

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

*“PARAMETRIZAÇÃO DE LIGANTES EM REAÇÕES
CATALISADAS POR METAIS DE TRANSIÇÃO”*

Amanda Aline Barboza*

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTORA EM CIÊNCIAS, área de concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira
*bolsista CAPES

**SÃO CARLOS
2023**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

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

Folha de Aprovação

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Amanda Aline Barboza, realizada em 24/04/2023.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira (UFSCar)

Prof. Dr. Ataulpa Albert Carmo Braga (USP)

Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab (UFSCar)

Prof. Dr. Matheus Puggina de Freitas (UFLA)

Prof. Dr. Rodrigo Antonio Cormanich (UNICAMP)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Química.

Dedico com amor e carinho aos meus pais.

Agradecimentos

Agradeço à Deus pela minha existência, pelo amparo e pela força que me concede para enfrentar as adversidades da vida.

Ao professor Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira pela orientação, paciência, incentivo e confiança em meu trabalho. Seus ensinamentos, suporte e amizade foram essenciais para cumprir mais esta etapa.

Agradeço aos meus familiares especialmente aos meus queridos e amados pais, Maria e José, por sempre me encorajar e apoiar em todas as minhas escolhas e decisões. Agradeço por me ensinarem a importância do esforço e da perseverança, e pelo suporte incondicional que me permitiu alcançar mais esta conquista em minha vida.

Ao Attilio, meu amado namorado e melhor amigo, por me apoiar e estar sempre presente nos momentos difíceis e nos incontáveis momentos de alegria. Seu companheirismo, cuidado, amor e carinho foram essenciais e me deram forças para superar obstáculos ao longo do caminho. Agradeço também o suporte técnico, dedicação e disponibilidade para discutir minhas ideias e as revisões nos meus trabalhos.

As minhas amigas Meire, Juliana, Heloisa e Natália por todo apoio, carinho e amizade. Obrigada por ouvirem meus desabafos, pelos conselhos e pelas boas risadas.

Aos meus amigos do grupo de pesquisa, Attilio, Meire, Juliana, Guilherme, Mateus, Natasha, Ariel, Giovanna, Camila, Davi, João. E aos amigos de laboratório, Aline, Rodrigo, Danilo e Wytan. Agradeço pela parceria, trabalho em equipe, confraternizações, pelas boas discussões e por tornar essa jornada muito mais prazerosa e alegre.

Ao Dr. Tobias Gensch e seu grupo de pesquisa na TU Berlin, Maximilian, Henning, Iris, Vincent. Obrigada pela amizade e por terem me recebido com carinho e me integrado ao grupo durante o período do estágio no exterior. Vielen Dank!

À Universidade Federal de São Carlos, ao departamento de química e ao programa de pós-graduação em química por me fornecerem os recursos e as facilidades necessárias para concluir meu trabalho de pesquisa.

A todos os professores do departamento de química da UFSCar que contribuíram direta ou indiretamente para a minha formação acadêmica.

À CAPES, FAPESP, e CNPq 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. E o período de estágio no exterior pelo Edital N°41/2017 Programa Institucional de Internacionalização- CAPES-PrInt.

Lista de Abreviaturas

AcOEt – Ethyl acetate
AcOH – Acetic acid
BOX – Bisoxazoline ligand
BQ – 1,4-benzoquinone
CM – Cross metathesis
Cy - Cyclohexyl
DBU – 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM – Dichloromethane
DFT - Density functional theory
DMF – *N,N*-dimethylformamide
DMSO – Dimethylsulfoxide
DPE-Phos - Bis[(2-diphenylphosphino)phenyl] ether
Dppe – 1,2-Bis(diphenylphosphine)etane
ee – Enantiomeric excess
GC-FID – Gas chromatography-flame ionization detector
GC-MS – Gas chromatography-mass spectrometry
G-I – Grubbs catalyst first generation
G-II - Grubbs catalyst second generation
HG-I – Hoveyda-Grubbs catalyst first generation
HG-II – Hoveyda-Grubbs catalyst second generation
HOMO – Highest occupied molecular orbital
IBX - 2-Iodoxybenzoic acid
IR – Infrared
LFER - Linear free energy relationship
LOO - Leave-one-out
LUMO – Lowest unoccupied molecular orbital
m-CPBA – *meta*-Chloroperbenzoic acid
MIF - Macrophage migration inhibitory factor
MLR – Multivariate linear regression
NCI – Non-covalent interactions

NHC - *N*-heterocyclic carbene
NHK - Nozaki–Hiyama–Kishi reaction
PCA - Principal component analysis
PCC – Pyridinium chlorochromate
QSAR - Quantitative structure–activity relationship
QSRR - Quantitative structure-retention relationship
QSSR - Quantitative structure-selectivity relationship
RCM – Ring-closing metathesis
RMN – Nuclear magnetic resonance
ROCM - Ring-opening cross-metathesis
ROMP – Ring-opening metathesis polymerization
TBAB – Tetrabutylammonium bromide
TFA – Trifluoroacetic acid
THF – Tetrahydrofuran
TOF - Turnover frequency
TON - Turnover number

Lista de Tabelas

Tabela 1: Testes iniciais reação de oxopaladação.....	36
Tabela 2: Condições de otimização para obtenção de isoxazolina racêmica.....	38
Tabela 3: Condições de otimização para obtenção de isoxazolina enantiosseletiva.	43
Tabela 4: Variação de bases.....	47
Tabela 5: Variações de solventes.....	48
Tabela 6: Variação de fonte de Pd.	49
Tabela 7: Variação nas quantidades das espécies.....	50
Tabela 8: Determinação do fator de conversão do composto 7 vs. decano.	143
Tabela 9: Determinação do fator de conversão do composto 8 vs. decano.	143
Tabela 10: Determinação do fator de conversão do composto 9 vs. decano.	143
Tabela 11: Fatores de resposta.....	145
Tabela 12: Performance dos catalisadores por substrato testado.....	147

Lista de Figuras

Figura 1: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3	35
Figura 2: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4	37
Figura 3: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 8a	46
Figura 4: Cromatogramas de GC-MS das reações: a) envolvendo os substratos 1 e 4 (preto), b) envolvendo apenas o substrato 4 (rosa).	116
Figura 5: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 7	117
Figura 6: Cromatograma de GC-MS da reação de metátese envolvendo os substratos 1 e 6 . Pico 1: cis-1,4-diacetoxi-2-buteno (6); Pico 2: trans-1,4-diacetoxi-2-buteno; Pico 3: produto 7	118
Figura 7: Performance dos catalisadores para cada olefina testada na reação de metátese. ..	120
Figura 8: Espaço químico de catalisador de Ru.	122
Figura 9: Espaço químico de catalisador de Ru com rendimento médio na reação de metátese.	123
Figura 10: Modelo univariado para a olefina 1	127
Figura 11: Modelo univariado para a olefina 2 e 3	128
Figura 12: Colinearidade entre momento de dipolo e ângulo (X2-Ru-L).	129
Figura 13: Modelo de regressão linear multivariada para o rendimento das reações de metátese.	130
Figura 14: Representação de parâmetros das olefinas destacados pelo modelo multivariado.	131
Figura 15: Vetores de Sterimol nos complexos.	132
Figura 16: Termos s33_L e s33_X2 nos complexos de rutênio.	133
Figura 17: Curva de calibração composto 7	144
Figura 18: Curva de calibração composto 8	144
Figura 19: Curva de calibração composto 9	145

Lista de Esquemas

Esquema 1: Relações lineares de energia livre (LFER) e parâmetro σ_x de Hammett.	3
Esquema 2: Alguns exemplos de descritores moleculares estéricos, eletrônicos e híbridos.	4
Esquema 3: Fluxo de desenvolvimento dos modelos de regressão linear.	5
Esquema 4: Modelo preditivo de enantiosseletividade para arilação de Heck desidrogenativa de indóis.	6
Esquema 5: Modelo preditivo de enantiosseletividade para acoplamento C-N desidrogenativo catalisado por ácido fosfórico.	7
Esquema 6: Acoplamento estereodivergente desenvolvido usando métodos de parametrização.	8
Esquema 7: Reação de Mizoroki-Heck e mecanismo geral.	11
Esquema 8: Reação de Negishi e reação de Suzuki.	12
Esquema 9: Reação de Wacker e aspectos mecanísticos gerais.	13
Esquema 10: Caminho estereoquímico em reações de nucleopaladação intermolecular.	14
Esquema 11: Nucleopaladação intramolecular e a regra de Baldwin.	15
Esquema 12: Heterociclicização via nucleopaladação intramolecular.	15
Esquema 13: Primeira versão de oxopaladação catalítica enantiosseletiva intramolecular. ...	16
Esquema 14: Oxopaladação catalítica intramolecular desenvolvida por Hayashi.	16
Esquema 15: Oxopaladação catalítica intramolecular envolvendo espécies de Pd ^{IV}	17
Esquema 16: Nucleopaladação intramolecular envolvendo diferentes tipos de nucleófilos. ..	17
Esquema 17: Reações de oxi-carbonilação estereosseletivas.	18
Esquema 18: Carboeterificação intramolecular seguida de inserção catalisados por paládio. 19	
Esquema 19: Ciclizações em cascata através de intermediários cíclicos de Pd.	20
Esquema 20: Aminocarbonilação catalisadas por paládio com diferentes nucleófilos nitrogenados.	20

Esquema 21: Aminocarbonilação explorando <i>N</i> -tosilomoalilaminas.....	21
Esquema 22: Compostos tipo isoxazolininas.....	22
Esquema 23: Preparação de isoxazolininas via cicloadição.	23
Esquema 24: Preparação de isoxazolininas via oxopaladação.....	24
Esquema 25: Estratégias enantiosseletivas na síntese de isoxazolinina.	25
Esquema 26: Reação do tipo Wacker intramolecular com abordagem estereosseletiva na preparação de isoxazolininas.	26
Esquema 27: Pirazolininas com atividade biológica.....	27
Esquema 28: Pirazolininas via cicloadições [4+1] de azoalcenos derivados in situ a partir de hidrazonas.	28
Esquema 29: Cicloadições do tipo [3+2] na preparação de diidropirazolininas.....	29
Esquema 30: Síntese de pirazolininas através da reação assimétrica aza-Wacker.	30
Esquema 31: Síntese de pirazolininas via catálise de Pd(II)/Pd(IV).	31
Esquema 32: Resumo do plano de trabalho para a reação de heterociclicização/carbonilação em cascata catalisada por Pd.....	32
Esquema 33: Rota para a preparação das oximas β,γ -insaturadas.	33
Esquema 34: Formação do reagente de Grignard e reação de alilação.....	33
Esquema 35: Reação de oxidação do álcool alílico.	34
Esquema 36: Reação de condensação de cetona alílica com hidroxilamina.	34
Esquema 37: Ligantes tipo <i>N,N</i> selecionados para testar na reação.	39
Esquema 38: Redução de aminoácidos naturais.	40
Esquema 39: Síntese dos ligantes bisoxazolinina (BOX).....	40
Esquema 40: a) Reação de oxopaladação com o ligante BOX 6a, b) cromatograma da análise de UPLC da reação com o ligante 6a (vermelho) e abaixo o cromatograma da análise de UPLC da reação sem o ligante (laranja).	41

Esquema 41: Via catiônica e via neutra.	42
Esquema 42: Competição da isoxazolina e o ligante bidentado pela coordenação no paládio.	44
Esquema 43: Preparação do material de partida – hidrazona β , γ -insaturada.....	44
Esquema 44: Teste inicial da reação de nucleopalação com a hidrazona.	45
Esquema 45: Monofosfinas testadas experimentalmente na reação de azapalação.	51
Esquema 46: Limite de reatividade de ligantes monofosfinas em processos de acoplamento cruzado.	52
Esquema 47: Limite de reatividade de monofosfinas para a metodologia desenvolvida.	53
Esquema 48: Bisfosfinas testadas experimentalmente na reação de nucleopalação.....	54
Esquema 49: Relação linear entre estrutura e rendimento para as bisfosfinas.	55
Esquema 50: Piridinas testadas na reação de azapalação.....	55
Esquema 51: Relação linear entre a estrutura da piridina e o rendimento da reação.....	56
Esquema 52: Ciclo catalítico proposto.	57
Esquema 53: Rota sintética para a preparação do material de partida com diferentes padrões de substituição.	58
Esquema 54: Materiais de partida hidrazonas (7) para o escopo.....	59
Esquema 55: Escopo variando os substituintes R1.....	60
Esquema 56: Escopo variando os substituintes R2 e R3.	61
Esquema 57: Reação de metátese com o mecanismo geral.	98
Esquema 58: Tipos de metáteses de olefinas.....	99
Esquema 59: Distribuição estatística dos produtos de metátese cruzada com olefinas tipo I em função do número de equivalentes.....	101
Esquema 60: Modelo geral para seletividade e reatividade em metátese cruzada proposta por Grubbs.....	101

Esquema 61: Estrutura geral dos catalisadores de Ru usados em metátese de olefinas e alguns exemplos comerciais.....	102
Esquema 62: Mecanismo geral de metátese com Ru.....	103
Esquema 63: Variações nos catalisadores de Ru.....	105
Esquema 64: Variações no NHC nos catalisadores de Ru.....	106
Esquema 65: Produtividade de catalisadores de rutênio em termos de propriedades eletrônicas e geométricas.	108
Esquema 66: Desenvolvimento de um catalisador seletivo para reação de etenólise de alcenos cíclicos proposto por Togni e colaboradores.	109
Esquema 67: Catalisadores heterogêneos de Mo em reações de metátese de olefinas usando métodos de parametrização.....	110
Esquema 68: Métodos gerais de preparação de olefinas.	111
Esquema 69: Primeiros protocolos para a preparação de olefinas trissubstituídas via metátese cruzada.	111
Esquema 70: Protocolo para a preparação de olefinas trissubstituídas volumosas via metátese cruzada.	112
Esquema 71: Protocolo para a preparação de olefinas trissubstituídas com substratos especificamente projetados.	113
Esquema 72: Esquema geral com a reação de estudo, estrutura dos substratos e alguns exemplos de estrutura do catalisador.	114
Esquema 73: Condições reacionais de Wittig.....	115
Esquema 74: Teste reação de metátese entre os compostos 1 e 4	115
Esquema 75: Teste reação de metátese entre o composto 6 e o substratos 1	116
Esquema 76: Reação de metátese entre a olefina 6 e as olefinas 2 e 3	118
Esquema 77: Estruturas dos catalisadores de Ru.....	119
Esquema 78: Fluxograma geral para modelagem dos catalisadores de rutênio.....	125

Esquema 79: Estruturas dos catalisadores de Ru da série Ind – variando somente o NHC. .	126
Esquema 80: Exemplos de catalisadores tipo HG-II. *rendimento isolado dentro de parênteses.	133
Esquema 81: Tensor de blindagem dos carbenos e alguns exemplos de catalisadores.	135
Esquema 82: Equação matemática do modelo multivariado e estruturas dos catalisadores com os melhores resultados preditos para cada substrato.....	136

RESUMO

PARAMETRIZAÇÃO DE LIGANTES EM REAÇÕES CATALISADAS POR METAIS DE TRANSIÇÃO. A abordagem de métodos estatísticos capazes de prever com precisão a relação entre a estrutura do catalisador e a reatividade representa um grande impacto no desenvolvimento de reações, uma vez que tanto sua reatividade quanto seletividade quando empregados em reações orgânicas estão diretamente relacionadas aos seus aspectos estruturais. No caso da catálise por metais de transição essa parametrização fornece informações rápidas, que são resumidamente identificadas em descritores estruturais, e estimativas relevantes sobre a estrutura e respectiva atividade de novos ligantes. Aqui listamos os principais resultados obtidos no desenvolvimento e uso da parametrização de ligantes para orientar, prever e explicar a descoberta e desenvolvimento de novos catalisadores e metodologias. No contexto de reações de nucleopalação, destacamos as reações do tipo Wacker que empregam reações de carbonilação de ligações duplas não ativadas por captura de CO em um processo catalisado por paládio. Apresentamos uma nova metodologia para obter derivados de ésteres de pirazolina tolerante a diferentes substituições em posições estratégicas do material de partida conforme demonstrado pelo estudo de escopo. Por meio de estudos estatísticos, foi possível observar que a moleza molecular (η) da piridina tem relação direta com o rendimento – exceto para as piridinas mais volumosas. Para ligantes de monofosfinas, a análise de limiar de reatividade revelou que ligantes mais volumosos estão associados aos piores resultados. Quando as bisfosfinas estão envolvidas, o ângulo entre os substituintes do fósforo no complexo com PdCl₂ indica um papel importante, o que pode ser interpretado em termos de flexibilidade do ligante. Em suma, a análise de parametrização de ligantes de fosfina e bases de piridina em geral revelou influências dominantes de efeitos estéricos que podem implicar a formação de espécies de paládio bis-ligadas e um papel prejudicial da coordenação de piridinas em catalisadores ativos. Em sequência, relatamos nossos esforços para integrar ferramentas de ciência de dados e química computacional para orientar, prever e explicar o desenvolvimento de catalisadores sintéticos no contexto da metátese cruzada catalisada por rutênio na síntese de olefinas trissubstituídas. Para investigar a reatividade do substrato em relação aos catalisadores, realizamos reações com 3 derivados de metilenocicloexano, *cis*-1,4-diacetoxi-2-buteno e 28 catalisadores à base de Ru. Esses resultados experimentais foram integrados com descritores moleculares estéricos e eletrônicos obtidos para os complexos de Ru para parametrizar a estrutura do catalisador em relação ao rendimento da reação. Nossos resultados indicam que, embora a estrutura geral dos pré-catalisadores de metátese de olefinas à base de rutênio seja altamente modular, o uso de carbenos como um dos ligantes neutros tem o maior impacto no desempenho dessas reações. A variação no padrão de substituição do anel aromático ligado aos nitrogênios do NHC compreende a maior variabilidade de resultados para os substratos desafiadores, porém, não foi possível observar uma correlação clara. No entanto, por meio da parametrização do catalisador encontramos correlações e modelos univariados e multivariados para prever o resultado de novas estruturas para ampliar o escopo do catalisador utilizado nestas importantes reações.

ABSTRACT

PARAMETERIZATION OF LIGANDS IN TRANSITION METAL CATALYZED REACTIONS. The approach of statistical methods capable of accurately predicting the relationship between catalyst structure and reactivity represents a major impact on reaction development, since both reactivity and selectivity of the catalyst employed in organic reactions are directly related to its structural aspects. In the case of transition metal catalysis, this parameterization provides quick information and relevant estimates about the structure and respective activity of new ligands that are briefly identified in structural descriptors that influence the desired activity. Here we list key results obtained in the development and use of ligand parameterization to guide, predict and explain the discovery and development of new catalysts and methodologies. In the context of nucleopalladation reactions, we highlight Wacker-type reactions that employ carbonylation reactions of double bonds not activated by CO capture in a palladium-catalyzed process. We present a new methodology to obtain pyrazoline ester derivatives tolerant to different substitutions at strategic positions in the starting material as demonstrated by the scope study. By statistical studies, it was possible to observe that the molecular softness (η) of the pyridine has a direct relationship with the yield - except for the bulkiest pyridines. For monophosphine ligands, the reactivity threshold analysis revealed that bulkier ligands are associated with the worst results. When bisphosphines are involved, the angle between the phosphorus substituents in the complex with PdCl₂ indicates an important role, which can be interpreted in terms of flexibility of the ligand. In summary, the parameterization analysis of phosphine ligands and pyridine bases in general revealed dominant influences of steric effects that may imply the formation of bis-ligated palladium species and a detrimental role of pyridine coordination in active catalysts. In sequence, we report our efforts to integrate data science and computational chemistry tools to guide, predict, and explain synthetic catalyst development in the context of ruthenium-catalyzed cross-metathesis in the synthesis of trisubstituted olefins. To investigate the reactivity of substrate versus catalysts, we performed reactions with 3 methylenecyclohexane derivatives (challenging substrates), *cis*-1,4-diacetoxy-2-butene and 28 Ru-based catalysts. These experimental results were integrated with molecular steric and electronic descriptors obtained for the Ru complexes to parameterize the catalyst structure in relation to the reaction yield. Our results indicate that although the overall structure of ruthenium-based olefin metathesis precatalysts is highly modular, the use of carbenes as one of the neutral ligands has the greatest impact on the performance of these reactions. The variation in the substitution pattern of the aromatic ring bonded to the NHC nitrogens comprises the greatest variability in results for the challenging substrates, still, no clear correlation could be observed. However, through catalyst parameterization we found correlations and univariate and multivariate models to predict the outcome of new structures to broaden the scope of the catalyst used in these important reactions.

Sumário

1 - Visão geral	1
1.1 Introdução	1
1.2 Parametrização.....	1
2 - Nucleopalação	10
2.1 Introdução	10
2.1.1 Reações catalisadas por Paládio	10
2.1.2 Nucleopalações do tipo Wacker.....	13
2.1.3 Processos em cascata como funcionalizações em reações do tipo Wacker.....	18
2.1.4 Funcionalizações do tipo carbonilação	19
2.1.5 Síntese de Isoxazolinias	21
2.1.6 Síntese de Pirazolinias	26
2.2 Objetivos.....	32
2.3 Resultados e Discussão.....	33
2.3.1 Preparação do material de partida para a síntese de isoxazolinias	33
2.3.2 Condições Reacionais para Oxopalação	35
2.3.3 Teste de Ligantes Quirais do tipo <i>N,N</i>	39
2.3.4 Preparação do material de partida para a síntese de pirazolinias.....	44
2.3.5 Condições Reacionais para Azapalação.....	45
2.3.6 Estudo de parametrização	50
2.3.7 Escopo da reação de azapalação	57
2.4 Conclusão	62
2.5 Materiais e Métodos	63
2.6 Procedimentos Experimentais	64
3 - Metátese de olefinas	98
3.1 Introdução	98
3.1.1 Metátese cruzada catalisada por Ru.....	100
3.1.2 Desenvolvimento de catalisadores.....	104
3.1.3 Parametrização no desenvolvimento de catalisadores para metátese	107
3.1.4 Síntese de olefinas trissubstituídas	110
3.2 Objetivo	114
3.3 Resultados e Discussão.....	115
3.3.1 Preparação do material de partida e adequação da condição reacional de metátese.....	115
3.3.2 Triagem de catalisadores	118
3.3.3 Análise do espaço químico dos catalisadores de rutênio.....	121
3.3.4 Modelagem estatística dos catalisadores	124

3.3.5 Modelos Univariados	126
3.3.6 Modelo Multivariado	129
3.3.7 Predições utilizando o modelo multivariado	135
3.4 Conclusões e Perspectivas	138
3.5 Materiais e Métodos	139
3.6 Procedimentos Experimentais	140
4 - Referências Bibliográficas	155
5 - Apêndice - Nucleopaladação.....	177
6 - Apêndice – Metátese de olefinas.....	235

1 - Visão geral

1.1 Introdução

Os temas de sustentabilidade, conservação de energia e de recursos tem forte apelo na sociedade e impactam significativamente as atividades industriais e de pesquisa, especialmente na área de química. A ascensão da digitalização em química cria oportunidades para aumentar a eficiência e a sustentabilidade na otimização de processos e de desenvolvimento de materiais, transformações, substratos e de catalisadores. Nesse contexto, a busca orientada por dados assim como a digitalização tem sido indicada como o futuro da indústria química.¹

No campo da catálise a busca por novos catalisadores é tradicionalmente um processo empírico. Esse processo depende do conhecimento e da intuição humana, que se ampara na triagem extensiva das variáveis de reação, uma por vez. Desse modo, o catalisador e as condições da reação são em sua maioria intimamente dependentes da estrutura dos materiais de partida. Assim, o protocolo desenvolvido tende a perder a eficiência quando aplicado a outro alvo sintético, exigindo etapas adicionais de otimização do protocolo. Esses desafios são comuns e representam a complexidade de se trabalhar em espaços químicos multidimensionais.

Neste contexto, o fluxo de trabalho digital tem se destacado devido as vantagens e o potencial que representam para abordagens multiparâmetros, onde todos os dados relevantes são utilizados e as ferramentas de aprendizado de máquina são exploradas para orientar, prever e explicar experimentos. Os notáveis avanços com relação a essas ferramentas^{2,3} tem facilitado o uso de conjuntos de dados volumosos e algoritmos mais avançados, elevando a aplicação em vários estágios de otimização e compreensão de reações orgânicas e catalisadas por metais de transição.

1.2 Parametrização

O desenvolvimento de novos catalisadores tem sido baseado tradicionalmente no empirismo. Isso significa que a correlação entre estrutura molecular e reatividade é obtida por meio da dedução de possíveis e diversos efeitos estruturais que podem alterar a atividade catalítica. Embora recorrente, esse método qualitativo possui como limitante a baixa capacidade de analisar grandes quantidades de dados e identificar as correlações multidimensionais referentes a eficiência do catalisador.

A técnica de *design of experiment* (DoE) tem sido explorada em processos químicos para obter os dados por meio da variação sistemática e simultânea dos parâmetros, permitindo

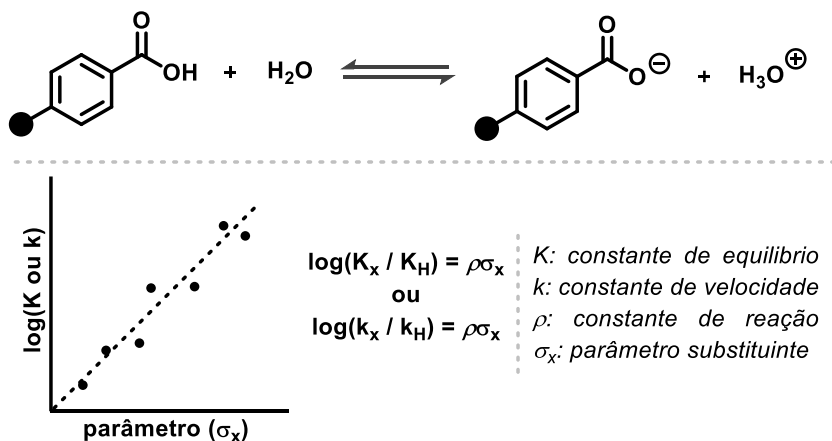
assim a identificação daqueles que são significativos, utilizando menos experimentos do que o método tradicional.⁴⁻⁸ No entanto, sua aplicação é desafiadora em reações catalíticas, especialmente por metais de transição, devido ao maior número de parâmetros e a natureza discreta e descontínua de solventes e aditivos, bem como referente a combinação metal/ligante.^{9,10}

Nas últimas duas décadas, avanços significativos foram observados para o estudo dos efeitos estruturais dos catalisadores e a reatividade do sistema através do uso de métodos computacionais.¹¹⁻¹⁷ Dentre os métodos mais comuns, destaca-se os que fazem uso de cálculos mecânicos quânticos para orientar as modificações do catalisador a partir de uma visão a nível molecular do processo reativo. Apesar do grande impacto no desenvolvimento de novos catalisadores, este tipo de abordagem tem uma aplicação limitada, visto que o método requer o conhecimento prévio sobre os aspectos estruturais responsáveis pela atividade desejada. Além disso, o alto custo computacional que está associado aos cálculos de estado de transição impõe restrições à obtenção de informações sobre esses aspectos estruturais.

Protocolos computacionalmente menos intensivos capazes de avaliar possíveis catalisadores *in silico* antes de testá-los no laboratório, têm ganhado destaque na literatura como uma ferramenta acelerada para o design de novos catalisadores. Essa estratégia é baseada em quimioinformática, conceito que abrange diversos métodos para resolução de problemas em química com uso da informática, e que tem sido utilizada há muito tempo no desenvolvimento de moléculas com atividade biológica relevante, recebendo o nome de QSAR.¹⁸ Neste tipo de aplicação, o processo de otimização de moléculas é guiado por métodos estatísticos correlacionando características estruturais com atividade biológica.¹⁹ No contexto de catálise, essa abordagem busca relacionar quantitativamente propriedades estruturais com reatividade do catalisador (QSRR) ou com seletividade (QSSR).

Essas estratégias têm origem nas relações lineares de energia livre (*Linear Free Energy Relationships* - LFER), que correlacionam reatividade química à um parâmetro descritor de uma subunidade ou da molécula inteira através de uma abordagem matemática, das quais o exemplo clássico é a relação de Hammett (Esquema 1).²⁰ Em 1937, Hammett apresentou uma descrição quantitativa dos efeitos do substituinte em compostos orgânicos.²¹ O parâmetro σ_x de Hammett foi obtido a partir da constante de ionização do ácido benzóico e derivados. Ele descreve efeitos eletrônicos de substituintes na estabilização do íon benzoato correspondente. Sabe-se que substituintes doadores de elétrons desestabilizam esses íons, enquanto

substituintes retiradores de elétrons tem o efeito contrário. A relação de Hammett pode ser estendida para uma gama de reações correlacionando contribuições de indução e ressonância de substituintes para a reatividade de compostos orgânicos.

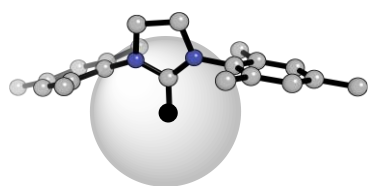


Esquema 1: Relações lineares de energia livre (LFER) e parâmetro σ_x de Hammett.

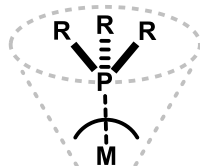
Os primeiros trabalhos de LFER eram fundamentados no uso de parâmetros simples e obtidos experimentalmente, limitando a aplicação e a compreensão dessa técnica em sistemas mais complexos. Por outro lado, a evolução dos métodos quânticos permitiu que parâmetros obtidos computacionalmente fossem utilizados, facilitando e ampliando o escopo de aplicação desses modelos. Por apresentarem boa precisão e baixo custo computacional, tais parâmetros ganharam destaque na retomada dos trabalhos baseados em LFER.^{22,23}

O método LFER é bem estabelecido e permite que mesmo sem o conhecimento prévio do mecanismo para uma classe de reação qualquer, o substituinte variável seja parametrizado ou descrito em termos de parâmetros eletrônicos e/ou estéricos. O desenvolvimento de parâmetros capazes de descrever quantitativamente os efeitos estéricos ganharam especial atenção principalmente em trabalhos que buscavam a otimização de processos catalíticos seletivos, visto que as contribuições estéricas controladas e precisas, em posições estratégicas dos catalisadores, são fundamentais durante o processo de indução assimétrica. Alguns exemplos de descritores estéricos encontrados na literatura (Esquema 2) são os parâmetros de Taft²⁴ e Charton,²⁵ valores de Sterimol,²⁶ volume ocupado,²⁷ ângulo do cone de Tolman,²⁸ ângulos de torção, comprimentos de ligação e ângulos de mordida.^{29,30}

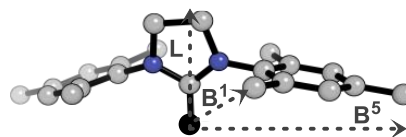
Descritores Moleculares Estéricos



Volume ocupado (%)

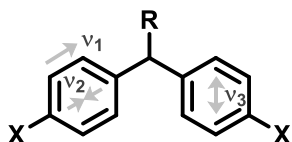


Cone de Tolman (θ)

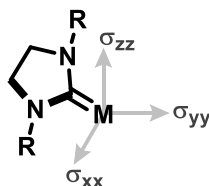


Sterimol (L, B^1, B^5)

Descritores Moleculares Eletrônicos



Frequências e intensidades de IV



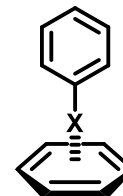
Tensor de blindagem RMN

Descritores Moleculares Híbridos

Interações Não Covalentes



π -stacking

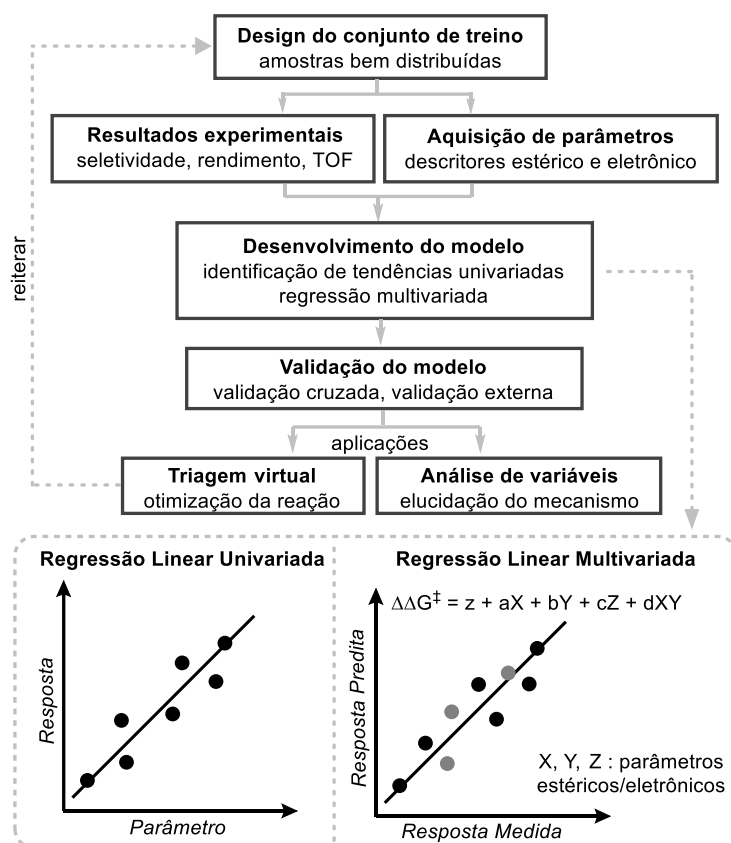


T-shaped

Esquema 2: Alguns exemplos de descritores moleculares estéricos, eletrônicos e híbridos.

As propriedades eletrônicas do catalisador também são importantes e podem ser moduladas através dos ligantes a fim de resultar em mudanças significativas na reatividade e seletividade do catalisador, apesar de serem consideradas menos influentes do que os fatores estéricos em processos assimétricos. Embora sejam considerados parâmetros eletrônicos, a maioria também traz informações estruturais atreladas com a densidade eletrônica. Alguns exemplos de parâmetros que são utilizados como descritores eletrônicos na literatura (Esquema 2) são o parâmetro de Hammett,^{21,31-35} frequências e intensidades de infravermelho (IR),³⁶⁻⁴¹ cargas atômicas,⁴²⁻⁴⁶ constantes de acoplamento e tensores de blindagem (RMN),⁴⁷⁻⁵⁷ potencial redox,^{38,58,59} parâmetros de interação não covalente (NCI).⁶⁰⁻⁶⁵

Apesar da execução relativamente fácil, a abordagem LFER pode ser considerada reducionista e apresentar pouca eficiência em casos complexos, nos quais a contribuição de um único parâmetro é insuficiente para descrever o processo. Nesse contexto, uma versão multivariada das LFER pode capturar as contribuições de vários descritores moleculares (variáveis independentes), relacionando-as com a resposta de interesse (variável dependente). Dessa forma, é obtida uma função algébrica em que cada descritor possui um coeficiente de contribuição no modelo matemático resultante (Esquema 3).

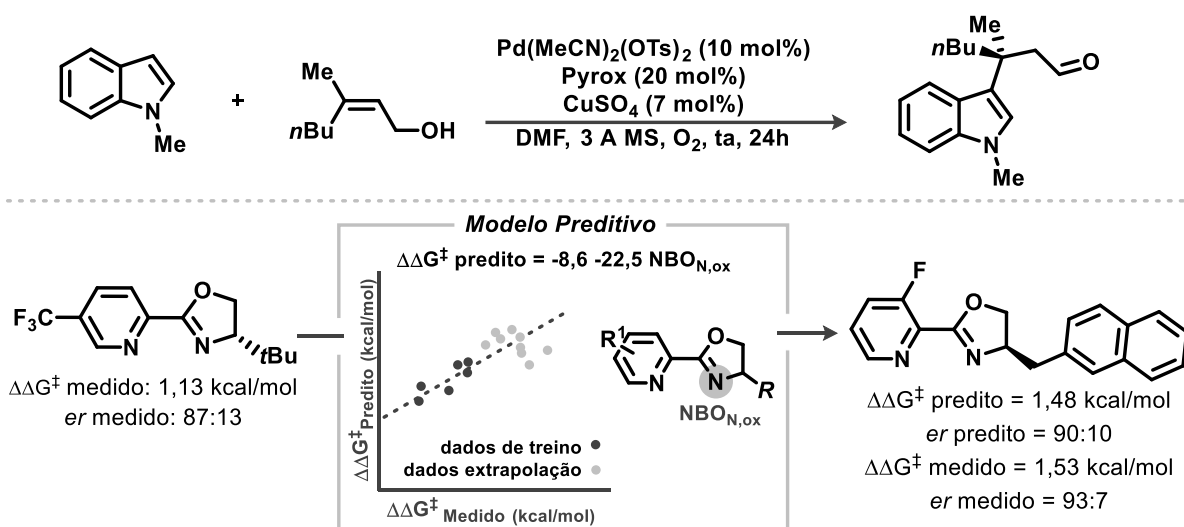


Esquema 3: Fluxo de desenvolvimento dos modelos de regressão linear.

É importante que, para utilizar ou interpretar esses modelos, o processo de validação seja executado previamente. Em geral, validações internas e externas são utilizadas para avaliar a confiabilidade e capacidade preditiva de modelos. Na validação cruzada, que é um tipo de validação interna, o conjunto de dados ou pontos utilizados para treinar o modelo é removido um a um ou em subgrupos e então são preditos com base em um modelo ajustado a partir do conjunto restante de dados utilizando a mesma combinação de parâmetros.^{66,67} Exemplos destas validações são o *Leave One Out (LOO)* e o *k-fold*, respectivamente. A generalidade do modelo é avaliada pela precisão das previsões. Já na validação externa, uma parte da amostra de resultados pode ser separada do conjunto de treino do modelo. Essa amostra ou conjunto de teste externo, tem suas respostas preditas pelo modelo e o erro de predição é então estimado em relação ao valor predito e o valor experimental obtido previamente.⁶⁸

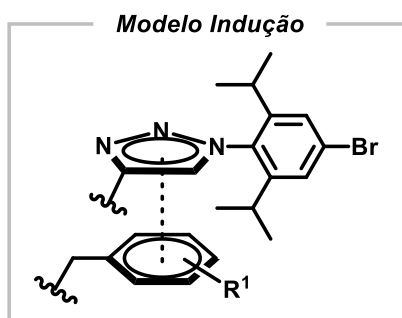
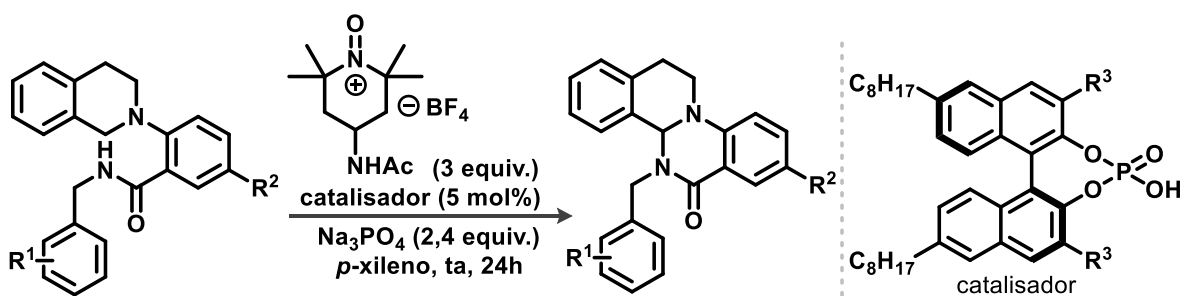
O modelo validado tem duas aplicações principais, a saber: prever o resultado para uma biblioteca virtual de candidatos (triagem virtual) e a interpretação dos parâmetros relevantes usados como variáveis predictoras para obter *insights* mecanísticos.

A aplicação clássica de modelos quantitativos é a triagem virtual.¹⁵ Um exemplo dessa abordagem para facilitar a otimização do catalisador foi dada por Sigman e seu grupo em 2015 enquanto estudavam a enantiosseletividade da reação desidrogenativa de Heck entre alcenos trissubstituídos e indóis (Esquema 4).⁴⁶ Neste protocolo, os autores iniciaram os estudos avaliando experimentalmente uma série de ligantes quirais do tipo PyrOx (*Pyridine-Oxazoline*).⁶⁹ Assim, através de uma análise multivariada, os autores estabeleceram que a carga natural do nitrogênio da porção oxazolina é correlacionada com a seletividade do processo. A partir dessa observação, os autores puderam projetar modificações estruturais com enfoque na característica eletrônica do sistema, predizendo utilizando o modelo um catalisador mais seletivo para a reação estudada. Com isso foi possível aumentar a razão enantiomérica de 90:10 para 93:7.



Esquema 4: Modelo preditivo de enantiosseletividade para arilação de Heck desidrogenativa de indóis.

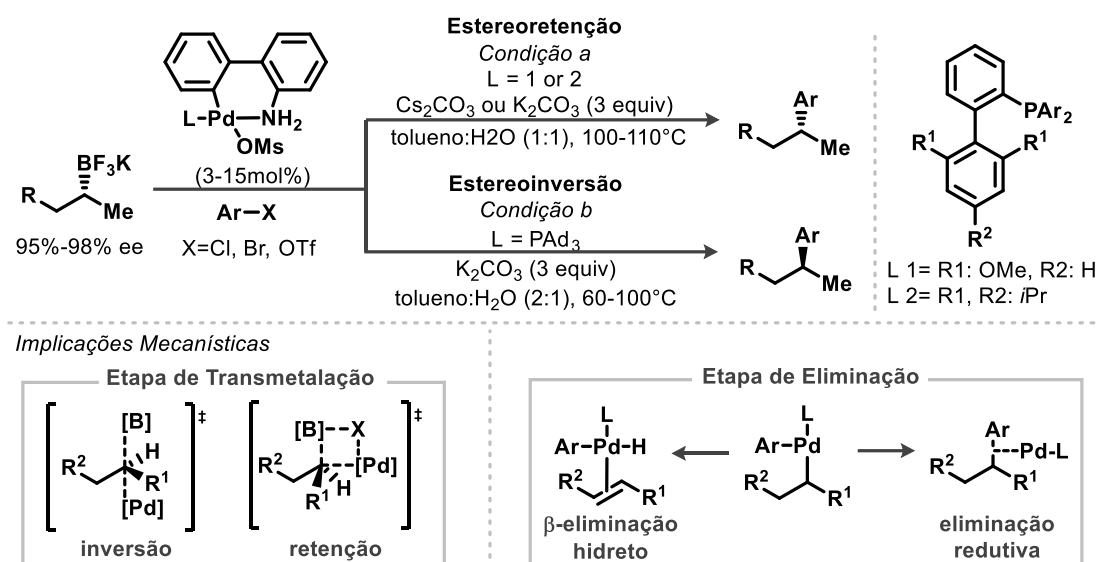
Em 2015 Toste e Sigman demonstraram que modelos multivariados são capazes de identificar características estruturais relevantes do substrato e do catalisador quiral de ácido fosfórico em reações de acoplamento C-N enantiosseletivas (Esquema 5).⁷⁰ Os autores demonstraram o uso dos modelos para orientar e projetar a preparação de catalisadores mais seletivos e que ao mesmo tempo pudessem fornecer informações mecanísticas importantes. Parâmetros do catalisador e de suas interações não covalentes com o substrato estimularam a formulação da hipótese de que interações π -stacking são responsáveis pelo controle da enantiosseletividade. Por fim as modificações estruturais sugeridas pelo modelo conduziram a um catalisador mais seletivo para a classe de substratos com substituintes 4-benzil.



	substrato		Predito	Medido
	R ¹	R ²	% ee ($\Delta\Delta G^\ddagger$)	% ee ($\Delta\Delta G^\ddagger$)
1	4-H	H	85 (1,49)	85 (1,49)
2	2-OMe	H	90 (1,76)	88 (1,63)
3	2-Me	H	93 (1,96)	95 (2,11)
4	2-Br	H	94 (2,09)	93 (1,96)
5	2-iPr	H	92 (1,88)	93 (1,96)
6	2-OMe	Br	90 (1,73)	93 (1,96)
7	2-OMe	iPr	92 (1,88)	91 (1,78)
8	2-OMe	Ph	89 (1,67)	92 (1,88)

Esquema 5: Modelo preditivo de enantiosseletividade para acoplamento C-N desidrogenativo catalisado por ácido fosfórico.

Em 2018, os grupos de Biscoe e Sigman utilizaram o método de regressão linear multivariada para analisar o mecanismo e prever a reatividade de uma reação de acoplamento de Suzuki sp^2-sp^3 (Esquema 6).⁷¹ Neste trabalho, os autores descreveram o *design* racional de ligantes, permitindo o ajuste das propriedades estéricas e eletrônicas de ligantes fosfinas, resultando em uma metodologia enantiodivergente de acoplamento cruzado catalisada por paládio. A enantioespecificidade do processo foi descrita pela média da energia calculada dos orbitais antiligantes de P-C e a energia calculada do orbital com o par de elétrons não ligantes do fósforo, representando uma medida da capacidade de retrodoação π e da capacidade de doação σ do ligante, respectivamente. Este modelo sugere que, na etapa de transmetalção, a estereoinversão do sistema se dê através de um intermediário insaturado estabilizado por uma doação σ do ligante. Já a estereoretensão seria estabilizada por uma retrodoação π envolvendo a coordenação de um doador X no substrato. Adicionalmente, a introdução dos parâmetros estéricos de sterimol B1 e o L, ajustaram o modelo para também contabilizar a competitividade entre a β -eliminação de hidreto e a eliminação redutiva na etapa de eliminação. Por fim, a interpretação e a capacidade preditiva do modelo também levaram ao design de dois ligantes que conduzisse preferencialmente o processo de forma estereoretentiva e de um ligante para o processo de estereoinversão.



Esquema 6: Acoplamento estereodivergente desenvolvido usando métodos de parametrização.

O avanço de métodos estatísticos capazes relacionar a estrutura do catalisador e a reatividade representa um grande impacto no desenvolvimento de reações, pois tanto a reatividade quanto a seletividade do catalisador estão relacionadas aos seus aspectos estruturais.⁷² No contexto da catálise, esses modelos têm sido utilizados para o desenvolvimento de novos catalisadores através da relação quantitativa de estrutura e reposita podendo ser rendimento, conversão, seletividade entre outros. A vantagem desse método pode ser principalmente traduzida na possibilidade de fazer previsões da performance de novos catalisadores e *insights* mecanísticos com base em uma relação estatística do resultado experimental da reação e descritores estruturais calculados para os catalisadores e/ou substratos, como propriedades moleculares eletrônicas e estéricas.⁷³

O método de regressão linear multivariada (MLR) é uma ferramenta de análise multidimensional que tem sido revisitada com o uso de novos descritores moleculares fisicamente e quimicamente significativos provenientes dos avanços em métodos e recursos computacionais. A ferramenta permite que os resultados experimentais de baixo impacto (por exemplo: baixa enantioseletividade) usualmente descartados nas tentativas de otimização empírica são utilizados para compor um conjunto de dados diversificado e abrangente, resultando em modelos estatísticos com potencial preditivo para otimizar a reação e simultaneamente interrogar o mecanismo.⁷⁴

A aplicação desse método pode ser encontrada na literatura para catálise metálica sob o nome de parametrização de ligantes, e trata dos fatores estruturais dos ligantes que governam

a reatividade e seletividade. Recentemente esse método alcançou outras áreas de pesquisa, como o desenvolvimento de baterias *redox* de pares orgânicos, com a criação de modelos preditivos associados à decomposição de anólitos, permitindo o desenho de moléculas mais estáveis com potencial de redução atraente para aplicações industriais.⁵⁸ Outra aplicação recente envolve o estabelecimento de modelos preditivos que relacionam a atividade e a seletividade de catalisadores Mo e Ru em reações de metátese de olefinas.^{57,75,76}

Neste contexto, esta tese apresenta o desenvolvimento e o uso de parametrização de ligantes para orientar, prever e explicar a descoberta e desenvolvimento de novos catalisadores e metodologias. O Capítulo 2 traz o desenvolvimento de metodologia para síntese e funcionalização de núcleos isoxazolínicos e pirazolínicos envolvendo o intermediário de Wacker para a incorporação de CO na obtenção de ésteres. Avaliou-se a indução de enantioseletividade abordando ligantes quirais bidentados do tipo *N,N* para o núcleo isoxazolínico. Além disso, buscou-se detalhar um estudo de parametrização do ligante e da base para encontrar tendências de reatividade de estrutura e levantar hipóteses sobre como esses componentes estão relacionados ao rendimento da reação para gerar pirazolininas. Por fim o Capítulo 3 discute o desenvolvimento de modelos preditivos para auxiliar no *design* de novos catalisadores de rutênio para obter olefinas trissubstituídas via reações de metátese.

2 - Nucleopaladação

2.1 Introdução

Os heterociclos formam uma importante classe de compostos orgânicos que tem recebido grande atenção devido sua presença recorrente em produtos naturais,⁷⁷⁻⁸¹ moléculas bioativas⁸²⁻⁸⁶ e produtos farmacêuticos⁸⁷⁻⁸⁹. A busca por maneiras mais eficientes, simples, seguras e que sejam capazes de acessar esses núcleos tem sido tema de grande destaque tanto na academia quanto no setor industrial.⁹⁰⁻⁹² Esses processos tem se tornado mais sustentáveis, além de economicamente vantajosos, minimizando assim os impactos ambientais e sociais provenientes dessas atividades químicas.⁹³⁻⁹⁵

As abordagens comumente adotadas envolvem a descoberta de novas reações e rotas sintéticas que proporcionem a redução do número de etapas para facilitação do processo e minimização do número de reagentes, uso de solventes tóxicos e sistemas inertes, entre outros.^{94,95} Outra importante abordagem é o desenvolvimento reacional em conjunto com o uso de ferramentas estatísticas que empregam técnicas de físico-química orgânica para gerar informações sobre relações importantes, mas não intuitivas, entre o sistema catalítico e o rendimento das reações.⁹⁶⁻¹⁰⁰

Neste capítulo abordamos o desenvolvimento de metodologias de nucleopaladação, envolvendo o intermediário de Wacker, para síntese e carbonilação de núcleos isoxazolínicos e pirazolínicos. Integramos ao fluxo de trabalho o uso de parametrização de ligantes e de outros componentes para corroborar com o entendimento e otimização da reação.

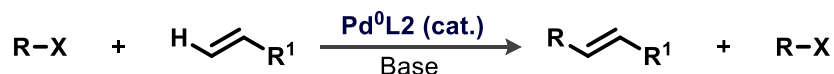
2.1.1 Reações catalisadas por Paládio

O uso de paládio como catalisador é fundamental para a química orgânica moderna e revolucionou a maneira como moléculas orgânicas complexas são sintetizadas. O paládio é um metal altamente versátil capaz de facilitar uma variedade de transformações químicas, incluindo reações de alquilação, arilação, ciclização, hidrogenação, oxidação, isomerização, acoplamento cruzado, cascata, reações radicalares, entre outras. De modo geral, as reações catalisadas por paládio podem ser realizadas em condições amenas e com alta seletividade, permitindo a formação de moléculas complexas com alto grau de controle sobre a

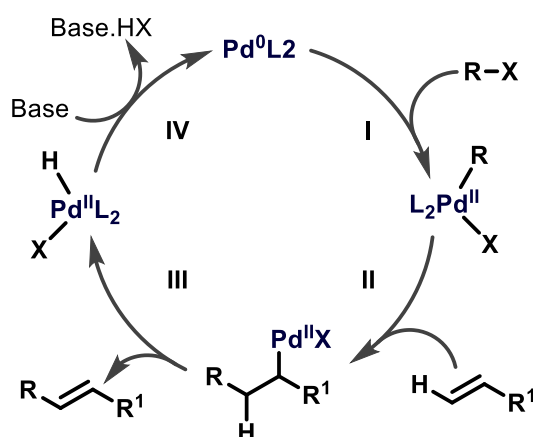
estereoquímica e grupos funcionais, e são amplamente utilizadas na síntese de produtos farmacêuticos, produtos naturais e outros compostos orgânicos. Em reconhecimento às contribuições relevantes dessa área de pesquisa, os pesquisadores Richard F. Heck, Ei-Ichi Negishi e Akira Suzuki foram laureados com o prêmio Nobel em química no ano de 2010.¹⁰¹

Na década de 70, os pesquisadores T. Mizoroki e Richard F. Heck, de forma independente, descobriram a reação de acoplamento entre uma olefina e um haleto de arila levando a formação de uma nova ligação entre carbonos hibridizados sp^2 (Esquema 7).^{102,103} A reação de acoplamento catalisada por paládio entre haletos de arila ou benzila na presença de uma base de amina volumosa ficou popularmente conhecida como reação de Heck e rapidamente ganhou notoriedade devido sua aplicabilidade e versatilidade decorrente da tolerância a diferentes grupos funcionais, água e oxigênio. O mecanismo da reação (Esquema 7), pelo qual o processo ocorre, pode ser discutido através das etapas elementares de: adição oxidativa do Pd^0 a Pd^{II} (I), inserção migratória tipo *syn* (II), β -eliminação de hidreto (III) e eliminação redutiva de Pd^{II} a Pd^0 (IV).^{104,105}

Reação de Heck



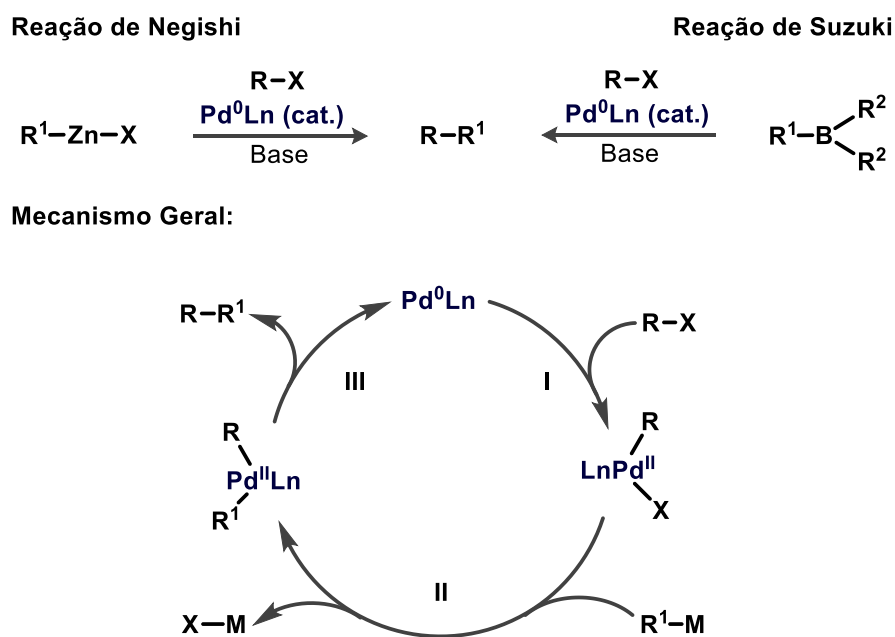
Mecanismo Geral:



Esquema 7: Reação de Mizoroki-Heck e mecanismo geral.

Em 1977, Negishi e seus colaboradores relataram a reação de acoplamento cruzado de haletos orgânicos ou triflatos a compostos de organozinco, formando ligações carbono-carbono com hibridizações sp^3 , sp^2 e sp (Esquema 8).¹⁰⁶ Embora as reações catalisadas por paládio

sejam mais rápidas e levem a maiores rendimentos, essa reação também pode ser catalisada por espécies de níquel.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Este tipo de acoplamento requer condições reacionais mais robustas devido a sensibilidade dos compostos de organozinco à umidade e ao ar. Já em 1979, Suzuki apresentou o uso de compostos de organoboro para a reação de acoplamento cruzado (Esquema 8),^{110,111} os quais são relativamente menos reativos porém são menos sensíveis do que os compostos de organozinco permitindo a condução da reação de acoplamento em condições mais suaves e menos robustas, aumentando a aplicação da reação até para transformações heterogêneas.¹¹² De forma geral, tanto para a reação de acoplamento cruzado de Negishi quanto para a de Suzuki os aspectos gerais do mecanismo são os mesmos listados para a reação de Heck, com exceção da etapa de inserção migratório que é substituída por uma etapa de transmetalção (II) com o respectivo agente organometálico (Esquema 8).



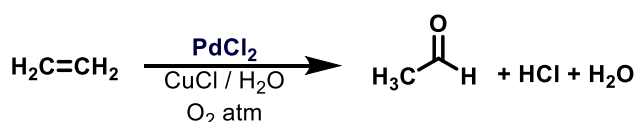
Esquema 8: Reação de Negishi e reação de Suzuki.

Embora grandes avanços tenham sido apresentados frente a química de paládio ao longo dos anos, desde a descoberta do metal em 1802 por Wollaston¹¹³ e dos primeiros relatos de participação em reação orgânica na oxidação de etileno a acetaldeído em 1894 por Phillips,¹¹⁴ esse tema ainda é recorrente dentro da academia e das indústrias farmacêuticas e agroquímica, visto que essas transformações representam um campo fértil para a exploração de uma gama de metodologias para a síntese de heterocíclicos e de moléculas orgânicas complexas.¹¹⁵

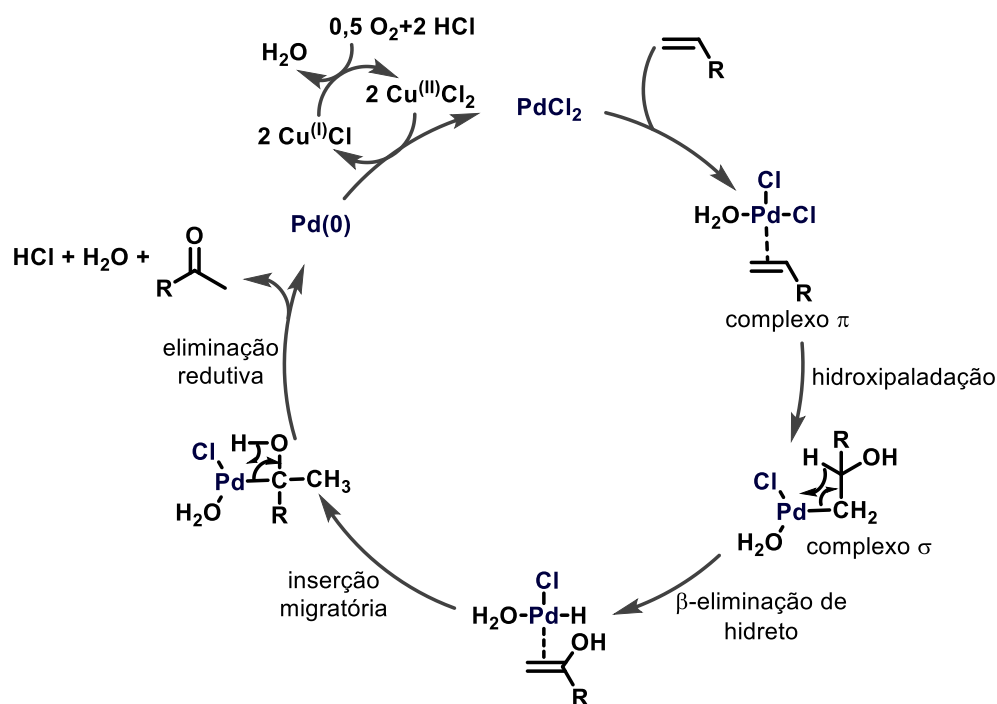
2.1.2 Nucleopaladações do tipo Wacker

A reação de Wacker é um processo desenvolvido pelas indústrias Wacker Chemie e responsável pela produção industrial de acetaldeído através da reação de oxidação de eteno em meio aquoso catalisado por cloreto de paládio na presença de cloreto de cobre e oxigênio molecular (Esquema 9).¹¹⁶ Desde o seu desenvolvimento em 1959 a reação de Wacker tem sido considerada como ponto de partida para o desenvolvimento de inúmeros outros métodos de nucleopaladação, popularizando o termo reação do tipo Wacker para designar reações de nucleopaladação oxidativa de olefinas através da formação do complexo σ (Esquema 9).¹¹⁷

Reação de Wacker



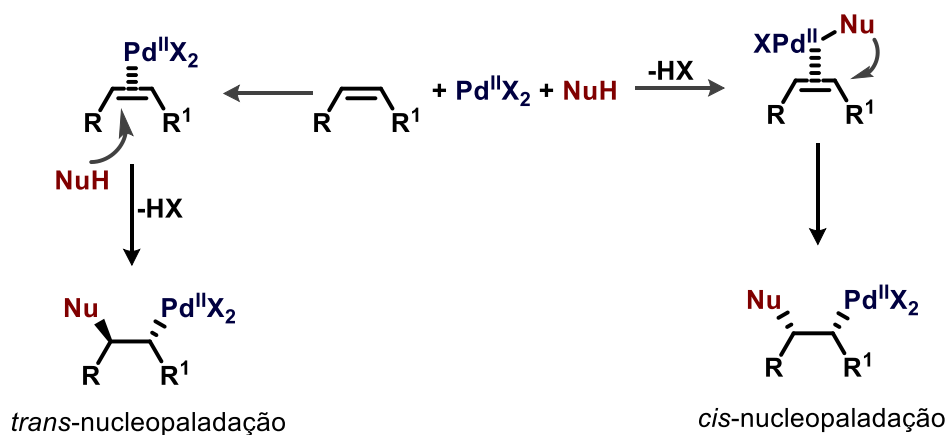
Mecanismo:



Esquema 9: Reação de Wacker e aspectos mecanísticos gerais.

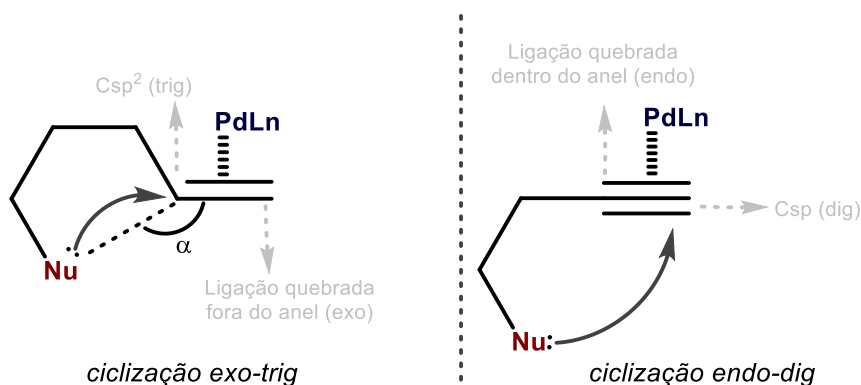
As reações de nucleopaladação intermolecular envolvendo alquenos podem gerar um novo centro estereogênico. Porém, dentre os vários desafios a esta química para o desenvolvimento de processos enantiosseletivos, temos que o mecanismo desta classe de catálise pode passar por dois caminhos estereoquímicos diferentes e competitivos: *cis*- e *trans*-nucleopaladação (Esquema 10). Resultados obtidos nos últimos 40 anos demonstram que as

energias associadas a estes caminhos em alguns casos são similares, podendo operar paralelamente. Embora as reações de funcionalizações de alcenos apresentem-se na sua maioria como uma *cis*-paladação, pequenas modificações no substrato, catalisador ou no meio reacional podem alterar o curso estereoquímico da nucleopaladação.¹¹⁸



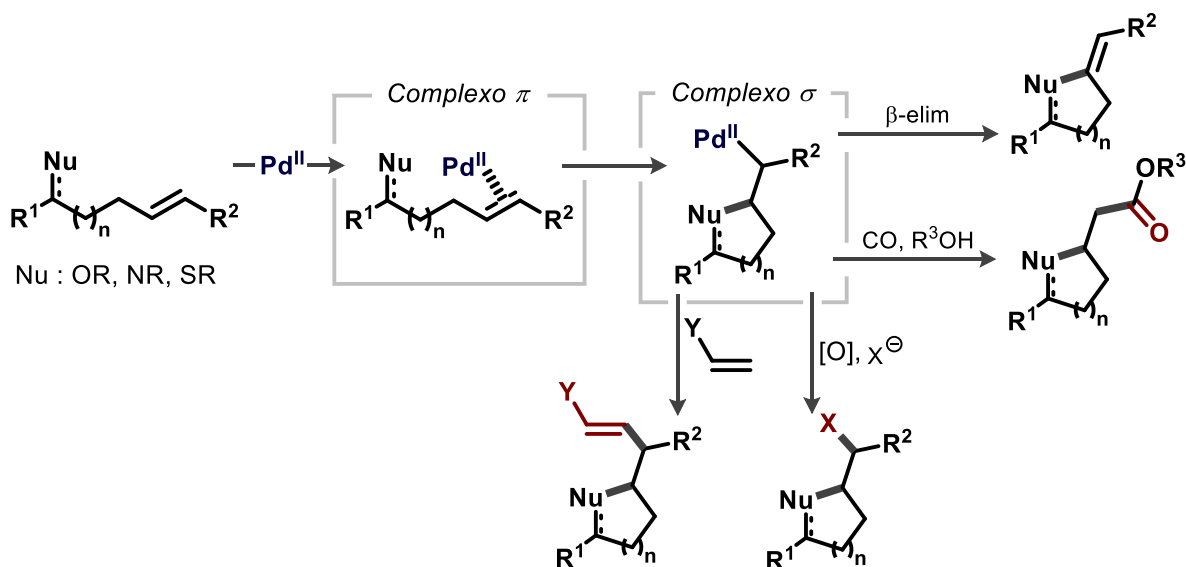
Esquema 10: Caminho estereoquímico em reações de nucleopaladação intermolecular.

A versão intramolecular das reações de nucleopaladação leva a formação do produto ciclizado, sendo uma eficiente estratégia para a síntese de heterocíclicos.¹¹⁹ O ataque nucleofílico à insaturação é condizente com as regras de Baldwin para fechamento de anel,¹²⁰ as quais tratam dos requerimentos de sobreposição orbitalar para o favorecimento da formação de ligações em heterocíclicos através de um ângulo de ataque dito ideal (Esquema 11).¹²¹ Quando a insaturação envolvida no complexo π é um alceno, o processo favorável será o fechamento *exo-trig* com o ângulo ideal de ataque de aproximadamente 109°. Já quando a insaturação é um alcino o fechamento favorável será o *endo-dig* com o ângulo de aproximadamente 120° (Esquema 11).¹²² Quando o número de átomos envolvidos no processo de ciclização excede a 6 átomos, tanto o fechamento *exo* e quanto o *endo* são permitidos para ambas as insaturações (alceno e alcino). Ressalta-se que a regra de Baldwin é baseada em evidências experimentais e algumas exceções são conhecidas, como por exemplo quando as reações envolvem espécies de enxofre.¹²³



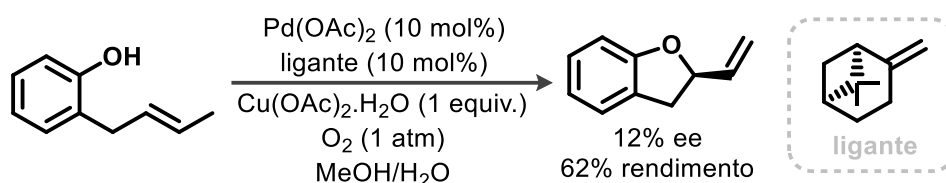
Esquema 11: Nucleopaladação intramolecular e a regra de Baldwin.

Dentre as heterociclações via nucleopaladação intramolecular, destacamos as metodologias envolvendo o uso de duplas não ativadas.^{118,119,124} Por esta estratégia o catalisador de Pd(II) complexa-se na insaturação formando primeiramente um complexo π que após o processo de ataque nucleofílico intramolecular leva a formação do complexo σ , intermediário de Wacker, podendo participar de transformações subsequentes variadas como as funcionalizações em cascata (Esquema 12). O fato de gerar-se Pd⁰ 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.^{125–128}



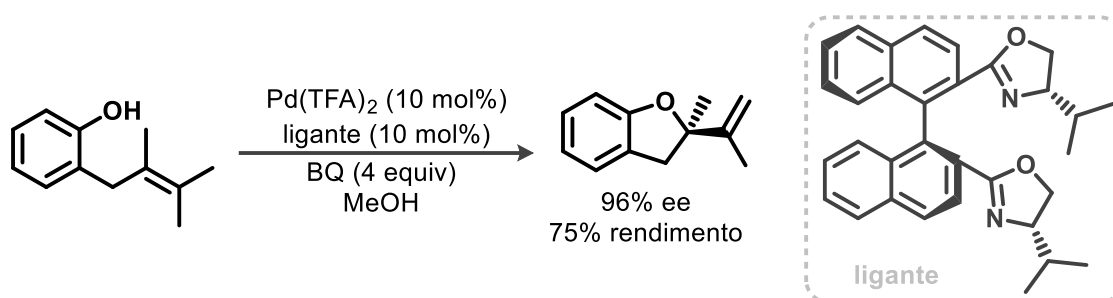
Esquema 12: Heterociclação via nucleopaladação intramolecular.

Em 1978, Murahashi e colaboradores reportaram o primeiro exemplo de oxo-paladação enantiosseletiva envolvendo orto-alil fenóis.¹²⁹ Apesar deste importante avanço, a química apresentou-se bem limitada com excesso enantiomérico baixo (12% *ee*) e a necessidade de utilizar-se 1 equiv. do co-oxidante Cu(OAc)₂ (Esquema 13). O ligante utilizado na ocasião fora o β-pineno.



Esquema 13: Primeira versão de oxopaladação catalítica enantiosseletiva intramolecular.

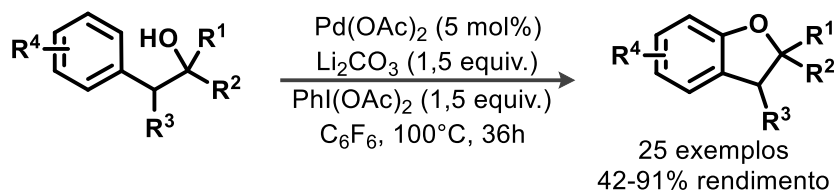
Essa química foi retomada em 1997, após cerca de 20 anos, quando Hayashi mostrou que ligantes derivados de bisoxazolininas eram efetivos em processos de oxo-paladação intramolecular de orto-alil fenóis (Esquema 14).¹³⁰ Outro importante avanço deste trabalho foi na possibilidade de usar outros tipos de oxidantes como a benzoquinona, um oxidante orgânico que, em princípio, poderia eliminar a necessidade do uso de quantidades estequiométricas de cobre.



Esquema 14: Oxopaladação catalítica intramolecular desenvolvida por Hayashi.

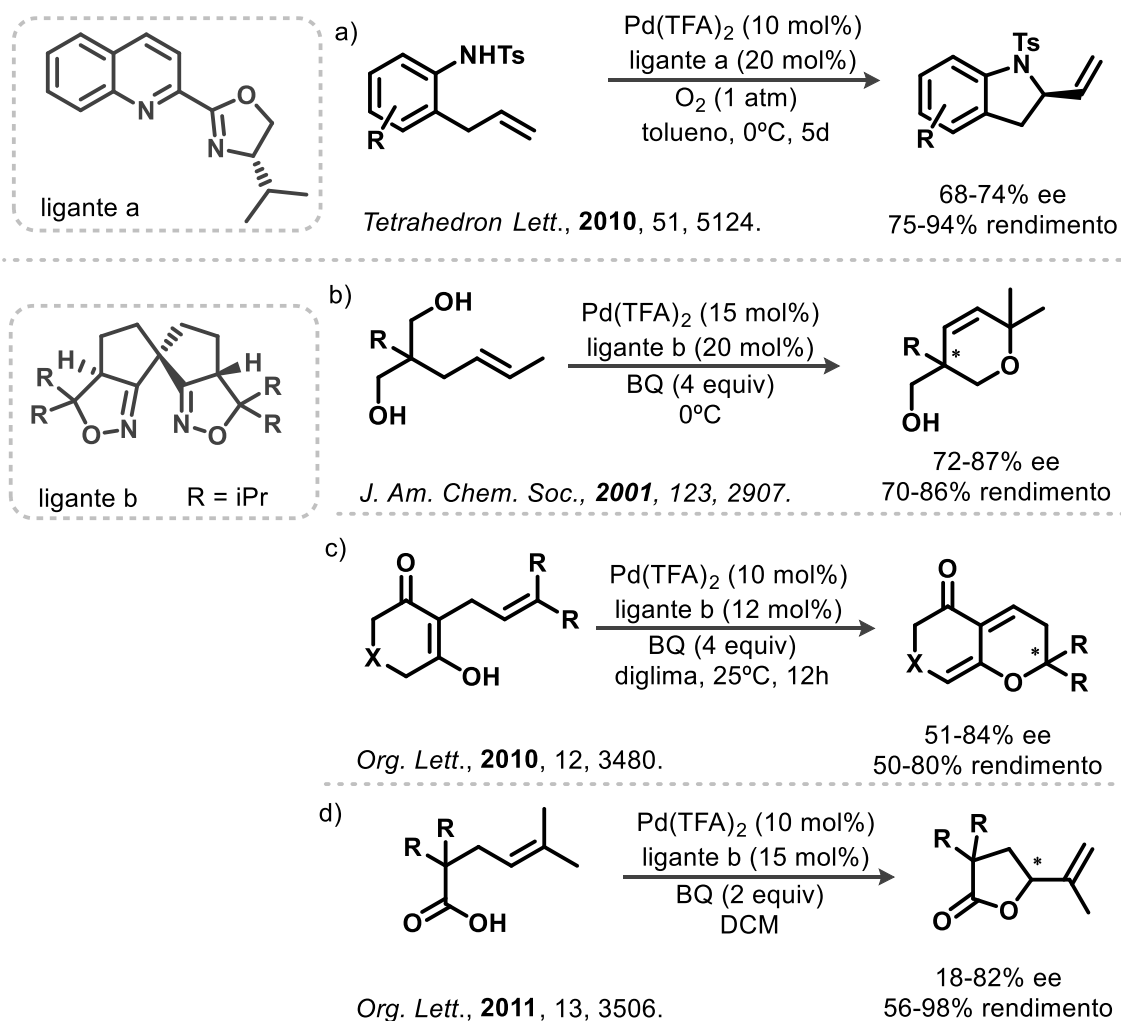
Embora menos comum, a estratégia de nucleopaladação pode se processar através de espécies de paládio com mais alta valência como Pd^{II}/Pd^{IV} na presença de espécies oxidantes.^{131–133} Em 2010, Yu e colaboradores relataram a síntese de diidrobenzofuranos através da reação de ativação C-H catalisada por paládio seguida por uma heterociclização levando a formação da nova ligação C-O.¹³⁴ A metodologia explorou o uso de Pd(OAc) e

PhI(OAc)₂ como oxidante para a heterociclação de uma variedade de álcoois terciários em rendimentos de moderados a bons (Esquema 15).



Esquema 15: Oxopaladação catalítica intramolecular envolvendo espécies de Pd^{IV}.

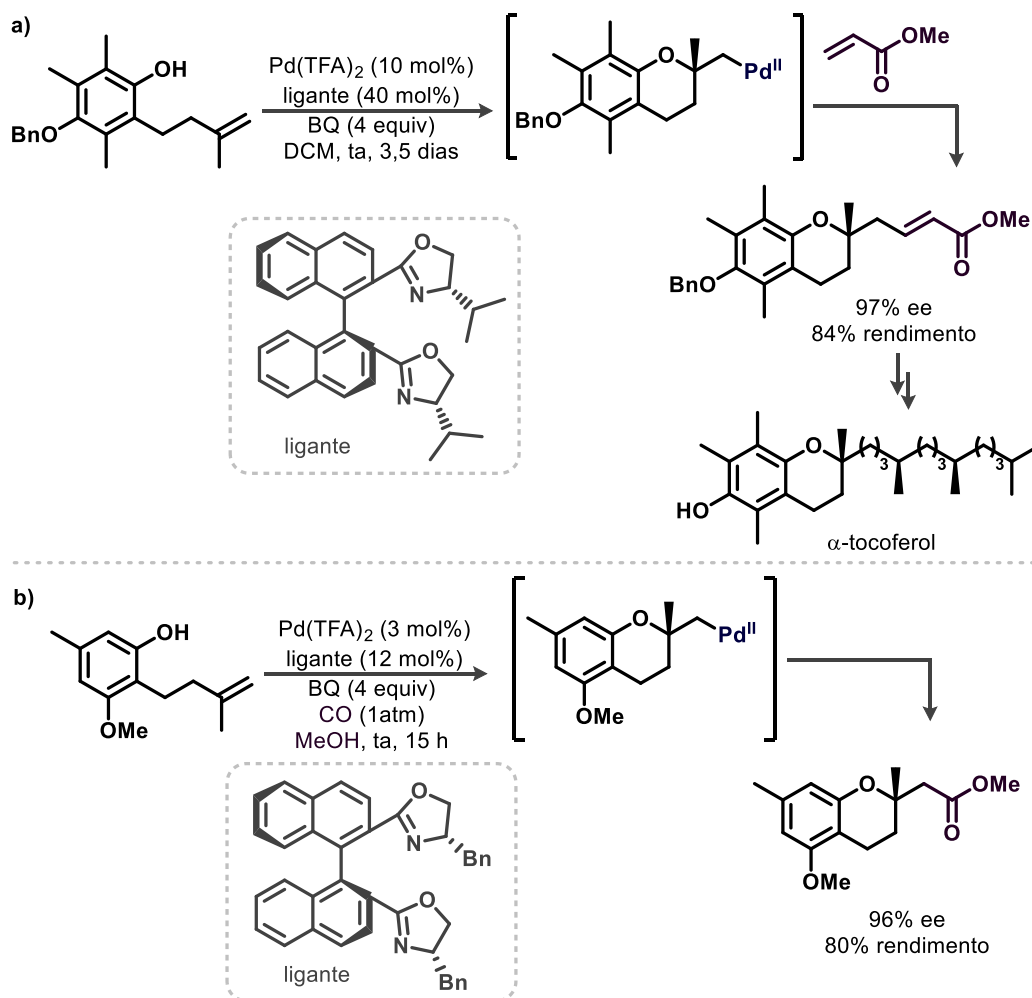
Nucleopaladações intramoleculares com outras fontes nucleofílicas, como aminas, álcoois, ácidos, acetoacetatos e amidas foram subsequentemente exploradas, sendo alguns exemplos selecionados no Esquema 16 a seguir.



Esquema 16: Nucleopaladação intramolecular envolvendo diferentes tipos de nucleófilos.

2.1.3 Processos em cascata como funcionalizações em reações do tipo Wacker

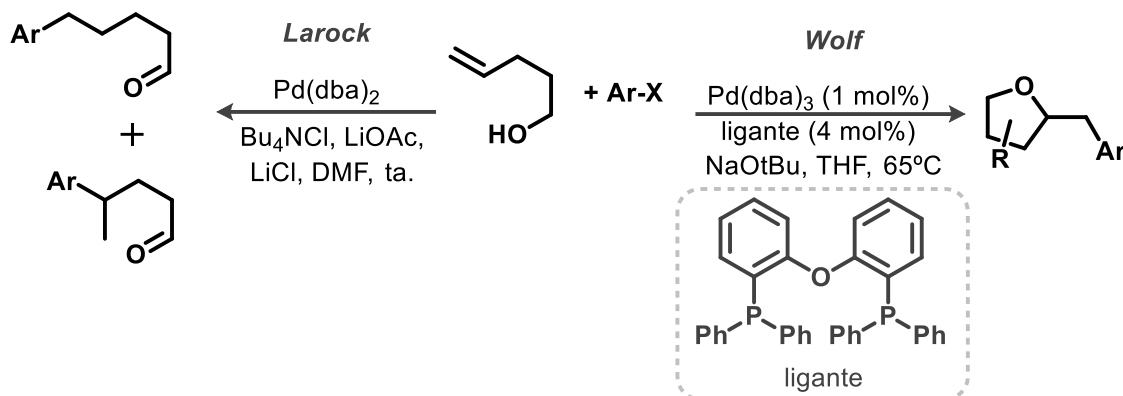
Reações em cascata em processos do tipo Wacker trazem a possibilidade de funcionalizações posteriores ao processo de ciclização através da exploração do intermediário complexo σ -Pd (Esquema 9). Um exemplo marcante descrito por Tietze e colaboradores envolve a síntese do σ -tocopherol, um membro das moléculas que fazem parte da família da vitamina E (Esquema 17a).^{135,136} Neste trabalho após a reação do tipo Wacker para ciclização e formação do heterocíclico de seis membros tetraidropirano, uma reação de acoplamento do tipo Heck foi executada em sequência, proporcionando a funcionalização do heterocíclico recém formado. Para uma mesma classe de moléculas, foi feito uma reação de carbonilação também com grande sucesso (Esquema 17b).¹³⁷



Esquema 17: Reações de oxi-carbonilação estereosseletivas.

Reações de carboeterificação intramolecular seguida de inserção de grupos aril catalisados por paládio também tem tido um grande destaque na literatura. No caso de

alquenois na presença de haletos de arila, existe um grande desafio onde reações de Heck são competitivas a nucleopalação. Wolf e colaboradores conseguiram suplantar este problema inicial percebido por Larock¹³⁸ a partir de ligantes com um grande ângulo de mordida como o DPE-Phos (Esquema 18).^{139,140} Apesar de não haver a esta química uma versão enantiosseletiva, ela leva a bons níveis de diastereosseletividade para a maior parte dos exemplos explorados.

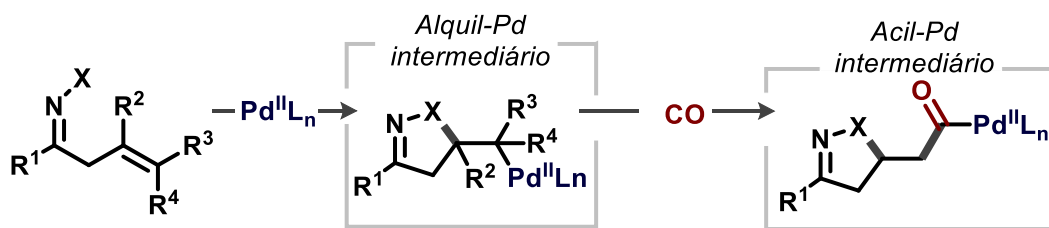


Esquema 18: Carboeterificação intramolecular seguida de inserção catalisados por paládio.

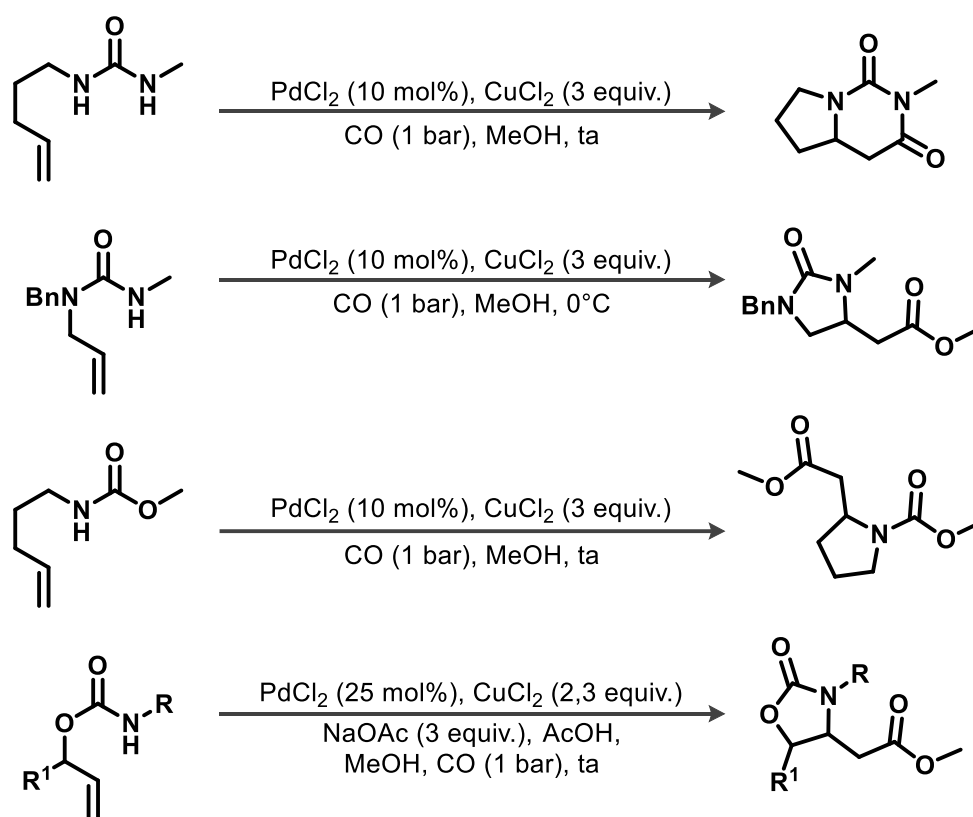
2.1.4 Funcionalizações do tipo carbonilação

Dentre as funcionalizações destacadas de processos em cascata catalisados por paládio, a carbonilação utilizando monóxido de carbono (CO) tem recebido grande atenção visto que tal transformação representa uma ferramenta versátil e eficiente na síntese de vários grupos funcionais como cetonas, ésteres e carbamatos, além de que o CO é potencialmente um bloco de construção C1 renovável e prontamente disponível.¹⁴¹

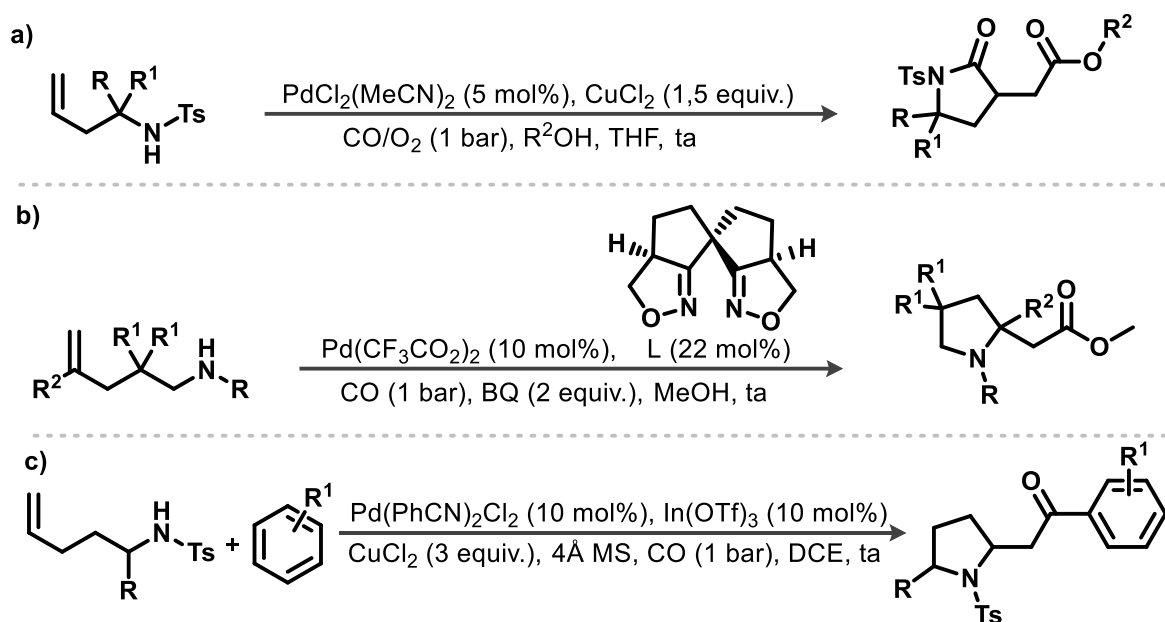
Nesse conjunto de reações, as nucleopalações/carbonilações são ferramentas diversificadas e confiáveis para a obtenção de importantes compostos heterocíclicos contendo ligações C-N e C-O, que são conhecidos por suas inúmeras atividades biológicas, produtos farmacêuticos e agroquímicos.¹⁴²⁻¹⁴⁵ Esta estratégia permite a exploração em cascata do intermediário alquil Pd, o qual é formado após o processo de aminopalação e pode ser trapeado por espécies de CO levando a formação do intermediário de acil paládio, e facilitando a criação de uma variedade de grupos funcionais (Esquema 19).



Avanços nessa área foram demonstrados por Tamuru através de heterociclizações de ureias e carbamatos insaturados catalisadas por paládio em processos de aminocarbonilações oxidativas intramoleculares fornecendo produtos heterocíclicos com bons rendimentos (Esquema 20). A condição oxidativa tipo Wacker que faz uso de PdCl₂, CuCl₂, MeOH e CO a 1 bar variando a temperatura foram eficientes para levar a ciclização para as variações de nucleófilos do tipo amida, com excessão do endocarbamato que precisou da adição de NaOAc e AcOH para que a reação pudesse ocorrer satisfatoriamente.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹



N-tosilomoalilaminas foram exploradas em condições tipo Wacker para formar pirrolidonas funcionalizadas com ésteres em bons rendimentos em uma publicação de 2003 por Inomata, Ukaji e Mizutani (Esquema 21a).¹⁵⁰ No mesmo ano, Sasai e colaboradores demonstraram que a reação poderia ser conduzida de forma enantiosseletiva com a adição do ligante quiral tipo espiro bis(isoxazolina) e benzoquinona como oxidante (Esquema 21b).¹⁵¹ Em 2009, numa abordagem carbonilativa combinada com acilação de Friedel-Crafts, Cernak e Lambert demonstraram que o processo multicatalítico empregando paládio e sais de índio resultava em α -pirrolidinil cetonas com bons rendimentos (Esquema 21c).¹⁵²



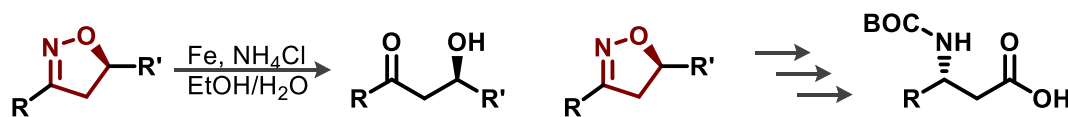
Esquema 21: Aminocarbonilação explorando *N*-tosilomoalilaminas.

2.1.5 Síntese de Isoxazolinas

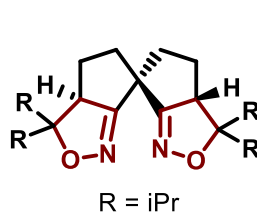
Dentre os heterocíclicos importantes destaca-se as isoxazolinas que são unidades frequentemente utilizados como blocos de construção em síntese devido a sua habilidade de clivar facilmente suas ligações N-O, servindo como importantes precursores de β -hidroxicetonas, β -aminoácidos e γ -aminoácidos.^{153,154} Também fazem parte de um grupo importante de ligantes quirais amplamente utilizados na literatura. Por fim, também são frequentemente encontradas em uma ampla gama de compostos que apresentam atividade biológica e produtos farmacêuticos. Moléculas com esse núcleo apresentam atividades biológicas destacadas como: no tratamento de parasitas como pulgas e carrapatos em animais

domésticos (lotilaner¹⁵⁵ e sarolaner¹⁵⁶); antiplaquetário¹⁵⁷; antitrombolítico¹⁵⁸; antivirais¹⁵⁹; inibidor de MIF com potencial terapêutico em diabetes tipo 1¹⁶⁰ (Esquema 22).

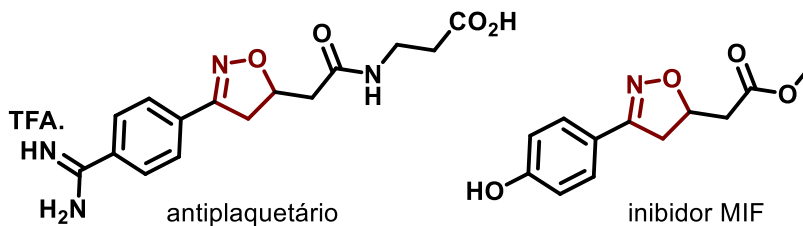
Precusores sintéticos



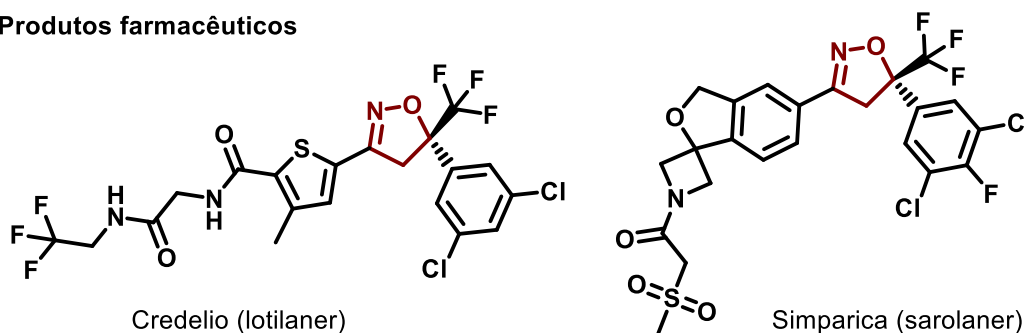
Ligante quiral



Atividade biológica



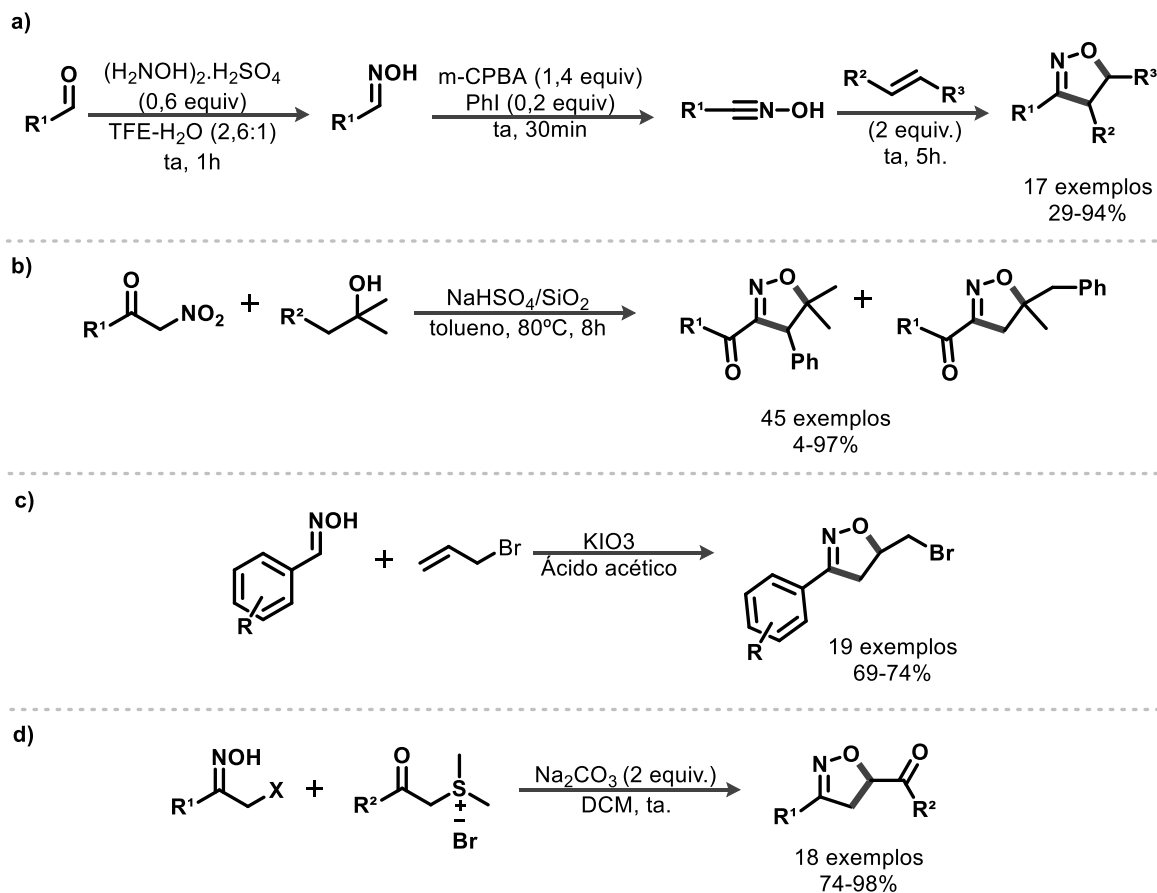
Produtos farmacêuticos



Esquema 22: Compostos tipo isoxazolininas.

Os métodos clássicos de preparação destas unidades de isoxazolininas passam por reações de cicloadição 1,3-dipolar, usando alquenos e óxidos de nitrila.¹⁶¹ Exemplos desses métodos podem ser encontrados na literatura abordando processos via *one pot* para a geração *in situ* do intermediário reativo óxido de nitrila como demonstrado em 2014 por Yan e colaboradores (Esquema 23a).¹⁶¹ Em 2018, Ouchi e colaboradores demonstraram mais uma versão da reação de cicloadição *one pot* partindo agora de α -nitro cetonas e álcoois que *in situ* sob catalise de ácido suportado em sílica gel ($\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$) formam respectivamente o oxido de nitrila e o alceno que passam por uma reação de cicloadição [3+2] (Esquema 23b).¹⁶² Em seguida, Rai et al, demonstraram a possibilidade de utilização de um reagente oxidante, como o KIO_3 , para transformar oximas em óxidos de nitrila também *in situ* para a reação de cicloadição com alquenos (Esquema 23c).¹⁶³ Um exemplo de cicloadição [4+1] de nitrosoalquenos e ilidas de enxofre geradas *in situ* na presença de base a partir de oximas α -halocetonas e sais de dimetil sulfônio para obtenção de isoxazolininas foi demonstrado por Wang e colaboradores, que

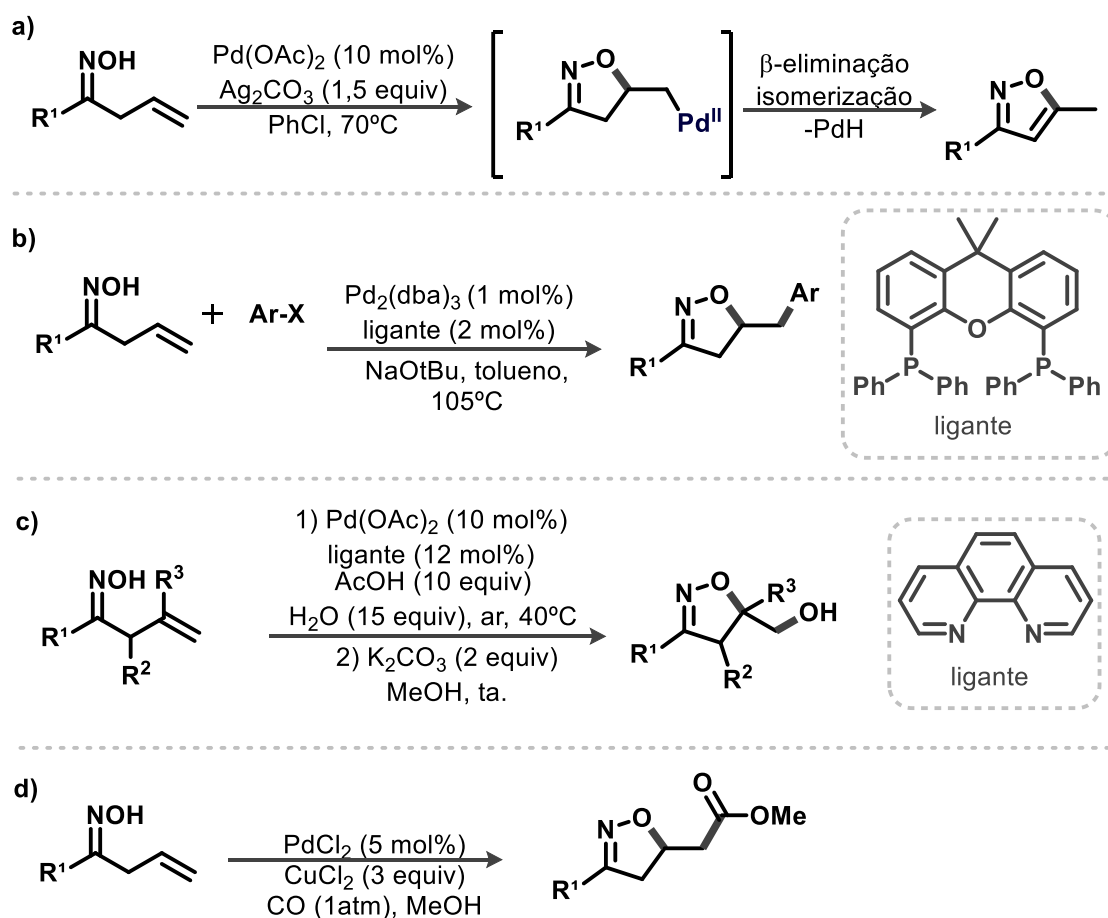
também mostraram que o protocolo desenvolvido é eficiente para a formação de apenas um diastereoisômero (Esquema 23d).¹⁶⁴



Esquema 23: Preparação de isoxazolinias via cicloadição.

As reações de cicloadição, como demonstrado anteriormente, se mostraram eficientes para a obtenção de unidades isoxazolinias. Porém, apresentam um escopo limitado visto que a regioquímica da reação é dependente dos padrões de substituições nos substratos. Entretanto, esse tipo de reação não é o único modo de se acessar esses núcleos de forma eficiente. As reações de ciclização intramolecular catalisada por espécies de paládio (oxopaladação) tem-se mostrado muito promissoras visto que além de permitirem a rápida e eficiente obtenção desses núcleos também podem proporcionar funcionalizações no recém heterocíclico formado em uma única etapa ou processos em cascata. Nesse âmbito de preparação de isoxazolinias, a química de oxopaladação intramolecular foi explorada e aplicada a oximas β,γ -insaturadas (Esquema 24). Em condições empregando Ag_2CO_3 como oxidante na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, é possível a obtenção de isoxazolinias via migração da dupla obtida na etapa de β -eliminação, seguida de aromatização (Esquema 24a).¹⁶⁵ Oxopaladação intramolecular usando fonte de

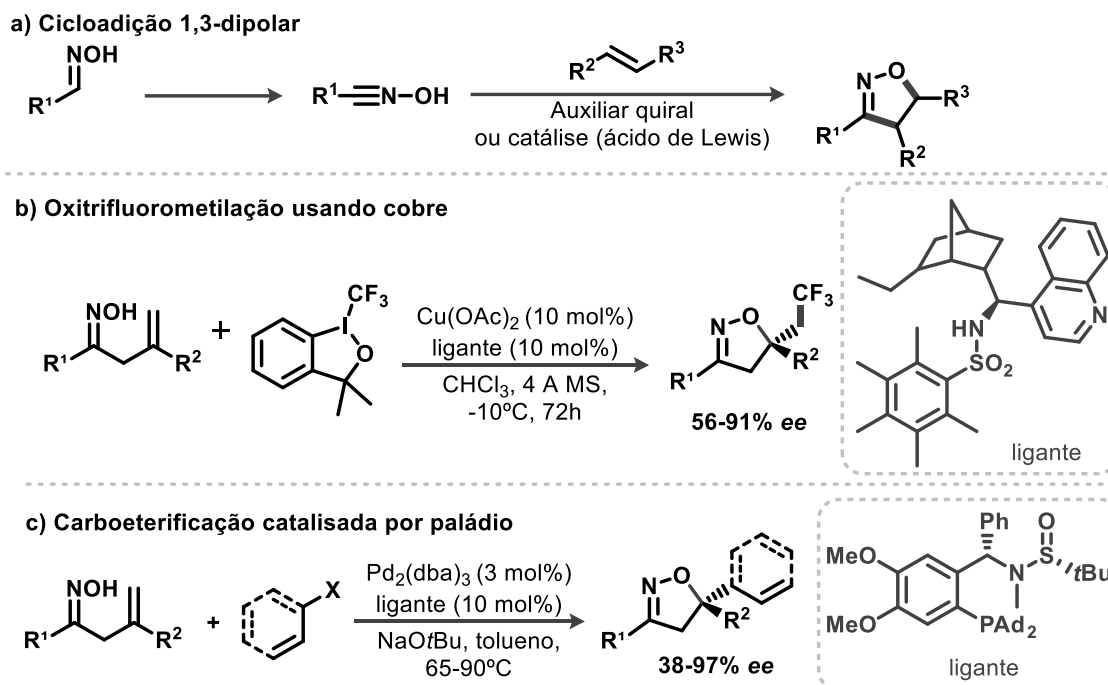
Pd(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), Ar-X, uma base forte para formar uma espécie oxo-Pd, e um ligante com grande ângulo de mordida como o Xantphos (PPh_3 leva majoritariamente a migração da dupla, formando oximas β,γ -insaturadas) forneceu isoxazolininas (Esquema 24b).¹⁶⁶ Estas mesmas oximas em condições aeróbicas, quando na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, ligante fenantrolina e $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$, seguido de hidrólise, conduz a produtos dioxigenados (Esquema 24c),¹⁶⁷ ao passo que em condições clássicas de Wacker, e na presença de CO e MeOH, leva a produtos de carbonilação (Esquema 24d).¹⁶⁸



Esquema 24: Preparação de isoxazolininas via oxopalação.

Em contraste, metodologias enantioselectivas de isoxazolininas foram consideravelmente menos descritas. A abordagem assimétrica clássica envolve auxiliares quirais ou ácido de Lewis por meio de reações de cicloadição 1,3-dipolar, geralmente usando alcenos e óxidos de nitrila, mas com escopo limitado devido à forte influência de substituintes nos substratos (Esquema 25a).¹⁶⁹⁻¹⁷⁶ Em outra direção, as reações de ciclização intramolecular catalisadas por espécies de metais mostraram-se promissoras como resultado da obtenção rápida e eficiente do núcleo funcionalizado em uma única etapa (Esquema 25b).¹⁷⁷ Em particular, Zhang e

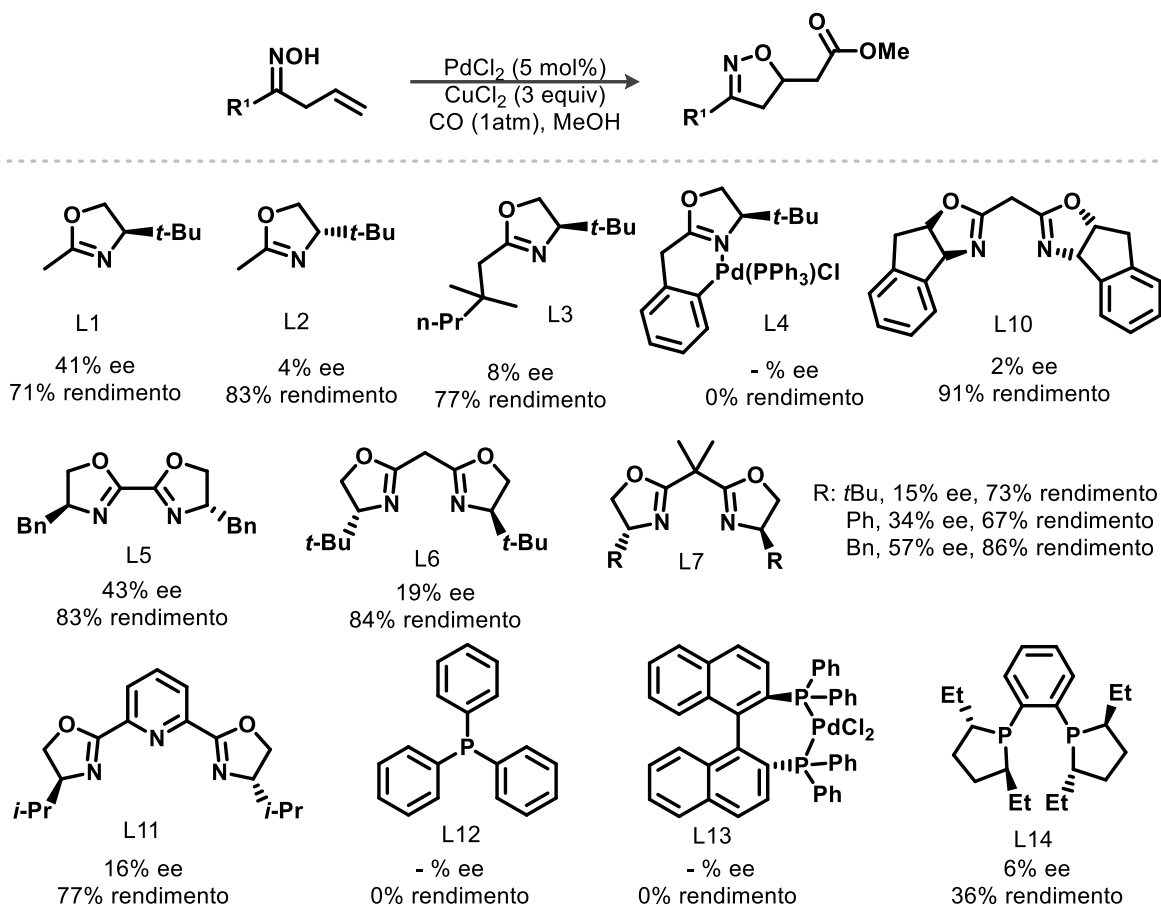
colaboradores relataram um processo enantiosseletivo eficiente de Pd / Xiang-Phos, fornecendo isoxazolinas com bons rendimentos e enantiosseletividades (Esquema 25c).¹⁷⁸



Esquema 25: Estratégias enantiosseletivas na síntese de isoxazolina.

As reações de carbonilação por captura de CO em reações catalisadas por Pd representam uma importante estratégia utilizada para a funcionalização de compostos heterocíclicos.^{179–183} Mosher e colaboradores empregando oximas insaturadas, na presença de CO e MeOH, persuadindo a síntese estereosseletiva de isoxazolinas seguida da etapa de carbonilação.¹⁸⁴ Os autores exploraram uma abordagem não sistemática para o desenvolvimento de uma catálise assimétrica, avaliando 10 ligantes quirais diferentes que normalmente são usados nesta química, embora não tenham proporcionado boa seletividade. O maior excesso enantiomérico (*ee*) obtido foi de 57% com o ligante L7 (R = Bn) (Esquema 26). Também ressalta-se que as variações abordadas nos ligantes foram realizadas aleatoriamente, sem critérios de variação que correlacionassem o efeito da estrutura sobre o resultado do excesso enantiomérico. Apesar da metodologia não apresentar alta enantiosseletividade, essa estratégia é uma abordagem que apresenta um potencial para a obtenção de isoxazolinas funcionalizadas com o grupo carbonil, contudo necessitando de

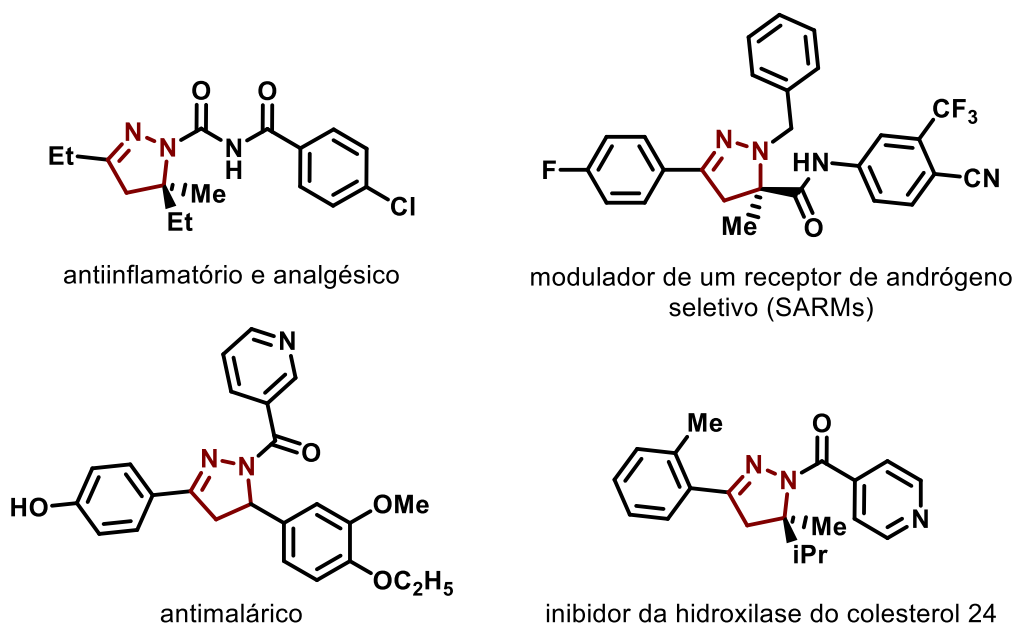
estudos mais aprofundados que abordem uma correlação significativa entre modificações na estrutura dos ligantes e o aumento da estereosseletividade da reação.



