia de formação maior do que 15 kcal.mol<sup>-1</sup>, e com uma barreira energética de 4,5 kcal.mol<sup>-1</sup>.

A importância do trabalho de Bergman e colaboradores<sup>19</sup> para a elucidação do mecanismo envolvido na reação de ativação de ligações C(sp<sup>3</sup>)-H está na definição do perfil reacional dessa reação. É observada a formação do complexo alquil-hidreto **20** como um passo mecanístico favorável, abrindo possibilidade para o estudo de outras séries de reações onde o complexo formado seja intermediário para outras funcionalizações, a depender das condições reacionais empregadas.

Em 1993, Hall e Song<sup>20</sup> realizaram estudos teóricos da reação de ativação da ligação C-H na molécula de metano, catalisada pelo complexo ciclopentadienil-carbonil-ródio (CpRhCO), baseados no trabalho de Bergman e colaboradores.<sup>19</sup> Os autores realizam a modelagem molecular dos intermediários propostos por Bergman para a compreensão da etapa de adição oxidativa entre o átomo de ródio em uma das ligações C-H do metano, como representado na Figura 2 a seguir:



**Figura 2.** Representação da inserção direta do átomo de ródio em uma ligação C(sp<sup>3</sup>)-H.

Um dos pontos mais interessantes no trabalho realizado pelos autores foi a confirmação dos resultados obtidos por Bergman e colaboradores<sup>19</sup> ao se utilizar o método de correlação MP2. Dessa forma, os autores realizaram o cálculo da energia de formação do intermediário **19**, a energia de ativação para a formação do complexo alquil-hidreto **20**, e sua entalpia de formação. Os resultados obtidos por Hall e Song foram próximos aos resultados experimentais obtidos pelo grupo de pesquisa de Bergman e colaboradores,<sup>19</sup> reafirmando que a reação de adição oxidativa entre o átomo de ródio do complexo metálico e a ligação C(sp<sup>3</sup>)-H é um processo favorável e plausível de ocorrer (Tabela 1).

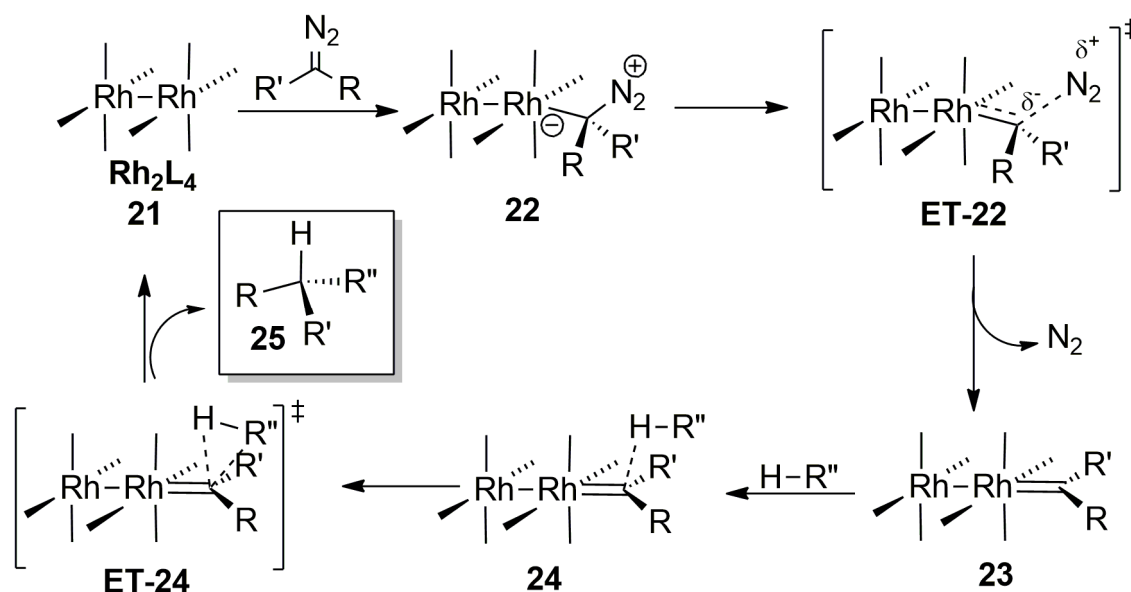
**Tabela 1.** Entalpia de reação ( $\Delta H$ ), Energia de estabilização do intermediário **19** ( $\Delta E_{inst}$ ), e Barreira de ativação ( $\Delta E_{act}$ ), para a adição do CH<sub>4</sub> em RhCp(CO).

	$\Delta H(\text{kcal.mol}^{-1})$	$\Delta E_{inst}(\text{kcal.mol}^{-1})^a$	$\Delta E_{act}(\text{kcal.mol}^{-1})^b$
MP2	-30,8	-14,8	4,1
Exp	<-15	~-10	4,5

[a] Energia do intermediário relativa ao reagente; [b] Barreira energética do intermediário para o estado de transição.

<sup>20</sup> Song, J.; Hall, M. B.; *Organomet.* **1993**, *12*, 3118.

Um trabalho que explora o mecanismo envolvido na reação de ligação C-H, via mecanismo de esfera externa (Outer-sphere), foi desenvolvido por Nakamura e colaboradores.<sup>21</sup> Os autores investigaram o mecanismo envolvido na inserção de carbenóides de ródio em ligações C(sp<sup>3</sup>)-H de forma detalhada, estabelecendo a relação entre as estruturas dos estados de transição e suas respectivas energias livres (Esquema 9).



**Esquema 9.** Representação do mecanismo de inserção de carbenóides de ródio em ligações carbono-hidrogênio por Nakamura e colaboradores.<sup>21</sup>

O mecanismo dessa reação de ativação de ligação C-H via inserção de intermediários carbenóides consiste primeiramente na formação do carbenóide metálico **23**, a partir da interação de um diazocomposto com o complexo de  $\text{Rh}_2\text{L}_4$ . Esta começa pela formação do zwitterion **22** e passa pelo estado de transição **ET-22**, liberando  $\text{N}_2$ , e formando o composto **23**. O carbono da ligação  $\pi$  ródio-carbono passa a interagir com o hidrogênio da ligação C-H que será ativada e, posteriormente, com o carbono ligado a este hidrogênio, passando pelo estado de transição **ET-24**, e levando à formação do composto de inserção **25** e a regeneração do complexo de  $\text{Rh}_2\text{L}_4$ . A relevância deste trabalho está na investigação detalhada do mecanismo de inserção de intermediários carbenóides em ligações C-H, apresentando os possíveis caminhos reacionais para essa transformação.

<sup>21</sup> Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181.

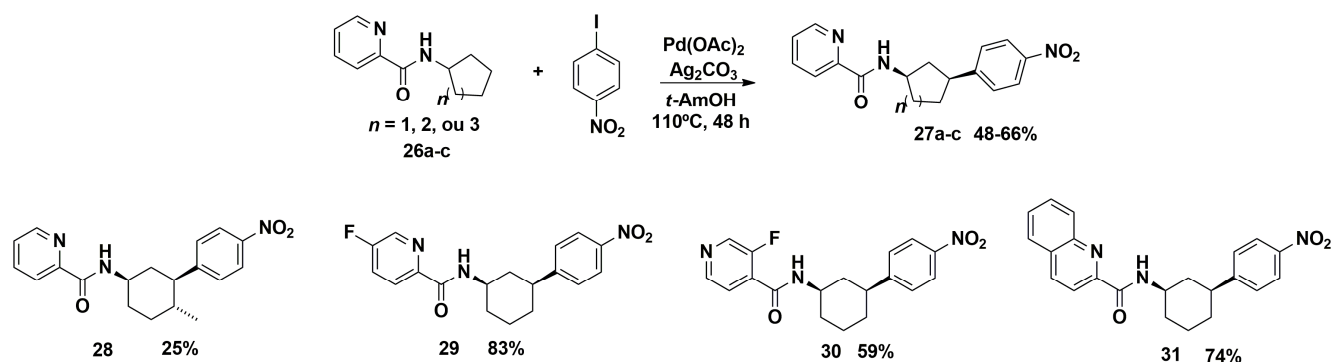
O entendimento preliminar dos processos envolvidos nas reações de ativação de ligações C-H, como relatado nos trabalhos apresentados até o momento, foi importante para o esclarecimento do mecanismo envolvido nesse tipo de reação. A partir das informações sobre o mecanismo envolvido nessas transformações, a reação de ativação de ligação C-H pôde ter suas diferentes vias reacionais estabelecidas, facilitando o entendimento dessa reação, e conseqüentemente resultando em sua aplicação mais adequada como ferramenta em Síntese Orgânica, i.e., funcionalizações específicas.

Mesmo com a sua versatilidade, a reação de ativação de ligações C-H apresenta as suas limitações. O grande desafio nessa reação é conseguir realizar a reação de ativação em uma ligação C-H específica, em detrimento das outras, tarefa desafiadora devido à quase onipresença de ligações C-H na maioria dos compostos orgânicos. Uma forma encontrada para contornar essa situação é tornar a ligação C-H a ser ativada na ligação com maior deficiência de densidade eletrônica dentre as demais ligações presentes na estrutura. Dessa forma, é muito comum que a ligação C-H a ser ativada em uma determinada estrutura esteja vizinha, i.e., na posição alfa ( $\alpha$ ), a átomos ou grupos retiradores de densidade eletrônica.

Outra forma de auxiliar ainda mais nessa regioselectividade necessária para a reação de ativação de ligações C-H, é a utilização de grupos direcionadores. Como o próprio nome já esclarece, esses grupos tem o encargo de direcionar o complexo metálico a interagir com uma ligação C-H específica, a partir de sua interação (complexação) com o metal que atua como catalisador.

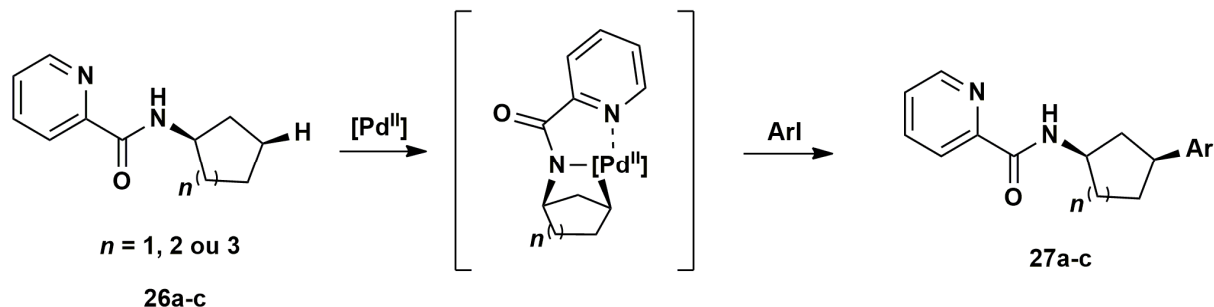
Recentemente, Seki e colaboradores<sup>22</sup> reportaram um trabalho onde a utilização do grupo direcionador *N*-picolinamida auxiliou na ativação específica de uma ligação C-H em posição gama ( $\gamma$ ), em substituintes cicloalcanos de 5 a 7 membros, via reação intermolecular com iodetos de arila, para a síntese de derivados *cis*-3-aryl-cicloalquilaminas (Esquema 10).

<sup>22</sup> Seki, A.; Takahashi, Y.; Miyake, T. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 2838.



**Esquema 10.** Representação de algumas *cis*-3-aryl-cicloalquilaminas ariladas sintetizadas por Seki e colaboradores.<sup>22</sup>

A metodologia desenvolvida pelos autores se mostra interessante pela utilização de um grupo direcionador lábil e de fácil remoção em condição de hidrólise (refluxo de NaOH em isopropanol), que consegue direcionar a reação de ativação na ligação C-H gama ( $\gamma$ ) via complexação do átomo de nitrogênio presente no anel aromático do grupo *N*-picolinamida com complexo de paládio II, como representado a seguir (Esquema 11):



**Esquema 11.** Representação da atuação do grupo *N*-picolinamida como grupo direcionador.<sup>22</sup>

Além da *N*-picolinamida, existem outros grupos direcionadores que podem ser utilizados para o mesmo propósito. Um exemplo são as insaturações, ligações C-C duplas ou triplas, via a complexação dos orbitais  $\pi$  presentes nessas ligações com o centro metálico empregado para a reação de ativação. A utilização de ligações duplas  $\pi$  C-C como grupo direcionador foi bem demonstrada por White e Chen<sup>23</sup> para a síntese regioseletiva de acetatos alílicos a partir de uma reação de

<sup>23</sup> Chen, M. S.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1346.

oxidação, i.e., ativação de uma ligação C-H para a formação de uma ligação C-O. Os autores realizaram uma investigação das possíveis condições reacionais para o favorecimento da formação dos acetatos alílicos, via reação de ativação de ligação C-H, em detrimento de outra via reacional existente, a oxidação de Wacker<sup>24</sup> (Tabela 2).

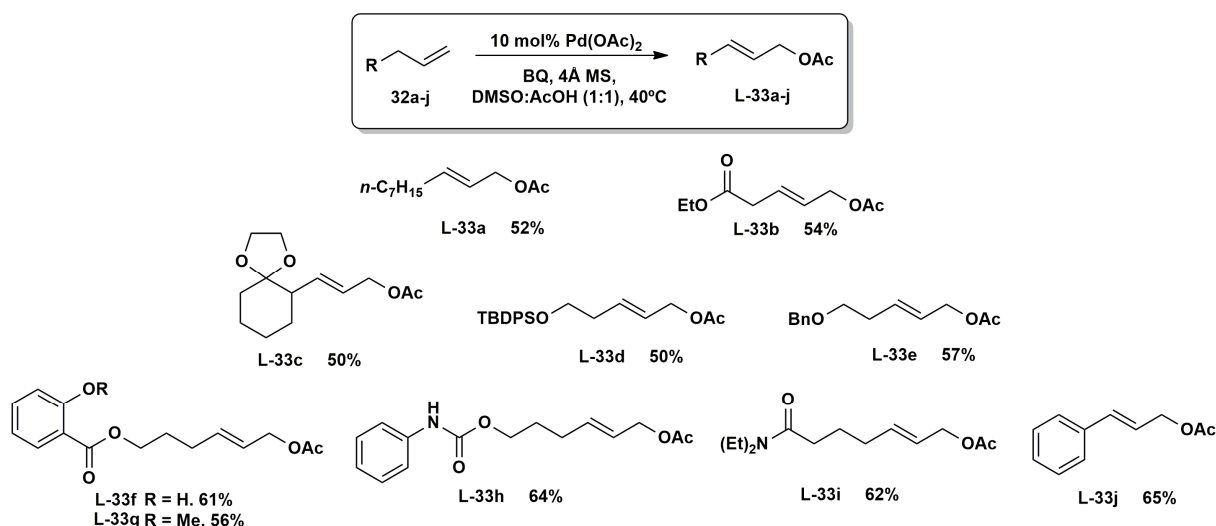
**Tabela 2.** Condições reacionais testadas e produtos obtidos por White e Chen.<sup>23</sup>

Entrada	Condição	% de rendimento por CG, 48h				
		L	B	va	mc	[L:B]
1	AcOH	3	5	17	14	1:2
2	DMSO:AcOH (1:1)	40	2	3	6	20:1
3	34 (10 mol%) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : AcOH (1:1)	8	66	<1	<1	1:8

A oxidação da ligação C-H por meio da reação de ativação, via inserção do grupo acetato no intermediário  $\pi$ -alil formado, pode levar à formação de produtos lineares **33L** ou ramificados **33B**. Além de utilizar a ligação dupla  $\pi$  C-C como um grupo direcionador para a realização de uma ativação em uma ligação Csp<sup>3</sup>-H, os autores conseguiram desenvolver um catalisador de acetato de paládio (II) com ligante sulfóxido **34** que favoreceu a formação do produto ramificado (**33B**) da reação de oxidação, em detrimento do produto linear **33L**, provavelmente devido ao direcionamento promovido pelo grupo sulfóxido para essa ativação regioseletiva. Outras duas condições reacionais foram estabelecidas, para a formação dos produtos da oxidação de Wacker<sup>24</sup> (o vinilacetato **33va** ou a metilcetona **33mc**) ou a

<sup>24</sup> Kürti, L; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis 4ed.* Elsevier Inc. 2005, 474.

formação do produto linear **33L** da reação de oxidação da ligação C-H. Com a condição estabelecida para a formação do produto linear **33L** os autores ressaltaram a versatilidade da metodologia desenvolvida para a formação de uma série de acetatos alílicos com geometria *E* (Esquema 12).



**Esquema 12.** (*E*)-Acetatos alílicos preparados por oxidação de ligação C-H via reação de ativação.

O destaque no trabalho de White e Chen<sup>23</sup> está no estabelecimento de condições reacionais que controlam a formação de 3 diferentes tipos de moléculas: Os produtos da oxidação de Wacker, acetatos vinílicos e metilcetonas, ou os produtos de ativação de ligação C-H, como o produto linear ou ramificado como produto majoritário. Os autores conseguiram realizar a reação de ativação de ligação C-H de maneira regioseletiva com a utilização da ligação dupla  $\pi$  C-C como grupo direcionador. Também foi desenvolvido o catalisador **34** como um catalisador seletivo para a formação de produtos ramificados.

Além das limitações presentes nas reações de ativação de ligação C-H, as desvantagens na sua utilização também devem ser citadas. A geração de resíduos metálicos ainda é um problema, pela utilização de agentes oxidantes, e/ou bases aditivas como sais de prata, cobre, ferro, etc. As condições reacionais geralmente se apresentam com altas temperaturas e longos tempos reacionais, e os catalisadores metálicos utilizados usualmente apresentam baixa frequência de *turnover*, i.e., número de mols de produto formado por um mol do catalisador empregado por

unidade de tempo, tornando necessária a utilização de uma quantidade razoável de catalisador para uma série de reações.

### 1.3. Ativação Csp<sup>3</sup>-H: Desafios e aplicações sintéticas

Mesmo com o desenvolvimento recente de metodologias diversificadas para a utilização da reação de ativação de ligações C-H em Síntese Orgânica, a ativação da ligação Csp<sup>3</sup>-H ainda é uma empreitada desafiadora. A maior parte dos trabalhos que abordam a reação de ativação de ligações C-H na literatura investigam metodologias para a realização da ativação de ligações Csp<sup>2</sup>-H. Isso é compreensível uma vez que as ligações Csp<sup>2</sup>-H possuem energia de dissociação menor quando comparada à ligação Csp<sup>3</sup>-H. Além dessa discrepância, as ligações Csp<sup>2</sup>-H ainda levam mais uma vantagem, a presença de orbitais  $\pi$ . A possibilidade de interação do complexo metálico com os orbitais  $\pi$  da ligação C-C facilita a realização da reação de ativação devido ao direcionamento promovido por essa interação, essa propriedade é comumente utilizada na literatura.<sup>25</sup> Para a ativação de ligações Csp<sup>3</sup>-H alguns artifícios são utilizados, como por exemplo., grupos retiradores de densidade eletrônica em posição alfa ( $\alpha$ ), ou grupos direcionadores como os abordados em alguns trabalhos citados anteriormente.

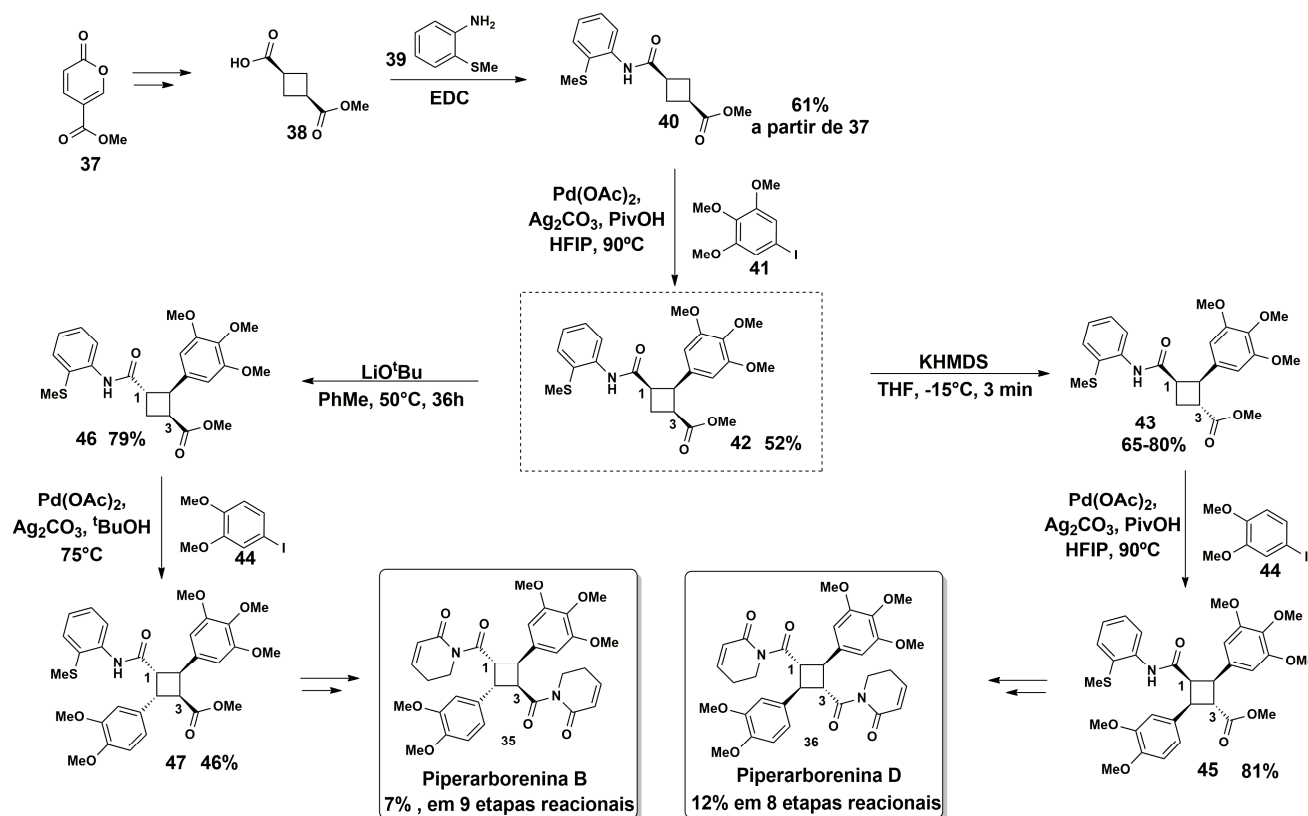
Apesar das dificuldades inerentes na reação de ativação de ligações Csp<sup>3</sup>-H, sua aplicação em Síntese Orgânica se mostra muito hábil. Em 2011, Baran e colaboradores<sup>26</sup> conseguiram realizar a síntese total das piperarboreninas B e D (**35** e **36**, respectivamente), utilizando reações sequenciais de arilação de ligações Csp<sup>3</sup>-H, via reação de ativação C-H (Esquema 13). Para a construção dos anéis ciclobutano, os autores utilizaram metodologias previamente descritas na literatura.<sup>27a,b</sup> O grupo 2-aminotioanisol **39** foi utilizado como grupo direcionador para cada reação de ativação Csp<sup>3</sup>-H realizada, e esse grupo ainda foi vantajoso para um controle da inserção do grupo arila pela mesma face do grupo direcionador, formando preferencialmente o produto *cis*.

<sup>25</sup> Chen, D. Y. K.; Youn, S. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9452.

<sup>26</sup> Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19076.

<sup>27</sup> (a) Corey, E. J.; Streith, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 950. (b) Frébault, F.; Luparia, M.; Oliveira, M. T.; Goddard, R.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5672.





**Esquema 13.** Síntese total das Piperarboreninas B e D.

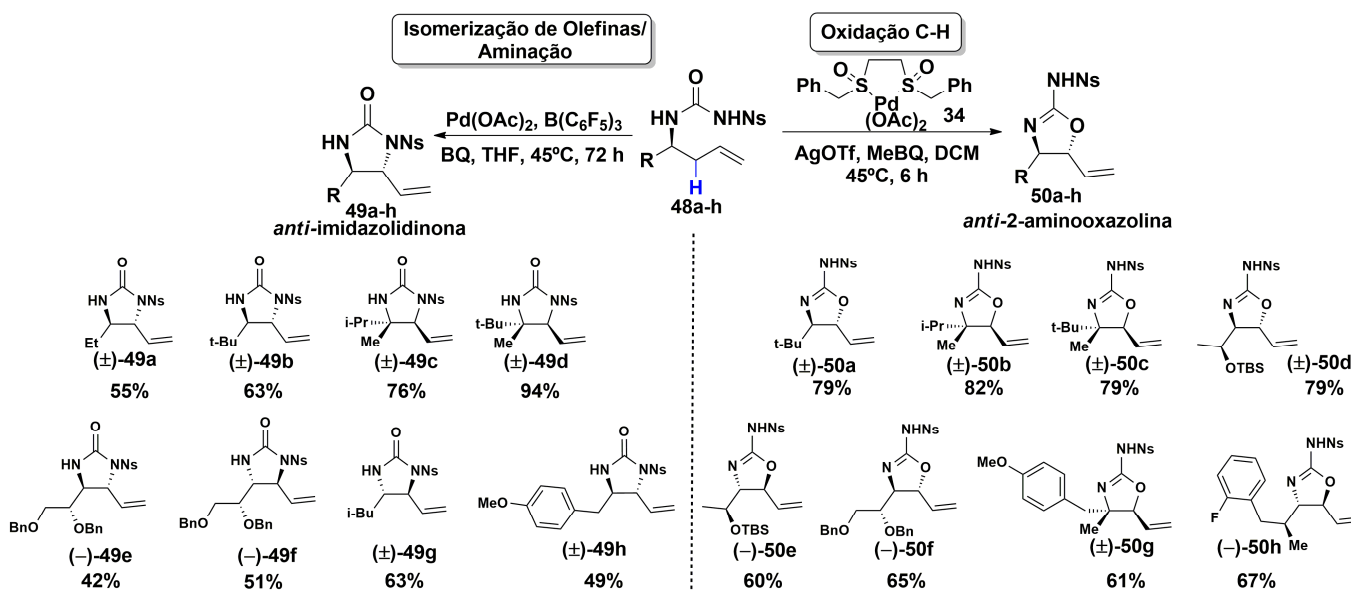
Os autores compreenderam que o composto **42** seria um intermediário-chave para a síntese das duas piperarboreninas, dessa forma foi investido tempo na otimização das etapas reacionais para obtenção desse intermediário. Com essa rota sintética otimizada, foram estabelecidas diferentes condições reacionais para a reação de epimerização do intermediário **42**, e consequentemente a obtenção dos epímeros **43** e **46**. Cada epímero obtido conduz a uma rota sintética de uma piperarborenina específica.

A primeira reação de ativação realizada pelos autores se apresentou como um grande desafio. Mesmo com as tentativas de otimização dessa etapa reacional, os autores conseguiram realizar a síntese do intermediário **42** (composto *cis*) com um rendimento moderado de 52%. Entretanto, não conseguiram utilizar a mesma condição reacional de ativação C-H usada para a síntese do intermediário **42** na reação de arilação, via ativação Csp<sup>3</sup>-H, do intermediário **46**. Dessa forma, foi estabelecida outra condição reacional para a síntese do intermediário **47**, apresentando rendimento de 46%. Curiosamente, a condição reacional para a obtenção do intermediário **42** foi eficiente na realização da reação de arilação do epímero **43**, apresentando um bom rendimento de 81%. Ao final as piperarboreninas

**35** e **36** foram sintetizadas com um rendimento global de 7% em 7 etapas reacionais, e 12% em 6 etapas reacionais, respectivamente.

A notoriedade desse trabalho está no primeiro relato na literatura da utilização de arilações, mediadas por reações de ativação de ligações Csp<sup>3</sup>-H, de forma sequencial para a síntese de produtos naturais, bem como o primeiro caso da utilização da reação de ativação de ligação C-H em uma molécula com anel ciclobutano. Os autores conseguiram mostrar a importância de grupos direcionadores para a reação de ativação de ligação Csp<sup>3</sup>-H, onde foi possível de se controlar a ligação C-H a ser ativada e a face pela qual o catalisador metálico foi inserido na ligação C-H, obtendo-se produtos de substituição *cis*.

Recentemente, White e Strambeanu<sup>28</sup> relataram um trabalho onde foi realizada a funcionalização de uma ligação Csp<sup>3</sup>-H, via reação de ativação, para a formação de produtos *O*-funcionalizados (2-aminooxazolinas) ou *N*-funcionalizados (imidazolidinona), dependendo do sistema catalítico empregado para essa transformação (Esquema 14). Os autores utilizaram como substratos derivados alílicos *N*-Nosil uréias bidentadas, que possuem em sua estrutura dois sítios nucleofílicos, o oxigênio da carbonila, e o nitrogênio do grupo *N*-carbamoilsulfonamida.



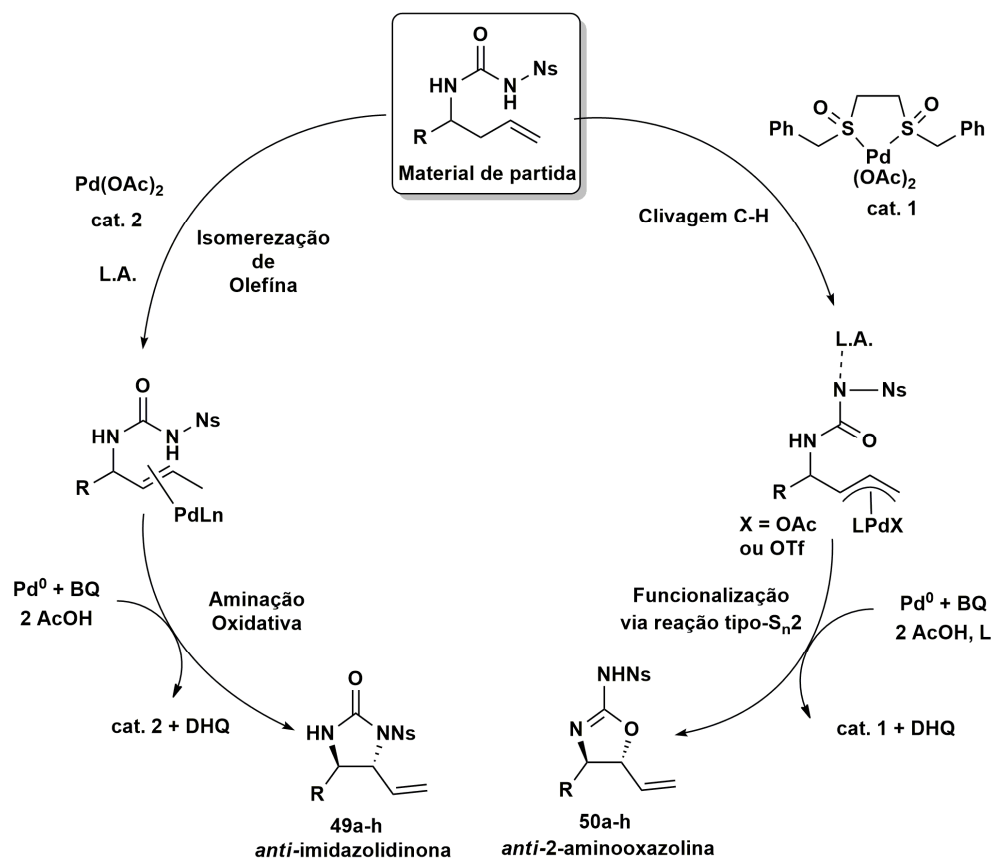
**Esquema 14.** Condições reacionais empregadas por White e Strambeanu<sup>28</sup> para a síntese de imidazolidinonas ou 2-aminooxazolinas.

<sup>28</sup> Strambeanu, I. I.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12032.

Para o estabelecimento das condições reacionais da formação dos produtos *O*-funcionalizados ou *N*-funcionalizados, os autores partiram de metodologias anteriormente desenvolvidas pelo grupo para a realização dessas reações. Já era de conhecimento dos autores que a utilização do catalisador **34** em um sistema com ligação C-H alílica poderia favorecer os produtos *O*-funcionalizados ou *N*-funcionalizados, e que um sistema catalítico básico com complexo de paládio zero ( $\text{Pd}^0$ ) levaria à formação exclusiva de produtos *N*-funcionalizados, provavelmente devido à desprotonação do átomo de nitrogênio, e ao favorecimento termodinâmico para a formação de uma ligação C-N.

Com esses conhecimentos prévios, os autores conseguiram obter produtos *O*-funcionalizados (2-aminooxazolinas) em bons rendimentos a partir da utilização do catalisador **34** juntamente com ácidos de Lewis com propriedade azofílicas, i.e., aditivos que interagem com o átomo nitrogênio, retardando sua ação como nucleófilo. Para a formação dos produtos *N*-funcionalizados (imidazolidinonas) utilizaram um complexo de acetato de paládio II, sem a utilização do ligante sulfóxido, e observaram a formação exclusiva de produtos *N*-funcionalizados em bons rendimentos, mesmo na presença de ácido de Lewis com caráter azofílico.

Uma hipótese levantada pelos autores para a necessidade da utilização de complexos diferentes de paládio para a realização das funcionalizações C-O e C-N situa-se nos possíveis mecanismos envolvidos para a formação dos produtos (Esquema 15). A presença de dois sítios nucleofílicos presentes na estrutura das uréias bidentadas possibilita a interação de um sítio nucleofílico, ou o outro, com os intermediários reacionais formados, dependendo da condição reacional empregada. A utilização do catalisador **34** favorece a reação de ativação de ligação C-H via formação de intermediário  $\pi$  alil e já a presença de um ácido de Lewis azofílico favorece a interação desse aditivo com o sítio nucleofílico de nitrogênio, permitindo que o oxigênio esteja disponível para realizar uma reação tipo- $\text{S}_{\text{N}}2$ , favorecendo a formação dos produtos *O*-funcionalizados (2-aminooxazolinas). O mecanismo para a formação dos produtos *N*-funcionalizados (imidazolidinonas) está relacionado com uma reação de isomerização da ligação dupla terminal, i.e., a formação da ligação dupla interna *E*, seguida de uma aminopaladação/ $\beta$ -eliminação de hidreto, ou seja, uma reação de aminação oxidativa.

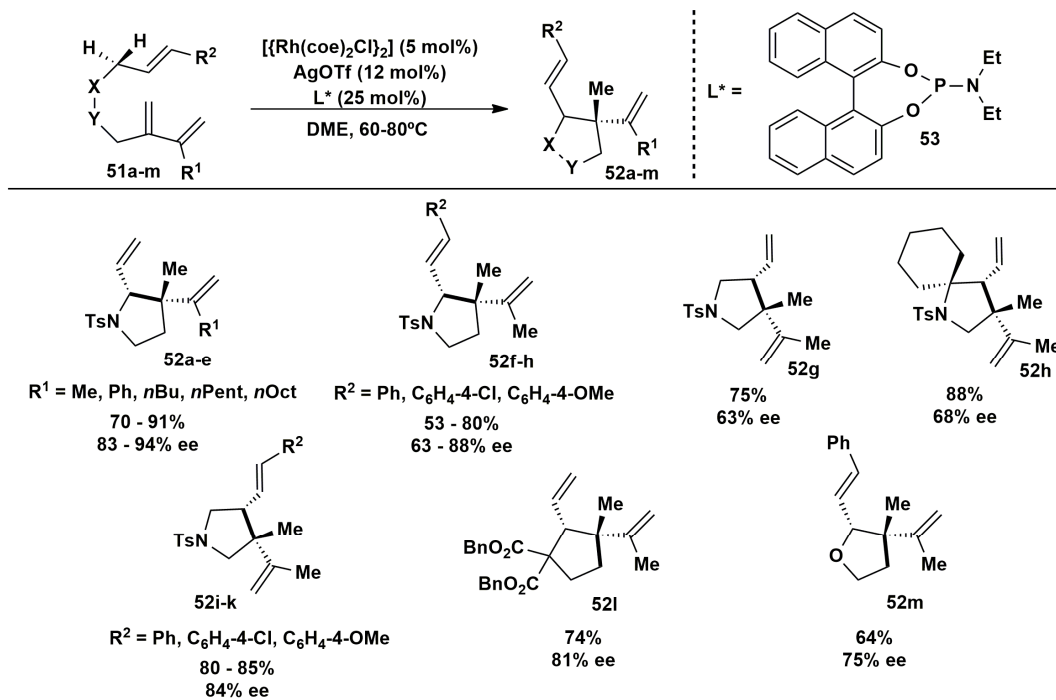


**Esquema 15.** Ciclo catalítico proposto por White e Strambeanu<sup>28</sup> para a síntese de imidazolidinonas ou 2-aminooxazolininas.

O trabalho desenvolvido por White e Strambeanu<sup>28</sup> apresentou uma metodologia eficiente para a preparação de produtos *O*-funcionalizados ou *N*-funcionalizados. Os autores conseguiram estabelecer dois sistemas catalíticos, com a utilização de ácidos de Lewis como co-catalisadores, para a formação desses produtos funcionalizados, a partir da reação de ativação C-H, via intermediário  $\pi$  aliil, ou via reação de isomerização de ligação dupla/aminação oxidativa, mostrando a versatilidade da reação de ativação quando aplicada em síntese orgânica.

Em 2011, Yu e Li<sup>29</sup> reportaram um trabalho onde foi realizada ativação de ligação Csp<sup>3</sup>-H de forma enantiosseletiva para a síntese de tetrahidropirrois, tetrahidrofuranos e ciclopentanos, via formação de ligação C-C, utilizando ligações  $\pi$  C-C como grupo direcionador e um complexo metálico de ródio como catalisador (Esquema 16).

<sup>29</sup> Li, Q.; Yu, Z. X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2144.



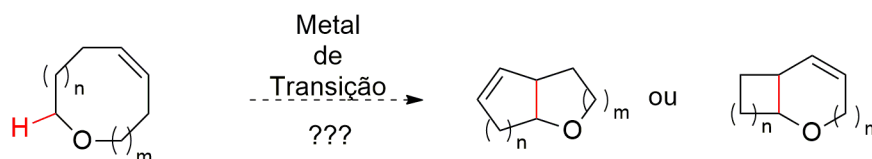
**Esquema 16.** Condições reacionais testadas e produtos obtidos por Yu e Li.<sup>29</sup>

Inicialmente, os autores realizaram a investigação da melhor condição reacional para a transformação desejada, variando solventes, ligantes, aditivos, e tempo reacional. Com o estabelecimento da melhor condição reacional, estes aplicaram a metodologia desenvolvida para a síntese de tetrahidropirróis, tetrahidrofuranos e ciclopentanos funcionalizados, com bons rendimentos e excessos enantioméricos. O destaque deste trabalho é a utilização da ativação da ligação  $\text{Csp}^3\text{-H}$ , com auxílio de ligações  $\pi$  C-C, para a obtenção heterociclos de forma enantiosseletiva. Ainda merece destaque a formação de dois centros quirais nas moléculas obtidas, sendo um deles quaternário, que do ponto de vista da síntese assimétrica se torna uma ferramenta sintética muito atrativa.

Os exemplos apresentados até o momento demonstram que a utilização da metodologia de ativação de ligações  $\text{Csp}^3\text{-H}$ , mesmo sendo uma tarefa árdua, apresenta-se uma ferramenta muito interessante do ponto de vista sintético. Os trabalhos mostraram essa reação de ativação na obtenção de produtos funcionalizados e/ou na síntese de moléculas naturais, apresentando-se, na maioria das vezes, rendimento superiores, associado a um menor número de etapas reacionais, confirmando dessa maneira a viabilidade da reação de ativação C-H como ferramenta sintética

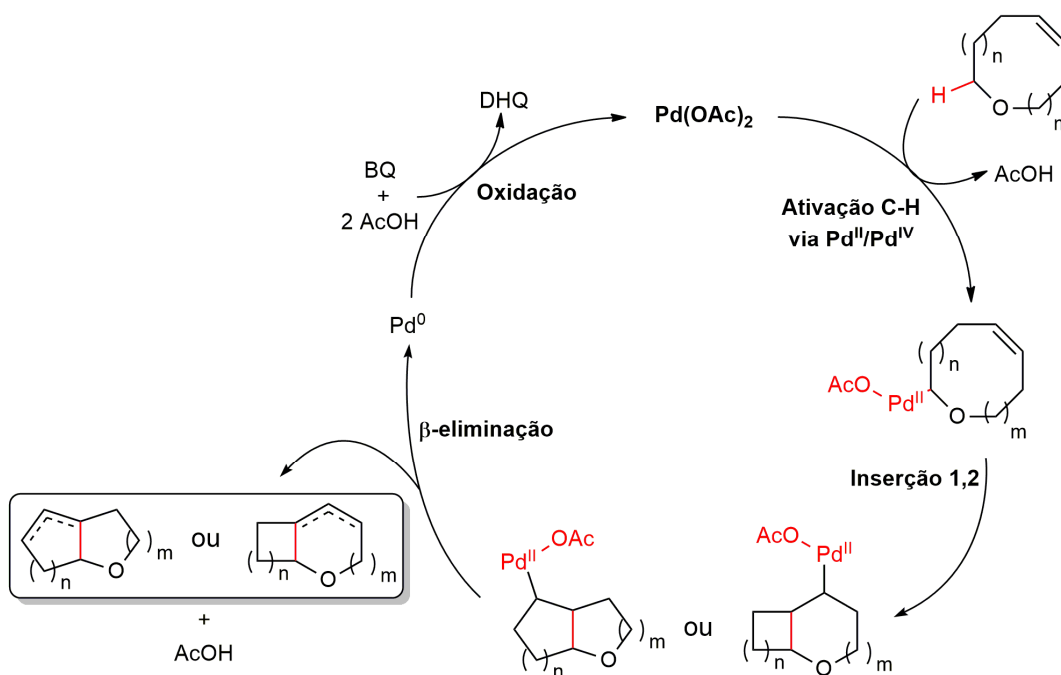
## 2. Objetivos

Este trabalho tem como objetivo geral o desenvolvimento de sistemas cataliticamente competentes para a formação de ligações C-C transanulares por meio da ativação de ligações Csp<sup>3</sup>-H de sistemas oxamacrocíclicos insaturados, onde o metal de transição catalisador seja empregado em quantidades subestequiométricas (Esquema 17).



**Esquema 17.** Potencial da formação de ligações C-C por meio da ativação de ligação Csp<sup>3</sup>-H na construção de sistemas oxapolicíclicos.

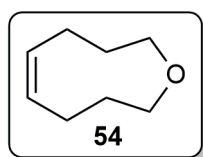
Esta proposta supõe que a presença da ligação Csp<sup>3</sup>-H do carbono ligado no oxigênio seja a primeira ligação a ser ativada. Com isso, a espécie alquilmetálica formada pode coordenar com a ligação dupla e conduzir ao produto desejado após a inserção 1,2 da ligação dupla na ligação metal-C, seguida de β-eliminação (Esquema 18).



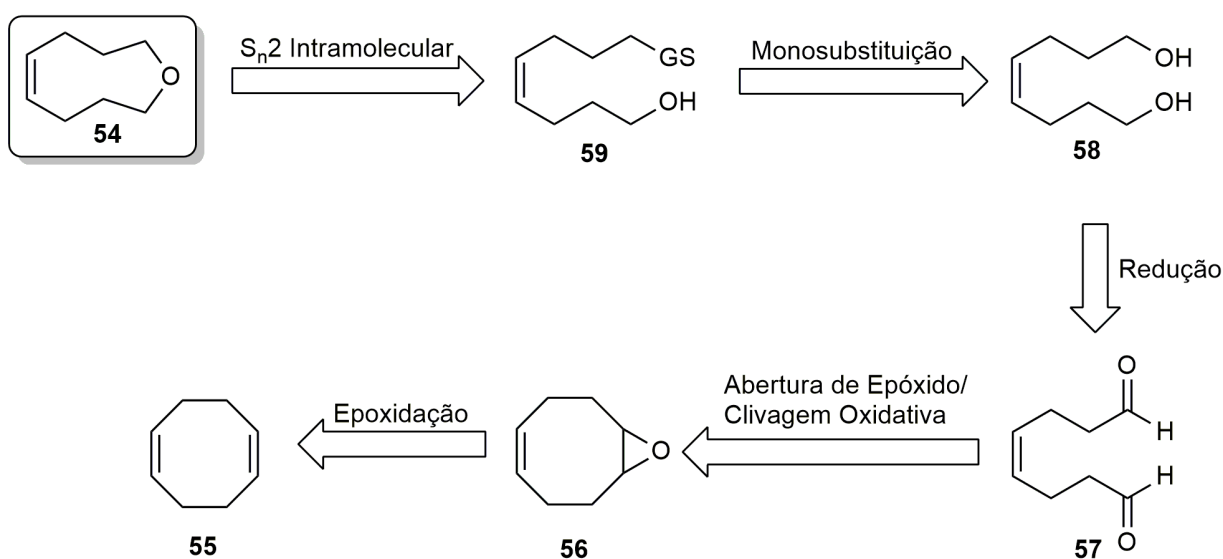
**Esquema 18.** Ciclo catalítico da reação de ativação de ligação Csp<sup>3</sup>-H, via formação de ligação C-C transanular, para a obtenção de oxapolicíclicos.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1. Metodologia visando à síntese do oxamacrociclo 54



O oxamacrociclo **54** foi escolhido como molécula-alvo, primeiramente devido à simetria presente em sua estrutura, em segundo lugar devido os intermediários reacionais, presentes em sua rota sintética, já possuem relatos na literatura.<sup>30a-b</sup> A análise retrossintética do oxamacrociclo **54** apresentou 5 etapas reacionais tendo como material de partida o (1*Z*,5*Z*)-cicloocta-1,5-dieno **55** (Esquema 19).



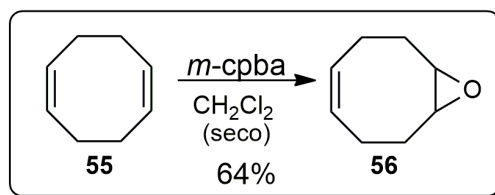
**Esquema 19.** Análise retrossintética para obtenção do oxamacrociclo **54**.

No trabalho de Djerassi e colaboradores,<sup>30a</sup> os autores conseguiram realizar as 3 primeiras etapas racionais propostas para a síntese do oxamacrociclo **54**, i.e., obtenção do (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol **58**, com um rendimento global de 26%.

Tendo esse trabalho como base, a primeira etapa reacional para rota sintética proposta consistiu na reação de monoepoxidação da molécula de (1*Z*,5*Z*)-cicloocta-

<sup>30</sup> (a) Raederstorff, D.; Shu, A. Y. L.; Thompson, J. E.; Djerassi, C. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2337 (b) Li, J.; Sun, C.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6640.

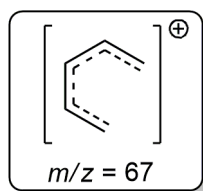
1,5-dieno **55**. A condição reacional empregada por Djerassi e colaboradores<sup>30a</sup> mostrou-se eficiente, e o composto (*Z*)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno **56** foi obtido, após otimização, com um rendimento de 64% (Esquema 20).



**Esquema 20.** Reação de monoepoxidação do (1*Z*,5*Z*)-cicloocta-1,5-dieno **55**.

Apesar da utilização da mesma condição reacional proposta por Djerassi e colaboradores,<sup>30a</sup> o rendimento reacional por nós obtido mostrou-se maior (64% vs. 40% dos autores). Tal fato pode ser atribuído à maior diluição da solução de ácido *m*-cloroperbenzóico por nós realizada, quando comparada àquela utilizada pelos autores. Esta maior diluição do ácido *m*-cloroperbenzóico no meio reacional permitiu que sua dosagem fosse realizada de maneira gradual durante 2 horas, com auxílio de um funil de adição.

O (*Z*)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno **56** foi caracterizado pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho, ressonância magnética de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e pela técnica de espectrometria de massas. O espectro de infravermelho apresentou as bandas características de 2958 cm<sup>-1</sup>, correspondente ao estiramento de ligação Csp<sup>2</sup>-H olefínica, e as bandas de 1159 e 1120 cm<sup>-1</sup>, correspondentes ao estiramento da ligação C-O do epóxido. O espectro de massas apresentou os picos principais com *m/z* de 124 (0,8%) referente ao pico do íon molecular e o pico base com *m/z* de 67 (100,0%), referente a formação do intermediário positivo apresentado (Figura 3), que aparece como pico base de uma série de composto obtidos nesse trabalho.



