



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Theo Varella Costa Russo

**PREPARAÇÃO *ONE-POT* DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS ALILADOS E SUAS APLICAÇÕES
NA SÍNTESE DE CARBOCICLOS E DIENOS FUNCIONALIZADOS**

Florianópolis

2021

Theo Varella Costa Russo

**PREPARAÇÃO *ONE-POT* DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS ALILADOS E SUAS
APLICAÇÕES NA SÍNTESE DE CARBOCICLOS E DIENOS FUNCIONALIZADOS**

Tese submetida ao Programa de Pós Graduação
em Química da Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do título de doutor em
Química Orgânica
Orientador: Prof. Dr. Marcus M. Sá

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Russo, Theo

Preparação one-pot de compostos alfa-diazo carbonílicos alilados e suas aplicações na síntese de carbociclos e dienos funcionalizados / Theo Russo ; orientador, Marcus Sá, 2021.

263 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Química. 2. Compostos alfa-diazo carbonílicos. 3. Reação de Büchner intramolecular. 4. Reação intramolecular de inserção na ligação C-H. 5. Reação de migração de 1,2-hidreto. I. Sá, Marcus. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Theo Varella Costa Russo

**PREPARAÇÃO *ONE-POT* DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS ALILADOS E SUAS
APLICAÇÕES NA SÍNTESE DE CARBOCICLOS E DIENOS FUNCIONALIZADOS**

O presente trabalho foi avaliado em nível de doutorado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Paulo Henrique Gorgatti Zarbin

Universidade Federal do Paraná (UFPR)

Prof^a. Dra. Lidiane Meier

Universidade Federal de Santa Catarina - Blumenau (UFSC - Blumenau)

Prof. Dr. Louis Pergaud Sandjo

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutor em química orgânica pelo Programa de Pós Graduação da Universidade Federal de Santa Catarina.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá

Orientador

Florianópolis, 2021.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Marcus Mandolesi Sá pelo conhecimento transmitido e pela orientação e incentivo para realização deste trabalho. Aos colegas do MESOLab (Gabriela, Giovana, Mariane, Pedro, Adrielle, Thais, Taissa, Laieli, Felipe, Nayara, Misael, Jahn e professor Joussef) pela boa convivência e pela troca de conhecimento.

Aos funcionários da Central de Análises (Nico, Glauber, Eliane, professor Francisco e professor Valdir Correia) e aos demais funcionários da UFSC pelos serviços prestados. Ao CEBIME (Laboratório Central de Biologia Molecular e Estrutural, UFSC) e ao CENTRALCROM (Central de Cromatografia, CCS-UFSC pelas análises de EMAR. A Universidade Federal de Santa Catarina e ao Curso de Pós-Graduação em Química pela estrutura e ao CNPq pela concessão da bolsa de doutorado.

Aos meus pais (Bartira e Momtchilo), meus irmãos (Iris e Tomás) e à minha namorada Bárbara pelo amor, carinho, incentivo e paciência.

RESUMO

Neste trabalho foi desenvolvido um método para a preparação *one-pot* de compostos α -diazó carbonílicos a partir de β -ceto ésteres (ou β -dicetona) e brometos alílicos funcionalizados derivados dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) em duas etapas via reações de substituição nucleofílica e transferência de diazo com clivagem acílica. As reações ocorreram sob condições simples e ambientalmente amigáveis, com o uso de solventes e reagentes acessíveis e de baixa toxicidade. Foram obtidos 15 compostos α -diazó carbonílicos alilados com rendimentos globais entre 32 e 66%. Os compostos α -diazó carbonílicos se mostraram eficientes precursores sintéticos para a síntese de carbociclos e dienos funcionalizados. O tratamento das moléculas α -diazó carbonílicas substituídas por grupos aromáticos com quantidades catalíticas de acetato de ródio(II) dimérico conduziu aos biciclos derivados do cicloheptatrieno via reação de Büchner intramolecular. Foram sintetizados 9 cicloheptatrienos (51-88%) a partir de diversos compostos α -diazó carbonílicos com substituintes doadores e retiradores de elétrons em variadas posições do anel aromático. Essa variação estrutural é interessante, pois se sabe que moléculas com esse núcleo 5,7-bicíclico apresentam atividade biológica. Além de ser quimiosseletiva, a reação de Büchner intramolecular empregando compostos α -diazó carbonílicos que possuem anéis aromáticos não simétricos apresentou alta regioseletividade, com a ciclopropanação ocorrendo na posição do anel mais afastada do substituinte. Os compostos α -diazó carbonílicos com substituintes alifáticos, por sua vez, foram conduzidos a reações intramoleculares de inserção na ligação C-H sob catálise de acetato de ródio(II) dimérico, formando ciclopentenos trissubstituídos com 63% de rendimento e diastereosseletividade *trans*. Já o uso de perfluorobutirato de ródio(II) dimérico como catalisador alterou a quimiosseletividade da decomposição dos compostos α -diazó carbonílicos e os mesmos (tanto com substituintes aromáticos quanto alifáticos) sofreram reação de migração de 1,2-hidreto gerando dienos funcionalizados (11 exemplos, 33-65%). A reação de migração de 1,2-hidreto catalisada por perfluorobutirato de ródio(II) dimérico apresentou diastereosseletividade e os dienos obtidos apresentaram configuração *cis* para a nova dupla ligação formada. O catalisador triflato de prata também conduziu os diazo compostos a reações de migração de 1,2-hidreto formando dienos funcionalizados, desta vez com configuração *trans* para nova dupla ligação formada (8 exemplos, 30-65%). Esses resultados demonstraram que os catalisadores utilizados influenciaram na quimio- e diastereosseletividade das reações envolvendo os compostos α -diazó carbonílicos, que se mostraram intermediários sintéticos versáteis uma vez que foram capazes de gerar produtos estruturalmente distintos dependendo do seu padrão estrutural e das condições reacionais envolvidas. Finalmente, a partir de um dieno *trans* 2-bromoarilado foi realizada a reação de Heck intramolecular, sob refluxo de tolueno e catálise de Pd(OAc)₂, fornecendo o produto derivado do indeno com 58% de rendimento. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por métodos espectroscópicos e são inéditos na literatura. Os dienos e carbociclos obtidos possuem potencial aplicação sintética para obtenção de moléculas mais complexas, bem como interesse biológico e medicinal devido à similaridade estrutural com compostos farmacologicamente ativos e de origem natural.

Palavras-chave: Brometos alílicos. Transferência de diazo com clivagem acílica. Compostos α -diazó carbonílicos. Reação de Büchner intramolecular. Reação intramolecular de inserção na ligação C-H. Reação de migração de 1,2-hidreto

ABSTRACT

This work described the *one-pot* synthesis of novel allylic α -diazo carbonyl compounds through the base-mediated allylation of a 1,3-dicarbonyl compound using allylic bromides (derived from Morita-Baylis-Hillman adducts) followed by a base-catalyzed diazo transfer reaction with acyl cleavage. The reactions were carried out in simple, mild and ecofriendly conditions, with the use of inexpensive, readily available and low toxic reagents, as well as green solvents. 15 novel allylic α -diazo carbonyl compounds were readily prepared in 32-66% yield, and these multifunctional compounds proved to be versatile building blocks for carbocycles and functionalized dienes. The aryl substituted diazo compounds were applied in the synthesis of bicyclic cycloheptatrienes through rhodium(II) acetate dimer-catalyzed intramolecular Büchner reaction. The bicyclic products were obtained in good yields (9 examples, 51-88%) regardless substitution patterns on the aromatic ring, allowing the presence of electron-releasing or -withdrawing groups. This class of compounds is of potential biological importance due to the known bioactivity exhibited by related molecules containing the 5,7-fused bicyclic framework. Besides being chemoselective, the intramolecular Büchner reaction was highly regioselective for the non-symmetric aryl substituted diazo compounds, wherein the initial cyclopropanation occurs at the most distant position from the substituent in the aromatic ring. In the case of alkyl substituted α -diazo esters, they underwent intramolecular C-H insertion reaction in the presence of rhodium(II) acetate dimer to furnish trisubstituted cyclopentenes with 63% yield and *trans* diastereoselectivity. On the other hand, the α -diazo carbonyl compounds were engaged in a 1,2-hydride migration in the presence of rhodium(II) perfluorobutyrate dimer as catalyst to give functionalized dienes with *cis* selectivity (11 examples, 33-65%). Surprisingly, replacing rhodium(II) perfluorobutyrate with silver triflate produced *trans* dienes instead (8 examples, 30-65%). Finally, a 2-bromo aryl diene previously obtained by this method was subjected to Pd(OAc)₂-catalysed intramolecular Heck to give an indene analogue in 58% yield. All novel synthesized compounds were fully characterized and have potential for further synthetic and biological applications.

Keywords: Allylic Bromides. Diazo transfer with acyl cleavage. α -diazo carbonyl compounds. Intramolecular Büchner reaction. Intramolecular C-H insertion. 1,2-hydride migration

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Reagentes de transferência de diazo.
- Figura 2 - Metalocarbenóides **59**, **60** e **61**.
- Figura 3 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do brometo alílico **6h**.
- Figura 4 - Espectro de infravermelho do α -diazó éster **128a**.
- Figura 5 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do α -diazó éster **128a**.
- Figura 6 - Espectro de HMBC do α -diazó éster **128c**.
- Figura 7 - Ampliação do espectro de HMBC do α -diazó éster **128c**.
- Figura 8 - α -diazó ésteres **128** com grupos doadores de elétrons no anel aromático.
- Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do cicloheptatrieno **129e** ou **129e'**.
- Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do cicloheptatrieno **129k**.
- Figura 11 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do cicloheptatrieno **129k**.
- Figura 12 - Espectro HMQC do cicloheptatrieno **129k**.
- Figura 13 - Ampliação do espectro HMQC do cicloheptatrieno **129k**.
- Figura 14 - Espectro HMBC do cicloheptatrieno **129k**.
- Figura 15 - Ampliação do espectro HMBC do cicloheptatrieno **129k** (hidrogênio em 5,64 ppm).
- Figura 16 - Estruturas dos regioisômeros **129k** e **129k'** (hidrogênio em 5,64 ppm).
- Figura 17 - Ampliação do espectro HMBC do cicloheptatrieno **129k** (hidrogênio em 6,22 ppm).
- Figura 18 - Estruturas dos regioisômeros **129k** e **129k'** (hidrogênio em 6,22 ppm).
- Figura 19 - Ampliação do espectro HMBC do cicloheptatrieno **129k** (hidrogênios em 6,53-6,56 ppm).
- Figura 20 - Estruturas dos regioisômeros **129k** e **129k'** (hidrogênios em 6,53-6,56 ppm).
- Figura 21 - Espectro HMQC do cicloheptatrieno **129l**.
- Figura 22 - Ampliação do espectro HMQC do cicloheptatrieno **129l**.
- Figura 23 - Espectro HMBC do cicloheptatrieno **129l**.
- Figura 24 - Ampliação do espectro HMBC do cicloheptatrieno **129l** (hidrogênio em 5,75 ppm).

Figura 25 - Estruturas dos regioisômeros **129I** e **129I'** (hidrogênio em 5,75 ppm).

Figura 26 - Ampliação do espectro HMBC do cicloheptatrieno **129I** (hidrogênio em 6,41 ppm).

Figura 27 - Estruturas dos regioisômeros **129I** e **129I'** (hidrogênio em 6,41 ppm).

Figura 28 - Ampliação do espectro HMBC do cicloheptatrieno **129I** (hidrogênio em 7,09 ppm).

Figura 29 - Estruturas dos regioisômeros **129I** e **129I'** (hidrogênio em 7,09 ppm).

Figura 30 - Comparação dos deslocamentos químicos dos carbonos ligados ao grupo carboxilato.

Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do dieno **131a-cis**.

Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do dieno **131a-trans**.

Figura 33 - Espectros de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) dos dienos **131a-cis** e **131a-trans**.

Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do produto da reação de Heck intramolecular.

LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1 - Reação de Morita-Baylis-Hillman e aplicações sintéticas dos adutos **4**.
- Esquema 2 - Reações típicas de compostos α -diazó carbonílicos **5**.
- Esquema 3 - Preparação dos brometos alílicos **6** e dos acetatos **7** e centros eletrofílicos dos compostos **4, 6 e 7**.
- Esquema 4 - Método para preparação dos brometos alílicos **6** utilizando brometo de lítio e ácido sulfúrico.
- Esquema 5 - Possíveis regioisômeros formados a partir da reação do brometo alílico **6** e do acetato **7** com um nucleófilo.
- Esquema 6 - Síntese das tiazinonas **9**.
- Esquema 7 - Formação do enolato **14** a partir do composto 1,3-dicarbonilado **13**.
- Esquema 8 - Síntese *one-pot* das δ -lactonas **16**.
- Esquema 9 - Síntese das α -metileno δ -lactonas **20** e da 2-piridinona **23**.
- Esquema 10 - Síntese das ciclohexanodionas **25** na forma enólica.
- Esquema 11 - Síntese das piridazinas **28**.
- Esquema 12 - Estruturas de ressonância do grupo funcional diazo.
- Esquema 13 - Estruturas de ressonância de compostos α -diazó carbonílicos **5**.
- Esquema 14 - Rotas clássicas para obtenção de compostos α -diazó carbonílicos **5**.
- Esquema 15 - Síntese de diazo cetonas terminais pela reação de acilação do diazometano.
- Esquema 16 - Reações de transferência de diazo.
- Esquema 17 - Reação de transferência de diazo pelo método de Regitz.
- Esquema 18 - Síntese do diazo éster **40** a partir de reação de transferência de diazo com clivagem acílica.
- Esquema 19 - Preparação das diazo cetonas **48**.
- Esquema 20 - Formação de carbenos **56**, cetenos **57** e metalo-carbenóides **58**.
- Esquema 21 - Mecanismo para inserção do metalo-carbenóide **58** em uma ligação C-H.
- Esquema 22 - Síntese racêmica das ciclopentanonas **62**.
- Esquema 23 - Mecanismo da reação intramolecular de inserção na ligação C-H diastereosseletiva.
- Esquema 24 - Síntese dos ciclopentenos **68** a partir dos vinil diazofosfonatos **69**.
- Esquema 25 - Síntese da (-)-enterolactona (**70**).
- Esquema 26 - Mecanismo geral de reações de inserção X-H entre os metalo-carbenóides **58** e o substrato **76**.

Esquema 27 - Síntese *one-pot* dos indóis **78**.

Esquema 28 - Síntese *one-pot* dos benzofuranos **82**.

Esquema 29 - Reação de Büchner.

Esquema 30 - Fatores estéricos envolvidos no equilíbrio do sistema norcaradieno-cicloheptatrieno.

Esquema 31 - Reação de Büchner intramolecular catalisada por cobre.

Esquema 32 - Reação de Büchner intramolecular catalisada por cloreto de cobre.

Esquema 33 - Reação de Büchner intramolecular em condições cinéticas e reações de isomerização em condições básica e ácida.

Esquema 34 - Aplicação da reação de Büchner intramolecular para construção de bicíclis fundidos de 7 e 5 membros.

Esquema 35 - Aplicação da reação de Büchner intramolecular para construção de bicíclis fundidos de 7 e 6 membros.

Esquema 36 - Estudo mecanístico da reação de Büchner intramolecular da diazocetona **107**.

Esquema 37 - Aplicação da reação de Büchner na síntese do (\pm)-confertin A (**115**).

Esquema 38 - Reação de Büchner intramolecular assimétrica.

Esquema 39 - Reação de migração de 1,2-hidreto dos α -diazó ésteres **122**.

Esquema 40 - Reações de migração de 1,2-hidreto e de 1,2-aril catalisadas por acetato de ródio dimérico.

Esquema 41 – Preparação dos intermediários avançados **127** a partir dos brometos alílicos **6** e dos compostos 1,3-dicarbonilados **13**.

Esquema 42 - Reação de transferência de diazo com clivagem acíclica.

Esquema 43 - Preparação *one-pot* dos compostos diazo carbonílicos **128** a partir dos brometos **6**.

Esquema 44 - Reações intramoleculares de Büchner, inserção na ligação C-H e migração de 1,2-hidreto.

Esquema 45 - Proposta mecanística para reação de MBH.

Esquema 46 - Mecanismo descrito por McQuade e colaboradores para reação de MBH em meio aprótico.

Esquema 47 - Mecanismo para formação dos brometos alílicos **6**.

Esquema 48 - Influência da base na regioseletividade da reação de substituição nucleofílica entre o brometo alílico **6a** e o acetoacetato de etila (**15**) e formação do cetoácido **138a** com o uso de excesso de base e aquecimento sob refluxo.

Esquema 49 - Reação de substituição nucleofílica entre o brometo **6a** e compostos 1,3-dicarbonilados.

Esquema 50 - Reações *one-pot* de substituição nucleofílica e transferência de diazo com clivagem etanólica com a formação do subproduto **140**.

Esquema 51 - Síntese *one-pot* do diazo **128m**.

Esquema 52 - Síntese *one-pot* da diazo cetona **128o**.

Esquema 53 - Formação do produto de migração de 1,2-hidreto a partir da termólise do diazo **128a**.

Esquema 54 - Obtenção do produto da reação de Büchner **129a** impuro.

Esquema 55 - Decomposição do α -diazo éster **128a** catalisada por Pd(OAc)₂.

Esquema 56 - Reação de Büchner intramolecular do α -diazo éster **128a**.

Esquema 57 - Reação de Büchner intramolecular dos α -diazo ésteres **128b** e **128e**.

Esquema 58 - Tentativas de reações dos diazo ésteres **128a** e **128c** catalisadas por Rh₂(OAc)₄ (3 mol%) à temperatura ambiente.

Esquema 59 - Reações de migração de 1,2-hidreto dos α -diazo ésteres halogenados **128i** e **128j**.

Esquema 60 - Reações de Büchner intramoleculares regioseletivas.

Esquema 61 - Reação intramolecular de inserção na ligação C-H do α -diazo éster **128m**.

Esquema 62 - Síntese dos ciclopentenos **130a** e **130b**.

Esquema 63 - Mecanismo da reação intramolecular de inserção na ligação C-H diastereosseletiva.

Esquema 64 - Reação de migração de 1,2-hidreto.

Esquema 65 - Formação diastereosseletiva do dieno **131-cis**.

Esquema 66 - Reação de migração de 1,2-hidreto catalisada por AgOTf.

Esquema 67 - Formação diastereosseletiva do dieno **131-trans**.

Esquema 68 - Reação de Heck intramolecular.

Esquema 69 - Resumo das reações realizadas no trabalho.

Esquema 70 - Possíveis transformações do cicloheptatrieno **129** para construção do triciclo **154**.

Esquema 71 - Possíveis transformações dos ciclopentenos **130**.

Esquema 72 - Possíveis reações de Diels-Alder dos dienos **131-cis** e **131-trans**.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Reação de MBH

Tabela 2 - Preparação dos brometos alílicos **6**

Tabela 3 - Reação de transferência de diazo com clivagem acíclica

Tabela 4 - Síntese *one-pot* dos α -diazo ésteres **128** via substituição nucleofílica e reação de transferência de diazo com clivagem benzoílica

Tabela 5 - Síntese dos cicloheptatrienos **129** via reação de Büchner intramolecular

Tabela 6 - Interações (1J) do espectro HMQC do cicloheptatrieno **129k**

Tabela 7 - Interações (2J , 3J e 4J) do espectro HMBC do cicloheptatrieno **129k**

Tabela 8 - Interações (1J) do espectro HMQC do cicloheptatrieno **129l**.

Tabela 9 - Interações (2J , 3J e 4J) do espectro HMBC do cicloheptatrieno **129l**.

Tabela 10 - Síntese dos dienos **131-cis** via reação de migração de 1,2 hidreto

Tabela 11 - Síntese dos dienos **131-trans** via reação de migração de 1,2 hidreto

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgOTf - triflato de prata

Bn - benzil

t-Bu - *terc*-butil

t-BuNH₂ - *terc*-butilamina

n-BuO - *n*-butoxi

Cu(acac)₂ - acetilacetonato de cobre(II)

d - dupleto

DABCO - 1,4-diazabiclo[2.2.2]octano

DBU - 1,8-diazabiclo[5.4.0]undec-7-eno

dd - duplo dupleto

dq - duplo quarteto

dt - duplo tripleto

EMAR - espectrometria de massas de alta resolução

Et - etil

Et₃N - trietilamina

EtOH - etanol

HMBC - *Heteronuclear Multiple Bond Coherence*

HMQC - *Heteronuclear Multiple Quantun Coherence*

LiHMDS - hexametildisililamideto de lítio

MBH - Morita-Baylis-Hillman

MeCN - acetonitrila

M.O. - micro-ondas

NH₄OAc - acetato de amônio

OMe - metoxi

OEt - etoxi

P_{eb} - ponto de ebulição

i-Pr - isopropil

i-Pr₂NH - di-isopropilamina

q - quarteto

qui - quinteto

$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ - $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrametil-1,3-benzenopropionato de ródio

$\text{Rh}_2(4R\text{-MPPIM})_4$ - *dirhodium(II) tetrakis[methyl 1-(3-phenylpropanoyl)-2-oxaimidazolidine-4(R)-carboxylate]*

$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ - acetato de ródio dimérico

$\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ - perfluorobutirato de ródio dimérico

$\text{Rh}_2(S\text{-TCPTAD})_4$ - *dirhodium(II) tetrakis[N-tetrachlorophthaloyl-(S)-adamantylglycinate]*

s - simpleto

sex - sexteto

sl - simpleto largo

$\text{S}_{\text{N}}2$ - substituição nucleofílica bimolecular

t - tripleto

t.a. - temperatura ambiente

THF - tetrahidrofurano

SUMÁRIO

{1} INTRODUÇÃO.....	18
{1.1} ADUTOS DE MBH 4, BROMETOS ALÍLICOS 6 E ACETATOS ALÍLICOS 7.....	20
{1.2} COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS.....	25
{1.2.1} PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS.....	25
{1.2.2} REAÇÕES DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS.....	30
{2} JUSTIFICATIVAS.....	43
{3} OBJETIVOS.....	44
{3.1} OBJETIVO GERAL.....	44
{3.2} OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	44
{4} RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	46
{4.1} PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MBH 4 E DOS BROMETOS ALÍLICOS 6.....	46
{4.2} REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA E TRANSFERÊNCIA DE DIAZO COM CLIVAGEM ACÍLICA.....	50
{4.3} REAÇÕES DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS.....	59
{4.3.1} REAÇÕES DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS – REAÇÕES DE TERMÓLISE.....	59
{4.3.2} REAÇÕES DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS – REAÇÕES CATALISADAS POR COBRE, RUTÊNIO E PALÁDIO.....	60
{4.3.3} REAÇÕES DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS AROMÁTICOS – REAÇÃO DE BÜCHNER INTRAMOLECULAR CATALISADA POR ACETATO DE RÓDIO DIMÉRICO.....	61
{4.3.4} REAÇÕES DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS ALIFÁTICOS – REAÇÃO INTRAMOLECULAR DE INSERÇÃO NA LIGAÇÃO C-H CATALISADA POR ACETATO DE RÓDIO DIMÉRICO.....	82
{4.3.5} REAÇÕES DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS – REAÇÃO DE MIGRAÇÃO DE 1,2-HIDRETO CATALISADA POR PERFLUOROBUTIRATO DE RÓDIO DIMÉRICO.....	84
{4.3.6} REAÇÕES DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS – REAÇÃO DE MIGRAÇÃO DE 1,2-HIDRETO CATALISADA POR PRATA.....	87

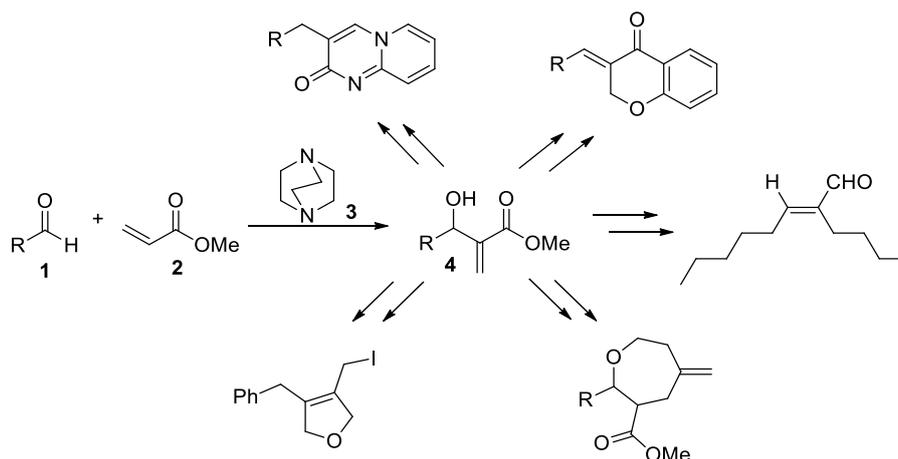
{4.4} REAÇÃO DE HECK INTRAMOLECULAR DO DIENO 128f- <i>trans</i>	92
{5} CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	94
{6} PARTE EXPERIMENTAL.....	98
{6.1} CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	98
{6.2} PARTE EXPERIMENTAL.....	99
{6.2.1} SÍNTESE <i>ONE-POT</i> DOS COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS 128.....	99
{6.2.2} SÍNTESE DOS CICLOHEPTATRIENOS 129 E DOS CICLOPENTENOS 130.....	104
{6.2.3} SÍNTESE DOS DIENOS 131- <i>cis</i>	109
{6.2.4} SÍNTESE DOS DIENOS 131- <i>trans</i>	113
{6.2.5} SÍNTESE DO INDENO 153.....	115
{7} REFERÊNCIAS.....	117
APÊNDICE – ESPECTROS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	124

{1} INTRODUÇÃO

A síntese orgânica é a área da química que estuda a preparação e transformação de compostos orgânicos utilizando uma sequência de reações químicas planejadas. O desenvolvimento de novas técnicas de laboratório e metodologias sintéticas, aliados ao planejamento racional de síntese, contribuíram para a evolução da síntese orgânica, possibilitando a obtenção de moléculas com elevada complexidade estrutural. Compostos orgânicos de origem sintética são de vital importância para a sociedade moderna e estão presentes em diversos bens de consumo como medicamentos, aditivos alimentícios, fertilizantes, pigmentos, perfumes e variados materiais.¹

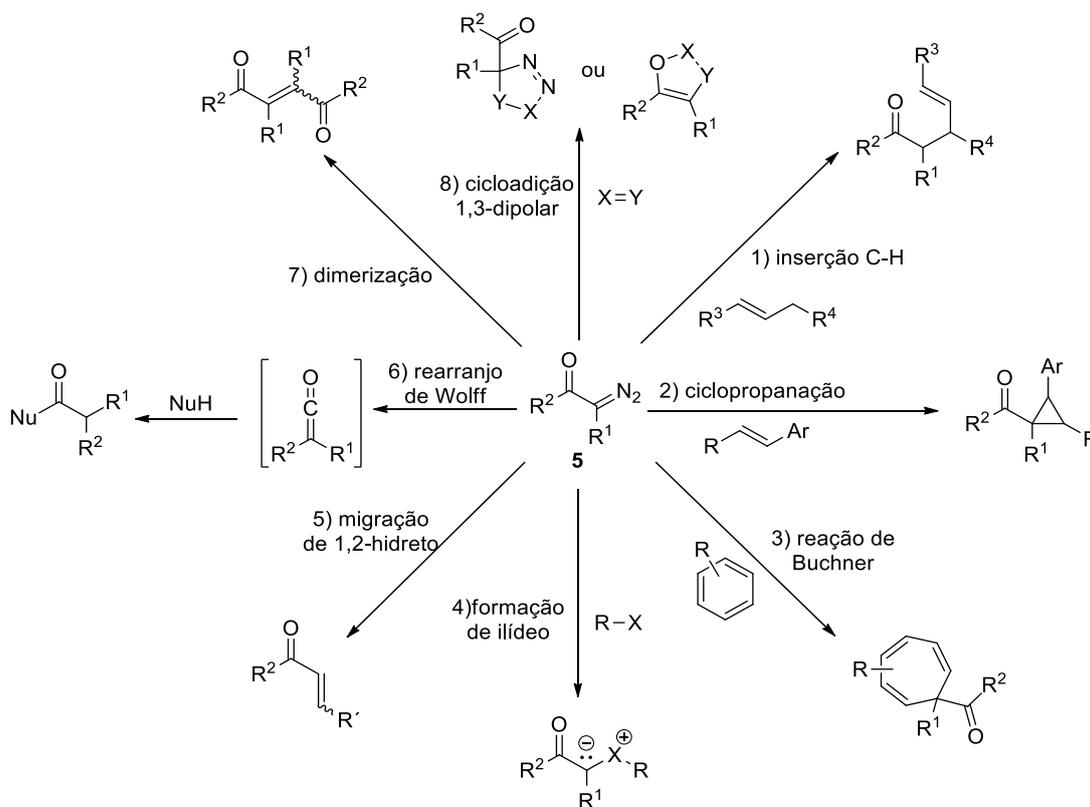
Com o aumento das preocupações em relação aos impactos ambientais causados pela atividade humana e o surgimento da química verde,² são almejados processos sintéticos que, além de economicamente viáveis, sejam também mais sustentáveis em relação as matérias-primas utilizadas e aos resíduos gerados.³ Idealmente uma síntese eficiente deve utilizar materiais de partida baratos, acessíveis, de baixa toxicidade e oriundos de matérias-primas renováveis, além de ser realizada em condições simples e brandas e gerar o produto de maneira fácil, em rendimento quantitativo. A diminuição do número de etapas reacionais de uma síntese e a realização de reações *one-pot* são estratégias vantajosas, uma vez que acarretam na diminuição dos resíduos gerados no processo.^{1,4,5}

Os adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) e seus derivados têm sido amplamente utilizados como precursores sintéticos de compostos carbocíclicos e heterocíclicos.^{6,7} A reação de MBH tradicionalmente ocorre entre o aldeído **1** e acrilato de metila (**2**), na presença de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO, **3**) como catalisador, e gera o α -metileno- β -hidroxiéster **4** como produto (Esquema 1). Essa reação possui uma série de aspectos favoráveis, destacando-se: o emprego de condições reacionais simples e brandas, alta seletividade, máxima economia atômica, uso de reagentes acessíveis e com toxicidade relativamente baixa, além da possibilidade de realização em meio aquoso ou na ausência de solvente.^{8,9}



Esquema 1. Reação de Morita-Baylis-Hillman e aplicações sintéticas dos adutos 4.

Compostos α -diazocarbonílicos **5** também têm diversas aplicações em síntese orgânica devido à variedade de transformações químicas que o grupo funcional diazo pode sofrer. Dentre essas transformações pode-se citar as reações de inserção na ligação X-H (X = C, O, N, S, P...),¹⁰ ciclopropanação,¹¹ reação de Büchner,¹² formação de ílideo,¹³ migração de 1,2-hidreto,¹⁴ rearranjo de Wolff,¹⁵ entre outras^{16,17} (Esquema 2).

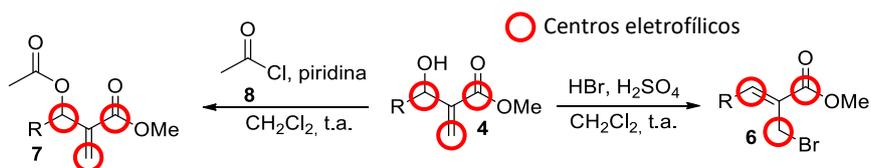


Esquema 2. Reações típicas de compostos α -diazocarbonílicos **5**.

Considerando a importância em síntese orgânica dos adutos de MBH **4** e moléculas derivadas, bem como dos compostos α -diazó carbonílicos **5**, nesse trabalho será abordada a preparação de compostos α -diazó carbonílicos originados a partir de derivados dos adutos de MBH e a aplicação dos mesmos na síntese de carbociclos e dienos funcionalizados.

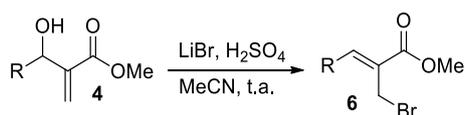
{1.1} ADUTOS DE MBH **4**, BROMETOS ALÍLICOS **6** E ACETATOS ALÍLICOS **7**

Assim como os adutos de MBH **4**, os brometos alílicos **6** e os acetatos **7** são compostos densamente funcionalizados com diferentes centros eletrofílicos que podem ser apropriadamente explorados para variadas aplicações sintéticas^{18,19} (Esquema 3). Classicamente, os brometos **6** podem ser obtidos pelo método de Hoffmann e colaboradores,²⁰ que consiste na reação dos adutos **4** com ácido bromídrico em diclorometano; para a preparação dos acetatos **7** pode-se realizar a acetilação de **4** utilizando cloreto de etanoíla (**8**) na presença de piridina em diclorometano.



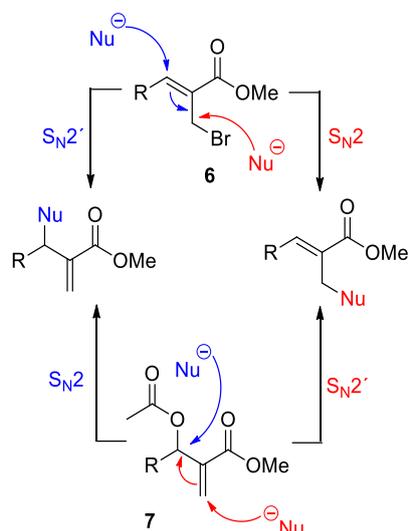
Esquema 3. Preparação dos brometos alílicos **6** e dos acetatos **7** a partir dos adutos **4** e as indicações dos centros eletrofílicos dos respectivos compostos.

Nosso grupo de pesquisa desenvolveu um método para a preparação dos brometos alílicos **6** pela reação dos adutos de MBH **4** com brometo de lítio na presença de ácido sulfúrico em acetonitrila como solvente (Esquema 4).²¹ Nessas condições ocorre a formação de ácido bromídrico *in situ* e isso é uma vantagem, pois a manipulação de soluções aquosas de ácido bromídrico é uma tarefa perigosa, devido aos vapores tóxicos e altamente irritantes que são liberados. Outros aspectos positivos desse método são o uso de acetonitrila como solvente (toxicidade relativamente baixa) e a realização à temperatura ambiente.



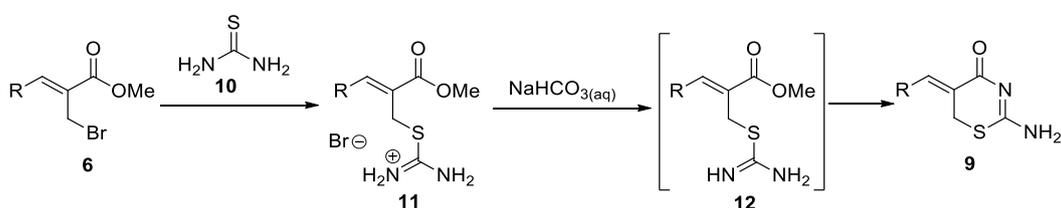
Esquema 4. Método para preparação dos brometos alílicos **6** utilizando brometo de lítio e ácido sulfúrico.

Os brometos e acetatos alílicos **6** e **7** possuem bons grupos abandonadores (ânions brometo e acetato) e atuam como aceptores de nucleófilos. O ataque do nucleófilo a estes compostos pode ocorrer em dois centros eletrofílicos (Esquema 5, S_N2 e S_N2') e essa versatilidade é interessante do ponto de vista sintético, pois podem ser formados produtos distintos, dependendo das condições reacionais e do nucleófilo empregado.



Esquema 5. Possíveis regioisômeros formados a partir da reação do brometo alílico **6** e do acetato **7** com um nucleófilo.

Nosso grupo de pesquisa reportou a síntese das tiazinonas **9** a partir dos brometos alílicos **6**. Inicialmente foram obtidos os sais de isotiourônio **11** através da reação de substituição nucleofílica entre os brometos **6** e tiouréia (**10**). Posteriormente, a neutralização dos sais **11** com bicarbonato de sódio conduziu aos intermediários **12** que sofreram ciclização espontânea para formar as tiazinonas **9** (Esquema 6). Vale ressaltar as condições brandas empregadas para obtenção dos sais **11** e dos heterociclos sulfurados **9**, que são compostos densamente funcionalizados e com potencial para aplicações sintéticas.²²

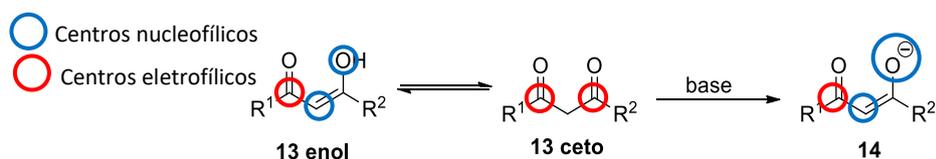


$R = C_6H_5, 4-ClC_6H_4, 2,4-Cl_2C_6H_3, 4-NO_2C_6H_4, 3,4-(OCH_2O)C_6H_3, (E)-CH=CHC_6H_5$

Rendimentos: 75-91%

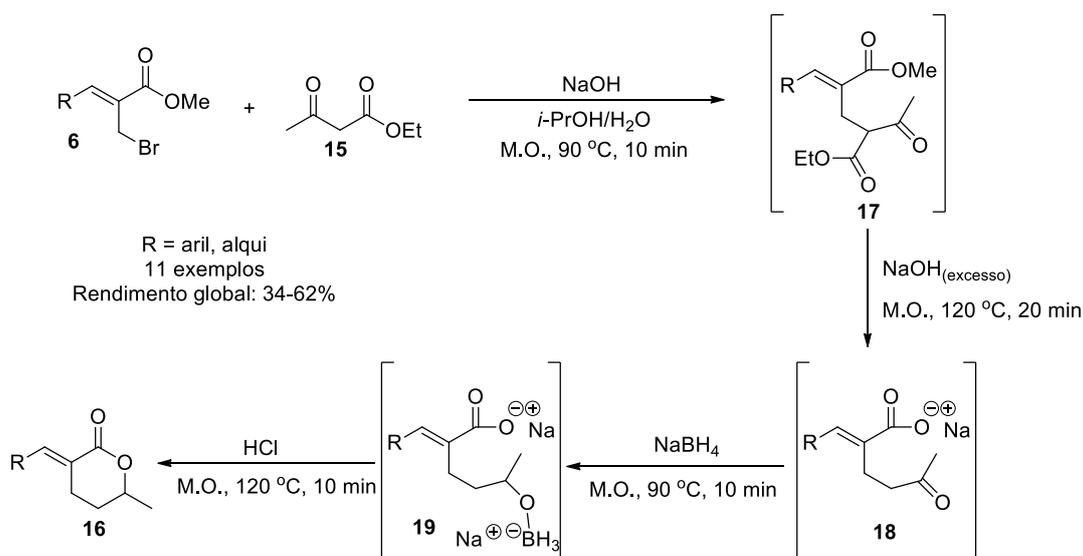
Esquema 6. Síntese das tiazinonas **9**.

O uso de compostos 1,3-dicarbonilados **13** é uma estratégia interessante em síntese orgânica, pois essas moléculas podem atuar como eletrófilos (o carbono carbonílico é um centro eletrofílico) e também como nucleófilos (na forma enólica o carbono α é um centro nucleofílico). Na presença de uma base, a desprotonação de **13** ocorre facilmente e gera o enolato **14**, que possui elevado caráter nucleofílico (Esquema 7).



Esquema 7. Formação do enolato **14** a partir do composto 1,3-dicarbonilado **13**.

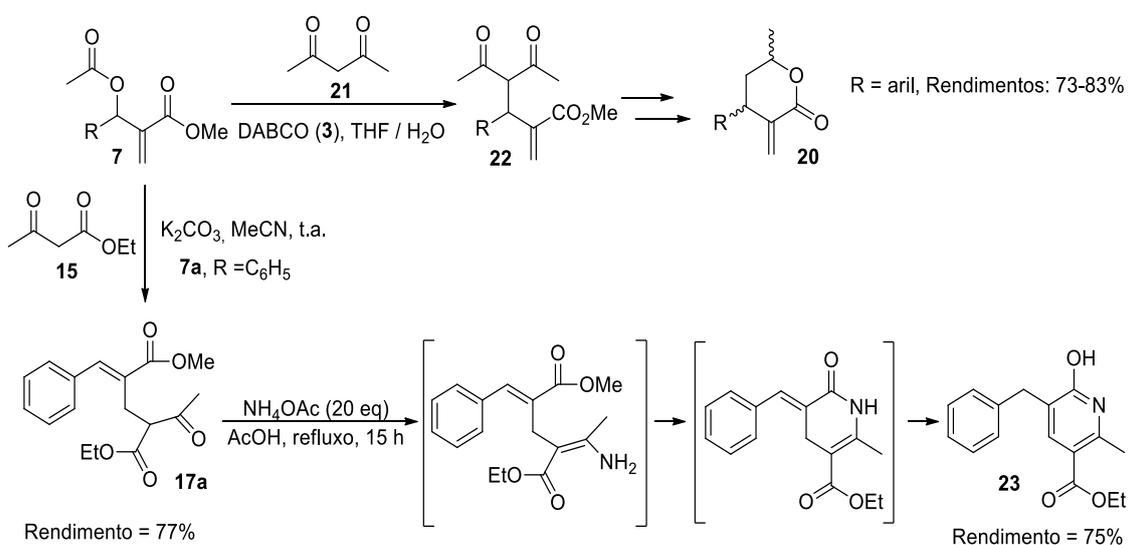
A partir da reação de substituição nucleofílica entre o brometo alílico **6** e o enolato oriundo do acetoacetato de etila (**15**), nosso grupo reportou a síntese das α -arilideno e α -alquilideno- δ -lactonas **16** em quatro etapas reacionais de maneira *one-pot* com aquecimento por irradiação de micro-ondas (Esquema 8).²³ A reação de substituição nucleofílica foi realizada a 90 °C por 10 minutos e conduziu ao intermediário alilado **17** (primeira etapa). Após a formação *in situ* de **17** adicionou-se excesso de hidróxido de sódio (NaOH) à mistura reacional e a reação de hidrólise descarboxilativa prosseguiu a 120 °C por 20 minutos, gerando o cetona carboxilato **18**. Na terceira etapa, acrescentou-se borohidreto de sódio ao meio reacional e ocorreu a redução de **18** a 90 °C por 10 minutos. Em seguida, o tratamento do produto de redução **19**, formado *in situ*, com ácido clorídrico e aquecimento a 120 °C por 10 minutos conduziu à δ -lactona **16** (quarta etapa).



Esquema 8. Síntese *one-pot* das δ -lactonas **16**.

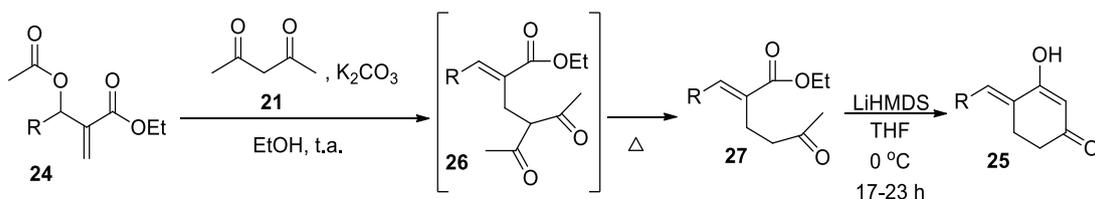
O método aplicado na síntese das δ -lactonas **16** é ambientalmente amigável e está de acordo com alguns dos princípios da química verde,^{2,24} como o uso de solventes e auxiliares mais seguros e a busca pela eficiência energética, pois os solventes utilizados são 2-propanol e água, os reagentes empregados possuem baixa toxicidade e o aquecimento é realizado por irradiação de micro-ondas. Além disso, na síntese das δ -lactonas **16** foram realizadas quatro etapas reacionais de maneira *one-pot*, da forma que os intermediários **17**, **18** e **19** não precisaram ser isolados e somente as δ -lactonas **16** (Esquema 8) foram purificadas através de cromatografia em coluna. Em comparação com a síntese por etapas, na síntese *one-pot* são necessários menos procedimentos de tratamento reacional e purificação de compostos, o que diminui consideravelmente a geração de resíduos, contemplada no primeiro princípio da química verde, o princípio da prevenção.

A química de compostos 1,3-dicarbonilados e de derivados dos adutos de MBH foi explorada pelos grupos de Batra e Kim para síntese de heterociclos oxigenados e nitrogenados, respectivamente. Batra e colaboradores reportaram a síntese das α -metileno δ -lactonas **20** (Esquema 9)²⁵ aplicando a reação de substituição nucleofílica entre os acetatos alílicos **7** e a 2,4-pentandiona (**21**) na presença de DABCO (**3**), que forneceu o intermediário alilado **22** (produto S_N2'). Posteriormente, reações de saponificação, redução e ciclização conduziram às lactonas **20**. No trabalho de Kim e colaboradores,²⁶ a reação de substituição nucleofílica entre o acetato alílico fenil substituído **7a** e o acetoacetato de etila (**15**), gerou o intermediário alilado **17a** (produto S_N2) com rendimento de 77%. O intermediário **17a** foi tratado com excesso de acetato de amônio em refluxo de ácido acético e, após 15 horas, obteve-se a 2-piridinona **23** via formação de enamina, ciclização e isomerização.



