

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**“SÍNTESE DE FURANOS TRISSUBSTITUÍDOS VIA
REAÇÕES DE OXOPALADAÇÃO AERÓBICA”**

Amanda Aline Barboza*

Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do título de MESTRE
EM QUÍMICA, área de concentração:
QUÍMICA ORGÂNICA

Orientador: Marco Antonio Barbosa Ferreira

***bolsista CAPES**

São Carlos – SP

2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Química

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Amanda Aline Barboza, realizada em 25/02/2019:

Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira
UFSCar

Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso
IQSC/USP

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab
UFSCar

Dedico esse trabalho com muito amor aos meus pais, Maria e José. E aos meus avós, Maria Ana e José Antônio.

“Nada te perturbe, nada te amedronte. Tudo passa, a paciência tudo alcança. A quem tem Deus nada falta. Só Deus basta!” Sta. Teresa de Ávila

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por me guiar e me sustentar nesse árduo caminho e sempre me socorrer nos momentos de desespero, fortalecendo a mim e a minha fé. E a Nossa Senhora por sempre interceder e me amparar.

Aos meus familiares especialmente aos meus pais, Maria e José, por me incentivarem e apoiarem nas minhas escolhas sem medir esforços. Além de sempre me proporcionarem um lar onde encontro paz e renovo as minhas forças, o meu porto seguro.

Ao professor Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira por toda a orientação, pelos muitos ensinamentos, incentivo, preocupação e pela amizade. Todos os conselhos científicos, pessoais e de fé foram essenciais para cumprir mais esta etapa.

Ao Attilio Chiavegatti, meu namorado, por sempre estar presente nos momentos felizes e enfrentar comigo, lado a lado, os momentos difíceis e tristes ao longo dessa jornada, tornando-a mais fácil e agradável de se percorrer.

Aos meus amigos do LQBO, por tornar essa jornada muito mais prazerosa e alegre através das inúmeras crises de risos, dos bolos, compartilhamento de choros, comemorações, litros de café, mais choros, conquistas, finais de semana de trabalho e faxinas.

À Universidade Federal de São Carlos, ao programa de pós-graduação em química e à todos os professores do departamento de química que contribuíram para a minha formação.

Ao CNPq, CAPES, FAPESP e GSK pelo apoio financeiro.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

LISTA DE ABREVIATURAS

BmimBF₄ – 1-Butil-3-metilimidazolio tetrafluoroborato
BQ – benzoquinona
CCD – cromatografia em camada delgada
CG-EM – cromatografia gasosa-espectrometria de massas
DBU – 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE – 1,2-dicloroetano
DMA – *N,N*-dimetilacetamida
DMF – *N,N*-dimetilformamida
DMSO – dimetilsulfoxido
Dppe – 1,2-Bis(difenilfosfino)etano
Et₃N – trietilamina
HOMO – orbital molecular ocupado de maior energia
IV – infravermelho
LUMO – orbital molecular vazio de menor energia
m-CPBA – ácido metacloroperbenzóico
MeCN – acetonitrila
MO – micro-ondas
NaOAc – acetato de sódio
n-BuLi – *n*-butil lítio
PCC – clorocromato de piridínio
PEG 400 – polietilenoglicol 400
p-TsOH – ácido *para*-toluenosulfônico
RMN – ressonância magnética nuclear
TBAB – brometo de tetra-*n*-butilamônio
t-BuOK – *terc*-butóxido de potássio
TFA – ácido trifluoroacético
TfOH – ácido trifílico
THF – tetraidrofurano

LISTA DE TABELAS

TABELA 3.1 – Condições empregadas nos testes reacionais iniciais.	31
TABELA 3.2 – Áreas dos picos, proporção de área e taxa de conversão em produto.	33
TABELA 3.3 – Condições empregadas nos testes reacionais iniciais em condições aeróbicas.	36
TABELA 3.4 – Variação de base sobre a reação de oxopalação aeróbica.	40
TABELA 3.5 – Variação de temperatura, carga catalítica e concentração sobre a reação de oxopalação aeróbica.	41
TABELA 3.6 – Variação de catalisador.	42
TABELA 3.7 – Variação de solvente.	44
TABELA 3.8 – Variação de peneira molecular.	45

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.1 - Representação das interações orbitales nas interações entre ligante instaurado e centro metálico.	4
FIGURA 1.2 - Evolução do uso de co-oxidantes através da síntese benzofuranos/hidrofuranos em oxopalação intramolecular.	20
FIGURA 1.3 – Exemplos de furanos substituídos presentes em fármacos.	22
FIGURA 3.1 – Cromatogramas das reações brutas das entradas 3; 4 e 5.	32
FIGURA 3.2 - Espectros de RMN de ^1H obtidos para o composto 9 e o padrão trimetóxi-benzeno em clorofórmio deuterado.	46
FIGURA 3.3 – Espectro de RMN de ^1H e os cálculos do experimento controle para quantificação.	47
FIGURA 3.4 – Principais pontos de derivatização e estratégia sintética inicial.	48
FIGURA 8.1 – RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1	91
FIGURA 8.2 – RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 1	91
FIGURA 8.3 – RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 2	92
FIGURA 8.4 – RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3	92
FIGURA 8.5 – RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 3	93
FIGURA 8.6 – RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 4	93
FIGURA 8.7 – Espectro de IV (pastilha KBr) do 5	94
FIGURA 8.8 – Espectro de IV (pastilha KBr) do 6	94
FIGURA 8.9 – Espectro de IV (pastilha KBr) do 7	95
FIGURA 8.10 – RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 8	95
FIGURA 8.11 – RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 8	96
FIGURA 8.12 – Espectro de IV (filme) do 8	96
FIGURA 8.13 – RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 8a	97
FIGURA 8.14 – RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 8a	97
FIGURA 8.15 – Espectro de IV (filme) do 8a	98
FIGURA 8.16 – RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 8b	98
FIGURA 8.17 – RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 8b	99

FIGURA 8.18 – Espectro de IV (filme) do 8b	99
FIGURA 8.19 – RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 9	100
FIGURA 8.20 – RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 9	100
FIGURA 8.21 – Espectro de IV (filme) do 9	101
FIGURA 8.22 – RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 10a	101
FIGURA 8.23 – RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 10a	102
FIGURA 8.24 – Espectro de IV (filme) do 10a	102
FIGURA 8.25 – RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 10b	103
FIGURA 8.26 – RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 10b	103
FIGURA 8.27 – Espectro de IV (filme) do 10b	104
FIGURA 8.28 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 10c	104
FIGURA 8.29 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 10c	105
FIGURA 8.30 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 10d	105
FIGURA 8.31 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 10d	106
FIGURA 8.32 – Espectro de IV (filme) do 10d	106
FIGURA 8.33 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) do 10e	107
FIGURA 8.34 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) do 10e	107
FIGURA 8.35 – Espectro de IV (filme) do 10e	108
FIGURA 8.36 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 10f	108
FIGURA 8.37 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 10f	109
FIGURA 8.38 – Espectro de IV (filme) do 10f	109
FIGURA 8.39 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 10g	110
FIGURA 8.40 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 10g	110
FIGURA 8.41 – Espectro de IV (filme) do 10g	111
FIGURA 8.42 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 10h	111
FIGURA 8.43 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 10h	112
FIGURA 8.44 – Espectro de IV (filme) do 10h	112
FIGURA 8.45 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 10i	113
FIGURA 8.46 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 10i	113

FIGURA 8.47 – Espectro de IV (filme) do 10i	114
FIGURA 8.48 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 10j	114
FIGURA 8.49 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 10j	115
FIGURA 8.50 – Espectro de IV (filme) do 10j	115
FIGURA 8.51 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 10k	116
FIGURA 8.52 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 10k	116
FIGURA 8.53 – Espectro de IV (partilha KBr) do 10k	117
FIGURA 8.54 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 11a	117
FIGURA 8.55 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 11a	118
FIGURA 8.56 – Espectro de IV (pastilha KBr) do 11a	118
FIGURA 8.57 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 11b	119
FIGURA 8.58 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 11b	119
FIGURA 8.59 – Espectro de IV (pastilha KBr) do 11b	120
FIGURA 8.60 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 11c	120
FIGURA 8.61 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 11c	121
FIGURA 8.62 – Espectro de IV (filme) do 11c	121
FIGURA 8.63 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 11d	122
FIGURA 8.64 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 11d	123
FIGURA 8.65 – Espectro de IV (pastilha KBr) do 11d	123
FIGURA 8.66 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 11e	124
FIGURA 8.67 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 11f	124
FIGURA 8.68 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 11f	125
FIGURA 8.69 – Espectro de IV (filme) do composto 11f	125
FIGURA 8.70 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 11g	126
FIGURA 8.71 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 11g	126
FIGURA 8.72 – Espectro de IV (filme) do 11g	127
FIGURA 8.73 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 11h	127
FIGURA 8.74 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 11h	128
FIGURA 8.75 – Espectro de IV (filme) do 11h	128

FIGURA 8.76 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 11i	129
FIGURA 8.77 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 11i	129
FIGURA 8.78 – Espectro de IV (filme) do 11i	130
FIGURA 8.79 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 11j	130
FIGURA 8.80 – Espectro de IV (filme) do 11j	131
FIGURA 8.81 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 11k	131
FIGURA 8.82 – Espectro de IV (pastilha KBr) do 11k	132
FIGURA 8.83 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 11l	132
FIGURA 8.84 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 11l	133
FIGURA 8.85 – Espectro de IV (filme) do 11l	133
FIGURA 8.86 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 12a	134
FIGURA 8.87 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 12a	134
FIGURA 8.88 – Espectro de IV (filme) do 12a	135
FIGURA 8.89 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 12b	135
FIGURA 8.90 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 12b	136
FIGURA 8.91 – Espectro de IV (filme) do 12b	136
FIGURA 8.92 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 12c	137
FIGURA 8.93 – Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) do 12c	137
FIGURA 8.94 – Espectro de IV (filme) do 12c	138
FIGURA 8.95 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 12d	138
FIGURA 8.96 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 12d	139
FIGURA 8.97 – Espectro de IV (filme) do 12d	139
FIGURA 8.98 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 12e	140
FIGURA 8.99 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 12e	140
FIGURA 8.100 – Espectro de IV (filme) do 12e	141
FIGURA 8.101 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 12f	141
FIGURA 8.102 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 12f	142
FIGURA 8.103 – Espectro de IV (filme) do 12f	142
FIGURA 8.104 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 12g	143

FIGURA 8.105 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 12g .	143
FIGURA 8.106 – Espectro de IV (filme) do 12g .	144
FIGURA 8.107 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) do 12h .	144
FIGURA 8.108 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) do 12h .	145
FIGURA 8.109 – Espectro de IV (pastilha KBr) do 12h .	145
FIGURA 8.110 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 13a .	146
FIGURA 8.111 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 13a .	146
FIGURA 8.112 – Espectro de IV (filme) do 13a .	147
FIGURA 8.113 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 13b .	147
FIGURA 8.114 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 13b .	148
FIGURA 8.115 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 13c .	148
FIGURA 8.116 – Espectro de IV (filme) do 13c .	149
FIGURA 8.117 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 13d .	149
FIGURA 8.118 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 13d .	150
FIGURA 8.119 – Espectro de IV (pastilha KBr) do 13d .	150
FIGURA 8.120 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 13e .	151
FIGURA 8.121 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 13e .	151
FIGURA 8.122 – Espectro de IV (filme) do 13e .	152
FIGURA 8.123 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 13f .	152
FIGURA 8.124 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 13f .	153
FIGURA 8.125 – Espectro de IV (filme) do 13f .	153
FIGURA 8.126 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) do 13g .	154
FIGURA 8.127 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) do 13g .	154
FIGURA 8.128 – Espectro de IV (pastilha KBr) do 13g .	155
FIGURA 8.129 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 13h .	155
FIGURA 8.130 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 13h .	156
FIGURA 8.131 – Espectro de IV (filme) do 13h .	156
FIGURA 8.132 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 14 .	157
FIGURA 8.133 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 14 .	157

FIGURA 8.134 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 15	158
FIGURA 8.135 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 16a	158
FIGURA 8.136 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 16a	159
FIGURA 8.137 – Espectro de IV (pastilha KBr) do 16a	159
FIGURA 8.138 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 16b	160
FIGURA 8.139 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 16b	160
FIGURA 8.140 – Espectro de IV (pastilha KBr) do 16b	161

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1.1 - Ciclo catalítico associado às reações de acoplamento cruzado catalisada por Pd(0)/Pd(II). ⁴	2
ESQUEMA 1.2 - Ciclo catalítico associado às reações do tipo Wacker catalisada por Pd(II)/Pd(IV). ⁴	3
ESQUEMA 1.3 - Espécies de paládio com diferentes números de oxidação e de elétrons numa reação de adição oxidativa.	3
ESQUEMA 1.4 - Reação de Wacker.	5
ESQUEMA 1.5 – Aspectos gerais mecanismo da reação de Wacker.	6
ESQUEMA 1.6 – Aspectos gerais da reação de Tsuji-Trost.	7
ESQUEMA 1.7 – Aspectos estereoquímicos da reação de Tsuji-Trost.	7
ESQUEMA 1.8 – Reação de Heck.	8
ESQUEMA 1.9 – Aspectos gerais mecanismo da reação de Heck.	9
ESQUEMA 1.10 – Visão geral das reações dos pesquisadores laureados com o prêmio Nobel de Química 2010.	10
ESQUEMA 1.11 – Heterociclização via nucleopaladação intramolecular.	12
ESQUEMA 1.12 - Reações de nucleopaladação para obtenção de pirrol 2,5-substituído desenvolvidas por Narasaka e colaboradores.	13
ESQUEMA 1.13 – Síntese de pirrol polisubstituído via heterociclização catalisada com Pd e reações de arilação e aminação oxidativa de alcenos.	13
ESQUEMA 1.14 – Síntese de tiofeno via heterociclização intramolecular catalisada por espécies de Pd(II).	14
ESQUEMA 1.15 – Síntese de furanos via oxopaladação com espécies de Pd(0).	15
ESQUEMA 1.16 – Síntese de 2-aminofuranos através de reações de oxopaladação com Pd(II).	16
ESQUEMA 1.17 – Síntese furanos trisubstituídos via oxopaladação com Pd(0).	17

ESQUEMA 1.18 – Síntese de furanos tetrasubstituídos (a), e bicíclico fundidos (b) via reações de oxopaladação.	18
ESQUEMA 1.19 - Preparação de furanos substituídos empregando 2-alquênil-1,3-dicarbonilas em processos de oxopaladação.	19
ESQUEMA 1.20 – Visão geral da reação de Paal-Knorr para a síntese de furanos.	23
ESQUEMA 1.21 – Síntese de furanos polisubstituídos via reação de Paal-Knorr com TFA.	23
ESQUEMA 1.22 – Síntese de furanos trissubstituídos via reação de Paal-Knorr assistida por MO.	24
ESQUEMA 1.23 – Síntese de furanos trissubstituídos via catálise com HOTf... 25	25
ESQUEMA 1.24 – Síntese de furanos polisubstituídos via reação de Feist-Benary.	25
ESQUEMA 2.1 – Objetivo geral do trabalho.....	27
ESQUEMA 3.1 – Preparação do do etil 2-acetil-4-metilpent-4-enoato (composto 1).....	28
ESQUEMA 3.2 – Síntese do padrão de furano trissubstituído (composto 2). ...	30
ESQUEMA 3.3 – Reações catalisadas por espécies de paládio envolvendo o uso de ligantes bidentados: a) fenantrolina, b) quinox.....	34
ESQUEMA 3.4 – Preparação do ligante bidentado Quinox (composto 4).	34
ESQUEMA 3.5 – Preparação do catalisador de bis(acetonitrila)dicloropaládio (composto 5).	35
ESQUEMA 3.6 – Preparação dos complexos bidentados de paládio.	35
ESQUEMA 3.7 – Preparação do novo material de partida o benzil 3-oxobutanoato (composto 8).	38
ESQUEMA 3.8 – Síntese do furano trissubstituído (composto 9).....	39
ESQUEMA 3.9 – Reação de oxopaladação com a condição otimizada.	45
ESQUEMA 3.10 - Planejamento sintético para obtenção do composto 10.	49
ESQUEMA 3.11 – Preparação da dicetona não simétrica alilada (8b).....	49

ESQUEMA 3.12 – Materiais de partida preparados para compor o Escopo I (composto 10).	50
ESQUEMA 3.13 – Escopo reacional I para o composto 11 (rendimento em parênteses refere-se a reação sem o uso da peneira molecular).	52
ESQUEMA 3.14 - Materiais de partida preparados para compor o Escopo II (composto 12).	53
ESQUEMA 3.15 - Escopo reacional II (composto 13).	54
ESQUEMA 3.16 - Planejamento sintético para obtenção do composto 15	54
ESQUEMA 3.17 - Materiais de partida preparados para compor o Escopo III (composto 16).	55
ESQUEMA 3.18 – Reação com a condição otimizada para tentar obter furanos tetrassubstituídos.....	55
ESQUEMA 3.19 – Proposta mecanística.....	56
ESQUEMA 4.1 – Estudos futuros envolvendo a obtenção de furanos tetrassubstituídos.....	58

RESUMO

SÍNTESE DE FURANOS TRISUBSTITUÍDOS VIA REAÇÕES DE OXOPALADAÇÃO AERÓBICA. Furanos são importantes heterocíclicos utilizados em síntese como bloco de construção e frequentemente encontrados como unidades em uma ampla gama de compostos que apresentam atividade biológica, além da grande ocorrência em produtos naturais. A química de oxopaladação intramolecular foi amplamente aplicada para a preparação de furanos e benzofuranos, com especial destaque em processos de cicloisomerização intramolecular de precursores carbonílicos substituídos. Contudo, o uso de 2-alquenilcarbonilas, compostos mais acessíveis e mais facilmente manipuláveis do que os derivados geralmente utilizados, tem sido muito pouco explorada com a química de paládio II. Acrescenta-se que o uso de oxidantes para regenerar as espécies reativas de paládio se faz necessário e que uma versão aeróbica dessas reações representa um grande avanço visto a ampla disponibilidade do oxigênio molecular como oxidante “verde”. O presente trabalho demonstra o desenvolvimento de uma metodologia aeróbica com utilização direta de oxigênio molecular na síntese de furanos trissubstituídos através de nucleopaladação aeróbica, utilizando derivados β -cetoésteres e fonte de paládio II. Na tentativa inicial de sintetizar os furanos, explorou-se sistemas reativos como os β -cetoésteres substituído com alquenil. Em sequência, experimentos foram realizados com a variação da fonte de catalisador, solventes, aditivos e temperatura, afim de encontrar-se a condição otimizada para a reação de oxopaladação. Destacando-se a que fez uso de bis(acetonitrila)dicloro paládio como catalisador, dimetilformamida e acetato de sódio como solvente e base, respectivamente, e peneira molecular de 4 Å a temperatura de 40 °C sob atmosfera de 1 atm de oxigênio molecular. Com as condições reacionais otimizadas, esta foi testada para outros substratos afim de avaliar-se a abrangência dessa metodologia. Os estudos para averiguar a abrangência da metodologia foram realizados fornecendo rendimentos de até 85% para os 21 substratos avaliados.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF TRISSUBSTITUED FURANS VIA AEROBIC OXOPALADATION REACTIONS. Furans are important heterocyclics with broad application in synthesis as a building block, frequently presented in a wide range of compounds that exhibit biological activity, including natural products. Intramolecular oxopallation chemistry has been widely applied for the preparation of furans and benzofurans, with particular emphasis on processes of intramolecular cycloisomerization of substituted carbonyl precursors. However, the use of 2-alkenylcarbonyls, more accessible and easily manipulated than the previous starting materials, is still unexplored with palladium II chemistry. It is well known that the use of oxidants to regenerate the reactive species of palladium is necessary and that an aerobic version of these reactions represents a major advance due to the widespread availability of molecular oxygen as a "green" oxidant. The present work demonstrates the development of an aerobic methodology for the direct use of molecular oxygen in the synthesis of trisubstituted furans using β -ketoesters derivatives and palladium II source. In the initial attempt to synthesize the furans, reactive systems such as alkenyl-substituted β -ketoesters were explored. In sequence, experiments were carried out with the variation of the catalyst source, solvents, additives and temperature, in order to find the optimized condition for the oxopallation reaction. Stands out the use of bis (acetonitrile) dichloro-palladium as catalyst, dimethylformamide and sodium acetate as solvent and base, respectively, and molecular sieve of 4 Å at 40 °C under an atmosphere of 1 atm of molecular oxygen. With the optimized reaction conditions, it was tested for other substrates in order to evaluate the scope of this methodology. The studies to verify the scope of the methodology were carried out providing yields up to 85% for the 21 substrates evaluated.

SUMÁRIO

1 - Introdução.....	1
1.1 - Paládio	1
1.2 - Background: Organopaládio dentro da síntese orgânica	4
1.3 - Síntese de heterocíclicos via catálise por Pd	10
1.4 - Furanos	21
2 - Objetivos	27
3 - Resultados e Discussão	28
3.1 - Estudos Preliminares	28
3.2 - Investigação inicial envolvendo oxopalação aeróbica.....	33
3.3 - Otimização da reação de oxopalação aeróbica.....	39
3.4 - Escopo reacional	48
3.4.1 - Planejamento sintético inicial.....	48
3.4.2 - Escopo envolvendo a porção R ¹ de β-cetoesteres ou dicetonas	49
3.4.3 - Escopo envolvendo a porção cetona.....	52
3.4.4 - Escopo envolvendo a porção alquênil	54
3.5 - Mecanismo proposto	56
4 - Perspectivas.....	58
5 - Conclusões.....	59
6 - Procedimento Experimental.....	61
6.1 - Materiais de Métodos	61
6.2 - Protocolos experimentais para a preparação de derivados de 2-alquênil-β-cetoesteres (1, 8 e 12).....	62
6.3 - Protocolo para a preparação de derivados de furanos 2,3,5-substituídos (2, 9, 11 e 13)	66
6.4 - Procedimento experimental para obtenção do ligante Quinox (3 e 4)	73
6.5 - Procedimento experimental para a obtenção do catalisador bis(acetonitrila)dicloropaládio(5)	74

6.6 - Procedimento para obtenção dos complexos bidentados de paládio (6 e 7)	75
6.7 - Procedimento para as reações de transesterificação (10)	76
6.8 - Procedimento para obter a chalcona (14)	79
6.9 - Procedimento de redução da chalcona (15).....	80
6.10 - Procedimento de acoplamento da chalcona reduzida com o dicarbonílico catalisado com óxido de rênio (16).....	81
7 - Referências Bibliográficas	83
8 - Seção de Espectros	91

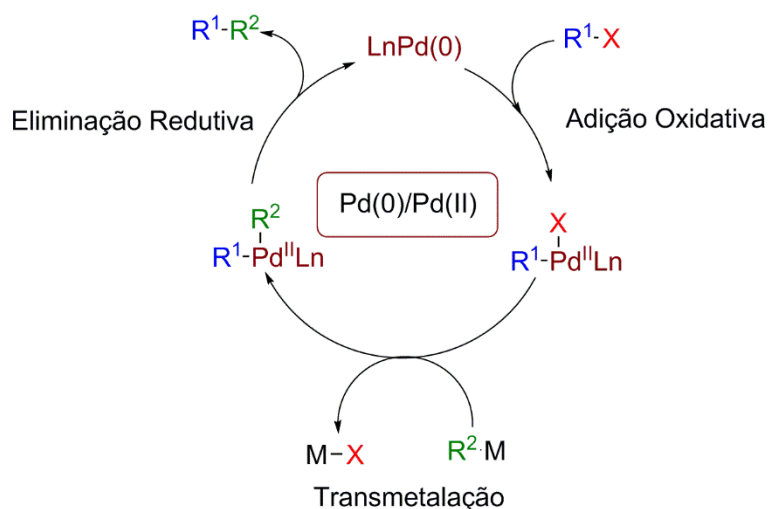
1 - Introdução

1.1 - Paládio

Ocupando oficialmente a 46^o posição na tabela periódica dos elementos químicos e pertencente ao grupo 10, o paládio - metal de transição de cor branco acinzentado - possui peso atômico de 106,4 unidades e 6 isótopos. Ele foi isolado pela primeira vez em 1803 por William Wollaston, um químico britânico, enquanto realizava seus experimentos de precipitação de platina metálica através de minérios bruto dissolvidos em água régia.¹ O nome palladium (paládio em português) foi dado por William em homenagem ao asteroide Pallas que havia sido descoberto tempos antes por Heinrich Olbers, que por sua vez nomeou o asteroide em homenagem a deusa grega da sabedoria, Pallas Athena.

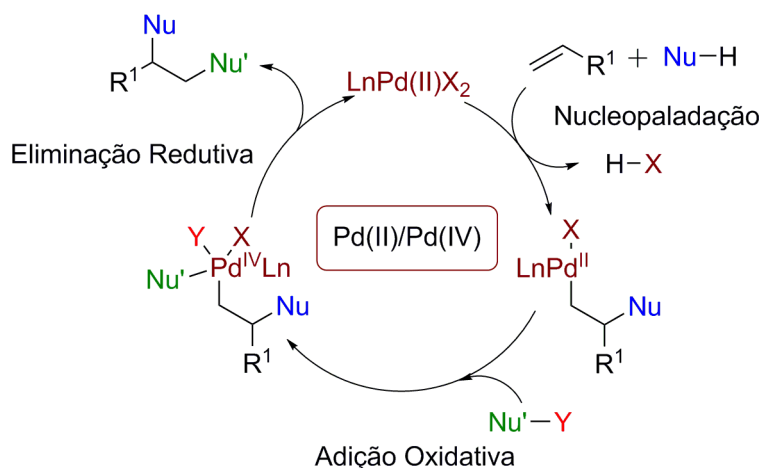
A esse metal descoberto por Wollaston - o paládio - algumas características podem ser listadas como contribuintes para propriedades estabilizadoras, de reatividade e seletividade, consideradas extremamente úteis do ponto de vista sintético. Segundo Negish, o tamanho relativamente maior do paládio, quando comparado com os outros átomos de sua família da tabela periódica, parece contribuir para a estabilidade dita moderada de seus compostos.²

Além de seu tamanho, o paládio possui dois estados de oxidação mais favoráveis como 0 e +2. Outros estados também são acessíveis como +1, +3 e +4, embora mais raros.² O estado favorável Pd(0) é rico em elétrons e pode participar de reações resultando no complexo de Pd(II), através de adição oxidativa na presença de espécies oxidantes como Ar-X e RC≡C-X, levando a produtos de acoplamento C-C, que após transmetalção e eliminação redutiva leva a regeneração do Pd(0), como exemplificado no ESQUEMA 1.1.³



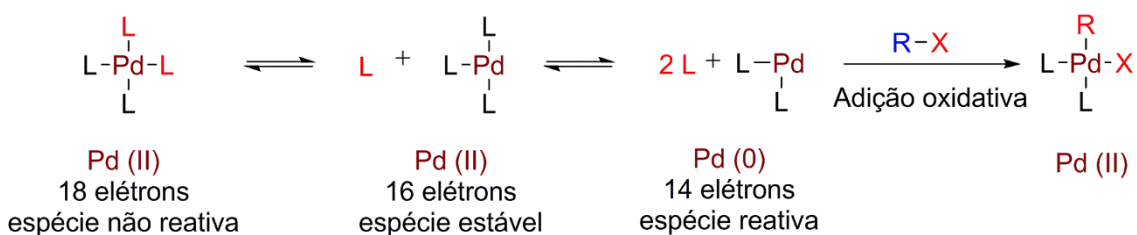
ESQUEMA 1.1 - Ciclo catalítico associado às reações de acoplamento cruzado catalisada por Pd(0)/Pd(II).⁴

Embora seja raro, produtos de acoplamentos C-C podem ser obtidos através de espécies de paládio de mais alta valência, como no caso da química de Pd(II)/(IV), fazendo-se necessário o uso de espécies oxidantes para suportar sua mais alta valência (Pd(IV)).⁵ Esta química se difere da apresentada anteriormente a começar pela fonte de paládio (Pd(II)). Uma importante aplicação desta química estão em processo de heterociclicização do tipo Wacker,⁶ sendo a fonte de Pd(II) responsável pela ativação da dupla ligação, formando o complexo sigma, sofrendo subsequente adição oxidativa, formando Pd(IV) e eliminação redutiva regenerando Pd(II), representado no ESQUEMA 1.2.⁶⁻⁷



ESQUEMA 1.2 - Ciclo catalítico associado às reações do tipo Wacker catalisada por Pd(II)/Pd(IV).⁴

Ressalta-se que o paládio é um metal de transição de camada d preenchida (camada de valência $4d^{10}$) e faz parte do grupo de exceção da regra dos 18 elétrons para um complexo metálico estável com configuração de gás nobre (18 elétrons na camada de valência), podendo formar complexos estáveis com 18 e também com 16 elétrons (ESQUEMA 1.3). A possibilidade de formação de complexos com espécies coordenantes insaturadas de 16 elétrons fornecem um ou mais locais de coordenação vazios. O benefício deste orbital vazio é que se torna um local para outros ligantes em reações catalíticas orgânicas.⁸



ESQUEMA 1.3 - Espécies de paládio com diferentes números de oxidação e de elétrons numa reação de adição oxidativa.

Esses complexos de metais de transição, como os de organopaládio, exibem métodos de ligações especiais na coordenação do metal com seus ligantes podendo alterar a sua reatividade dramaticamente, uma das características mais

importantes e exploradas na química de organometálicos. Tem-se que alguns ligantes podem aumentar a densidade eletrônica no centro metálico através da sobreposição de um orbital do tipo sp com elétrons não ligantes e um orbital vazio d , p ou s do metal para formar uma ligação sigma comum do tipo dois centros e dois elétrons. Uma outra interação também possível é a nominalmente conhecida como “back-bonding”, que se dá através da doação dos elétrons do orbital d preenchido do metal para um orbital vazio do ligante que apresente simetria apropriada, em geral, o π -antiligante, resultando na redução de densidade eletrônica no metal (FIGURA 1.1). Essas interações orbitales também resultam na possibilidade das espécies de paládio atuarem tanto como eletrófilo, através do orbital de valência vazio LUMO, quanto como nucleófilo, pela ação de seu orbital não ligante preenchido HOMO.⁸

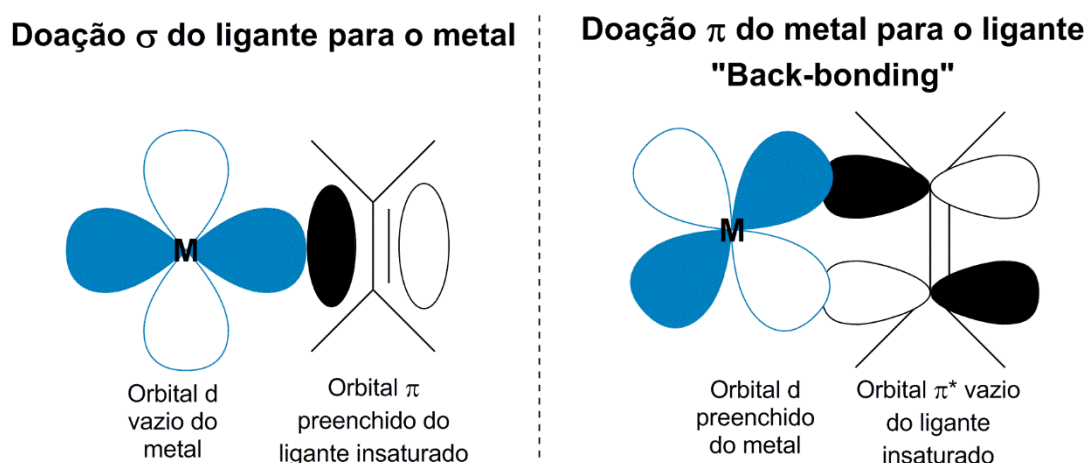


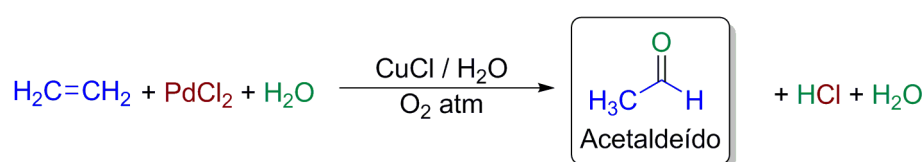
FIGURA 1.1 - Representação das interações orbitales nas interações entre ligante insaturado e centro metálico.

1.2 - Background: Organopaládio dentro da síntese orgânica

Após a sua descoberta em 1802 por Wollaston, os primeiros relatos acerca da utilização de paládio na química orgânica foi dado por Phillips em 1894, descrevendo que em meio aquoso o cloreto de paládio (Pd(II)) foi reduzido a paládio metálico (Pd(0)) por etileno formando como produto final o acetaldeído.⁹ Mas foi só em meados da década de 1950 que o metal paládio despertou grande

interesse de químicos orgânicos sintéticos com o início do desenvolvimento de reações de funcionalizações de alcenos utilizando paládio em condições catalíticas transformando a indústria química e os laboratórios de pesquisa.

O primeiro grande marco que abriu portas para aplicações do paládio em quantidades catalíticas em síntese orgânica se deu em 1956, com Smidt e seu grupo de pesquisadores que trabalhavam nas indústrias Wacker Chemie, através do desenvolvimento de um método catalisado por paládio para produção de acetaldeído, conhecido como processo Wacker (ESQUEMA 1.4).¹⁰

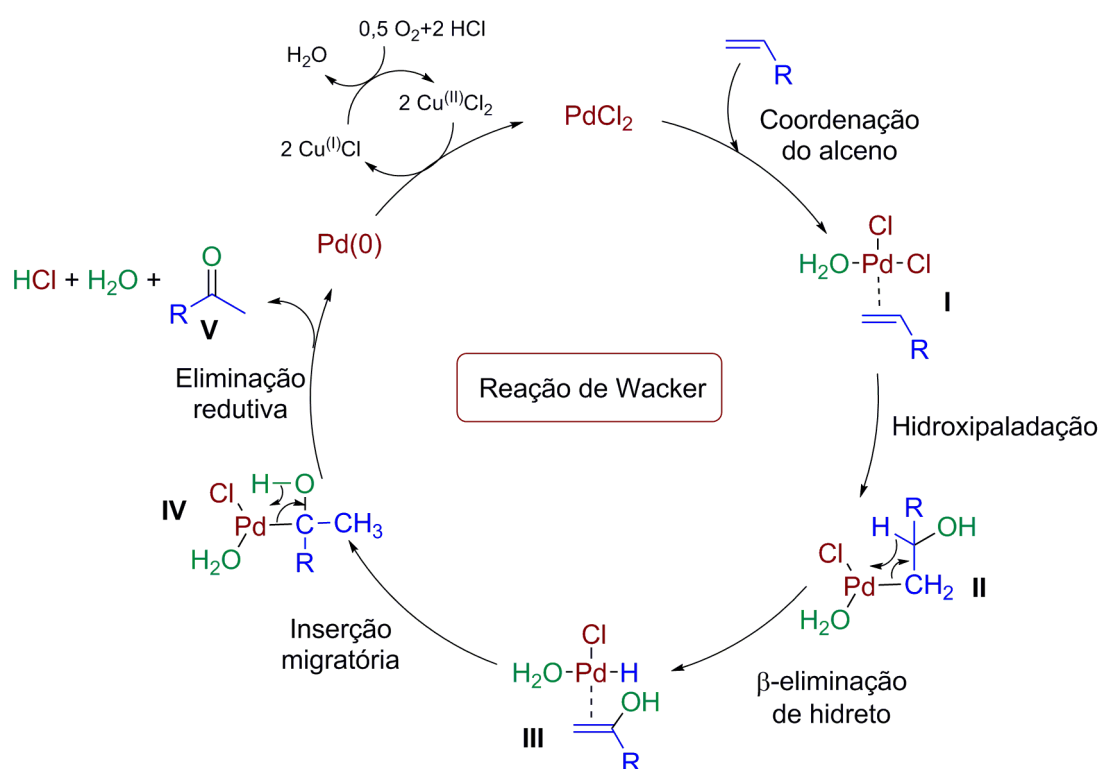


ESQUEMA 1.4 - Reação de Wacker.

O processo Wacker introduzido por Phillips trouxe uma evolução para a química, mostrando que é possível a utilização de paládio em quantidade catalítica através da introdução de um oxidante no meio, no caso o cloreto de cobre, regenerando as espécies reativas de paládio (Pd(II)) no meio, e o cloreto de cobre por sua vez pode ser re-oxidado através da ação do oxigênio molecular.¹¹

O mecanismo da reação, pelo qual o processo Wacker ocorre, recebeu atenção significativa por várias décadas e apesar das dezenas de publicações na área, alguns aspectos do mecanismo ainda são debatidos e certos passos na etapa de oxidação ainda são incertos (ESQUEMA 1.5).¹⁰ Destaca-se alguns passos importantes como: coordenação do alceno na esfera de coordenação do complexo de paládio (I); hidroxipaladação via ataque nucleofílico de uma molécula de água que pode ser inter- ou intramolecular (II) (estando a molécula de água na esfera de coordenação do paládio). O mecanismo se encaminha para uma β -eliminação de hidreto formando o produto enol (III).

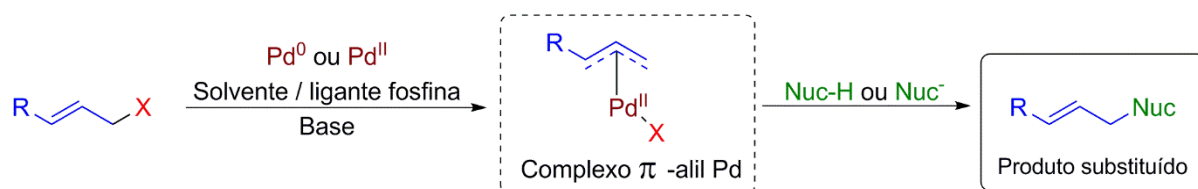
Atribui-se ao próprio paládio o auxílio na tautomerização do produto enol para sua forma ceto, através de uma inserção migratória (IV), beta-eliminação de hidreto e de uma eliminação redutiva gerando o produto de interesse (V) e o Pd(0). O paládio zero é oxidado pelo cloreto de cobre retomando sua atividade no ciclo, e o cloreto de cobre por sua vez é regenerado através da oxidação por oxigênio molecular (ESQUEMA 1.5).^{6, 10}



ESQUEMA 1.5 – Aspectos gerais mecanismo da reação de Wacker.

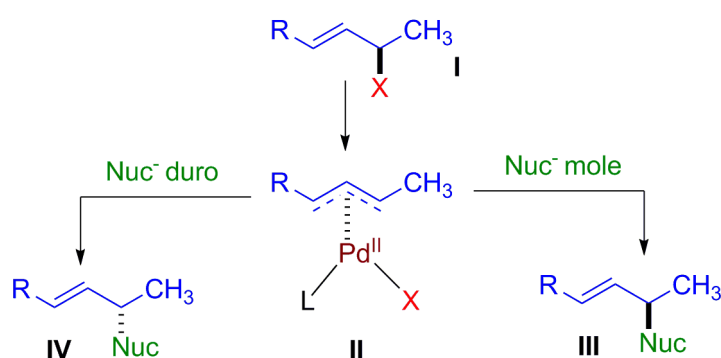
Anos mais tarde Jiro Tsuji, em 1965, demonstrou ser possível a utilização catalítica de paládio em reações de alilação de nucleófilos como o malonato de dietila via formação de um complexo de π -alil paládio.¹² Já em 1973, Barry Trost trouxe suas contribuições para a reação introduzida por Tsuji,¹³ demonstrando que a reatividade desses complexos de π -alil paládio poderiam ser moduladas através da introdução de ligantes fosfinas, proporcionando o aumento

do escopo de nucleófilos que podem ser alquilados por esse protocolo. A essa reação de alilação catalisada por espécies de π -alil paládio é conhecida como reação de Tsuji-Trost (ESQUEMA 1.6).



ESQUEMA 1.6 – Aspectos gerais da reação de Tsuji-Trost.

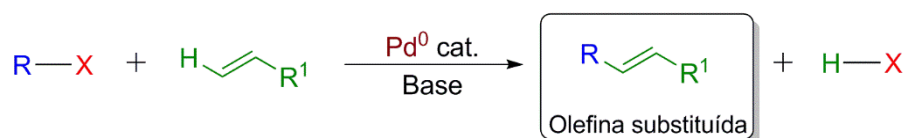
Alguns aspectos mecanísticos gerais da reação de Tsuji-Trost são abordados no ESQUEMA 1.7 abaixo. Destaca-se a formação do complexo de π -alil paládio (II) formado a partir da adição oxidativa no composto alil (I) expulsando o grupo $-X$ terminal pela espécie de paládio, que passa de $Pd(0)$ para $Pd(II)$, formando um complexo com grau de hapticidade igual a 3. O mecanismo segue para uma reação de substituição no complexo recém formado através de um ataque nucleofílico, e por fim uma eliminação redutiva do paládio que retorna ao ciclo como espécie reativa sem a necessidade da adição de um oxidante no meio.¹⁴



ESQUEMA 1.7 – Aspectos estereoquímicos da reação de Tsuji-Trost.

Geralmente os nucleófilos utilizados nas reações de Tsuji-Trost são gerados *in situ* através da desprotonação por base, sendo classificados em mole e duro (de acordo com o conceito de acidez e basicidade de Pearson). Após a adição oxidativa do paládio na espécie alil com inversão de configuração estereoquímica (**II**), o nucleófilo classificado como mole irá atacar o complexo π -alil paládio numa reação de substituição também com uma inversão de configuração (**III**) gerando portanto uma retenção global de estereoquímica (dupla inversão). Por outro lado o nucleófilo duro reage com o complexo π -alil paládio numa reação de transmetalção com retenção de configuração (**IV**), dando origem a produtos com uma inversão global de configuração (ESQUEMA 1.7).¹⁵

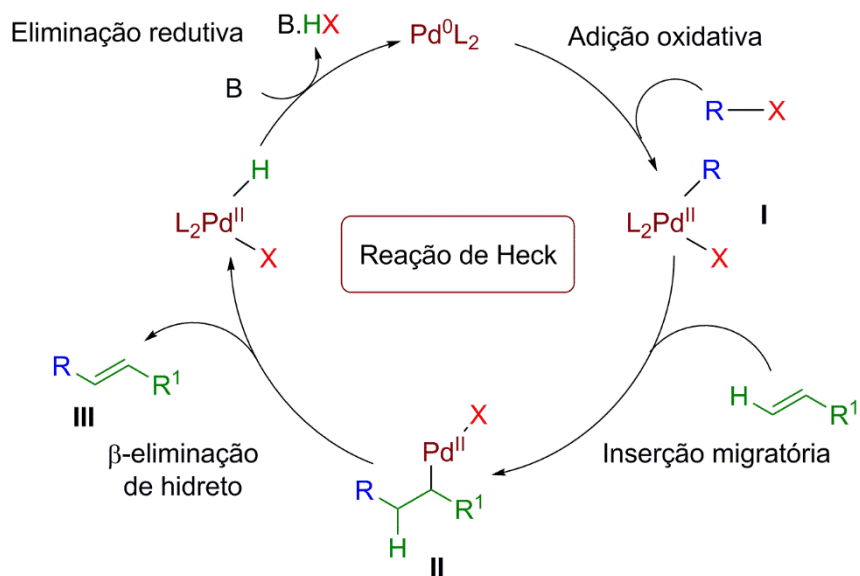
Nesse meio tempo do desenvolvimento da reação de Tsuji-Trost outro grande e importante avanço frente a catálise por paládio e síntese orgânica foi dado. Ainda no início da década de 70, Mizoroqui e Heck, independentemente, relataram que compostos olefínicos, na presença de uma base de amina estericamente impedida, podiam ser substituídos por grupos aril ou vinil através da catalise por paládio.¹⁶ Essa reação descoberta por Mizoroqui e Heck, popularmente conhecida como reação de Heck (ESQUEMA 1.8), estabeleceu um grande marco no grupo de reações conhecidas como reações de acoplamento cruzado, uma classe de reações muito importante, versátil e extremamente útil dentro da síntese orgânica.



ESQUEMA 1.8 – Reação de Heck.

Os aspectos gerais pelos quais o mecanismo da reação de Heck pode ser discutido envolve quatro principais etapas: adição oxidativa do paládio (**I**) que

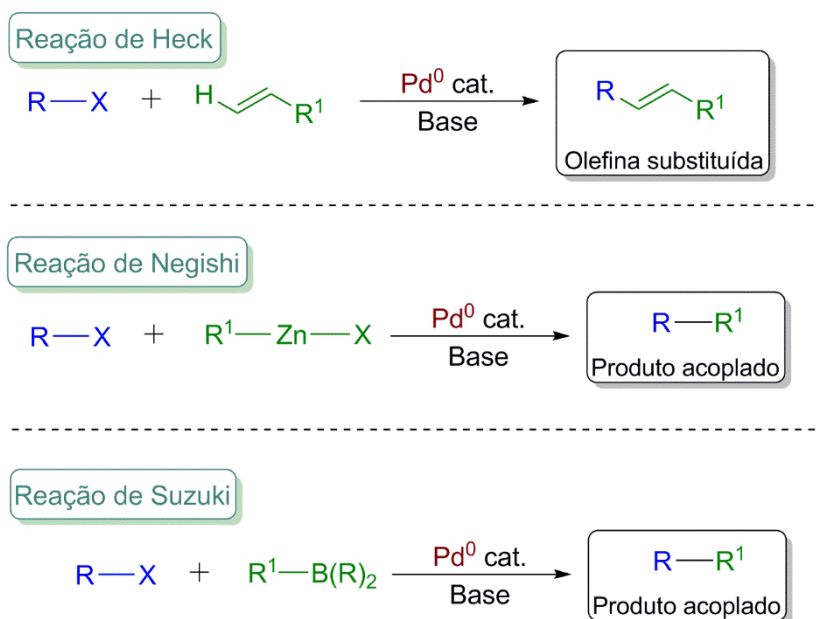
vai de Pd(0) a Pd(II) no eletrófilo, carbopaladação também conhecido como inserção migratória *syn* (II), β -eliminação de hidreto (III) e eliminação redutiva do Pd(II) para Pd(0) através do auxílio de uma base (ESQUEMA 1.9).^{8, 17}



ESQUEMA 1.9 – Aspectos gerais mecanismo da reação de Heck.

Aproximadamente 30 anos após a descoberta da reação de Heck, o próprio Richard Heck junto com outros dois pesquisadores, Ei-Ichi Negishi e Akira Suzuki, foram laureados com o prêmio Nobel de química, em 2010, pelo reconhecimento das contribuições que esses pesquisadores deram a química de acoplamento cruzado catalisado por paládio em síntese orgânica.¹⁸

De forma geral, essas reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio formam novas ligações, principalmente do tipo C-C, entre compostos de aril, alquenil e alquinil substituídos atuando como eletrófilos e uma segunda espécie como nucleófilo, sendo essa a principal diferença entre as reações. Na reação de Heck, a segunda espécie que acopla é uma olefina, enquanto na reação de Negishi é um composto de organozinco. Por fim, na de Suzuki um composto de organoboro é usado no acoplamento (ESQUEMA 1.10).^{17a}



ESQUEMA 1.10 – Visão geral das reações dos pesquisadores laureados com o prêmio Nobel de Química 2010.

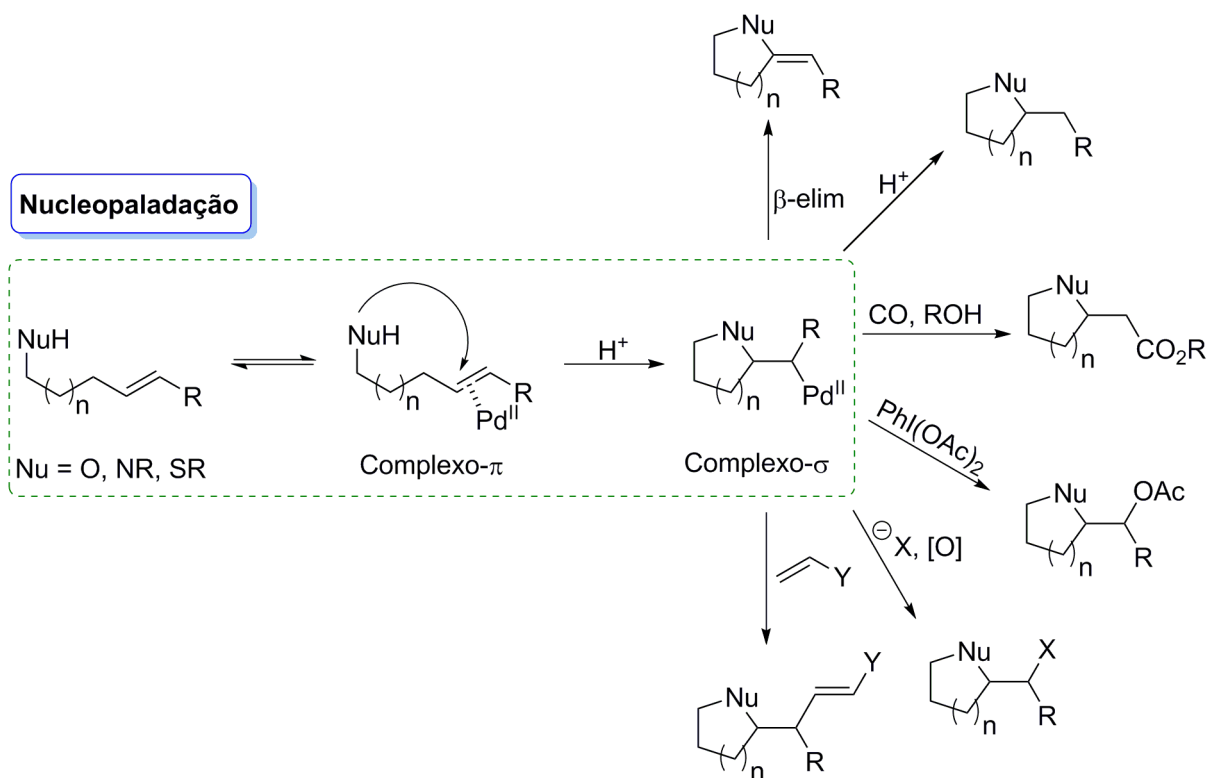
Todas essas contribuições à química de organopaládio, desde o desenvolvimento do processo Wacker até as reações de acoplamento cruzado, representaram um grande avanço para a pesquisa proporcionando a exploração de uma gama de metodologias para a síntese de heterocíclicos e de moléculas orgânicas complexas, recebendo grande destaque dentro das indústrias farmacêuticas e agroquímicas.¹⁹

1.3 - Síntese de heterocíclicos via catálise por Pd

Os heterocíclicos são importantes compostos orgânicos amplamente encontrado como subunidades em produtos naturais, farmacêuticos, moléculas que apresentam atividade biológica e numerosas moléculas orgânicas funcionais, explicando-se sua grande importância e a incessante procura por metodologias e rotas sintéticas eficientes para a sua síntese, uma missão e grande desafio para os químicos orgânicos sintéticos.²⁰

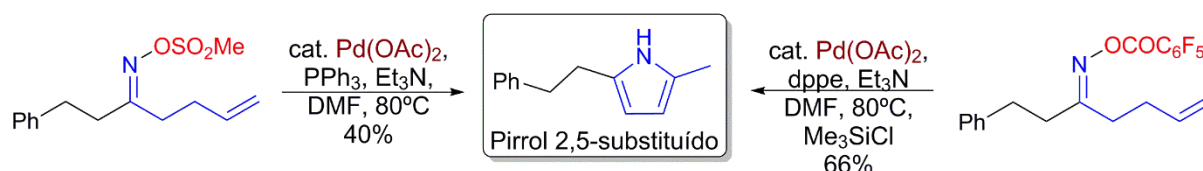
Nos últimos anos o paládio tem sido considerado como um dos metais mais versáteis para a síntese de heterocíclicos. Isso devido ao número de reações que o paládio participa e a diversidade entre elas, principalmente por possibilitar a formação de novas ligações C-C e C-heteroátomo em condições relativamente suaves, por ser usado em quantidades catalíticas baixas (comumente $\leq 5\%$), por tolerar uma variedade de grupos funcionais evitando a química dos grupos de proteção e, na maioria das metodologias, apresentar grande régio e estereosseletividade.²¹

Heterociclicações catalisadas por metais de transição via nucleófilos como nitrogênio, oxigênio e enxofre tem sido a estratégia de escolha para a síntese de heterocíclicos. Dentre essas metodologias, destaca-se as que envolvem o uso de duplas e triplas não ativadas em processos de heterociclicação catalisadas por paládio (nucleopaladação), que facilitam a adição de diferentes nucleófilos a insaturações, formando ligações C-O, C-N e C-S (ESQUEMA 1.11). Por esta estratégia, o complexo formado pode participar de transformações subsequentes variadas. O fato de gerar-se Pd(0) como produto na etapa final, faz-se necessário o uso de um oxidante para regenerar a espécie de Pd(II), sendo comumente utilizados O₂/CuCl₂, O₂/DMSO, benzoquinona, etc.^{21b} Essas metodologias baseadas em catálise por paládio têm sido vistas como uma poderosa e eficiente ferramenta para a síntese de derivados de pirrol, tiofeno, furano entre outros.^{21a}



ESQUEMA 1.11 – Heterociclização via nucleopaladação intramolecular.

Contribuindo para o grande número de heterocíclicos nitrogenados que são obtidos através de reações de nucleopaladação, Narasaka e colaboradores apresentaram estudos a respeito da formação de ligação C-N intramolecular catalisada por espécies de Pd(II) para a preparação de pirrol a partir de oximas.^{21b} Primeiramente relatou que a utilização de *O*-sulfoximas γ,δ -insaturadas na presença básica de Et₃N, DMF, sob aquecimento e catálise com espécies de Pd(II) com ligantes fosfinas forneciam prontamente pirrol 2,5-substituídos com rendimento de 40%. Alguns outros estudos revelaram-se mais satisfatórios com maiores rendimentos (66%), utilizando agora como material de partida a *O*-pentafluorobenzoil oxima, ainda em meio básico de Et₃N e aquecimento em DMF com a mesma fonte de Pd(II) que o estudo anterior, porém com um novo tipo ligante de fosfina sendo este agora bidentado (dppe) e a necessidade do uso de cloreto de trimetilsilil para promover a isomerização e fornecer o pirrol de interesse (ESQUEMA 1.12).²²



ESQUEMA 1.12 - Reações de nucleopalação para obtenção de pirrol 2,5-substituído desenvolvidas por Narasaka e colaboradores.

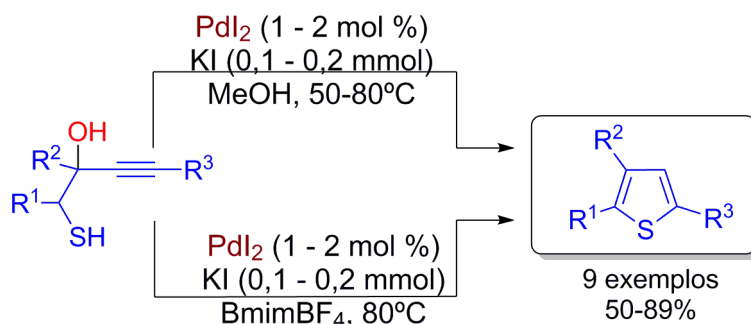
Outra metodologia que destaca-se para a síntese de pirrol polisubstituído é descrita em 2014 por Jiang, abordando transformações em cascata para a formação de ligações C-C e C-N através de arilação oxidativa de duplas não ativadas e ciclização intramolecular do tipo aza-wacker. O material de partida utilizado fora *N*-homoalilaminas e ácidos arilborônicos, meio básico de Et₃N, em acetonitrila, sob aquecimento e como fonte de paládio (II) o cloreto de paládio e co-oxidante o acetato de cobre trazendo 24 exemplos com até 88% de rendimento (ESQUEMA 1.13).²³



ESQUEMA 1.13 – Síntese de pirrol polisubstituído via heterociclização catalisada com Pd e reações de arilação e aminação oxidativa de alcenos.

Além do pirrol, outro importante heterocíclico de 5 membros foi obtido via reações de nucleopalação, conforme descrito no trabalho de 2012 publicado por Salerno e colaboradores, apresentando-se a síntese de tiofenos substituídos partindo de 1-mercapto-3-in-2-ol, através de ciclização intramolecular catalisada por espécies de Pd(II), seguida de uma desidratação. A reação se processa no meio com excesso de KI e PdI₂ como fonte de paládio.

Também é apresentada duas opções de solventes: um convencional, o metanol, e um não convencional, líquido iônico BmimBF₄ no qual o catalisador pode ser reciclado (ESQUEMA 1.14).²⁴



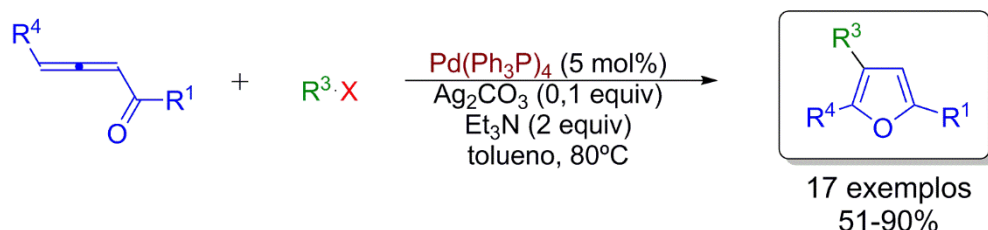
ESQUEMA 1.14 – Síntese de tiofeno via heterociclização intramolecular catalisada por espécies de Pd(II).

Heterocíclicos oxigenados de cinco membros, como os furanos, também podem ser obtidos por protocolos que envolvam a catálise por paládio em reações de nucleopalação. Os substratos tipicamente envolvidos para essa transformação são as propargil/alênil cetonas e dicetonas, e propargil álcoois.²⁵

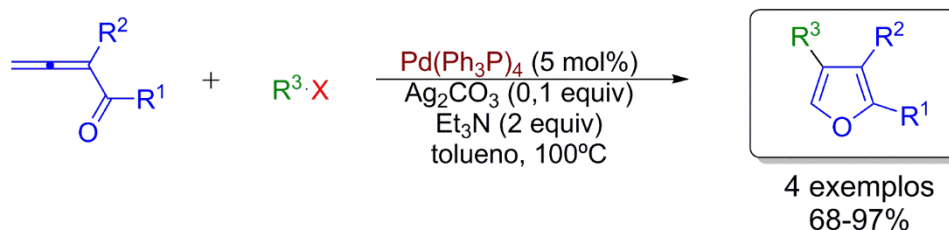
Ma e colaboradores, em 2003, reportaram a síntese de furanos tri-substituídos e tetra-substituídos a partir de compostos substituídos de 1,2-alênil cetonas e haletos orgânicos via oxopalação com espécies de Pd(0). Demonstraram a síntese de furanos 2,3,5-substituídos empregando 1,2-alênil cetonas γ -substituídas como material de partida em meio de 0,1 equivalente de carbonato de prata e 2 equivalentes de Et₃N, resultando nos furanos de interesse com rendimentos de 51-90% (ESQUEMA 1.15 a). Empregando compostos de 1,2-alênil cetonas α -substituídas mostrou-se ser possível obter, agora, os furanos 2,3,4-substituídos com excelentes rendimentos, variando de 68-97% (ESQUEMA 1.15 b). Já para os furanos tetrassubstituídos utilizou-se 1,2-alênil cetonas α , γ -substituídas, em meio de 0,2 equivalentes de TBAB e carbonato de potássio como base em 2 equivalentes e os rendimentos de 51-94% (ESQUEMA 1.15 c),

mostrando a versatilidade e possibilidade de se acessar furanos com substituições variadas.²⁶

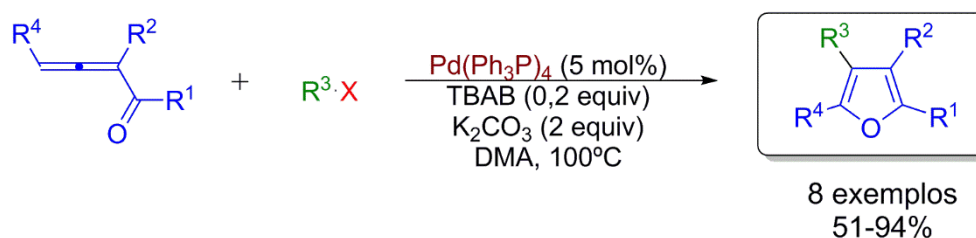
a) Furano 2,4,5 - substituído



b) Furano 2,3,4 - substituído



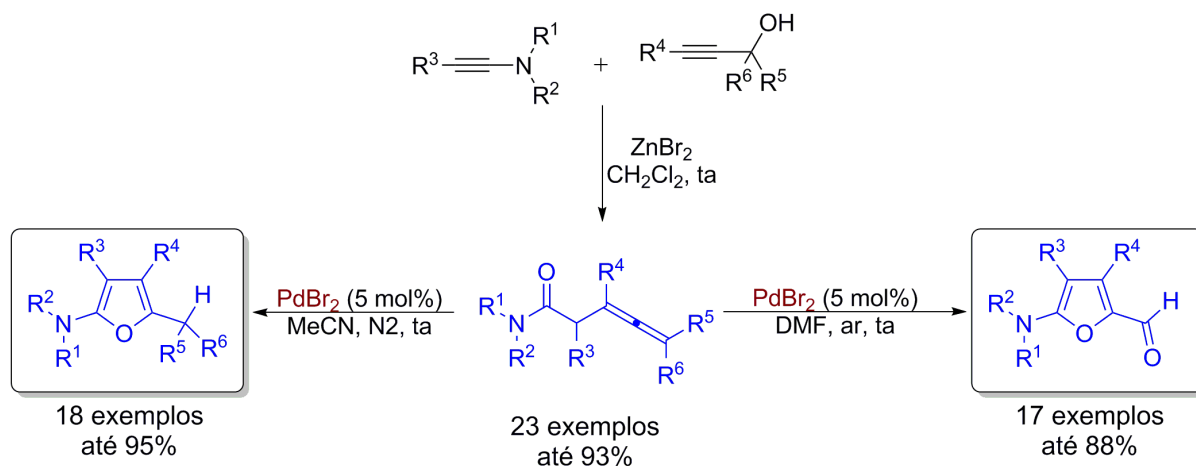
c) Furano 2,3,4,5 - substituído



ESQUEMA 1.15 – Síntese de furanos via oxopaladação com espécies de Pd(0).

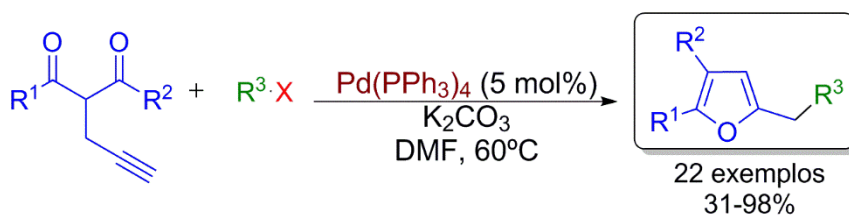
Cheng e colaboradores em 2015, em uma abordagem divergente, demonstraram ser possível acessar furanos tetrassubstituídos, mais especificamente 2-aminofuranos, via catálise com fonte de Pd(II). Neste protocolo os autores também demonstraram a possibilidade de formar uma variedade de derivados 5-alkil e 5-formil furanos, partindo do mesmo substrato, apenas alterando o solvente de MeCN para DMF e a atmosfera do meio, de inerte (N_2) para oxidante (ar atmosférico). No entanto, os substratos utilizados para essa

transformação, as homoalenil amidas, apresentam-se com certa complexidade estrutural e de síntese, sendo necessária sua previa preparação a partir de *N*-sulfonil inamidas, álcoois propargílicos, ZnBr₂, e CH₂Cl₂ anidro (ESQUEMA 1.16).²⁷



ESQUEMA 1.16 – Síntese de 2-aminofuranos através de reações de oxopaladação com Pd(II).

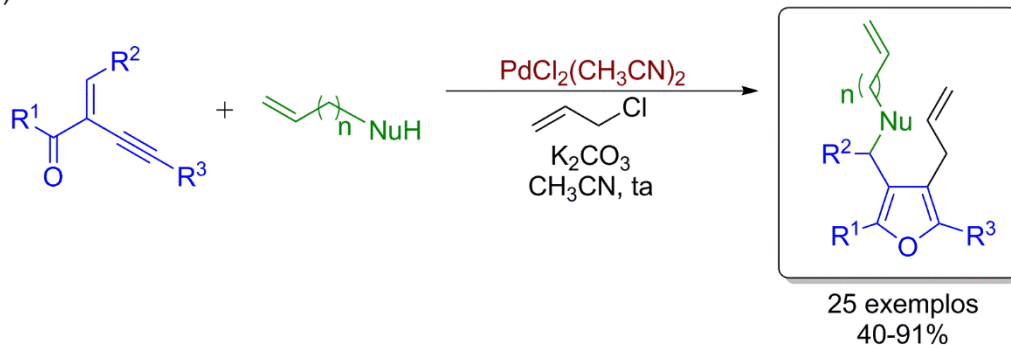
As dicetonas propargílicas são compostos também relatados como materiais de partida para a síntese de furanos via nucleopaladação. Parisi e seu grupo em 2003, demonstraram estudos acerca da síntese de furanos trissubstituídos via oxopaladação utilizando como materiais de partida as 2-propionil-1,3-dicarbonílicos e os haletos/triflatos orgânicos (ESQUEMA 1.17). O protocolo apresenta-se tolerante a vários grupos funcionais presentes nos dois materiais de partida, e a utilização de atmosfera de monóxido de carbono leva a incorporação do mesmo nos produtos finais resultando em derivados de acil e enol furanos com bons rendimentos.²⁸



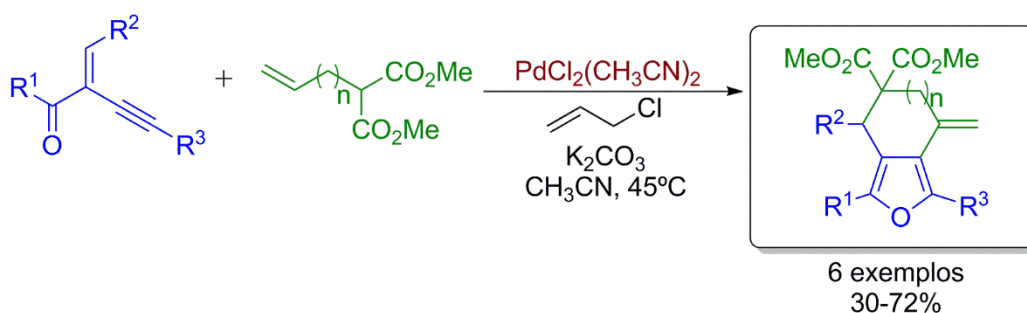
ESQUEMA 1.17 – Síntese furanos trissubstituídos via oxopalação com Pd(0).

Em 2009, os autores Xiao e Zhang perceberam durante seus estudos que desenvolver uma rota para sintetizar furanos tetrassubstituídos, principalmente os bicíclicos, é mais desafiador do que protocolos para acessar furanos trissubstituídos. Foi então que desenvolveram um protocolo a partir de 2-(1-alkinil)-2-alken-1-onas como material de partida, menos usual e mais complexo estruturalmente do que os anteriormente apresentados. Com este protocolo em mãos, foi possível a reação com diferentes nucleófilos e haletos alílicos sob a catálise de Pd(II) para a síntese de furanos tetrassubstituídos e principalmente a preparação de furanos tetrassubstituídos bicíclico 3,4-fundidos com bons rendimentos (ESQUEMA 1.18).²⁹

a) Furanos tetrasubstituídos



b) Furanos tetrasubstituídos bicíclico 3,4-fundidos



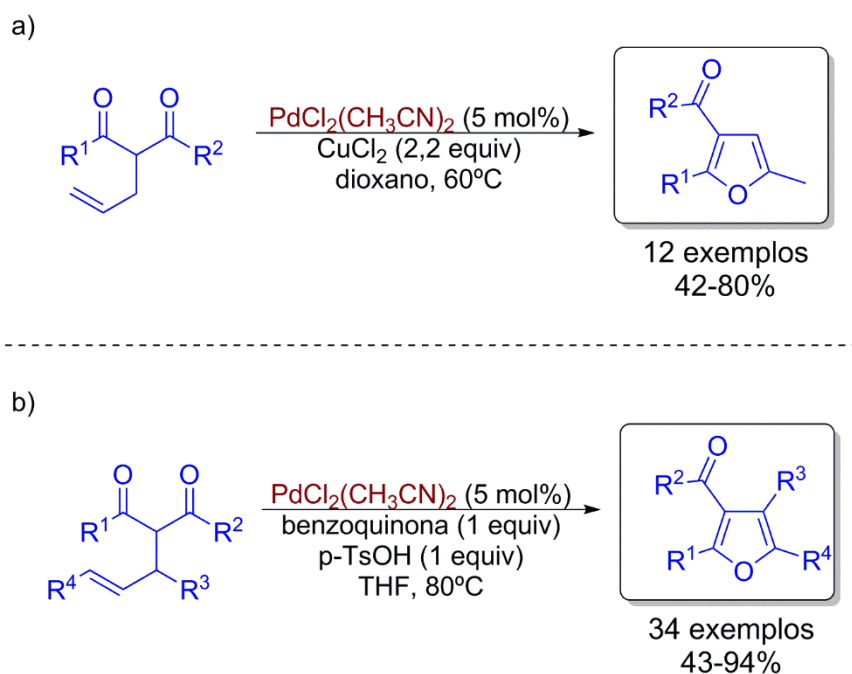
ESQUEMA 1.18 – Síntese de furanos tetrasubstituídos (a), e bicíclico fundidos (b) via reações de oxopaladação.

A maioria dos protocolos encontrados na literatura para a síntese de furanos via ciclização catalisada por paládio abordam materiais de partida como alquinil e alenil cetonas.³⁰ Materiais como os alquenil cetonas são menos explorados, apesar de serem mais acessíveis e mais facilmente manipuláveis quando comparado com os derivados alquinos e alenos.²⁹ Encontra-se, até o presente momento, apenas duas metodologias para a síntese de furanos substituídos partindo de 2-alquenil-carbonilas com a química de paládio (II).

O trabalho pioneiro de 2004 reporta o uso de 2-alquenil-1,3-diona, com dupla terminal, como únicos exemplos na síntese de furanos 2,3,5-substituídos, a fonte de paládio utilizada fora o $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ na presença de 2,2 equivalentes de cloreto de cobre em dioxano a 60°C. Apresentando um escopo

bem limitado ao uso de substituintes alquílicos com 12 exemplos e rendimentos até 80% (ESQUEMA 1.19 a).³¹

O segundo, reportado em 2015, também explora o uso de 2-alquenil-carbonilas, com alquenos substituídos em 2-alquenil-1,3-diona, estendendo-se a metodologia para β -cetoésteres, usando $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ como fonte de paládio. Neste trabalho é explorado o uso de condições ácidas (1 equiv *p*-TsOH) e de um 1 equivalente de co-oxidante orgânico (BQ), em solvente DMF, a 80°C. Um escopo amplo e bem explorado é apresentado para este protocolo com 34 exemplos e rendimentos entre 43-94% (ESQUEMA 1.19 b).³²



ESQUEMA 1.19 - Preparação de furanos substituídos empregando 2-alquenil-1,3-dicarbonilas em processos de oxopalação.

Observa-se que ambos trabalhos apresentados para preparação de furanos substituídos a partir de 2-alquenil-carbonilas e Pd(II) utilizam-se oxidantes desde metálico a orgânico (CuCl_2 e BQ). Conforme mencionado anteriormente, a necessidade do uso de um co-oxidante é devido ao fato de gerar-

se paládio zero ao fim do ciclo catalítico, fazendo-se necessário o uso de um oxidante para regenerar a espécie ativa de paládio para a reação (Pd(II)).

O progresso no uso e nos tipos de co-oxidantes empregados nas reações de oxopaladação intramolecular pode ser acompanhado através da síntese de benzofuranos e hidrofuranos ao longo dos anos (FIGURA 1.2). O trabalho pioneiro na síntese destas unidades foi descrito por Hosokawa, que em 1973 relatou a síntese de benzofuranos através de sais derivados de *orto*-alil-fenóis com o uso equimolar da espécie de paládio (FIGURA 1.2 a).³³ Um progresso proposto pelo próprio pesquisador e seu grupo dois anos mais tarde foi a utilização equimolar de um co-oxidante, no caso o acetato de cobre hidratado, possibilitando deste modo o uso do paládio em quantidades catalíticas (FIGURA 1.2 b).³⁴

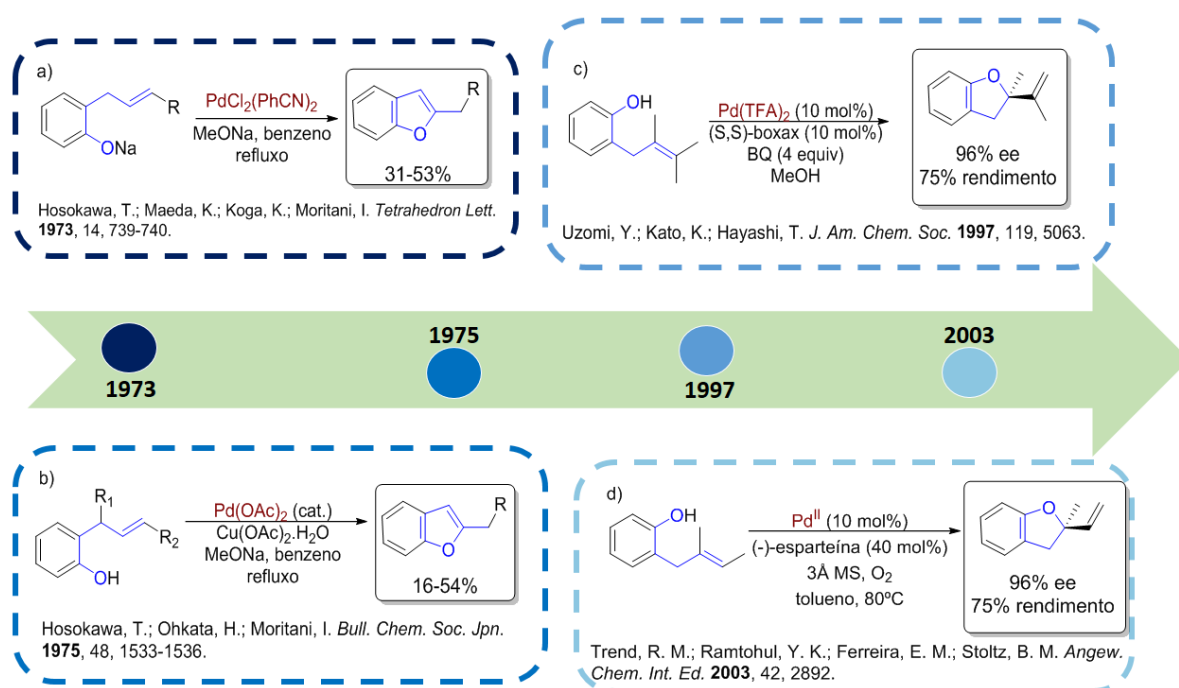


FIGURA 1.2 - Evolução do uso de co-oxidantes através da síntese benzofuranos/hidrofuranos em oxopaladação intramolecular.

Anos mais tarde, em 1997, Uzomi e colaboradores deram o novo passo para a evolução do uso de co-oxidantes em reações de oxopaladação, agora, para a síntese de hidrofurano. Os pesquisadores descreveram a introdução do uso

de moléculas orgânicas como co-oxidante no lugar dos complexos metálicos, no caso a molécula orgânica com potencial de oxidação de escolha fora a benzoquinona sendo necessário neste protocolo o seu uso em excesso (FIGURA 1.2 c).³⁵

Um importante passo no desenvolvimento de métodos mais benignos nesta química foi o desenvolvimento de uma condição aeróbica, onde o oxigênio apresenta-se como único co-oxidante para a regeneração do catalisador. Heterociclações aeróbicas catalisadas por outros metais como o cobalto, por exemplo, já são conhecidas a bastante tempo, ao passo que o uso de paládio encontra-se em franco desenvolvimento. Como o trabalho publicado em 2003 por Stoltz, seu grupo demonstrou pela primeira vez e com sucesso uma versão aeróbica envolvendo uma reação de oxopaladação intramolecular para a síntese de hidrofuranos (FIGURA 1.2 d).³⁶

1.4 - Furanos

Os heterocíclicos são considerados compostos orgânicos muito importantes por serem encontrados tanto em produtos naturais como em moléculas que apresentam atividade biológica, justificando sua ampla utilização em química sintética e medicinal.³⁷

Dentre essa ampla classe de compostos heterocíclicos destaca-se os furanos que podem ser compreendidos basicamente como anéis aromáticos de cinco átomos sendo quatro de carbonos e um de oxigênio. Essas unidades são frequentemente encontradas como estrutura-chave em diversos produtos naturais, moléculas bioativas e produtos farmacêuticos (FIGURA 1.3). Muitas delas apresentam atividades biológicas destacadas como: antibiótica (nitrofurantoin); em tratamento de úlceras (ranitidine); antiarrítmico e vasodilatador (amiodaron);

corticosteroide (mometasone). Além disso, são amplamente utilizados como bloco de construção em síntese de moléculas mais complexas.³⁸

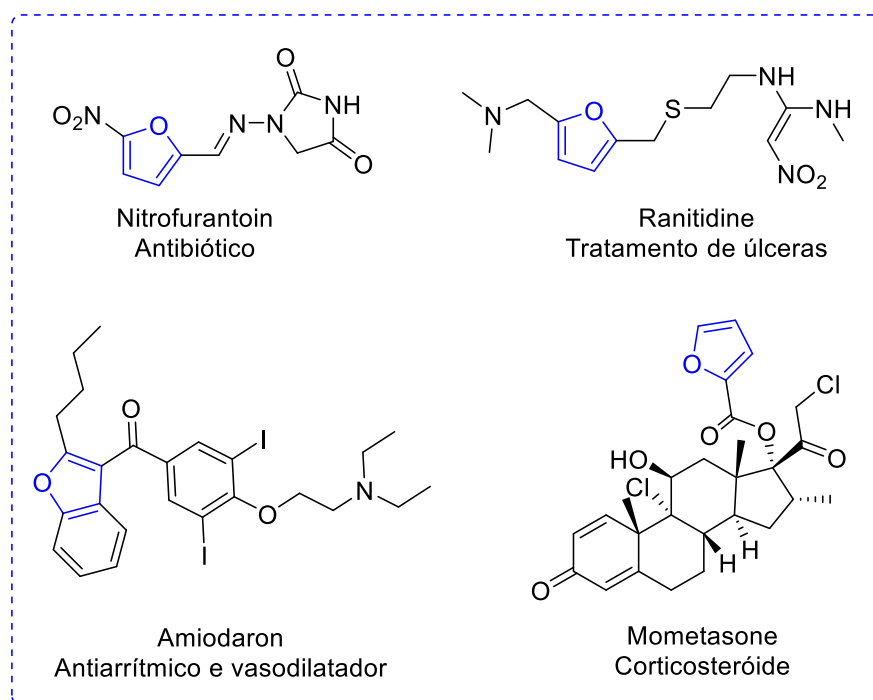
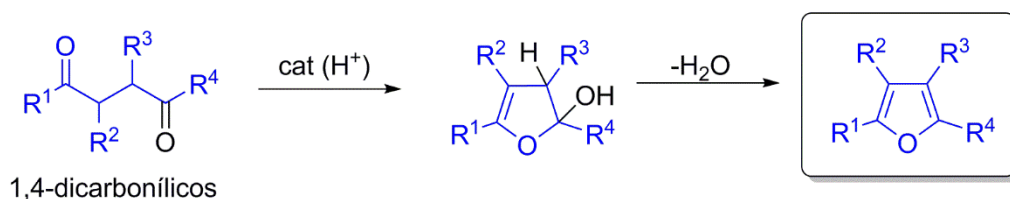


FIGURA 1.3 – Exemplos de furanos substituídos presentes em fármacos.

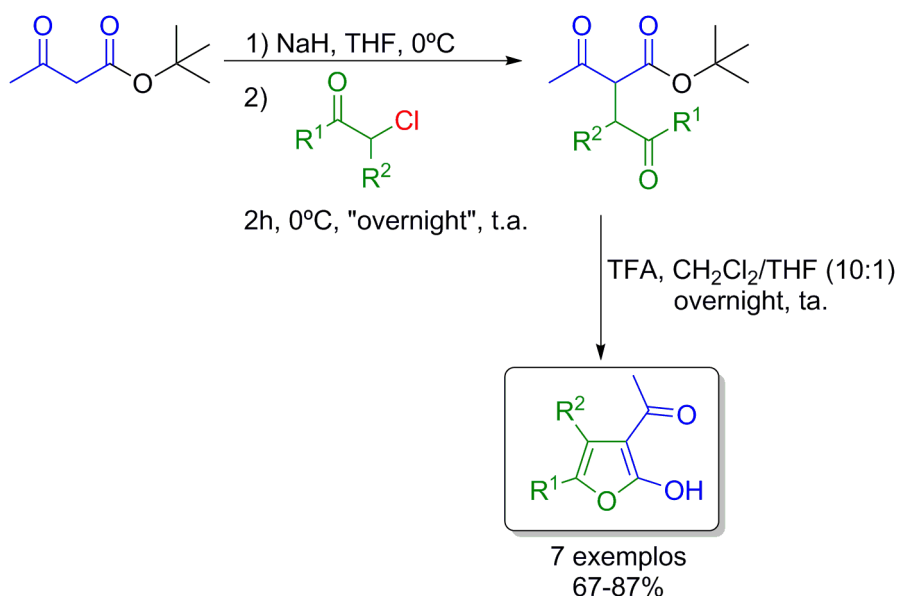
Dada a devida importância aos furanos, algumas metodologias consolidadas para a sua síntese podem ser encontradas na literatura. Destacando-se as reações conhecidas por mais de um século como síntese de Paal-Knorr.

A síntese de Paal-Knorr trata-se de uma heterociclização catalisada por ácido de compostos 1,4-dicarbonílicos (ESQUEMA 1.20). Este é o método mais popular para a obtenção de furanos e de outros importantes heterocíclicos como o pirrol e o tiofeno. Destaca-se como desvantagens desse protocolo alguns problemas relacionados a preparação dos materiais de partida com diferentes substituintes e a drástica condição ácida exigida para a ciclização.³⁹



ESQUEMA 1.20 – Visão geral da reação de Paal-Knorr para a síntese de furanos.

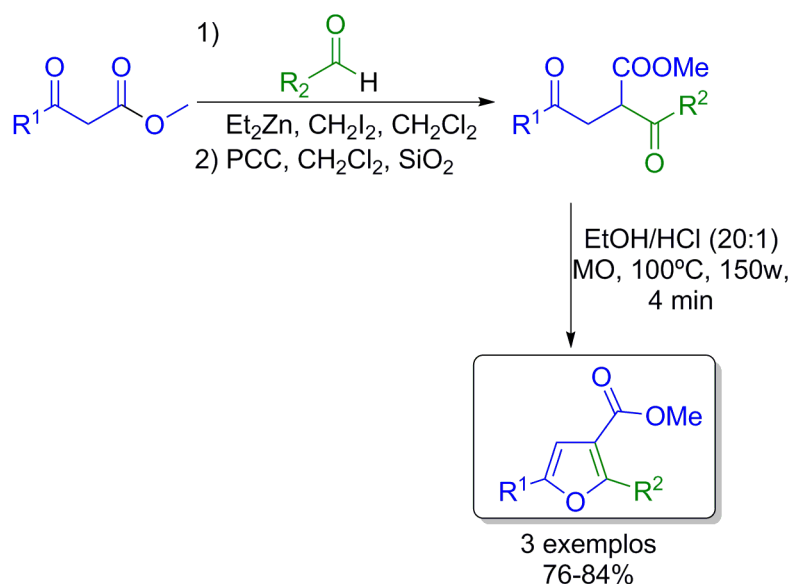
Em 2000, Stauffer e Neier trouxeram uma abordagem a esta química com um protocolo de duas etapas partindo do acetoacetato de *terc*-butila e diferentes α -halogenocetonas para a formação do intermediário 1,4-dicarbonílicos com diferentes substituintes. Sob auxílio de TFA, estes intermediários formam 2-hidroxi-3-acetilfuranos monosubstituídos, com substituintes ricos em elétrons, porém, em um escopo limitado com apenas 7 exemplos descritos (ESQUEMA 1.21).⁴⁰



ESQUEMA 1.21 – Síntese de furanos polisubstituídos via reação de Paal-Knorr com TFA.