Esquema 26: Reação do tipo Wacker intramolecular com abordagem estereosseletiva na preparação de isoxazolinas.

2.1.6 Síntese de Pirazolinas

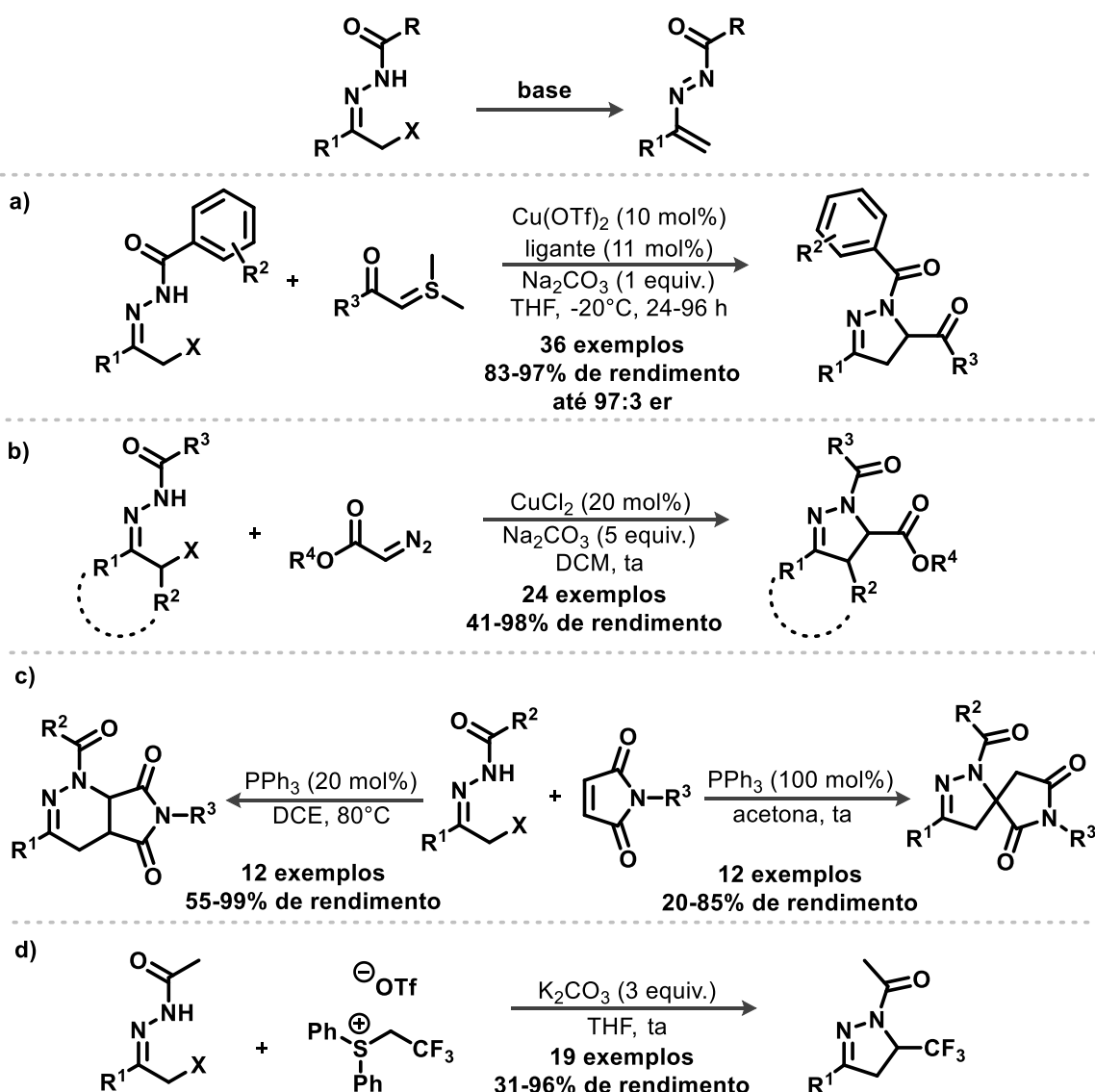
Heterocíclicos contendo ligações N-N em sua estrutura, como as pirazolinas, tem recebido atenção da comunidade sintética devido sua recorrente presença em produtos naturais compondo uma importante classe de compostos que, além de exibir utilidade sintética atuando como bloco de construção em síntese, também apresenta grande importância para pesquisas farmacológicas visto que tem apresentado atividade biológica (Esquema 27) como por exemplo: antiinflamatória e analgésica,¹⁸⁵ inibidor da hidroxilase do colesterol,¹⁸⁶ modulador de um receptor de andrógeno seletivo,¹⁸⁷ e antimalária.^{79,188,189}



Esquema 27: Pirazolinas com atividade biológica.

Os métodos clássicos de preparação destas unidades de diidropirazolinam passam por reações de cicloadição de compostos di-nitrogenados com vários parceiros reacionais. Exemplos desses métodos podem ser encontrados na literatura abordando cicloadições [4+1] de azoalcenos obtidos *in situ* a partir de hidrazonas (Esquema 28). Em 2012, Bolm e colaboradores demonstraram que a reação pode ser conduzida utilizando como parceiro reacional ilidas de enxofre, na presença de catalisador quiral de cobre obtendo enantiosseletivamente diidropirazolinam com bons rendimentos (Esquema 28a).¹⁹⁰ Favi e colaboradores, em 2014, abordaram os compostos do tipo diazo ésteres como parceiro reacional permitindo a síntese direta de diidropirazolinam em bons rendimentos sob atividade catalítica de cloreto de cobre (II) (Esquema 28b).¹⁹¹ Já em 2017, Huang, Tao e Wang demonstraram com sucesso que maleimidam também podem ser exploradas como parceiros reacionais e atuarem como síntons C1 e C2 para a formação *in situ* do intermediário chave, as ilidas de fosforo, através do uso estequiométrico de PPh₃ (Esquema 28c).¹⁹² Em sequência, Fang e Wang demonstraram o uso de ilidas de enxofre fluorados fornecendo diidropirazolinam trifluorometiladas em rendimentos moderados a bons (Esquema 28d).¹⁹³

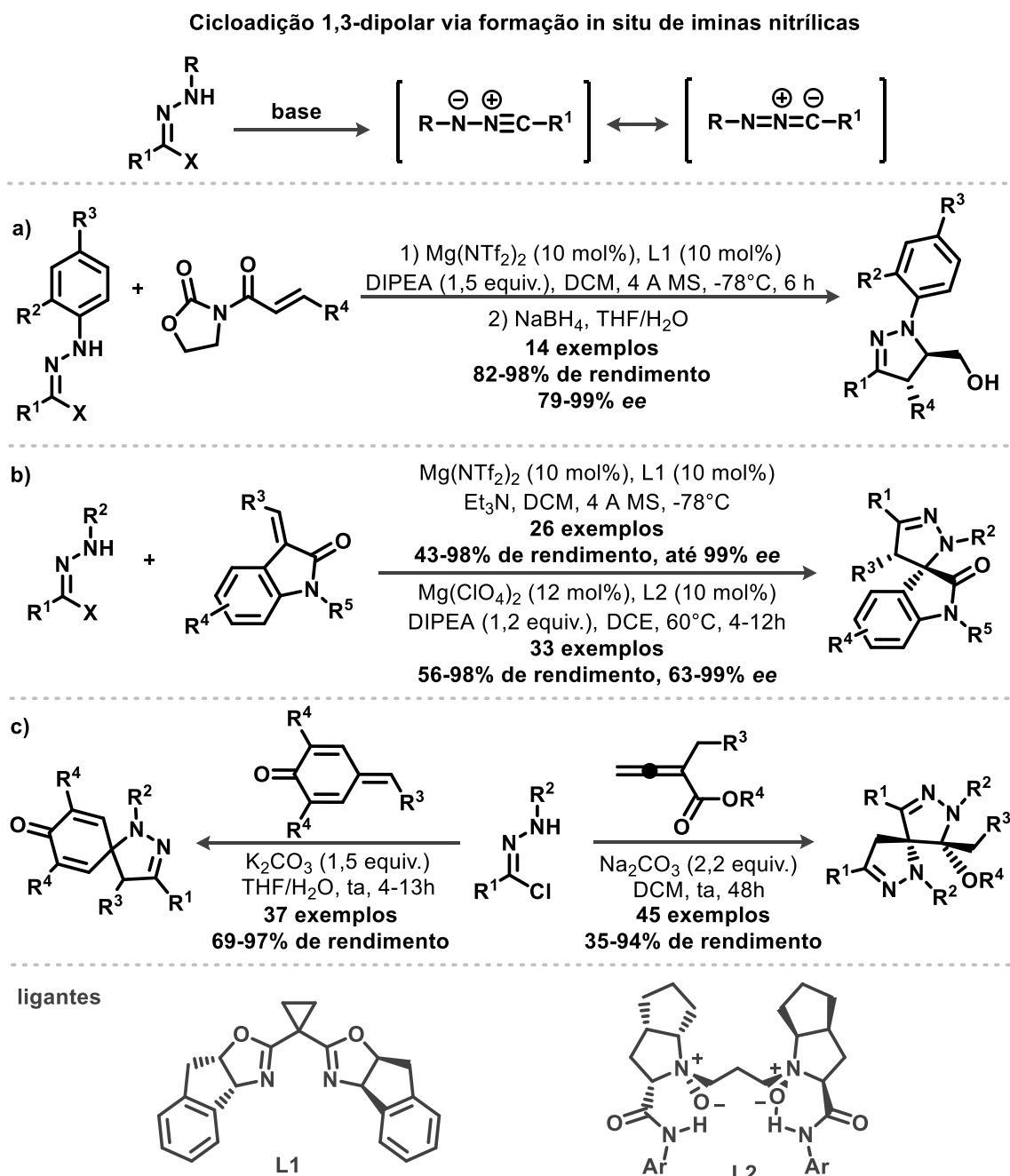
Cicloadição via formação *in situ* de 1,2-diaza-1,3-dienes (DDs)



Esquema 28: Pirazolinas via cicloadições [4+1] de azoalcenos derivados *in situ* a partir de hidrazonas.

Cicloadições do tipo [3+2] também são abordadas para a preparação de diidropirazolinas. Estratégias abordando a formação *in situ* de iminas nitrílicas a partir de α -halo-hidrazonas são empregadas para preparar pirazolinas (Esquema 29). Em 2005, Sibi e colaboradores demonstraram que esse tipo de 1,3-dipolo podem ser adicionados a olefinas elétron-deficientes com regio- e enantiosseletividade utilizando ácido de Lewis como catalisador (Esquema 29a).¹⁹⁴ Em 2013, dipolarófilos do tipo 3-alceniloxindol¹⁹⁵ e metilenoindolinona¹⁹⁶ foram empregadas com sucesso nesse tipo de estratégia para formar derivados de espiro-pirazolinas (Esquema 29b). Cicloadições 1,3-dipolar entre iminas nitrílicas e alenoatos¹⁹⁷ ou derivados de *p*-quinona¹⁹⁸ também foram alcançadas sob condições suaves

para fornecer espiro-bi-diidropirazóis e espiro-pirazolina-cicloexadienona, respectivamente, com bons rendimentos (Esquema 29c). Em um exemplo recente, as enamidas, versáteis blocos de construção em síntese orgânica, foram eficientemente abordadas nesse tipo de estratégia variando o rendimento de 35 a 96%.¹⁹⁹

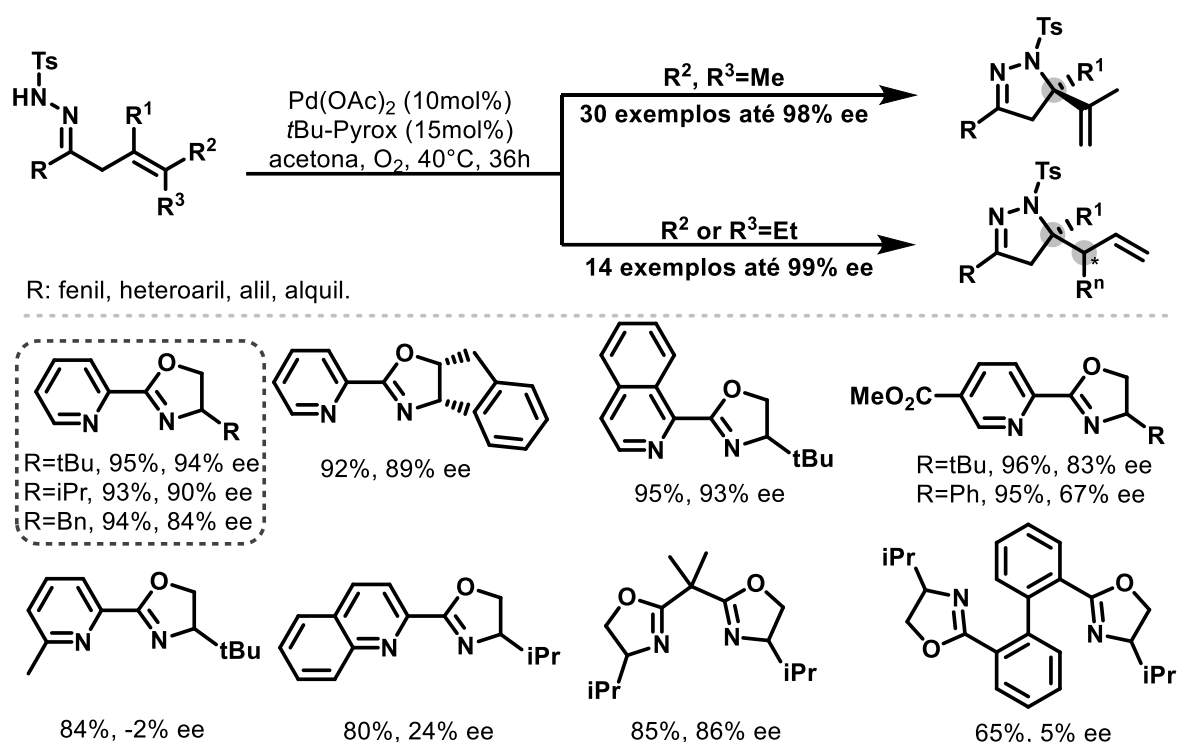


Esquema 29: Cicloadições do tipo [3+2] na preparação de diidropirazolinas.

Embora as reações de cicloadição sejam um método frequentemente utilizado para a obtenção de unidades diidropirazolínicas, esse tipo de abordagem não é o único modo de

acessar esses compostos de forma eficiente. As reações de heterociclicação intramolecular catalisada por espécies de paládio, como as nucleopaladações, tem-se mostrado promissoras por permitirem a rápida e eficiente obtenção desses núcleos além de proporcionar a formação ou incorporação de uma variedade de grupos funcionais no recém heterocíclico formado em uma única etapa ou processos em cascata.

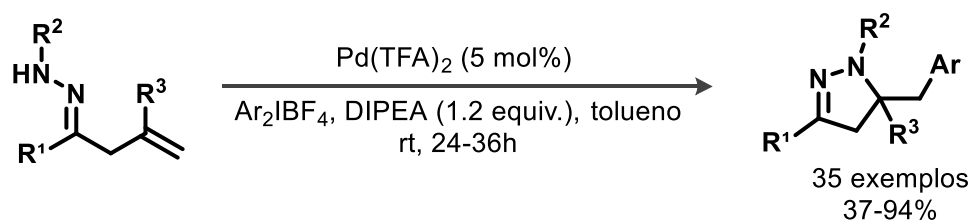
O trabalho de Zhang e colaboradores no ano de 2018 apresentou o uso de substratos do tipo hidrazonas β , γ -insaturadas para a formação e posterior exploração do intermediário chave de alquil-Pd desencadeando o processo de β -eliminação de hidreto para fornecer diidropirazóis com um ou dois estereocentros vicinais (Esquema 30).²⁰⁰



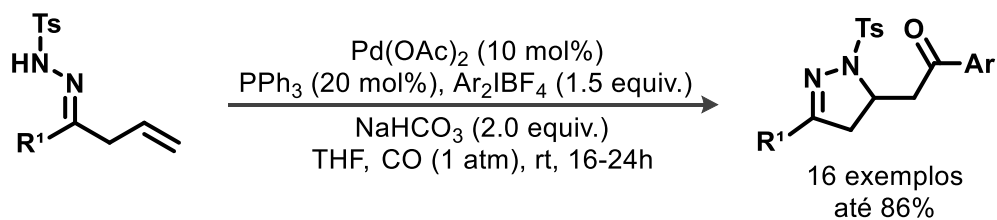
Esquema 30: Síntese de pirazolininas através da reação assimétrica aza-Wacker.

Xiao e Chen demonstraram que o intermediário chave de alquil-Pd pode também ser explorado através da química de Pd(II)/Pd(IV) usando sais de aril iodônio como espécie oxidante em um protocolo para a síntese de diidropirazolininas substituídas por grupos benzoílas (Esquema 31a).²⁰¹ Mais tarde, os mesmos autores também apresentaram a possibilidade de incorporação de CO no heterocíclico recém formado, acessando um intermediário acil-Pd, que foi então capturado por espécies de Ar_2IBF_4 , resultando em cetonas aromáticas (Esquema 31b).²⁰²

a) Aminoarilação catalisada por Pd(II)/Pd(IV)



b) Aminoarilação de hidrazonas catalisada por Pd(II)/Pd(IV)



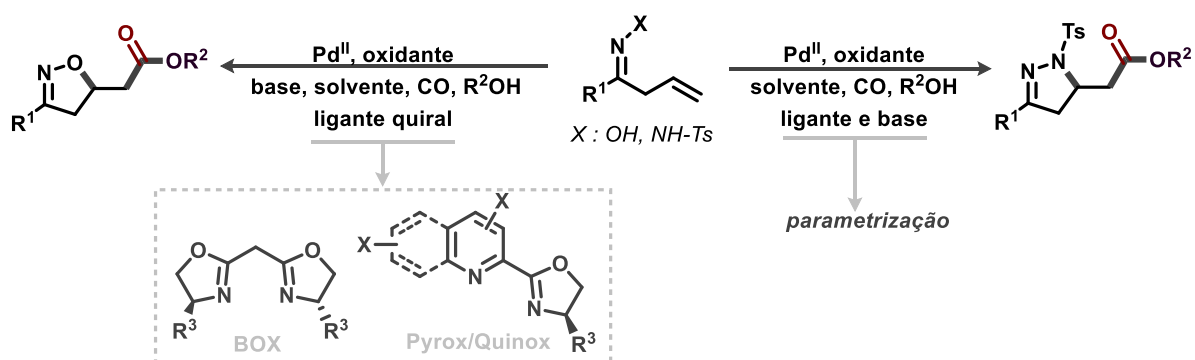
Esquema 31: Síntese de pirazolinas via catálise de Pd(II)/Pd(IV).

Apesar dessas notáveis metodologias para a síntese de diidropirazolinas do tipo 5-metilenocarbonil substituídos, o desenvolvimento de um protocolo para obter estes heterociclos com grupos funcionais derivatizáveis como os ésteres ainda era desconhecida, apesar de necessária, visto que os métodos clássicos para sintetizar esses compostos são baseados em cicloadição que pode apresentar limitação de escopo e variações no produto formado a depender dos substituintes presentes nos substratos.

2.2 Objetivos

O desenvolvimento de novas metodologias que abordam a síntese de núcleos heterocíclicos tem sido tema de muitos trabalhos nos últimos anos. Nesse contexto, nota-se que na literatura, apesar da grande ocorrência dos núcleos isoxazolínicos e pirazolínicos, poucas metodologias apontam para sua síntese via nucleopalação seguida de funcionalização. No que tange a química de nucleopalação intramolecular seguida de carbonilação para formação de ésteres, apenas uma foi desenvolvida para formação de isoxazolininas com posterior incorporação de CO e nenhuma para a síntese de pirazolininas. Destaca-se que para a síntese de núcleos isoxazolínicos quirais, mesmo explorando uma biblioteca de ligantes quirais nitrogenados e alguns exemplos fosforados, apenas um trabalho é descrito na literatura e apresenta exemplos com baixo excesso enantiomérico.

O objetivo geral desta parte do trabalho foi, portanto, desenvolver metodologias para síntese e funcionalização de núcleos isoxazolínicos e pirazolínicos envolvendo o intermediário de Wacker para a incorporação de CO na obtenção de ésteres e sua posterior derivatização. Para o núcleo isoxazolínico pretende-se também estudar detalhadamente a indução de enantioselectividade abordando ligantes quirais do tipo *N,N* baseados em oxazolininas. Adicionalmente, integrou-se ao fluxo de trabalho os estudos teóricos e experimentais por meio de técnicas de físico-química orgânica e de parametrização de ligantes e outros componentes para corroborar com o entendimento e otimização da reação.

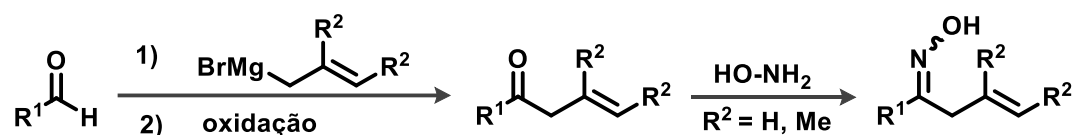


Esquema 32: Resumo do plano de trabalho para a reação de heterociclicização/carbonilação em cascata catalisada por Pd.

2.3 Resultados e Discussão

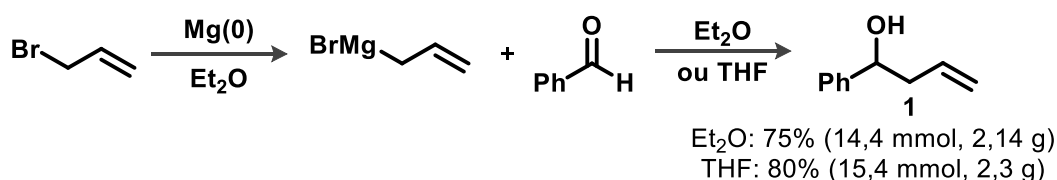
2.3.1 Preparação do material de partida para a síntese de isoxazolininas

A abordagem sintética para obtenção de isoxazolininas empregada nesse projeto é uma metodologia de ciclização intramolecular catalisada por paládio. Portanto, o único material de partida a ser sintetizado previamente é a oxima. Para a preparação de oximas insaturadas, empregou-se condições clássicas descritas na literatura, seguindo a rota sintética mostrada no Esquema 33. Cabe ressaltar que a mistura *Z/E* oxima não implica a necessidade de separação, uma vez que relatos na literatura demonstram sua interconversão nas condições da reação escolhida para este projeto.^{165,166,178,184}



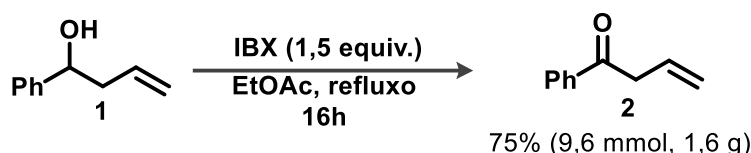
Esquema 33: Rota para a preparação das oximas β,γ -insaturadas.

A primeira etapa da rota proposta compreende a formação de um reagente de Grignard através da mistura de magnésio metálico e o brometo de alila. Esta reação foi executada no laboratório com a preparação do reagente de Grignard em éter que foi utilizado em sequência na reação de alilação do benzaldéido.²⁰³ Na reação de alilação foi feito o teste com dois solventes, o éter etílico e o THF, e ambos apresentaram bons resultados (Esquema 34).



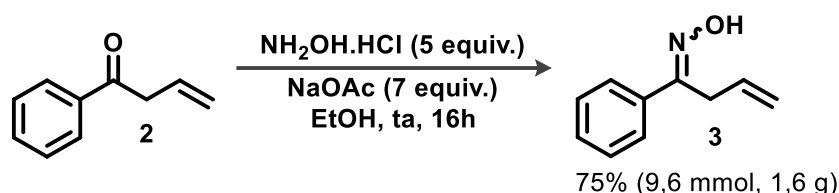
Esquema 34: Formação do reagente de Grignard e reação de alilação.

A segunda etapa da rota é uma reação de oxidação. Nesta etapa foram testados dois dos reagentes usuais de oxidação, tais como o SO₃.piridina e o reagente IBX. A reação com SO₃.piridina, conhecida como reação de oxidação de Parikh-Doering, apresentou um rendimento insatisfatório.²⁰⁴ Já na reação com o IBX o material de partida foi completamente consumido e o rendimento foi de 75% (Esquema 35).²⁰⁵



Esquema 35: Reação de oxidação do álcool alílico.

A terceira e última etapa da rota é uma reação de condensação de cetona com hidroxilamina para a formação da oxima (Esquema 36). Para essa transformação foi utilizado 5 equivalentes de hidroxilamina e 7 equivalentes de acetato de sódio em acetato de etila sob temperatura ambiente conforme descrito na literatura.²⁰⁶ A reação foi realizada em escala de gramas obtendo rendimento de 75%. Considerando as três etapas da rota, o rendimento global para obtenção da oxima foi de 42%.



Esquema 36: Reação de condensação de cetona alílica com hidroxilamina.

O material de partida oxima **3** foi analisado por RMN de ¹H (Figura 1), no espectro foi possível observar um sinal em δ 3,44 ppm com multiplicidade d (duplete) referente aos hidrogênios do CH₂ entre a oxima e a insaturação com constante de acoplamento (J) igual a 6,1 Hz. Os hidrogênios do CH₂ da dupla ligação terminal foram identificados individualmente em δ 5,02 ppm e 4,96 ppm como dupletos com constantes de acoplamento de 17,2 e 10,1 Hz, referentes aos acoplamentos em *trans* e *cis* com o CH da olefina, respectivamente. O CH da dupla ligação foi identificado com multiplicidade multipletos entre δ 5,70 e 5,89 ppm. Por fim,

os sinais dos hidrogênios aromáticos foram observados como multipletos na região de δ 7,22 e 7,23 ppm e δ 7,47 e 7,50 ppm.

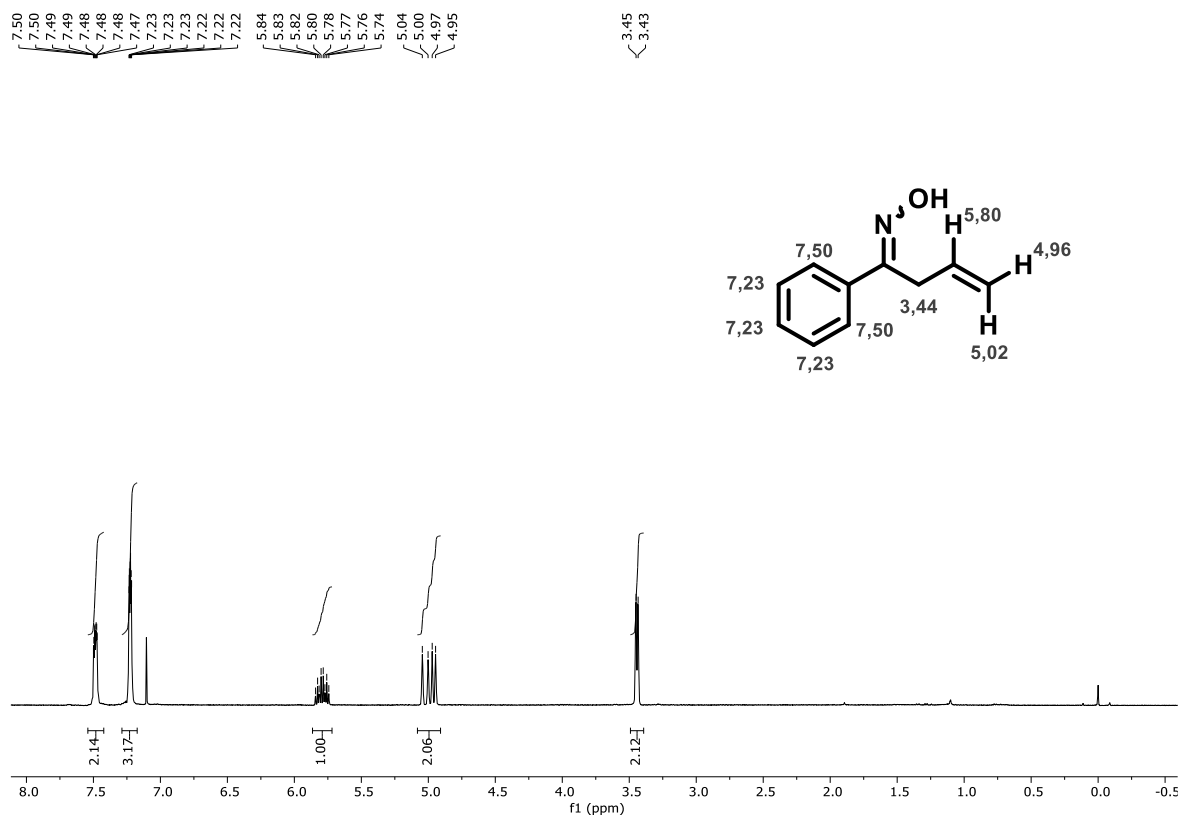


Figura 1: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3**.

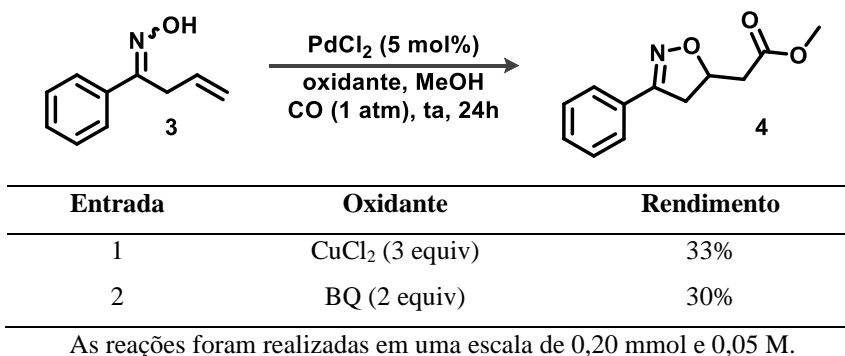
2.3.2 Condições Reacionais para Oxopalação

Iniciou-se a busca por uma condição ideal para a reação de carbonilação oxidativa adotando a estratégia apresentada anteriormente por Maggi e colaboradores,²⁰⁷ os quais apresentaram uma metodologia enantiosseletiva com catálise heterogênea primeiramente testando a reação em catálise homogênea para a escolha do melhor ligante, que posteriormente foi suportado em uma matriz sólida. Nesta etapa vários parâmetros foram avaliados: natureza do ligante e catalisador, estequiometria, solvente, temperatura e concentração. Além disso, o uso de oxidante como a benzoquinona também foi avaliado, em vista de seu importante papel no desenvolvimento de reações de nucleopalação, auxiliando na regeneração das espécies ativas do catalisador no meio reacional em detrimento da formação de Pd(0) clusters.²⁰⁸

A oxima **3** previamente preparada foi então submetida aos primeiros testes da reação de oxopalação (Tabela 1). O primeiro teste foi feito seguindo as condições relatadas na

literatura por Mosher e colaboradores utilizando como oxidante o CuCl₂ (entrada 1, Tabela 1). Apesar da reação fornecer o produto esperado (**4**), o rendimento de 33% foi inferior ao apresentado pela literatura (78%).

Tabela 1: Testes iniciais reação de oxopaladação.



O produto **4** foi caracterizado pelas análises de RMN de ¹H e ¹³C. No espectro de RMN de ¹H (Figura 2) foi possível observar um sinal em δ 5,12 ppm com multiplicidade qd (quadrupeto de dupletos) referente ao hidrogênio do CH estereogênico do anel isoxazolinico. Os hidrogênios dos dois grupos CH₂ vizinhos foram identificados na região de δ 2,66 a 3,56 ppm com 4 sinais de multiplicidade dd (dupleto de dupletos), cada sinal referente a um hidrogênio dos dois grupos CH₂. Destaca-se que esses mesmos hidrogênios vizinhos ao carbono estereogênico experimentam ambientes químicos diferentes e são magneticamente distintos, resultando em um acoplamento com o hidrogênio do CH vizinho e também um acoplamento geminal, com constantes de acoplamento de aproximadamente *J* 7,0 e 16,0 Hz. O sinal correspondente aos hidrogênios do aromático foram identificados em δ 7,41 e 7,62-7,70 ppm. E por fim, os hidrogênios da metila do grupo metoxila do éster foi identificado com multiplicidade singleto em δ 3,73 ppm, demonstrando que o produto **4**, com a incorporação do solvente, foi obtido. Esse resultado foi corroborado pela análise do espectro de RMN de ¹³C do composto **4** (Apêndice), no qual é possível observar principalmente o sinal da carbonila do grupo funcional éster em 170,75 ppm.

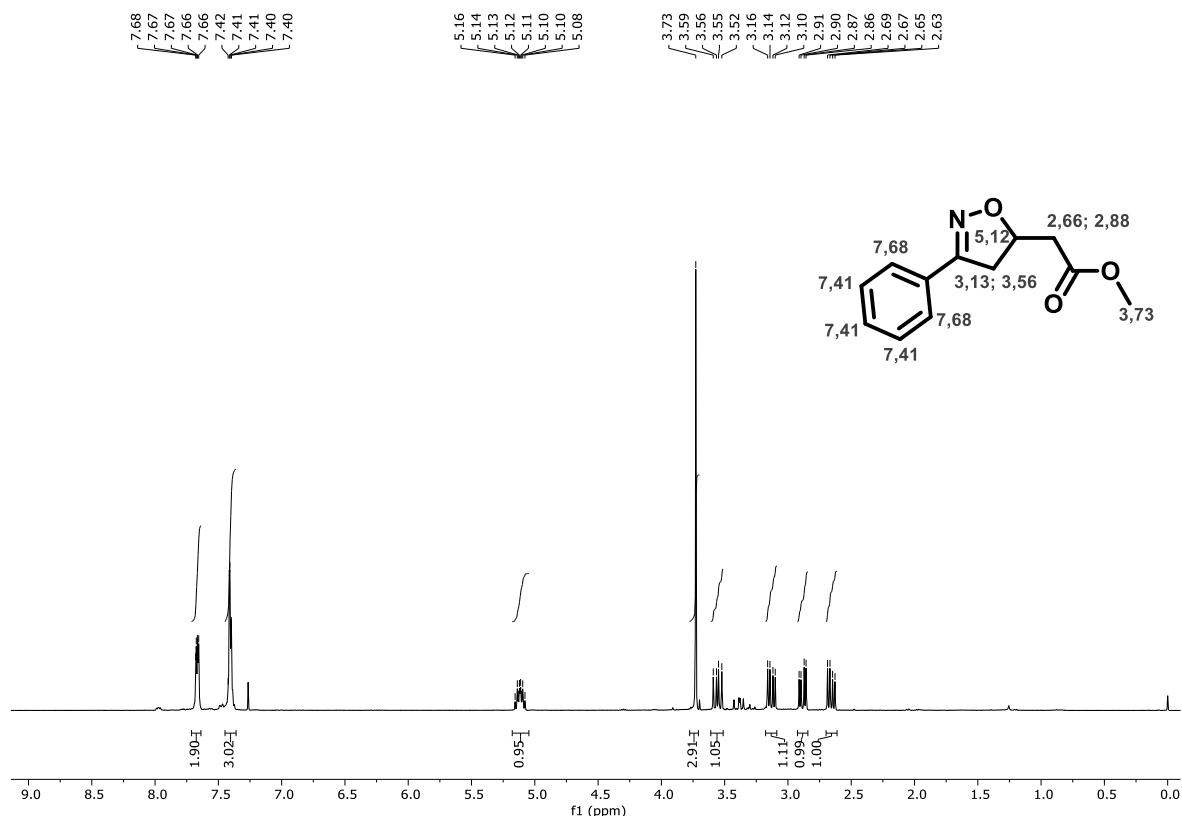
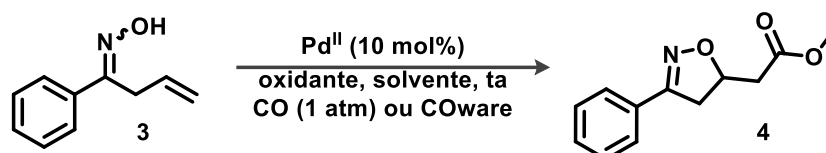


Figura 2: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4**.

O fato de não haver reprodutibilidade com os dados da literatura, aliado à intenção de obter uma condição mais sustentável reduzindo a carga de metais utilizados no processo, foi avaliada a substituição do CuCl_2 pelo uso de benzoquinona, um oxidante orgânico. Inicialmente foi alcançado um rendimento moderado de 30% demonstrando que os parâmetros reacionais necessitavam de maiores estudos de otimização. Prosseguimos com o emprego de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ como a espécie de paládio, metanol como nucleófilo e solvente, e benzoquinona como oxidante em temperatura ambiente sob atmosfera de monóxido de carbono. Os testes foram quantificados por GC-MS usando 1,2,4,5-tetrametilbenzeno como padrão interno. Observou-se que, apesar do baixo rendimento, apenas 15% do material de partida (**3**) sobrou no meio reacional (Tabela 2, entrada 1). O uso de 80 mg de peneira molecular 4\AA levou à um aumento expressivo do rendimento, com recuperação de 20% do material de partida **3** (Tabela 2, entrada 2). Este resultado pode estar associado a inibição da degradação do produto **4**. Porém, trabalhos disponíveis na literatura demonstram que a presença de peneira molecular tem um efeito benéfico na estabilização de espécies de paládio por fornecer um suporte heterogêneo para estabilizar o catalisador e em alguns casos servir como uma base de Brønsted aumentando a taxa de reação.^{208,209} O aumento da concentração da reação de 0,1 M

para 0,2 M (Tabela 2, entrada 3) levou ao total consumo do MP, porém o rendimento permaneceu em 80%.

Tabela 2: Condições de otimização para obtenção de isoxazolina racêmica.



Entrada	PdII	[O] (equiv.)	solvente (M)	4Å MS	tempo	4 (%)/(3)
1	PdCl ₂ (MeCN) ₂	BQ (1,5)	MeOH (0,05)	-	18h	15 (15)
2	PdCl ₂ (MeCN) ₂	BQ (1,5)	MeOH (0,1)	80mg	18h	80 (20)
3	PdCl ₂ (MeCN) ₂	BQ (1,5)	MeOH (0,2)	80mg	18h	80 (0)
4	Pd(OAc) ₂	BQ (1,5)	MeOH (0,1)	80mg	22h	14 (50)
5	Pd(TFA) ₂	BQ (1,5)	MeOH (0,1)	80mg	22h	17 (49)
6	Pd(MeCN) ₂ Ts ₂	BQ (1,5)	MeOH (0,1)	80mg	24h	15 (57)
7	PdCl ₂	BQ (1,5)	MeOH (0,1)	80mg	24h	21 (53)
8	PdCl ₂ (MeCN) ₂	BQ (1,2)	MeOH (0,1)	80mg	24h	57 (26)
9	PdCl ₂ (MeCN) ₂	BQ (1,0)	MeOH (0,1)	80mg	24h	30 (40)
10	PdCl ₂ (MeCN) ₂	BQ (1,5)	MeOH (0,1)	100mg	18h	54 (28)
11	PdCl ₂ (MeCN) ₂	BQ (1,5)	MeOH (0,1)	60mg	24h	80 (11)
12 ^a	PdCl ₂ (MeCN) ₂	BQ (1,5)	MeOH (0,1)	80mg	24h	16 (46)
13	PdCl ₂ (MeCN) ₂	Ag ₂ CO ₃ (1,1)	MeOH (0,1)	80mg	24h	12 (8)
14 ^b	PdCl ₂ (MeCN) ₂	BQ (1,5)	THF (0,1)	80mg	18h	47 (20)
15 ^c	PdCl ₂ (MeCN) ₂	BQ (1,5)	MeOH (0,1)	80mg	18h	49 (28)
16 ^c	PdCl ₂ (MeCN) ₂	BQ (1,5)	MeOH (0,1)	80mg	48h	80 (-)

As reações foram realizadas em uma escala de 0,20 mmol e o rendimento foi determinado por GC-MS usando 1,2,4,5-tetrametilbenzeno; a) 5mol% de Pd(II); b) MeOH (10 equiv.); c) COWare (usando mistura H₂SO₄ / HCOOH (1:1) a 80 °C para produzir o CO).

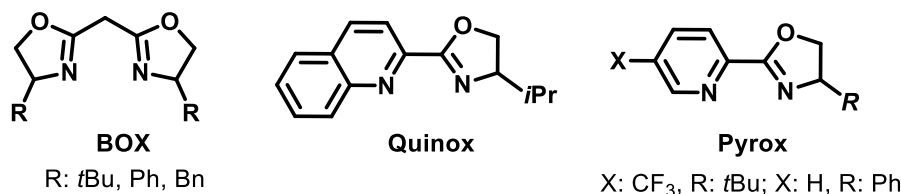
Além da concentração, outros parâmetros importantes foram também avaliados, tais como a fonte de paládio (Tabela 2, entradas 4-7), número de equivalentes do oxidante benzoquinona (Tabela 2, entradas 8-9), quantidade de peneira (Tabela 2, entradas 10-11), e carga catalítica (Tabela 2, entrada 12). No entanto, nenhuma dessas alterações resultou em melhora de rendimento. O carbonato de prata foi empregado na reação no lugar da benzoquinona para avaliar o efeito de uma outra fonte de oxidante no meio, mas sua performance foi muito inferior e o rendimento anterior, decaindo nestas condições para 12%

(Tabela 2, entrada 13). Projetando as possíveis variações no escopo e considerando a variação do nucleófilo, foi testada no meio reacional a introdução de THF, um solvente polar aprótico, e o MeOH como aditivo (Tabela 2, entrada 14). Nestas condições, apesar da reação ter ocorrido, o rendimento foi de 47 (Tabela 2, entrada 2).

Por fim, visando um protocolo mais seguro para essa reação de carbonilação, foi avaliada a transferência da melhor condição reacional (Tabela 2, entrada 2) para o COware, um tubo selado em formato de H que possibilita a formação de CO e a execução da reação em câmaras distintas.²¹⁰ Nesse teste, para a geração de CO foram utilizados como reagentes os ácidos sulfúrico e fórmico (1:1) misturados a 80 °C. Observou-se que mantendo a reação por 18 h (Tabela 2, entrada 15) o rendimento foi obtido em 49%. Porém, o aumento do tempo reacional para 48h, foi alcançado o rendimento esperado de 80% (Tabela 2, entrada 16), demonstrando que a metodologia poderia ser transferida com sucesso do balão para o reator COware.

2.3.3 Teste de Ligantes Quirais do tipo *N,N*

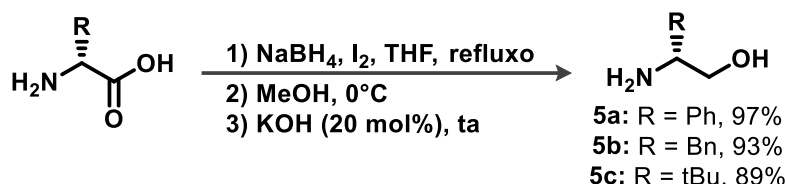
O próximo passo foi em direção ao desenvolvimento da reação enantiosseletiva, com a introdução de ligantes quirais bidentados do tipo *N,N*. A primeira etapa nesta etapa do trabalho envolveu a síntese dos ligantes quirais. O conjunto de ligantes testado na reação de oxopaladação contém ligantes bidentados com porções oxazolínicas (Esquema 37). Nesse conjunto pretendeu-se avaliar três classes de ligantes: bisoxazolininas (BOX), quinox e o pyrox.^{211–214}



Esquema 37: Ligantes tipo *N,N* selecionados para testar na reação.

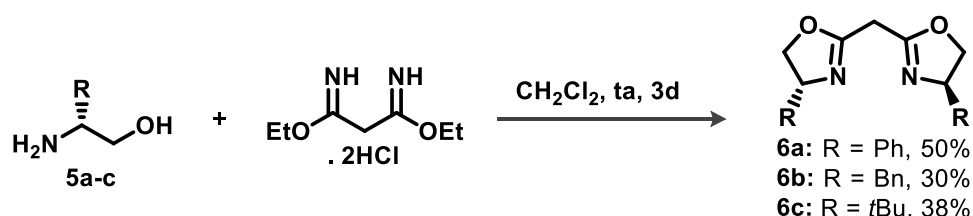
Os ligantes do tipo *pyrox* e *quinox* foram ou obtidos comercialmente, ou estavam disponíveis no laboratório. Já as bisoxazolininas (BOX) foram preparadas de acordo com rotas

sintéticas e metodologias disponíveis na literatura.²¹⁵ A síntese da porção oxazolínica dos ligantes são baseadas na ciclização de aminoálcoois, derivados de aminoácidos naturais enantiomericamente puros. A metodologia que faz uso de borohidreto de sódio com iodo para a formação de boranas, espécies mais reativas para a redução de ácidos carboxílicos, foi escolhida e testada no laboratório com excelente rendimento (Esquema 38).



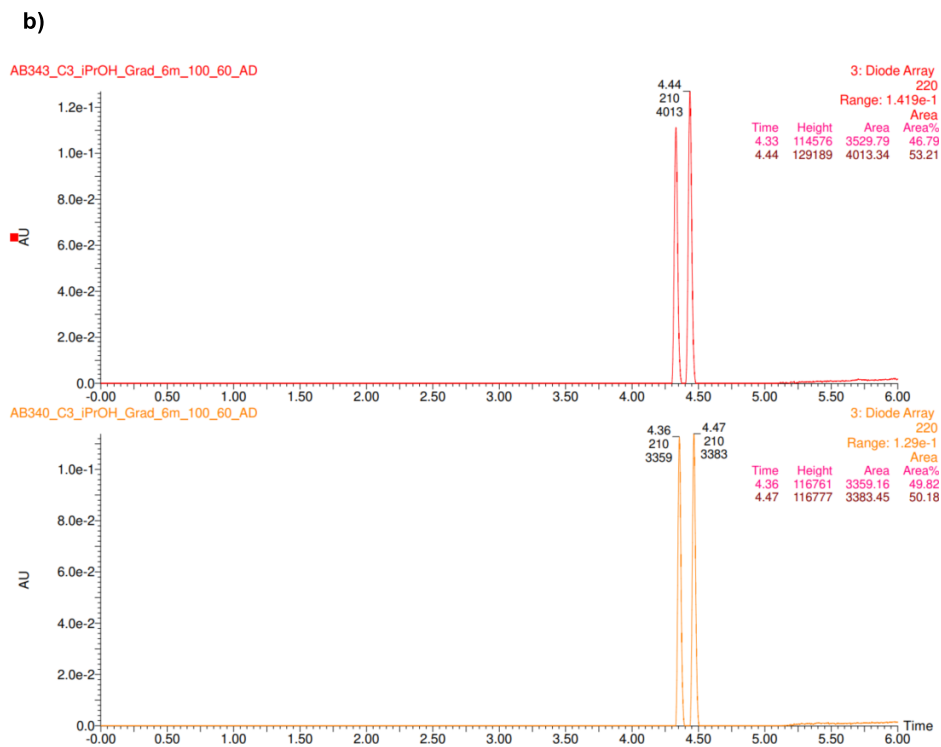
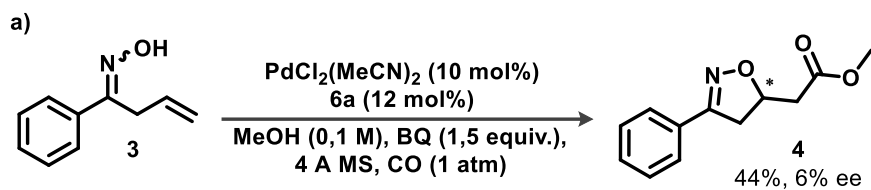
Esquema 38: Redução de aminoácidos naturais.

Os aminoálcoois **5** obtidos foram utilizados na síntese do ligante BOX (Esquema 38) empregando metodologia disponível na literatura que faz uso do dicloridato de dietil malonimidato, reagente usualmente utilizado na síntese de bisoxazolinas **6**.²¹⁶ A reação foi realizada em diclorometano e mantida sob agitação à temperatura ambiente por 3 dias, obtendo rendimentos moderados a baixos, porém, condizentes com a literatura (Esquema 39).



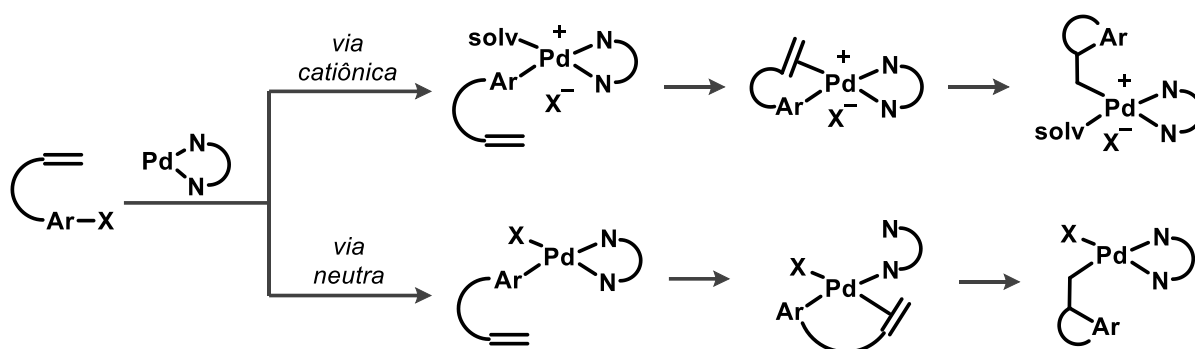
Esquema 39: Síntese dos ligantes bisoxazolina (BOX).

Na sequência, o estudo enantiosseletivo com os ligantes quirais iniciou com a introdução do ligante BOX **6a** em 12 mol% na condição previamente otimizada (Esquema 40a). Nesse primeiro teste foi possível observar que houve decréscimo no rendimento de 36% e que o excesso enantiomérico (*ee*) foi de apenas 6% (Esquema 40b).



Esquema 40: a) Reação de oxopalação com o ligante BOX **6a**, b) cromatograma da análise de UPLC da reação com o ligante **6a** (vermelho) e abaixo o cromatograma da análise de UPLC da reação sem o ligante (laranja).

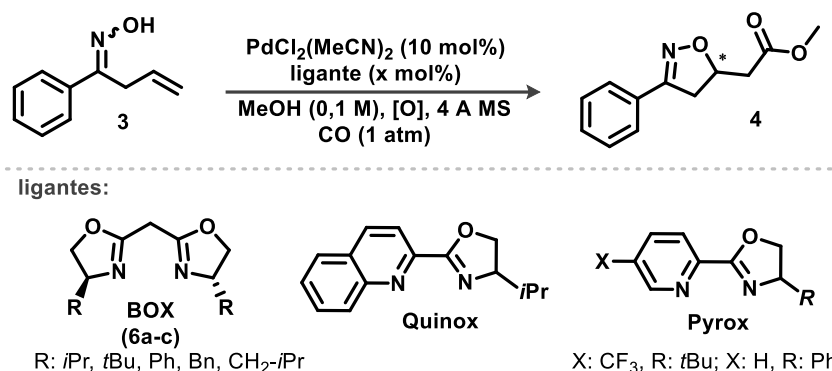
Destaca-se que na literatura é descrito que em processos catalisados por paládio a via catiônica é benéfica para o processo enantiosseletivo a partir do uso de ligantes quirais com simetria C_2 , uma vez que pela via neutra existe a possibilidade de ocorrer descoordenação do ligante bidentado durante o processo (Esquema 41).²¹⁷⁻²²⁰ Aqui valem algumas reflexões quanto as condições reacionais executadas. Primeiramente, a fonte de paládio utilizada na reação é o $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ que possui dois cloretos e, portanto, tende a dificultar a via catiônica pelo fato de esses serem fortes ligantes do paládio. Porém, o trabalho original de Mosher e colaboradores (Esquema 26), descrevem o uso foi de PdCl_2 como fonte de paládio em bons rendimentos e excessos enantioméricos.



Esquema 41: Via catiônica e via neutra.

Buscando contornar esse cenário, foi estudada a possibilidade de utilizar espécies de prata como oxidantes e agentes de precipitação de cloreto, como previamente demonstrado em uma metodologia carbonilativa, por Bäckvall.²²¹ Dessa forma, foram testadas 6 diferentes fontes de prata (Tabela 3, entradas 2-7). O melhor rendimento, de 56%, foi obtido com carbonato de prata (Tabela 3, entrada 6). Em seguida foi testado o aumento da carga do ligante de 12 para 20 mol % e o excesso enantiomérico aumentou de 2 para 6% (Tabela 3, entrada 8). Essa condição então foi testada com os outros 5 ligantes (Tabela 3, entradas 9-13), porém o maior excesso observado foi de apenas 7% e rendimento de 23% para o ligante BOX **6c** (Tabela 3, entrada 9).

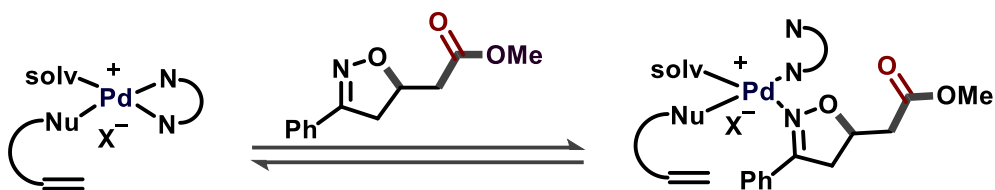
Tabela 3: Condições de otimização para obtenção de isoxazolina enantiosseletiva.



Entrada	Ligante (mol%)	[O] (equiv.)	Tempo	4 (%)	3 (%)	ee (%)
1	BOX (R=Ph) (12)	BQ (1,5)	22h	44	22	6
2	BOX (R=Ph) (12)	AgOAc (1,1)	24h	44	32	3
3	BOX (R=Ph) (12)	Ag ₂ O (1,1)	24h	12	10	4
4	BOX (R=Ph) (12)	Ag ₂ NO ₃ (1,1)	24h	27	24	0
5	BOX (R=Ph) (12)	AgBF ₄ (1,1)	24h	16	30	0
6	BOX (R=Ph) (12)	Ag ₂ CO ₃ (1,1)	24h	56	0	2
7	BOX (R=Ph) (12)	AgTFA (1,1)	24h	25	30	1
8	BOX (R=Ph) (20)	Ag ₂ CO ₃ (1,1)	5h	51	8	6
9	BOX (R= <i>t</i> Bu) (20)	Ag ₂ CO ₃ (1,1)	24h	23	9	7
10	BOX (R=Bn) (20)	Ag ₂ CO ₃ (1,1)	24h	55	9	1
11	Quinox (R= <i>i</i> Pr) (20)	Ag ₂ CO ₃ (1,1)	24h	57	11	5
12	Pyrox (R=Ph) (20)	Ag ₂ CO ₃ (1,1)	24h	17	8	6
13	Pyrox (X=CF ₃ , R= <i>t</i> Bu) (20)	Ag ₂ CO ₃ (1,1)	24h	50	20	1

As reações foram realizadas em uma escala de 0,20 mmol com 80mg 4Å MS e o rendimento foi determinado por GC-MS usando 1,2,4,5-tetrametilbenzeno como padrão interno e o *ee* foi determinado por UPLC usando uma coluna quiral.

Apesar dos esforços despendidos nessa etapa, não foi possível encontrar bons candidatos à ligantes para prosseguir na tentativa da síntese enantiosseletiva. Foram testados diferentes classes de ligantes do tipo *N,N* e nenhum resultado demonstrou potencial para continuar com a investigação. Uma possível explicação para este cenário pode estar na própria natureza do produto, o qual é um reconhecido ligante para o paládio, e pode competir com o ligante quiral pela coordenação no centro metálico (Esquema 42).

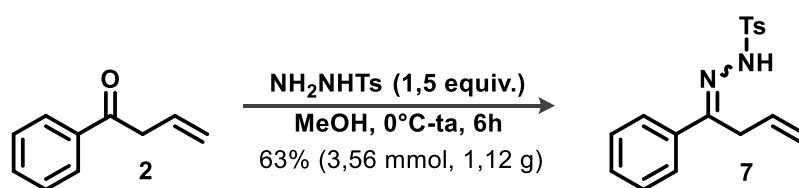


Esquema 42: Competição da isoxazolina e o ligante bidentado pela coordenação no paládio.

Por fim, decidiu-se encerrar esse estudo e seguir para a próxima metodologia de heterociclicização seguida de carbonilação. Essa nova abordagem implica na troca do substrato, de oximas para as hidrazonas. O objetivo é obter pirazolinas funcionalizadas com grupos ésteres, visto que se tratava de uma metodologia promissora e sem relatos na literatura. Os resultados obtidos para essa classe de substratos são demonstrados a seguir.

2.3.4 Preparação do material de partida para a síntese de pirazolinas

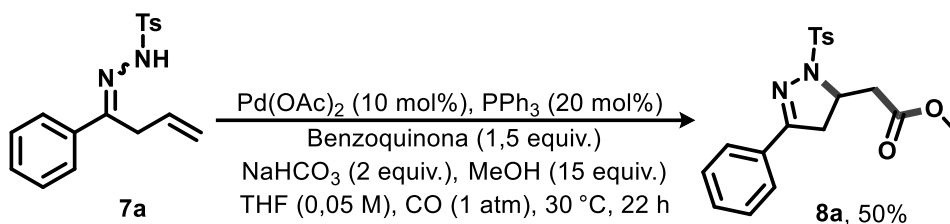
A síntese das hidrazonas β,γ -insaturadas seguiu os mesmos procedimentos abordados para as oximas com exceção da última etapa, na qual a cetona β,γ -insaturada reage com a *N*-tosil hidrazina (Esquema 43). Para essa transformação foi utilizada um excesso de 1,5 equivalente de *N*-tosil hidrazina em metanol variando a temperatura de 0 °C à temperatura ambiente, conforme descrito na literatura. A reação foi realizada em escala de gramas obtendo um rendimento de 63%.



Esquema 43: Preparação do material de partida – hidrazona β, γ -insaturada.

2.3.5 Condições Reacionais para Azapaladação

A princípio, o metanol foi empregado como a espécie nucleofílica para capturar o intermediário acil-Pd. Utilizando Pd(OAc)₂ como catalisador, NaHCO₃ como base e benzoquinona como oxidante a reação ocorreu com rendimento moderado (Esquema 44).



Esquema 44: Teste inicial da reação de nucleopaladação com a hidrazona.

O produto foi caracterizado pelas análises de RMN. No espectro de RMN de ¹H (Figura 3) foi possível observar os sinais dos dois grupos aril, tanto da porção do anel heterocíclico quanto da porção sulfonamida, na região entre δ 7,80 a 7,29 ppm. O sinal em δ 4,10 ppm com multiplicidade qd foi atribuído ao hidrogênio do carbono estereogênico do anel pirazolínico. Os hidrogênios dos dois grupos CH₂ do anel heterocíclico foram identificados em δ 2,66 e 3,56 ppm com multiplicidade dd. Apesar de serem geminais, esses hidrogênios do grupo CH₂ são magneticamente diferentes devido à presença de um centro estereogênico próximo, que proporciona ambiente químico diferentes para cada um deles. Do mesmo modo, os hidrogênios do CH₂ exocíclico são afetados pelo ambiente quiral e apresentam um sinal em δ 2,85 ppm com multiplicidade ddd. Por fim, os hidrogênios da metila do grupo metóxi e do grupo tosil foram identificados em δ 3,74 e 2,40 ppm, respectivamente. Adicionalmente, o produto foi analisado via espectro de RMN de ¹³C, através do qual foi possível observar o sinal da carbonila de ester em 171,5 ppm.

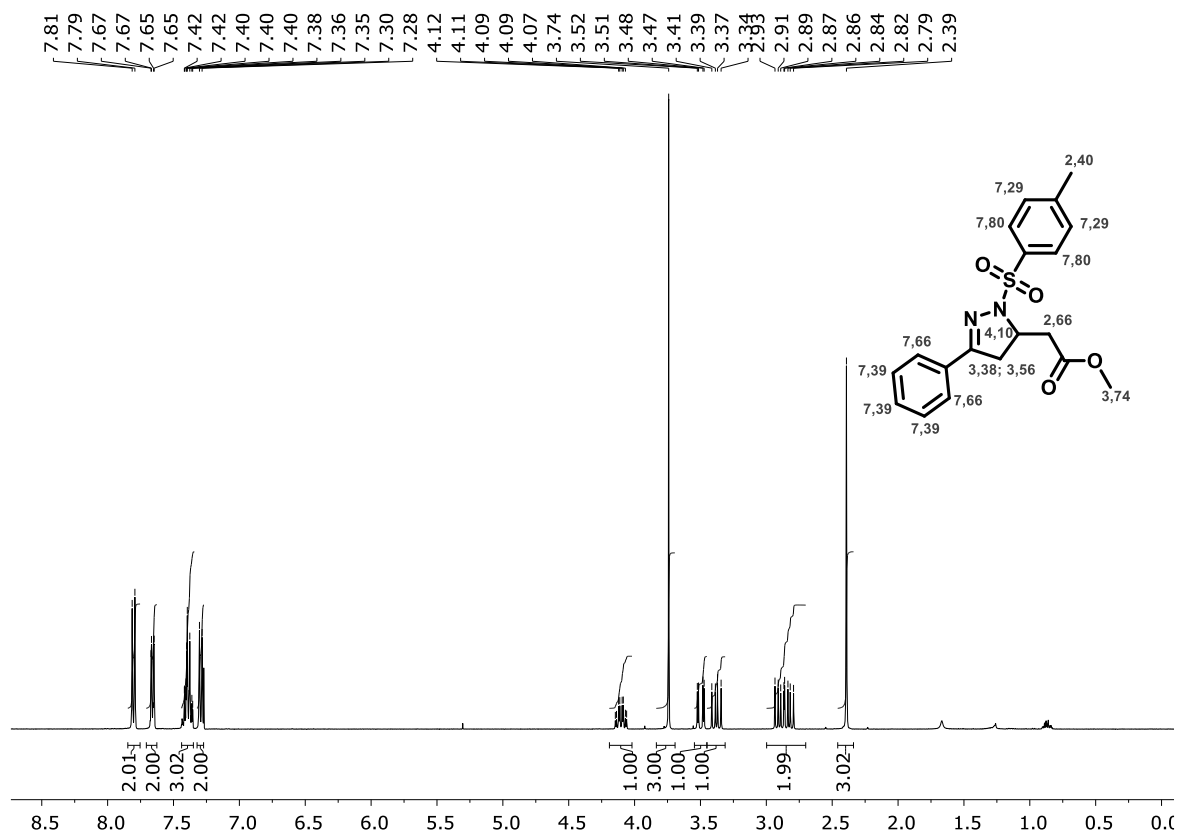
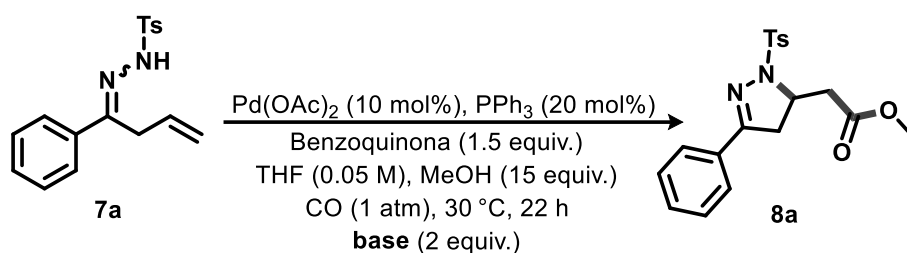


Figura 3: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8a**.

Posteriormente, foram testadas bases mais fortes do que o NaHCO₃, tais como K₂CO₃, *t*BuONa, além de bases orgânicas (Tabela 4, entradas 2-12). A reação empregando o Ag₂CO₃ ou a 2,6-lutidina apresentaram resultados semelhantes (Tabela 4, entradas 6 e 12). Por questões experimentais relacionadas à processos de extração e purificação, decidiu-se continuar os testes com a 2,6-lutidina, a base orgânica que apresentou melhor resultado (Tabela 4, entrada 12). Ademais, essa classe de moléculas permite realizar variações estruturais visando otimizar o processo catalítico.

Tabela 4: Variação de bases.

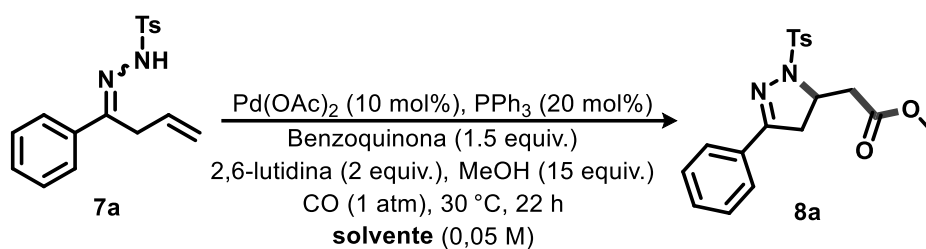


Entrada	Base	rendimento (%)
1	NaHCO ₃	50
2	K ₂ CO ₃	40
3	tBuONa	60
4	-	47
5	Cs ₂ CO ₃	66
6	Ag ₂ CO ₃	72
7	Zn ₂ CO ₃	65
8	DABCO	46
9	NaOAc	52
10	DIPEA	56
11	Piridina	55
12	2,6-lutidina	68

Os testes foram realizados empregando 0,1 mmol de **7a** em 2 mL de solvente e balão de CO (1 atm). As reações foram quantificadas por RMN de ¹H com adição do padrão 1,2,4,5-tetrametilbenzeno.

Na sequência, a variação avaliada foi o tipo de solvente utilizado na reação. Nessa etapa foram testados solventes polares apróticos (Tabela 5, entradas 1-5), um solvente polar prótico (Tabela 5, entrada 6), e um solvente apolar (Tabela 5, entrada 7). A melhor performance foi obtida com o solvente apolar tolueno, resultando no rendimento de 72% (Tabela 5, entrada 7).

Tabela 5: Variações de solventes.

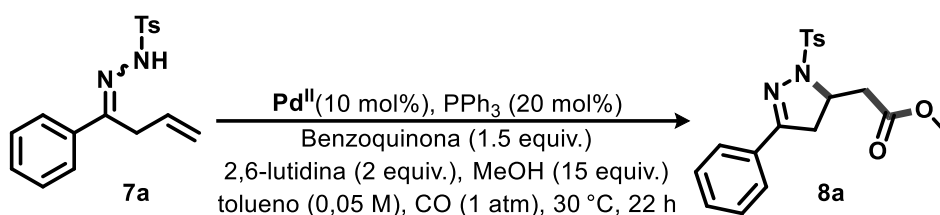


Entrada	Solvente	rendimento (%)
1	THF	68
2	DMSO	36
3	anisol	43
4	DMC	57
5	1,2-DCE	59
6	MeOH	46
7	tolueno	72

Os testes foram realizados empregando 0,1 mmol de **7a** em 2 mL de solvente e balão de CO (1 atm). As reações foram quantificadas por RMN com adição do padrão 1,2,4,5-tetrametilbenzeno.

Em seguida, várias fontes de Pd^{II} foram avaliadas (Tabela 6) além de Pd(OAc)₂, e uma ligeira melhora foi observada para Pd(TFA)₂ (79% de rendimento, Tabela 6, entrada 5). A reação foi testada com a remoção do ligante fosfina, resultando numa queda significativa do rendimento (16%, Tabela 6, entrada 2).

Tabela 6: Variação de fonte de Pd.

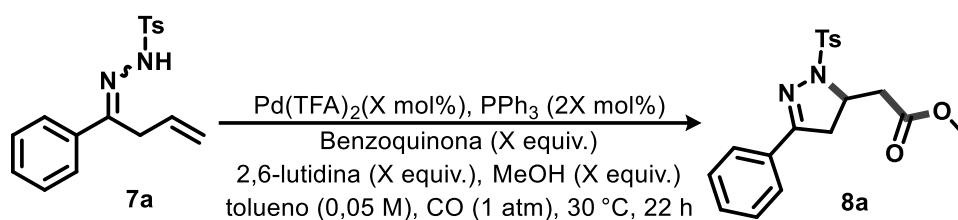


Entrada	Catalisador	rendimento (%)
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	72
2 ^a	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	16
3	$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	75
4	PdCl_2	65
5	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	79
6	$\text{PdCl}_2(p\text{-cinamil})$	76
7	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	60
8	$\text{PdCl}_2(\text{alil})$	60
9	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	14

Os testes foram realizados empregando 0,1 mmol de 1a em 2 mL de solvente e balão de CO (1 atm). As reações foram quantificadas por RMN com adição do padrão 1,2,4,5-tetrametilbenzeno. a) sem PPh_3 .

O ajuste fino da carga catalítica revelou que o uso de 5 mol% (Tabela 7, entrada 1) resultou apenas em pequenas alterações no rendimento. Já a redução da quantidade de catalisador para 2,5 mol% causou uma diminuição significativa no desempenho da reação (Tabela 7, entrada 2). Da mesma forma, o ajuste fino de outros parâmetros de reação, como as quantidades de benzoquinona, base e metanol também foram avaliados individualmente (Tabela 7). Uma condição geral diminuindo todos os reagentes para a quantidade possível foi conduzida e o rendimento isolado foi de 82% (Tabela 7, entrada 7). E, por fim, também foi investigada a transferência da metodologia para o reator de COware, avaliando a melhor condição e utilizando os ácidos sulfúrico e fórmico (1:1) como geradores de CO o rendimento foi de 54% (Tabela 7, entrada 8).

Tabela 7: Variação nas quantidades das espécies.



Entrada	Pd(TFA) ₂	BQ	2,6-lutidina	MeOH	Rendimento (%)
1	5 mol%	1,5 equiv.	2 equiv.	15 equiv.	82*
2	2,5 mol%	1,5 equiv.	2 equiv.	15 equiv.	55
3	5 mol%	1,0 equiv.	2 equiv.	15 equiv.	78
4	5 mol%	2,0 equiv.	2 equiv.	15 equiv.	76
5	5 mol%	1,5 equiv.	2 equiv.	7,5 equiv.	75
6	5 mol%	1,5 equiv.	1 equiv.	15 equiv.	77
7	5 mol%	1,0 equiv.	1 equiv.	7,5 equiv.	82*
8 ^a	5 mol%	1,0 equiv.	1 equiv.	7,5 equiv.	54*

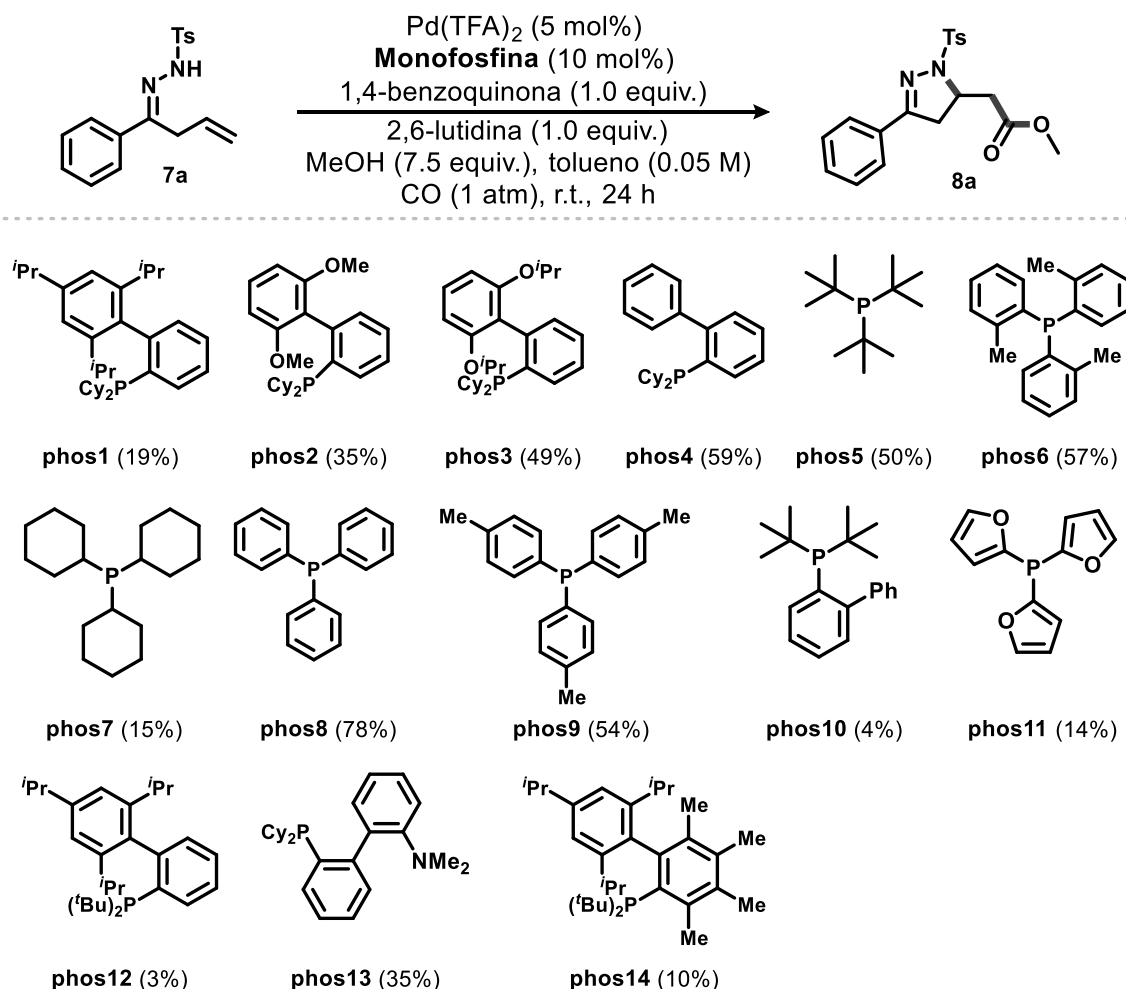
Os testes foram realizados empregando 0,1 mmol de 7a em 2 mL de solvente e balão de CO (1 atm). As reações foram quantificadas por RMN com adição do padrão 1,2,4,5-tetrametilbenzeno. A proporção (2:1) entre PPh₃/Pd(TFA)₂ foi mantida em todos os experimentos. Variações nas condições reacionais: a) 48h e realizada no COware utilizando os ácidos sulfúrico e fórmico (1:1) como geradores de CO. *Rendimento isolado.

Vale ressaltar que a reação também foi conduzida removendo a base (Tabela 4, entrada 4) e o ligante fosfina (Tabela 6, entrada 2), e a remoção do ligante teve um impacto drástico no rendimento quando comparado ao melhor resultado (Tabela 7, entrada 7), indicando que o ligante fosfina desempenha um papel importante no mecanismo de reação. Inspirado por esses resultados, foram investigadas variações estruturais, utilizando mono e bisfosfinas comerciais. Também exploramos a variação estrutural de derivados de piridina. Estes resultados foram avaliados por meio de parametrização para encontrar tendências de reatividade de estrutura para levantar hipóteses sobre como as propriedades do ligante se relacionam com o rendimento da reação.

2.3.6 Estudo de parametrização

Na fase de otimização, identificou-se que a remoção de base e ligante causou um impacto no comportamento da reação, apontando para um papel crítico desses componentes no processo. Impulsionados por esses resultados, a influência da fosfina e da base foram

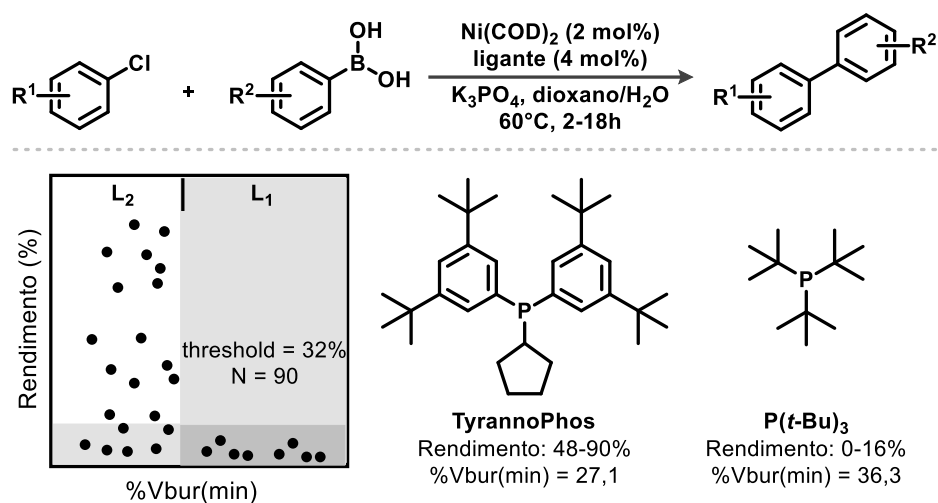
exploradas a fim de identificar importantes relações estrutura-reatividade e levantar hipóteses mecanística sobre como as propriedades moleculares destes componentes reacionais se relacionam com o rendimento da reação. Assim, foram testadas, sob as condições ideais de reação, um total de 15 monofosfinas (Esquema 45), incluindo alguns exemplos de fosfinas do tipo Buchwald.^{222–225}



Esquema 45: Monofosfinas testadas experimentalmente na reação de azapaladação.

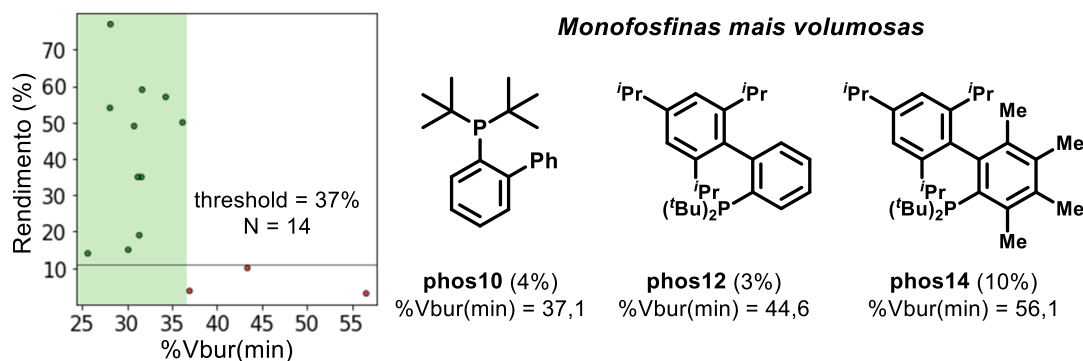
Inicialmente, as monofosfinas foram investigadas quanto aos seus limiares de reatividade usando a classificação univariada com descritores moleculares extraídos da biblioteca Kraken, um repositório de descritores moleculares para compostos organofosforados.²²⁶ Para compreender o impacto deste tipo de análise, apresentamos o trabalho de Sigman e colaboradores de 2021, pelo qual avaliou-se a relação entre o estado de ligação e a reatividade de catalisadores com ligantes monofosfinas em processos de

acoplamento cruzado catalisadas por níquel ou paládio (Esquema 46).²²⁷ Nesse estudo, os autores observaram uma descontinuidade de reatividade ao relacionar o rendimento da reação com o percentual mínimo volume ocupado (%Vbur(min)), um descritor estérico que representa uma medida de volume do confôrmero de menor energia do ligante livre. Por esta análise, ligantes com o %Vbur(min) maior que 32% foram classificados como formadores de catalisadores monoligados e inativos ao processo de reação, e abaixo desse valor como formadores de catalisadores bisligados (Esquema 46).



Esquema 46: Limite de reatividade de ligantes monofosfinas em processos de acoplamento cruzado.

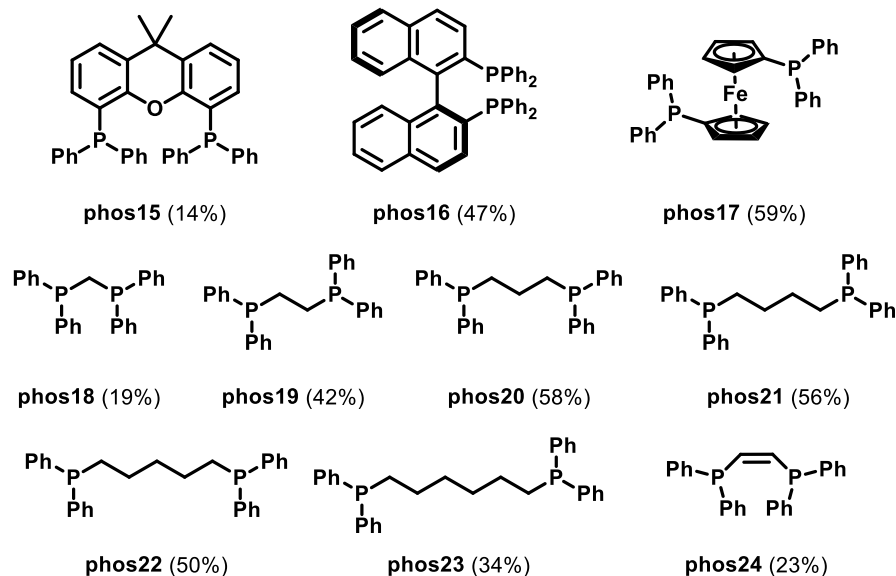
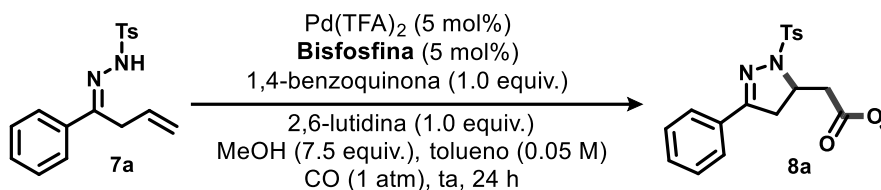
Avaliando os resultados obtidos para as 14 monofosfinas testadas (Esquema 45), nota-se que os ligantes que promoveram rendimentos iguais ou inferiores a 10% são separados dos demais ligantes, que promoveram maiores rendimentos a partir de um %Vbur(min) igual a 37% (Esquema 47). Estes resultados também sugerem a presença de um limiar de reatividade para esta reação, em que ligantes menos volumosos promovem a atividade do catalisador. Por sua vez, esse resultado indica que um complexo bisligado poderia estar envolvido na catálise, embora com um pequeno tamanho de amostra acima do limiar.



Esquema 47: Limite de reatividade de monofosfinas para a metodologia desenvolvida.

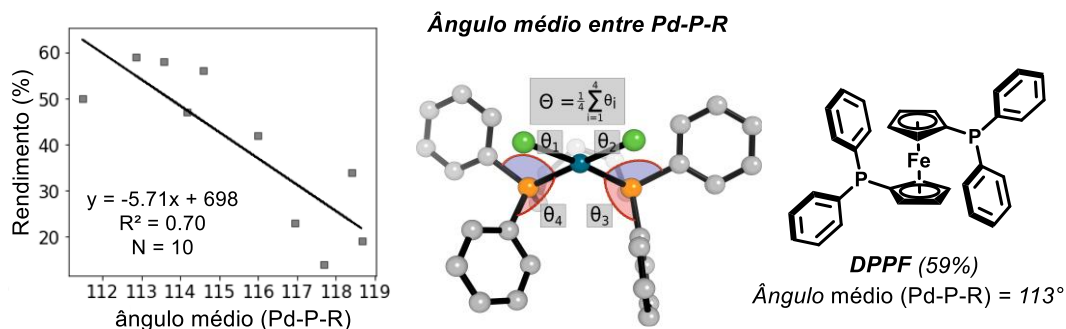
Analisando as estruturas dos ligantes classificados como inativos para a reação, isto é, ligantes com %Vbur(min) acima de 37%, nota-se que se tratam de ligantes volumosos do tipo Buchwald (Esquema 47). Essa classe de ligantes tem sido apontada na literatura como ligantes que tendem a favorecer a formação de espécies monoligadas, e em alguns casos bisligados em etapas elementares de acoplamento cruzado.^{228–231} Corroborando com a hipótese de que esses ligantes podem levar a formação de espécies monoligadas do catalisador no processo aqui estudado, sendo também um indicativo que pode estar relacionados a eventuais processos competitivos fora do ciclo e desativação do catalisador, como por exemplo processos de eliminação no lugar da etapa de carbonilação.

Posteriormente, para obter mais conhecimento sobre como o ligante de fósforo coordenado ao paládio se relaciona com o desempenho da reação, adicionamos a discussão um subconjunto de bisfosfinas, ligantes estruturalmente relacionados a monofosfinas, que podem interrogar a hipótese de formação de catalisadores bisligados. Assim, um subconjunto de 10 bisfosfinas também foi avaliado a fim de se avaliar o efeito desse tipo de ligante para reação (Esquema 48).



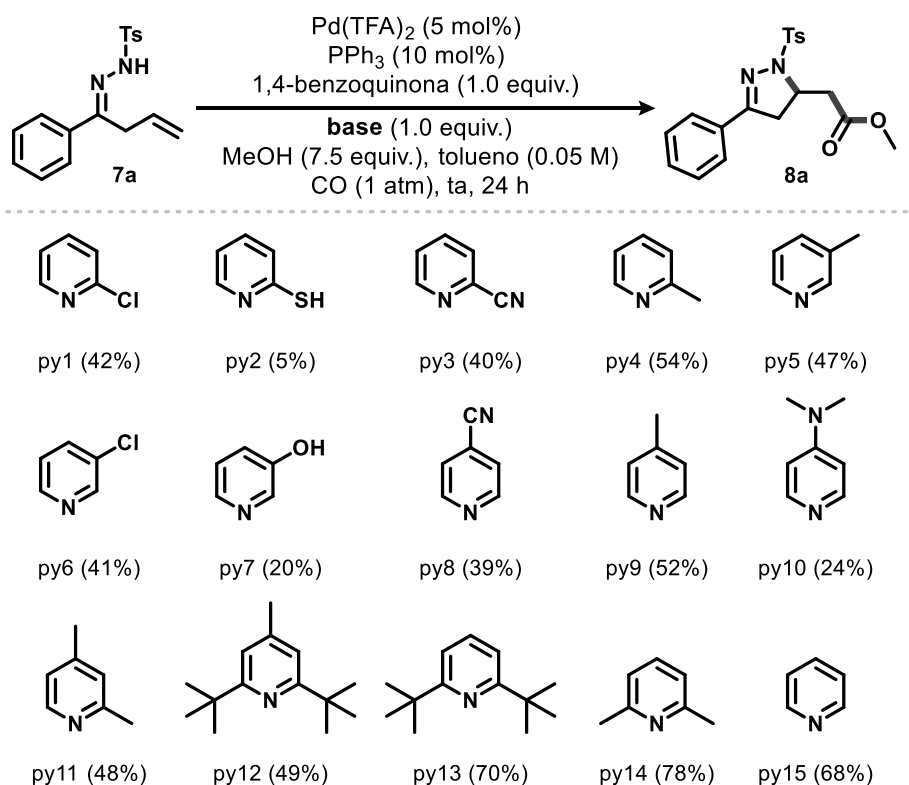
Esquema 48: Bisfosfinas testadas experimentalmente na reação de nucleopalação.

Usando descritores físico-químicos descritos anteriormente por Copéret, Sigman e Togni,²³² observou-se que o ângulo médio entre Pd, P e os substituintes aril em P (ângulo médio (Pd-P-R)) em um complexo (bisfosfina)PdCl₂ é negativamente correlacionado com o rendimento observado (Esquema 49). Este descritor de ângulo pode ser interpretado em termos de interações estéricas e possíveis restrições impostas pela estrutura do ligante, de modo que o aumento do volume estérico das bisfosfinas em direção ao centro metálico em geral leva a um maior rendimento nesta catálise. O desempenho das bisfosfinas na reação atingindo rendimentos de até 59% também indica que catalisadores bisligados são ativos para a reação, mas que por questões de flexibilidade não superaram o melhor rendimento usando as monofosfinas.



Esquema 49: Relação linear entre estrutura e rendimento para as bisfosfinas.

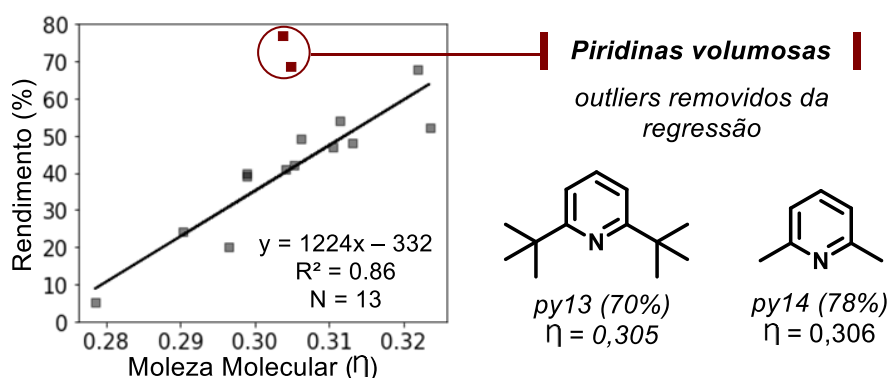
Por fim, para investigar a influência das piridinas, testou-se experimentalmente um conjunto de 15 bases do tipo piridina explorando diversas substituições (Esquema 50).



Esquema 50: Piridinas testadas na reação de azapaladação.

Extraímos 123 propriedades físico-químicas para as bases, todas elas descritas na sessão de procedimento experimental. Uma correlação foi encontrada entre o rendimento observado e a moleza molecular (η), medida pelo *gap* HOMO-LUMO, de piridinas sem substituição nas posições 2 e 6 (Esquema 51). As piridinas mais volumosas estão sujeitas a um efeito estérico

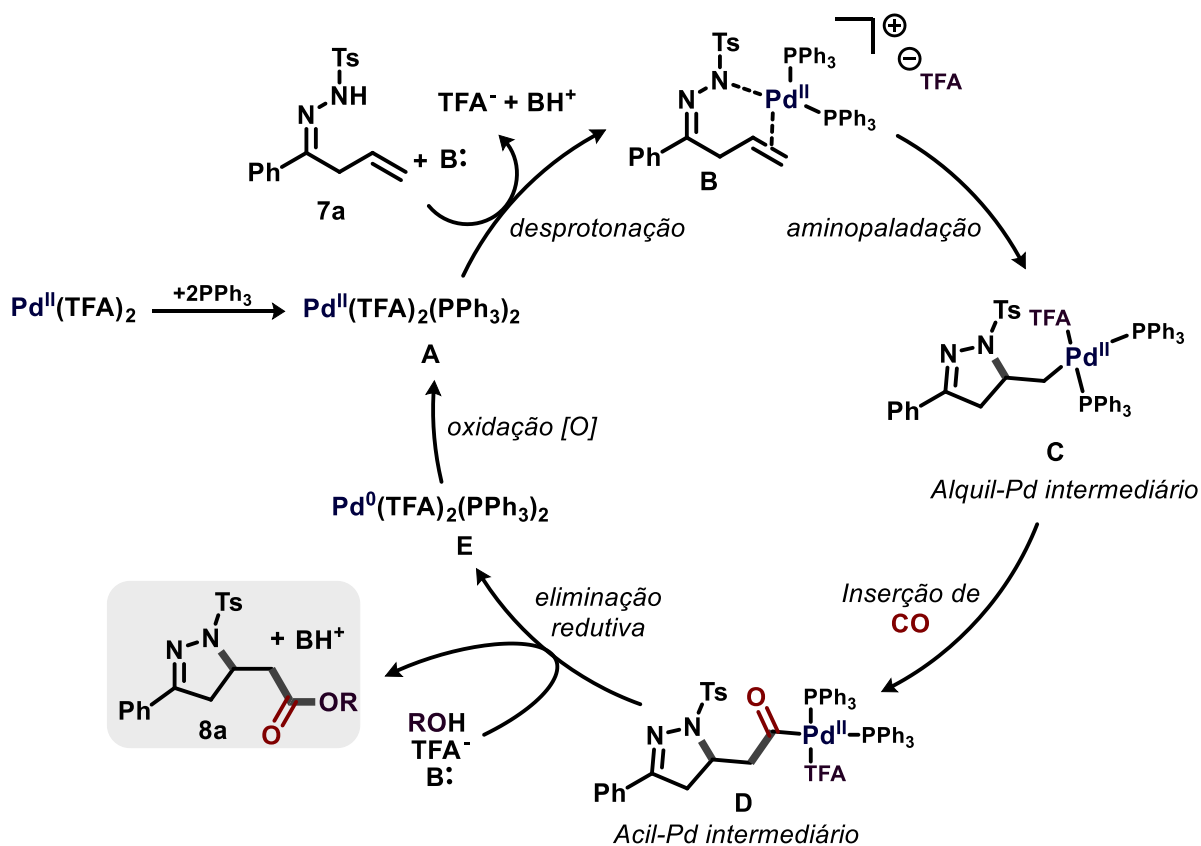
adicional que não pôde ser contabilizado com um único descritor. Tanto o efeito estérico quanto o *gap* HOMO-LUMO mais alto estão relacionados a uma maior labilidade de piridinas quando essas atuam como ligantes, tornando-as menos propensas a competir pela coordenação em complexos de Pd. Ou seja, piridinas mais duras e volumosas, tendem a não se ligar ao complexo de paládio, sendo esse fato possivelmente favorável ao processo catalítico em estudo. Essas conclusões assemelham-se a trabalhos anteriores de Sigman²³³⁻²³⁶ e Yu²³⁷.



Esquema 51: Relação linear entre a estrutura da piridina e o rendimento da reação.

Considerando a análise de parametrização, podemos supor que altos rendimentos resultam de um sistema onde duas fosfinas podem se coordenar ao catalisador, e a base piridina não compete pela coordenação. Os efeitos estéricos dominam a influência do ligante, que pode estar relacionado a uma característica do complexo que evite processos competitivos fora do ciclo catalítico, promovendo eventos de desativação do catalisador. Além disso, adutos bisligados potencialmente evitam que precursores oligoméricos de Pd se agreguem e levem a formação do Pd-black.^{211,238}

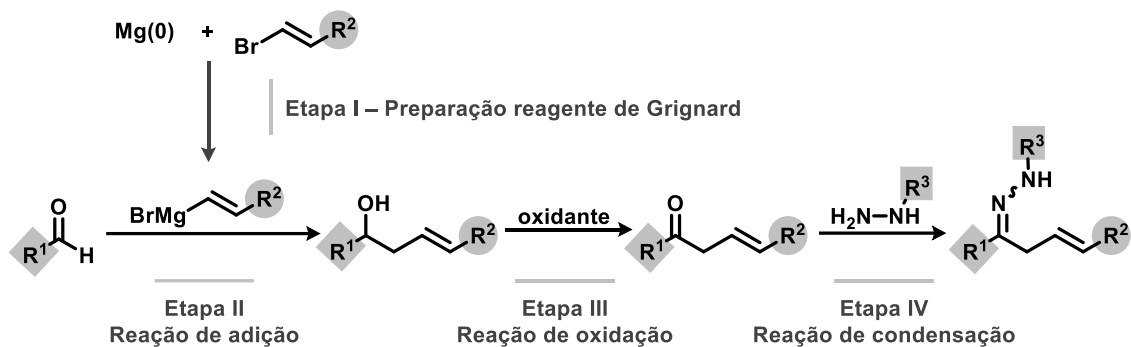
O mecanismo proposto com base em relatos anteriores²⁰⁰⁻²⁰² foi resumido em um ciclo catalítico usando o substrato **7a** como modelo, conforme mostrado no Esquema 52. O complexo **A** de Pd formado *in situ* liga-se ao nitrogênio do grupo *N*-Ts, favorecendo a desprotonação para proporcionar o intermediário **B**. Em seguida, a aminopalação culmina na formação do intermediário alquil-Pd **C**, que sofre uma inserção CO para proporcionar um intermediário acil-Pd **D**. Um evento de eliminação reductiva então ocorre para liberar o diidropirazol correspondente, e a oxidação do catalisador com benzoquinona renova o ciclo catalítico (Esquema 52).



Esquema 52: Ciclo catalítico proposto.

2.3.7 Escopo da reação de azapaladação

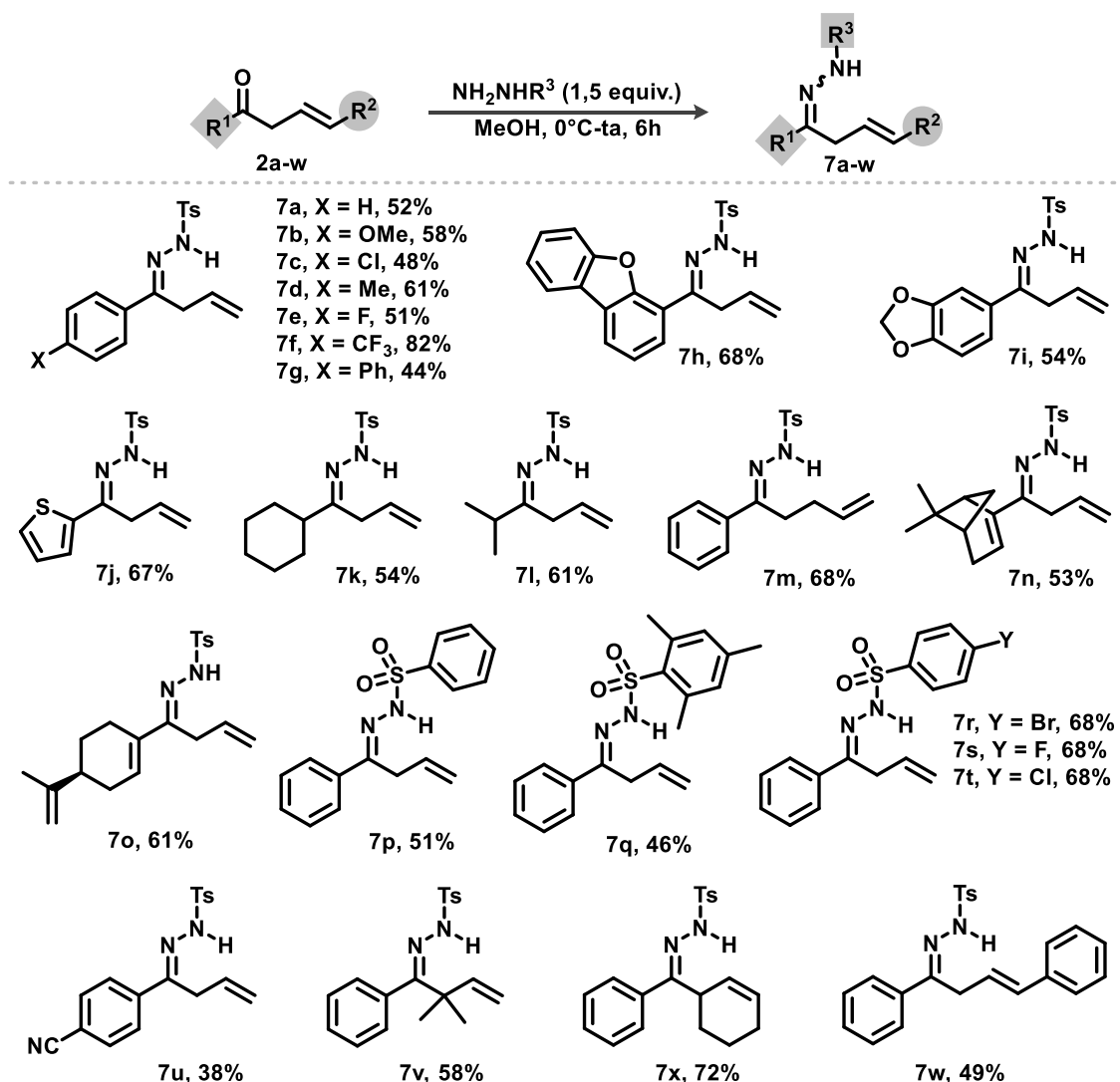
Em sequência, foi realizado o estudo de escopo para investigar o impacto na reação de diferentes padrões de substituição nos substratos. Foram definidos alguns pontos de variação no material de partida: a porção R1 da benzenossulfonil hidrazonas, a porção R2 na benzenossulfonil hidrazidas, o número de carbonos entre a hidrazona e a insaturação, e a substituição na dupla ligação (Esquema 53). A rota sintética para a preparação desses novos materiais de partida seguiu a mesma estratégia abordada para a síntese do substrato utilizado no processo de otimização. Sendo a primeira etapa uma reação de alilação de aldeídos utilizando reagentes organometálicos, a segunda etapa uma reação de oxidação para conversão do álcool a cetona, e a terceira etapa uma reação de condensação com a hidrazina para formar a benzenossulfonil hidrazonas.



Esquema 53: Rota sintética para a preparação do material de partida com diferentes padrões de substituição.

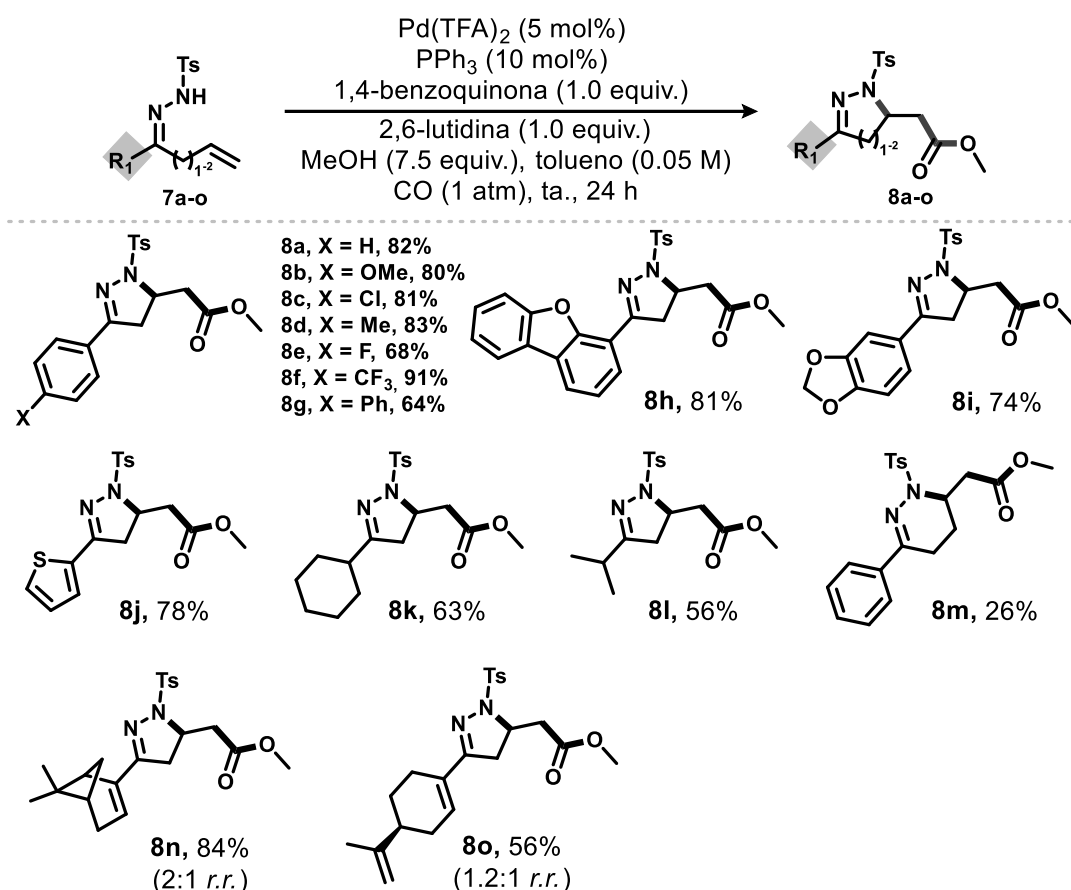
O planejamento sintético iniciou com a preparação dos álcoois insaturados explorando a metodologia de alilação da reação de Barbier, usando zinco e cloreto de amônio. Em seguida os álcoois insaturados foram oxidados a cetonas utilizando em sua maioria oxidantes suaves como o IBX e o DMP, porém para alguns exemplos foi necessário utilizar sistema oxidante mais vigoroso explorando oxidantes de cromo (PCC, e Jones). Por fim, a cetona alilada foi submetida a reação de condensação com as hidrazinas que foram obtidas comercialmente ou preparada anteriormente por outros membros do grupo.

A rota sintética se mostrou eficiente para a preparação da maior parte dos materiais de partida (Esquema 54). Destaca-se que em nenhuma etapa as reações foram otimizadas, visto que se tratam de reações bem descritas na literatura.



Esquema 54: Materiais de partida hidrazonas (**7**) para o escopo.

Os materiais preparados (**7**, Esquema 54) foram então submetidos na condição otimizada da metodologia desenvolvida para obter os diidropirazóis e compor o estudo de escopo da reação. A primeira porção investigada foi o substituinte R1 da hidrazona (Esquema 55). Nota-se que a substituição nas aril-hidrazonas na posição para exibiu pequenas variações no rendimento (**8b–f**) com o melhor resultado para **8f** com R1=CF₃ (91% de rendimento), e o menor para o derivado fenilado **8g** (64% de rendimento). A reação apresentou resultados satisfatórios com hidrazonas heterocíclicas (**8h–j**, 74–81% de rendimento), incluindo um tiofeno (**8j**) e substituição *orto* no aromático da hidrazona (**8h**, 81% de rendimento). Alquil hidrazonas também mostraram compatibilidade com a metodologia (**8k**, **8l**, Esquema 55).

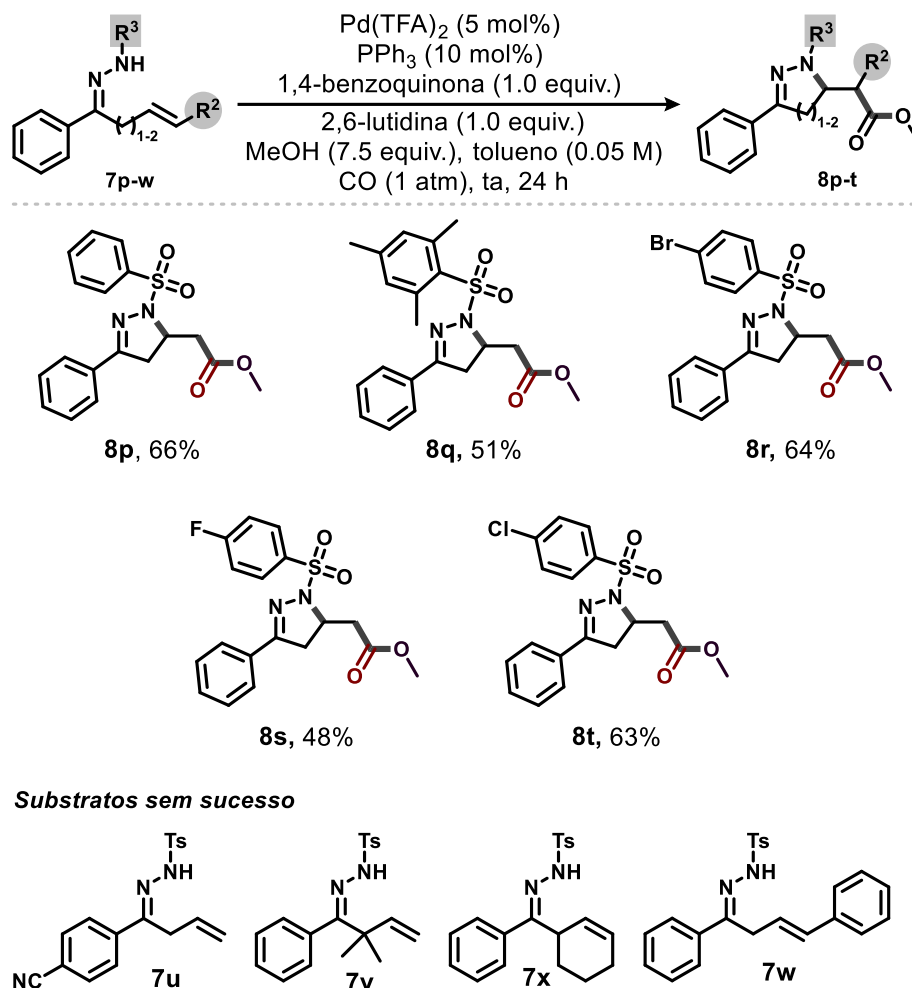


Esquema 55: Escopo variando os substituintes R1.

Além disso, a metodologia mostrou potencial para alcançar uma ciclicização 6-endo-trig desafiadora ao usar hidrazona γ,δ -insaturada **7m**, proporcionando **8m** em 26% de rendimento (Esquema 55). Substratos derivados de produtos naturais proporcionaram rendimentos satisfatórios mesmo aumentando a quantidade de duplas ligações, as quais podem ser competitivas no processo catalítico. No entanto, pode-se notar que o rendimento diminuiu à medida que o número de duplas ligações competitivas ao processo de nucleopalação na estrutura do substrato aumentou, com o derivado (R)-(-)-mirtenal **8n** apresentando 84% de rendimento e o derivado (S)-(-)-perilaldeído **8o** apresentando 56% de rendimento (Esquema 55).

Além disso, variações de substituintes na fração benzenossulfonil também foram realizadas, resultando em menores rendimentos em todos os casos (derivados **8p-t**, Esquema 56). Quanto aos substratos inativos, como **7u**, observou-se uma mistura complexa após 24 horas de reação, possivelmente devido a reações colaterais do aril nitrila, e nenhum produto foi

observado ao realizar a reação com os substratos 7v–w, possivelmente devido aos padrões de substituição desfavoráveis para as reações (Esquema 56).



Esquema 56: Escopo variando os substituintes R2 e R3.