**Figura 3.** Intermediário positivo observado como pico base de alguns compostos desse trabalho.

Devido à pseudo-simetria inerente ao sistema, o espectro de ressonância magnética de <sup>1</sup>H do (*Z*)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno **56** (Figura 4) apresentou 4 sinais diagnósticos de multiplicidade complexas, para os 12 hidrogênios presentes



na estrutura. Não foi possível estabelecer a multiplicidade de cada sinal presente no espectro. Desta forma, todos os sinais foram caracterizados como multipletos (m).

O primeiro sinal (**1**) observado com deslocamento químico entre 5,51 - 5,64 ppm, integrando para 2 hidrogênios, é referente aos hidrogênios da ligação dupla presente na estrutura. O segundo sinal (**4**) observado entre 3,00 - 3,08 ppm, integrando para 2 hidrogênios, é referente aos hidrogênios dos metilenos em posição  $\alpha$  ao átomo de oxigênio presente na estrutura. O terceiro sinal (**2H $\alpha$** ) observado em 2,35 - 2,53 ppm, integrando para 2 hidrogênios, é referente aos hidrogênios (**2H $\beta$** ) dos metilenos em posição  $\alpha$  à ligação dupla, que devido à conformação adotada pelo (*Z*)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno **56** ficam mais próximos espacialmente ao cone de desproteção da ligação dupla presente na estrutura, fornecendo um ambiente magnético diferente e um efeito de desblindagem para esses hidrogênios. O quarto sinal observado entre 1,96 - 2,21 ppm, integrando para 6 hidrogênios, é referente, por sua vez, aos hidrogênios dos metilenos **3**, e os hidrogênios (**2H $\alpha$** ) dos metilenos em posição  $\alpha$  à ligação dupla que, devido à restrição conformacional do bicyclo insaturado, não sofre o mesmo efeito de anisotrópico observado em **2H $\alpha$** .

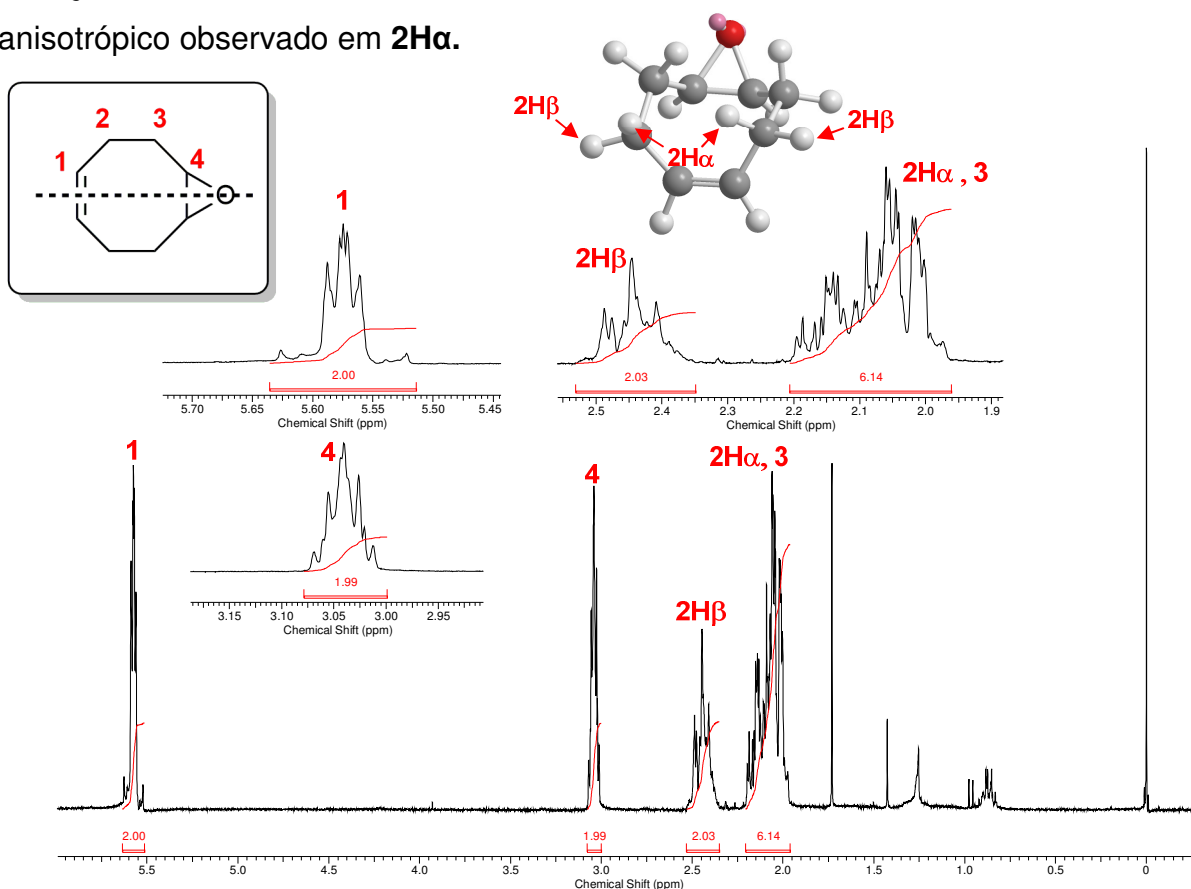
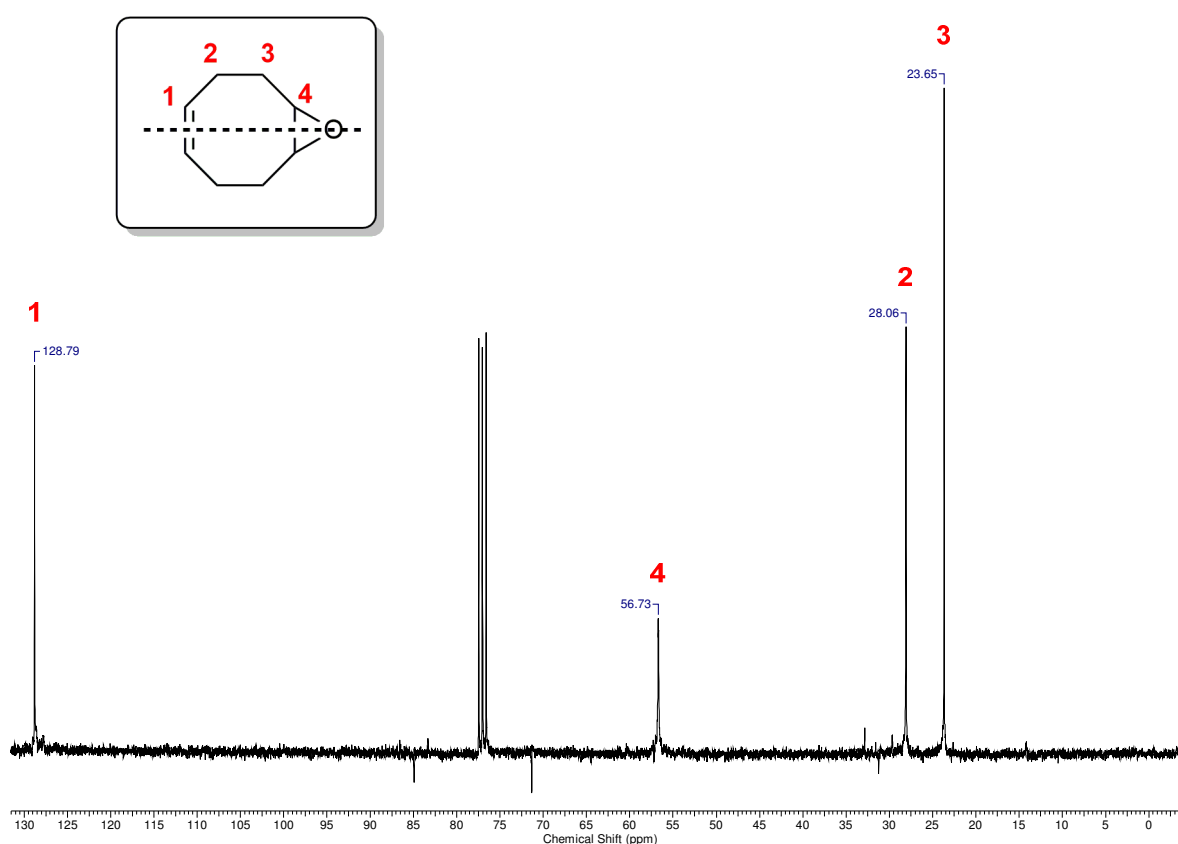


Figura 4. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do (*Z*)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno **56**.

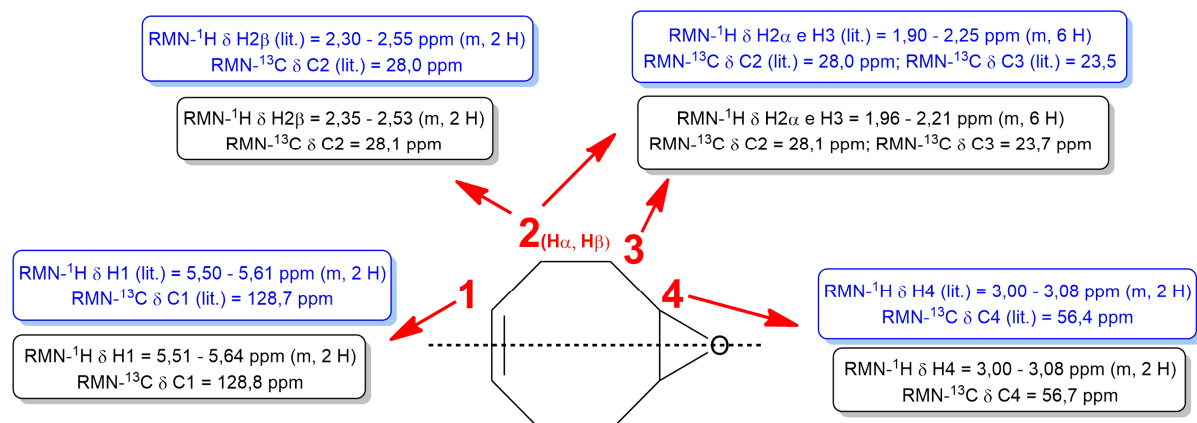
Por sua vez, o espectro de ressonância magnética de  $^{13}\text{C}$  (Figura 5) apresentou 4 sinais diagnósticos, o primeiro sinal (1) com deslocamento químico em 128,8 ppm, é referente aos carbonos da ligação dupla presente na estrutura. O segundo sinal (4) em 56,7 ppm, é referente aos carbonos ligados aos átomo de oxigênio. O terceiro sinal (2) em 28,1 ppm é referente aos metilenos em posição  $\alpha$  à ligação dupla, que diferente dos metilenos do quarto sinal (3) em 23,7 ppm, sofrem o efeito do cone de desblindagem da ligação dupla, apresentando maior deslocamento químico comparado com os metilenos 3.



**Figura 5.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do (Z)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno **56**.

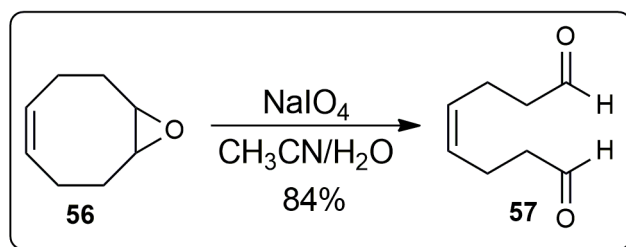
Com os dados espectroscópicos do (Z)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno **56** em mãos, os sinais diagnosticados como evidência de sua formação foram confrontados com o espectro de RMN- $^1\text{H}$  e RMN- $^{13}\text{C}$  previamente relatados na literatura.<sup>30a,31</sup> (Figura 6)

<sup>31</sup> Garrido, N. M.; Blanco, M.; Cascón, I. F.; Díez, D.; Vicente, V. M.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2008**, *19*, 2895.



**Figura 6.** Comparação entre os sinais obtidos nos espectros de RMN-<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do (*Z*)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno **56** com os relatados na literatura.<sup>30a,31</sup>

Tendo a comprovação da formação do (*Z*)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno **56**, a segunda etapa sintética consistiu no estabelecimento de uma condição reacional para a reação de abertura de epóxido e clivagem oxidativa. A metodologia empregada por Djerassi e colaboradores<sup>30a</sup> para a formação direta do composto (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol **58**, apesar das nossas tentativas, não se mostrou reproduzível. Por sua vez, a metodologia empregada por Lee e colaboradores<sup>30b</sup> apresentou-se eficaz, e o (*Z*)-oct-4-enodial **57** foi sintetizado, após otimização, com um rendimento de 83% (Esquema 21).



**Esquema 21.** Reação de abertura de epóxido/clivagem oxidativa do (*Z*)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno **56**.

O (*Z*)-oct-4-enodial **57** foi caracterizado pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho, ressonância magnética de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e pela técnica de espectrometria de massas. O espectro de infravermelho apresentou banda característica em 3010 cm<sup>-1</sup>, correspondente ao estiramento da ligação Csp<sup>2</sup>-H olefínica, a banda de 2728 cm<sup>-1</sup>, correspondente ao estiramento da ligação Csp<sup>2</sup>-H do carbono da carbonila (ressonância de Fermi), e a banda em 1721 cm<sup>-1</sup> correspondente ao estiramento da

ligação  $\pi$  Csp<sup>2</sup>-O da carbonila. O espectro de massas apresentou o pico base com  $m/z$  de 67 (100%), e não foi possível observar o pico correspondente ao íon molecular,  $m/z$  140. Entretanto, foi possível observar o pico com razão  $m/z$  de 84 (36,3%), que representa a fragmentação referente à duas perdas de CO devido às duas carbonilas presentes na estrutura do (*Z*)-oct-4-enodial **57**.

Devido à simetria inerente à estrutura do (*Z*)-oct-4-enodial **57**, o espectro de ressonância magnética de <sup>1</sup>H (Figura 7) apresentou 4 sinais diagnósticos. O primeiro sinal (**4**) com deslocamento químico em 9,78 ppm, integrando para 2 hidrogênios, apresentou a multiplicidade de um tripleto (t) com constante de acoplamento  $J = 1,5$  Hz, referente aos hidrogênios presentes nas carbonilas da função aldeído. O segundo sinal (**1**) observado com deslocamento químico entre 5,32 - 5,46 ppm, integrando para 2 hidrogênios, apresentou-se como um multipletto, referente aos hidrogênios da ligação dupla presente na estrutura. O terceiro sinal (**3**) em 2,48 - 2,56 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou-se como um multipletto (m), referente aos hidrogênios ligados nos carbonos em posição  $\alpha$  às carbonilas. O quarto sinal (**2**) observado entre 2,35 - 2,45 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou-se como um multipletto, referente aos hidrogênios ligados nos carbonos  $\alpha$  à ligação dupla.

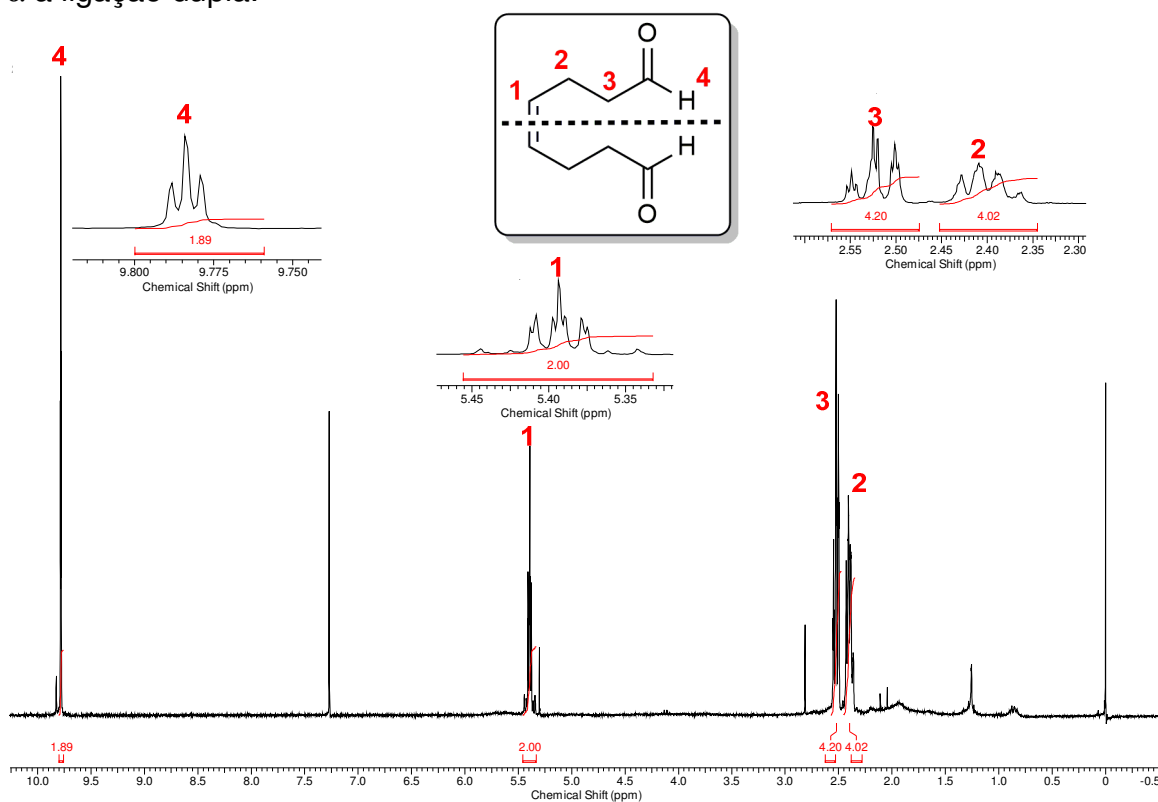
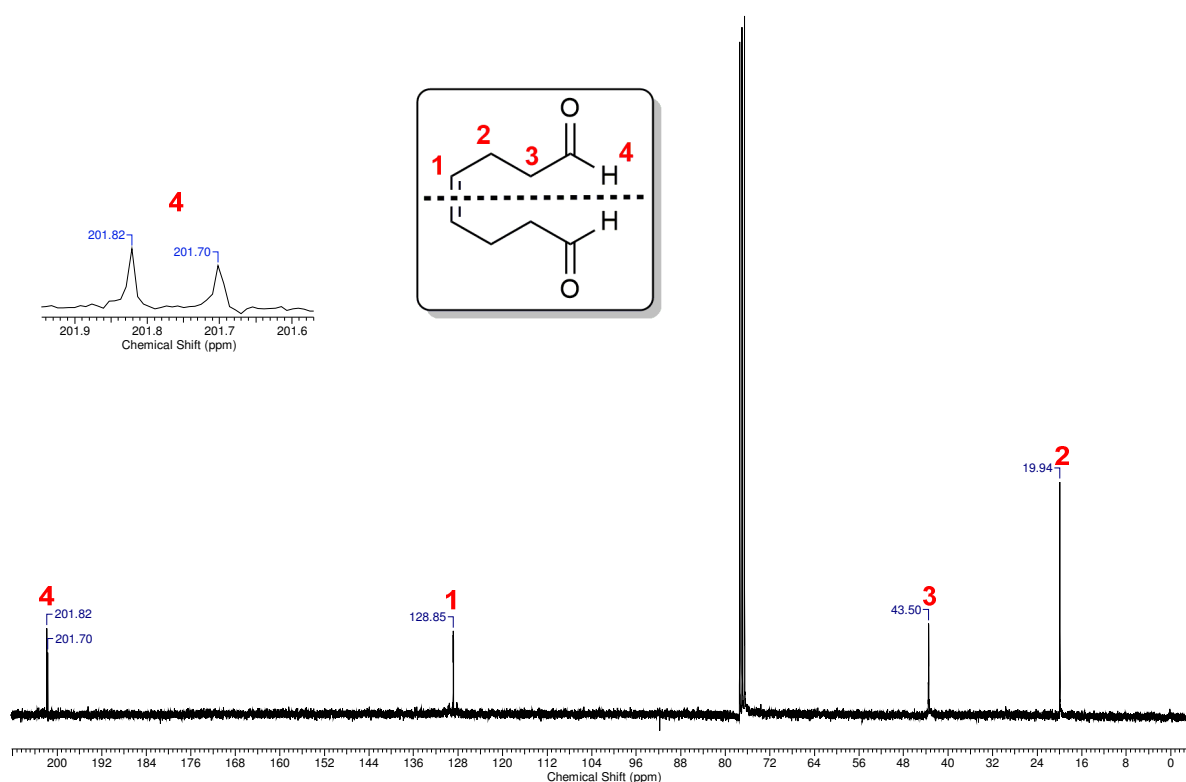


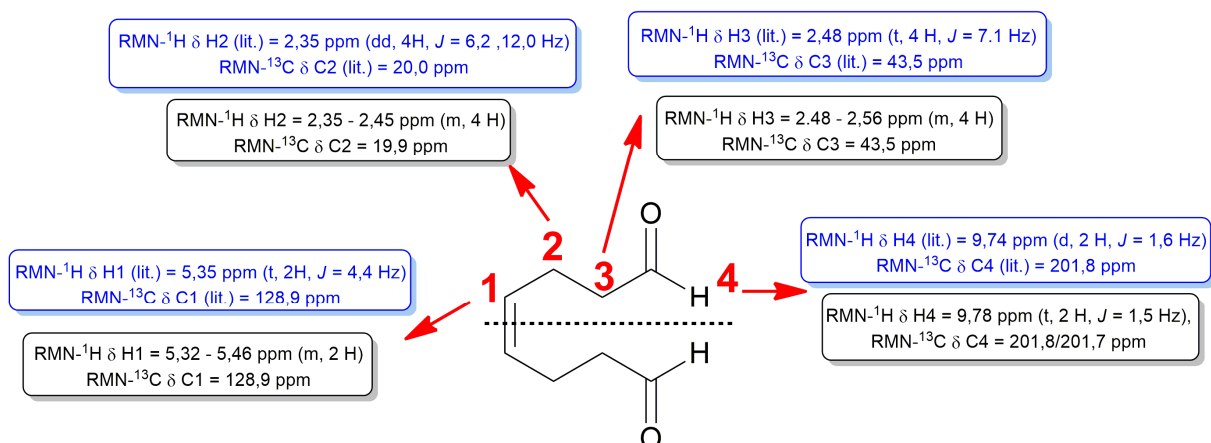
Figura 7. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do (*Z*)-oct-4-enodial **57**.

O espectro de ressonância magnética de  $^{13}\text{C}$  (Figura 8) apresentou 4 sinais diagnósticos, o primeiro sinal (**4**) é referente aos carbonos das carbonilas de aldeído presentes na estrutura que, provavelmente, por estarem em ambientes magnéticos levemente diferentes, apresentaram-se como dois sinais em 201,8 e 201,7 ppm, mesmo com a simetria do sistema. O segundo sinal (**1**) em 128,9 ppm, é referente aos carbonos da ligação olefínica presente na estrutura. O terceiro sinal (**3**) em 43,5 ppm é referente aos metilenos em posição  $\alpha$  às carbonilas presentes na estrutura que, por sofrerem um efeito maior de anisotropia magnética pelos cones de desproteção das carbonilas, apresentam maior deslocamento químico quando comparado aos metilenos  $\alpha$  à ligação dupla, i.e., os carbonos (**2**) referentes ao quarto sinal no espectro em 19,9 ppm.



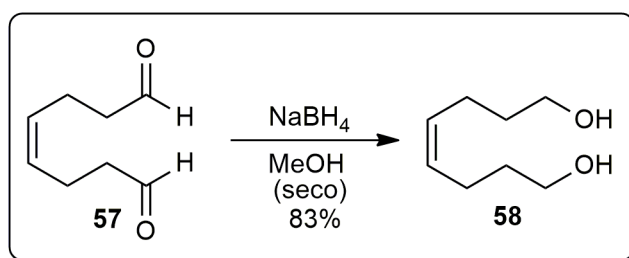
**Figura 8.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do (Z)-oct-4-enodial **57**.

Os sinais diagnosticados como evidência da formação do (Z)-oct-4-enodial **57** foram confrontados com o espectro de RMN- $^1\text{H}$  e RMN- $^{13}\text{C}$  previamente relatados na literatura,<sup>30b</sup> e apresentaram concordância (Figura 9).



**Figura 9.** Comparação entre os sinais obtidos nos espectros de RMN-<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do (*Z*)-oct-4-enal **57** com os relatados na literatura.<sup>30b</sup>

Tendo a comprovação da formação do (*Z*)-oct-4-enal **57**, a terceira etapa sintética consistiu na sua redução para a formação do (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol **58** (Esquema 22). A condição reacional utilizada foi adaptada da condição descrita por Djerassi e colaboradores,<sup>30a</sup> e o (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol **58** foi sintetizado, após otimização, com um rendimento de 83% (rendimento global de 45% a partir do (1*Z*,5*Z*)-cicloocta-1,5-dieno **55**).



**Esquema 22.** Reação de redução do (*Z*)-oct-4-enal **57**.

O (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol **58** foi caracterizado pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho, ressonância magnética de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e pela técnica de espectrometria de massa. O espectro de infravermelho apresentou as bandas características em 3354 cm<sup>-1</sup>, correspondente ao estiramento da ligação O-H, a banda em 3005 cm<sup>-1</sup>, correspondente ao estiramento da ligação Csp<sup>2</sup>-H olefínica, e a banda em 1060 cm<sup>-1</sup>, correspondente ao estiramento da ligação Csp<sup>3</sup>-O. O espectro de massas apresentou os picos principais com razão *m/z* de 144 (0,3%) e 67 (100,0%), referentes ao pico do íon molecular e o pico base, respectivamente.

Com a simetria inerente na estrutura do (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol **58**, o espectro de ressonância magnética de  $^1\text{H}$  (Figura 10) apresentou 5 sinais diagnósticos. O primeiro sinal (**1**), com deslocamento químico entre 5,31 - 5,48 ppm, integrando para 2 hidrogênios, apresentou-se como um multipletto, referente aos hidrogênios da ligação olefínica presente na estrutura. O segundo sinal (**4**) observado, com deslocamento químico em 3,63 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou a multiplicidade de um tripleto (t), com constante de acoplamento  $J = 6,2$  Hz, referente aos hidrogênios dos metilenos carbinólicos. O terceiro sinal (**5**), em 2,85 ppm, integrando para 2 hidrogênios, apresentou a multiplicidade de um simpleto largo (sl), referente aos hidrogênios das hidroxilas presentes na estrutura. O quarto sinal (**2**), observado em 2,17 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou a multiplicidade de um quadrupeto (q), com constante de acoplamento  $J = 6,7$  Hz, referente aos hidrogênios dos metilenos  $\alpha$  a ligação dupla. O quinto (**3**) sinal em 1,62 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou a multiplicidade de um quinteto (qu), com constante de acoplamento  $J = 6,7$  Hz, referente aos hidrogênios dos metilenos  $\beta$  a ligação dupla.

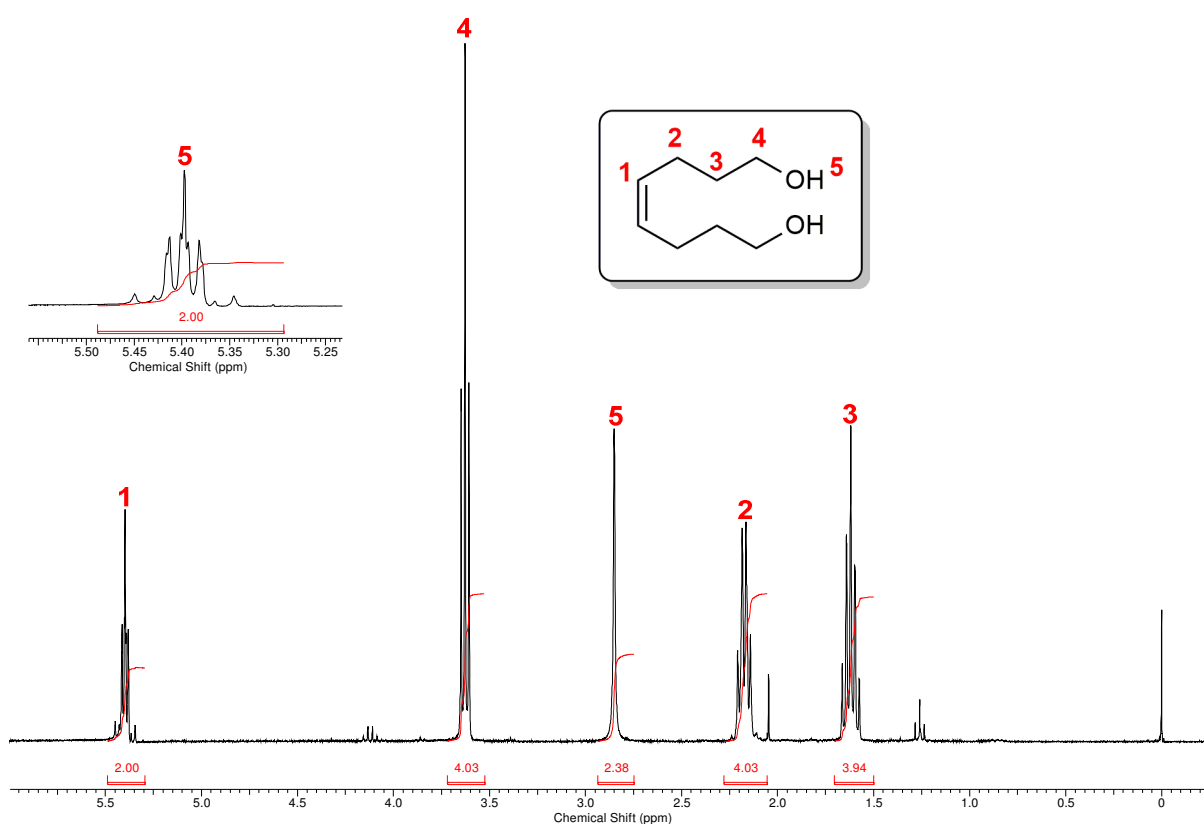
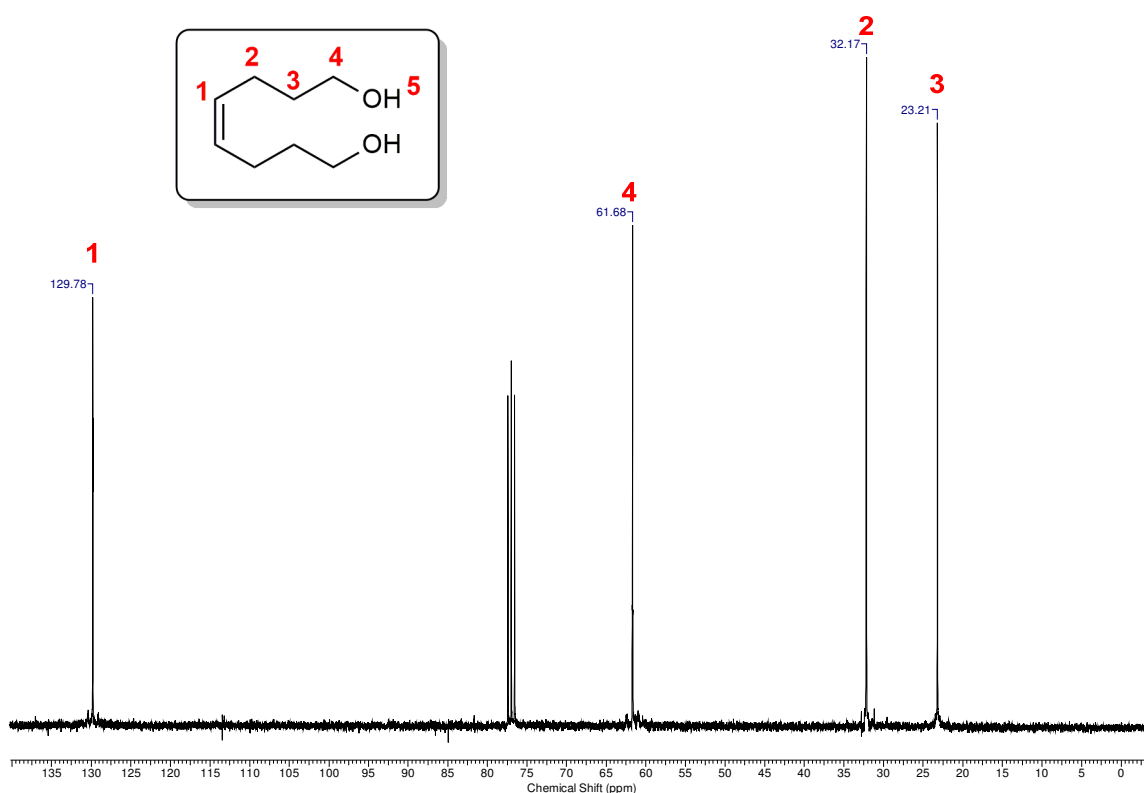


Figura 10. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol **58**.

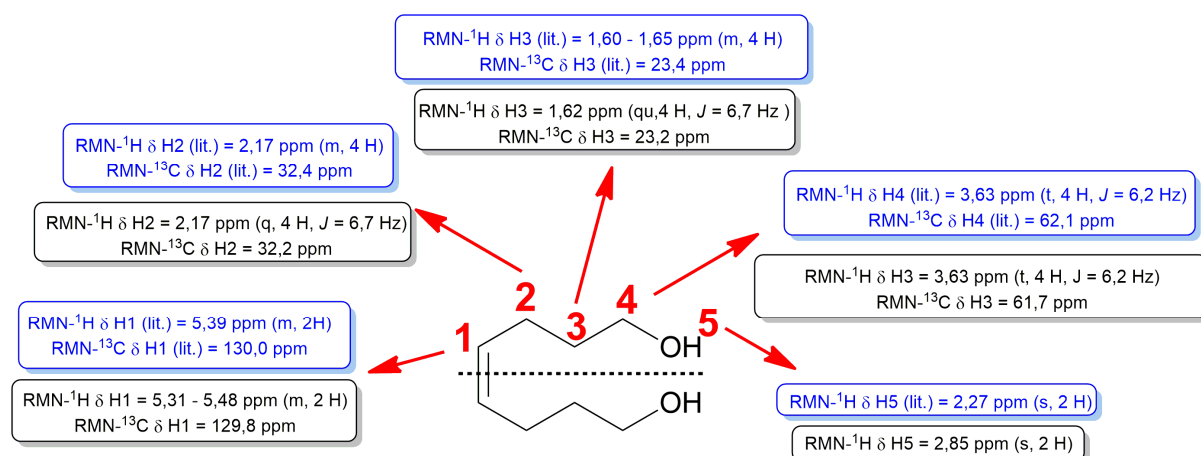
O espectro de ressonância magnética de  $^{13}\text{C}$  (Figura 11) apresentou 4 sinais diagnósticos, o primeiro sinal (1), em 129,8 ppm, é referente aos carbonos da ligação dupla presentes na estrutura. O segundo sinal (4), em 61,7 ppm, é referente aos carbonos dos metilenos carbinólicos 4. O terceiro sinal (2), em 32,2 ppm, é referente aos carbonos dos metilenos em posição  $\alpha$  à ligação dupla, que sofrem o efeito de seu cone de desproteção e apresentam deslocamento químico maior quando comparado, por exemplo, aos metilenos 3 do quarto sinal em 23,2 ppm.



Os sinais diagnosticados como evidência da formação do (Z)-oct-4-eno-1,8-diol **58** foram confrontados com o espectro de RMN- $^1\text{H}$  e RMN- $^{13}\text{C}$  previamente relatados na literatura e mostraram concordância.<sup>30a,32</sup> (Figura 12)

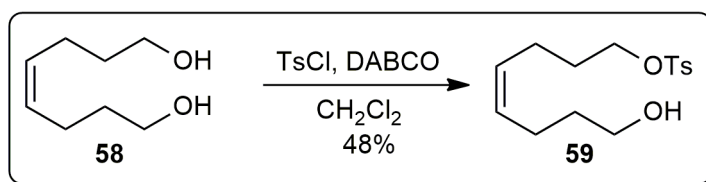
<sup>32</sup> Akbulatov, S.; Tian, Y.; Boulatov, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7620.





**Figura 12.** Comparação entre os sinais obtidos nos espectros de RMN-<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol **58** com os relatados na literatura.<sup>30a,32</sup>

Com a comprovação da formação do (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol **58**, a quarta etapa reacional consistiu na síntese de um substrato com um bom grupo de saída (GS), onde, a partir dele, fosse possível realizar uma ciclização do substrato, via reação S<sub>n</sub>2 intramolecular, para a formação do oxamacrociclo **54**. O grupo tosila foi escolhido em um primeiro momento como grupo de saída, sendo realizada a reação de monotosilação do (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol **58**, para a formação do composto monotosilado **59** (Esquema 23). Por possuir simetria, e dois sítios nucleofílicos, a reação de monotosilação se mostrou um desafio, apresentando um rendimento moderado, para a melhor condição reacional estabelecida após várias tentativas de otimização desta etapa.



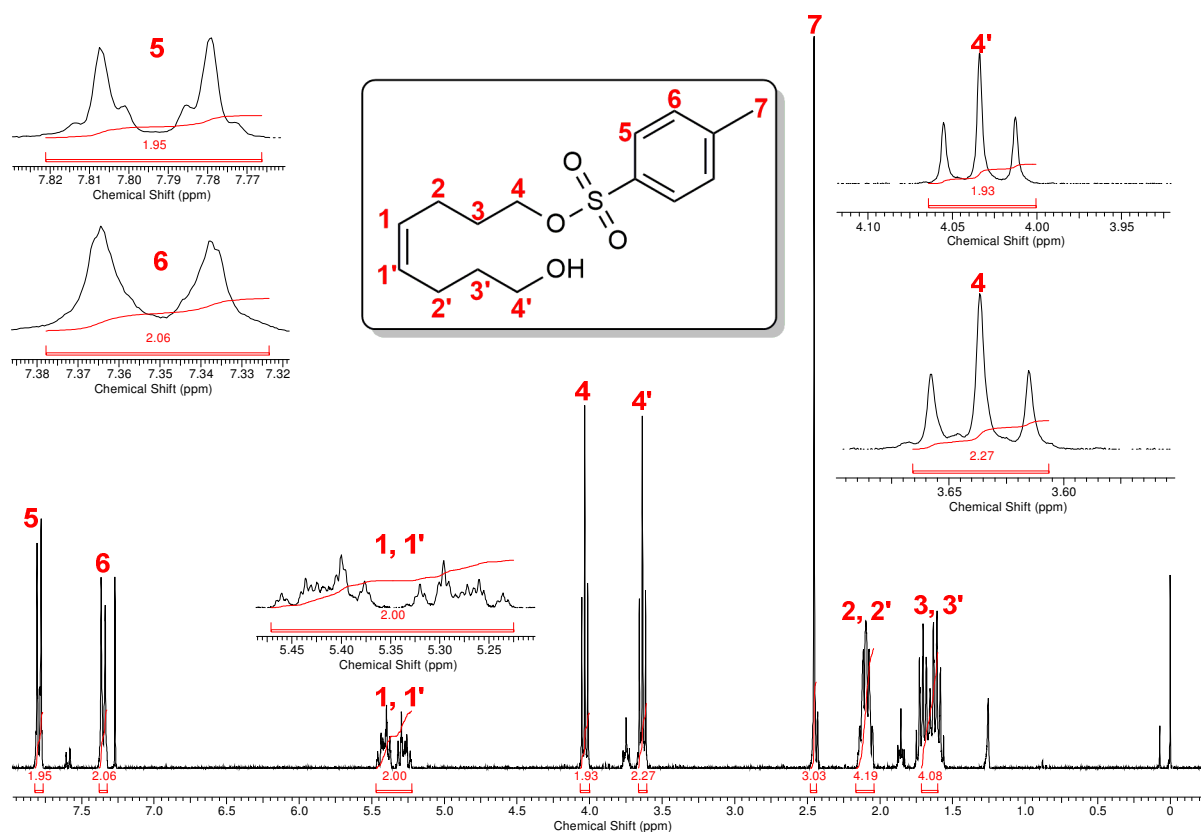
**Esquema 23.** Reação de monotosilação do (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol **58**.

O monotosilado **59** foi caracterizado pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho, ressonância magnética de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e pela técnica de espectrometria de massas. O espectro de infravermelho apresentou as bandas características em 3361 cm<sup>-1</sup>, correspondente ao estiramento da ligação O-H, a banda em 3077 cm<sup>-1</sup> correspondente ao estiramento da ligação Csp<sup>2</sup>-H olefínica, as bandas 1642, 1598,

1497 e 1441  $\text{cm}^{-1}$ , correspondentes ao estiramento das ligações  $\pi$  C-C presentes no grupo aromático, e as bandas em 1364 e 1171  $\text{cm}^{-1}$ , correspondentes ao estiramento da ligação S-O de ésteres sulfatos. O espectro de massas apresentou o pico base com razão  $m/z$  de 91 (100%), referente à perda do éster sulfato pela segmentação da ligação carbono do grupo arila com o átomo de enxofre. Não foi possível observar o pico correspondente ao íon molecular, entretanto foi possível observar o pico com razão  $m/z$  de 155 (35,3%), referente à perda do grupo tosila.

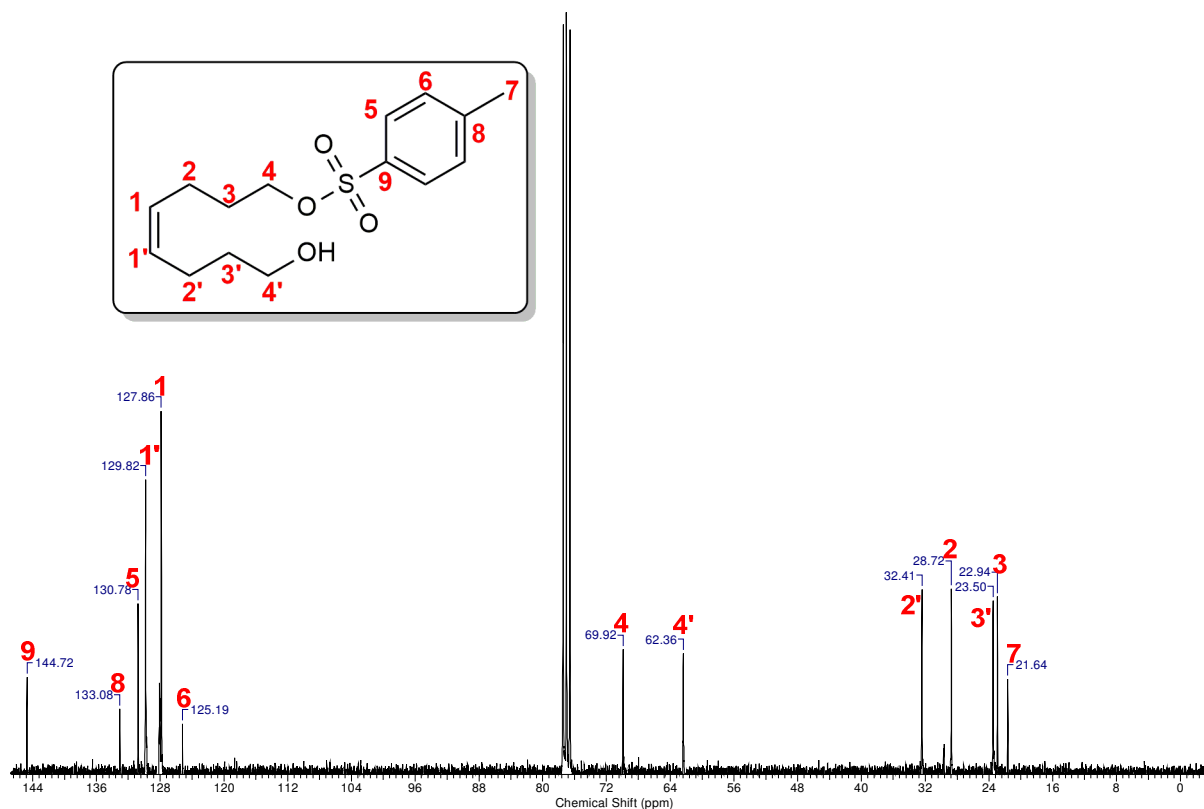
Com a perda da simetria anteriormente presente na estrutura, o espectro de ressonância magnética de  $^1\text{H}$  do composto monotosilado **59** apresentou 8 sinais diagnósticos (Figura 13). O primeiro sinal (**5**) observado entre 7,77 - 7,82 ppm, integrando para 2 hidrogênios, apresentou-se como um multipletto, referente aos hidrogênios aromáticos ligados no carbono *orto* ao éster sulfonato do grupo tosila. O segundo sinal (**6**) observado em 7,35 ppm, integrando para 2 hidrogênios, apresentou-se como um dupletto (d) com constante de acoplamento  $J = 8,1$  Hz, referente aos hidrogênios aromáticos em posição *meta* (*m*) ao éster sulfonato do grupo tosila. O terceiro sinal (**1** e **1'**) observado entre 5,23 - 5,47 ppm, integrando para 2 hidrogênios, apresentou-se como dois multiplettos (m), referente aos hidrogênios da ligação olefínica.

O quarto e quinto (**4'** e **4**) sinais observados em 4,03 e 3,64 ppm, respectivamente, integrando para 2 hidrogênios cada, apresentaram a multiplicidade de um tripletto (t), ambos com constante de acoplamento  $J = 6,4$  Hz, sendo o quarto sinal (**4**) referente aos hidrogênios dos metilenos em posição  $\alpha$  ao grupo OTs, e o quinto sinal (**4'**) atribuído aos hidrogênios dos metilenos em posição  $\alpha$  ao átomo de oxigênio da hidroxila (OH). O sexto sinal (**7**) observado em 2,45 ppm, integrando para 3 hidrogênios, apresentou a multiplicidade de um simpleto (s), referente aos hidrogênios da metila presente na estrutura no grupo tosila. O sétimo sinal (**2** e **2'**) observado entre 2,04 - 2,17 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou-se como um multipletto, e foi atribuído aos hidrogênios dos metilenos em posição  $\alpha$  à ligação dupla que, devido a seu cone de desproteção, apresentam um deslocamento químico maior quando comparados aos hidrogênios dos metilenos **3** e **3'**, que foram observados como dois multiplettos entre 1,55 - 1,76 ppm integrando, para 2 hidrogênios cada.



**Figura 13.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto monotosilado **59**.

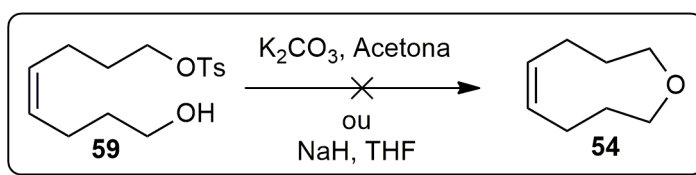
O espectro de ressonância magnética de  $^{13}\text{C}$  apresentou 13 sinais diagnósticos (Figura 14), os 6 primeiros sinais (**9**, **8**, **5**, **1'**, **1** e **6**) são referentes aos carbonos  $\text{sp}^2$  presentes na estrutura, i.e., os carbonos aromáticos do grupo tosila e os da ligação dupla olefínica. Sendo que os sinais em 144,7, 133,1, 130,8 e 125,2 ppm (**9**, **8**, **5** e **6**, respectivamente) são referentes aos carbonos aromáticos presentes no grupo tosila e os sinais (**1'** e **1**) em 129,8 e 127,9 ppm aos carbonos da ligação olefínica. O sétimo e oitavo sinais (**4** e **4'**) em 69,9 e 62,4 ppm são referentes aos carbonos em posição  $\alpha$  ao grupo OTs e ao átomo de oxigênio da hidroxila (OH), respectivamente, que por serem vizinhos a um átomo retirador de densidade eletrônica apresentam um maior deslocamento químico. O nono e décimo sinais (**2'** e **2**) em 32,4 e 28,7 ppm, respectivamente, são referentes aos carbonos em posição  $\alpha$  à ligação dupla, que por um efeito de anisotropia magnética apresenta maior deslocamento químico quando comparado aos carbonos dos metilenos **3** e **3'**, em 23,5 e 22,9 ppm, respectivamente. O décimo terceiro sinal observado em 21,6 ppm (**7**) é referente à metila presente na estrutura do grupo tosila.