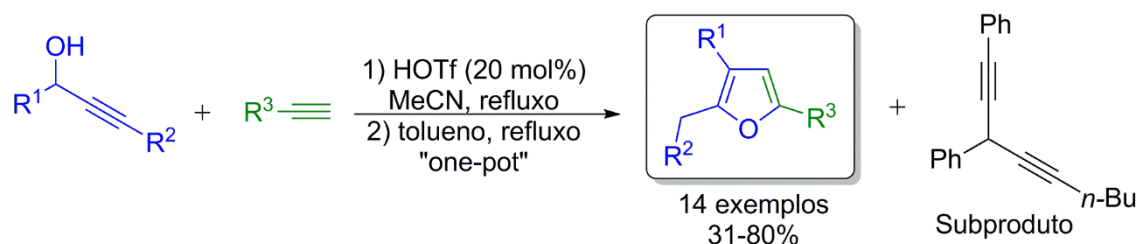
Taddei e colaboradores, 5 anos mais tarde, demonstraram ser possível uma abordagem da síntese de Paal-Knorr assistida por micro-ondas e catálise por ácido clorídrico num protocolo de três etapas para a síntese de furanos

substituídos. Entretanto, também apresentou um escopo limitado, 3 exemplos de furanos, e com uma etapa importante para a síntese do intermediário 1,4-dicarbonílico envolvendo o uso de um reagente de oxidação tóxico, o PCC (ESQUEMA 1.22).⁴¹



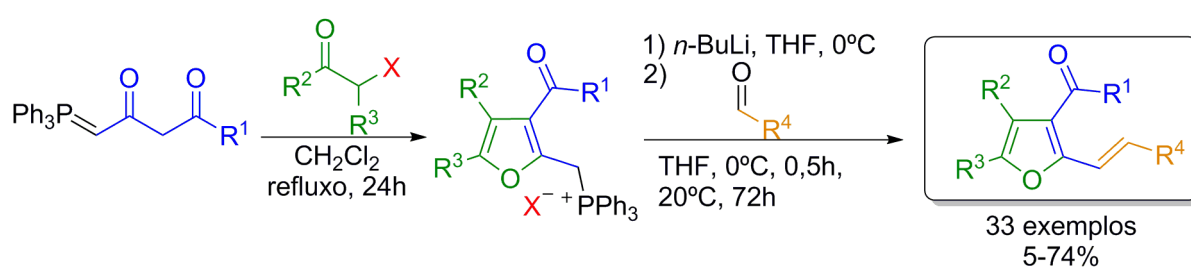
ESQUEMA 1.22 – Síntese de furanos trissubstituídos via reação de Paal-Knorr assistida por MO.

Metodologias que fazem uso de outros materiais de partida mais acessíveis como álcoois propargílicos sob catalise ácida também são encontrados na literatura. Um exemplo foi o trabalho de Wang em 2011, abordando a síntese de furanos substituídos em um escopo considerável de 14 exemplos, partindo de álcoois propargílicos e alquinos terminais, utilizando quantidades catalíticas de TfOH. Contudo, condições extremas de aquecimento são necessárias, como 2 refluxos em sequência, o primeiro em acetonitrila e o segundo em tolueno, além da competição pela formação de um subproduto (ESQUEMA 1.23).⁴²



ESQUEMA 1.23 – Síntese de furanos trissubstituídos via catálise com HOTf.

Encontra-se na literatura também a síntese de furanos baseado na reação de compostos 1,3-dicarbonílicos e α -halogenocetonas sob condições básicas conhecida como reação de Feist-Benary. Essa reação foi explorada para a síntese de furanos tetrassubstituídos como o 3-acil-2-alquênil furanos como demonstrado por Langer em 2006. O protocolo apresenta a preparação dos furanos através de ciclocondensação de (2,4-dioxobutilidene)-fosforanas com α -halogenocetonas e em sequência reação de Wittig com aldeído. As condições apresentadas para os possíveis procedimentos são de relativa complexidade, e envolvem o uso de refluxo de solvente orgânico, aquecimento sem solvente e pressão reduzida além do emprego de uma base extremamente forte como *n*-BuLi (ESQUEMA 1.24).⁴³



ESQUEMA 1.24 – Síntese de furanos polisubstituídos via reação de Feist-Benary.

As metodologias apresentadas anteriormente abordam tipos de reações bem conhecidas na literatura. Contudo, as condições reacionais empregadas em sua maioria envolvem aquecimento a altas temperaturas e tempos reacionais relativamente longos, em condições fortemente ácidas ou básicas,

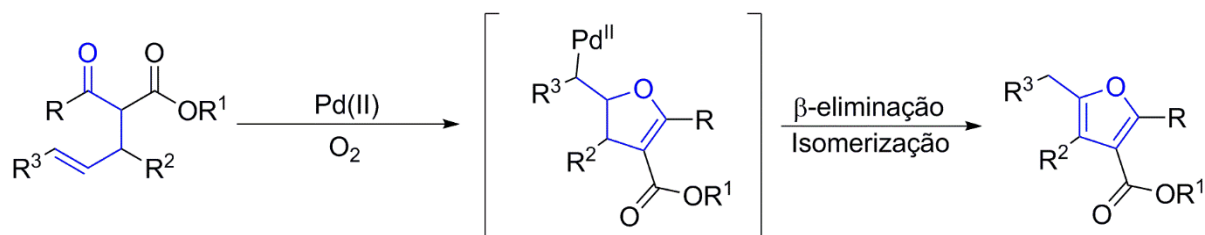
dificultando o seu emprego em sistema com maior complexidade estrutural por possíveis problemas de incompatibilidade com grupos funcionais presentes, além da dificuldade de preparação dos materiais de partida em geral mais sofisticados que os próprios produtos, para algumas destas metodologias.

A síntese de heterocíclicos, com destaque para os furanos substituídos, tem sido um campo de grande interesse para os químicos orgânicos sintéticos visto que são moléculas de grande importância frequentemente encontradas como unidades em moléculas com atividade biológica e farmacêutica e, portanto, muito explorada como blocos de construção em síntese total. Apesar da síntese dos furanos ser consolidada na literatura por vários métodos, com destaque para a reação de Paal-Knorr, a procura pelo desenvolvimento de metodologias empregando as reações de heterociclicização intramolecular catalisadas por paládio tem sido crescente uma vez que essas reações tem se mostrado extremamente interessantes por ocorrerem em condições relativamente brandas, serem em sua grande maioria específicas e tolerar uma grande variedade de grupos funcionais presentes nos substratos, dentre outras vantagens.

Embora os compostos 2-alquenil-dicarbonílicos sejam moléculas estruturalmente simples e acessíveis, apenas duas dentre o número representativo de metodologias de nucleopalação intramolecular, catalisadas por paládio, para a síntese de furanos trissubstituídos são encontradas na literatura. Além do número escasso de metodologias empregando o 2-alquenil-dicarbonílicos, as únicas duas existentes envolvem o uso equimolar ou em excesso de oxidantes metálicos e orgânicos para a regeneração do catalisador, representando esta característica uma importante desvantagem em termos de geração de resíduos.

2 - Objetivos

O objetivo deste trabalho (ESQUEMA 2.1) é desenvolver uma metodologia aeróbica que suprima o uso de co-oxidantes orgânicos ou inorgânicos, visando a utilização direta de oxigênio molecular na síntese de furanos através de nucleopaladação intramolecular aeróbica, utilizando substratos pouco explorados como os derivados β -cetoésteres e fontes de Pd(II).



ESQUEMA 2.1 – Objetivo geral do tabalho.

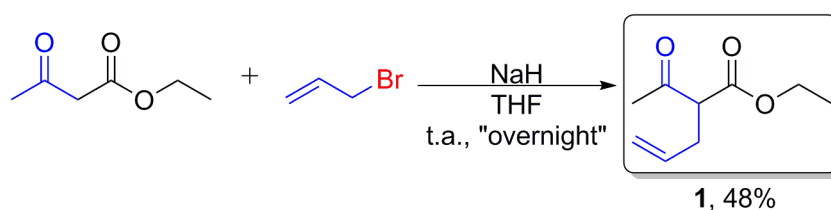
Os objetivos específicos são desenvolver uma condição otimizada para a síntese de furanos trissubstituído, sintetizar diversos materiais de partidas para serem submetidos nessa condição e assim avaliar a abrangência da metodologia nas respectivas tabelas de escopo reacional.

3 - Resultados e Discussão

3.1 - Estudos Preliminares

A procura por uma metodologia eficiente para a síntese de furanos via reações de oxopaladação iniciou-se com a busca por substratos que apresentassem reatividade frente a este tipo de transformação e que empregassem a menor quantidade possível de etapas para a sua preparação. Os substratos de escolha foram os do tipo 2-alquênil-1,3-dicarbonílicos que apresentam essas vantagens e ainda foram pouco explorados na literatura. Dentre essa classe de substratos, decidiu-se explorar inicialmente os compostos dicarbonílicos que possuísse menor ocorrência nas metodologias encontradas na literatura para essa transformação, destacando-se os 2-alquênil- β -cetoésteres com apenas 3 exemplos na literatura.³²

Dentre os 2-alquênil- β -cetoésteres, o composto inicialmente escolhido fora o etil 2-acetil-4-metilpent-4-enoato (**1**) sintetizado de acordo com o procedimento descrito previamente na literatura. Empregando como reagentes o acetil acetoacetato de etila, o brometo de alila e uma base forte como o hidreto de sódio (ESQUEMA 3.1) obtendo o produto de alilação com 48% de rendimento.⁴⁴



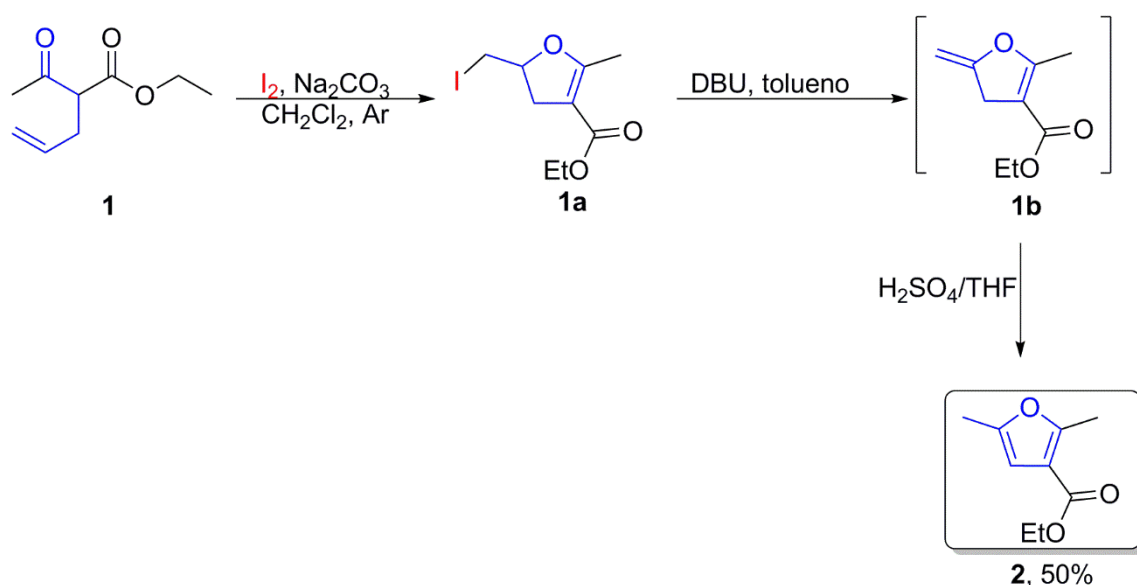
ESQUEMA 3.1 – Preparação do do etil 2-acetil-4-metilpent-4-enoato (composto **1**).

O produto **1** obtido foi caracterizado por técnica espectroscópica de ressonância magnética nuclear. No espectro de RMN de ¹H (FIGURA 8.1, na seção de espectros) observou-se um sinal em δ 5,75 ppm com multiplicidade ddt referente ao hidrogênio ligado ao C5 vinílico interno do grupo alil. Os hidrogênios

do C6 terminal da dupla ligação foram identificados em δ 5.10 e 5.05 ppm com multiplicidade dq. As constantes encontradas para o acoplamento entre eles e os hidrogênios vicinais em *cis* e em *trans* foram respectivamente 10.27 e 17.10 Hz. Destaca-se que esses mesmos hidrogênios ligados ao carbono terminal experimentam ambientes químicos diferentes e por consequência são magneticamente diferentes resultando tanto em um acoplamento geminal como também um acoplamento com os hidrogênios alílicos do CH₂. Os valores de *J* para esses acoplamentos são muito semelhantes - aproximadamente 1.5 Hz - resultando num sinal com menor multiplicidade do que seria esperado caso essas constantes de acoplamento fossem significativamente diferentes. O sinal correspondente ao hidrogênio entre a carbonila e a carboxila foi identificado como tripleto em δ 3.52 ppm com *J* igual a 7.4 Hz, sendo esse desdobramento devido ao acoplamento com o grupo CH₂ do alil. Os sinais dos hidrogênios do grupo etil também foram identificados bem como o CH₃ da carbonila mostrando que os hidrogênios dos grupos funcionais dos materiais utilizados na reação encontram-se conectados no mesmo esqueleto carbônico, demonstrando, portanto, que o produto esperado foi obtido. Esse resultado foi corroborado pela análise do espectro de RMN de ¹³C do composto **1**, disponível na FIGURA 8.2 na Seção de Espectros no qual observa-se principalmente o sinal da carbonila e da carboxila bem como os da dupla ligação entre C5 e C6.

Para podermos acompanhar melhor os testes metodológicos delineados inicialmente, procedemos com a preparação do furano trissubstituído **2** esperado como produto para a reação de oxopaladação. Para tal, empregamos o composto **1** previamente sintetizado, seguindo um procedimento descrito na literatura envolvendo 3 etapas de preparação.⁴⁵ A primeira etapa envolveu uma reação de iodoeterificação, levando a formação do iodo-hidrofurano **1a**. Após tratamento com DBU do bruto reacional e eliminação de iodeto, forma-se o intermediário instável **1b**, que também sem prévia purificação sofre processo de

migração da dupla em meio ácido fornecendo o composto com rendimento global de 50% (ESQUEMA 3.2).

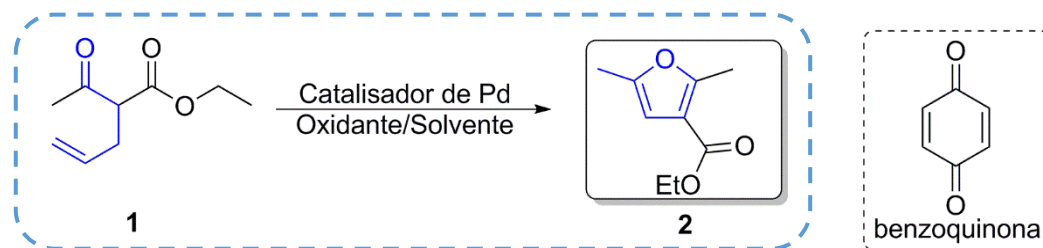


ESQUEMA 3.2 – Síntese do padrão de furano trissubstituído (composto 2).

O composto 2 foi caracterizado por RMN de ^1H (FIGURA 8.3) sendo possível observar na região de δ 6 e 2 ppm o aparecimento de novos sinais de hidrogênios em relação ao espectro de ^1H do composto 1 (FIGURA 8.1). Destaca-se o surgimento do sinal em 6.21 ppm correspondente ao hidrogênio ligado ao C4 no anel aromático e dos H da metila C6 vicinal ao C4 em 2.23 ppm, em detrimento do desaparecimento dos dois sinais dos hidrogênios em C5 e C6 do composto 1 discutidos anteriormente.

Este furano (composto 2) foi utilizado como padrão nas análises de CCD e CG-EM para acompanhamento dos testes iniciais da reação de heterociclicização via oxopaladação intramolecular. Nossa intenção nestes primeiros passos foi o de avaliar a reatividade do nosso material de partida frente a alguns procedimentos experimentais já descritos na literatura com Pd(II) para substratos similares. Os resultados dos testes iniciais são encontrados descritos na TABELA 3.1.

TABELA 3.1 – Condições empregadas nos testes reacionais iniciais.



Entrada	Catalisador (mol%)	Oxidante	Aditivo	Solvente	T (°C)	Tempo (h)	Conversão (%) ^b
1	Pd(OAc) ₂	CuCl ₂ (2.2 equiv)	-	dioxano	80	20	32
2	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	BQ (1 equiv)	<i>p</i> -TsOH ^a	THF	80	20	44 (42) ^c
3	PdCl ₂	BQ (1 equiv)	<i>p</i> -TsOH ^a	THF	80	29	8
4	Pd(PPh ₃)Cl ₂	BQ (1 equiv)	<i>p</i> -TsOH ^a	THF	80	29	-
5	PdCl ₂ (C ₆ H ₆ CN) ₂	BQ (1 equiv)	<i>p</i> -TsOH ^a	THF	80	29	26

Os testes foram realizados empregando 1.0 mmol de **1**, 5 mol % de catalisador, em 10 mL de solvente. ^{a)} 1 equiv. de aditivo. ^{b)} Taxa de conversão foi calculada com base nas integrais relativas entre reagente e produto no cromatograma obtido através do CG-EM. ^{c)} Rendimento isolado.

Afim de avaliar-se os parâmetros necessários para promover a reação, foi primeiramente testada as condições reacionais dos dois únicos exemplos de procedimentos encontrados na literatura envolvendo compostos 2-alquênil dicarbonílicos em reações de oxopalação conforme discutidas no ESQUEMA 1.19 (entradas 1 e 2, TABELA 3.1). O primeiro procedimento (entrada 1) envolveu o uso de dioxano como solvente polar aprótico, na presença de CuCl₂ como co-oxidante e Pd(OAc)₂ (5 mol%) como catalisador, levando a formação do produto esperado **2** em apenas 32% de conversão. Já o segundo procedimento (entrada 2) foi realizado em THF, PdCl₂(CH₃CN)₂ (5 mol%) como fonte de paládio e 1 equiv. de benzoquinona como oxidante, fornecendo **2** em 42% de rendimento isolado. Neste caso, o uso de *p*-TsOH seguiu o procedimento original, que teria como finalidade facilitar o equilíbrio ceto-enólico para a formação do enol, responsável pelo ataque a dupla, levando supostamente ao aumento da reatividade. Dentre essas duas metodologias descritas na literatura

que foram testadas, ambas apresentaram rendimentos muito abaixo dos descritos, supostamente devido a significativa diferença estrutural entre nosso sistema e os anteriormente descritos. No primeiro caso,³¹ é descrito apenas o uso de 1,3-dicetonas, mais reativas portanto para esta reação. Já no segundo caso, o padrão de substituição das duplas ligações são significativamente diferentes, uma vez que os autores descrevem apenas olefinas di-substituídas.³² Sendo esta última condição inicialmente mais promissora, realizamos mais alguns testes da reação utilizando três catalisadores de paládio diferentes, porém sem melhora no rendimento reacional (entradas 3-5, TABELA 3.1). Alguns exemplos de cromatogramas obtidos por CG-EM podem ser vistos na FIGURA 3.1 a seguir.

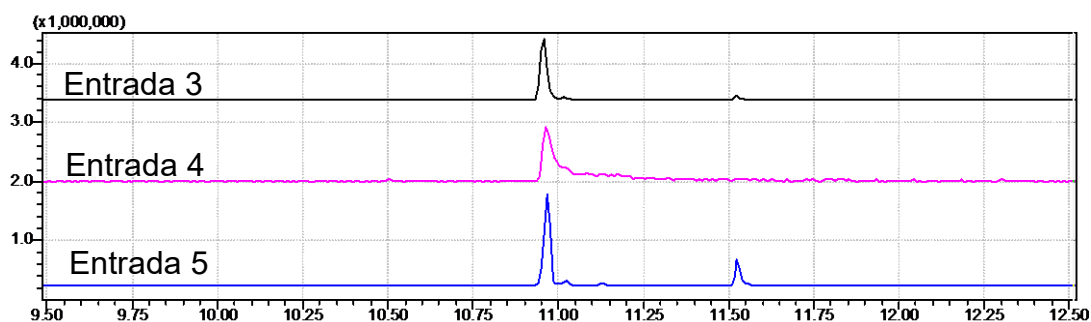


FIGURA 3.1 – Cromatogramas das reações brutas das entradas 3; 4 e 5.

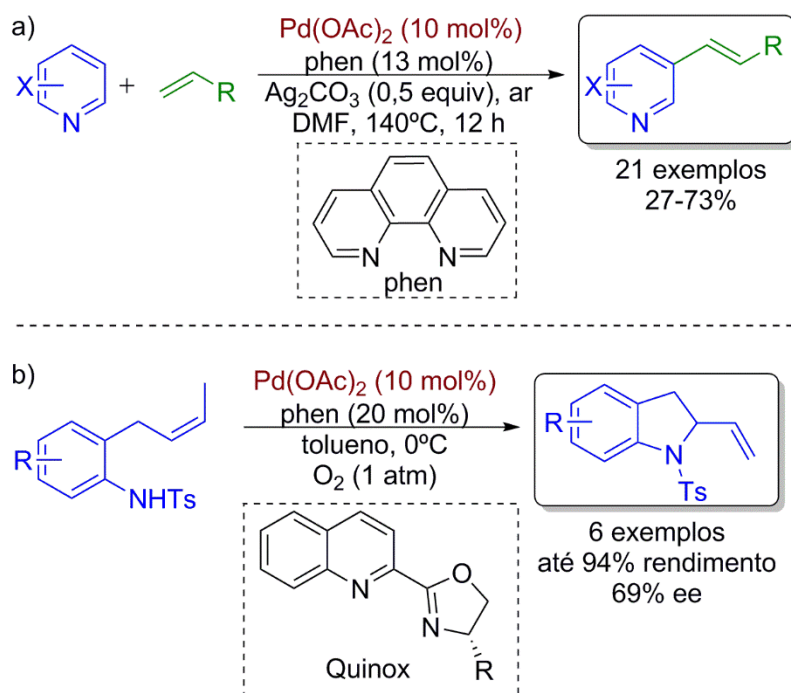
O pico 1 em 10,92 minutos presentes nos cromatogramas (FIGURA 3.1), através da análise do espectro de massas, foi atribuído ao material de partida (1) e, da mesma forma, o pico 2 em 11,52 minutos foi atribuído ao produto desejado (2). Através da comparação das áreas dos picos nos cromatogramas (TABELA 3.2) pode-se inferir a proporção entre produto e material de partida na reação, e estimar indiretamente a taxa de conversão do material de partida em produto. Em geral, observou-se por CCD e nos cromatogramas baixa formação de outros picos de menor interesse (menos intensos). Aliado a baixa conversão, observou-se em todos os casos grande formação de paládio “black”, correspondente a agregação das espécies de Pd(0) levando a inativação do catalisador.

TABELA 3.2 – Áreas dos picos, proporção de área e taxa de conversão em produto.

Entrada	Área Pico 1 (10,92 min)	Área Pico 2 (11,52 min)	Proporção de áreas	Conversão estimada
1 (entrada 3, TABELA 3.1)	4171731	330412	1:0,08	8%
2 (entrada 4, TABELA 3.1)	470219	-	-	-
3 (entrada 5, TABELA 3.1)	11096047	2922859	1:0,26	26%

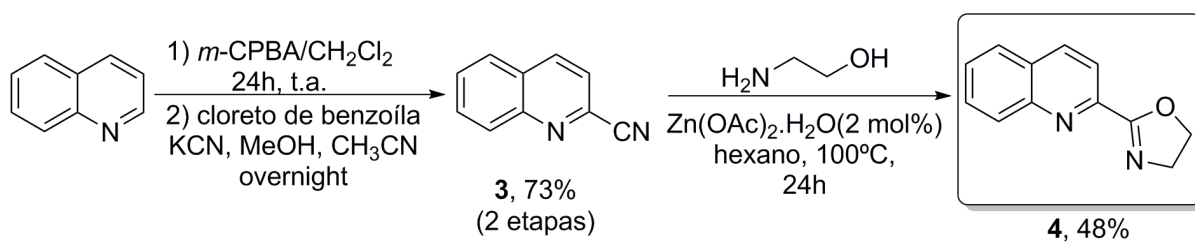
3.2 - Investigação inicial envolvendo oxopaladação aeróbica

Inicialmente nesta parte do trabalho foram empregadas duas fontes de catalisador com ligantes bidentados que previamente haviam sido utilizados na literatura para transformações catalisadas por paládio também em condições aeróbicas (ESQUEMA 3.3). A fenantrolina (Phen) foi aplicada em reações de olefinação de piridinas,⁴⁶ e o 2-(quinolin-2-il)-4,5-diidrooxazol (quinox) tem sido aplicada em reações de Heck em sua variante redox-relay e em reações de ciclização do tipo aza-wacker.⁴⁷ Vale ressaltar que em ambos os casos os ligantes são bidentados e ricos em elétrons, conferindo estabilidade frente a condição oxidativa imposta pelas referidas reações.



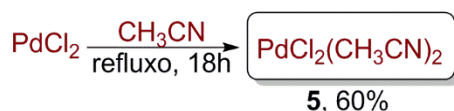
ESQUEMA 3.3 – Reações catalisadas por espécies de paládio envolvendo o uso de ligantes bidentados: a) fenantrolina, b) quinox.

A fenatrolina foi obtida comercialmente. Já o 2-(quinolin-2-il)-4,5-diidrooxazol (quinox) que foi preparado numa rota sintética de 3 etapas (ESQUEMA 3.4) com base em metodologia disponível na literatura.⁴⁸ A primeira etapa a formação da *N*-óxido-quinolina, usando *m*-CPBA, seguido de reação de adição-eliminação com KCN, funcionalizando a posição C-2 com o grupo –CN, em rendimento de 73% para duas etapas. Em seguida, etanolamina é adicionado a nitrila, catalisado por acetato de zinco, fornecendo o ligante esperado em 48% de rendimento.



ESQUEMA 3.4 – Preparação do ligante bidentado Quinox (composto **4**).

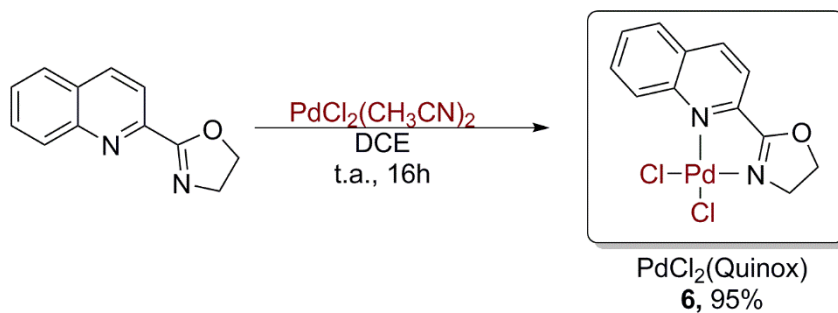
O próximo passo foi a preparação do reagente bis(acetonitrila)dicloropaládio devido a sua ausência no estoque do laboratório. Este seria o precursor na síntese do complexo com o ligante quinox, sendo preparado e caracterizado de acordo com procedimento descrito na literatura (ESQUEMA 3.5).⁴⁹



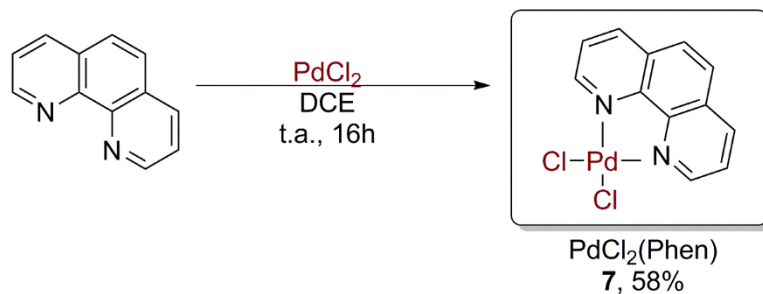
ESQUEMA 3.5 – Preparação do catalisador de bis(acetonitrila)dicloropaládio (composto 5).

Após sua prévia preparação, prosseguimos ao procedimento para preparação de seu respectivo complexo com o ligante quinox (ESQUEMA 3.6, a).⁵⁰ O complexo de paládio bidentado com fenantrolina (ESQUEMA 3.6, b) também foi preparado de acordo com procedimento disponível na literatura para ser explorado na reação de oxopalação.⁵¹

a) Síntese do complexo bidentado com quinox



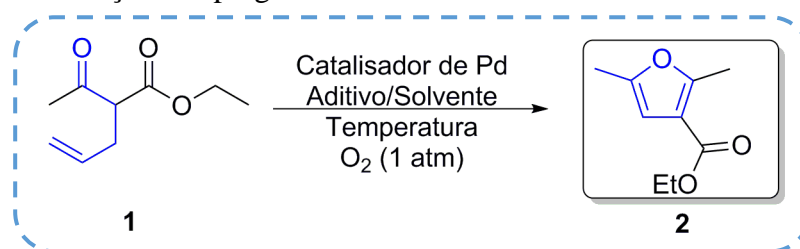
b) Síntese do complexo bidentado com fenantrolina



ESQUEMA 3.6 – Preparação dos complexos bidentados de paládio.

Baseando-se em relatos na literatura envolvendo a reação de heterociclicização utilizando o oxigênio molecular como oxidante e/ou co-oxidante de catalisadores metálicos, realizou-se o teste dessa condição oxidante para o sistema de interesse, em vistas ao objetivo do trabalho, variando o solvente entre THF, tolueno e DMF, bem como a fonte de catalisador de Pd, carga catalítica e os aditivos (TABELA 3.3).⁵²

TABELA 3.3 – Condições empregadas nos testes reacionais iniciais em condições aeróbicas.



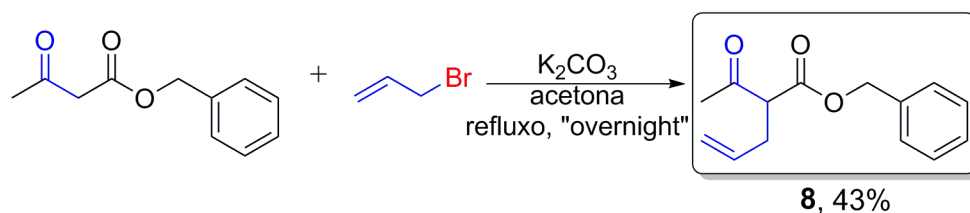
Entrada	Catalisador	Aditivo	Solvente	Temperatura	Conversão (%) ^c
1	PdCl ₂ (Phen) (10 mol%)	-	tolueno	110	<5
2	PdCl ₂ (Phen) (10 mol%)	Na ₂ CO ₃ ^b	tolueno	110	<5
3	PdCl ₂ (Phen) (10 mol%)	DBU ^a	tolueno	110	7
4	PdCl ₂ (Quinox) (10 mol%)	-	tolueno	80	<5
5	PdCl ₂ (Quinox) (10 mol%)	Na ₂ CO ₃ ^b	tolueno	110	<5
6	PdCl ₂ (Quinox) (10 mol%)	DBU ^a	tolueno	110	-
7	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (5 mol%)	<i>p</i> -TsOH ^a	THF	60	5
8	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (5 mol%)	K ₂ CO ₃ ^a	DMF	80	34 ^d
9	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (5 mol%)	K ₂ CO ₃ ^a	DMF	60	11 ^d
10	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (5 mol%)	K ₂ CO ₃ ^a	DMF	t.a.	10 ^d

Os testes foram realizados empregando 1.0 mmol de **1**, em 10 mL de solvente. ^{a)} 1 equiv. de aditivo. ^{b)} 2 equiv. de aditivo. ^{c)} Taxa de conversão foi calculada com base nas integrais relativas entre reagente e produto no cromatograma obtido através do GC-MS. ^{d)} Rendimento isolado.

Em grande parte dos testes realizados (entradas 1-7, TABELA 3.3) foi observado a não formação ou apenas a formação de traços do produto **2** em 24 horas, com grande recuperação do material de partida. Por fim, a condição que

apresentou melhor comportamento entre estes testes iniciais foi o da entrada 8 usando como fonte o $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, como oxidante o O_2 , aditivo o K_2CO_3 e DMF como o solvente, obtendo-se o produto desejado **2** em 34% de rendimento e completo consumo do material de partida. Com a redução da temperatura reacional para 60 °C e t.a. (entradas 9 e 10, respectivamente), foi observado menores rendimentos. Em todos os casos, um número grande de subprodutos foram observados, em misturas complexas de difícil separação. Apesar do resultado promissor referente a entrada 8, ele não mostrou-se reprodutível, apresentando muitas flutuações nos rendimentos obtidos. Levantou-se a possibilidade e a suspeita de que o produto fosse volátil. Realizou-se o teste de volatilidade através da amostragem de uma quantidade de massa conhecida do composto **2** e posterior submissão dessa amostra à bomba de vácuo. A amostra foi pesada e retomada a bomba de vácuo em certos intervalos fixos de tempo. E o resultado observado foi a diminuição progressiva de massa ao longo do tempo, concluindo-se que um dos problemas que acarretam a não reprodutibilidade da reação, levando em consideração os melhores parâmetro (entrada 8, TABELA 3.3), é a volatilidade relativa do produto **2**.

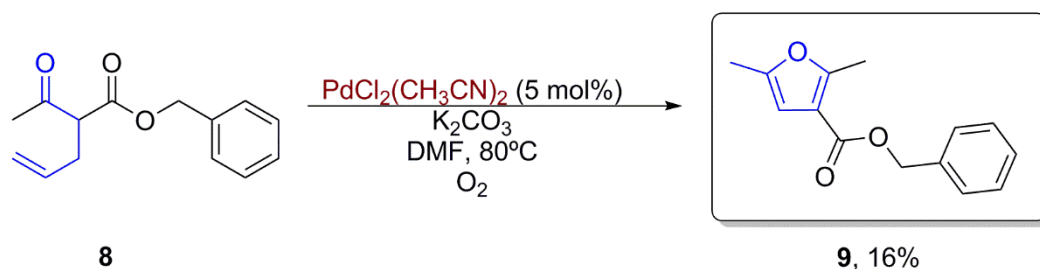
Afim de contornar o problema de volatilidade apresentado, decidiu-se que uma molécula com maior massa molecular seria mais adequada para otimização da nossa reação. A porção do ester seria a escolha mais viável e mais interessante para esta finalidade. Para tanto o novo substrato escolhido para realizar a otimização foi o benzil 3-oxobutanoato (**8**) obtido em 43% rendimento através da reação de alilação do benzil 2-acetilpent-a-enoato com brometo de alila em meio básico de carbonato de potássio e acetona como solvente em refluxo (ESQUEMA 3.7).



ESQUEMA 3.7 – Preparação do novo material de partida o benzil 3-oxobutanoato (composto **8**).

O composto **8** foi identificado através da análise do seu espectro de RMN de ^1H (FIGURA 8.10, na seção de espectros), no qual observa-se sinais referentes ao grupo alil os quais foram identificados e discutidos anteriormente para o composto **1**. O sinal atribuído ao CH_2 (**C8**) do grupo benzil consiste em dois dupletos, uma vez que esses hidrogênios são diastereotópicos devido à proximidade à um centro estereogênico presente na molécula, o qual propicia ambientes químicos diferentes experimentados por cada um dos H geminais do CH_2 (**C8**) tornando-os magneticamente diferentes levando à um desdobramento geminal do sinal desses prótons. Os sinais para os hidrogênios aromáticos (**C9**, **10**, **11**, **12**, **13**) por sua vez encontram-se na região de δ 7 ppm. Esse deslocamento ao campo baixo do sinal dos aromáticos é devido ao efeito de desblindagem dos núcleos de H do anel aromático por meio do fenômeno de anisotropia diamagnética.

Após o composto **8** ser preparado e caracterizado por RMN, este foi submetido na reação de oxopaladação (ESQUEMA 3.8) sob a melhor condição encontrada anteriormente. O rendimento obtido foi de apenas 16%, concluindo-se que além do problema de volatilidade ainda havia outros parâmetros da condição que precisavam ser ajustados em estudos de otimização mais aprofundados.



ESQUEMA 3.8 – Síntese do furano trissubstituído (composto **9**).

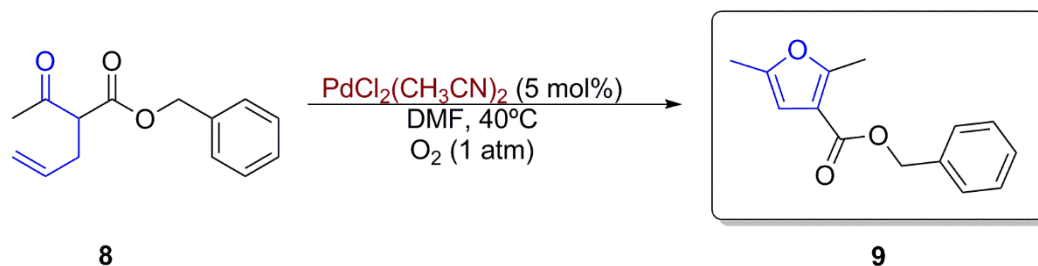
O composto **9** obtido também pôde ser caracterizado através da análise de seu espectro de RMN de ^1H (FIGURA 8.19 na seção de espectros). Comparando-o com o espectro de RMN de ^1H do material de partida **8** (FIGURA 8.10 na seção de espectros), observa-se que há mudança na multiplicidade do sinal de CH_2 (C8) do benzil, que passa de duplete devido ao acoplamento geminal no espectro do composto **8** para singlete em 5.28 ppm no espectro do composto **9** uma vez que este não apresenta nenhum centro estereogênico. Também nota-se a ausência dos sinais da ligação dupla entre C5 e C6 presentes na região δ 5.73 e 5.08 – 5.03 ppm do espectro do composto **8** e o aparecimento do sinal do único hidrogênio aromático do furano ligado ao C4 na região de δ 6.27 ppm no espectro do composto **9**, além das metilas substituintes do furano C1 e C6 em δ 2.54 e 2.24 ppm, respectivamente. Na análise do espectro de RMN de ^{13}C (FIGURA 8.20) nota-se a ausência do sinal de carbonila da cetona C2, presente no espectro do material de partida **8** e a presença de apenas um sinal na região de carbono carboxílico referente a carboxila do éster C7 no espectro do produto **9**.

3.3 - Otimização da reação de oxopaladação aeróbica

Alguns parâmetros de otimização foram estabelecidos para dar-se continuidade aos estudos em busca da melhor condição para a reação de heterociclicização via oxopaladação, sendo estes: base, temperatura, catalisador, solvente, concentração, carga catalítica e o uso de peneira molecular.

Como ponto inicial, reconsideramos as condições anteriores que levaram ao consumo completo do material de partida, mas baixos rendimentos e grande formação de subprodutos. Decidimos portanto, conduzir estes estudos a uma temperatura de 40 °C e em maior diluição (0.15 M), fornecendo o produto **2** em 12% de rendimento (entrada 1, TABELA 3.4). Na tentativa de observar o comportamento de outras bases no meio, investigou-se o acetato de sódio (entrada 2) e o *terc*-butóxido de potássio (entrada 5). A reação utilizando o acetato de sódio, base mais fraca do que o carbonato de potássio (pK_a em água de 4,7 e 10,3, respectivamente),⁵³ foi a que produziu maior efeito e trouxe um rendimento de 60%. Entretanto, através da análise da CCD não foi possível observar a formação de produto para a entrada 5. Avaliou-se o efeito da quantidade de base no meio, nas entradas 3 (2 equiv.) e 4 (0.2 equiv), bem como a remoção de base como aditivo (entrada 6). Porém, nenhuma destas mudanças levou a melhora no rendimento reacional.

TABELA 3.4 – Variação de base sobre a reação de oxopalação aeróbica.

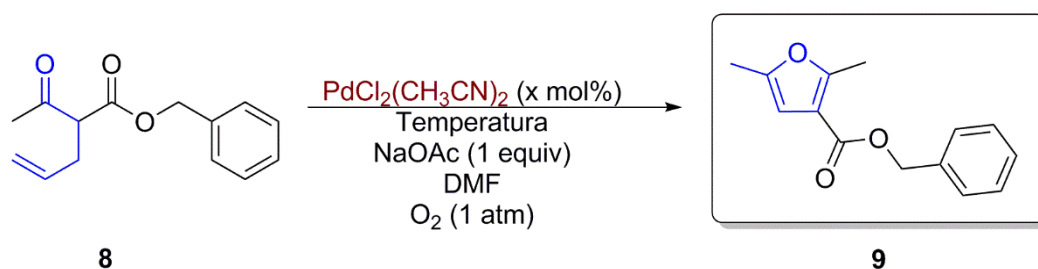


Entrada	Base	Rendimento (%)
1	K ₂ CO ₃ (1 equiv)	12
2	NaOAc (1 equiv)	60
3	NaOAc (2 equiv)	60
4	NaOAc (20mol%)	50
5	<i>t</i> -BuOK (1 equiv)	-
6	-	17

Os testes foram realizados empregando 0.3 mmol de **8** e 2 mL de solvente.

Ensaio de otimização da temperatura reacional foram conduzidos nos quais também avaliou-se a temperatura de 60 °C e t.a. (TABELA 3.5). O aumento da temperatura para 60 °C (entrada 1, TABELA 3.5), bem como a redução para a temperatura ambiente (entrada 2) levou a uma redução de rendimento, alcançando valores de 33% e 42%, respectivamente.

TABELA 3.5 – Variação de temperatura, carga catalítica e concentração sobre a reação de oxopalação aeróbica.



Entrada	Catalisador	Temperatura (°C)	Concentração (M)	Rendimento (%)
1	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ (5 mol%)	60	0,15	33
2	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ (5 mol%)	t.a.	0,15	42
3	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ (2,5 mol%)	40	0,15	27
4	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ (10 mol%)	40	0,15	55
5	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ (5 mol%)	40	0,075	37
6	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ (5 mol%)	40	0,15	60
7	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ (5 mol%)	40	0,3	57
8	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂ (5 mol%)	40	0,45	52

Os testes foram realizados empregando 0.3 mmol de **8**, 1 equiv. de NaOAc em 2 mL de solvente.

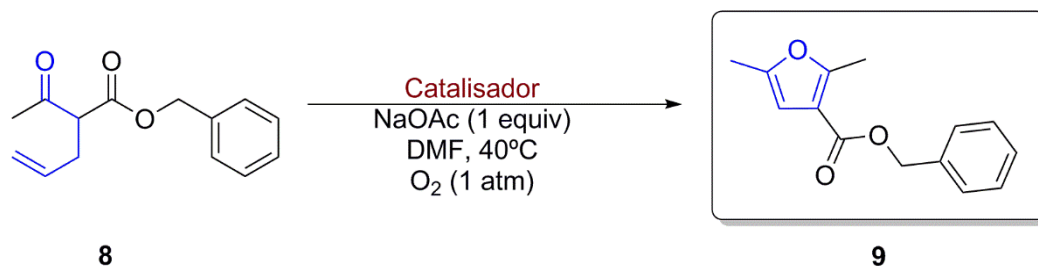
Visto a melhor temperatura reacional, seguiu-se com a análise do efeito da variação da quantidade do catalisador empregada na reação. Tendo como condição preliminar a quantidade de catalisador utilizada de 5 mol% nos testes anteriores, decidiu-se avaliar a reação com a metade desta quantidade (entrada 3, TABELA 3.5), e com o dobro do catalisador (entrada 4). Verificou-se que não houve melhora no rendimento em quantidades de catalisador diferentes de 5 mol%.

Outro ponto considerado para a análise da reação foi a concentração. Os resultados obtidos para os ensaios que envolveram a avaliação de

concentrações de 0,075 a 0,45 molar encontram-se dispostos na TABELA 3.5 nas entradas 5, 6, 7 e 8, respectivamente. Ressalta-se que sendo a reação de via intramolecular, soluções mais diluídas poderiam levar a um melhor desempenho com vistas a cinética, onde a probabilidade da molécula encontrar outra e polimerizar-se é menor e assim sendo, a reação intramolecular acaba por ser favorecida. Porém, há um limite de diluição no qual a reação será efetiva visto que ainda há a necessidade da molécula, que irá sofrer a ciclização, encontrar o catalisador e a base para que a reação ocorra.

Em relação aos catalisadores foram avaliados 6 opções de fonte de paládio II (TABELA 3.6) porém sem nenhuma melhora de rendimento comparado ao bis(acetonitrila)dicloropaladio anteriormente usado (entrada 7, TABELA 3.6). Destaca-se que dentre as opções avaliadas duas delas (entrada 1 e 2, TABELA 3.6) se referem a catalisadores com ligantes orgânicos bidentados. Contudo não houve formação de produto para a fenantrolina (entrada 1, TABELA 3.6) e utilizando quinox (entrada 2, TABELA 3.6) o rendimento foi baixo (12%).

TABELA 3.6 – Variação de catalisador.

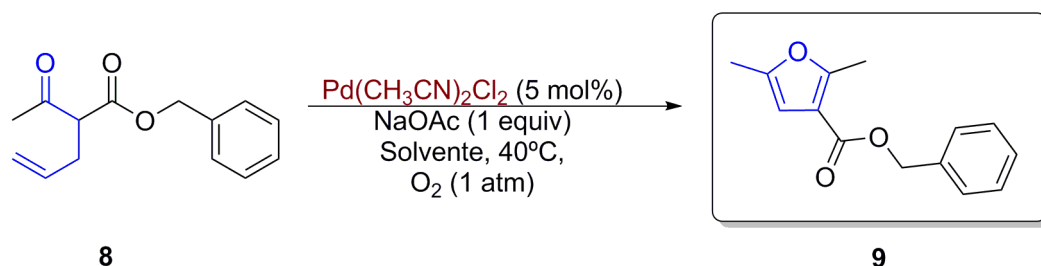


Entrada	Catalisador	Rendimento (%)
1	Pd(Phen)Cl ₂	-
2	Pd(Quinox)Cl ₂	12
3	Pd(OAc) ₂	20
4	Pd(TFA) ₂	20
5	PdCl ₂	43
6	Pd(C ₆ H ₅ CN)Cl ₂	43
7	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂	60

Os testes foram realizados empregando 0.3 mmol de **8**, 5 mol% de catalisador, 1 equiv. de NaOAc, em 2 mL de solvente e 40° de temperatura.

Nosso próximo passo foi explorar o uso de outros tipos de solvente buscando aumentar a eficiência catalítica de nossa transformação. Foram utilizados além do DMF (entrada 9, TABELA 3.7) alguns solventes polares apróticos comumente utilizados para a química de paládio, tais como: dioxano, THF e DMA (entradas 6, 7 e 8, TABELA 3.7). Sabemos que se tratam de solventes classificados como vermelho, de acordo com o guia GSK de solventes selecionados, e que apresentam riscos à saúde e/ou ao meio ambiente. Buscando uma abordagem mais sustentável em nossa metodologia, incluímos em nossa busca solventes amarelos, que apresentam riscos menos acentuados, como a acetonitrila, o tolueno e o DMSO, bem como os solventes verdes, como o anisol e PEG 400. Do ponto de vista de conversão e rendimento, o DMF (entrada 9, TABELA 3.7) não foi superado pelos solventes alternativos testados. Dentre os solventes amarelos e verdes, não foi possível observar a formação de produto em DMSO (entrada 1, TABELA 3.7), porém em anisol (entrada 2) e acetonitrila (entrada 3) rendimentos muito baixos foram verificados, com valores de 3% e 6%, respectivamente. Já em tolueno (entrada 4) e PEG 400 (entrada 5) houve formação de produto, porém ainda com rendimentos relativamente baixos (13% e 15%, respectivamente). Alguns trabalhos na literatura mostram a compatibilidade de alguns deles em reações de oxopaladação de triplas e olefinas terminais (DMF e DMA),⁵⁴ reações de ciclização do tipo Wacker de olefinas menos reativas (tolueno),⁵⁵ também em reações de oxopaladação de aleno (ACN).⁵⁶

TABELA 3.7 – Variação de solvente.

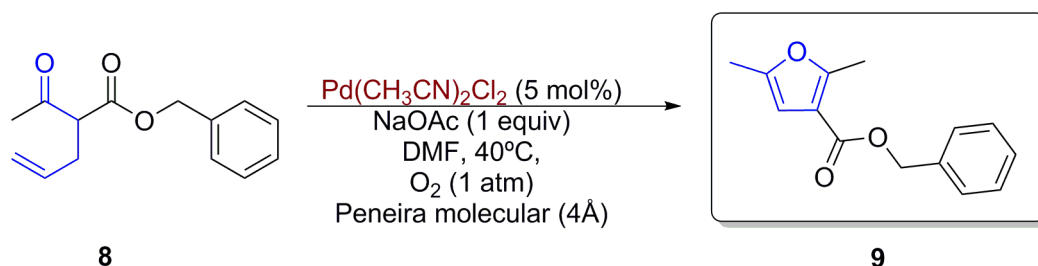


Entrada	Solvente	Rendimento (%)
1	DMSO	-
2	Anisol	3
3	ACN	6
4	Tolueno	13
5	PEG 400	15
6	Dioxano	23
7	THF	27
8	DMA	38
9	DMF	60

Os testes foram realizados empregando 0,3 mmol de **8**, 5 mol% de PdCl₂(CH₃CN), 1 equiv. de NaOAc, 2 mL de solvente e 40° de temperatura.

Em vistas a corriqueira utilização de peneira molecular 4 Å no meio reacional em reações de heterociclicização catalisadas por paládio que apresentam condições aeróbicas, avaliou-se sua influência sobre a melhor condição reacional encontrada até este momento (entrada 1, TABELA 3.8). A quantidade inicial utilizada foi baseada em um cálculo médio de 100 mg de peneira por mmol de material de partida (entrada 2, TABELA 3.8), conforme utilização em procedimentos da literatura envolvendo paládio.⁵⁷ Os resultados contidos TABELA 3.8 mostram que houve uma sensível melhora no rendimento, apesar de não haver uma racionalização clara para este fato. O melhor resultado é dado para 240 mg/mmol (entrada 3, TABELA 3.8), na qual foi testada para a maior quantidade praticável de peneira em relação a quantidade de solvente utilizada.

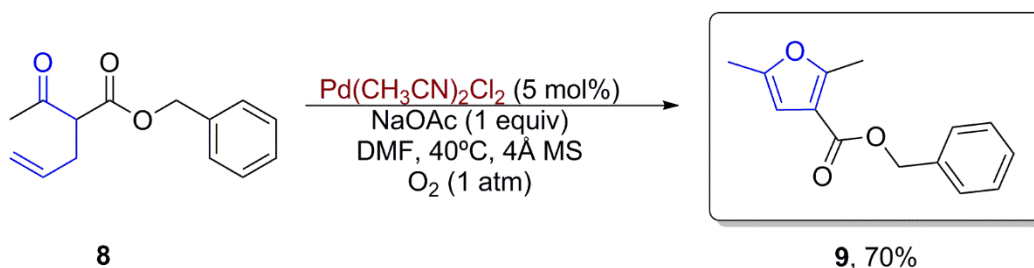
TABELA 3.8 – Variação de peneira molecular.



Entrada	Quantidade (mg/mmol)	Rendimento (%)
1	-	60
2	100	67
3	240	70

Os testes foram realizados empregando 0.3 mmol de **8**, 5 mol% de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})$, 1 equiv. de NaOAc, 2 mL de solvente e 40° de temperatura.

A melhor condição encontrada para a reação de heterociclicização via oxopaladação intramolecular do composto **8** para a obtenção do furano trissubstituído (**9**) apresentou-se com 70% de rendimento. Empregando-se bis(acetonitrila)dicloropaládio como fonte de Pd(II) com carga catalítica de 5 mol%, NaOAc como base, DMF como solvente, numa concentração de 0,15 M, em ambiente oxidante de O_2 , temperatura de 40°C e na presença de peneira molecular de 4Å (ESQUEMA 3.9).



ESQUEMA 3.9 – Reação de oxopaladação com a condição otimizada.

Com a condição otimizada em mãos, deu-se continuidade aos estudos investigando a importância que o oxigênio molecular tem no processamento da

reação. Para isso, fizemos um experimento controle da reação sem a presença de O_2 . A desoxigenação do sistema foi cuidadosamente feita utilizando-se a técnica de “Freeze-pump-thaw”, ideal e eficaz para desgasificação de solventes em volume pequeno. Esta técnica consiste basicamente no congelamento do sistema em nitrogênio líquido, evacuação dos gases utilizando a bomba de vácuo, purga com atmosfera inerte e descongelamento do sistema.⁵⁸

A reação do experimento controle foi quantificada por RMN de 1H , através da adição de uma massa conhecida de um padrão interno, o trimetóxi-benzeno (FIGURA 3.2). Tomamos esta decisão a fim de termos uma maior precisão na determinação do rendimento reacional.

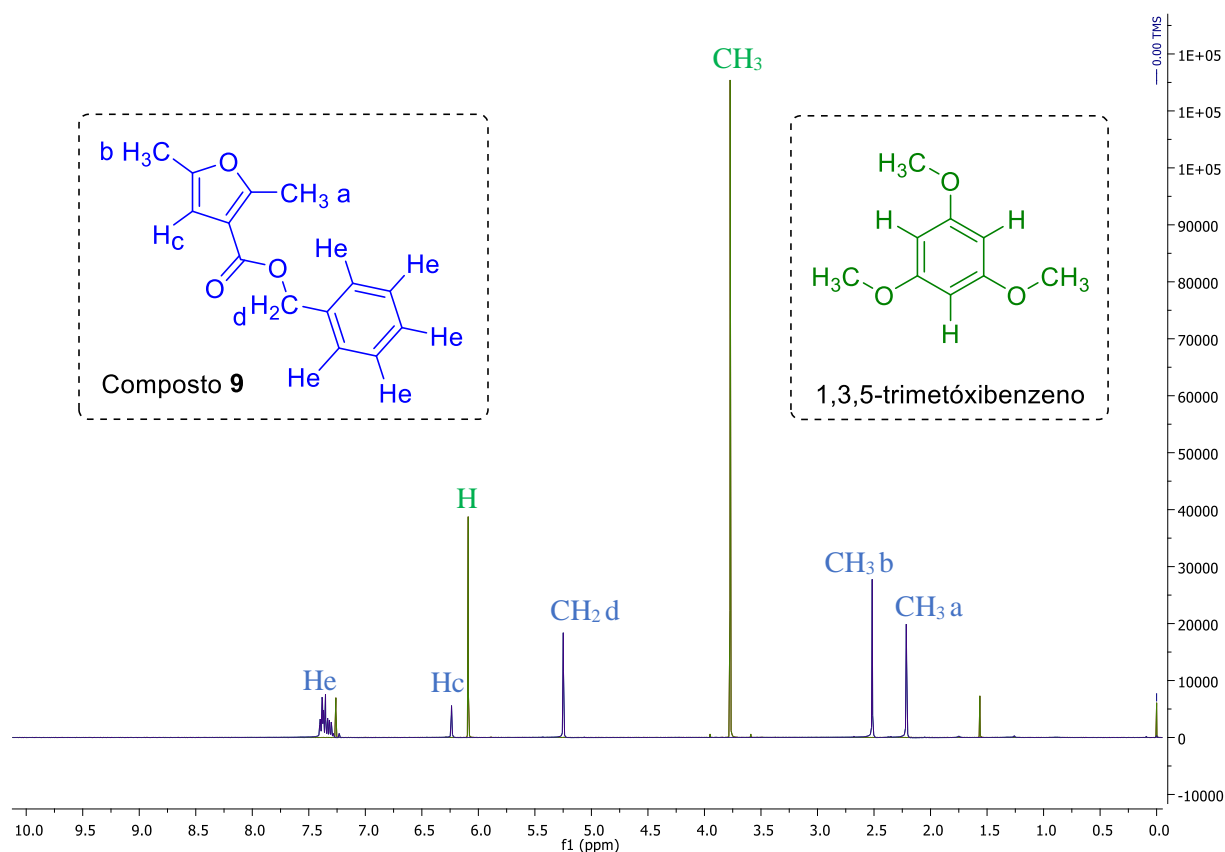


FIGURA 3.2 - Espectros de RMN de 1H obtidos para o composto 9 e o padrão trimetóxi-benzeno em clorofórmio deuterado.

Os sinais de escolha para a integração do produto e do padrão foram escolhidos por similaridade de multiplicidade e hibridização, e que estivessem em ambientes químicos parecidos. Portanto, o sinal do hidrogênio da instauração do anel aromático do furano e o sinal dos hidrogênios do anel aromático benzeno foram integrados. Através de cálculos envolvendo razão entre as áreas das integrais e a quantidade de seus correspondentes núcleos⁵⁹, constatou-se o rendimento de apenas 15% (FIGURA 3.3). Este rendimento foi consideravelmente menor do que o obtido para a reação com a condição otimizada (ESQUEMA 3.9), constatando que o oxigênio molecular é de fato muito importante para o processamento e sucesso da reação.

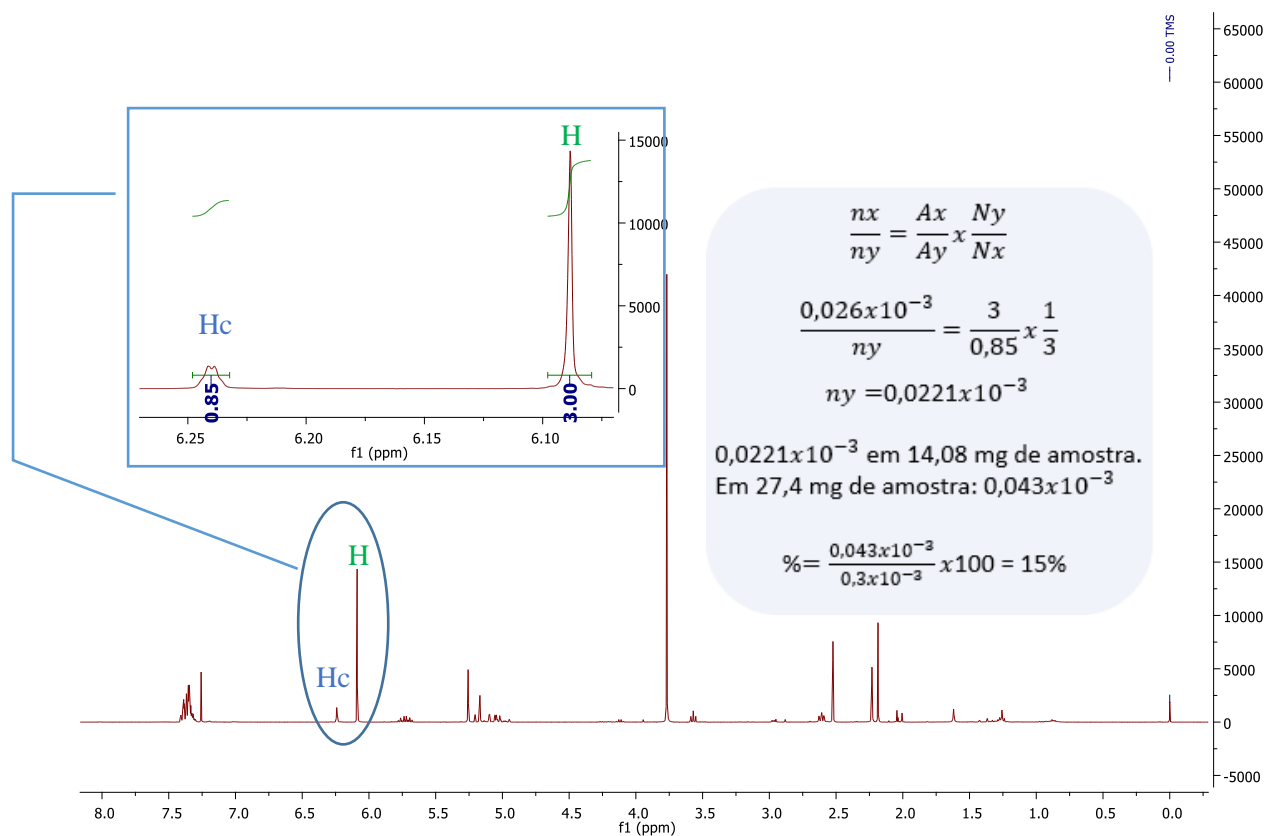


FIGURA 3.3 – Espectro de RMN de ¹H e os cálculos do experimento controle para quantificação.

3.4 - Escopo reacional

3.4.1 - Planejamento sintético inicial

Após a definição e estabelecimento dos parâmetros reacionais, a avaliação da abrangência da metodologia foi realizada. Primeiramente foram definidos 3 principais pontos de variação no material de partida, sendo estes: cetona/éster (R^1), alquenil (R^2 e R^3) e cetona (R^4) (FIGURA 3.4). As reações planejadas para a variação na porção éster envolvem reações de transesterificação (equação 1, FIGURA 3.4). Já para porção cetona, a variação se dará a partir da obtenção prévia de diferentes materiais de partida, onde cada um será submetido a reação de alilação (equação 2, FIGURA 3.4). Os derivados da porção alquenil serão obtidos inicialmente a partir da preparação de chalconas, seguidas de redução quimiosseletiva da carbonila (equação 3, FIGURA 3.4). Por fim, uma reação de substituição irá fornecer os materiais de partida.

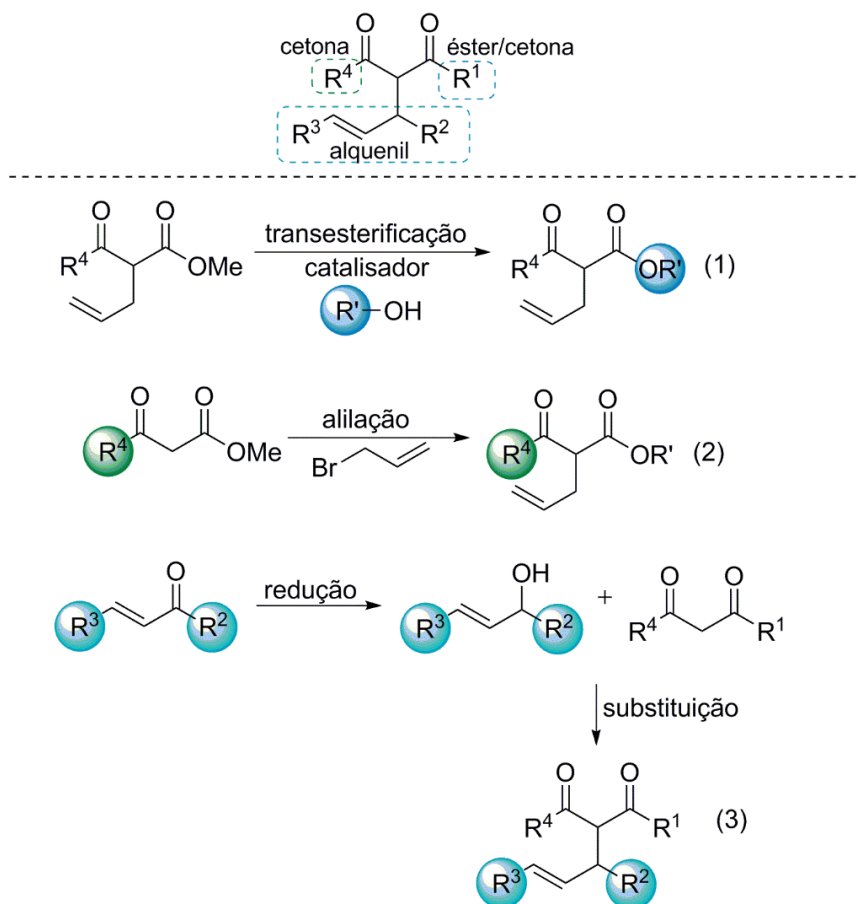
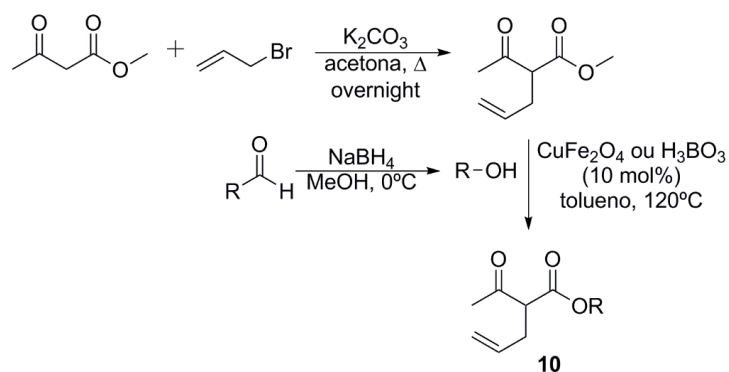


FIGURA 3.4 – Principais pontos de derivatização e estratégia sintética inicial.

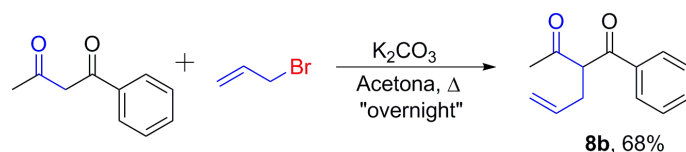
3.4.2 - Escopo envolvendo a porção R¹ de β-cetoésteres ou dicetonas

O primeiro ponto de derivatização escolhido para iniciar os estudos de abrangência da metodologia foi a porção éster. O planejamento sintético adotado iniciou-se com a reação de alilação do acetoacetato de metila com brometo de alila em meio básico de K₂CO₃, em acetona e refluxo.⁶⁰ Em seguida o material alilado foi submetido numa reação de transesterificação sob catálise ácido bórico⁶¹ ou nanopartículas de ferro⁶² com diferentes álcoois (ESQUEMA 3.10). Vale ressaltar que para alguns álcoois não disponíveis em nosso laboratório, foi feita uma reação de redução do correspondente aldeído, conforme indicado no ESQUEMA 3.10.



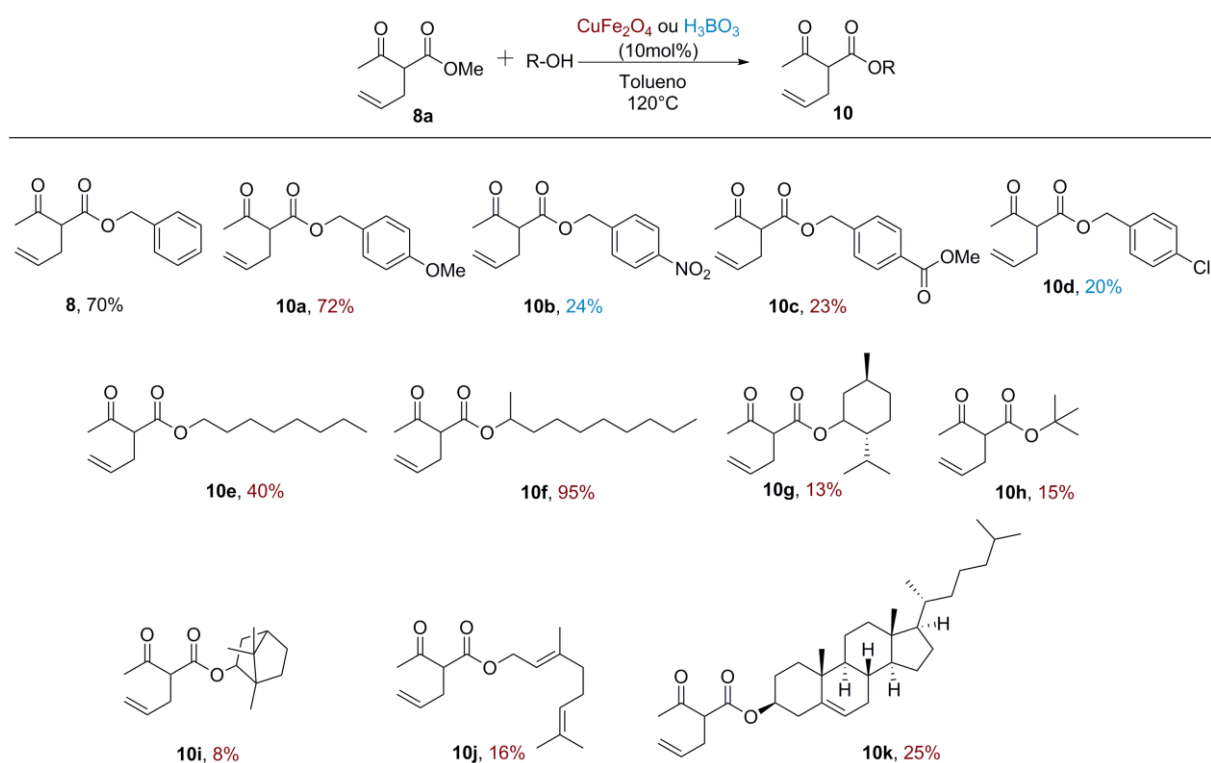
ESQUEMA 3.10 - Planejamento sintético para obtenção do composto 10.

A preparação do sistema dicetônico não simétrico foi feito através de uma única etapa de preparação envolvendo a reação de alilação com brometo de alila em meio em básico de carbonato de potássio com 68% de rendimento e seguindo o mesmo procedimento adotado anteriormente para os derivados de ésteres.



ESQUEMA 3.11 – Preparação da dicetona não simétrica alilada (8b).

A metodologia mostrou-se eficiente para a obtenção da maior parte dos materiais de partidas (ESQUEMA 3.12). Em nenhum caso as reações foram otimizadas, visto que são em sua maioria bem descritas na literatura. Mesmo para os casos com baixo rendimento, as escalas adotadas forneceram materiais suficientes para dar continuidade nos procedimentos para o escopo reacional, mais relevantes aos objetivos do nosso projeto.

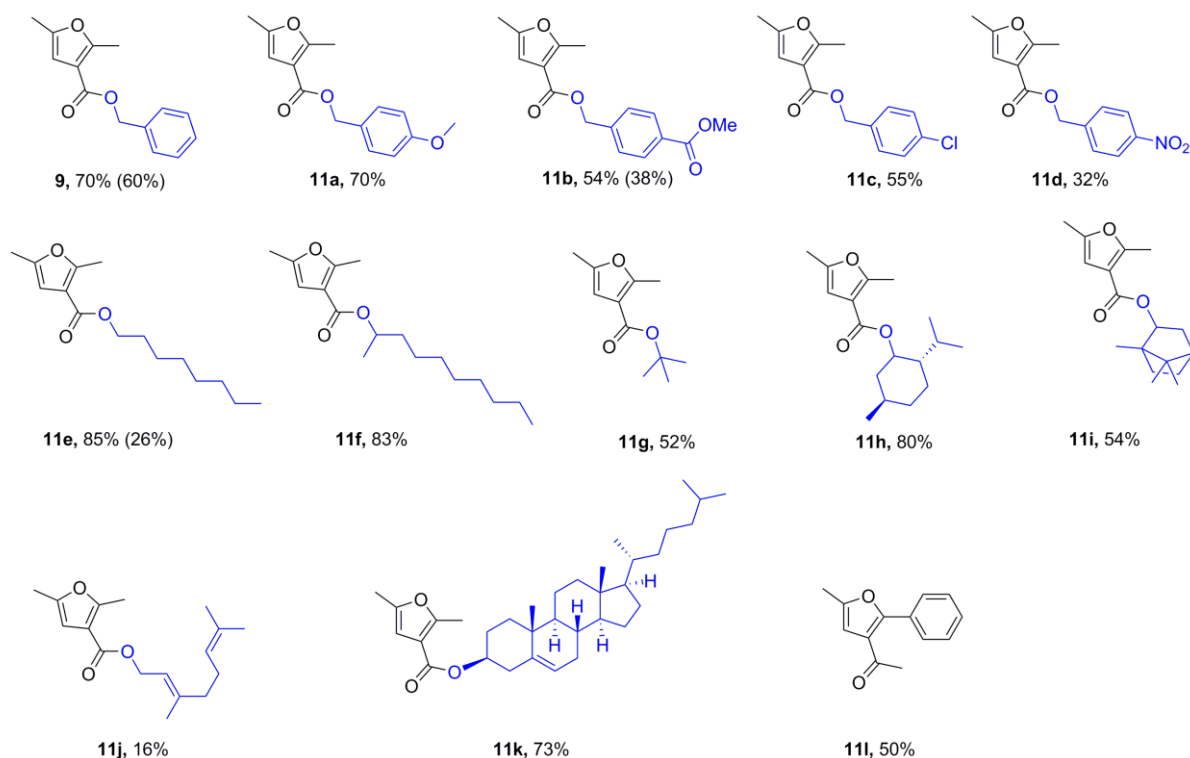
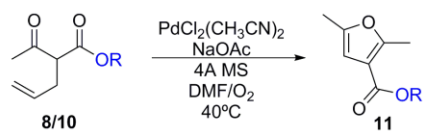


ESQUEMA 3.12 – Materiais de partida preparados para compor o Escopo I (composto 10).

Esses diferentes materiais de partida obtidos (ESQUEMA 3.12) foram submetidos na melhor condição reacional da metodologia desenvolvida, obtendo furanos trissubstituídos com diversas variações compondo a primeira tabela de escopo reacional (ESQUEMA 3.13). O Escopo formado traz resultados da avaliação da introdução de diferentes grupos substituintes na posição *para* do benzil, demonstrando os melhores rendimentos (70%) para grupo neutro (-H, **9**) e doadores (-OMe, **11a**), com um sensível decréscimo para os retiradores -Cl (55%,

11c), $-\text{CO}_2\text{Me}$ (54%, **11b**) e $-\text{NO}_2$ (32%, **11d**). Esta redução no rendimento pode ser atribuída a redução da densidade eletrônica do sistema enólico, afetando as etapas de formação de ligação C-O. Alternativamente, podemos atribuir esta tendência a um possível aumento da sensibilidade dos produtos/reagentes que passam a ter um grupo éster mais suscetível a hidrólise. Ésteres derivados de cadeias alquílicas alifáticas com carbonos primário (**11e**), secundário (**11f**) e terciário (**11g**) também foram avaliadas, onde os dois primeiros tiveram rendimentos bastante similares (85% e 83%, respectivamente), com um notável decréscimo para o éster derivado do álcool *terc*-butílico (52%), possivelmente devido ao aumento do volume estérico, dificultando o processo de ataque e formação da unidade furânica. Situação similar a esta foi observada para os ésteres **11h** (80%) e **11i** (54%), onde o aumento estérico do sistema cíclico levou a redução dos rendimentos observados. Também avaliou-se a introdução de sistemas com maior complexidade estrutural, com presença de duplas ligações, e de apelo biológico. O éster derivado do colesterol (**11j**), e em especial o geraniol (**11k**), que apresentam duplas ligações reativas ao nosso sistema catalítico, forneceram rendimentos de 73% e 16%, respectivamente. Dentro desse escopo também foi avaliado um único exemplo de dicetonas não simétricas levando a formação do furano com 50% de rendimento (**11l**).

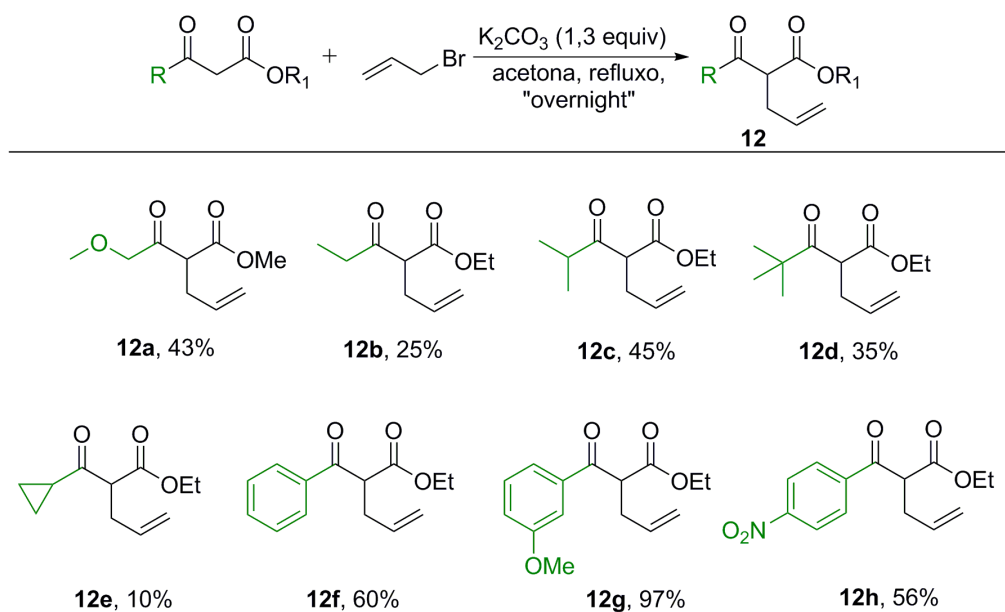
Também avaliou-se a influência do uso da peneira para alguns dos produtos, como por exemplo o **11b** e **11e** (rendimento em parênteses sem o uso da peneira molecular, ESQUEMA 3.13). Como exemplo, no caso de **11e**, o uso da peneira elevou o rendimento drasticamente, indo de 26% para 85%.



ESQUEMA 3.13 – Escopo reacional I para o composto **11** (rendimento em parênteses refere-se a reação sem o uso da peneira molecular).

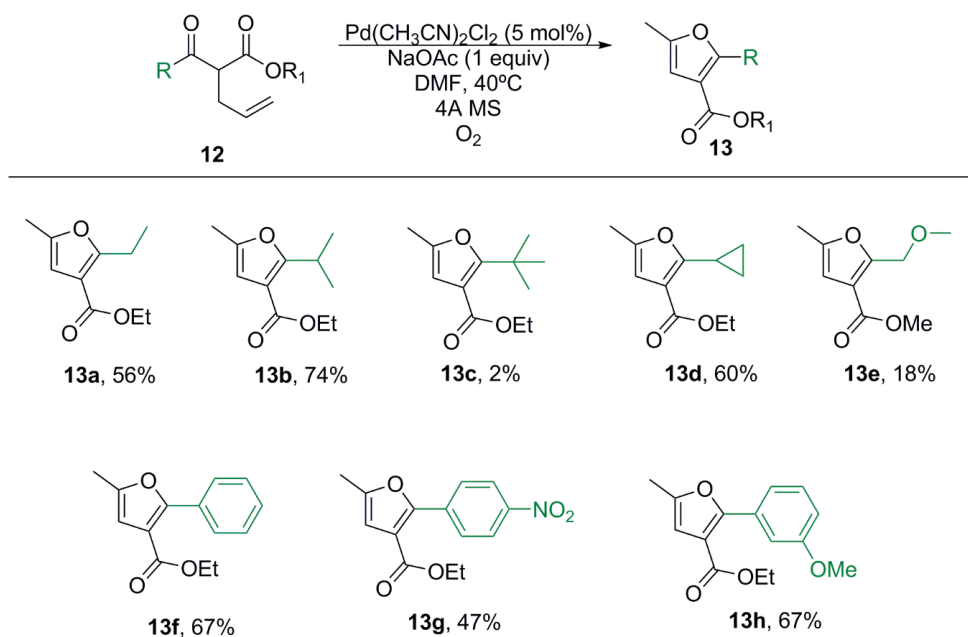
3.4.3 - Escopo envolvendo a porção cetona

A investigação seguiu-se para o segundo ponto de derivatização, a cetona. O planejamento experimental abordado contou com apenas uma etapa de alilação de diferentes compostos β -cetoesteres adquiridos comercialmente (ESQUEMA 3.14).



ESQUEMA 3.14 - Materiais de partida preparados para compor o Escopo II (composto **12**).

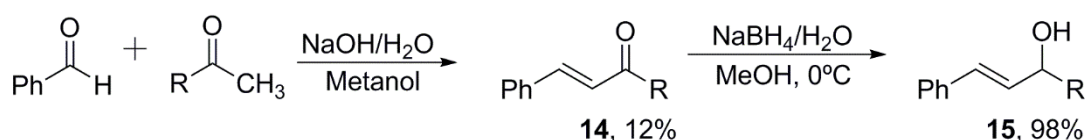
A segunda tabela de escopo apresentada envolvendo a investigação do segundo ponto de derivatização, a cetona, pode ser vista no ESQUEMA 3.15. Os produtos derivados das cetonas etílicas (**13a**), isopropílicas (**13b**) e ciclopropílicas (**13d**) forneceram bons rendimentos (56-74%), ao passo que o uso de cetonas *tert*-butílicas suprimiu a formação do produto desejado formando **13c** em apenas 2% de rendimento. Atribuímos esta característica as repulsões estéricas severas entre *t*-Bu \Leftrightarrow CO₂Me. Já para substituinte metóxi-metil, curiosamente o produto desejado **13e** foi obtido em apenas 18% de rendimento, possivelmente devido a formação de algum complexo estável entre o paládio e o oxigênio da cadeia lateral e do oxigênio furânico. A demanda eletrônica de grupos aromáticos revelou novamente a menor tolerância para grupos retiradores de elétrons, obtendo-se rendimentos de 67% para **13f** e **13h**, ao passo que o derivado *p*-NO₂ (**13g**) teve um rendimento de 47%.



ESQUEMA 3.15 - Escopo reacional II (composto **13**).

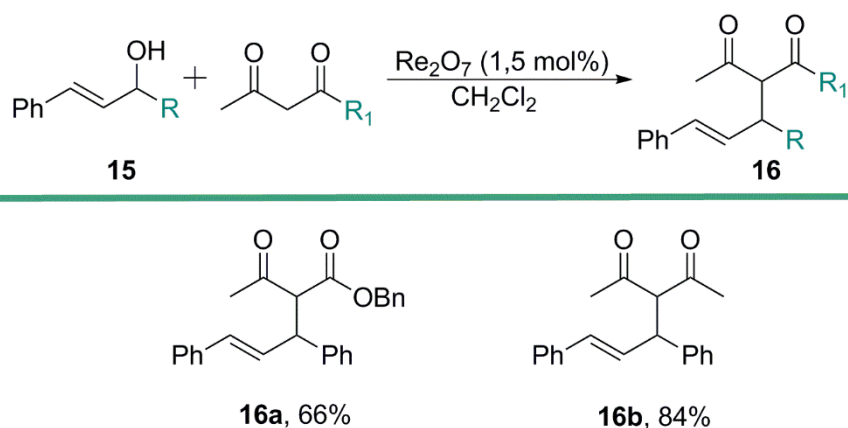
3.4.4 - Escopo envolvendo a porção alquênica

O terceiro e último ponto de derivatização investigado neste trabalho envolveu a parte do alquênica, possibilitando a formação de furanos tetrasubstituídos. A preparação dos substratos necessários foi feita inicialmente a partir da preparação da chalcona, usando benzaldeído e acetofenona, 12% de rendimento (ESQUEMA 3.16).⁶³ Em sequência, a redução da carbonila foi promovida com borohidreto de sódio, levando a formação de **15** em 98% de rendimento.⁶⁴



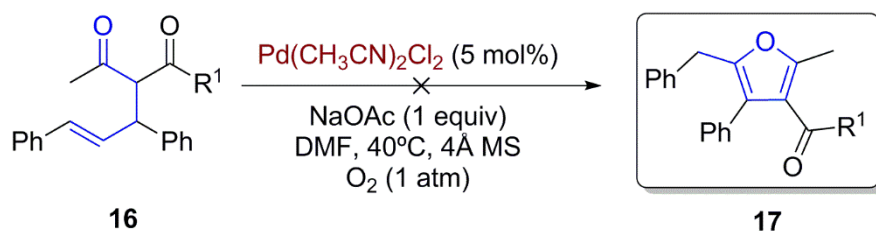
ESQUEMA 3.16 - Planejamento sintético para obtenção do composto **15**.

Por fim, a chalcona **15**, bem como o acetoacetato de benzila, foram submetidas a reação de substituição sob catálise de óxido de rênio, fornecendo os produtos **16a** e **16b** em 66% e 84% de rendimento, respectivamente (ESQUEMA 3.17).



ESQUEMA 3.17 - Materiais de partida preparados para compor o Escopo III (composto **16**).

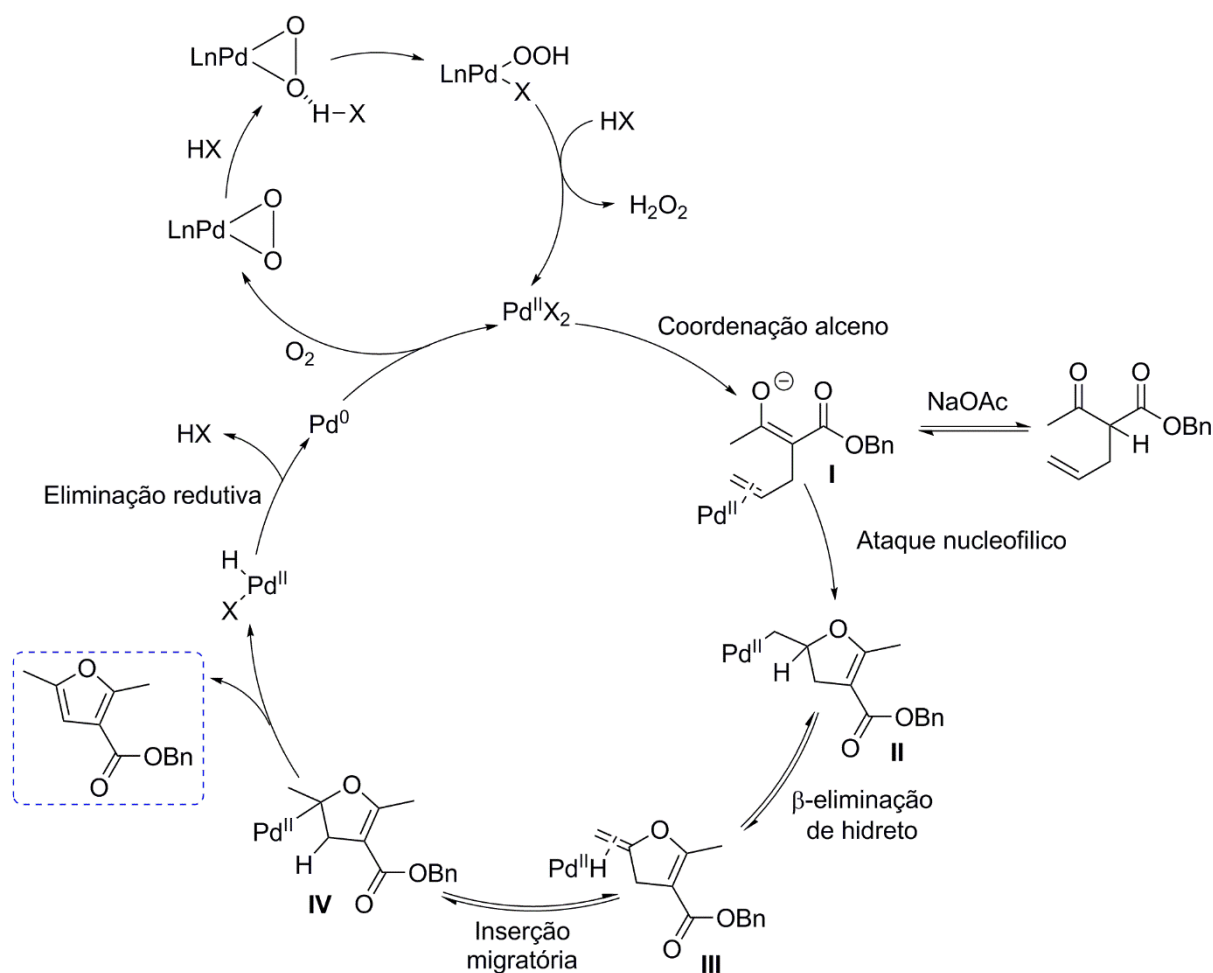
Submetendo-se os dois exemplos preparados anteriormente nas condições da reação metodológica e acompanhando-as por CCD e CG-EM não foi possível observar a formação de produto (ESQUEMA 3.18). Com suspeitas de que a temperatura de 40°C fosse inferior a necessária para promover a reação devido ao alto grau de substituição do substrato, realizou-se o aumento gradual da temperatura do mesmo sistema sendo possível observar o princípio da formação de produto e concomitante formação de produtos de degradação, em uma mistura complexa de difícil separação. Não foram testados outras condições reacionais. Sendo assim, faz-se necessário um estudo metodológico adicional para abranger-se a síntese de furanos tetrassubstituídos.