Outras variações no escopo da reação, envolvendo a porção éster, assim como escalonamento e aplicações sintéticas foram executadas para este mesmo trabalho pela aluna Juliana Arantes Dantas e do Guilherme Augusto de Melo Jardim, e podem ser verificadas na publicação final do trabalho no *ChemCatChem* (Barboza, A. A.; Dantas, J. A.; Jardim, G. A. M.; Neto, A. C.; Oliveira, W. X. C.; Gensch, T.; Ferreira, M. A. B. Synthesis of Dihydropyrazoles via Pd-Catalyzed Heterocyclization/Carbonylation Reaction: Development and Parameterization Studies. *ChemCatChem* **2022**, *14* (20), e202200894. <https://doi.org/10.1002/cctc.202200894>).²³⁹

2.4 Conclusão

O desenvolvimento da reação de heterociclicização/carbonilação catalisada por Pd para formação de isoxazolininas alcançou bons rendimentos tanto para abordagem de carbonilação usando balão de CO quanto para a abordagem utilizando o reator COware. Porém a adaptação da metodologia para uma versão enantiosseletiva utilizando ligantes quirais com porções oxazolínicas não foi bem-sucedida.

A metodologia envolvendo a formação de 3 novas ligações em cascata via heterociclicização/carbonilação catalisada por Pd foi desenvolvida para a obtenção de diidropirazóis com uma porção éster. Foram alcançados rendimentos moderados a excelentes, e alta tolerância a grupos funcionais. Além do desenvolvimento da metodologia sintética, a análise de parametrização dos ligantes tipo fosfina e bases tipo piridina revelou influências dominantes de efeitos estéricos que podem implicar na formação de espécies de paládio bis-ligadas e um papel prejudicial da coordenação de piridinas em catalisadores ativos. Este trabalho foi publicado no *ChemCatChem* em 2022 (Barboza, A. A.; Dantas, J. A.; Jardim, G. A. M.; Neto, A. C.; Oliveira, W. X. C.; Gensch, T.; Ferreira, M. A. B. Synthesis of Dihydropyrazoles via Pd-Catalyzed Heterocyclization/Carbonylation Reaction: Development and Parameterization Studies. *ChemCatChem* **2022**, *14* (20), e202200894. <https://doi.org/10.1002/cctc.202200894>).²³⁹

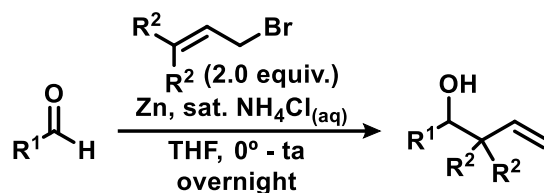
De modo geral, a reação de heterociclicização/carbonilação catalisada por Pd mostrou-se uma boa estratégia para obtenção de compostos heterocíclicos funcionalizados, com bom rendimento e potencial para diversas derivatizações, resultando em metodologias confiáveis e altamente versáteis representando uma alternativa para obtenção de outros heterociclos.

2.5 Materiais e Métodos

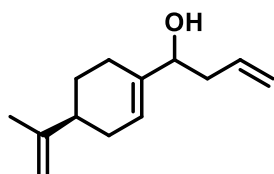
Exceto quando indicado, todas as reações foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio em vidraria seca com uma pistola de ar quente (450°C) sob alto vácuo (<1 mbar). As seringas que foram usadas para transferir solventes ou reagentes anidros foram purgadas três vezes com nitrogênio antes do uso. Os reagentes, quando não sintetizados, assim como os solventes, foram obtidos comercialmente (Merck, Sigma Aldrich) e, quando necessário, tratados com técnicas laboratoriais padrão de acordo com métodos publicados por Perrin, Armarego e Perrin (Pergamon Press, 1966). Análises por cromatografia em camada delgada (TLC) foram realizadas utilizando placas de alumínio revestidas com sílica gel 60 (F254) tratadas com fluorescência e reveladas sob luz UV, permanganato de potássio e vanilina, seguidas de aquecimento. As soluções orgânicas foram concentradas por evaporação rotativa a 37°C. A cromatografia em coluna usando sílica gel 60 da marca Aldrich (230-240 mesh) foi a técnica de escolha para as purificações. Os espectros de RMN ¹H e ¹³C foram registrados usando o espectrômetro da marca Bruker Advance 400 a 400 MHz e 100 MHz, respectivamente, empregando CDCl₃ ou DMSO-d₆ como solvente, usando tetrametilsilano (TMS) para os espectros de RMN ¹H como referência. Para os espectros de ¹³C, foi utilizado o sinal do solvente, com os deslocamentos químicos (δ) relatados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As seguintes abreviaturas foram usadas para anotar multiplicidades de sinal: s - singlete; sl - singlete largo; d - duplete; t - tripleto; q - quarteto; dd - duplete de dupletos; ddd - duplete de duplete de dupletos; dt - duplete de tripletos; ddt - duplete de duplete de tripletos; qd – quarteto de dupletos; m - multiplete; quin - quinteto; sep - septeto; td - tripleto de dupletos; tt - tripleto de tripletos. O espectrofotômetro Shimadzu IR Prestige-21 foi usado para obter espectros infravermelhos com absorbâncias de comprimento de onda, e os picos principais foram relatados como máximos de absorção (cm⁻¹). As análises de ponto de fusão foram realizadas em um aparelho Melting Point M-560 (BUCHI®). Os pontos de fusão foram relatados como uma faixa de temperaturas. Os dados de espectrometria de massa de alta resolução foram obtidos no serviço de espectrometria de massa usando um espectrômetro Bruker modelo IMPACT HDTM, operando em modo positivo e fonte de ionização por eletrospray com analisador de tempo de voo quadrupolo (ESI-QqTOF), e são relatados como (m/z). Fragmentos moleculares são relatados a partir de uma intensidade relativa de 10-20%.

2.6 Procedimentos Experimentais

Procedimento geral 1 para a síntese de álcoois insaturados 1a-1v.

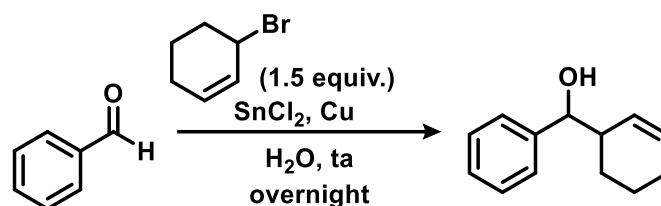


Sob atmosfera ambiente, aldeídos (20 mmol) foram dissolvidos em THF (40 mL) e uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (40 mL) e brometos alílicos (40 mmol) foram adicionados. Após resfriamento a 0°C , pó de zinco (Aldrich, recém-aberto) (2,6 g, 40 mmol) foi adicionado em porções à mistura de reação e, após aquecimento lento, a agitação prosseguiu à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL) e a camada orgânica foi seca usando Na_2SO_4 , filtrada e os solventes removidos sob vácuo, proporcionando os álcoois insaturados em pureza satisfatória, e os dados estão de acordo com a literatura.²⁴⁰



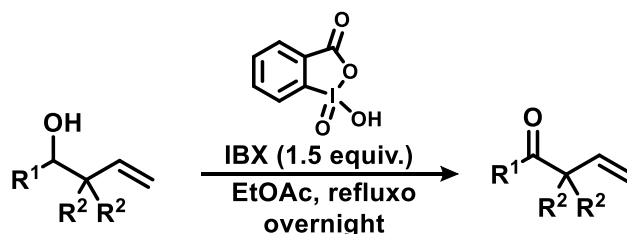
1-(4-(prop-1-en-2-yl)ciclohex-1-en-1-yl)but-3-en-1-ol (1o): Obtido como uma mistura de diastereoisômeros (1:1), óleo amarelo escuro (99%, 3,8 g). **IV (KBr, cm^{-1}):** 3352 (OH), 2925, 1649, 1435, 1023, 908, 884. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 5,85 – 5,60 (m, 2H), 5,18 – 5,00 (m, 2H), 4,69 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,00 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,34 – 1,80 (m, 9H), 1,71 (s, 3H), 1,45 (ddt, $J = 17,9, 11,3, 6,0$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 149,7, 149,6, 139,1, 138,8, 135,0, 134,8, 126,4, 125,8, 122,9, 121,9, 117,6, 117,4, 108,6, 75,0, 74,7, 41,3, 41,2, 39,9, 39,7, 30,5, 30,3, 27,5, 27,4, 24,6, 23,9, 20,8, 20,8. **HRMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$:** 215,1418. **Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ONa}^+$:** 215,1406.

Procedimento geral 2 para a síntese de álcoois insaturados 1x

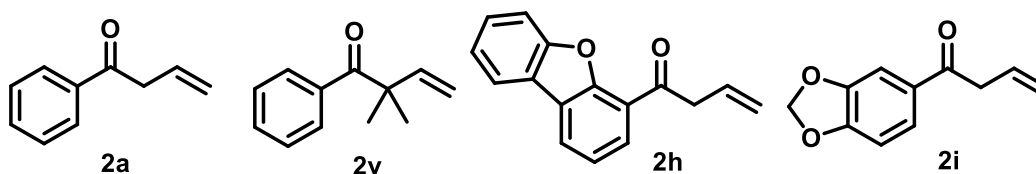


Sob atmosfera ambiente, benzaldeído (1,0 mL, 10 mmol), 3-bromociclohexeno (1,7 mL, 15,0 mmol), SnCl_2 (3,8 g, 20 mmol) e pó de cobre (635,5 mg, 10,0 mmol) foram adicionados em H_2O (40 mL), e a suspensão resultante foi vigorosamente agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL) e a camada orgânica foi seca usando Na_2SO_4 , filtrada e os solventes removidos sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna, usando uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (hexano puro a 9:1 hex/EtOAc). Ciclohex-2-en-1-il(fenil)metanol (**1x**) foi obtido com 60% de rendimento (1,1 g, 6,0 mmol), e os dados estão de acordo com a literatura.²⁴¹

Procedimento geral 3 para a síntese de cetonas insaturadas 2a, 2h, 2i e 2v

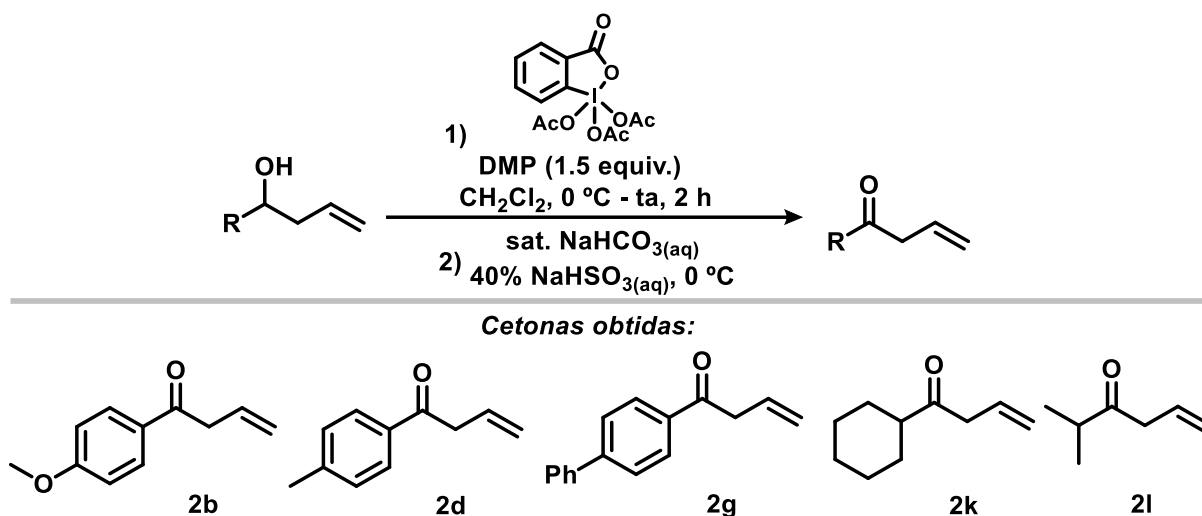


Cetonas obtidas:



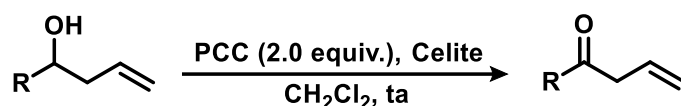
Sob atmosfera ambiente, álcoois insaturados (10 mmol) foram dissolvidos em acetato de etila (100 mL) e ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) (4,2 g, 15 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida a refluxo e agitada durante a noite. Em seguida, a mistura de reação foi resfriada a 0 °C, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna, usando uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (hexano puro a 9:1 hex/EtOAc). Os dados estão de acordo com a literatura.

Procedimento geral 4 para a síntese de cetonas insaturadas 2b, 2d, 2g, 2k e 2l

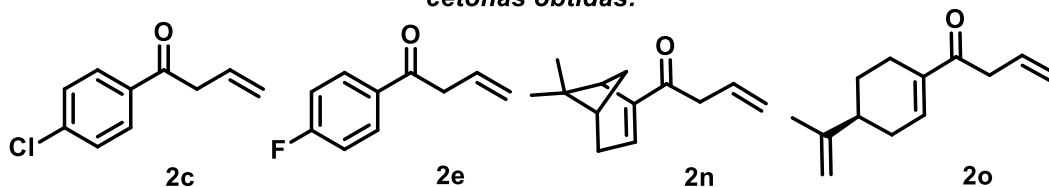


Sob atmosfera ambiente, álcoois insaturados (5,0 mmol) foram dissolvidos em CH_2Cl_2 (40 mL) e periodinano de Dess-Martin (DMP) (3,1 g, 7,5 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionado gota a gota a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 10 minutos. Após aquecimento lento, a agitação prosseguiu à temperatura ambiente e a reação foi monitorada por TLC até a conclusão (a conversão completa dos substratos geralmente ocorreu em menos de 2 horas). Em seguida, a mistura de reação foi resfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e extinta pela adição lenta de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (10 mL) e uma solução aquosa de NaHSO_3 a 40% (2,5 mL) e a agitação continuou por 20 minutos à mesma temperatura. Em seguida, a mistura de reação foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 30 mL), e a fase orgânica foi seca usando Na_2SO_4 , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna, usando uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (hexano puro a 9:1 hex/EtOAc). Os dados estão de acordo com a literatura.

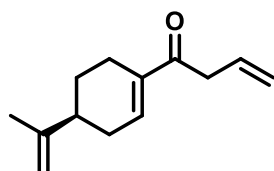
Procedimento geral 5 para a síntese de cetonas insaturadas 2c, 2e, 2n e 2o



cetonas obtidas:

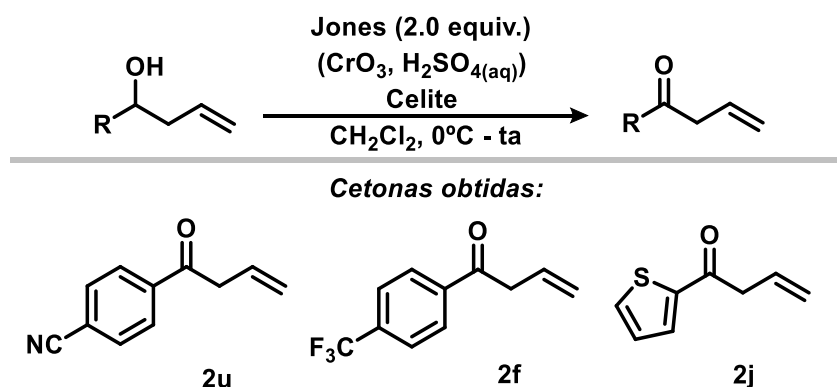


Sob atmosfera ambiente, álcoois insaturados (5 mmol) foram dissolvidos em CH_2Cl_2 (60 mL) e Celite (5,0 g) foi adicionada, e a suspensão foi mantida à temperatura ambiente sob agitação vigorosa. Em seguida, clorocromato de piridínio (PCC) (2,2 g, 10,0 mmol) foi adicionado em porções durante 10 minutos. A agitação vigorosa prosseguiu à temperatura ambiente e a reação foi monitorada via TLC até a conclusão (a conversão completa dos substratos geralmente ocorreu em menos de 2 horas). Em seguida, a mistura reacional foi filtrada através de uma fina camada de sílica e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna, usando uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (hexano puro a 9:1 hex/EtOAc). Os dados estão de acordo com a literatura.



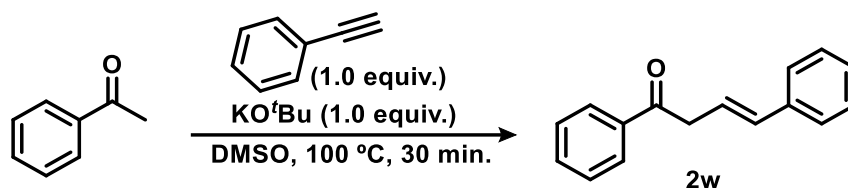
1-(4-(prop-1-en-2-yl)ciclohex-1-en-1-il)but-3-en-1-ona (2o): Obtido como um óleo amarelo (64%, 0,61 g). **IV (KBr, cm^{-1}):** 2936, 1649 ($\text{C}=\text{O}$), 1425, 1021, 927, 832. **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 6,92 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,95 (ddt, $J = 17,1, 10,3, 6,8$ Hz, 1H), 5,22 – 5,02 (m, 2H), 4,72 (d, $J = 16,1$ Hz, 2H), 3,41 (dt, $J = 6,8, 1,5$ Hz, 2H), 2,53 – 2,31 (m, 2H), 2,24 – 2,06 (m, 3H), 1,87 (ddd, $J = 10,3, 5,4, 2,6$ Hz, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,40 (qd, $J = 12,8, 12,0, 5,4$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 198,7, 148,6, 139,9, 138,6, 131,9, 117,9, 109,3, 42,2, 40,1, 31,4, 26,9, 23,6, 20,7. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 191,1422. **Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}^+$:** 191,1430.

Procedimento geral 6 para a síntese de cetonas insaturadas 2f, 2j e 2u



Sob atmosfera ambiente, álcoois insaturados (5,0 mmol) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ (50 mL) e Celite (5,0 g) foi adicionada, e a suspensão foi mantida a 0 °C sob agitação vigorosa. Em seguida, o reagente de Jones frio recém-preparado (CrO₃ 1,0 g, 10 mmol, dissolvido em H₂O fria (5 mL) e acidificado com 1,3 mL de H₂SO₄) foi adicionado gota a gota durante 10 minutos. A agitação vigorosa prosseguiu à temperatura ambiente e a reação foi monitorada via TLC até a conclusão (a conversão completa dos substratos geralmente ocorreu em menos de 1 hora). Em seguida, a mistura de reação foi filtrada através de uma fina camada de sílica e a solução orgânica resultante foi extraída com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (30 mL), e a fase orgânica foi seca usando Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna, usando uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (hexano puro a 9:1 hex/EtOAc). Os dados estão de acordo com a literatura.

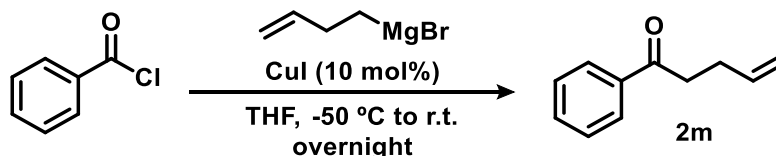
Procedimento geral 7 para a síntese de cetonas insaturadas 2w



Uma mistura de acetofenona (1,20 g, 10,0 mmol), fenilacetileno (1,02 g, 10,0 mmol) e KO^tBu (1,12 g, 10,0 mmol) em DMSO (10 mL) foi aquecida e agitada a 100 °C durante 30 minutos. A mistura de reação, após resfriamento à temperatura ambiente, foi diluída com H₂O (10 mL), neutralizada com NH₄Cl e extraída com Et₂O (3 x 20 mL). O extrato orgânico foi lavado com H₂O (3 x 5 mL) e seco com Na₂SO₄. Após a remoção do Et₂O, obteve-se um resíduo amarelo escuro bruto. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna,

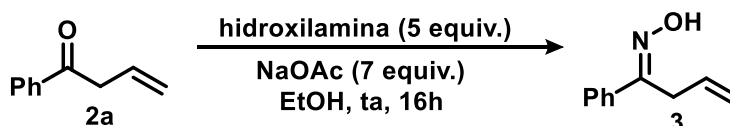
usando uma mistura de hexanos/acetato de etila como gradiente (hexano puro a 99:1 hex/EtOAc). (*E*)-1,4-difenilbut-3-en-1-ona (K-3d) foi obtido com 78% de rendimento (1,73 g, 7,80 mmol), e os dados estão de acordo com a literatura.

Procedimento geral 8 para a síntese de cetonas insaturadas 2m



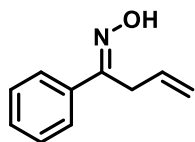
Uma solução de 4-bromobuteno (1,6 mL, 16 mmol) em THF (18 mL) foi adicionada gota a gota a uma suspensão de fitas de Mg (397,0 mg, 16,3 mmol) em THF (5 mL) à temperatura ambiente, e a mistura resultante foi agitada por 1 hora. CuI (152,0 mg, 0,8 mmol, 5 mol%) foi adicionado a uma solução de cloreto de benzoíla (1,9 mL, 16 mmol) em THF (17 mL) a -50°C (banho de nitrogênio líquido/EtOAc), e mistura resultante foi agitada durante 10 minutos. O reagente de Grignard previamente preparado foi então adicionado gota a gota durante 1 hora à mistura resultante. A mistura foi agitada a -50°C durante mais 2 horas e depois deixada aquecer até à temperatura ambiente sob agitação durante a noite. O THF foi removido sob vácuo e ao resíduo foi adicionado CH₂Cl₂ (30 mL) e HCl aquoso (1,0 M, 20 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa sat. solução de NaHCO₃, seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna, usando uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (hexano puro a 95:5 hex/EtOAc). A 1-fenilpent-4-en-1-ona (**2m**) foi obtida com 91% de rendimento (2,33 g, 14,6 mmol), e os dados estão de acordo com a literatura.

Procedimento geral 9 para a síntese de oximas 3



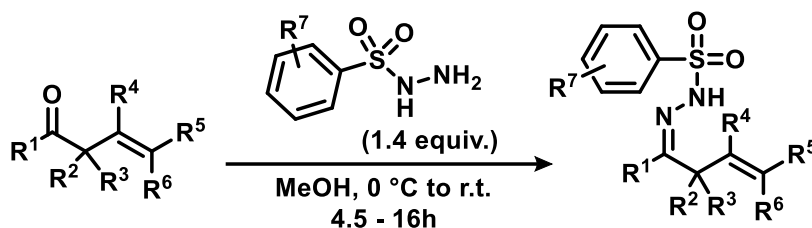
A cetona β,γ-insaturada (1,87 g, 12,8 mmol), o acetato de sódio (7,35 g, 89,6 mmol), a hidroxilamina (4,5 g, 64 mmol) e por fim o etanol (50 mL) foram adicionados em um balão de fundo redondo. A mistura foi deixada sob agitação a temperatura ambiente durante a noite.

Após o completo consumo do material de partida observado por TLC, o solvente foi evaporado. Adicionou-se 50 mL de água destilada e extraiu 3 x de 50 mL de EtOAc. Secou com sulfato de sódio anidro e evaporou o solvente. O produto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica flash e gradiente de solvente hexano/EtOAc.



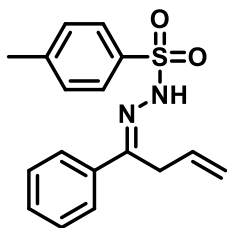
1-fenilbut-3-en-1-ona oxima (3): Sólido amarelo claro (75%, 1,5 g, 9,6 mmol). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,50 – 7,47 (m, 2H), 7,23 – 7,22 (m, 3H), 5,89 – 5,70 (m, 1H), 5,02 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ :** 157,6, 135, 8, 132,4, 129,9, 129,0, 126,9, 117,7, 31,7.

Procedimento geral 10 para a síntese de benzenossulfonil hidrazonas 7a-7w



A uma solução agitada de cetonas β,γ -insaturadas (5,0 mmol, 1,0 equiv.) em MeOH (30 mL), as hidrazidas de benzenossulfonil correspondentes (1,4 equiv.) foram adicionadas a 0 °C sob agitação. Em seguida, a mistura foi agitada a 0 °C até que a reação fosse concluída, conforme monitorado por TLC. Em seguida, o solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com sílica flash para resultar nas hidrazonas correspondentes como sólidos brancos.

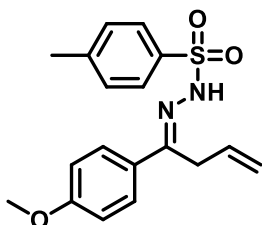
Nota: Os tempos de reação para cetonas variaram entre 4,5 a 16 horas. A condução da reação à temperatura ambiente (25 °C) mostrou-se ineficaz para alguns dos substratos devido ao aparecimento de subprodutos. Em alguns casos, foram adicionadas quantidades catalíticas de *p*-TsOH. Algumas reações não ocorreram a 0°C e foram conduzidas à temperatura ambiente pelo tempo máximo de 16 horas. O tempo de reação detalhado, temperatura e adição de ácido são indicados abaixo para cada benzenossulfonil hidrazona.



(E)-4-metil-*N'*-(1-fenilbut-3-en-1-ilideno)benzenesulfono hidrazida

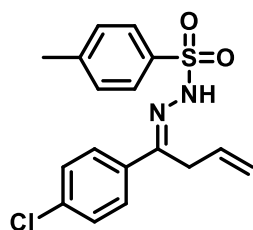
(7a): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,44 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **7a** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida

como um sólido branco (52%, 0,49 g). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 7,89 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 7,42 – 7,27 (m, 5H), 5,86 (ddd, $J = 22,4, 10,2, 5,1$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 3,43 – 3,40 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 153,0, 144,2, 136,6, 135,2, 129,7, 129,6, 128,4, 128,1, 126,3, 117,7, 31,8, 21,6.



(E)-*N'*-(1-(4-metoxifenil)but-3-en-1-ilideno)-4-metilbenzenesulfono

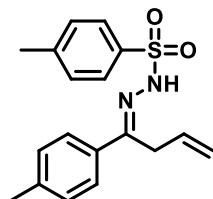
hidrazida (7b): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,53 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **7b** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (58%, 0,60 g). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 7,88 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 2H), 7,62 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,88 (dd, $J = 8,7, 1,3$ Hz, 2H), 5,85 (ddd, $J = 21,4, 10,2, 5,1$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,40 – 3,37 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 160,9, 152,9, 144,1, 135,2, 129,8, 129,5, 129,1, 128,1, 127,8, 117,7, 113,8, 55,4, 31,7, 21,6.



(E)-*N'*-(1-(4-clorofenil)but-3-en-1-ilideno)-4-metilbenzenesulfono

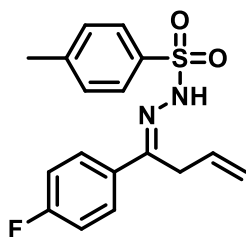
hidrazida (7c): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,54 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 mg) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **7c** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (48%, 0,50 g). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ :** 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 4H), 5,84 (ddt, $J = 17,1, 10,1, 4,9$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 3,39

– 3,37 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 151,7, 144,3, 135,8, 135,1, 135,0, 129,6, 129,3, 128,7, 128,0, 127,6, 117,9, 31,6, 21,7.



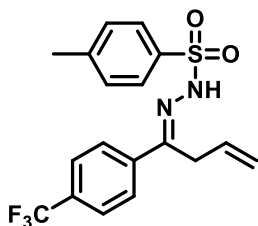
(E)-4-metil- N' -(1-(*p*-tolil)but-3-en-1-ilideno)benzenosulfono hidrazida (7d): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,48 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **7d** foi purificada usando uma mistura de

hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (61%, 0,60 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 5,85 (ddt, $J = 17,4, 10,2, 5,0$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 3,41 – 3,38 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 153,0, 144,1, 140,0, 135,2, 133,8, 129,8, 129,5, 129,2, 128,1, 126,3, 117,7, 31,7, 21,6, 21,3.



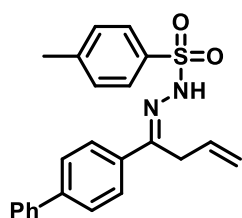
(E)- N' -(1-(4-fluorofenil)but-3-en-1-ilideno)-4-metilbenzenosulfono hidrazida (7e): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,59 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **7e** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25%

Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (51%, 0,51 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,3, 5,7$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,04 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,85 (ddd, $J = 22,1, 10,1, 5,0$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 3,40 – 3,38 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 163,7 (d, $J = 250,0$ Hz), 152,0, 144,3, 135,2, 132,8 (d, $J = 2,6$ Hz), 129,6, 129,5, 128,3 (d, $J = 8,3$ Hz), 128,1, 117,8, 115,5 (d, $J = 21,8$ Hz), 31,8, 21,7.



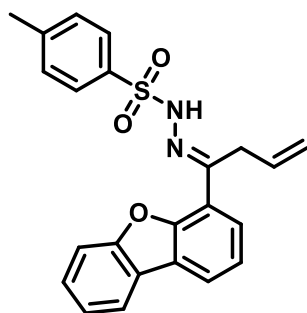
(E)-4-metil- N' -(1-(4-(trifluorometil)fenil)but-3-en-1-ilideno)benzenosulfono hidrazida (7f): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,64 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 6 horas a 0°C, a hidrazona **7f** foi

purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (82%, 0,94 g). **RMN DE ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,99 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 5,85 (ddt, *J* = 17,4, 10,1, 5,0 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H), 3,48 – 3,28 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 151,1, 144,5, 139,9, 135,0, 131,3 (q, *J* = 32,5 Hz), 129,7, 129,2, 128,0, 126,8 (q, *J* = 270,4 Hz), 126,6, 125,4 (q, *J* = 3,9 Hz), 117,9, 77,4, 77,1, 76,7, 31,6, 21,6.



(E)-N'-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)but-3-en-1-ilideno)-4-metilbenzenossulfono hidrazida (7g): cetona β,γ-insaturada (3,0 mmol, 0,67 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados.

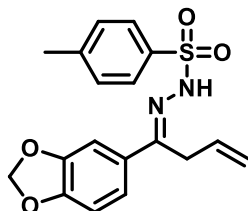
Após um tempo de reação de 16 horas a 25°C, hidrazona **7g** precipitou no meio de reação, filtrada, lavada com MeOH frio e obtida como um sólido branco puro (44%, 0,52 g). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,91 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,80 – 7,72 (m, 3H), 7,65 – 7,57 (m, 4H), 7,47 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,89 (ddd, *J* = 21,8, 10,2, 5,0 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 3,46 – 3,44 (m, 2H), 2,44 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 152,5, 144,2, 142,5, 140,2, 135,5, 135,2, 129,7, 129,6, 128,9, 128,1, 127,8, 127,1, 127,0, 126,8, 117,8, 31,7, 21,7.



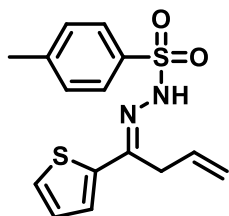
(E)-N'-(1-(dibenzo[*b,d*]furan-4-il)but-3-en-1-ilideno)-4-metilbenzenossulfono hidrazida (7h): cetona β,γ-insaturada (3,0 mmol, 0,71 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 16 horas a 25°C, a hidrazona **7h** precipitou no meio de reação, filtrada, lavada com MeOH frio e obtida como um sólido branco puro (68%, 0,83 g). **P.F.**

(°C): 134.9-136.0. **IV (KBr, cm⁻¹):** 1450, 1162, 757, 667. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7,97 (s, 1H), 7,86 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H), 7,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 5,84 (ddt, *J* = 16,1, 10,5, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 3,75 – 3,59 (m, 2H), 2,33 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 155,9, 153,5, 151,5, 144,2, 135,3, 130,0, 129,6, 128,2, 127,5, 126,6, 125,2,

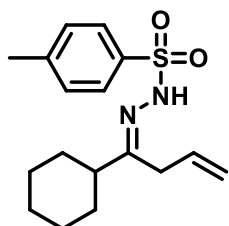
123,6, 123,1, 122,9, 122,3, 122,0, 120,7, 118,1, 111,7, 34,1, 21,7. **HRMS** [M+H]⁺: 405,1291.
Calcd. C₂₃H₂₁N₂O₃S⁺: 405,1267.



(E)-N'-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)but-3-en-1-ylidene)-4-metilbenzenossulfono hidrazida (7i): cetona β,γ-insaturada (3,0 mmol, 0,57 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 16 horas a 25°C, a hidrazona **7i** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (58%, 0,62 g). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,84 (ddt, *J* = 17,7, 10,0, 5,0 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 3,49 – 3,23 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 152,6, 149,1, 148,0, 144,2, 135,2, 131,0, 129,7, 129,6, 128,1, 120,9, 117,7, 107,8, 106,4, 101,4, 31,8, 21,6.

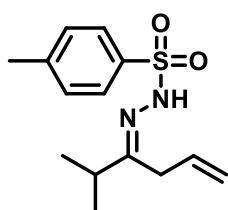


(E)-4-metil-N'-(1-(tiofen-2-yl)but-3-en-1-ylidene)benzenossulfono hidrazida (7j): cetona β,γ-insaturada (3,0 mmol, 0,46 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 16 horas a 25°C, a hidrazona **7j** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (67%, 0,64 g). **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ:** 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,79 (ddt, *J* = 15,9, 10,4, 5,3 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ:** 149,2, 144,2, 142,0, 135,0, 129,5, 129,4, 128,7, 128,2, 127,2, 127,0, 118,1, 32,3, 21,7.



(E)-N'-(1-ciclohexilbut-3-en-1-ylidene)-4-metilbenzenossulfono hidrazida (7k): cetona β,γ-insaturada (3,0 mmol, 0,46 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **7k** foi purificada usando

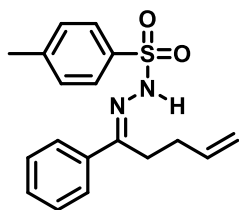
uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (54%, 0,52 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 5,65 (ddt, $J = 17,3, 10,5, 5,3$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J = 17,5, 1,4$ Hz, 1H), 2,93 (dt, $J = 5,3, 2,0$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,86 – 1,83 (m, 1H), 1,73 – 1,65 (m, 5H), 1,24 – 1,17 (m, 5H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 161,0, 143,9, 135,3, 130,0, 129,3, 128,1, 117,7, 46,2, 32,9, 30,8, 29,8, 28,7, 26,3, 25,9, 21,7.



(E)-4-metil- N' -(2-metilhex-5-en-3-ilideno)benzenossulfono hidrazida

(7l): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,46 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,34 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C , hidrazona **7l** foi purificada usando uma mistura de

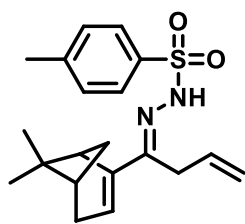
hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (61%, 0,51 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,67 (ddt, $J = 17,4, 10,6, 5,4$ Hz, 1H), 5,04 (qd, $J = 10,2, 1,6$ Hz, 1H), 4,71 (qd, $J = 17,3, 1,7$ Hz, 1H), 2,93 (dt, $J = 5,4, 1,9$ Hz, 2H), 2,54 – 2,33 (m, 4H), 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 161,5, 143,9, 135,3, 130,1, 129,3, 128,1, 117,8, 36,4, 32,6, 21,6, 19,5.



(E)-4-metil- N' -(1-fenilpent-4-en-1-ilideno)benzenossulfono hidrazida

(7m): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,48 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 16 horas a 25°C , a hidrazona **7m** precipitou no meio de reação, filtrada,

lavada com MeOH frio e obtida como um sólido branco puro (68%, 0,67 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 8,17 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,66 (dd, $J = 6,8, 2,9$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 2,2$ Hz, 5H), 5,72 (ddt, $J = 17,0, 10,1, 6,7$ Hz, 1H), 5,10 – 4,87 (m, 2H), 2,72 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,24 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 155,2, 144,2, 137,1, 136,1, 135,3, 129,9, 129,6, 129,6, 128,4, 128,1, 128,0, 126,7, 126,4, 116,9, 115,3, 29,7, 26,3, 21,7.



(E)-N'-(1-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il)but-3-en-1-ilideno)-

4-metilbenzenossulfono hidrazida (7n): cetona β,γ -insaturada (3,0

mmol, 0,57 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **7n** foi

purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente

(15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (53%, 0,57 g). **P.F.** (°C): 99,8-

100,1. **IV (KBr, cm⁻¹):** 2919, 1339, 1388, 1165, 899, 816, 667. **RMN de ¹H (400 MHz,**

CDCl₃) δ : 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,36 – 7,00 (m, 3H), 5,85 (p, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,65 (ddt, J

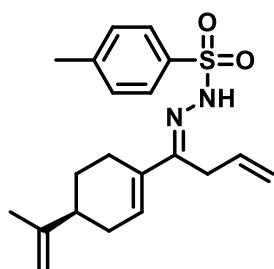
= 17,5, 10,0, 4,9 Hz, 1H), 4,87 (dd, $J = 10,3, 1,4$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 17,5, 1,5$ Hz, 1H), 3,32

– 2,80 (m, 3H), 2,39 – 2,27 (m, 5H), 2,21 (dt, $J = 19,3, 3,1$ Hz, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,25

(s, 3H), 0,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 0,45 (s, 3H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 153,0, 146,0,

143,9, 135,0, 130,4, 129,2, 128,2, 127,0, 117,9, 40,4, 40,3, 37,3, 32,3, 30,8, 29,7, 26,2, 21,6,

20,6. **HRMS [M+H]⁺:** 359,1802. **Calcd. C₂₀H₂₇N₂O₂S⁺:** 359,1788.



(S,E)-4-metil-N'-(1-(4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-en-1-il)but-3-en-

1-ilideno)benzenossulfono hidrazida (7o): cetona β,γ -insaturada (3,0

mmol, 0,57 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram

usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **7o**

foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como

gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (61%, 0,66 g). **P.F.** (°C):

111,4-112,1. **IV (KBr, cm⁻¹):** 2928, 1342, 1166, 881, 819, 673. **RMN de ¹H (400 MHz,**

CDCl₃) δ : 7,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,14 (dt, $J = 4,6, 2,0$

Hz, 1H), 5,71 (ddt, $J = 17,3, 10,3, 5,2$ Hz, 1H), 5,01 (qd, $J = 10,3, 1,7$ Hz, 1H), 4,84 – 4,60 (m,

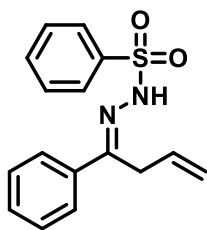
3H), 3,14 (qd, $J = 4,1, 1,9$ Hz, 2H), 2,58 (ddd, $J = 17,3, 4,9, 2,3$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,34 –

2,22 (m, 1H), 2,22 – 1,99 (m, 3H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,41 (ddt, $J = 12,7, 11,3,$

5,3 Hz, 1H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ :** 154,4, 149,3, 144,0, 135,6, 135,2, 130,6,

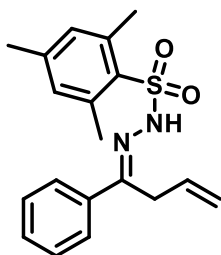
130,5, 129,3, 128,1, 117,3, 109,0, 40,6, 31,5, 29,9, 27,3, 24,7, 21,6, 20,7. **HRMS [M+H]⁺:**

359,1807. **Calcd. C₂₀H₂₇N₂O₂S⁺:** 359,1788.



(E)-N'-(1-fenilbut-3-en-1-ilideno)benzenossulfono hidrazida (7p):

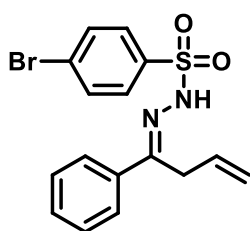
cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,44 g) e hidrazida de benzenossulfono (4,2 mmol, 0,72 g) foram usados. Após um tempo de reação de 6 horas a 0°C, a hidrazona **7p** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido esbranquiçado (51%, 0,46 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,89 – 7,83 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 5H), 7,43 – 7,32 (m, 3H), 5,86 (ddt, $J = 17,4, 10,2, 5,0$ Hz, 1H), 5,10 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 3,52 – 3,34 (m, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 153,7, 137,2, 136,4, 132,3, 130,0, 129,7, 129,6, 128,5, 128,3, 126,3, 117,9, 32,0.



(E)-2,4,6-trimetil-N'-(1-fenilbut-3-en-1-ilideno)benzenossulfono

hidrazida (7q): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,44 g) e hidrazida de 2,4,6-trimetilbenzenossulfono (4,2 mmol, 0,9 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **7q** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25%

Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (46%, 0,47 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,91 (s, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 2H), 7,41 – 7,31 (m, 3H), 6,96 (s, 2H), 5,92 (ddt, $J = 17,4, 10,2, 5,0$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 3,50 – 3,34 (m, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,29 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 151,9, 143,0, 140,3, 136,8, 132,4, 131,9, 130,0, 129,6, 128,4, 126,2, 118,0, 31,9, 23,4, 21,0.

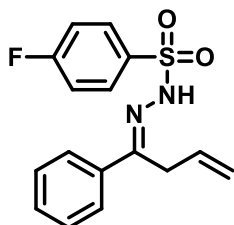


(E)-4-bromo-N'-(1-fenilbut-3-en-1-ilideno)benzenossulfono

hidrazida (7r): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,44 g) e hidrazida de 4-bromobenzenossulfono (4,2 mmol, 1,1 g) foram usados. Após um tempo de reação de 16 horas a 25°C, a hidrazona **7r** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25%

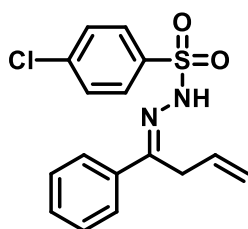
Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (68%, 0,88 g). **P.F. ($^{\circ}\text{C}$):** 158.3-159.1. **IV (KBr , cm^{-1}):** 1574, 1388, 1162, 1066, 738, 692. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,95 – 7,89 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,59 – 7,40 (m, 4H), 7,32 – 7,22 (m, 3H), 5,76 (ddt, $J = 17,4, 10,2, 5,0$ Hz, 1H), 4,96 (dtd, $J = 10,3, 1,9, 0,8$ Hz, 1H), 4,67 (dtd, $J = 17,4, 2,1, 0,9$ Hz, 1H), 3,31 (dt, $J = 5,0, 2,0$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 153,2, 138,2, 136,6, 133,3, 129,8, 129,7,

129,0, 128,5, 128,0, 126,4, 117,7, 31,8. **HRMS** $[M+H]^+$ 379,0134. **Calcd.** $C_{16}H_{16}BrN_2O_2S^+$: 379,0110.



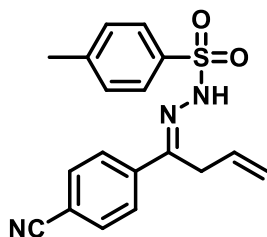
(E)-4-fluoro-*N'*-(1-phenilbut-3-en-1-ilideno)benzenossulfono hidrazida (7s): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,44 g) e hidrazida de 4-fluorobenzenossulfono (4,2 mmol, 0,80 g) foram usados. Após um tempo de reação de 16 horas a 25°C, a hidrazona **7s** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25%

Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (65%, 0,62 g). **P.F.** (°C): 107,1-108,5. **IV (KBr, cm^{-1})**: 1596, 1494, 1172, 1150, 837, 667. **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ** : 7,97 – 7,89 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 4H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 5,78 (ddt, $J = 17,4, 10,2, 5,0$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 3,33 (dt, $J = 5,1, 2,1$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ** : 165,5 (d, $J = 255,8$ Hz), 153,6, 136,5, 134,2, 130,9 (d, $J = 9,4$ Hz), 129,8 (d, $J = 19,0$ Hz), 128,5, 128,2, 126,3, 120,8, 117,8, 116,3 (d, $J = 22,7$ Hz), 31,9. **HRMS** $[M+H]^+$: 319,0927. **Calcd.** $C_{16}H_{16}FN_2O_2S^+$ 319,0911.

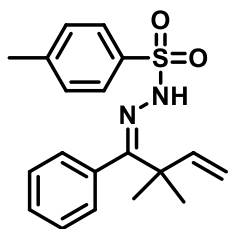


(E)-4-cloro-*N'*-(1-phenilbut-3-en-1-ilideno)benzenossulfono hidrazida (7t): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,44 g) e hidrazida de 4-clorobenzenossulfono (4,2 mmol, 0,87 g) foram usados. Após um tempo de reação de 6 horas a 0°C, a hidrazona **7t** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25%

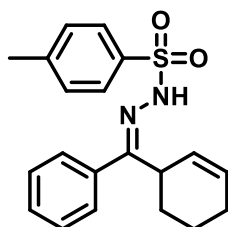
Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (69%, 0,69 g). **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ** : δ 7,98 – 7,93 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,43 – 7,34 (m, 3H), 5,88 (ddt, $J = 17,4, 10,2, 5,1$ Hz, 1H), 5,11 (dtd, $J = 10,3, 2,0, 0,9$ Hz, 1H), 4,82 (ddt, $J = 17,4, 2,1, 0,9$ Hz, 1H), 3,43 (dt, $J = 5,1, 2,1$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ** : 153,7, 139,9, 136,6, 133,9, 130,0, 129,7, 129,3, 128,5, 128,1, 126,3, 117,9, 32,0.



(E)-N'-(1-(4-cianofenil)but-3-en-1-ilideno)-4-metilbenzenossulfono hidrazida (7u): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,51 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) foram usados. Após um tempo de reação de 4,5 horas a 0°C, a hidrazona **7u** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (38%, 0,39 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 8,04 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,84 (ddt, $J = 17,4, 10,1, 4,9$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,75 (dd, $J = 17,5, 2,1$ Hz, 1H), 3,40 – 3,38 (m, 2H), 2,42 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 150,4, 144,6, 140,7, 135,0, 132,3, 129,7, 129,0, 128,0, 126,8, 118,5, 118,1, 112,9, 31,4, 21,7.

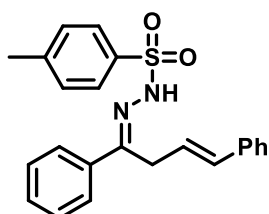


(E)-N'-(2,2-dimetil-1-fenilbut-3-en-1-ilideno)-4-metilbenzenossulfono hidrazida (7v): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,52 g), *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) e *p*-TsOH (52 mg, 10 mol%) foram usados. Após um tempo de reação de 16 horas a 25°C, a hidrazona **7v** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (58%, 0,60 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,43 – 7,38 (m, 3H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,89 – 6,73 (m, 2H), 5,75 (ddd, $J = 17,4, 10,6, 1,0$ Hz, 1H), 4,98 (dd, $J = 10,6, 1,2$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,18 (s, 6H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 163,0, 144,0, 143,9, 135,3, 131,5, 129,4, 129,2, 128,0, 127,7, 113,2, 44,5, 25,2, 21,7.



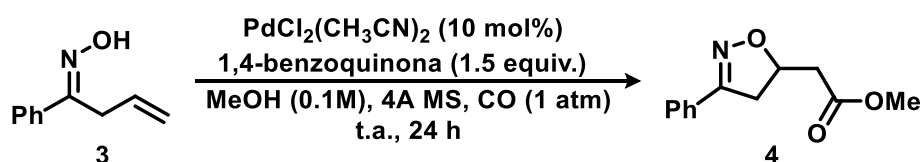
(E)-N'-(ciclohex-2-en-1-il(fenil)metileno)-4-metilbenzenossulfono hidrazida (7x): cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,56 g), *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,78 g) e *p*-TsOH (52 mg, 10 mol%) foram usados. Após um tempo de reação de 16 horas a 25°C, a hidrazona **7x** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (72%, 0,77 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,84 – 7,74 (m, 2H), 7,51 – 7,39 (m, 3H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,16

(s, 1H), 7,04 – 6,92 (m, 2H), 5,57 – 5,47 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,43 – 2,35 (m, 2H), 2,06 – 1,98 (m, 2H), 1,72 – 1,63 (m, 2H), 1,59 – 1,56 (m, 1H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 157,1, 143,9, 137,0, 136,1, 135,4, 131,3, 129,6, 129,5, 129,4, 128,2, 127,9, 127,9, 26,2, 24,1, 22,3, 22,1, 21,7.

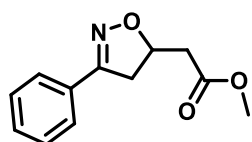


***N'*-((1*E*,3*E*)-1,4-difenilbut-3-en-1-ilideno)-4-metilbenzenossulfono hidrazida (7w):** cetona β,γ -insaturada (3,0 mmol, 0,44 g) e *p*-toluenossulfonil hidrazida (4,2 mmol, 0,67 g) foram usados. Após um tempo de reação de 16 horas a 25°C, a hidrazona **7w** foi purificada usando uma mistura de hexano/acetato de etila como gradiente (15% a 25% Hex/EtOAc) e obtida como um sólido branco (49%, 0,57 g). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,82 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,68 – 7,58 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 7,19 – 7,14 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,08 (dt, $J = 16,2, 5,1$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 3,4$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 153,0, 144,0, 136,7, 135,9, 135,3, 132,2, 129,8, 129,6, 128,5, 128,0, 126,4, 126,3, 120,8, 30,8, 21,6.

Procedimento geral 11 para a reação de heterociclicização/carbonilação catalisada por Pd

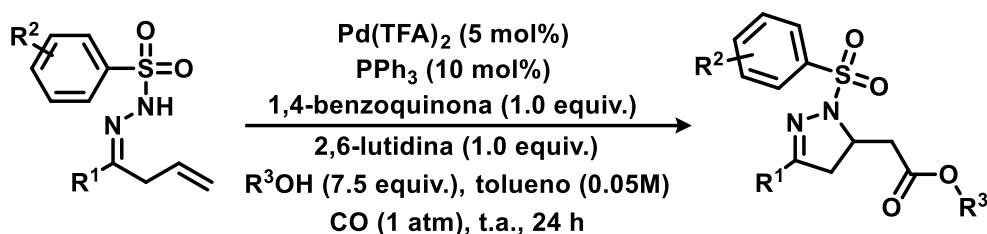


O $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (5,6 mg, 0,02 mmol), a 1,4-benzoquinona (36 mg, 0,33 mmol), a peneira molecular 4Å (80 mg) e a oxima (35 mg, 0,22 mmol) foram adicionados em um balão de 10 mL. Adicionou-se por fim 2 mL de MeOH anidro. O balão foi tampado, submetido a agitação vigorosa e saturado com monóxido de carbono por aproximadamente 5 minutos. Após esse tempo, a mistura foi agitada e mantida em atmosfera de CO com balão. Após completar 24 horas a reação foi retirada da agitação e o solvente foi evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica flash e hexano/EtOAc (8:2).

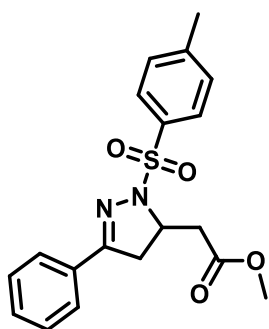


Metil 2-(3-fenil-4,5-diidroisoxazol-5-il)acetato (4): Sólido alaranjado (80%, 35 mg, 0,18 mmol). **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,41 (dd, $J = 5,0, 1,8$ Hz, 3H), 5,12 (qd, $J = 10,3, 7,0$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (dd, $J = 16,8, 10,3$ Hz, 1H), 3,13 (dd, $J = 16,7, 7,3$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 16,0, 6,0$ Hz, 1H), 2,66 (dd, $J = 16,0, 7,6$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ :** 170,8, 156,7, 130,3, 129,5, 128,9, 126,8, 52,1, 40,4, 39,7.

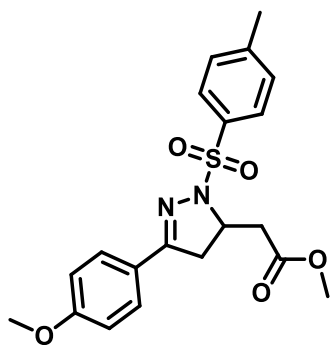
Procedimento geral 12 para a reação de heterociclicização/carbonilação catalisada por Pd



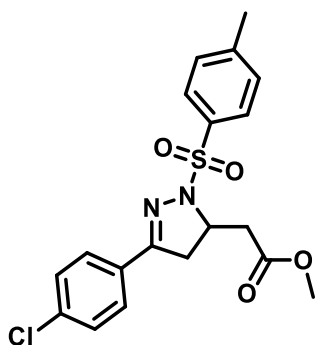
Um balão de fundo redondo de 10 mL seco em estufa foi carregado com $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (3,3 mg; 0,01 mmol; 5 mol%), PPh_3 (5,2 mg; 0,02 mmol; 10 mol%), 1,4-benzoquinona (21,6 mg; 0,2 mmol; 1 equiv.) e o álcool correspondente (7,5 equiv.). Em sequência, tolueno seco (2 mL) foi adicionado ao balão, e a mistura foi deixada sob agitação por 5 minutos. Uma mudança de cor (amarelo para laranja) foi observada, e 2,6-lutidina (23 μL ; 0,2 mmol; 1 equiv.) foi adicionada, juntamente com o benzenossulfonil hidrazona correspondente (0,2 mmol) e tolueno seco (2 mL). O balão foi tampado, submetido a agitação vigorosa e saturado com monóxido de carbono por aproximadamente 5 minutos. Após esse tempo, a mistura foi agitada e mantida em atmosfera de CO com balão por 24 horas. Em seguida, o tolueno foi removido sob vácuo e o produto bruto foi lavado com H_2O (30 mL) e extraído com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4 . Os produtos brutos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando como gradiente uma mistura de hexano/acetato de etila.



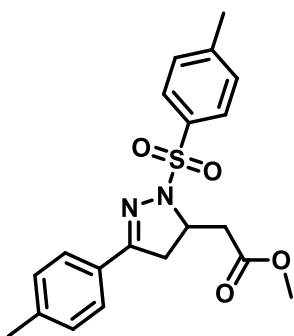
Metil 2-(3-fenil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (8a): Benzenosulfonil hidrazona **7a** (63 mg; 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L; 1,5 mmol; 7,5 equiv.) foram usados. Purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila em gradiente (15% até 30% Hex/EtOAc) resultando no composto **8a** como cristais *off-white* (61 mg; 82% de rendimento). **P.F.** ($^{\circ}$ C): 132,8-133,2. **IV (KBr, cm^{-1}):** 1732 (C=O), 1358, 1169 (S=O), 998, 738, 673. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,66 (dd, $J = 8,0$ e 1,6 Hz, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,10 (qd, $J = 10,0$, 3,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,50 (dd, $J = 17,0$, 3,6 Hz, 1H), 3,38 (dd, $J = 17,4$, 10,8 Hz, 1H), 2,86 (ddd, $J = 29,2$, 17,2, 9,9 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171,5, 157,8, 144,5, 131,5, 130,7, 130,6, 129,6, 128,8, 128,6, 126,9, 58,3, 52,0, 40,6, 40,4, 21,6. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 373,1221. **Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 373,1216.



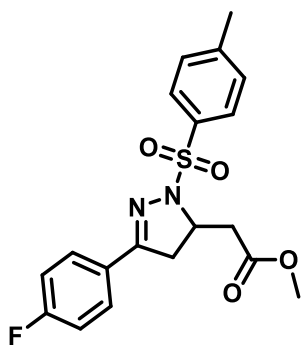
Metil 2-(3-(4-metoxifenil)-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (8b): Benzenosulfonil hidrazona **7b** (69 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 35% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8b** como um sólido esbranquiçado (64 mg, 80% de rendimento). **P.F.** ($^{\circ}$ C): 117,0-117,6. **IV (KBr, cm^{-1}):** 1732 (C=O), 1608, 1519, 1361, 1255, 1169 (S=O), 670. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,95 (qd, $J = 10,1$, 3,6 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,37 (dd, $J = 17,0$, 3,6 Hz, 1H), 3,22 (dd, $J = 17,3$, 10,8 Hz, 1H), 2,72 (ddd, $J = 19,5$, 17,2, 9,9 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171,6, 161,6, 157,6, 144,4, 131,4, 129,6, 128,8, 128,6, 123,2, 114,0, 58,1, 55,4, 51,9, 40,6, 40,5, 21,6. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 403,1329. **Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^+$:** 403,1322.



Metil 2-(3-(4-clorofenil)-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (8c): Benzenosulfonil hidrazona **7c** (70 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8c** como cristais esbranquiçados (75 mg, 81% de rendimento). **P.F.** ($^{\circ}$ C): 181,2-182,3. **IV (KBr, cm^{-1}):** 1732 (C=O), 1596, 1358, 1165 (S=O), 1091, 819, 661. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,11 (qd, $J = 10,0, 3,6$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,49 (dd, $J = 17,1, 3,6$ Hz, 1H), 3,35 (dd, $J = 17,4, 10,9$ Hz, 1H), 2,85 (ddd, $J = 20,1, 17,2, 10,0$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171,4, 156,7, 144,6, 136,7, 131,4, 129,7, 129,1, 128,9, 128,7, 128,1, 58,4, 52,0, 40,5, 40,3, 21,7. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 407,0827. **Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 407,0826.

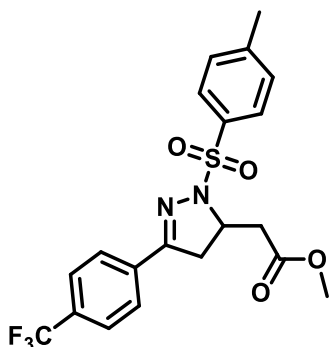


Metil 2-(3-(*p*-tolil)-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (8d): Benzenosulfonil hidrazona **7d** (66 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8d** como um sólido esbranquiçado (64 mg, 83% de rendimento). **P.F.** ($^{\circ}$ C): 52,6-54,5. **IV (KBr, cm^{-1}):** 1735 (C=O), 1358, 1169 (S=O), 816, 670. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,07 (qd, $J = 10,0, 3,6$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,49 (dd, $J = 17,0, 3,6$ Hz, 1H), 3,35 (dd, $J = 17,3, 10,8$ Hz, 1H), 2,84 (ddd, $J = 21,9, 17,2, 9,9$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171,5, 157,9, 144,4, 141,1, 131,4, 129,6, 129,3, 128,8, 127,8, 126,9, 58,2, 52,0, 40,6, 40,5, 21,6, 21,5. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 387,1385. **Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 387,1373.



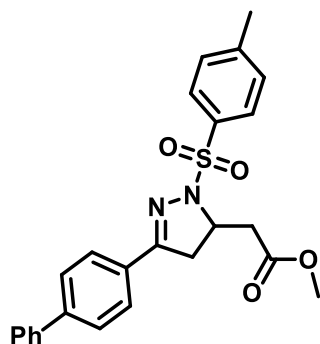
Metil 2-(3-(4-fluorofenil)-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (8e): Benzenosulfonil hidrazona **7e** (67 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8e** como um sólido esbranquiçado (53 mg, 68% de rendimento). **P.F.** ($^{\circ}$ C): 73.3-75.1.

IV (KBr, cm^{-1}): 1732 (C=O), 1602, 1519, 1358, 1169 (S=O), 1011, 837, 667. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,65 (dd, $J = 8,9, 5,3$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,06 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,10 (qd, $J = 10,0, 3,6$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,48 (dd, $J = 17,1, 3,6$ Hz, 1H), 3,36 (dd, $J = 17,3, 10,8$ Hz, 1H), 2,85 (ddd, $J = 24,1, 17,2, 9,9$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171,5, 161,4 (d, $J = 251,8$ Hz), 156,8, 144,6, 131,4, 129,6, 129,0 (d, $J = 8,6$ Hz), 128,8, 126,9 (d, $J = 2,9$ Hz), 115,8 (d, $J = 22,1$ Hz), 58,4, 52,0, 40,5, 40,5, 21,6. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 391,1141. **Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 391,1122.

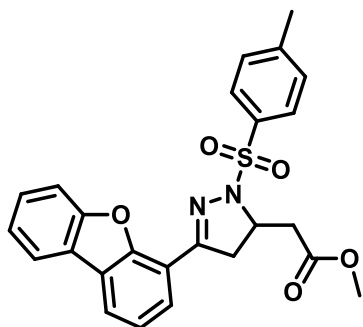


Metil 2-(1-tosil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (8f): Benzenosulfonil hidrazona **7f** (77 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8f** como um sólido esbranquiçado (81 mg, 91% de rendimento). **P.F.**

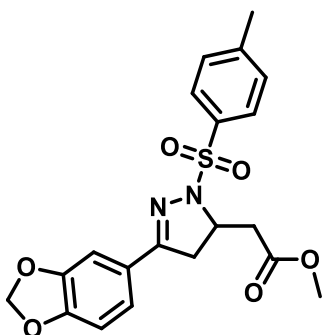
($^{\circ}$ C): 114,4-115,8. **IV (KBr, cm^{-1}):** 1732 (C=O), 1327, 1169 (S=O), 1122, 664. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,83 – 7,73 (m, 4H), 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,15 (qd, $J = 10,0, 3,6$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,50 (dd, $J = 17,1, 3,6$ Hz, 1H), 3,41 (dd, $J = 17,4, 10,9$ Hz, 1H), 2,89 (ddd, $J = 31,0, 17,3, 10,0$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171,4, 156,4, 144,7, 133,9, 132,2 (q, $J = 33,0$ Hz), 131,4, 129,7, 128,7, 127,1, 125,6 (q, $J = 3,7$ Hz), 123,8 (q, $J = 272,6$ Hz), 58,6, 52,0, 40,4, 40,2, 21,6. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 441,1112. **Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{F}_3\text{O}_4\text{S}^+$:** 441,1090.



Metil 2-(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il) acetato (8g): Benzenosulfonil hidrazona **7g** (78 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8g** como um sólido esbranquiçado (57 mg, 64% de rendimento). **P.F.** ($^{\circ}$ C): 156,1-157,2. **IV (KBr, cm^{-1}):** 1735 (C=O), 1358, 1166 (S=O), 1004, 769, 667. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,64 – 7,59 (m, 4H), 7,46 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,39 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,12 (qd, $J = 10,1, 3,6$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,52 (dd, $J = 17,1, 3,6$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 17,3, 10,8$ Hz, 1H), 2,89 (ddd, $J = 32,9, 17,2, 9,9$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171,5, 157,5, 144,5, 143,4, 140,0, 131,4, 129,6, 129,5, 128,9, 128,8, 128,0, 127,4, 127,3, 127,1, 58,3, 52,0, 40,6, 40,4, 21,7. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 449,1532. **Calcd. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 449,1529.

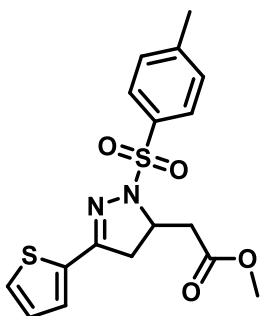


Metil 2-(3-(dibenzo[*b,d*]furan-4-il)-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (8h): Benzenosulfonil hidrazona **7h** (81 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8h** como um sólido esbranquiçado (75 mg, 81% de rendimento). **P.F.** ($^{\circ}$ C): 181,2-182,3. **IV (KBr, cm^{-1}):** 1735 (C=O), 1361, 1169 (S=O), 757, 664. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 8,00 – 7,92 (m, 3H), 7,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,22 (qd, $J = 10,1, 3,5$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J = 18,1, 10,0$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,55 (dd, $J = 17,1, 3,6$ Hz, 1H), 3,29 (dd, $J = 18,0, 10,0$ Hz, 1H), 2,92 (dd, $J = 17,1, 9,9$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171,6, 156,0, 155,5, 153,8, 144,5, 131,5, 129,6, 128,9, 127,8, 125,9, 125,4, 123,4, 123,2, 122,9, 122,8, 120,8, 115,7, 111,8, 58,4, 52,0, 42,6, 40,7, 21,6. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 463,1333. **Calcd. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^+$:** 463,1322.



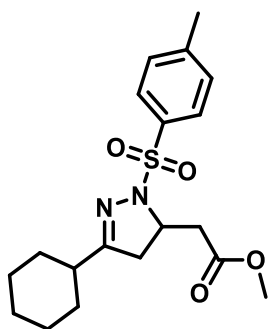
Metil 2-(3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-1-tosil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-5-il)acetato (8i): Benzenosulfonil hidrazona **7i** (72 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (18% a 38% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8i** como cristais esbranquiçados (62 mg, 74% de rendimento). **P.F.** ($^{\circ}$ C): 128,1-129,1. **IV (KBr, cm^{-1}):** 1732 (C=O), 1460, 1358, 1165

(S=O), 1014, 812, 676. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 6,97 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,06 (qd, $J = 10,1, 3,6$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (dd, $J = 17,0, 3,6$ Hz, 1H), 3,30 (dd, $J = 17,2, 10,8$ Hz, 1H), 2,82 (ddd, $J = 17,0, 11,8, 10,0$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171,5, 157,4, 149,9, 148,1, 144,4, 131,4, 129,6, 128,8, 124,9, 122,1, 108,0, 106,5, 101,6, 58,3, 52,0, 40,6, 40,5, 21,6. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 417,1134. **Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}^+$:** 417,1114.



Metil 2-(3-(tiofen-2-il)-1-tosil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-5-il)acetato (8j): Benzenosulfonil hidrazona **7j** (64 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8j** como um sólido esbranquiçado (59 mg, 78% de rendimento). **P.F.** ($^{\circ}$ C): 129,2-130,4. **IV (KBr, cm^{-1}):** 1732 (C=O),

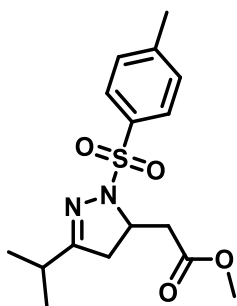
1596, 1438, 1358, 1162 (S=O), 992, 707, 667. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,42 (dd, $J = 5,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,15 (dd, $J = 3,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 5,1, 3,7$ Hz, 1H), 4,07 (qd, $J = 10,1, 3,6$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,48 (dd, $J = 17,1, 3,6$ Hz, 1H), 3,35 (dd, $J = 17,2, 10,8$ Hz, 1H), 2,86 (ddd, $J = 35,7, 17,2, 10,0$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171,5, 153,4, 144,5, 134,1, 131,2, 129,6, 129,5, 129,2, 128,9, 127,5, 116,1, 58,4, 52,0, 41,1, 40,5, 21,7. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 379,0791. **Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2^+$:** 379,0780.



Metil 2-(3-ciclohexil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (8k):

Benzenosulfonil hidrazona **7k** (64 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8k** como cristais esbranquiçados (48 mg, 63% de rendimento). **P.F.** ($^{\circ}$ C): 137,0-138,1. **IV (KBr, cm^{-1}):** 2931, 1735 (C=O), 1354, 1169 (S=O), 989, 667. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)**

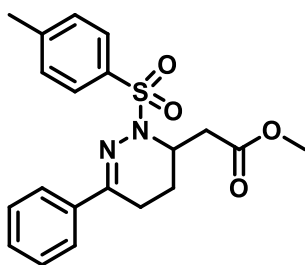
δ : 7,73 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,84 (qd, $J = 9,9, 3,6$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,35 (dd, $J = 16,9, 3,6$ Hz, 1H), 2,84 (dd, $J = 17,7, 10,6$ Hz, 1H), 2,69 (dd, $J = 17,0, 10,0$ Hz, 1H), 2,53 – 2,38 (m, 4H), 2,34 – 2,16 (m, 1H), 1,77 – 1,61 (m, 5H), 1,29 – 1,09 (m, 5H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171,5, 167,1, 144,3, 131,1, 129,3, 128,9, 57,4, 51,9, 40,8, 40,5, 39,2, 30,3, 29,9, 25,8, 25,6, 25,5, 21,7. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 379,1704. **Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 379,1686.



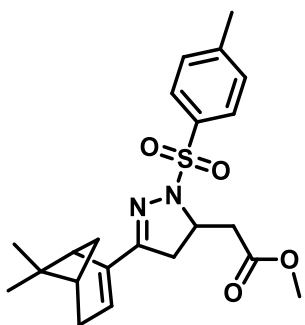
Metil 2-(3-isopropil-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (8l):

Benzenosulfonil hidrazona **7l** (56 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8l** como cristais esbranquiçados (38 mg, 56% de rendimento). **P.F.** ($^{\circ}$ C): 123,0-124,0. **IV (KBr, cm^{-1}):** 2971, 1738 (C=O),

1358, 1169 (S=O), 673. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,86 (qd, $J = 10,1, 3,6$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,34 (dd, $J = 16,9, 3,6$ Hz, 1H), 2,84 (dd, $J = 17,7, 10,6$ Hz, 1H), 2,69 (dd, $J = 16,9, 10,0$ Hz, 1H), 2,64 – 2,36 (m, 5H), 1,02 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171,4, 167,8, 144,3, 131,1, 129,3, 128,9, 57,7, 51,8, 40,5, 40,4, 29,8, 21,6, 20,0, 19,6. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 339,1344. **Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 339,1373.



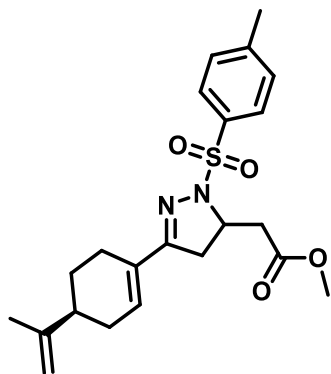
Metil 2-(6-fenil-2-tosil-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-il)acetato (8m): Benzenosulfonil hidrazona **7m** (66 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8m** como um óleo esbranquiçado (20 mg, 26% de rendimento). **IV (KBr, cm^{-1}):** 2940, 1735 (C=O), 1354, 1165 (S=O), 1091, 670. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,76 – 7,63 (m, 2H), 7,44 – 7,34 (m, 3H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,86 (ddt, $J = 11,1, 7,0, 3,3$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,78 (ddd, $J = 15,4, 4,5, 1,2$ Hz, 1H), 2,64 (ddt, $J = 18,3, 5,7, 1,4$ Hz, 1H), 2,55 – 2,35 (m, 5H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,74 (tt, $J = 13,2, 5,2$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 170,7, 147,7, 143,9, 136,6, 135,7, 129,6, 129,3, 128,4, 128,0, 125,3, 52,0, 48,2, 36,4, 21,6, 21,2, 18,1. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 387,1383. **Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 387,1373.



Metil 2-(3-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il)-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (8n): Benzenosulfonil hidrazona **7n** (72 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8n** como um sólido esbranquiçado (70 mg, 84% de rendimento). **P.F.** ($^{\circ}\text{C}$): 123,1-124,2. **IV (KBr, cm^{-1}):** 2931, 1735 (C=O), 1358, 1165 (S=O), 664. **RMN reportado como uma mistura de diastereoisômeros em uma proporção de 2:1. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** (**Majoritário**): 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,75 – 5,74 (m, 1H), 3,84 (dq, $J = 13,9, 10,3, 3,8$ Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,33 (ddd, $J = 16,9, 7,1, 3,7$ Hz, 1H), 3,10 – 2,90 (m, 2H), 2,65 (dd, $J = 17,0, 10,2$ Hz, 1H), 2,59 – 2,45 (m, 1H), 2,40 – 2,20 (m, 6H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 0,53 (s, 3H). (**Minoritário**): 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,75 – 5,74 (m, 1H), 3,84 (dq, $J = 13,9, 10,3, 3,8$ Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,33 (ddd, $J = 16,9, 7,1, 3,7$ Hz, 1H), 3,10 – 2,90 (m, 2H), 2,65 (dd, $J = 17,0, 10,2$ Hz, 1H), 2,59 – 2,45 (m, 1H), 2,40 – 2,20 (m, 6H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,93 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 0,69 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** (**Majoritário**): 171,5, 158,4, 144,2, 141,2, 131,1, 130,4, 129,2, 128,8, 58,5, 51,8, 41,6, 40,6, 39,1, 37,4, 32,4, 30,9, 26,1, 21,6, 20,9. (**Minoritário**): 171,5, 158,2, 144,2, 141,3,

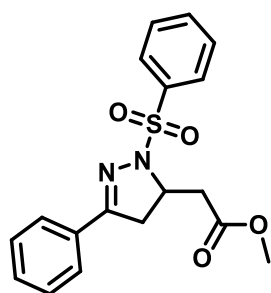
131,3, 130,5, 129,3, 128,8, 58,2, 51,8, 41,2, 40,3, 39,3, 37,7, 32,4, 30,9, 25,8, 21,6, 20,9.

HRMS [M+H]⁺: 417,1879. **Calcd. C₂₂H₂₉N₂O₄S⁺**: 417,1843.



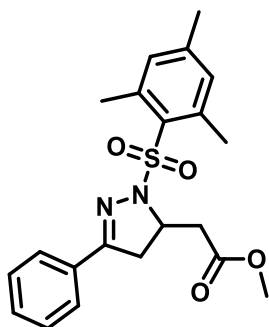
Metil 2-(3-((S)-4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-en-1-il)-1-tosil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (8o): Benzenosulfonil hidrazona **7o** (72 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexanos/acetato de etila como um gradiente (15% a 28% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8o** como um óleo esbranquiçado (47 mg, 56% de rendimento). **IV (KBr, cm⁻¹)**: 2937, 1735 (C=O), 1358, 1165

(S=O), 667. *RMN reportado como uma mistura de diastereoisômeros em uma proporção de 1,2:1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : (Majoritário): 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,11 – 5,84 (m, 1H), 4,72 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 4,08 – 3,80 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,42 (dd, J = 16,9, 3,4 Hz, 1H), 3,09 (dt, J = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 16,9, 9,9 Hz, 1H), 2,62 (ddd, J = 16,1, 9,6, 5,5 Hz, 1H), 2,50 – 2,14 (m, 8H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,43 (ddp, J = 17,6, 12,1, 6,1 Hz, 1H). (Minoritário): 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,11 – 5,84 (m, 1H), 4,72 (d, J = 16,6 Hz, 2H), 4,08 – 3,80 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,42 (dd, J = 16,9, 3,4 Hz, 1H), 3,09 (dt, J = 17,0, 10,2 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 16,9, 9,9 Hz, 1H), 2,62 (ddd, J = 16,1, 9,6, 5,5 Hz, 1H), 2,50 – 2,14 (m, 8H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,43 (ddp, J = 17,6, 12,1, 6,1 Hz, 1H). **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : (Majoritário): 171,5, 159,4, 148,9, 144,3, 133,9, 131,4, 131,1, 129,4, 128,8, 109,2, 58,0, 51,9, 40,5, 39,6, 31,3, 26,9, 24,7, 21,6, 20,7. (Minoritário): 171,5, 159,3, 149,0, 144,3, 133,9, 131,5, 131,1, 129,4, 128,8, 109,1, 58,2, 51,9, 40,5, 39,6, 31,4, 27,0, 25,0, 21,6, 20,7. **HRMS [M+H]⁺**: 417,1874. **Calcd. C₂₂H₂₉N₂O₄S⁺**: 417,1843.***

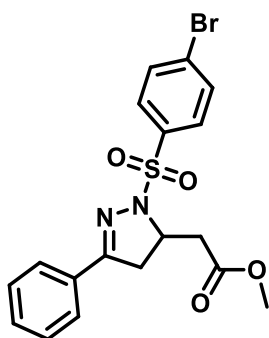


Metil 2-(3-fenil-1-(fenilsulfonil)-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (8p): Benzenosulfonil hidrazona **7p** (60 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (18% a 35% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8p** como cristais esbranquiçados (47 mg, 66% de rendimento). **P.F. (°C)**: 143,3-144,8. **IV (KBr, cm⁻¹)**: 1738 (C=O), 1447, 1354, 1172 (S=O), 1001, 685. **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ** : 7,93 (d, J =

7,2 Hz, 2H), 7,66 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 2H), 7,59 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 3H), 4,13 (qd, $J = 10,0, 3,6$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,49 (dd, $J = 17,0, 3,6$ Hz, 1H), 3,38 (dd, $J = 17,4, 10,8$ Hz, 1H), 2,87 (ddd, $J = 31,1, 17,2, 9,9$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171,4, 158,0, 134,5, 133,5, 130,8, 130,5, 129,0, 128,7, 128,7, 126,9, 58,3, 52,0, 40,6, 40,4. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 359,1077. **Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 359,1060.

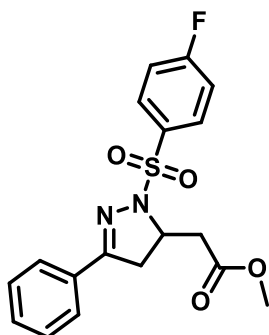


Metil 2-(1-(mesitilsulfonil)-3-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (8q): Benzenosulfonil hidrazona **7q** (69 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μL , 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (12% a 25% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8q** como cristais esbranquiçados (41 mg, 51% de rendimento). **P.F. ($^{\circ}\text{C}$):** 128,4-129,5. **IV (KBr, cm^{-1}):** 1732 (C=O), 1323, 1156 (S=O), 986, 670. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,62 – 7,58 (m, 2H), 7,42 – 7,32 (m, 3H), 7,01 (s, 2H), 4,73 (qd, $J = 10,2, 3,5$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (dd, $J = 17,2, 10,8$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 16,7, 3,5$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 17,2, 9,4$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 16,7, 10,2$ Hz, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,32 (s, 3H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171,3, 157,7, 143,5, 141,4, 132,0, 131,0, 130,9, 130,5, 128,6, 126,8, 56,1, 51,9, 40,4, 40,1, 23,4, 21,1. **HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$:** 401,1547. **Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$:** 401,1529.

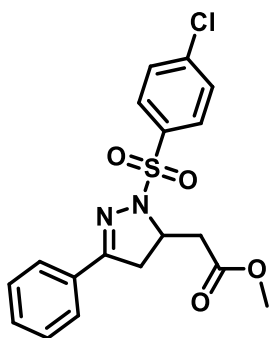


Metil 2-(1-((4-bromofenil)sulfonil)-3-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (8r): Benzenosulfonil hidrazona **7r** (76 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μL , 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8r** como cristais esbranquiçados (65 mg, 64% de rendimento). **P.F. ($^{\circ}\text{C}$):** 165,0-166,0. **IV (KBr, cm^{-1}):** 1735 (C=O), 1574, 1361, 1172 (S=O), 1011, 741, 695. **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ :** 7,83 – 7,76 (m, 2H), 7,70 – 7,62 (m, 4H), 7,45 – 7,36 (m, 3H), 4,11 (qd, $J = 9,9, 3,6$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,52 – 3,37 (m, 2H), 2,88 (ddd, $J = 39,5, 17,2, 9,8$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :** 171,3, 158,3, 133,5, 132,3, 130,9, 130,3, 130,2, 128,9,

128,7, 126,9, 58,4, 52,0, 40,5. **HRMS** $[M+H]^+$: 437,0184. **Calcd.** $C_{18}H_{18}BrN_2O_4S^+$: 437,0165.

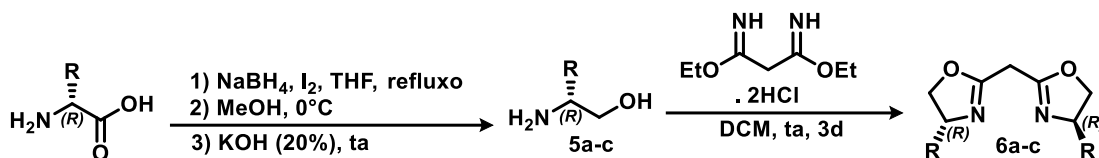


Metil 2-(1-((4-fluorofenil)sulfonil)-3-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (8s): Benzenosulfonil hidrazona **7s** (64 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8s** como cristais esbranquiçados (36 mg, 48% de rendimento). **P.F.** ($^{\circ}$ C): 107,1-108,5. **IV (KBr, cm^{-1})**: 1735 (C=O), 1593, 1364, 1175 (S=O), 679. **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ** : 7,99 – 7,91 (m, 2H), 7,65 (dt, $J = 6,7, 1,5$ Hz, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 7,18 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,11 (qd, $J = 9,9, 3,7$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,55 – 3,34 (m, 2H), 2,88 (ddd, $J = 36,9, 17,2, 9,9$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ** : 171,4, 165,7 (d, $J = 256,4$ Hz), 158,2, 131,6 (d, $J = 9,4$ Hz), 130,9, 130,6 (d, $J = 2,5$ Hz), 130,4, 128,7, 126,9, 116,3 (d, $J = 23,0$ Hz), 58,4, 52,0, 40,5, 40,5. **HRMS** $[M+H]^+$: 377,0985. **Calcd.** $C_{18}H_{18}FN_2O_4S^+$: 377,0966.

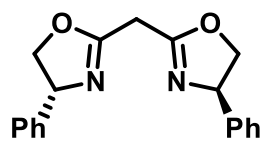


Metil 2-(1-((4-clorofenil)sulfonil)-3-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acetato (8t): Benzenosulfonil hidrazona **7t** (67 mg, 0,20 mmol) e MeOH (61 μ L, 1,5 mmol, 7,5 equiv.) foram usados. A purificação com uma mistura de hexano/acetato de etila como um gradiente (15% a 30% Hex/EtOAc) forneceu o composto **8t** como cristais esbranquiçados (50 mg, 63% de rendimento). **P.F.** ($^{\circ}$ C): 152,8-153,5. **IV (KBr, cm^{-1})**: 1732 (C=O), 1358, 1172 (S=O), 1088, 1011, 757, 688. **RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ** : 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 3H), 4,12 (qd, $J = 10,0, 3,6$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,52 – 3,36 (m, 2H), 2,93 (dd, $J = 17,4, 9,7$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 17,0, 9,9$ Hz, 1H). **RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ** : 171,3, 158,3, 140,2, 133,1, 130,9, 130,4, 130,1, 129,3, 128,7, 126,9, 58,4, 52,0, 40,5, 40,4. **HRMS** $[M+H]^+$: 393,0689. **Calcd.** $C_{18}H_{18}ClN_2O_4S^+$: 393,0670.

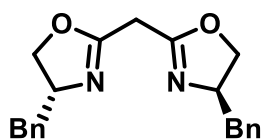
Procedimento geral 13 para preparação dos ligantes BOX



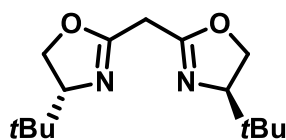
Em um balão de duas bocas foi adicionado o aminoácido (25 mmol) e o borohidreto de sódio (3,02 g, 80 mmol). O balão foi colocado em banho de gelo e então adicionou-se 25 mL de THF (obs. borbulhou bastante). Com auxílio de um funil de adição adicionou-se gota a gota uma solução de I₂ (6,35 g, 25 mmol) em 15 mL de THF. Em seguida a reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 30 minutos, e mais 20 horas em refluxo. A reação foi resfriada e colocada em banho de gelo. Cuidadosamente foi adicionado MeOH (aproximadamente 30 mL) até que a solução parou de borbulhar e tornou-se límpida. Rotoevaporou-se os solventes e o crude foi suspenso em uma solução de 20% KOH (50 mL) deixando sob agitação overnight a temperatura ambiente. Extraí a reação 3x de 40 mL de DCM. Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou o solvente. Em um balão de duas bocas adaptado com um condensador e tampa de vidro foi acoplado uma bexiga de N₂ na parte superior do condensador e com ajuda de uma pistola de ar foi flambado todo o sistema, incluindo a barra magnética. Após, foi adicionado o aminoálcool (1 mmol) e 5 mL de DCM destilado. Em sequência foi adicionado o malonimidato (0,12 g, 0,5 mmol) e a suspensão foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por três dias. Após o termino, foi adicionado 5 mL de água destilada e a reação extraída 3x de 5 mL de DCM. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (1x de 10 mL), e seca com sulfato de sódio anidro, concentrada e purificada em sílica flash e gradiente de solvente hexano/EtOAc (até 1:1).



Bis((R)-4-fenil-4,5-diidrooxazol-2-il)metano (6a): Sólido amarelado (50%, 76 mg, 0,25 mmol). **RMN de H¹ (400 MHz, CDCl₃)** δ : 7,41 – 7,23 (m, 10H), 5,33 – 5,20 (m, 2H), 4,71 (ddd, J = 10,0, 8,2, 1,3 Hz, 2H), 4,23 – 4,14 (m, 2H), 3,60 (d, J = 1,5 Hz, 2H). **RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃)** δ : 163,0, 142,1, 128,9, 127,8, 126,8, 75,5, 69,9, 28,6.



Bis((R)-4-benzil-4,5-dihydrooxazol-2-il)metano (6b): Sólido amarelado (30%, 50 mg, 0,15 mmol). **RMN de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$)** δ : 7,34 – 7,18 (m, 10H), 4,52 – 4,35 (m, 2H), 4,26 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,40 – 3,30 (m, 2H), 3,14 (dd, $J = 13,8, 5,4$ Hz, 2H), 2,70 (dd, $J = 13,8, 8,5$ Hz, 2H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$)** δ : 162,2, 137,9, 129,4, 129,0, 128,7, 126,7, 72,4, 67,6, 41,7, 28,5.



Bis((R)-4-(terc-butil)-4,5-dihydrooxazol-2-il)metano (6c): Sólido amarelado (38%, 50 mg, 0,19 mmol). **RMN de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$)** δ : 4,20 – 4,09 (m, 2H), 4,02 (dd, $J = 8,7, 7,8$ Hz, 2H), 3,81 (ddd, $J = 10,2, 7,8, 1,2$ Hz, 2H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 1,02 – 0,69 (m, 18H). **RMN de ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$)** δ : 161,7, 75,9, 69,3, 33,8, 28,5, 25,9.

Procedimento geral 14 para a triagem dos ligantes e bases

Um balão de fundo redondo de 10 mL seco no forno foi carregado com benzenossulfonil hidrazona 7a (31,4 mg, 0,1 mmol), $Pd(TFA)_2$ (1,7 mg, 0,005 mmol, 5 mol%), o ligante de fosfina correspondente (0,01 mmol para monofosfinas e 0,005 mmol para bisfosfinas), 1,4-benzoquinona (10,8 mg, 0,1 mmol, 1 equiv.) e metanol (30 μ L, 0,75 mmol, 7,5 equiv.). Em seguida, tolueno seco (2 mL) e a base correspondente (0,1 mmol, 1 equiv.) foram adicionados ao balão, e a mistura foi submetida a agitação vigorosa e saturada com monóxido de carbono por aproximadamente 5 minutos. Após esse tempo, a mistura foi agitada e mantida em atmosfera de CO com balão por 24 horas. Posteriormente, os solventes foram removidos sob pressão reduzida e a mistura reacional bruta resultante foi suspensa em clorofórmio (5 mL) e lavada com água destilada (3x de 5 mL). A camada orgânica resultante foi seca sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido. Após a extração, 1,3,5-trimetoxibenzeno (5 mg, 0,02 mmol) foi adicionado como padrão à mistura bruta e 600 μ L de $CDCl_3$ e, em seguida, RMN de 1H foi registrado para quantificação.

Detalhes de modelagem da análise de regressão

Cálculos DFT: Todos os cálculos DFT para piridinas foram realizados usando Gaussian 09,²⁴² na fase gasosa com grade de integração ultrafina e todos os outros padrões, salvo indicação quando contrário. A otimização da geometria e os cálculos de frequência foram realizados com a aproximação funcional de densidade M062X²⁴³ usando conjunto de base 6-31+G(d,p) para todos os átomos. A presença de uma estrutura no estado fundamental foi confirmada pela ausência de uma frequência imaginária. Os cálculos de *single point* subsequentes foram calculados no nível de teoria M062X/def2TZVP. A análise do orbital de ligação natural (NBO) foi realizada usando o NBO 7.0.²⁴⁴ A constante de blindagem isotrópica e os componentes do tensor de blindagem anisotrópica do átomo de nitrogênio foram calculados com o método GIAO. Para cálculos de basicidade, cálculos de *single point* com nitrogênio protonado e não protonado foram realizados usando M062X/6-31+G(d,p) e scrf = (SMD, solvente = tolueno). Os cálculos do NICS foram realizados usando o método GIAO com B3LYP²⁴⁵ e 6-311+g(d,p) como conjunto de base. Para cálculos de ponto único NICS(0), NICS(1) e NICS(2), um átomo fictício foi colocado no centro do anel de piridina no plano, acima e abaixo do plano em 1 Å e 2 Å, respectivamente. De todos esses cálculos, extraímos 123 parâmetros que capturam as propriedades estéricas e eletrônicas das piridinas.

Análise estatística: A falta de relação óbvia entre estrutura ligante/base e reatividade nos levou a buscar ferramentas de correlação estatística. O fluxo de trabalho geral para correlacionar descritores moleculares com saídas de reação incluiu uma variedade de parâmetros moleculares estéricos e eletrônicos calculados. Assim, a identificação de tendências univariadas e a análise de classificação fornecem modelos estatísticos necessários para interrogar a origem da eficiência da reação. Para obter esses modelos estatísticos, foram utilizados scripts em Python rodando no Jupyter Notebook. Para tendências univariadas, scripts Python adaptados de rotinas MATLAB descritas por Sigman e colaboradores foram explorados.²⁴⁶⁻²⁴⁸ A análise de classificação foi realizada usando uma ferramenta Python desenvolvida pelo grupo Sigman.²²⁷

Parâmetros: Parâmetros de monofosfina foram coletados da biblioteca de fosfina kraken.²²⁶ Um total de 190 parâmetros físico-químicos para o ligante livre foram usados para este estudo. Parâmetros físico-químicos para bisfosfinas foram utilizados a partir do dataset publicado pelos grupos Copéret, Sigman e Togni, onde os descritores foram obtidos tanto para

o ligante em complexo com PdCl₂ quanto para o ligante livre.²³² Além disso, os descritores *R_{Pd} average* e *Bite angle* foram calculados seguindo o passo a passo descrito pelos autores para os dois ligantes de bisfosfina (phos22 e phos23) que não foram incluídos em seu conjunto de dados.

Parâmetros de piridina foram coletados usando a notação arbitrária como pode ser visto na Figura S1. Parâmetros estéricos como esterimol e volume ocupado foram extraídos usando o programa MORFEUS.²⁴⁹

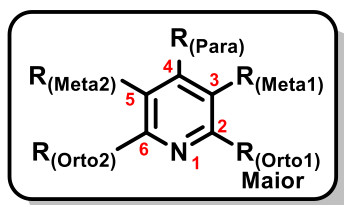


Figura. Notação arbitrária para coleta de parâmetros estéricos e eletrônicos.

Modelos de regressão

Monofosfina

Dataset: Monophosphine

N = 14

Feature: vbur_vbur_min (%Vbur(min))

Decision threshold = 36.57

Accuracy: 1.00

f1_score: 1.00

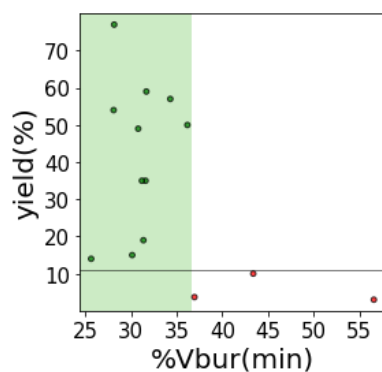
MCC: 1.00

Recall: = 1.00

Classification Report:

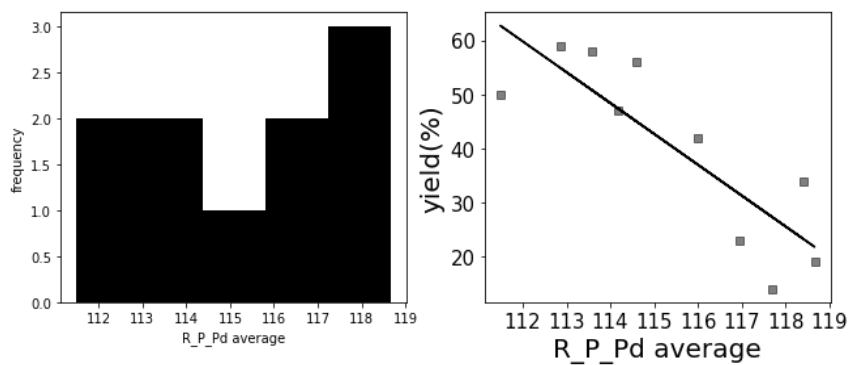
	precision	recall	f1-score	support
--	-----------	--------	----------	---------

0 ("negatives")	1.00	1.00	1.00	3
1 ("positives")	1.00	1.00	1.00	11
accuracy			1.00	14
macro avg	1.00	1.00	1.00	14
weighted avg	1.00	1.00	1.00	14



Bisfosfina

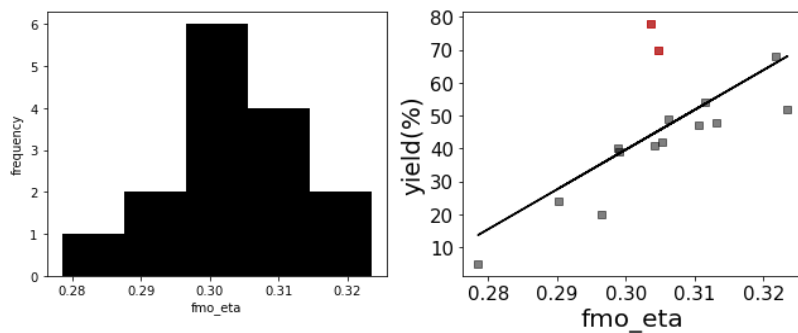
x138 R_P_Pd average (angle (Pd-P-R) avg)



$R^2 = 0.70$; p-value = 2.40E-03

Piridina

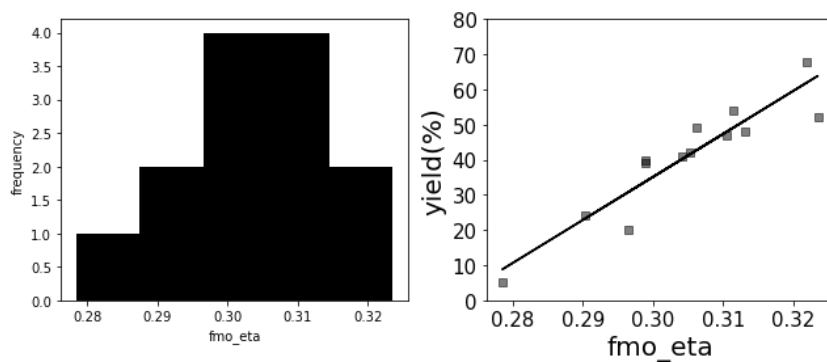
x5 fmo_eta (molecular softness η)



$R^2 = 0.52$; p-value = $2.43E-03$

Excluindo as piridinas 13 e 14 mais volumosas

X5 fmo_eta (molecular softness η)



$R^2 = 0.86$; p-value = $5.21E-06$

3 - Metátese de olefinas

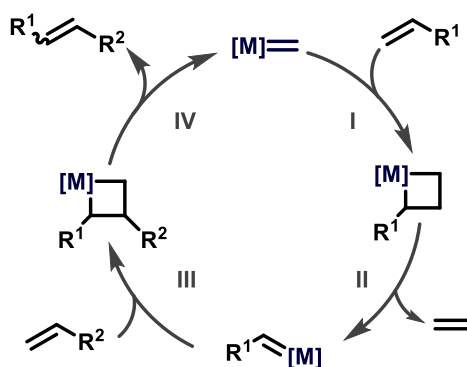
3.1 Introdução

A metátese de olefinas pode ser entendida como uma transformação de quebra e formação de ligações C-C que permite a redistribuição de fragmentos entre duas olefinas, de modo que cada átomo de carbono de uma olefina é conectado a um átomo de carbono da outra olefina (Esquema 57). Observada pela primeira vez na década de 50 na polimerização de olefinas com catalisadores heterogêneos, essa reação atingiu ampla aplicação em síntese com o desenvolvimento de catalisadores de metais de transição, como complexos moleculares à base de molibdênio, tungstênio e rutênio e o entendimento do mecanismo da reação. Esses desenvolvimentos foram de grande impacto para comunidade química, e no ano de 2005 os pesquisadores Yves Chauvin, Robert H. Grubbs e Richard R. Schrock foram laureados com o Prêmio Nobel em química pelo desenvolvimento do método de metátese.²⁵⁰

Metátese de olefinas



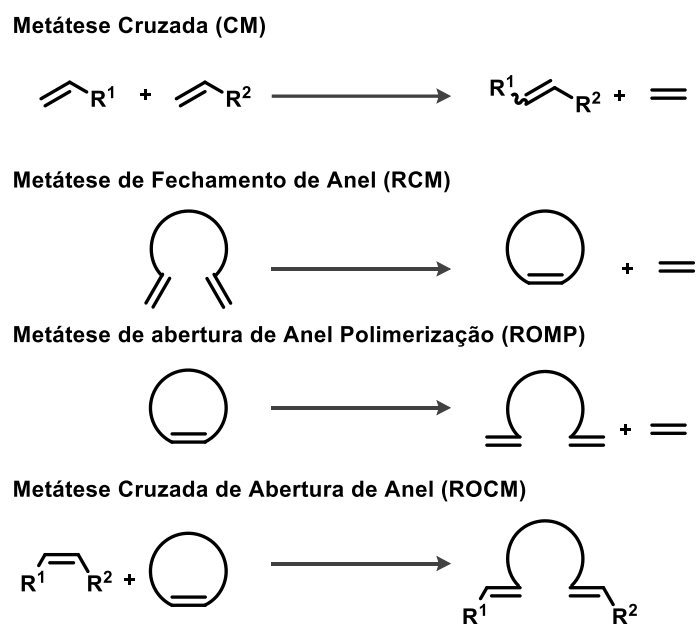
Mecanismo Geral:



Esquema 57: Reação de metátese com o mecanismo geral.

O mecanismo de metátese sugerido por Chauvin procede através de um ciclo catalítico com duas iterações consecutivas das etapas de cicloadição e de ciclo-reversão. Na etapa de cicloadição I entre uma espécie de metal-carbeno ou, mais precisamente, metal-alquilideno e uma unidade de olefina ocorre a formação do importante intermediário metalaciclobutano, que

após a etapa de cicloneversão **II** leva a formação de uma nova espécie de metal-carbeno e de uma nova olefina. De forma geral, o mecanismo de Chauvin é operante nos diversos tipos de reações de metátese (Esquema 58) incluindo metátese cruzada (CM), metátese de fechamento de anel (RCM), polimerização de metátese de abertura de anel (ROMP) e metátese cruzada de abertura de anel (ROCM).



Esquema 58: Tipos de metáteses de olefinas.

A importância da metátese de olefinas, tanto para a academia quanto para a indústria, pode ser atribuída a vários fatores. A metátese de olefinas intramolecular pode levar ao fechamento de anel com formação de uma olefina cíclica, uma das reações mais importantes para a síntese de macrociclos e que tem sido explorada em diversas sínteses de produtos naturais.^{251,252} A metátese de abertura de anel (ROM) é aplicada industrialmente para a síntese de polímeros com baixa dispersão.²⁵³ Além disso, métodos de metátese também foram envolvidos em processos de conversão seletiva de matéria-prima renovável, como a aplicação do método de etenólise para a formação de olefinas terminais a partir de compostos insaturados derivados da biomassa.^{254,255}

O controle geral sobre a estereoquímica da olefina formada é um aspecto importante no desenvolvimento de metodologias de metátese. A falta de seletividade *E/Z* pode limitar o emprego do protocolo para a síntese de uma variedade de compostos biologicamente ativos.

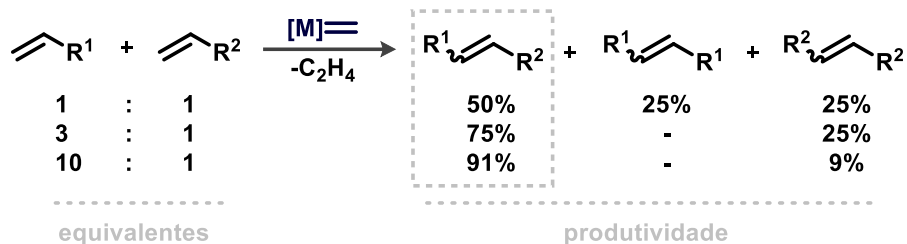
No entanto o avanço no design de catalisadores utilizados em metátese de olefinas tem permitido o desenvolvimento de novos protocolos com seletividades e complexidade estrutural de produtos anteriormente inatingíveis. Os grupos de Grubbs e Schrock desenvolveram catalisadores à base de Ru ou Mo/W, capazes de alcançar a *Z*-seletividade através do controle cinético nos produtos de metátese cruzada. Os catalisadores de Ru foram aplicados juntamente com ligantes quelados por ativação C-H ou por um grupo nitrato quelante,^{256–258} e o catalisadores de Mo e W com ligante volumoso do tipo pirrolidina.^{259,260} Já as olefinas com configuração *E*, podem ser obtidas como um resultado do controle termodinâmico nas reações de metátese quando um dos parceiros reacionais tem a influência de um substituinte volumoso ou um grupo retirador de elétrons.^{261–263}

Desse modo, a obtenção de olefinas por métodos sintéticos eficientes e seletivos viabiliza o acesso a uma significativa diversidade molecular e, ainda, motiva a busca por variantes de metátese de olefinas que resolvam desafios atuais.

3.1.1 Metátese cruzada catalisada por Ru


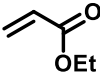
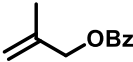

A reação intermolecular de metátese entre dois alcenos é conhecida como metátese cruzada. Essa abordagem tem sido considerada muito útil e confiável para a síntese de moléculas complexas e funcionalizadas através do emprego de precursores simples.²⁶⁴ Embora se trate de um método muito eficiente, alguns desafios são encontrados quando a reação envolve o uso de olefinas com reatividades similares.

Nessa reação, ao atingir a conversão total dos substratos empregados em quantidade equimolar, o produto de metátese cruzada atingirá no máximo 50% de rendimento. Do restante, se obtêm uma mistura de ambos os dímeros possíveis de serem formados por processos de homometátese ou homodimerização (Esquema 59).²⁵⁰ Algumas soluções para esse desafio envolvem modificar a reatividade de um dos parceiros reacionais através de mudanças estruturais estéricas ou eletrônicas, ou aumentar o número de equivalentes de um dos substratos.



Esquema 59: Distribuição estatística dos produtos de metátese cruzada com olefinas tipo I em função do número de equivalentes.

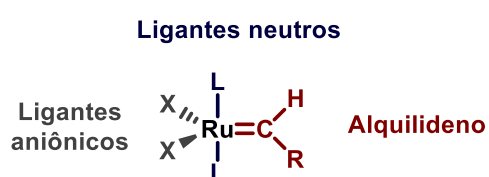
A fim de orientar a seleção de materiais de partida para reações mais seletivas ou prever a quimiosseletividade em substratos com várias olefinas, o grupo de Grubbs classificou as olefinas em quatro tipos com base em sua reatividade intrínseca em metátese cruzada, sua propensão a sofrer homodimerização ou resultar em produtos com estereoquímica definida (Esquema 60).²⁶⁵ Por meio dessa classificação, a atividade de uma olefina se traduz na sua facilidade em sofrer homodimerização à sua inatividade a metátese. Porém, interações sutis entre catalisador e substrato são específicas para um determinado catalisador e não foram investigadas sistematicamente. Assim, a simplificação demasiada do tema pode ser considerada uma desvantagem para alguns casos.

	Modelo Geral de olefinas:		Exemplos selecionados para HG-II:												
Tipo I	<i>homodimerização rápida homodímeros consumíveis</i>		 <i>olefina terminal</i>												
Tipo II	<i>homodimerização lenta homodímeros pouco consumíveis</i>		 <i>olefina vinil-substituída</i>												
Tipo III	<i>sem homodimerização</i>		 <i>olefina 1,1-disubstituída</i>												
Tipo IV	<i>olefina inerte para metátese cruzada não desativa o catalisador</i>		 <i>olefina elétron-deficiente ou volumosa</i>												
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">Reações entre:</td> <td style="width: 30%;">duas olefinas do tipo I</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">--></td> <td style="width: 35%;">metátese cruzada estatística</td> </tr> <tr> <td></td> <td>olefinas de tipos iguais</td> <td style="text-align: center;">--></td> <td>metátese cruzada não seletiva</td> </tr> <tr> <td></td> <td>olefinas de tipos diferentes</td> <td style="text-align: center;">--></td> <td>metátese cruzada seletiva</td> </tr> </table>				Reações entre:	duas olefinas do tipo I	-->	metátese cruzada estatística		olefinas de tipos iguais	-->	metátese cruzada não seletiva		olefinas de tipos diferentes	-->	metátese cruzada seletiva
Reações entre:	duas olefinas do tipo I	-->	metátese cruzada estatística												
	olefinas de tipos iguais	-->	metátese cruzada não seletiva												
	olefinas de tipos diferentes	-->	metátese cruzada seletiva												

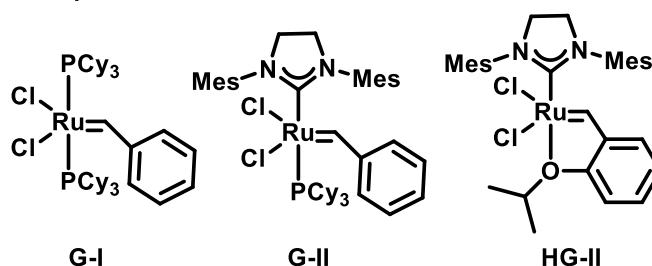
Esquema 60: Modelo geral para seletividade e reatividade em metátese cruzada proposta por Grubbs.

Além disso, a estrutura dos catalisadores de rutênio utilizados em metátese é altamente modular, apresentando em geral dois ligantes neutros, dois ligantes aniônicos e um do tipo alquilideno (Esquema 61). Com relação aos catalisadores utilizados em metátese cruzada, aqueles baseados em rutênio tendem a ser mais tolerantes ao ar e a umidade em comparação com os catalisadores de molibdênio ou tungstênio. A boa tolerância a diversos grupos funcionais também é uma característica dos catalisadores de rutênio, aumentando a aplicabilidade sintética.

Esquema geral dos catalisadores de Ru:

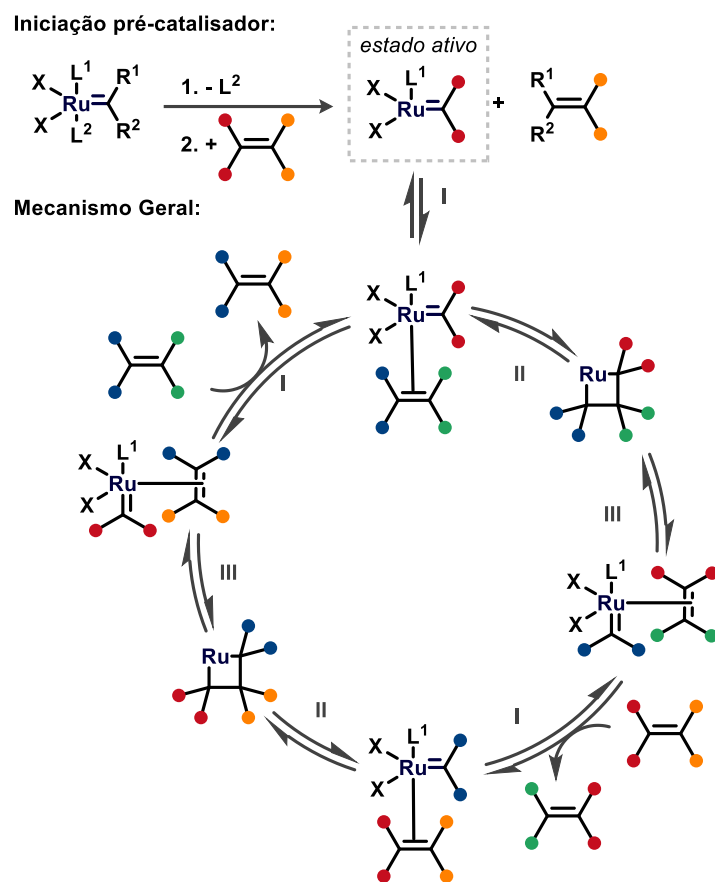


Exemplos comerciais:



Esquema 61: Estrutura geral dos catalisadores de Ru usados em metátese de olefinas e alguns exemplos comerciais.

O catalisador ativo é formado pela dissociação de um ligante neutro e a troca do alquilideno via meio *turnover* de metátese com um dos materiais de partida.²⁶⁶ Em seguida, a pré-ativação do catalisador procede com a coordenação de uma segunda unidade de olefina (I), seguida de uma etapa de cicloadição (II) formando um intermediário metalaciclobutano que em sequência passa por uma cicloreversão (III) resultando em um complexo alquilideno coordenado com diferentes olefinas. O ciclo catalítico completo conta com duas iterações desta sequência, na qual todas as etapas são reversíveis (Esquema 62).

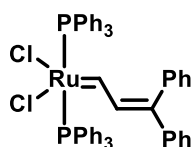


Esquema 62: Mecanismo geral de metátese com Ru.