Esquema 9. Síntese das α -metileno δ -lactonas **20** e da 2-piridinona **23**.

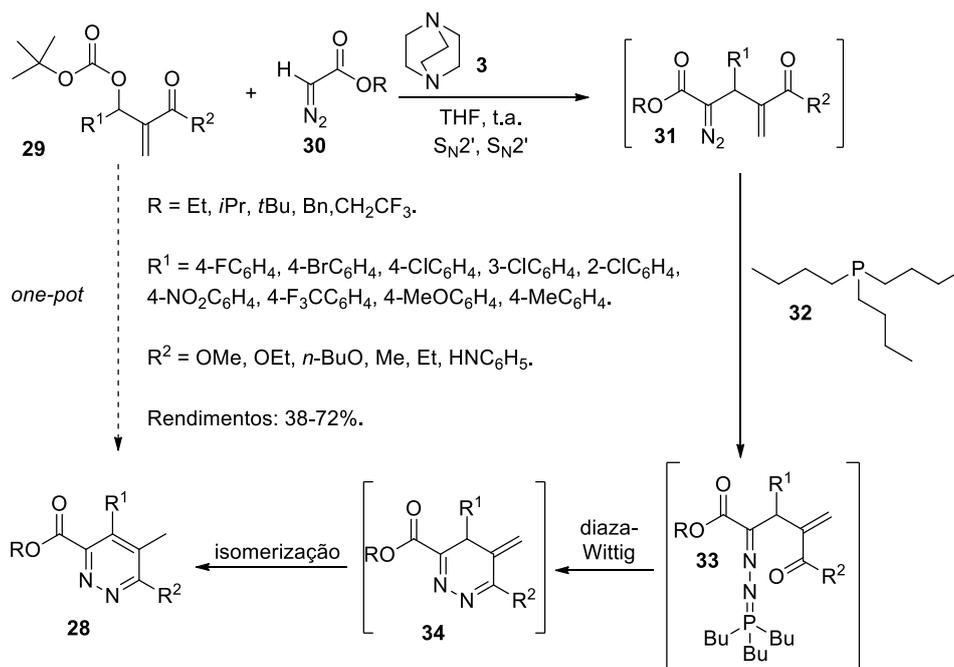
Em outro trabalho de Kim e colaboradores, os acetatos alílicos **24** (derivados do acrilato de etila) foram utilizados como precursores das ciclohexanodionas **25**, que foram obtidas na forma enólica. A reação de substituição nucleofílica entre o acetato **24** e a 2,4-pentandiona (**21**) formou o intermediário alílico de **26**, que sofreu desacetilação após aquecimento e gerou o ceto éster **27**. O tratamento de **27** com LiHMDS em THF conduziu as ciclohexanodionas **25** na forma enólica em rendimentos moderados a bons (Esquema 10).²⁷



R = aril, Rendimentos: 51-71%

Esquema 10. Síntese das ciclohexanodionas **25** na forma enólica.

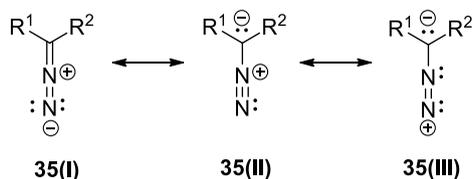
A síntese de piridazinas **28** foi realizada com a combinação da química de MBH e de compostos diazo (Esquema 11). Na primeira etapa ocorreu a reação de substituição nucleofílica entre o carbonato de MBH **29** e o diazo **30** na presença de DABCO (**3**), gerando, *in situ*, o intermediário diazo alilado **31** após sucessivas reações do tipo S_N2' (ver Esquema 5, página 21). Em seguida, adicionou-se ao meio reacional tributilfosfina (**32**) e o intermediário **31** foi convertido no iminofosforano **33**, que espontaneamente sofreu reação de diaza-Wittig intramolecular fornecendo o intermediário ciclizado **34**, precursor da piridazina **28** após isomerização.²⁸



Esquema 11. Síntese das piridazinas **28**.

{1.2} COMPOSTOS α -DIAZO CARBÔNICOS

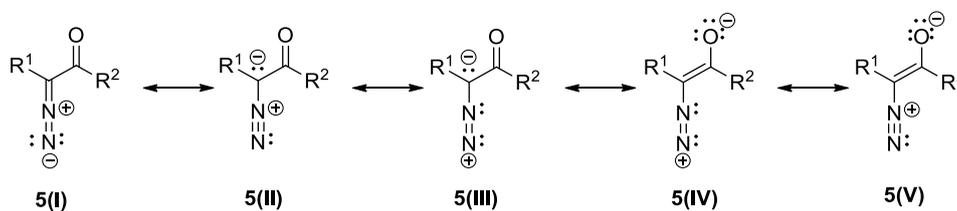
O grupo funcional diazo apresenta estrutura dipolar, como mostrado nas estruturas de ressonância do diazo **35** ilustradas no Esquema 12. Os substituintes R^1 e R^2 têm influência na estabilidade dos diazo compostos, sendo que substituintes retiradores de elétrons estabilizam a carga negativa do carbono do grupo diazo.



Esquema 12. Estruturas de ressonância do grupo funcional diazo.

De modo geral, os compostos diazo alifáticos são moléculas instáveis, uma vez que a carga negativa do carbono do grupo diazo não é estabilizada pelos substituintes. Esses compostos são comumente utilizados *in situ* e preparados por métodos mais elaborados, frequentemente com uso de baixas temperaturas.²⁹

Já os compostos α -diazocarbonílicos **5** são mais estáveis devido a conjugação da carga negativa do carbono do grupo funcional diazo com o oxigênio da carbonila, como apresentado nas estruturas canônicas IV e V no Esquema 13. Essas moléculas são preparadas por métodos mais simples e utilizadas na síntese de compostos estruturalmente complexos.^{16,29}

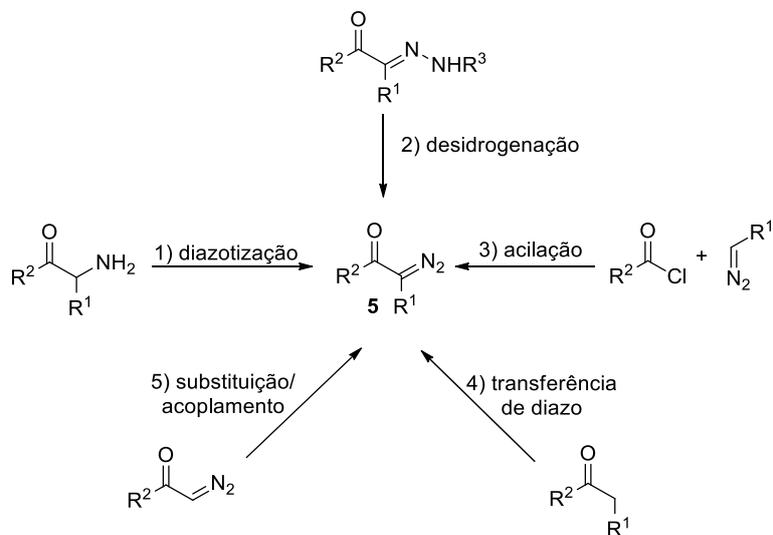


Esquema 13. Estruturas de ressonância de compostos α -diazocarbonílicos **5**.

{1.2.1} PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBÔNICOS

A versatilidade e a ampla aplicação sintética de compostos α -diazocarbonílicos (Esquema 2, página 19) refletem-se no grande número de estudos envolvendo a preparação dessa classe de compostos.^{16,30-32} Embora diversos métodos para obtenção de compostos α -diazocarbonílicos tenham sido reportados na literatura, a preparação desses compostos ainda é uma área de pesquisa ativa, principalmente com relação à segurança dos métodos sintéticos, buscando-se minimizar os riscos de manipulação dos reagentes e obter novas moléculas dessa classe utilizando reações quimiosseletivas. Dentre esses métodos se destacam: 1) diazotização,

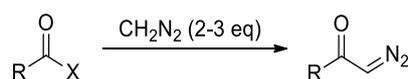
2) desidrogenação de hidrazonas, 3) acilação de diazo alcanos, 4) transferência de diazo e 5) substituição e acoplamento (Esquema 14).¹⁶



Esquema 14. Rotas clássicas para obtenção de compostos α -diazo carbonílicos 5.

A diazotização (rota 1, Esquema 14) é um método ainda utilizado, mas não foram reportadas inovações recentes nas condições reacionais. Os métodos de desidrogenação de hidrazonas (rota 2), acilação de diazo alcanos (rota 3) e transferência de diazo (rota 4), por sua vez, continuam a evoluir e novos reagentes e procedimentos são investigados. Reações de substituição e acoplamento (rota 5, Esquema 14) no carbono do grupo funcional diazo conduzem a um produto com a retenção do grupo diazo.¹⁶

A acilação do diazometano é a rota mais utilizada para obtenção de diazo cetonas terminais e é conhecida como reação de Arndt-Eistert (Esquema 15). Existem exemplos do uso de outros diazo alcanos, mas o composto mais utilizado é o diazometano. O agente de acilação é um derivado de ácido carboxílico ativado, geralmente um haleto de acila ou anidrido. Apesar da toxicidade e do risco de explosão do gás diazometano, esse composto é utilizado em soluções diluídas em escala de laboratório e industrial.^{16, 33}

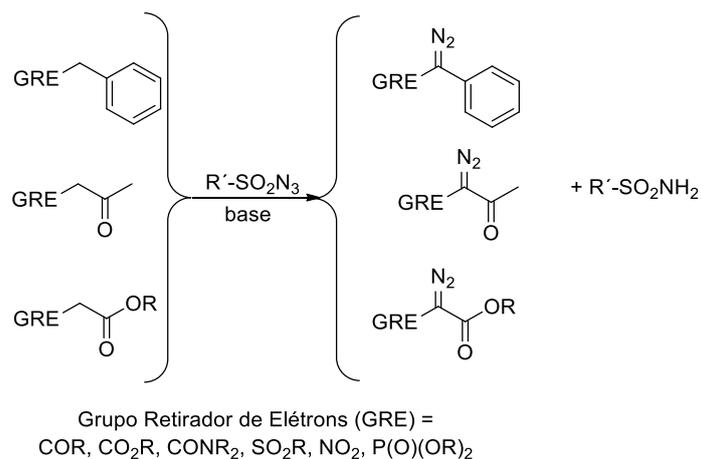


Esquema 15. Síntese de diazo cetonas terminais pela reação de acilação do diazometano.

A geração de diazometano em processos contínuos aumenta a segurança na síntese de diazo cetonas em escala de laboratório. O uso de técnicas de fluxo contínuo evita a destilação e

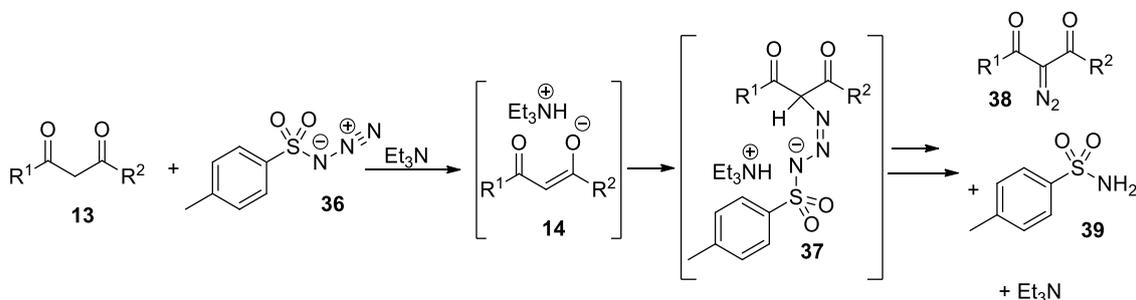
a manipulação de grandes quantidades de diazometano, reduzindo assim os riscos de explosões e longos tempos de exposição.^{31,33}

A reação de transferência de diazo (rota 4, Esquema 14) é amplamente utilizada para a obtenção de compostos α -diazocarbonílicos e pode ser aplicada para uma série de compostos carbonilados que apresentam grupo metileno ativado. Essa reação geralmente é realizada utilizando-se uma sulfonil azida como reagente de transferência de diazo e uma base como catalisador (Esquema 16).¹⁶



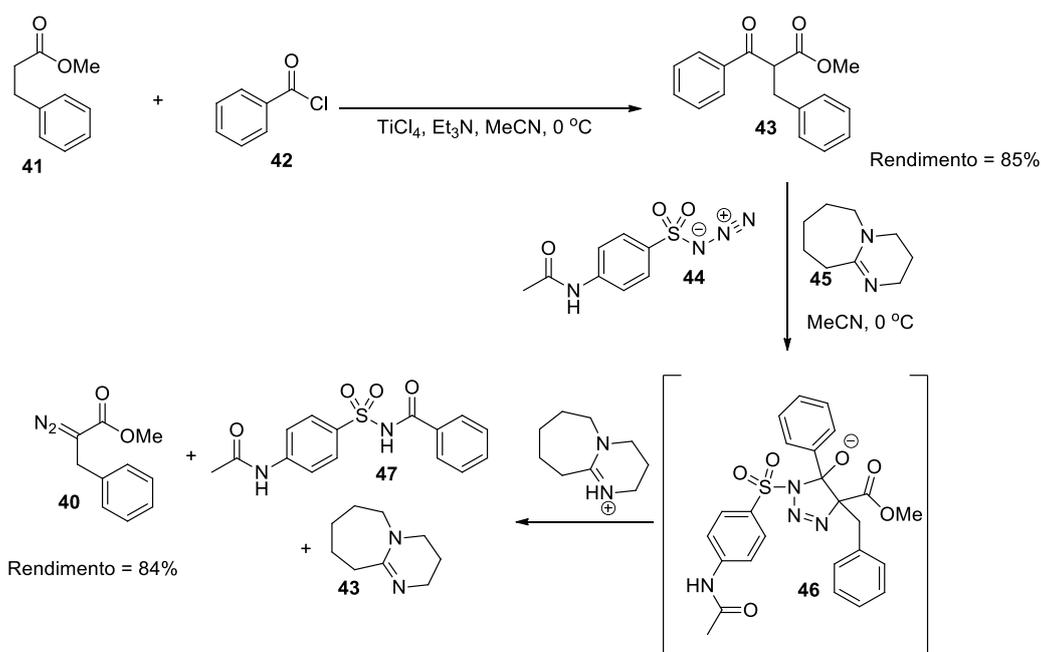
Esquema 16. Reações de transferência de diazo.

O método clássico, desenvolvido por Regitz, utilizou os compostos 1,3-dicarbonílicos **13** como substratos, trietilamina como catalisador e *p*-toluenossulfonil azida (**36**) como reagente de transferência de diazo³⁴ (Esquema 17). A desprotonação de **13** gerou o enolato **14**, que, em seguida, realizou um ataque nucleofílico ao nitrogênio terminal da *p*-toluenossulfonil azida (**36**) formando o intermediário **37**. A decomposição de **37** regenera o catalisador básico e conduz aos produtos 2-diazo-1,3-dicarbonílicos **38** e a sulfonamida **39**.



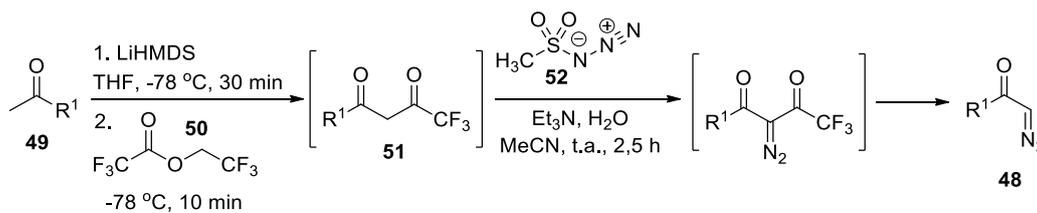
Esquema 17. Reação de transferência de diazo pelo método de Regitz.

Compostos carbonilados simples, que não possuem grupos retiradores de elétrons adicionais na posição β , também podem ser convertidos em seus diazos correspondentes, desde que sejam previamente transformados em intermediários ativados que sofrem reação de transferência de diazo.¹⁶ Por exemplo, para a síntese do diazo éster **40** foi necessário primeiramente realizar a benzoilação do 3-fenilpropanoato de metila (**41**) utilizando cloreto de benzoíla (**42**) para gerar o intermediário ativado **43**, uma vez que **41** é pouco reativo frente ao reagente de transferência de diazo **44**. Já o β -ceto éster **43**, produto da reação de benzoilação, reagiu facilmente com a *p*-acetamidobenzenossulfonil azida (ABS_N₃, **44**), sob catálise básica de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, **45**), e formou o intermediário cíclico triazolina **46**. A fragmentação de **46**, após o reestabelecimento da dupla ligação C=O do grupo ceto e das clivagens da ligação carbono-carbono (carbono cetônico e o carbono α) e da ligação nitrogênio-nitrogênio (ligação simples), gerou o diazo éster **40** e a sulfonil amida benzoilada **47** (Esquema 18).³⁵



Esquema 18. Síntese do diazo éster **40** a partir de reação de transferência de diazo com clivagem acílica.

De maneira semelhante, foram preparadas as diazo cetonas **48**: inicialmente, a condensação de Claisen entre as cetonas **49** e o 2,2,2-trifluoroetanoato de 2,2,2-trifluoroetila (**50**), em meio fortemente básico a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, gerou o intermediário ativado **51** *in situ* (Esquema 19). Em seguida, foi adicionado 1,5 equivalentes de metanossulfonil azida (**52**) em solução de acetonitrila contendo água e trietilamina. A reação foi conduzida a temperatura ambiente durante 2,5 horas e após purificação por cromatografia em coluna foram obtidas as diazo cetonas **48**.³⁶



Esquema 19. Preparação das diazo cetonas **48**.

A *p*-toluenossulfonil azida (**36**) é o reagente transferidor de diazo mais utilizado e já demonstrou eficiência para a preparação de uma série de compostos diazo carbonílicos.^{34,37} Entretanto, esse reagente apresenta algumas desvantagens, como instabilidade térmica, sensibilidade ao impacto e risco de explosão, de forma que sua manipulação é considerada perigosa.^{29,30} Além disso, muitas vezes é difícil realizar a separação do produto diazo carbonílico de interesse e da *p*-toluenossulfonil amida formada como subproduto.³⁸

A busca por sulfonil azidas que possam substituir a *p*-toluenossulfonil azida (**36**) em reações de transferência de diazo é uma área de pesquisa que permanece ativa, sendo que uma série de reagentes de transferência de diazo alternativos já foram testados e se mostraram eficientes, citando-se: ABSN₃ (**44**),³⁵ metanossulfonil azida (**52**),^{36,39} trifluorometanossulfonil azida (**53**),⁴⁰ cloreto de 1-sulfonilazidoimidazólio (**54**)⁴¹ e cloreto de 2-azido-1,3-dimetilimidazolínio (**55**).⁴² As estruturas desses reagentes são apresentadas na Figura 1.

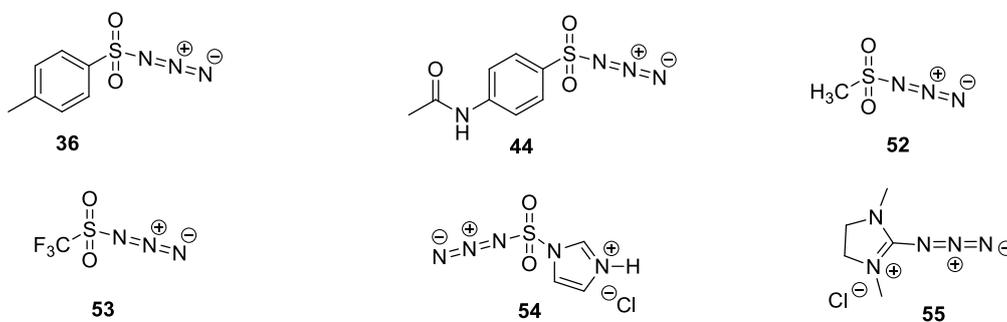


Figura 1. Reagentes de transferência de diazo.

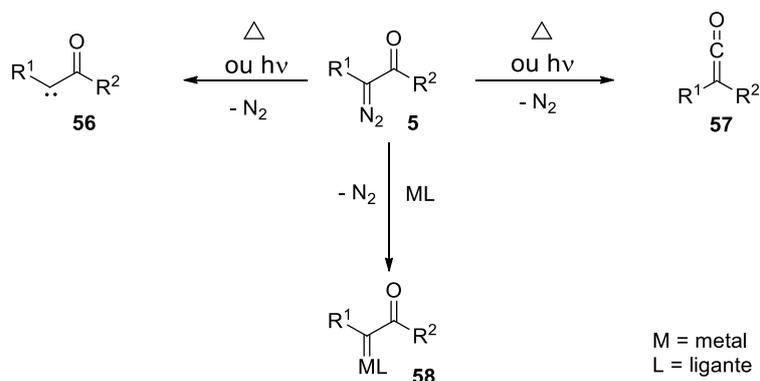
Assim como a *p*-toluenossulfonil azida (**36**), os reagentes de transferência de diazo metanossulfonil azida (**52**) e trifluorometanossulfonil azida (**53**) apresentam natureza explosiva e devem ser utilizados com cautela.^{41,43} Os sais de imidazólio **54** e imidazolínio **55** são mais estáveis e após a reação de transferência de diazo formam subprodutos solúveis em água.³¹ A principal desvantagem do uso do cloreto de 1-sulfonilazidoimidazólio (**54**) é a sua preparação, que requer uma mistura perigosa de cloreto de sulfurila e azoteto de sódio.⁴¹ A preparação do 2-azido-1,3-dimetilimidazolínio (**55**) também possui limitações práticas, pois o material de

partida cloreto de imidazolínio é sensível ao impacto e difícil de manusear, e o sal **55** não pode ser obtido na forma cristalina, por ser altamente higroscópico. Mudando-se o contra íon para hexafluorofosfato é possível obter o imidazolínio na forma de um sólido cristalino.^{42,44}

Vale ressaltar o uso da ABSN₃ (**44**) como reagente eficiente, prático e com boa relação custo/benefício para reações de transferência de diazo. Esse composto é um sólido de fácil preparação e manuseio, que possui vantagens em relação a *p*-toluenossulfonil azida (**36**), incluindo maior estabilidade e menor sensibilidade ao impacto, bem como a formação de um subproduto sulfonil amida facilmente separável do produto da reação.^{45,46}

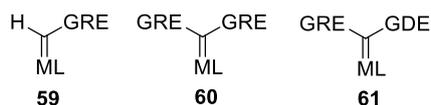
{1.2.2} REAÇÕES DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS

Os compostos α -diazó carbonílicos **5** liberam nitrogênio molecular e formam os carbenos **56** e cetenos **57** como intermediários sob condições térmicas ou fotoquímicas, ou ainda metalo-carbenóides **58** na presença de metais de transição (Esquema 20). Os carbenos **56** geralmente têm pouca aplicação sintética devido à falta de seletividade das suas transformações químicas, uma vez que essas espécies eletrofílicas são altamente reativas. Em contrapartida, os metalo-carbenóides **58** são intermediários que podem sofrer transformações químicas com elevada seletividade. Reações de compostos α -diazó carbonílicos **5** catalisadas por uma série de metais de transição são bastante exploradas em síntese orgânica.^{16,32,47}



Esquema 20. Formação de carbenos **56**, cetenos **57** e metalo-carbenóides **58**.

A reatividade dos metalo-carbenóides é influenciada por fatores eletrônicos e estéricos dos grupos vizinhos à ligação metal-carbeno, sendo os mesmos classificados como retirador **59**, retirador/retirador **60** e retirador/doador **61** (Figura 2).^{32,47}

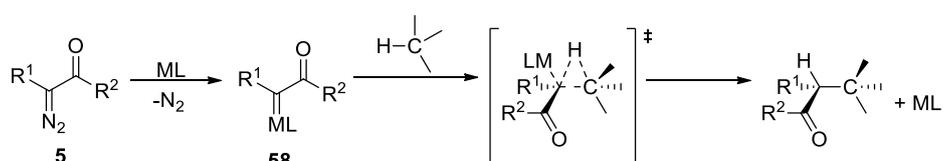


GRE = grupo retirador de elétrons
GDE = grupo doador de elétrons

Figura 2. Metalo-carbenóides **59**, **60** e **61**.

Apesar dos compostos diazo precursores dos metalo-carbenóides **59** e **60** serem estabilizados por grupos retiradores de elétrons, os metalo-carbenóides correspondentes **59** e **60** não são, pois o centro carbenóide é eletrofílico. De maneira geral, os metalo-carbenóides **59** e **60** são bastante reativos e exibem baixa seletividade em reações intermoleculares, sendo mais aplicados via reações intramoleculares. Já os metalo-carbenóides **61** têm o centro carbenóide estabilizado pelo grupo doador de elétrons, e podem sofrer reações seletivas tanto por via intermolecular quanto por via intramolecular.⁴⁷

A decomposição catalítica de compostos α -diazo carbonílicos gera metalo-carbenóides susceptíveis a diversas transformações químicas, como inserção na ligação X-H (X = C, O, N, S, P), reação de Büchner, migração de 1,2-hidreto, ciclopropanação, formação de ílideo, entre outras (ver Esquema 2, página 19). Reações de inserção na ligação C-H (Esquema 21) são características de metalo-carbenóides e são uma estratégia atraente para a síntese orgânica, pois permitem a formação de ligação carbono-carbono entre o carbono do centro metalo-carbenóide e um carbono C-H que não possui funcionalização e precisaria ser ativado (por exemplo, a partir de introdução e remoção de grupos funcionais) para sofrer transformações frente a reagentes convencionais da química orgânica.^{32,48}

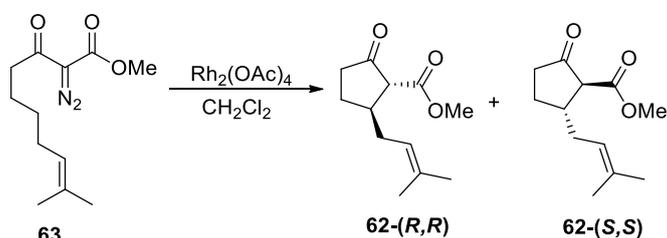


Esquema 21. Mecanismo para inserção do metalo-carbenóide **58** em uma ligação C-H.

A quimio, regio- e enantiosseletividade são desafios em reações de inserção C-H de metalo-carbenóides. Embora a estabilidade e a reatividade dos metalo-carbenóides seja influenciada por fatores estéricos e eletrônicos dos substituintes presentes nos compostos α -diazo carbonílicos que são seus precursores, a natureza dos ligantes e do catalisador metálico também são cruciais na seletividade dessas reações, sendo os complexos de dirródio(II) os mais estudados em reações de inserção C-H.³²

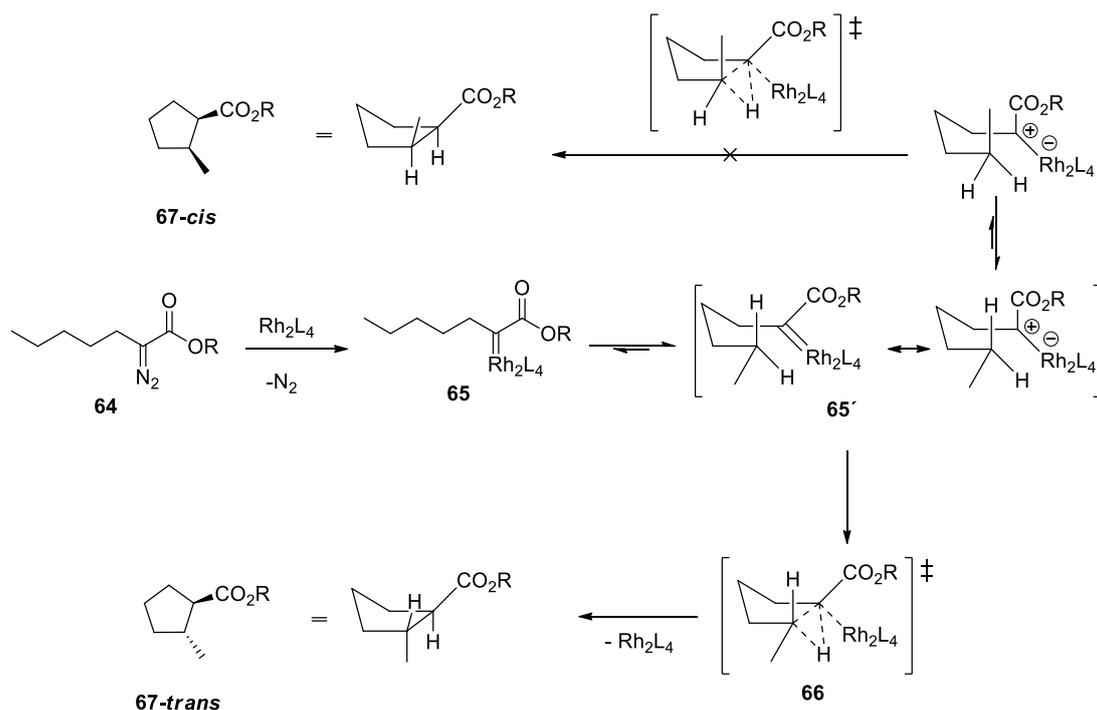
As reações intramoleculares de inserção na ligação C-H geralmente são regioseletivas e conduzem a produtos cíclicos de 5 membros, embora a formação de anéis de 6 e 4 membros⁴⁹⁻⁵¹ também seja relativamente comum. A formação de anéis de 5 membros a partir de reações intramoleculares de compostos α -diazó dicarbonílicos tem sido bastante explorada em síntese orgânica.^{47,48}

Em 1982, foi reportada a preparação das ciclopentanonas 2,3-substituídas **62** a partir da decomposição catalítica do α -diazó- β -ceto éster **63** na presença de acetato de ródio dimérico. A reação intramolecular de inserção na ligação C-H catalisada por acetato de ródio(II) dimérico foi diastereosseletiva e as ciclopentanonas *trans* **62-(R,R)** e **62-(S,S)** foram obtidas como uma mistura racêmica(Esquema 22).⁵²



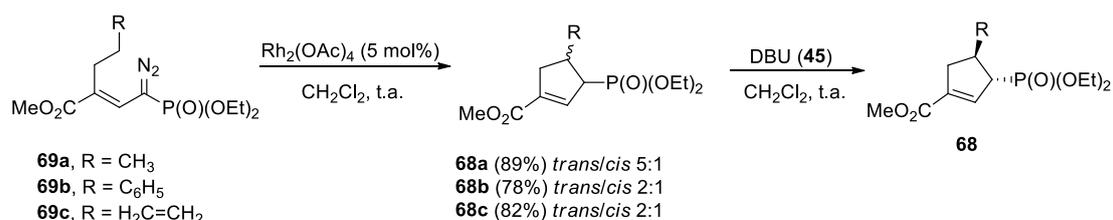
Esquema 22. Síntese racêmica das ciclopentanonas **62**.

Taber e colaboradores reportaram a construção de diversos ciclopentanos com diastereosseletividade *trans*. Nesse trabalho, com suporte de resultados experimentais e cálculos computacionais, foi proposto um mecanismo que explica a diastereosseletividade *trans* e a preferência para formação de anéis de 5 membros a partir de α -diazó ésteres via reações intramoleculares de inserção na ligação C-H (Esquema 23). Após o tratamento do α -diazó éster **64** com catalisador de ródio ocorre a liberação de nitrogênio molecular e a formação do metalocarbenóide **65**, que se encontra majoritariamente na forma do confômero mais estável **65'**. A reação de inserção C-H ocorre através do estado de transição de menor energia **66** em formato de cadeira, no qual a ligação C-H está alinhada com a ligação C-Rh. O par de elétrons da ligação C-H forma a nova ligação C-C ao mesmo tempo que o par de elétrons da ligação C-Rh forma a nova ligação C-H, gerando o ciclopentano **67- trans** como uma mistura racêmica e liberando o catalisador de ródio.⁵³



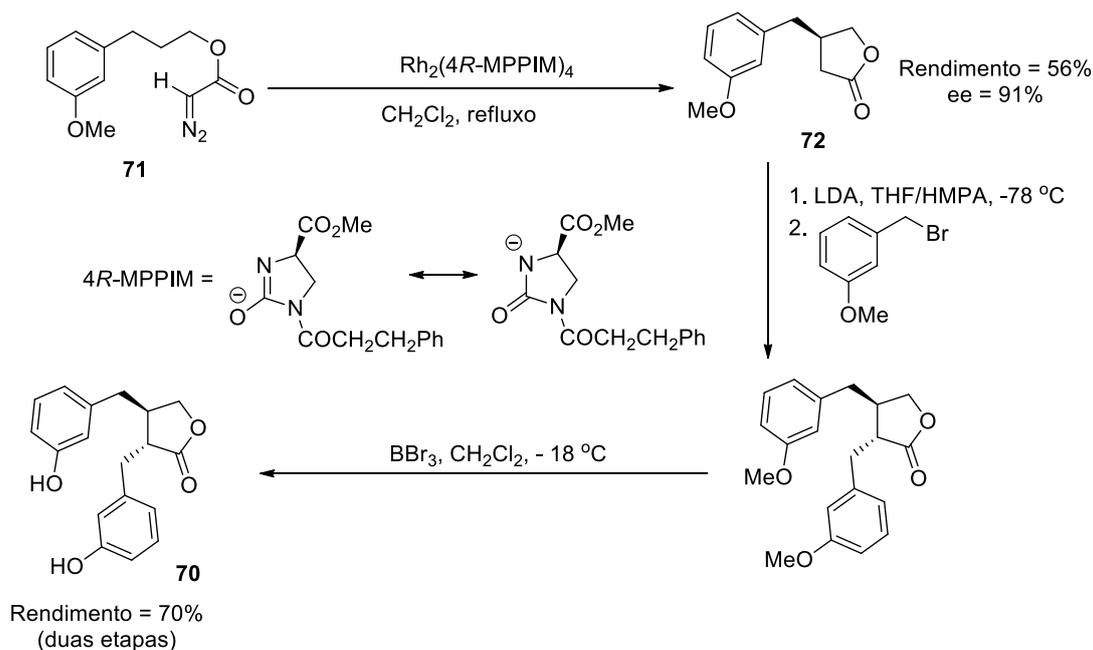
Esquema 23. Mecanismo da reação intramolecular de inserção na ligação C-H diastereosseletiva.

Também foi reportada na literatura a construção diastereosseletiva de ciclopentenos *trans* **68** a partir da reação intramolecular de inserção na ligação C-H dos vinil diazofosfonatos **69** catalisada por $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (Esquema 24). Observou-se moderada diastereosseletividade para a formação dos ciclopentenos *trans*, entretanto foi possível deslocar o equilíbrio da mistura de diastereoisômeros no sentido de formação do isômero *trans* após a adição de DBU (**45**).⁵⁴



Esquema 24. Síntese dos ciclopentenos **68** a partir dos vinil diazofosfonatos **69**.

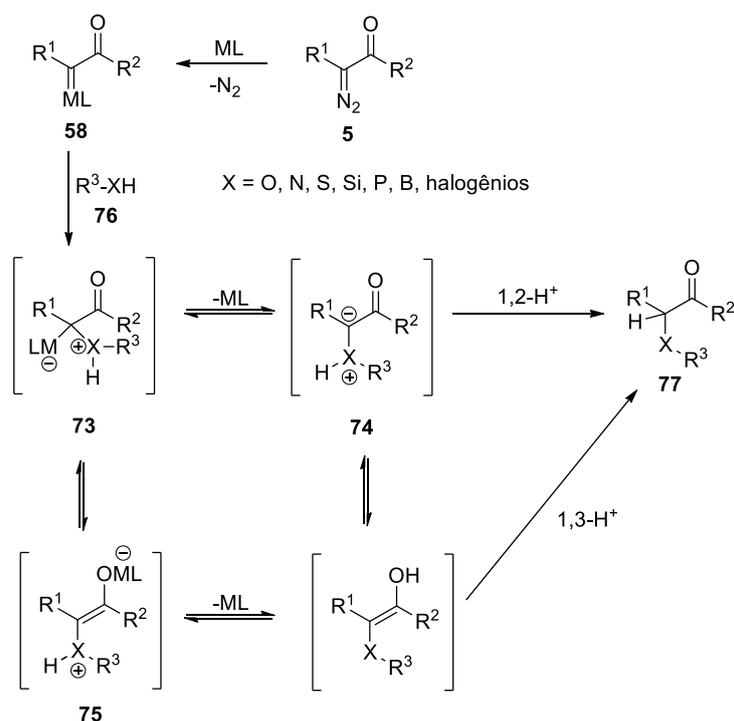
A síntese da (-)-enterolactona (**70**) foi realizada por Doyle e colaboradores⁵⁵ e a etapa chave desta rota sintética é a reação intramolecular de inserção na ligação C-H do diazo éster **71** catalisada pelo $\text{Rh}_2(4R\text{-MPPIM})_4$, que formou a γ -lactona **72** de maneira enantio- e regioseletiva (Esquema 25). Em seguida, reações de benzilação e desmetilação geraram a (-)-enterolactona (**70**).



Esquema 25. Síntese da (-)-enterolactona (**70**).

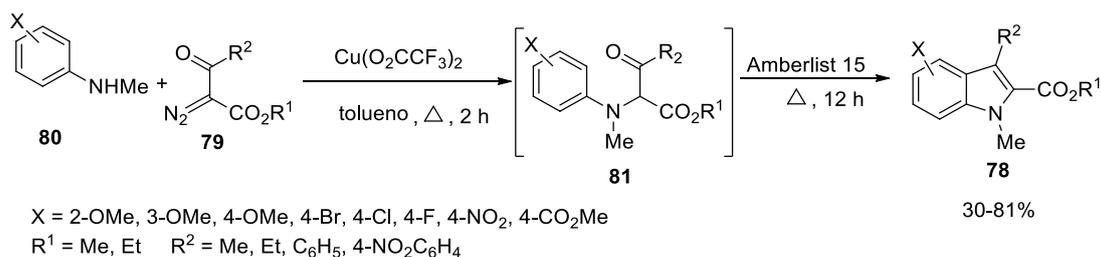
Reações de inserção de carbenos e carbenóides derivados de compostos α -diazo carbonílicos em ligações X-H (X = O, N, S, Si, P, B, halogênios) são uma estratégia interessante para formação de ligações carbono-heteroátomo, presentes em uma série de moléculas de origem natural e sintética.^{56,57}

O mecanismo geral mais aceito para as reações de inserção X-H catalisadas por metais de transição envolve a formação dos íldeos em equilíbrio **73**, **74** e **75** a partir da reação dos metalo-carbenóides **58** com o heteroátomo da molécula **76**; o produto de inserção **77** é formado após transferência 1,2 ou 1,3 de próton (Esquema 26).³² Dependendo das condições outros mecanismos são possíveis, como a inserção de carbenos livres **56** sob condições térmicas ou fotoquímicas.¹⁶



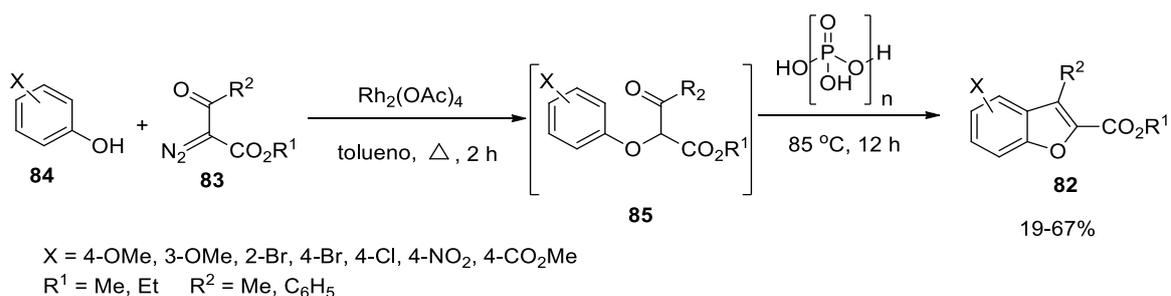
Esquema 26. Mecanismo geral de reações de inserção X-H entre os metal-carbenóides **58** e o substrato **76**.

Honey e colaboradores reportaram a síntese dos indóis **78** de maneira *one-pot* a partir dos α -diazó- β -ceto ésteres **79**. A inserção dos carbenos oriundos de **79** na ligação N-H das anilinas **80** catalisada pelo trifluoroacetato de cobre(II) formou os intermediários α -amino- β -ceto ésteres **81**, que após tratamento com resina ácida de troca iônica sofreram ciclização formando os produtos **78** (Esquema 27).⁵⁸



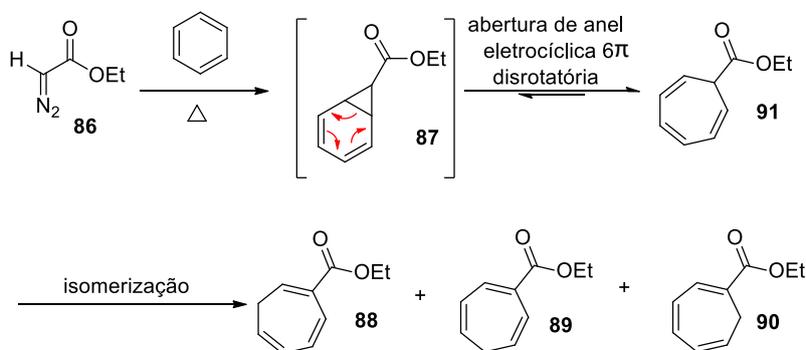
Esquema 27. Síntese *one-pot* dos indóis **78**.

Os benzofuranos **82** foram sintetizados de maneira semelhante aos indóis **78**: a decomposição dos α -diazó- β -ceto ésteres **83** na presença de acetato de ródio(II) dimérico resultou na inserção de carbeno na ligação O-H dos fenóis **84** com formação dos éteres **85**, que sofreram ciclização com a adição de ácido polifosfórico (Esquema 28).⁵⁸



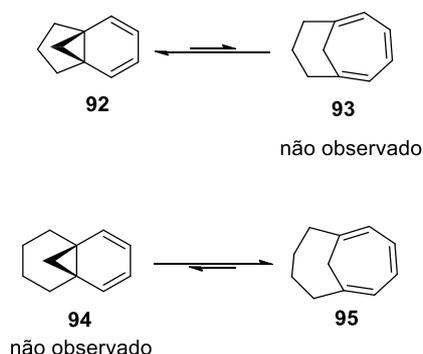
Esquema 28. Síntese *one-pot* dos benzofuranos **82**.

A reação de Büchner é uma das mais antigas transformações de compostos α -diazocarbonílicos e tem sido alvo de diversos estudos até os dias atuais.^{16,59} Essa reação foi primeiramente reportada por Büchner e Curtius a partir de investigações da termólise do diazoacetato de etila (**86**) em benzeno (Esquema 29).⁶⁰ Embora Büchner tenha originalmente proposto que o produto da reação seria o norcaradieno **87**, estudo posterior de Doering e colaboradores,⁶¹ utilizando técnicas de ressonância magnética nuclear (RMN), caracterizou uma mistura de cicloheptatrienos **88**, **89** e **90** como produtos da reação de Büchner. Atualmente sabe-se que o norcaradieno **87** conduz ao cicloheptatrieno **91** após abertura de anel eletrocíclica 6π disrotatória e que essas espécies estão em equilíbrio que favorece o cicloheptatrieno **91**.⁶² Sob condições térmicas o cicloheptatrieno **91** é convertido em seus isômeros **88**, **89** e **90**.^{59,63}



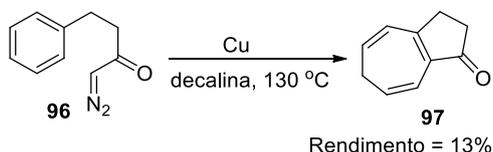
Esquema 29. Reação de Büchner.

Em alguns casos, fatores estéricos e eletrônicos podem alterar o equilíbrio norcaradieno-cicloheptatrieno e favorecer o norcaradieno que pode até ser isolado.^{64,65} Por exemplo, Vogel e colaboradores estudaram duas reações de equilíbrio norcaradieno-cicloheptatrieno utilizando técnicas de RMN: no sistema de dez átomos de carbono o norcaradieno **92** predomina sobre o cicloheptatrieno **93**, já no sistema análogo de onze átomos o norcaradieno **94** não foi detectado e o equilíbrio favorece o cicloheptatrieno **95** (Esquema 30).⁶⁶



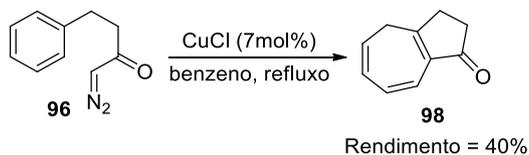
Esquema 30. Fatores estéricos envolvidos no equilíbrio do sistema norcaradieno-cicloheptatrieno.