ESQUEMA 3.18 – Reação com a condição otimizada para tentar obter furanos tetrassubstituídos.

3.5 - Mecanismo proposto

O mecanismo proposto para a reação, baseando-se em alguns aspectos apontados na literatura, está apresentado no esquema geral abaixo (ESQUEMA 3.19).



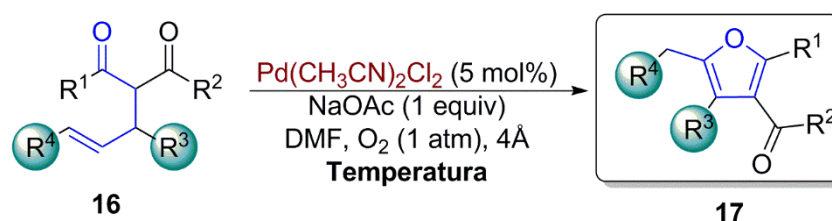
ESQUEMA 3.19 – Proposta mecanística.

Propõe-se que o ciclo catalítico inicia-se com a coordenação da espécie de Pd(II) da dupla ligação terminal do derivado enolato (I) do composto de 2-alquenil-β-cetoéster, formado sob auxílio da base (acetato de sódio) do meio. O Pd(II) coordenado atua como ácido de Lewis coordenando e ativando a ligação C=C para o ataque nucleofílico do oxigênio do enolato através de uma ciclização intramolecular,⁶⁵ classificada como 5-exo-trig e prevista como favorável de acordo com as regras de Baldwin. A etapa seguinte compreende uma β-eliminação de hidreto do intermediário cíclico II, eliminando H-Pd(II) que coordena-se a

nova dupla ligação e sofre um processo de inserção migratória sobre o intermediário **III**, formando **IV**. Uma nova etapa de β -eliminação de hidreto do hidrogênio hidrofurânico leva a aromatização do sistema, formando o furano de interesse e a eliminação de uma espécie de H-Pd(II)X. Um processo competitivo envolvendo catálise ácida também poderia levar a formação da aromatização do intermediário **IV**. Este hidreto de paládio sofre eliminação redutiva,⁶⁵ formando HX e Pd(0). O paládio reduzido é então regenerado no meio para sua forma oxidada ativa através da ação do agente oxidante do meio (O₂).⁶⁶ O oxigênio molecular complexa-se a espécies de Pd(0) formando um intermediário cíclico de três membros e através de duas adições sucessivas de moléculas de H-X do meio forma-se água oxigenada e a espécie de Pd(II) regenerada do meio dando continuidade ao ciclo catalítico.

4 - Perspectivas

Os estudos devem ser prosseguidos em busca da temperatura adequada para as reações envolvendo duplas substituídas na parte do alquênil para a obtenção de furanos tetrassubstituídos. E após a adequação desse parâmetro na metodologia será avaliado a abrangência para outros substratos com diferente substituições na parte alquênil compondo o escopo III.



ESQUEMA 4.1 – Estudos futuros envolvendo a obtenção de furanos tetrassubstituídos.

Pretende-se também avaliar o mecanismo da reação através de diferentes técnicas e ferramentas disponíveis dentro da físico-química orgânica como estudos cinéticos e cálculos computacionais. Experimentos envolvendo a reação utilizando o material de partida deuterado, em uma posição específica da molécula, também será avaliado afim de se observar o papel do paládio nas etapas de aromatização do sistema final. A estratégia à ser adotada partirá da reação de alilação do composto dicarbonílico utilizando metodologia disponível na literatura e o brometo de alila deuterado como um dos materiais de partida.

5 - Conclusões

O desenvolvimento da metodologia em busca de uma condição ótima para a reação de oxopaladação intramolecular partindo da 2-acetilpen-4-enoato apresentou-se como uma estratégia inviável visto as dificuldades encontradas em relação a volatilidade relativa do furano derivado. Já a alternativa partindo do acetoacetato de benzila como material de partida conduziu a resultados promissores, resultando na metodologia desenvolvida para obtenção de furanos trissubstituídos via reação de oxopaladação intramolecular envolvendo apenas o uso de oxigênio molecular como oxidante para o catalisador de paládio. E a importância do oxigênio molecular para o processamento da reação foi evidenciado com a realização do teste controle, sem a presença de oxigênio no meio, apresentando um decaimento brusco no rendimento da reação.

A metodologia desenvolvida mostrou-se abrangente visto que os diferentes grupos funcionais utilizados no escopo I e II (ESQUEMA 3.13; ESQUEMA 3.15) mostraram-se, em sua maioria, tolerantes as condições reacionais empregadas. O desenvolvimento do escopo III levaria a abrangência da metodologia para a síntese também de furanos tetrassubstituídos, porém as nossas condições otimizadas não renderam a formação do produto desejado. Novos testes de otimização deverão ser empregados para alcançarmos este objetivo.

Conclui-se, portanto, que a preparação de furanos 2,3,5-trissubstituídos, com as posições 2 e 3 funcionalizadas, foi demonstrada com sucesso através da reação de ciclização intramolecular de substratos do tipo 2-alquenil- β -cetoesteres em meio básico sob atmosfera oxidante de O₂ e catálise com espécies de Pd(II) em condições brandas de aquecimento.

6 - Procedimento Experimental

6.1 - Materiais e Métodos

As pesagens foram realizadas em balança analítica eletrônica marca Mettler Toledo, modelo MS204S. Os solventes foram tratados quando necessário de acordo com a literatura.⁶⁷ Os reagentes, quando não sintetizados, foram obtidos comercialmente através das empresas fornecedoras: Sigma-Aldrich, Merck, Fluka, Acros etc. As reações foram acompanhadas por análises de cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de alumínio Merck DC Kieselgel 60 (230-400 mesh), revestidas com sílica tratada fluorescente e reveladas sob luz UV (254 nm) e/ou em vanilina. As purificações dos produtos foram realizadas por técnicas usuais como cromatografia em coluna utilizando sílica gel 60, 230-400 mesh ASTM Merck e sílica gel 60 Å, 70-230 mesh Aldrich Co. Os solventes orgânicos foram evaporados em rotaevaporador à pressão reduzida marca Büchi. Espectros de RMN de ¹H (400 MHz) foram obtidos em espectrômetro marca Bruker Advance 400, empregando CDCl₃ como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência, sendo os deslocamentos químicos dados em ppm e as constantes de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz). Abreviações utilizadas para anotar a multiplicidade dos sinais: s – singlete; d – duplete; t – triplete; q – quadruplete; dd – duplo duplete, ddt – duplo duplo triplete; dq – duplete de quadruplete; sept – septeto; m – multiplete. Os cromatogramas foram obtidos por injeção em cromatógrafo gasoso com detector de massas, marca Shimadzu modelo QP5000, com ionização por impacto eletrônico. As análises no infravermelho (IV) foram realizadas em um espectrofotômetro Shimadzu, modelo IR Prestigie-21. As amostras sólidas foram maceradas em KBr e prensadas para se obter as pastilhas utilizadas na obtenção dos espectros de absorção. As amostras líquidas foram aplicadas como filme fino em pastilha de KBr. As absorções foram expressas em número de onda (cm⁻¹). O programa ChemBioDraw Ultra® 12.0 foi utilizado para desenhar as estruturas das moléculas e para gerar seus nomes, a fim de se criar um padrão para a nomenclatura utilizada.

6.2 - Protocolos experimentais para a preparação de derivados de 2-alquenil- β -cetoesteres (1, 8 e 12)

Procedimento experimental A:

Em um balão de fundo redondo pesou-se o NaH (60% disperso em óleo mineral, 0,56 g, 23 mmol, 1 equiv.) e adicionou-se 15 mL de THF anidro. A suspensão foi colocada em banho de gelo, e o acetil acetoacetado de etila (3,0 g, 23 mmol, 1 equiv.) em THF (5 mL) foi adicionado por um período de 30 minutos. A mistura foi deixada a temperatura ambiente por 15 minutos e em seguida adicionou-se o brometo de alila (2 mL, 23 mmol, 1 equiv.) em THF (10 mL) por um período de 20 minutos. A reação foi deixada sob agitação, “overnight”, a temperatura ambiente. Extraiu-se com éter etílico e seco com Na₂SO₄, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna utilizando-se sílica flash e hexano/acetato de etila (4:1).⁴⁴

2-acetilpent-4-enoato de etila (1)⁶⁸: rendimento 48%, óleo amarelo. $R_f = 0,4$ (hexano/EtOAc 9:1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,75 (ddt, $J = 17,04; 10,28; 6,76$ Hz, 1H), 5,10 (dq, $J = 17,10; 1,47$ Hz, 1H), 5,05 (dq, $J = 10,27; 1,12$ Hz, 1H), 4,26 – 4,14 (m, 2H), 3,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,63 – 2,56 (m, 2H), 2,26 – 2,21 (m, 3H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 202,5; 169,3; 134,3; 117,5; 61,5; 59,2; 32,2; 29,1; 14,1.

Procedimento experimental B:

Em um tubo ace foi adicionado o β -cetoester (10,4 mmol, 1 equiv.), a acetona (30 mL), o carbonato de potássio (1,86 g, 13,52 mmol, 1,3 eq) e logo em seguida o brometo de alila (1,17 mL, 13,52 mmol, 1,3 eq). Submeteu-se a reação a agitação e banho de óleo a 56°C por 12 horas. Após o término a reação foi filtrada, o solvente foi evaporado e a reação foi purificada por cromatografia em coluna com sílica flash e hexano/acetato de etila (9:1).

2-acetilpent-4-enoato de benzila (8)⁶⁹: rendimento 48%, óleo amarelo claro, $R_f = 0,27$ (hexano/EtOAc 9:1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 – 7,30 (m, 5H), 5,73 (ddt, $J = 17,0; 10,2; 6,8$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 12,4$, 1H), 5,08 (dq, $J = 17,08; 1,49$ Hz, 1H), 5,03 (dq, $J = 10,12; 1,21$ Hz, 1H), 3,57 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,63 – 2,58 (m, 2H), 2,18 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 202,3; 169,1; 135,3; 134,1; 128,7; 128,6; 128,4; 117,6; 67,2; 59,2; 32,2; 29,2. IV (filme, cm^{-1}) 3218, 3185, 3131, 3108, 3073, 1893, 1866, 1793, 1650, 1606, 1509, 1415, 1378, 1335, 1301, 1145, 1071, 901, 849.

2-acetilpent-4-enoato de metila (8a)⁷⁰: rendimento 30%, óleo amarelo claro, $R_f = 0,47$ (hexano/EtOAc 9:1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,74 (ddt, $J = 17,0; 10,2, 6,8$ Hz, 1H), 5,10 (dq, $J = 17,13; 1,47$ Hz, 1H), 5,05 (dq, $J = 10,23; 1,15; 1\text{H}$), 3,76 – 3,73 (m, 3H), 3,55 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,63 – 2,57 (m, 2H), 2,24 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 202,5; 169,8; 134,3; 117,7; 59,2; 52,6; 32,3; 29,3. IV (filme, cm^{-1}) 3080, 3005, 2982, 2955, 2924, 2847, 1746, 1715, 1643, 1435, 1360, 1269, 1233, 1198, 1152, 1121, 1059, 995, 922, 847.

2-alil-1-fenilbutano-1,3-diona (8b): rendimento 68%, óleo laranja, $R_f = 0,44$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (m, 2H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 5,75 (ddt, $J = 17,0; 10,2; 6,8$ Hz, 1H), 5,08 (dq, $J = 17,09; 1,51$ Hz, 1H), 5,02 (dq, $J = 10,19; 1,15$ Hz, 1H), 4,54 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,81 – 2,66 (m, 2H), 2,14 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 203,7; 195,9; 136,4; 134,5; 133,9; 129,0; 128,8; 117,6; 62,8; 33,1; 28,2. IV (filme, cm^{-1}) 3230, 3154, 3131, 3071, 1874, 1829, 1793, 1746, 1731, 1600, 1509, 1488, 1407, 1380, 1355, 1334, 1152, 1119, 1073, 930, 901, 844.

2-(2-metoxiacetil)pent-4-enoato de metila (12a): rendimento 43%, óleo translúcido, $R_f = 0,24$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,71 (ddt, $J = 17,1; 10,1; 6,9$ Hz, 1H), 5,06 (dq, $J = 17,01; 1,63$ Hz, 1H), 5,01 (dq, $J = 10,20; 1,11$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 3,70 – 3,65 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,60 – 2,55 (m, 2H). RMN de ^{13}C (101 MHz,

CDCl_3) δ 202,9; 169,3; 134,0; 117,6; 76,7; 59,3; 54,1; 52,3; 31,7. IV (filme, cm^{-1}) 3080, 2986, 2953, 2828, 1748, 1732, 1717, 1643, 1454, 1435, 1339, 1269, 1233, 1200, 1121, 995, 922.

2-propionilpent-4-enoato de etila (12b)⁷¹: rendimento 25%, óleo translúcido, $R_f = 0,49$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,71 (ddt, $J = 17,1$; 10,2; 6,9 Hz, 1H), 5,06 (dq, $J = 17,13$; 1,62 Hz, 1H), 5,01 (dq, $J = 10,12$; 1,21 Hz, 1H), 4,16 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,64 – 2,42 (m, 4H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 205,7; 169,8; 134,8; 117,8; 61,8; 58,7; 35,9; 32,7; 14,5; 8,0. IV (filme, cm^{-1}) 3080 2982, 2940, 2909, 2882, 1746, 1715, 1643, 1462, 1445, 1412, 1369, 1335, 1267, 1229, 1182, 1126, 1103, 1032, 999, 920, 856.

2-isobutirilpent-4-enoato de etila (12c): rendimento 45%, óleo amarelo claro, $R_f = 0,66$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,70 (ddt, $J = 17,0$; 10,1; 6,8 Hz, 1H), 5,07 (dq, $J = 17,02$; 1,53 Hz, 1H), 5,01 (dq, $J = 10,07$; 1,14 Hz, 1H), 4,18 – 4,13 (m, 2H), 3,68 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,77 (sept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,59 – 2,54 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,12 – 1,06 (m, 6H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 208,5; 169,3; 134,6; 117,5; 61,4; 56,7; 40,8; 32,6; 18,4; 14,2. IV (filme, cm^{-1}) 3080, 2976, 2936, 2876, 1744, 1715, 1643, 1468, 1447, 1385, 1368, 1335, 1298, 1258, 1229, 1184, 1126, 1096, 1032, 1003, 920, 858.

2-pivaloilpent-4-enoato de etila (12d): rendimento 35%, óleo amarelo claro, $R_f = 0,61$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,70 (ddt, $J = 17,1$; 10,1; 7,0 Hz, 1H), 5,07 (dq, $J = 17,10$; 1,49 Hz, 1H), 5,02 – 4,98 (m, 1H), 4,17 – 4,07 (m, 2H), 3,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,53 – 2,44 (m, 1H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,15 (s, 9H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 209,4; 169,3; 134,9; 117,5; 61,4; 52,4; 45,3; 34,1; 26,2; 14,2. IV (filme, cm^{-1}) 3080, 2976, 2938, 2909, 2874, 1746, 1709, 1643, 1479, 1466, 1441, 1395, 1368, 1327, 1271, 1225, 1182, 1119, 1059, 1026, 997, 959, 918.

2-(ciclopropanocarbonil)pent-4-enoato de etila (12e): rendimento 10%, óleo amarelo claro, $R_f=0,46$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,75 (ddt, $J = 17,0; 10,2; 6,8$ Hz, 1H), 5,09 (dq, $J = 17,10; 1,55$ Hz, 1H), 5,03 (dq, $J = 10,23; 1,14$ Hz, 1H), 4,26 – 4,13 (m, 2H), 3,65 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,64 – 2,59 (m, 2H), 2,06 (tt, $J = 7,8; 4,5$ Hz, 1H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,09 – 1,05 (m, 2H), 0,95 – 0,89 (m, 2H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 204,8; 169,5; 134,5; 117,4; 61,4; 59,6; 32,3; 20,0; 14,3; 12,0. IV (filme, cm^{-1}) 3080, 3007, 2982, 2938, 1738, 1703, 1643, 1445, 1420, 1383, 1337, 1298, 1263, 1229, 1180, 1132, 1078, 1045, 1011, 918, 856.

2-benzoilpent-4-enoato de etila (12f)⁷⁰: rendimento 60%, óleo translúcido, $R_f=0,49$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00 - 7,96 (m, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 5,81 (ddt, $J = 17,0; 10,2; 6,9$ Hz, 1H), 5,10 (dq, $J = 17,05; 1,49$ Hz, 1H), 5,02 (dq, $J = 10,20; 1,04$ Hz, 1H), 4,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,19 – 4,06 (m, 2H), 2,81 – 2,68 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 194,6; 169,5; 136,3; 134,6; 133,6; 128,8; 128,7; 117,5; 61,5; 54,0; 33,1; 14,1. IV (filme, cm^{-1}) 3078, 2982, 2936, 2909, 2872, 1738, 1682, 1643, 1597, 1582, 1449, 1368, 1269, 1236, 1196, 1165, 1117, 1026, 1001, 920, 856, 779, 737, 691.

2-(3-metoxibenzoil)pent-4-enoato de etila (12g): rendimento 97%, óleo amarelo, $R_f=0,55$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58 – 7,55 (m, 1H), 7,50 – 7,49 (m, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,11 (ddd, $J = 8,2; 2,7; 0,9$ Hz, 1H), 5,80 (ddt, $J = 17,1; 10,2; 6,9$ Hz, 1H), 5,01 (dq, $J = 17,03; 1,58$ Hz, 1H), 5,02 (dq, $J = 10,27; 1,05$ Hz, 1H), 4,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,19 – 4,07 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,76 – 2,71 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 194,4; 169,5; 160,0; 137,6; 134,6; 129,8; 121,3; 120,3; 117,5; 112,8; 61,5; 55,5; 54,1; 33,1; 14,1. IV (filme, cm^{-1}) 3078, 2980, 2940, 2837, 1738, 1688, 1643, 1597, 1584, 1487, 1464, 1450, 1431, 1368, 1323, 1265, 1229, 1182, 1117, 1042, 995, 922, 789.

2-(4-nitrobenzoil)pent-4-enoato de etila (12h): rendimento 56%, sólido amarelo claro, ponto de fusão 40,4-43,6 °C, $R_f=0,63$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,40 – 8,33 (m, 2H), 8,23 – 8,16 (m, 2H), 5,79 (ddt, $J = 17,0; 10,2; 6,8$ Hz, 1H), 5,09 – 4,97 (m, 2H), 4,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,05 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 194,6; 168,8; 150,2; 140,5; 134,5; 129,9; 124,1; 117,6; 61,2; 53,0; 39,5; 32,4; 13,9. IV (pastilha KBr, cm^{-1}) 3117, 3090, 2978, 2926, 2870, 1717, 1697, 1636, 1607, 1530, 1470, 1437, 1410, 1369, 1352, 1329, 1300, 1265, 1234, 1213, 1173, 1159, 1119, 1026, 1007, 916, 854, 723.

6.3 - Protocolo para a preparação de derivados de furanos 2,3,5-substituídos (2, 9, 11 e 13)

Procedimento experimental A:

Em um balão de fundo redondo adicionou-se o I_2 (508 mg, 2 mmol, 2 equiv.), o Na_2CO_3 (212 mg, 2 mmol, 2 equiv.) e o composto **1** (170 mg, 1 mmol, 1 equiv.) em diclorometano anidro. A reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente até o completo consumo do composto **1** acompanhando-se através de CCD. Adicionou-se éter etílico (25 mL) e lavou-se duas vezes com 5 mL a fase orgânica com solução de tiosulfato de sódio 1N e duas vezes de 5 mL com solução saturada de NaCl e por fim secou-se com sulfato de sódio anidro. Rotoevaporou-se os solventes obtendo o intermediário **1a** (200 mg, 0,9 mmol, 1 equiv.) que foi submetido em um outro balão com tolueno anidro (6,25 mL) e DBU (448,6 μL , 3 mmol, 3 equiv.). Deixou-se a reação sob refluxo overnight. Adicionou-se o EtOAc (20 mL) e lavou-se 3x a fase orgânica com 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se os solventes. A mistura final foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica normal e gradiente de solvente hexano/EtOAc (9:1). Obtendo o intermediário **1b** (66,5 mg, 0,4 mmol) e o produto final **2**. O

intermediário **1b** (66,5 mg, 0,4 mmol, 1 equiv.) foi então submetido a uma solução de THF anidro (8 mL) e ácido sulfúrico (22 μ L, 0,4 mmol, 1 equiv.) e deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas.⁴⁵

3-(etoximetil)-2,5-dimetilfurano (2):⁴⁵ rendimento 50%, óleo amarelo, R_f = 0,6 (hexano/EtOAc 9:1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,21 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Procedimento experimental B:

Pesou-se o 2-alquenil- β -cetoester (0,3 mmol, 1 equiv.) num balão seco, logo em seguida adicionou-se a peneira molecular em pó de 4Å de diâmetro (80mg), o acetato de sódio (24,6 mg, 0,3 mmol, 1equiv.), o PdCl₂(CH₃CN)₂ (3,9 mg, 0,0075 mmol, 0,05 equiv.) e o DMF (2mL), todos os materiais foram secos previamente. Trocou-se a atmosfera por O₂ utilizando um tubo de 3 vias com bexiga, e purgou-se o sistema fazendo vácuo. Colocou-se o balão em banho de óleo a 40°C sob agitação por 24 horas. Após o termino das 24 horas a reação foi purificada em coluna cromatográfica utilizando sílica flash e hexano/Acetato de etila (9:1) como eluente.

2,5-dimetilfurano-3-carboxilato de benzila (9): rendimento 70%, óleo amarelo, R_f =0,45 (hexano/EtOAc 9:1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 – 7,30 (m, 5H), 6,27 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 164,1; 158,0; 150,1; 136,5; 128,6; 128,1; 128,1; 113,8; 106,3; 65,8; 13,8; 13,2. IV (filme, cm⁻¹) 3123, 3090, 3065, 3034, 2953, 2924, 2891, 2857, 1722, 1715, 1622, 1587, 1499, 1454, 1418, 1402, 1362, 1279, 1233, 1198, 1132, 1074, 1030, 988, 926, 814, 775, 752, 745, 735, 696.

2,5-dimetilfurano-3-carboxilato de 4-metoxibezil (11a): rendimento 70%, sólido branco, Ponto de fusão 38,7-39,4 °C, R_f =0,47 (hexano/EtOAc 10%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 – 7,30 (m, 2H), 6,93 – 6,86 (m, 2H), 6,22 (d, J =

0,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,22 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 164,3; 159,6; 158,0; 150,0; 130,0; 128,6; 114,0; 113,9; 106,3; 65,7; 55,4; 13,9; 13,3. IV (pastilha KBr, cm^{-1}) 3123, 3073, 3048, 2994, 2974, 2961, 2938, 2920, 2839, 1709, 1612, 1585, 1516, 1450, 1400, 1371, 1306, 1281, 1258, 1244, 1202, 1188, 1072, 1038, 982, 922, 833, 820, 779.

2,5-dimetilfurano-3-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)benzil (11b): rendimento 55%, sólido branco, ponto de fusão 72-74,4 °C, $R_f = 0,43$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06 – 8,00 (m, 2H), 7,47 – 7,43 (m, 2H), 6,24 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,24 (sl, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 166,9; 164,0; 158,4; 150,3; 141,6; 130,0; 129,9; 127,6; 113,5; 106,2; 65,1; 52,3; 13,9; 13,3. IV (pastilha KBr, cm^{-1}) 2999, 2955, 2930, 1728, 1701, 1614, 1585, 1449, 1435, 1406, 1368, 1279, 1227, 1200, 1117, 1107, 1084, 1020, 995, 964, 843, 814, 773, 750.

2,5-dimetilfurano-3-carboxilato de 4-clorobenzil (11c): rendimento 54%, óleo amarelo, $R_f = 0,88$ (hexano/EtOAc 20%). RMN de ^1H (101 MHz, CDCl_3) δ 7,34 – 7,32 (m, 4H), 6,22 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,23 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 164,1; 158,3; 150,2; 135,0; 134,2; 129,5; 128,9; 113,6; 106,2; 65,0; 13,9; 13,9; 13,3; 13,3. IV (filme, cm^{-1}) 3125, 2953, 2924, 2889, 2855, 1722, 1715, 1622, 1587, 1495, 1445, 1398, 1362, 1279, 1233, 1198, 1132, 1076, 1016, 988, 928, 816, 775.

2,5-dimetilfurano-3-carboxilato de 4-nitrobenzil (11d): rendimento 32%, sólido branco, ponto de fusão 94,8-96,5 °C, $R_f = 0,6$ (hexano/EtOAc 20%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 – 8,20 (m, 2H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 6,24 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,25 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 163,8; 158,7; 150,5; 147,8; 143,9; 128,3; 124,0; 113,3; 106,1; 64,4; 13,9; 13,3. IV (pastilha KBr, cm^{-1}) 3111, 3076, 2926, 2851, 1707, 1624, 1605, 1589, 1520, 1495, 1447, 1404, 1364, 1346, 1292, 1234, 1213, 1094, 999, 841, 775, 739.

2,5-dimetilfurano-3-carboxilato de octil (11e): rendimento 85%, óleo amarelo, $R_f=0,67$ (hexano/EtOAc 20%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,21 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,23 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H), 1,74 – 1,64 (m, 2H), 1,44 – 1,22 (m, 10H), 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

2,5-dimetilfurano-3-carboxilato de decan-2-il (11f): rendimento 83%, óleo amarelo, $R_f=0,66$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,80 - 6,65 (m, 1H), 5,05 (dq, $J = 17,0; 10,2; 1,3$ Hz, 2H), 4,98 – 4,89 (m, 1H), 3,47 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,60 – 2,54 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,31 – 1,18 (m, 15H), 0,86 (t, 6,9 Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 164,2; 157,5; 14,9; 114,5; 106,4; 70,7; 36,2; 32,0; 29,7; 29,5; 25,6; 22,8; 20,3; 14,3; 13,9; 13,3. IV (filme, cm^{-1}) 2951, 2924, 2855, 1713, 1624, 1589, 1462, 1416, 1400, 1371, 1281, 1231, 1207, 1126, 1078, 1007, 986, 926, 814, 777.

2,5-dimetilfurano-3-carboxilato de *terc*-butil (11g)⁷²: rendimento 52%, óleo amarelo, $R_f=0,78$ (hexano/EtOAc 10%) . RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,15 (d, $J = 0,70$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,21 (d, $J = 0,5$ Hz, 3H), 1,53 (s, 9H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 163,9; 157,0; 149,6; 115,5; 106,5; 80,3; 28,4; 13,8; 13,3. IV (filme, cm^{-1}) 3005, 2976, 2926, 1713, 1624, 1589, 1479, 1454, 1416, 1396, 1366, 1290, 1277, 1231, 1215, 1173, 1080, 1036, 1007, 986, 926, 843, 779.

2,5-dimetilfurano-3-carboxilato de 2-isopropiril-5-metilciclohexil (11h): rendimento 80%, óleo amarelo, $R_f=0,79$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,22 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,83 – 1,74 (m, 2H), 1,71 – 1,57 (m, 1H), 1,52 – 1,35 (m, 2H), 1,14 – 0,91 (m, 3H), 0,91 – 0,83 (m, 9H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 163,9; 157,3; 150,0; 115,0; 106,5; 70,8; 47,0; 39,4; 35,0; 29,5; 26,9; 25,6; 22,3; 21,0; 14,1; 13,3. IV (filme, cm^{-1}) 3125, 2949, 2922, 2868, 2847, 1713, 1624, 1589, 1454, 1445, 1418, 1402, 1369, 1281, 1231, 1207, 1150, 1076, 1007, 988, 957, 924, 893, 835, 814, 777.

2,5-dimetilfurano-3-carboxilato de 1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1] heptan-2-il (11i): rendimento 54%, óleo amarelo, $R_f=0,38$ (hexano/EtOAc 2%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,23 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,01 (ddd, $J = 10,0; 3,5; 2,2$ Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (sl, 3H), 2,06 – 1,98 (m, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 2H), 1,40 – 1,22 (m, 2H), 1,06 (dd, $J = 13,0; 3,6$ Hz, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 164,8; 157,4; 150,0; 114,5; 106,4; 79,8; 49,0; 47,9; 45,1; 37,1; 28,2; 27,5; 19,9; 19,0; 13,7; 13,3. IV (filme, cm^{-1}) 3123, 2953, 2926, 2880, 1722, 1713, 1705, 1626, 1589, 1454, 1416, 1402, 1393, 1362, 1300, 1285, 1231, 1207, 1140, 1115, 1076, 1007, 989, 926, 812, 777.

2,5-dimetilfurano-3-carboxilato de (E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il (11j): rendimento 16%, óleo amarelo, $R_f=0,72$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,21 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,43 – 5,38 (m, 1H), 5,11 – 5,06 (m, 1H), 4,72 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,16 – 1,92 (m, 4H), 1,69 – 1,55 (m, 9H). IV (filme, cm^{-1}) 2965, 924, 2857, 1715, 1624, 1589, 1445, 1412, 1402, 1377, 1368, 1281, 1231, 1202, 1074, 1007, 986, 928, 814, 777.

2,5-dimetilfurano-3-carboxilato de (8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10,13-dimteil-17-((R)-6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1-H-ciclopenta[a]fenantren-3-il (11k): rendimento 73%, sólido branco, ponto de fusão 135,1-137,4 °C, $R_f=0,9$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,21 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,79 – 4,69 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,10 – 1,60 (m, 8H), 1,55 – 0,95 (m, 23H), 0,92 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,86 (dd, $J = 6,6; 1,8$ Hz, 6H), 0,68 (s, 3H). IV (pastilha KBr, cm^{-1}) 2961, 2945, 2920, 2886, 2870, 2839, 1717, 1584, 1468, 1418, 1377, 1362, 1267, 1229, 1200, 1132, 1078, 1070, 995, 820, 773.

1-(5-metil-2-fenilfuran-3-il)etan-1-ona (11l)⁷³: rendimento 52%, óleo amarelo, $R_f=0,72$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,54 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 2,47 (s,

3H), 2,28 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 171,3; 158,1; 149,9; 139,5; 132,1; 129,1; 128,4; 121,3; 107,6; 60,5; 29,8; 21,2; 14,3; 13,3. IV (filme, cm^{-1}) 3206, 3170, 3137, 3110, 3075, 3004, 1849, 1802, 1750, 1719, 1598, 1546, 1517, 1438, 1416, 1386, 1370, 1160, 1054, 890, 855.

2-etil-5-metilfurano-3-carboxilato de etila (13a): rendimento 56%, óleo amarelo, $R_f=0,68$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,20 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,94 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,23 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 164,4; 162,7; 150,0; 113,2; 106,3; 60,0; 21,3; 14,5; 13,3; 12,5. IV (filme, cm^{-1}) 2980, 2938, 2928, 2880, 1715, 1620, 1584, 1464, 1418, 1402, 1385, 1304, 1252, 1204, 1136, 1088, 1043, 962, 945, 837, 779.

2-isopropil-5-metilfurano-3-carboxilato de etila (13b)⁷⁴: rendimento 74%, óleo amarelo, $R_f=0,7$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,19 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,70 (sept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,23 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,24 (d, $J = 7,0$ Hz, 7H), 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 165,8; 164,4; 149,7; 119,3; 106,2; 60,0; 27,2; 20,9; 14,5; 13,3.

2-(terc-butil)-5-metilfurano-3-carboxilato de etila (13c)⁷⁵: rendimento 2%, óleo amarelo, $R_f=0,75$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,26 (q, $J = 1,0$ Hz, 1H), 2,23 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,40 (s, 7H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). IV (filme, cm^{-1}) 2976, 2959, 2930, 2907, 2872, 1721, 1715, 1557, 1481, 1464, 1373, 1267, 1221, 1204, 1155, 1111, 1063, 1026, 781.

2-ciclopropil-5-metilfurano-3-carboxilato de etila (13d): rendimento 60%, sólido cor creme, ponto de fusão 54,7-58 °C, $R_f=0,68$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,19 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 1H), 2,18 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,03 – 0,94 (m, 4H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 164,7; 161,7; 148,8; 113,6; 106,5; 59,9; 14,5; 13,2; 9,2; 8,3. IV (pastilha KBr, cm^{-1}) 3123, 3098, 3063, 3017,

2992, 2978, 2949, 2924, 2907, 1697, 1645, 618, 1584, 1479, 1408, 1387, 1339, 1285, 1244, 1202, 1180, 1067, 1057, 1024, 947, 887, 826, 808, 783.

2-(metoximetil)-5-metilfurano-3-carboxilato de metila (13e): rendimento 18%, óleo amarelo, $R_f = 0,39$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,28 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,29 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 164,1; 155,4; 152,5; 117,1; 106,6; 64,9; 58,5; 51,6; 13,5. IV (filme, cm^{-1}) 3123, 3098, 3063, 3017, 2992, 2949, 2924, 2907, 1697, 1645, 1618, 1584, 1479, 1408, 1387, 1379, 1339, 1285, 1244, 1202, 1180, 1067, 1057, 1024, 947, 887, 833, 783.

5-metil-2-fenilfurano-3-carboxilato de etila (13f)⁷⁶: rendimento 67%, óleo translúcido, $R_f = 0,62$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 – 7,94 (m, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 6,44 (q, $J = 1,0$ Hz, 1H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,35 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 163,9; 156,0; 151,2; 130,2; 129,0; 128,2; 128,1; 114,6; 108,9; 60,5; 14,4; 13,5. IV (filme, cm^{-1}) 3075, 3057, 3032, 2982, 2924, 2905, 2872, 1722, 1715, 1614, 1603, 1580, 1557, 1493, 1447, 1412, 1379, 1290, 1273, 1209, 1134, 1096, 1040, 1024, 1003, 986, 918, 831, 781, 762, 692.

5-metil-2-(4-nitrofenil)furano-3-carboxilato de etila (13g)⁷⁴: rendimento 47%, sólido amarelo, ponto de fusão 77,3-79,2 °C, $R_f = 0,63$ (hexano/EtOAc 20%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,21 – 8,26 (m, 2H), 8,18 – 8,14 (m, 2H), 6,59 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 162,6; 153,6; 151,9; 147,0; 135,1; 128,5; 123,6; 117,2; 109,7; 60,7; 39,5; 14,0; 13,1. IV (pastilha KBr, cm^{-1}) 3100, 3076, 3011, 2988, 1722, 1715, 1597, 1568, 1516, 1489, 1449, 1404, 1379, 1354, 1300, 1281, 1260, 1215, 1132, 1094, 1028, 999, 991, 854, 829, 812, 773, 752, 694.

2-(3-metoxifenil)-5-metilfurano-3-carboxilato de etila (13h): rendimento 67%, óleo branco, $R_f = 0,53$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,92 (ddd, $J = 8,3; 2,6; 0,9$ Hz, 1H),

6,44 (q, $J = 1,0$ Hz, 1H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,35 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 163,9; 159,4; 155,7; 151,1; 131,3; 129,1; 120,6; 115,1; 114,8; 113,4; 109,0; 60,5; 55,5; 14,4 13,5. IV (filme, cm^{-1}) 3121, 3080, 2980, 2957, 2940, 2907, 2835, 1721, 1715, 1605, 1557, 1493, 1464, 1454, 1435, 1377, 1317, 1292, 1281, 1256, 1211, 1180, 1134, 1098, 1047, 1032, 860, 820, 775, 698.

6.4 - Procedimento experimental para obtenção do ligante Quinox (3 e 4)

Procedimento experimental A:

Adicionou-se a quinolina (1,4 mL, 11,6 mmol, 1 equiv.) em um balão de fundo redondo com 15 mL de diclorometano destilado. Sob agitação e banho de gelo, foi adicionado o ácido metacloroperbenzóico (77% com água, 5,2 g, 23,2 mmol, 2 equiv.), porção por porção. Após duas horas de reação adicionou-se mais 1 eq. do ácido metacloroperbenzóico (77% com água, 2,6 g, 11,6 mmol, 1 equiv.) e deixou-se sob agitação a temperatura ambiente. Após um dia de reação rotoevaporou-se o solvente. Ressuspendeu-se em 51 mL de acetonitrila e adicionou-se o KCN (1,51 g, 23,2 mmol, 2 equiv.) em metanol (39 mL), em seguida adicionou-se o cloreto de benzoil (2,7 mL, 23,2 mmol, 2 equiv.), gota a gota, e deixou-se a reação overnight. Os solventes foram evaporados a pressão reduzida e a mistura reacional suspensa em diclorometano, lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 e seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado e evaporado a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica flash e como eluentes hexano/acetato de etila (9:1).^{48a}

Quinolina-2-carbonitrila (3): rendimento 73%, sólido branco, $R_f = 0,47$ (hexano/EtOAc 9:1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,85 (ddd, $J = 8,5; 6,9; 1,4$ Hz,

1H), 7,73 (dd, $J = 5,6; 1,2$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 6,4; 1,7$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 148,3; 137,6; 133,8; 131,4; 130,3; 130,1; 129,6; 128,8; 128,6; 127,9; 123,5; 117,7; 77,16.

Procedimento experimental B:

Em um tubo selado especial para reator de micro-ondas pesou-se o composto **4** (77 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.) e o $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (22 mg, 0,1 mmol, 0,2 equiv.). Adicionou-se em seguida 1,5 mL de PEG 400 e depois a etanolamina (90 μL , 1,5 mmol, 3 equiv.). Submeteu-se ao reator de micro-ondas com os seguintes parâmetros ajustados: Temperatura de 110°C, potência de 300 W, rampa de aquecimento de 5 minutos, e tempo de reação de 2 minutos. Extraiu-se com acetato de etila (40 mL), H_2O (20 mL), NaHCO_3 (20 mL), solução saturada de NaCl (20 mL). Secou-se com Na_2SO_4 anidro. Purificou-se por cromatografia em coluna utilizando sílica flash e acetato de etila como eluente.^{48b}

2-(quinolin-2-il)-4,5-dihidrooxazol (4): rendimento 48%, sólido amarelado, $R_f = 0,5$ (hexano/EtOAc 9:1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,13 – 8,08 (m, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,2; 0,8$ Hz, 1H), 7,78 (ddd, $J = 8,4; 6,9; 1,5$ Hz, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 3,95 – 3,89 (m, 2H), 3,74 (td, $J = 5,9; 4,5$ Hz, 2H).

6.5 - Procedimento experimental para a obtenção do catalisador bis(acetonitrila)dicloropaládio(5)

Em um balão de fundo redondo sob atmosfera de N_2 foi adicionado o PdCl_2 (267 mg, 1,5 mmol) e acetonitrila (13,27 mL). A reação foi deixada sob refluxo e agitação vigorosa por aproximadamente 18 horas. Filtrou-se em um plug de celite com uma mistura ACN/DCM (2:3). E depois recristalizou o precipitado em ACN (13 mL), DCM (20 mL) e hexano (6 mL).⁴⁹ Filtrou-se a vácuo obtendo um sólido

alaranjado com 60% de rendimento. IV (pastilha, cm^{-1}): 2981, 2920, 2368, 2333, 2301, 2252, 1384, 1354, 1109, 1022. Análise elementar (calculado; experimental): N (10,8; 8,8), C (18,52; 17,96), H (2,33; 1,82).

6.6 - Procedimento para obtenção dos complexos bidentados de paládio (6 e 7)

Procedimento experimental A:

Em um balão de fundo redondo sob atmosfera inerte foi adicionado o quinox (99 mg, 0,5 mmol, 1 equiv.) e o DCE (4 mL), e deixou-se sob agitação a temperatura ambiente até a completa dissolução do sólido. Após a homogeneização do sistema adicionou-se o $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (115 mg, 0,44 mmol, 0,88 equiv.), e deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas e depois filtrou-se a vácuo o precipitado.

Dicloro[2-(4,5-dihidro-2-oxazolil)quinolina]paládio (II) (6)⁵⁰: rendimento de 95%, sólido amarelo. IV (pastilha KBr, cm^{-1}) 3078, 3044, 3021, 2972, 2943, 1672, 1620, 1593, 1522, 1485, 1439, 1420, 1381, 1275, 1263, 1219, 1182, 1161, 1123, 928, 851, 762. Análise elementar (calculado; experimental) N (7,46; 7,71), C (38,38; 38,62), H (2,68, 2,28).

Procedimento experimental B:

Em um balão de fundo redondo sob atmosfera inerte foi adicionado a fenantrolina (281 mg, 1,56 mmol, 1,04 equiv.) e o DCE (12 mL), e deixou-se sob agitação a temperatura ambiente até a completa dissolução do sólido. Após a homogeneização do sistema adicionou-se o PdCl_2 (266 mg, 1,5 mmol, 1 equiv.) e deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas e depois filtrou-se a vácuo o precipitado.

Dicloro(1,10-fenantrolina)paládio (II) (7)⁵¹: rendimento de 58%, sólido amarelo. IV (pastilha KBr, cm⁻¹) 3078, 3057, 1603, 1580, 1514, 1423, 1408, 1219, 1152, 1109, 841, 710.

6.7 - Procedimento para as reações de transesterificação (10)

O acetoacetato de metila alilado **8a** (2,16 mL, 20 mmol, 1 equiv.), o álcool (30 mmol, 1,5 equiv.) e o catalisador (2 mmol, 0,1 equiv.), ácido bórico ou nanopartícula de ferro, foram adicionados no balão de fundo redondo com tolueno (100 mL). Logo em seguida foi montado o sistema de Dean-Stark, e a reação foi deixada sob agitação e refluxo por 12 horas. Após o término da reação o solvente foi evaporado e o crude foi purificado em cromatografia em coluna utilizando sílica gel e hexano/EtOAc (9:1).

2-acetilpent-4-enoato de 4-metoxibenzila (10a): rendimento 72%, óleo amarelo, $R_f=0,44$ (hexano/EtOAc 8:2). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 – 7,22 (m, 2H), 6,92 – 6,83 (m, 2H), 5,72 (ddt, $J = 17,0; 10,2; 6,8$ Hz, 1H), 5,10 (m, 2H), 5,06 (dq, $J = 17,14; 1,42$ Hz, 1H), 5,02 (dq, $J = 10,21; 1,18$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,61 – 2,56 (m, 2H), 2,16 (s, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 202,4; 169,2; 159,9; 134,2; 130,4; 127,5; 117,6; 114,1; 67,1; 59,3; 55,4; 32,2; 29,2. IV (filme, cm⁻¹) 3078, 3003, 2959, 2938, 2837, 1742, 1715, 1643, 1614, 1587, 1516, 1464, 1443, 1360, 1304, 1250, 1175, 1150, 1113, 1034, 922, 827.

2-acetilpent-4-enoato de 4-nitrobenzila (10b): rendimento 24%, óleo amarelo, $R_f=0,57$ (hexano/EtOAc 8:2). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,26 – 8,20 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 5,74 (ddt, $J = 17,0; 10,2; 6,8$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H) 5,24 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 5,12 – 5,04 (m, 2H), 3,63 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,65 – 2,60 (m, 2H), 2,23 (s, 3H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 202,2; 169,0; 148,0; 142,6; 133,9; 128,7; 124,0; 118,0; 65,7; 59,1; 32,4; 29,5. IV (filme, cm⁻¹) 3113, 3082, 2982, 2951, 2859, 1746, 1715, 1643, 1607, 1520, 1435, 1348, 1265, 1227, 1182, 1150, 1113, 1057, 995, 924, 853, 739.

4-(((2-acetilpent-4-enoil)oxi)metil)benzoato de metila (10c): rendimento 23%, óleo amarelo claro, $R_f = 0,24$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 – 8,00 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 5,78 – 5,66 (ddt, $J = 17,0; 10,2; 6,8$ Hz, 1H), 5,21 (m, 2H), 5,05 (m, 2H), 3,91 (d, $J = 1,7$ Hz, 3H), 3,59 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,63 – 2,58 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 202,2; 169,0; 166,7; 140,3; 134,0; 130,3; 130,0; 128,0; 117,8; 66,4; 59,2; 52,3; 32,3; 29,3.

2-acetilpent-4-enoato de 4-clorobenzoila (10d): rendimento 20%, óleo amarelo, $R_f = 0,57$ (hexano/EtOAc 20%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 – 7,31 (m, 2H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 5,72 (ddt, $J = 17,0; 10,2; 6,8$ Hz, 1H), 5,13 (m, 2H), 5,09 – 5,00 (m, 2H), 3,57 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,63 – 2,57 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 202,2; 169,0; 134,4; 134,0; 133,9; 129,8; 128,9; 117,7; 66,3; 59,2; 32,2; 29,3. IV (filme, cm^{-1}) 3080, 3003, 2982, 2957, 2924, 1746, 1715, 1643, 1601, 1495, 1435, 1360, 1227, 1184, 1150, 1094, 1016, 993, 922, 806.

2-acetilpent-4-enoato de octila (10e): rendimento 40%, óleo laranja, $R_f = 0,47$ (hexano/EtOAc 20%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 5,72 (ddt, $J = 17,0; 10,2; 6,7$ Hz, 1H), 5,08 (dq, $J = 17,12; 1,55$ Hz, 1H), 5,00 (dq, $J = 10,19; 1,17$ Hz, 1H), 4,06 (t, $J = 6,6$, 1H), 4,05 (t, $J = 6,5$, 1H), 3,74 (dd, $J = 6,6; 6,5$ Hz, 1H), 2,53 – 2,39 (m, 2H), 2,18 – 2,17 (m, 3H), 1,61 – 1,49 (m, 2H), 1,27 (m, 10H), 0,86 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) δ 202,6; 169,0; 134,8; 117,0; 64,7; 58,0; 39,5; 31,6; 31,2; 29,0; 28,6; 28,5; 28,0; 25,3; 22,1; 13,9. IV (filme, cm^{-1}) 3080, 2957, 2928, 2857, 1746, 1715, 1643, 1468, 1435, 1358, 1231, 1184, 1152, 1061, 993, 918.

2-acetilpent-4-enoato de decan-2-il (10f): rendimento 95%, óleo translúcido, $R_f = 0,22$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,73 (m, 1H), 5,08 (dq, $J = 17,10; 1,47$ Hz, 1H), 5,03 (dq, $J = 10,15; 1,21$ Hz, 1H), 4,98 – 4,89 (m, 1H), 3,47 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,60 – 2,54 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,31 – 1,18 (m,

17H), 0,86 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 202,5; 169,0; 134,4; 117,5; 72,6; 59,6; 35,9; 32,2; 32,0; 29,7; 29,4; 29,1; 25,5; 22,8; 19,9; 14,2. IV (filme, cm^{-1}) 3080, 2926, 2855, 1740, 717, 1643, 1466, 1439, 1379, 1358, 1327, 1246, 1231, 1186, 1155, 1121, 1061, 995, 916.

2-acetilpent-4-enoato de 2-isopropil-5-metilciclohexil (10g): rendimento 13%, óleo laranja claro, $R_f=0,63$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,79 – 5,68 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,13 – 5,01 (m, 2H), 3,52 (td, $J = 7,5; 2,0$ Hz, 1H), 2,62 – 2,57 (m, 2H), 2,23 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,01 – 1,89 (m, 1H), 1,79 – 1,70 (m, 2H), 1,60 – 1,47 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 1,11 – 0,90 (m, 3H), 0,86 (m, 9H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 202,5; 168,8; 134,4; 117,5; 72,7; 59,8; 46,9; 39,1; 34,8; 32,2; 29,2; 26,7; 25,3; 22,2; 21,2; 20,8. IV (filme, cm^{-1}) 3080, 2949, 2924, 2870, 2847, 1736, 1717, 1643, 1476, 1456, 1445, 1389, 1369, 1358, 1321, 1246, 1233, 1192, 1144, 1063, 1024, 1009, 993, 918.

2-acetilpent-4-enoato de terc-butil (10h)⁷⁷: rendimento 15%, óleo translúcido, $R_f=0,48$ (hexano/EtOAc 10%) . RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,72 (ddt, $J = 17,0; 10,2; 6,8$ Hz, 1H), 5,07 (dq, $J = 17,13; 1,59$ Hz, 1H), 5,02 (dq, $J = 10,17; 1,11$ Hz, 1H), 3,40 (t, $J = 7,4$ Hz 1H), 2,53 (m, 2H), 2,21 – 2,20 (m, 3H), 1,44 (s, 9H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 202,9; 168,5; 134,6; 117,3; 82,1; 60,4; 32,3; 29,1; 28,0. IV (filme, cm^{-1}) 3080, 3003, 2980, 2934, 1738, 1715, 1643, 1479, 1456, 1435, 1393, 1369, 1339, 1252, 1146, 997, 918, 845.

2-acetilpent-4-enoato de 1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1] heptan-2-il (10i): rendimento 8%, óleo translúcido, $R_f = 0,55$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,81 – 5,69 (m, 1H), 5,01 (dq, $J = 17,0; 1,5$ Hz, 1H), 5,07 – 5,03 (m, 1H), 4,94 – 4,89 (m, 1H), 3,54 (td, $J = 7,4; 1,5$ Hz, 1H), 2,63 – 2,57 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,91 – 1,66 (m, 3H), 1,36 – 1,16 (m, 2H), 0,90 – 0,82 (m, 9H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 202,6; 169,6; 134,4; 117,6; 81,4; 59,6; 48,0; 44,9; 36,7; 32,3; 29,2; 28,1; 27,2; 19,8; 18,9; 13,6. IV (filme, cm^{-1}) 3078, 2955,

2880, 1740, 1717, 1643, 1481, 1454, 1439, 1391, 1358, 1304, 1248, 1233, 1188, 1155, 1115, 1047, 1018, 993, 916.

2-acetilpent-4-enoato de (E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il (10j): rendimento 16%, óleo amarelo, $R_f = 0,66$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,73 (ddt, $J = 17,0; 10,2; 6,8$ Hz, 1H), 5,35 – 5,29 (m, 1H) 5,13 – 5,02 (m, 3H), 4,69 – 4,59 (m, 2H), 3,54 (t, $J = 7,4$, 1H), 2,63 – 2,57 (m, 2H), 2,24 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 2,13 – 1,89 (m, 4H), 1,70 – 1,66 (m, 6H), 1,59 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 202,5; 169,4; 143,3; 134,4; 132,0; 124,5; 123,7; 117,6; 62,4; 59,4; 39,6; 32,3; 29,5; 26,4; 25,8; 17,8; 16,6. IV (filme, cm^{-1}) 3078, 2965, 2924, 2857, 1742, 1721, 1643, 1439, 1377, 1358, 1242, 1227, 1184, 1152, 1117, 1057, 984, 918.

2-acetilpent-4-enoato de (8S, 9S, 10R, 14S, 17R)-10,13-dimetil-17-((R)-6-metilheptan-2-il)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il (10k): rendimento 25%, sólido branco, Ponto de fusão 75,8-77,7°C, $R_f = 0,63$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,80 – 5,68 (m, 1H), 5,40 – 5,35 (m, 1H), 5,09 (dq, $J = 17,06; 1,49$ Hz, 1H), 5,06 – 5,02 (m, 1H), 4,71 - 4,72 (m, 1H), 3,48 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,60 – 2,55 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,05 – 1,76 (m, 6H), 1,70 – 0,89 (m, 30H), 0,86 (dd, $J = 6,6; 1,8$ Hz, 6H), 0,67 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 202,6; 168,8; 139,4; 134,4; 123,1; 117,5; 75,3; 59,6; 56,8; 56,3; 50,1; 42,4; 39,6; 38,0; 37,0; 36,7; 36,3; 35,9; 32,3; 32,0; 29,1; 28,4; 27,8; 24,4; 23,0; 21,2; 19,4; 18,8; 12,0. IV (pastilha KBr, cm^{-1}) 2967, 2947, 2889, 2868, 2855, 1746, 1717, 1643, 1468, 1381, 1360, 1244, 1196, 1138, 1026, 995, 918.

6.8 - Procedimento para obter a chalcona (14)

Adicionou-se num balão em banho de gelo a água destilada (3 mL) e o NaOH (0,6 g, 15 mmol, 0,75 equiv.) e o etanol (50 mL). Deixou-se sob agitação até a

completa dissolução do sal. Com o balão ainda em banho de gelo foi adicionado lentamente uma mistura previamente preparada de benzaldeído (2,1 mL, 20 mmol, 1 equiv.) e acetofenona (2,38mL, 20 mmol, 1 equiv.). Após o termino da adição deixou-se a reação atingir temperatura ambiente e sob agitação por 4 horas.

Após o termino da reação precipitou-se o produto com adição de um fio de água gelada e gelando o balão. Filtrou-se o precipitado e lavou-se com água e etanol gelado.

(E)-chalcona (14): rendimento 12%, sólido amarelo, $R_f = 0,48$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06 – 7,98 (m, 2H), 7,82 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,62 – 7,47 (m, 4H), 7,46 – 7,39 (m, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 190,7; 145,0; 132,9; 130,7; 129,1; 128,8; 128,7; 128,6; 122,3; 77,2.

6.9 - Procedimento de redução da chalcona (15)

Em um balão de fundo redondo adicionou-se o metanol e a chalcona **14** (0,313 g, 1,5 mmol, 1 equiv.) e resfriou-se a solução a 0°C. Adicionou-se gota-a-gota uma solução de NaBH_4 (0,0856g, 2,15 mmol, 1,43 equiv.) em água (0,5mL), com muito cuidado. Deixou-se o balão sob agitação e banho de gelo por 1 hora e depois por mais 2h a temperatura ambiente. Extraiu-se a reação com a adição de 10mL de água destilada e 5x de éter (10mL) secou-se com Na_2SO_4 anidro.

(E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ol (15): rendimento 95%, sólido branco, $R_f = 0,2$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 – 7,27 (m, 10H), 6,69 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 15,8; 6,1$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H).

6.10 - Procedimento de acoplamento da chalcona reduzida com o dicarbonílico catalisado com óxido de rênio (16)

Pesou-se a chalcona reduzida **15** (0,105 g, 0,5 mmol, 1 equiv.) e a 1,3-dicarbonílico (0,6 mmol, 1,2 equiv.) e em seguida adicionou-se o DCM (2mL). Por fim introduziu-se o catalisador de Re_2O_7 (0,0036 g, 0,0075 mmol, 0,015 equiv.) na solução e deixou-se sob agitação a temperatura ambiente. Acompanhou-se o completo consumo dos materiais de partida, e no fim adicionou-se solução de NH_4Cl (1mL) e extraiu a reação 3x com EtOAc (10mL). A mixtura final da reação foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel e gradiente de hexano/EtOAc.

(E)-2-acetil-3,5-difenilpent-4-enoato de benzil (16a): rendimento 66%, sólido branco, ponto de fusão 78,2-79,8 ° C, $R_f = 0,69$ (hexano/EtOAc 20%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 – 7,16 (m, 28 H), 7,07 – 6,99 (m, 2 H), 6,44 – 6,38 (m, 2H), 6,30 - 6,20 (m, 2 H), 5,17 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), [5,07 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H)]*, 4,96 – 4,84 (m, 2 H), 4,35 – 4,25 (m, 2 H), 4,20 - 4,10 (m, 2 H), 2,26 (s, 3H), [2,00 (s, 3H)]*. RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 201,6; 201,4; 168,0; 167,6; 140,4; 140,2; 136,8; 136,7; 135,2; 132,0; 131,7; 129,4; 129,2; 129,1; 128,9; 128,7; 128,6; 128,4; 128,3; 128,1; 127,8; 127,7; 127,3; 127,3; 126,5; 67,5; 67,3; 65,6; 65,3; 49,2; 48,9; 30,2; 30,0. IV (pastilha KBr, cm^{-1}) 3080, 3059, 3026, 2963, 2953, 1734, 1711, 1597, 1495, 1454, 1381, 1366, 1288, 1279, 1211, 1186, 1148, 1092, 970, 949, 768, 748, 696.

* os sinais indicados aparecem duplicados no espectro mas integram para quantidade correta de hidrogênios de apenas uma molécula sendo portanto referentes unicamente a um dos diastereoisômeros. Os demais sinais correspondem ao dobro da quantidade de hidrogênios esperada.

(E)-3-(1,3-difenilalil)pentano-2,4-diona (16b): rendimento 84%, sólido branco, ponto de fusão 76,9-78,1 °C, $R_f = 0,22$ (hexano/EtOAc 10%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 – 7,18 (m, 10H), 6,43 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,19 (ddd, $J =$

15,8; 5,6; 2,3 Hz, 1H), 4,38 – 4,29 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 203,0; 202,9; 140,2; 136,6; 131,8; 129,3; 129,1; 128,6; 128,0; 127,8; 127,4; 126,5; 74,6; 49,3; 30,2; 29,9. IV (pastilha KBr, cm^{-1}) 3082, 3059, 3024, 2916, 1722, 1697, 1599, 1495, 1452, 1416, 1377, 1360, 1287, 1271, 1248, 1173, 1140, 1070, 1030, 988, 974, 766, 745, 704.

7 - Referências Bibliográficas

1. WOLLASTON, W. H. On a new metal, found in crude platina. **A Journal of Natural Philosophy, Chemistry, and the Arts**, 1804.
2. NEGISHI, E., DE MEIJERE, A. **Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, 2 Volume Set**. Wiley, 2003. ISBN 9780471461555.
3. (a) TEIXEIRA, R. R. B., L. C. A. Reações de acoplamento cruzado de organossilanos catalisadas por paládio: aspectos históricos, sintéticos e mecanísticos. **Química Nova**, v. 30, n. 7, p. 1704-1720, 2007; (b) NEGISHI, E., TAKAHASHI, T., AKIYOSHI, K. Aspects of cross-coupling reactions catalyzed by palladium and nickel complexes. **Chemistry & Industry**, v. 33, p. 381-407, 1988.
4. How can we close uphill catalytic cycles? . Disponível em: < <https://www.scripps.edu/you/catalysis.html> >. Acesso em: 28 dez 2018.
5. TSUJIHARA, T., TAKENAKA, K., ONITSUKA, K., HATANAKA, M., SASAI, H. PdII/PdIV Catalytic Enantioselective Synthesis of Bicyclo[3.1.0]hexanes via Oxidative Cyclization of Enynes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 10, p. 3452-3453, 2009.
6. MCDONALD, R. I., LIU, G., STAHL, S. S. Palladium(II)-Catalyzed Alkene Functionalization via Nucleopalladation: Stereochemical Pathways and Enantioselective Catalytic Applications. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 4, p. 2981-3019, 2011.
7. (a) JENSEN, K. H., SIGMAN, M. S. Mechanistic approaches to palladium-catalyzed alkene difunctionalization reactions. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 6, n. 22, p. 4083-4088, 2008; (b) DEPREZ, N. R., SANFORD, M. S. Reactions of Hypervalent Iodine Reagents with Palladium: Mechanisms and Applications in Organic Synthesis. **Inorganic Chemistry**, v. 46, n. 6, p. 1924-1935, 2007.
8. CLAYDEN, J., GREEVES, N., WARREN, S. **Organic Chemistry**. OUP Oxford, 2012. ISBN 9780199270293.
9. PHILLIPS, F. C. Phenomena of oxidation and chemical properties of gases. (Action of hydrogen on chlorids of palladium, platinum and ruthenium, potassium ruthenate and osmium tetroxid.) Pd, Pt, Ru, Os. **American Chemical Journal**, v. 16, 1894.
10. KEITH, J. A., HENRY, P. M. The Mechanism of the Wacker Reaction: A Tale of Two Hydroxypalladations. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 48, p. 9038-9049, 2009.
11. SMIDT, J., HAFNER, W., JIRA, R., SIEBER, R., SEDLMEIER, J., SABEL, A. The Oxidation of Olefins with Palladium Chloride Catalysts. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 1, n. 2, p. 80-88, 1962.

12. TSUJI, J., TAKAHASHI, H., MORIKAWA, M. Organic syntheses by means of noble metal compounds XVII. Reaction of π -allylpalladium chloride with nucleophiles. **Tetrahedron Letters**, v. 6, n. 49, p. 4387-4388, 1965.
13. TROST, B. M., FULLERTON, T. J. New synthetic reactions. Allylic alkylation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, n. 1, p. 292-294, 1973.
14. (a) KUROSAWA, H. Molecular basis of catalytic reactions involving η^3 -allyl complexes of group 10 metals as key intermediates. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 334, n. 1, p. 243-253, 1987; (b) SZABÓ, K. J. Nature of the interaction between β -substituents and the allyl moiety in (η -allyl)palladium complexes. **Chemical Society Reviews**, v. 30, n. 2, p. 136-143, 2001.
15. TROST, B. M., VAN VRANKEN, D. L. Asymmetric Transition Metal-Catalyzed Allylic Alkylations. **Chemical Reviews**, v. 96, n. 1, p. 395-422, 1996.
16. (a) HECK, R. F. Acylation, methylation, and carboxyalkylation of olefins by Group VIII metal derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 90, n. 20, p. 5518-5526, 1968; (b) TSUTOMU, M., KUNIO, M., ATSUMU, O. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 44, n. 2, p. 581-581, 1971.
17. (a) BATALHA, P. N. S., F. S.; GAMA, I. L. Acoplamento Cruzado C-C: Novas Metodologias, Aplicações e Descobertas ao Longo dos Últimos Anos. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 2, p. 494-550, 2014; (b) KURTI, L., CZAKO, B. **Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis**. Elsevier Science, 2005. ISBN 9780080575414.
18. BROCKSOM, T. J. A., L. C.; WULF, G. D.; DESIDERÁ, A.; OLIVEIRA, K. T. O Prêmio Nobel de Química em 2010: União Direta de Carbonos sp² e sp. **Química nova na escola**, v. 32, n. 4, p. 233-239, 2010.
19. DEVENDAR, P., QU, R.-Y., KANG, W.-M., HE, B., YANG, G.-F. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: A Powerful Tool for the Synthesis of Agrochemicals. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 66, n. 34, p. 8914-8934, 2018.
20. PHILLIPS, D., FRANCE, D. J. Palladium-Catalyzed Heterocyclization: A Carbon-Centered Approach. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 6, n. 1, p. 27-40, 2017.
21. (a) NATH, S. Recent developments in the synthesis of heterocycles by the application of palladium-catalyzed intramolecular heck reaction. **Heterocyclic Letters**, v. 8, n. 2, p. 507-525, 2018; (b) ZENI, G., LAROCK, R. C. Synthesis of Heterocycles via Palladium π -Olefin and π -Alkyne Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 5, p. 2285-2310, 2004.

22. TSUTSUI, H. K., M.; NARASAKA, K. Synthesis of Pyrrole Derivatives by Palladium-Catalyzed Cyclization of γ,δ -Unsaturated Ketone O-Pentafluorobenzoyloximes. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 75, p. 1451-1460, 2002.
23. ZHENG, J., HUANG, L., HUANG, C., WU, W., JIANG, H. Synthesis of Polysubstituted Pyrroles via Pd-Catalyzed Oxidative Alkene C–H Bond Arylation and Amination. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 2, p. 1235-1242, 2015.
24. GABRIELE, B., MANCUSO, R., VELTRI, L., MALTESE, V., SALERNO, G. Synthesis of Substituted Thiophenes by Palladium-Catalyzed Heterocyclodehydration of 1-Mercapto-3-yn-2-ols in Conventional and Nonconventional Solvents. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 21, p. 9905-9909, 2012.
25. (a) YAJUN, L., JIHYE, K., JUNGHYUN, C. Heterocycle Construction via Transition Metal-Catalyzed C-H Functionalization and C-Heteroatom Bond Formation. **Current Organic Chemistry**, v. 18, n. 16, p. 2049-2071, 2014; (b) MAJUMDAR, K. C. D., P.; ROY, B. Metal-Catalyzed Heterocyclization: Formation of Five- and Six-Membered Oxygen Heterocycles through Carbon-Oxygen Bond Forming Reactions. **Heterocycles**, v. 78, n. 11, p. 2661-2728, 2009.
26. MA, S., ZHANG, J., LU, L. Pd⁰-Catalyzed Coupling Cyclization Reaction of Aryl or 1-Alkenyl Halides with 1,2-Allenyl Ketones: Scope and Mechanism. An Efficient Assembly of 2,3,4-, 2,3,5-Tri- and 2,3,4,5-Tetrasubstituted Furans. **Chemistry – A European Journal**, v. 9, n. 11, p. 2447-2456, 2003.
27. CHENG, C., LIU, S., ZHU, G. Palladium-Catalyzed Cycloisomerization and Aerobic Oxidative Cycloisomerization of Homoallenyl Amides: A Facile and Divergent Approach to 2-Aminofurans. **Organic Letters**, v. 17, n. 6, p. 1581-1584, 2015.
28. ARCADIA, A., CACCHI, S., FABRIZI, G., MARINELLI, F., PARISI, L. M. Highly substituted furans from 2-propynyl-1,3-dicarbonyls and organic halides or triflates via the oxypalladation-reductive elimination domino reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 25, p. 4661-4671, 2003.
29. XIAO, Y., ZHANG, J. Palladium(II)-Catalyzed Domino Reaction of 2-(1-Alkynyl)-2-alken-1-ones with Nucleophiles: Scope, Mechanism and Synthetic Application in the Synthesis of 3,4-Fused Bicyclic Tetrasubstituted Furans. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 351, n. 4, p. 617-629, 2009.
30. SAITO, A., ENOMOTO, Y., HANZAWA, Y. Pd-catalyzed cycloisomerization–allylation of 4-alkynones: synthesis of 5-homoallylfuran derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 33, p. 4299-4302, 2011.

31. HAN, X., WIDENHOEFER, R. A. Palladium-Catalyzed Oxidative Alkoxylation of α -Alkenyl β -Diketones To Form Functionalized Furans. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 5, p. 1738-1740, 2004.
32. NALLAGONDA, R., REDDY, R. R., GHORAI, P. Palladium-Catalyzed Oxidative Cycloisomerization of 2-Cinnamyl-1,3-Dicarbonyls: Synthesis of Functionalized 2-Benzyl Furans. **Chemistry – A European Journal**, v. 21, n. 42, p. 14732-14736, 2015.
33. HOSOKAWA, T., MAEDA, K., KOGA, K., MORITANI, I. One step synthesis of 2-substituted benzofuran derivatives with dichlorobis(benzonitrile)palladium. **Tetrahedron Letters**, v. 14, n. 10, p. 739-740, 1973.
34. HOSOKAWA, T., OHKATA, H., MORITANI, I. Intramolecular Oxypalladation. Cyclization Reaction of 2-Allylphenols with Palladium Salts. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 48, n. 5, p. 1533-1536, 1975.
35. UOZUMI, Y., KATO, K., HAYASHI, T. Catalytic Asymmetric Wacker-Type Cyclization. **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n. 21, p. 5063-5064, 1997.
36. TREND, R. M., RAMTOHUL, Y. K., FERREIRA, E. M., STOLTZ, B. M. Palladium-Catalyzed Oxidative Wacker Cyclizations in Nonpolar Organic Solvents with Molecular Oxygen: A Stepping Stone to Asymmetric Aerobic Cyclizations. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 42, n. 25, p. 2892-2895, 2003.
37. (a) SCHULZE, B., SCHUBERT, U. S. Beyond click chemistry – supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 8, p. 2522-2571, 2014; (b) LUTZ, J.-F. Copper-Free Azide–Alkyne Cycloadditions: New Insights and Perspectives. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 12, p. 2182-2184, 2008.
38. BAUMANN, M., BAXENDALE, I. R., LEY, S. V., NIKBIN, N. An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 7, p. 442-495, 2011.
39. AMARNATH, V., AMARNATH, K. Intermediates in the Paal-Knorr Synthesis of Furans. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 2, p. 301-307, 1995.
40. STAUFFER, F., NEIER, R. Synthesis of Tri- and Tetrasubstituted Furans Catalyzed by Trifluoroacetic Acid. **Organic Letters**, v. 2, n. 23, p. 3535-3537, 2000.
41. MINETTO, G., RAVEGLIA, L. F., SEGA, A., TADDEI, M. Microwave-Assisted Paal–Knorr Reaction – Three-Step Regiocontrolled Synthesis of Polysubstituted Furans, Pyrroles and Thiophenes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2005, n. 24, p. 5277-5288, 2005.

42. WANG, T., CHEN, X.-L., CHEN, L., ZHAN, Z.-P. Atom-Economical Chemoselective Synthesis of 1,4-Diynes and Polysubstituted Furans/Pyrroles from Propargyl Alcohols and Terminal Alkynes. **Organic Letters**, v. 13, n. 13, p. 3324-3327, 2011.
43. MROSS, G., HOLTZ, E., LANGER, P. Synthesis of 2-Alkenyl-3-(alkoxycarbonyl)furans Based on Feist–Benary Cyclocondensation of (2,4-Dioxobutylidene)phosphoranes with α -Haloketones and α -Chloroacetaldehyde. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 21, p. 8045-8049, 2006.
44. GAO, L., KANG, B. C., RYU, D. H. Catalytic Asymmetric Insertion of Diazoesters into Aryl-CHO Bonds: Highly Enantioselective Construction of Chiral All-Carbon Quaternary Centers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 39, p. 14556-14559, 2013.
45. ANTONIOLETTI, R., MALANCONA, S., CATTARUZZA, F., BOVICELLI, P. Iodoenolcyclisation of 2-(1,3-disubstituted-1-allyl)-1,3-dicarbonyl compounds: diastereoselective synthesis of tetrasubstituted dihydrofurans. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 10, p. 1673-1678, 2003.
46. YE, M., GAO, G.-L., YU, J.-Q. Ligand-Promoted C-3 Selective C–H Olefination of Pyridines with Pd Catalysts. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 18, p. 6964-6967, 2011.
47. JIANG, F., WU, Z., ZHANG, W. Pd-catalyzed asymmetric aza-Wacker-type cyclization reaction of olefinic tosylamides. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 39, p. 5124-5126, 2010.
48. (a) REUX, B., NEVALAINEN, T., RAITIO, K. H., KOSKINEN, A. M. P. Synthesis of quinolinyl and isoquinolinyl phenyl ketones as novel agonists for the cannabinoid CB2 receptor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 13, p. 4441-4447, 2009; (b) YOSHIKAWA, K., KOBAYASHI, S., NAKAMOTO, Y., HAGINOYA, N., KOMORIYA, S., YOSHINO, T., NAGATA, T., MOCHIZUKI, A., WATANABE, K., SUZUKI, M., KANNO, H., OHTA, T. Design, synthesis, and SAR of cis-1,2-diaminocyclohexane derivatives as potent factor Xa inhibitors. Part II: Exploration of 6–6 fused rings as alternative S1 moieties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 24, p. 8221-8233, 2009.
49. MATHEWS, C. J., SMITH, P. J., WELTON, T. Novel palladium imidazole catalysts for Suzuki cross-coupling reactions. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 206, n. 1, p. 77-82, 2003.
50. OLIVEIRA, C. C., PFALTZ, A., CORREIA, C. R. D. Quaternary Stereogenic Centers through Enantioselective Heck Arylation of Acyclic Olefins with Aryldiazonium Salts: Application in a Concise Synthesis of (R)-Verapamil. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, n. 47, p. 14036-14039, 2015.
51. JADHAV, B. D., PARDESHI, S. K. Synthesis and catalytic application of Pd complex catalysts: Atom-efficient cross-coupling of triarylbi-muthines

- with haloarenes and acid chlorides under mild conditions. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 31, n. 4, p. e3591, 2017.
52. YE, X., LIU, G., POPP, B. V., STAHL, S. S. Mechanistic Studies of Wacker-Type Intramolecular Aerobic Oxidative Amination of Alkenes Catalyzed by Pd(OAc)₂/Pyridine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 4, p. 1031-1044, 2011.
53. EVANS, D. Tabela de pKa.
54. (a) ARCADI, A., CACCHI, S., FABRIZI, G., MARINELLI, F., PARISI, L. M. Highly substituted furans from 2-propynyl-1,3-dicarbonyls and organic halides or triflates via the oxypalladation-reductive elimination domino reaction. **Tetrahedron**, v. 59, n. 25, p. 4661-4671, 2003; (b) MITSUDOME, T., UMETANI, T., NOSAKA, N., MORI, K., MIZUGAKI, T., EBITANI, K., KANEDA, K. Convenient and Efficient Pd-Catalyzed Regioselective Oxyfunctionalization of Terminal Olefins by Using Molecular Oxygen as Sole Reoxidant. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 3, p. 481-485, 2006.
55. YANG, W., HUANG, L., LIU, H., WANG, W., LI, H. Efficient synthesis of highly substituted pyrroles through a Pd(OCOCF₃)₂-catalyzed cascade reaction of 2-alkenal-1,3-dicarbonyl compounds with primary amines. **Chemical Communications**, v. 49, n. 41, p. 4667-4669, 2013.
56. JIANG, X., MA, X., ZHENG, Z., MA, S. Controllable Cyclization Reactions of 2-(2',3'-Allenyl)acetylacetates Catalyzed by Gold and Palladium Affording Substituted Cyclopentene and 4,5-Dihydrofuran Derivatives with Distinct Selectivity. **Chemistry – A European Journal**, v. 14, n. 28, p. 8572-8578, 2008.
57. (a) JENSEN, D. R., SCHULTZ, M. J., MUELLER, J. A., SIGMAN, M. S. A Well-Defined Complex for Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidation of Alcohols: Design, Synthesis, and Mechanistic Considerations. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 42, n. 32, p. 3810-3813, 2003; (b) JENSEN, D. R., PUGSLEY, J. S., SIGMAN, M. S. Palladium-Catalyzed Enantioselective Oxidations of Alcohols Using Molecular Oxygen. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 30, p. 7475-7476, 2001.
58. MILLAR, S. Tips and Tricks for the Lab: Air-Sensitive Techniques (2). 2013.
59. RIZZO, V., PINCIROLI, V. Quantitative NMR in synthetic and combinatorial chemistry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 38, n. 5, p. 851-857, 2005.
60. KALAITZAKIS, D., ROZZELL, J. D., SMONOU, I., KAMBOURAKIS, S. Synthesis of Valuable Chiral Intermediates by Isolated Ketoreductases: Application in the Synthesis of α -Alkyl- β -hydroxy Ketones and 1,3-Diols. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 348, n. 14, p. 1958-1969, 2006.

61. KONDAIAH, G. C. M., REDDY, L. A., BABU, K. S., GURAV, V. M., HUGE, K. G., BANDICHHOR, R., REDDY, P. P., BHATTACHARYA, A., ANAND, R. V. Boric acid: an efficient and environmentally benign catalyst for transesterification of ethyl acetoacetate. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 1, p. 106-109, 2008.
62. GOHAIN, M., KUMAR, V., VAN TONDER, J. H., SWART, H. C., NTWAEABORWA, O. M., BEZUIDENHOUDT, B. C. B. Nano CuFe₂O₄: an efficient, magnetically separable catalyst for transesterification of β -ketoesters. **RSC Advances**, v. 5, n. 24, p. 18972-18976, 2015.
63. PARVEEN, N., SAHA, R., SEKAR, G. Stable and Reusable Palladium Nanoparticles-Catalyzed Conjugate Addition of Aryl Iodides to Enones: Route to Reductive Heck Products. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 359, n. 21, p. 3741-3751, 2017.
64. GŁADKOWSKI, W., SKROBISZEWSKI, A., MAZUR, M., SIEPKA, M., PAWLAK, A., OBMIŃSKA-MRUKOWICZ, B., BIAŁOŃSKA, A., PORADOWSKI, D., DRYNDA, A., URBANIAK, M. Synthesis and anticancer activity of novel halolactones with β -aryl substituents from simple aromatic aldehydes. **Tetrahedron Letters**, v. 69, n. 48, p. 10414-10423, 2013.
65. GLIGORICH, K. M., SIGMAN, M. S. Recent advancements and challenges of palladiumII-catalyzed oxidation reactions with molecular oxygen as the sole oxidant. **Chemical Communications**, n. 26, p. 3854-3867, 2009.
66. GLIGORICH, K. M., SIGMAN, M. S. Mechanistic Questions about the Reaction of Molecular Oxygen with Palladium in Oxidase Catalysis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 40, p. 6612-6615, 2006.
67. ARMAREGO, W. L. F., PERRIN, D. D. **Purification of Laboratory Chemicals**. Butterworth Heinemann, 1997. ISBN 9780750637619.
68. NODA, H., MOTOKURA, K., MIYAJI, A., BABA, T. Efficient Allylation of Nucleophiles Catalyzed by a Bifunctional Heterogeneous Palladium Complex-Tertiary Amine System. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 355, n. 5, p. 973-980, 2013.
69. SWEENEY, J. B., BALL, A. K., SMITH, L. J. Catalytic C–C Bond Formation Using a Simple Nickel Precatalyst System: Base- and Activator-Free Direct C-Allylation by Alcohols and Amines. **Chemistry – A European Journal**, v. 24, n. 29, p. 7354-7357, 2018.
70. SENTHILKUMAR, S., THANGAPRIYA, C., ALAGUMURUGAYEE, R., KUMARRAJA, M. MMZNiY-Catalyzed Tsuji–Trost Type of Reaction: A Selective Mono/Bis Allylation of Dicarboxyl Compounds. **Catalysis Letters**, v. 147, n. 11, p. 2755-2763, 2017.

71. ŠMIT, B. M., PAVLOVIĆ, R. Z. Three-step synthetic pathway to fused bicyclic hydantoins involving a selenocyclization step. **Tetrahedron Letters**, v. 71, n. 7, p. 1101-1108, 2015.
72. MURPHY, P. V., O'SULLIVAN, T. J., KENNEDY, B. D., GERAGHTY, N. W. A. The reactions of diazo compounds with lactones. Part 2. The reaction of cyclic 2-diazo-1,3-dicarbonyl compounds with diketene: benzofuran formation. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 13, p. 2121-2126, 2000.
73. TANG, E., HUANG, X., XU, W.-M. Polymer-supported selenium-induced electrophilic cyclization: solid-phase synthesis of poly-substituted dihydrofurans and tetrahydrofurans. **Tetrahedron Letters**, v. 60, n. 44, p. 9963-9969, 2004.
74. CHEN, P., MENG, Y., YANG, Q., WU, J., XIAO, Y., GORJA, D. R., SONG, C., CHANG, J. Selective synthesis of 2,5-disubstituted furan-3-carboxylates and the isomeric 2,4-disubstituted furan-3-carboxylates. **RSC Advances**, v. 5, n. 97, p. 79906-79914, 2015.
75. TSUJI, H., YAMAGATA, K.-I., UEDA, Y., NAKAMURA, E. Indium-Catalyzed Synthesis of Furans and Pyrroles via Cyclization of α -Propargyl- β -keto Esters. **Synlett**, v. 2011, n. 07, p. 1015-1017, 2011.
76. IMAGAWA, H., KURISAKI, T., NISHIZAWA, M. Mercuric Triflate-Catalyzed Synthesis of 2-Methylfurans from 1-Alkyn-5-ones. **Organic Letters**, v. 6, n. 21, p. 3679-3681, 2004.
77. KING, J. F., RATHORE, R., LAM, J. Y. L., GUO, Z. R., KLASSEN, D. F. pH optimization of nucleophilic reactions in water. **Journal of the American Chemical Society**, v. 114, n. 8, p. 3028-3033, 1992.

8 - Seção de Espectros

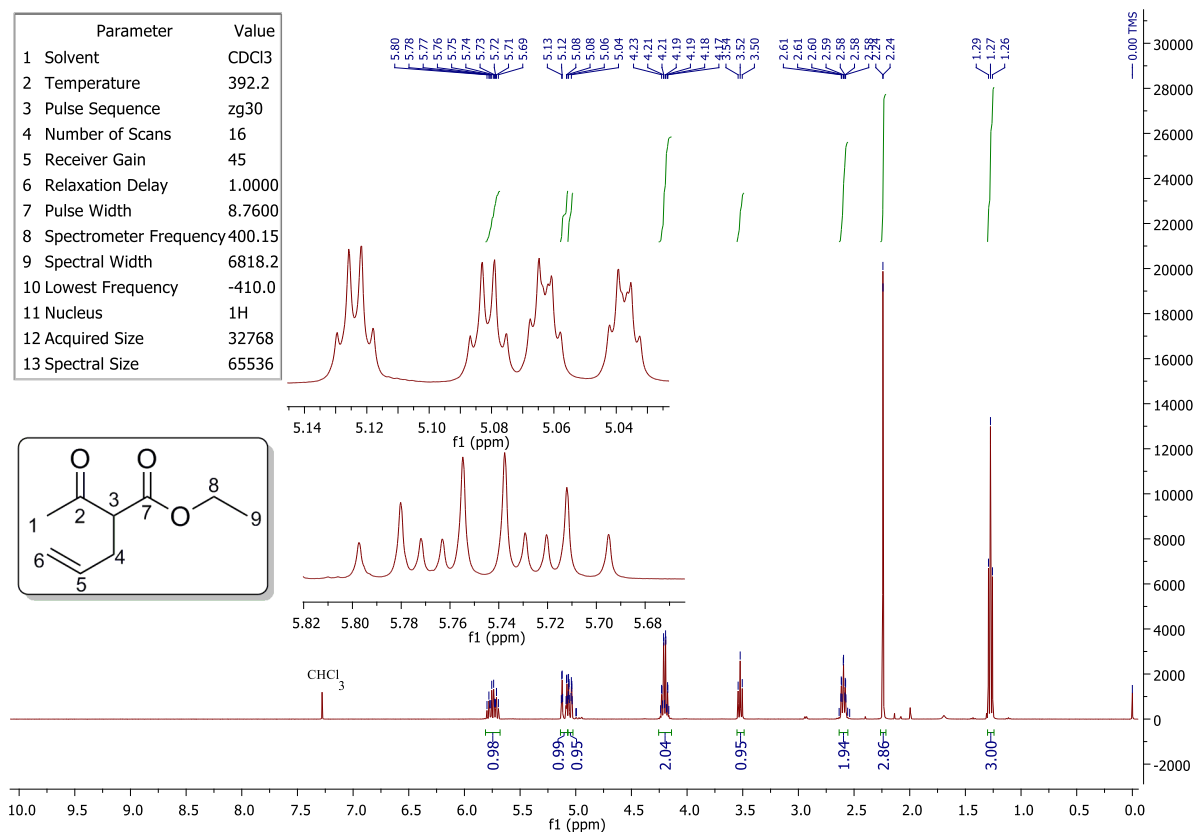


FIGURA 8.1 – RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 1.

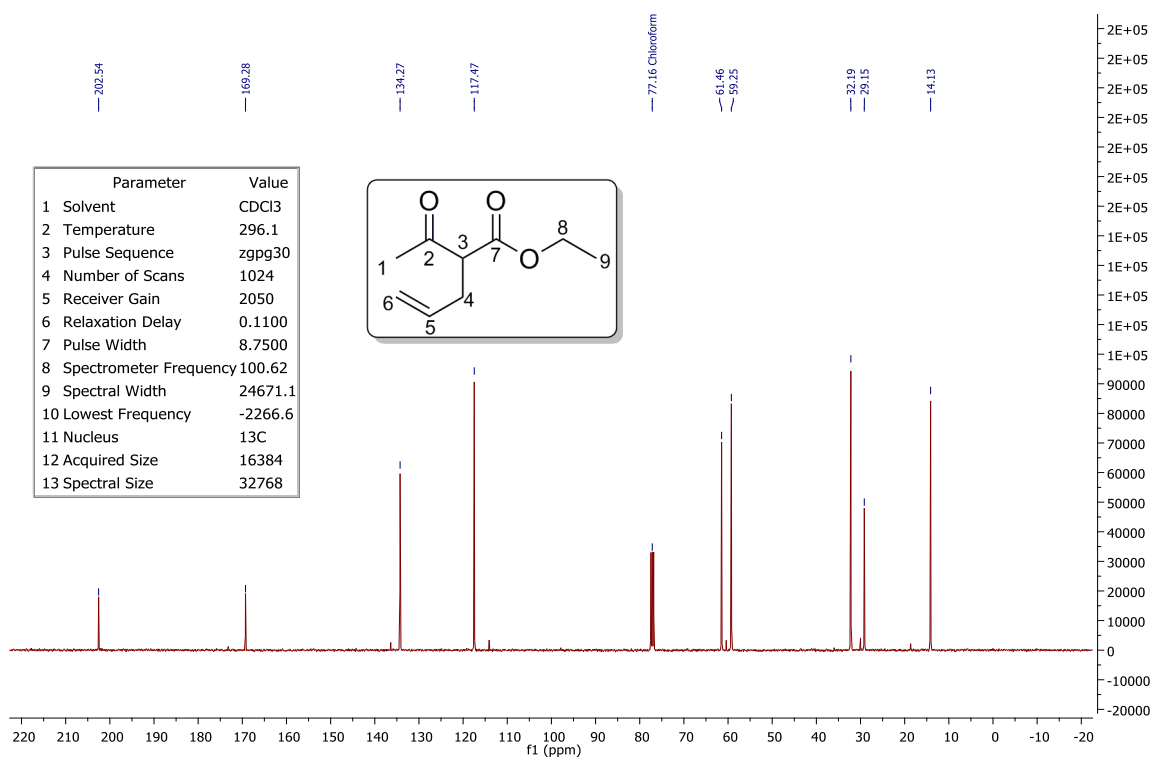


FIGURA 8.2 – RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do 1.