**Figura 14.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto monotosilado **59**.

Com os dados espectroscópicos do composto monotosilado **59** em mãos, foi realizada uma busca na literatura de algum relato prévio da síntese e caracterização desta substância, entretanto não foi encontrado, até o presente momento, uma referência que relatasse a síntese desse composto.

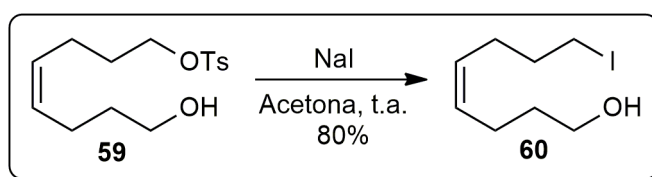
Com o produto monotosilado **59** em mãos, a quinta etapa reacional consistiu na tentativa de ciclização, via reação  $\text{S}_{\text{N}}2$  intramolecular, para a preparação do oxamacrociclo **54**. Em um primeiro momento, foram testadas duas condições reacionais, uma utilizando carbonato de potássio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) em acetona e outra lançando mão de hidreto de sódio ( $\text{NaH}$ ) em tetrahidrofurano (THF). Ambas as reações não culminaram com a formação do produto de ciclização (Esquema 24).



**Esquema 24.** Tentativas de ciclização do monotosilado **59**.

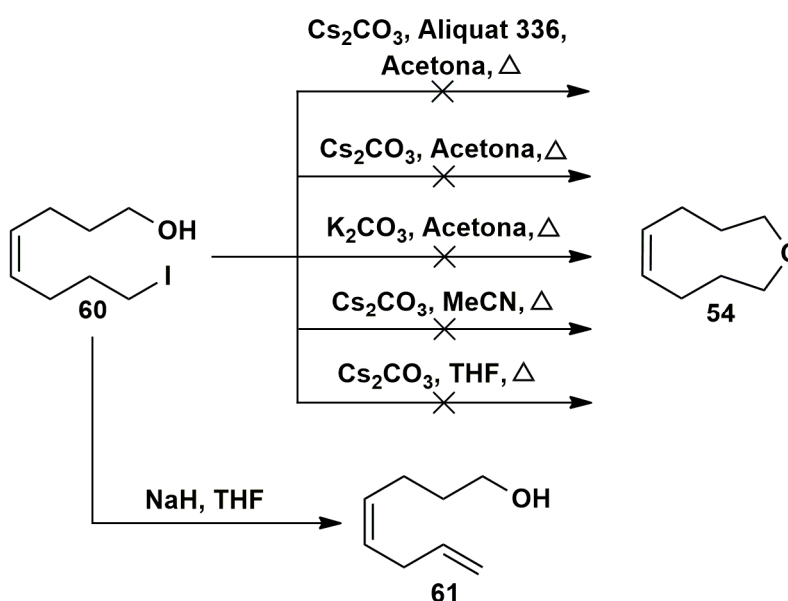
Como a reação de ciclização não foi alcançada, mesmo em condições mais vigorosas como hidreto de sódio (NaH) em tetrahydrofurano (THF), presumimos que o grupo tosilato não seria um bom grupo de saída para a realização dessa reação de ciclização. Dessa forma, escolhemos realizar a troca do grupo do tosilato pelo grupo iodeto, na tentativa de realizar a reação de ciclização.

O (*Z*)-8-iodooct-4-en-1-ol foi formado a partir da reação  $S_N2$  intermolecular do tosilato **60** com iodeto de sódio (NaI) em acetona seca, apresentando um rendimento de 80% (Esquema 25).



**Esquema 25.** Reação de formação do (*Z*)-8-iodooct-4-en-1-ol **60** para a troca do grupo de saída.

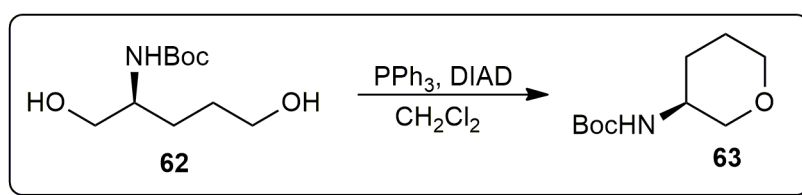
Com o (*Z*)-8-iodooct-4-en-1-ol **60** em mãos, foram testadas uma série de condições reacionais para a ciclização e formação do oxamacrociclo **54** (Esquema 26) mas, em todas as tentativas realizadas, não foi observada a sua formação, sendo recuperado, na maioria das vezes, o (*Z*)-8-iodooct-4-en-1-ol **60** ou (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol **58**, com exceção da reação com hidreto de sódio (NaH) em tetrahydrofurano (THF), onde foi observada a formação do produto de eliminação **61**.



**Esquema 26.** Tentativas de ciclização do (*Z*)-8-iodooct-4-en-1-ol **60**.

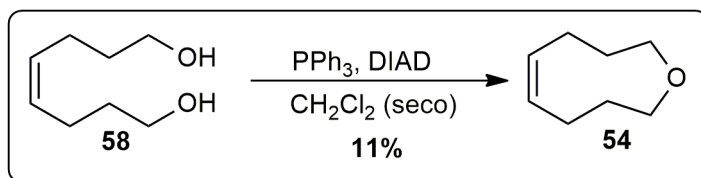
A última tentativa visando à formação do oxamacrociclo **54**, foi a utilização do (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol **58** na realização da reação de Mitsunobu,<sup>33</sup> a partir da utilização de trifetilfosfina (PPh<sub>3</sub>), dietil azodicarboxilato (DEAD) ou diisopropil azodicarboxilato (DIAD), na presença de um nucleófilo.

A realização dessa reação foi baseada no procedimento relatado por Savage e colaboradores,<sup>34</sup> no qual os autores conseguiram realizar a reação de Mitsunobu em um substrato similar ao nosso, um composto diol (Esquema 27).



**Esquema 27.** Reação de Mitsunobu realizada por Savage e colaboradores.<sup>34</sup>

A reação de formação do oxamacrociclo **54** apresentou um rendimento muito pequeno, de apenas 11% (Esquema 28), estando ainda associado a uma quantidade de DIAD residual, (na proporção de 1:2) mesmo com nossos esforços de retirar esse contaminante, via microdestilação ou cromatografia em camada delgada.



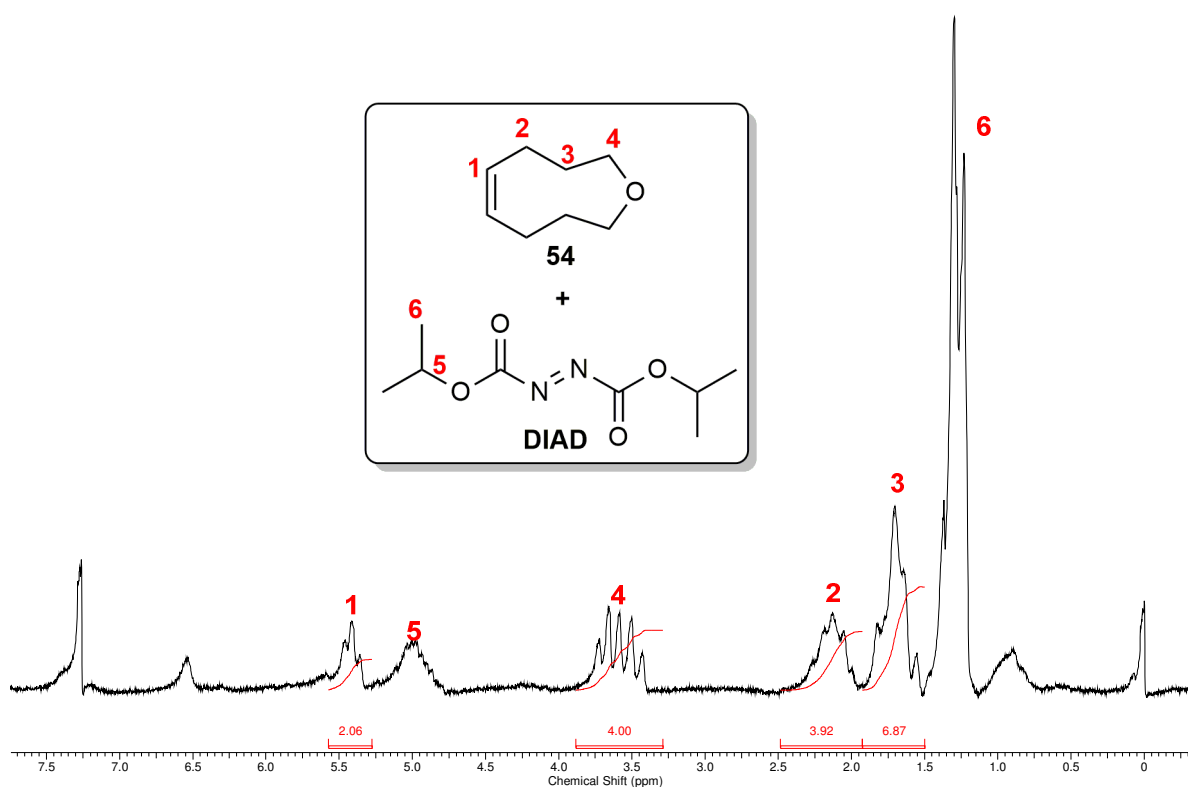
**Esquema 28.** Aplicação da reação de Mitsunobu na síntese do oxamacrociclo **54**.

A análise por CG/EM revelou um sinal no cromatograma com tempo de retenção diferente do diol de partida **58** e espectro de massas com sinal de *m/z* 126 (13,4%), inicialmente atribuído como o íon molecular do oxamacrociclo **54**. Pela técnica de espectroscopia de ressonância magnética de <sup>1</sup>H (Figura 15), o espectro apresentou uma mistura do oxamacrociclo **54**, e o reagente DIAD utilizado. Os sinais correspondentes aos hidrogênios do oxamacrociclo **54** apresentaram-se como 4 sinais diagnósticos de multiplicidades complexas. O primeiro sinal (**1**) observado

<sup>33</sup> Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. P. *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2551.

<sup>34</sup> Savage, S.; Babu, S.; Zak, M.; Mao, Z.; Cao, J.; Ge, Y.; Ma, D.; Jiang, G. *Synlett* **2013**, *24*, 0987.

com deslocamento químico entre 5,32 - 5,54 ppm, integrando para 2 hidrogênios, é referente aos hidrogênios da ligação olefínica presente na estrutura. O segundo sinal observado entre 3,36 – 3,79 ppm é referente aos metilenos em posição  $\alpha$  ao átomo de oxigênio presente na estrutura que, devido à conformação adotada pelo sistema cíclico de 9 membros, os hidrogênios desse metilenos são magneticamente diferentes, dando ao sinal uma aparência de dois tripletos (t) sobrepostos. O terceiro sinal (**2**) entre 1,97 - 2,30 ppm é referente aos metilenos  $\alpha$  à ligação dupla presente na estrutura, e o quarto sinal entre 1,52 – 1,92 ppm é referente aos metilenos **3**. Os sinais **5** e **6** são referentes aos hidrogênios presentes na estrutura do DIAD, um multiplete entre 4,86 – 5,15 ppm e um duplete aparente em 1,27 ppm.

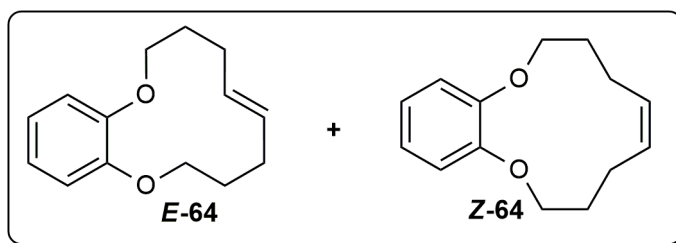


**Figura 15.** Espectro de RMN-1H da mistura do oxamacrociclo **54** e o reagente DIAD.

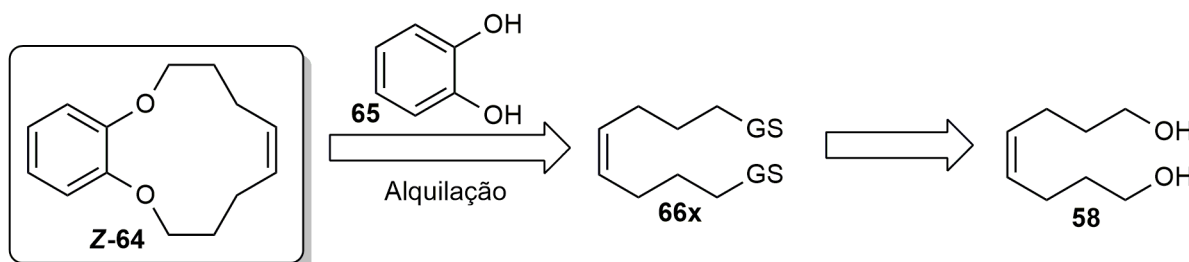
Devido às inúmeras tentativas de obtenção do oxamacrociclo **54** não se mostrarem efetivas para sua obtenção de forma pura e com bons rendimentos, foi necessária uma reconsideração do oxamacrociclo necessário para a investigação e desenvolvimento de sistemas cataliticamente competentes para a realização da reação de ativação de ligação Csp<sup>3</sup>-H por nós visada, i.e., a formação de ligações C-C transanulares.

## 3.2. Síntese dos oxamacrociclos insaturados *E/Z*-64

### 3.2.1. Metodologia A



Apesar da rota sintética proposta para o oxamacrociclo **54** não culminar na sua formação de forma eficaz, a rota sintética proposta apresentou-se uma maneira interessante para a preparação do (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol **58**. Tivemos então como recurso utilizar esse composto como agente alquilante de algum composto que apresentasse dois sítios nucleofílicos, de modo a formar um oxamacrociclo insaturado para o proceder do estudo. O composto com dos sítios nucleofílicos escolhido, em um primeiro momento, foi a molécula de 1,2-benzenodiol ou simplesmente, catecol **65** (Esquema 29).

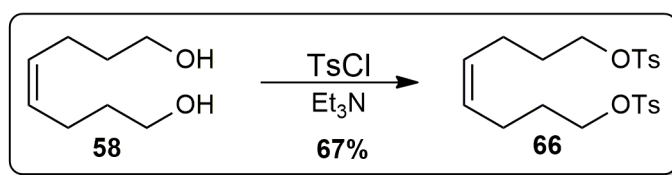


**Esquema 29.** Análise retrossintética para obtenção do oxamacrociclo **Z-64**.

Inicialmente foi necessária a conversão do (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol **58** em um composto que apresentasse dois grupos de saída em sua estrutura. O grupo tosila (Ts) foi o grupo de escolha e a obtenção do composto ditosilado **66** foi realizada, após otimização da etapa, com um rendimento de 67%, a partir de uma metodologia previamente descrita na literatura<sup>35</sup> (Esquema 30).

<sup>35</sup> Hodgson, D. M.; Cameron, I. D.; Christlieb, M.; Green, R.; Lee, G. P.; Robinson, L. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2161.





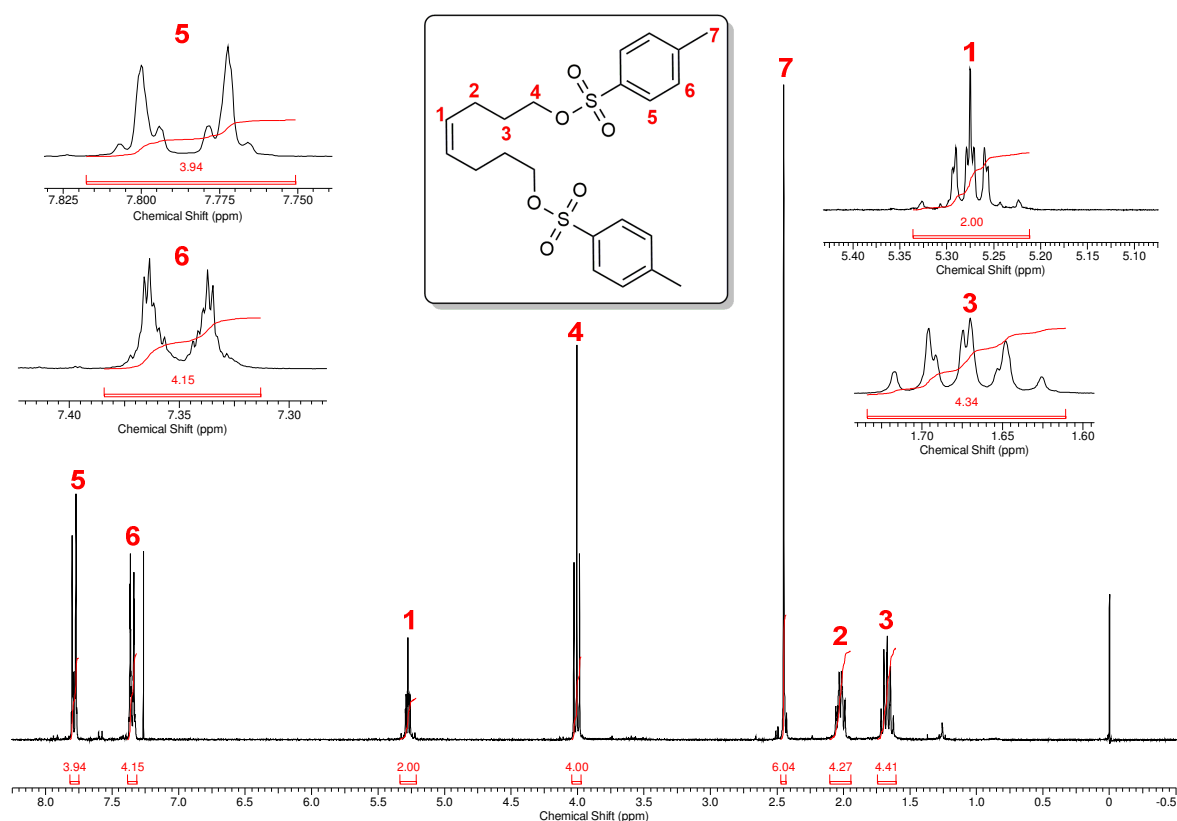
**Esquema 30.** Reação de tosilção do (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol **58**.

O composto ditosilado **66** foi caracterizado pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho, ressonância magnética de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e pela técnica de espectrometria de massas. O espectro de infravermelho apresentou as bandas características em  $3079\text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao estiramento da ligação  $\text{Csp}^2\text{-H}$  olefínica, as bandas  $1642$ ,  $1598$ ,  $1494$  e  $1448\text{ cm}^{-1}$ , correspondentes ao estiramento das ligações  $\pi\text{ C-C}$  presentes no grupo aromático, e as bandas em  $1358$  e  $1176\text{ cm}^{-1}$ , correspondentes ao estiramento da ligação  $\text{S-O}$  de ésteres sulfatos. O espectro de massas apresentou o pico base com  $m/z$  69 (100,0%), e não foi possível observar o pico correspondente ao íon molecular. Entretanto, foi possível observar o pico com razão  $m/z$  de 91 (45,0%), que representa a fragmentação referente à perda do cátion tropílio oriundo da fragmentação do grupo toсила.

Com a simetria inerente à estrutura, o espectro de ressonância magnética de  $^1\text{H}$  do composto ditosilado **66** apresentou 7 sinais diagnósticos (Figura 16). Os dois primeiros sinais (**5** e **6**), entre  $7,75 - 7,82\text{ ppm}$  e  $7,32 - 7,38\text{ ppm}$ , apresentam multiplicidade complexa, por se tratar de um sistema de spin de ordem superior  $\text{AA}'\text{-BB}'$ , integrando para 4 hidrogênios cada, e são referentes aos hidrogênios aromáticos dos grupos toсила (Ts) presentes na estrutura. O primeiro sinal (**5**) é referente aos hidrogênios aromáticos ligados nos carbonos *orto* aos grupos sulfonato, apresentando maior deslocamento químico quando comparado ao segundo sinal (**6**), atribuído aos hidrogênios aromáticos ligados ao carbono meta com relação aos grupos sulfonato.

O terceiro sinal (**1**) com deslocamento químico entre  $5,21 - 5,34\text{ ppm}$ , integrando para 2 hidrogênios, apresentou-se como um multiplete, referente aos hidrogênios da ligação olefínica. O quarto sinal (**4**) observado em  $4,01\text{ ppm}$ , integrando para 4 hidrogênios, apresentou a multiplicidade de um tripleto (t), com constante de acoplamento  $J = 6,4\text{ Hz}$ , referente aos hidrogênios dos metilenos ligados aos grupos OTs. O quinto sinal (**7**) observado em  $2,45\text{ ppm}$ , integrando para

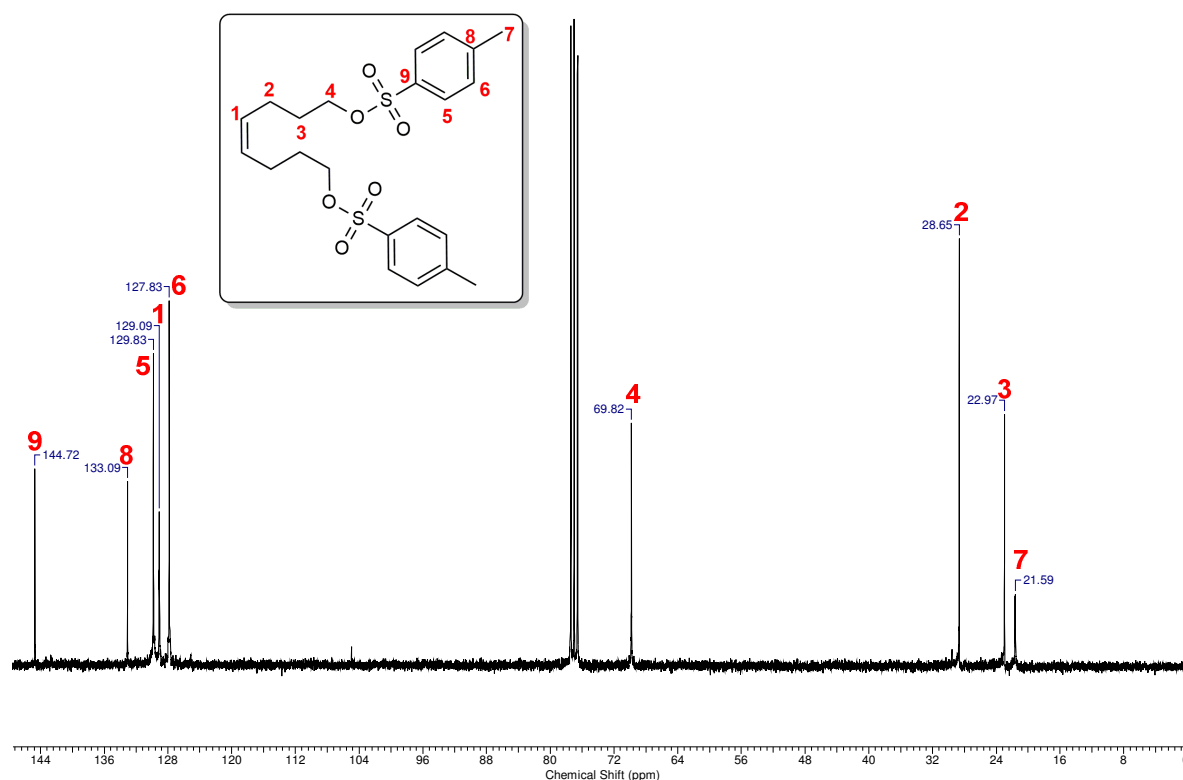
6 hidrogênios, apresentou a multiplicidade de um simpleto (s), referente aos hidrogênios das metilas presentes na estrutura do grupo tosila. O sexto sinal (**2**) observado entre 1,95 - 2,10 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou-se como um multipletto, referente aos hidrogênios dos metilenos em posição  $\alpha$  à ligação dupla, que devido ao cone de desproteção esses hidrogênios apresentam um deslocamento químico maior quando comparado aos hidrogênios dos metilenos **3**. O sétimo sinal (**3**) observado em 1,67 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou-se como um dupletto de quadrupletos (dq), com as constantes de acoplamento  $J = 7,9$  e  $6,5$  Hz, referente aos hidrogênios dos metilenos **3**.



**Figura 16.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto ditosilado **66**.

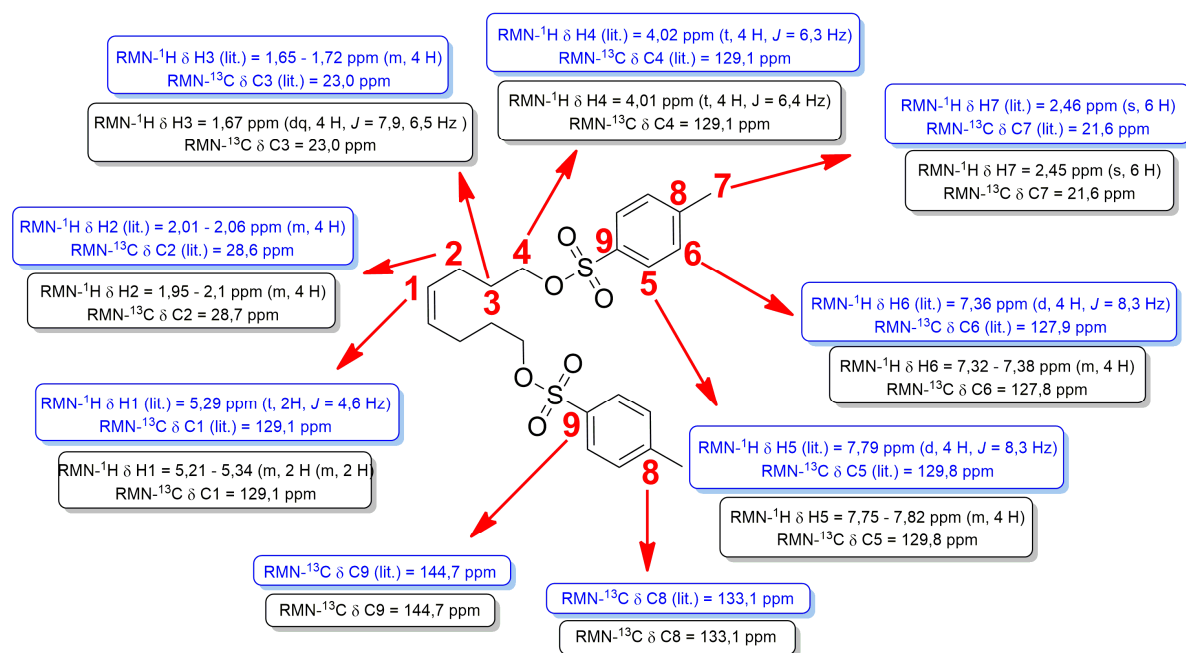
O espectro de ressonância magnética de  $^{13}\text{C}$  do composto **66** apresentou 9 sinais diagnósticos (Figura 17), os 5 primeiros sinais (**9**, **8**, **5**, **6** e **1**) são referentes aos carbonos  $\text{sp}^2$  presentes na estrutura, i.e., os carbonos aromáticos dos grupos tosila e os da ligação dupla olefínica. Sendo que os sinais em 144,7, 133,1, 129,8 e 127,8 ppm (**9**, **8**, **5** e **6**, respectivamente) são referentes aos carbonos aromáticos presentes nos grupos tosila e o sinal (**1**) em 129,1 ppm aos carbonos da ligação olefínica. O sexto sinal (**4**) em 69,8 ppm é referente aos carbonos em posição  $\alpha$  aos

grupos OTs que, por serem vizinhos a um átomo retirador de densidade eletrônica, apresentam um maior deslocamento químico. O sinal (2) em 28,7 ppm é referente aos carbonos  $\alpha$  à ligação dupla que, por um efeito de anisotropia magnética, apresentam maior deslocamento químico quando comparados aos carbonos dos metilenos 3, em 23,0 ppm. O nono sinal (7) em 21,6 ppm é referente às metilas presentes na estrutura dos grupos toсила.



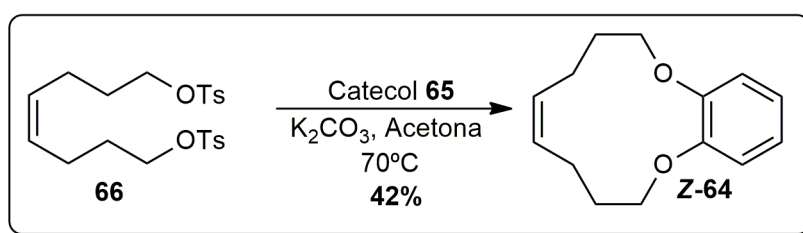
**Figura 17.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto ditosilado 66.

Os sinais diagnosticados como evidência da formação do (*Z*)-oct-4-eno-1,8-diol 58 foram confrontados com os espectros de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C previamente relatados na literatura<sup>35</sup> (Figura 18).



**Figura 18.** Comparação entre os sinais obtidos nos espectros de RMN-<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do composto ditosilado **66** com os relatados na literatura.<sup>35</sup>

Com a comprovação da formação do composto ditosilado **66**, foi investido tempo no estabelecimento da melhor condição reacional para a reação de dialquilação do catecol. A melhor condição reacional estabelecida empregou o carbonato de potássio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) como base e acetona seca como solvente (Esquema 31), apresentando para a formação do oxamacrociclo **Z-64** um rendimento de 42% (rendimento global de 13% a partir do (1Z,5Z)-cicloocta-1,5-dieno **55**).



**Esquema 31.** Reação de alquilação do Catecol **65**.

O oxamacrociclo **Z-64** foi caracterizado pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho, ressonância magnética de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e pela técnica de espectrometria de massas. O espectro de infravermelho apresentou as bandas características em 3062 cm<sup>-1</sup>, correspondente ao estiramento da ligação Csp<sup>2</sup>-H presente no anel

aromático, a banda em  $2998\text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao estiramento da ligação  $\text{Csp}^2\text{-H}$  olefínica, as bandas em  $1734$ ,  $1595$  e  $1495\text{ cm}^{-1}$ , correspondentes ao estiramento das ligações  $\pi\text{ C-C}$  presentes em anéis aromáticos e as bandas em  $1038$  e  $1257\text{ cm}^{-1}$ , correspondentes aos estiramentos de ligação  $\text{Csp}^3\text{-O}$  e  $\text{Csp}^2\text{-O}$ , respectivamente. O espectro de massas apresentou os picos principais com razão  $m/z$  218 (21,6%) e 67 (100,0%), referentes ao pico do íon molecular e o pico base, respectivamente, e um pico característico de razão  $m/z$  110, referente à perda do grupo catecol.

O espectro de ressonância magnética de  $^1\text{H}$  do oxamacrociclo **Z-64** apresentou 6 sinais diagnósticos (Figura 19). Os primeiros sinais (**6** e **5**), entre 7,05 - 7,12 ppm e 6,95 - 7,02 ppm, integrando para 2 hidrogênios cada, são referentes aos hidrogênios presentes no anel aromático e, devido à sua complexidade, não foi possível estabelecer a multiplicidade desses sinais. O terceiro sinal (**1**) entre 5,32 - 5,44 ppm, integrando para 2 hidrogênios, apresentou-se como um multipletto (m), referente aos hidrogênios da ligação olefínica presente na estrutura. O quarto sinal (**4**) observado em 3,90 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou a multiplicidade de um tripleto aparente (t), com constante de acoplamento  $J = 5,3\text{ Hz}$ , referente aos hidrogênios dos metilenos em posição  $\alpha$  aos átomos de oxigênio presentes na estrutura. O quinto sinal (**2**) observado em 2,50 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou-se como um quadrupletto (q), com constante de acoplamento  $J = 6,2\text{ Hz}$ , referente aos hidrogênios dos metilenos  $\alpha$  à ligação dupla, que por efeito de anisotropia magnética, apresenta um maior deslocamento químico quando comparado aos hidrogênios do sexto sinal (**3**), entre 1,77 - 1,88 ppm, referente aos hidrogênios metilenos **3**.

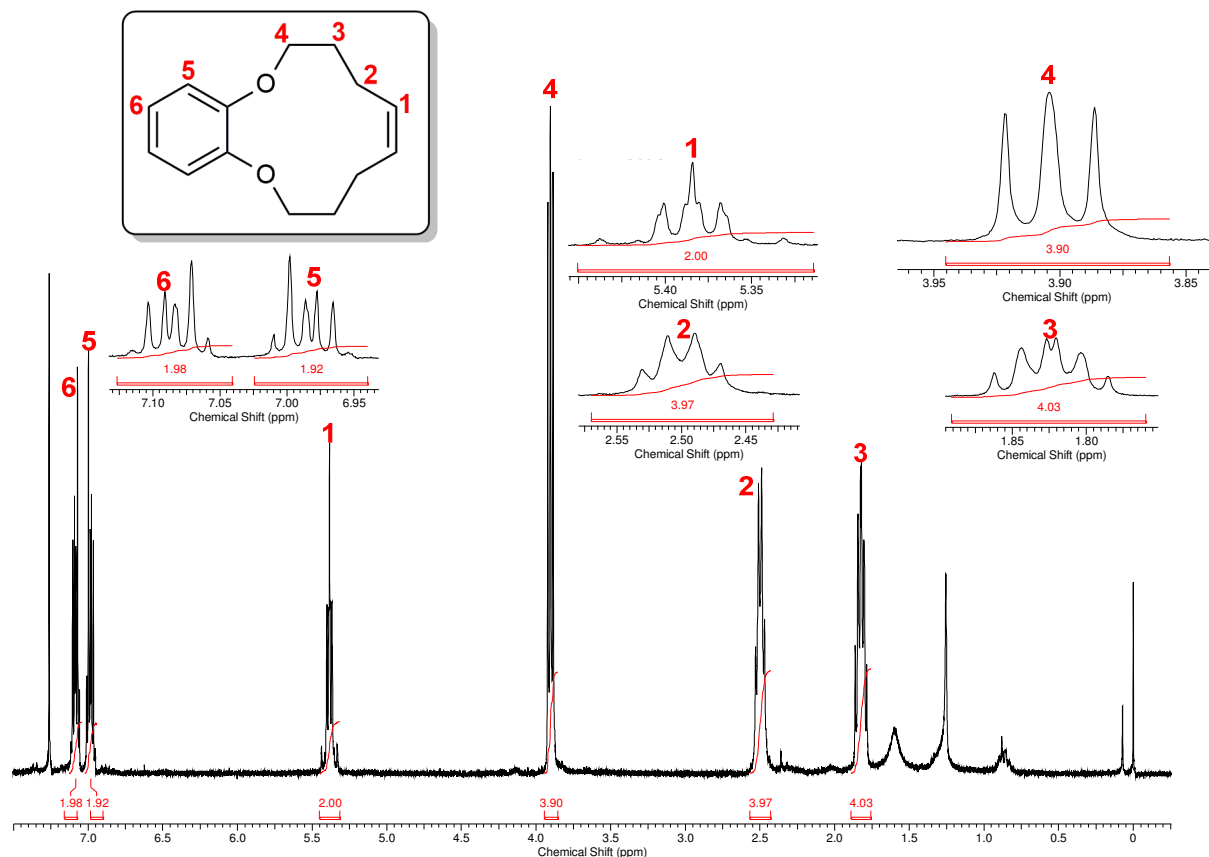


Figura 19. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do oxamacrociclo **Z-64**.

O espectro de ressonância magnética de  $^{13}\text{C}$  apresentou 7 sinais diagnósticos (Figura 20), os 4 primeiros sinais (**7**, **1**, **6**, e **5**) são referentes aos carbonos  $\text{sp}^2$  presentes na estrutura, i.e., os carbonos aromáticos e os carbonos da ligação dupla olefínica, sendo que os sinais em 151,6, 123,5 e 121,0 ppm (**7**, **6** e **5**, respectivamente) são referentes aos carbonos presentes no anel aromático e o sinal (**1**) em 130,1 ppm, aos carbonos da ligação olefínica. O quinto sinal (**4**) em 71,6 ppm é referente aos carbonos em posição  $\alpha$  aos átomos de oxigênio que, por serem vizinhos a um átomo retirador de densidade eletrônica, apresentam um maior deslocamento químico. O sinal (**2**) em 28,6 ppm é referente aos carbonos  $\alpha$  à ligação dupla que, por efeito de anisotropia magnética, apresenta maior deslocamento químico quando comparado aos carbonos dos metilenos **3**, em 23,0 ppm.

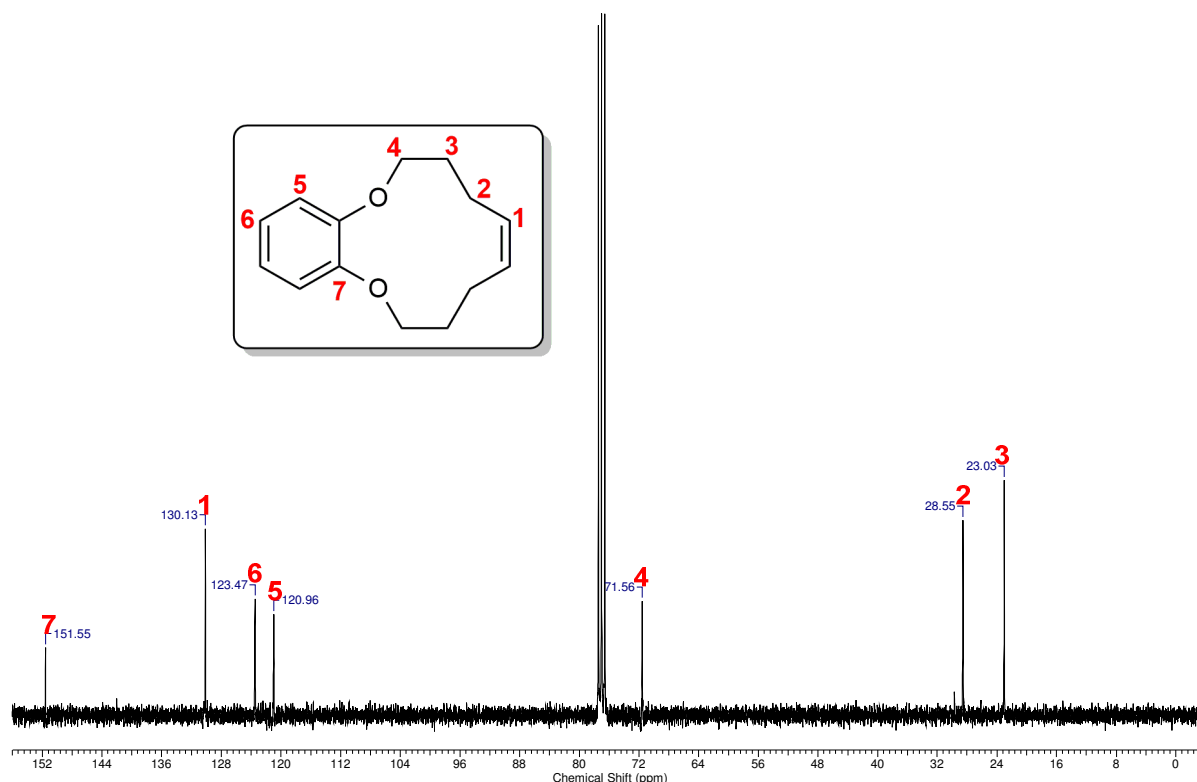


Figura 20. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do oxamacrociclo **Z-64**.

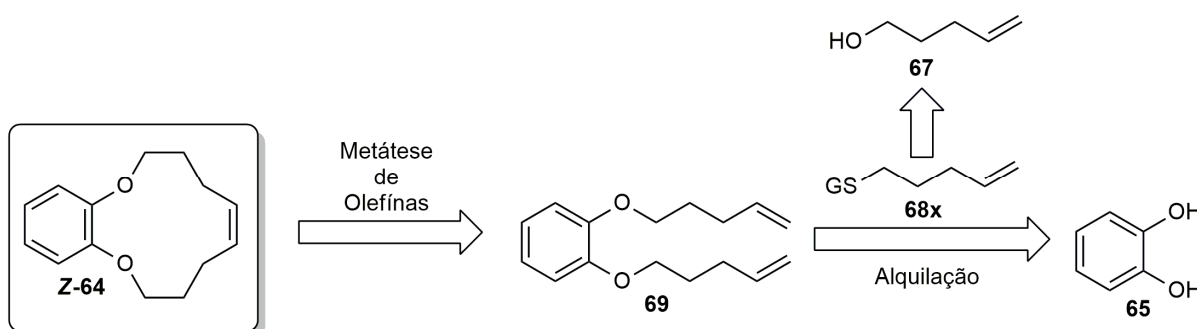
Com os dados espectroscópicos do oxamacrociclo **Z-64** em mãos, foi realizada uma busca na literatura para a comparação dos nossos dados com os dados previamente relatados do oxamacrociclo **Z-64**. Foi encontrado até o presente momento apenas um trabalho<sup>36</sup> na literatura onde foi relatada a síntese do oxamacrociclo **Z-64**, mas essa publicação não estava acessível na página da revista, e não foi possível adquiri-la mesmo com o “*comut*” disponível pela Universidade de Brasília.

A partir da metodologia proposta, foi possível a obtenção do oxamacrociclo necessário para a realização dos testes envolvendo a reação de ativação de ligação  $\text{Csp}^3\text{-H}$ , porém essa rota sintética mostrou-se longa, e com rendimento global baixo, dificultando a obtenção de uma quantidade de massa mínima exigida para uma série de testes da reação de ativação pretendida. Dessa forma, uma nova rota sintética foi elaborada para a obtenção do oxamacrociclo **Z-64**, que envolvesse um menor número de etapas, e transformações com rendimentos superiores.

<sup>36</sup> Diesendruck, C. E.; Ben-Asuly, A.; Goldberg, I.; Lemcoff, N. G. *Chimi. Oggi*, **2010**, *28*, 15.

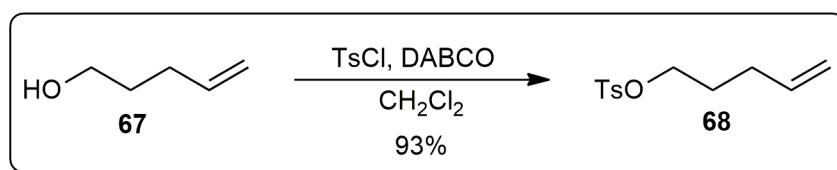
### 3.2.2. Metodologia B

Primeiramente, foi realizada uma nova análise retrossintética do oxamacrociclo **Z-64** (Esquema 32), visando à utilização de substratos e reagentes disponíveis em nosso laboratório, como o catecol **65** e o álcool pent-4-en-1-ol **67**.



**Esquema 32.** Nova análise retrossintética para obtenção do oxamacrociclo **Z-64**.

A primeira etapa reacional dessa nova rota sintética consistiu na conversão do álcool pent-4-en-1-ol **67** em um agente alquilante, a partir da inserção de um grupo de saída em sua estrutura (Esquema 33). Pela familiaridade alcançada em outras reações realizadas neste projeto de pesquisas, foi escolhida a reação de tosilação para a inserção de um grupo de saída no álcool pent-4-en-1-ol **67**, apresentando um excelente rendimento 93%, após otimização desta etapa, para a síntese do 4-metilbenzenosulfonato de pent-4-en-1-ila 4-metilbenzenosulfonato **68**.



**Esquema 33.** Reação de tosilação do álcool pent-4-en-1-ol **67**.

O composto 4-metilbenzenosulfonato de pent-4-en-1-ila **68** foi caracterizado pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho, ressonância magnética de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e pela técnica de espectrometria de massas. O espectro de infravermelho apresentou a banda característica em  $3077\text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao estiramento da ligação  $\text{Csp}^2\text{-H}$  olefínica, as bandas  $1642$ ,  $1598$ ,  $1495$  e  $1447\text{ cm}^{-1}$ , correspondentes

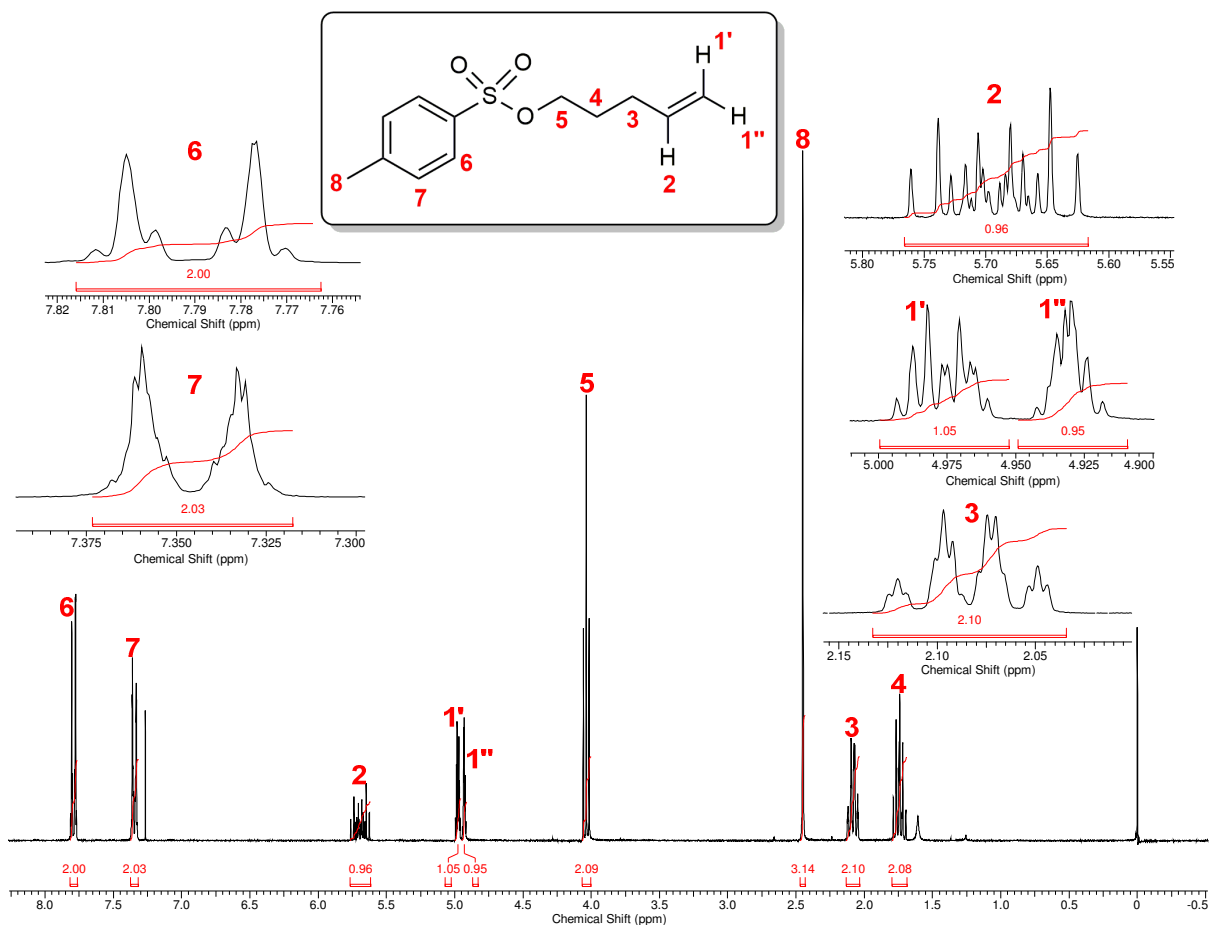


ao estiramento das ligações  $\pi$  C-C presentes no grupo aromático, e as bandas em 1360 e 1177  $\text{cm}^{-1}$ , correspondentes ao estiramento da ligação S-O de ésteres sulfonatos. O espectro de massas apresentou o pico base com razão  $m/z$  69 (100%), e não foi possível observar o pico correspondente ao íon molecular. Entretanto, foi possível observar os picos com razão  $m/z$  91 (43,3%), que representa a fragmentação referente à formação do cátion tropílio oriundo da quebra da ligação C-S, e o pico  $m/z$  de 155 (11,2%), referente à perda do grupo tosila.