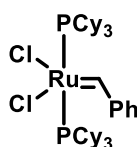
Alterações na estrutura do pré-catalisador afetam a estabilidade, cinética de iniciação, velocidade e seletividade de metátese e desativação do catalisador. Portanto, para o desenvolvimento de catalisadores e transformações de metátese mais eficientes, é necessário manter o controle sobre as propriedades tanto do pré-catalisador quanto do catalisador ativo.²⁵⁰ As variações no alquilideno e do ligante L2, que possui a ligação relativamente mais fraca no complexo, afetam a estabilidade do pré-catalisador, impactando diretamente na cinética de iniciação, visto que esta etapa envolve a dissociação do ligante L2 e a troca do alquilideno por um dos materiais de partida.²⁶⁶ Assim, apenas os ligantes X e o ligante L, que possuem as ligações mais fortes, permanecem no catalisador ativo, impactando a estabilidade, seletividade e a atividade do catalisador no processo de metátese. O efeito dos diferentes ligantes aniônicos X permanece sub-explorado, visto que diferentes haletos resultaram em um ajuste menor das propriedades do catalisador. Contudo a seletividade de alguns processos foi impactada através da exploração de ânions orgânicos como di-tiolatos ou ligantes alquila quelantes da porção do ligante L1.²⁶⁷

3.1.2 Desenvolvimento de catalisadores

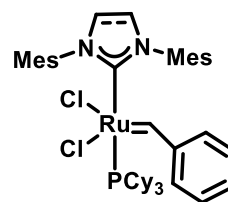
As variações dos ligantes no catalisador de rutênio têm sido extensivamente avaliadas. Grubbs, em 1992, relatou o primeiro catalisador estruturalmente bem definido de rutênio contendo carbeno (**G-0**, Esquema 63), que promoveu a reação de polimerização via metátese de abertura de anel (ROMP).²⁶⁸ Depois de 3 anos, Grubbs apresentou o catalisador contendo benzilideno que exibiu boa estabilidade ao ar e compatibilidade com vários grupos funcionais. Conhecido como catalisador de Grubbs de primeira geração (**G-I**, Esquema 63), foi o primeiro catalisador sintetizado em larga escala e comercialmente disponibilizado. Ele ainda é um dos catalisadores de metátese mais utilizado em síntese orgânica.²⁶⁹ Em 1999, Grubbs e Nolan propuseram a troca de um ligante fosfina por um ligante carbeno *N*-heterocíclico (NHC), uma classe de ligantes menos lábeis do que as fosfinas e que se comportam como bom doador σ e mau acceptor π .²⁷⁰⁻²⁷² Este catalisador conhecido como catalisador de Grubbs de segunda geração (**G-II**, Esquema 63) possui maior densidade eletrônica no centro metálico e maior estabilidade térmica. Esses catalisadores tendem a favorecer a etapa de coordenação do substrato olefina no catalisador ativo dentro do ciclo catalítico. Porém, nem sempre a troca de ligantes tem apenas efeitos aditivos nas propriedades do catalisador. Em alguns casos, resultados conflitantes com relação ao comportamento do catalisador são observados. Por exemplo, a introdução do ligante NHC resultou em um catalisador **G-II** mais estável, ativo e versátil contudo com uma velocidade de iniciação menor do que o catalisador **G-I**, um aspecto importante sobretudo na metátese de polimerização para obter polímeros com baixa dispersão.^{273,274}



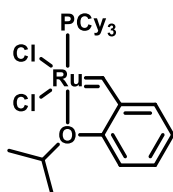
G-0
Grubbs (1992)



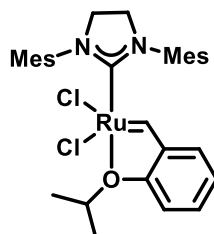
G-I
Grubbs (1995)



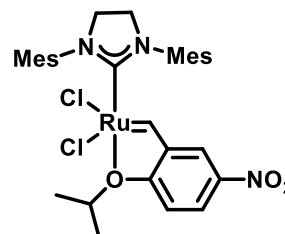
G-II
Nolan, Grubbs (1999)



HG-I
Hoveyda (1999)



HG-II
Blechert, Hoveyda (2000)



Nitro-Grela
Grela (2002)

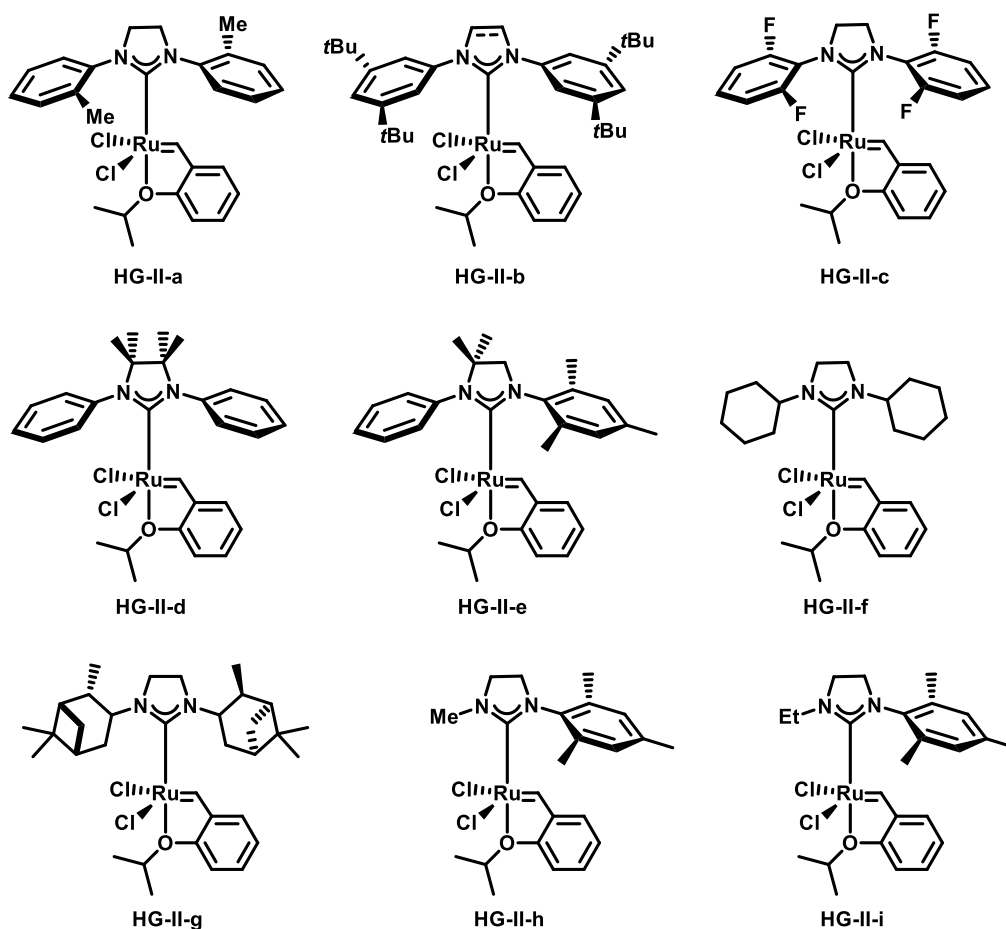
Esquema 63: Variações nos catalisadores de Ru.

Também em 1999, Hoveyda apresentou o catalisador de Hoveyda-Grubbs de primeira geração (**HG-I**, Esquema 63), exibindo melhor estabilidade em comparação com o catalisador de G-I ao introduzir um ligante benzilideno quelante, com a coordenação de heteroátomo em detrimento de uma fosfina.^{275,276} O catalisador de Hoveyda-Grubbs de segunda geração (**HG-II**, Esquema 63) foi apresentado independentemente, um ano mais tarde, por Hoveyda e Blechert.^{276,277,277,278} A troca da fosfina por um ligante do tipo NHC e a presença do alquilideno com éter quelante, resultou no catalisador utilizado na maioria das aplicações de metátese de olefinas por apresentar um bom equilíbrio entre estabilidade, velocidade de iniciação e atividade catalítica.²⁵⁰

Grela propôs que a desestabilização da ligação Ru-O (éter quelante) poderia resultar no favorecimento da etapa de descoordenação do alquilideno quelante para gerar o catalisador ativo. Assim, em 2002, ele apresentou um catalisador com grupo nitro na posição *para* ao grupo éter no aril do ligante benzilideno (**Nitro-Grela**, Esquema 63), resultando num catalisador com maior eficiência exibindo atividade até mesmo em condições a baixa temperatura, por exemplo, a 0°C.^{279,280}

Um importante ponto de variação no desenvolvimento de catalisadores para metátese de olefinas baseada em Ru é o ligante tipo NHC (Esquema 64). Sabendo que esse ligante permanece conectado ao centro metálico durante todo o ciclo catalítico, modificações em sua

estrutura podem afetar significativamente propriedades catalíticas como a seletividade e a estabilidade. Por exemplo, os grupos aromáticos ligados aos nitrogênios do NHC influenciam a atividade e estabilidade evitando a decomposição.²⁸¹ A remoção dos substituintes metil nas posições *orto* do mesitileno ligado ao NHC (**HG-II-a**, Esquema 64) resultou na formação eficiente de olefinas tetrasubstituídas via RCM,^{282,283} porém a decomposição do catalisador foi acelerada através da formação de espécies de hidreto de rutênio.²⁸⁴



Esquema 64: Variações no NHC nos catalisadores de Ru.

A rotação do aromático também foi identificada como um dos problemas para obter métodos eficientes na síntese de olefinas volumosas. Grubbs e colaboradores apresentaram quatro alternativas para evitar a rotação do grupo fenil (Esquema 64). A primeira contou com a remoção de grupos metil do mesitileno (**HG-II-a**), a segunda envolveu a adição de substituintes volumosos na posição meta (**HG-II-b**), a terceira foi baseada na troca dos substituintes metil por átomos de flúor (**HG-II-c**), já a quarta contou com a adição de

substituintes na cadeia posterior do anel NHC a fim de restringir a rotação (**HG-II-d**, **HG-II-e**), sem o risco de desativar o catalisador. Apesar de apresentar melhora na velocidade da reação de RCM, a substituição levou a diminuição de reatividade frente aos outros métodos de referência de metátese.²⁸⁵

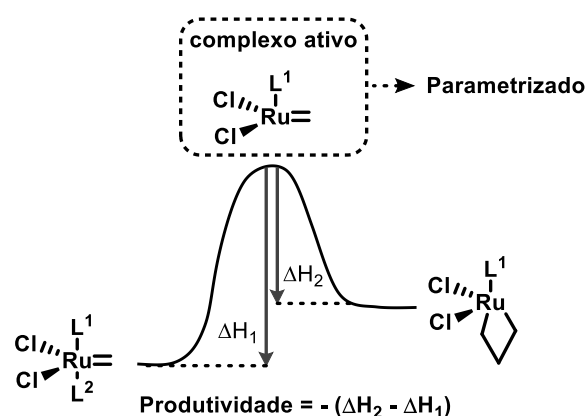
A substituição dos aromáticos por substituintes alifáticos foram abordados por Verpoort, apresentando aumento da reatividade do catalisador frente a ROMP (**HG-II-f**, **HG-II-g**, Esquema 64).²⁸⁶ O emprego de NHC assimétricos também foram empregados na síntese de catalisadores de Ru para metátese de olefinas. Blechert em 2006, apresentou o uso de NHC com uma porção alifática e outra aromática (**HG-II-h**, **HG-II-i**, Esquema 64). Os catalisadores desenvolvidos proporcionaram melhora na estereoseletividade de reações CM e RCM.²⁸⁷

3.1.3 Parametrização no desenvolvimento de catalisadores para metátese

O avanço de métodos estatísticos capazes de prever a relação entre a estrutura do catalisador e a reatividade representa um grande impacto no desenvolvimento de novos protocolos reacionais, uma vez que tanto a reatividade quanto a seletividade do catalisador empregado em reações orgânicas estão fundamentalmente e diretamente relacionadas aos seus aspectos estruturais.⁷²

No contexto de catálise, esses modelos têm sido utilizados para auxiliar o desenvolvimento de novos catalisadores por meio da relação quantitativa de estrutura e atividade. O uso de métodos de regressão linear multivariada (MLR), possibilita fazer previsões e obter hipóteses mecanísticas baseadas em uma relação entre o resultado experimental da reação (variável dependente), que pode ser o rendimento, seletividade, TOF com descritores estruturais calculados (variável independente) a partir da geometria do catalisador, descrevendo propriedades moleculares eletrônicas e estéricas.²⁴⁶ Em 2011, Sigman e colaboradores aplicaram MLR em catálise assimétrica envolvendo o estudo e otimização de uma reação de propargilação NHK.¹⁰⁰ O trabalho popularizou o método por constituir uma abordagem moderna da físico-química orgânica, na qual os resultados experimentais de baixo impacto (baixa enantiosseletividade), geralmente descartados nas tentativas de otimização empírica, foram utilizados para compor um conjunto diversificado e abrangente de dados, resultando em modelos estatísticos com poder preditivo para otimizar a reação e, simultaneamente, interrogar o mecanismo.⁷⁴

A aplicação desse tipo de estratégia pode ser encontrada na literatura para catálise considerando os fatores estruturais dos catalisadores que governam a reatividade e seletividade em reações de metátese de olefinas. Jensen e colaboradores apresentaram um modelo quantitativo para descrever a produtividade de catalisadores de rutênio em reações de metátese, em termos de propriedades eletrônicas e geométricas dos catalisadores em sua forma ativa (Esquema 65).²⁸⁸ Ambas as variáveis, independente e dependente, foram derivadas de cálculos DFT. Neste estudo, os ligantes que exibiram maior produtividade calculada são aqueles ligantes que auxiliaram na estabilização do intermediário metalaciclobutano. A estabilização foi atribuída principalmente à capacidade de doação σ do ligante para o metal, inferindo que ligantes do tipo NHC tendem a resultar em catalisadores mais ativos para metátese. Apesar de não utilizar nenhuma validação experimental, os autores apontam que essa estratégia poderia impulsionar o desenvolvimento de novos catalisadores.

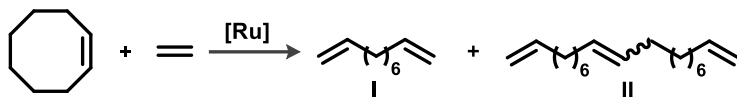


Esquema 65: Produtividade de catalisadores de rutênio em termos de propriedades eletrônicas e geométricas.

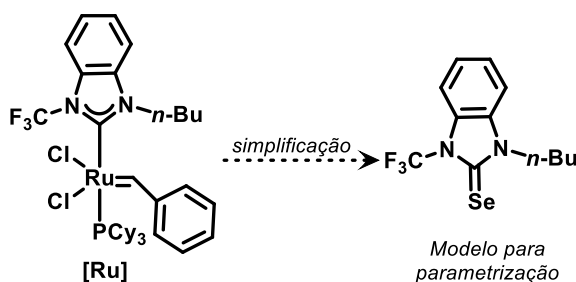
Nesse contexto, Togni e colaboradores relataram em 2017 o desenvolvimento de um catalisador seletivo para reação de etenólise de alcenos cíclicos (Esquema 66).⁵⁷ Explorando catalisadores a base de Ru, aquele que exibiu melhor desempenho contém dissimetria no ligante NHC. Nesse estudo, os autores usaram um modelo simplificado do catalisador para minimizar o custo computacional. Decidiu-se parametrizar os ligantes NHC com selênio, ao invés do metal já que são compostos sintetizáveis e podem ser utilizados para validar experimentalmente alguns parâmetros. Os efeitos do ligante puderam ser racionalizados por meio da parametrização, destacando características estéricas e eletrônicas do NHC por meio de descritores de volume e de deslocamento químico no RMN, respectivamente. Através do

descritor eletrônico a natureza π -aceitadora do NHC pode ser identificada como importante para o controle da seletividade no processo etenólise explorando catalisadores contendo ligantes NHC não simétrico.

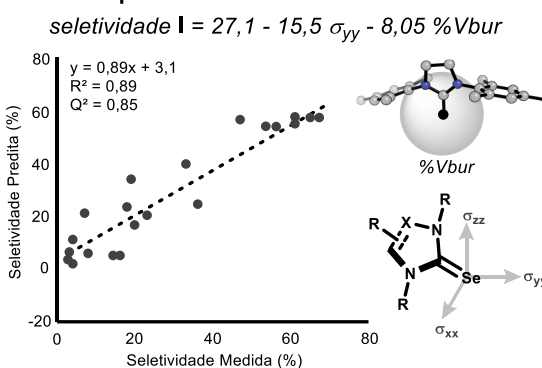
Etenólise:



Modelo simplificado:

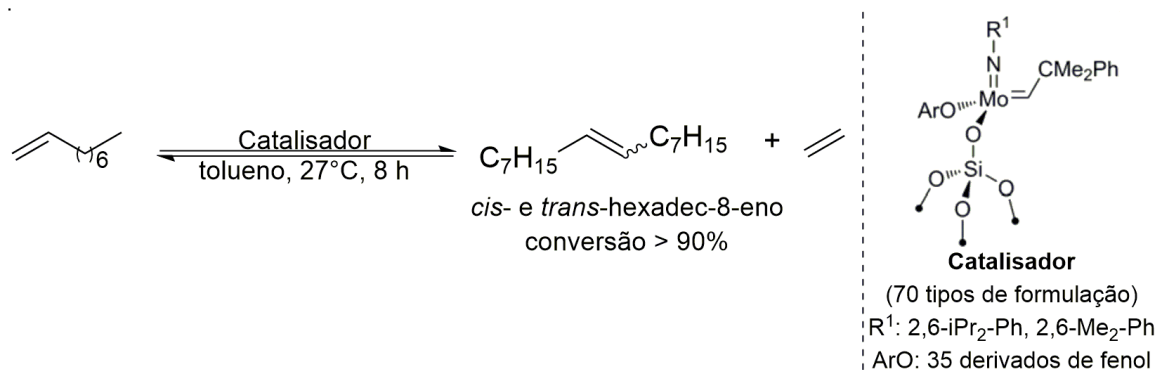


Modelo Biparâmetro:



Esquema 66: Desenvolvimento de um catalisador seletivo para reação de etenólise de alcenos cíclicos proposto por Togni e colaboradores.

O estabelecimento de modelos preditivos que relacionam atividade e seletividade dos catalisadores de Mo em reações de metátese de olefinas também podem ser encontrados na literatura. Copéret, Sigman, Ferreira e colaboradores demonstraram a aplicação dessa abordagem na catalise homogênea e em sequência no desenvolvimento de catalisadores heterogêneos de Mo.^{76,289} Este importante avanço dado em direção a química organometálica de superfície (SOMC) que tem sido reconhecida como uma abordagem poderosa para gerar catalisadores heterogêneos bem definidos onde os efeitos do ligante podem ser inspecionados.^{75,76} Os autores apresentaram uma análise a nível molecular de catalisadores de Mo suportados em sílica. Foram utilizados diferentes ligantes derivados de fenol para a reação de metátese de olefinas, permitindo a otimização dos resultados de TON da reação e observar que efeitos de interação não covalentes são importantes no desenvolvimento de catalisadores heterogêneos para reações de metátese (Esquema 67).

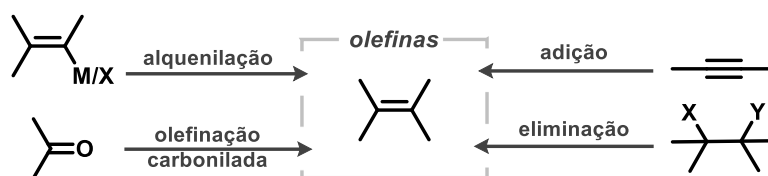


Esquema 67: Catalisadores heterogêneos de Mo em reações de metátese de olefinas usando métodos de parametrização.

Este cenário evidencia que a digitalização de fluxos de trabalho com o uso de ferramentas estatísticas para orientar, prever e explicar experimentos são úteis e otimizam o processo de desenvolvimento de catalisadores e protocolos reacionais catalíticos. Apesar dos avanços significativos nessa área, modelos preditivos validados experimentalmente ainda são raros no contexto de catálise de metais de transição, especialmente no desenvolvimento de catalisadores para a síntese de olefinas estericamente volumosas via metátese cruzada de olefinas.

3.1.4 Síntese de olefinas trissubstituídas

As olefinas trissubstituídas ocorrem amplamente na natureza e são frequentemente abordadas como intermediários sintéticos valiosos em diversas reações como as hidrogenações catalíticas, substituições alílicas ou adições conjugadas.²⁹⁰⁻²⁹³ Porém, a síntese eficiente desse tipo de alceno acíclico pode representar um desafio na síntese orgânica visto que muitos métodos para sua preparação apresentam limitações, principalmente com relação a sua síntese estereosseletiva. Protocolos para obter olefinas trissubstituídas a partir da conversão de alcinos ou compostos carbonilados envolvem sequências longas e/ou condições fortemente ácidas ou básicas (Esquema 68).²⁹⁴⁻²⁹⁸ Reações catalisadas por metais de transição envolvem, em geral, o uso de haletos ou reagentes organometálicos de alcenos trissubstituídos.^{290,299-307}

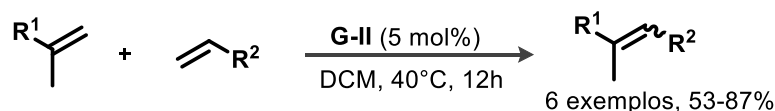


Esquema 68: Métodos gerais de preparação de olefinas.

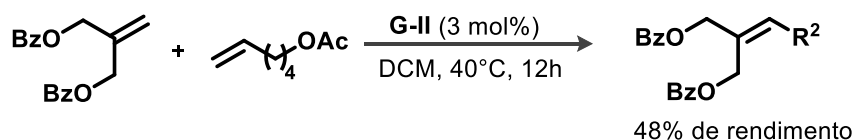
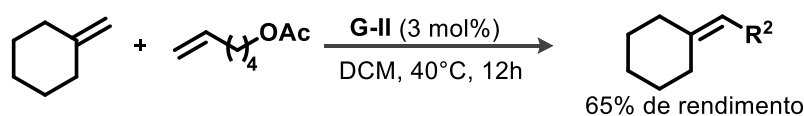
Embora em número menor, os métodos para a preparação de olefinas trissubstituídas via metátese cruzada têm sido apresentados, mas a dificuldade aumenta quanto mais volumosa for a substituição da olefina nas posições vinílica e alílica.³⁰⁸⁻³¹¹

Os primeiros trabalhos envolvendo a síntese de olefinas trissubstituídas foram apresentados pelo grupo de Grubbs (Esquema 69). Em 1999, foi demonstrado o primeiro protocolo via metátese cruzada utilizando catalisador de Grubbs de segunda geração.³⁰⁸ Em 2002, esse grupo demonstrou que o mesmo protocolo poderia ser estendido as olefinas simétricas dissustituídas, porém com rendimento menor para os substratos considerados desafiadores devido ao aumento do volume estérico.³⁰⁹

CM com substrato 1,1-dissubstituído



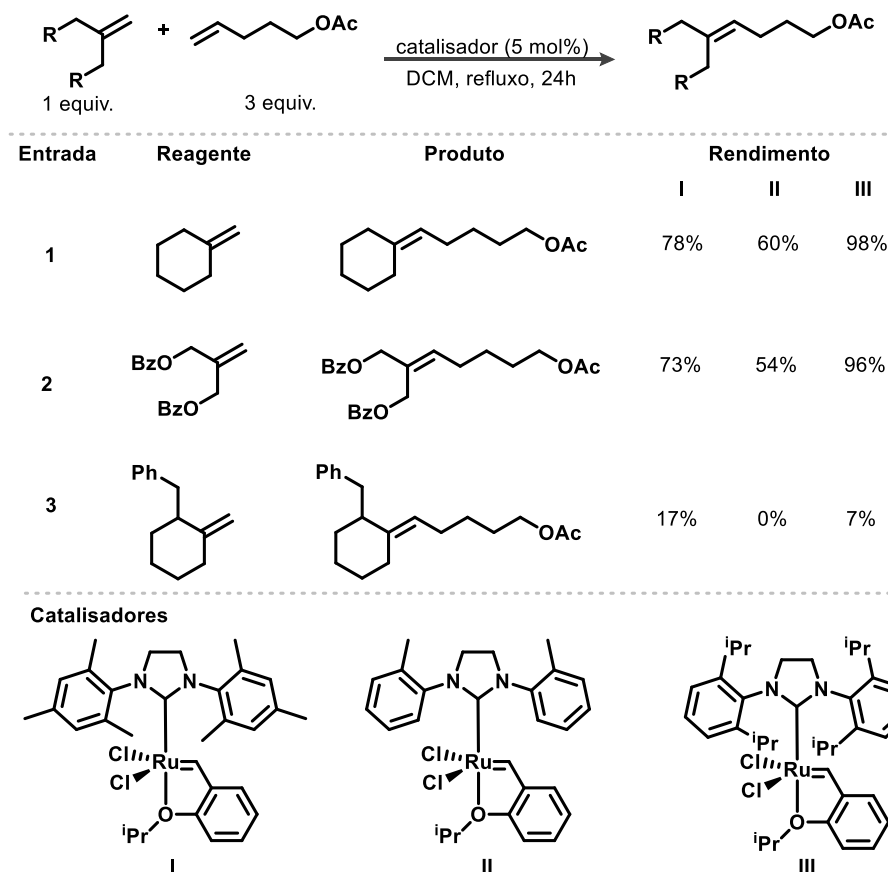
CM com substrato 1,1-dissubstituído volumoso



Esquema 69: Primeiros protocolos para a preparação de olefinas trissubstituídas via metátese cruzada.

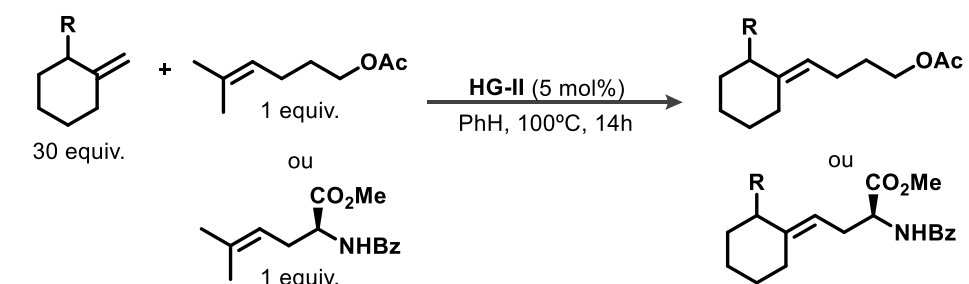
Em 2008, o grupo de Grubbs pode observar que o rendimento dos substratos simétricos desafiadores podia ser melhorado empregando catalisadores do tipo **HG-II** (Esquema 70).³¹²

Contudo, essa metodologia não se mostrou eficiente para o substrato com o aumento do volume na posição α a insaturação como a adição de grupos benzílicos.

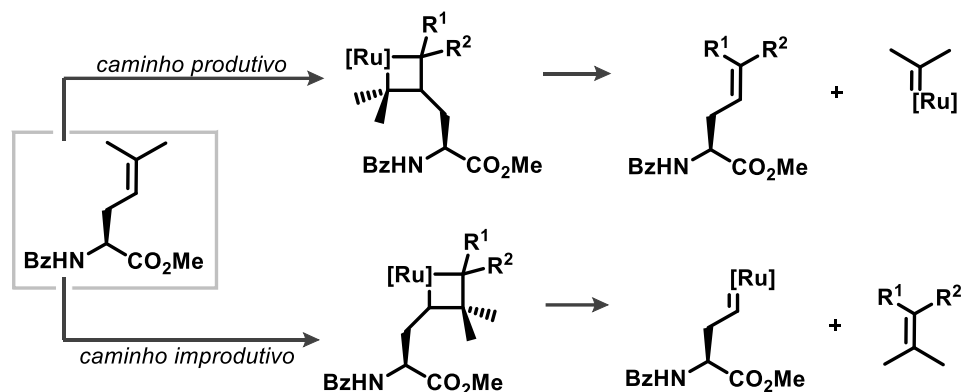


Esquema 70: Protocolo para a preparação de olefinas trissubstituídas volumosas via metátese cruzada.

Em 2013, Robinson e colaboradores buscaram superar esse problema via uma estratégia que utiliza substratos especificamente projetados (Esquema 71).³¹¹ Ao invés de otimizar a reação fazendo variações nos catalisadores, os autores buscaram aumentar a complexidade da segunda unidade de metátese a fim de deslocar o equilíbrio para o caminho produtivo da reação de metátese por meio de aumento do volume da olefina na posição terminal. Aumentando expressivamente o número de equivalentes do outro substrato desafiador foi possível obter olefinas trissubstituídas com bom rendimento.



Entrada	Reagente	Produto	Rendimento
1			55%
2			50%
3			90%

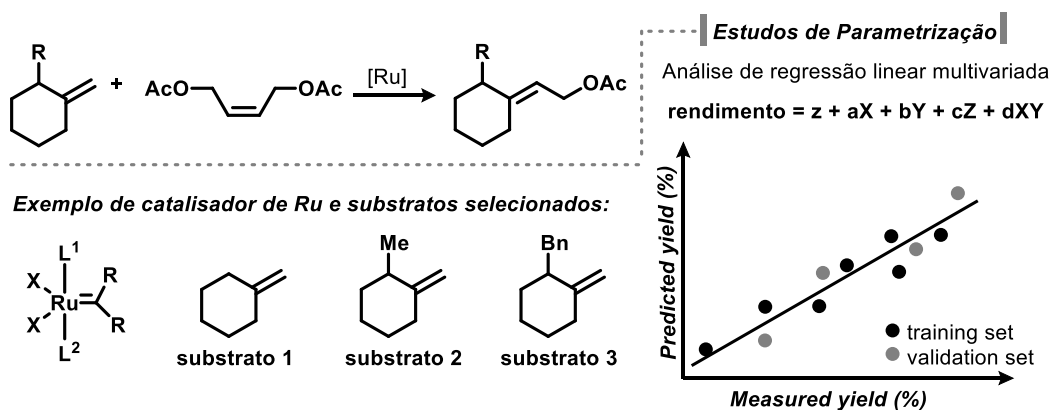


Esquema 71: Protocolo para a preparação de olefinas trissubstituídas com substratos especificamente projetados.

Considerando que o efeito estérico é uma das principais razões pelas quais essa transformação é tão desafiadora, o desenvolvimento de novos protocolos requer a capacidade de prever estruturas catalíticas ótimas em função dos substratos, de modo que as interações substrato-ligante possam ser levadas em consideração nas predições. Assim, um protocolo amplamente aplicável para a síntese estereosseletiva de olefinas trissubstituídas não cíclicas por meio de metátese cruzada empregando design de catalisador orientado por dados é desejável.

3.2 Objetivo

O objetivo desta parte do trabalho é utilizar ferramentas de aprendizado de máquina para orientar, prever e explicar a descoberta e desenvolvimento de novos catalisadores no contexto da metátese de olefinas catalisadas por rutênio. Para desenvolver esse projeto foi selecionado como protótipo para modelagem a reação de metátese cruzada para formação de olefinas trissubstituídas, um modelo de reação desafiadora dentre as metáteses cruzadas (Esquema 72).



Esquema 72: Esquema geral com a reação de estudo, estrutura dos substratos e alguns exemplos de estrutura do catalisador.

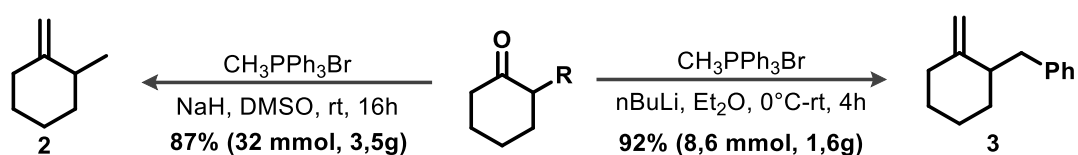
Objetivos Específicos:

- Explorar a reatividade dos catalisadores frente aos substratos volumosos na síntese de olefinas trissubstituídas.
- Triagem de substratos desafiadores: 3 substratos derivados de metilenociclohexano.
- Triagem de catalisadores: testar 28 catalisadores de Ru com os três substratos (84 experimentos).
- Coletar os descritores moleculares estéricos e eletrônicos dos catalisadores utilizando estruturas e cálculos DFT.
- Usar ferramentas de modelagem (MLR) para construir modelos explicativos e preditivos correlacionando os descritores moleculares dos catalisadores com os rendimentos da reação.
- Predizer novos catalisadores.

3.3 Resultados e Discussão

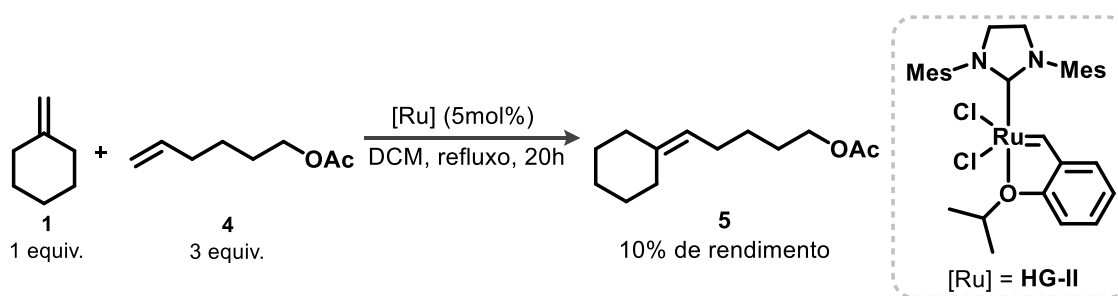
3.3.1 Preparação do material de partida e adequação da condição reacional de metátese

A primeira etapa compreendeu a síntese dos materiais de partida. O substrato **1** (Esquema 72) foi obtido comercialmente. Já os substratos **2** e **3** foram sintetizados empregando condições clássicas na literatura para a reação de Wittig (Esquema 73).³¹¹



Esquema 73: Condições reacionais de Wittig.

Após a obtenção dos substratos derivados de metilenociclohexano (**2** e **3**), partiu-se para a próxima etapa que compreende a definição da condição reacional a ser utilizada para o *screening* de catalisadores. A condição inicialmente testada emprega o metilenociclohexano (**1**), o 5-acetato de hexenila (**4**) em 3 equivalentes, e o catalisador **HG-II** em diclorometano sob refluxo por 20h (Esquema 74). Apesar da reação ser uma condição reacional descrita na literatura, não foi possível reproduzi-la com o mesmo rendimento reportado.³¹² Após algumas tentativas, o maior rendimento isolado obtido foi de 10%.



Esquema 74: Teste reação de metátese entre os compostos **1** e **4**.

Avaliando as possíveis causas do baixo rendimento, foi conduzido o teste da reação utilizando apenas o 5-acetato de hexenila (**4**). Através da análise da reação por GC-MS pode-se observar a formação de produtos de degradação, provavelmente provenientes da

homodimerização e reações de metátese laterais envolvendo esses subprodutos do substrato **4** (Figura 4).

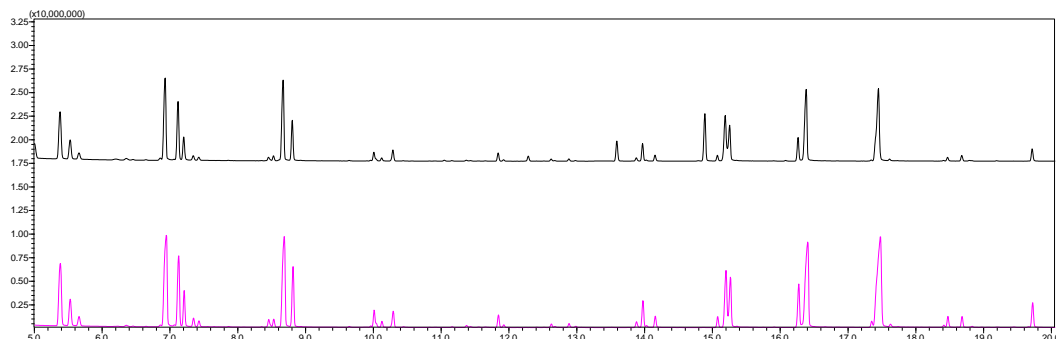
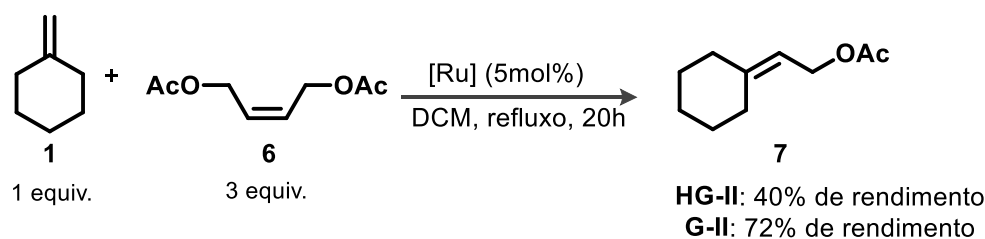


Figura 4: Cromatogramas de GC-MS das reações: a) envolvendo os substratos **1** e **4** (preto), b) envolvendo apenas o substrato **4** (rosa).

A fim de superar o problema apresentado pelo 5-acetato de hexenila (**4**), decidiu-se testar outro substrato como parceiro reacional do metilenociclohexano (**1**). Baseando-se no guia de reações de metátese de olefinas descrito por Grubbs e colaboradores,³¹³ o composto *cis*-1,4-diacetoxi-2-buteno (**6**, Esquema 75) foi escolhido por se tratar de um material comercialmente disponível e por ser um composto dimerizado, resultando em uma etapa a menos a ser considerada na dinâmica do catalisador. O rendimento isolado da reação de metátese do composto **6** com o substrato **1** utilizando o catalisador **HG-II** foi de 40%, e para o catalisador **G-II** o rendimento foi 72% (Esquema 75).



Esquema 75: Teste reação de metátese entre o composto **6** e o substratos **1**.

O produto **7** foi isolado e caracterizado por meio da análise de seu espectro de RMN de ¹H (Figura 5), no qual observou-se um sinal em δ 5,28 ppm referente ao hidrogênio vinílico da olefina exocíclica com multiplicidade tt (triplete de tripletos) por acoplar com os hidrogênios dos grupos CH₂ alílicos. Os hidrogênios alílicos e vizinhos ao grupo acetato podem ser

identificados com multiplicidade d (duplete) em δ 4,58 ppm. Já os hidrogênios dos grupos CH₂ alílicos do anel, foram identificados em δ 2,15 ppm. Os outros hidrogênios CH₂ do anel foram identificados em δ 1,55 ppm e os hidrogênios do CH₃ em δ 2,04 ppm com multiplicidade s (singlete). 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.

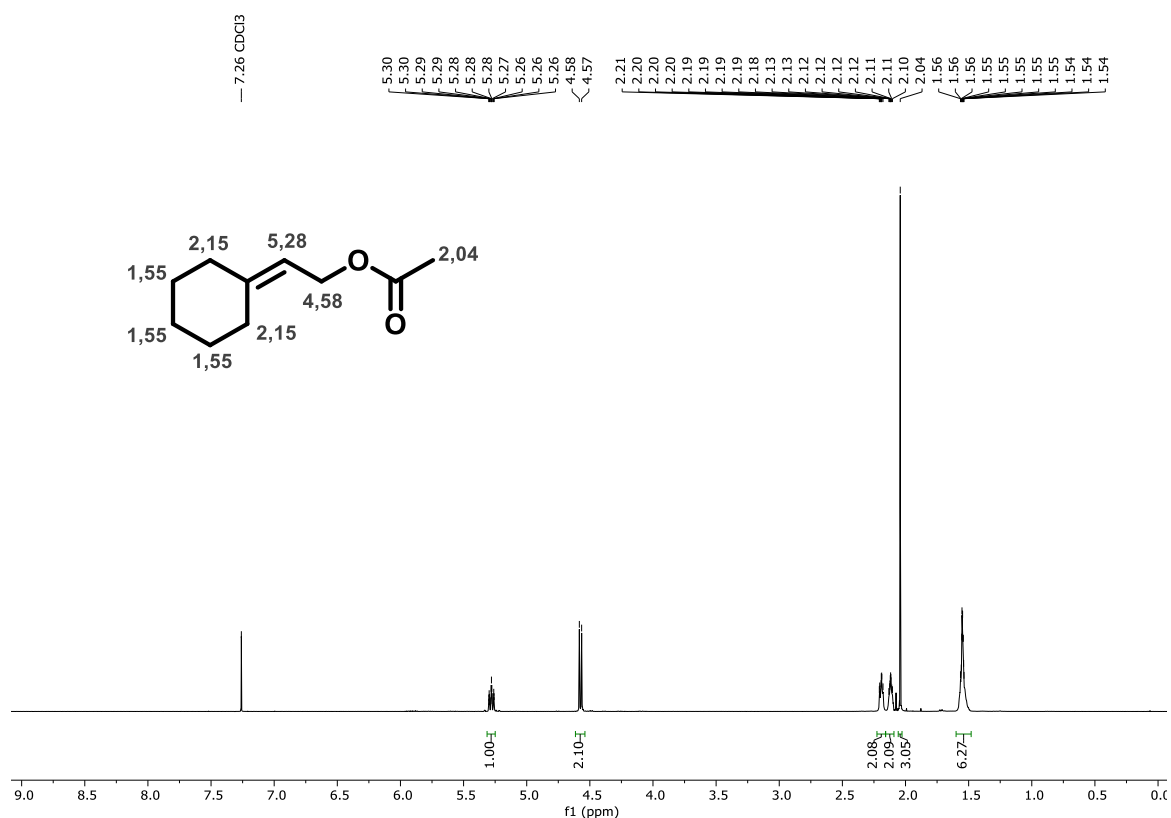


Figura 5: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7**.

Em sequência o produto **7** foi utilizado para obter a curva de calibração para quantificação das reações do *screening* de catalisadores (para mais detalhes, consultar os procedimentos experimentais). O equipamento escolhido para a análise e quantificação das reações foi o GC-FID, utilizando como padrão interno o decano. Através do cromatograma (Figura 6) da reação pode-se observar que a reação ocorreu com baixa formação de subprodutos, destacando-se os picos correspondentes ao substrato **6** em excesso (pico 1) e sua isomerização (pico 2), e ao produto de metátese **7** (pico 3).

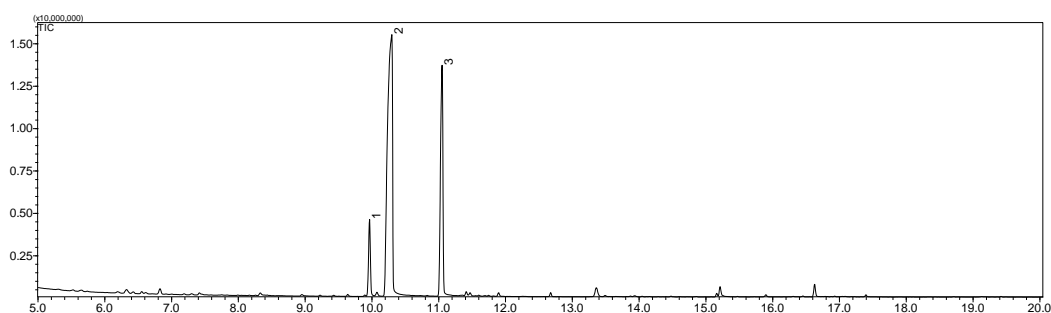
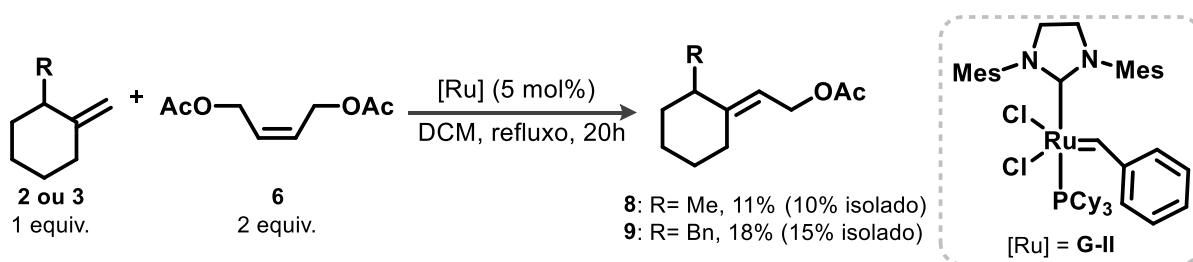


Figura 6: Cromatograma de GC-MS da reação de metátese envolvendo os substratos **1** e **6**. Pico 1: cis-1,4-diacetoxi-2-buteno (**6**); Pico 2: trans-1,4-diacetoxi-2-buteno; Pico 3: produto **7**.

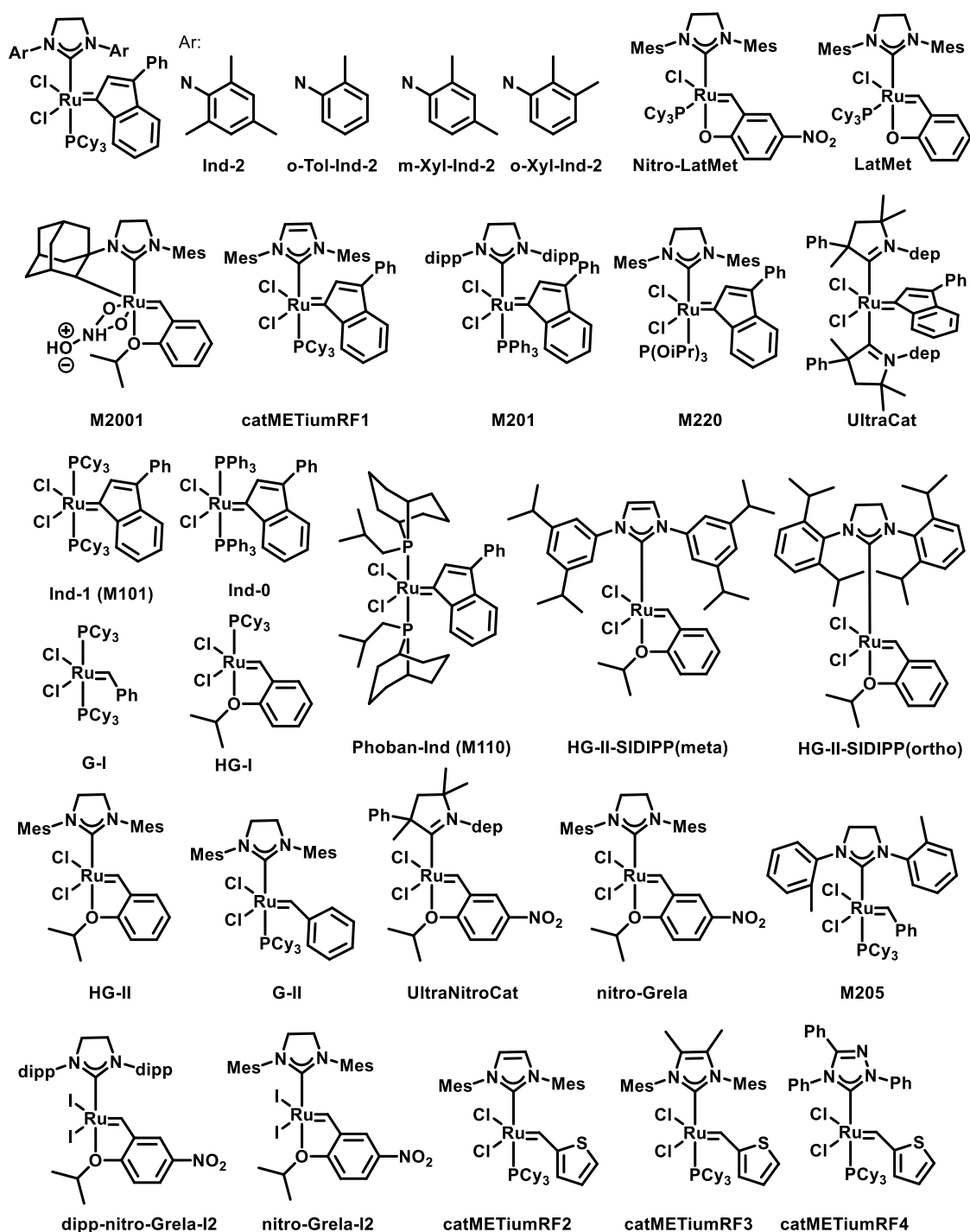
Por fim, todo o processo foi repetido para os derivados do metilenociclohexano (**1**). Os substratos **2** e **3** foram testados na condição reacional de metátese empregando o catalisador **G-II**, obtendo rendimentos isolados de 10% e 15%, respectivamente (Esquema 76). Os produtos **8** e **9** também foram caracterizados por RMN de ^1H (Apêndice). Em comparação com o composto **7** discutido anteriormente, pode-se observar principalmente o aparecimento do sinal da metila do anel em δ 0,97 ppm para o composto **8**, e os sinais dos hidrogênios benzílicos em δ 2,86 e 2,50 ppm e dos hidrogênios aromáticos na região de δ 7.22 – 7.16 ppm para o composto **9**. E em sequência os produtos **8** e **9** foram utilizados para construir as curvas de calibração para quantificação das reações do *screening* de catalisadores também utilizando o GC-FID e decano como padrão interno.



Esquema 76: Reação de metátese entre a olefina **6** e as olefinas **2** e **3**.

3.3.2 Triagem de catalisadores

A etapa de triagem de catalisadores abordou o teste de 28 estruturas de catalisadores de rutênio (Esquema 77) disponíveis no laboratório. A variedade de estruturas dos catalisadores contempla variações em cada um dos centros de coordenação: ligantes doares L, ligantes X e carbeno alquilideno.



Esquema 77: Estruturas dos catalisadores de Ru.

Os experimentos empregando individualmente os 28 catalisadores de Ru (Esquema 77) foram conduzidos para cada combinação entre o substrato **6** com os substratos **1**, **2** e **3**, individualmente. As reações foram analisadas por GC-FID e quantificadas utilizando as curvas de calibração. Uma visão geral dos resultados obtidos pode ser feita observando o gráfico de barras (Figura 7).

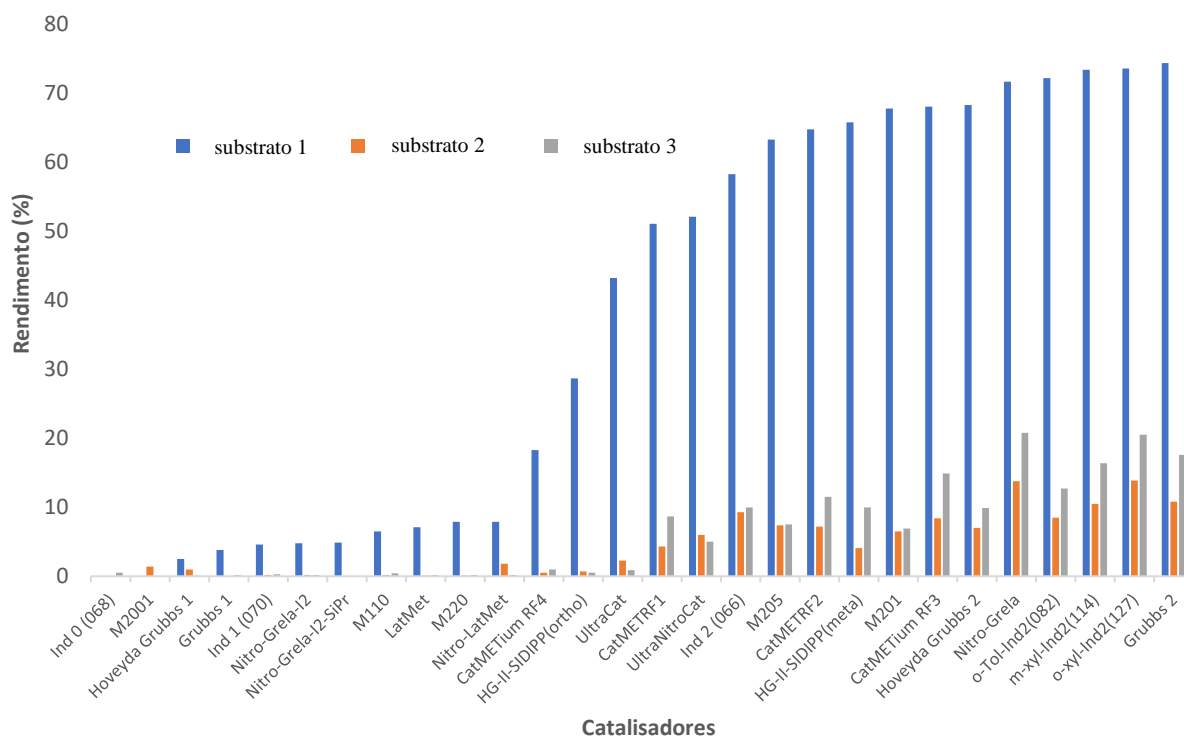


Figura 7: Performance dos catalisadores para cada olefina testada na reação de metátese.

O metilenociclohexeno **1** é o substrato mais reativo frente aos catalisadores testados quando comparado com os seus derivados **2** e **3**. Entretanto a tendência de reatividade é em geral similar, podendo-se observar duas regiões no gráfico: catalisadores menos reativos (rendimento menor que 50% para a olefina **7**) e mais reativos (rendimento maior que 50% para a olefina **7**). Contudo, a análise qualitativa dos resultados não foi suficiente para obter uma racionalização sobre o impacto dos efeitos estruturais específicos dos catalisadores para os resultados da reação com cada um dos substratos testados individualmente.

3.3.3 Análise do espaço químico dos catalisadores de rutênio

O espaço químico se refere à totalidade das possibilidades dentro de um determinado contexto, como todas as estruturas moleculares possíveis e propriedades de um composto.³¹⁴ Embora este seja um conceito muito abstrato, a variabilidade das estruturas dos catalisadores de rutênio pode ser visualizada dentro de um espaço químico. Por exemplo, o espaço multidimensional de propriedades obtidas a partir de cálculos em nível DFT cria relações estéricas e eletrônicas entre um conjunto de compostos. Esta estratégia tem sido aplicada em tanto em síntese orgânica, para avaliar a exploração do espaço químico de escopos reacionais,³¹⁵ bem como no contexto de ligantes aplicados em catálise.^{226,316} Os métodos de redução de dimensionalidade, como a análise de componentes principais (PCA), podem ser usados para extrair a variância do conjunto original de propriedades em uma representação dimensional inferior (duas dimensões por exemplo), mantendo as relações geométricas entre as amostras. Essa representação pode ser usada para analisar relações entre amostras em um espaço químico, conforme evidenciado pelo agrupamento de compostos que são quimicamente semelhantes.

A Figura 8 mostra um exemplo do espaço químico de catalisadores de metátese de olefina à base de rutênio, obtido por PCA através de 95 propriedades moléculas de 534 pré-catalisadores no nível de teoria PBE0/def2-SVP//GFN2-xTB (banco de dados do grupo do Dr. Tobias Gensch). A codificação por cores de cada catalisador por sua classe geral pode ser usada para analisar relações entre amostras em um espaço químico.

Os tipos de catalisadores de rutênio foram separados por cores de acordo com sua estrutura geral com base em quatro tipos principais:

- Tipo G-I que apresenta dois ligantes principais do tipo fosfina,
- Tipo G-II que apresenta um ligante principal do tipo NHC e outro do tipo fosfina,
- Tipo HG-I que apresenta um ligante principal do tipo fosfina e um alquilideno com oxigênio quelante (grupo arilóxi),
- Tipo HG-II apresenta um ligante principal do tipo NHC e um alquilideno com oxigênio quelante (grupo arilóxi).
- Tipo outros que apresentam variações nos catalisadores em mais de duas posições (por exemplo: o catalisador dipp-nitro-Grela-I2 - Esquema 77).

Nesse espaço químico é possível observar que os 4 tipos principais de classes de catalisadores de Ru (G-I, G-II, HG-I e HG-II) formaram sub-regiões ou agrupamentos no mapa indicando que a análise de PCA em conjunto com a codificação por cores puderam capturar as diferenças entre as classes resultando em um mapa capaz de auxiliar na escolha de catalisadores em um estudo de triagem maximizando a diversidade estrutural entre os candidatos.

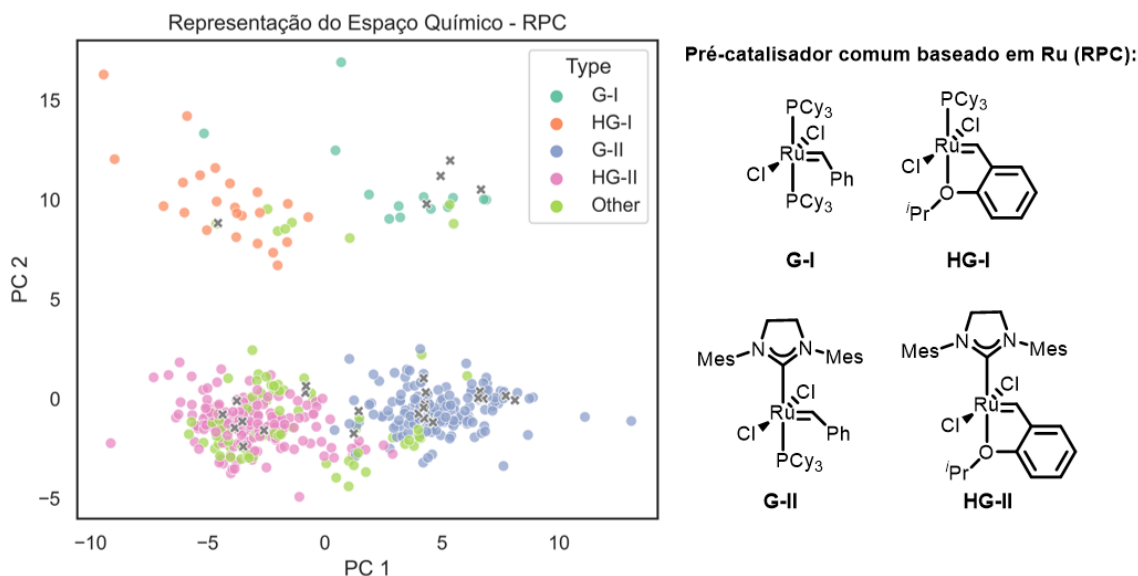


Figura 8: Espaço químico de catalisador de Ru.

Os 28 catalisadores selecionados para compor o conjunto de dados (Esquema 77) foram destacados no mapa através da representação de cada candidato por um símbolo **X** (Figura 8). Observa-se que todas os 4 tipos de catalisadores possuem ao menos um representante no conjunto de testes. Para avaliar quais regiões possuem o melhor desempenho para a reação de metátese estudada, foi utilizado o rendimento médio das reações variando os substratos para cada catalisador testado do conjunto de dados (Figura 7). Esse rendimento médio foi traduzido para o tamanho do símbolo X no mapa, portanto quanto maior o tamanho do X, maior o rendimento médio das reações utilizando aquele catalisador (Figura 9).

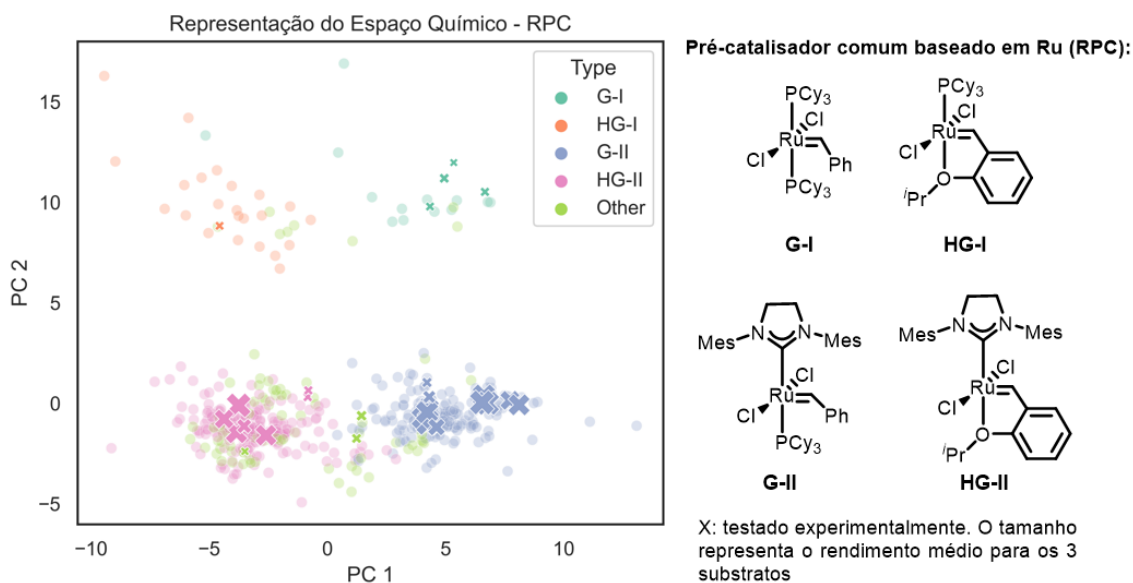


Figura 9: Espaço químico de catalisador de Ru com rendimento médio na reação de metátese.

A região composta pelos catalisadores do tipo **G-I** e **HG-I**, se concentram apenas resultados baixos. Levando em consideração as estruturas dos catalisadores e dados experimentais da literatura, intui-se que catalisadores baseados em fosfinas como ligantes principais são menos reativos, com destaque para o catalisador baseado em trifenilfosfina. Retomando conclusões de Grubbs, que ao estudarem os efeitos da fosfina em catalisadores a base de rutênio notaram que as propriedades estéricas e eletrônicas desses ligantes afetam a etapa de iniciação do catalisador.³¹⁷ Mantendo os outros ligantes em catalisadores do tipo **G-I**, o grupo de Grubbs notou que fosfinas maiores e mais ricas em elétrons resultam em catalisadores com maior atividade para metátese, assim a reatividade para esse conjunto de catalisadores aumenta na ordem $\text{PPh}_3 \ll \text{Pi-Pr}_3 < \text{PCy}_3$.^{318,319}

Já na região em que se localizam os catalisadores do tipo **G-II** e **HG-II**, tem-se a maior variabilidade de resultados. Levando em consideração as estruturas dos catalisadores menos reativos a observação que pode ser feita é que a troca dos ligantes X de cloro para iodo (dip-nitro-Grela-I2, Esquema 77), ligantes aniônicos em *cis* como o NO_3 (M2001, Esquema 77) bem como a substituição de um ligante X por fosfina (LatMet, Esquema 77) tem um impacto negativo na reação compondo o conjunto de catalisadores não ativos para essa reação.

No entanto, mudanças em cada um dos ligantes aparentam não ter efeitos aditivos nas propriedades do catalisador, ou mesmo apresentam resultados conflitantes com relação aos

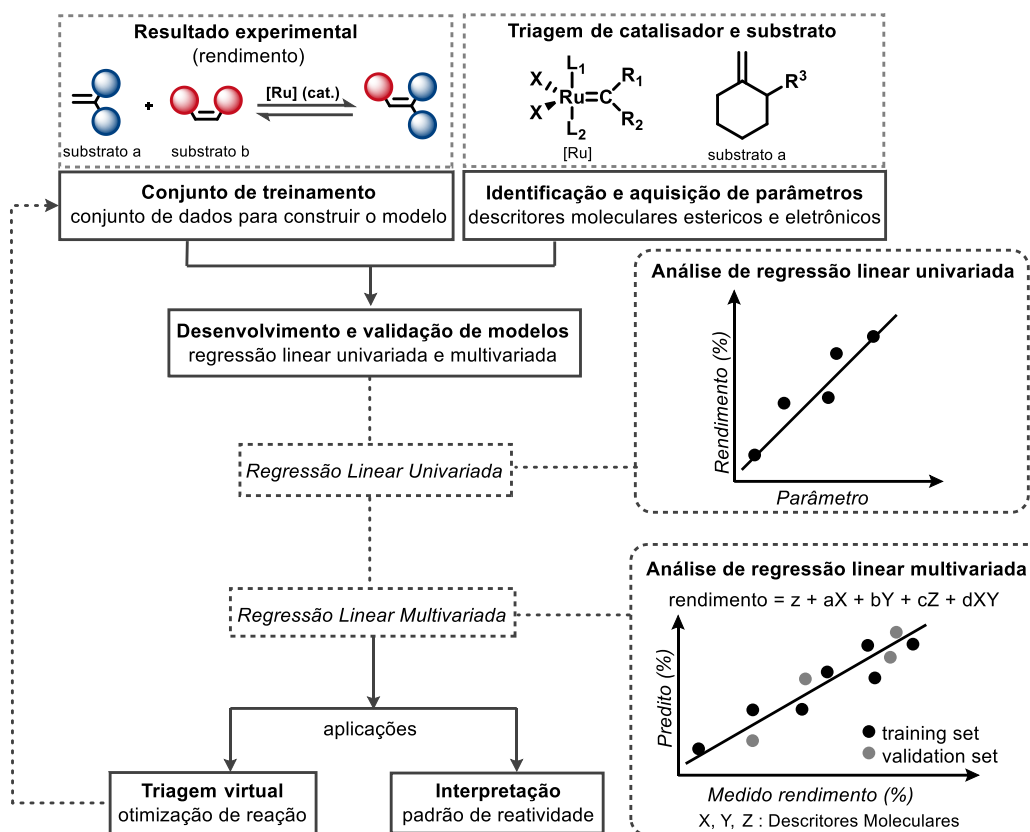
diferentes aspectos do comportamento do catalisador, dificultando uma conexão direta entre reatividade e estrutura dos catalisadores nesse espaço de busca multidimensional.

Buscando uma correlação não intuitiva sobre quais as propriedades estruturais dos catalisadores que levam a reatividade na reação, foi empregada a modelagem estatística para as classes que tiveram a maior variabilidade de resultados, tipo G-II e HG-II, excluindo os exemplos de catalisadores não ativos. Assim, apenas os catalisadores com NHC como ligante principal e dois cloretos como os ligantes aniônicos foram mantidos no conjunto de catalisadores para as análises posteriores.

3.3.4 Modelagem estatística dos catalisadores

Abordamos o uso da técnica de modelagem estatística no desenvolvimento do projeto para tentar entender quais são as relações não explícitas entre estrutura do catalisador e rendimento da reação, para propor novas estruturas e prever os resultados desses novos catalisadores com intuito de otimizar a reação de metátese para substratos mais desafiadores.

O fluxo de trabalho geral (Esquema 78) utilizado para gerar os modelos descritivos uni- e multidimensionais foi iniciado com o delineamento do conjunto de treinamento, como o rendimento, e com a identificação e aquisição de parâmetros estruturais (descritores estéricos e eletrônicos) para um ou mais componentes da transformação, o catalisador e/ou substrato. Em seguida o conjunto de dados composto pelos resultados experimentais (rendimento) e as propriedades estruturais dos catalisadores e substratos foram correlacionados para identificar tendências univariadas e obter modelos de regressão linear multivariada utilizando o algoritmo de regressão linear *forward subset selection*. E, após uma etapa de validação cruzada, os modelos multivariados puderam ser explorados para acelerar o processo de otimização através de triagem virtual dos catalisadores e puderam também auxiliar no processo de entendimento dos fatores que promovem a reação por meio da análise das variáveis dependente do modelo.



Esquema 78: Fluxograma geral para modelagem dos catalisadores de rutênio.

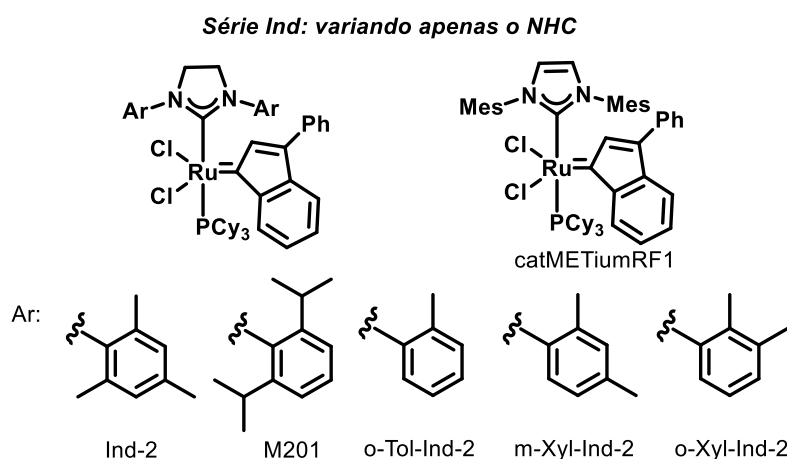
Neste trabalho, decidiu-se analisar as reações de metátese por meio de modelos univariados e multivariados utilizando as propriedades estéricas e eletrônicas dos componentes variáveis da reação, os catalisadores e o substrato metilenociclohexano (**1**) e seus derivados (**2** e **3**). O conjunto de dados para treinar o modelo multivariado foi delineado com base nas reações com os catalisadores do tipo **G-II** e **HG-II**, que apresentaram a maior variabilidade de resultados. Portanto, o conjunto de dados foi dividido em dois: 80% em conjunto de treino e 20% como conjunto de validação.

Os parâmetros estéricos e eletrônicos dos catalisadores foram extraídos da biblioteca de propriedades dos catalisadores de rutênio provenientes do espaço químico construído pelo grupo de Gensch. Ao todo foram coletados 95 parâmetros para 534 catalisadores e 6 parâmetros para os 3 substratos de metilenociclohexano (**1**, **2** e **3**).

3.3.5 Modelos Univariados

Utilizando todo o conjunto de dados, não foi possível obter correlações univariadas significativas, devido à grande variabilidade estrutural dos catalisadores. Entretanto, quando classes individuais de catalisadores foram analisadas separadamente, pode-se observar correlações expressivas com alguns parâmetros estruturais.

Foi selecionada a classe de catalisadores com variações apenas no padrão de substituição do aromático ligado ao nitrogênio do NHC (Esquema 79). Observa-se que a variação de rendimento é significativa para os substratos **2** e **3**, mais desafiadores.



Esquema 79: Estruturas dos catalisadores de Ru da série Ind – variando somente o NHC.

Analisando as correlações univariadas dessa classe de catalisadores frente aos rendimentos obtidos para o substrato **1**, observamos que o parâmetro R-L (comprimento de ligação entre o rutênio e o ligante do tipo NHC) possui uma correlação com o rendimento da reação, com um R^2 de 0,75 (Figura 10).

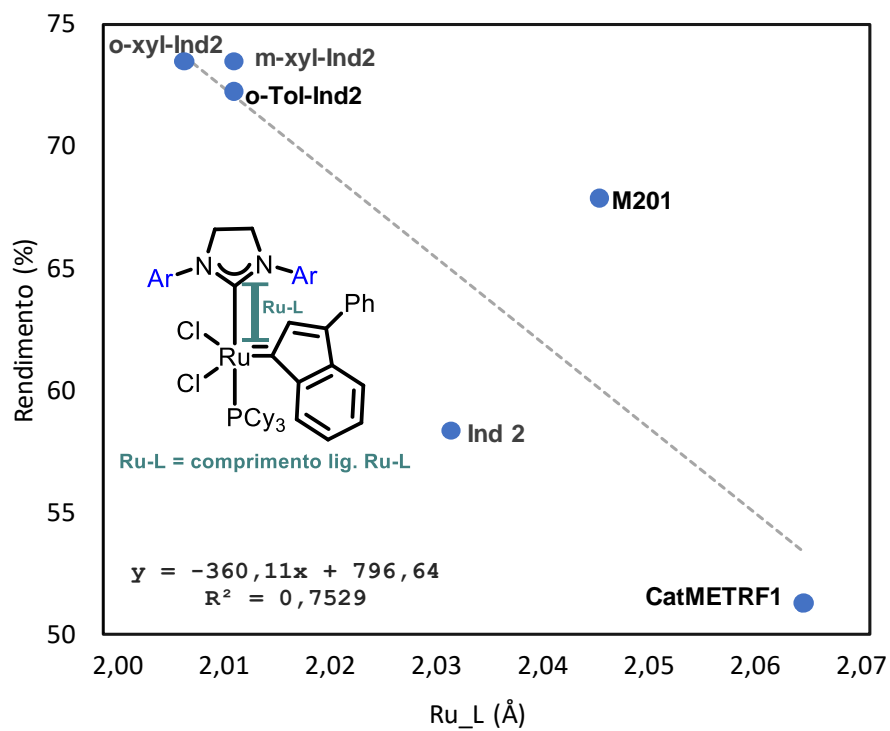


Figura 10: Modelo univariado para a olefina 1.

Já para os substratos mais desafiadores, **2** e **3**, uma boa correlação do resultado experimental foi obtida com o parâmetro momento de dipolo (Figura 11).

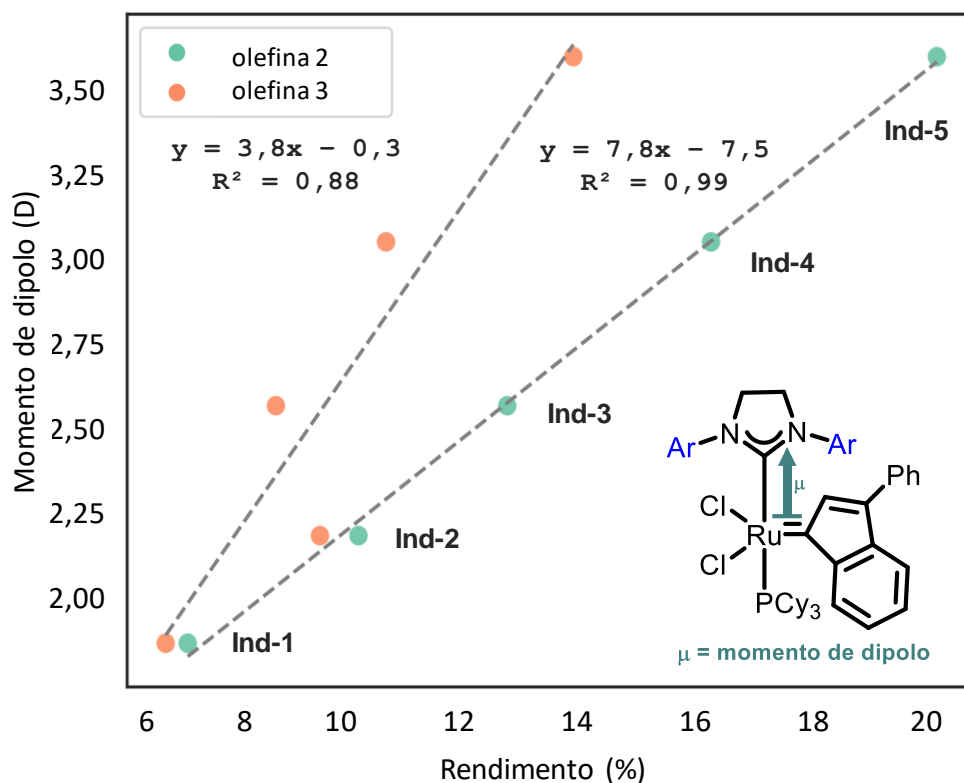


Figura 11: Modelo univariado para a olefina 2 e 3.

O momento dipolo é um parâmetro de difícil interpretação com influências eletrônicas e estéricas. Portanto, buscou-se por algum descritor que fosse correlacionado com o momento de dipolo e que pudesse traduzir melhor as interações que o momento de dipolo está descrevendo. O termo colinear com o momento de dipolo para esse subconjunto foi o ângulo entre as ligações de alquilideno – Ru – NHC. Este parâmetro indica a influência que o padrão de substituição do Ar pode ter na rotação ou na conformação do NHC em relação ao alquilideno no complexo (Figura 12).

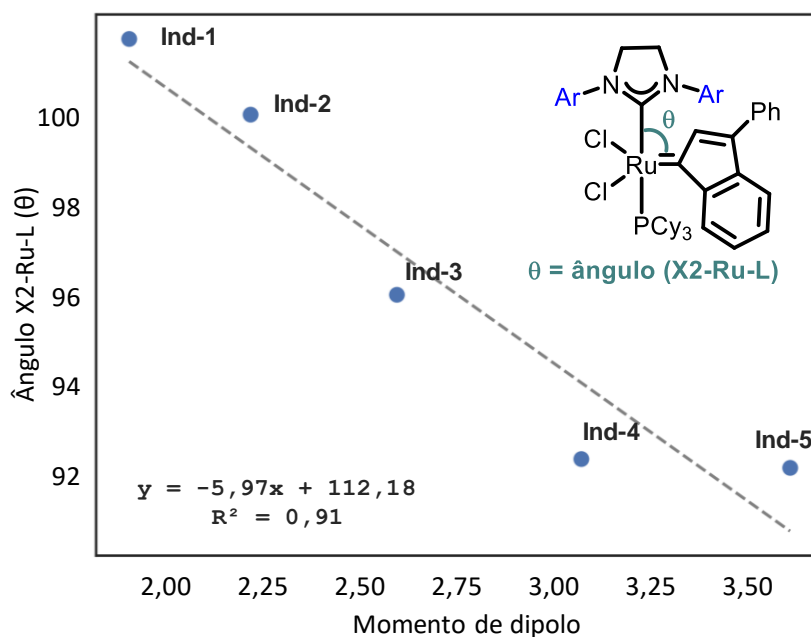


Figura 12: Colinearidade entre momento de dipolo e ângulo (X2-Ru-L).

Ambos os termos de correlação linear destacados para os substratos, o parâmetro Ru-L quanto o ângulo X2-Ru-L, demonstram a influência do padrão de substituição para as características estéricas do catalisador e o impacto que elas têm no desempenho da reação. Essas conclusões são similares as de Grubbs³¹² e Grela²⁸¹, de que ligantes NHC mais volumosos são importantes e podem estar associados à seletividade de vias produtivas, a manter a estabilidade e evitar a decomposição.

3.3.6 Modelo Multivariado

Os resultados experimentais de rendimento das reações de metátese de olefinas explorando catalisadores do tipo **G-II** e **HG-II** e os três substratos de metilenociclohexano puderam ser avaliados através do modelo de regressão linear multivariada (Figura 13).

$$\text{Rendimento (\%)} = 51,15 + 36,82 * \text{B1}_{(\text{olefina})} : \text{C}=\text{C}_{(\text{olefina})} - 3,96 \text{S}_{\text{B1_full_L}} + 7,70 \text{S}_{\text{B5_L}} + 9,98 \text{s33_L} - 5,79 \text{s33_X2}$$

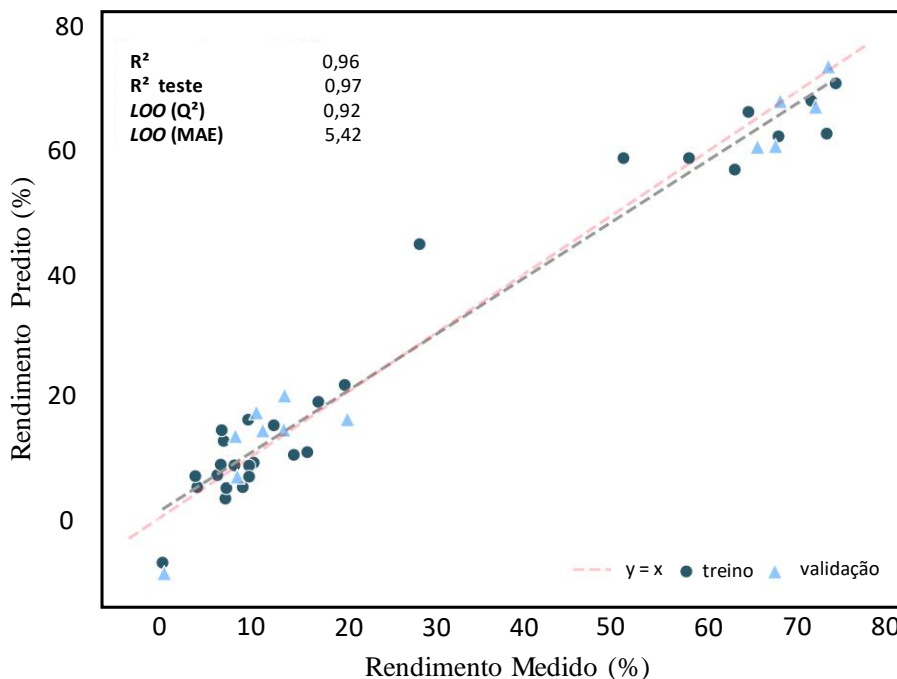


Figura 13: Modelo de regressão linear multivariada para o rendimento das reações de metátese.

O modelo multivariado forneceu um alto coeficiente de determinação ($R^2 = 0,96$). A validação do modelo foi feita em duas etapas, uma validação interna e uma validação externa. Na validação interna foi utilizado o método de LOO, que usa o conjunto de treino omitindo um dado para calcular um novo modelo com base nos mesmos parâmetros do modelo original. Esse dado omitido é então previsto pelo novo modelo gerado, esse procedimento se repete até que cada ponto do conjunto de treino tenha sido omitido e previsto. Por fim a regressão linear entre os valores experimentais e os valores preditos dos dados do conjunto de treino gera um coeficiente denominado Q^2 . Para o modelo obtido o valor de Q^2 igual a 0,92 sugere um bom poder preditivo. Já na validação externa, o modelo original foi utilizado para prever os resultados dos dados do conjunto de treino que não participaram do treinamento do modelo. Os valores preditos e os experimentais também são abordados em uma regressão linear resultando em um coeficiente de determinação (R^2 validação). O alto valor de R^2 de validação ($R^2=0,97$) corrobora para a conclusão de que o modelo em questão possui um bom poder preditivo.

O modelo é dependente de 5 parâmetros moleculares variando entre estéricos e eletrônicos. O primeiro parâmetro, $S_{B1-olefina:C=C_{olefina}}$, é uma combinação de dois parâmetros provenientes dos substratos testados. O $C=C_{olefina}$ é a medida de comprimento da ligação $C=C$, e o $S_{B1-olefina}$ é um descritor que representa o volume estérico da olefina ao entorno da ligação $C=C$. Esses parâmetros referentes as olefinas (Figura 14) podem ser interpretadas como parâmetros classificadores, os quais apontam o tipo de olefina avaliada por reação.

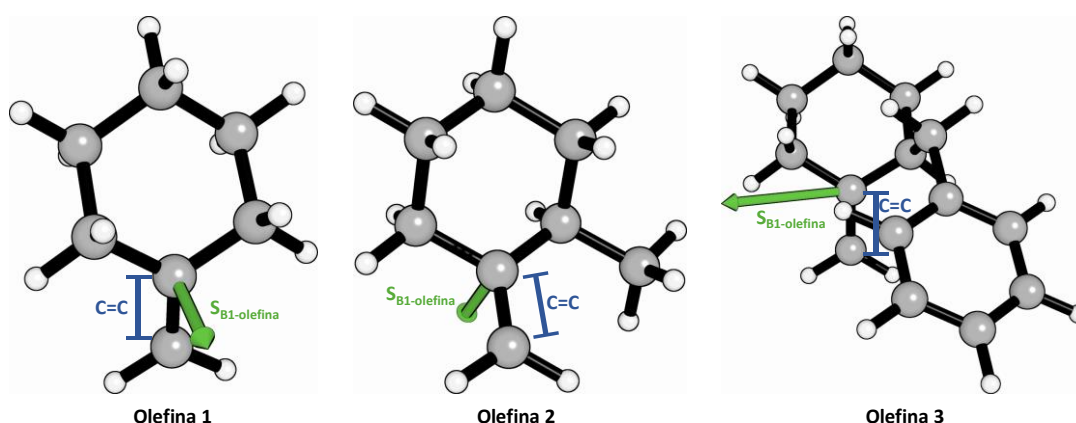


Figura 14: Representação de parâmetros das olefinas destacados pelo modelo multivariado.

Os outros 4 parâmetros do modelo estão relacionados ao catalisador, sendo dois derivados de parâmetros estéricos e os outros dois de parâmetros eletrônicos. Os parâmetros $S_{B1_full_L}$, S_{B5_L} são derivados da análise de Sterimol que, de forma geral, descreve o tamanho dos ligantes através de vetores (L, B1 e B5) partindo do centro metálico. O vetor L captura o comprimento do ligante e os vetores B1 e B5 capturam o menor e o maior tamanho perpendicular ao comprimento, respectivamente (Figura 15).

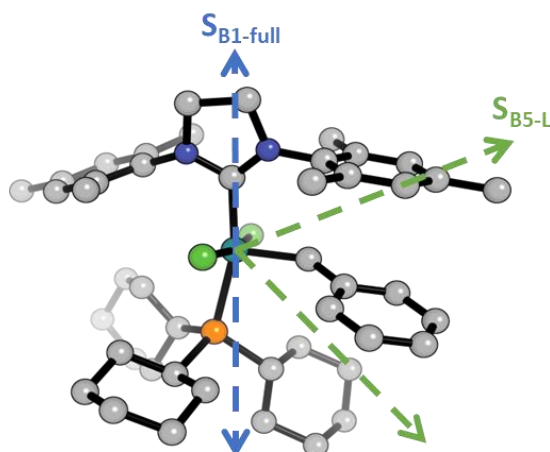
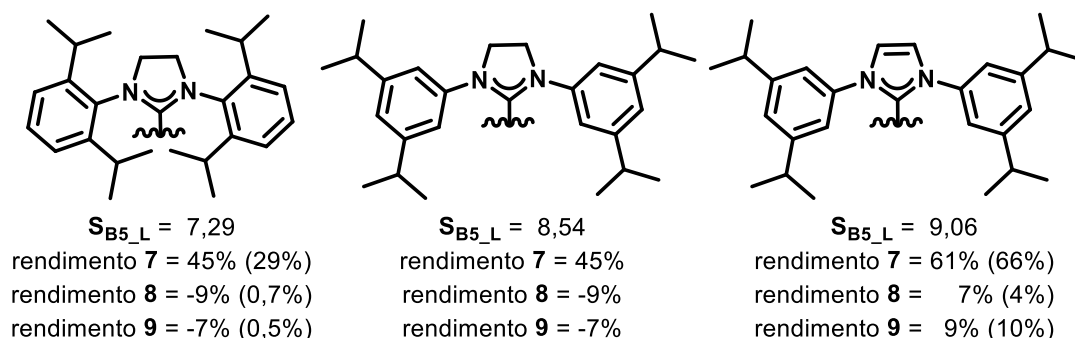


Figura 15: Vetores de Sterimol nos complexos.

O parâmetro S_{B5_L} nos complexos de rutênio captura o maior comprimento entre o centro metálico e os substituintes nos ligantes do complexo que seja perpendicular ao comprimento do alquilideno. O tipo de alquilideno afeta a etapa de iniciação, visto que é necessário a troca desse ligante por uma das unidades de olefinas da reação para a ativação do catalisador. Este parâmetro mostra a interdependência dos ligantes no complexo, onde a presença de um influencia o efeito do outro. Assim, a avaliação aos pares dos ligantes do tipo alquilideno e NHC se mostra importante.

Selecionando alguns exemplos da classe de catalisadores do tipo **HG-II**, podemos observar que o volume distal aparenta ser melhor do que o aumento de volume próximo ao N do NHC. Os exemplos escolhidos possuem substituintes *iPr* e variam em relação a posição onde se encontram no aromático ligado ao N do NHC, além da presença ou não de insaturação no anel (Esquema 80). O vetor S_{B5_L} aponta para o substituinte *iPr* de modo que o substituinte em *meta* tem uma maior magnitude do que em *orto*, mas com pouco impacto no rendimento predito para os substratos. Porém, a adição da insaturação no anel com o substituinte *iPr* em *meta* interfere na conformação do NHC no complexo, de modo que a magnitude do vetor S_{B5_L} seja ainda maior quando comparado ao NHC com *iPr* em *orto*. Sendo esse um parâmetro com coeficiente positivo, quanto maior o parâmetro maior a contribuição para a resposta. Corroborando com o resultado experimental que mostra que o catalisador com os substituintes em *meta* no NHC insaturado foi mais eficiente para a reação do que na posição *orto*.



Esquema 80: Exemplos de catalisadores tipo HG-II. *rendimento isolado dentro de parênteses.

Porém não é possível generalizar e nem relacionar o parâmetro S_{B5_L} com uma etapa específica do mecanismo de metátese, visto que para cada classe de catalisadores o parâmetro pode estar capturando efeitos diferentes. A mesma conclusão pode ser feita para o parâmetro $S_{B1_full_L}$, que captura o menor comprimento do ligante perpendicular ao tamanho distal entre o centro metálico e o ligante principal L. De forma geral esse parâmetro captura a diferença entre catalisadores do tipo **G-II** e **HG-II**, e aparece no modelo como um termo classificador do tipo de complexo inicial.

Os termos eletrônicos são derivados da análise computacional de RMN do complexo de rutênio. Os termos $s33_L$ e $s33_X2$ significam a componente ZZ dos tensores de deslocamento químico dos átomos de carbono coordenados com o Ru no ligante principal (NHC) ou do alquilideno, respectivamente (Figura 16).

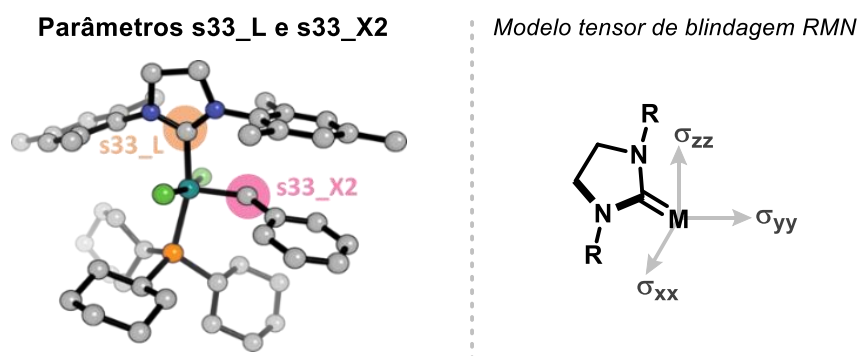
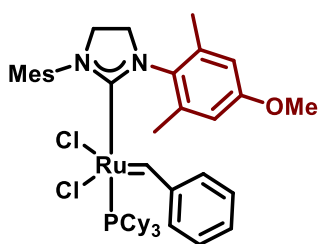


Figura 16: Termos $s33_L$ e $s33_X2$ nos complexos de rutênio.

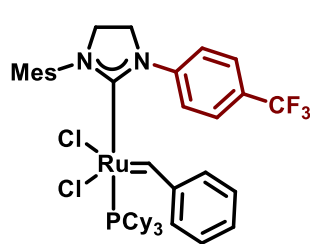
O tensor de blindagem decomposto em suas contribuições orbitales individuais já foi abordado anteriormente pelo grupo de Sigman e Coperet para espécies de seleneto de carbenos [Se(NHC)] ao estudar o processo de etenólise catalisadas por rutênio.⁵⁷ Esta análise permite entender melhor a estrutura eletrônica e inferir, por exemplo, quais orbitais envolvidos em ligações ou pares de elétrons não ligantes contribuem para o deslocamento químico. Neste caso as componentes do tensor de blindagem podem estar associadas com a capacidade de aceitação π e doação σ dos ligantes do tipo carbeno.

Pode-se observar que ligantes NHC com grupos retiradores, com menor densidade eletrônica no anel, possuem menor valor de tensor do que os que possuem grupos doadores, e por consequência tem um rendimento predito maior (Esquema 81). Este parâmetro está relacionado com a densidade eletrônica do rutênio no complexo e pode estar associado com a velocidade ou propensão do catalisador em formar espécie ativa de 14 elétrons na etapa de iniciação. Também pode estar envolvido com a coordenação do alceno no intermediário de 14 elétrons, que é favorecida com o aumento de densidade eletrônica no centro do metálico. Já para os tipos de alquilidenos esse descritor aparenta ser um termo classificador, visto que mantendo os outros ligantes ao colocar retiradores e doadores de elétrons no alquilideno, não há uma tendência ou impacto significativo no rendimento (Esquema 81).

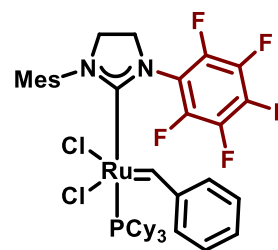
a) Exemplos variando NHC:



s33_L = 115,67
 rendimento 7 = 86%
 rendimento 8 = 32%
 rendimento 9 = 34%

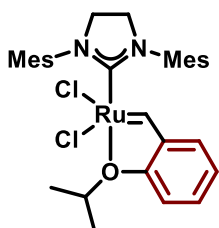


s33_L = 112,08
 rendimento 7 = 63%
 rendimento 8 = 9%
 rendimento 9 = 11%

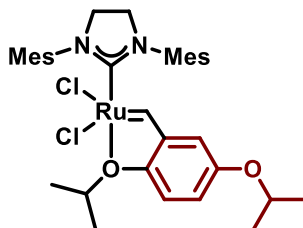


s33_L = 99,51
 rendimento 7 = 18%
 rendimento 8 = -36%
 rendimento 9 = -34%

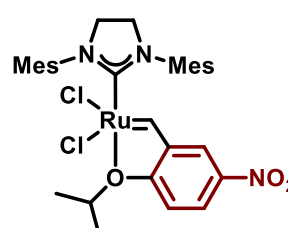
b) Exemplos variando alquilideno:



s33_X2 = 141,77
 rendimento 7 = 69%
 rendimento 8 = 15%
 rendimento 9 = 16%



s33_X2 = 140,03
 rendimento 7 = 68%
 rendimento 8 = 14%
 rendimento 9 = 16%



s33_X2 = 143,80
 rendimento 7 = 69%
 rendimento 8 = 15%
 rendimento 9 = 16%

Esquema 81: Tensor de blindagem dos carbenos e alguns exemplos de catalisadores.

3.3.7 Predições utilizando o modelo multivariado

Uma aplicação do modelo multivariado é a triagem virtual, utilizada para fazer predições de resultados para catalisadores não incluídos no conjunto de treino visando encontrar candidatos para melhorar o desempenho da reação. O conjunto de predição utilizado nessa etapa foi extraído da biblioteca de catalisadores de rutênio discutida anteriormente na análise de espaço químico. Foram selecionados dentro desse espaço os catalisadores não testados do tipo **G-II** e **HG-II** (total de 253 catalisadores).

O conjunto de catalisadores escolhidos para a etapa de predição variam o ligante alquilideno entre os tipos testados no conjunto de treino do modelo (Esquema 77). Para os catalisadores do tipo **G-II** a variação também ocorre para as fosfinas utilizadas como ligantes no complexo, variando entre fosfinas com substituintes aromáticos bem como alquílicas. Porém, a principal variação se concentrou no ligante do tipo NHC, que de forma geral é o ligante apontado pela maioria dos descritores moleculares abordados nos modelos univariados

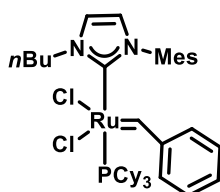
(Figura 10, Figura 11, Figura 12) e no multivariado (Figura 13) como a posição de maior impacto no rendimento da reação. As variações no NHC incluem a substituição no anel, bem como variações de substituições nos aromáticos ligados ao nitrogênio.

Após delinear o conjunto de predição, o próximo passo foi coletar os 5 parâmetros destacados pelo modelo (Figura 13) para cada um dos 253 catalisadores selecionados. Submetendo esses parâmetros na equação matemática proveniente do modelo foi possível calcular o rendimento teórico (Esquema 82a).

a) Equação Modelo Multivariado:

$$\text{Rendimento Predito (\%)} = 51,15 + 36,82 * \text{B1(olefina):C=C(olefina)} - 3,96 \text{S}_{\text{B1_full_L}} + 7,70 \text{S}_{\text{B5_L}} + 9,98 \text{s}_{33_L} - 5,79 \text{s}_{33_X2}$$

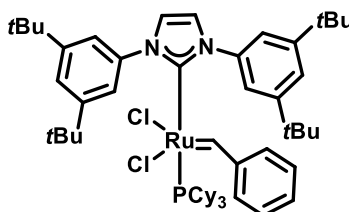
b) Estruturas dos catalisadores preditos:



pred I

Descritores:
 $\text{S}_{\text{B1_full_L}} = 4,2$, $\text{S}_{\text{B5_L}} = 8,2$,
 $\text{s}_{33_L} = 123,9$, $\text{S}_{33_X2} = 137,0$

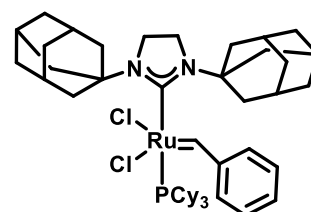
Rendimentos:
 produto 7 / 8 / 9 = 100% / 50% / 51%



pred II

Descritores:
 $\text{S}_{\text{B1_full_L}} = 5,6$, $\text{S}_{\text{B5_L}} = 9,3$,
 $\text{s}_{33_L} = 118,9$, $\text{S}_{33_X2} = 145,9$

Rendimento:
 produto 7 / 8 / 9 = 88% / 34% / 36%



pred III

Descritores:
 $\text{S}_{\text{B1_full_L}} = 4,8$, $\text{S}_{\text{B5_L}} = 7,5$,
 $\text{s}_{33_L} = 123,7$, $\text{S}_{33_X2} = 137,4$

Rendimento:
 produto 7 / 8 / 9 = 86% / 32% / 34%

Esquema 82: Equação matemática do modelo multivariado e estruturas dos catalisadores com os melhores resultados preditos para cada substrato.

Analisando o rendimento teórico, foram selecionados os catalisadores que tiveram o rendimento predito maior do que o rendimento máximo experimental para os três substratos (74%), resultando em 34 catalisadores. Considerando a facilidade de síntese, foram selecionados 3 catalisadores que apresentaram melhores resultados preditos (Esquema 82). A variação estrutural dos catalisadores selecionados se concentra nos substituintes do nitrogênio do NHC, aumentando o volume dos substituintes com relação ao conjunto inicial e inclui insaturação no anel do NHC, fatores apontados anteriormente como benéficos nas análises individuais dos parâmetros. Por exemplo, o aumento de volume dos substituintes do NHC tem impacto direto no $\text{S}_{\text{B5_L}}$, o qual possui coeficiente positivo.

A etapa seguinte é a validação experimental desses novos resultados preditos. Nessa etapa os catalisadores preditos (Esquema 82) devem ser sintetizados e testados nas reações para validação e avaliação do poder preditivo do modelo multivariado, e está em andamento na TUBerlin pelo grupo de pesquisa do colaborador Dr. Tobias Gensch. Uma vez que o rendimento predito seja reproduzido experimentalmente, o modelo estará validado e poderá ser utilizado para prever outros catalisadores que não foram incluídos no conjunto de treinamento, mas que observem as variações que foram empregadas. Caso o rendimento experimental seja muito diferente do predito, esses novos resultados podem ser incluídos no conjunto de treinamento e o fluxo de trabalho para obtenção do modelo multivariado pode ser repetido visando capturar correlações que por ventura não foram incluídas no modelo multivariado original.

3.4 Conclusões e Perspectivas

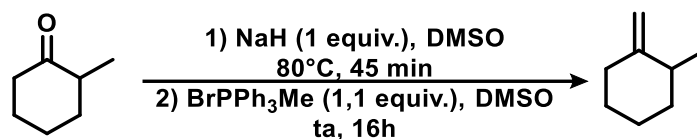
Apresentamos neste capítulo as estratégias empregadas para integrar ferramentas de ciência de dados e química computacional para orientar, prever e explicar o desenvolvimento de novos catalisadores no contexto da metátese de olefinas trissubstituídas catalisada por rutênio. Os resultados experimentais foram correlacionados com descritores moleculares estéricos e eletrônicos obtidos para os complexos de Ru para parametrizar a estrutura do catalisador em relação ao rendimento da reação. A variação no padrão de substituição do anel aromático ligado aos nitrogênios do NHC compreende a maior variabilidade de resultados para os substratos desafiadores, porém, não foi possível observar uma correlação clara apenas com a modelagem univariada. Assim, por meio da parametrização multivariada do catalisador pode-se encontrar correlações, compreender as interações eletrônicas e estéricas dos ligantes, bem como prever novas estruturas para ampliar o escopo do catalisador utilizado nestas importantes reações. Os catalisadores com resultados preditos maiores do que os obtidos experimentalmente, serão sintetizados e testados nas reações para validação do resultado e avaliação do poder preditivo do modelo. Esses testes experimentais serão realizados no laboratório do colaborador Dr. Tobias Gensch na TUBerlin.

3.5 Materiais e Métodos

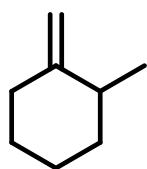
As pesagens foram realizadas em balança analítica eletrônica marca Mettler Toledo, modelo MS204S. As pesagens para compostos sensíveis a umidade e ao ar foram feitas dentro da glovebox mBRAUN LABmaster pro. Os solventes foram tratados quando necessário de acordo com a literatura. As purificações dos produtos foram realizadas por técnicas usuais como cromatografia em coluna e destilação. Os solventes orgânicos foram evaporados em rotaevaporador à pressão reduzida marca IKA RV 3. As análises de infravermelho foram feitas utilizando o espectrômetro FT-IR Thermo Scientific™ Nicolet™ iS™5 com o acessório Thermo Scientific™ iD5 ATR apresentando um cristal de diamante laminado. As análises de GC-FID foram realizadas utilizando um amostrador de espaço no cabeçote TurboMatrix 16 e um cromatógrafo a gás PerkinElmer Clarus 690 com FID acoplado a um gerador de hidrôgenio PerkinElmer PG-H2 Plus e a um GC Plus 1500 Gerador de Ar Zero marca VICI DBS. Espectros de RMN de ^1H (200 MHz) foram obtidos em espectrômetro marca Bruker Avance III 200 MHz, Topspin 3.5, empregando CD_2Cl_2 como solvente, sendo os deslocamentos químicos dados em ppm, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência. Espectros de RMN de ^1H (400 MHz) foram obtidos em espectrômetro marca Bruker Avance II 400 MHz, Topspin 2.1, empregando CDCl_3 como solvente, sendo os deslocamentos químicos dados em ppm, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência. Abreviações utilizadas para anotar a multiplicidade dos sinais: s – singlete; d – duplete; t – tripleto; q – quadruplete; dd – duplete de dupletos, dt – duplete de tripletos; ddd – duplete de duplete de dupletos; m – multiplete. 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. Os modelos estatísticos univariados e multivariados forem obtidos através de scripts escritos em Python e executados no Jupyter Notebook.

3.6 Procedimentos Experimentais

Procedimento geral 1 para a síntese de derivados metilenciclohexeno

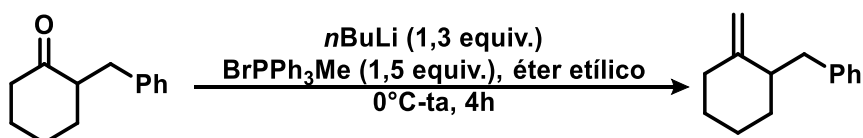


Em um frasco Schlenk de fundo redondo com duas vias foi adicionado a dispersão de NaH em óleo mineral 60% (0,85 g, 34 mmol). Sob atmosfera de N₂ foi adicionado o DMSO (17 mL) e a solução foi aquecida a 80°C por 45 minutos. Durante esse período o sistema não foi completamente selado devido a liberação de gás H₂, portando um pequeno fluxo de N₂ foi mantido. Quando o borbulhamento cessou, a solução amarela resultante foi esfriada a temperatura ambiente e então uma suspensão de brometo de metiltrifenilfosfônio (12 g, 33 mmol) em DMSO (34 mL) foi adicionada a reação. A reação foi agitada a temperatura ambiente por 45 minutos e em sequência foi adicionado a 2-metilciclohexanona (4,4 mL, 37 mmol), gota a gota. Ainda a temperatura ambiente a reação foi agitada por 16 horas. E então o produto foi destilado da mistura reacional utilizando vácuo e uma armadilhada de nitrogênio líquido.



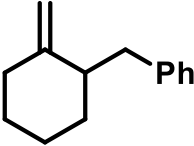
(E, Z)-2-(2-metilciclohexilideno)acetato de etila (2): Líquido translúcido (3,6 g, 32 mmol, 87%). RMN de ¹H (200 MHz, Methylene Chloride-d₂) δ 4,54 (dt, J = 3,0, 1,2 Hz, 1H), 4,47 (td, J = 2,0, 1,1 Hz, 1H), 2,31 – 2,14 (m, 1H), 2,11 – 1,82 (m, 2H), 1,78 – 1,55 (m, 3H), 1,47 – 1,15 (m, 2H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 4H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 154,6, 128,5, 104,2, 37,7, 36,9, 36,2, 28,8, 26,0, 18,7.

Procedimento geral 2 para a síntese de derivados metilenciclohexeno

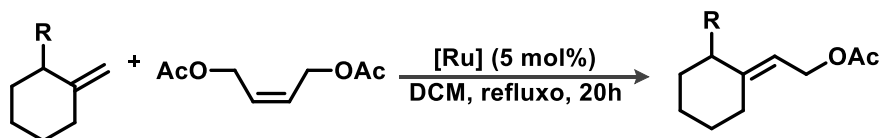


Em um balão de fundo redondo com duas vias foi preparado uma suspensão de brometo de metiltrifenilfosfônio (4,90 g, 13,8 mmol) em éter etílico seco (46 mL). A suspensão foi esfriada a 0°C, e uma solução 2 mol/L de n-BuLi em ciclohexano (6 mL) foi adicionada lentamente. A solução laranja resultante foi agitada por 1 hora, e então a 2-benzilciclohexanona (1,7 mL, 9,3 mmol) foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi agitada por 4 horas a

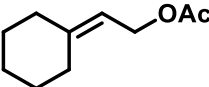
temperatura ambiente antes de ser finalizada com a adição de solução saturada de NH_4Cl , até a mistura se tornar translúcida. A mistura foi extraída com éter dietílico, e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl , seca com MgSO_4 anidro e concentrada em vácuo. O crude reacional foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel flash e pentano/acetato de etila (8:2).


(E, Z)-2-(2-benzilciclo-hexilideno)acetato de etila (3): Óleo translúcido (1,6 g, 8,5 mmol, 92%). RMN de ^1H (200 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,30 – 7,02 (m, 5H), 4,61 (dq, $J = 2,1, 1,1$ Hz, 1H), 4,53 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 2,91 (dd, $J = 13,3, 5,4$ Hz, 1H), 2,46 (dd, $J = 13,3, 9,3$ Hz, 1H), 2,34 – 2,13 (m, 2H), 1,98 (tt, $J = 10,3, 2,6$ Hz, 1H), 1,70 – 1,50 (m, 3H), 1,50 – 0,96 (m, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ 153,0, 141,5, 129,2, 128,3, 125,8, 105,7, 44,8, 39,1, 35,7, 33,1, 28,9, 24,9.

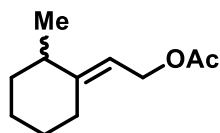
Procedimento geral 3 para a reação de metátese



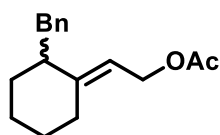
Em um frasco de Schlenk de 25 mL com fundo redondo foi adicionado a barra de agitação e conectado a um condensador, o sistema foi seco sob aquecimento e vácuo, e então resfriado a temperatura ambiente sob pressão positiva de N_2 . Em sequência foi adicionado o catalisador Grubbs 2 (106 mg, 0,125 mmol), o diclorometano seco (10 mL), e a mistura de cis-1,4-diacetoxi-2-buteno (1,2 mL, 5 mmol) com um dos substratos **1** ou **2** ou **3** (2,5 mmol). A reação foi agitada por 20 horas a 40°C e depois resfriada a temperatura ambiente e adicionado etil-vinil-eter (2,5 mL) e agitado por mais 10 minutos. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, e o crude resultante foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel flash e pentano/acetato de etila (9,5:0,5).


Acetato de 2-ciclo-hexilidenoetilo (7): Líquido alaranjado (300 mg, 1,80 mmol, 72% de rendimento). RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 5,28 (tt, $J = 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,26 – 2,08 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,56 – 1,54

(m, 6H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 171,1, 146,9, 115,2, 60,7, 37,0, 29,0, 28,3, 27,7, 26,6, 21,1.



(E, Z)-2-(2-metilciclohexilideno)acetato de etila (8): Líquido alaranjado (46 mg, 0,25 mmol, 10% de rendimento). RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 5.18 (ddt, $J = 8,4, 7,1, 1,6$ Hz, 1H), 4,62 – 4,49 (m, 2H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,12 – 2,00 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,85 – 1,74 (m, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 3H), 1,52 – 1,18 (m, 3H), 1,14 – 1,03 (m, 1H), 0,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 171,2, 150,6, 112,8, 60,9, 38,6, 36,6, 28,8, 28,1, 25,4, 21,1, 18,5.



(E, Z)-2-(2-benzilciclohexilideno)acetato de etila (9): Óleo alaranjado (47 mg, 0,20 mmol, 7,3% de rendimento). RMN de ^1H (400 MHz, Clorofórmio-d) δ 7,22 – 7,16 (m, 2H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 2H), 5,23 – 5,15 (m, 1H), 4,59 – 4,47 (m, 2H), 2,86 (dd, $J = 13,3, 5,7$ Hz, 1H), 2,50 (dd, $J = 13,3, 9,3$ Hz, 1H), 2,35 (ddd, $J = 12,6, 7,4, 4,5$ Hz, 1H), 2,26 (dq, $J = 13,4, 8,4, 6,7$ Hz, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,72 – 1,41 (m, 5H), 1,35 (ddq, $J = 12,4, 8,6, 4,3$ Hz, 1H), 1,28 – 1,16 (m, 1H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 171,2, 149,1, 141,2, 129,2, 129,1, 128,3, 128,3, 125,9, 114,7, 60,9, 46,1, 38,8, 32,7, 28,3, 28,1, 24,2, 21,2.

Procedimento para a curva de calibração dos compostos 7, 8 e 9

Os fatores de resposta de GC-FID foram obtidos para todos os produtos (compostos **7**, **8** e **9**). O decano foi usado como padrão interno. Para determinar os fatores de rendimento, soluções estoque 0,04 M para o composto **7** e 0,01 M para os compostos **8** e **9** foram preparadas. Essas soluções foram então usadas para a preparação de várias soluções em diferentes razões [olefina]/[decano]:

Tabela 8: Determinação do fator de conversão do composto **7** vs. decano.

Pontos	[olefina 7]/[decano]	[olefina 7]/[decano] (exp)
1	0,19	0,12
2	0,37	0,24
3	0,9	0,62
4	1,36	0,96
5	1,8	1,31
6	2,3	1,60

Tabela 9: Determinação do fator de conversão do composto **8** vs. decano.

Pontos	[olefina 8]/[decano]	[olefina 8]/[decano] (exp)
1	0,19	0,13
2	0,37	0,28
3	0,9	0,72
4	1,36	1,08
5	1,8	1,43
6	2,3	1,83

Tabela 10: Determinação do fator de conversão do composto **9** vs. decano.

Pontos	[olefina 9]/[decano]	[olefina 9]/[decano] (exp)
1	0,19	0,15
2	0,37	0,33
3	0,9	0,97
4	1,36	1,31
5	1,8	1,76
6	2,3	2,18

A razão de área foi plotada em relação à razão molar de cada solução. O fator de resposta correspondente para cada composto foi determinado ajustando os dados a uma linha de tendência linear ($y = mx$):

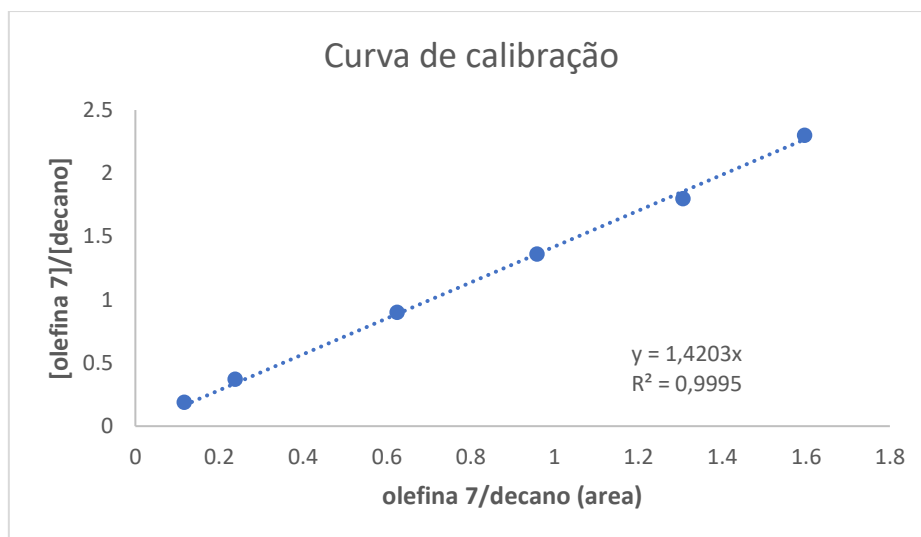


Figura 17: Curva de calibração composto **7**.

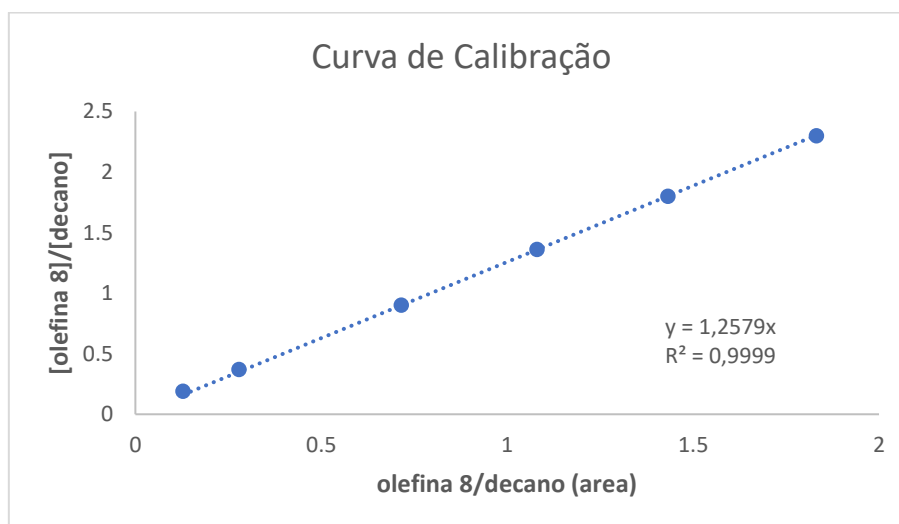


Figura 18: Curva de calibração composto **8**.