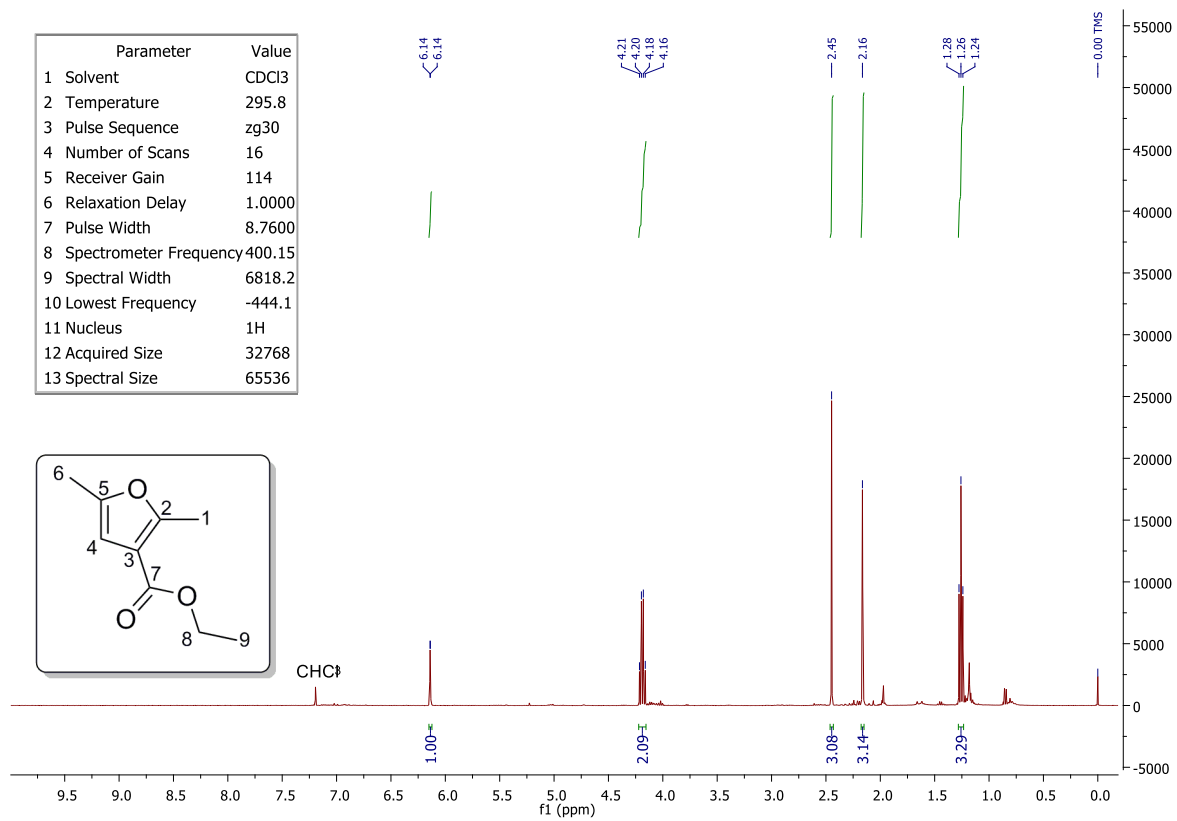


FIGURA 8.3 – RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **2**.

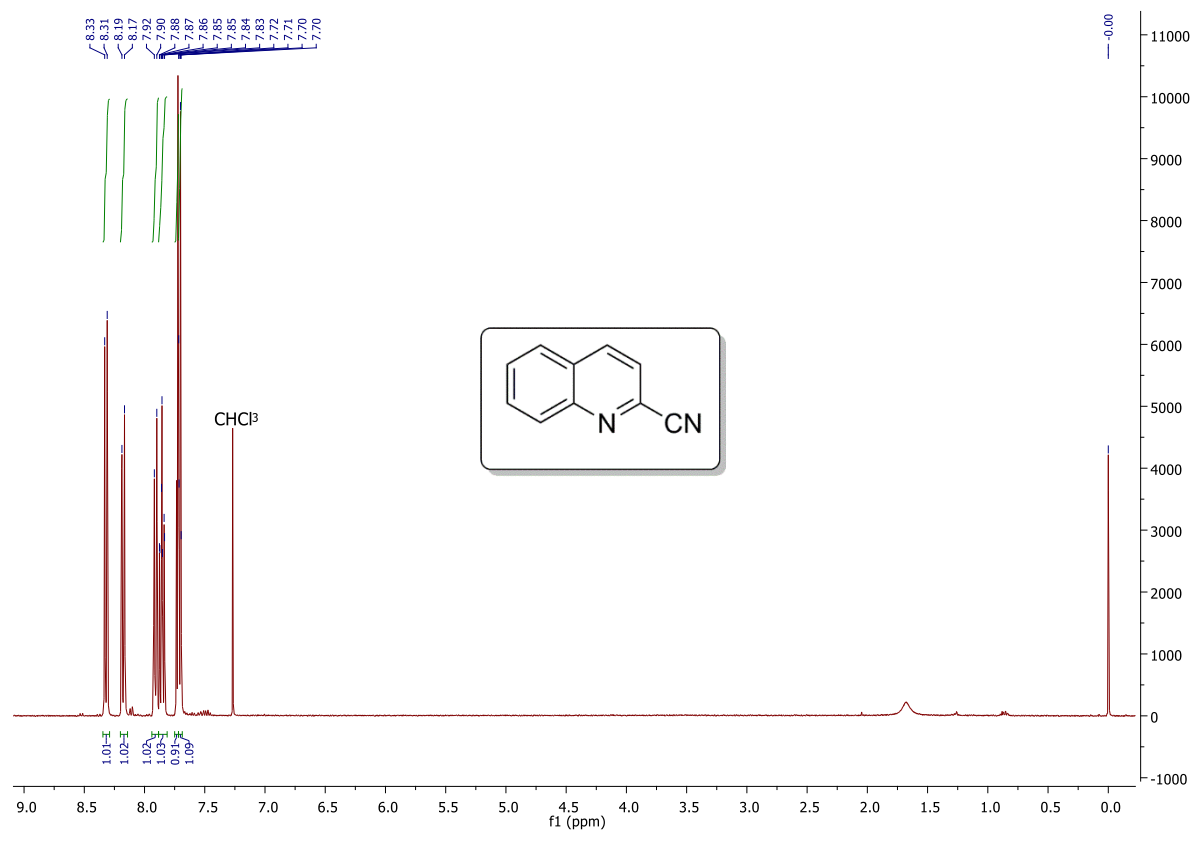


FIGURA 8.4 – RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **3**.

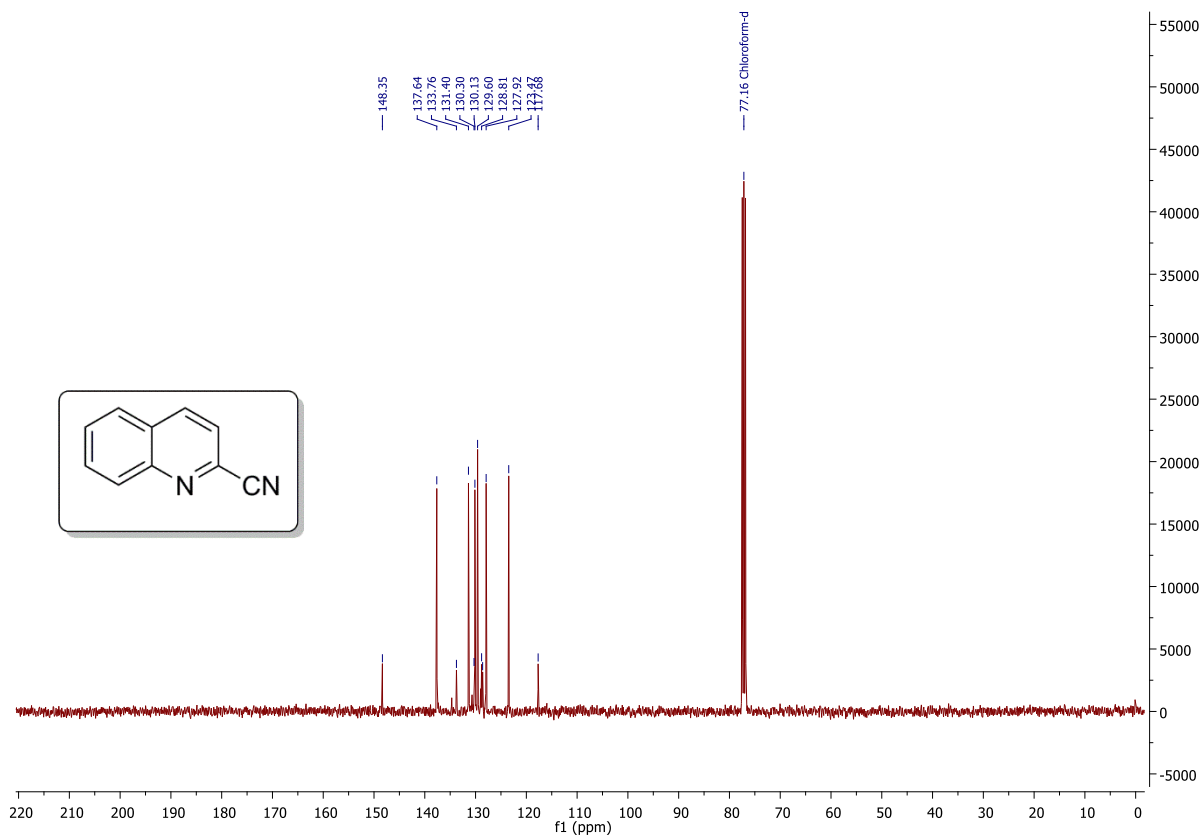


FIGURA 8.5 – RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do 3.

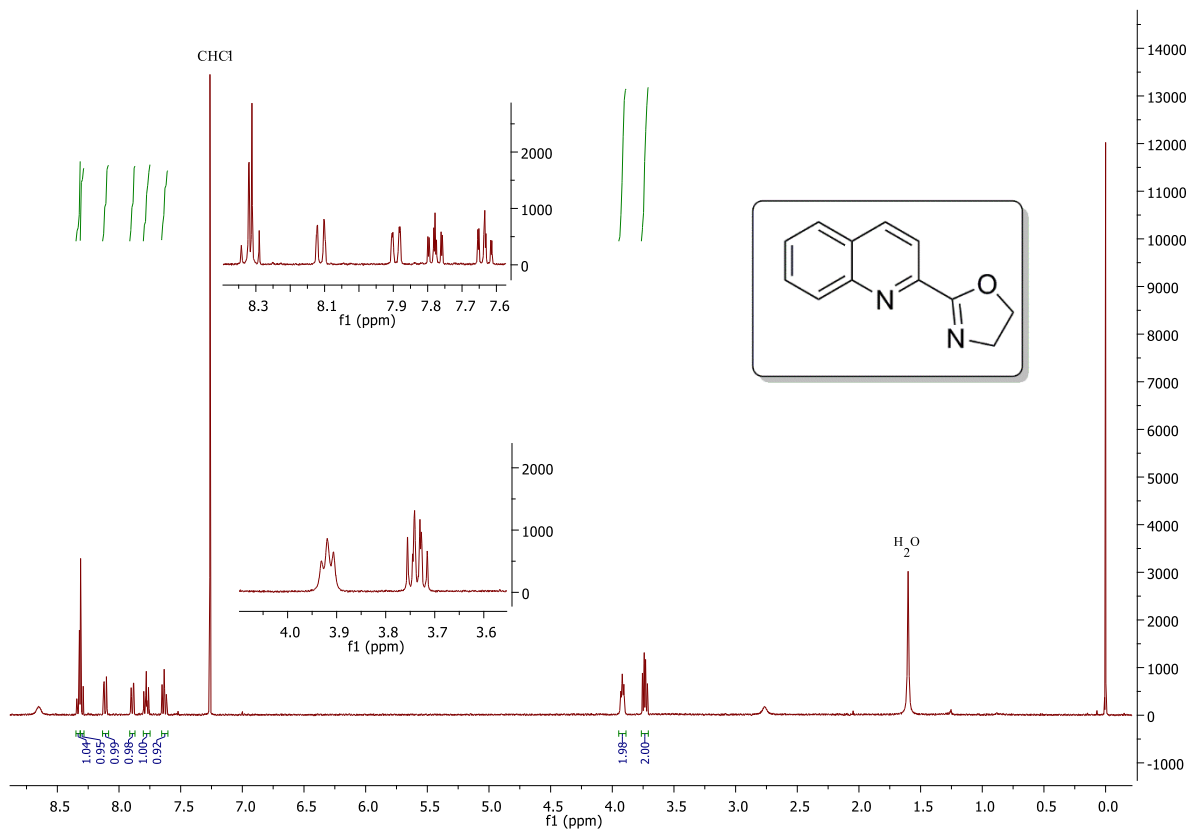


FIGURA 8.6 – RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 4.

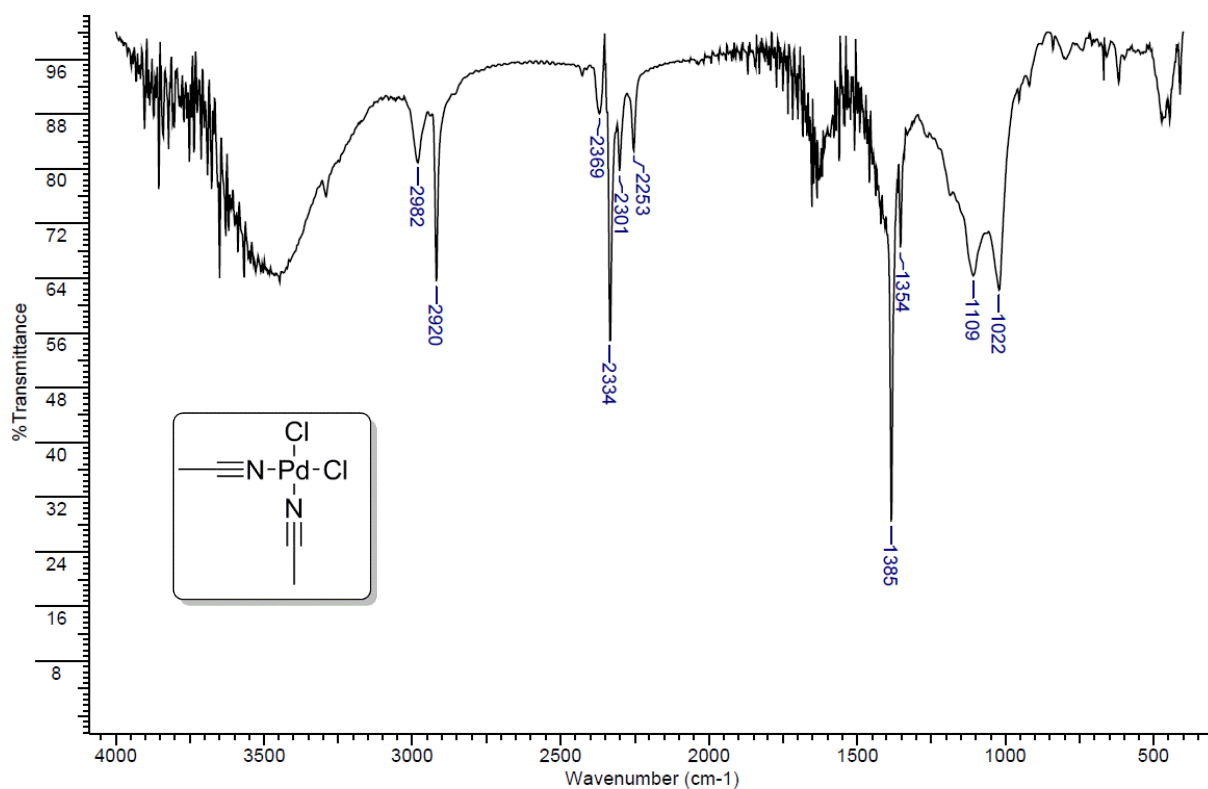


FIGURA 8.7 – Espectro de IV (pastilha KBr) do 5.

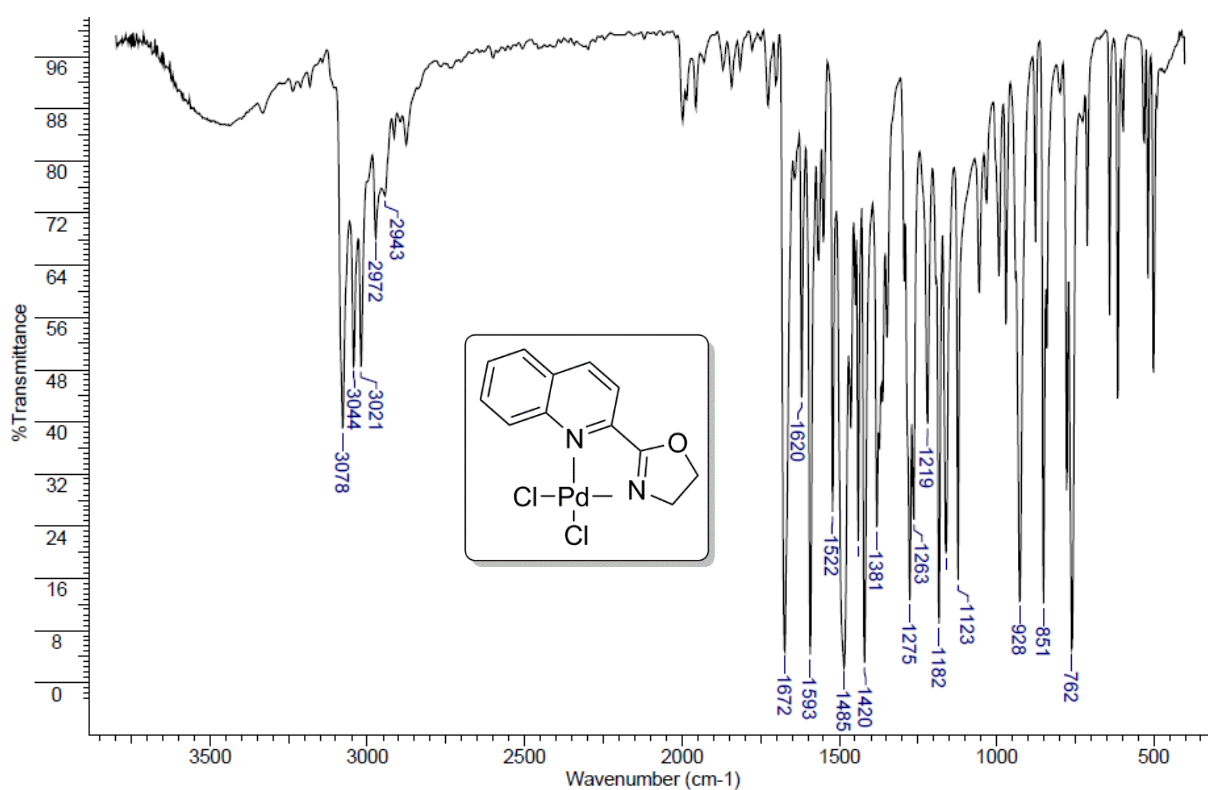


FIGURA 8.8 – Espectro de IV (pastilha KBr) do 6.

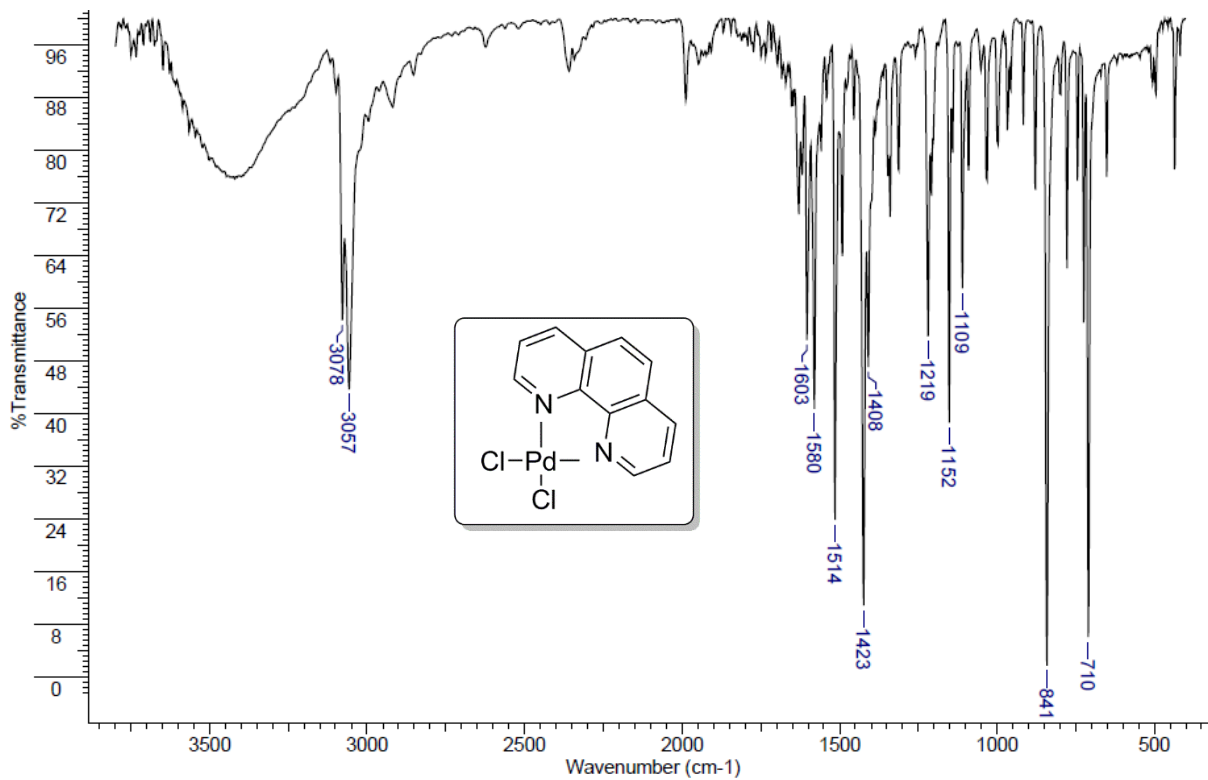


FIGURA 8.9 – Espectro de IV (pastilha KBr) do 7.

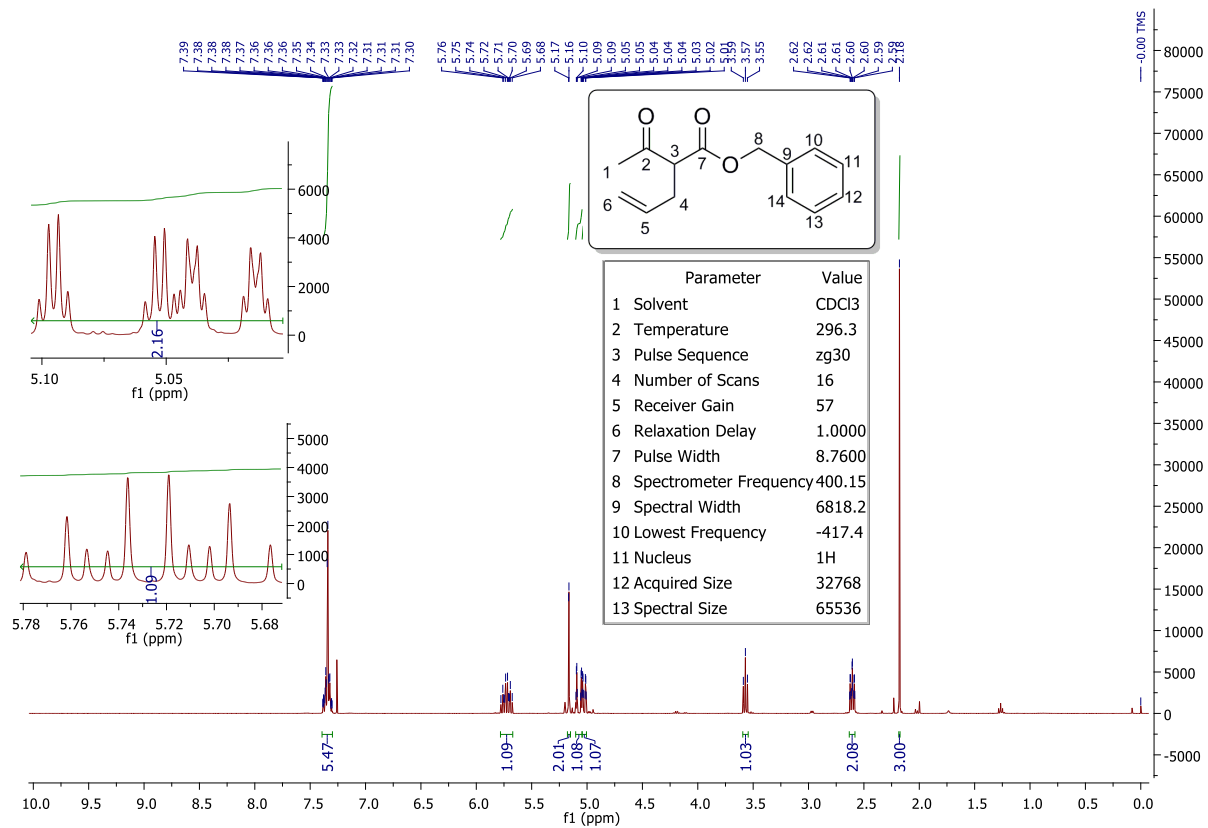


FIGURA 8.10 – RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 8.

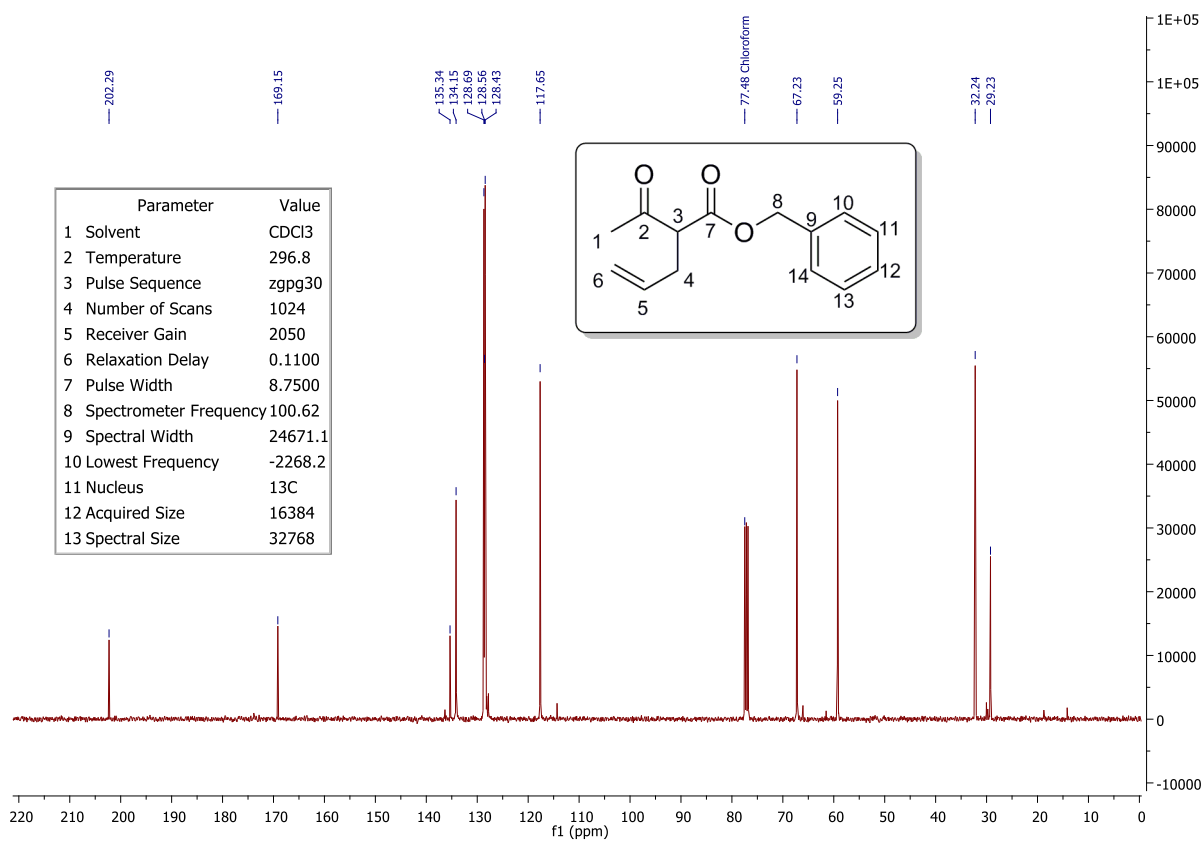


FIGURA 8.11 – RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **8**.

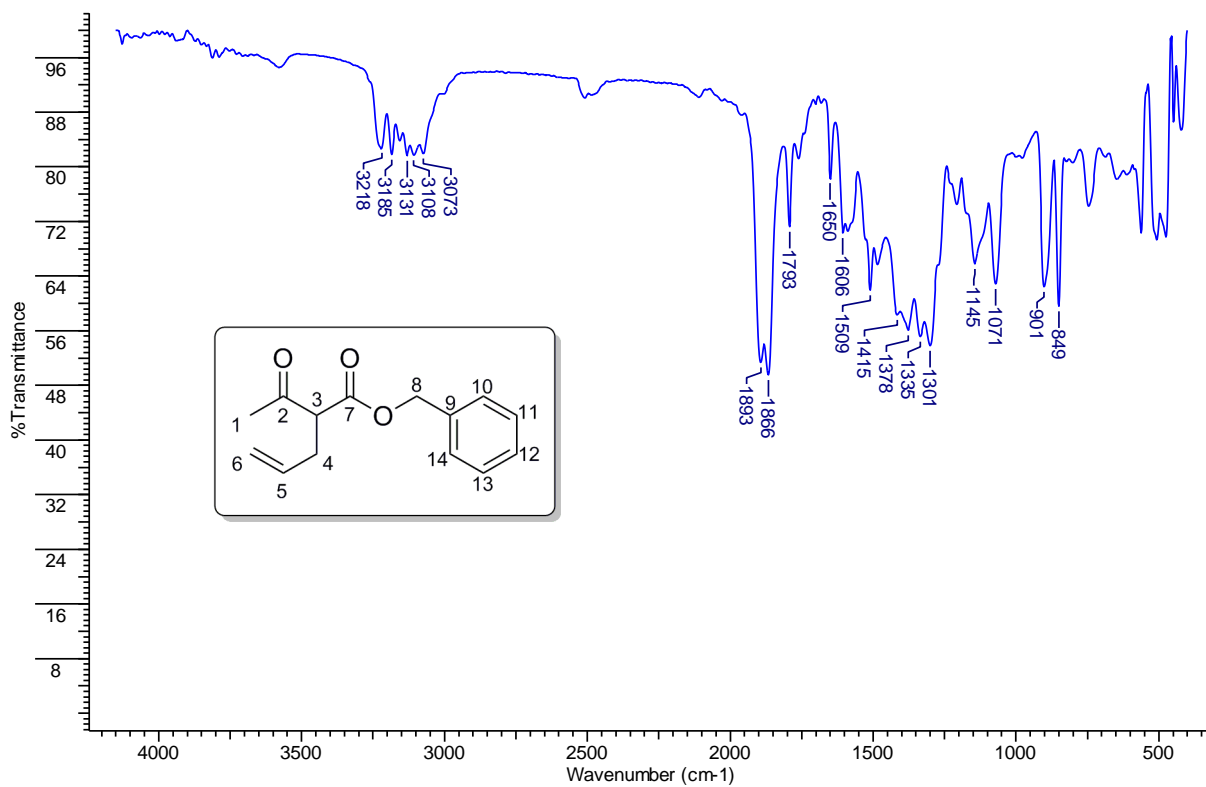


FIGURA 8.12 – Espectro de IV (filme) do **8**.

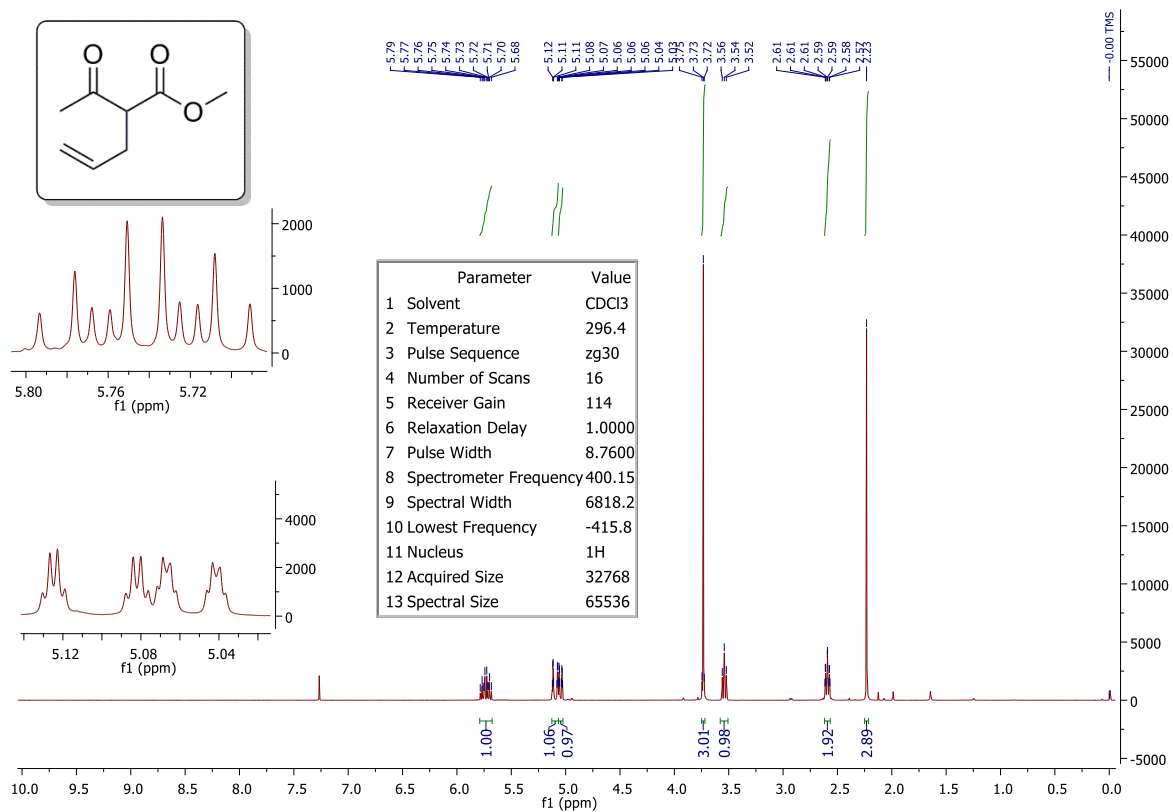


FIGURA 8.13 – RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **8a**.

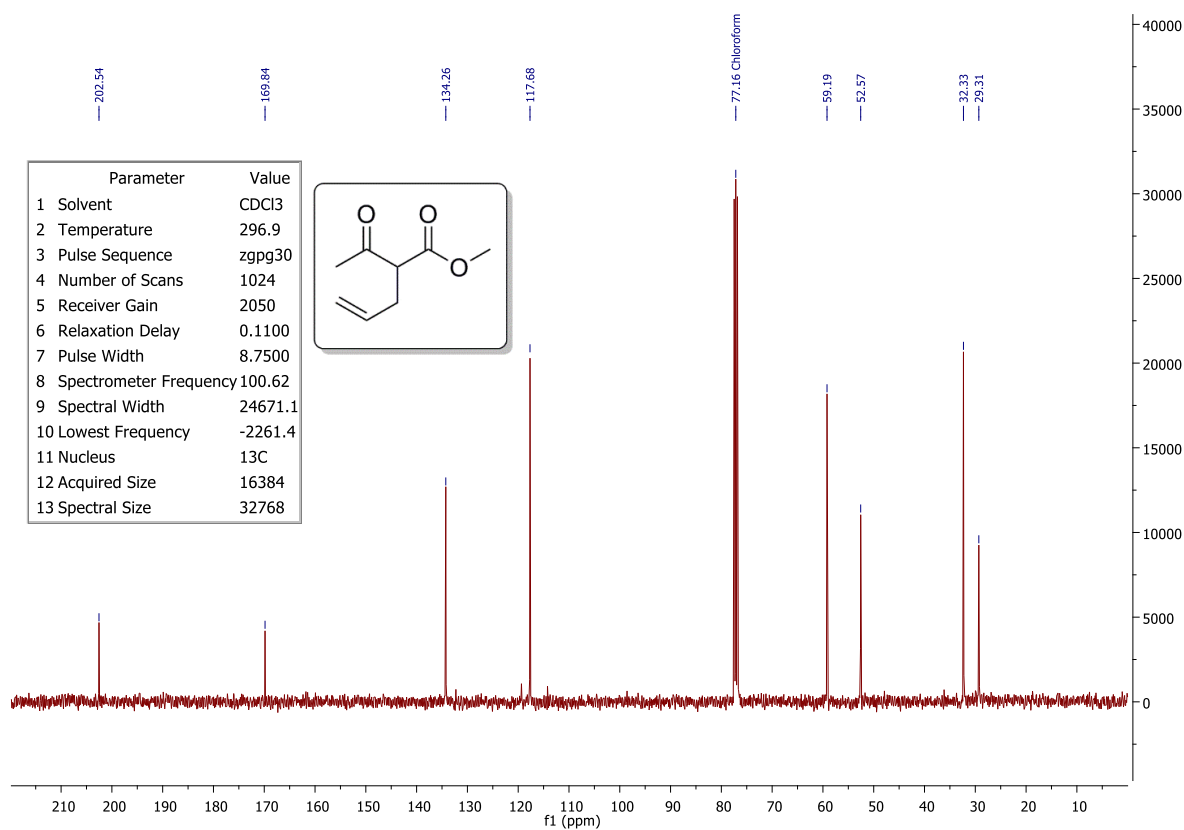


FIGURA 8.14 – RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **8a**.

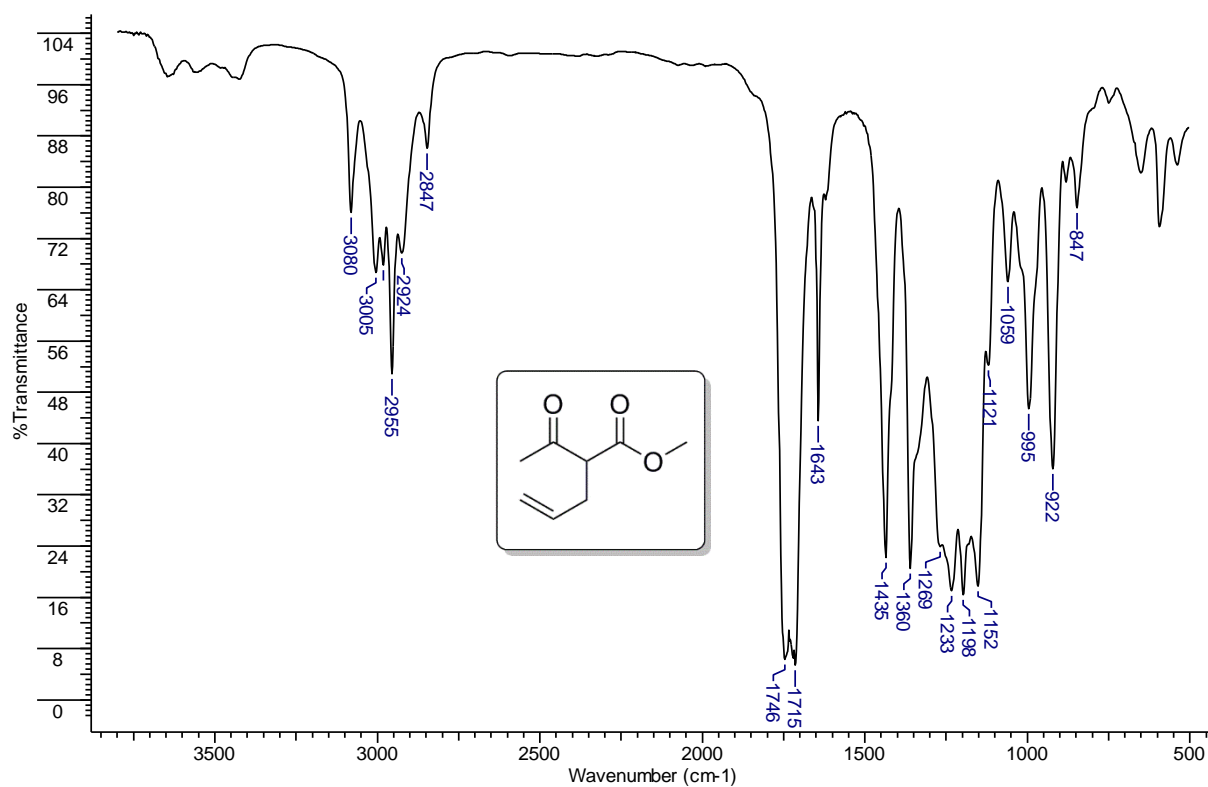


FIGURA 8.15 – Espectro de IV (filme) do **8a**.

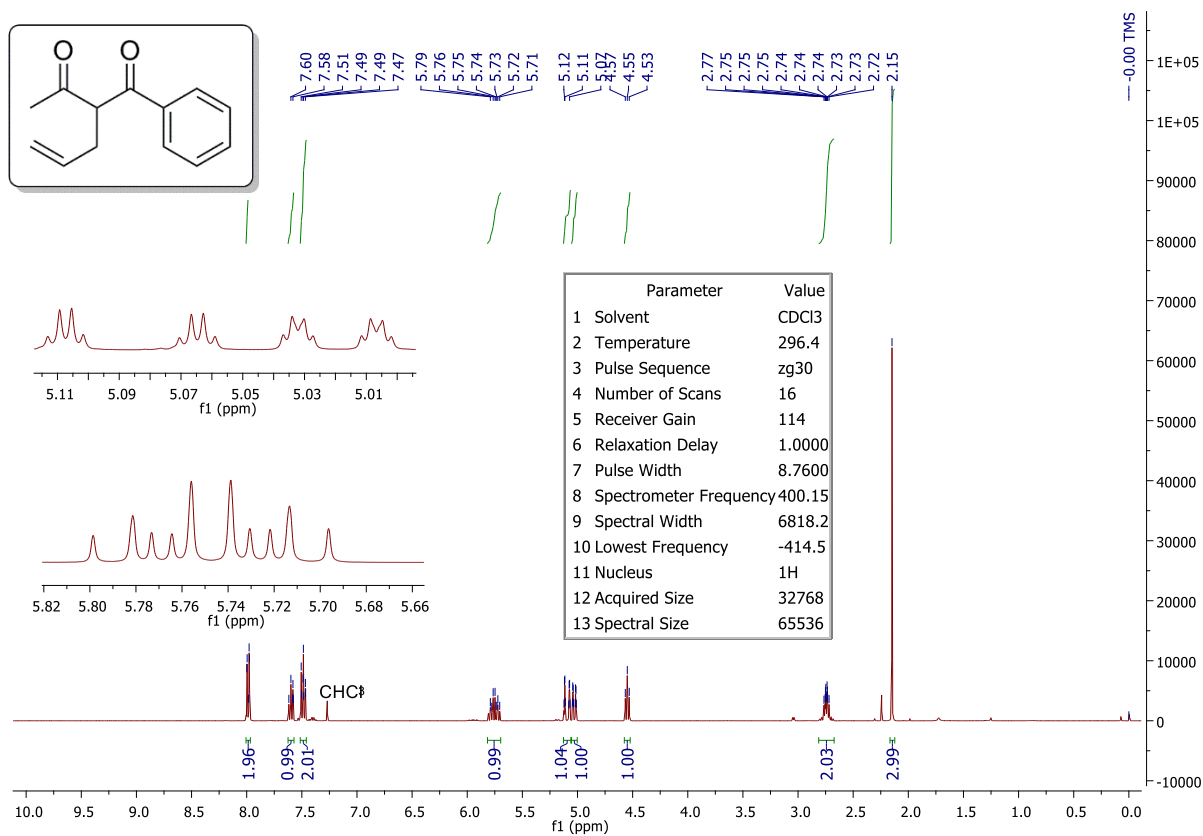


FIGURA 8.16 – RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **8b**.

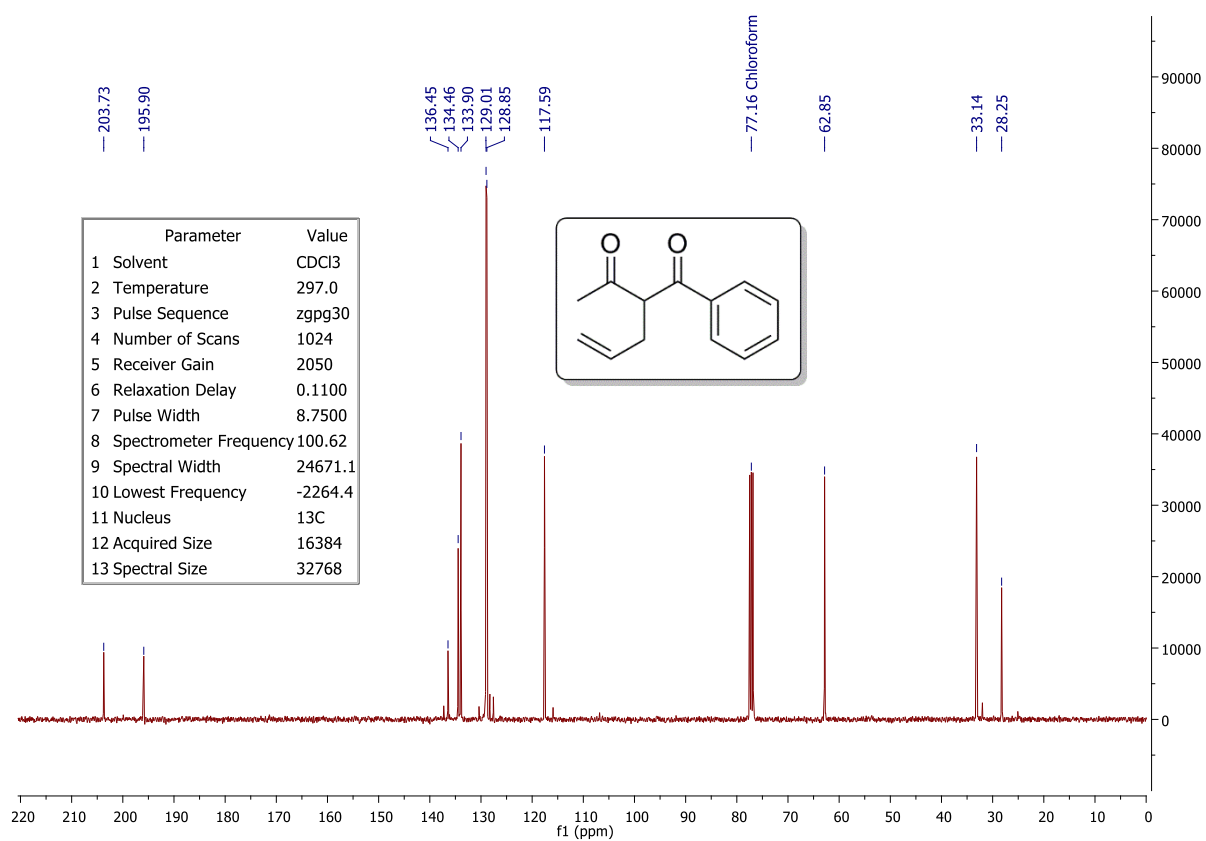


FIGURA 8.17 – RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **8b**.

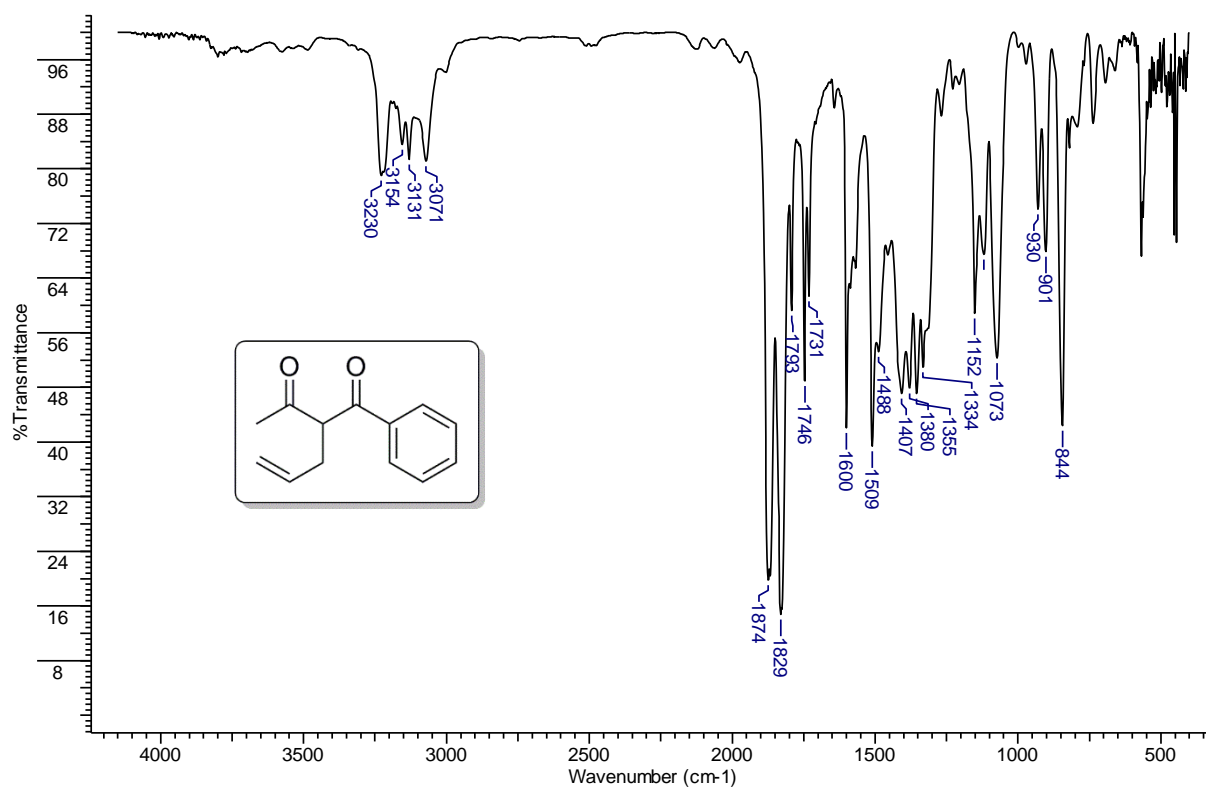


FIGURA 8.18 – Espectro de IV (filme) do **8b**.

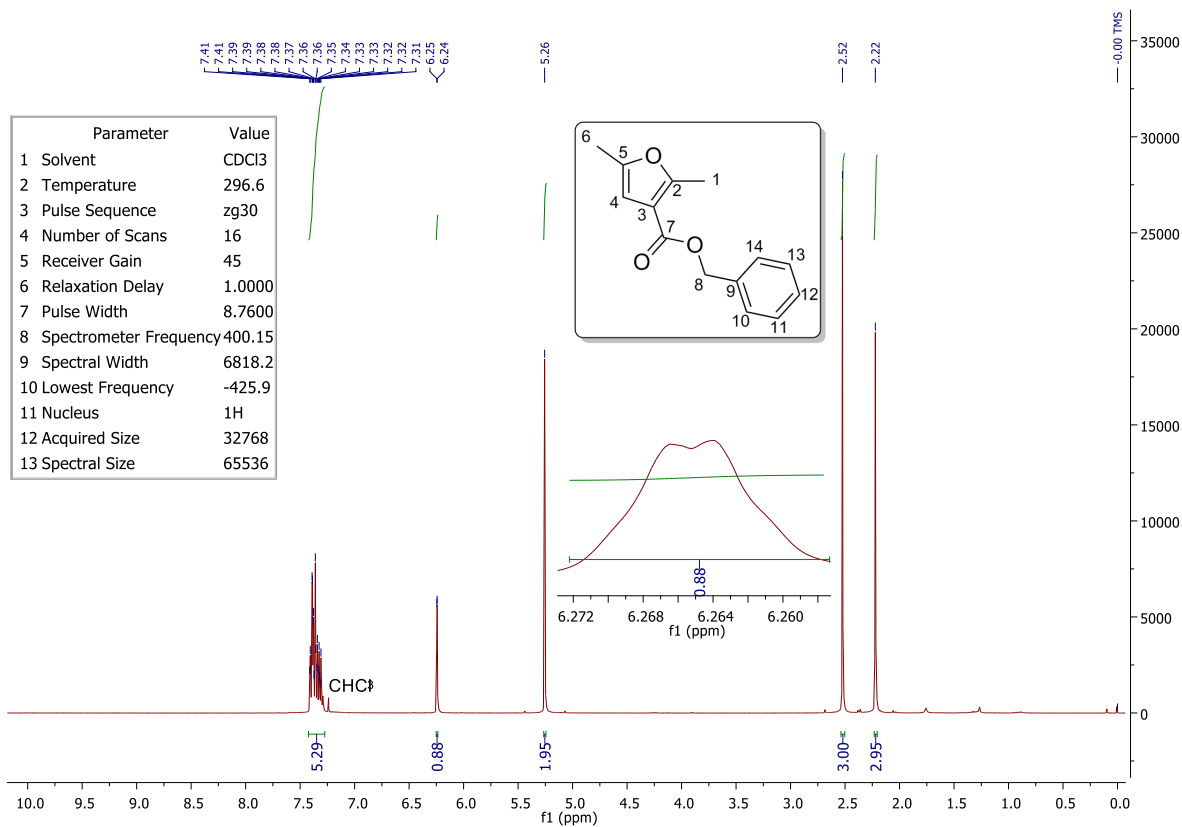


FIGURA 8.19 – RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 9.

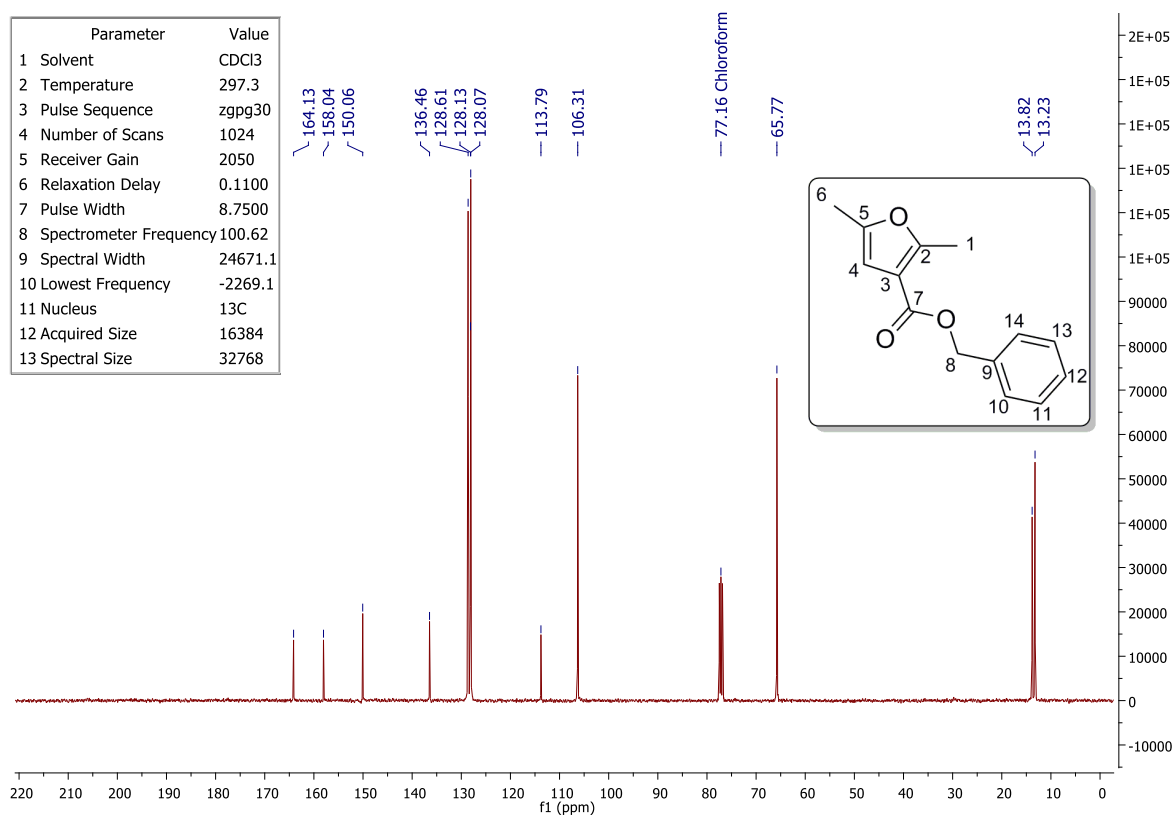


FIGURA 8.20 – RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do 9.

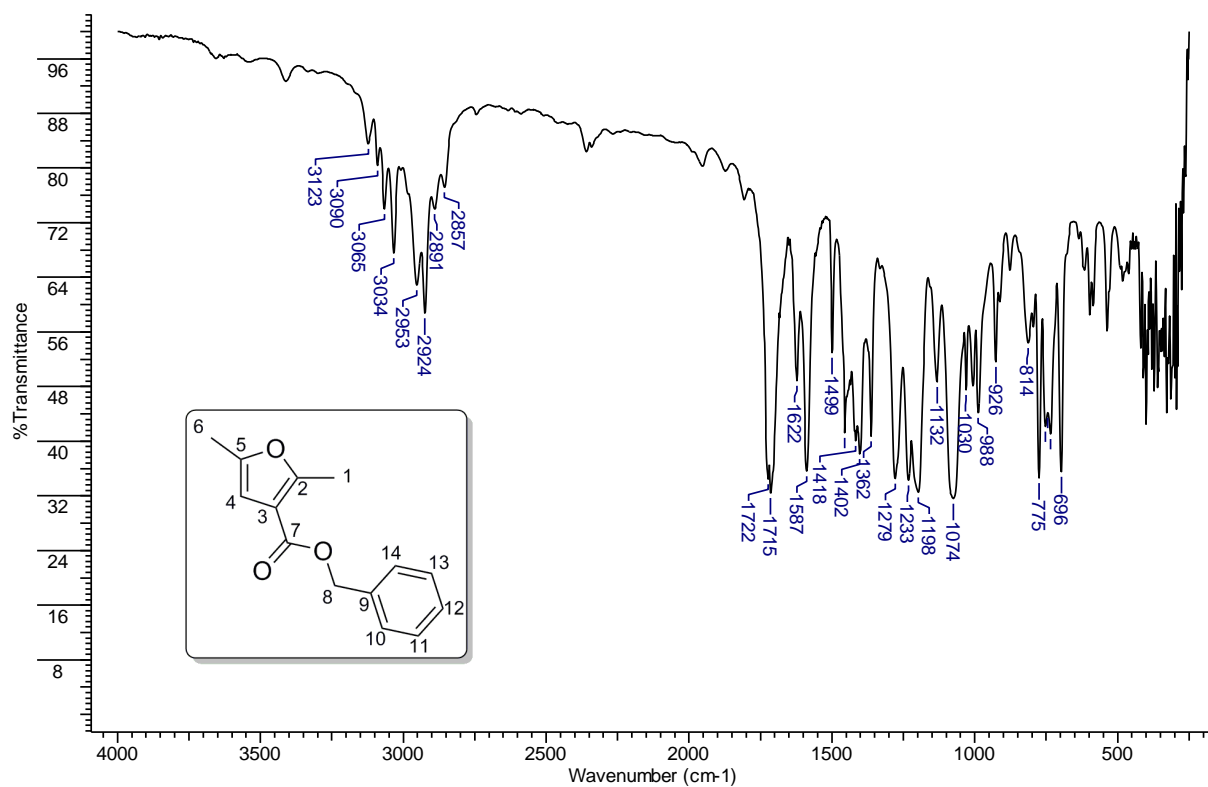


FIGURA 8.21 – Espectro de IV (filme) do **9**.

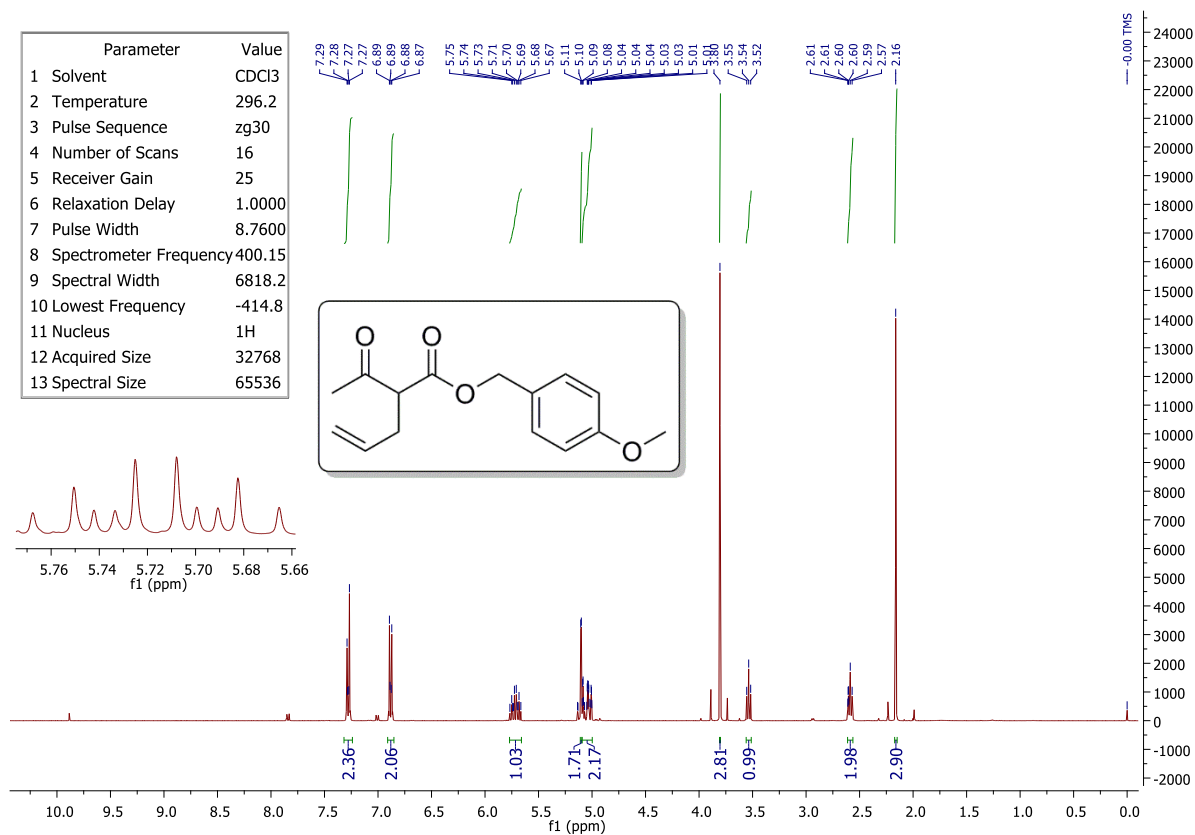


FIGURA 8.22 – RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **10a**.

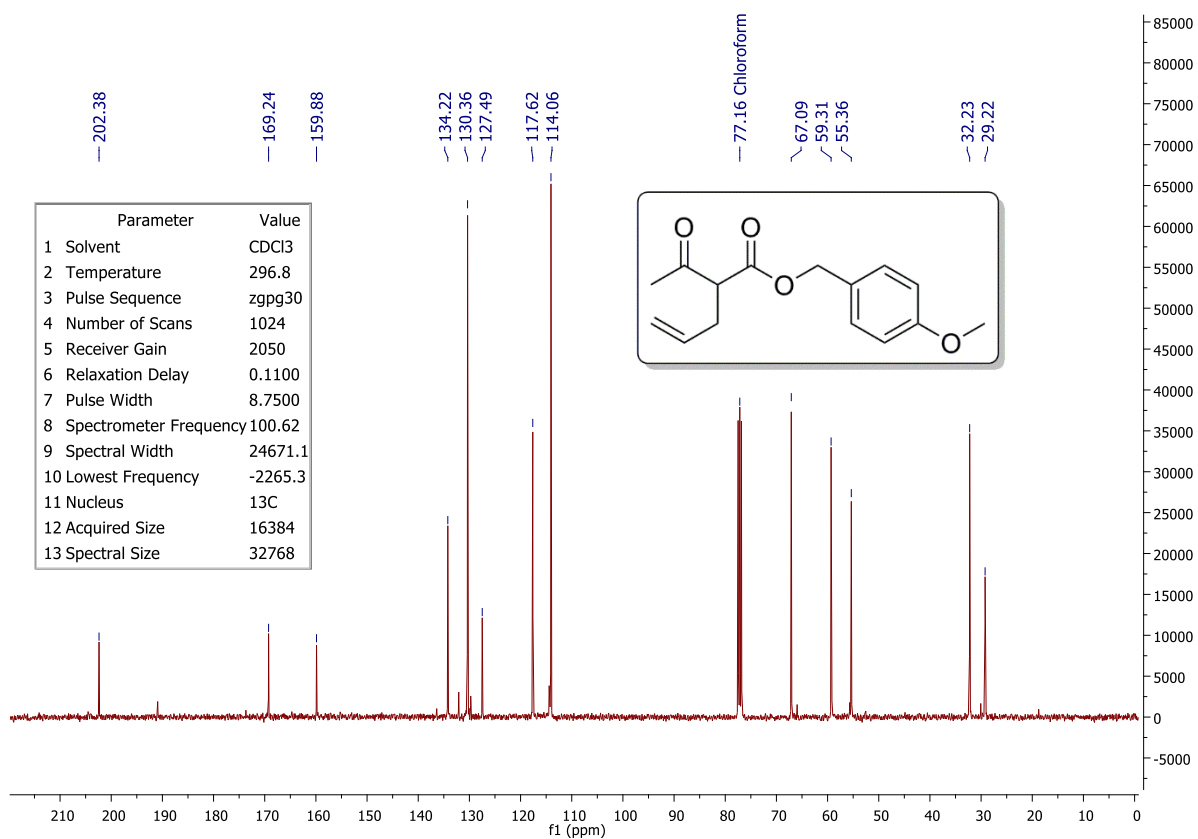


FIGURA 8.23 – RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **10a**.

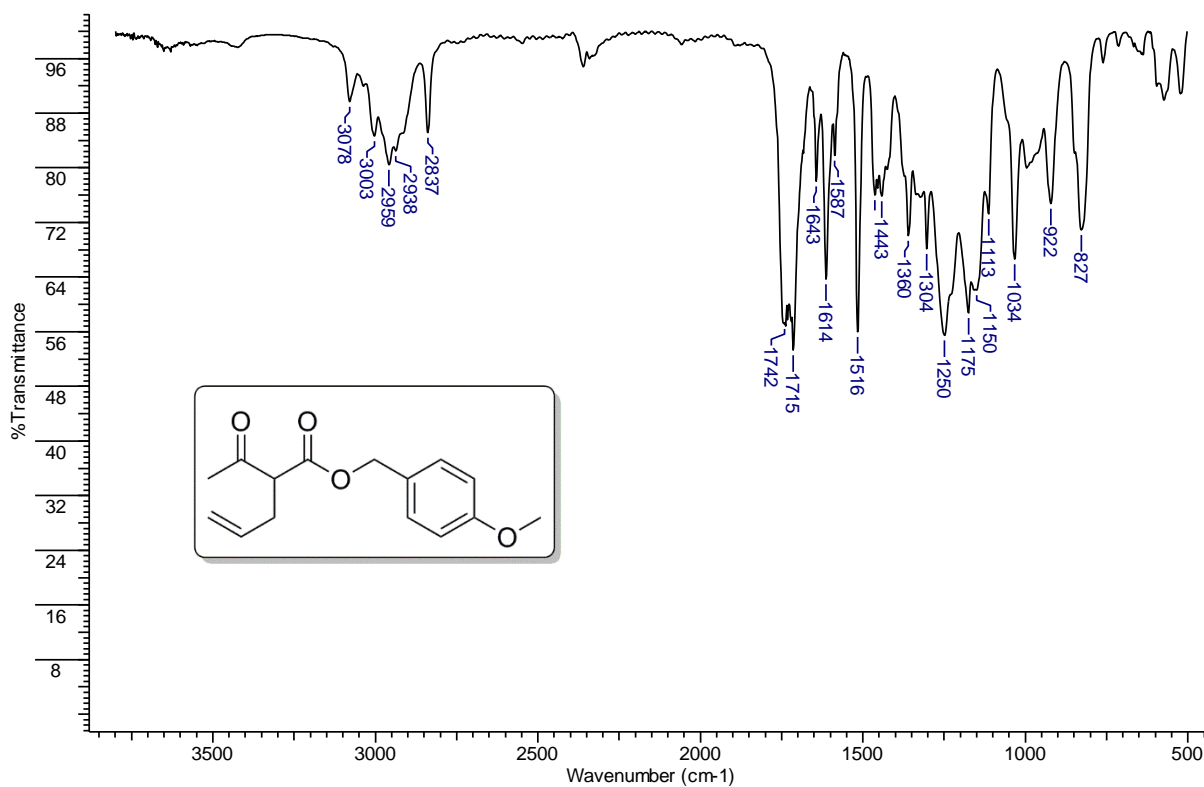


FIGURA 8.24 – Espectro de IV (filme) do **10a**.

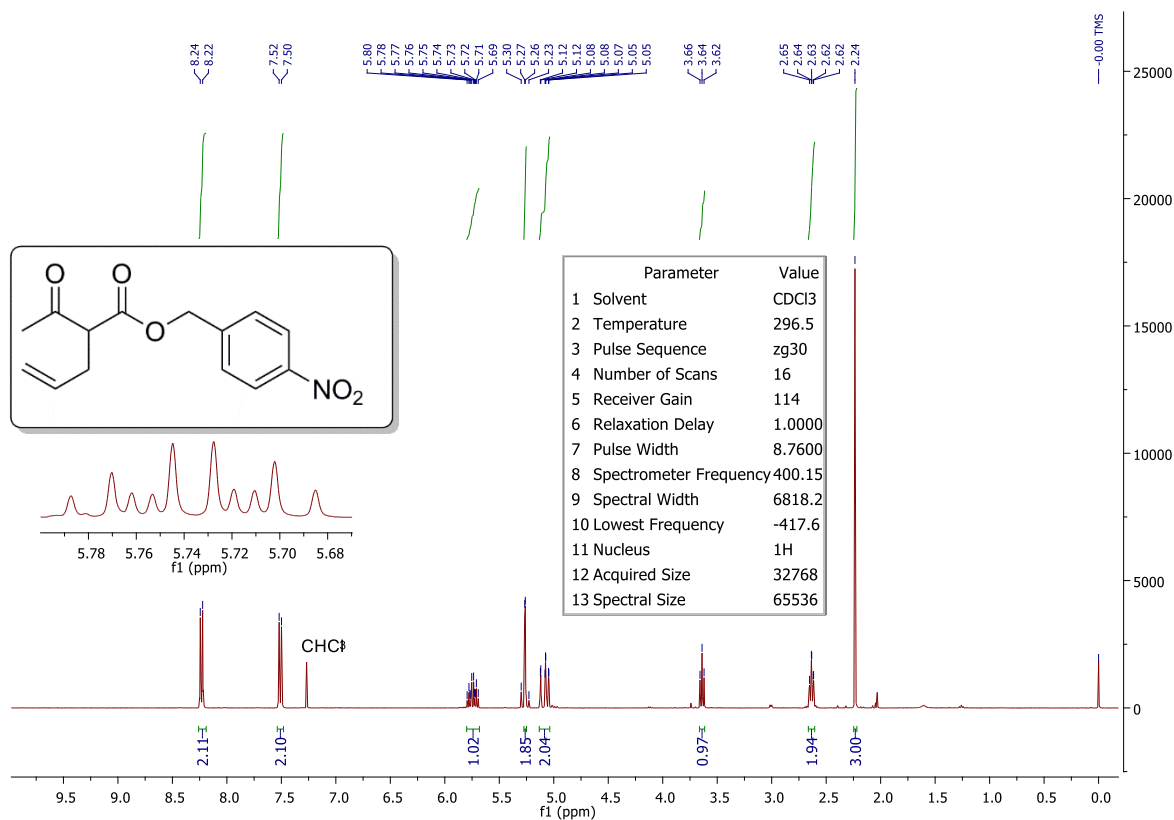


FIGURA 8.25 – RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **10b**.

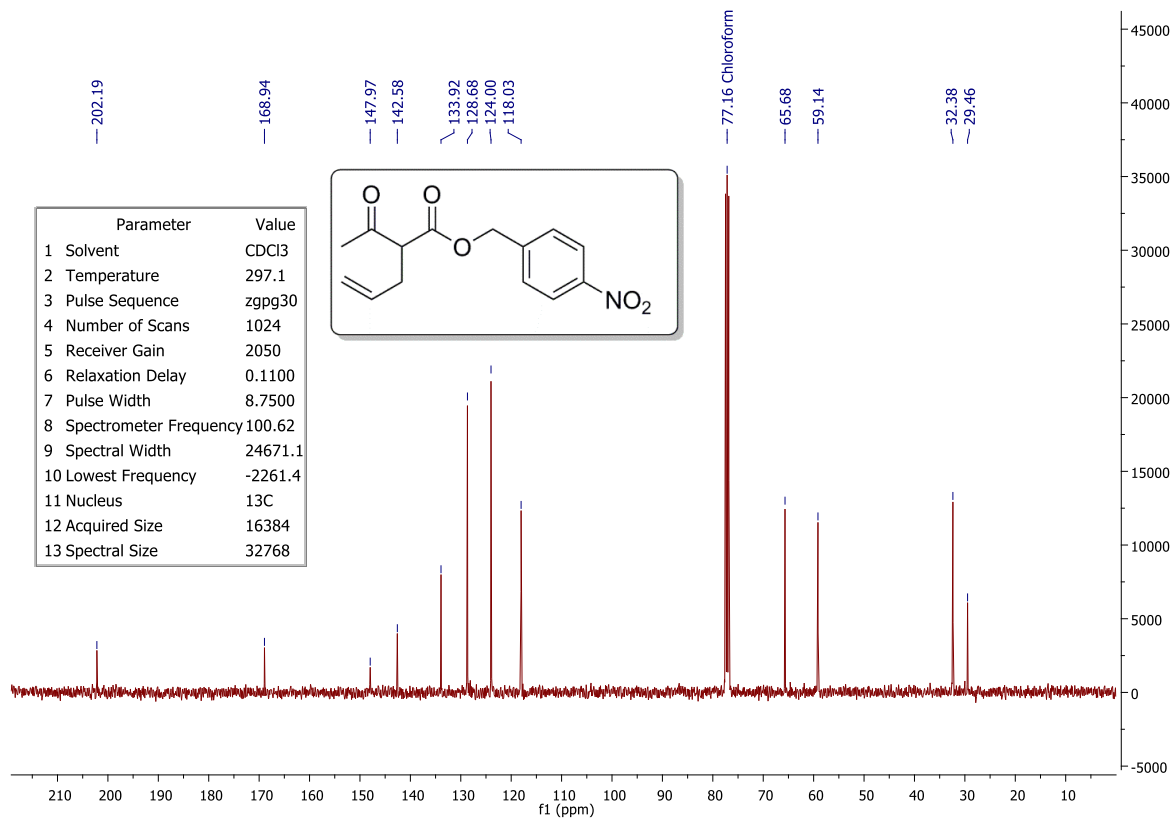


FIGURA 8.26 – RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do **10b**.

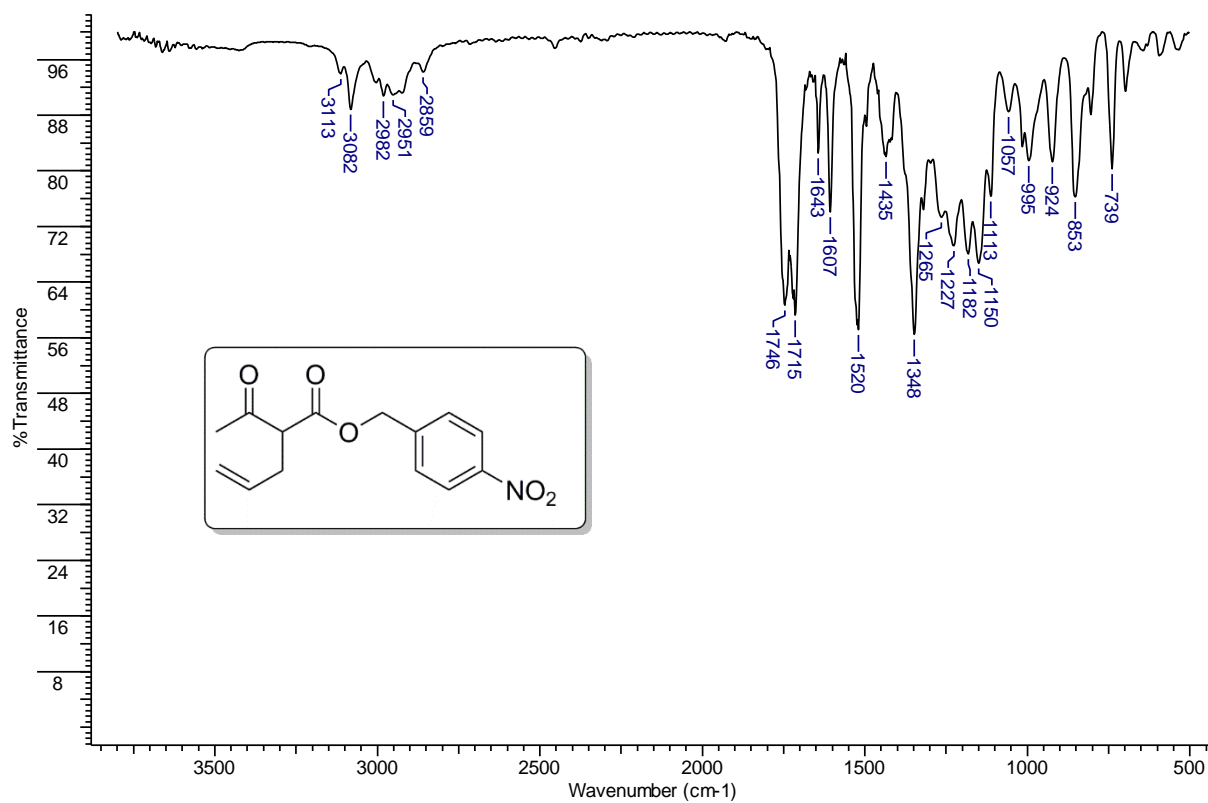


FIGURA 8.27 – Espectro de IV (filme) do **10b**.

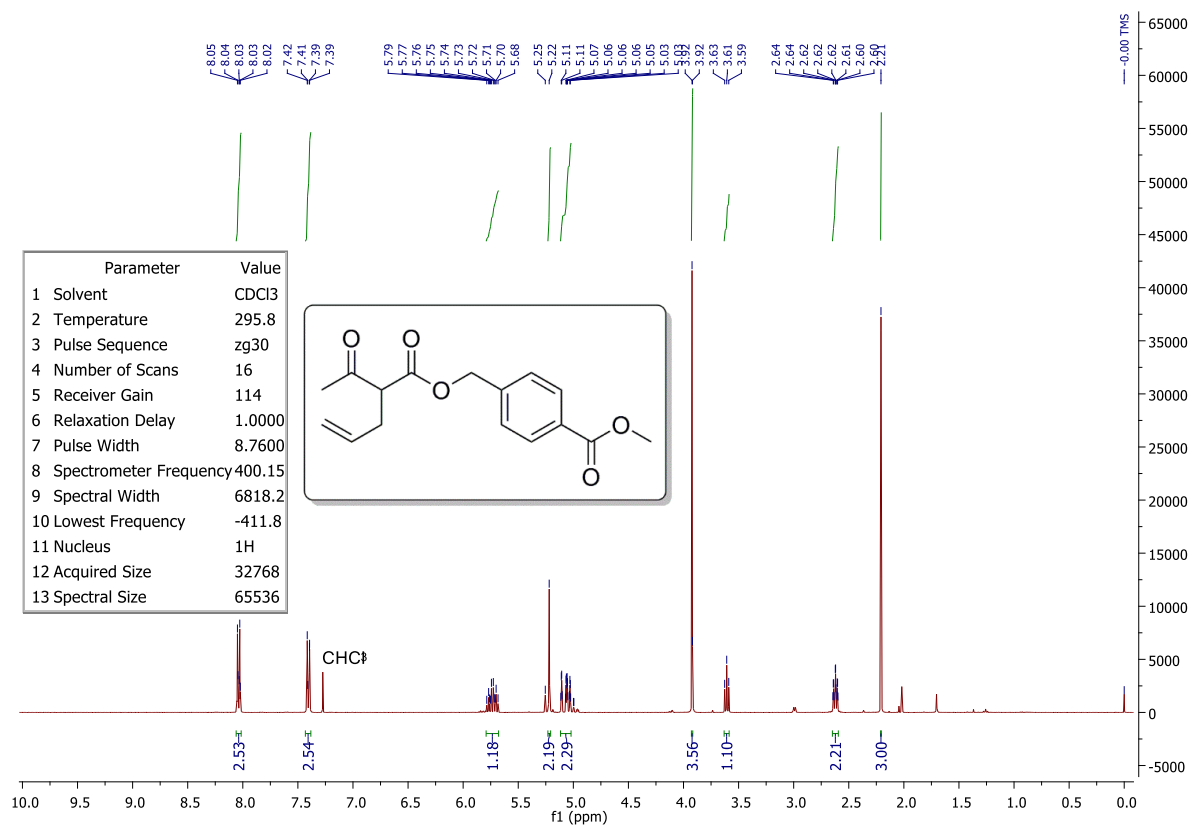


FIGURA 8.28 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **10c**.

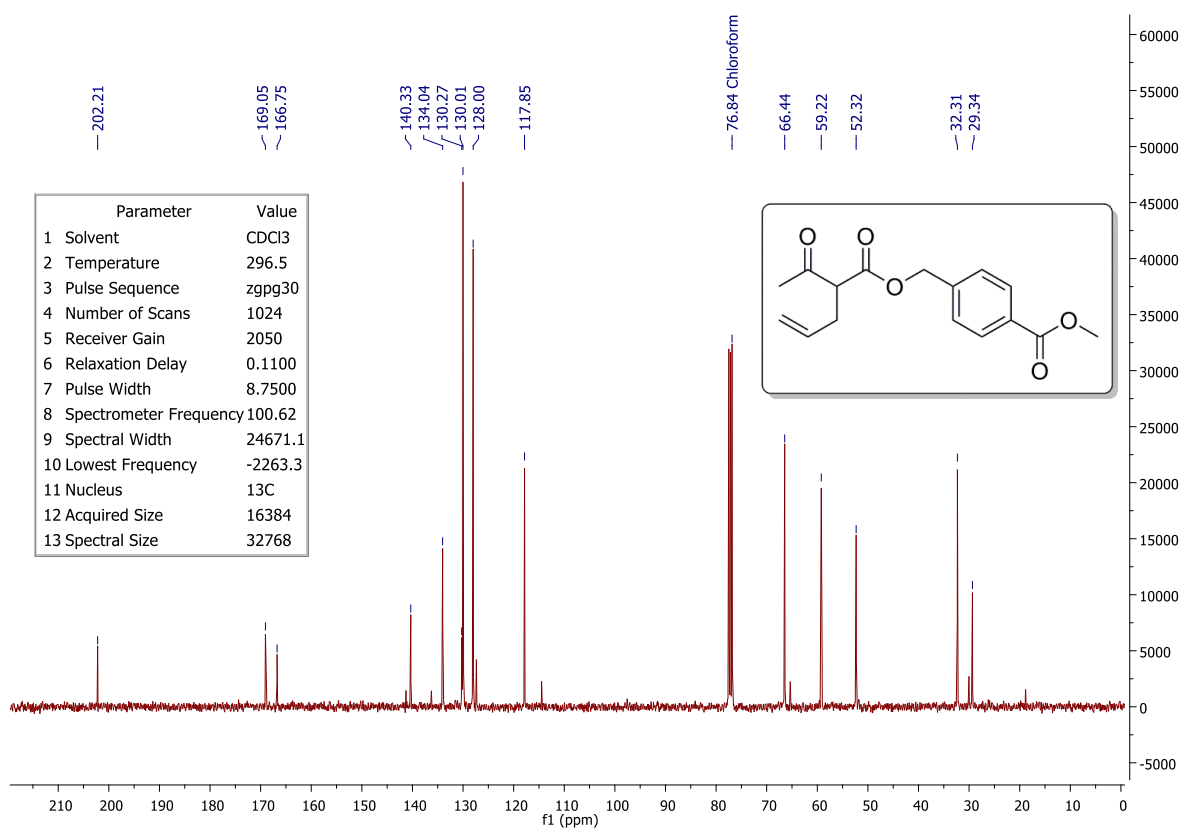


FIGURA 8.29 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **10c**.