As primeiras aplicações sintéticas da reação de Büchner, empregando condições térmicas ou fotoquímicas, foram marcadas por baixos rendimentos e formação de produtos isoméricos de difícil separação.⁵⁹ A aplicabilidade sintética da reação de Büchner aumentou com o uso de metais de transição como catalisadores, levando a reações mais seletivas. Em 1970, Julia e colaboradores foram os primeiros a reportar uma reação de Büchner intramolecular, nesse trabalho a α -diazocetona **96** foi convertida na dihidroazulenona **97** (regioisômero mais estável) na presença de cobre metálico sob aquecimento (Esquema 31).⁶⁷ Apesar do baixo rendimento e da condição drástica empregada, a utilidade sintética da reação para construção de bicíclios fundidos de 5 e 7 membros pôde ser demonstrada.¹⁶



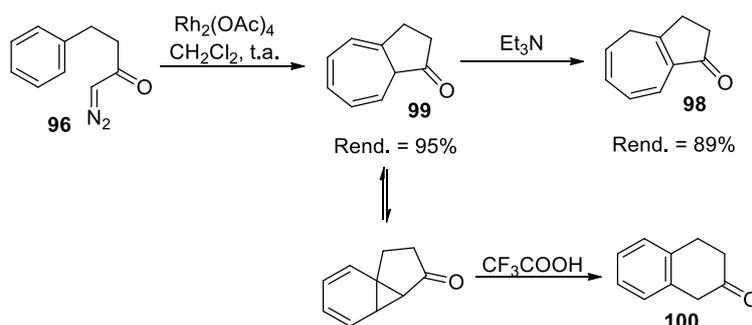
Esquema 31. Reação de Büchner intramolecular catalisada por cobre.

Em 1973 foi realizada a decomposição catalítica da α -diazocetona **96** utilizando cloreto de cobre(I) e a dihidroazulenona **98** foi obtida com 40% de rendimento após reação de Büchner intramolecular seguida de isomerização (Esquema 32).⁶⁸



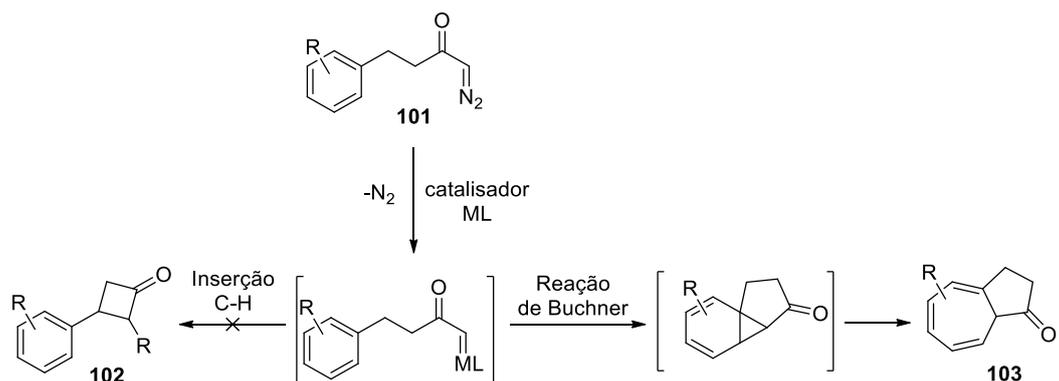
Esquema 32. Reação de Büchner intramolecular catalisada por cloreto de cobre.

Já a reação de Büchner intramolecular da diazo cetona **96** catalisada por acetato de ródio(II) dimérico em diclorometano à temperatura ambiente forneceu o produto cinético cicloheptatrieno **99** (Esquema 33), que anteriormente já havia sido detectado por RMN, mas sofreu isomerização para **98** nas tentativas de purificação. Na presença de quantidades catalíticas de trietilamina, o cicloheptatrieno **99** é convertido no seu isômero **98**. Em contrapartida, a adição de ácido trifluoroacético promove o rearranjo de **99** que se converte na dihidronaftalona **100**.⁶⁹

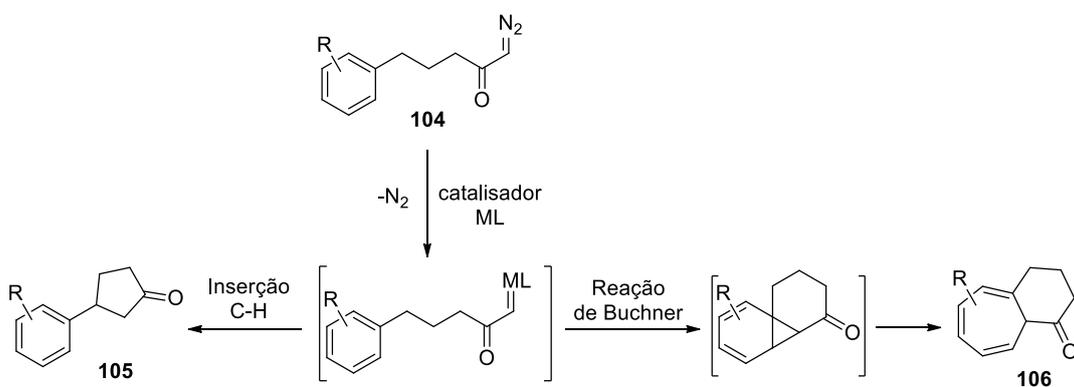


Esquema 33. Reação de Büchner intramolecular em condições cinéticas e reações de isomerização em condições básica e ácida.

Após o advento de catalisadores de ródio e melhorias na seletividade das reações de Büchner, a desaromatização e expansão de anéis aromáticos utilizando carbenóides derivados de compostos diazo se consolidou como uma estratégia atraente em síntese orgânica. Há particular interesse em reações de Büchner intramoleculares que conduzam a anéis bicíclicos fundidos de 7 e 5 membros, pois diversos produtos naturais derivados de sesquiterpenos apresentam esse núcleo biciclo[5.3.0]decano em suas estruturas.^{12,16,59,70} Além disso, substratos que formam anéis fundidos de 7 e 5 membros (com 3 átomos separando o anel aromático do carbono do grupo diazo), como a α -diazocetona **101**, geralmente não sofrem reações paralelas de inserção na ligação C-H (geração de um anel de 4 membros, como **102**), fornecendo apenas o produto da reação de Büchner **103** (Esquema 34). Já substratos como a α -diazocetona **104**, que tem 4 átomos separando o núcleo aromático do carbono do grupo diazo, são mais propensos a sofrerem reações paralelas de inserção C-H, pois nesse caso é possível a formação de anel de 5 membros e o produto de inserção **105** compete com o produto da reação de Büchner **106** (Esquema 35).^{16,59}



Esquema 34. Aplicação da reação de Büchner intramolecular para construção de biciclos fundidos de 7 e 5 membros.

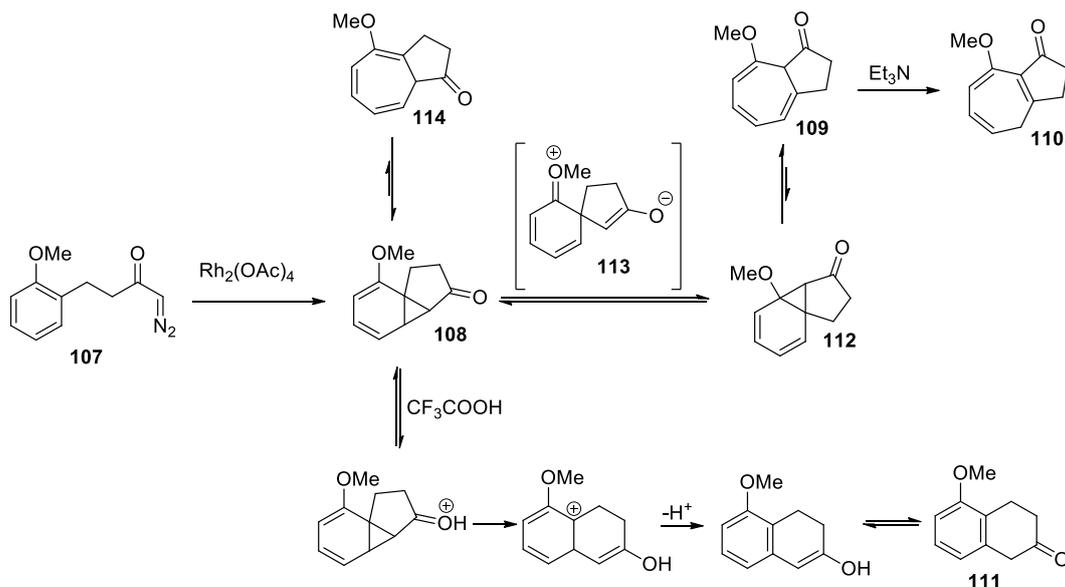


Esquema 35. Aplicação da reação de Büchner intramolecular para construção de biciclos fundidos de 7 e 6 membros.

A versão intramolecular da reação de Büchner tolera uma variedade de substituintes no anel aromático, mas como metalo-carbenóides e carbenóides são espécies eletrofílicas, substratos que apresentam substituintes doadores de elétrons no anel aromático são mais propensos a sofrerem reação de Büchner do que substratos que possuem grupos retiradores de elétrons.^{16,59} Para substratos com substituintes na posição *orto*, a reação de ciclopropanação (formação do norcaradieno) ocorre na posição mais distante do substituinte, ou seja, na ligação 1,6 do anel e não na ligação 1,2.⁷¹ Por outro lado, outros trabalhos sugerem o ataque do metalo-carbenóide na ligação 1,2 do anel e existem alguns debates na literatura com relação ao efeito diretivo do substituinte *o*-metóxi.⁷²

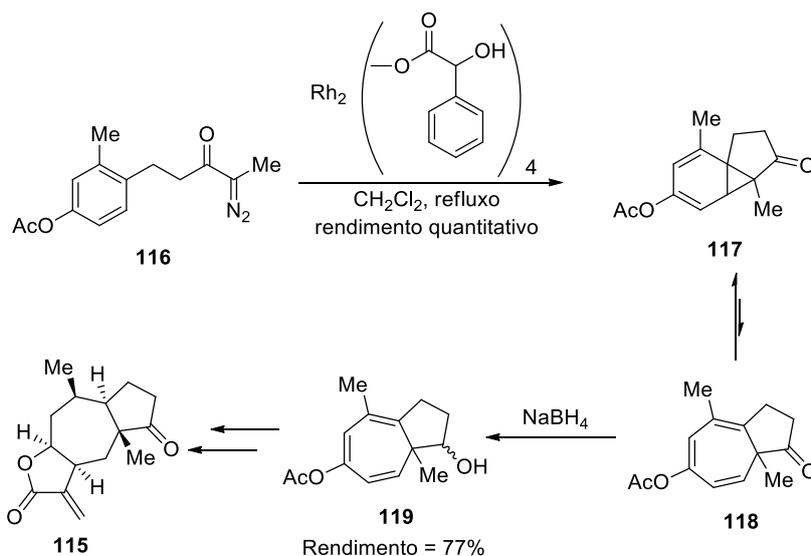
Manitto e colaboradores reinvestigaram a decomposição catalítica da 1-diazo-4-(2-metoxifenil)butan-2-ona (**107**) via reação de Büchner utilizando técnicas espectroscópicas. A reação da diazocetona **107** com acetato de ródio(II) dimérico gerou uma mistura contendo o norcaradieno **108** e a azulenona **109**. O tratamento de **109** com trietilamina formou a azulenona conjugada **110** e a adição de ácido trifluoroacético a uma solução de **109** ou mistura de **108** e

109 levou a formação da dihidronaftalenona **111** (Esquema 36). Para explicar os resultados foi proposto que a decomposição catalítica de **107** gerou majoritariamente o norcaradieno **108** e possivelmente, em menor extensão, o norcaradieno **112**. Porém o composto **108** é lentamente convertido no isômero **112**, que rapidamente forma a azulenona **109**. O intermediário chave envolvido na conversão de **108** em **112** é o spiro **113**. Já o equilíbrio envolvendo o norcaradieno **108** e a azulenona **114** encontra-se deslocado no sentido de **108**, uma vez que a azulenona **114** não foi detectada e a dihidronaftalenona **111** foi obtida a partir do norcaradieno **108**.⁷³



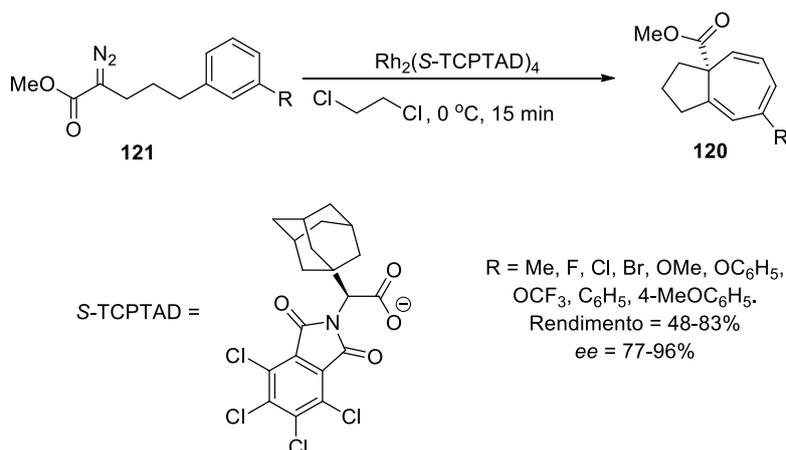
Esquema 36. Estudo mecanístico da reação de Büchner intramolecular da diazocetona **107**.

Para demonstrar a aplicabilidade da reação de Büchner para síntese de produtos naturais, McKervey e Kennedy reportaram a síntese do (\pm)-confertin A (**115**). A decomposição da α -diazocetona **116** catalisada por mandelato de ródio(II) produz quantitativamente uma mistura do norcaradieno **117** e da azulenona **118** (Esquema 37). Apesar do norcaradieno **117** ser o componente majoritário da mistura, a redução seletiva da azulenona **118** com borohidreto de sódio possibilitou o isolamento do intermediário **119**, posteriormente convertido no (\pm)-confertin A (**115**) após múltiplas etapas.⁷⁴



Esquema 37. Aplicação da reação de Büchner na síntese do (±)-confertin A (**115**).

A construção enantiosseletiva dos biciclos de 5 e 7 membros fundidos **120** foi realizada a partir da reação de Büchner intramolecular dos δ -aril- α -diazó ésteres **121** na presença do catalisador quiral $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTAD})_4$ (Esquema 38). Nesse trabalho verificou-se que a posição do substituinte no anel aromático tem influência na quimiosseletividade, e que os δ -aril- α -diazó ésteres 3-substituídos **121** são substratos mais adequados para a reação de Büchner, pois têm menor tendência de sofrer a reação competitiva de migração de 1,2 hidreto.¹²

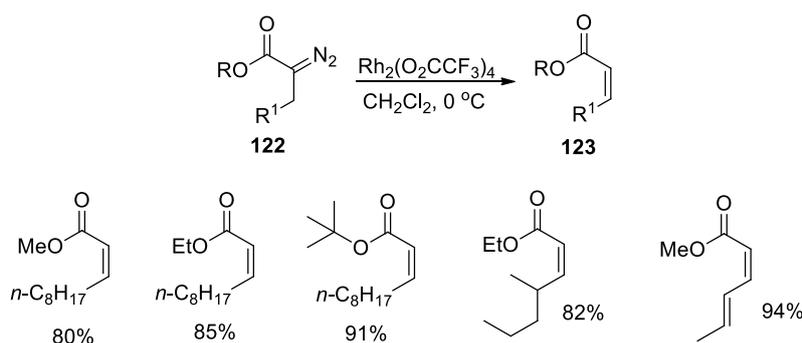


Esquema 38. Reação de Büchner intramolecular assimétrica.

Embora a reação de migração de 1,2-hidreto seja frequentemente reportada como uma reação paralela indesejada de compostos α -diazó carbonílicos,^{12,75} essa transformação pode ser aplicada na síntese de compostos carbonílicos α,β -insaturados.⁷⁶ Em alguns casos o produto de migração de 1,2-hidreto é formado exclusivamente, mas existem exemplos onde essa reação

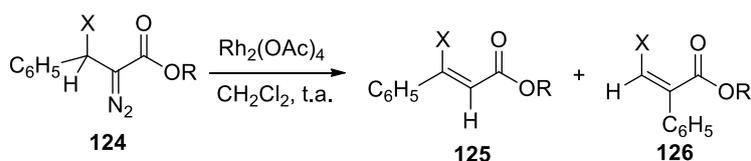
compete com outras transformações, como reação de Büchner, inserção na ligação C-H, ciclopropanação e rearranjo de Wolff.¹⁶

Taber e colaboradores demonstraram que os α -diazó ésteres **122**, quando tratados com o dímero do trifluoroacetato de ródio(II), geram os ésteres α,β -insaturados **123** com bons rendimentos e estereosseletividade Z (Esquema 39).⁷⁷ Liu e colaboradores reportaram a síntese de ésteres α,β -nsaturados **123** com excelentes rendimentos e diastereosseletividade utilizando ácido de lewis não metálico (trifenilmetil heptafluoroborato) como catalisador.¹⁴



Esquema 39. Reação de migração de 1,2-hidreto dos α -diazó ésteres **122**.

Dentre as reações de migração, geralmente a migração de 1,2-hidreto é predominante, mas migrações de outros grupos como alqui, aril e vinil também podem ocorrer. Efeitos eletrônicos e estéricos influenciam na regioseletividade de reações de migração e, como indicado no Esquema 40, variações na estrutura dos diazo ésteres **124** influenciaram na proporção dos produtos de migração de 1,2-hidreto **125** e de migração de 1,2-aril **126**.^{78,79}



Entrada	X	R	Proporção (%) 125/126
1	OH ou H	Et	100 / 0
2	HNCOCF ₃	Et	0 / 100
3	HNCOCF ₃	Me	0 / 100
4	HNCOCF ₃	<i>i</i> Pr	65 / 35
5	HNCOCF ₃	<i>t</i> Bu	100 / 0
6	HNCOCF ₃	Ph	2 / 98
7	HNCOCF ₃	2-ClPh	68 / 32

Esquema 40. Reações de migração de 1,2-hidreto e de 1,2-aril catalisadas por acetato de ródio(II) dimérico.

O substituinte X na posição β dos α -diazó ésteres **124** apresentou influência na regioseletividade das reações de 1,2-migração. Quando X é o grupo hidróxi (relativamente doador de elétrons por efeito mesomérico) é favorecida a migração de 1,2-hidreto (Esquema 40, Entrada 1). Já quando X é menos doador de elétrons, como o grupo acetamido, é favorecida a migração de 1,2-fenil (Entrada 2). Porém, o efeito estérico do grupo R é predominante ao efeito eletrônico de X. Nos casos onde R é o pequeno grupo metil ocorre a migração de 1,2-fenil (Entrada 3), mas quando R é substituído pelo grupo mais volumoso *iso*-propil o produto da reação de migração de 1,2-hidreto é o majoritário (Esquema 40, Entrada 4) e quando R é o grupo volumoso *terc*-butil ocorre exclusivamente migração de 1,2-hidreto⁷⁹ (Entrada 5).

De modo geral, catalisadores de ródio apresentam alta seletividade e eficiência nas transformações de compostos α -diazó carbonílicos, mas esses catalisadores têm como desvantagens a sua baixa disponibilidade e o seu elevado custo. Além dos catalisadores de ródio e cobre, que frequentemente são empregados na decomposição de compostos α -diazó carbonílicos,³² catalisadores de paládio,⁸⁰ prata,⁸¹ ferro⁸² e outros metais também têm sido aplicados com êxito. É importante ressaltar que tanto a natureza dos metais quanto dos ligantes dos catalisadores pode influenciar drasticamente o mecanismo e a seletividade das reações.⁷⁵

{2} JUSTIFICATIVAS

Compostos diazo^{16,47,69} e derivados dos adutos de MBH^{6-9,18,19} têm sido amplamente utilizados como intermediários em síntese orgânica, mas existem poucos métodos sintéticos que exploram simultaneamente a química dessas duas classes de compostos.^{28,83} A princípio, é possível realizar reações de transferência de diazo e incorporar o grupo funcional diazo em compostos derivados dos adutos de MBH, ou reagir um composto diazo previamente preparado com derivados dos adutos de MBH. Em ambos os casos, o produto resultante será uma molécula densamente funcionalizada com elevado potencial para aplicações em síntese, devido a versatilidade do grupo funcional diazo e à variedade de grupos funcionais presentes na molécula gerada.

Compostos carbocíclicos, como derivados do ciclopentano e do biciclo[5.3.0]decano, são frequentes alvos sintéticos devido à presença desses núcleos em diversos produtos naturais,^{70,84,85} bem como pelas suas aplicações na síntese de compostos farmacologicamente ativos.⁸⁶ Dessa forma, há a necessidade do desenvolvimento de métodos que forneçam esses tipos de compostos de maneira simples e eficiente, com seletividade e em concordância com os princípios da química verde.

Diante do exposto, neste trabalho pretende-se preparar compostos diazo a partir da reação de transferência de diazo empregando derivados de MBH como precursores. A reatividade desses compostos diazo funcionalizados será investigada com o intuito de desenvolver novos métodos sintéticos para obtenção de compostos cíclicos que apresentam o núcleo ciclopenteno e biciclo[5.3.0]decatrieno.

{3} OBJETIVOS

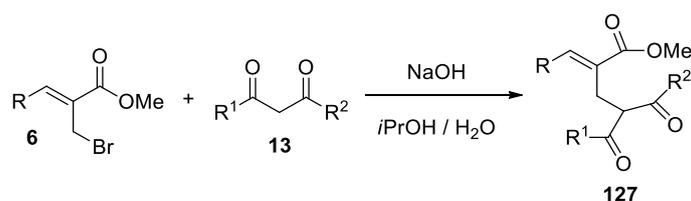
{3.1} Objetivo Geral

Neste trabalho busca-se obter derivado alílicos dos adutos de MBH susceptíveis à reação de transferência de diazo para gerar compostos diazo carbonílicos funcionalizados como intermediários sintéticos. Diferentes transformações dos compostos diazo, como reação de Büchner, reação de inserção na ligação C-H e migração de 1,2-hidreto, serão estudadas buscando-se o desenvolvimento de metodologias para síntese de carbociclos e dienos funcionalizados.

{3.2} Objetivos Específicos

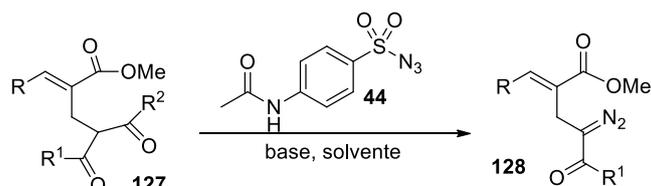
- Realizar a reação de MBH (Esquema 1, página 19) e converter os adutos de MBH **4** nos brometos alílicos **6** (Esquema 4, página 20);

- Realizar a reação de substituição nucleofílica entre os brometos alílicos **6** e os compostos 1,3 dicarbonilados **13** para obtenção do intermediário avançado **127** (Esquema 41);



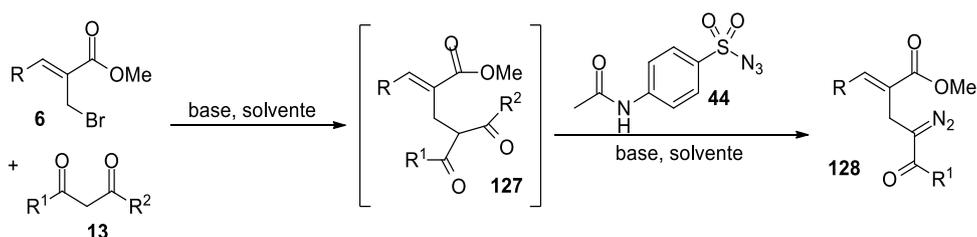
Esquema 41. Preparação dos intermediários avançados **127** a partir dos brometos alílicos **6** e dos compostos 1,3 dicarbonilados **13**.

- Preparar os compostos α -diazo carbonílicos **128** a partir da reação de transferência de diazo com clivagem acílica envolvendo *p*-acetamidobenzenossulfonil azida (**44**) e o intermediário **127** (Esquema 42);



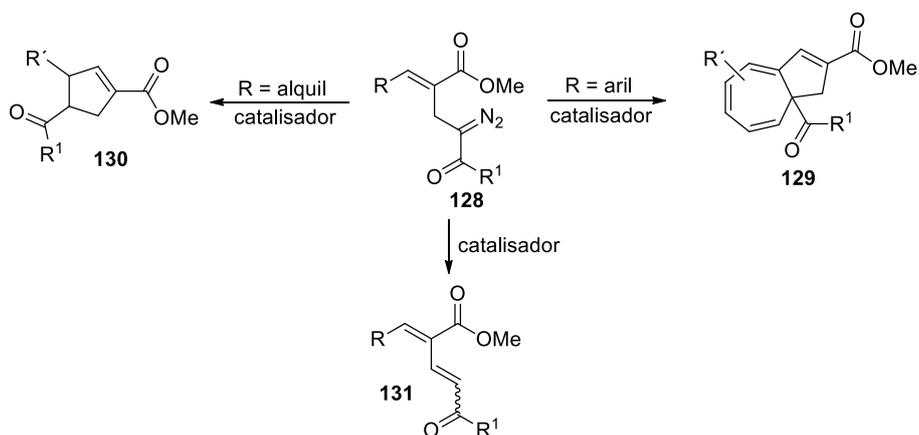
Esquema 42. Reação de transferência de diazo com clivagem acíclica.

- Adaptar as condições reacionais para realização das reações de substituição nucleofílica e transferência de diazo com clivagem acíclica de maneira *one-pot* (Esquema 43);



Esquema 43. Preparação *one-pot* dos compostos α -diazó carbonílicos **128** a partir dos brometos **6**.

- Estudar as reações de decomposição catalítica intramoleculares dos compostos α -diazó carbonílicos **128** com o intuito de obter os biciclos **129** via reação de Büchner (R = aril), os ciclopentenos **130** via inserção na ligação C-H (R = alquil) e os dienos **131** via migração de 1,2-hidreto (Esquema 44).



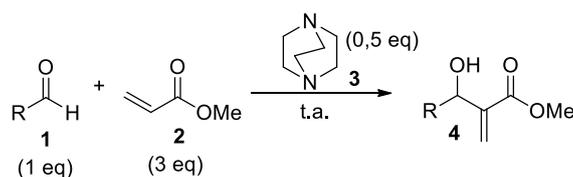
Esquema 44. Reações intramoleculares de Büchner, inserção na ligação C-H e migração de 1,2-hidreto.

{4} RESULTADOS E DISCUSSÃO

{4.1} PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MBH 4 E DOS BROMETOS ALÍLICOS 6

A preparação dos adutos de MBH **4**, precursores dos brometos alílicos **6**, foi realizada a partir da reação dos aldeídos **1** com acrilato de metila (**2**) catalisada por DABCO (**3**). Os produtos foram gerados sob condições simples e brandas com rendimentos bons a excelentes após tempos reacionais relativamente longos (Tabela 1).

Tabela 1. Reação de MBH



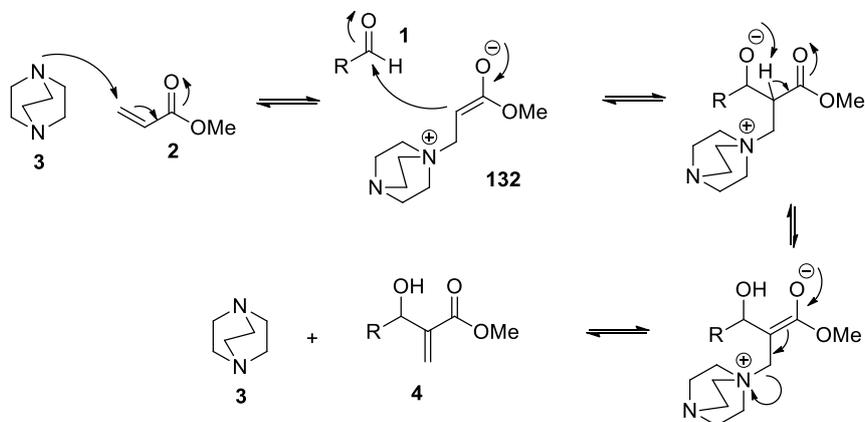
Entrada	Produto	R	Tempo (dias)	Rendimento (%) ^a
1	4a	C ₆ H ₅	8	75
2	4b	3-MeOC ₆ H ₄	45	55
3	4c	4-MeOC ₆ H ₄	30	64
4	4d	4-MeC ₆ H ₄	21	70
5	4e	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	33	88 ^b
6	4f	2-BrC ₆ H ₄	8	88
7	4g	3-BrC ₆ H ₄	13	78
8	4h	4-BrC ₆ H ₄	13	80
9	4i	4-FC ₆ H ₄	7	88
10	4j	2-ClC ₆ H ₄	7	73
11	4k	3-ClC ₆ H ₄	8	91 ^b
12	4l	2-NO ₂ C ₆ H ₄	3	90
13	4m	<i>n</i> -C ₃ H ₇	7	75
14	4n	C ₂ H ₅	7	70

^aRendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna

^bMistura reacional após tratamento da reação, sem a purificação do produto

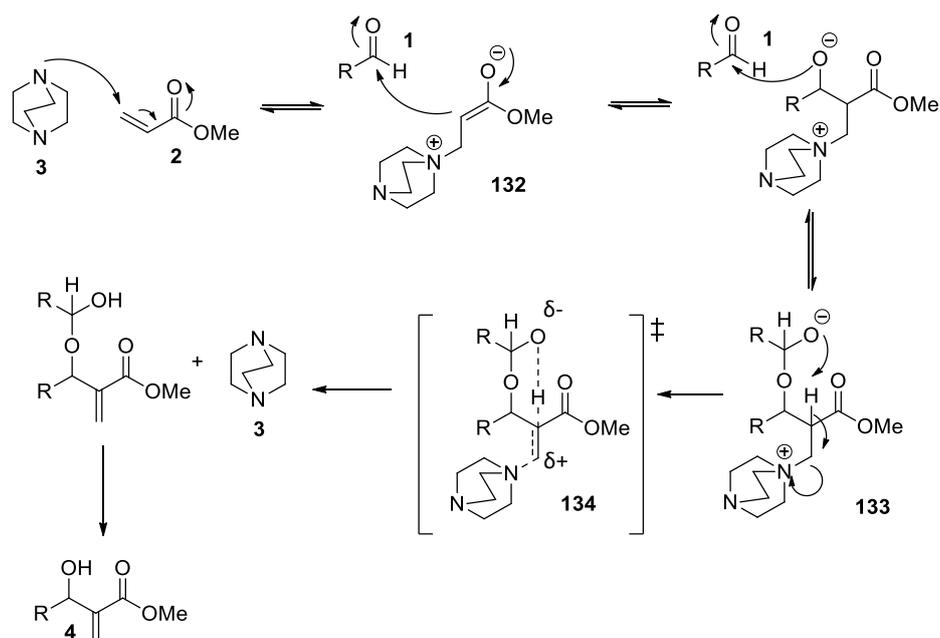
Na Tabela 1 observa-se que os dois aldeídos alifáticos (**4m** e **4n**) e os aldeídos aromáticos com grupos retiradores de elétrons (2-Br, 3-Br, 4-Br, 4-F, 2-Cl, 3-Cl e 2-NO₂) forneceram os adutos **4** correspondentes em tempos reacionais mais curtos (3-13 dias) e com maiores rendimentos (73-90%). Já substratos com grupos doadores de elétrons (3-MeO, 4-MeO e 4-Me) apresentaram menores rendimentos (55-70%) e tempos reacionais mais prolongados (21-45 dias). Esses resultados são condizentes com os diversos estudos de investigação do mecanismo da reação de MBH descritos na literatura.⁸⁷⁻⁹²

Em algumas dessas investigações considera-se que a etapa determinante da velocidade da reação envolve o ataque nucleofílico do intermediário zwitteriônico **132** ao aldeído **1**^{88,89} (Esquema 45). Aldeídos aromáticos **1** com grupos retiradores de elétrons têm a carbonila mais eletrofílica e são mais susceptíveis ao ataque nucleofílico do zwitteriônio **132**.



Esquema 45. Proposta mecanística para reação de MBH.

O mecanismo descrito no Esquema 45 não é capaz de explicar completamente algumas observações experimentais que surgiram na literatura, como baixas taxas de velocidade de reação, formação de dioxanonas e aceleração da reação na presença de aditivos próticos. McQuade e colaboradores estudaram a reação de MBH em solventes apróticos e observaram que a reação é de segunda ordem em relação ao aldeído **1** e apresenta efeito isotópico cinético considerável. Considerando esses resultados experimentais, nesse trabalho foi proposto que ocorre a adição de duas moléculas do aldeído **1** e que na etapa determinante da velocidade da reação a ligação C-H do carbono α do hemiacetal **133** é clivada e o DABCO (**3**) é eliminado passando por um estado de transição que tem um anel de 6 membros **134** (Esquema 46).⁹¹ Grupos retiradores de elétrons estabilizam o estado de transição **134**, facilitando a transferência de próton.

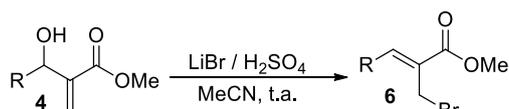


Esquema 46. Mecanismo descrito por McQuade e colaboradores para reação de MBH em meio aprótico.

Vale ressaltar que os adutos de MBH **4** são compostos densamente funcionalizados e foram obtidos sob condições brandas, com total economia atômica, a partir de reagentes simples e disponíveis. Após a obtenção dos adutos de MBH **4**, os mesmos foram utilizados para preparar os brometos alílicos **6** a partir de reação com brometo de lítio em ácido sulfúrico, conforme descrito por nosso grupo de pesquisa.²¹

A reação de bromação dos adutos de MBH **4** em meio ácido é favorecida quando os materiais de partida **4** apresentam substituintes doadores de elétrons,⁹³ mas também ocorre facilmente quando são empregados adutos **4** com grupos retiradores de elétrons. Os brometos alílicos **6** foram obtidos em condições simples, com rendimentos bons a excelentes e com alta estereosseletividade, como indicado na Tabela 2. Em alguns casos, para obtenção de melhores rendimentos e tempos reacionais mais curtos, aumentou-se a quantidade de ácido sulfúrico e brometo de lítio.

Tabela 2. Preparação dos brometos alílicos 6

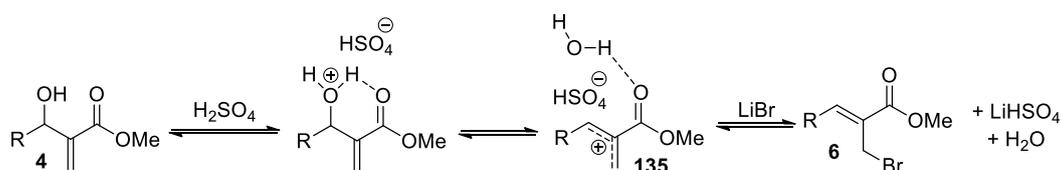


Entrada	Produto	R	Tempo (horas)	Método ^a	Rendimento (%) ^b
1	6a	C ₆ H ₅	1	A	88
2	6b	3-MeOC ₆ H ₄	2	A	82
3	6c	4-MeOC ₆ H ₄	0,5	A	85
4	6d	4-MeC ₆ H ₄	0,5	A	90
5	6e	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	1	A	87
6	6f	2-BrC ₆ H ₄	4	A	80
7	6g	3-BrC ₆ H ₄	2	B	82
8	6h	4-BrC ₆ H ₄	2	A	85
9	6i	4-FC ₆ H ₄	1	B	83
10	6j	2-ClC ₆ H ₄	4	A	75
11	6k	3-ClC ₆ H ₄	4	A	62
12	6l	2-NO ₂ C ₆ H ₄	6	B	80
13	6m	<i>n</i> -C ₃ H ₇	1	A	75
14	6n	C ₂ H ₅	1	A	70

^aMétodo A: 2,0 eq. LiBr e 2,5 eq H₂SO₄; Método B: 4,0 eq LiBr e 5,0 eq H₂SO₄

^b Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna

O estudo mecanístico da reação de substituição nucleofílica envolvendo os adutos de MBH 4 e acetonitrila em meio ácido indica que a transformação ocorre via formação de um carbocátion alílico.⁹³ A formação dos brometos alílicos 6 deve ocorrer por um mecanismo semelhante, passando pela formação do carbocátion alílico 135 que reage com o ânion brometo via S_N1' e forma o brometo alílico 6 com configuração (Z) que é termodinamicamente mais estável que o diastereoisômero (E) (Esquema 47).



Esquema 47. Mecanismo para formação dos brometos alílicos 6.

A configuração (Z) dos brometos 6 é evidenciada por RMN de ¹H, uma vez que o sinal do hidrogênio olefínico (=CH) encontra-se desprotegido devido ao efeito anisotrópico gerado pela carbonila que está na posição *cis* em relação ao mesmo, o deslocamento químico do hidrogênio olefínico no isômero (E) é consideravelmente menor. Na Figura 3 é mostrado o espectro de RMN de ¹H do brometo 6h, onde o simpleto com deslocamento químico 3,87 ppm corresponde aos

hidrogênios da metoxila (OCH₃) e o sinal dos hidrogênios metilênicos (CH₂) é um simpleto em 4,33 ppm. Os hidrogênios aromáticos formam dois dupletos com deslocamentos químicos 7,43 e 7,58 ppm acoplado entre si ($J = 8,6$ Hz) e o hidrogênio olefínico (=CH) aparece como um simpleto com elevado deslocamento químico (7,73 ppm).

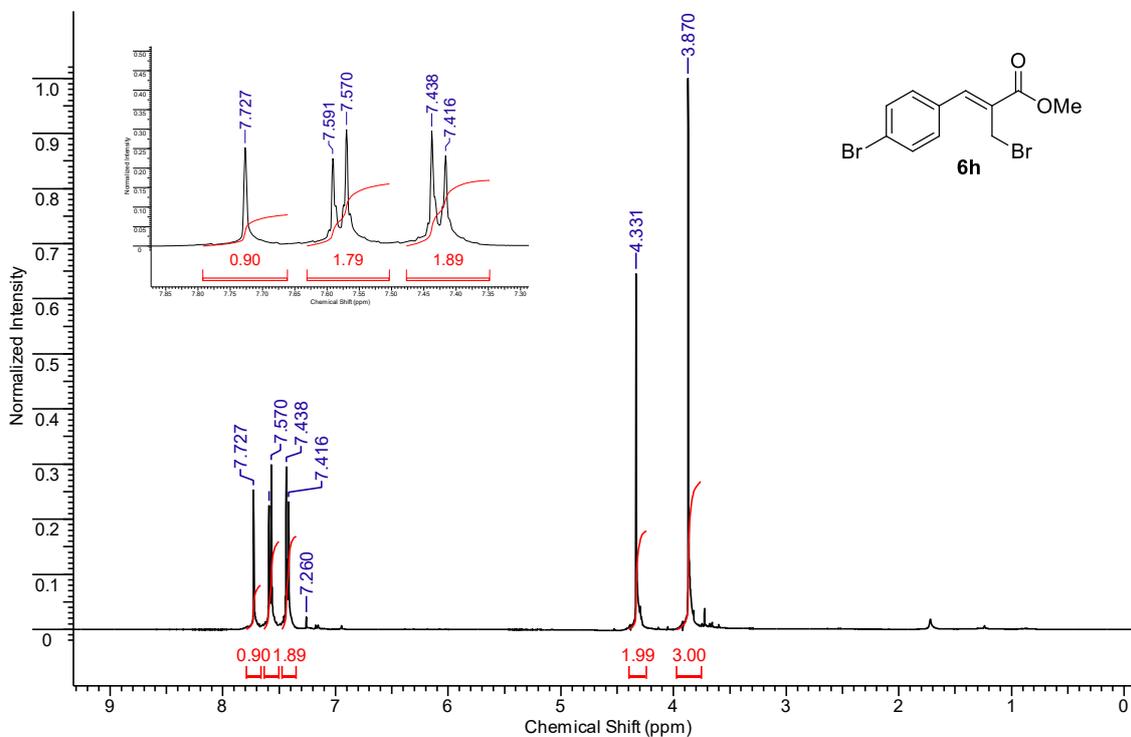
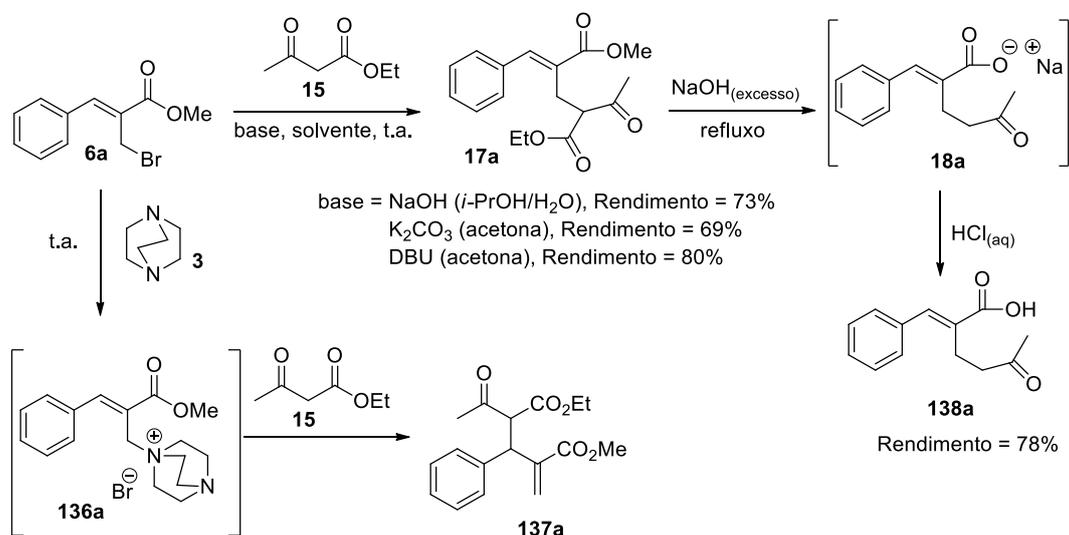


Figura 3. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do brometo alílico **6h**.

{4.2} REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA E TRANSFERÊNCIA DE DIAZO COM CLIVAGEM ACÍLICA

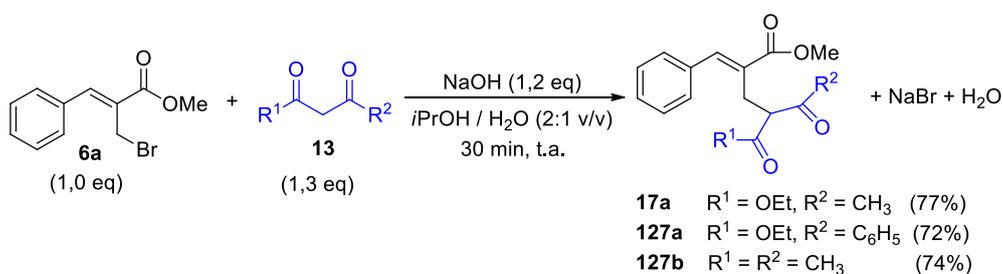
Em trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa foi realizada a síntese *one-pot* de diversas δ -lactonas **16** (ver Esquema 8, página 22) a partir dos brometos alílicos **6**. Nessa síntese, a primeira etapa consiste na reação de substituição nucleofílica envolvendo os brometos alílicos **6** e o acetoacetato de etila (**15**). Essa reação foi estudada com o uso de várias bases e se observou influência significativa da base na regioseletividade da transformação (Esquema 48). Com o uso das bases inorgânicas NaOH e carbonato de potássio (K₂CO₃) e a base orgânica DBU (**45**) se obteve o produto da reação S_N2 **17a**. A reação de substituição nucleofílica para formação de **17a** teve eficiência similar quando realizada à temperatura ambiente ou sob aquecimento brando (90 °C), mas em condições mais drásticas, como o emprego de elevadas temperaturas e uso de excesso de base, ocorreu a hidrólise descarboxilativa de **17a** e a formação do cetocarboxilato **18a**, que foi recuperado como o ácido carboxílico **138a** após tratamento do

meio reacional com ácido clorídrico. Já a reação do brometo **6a** com a base nucleofílica DABCO (**3**) e com o acetoacetato de etila (**15**) conduziu ao produto de substituição nucleofílica do tipo S_N2' **137a** via formação do intermediário **136a**.^{23,94}



Esquema 48. Influência da base na regioselectividade da reação de substituição nucleofílica entre o brometo alílico **6a** e o acetoacetato de etila (**15**) e formação do cetoácido **138a** com o uso de excesso de base e aquecimento sob refluxo.