O espectro de ressonância magnética de  $^1\text{H}$  do 4-metilbenzenosulfonato de pent-4-en-1-ila **68** apresentou 9 sinais diagnósticos (Figura 21). O primeiro sinal (**6**), entre 7,75 - 7,83 ppm, integrando para 2 hidrogênios, apresentou-se como um sinal de multiplicidade complexa, i.e., um multipletto (m), referente aos hidrogênios do anel aromático do grupo tosila que estão em posição orto (*o*) ao grupo éster sulfonato, apresentando maior deslocamento químico devido ao efeito de retirador de densidade eletrônica causado por este grupo funcional. O segundo sinal (**7**), em 7,31 - 7,38 ppm, integrando para 2 hidrogênios, apresentou-se como multipletto (m), referente aos hidrogênios no anel aromático em posição meta (*m*) ao éster sulfonato do grupo tosila. O terceiro sinal (**2**) entre 5,61 - 5,77 ppm, integrando para 1 hidrogênio, apresentou-se como multipletto (m), referente ao hidrogênio **2**, presente na ligação dupla. O quarto (**1'**) e quinto (**1''**) sinais, entre 4,95 - 5,00 ppm e 4,91 - 4,95 ppm, respectivamente, integrando para 1 hidrogênio cada, apresentam-se como multiplettos (m), referentes aos hidrogênios terminais da ligação dupla.

O sexto sinal (**5**), observado em 4,04 ppm, integrando para 2 hidrogênios, apresentou a multiplicidade de um tripleto (t), com constante de acoplamento  $J = 6,4$  Hz, referente aos hidrogênios do metileno em posição  $\alpha$  ao átomo de oxigênio presente na estrutura. O sétimo sinal (**8**) observado em 2,45 ppm, integrando para 3 hidrogênios, apresentou a multiplicidade de um simpleto (s), referente aos hidrogênios da metilas presente na estrutura no grupo tosila. O oitavo sinal (**3**) observado entre 2,08 ppm, integrando para 2 hidrogênios, apresentou a multiplicidade de um dupletto de tripleto (dt) com constantes de acoplamento  $J = 8,2$  e 7,1 Hz, referentes aos hidrogênios do metileno em posição  $\alpha$  à ligação dupla, que por efeito de anisotropia magnética apresentam um maior deslocamento químico quando comparado aos hidrogênios do metileno **4**. O nono sinal (**4**) observado em

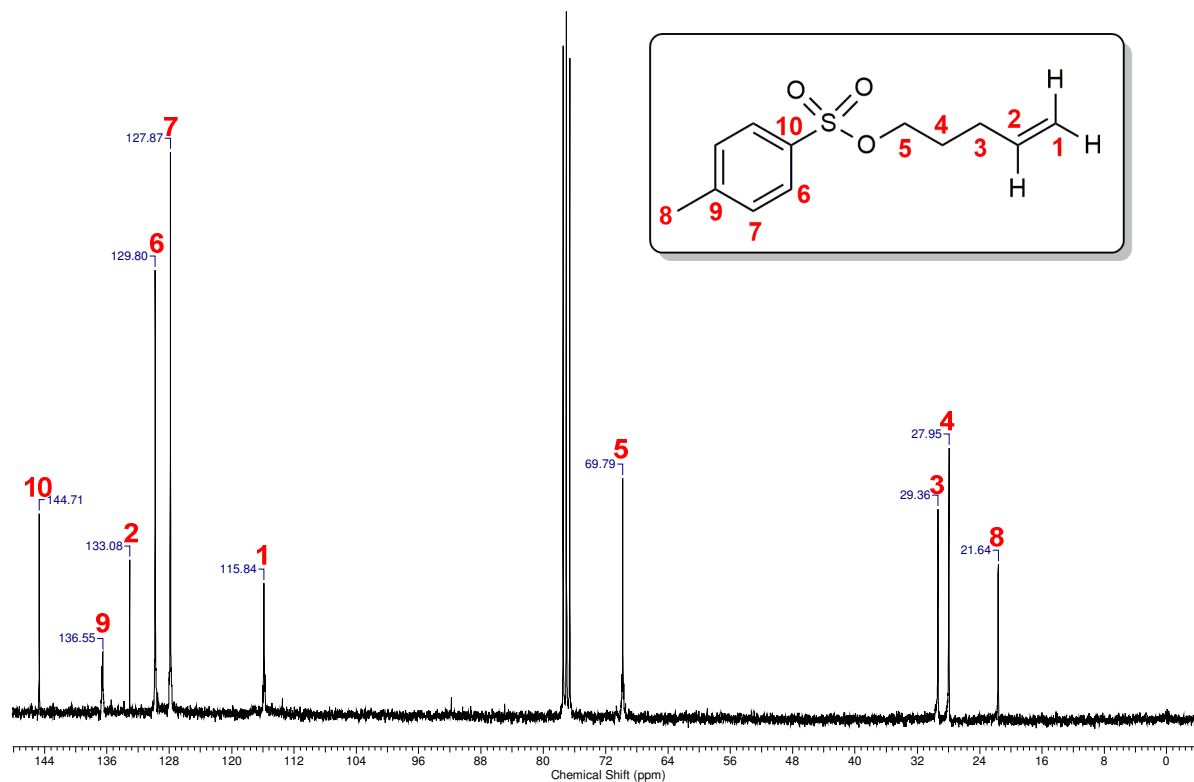
1,68 - 1,80 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou-se como um multipletto (m), referente aos hidrogênios dos metileno **4**.



**Figura 21.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do 4-metilbenzenosulfonato de pent-4-en-1-ila **68**.

O espectro de ressonância magnética de  $^{13}\text{C}$  apresentou 10 sinais diagnósticos (Figura 22), os 6 primeiros sinais (**10**, **9**, **2**, **6**, **7** e **1**) são referentes aos carbonos  $\text{sp}^2$  presentes na estrutura, i.e., os carbonos aromáticos do grupo tosila e os carbonos da ligação dupla terminal, sendo que os sinais em 144,7, 136,6, 129,8 e 127,9 ppm (**10**, **9**, **6** e **7**, respectivamente) são referentes aos carbonos aromáticos presentes no grupo tosila e os sinais em 133,1 e 115,8 ppm aos carbonos da ligação olefínica (**2** e **1**, respectivamente). O sexto sinal (**5**) em 69,8 ppm é referente ao carbono em posição  $\alpha$  ao grupo OTs, que por serem vizinhos a um átomo retirador de densidade eletrônica apresenta um maior deslocamento químico. O sinal (**3**) em 28,4 ppm é referente ao carbono  $\alpha$  à ligação dupla que, por um efeito de anisotropia magnética, apresenta maior deslocamento químico quando comparado ao carbono

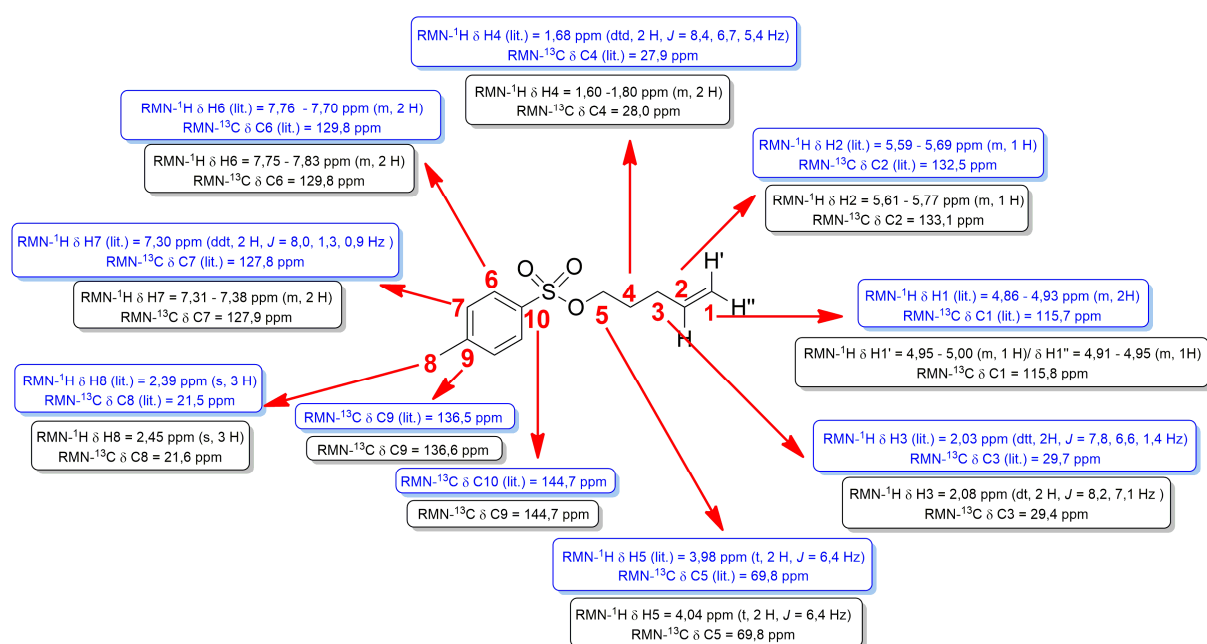
do metileno **4**, em 28,0 ppm. O nono sinal (**8**) em 21,6 ppm é referente à metila presente na estrutura do grupo toсила.



**Figura 22.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do 4-metilbenzenosulfonato de pent-4-en-1-ila **68**.

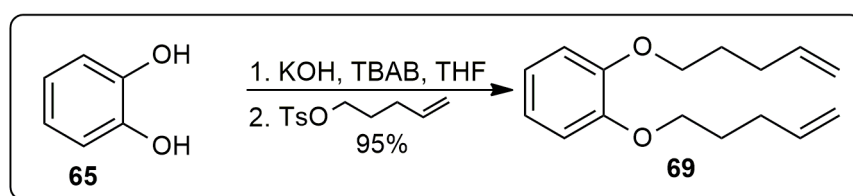
Os sinais diagnosticados como evidência da formação do 4-metilbenzenosulfonato de pent-4-en-1-ila **68** foram confrontados com os espectros de RMN- $^1\text{H}$  e RMN- $^{13}\text{C}$  previamente relatados na literatura<sup>37</sup> (Figura 23).

<sup>37</sup> Standley, E. A.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1585.



**Figura 23.** Comparação entre os sinais obtidos nos espectros de RMN-<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do 4-metilbenzenosulfonato de pent-4-en-1-ila **68** com os relatados na literatura.<sup>37</sup>

Com a comprovação da formação do 4-metilbenzenosulfonato de pent-4-en-1-ila **68**, a segunda etapa reacional consistiu na reação de dialquilação do catecol **65**, via reação S<sub>n</sub>2 intermolecular, para a formação do dieno **69**. Inicialmente, foi empregada a mesma condição reacional utilizada para a formação do oxamacrociclo **Z-64**, i.e., utilização de carbonato de potássio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) como base e acetona seca como solvente. Infelizmente, essa condição de reação levou à formação do dieno **69** em baixo rendimento de 12%. Foi utilizada como alternativa o emprego de hidróxido de sódio (KOH) como base, tetrahydrofurano como solvente e brometo de tetrabutilamônio (TBAB) como catalisador de transferência de fase (Esquema 34). A partir dessa metodologia, o dieno **69** foi obtido com um bom rendimento de 95%, após otimização desta etapa reacional.



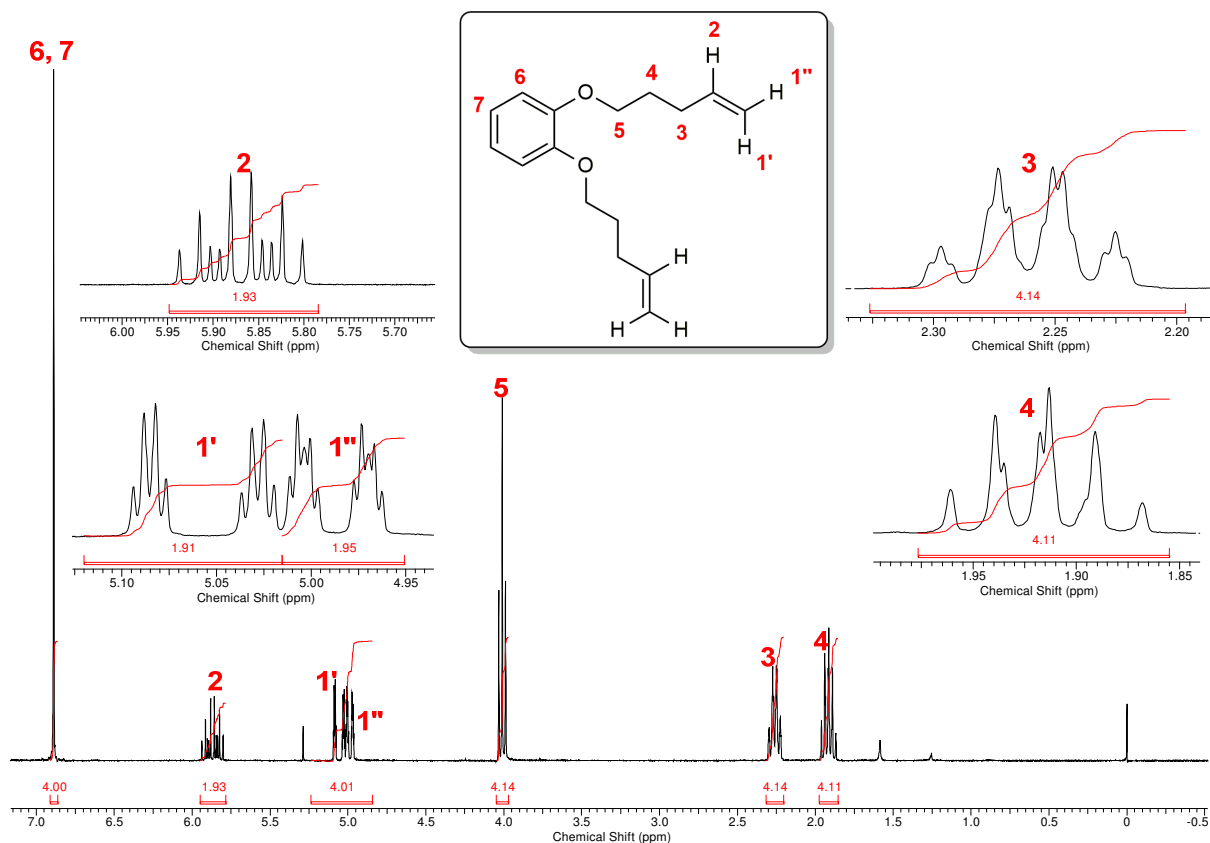
**Esquema 34.** Reação de formação do dieno **69**.

O dieno **69** foi caracterizado pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho, ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e pela técnica de espectrometria de massas. O espectro de infravermelho apresentou a banda característica em  $3075\text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao estiramento da ligação  $\text{Csp}^2\text{-H}$  presente no anel aromático, a banda em  $1641\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento da ligação  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2\text{-H}$  olefínica, a banda  $1593\text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao estiramento das ligações  $\pi\text{ C-C}$  presente em anéis aromáticos e as bandas em  $1503$  e  $1255\text{ cm}^{-1}$ , correspondentes aos estiramentos de ligação  $\text{Csp}^3\text{-O}$  e  $\text{Csp}^2\text{-O}$ , respectivamente. O espectro de massas apresentou os picos principais com razão  $m/z$  246 (23,5%) e 110 (100,0%), referentes ao pico do íon molecular e ao pico base, respectivamente, e um pico característico de razão  $m/z$  69, referente à formação do cátion do grupo alquenila.

Devido à simetria inerente da estrutura do dieno **69**, o espectro de ressonância magnética de  $^1\text{H}$  apresentou 7 sinais diagnósticos (Figura 24). O primeiro sinal (**6**, **7**), observado em 6,89 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou a multiplicidade de um simpleto (s), referente aos hidrogênios presentes na estrutura do anel aromático. O segundo sinal (**2**), observado em 5,87 ppm, integrando para 2 hidrogênios, apresentou a multiplicidade de um duplete de duplete de triplete (ddt) com as constantes de acoplamento  $J = 17,0, 10,3$  e  $6,7\text{ Hz}$ , referente ao hidrogênio **2**, presente nas ligações duplas. O terceiro (**1'**) e quarto (**1''**) sinais, em 5,06 e 4,99 ppm, respectivamente, integrando para 2 hidrogênios cada, são referentes aos hidrogênios geminais presentes na ligação dupla. O terceiro sinal (**1'**) apresentou a multiplicidade de um duplete de quadruplete (dq), com constantes de acoplamento  $J = 17,1$  e  $1,7\text{ Hz}$ , o quarto sinal (**1''**), por sua vez, apresentou a multiplicidade de um duplete de duplete de triplete (ddt), com as constantes de acoplamento  $J = 10,2, 2,1$  e  $1,1\text{ Hz}$ .

O quinto sinal (**5**), observado em 4,01 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou a multiplicidade de um triplete (t), com constante de acoplamento  $J = 6,4\text{ Hz}$ , referente aos hidrogênios dos metilenos em posição  $\alpha$  aos átomos de oxigênios presentes na estrutura. O sétimo sinal (**3**), observado entre 2,09 - 2,42 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou-se como um multiplete, referente aos hidrogênios dos metilenos em posição  $\alpha$  à ligação dupla que, por efeito de anisotropia magnética, apresentam deslocamento químico maior quando comparado

aos hidrogênio dos metilenos **4**. O oitavo sinal (**4**) observado em 1,77 - 2,06 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou-se como um multipletto (m), apesar de aparentar se tratar de um tripleto de tripleto (tt) quase coalescendo em um quinteto (q) pelos J's serem bem próximos, referente aos hidrogênios dos metilenos **4**.



**Figura 24.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do dieno **69**.

O espectro de ressonância magnética de <sup>13</sup>C apresentou 8 sinais diagnósticos (Figura 25). Os 5 primeiros sinais (**8**, **2**, **7**, **1**, e **6**) são referentes aos carbonos sp<sup>2</sup> presentes na estrutura, i.e., os carbonos aromáticos e os carbonos das ligações duplas olefínica, sendo que os sinais em 149,2, 121,1 e 114,2 ppm (**8**, **7**, e **6**, respectivamente) são referentes aos carbonos aromáticos e os sinais em 138,0 e 115,0 ppm, aos carbonos da ligação olefínica (**2** e **1**, respectivamente). O sexto sinal (**5**), em 68,5 ppm, é referente aos carbonos em posição α aos átomos de oxigênio que, por serem vizinhos a um átomo retirador de densidade eletrônica, apresentam um maior deslocamento químico. O sinal (**3**) em 30,2 ppm é referente aos carbonos α às ligações duplas que, por um efeito de anisotropia magnética deste grupo

funcional, apresentam maior deslocamento químico quando comparados aos carbonos dos metilenos **4**, em 28,6 ppm.

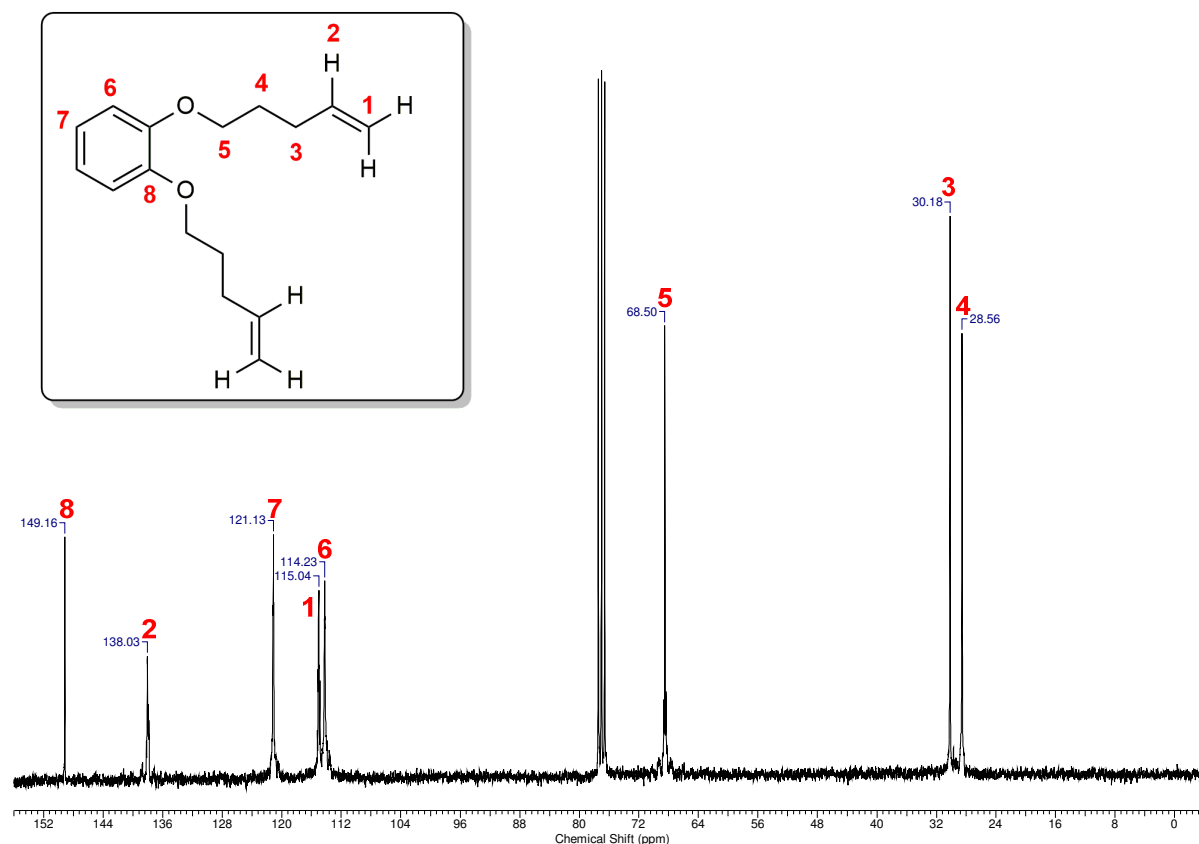


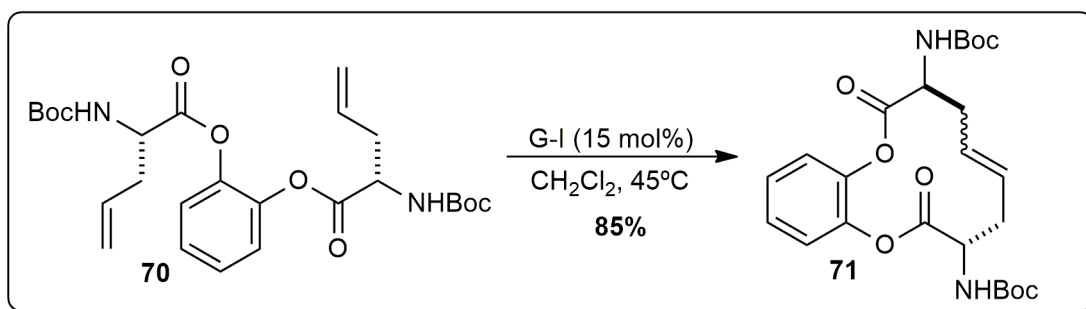
Figura 25. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do dieno **69**.

Com os dados espectroscópicos do dieno **69** em mãos, foi realizada uma busca na literatura para a comparação dos nossos dados com aqueles previamente relatados para o dieno **69**. Mais uma vez, a única referência encontrada foi o trabalho de Diesendruck e colaboradores,<sup>36</sup> anteriormente relatado quando tentamos comparar os dados espectroscópicos obtidos na síntese do oxamacrociclo **Z-64**.

A última etapa reacional para a obtenção do oxamacrociclo **Z-64** foi a utilização do catalisador de Grubbs de primeira geração para a reação de metátese de olefinas. Inicialmente, foi realizado um levantamento bibliográfico das condições de reação empregadas para a macrociclicização com esse tipo de transformação.<sup>38</sup> Pode-se perceber que muitos trabalhos utilizavam como catalisador o complexo de Grubbs-Hoveyda que, infelizmente, estava indisponível em nosso laboratório.

<sup>38</sup> Kotha, S.; Dipak, M. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 397.

Dessa forma, os primeiros testes da reação de metátese pretendida foram realizados com o catalisador de Grubbs de primeira geração (G-I), tendo por base um dos trabalhos de Grubbs e colaboradores<sup>39</sup> para a realização da reação de metátese em um sistema similar ao nosso (Esquema 35).



**Esquema 35.** Reação de metátese realizada por Grubbs e colaboradores.<sup>39</sup>

Os testes realizados buscaram otimizar esta reação por meio da variação das quantidades do catalisador empregado, concentração e temperatura da reação, como apresentado na Tabela 3.

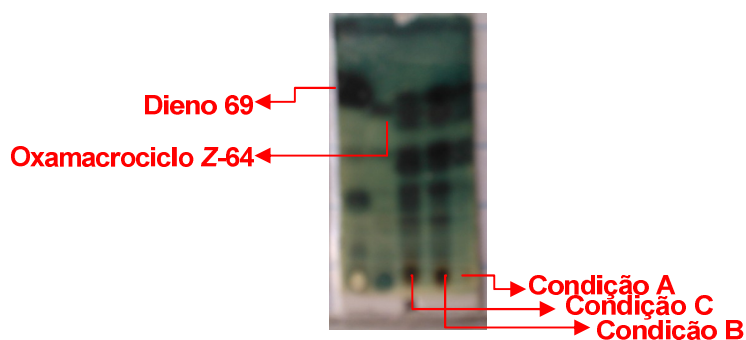
**Tabela 3.** Condições reacionais testadas para a reação de metátese de olefinas em diclorometano.

Condição	X (mol %)	Concentração (M)	Temperatura ( $^\circ\text{C}$ )
A	15	0,1	45
B	15	0,1	t.a.
C	2,5	0,02	45

As três condições empregadas culminaram na formação de uma mistura complexa de produtos, quando analisada por cromatografia em camada delgada (CCD) (Figura 26), de forma que não foi realizada a tentativa de separação dos produtos devido à complexidade da mistura.

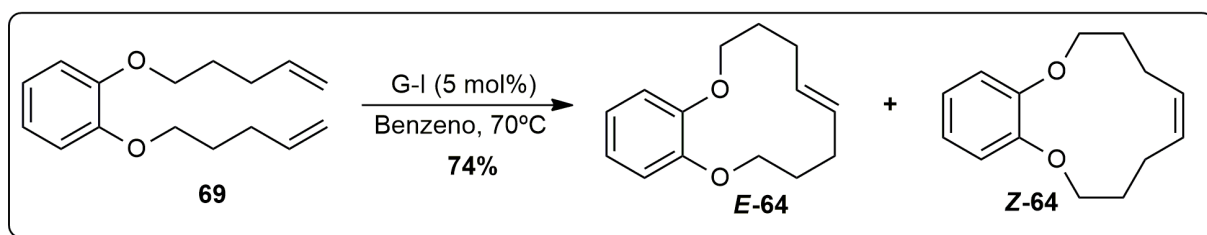
<sup>39</sup> Grubbs, R. H.; O'Leary, D. J.; Miller, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1689.





**Figura 26.** Placa CCD das três condições reacionais utilizadas para a reação de metátese em diclorometano.

Baseado em trabalhos previamente relatados na literatura,<sup>40a-c</sup> que utilizavam benzeno como solvente na reação de metátese em substratos similares ao nosso, a reação pretendida foi realizada e o melhor rendimento alcançado foi de 74% para a formação da mistura de oxamacrociclos **E/Z-64**, como representado no Esquema 36.



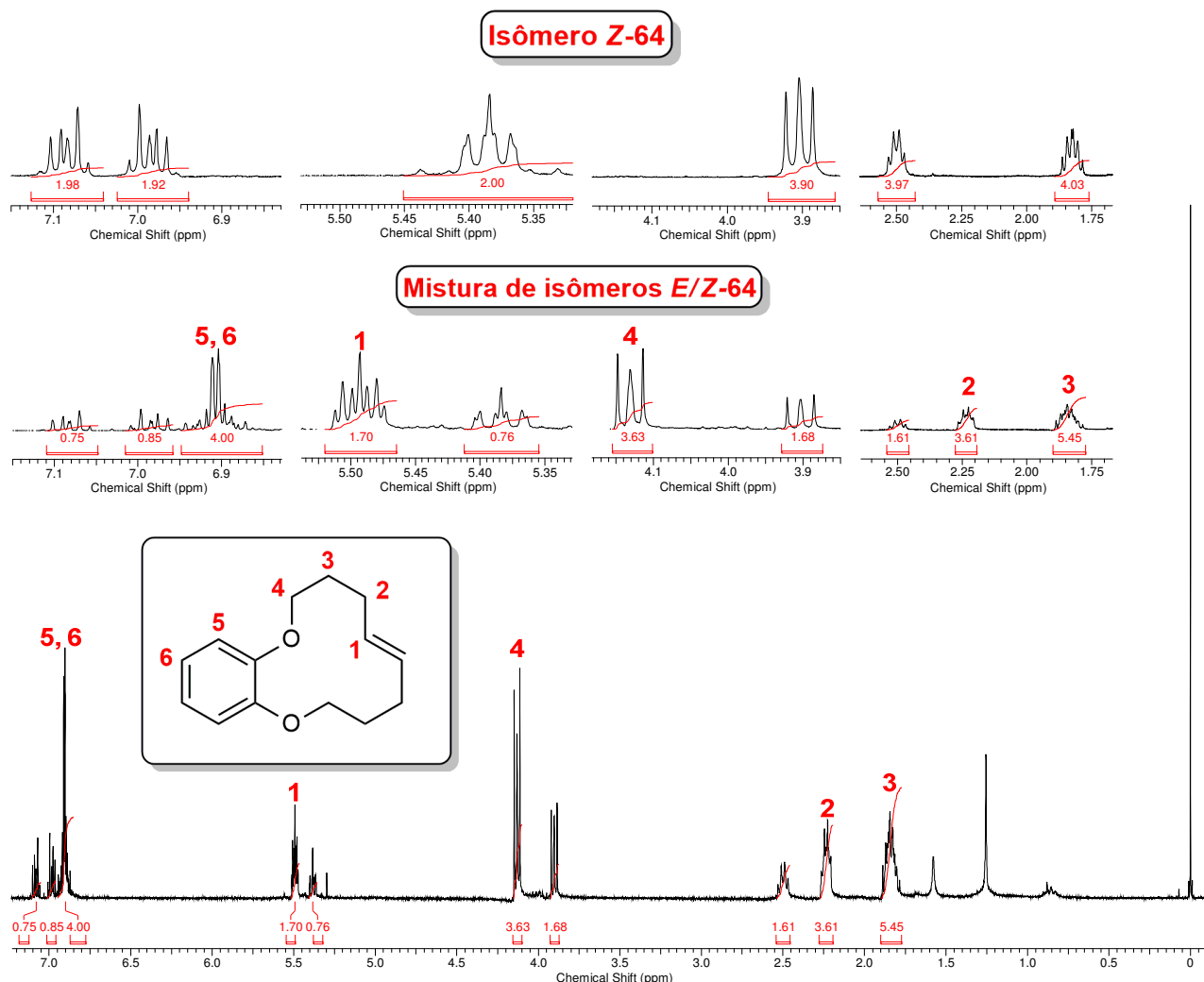
**Esquema 36.** Reação de formação dos oxamacrociclos **E/Z-64** via reação de metátese de olefinas.

A mistura de oxamacrociclos **E/Z-64** foi caracterizada pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho, ressonância magnética de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e pela técnica de espectrometria de massas. Os dados do espectro de infravermelho e espectrometria de massas se mostraram semelhantes ao do isômero **Z-64** obtido pela outra rota de síntese.

O espectro de ressonância magnética de  $^1\text{H}$  da mistura de oxamacrociclos **E/Z-64** apresentou uma série de sinais diagnósticos que caracterizaram a formação da mistura de isômeros **E/Z** do oxamacrociclo. Foi realizada uma comparação entre o espectro de ressonância magnética de  $^1\text{H}$  da mistura de isômeros **E/Z-64** com o

<sup>40</sup>(a) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Kim, S. H.; Chen, Z. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108. (b) Chattopadhyay, S. K.; Karmakar, S.; Biswas, T.; Majumdar, K. C.; Rahaman, H.; Roy. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3919. (c) Mamouni, R.; Soukri, M.; Lazar, S.; Akssira, M.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2631.

espectro do oxamacrociclo **Z-64** (Figura 27), a fim de estabelecer a relação entre os sinais, e determinar no espectro da mistura de isômeros **E/Z-64** os sinais específicos referentes aos hidrogênios do isômero **E-64** e **Z-64**.

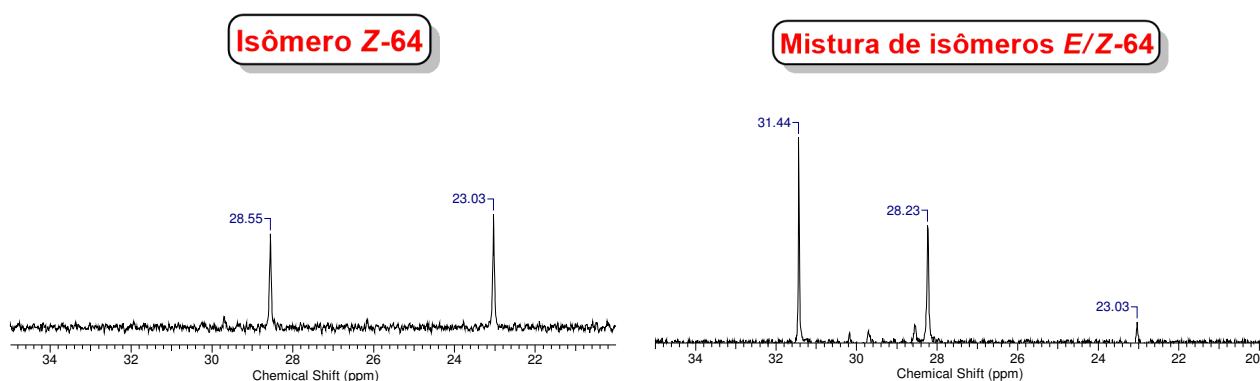


**Figura 27.** Comparação entre o espectro de RMN-<sup>1</sup>H da mistura de isômeros **E/Z-64** com o espectro do oxamacrociclo **Z-64**.

Com a confrontação dos espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H, foi possível estabelecer a razão entre os isômeros presentes na mistura, 2:1 (*E/Z*). A maioria dos sinais diagnósticos referentes ao oxamacrociclo **E-64** apresentou multiplicidade complexa para os hidrogênios presentes na estrutura. O primeiro sinal observado, (5) e (6), entre 6,85 - 6,95 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou-se como um multipletto (m), referente aos hidrogênios presentes no anel aromático. O segundo sinal, (1), observado entre 5,46 - 5,52 ppm, integrando para 2 hidrogênios, apresentou-se como um multipletto (m), referente aos hidrogênios da

ligação olefínica presente na estrutura. O terceiro sinal observado, (4), entre 4,10 - 4,15 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou-se com um multipletto (m), apesar de aparentar se tratar de um duplo dupletto (dd), referente aos hidrogênios dos metilenos em posição  $\alpha$  aos átomos de oxigênio presentes na estrutura. O quarto sinal, (2), observado em 2,24 ppm, integrando para 4 hidrogênios, apresentou-se como um quadrupletto (q), com constante de acoplamento  $J = 5,8$  Hz referente aos hidrogênios dos metilenos  $\alpha$  à ligação dupla, que por efeito de anisotropia magnética, apresenta um maior deslocamento químico quando comparado aos hidrogênios do quinto sinal (3), entre 1,77 - 1,90 ppm, referente aos hidrogênios metilenos 3.

O espectro de ressonância magnética de  $^{13}\text{C}$  da mistura dos oxamacrociclos **E/Z-64** apresentou-se essencialmente igual ao espectro do oxamacrociclo **Z-64**, com variações discretas de deslocamento químico (Figura 28). A única exceção é o sinal em 31,4 ppm, que é referente aos metilenos em posição  $\alpha$  a ligação dupla *E*, presente no oxamacrociclo **E-64**.

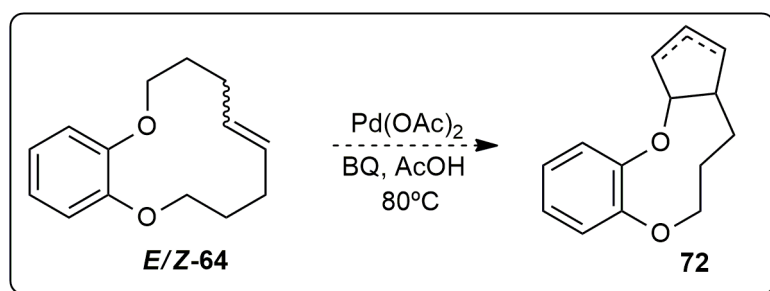


**Figura 28.** Comparação entre as regiões expandidas do espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  da mistura de oxamacrociclos **E/Z-64** com o oxamacrociclo **Z-64**.

Decidimos utilizar a mistura de oxamacrociclos **E/Z-64** para a realização dos testes de ativação de ligação  $\text{Csp}^3\text{-H}$ , uma vez que, em princípio, tanto o macrociclo com a dupla *E* quanto aquele com a dupla *Z* seriam substratos capazes de sofrer a reação de ativação e posterior transanulação.

### 3.3. Testes da reação de ativação de ligação Csp<sup>3</sup>-H em sistemas oxamacrocíclicos insaturados

Os testes da reação de ativação de ligação Csp<sup>3</sup>-H, visando à formação de compostos oxapolicíclicos, se basearam em um sistema catalítico contendo o acetato de paládio (II), Pd(OAc)<sub>2</sub>, como complexo metálico mediador dessa transformação, conforme apresentado em alguns trabalhos anteriormente citados na introdução desta dissertação. A primeira condição experimental testada para a realização da reação de ativação foi baseada na química de Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup> que usualmente utiliza Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalisador, 1,4-benzoquinona (BQ) como agente oxidante e ácido acético (AcOH) como solvente<sup>41</sup> (Esquema 37).

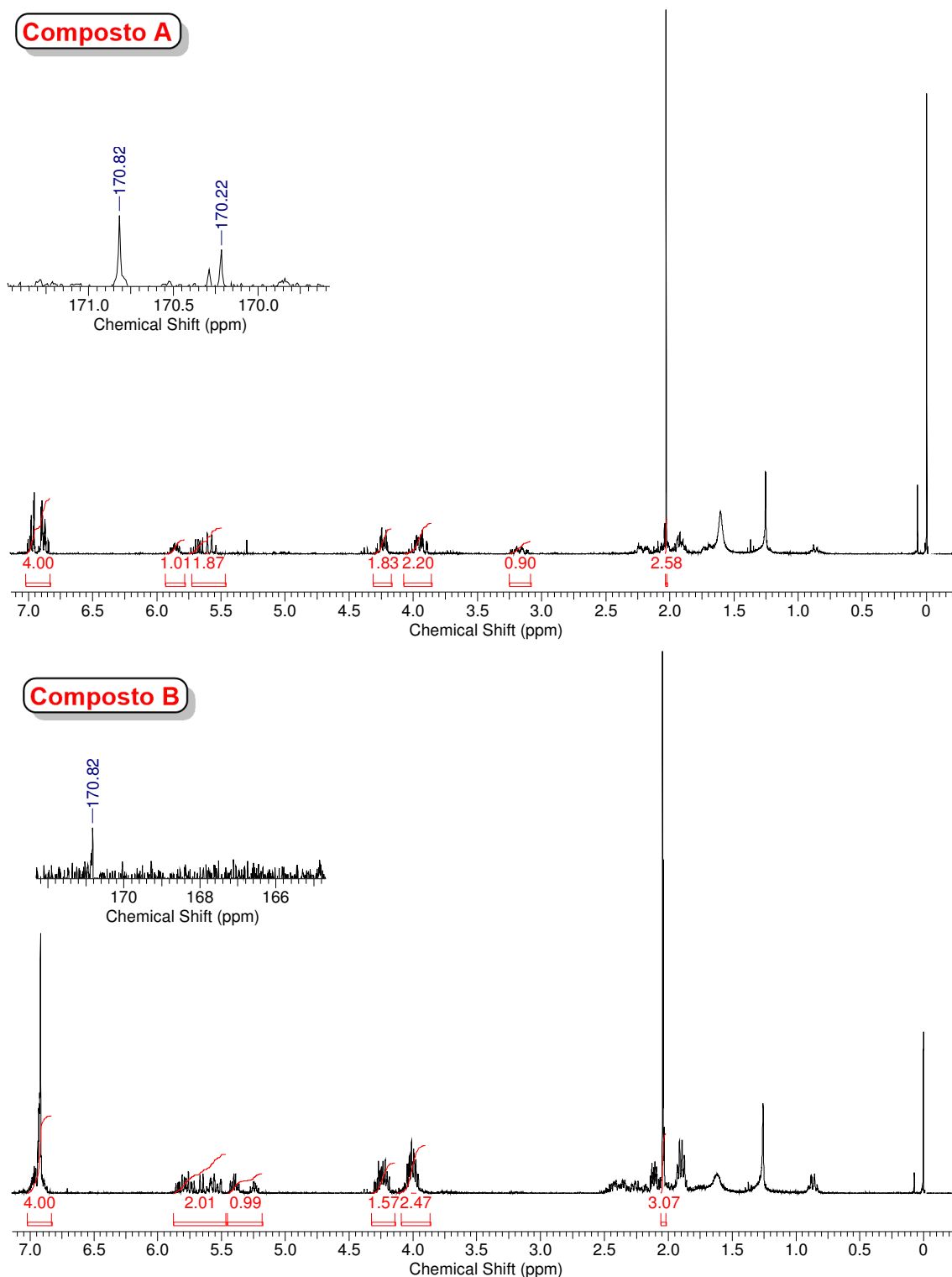


**Esquema 37.** Primeira condição testada para a formação do oxapoliciclo **72**.

A partir dessa condição reacional, foram isolados dois compostos principais que, devido à complexidade dos espectros de ressonância de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, foram atribuídos, em um primeiro momento, como uma mistura dos diastereoisômeros *cis* e *trans*.

A análise mais detalhada dos espectros de RMN-<sup>1</sup>H revelou a presença de um simpleto (s) em 2,03 ppm para o composto **A** e 2,05 ppm para o composto **B**, integrando para 3 hidrogênios, cada, e dois sinais em 170,8 e 170,2 ppm no espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **A** e um sinal em 170,8 ppm no espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **B** (Figura 29). Dessa forma, os dados espectroscópicos obtidos sugerem a presença de um grupo acetato na estrutura dos compostos **A** e **B**.

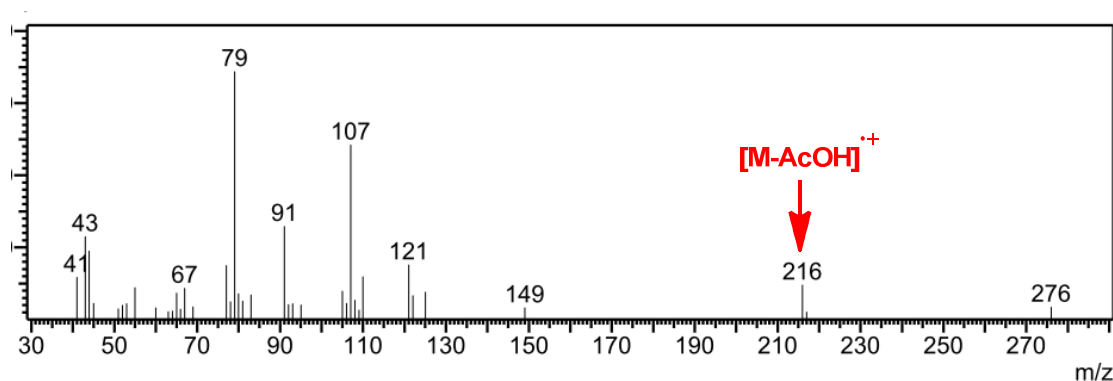
<sup>41</sup> Engle, K.; Yu, J. Q. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 8927.



**Figura 29.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H e expansão do RMN-<sup>13</sup>C dos compostos **A** e **B**.

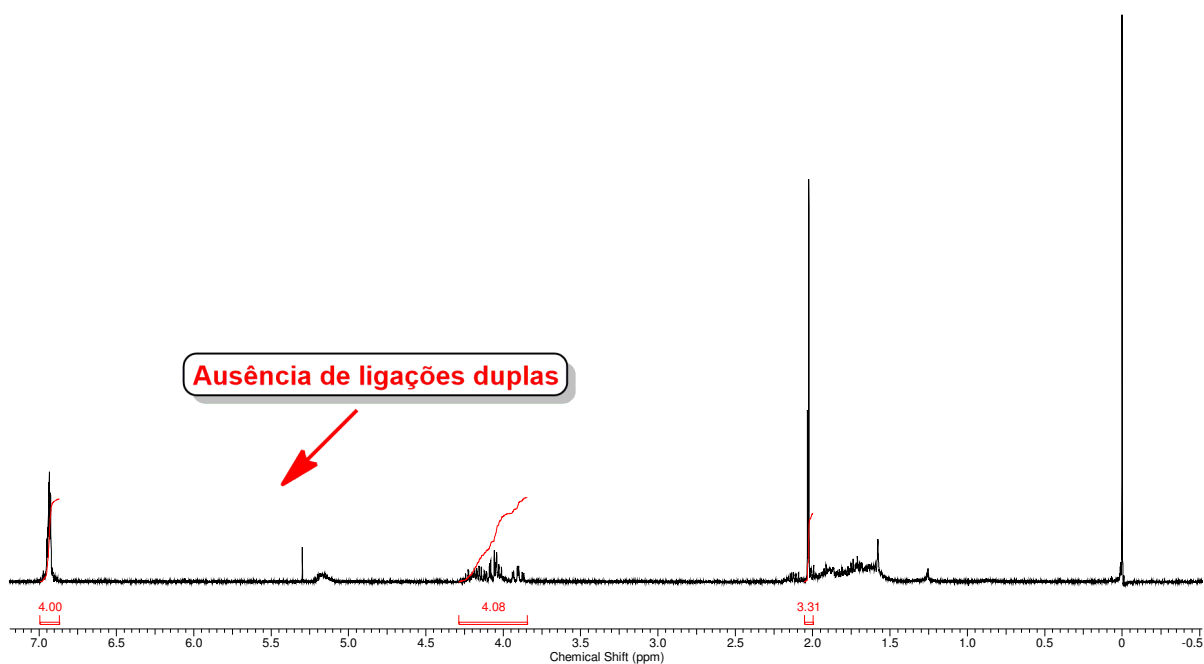
Os espectros de massas desses compostos (Figura 30) apresentaram-se iguais, tendo o pico do íon molecular com razão  $m/z$  276 (6,3%), e o pico  $m/z$  216 (15,0%). Este último fortalece a proposta da presença, na estrutura química desses

produtos, de um grupo acetato, uma vez que a diferença de  $m/z$  entre este e o íon molecular é de 60 u.m.a referente a perda de ácido acético.



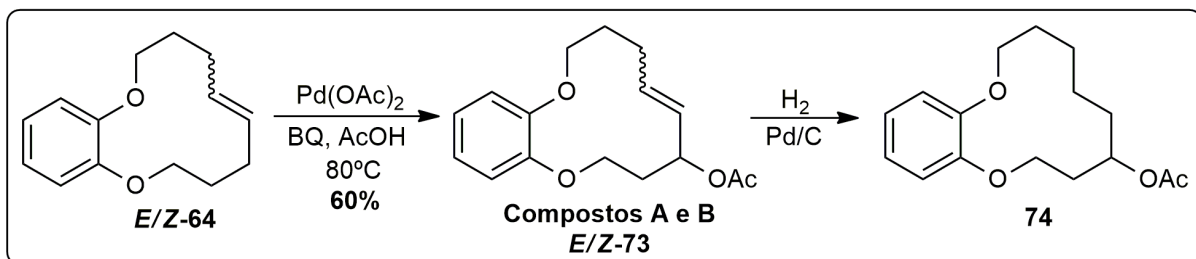
**Figura 30.** Espectro de massas dos compostos **A** e **B**

Para esclarecer se os compostos **A** e **B** apresentam isomeria de posição, com relação ao grupo acetato, ou isomeria geométrica com relação à ligação dupla presente na estrutura, os compostos **A** e **B** foram submetidos a uma reação de hidrogenação com Pd/C e gás hidrogênio ( $H_2$ ). Os dois compostos foram convertidos no mesmo produto, fato evidenciado pelo espectro de ressonância magnética de hidrogênio (Figura 31). Dessa forma, concluiu-se que os compostos **A** e **B** se tratavam de isômeros geométricos na ligação dupla.