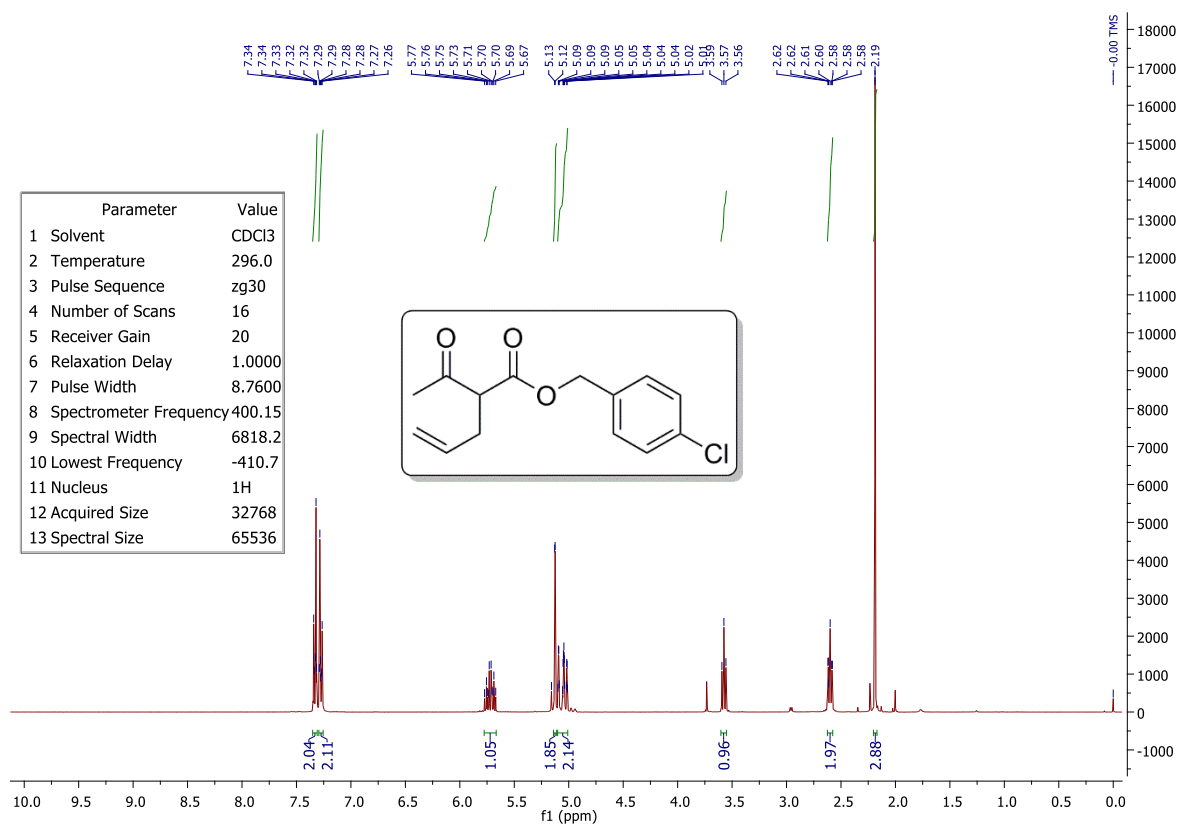


FIGURA 8.30 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **10d**.

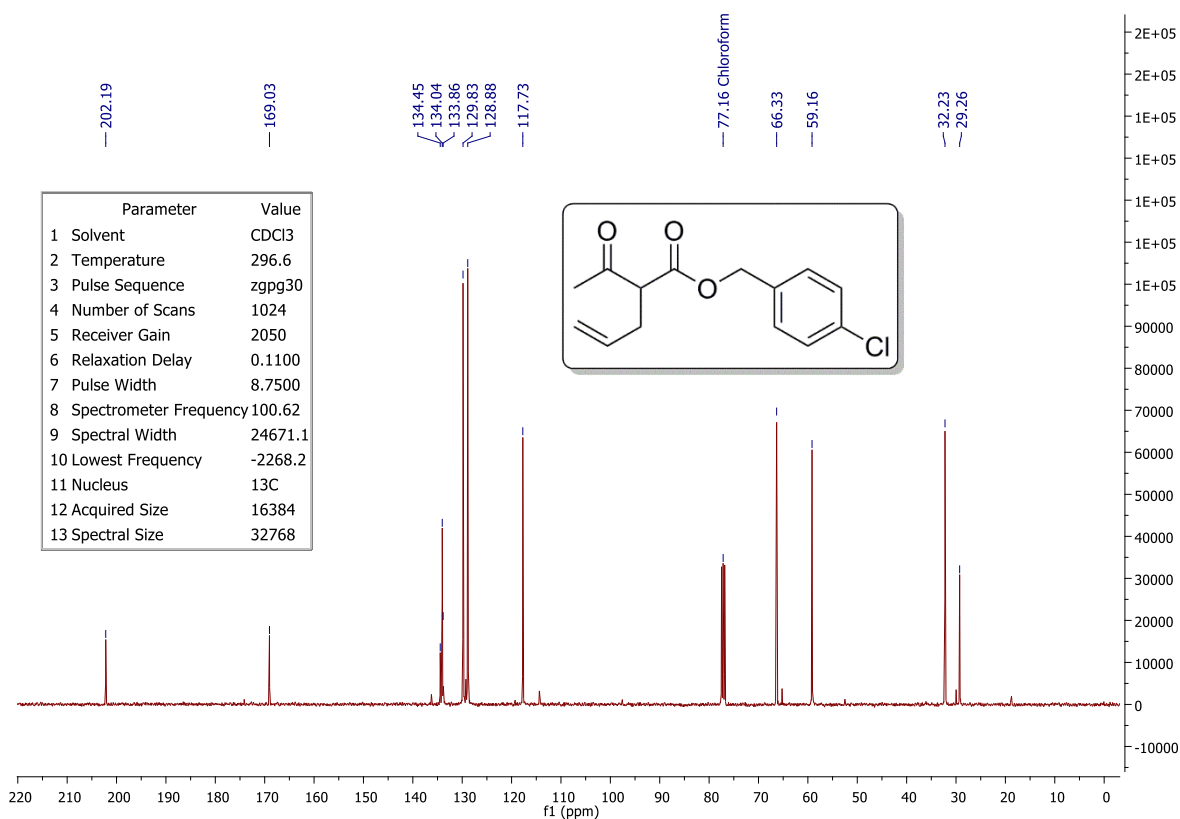


FIGURA 8.31 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **10d**.

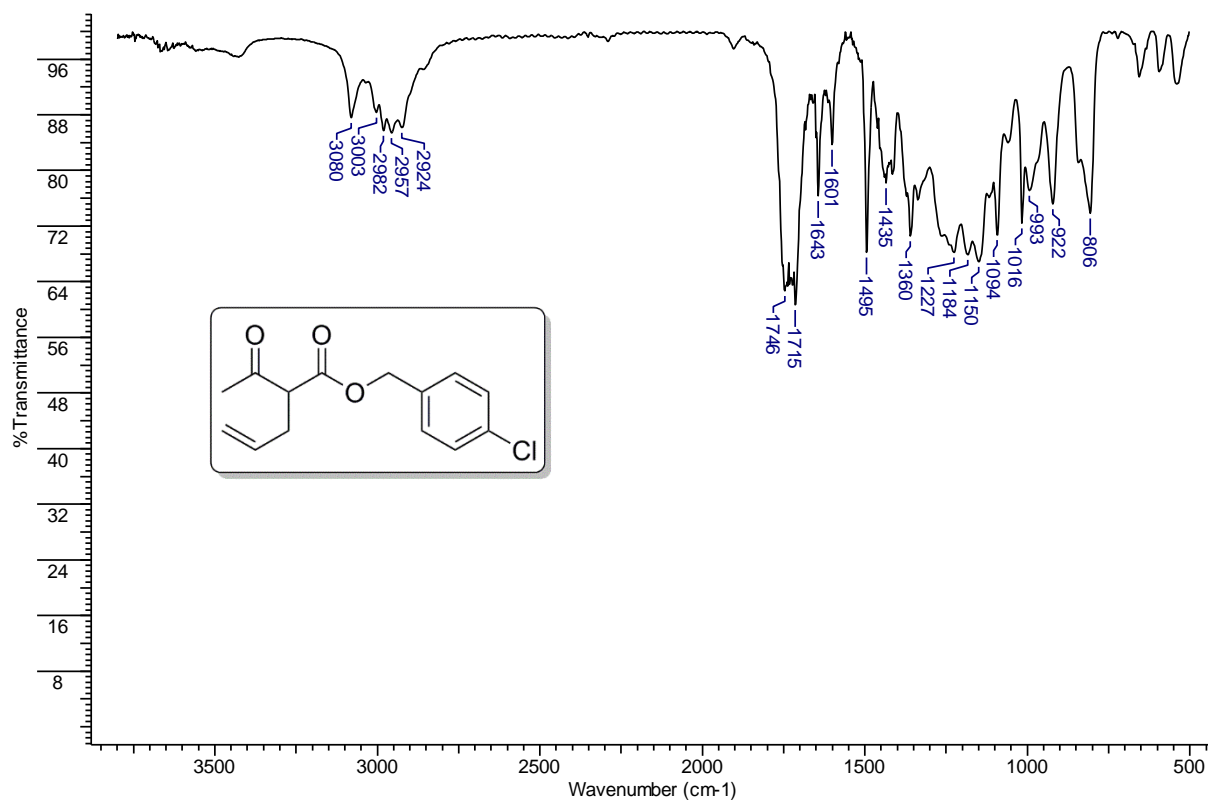


FIGURA 8.32 – Espectro de IV (filme) do **10d**.

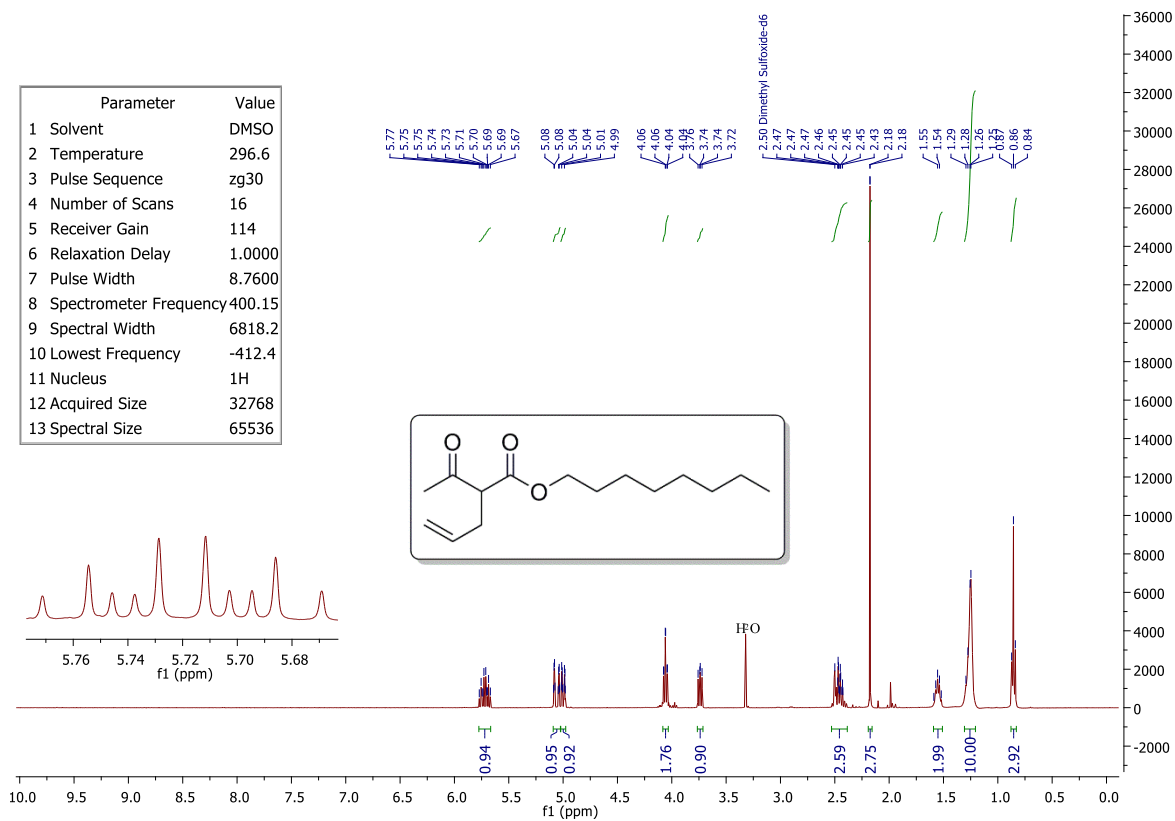


FIGURA 8.33 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) do **10e**.

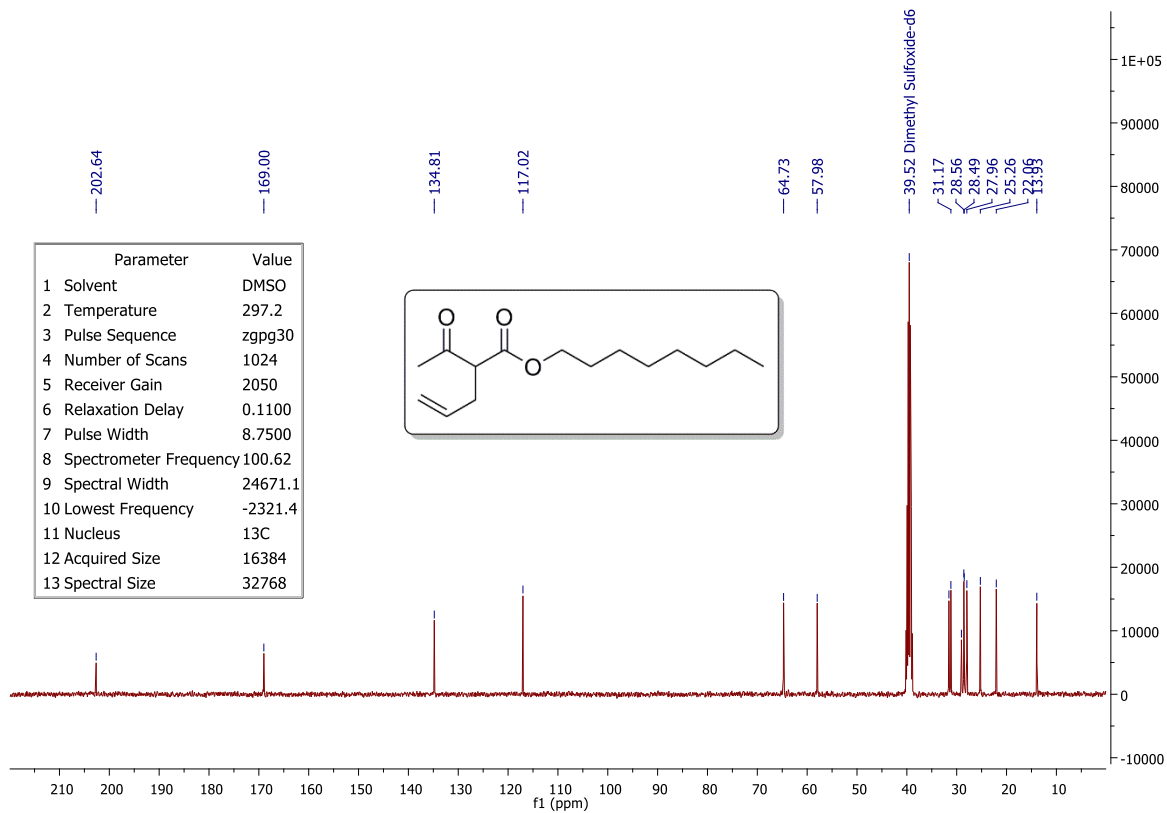


FIGURA 8.34 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) do **10e**.

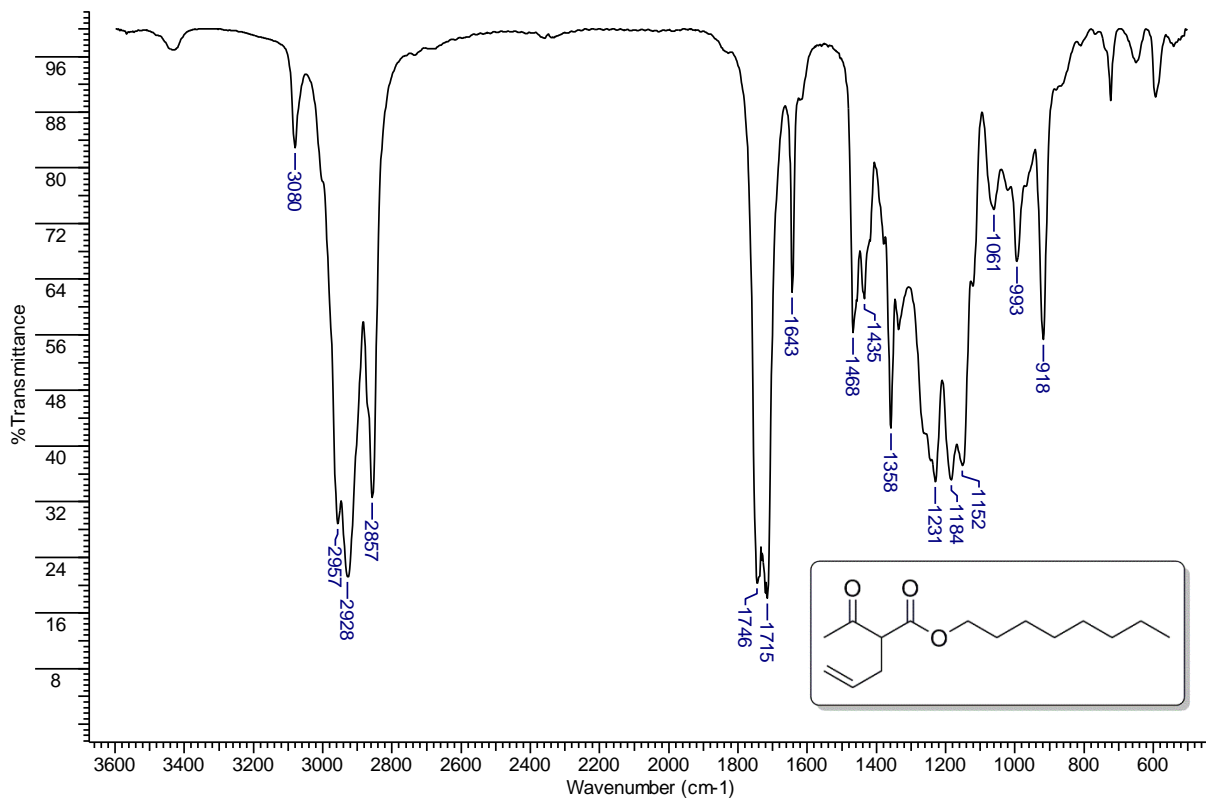


FIGURA 8.35 – Espectro de IV (filme) do **10e**.

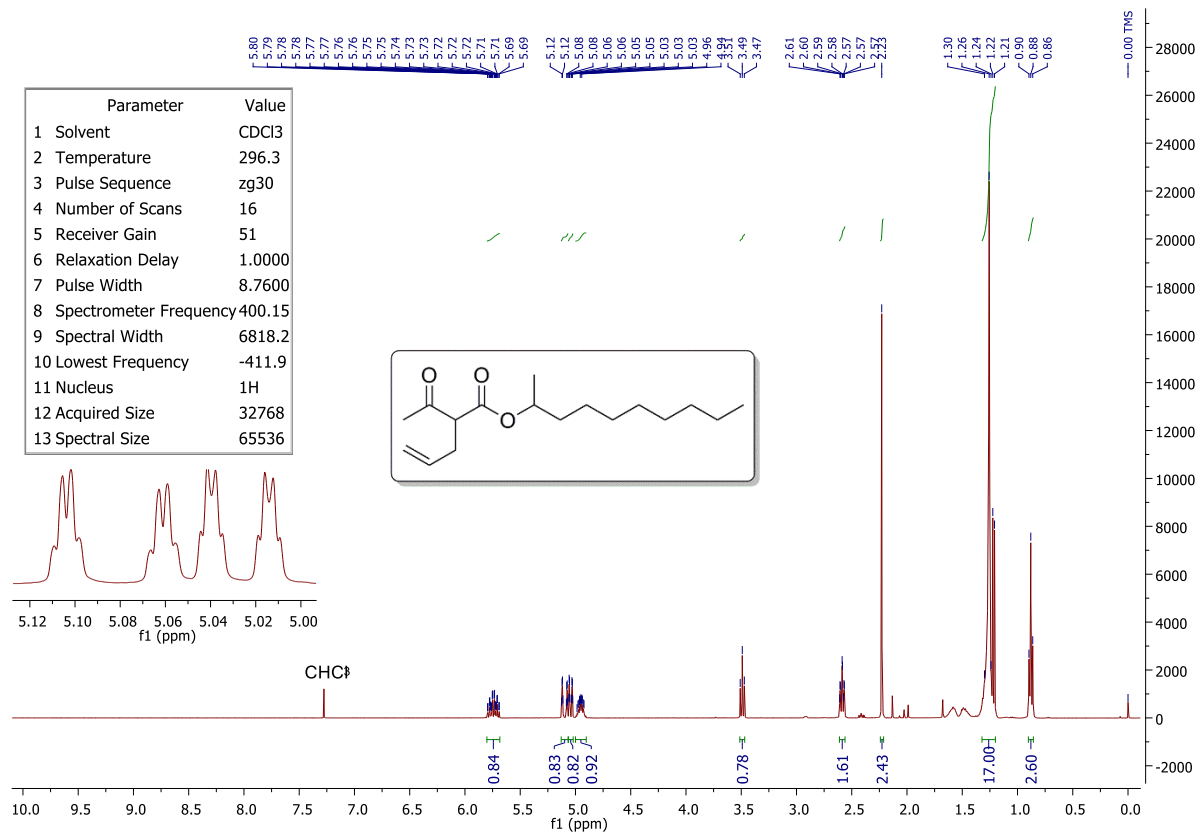


FIGURA 8.36 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **10f**.

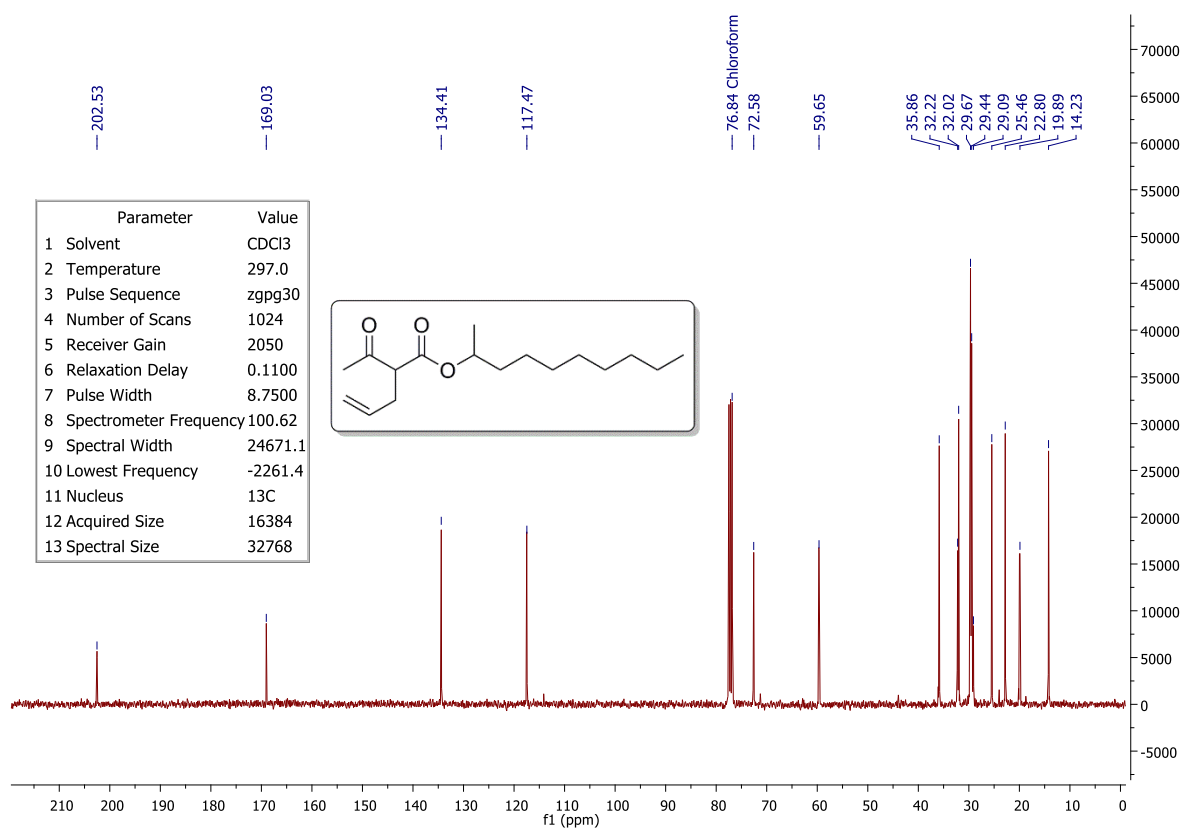


FIGURA 8.37 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **10f**.

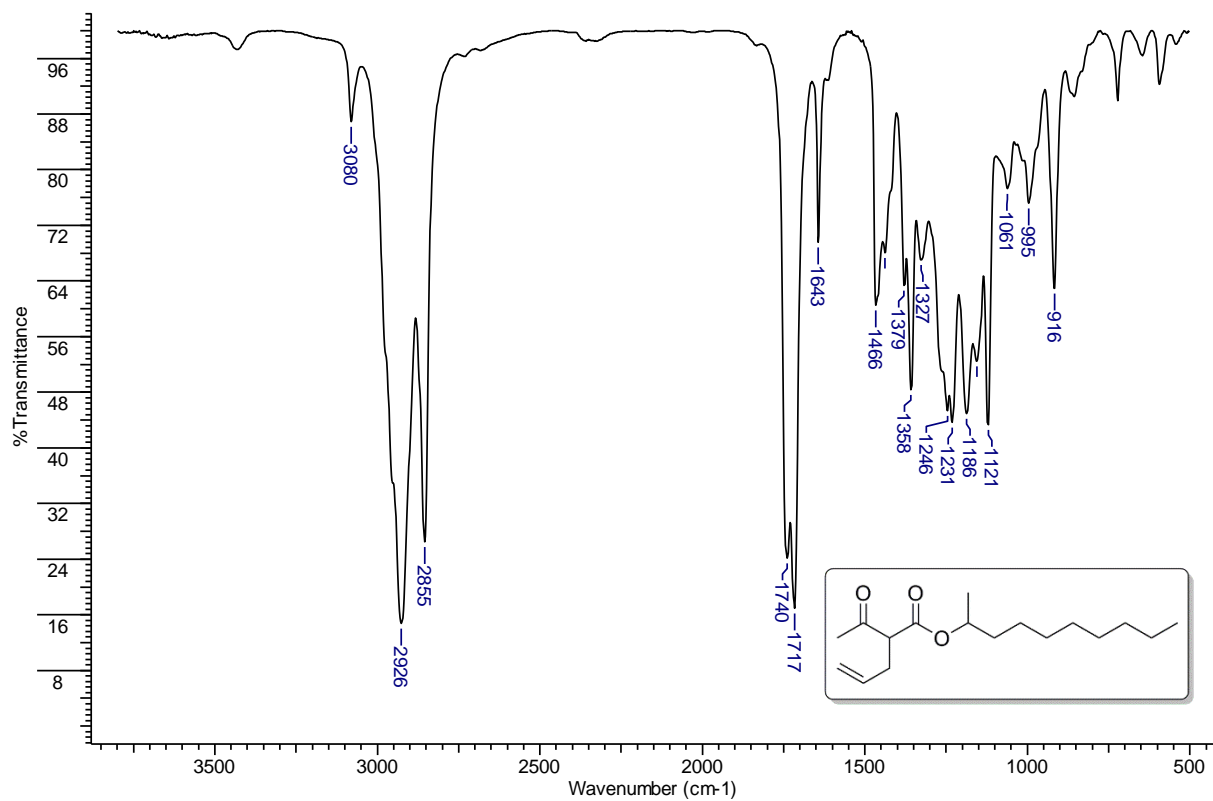


FIGURA 8.38 – Espectro de IV (filme) do **10f**.

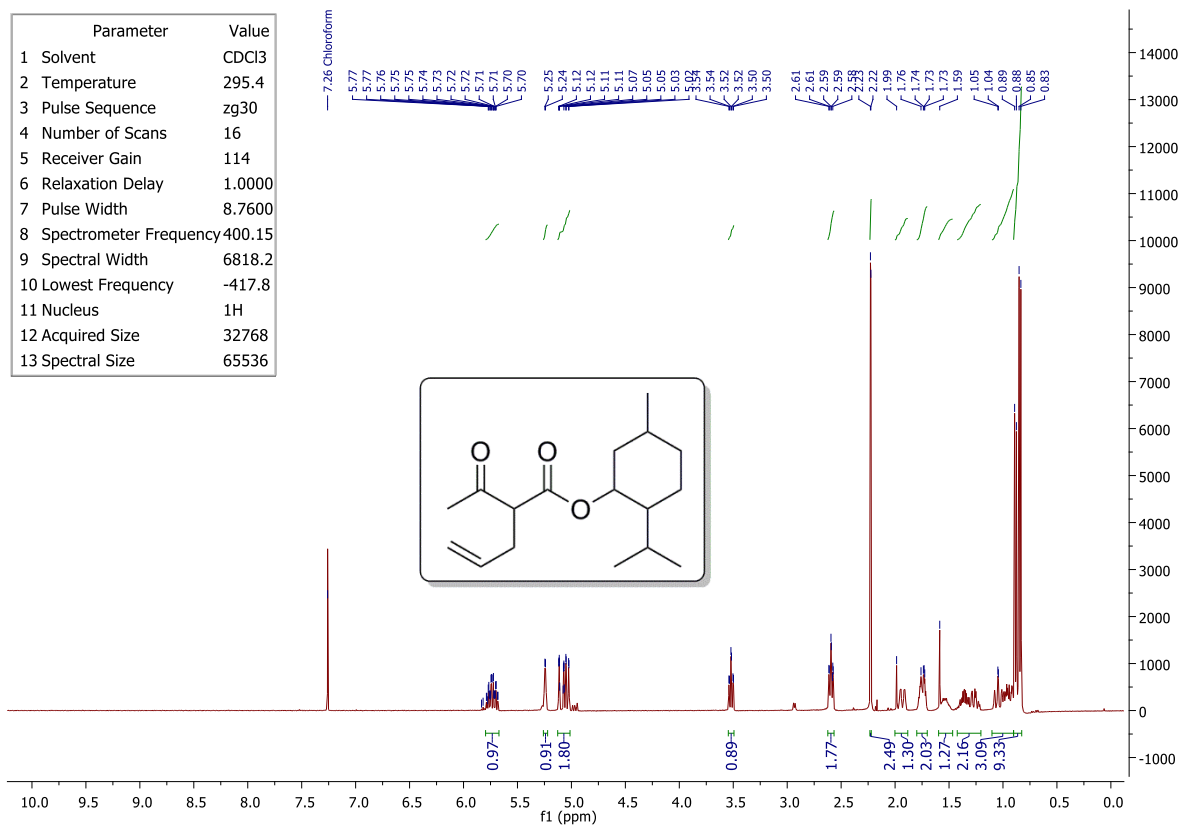


FIGURA 8.39 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **10g**.

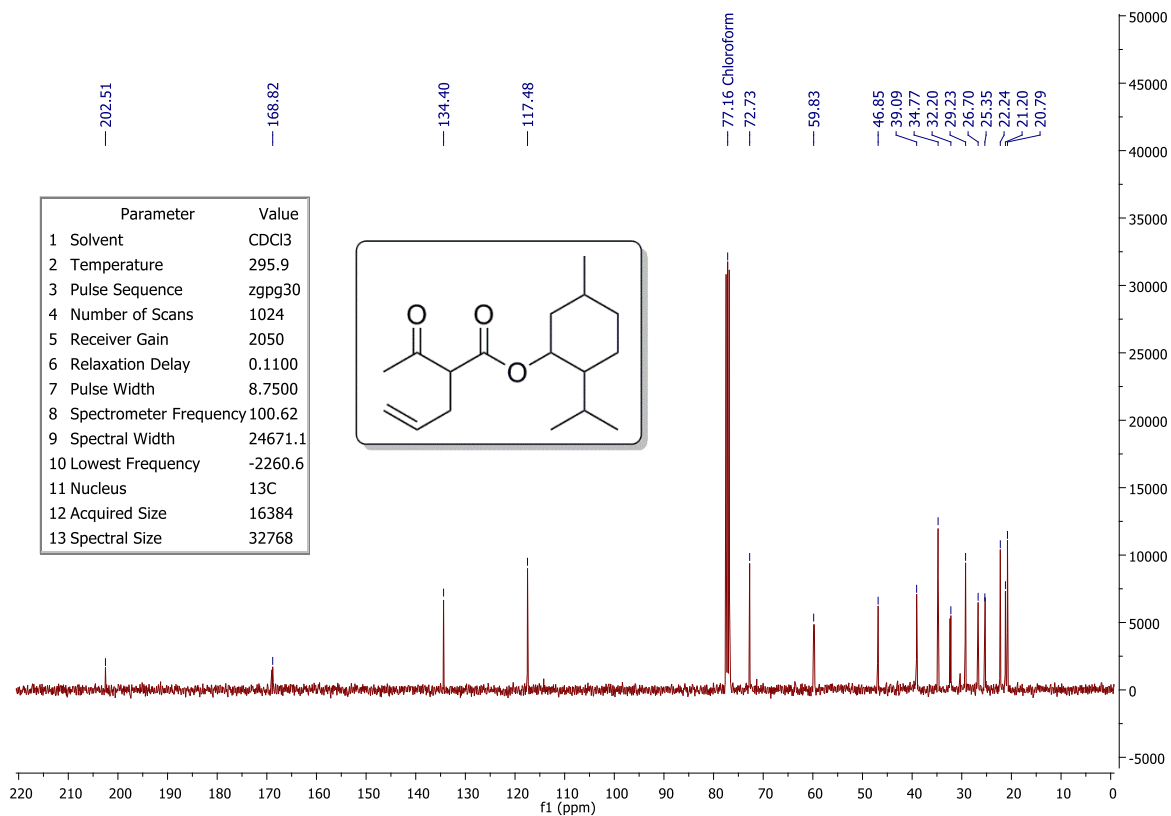


FIGURA 8.40 – Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do **10g**.

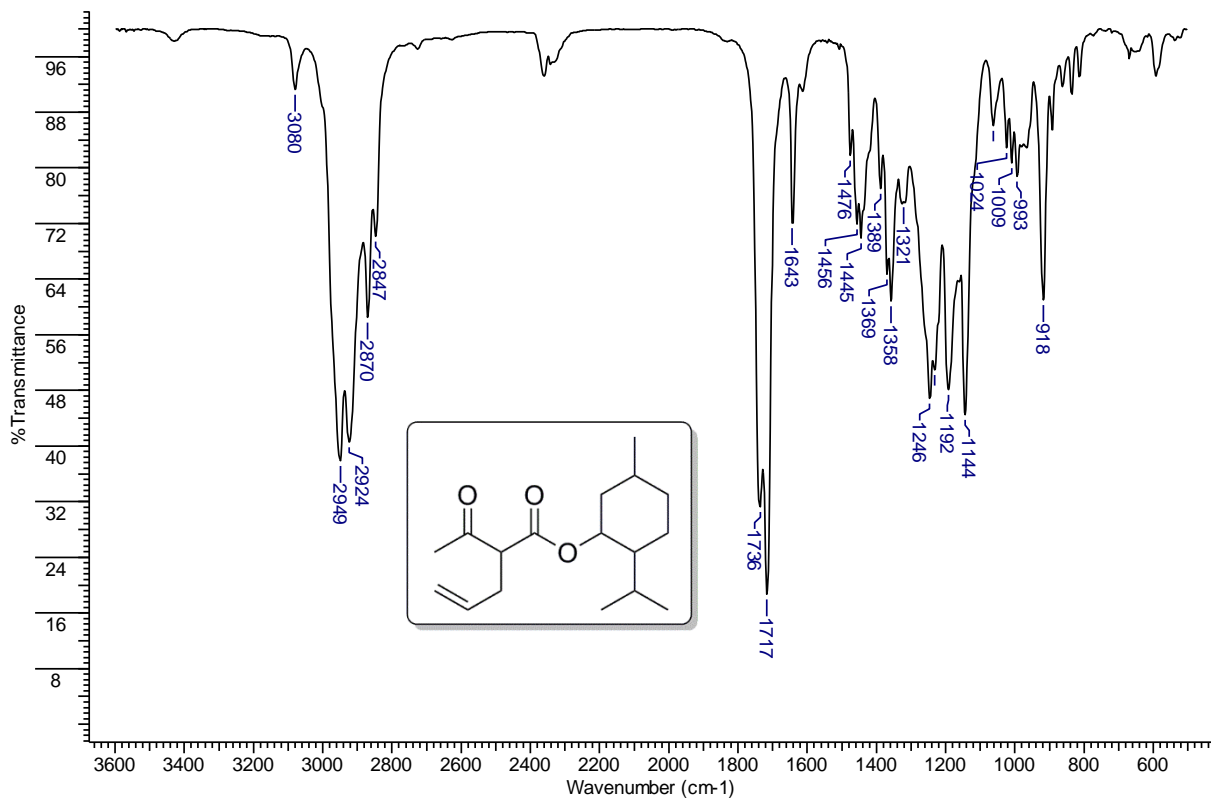


FIGURA 8.41 – Espectro de IV (filme) do **10g**.

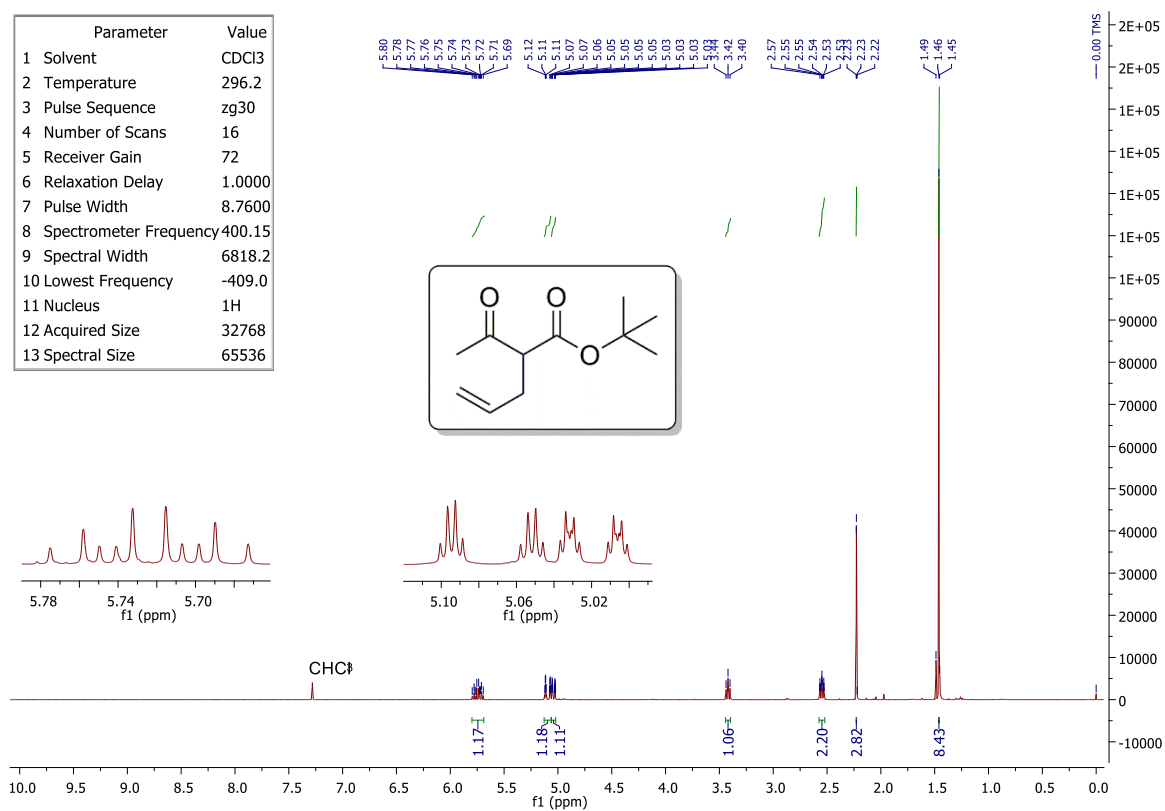


FIGURA 8.42 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **10h**.

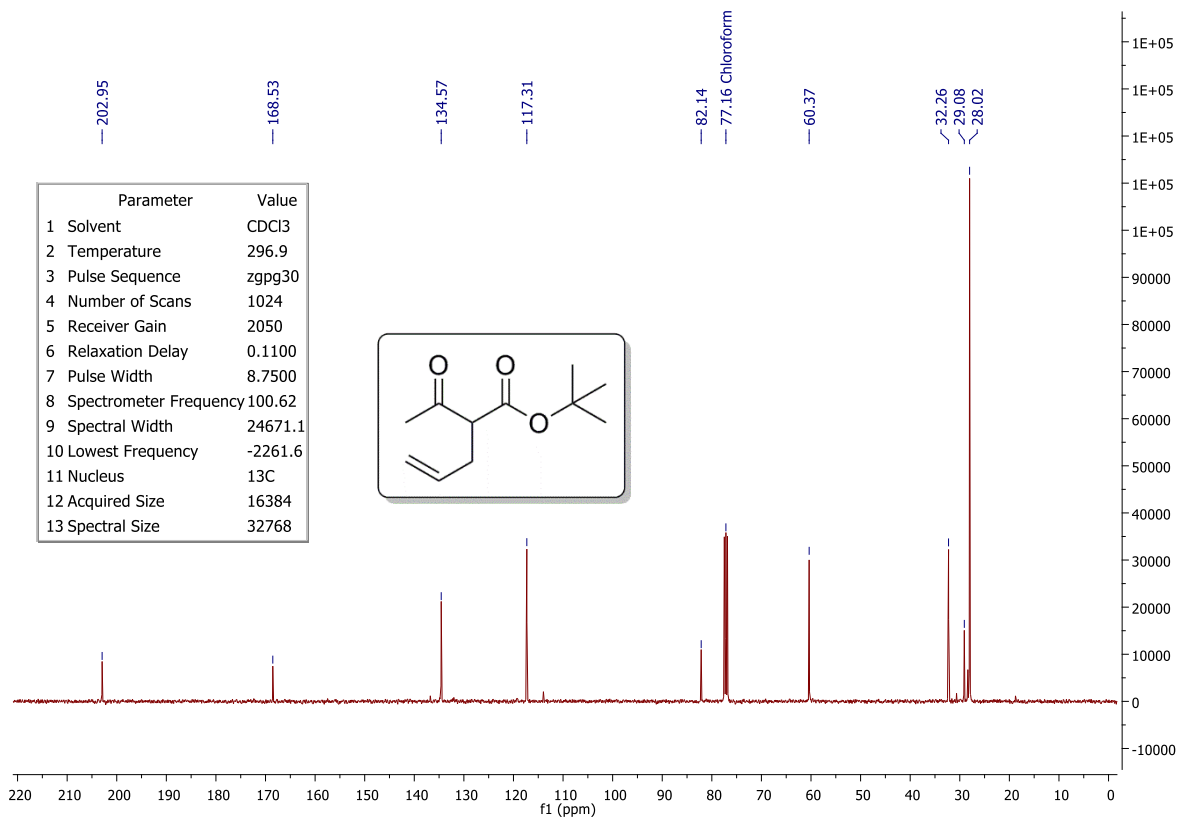


FIGURA 8.43 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **10h**.

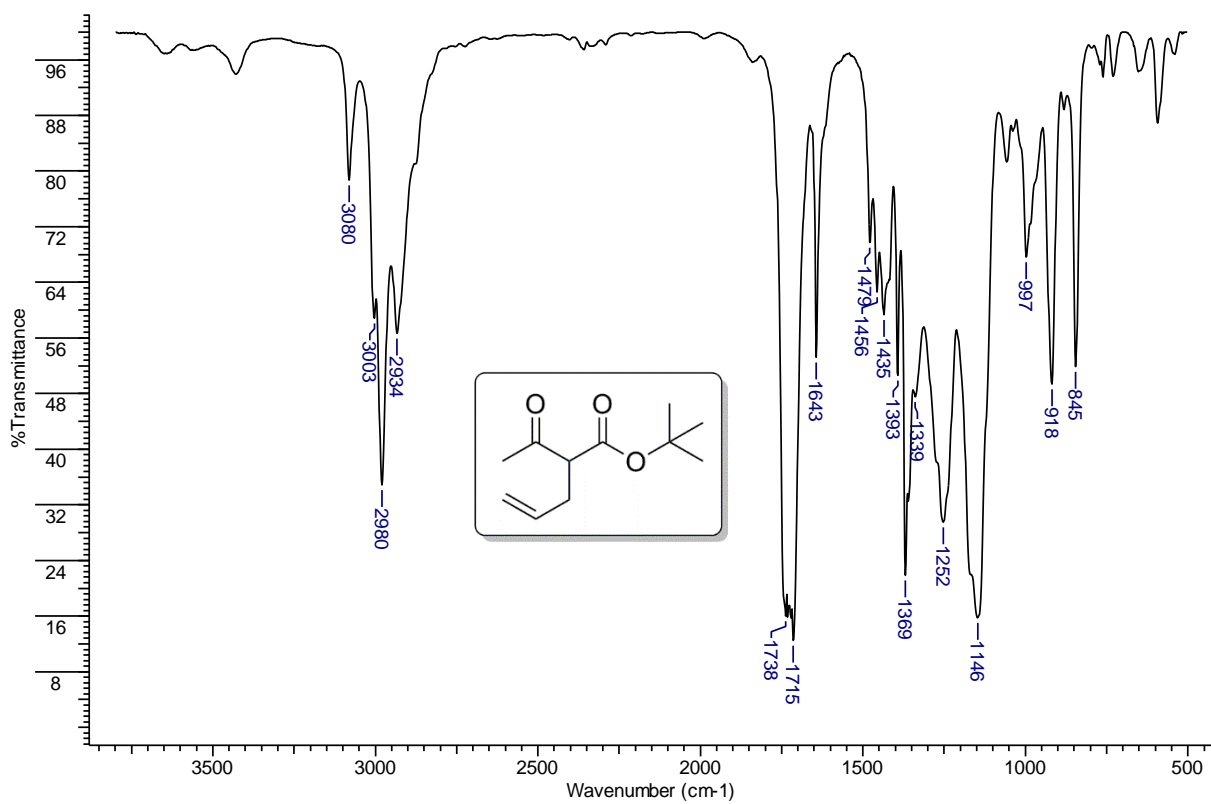


FIGURA 8.44 – Espectro de IV (filme) do **10h**.

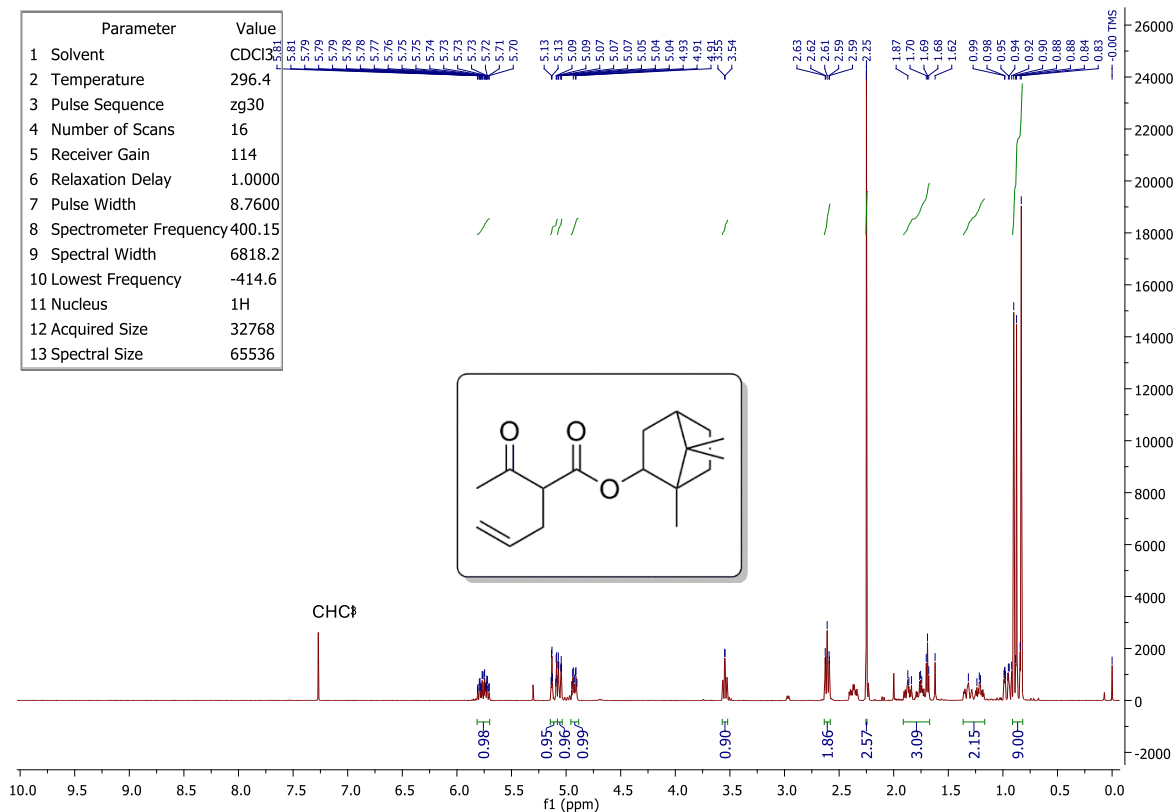


FIGURA 8.45 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **10i**.

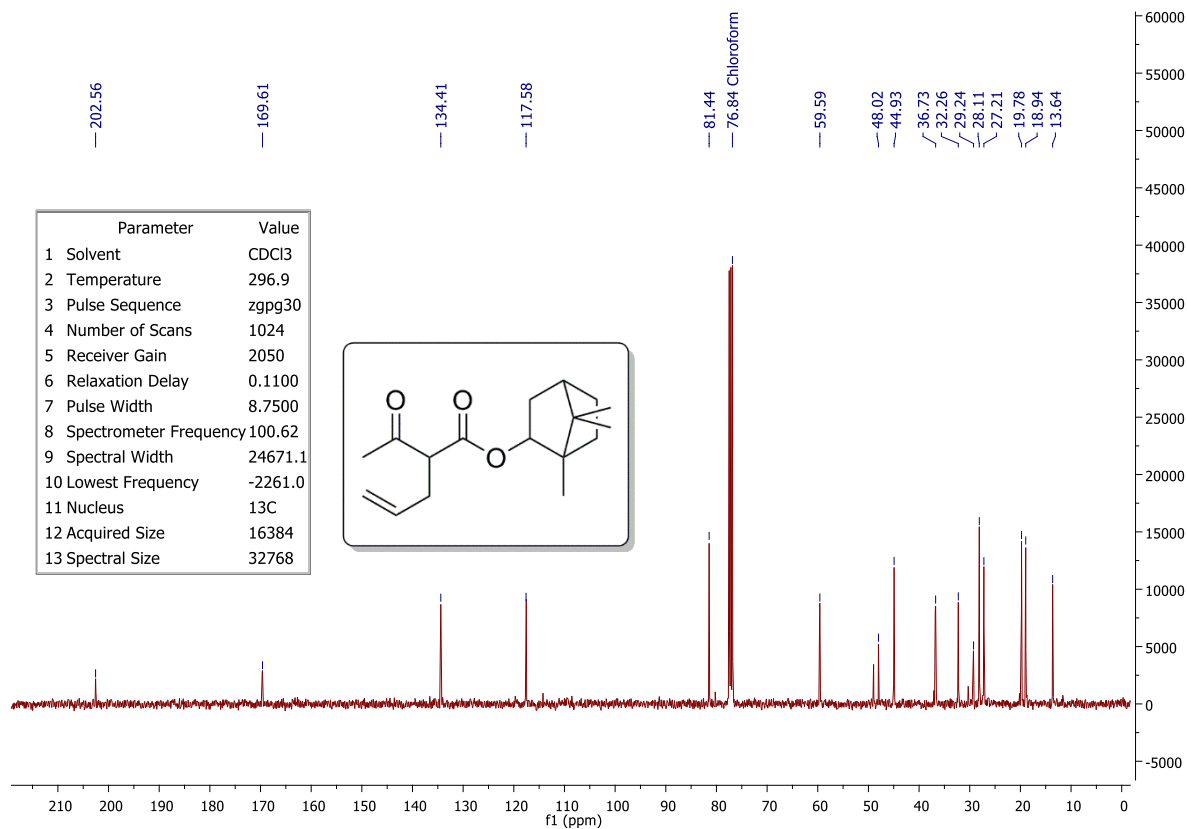


FIGURA 8.46 – Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do **10i**.

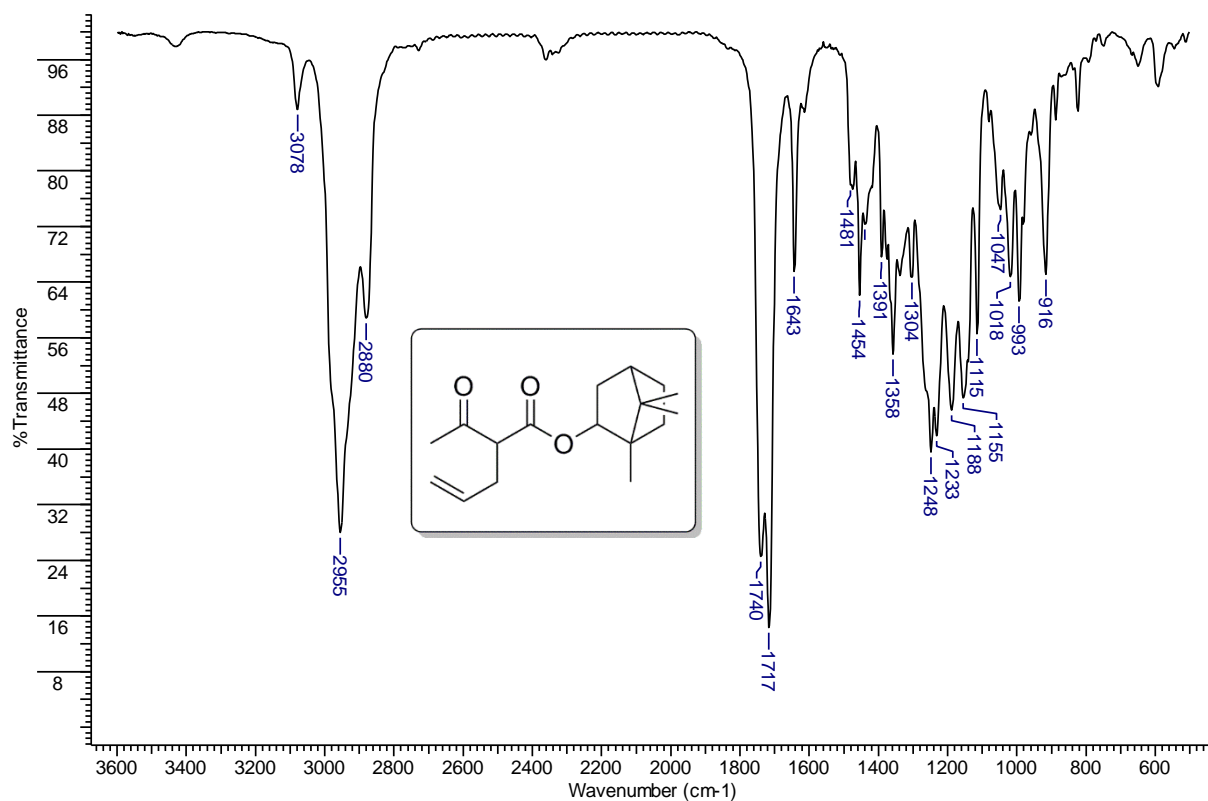


FIGURA 8.47 – Espectro de IV (filme) do **10i**.

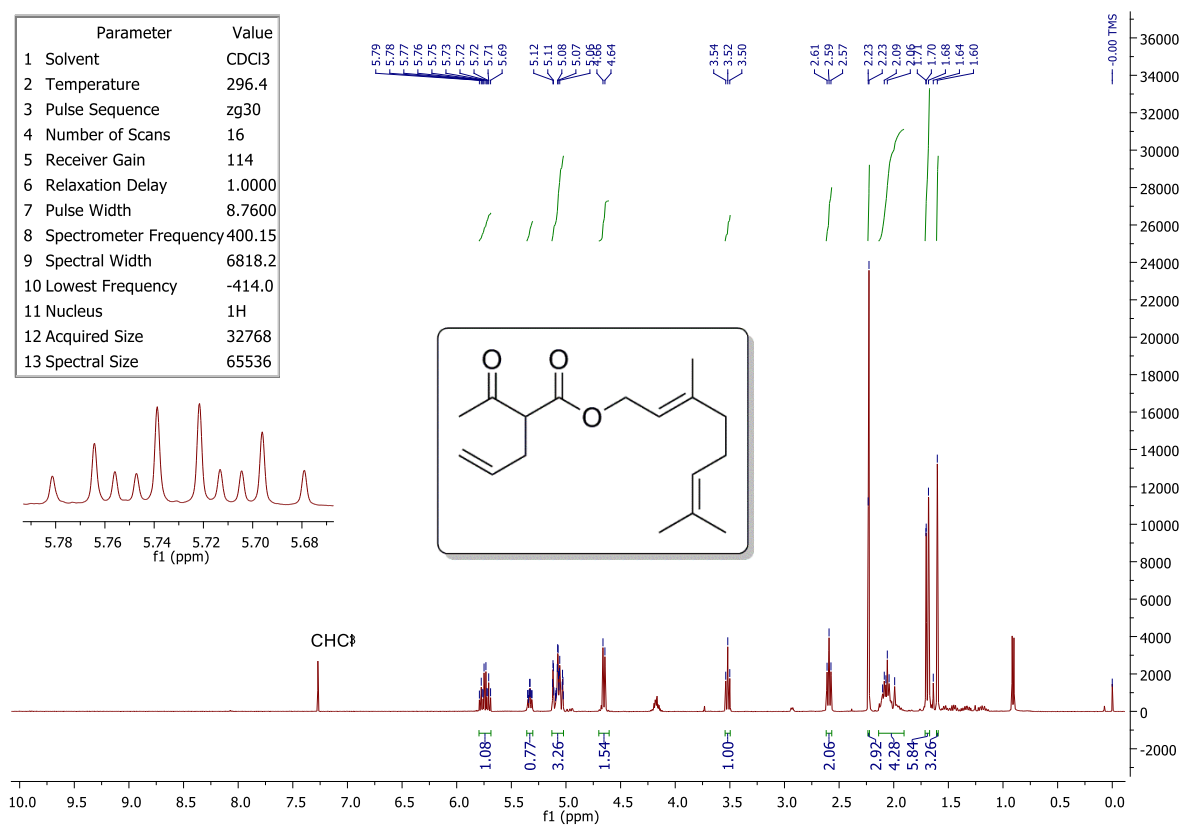


FIGURA 8.48 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **10j**.

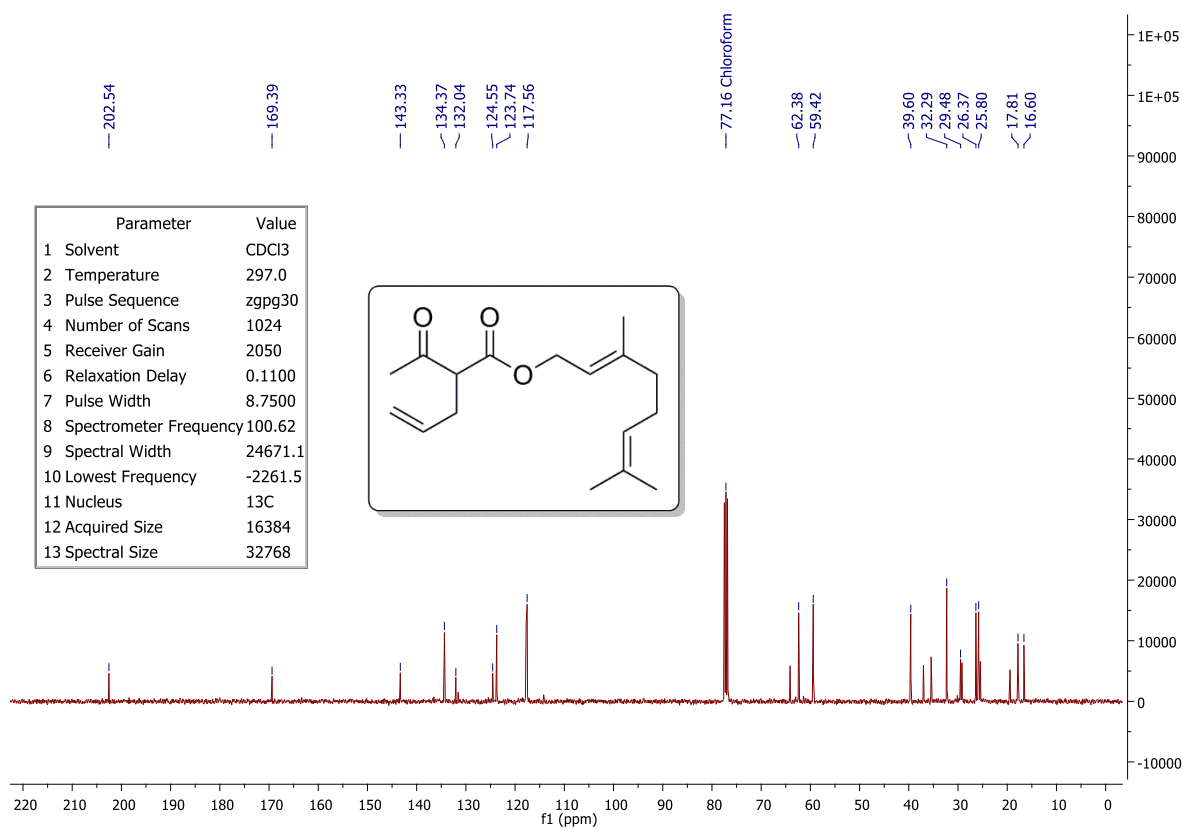


FIGURA 8.49 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **10j**.

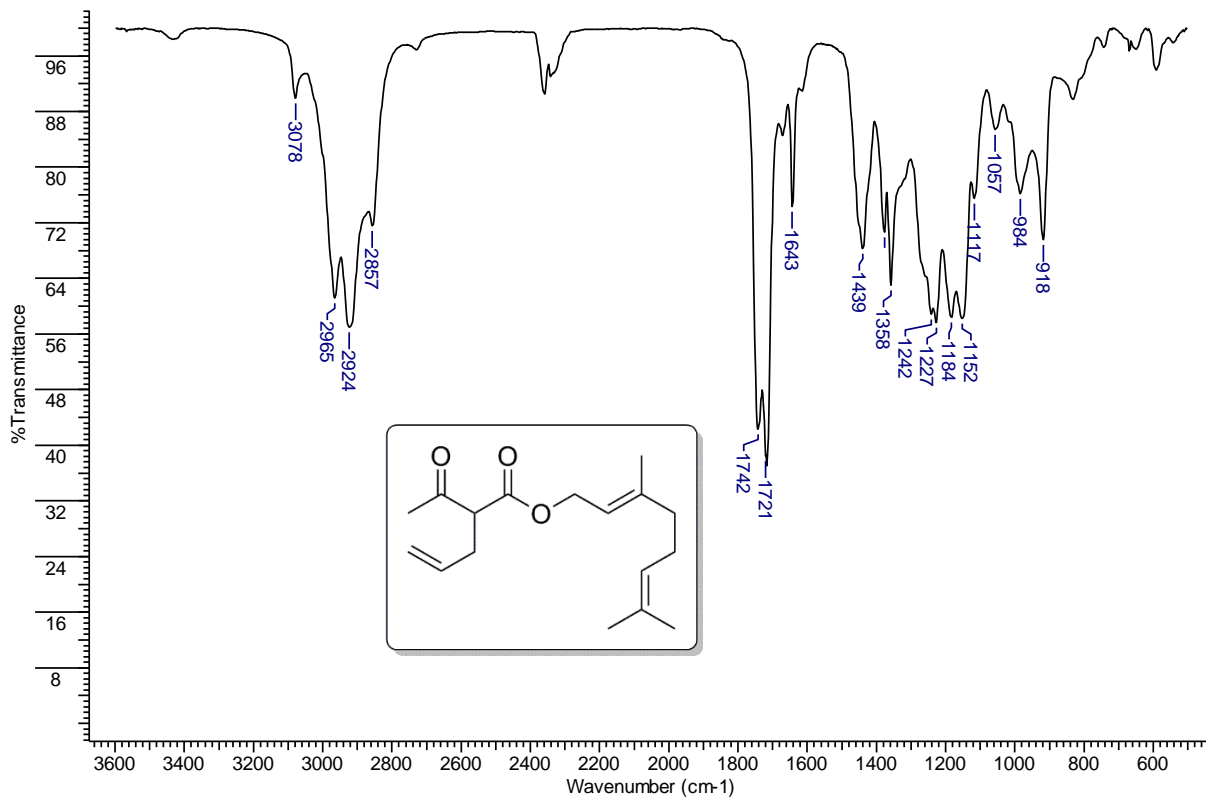


FIGURA 8.50 – Espectro de IV (filme) do **10j**.

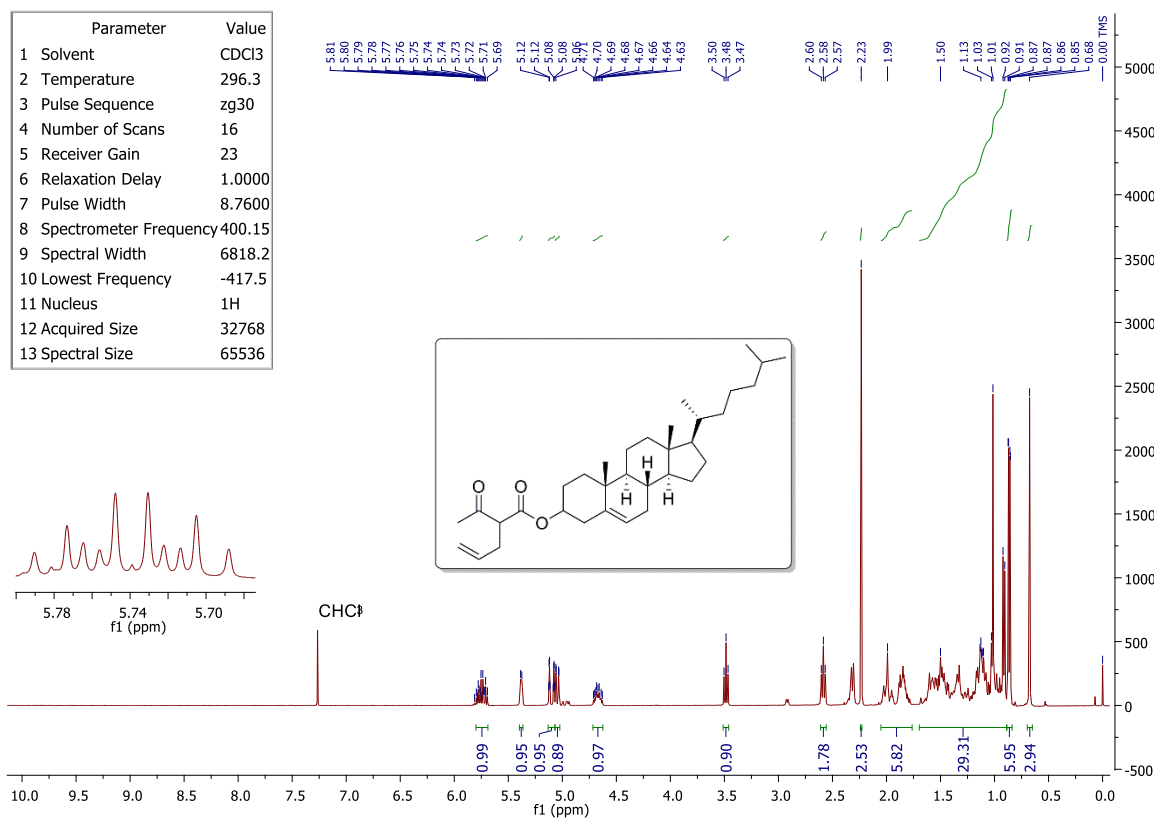


FIGURA 8.51 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **10k**.

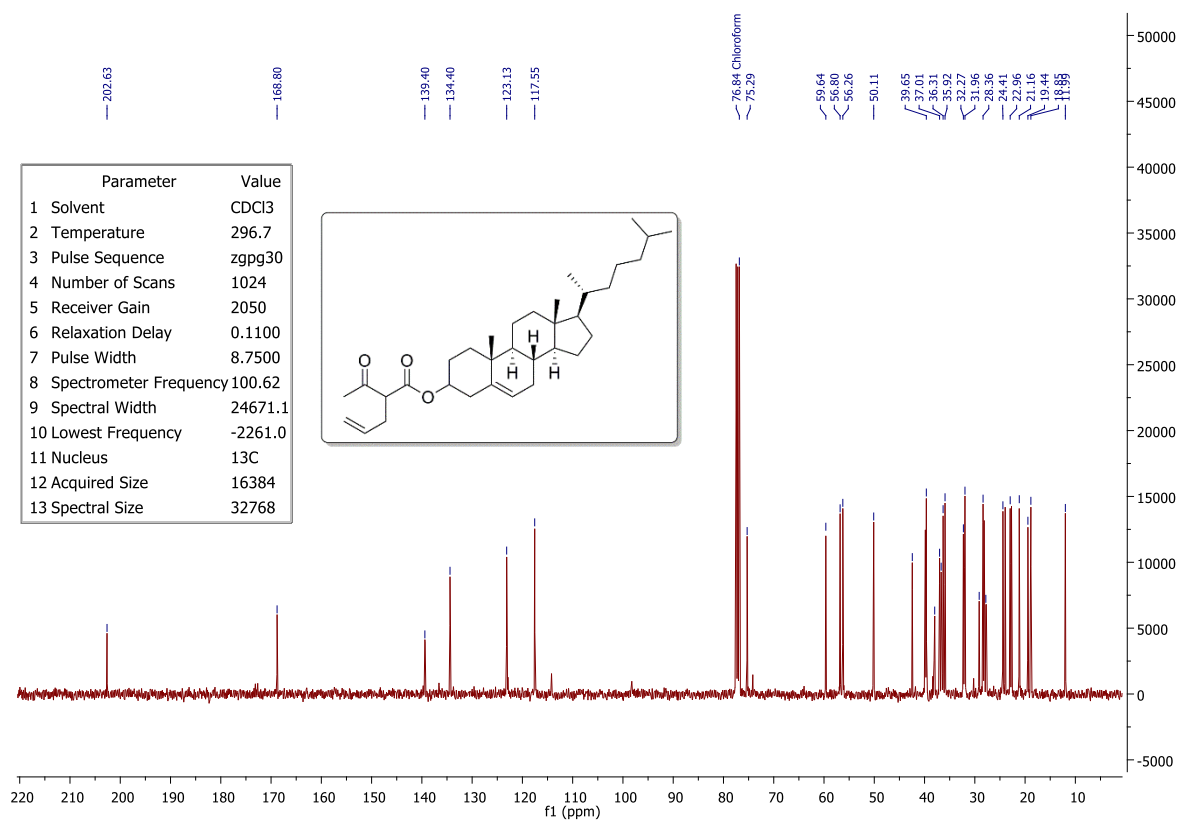


FIGURA 8.52 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **10k**.

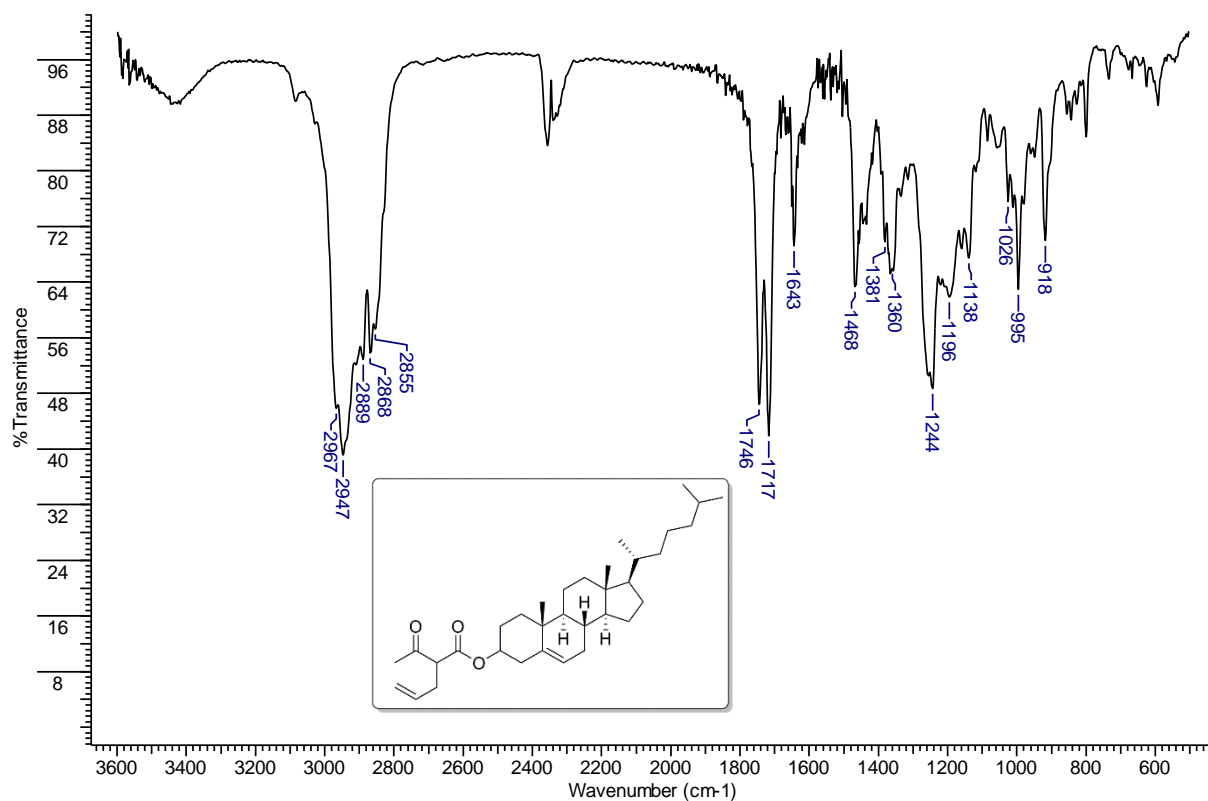


FIGURA 8.53 – Espectro de IV (partilha KBr) do **10k**.

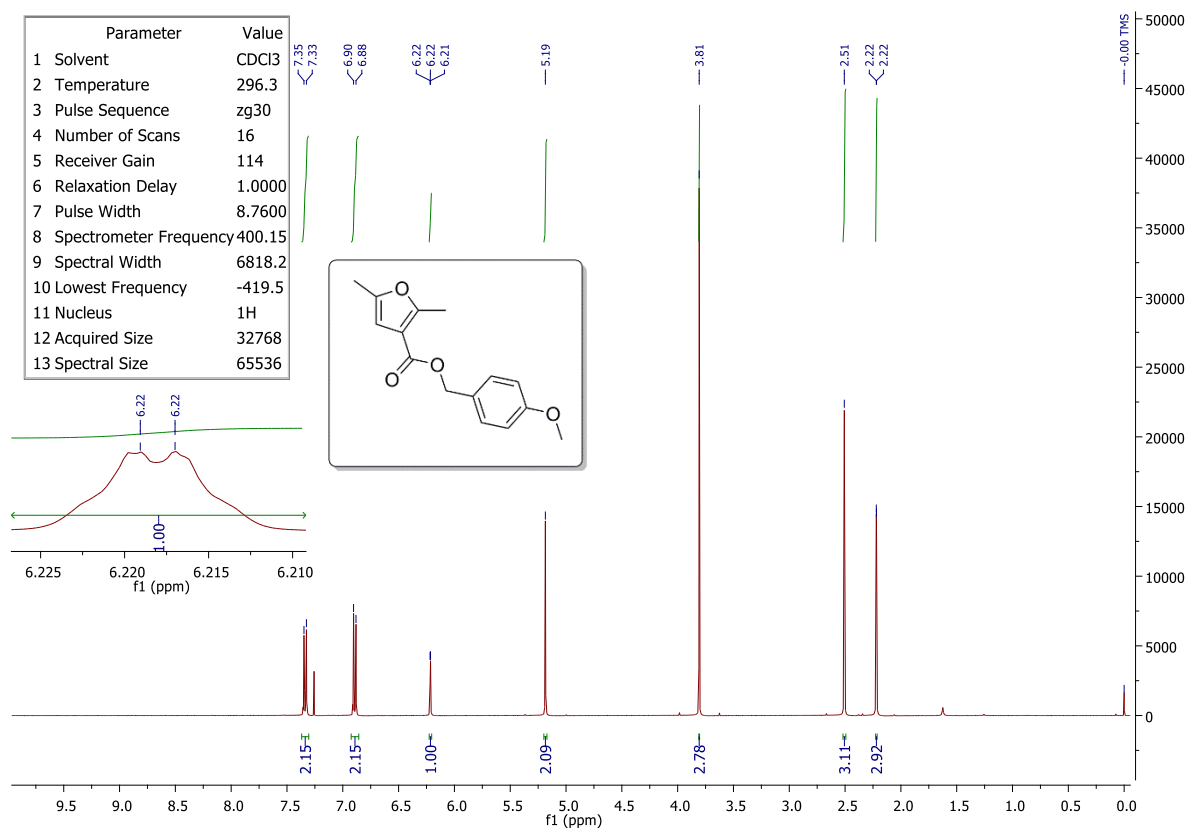


FIGURA 8.54 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **11a**.

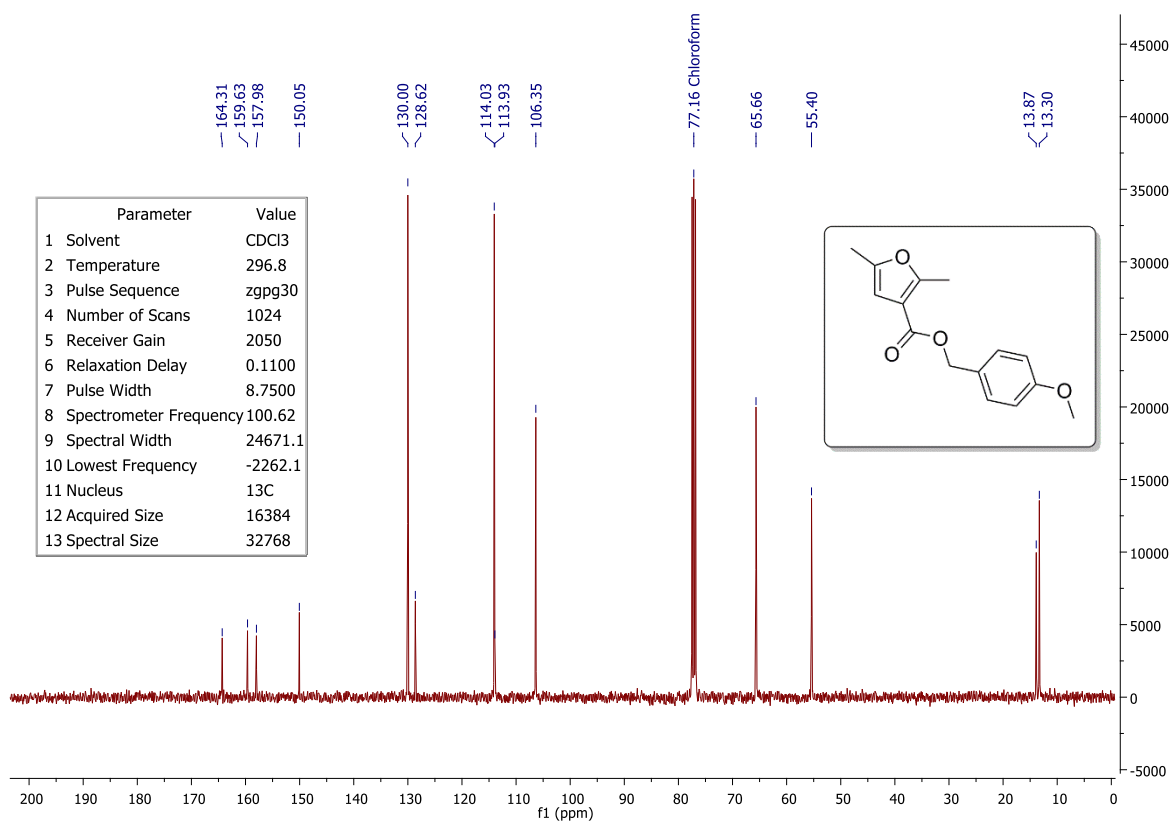


FIGURA 8.55 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **11a**.

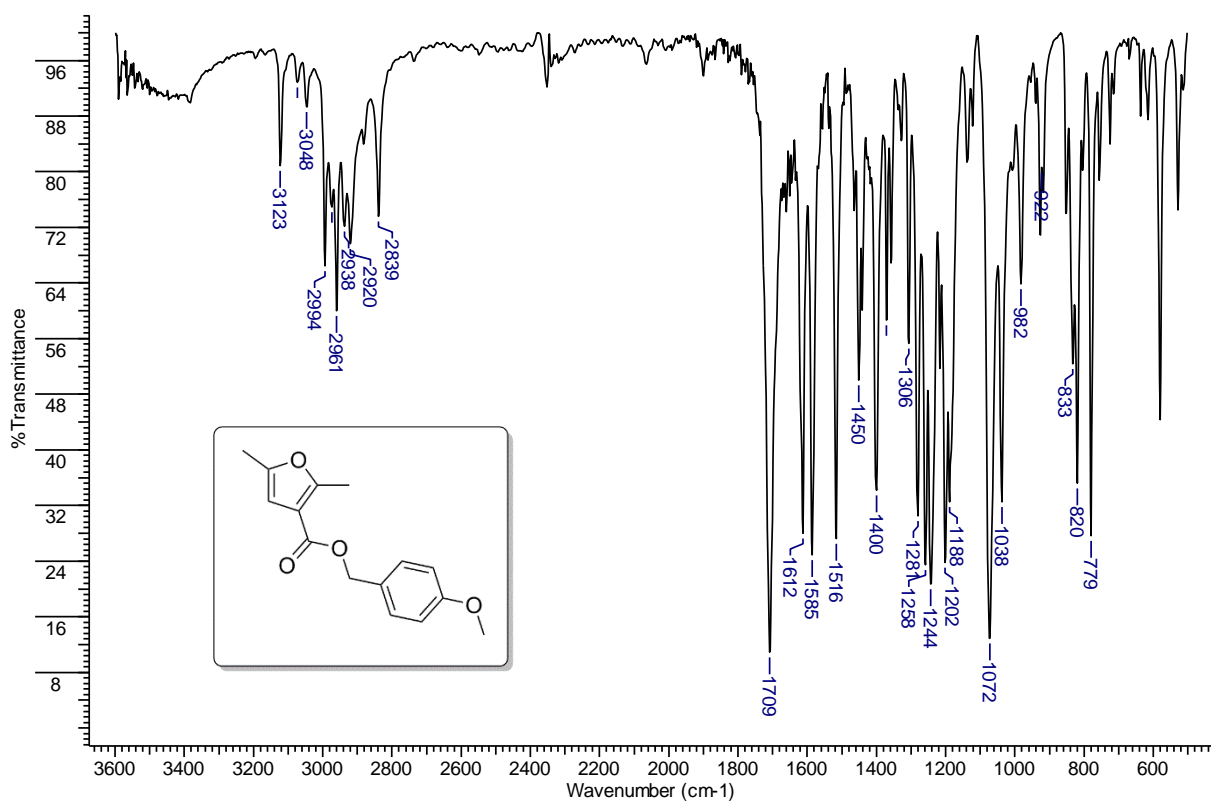


FIGURA 8.56 – Espectro de IV (pastilha KBr) do **11a**.