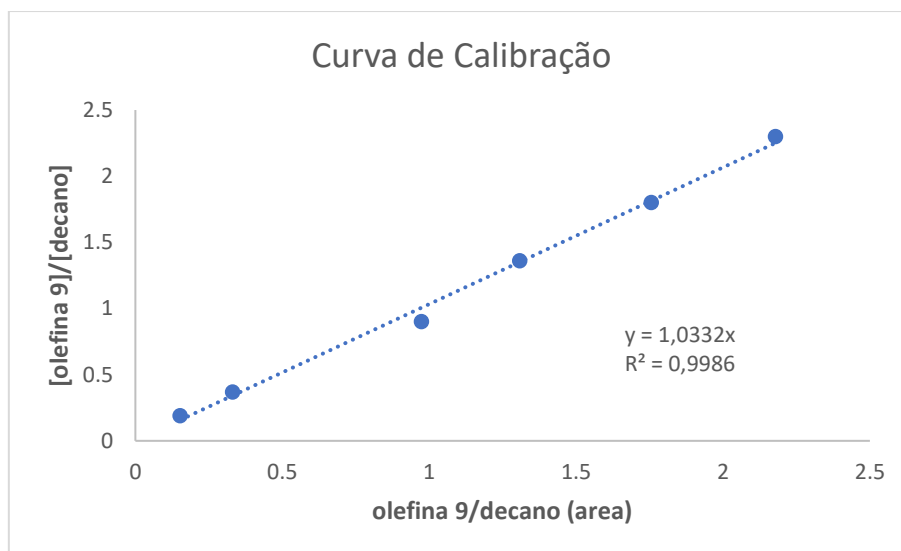


Figura 19: Curva de calibração composto 9.

O fator de resposta GC-FID e os dados de tempo de retenção para cada composto estão listados abaixo:

Tabela 11: Fatores de resposta.

Composto	Tempo de retenção (min)	Fator de resposta
Decano	3,03	-
21	4,30	1,42
22	4,58	1,26
23	6,88	1,03

Procedimento para a triagem de catalisadores

Solução estoque catalisador: para cada catalisador testado na reação de metátese foi preparada uma solução estoque de concentração 0,02 mmol/mL.

Solução estoque substratos: para cada olefina testada na reação de metátese foi preparada previamente uma solução com a mistura dos seguintes compostos e respectivas concentrações na solução final:

Solução estoque olefina 13: *cis*-1,4-diacetoxi-2-buteno (0,9 mmol/mL), decano (0,2 mmol/mL) e olefina 11 (0,4 mmol/mL).

Solução estoque olefina 14: cis-1,4-diacetoxi-2-buteno (0,9 mmol/mL), decano (0,2 mmol/mL) e olefina 12 (0,4 mmol/mL).

Solução estoque olefina 15: cis-1,4-diacetoxi-2-buteno (0,9 mmol/mL), decano (0,2 mmol/mL) e olefina 13 (0,4 mmol/mL).

Em um tubo selado do tipo Schlenk de 10 mL com fundo redondo foi adicionado a barra de agitação e o sistema foi seco sob aquecimento e vácuo, e então resfriado a temperatura ambiente sob pressão positiva de N₂. Em sequência foi adicionado o catalisador 600 uL da solução estoque do catalisador e 400 uL da solução estoque dos substratos. O tubo foi selado e a reação agitada a 40°C por 20 horas. Em sequência a reação foi resfriada a temperatura ambiente, adicionado 250 uL de etilvinileter e agitado por 10 minutos. E uma alíquota de 30uL foi retirada e diluída em 1 mL de acetato de etila em um vial e analisada por GC-FID em duplicatas.

Os rendimentos foram determinados através da comparação de concentração do produto no final da reação com a concentração inicial da olefina limitante utilizada na reação. A concentração de produto foi determinada através do seguinte cálculo:

$$[P] = [PI] \times \left(P_{fr} \times \left(\frac{P}{PI} \right) \right)$$

Onde: $[P]$ = concentração de produto; $[PI]$ = concentração de padrão interno; P_{fr} = fator de resposta do produto; P = Área do pico do produto (GC-FID); PI = Área do pico do padrão interno (GC-FID).

A tabela a seguir resume os rendimentos calculados por catalisador testado para cada substrato.

Tabela 12: Performance dos catalisadores por substrato testado.

Catalisador	Produto 7	Produto 8	Produto 9
G-I	4%	0%	0,2%
G-II	74%	11%	18%
Ind 0 (068)	0%	0%	0,5%
Ind 1 (070)	5%	0,2%	0,3%
M110	6%	0,2%	0,4%
M220	8%	0,1%	0,2%
CatMETRF1	51%	4%	9%
CatMETRF2	65%	7%	11%
CatMETium RF3	68%	8%	15%
CatMETium RF4	18%	0,5%	1%
LatMet	7%	0,1%	0,2%
M201	68%	6%	7%
Ind 2 (066)	58%	9%	10%
M2001	0%	1%	0%
M205	63%	7%	7%
UltraCat	43%	2%	1%
Nitro-LatMet	8%	2%	0,2%
Nitro-Grela-I2	5%	0,2%	0,2%
Nitro-Grela-I2-SiPr	5%	0%	0%
UltraNitroCat	52%	6%	5%
Nitro-Grela	72%	14%	21%
m-xyl-Ind2(114)	73%	10%	16%
o-Tol-Ind2(082)	72%	8%	13%
o-xyl-Ind2(127)	74%	14%	20%
HG-I	2%	1%	0,1%
HG-II	68%	7%	10%
HG-II-SIDIPP(meta)	66%	4%	10%
HG-II-SIDIPP(ortho)	29%	1%	0,5%

Detalhes de modelagem da análise de regressão

Parâmetros moleculares catalisadores: O fluxo de trabalho em geral se inicia com a aquisição de uma variedade de parâmetros estéricos e eletrônicos de um ou mais componentes da transformação. Os parâmetros moleculares dos pré-catalisadores foram coletados pelo

Grupo de Gensch a partir de cálculos DFT usando o nível de teoria PBE0/def2-SVP//GFN2-xTB. Por meio desses cálculos foi disponibilizada uma biblioteca de 94 parâmetros coletados para 534 pré-catalisadores de rutênio.

Parâmetros moleculares olefinas: Os cálculos DFT para olefinas foram realizados usando Gaussian 09, na fase gasosa com grade de integração ultrafina e todos os outros padrões. A otimização da geometria e os cálculos de frequência foram realizados com a aproximação funcional de densidade M062X usando conjuntos de base 6-31+G(d,p) com integração ultrafina para todos os átomos. A presença de uma estrutura de estado fundamental foi confirmada pela ausência de uma frequência imaginária. De todos esses cálculos, extraímos 6 parâmetros que capturam as propriedades estéricas das olefinas.

Análise estatística: A identificação de tendências univariadas e multivariadas fornecem modelos estatísticos necessários para interrogar a origem da eficiência da reação. Para obter esses modelos estatísticos, foram utilizados scripts em Python rodando no Jupyter Notebook. Foram explorados scripts Python adaptados de rotinas MATLAB descritas por Sigman e colaboradores.^{23,246,247}

Análise PCA: Considerando esse conjunto de descritores e pré-catalisadores de rutênio, foi empregado a análise de componentes principais (PCA), técnica de redução de dimensionalidade, para representar o espaço químico dos pré-catalisadores. Os componentes principais (PC) são combinações lineares dos descritores moleculares, que são ortogonais entre si e são alinhados na direção de maior variância. A classificação de PCs por magnitude garante que a maior variação no conjunto de descritores seja mantida.

A variância relativa explicada dos primeiros 5 componentes principais está listada na tabela abaixo. A composição dos dois primeiros PCs é ilustrada pelos 10 descritores com o maior peso absoluto na tabela abaixo.

Tabela: Componentes principais e variância explicada.

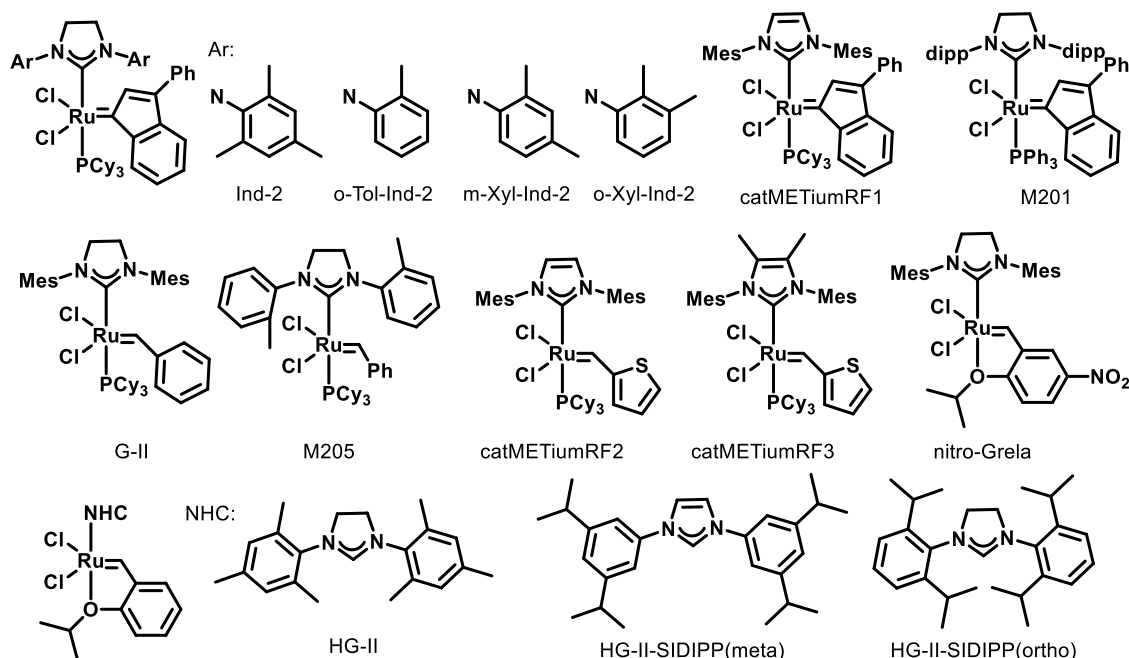
componentes principais	variância relativa explicada
PC1	0,18946429
PC2	0,12315133
PC3	0,082699
PC4	0,06743149
PC5	0,05727629

Tabela: Descritores de maior peso para a PC1 e para a PC2.

Descritores	Peso PC1	Descritores	Peso PC2
buried_sterimol_B5_X2	0,758153	nuesp_L	0,859457
vbur_X2	0,719796	nmr_L	0,833002
fukui_nuc_X2	0,704515	nmrtens_s22_L	0,815171
vbur_all	0,689543	nmrtens_s11_L	0,781750
vdist_all	0,659848	nmrtens_s33_L	0,781708
efgtens_xx_X2	0,610144	Ru_L	0,770845
E_solv_cds	0,580423	efgtens_yy_L	0,636979
efg_amp_X2	0,578138	nbo_L_ra	0,633551
qvbur_NE_all	0,559375	nbo_L_rc	0,625179
nmrtens_s33_Ru	0,521716	nbo_L	0,622318

Modelo de Regressão Linear Multivariada

Através da análise do espaço químico foi possível observar que a região de pré-catalisadores do tipo **G-II** e **HG-II** são mais ativos e contem a maior variabilidade de resultados do que os do tipo **G-I** e **HG-I**. Levando em consideração essa observação foram mantidos no conjunto de dados os pré-catalisadores do tipo **G-II** e **HG-II** para análises posteriores.



Esquema: Estrutura dos catalisadores G-II e HG-II utilizado para o modelo multivariado.

Juntando os parâmetros dos pré-catalisadores com os das olefinas, somou-se um total de 104 parâmetros. Levando em consideração o pré-catalisador para cada teste de olefina, o conjunto de dados final para a modelagem contou com 42 entradas.

Em sequência, para construir o modelo de regressão linear multivariada, o conjunto de dados foi dividido em dois: 80% para compor o conjunto de treino e 20% usado como conjunto de validação. A seleção dos conjuntos foi feita de forma aleatória.

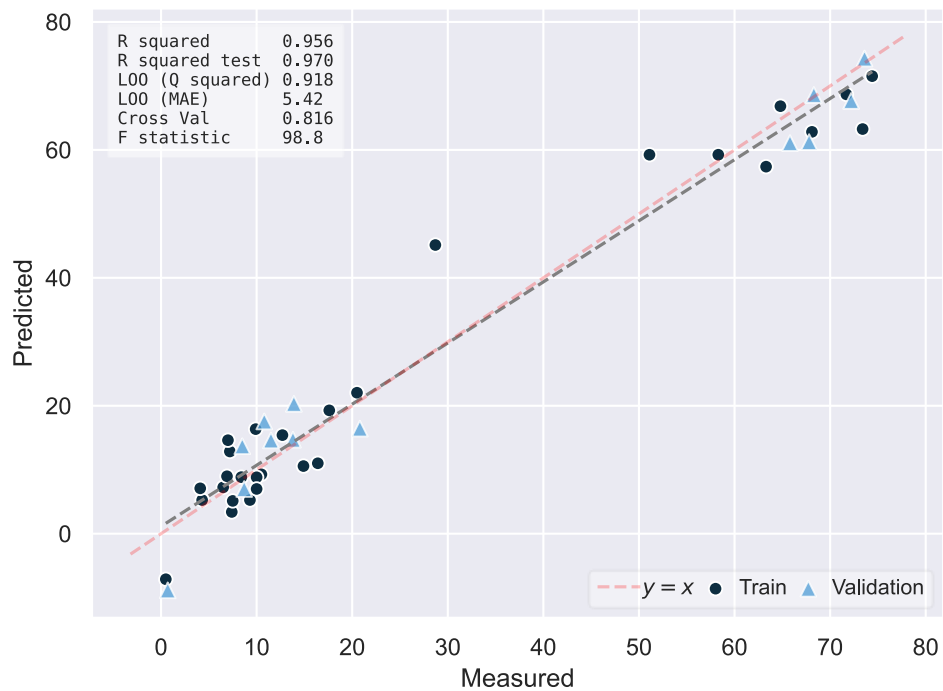


Figura: Gráfico do modelo multivariado.

Model ID: 1359
 Model: x105 ~ x100:x103 + x18 + x23 + x65 + x69
 Model names: yield ~ B1(olefine):C=C(olefine) + sterimol_B1_full_L + sterimol_B5_L + nmrtens_s33_L + nmrtens_s33_X2

```

=====
                        OLS Regression Results
=====
Dep. Variable:          x105      R-squared:                0.956
Model:                 OLS       Adj. R-squared:           0.946
Method:                Least Squares  F-statistic:              98.82
Date:                  Thu, 12 Jan 2023  Prob (F-statistic):       9.14e-15
Time:                  10:07:48     Log-Likelihood:           -89.943
No. Observations:      29         AIC:                      191.9
Df Residuals:          23         BIC:                      200.1
Df Model:              5
Covariance Type:      nonrobust
=====

```

	coef	std err	t	P> t	[0.025	0.975]
Intercept	51.1544	1.631	31.360	0.000	47.780	54.529
x100:x103	36.8205	1.714	21.488	0.000	33.276	40.365
x18	-3.9619	1.315	-3.012	0.006	-6.683	-1.241
x23	7.7037	1.607	4.793	0.000	4.379	11.028
x65	9.9812	1.909	5.229	0.000	6.033	13.930
x69	-5.7865	1.679	-3.446	0.002	-9.260	-2.313

```

=====
Omnibus:                6.612     Durbin-Watson:           2.056
Prob(Omnibus):          0.037     Jarque-Bera (JB):        4.817
Skew:                   -0.805     Prob(JB):                 0.0899
Kurtosis:               4.180     Cond. No.                 3.27
=====

```

Notes:
 [1] Standard Errors assume that the covariance matrix of the errors is correctly specified.

Figura: Estatística do modelo Multivariado.

$$\begin{aligned}
 \text{yield} \sim & 51.154 + \\
 & 36.821 \times \text{B1(olefine):C=C(olefine)} + \\
 & -3.962 \times \text{sterimol_B1_full_L} + \\
 & 7.704 \times \text{sterimol_B5_L} + \\
 & 9.981 \times \text{nmrtens_s33_L} + \\
 & -5.786 \times \text{nmrtens_s33_X2}
 \end{aligned}$$

Figura: Equação matemática do modelo multivariado.

Tabela: Valores da resposta calculada, experimental e o erro absoluto para o produto 7.

Conjunto	ID	Cat	Medido	Predito	Erro
Treino	RPC000003	G-II	74,4	71,5	2,90
Treino	RPC000010	Ind 2 (066)	58,3	59,2	0,90
Treino	RPC000030	Nitro-Grela	71,7	68,7	3,00
Treino	RPC000037	CatMETRF1	51,1	59,2	8,10
Treino	RPC000041	HG-II-SIDIPP(ortho)	28,7	45,1	16,4
Treino	RPC000070	M205	63,3	57,4	5,90
Treino	RPC000291	m-xyl-Ind2(114)	73,4	63,3	10,1
Treino	RPC000295	CatMETRF2	64,8	66,8	2,00
Treino	RPC000296	CatMETium RF3	68,1	62,8	5,30
Validação	RPC000004	HG-II	68,3	68,6	0,30
Validação	RPC000084	M201	67,8	61,2	6,60
Validação	RPC000085	o-Tol-Ind2(082)	72,2	67,7	4,50
Validação	RPC000394	o-xyl-Ind2(127)	73,6	74,3	0,70
Validação	RPC000538	HG-II-SIDIPP(meta)	65,8	61,1	4,70
Predição		Pred I	-	100	-
Predição		Pred II	-	88,0	-
Predição		Pred III	-	86,0	-

Tabela: Valores da resposta calculada, experimental e o erro absoluto para o produto 8.

Conjunto	ID	Cat	Medido	Predito	Erro
Treino	RPC000004	HG-II	7,00	14,6	7,60
Treino	RPC000010	Ind 2 (066)	9,30	5,30	4,00
Treino	RPC000037	CatMETRF1	4,30	5,30	1,00
Treino	RPC000070	M205	7,40	3,40	4,00
Treino	RPC000084	M201	6,50	7,20	0,70
Treino	RPC000291	m-xyl-Ind2(114)	10,5	9,30	1,20
Treino	RPC000295	CatMETRF2	7,20	12,9	5,70
Treino	RPC000296	CatMETium RF3	8,40	8,80	0,40
Treino	RPC000538	HG-II-SIDIPP(meta)	4,10	7,10	3,00
Validação	RPC000003	G-II	10,8	17,5	6,70
Validação	RPC000030	Nitro-Grela	13,8	14,7	0,90
Validação	RPC000041	HG-II-SIDIPP(ortho)	0,70	-8,80	9,50
Validação	RPC000085	o-Tol-Ind2(082)	8,50	13,7	5,20
Validação	RPC000394	o-xyl-Ind2(127)	13,9	20,3	6,40
Predição		Pred I	-	50,0	-
Predição		Pred II	-	34,0	-
Predição		Pred III	-	32,0	-

Tabela: Valores da resposta calculada, experimental e o erro absoluto para o produto 9.

Conjunto	ID	Cat	Medido	Predito	Erro
Treino	RPC000003	G-II	17,6	19,3	1,70
Treino	RPC000004	HG-II	9,90	16,3	6,40
Treino	RPC000010	Ind 2 (066)	10,0	7,00	3,00
Treino	RPC000041	HG-II-SIDIPP(ortho)	0,50	-7,10	7,60
Treino	RPC000070	M205	7,50	5,10	2,40
Treino	RPC000084	M201	6,90	9,00	2,10
Treino	RPC000085	o-Tol-Ind2(082)	12,7	15,4	2,70
Treino	RPC000291	m-xyl-Ind2(114)	16,4	11,0	5,40
Treino	RPC000296	CatMETium RF3	14,9	10,6	4,30
Treino	RPC000394	o-xyl-Ind2(127)	20,5	22,0	1,50
Treino	RPC000538	HG-II-SIDIPP(meta)	10,0	8,80	1,20
Validação	RPC000030	Nitro-Grela	20,8	16,4	4,40
Validação	RPC000037	CatMETRF1	8,70	7,00	1,70
Validação	RPC000295	CatMETRF2	11,5	14,6	3,10
Predição		Pred I	-	51,0	-
Predição		Pred II	-	36,0	-
Predição		Pred III	-	34,0	-

4 - Referências Bibliográficas

- (1) *Chemie 4.0: Wachstum durch Innovation*. Deloitte Deutschland. <https://www2.deloitte.com/de/de/pages/consumer-industrial-products/articles/chemie4-0.html> (accessed 2023-03-27).
- (2) Coley, C. W.; Eyke, N. S.; Jensen, K. F. Autonomous Discovery in the Chemical Sciences Part I: Progress. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59* (51), 22858–22893. <https://doi.org/10.1002/anie.201909987>.
- (3) Coley, C. W.; Eyke, N. S.; Jensen, K. F. Autonomous Discovery in the Chemical Sciences Part II: Outlook. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59* (52), 23414–23436. <https://doi.org/10.1002/anie.201909989>.
- (4) *Design and Optimization in Organic Synthesis, Volume 24 - 1st Edition*. <https://www.elsevier.com/books/design-and-optimization-in-organic-synthesis/carlson/978-0-444-51527-8> (accessed 2023-03-30).
- (5) Norcross, B. E.; Clement, G.; Weinstein, M. *The Hantzsch pyridine synthesis: A factorial design experiment for the introductory organic laboratory*. ACS Publications. <https://doi.org/10.1021/ed046p694>.
- (6) Owen, M. R.; Luscombe, C.; Lai; Godbert, S.; Crookes, D. L.; Emiabata-Smith, D. Efficiency by Design: Optimisation in Process Research. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5* (3), 308–323. <https://doi.org/10.1021/op000024q>.
- (7) Lendrem, D.; Owen, M.; Godbert, S. DOE (Design of Experiments) in Development Chemistry: Potential Obstacles. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5* (3), 324–327. <https://doi.org/10.1021/op000025i>.
- (8) Gooding, O. W. Process Optimization Using Combinatorial Design Principles: Parallel Synthesis and Design of Experiment Methods. *Current Opinion in Chemical Biology* **2004**, *8* (3), 297–304. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2004.04.009>.
- (9) Moseley, J. D.; Murray, P. M. Ligand and Solvent Selection in Challenging Catalytic Reactions. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* **2014**, *89* (5), 623–632. <https://doi.org/10.1002/jctb.4306>.
- (10) Murray, P. M.; Tyler, S. N. G.; Moseley, J. D. Beyond the Numbers: Charting Chemical Reaction Space. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17* (1), 40–46. <https://doi.org/10.1021/op300275p>.
- (11) Lipkowitz, K. B.; Kozlowski, M. C. Understanding Stereoinduction in Catalysis via Computer: New Tools for Asymmetric Synthesis. *ChemInform* **2003**, *34* (42). <https://doi.org/10.1002/chin.200342296>.
- (12) Burello, E.; Rothenberg, G. In Silico Design in Homogeneous Catalysis Using Descriptor Modelling. *International Journal of Molecular Sciences* **2006**, *7* (9), 375–404. <https://doi.org/10.3390/i7090375>.
- (13) Balcells, D.; Maseras, F. Computational Approaches to Asymmetric Synthesis. *ChemInform* **2007**, *38* (22). <https://doi.org/10.1002/chin.200722272>.
- (14) Houk, K. N.; Cheong, P. H.-Y. Computational Prediction of Small-Molecule Catalysts. *Nature* **2008**, *455* (7211), 309–313. <https://doi.org/10.1038/nature07368>.
- (15) Maldonado, A. G.; Rothenberg, G. Predictive Modeling in Homogeneous Catalysis: A Tutorial. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (6), 1891–1902. <https://doi.org/10.1039/B921393G>.
- (16) Engkvist, O.; Norrby, P.-O.; Selmi, N.; Lam, Y.; Peng, Z.; Sherer, E. C.; Amberg, W.; Erhard, T.; Smyth, L. A. Computational Prediction of Chemical Reactions: Current Status and Outlook. *Drug Discovery Today* **2018**, *23* (6), 1203–1218. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.02.014>.

- (17) Durand, D. J.; Fey, N. Computational Ligand Descriptors for Catalyst Design. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (11), 6561–6594. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00588>.
- (18) Vogt, M.; Bajorath, J. Chemoinformatics: A View of the Field and Current Trends in Method Development. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, *20* (18), 5317–5323. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.03.030>.
- (19) Verma, J.; Khedkar, V. M.; Coutinho, E. C. 3D-QSAR in Drug Design - A Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **10** (1), 95–115.
- (20) Wells, P. R. Linear Free Energy Relationships. *Chem. Rev.* **1963**, *63* (2), 171–219. <https://doi.org/10.1021/cr60222a005>.
- (21) Hammett, L. P. The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59* (1), 96–103. <https://doi.org/10.1021/ja01280a022>.
- (22) Kohn, W. Nobel Lecture: Electronic Structure of Matter—Wave Functions and Density Functionals. *Rev. Mod. Phys.* **1999**, *71* (5), 1253–1266. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.71.1253>.
- (23) Santiago, C. B.; Guo, J.-Y.; Sigman, M. S. Predictive and Mechanistic Multivariate Linear Regression Models for Reaction Development. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (9), 2398–2412. <https://doi.org/10.1039/C7SC04679K>.
- (24) Taft, R. W. Jr. Linear Free Energy Relationships from Rates of Esterification and Hydrolysis of Aliphatic and Ortho-Substituted Benzoate Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74* (11), 2729–2732. <https://doi.org/10.1021/ja01131a010>.
- (25) Charton, M. Steric Effects. I. Esterification and Acid-Catalyzed Hydrolysis of Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (6), 1552–1556. <https://doi.org/10.1021/ja00839a047>.
- (26) Verloop, A. THE STERIMOL APPROACH: FURTHER DEVELOPMENT OF THE METHOD AND NEW APPLICATIONS. In *Pesticide Chemistry: Human Welfare and Environment*; Doyle, P., Fujita, T., Eds.; Pergamon, 1983; pp 339–344. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-029222-9.50051-2>.
- (27) Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. A Combined Experimental and Theoretical Study Examining the Binding of N-Heterocyclic Carbenes (NHC) to the Cp**RuCl* (Cp* = H⁵-C⁵Me⁵) Moiety: Insight into Stereoelectronic Differences between Unsaturated and Saturated NHC Ligands. *Organometallics* **2003**, *22* (21), 4322–4326. <https://doi.org/10.1021/om034016k>.
- (28) Tolman, C. A. Steric Effects of Phosphorus Ligands in Organometallic Chemistry and Homogeneous Catalysis. *Chem. Rev.* **1977**, *77* (3), 313–348. <https://doi.org/10.1021/cr60307a002>.
- (29) van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. Ligand Bite Angle Effects in Metal-Catalyzed C–C Bond Formation. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (8), 2741–2770. <https://doi.org/10.1021/cr9902704>.
- (30) Fey, N.; Harvey, J. N.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, P.; Orpen, A. G.; Osborne, R.; Purdie, M. Computational Descriptors for Chelating P,P- and P,N-Donor Ligands. *Organometallics* **2008**, *27* (7), 1372–1383. <https://doi.org/10.1021/om700840h>.
- (31) Hammett, L. P. Some Relations between Reaction Rates and Equilibrium Constants. *Chem. Rev.* **1935**, *17* (1), 125–136. <https://doi.org/10.1021/cr60056a010>.
- (32) Hammett, L. P. Linear Free Energy Relationships in Rate and Equilibrium Phenomena. *Trans. Faraday Soc.* **1938**, *34* (0), 156–165. <https://doi.org/10.1039/TF9383400156>.
- (33) Hansch, Corwin.; Leo, A.; Taft, R. W. A Survey of Hammett Substituent Constants and Resonance and Field Parameters. *Chem. Rev.* **1991**, *91* (2), 165–195. <https://doi.org/10.1021/cr00002a004>.
- (34) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Guler, M. L. Electronic Tuning of Asymmetric Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (17), 6703–6704. <https://doi.org/10.1021/ja00017a069>.

- (35) Palucki, M.; Finney, N. S.; Pospisil, P. J.; Güler, M. L.; Ishida, T.; Jacobsen, E. N. The Mechanistic Basis for Electronic Effects on Enantioselectivity in the (Salen)Mn(III)-Catalyzed Epoxidation Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (5), 948–954. <https://doi.org/10.1021/ja973468j>.
- (36) McDANIEL, D. H.; BROWN, H. C. An Extended Table of Hammett Substituent Constants Based on the Ionization of Substituted Benzoic Acids. *J. Org. Chem.* **1958**, *23* (3), 420–427. <https://doi.org/10.1021/jo01097a026>.
- (37) Coates, J. Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach. In *Encyclopedia of Analytical Chemistry*; Meyers, R. A., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2006; p a5606. <https://doi.org/10.1002/9780470027318.a5606>.
- (38) Niemeyer, Z. L.; Milo, A.; Hickey, D. P.; Sigman, M. S. Parameterization of Phosphine Ligands Reveals Mechanistic Pathways and Predicts Reaction Outcomes. *Nature Chem* **2016**, *8* (6), 610–617. <https://doi.org/10.1038/nchem.2501>.
- (39) Santiago, C. B.; Milo, A.; Sigman, M. S. Developing a Modern Approach To Account for Steric Effects in Hammett-Type Correlations. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (40), 13424–13430. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b08799>.
- (40) Bess, E. N.; Guptill, D. M.; Davies, H. M. L.; Sigman, M. S. Using IR Vibrations to Quantitatively Describe and Predict Site-Selectivity in Multivariate Rh-Catalyzed C–H Functionalization. *Chem. Sci.* **2015**, *6* (5), 3057–3062. <https://doi.org/10.1039/C5SC00357A>.
- (41) Hickey, D. P.; Schiedler, D. A.; Matanovic, I.; Doan, P. V.; Atanassov, P.; Minter, S. D.; Sigman, M. S. Predicting Electrocatalytic Properties: Modeling Structure–Activity Relationships of Nitroxyl Radicals. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (51), 16179–16186. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b11252>.
- (42) Gross, K. C.; Seybold, P. G.; Hadad, C. M. Comparison of Different Atomic Charge Schemes for Predicting PKa Variations in Substituted Anilines and Phenols*. *International Journal of Quantum Chemistry* **2002**, *90* (1), 445–458. <https://doi.org/10.1002/qua.10108>.
- (43) Hollingsworth, C. A.; Seybold, P. G.; Hadad, C. M. Substituent Effects on the Electronic Structure and PKa of Benzoic Acid. *International Journal of Quantum Chemistry* **2002**, *90* (4–5), 1396–1403. <https://doi.org/10.1002/qua.10362>.
- (44) Winstein, S.; Holness, N. J. Neighboring Carbon and Hydrogen. XIX. t-Butylcyclohexyl Derivatives. Quantitative Conformational Analysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77* (21), 5562–5578. <https://doi.org/10.1021/ja01626a037>.
- (45) Gormisky, P. E.; White, M. C. Catalyst-Controlled Aliphatic C–H Oxidations with a Predictive Model for Site-Selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (38), 14052–14055. <https://doi.org/10.1021/ja407388y>.
- (46) Zhang, C.; Santiago, C. B.; Crawford, J. M.; Sigman, M. S. Enantioselective Dehydrogenative Heck Arylations of Trisubstituted Alkenes with Indoles to Construct Quaternary Stereocenters. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (50), 15668–15671. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b11335>.
- (47) Dailey, B. P. High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance (Pople, J. A.; Schneider, W. G.; Bernstein, H. J.). *J. Chem. Educ.* **1960**, *37* (5), A322. <https://doi.org/10.1021/ed037pA322.2>.
- (48) Slichter, C. P. *Principles of Magnetic Resonance*; Cardona, M., Fulde, P., von Klitzing, K., Queisser, H.-J., Lotsch, H. K. V., Series Eds.; Springer Series in Solid-State Sciences; Springer: Berlin, Heidelberg, 1990; Vol. 1. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-09441-9>.
- (49) Chen, K.; Baran, P. S. Total Synthesis of Eudesmane Terpenes by Site-Selective C–H Oxidations. *Nature* **2009**, *459* (7248), 824–828. <https://doi.org/10.1038/nature08043>.

- (50) Facelli, J. C. Chemical Shift Tensors: Theory and Application to Molecular Structural Problems. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **2011**, *58* (3), 176–201. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2010.10.003>.
- (51) Autschbach, J. Analyzing NMR Shielding Tensors Calculated with Two-Component Relativistic Methods Using Spin-Free Localized Molecular Orbitals. *J. Chem. Phys.* **2008**, *128* (16), 164112. <https://doi.org/10.1063/1.2905235>.
- (52) Autschbach, J.; Zheng, S. Analyzing Pt Chemical Shifts Calculated from Relativistic Density Functional Theory Using Localized Orbitals: The Role of Pt 5d Lone Pairs. *Magnetic Resonance in Chemistry* **2008**, *46* (S1), S45–S55. <https://doi.org/10.1002/mrc.2289>.
- (53) Aquino, F.; Pritchard, B.; Autschbach, J. Scalar Relativistic Computations and Localized Orbital Analyses of Nuclear Hyperfine Coupling and Paramagnetic NMR Chemical Shifts. *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8* (2), 598–609. <https://doi.org/10.1021/ct2008507>.
- (54) Halbert, S.; Copéret, C.; Raynaud, C.; Eisenstein, O. Elucidating the Link between NMR Chemical Shifts and Electronic Structure in D0 Olefin Metathesis Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (7), 2261–2272. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b12597>.
- (55) Gordon, C. P.; Yamamoto, K.; Liao, W.-C.; Allouche, F.; Andersen, R. A.; Copéret, C.; Raynaud, C.; Eisenstein, O. Metathesis Activity Encoded in the Metallocyclobutane Carbon-13 NMR Chemical Shift Tensors. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3* (7), 759–768. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00174>.
- (56) Marchione, D.; Izquierdo, M. A.; Bistoni, G.; Havenith, R. W. A.; Macchioni, A.; Zuccaccia, D.; Tarantelli, F.; Belpassi, L. ¹³C NMR Spectroscopy of N-Heterocyclic Carbenes Can Selectively Probe σ Donation in Gold(I) Complexes. *Chemistry – A European Journal* **2017**, *23* (11), 2722–2728. <https://doi.org/10.1002/chem.201605502>.
- (57) Engl, P. S.; Santiago, C. B.; Gordon, C. P.; Liao, W.-C.; Fedorov, A.; Copéret, C.; Sigman, M. S.; Togni, A. Exploiting and Understanding the Selectivity of Ru-N-Heterocyclic Carbene Metathesis Catalysts for the Ethenolysis of Cyclic Olefins to α,ω -Dienes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (37), 13117–13125. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b06947>.
- (58) Sevov, C. S.; Hickey, D. P.; Cook, M. E.; Robinson, S. G.; Barnett, S.; Minter, S. D.; Sigman, M. S.; Sanford, M. S. Physical Organic Approach to Persistent, Cyclable, Low-Potential Electrolytes for Flow Battery Applications. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (8), 2924–2927. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b00147>.
- (59) Piou, T.; Romanov-Michailidis, F.; Romanova-Michaelides, M.; Jackson, K. E.; Semakul, N.; Taggart, T. D.; Newell, B. S.; Rithner, C. D.; Paton, R. S.; Rovis, T. Correlating Reactivity and Selectivity to Cyclopentadienyl Ligand Properties in Rh(III)-Catalyzed C–H Activation Reactions: An Experimental and Computational Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (3), 1296–1310. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b11670>.
- (60) Knowles, R. R.; Jacobsen, E. N. Attractive Noncovalent Interactions in Asymmetric Catalysis: Links between Enzymes and Small Molecule Catalysts. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2010**, *107* (48), 20678–20685. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006402107>.
- (61) Neel, A. J.; Hilton, M. J.; Sigman, M. S.; Toste, F. D. Exploiting Non-Covalent π Interactions for Catalyst Design. *Nature* **2017**, *543* (7647), 637–646. <https://doi.org/10.1038/nature21701>.
- (62) Toste, F. D.; Sigman, M. S.; Miller, S. J. Pursuit of Noncovalent Interactions for Strategic Site-Selective Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50* (3), 609–615. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00613>.

- (63) Wheeler, S. E.; Houk, K. N. Substituent Effects in the Benzene Dimer Are Due to Direct Interactions of the Substituents with the Unsubstituted Benzene. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (33), 10854–10855. <https://doi.org/10.1021/ja802849j>.
- (64) Orlandi, M.; Coelho, J. A. S.; Hilton, M. J.; Toste, F. D.; Sigman, M. S. Parametrization of Non-Covalent Interactions for Transition State Interrogation Applied to Asymmetric Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (20), 6803–6806. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b02311>.
- (65) Orlandi, M.; Hilton, M. J.; Yamamoto, E.; Toste, F. D.; Sigman, M. S. Mechanistic Investigations of the Pd(0)-Catalyzed Enantioselective 1,1-Diarylation of Benzyl Acrylates. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (36), 12688–12695. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b06917>.
- (66) Tropsha, A.; Gramatica, P.; Gombar, V. K. The Importance of Being Earnest: Validation Is the Absolute Essential for Successful Application and Interpretation of QSPR Models. *QSAR & Combinatorial Science* **2003**, *22* (1), 69–77. <https://doi.org/10.1002/qsar.200390007>.
- (67) Gramatica, P. Principles of QSAR Models Validation: Internal and External. *QSAR & Combinatorial Science* **2007**, *26* (5), 694–701. <https://doi.org/10.1002/qsar.200610151>.
- (68) Consonni, V.; Ballabio, D.; Todeschini, R. Evaluation of Model Predictive Ability by External Validation Techniques. *Journal of Chemometrics* **2010**, *24* (3–4), 194–201. <https://doi.org/10.1002/cem.1290>.
- (69) Werner, E. W.; Mei, T.-S.; Burckle, A. J.; Sigman, M. S. Enantioselective Heck Arylations of Acyclic Alkenyl Alcohols Using a Redox-Relay Strategy. *Science* **2012**, *338* (6113), 1455–1458. <https://doi.org/10.1126/science.1229208>.
- (70) Milo, A.; Neel, A. J.; Toste, F. D.; Sigman, M. S. A Data-Intensive Approach to Mechanistic Elucidation Applied to Chiral Anion Catalysis. *Science* **2015**, *347* (6223), 737–743. <https://doi.org/10.1126/science.1261043>.
- (71) Zhao, S.; Gensch, T.; Murray, B.; Niemeyer, Z. L.; Sigman, M. S.; Biscoe, M. R. Enantiodivergent Pd-Catalyzed C–C Bond Formation Enabled through Ligand Parameterization. *Science* **2018**, *362* (6415), 670–674. <https://doi.org/10.1126/science.aat2299>.
- (72) Metsänen, T. T.; Lexa, K. W.; Santiago, C. B.; Chung, C. K.; Xu, Y.; Liu, Z.; Humphrey, G. R.; Ruck, R. T.; Sherer, E. C.; Sigman, M. S. Combining Traditional 2D and Modern Physical Organic-Derived Descriptors to Predict Enhanced Enantioselectivity for the Key Aza-Michael Conjugate Addition in the Synthesis of PrevimisTM (Letemovir). *Chem. Sci.* **2018**, *9* (34), 6922–6927. <https://doi.org/10.1039/C8SC02089B>.
- (73) Harper, K. C.; Bess, E. N.; Sigman, M. S. Multidimensional Steric Parameters in the Analysis of Asymmetric Catalytic Reactions. *Nature Chem* **2012**, *4* (5), 366–374. <https://doi.org/10.1038/nchem.1297>.
- (74) Sigman, M. S.; Harper, K. C.; Bess, E. N.; Milo, A. The Development of Multidimensional Analysis Tools for Asymmetric Catalysis and Beyond. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (6), 1292–1301. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00194>.
- (75) Mougel, V.; Santiago, C. B.; Zhizhko, P. A.; Bess, E. N.; Varga, J.; Frater, G.; Sigman, M. S.; Copéret, C. Quantitatively Analyzing Metathesis Catalyst Activity and Structural Features in Silica-Supported Tungsten Imido–Alkylidene Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (20), 6699–6704. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b03344>.
- (76) Ferreira, M. A. B.; De Jesus Silva, J.; Grosslight, S.; Fedorov, A.; Sigman, M. S.; Copéret, C. Noncovalent Interactions Drive the Efficiency of Molybdenum Imido Alkylidene Catalysts for Olefin Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (27), 10788–10800. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b04367>.

- (77) Front Matter. In *Heterocycles in Natural Product Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, 2011; p I–XX. <https://doi.org/10.1002/9783527634880.fmatter>.
- (78) Prandi, C.; Occhiato, E. G. From Synthetic Control to Natural Products: A Focus on N-Heterocycles. *Pest Management Science* **2019**, *75* (9), 2385–2402. <https://doi.org/10.1002/ps.5322>.
- (79) Blair, L. M.; Sperry, J. Natural Products Containing a Nitrogen–Nitrogen Bond. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76* (4), 794–812. <https://doi.org/10.1021/np400124n>.
- (80) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. Total Synthesis of Complex Heterocyclic Natural Products: *Pure and Applied Chemistry* **2008**, *80* (4), 727–742. <https://doi.org/10.1351/pac200880040727>.
- (81) Kumar, V.; Kaur, K.; Gupta, G. K.; Sharma, A. K. Pyrazole Containing Natural Products: Synthetic Preview and Biological Significance. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *69*, 735–753. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.08.053>.
- (82) Haider, K.; Shafeeque, M.; Yahya, S.; Yar, M. S. A Comprehensive Review on Pyrazoline Based Heterocyclic Hybrids as Potent Anticancer Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports* **2022**, *5*, 100042. <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2022.100042>.
- (83) Ahsan, M. J.; Ali, A.; Ali, A.; Thiriveedhi, A.; Bakht, M. A.; Yusuf, M.; Salahuddin; Afzal, O.; Altamimi, A. S. A. Pyrazoline Containing Compounds as Therapeutic Targets for Neurodegenerative Disorders. *ACS Omega* **2022**, *7* (43), 38207–38245. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05339>.
- (84) Jain, S. K.; Singhal, R. A Review On Pyrazoline Derivatives As Antimicrobial Agent. *Int J Pharm Pharm Sci* **2020**.
- (85) Nandeshwarappa, B. P.; O, S. S.; Nandeshwarappa, B. P.; O, S. S. *Heterocycles - Synthesis and Biological Activities*; 2020. <https://doi.org/10.5772/intechopen.78709>.
- (86) Kumari, P.; Mishra, V. S.; Narayana, C.; Khanna, A.; Chakrabarty, A.; Sagar, R. Design and Efficient Synthesis of Pyrazoline and Isoxazole Bridged Indole C-Glycoside Hybrids as Potential Anticancer Agents. *Sci Rep* **2020**, *10* (1), 6660. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63377-x>.
- (87) M. Heravi, M.; Zadsirjan, V. Prescribed Drugs Containing Nitrogen Heterocycles: An Overview. *RSC Advances* **2020**, *10* (72), 44247–44311. <https://doi.org/10.1039/D0RA09198G>.
- (88) Jampilek, J. Heterocycles in Medicinal Chemistry. *Molecules* **2019**, *24* (21), 3839. <https://doi.org/10.3390/molecules24213839>.
- (89) Taylor, A. P.; Robinson, R. P.; Fobian, Y. M.; Blakemore, D. C.; Jones, L. H.; Fadeyi, O. Modern Advances in Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (28), 6611–6637. <https://doi.org/10.1039/C6OB00936K>.
- (90) *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications, 3rd, Completely Revised and Enlarged Edition* | Wiley. Wiley.com. <https://www.wiley.com/en-br/The+Chemistry+of+Heterocycles%3A+Structures%2C+Reactions%2C+Synthesis%2C+and+Applications%2C+3rd%2C+Completely+Revised+and+Enlarged+Edition-p-9783527669868> (accessed 2023-03-31).
- (91) Front Matter. In *Heterocycles in Life and Society*; John Wiley & Sons, Ltd, 2011; pp i–xiii. <https://doi.org/10.1002/9781119998372.fmatter>.
- (92) Heterocycles in Industry and Technology. In *Heterocycles in Life and Society*; John Wiley & Sons, Ltd, 2011; pp 209–246. <https://doi.org/10.1002/9781119998372.ch9>.
- (93) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. Solvent-Free Heterocyclic Synthesis. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (9), 4140–4182. <https://doi.org/10.1021/cr9001098>.

- (94) Chattopadhyay, S. K. Chapter 11 - Green Synthetic Approaches for Medium Ring-Sized Heterocycles of Biological Interest. In *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*; Brahmachari, G., Ed.; Elsevier: Boston, 2015; pp 291–315. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800070-0.00011-6>.
- (95) Chaudhuri, S.; Ghosh, A.; Chattopadhyay, S. K. Chapter 14 - Green Synthetic Approaches for Medium Ring-Sized Heterocycles of Biological and Pharmaceutical Interest. In *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles (Second Edition)*; Brahmachari, G., Ed.; Advances in Green and Sustainable Chemistry; Elsevier, 2021; pp 617–653. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820792-5.00004-4>.
- (96) Sperger, T.; Sanhueza, I. A.; Schoenebeck, F. Computation and Experiment: A Powerful Combination to Understand and Predict Reactivities. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (6), 1311–1319. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00068>.
- (97) Dell'Angelo, D. 13 - Computational Chemistry and the Study and Design of Catalysts. In *Green Chemistry and Computational Chemistry*; Mammino, L., Ed.; Advances in Green and Sustainable Chemistry; Elsevier, 2022; pp 299–332. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819879-7.00010-6>.
- (98) Cheng, G.-J.; Zhang, X.; Chung, L. W.; Xu, L.; Wu, Y.-D. Computational Organic Chemistry: Bridging Theory and Experiment in Establishing the Mechanisms of Chemical Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (5), 1706–1725. <https://doi.org/10.1021/ja5112749>.
- (99) Peng, Q.; Duarte, F.; Paton, R. S. Computing Organic Stereoselectivity – from Concepts to Quantitative Calculations and Predictions. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (22), 6093–6107. <https://doi.org/10.1039/C6CS00573J>.
- (100) Harper, K. C.; Sigman, M. S. Predicting and Optimizing Asymmetric Catalyst Performance Using the Principles of Experimental Design and Steric Parameters. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2011**, *108* (6), 2179–2183. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013331108>.
- (101) Brocksom, T. J.; Alves, L. de C.; Wulf, G. D. O Prêmio Nobel de Química em 2010: União Direta de Carbonos sp² e sp. *QUÍMICA NOVA NA ESCOLA* **2010**, *32*.
- (102) Heck, R. F. Acylation, Methylation, and Carboxyalkylation of Olefins by Group VIII Metal Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (20), 5518–5526. <https://doi.org/10.1021/ja01022a034>.
- (103) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. *BCSJ* **1971**, *44* (2), 581–581. <https://doi.org/10.1246/bcsj.44.581>.
- (104) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, and S. *Organic Chemistry*, Second Edition, Second Edition.; Oxford University Press: Oxford, New York, 2012.
- (105) Batalha, P. N.; Sagrillo, F. S.; Gama, I. L. Acoplamento Cruzado C-C: Novas Metodologias, Aplicações e Descobertas ao Longo dos Últimos Anos. *Revista Virtual de Química* **2014**, *6* (2), 494–550.
- (106) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. Highly General Stereo-, Regio-, and Chemo-Selective Synthesis of Terminal and Internal Conjugated Enynes by the Pd-Catalysed Reaction of Alkynylzinc Reagents with Alkenyl Halides. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, No. 19, 683–684. <https://doi.org/10.1039/C39770000683>.
- (107) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. Selective Carbon-Carbon Bond Formation via Transition Metal Catalysis. 3. A Highly Selective Synthesis of Unsymmetrical Biaryls and Diarylmethanes by the Nickel- or Palladium-Catalyzed Reaction of Aryl- and Benzylzinc Derivatives with Aryl Halides. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (10), 1821–1823. <https://doi.org/10.1021/jo00430a041>.
- (108) Zhou, J. (Steve); Fu, G. C. Cross-Couplings of Unactivated Secondary Alkyl Halides: Room-Temperature Nickel-Catalyzed Negishi Reactions of Alkyl Bromides and

- Iodides. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (48), 14726–14727. <https://doi.org/10.1021/ja0389366>.
- (109) Gavryushin, A.; Kofink, C.; Manolikakes, G.; Knochel, P. Efficient Cross-Coupling of Functionalized Arylzinc Halides Catalyzed by a Nickel Chloride–Diethyl Phosphite System. *Org. Lett.* **2005**, *7* (22), 4871–4874. <https://doi.org/10.1021/ol051615+>.
- (110) Miyaura, N.; Suzuki, A. Stereoselective Synthesis of Arylated (E)-Alkenes by the Reaction of Alk-1-Enylboranes with Aryl Halides in the Presence of Palladium Catalyst. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, No. 19, 866–867. <https://doi.org/10.1039/C39790000866>.
- (111) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A New Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkenyl or 1-Alkynyl Halides. *Tetrahedron Letters* **1979**, *20* (36), 3437–3440. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)95429-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)95429-2).
- (112) Chen, Z.; Vorobyeva, E.; Mitchell, S.; Fako, E.; Ortuño, M. A.; López, N.; Collins, S. M.; Midgley, P. A.; Richard, S.; Vilé, G.; Pérez-Ramírez, J. A Heterogeneous Single-Atom Palladium Catalyst Surpassing Homogeneous Systems for Suzuki Coupling. *Nature Nanotech* **2018**, *13* (8), 702–707. <https://doi.org/10.1038/s41565-018-0167-2>.
- (113) Wollaston, W. H. On a New Metal, Found in Crude Platina. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* **1804**, *94*, 419–430.
- (114) Dennis, L. M. Researches Upon The Phenomena Of Oxidation and Chemical Properties of Gases. By Francis C. Phillips. *J. Am. Chem. Soc.* **1893**, *15* (5), 292–295. <https://doi.org/10.1021/ja02115a012>.
- (115) 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. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, *66* (34), 8914–8934. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b03792>.
- (116) Keith, J. A.; Henry, P. M. The Mechanism of the Wacker Reaction: A Tale of Two Hydroxypalladations. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48* (48), 9038–9049. <https://doi.org/10.1002/anie.200902194>.
- (117) 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* **1962**, *1* (2), 80–88. <https://doi.org/10.1002/anie.196200801>.
- (118) McDonald, R. I.; Liu, G.; Stahl, S. S. Palladium(II)-Catalyzed Alkene Functionalization via Nucleopalladation: Stereochemical Pathways and Enantioselective Catalytic Applications. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (4), 2981–3019. <https://doi.org/10.1021/cr100371y>.
- (119) Zeni, G.; Larock, R. C. Synthesis of Heterocycles via Palladium π -Olefin and π -Alkyne Chemistry. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (5), 2285–2310. <https://doi.org/10.1021/cr020085h>.
- (120) Biemolt, J.; Ruijter, E. Advances in Palladium-Catalyzed Cascade Cyclizations. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2018**, *360* (20), 3821–3871. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800526>.
- (121) Baldwin, J. E. Rules for Ring Closure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, No. 18, 734–736. <https://doi.org/10.1039/C39760000734>.
- (122) Alabugin, I. V.; Gilmore, K. Finding the Right Path: Baldwin “Rules for Ring Closure” and Stereoelectronic Control of Cyclizations. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (96), 11246–11250. <https://doi.org/10.1039/C3CC43872D>.
- (123) Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. 5-Endo-Trigonal Reactions: A Disfavoured Ring Closure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, No. 18, 736–738. <https://doi.org/10.1039/C39760000736>.
- (124) Jensen, K. H.; Sigman, M. S. Mechanistic Approaches to Palladium-Catalyzed Alkene Difunctionalization Reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (22), 4083–4088. <https://doi.org/10.1039/B813246A>.

- (125) Vasseur, A.; Muzart, J.; Le Bras, J. Ubiquitous Benzoquinones, Multitalented Compounds for Palladium-Catalyzed Oxidative Reactions. *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, 2015 (19), 4053–4069. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500080>.
- (126) Campbell, A. N.; Stahl, S. S. Overcoming the “Oxidant Problem”: Strategies to Use O₂ as the Oxidant in Organometallic C–H Oxidation Reactions Catalyzed by Pd (and Cu). *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45 (6), 851–863. <https://doi.org/10.1021/ar2002045>.
- (127) McCann, S. D.; Stahl, S. S. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidations of Organic Molecules: Pathways for Two-Electron Oxidation with a Four-Electron Oxidant and a One-Electron Redox-Active Catalyst. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48 (6), 1756–1766. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00060>.
- (128) Salazar, C. A.; Flesch, K. N.; Haines, B. E.; Zhou, P. S.; Musaev, D. G.; Stahl, S. S. Tailored Quinones Support High-Turnover Pd Catalysts for Oxidative C–H Arylation with O₂. *Science* **2020**, 370 (6523), 1454–1460. <https://doi.org/10.1126/science.abd1085>.
- (129) Hosokawa, T.; Miyagi, S.; Murahashi, S.-I.; Sonoda, A. Palladium(II)-Catalysed Asymmetric Cyclisation of 2-Allylphenols by the Use of Optically Active β -Pinene. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, No. 16, 687–688. <https://doi.org/10.1039/C39780000687>.
- (130) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. Catalytic Asymmetric Wacker-Type Cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119 (21), 5063–5064. <https://doi.org/10.1021/ja9701366>.
- (131) Shetgaonkar, S. E.; Mangain, R.; Kikushima, K.; Dohi, T.; Singh, F. V. Palladium-Catalyzed Organic Reactions Involving Hypervalent Iodine Reagents. *Molecules* **2022**, 27 (12), 3900. <https://doi.org/10.3390/molecules27123900>.
- (132) Rani, N.; Soni, R.; Sihag, M.; Kinger, M.; Aneja, D. K. Combined Approach of Hypervalent Iodine Reagents and Transition Metals in Organic Reactions. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2022**, 364 (11), 1798–1848. <https://doi.org/10.1002/adsc.202200088>.
- (133) Zeni, G.; Larock, R. C. Synthesis of Heterocycles via Palladium-Catalyzed Oxidative Addition. *Chem. Rev.* **2006**, 106 (11), 4644–4680. <https://doi.org/10.1021/cr0683966>.
- (134) Wang, X.; Lu, Y.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. Pd(II)-Catalyzed Hydroxyl-Directed C–H Activation/C–O Cyclization: Expedient Construction of Dihydrobenzofurans. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (35), 12203–12205. <https://doi.org/10.1021/ja105366u>.
- (135) Tietze, L. F.; Sommer, K. M.; Zinngrebe, J.; Stecker, F. Palladium-Catalyzed Enantioselective Domino Reaction for the Efficient Synthesis of Vitamin E. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, 44 (2), 257–259. <https://doi.org/10.1002/anie.200461629>.
- (136) Tietze, L. F.; Stecker, F.; Zinngrebe, J.; Sommer, K. M. Enantioselective Palladium-Catalyzed Total Synthesis of Vitamin E by Employing a Domino Wacker–Heck Reaction. *Chemistry – A European Journal* **2006**, 12 (34), 8770–8776. <https://doi.org/10.1002/chem.200600849>.
- (137) Takenaka, K.; Tanigaki, Y.; Patil, M. L.; Rao, C. V. L.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H. Enantioselective 6-Endo-Trig Wacker-Type Cyclization of 2-Geranylphenols: Application to a Facile Synthesis of (–)-Cordiachromene. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21 (7), 767–770. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.04.060>.
- (138) Larock, R. C.; Leung, W.-Y.; Stolz-Dunn, S. Synthesis of Aryl-Substituted Aldehydes and Ketones via Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Halides and Non-Allylic Unsaturated Alcohols. *Tetrahedron Letters* **1989**, 30 (48), 6629–6632. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)70636-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)70636-8).

- (139) Hay, M. B.; Hardin, A. R.; Wolfe, J. P. Palladium-Catalyzed Synthesis of Tetrahydrofurans from γ -Hydroxy Terminal Alkenes: Scope, Limitations, and Stereoselectivity. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (8), 3099–3107. <https://doi.org/10.1021/jo050022+>.
- (140) Wolfe, J. P.; Rossi, M. A. Stereoselective Synthesis of Tetrahydrofurans via the Palladium-Catalyzed Reaction of Aryl Bromides with γ -Hydroxy Alkenes: Evidence for an Unusual Intramolecular Olefin Insertion into a Pd(Ar)(OR) Intermediate. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (6), 1620–1621. <https://doi.org/10.1021/ja0394838>.
- (141) Gadge, S. T.; Bhanage, B. M. Recent Developments in Palladium Catalysed Carbonylation Reactions. *RSC Adv.* **2014**, *4* (20), 10367–10389. <https://doi.org/10.1039/C3RA46273K>.
- (142) Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. Palladium-Catalyzed Carbonylative Coupling Reactions between Ar–X and Carbon Nucleophiles. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (10), 4986–5009. <https://doi.org/10.1039/C1CS15109F>.
- (143) Wang, Q.; Huang, L.; Wu, X.; Jiang, H. Nucleopalladation Triggering the Oxidative Heck Reaction: A General Strategy to Diverse β -Indole Ketones. *Org. Lett.* **2013**, *15* (23), 5940–5943. <https://doi.org/10.1021/ol4027683>.
- (144) Wu, X.-F.; Fang, X.; Wu, L.; Jackstell, R.; Neumann, H.; Beller, M. Transition-Metal-Catalyzed Carbonylation Reactions of Olefins and Alkynes: A Personal Account. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (4), 1041–1053. <https://doi.org/10.1021/ar400222k>.
- (145) Peng, J.-B.; Wu, X.-F. Ligand- and Solvent-Controlled Regio- and Chemodivergent Carbonylative Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (5), 1152–1160. <https://doi.org/10.1002/anie.201709807>.
- (146) Tamaru, Y.; Tanigawa, H.; Itoh, S.; Kimura, M.; Tanaka, S.; Fugami, K.; Sekiyama, T.; Yoshida, Z. Palladium(II)-Catalyzed Oxidative Aminocarbonylation of Unsaturated Carbamates. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33* (5), 631–634. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)92329-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)92329-3).
- (147) Harayama, H.; Okuno, H.; Takahashi, Y.; Kimura, M.; Fugami, K.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. Chemoselective Intramolecular Aminocarbonylation of Unsaturated Amides under Wacker-Type Conditions. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37* (40), 7287–7290. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)01650-4](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)01650-4).
- (148) Harayama, H.; Abe, A.; Sakado, T.; Kimura, M.; Fugami, K.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. Palladium(II)-Catalyzed Intramolecular Aminocarbonylation of Endo-Carbamates under Wacker-Type Conditions. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (7), 2113–2122. <https://doi.org/10.1021/jo961988b>.
- (149) Tamaru, Yoshinao.; Hojo, Makoto.; Higashimura, Hideyuki.; Yoshida, Zenichi. Urea as the Most Reactive and Versatile Nitrogen Nucleophile for the Palladium(2+)-Catalyzed Cyclization of Unsaturated Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (12), 3994–4002. <https://doi.org/10.1021/ja00220a044>.
- (150) T, M.; Y, U.; K, I. Palladium-Catalyzed Carbonylation of Homoallylic Amine Derivatives in the Presence of a Copper Co-Catalyst. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2003**, *76* (6), 1251–1256.
- (151) Shinohara, T.; Arai, M. A.; Wakita, K.; Arai, T.; Sasai, H. The First Enantioselective Intramolecular Aminocarbonylation of Alkenes Promoted by Pd(II)-Spiro Bis(Isoxazoline) Catalyst. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44* (4), 711–714. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02650-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02650-3).
- (152) Cernak, T. A.; Lambert, T. H. Multicatalytic Synthesis of α -Pyrrolidinyl Ketones via a Tandem Palladium(II)/Indium(III)-Catalyzed Aminochlorocarbonylation/Friedel–Crafts Acylation Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (9), 3124–3125. <https://doi.org/10.1021/ja809897f>.

- (153) Minter, A. R.; Fuller, A. A.; Mapp, A. K. A Concise Approach to Structurally Diverse β -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (23), 6846–6847. <https://doi.org/10.1021/ja0298747>.
- (154) Jiang, D.; Chen, Y. Reduction of Δ^2 -Isoxazolines to β -Hydroxy Ketones with Iron and Ammonium Chloride as Reducing Agent. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (22), 9181–9183. <https://doi.org/10.1021/jo801831c>.
- (155) Kuntz, E. A.; Kammanadiminti, S. Safety Evaluation of Lotilaner in Dogs after Oral Administration as Flavoured Chewable Tablets (CredelioTM). *Parasites & Vectors* **2017**, *10* (1), 538. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2468-y>.
- (156) McTier, T. L.; Chubb, N.; Curtis, M. P.; Hedges, L.; Inskeep, G. A.; Knauer, C. S.; Menon, S.; Mills, B.; Pullins, A.; Zinser, E.; Woods, D. J.; Meeus, P. Discovery of Sarolaner: A Novel, Orally Administered, Broad-Spectrum, Isoxazoline Ectoparasiticide for Dogs. *Veterinary Parasitology* **2016**, *222*, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.02.019>.
- (157) Wityak, J.; Sielecki, T. M.; Pinto, D. J.; Emmett, G.; Sze, J. Y.; Liu, J.; Tobin, A. E.; Wang, S.; Jiang, B.; Ma, P.; Mousa, S. A.; Wexler, R. R.; Olson, R. E. Discovery of Potent Isoxazoline Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **1997**, *40* (1), 50–60. <https://doi.org/10.1021/jm960626t>.
- (158) Mohammed, S.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B. Metal-Free DBU Promoted Regioselective Synthesis of Isoxazoles and Isoxazolines. *RSC Adv.* **2014**, *5* (5), 3470–3473. <https://doi.org/10.1039/C4RA14694H>.
- (159) Kai, H.; Matsumoto, H.; Hattori, N.; Takase, A.; Fujiwara, T.; Sugimoto, H. Anti-Influenza Virus Activities of 2-Alkoxyimino-N-(2-Isoxazolin-3-Ylmethyl)Acetamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11* (15), 1997–2000. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)00362-6](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)00362-6).
- (160) Al-Abed, Y.; Dabideen, D.; Aljabari, B.; Valster, A.; Messmer, D.; Ochani, M.; Tanovic, M.; Ochani, K.; Bacher, M.; Nicoletti, F.; Metz, C.; Pavlov, V. A.; Miller, E. J.; Tracey, K. J. ISO-1 Binding to the Tautomerase Active Site of MIF Inhibits Its Pro-Inflammatory Activity and Increases Survival in Severe Sepsis *. *Journal of Biological Chemistry* **2005**, *280* (44), 36541–36544. <https://doi.org/10.1074/jbc.C500243200>.
- (161) Han, L.; Zhang, B.; Xiang, C.; Yan, J. One-Pot Synthesis of Isoxazolines from Aldehydes Catalyzed by Iodobenzene. *Synthesis* **2013**, 503–509. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1340464>.
- (162) Aoyama, T.; Itoh, K.; Hanzawa, T.; Meguro, N.; Osanai, M.; Hayakawa, M.; Ouchi, A. A Simple and Efficient One-Pot Synthesis of 3-Acylisoxazolines from Alcohols and α -Nitro Ketones in the Presence of NaHSO₄/SiO₂. *European Journal of Organic Chemistry* **2018**, *2018* (45), 6363–6368. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801196>.
- (163) Kotian, S. Y.; Abishad, P. M.; Byrappa, K.; Rai, K. M. L. Potassium Iodate (KIO₃) as a Novel Reagent for the Synthesis of Isoxazolines: Evaluation of Antimicrobial Activity of the Products. *J Chem Sci* **2019**, *131* (6), 46. <https://doi.org/10.1007/s12039-019-1622-9>.
- (164) Zhao, S.; Wang, H.; Sun, S.; Guo, H.; Chen, Z.; Wang, J.; Wang, L.; Liang, S.; Wang, G. An Efficient Synthesis of 2-Isoxazolines from α -Haloketone Oximes and Dimethyl Sulfonium Salts. *Tetrahedron Letters* **2019**, *60* (4), 382–385. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.12.062>.
- (165) Dong, K.-Y.; Qin, H.-T.; Bao, X.-X.; Liu, F.; Zhu, C. Oxime-Mediated Facile Access to 5-Methylisoxazoles and Applications in the Synthesis of Valdecocix and Oxacillin. *Org. Lett.* **2014**, *16* (20), 5266–5268. <https://doi.org/10.1021/ol502246t>.

- (166) Jiang, D.; Peng, J.; Chen, Y. Pd-Catalyzed Carboetherification of β,γ -Unsaturated Oximes: A Novel Approach to Δ^2 -Isoxazolines. *Org. Lett.* **2008**, *10* (9), 1695–1698. <https://doi.org/10.1021/ol8002173>.
- (167) Zhu, M.-K.; Zhao, J.-F.; Loh, T.-P. Palladium-Catalyzed Oxime Assisted Intramolecular Dioxygenation of Alkenes with 1 Atm of Air as the Sole Oxidant. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (18), 6284–6285. <https://doi.org/10.1021/ja100716x>.
- (168) Mosher, M. D.; Emmerich, L. G.; Frost, K. S.; Anderson, B. Δ^2 -Isoxazolines from β,Γ -unsaturated Oximes. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2006**, *43* (3), 535–539. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570430303>.
- (169) Ukaji, Y.; Sada, K.; Inomata, K. Enantioselective Synthesis of 2-Isoxazolines via Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxide to Achiral Allyl Alcohol. *Chem. Lett.* **1993**, *22* (11), 1847–1850. <https://doi.org/10.1246/cl.1993.1847>.
- (170) Shimizu, M.; Ukaji, Y.; Inomata, K. Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides to an Achiral Allyl Alcohol Utilizing Diisopropyl Tartrate as a Chiral Auxiliary. *Chem. Lett.* **1996**, *25* (6), 455–456. <https://doi.org/10.1246/cl.1996.455>.
- (171) Yoshida, Y.; Ukaji, Y.; Fujinami, S.; Inomata, K. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides to γ -Substituted Allylic Alcohols. *Chem. Lett.* **1998**, *27* (10), 1023–1024. <https://doi.org/10.1246/cl.1998.1023>.
- (172) Tsuji, M.; Ukaji, Y.; Inomata, K. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxides Generated in Situ by Direct Oxidation of Aldoximes. *Chem. Lett.* **2002**, *31* (11), 1112–1113. <https://doi.org/10.1246/cl.2002.1112>.
- (173) Brinkmann, Y.; Madhushaw, R. J.; Jazzar, R.; Bernardinelli, G.; Kündig, E. P. Chiral Ruthenium Lewis Acid-Catalyzed Nitrile Oxide Cycloadditions. *Tetrahedron* **2007**, *63* (35), 8413–8419. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.06.033>.
- (174) Sibi, M. P.; Itoh, K.; Jasperse, C. P. Chiral Lewis Acid Catalysis in Nitrile Oxide Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (17), 5366–5367. <https://doi.org/10.1021/ja0318636>.
- (175) Suga, H.; Adachi, Y.; Fujimoto, K.; Furihata, Y.; Tsuchida, T.; Kakehi, A.; Baba, T. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrile Oxides Catalyzed by Chiral Binaphthylidimine-Ni(II) Complexes. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (3), 1099–1113. <https://doi.org/10.1021/jo802392c>.
- (176) Lian, X.; Guo, S.; Wang, G.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. Asymmetric Synthesis of Spiro[Isoxazolin-3,3'-Oxindoles] via the Catalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrile Oxides. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (16), 7703–7710. <https://doi.org/10.1021/jo5012625>.
- (177) Li, X.-T.; Gu, Q.-S.; Dong, X.-Y.; Meng, X.; Liu, X.-Y. A Copper Catalyst with a Cinchona-Alkaloid-Based Sulfonamide Ligand for Asymmetric Radical Oxytrifluoromethylation of Alkenyl Oximes. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (26), 7668–7672. <https://doi.org/10.1002/anie.201804315>.
- (178) Wang, L.; Zhang, K.; Wang, Y.; Li, W.; Chen, M.; Zhang, J. Enantioselective Synthesis of Isoxazolines Enabled by Palladium-Catalyzed Carboetherification of Alkenyl Oximes. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59* (11), 4421–4427. <https://doi.org/10.1002/anie.201912408>.
- (179) Carmona, R. C.; Köster, O. D.; Correia, C. R. D. Chiral N,N Ligands Enabling Palladium-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Heck–Matsuda Carbonylation Reactions by Sequential Migratory and CO Insertions. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (37), 12067–12070. <https://doi.org/10.1002/anie.201805831>.
- (180) Faulkner, A.; Scott, J. S.; Bower, J. F. An Umpolung Approach to Alkene Carboamination: Palladium Catalyzed 1,2-Amino-Acylation, -Carboxylation, -

- Arylation, -Vinylolation, and -Alkynylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (22), 7224–7230. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b03732>.
- (181) Seashore-Ludlow, B.; Somfai, P. Domino Carbopalladation–Carbonylation: Generating Quaternary Stereocenters While Controlling β -Hydride Elimination. *Org. Lett.* **2010**, *12* (17), 3732–3735. <https://doi.org/10.1021/ol1009703>.
- (182) Aggarwal, V. K.; Davies, P. W.; Schmidt, A. T. Asymmetric Synthesis of Avenaciolide via Cascade Palladium Catalysed Cyclisation–Carbonylation of Bromodienes. *Chem. Commun.* **2004**, No. 10, 1232–1233. <https://doi.org/10.1039/B403183K>.
- (183) Aggarwal, V. K.; Davies, P. W.; Moss, W. O. A Palladium Catalysed Cyclisation–Carbonylation of Bromodienes: Control in Carbonylation over Facile β -Hydride Elimination. *Chem. Commun.* **2002**, No. 9, 972–973. <https://doi.org/10.1039/B201311H>.
- (184) Norman, A. L.; Mosher, M. D. Enantioselectivity in the Synthesis of 3,5-Disubstituted Δ^2 -Isoxazolines. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49* (26), 4153–4155. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.04.125>.
- (185) Arbuzov, B. A.; Fedotova, N. R.; Zobova, N. N.; Nazyrova, A. Z.; Anan'ev, E. V.; Gorbunov, S. M. Synthesis, Antiinflammatory, and Analgesic Activity of N-Acylurea. *Pharm Chem J* **1989**, *23* (6), 479–481. <https://doi.org/10.1007/BF01145802>.
- (186) Acharya, B. N.; Saraswat, D.; Tiwari, M.; Shrivastava, A. K.; Ghorpade, R.; Bapna, S.; Kaushik, M. P. Synthesis and Antimalarial Evaluation of 1, 3, 5-Trisubstituted Pyrazolines. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45* (2), 430–438. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.10.023>.
- (187) Zhang, X.; Li, X.; Allan, G. F.; Sbriscia, T.; Linton, O.; Lundeen, S. G.; Sui, Z. Design, Synthesis, and in Vivo SAR of a Novel Series of Pyrazolines as Potent Selective Androgen Receptor Modulators. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (16), 3857–3869. <https://doi.org/10.1021/jm0613976>.
- (188) Marella, A.; Ali, M. R.; Alam, M. T.; Saha, R.; Tanwar, O.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M.; Alam, M. M. Pyrazolines: A Biological Review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **13** (6), 921–931.
- (189) Küchenthal, C.-H.; Maison, W. Synthesis of Cyclic Hydrazino α -Carboxylic Acids. *Synthesis* **2010**, 719–740. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1218652>.
- (190) Chen, J.-R.; Dong, W.-R.; Candy, M.; Pan, F.-F.; Jörres, M.; Bolm, C. Enantioselective Synthesis of Dihydropyrazoles by Formal [4+1] Cycloaddition of in Situ-Derived Azoalkenes and Sulfur Ylides. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (16), 6924–6927. <https://doi.org/10.1021/ja301196x>.
- (191) Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Favi, G.; Mantellini, F.; Mantenuto, S.; Nicolini, S. Interceptive [4 + 1] Annulation of in Situ Generated 1,2-Diaza-1,3-Dienes with Diazo Esters: Direct Access to Substituted Mono-, Bi-, and Tricyclic 4,5-Dihydropyrazoles. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (17), 8331–8338. <https://doi.org/10.1021/jo5016097>.
- (192) Huang, R.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. PPh₃-Mediated [4 + 2]- and [4 + 1]-Annulations of Maleimides with Azoalkenes: Access to Fused Tetrahydropyridazine/Pyrrolidinedione and Spiro-Dihydropyrazole/Pyrrolidinedione Derivatives. *Org. Lett.* **2017**, *19* (5), 1176–1179. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00215>.
- (193) Wang, Z.; Yang, Y.; Gao, F.; Wang, Z.; Luo, Q.; Fang, L. Synthesis of 5-(Trifluoromethyl)Pyrazolines by Formal [4 + 1]-Annulation of Fluorinated Sulfur Ylides and Azoalkenes. *Org. Lett.* **2018**, *20* (4), 934–937. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03811>.
- (194) Sibi, M. P.; Stanley, L. M.; Jasperse, C. P. An Entry to a Chiral Dihydropyrazole Scaffold: Enantioselective [3 + 2] Cycloaddition of Nitrile Imines. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (23), 8276–8277. <https://doi.org/10.1021/ja051650b>.

- (195) Wang, G.; Liu, X.; Huang, T.; Kuang, Y.; Lin, L.; Feng, X. Asymmetric Catalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrile Imines for the Synthesis of Chiral Spiro-Pyrazoline-Oxindoles. *Org. Lett.* **2013**, *15* (1), 76–79. <https://doi.org/10.1021/ol303097j>.
- (196) Gerten, A. L.; Slade, M. C.; Pugh, K. M.; Stanley, L. M. Catalytic, Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrile Imines with Methyleneindolinones. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (45), 7834–7837. <https://doi.org/10.1039/C3OB41815D>.
- (197) Liu, H.; Jia, H.; Wang, B.; Xiao, Y.; Guo, H. Synthesis of Spirobidihydropyrazole through Double 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrilimines with Allenates. *Org. Lett.* **2017**, *19* (18), 4714–4717. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01961>.
- (198) Su, Y.; Zhao, Y.; Chang, B.; Zhao, X.; Zhang, R.; Liu, X.; Huang, D.; Wang, K.-H.; Huo, C.; Hu, Y. [3 + 2] Cycloaddition of Para-Quinone Methides with Nitrile Imines: Approach to Spiro-Pyrazoline-Cyclohexadienones. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (11), 6719–6728. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b00434>.
- (199) Tu, L.; Gao, L.; Wang, X.; Shi, R.; Ma, R.; Li, J.; Lan, X.; Zheng, Y.; Liu, J. [3 + 2] Cycloaddition of Nitrile Imines with Enamides: An Approach to Functionalized Pyrazolines and Pyrazoles. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (1), 559–573. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02244>.
- (200) Kou, X.; Shao, Q.; Ye, C.; Yang, G.; Zhang, W. Asymmetric Aza-Wacker-Type Cyclization of N-Ts Hydrazine-Tethered Tetrasubstituted Olefins: Synthesis of Pyrazolines Bearing One Quaternary or Two Vicinal Stereocenters. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (24), 7587–7597. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b02865>.
- (201) Yang, M.-N.; Yan, D.-M.; Zhao, Q.-Q.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. Synthesis of Dihydropyrazoles via Ligand-Free Pd-Catalyzed Alkene Aminoarylation of Unsaturated Hydrazones with Diaryliodonium Salts. *Org. Lett.* **2017**, *19* (19), 5208–5211. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02480>.
- (202) Chen, J.; Yang, M.-N.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. Palladium-Catalyzed Ring-Forming Alkene Aminoarylation of Unsaturated Hydrazones and Sulfonamides. *Org. Lett.* **2018**, *20* (11), 3314–3318. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01208>.
- (203) Alexander Hill, E.; Boyd, W. A.; Desai, H.; Darki, A.; Bivens, L. Infrared and Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic Studies of the Structure and Dynamics of Allylic Magnesium Compounds. *Journal of Organometallic Chemistry* **1996**, *514* (1), 1–11. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(95\)06014-N](https://doi.org/10.1016/0022-328X(95)06014-N).
- (204) Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. Sulfur Trioxide in the Oxidation of Alcohols by Dimethyl Sulfoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (21), 5505–5507. <https://doi.org/10.1021/ja00997a067>.
- (205) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. A User-Friendly Entry to 2-Iodoxybenzoic Acid (IBX). *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (12), 4537–4538. <https://doi.org/10.1021/jo9824596>.
- (206) Hu, X.-Q.; Chen, J.; Chen, J.-R.; Yan, D.-M.; Xiao, W.-J. Organophotocatalytic Generation of N- and O-Centred Radicals Enables Aerobic Oxyamination and Dioxygenation of Alkenes. *Chemistry – A European Journal* **2016**, *22* (40), 14141–14146. <https://doi.org/10.1002/chem.201602597>.
- (207) Maggi, R.; Lanari, D.; Oro, C.; Sartori, G.; Vaccaro, L. Heterogeneous Bisoxazoline/Copper Complex: A Green Catalyst for the Enantioselective Reaction of Nitromethane with Substituted Benzaldehydes. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, *2011* (28), 5551–5554. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201100702>.
- (208) Steinhoff, B. A.; King, A. E.; Stahl, S. S. Unexpected Roles of Molecular Sieves in Palladium-Catalyzed Aerobic Alcohol Oxidation. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (5), 1861–1868. <https://doi.org/10.1021/jo052192s>.

- (209) Nishimura, T.; Maeda, Y.; Kakiuchi, N.; Uemura, S. Palladium(II)-Catalysed Oxidation of Alcohols under an Oxygen Atmosphere in a Fluorous Biphasic System (FBS). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, No. 24, 4301–4305. <https://doi.org/10.1039/B006874H>.
- (210) Friis, S. D.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. The Development and Application of Two-Chamber Reactors and Carbon Monoxide Precursors for Safe Carbonylation Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (4), 594–605. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00471>.
- (211) Wang, D.; Weinstein, A. B.; White, P. B.; Stahl, S. S. Ligand-Promoted Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidation Reactions. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (5), 2636–2679. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00334>.
- (212) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. C₂-Symmetric Chiral Bis(Oxazoline) Ligands in Asymmetric Catalysis. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (9), 3561–3651. <https://doi.org/10.1021/cr0505324>.
- (213) Yang, G.; Zhang, W. Renaissance of Pyridine-Oxazolines as Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (5), 1783–1810. <https://doi.org/10.1039/C7CS00615B>.
- (214) Pfaltz, A.; Drury, W. J. Design of Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis: From C₂-Symmetric P,P- and N,N-Ligands to Sterically and Electronically Nonsymmetrical P,N-Ligands. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2004**, *101* (16), 5723–5726. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307152101>.
- (215) Liu, E.-C.; Topczewski, J. J. Enantioselective Copper Catalyzed Alkyne–Azide Cycloaddition by Dynamic Kinetic Resolution. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (13), 5135–5138. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b01091>.
- (216) Denmark, S. E.; Stiff, C. M. Effect of Ligand Structure in the Bisoxazoline Mediated Asymmetric Addition of Methyllithium to Imines. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (18), 5875–5878. <https://doi.org/10.1021/jo0007175>.
- (217) de Oliveira Silva, J.; Angnes, R. A.; Menezes da Silva, V. H.; Servilha, B. M.; Adeel, M.; Braga, A. A. C.; Aponick, A.; Correia, C. R. D. Intermolecular Noncovalent Hydroxy-Directed Enantioselective Heck Desymmetrization of Cyclopentenol: Computationally Driven Synthesis of Highly Functionalized Cis-4-Arylcyclopentenol Scaffolds. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (5), 2010–2018. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02846>.
- (218) de Azambuja, F.; Carmona, R. C.; Chorro, T. H. D.; Heerdt, G.; Correia, C. R. D. Noncovalent Substrate-Directed Enantioselective Heck Reactions: Synthesis of S- and P-Stereogenic Heterocycles. *Chemistry – A European Journal* **2016**, *22* (32), 11205–11209. <https://doi.org/10.1002/chem.201602572>.
- (219) Angnes, R. A.; Oliveira, J. M.; Oliveira, C. C.; Martins, N. C.; Correia, C. R. D. Stereoselective Synthesis of Aryl Cyclopentene Scaffolds by Heck–Matsuda Desymmetrization of 3-Cyclopentenol. *Chemistry – A European Journal* **2014**, *20* (41), 13117–13121. <https://doi.org/10.1002/chem.201404159>.
- (220) Oliveira, C. C.; Angnes, R. A.; Correia, C. R. D. Intermolecular Enantioselective Heck–Matsuda Arylations of Acyclic Olefins: Application to the Synthesis of β -Aryl- γ -Lactones and β -Aryl Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (9), 4373–4385. <https://doi.org/10.1021/jo400378g>.
- (221) Li, M.-B.; Posevins, D.; Geoffroy, A.; Zhu, C.; Bäckvall, J.-E. Efficient Heterogeneous Palladium-Catalyzed Oxidative Cascade Reactions of Enallenols to Furan and Oxaborole Derivatives. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59* (5), 1992–1996. <https://doi.org/10.1002/anie.201911462>.
- (222) Burgos, C. H.; Barder, T. E.; Huang, X.; Buchwald, S. L. Significantly Improved Method for the Pd-Catalyzed Coupling of Phenols with Aryl Halides: Understanding

- Ligand Effects. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (26), 4321–4326. <https://doi.org/10.1002/anie.200601253>.
- (223) Anderson, K. W.; Ikawa, T.; Tundel, R. E.; Buchwald, S. L. The Selective Reaction of Aryl Halides with KOH: Synthesis of Phenols, Aromatic Ethers, and Benzofurans. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (33), 10694–10695. <https://doi.org/10.1021/ja0639719>.
- (224) Anderson, K. W.; Tundel, R. E.; Ikawa, T.; Altman, R. A.; Buchwald, S. L. Monodentate Phosphines Provide Highly Active Catalysts for Pd-Catalyzed C–N Bond-Forming Reactions of Heteroaromatic Halides/Amines and (H)N-Heterocycles. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (39), 6523–6527. <https://doi.org/10.1002/anie.200601612>.
- (225) Billingsley, K.; Buchwald, S. L. Highly Efficient Monophosphine-Based Catalyst for the Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Reaction of Heteroaryl Halides and Heteroaryl Boronic Acids and Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (11), 3358–3366. <https://doi.org/10.1021/ja068577p>.
- (226) Gensch, T.; dos Passos Gomes, G.; Friederich, P.; Peters, E.; Gaudin, T.; Pollice, R.; Jorner, K.; Nigam, A.; Lindner-D’Addario, M.; Sigman, M. S.; Aspuru-Guzik, A. A Comprehensive Discovery Platform for Organophosphorus Ligands for Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (3), 1205–1217. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c09718>.
- (227) Newman-Stonebraker, S. H.; Smith, S. R.; Borowski, J. E.; Peters, E.; Gensch, T.; Johnson, H. C.; Sigman, M. S.; Doyle, A. G. Univariate Classification of Phosphine Ligation State and Reactivity in Cross-Coupling Catalysis. *Science* **2021**, *374* (6565), 301–308. <https://doi.org/10.1126/science.abj4213>.
- (228) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Biaryl Phosphane Ligands in Palladium-Catalyzed Amination. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47* (34), 6338–6361. <https://doi.org/10.1002/anie.200800497>.
- (229) Christmann, U.; Vilar, R. Monoligated Palladium Species as Catalysts in Cross-Coupling Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44* (3), 366–374. <https://doi.org/10.1002/anie.200461189>.
- (230) Ingoglia, B. T.; Wagen, C. C.; Buchwald, S. L. Biaryl Monophosphine Ligands in Palladium-Catalyzed C–N Coupling: An Updated User’s Guide. *Tetrahedron* **2019**, *75* (32), 4199–4211. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.05.003>.
- (231) Melvin, P. R.; Nova, A.; Balcells, D.; Hazari, N.; Tilset, M. DFT Investigation of Suzuki–Miyaura Reactions with Aryl Sulfamates Using a Dialkylbiarylphosphine-Ligated Palladium Catalyst. *Organometallics* **2017**, *36* (18), 3664–3675. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00642>.
- (232) De Jesus Silva, J.; Bartalucci, N.; Jelier, B.; Grosslight, S.; Gensch, T.; Schünemann, C.; Müller, B.; Kamer, P. C. J.; Copéret, C.; Sigman, M. S.; Togni, A. Development and Molecular Understanding of a Pd-Catalyzed Cyanation of Aryl Boronic Acids Enabled by High-Throughput Experimentation and Data Analysis. *Helvetica Chimica Acta* **2021**, *104* (12). <https://doi.org/10.1002/hlca.202100200>.
- (233) Schultz, M. J.; Park, C. C.; Sigman, M. S. A Convenient Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidation of Alcohols at Room Temperature. *Chem. Commun.* **2002**, No. 24, 3034–3035. <https://doi.org/10.1039/B209344H>.
- (234) Schultz, M. J.; Adler, R. S.; Zierkiewicz, W.; Privalov, T.; Sigman, M. S. Using Mechanistic and Computational Studies To Explain Ligand Effects in the Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidation of Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (23), 8499–8507. <https://doi.org/10.1021/ja050949r>.
- (235) Schultz, M. J.; Hamilton, S. S.; Jensen, D. R.; Sigman, M. S. Development and Comparison of the Substrate Scope of Pd-Catalysts for the Aerobic Oxidation of Alcohols. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (9), 3343–3352. <https://doi.org/10.1021/jo0482211>.

- (236) Batt, F.; Bourcet, E.; Kassab, Y.; Fache, F. Selective Aerobic Oxidation of Allylic Alcohols to Carbonyl Compounds Using Catalytic Pd(OAc)₂: High Intramolecular Selectivity. *Synlett* **2007**, 2007 (12), 1869–1872. <https://doi.org/10.1055/s-2007-984498>.
- (237) Zhang, Y.-H.; Shi, B.-F.; Yu, J.-Q. Pd(II)-Catalyzed Olefination of Electron-Deficient Arenes Using 2,6-Dialkylpyridine Ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (14), 5072–5074. <https://doi.org/10.1021/ja900327e>.
- (238) Iwasawa, T.; Tokunaga, M.; Obora, Y.; Tsuji, Y. Homogeneous Palladium Catalyst Suppressing Pd Black Formation in Air Oxidation of Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (21), 6554–6555. <https://doi.org/10.1021/ja031936l>.
- (239) Barboza, A. A.; Dantas, J. A.; Jardim, G. A. M.; Neto, A. C.; Oliveira, W. X. C.; Gensch, T.; Ferreira, M. A. B. Synthesis of Dihydropyrazoles via Pd-Catalyzed Heterocyclization/Carbonylation Reaction: Development and Parameterization Studies. *ChemCatChem* **2022**, 14 (20), e202200894. <https://doi.org/10.1002/cctc.202200894>.
- (240) Balkenhohl, M.; Kölbl, S.; Georgiev, T.; Carreira, E. M. Mn- and Co-Catalyzed Aminocyclizations of Unsaturated Hydrazones Providing a Broad Range of Functionalized Pyrazolines. *JACS Au* **2021**, 1 (7), 919–924. <https://doi.org/10.1021/jacsau.1c00176>.
- (241) Blaisdell, T. P.; Caya, T. C.; Zhang, L.; Sanz-Marco, A.; Morken, J. P. Hydroxyl-Directed Stereoselective Diboration of Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (26), 9264–9267. <https://doi.org/10.1021/ja504228p>.
- (242) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox. Gaussian 09, 2009.
- (243) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals. *Theor Chem Account* **2008**, 120 (1), 215–241. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>.
- (244) E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, P. Karafiloglou, C. R. Landis, and F. Weinhold. NBO 7.0, 2018.
- (245) Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C. A New Hybrid Exchange–Correlation Functional Using the Coulomb-Attenuating Method (CAM-B3LYP). *Chemical Physics Letters* **2004**, 393 (1), 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.06.011>.
- (246) Harper, K. C.; Bess, E. N.; Sigman, M. S. Multidimensional Steric Parameters in the Analysis of Asymmetric Catalytic Reactions. *Nature Chem* **2012**, 4 (5), 366–374. <https://doi.org/10.1038/nchem.1297>.
- (247) Guo, J.-Y.; Minko, Y.; Santiago, C. B.; Sigman, M. S. Developing Comprehensive Computational Parameter Sets To Describe the Performance of Pyridine-Oxazoline and Related Ligands. *ACS Catal.* **2017**, 7 (6), 4144–4151. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b00739>.

- (248) Santiago, C. B.; Guo, J.-Y.; Sigman, M. S. Predictive and Mechanistic Multivariate Linear Regression Models for Reaction Development. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (9), 2398–2412. <https://doi.org/10.1039/C7SC04679K>.
- (249) Kjell Jorner. MORFEUS, 2022. <https://kjelljorner.github.io/morfeus>.
- (250) Ogba, O. M.; Warner, N. C.; O’Leary, D. J.; Grubbs, R. H. Recent Advances in Ruthenium-Based Olefin Metathesis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (12), 4510–4544. <https://doi.org/10.1039/C8CS00027A>.
- (251) *Metathesis in Natural Product Synthesis: Strategies, Substrates and Catalysts* / Wiley. Wiley.com. <https://www.wiley.com/en-gb/Metathesis+in+Natural+Product+Synthesis%3A+Strategies%2C+Substrates+and+Catalysts-p-9783527324408> (accessed 2023-03-27).
- (252) Astruc, D. Olefin Metathesis Reactions: From a Historical Account to Recent Trends. In *Olefin Metathesis*; Grela, K., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2014; pp 1–36. <https://doi.org/10.1002/9781118711613.ch1>.
- (253) *Organometallic Chemistry in Industry: A Practical Approach* / Wiley. Wiley.com. <https://www.wiley.com/en-us/Organometallic+Chemistry+in+Industry%3A+A+Practical+Approach-p-9783527819195> (accessed 2023-03-27).
- (254) Thomas, R. M.; Keitz, B. K.; Champagne, T. M.; Grubbs, R. H. Highly Selective Ruthenium Metathesis Catalysts for Ethenolysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (19), 7490–7496. <https://doi.org/10.1021/ja200246e>.
- (255) van der Klis, F.; Le Nôtre, J.; Blaauw, R.; van Haveren, J.; van Es, D. S. Renewable Linear Alpha Olefins by Selective Ethenolysis of Decarboxylated Unsaturated Fatty Acids. *European Journal of Lipid Science and Technology* **2012**, *114* (8), 911–918. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201200024>.
- (256) Keitz, B. K.; Endo, K.; Patel, P. R.; Herbert, M. B.; Grubbs, R. H. Improved Ruthenium Catalysts for Z-Selective Olefin Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (1), 693–699. <https://doi.org/10.1021/ja210225e>.
- (257) Herbert, M. B.; Marx, V. M.; Pederson, R. L.; Grubbs, R. H. Concise Syntheses of Insect Pheromones Using Z-Selective Cross Metathesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52* (1), 310–314. <https://doi.org/10.1002/anie.201206079>.
- (258) Liu, P.; Xu, X.; Dong, X.; Keitz, B. K.; Herbert, M. B.; Grubbs, R. H.; Houk, K. N. Z-Selectivity in Olefin Metathesis with Chelated Ru Catalysts: Computational Studies of Mechanism and Selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (3), 1464–1467. <https://doi.org/10.1021/ja2108728>.
- (259) Flook, M. M.; Jiang, A. J.; Schrock, R. R.; Müller, P.; Hoveyda, A. H. Z-Selective Olefin Metathesis Processes Catalyzed by a Molybdenum Hexaisopropylterphenoxide Monopyrrolide Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (23), 7962–7963. <https://doi.org/10.1021/ja902738u>.
- (260) Meek, S. J.; O’Brien, R. V.; Llaveria, J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. Catalytic Z-Selective Olefin Cross-Metathesis for Natural Product Synthesis. *Nature* **2011**, *471* (7339), 461–466. <https://doi.org/10.1038/nature09957>.
- (261) Ornelas, C.; Méry, D.; Cloutet, E.; Aranzaes, J. R.; Astruc, D. Cross Olefin Metathesis for the Selective Functionalization, Ferrocenylation, and Solubilization in Water of Olefin-Terminated Dendrimers, Polymers, and Gold Nanoparticles and for a Divergent Dendrimer Construction. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (4), 1495–1506. <https://doi.org/10.1021/ja077392v>.
- (262) Ornelas, C.; Méry, D.; Blais, J.-C.; Cloutet, E.; Ruiz Aranzaes, J.; Astruc, D. Efficient Mono- and Bifunctionalization of Polyolefin Dendrimers by Olefin Metathesis.

- Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44* (45), 7399–7404. <https://doi.org/10.1002/anie.200502848>.
- (263) Brümmer, O.; Rückert, A.; Blechert, S. Olefin Cross-Metathesis with Monosubstituted Olefins. *Chemistry – A European Journal* **1997**, *3* (3), 441–444. <https://doi.org/10.1002/chem.19970030316>.
- (264) Żukowska, K.; Grela, K. Cross Metathesis. In *Olefin Metathesis*; Grela, K., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2014; pp 37–83. <https://doi.org/10.1002/9781118711613.ch2>.
- (265) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. A General Model for Selectivity in Olefin Cross Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (37), 11360–11370. <https://doi.org/10.1021/ja0214882>.
- (266) Nelson, D. J.; Manzini, S.; Urbina-Blanco, C. A.; Nolan, S. P. Key Processes in Ruthenium-Catalysed Olefin Metathesis. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (72), 10355–10375. <https://doi.org/10.1039/C4CC02515F>.
- (267) Müller, D. S.; Baslé, O.; Mauduit, M. A Tutorial Review of Stereoretentive Olefin Metathesis Based on Ruthenium Dithiolate Catalysts. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14* (1), 2999–3010. <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.279>.
- (268) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. Ring-Opening Metathesis Polymerization (ROMP) of Norbornene by a Group VIII Carbene Complex in Protic Media. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (10), 3974–3975. <https://doi.org/10.1021/ja00036a053>.
- (269) Wolf, J.; Stüer, W.; Grünwald, C.; Werner, H.; Schwab, P.; Schulz, M. Ruthenium Trichloride, Tricyclohexyl- Phosphane, 1-Alkynes, Magnesium, Hydrogen, and Water—Ingredients of an Efficient One-Pot Synthesis of Ruthenium Catalysts for Olefin Metathesis. *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37* (8), 1124–1126. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19980504\)37:8<1124::AID-ANIE1124>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980504)37:8<1124::AID-ANIE1124>3.0.CO;2-C).
- (270) Arduengo, A. J. Looking for Stable Carbenes: The Difficulty in Starting Anew. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32* (11), 913–921. <https://doi.org/10.1021/ar980126p>.
- (271) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F. P.; Bertrand, G. Stable Carbenes. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (1), 39–92. <https://doi.org/10.1021/cr940472u>.
- (272) Weskamp, T.; Schattenmann, W. C.; Spiegler, M.; Herrmann, W. A. A Novel Class of Ruthenium Catalysts for Olefin Metathesis. *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37* (18), 2490–2493. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19981002\)37:18<2490::AID-ANIE2490>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19981002)37:18<2490::AID-ANIE2490>3.0.CO;2-X).
- (273) Choi, T.-L.; Grubbs, R. H. Controlled Living Ring-Opening-Metathesis Polymerization by a Fast-Initiating Ruthenium Catalyst. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42* (15), 1743–1746. <https://doi.org/10.1002/anie.200250632>.
- (274) Burtscher, D.; Grela, K. Aqueous Olefin Metathesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48* (3), 442–454. <https://doi.org/10.1002/anie.200801451>.
- (275) Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. A Recyclable Ru-Based Metathesis Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (4), 791–799. <https://doi.org/10.1021/ja983222u>.
- (276) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. Efficient and Recyclable Monomeric and Dendritic Ru-Based Metathesis Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (34), 8168–8179. <https://doi.org/10.1021/ja001179g>.
- (277) Connon, S. J.; Dunne, A. M.; Blechert, S. A Self-Generating, Highly Active, and Recyclable Olefin-Metathesis Catalyst. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (20), 3835–3838. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20021018\)41:20<3835::AID-ANIE3835>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20021018)41:20<3835::AID-ANIE3835>3.0.CO;2-4).

- (278) Dunne, A. M.; Mix, S.; Blechert, S. A Highly Efficient Olefin Metathesis Initiator: Improved Synthesis and Reactivity Studies. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44* (13), 2733–2736. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)00346-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00346-0).
- (279) Grela, K.; Harutyunyan, S.; Michrowska, A. A Highly Efficient Ruthenium Catalyst for Metathesis Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (21), 4038–4040. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20021104\)41:21<4038::AID-ANIE4038>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20021104)41:21<4038::AID-ANIE4038>3.0.CO;2-0).
- (280) Michrowska, A.; Bujok, R.; Harutyunyan, S.; Sashuk, V.; Dolgonos, G.; Grela, K. Nitro-Substituted Hoveyda–Grubbs Ruthenium Carbenes: Enhancement of Catalyst Activity through Electronic Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (30), 9318–9325. <https://doi.org/10.1021/ja048794v>.
- (281) Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Bearing N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (8), 3708–3742. <https://doi.org/10.1021/cr800524f>.
- (282) Berlin, J. M.; Campbell, K.; Ritter, T.; Funk, T. W.; Chlenov, A.; Grubbs, R. H. Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Metathesis to Form Tetrasubstituted Olefins. *Org. Lett.* **2007**, *9* (7), 1339–1342. <https://doi.org/10.1021/ol070194o>.
- (283) Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrodi, Y. Highly Efficient Ruthenium Catalysts for the Formation of Tetrasubstituted Olefins via Ring-Closing Metathesis. *Org. Lett.* **2007**, *9* (8), 1589–1592. <https://doi.org/10.1021/ol0705144>.
- (284) Hong, S. H.; Chlenov, A.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. Double C–H Activation of an N-Heterocyclic Carbene Ligand in a Ruthenium Olefin Metathesis Catalyst. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46* (27), 5148–5151. <https://doi.org/10.1002/anie.200701234>.
- (285) Chung, C. K.; Grubbs, R. H. Olefin Metathesis Catalyst: Stabilization Effect of Backbone Substitutions of N-Heterocyclic Carbene. *Org. Lett.* **2008**, *10* (13), 2693–2696. <https://doi.org/10.1021/ol800824h>.
- (286) Ledoux, N.; Linden, A.; Allaert, B.; Mierde, H. V.; Verpoort, F. Comparative Investigation of Hoveyda–Grubbs Catalysts Bearing Modified N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, *349* (10), 1692–1700. <https://doi.org/10.1002/adsc.200700042>.
- (287) Vehlow, K.; Maechling, S.; Blechert, S. Ruthenium Metathesis Catalysts with Saturated Unsymmetrical N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Organometallics* **2006**, *25* (1), 25–28. <https://doi.org/10.1021/om0508233>.
- (288) Occhipinti, G.; Bjørsvik, H.-R.; Jensen, V. R. Quantitative Structure–Activity Relationships of Ruthenium Catalysts for Olefin Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (21), 6952–6964. <https://doi.org/10.1021/ja060832i>.
- (289) De Jesus Silva, J.; Ferreira, M. A. B.; Fedorov, A.; Sigman, M. S.; Copéret, C. Molecular-Level Insight in Supported Olefin Metathesis Catalysts by Combining Surface Organometallic Chemistry, High Throughput Experimentation, and Data Analysis. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (26), 6717–6723. <https://doi.org/10.1039/D0SC02594A>.
- (290) Negishi, E.; Huang, Z.; Wang, G.; Mohan, S.; Wang, C.; Hattori, H. Recent Advances in Efficient and Selective Synthesis of Di-, Tri-, and Tetrasubstituted Alkenes via Pd-Catalyzed Alkenylation–Carbonyl Olefination Synergy. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (11), 1474–1485. <https://doi.org/10.1021/ar800038e>.
- (291) Siau, W.-Y.; Zhang, Y.; Zhao, Y. Stereoselective Synthesis of Z-Alkenes. In *Stereoselective Alkene Synthesis*; Wang, J., Ed.; Topics in Current Chemistry; Springer: Berlin, Heidelberg, 2012; pp 33–58. https://doi.org/10.1007/128_2012_315.

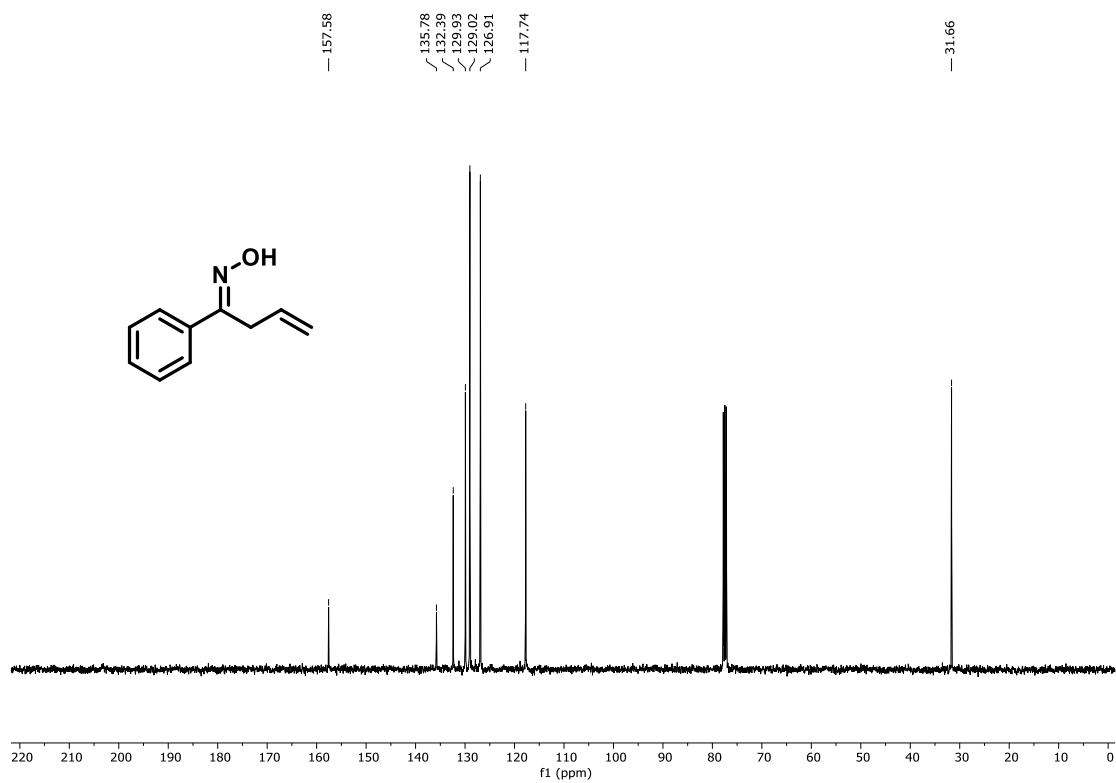
- (292) Shang, G.; Li, W.; Zhang, X. Transition Metal-Catalyzed Homogeneous Asymmetric Hydrogenation. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, 2010; pp 343–436. <https://doi.org/10.1002/9780470584248.ch7>.
- (293) *Copper-Catalyzed Asymmetric Synthesis* / Wiley. Wiley.com. <https://www.wiley.com/en-ie/Copper+Catalyzed+Asymmetric+Synthesis-p-9783527332045> (accessed 2023-03-27).
- (294) Trost, B. M.; Ball, Z. T. Addition of Metalloid Hydrides to Alkynes: Hydrometallation with Boron, Silicon, and Tin. *Synthesis* **2005**, 853–887. <https://doi.org/10.1055/s-2005-861874>.
- (295) Wang, C.; Tobrman, T.; Xu, Z.; Negishi, E. Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of (Z)-Trisubstituted Alkenes via Propyne Bromoboration and Tandem Pd-Catalyzed Cross-Coupling. *Org. Lett.* **2009**, *11* (18), 4092–4095. <https://doi.org/10.1021/ol901566e>.
- (296) Minato, A.; Suzuki, K.; Tamao, K. A Remarkable Steric Effect in Palladium-Catalyzed Grignard Coupling: Regio- and Stereoselective Monoalkylation and -Arylation of 1,1-Dichloro-1-Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (4), 1257–1258. <https://doi.org/10.1021/ja00238a052>.
- (297) Mun, B.; Kim, S.; Yoon, H.; Kim, K. H.; Lee, Y. Total Synthesis of Isohericerin, Isohericenone, and Erinacerin A: Development of a Copper-Catalyzed Methylboronation of Terminal Alkynes. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (12), 6349–6357. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00920>.
- (298) Negishi, E.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. Controlled Carbometalation. 20. Carbometalation Reaction of Alkynes with Organoalene-Zirconocene Derivatives as a Route to Stereo- and Regio-defined Trisubstituted Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (23), 6639–6647. <https://doi.org/10.1021/ja00309a036>.
- (299) Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. Stereocontrolled Synthesis of Tetrasubstituted Olefins. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (11), 4698–4745. <https://doi.org/10.1021/cr050051k>.
- (300) Miyaura, Norio.; Suzuki, Akira. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (7), 2457–2483. <https://doi.org/10.1021/cr00039a007>.
- (301) Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. The B-Alkyl Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction: Development, Mechanistic Study, and Applications in Natural Product Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40* (24), 4544–4568. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20011217\)40:24<4544::AID-ANIE4544>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20011217)40:24<4544::AID-ANIE4544>3.0.CO;2-N).
- (302) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44* (29), 4442–4489. <https://doi.org/10.1002/anie.200500368>.
- (303) Cahiez, G.; Moyeux, A. Cobalt-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (3), 1435–1462. <https://doi.org/10.1021/cr9000786>.
- (304) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. Advances in Transition Metal (Pd,Ni,Fe)-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Using Alkyl-Organometallics as Reaction Partners. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (3), 1417–1492. <https://doi.org/10.1021/cr100327p>.
- (305) Terao, J.; Bando, F.; Kambe, N. Ni-Catalyzed Regioselective Three-Component Coupling of Alkyl Halides, Arylalkynes, or Enynes with R–M (M = MgX', ZnX'). *Chem. Commun.* **2009**, No. 47, 7336–7338. <https://doi.org/10.1039/B918548H>.
- (306) Komeyama, K.; Okamoto, Y.; Takaki, K. Cobalt-Catalyzed Formal [4+2] Cycloaddition of α,α' -Dichloro-Ortho-Xylenes with Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (42), 11325–11328. <https://doi.org/10.1002/anie.201406807>.

- (307) Nguyen, T. T.; Koh, M. J.; Mann, T. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. Synthesis of E- and Z-Trisubstituted Alkenes by Catalytic Cross-Metathesis. *Nature* **2017**, *552* (7685), 347–354. <https://doi.org/10.1038/nature25002>.
- (308) Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. Synthesis of Trisubstituted Alkenes via Olefin Cross-Metathesis. *Org. Lett.* **1999**, *1* (11), 1751–1753. <https://doi.org/10.1021/ol991023p>.
- (309) Chatterjee, A. K.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. Synthesis of Symmetrical Trisubstituted Olefins by Cross Metathesis. *Org. Lett.* **2002**, *4* (11), 1939–1942. <https://doi.org/10.1021/ol0259793>.
- (310) Morrill, C.; Funk, T. W.; Grubbs, R. H. Synthesis of Tri-Substituted Vinyl Boronates via Ruthenium-Catalyzed Olefin Cross-Metathesis. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45* (41), 7733–7736. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.08.069>.
- (311) Wang, Z. J.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. An Efficient Protocol for the Cross-Metathesis of Sterically Demanding Olefins. *Org. Lett.* **2013**, *15* (12), 3006–3009. <https://doi.org/10.1021/ol401194h>.
- (312) Stewart, I. C.; Douglas, C. J.; Grubbs, R. H. Increased Efficiency in Cross-Metathesis Reactions of Sterically Hindered Olefins. *Org. Lett.* **2008**, *10* (3), 441–444. <https://doi.org/10.1021/ol702624n>.
- (313) Ritter, T.; Hejl, A.; Wenzel, A. G.; Funk, T. W.; Grubbs, R. H. A Standard System of Characterization for Olefin Metathesis Catalysts. *Organometallics* **2006**, *25* (24), 5740–5745. <https://doi.org/10.1021/om060520o>.
- (314) Reymond, J.-L. The Chemical Space Project. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (3), 722–730. <https://doi.org/10.1021/ar500432k>.
- (315) Kariofillis, S. K.; Jiang, S.; Żurański, A. M.; Gandhi, S. S.; Martinez Alvarado, J. I.; Doyle, A. G. Using Data Science To Guide Aryl Bromide Substrate Scope Analysis in a Ni/Photoredox-Catalyzed Cross-Coupling with Acetals as Alcohol-Derived Radical Sources. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (2), 1045–1055. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c12203>.
- (316) Williams, W. L.; Zeng, L.; Gensch, T.; Sigman, M. S.; Doyle, A. G.; Anslyn, E. V. The Evolution of Data-Driven Modeling in Organic Chemistry. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7* (10), 1622–1637. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00535>.
- (317) Love, J. A.; Sanford, M. S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. Synthesis, Structure, and Activity of Enhanced Initiators for Olefin Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (33), 10103–10109. <https://doi.org/10.1021/ja027472t>.
- (318) Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. Syntheses and Activities of New Single-Component, Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (21), 9858–9859. <https://doi.org/10.1021/ja00074a086>.
- (319) Vougioukalakis, G. C. Ruthenium-Benzylidene Olefin Metathesis Catalysts. In *Olefin Metathesis*; Grell, K., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2014; pp 397–416. <https://doi.org/10.1002/9781118711613.ch14>.