**Figura 31.** Espectro de RNM- $^1H$  geral dos compostos **A** e **B** reduzidos.

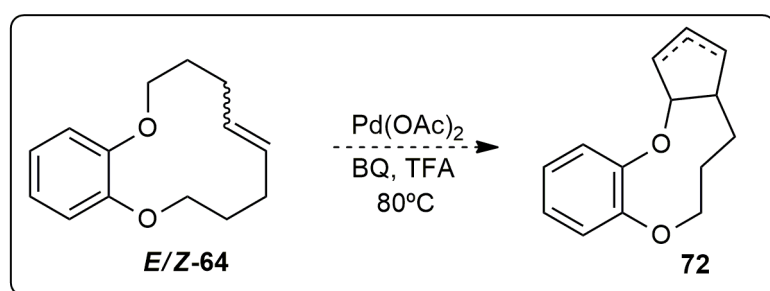
Com base neste dados espectroscópicos, e tendo como referência o trabalho de White e Chen,<sup>23</sup> pode-se concluir que os compostos **A** e **B** obtidos foram formados via ativação da ligação Csp<sup>3</sup>-H alílica, sendo obtido a mistura de acetatos **E/Z-73** como produtos dessa reação de ativação, com um rendimento de 60% (Esquema 38).



**Esquema 38.** Formação dos acetatos **E/Z-73**, via reação de ativação alílica, e posterior produto de hidrogenação catalítica.

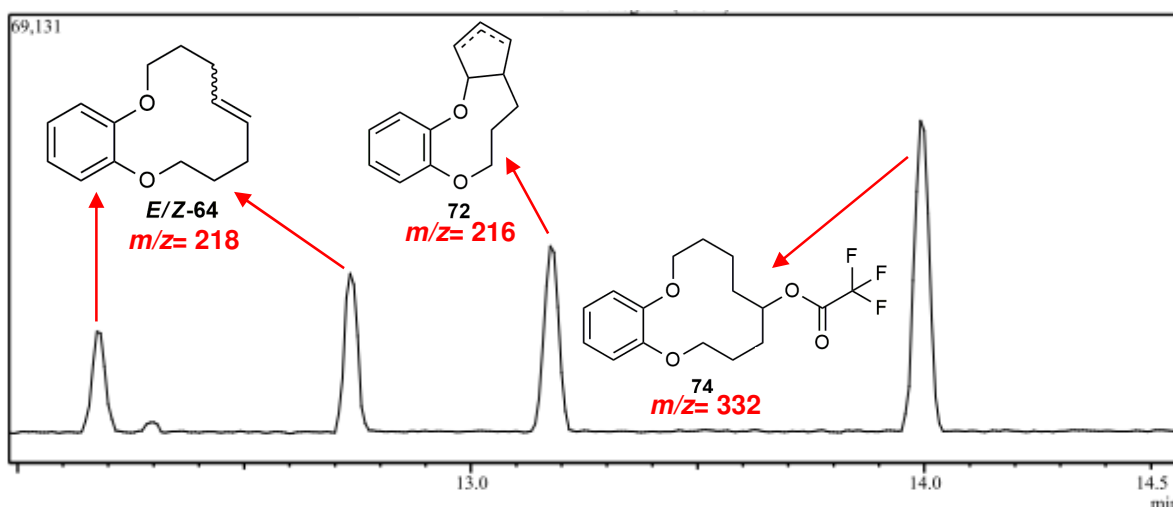
Com os resultados obtidos, foi assumida a hipótese de que o favorecimento da ativação da ligação Csp<sup>3</sup>-H alílica, em detrimento da ativação de ligação Csp<sup>3</sup>-H do carbono ligado no átomo de oxigênio, foi favorecida pela utilização do ácido acético ( $\text{AcOH}$ ) como solvente, que acabou propiciando ao meio reacional uma fonte demasiada de acetato. Entretanto, o lado positivo da utilização de ácido acético como solvente foi a estabilização dos intermediários de paládio formados no ciclo catalítico da reação, i.e., sua utilização evitou a precipitação do paládio zero e a interrupção da reação pela ausência do catalisador.

Para contornar o favorecimento da reação de ativação alílica foi realizada uma mudança no solvente utilizado na reação de ativação. Inicialmente, foi utilizado o ácido trifluoroacético, que também é um solvente coordenante e ácido, em condição reacional semelhante à utilizada na reação de ativação com ácido acético (Esquema 39).



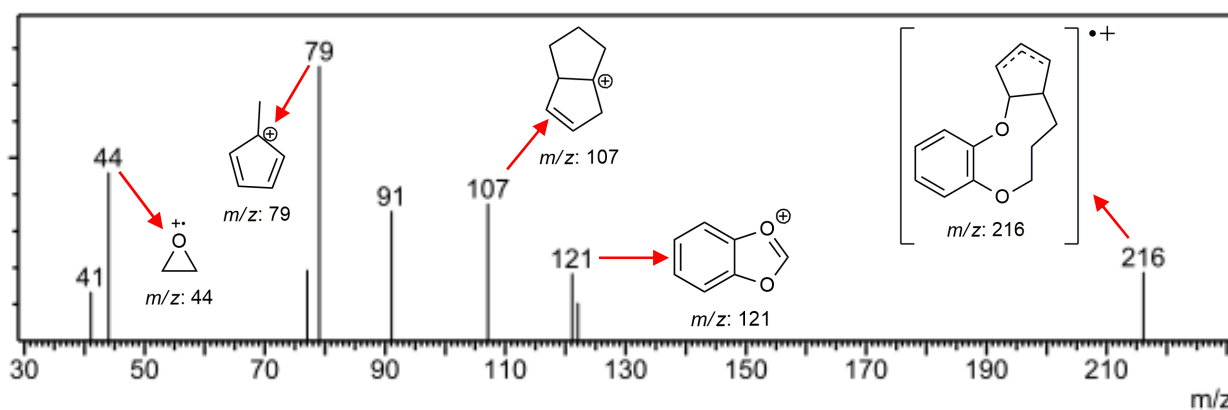
**Esquema 39.** Reação de ativação realizada utilizando TFA com solvente.

Através da análise de CG/EM foi possível observar a presença de 4 sinais no cromatograma do bruto reacional, com tempos de retenção de 12,18, 12,73, 13,18 e 13,98 minutos (Figura 32).



**Figura 32.** Cromatograma do bruto reacional da reação de ativação com TFA.

Os dois sinais com menor tempo de retenção, respectivamente, apresentaram o mesmo espectro de massas da mistura de isômeros **E/Z-64**, sendo atribuído como substrato remanescente da reação e possível isômero de posição da ligação dupla. O sinal com tempo de retenção de 13,18 minutos e proporção de 25% apresentou, em seu espectro de massas, picos que sugerem a formação do oxapoliciclo **72**, sendo o sinal mais determinante o pico do íon molecular com uma razão  $m/z$  216, correspondente a massa molecular do oxapoliciclo **72** (Figura 33).

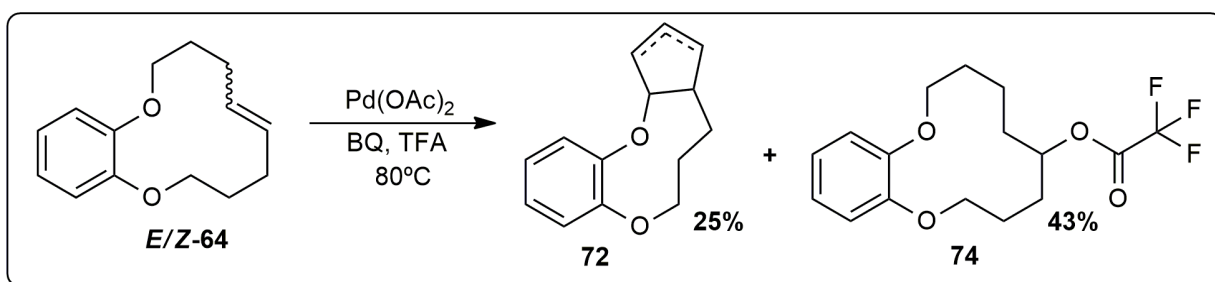


**Figura 33.** Espectro de massas e fragmentações referentes a formação do oxapoliciclo **72**.



O sinal com tempo de retenção de 13,98 minutos e proporção de 43% apresentou, em seu espectro de massas, o pico do íon molecular com razão  $m/z$  332, o que sugere a formação do produto de adição de ácido trifluoroacético (TFA) na ligação dupla presente na estrutura dos oxamacrociclos **E/Z-64**.

Dessa forma, pelo cálculo da proporção dos sinais presentes no cromatograma do bruto reacional da reação de ativação com ácido trifluoroacético (TFA), foi possível sugerir a formação do oxapoliciclo **72** com um rendimento de 25%, e a formação do produto trifluoroacetilado **74** com um rendimento de 43% (Esquema 40).



**Esquema 40.** Produtos obtidos da reação de ativação utilizando TFA com solvente.

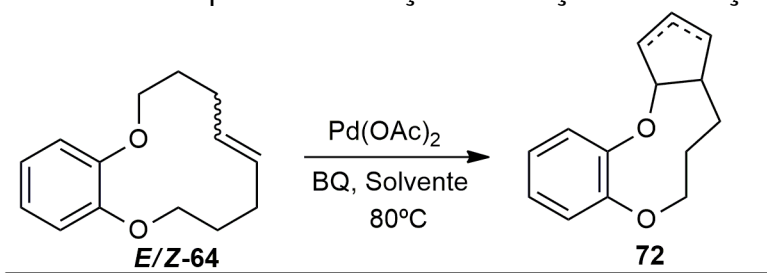
O passo seguinte no estudo investigativo foi à realização de uma varredura dos solventes que pudessem ser utilizados na reação de ativação, visando à formação do oxapoliciclo **72** com rendimentos superiores. Foram testados solventes complexantes, solventes próticos, e a mistura de alguns desses solventes para contornar a reação de ativação alílica e, também, a reação de adição de solvente na ligação dupla. Dessa forma, a etapa final consistiu na tentativa de favorecer a reação de ativação de interesse, em detrimento das reações paralelas observadas até o momento (Tabela 4).

As reações foram realizadas nas mesmas concentrações e condições reacionais de tempo e temperatura. O bruto de reação, após tratamento adequado, foi analisado por CG/EM, o que permitiu, além da análise estrutural por meio do espectro de massas, a determinação do percentual de produto formado com relação ao macrociclo de partida.

Das condições reacionais testadas, a reação de ativação na qual o ácido trifluoroacético foi empregado como solvente apresentou melhor rendimento para a formação, do que se sugere tratar, do oxapoliciclo **72**, com um rendimento modesto de 25%, por CG/EM. Apesar dos esforços, não foi realizado o isolamento do

oxapolicíclo **72** desejado, impossibilitando a caracterização plena desse composto por outras técnicas como infravermelho e espectroscopia de ressonância magnética.

**Tabela 4.** Solventes testados para a realização da reação de ativação de interesse.



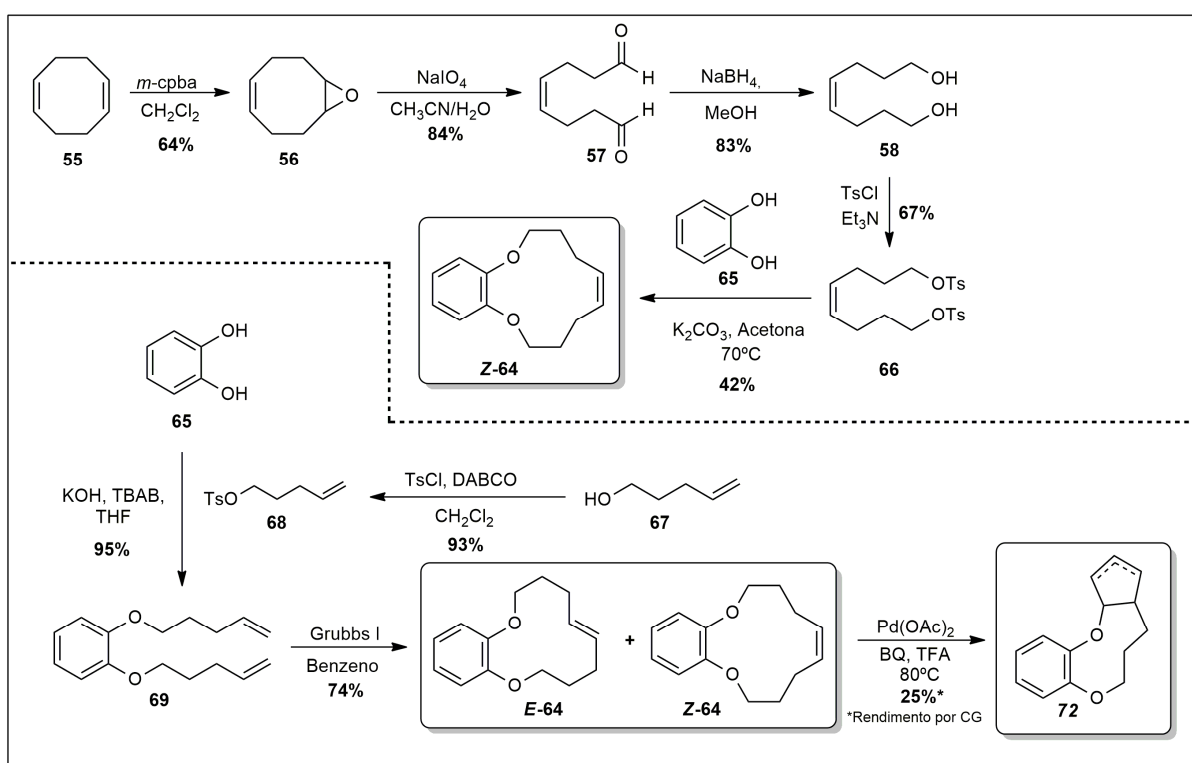
Entrada	Solvente	Rendimento %
1	CH <sub>3</sub> CN	n.o
2	EtOH	5
3	EtOH <sup>a</sup>	6
4	EtOH/TFA <sup>b</sup>	1
5	EtOH/TFA <sup>c</sup>	3

(a) reação com Pd estequiométrico (b) relação de 9:1 entre os solventes  
(c) 5% de excesso de TFA

## 4. Conclusões e perspectivas

Tentativas iniciais de realizar a síntese do oxamacrociclo **54** a partir do (1*Z*,5*Z*)-cicloocta-1,5-dieno **55** não conduziram ao produto desejado em rendimentos que permitissem sua obtenção em quantidades suficientes para que os testes de ativação Csp<sup>3</sup>-H pudessem ser realizados. Uma alternativa a esta rota de síntese foi a preparação do dieno **69** e a conseqüente ciclização mediada pela reação de metátese de olefinas (Esquema 32).

Duas rotas de síntese foram exploradas para a preparação do oxamacrociclo **64**. Uma delas, partindo do (1*Z*,5*Z*)-cicloocta-1,5-dieno **55**, tem a vantagem de conduzir exclusivamente ao produto com estereoquímica *Z*. Todavia, é uma rota de síntese longa e com rendimento global moderado.



**Esquema 41.** Algumas das reações realizadas para o desenvolvimento desse trabalho.

A outra rota de síntese empregada na preparação do oxamacrociclo **64** se baseou nas reações de alquilação e metátese de olefinas. Esta apresentou-se mais curta e com rendimento global superior àquela obtido pela outra rota (Esquema 41).

As duas rotas se mostram complementares, uma vez que a segunda rota de síntese é estereosseletiva para a formação do produto *E*.

A reação de ativação de ligação Csp<sup>3</sup>-H mediada por Pd<sup>II</sup>/Pd<sup>IV</sup> se mostrou dependente do solvente de reação. Ácido acético favorece a ativação da ligação Csp<sup>3</sup>-H alílica, fato que conduziu a uma mistura de acetatos alílicos. Solventes menos coordenantes como etanol e ácido trifluoroacético favoreceram a formação do produto de transanulação, possivelmente pela ativação preferencial da ligação Csp<sup>3</sup>-H do metileno ligado no átomo de oxigênio.

Outros experimentos são necessários para a otimização do rendimento da reação desejada, avaliação do sistema catalítico em outros heteromacrociclos e para fornecer mais evidência sobre a proposta de mecanismo apresentada para a formação dos produtos de transanulação.

# Parte Experimental

## 5.1 Materiais e Métodos

Os solventes e reagentes obtidos a partir de fontes comerciais foram tratados de acordo com a literatura<sup>42</sup> antes de serem utilizados. Os solventes diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), e acetonitrila ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) foram ambos tratados com hidreto de cálcio ( $\text{CaH}_2$ ), refluxados e coletados previamente à sua utilização. Os solventes benzeno e tetrahidrofurano (THF) foram tratados com sódio metálico, sendo ao último acrescentado uma pequena porção de benzofenona como agente indicador, ambos também foram refluxados e coletados previamente à sua utilização.

As análises de cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando cromatoplacas em alumínio revestidas em sílica gel 60 F 254 (Merck®) com filme de 0.2 mm de espessura. As placas cromatográficas com indicador de fluorescência contendo compostos orgânicos foram inicialmente reveladas utilizando uma lâmpada UV e posteriormente, embebidas em solução alcoólica de ácido fosfomolibídico 5% ou em uma solução de vanilina sulfúrica, dependendo do tipo de compostos a serem analisados.

As purificações por coluna cromatográfica de adsorção foram realizadas utilizando sílica gel comum (70-230 mesh), e as placas cromatográficas preparativas foram realizadas com a sílica gel (com indicador) 60 F<sub>254</sub>. O eluente mais empregado nos procedimentos experimentais foi a solução de hexano e acetato, apenas o procedimento para a síntese do (Z)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno **56** empregou um sistema de eluente diferente, solução de éter de petróleo e éter etílico. Em todos os procedimentos, são relatadas as concentrações/proporções dos eluentes utilizados em cada etapa sintética.

Os espectros de Infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro Varian FT 640-IR, utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr) e frequências expressas em  $\text{cm}^{-1}$ .

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz) e carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz) foram adquiridos no aparelho Varian Mercury Plus 7,04 T. Todas as amostras analisadas foram dissolvidas em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). As multiplicidades das absorções em RMN de  $^1\text{H}$

<sup>42</sup> Amargo, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals* **2000**, Butterworth Heinemann.

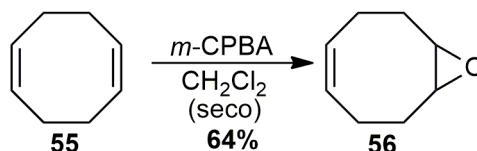
foram indicadas seguindo a convenção: simpleto (s), simpleto largo (sl), duplete (d), duplete de duplete (dd), duplete de tripleto (dt), duplete de duplete de tripleto (ddt), duplete de quadruplete (dq), tripleto (t), tripleto de tripleto (tt), quadruplete (q), quadruplete de duplete (qd) quinteto (qu) e multiplete (m). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm). As constantes de acoplamento estão expressas em Hertz (Hz). Para os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , foi utilizado como referência interna o tetrametilsilano TMS (0,0 ppm) e para os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , o clorofórmio deuterado (77,00 ppm). Os espectros foram processados no programa ACD Labs 12.01.

Os espectros de massas foram obtidos em aparelho de cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM), utilização cromatógrafo Shimadzu 7890 A, com coluna capilar de 5%-fenil-95%-metilsiloxano (HP5, 30 mm x 0,32 mm x 0,25  $\mu\text{m}$ ) e hélio como gás carreador (1,0  $\mu\text{m}/\text{min}$ ). A temperatura do forno foi programada de 100 a 200°C, a uma taxa de aquecimento de 3°C/min. Um miligrama de amostra foi dissolvido em 1,5 mL de metanol ou diclorometano e 1,0  $\mu\text{L}$  da solução foi injetada no modo com divisão de fluxo (1:50). Os espectros de massas obtidos foram comparados com os dados da biblioteca Wiley 6ª Ed.

Os nomes dos compostos foram atribuídos por meio do programa ChemDraw Ultra 12.0, que segue as regras da IUPAC.

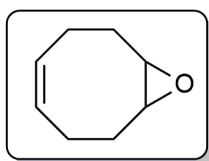
## 5.2. Experimentos

### Síntese do (Z)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno **56**



Em um balão de fundo redondo de 100,0 mL, com uma barra de agitação magnética, foram adicionados 1,2 g (11,0 mmol) do (1Z,5Z)-cicloocta-1,5-dieno **55** e 5,0 mL de diclorometano seco ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), sob atmosfera de nitrogênio. Em outro balão de fundo redondo de 100,0 mL, foram adicionados 1,9 g (11,0 mmol) do ácido *m*-cloroperbenzóico e 40,0 mL de diclorometano seco. Após a solubilização do ácido *m*-cloroperbenzóico em diclorometano, essa solução foi transferida para um funil de adição de 50,0 mL, possibilitando a dosagem lenta dessa solução sob a solução do (1Z,5Z)-cicloocta-1,5-dieno em banho de gelo e agitação magnética. A reação foi mantida 2 horas sob banho de gelo e agitação magnética, depois 1 hora à temperatura ambiente e agitação magnética. O término da reação pôde ser observado pela cromatografia em camada delgada (Éter de petróleo/ $\text{Et}_2\text{O}$  9:1). O tratamento da reação consistiu na filtração simples do bruto reacional, seguida por lavagens com diclorometano, e posterior retirada dos voláteis com auxílio de um rotaevaporador rotativo. O material obtido foi submetido a uma coluna cromatográfica (Éter de petróleo/ $\text{Et}_2\text{O}$  9:1), e após a evaporação das frações específicas, com auxílio de um rotaevaporador rotativo, foram obtidos 868,0 mg (64% de rendimento) do produto monoepoxidado, como um óleo incolor.

#### (Z)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno **56**



**Características:** Óleo incolor

**Rendimento:** 64%

**Dados espectroscópicos:**

**IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ , E-56.1):** 2958; 2923; 2852; 1159; 1120; 675;

595.

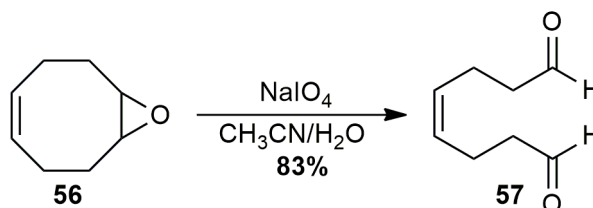


**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-56.2):**  $\delta$  5,51 - 5,64 (m, 2 H); 3,00 - 3,08 (m, 2 H); 2,35 - 2,53 (m, 2 H); 1,96 - 2,21 (m, 6 H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-56.3):**  $\delta$  128,8; 56,7; 28,1; 23,7.

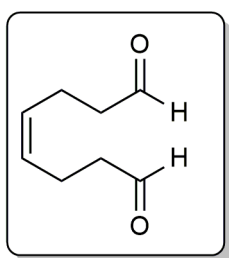
**EM (70 eV) *m/z* (%), E-56.4 :** 124 (0,8); 123 (3,1); 109 (27,3); 95 (29,9); 79 (69,7); 67 (100,0); 41 (51,8).

### Síntese do (Z)-oct-4-enodial 57



Em um balão de fundo redondo de 100,0 mL, com uma barra de agitação magnética, foram adicionados 834,0 mg (6,7 mmol) do (Z)-9-oxabicyclo[6.1.0]non-4-eno **56** e 30 mL de uma mistura de acetonitrila/água (2:1), sendo em sequência adicionados 4,3 g (20,1 mmol) de periodato de sódio (NaIO<sub>4</sub>). A reação foi mantida sob temperatura ambiente e agitação magnética por 48 horas, sendo o término da reação determinado por cromatografia de camada delgada (Hex/EtOAc 7:3). A solução reacional foi adicionada 10,0 mL de diclorometano, em seguida extraída com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, sendo reservada a fase orgânica. A fase aquosa foi extraída 3 vezes com diclorometano, as fases orgânicas foram reunidas em um Erlenmeyer, e em seguida foi adicionado Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> como agente secante. Essa solução foi filtrada e depois concentrada por auxílio de um rotaevaporador rotativo, sendo obtidos 780,0 mg (83% de rendimento) do dialdeído, como óleo castanho.

### (Z)-oct-4-enodial 57



**Características:** Óleo castanho

**Rendimento:** 83%

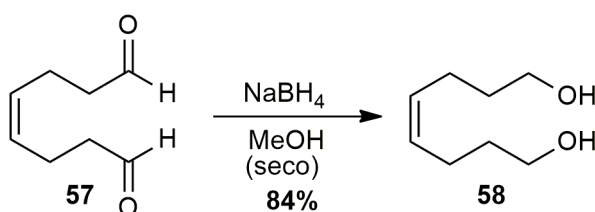
**Dados espectroscópicos:**

**IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-57.1):** 3010; 2949; 2728; 1721; 1444; 1410; 1391; 1353; 1052; 977.

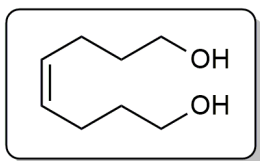
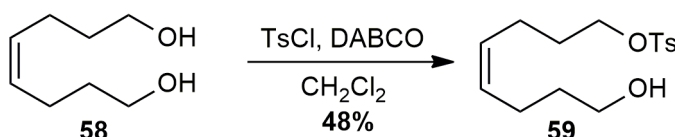
**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-57.2):**  $\delta$  9,78 (t, 2 H,  $J = 1,5$  Hz), 5,32 - 5,46 (m, 2 H), 2,48 - 2,56 (m, 4 H), 2,35 - 2,45 (m, 4 H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-57.3):**  $\delta$  201,8; 201,7; 128,9; 43,5; 19,9.

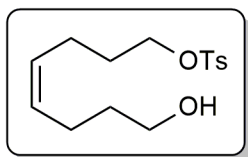
**EM (70 eV)  $m/z$  (%), E-57.4 :** 140 (0); 121 (4,0); 104 (7,8); 84 (36,3); 79 (26,5); 67 (100,0); 55 (47,8); 41 (72,8).

**Síntese do (Z)-oct-4-eno-1,8-diol **58****

Em um balão de fundo redondo de 100,0 mL, com uma barra de agitação magnética, foram adicionados 612,0 mg (4,4 mmol) do (Z)-oct-4-enodial **57** e 20,0 mL de metanol seco, sob atmosfera inerte de nitrogênio. A solução reacional foi mantida em banho gelo enquanto era realizada a adição de 363,2 mg (9,6 mmol) do borohidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ). A reação foi mantida sob temperatura ambiente e agitação magnética por 2 horas, sendo o término da reação determinado por cromatografia de camada delgada (Hex/EtOAc 6:4). O tratamento da reação consistiu na retirada do metanol da solução reacional por auxílio de um rotaevaporador rotativo. Em seguida, o material obtido foi acidificado com uma solução de ácido clorídrico 10% até atingir pH=1. Na sequência foi realizada a extração com diclorometano (3x10mL), a fase orgânica foi reunida em um erlenmeyer, sendo adicionado  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  como agente secante e essa solução foi filtrada e concentrada por auxílio de um rotaevaporador rotativo. O material obtido foi submetido a uma coluna cromatográfica (Hex/EtOAc 7:3), e após a evaporação das frações específicas, com auxílio de um rotaevaporador rotativo, foram obtidos 533,0 mg (84% de rendimento) do diol, como óleo amarelo claro.

**(Z)-oct-4-eno-1,8-diol 58****Características:** Óleo amarelo claro**Rendimento:** 84%**Dados espectroscópicos:****IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-58.1):** 3354; 3005; 2935; 2867; 1719; 1654; 1060; 1040; 714.**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-58.2):**  $\delta$  5,31 - 5,48 (m, 2 H), 3,63 (t, 4 H,  $J = 6,2$  Hz), 2,85 (s, 2 H), 2,17 (q, 4 H,  $J = 6,7$  Hz), 1,62 (qu, 4 H,  $J = 6,7$  Hz).**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-58.3):**  $\delta$  129,8; 61,7; 32,2; 23,2.**EM (70 eV)  $m/z$  (%), E-58.4:** 144 (0,3); 126 (2,9); 114 (3,4); 98 (14,0); 93 (54,0); 79 (49,6); 67 (100,0); 55 (59,2); 62,7**Síntese do monotosilato 59**

Em um balão de fundo redondo de 50,0 mL, com uma barra de agitação magnética, foram adicionados 200,0 mg (1,36 mmol) do (Z)-oct-4-eno-1,8-diol **58**, 16,0 mL de diclorometano seco e 152,4 g (1,36 mmol) do 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), sob atmosfera inerte de nitrogênio. A solução reacional foi mantida em banho de gelo enquanto era realizada a adição de 2,0 g (10,6 mmol) de cloreto de tosila (TsCl). A reação foi mantida à temperatura ambiente e agitação magnética por 24 horas, sendo o término da reação determinado por cromatografia de camada delgada (Hex/EtOAc 7:3). O tratamento da reação consistiu nas extrações da solução reacional com as soluções de ácido clorídrico 10% (3x10,0mL), bicarbonato de sódio saturada (3x10mL), e cloreto de sódio saturada (3x10,0mL). A fase orgânica foi reunida em um Erlenmeyer, sendo adicionado Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> como agente secante, e essa solução foi filtrada e concentrada por auxílio de um rotaevaporador rotativo. O material obtido foi submetido a uma coluna cromatográfica (Hex/EtOAc 7:3), e após a evaporação das frações específicas, com auxílio de um rotaevaporador rotativo, foram obtidos 194,8 mg (93% de rendimento) do produto monotosilado como um líquido amarelo claro.

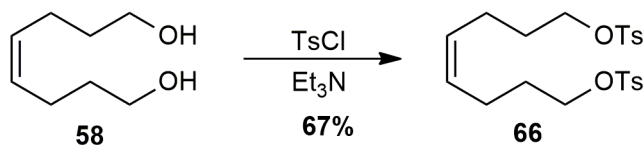
**Monotosilato 59****Características:** Óleo amarelo claro**Rendimento:** 48%**Dados espectroscópicos:**

**IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-59.1):** 3561; 3077; 2977; 2925; 2849; 1642; 1598; 1364; 1171; 1099.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-59.2):**  $\delta$  7,77 - 7,82 (m, 2 H), 7,35 (d,  $J=8,1$  Hz, 2 H), 5,23 - 5,47 (m, 2 H), 4,03 (t,  $J=6,4$  Hz, 2 H), 3,64 (t,  $J=6,4$  Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,04 - 2,17 (m, 4 H), 1,55 - 1,76 (m, 4 H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-59.3):**  $\delta$  144,7; 133,1; 130,8; 129,8; 127,9; 125,2; 69,9; 62,4; 32,4; 28,7; 23,5; 22,9; 21,6.

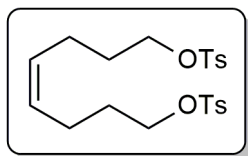
**EM (70 eV)  $m/z$  (%), E-59.4:** 298 (0), 155 (35,3), 91(100)

**Síntese do ditosilato 66**

Em um balão de fundo redondo de 15,0 mL, com uma barra de agitação magnética, foram adicionados 100,0 mg (0,7 mmol) do (Z)-oct-4-eno-1,8-diol **58** e 2,5 mL (17,6 mmol) de trimetilamina (Et<sub>3</sub>N) seca, sob atmosfera inerte de nitrogênio. A solução reacional foi mantida em banho gelo enquanto era realizada a adição de 651,7 mg (3,4 mmol) do cloreto de tosila (TsCl). Em seguida, a reação foi mantida à temperatura ambiente e agitação magnética por 2 horas, sendo o término da reação determinado por cromatografia em camada delgada (Hex/EtOAc 7:3). O tratamento da reação consistiu nas extrações da solução reacional com as soluções de ácido clorídrico 10% (3x10,0mL), bicarbonato de sódio saturada (3x10,0mL), e cloreto de sódio saturada (3x10,0mL). A fase orgânica foi reunida em um Erlenmeyer, sendo adicionado Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> como agente secante, essa solução foi filtrada e concentrada por auxílio de um rotaevaporador rotativo. O material obtido foi submetido a uma coluna cromatográfica (Hex/EtOAc 7:3), e após a evaporação das frações específicas, com

auxílio de um rotaevaporador rotativo, foram obtidos 210,0 mg (67% de rendimento) do produto ditosilado, como óleo amarelo claro.

### Ditosilato 66



**Características:** Óleo amarelo claro

**Rendimento:** 67%

### Dados espectroscópicos:

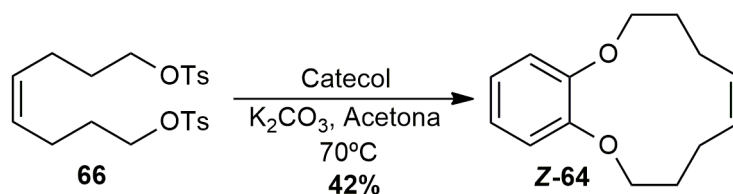
**IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-66.1):** 3079; 2982; 2954; 1642; 1598; 1494; 1448; 1359; 664.

**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-66.2):**  $\delta$  7,75 - 7,82 (m, 4 H), 7,32 - 7,38 (m, 4 H), 5,21 - 5,34 (m, 2 H), 4,01 (t,  $J = 6,4$  Hz, 4 H), 2,45 (s, 6 H), 1,95 - 2,10 (m, 4 H), 1,67 (dq,  $J = 7,9, 6,5$  Hz, 4 H).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , E-66.3):**  $\delta$  144,7; 133,1; 129,8; 129,1; 127,8; 69,8; 28,7; 23,0; 21,6.

**EM (70 eV)  $m/z$  (%), E-66.4:** 453 (0); 155 (10,3); 91 (45,1); 68 (100,0); 53 (6,0); 41 (8,7).

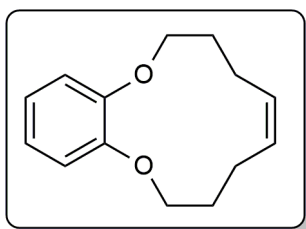
### Síntese do oxamacrociclo Z-64



Em um frasco de Schlenk com uma barra de agitação magnética, foram adicionados 11,0 mg (0,1 mmol) do catecol **65**, 13,4 mg (0,1 mmol) de carbonato de potássio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), 50,0 mg (0,1 mmol) do ditosilato **66** e 2,3 mL de acetona seca, sob atmosfera inerte de nitrogênio. A reação foi mantida à temperatura de 70°C e agitação magnética por 20 horas, sendo o término da reação determinado por cromatografia em camada delgada (Hex/EtOAc 5%). O tratamento da reação consistiu na diluição da solução reacional em 5,0 mL de água destilada, seguido por extrações com diclorometano (3x5,0 mL) e as soluções de bicarbonato de potássio ( $\text{NaHCO}_3$ ) (2x5,0mL), e cloreto de sódio saturada (3x5,0mL). A fase orgânica foi reunida em um Erlenmeyer, sendo adicionado  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  como agente secante, e a

solução foi filtrada e concentrada por auxílio de um rotaevaporador rotativo. O material obtido foi submetido a uma coluna cromatográfica (Hex/EtOAc 5%), e após a evaporação das frações específicas, com auxílio de um rotaevaporador rotativo, foram obtidos 10,0 mg (42% de rendimento) do oxamacrociclo **Z-64** como um óleo amarelo claro.

### Oxamacrociclo **Z-64**



**Características:** Óleo amarelo claro

**Rendimento:** 42%

### Dados espectroscópicos:

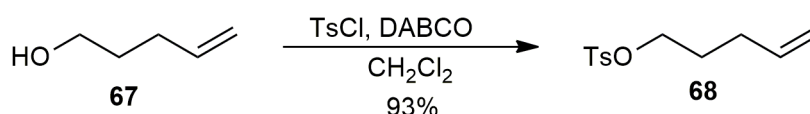
**IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-(E-64).1):** 3062; 2998; 2928; 2866; 1734; 1594; 1495; 1257; 1038

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-(E-64).2):**  $\delta$  7,05 - 7,12 (m, 2 H), 6,95 - 7,02 (m, 2 H), 5,32 - 5,44 (m, 2 H), 3,90 (t,  $J = 5,3$  Hz, 4 H), 2,50 (q,  $J = 6,1$  Hz, 4 H), 1,77 - 1,88 (m, 4 H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-(E-64).3):**  $\delta$  151,6; 130,1; 123,5; 121,0; 71,6; 28,6; 23,0.

**EM (70 eV)  $m/z$  (%), E-(E-64).4:** 218 (21,6); 121 (16,4); 110 (41,4); 67 (100,0); 55 (24,8); 41 (16,7).

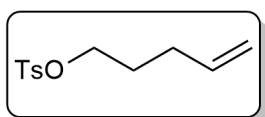
### Síntese do 4-metilbenzenosulfonato de pent-4-en-1-ila **68**



Em um balão de fundo redondo de 50,0 mL, com uma barra de agitação magnética, foram adicionados 834,0 mg (9,7 mmol) do pent-4-en-1-ol **67**, 20,0 mL de diclorometano seco e 1,2 g (10,7 mmol) do 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), sob atmosfera inerte de nitrogênio. A solução reacional foi mantida em banho de gelo enquanto era realizada a adição de 2,0 g (10,6 mmol) de cloreto de tosilato (TsCl). A reação foi mantida à temperatura ambiente e agitação magnética por 24 horas, sendo o término da reação determinado por cromatografia em camada

delgada (Hex/EtOAc 8:2). O tratamento da reação consistiu nas extrações da solução reacional com as soluções de ácido clorídrico 10% (3x10mL), bicarbonato de sódio saturada (3x10mL), e cloreto de sódio saturada (3x10mL). A fase orgânica foi reunida em um erlenmeyer, sendo adicionado Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> como agente secante e a solução foi filtrada e concentrada por auxílio de um rotaevaporador rotativo. O material obtido foi submetido a uma coluna cromatográfica (Hex/EtOAc 8:2), e após a evaporação das frações específicas, com auxílio de um rotaevaporador rotativo, foram obtidos 2,2 g (93% de rendimento) do produto tosilado como um líquido amarelo claro.

#### 4-metilbenzenosulfonato de pent-4-en-1-ila 68



**Características:** Líquido amarelo claro

**Rendimento:** 93%

#### Dados espectroscópicos:

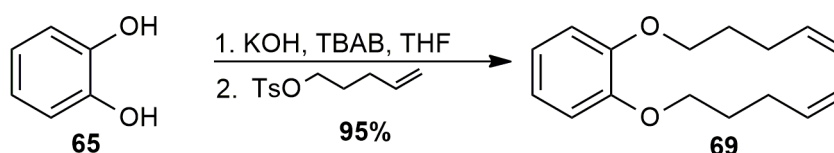
**IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-68.1):** 3077; 2977; 2925; 2849; 1642; 1597; 1360; 1189; 1177.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-68.2):**  $\delta$  7,75 - 7,83 (m, 2 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H), 5,61 - 5,77 (m, 1 H), 4,95 - 5,00 (m, 1 H), 4,91 - 4,95 (m, 1 H), 4,04 (t,  $J=6,4$  Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,08 (dt,  $J = 8,2, 7,1$  Hz, 2 H), 1,68 - 1,80 (m, 2 H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-68.3):**  $\delta$  144,7; 136,6; 133,1; 129,8; 127,9; 115,8; 69,8; 29,4; 28,0; 21,6.

**EM (70 eV)  $m/z$  (%), E-68.4:** 240 (0); 155 (11,2); 91(42,3); 68 (100,0); 53 (5,4); 41 (9,8).

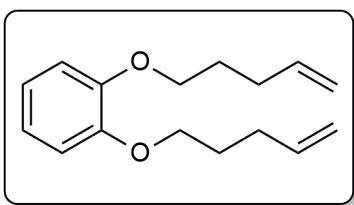
#### Síntese do dieno 69



Em um frasco de schlenk com uma barra de agitação magnética, foram adicionados 230,0 mg (2,1 mmol) do catecol **65**, 268,4 mg (4,8 mmol) de hidróxido de potássio (KOH), 135,4 mg (0,4 mmol) do brometo de tetrabutilamônio (TBAB) e 14,0 mL de

tetrahidrofurano (THF) seco. A solução reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente e atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>) por 20 minutos, em seguida foi adicionada de forma gradual uma solução de 1,0 g (4,16 mmol) do 4-metilbenzenosulfonato de pent-4-en-1-ila **68** em 1,0 mL de THF. Após a dosagem, a solução reacional foi mantida à temperatura de 70°C e agitação magnética por 12 horas, sendo o término da reação determinado por cromatografia em camada delgada (Hex/EtOAc 5%). O tratamento da reação consistiu nas extrações da solução reacional com soluções de bicarbonato de potássio (NaHCO<sub>3</sub>) (3x15,0 mL), e ácido clorídrico (HCl)10% (3x15,0 mL). As fases aquosas foram reunidas e extraídas com diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), a fase orgânica foi reunida em um Erlenmeyer, sendo adicionado Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> como agente secante e a solução foi filtrada e concentrada por auxílio de um rotaevaporador rotativo. O material obtido foi submetido a uma coluna cromatográfica (Hex/EtOAc 5%), e após a evaporação das frações específicas, com auxílio de um rotaevaporador rotativo, foram obtidos 486,3 mg (95% de rendimento) do dieno **69** como um óleo amarelado.

### Dieno **69**



**Características:** Óleo amarelado

**Rendimento:** 95%

#### Dados espectroscópicos:

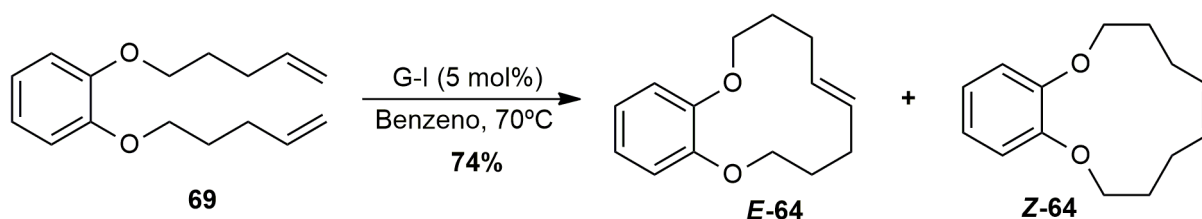
**IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , E-69.1):** 3075; 2975; 2942; 2870; 1641; 1593; 1503; 1255; 1222; 995; 923; 741.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-69.2):**  $\delta$  6,89 (s, 4 H), 5,87 (ddt,  $J = 17,0, 10,3, 6,7, 6,7$  Hz, 2 H), 5,06 (dq,  $J = 17,1, 1,7$  Hz, 2 H), 4,99 (ddt,  $J = 10,2, 2,1, 1,1, 1,1$  Hz, 2 H), 4,01 (t,  $J = 6,4$  Hz, 4 H), 2,09 - 2,42 (m, 4 H), 1,77 - 2,06 (m, 4 H).

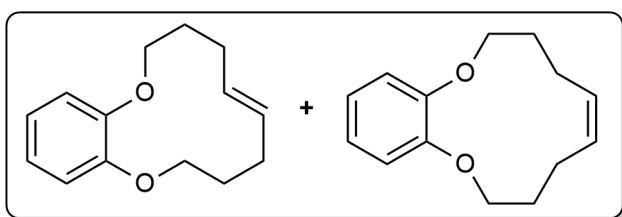
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-69.3):**  $\delta$  149,2; 138,0; 121,1; 115,0; 114,2; 68,5; 30,2; 28,6.

**EM (70 eV)  $m/z$  (%), E-69.4:** 246 (24,1); 110 (100,0); 69 (46,5); 41 (54,3).



Síntese dos Oxamacrociclos **E-64** e **Z-64**

Em um balão de 3 vias de fundo redondo de 250,0 mL, com uma barra de agitação magnética, foram adicionados 100,0 mg (0,4 mmol) do dieno **69** e 80,0 mL de benzeno seco, sob atmosfera inerte de nitrogênio. A solução do Dieno **69** foi aquecida e mantida sob refluxo à 70°C, onde foram adicionados em seguida 16,5 mg (0,02 mmol) do catalisador de Grubbs I, em pequenas porções. A reação foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 20 horas, sendo o término da reação determinado por cromatografia em camada delgada (Hex/EtOAc 8:2). O tratamento da reação consistiu na concentração da solução reacional por auxílio de um rotaevaporador rotativo, em seguida o material obtido foi submetido a uma placa cromatográfica preparativa (Hex/EtOAc 0,5%). A porção de sílica-gel com o composto desejado foi suspensa em diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), filtrada e concentrada por auxílio de um rotaevaporador rotativo, sendo obtidos 65,0 mg (74% de rendimento) da mistura dos oxamacrociclos **E-64** e **Z-64** como um óleo amarelo claro.

Oxamacrociclos **E-64** e **Z-64**

**Características:** Óleo amarelo claro

**Rendimento:** 74%

**Dados espectroscópicos:**

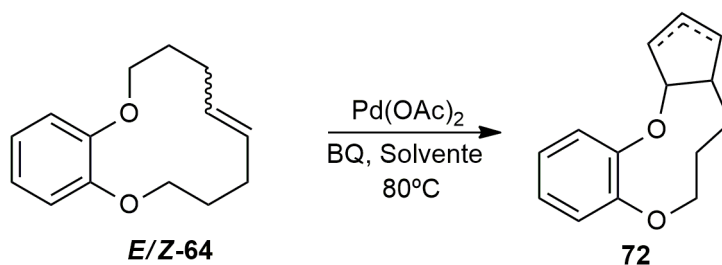
**IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ , E-(E/Z-64).1):** 3062; 3034; 2990; 2921; 2866; 1594; 1497; 1452; 1256.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-(E/Z-64).2) Isômero E:**  $\delta$  6,85 – 6,95 (m, 4 H), 5,46 – 5,52 (m, 2 H), 4,10 – 4,15 (m, 4 H), 2,24 (q,  $J = 5,8$  Hz, 4 H), 1,77 – 1,90 (m, 6 H).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, E-(E/Z-64).3):**  $\delta$  149,5; 130,1; 121,5; 116,0; 70,7; 31,4; 28,2, 23,0.

**EM (70 eV) m/z (%), E-(E/Z-64).4):** 218 (33,8); 121 (21,9); 110 (43,3); 79 (28,7) 67 (100,0); 55 (28,2); 41 (16,7).

### Procedimento geral para os testes de ativação de ligação Csp<sup>3</sup>-H.



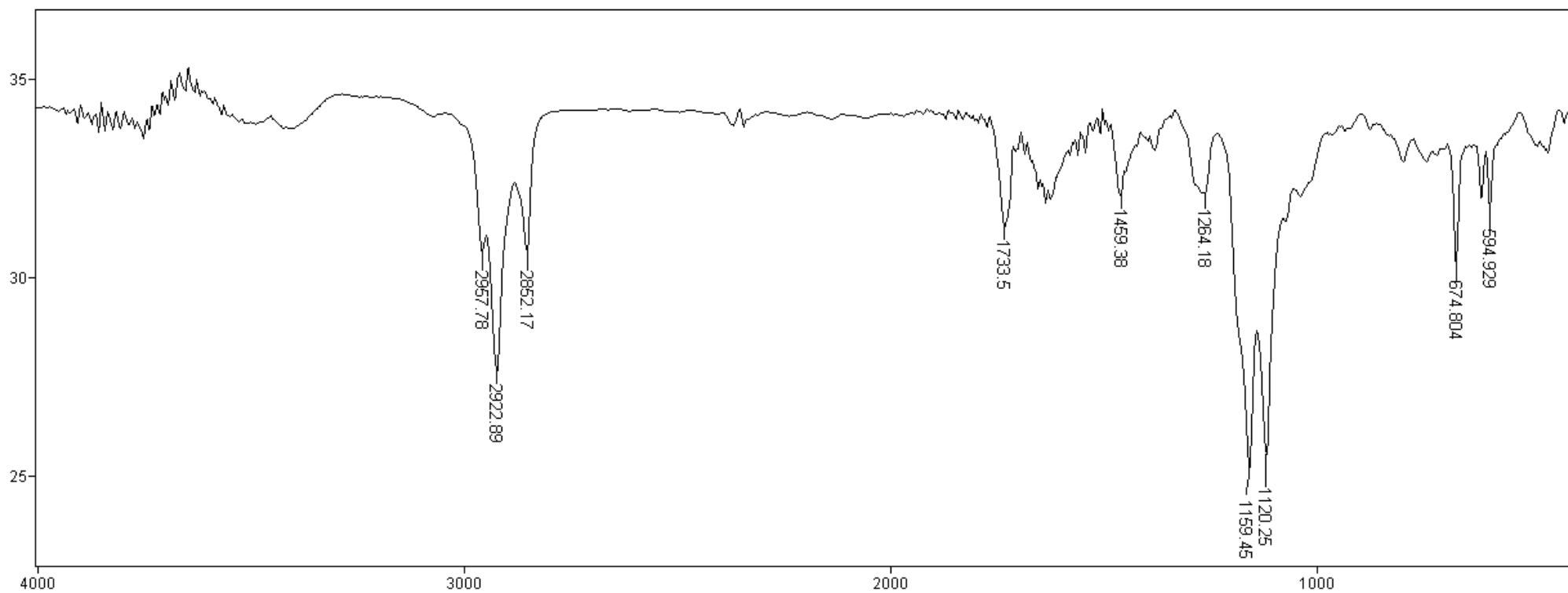
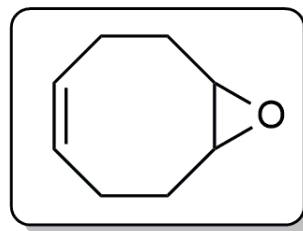
Em um frasco schlenk com uma barra de agitação magnética, foram adicionados 20,0 mg (0,09 mmol) dos oxamacrociclos **E/Z-64**, 9,7 mg (0,009 mmol) de benzoquinona (BQ), 2,1 mg (0,009 mmol) de acetato de paládio II (Pd(OAc)<sub>2</sub>) e 2,25 mL do solvente utilizado no teste de otimização. A solução reacional foi mantida à temperatura de 80°C e agitação magnética por 12 horas, sendo o término da reação determinado por cromatografia em camada delgada (Hex/EtOAc 5%). O tratamento da reação consistiu na concentração da solução reacional com auxílio de um rotaevaporador rotativo, filtrado e o material obtido foi submetido a análise de CG-MS, onde pode ser observada a formação dos produtos de interesse.