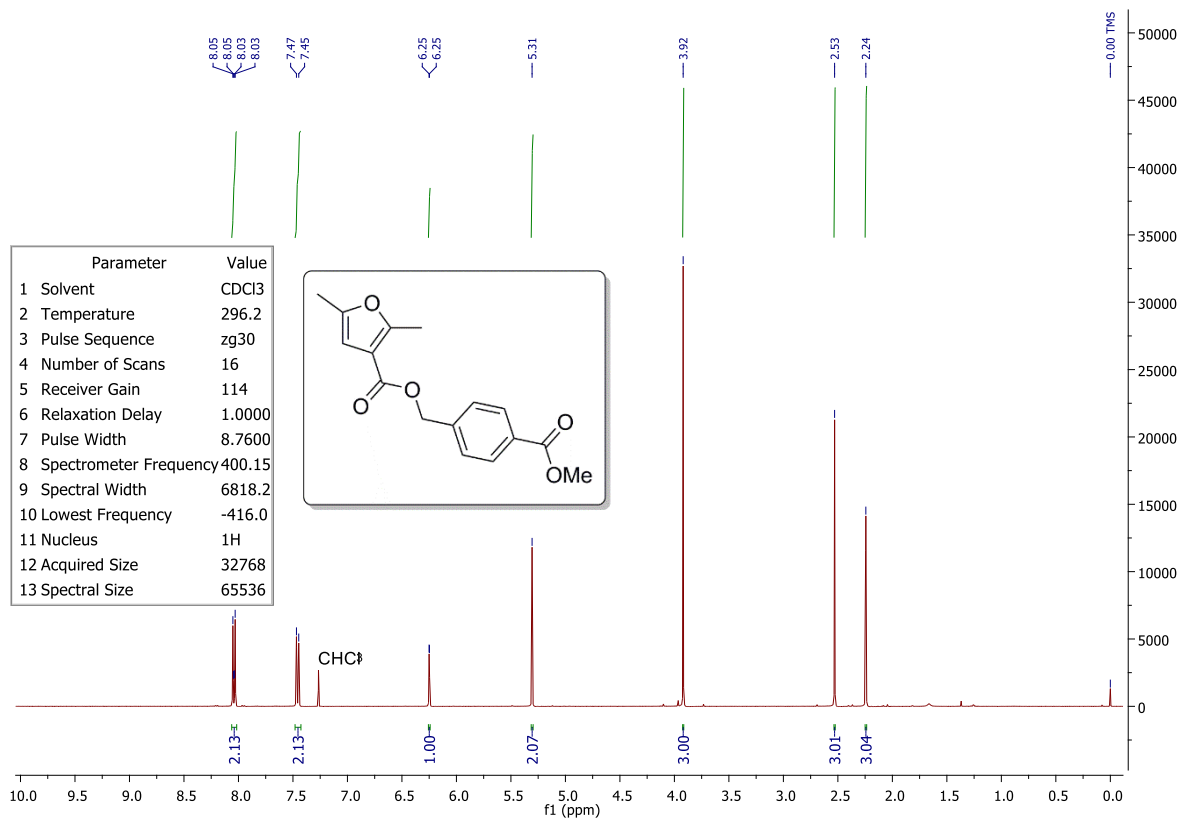


FIGURA 8.57 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **11b**.

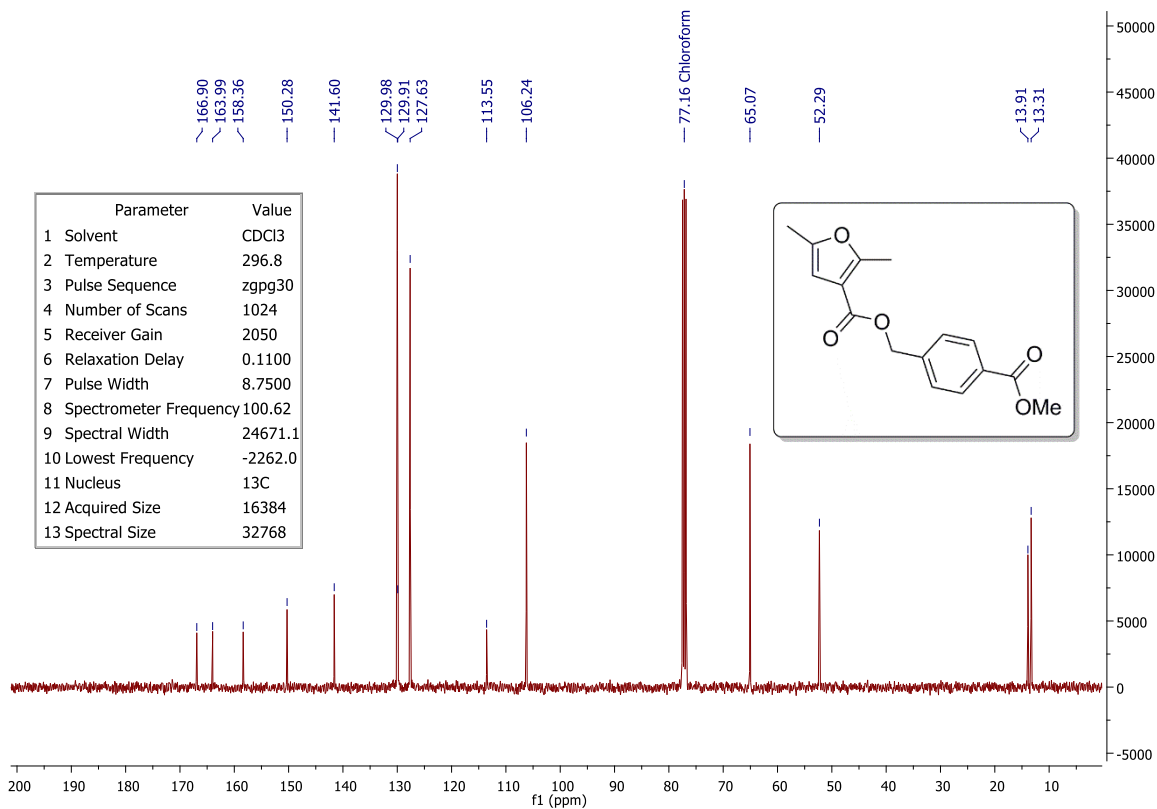


FIGURA 8.58 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **11b**.

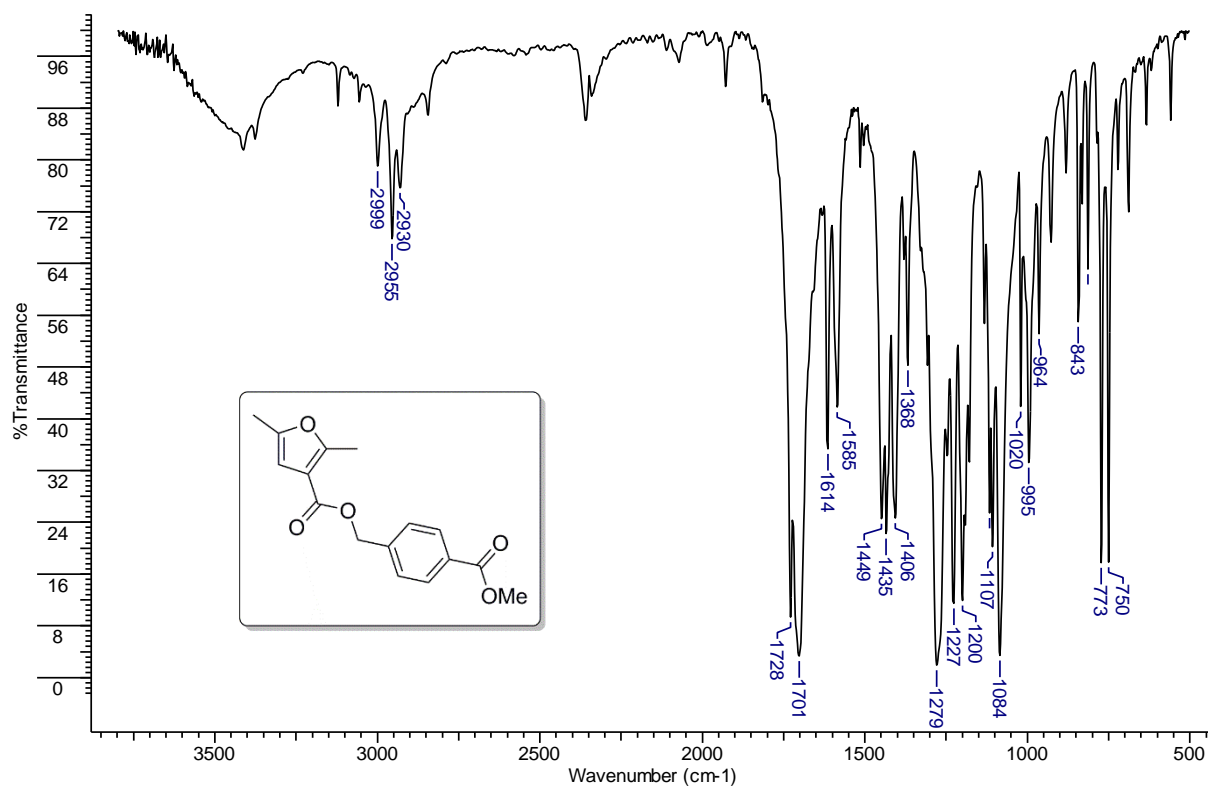


FIGURA 8.59 – Espectro de IV (pastilha KBr) do **11b**.

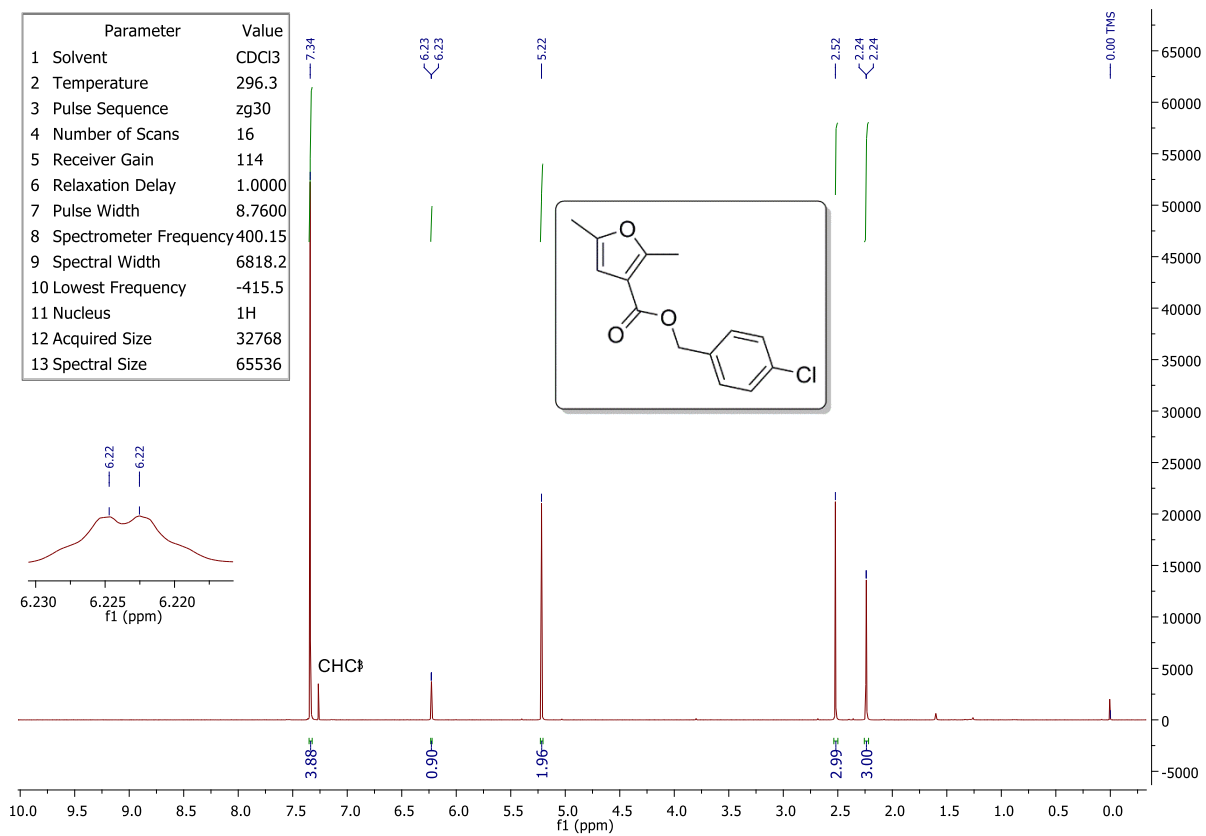


FIGURA 8.60 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **11c**.

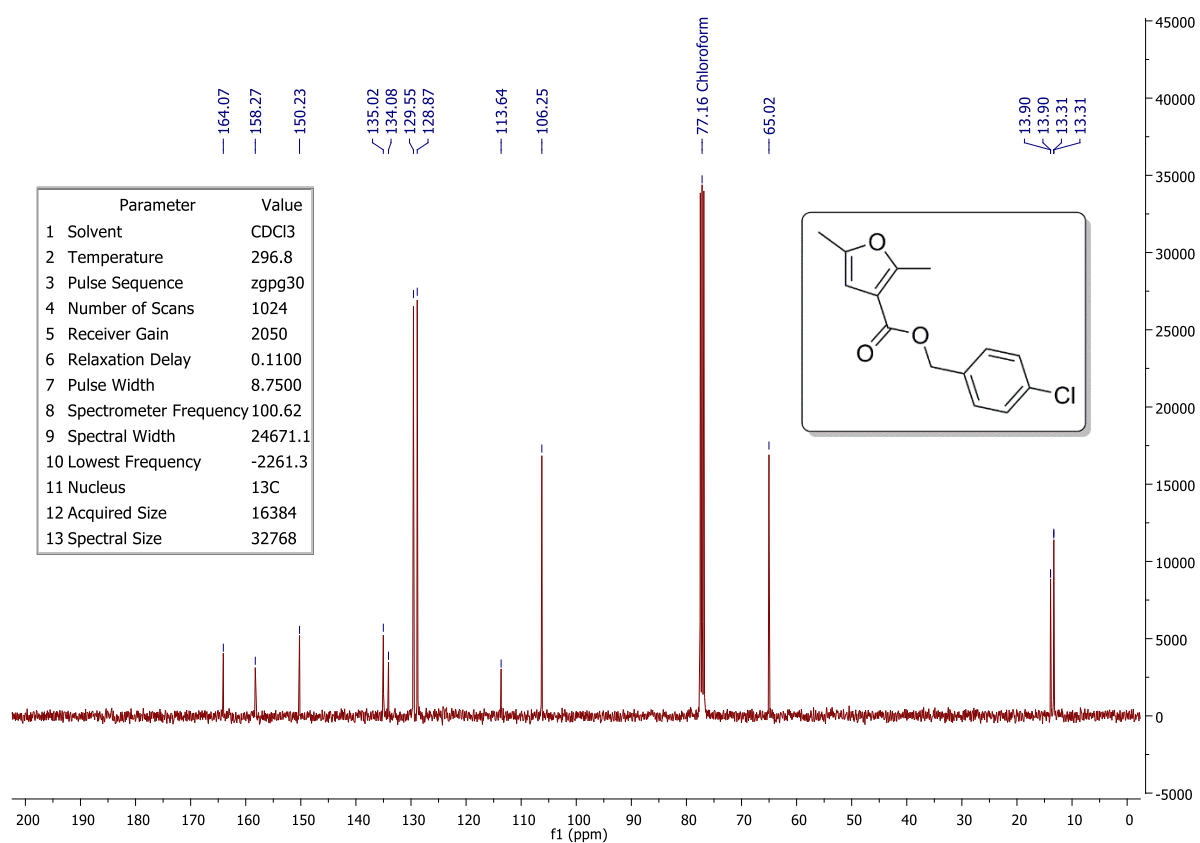


FIGURA 8.61 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **11c**.

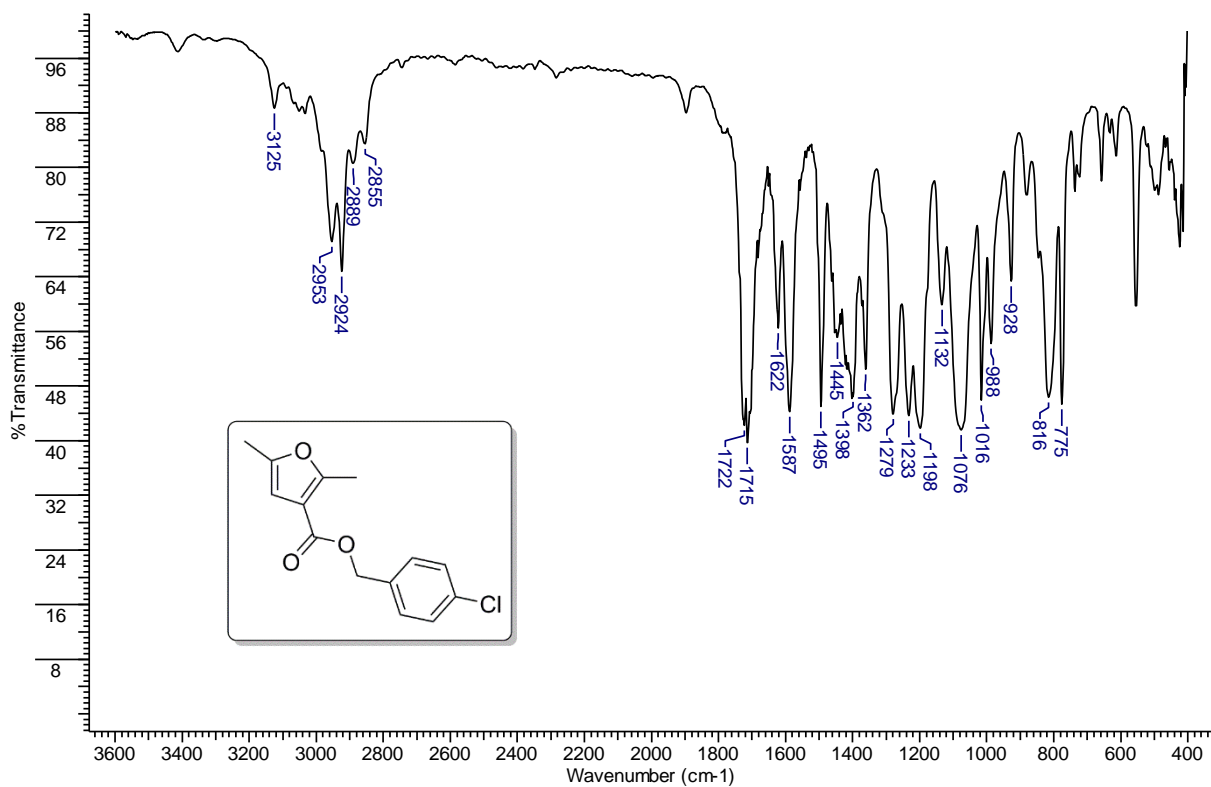


FIGURA 8.62 – Espectro de IV (filme) do **11c**.

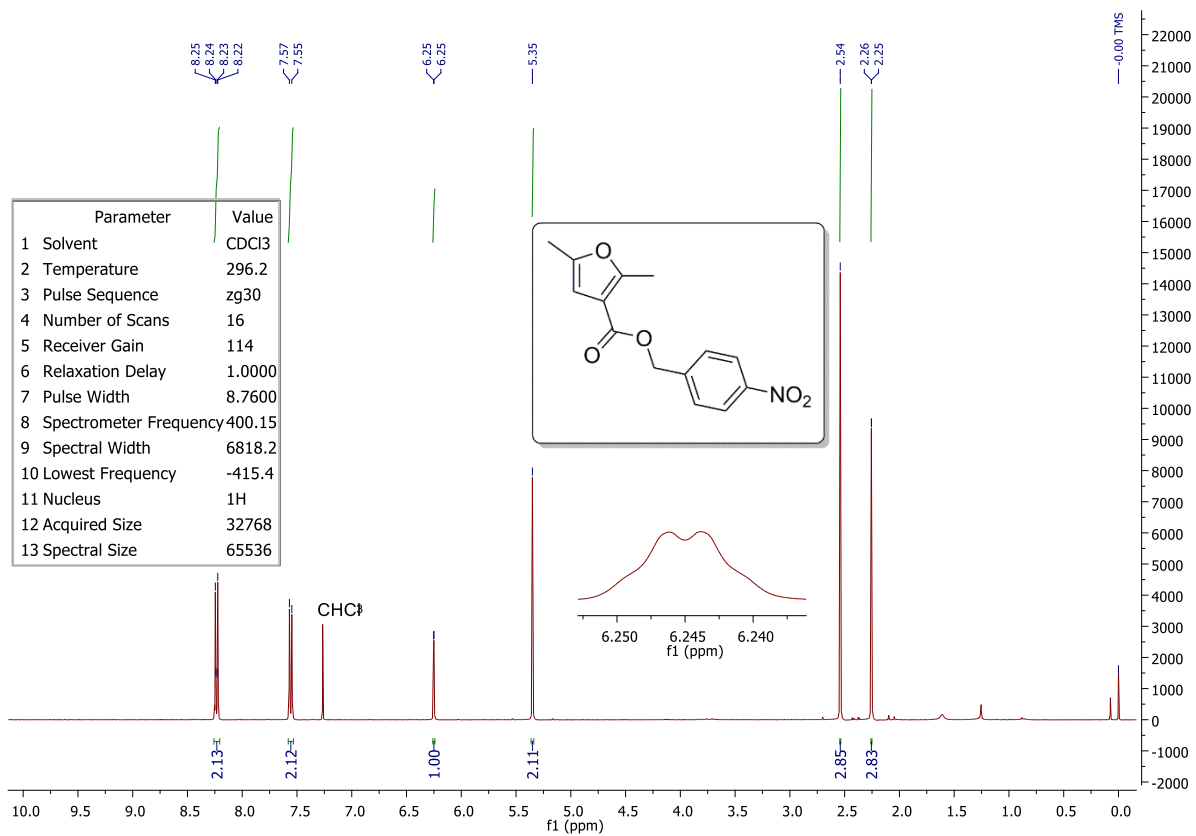


FIGURA 8.63 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **11d**.

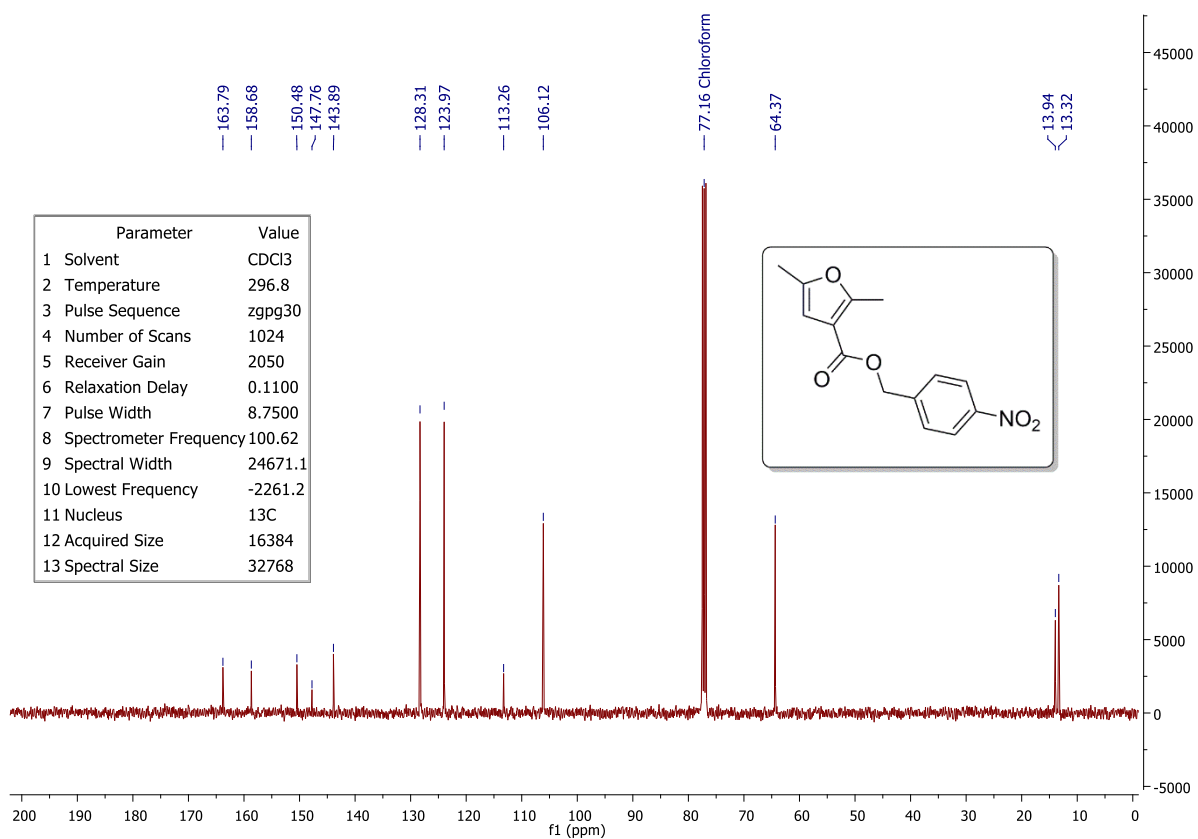


FIGURA 8.64 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **11d**.

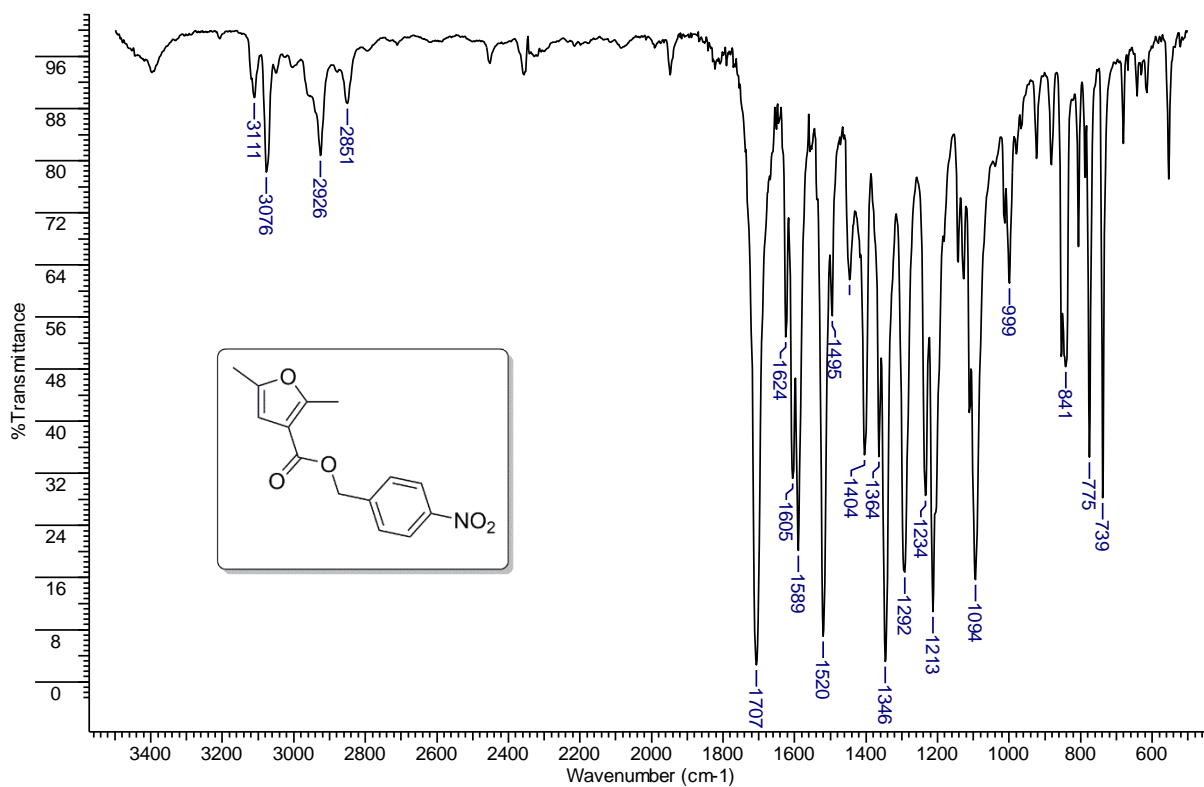


FIGURA 8.65 – Espectro de IV (pastilha KBr) do **11d**.

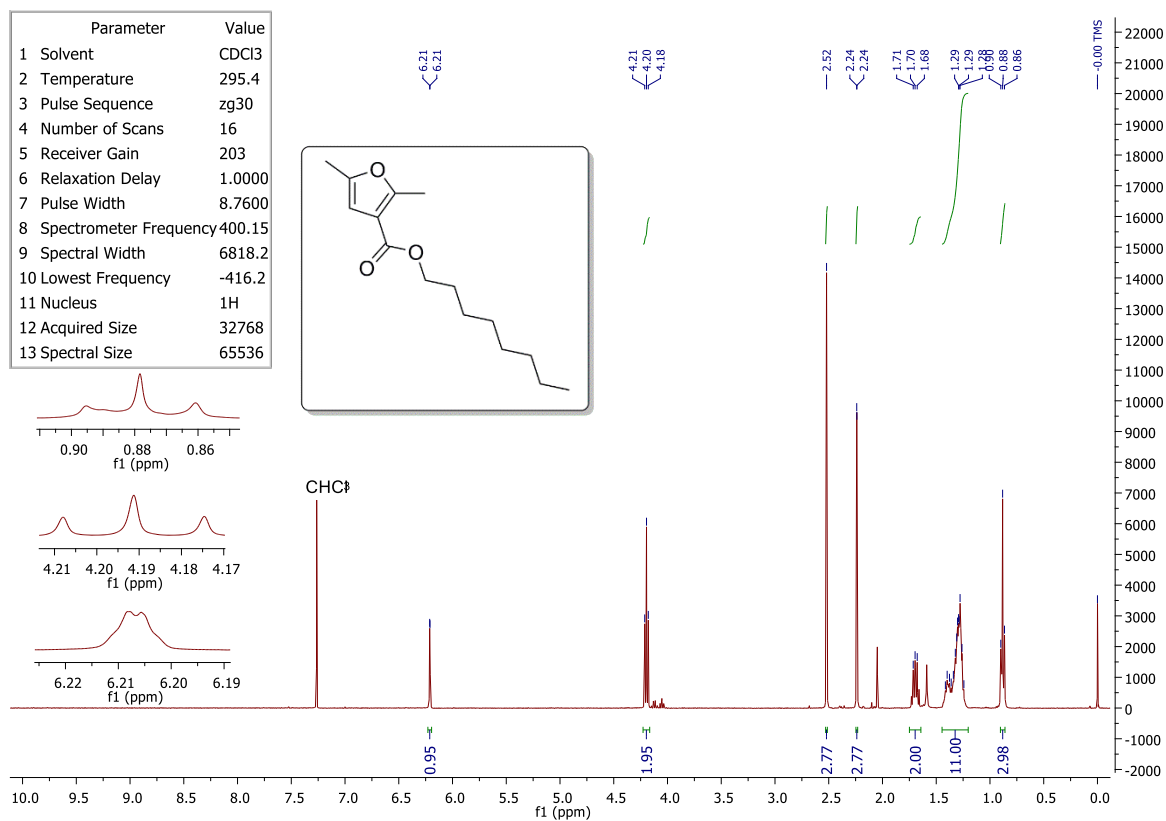


FIGURA 8.66 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **11e**.

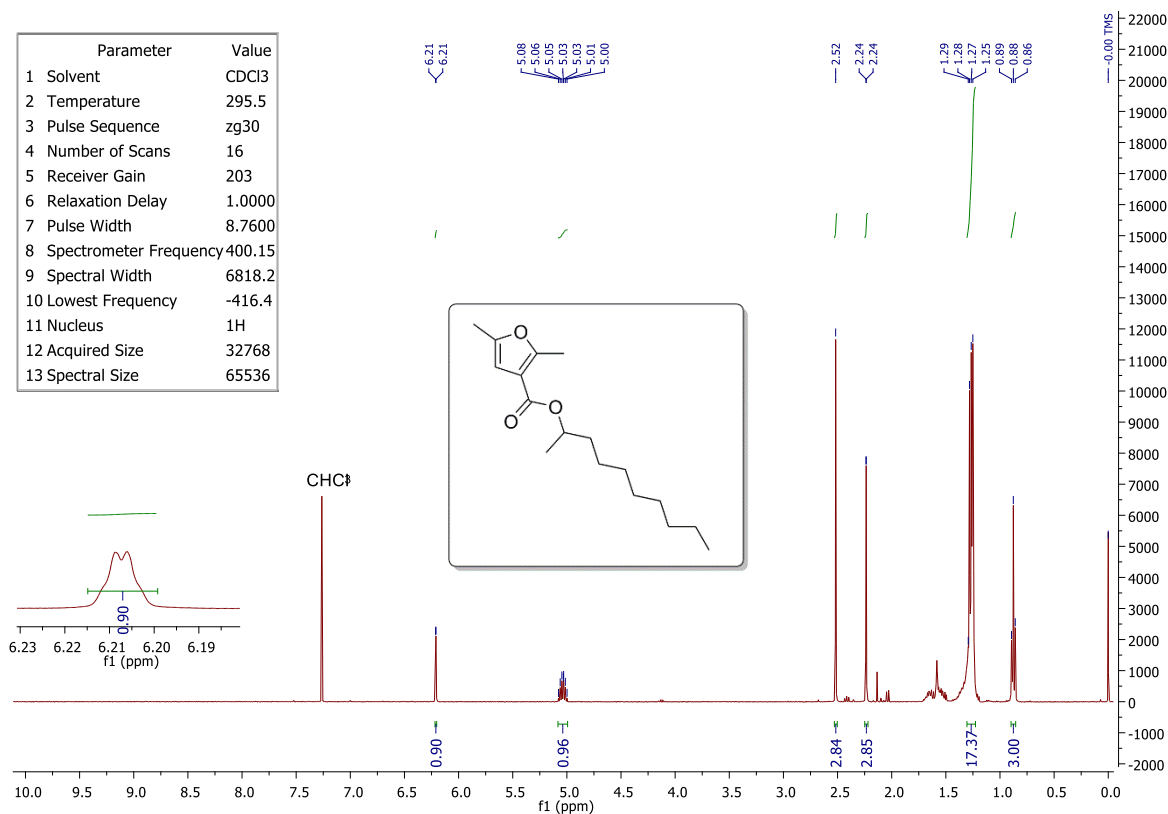


FIGURA 8.67 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **11f**.

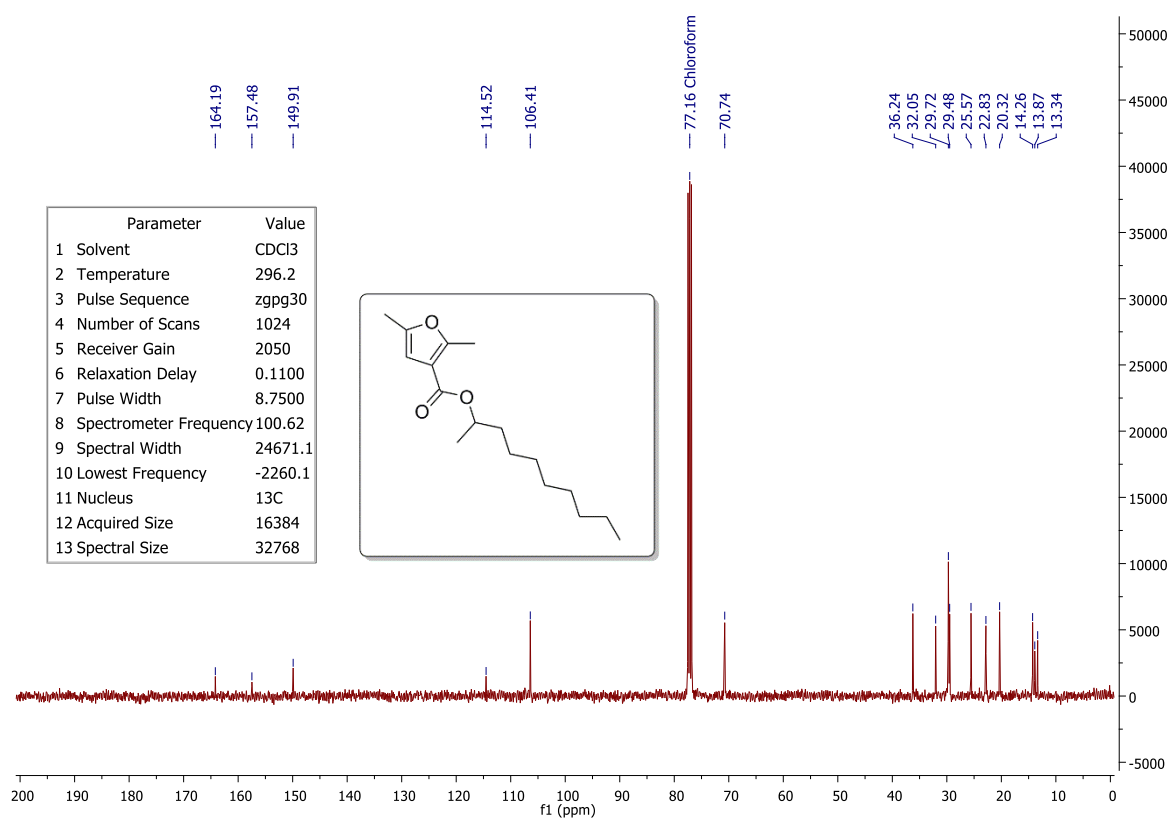


FIGURA 8.68 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **11f**.

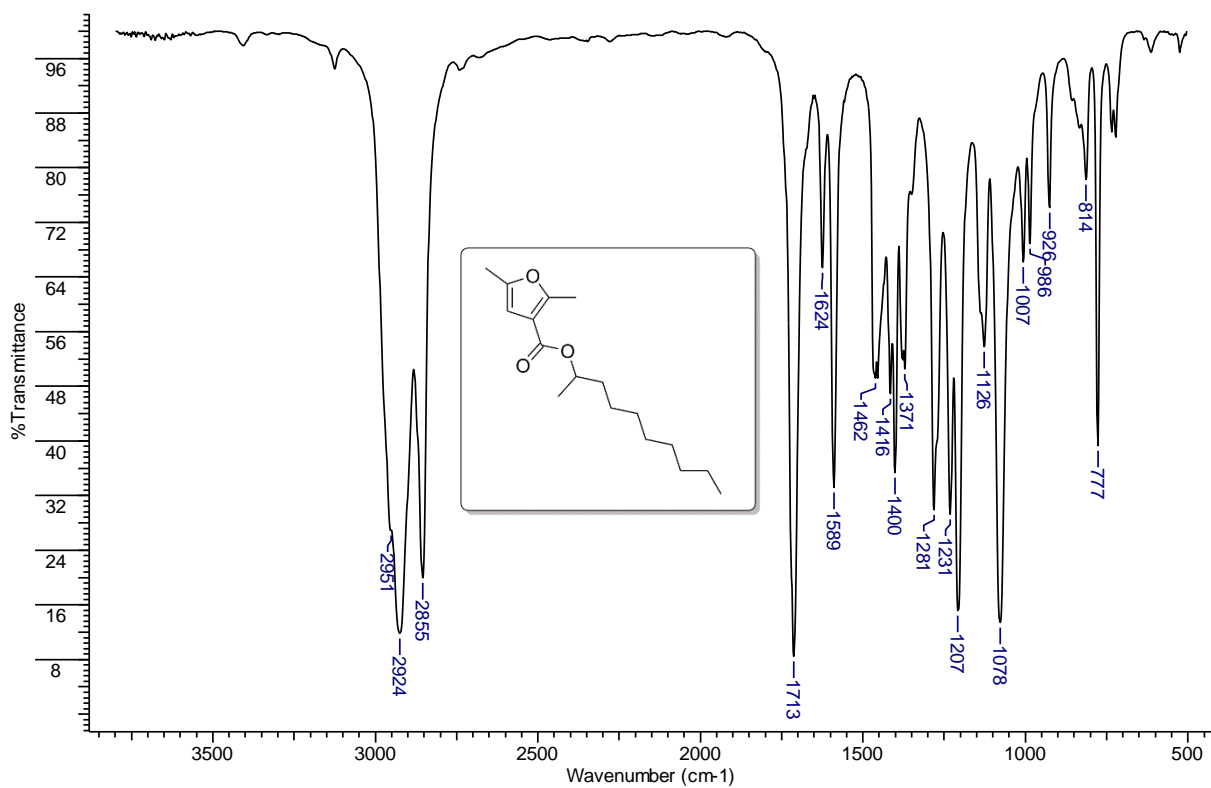


FIGURA 8.69 – Espectro de IV (filme) do composto **11f**.

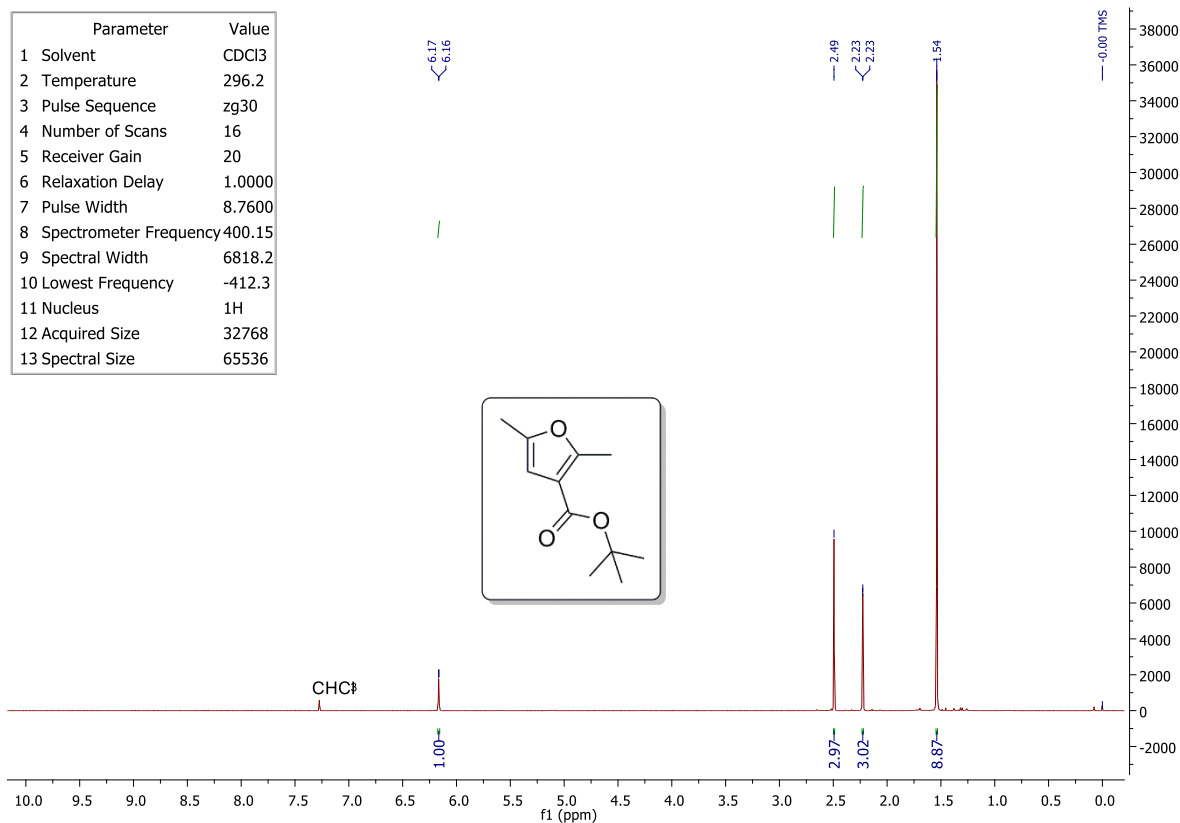


FIGURA 8.70 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **11g**.

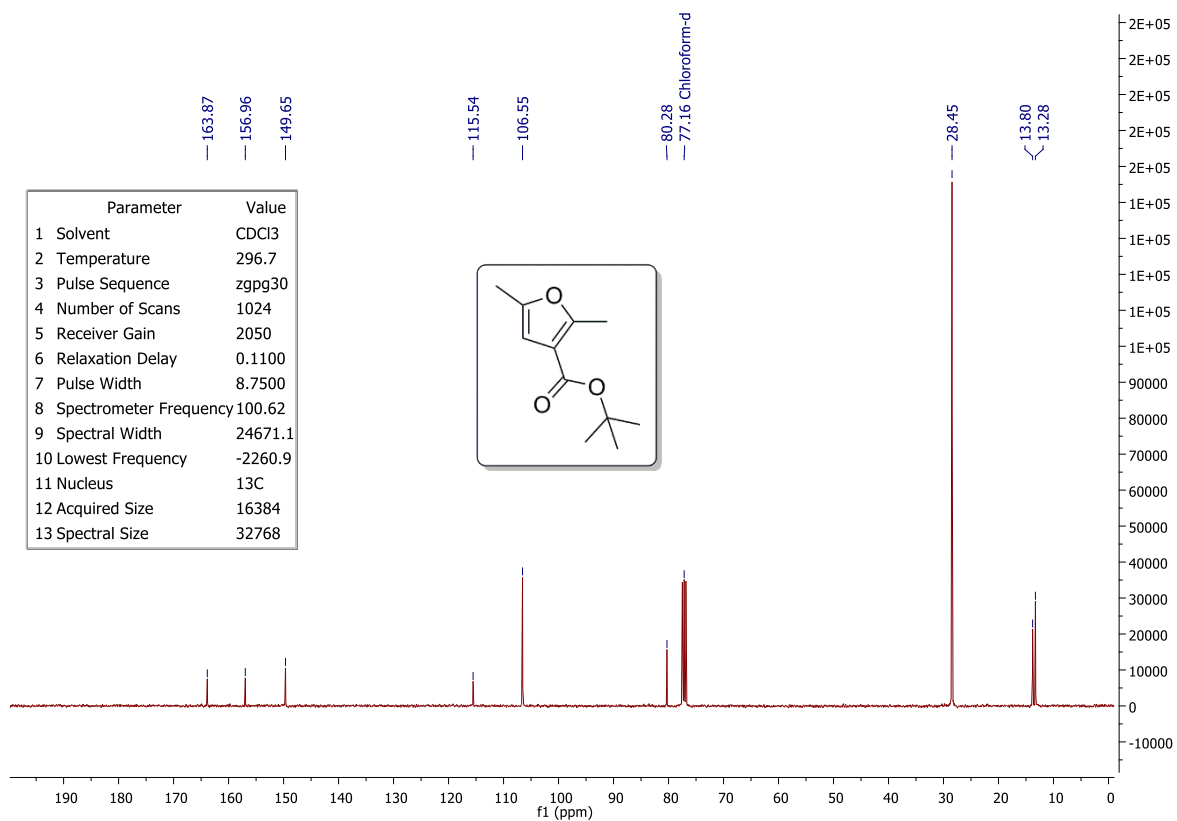


FIGURA 8.71 – Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do **11g**.

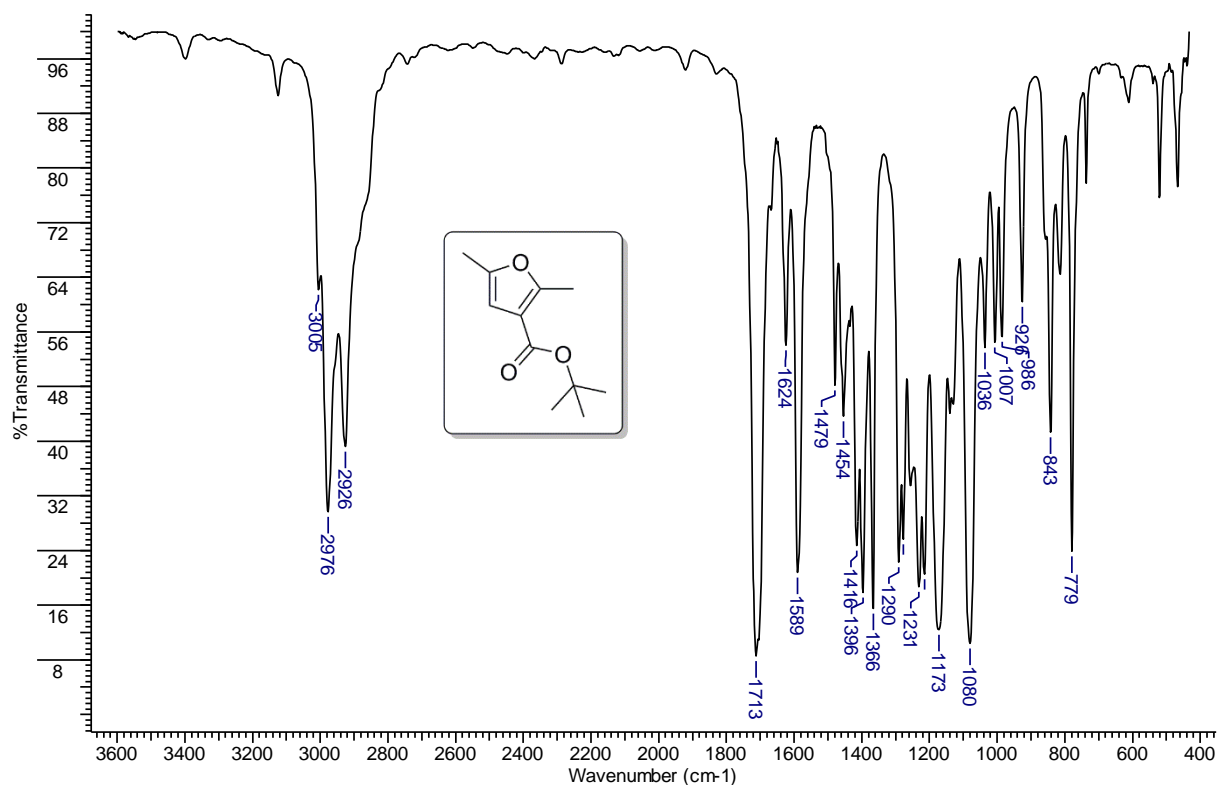


FIGURA 8.72 – Espectro de IV (filme) do **11g**.

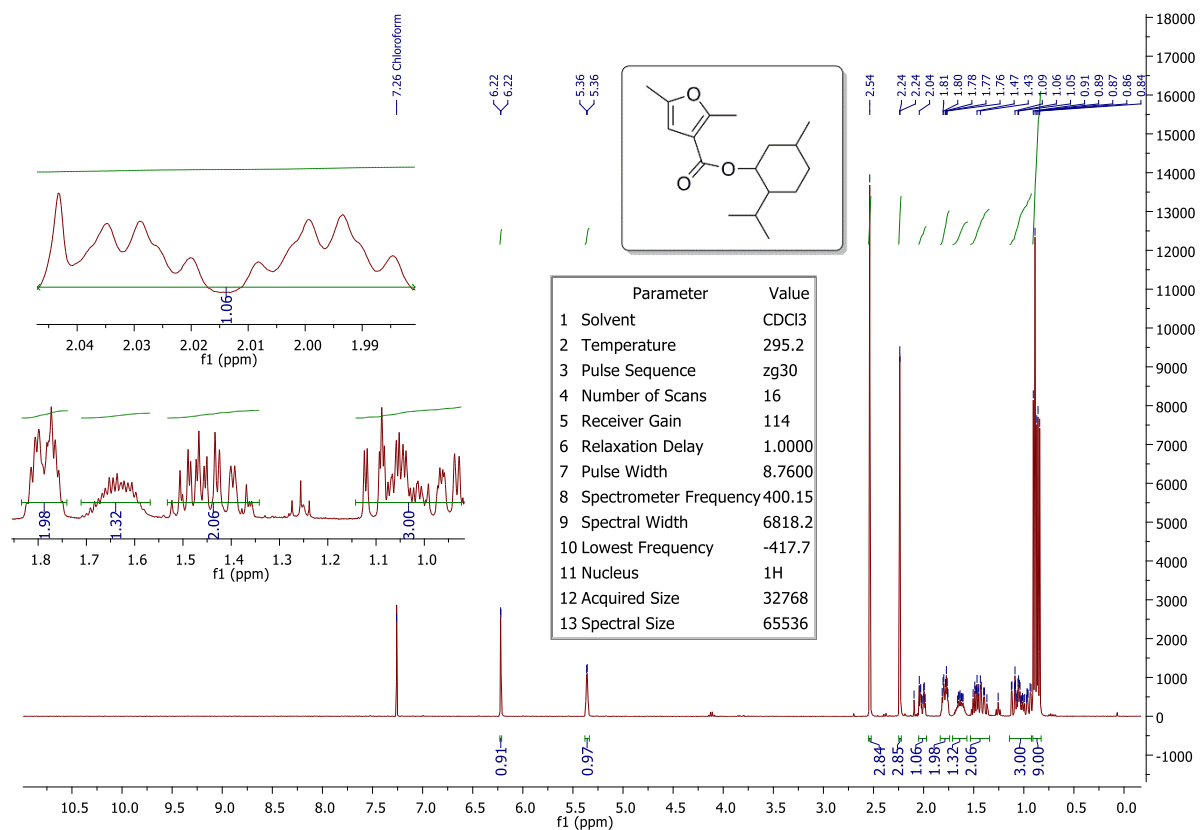


FIGURA 8.73 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **11h**.

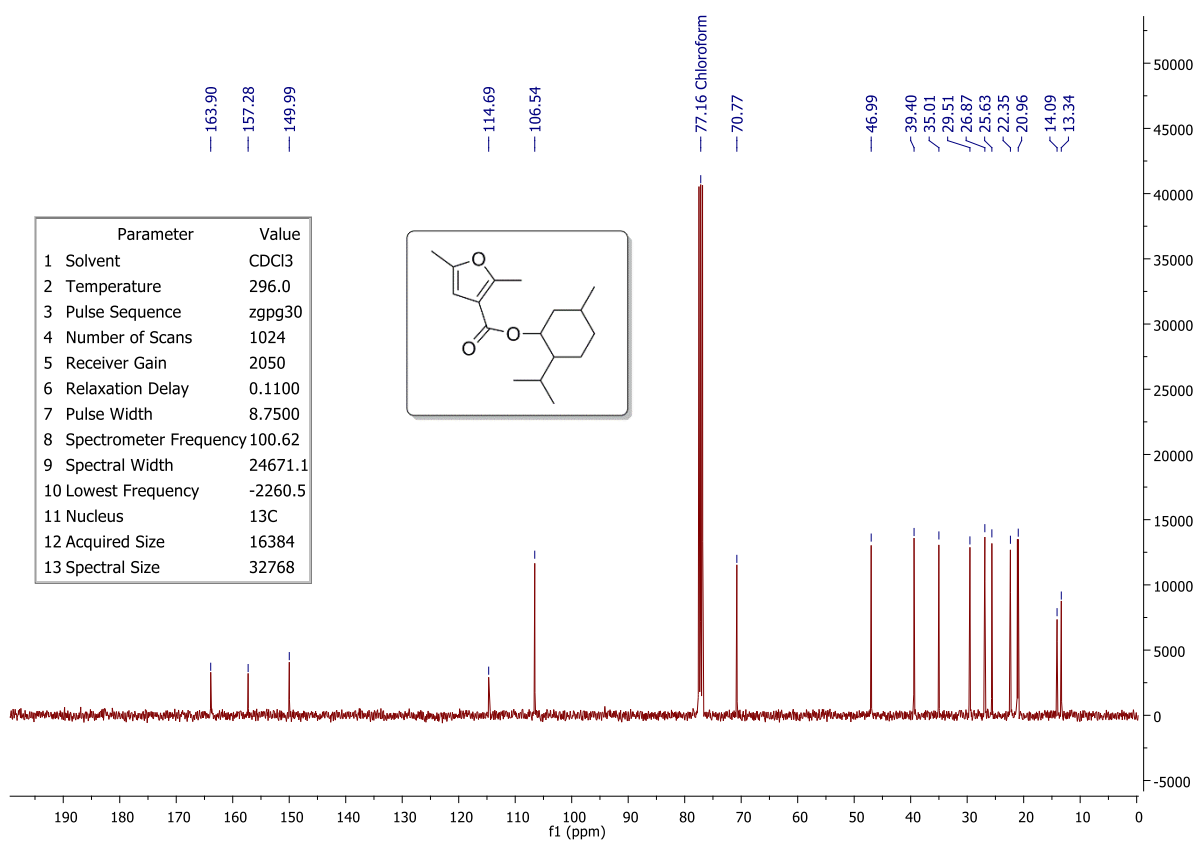


FIGURA 8.74 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **11h**.

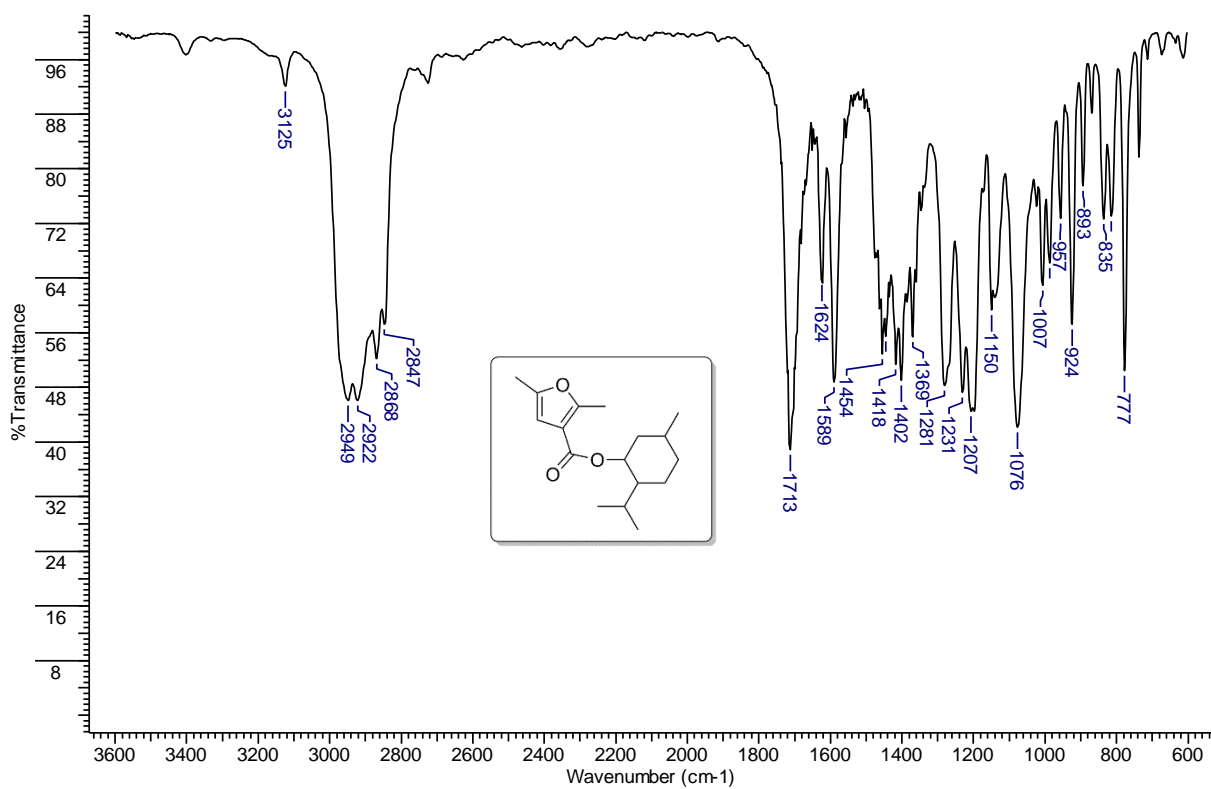


FIGURA 8.75 – Espectro de IV (filme) do **11h**.

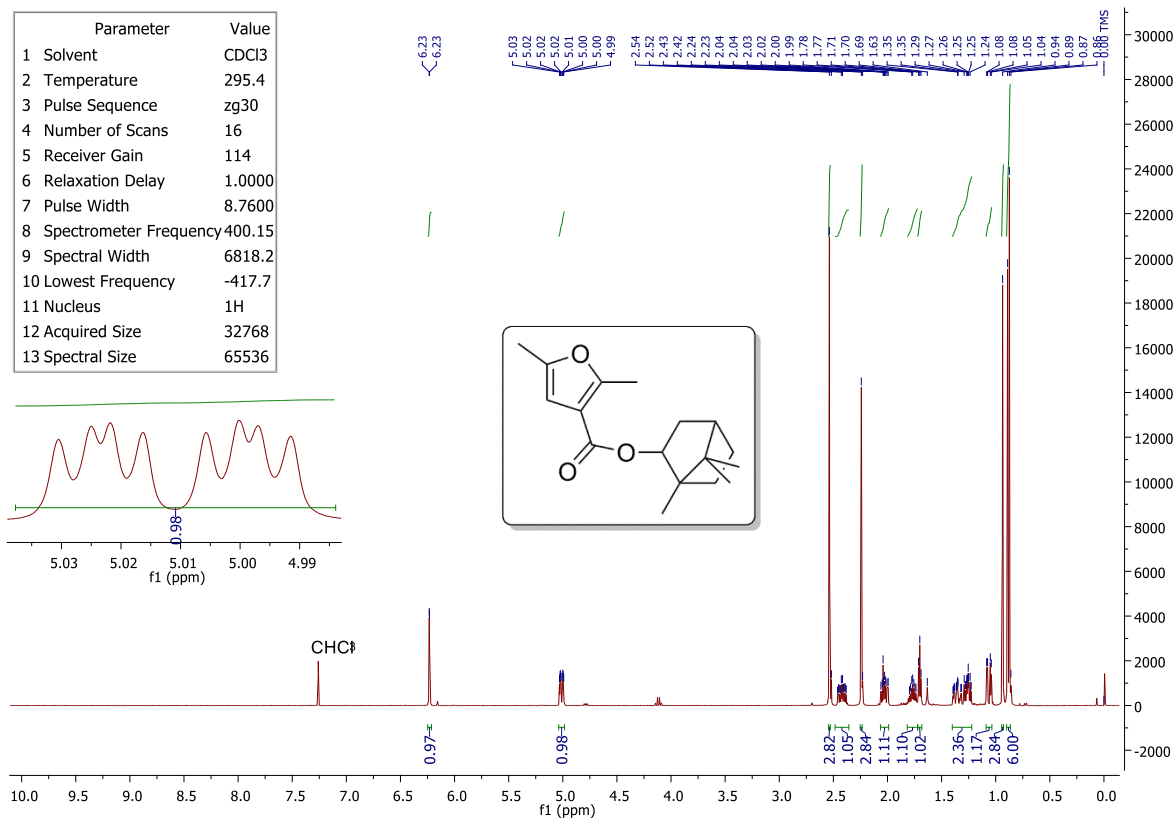


FIGURA 8.76 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **11i**.

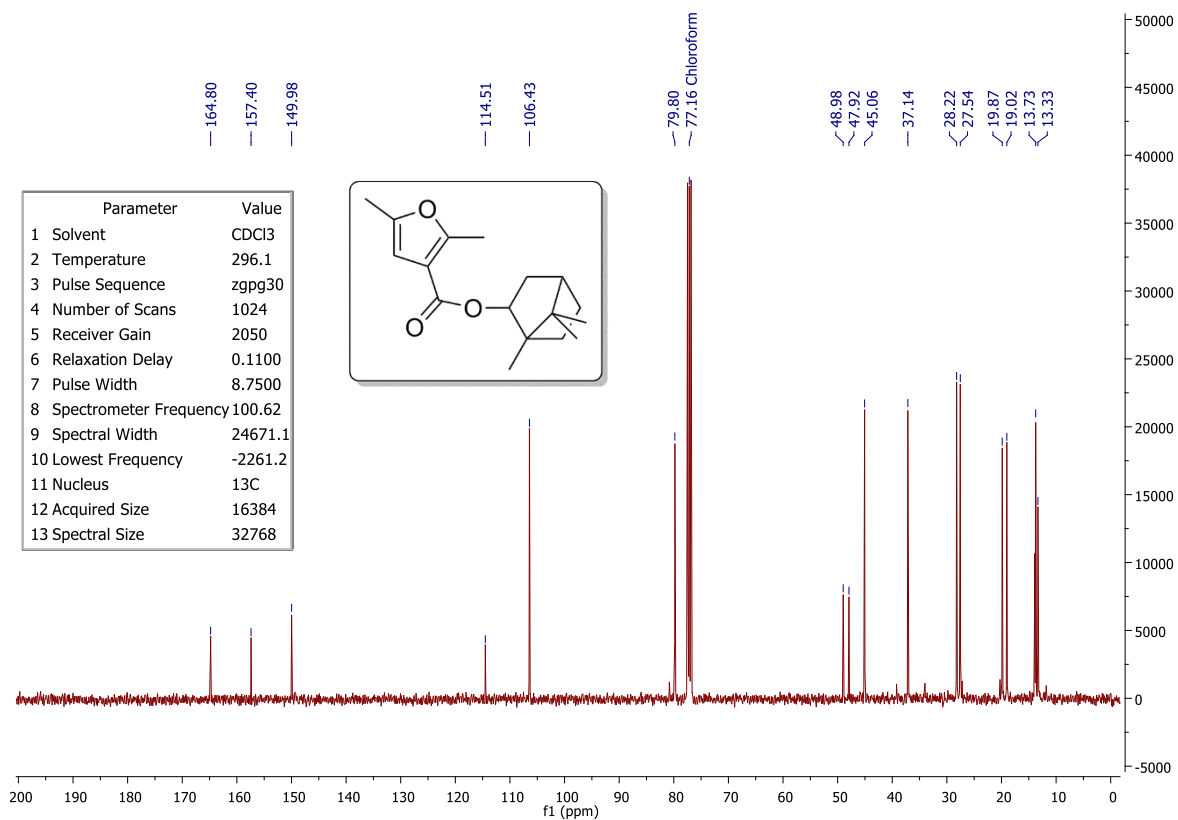


FIGURA 8.77 – Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do **11i**.

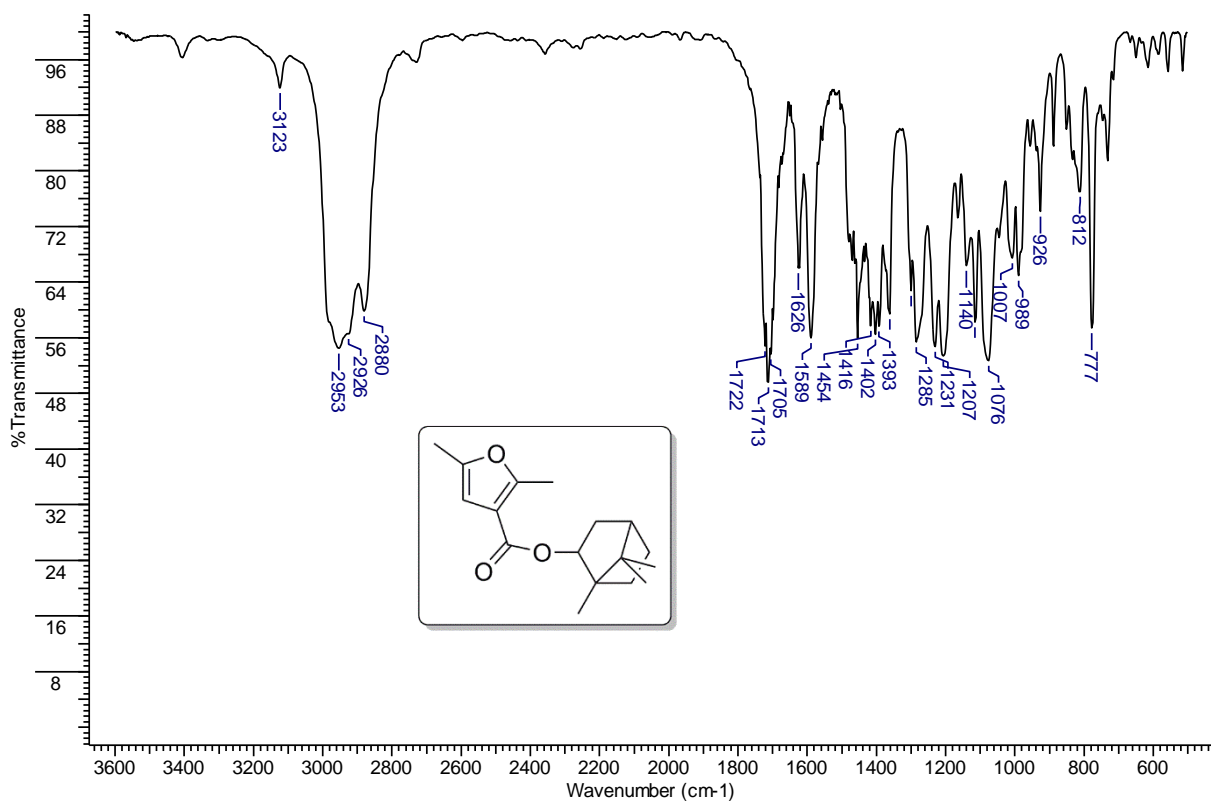


FIGURA 8.78 – Espectro de IV (filme) do **11i**.

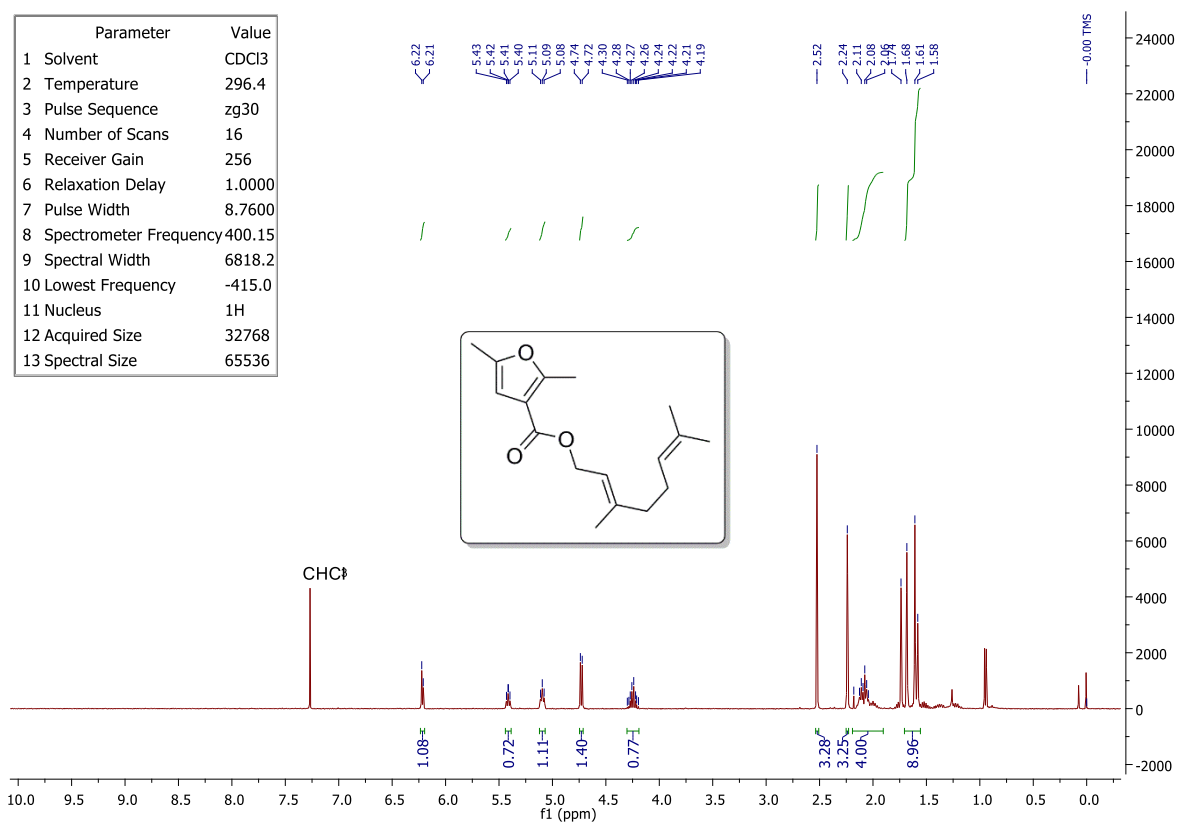


FIGURA 8.79 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **11j**.

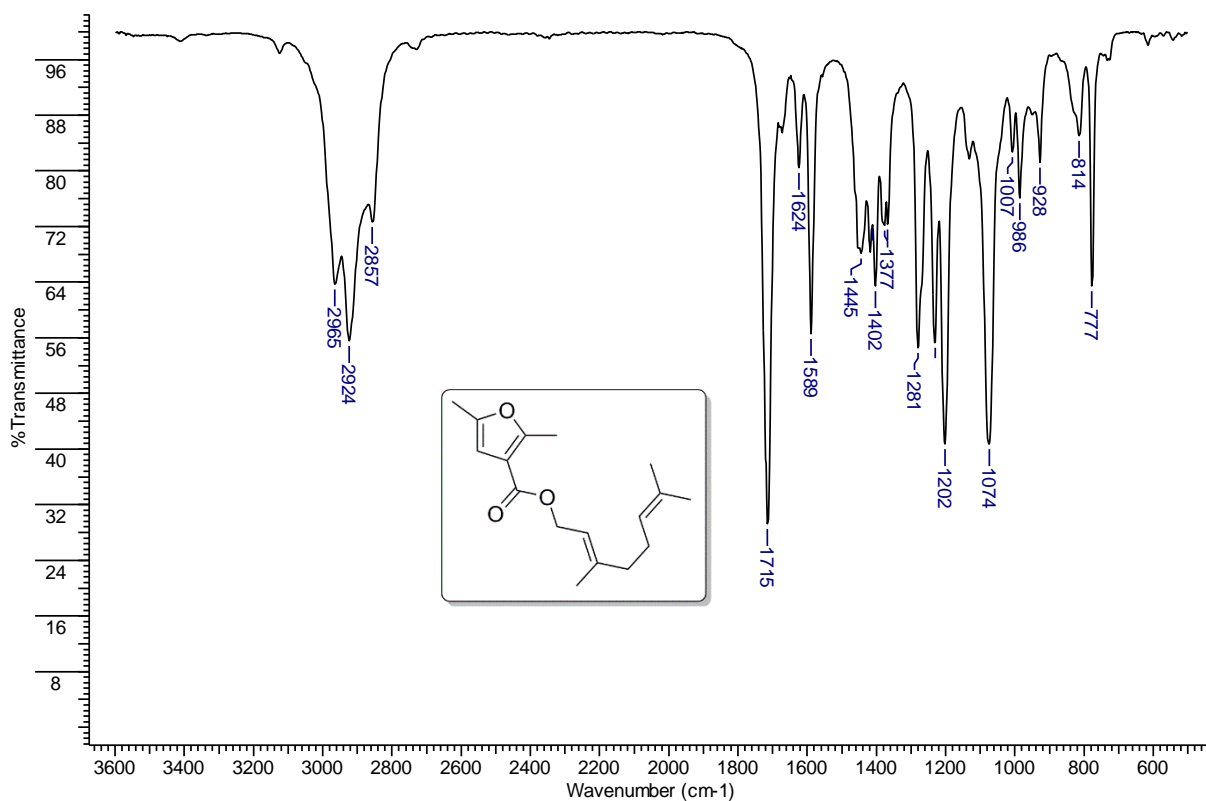


FIGURA 8.80 – Espectro de IV (filme) do **11j**.

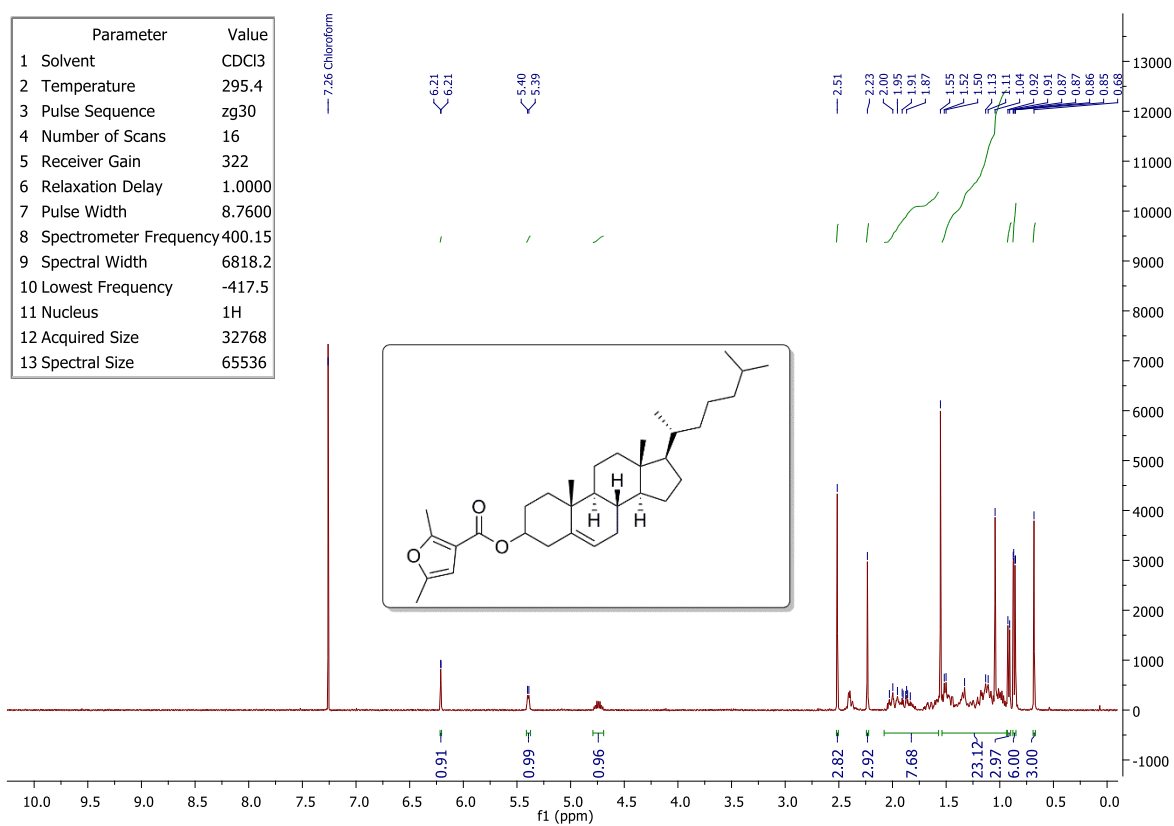


FIGURA 8.81 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **11k**.

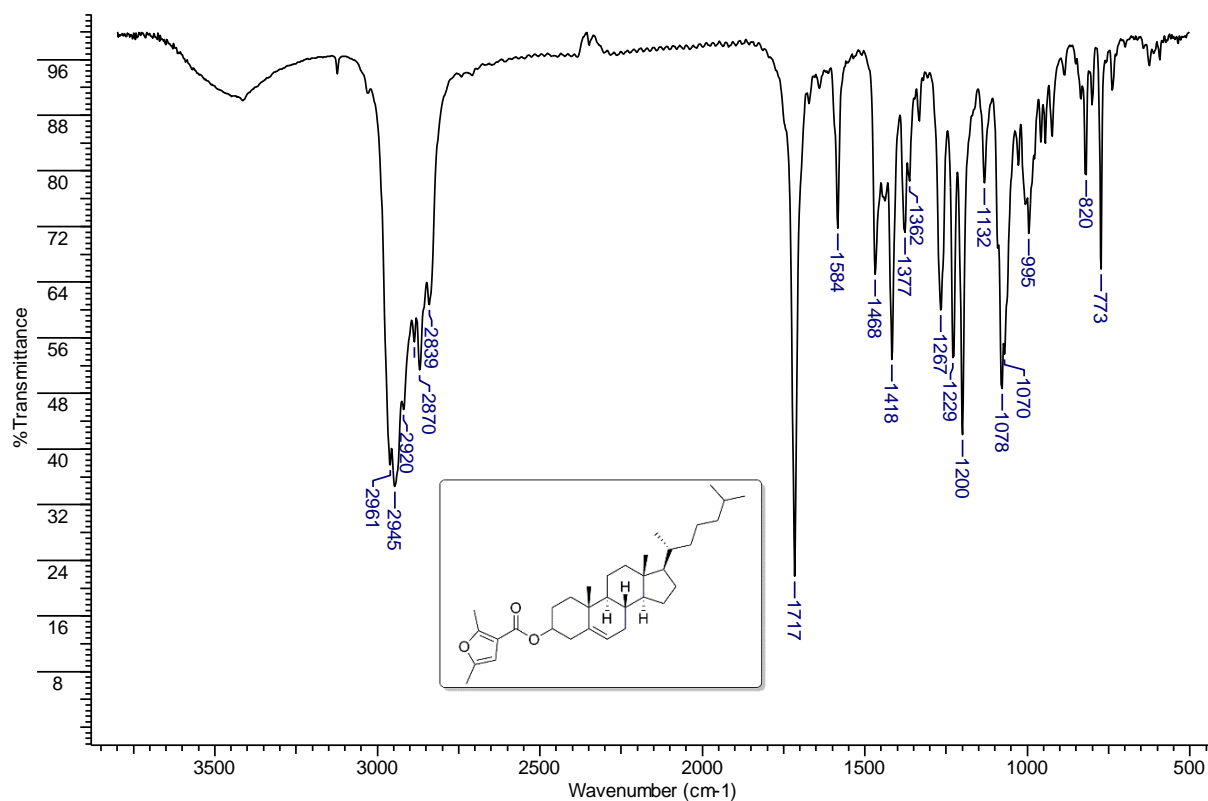


FIGURA 8.82 – Espectro de IV (pastilha KBr) do **11k**.

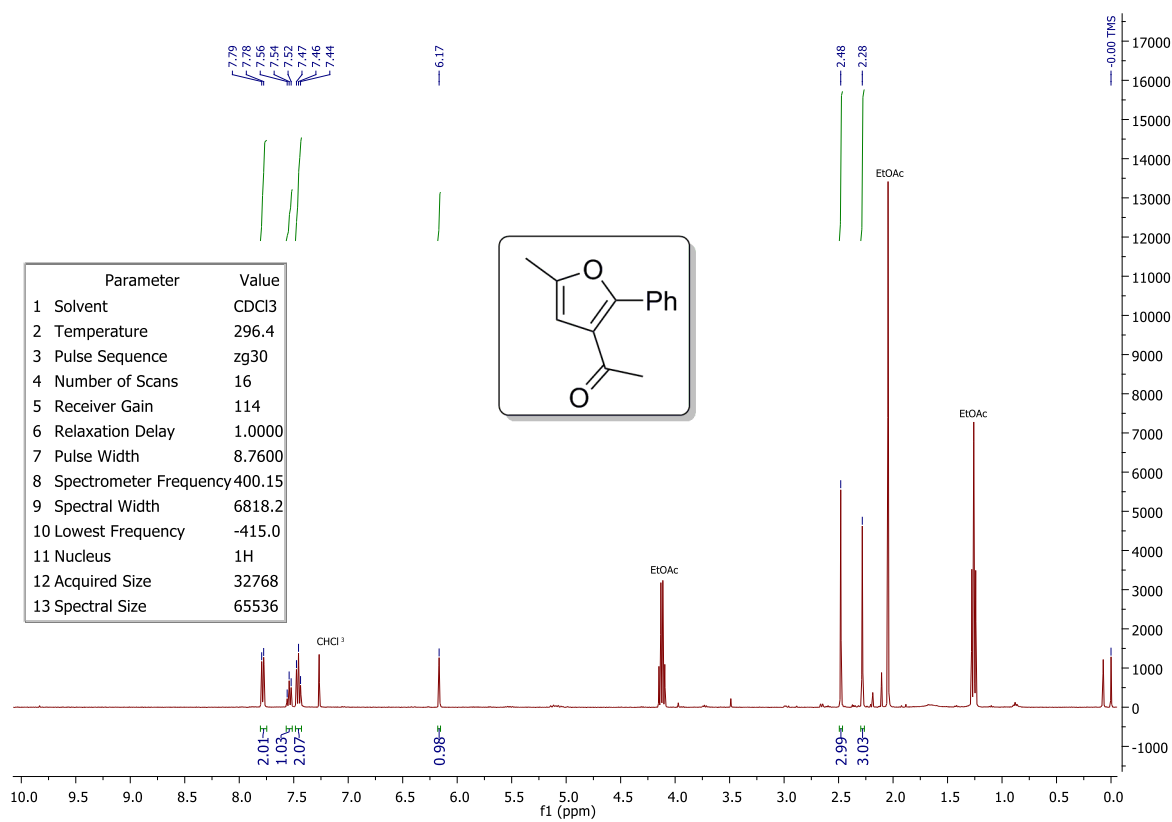


FIGURA 8.83 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **11l**.