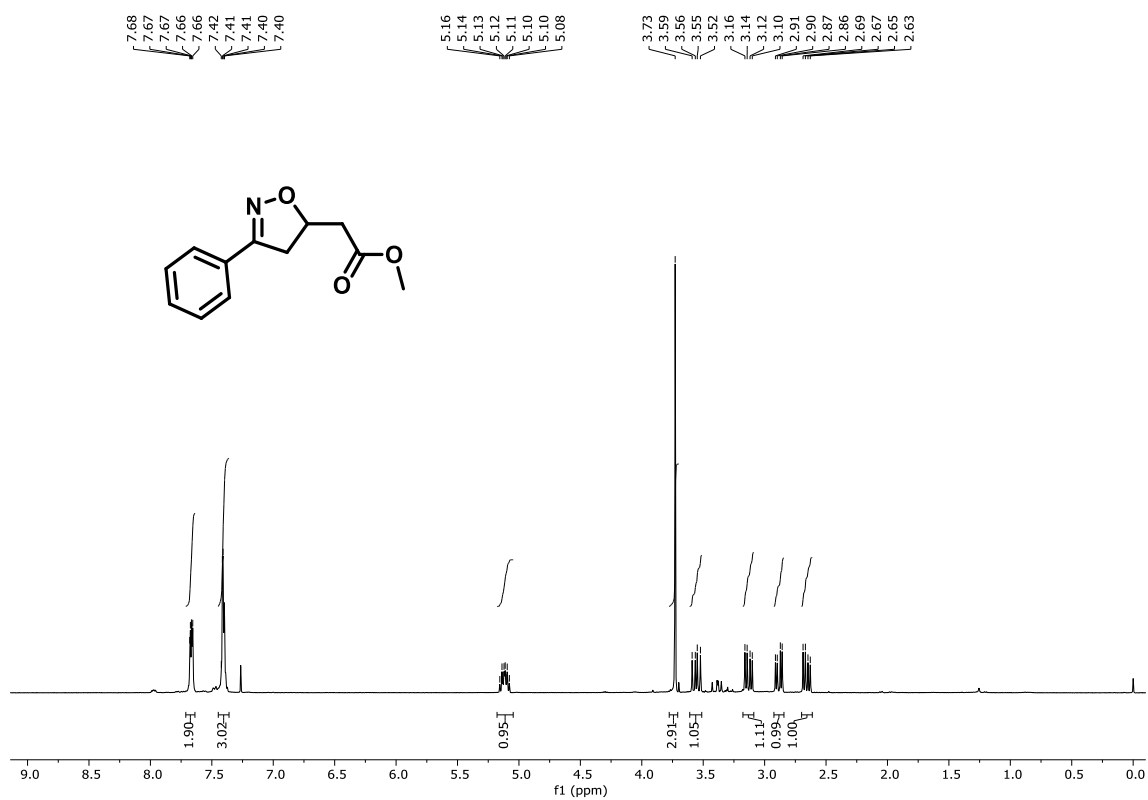
5 - Apêndice - Nucleopaladação



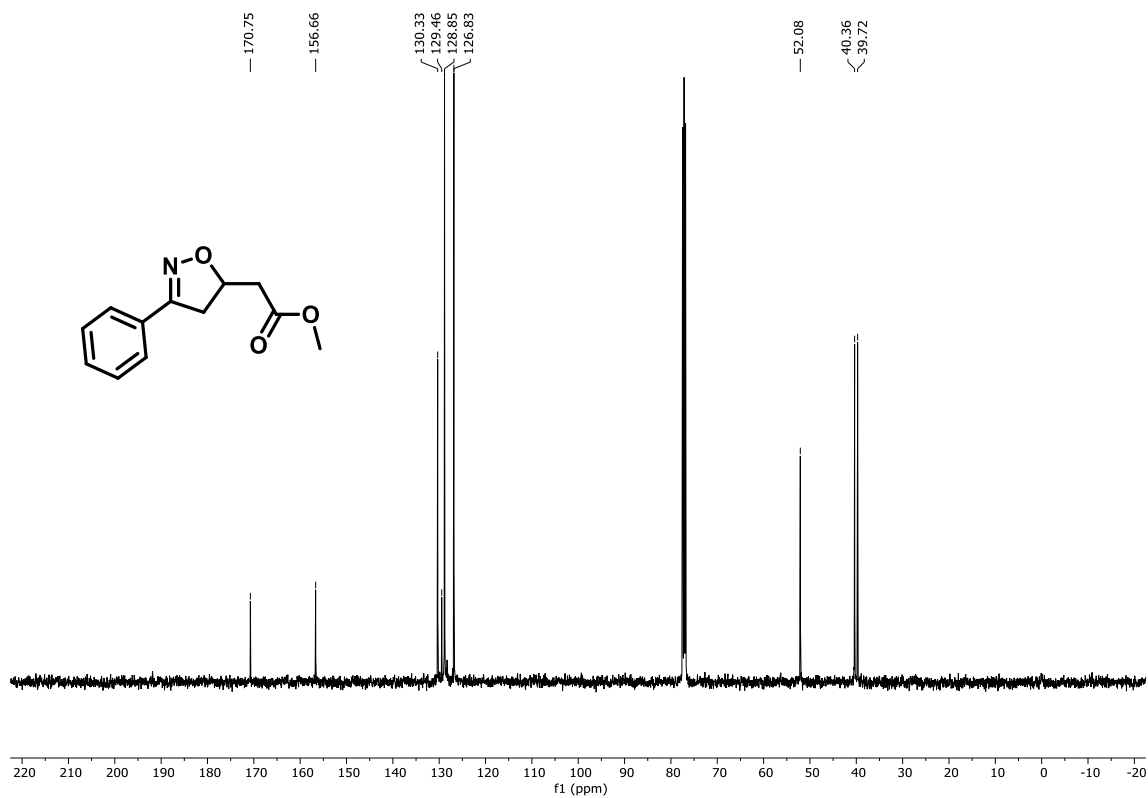
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **3**.



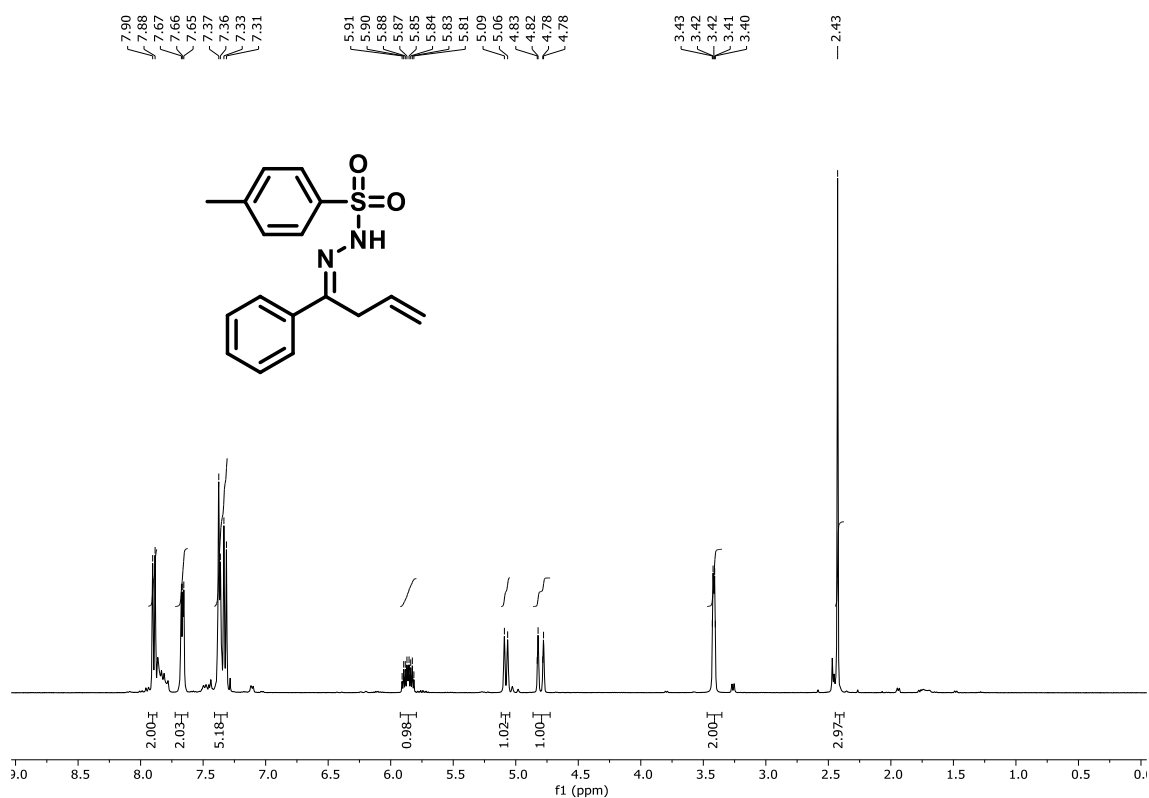
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3**.



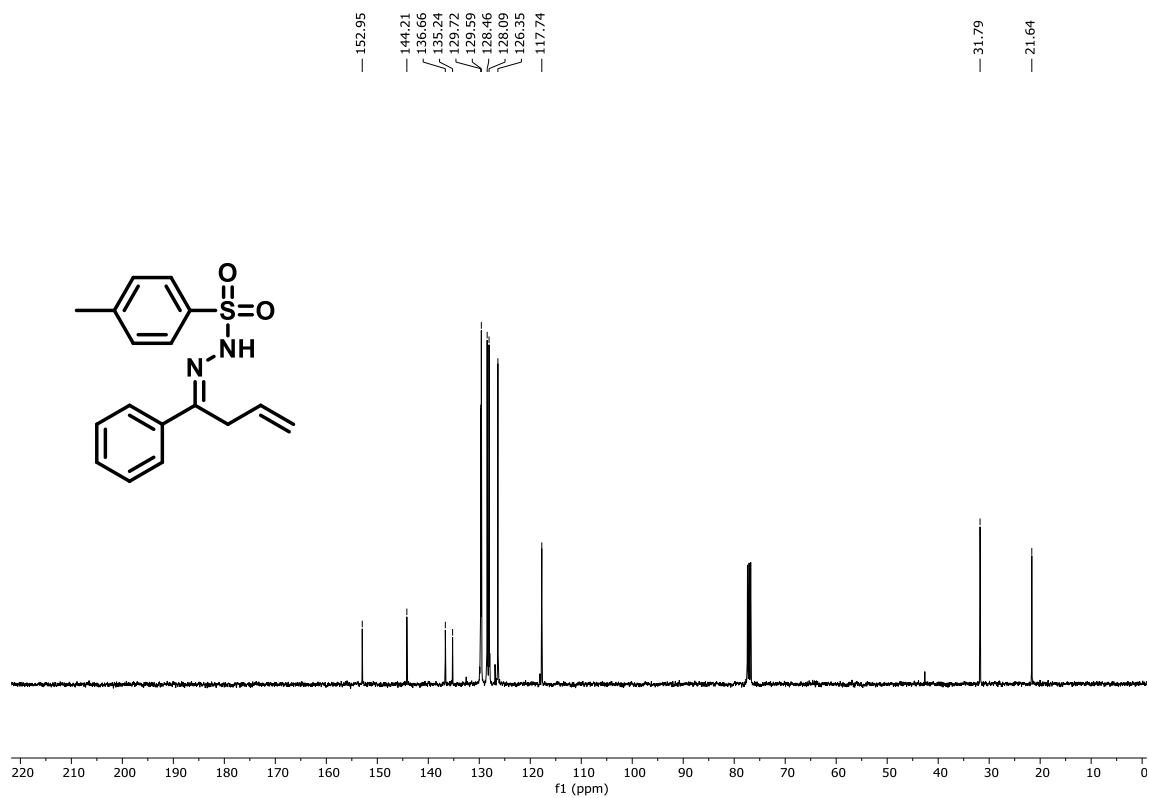
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4.



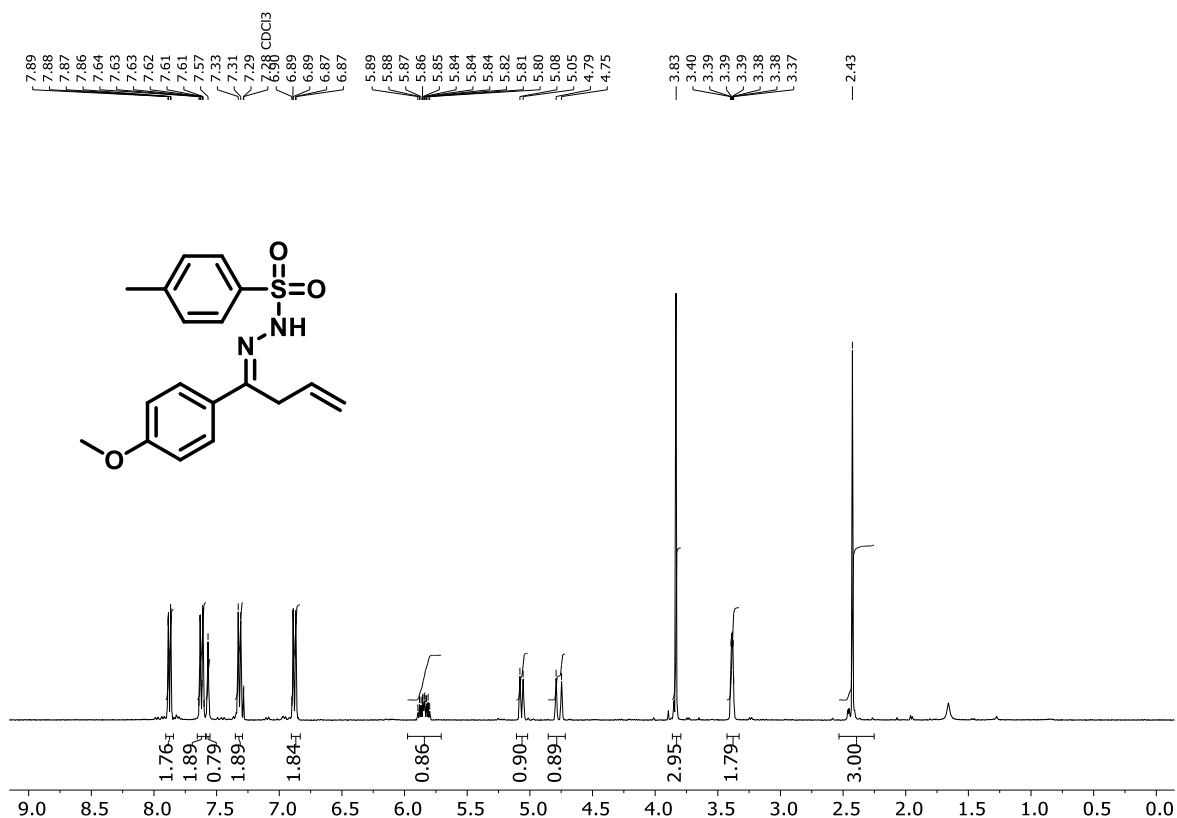
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 4.



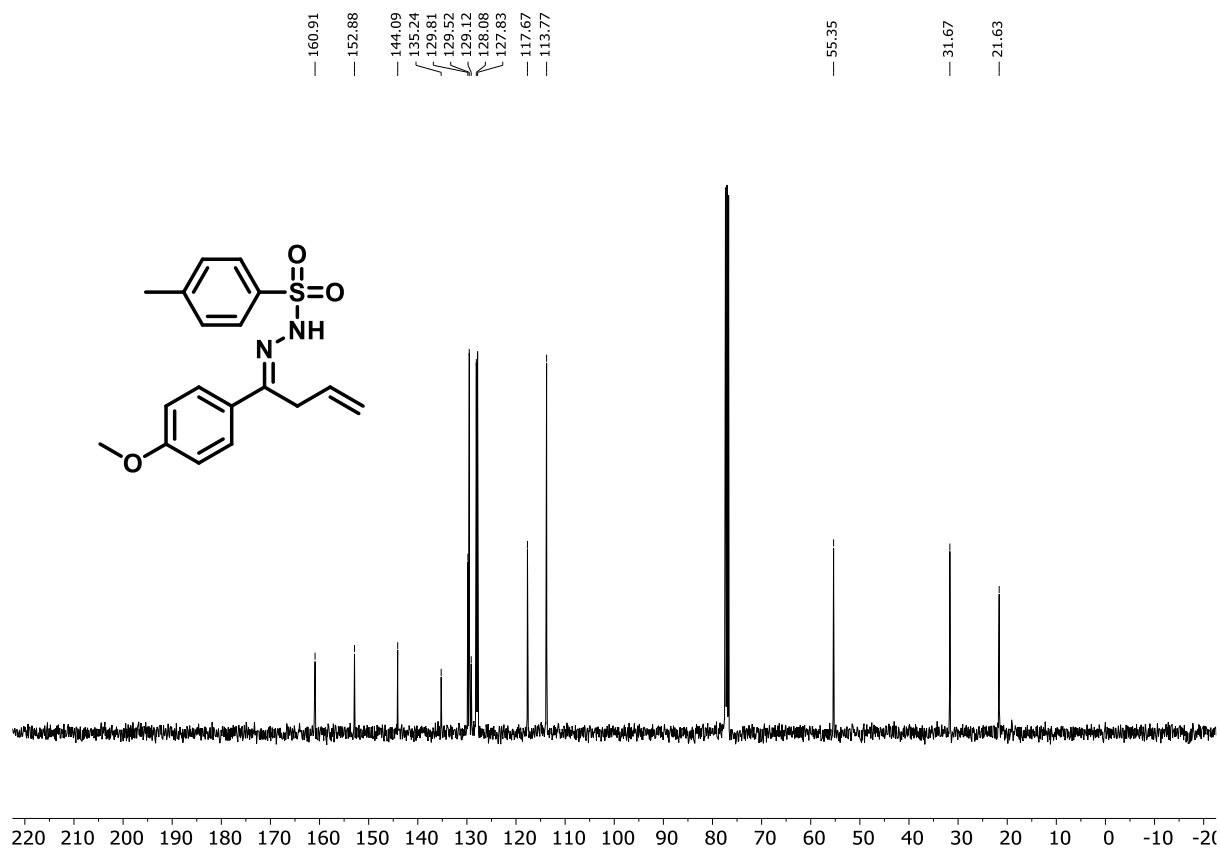
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7a**.



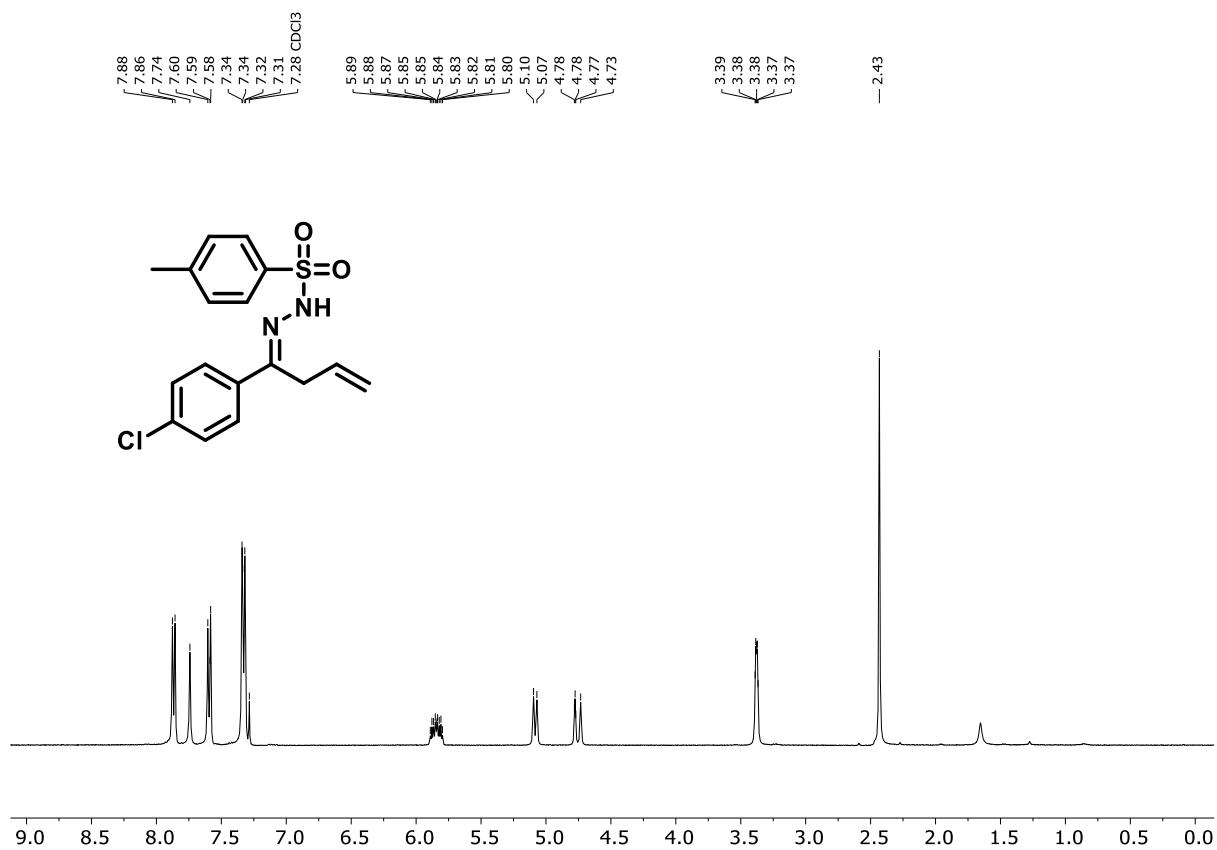
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7a**.



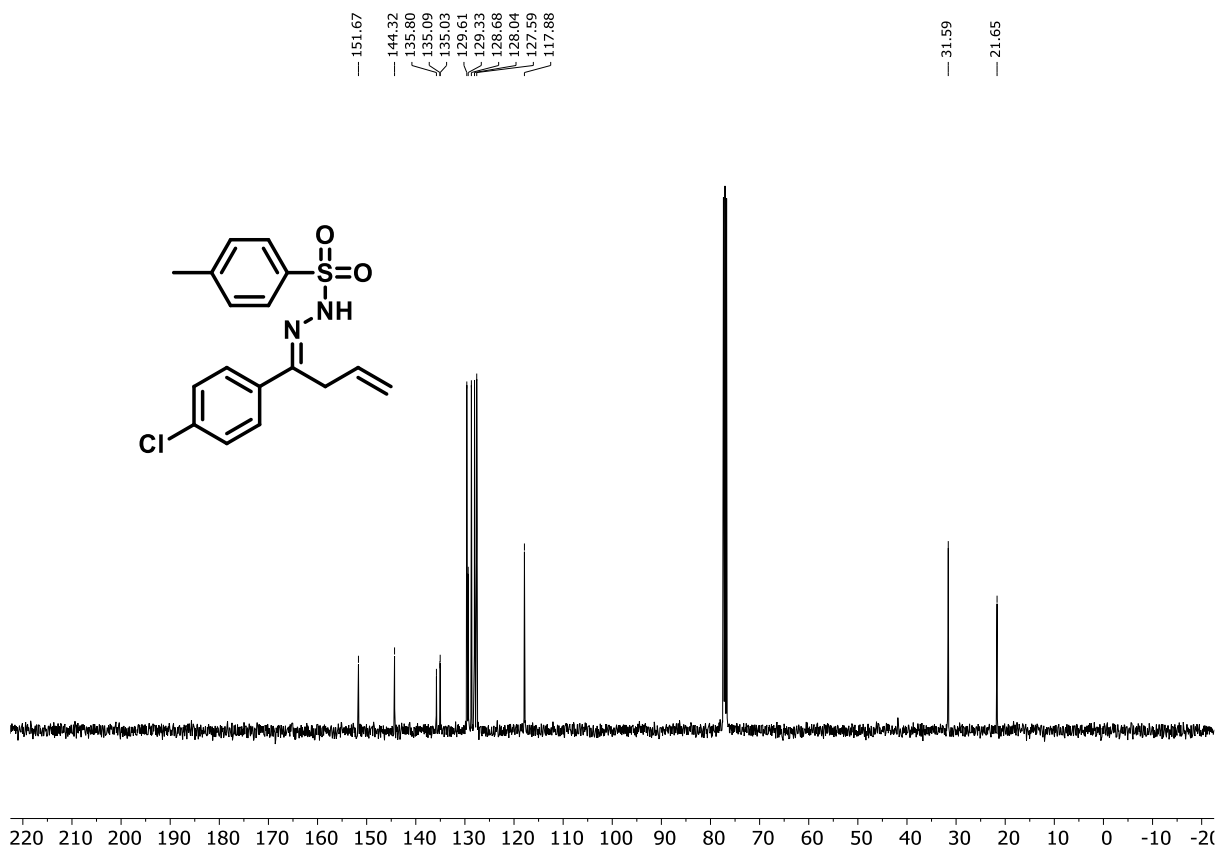
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7b**.



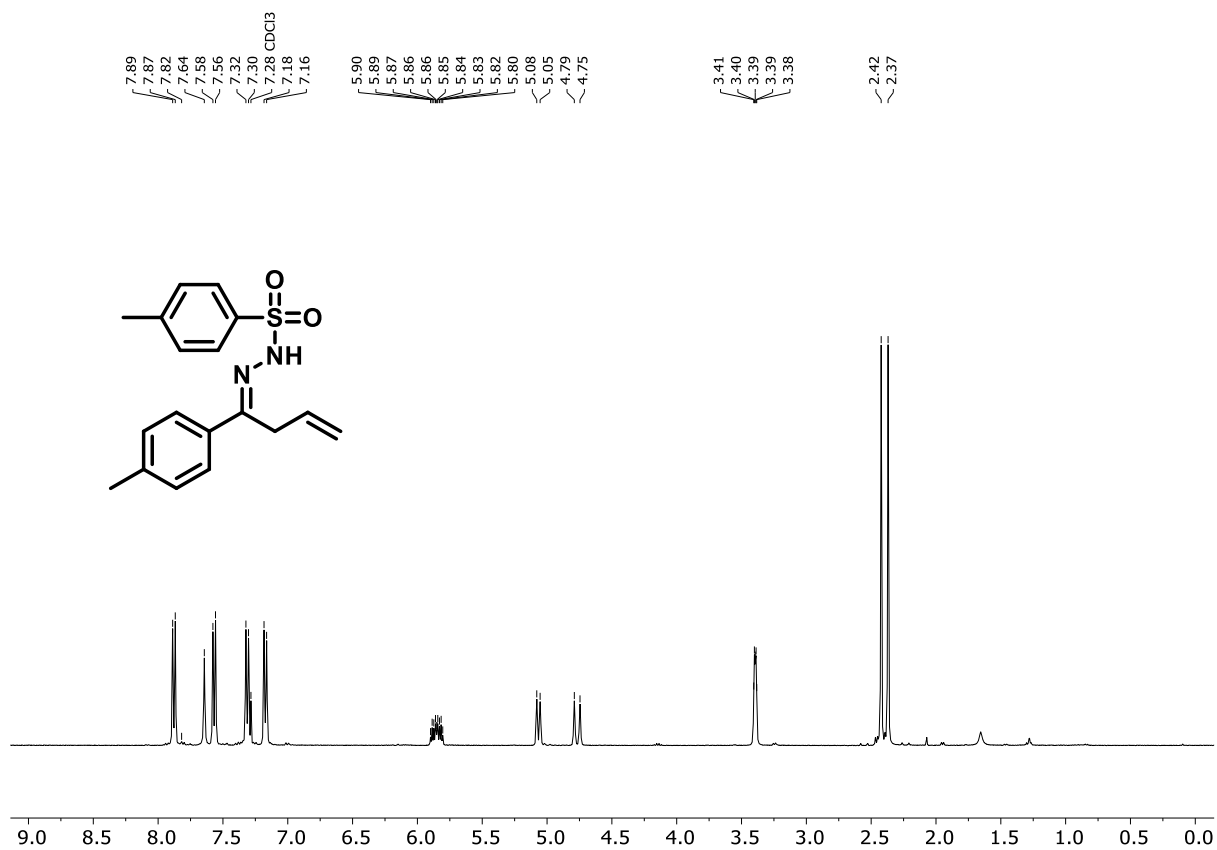
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7b**.



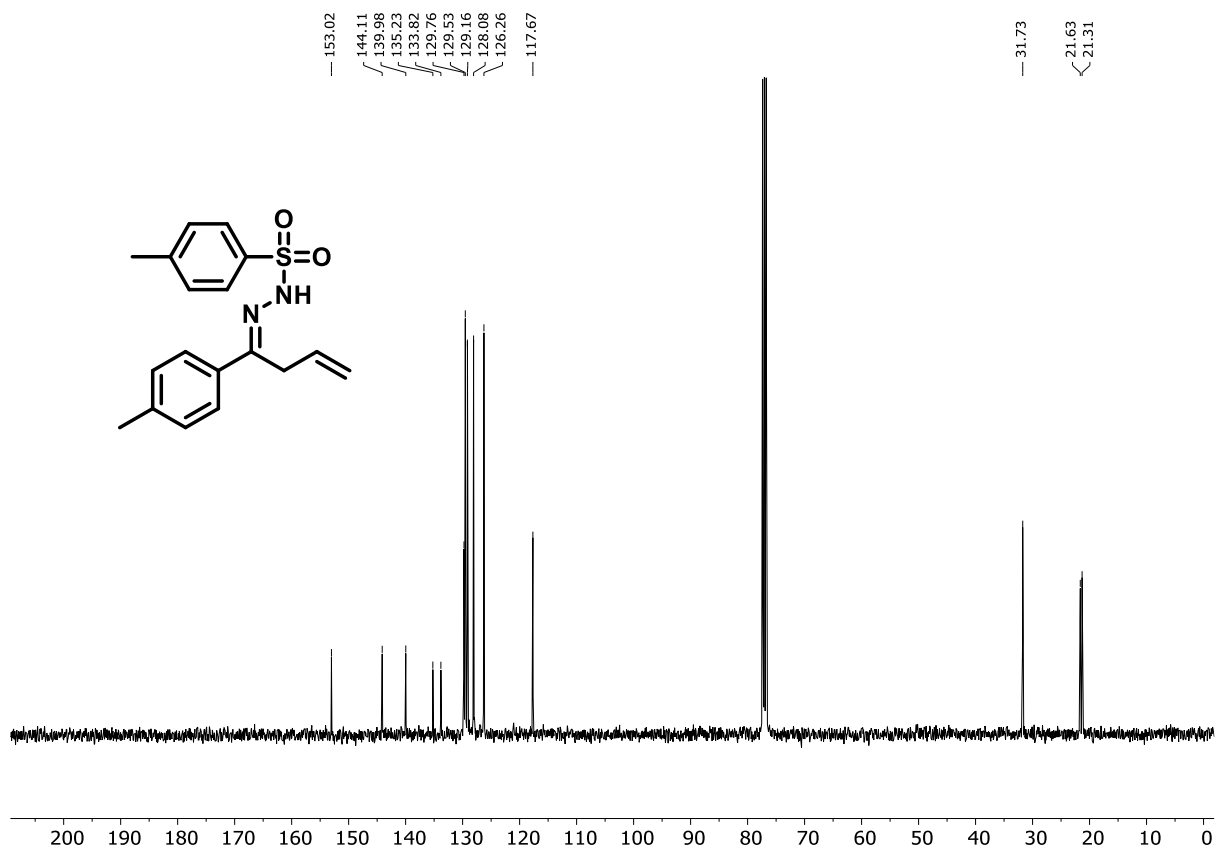
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7c**.



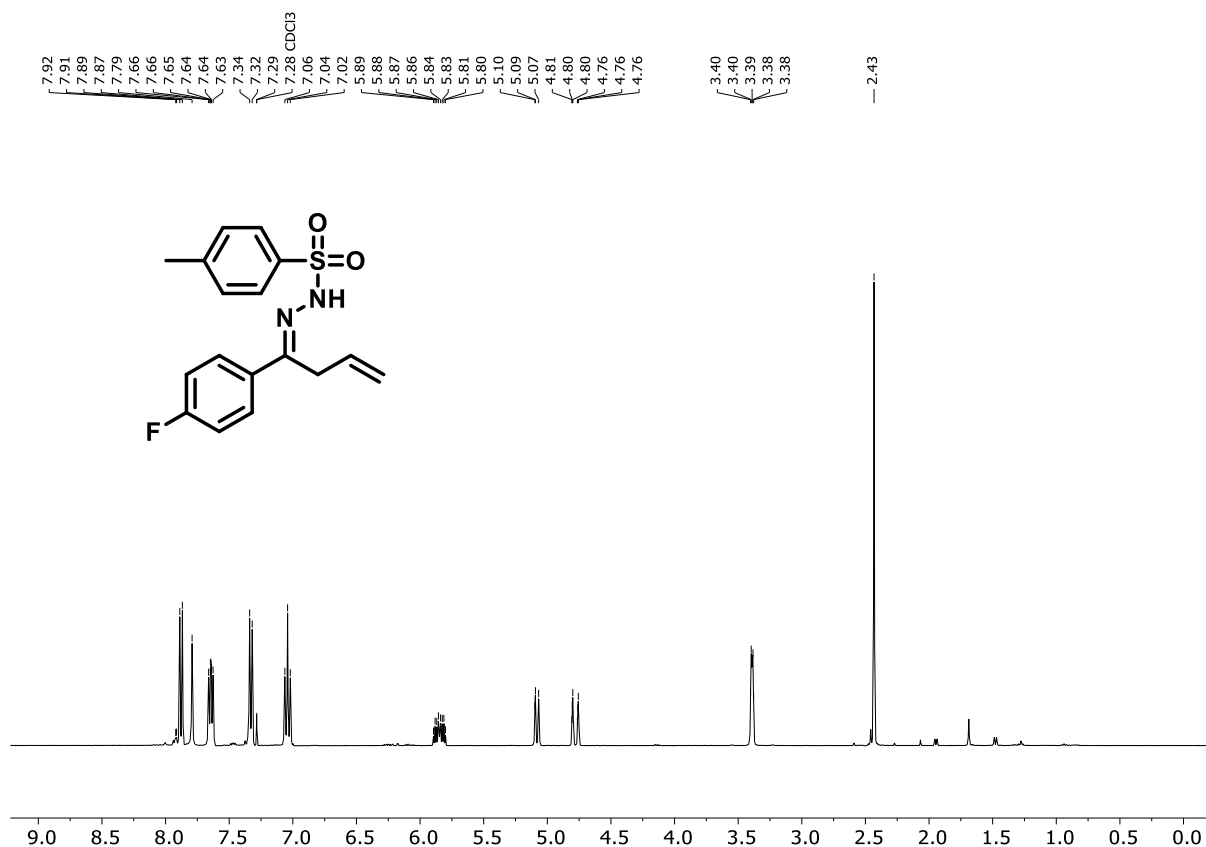
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7c**.



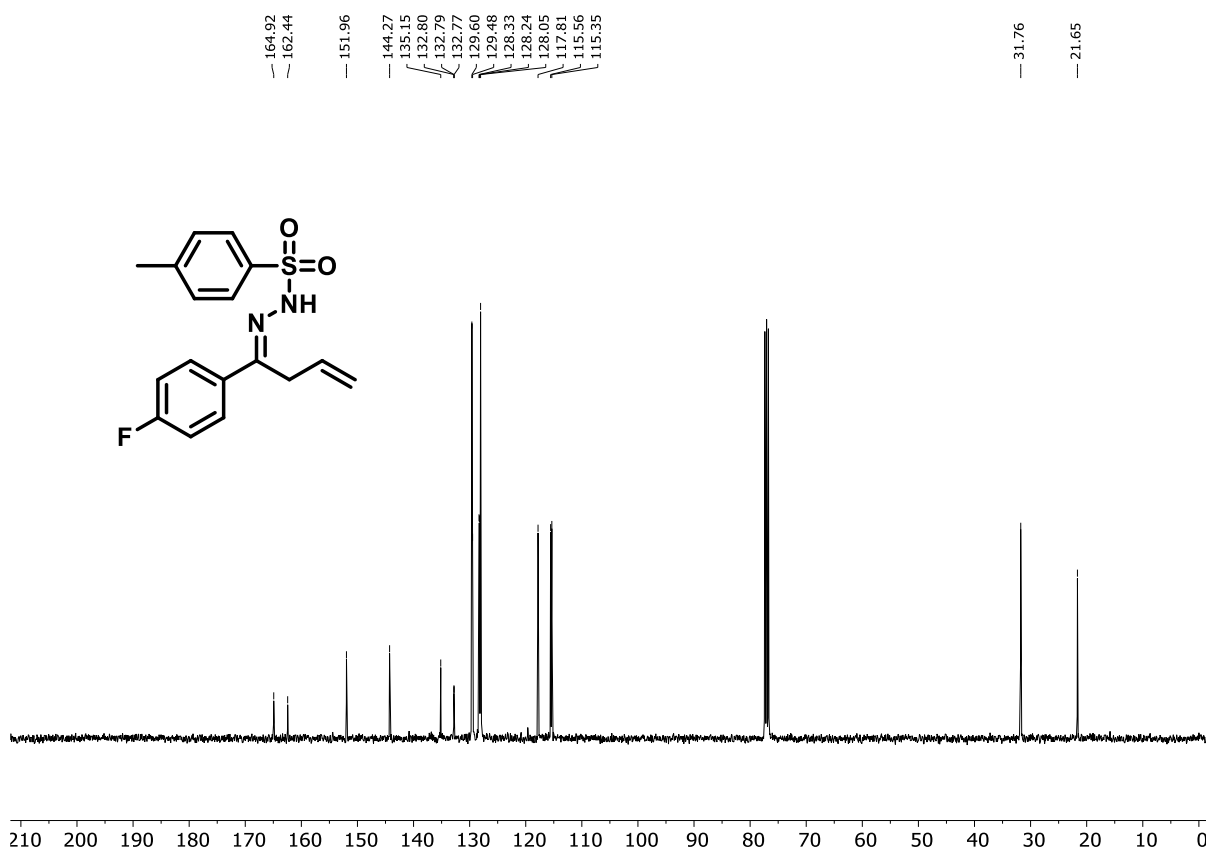
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7d**.



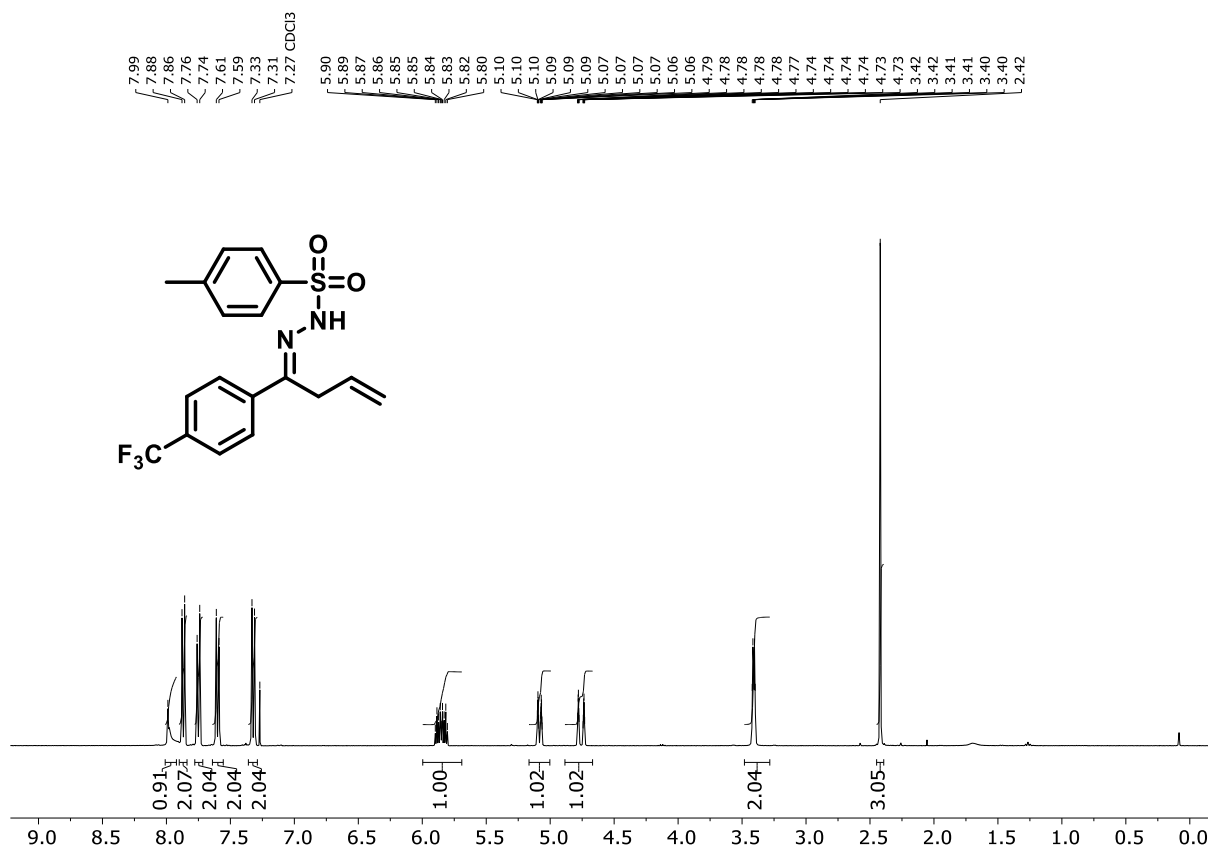
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7d**.



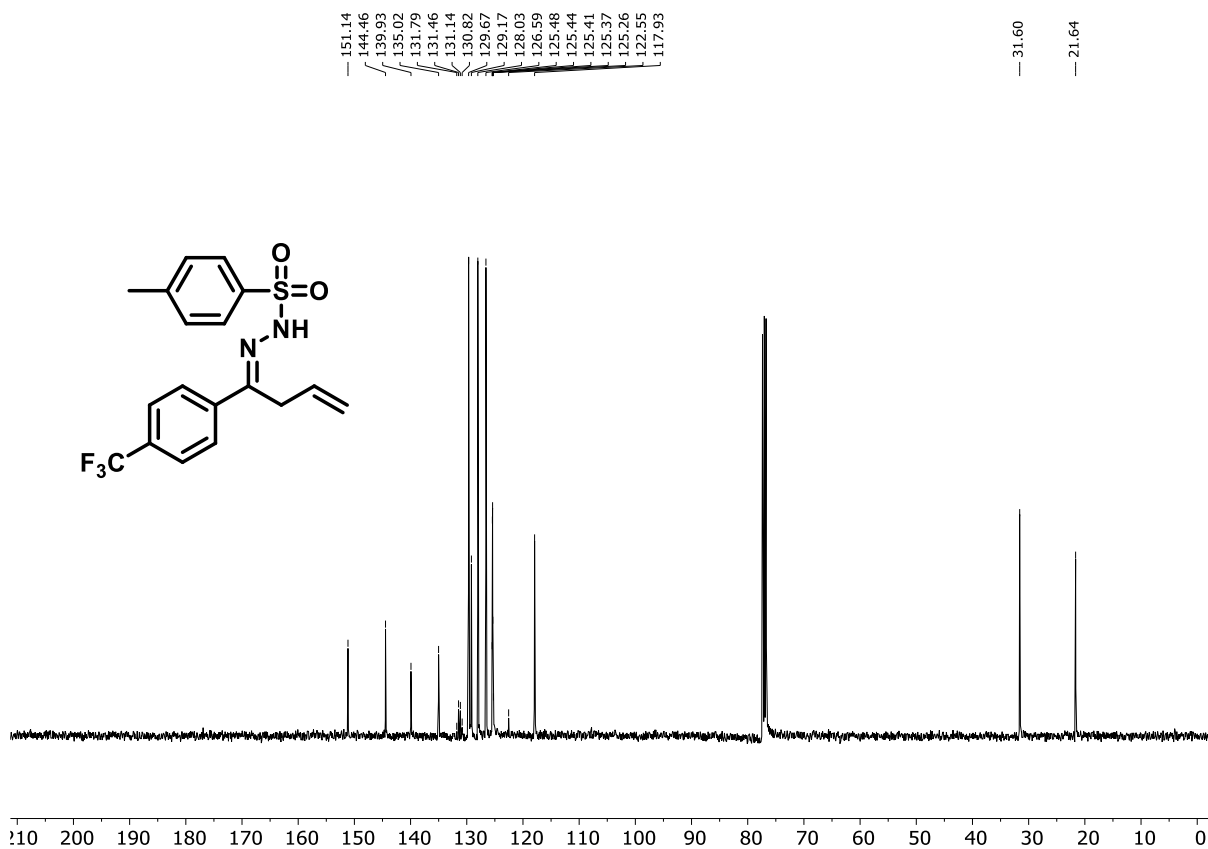
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7e**.



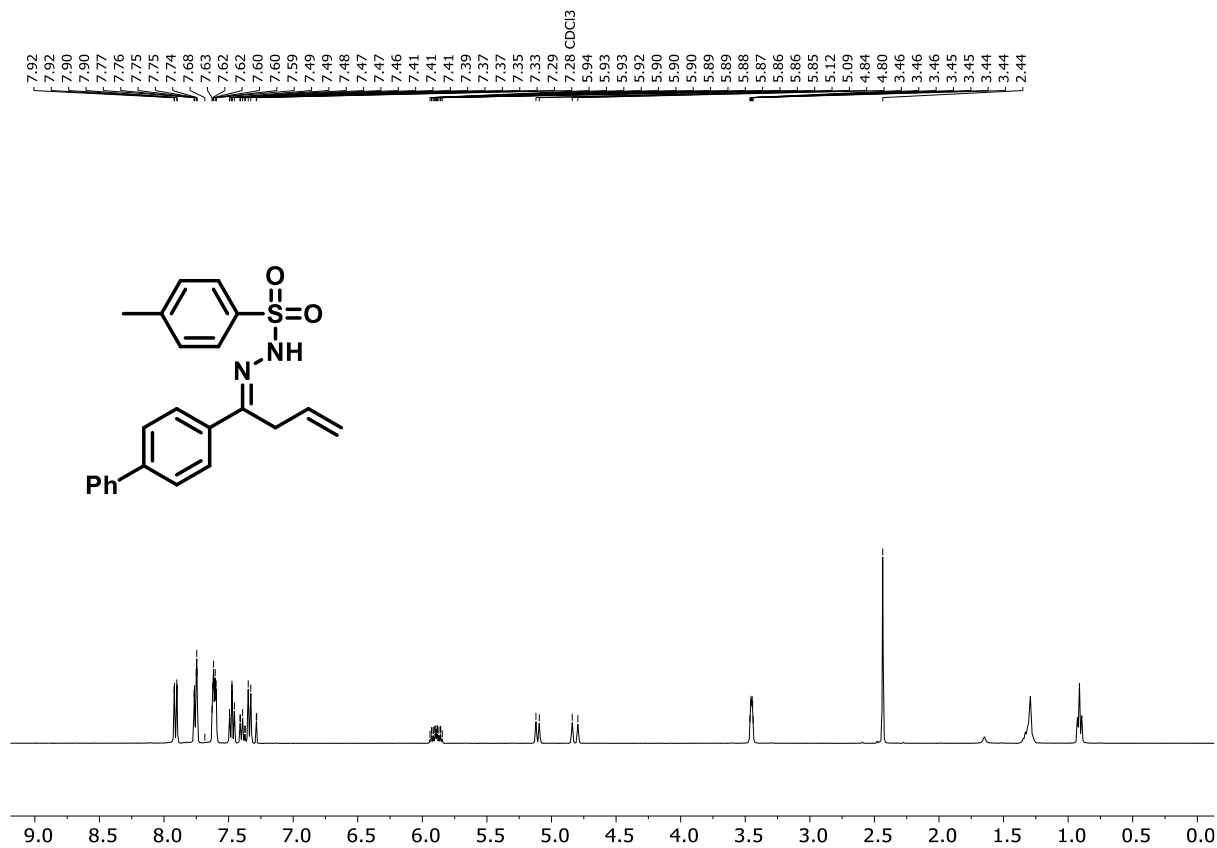
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7e**.



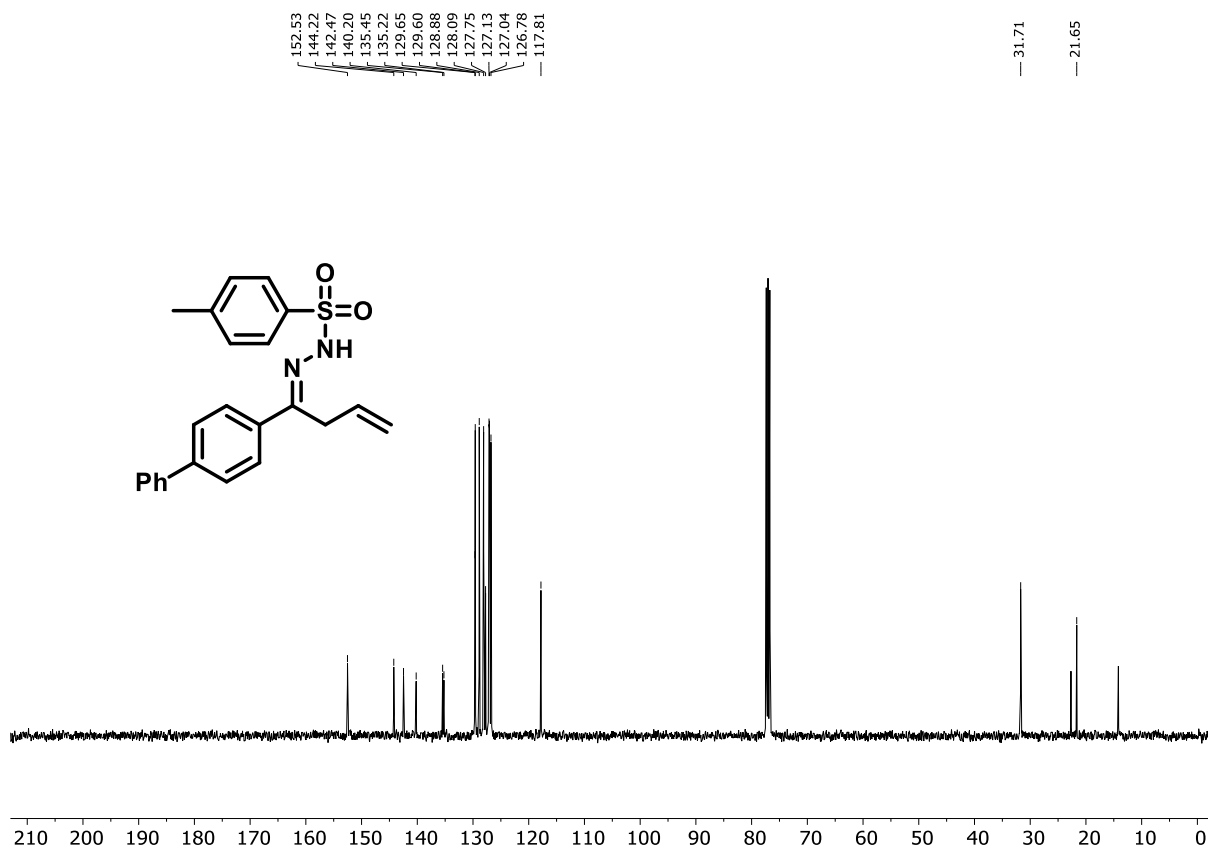
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7f**.



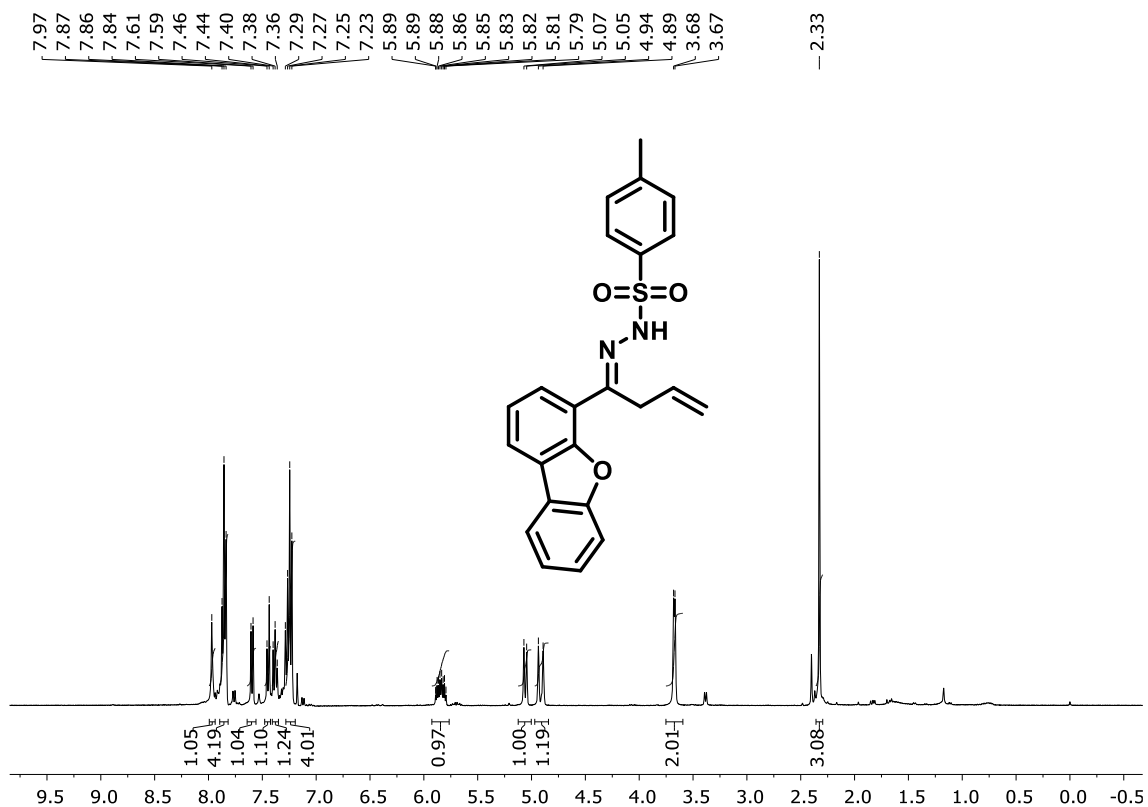
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7f**.



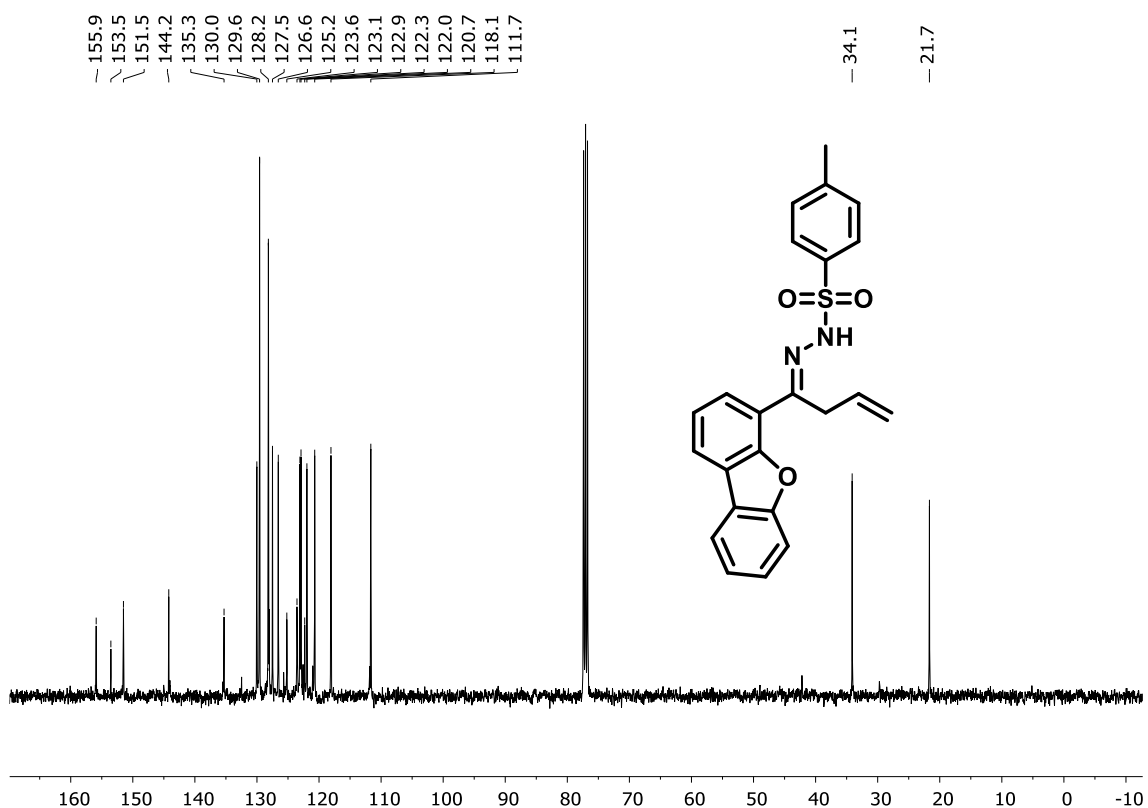
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7g**.



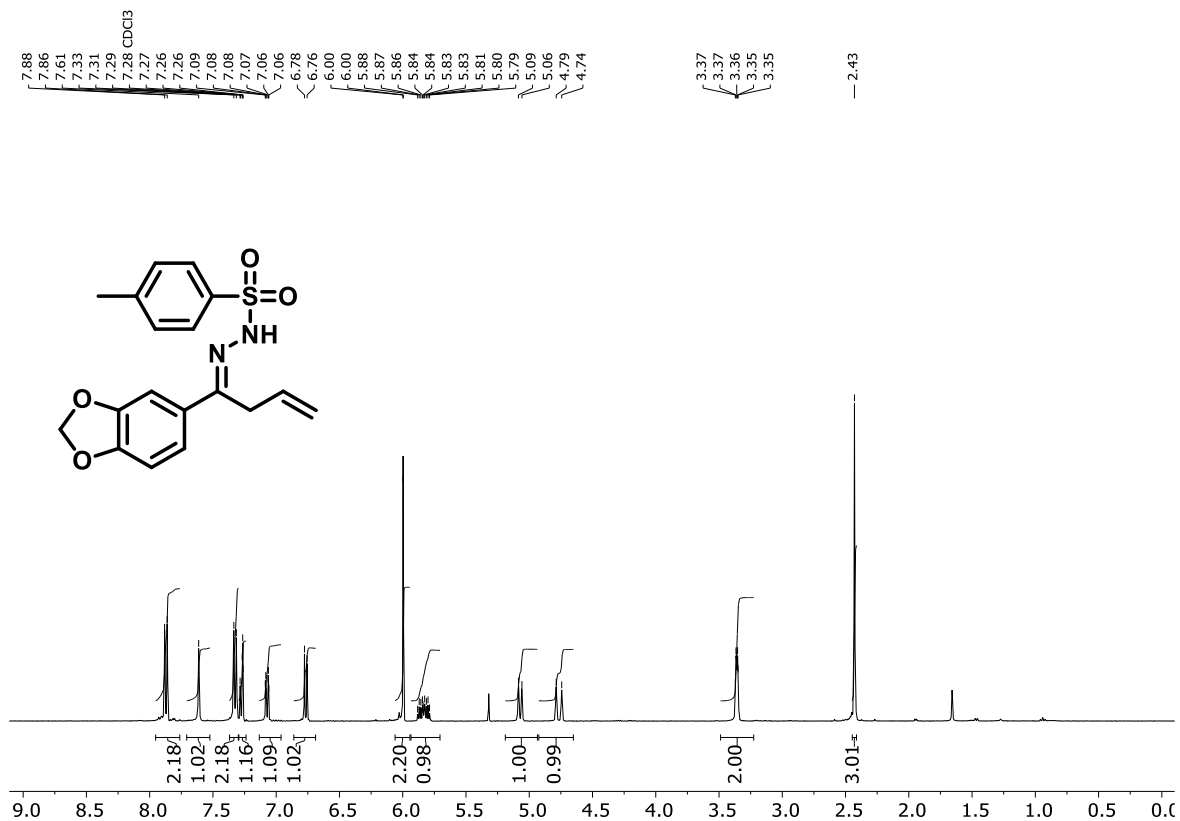
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7g**.



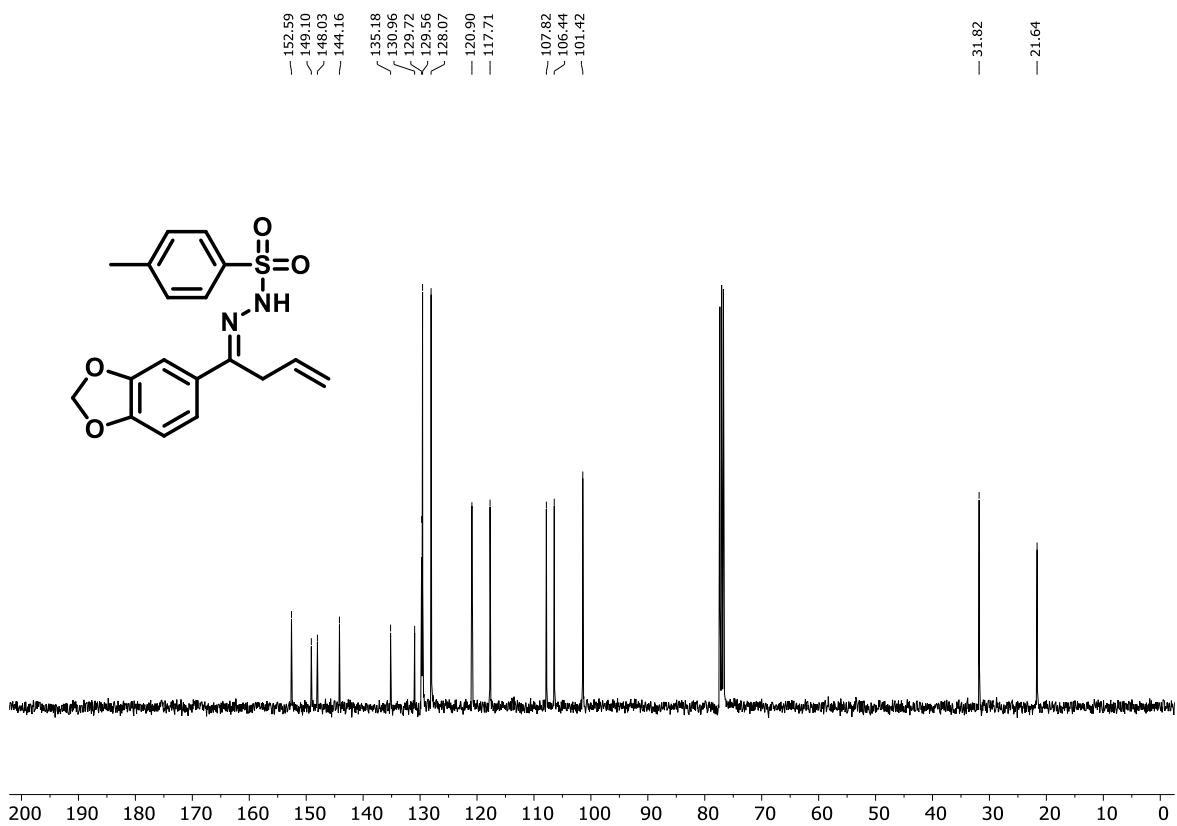
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7h**.



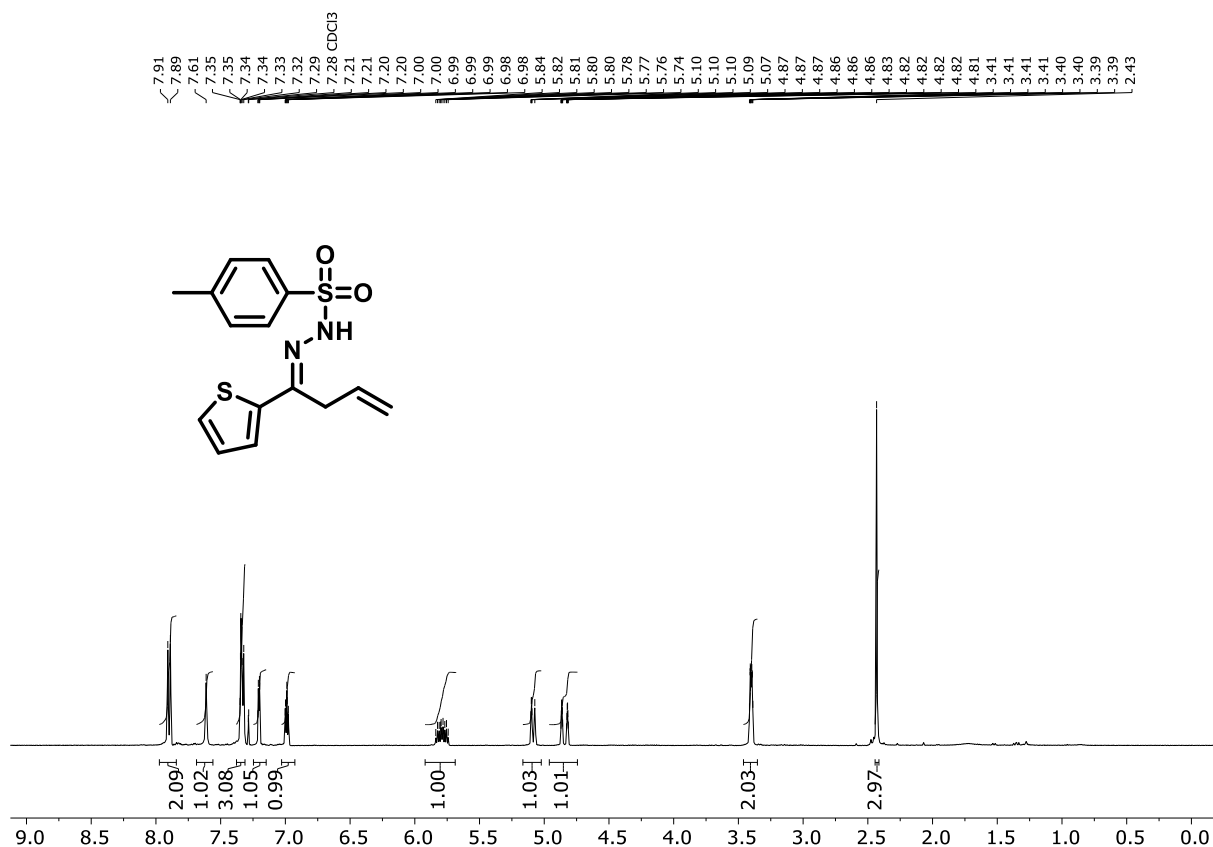
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7h**.



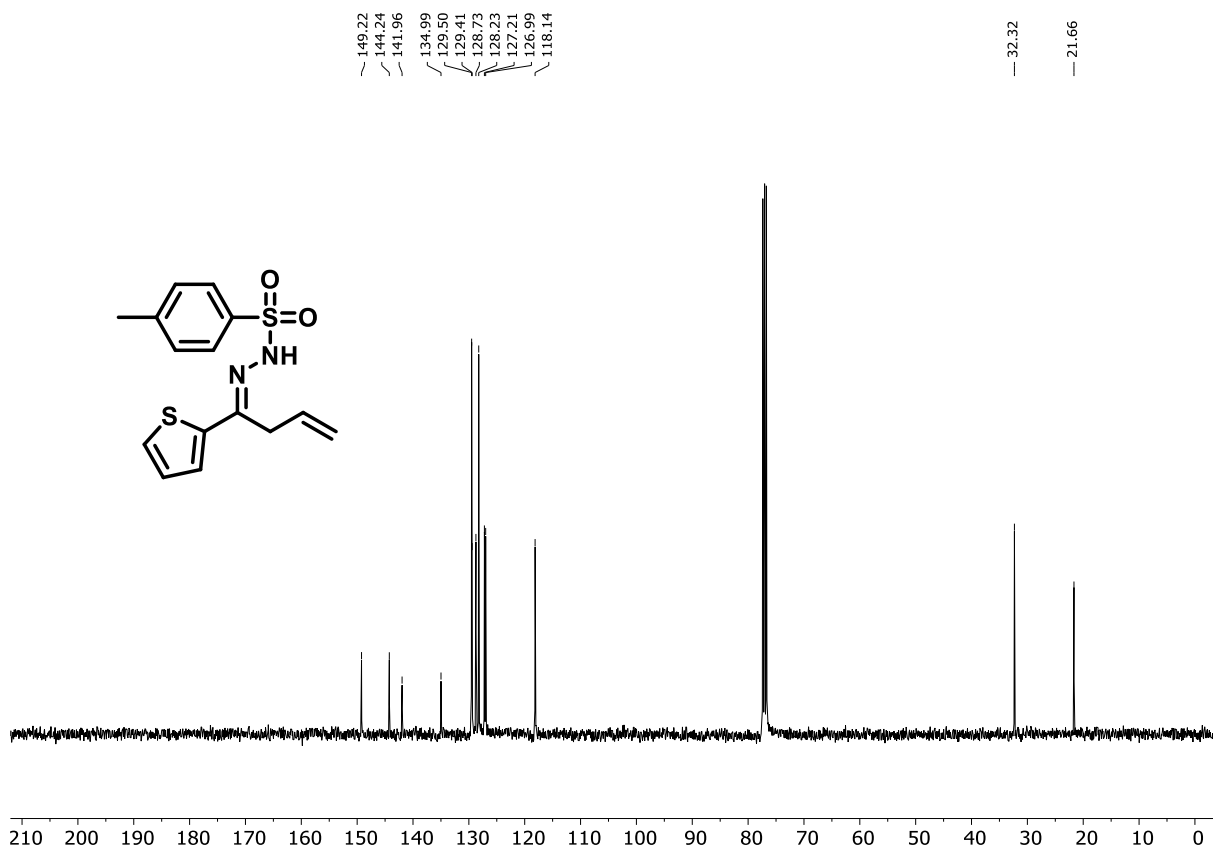
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7i**.



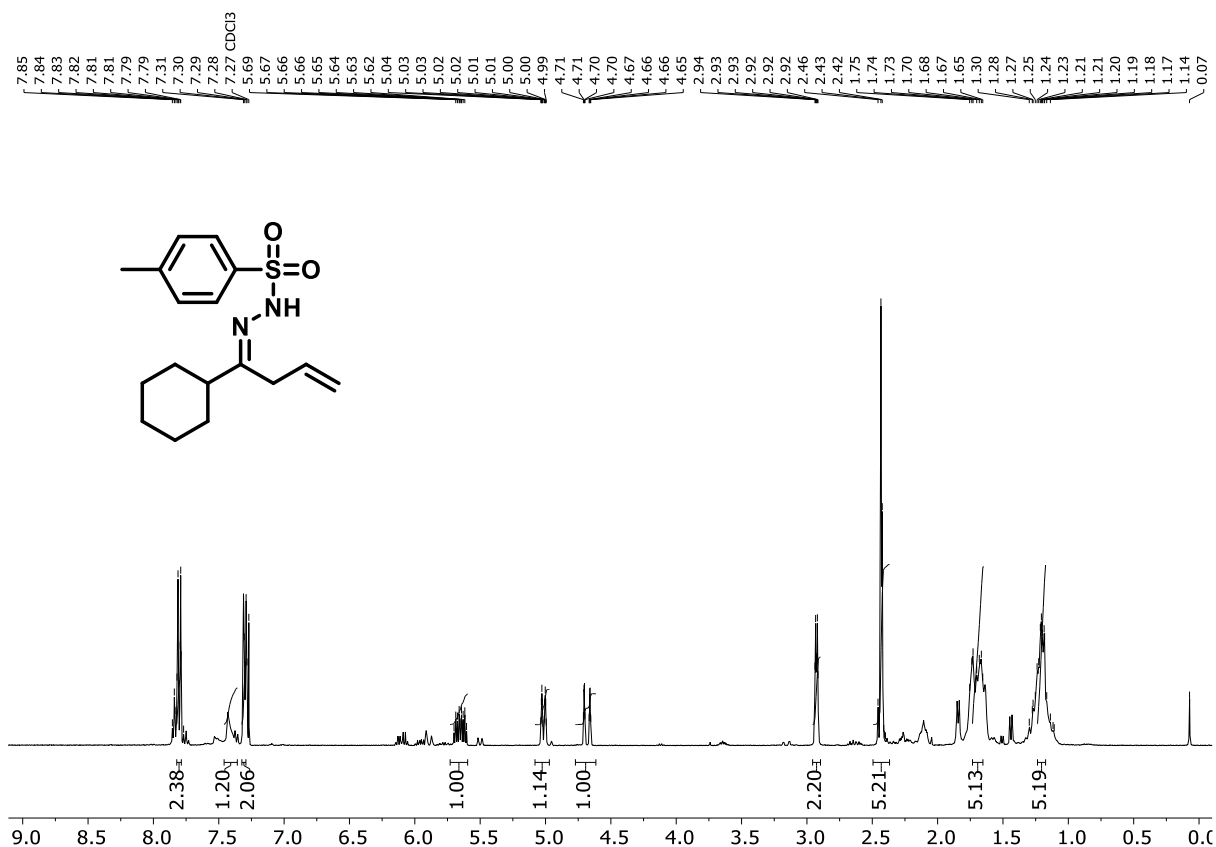
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7i**.



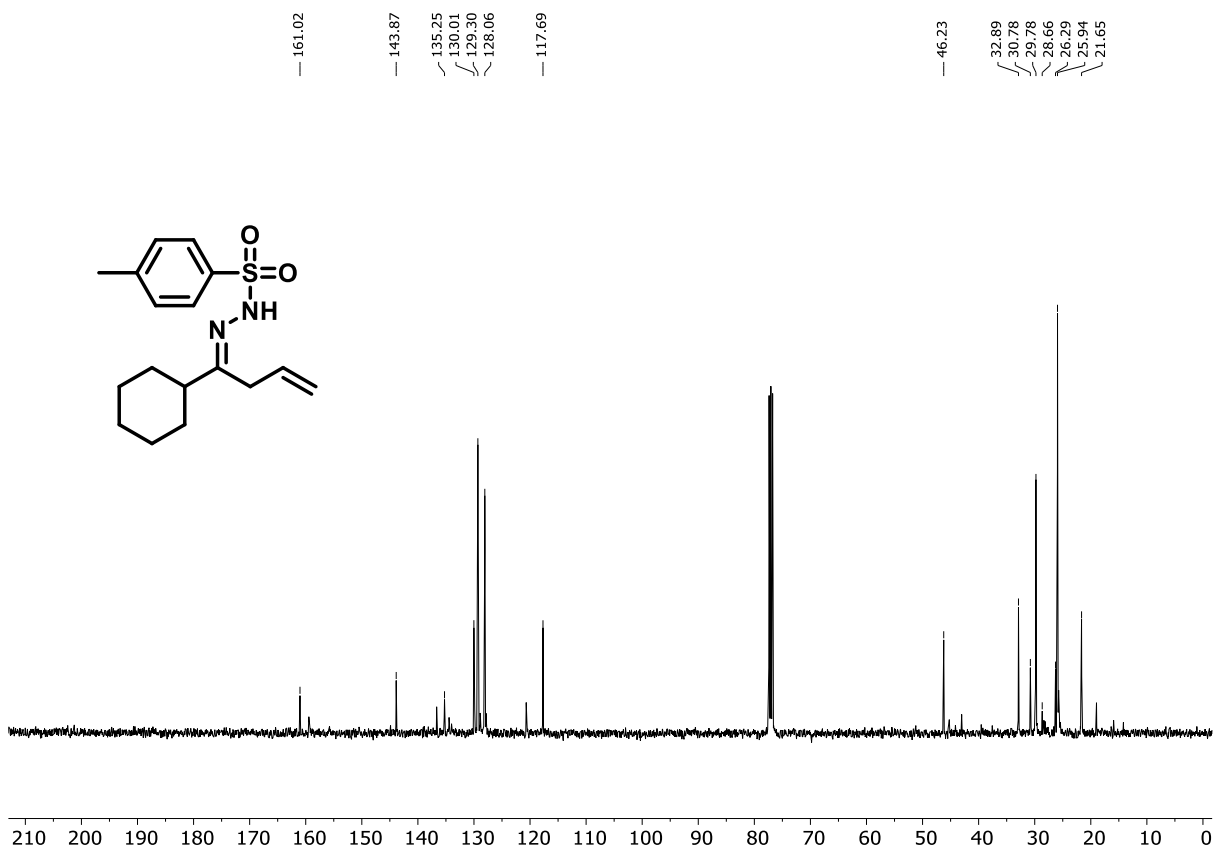
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7j**.



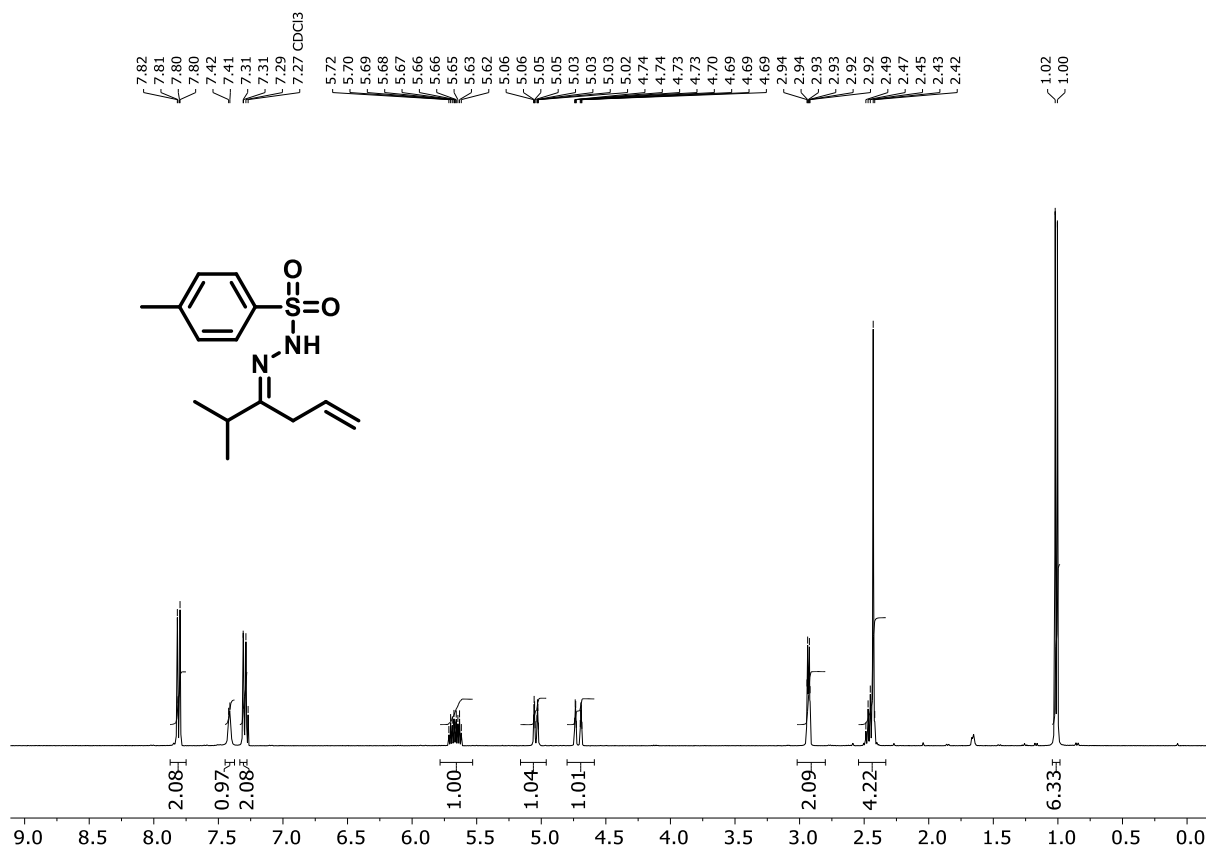
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7j**.



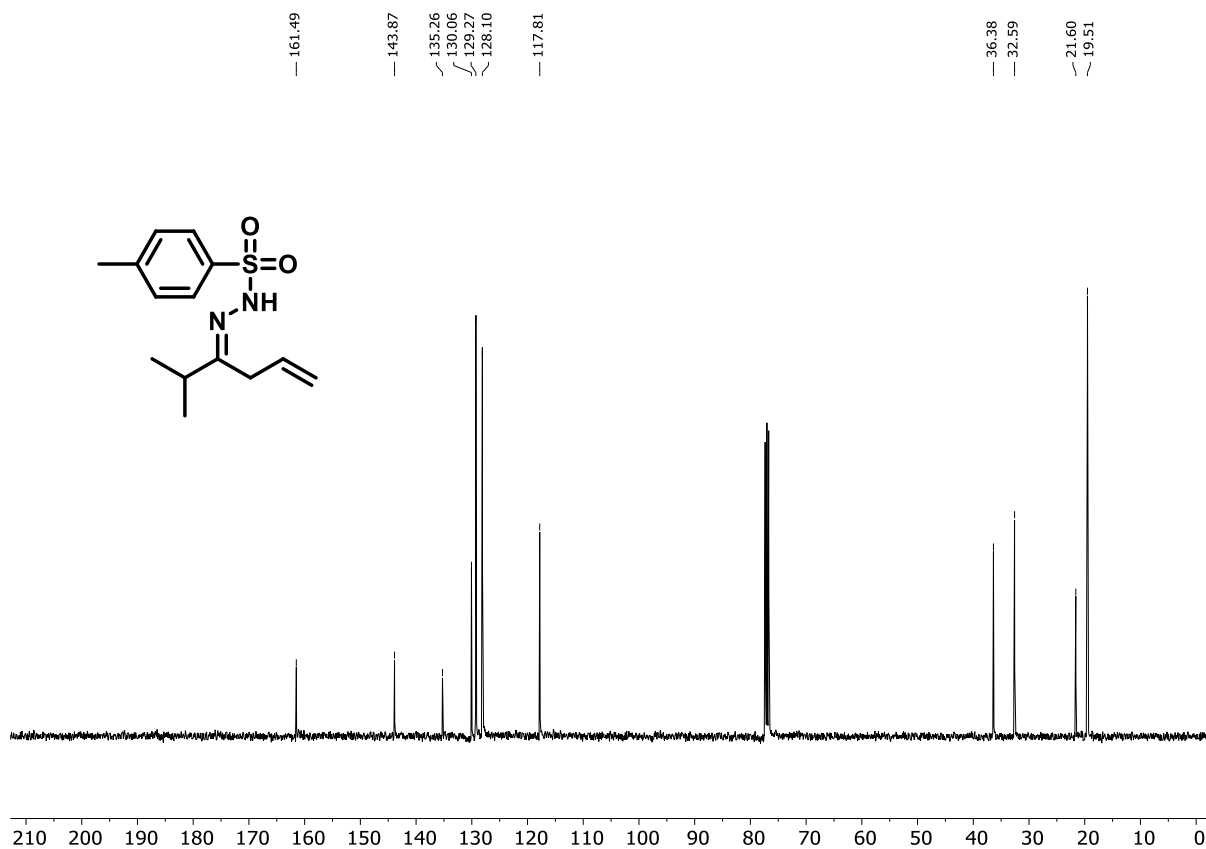
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7k**.



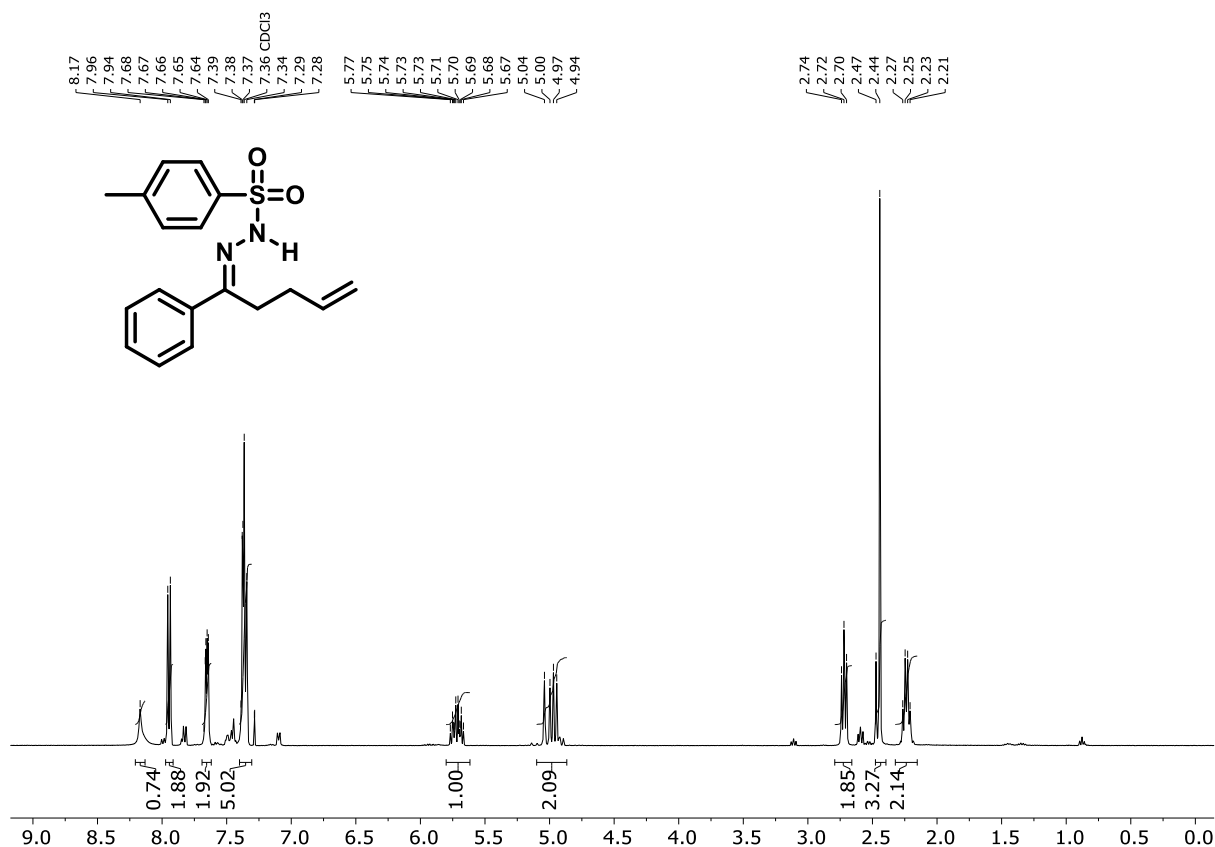
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7k**.



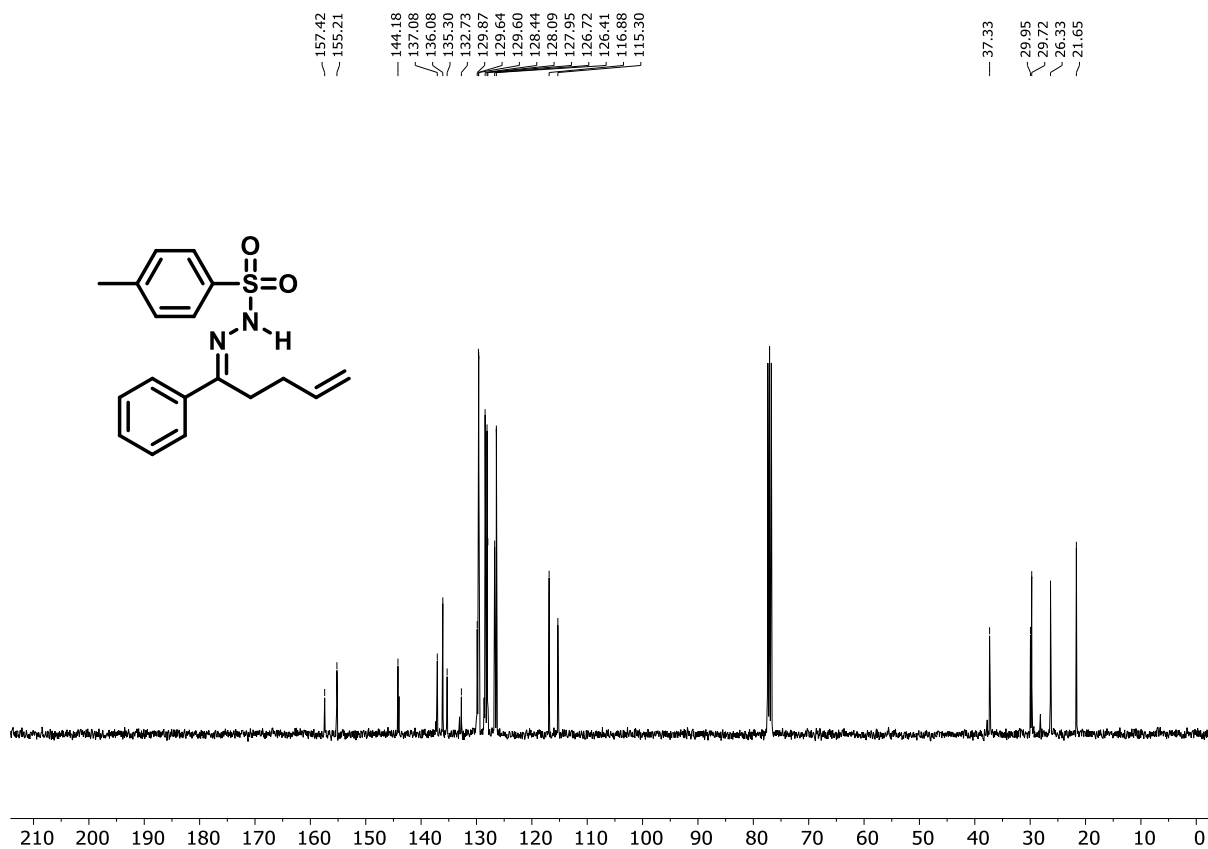
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **71**.



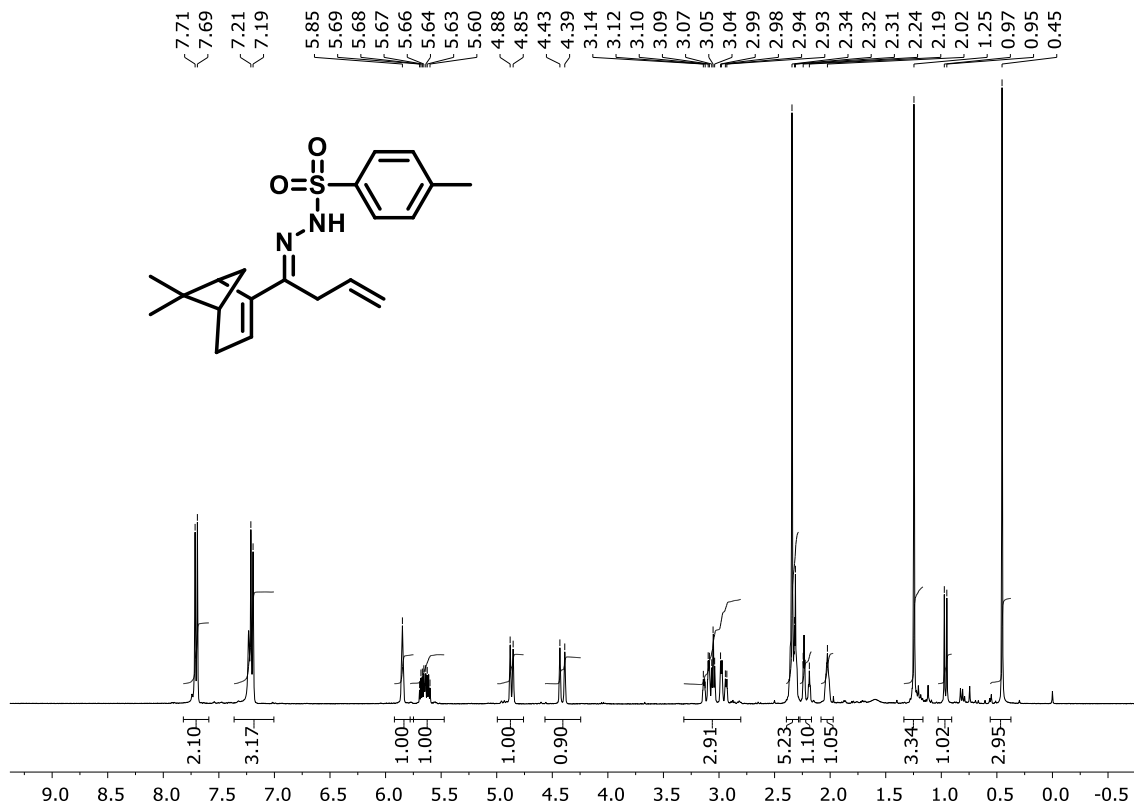
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **71**.



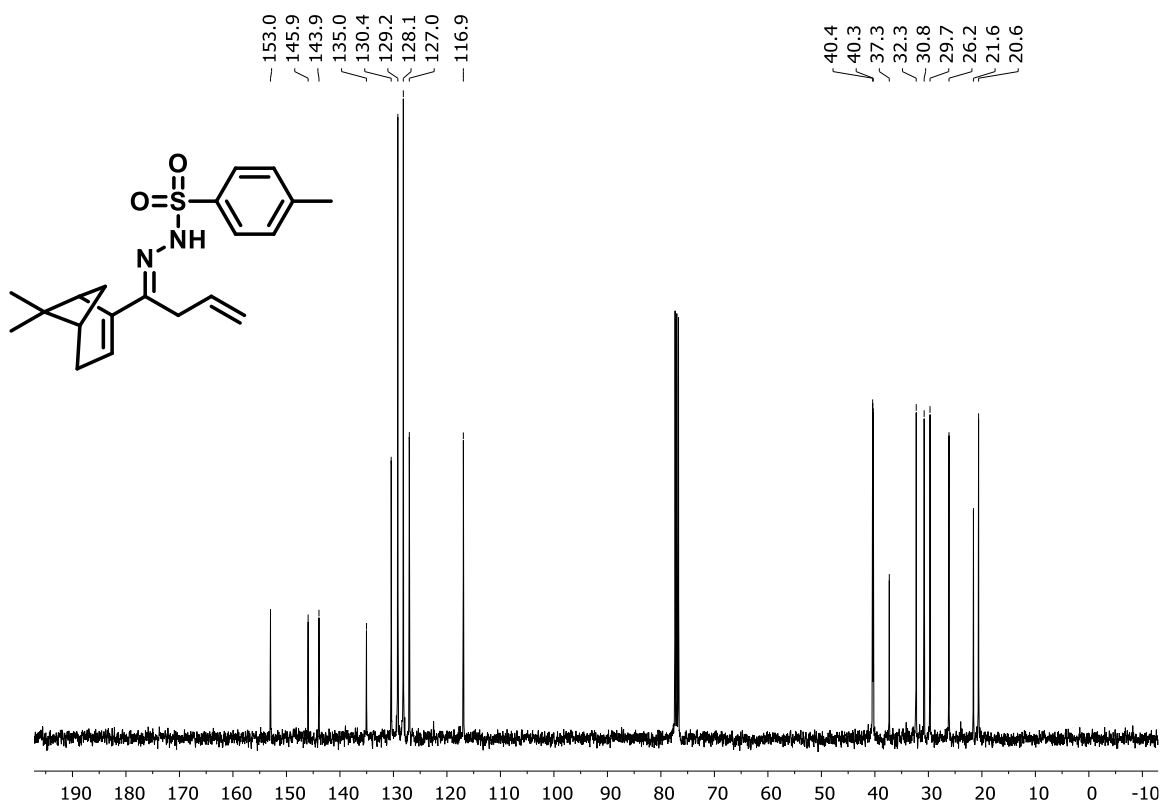
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7m**.



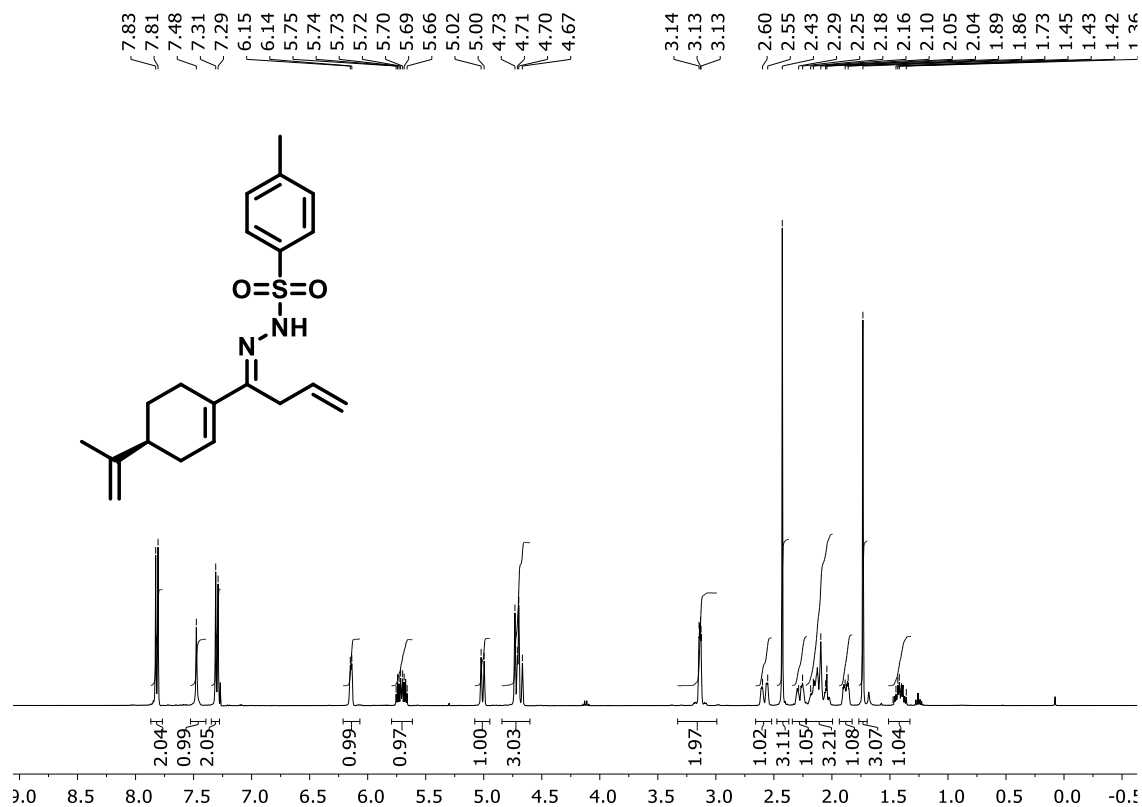
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7m**.



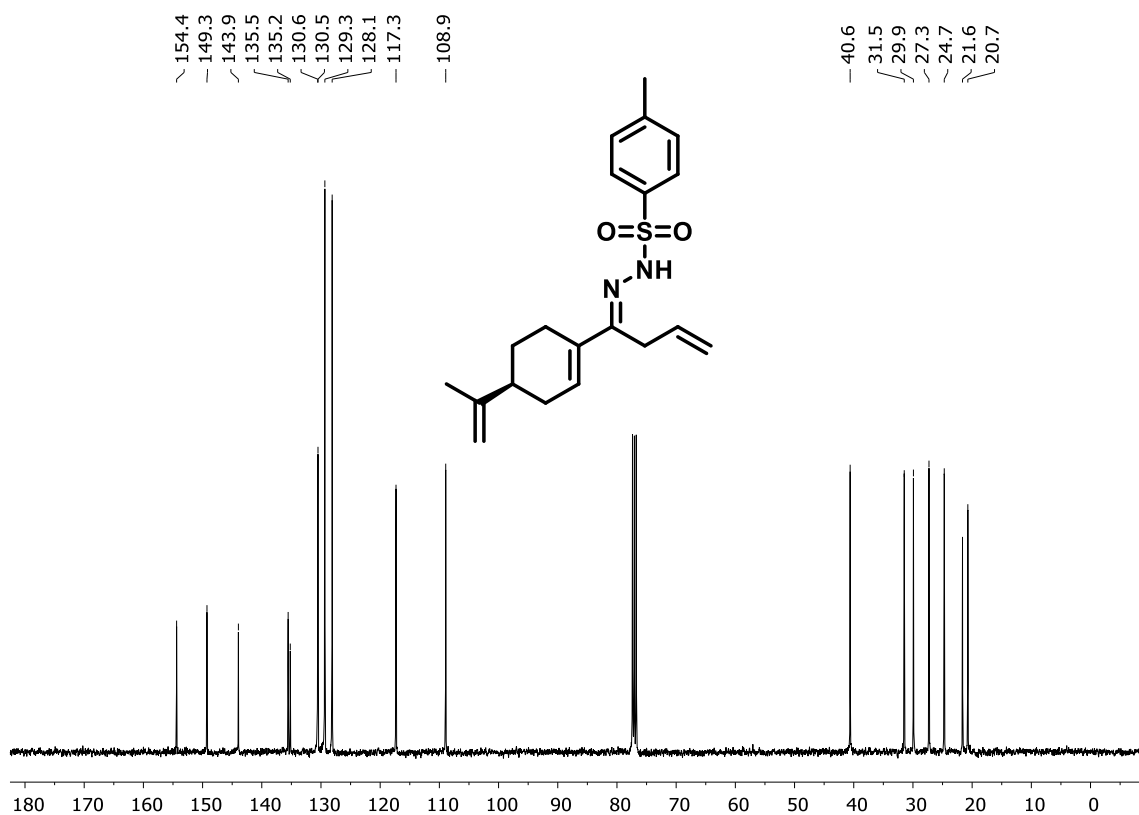
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7n**.



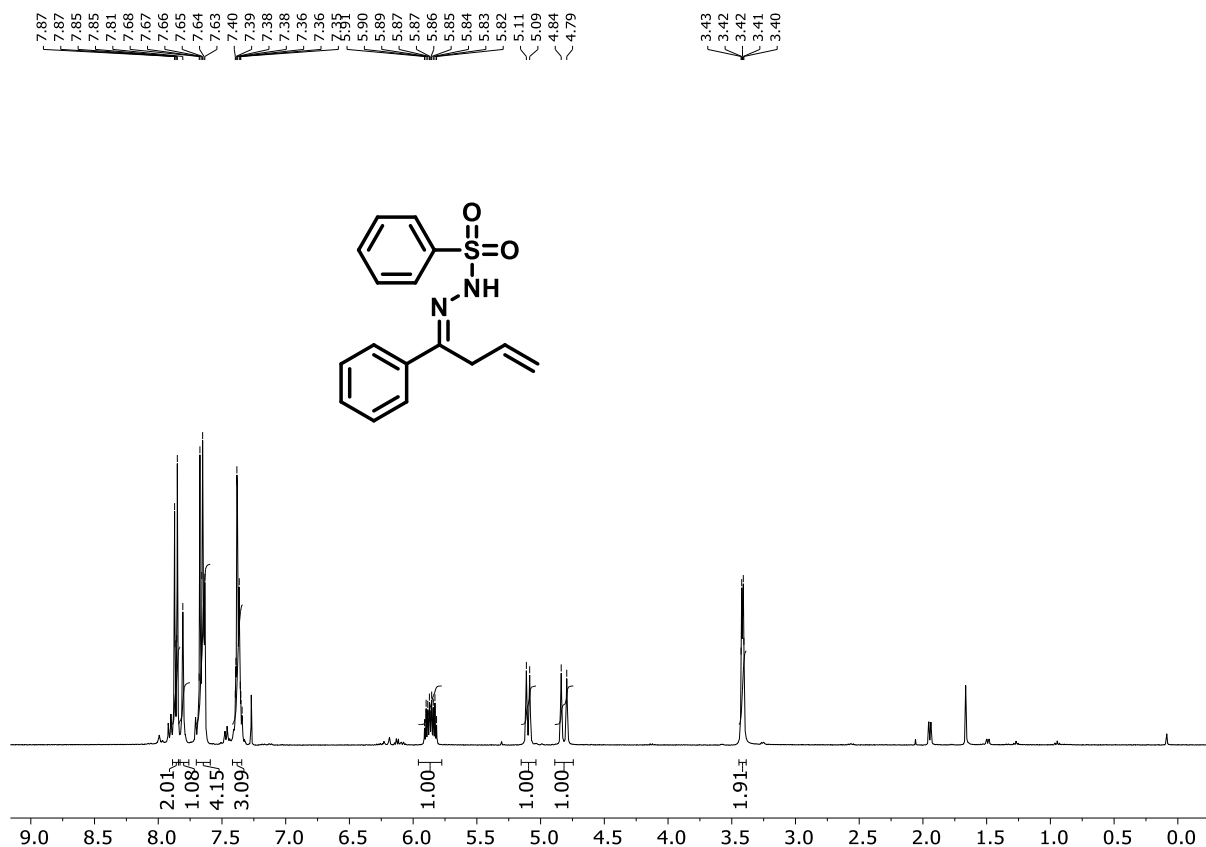
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7n**.



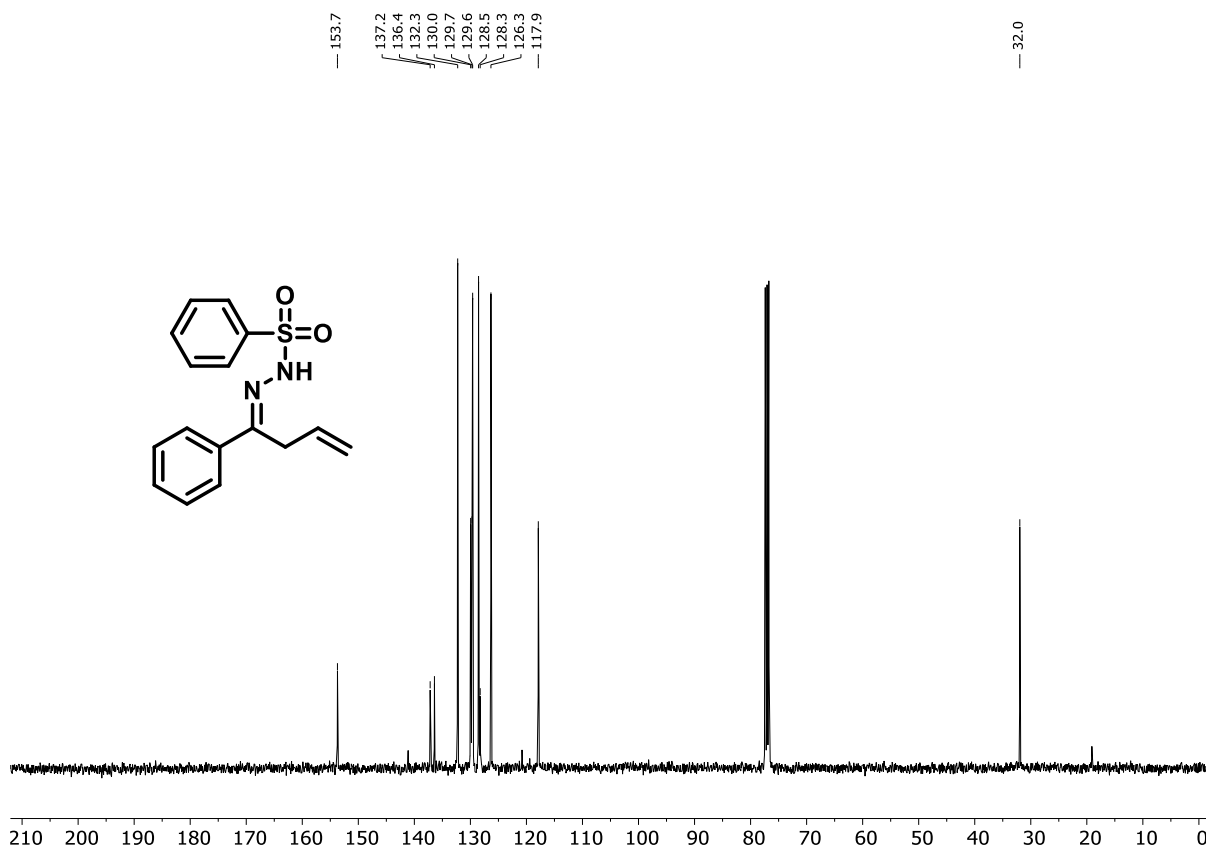
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7o**.



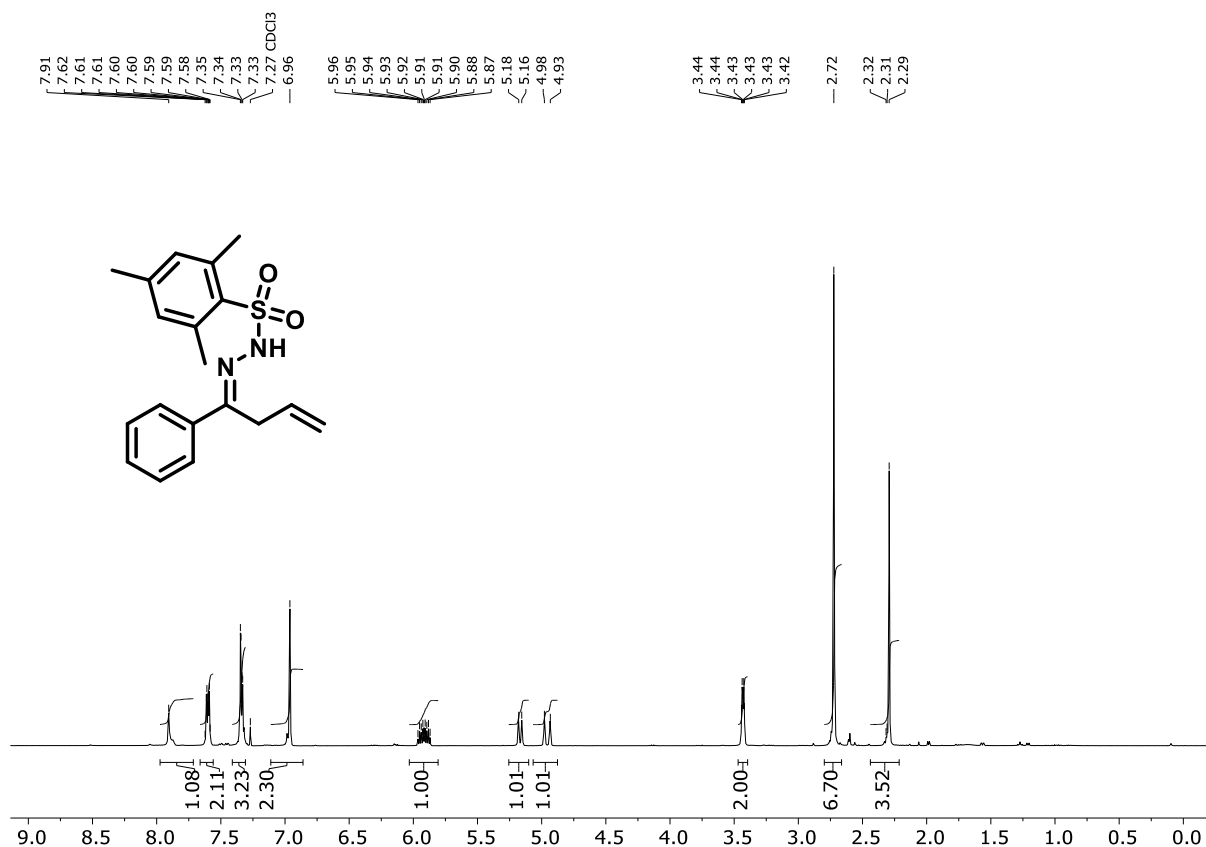
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7o**.



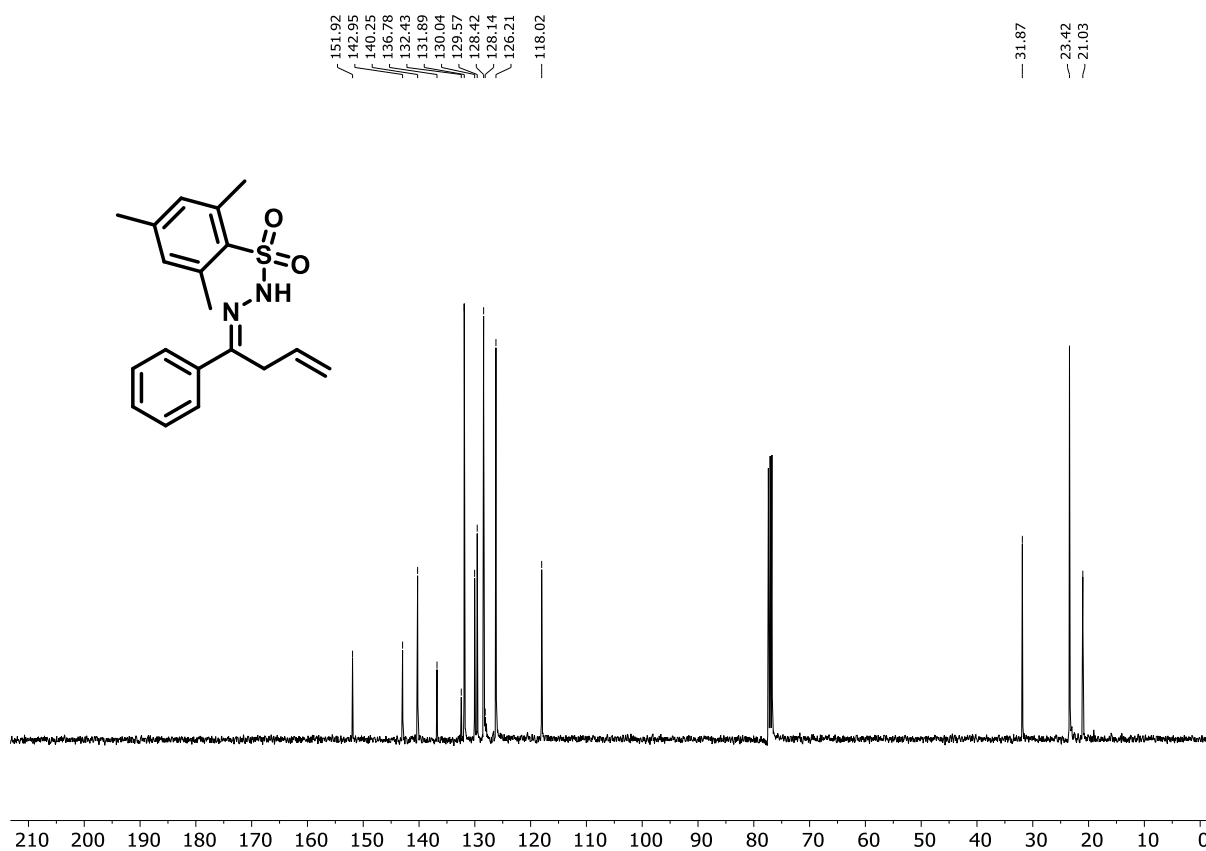
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7p**.