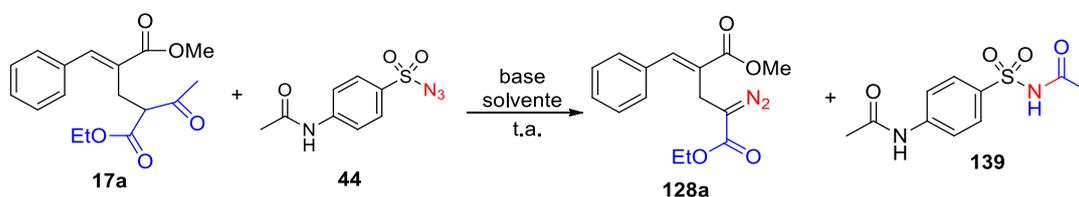
Sob condições reacionais já estabelecidas por nosso grupo de pesquisa²³ (utilizando um pouco mais de 2-propanol para melhor solubilização dos reagentes), empregou-se o brometo alílico **6a** em reações de substituição nucleofílica com variados compostos 1,3-dicarbonilados **13** e foram obtidos produtos alilados em bons rendimentos (Esquema 49). Em todos os casos as reações ocorreram facilmente sob condições simples e brandas. Os β -ceto ésteres e β -dicetona são compostos que apresentam considerável acidez e, na presença de hidróxido de sódio, sofrem desprotonação no carbono α , gerando enolatos nucleofílicos que reagem com os brometos **6** de maneira regioselectiva (S_N2) para formar os intermediários avançados **17a**, **127a** ou **127b** susceptíveis à reação de transferência de diazo com clivagem acílica.



Esquema 49. Reação de substituição nucleofílica entre o brometo **6a** e compostos 1,3-dicarbonilados.

Para estudo da reação de transferência de diazo com clivagem acíclica utilizou-se o substrato **17a**, ABSN₃ (**44**) como reagente transferidor de diazo e variou-se o tempo reacional, assim como as bases e solventes empregados (Tabela 3).

Tabela 3. Reação de transferência de diazo com clivagem acíclica



Entrada	Base	Solvente	Equivalentes de 44	Tempo (horas)	Proporção 128a / 17a ^a
1	<i>t</i> -BuNH ₂ (1 eq)	THF	1	18	1,1
2	<i>t</i> -BuNH ₂ (1 eq)	MeCN	1	18	1,2
3	<i>t</i> -BuNH ₂ (1 eq)	THF	1	48	1,2
4	<i>t</i> -BuNH ₂ (2 eq)	THF	2	18	1,2
5	<i>i</i> -Pr ₂ NH (1 eq)	THF	1	18	1,1
6	DBU (1 eq)	THF	1	18	128a (62%) ^b
7	NaOH (1 eq)	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O	1	18	128a (64%) ^b

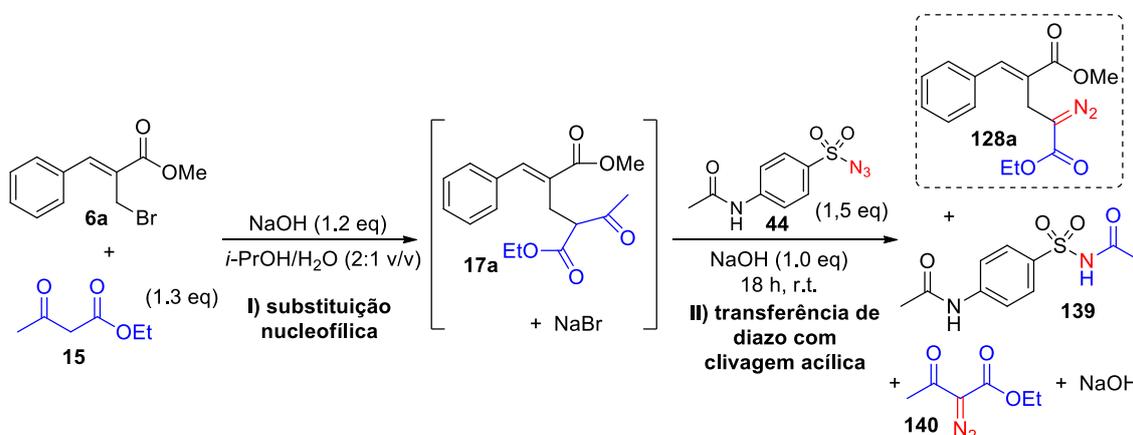
^aProporção determinada utilizando RMN de ¹H (200 MHz)

^b Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna

A reação do β -ceto éster alilado **17a** com o transferidor de diazo **44** forneceu como produtos o α -diazo éster alilado **128a** e a sulfonamida acetilada **139**. Inicialmente se utilizou *t*-butilamina como base, proporções equimolares dos reagentes e THF como solvente (Tabela 3, Entrada 1); após 18 horas de reação observou-se a formação do produto desejado **128a**, mas somente 55% do material de partida **17a** foi consumido. Substituindo o solvente por acetonitrila (Entrada 2), aumentando o tempo reacional (Entrada 3), utilizando excessos do reagente transferidor de diazo e da base (Entrada 4), ou substituindo a base por di-isopropilamina (Entrada 5), foram obtidos resultados semelhantes com conversão incompleta do material de partida **17a**. Com a utilização de bases mais fortes, como DBU (Entrada 6) e hidróxido de sódio (Entrada 7), houve total consumo do material de partida e o produto diazo éster **128a** foi obtido com rendimentos moderados após purificação por cromatografia em coluna. A separação do produto de interesse **128a** e do subproduto **139** foi realizada facilmente aplicando cromatografia em coluna, inclusive boa parte do subproduto **139** foi previamente removida no tratamento aquoso da reação com solução de hidróxido de sódio 1 M (ver Procedimento Experimental, seção 6.2.1).

Dentre as condições estudadas para as reações de transferência de diazo com clivagem acíclica (descritas na Tabela 3), a que apresentou melhor resultado foi a que fez uso de hidróxido de sódio como base em meio de 2-propanol/água (Entrada 7). A mesma base e a mesma combinação de solventes foram utilizados nas reações de substituição nucleofílica entre os brometos alílicos **6** e compostos 1,3-dicarbonilados **13** (Esquema 49), o que estimulou a realização das duas reações em sequência de maneira *one-pot*. Reações sequenciais realizadas em um único balão reacional são bastante atraentes, pois dessa forma são evitadas etapas adicionais de tratamento do meio reacional e de purificação dos intermediários por cromatografia em coluna, diminuindo a quantidade de resíduos gerados na síntese, além de otimizar o tempo e os solventes/reagentes gastos.

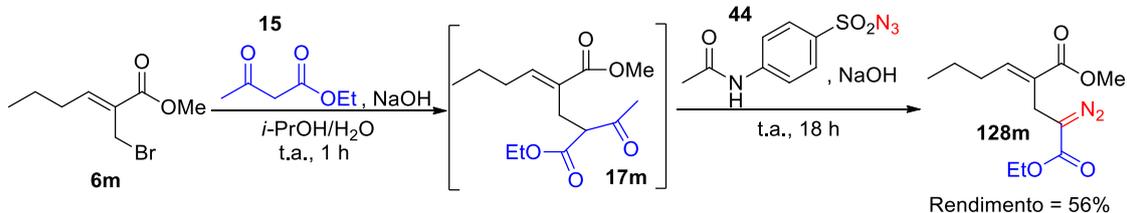
Para a realização das reações de substituição nucleofílica seguida de transferência de diazo com clivagem acíclica *one-pot* partiu-se do brometo alílico **6a** e do acetoacetato de etila (**15**) e houve a formação do β -ceto éster alilado **17a** *in situ* (Esquema 50). A transferência do grupo diazo da ABSN₃ (**44**) para o intermediário **17a** forneceu o α -diazo éster esperado **128a**, mas também se observou a formação do subproduto α -diazo- β -ceto éster **140**, oriundo da reação competitiva do reagente transferidor de diazo **44** com o acetoacetato de etila (**15**) que estava em excesso no meio reacional.



Esquema 50. Reações *one-pot* de substituição nucleofílica e transferência de diazo com clivagem etanoílica com a formação do subproduto **140**.

A separação do α -diazo éster de interesse **128a** e do α -diazo- β -ceto éster **140** empregando cromatografia em coluna mostrou-se difícil e o produto desejado **128a** não pôde ser obtido de forma pura (sempre com a presença do contaminante **140** em pequenas quantidades). Com o intuito de evitar a formação do subproduto diazo **140** na preparação *one-pot* do diazo **128**, diminuiu-se a quantidade de acetoacetato de etila (**15**) aplicada na primeira

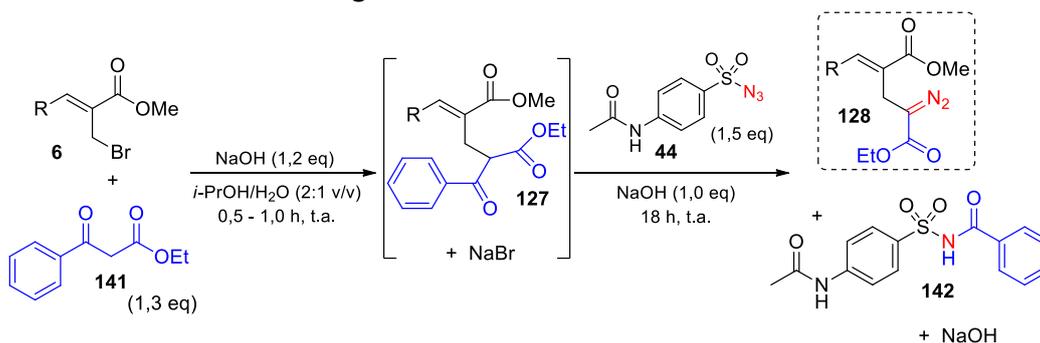
etapa reacional (substituição nucleofílica), de 1,3 para 1,0 equivalente. Essa alteração foi eficaz quando foi utilizado o brometo alifático **6m**, com o α -diazó éster correspondente **128m** sendo obtido com 56% de rendimento (Esquema 51). Porém, aplicando brometos **6** aromáticos e utilizando 1 equivalente de acetoacetato de etila (**15**) não foi possível suprimir a formação do subproduto **140**, nem obter os diazo ésteres **128** com bom grau de pureza.



Esquema 51. Síntese *one-pot* do diazo **128m**.

Nas condições aplicadas para a reação de transferência de diazo, o benzoilacetato de etila (**141**) mostrou-se pouco reativo frente ao reagente transferidor de diazo **44** e com a substituição do acetoacetato de etila (**15**) por benzoilacetato de etila (**141**) na primeira etapa reacional o problema da reação paralela foi resolvido. Então, a síntese *one-pot* de uma série de α -diazó ésteres **128** foi realizada a partir da reação dos brometos **6** e com o benzoilacetato de etila (**141**), como descrito na Tabela 4. Os intermediários **127** foram formados *in situ* e, após a adição de ABSN₃ (**44**) sofreram reação de transferência de diazo com clivagem benzoílica fornecendo os α -diazó ésteres **128** e a *N*-benzoil-*p*-acetamidobenzenossulfonil amida (**142**). Apesar da diminuição na economia atômica, uma vez que a massa molar do subproduto **142** é maior do que a do subproduto **139** (clivagem benzoil vs acetil), preferiu-se utilizar o método que emprega o benzoilacetato de etila (**141**) ao invés de acetoacetato de etila (**15**) na primeira etapa, pois nessas condições os produtos **128** foram obtidos com maior grau de pureza e melhores rendimentos.

Tabela 4. Síntese *one-pot* dos α -diazó ésteres **128 via substituição nucleofílica e reação de transferência de diazo com clivagem benzoílica**

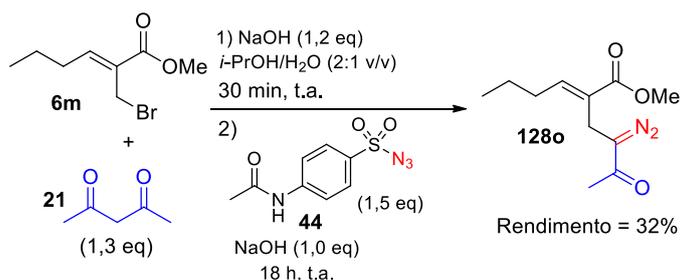


Entrada	Produto	R	Rendimento ^a (%) ^a
1	128a	C ₆ H ₅	59
2	128b	3-MeOC ₆ H ₄	64
3	128c	4-MeOC ₆ H ₄	60
4	128d	4-MeC ₆ H ₄	66
5	128e	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	56
6	128f	2-BrC ₆ H ₄	55
7	128g	3-BrC ₆ H ₄	36
8	128h	4-BrC ₆ H ₄	49
9	128i	4-FC ₆ H ₄	56
10	128j	2-ClC ₆ H ₄	49
11	128k	3-ClC ₆ H ₄	43
12	128l	2-NO ₂ C ₆ H ₄	43
13	128m	C ₃ H ₇	60
14	128n	C ₂ H ₅	55

^a Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna

Os α -diazó ésteres **128** são compostos inéditos na literatura e foram obtidos em rendimentos moderados, com o uso de condições simples e a partir de reagentes acessíveis. Vale ressaltar alguns aspectos ambientalmente amigáveis dessa síntese, como a realização de duas etapas reacionais de maneira *one-pot*, além da baixa toxicidade dos solventes e reagentes empregados.

De maneira semelhante, preparou-se a α -diazó cetona **128o**, a partir da reação do brometo alílico **6m** com 2,4-pentanodiona (**21**, Esquema 52).



Esquema 52. Síntese *one-pot* da diazo cetona **128o.**

Os compostos α -diazó carbonílicos **128** foram caracterizados através de espectroscopia de infravermelho (IV), RMN de ^1H e de ^{13}C e espectrometria de massas. A presença do grupo funcional diazo pode ser confirmada com base nos espectros de IV, em que são observadas a banda característica desse grupo em torno de 2100 cm^{-1} , como mostrado no espectro de IV do diazo **128a** (Figura 4). Também é possível visualizar duas bandas distintas de grupos funcionais éster em 1689 e 1709 cm^{-1} .

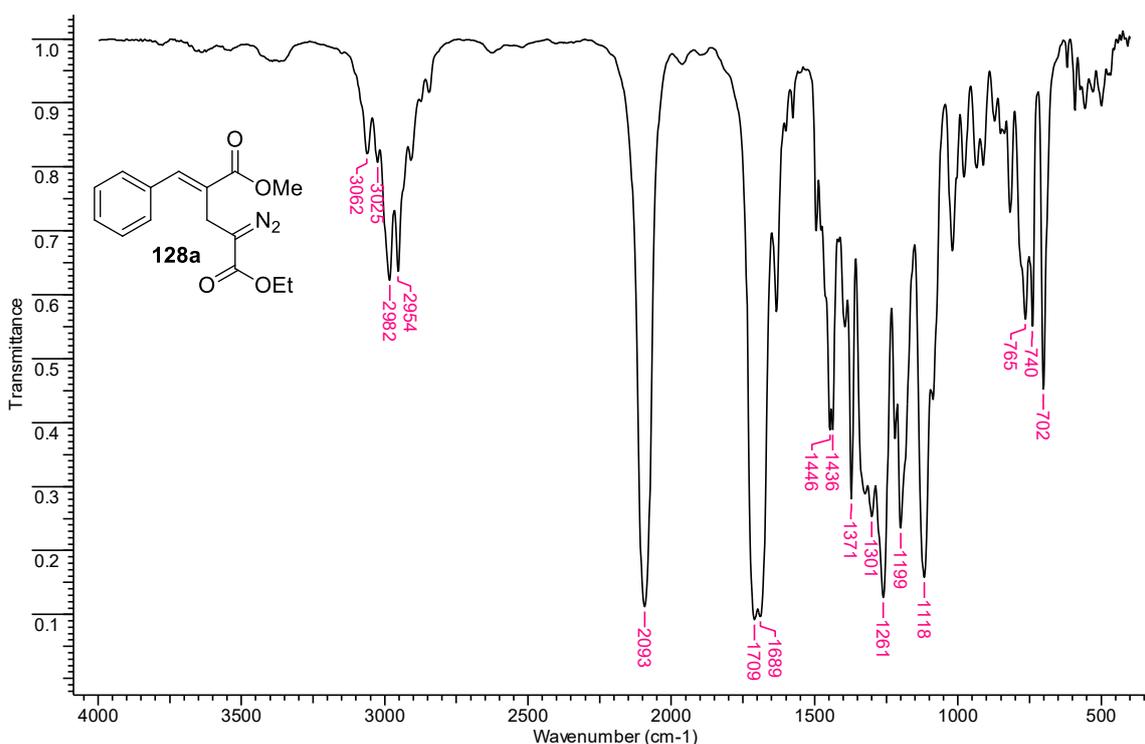


Figura 4. Espectro de infravermelho do α -diazó éster **128a**.

Analisando o espectro de RMN de ^1H do α -diazó éster **128a** (Figura 5), é possível notar o sinal dos hidrogênios metilênicos ligados ao carbono β como um simpleto com deslocamento químico de 3,54 ppm. Os sinais dos hidrogênios do grupo etoxicarbonil correspondem ao tripleto em 1,21 ppm (três hidrogênios) e ao quarteto em 4,17 ppm (dois hidrogênios). O sinal dos três hidrogênios do grupo metoxicarbonil corresponde ao simpleto em 3,83 ppm e os hidrogênios aromáticos aparecem como um multipletto entre 7,34 e 7,45 ppm. Já o sinal do hidrogênio olefínico é observado como um simpleto com elevado deslocamento químico (7,86 ppm).

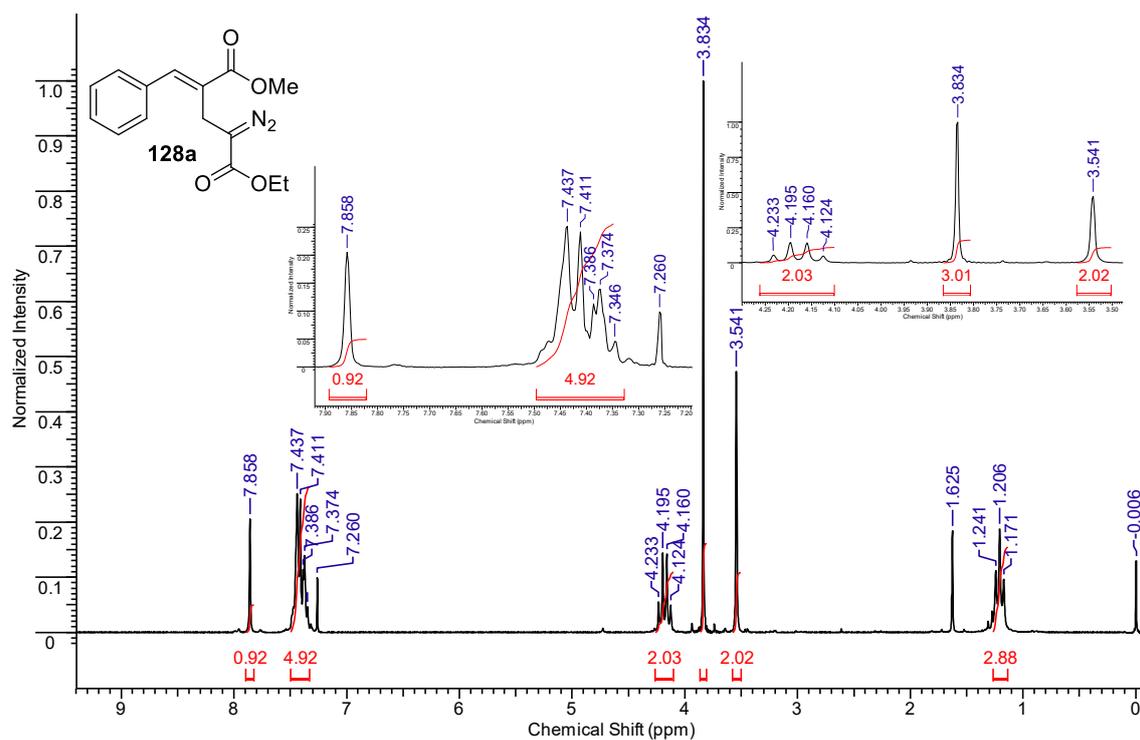


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do α -diazó éster **128a**.

Observou-se nos espectros de RMN de ^1H dos α -diazó ésteres **128** que os hidrogênios metilênicos (CH_2) ligados ao carbono β , vizinho ao grupo funcional diazo, apresentam-se como simples com deslocamentos químicos entre 3,22 e 3,57 ppm. Para os diazo ésteres aromáticos com os substituintes doadores de elétrons 3-OMe, 4-OMe, 4-Me e 3,4- OCH_2O (**128b**, **128c**, **128d** e **128e**, respectivamente) os hidrogênios metilênicos são mais desprotegidos e seus deslocamentos químicos variaram entre 3,54 e 3,57 ppm. Foram observados deslocamentos químicos menores (entre 3,23 e 3,51 ppm) para os hidrogênios metilênicos dos diazo ésteres aromáticos com os substituintes retiradores de elétrons 2-Br, 3-Br, 4-Br, 4-F, 2-Cl, 3-Cl e 2- NO_2 (**128f**, **128g**, **128h**, **128i**, **128j**, **128k** e **128l**, respectivamente). Dentre os compostos halogenados, os que têm substituinte na posição 2 do anel aromático possuem hidrogênios metilênicos mais protegidos: os diazo ésteres 2-bromo e 2-cloro substituídos **128f** e **128j** apresentaram hidrogênios metilênicos com deslocamentos químicos de 3,39 e 3,40 ppm, respectivamente, enquanto os demais compostos halogenados exibiram deslocamentos maiores (entre 3,49 e 3,51 ppm). Já os hidrogênios metilênicos do diazo éster aromático **128l** (2-nitro substituído) e dos diazo ésteres alifáticos **128m** e **128n** são ainda mais protegidos, com deslocamentos químicos de 3,23, 3,22 e 3,23 ppm, respectivamente.

Nos espectros de RMN de ^{13}C dos α -diazó ésteres **128**, os sinais do carbono do grupo funcional diazo ($\text{C}=\text{N}_2$) não apareceram, devido ao tempo de relaxação lento, que faz com que,

no tempo de análise da amostra, o sinal não seja detectado no espectro. Somente se observou o sinal do carbono do grupo diazo no espectro de RMN de ^{13}C da diazo cetona **128o**, com deslocamento químico de 67,5 ppm. Curiosamente, a grande maioria dos α -diazo ésteres **128** apresentou apenas um sinal de carbono carbonílico nos espectros de RMN de ^{13}C , mas na realidade houve a sobreposição de dois sinais que, coincidentemente, apresentaram o mesmo deslocamento químico. Na Figura 6 é apresentado o espectro de HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*), que detecta acoplamentos 2J e 3J entre carbono e hidrogênio, para o α -diazo éster **128c**. Na ampliação deste espectro (Figura 7) é possível ver os acoplamentos 3J entre o carbono da carbonila do éster metílico (168,4 ppm) com os hidrogênios da metoxila (3,82 ppm) e com o hidrogênio olefínico (7,80 ppm). Já o carbono da carbonila do éster etílico, que apresenta o mesmo deslocamento químico de 168,4 ppm, exibiu acoplamentos 3J com os hidrogênios metilênicos da etoxila (4,20 ppm). Também é observada a interação com os hidrogênios metilênicos do carbono β (3,57 ppm), que pode estar ocorrendo com um dos carbonos carbonílicos ou com ambos.

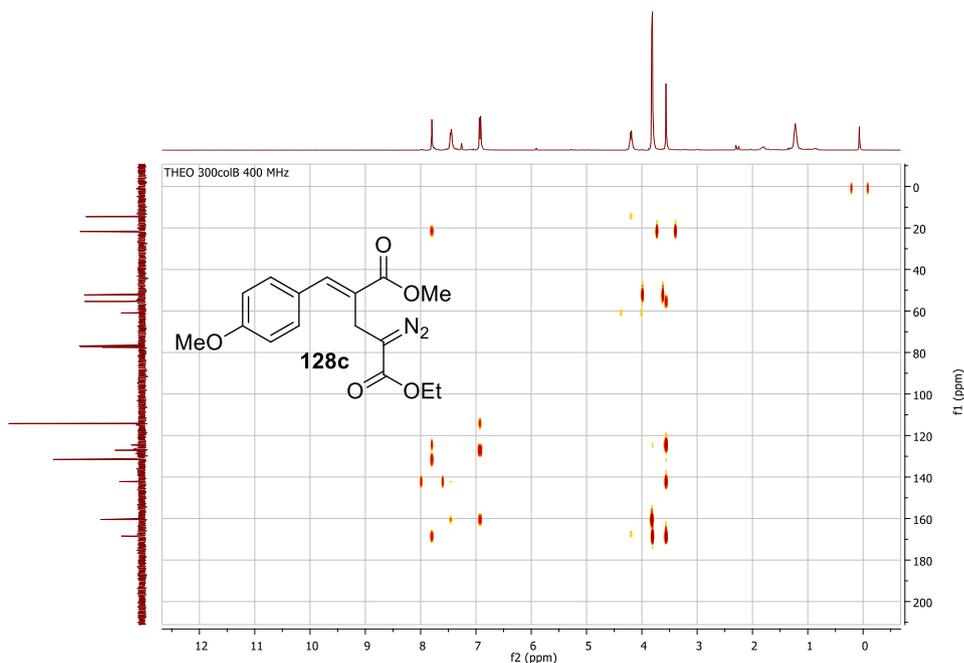


Figura 6. Espectro de HMBC do α -diazo éster **128c**.

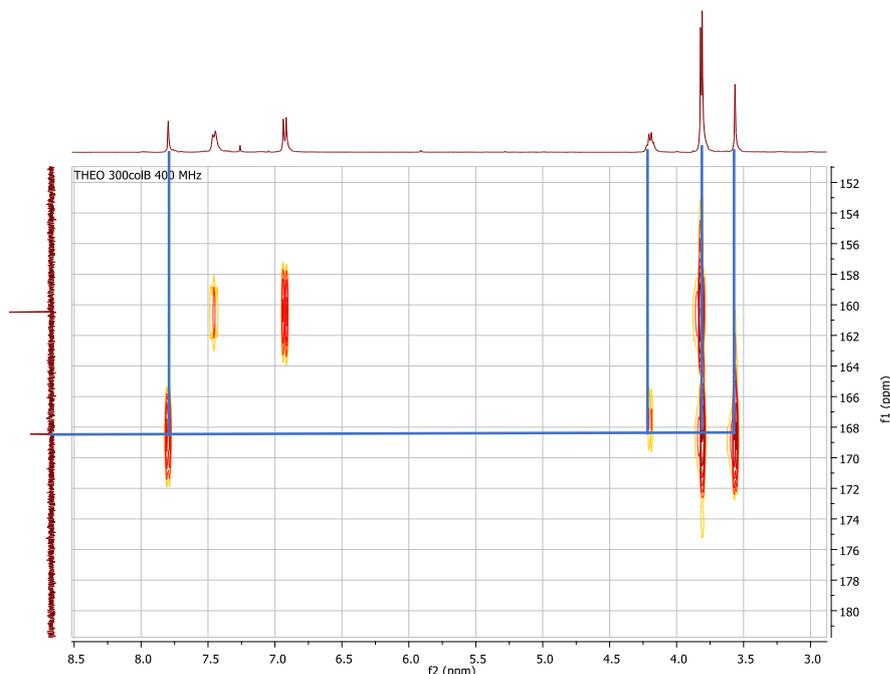
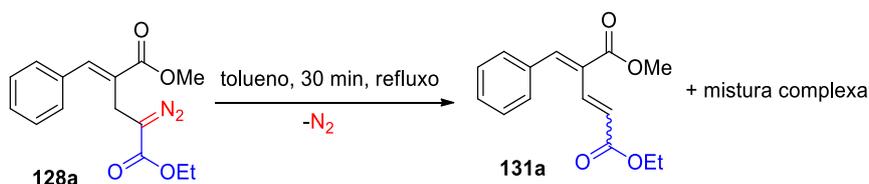


Figura 7. Ampliação do espectro de HMBC do α -diazó éster **128c**.

{4.3} REAÇÕES DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS

{4.3.1} REAÇÕES DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS – REAÇÕES DE TERMÓLISE

Reações de termólise do α -diazó éster **128a** foram estudadas e observou-se que este composto apresenta uma considerável estabilidade térmica, uma vez que o diazo **128a** foi recuperado após ser submetido à refluxo em solução de acetonitrila ($p_{eb} = 81,6\text{ }^{\circ}\text{C}$) por 30 minutos. O aquecimento sob refluxo de uma solução do diazo **128a** em tolueno ($p_{eb} = 110,6\text{ }^{\circ}\text{C}$) por 30 minutos levou ao consumo total do material de partida **128a**, porém observou-se baixa seletividade nas transformações químicas e obteve-se uma mistura complexa de difícil separação. Essa mistura foi submetida a cromatografia em coluna e a análise de RMN de ^1H de uma das alíquotas obtidas após a separação cromatográfica revelou a formação do dieno **131a** (a síntese desse composto é descrita na seção 4.3.5), gerado via reação de migração de 1,2-hidreto (Esquema 53), mas esse produto foi obtido em baixo rendimento e com grau de pureza insatisfatório.



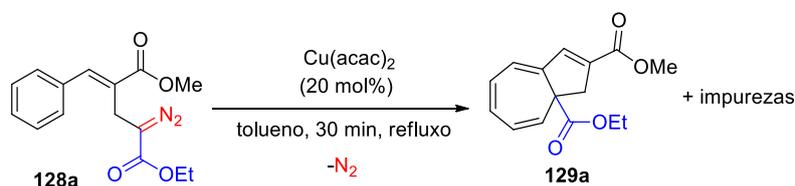
Esquema 53. Formação do produto de migração de 1,2-hidreto a partir da termólise do diazo **128a**.

{4.3.2} REAÇÕES DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS – REAÇÕES CATALISADAS POR COBRE, RUTÊNIO E PALÁDIO

A baixa seletividade observada para as reações de termólise era esperada, pois sabe-se que carbenos são espécies altamente reativas e geralmente apresentam reações químicas pouco seletivas.^{16,32} Diante dessa constatação, partiu-se para o estudo da decomposição catalítica do α -diazó éster **128a**. Inicialmente, foram testados os catalisadores acetato de cobre monohidratado [Cu(OAc)₂.H₂O], acetilacetato de cobre [Cu(acac)₂] e sulfato de cobre [CuSO₄]. Adicionou-se 20 mol% dos catalisadores de cobre(II) à soluções contendo o diazo **128a** em diclorometano previamente seco em peneira molecular e, em todos os casos, observou-se um baixo consumo do material de partida **128a**, mesmo após 24 horas sob agitação.

Já o aquecimento da suspensão contendo o α -diazó éster **128a** e 20 mol% de Cu(OAc)₂.H₂O sob refluxo de tolueno, durante 30 minutos, conduziu à uma mistura complexa onde se detectou novamente o produto de reação de migração de 1,2-hidreto **131a** (ver Esquema 53), porém foi difícil isolá-lo aplicando cromatografia em coluna e o mesmo foi obtido com massa recuperada e grau de pureza baixos.

A decomposição catalítica do α -diazó éster **128a** utilizando 20 mol% de Cu(acac)₂ sob refluxo de tolueno também gerou uma mistura complexa e de difícil separação por cromatografia em coluna. Apesar das dificuldades encontradas durante a purificação por cromatografia em coluna, conseguiu-se identificar através do espectro de RMN de ¹H a formação de um produto majoritário (ainda com impurezas) que até então não havia sido detectado. Esse produto não apresenta sinais na região de hidrogênios aromáticos, e corresponde ao biciclo fundido de 5 e 7 membros **129a** (a síntese desse composto é descrita a seguir na seção 4.3.3), gerado via reação de Büchner intramolecular (Esquema 54).



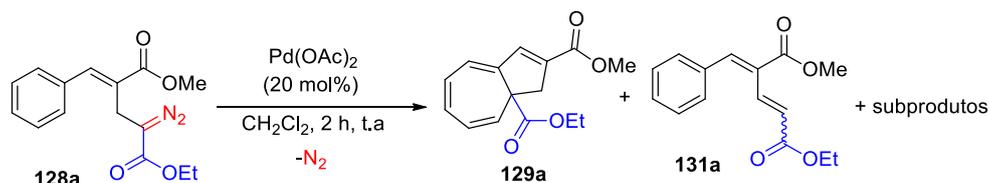
Esquema 54. Obtenção do produto da reação de Büchner **129a** impuro.

As reações com os catalisadores de cobre(II) apresentaram baixa quimiosseletividade e conduziram a misturas complexas de difícil separação. Em contrapartida, percebeu-se o

potencial do α -diazó éster **128a** como intermediário sintético, uma vez que o mesmo pode gerar diferentes produtos dependendo do catalisador utilizado.

Buscando aumentar a quimiosseletividade da decomposição catalítica do α -diazó éster **128a**, outros catalisadores foram testados. A reação entre o diazo **128a** com 20 mol% de cloreto de rutênio(III) [RuCl₃] em diclorometano por 2 horas levou a um baixo consumo do material de partida **128a** e formação de pequena quantidade do produto de migração de 1,2-hidreto **131a**. Quando a reação foi conduzida sob refluxo de tolueno por 30 minutos na presença de 20 mol% de RuCl₃, o diazo **128a** foi completamente consumido e obteve-se uma mistura reacional complexa de difícil separação.

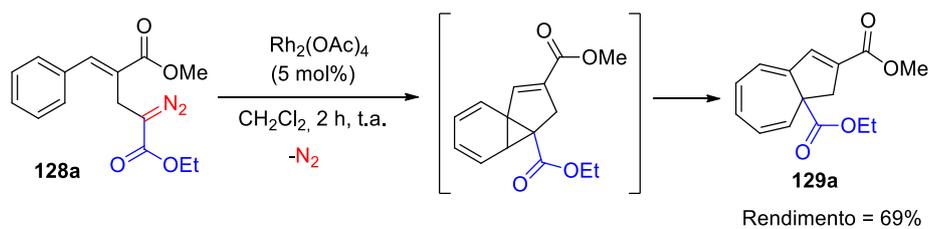
A adição de 20 mol% de acetato de paládio(II) [Pd(OAc)₂] a uma solução do diazo **128a** em diclorometano e agitação por 2 horas a temperatura ambiente conduziu a uma mistura contendo os produtos da reação de Büchner intramolecular **129a** e da migração de 1,2-hidreto **131a**, além de pelo menos mais dois subprodutos não identificados (Esquema 55). Porém, após cromatografia em coluna não se obteve êxito na separação da mistura e nenhum dos produtos foi obtido com bom grau de pureza.



Esquema 55. Decomposição do α -diazó éster **128a** catalisada por Pd(OAc)₂.

{4.3.3} REAÇÕES DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS AROMÁTICOS – REAÇÃO DE BÜCHNER INTRAMOLECULAR CATALISADA POR ACETATO DE RÓDIO DIMÉRICO

Como as reações do α -diazó éster **128a** com catalisadores de cobre, rutênio e paládio apresentaram baixa seletividade, realizou-se a reação de decomposição do diazo **128a** catalisada por 5 mol% de acetato de ródio dimérico [Rh₂(OAc)₄] em diclorometano. Nesse caso, observou-se o total consumo do material de partida **128a** após 2 horas de reação, com a formação quimiosseletiva do cicloheptatrieno bicíclico **129a**, produto da reação de Büchner intramolecular. Após purificação por cromatografia em coluna o cicloheptatrieno **129a** foi isolado com rendimento de 69% (Esquema 56).



Esquema 56. Reação de Büchner intramolecular do α -diazó éster **128a**.

Também se utilizou 5 mol% do dímero do $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrametil-1,3-benzenopropionato de ródio $[\text{Rh}_2(\text{esp})_2]$ para a decomposição catalítica do α -diazó éster **128a** em diclorometano durante 2 horas. O cicloheptatrieno **129a** foi obtido como produto majoritário da reação, mas nessas condições a quimiosseletividade (houve formação do dieno **131a** e outros subprodutos) foi menor em comparação com a reação catalisada por $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

Como o $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ apresentou uma seletividade significativamente maior do que os outros catalisadores testados, o mesmo foi selecionado para a preparação de uma série de cicloheptatrienos **129** via reação de Büchner intramolecular. Estabeleceu-se a quantidade de 3 mol% para o catalisador, assim como o uso de diclorometano (previamente tratado com peneira molecular 4A) como solvente e a realização das reações à temperatura ambiente. Inicialmente, foram selecionados os diazo ésteres **128b**, **128c** e **128e** (Figura 8) que apresentam grupos doadores de elétrons no anel aromático, pois, a princípio, são propensos a sofrer a reação de Büchner intramolecular.^{16,59}

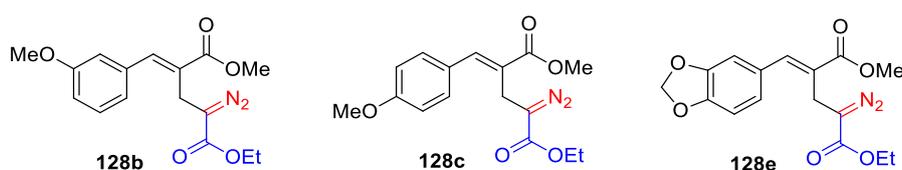
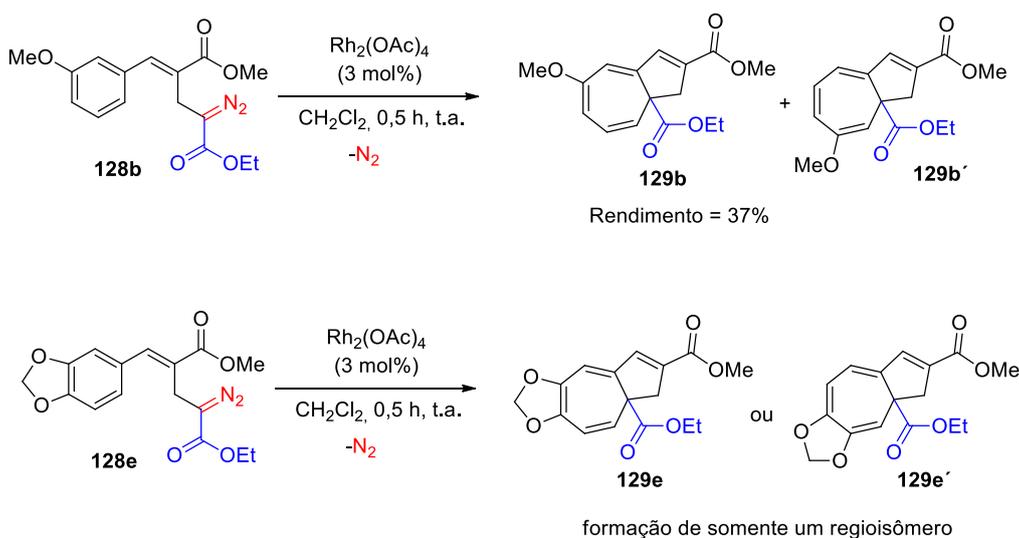


Figura 8. α -diazó ésteres **128** com grupos doadores de elétrons no anel aromático.

A posição do substituinte no anel aromático exibiu influência significativa na reatividade dos α -diazó ésteres **128**. O diazo éster **128b** foi rapidamente consumido após 30 minutos de reação com o $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ fornecendo os cicloheptatrienos regioisoméricos **129b** e **129b'**, além do produto da reação de migração de 1,2-hidreto e outros subprodutos não identificados. Após purificação por cromatografia em coluna obteve-se uma massa recuperada de 37% contendo majoritariamente um dos regioisômeros (**129b** ou **129b'**), mas com a presença de pequenas quantidades do outro regioisômero (Esquema 57). O α -diazó éster **128e** também foi

rapidamente consumido na reação com o $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, mas o produto foi degradado na tentativa de purificação por cromatografia em coluna. Entretanto, a análise de RMN de ^1H da mistura reacional após o tratamento da reação (Figura 9) indicou que a transformação foi seletiva e que foi gerado basicamente um único produto, possivelmente cicloheptatrieno **129e** ou seu regioisômero **129e'**. A ausência dos sinais dos hidrogênios aromáticos do diazo de partida **128e** no espectro de RMN de ^1H indica que ocorreu a reação de Büchner (expansão e desaromatização do anel aromático), assim como a presença dos dupletos em 3,03 e 3,50 ppm, sinais característicos dos hidrogênios metilênicos do anel ciclopenteno (a análise do espectro de RMN de ^1H do cicloheptatrieno **129k** será discutida a seguir). Geralmente os sinais de hidrogênios metilênicos de grupos metilenodioxi (-OCH₂O-) ligados a anéis aromáticos aparecem como um simpleto em torno de 6,00 ppm, no espectro da Figura 9 os hidrogênios do grupo metilenodioxi se desdobraram em dois duplos dupletos em 5,62 e 5,80 ppm, possivelmente devido a perda da aromaticidade e a efeitos conformacionais do triciclo rígido **129e** (ou **129e'**).



Esquema 57. Reação de Büchner intramolecular dos α -diazo ésteres **128b** e **128e**.

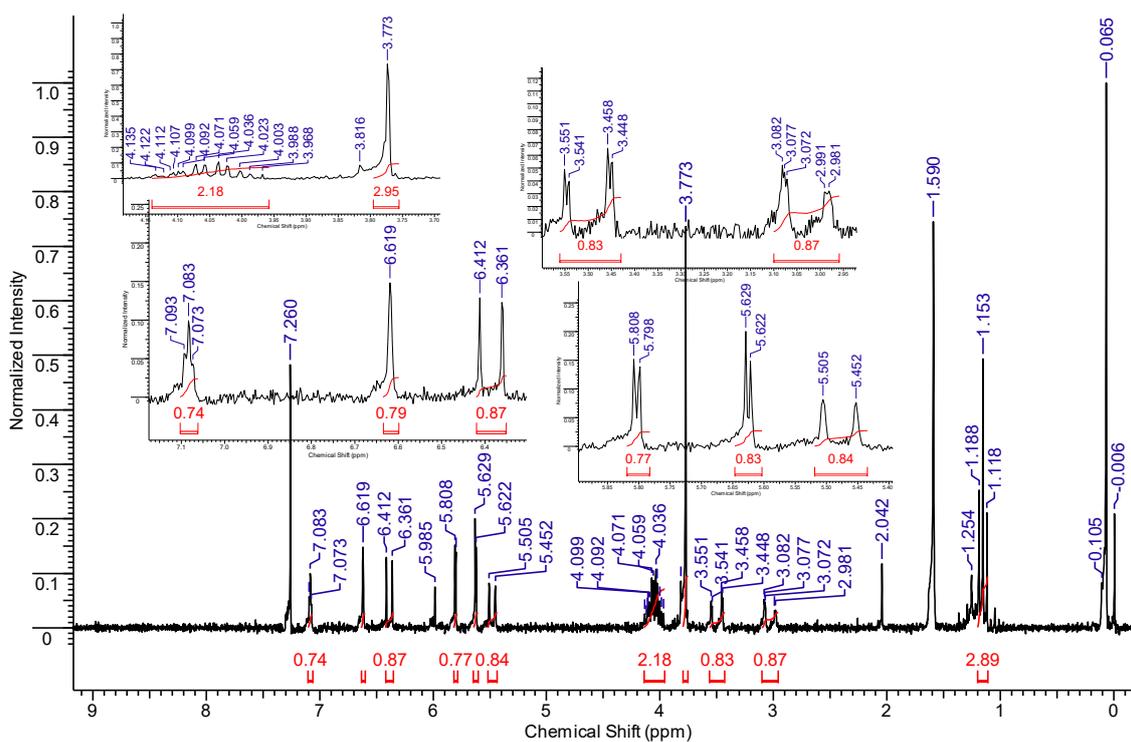
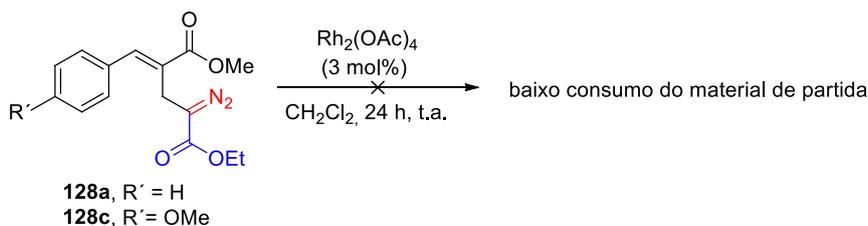


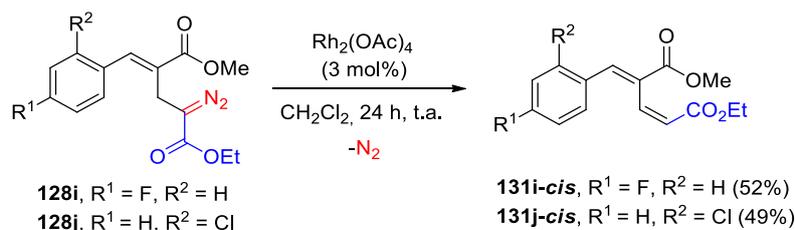
Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do cicloheptatrieno **129e** ou **129e'**.

Já o α -diazó éster **128c** exibiu baixa reatividade frente a 3 mol% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ em diclorometano à temperatura ambiente e foi pouco consumido após 24 horas de reação, assim como o diazó éster **128a**, que, com uma menor quantidade de catalisador (diminuição de 5 para 3 mol%), foi recuperado após 24 horas de reação (Esquema 58; comparar com Esquema 56, página 62).