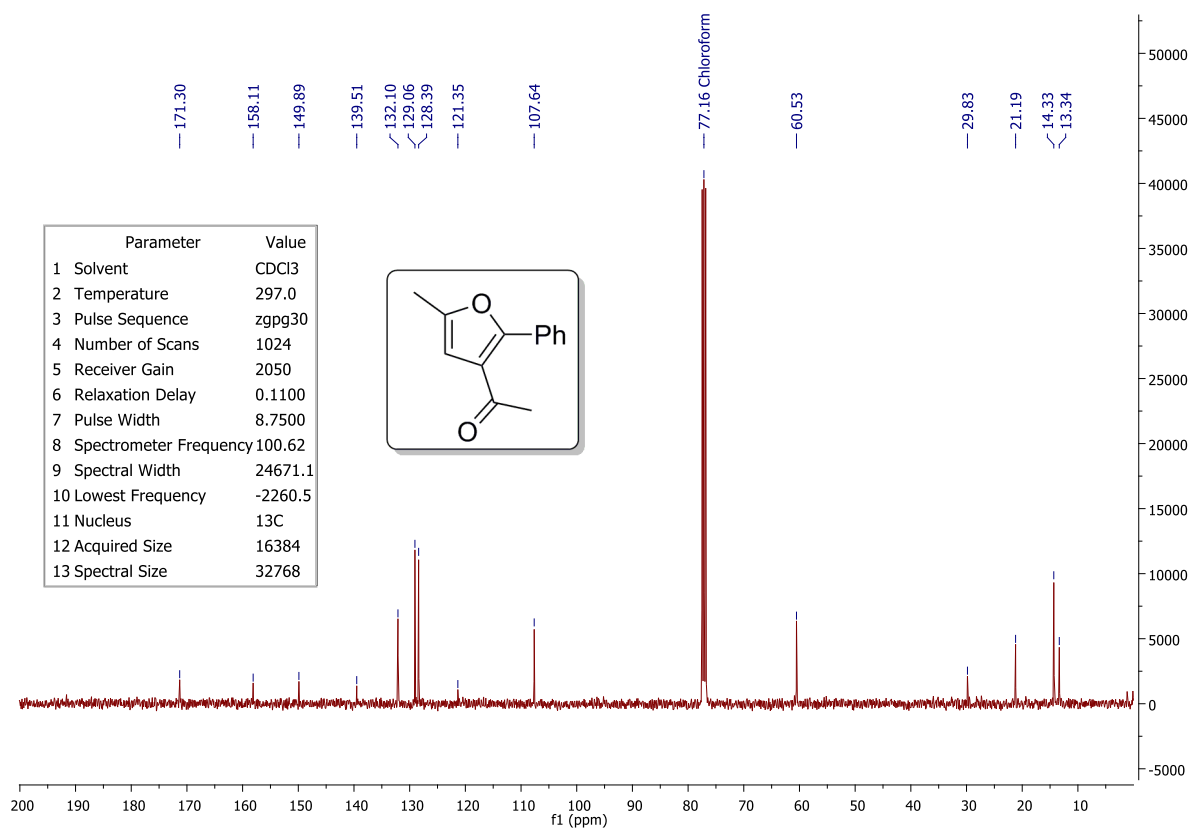


FIGURA 8.84 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **11**.

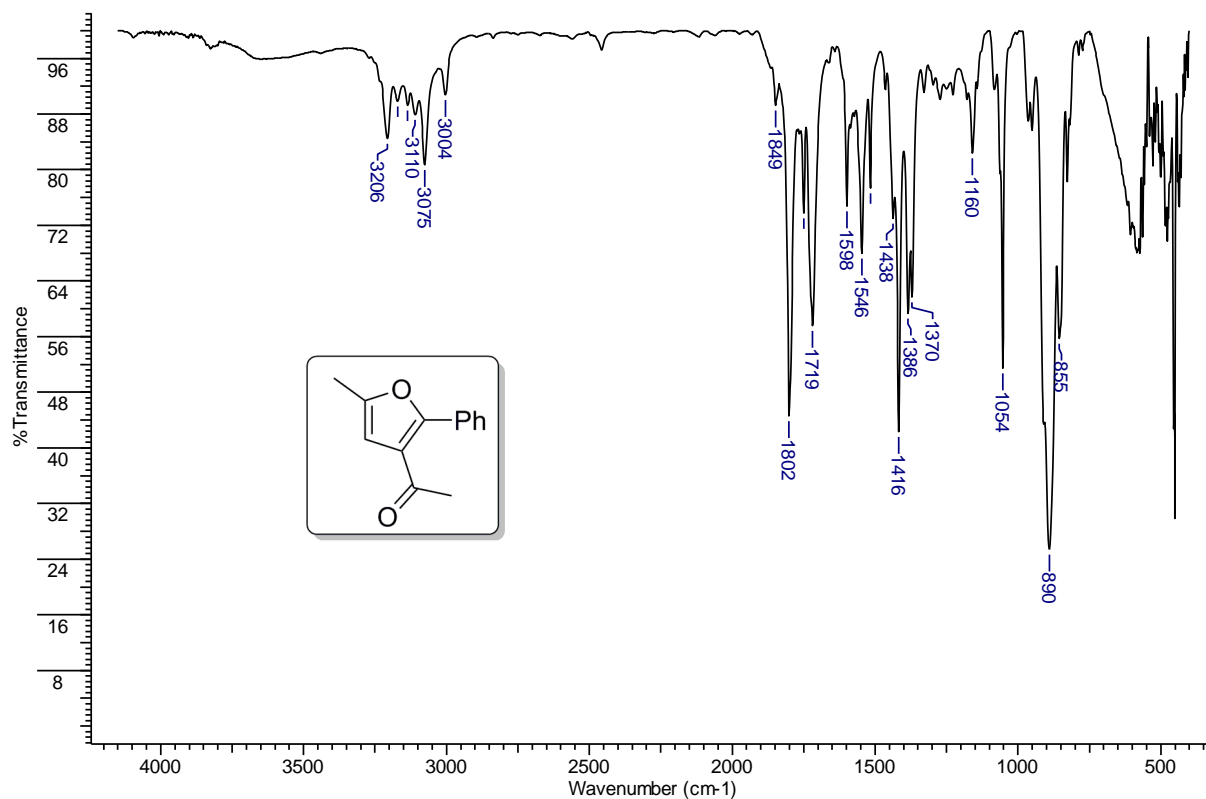


FIGURA 8.85 – Espectro de IV (filme) do **11**.

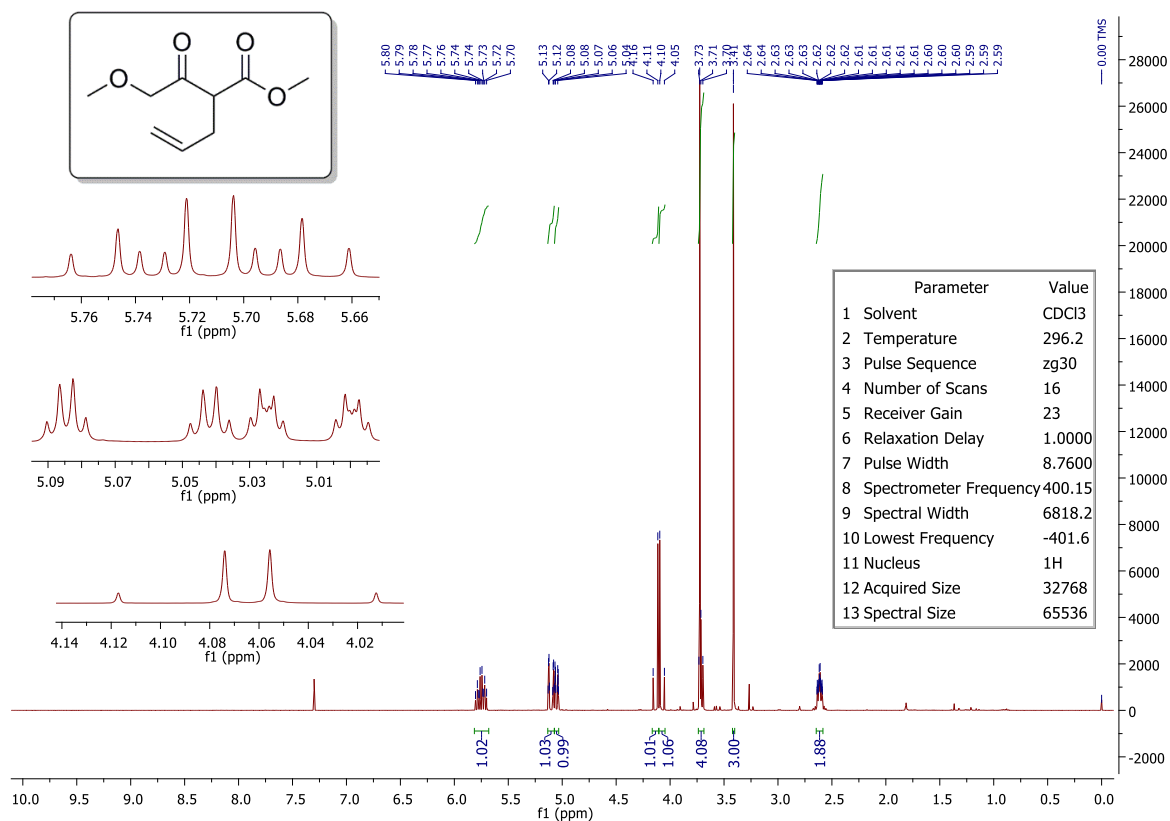


FIGURA 8.86 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **12a**.

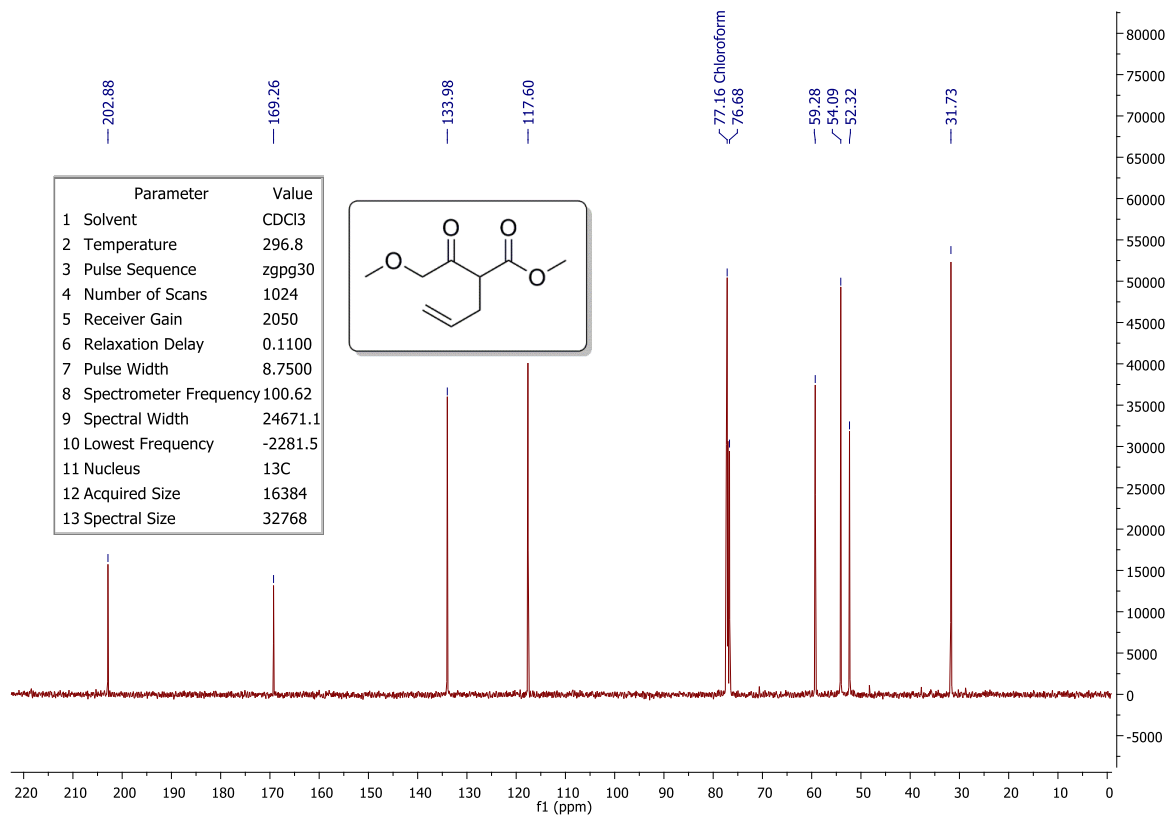


FIGURA 8.87 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **12a**.

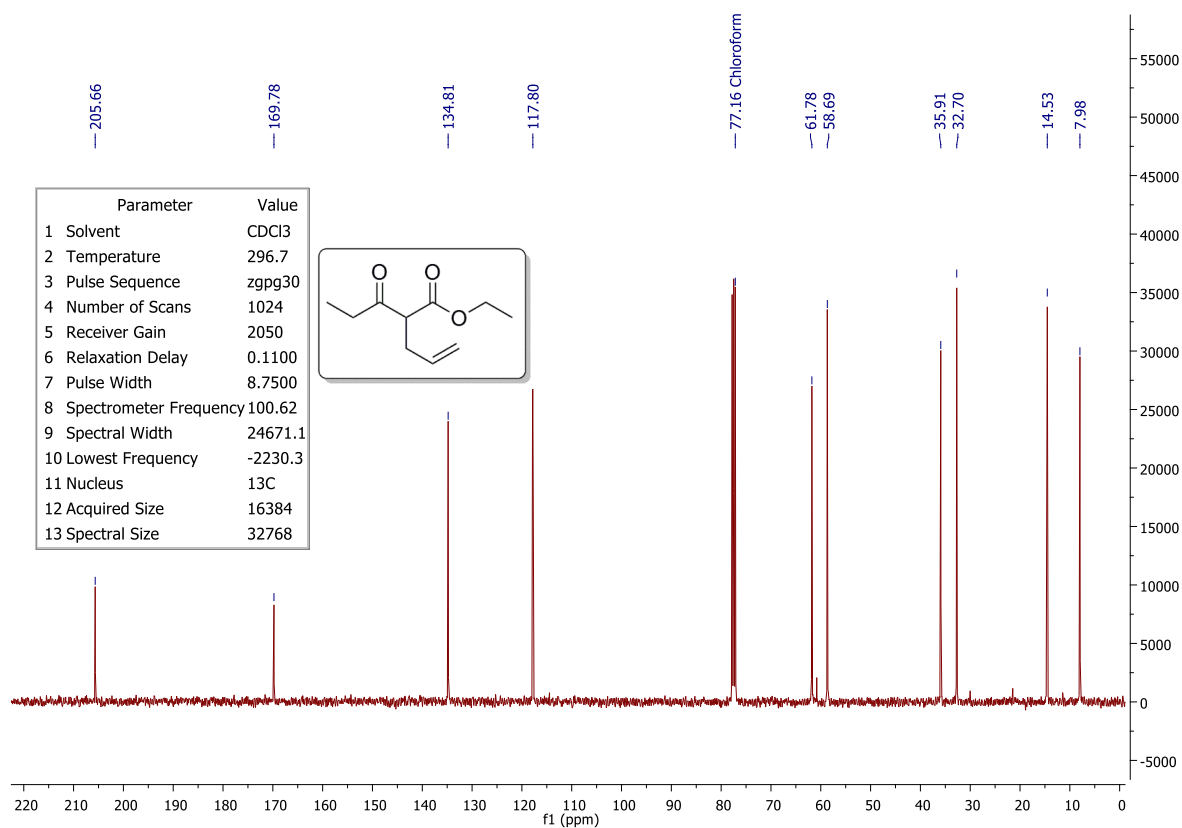


FIGURA 8.90 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **12b**.

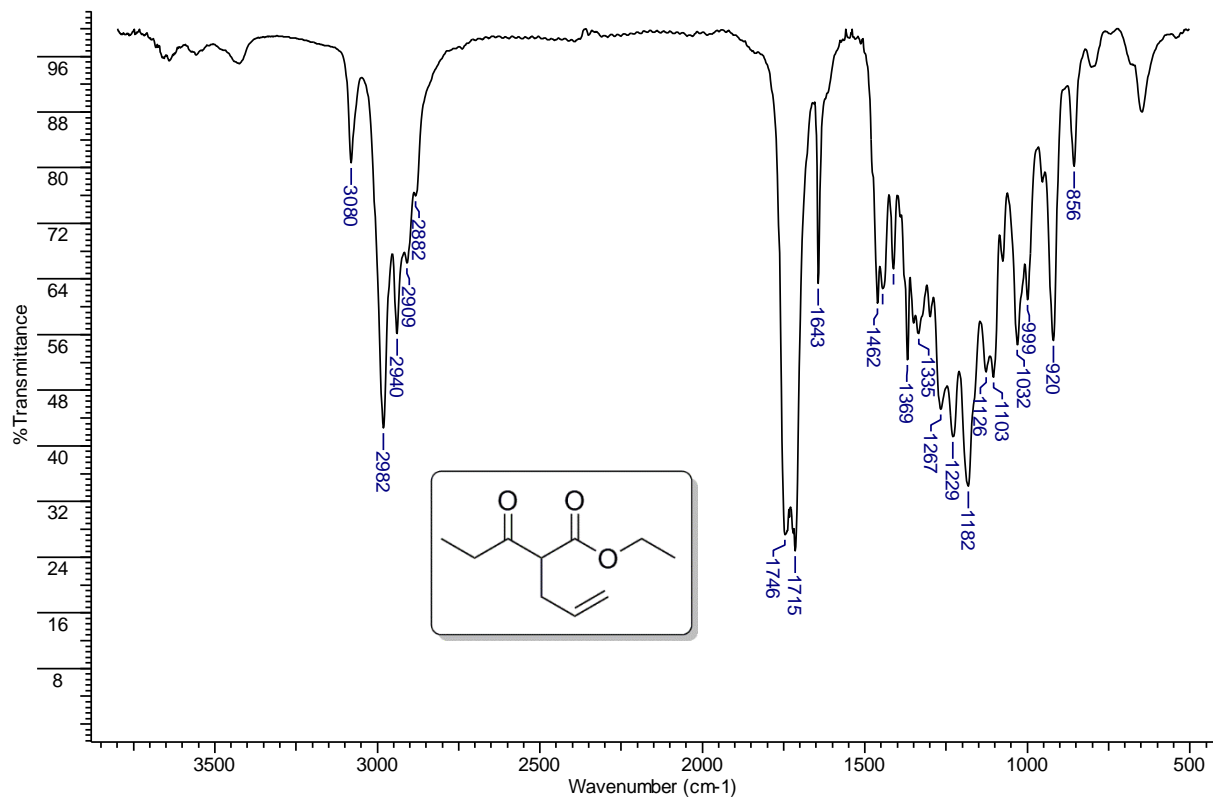


FIGURA 8.91 – Espectro de IV (filme) do **12b**.

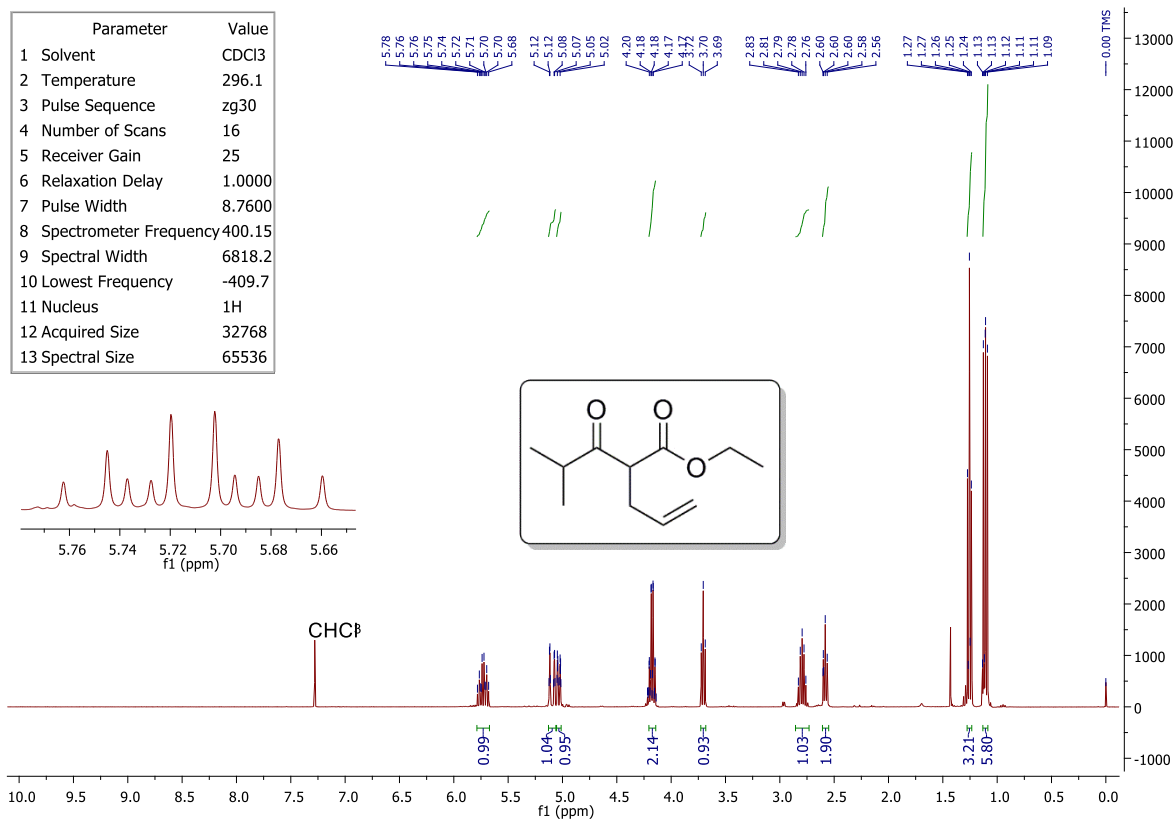


FIGURA 8.92 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **12c**.

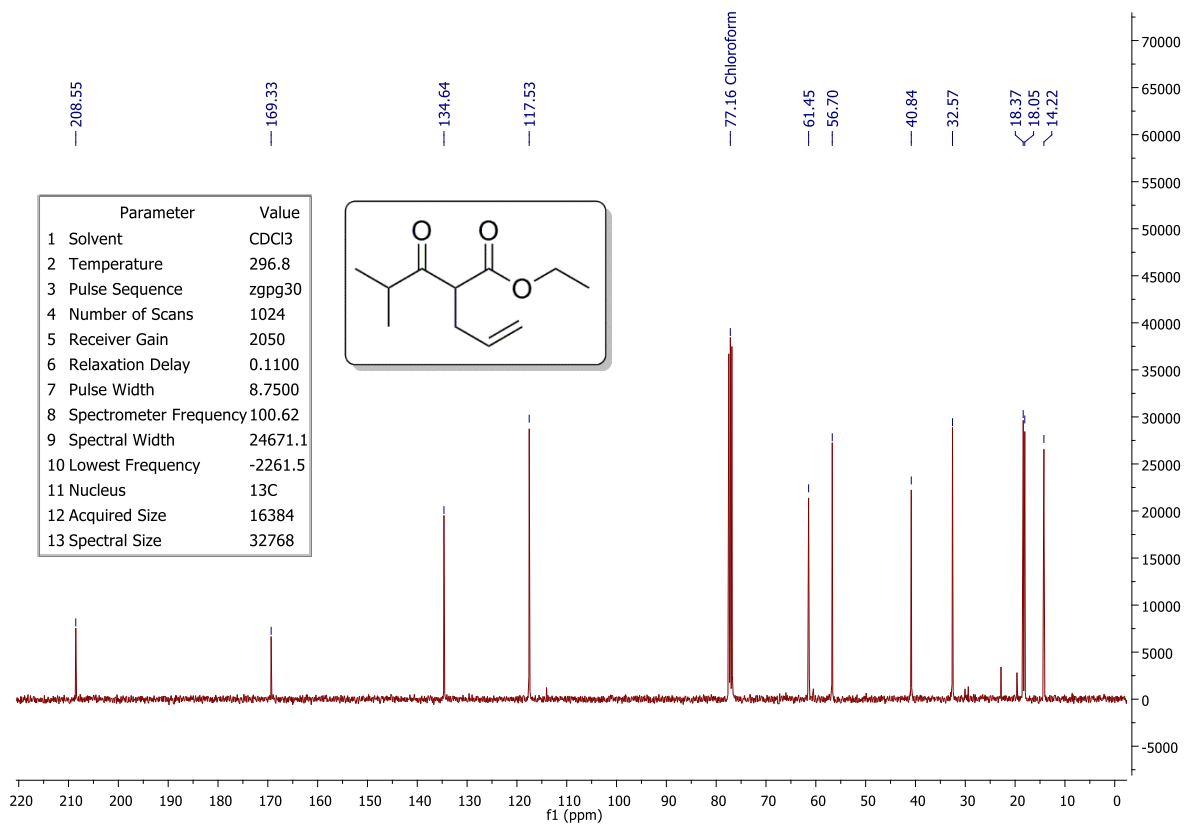


FIGURA 8.93 – Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃) do **12c**.

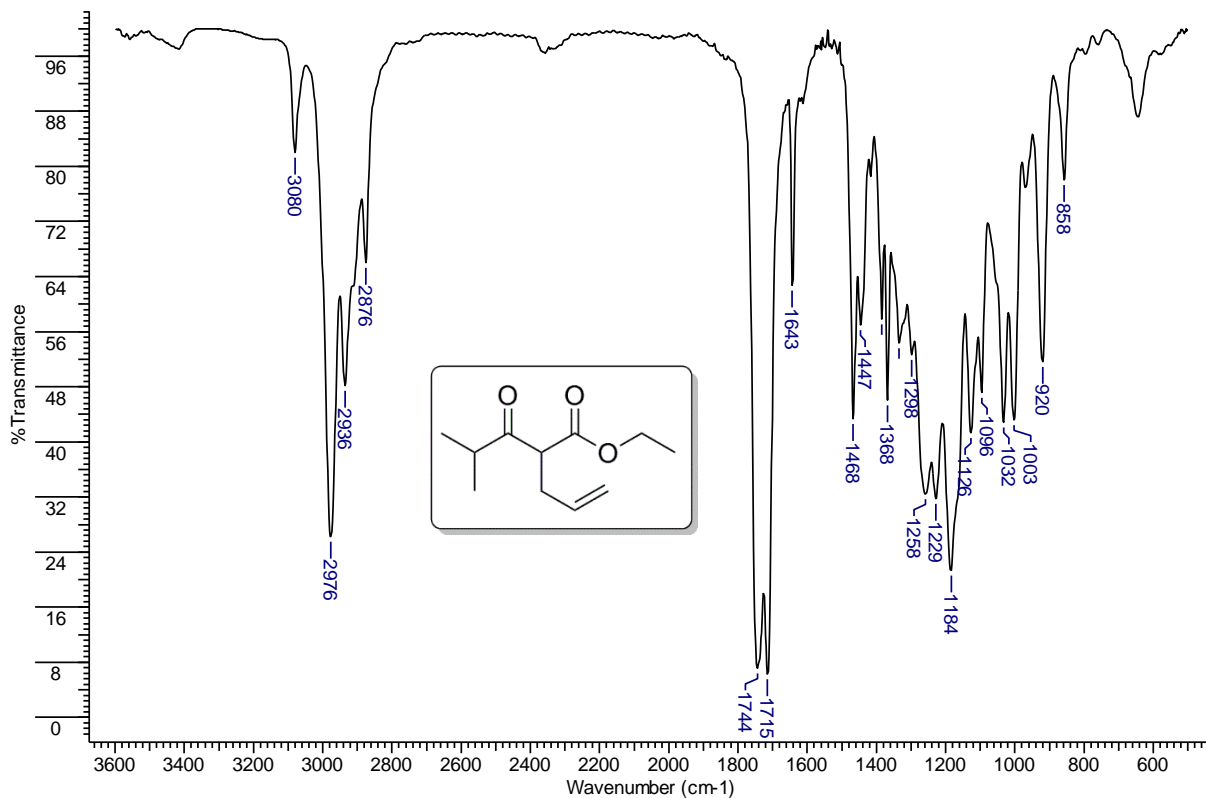


FIGURA 8.94 – Espectro de IV (filme) do **12c**.

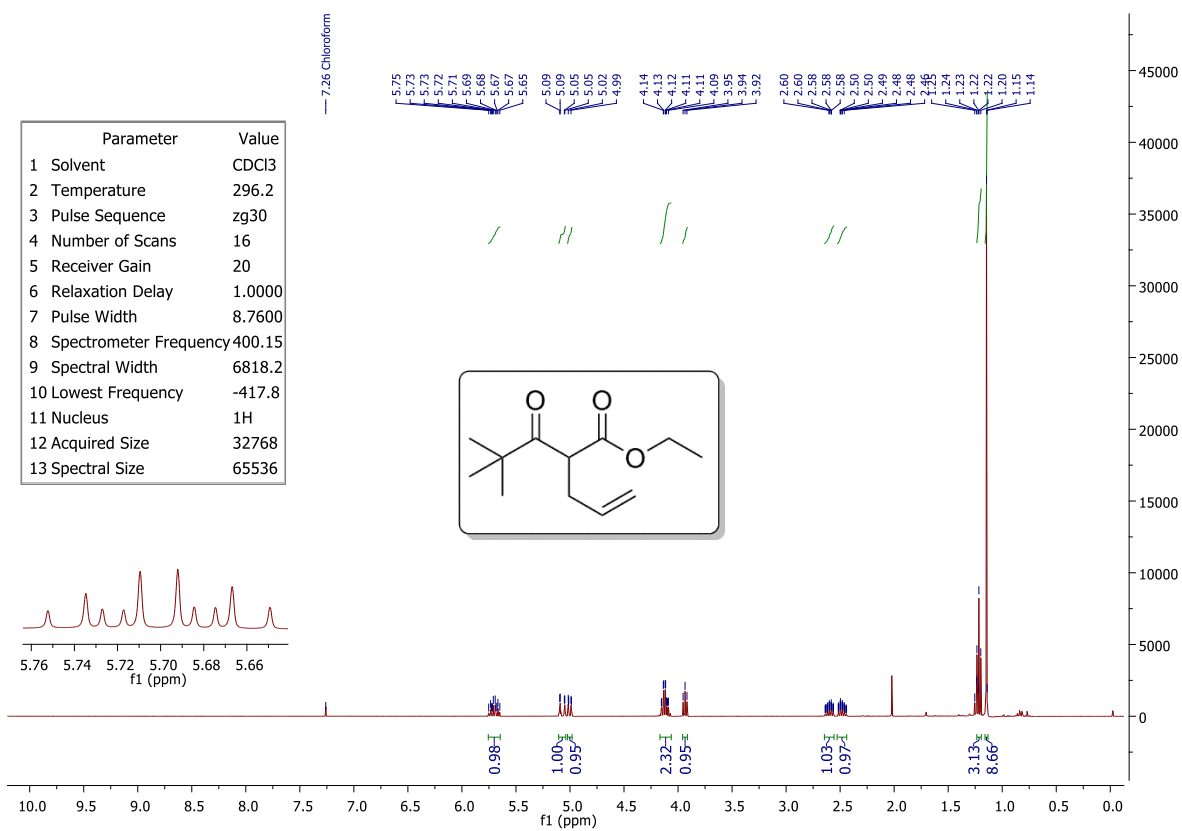


FIGURA 8.95 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **12d**.

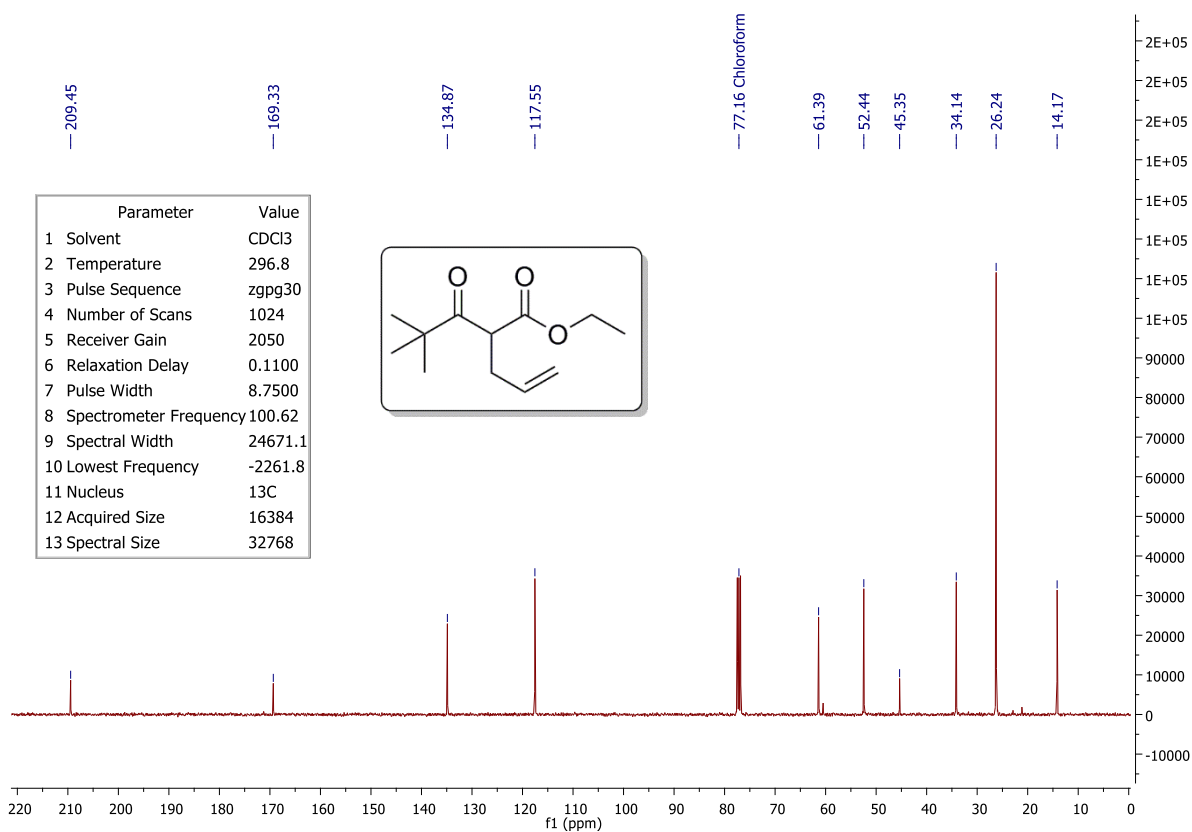


FIGURA 8.96 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **12d**.

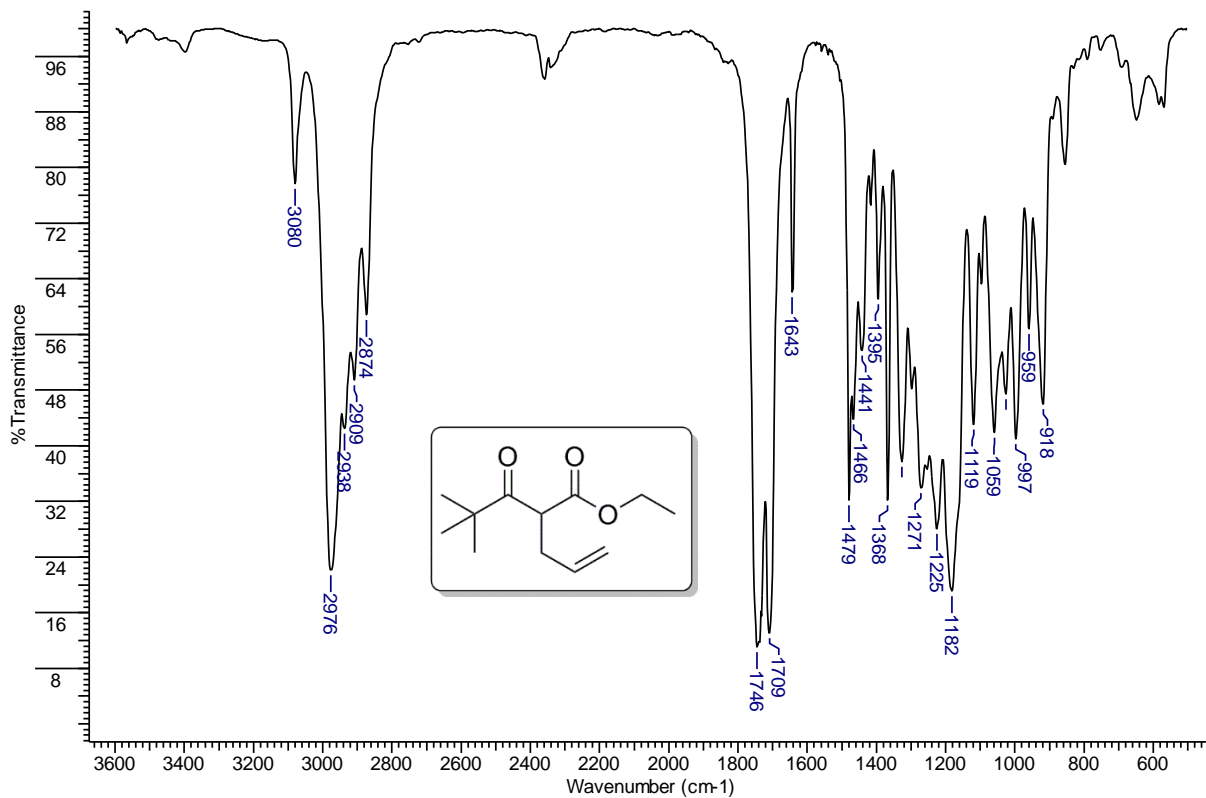


FIGURA 8.97 – Espectro de IV (filme) do **12d**.

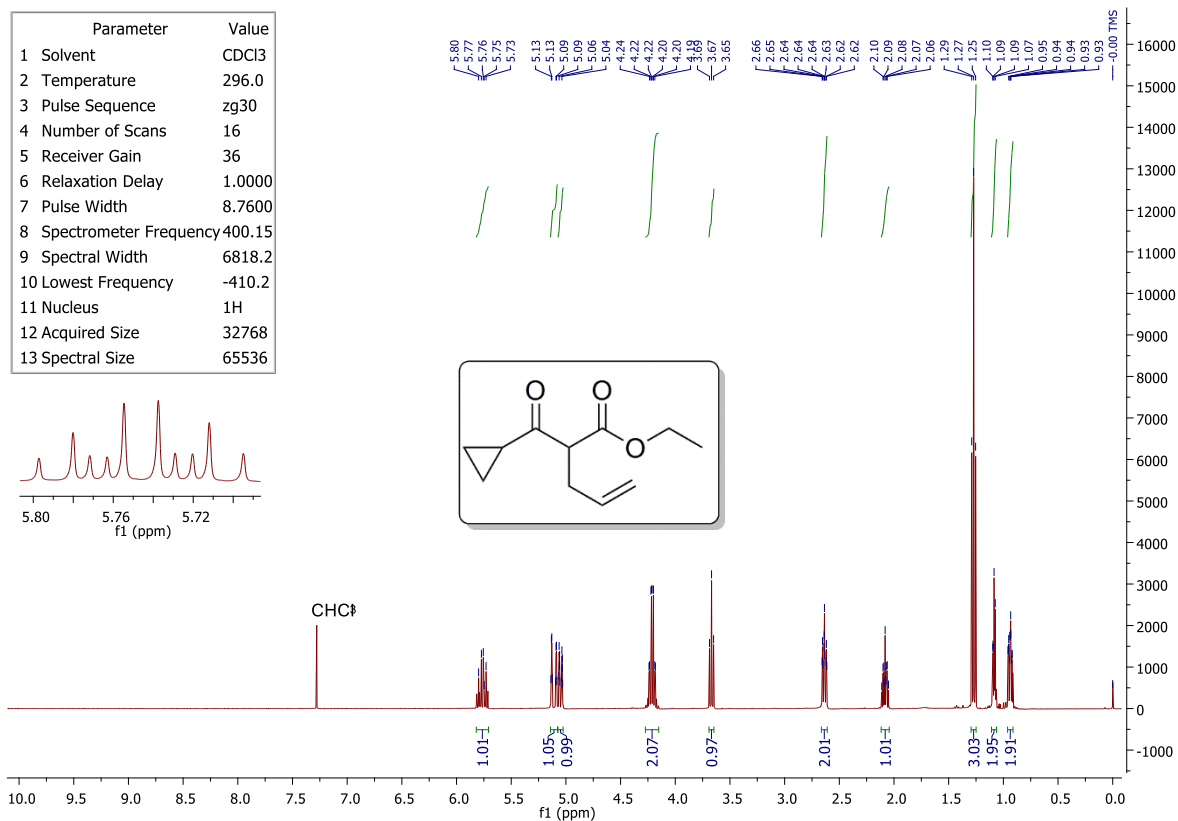


FIGURA 8.98 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **12e**.

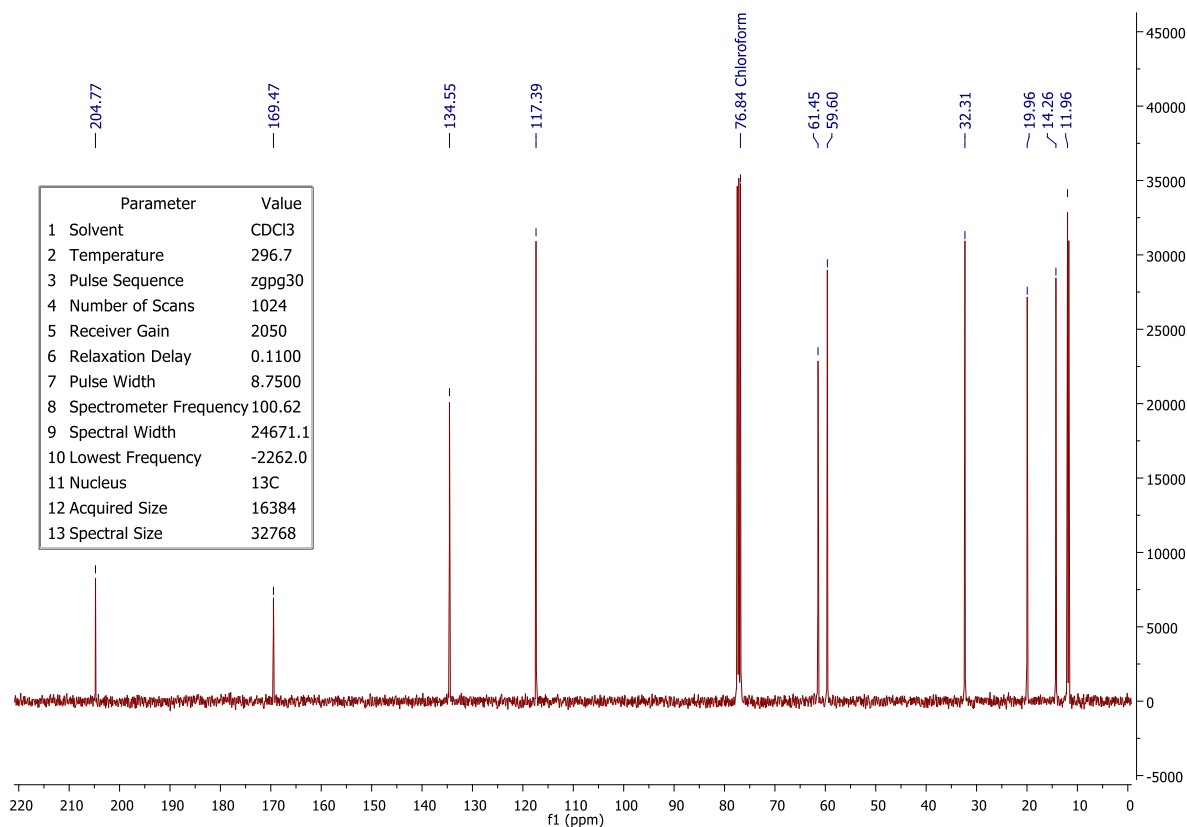


FIGURA 8.99 – Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do **12e**.

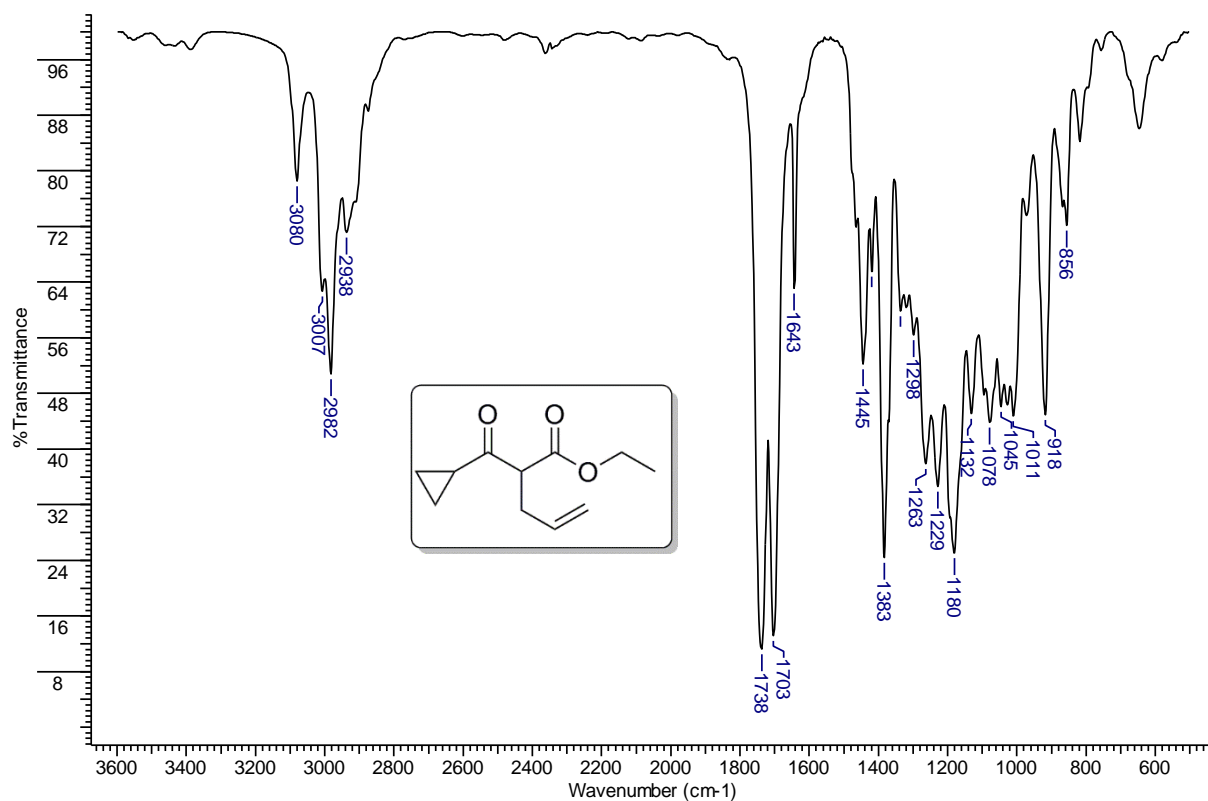


FIGURA 8.100 – Espectro de IV (filme) do **12e**.

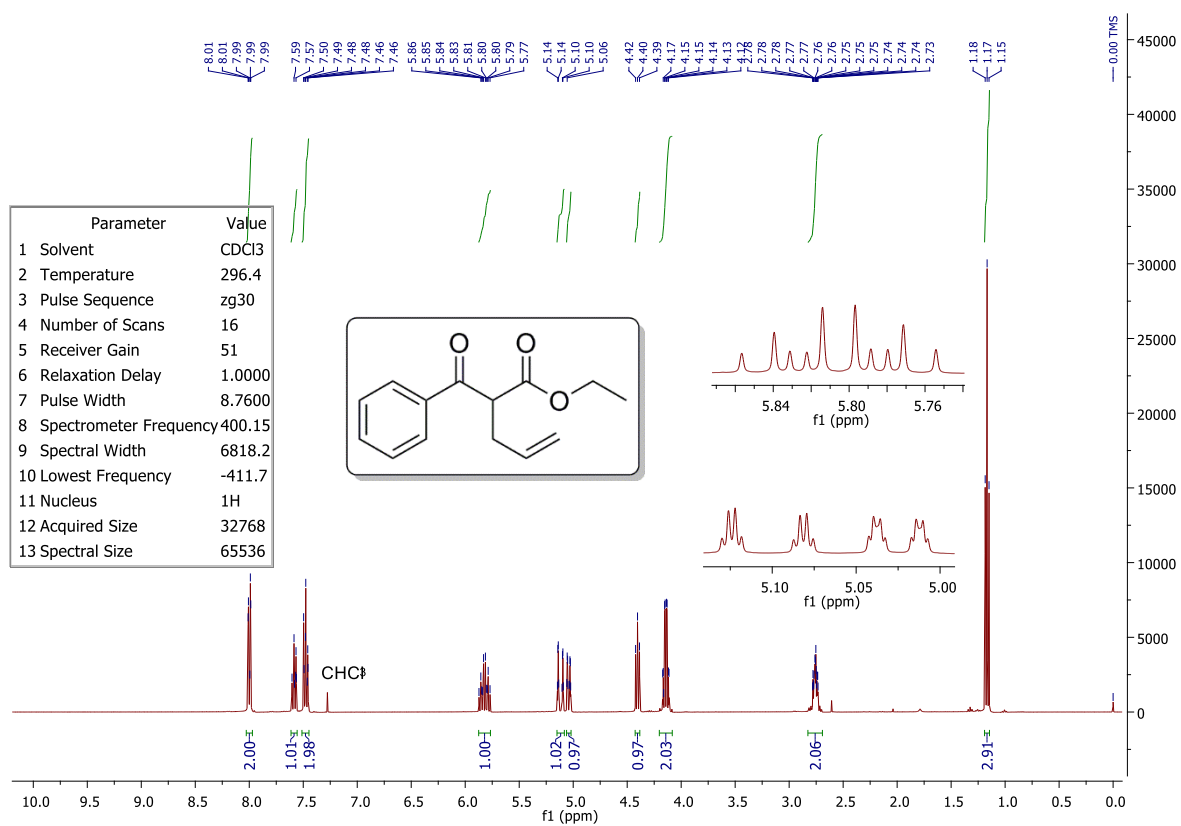


FIGURA 8.101 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **12f**.

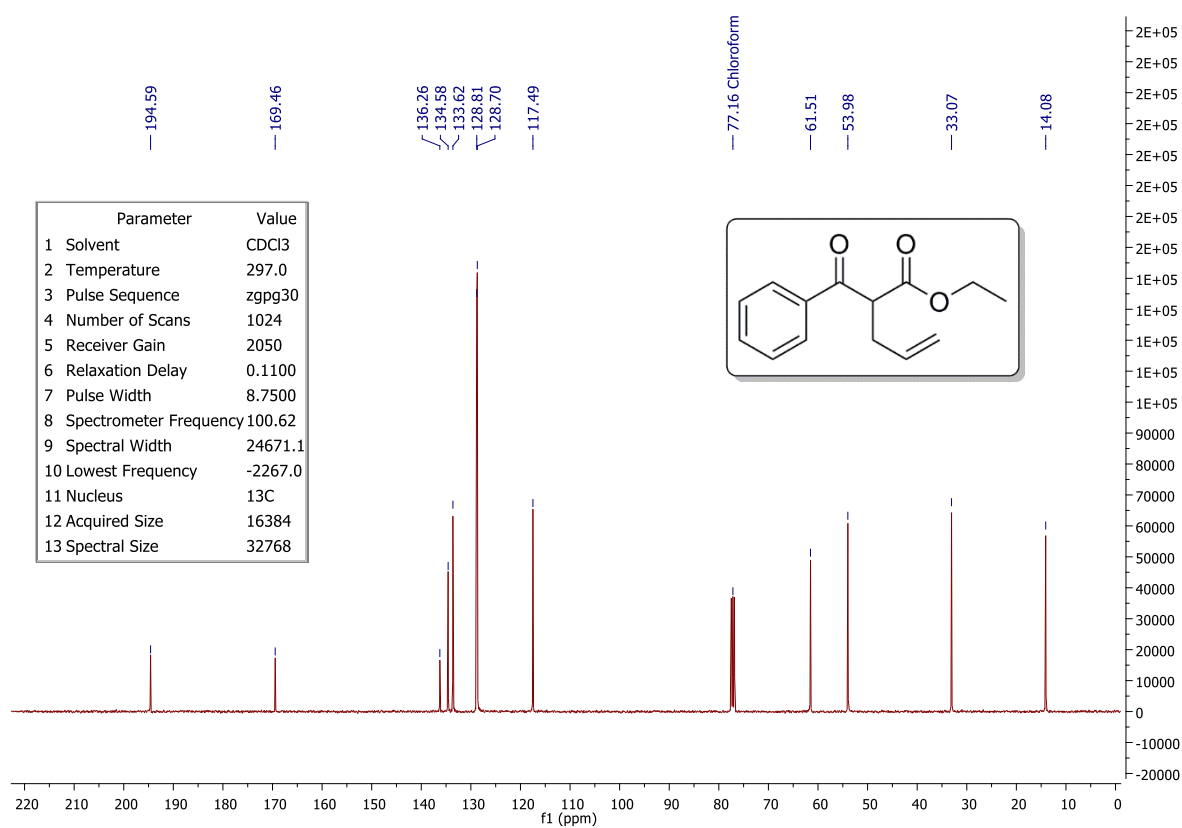


FIGURA 8.102 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **12f**.

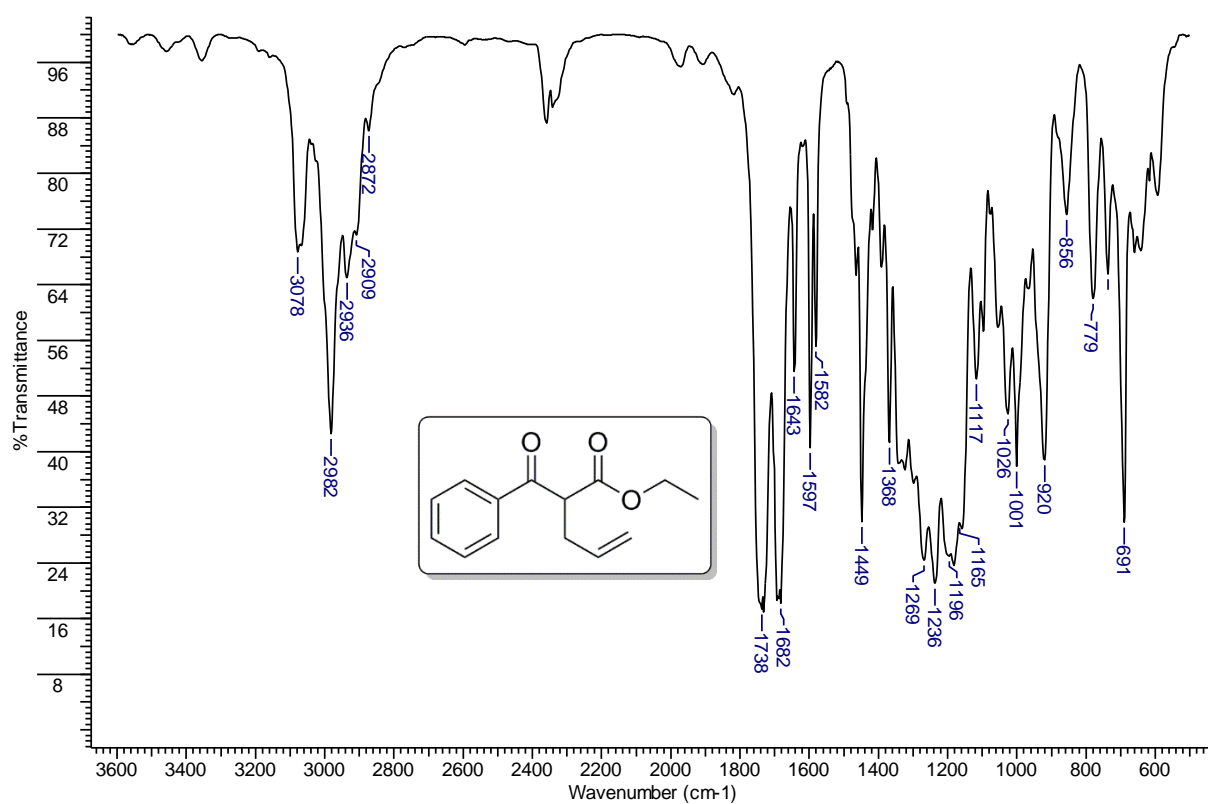


FIGURA 8.103 – Espectro de IV (filme) do **12f**.

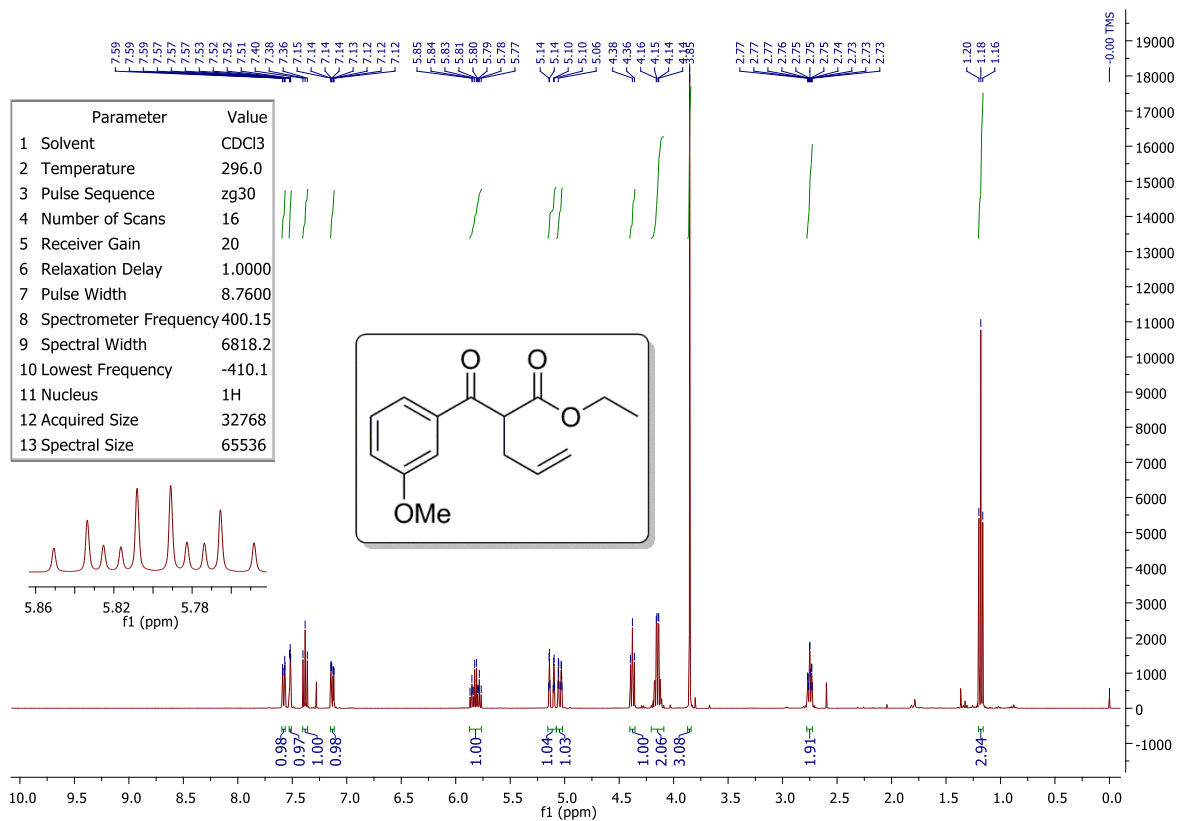


FIGURA 8.104 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **12g**.

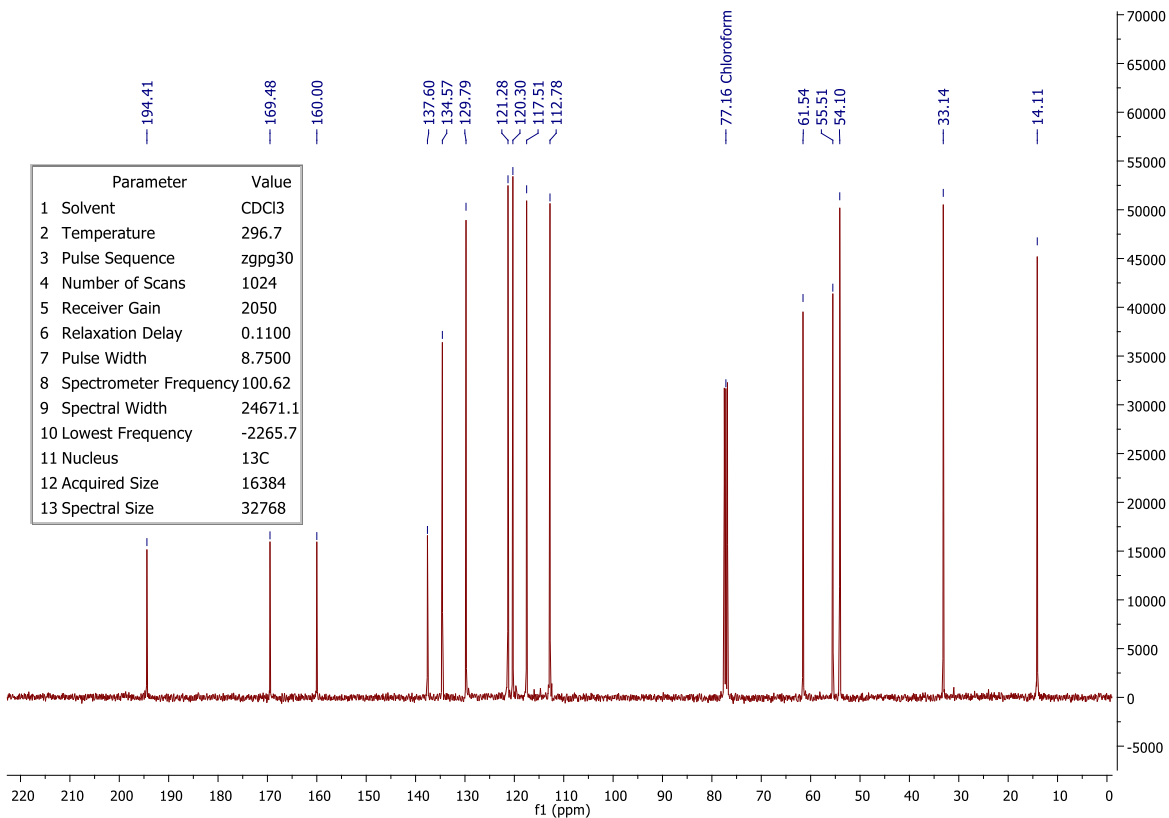


FIGURA 8.105 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **12g**.

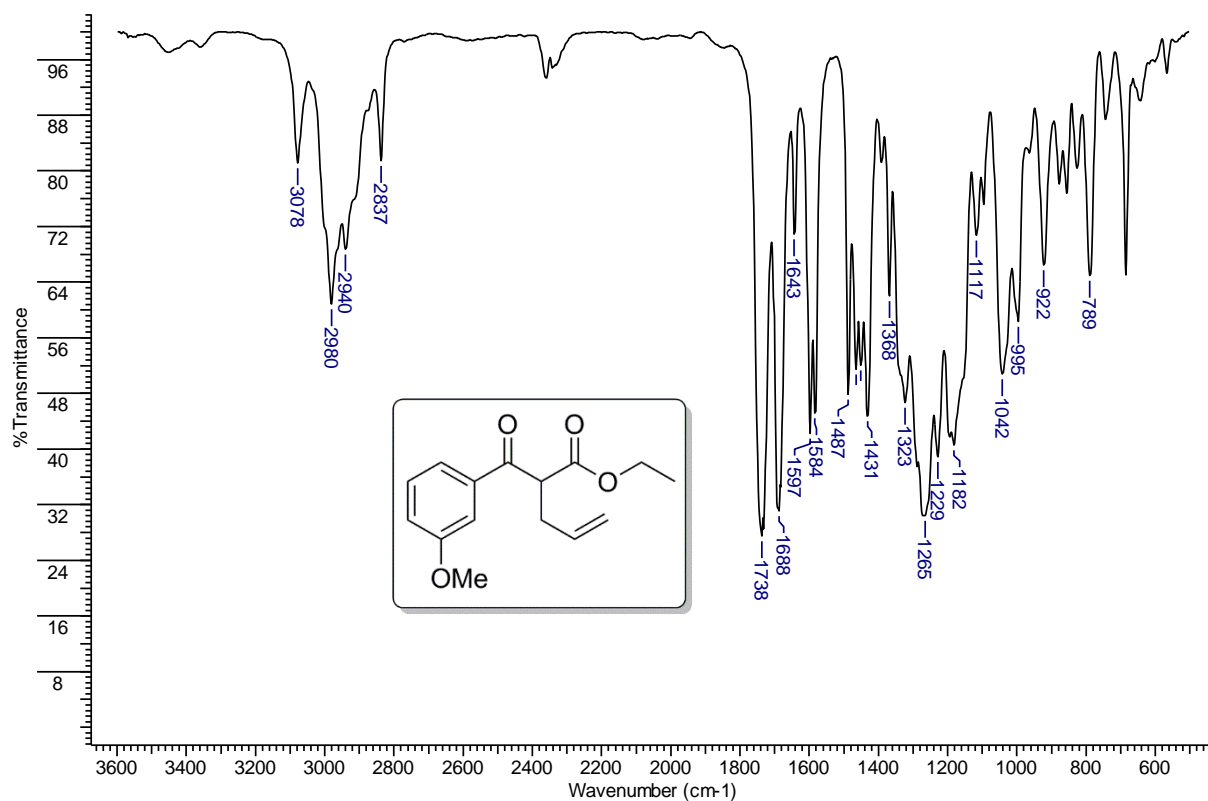


FIGURA 8.106 – Espectro de IV (filme) do **12g**.

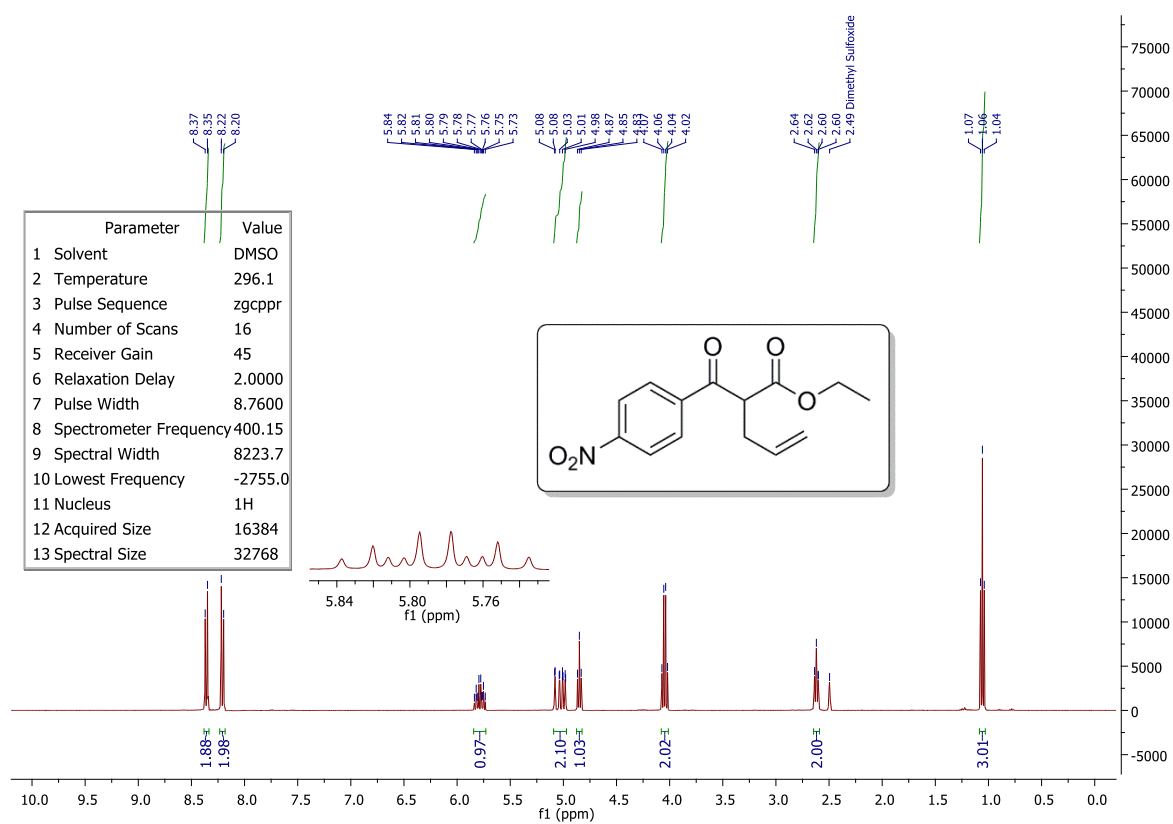


FIGURA 8.107 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) do **12h**.

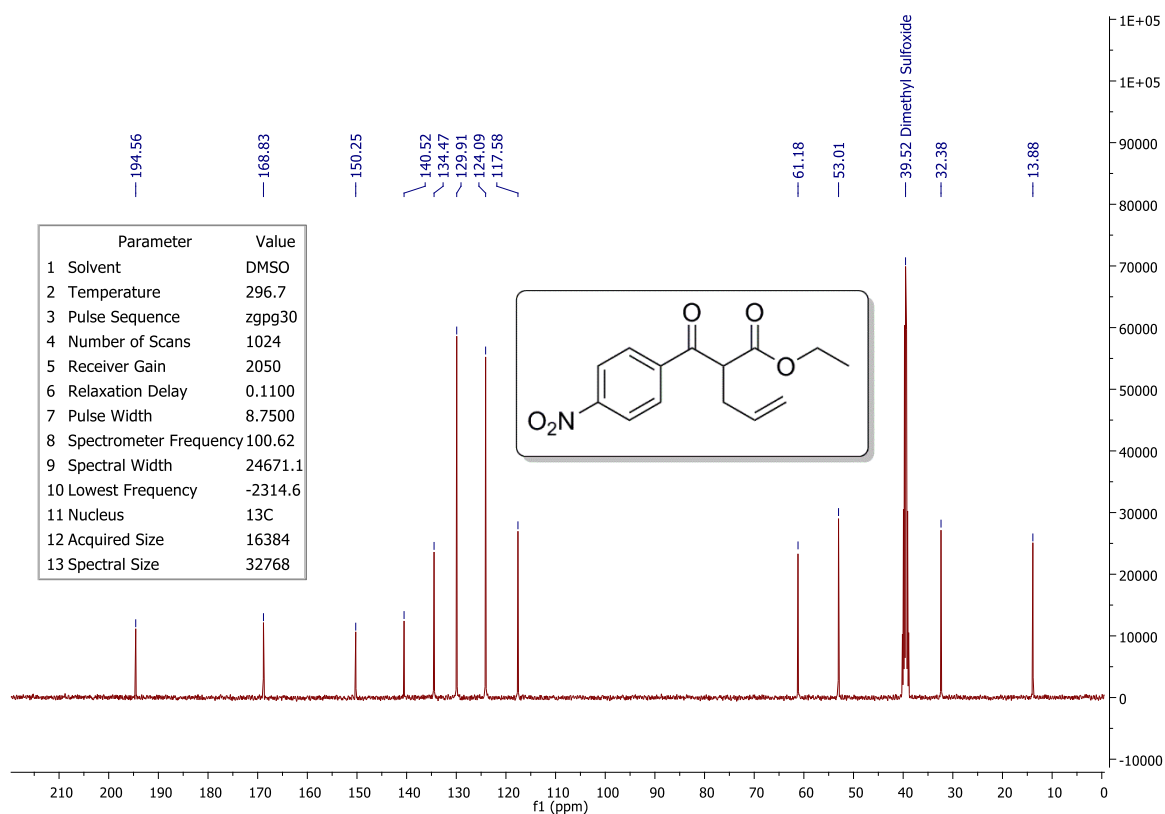


FIGURA 8.108 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) do **12h**.

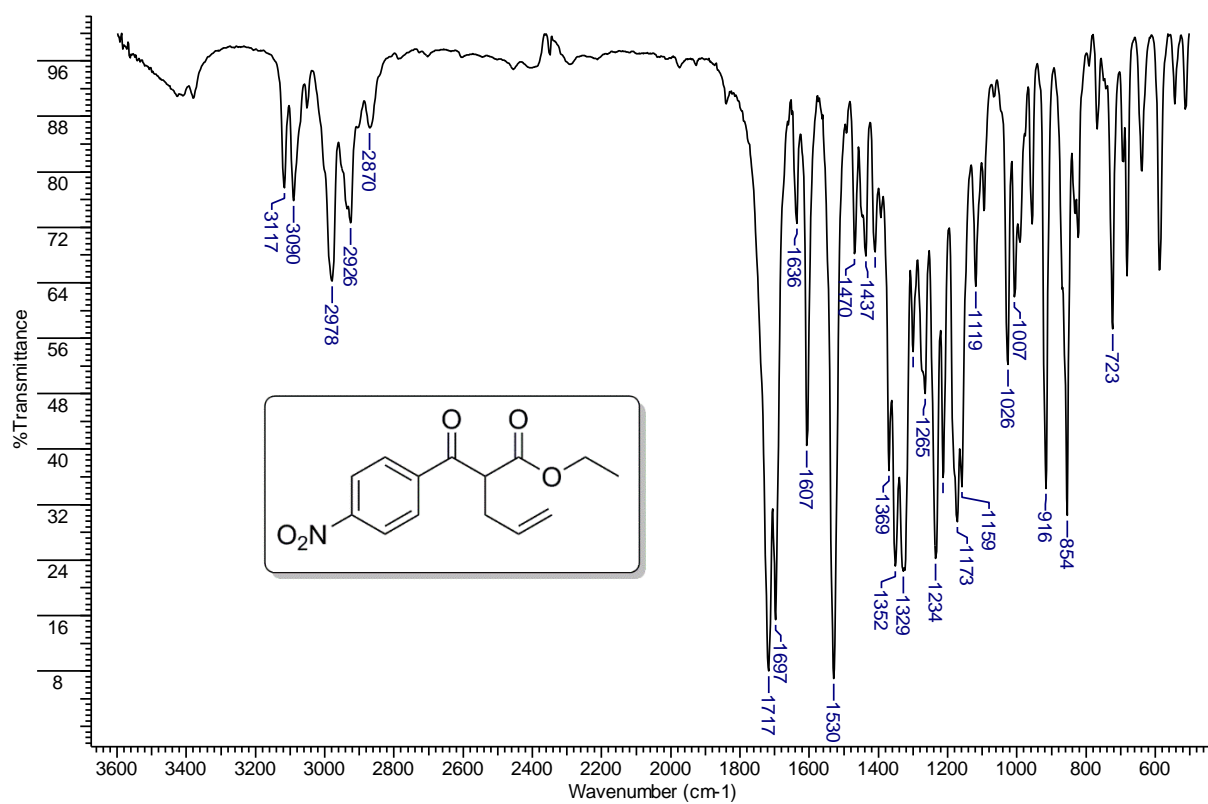


FIGURA 8.109 – Espectro de IV (pastilha KBr) do **12h**.

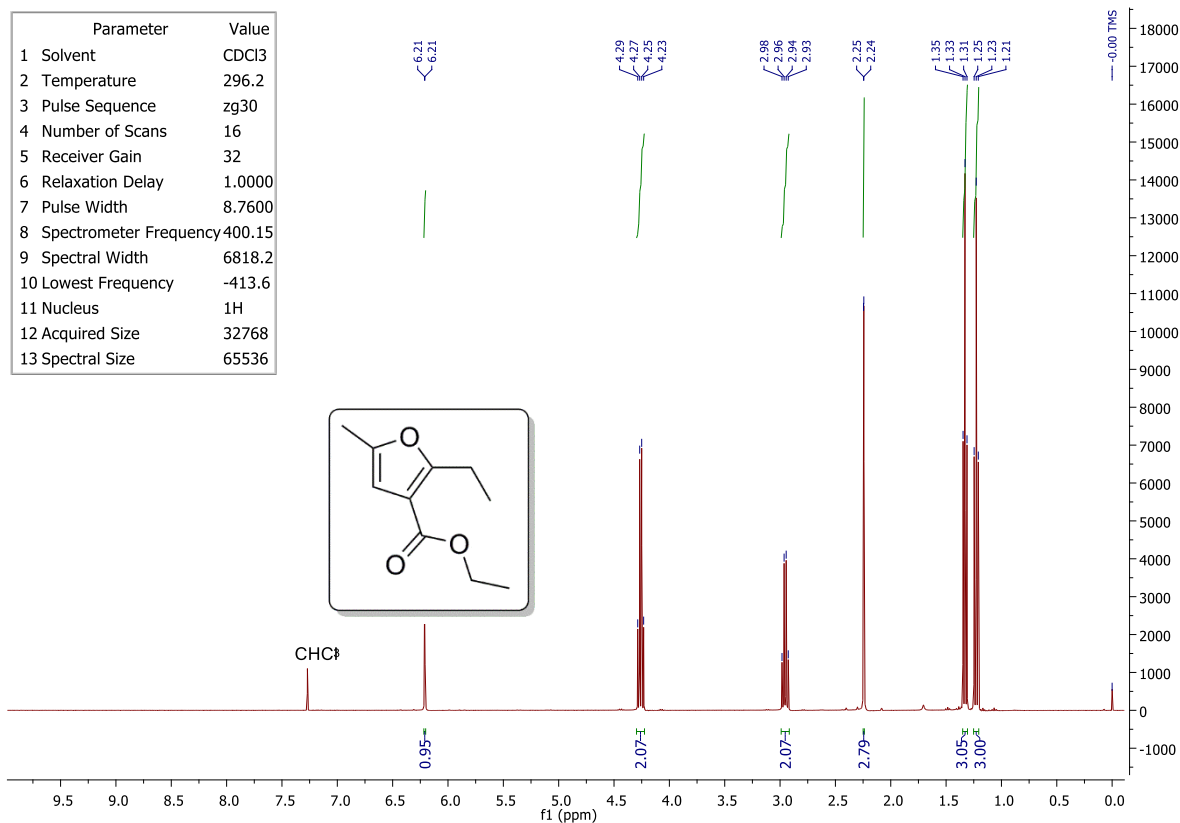


FIGURA 8.110 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **13a**.

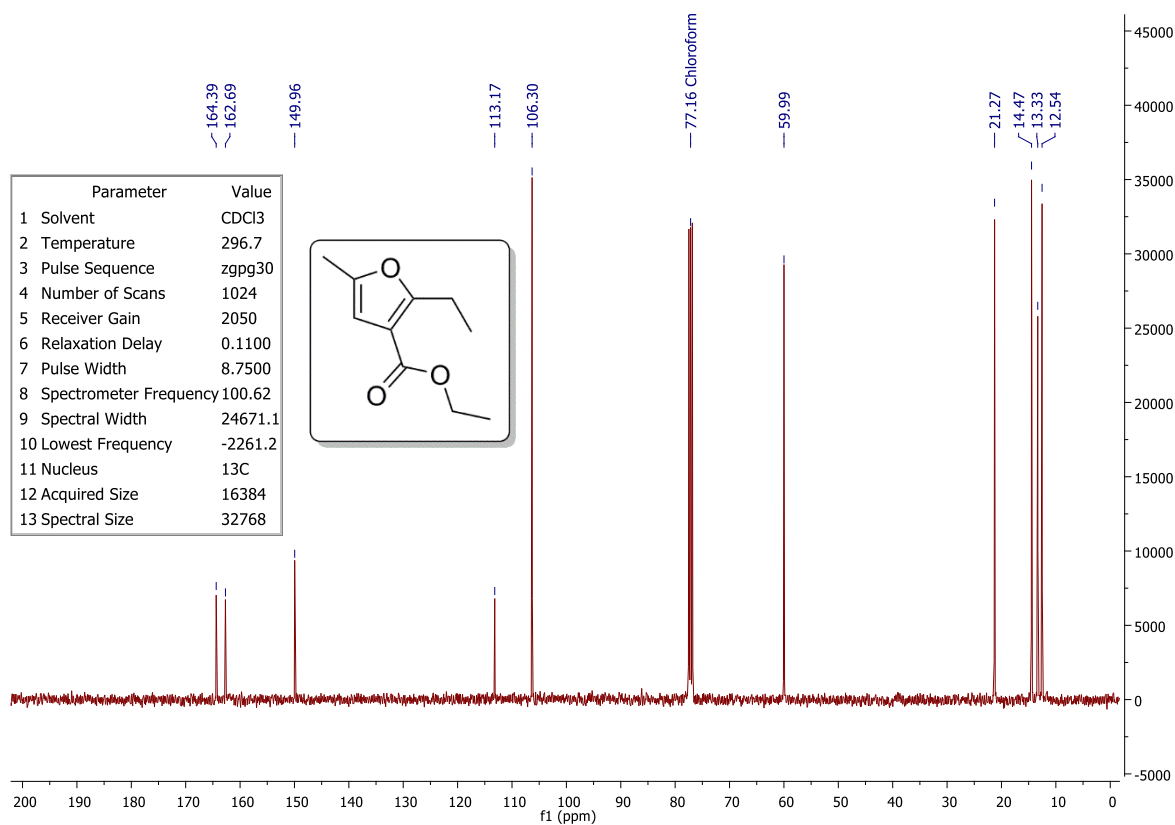


FIGURA 8.111 – Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do **13a**.

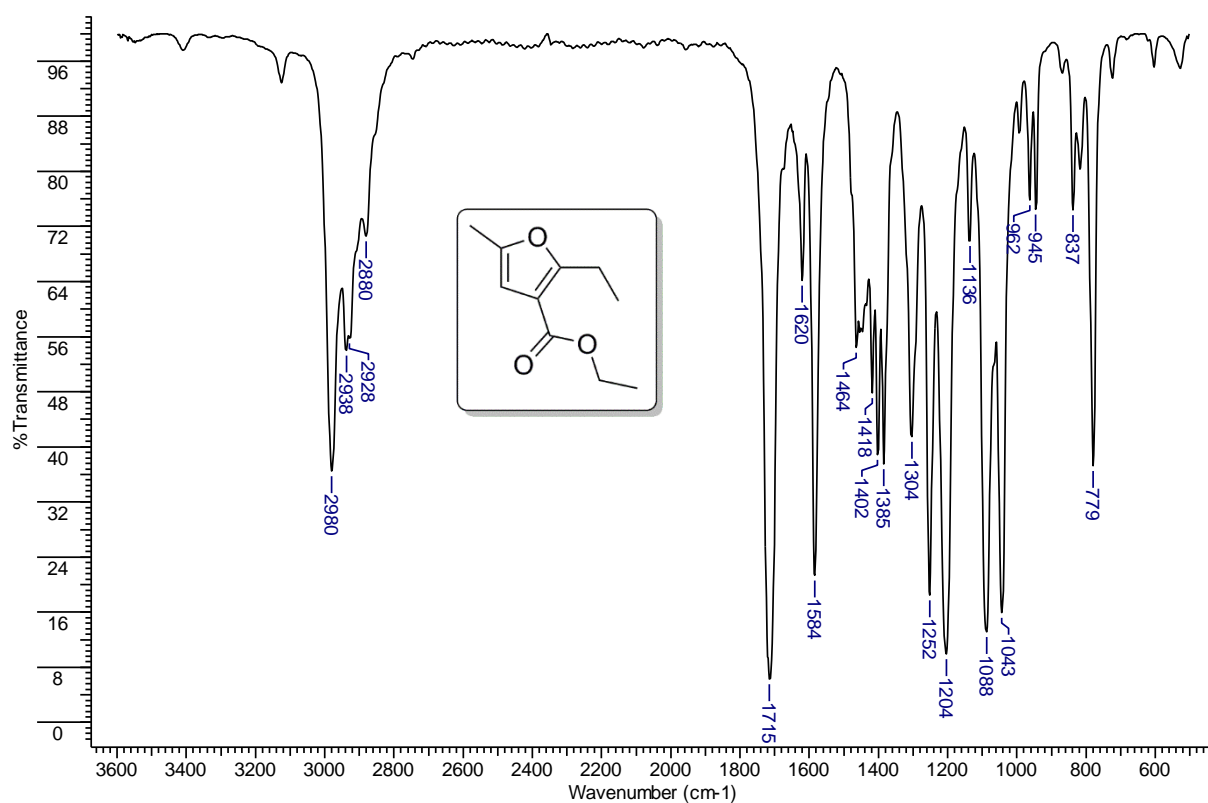


FIGURA 8.112 – Espectro de IV (filme) do **13a**.

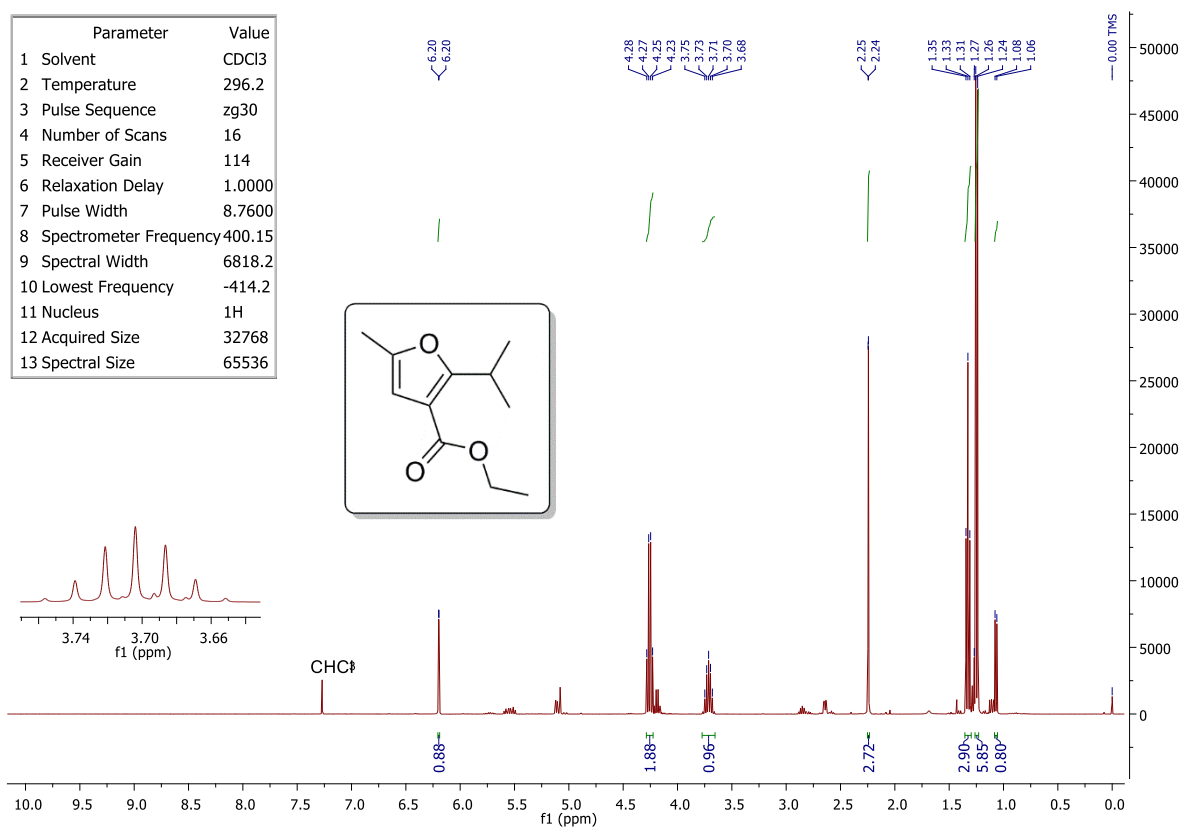


FIGURA 8.113 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **13b**.