## Bibliografia

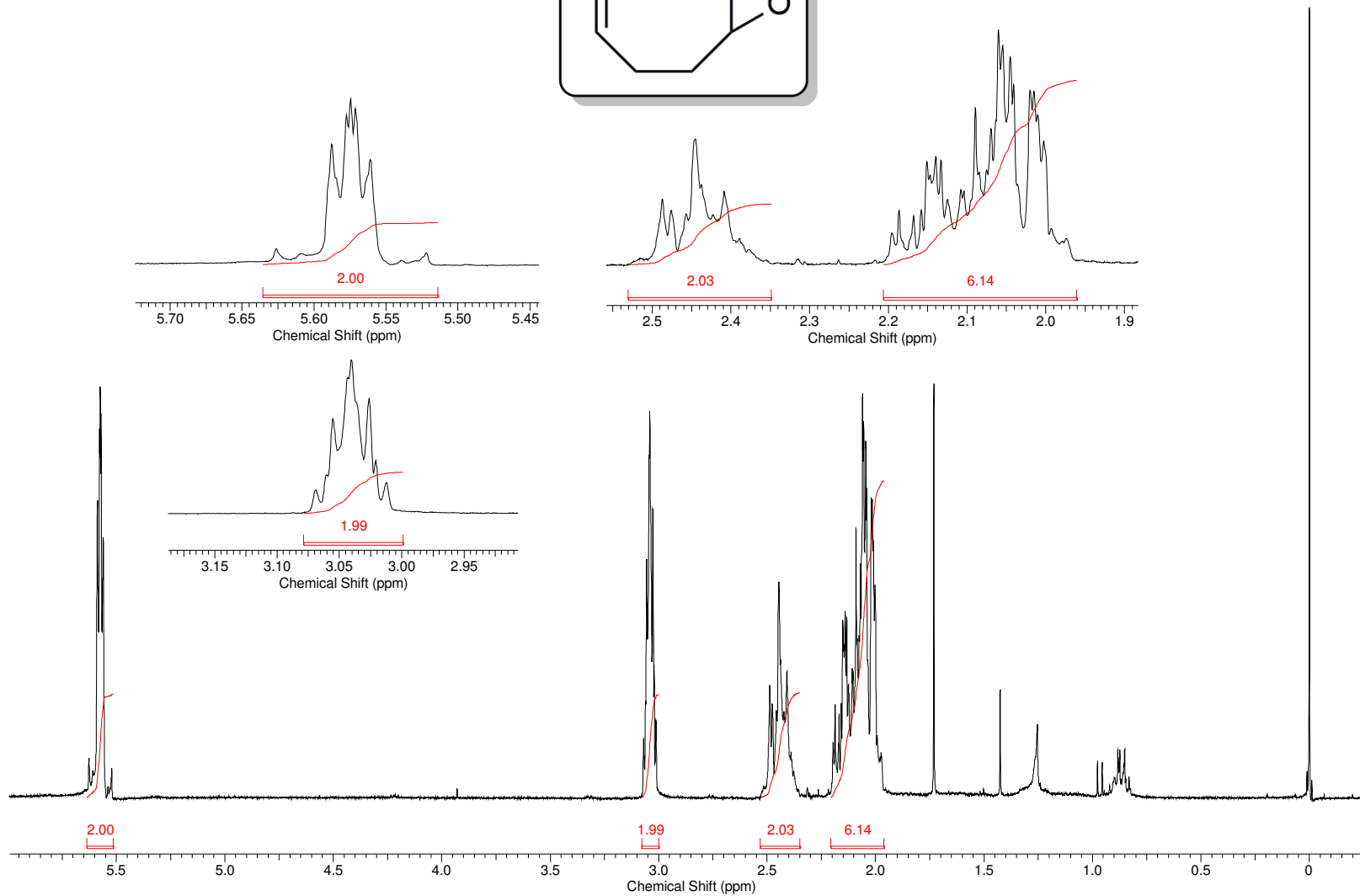
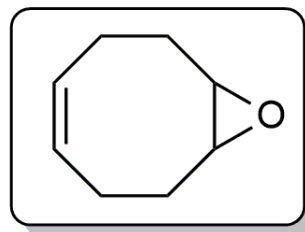
1. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis 4ed.* **2005**.
2. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, Oxford: New York, **2007**.
3. Jazzar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Kreutzer, J. S.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654.
4. Atkins, P. W.; Jones, L. *Princípios de Química*. 3 ed. , **2006**, p.185
5. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice* **1998**, p.30.
6. Shilov, A. E.; Shul'pin, J. B. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879.
7. Liu, B.; Qin, X.; Li, K.; Li, X.; Guo, Q.; Lan, J.; You, J.; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11836.
8. J. B. Xia; S.L. You. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1187.
9. Wang, D. H.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5767.
10. Kelley, C. J.; Mahajan, J. R.; Brooks, L. C.; Neubert, L. A.; Breneman, W. R.; Carmack, M. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1804.
11. Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13496.
12. Nicolaou, K. C.; Estrada, A. A.; Zak, M.; Lee, S. H.; Safina, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378.
13. Davies, H. M. L.; Hansen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9075.
14. Jacobson, R. M.; Raths, R. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4013.
15. Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439.
16. Azambuja, F.; Correia, C. R. D. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1779-1790.
17. Serge I. Gorelsky, S. I. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 153.
18. Balcells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O.; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749.
19. Wasserman, E. P.; Moore, C. B.; Bergman, R. G. *Science* **1992**, *255*, 315.
20. Song, J.; Hall, M. B.; *Organometallics* **1993**, *12*, 3118.
21. Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181
22. Seki, A.; Takahashi, Y.; Miyake, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2838.
23. Chen, M. S.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346.
24. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis 4ed.* **2005**, 474.

25. Chen, D. Y. K.; Youn, S. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9452.
26. Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19076.
27. (a) Corey, E. J.; Streith, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 950. (b) Frébault, F.; Luparia, M.; Oliveira, M. T.; Goddard, R.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5672.
28. Strambeanu, I. I.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12032.
29. Li, Q.; Yu, Z. X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2144.
30. (a) Raederstorff, D.; Shu, A. Y. L.; Thompson, J. E.; Djerassi, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2337 (b) Li, J.; Sun, C.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6640.
31. Garrido, N. M.; Blanco, M.; Cascón, I. F.; Díez, D.; Vicente, V.M.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2895.
32. Akbulatov, S.; Tian, Y.; Boulatov, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7620.
33. Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551.
34. Savage, S.; Babu, S.; Zak, M.; Mao, Z.; Cao, J.; Ge, Y.; Ma, D.; Jiang, G. *Synlett* **2013**, *24*, 0987.
35. Hodgson, D. M.; Cameron, I. D.; Christlieb, M.; Green, R.; Lee, G. P.; Robinson, L. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2001**, *1*, 2161.
36. Diesendruck, C. E.; Ben-Asuly, A.; Goldberg, I.; Lemcoff, N. G. *Chimica Oggi*, **2010**, *28*, 15.
37. Standley, E. A.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1585.
38. Kotha, S.; Dipak, M. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 397.
39. Grubbs, R. H.; O'Leary, D. J.; Miller, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1689.
40. (a) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Kim, S. H.; Chen, Z. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108. (b) Chattopadhyay, S. K.; Karmakar, S.; Biswas, T.; Majumdar, K. C.; Rahaman, H.; Roy. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3919. (c) Mamouni, R.; Soukri, M.; Lazar, S.; Akssira, M.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2631.
41. Engle, K.; Yu, J. Q. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8927.
42. Amargo W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals* **2000**, Butterworth Heinemann.

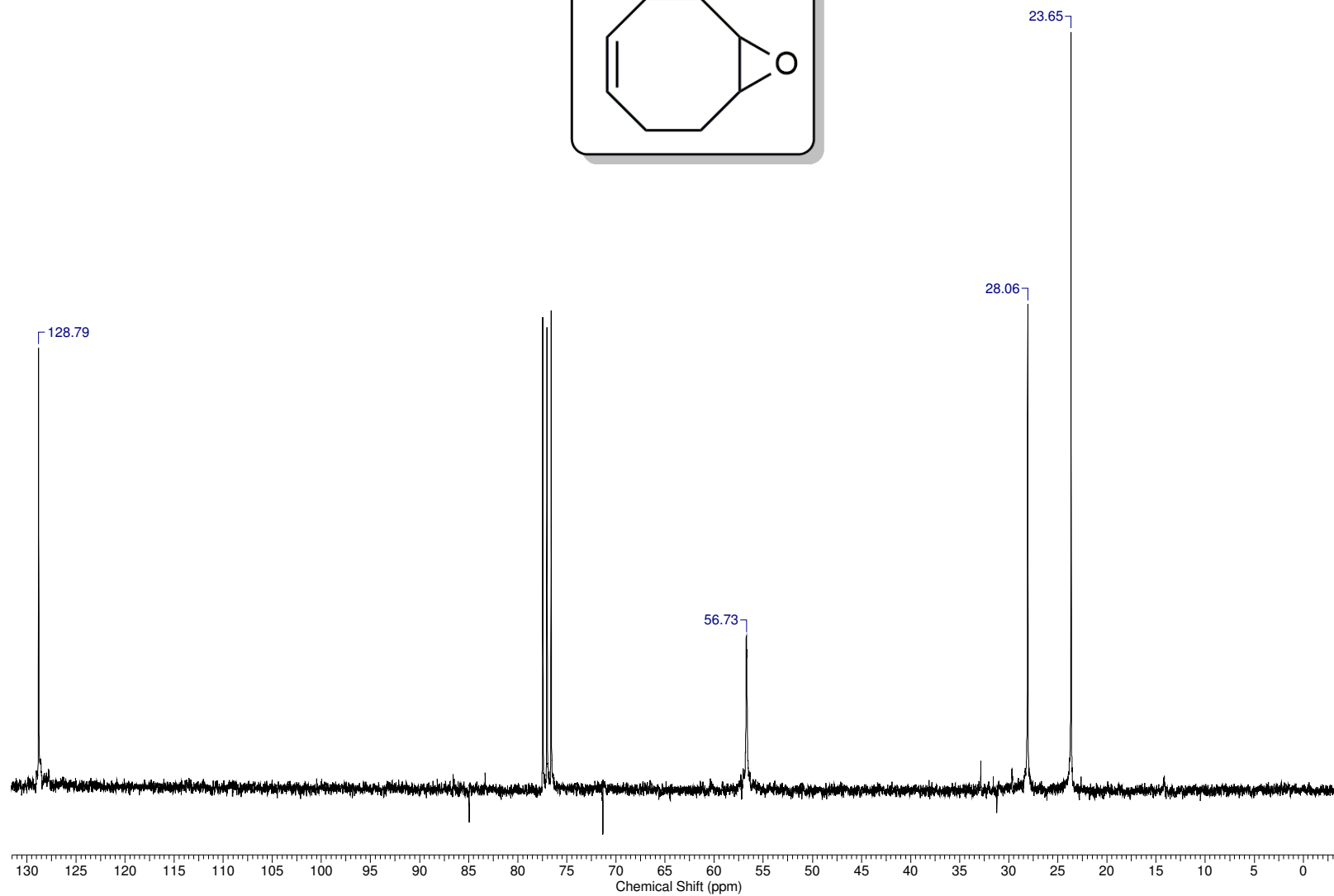
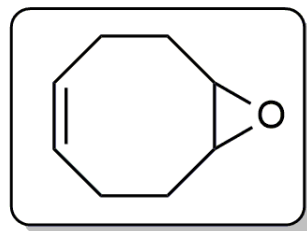
# Anexos



**Espectro E-56.1 – IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ) Composto 56**

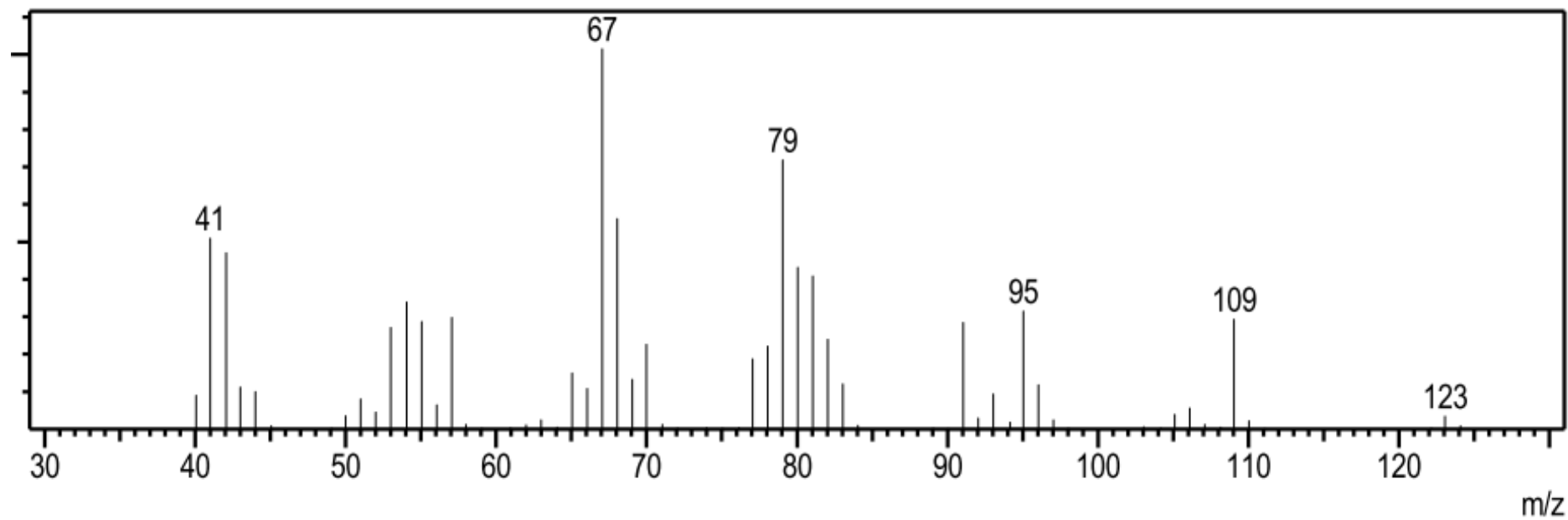
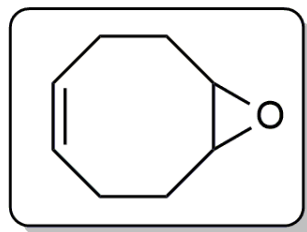


**Espectro E-56.2 – (RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Composto 56**

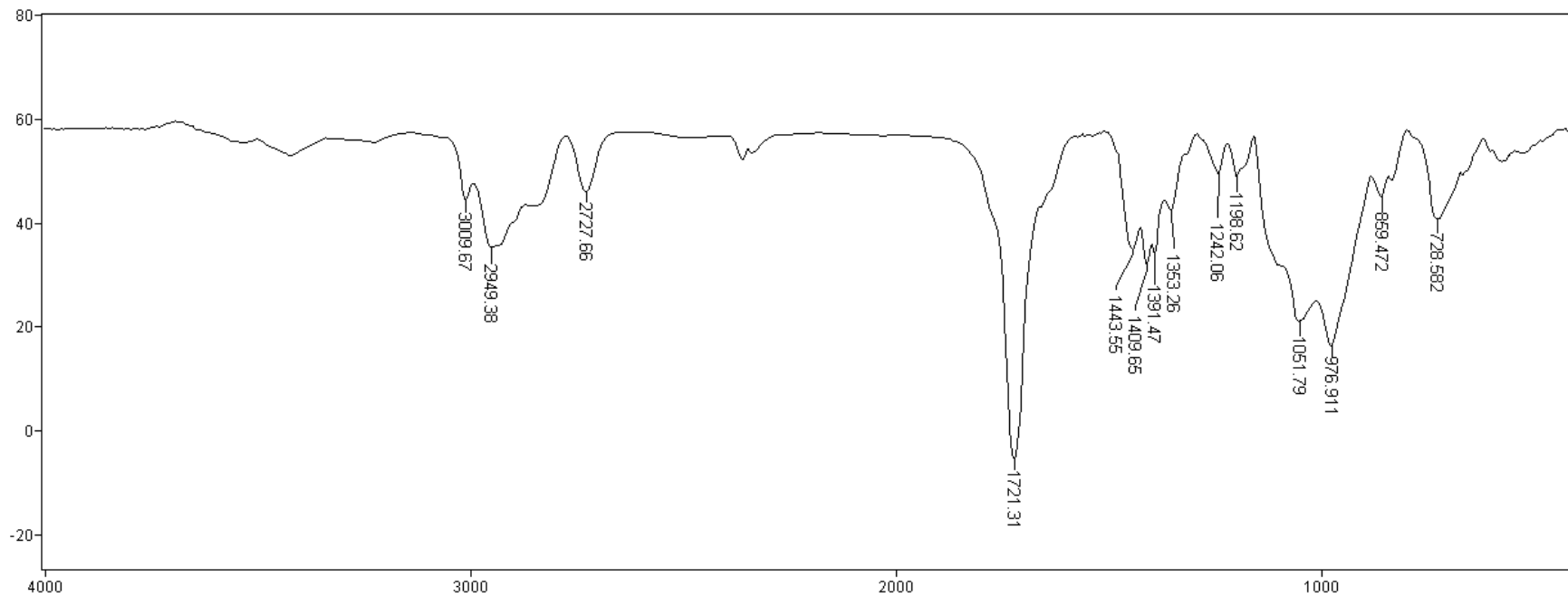
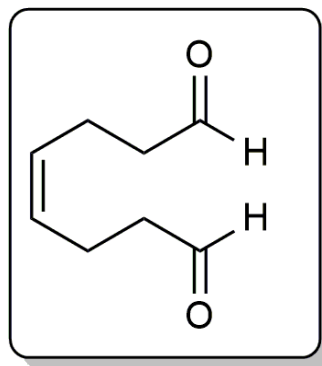


**Espectro E-56.3 – (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Composto 56**

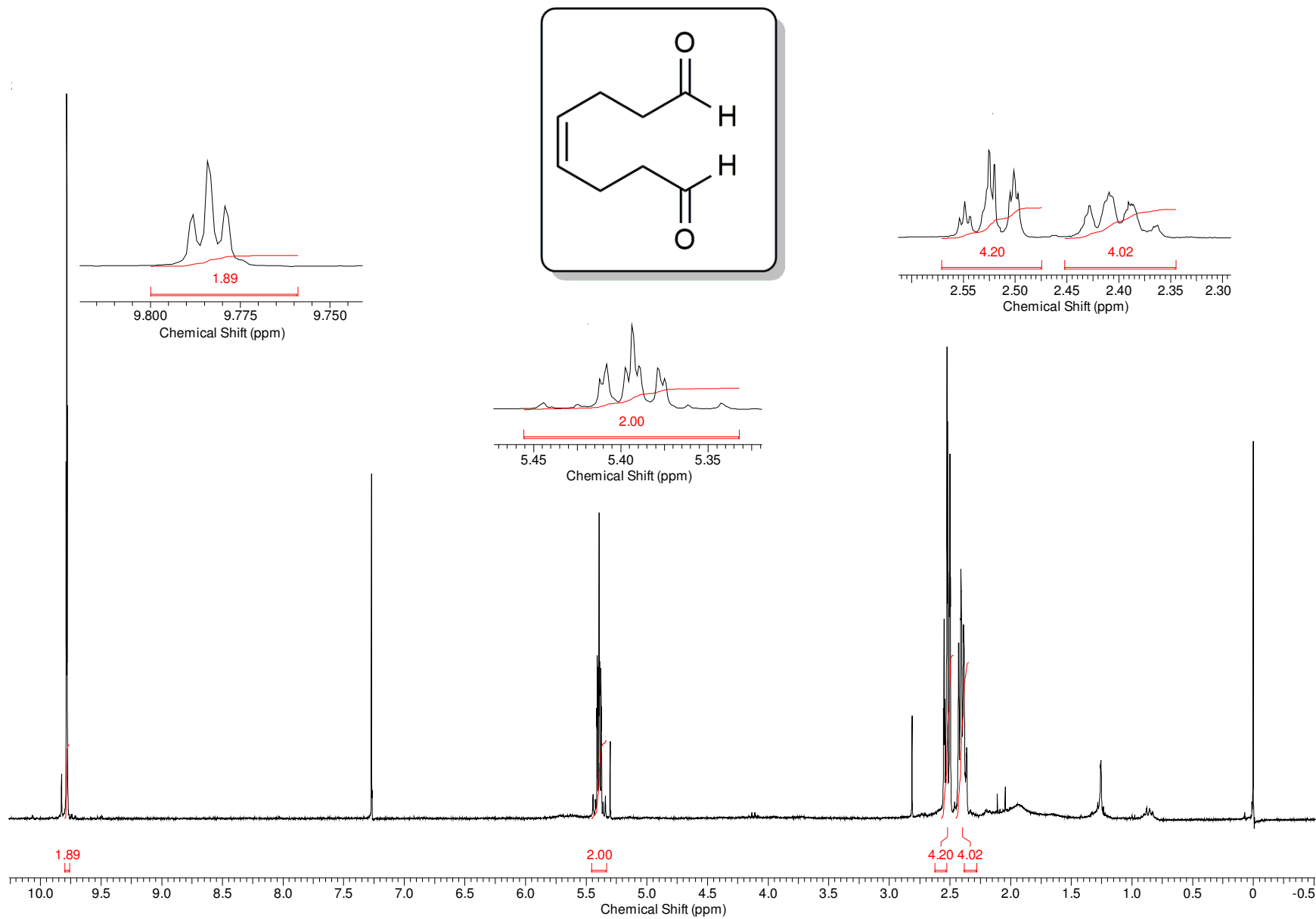




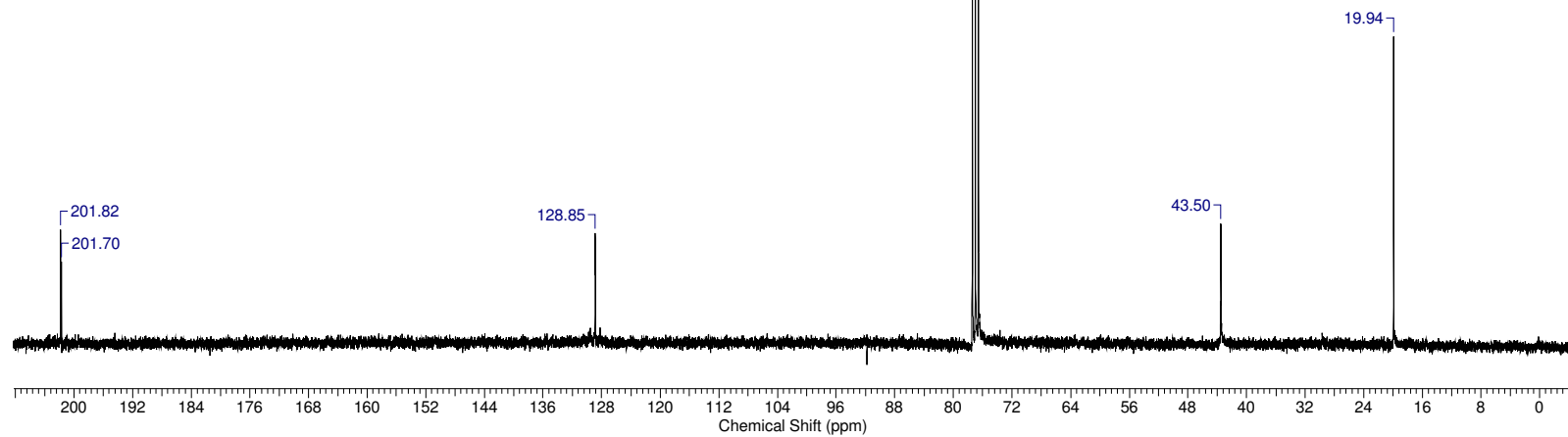
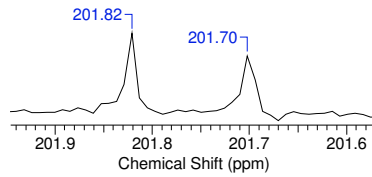
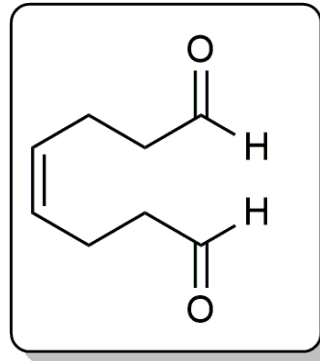
**Espectro E-56.4 [EM (70 eV)  $m/z$ ] – Composto 56**



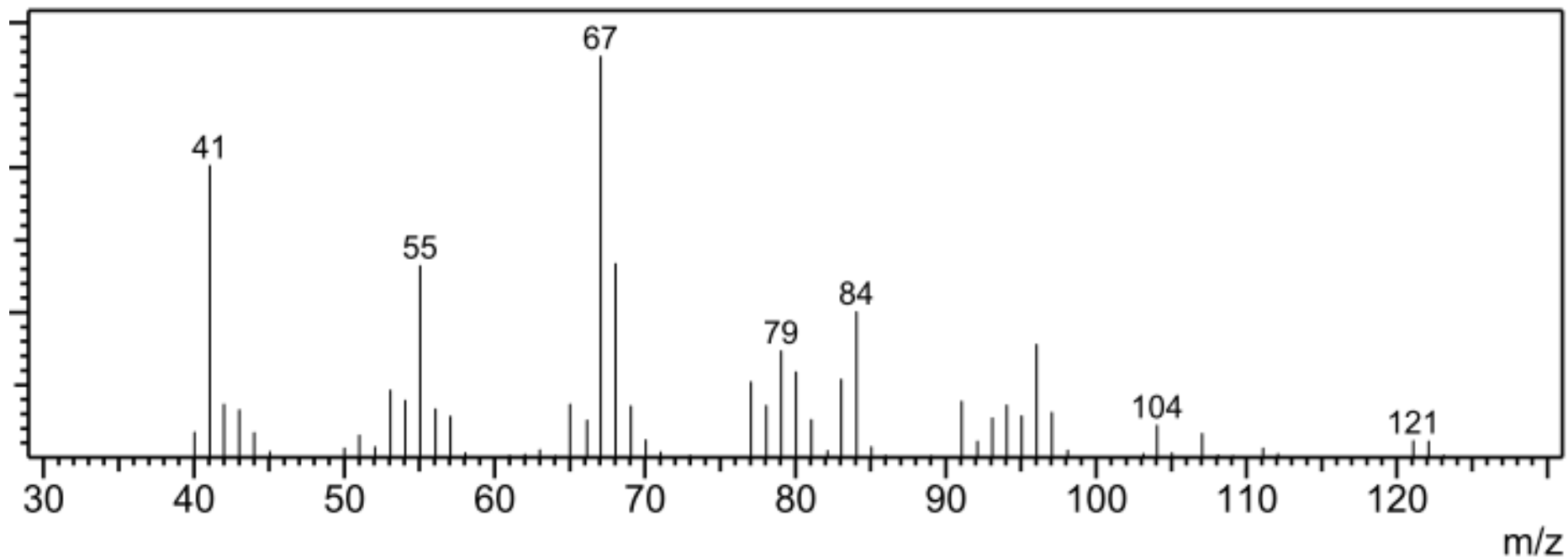
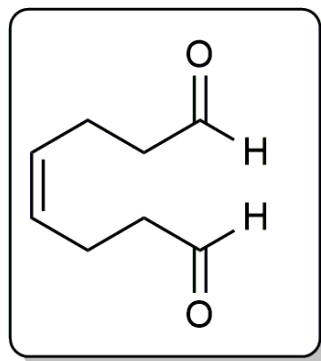
**Espectro E.-57.1 – IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ , KBr) Composto 57**



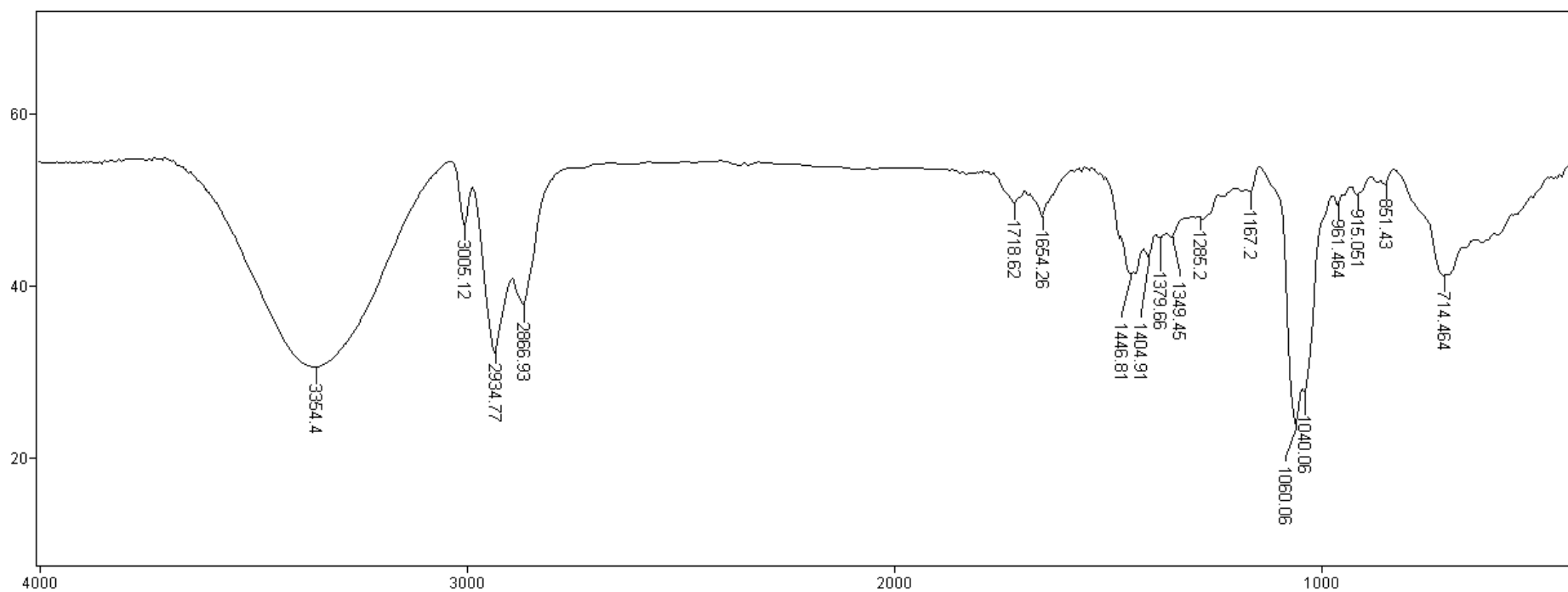
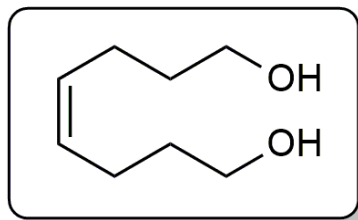
**Espectro E-57.2 – (RMN de <sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Composto 57**



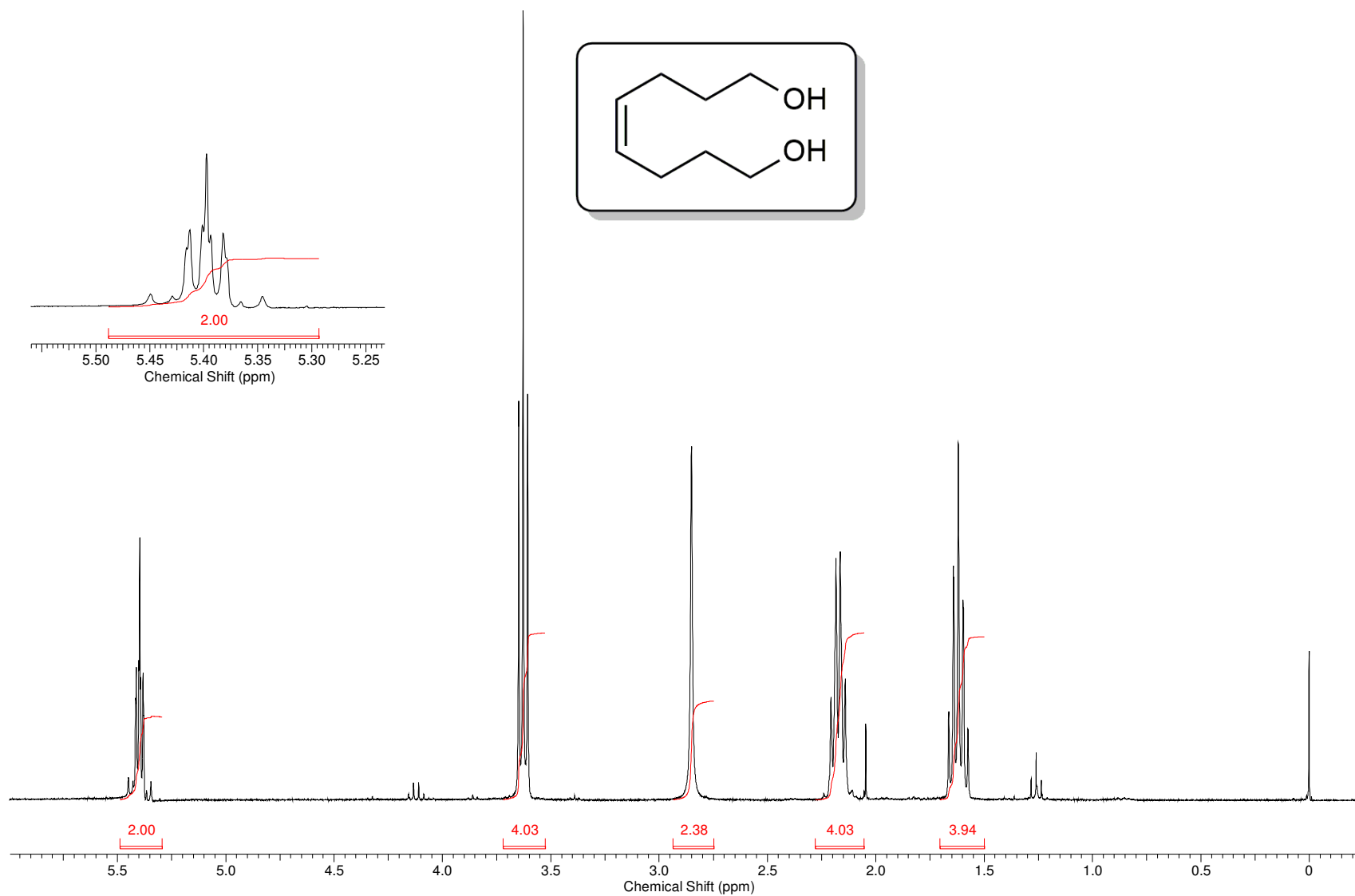
**Espectro E-57.3 – (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Composto 57**



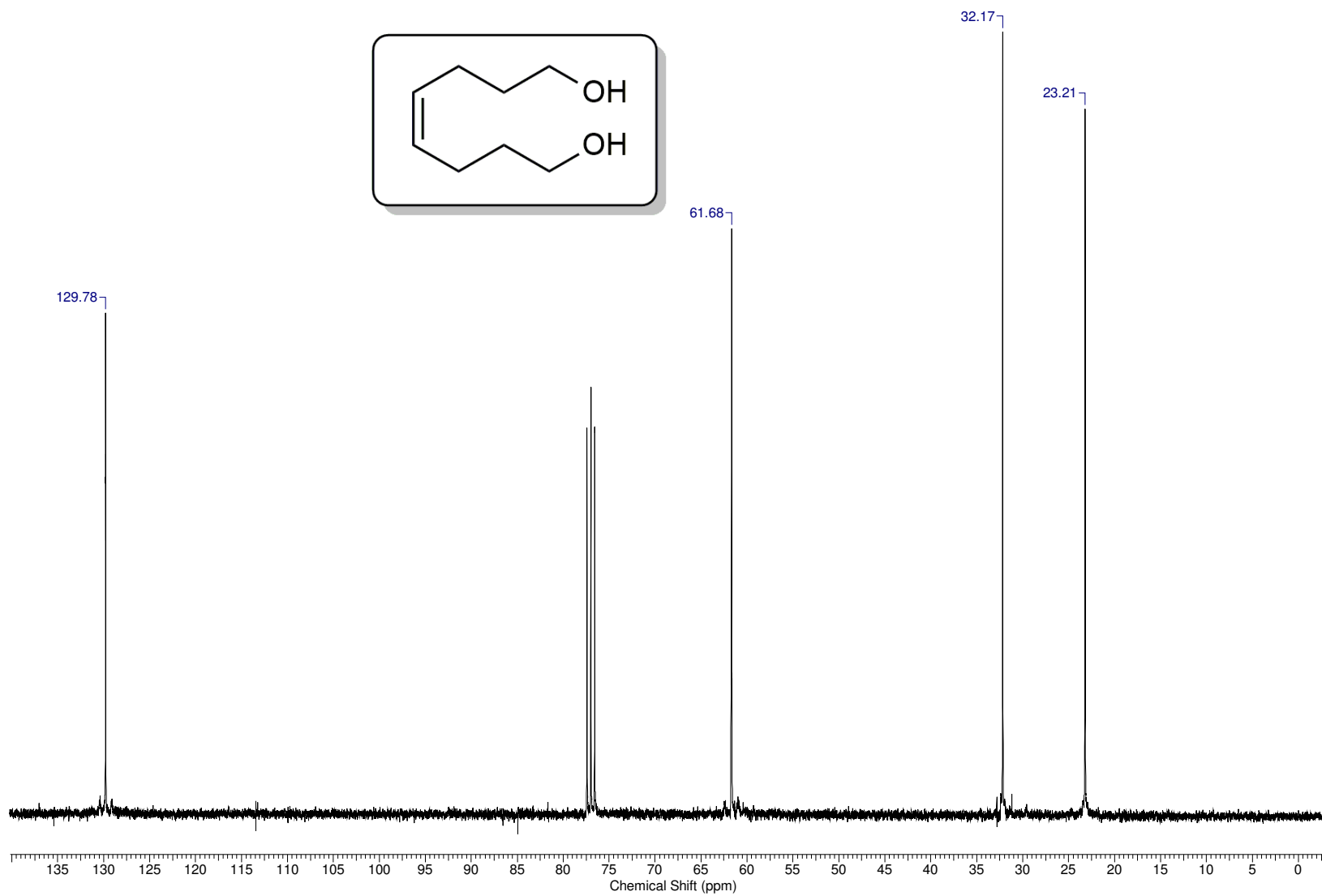
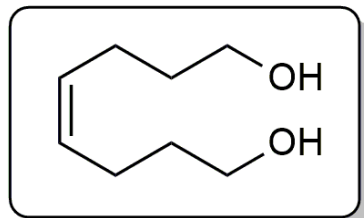
**Espectro E-57.4 [EM (70 eV)  $m/z$ ]- Composto 57**



**Espectro 58.1 – IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) Composto 58**

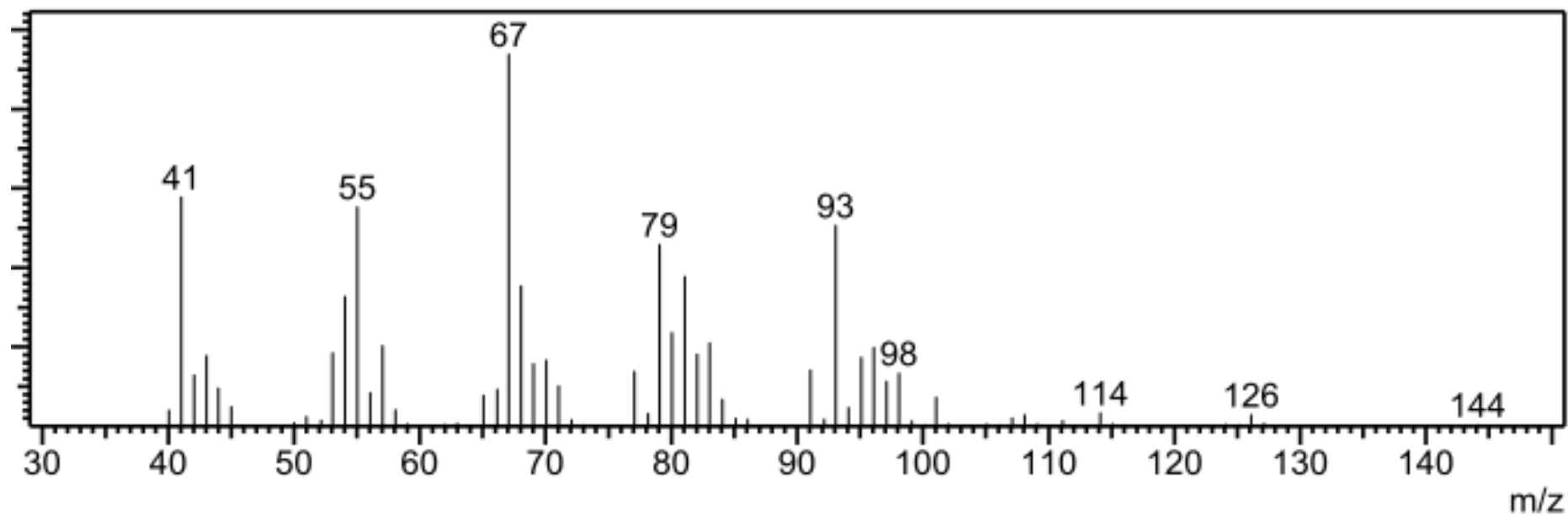
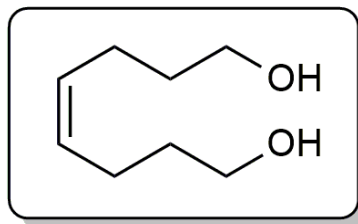


**Espectro E-58.2 – (RMN de <sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Composto 58**

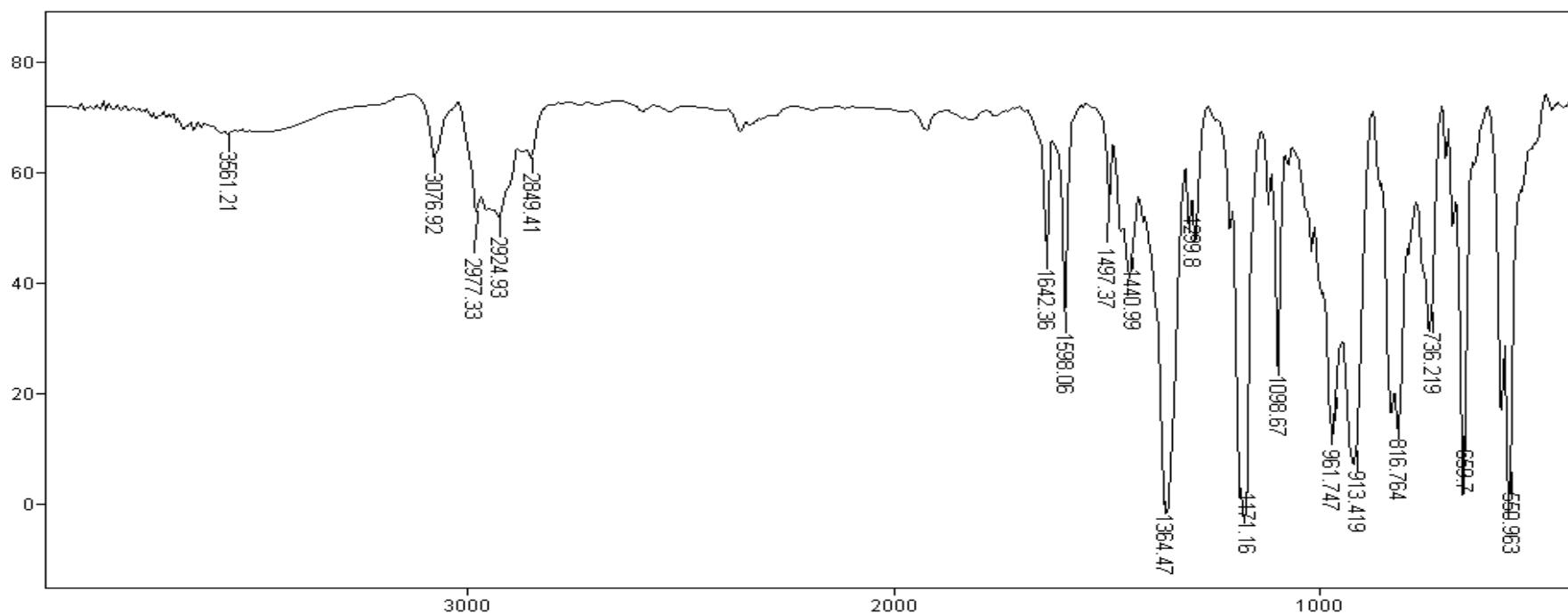
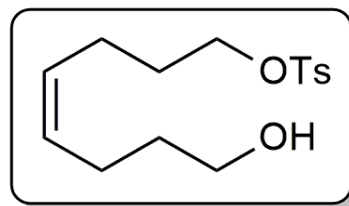