Esquema 58. Tentativas de reações dos diazó ésteres **128a** e **128c** catalisadas por $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (3 mol%) à temperatura ambiente.

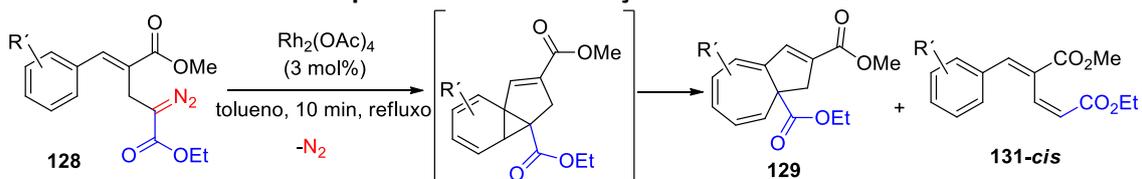
Os α -diazó ésteres halogenados **128i** e **128j** apresentaram menor tendência a sofrer transformação via reação de Büchner intramolecular e geraram os dienos **131-cis** correspondentes após tratamento com 3 mol% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ em diclorometano por 24 horas via reação de migração de 1,2-hidreto (Esquema 59).



Esquema 59. Reações de migração de 1,2-hidroto dos α -diazó ésteres halogenados **128i** e **128j**.

Como alguns substratos **128** apresentaram baixa conversão ou pouca tendência de sofrer reação de Büchner intramolecular nas condições aplicadas (3 mol% de Rh₂(OAc)₄ em diclorometano à temperatura ambiente), realizou-se reações de decomposição catalítica do α -diazó éster **128a** com aquecimento sob refluxo de acetonitrila ou tolueno (os solventes foram previamente tratados com peneira molecular 4A). Sob refluxo o diazo **128a** foi totalmente consumido após 10 minutos, e a reação realizada em tolueno apresentou maior seletividade para formação do cicloheptatrieno **129a**. Sendo assim, a partir do tratamento dos α -diazó ésteres **128** com 3 mol% de Rh₂(OAc)₄ sob refluxo de tolueno foram sintetizados diversos cicloheptatrienos **129** (Tabela 5). Apesar da obtenção dos cicloheptatrienos **129** como produtos majoritários, também foram formados os dienos **131-cis** e outros subprodutos em menor quantidade. Em alguns casos foi difícil realizar a separação dos produtos por cromatografia em coluna e os cicloheptatrienos **129b**, **129d**, **129i** e **129j** foram obtidos como misturas. O composto **129b** foi obtido com o seu regioisômero **129b'** (ver Esquema 57) e os cicloheptatrienos **129d**, **129i** e **129j** apresentaram mistura com seus respectivos dienos isoméricos **131d-cis**, **131i-cis** e **131j-cis**. Apesar das dificuldades encontradas na purificação dos produtos, deve-se valorizar a construção dos bicíclicos fundidos **129**, que são compostos inéditos na literatura e apresentam um núcleo bicíclico presente em diversos produtos naturais.^{59,70}

Tabela 5. Síntese dos cicloheptatrienos 129 via reação de Büchner intramolecular

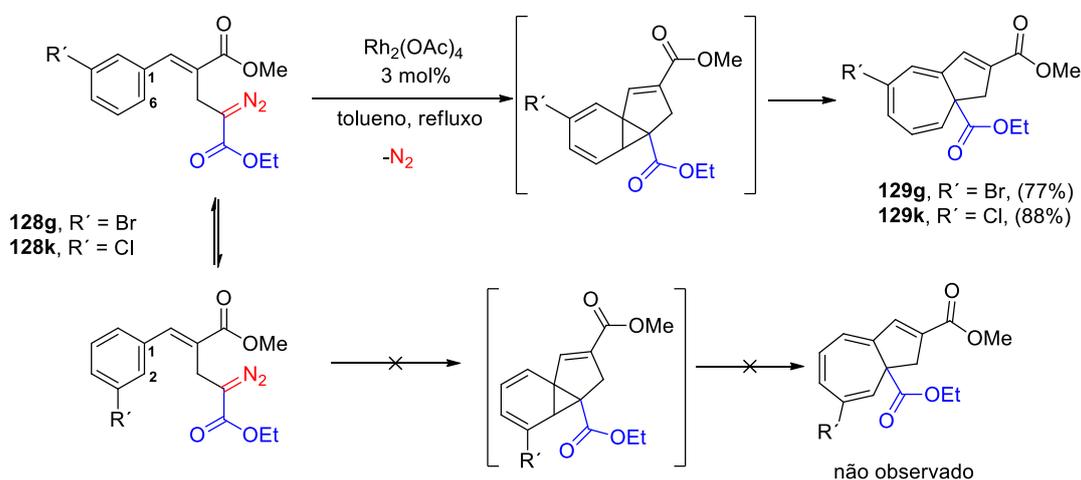


Substrato	Rendimento (%) ^a	Produto(s)
	68	
	51	 Proporção ^b 17:1
	59	 Proporção ^b 20:1
	77	
	72	
	88	 Proporção ^b 10:1
	53	 Proporção ^b 4:1
	88	
	75	

^a Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna

^b Proporção determinada utilizando RMN de ^1H (200 MHz)

Os α -diazó ésteres **128** com grupos retiradores de elétrons apresentaram menor tendência de gerar os produtos de Büchner **129** na presença de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ à temperatura ambiente, fornecendo os dienos **131-cis** como produtos majoritários nessas condições (ver Esquema 59). Porém, com aquecimento sob refluxo de tolueno, os substratos **128** com grupos retiradores de elétrons, de maneira geral, forneceram os produtos **129** com rendimentos mais altos (Tabela 5), com destaque para os diazo com substituintes halogenados na posição 3 do anel aromático (**128g** e **128k**), que conduziram aos cicloheptatrienos **129g** e **129k** com rendimentos de 77% e 88%, respectivamente. Ainda, os produtos da reação de Büchner intramolecular **129g** e **129k** foram formados como únicos regioisômeros, via ciclopropanação envolvendo os carbonos das posições 1 e 6 do anel aromático (Esquema 60) e se observou menor ocorrência da reação paralela de migração de 1,2-hidreto, o que se refletiu nos altos rendimentos obtidos.



Esquema 60. Reações de Büchner intramoleculares regioseletivas.

O espectro de RMN de ^1H do cicloheptatrieno **129k** é apresentado na Figura 10 e nesse espectro nota-se a ausência de sinais na região de hidrogênios aromáticos a campo baixo, o que está de acordo com a desaromatização e expansão do anel aromático do diazo **128k** via reação de Büchner intramolecular. Os sinais dos hidrogênios metilênicos do anel de 5 membros do biciclo **129k** correspondem ao duplete largo em 3,10 ppm e ao duplo duplete em 3,48 ppm, esses dois hidrogênios geminais acoplam entre si (2J) e a constante desse acoplamento apresentou valor de 18,4 Hz. Esses hidrogênios metilênicos também apresentaram interações à longa distância com o hidrogênio olefínico do anel de 5 membros que aparece como um tripleto em 6,99 ppm: o acoplamento desse hidrogênio olefínico com o duplo duplete em 3,48 ppm pode ser detectado ($^4J = 2,0$ Hz), mas o espectro não apresentou resolução suficiente para detecção

da constante de acoplamento 4J com o hidrogênio metilênico em 3,10 ppm, porém essa interação é comprovada pelo fato do hidrogênio olefínico ser desdobrado em um tripleto levemente assimétrico e pela largura do duplete em 3,10 ppm. Os cinco hidrogênios do grupo etoxycarbonil ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) aparecem como um tripleto em 1,14 ppm (três hidrogênios metílicos, $^3J = 7,2$ Hz) e como dois duplos quartetos em 3,98 e 4,10 ppm para cada hidrogênio metilênico, esses hidrogênios acoplam entre si ($^2J = 10,8$ Hz) e com os hidrogênios metílicos ($^3J = 7,2$ Hz). Dentre os quatro hidrogênios do anel de 7 membros, o hidrogênio ligado ao carbono vizinho ao carbono sp^3 quaternário (posição 2 do anel) é o duplete em 5,64 ppm ($^3J = 10,0$ Hz), enquanto o hidrogênio na posição 3 do anel é o duplo duplete em 6,22 ppm ($^3J = 6,8$ e $10,0$ Hz) e os demais hidrogênios (posições 4 e 6 do anel) formam um multiplete entre 6,53 e 6,56 ppm. Por fim, o sinal dos três hidrogênios do grupo metoxycarbonil (CO_2CH_3) corresponde ao simpleto em 3,78 ppm.

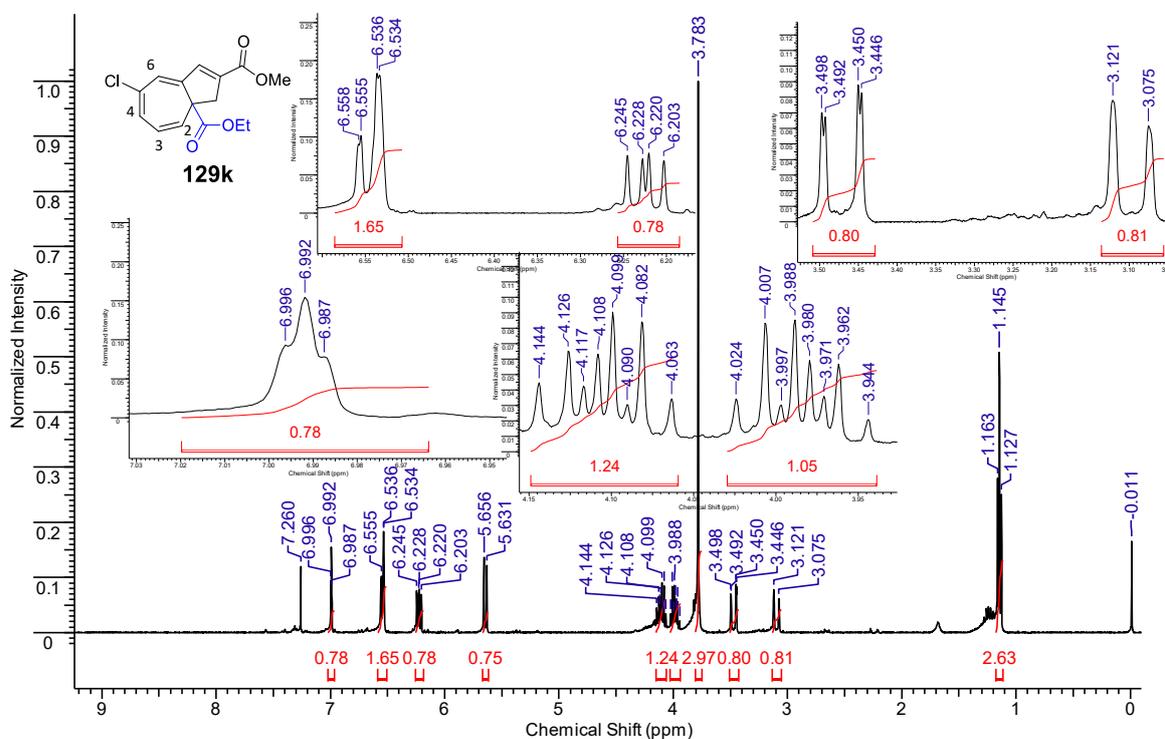
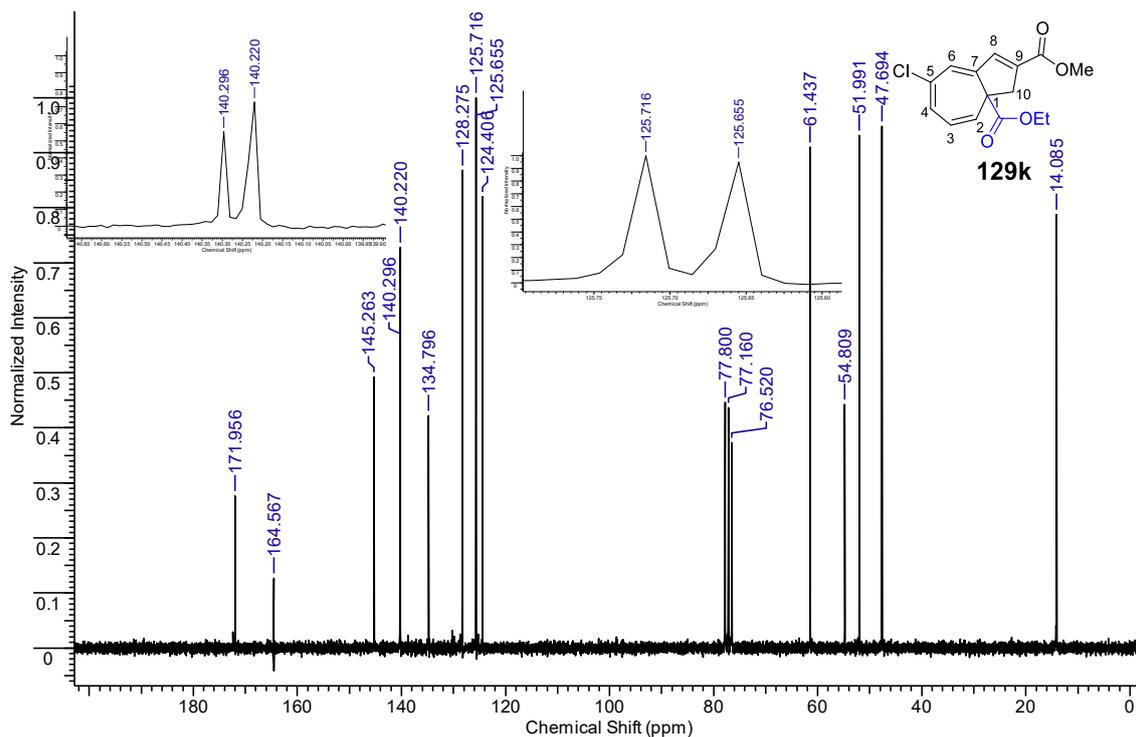


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do cicloheptatrieno **129k**.

Analisando os espectros de RMN de ^{13}C e de DEPT 135 (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer* 135) do cicloheptatrieno **129k** (Figura 11), observou-se o sinal do carbono metílico da etoxila (OCH_2CH_3) em 14,1 ppm, o sinal do carbono metilênico do anel de 5 membros (posição 10 do anel) em 47,7 ppm e o do carbono da metoxila (OCH_3) em 52,0 ppm. O carbono quaternário sp^3 (posição 1 do anel) apresentou deslocamento químico de 54,8 ppm e o carbono metilênico da etoxila (OCH_2CH_3), 61,4 ppm. Os carbonos ligados a hidrogênios (CH) do anel de 7

membros exibiram deslocamentos químicos de 124,4 ppm (posição 6 do anel), 125,66 ppm (posição 2 do anel), 125,72 ppm (posição 3 do anel) e 128,3 ppm (posição 4 do anel), enquanto o carbono ligado ao cloro apresentou deslocamento químico de 134,8 ppm e o carbono olefínico da junção dos anéis (posição 7 do anel), 145,3 ppm. Já os carbonos olefínicos do anel de 5 membros (=CH, posição 8 do anel) e (=C, posição 9 do anel) e foram observados em 140,2 e 140,3 ppm, respectivamente. As carbonilas do éster metílico e do éster etílico apresentaram sinais relativamente distantes de 164,5 e 171,9 ppm, respectivamente.



Análises de RMN 2D HMQC (*Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*) e HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*) auxiliaram na confirmação de deslocamentos químicos de alguns carbonos e na confirmação da regioquímica do cicloheptatrieno **129k**. Espectros HMQC apresentam interações 1J entre átomos de hidrogênio e carbono, ou seja, mostram qual hidrogênio está ligado a qual carbono, enquanto os espectros HMBC detectam interações mais distantes, como 2J e 3J , e, em alguns casos, 4J . Na Figura 12 é apresentado o espectro HMQC do cicloheptatrieno **129k** e as interações 1J entre hidrogênios e carbonos são mostrados na Tabela 6. Neste espectro é possível ver a interação dos hidrogênios em 1,14 ppm com o carbono em 14,1 ppm, bem como as interações dos hidrogênios em 3,10 e 3,47 ppm (hidrogênios diastereotópicos) com o carbono em 47,7 ppm e a interação dos hidrogênios em 3,78 ppm com o carbono em 52,0 ppm. Os hidrogênios com deslocamento químico 3,98 e 4,10

ppm interagem com o carbono em 61,4 ppm, enquanto o hidrogênio olefínico em 6,99 ppm interage com o carbono em 140,2 ppm.

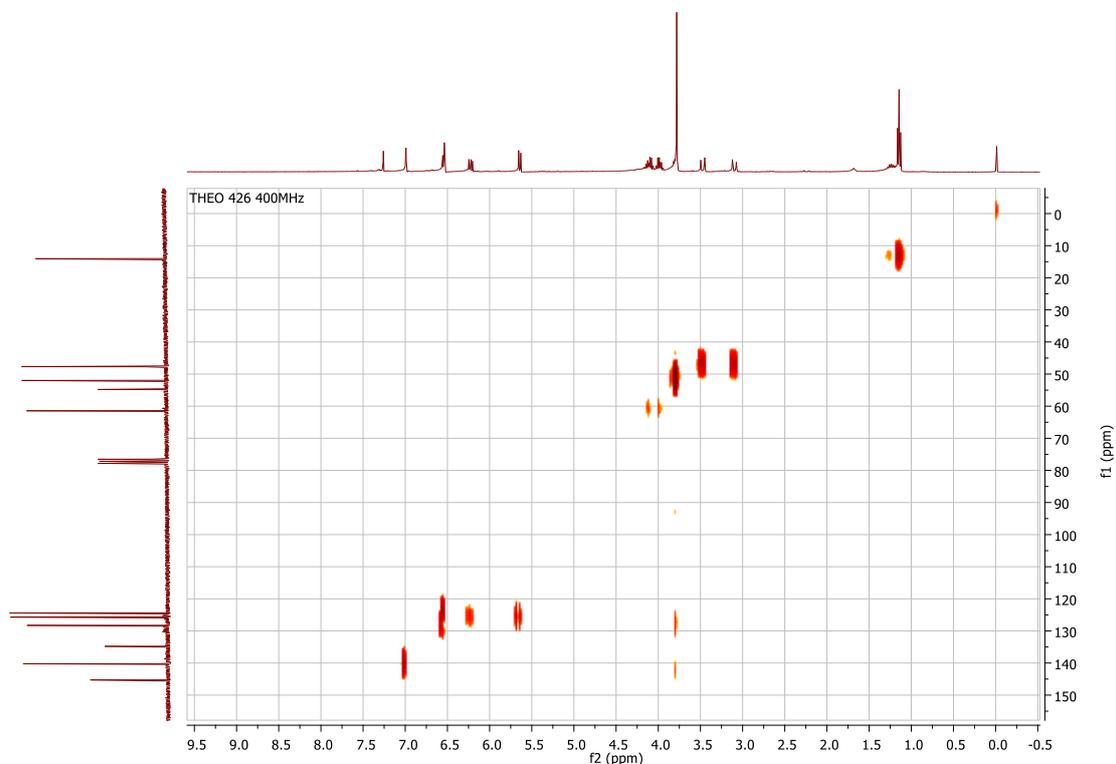


Figura 12. Espectro HMQC do cicloheptatrieno 129k.

Tabela 6. Interações (1J) do espectro HMQC do cicloheptatrieno 129k.

δH (ppm)	1,14	3,10	3,47	3,78	3,98	4,10	5,64	6,22	6,53- 6,56	6,53- 6,56
δC (ppm)	14,1	47,7	47,7	52,0	61,4	61,4	125,66	125,72	124,4	128,3

As interações hidrogênio-carbono do anel de 7 membros são visualizadas com mais clareza na ampliação do espectro mostrada na Figura 13, onde se vê a interação entre o hidrogênio com deslocamento 5,64 ppm e o carbono em 125,66 ppm e a interação do hidrogênio em 6,22 ppm com o carbono em 125,72 ppm. Um dos hidrogênios do multipletto (6,53-6,56 ppm) interage com o carbono em 124,4 ppm e o outro com o carbono em 128,3 ppm.

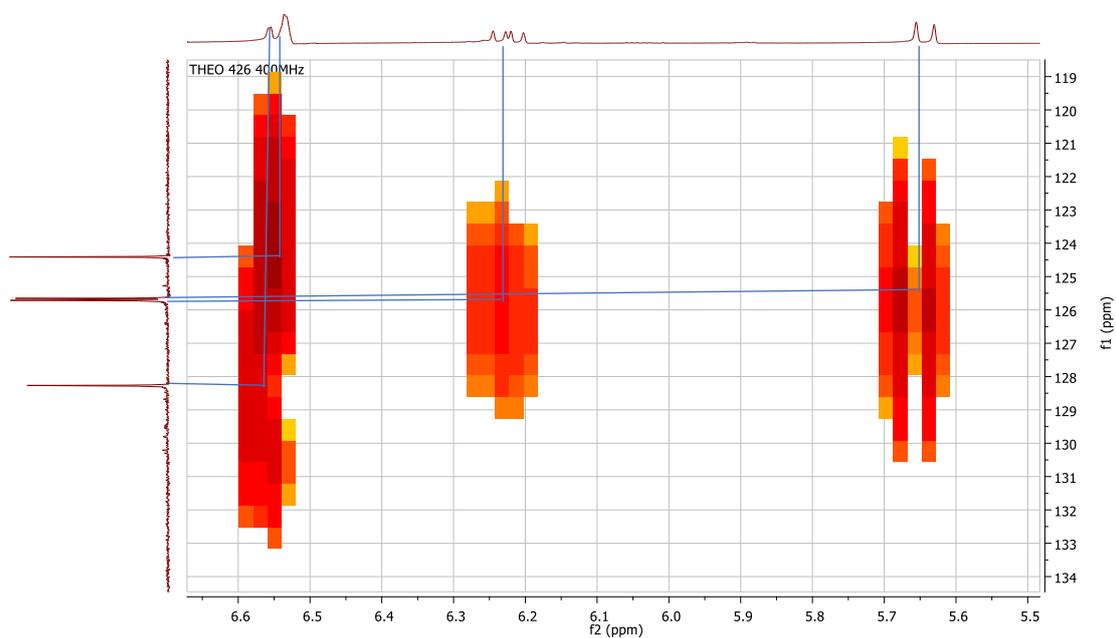


Figura 13. Ampliação do espectro HMQC do cicloheptatrieno **129k**.

A Figura 14 apresenta o espectro HMBC do cicloheptatrieno **129k** e as interações hidrogênio-carbono são mostradas na Tabela 7. Os resultados experimentais da análise de HMBC possibilitaram a confirmação dos deslocamentos químicos dos carbonos carbonílicos: a carbonila do éster metílico apresenta deslocamento químico 164,6 ppm, comprovado pela interação 3J desse carbono com os hidrogênios da metoxila (OCH_3) em 1,14 ppm. Já a carbonila do éster etílico tem deslocamento químico 172,0 ppm, evidenciado pelo acoplamento 3J com os hidrogênios metilênicos da etoxila (OCH_2CH_3) em 3,98 e 4,10 ppm.

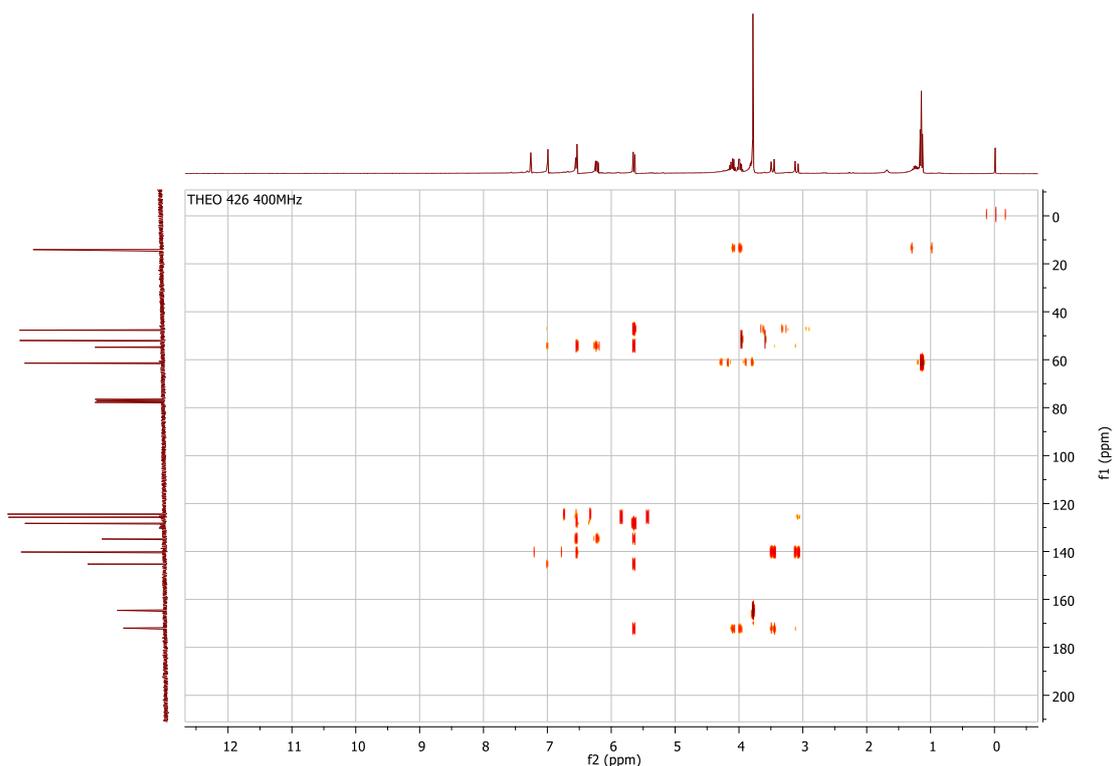


Figura 14. Espectro HMBC do cicloheptatrieno **129k**.

Tabela 7. Interações (2J , 3J e 4J) do espectro HMBC do cicloheptatrieno **129k**

δH (ppm)	δC (ppm)
1,14	61,4 (2J)
3,10	140,2 (3J)
3,47	140,2 (3J) e 172,0 (3J)
3,78	164,6 (3J)
3,98	14,1 (2J) e 172,0 (3J)
4,10	14,1 (2J) e 172,0 (3J)
5,64	47,7 (3J); 54,8 (2J); 128,3 (3J); 134,8 (4J); 145,3 (3J) e 172,0 (3J)
6,22	54,8 (3J) e 134,8 (3J)
6,53-6,56	54,8 (3J); 128,3 (3J); 134,8 (2J) e 140,2 (3J)
6,99	47,7 (3J); 54,8 (3J) e 145,3 (2J)

As interações do hidrogênio que se apresenta como um duplete em 5,64 ppm são mostradas na Figura 15. Essas interações foram cruciais para confirmação da regioquímica do cicloheptatrieno **129k**: estando esse hidrogênio na posição 2, ele irá interagir com o carbono metilênico na posição 10 (47,7 ppm) e com a carbonila do éster etílico (172,0 ppm) a uma

distância de 3 ligações (3J , Figura 16). Para o regioisômero elusivo **129k'** o hidrogênio estaria na posição 6 e essas interações ocorreriam a uma distância de 4 ligações (4J), o que pode ocorrer em sistemas alílicos, porém seria pouco provável se observar uma interação à longa distância (4J) sem a presença de interações mais próximas, como a possível interação 3J com o carbono olefínico ligado ao hidrogênio na posição 8 (=CH em 140,2 ppm), que, de fato, não foi observada.

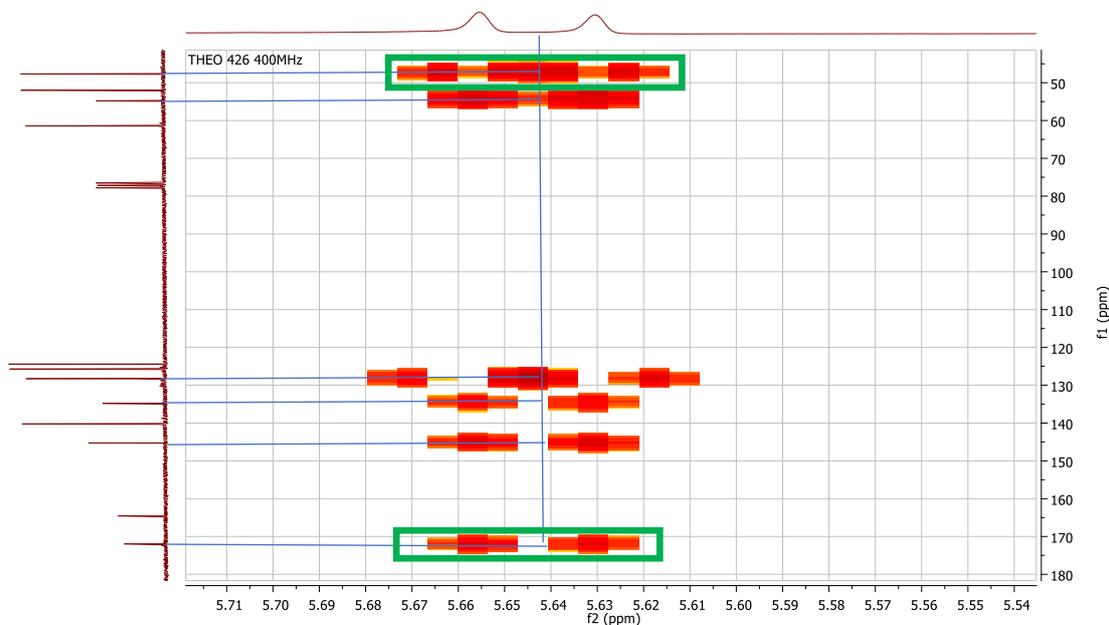


Figura 15. Ampliação do espectro HMBC do cicloheptatrieno **129k** (hidrogênio em 5,64 ppm).

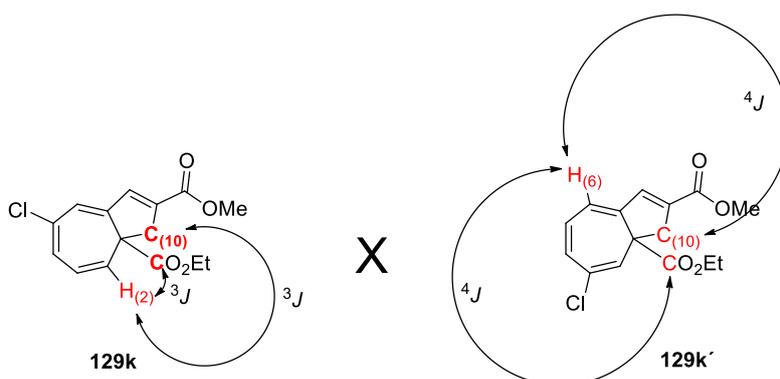


Figura 16. Estruturas dos regioisômeros **129k** e **129k'** (hidrogênio em 5,64 ppm).

A ampliação dos sinais do hidrogênio desdobrado como um duplo duplete em 6,22 ppm no espectro HMBC (Figura 17) também confirmam a estrutura do cicloheptatrieno **129k**: nesse isômero o hidrogênio está na posição 3 e apresenta uma interação 3J com o carbono na posição

1 em 54,8 ppm (Figura 18). Para o possível regioisômero **129k'** o mesmo hidrogênio estaria na posição 5 e apresentaria interação 4J com o carbono na posição 1, menos provável.

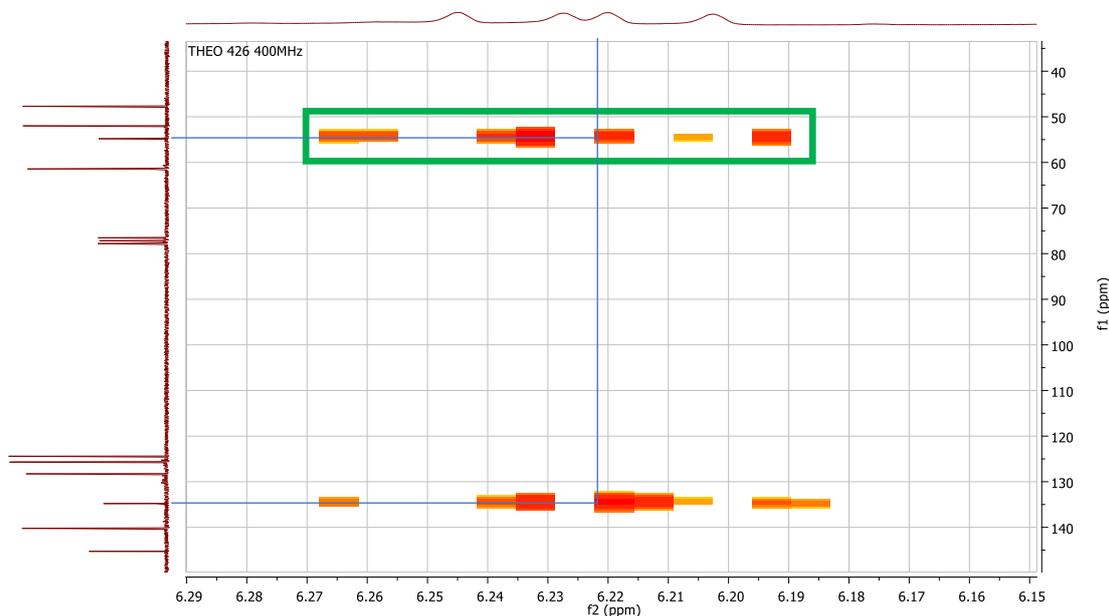


Figura 17. Ampliação do espectro HMBC do cicloheptatrieno **129k** (hidrogênio em 6,22 ppm).

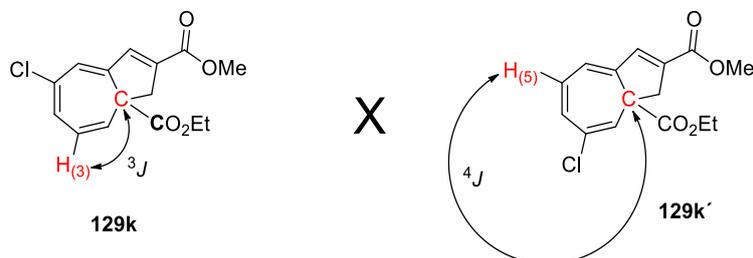


Figura 18. Estruturas dos regioisômeros **129k** e **129k'** (hidrogênio em 6,22 ppm).

As interações do hidrogênio presente no multipletto entre 6,53 e 6,56 ppm (Figura 19) também corroboram a estrutura proposta para o regioisômero **129k**. Estando esse hidrogênio na posição 6, ele apresenta uma interação 3J com o carbono olefínico (=CH) na posição 8 em 140,2 ppm (Figura 20). No regioisômero elusivo **129k'**, esse hidrogênio estaria na posição 2 e apresentaria interação a quatro ligações de distância (4J) com o carbono na posição 8. É pouco provável a visualização dessa interação 4J sem a presença das possíveis interações 3J com os carbonos metilênico em 47,7 ppm (posição 10), olefínico (=C) da junção dos anéis em 145,3 ppm (posição 7) e carbonílico em 172,0 ppm, as quais não foram detectadas.

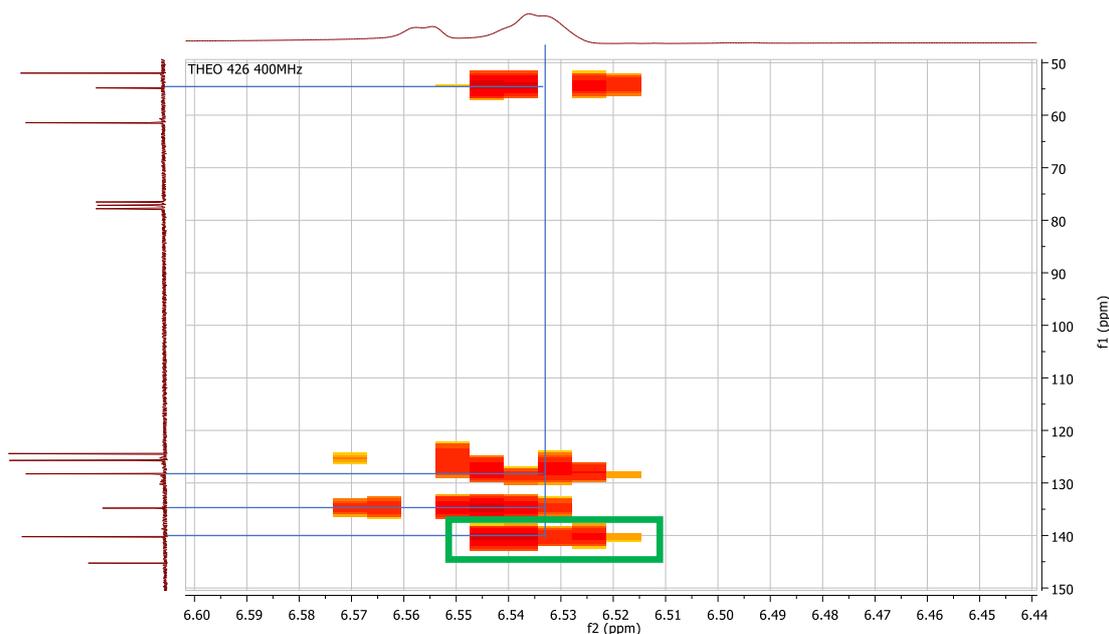


Figura 19. Ampliação do espectro HMBC do cicloheptatrieno **129k** (hidrogênios em 6,53-6,56 ppm).

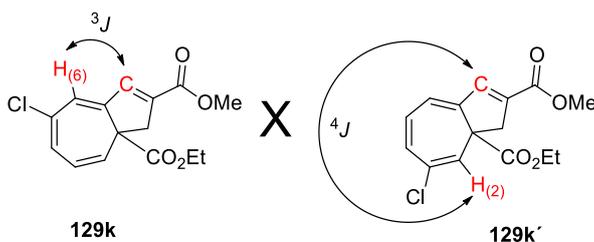


Figura 20. Estruturas dos regioisômeros **129k** e **129k'** (hidrogênios em 6,53-6,56 ppm).

Resultados semelhantes foram obtidos para o cicloheptatrieno bromado **129g** e espectros de HMQC e HMBC comprovaram a estrutura do regioisômero 5-bromo substituído **129g** em vez do regioisômero 3-bromo substituído **129g'**. Também foram realizadas análises de RMN 2D que confirmaram que o composto nitrado corresponde ao cicloheptatrieno 6-nitro substituído **129i** e não ao regioisômero 2-nitro substituído **129i'**. Na Figura 21 é apresentado o espectro HMQC do cicloheptatrieno **129i** e na Tabela 8 são mostradas as interações hidrogênio-carbono (1J). Na imagem do espectro amplo é possível visualizar algumas interações, como a interação dos hidrogênios metílicos da etoxila (OCH₂CH₃) em 1,11 ppm com o carbono em 14,1 ppm e as interações dos hidrogênios metilênicos em 3,22 e 3,47 ppm com o carbono em 47,2 ppm. Também pode-se observar a interação dos hidrogênios da metoxila (OCH₃) em 3,81 ppm com o carbono em 52,4 ppm e as interações dos hidrogênios metilênicos da etoxila (OCH₂CH₃) em 3,99 e 4,05 ppm com o carbono em 61,9 ppm, bem como a interação do hidrogênio olefínico (=CH) em 7,72 ppm (desprotegido devido à proximidade espacial com o grupo nitro) com o carbono em 136,9 ppm.

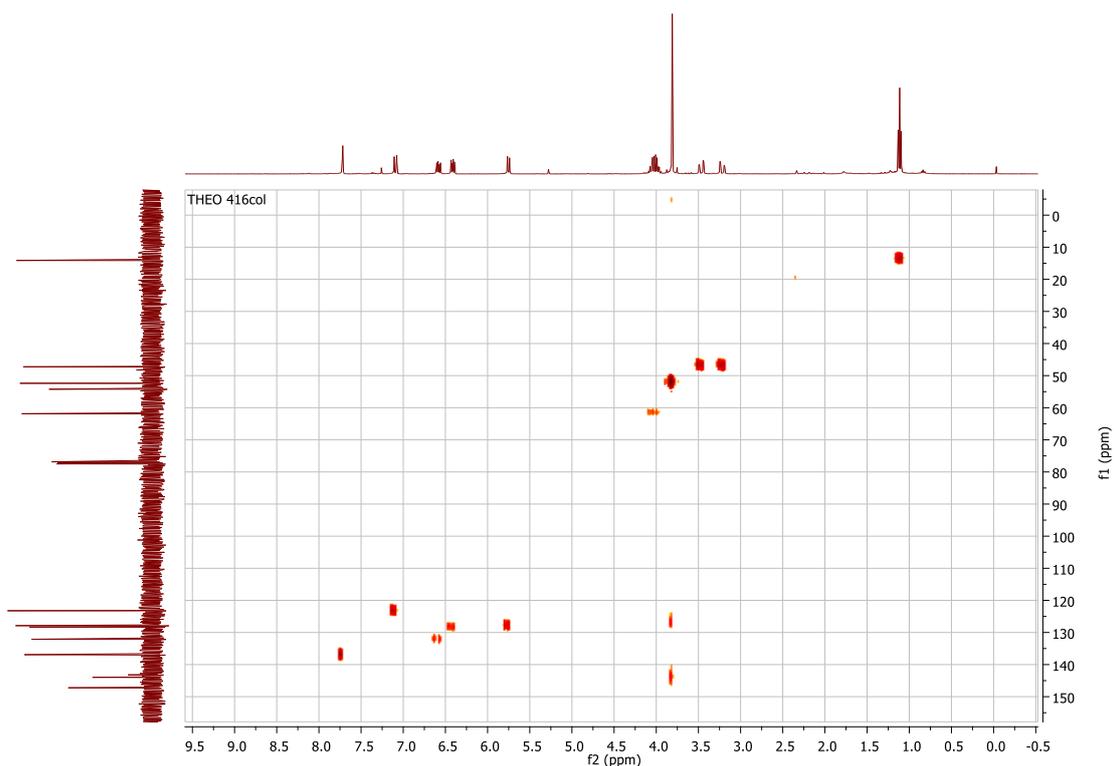


Figura 21. Espectro HMQC do cicloheptatrieno 129I.

Tabela 8. Interações (1J) do espectro HMQC do cicloheptatrieno 129I.

δH (ppm)	1,11	3,22	3,47	3,81	3,99	4,05	5,75	6,41	6,58	7,09	7,72
δC (ppm)	14,1	47,2	47,2	52,4	61,9	61,9	127,9	128,3	132,1	123,2	136,9

Na ampliação do espectro (Figura 22) pode-se visualizar as interações hidrogênio-carbono do anel de 7 membros: o hidrogênio que desdobra-se em um duplete com deslocamento 5,75 ppm tem interação com o carbono em 127,9 ppm, enquanto o hidrogênio que apresenta-se como um duplo duplete em 6,41 ppm interage com o carbono em 128,3 ppm. Já o hidrogênio que tem como sinal o duplo duplete em 6,58 ppm apresenta interação com o carbono em 132,1 ppm e o hidrogênio cujo sinal é um duplete em 7,09 ppm interage com o carbono em 123,2 ppm.

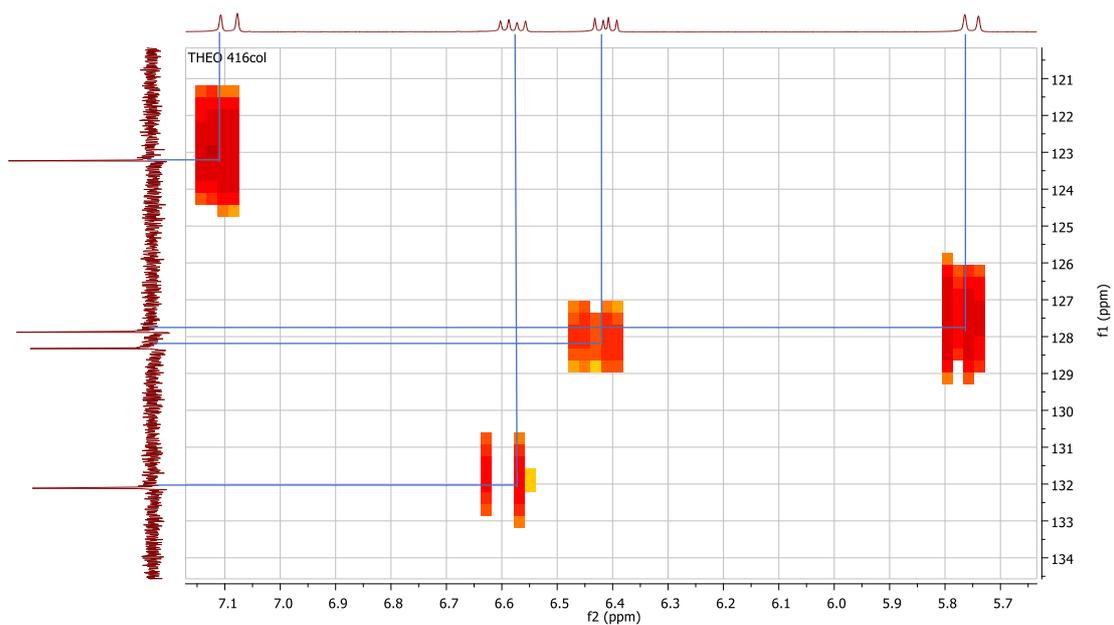


Figura 22. Ampliação do espectro HMQC do cicloheptatrieno **129I**.