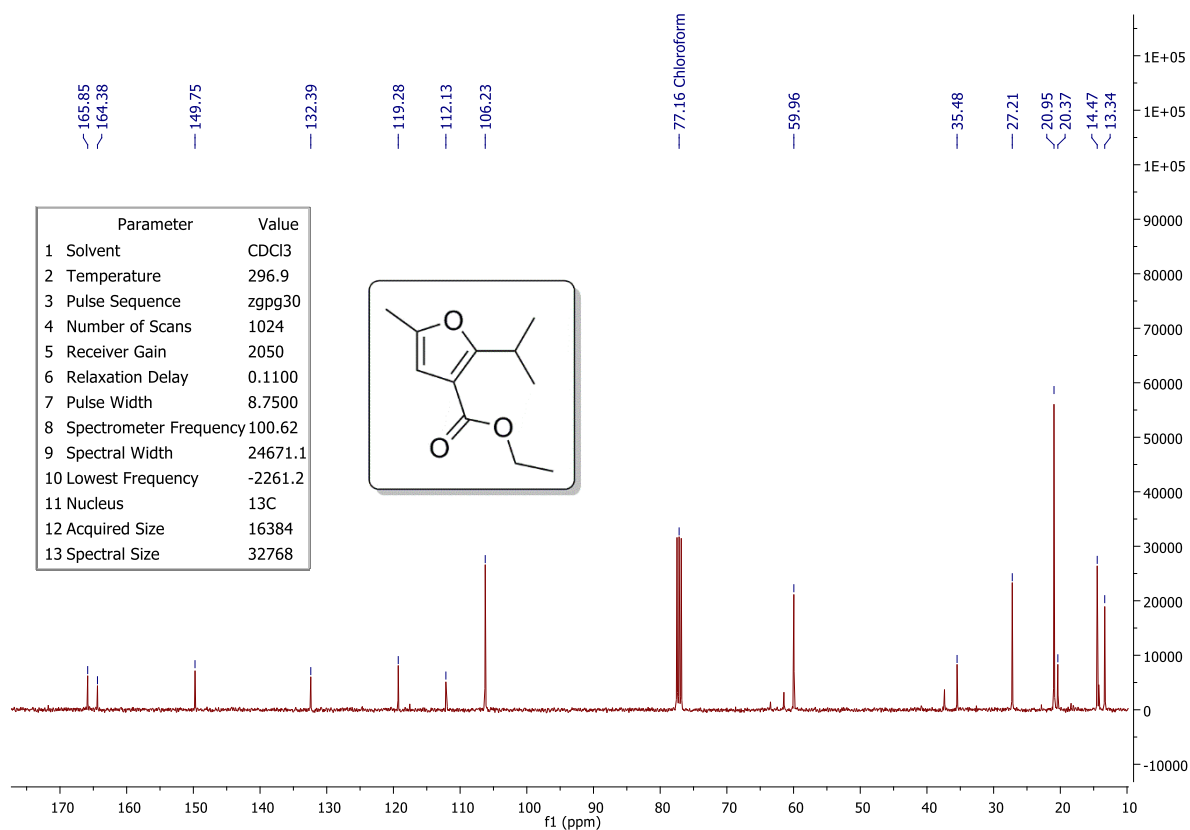


FIGURA 8.114 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **13b**.

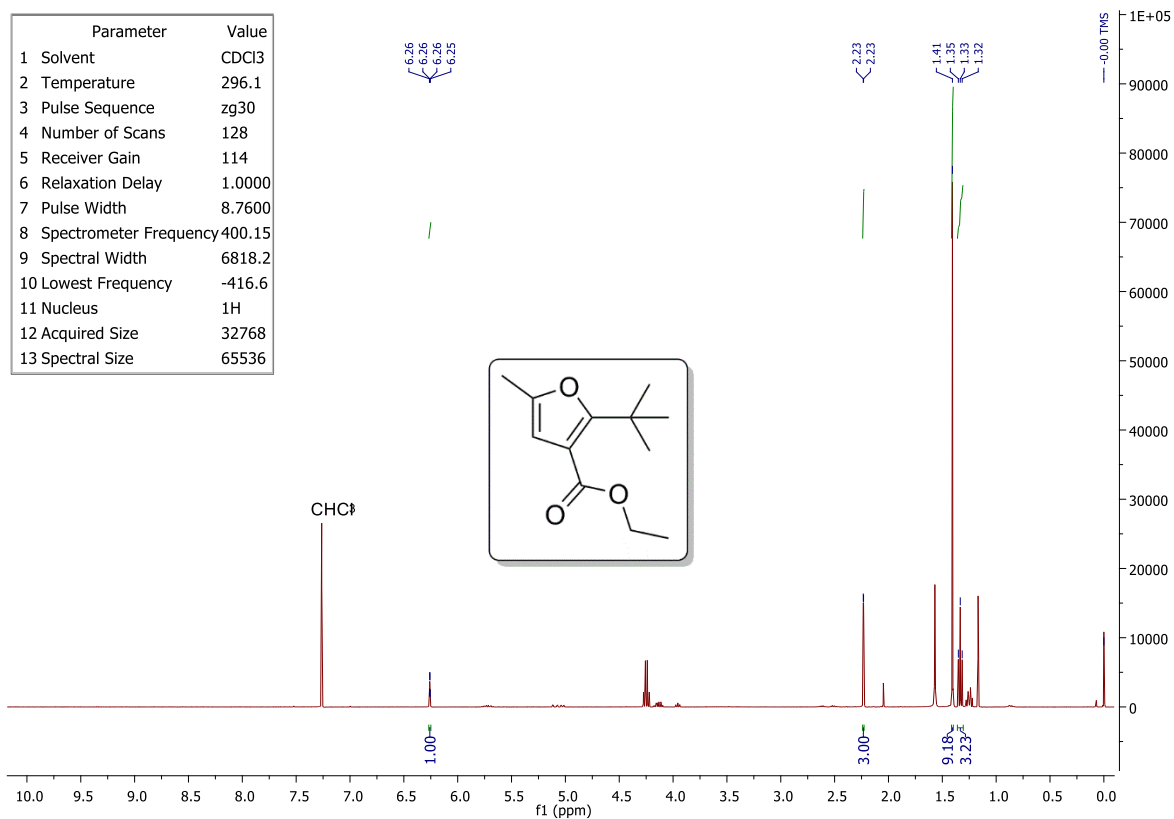


FIGURA 8.115 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **13c**.

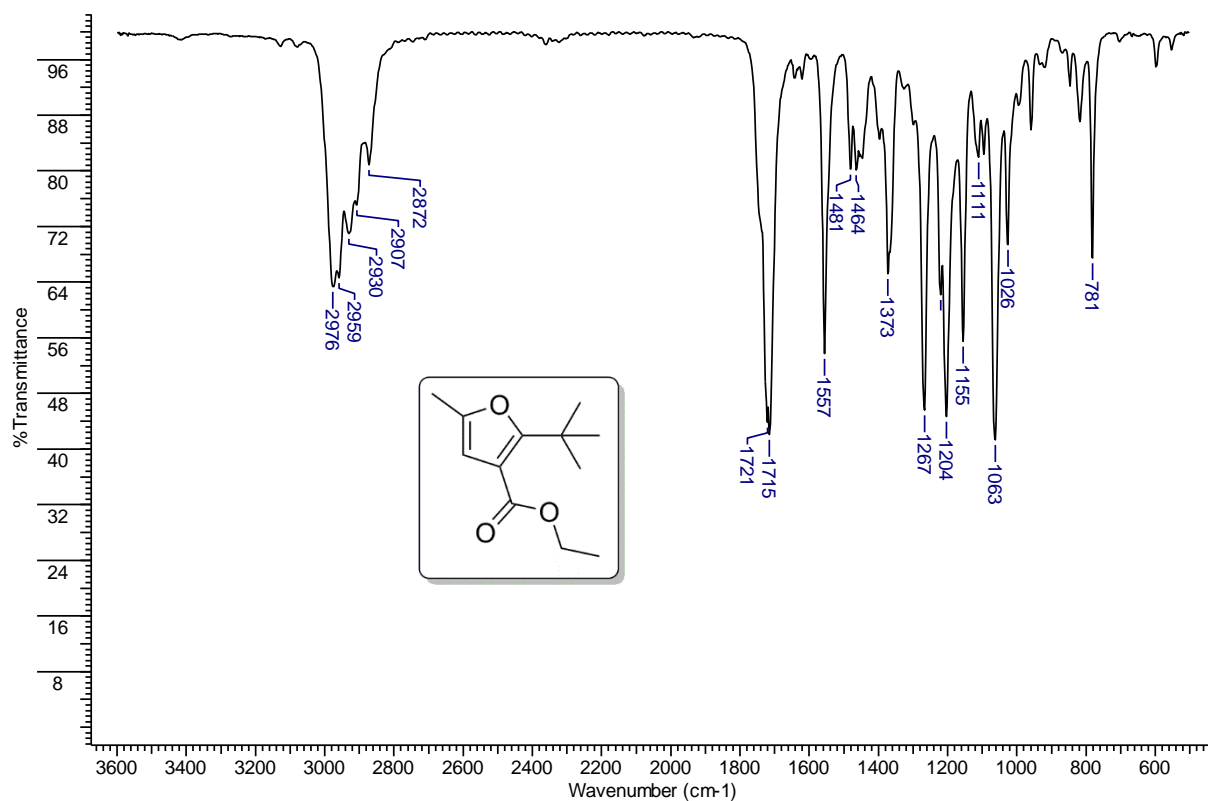


FIGURA 8.116 – Espectro de IV (filme) do **13c**.

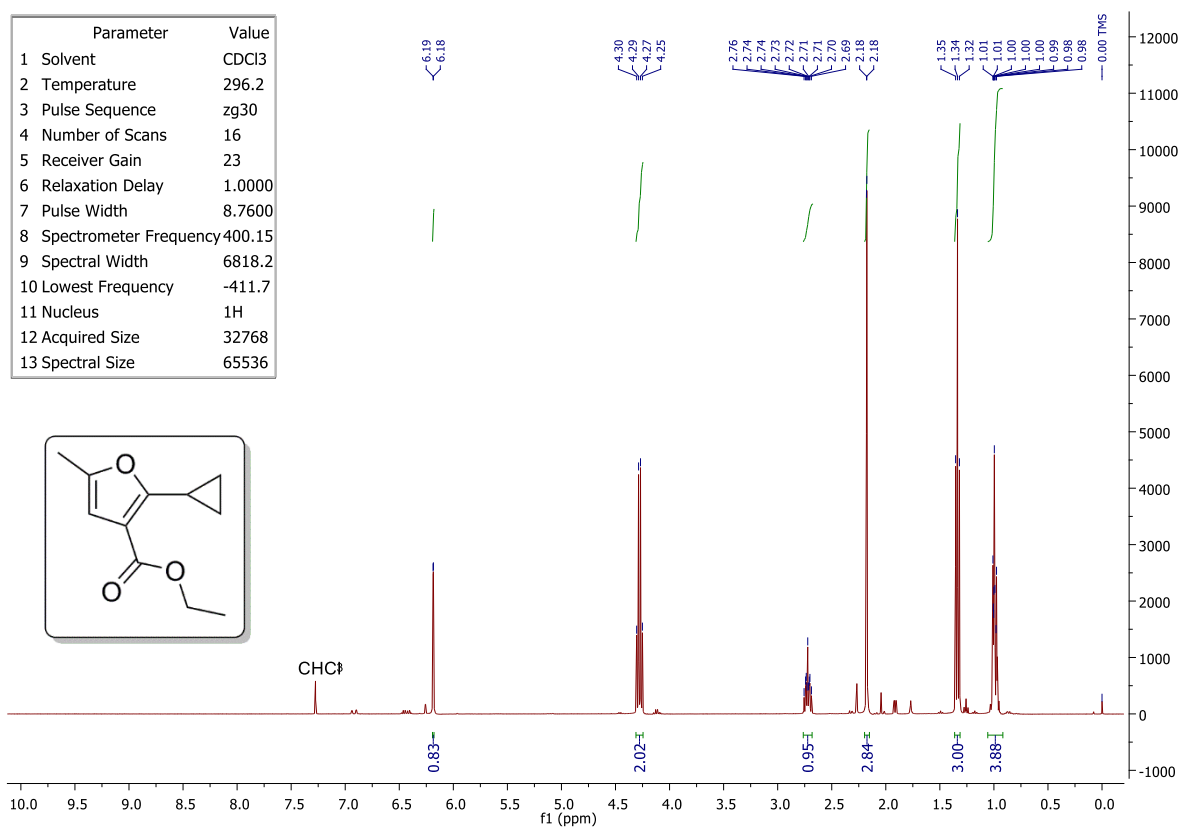


FIGURA 8.117 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **13d**.

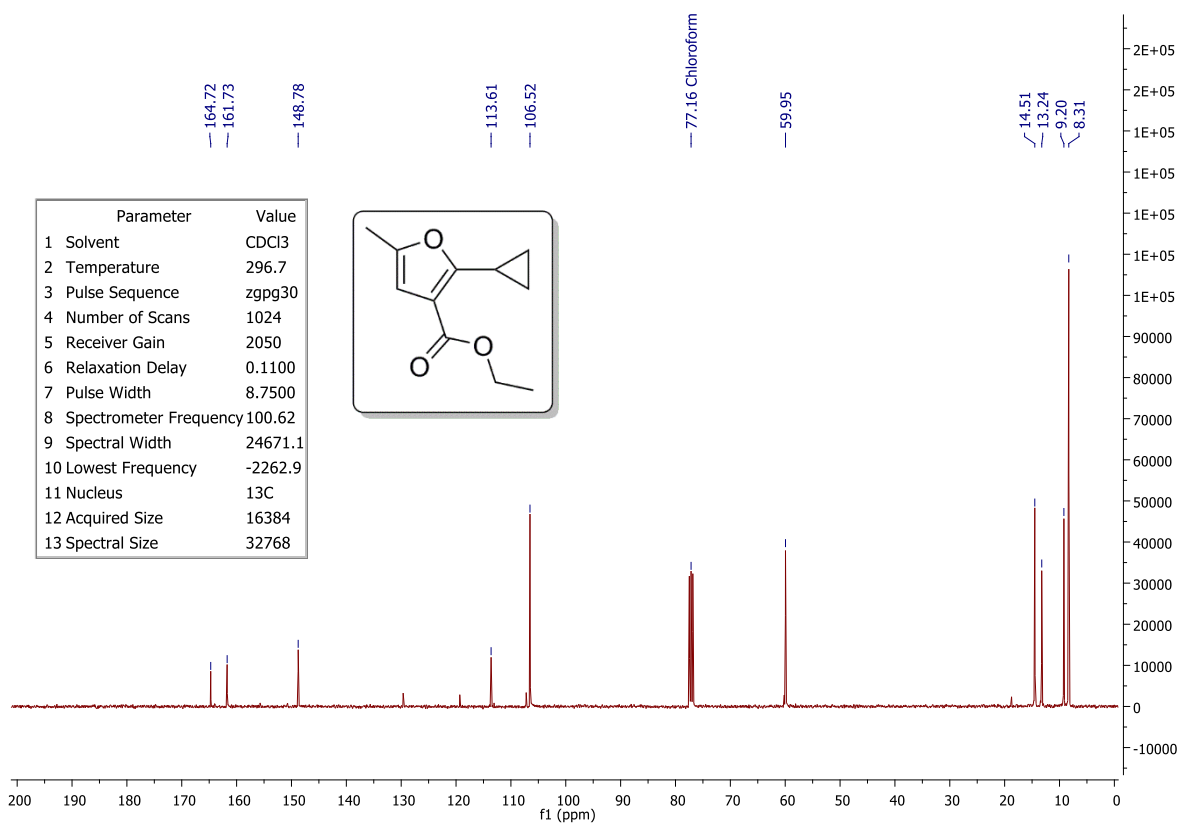


FIGURA 8.118 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **13d**.

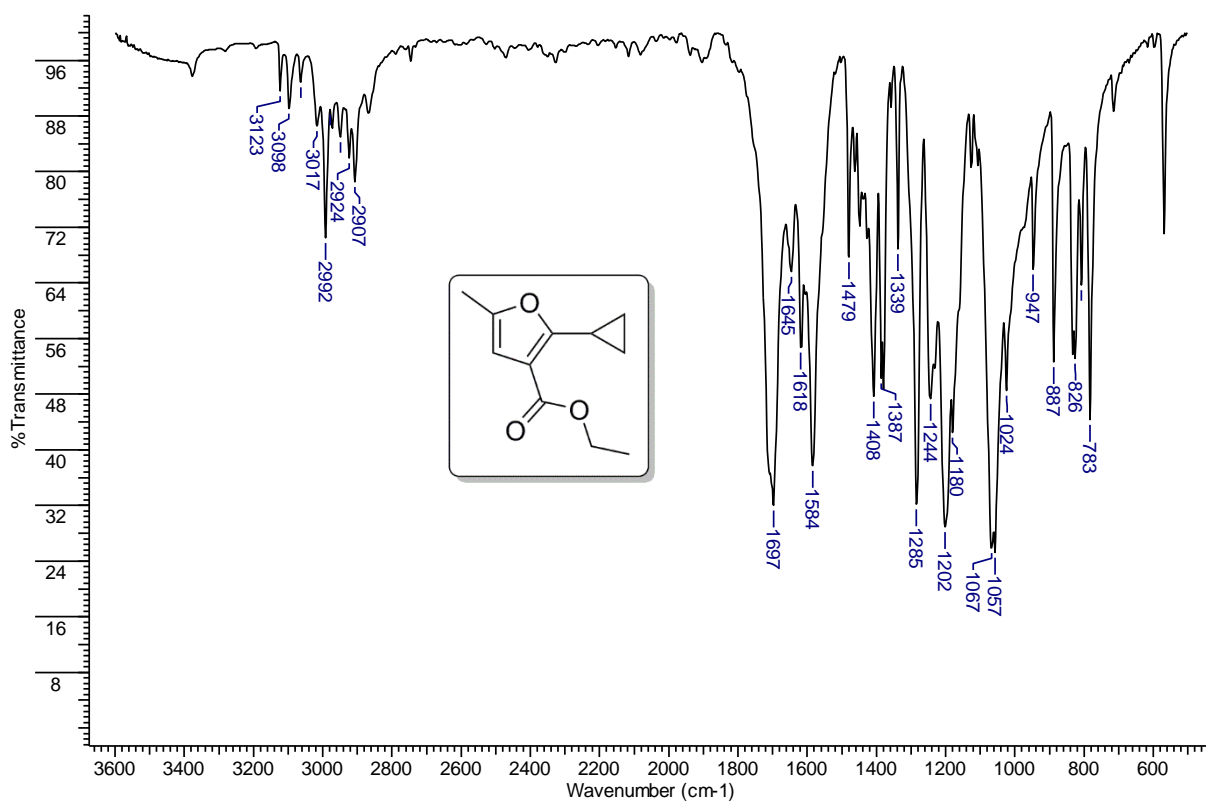


FIGURA 8.119 – Espectro de IV (pastilha KBr) do **13d**.

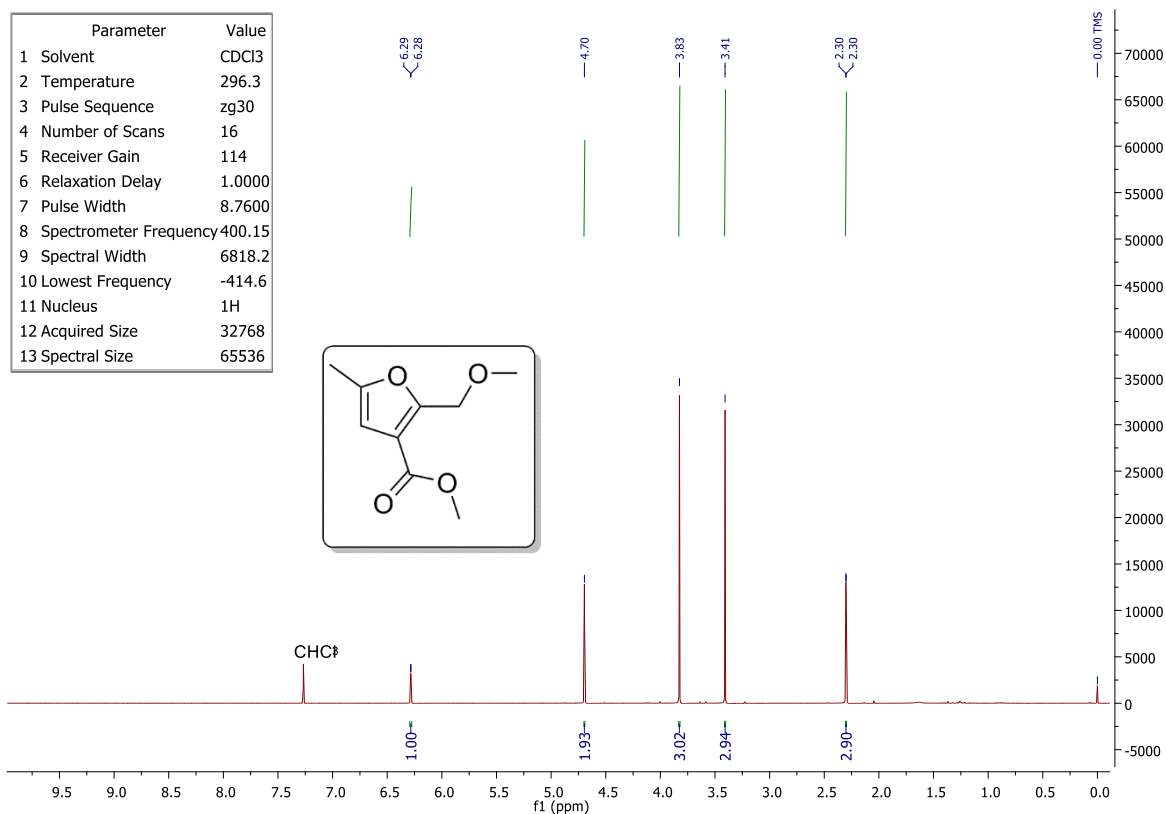


FIGURA 8.120 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **13e**.

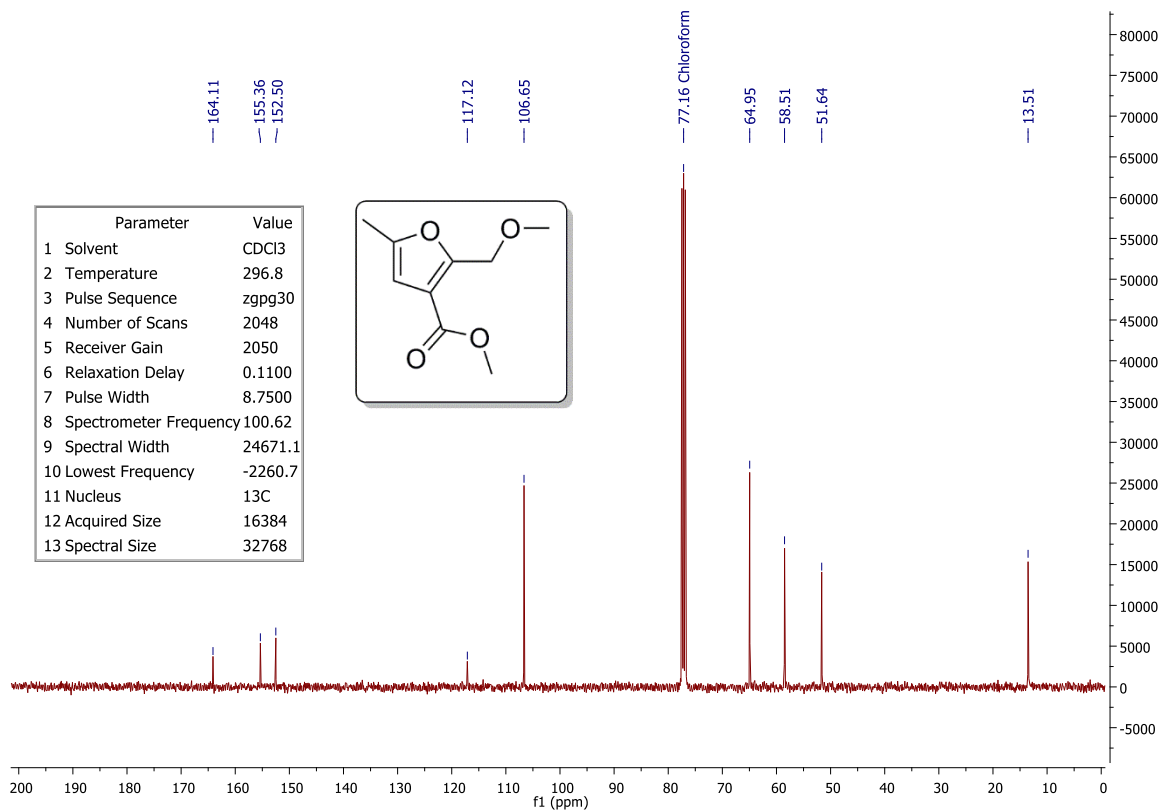


FIGURA 8.121 – Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do **13e**.

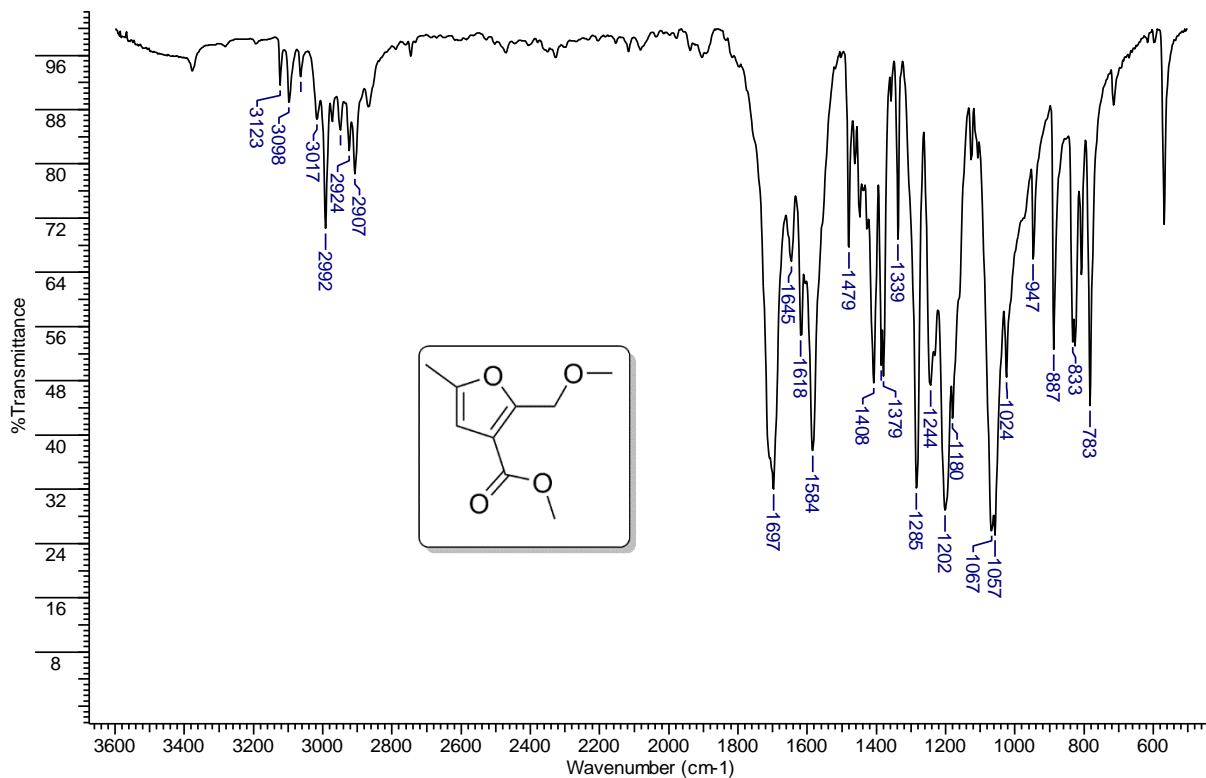


FIGURA 8.122 – Espectro de IV (filme) do **13e**.

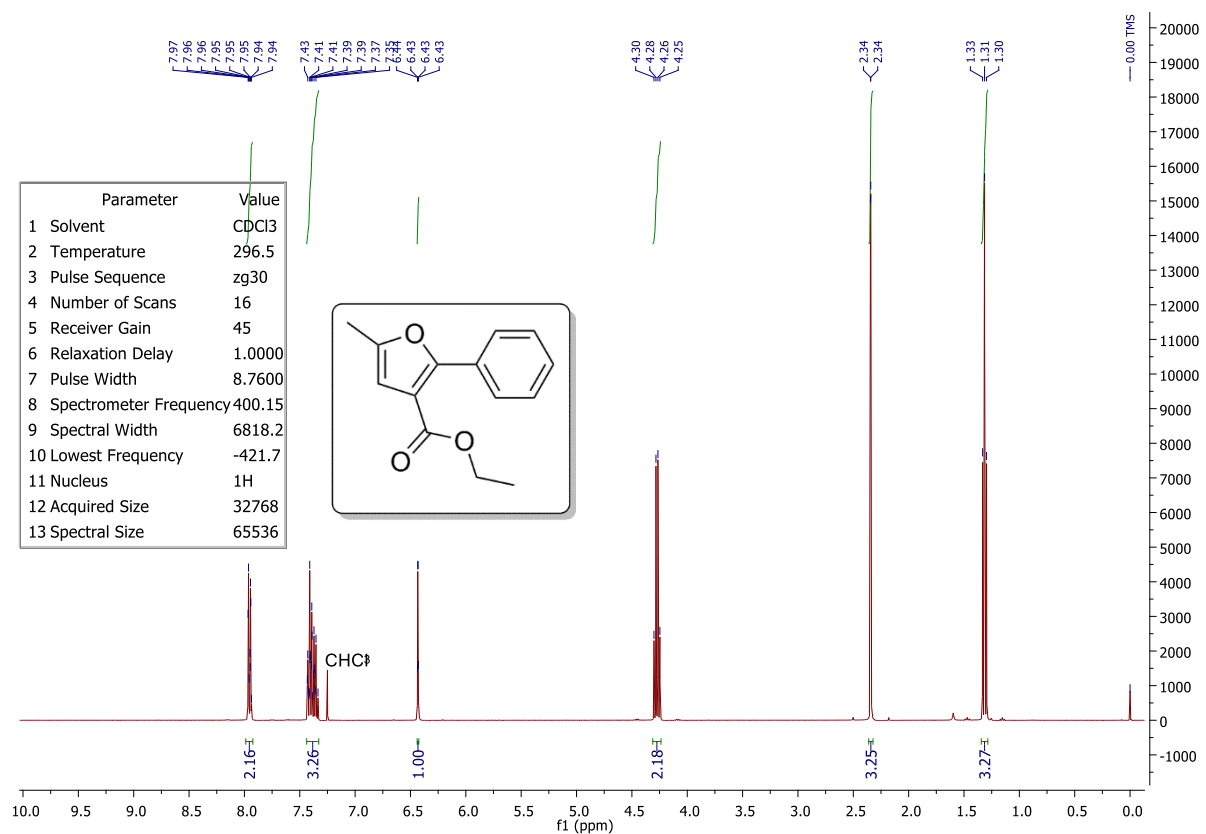


FIGURA 8.123 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **13f**.

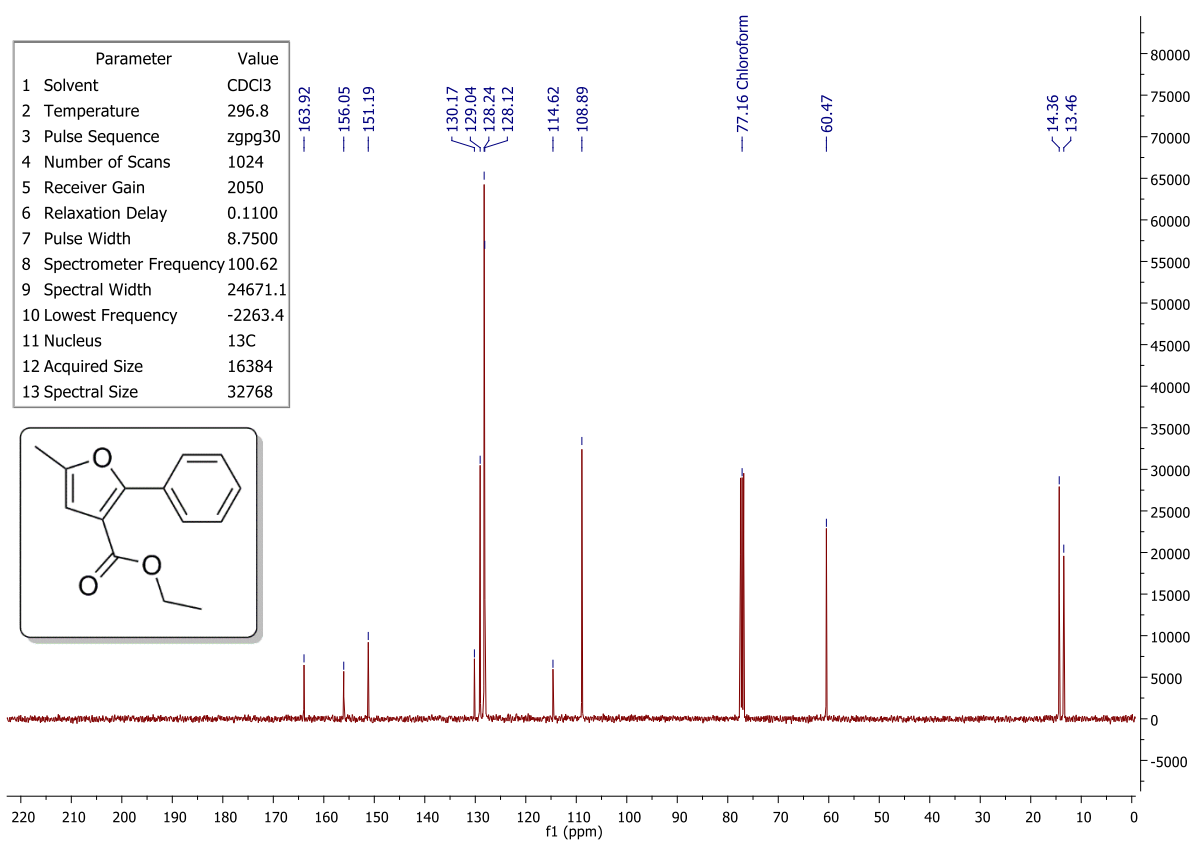


FIGURA 8.124 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **13f**.

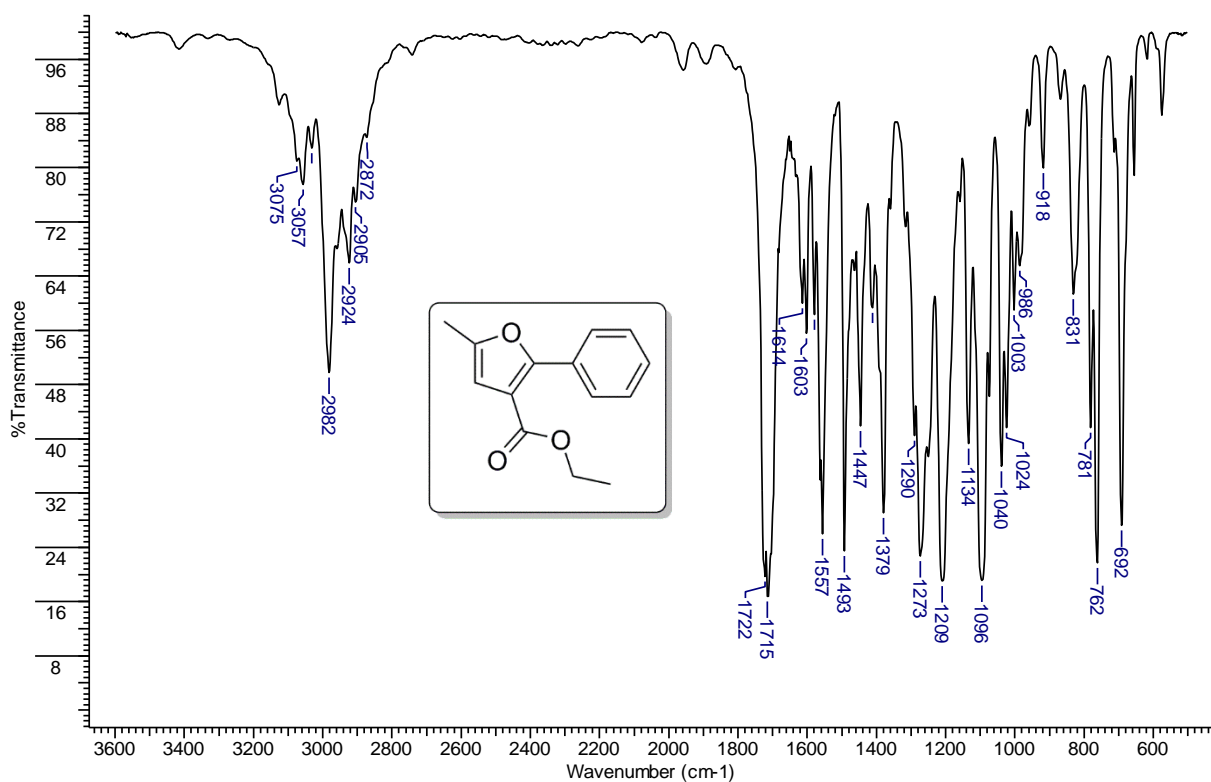


FIGURA 8.125 – Espectro de IV (filme) do **13f**.

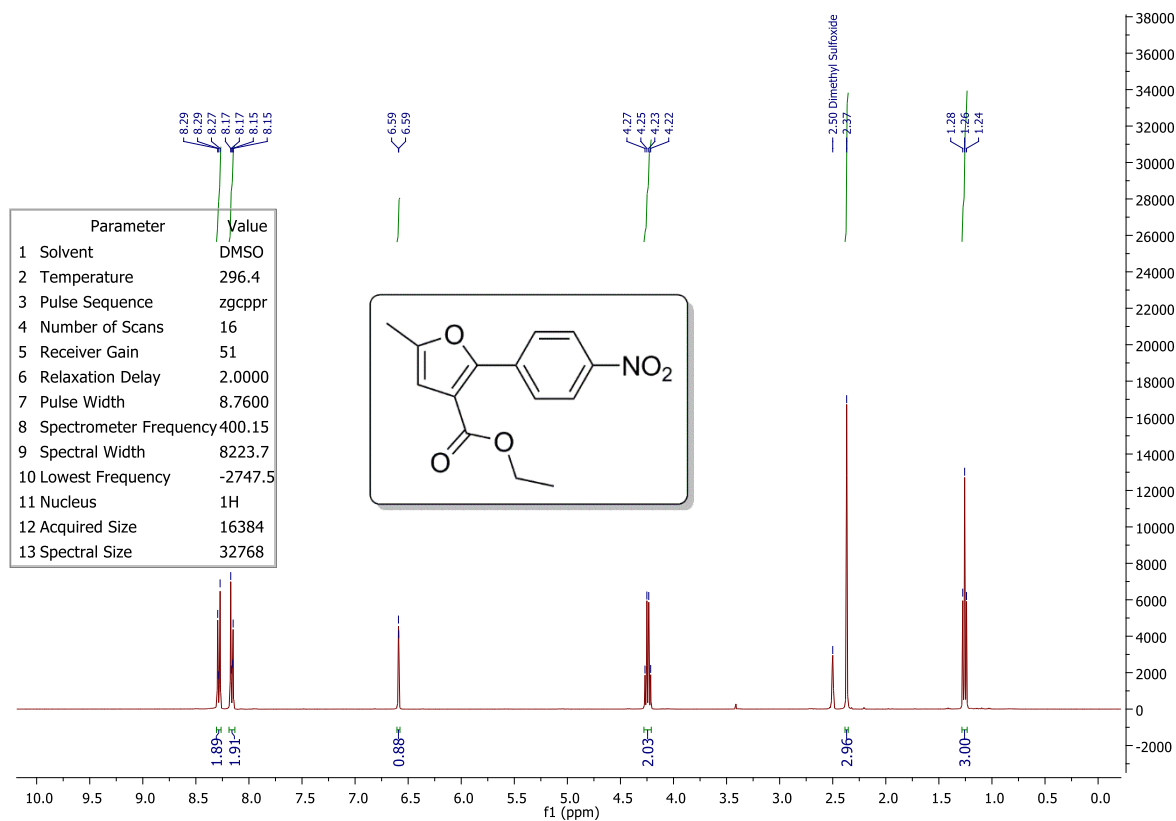


FIGURA 8.126 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) do **13g**.

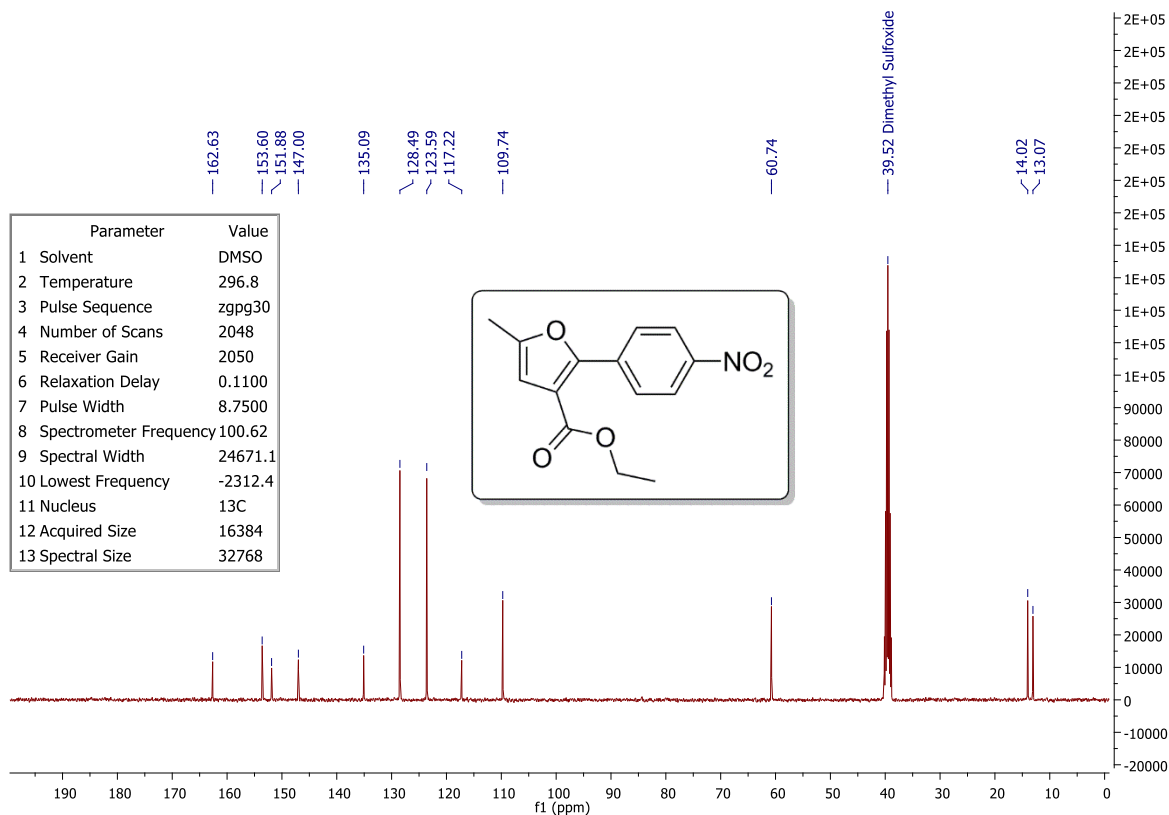


FIGURA 8.127 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO) do **13g**.

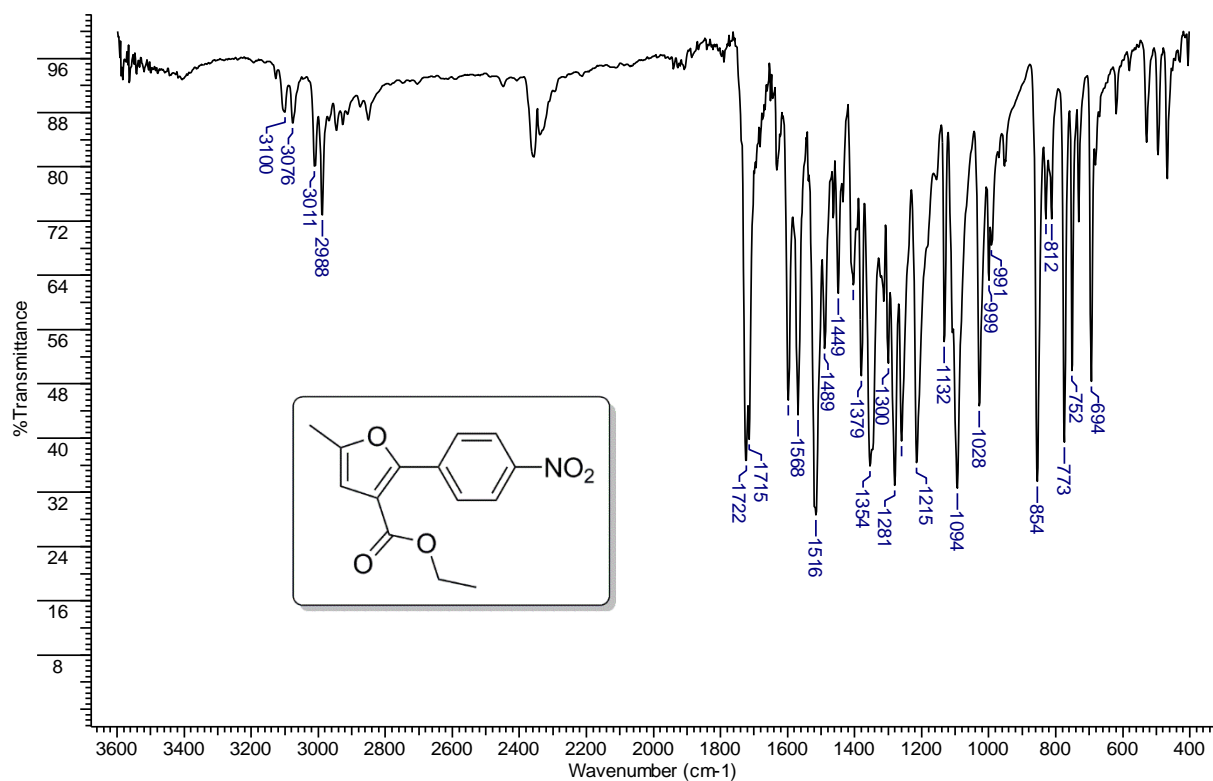


FIGURA 8.128 – Espectro de IV (pastilha KBr) do **13g**.

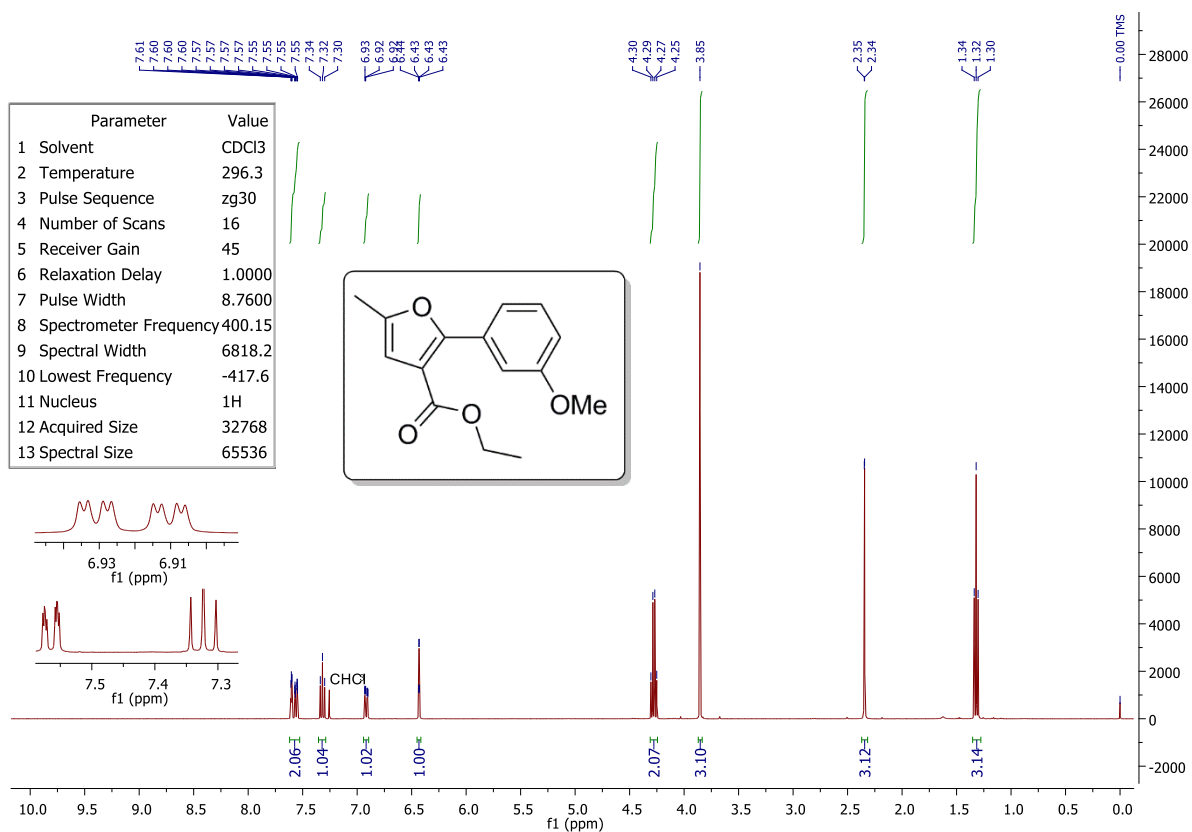


FIGURA 8.129 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **13h**.

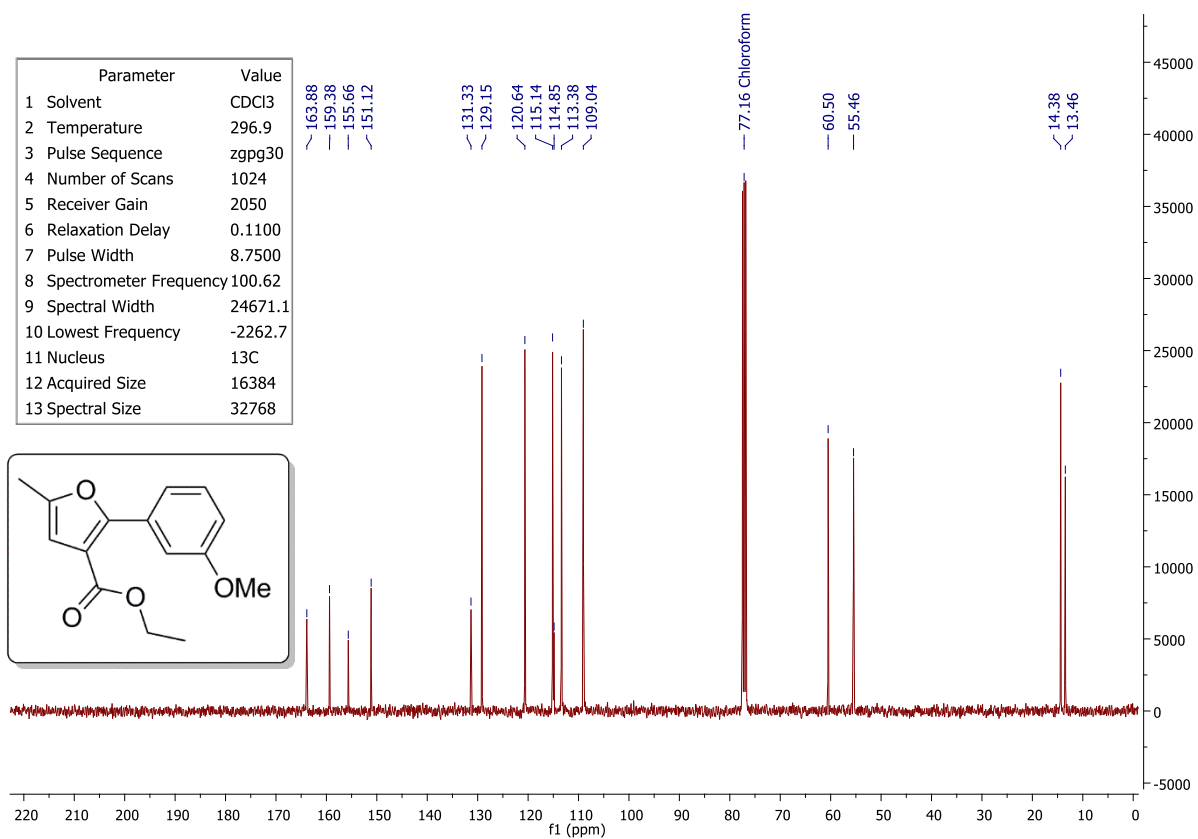


FIGURA 8.130 – Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do **13h**.

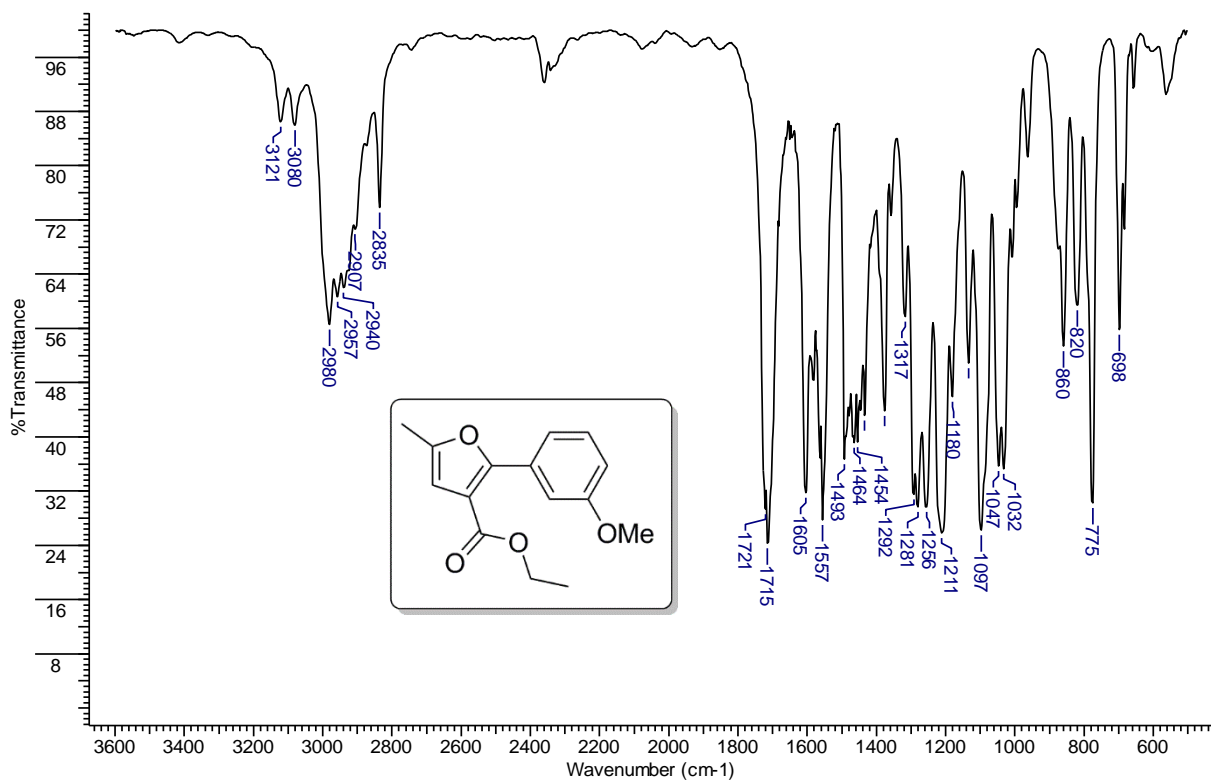


FIGURA 8.131 – Espectro de IV (filme) do **13h**.

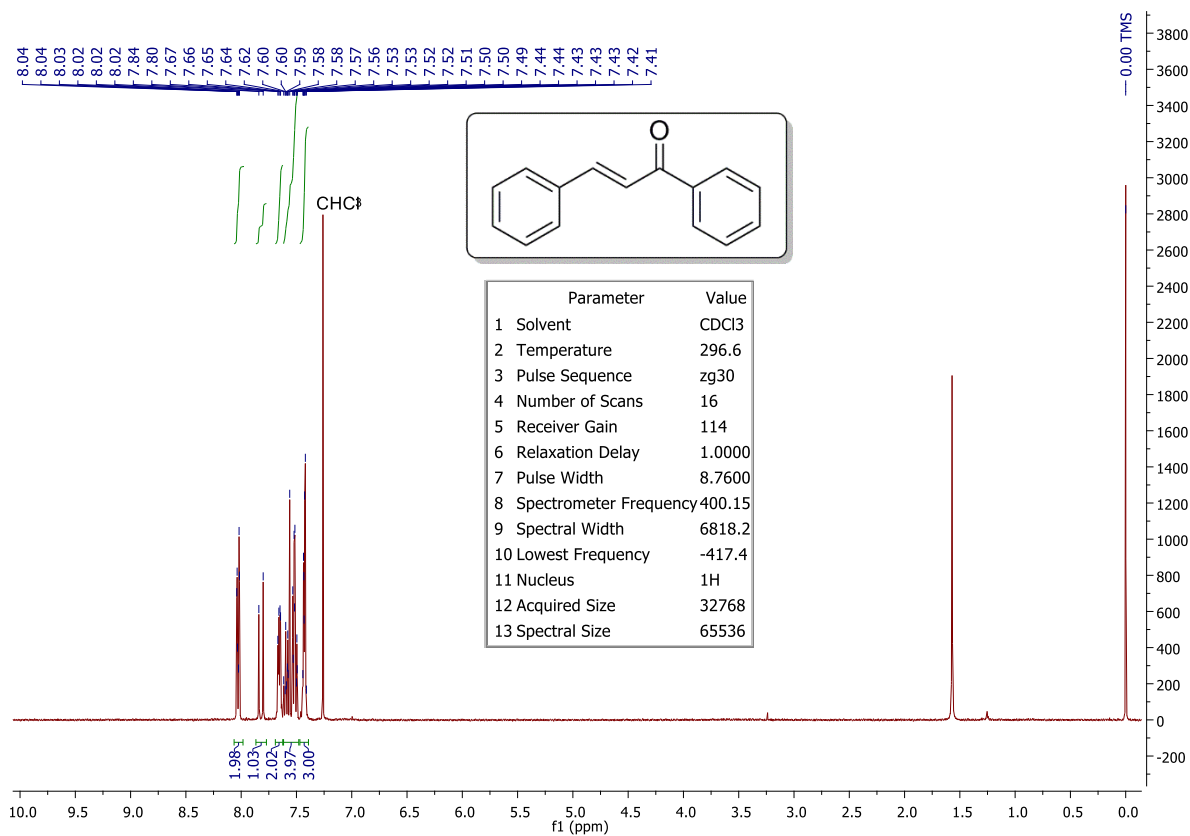


FIGURA 8.132 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **14**.

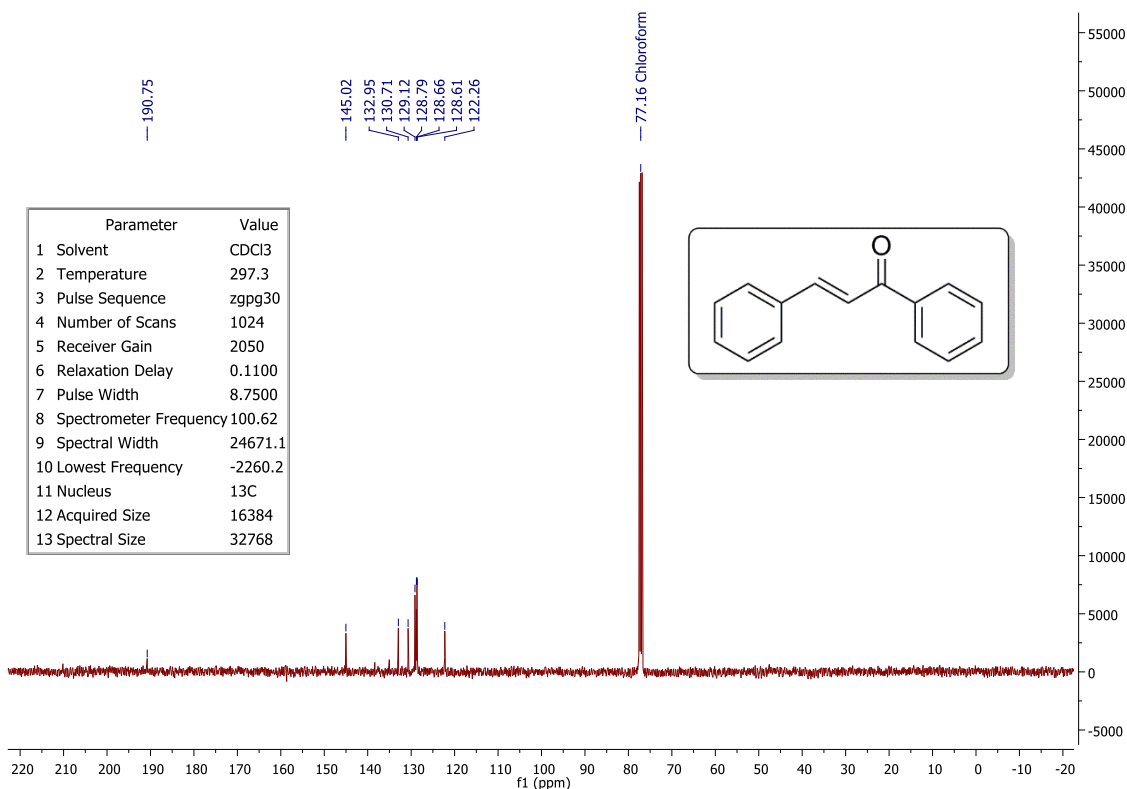


FIGURA 8.133 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **14**.

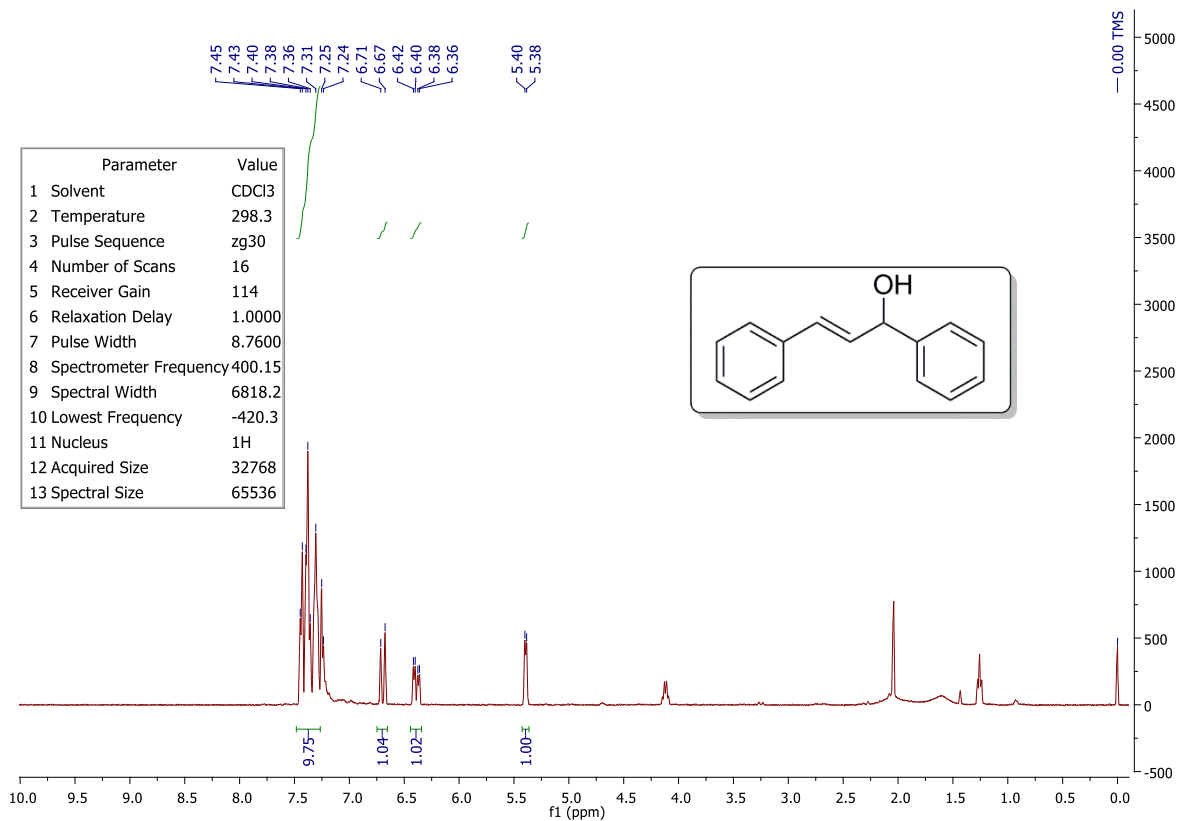


FIGURA 8.134 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **15**.

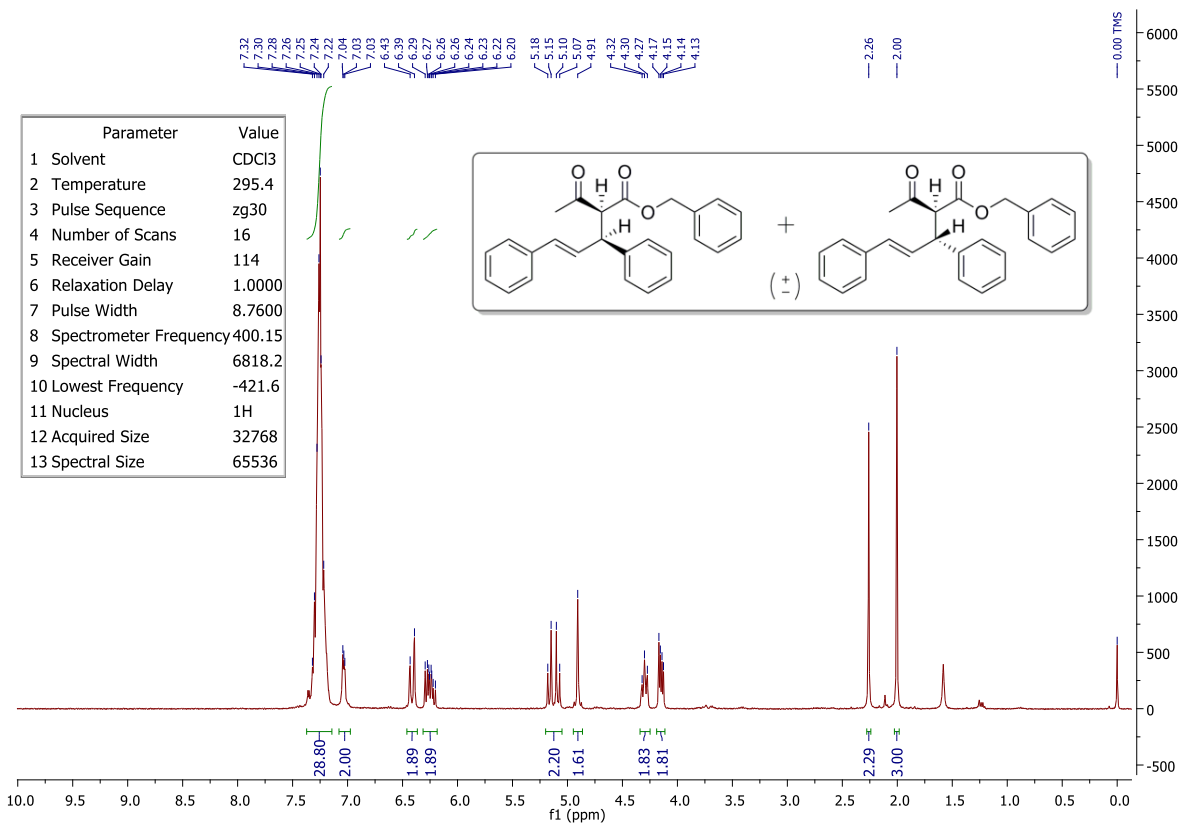


FIGURA 8.135 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do **16a**.

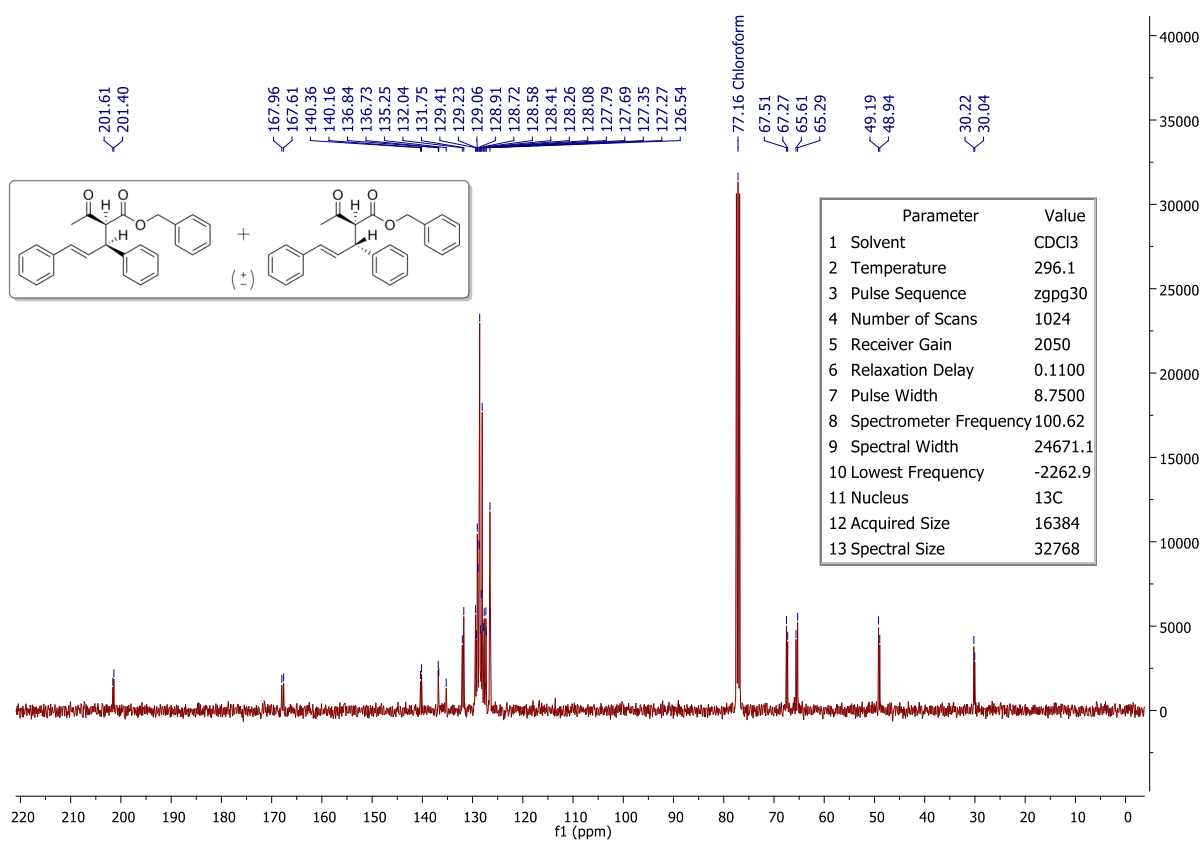


FIGURA 8.136 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do **16a**.

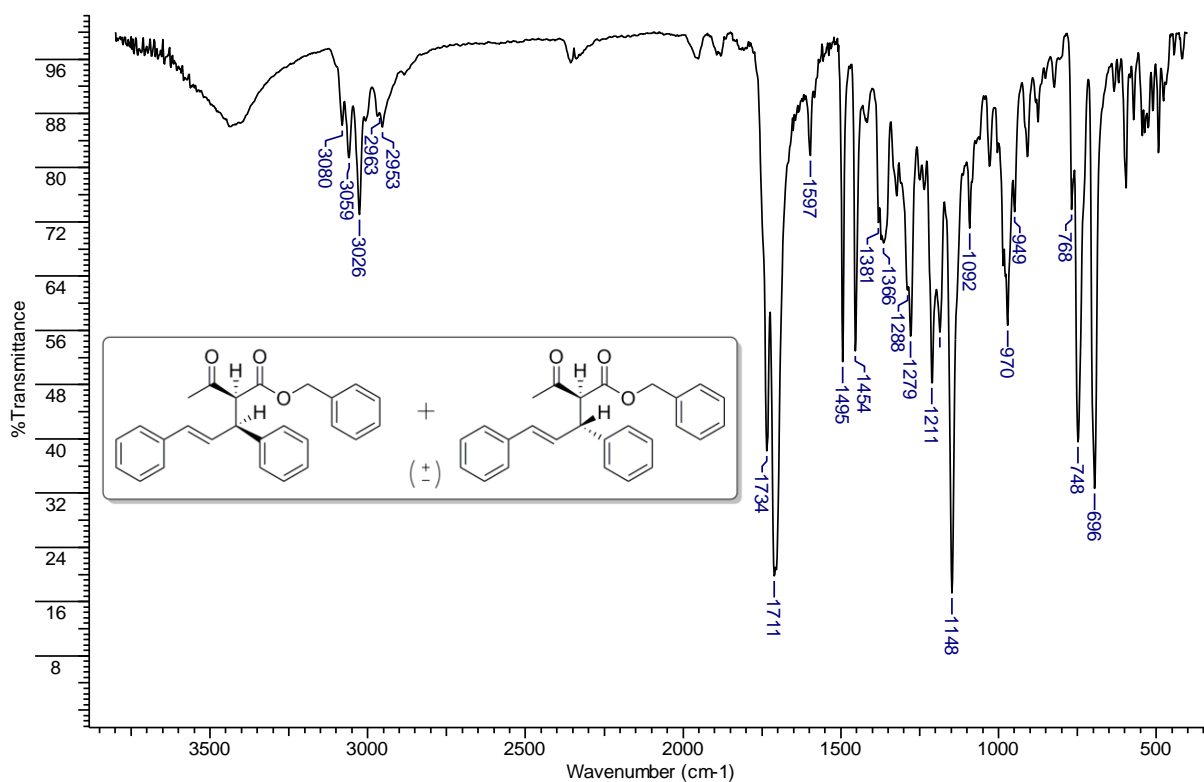


FIGURA 8.137 – Espectro de IV (pastilha KBr) do **16a**.

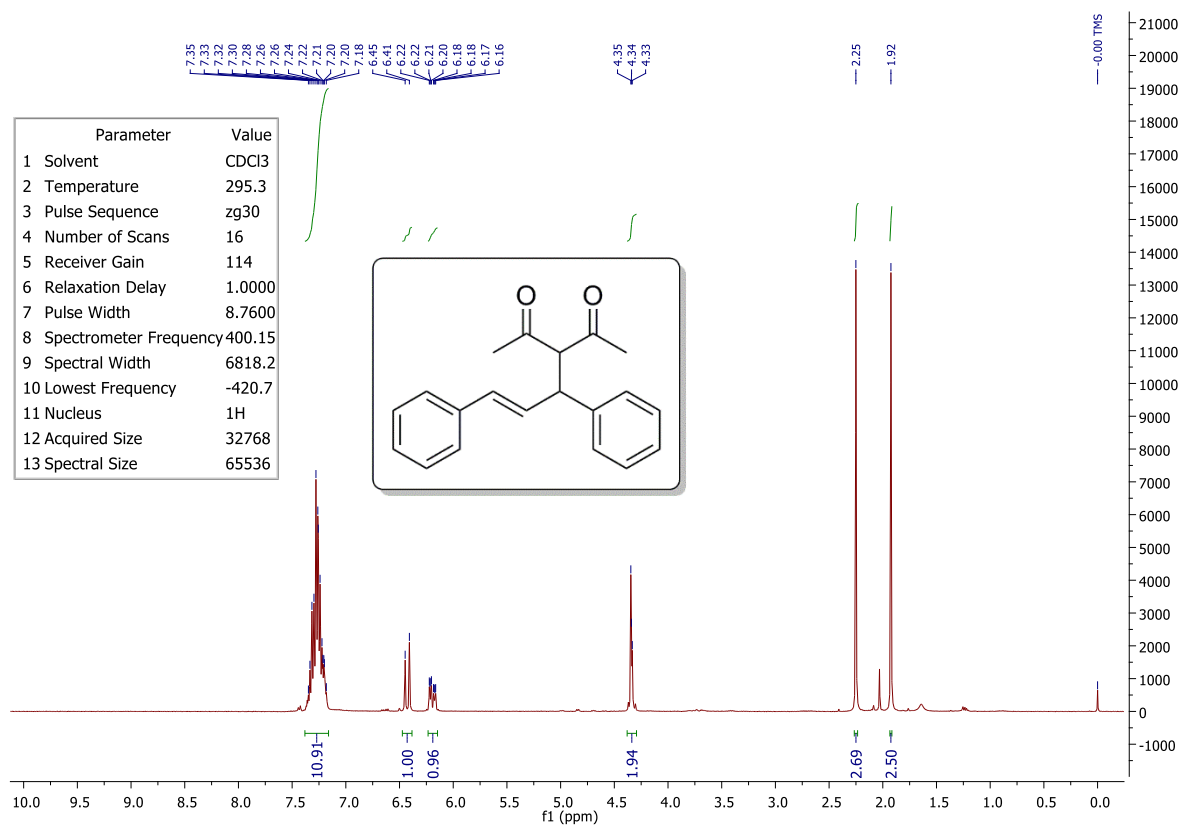


FIGURA 8.138 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do **16b**.

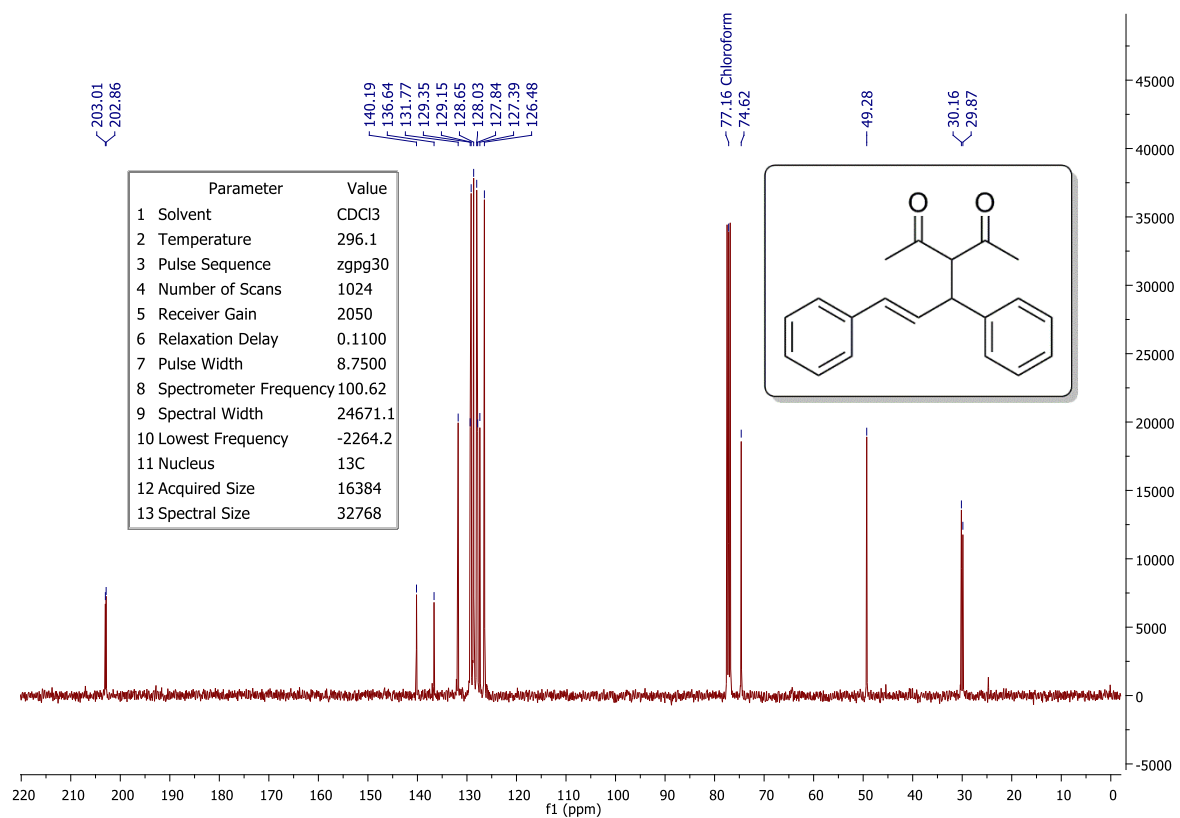


FIGURA 8.139 – Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do **16b**.

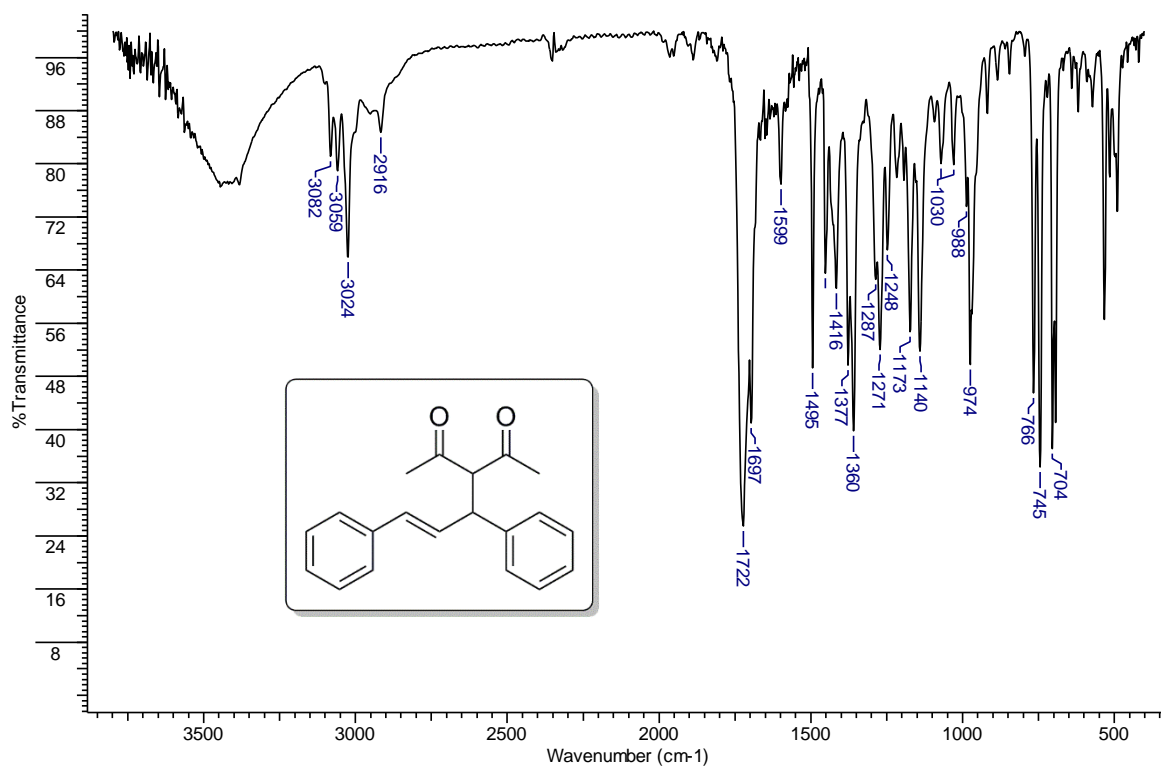


FIGURA 8.140 – Espectro de IV (pastilha KBr) do **16b**.