**Espectro E-58.3 – (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Composto 58**

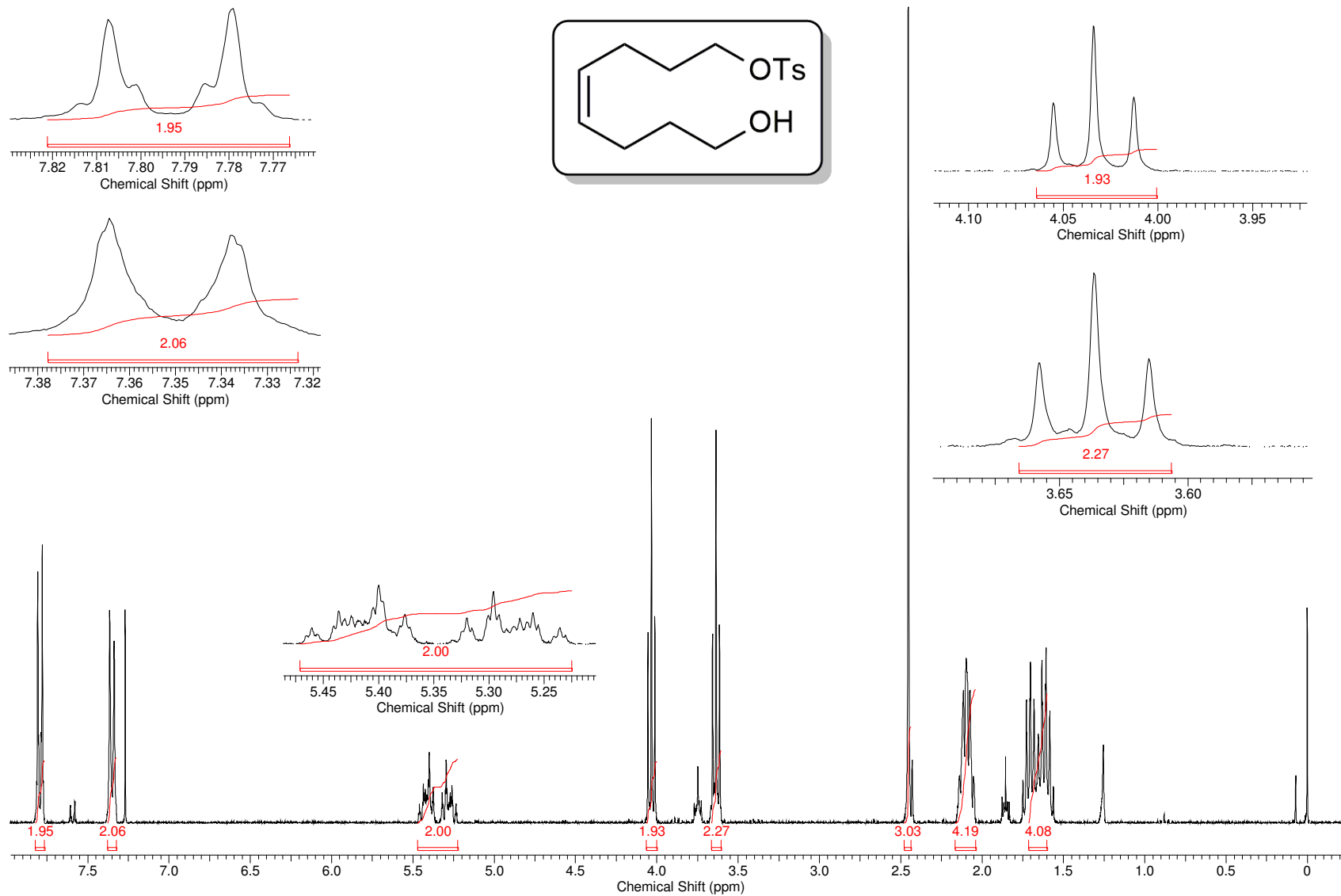




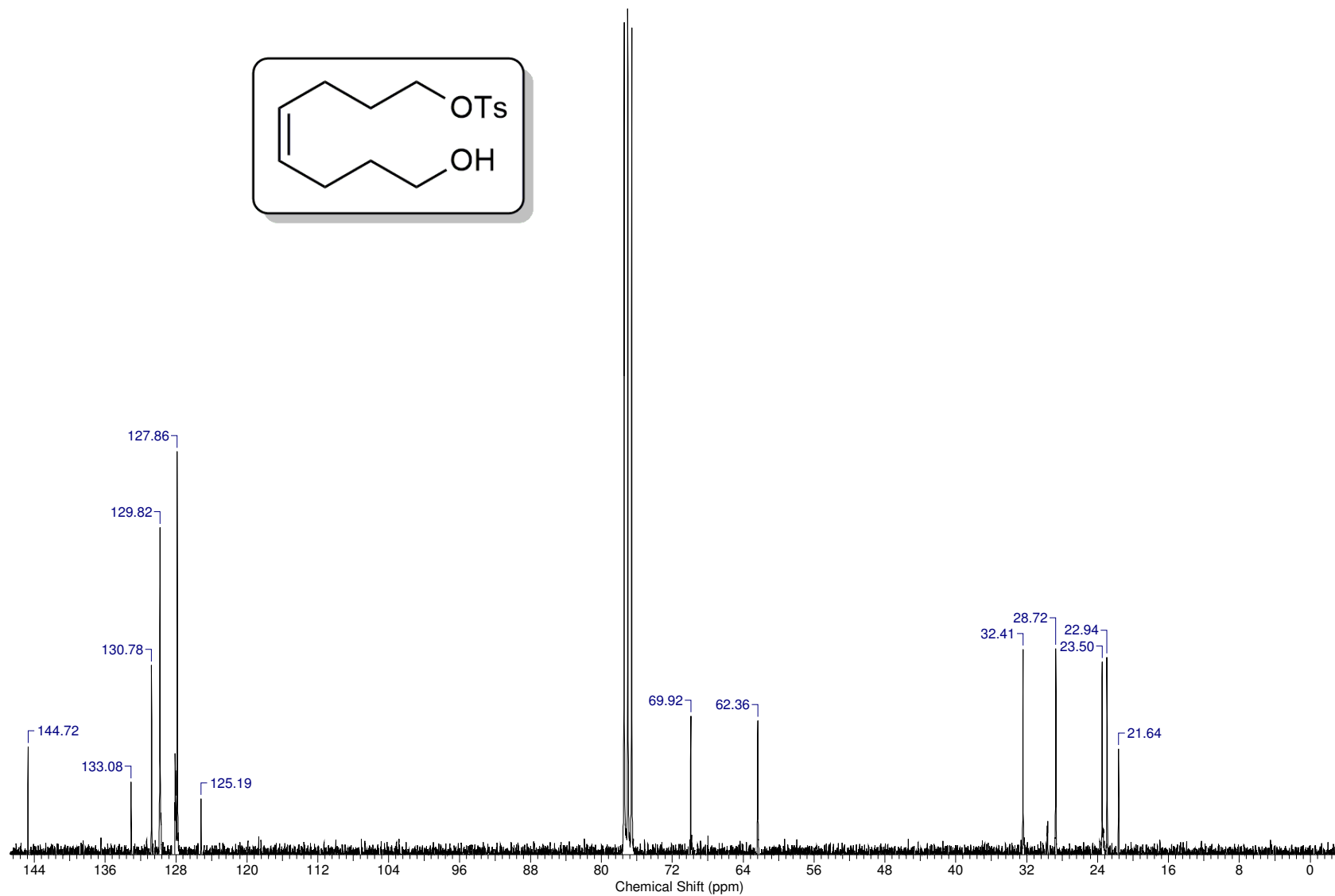
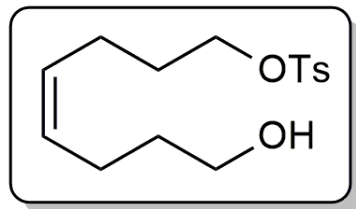
**Espectro E-58.4 [EM (70 eV)  $m/z$ ] – Composto 58**



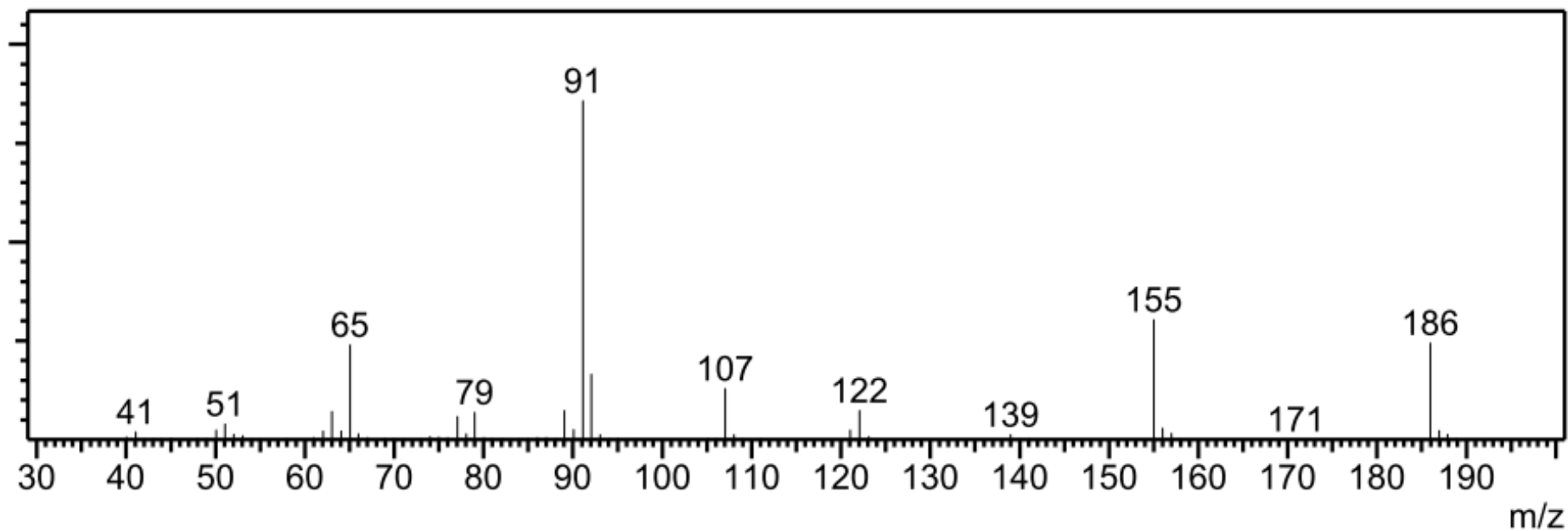
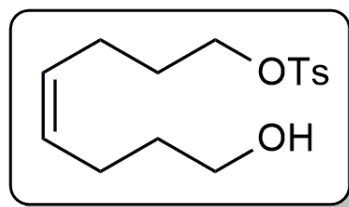
**Espectro E-59.1 – IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) Composto 59**



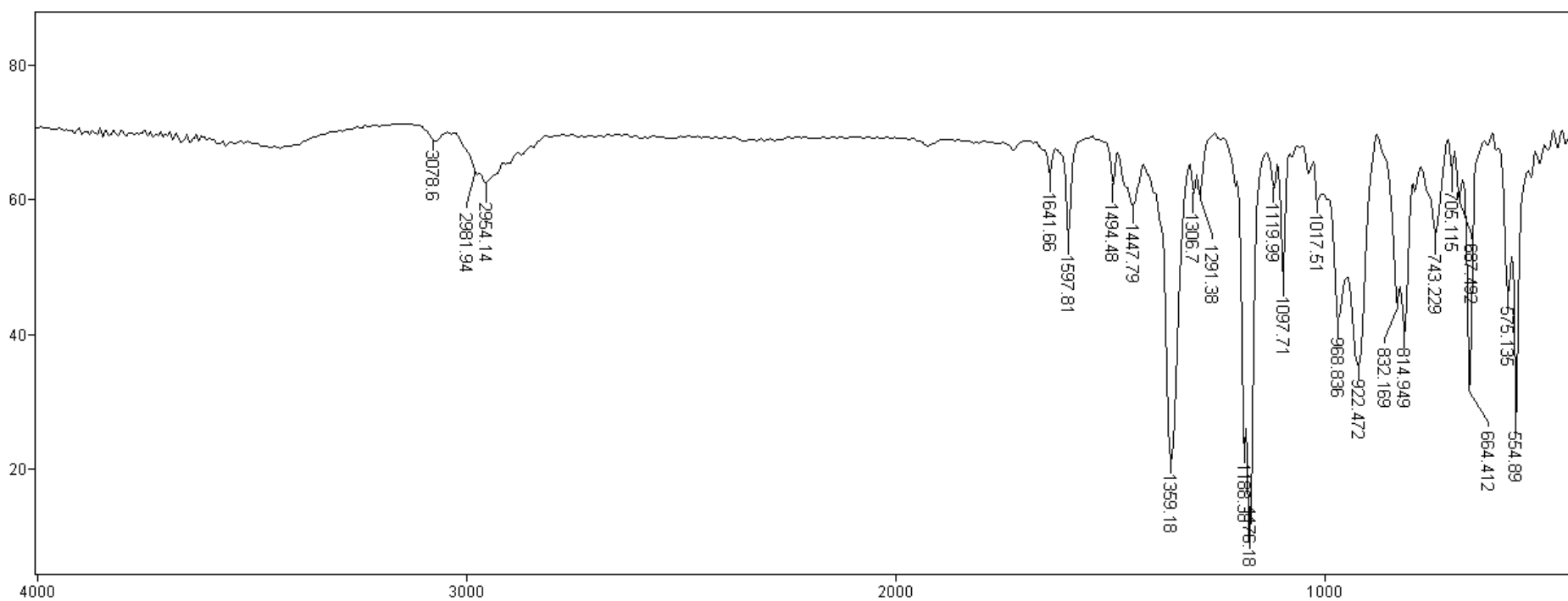
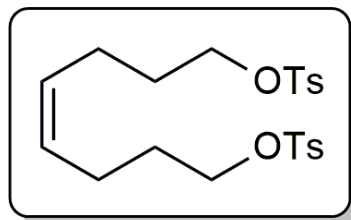
**Espectro E-59.2 – (RMN de <sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Composto 59**



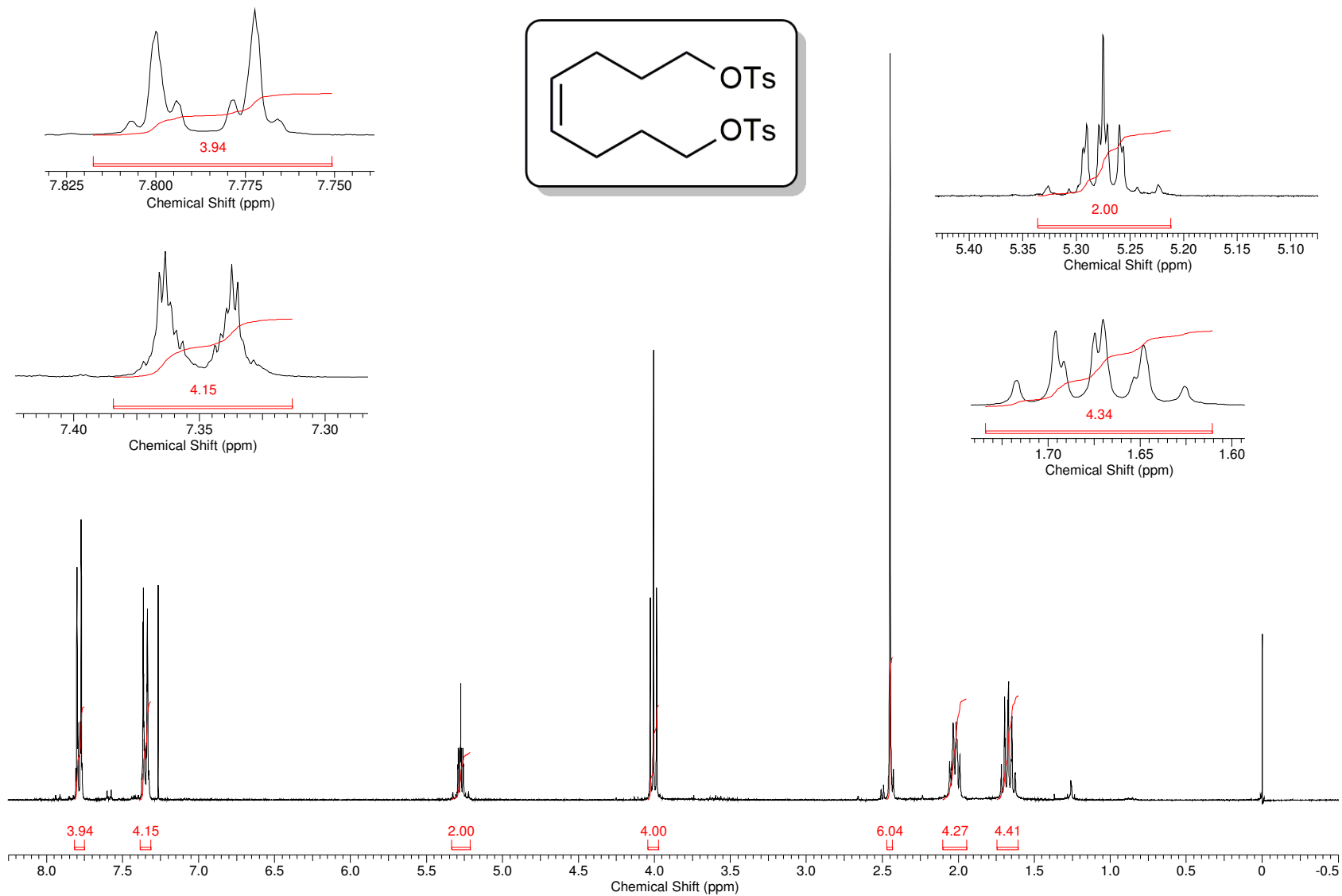
**Espectro E-59.3 – (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Composto 59**



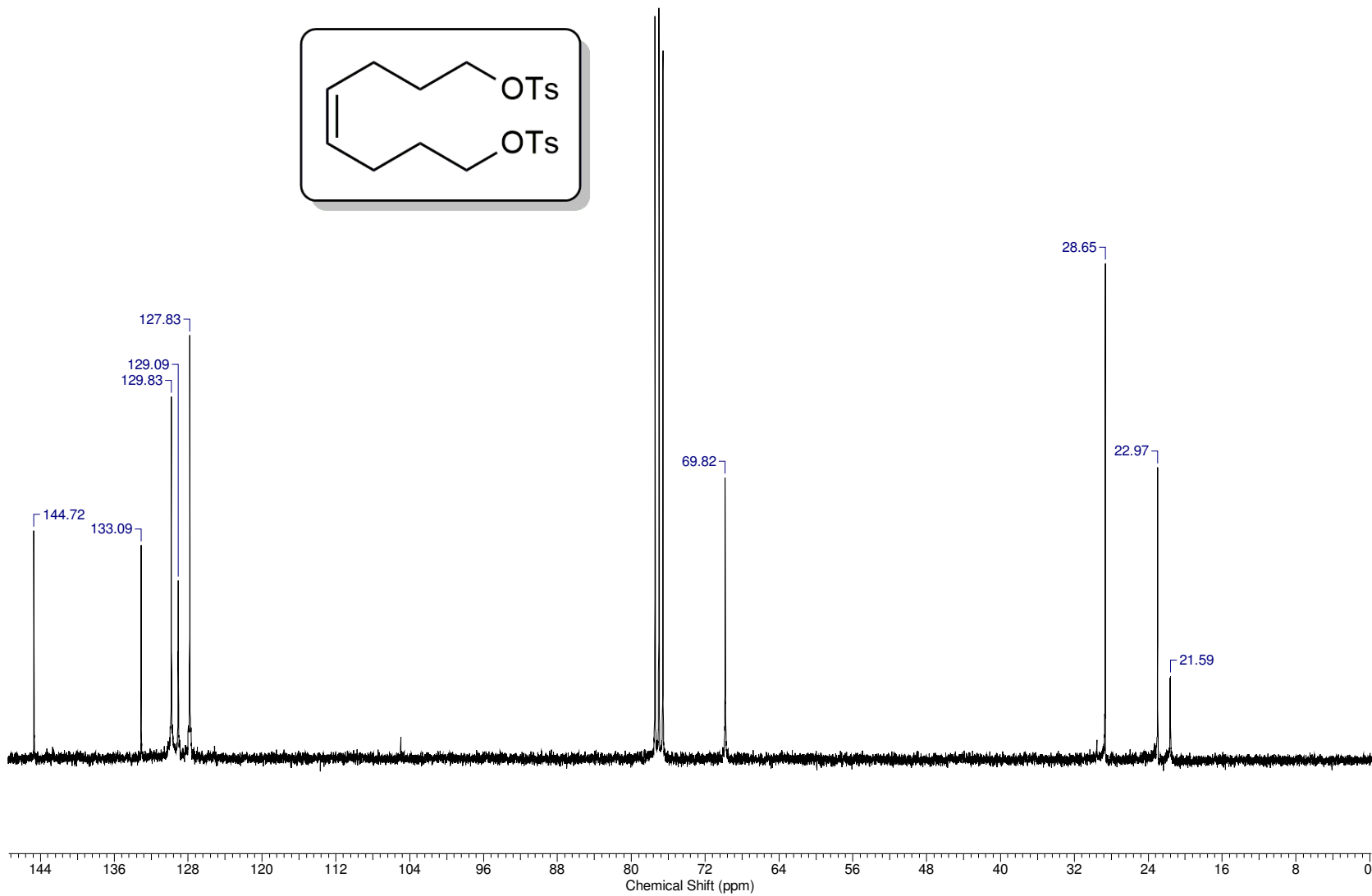
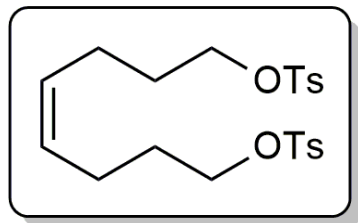
**Espectro E-59.4 [EM (70 eV)  $m/z$ ]- Composto 59**



**Espectro E-66.1 – IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) Composto 66**

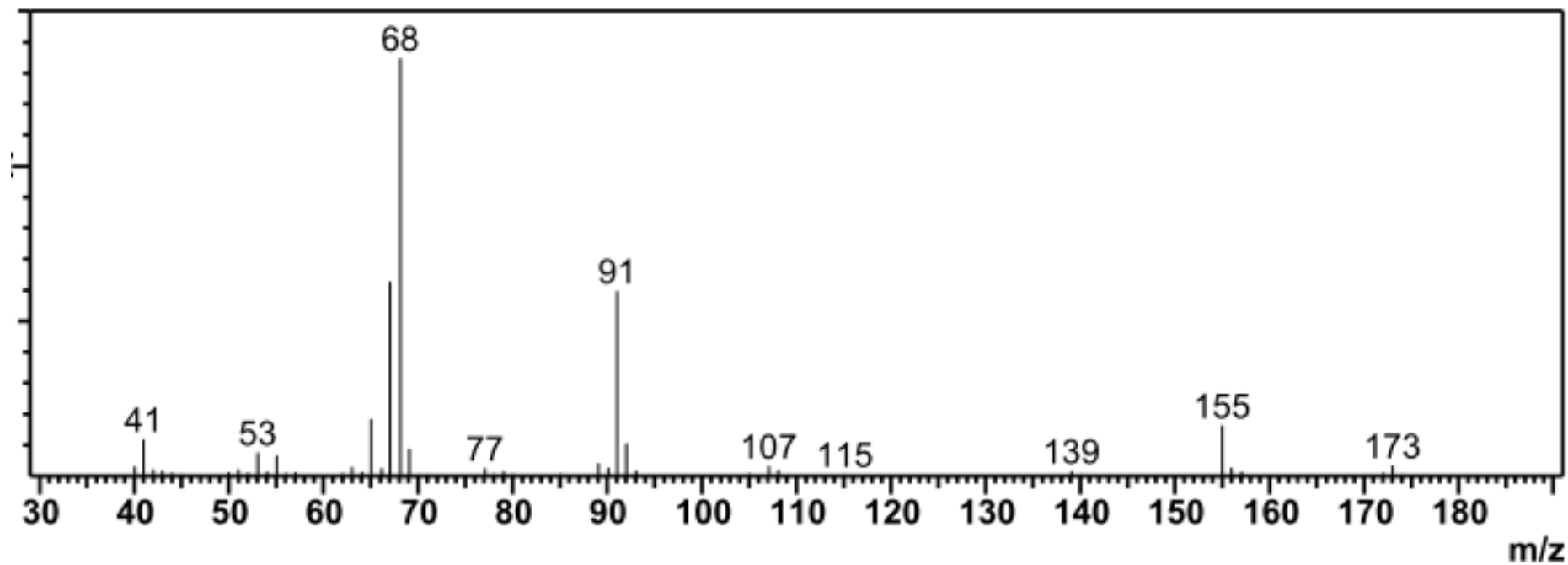
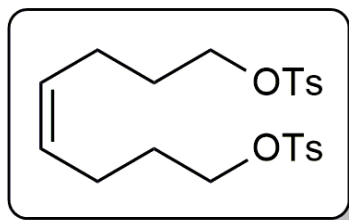


**Espectro E-66.2 – (RMN de <sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Composto 66**

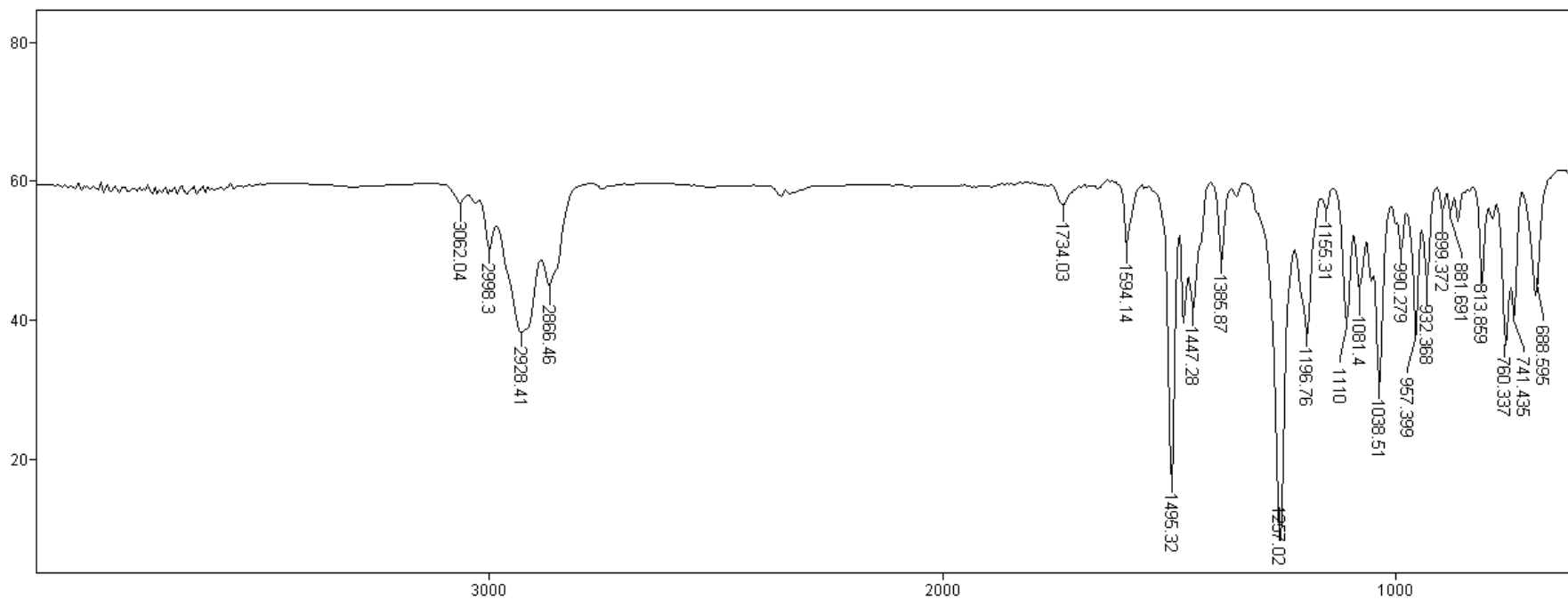
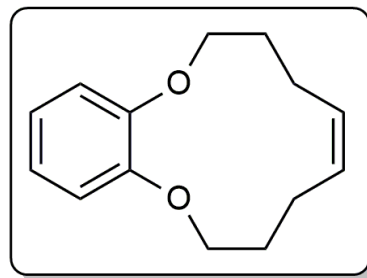


**Espectro E-66.3 – (RMN de <sup>13</sup>C, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Composto 66**

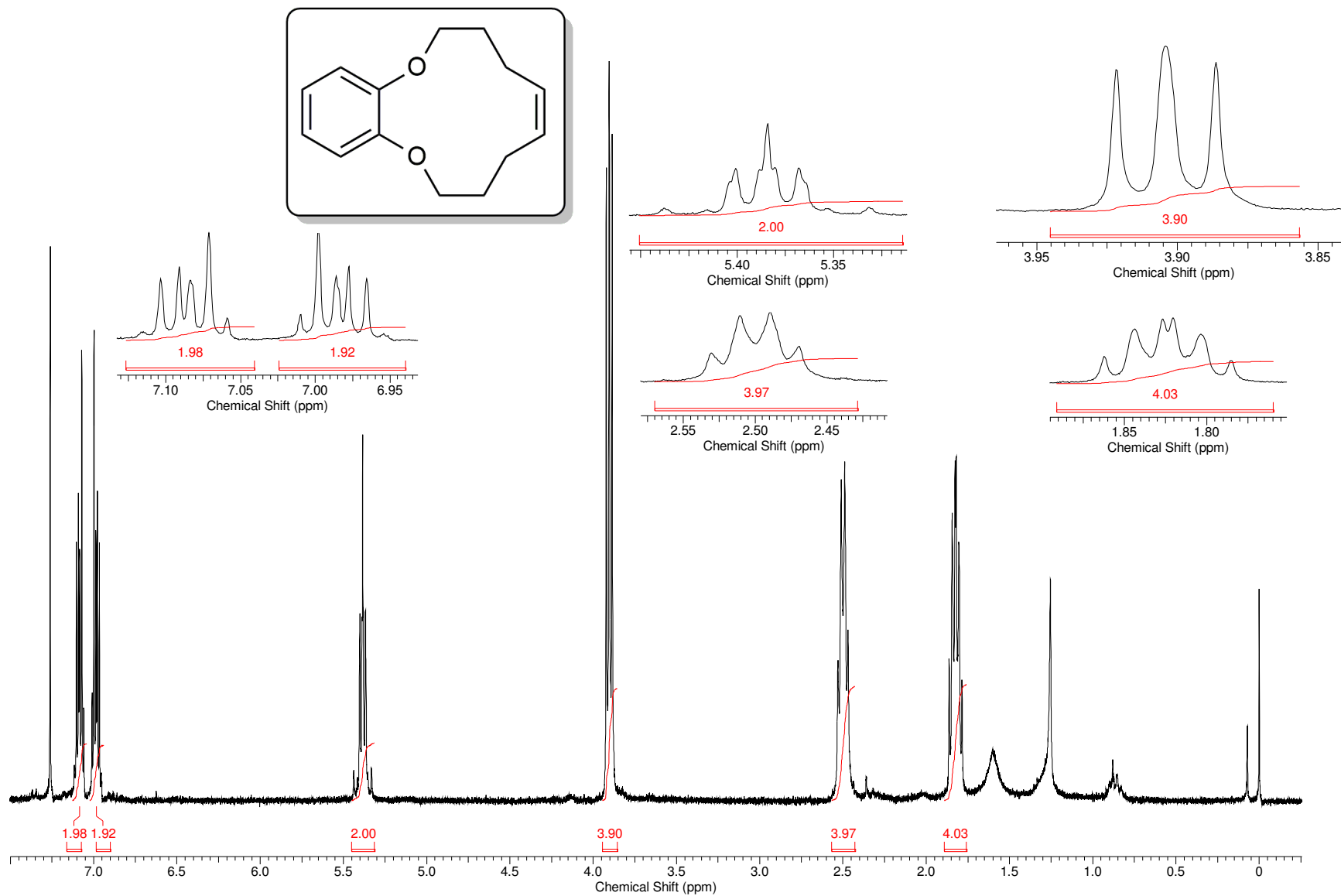




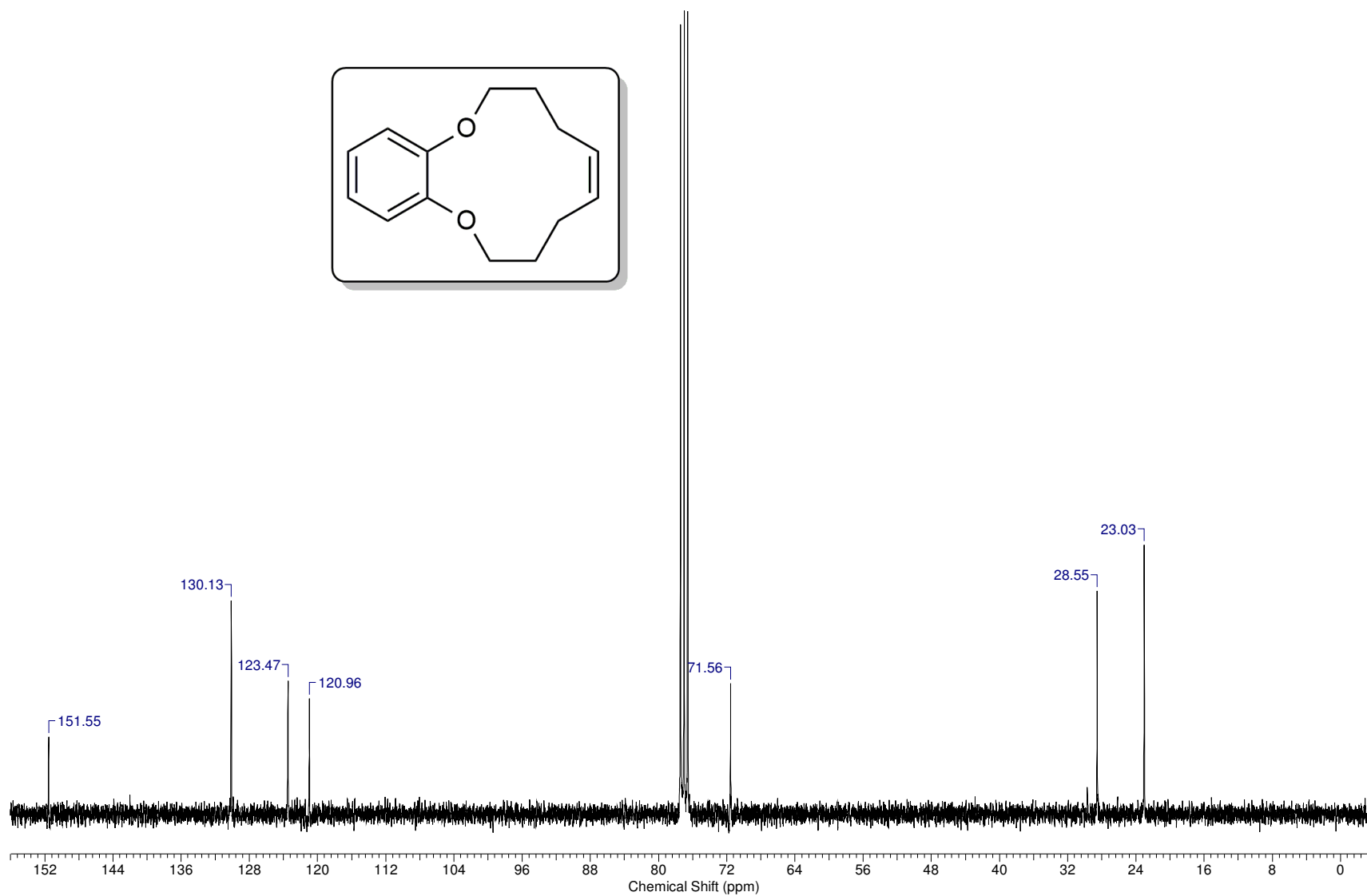
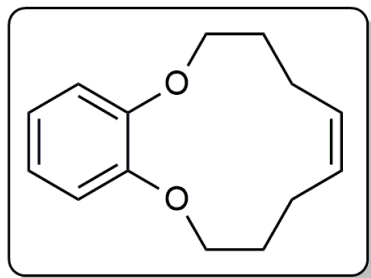
**Espectro E-66.4 [EM (70 eV)  $m/z$ ] – Composto 66**



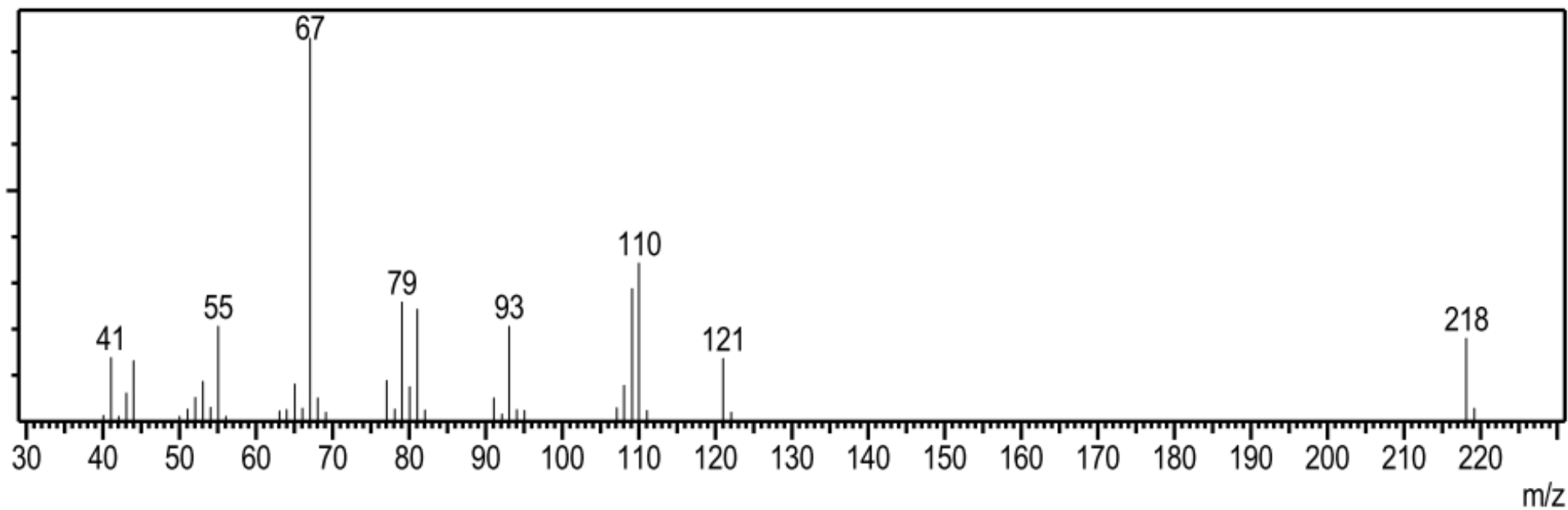
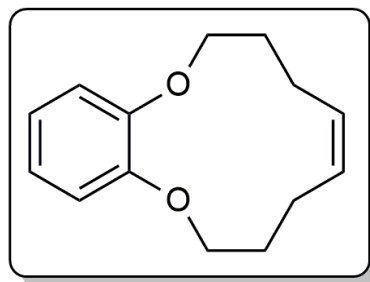
**Espectro E-(E-64).1 – IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) Composto E-64**



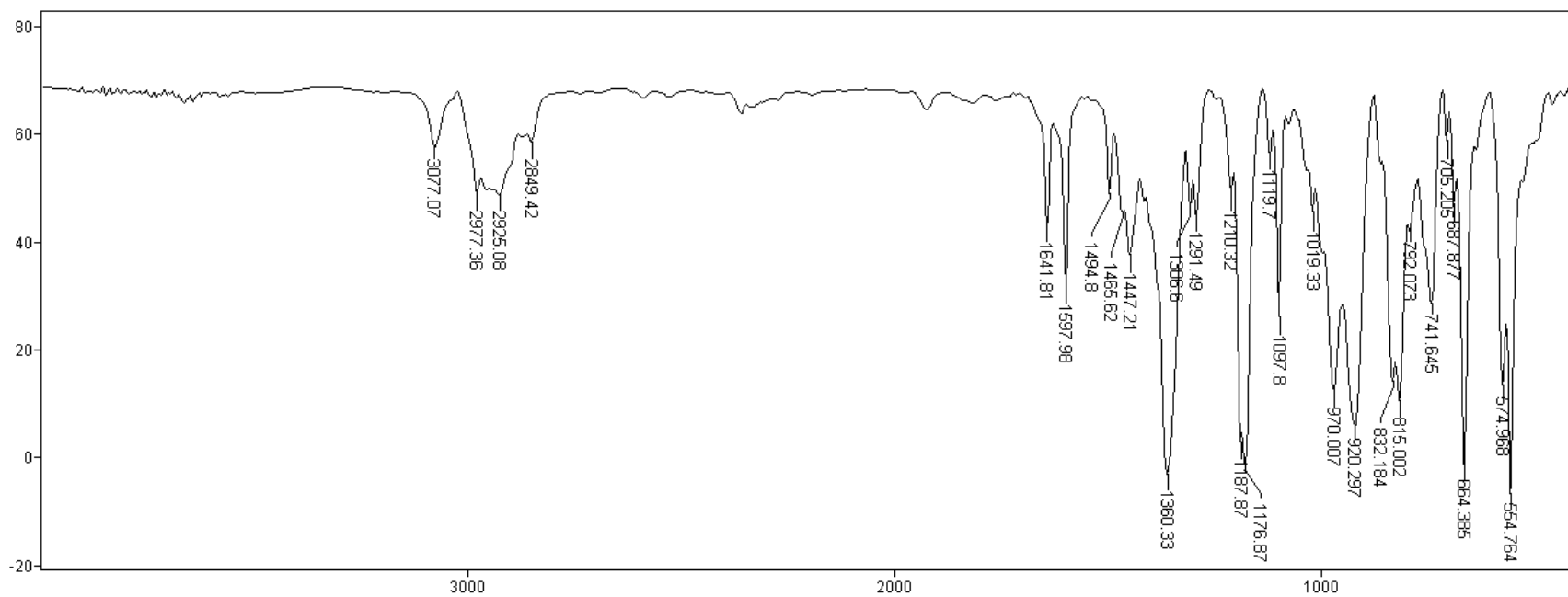
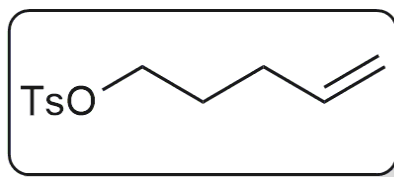
**Espectro E-(*E-64*).2 – (RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Composto *E-64***



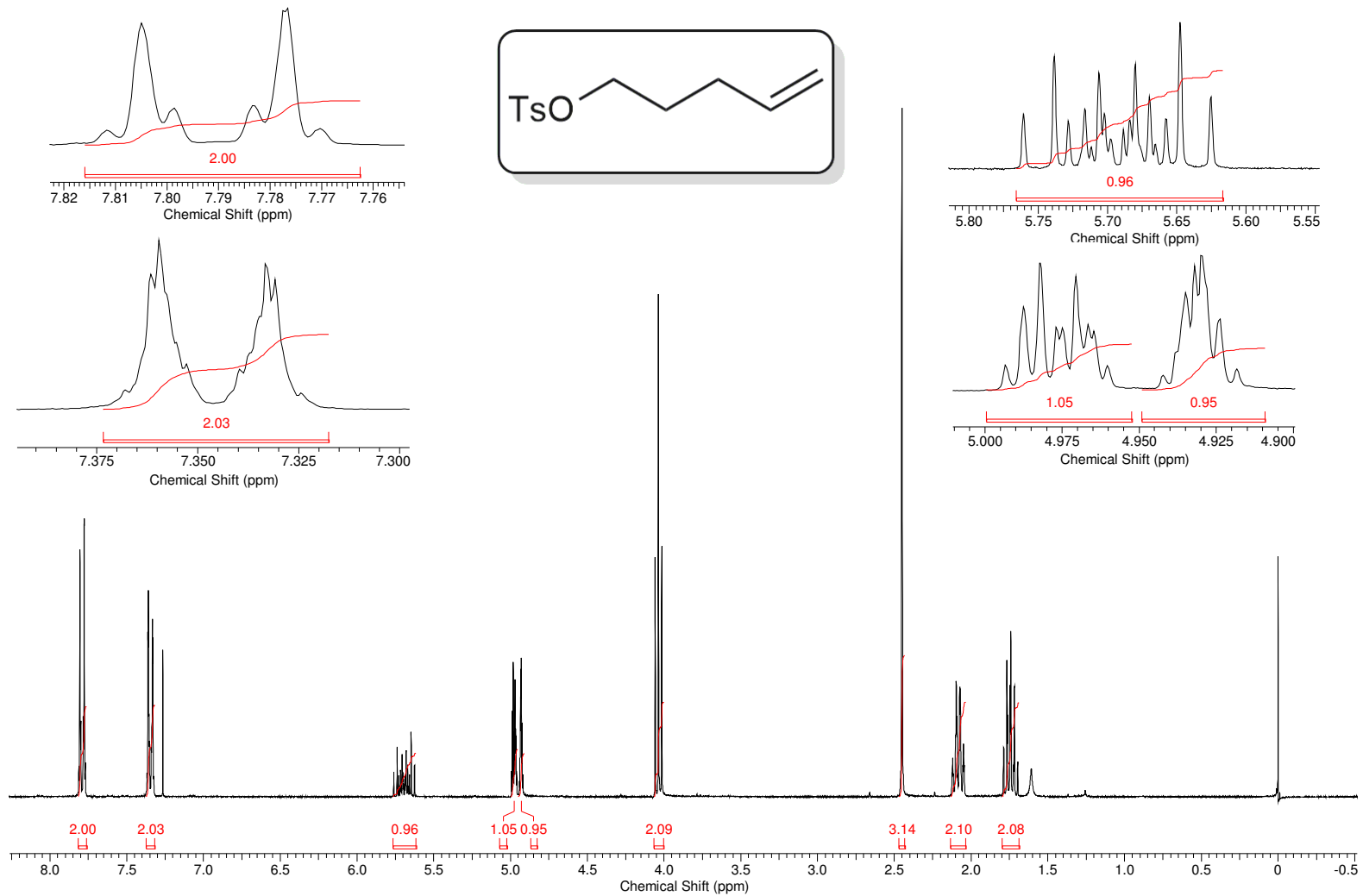
Espectro E-(E-64).3 – (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Composto E-64



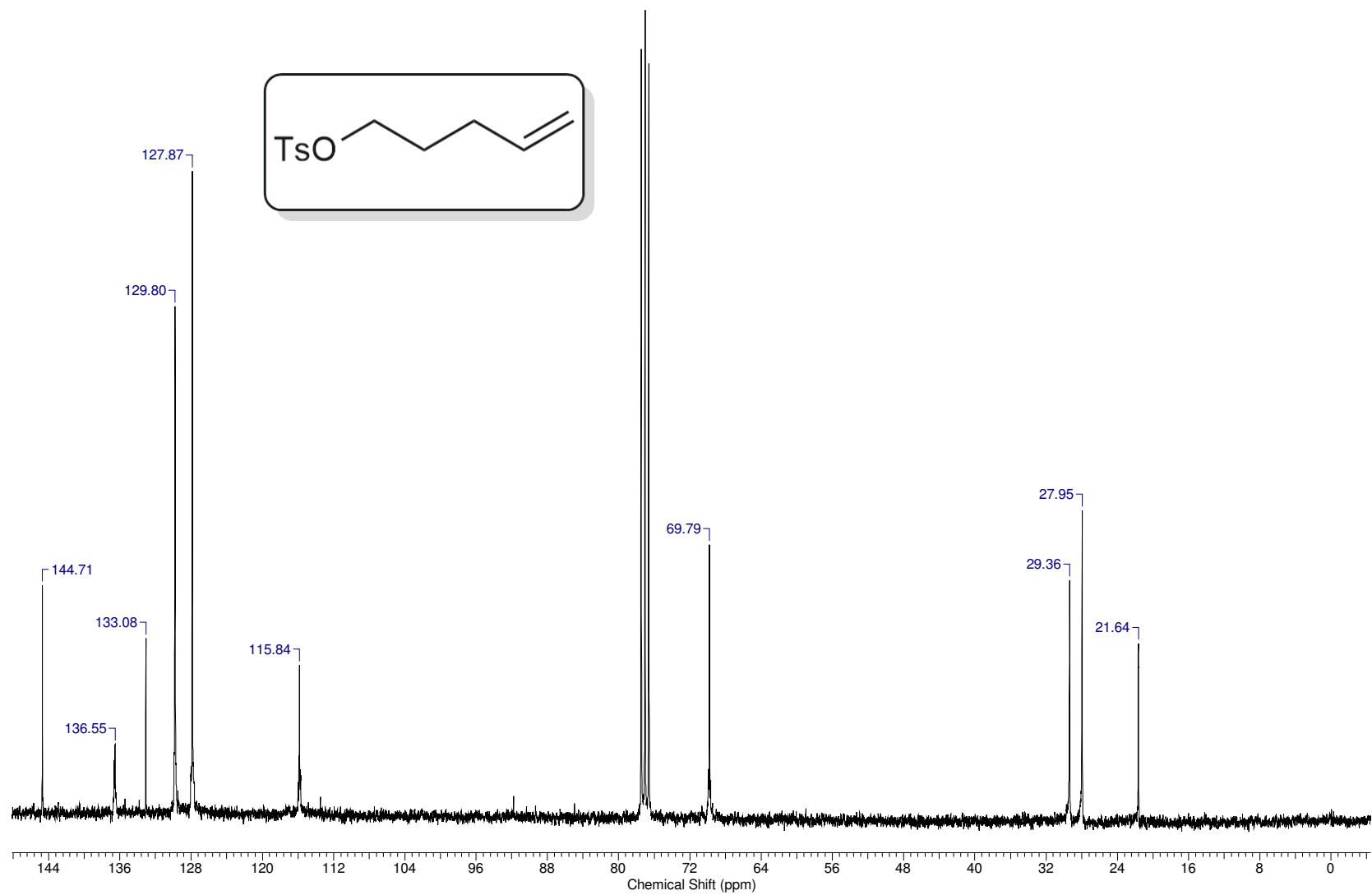
**Espectro E-(E-64).4 [EM (70 eV)  $m/z$ ] – Composto E-64**