O espectro HMBC do cicloheptatrieno **129I** é mostrado na Figura 23. Assim como no cicloheptatrieno **129I**, a carbonila do éster etílico apresentou maior deslocamento químico do que a carbonila do éster metílico: é possível ver as interações 3J da carbonila em 170,6 ppm com os hidrogênios metilênicos da etoxila (OCH_2CH_3) em 3,99 e 4,05 ppm, bem como a interação 3J da carbonila em 163,9 ppm com os hidrogênios da metoxila (OCH_3) em 3,81 ppm. As interações 2J e 3J são apresentadas na Tabela 9.

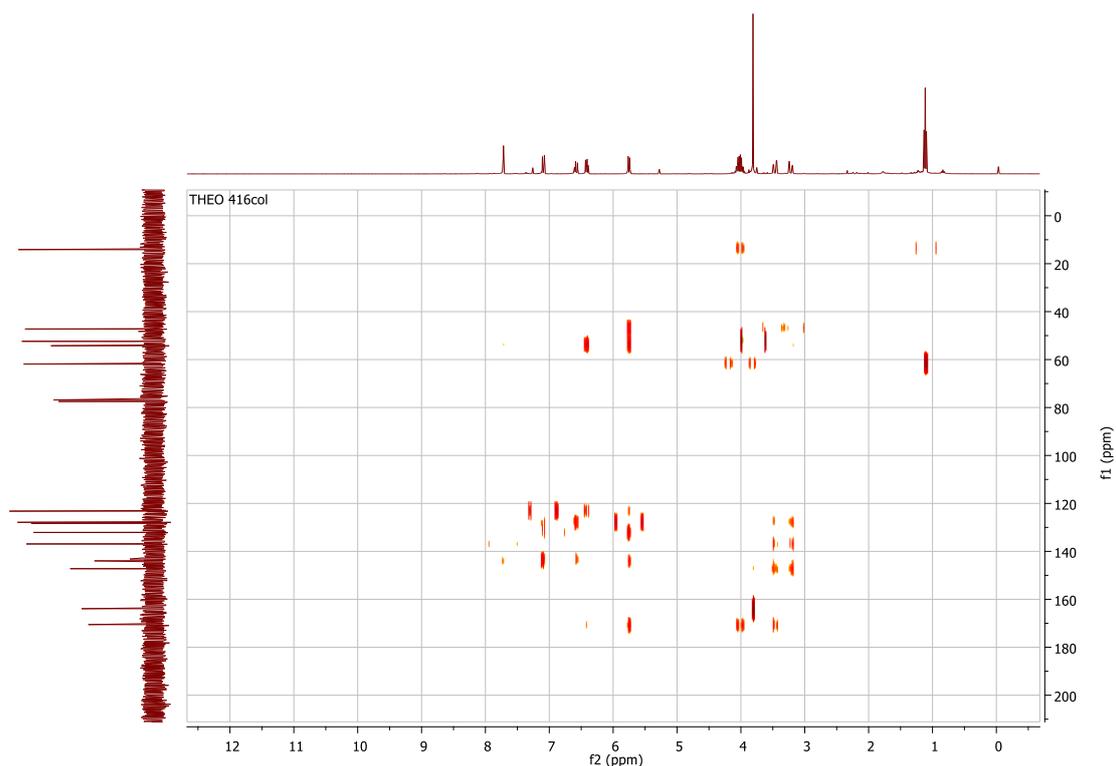


Figura 23. Espectro HMBC do cicloheptatrieno **129I**.

Tabela 9. Interações (2J , 3J e 4J) do espectro HMBC do cicloheptatrieno **129I**.

δH (ppm)	δC (ppm)
1,11	61,9 (2J)
3,22	127,9 (3J); 136,9 (3J) e 147,2 (2J)
3,47	127,9 (3J); 136,9 (3J); 147,2 (2J) e 170,5 (3J)
3,81	163,9 (3J)
3,99	14,1 (2J) e 170,6 (3J)
4,05	14,1 (2J) e 170,6 (3J)
5,75	47,3 (3J); 54,2 (2J); 132,1 (3J); 144,0 (3J) e 170,6 (3J)
6,41	54,2 (3J); 123,2 (3J) e 170,6 (4J)
6,58	127,9 (3J) e 143,2 (3J)
7,09	128,3 (3J); 132,1 (2J) e 144,0 (3J)
7,72	47,3 (3J); 54,2 (3J) e 144,0 (2J)

A ampliação do espectro HMBC na região do hidrogênio que aparece como um duplete em 5,75 ppm (Figura 24) indica que ele está na posição 2 do anel devido às interações 3J com o carbono metilênico em 47,3 ppm (posição 10) e com a carbonila do éster etílico em 170,6 ppm, confirmando a estrutura do cicloheptatrieno **129I** (Figura 25). Para o regioisômero elusivo **129I'**

o mesmo hidrogênio estaria na posição 6 e teria interações a quatro ligações de distância com os carbonos em 47,3 e 170,6 ppm.

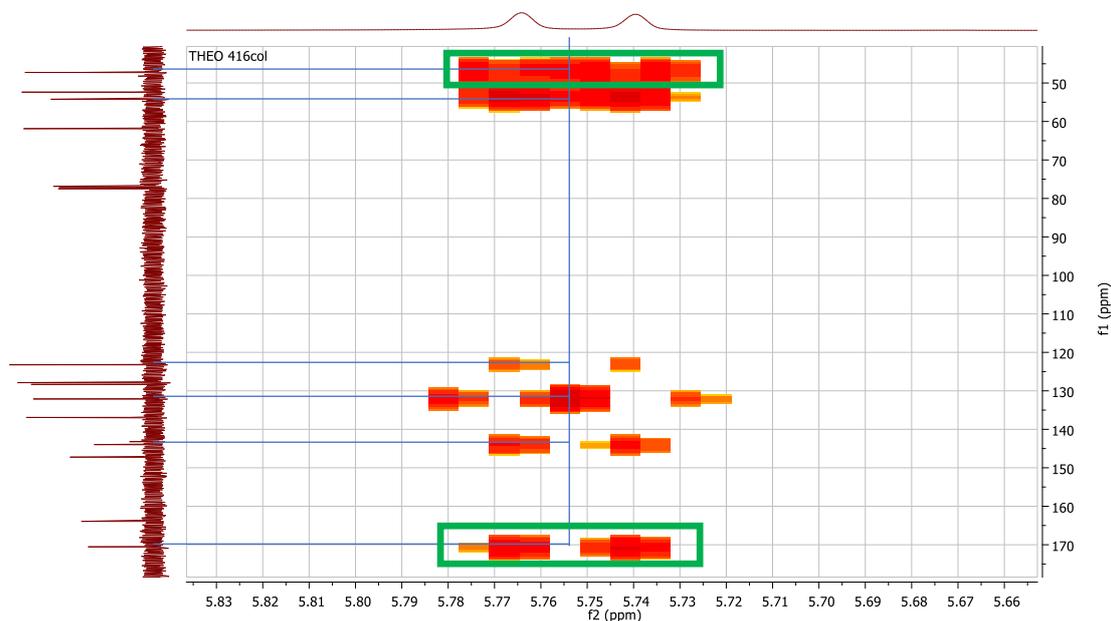


Figura 24. Ampliação do espectro HMBC do cicloheptatrieno **129I** (hidrogênio em 5,75 ppm).

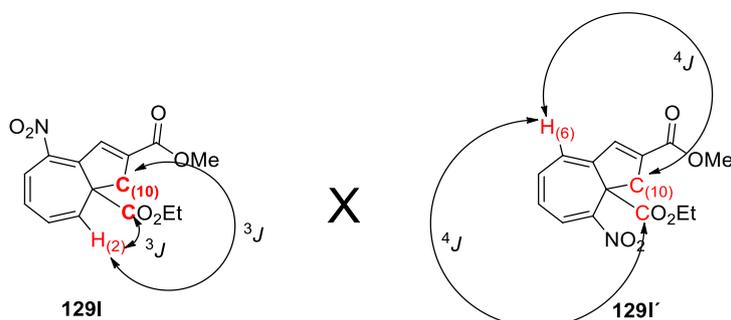


Figura 25. Estruturas dos regioisômeros **129I** e **129I'** (hidrogênio em 5,75 ppm).

Outro dado que comprova a estrutura do cicloheptatrieno **129I** é a interação 3J do hidrogênio na posição 3 do anel (duplo duplete em 6,41 ppm) com o carbono que apresenta deslocamento químico 54,2 ppm e está na posição 1, além da interação a longa distância 4J com a carbonila do éster etílico em 170,6 ppm (Figura 26). Para o regioisômero **129I'**, o hidrogênio em 6,41 ppm estaria na posição 5 e apresentaria interações 4J com o carbono na posição 1 e 5J com a carbonila do éster etílico (Figura 27).

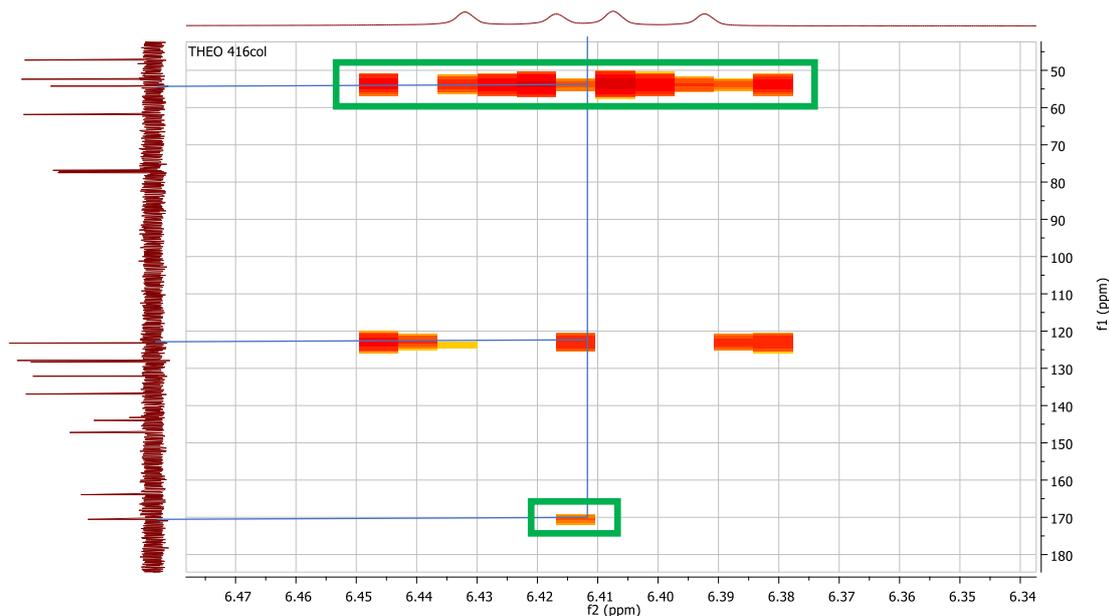


Figura 26. Ampliação do espectro HMBC do cicloheptatrieno **129I** (hidrogênio em 6,41 ppm).

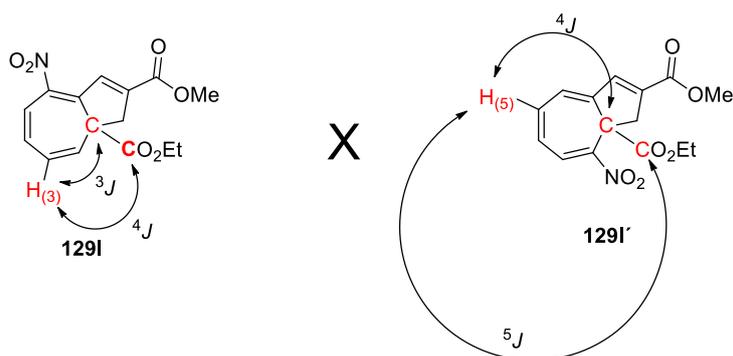


Figura 27. Estruturas dos regioisômeros **129I** e **129I'** (hidrogênio em 6,41 ppm).

A interação do hidrogênio que está na posição 5 do anel (duplete em 7,09 ppm) com o carbono olefínico ($=C$) da junção dos anéis na posição 7 (144,0 ppm) também suporta a estrutura do cicloheptatrieno **129I** (Figura 28). Para o regioisômero **129I'** o mesmo hidrogênio estaria na posição 3 e apresentaria interação 4J com o carbono na posição 7 (Figura 29).

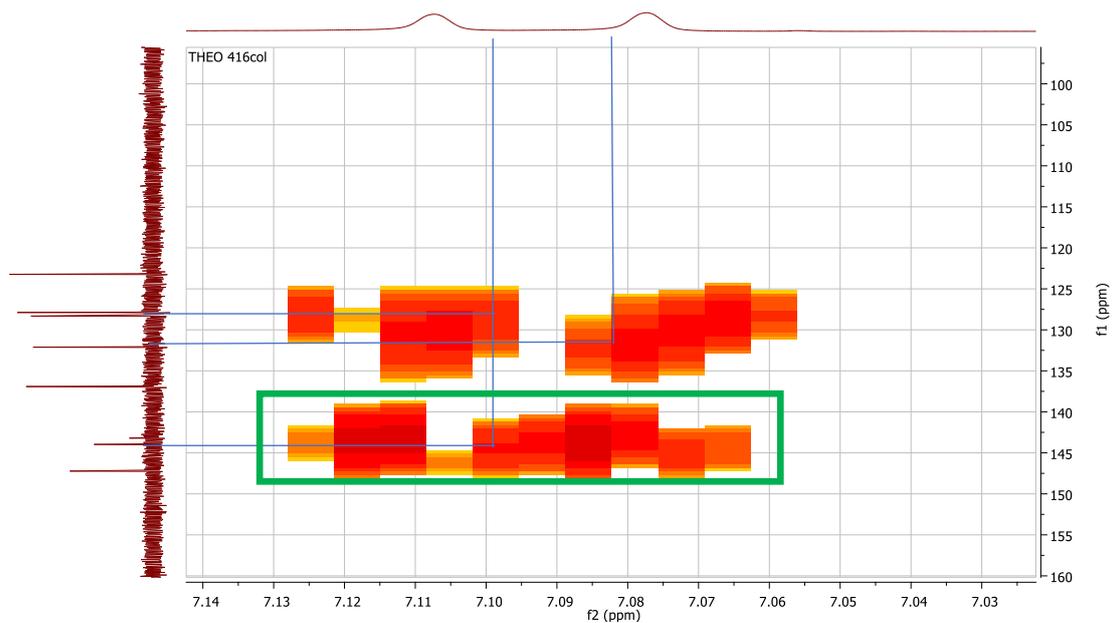


Figura 28. Ampliação do espectro HMBC do cicloheptatrieno **129I** (hidrogênio em 7,09 ppm).

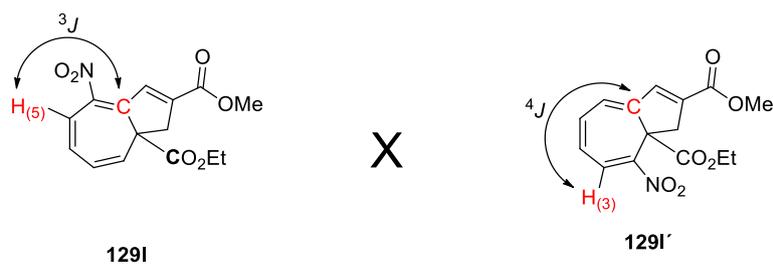
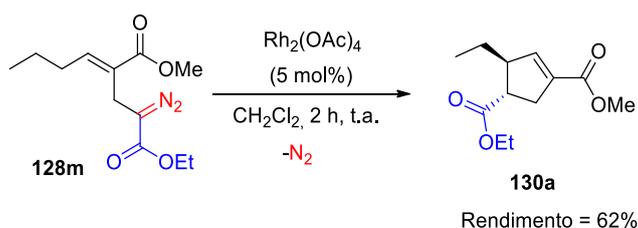


Figura 29. Estruturas dos regioisômeros **129I** e **129I'** (hidrogênio em 7,09 ppm).

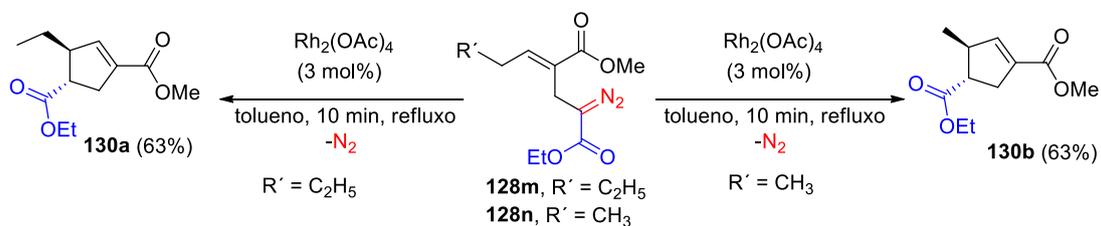
{4.3.4} REAÇÕES DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS ALIFÁTICOS – REAÇÃO INTRAMOLECULAR DE INSERÇÃO NA LIGAÇÃO C-H CATALISADA POR ACETATO DE RÓDIO DIMÉRICO

Os α -diazó ésteres aromáticos **128** sofrem reações de Büchner quando tratados com $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, mas essa transformação não é possível para os α -diazó ésteres alifáticos **128m** e **128n**. Para estudar o comportamento desses diazo alifáticos frente ao $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, inicialmente se tratou o diazo **128m** com 5 mol% do catalisador em diclorometano durante 2 horas. Foi observada a formação do ciclopenteno **130a** via reação intramolecular de inserção de carbenóide na ligação C-H metilênica (Esquema 61). A transformação apresentou diastereosseletividade e o produto **130a** foi isolado como um único diastereoisômero, possivelmente o que possui configuração *trans*. Na literatura são descritas reações intramoleculares de inserção na ligação C-H catalisadas por ródio que exibiram diastereosseletividade *trans*.^{53,54,95}



Esquema 61. Reação intramolecular de inserção na ligação C-H do α -diazó éster **128m**.

A diminuição na quantidade de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ de 5 para 3 mol% ocasionou um baixo consumo do diazo de partida **128m**, mesmo após 24 horas de reação. Com aquecimento sob refluxo de tolueno e 3 mol% do catalisador, os diazo ésteres alifáticos **128m** e **128n** foram rapidamente consumidos e geraram os ciclopentenos **130a** e **130b** com diastereosseletividade e bons rendimentos após purificação por cromatografia em coluna (Esquema 62).



Os carbonos metínicos ligados ao grupo éster das moléculas conhecidas *trans* e *cis* 2-otilciclopentano-1-carboxilato de metila apresentam deslocamentos químicos no espectro de RMN de carbono de 50,4 e 46,5 ppm, respectivamente (Figura 30).⁵³ Nos ciclopentenos **130a** e **130b** os carbonos metínicos ligados ao grupo éster etílico têm deslocamentos químicos 51,7 e 50,5 ppm, indicando a configuração *trans* para os ciclopentenos **130**.

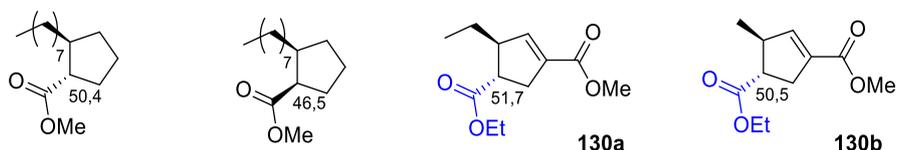
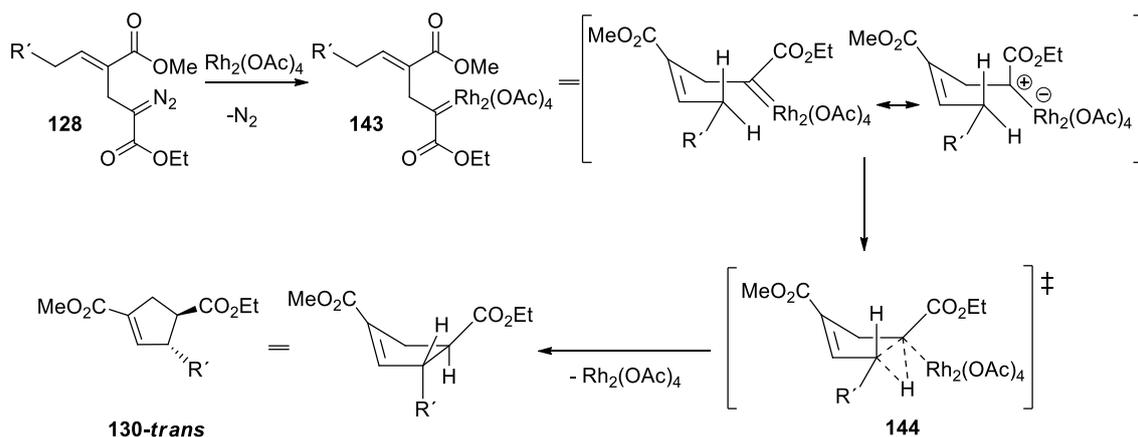


Figura 30. Comparação dos deslocamentos químicos dos carbonos ligados ao grupo carboxilato.

No esquema 63 é proposto o mecanismo para formação regioseletiva dos ciclopentenos **130**, a partir de mecanismo descrito na literatura⁵³ para reações intramoleculares de inserção C-H que geram ciclopentanos dissubstituídos. O tratamento do diazo alifático **128** com $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ gera o metalo-carbenóide **143** que apresenta conformação próxima de um ciclo. A reação de inserção ocorre via estado de transição **144** semelhante a forma de cadeira, onde a ligação C-H está alinhada com a ligação C-Rh. De maneira concertada a nova ligação C-C é formada a partir do par dos elétrons da ligação C-H, enquanto a nova ligação C-H é formada a partir dos elétrons da ligação C-Rh, fornecendo o ciclopenteno **130-trans** e regenerando o catalisador de ródio.

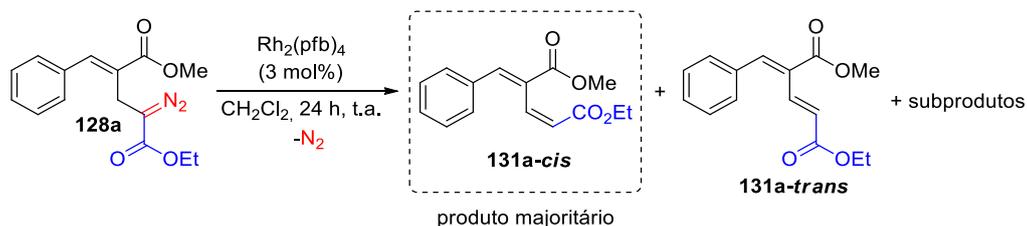


Esquema 63. Mecanismo para reação intramolecular de inserção na ligação C-H diastereosseletiva.

{4.3.5} REAÇÕES DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS – REAÇÃO DE MIGRAÇÃO DE 1,2-HIDRETO CATALISADA POR PERFLUOROBUTIRATO DE RÓDIO DIMÉRICO

As reações dos α -diazó ésteres **128** aromáticos e alifáticos catalisadas por $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ conduziram aos cicloheptatrienos **129** e aos ciclopentenos **130**, respectivamente. Na síntese dos carbociclos **129** e **130** se observou (em menor ou maior extensão) a formação do subproduto dieno **131** oriundo da reação de migração de 1,2-hidreto. Com a substituição do $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ por perfluorobutirato de ródio dimérico [$\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$] houve mudança na quimiosseletividade da decomposição catalítica dos α -diazó ésteres **128** e o dieno **131** foi o produto majoritário das reações.

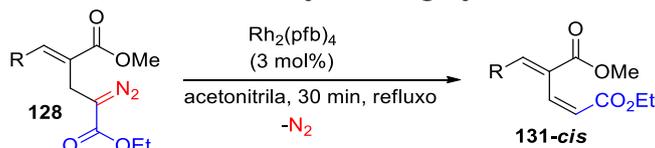
Inicialmente o α -diazó éster **128a** foi tratado com 3 mol% de $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ em diclorometano à temperatura ambiente e a mistura permaneceu sob agitação por 24 horas. Apesar do material de partida **128a** não ter sido totalmente consumido nas condições aplicadas, foi possível observar a formação do produto da reação de migração de 1,2-hidreto **131a-cis** de maneira diastereosseletiva, uma vez que a nova dupla ligação formada apresentou majoritariamente a configuração *cis* (Esquema 64).



Esquema 64. Reação de migração de 1,2-hidreto.

Diante do baixo consumo do α -diazó éster **128a** na reação catalisada por 3 mol% de $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ à temperatura ambiente, decidiu-se manter a quantidade de catalisador e realizar a reação com aquecimento. Testou-se a reação do α -diazó éster **128a** catalisada por $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ sob refluxo de acetonitrila e também sob refluxo de tolueno. Nas duas condições o diazo **128a** foi completamente consumido, mas a reação em acetonitrila apresentou maior quimiosseletividade, sendo assim, foram sintetizados diversos dienos **131-cis** a partir do tratamento dos α -diazó ésteres **128** com $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ sob refluxo de acetonitrila (Tabela 10). Os dienos **131-cis** foram isolados como únicos diastereoisômeros em rendimentos moderados a bons após cromatografia em coluna. No caso do diazo **128b**, que possui anel aromático rico em elétrons, houve considerável formação do produto da reação de Büchner **129b** e o respectivo dieno **131b-cis** foi obtido como uma mistura com **129b** na proporção de 10:1.

Tabela 10. Síntese dos dienos **131-cis** via reação de migração de 1,2 hidreto



Produto	R	Rendimento (%) ^a
131a-cis	C ₆ H ₅	50
131b-cis	3-MeOC ₆ H ₄	46 ^{b,c}
131d-cis	4-MeC ₆ H ₄	51
131f-cis	2-BrC ₆ H ₄	40
131g-cis	3-BrC ₆ H ₄	33
131h-cis	4-BrC ₆ H ₄	53
131i-cis	4-FC ₆ H ₄	57
131j-cis	2-ClC ₆ H ₄	57
131k-cis	3-ClC ₆ H ₄	43
131m-cis	<i>n</i> -C ₃ H ₇	65
131n-cis	C ₂ H ₅	60

^a Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna

^b Obtido como uma mistura com **129b**; Proporção **131b-cis/129b** 10:1

^c Proporção determinada utilizando RMN de ¹H (200 MHz)

A configuração *cis* da nova dupla ligação formada nos dienos **131-cis** foi determinada por RMN de ¹H com base nas constantes de acoplamento (³*J*) dos hidrogênios olefínicos vicinais que variaram entre 11,6-12,2 Hz. Na Figura 31 é mostrado o espectro de RMN de ¹H do dieno **131a-cis**, em que o sinal de um dos hidrogênios olefínicos em 6,13 ppm se apresenta como um duplete com constante de acoplamento de 11,6 Hz e o sinal de outro hidrogênio olefínico em 6,78 ppm apresenta-se como um duplo duplete com constantes de acoplamento de 1,8 (⁴*J* com hidrogênio olefínico em 7,66 ppm) e 11,6 Hz (diversos alcenos conhecidos na literatura que

apresentam configuração *cis*, possuem hidrogênios com constantes de acoplamento em torno de 12 Hz^{77,96}). Os cinco hidrogênios do grupo etoxicarbonil (CO₂CH₂CH₃) correspondem ao tripleto em 1,26 ppm (três hidrogênios) e ao quarteto em 4,15 ppm (dois hidrogênios). Os cinco hidrogênios aromáticos formaram um multiplete entre 7,34 e 7,46 ppm. Já os três hidrogênios do grupo metoxicarbonil (CO₂CH₃) apareceram como um simpleto em 3,78 ppm e o hidrogênio olefínico ligado ao carbono vizinho ao anel aromático corresponde ao simpleto largo em 7,66 ppm (elevado deslocamento devido ao efeito de anisotropia magnética).

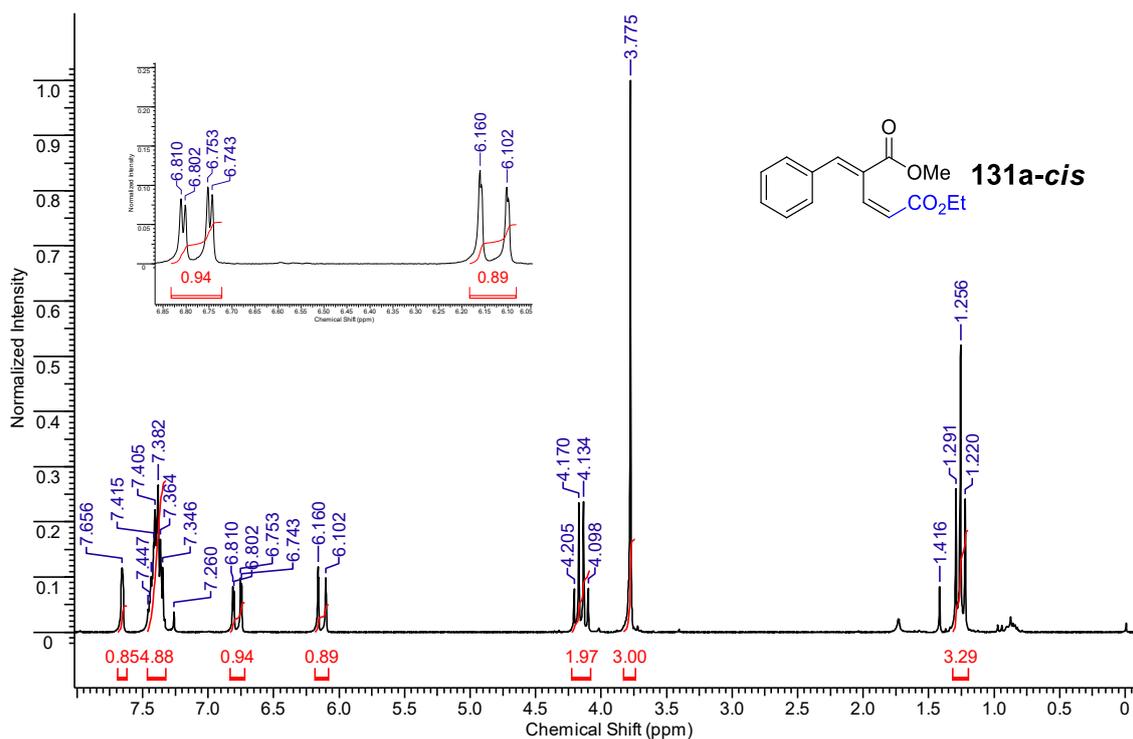
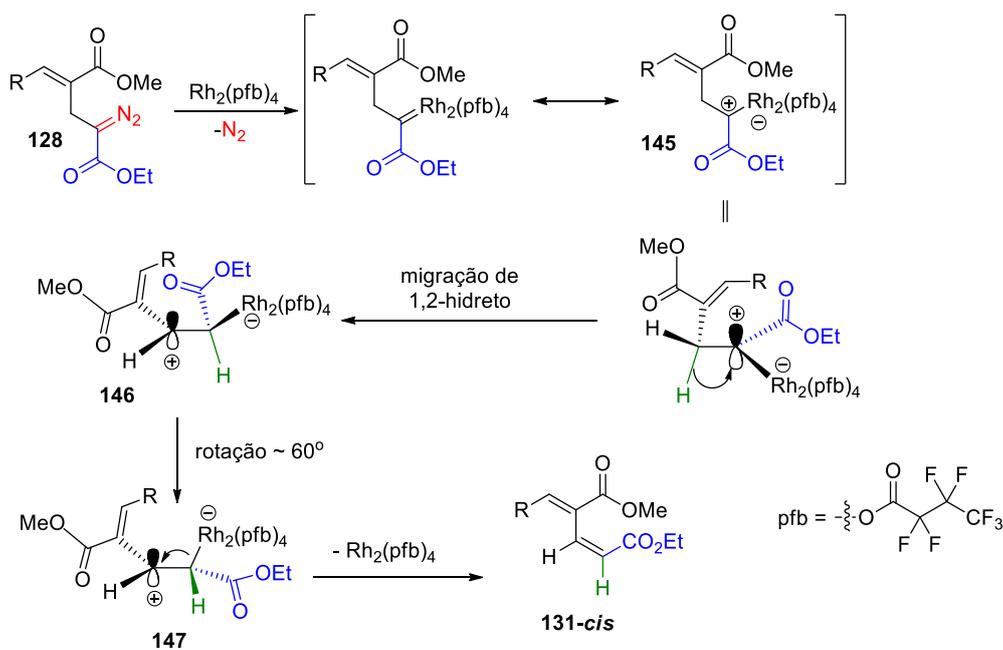


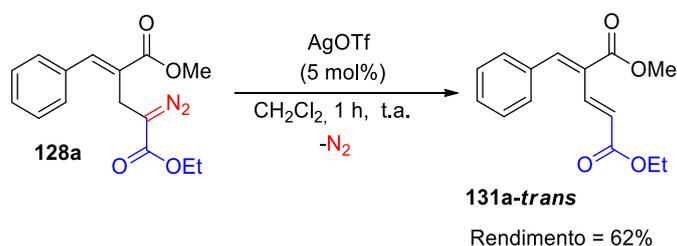
Figura 31. Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do dieno **131a-cis**.

Na literatura existem exemplos da síntese de compostos carbonílicos α,β -insaturados com diastereosseletividade *cis* (ou *Z*) a partir de reações de compostos α -diazó carbonílicos catalisadas por ródio.^{77,97} A formação diastereosseletiva dos dienos **131-cis** ocorre a partir do metal-carbenóide **145** que sofre migração de 1,2-hidreto gerando preferencialmente o intermediário **146** (Esquema 65), no qual a cadeia carbônica é orientada na mesma direção do grupo etoxicarbonil, uma vez que o complexo de ródio é volumoso e apresenta efeito estérico significativo, como já relatado na literatura.⁹⁷⁻⁹⁹ A rotação de aproximadamente 60° da ligação carbono-carbono leva ao intermediário **147**, que possui a ligação carbono-ródio alinhada ao orbital p vazio. A clivagem heterolítica da ligação carbono-ródio libera o catalisador e forma a ligação π carbono-carbono, conduzindo ao dieno **131-cis**.



{4.3.6} REAÇÕES DE COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS – REAÇÃO DE MIGRAÇÃO DE 1,2-HIDRETO CATALISADA POR PRATA

Na busca de catalisadores que levassem a outros caminhos reacionais ou que alterassem a diastereosseletividade das reações de migração de 1,2-hidreto, observou-se que o triflato de prata (AgOTf) conduziu o α -diazó éster **128a** à reação de migração de 1,2-hidreto com diastereosseletividade oposta a observada com catálise de $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$, formando o dieno **131a-trans** como produto majoritário (Esquema 66).



A configuração *trans* da nova dupla ligação formada no dieno **131a-trans** foi determinada por análise de RMN de ^1H (Figura 32): os hidrogênios olefínicos vicinais, ligados aos carbonos α e β , apresentam-se no espectro de RMN de ^1H como um duplete em 6,68 ppm e como um duplo duplete em 7,64 ppm e a constante de acoplamento entre esses dois

hidrogênios tem valor de 16,0 Hz (maior em comparação ao diastereoisômero **131a-cis**). Os maiores deslocamentos químicos dos hidrogênios olefínicos vicinais em **131a-trans** devem-se ao efeito de anisotropia magnética gerado pelas respectivas carbonilas que encontram-se espacialmente próximas a esses hidrogênios. Já a constante de acoplamento (3J) mais elevada deve-se ao ângulo entre os núcleos acoplados, de acordo com a curva de Karplus quando esse ângulo é de 180° (posição relativa *trans*) observa-se um maior valor na constante de acoplamento entre hidrogênios vicinais.¹⁰⁰ Geralmente, hidrogênios olefínicos de alcenos *cis* exibem constantes de acoplamento na faixa de 9-12 Hz, enquanto os hidrogênios olefínicos de alcenos *trans* apresentam constantes de acoplamento entre 14-16 Hz.¹⁰¹

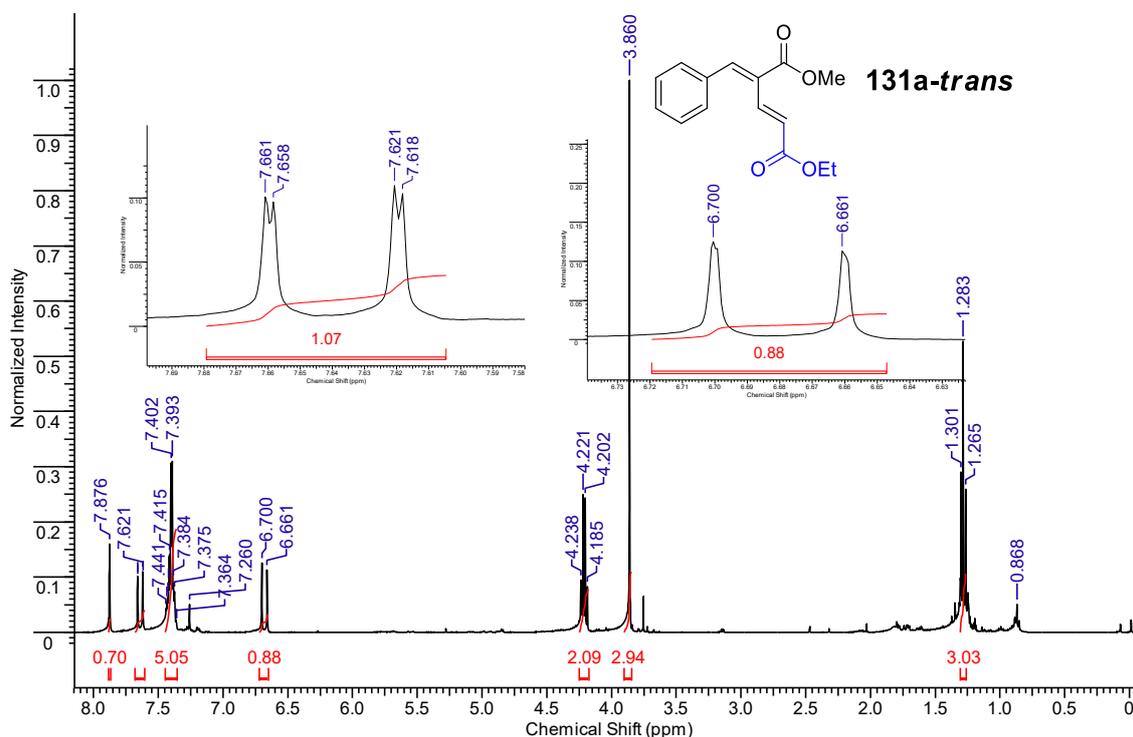


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do dieno **131a-trans**.

Os espectros de RMN de ^{13}C dos dienos diastereoisoméricos **131a-cis** e **131a-trans** apresentaram um padrão semelhante (Figura 33). Os sinais dos carbonos da etoxila e da metoxila exibiram deslocamentos químicos próximos, assim como os carbonos aromáticos e os carbonos α . Uma maior variação de deslocamento químico foi observada para os carbonos β (137,9 e 136,7 ppm), para os carbonos γ (129,0 e 127,5 ppm) e para os carbonos δ (140,7 e 145,6 ppm), para os dienos *cis* e *trans*, respectivamente. Os carbonos carbonílicos do dieno **131a-cis** exibiram deslocamentos químicos de 165,9 e 167,4 ppm, enquanto os carbonos carbonílicos do dieno **131a-trans** exibiram deslocamentos químicos de 166,9 e 167,3 ppm.

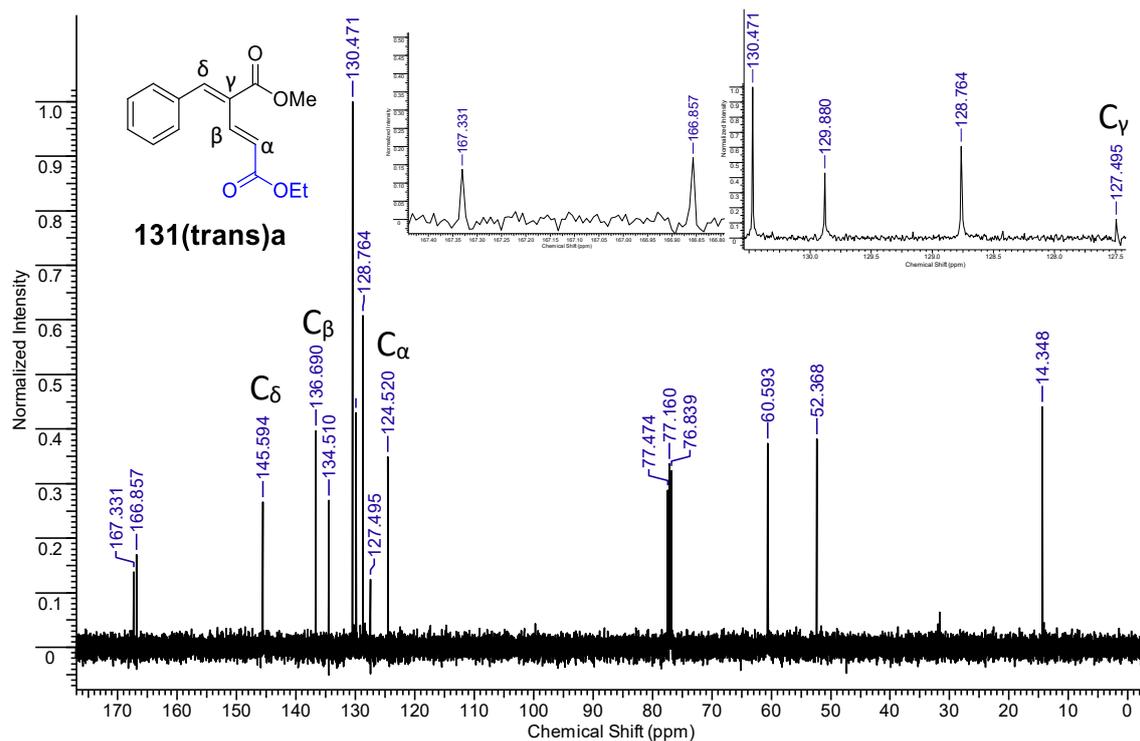
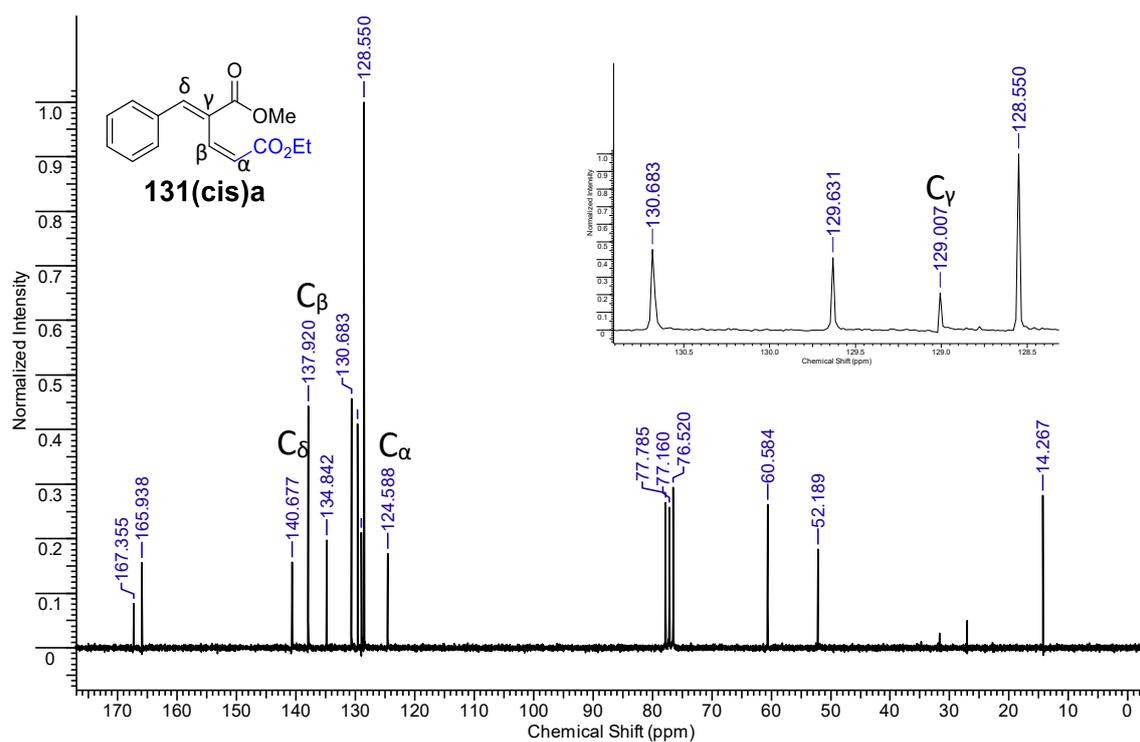
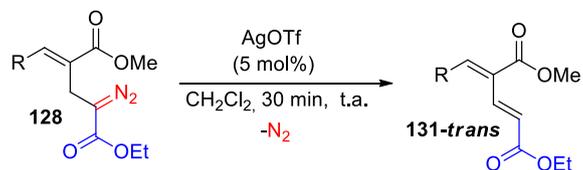


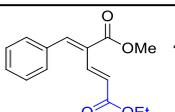
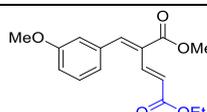
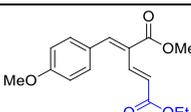
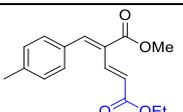
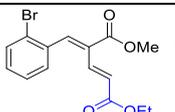
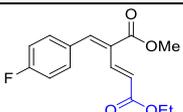
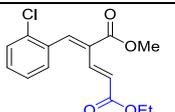
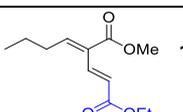
Figura 33. Espectros de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) dos dienos **131a-cis** e **131a-trans**.