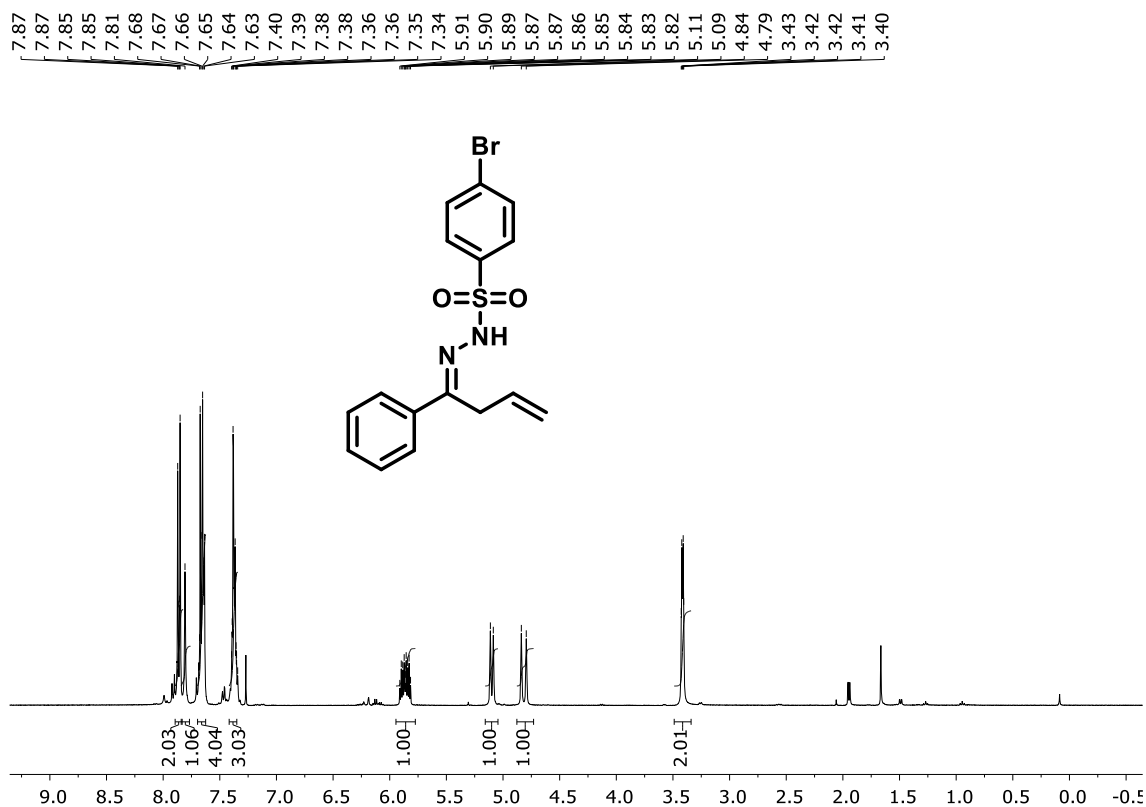
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7p**.



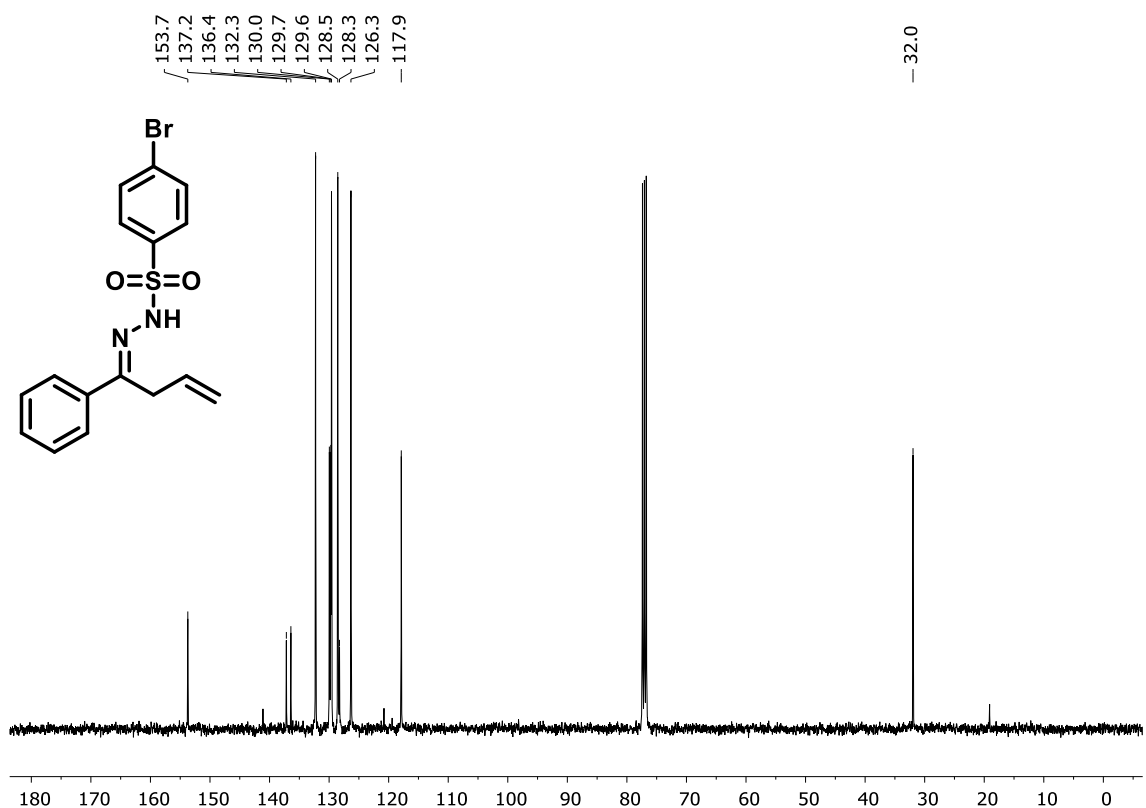
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7q**.



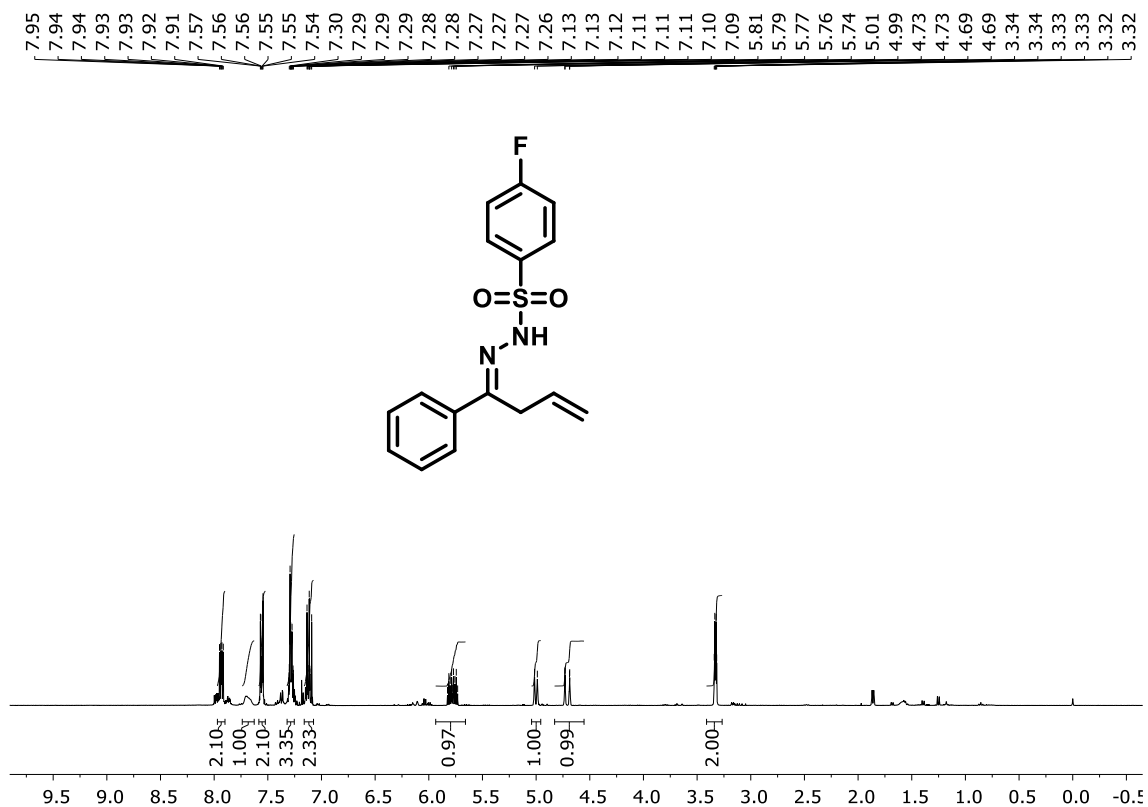
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7q**.



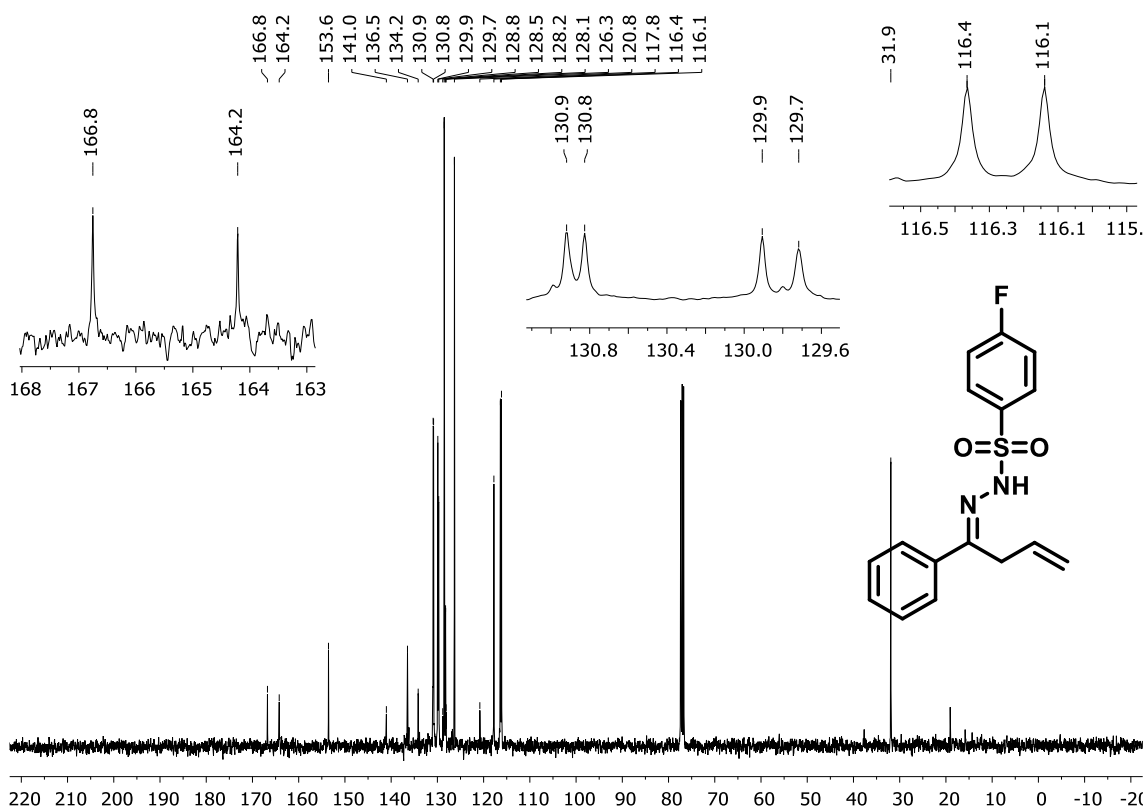
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7r**.



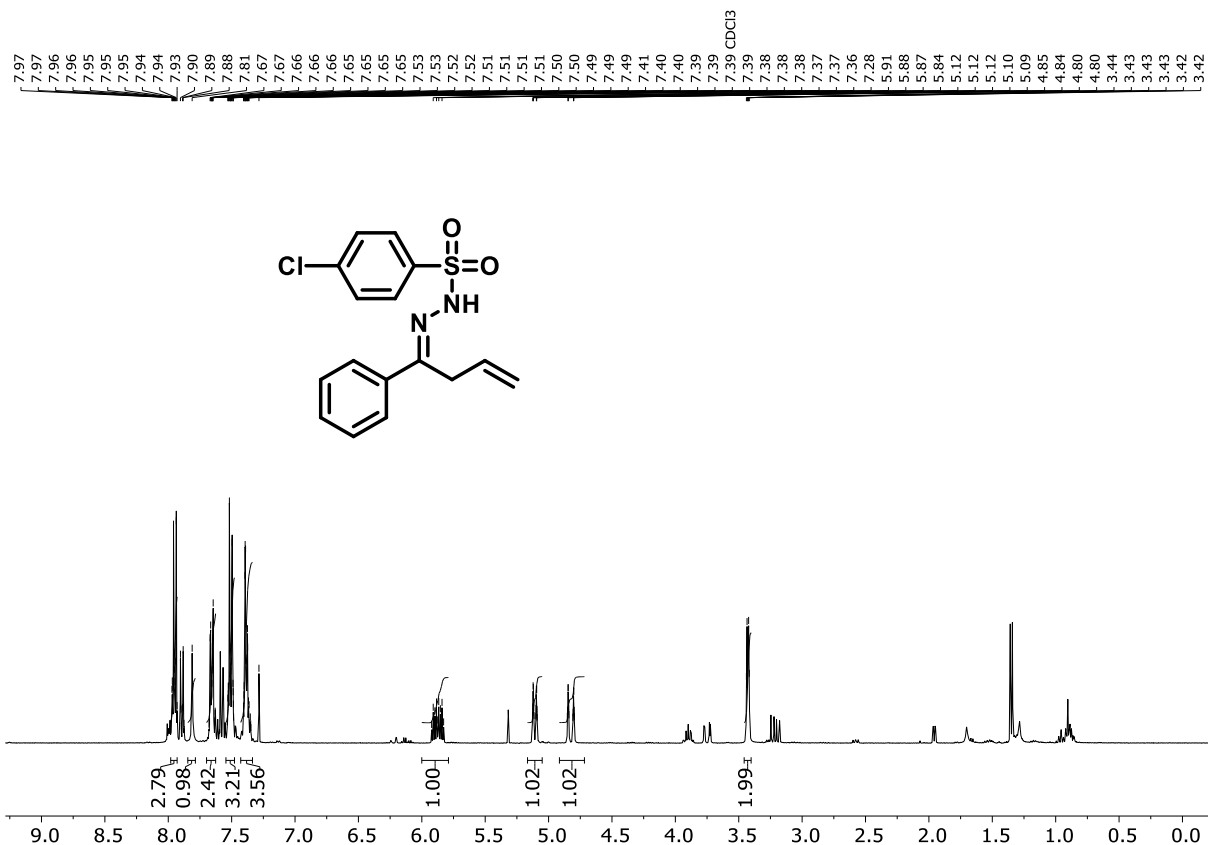
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7r**.



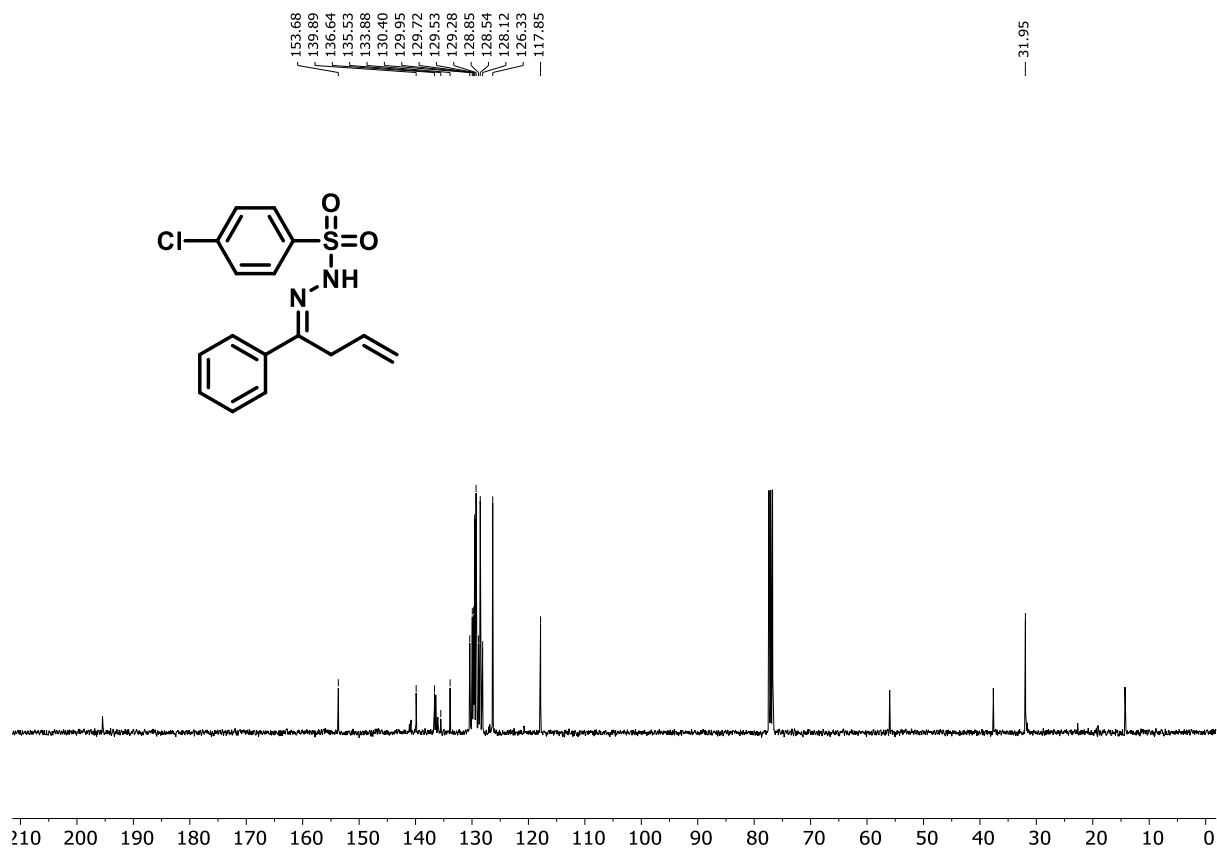
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7s**.



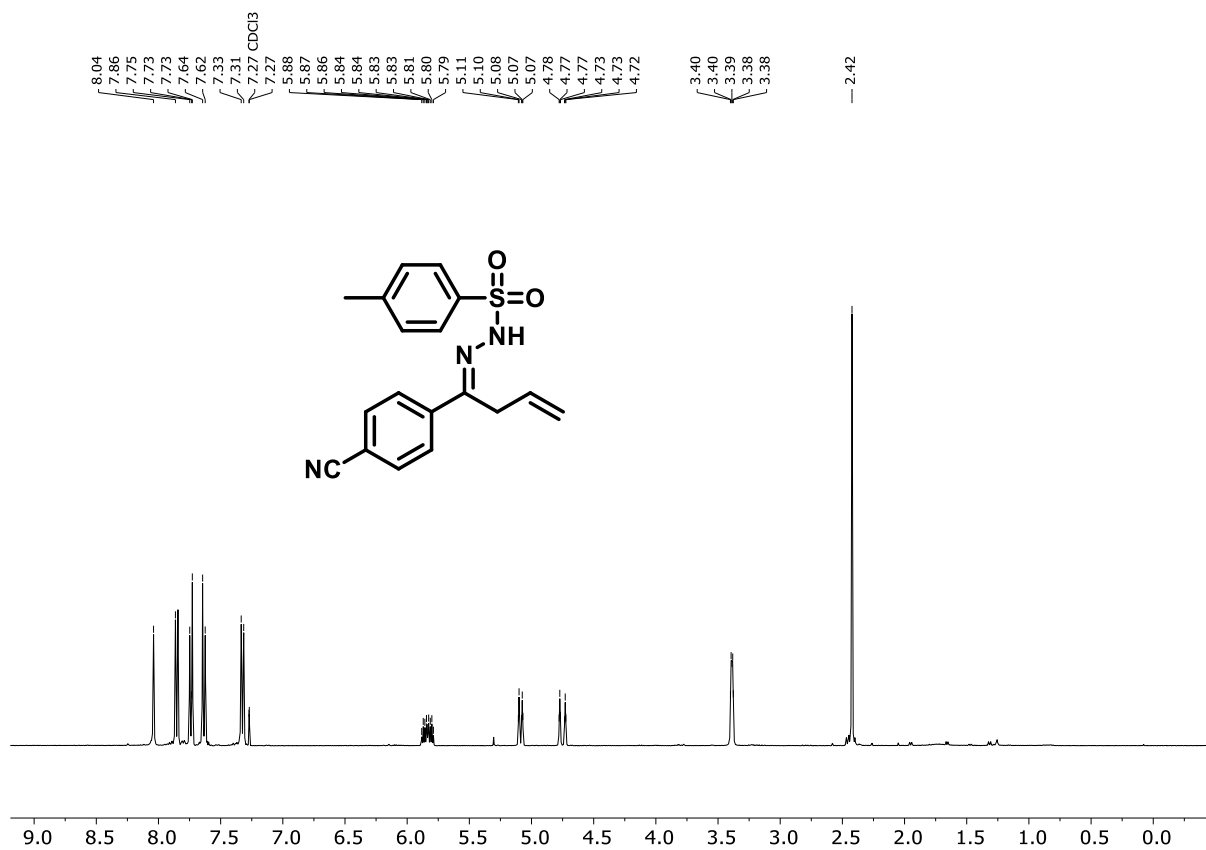
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7s**.



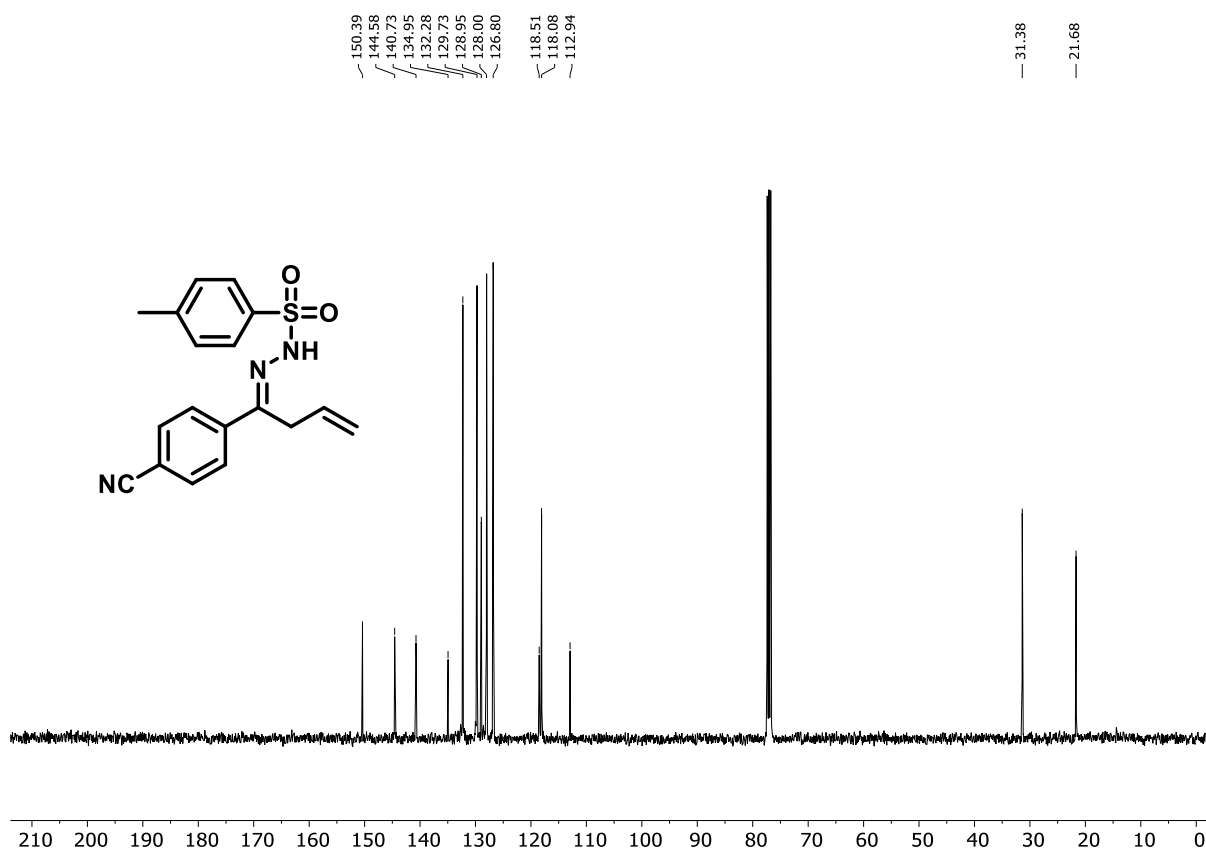
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7t**.



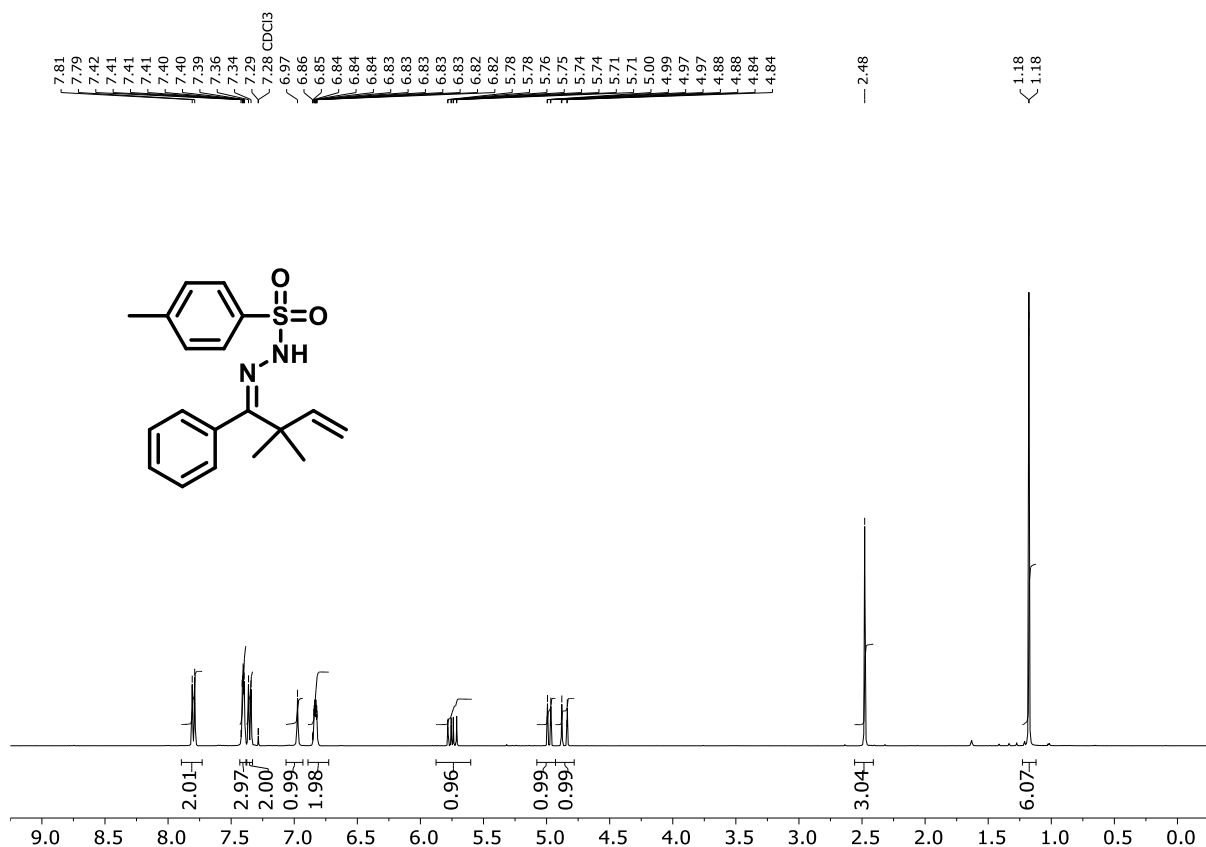
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7t**.



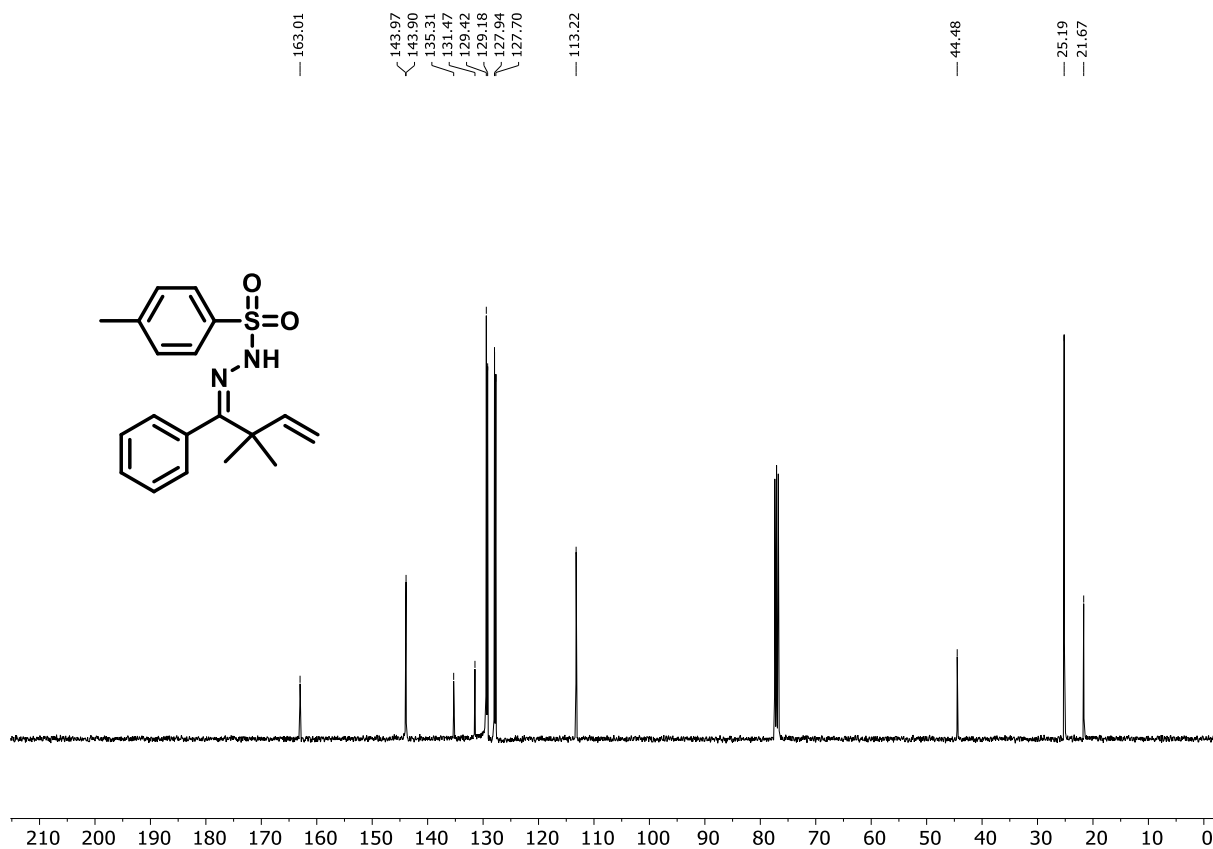
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7u**.



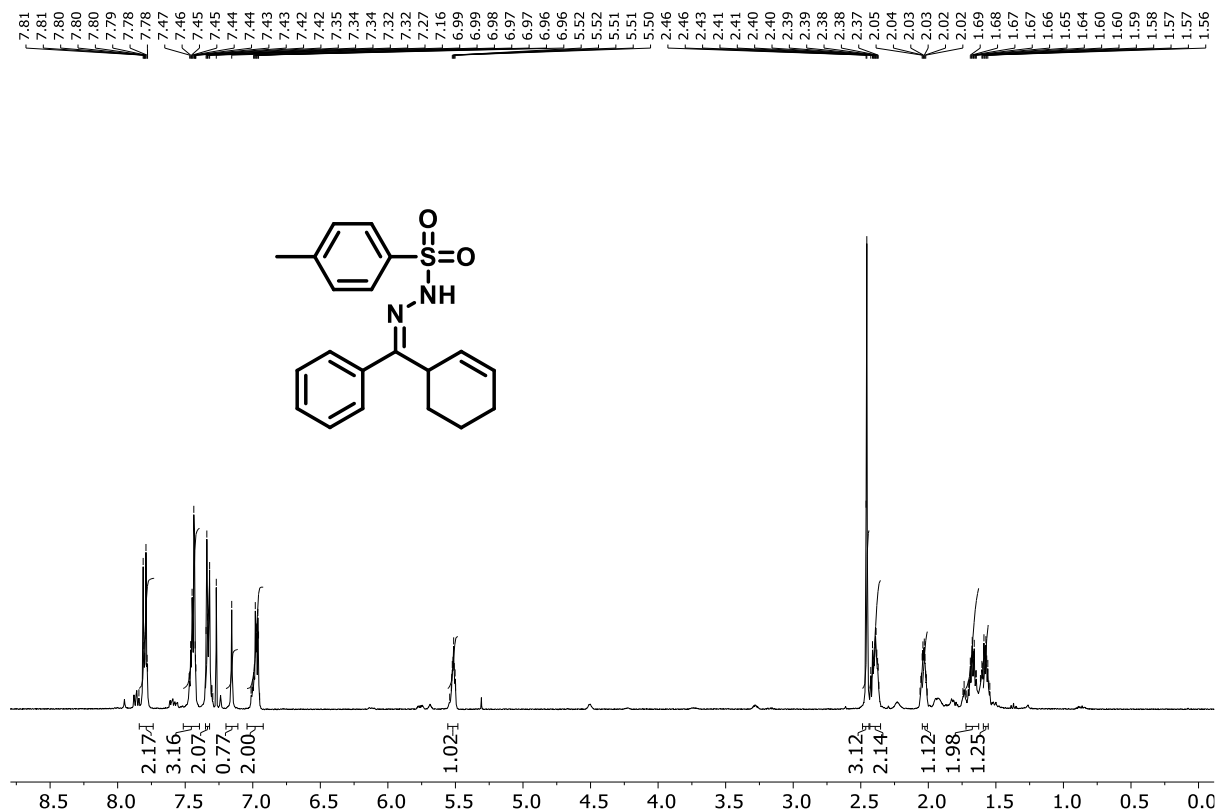
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7u**.



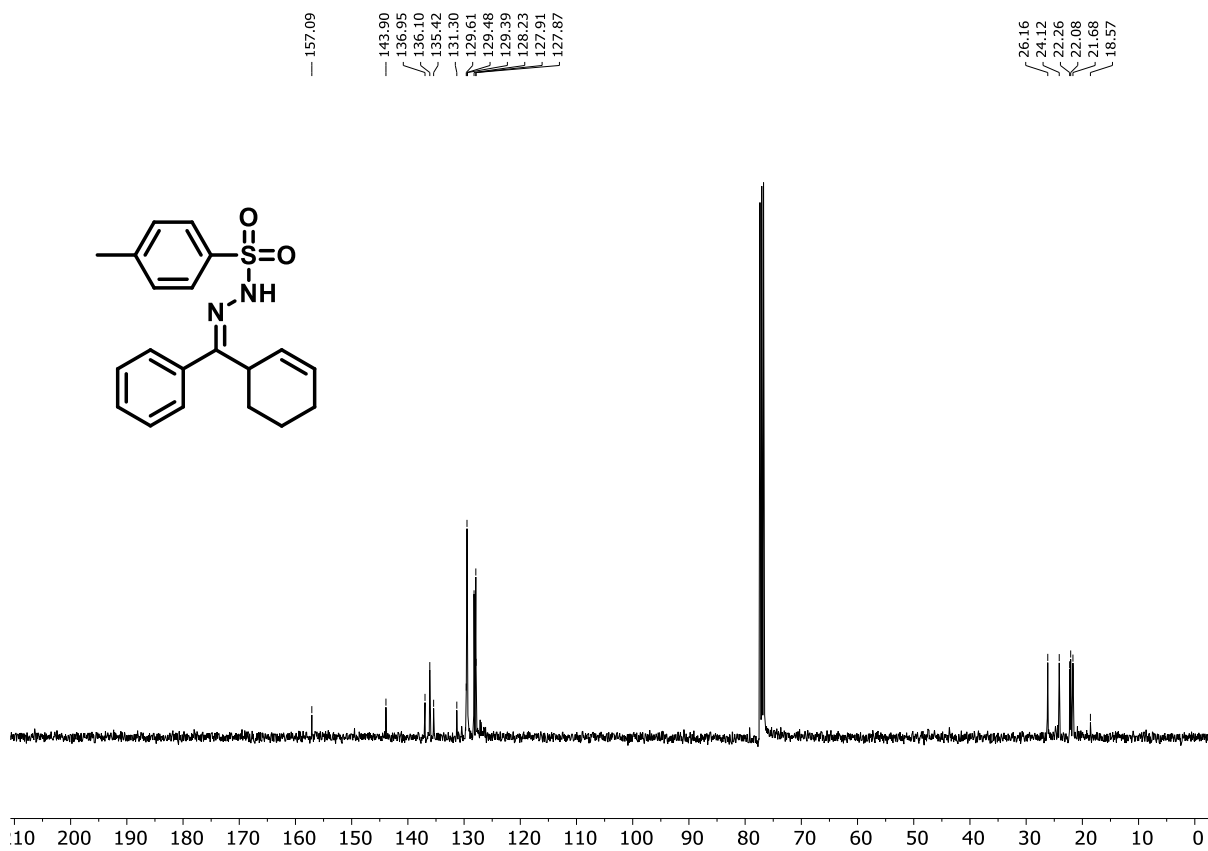
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7v**.



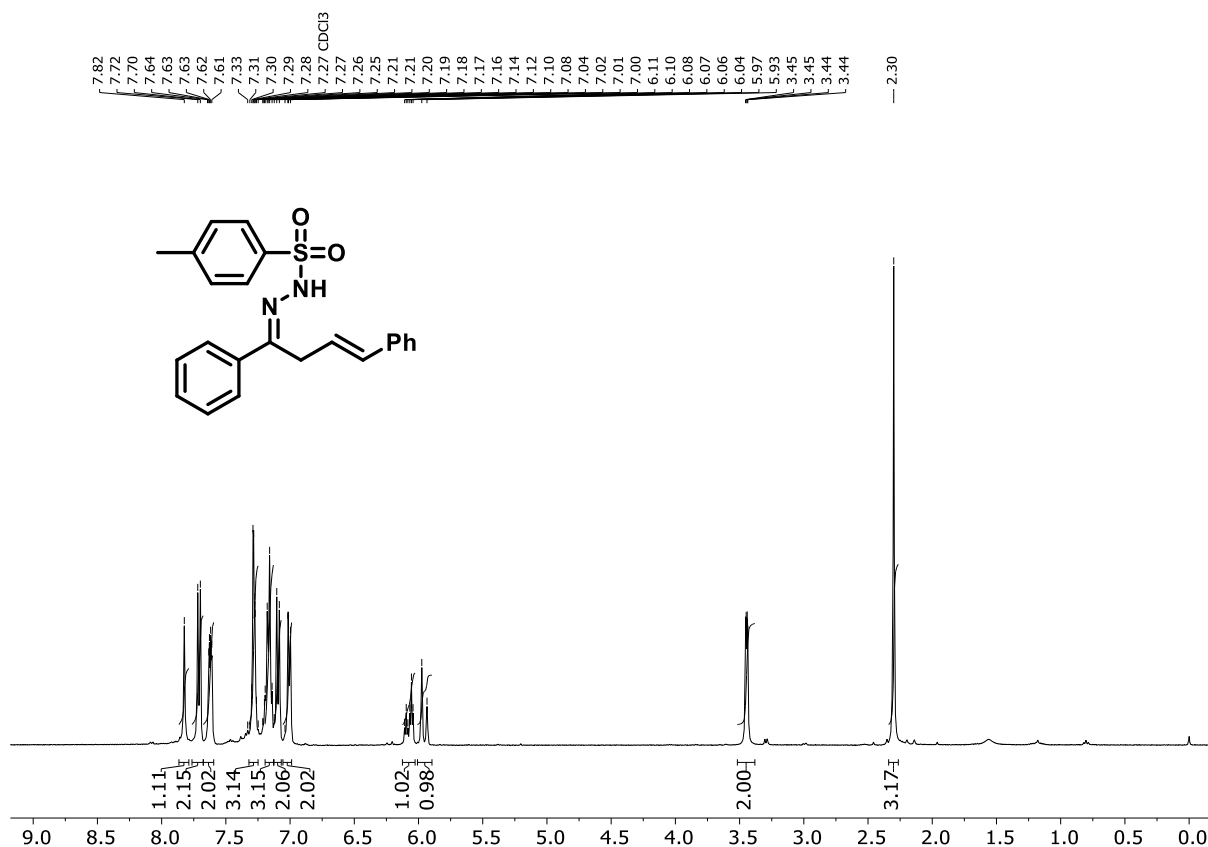
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7v**.



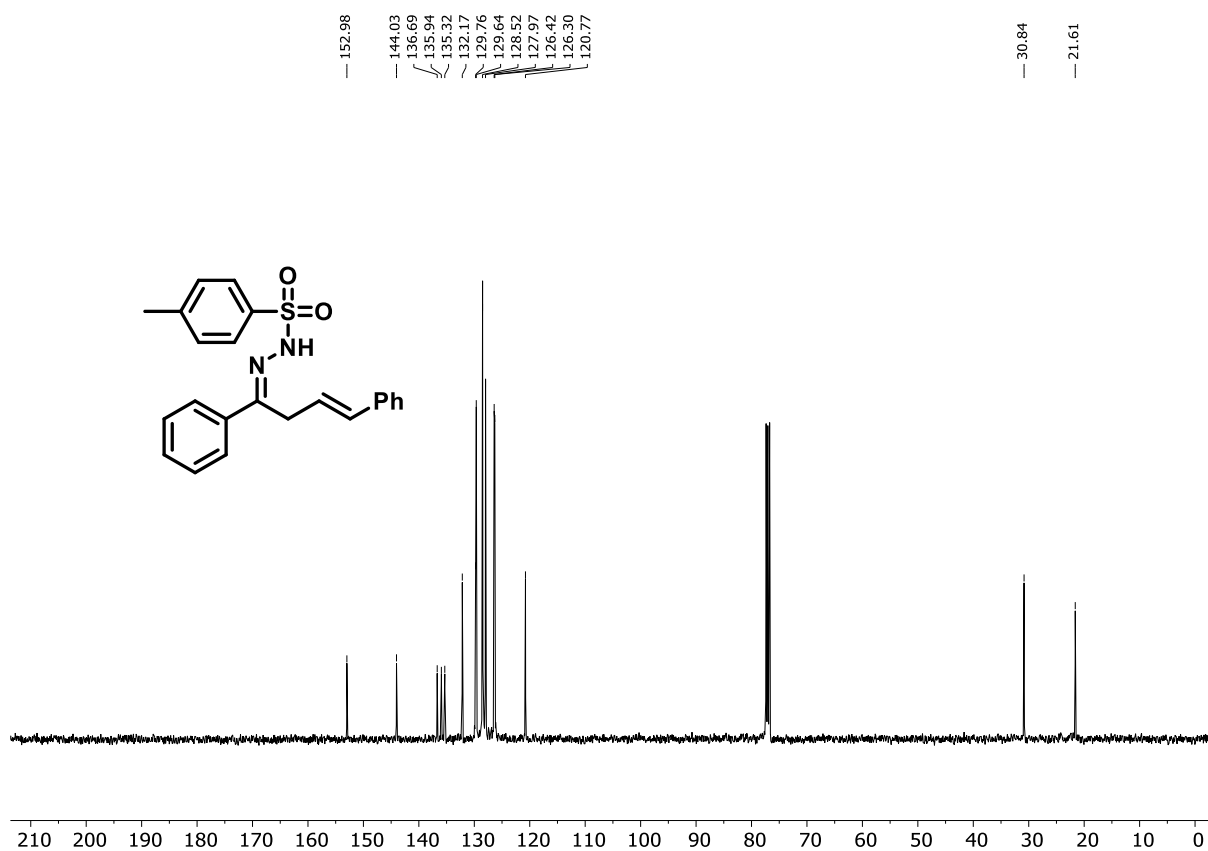
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7x**.



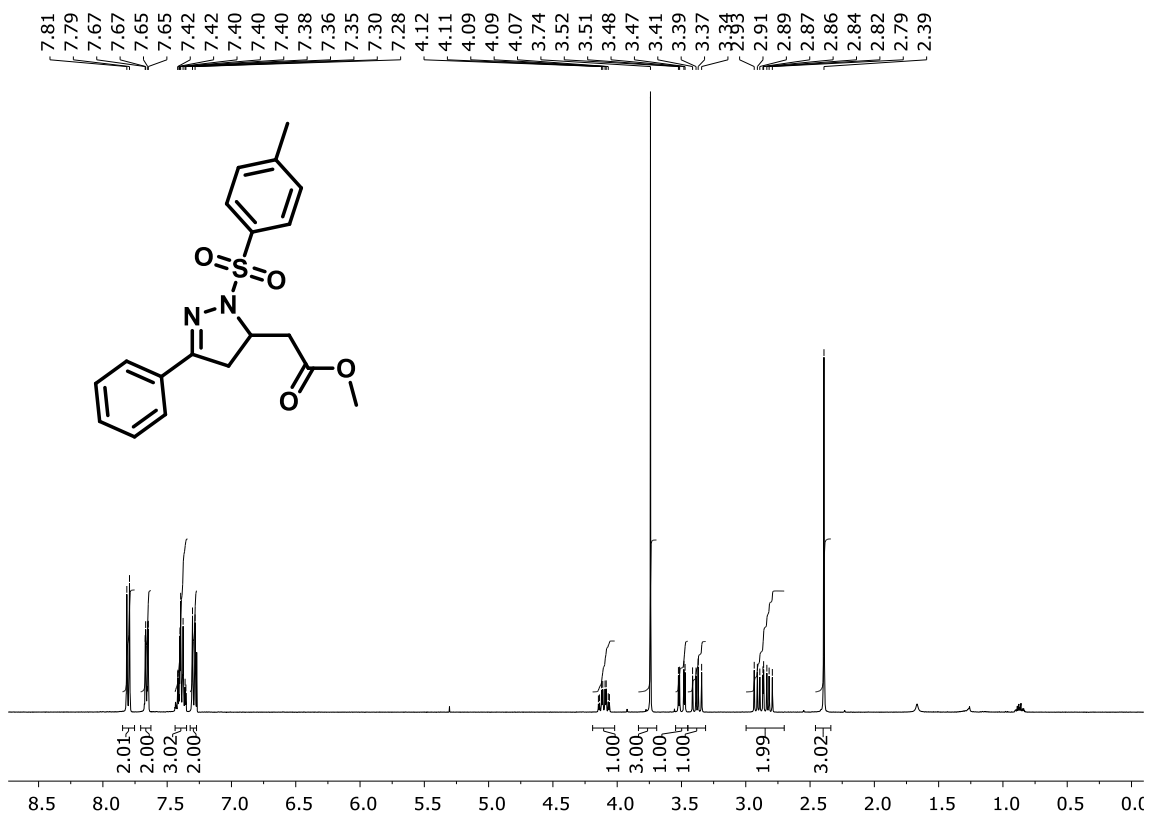
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **7x**.



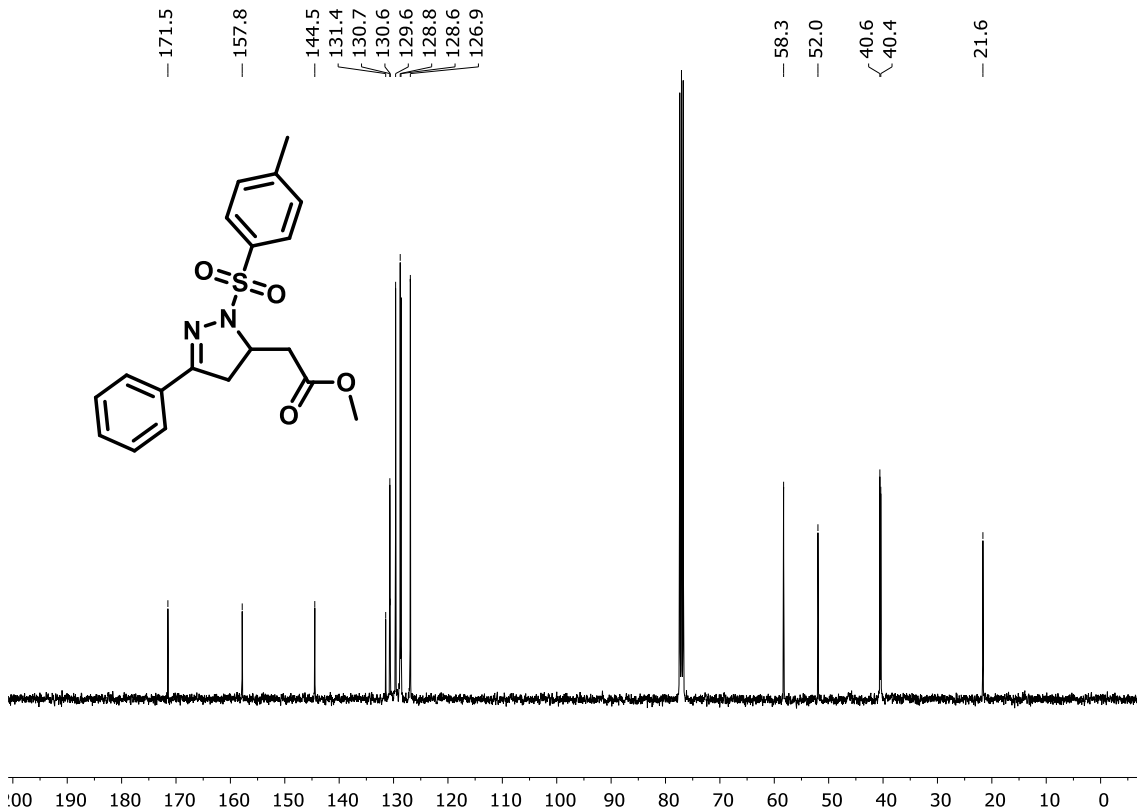
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7w**.



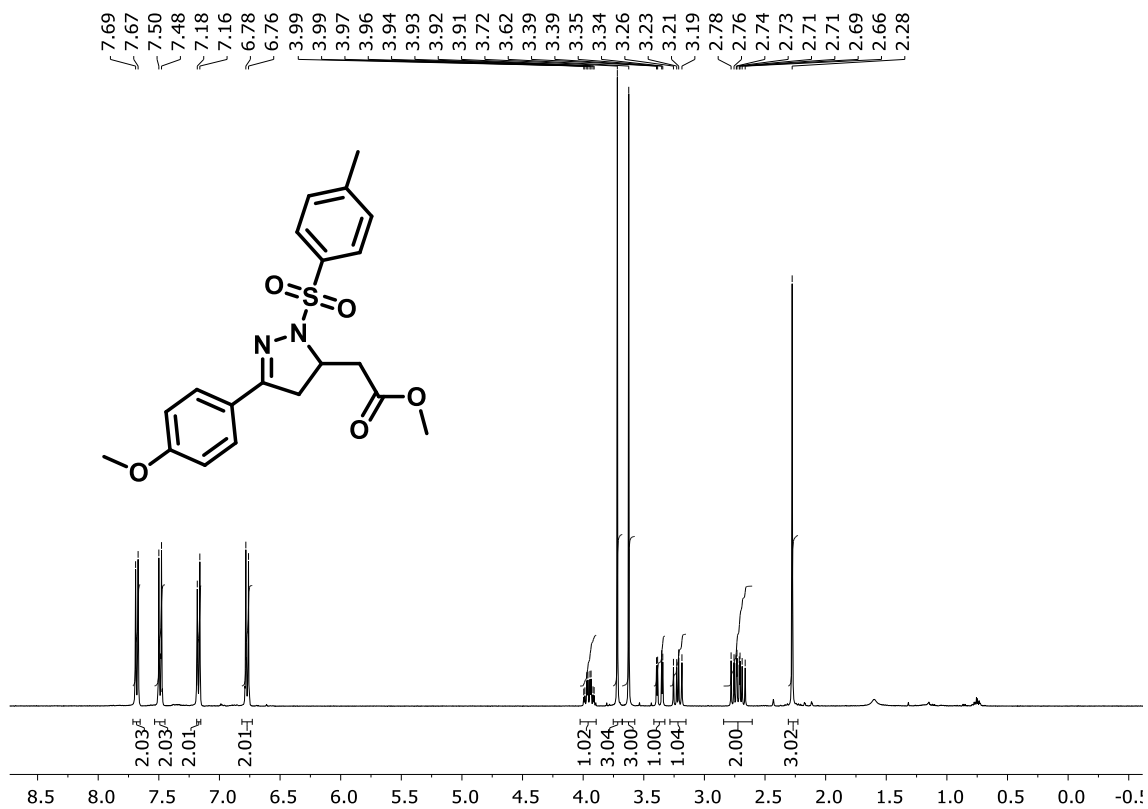
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7w**.



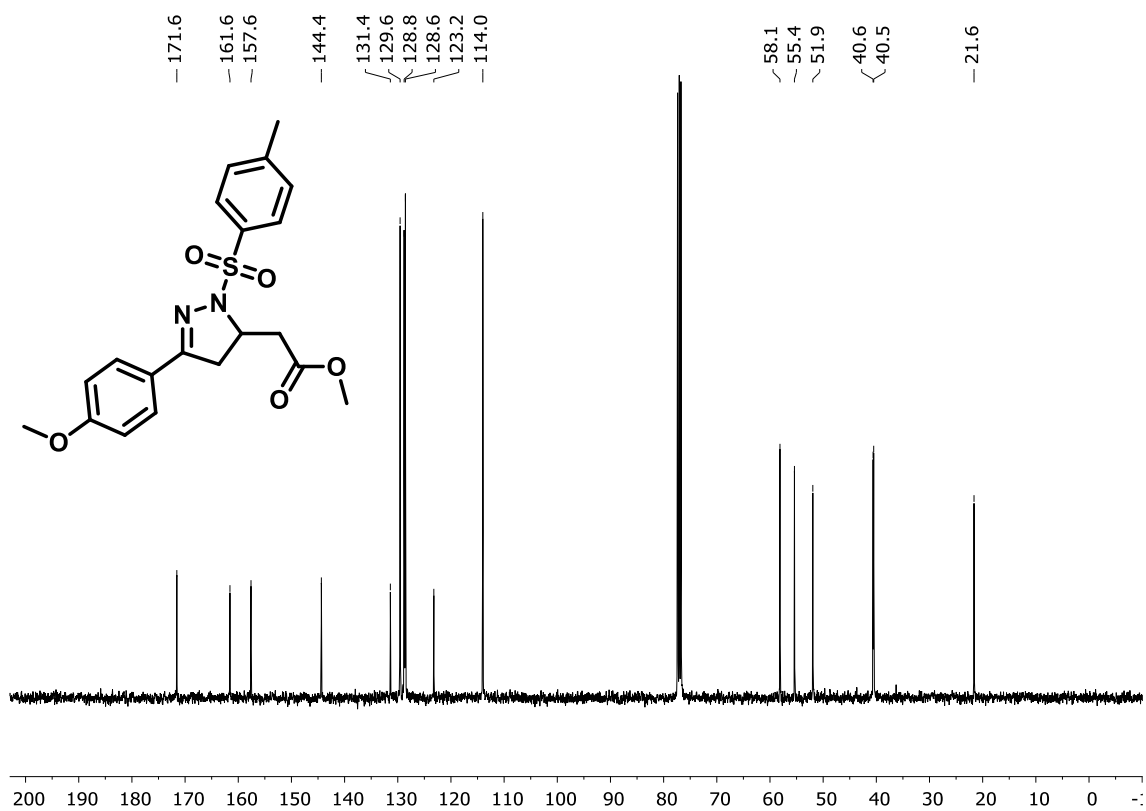
Spectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8a**.



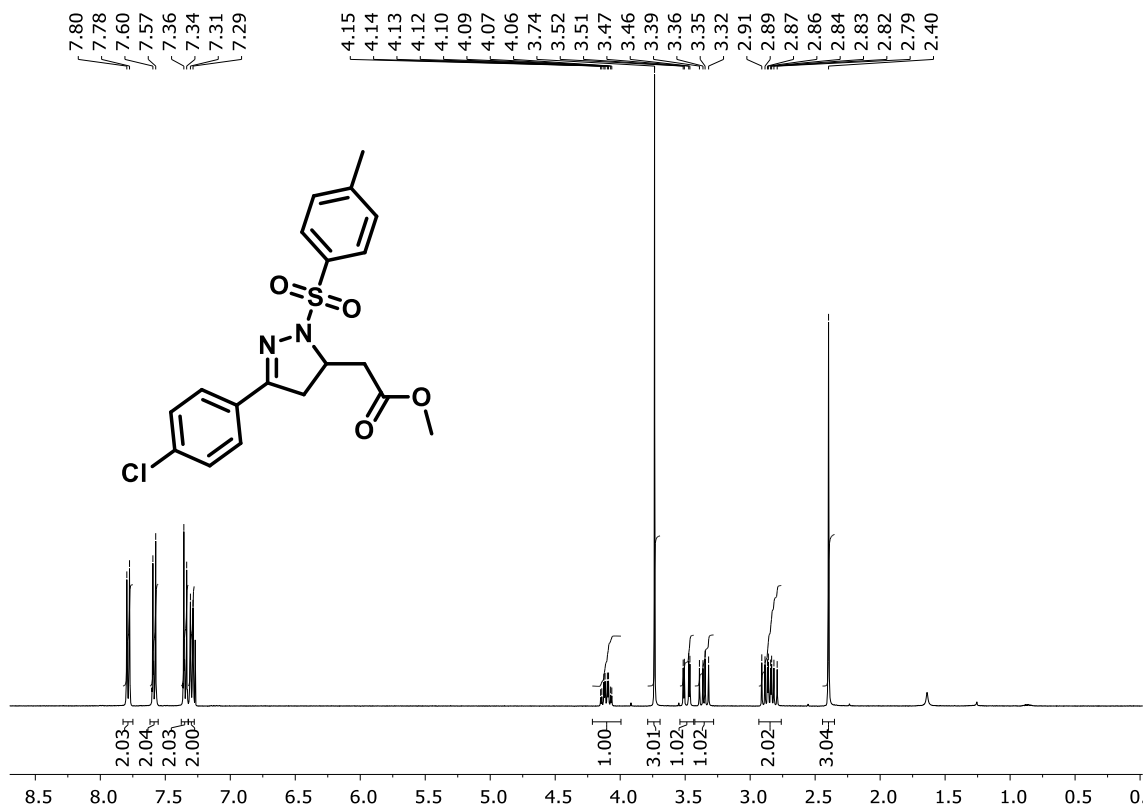
Spectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8a**.



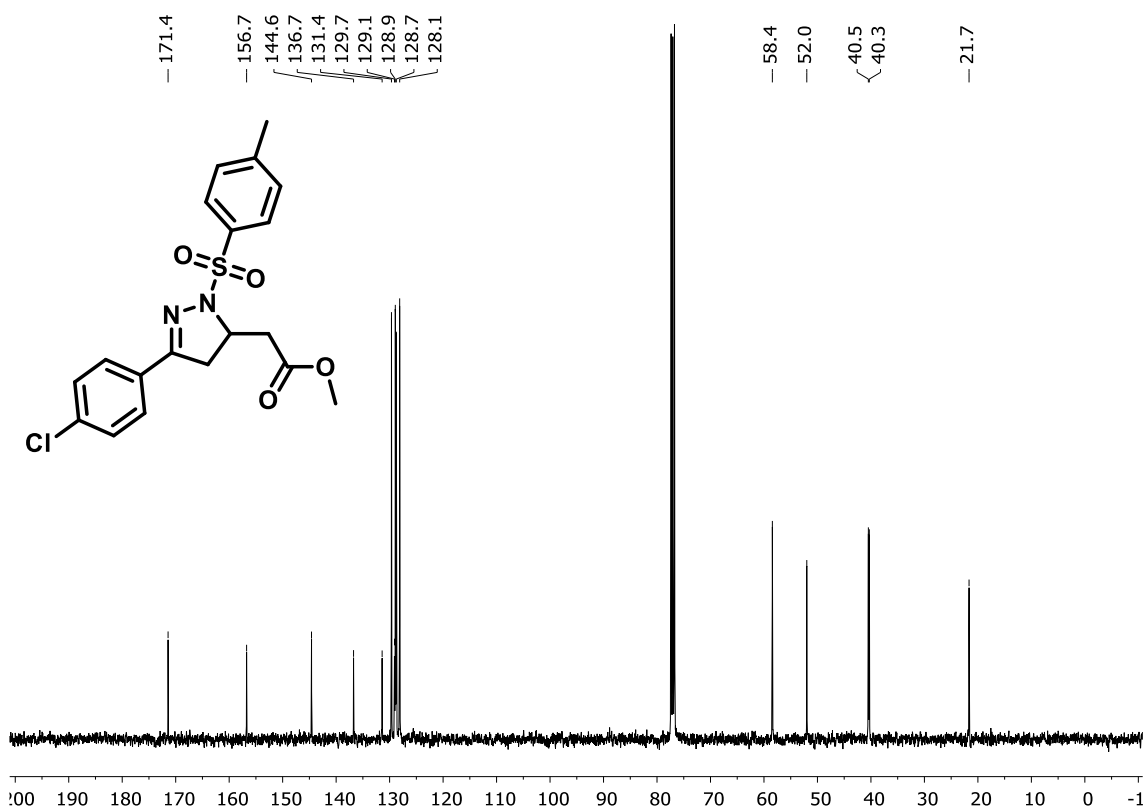
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8b**.



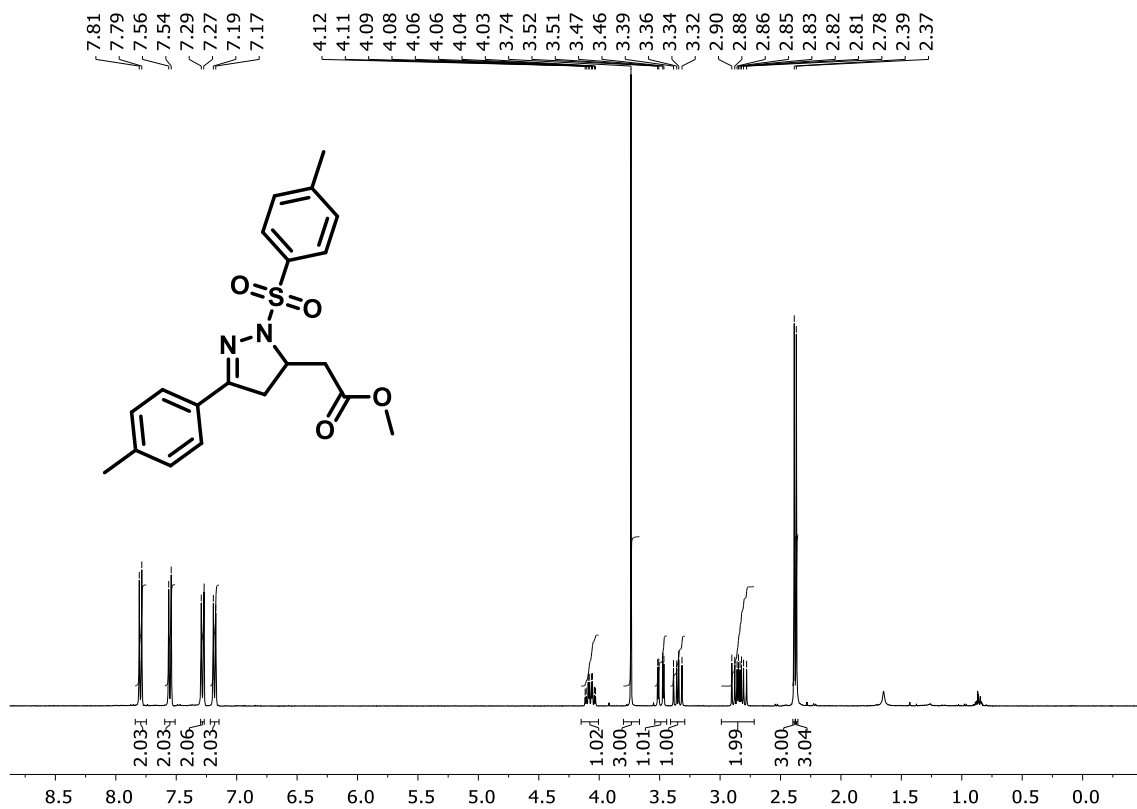
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8b**.



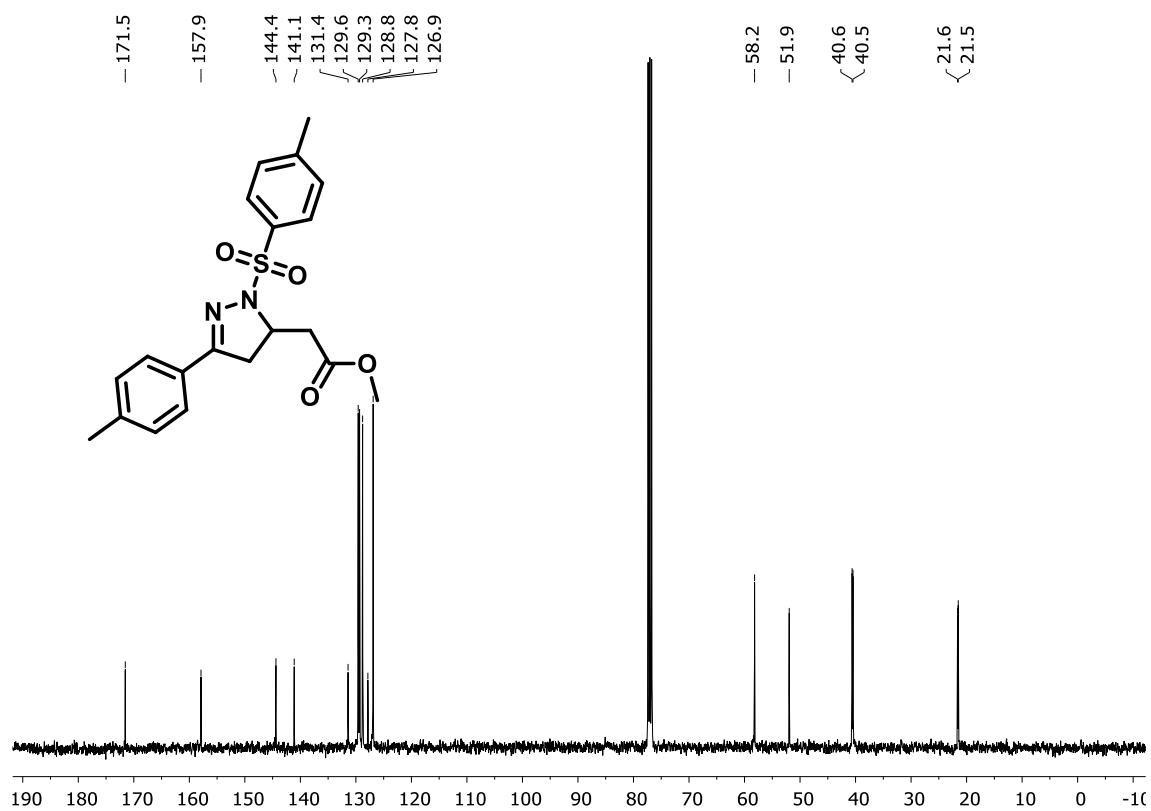
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8c**.



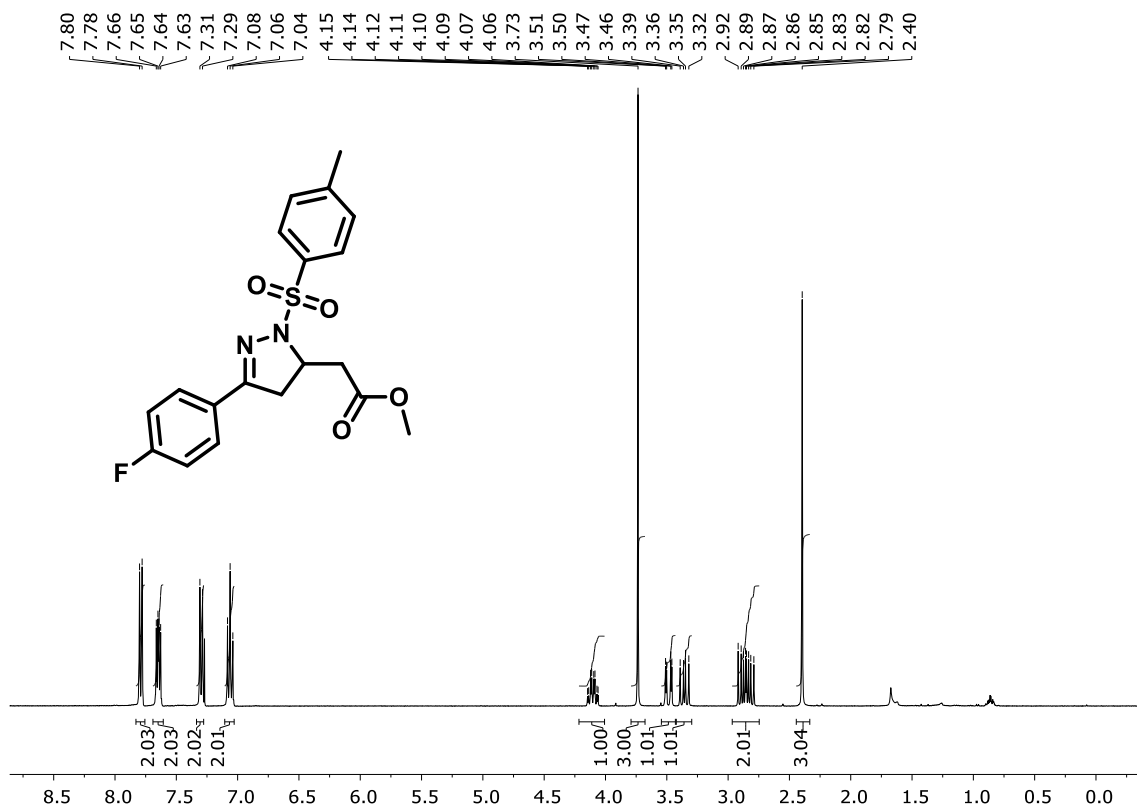
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8c**.



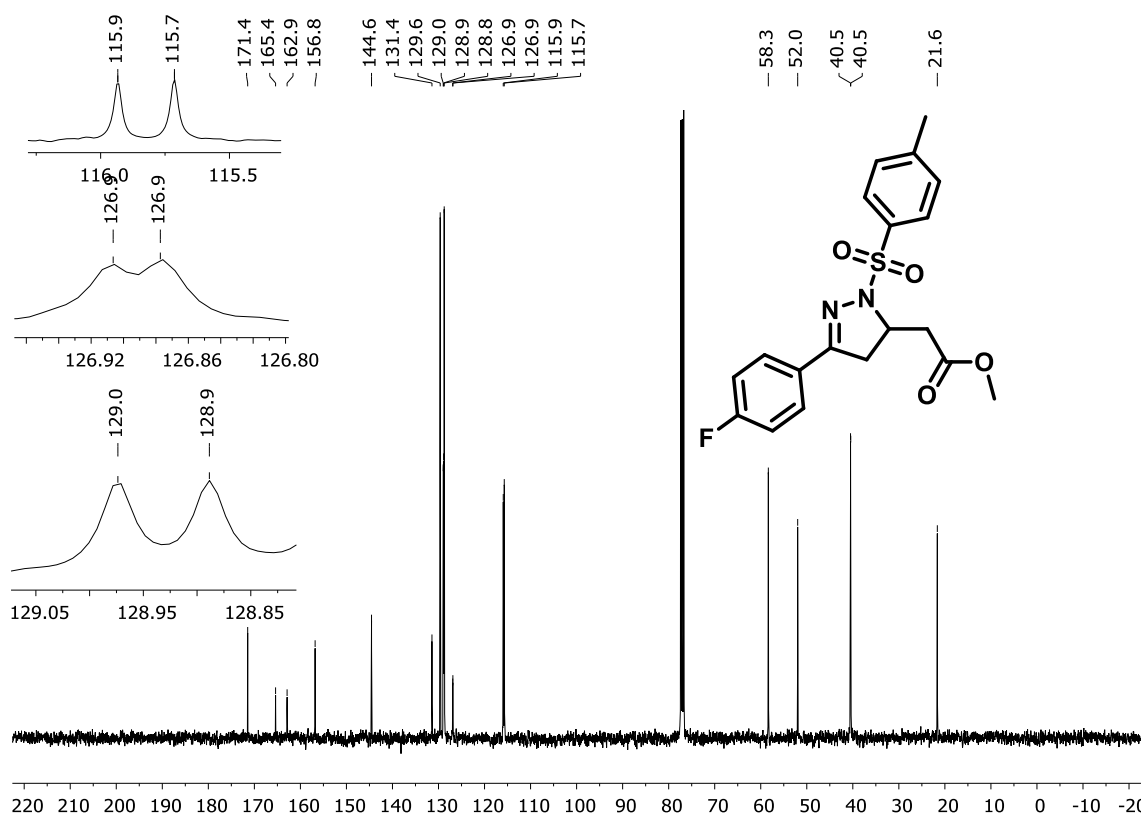
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8d**.



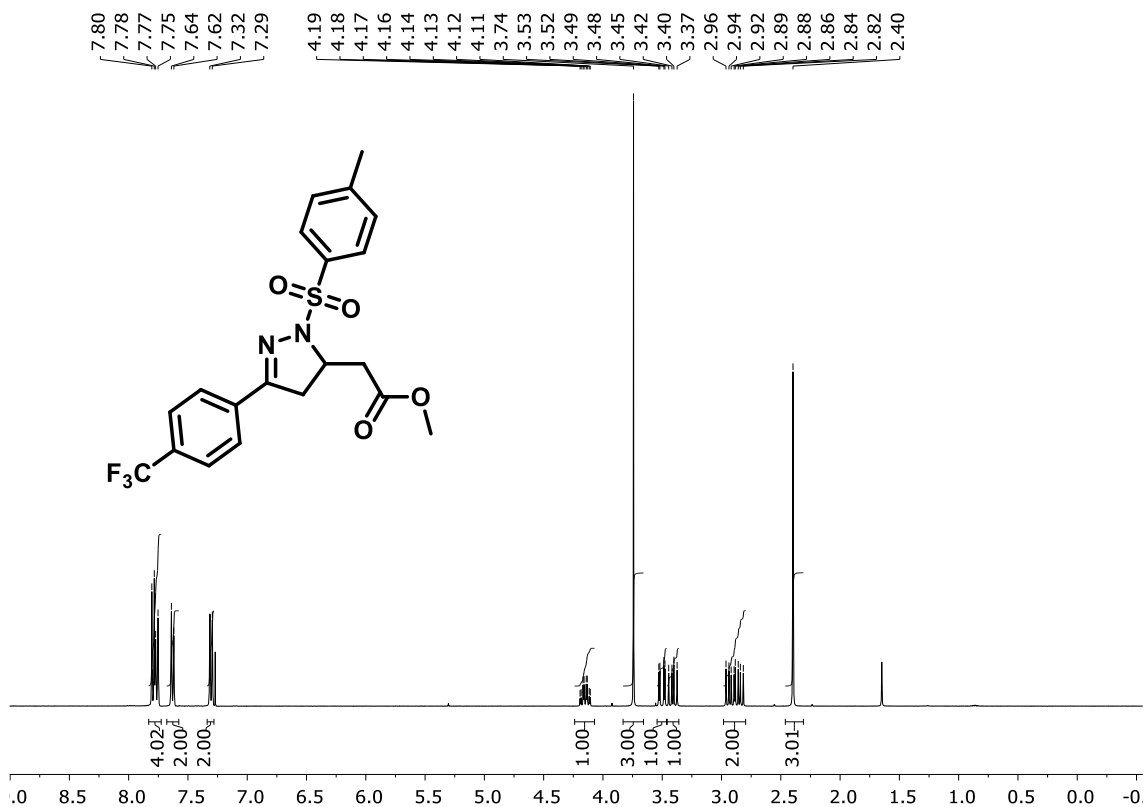
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8d**.



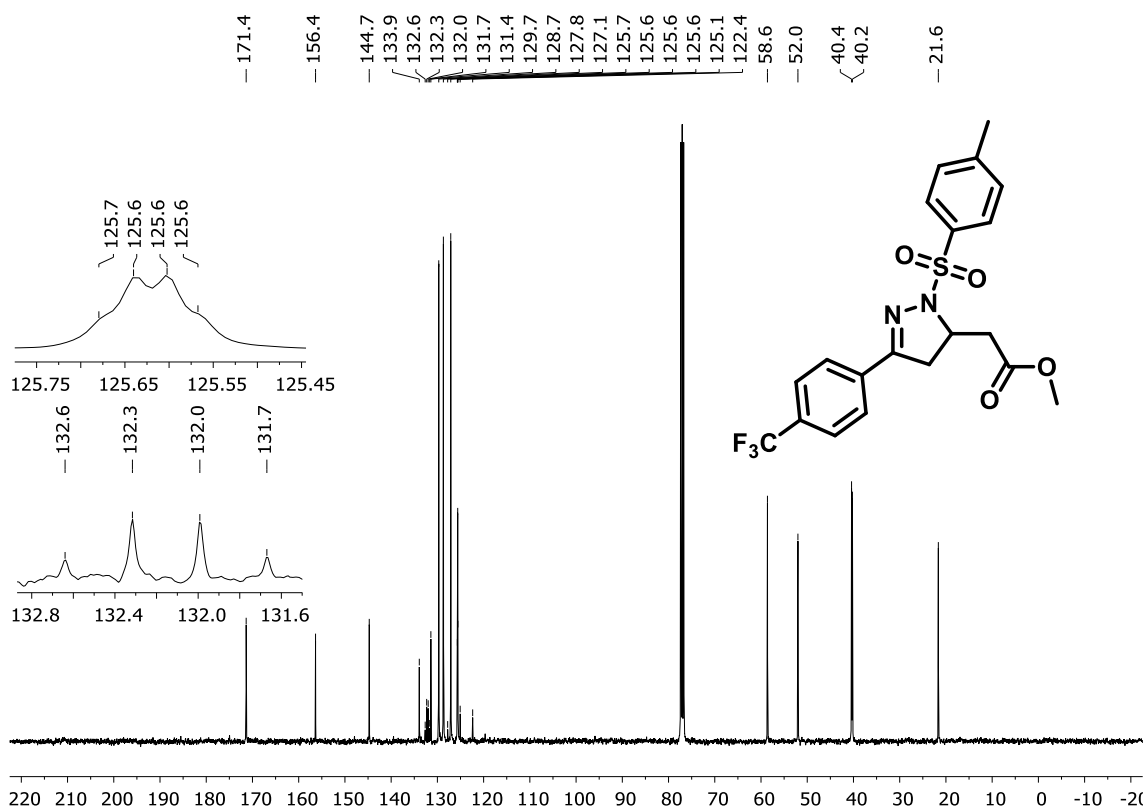
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8e**.



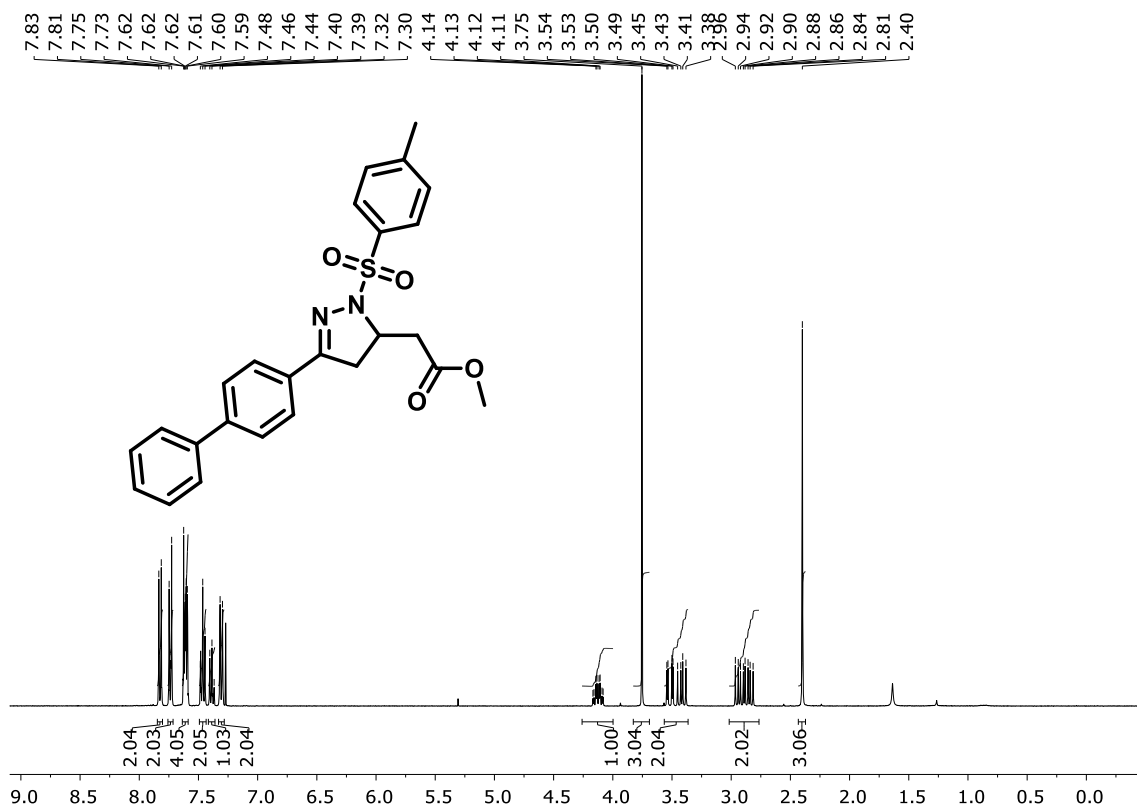
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8e**.



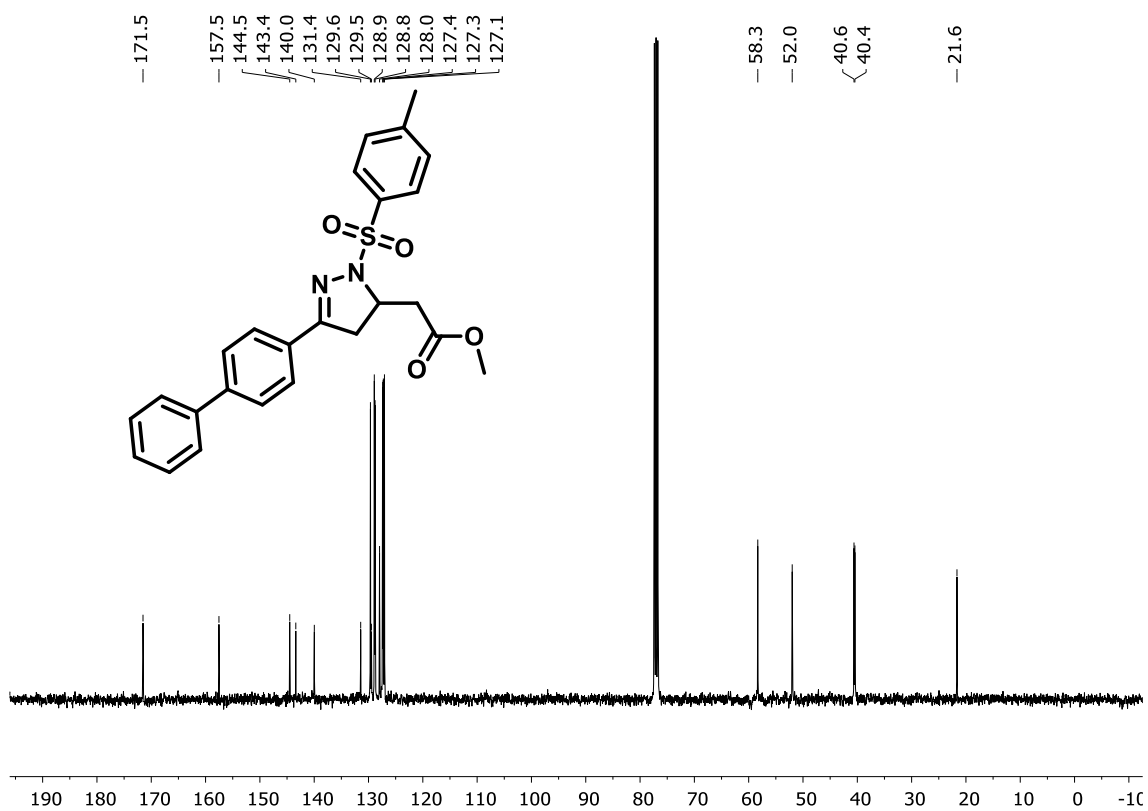
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8f**.



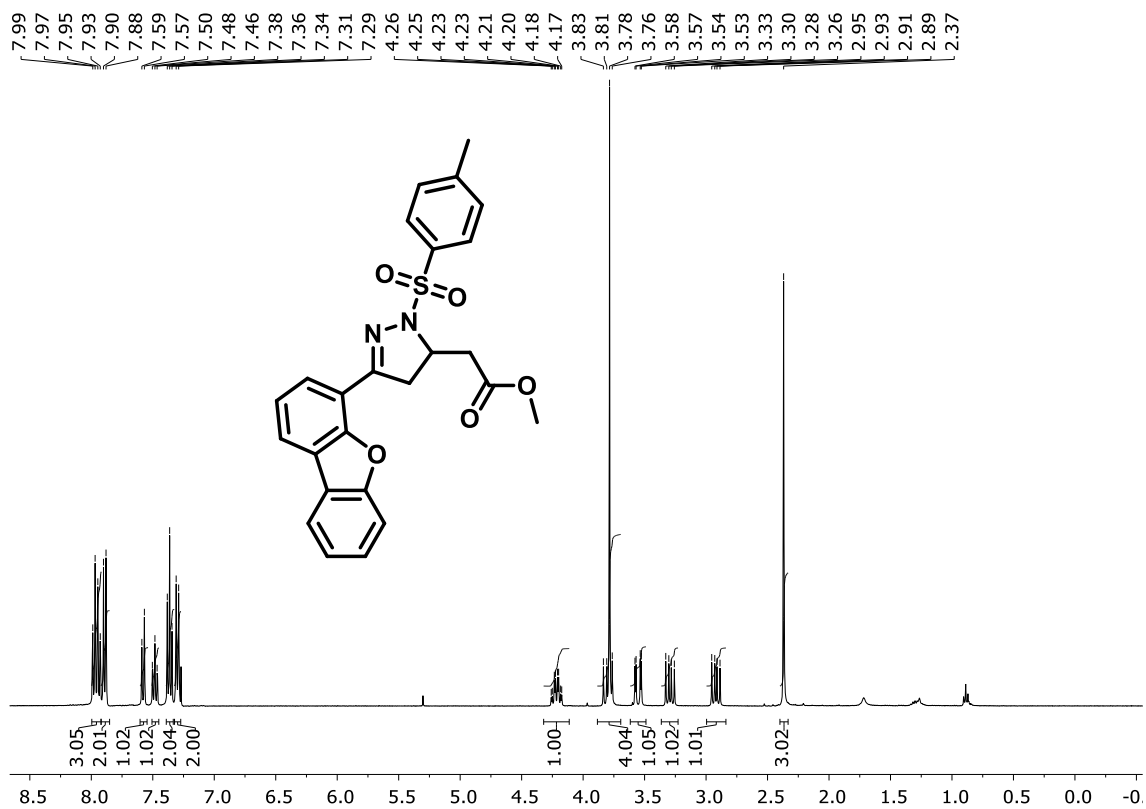
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8f**.



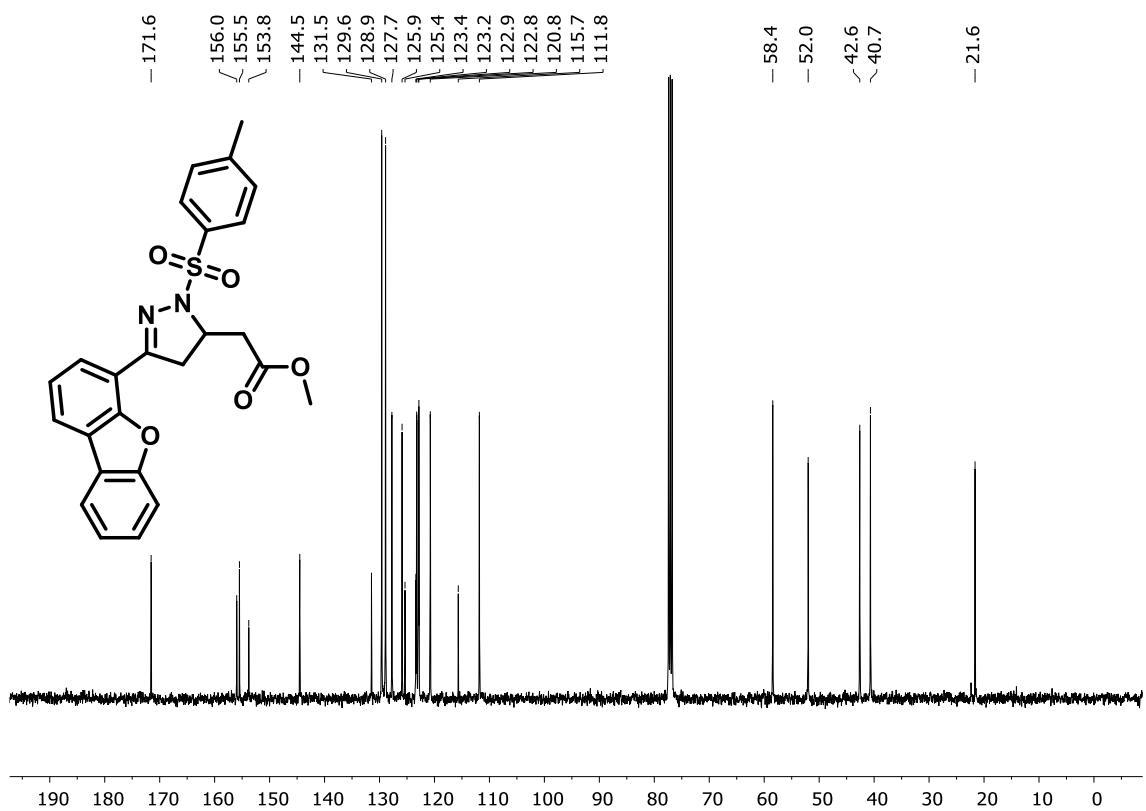
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8g**.



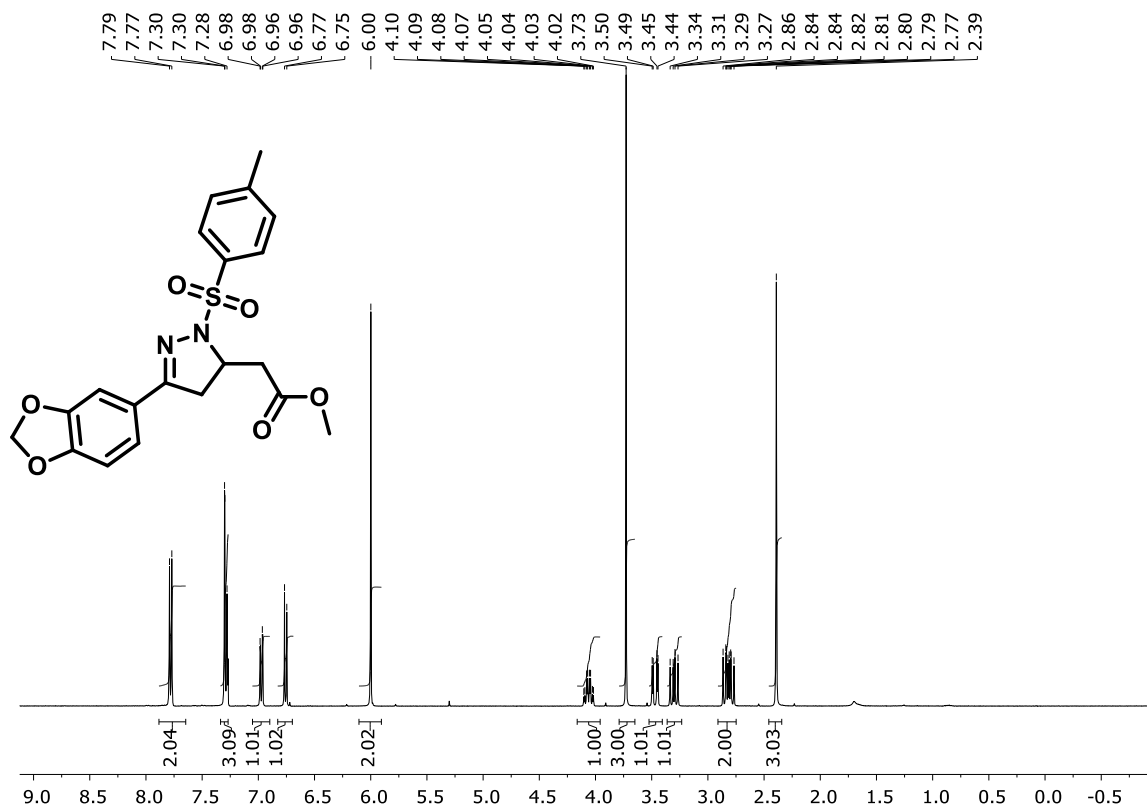
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8g**.



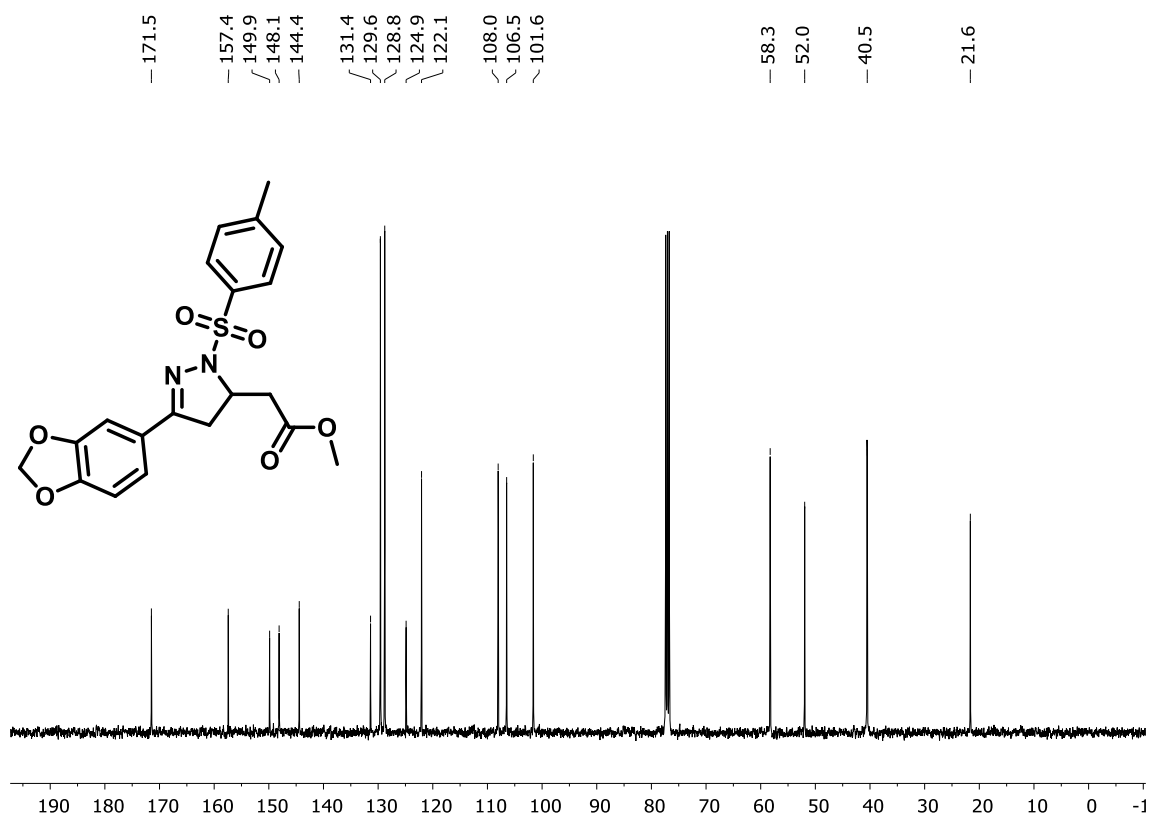
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8h**.



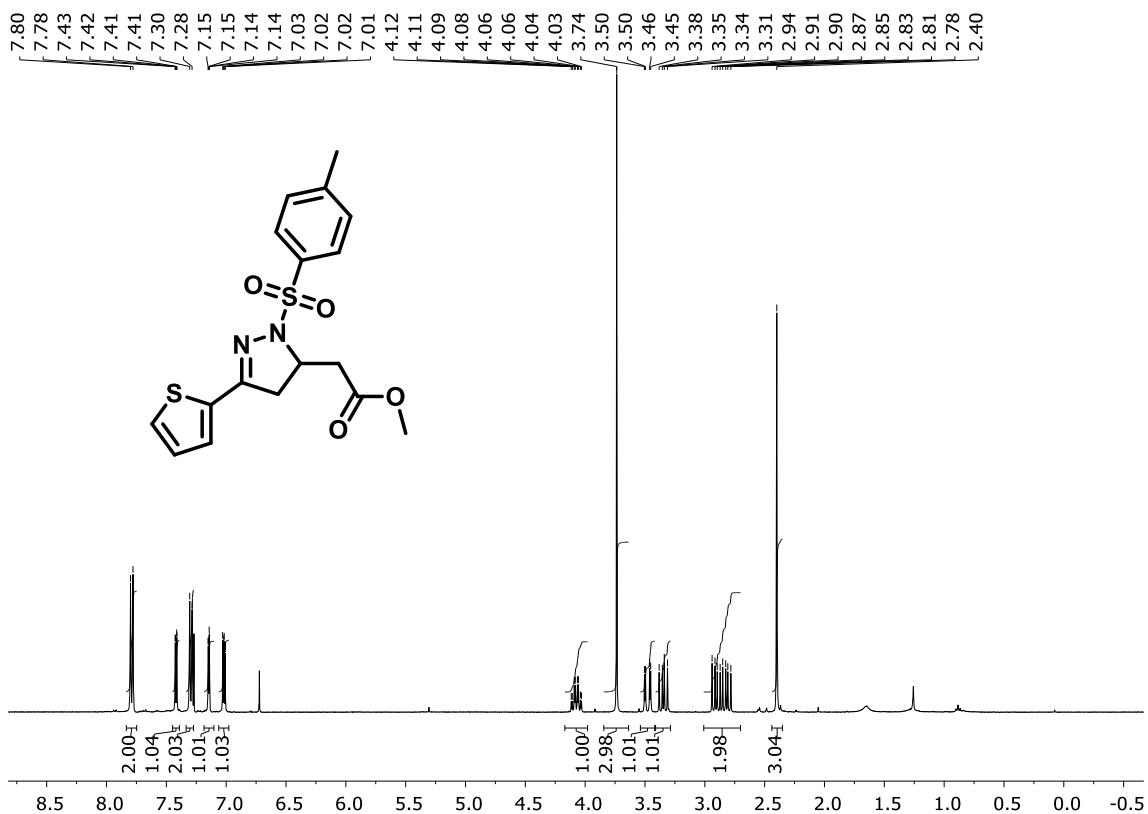
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8h**.



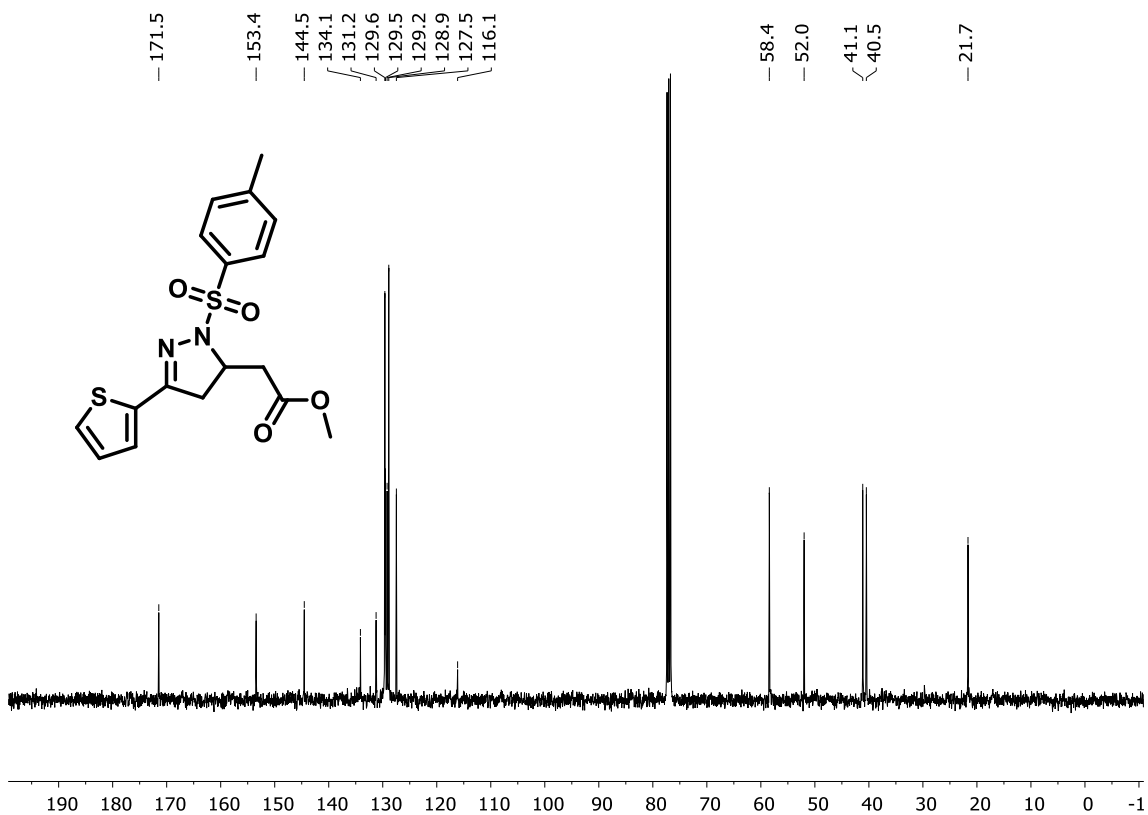
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8i**.



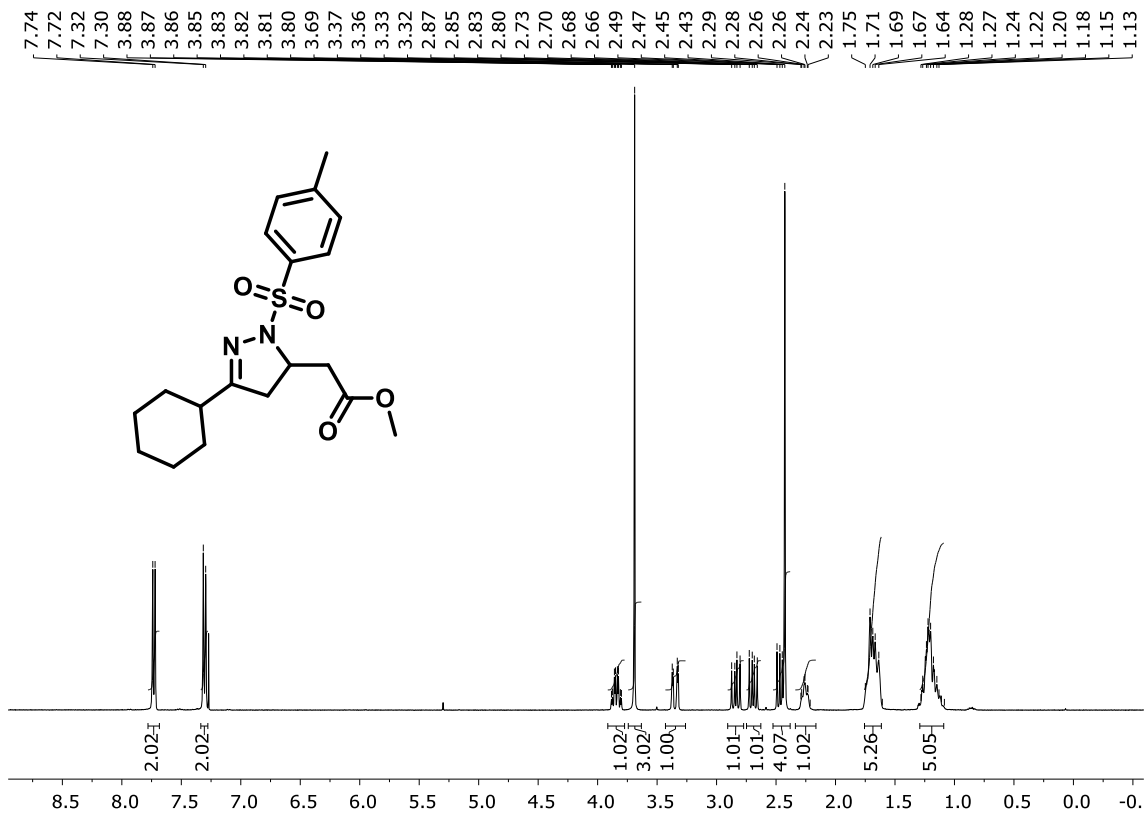
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8i**.



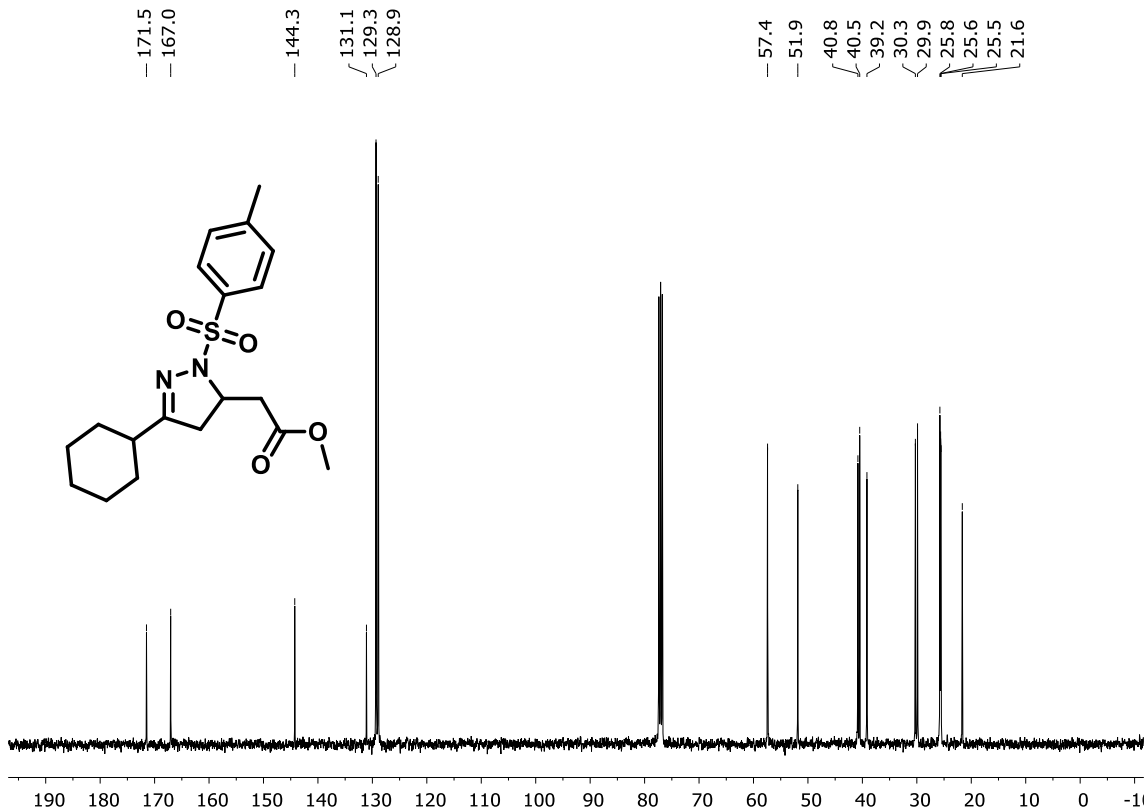
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8j**.