**Espectro E-68.1 – IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ) Composto 68**

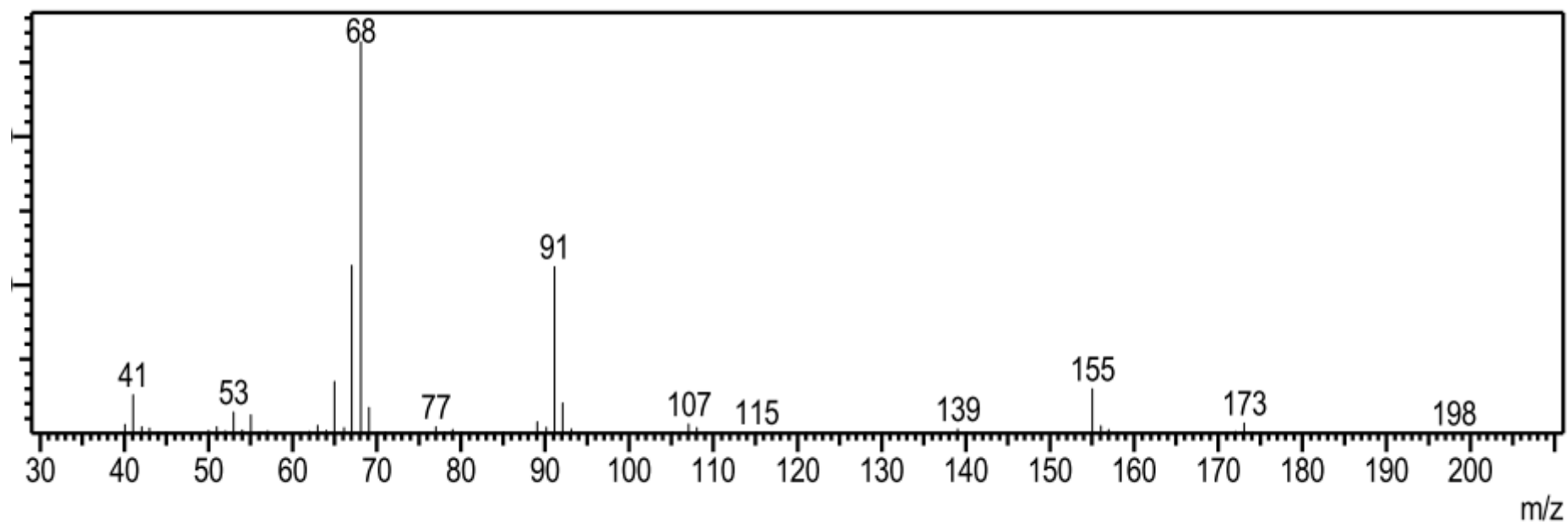
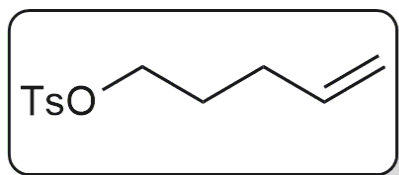


**Espectro E-68.2 – (RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Composto X**

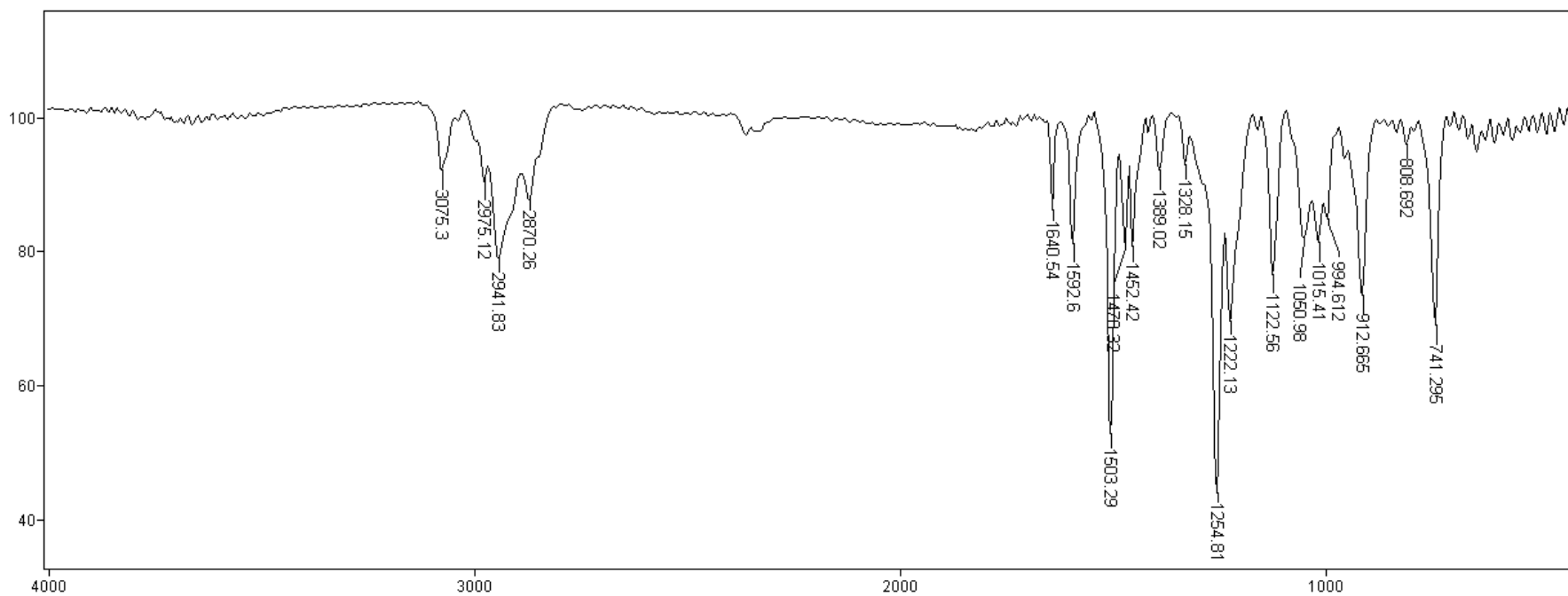
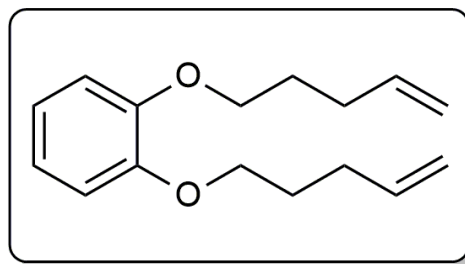


**Espectro E-68.3 – (RMN de <sup>13</sup>C, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Composto 68**

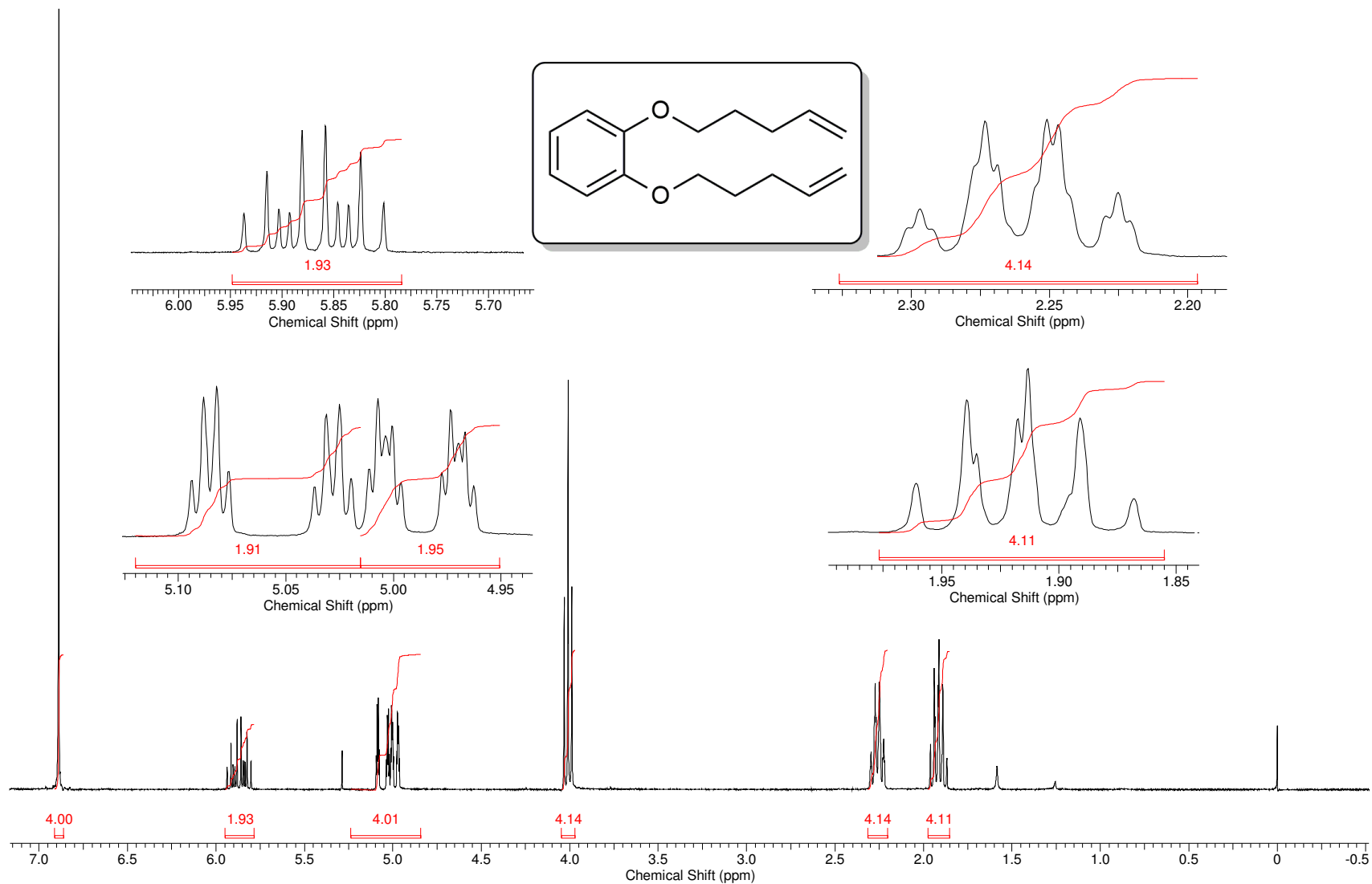




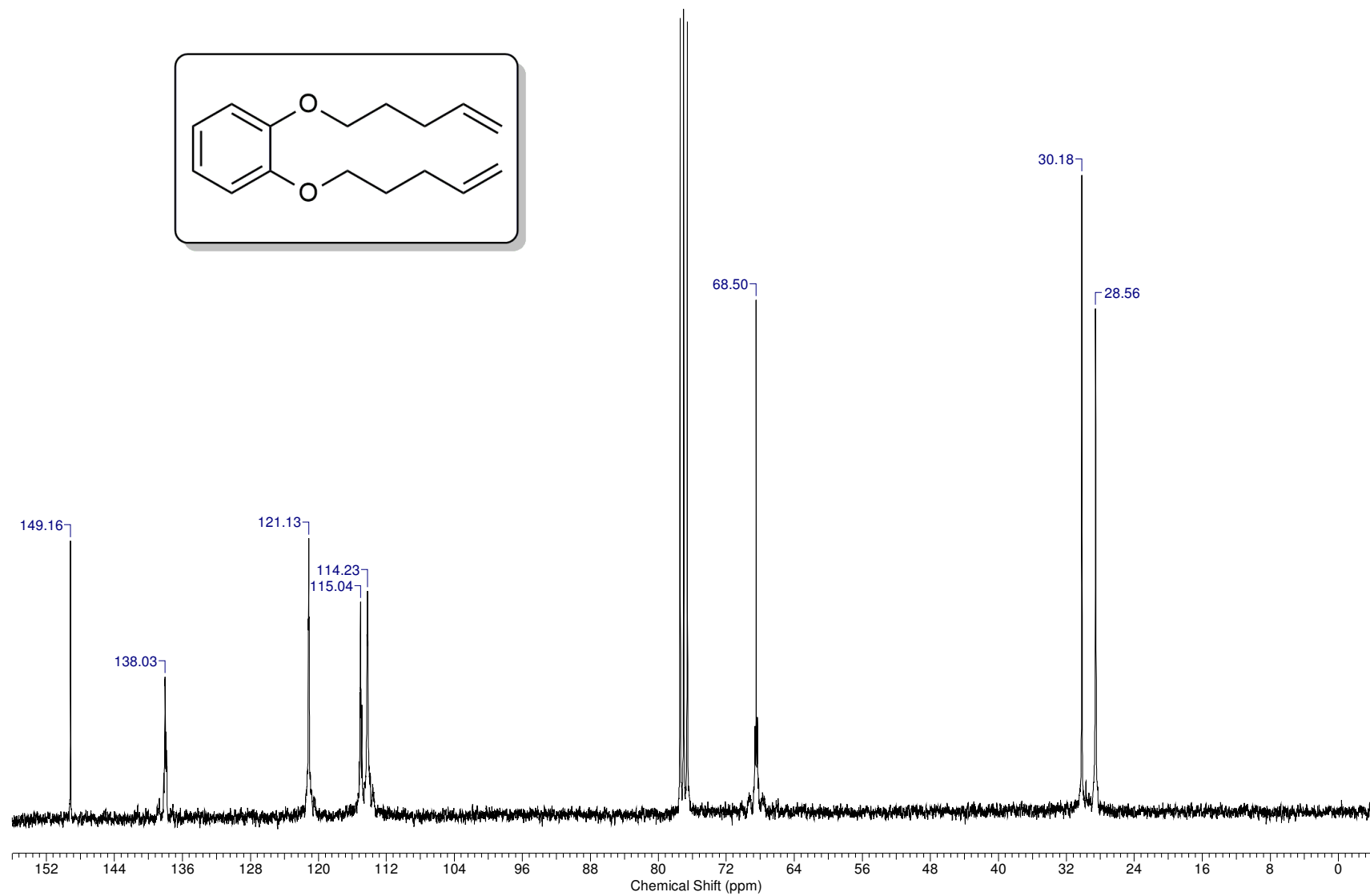
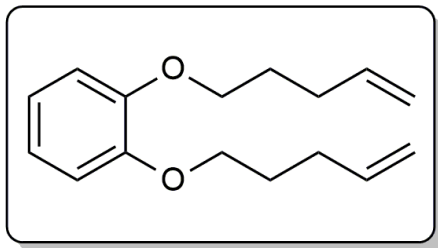
**Espectro E-68.4 [EM (70 eV) *m/z*] – Composto 68**



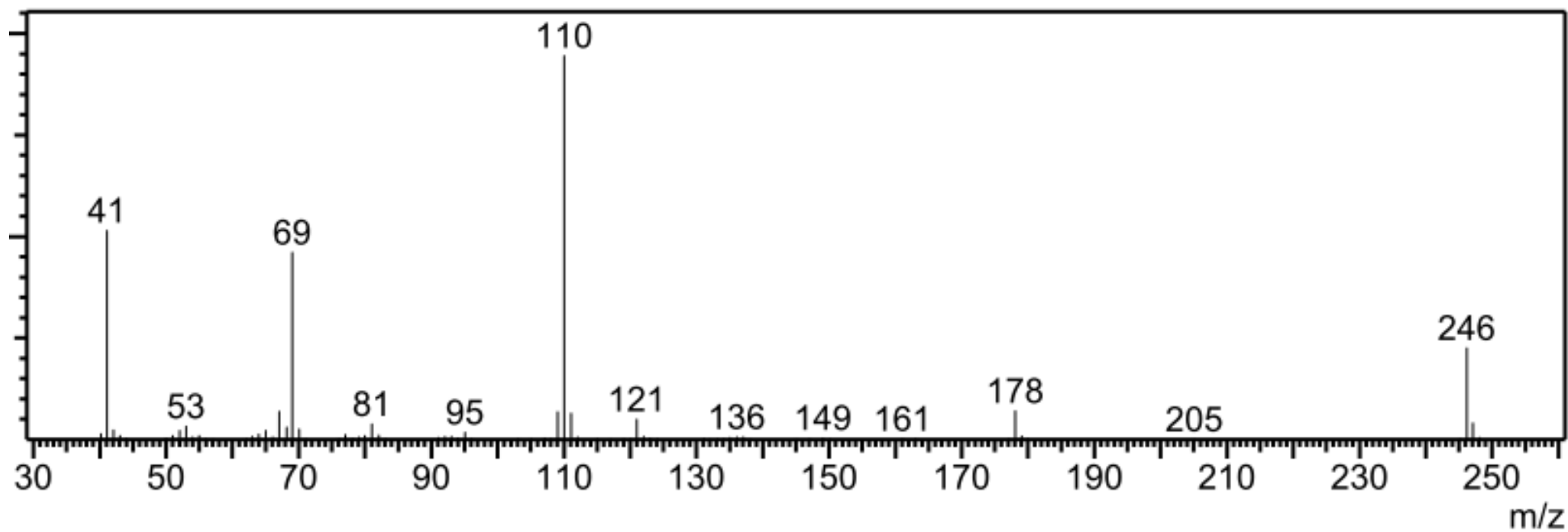
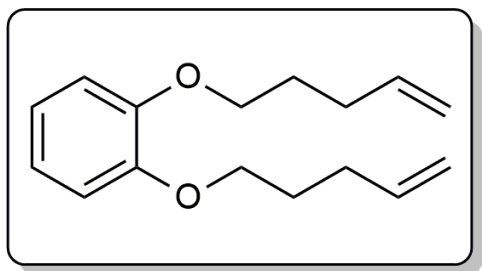
**Espectro E-69.1 – IV (KBr,  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ) Composto 69**



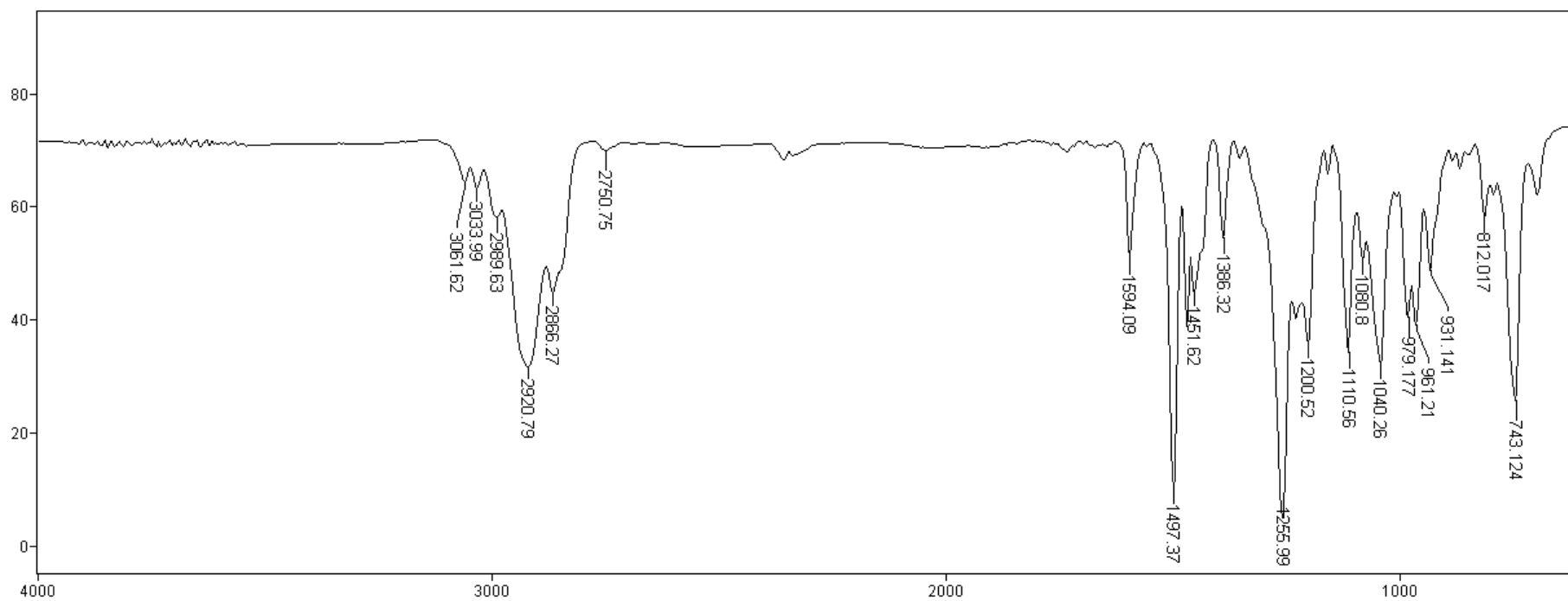
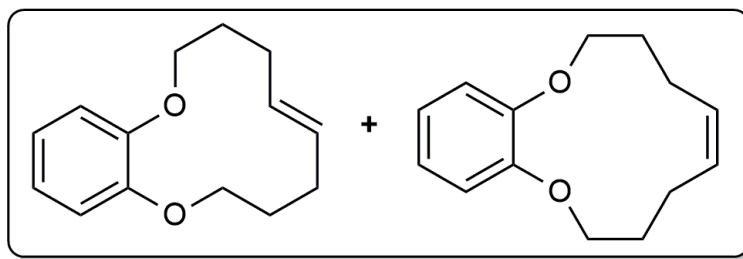
**Espectro E-69.2 – (RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Composto 69**



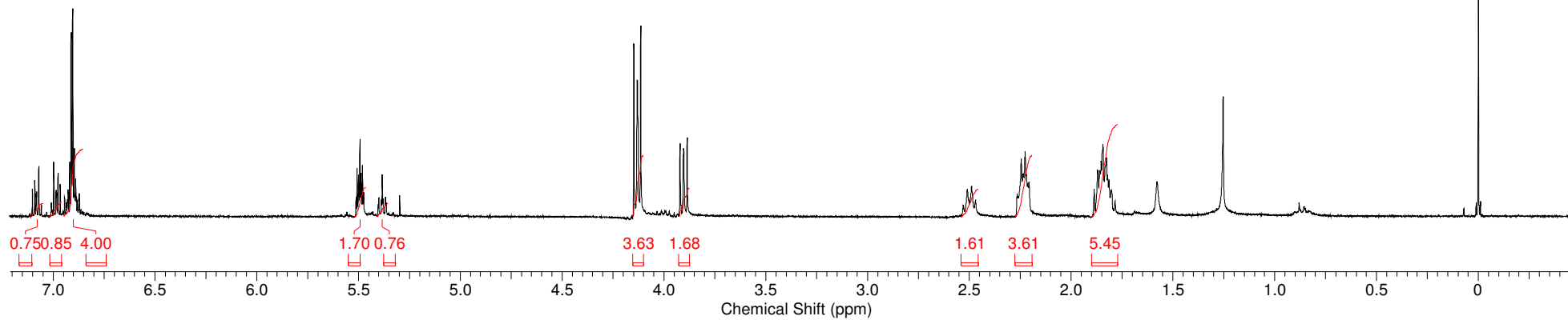
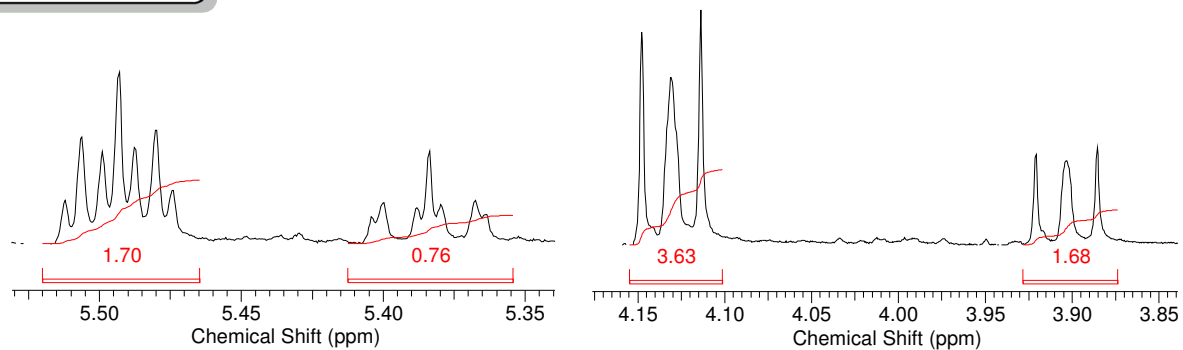
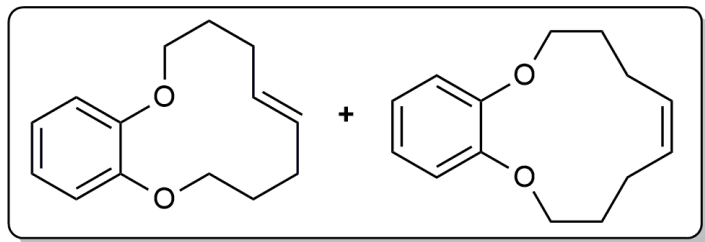
**Espectro E-69.3 – (RMN de <sup>13</sup>C, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Composto 69**



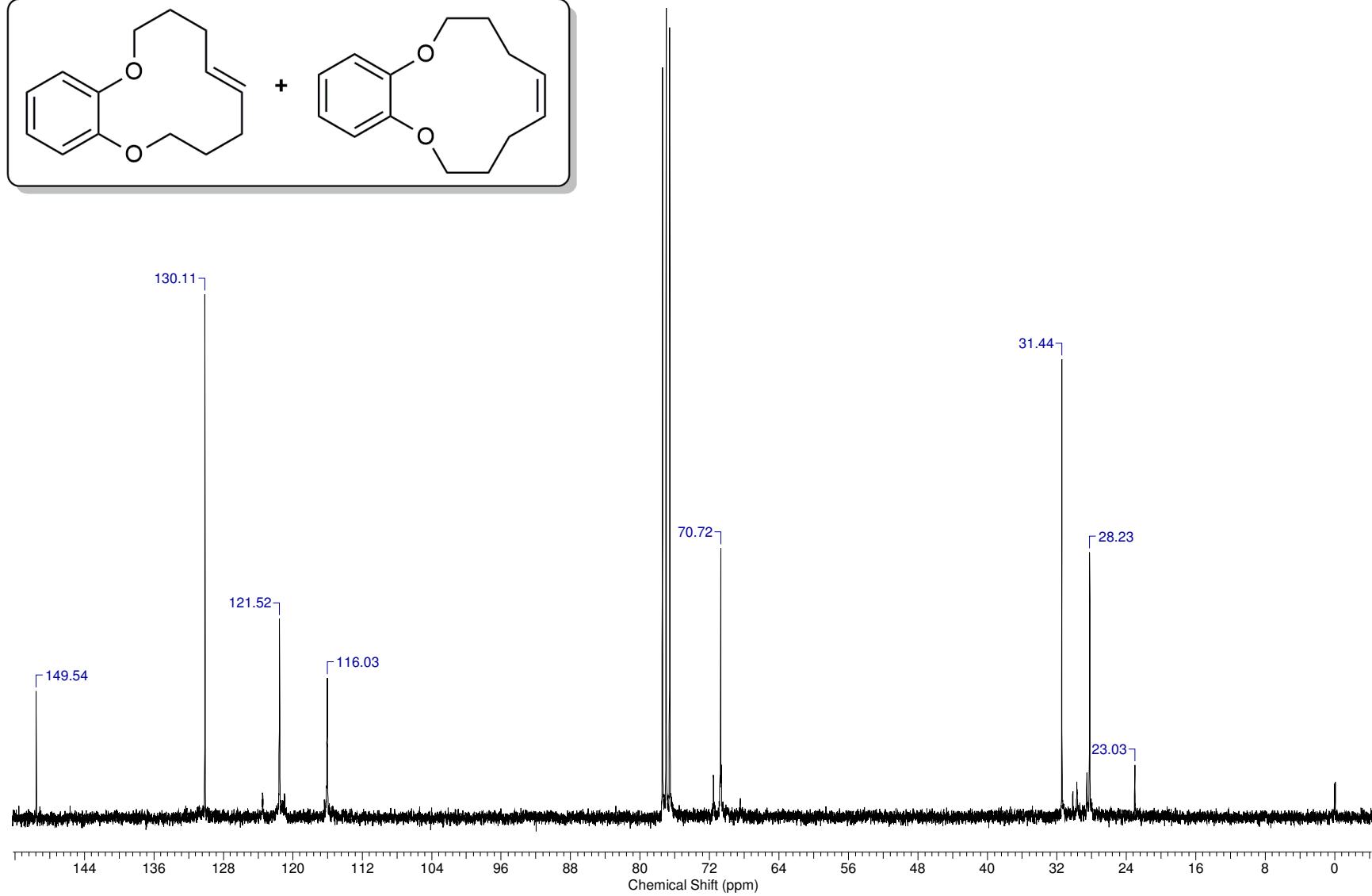
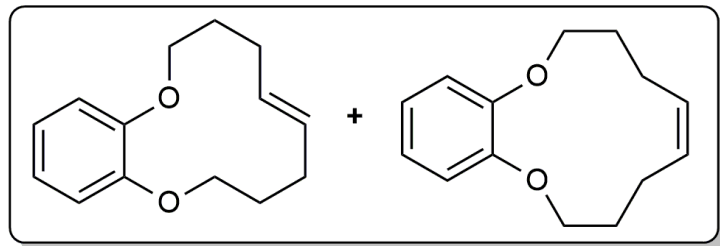
**Espectro E-69.4 [EM (70 eV) *m/z*] – Composto 69**



**Espectro E-(E/Z-64).1 – IV (KBr,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ) Compostos E/Z-64**

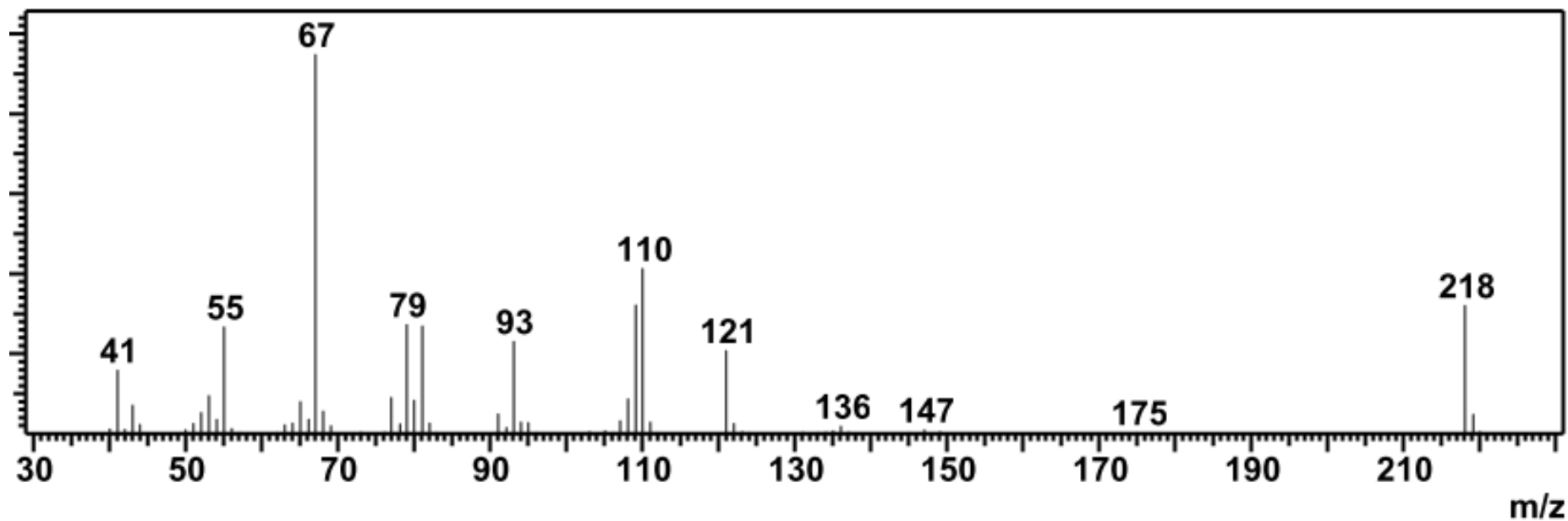
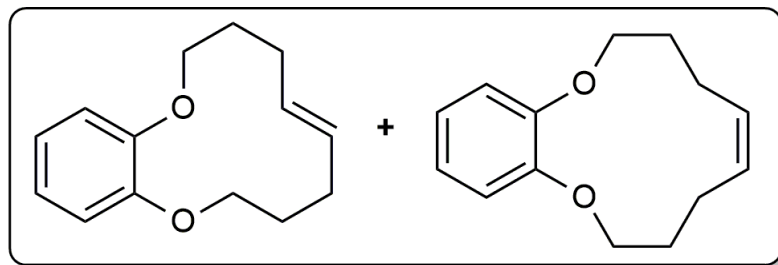


**Espectro E-(*E/Z*-64).2 – (RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Composto *E/Z*-64**

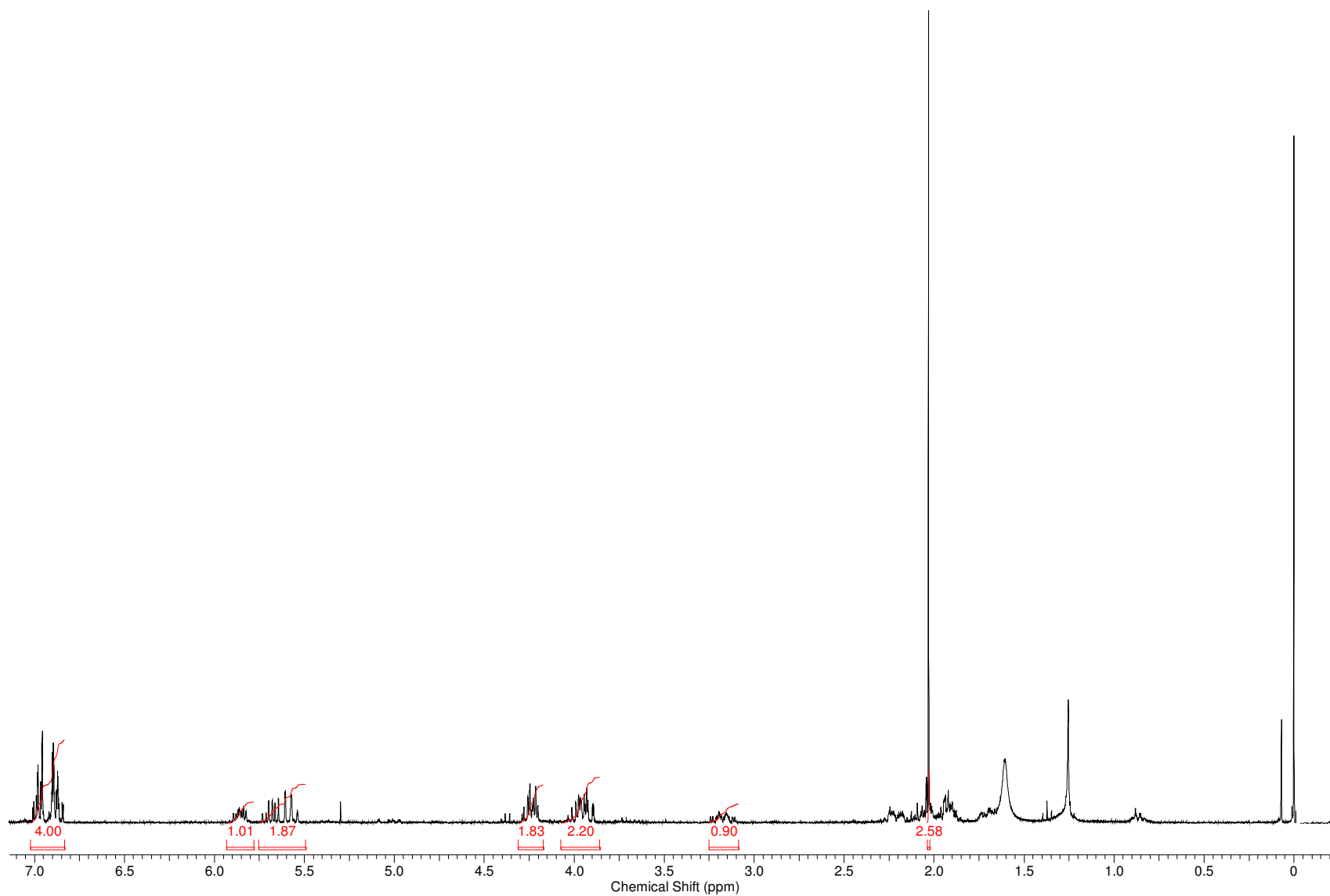


**Espectro *E/Z*-64.3 – (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Composto *E/Z*-64**

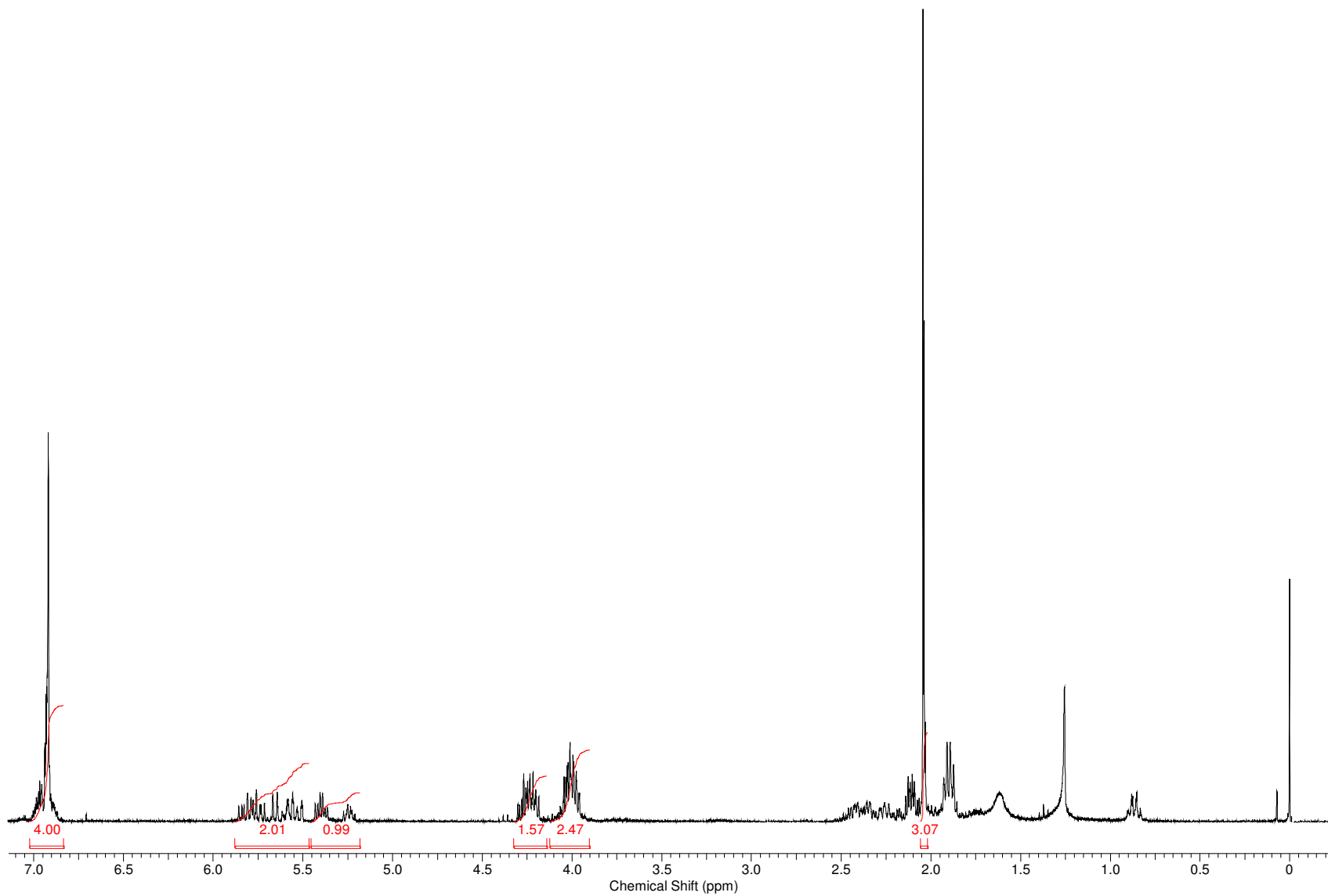




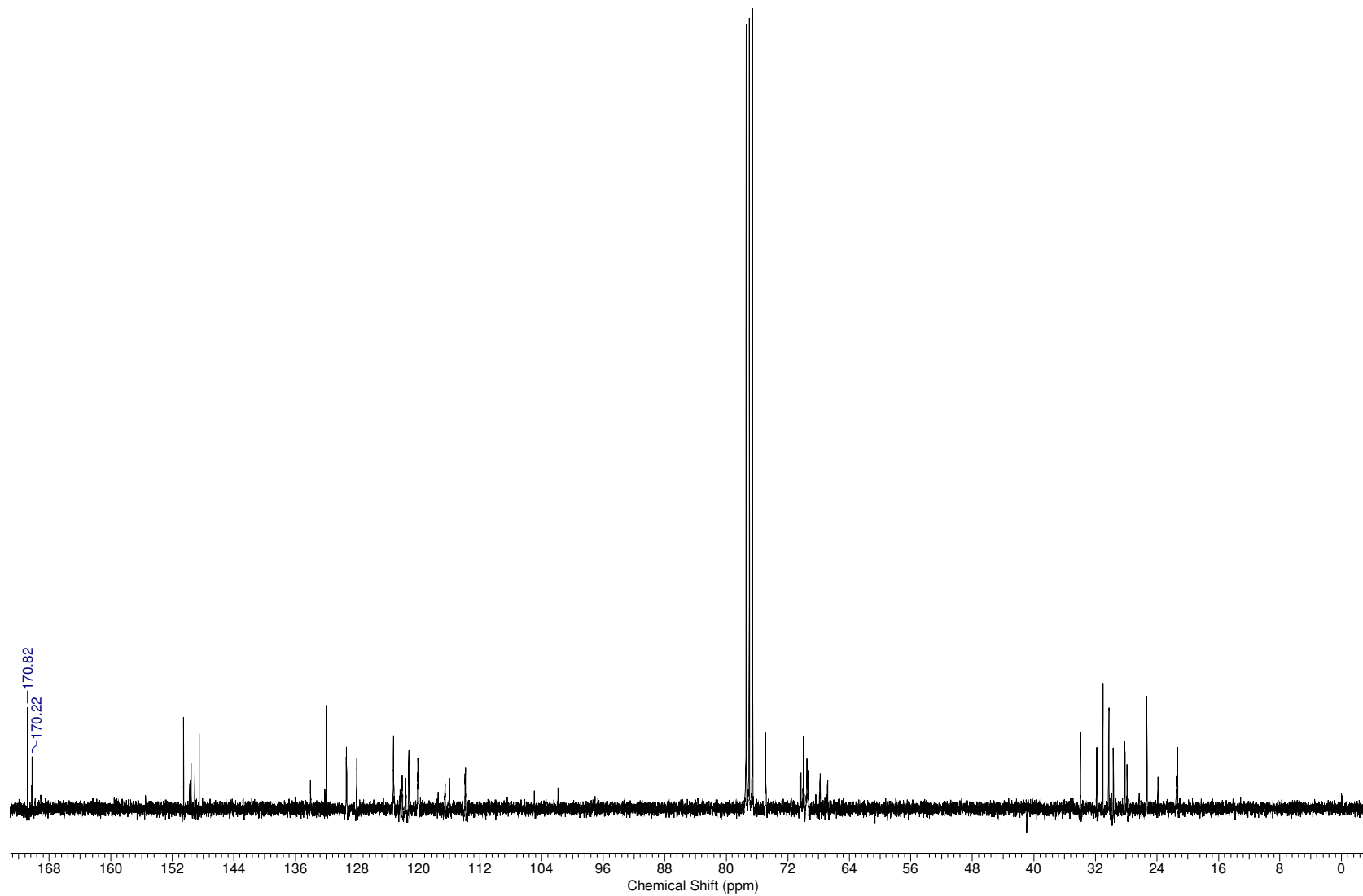
Espectro E-(*E/Z*-64).4 [EM (70 eV) *m/z*] – Composto *E/Z*-64



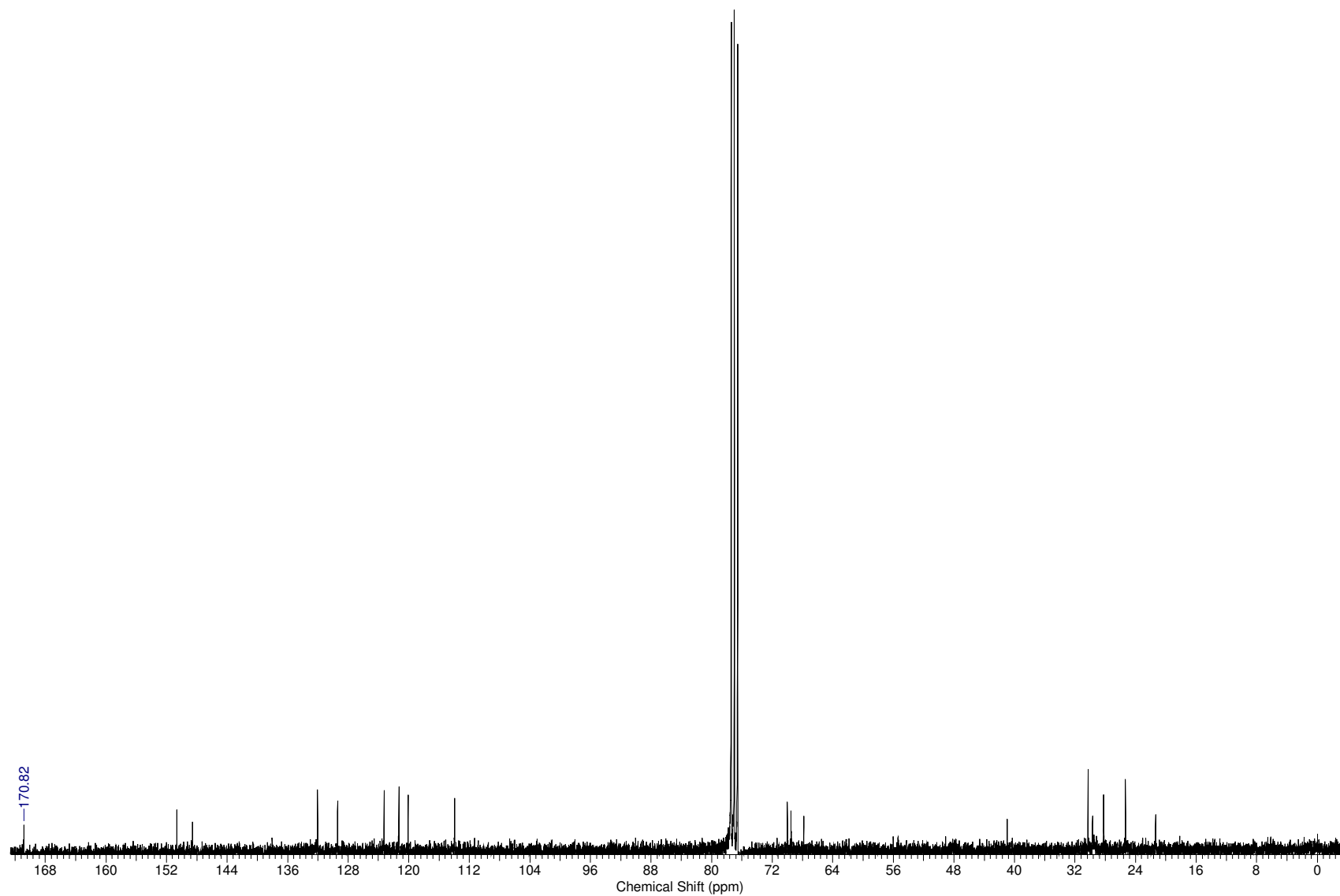
**Espectro E-A.1 – (RMN de <sup>1</sup>H, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Composto A**



**Espectro E-B – (RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Composto B**



**Espectro E-A – (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Composto A**



**Espectro E-B – (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) Composto B**