Esta condição aplicada para promover a reação de migração de 1,2-hidreto foi estendida para outros diazo **128** e foram obtidos diversos dienos **131-trans** com rendimentos moderados a bons após purificação por cromatografia em coluna (Tabela 11). Em alguns casos, também se

observou a formação dos dienos *cis* **131-cis**, dos cicloheptatrienos **129** e de outros compostos não caracterizados como produtos minoritários da reação.

Tabela 11. Síntese dos dienos 131-trans via reação de migração de 1,2 hidreto



Produto	R	Rendimento (%) ^a
 131a-trans	C ₆ H ₅	62
 131b-trans	3-MeOC ₆ H ₄	47
 131c-trans	4-MeOC ₆ H ₄	65 ^{b,c}
 131d-trans	4-MeC ₆ H ₄	50
 131f-trans	2-BrC ₆ H ₄	68
 131i-trans	4-FC ₆ H ₄	61
 131j-trans	2-ClC ₆ H ₄	30
 131m-trans	<i>n</i> -C ₃ H ₇	40

^a Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna

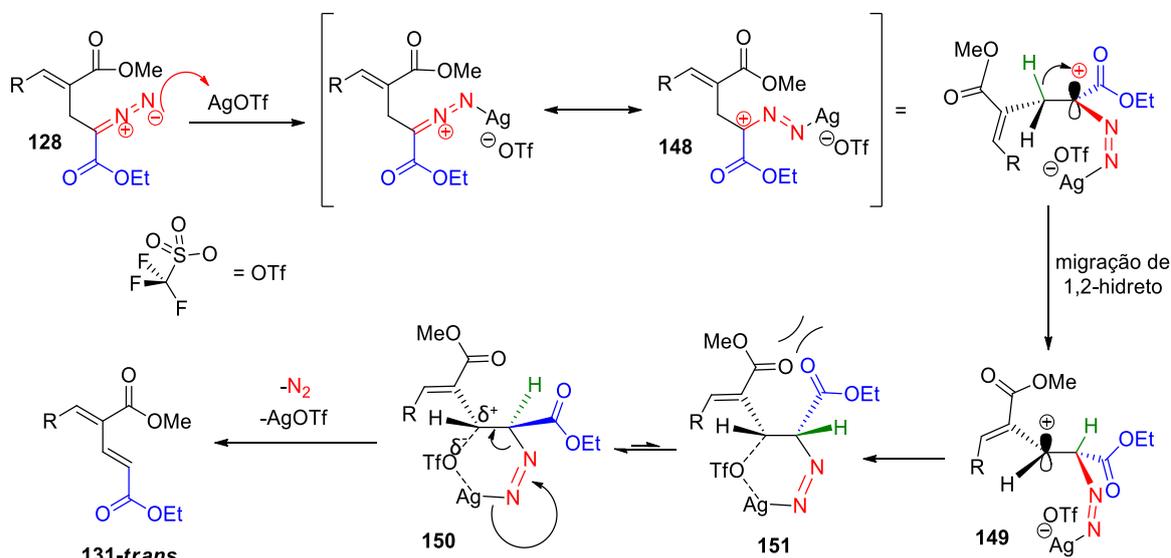
^b Obtido como uma mistura com **131c-cis**; Proporção **131(trans)c/131(cis)c** 9:1

^c Proporção determinada utilizando RMN de ¹H 200 MHz

Outros catalisadores de prata mais simples como nitrato de prata (AgNO_3) e óxido de prata (Ag_2O) foram testados para alguns substratos **128** e conduziram aos dienos **131-trans** correspondentes, mas, devido à baixa solubilidade desses catalisadores em diclorometano, foi necessário realizar as reações sob refluxo de tolueno e os rendimentos obtidos foram menores.

Também foi usado o catalisador perfluorobutirato de prata [$\text{Ag}(\text{pfb})$] para comparação com $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ que gera os dienos **131-cis**. Verificou-se que o metal exerce maior influência do que o ligante, uma vez que o tratamento do diazo **128a** com 5 mol% de $\text{Ag}(\text{pfb})$ em diclorometano por 30 minutos forneceu o dieno **131a-trans** com 52% de rendimento.

O mecanismo proposto para formação diastereosseletiva dos dienos **131-trans** é apresentado no Esquema 67: o AgOTf atua como um ácido de Lewis e forma um complexo com o α -diazó éster **128** a partir da ligação do par de elétrons isolados do nitrogênio terminal do grupo diazo com a prata. O complexo formado **148** sofre migração de 1,2-hidreto e é convertido no carbocátion **149**. O ânion triflato (OTf) estabiliza o carbocátion **149** gerando preferencialmente o intermediário **150**, que tem a cadeia carbônica orientada no sentido oposto ao grupo etoxicarbonil e apresenta menor impedimento estérico do que **151**. O intermediário **150** conduz ao produto termodinâmico **131-trans** após liberar o catalisador e nitrogênio molecular via eliminação concertada do tipo *syn*.



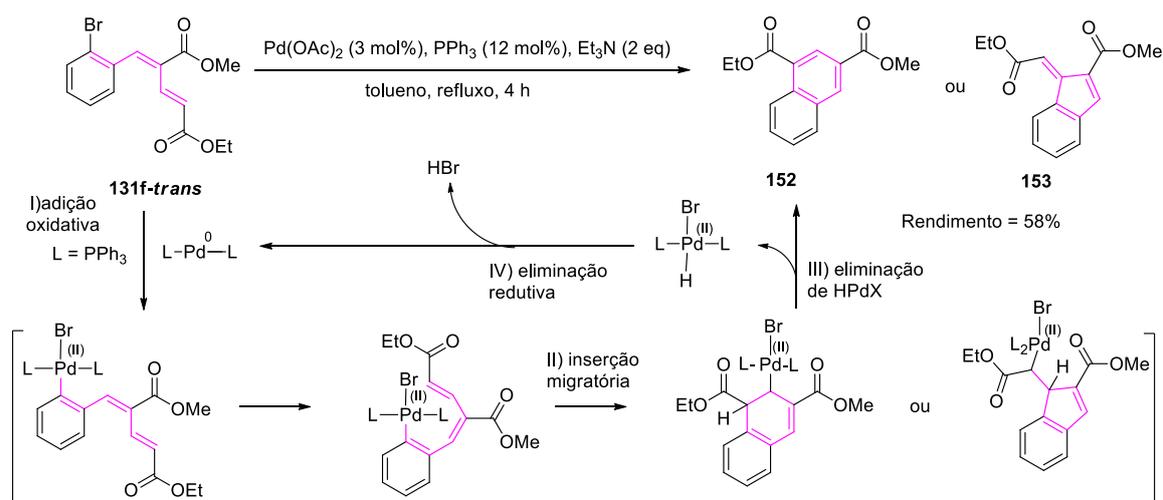
Esquema 67. Formação diastereosseletiva do dieno **131-trans**.

Os dienos **131-cis** e **131-trans** são compostos densamente funcionalizados, inéditos na literatura e podem ser aplicados como precursores sintéticos, por exemplo na construção de ciclohexenos via reações de Diels-Alder. Além disso, sabe-se que dienos possuem propriedades

eletrônicas únicas e que esse fragmento está presente em uma série de compostos biologicamente ativos e com atividade farmacológica.¹⁰²

{4.4} REAÇÃO DE HECK INTRAMOLECULAR DO DIENO **131f-trans**

Como citado anteriormente os dienos **131** são potenciais precursores de carbociclos via reações de Diels-Alder intermoleculares, porém também há interesse nas aplicações sintéticas desses compostos via reações intramoleculares. O dieno **131f-trans** possui ligações duplas e um grupo bromo na posição *orto* do anel aromático, portanto é suscetível à reação de acoplamento do tipo Heck.¹⁰³ A reação de Heck intramolecular foi realizada sob refluxo de tolueno por 4 horas com o uso de Pd(OAc)₂ como catalisador, trifenilfosfina como agente redutor e trietilamina como base (Esquema 68). O produto da reação de Heck foi obtido com 58% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna e seu espectro de RMN de ¹H é apresentado na Figura 34.



Esquema 68. Reação de Heck intramolecular.

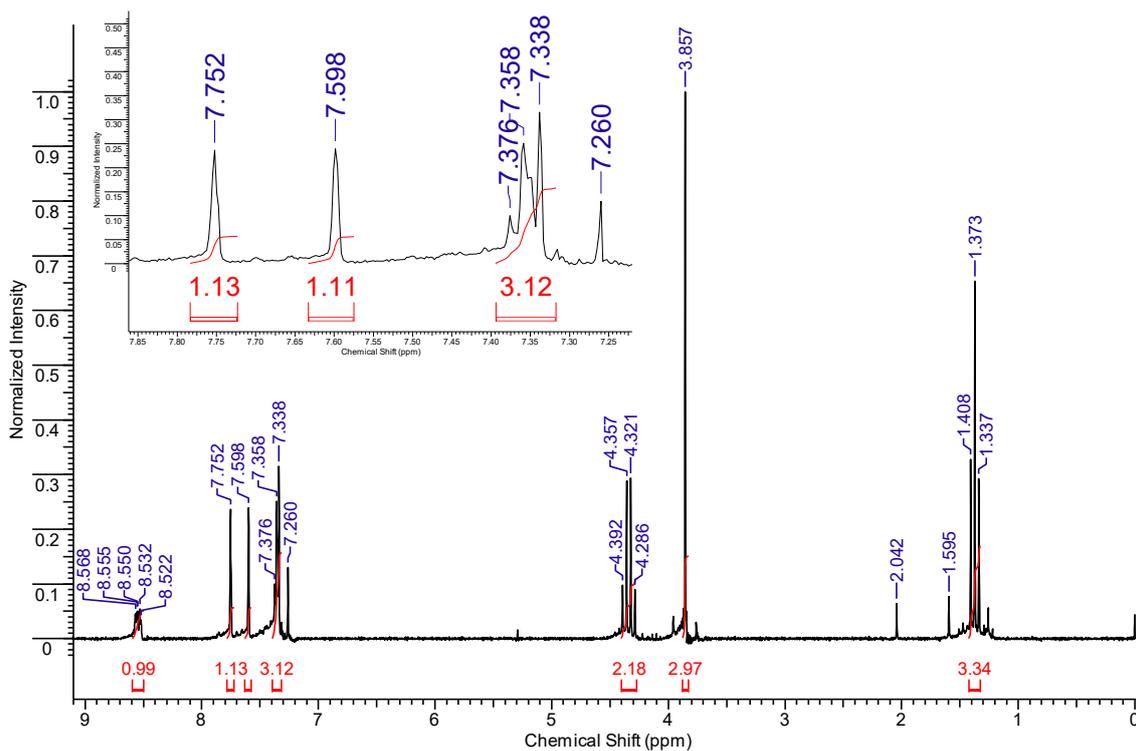


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do produto da reação de Heck intramolecular.

Inicialmente foi proposto que o produto da reação de Heck correspondia ao naftaleno **152** que é um composto aparentemente mais estável que o indeno isomérico **153** (Esquema 68). Porém, o naftaleno **152** já foi reportado na literatura¹⁰⁴ e seus dados de RMN de ^1H são incompatíveis com o espectro apresentado na Figura 34. Os dados espectroscópicos do naftaleno **152** mostraram que os hidrogênios do grupo etoxicarbonil apresentaram deslocamentos químicos de 1,48 ppm (triplete) e 4,50 ppm (quarteto), valores mais elevados que os observados para o produto da reação de Heck (1,37 e 4,34 ppm). Os dados do naftaleno **152** também mostram que os hidrogênios do grupo metoxicarbonil (simpleto em 4,01 ppm) e os hidrogênios aromáticos (deslocamentos variando entre 7,56 e 8,94 ppm) são consideravelmente mais desprotegidos que os hidrogênios correspondentes no produto da reação de Heck (3,86 e 7,34-8,57 ppm). Além disso, dados de RMN de ^1H de outros naftalenos com substituintes carbonilados nas posições 1 e 3 apresentaram um padrão semelhante,¹⁰⁵ com hidrogênios aromáticos que possuem elevados deslocamentos químicos.

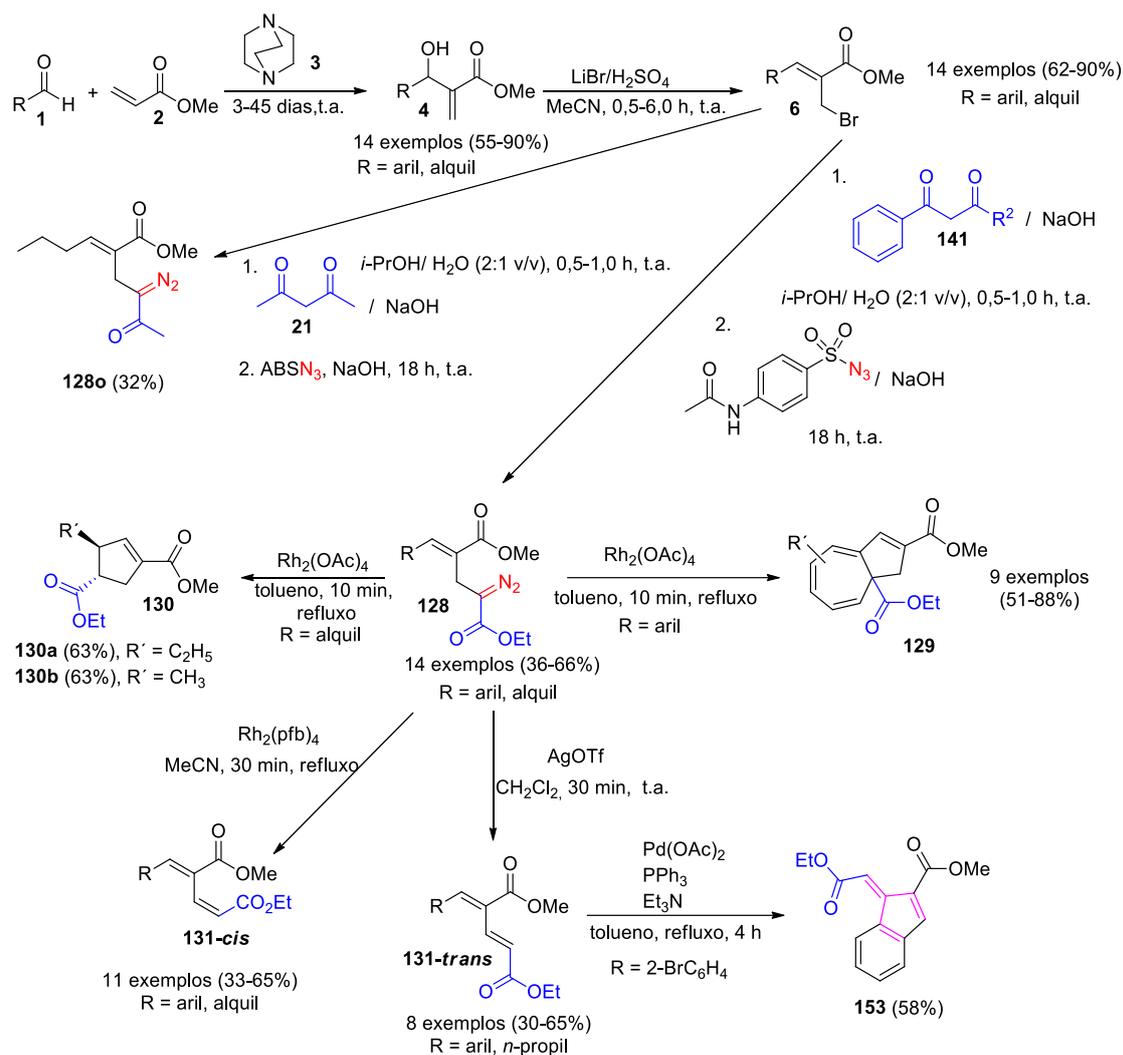
Em contrapartida, indenos 1,2-dissubstituídos com substituinte 2-etoxi-2-oxoetilideno na posição 1 (mesmo substituinte de **153**) têm espectros de RMN de ^1H semelhantes ao espectro da Figura 34.¹⁰⁶ Por exemplo, no espectro de RMN de ^1H do (*E*)-1-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-1*H*-indeno-2-carboxilato de butila, os hidrogênios do grupo éster etílico correspondem ao triplete em 1,37 ppm e ao multiplete (sinal sobreposto ao sinal de dois hidrogênios do grupo éster

butílico) entre 4,25 e 4,36 ppm, deslocamentos químicos próximos aos observados para o produto da reação de Heck. Os hidrogênios olefínicos apareceram como simpletos em 7,62 e 7,75 ppm no indeno reportado na literatura e no produto de Heck esses simpletos foram observados em 7,60 e 7,76 ppm. Os hidrogênios do anel benzênico também apresentaram um padrão semelhante: no espectro de RMN de ^1H do (*E*)-1-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-1*H*-indeno-2-carboxilato de butila três hidrogênios aromáticos correspondem ao multiplete entre 7,33 e 7,38 ppm e um hidrogênio aromático corresponde ao duplete em 8,55 ppm, enquanto o produto da reação de Heck apresentou no espectro de RMN de ^1H três hidrogênios aromáticos como um multiplete entre 7,31 e 7,38 ppm e o quarto hidrogênio aromático como um multiplete (baixa resolução do sinal) entre 8,52 e 8,57 ppm. Sendo assim, o produto da reação de Heck intramolecular do dieno **131f-trans** é o (*E*)-1-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-1*H*-indeno-2-carboxilato de metila (**153**), composto inédito na literatura e que possui um núcleo carbocíclico que está presente em diversos produtos naturais e compostos biologicamente ativos candidatos a fármacos.^{107,108}

{5} CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho, foram sintetizados 15 compostos α -diazó carbonílicos **128** (Rend. = 32-66%) a partir dos brometos alílicos **6** (derivados dos adutos de MBH **4**), sob condições brandas em meio de 2-propanol e água, de maneira *one-pot* e com o uso de reagentes de baixa toxicidade. Os α -diazó ésteres **128** foram facilmente obtidos e o método mostrou-se tolerante a substratos **6** alifáticos e aromáticos, sendo que os melhores rendimentos foram obtidos com emprego de brometos **6** aromáticos com grupos doadores de elétrons (3-OMe, 4-OMe e 4-Me). Também foi obtida a α -diazó cetona **128o** a partir do brometo alílico **6m** e da 2,4-pentanodiona (**21**), mas α -diazó cetonas aromáticas não puderam ser sintetizadas pelo mesmo método.

Os α -diazó ésteres **128** se mostraram eficientes e versáteis precursores sintéticos, a partir desses foram obtidos os cicloheptatrienos **129**, os ciclopentenos **130** e os dienos funcionalizados **131** (*cis* e *trans*) dependendo do catalisador utilizado, conforme resumido no Esquema 69.



Esquema 69. Resumo das reações realizadas no trabalho.

Os α -diazó ésteres **128** aromáticos conduziram aos cicloheptatrienos **129**, via reação de Büchner intramolecular catalisada por $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Foram tolerados grupos doadores e retiradores de elétrons em diferentes posições do anel aromático dos diazo **128** e foram obtidos 9 cicloheptatrienos **129** (Rend. = 51-88%). Quando a reação foi conduzida à temperatura ambiente, os diazo ésteres **128** com grupos doadores de elétrons forneceram os respectivos produtos **129**, enquanto os substratos **128** com grupos retiradores de elétrons apresentaram menor tendência de sofrer reação de Büchner. Entretanto, com aquecimento sob refluxo de tolueno, os compostos diazo **128** com grupos retiradores de elétrons apresentaram maior seletividade para reação de Büchner e maiores rendimentos para **129** em comparação aos substratos com grupos doadores de elétrons. A temperatura apresentou influência significativa na seletividade da reação de Büchner, sendo que as reações em tolueno sob refluxo foram mais seletivas do que as reações em acetonitrila sob refluxo, condição em que se observou maior

ocorrência da reação competitiva de migração de 1,2-hidreto. Para os α -diazó ésteres com o anel aromático não simétrico e presença de grupos retiradores de elétrons, como halogênio e nitro (**128g**, **128k** e **128l**), foi observada regioseletividade na reação de Büchner com a ciclopropanação inicial ocorrendo na posição mais distante do substituinte do anel. Já para o α -diazó éster **128b**, que tem anel aromático não simétrico com grupo doador de elétrons (metoxi), a regioseletividade da reação de Buchner foi menor. Apesar de dificuldades na purificação de alguns cicloheptatrienos **129** e da ocorrência de reações competitivas como a migração de 1,2-hidreto, foi possível obter uma série de bicíclios **129** estruturalmente diversificados em tempos reacionais curtos e sob condições simples.

Quando os α -diazó ésteres alifáticos **128m** e **128n** foram tratados com quantidades catalíticas de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ formaram-se os ciclopentenos correspondentes **130a** e **130b** com elevada diastereosseletividade *trans*, via reação intramolecular de inserção na ligação C-H. As reações de decomposição dos α -diazó ésteres **128** catalisadas por $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ e AgOTf conduziram a reações de migração de 1,2-hidreto fornecendo os dienos **131** com diastereosseletividade *cis* quando se usou $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ e diastereosseletividade *trans* quando foi aplicado o catalisador AgOTf. As reações de migração de 1,2-hidreto apresentaram quimio- e diastereosseletividade para diversos substratos **128** tanto alifáticos como aromáticos (com substituintes doadores e retiradores de elétrons). O controle da diastereosseletividade na formação dos dienos **131** é importante para a avaliação da atividade biológica desses compostos, bem como para aplicações sintéticas dos mesmos, principalmente em reações estereoespecíficas, como reações de Diels-Alder.

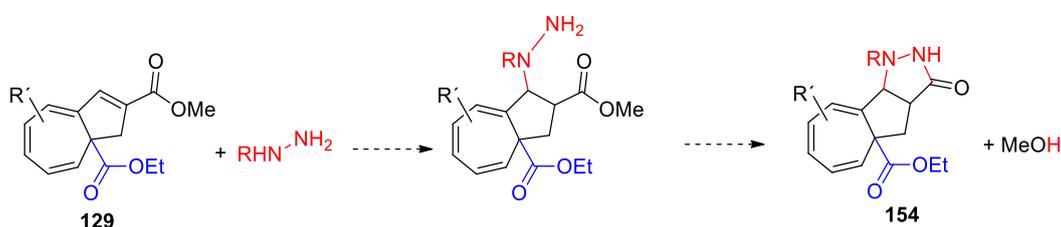
Há particular interesse em dienos **131** que apresentam átomos de halogênio na posição 2 do anel aromático, pois esses compostos são susceptíveis a reações intramoleculares de acoplamento do tipo Heck. A reação de Heck intramolecular do dieno **131f-trans** gerou o indeno **153** com 58% de rendimento. Foram empregados $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalisador, trifenilfosfina como aditivo e Et_3N como base, sob refluxo de tolueno por 4 horas. Apesar do tolueno ser um solvente de considerável toxicidade, ele é preferido em relação ao DMF que é bastante utilizado em reações de Heck. Existem outras rotas sintéticas para obtenção de indenos que utiliza catalisadores de paládio¹⁰⁶ e compostos que possuem esse núcleo são frequentes alvos sintéticos principalmente devido à suas propriedades biológicas.^{107,108}

Todos os compostos sintetizados são inéditos na literatura e possivelmente podem ser de interesse biológico ou farmacológico, uma vez que são estruturalmente semelhantes a

produtos naturais e compostos que exibem atividade biológica,^{59,70} dienos funcionalizados, por exemplo, são conhecidos por suas propriedades antioxidantes.¹⁰²

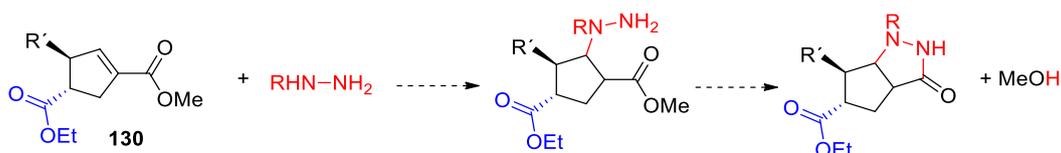
Pretende-se estudar outros catalisadores e condições para decomposição dos α -diazó ésteres **128**, buscando-se maior seletividade nas reações químicas já observadas e novas transformações que conduzam a compostos de interesse sintético. Também há interesse em utilizar os carbociclos e dienos funcionalizados obtidos na construção de novas moléculas.

Os cicloheptatrienos **129** podem ser utilizados para construção de moléculas ainda mais complexas. Por exemplo, o tratamento de **129** com hidrazinas substituídas pode fornecer os triciclos **154** após reação de adição 1,4 e reação intramolecular de substituição nucleofílica acílica (Esquema 70).



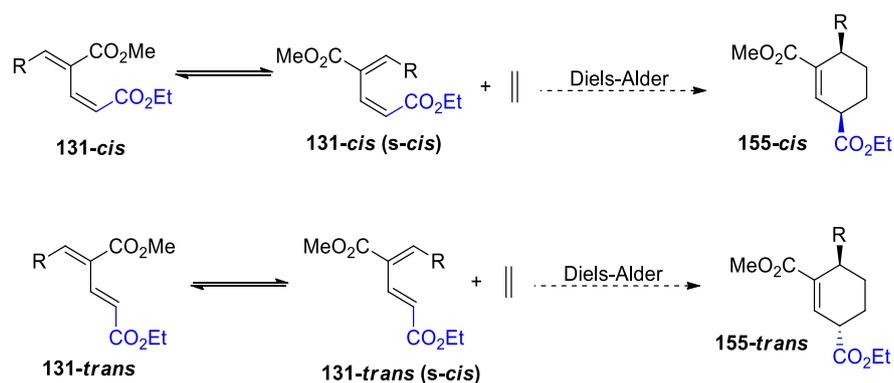
Esquema 70. Possíveis transformações do cicloheptatrieno **129** para construção do triciclo **154**.

De maneira semelhante, os ciclopentenos **130** também podem reagir com derivados da hidrazina para construção de mais um anel via reação de adição 1,4 seguida de reação intramolecular de substituição nucleofílica acílica (Esquema 71).



Esquema 71. Possíveis transformações dos ciclopentenos **130**.

Por fim, os dienos **131** podem ser utilizados como precursores sintéticos. A reação de Diels-Alder dos dienos **131-cis** e **131-trans** pode conduzir aos ciclohexenos **155-cis** e **155-trans**, respectivamente (Esquema 72).



Esquema 72. Possíveis reações de Diels-Alder dos dienos **151-cis** e **151-trans**.

{6} PARTE EXPERIMENTAL

{6.1} CONSIDERAÇÕES GERAIS

Todos os solventes utilizados foram obtidos de fontes comerciais. Os solventes diclorometano e tolueno foram secos em peneira molecular 4 A antes de serem utilizados e o acompanhamento das reações foi feito por cromatografia em camada delgada (CCD) em placas de sílica gel, utilizando radiação de ultravioleta (UV) como revelador. Os brometos alílicos **6** foram preparados a partir dos adutos de MBH **4**, conforme descrito por nosso grupo de pesquisa.²¹ Nas purificações por cromatografia em coluna se utilizou sílica gel (70-230 mesh) como fase estacionária e misturas de hexano/acetato de etila como eluente.

Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho Microquímica MQAPF 301 ou MQAPF 302 e não foram corrigidos. Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro FT Alpha-Bruker na região de 4000 a 400 cm⁻¹, utilizando pastilhas de KBr.

Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foram gerados em espectrômetros Varian AS-400 (400 e 100 MHz, respectivamente) e Bruker AC-200F (200 e 50 MHz, respectivamente). Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, relativos ao TMS (0,00 ppm) ou ao solvente (CDCl₃ em 7,26 ppm para RMN de ¹H e CDCl₃ em 77,16 ou DMSO-*d*₆ em 39,52 para RMN de ¹³C). As constantes de acoplamento foram medidas em Hertz (Hz) e os padrões de acoplamento foram designados como s (simpleto), sl (simpleto largo), d (duplete), dd (duplo duplete), dt (duplo tripleto), dq (duplo quarteto), dddq (duplo duplo duplo quarteto), t (tripleto), q (quarteto), qui (quinteto), sx (sexteto), m (multipleto).

Os espectros de massa de alta resolução (EMAR) foram obtidos a partir de um aparelho MicroTOF Q-II (Bruker Daltonics), do Centro de Biologia Molecular Estreotural (CEBIME), equipado com seringa automática (KD Scientific) para injeção de amostras e de um aparelho

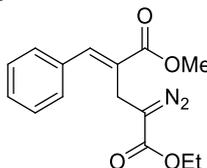
Xevo G2-S QTOF, da CENTRALCROM (Central de Cromatografia, CCS-UFSC). Os espectrômetros de massas foram operados em modo de íon positivo em 4,5 kV e em temperatura de dessolvatação de 180 °C. Utilizou-se a fonte de ionização padrão por electrospray (ESI) e acetonitrila grau LC-MS como solvente. Os dados foram processados no software Bruker Data Analysis versão 4.0. ou Mass Linx V4.2.

{6.2} PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

{6.2.1} SÍNTESE *ONE-POT* DOS COMPOSTOS α -DIAZO CARBONÍLICOS **128**

A uma solução contendo 2,6 mmol de benzoilacetato de etila (**140**) ou 2,4-pentanodiona (**21**) em 2-propanol/água (6 mL, 2:1 v/v), adicionou-se 2,4 mmol (96,0 mg) de hidróxido de sódio e a mistura permaneceu sob agitação por 10 minutos a temperatura ambiente. O meio reacional foi transferido para um balão de fundo redondo contendo 2,0 mmol do brometo alílico **6** e a mistura resultante permaneceu em agitação por 0,5-1,0 hora à temperatura ambiente. Na sequência adicionou-se 3,0 mmol (720,7 mg) de *p*-acetamidobenzenossulfonil azida (**44**) e 2,0 mmol (80,0 mg) de hidróxido de sódio e a mistura final foi agitada por 18 horas a temperatura ambiente. Após esse período, o meio reacional foi diluído em acetato de etila e lavado com solução de hidróxido de sódio 1M e solução saturada de cloreto de sódio. Em seguida, a mistura resultante foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os compostos α -diazó carbonílicos **128** foram purificados por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/acetato de etila, 95:5 v/v).

(*E*)-2-Diazo-5-fenil-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128a**)



Rendimento: 59% (340,2 mg, 1,180 mmol); óleo amarelo.

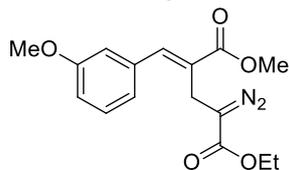
IV (KBr): 3062, 2982, 2093, 1709, 1689, 1446, 1261, 1118, 765, 740 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,18 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,34-7,45 (m, 5H), 7,86 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 13,9 (CH_3), 21,1 (CH_2), 51,7 (OCH_3), 60,2 (OCH_2), 126,6 (C), 128,1 ($2 \times \text{CH}$), 128,5 (CH), 128,8 ($2 \times \text{CH}$), 134,0 (C), 141,5 (CH), 167,4 ($2 \times \text{C=O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_4^+$: 311,1002; encontrado: 311,1004.

(E)-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)-5-(3-metoxifenil)pent-4-enoato de etila (128b)



Rendimento: 64% (407,3 mg, 1,280 mmol); óleo amarelo.

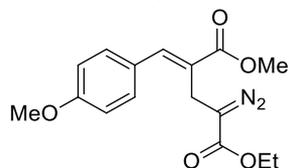
IV (KBr): 3070, 2982, 2095, 1709, 1687, 1436, 1246, 1118, 791, 738 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,18 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,90 (dd, $J = 2,5$ and $8,0$ Hz, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,5 (CH_3), 21,9 (CH_2), 52,3 (OCH_3), 55,4 (OCH_3), 60,9 (OCH_2), 114,7 (CH), 114,9 (CH), 121,9 (CH), 127,4 (C), 129,7 (CH), 136,0 (C), 142,2 (CH), 159,8 (C), 168,1 ($2 \times \text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_5^+$: 341,1108; encontrado: 341,1109.

(E)-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)-5-(4-metoxifenil)pent-4-enoato de etila (128c)



Rendimento: 60% (382,0 mg, 1,200 mmol); óleo amarelo.

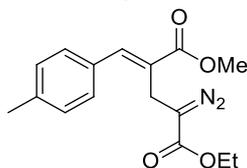
IV (KBr): 3070, 2982, 2093, 1701, 1605, 1438, 1256, 1120, 832, 740 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,7 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,20 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,80 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,6 (CH_3), 21,7 (CH_2), 52,3 (OCH_3), 55,4 (OCH_3), 60,9 (OCH_2), 114,2 ($2 \times \text{CH}$), 126,8 (C), 127,1 (C), 131,6 ($2 \times \text{CH}$), 142,2 (CH), 160,5 (C), 168,4 ($2 \times \text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_5^+$: 341,1108; encontrado: 341,1106.

(E)-2-Diazo-5-(4-metilfenil)-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (128d)



Rendimento: 66% (399,1 mg, 1,320 mmol); óleo amarelo.

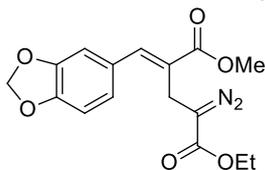
IV (KBr): 3025, 2982, 2093, 1707, 1691, 1632, 1436, 1261, 1118, 814, 740 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,19 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,5 (CH_3), 21,4 (CH_3), 21,7 (CH_2), 52,3 (OCH_3), 60,9 (OCH_2), 129,4 (C), 129,5 ($2 \times \text{CH}$), 129,6 ($2 \times \text{CH}$), 131,8 (C), 139,4 (C), 142,5 (CH), 168,2 ($2 \times \text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_4^+$: 325,1159; encontrado: 325,1162.

(E)-2-Diazo-5-(3,4-metilenodioxifenil)-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (128e)



Rendimento: 56% (372,1 mg, 1,120 mmol); óleo amarelo.

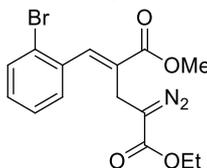
IV (KBr): 3072, 2984, 2095, 1703, 1689, 1446, 1238, 1118, 814, 740 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,21 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,84 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 1,2$ and $7,8$ Hz, 1H), 7,06 (sl, 1H), 7,75 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,3 (CH_3), 21,6 (CH_2), 52,0 (OCH_3), 60,7 (OCH_2), 101,4 (CH_2), 108,4 (CH), 109,3 (CH), 124,7 (CH), 125,2 (C), 128,4 (C), 141,8 (CH), 147,9 (C), 148,4 (C), 167,0 ($\text{C}=\text{O}$), 168,0 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_6^+$: 355,0901; encontrado: 355,0903.

(E)-5-(2-Bromofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (128f)



Rendimento: 55% (401,7 mg, 1,092 mmol); óleo amarelo.

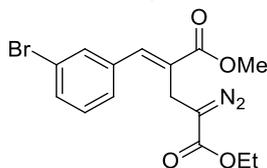
IV (KBr): 3064, 2982, 2095, 1713, 1689, 1436, 1254, 1118, 757 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,15 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,18-7,49 (m, 3H), 7,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,5 (CH_3), 22,0 (CH_2), 52,4 (OCH_3), 60,9 (OCH_2), 124,0 (C), 127,4 (CH), 129,3 (C), 130,1 (CH), 130,4 (CH), 132,8 (CH), 135,4 (C), 141,2 (CH), 167,6 ($2 \times \text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{NaO}_4^+$: 389,0113; encontrado 389,0109.

(E)-5-(3-Bromofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (128g)



Rendimento: 36% (266,6 mg, 0,726 mmol); sólido amarelo (p.f. = 46,0-47,8 $^\circ\text{C}$).

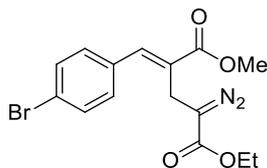
IV (KBr): 3062, 2982, 2095, 1711, 1689, 1436, 1256, 1120, 787, 740 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,18 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,24-7,51 (m, 3H), 7,60 (sl, 1H), 7,75 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,6 (CH_3), 22,0 (CH_2), 52,5 (OCH_3), 61,0 (OCH_2), 122,8 (C), 127,9 (CH), 128,9 (C), 130,3 (CH), 132,0 (CH), 132,2 (CH), 136,9 (C), 140,4 (CH), 167,8 ($2 \times \text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{NaO}_4^+$: 389,0113; encontrado 389,0106.

(E)-5-(4-Bromofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (128h)



Rendimento: 49% (358,2 mg, 0,976 mmol); óleo amarelo.

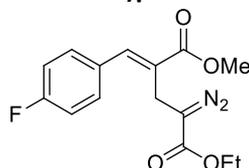
IV (KBr): 3090, 2992, 2099, 1709, 1673, 1436, 1252, 1128, 832, 740 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,18 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,76 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno): δ 13,9 (CH_3), 21,2 (CH_2), 51,8 (OCH_3), 60,3 (OCH_2), 122,6 (C), 127,4 (C), 130,5 ($2 \times \text{CH}$), 131,2 ($2 \times \text{CH}$), 133,0 (C), 140,0 (CH), 167,1 ($2 \times \text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{NaO}_4^+$: 389,0107; encontrado: 389,0112.

(E)-2-Diazo-5-(4-fluorofenil)-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (128i)



Rendimento: 58% (356,8 mg, 1,165 mmol); óleo amarelo.

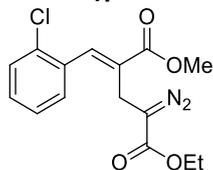
IV (KBr): 3074, 2984, 2093, 1709, 1689, 1509, 1259, 1120, 836, 740 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,18 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,10 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,48 (dd, $J = 5,4$ e $8,6$ Hz, 2H), 7,79 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,5 (CH_3), 21,8 (CH_2), 52,4 (OCH_3), 60,9 (OCH_2), 115,8 ($^2J_{\text{C-F}} = 21,3$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 127,2 (C), 130,8 ($^4J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C), 131,5 ($^3J_{\text{C-F}} = 8,4$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 141,0 (CH), 163,0 ($^1J_{\text{C-F}} = 249,1$ Hz, C), 167,2 ($\text{C}=\text{O}$), 168,0 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{NaO}_4^+$: 329,0914; encontrado: 329,0917.

(E)-5-(2-Clorofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (128j)



Rendimento: 49% (316,4 mg, 0,980 mmol); sólido amarelo (p.f. = 44,8-45,8 $^\circ\text{C}$).

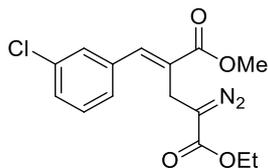
IV (KBr): 3066, 2982, 2093, 1713, 1691, 1438, 1254, 1118, 759, 740 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,14 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,26-7,55 (m, 4H), 7,88 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,5 (CH_3), 22,0 (CH_2), 52,4 (OCH_3), 60,9 (OCH_2), 126,8 (CH), 129,6 (C), 129,7 (CH), 130,0 (CH), 130,3 (CH), 133,5 (C), 134,1 (C), 139,2 (CH), 167,6 ($2 \times \text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{NaO}_4^+$: 345,0618; encontrado: 345,0609.

(E)-5-(3-Clorofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (128k)



Yield: 43% (277,4 mg, 0,860 mmol), óleo amarelo.

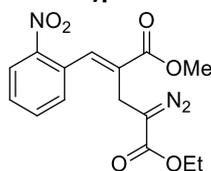
IV (KBr): 3064, 2984, 2095, 1711, 1689, 1438, 1256, 1120, 789 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,17 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,31-7,45 (m, 4H), 7,75 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,6 (CH_3), 22,0 (CH_2), 52,5 (OCH_3), 61,0 (CH_2), 127,5 (CH), 128,9 (C), 129,1 (CH), 129,3 (CH), 130,0 (CH), 134,7 (C), 136,6 (C), 140,5 (CH), 167,8 ($2 \times \text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{NaO}_4^+$: 345,0618; encontrado: 345,0612.

(E)-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)-5-(2-nitrofenil)pent-4-enoato de etila (128l)



Rendimento: 43% (286,6 mg, 0,860 mmol); óleo amarelo.

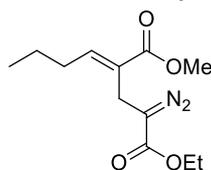
IV (KBr): 3031, 2984, 2093, 1713, 1687, 1526, 1344, 1259, 1122, 749 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,09 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,44-7,78 (m, 3H), 8,08 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,5 (CH_3), 22,3 (CH_2), 52,5 (OCH_3), 60,8 (OCH_2), 125,0 (CH), 128,9 (C), 129,5 (CH), 131,1 (CH), 131,3 (C), 133,7 (CH), 139,2 (CH), 147,5 (C), 167,4 ($2 \times \text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_6^+$: 356,0853; encontrado 356,0853.

(E)-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)oct-4-enoato de etila (128m)



Rendimento: 60% (305,3 mg, 1,201 mmol); óleo amarelo.

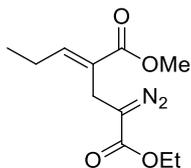
IV (KBr): 2962, 2093, 1709, 1691, 1463, 1299, 1114, 765, 740 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,44 (sex, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,27 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz), 6,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 13,9 (CH_3), 14,5 (CH_3), 20,9 (CH_2), 22,0 (CH_2), 30,7 (CH_2), 51,9 (OCH_3), 60,8 (OCH_2), 127,3 (C), 146,1 (CH), 167,7 ($2 \times \text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_4^+$: 277,1159; encontrado: 277,1160.

(E)-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)hept-4-enoato de etila (128n)



Rendimento: 55% (226,4 mg, 1,105 mmol); óleo amarelo.

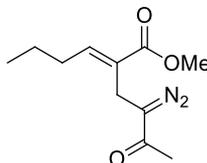
IV (KBr): 2976, 2093, 1711, 1691, 1438, 1303, 1114, 759, 740 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,32 (qui, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,16 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 13,3 (CH_3), 14,6 (CH_3), 20,9 (CH_2), 22,2 (CH_2), 51,9 (CH_3), 60,8 (CH_2), 126,7 (C), 147,6 (CH), 167,8 ($2 \times \text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_4^+$: 263,1002; encontrado: 263,1004.

(E)-3-Diazo-5-(metoxicarbonil)non-5-en-2-ona (128o)



Rendimento: 32% (143,5 mg, 0,639 mmol); óleo amarelo.

IV (KBr): 2960, 2933, 2079, 1709, 1642, 1436, 1287, 787, 710 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,46 (sx, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,30 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 6,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H).

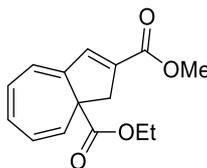
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 13,9 (CH_3), 20,4 (CH_2), 22,1 (CH_2), 25,4 (CH_3), 30,9 (CH_2), 52,0 (OCH_3), 67,5 ($\text{C}=\text{N}_2$), 126,9 (C), 146,8 (CH), 167,9 ($\text{C}=\text{O}$), 190,6 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_3^+$: 247,1053; found: 247,1051.

{6.2.2} SÍNTESE DOS CICLOHEPTATRIENOS 129 E DOS CICLOPENTENOS 130

A uma suspensão de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0,009 mmol, 4,0 mg) em tolueno (0,3 mL) adicionou-se gota a gota 0,3 mmol do diazo **128** em solução de tolueno (1,2 mL). A mistura resultante permaneceu sob agitação e sob refluxo por 10 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada sob pressão reduzida em um funil de vidro sinterizado contendo celite e sílica gel, lavada com hexano/acetato de etila (8:2 v/v) e concentrada sob pressão reduzida. Os cicloheptatrienos **129** e os ciclopentenos **130** foram purificados por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/acetato de etila, 95:5 v/v).