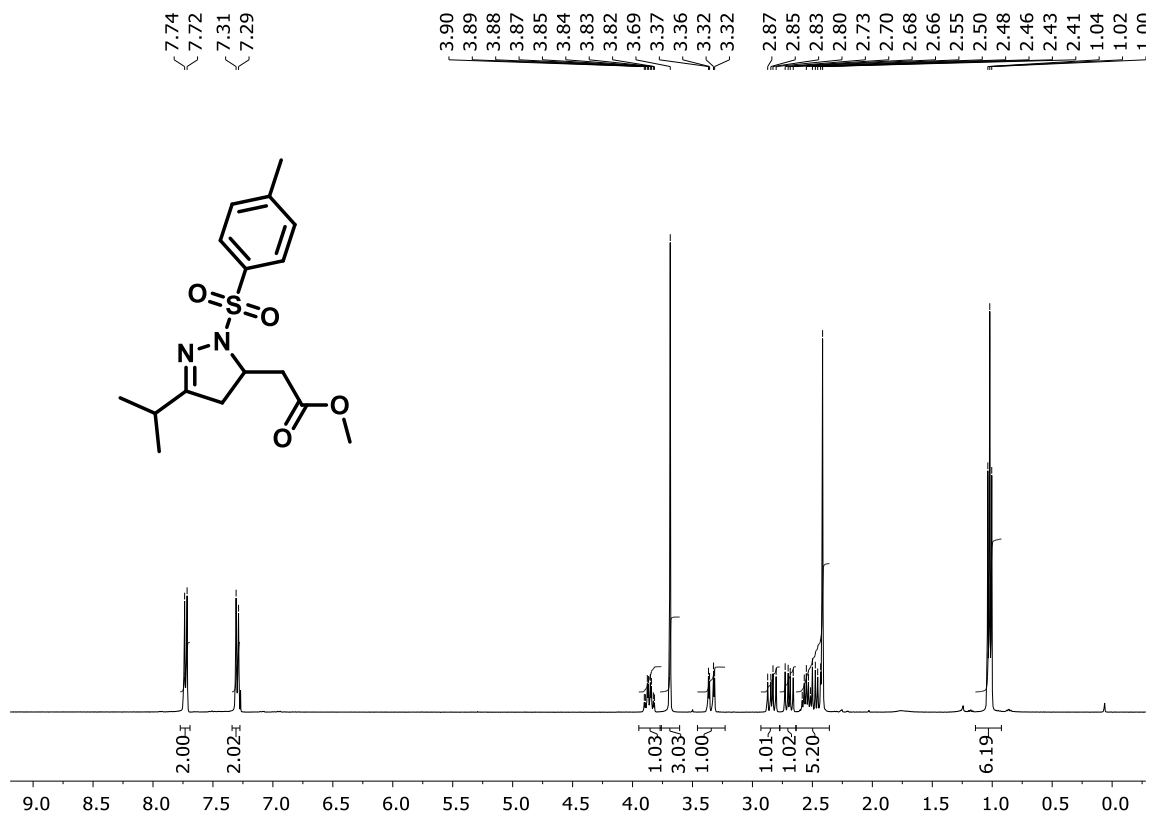
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8j**.



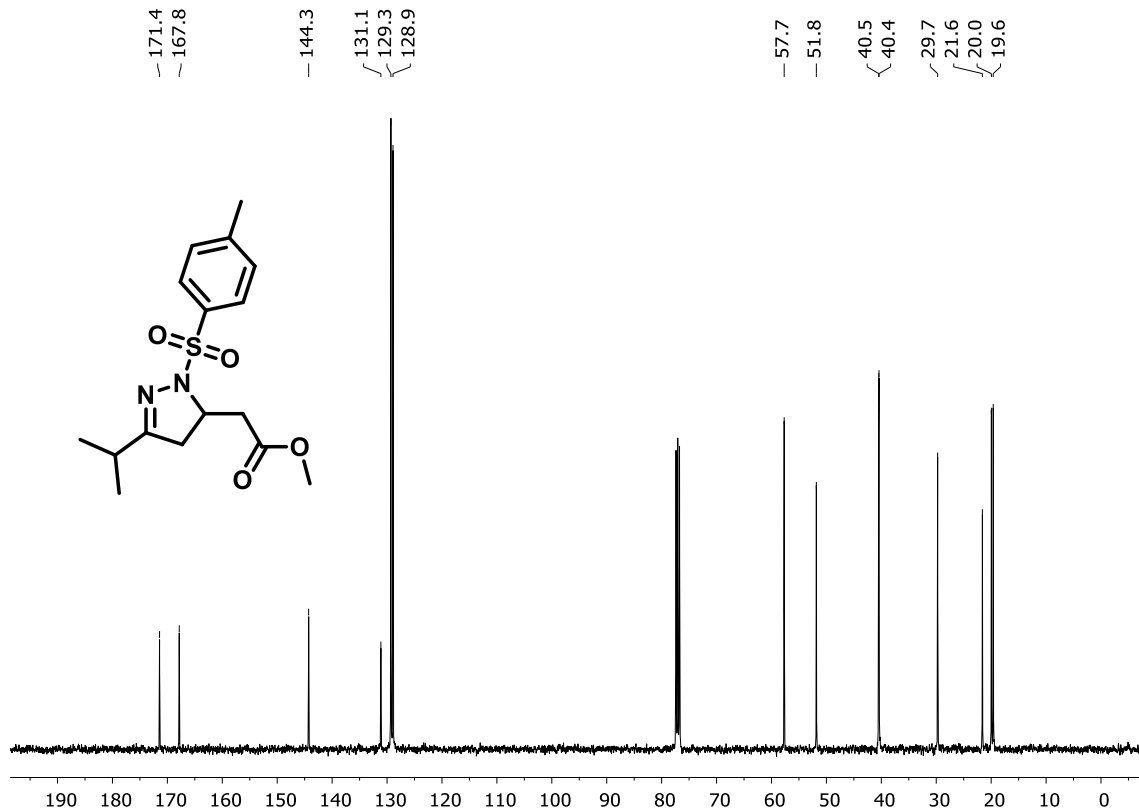
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8k**.



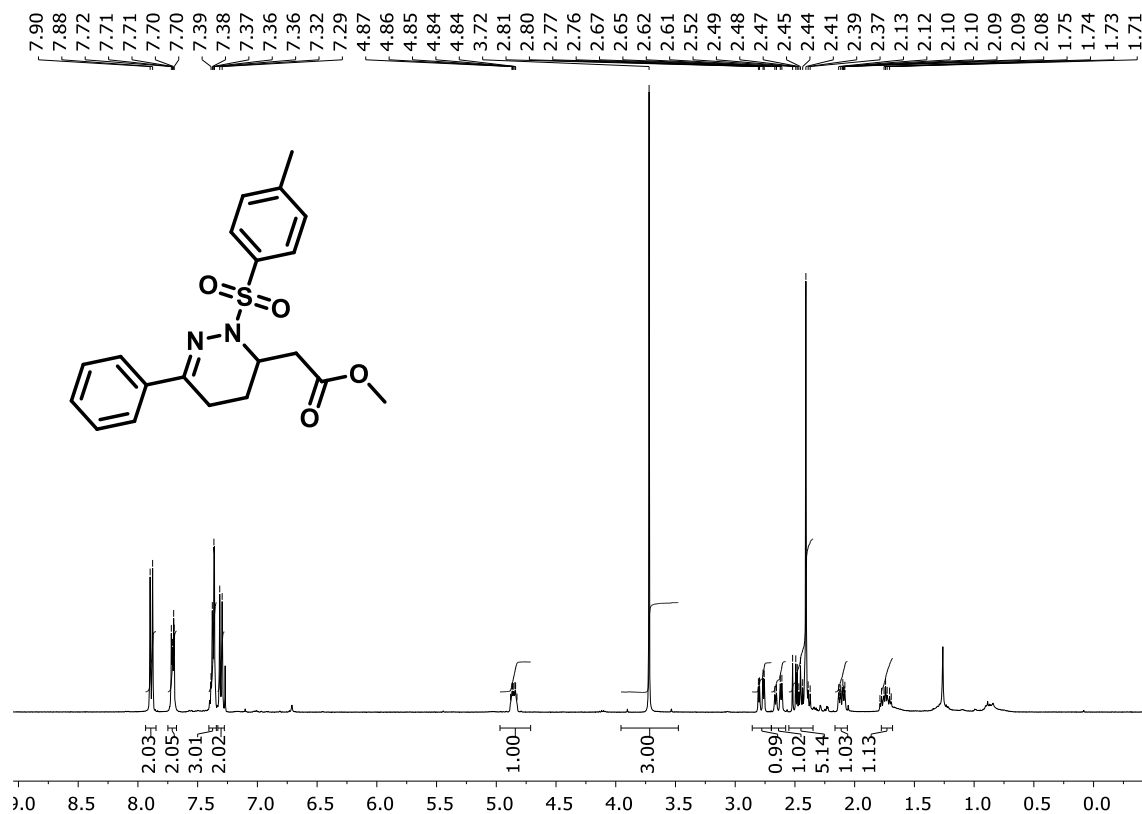
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8k**.



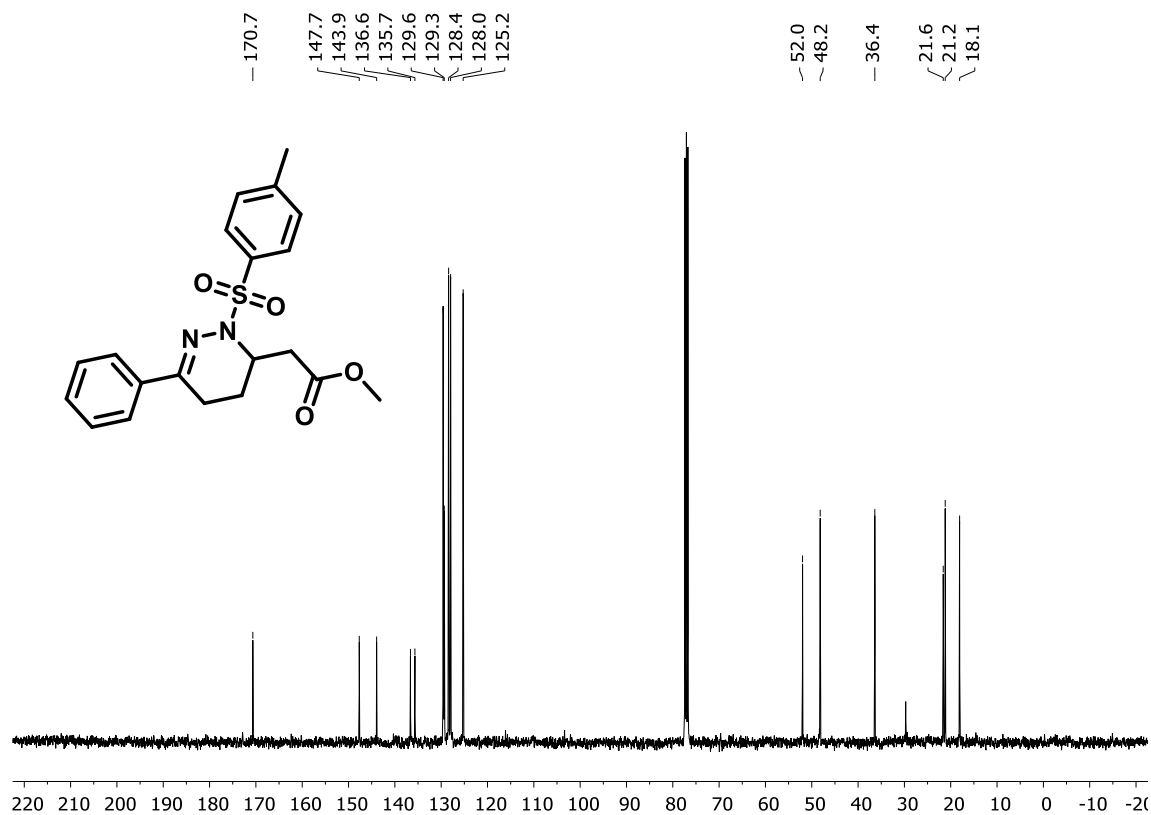
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **81**.



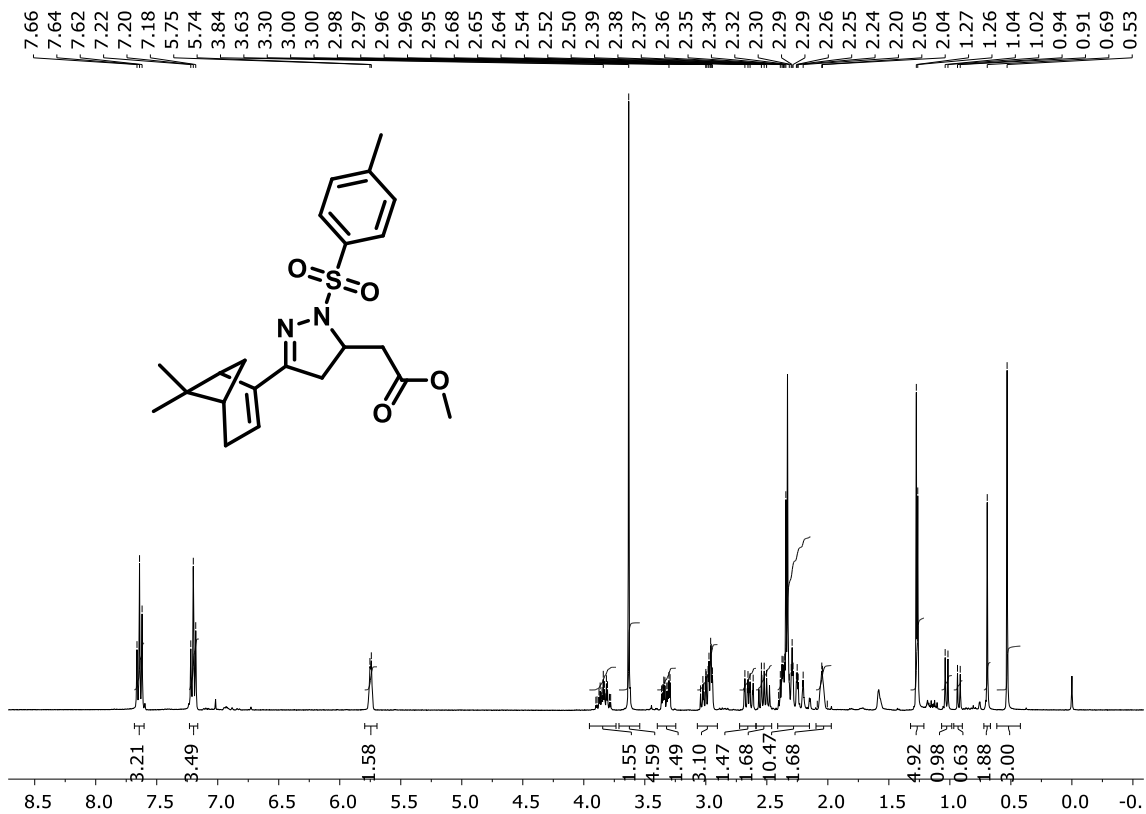
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **81**.



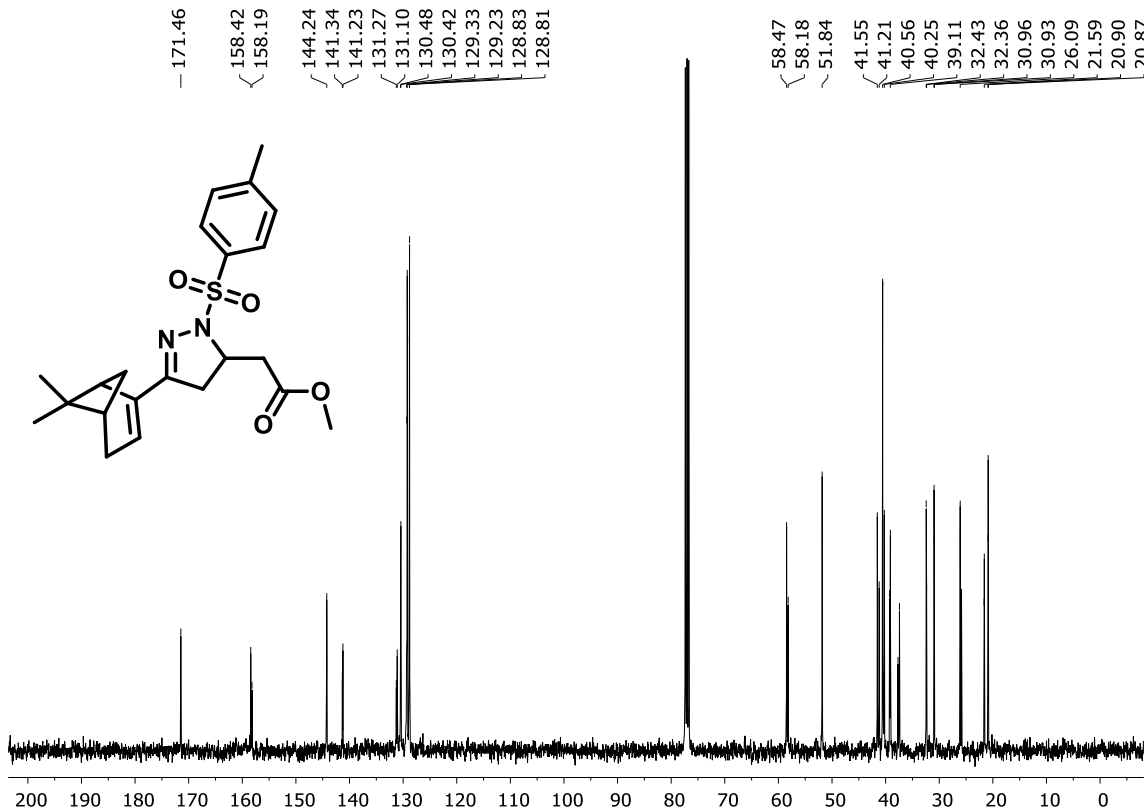
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8m**.



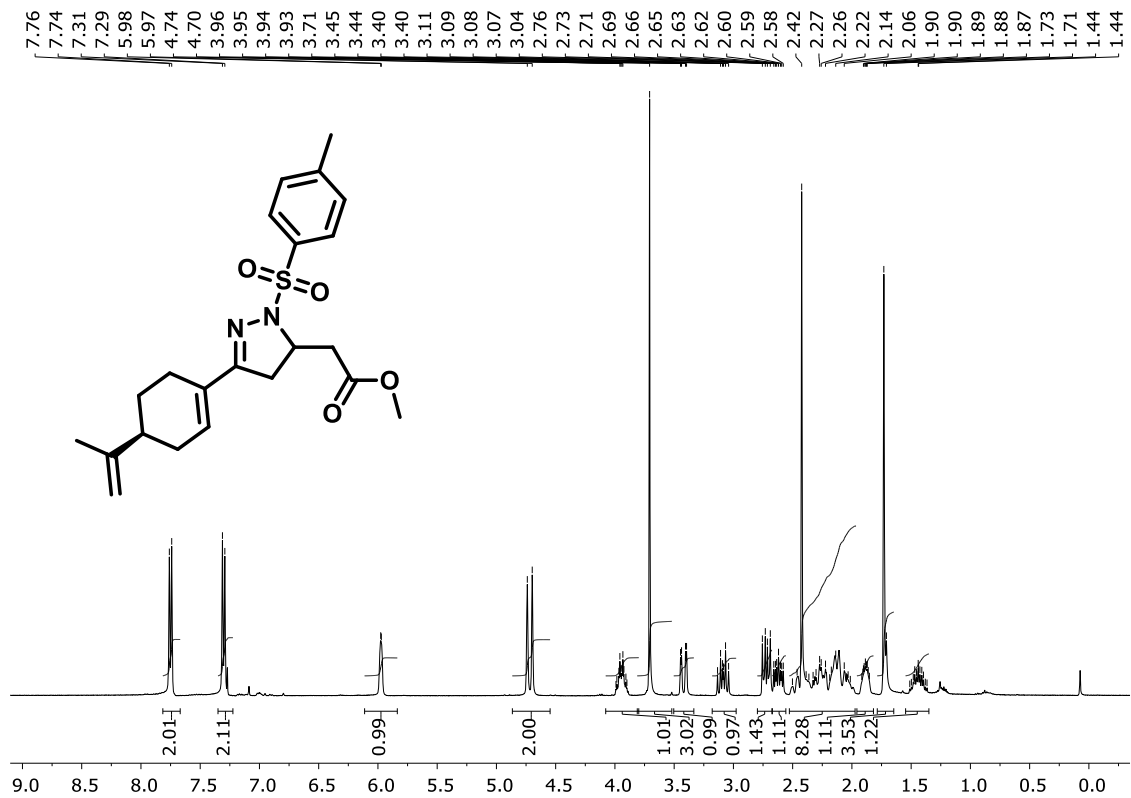
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8m**.



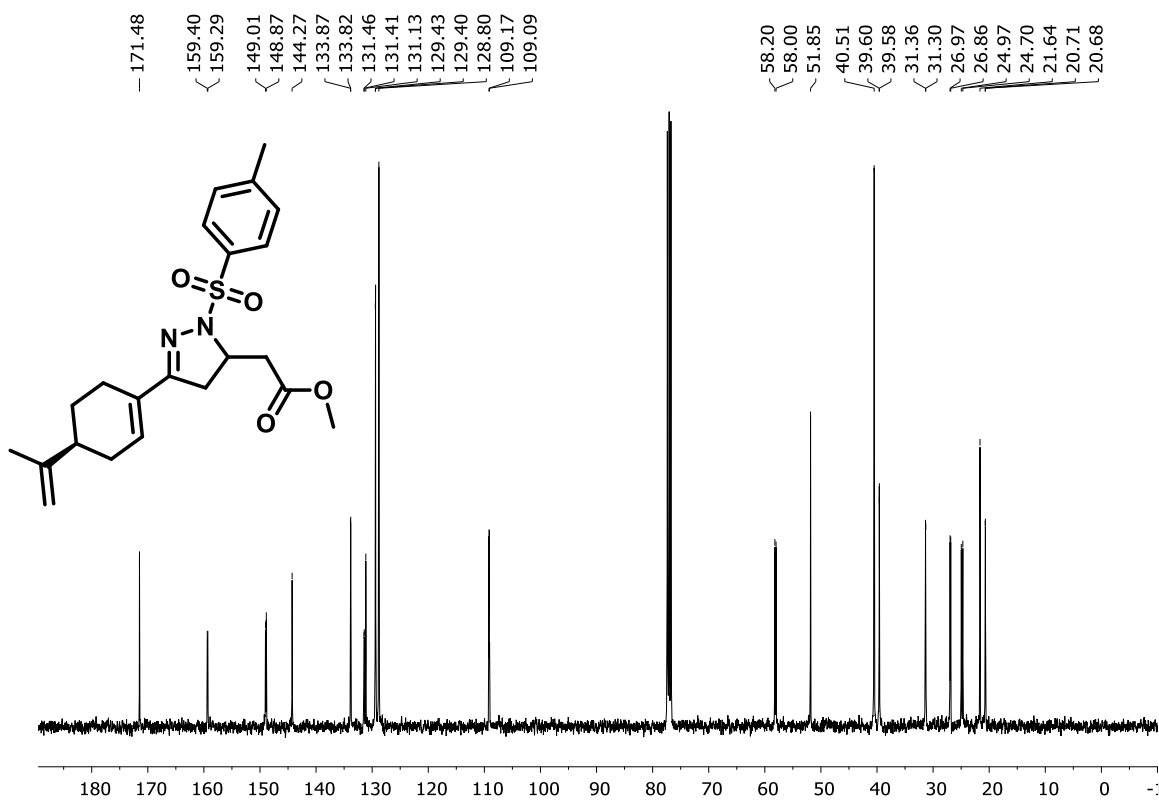
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8n**.



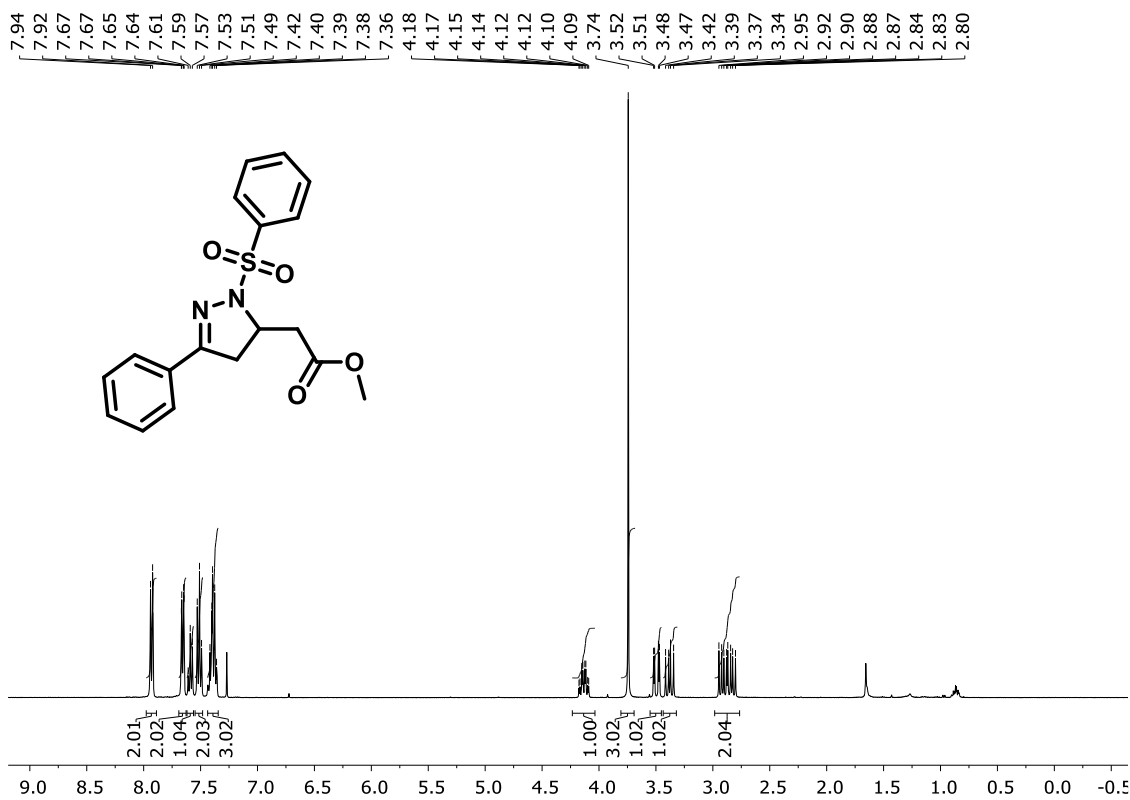
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8n**.



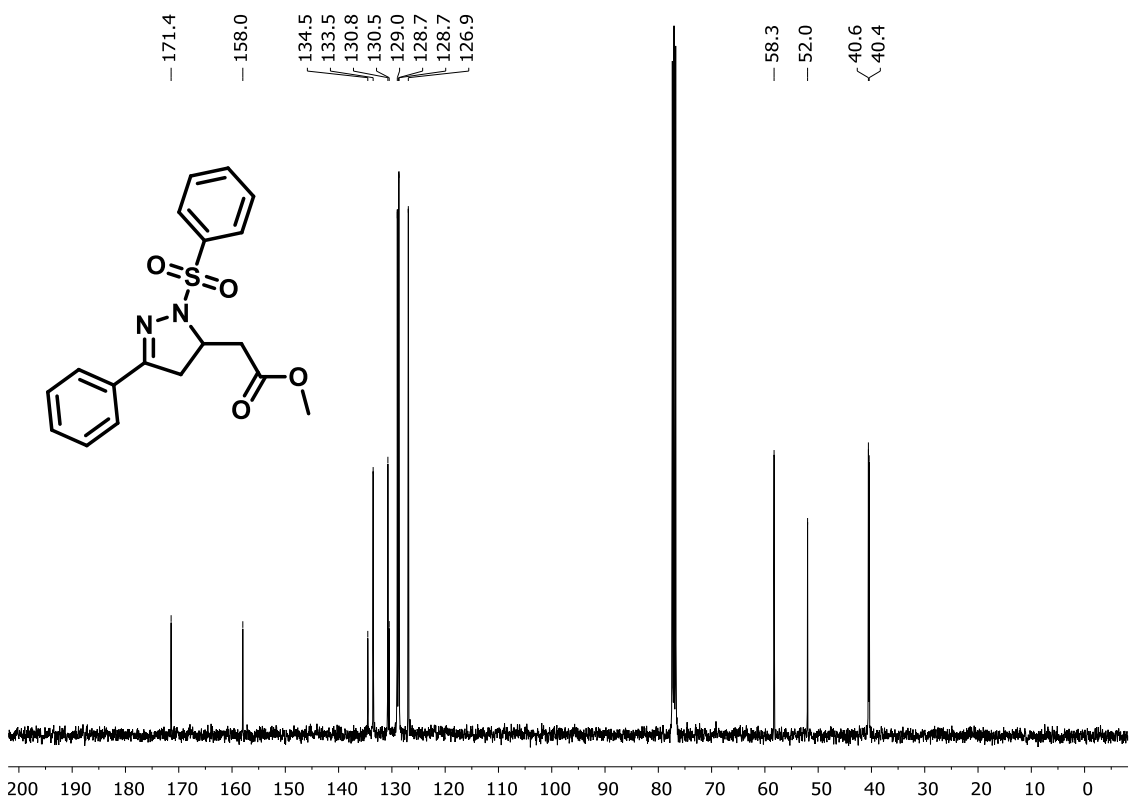
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **80**.



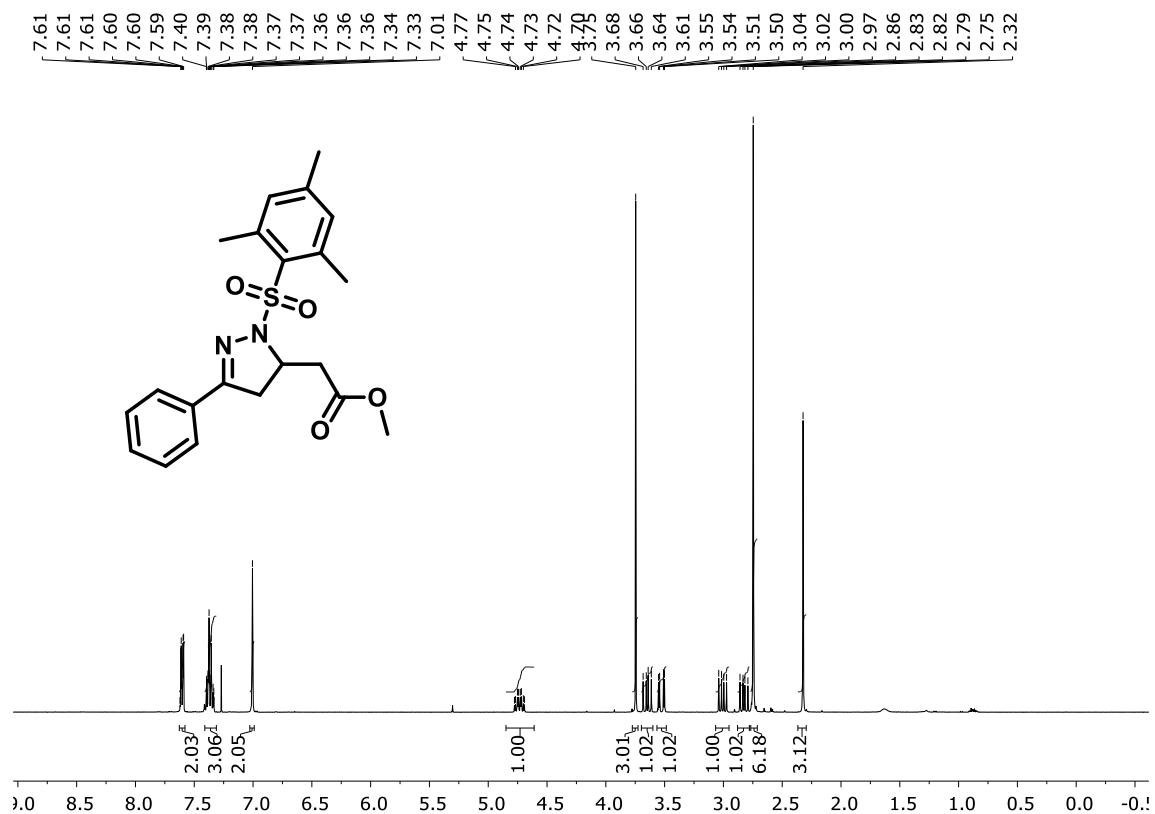
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **80**.



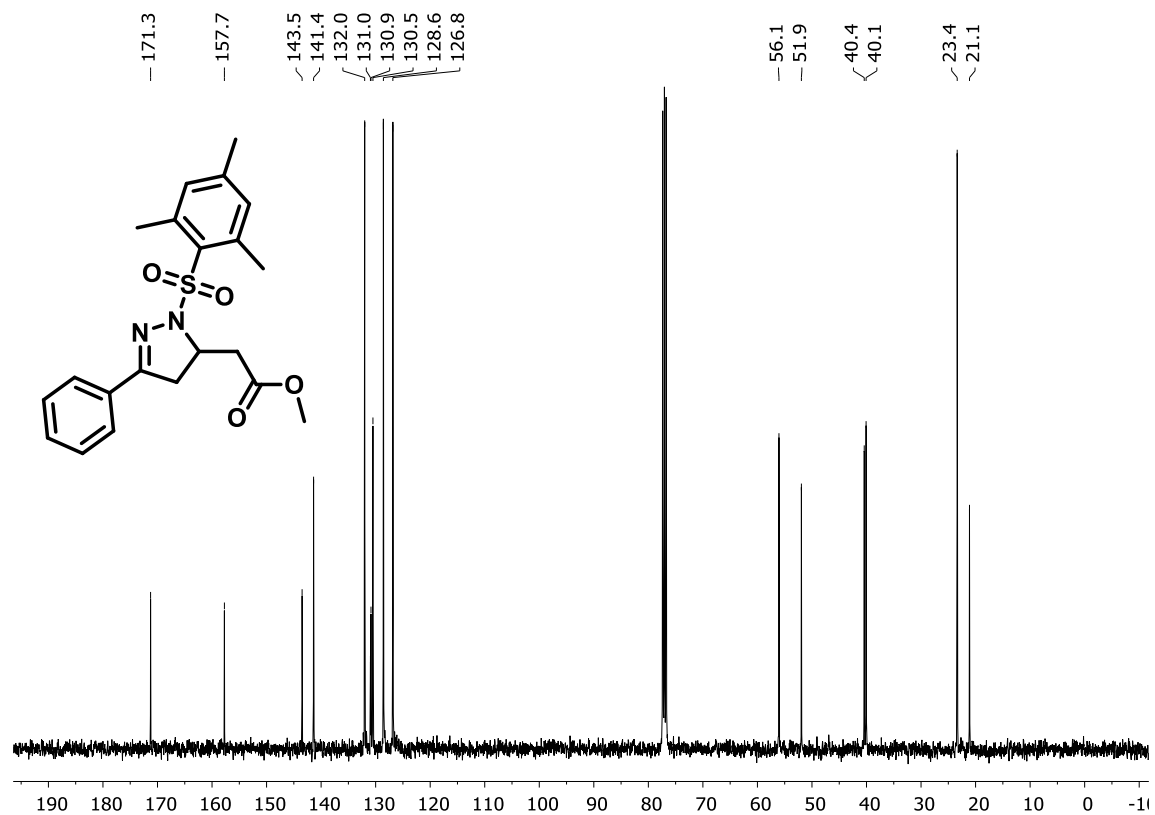
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **8p**.



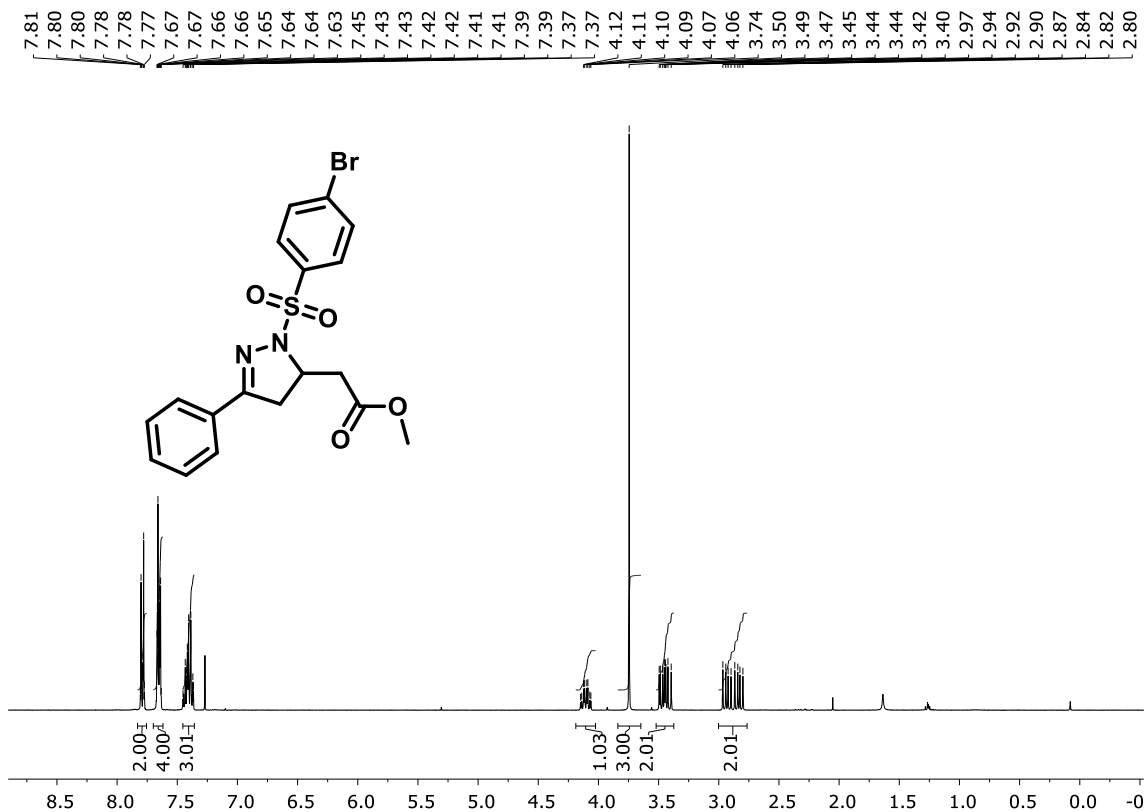
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **8p**.



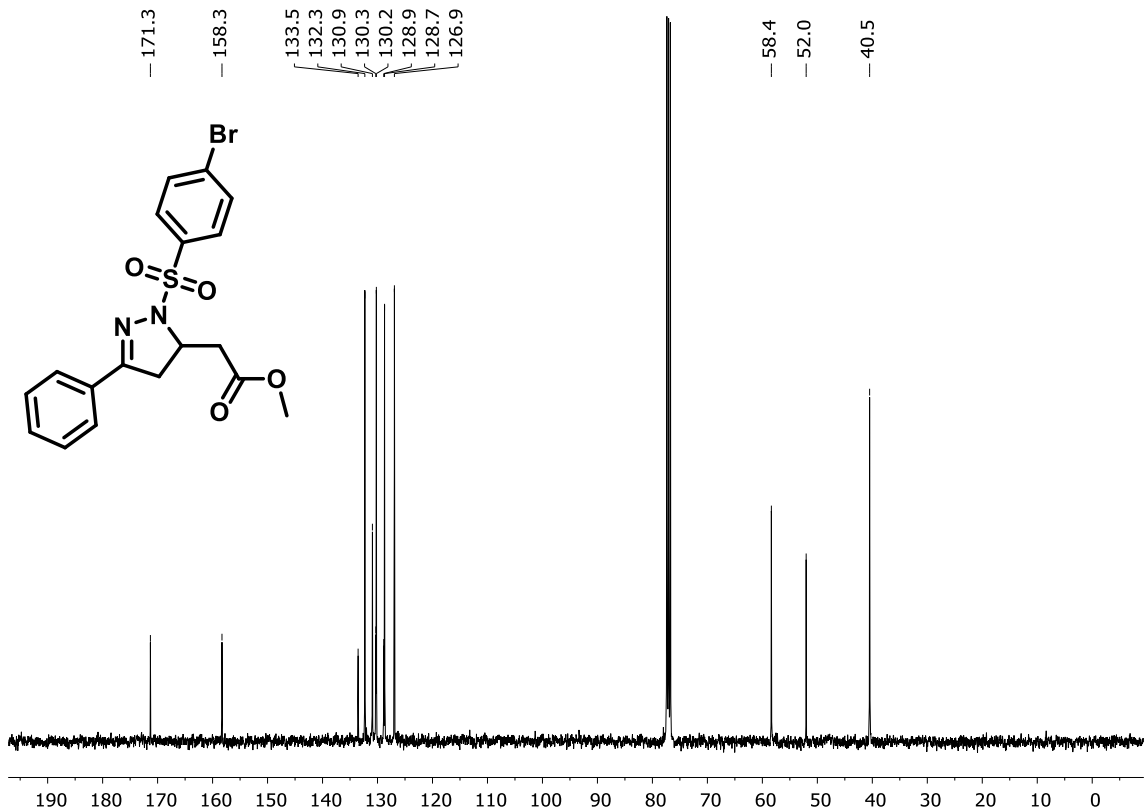
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8q**.



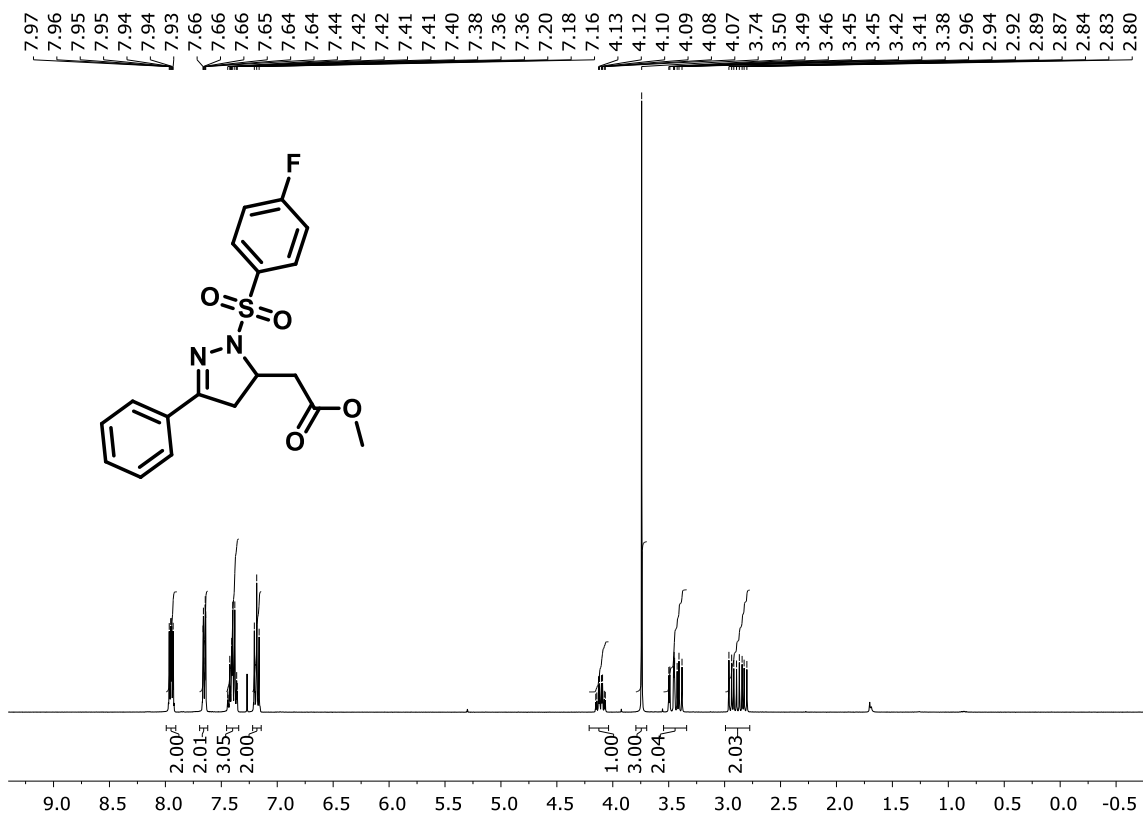
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8q**.



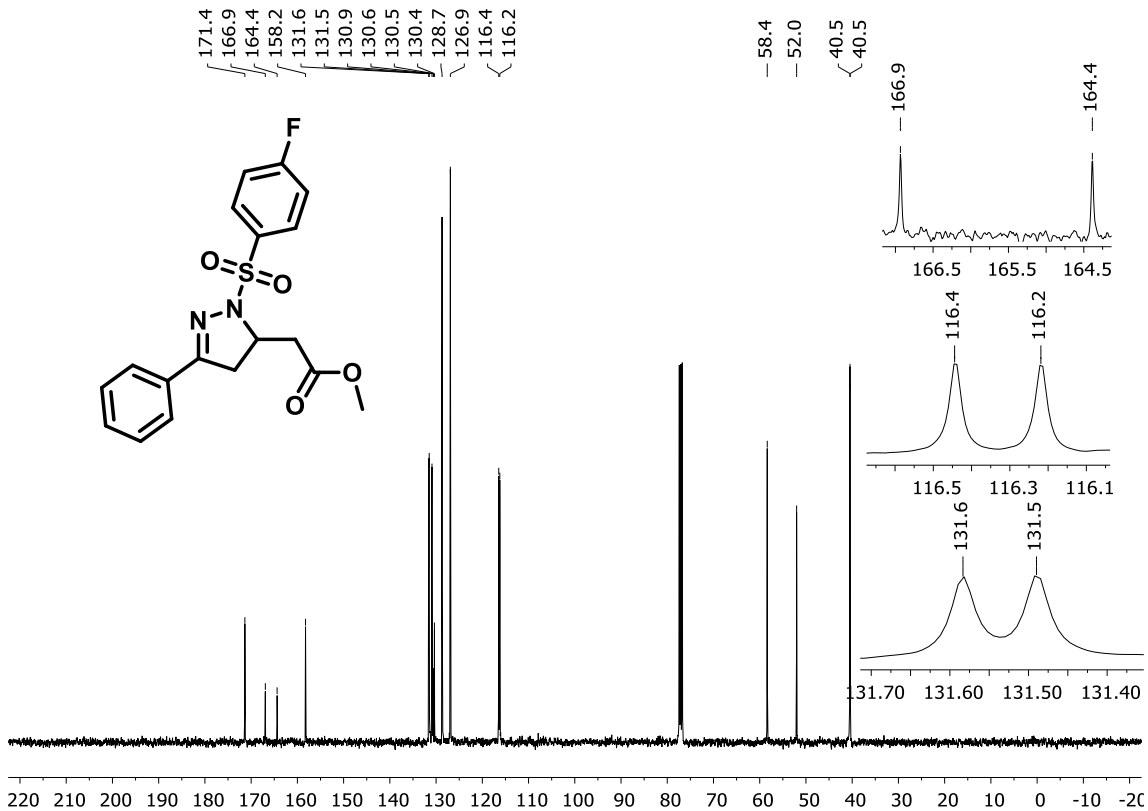
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8r**.



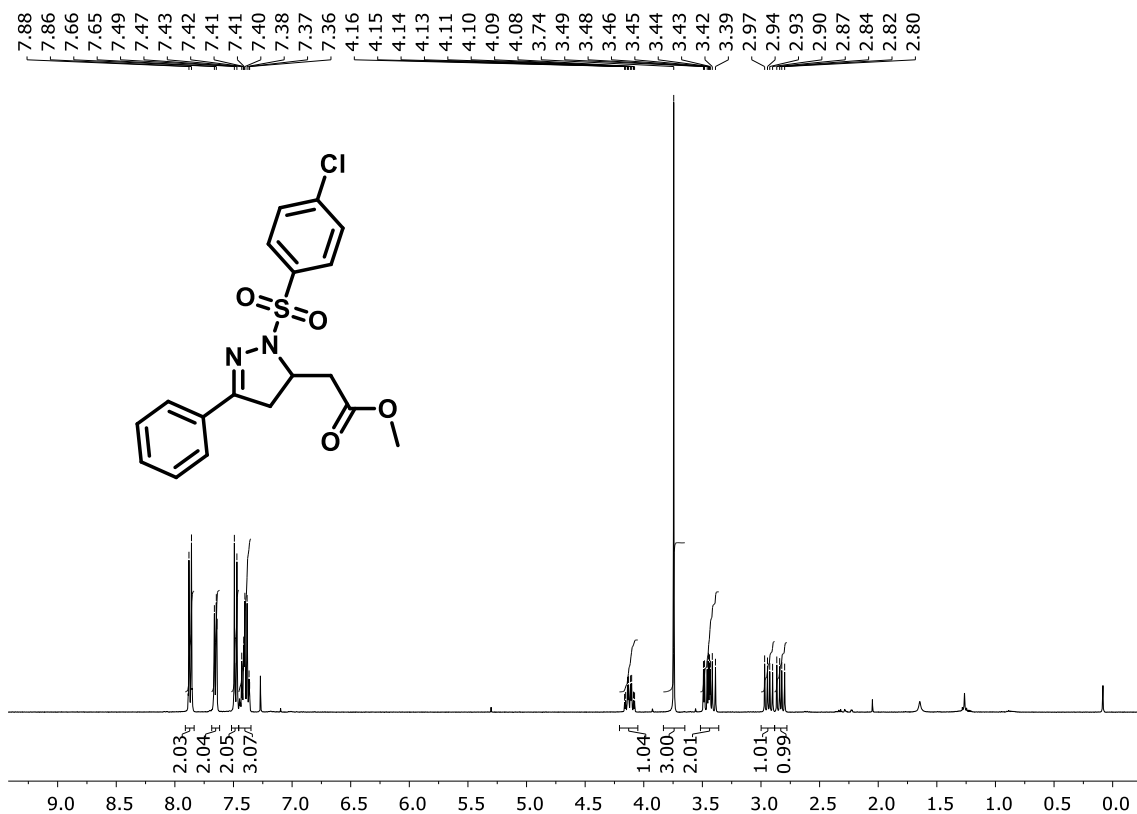
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8r**.



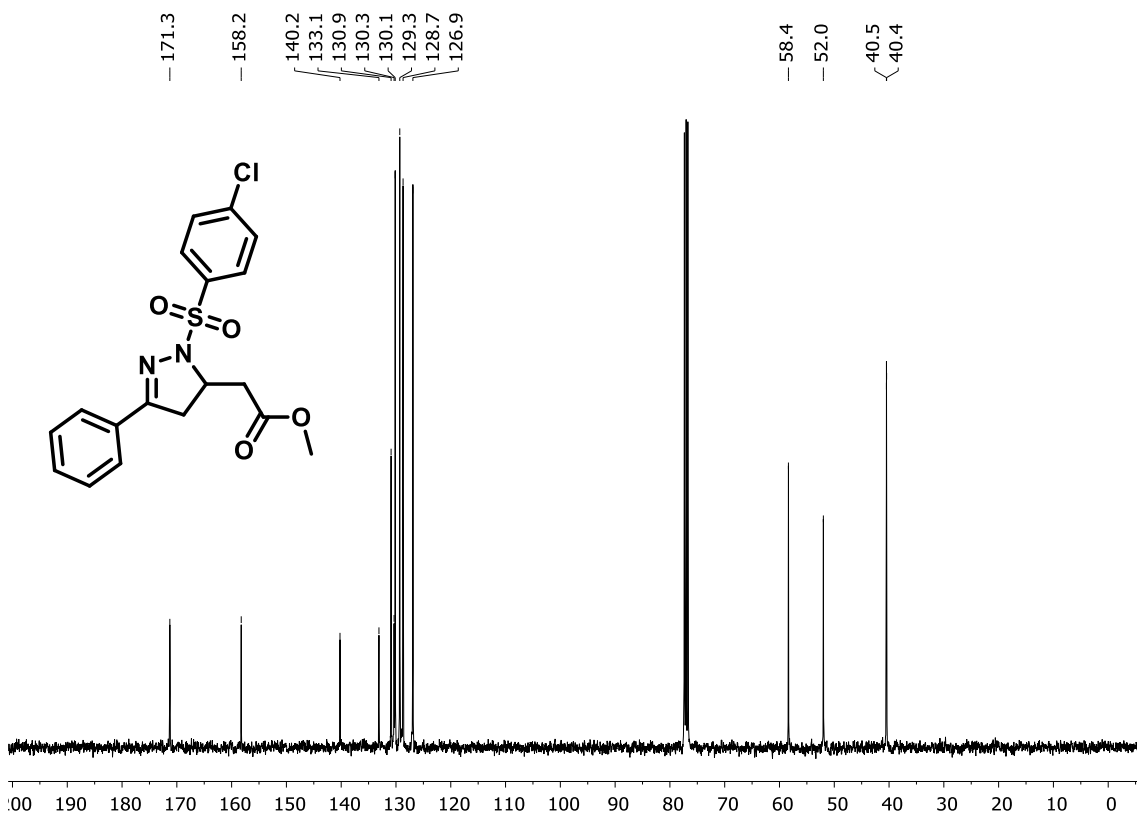
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8s**.



Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8s**.



Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8t**.



Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8t**.

Coordenadas cartesianas para piridinas

Py1

C 0.473096 -0.015110 0.000549
C -0.193989 1.211207 0.000138
C -1.582322 1.177248 -0.000059
C -2.231683 -0.056412 -0.000126
C -1.452357 -1.208321 -0.000172
H 0.362581 2.140369 0.000006
H -2.148360 2.103372 -0.000206
H -3.313263 -0.127066 -0.000225
H -1.912418 -2.192523 -0.000112
N -0.114265 -1.194106 0.000206
Cl 2.219697 -0.012770 -0.000169

Py2

C -0.475059 0.014208 -0.000004
C 0.237341 1.221324 -0.000053
C 1.622708 1.160302 -0.000018
C 2.249353 -0.086145 0.000038
C 1.444495 -1.219695 0.000021
H -0.288057 2.170334 -0.000151
H 2.207975 2.074625 -0.000092
H 3.329199 -0.178804 0.000064
H 1.885150 -2.213285 0.000010
N 0.107633 -1.181814 -0.000004
S -2.248575 0.071385 0.000074
H -2.383531 -1.262298 -0.000891

Py3

C -0.565041 -0.021054 -0.000019
C 0.103290 1.205265 -0.000008
C 1.494200 1.186386 0.000006
C 2.145259 -0.042182 0.000005
C 1.375390 -1.207063 0.000009

H -0.459160 2.131970 -0.000002
H 2.055922 2.114672 0.000008
H 3.227724 -0.105834 -0.000005
H 1.850976 -2.184025 -0.000008
N 0.043754 -1.210858 -0.000005
C -2.016072 -0.032686 0.000003
N -3.171985 -0.001824 0.000009

Py4

C -0.874759 0.007913 -0.000014
C -0.156553 1.208093 -0.000012
C 1.234077 1.167203 0.000005
C 1.867162 -0.071237 0.000008
C 1.067408 -1.212990 0.000005
H -0.686173 2.155439 -0.000030
H 1.811957 2.086509 0.000010
H 2.948093 -0.157701 0.000023
H 1.521492 -2.201377 -0.000022
N -0.265607 -1.185505 -0.000010
C -2.379213 -0.013106 0.000008
H -2.744352 -0.547700 0.881084
H -2.796118 0.996165 -0.000172
H -2.744388 -0.548067 -0.880821

Py5

C -0.162526 -1.173185 -0.000001
C -0.892544 0.018480 0.000007
C -0.159301 1.207013 0.000002
C 1.229365 1.153814 -0.000004
C 1.847165 -0.096802 0.000001
H -0.675471 2.164392 0.000005
H 1.827002 2.059184 -0.000008
H 2.931315 -0.177935 0.000008

N 1.170527 -1.245658 -0.000001
C -2.397998 0.015553 -0.000001
H -2.788134 -1.004945 0.000659
H -2.791588 0.528368 0.882767
H -2.791580 0.527222 -0.883439
H -0.690191 -2.125916 -0.000008

Py6

C 0.204132 -1.188189 0.000016
C -0.493040 0.019109 -0.000024
C 0.207060 1.218852 -0.000012
C 1.596856 1.155188 0.000010
C 2.211266 -0.095903 -0.000016
H -0.322624 2.165480 0.000006
H 2.194151 2.060293 0.000040
H 3.294719 -0.178795 0.000064
N 1.534969 -1.246807 -0.000006
H -0.336343 -2.130965 0.000002
Cl -2.231313 0.009253 0.000005

Py7

C -0.233084 -1.169992 0.000021
C -0.918946 0.046954 0.000075
C -0.182923 1.228697 0.000045
C 1.202666 1.134799 0.000062
C 1.798395 -0.127222 -0.000245
H -0.700744 2.182082 -0.000017
H 1.817535 2.028386 0.000287
H 2.879516 -0.231404 0.000073
N 1.095343 -1.260606 0.000089
H -0.787960 -2.108588 -0.000068
O -2.276076 0.128611 -0.000169
H -2.663778 -0.754540 0.000704

Py8

C -1.504046 1.141703 0.000000
C -0.112630 1.204070 -0.000002
C 0.593932 -0.000006 -0.000001
C -0.112632 -1.204072 -0.000001
C -1.504053 -1.141703 0.000000
H 0.406300 -2.155510 0.000000
H -2.090423 -2.056546 -0.000001
N -2.195271 -0.000002 0.000001
H -2.090418 2.056544 0.000002
C 2.036407 0.000054 0.000001
N 3.193322 -0.000035 0.000001
H 0.406318 2.155498 -0.000002

Py9

C -1.219720 -1.136184 0.002328
C 0.172246 -1.189411 -0.008624
C 0.902968 0.000000 -0.011500
C 0.172246 1.189411 -0.008624
C -1.219720 1.136184 0.002328
H 0.678484 2.150487 -0.017298
H -1.801298 2.055317 0.003516
N -1.921046 -0.000000 0.008357
H -1.801298 -2.055317 0.003516
H 0.678484 -2.150487 -0.017298
C 2.408358 0.000000 0.008136
H 2.810070 0.886992 -0.487648
H 2.774542 -0.000001 1.040099
H 2.810070 -0.886991 -0.487649

Py10

C 1.935350 -1.172057 -0.071160
C 0.535171 -1.201433 -0.016803
C -0.174368 0.000002 0.010693
C 0.535146 1.201451 -0.016895
C 1.935325 1.172101 -0.071251
H 0.015017 2.136309 0.003258

H 2.485455 2.089598 -0.092643
N 2.591711 0.000027 -0.096688
H 2.485499 -2.089544 -0.092480
H 0.015062 -2.136300 0.003421
N -1.511061 -0.000009 0.062586
C -2.245521 1.273041 0.091047
H -1.687261 2.018734 -0.435438
H -3.199321 1.145069 -0.376702
H -2.384590 1.581963 1.105999
C -2.245494 -1.273073 0.091149
H -3.199297 -1.145159 -0.376610
H -1.687218 -2.018796 -0.435275
H -2.384556 -1.581916 1.106126

Py11

C -1.196266 -0.256955 0.000851
C 0.016022 -0.952567 -0.009677
C 1.224159 -0.255375 -0.011597
C 1.154150 1.138324 -0.007719
C -0.097114 1.748562 0.002472
H 2.056674 1.742399 -0.014835
H -0.175518 2.833546 0.004402
N -1.251864 1.081287 0.007251
H 0.012493 -2.039467 -0.018553
C 2.546534 -0.974932 0.008372
H 3.300575 -0.429442 -0.564487
H 2.913042 -1.067612 1.036044
H 2.456065 -1.981623 -0.406215
C -2.517297 -0.977667 0.001782
H -3.098116 -0.692013 -0.879474
H -2.385457 -2.061715 0.003155
H -3.097830 -0.689425 0.882306

Py12

C -1.157878 0.122669 0.001022
C -1.195272 1.519576 0.010328

C 0.000000 2.238007 0.012479
C 1.195272 1.519576 0.010328
C 1.157878 0.122669 0.001024
H 2.140357 2.051539 0.018310
N 0.000000 -0.545675 -0.003804
H -2.140357 2.051539 0.018309
C -0.000000 3.744243 -0.009834
H 0.887107 4.147146 0.484893
H -0.000000 4.109150 -1.042379
H -0.887107 4.147146 0.484893
C -2.411550 -0.752682 -0.000654
C 2.411550 -0.752682 -0.000654
C 2.383345 -1.636702 -1.258207
H 2.410455 -1.024414 -2.166168
H 3.252163 -2.303964 -1.267545
H 1.473203 -2.241316 -1.277592
C 3.700824 0.073001 0.004483
H 3.774673 0.703825 0.896904
H 4.563559 -0.600554 0.001782
H 3.775978 0.712887 -0.881362
C 2.379915 -1.647162 1.249370
H 1.470222 -2.252669 1.260636
H 3.249274 -2.313758 1.256198
H 2.403328 -1.042381 2.162447
C -2.383352 -1.636695 -1.258212
H -2.410466 -1.024401 -2.166169
H -1.473211 -2.241310 -1.277605
H -3.252170 -2.303955 -1.267550
C -2.379908 -1.647169 1.249364
H -2.403318 -1.042394 2.162445
H -3.249266 -2.313767 1.256193
H -1.470215 -2.252675 1.260623
C -3.700824 0.073001 0.004495
H -4.563559 -0.600554 0.001790
H -3.774671 0.703815 0.896923
H -3.775980 0.712896 -0.881343

Py13

C -1.161391 0.424594 -0.000005
C -1.202002 1.822987 0.000015
C 0.000000 2.521785 0.000026
C 1.202002 1.822987 0.000015
C 1.161391 0.424594 -0.000004
H 2.144816 2.355948 0.000040
N 0.000000 -0.237838 0.000012
H -2.144816 2.355948 0.000040
C -2.411001 -0.455990 0.000017
C 2.411001 -0.455990 0.000017
C 2.378081 -1.344700 -1.254091
H 2.405766 -0.736218 -2.164548
H 3.244776 -2.014644 -1.262018
H 1.466202 -1.946867 -1.269733
C 3.702241 0.366659 0.000344
H 3.778134 1.001678 0.889625
H 4.563428 -0.308795 0.000426
H 3.778469 1.001892 -0.888753
C 2.377761 -1.345241 1.253703
H 1.465869 -1.947401 1.268890
H 3.244433 -2.015215 1.261559
H 2.405243 -0.737181 2.164455
C -2.378086 -1.344695 -1.254094
H -2.405774 -0.736209 -2.164549
H -1.466208 -1.946862 -1.269743
H -3.244782 -2.014638 -1.262022
C -2.377756 -1.345246 1.253699
H -2.405235 -0.737190 2.164454
H -3.244427 -2.015221 1.261556
H -1.465863 -1.947406 1.268881
C -3.702241 0.366659 0.000352
H -4.563428 -0.308795 0.000432
H -3.778133 1.001672 0.889638
H -3.778471 1.001898 -0.888739
H 0.000000 3.608035 0.000050

Py14

C -1.154040 -0.265506 0.000002
C -1.197812 1.132058 -0.000000
C 0.000000 1.837733 0.000003
C 1.197812 1.132058 -0.000000
C 1.154040 -0.265506 0.000001
H 2.152844 1.647036 -0.000008
N 0.000000 -0.942371 0.000003
H -2.152844 1.647036 -0.000009
H 0.000000 2.923751 -0.000006
C -2.410036 -1.094852 -0.000002
H -2.429238 -1.742249 0.880918
H -3.305312 -0.469580 0.000046
H -2.429283 -1.742181 -0.880969
C 2.410036 -1.094852 -0.000002
H 3.305312 -0.469580 0.000051
H 2.429235 -1.742252 0.880916
H 2.429286 -1.742179 -0.880971

Py15

C -0.568044 -0.895115 0.000000
C 0.838833 -0.895115 0.000000
C 1.505524 0.331491 0.000000
C 0.751451 1.506278 -0.000241
C -0.651750 1.403473 -0.000382
N -1.311280 0.228522 -0.000197
H 2.604068 0.371267 -0.000950
H -1.133591 -1.843936 0.000122
H 1.393565 -1.842016 0.000264
H 1.235487 2.491202 -0.000342
H -1.285099 2.308536 -0.000463

Coordenadas cartesianas para piridinas protonadas

Py1

C 0.473096 -0.015110 0.000549
C -0.193989 1.211207 0.000138
C -1.582322 1.177248 -0.000059
C -2.231683 -0.056412 -0.000126
C -1.452357 -1.208321 -0.000172
H 0.362581 2.140369 0.000006
H -2.148360 2.103372 -0.000206
H -3.313263 -0.127066 -0.000225
H -1.912418 -2.192523 -0.000112
N -0.114265 -1.194106 0.000206
Cl 2.219697 -0.012770 -0.000169
H 1.023408 -2.959240 0.000259

Py2

C -0.475059 0.014208 -0.000004
C 0.237341 1.221324 -0.000053
C 1.622708 1.160302 -0.000018
C 2.249353 -0.086145 0.000038
C 1.444495 -1.219695 0.000021
H -0.288057 2.170334 -0.000151
H 2.207975 2.074625 -0.000092
H 3.329199 -0.178804 0.000064
H 1.885150 -2.213285 0.000010
N 0.107633 -1.181814 -0.000004
S -2.248575 0.071385 0.000074
H -2.383531 -1.262298 -0.000891
H -1.038314 -2.941587 -0.000042

Py3

C -0.565041 -0.021054 -0.000019
C 0.103290 1.205265 -0.000008
C 1.494200 1.186386 0.000006
C 2.145259 -0.042182 0.000005
C 1.375390 -1.207063 0.000009

H -0.459160 2.131970 -0.000002
H 2.055922 2.114672 0.000008
H 3.227724 -0.105834 -0.000005
H 1.850976 -2.184025 -0.000008
N 0.043754 -1.210858 -0.000005
C -2.016072 -0.032686 0.000003
N -3.171985 -0.001824 0.000009
H -1.044071 -3.007141 0.0

Py4

C -0.874759 0.007913 -0.000014
C -0.156553 1.208093 -0.000012
C 1.234077 1.167203 0.000005
C 1.867162 -0.071237 0.000008
C 1.067408 -1.212990 0.000005
H -0.686173 2.155439 -0.000030
H 1.811957 2.086509 0.000010
H 2.948093 -0.157701 0.000023
H 1.521492 -2.201377 -0.000022
N -0.265607 -1.185505 -0.000010
C -2.379213 -0.013106 0.000008
H -2.744352 -0.547700 0.881084
H -2.796118 0.996165 -0.000172
H -2.744388 -0.548067 -0.880821
H -1.373268 -2.969625 -0.000026

Py5

C -0.162526 -1.173185 -0.000001
C -0.892544 0.018480 0.000007
C -0.159301 1.207013 0.000002
C 1.229365 1.153814 -0.000004
C 1.847165 -0.096802 0.000001
H -0.675471 2.164392 0.000005
H 1.827002 2.059184 -0.000008
H 2.931315 -0.177935 0.000008
N 1.170527 -1.245658 -0.000001

C -2.397998 0.015553 -0.000001
H -2.788134 -1.004945 0.000659
H -2.791588 0.528368 0.882767
H -2.791580 0.527222 -0.883439
H -0.690191 -2.125916 -0.000008
H 2.164699 -3.095420 -0.000004

Py6

C 0.204132 -1.188189 0.000016
C -0.493040 0.019109 -0.000024
C 0.207060 1.218852 -0.000012
C 1.596856 1.155188 0.000010
C 2.211266 -0.095903 -0.000016
H -0.322624 2.165480 0.000006
H 2.194151 2.060293 0.000040
H 3.294719 -0.178795 0.000064
N 1.534969 -1.246807 -0.000006
H -0.336343 -2.130965 0.000002
Cl -2.231313 0.009253 0.000005
H 2.534434 -3.093715 -0.000024

Py7

C -0.233084 -1.169992 0.000021
C -0.918946 0.046954 0.000075
C -0.182923 1.228697 0.000045
C 1.202666 1.134799 0.000062
C 1.798395 -0.127222 -0.000245
H -0.700744 2.182082 -0.000017
H 1.817535 2.028386 0.000287
H 2.879516 -0.231404 0.000073
N 1.095343 -1.260606 0.000089
H -0.787960 -2.108588 -0.000068
O -2.276076 0.128611 -0.000169
H -2.663778 -0.754540 0.000704
H 2.050804 -3.130657 0.000703

Py8

C -1.504046 1.141703 0.000000

C -0.112630 1.204070 -0.000002
C 0.593932 -0.000006 -0.000001
C -0.112632 -1.204072 -0.000001
C -1.504053 -1.141703 0.000000
H 0.406300 -2.155510 0.000000
H -2.090423 -2.056546 -0.000001
N -2.195271 -0.000002 0.000001
H -2.090418 2.056544 0.000002
C 2.036407 0.000054 0.000001
N 3.193322 -0.000035 0.000001
H 0.406318 2.155498 -0.000002
H -4.295270 -0.000008 0.000004

Py9

C -1.219720 -1.136184 0.002328
C 0.172246 -1.189411 -0.008624
C 0.902968 0.000000 -0.011500
C 0.172246 1.189411 -0.008624
C -1.219720 1.136184 0.002328
H 0.678484 2.150487 -0.017298
H -1.801298 2.055317 0.003516
N -1.921046 -0.000000 0.008357
H -1.801298 -2.055317 0.003516
H 0.678484 -2.150487 -0.017298
C 2.408358 0.000000 0.008136
H 2.810070 0.886992 -0.487648
H 2.774542 -0.000001 1.040099
H 2.810070 -0.886991 -0.487649
H -4.020968 0.0 0.026409

Py10

C 1.950217 -1.129889 0.013024
C 0.563804 -1.196560 -0.022348
C -0.182847 -0.000002 -0.051146
C 0.563800 1.196557 -0.022341
C 1.950214 1.129890 0.013032
H 0.083723 2.166845 -0.026186
H 2.523454 2.054352 0.032673

N 2.663401 0.000002 0.029402
H 2.523461 -2.054349 0.032660
H 0.083731 -2.166850 -0.026200
N -1.553769 -0.000001 -0.106334
C -2.269875 1.251523 0.041809
H -1.995711 1.953518 -0.752600
H -3.339745 1.060010 -0.037498
H -2.071724 1.730139 1.011306
C -2.269882 -1.251521 0.041822
H -3.339751 -1.060003 -0.037490
H -1.995718 -1.953527 -0.752578
H -2.071736 -1.730126 1.011326
H 4.762847 0.000006 0.077603

Py11

C -1.196266 -0.256955 0.000851
C 0.016022 -0.952567 -0.009677
C 1.224159 -0.255375 -0.011597
C 1.154150 1.138324 -0.007719
C -0.097114 1.748562 0.002472
H 2.056674 1.742399 -0.014835
H -0.175518 2.833546 0.004402
N -1.251864 1.081287 0.007251
H 0.012493 -2.039467 -0.018553
C 2.546534 -0.974932 0.008372
H 3.300575 -0.429442 -0.564487
H 2.913042 -1.067612 1.036044
H 2.456065 -1.981623 -0.406215
C -2.517297 -0.977667 0.001782
H -3.098116 -0.692013 -0.879474
H -2.385457 -2.061715 0.003155
H -3.097830 -0.689425 0.882306
H -3.088466 2.099423 0.024214

Py12

C -1.157878 0.122669 0.001022
C -1.195272 1.519576 0.010328
C 0.000000 2.238007 0.012479

C 1.195272 1.519576 0.010328
C 1.157878 0.122669 0.001024
H 2.140357 2.051539 0.018310
N 0.000000 -0.545675 -0.003804
H -2.140357 2.051539 0.018309
C -0.000000 3.744243 -0.009834
H 0.887107 4.147146 0.484893
H -0.000000 4.109150 -1.042379
H -0.887107 4.147146 0.484893
C -2.411550 -0.752682 -0.000654
C 2.411550 -0.752682 -0.000654
C 2.383345 -1.636702 -1.258207
H 2.410455 -1.024414 -2.166168
H 3.252163 -2.303964 -1.267545
H 1.473203 -2.241316 -1.277592
C 3.700824 0.073001 0.004483
H 3.774673 0.703825 0.896904
H 4.563559 -0.600554 0.001782
H 3.775978 0.712887 -0.881362
C 2.379915 -1.647162 1.249370
H 1.470222 -2.252669 1.260636
H 3.249274 -2.313758 1.256198
H 2.403328 -1.042381 2.162447
C -2.383352 -1.636695 -1.258212
H -2.410466 -1.024401 -2.166169
H -1.473211 -2.241310 -1.277605
H -3.252170 -2.303955 -1.267550
C -2.379908 -1.647169 1.249364
H -2.403318 -1.042394 2.162445
H -3.249266 -2.313767 1.256193
H -1.470215 -2.252675 1.260623
C -3.700824 0.073001 0.004495
H -4.563559 -0.600554 0.001790
H -3.774671 0.703815 0.896923
H -3.775980 0.712896 -0.881343
H 0.0 -2.645620 -0.018970

Py13

C -1.161391 0.424594 -0.000005
 C -1.202002 1.822987 0.000015
 C 0.000000 2.521785 0.000026
 C 1.202002 1.822987 0.000015
 C 1.161391 0.424594 -0.000004
 H 2.144816 2.355948 0.000040
 N 0.000000 -0.237838 0.000012
 H -2.144816 2.355948 0.000040
 C -2.411001 -0.455990 0.000017
 C 2.411001 -0.455990 0.000017
 C 2.378081 -1.344700 -1.254091
 H 2.405766 -0.736218 -2.164548
 H 3.244776 -2.014644 -1.262018
 H 1.466202 -1.946867 -1.269733
 C 3.702241 0.366659 0.000344
 H 3.778134 1.001678 0.889625
 H 4.563428 -0.308795 0.000426
 H 3.778469 1.001892 -0.888753
 C 2.377761 -1.345241 1.253703
 H 1.465869 -1.947401 1.268890
 H 3.244433 -2.015215 1.261559
 H 2.405243 -0.737181 2.164455
 C -2.378086 -1.344695 -1.254094
 H -2.405774 -0.736209 -2.164549
 H -1.466208 -1.946862 -1.269743
 H -3.244782 -2.014638 -1.262022
 C -2.377756 -1.345246 1.253699
 H -2.405235 -0.737190 2.164454
 H -3.244427 -2.015221 1.261556
 H -1.465863 -1.947406 1.268881
 C -3.702241 0.366659 0.000352
 H -4.563428 -0.308795 0.000432
 H -3.778133 1.001672 0.889638
 H -3.778471 1.001898 -0.888739
 H 0.000000 3.608035 0.000050
 H 0.000000 -2.337838 0.000064

Py14

C -1.154040 -0.265506 0.000002
 C -1.197812 1.132058 -0.000000
 C 0.000000 1.837733 0.000003
 C 1.197812 1.132058 -0.000000
 C 1.154040 -0.265506 0.000001
 H 2.152844 1.647036 -0.000008
 N 0.000000 -0.942371 0.000003
 H -2.152844 1.647036 -0.000009
 H 0.000000 2.923751 -0.000006
 C -2.410036 -1.094852 -0.000002
 H -2.429238 -1.742249 0.880918
 H -3.305312 -0.469580 0.000046
 H -2.429283 -1.742181 -0.880969
 C 2.410036 -1.094852 -0.000002
 H 3.305312 -0.469580 0.000051
 H 2.429235 -1.742252 0.880916
 H 2.429286 -1.742179 -0.880971
 H 0.0 -3.042370 0.000007

Py15

C -0.568044 -0.895115 0.000000
 C 0.838833 -0.895115 0.000000
 C 1.505524 0.331491 0.000000
 C 0.751451 1.506278 -0.000241
 C -0.651750 1.403473 -0.000382
 N -1.311280 0.228522 -0.000197
 H 2.604068 0.371267 -0.000950
 H -1.133591 -1.843936 0.000122
 H 1.393565 -1.842016 0.000264
 H 1.235487 2.491202 -0.000342
 H -1.285099 2.308536 -0.000463
 H -2.310616 0.192086 -0.000205

Coordenadas cartesianas para PdCl₂ complexo com phos22 e phos23

Phos22

P	1.7730505747	-0.2923752614	0.4335287196
C	2.0235179836	1.5114936625	0.5602901007
C	1.8694160558	2.2758094106	-0.6053385815
C	1.9840279814	3.6608673559	-0.5502198914
C	2.2426411068	4.2989961788	0.6622886239
C	2.4044172442	3.5447186489	1.8221511476
C	2.2998214735	2.1553058639	1.7724516215
C	3.3595643671	-1.0118532745	-0.1002617655
C	4.5597157128	-0.3332821667	0.1207835596
C	5.7722431871	-0.9473688144	-0.1865717305
C	5.7891476048	-2.2411134066	-0.7026933224
C	4.5904506969	-2.9181327359	-0.9244334772
C	3.3769716039	-2.3045937493	-0.631384062
C	1.777957656	-0.8647955308	2.1928525941
C	1.3803660335	-2.3253468684	2.4008363169
C	-0.0637412838	-2.6834248487	2.058436195
C	-1.1420617441	-1.8848256101	2.7963307097
C	-1.4166081097	-0.452269479	2.3191693212
P	-1.7119538504	-0.3100724785	0.5029774968
C	-3.1335168871	-1.4353058035	0.3390657677
C	-2.9996178473	-2.645009304	-0.3458896329
C	-4.0500936379	-3.5585857305	-0.3566939136
C	-5.2398413616	-3.2672013678	0.3076610731
C	-5.3796585188	-2.0581881253	0.987744671
C	-4.3274459599	-1.1466747555	1.0096192413
C	-2.3193961194	1.3935299258	0.3211697148
C	-3.4207831016	1.6863565949	-0.4890257707
C	-3.8127204045	3.0090542203	-0.6746693847
C	-3.1036787596	4.0454705899	-0.0700080316
C	-1.9922914981	3.7579497132	0.7201752491
C	-1.5984456545	2.4375832937	0.9139847711
H	1.656518856	1.7774610106	-1.5484603786
H	1.8568893206	4.2423293315	-1.4584817885
H	2.3203791477	5.3818551844	0.7029260884
H	2.6149458957	4.0344342064	2.7687626889

H	2.4383337464	1.5856369792	2.685831089
H	4.5498248215	0.6798911439	0.5138647917
H	6.7028621609	-0.4100809119	-0.0275912521
H	6.7349159694	-2.7169809259	-0.9455735079
H	4.5983619687	-3.918186039	-1.3477486324
H	2.4415544823	-2.8085796123	-0.8560058326
H	1.1478081511	-0.2068662259	2.793255058
H	2.808701269	-0.7179249748	2.5370671818
H	2.0582719043	-2.9688872793	1.8266862214
H	1.5626818378	-2.5623914496	3.4576027019
H	-0.2062949947	-3.7429981093	2.3011017331
H	-0.2190240281	-2.6063427146	0.9749240088
H	-0.9018499323	-1.848732646	3.8679952726
H	-2.0853918593	-2.4368212743	2.7162435458
H	-2.3280521866	-0.0797135558	2.8016650339
H	-0.6253138876	0.2495861573	2.588343424
H	-2.0876413124	-2.8497073827	-0.8976134775
H	-3.9419807951	-4.4932690908	-0.898866888
H	-6.0612346305	-3.9778565658	0.2896059112
H	-6.3083770028	-1.8220315146	1.499212757
H	-4.4445444388	-0.203248537	1.5373613132
H	-3.9501232985	0.8834724955	-0.9913187733
H	-4.6672700311	3.2293085409	-1.3076580939
H	-3.4090103698	5.0763647527	-0.2249387488
H	-1.4202938411	4.5598326878	1.1778073469
H	-0.7097385491	2.2349407794	1.5052628788
Pd	-0.0083529006	-0.5706812103	-0.9916818636
Cl	-1.7728650951	-0.5555171318	-2.5546173768
Cl	1.5686250782	-0.5831122651	-2.741019763

Phos23

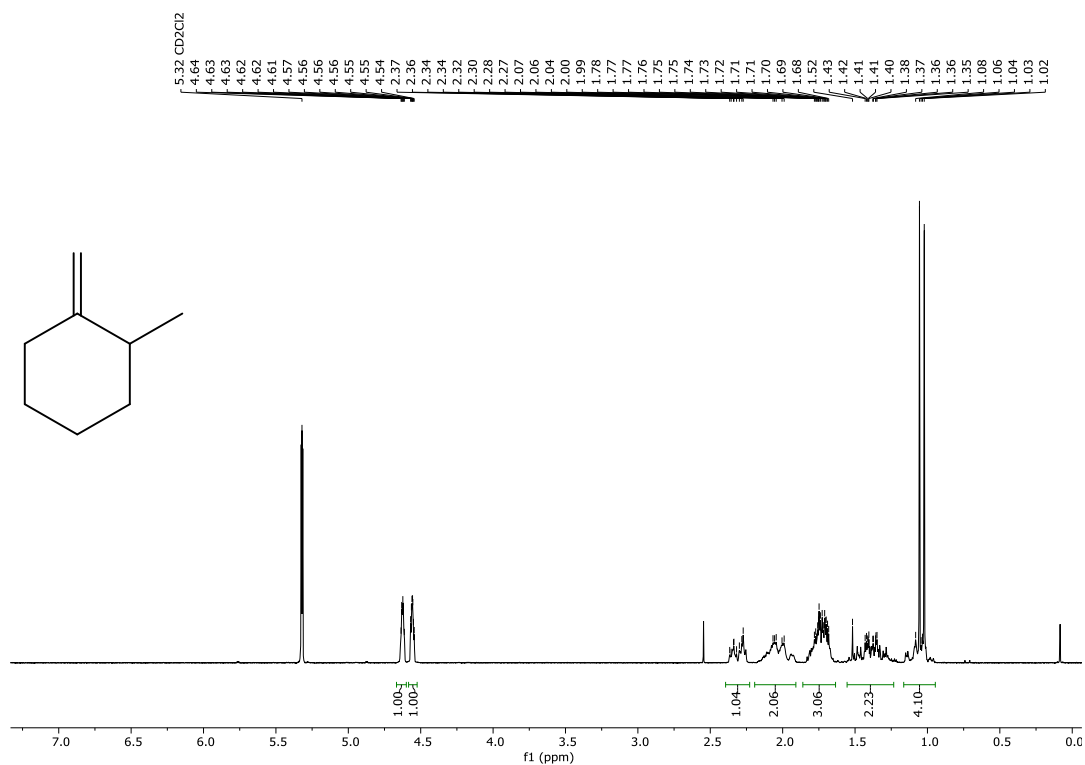
P	1.797563396	-0.0915083767	-0.4320219718
C	3.1631564594	-0.6157434164	0.655233559
C	2.8950920538	-1.3471249349	1.8138923056
C	3.927482671	-1.6640273196	2.6925432909
C	5.2320970526	-1.261122287	2.4137472334
C	5.5035914969	-0.5331860039	1.25613788
C	4.470673322	-0.2026988409	0.3833859101

C	1.8056086647	1.7108720429	-0.076705271
C	2.2328125565	2.1668051153	1.1776636146
C	2.3408923386	3.5293663823	1.4373877633
C	2.0114136842	4.4586615725	0.4540060097
C	1.5591462416	4.0161396866	-0.7865047336
C	1.456320831	2.6536416005	-1.0507852277
C	2.419886746	-0.2047760688	-2.1768117529
C	1.3630576611	-0.6996442294	-3.1676893336
C	-1.1726747833	-0.7476328192	-3.493160857
C	-2.4805995818	-0.0495546221	-3.1163270061
C	-2.962678985	-0.2432763036	-1.668506064
P	-1.8313448298	-0.0070218651	-0.2267652588
C	-1.6416750909	1.8013350797	-0.0408944034
C	-2.1167209379	2.711972745	-0.9878672667
C	-2.0895920638	4.0817190148	-0.7270651408
C	-1.5896643455	4.5515566956	0.4825360565
C	-1.1029185948	3.6488078493	1.4284241608
C	-1.1236354906	2.2858339907	1.1670670762
C	-2.9018953977	-0.324701677	1.2235363639
C	-4.056523547	0.4450453379	1.4092926124
C	-4.8590125332	0.2466556629	2.5279063405
C	-4.5044748227	-0.710153781	3.478980329
C	-3.3489402283	-1.46734941	3.3049338233
C	-2.5490233076	-1.2784819664	2.1798955141
H	1.8838425473	-1.6926368752	2.0069246151
H	3.7132915467	-2.2410888921	3.5872246502
H	6.0381496001	-1.5184357534	3.0949471031
H	6.5191783441	-0.2187177503	1.0335547214
H	4.6866112946	0.3852773325	-0.5048835409
H	2.5133469042	1.4540806349	1.9469316082
H	2.6924024614	3.8625930212	2.4098342187
H	2.102627976	5.5225252009	0.6536250334
H	1.2847879094	4.7319943352	-1.555696461
H	1.1132096127	2.3333700696	-2.0288340082
H	3.2432692088	-0.9249926859	-2.1403761098
H	2.8306210606	0.7711789254	-2.4579139272
H	1.8161540565	-0.7242489893	-4.1663302877
H	1.1387920677	-1.7386553527	-2.9049354995

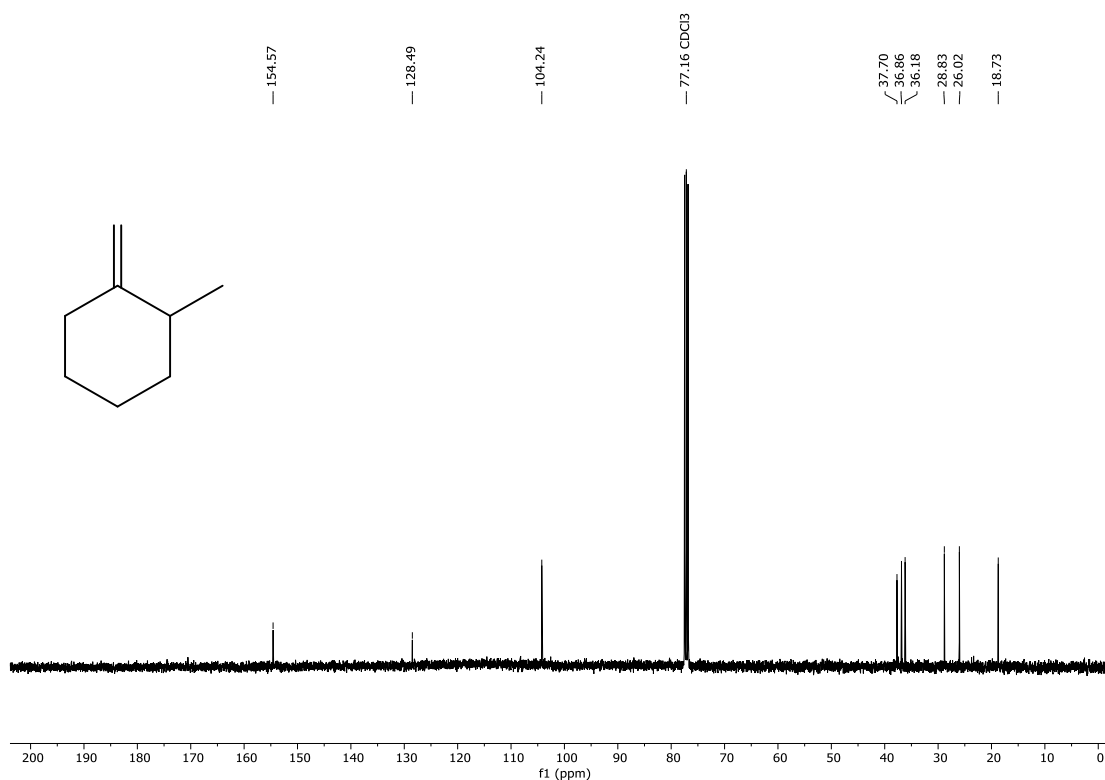
H	-1.1884212384	-1.0043786203	-4.5593521481
H	-3.2932412666	-0.4360049683	-3.7428453942
H	-2.4002732949	1.0161700511	-3.365145952
H	-3.8398025262	0.3875360731	-1.4793690527
H	-3.2733126729	-1.2845362408	-1.5327177695
H	-2.530423465	2.3620464013	-1.9261822916
H	-2.4709086378	4.7772592723	-1.4694302269
H	-1.5755268676	5.6176332744	0.6903525698
H	-0.7024564467	4.0089798796	2.3709420339
H	-0.7589281499	1.5871174432	1.9153896522
H	-4.3226134445	1.2159058823	0.6902154716
H	-5.7562899697	0.8442381412	2.6610121884
H	-5.129395234	-0.8631708798	4.3543304264
H	-3.0696809688	-2.2160937501	4.040343995
H	-1.6660996652	-1.890318491	2.0262958366
Pd	-0.0506367083	-1.4591638407	-0.3063974615
Cl	1.6008448844	-3.1228478436	-0.6169871142
Cl	-1.7407289704	-3.1073729078	-0.4531699076
C	0.0603866266	0.1064968782	-3.1961731078
H	0.1243742461	0.9331644413	-3.9180659396
H	-0.0918786397	0.5875105089	-2.2210097089
H	-1.1010228165	-1.697512779	-2.9484237707

6 - Apêndice – Metátese de olefinas

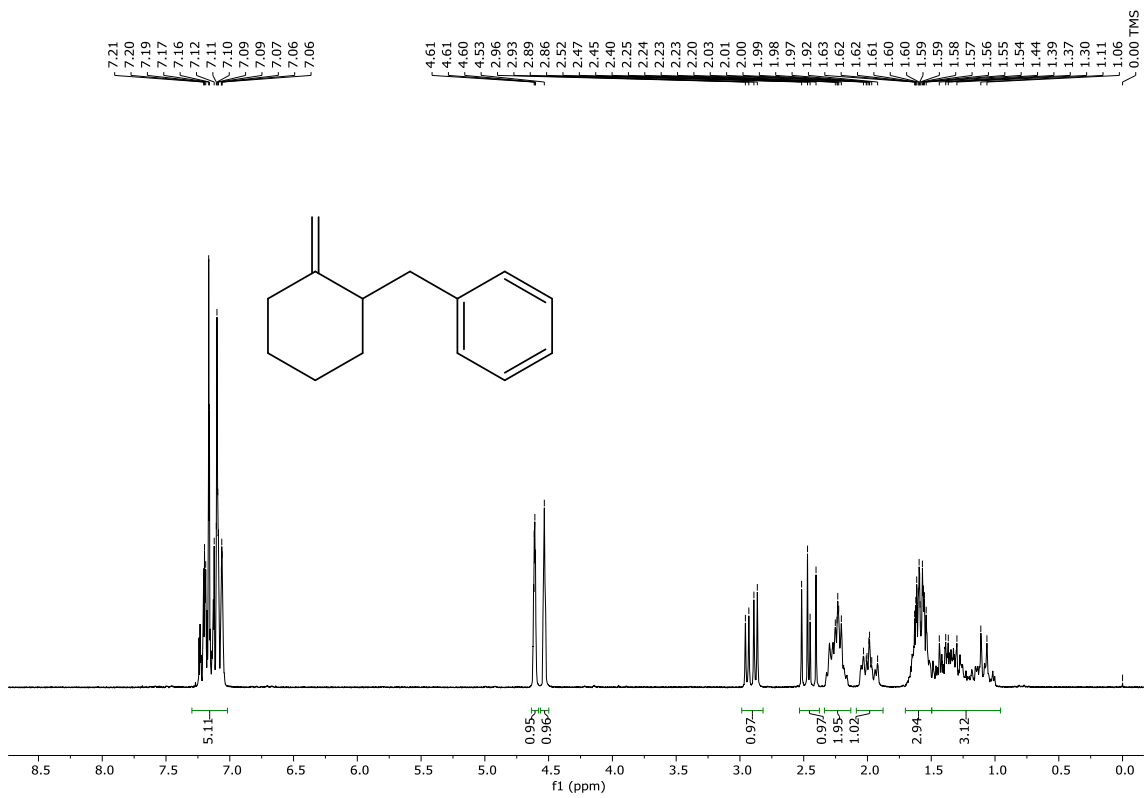
Espectros de RMN



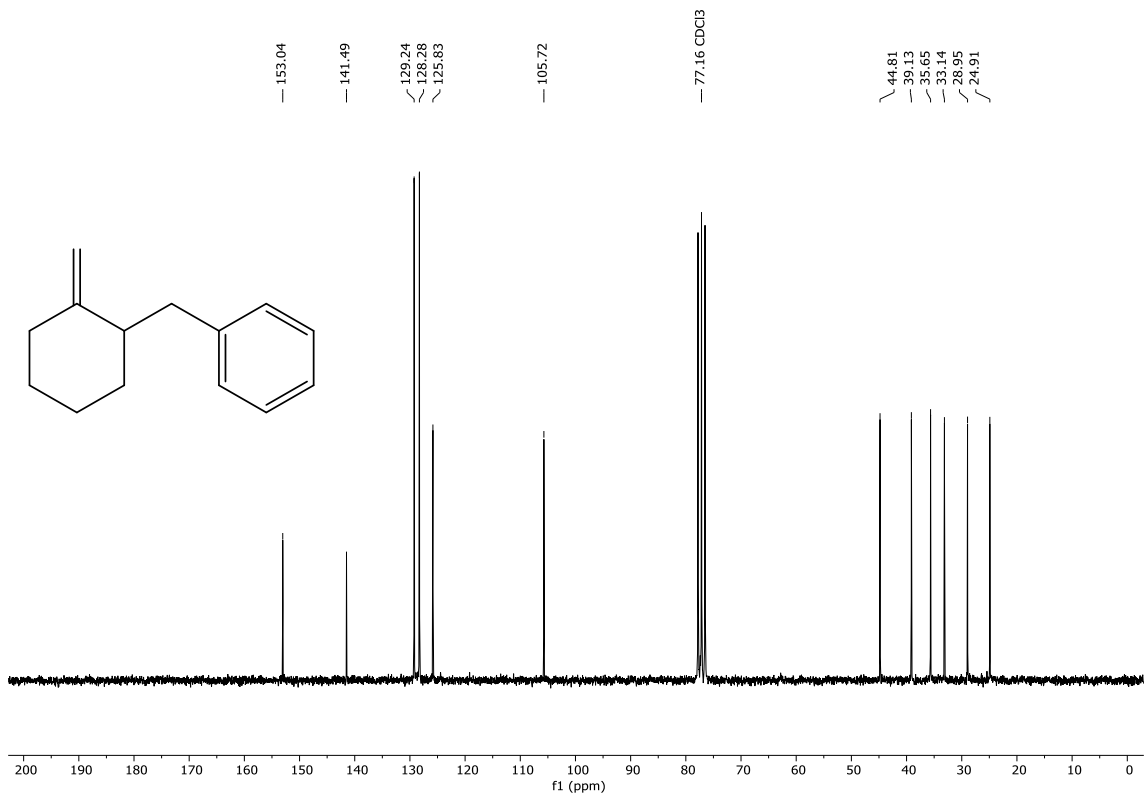
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **2**.



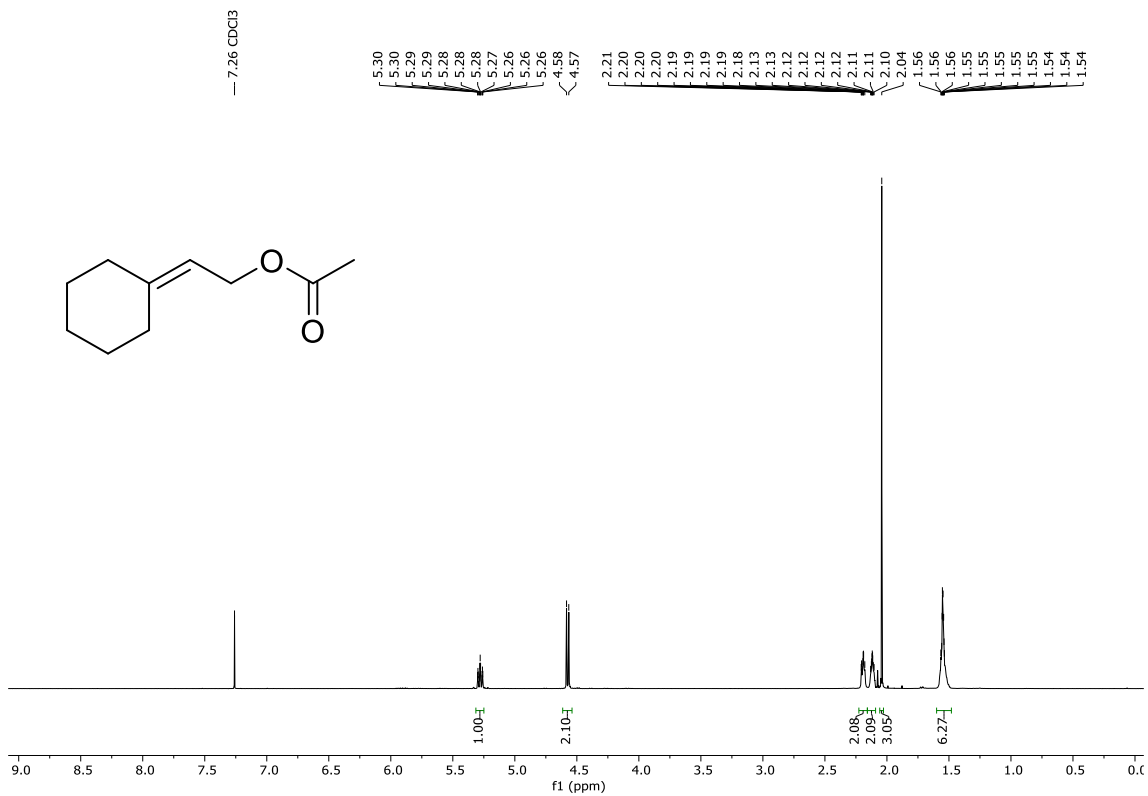
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **2**.



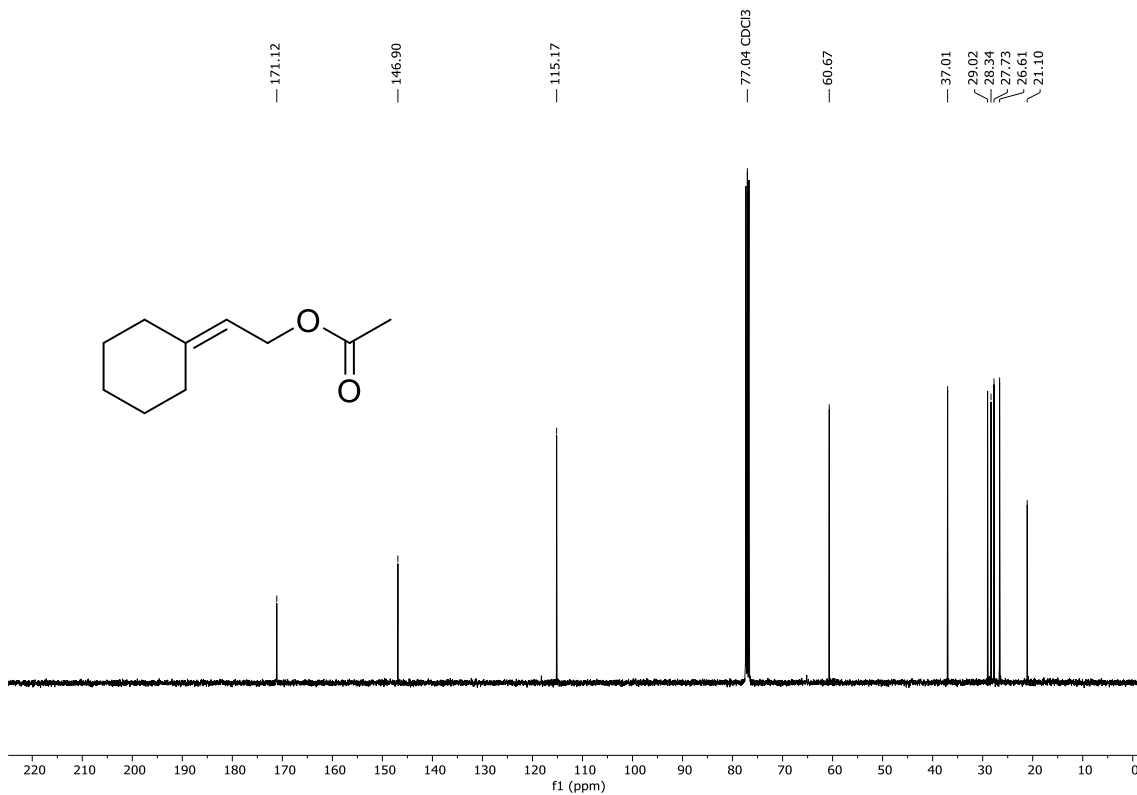
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **3**.



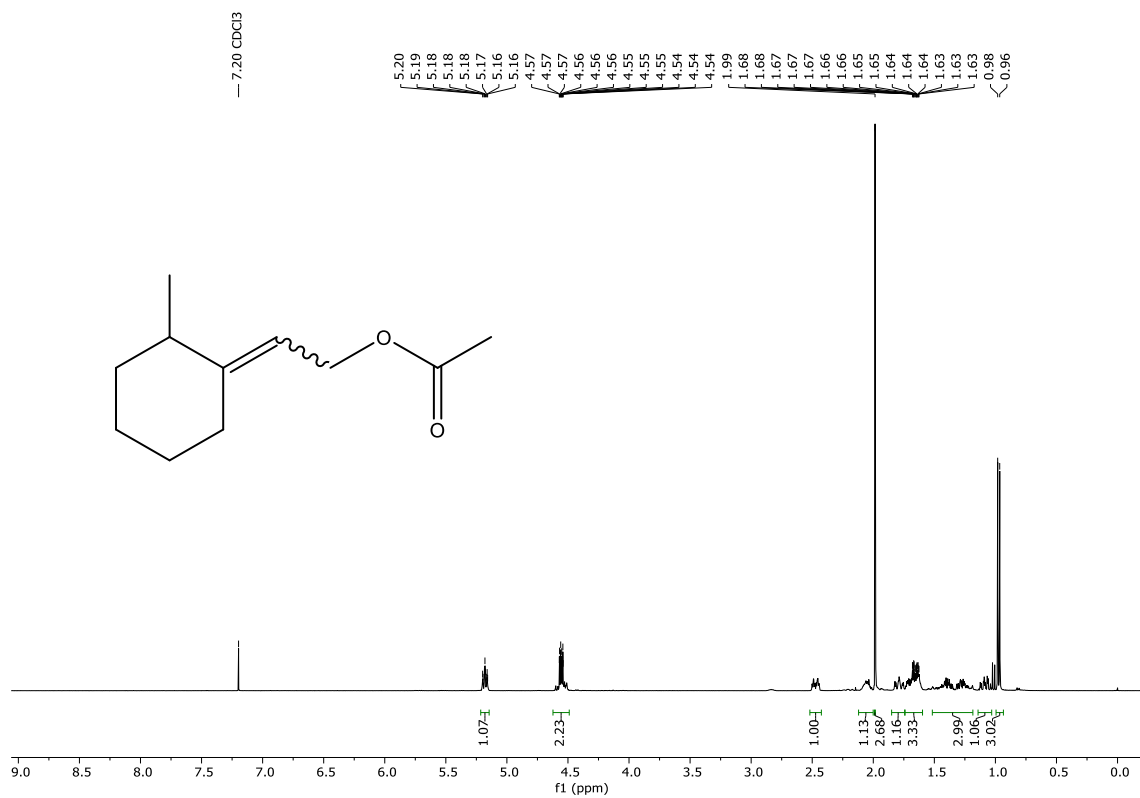
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **3**.



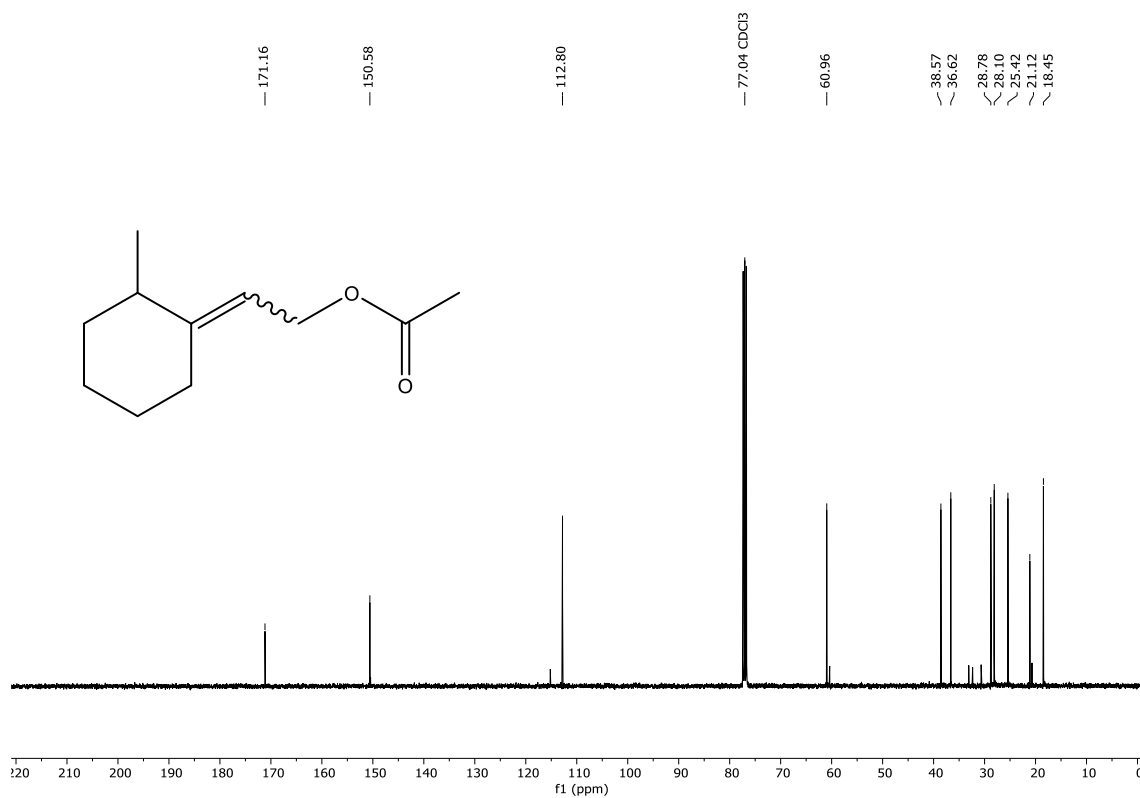
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7**.



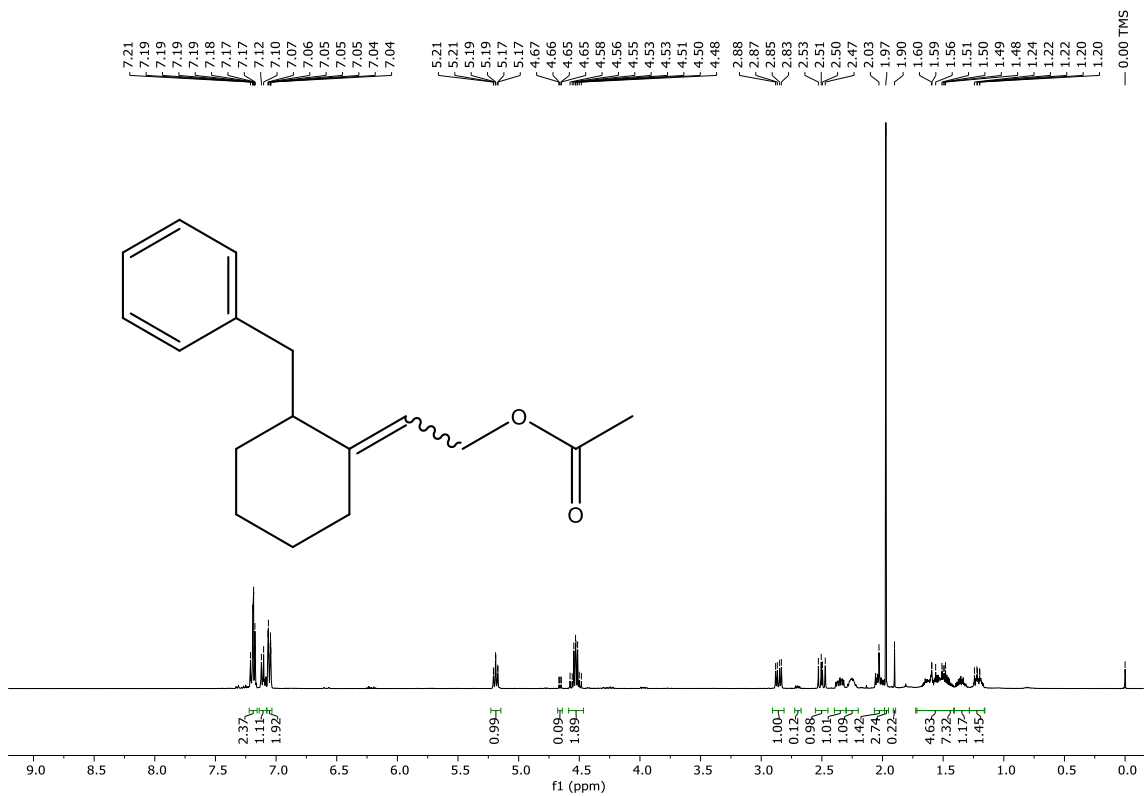
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **7**.



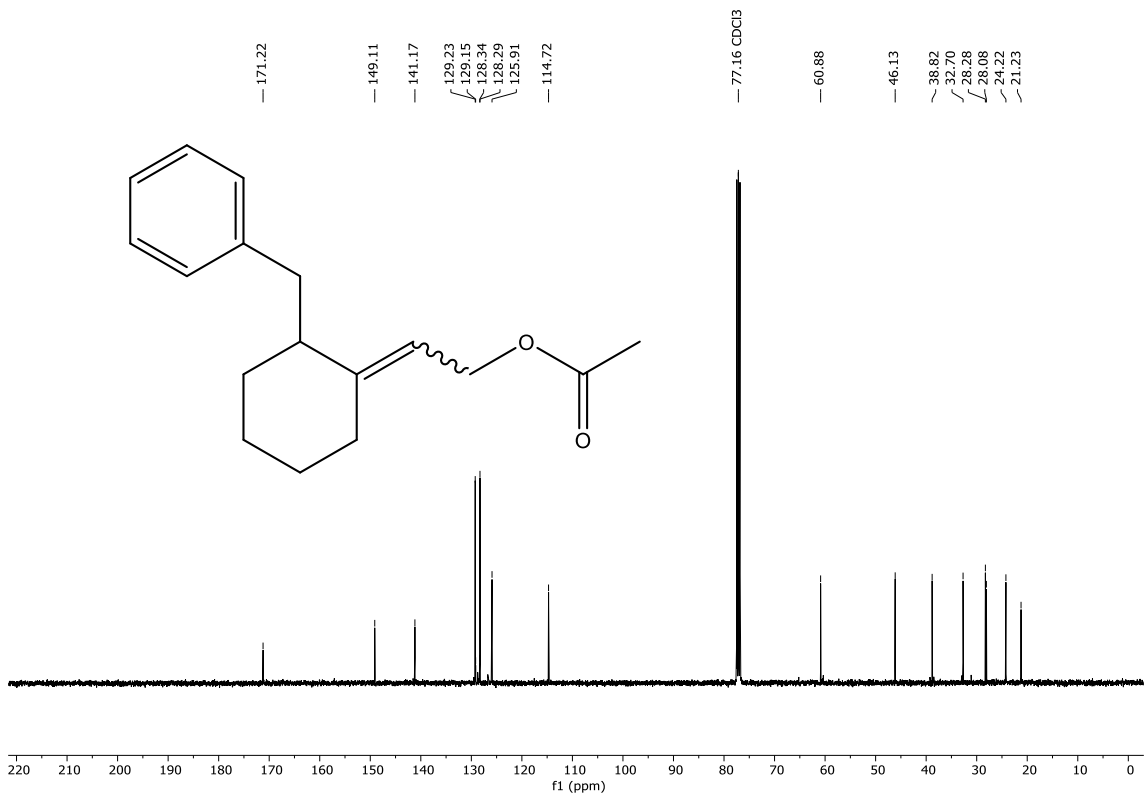
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8**.



Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **8**.



Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **9**.



Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **9**.