1-(Etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (129a)



Rendimento: 68% (53,1 mg, 0,204 mmol); óleo amarelo

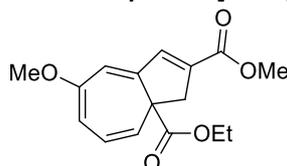
IV (KBr): 3019, 2982, 1730, 1711, 1593, 1438, 1250, 1173, 1050, 747, 702 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,08 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 3,45 (dd, $J = 1,6$ e 18,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,93-4,06 (m, 2H), 5,66 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,31 (dd, $J = 6,4$ e 10,0 Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 6,4$ e 11,2 Hz), 6,48 (dd, $J = 6,4$ and 11,2 Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (CH_3), 47,8 (CH_2), 51,8 (OCH_3), 54,8 (C), 61,1 (OCH_2), 123,6 (CH), 125,6 (CH), 127,1 (CH), 129,3 (CH), 130,2 (CH), 137,8 (C), 141,6 (CH), 144,4 (C), 165,0 (C=O), 172,5 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaO}_4^+$: 283,0941; encontrado: 283,0946.

1-(Etoxicarbonil)-5-metoxi-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (129b)



Rendimento: 51% (44.4 mg, 0.153 mmol); óleo amarelo; (obtido como uma mistura 17:1 de regioisômeros).

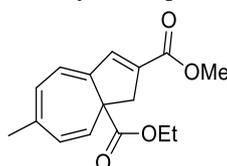
IV (KBr): 2980, 1715, 1634, 1599, 1438, 1250, 1183, 745 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,12 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,07 (d, $J = 18,6$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 1,6$ e 18,6 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,89-4,17 (m, 2H), 5,43 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,63 (dd, $J = 2,0$ e 7,6 Hz, 1H), 6,22 (dd, $J = 7,6$ e 10,0 Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,02 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (CH_3), 47,6 (CH_2), 51,9 (OCH_3), 54,5 (C), 55,1 (OCH_3), 61,1 (OCH_2), 103,7 (CH), 120,7 (CH), 120,9 (CH), 125,4 (CH), 139,0 (C), 141,3 (CH), 145,0 (C), 158,7 (C), 164,9 (C=O), 172,8 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NaO}_5^+$: 313,1046; encontrado: 313,1048.

1-(Etoxicarbonil)-4-metil-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (129d)



Rendimento: 59% (48,4 mg, 0,176 mmol), sólido verde pálido (p.f. = 60.5-62.0 $^{\circ}\text{C}$); (obtido como uma mistura 20:1 com o dieno **131d-cis**).

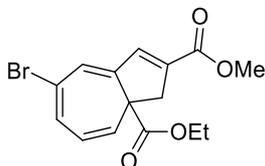
IV (KBr): 3098, 2978, 2915, 2852, 1728, 1705, 1628, 1591, 1440, 1252, 1181, 765 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,10 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 3,04 (d, $J = 18,2$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 1,8$ e 18,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,99 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 5,61 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (CH_3), 24,8 (CH_3), 47,6 (CH_2), 51,7 (OCH_3), 54,4 (C), 61,0 (OCH_2), 123,4 (CH), 125,1 (CH), 126,6 (CH), 130,5 (CH), 136,7 (C), 139,9 (C), 141,7 (CH), 142,7 (C), 165,2 ($\text{C}=\text{O}$), 172,9 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NaO}_4^+$: 297,1103; encontrado: 297,1095.

5-Bromo-1-(etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (129g)



Rendimento: 77% (78,2 mg, 0,231 mmol); óleo marrom pálido.

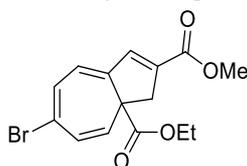
IV (KBr): 3025, 2982, 2848, 1715, 1603, 1436, 1248, 1175, 736 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,08 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 3,46 (dd, $J = 1,5$ e 18,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,89-4,18 (m, 2H), 5,66 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,14 (dd, $J = 7,0$ e 9,6 Hz, 1H), 6,63 (sl, 1H), 6,75 (dd, $J = 1,3$ e 7,0 Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (CH_3), 47,6 (CH_2), 52,0 (OCH_3), 54,9 (C), 61,5 (OCH_2), 124,1 (C), 126,3 (CH), 126,4 (CH), 126,5 (CH), 132,0 (CH), 140,0 (CH), 140,3 (C), 145,5 (C), 164,5 ($\text{C}=\text{O}$), 171,9 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrNaO}_4^+$: 361,0051; encontrado: 361,0047.

4-Bromo-1-(etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (129h)



Rendimento: 72% (72,9 mg, 0,215 mmol), sólido amarelo pálido (p.f. = 79.8-82.0 $^{\circ}\text{C}$).

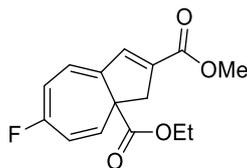
IV (KBr): 3035, 2972, 2850, 1730, 1707, 1605, 1589, 1440, 1250, 1173, 775 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,04 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 3,44 (dd, $J = 1,6$ e 18,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,01 (dq, $J = 7,2$ e 10,8 Hz, 1H), 4,06 (dq, $J = 7,2$ e 10,8 Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,01 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (CH_3), 47,6 (CH_2), 51,9 (OCH_3), 54,6 (C), 61,5 (OCH_2), 122,0 (CH), 124,1 (C), 126,6 (CH), 130,9 (CH), 131,7 (CH), 138,8 (C), 140,8 (CH), 145,1 (C), 164,7 ($\text{C}=\text{O}$), 171,9 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrNaO}_4^+$: 361,0051; encontrado: 361,0047.

1-(Etoxicarbonil)-4-fluoro-9-(metoxycarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (129i)



Rendimento: 88% (73,7 mg, 0,265 mmol); óleo amarelo; (obtido como uma mistura 10:1 com o dieno **131i-cis**).

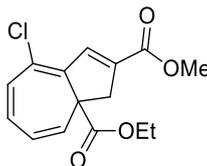
IV (KBr): 3033, 2984, 2848, 1713, 1636, 1597, 1438, 1252, 1144, 718 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,12 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,04 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,01 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 5,78 (dd, $J = 5,0$ e 11,2 Hz, 1H), 6,15-6,34 (m, 2H), 6,43-6,50 (m, 1H), 7,04 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (CH_3), 47,8 (CH_2), 51,9 (OCH_3), 54,7 (C), 61,5 (OCH_2), 110,5 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 27,5$ Hz, CH), 120,2 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 11,5$ Hz, CH), 121,9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 35,8$ Hz, CH), 128,2 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 13,8$ Hz, CH), 137,0 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C), 141,2 (C), 141,3 (CH), 161,0 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246,8$ Hz, C), 164,9 (C=O), 172,1 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FNaO}_4^+$: 301,0852; encontrado: 301,0849.

6-Cloro-1-(etoxicarbonil)-9-(metoxycarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (129j)



Rendimento: 53% (46,5 mg, 0,158 mmol); óleo amarelo; (obtido como uma mistura 4:1 com o dieno **131j-cis**).

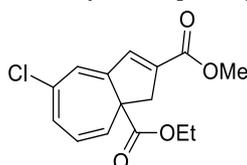
IV (KBr): 3025, 2982, 2848, 1732, 1720, 1595, 1438, 1261, 1183, 726 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,14 (dd, $J = 1,6$ e 19,2 Hz, 1H), 3,49 (dd, $J = 1,6$ e 19,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,94-4,22 (m, 2H), 5,75 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,24-6,40 (m, 2H), 6,48 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,2 (CH_3), 48,4 (CH_2), 52,0 (OCH_3), 53,9 (C), 61,5 (OCH_3), 126,7 (CH), 126,8 (C), 128,4 (CH), 130,5 (CH), 130,9 (CH), 139,2 (C), 139,3 (CH), 140,3 (C), 164,7 (C=O), 171,8 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClNaO}_4^+$: 317,0557; encontrado: 317,0560.

5-Cloro-1-(etoxicarbonil)-9-(metoxycarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (129k)



Rendimento: 88% (77,9 mg, 0,264 mmol), óleo amarelo.

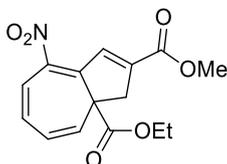
IV (KBr): 3064, 2984, 2843, 1722, 1638, 1562, 1432, 1259, 1197, 1093, 789 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,10 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 3,47 (dd, $J = 2,0$ e 18,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,98 (dq, $J = 7,2$ e 10,8 Hz, 1H), 4,10 (dq, $J = 7,2$ e 10,8 Hz, 1H), 5,64 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,22 (dd, $J = 6,8$ e 10,0 Hz, 1H), 6,53-6,56 (m, 2H), 6,99 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (CH_3), 47,7 (CH_2), 52,0 (OCH_3), 54,8 (C), 61,4 (OCH_2), 124,4 (CH), 125,66 (CH), 125,72 (CH), 128,3 (CH), 134,8 (C), 140,2 (CH), 140,3 (C), 145,3 (C), 164,6 (C=O), 172,0 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClNaO}_4^+$: 317,0557; encontrado: 317,0560.

1-(Etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)-6-nitrobiciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (129I)



Rendimento: 75% (68,7 mg, 0,225 mmol); óleo amarelo.

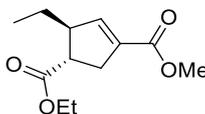
IV (KBr): 3031, 2982, 2852, 1722, 1607, 1518, 1438, 1326, 1265, 1181, 749 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,22 (dd, $J = 2,0$ e 19,6 Hz, 1H), 3,47 (dd, $J = 2,0$ e 19,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,99 (dq, $J = 7,2$ e 10,8 Hz, 1H), 4,05 (dq, $J = 7,2$ e 10,8 Hz, 1H), 5,75 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 6,0$ e 9,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 6,0$ e 12,0 Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (CH_3), 47,3 (CH_2), 52,4 (OCH_3), 54,2 (C), 61,9 (OCH_2), 123,2 (CH), 127,9 (CH), 128,3 (CH), 132,1 (CH), 136,9 (CH), 143,2 (C), 144,0 (C), 147,2 (C), 163,9 (C=O), 170,6 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NNaO}_6^+$: 328,0797; encontrado: 328,0782.

3-Etil-4-(etoxicarbonil)-ciclopenteno-1-carboxilato de metila (130a)



Rendimento: 63% (45,3 mg, 0,188 mmol); óleo amarelo pálido.

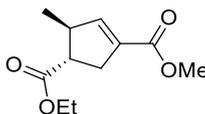
IV (KBr): 2964, 2939, 2878, 1730, 1640, 1438, 1259, 1099, 745 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,45-1,65 (m, 2H), 2,76-2,82 (m, 1H), 2,85-2,94 (m, 2H), 3,03-3,10 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,15 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,64 (dd, $J = 2,0$ e 4,0 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 11,8 (CH_3), 14,3 (CH_3), 27,5 (CH_2), 35,2 (CH_2), 48,0 (CH), 51,7 (CH), 51,8 (OCH_3), 60,8 (OCH_2), 133,8 (C), 145,2 (CH), 165,3 (C=O), 175,2 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NaO}_4^+$: 249,1097; encontrado: 249,1098.

4-(Etoxicarbonil)-3-metilciclopenteno-1-carboxilato de metila (130b)



Rendimento: 63% (42,7 mg, 0,189 mmol); óleo amarelo pálido.

IV (KBr): 2960, 2933, 2874, 1724, 1638, 1438, 1259, 1099, 747 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,69 (dt, $J = 7,4$ e 9,6 Hz, 1H), 2,80-2,93 (m, 2H), 3,11-3,20 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,53 (dd, $J = 2,3$ and 4,0 Hz, 1H).

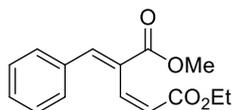
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,3 (CH_3), 19,8 (CH_3), 35,0 (CH_2), 44,8 (CH), 50,5 (CH), 51,6 (OCH_3), 60,8 (OCH_2), 133,4 (C), 146,7 (CH), 165,3 ($\text{C}=\text{O}$), 174,7 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_4^+$: 213,1121, encontrado: 213,1120.

{6.2.3} SÍNTESE DOS DIENOS 131-*cis*

A uma suspensão de $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ (0,009 mmol, 9,5 mg) em acetonitrila (0,3 mL) adicionou-se gota a gota 0,3 mmol do diazo **128** em solução de acetonitrila (1,2 mL). A mistura resultante permaneceu sob agitação e sob refluxo por 30 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada sob pressão reduzida em um funil de vidro sinterizado contendo celite e sílica gel, lavada com hexano/acetato de etila (8:2 v/v) e concentrada sob pressão reduzida. Os dienos **131-*cis*** foram purificados por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/acetato de etila, 95:5 v/v).

(2Z,4E)-5-Fenil-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131a-*cis***)



Rendimento: 50% (42,7 mg, 0,189 mmol); óleo incolor.

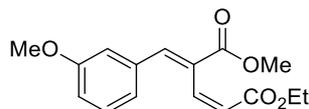
IV (KBr): 3058, 2984, 1717, 1634, 1446, 1265, 1195, 1097, 767, 696 cm^{-1} .

RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,13 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 1,8$ e 11,6 Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 7,66 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 14,3 (CH_3), 52,2 (OCH_3), 60,6 (OCH_3), 124,6 (CH), 128,6 (2 \times CH), 129,0 (C), 129,6 (CH), 130,7 (2 \times CH), 134,8 (C), 137,9 (CH), 140,7 (CH), 165,9 ($\text{C}=\text{O}$), 167,4 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaO}_4^+$: 283,0946; encontrado: 283,0953.

(2Z,4E)-4-(Metoxicarbonil)-5-(3-metoxifenil)penta-2,4-dienoato de etila (**131b-*cis***)



Rendimento: 46% (39,7 mg, 0,137 mmol); óleo amarelo pálido; (obtido como uma mistura 10:1 com o cicloheptatrieno **129b**).

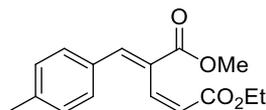
IV (KBr): 2982, 2952, 1720, 1636, 1599, 1434, 1246, 1036, 789 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,12 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 2,0$ e 11,6 Hz, 1H), 6,88-6,95 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 14,3 (CH_3), 52,2 (OCH_3), 55,4 (OCH_3), 60,6 (OCH_2), 115,3 (CH), 116,0 (CH), 123,3 (CH), 124,5 (CH), 129,2 (C), 129,6 (CH), 136,1 (C), 137,9 (CH), 140,5 (CH), 159,6 (C), 165,9 ($\text{C}=\text{O}$), 167,3 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NaO}_5^+$: 313,1046; encontrado: 313,1047.

(2Z,4E)-5-(4-Metilfenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (131d-cis)



Rendimento: 51% (42,0 mg, 0,153 mmol), óleo incolor.

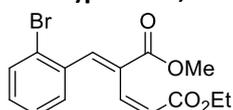
IV (KBr): 3025, 2984, 2952, 1720, 1636, 1607, 1434, 1265, 1181, 1030, 816 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,15 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,12 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 2,0$ e 11,6 Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,63 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 14,3 (CH_3), 21,5 (CH_3), 52,1 (OCH_3), 60,5 (OCH_2), 124,3 (CH), 128,1 (C), 129,3 (2 \times CH), 130,8 (2 \times CH), 132,1 (C), 138,1 (CH), 140,1 (C), 140,8 (CH), 166,0 (C=O), 167,5 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NaO}_4^+$: 297,1103; encontrado: 297,1091.

(2Z,4E)-5-(2-Bromofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (131f-cis)



Rendimento: 40% (41,2 mg, 0,121 mmol), óleo incolor.

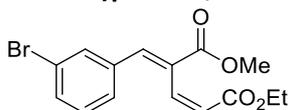
IV (KBr): 3064, 2982, 2952, 1722, 1636, 1434, 1261, 1195, 1026, 753 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,10 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 2,0$ e 11,6 Hz, 1H), 7,17-7,38 (m, 3H), 7,62 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,78 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 14,3 (CH_3), 52,3 (OCH_3), 60,7 (OCH_2), 124,8 (C), 125,1 (CH), 127,1 (CH), 130,7 (CH), 130,9 (C), 132,1 (CH), 133,0 (CH), 134,9 (C), 137,0 (CH), 139,7 (CH), 165,9 (C=O), 166,9 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrNaO}_4^+$: 361,0051; encontrado: 361,0047.

(2Z,4E)-5-(3-Bromofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (131g-cis)



Rendimento: 33% (24,8 mg, 0,073 mmol); óleo incolor.

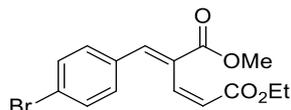
IV (KBr): 3062, 2982, 1722, 1636, 1434, 1259, 1197, 1030, 787 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,17 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,17 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 1,8$ e 11,8 Hz, 1H), 7,21-7,38 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,56 (sl, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 14,3 (CH_3), 52,4 (OCH_3), 60,7 (OCH_2), 122,7 (C), 125,3 (CH), 129,1 (CH), 130,1 (CH), 130,4 (C), 132,5 (CH), 133,2 (CH), 136,9 (C), 137,2 (CH), 138,7 (CH), 165,8 (C=O), 167,0 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrNaO}_4^+$: 361,0051; encontrado: 361,0047.

(2Z,4E)-5-(4-Bromofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (131h-cis)



Rendimento: 53% (54,3 mg, 0,160 mmol); óleo incolor.

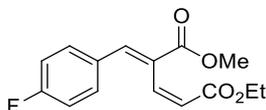
IV (KBr): 2982, 2952, 1722, 1636, 1434, 1263, 1195, 1073, 820 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,16 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,15 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 2,0$ e 11,6 Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,58 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,3 (CH_3), 52,3 (OCH_3), 60,7 (OCH_2), 124,1 (C), 125,1 (CH), 129,6 (C), 131,8 (2 \times CH), 132,0 (2 \times CH), 133,7 (C), 137,4 (CH), 139,2 (CH), 165,8 (C=O), 167,1 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrNaO}_4^+$: 361,0051; encontrado: 361,0047.

(2Z,4E)-5-(4-Fluorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (131i-cis)



Rendimento: 57% (47,9 mg, 0,172 mmol); óleo amarelo pálido.

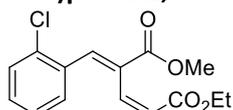
IV (KBr): 3070, 2984, 2952, 1720, 1638, 1599, 1507, 1436, 1195, 1106, 834.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,14 (dd, $J = 0,4$ e 11,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 2,0$ e 11,6 Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,42 (dd, $J = 5,2$ and 8,8 Hz, 2H), 7,61 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,3 (CH_3), 52,2 (OCH_3), 60,6 (OCH_2), 115,8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22,1$ Hz, 2 \times CH), 124,9 (CH), 128,8 (C), 131,1 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz, C), 132,6 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,4$ Hz, 2 \times CH), 137,6 (CH), 139,4 (CH), 160,9 (C), 165,9 (C=O), 167,2 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FNaO}_4^+$: 301,0852; encontrado: 301,0856.

(2Z,4E)-5-(2-Clorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (131j-cis)



Rendimento: 57% (50,1 mg, 0,170 mmol); óleo incolor.

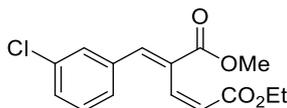
IV (KBr): 3066, 2984, 2952, 1722, 1636, 1436, 1261, 1195, 1097, 1032, 755 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,17 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,10 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 1,6$ e 11,8 Hz, 1H), 7,20-7,46 (m, 4H), 7,85 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,3 (CH_3), 52,3 (OCH_3), 60,7 (OCH_2), 125,1 (CH), 126,5 (CH), 129,8 (CH), 130,6 (CH), 131,0 (C), 131,9 (CH), 133,1 (C), 134,8 (C), 137,1 (CH), 137,4 (CH), 165,9 (C=O), 166,9 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClNaO}_4^+$: 317,0557; encontrado: 317,0560.

(2Z,4E)-5-(3-Clorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (131k-cis)



Rendimento: 43% (37,9 mg, 0,129 mmol); óleo incolor.

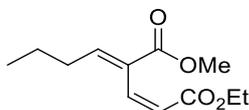
IV (KBr): 3027, 2982, 2952, 1715, 1611, 1438, 1248, 1175, 1089, 738 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,15 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 1,6$ e 11,6 Hz, 1H), 7,26-7,40 (m, 4H), 7,56 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,2 (CH_3), 52,3 (OCH_3), 60,7 (OCH_2), 125,3 (CH), 128,7 (CH), 129,5 (CH), 129,8 (CH), 130,2 (CH), 130,3 (C), 134,6 (C), 136,6 (C), 137,2 (CH), 138,8 (CH), 165,8 ($\text{C}=\text{O}$), 166,9 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClNaO}_4^+$: 317,0557; encontrado: 317,0560.

(2Z,4E)-4-(Metoxicarbonil)octa-2,4-dienoato de etila (131m-cis)



Rendimento: 65% (49,4 mg, 0,218 mmol); óleo incolor.

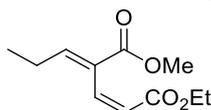
IV (KBr): 2960, 2935, 2874, 1726, 1646, 1436, 1281, 1185, 1030, 816 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,46 (sx, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,13 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,11 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 5,99 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 6,81 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 13,9 (CH_3), 14,2 (CH_3), 21,7 (CH_2), 31,4 (CH_2), 51,9 (OCH_3), 60,4 (OCH_2), 123,8 (CH), 129,4 (C), 137,0 (CH), 145,4 (CH), 165,7 ($\text{C}=\text{O}$), 166,8 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NaO}_4^+$: 249,1097; encontrado: 249,1095.

(2Z,4E)-4-(Metoxicarbonil)hepta-2,4-dienoato de etila (131n-cis)



Rendimento: 60% (38,2 mg, 0,180 mmol); óleo incolor.

IV (KBr): 2974, 2954, 2878, 1726, 1646, 1436, 1275, 1185, 1030, 816 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,03 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,17 (qui, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,12 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 5,99 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,79 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H).

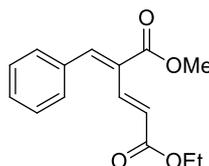
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 12,9 (CH_3), 14,3 (CH_3), 22,8 (CH_2), 51,9 (OCH_3), 60,5 (OCH_2), 123,8 (CH), 128,7 (C), 136,8 (CH), 146,9 (CH), 165,7 ($\text{C}=\text{O}$), 166,8 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ESI+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$: 235,0946; encontrado: 235,0935.

{6.2.4} SÍNTESE DOS DIENOS 131-*trans*

A uma solução do diazo **128** (0,3 mmol) em diclorometano (1,2 mL) adicionou-se 0,015 mmol (3,8 mg) de triflato de prata e a suspensão resultante permaneceu sob agitação por 30 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada sob pressão reduzida em um funil de vidro sinterizado contendo celite e sílica gel, lavada com hexano/acetato de etila (8:2 v/v) e concentrada sob pressão reduzida. Os dienos **131-*trans*** foram purificados por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/acetato de etila, 95:5 v/v).

(2*E*,4*E*)-5-Fenil-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (131a-*trans*)



Rendimento: 62% (48,4 mg, 0,186 mmol); óleo incolor; (contém traços de impureza desconhecida).

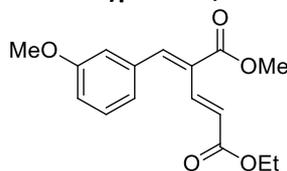
IV (KBr): 3058, 2980, 1717, 1628, 1446, 1256, 1179, 1122, 1034, 694 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,21 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,36-7,44 (m, 5H), 7,64 (dd, $J = 1,2$ e 16,0 Hz, 1H), 7,88 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,3 (CH_3), 52,4 (OCH_3), 60,6 (OCH_2), 124,5 (CH), 127,5 (C), 128,8 ($2 \times \text{CH}$), 129,9 (CH), 130,5 ($2 \times \text{CH}$), 134,5 (C), 136,7 (CH), 145,6 (CH), 166,9 (C=O), 167,3 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NaO}_4^+$: 283,0941; encontrado: 283,0939.

(2*E*,4*E*)-4-(Metoxicarbonil)-5-(3-metoxifenil)penta-2,4-dienoato de etila (131b-*trans*)



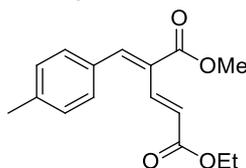
Rendimento: 47% (40,9 mg, 0,141 mmol); óleo incolor.

IV (KBr): 2980, 2954, 1717, 1628, 1434, 1246, 1177, 1120, 1038, 687 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,22 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,67 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 6,91-6,92 (m, 1H), 6,95 (dd, $J = 2,4$ e 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 0,8$ e 16,0 Hz, 1H), 7,85 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (CH_3), 52,4 (OCH_3), 55,5 (OCH_3), 60,6 (OCH_2), 115,4 (CH), 116,1 (CH), 123,1 (CH), 124,5 (CH), 127,7 (C), 129,8 (CH), 135,8 (C), 136,8 (CH), 145,5 (CH), 159,7 (C), 166,9 (C=O), 167,3 (C=O).

(2*E*,4*E*)-5-(4-Metilfenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (131d-*trans*)



Rendimento: 50% (41,2 mg, 0,150 mmol); óleo incolor.

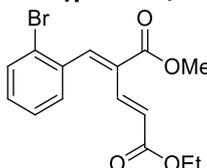
IV (KBr): 3027, 2982, 1715, 1626, 1436, 1254, 1177, 1122, 1036, 538 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,22 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,67 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,66 (dd, $J = 1,0$ e 16,0 Hz, 1H), 7,86 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (CH_3), 21,6 (CH_3), 52,3 (OCH_3), 60,5 (OCH_2), 124,1 (CH), 126,6 (C), 129,5 ($2 \times \text{CH}$), 130,6 ($2 \times \text{CH}$), 131,8 (C), 137,0 (CH), 140,4 (C), 145,8 (CH), 167,0 (C=O), 167,4 (C=O).

EMAR (ESI+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NaO}_4^+$: 297,1097; encontrado 297,1094.

(2E,4E)-5-(2-Bromofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (131f-trans)



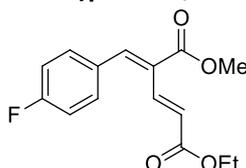
Rendimento: 68% (69,0 mg, 0,203 mmol); sólido branco (m.p. = 111,2-113,0 °C).

IV (KBr): 3068, 2980, 2956, 1726, 1626, 1465, 1291, 1187, 1028, 600 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,20 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,70 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,21-7,37 (m, 3H), 7,44 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (CH_3), 52,5 (OCH_3), 60,7 (OCH_2), 124,6 (C), 125,0 (CH), 127,5 (CH), 129,0 (C), 131,0 (CH), 131,8 (CH), 133,2 (CH), 134,9 (C), 136,1 (CH), 144,6 (CH), 166,4 (C=O), 167,2 (C=O).

(2E,4E)-5-(4-Fluorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (131i-trans)



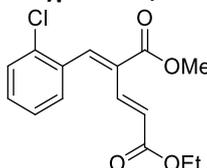
Rendimento: 61% (50,9 mg, 0,183 mmol); sólido branco (m.p. = 35,0-36,6 °C)

IV (KBr): 2984, 2954, 1720, 1628, 1507, 1436, 1256, 1177, 1120, 1036, 532 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,21 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,67 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38 (dd, $J = 5,2$ e 8,4 Hz, 2H), 7,57 (dd, $J = 1,0$ e 16,0 Hz, 1H), 7,82 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (CH_3), 52,4 (OCH_3), 60,7 (OCH_2), 116,0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21,8$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 124,8 (CH), 127,4 (C), 130,7 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz, C), 132,5 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,8$ Hz, $2 \times \text{CH}$), 136,3 (CH), 144,2 (CH), 163,6 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 250,1$ Hz, C), 166,7 (C=O), 167,3 (C=O).

(2E,4E)-5-(2-Clorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (131j-trans)



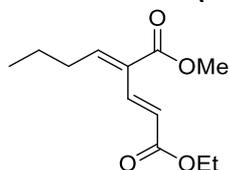
Rendimento: 30% (26,5 mg, 0,090 mmol); sólido branco (m.p. = 90,0-92,0 °C)

IV (KBr): 3070, 2980, 1728, 1628, 1467, 1293, 1185, 1122, 1036, 749 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,19 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,70 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,45 (dd, $J = 0,8$ e 16,0 Hz, 1H), 7,97 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,3 (CH_3), 52,5 (OCH_3), 60,7 (OCH_2), 125,0 (CH), 126,9 (CH), 129,2 (C), 130,0 (CH), 130,9 (CH), 131,8 (CH), 133,0 (C), 134,6 (C), 136,1 (CH), 142,5 (CH), 166,4 ($\text{C}=\text{O}$), 167,2 ($\text{C}=\text{O}$).

(2E,4E)-4-(Metoxicarbonil)octa-2,4-dienoato de etila (131m-trans)



Rendimento: 40% (27,2 mg, 0,120 mmol); óleo amarelo pálido.

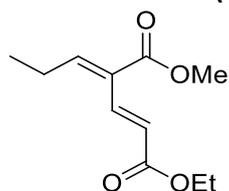
IV (KBr): 2960, 2874, 1722, 1632, 1436, 1277, 1177, 1036, 875, 716 cm^{-1} .

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,52 (sx, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,37 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,21 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,48 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 13,9 (CH_3), 14,4 (CH_3), 22,2 (CH_2), 31,0 (CH_2), 52,1 (OCH_3), 60,6 (OCH_2), 123,2 (CH), 128,3 (C), 135,7 (CH), 150,8 (CH), 167,4 ($\text{C}=\text{O}$), 170,7 ($\text{C}=\text{O}$).

EMAR (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$: 249,1097; encontrado: 249,1098.

(2E,4E)-4-(Metoxicarbonil)hepta-2,4-dienoato de etila (131n-trans)



Rendimento: 35% (22,2 mg, 0,104 mmol); óleo amarelo pálido.

IV (KBr): 2976, 2880, 1728, 1652, 1438, 1232, 1191, 1028, 979, 859 cm^{-1} .

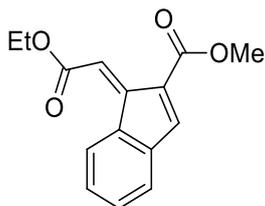
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,10 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 2,42 (qui, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,22 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,47 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 13,3 (CH_3), 14,4 (CH_3), 22,5 (CH_2), 52,1 (OCH_3), 60,6 (OCH_2), 123,3 (CH), 127,7 (C), 135,6 (CH), 152,1 (CH), 166,6 ($\text{C}=\text{O}$), 167,3 ($\text{C}=\text{O}$).

{6.2.5} SÍNTESE DO INDENO 153

A uma solução do dieno **131f-trans** (0,1 mmol, 33,9 mg) em tolueno adicionou-se 3 mol% (0,7 mg) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 12 mol % (3,1 mg) de trifetilfosfina e 0,2 mmol (27,8 μL) de trietilamina e a mistura resultante foi submetida a refluxo por 4 horas. Em seguida, a mistura reacional foi filtrada sob pressão reduzida em um funil de vidro sinterizado contendo celite e silca gel, lavada com hexano/acetato de etila (8:2 v/v) e concentrada sob pressão reduzida. O indeno **153** foi purificado por cromatografia em coluna (silica gel, hexano/acetato de etila, 95:5 v/v).

1-(2-Etoxi-2-oxoetilideno)1H-indeno-2-carboxilato de metila (153)



Rendimento: 58% (14,7 mg, 0,0058 mmol); sólido amarelo (p.f. = 44,0 – 46,0 °C)

IV (KBr): 3076, 2978, 1987, 1720, 1707, 1628, 1438, 1340, 1183, 1097, 904, 769 cm^{-1} .

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,34 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,52-8,57 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (CH_3), 51,7 (OCH_3), 61,1 (OCH_2), 123,6 (CH), 123,8 (CH), 127,5 (CH), 129,6 (CH), 130,1 (CH), 130,2 (C), 135,0 (C), 140,8 (C), 145,2 (CH), 146,0 (C), 164,3 (C=O), 166,5 (C=O).

{7} REFERÊNCIAS

1. Correia, C. R. D.; Oliveira C. C. A Evolução da Química Orgânica Sintética. Quo Vadis? Cienc. Cult. **2011**, 73.
2. Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301-312.
3. Rogers, L.; Jensen, K. F. Continuous manufacturing – the Green Chemistry promise? Green Chem. **2019**, 21, 3481-3498.
4. Banik, B. K. Expedient Green Synthesis of Versatile Organic Compounds by Diverse Methods *Heterocycl. Lett.* **2018**, 8, 241-247.
5. Sheldon, R. A. The Greening of Solvents: Towards Sustainable Organic Synthesis *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2019**, 18, 13-19.
6. Shi, M.; Wang, F.J.; Zhao, M. X.; Wei, W. Morita-Baylis-Hillman adducts or derivatives for the construction of cyclic frameworks **The Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction**. Royal Society of Chemistry, 2011. v.8, p. 325-484.
7. Kaye, P. T. Applications of the Morita Baylis Hillman Reaction in the Synthesis of Heterocyclic Systems **Advances in Heterocyclic Chemistry**. Elsevier, 2019. v. 127, p. 101-152.
8. Coelho, F.; Almeida, W. P. Reação de Baylis – Hillman: uma estratégia para preparação de intermediários multifuncionalizados para síntese orgânica *Quím. Nova* **2000**, 23, 98-101.
9. Basavaiah, D.; Veeraraghavaiah, G. The Baylis-Hillman Reaction: A Novel Concept for Creativity in Chemistry *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 68-78.
10. Boddy, A. J.; Affron, D. P.; Cordier, C. J.; Rivers, E. L.; Spivey, A. C.; Bull, J. A. Rapid Assembly of Saturated Nitrogen Heterocycles in One-Pot: Diazo-Heterocycle “Stitching” by N-H insertion and Cyclization *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 131, 1472-1476.
11. Schlinquer, C.; Huang, W.; Chen, L.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Charette, A. B.; Jubault, P. Rhodium Catalysed Enantioselective Synthesis of Mono-(Halo)-Methyl-Cyclopropanes *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 472-476.
12. Hoshi, T.; Ota, E.; Inokuma, Y.; Yamaguchi, J. Asymmetric Synthesis of 5,7-Fused Ring System Enabled by an Intramolecular Büchner Reaction with Chiral Rhodium Catalyst *Org. Lett.* **2019**, 21, 10081-10084.
13. Day, J.; Abbas, B. M.; Dowden, J. Stereoselective Synthesis of Tetrahydroindolizines Through the Catalytic Formation of Pyridinium Ylides from Diazo Compounds *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5809-5813.
14. Shang, W.; Duan, D.; Liu, W.; Lv, J. Carbocation Lewis Acid TrBF₄-Catalysed 1,2-Hydride Migration: Approaches to (Z)- α,β -Unsaturated Esters and α -Branched β -Ketocarboxyls *Org. Lett.* **2019**, 21, 8013-8017.
15. Ma, B.; Chen, F. L.; Xu, X. Y.; Zhang, Y. N.; Hu, L. H. α -Diazo β -Keto Ester as a Precursor to Aromatic C-H Insertion and Wolff Rearrangement with Different Directing Groups *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 416-420.

16. Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9981-10080.
17. Raskildina, G. Z.; Zlotsky, S. S.; Sultanova, R. M. Diazo Compounds in the Synthesis of O- and S-Containing Macroheterocycles *Macroheterocycles* **2018**, 11, 166-172.
18. Basavaiah, D. Baylis-Hillman Bromides in Organic Synthesis: A Brief Description of our Contributions *J. Sci. Res.* **2019**, 63, 169-184.
19. Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. Recent Contributions from Baylis-Hillman Reaction to Organic Chemistry *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5447-5674.
20. Buchholz, R.; Hoffmann, H. M. R. α -Methylidene and α -Alkylidene- β -lactams from Nonproteinogenic Amino Acids *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 1213-1220.
21. Ferreira, M.; Fernandes, L.; Sá, M. M. A Highly Efficient and General Method for the Preparation of (Z)-Allylic Bromides Derived from Morita-Baylis-Hillman Adducts *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20, 564-568.
22. Sá, M. M.; Fernandes, L.; Ferreira, M.; Bortoluzzi, A. J. Synthesis of Allylic Thiocyanates and Novel 1,3-Thiazin-4-ones from 2-(Bromomethyl)Alkenoates and S-Nucleophiles in Aqueous Medium *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1228-1232.
23. Ferreira, M.; Bisol, T. B.; Conceição, H. P.; Russo, T. V. C.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. One-Pot Synthesis of α -Ylidene- δ -Lactones from Functionalized Allylic Bromides in Water-Isopropanol Medium *Synthesis* **2017**, 49, 667-676.
24. Kumar, A. Principles of Green Chemistry and Future Trends *Asian J. Biochem. Pharmac. Res.* **2017**, 7, 99-103.
25. Batra, S.; Singh, V. Convenient Synthesis of Substituted α -Methylene- δ -Valerolactones in Aqueous Medium Using Baylis-Hillman Chemistry *Synthesis* **2006**, 1, 63-72.
26. Kim, S. H.; Lee, S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. Synthesis of Poly-substituted 2-Pyridones via [3,2,1] Annulation Protocol from Baylis-Hillman Adducts *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, 29, 1815-1818.
27. Im, J. Y.; Lee, C. G.; Kim, H. R.; Kim, J. N. Synthesis of 4-Arylidene-cyclohexane-1,3-Diones from the Baylis-Hillman Acetate *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2987-2990.
28. Mao, H.; Lin, A.; Tang, Z.; Hu, H.; Zhu, C.; Cheng, Y. Organocatalytic One-Pot Synthesis of Highly Substituted Pyridazines from Morita-Baylis-Hillman Carbonates and Diazo Compounds *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 2454-2458.
29. Ferreira, V. F.; Pereira, L. O. R.; Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C. Compostos α -Diazo Carbonílicos: Uma Estratégia Atraente para a Síntese Orgânica *Quím. Nova* **2001**, 24, 540-553.
30. Maas, G. New Synthesis of Diazo Compounds *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8186-8195.
31. Burtoloso, A. C. B.; Momo, P. B.; Novais, G. L. Traditional and New Methods for the Preparation of Diazocarbonyl Compounds *An. Acad. Bras. Cienc.* **2018**, 90, 859-893.

32. Gurmessa, G. T.; Singh, G. S. Recent Progress in Insertion and Cyclopropanation Reactions of Metal Carbenoids from α -Diazocarbonyl Compounds *Res. Chem. Intermed.* **2017**, 43, 6447-6504.
33. Proctor, L. D.; Warr, A. J. Development of Continuous Process for the Industrial Generation of Diazomethane *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 884-892.
34. Regitz, M. New Methods of Preparative Organic Chemistry. Transfer of Diazo Groups *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 733-749.
35. Taber, D. F.; Shet, R. B.; Joshi, P. V. Simple preparation of α -Diazo Esters *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2851-2854.
36. Danheiser, R. L.; Muller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park, S. Z. An Improved Method for the Synthesis of α -Diazo Ketones *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1959-1964.
37. Sá, M. M.; Dutra, L. G.; Saibert, C.; Vicentini, D. S. Diazo Transfer Reaction to 1,3-Dicarbonyl Compounds with Sulfonyl Azides Catalyzed by Molecular Sieves *J. Mol. Catal. A* **2014**, 386, 35-41.
38. Pisset, M.; Maihol, D.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. Diazo Transfer Reactions to 1,3-Dicarbonyl Compounds with Tosyl Azide *Synthesis* **2011**, 16, 2549-2552.
39. Taber, D. F.; Ruckle, R. E.; Hennessy, M. J. Mesyl Azide: A Superior Reagent for Diazo Transfer *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4078-4080.
40. Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. Trifluoromethanesulfonyl Azide: A Powerful Reagent for the Preparation of α -Nitro- α -Diazocarbonyl Derivatives *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9252-9254.
41. Goddard-Borger, E. D.; Stick, R. V. An Efficient, Inexpensive, and Shelf-Stable Diazotransfer Reagent: Imidazole-1-Sulfonyl Azide Hydrochloride *Org. Lett.* **2007**, 9, 3797-3800.
42. Kitamura, M. Azidoimidazolium Salts: Safe and Efficient Diazo-transfer Reagents and Unique Azido-donors *Chem. Rec.* **2017**, 17, 653-666.
43. Bollinger, F. W.; Tuma, L. D. Diazotransfer Reagents *Synlett* **1996**, 5, 407-413.
44. Kitamura, M.; Kato, S.; Yano, M.; Tashiro, N.; Shiratake, Y.; Sando, M.; Okauchi, T. A Reagent for a Safe and Efficient Diazo-transfer to Primary Amines: 2-Azido-1,3-Dimethylimidazolium Hexafluorophosphate *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 4397-4406.
45. Baum, J. S.; Shook, D. A. Diazotransfer Reactions With *p*-Acetamidobenzenesulfonyl Azide *Synth. Commun.* **1987**, 17, 1709-1716.
46. Costin, T. A.; Dutra, L. G.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. Amine-Mediated Synthesis of Amides from 1,3-Dicarbonyl Compounds Through a Domino Diazo Transfer/Aminolysis Process *Tetrahedron* **2017**, 73, 4549-4559.
47. Davies, H. M. L.; Morton, D. Guiding Principles for Site Selective and Stereoselective Intermolecular C-H Functionalization by Donor/Acceptor Rhodium Carbenes *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1857-1869.
48. Peña-López, M.; Beller, M. Functionalization of Unactivated C(sp³)-H Bond Using Metal-Carbene Insertion Reactions *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 46-48.

49. Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S. Dirhodium(II) Tetra(triphenylacetate): A Highly Efficient Catalyst for the Site-selective Intramolecular C-H Insertion Reactions of α -Diazo β -Keto Esters *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2709-2712.
50. Wee, A. G. H.; Duncan, S. C. The Bis(trimethylsilyl)methyl Group as an Effective *N*-Protecting Group an Site-Selective Control Element in Rhodium(II)-Catalysed Reactions of Diazoamides *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8372-8380.
51. Taber, D. F.; Paquette, C. M.; Tian, W. Cyclohexanones by Rh-Mediated Intramolecular C-H Insertion *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9772-9780.
52. Taber, D. F.; Petty, E. H. General Route to Highly Functionalized Cyclopentane Derivatives by Intramolecular C-H Insertion *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4809-4812.
53. Taber, D. F.; You, K. K.; Rheingold, A. L. Predicting the Diastereoselectivity of Rh-Mediated Intramolecular C-H Insertion *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 547-556.
54. Wang, J.; Boyarskikh V.; Rainier, J. D. Vinyl Diazophosphonates as Precursors to Quaternary Substituted Indolines and Cyclopentenes *Org. Lett.* **2011**, 13, 700-702.
55. Bode, J. W.; Doyle, M. P.; Protopopova, M. N.; Zhou, Q. L. Intramolecular Regioselective Insertion into Unactivated Prochiral Carbon-Hydrogen Bonds with Diazoacetates of Primary Alcohols Catalysed by Chiral Dirhodium(II) Carboxamidates. Highly Enantioselective Total Synthesis of Natural Lignan Lactones *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9146-9155.
56. Zhu, S.; Zhou, Q. Transition-Metal-Catalysed Enantioselective Heteroatom-Hydrogen Bond Insertion Reactions *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 1365-1377.
57. Gillingham, D.; Fei, N. Catalytic X-H Insertion Reactions Based on Carbenoids *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 4918-4931.
58. Honey, M. A.; Blake, A. J.; Campbell, I. B.; Judkins, B. D.; Moody, C. J. One-Pot Synthesis of *N*-Methylindoles from *N*-Methylanilines and Benzofurans from Phenols Using Transition-Metal Carbene X-H Insertion Reactions *Tetrahedron* **2009**, 65, 8995-9001.
59. Reisman, S. E.; Nani, R. R.; Levin, S. Büchner and Beyond: Arene Cyclopropanation as Applied to Natural Products Total Synthesis *Synlett* **2011**, 17, 2437-2442.
60. Büchner, E.; Curtius, T. Ueber Pseudophenyllessigsäure *Chem. Ber.* **1896**, 29, 106.
61. Doering, W. V. E.; Laber, G.; Vonderwahl, R.; Chamberlain, N. F.; Williams, R. B. The Structure of Büchner Acids *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5448.
62. McNamara, O. A.; Maguire, A. R. The Norcaradiene-Cycloheptatriene Equilibrium *Tetrahedron* **2011**, 67, 9-40.
63. Anciaux, A. J.; Demonceau, A.; Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Petinot, N.; Teyssie, P. Catalytic Control of Reactions of Dipoles and Carbenes; an Easy and Efficient Synthesis of Cycloheptatrienes from Aromatic Compounds by an Extension of Büchner's Reaction *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 765-766.
64. Ciganec, E. The Cycloheptatriene-Norcaradiene System. 7,7-Dicyanonorcaradienes. Preparation and Structure Proof *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1454-1458.

65. Winchester, W. R.; Tran, A. Ligand Effects on Dirhodium(II) Carbene Reactivities. Highly Effective Switching between Competitive Carbenoid Transformations *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8669-8680.
66. Vogel, E.; Wiedemann, W.; Roth, H. D.; Eimer, J.; Gunther, H. Ein Beitrag zum Norcaradien-Cycloheptatrien-Strukturproblem *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 759, 1-36.
67. Constantino, A.; Linstrumelle, G.; Julia, S. Products Forming by Treating 1-Diazo-4-Phenylbutan-2-one with Cooper Powder. Synthesis of Tricyclo [5.3.0.0]-Decan-8-one *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 907-912.
68. Scott, L. T. Azulenes: A Synthesis Based on Intramolecular Carbene Addition *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 882-883.
69. Ye, T.; McKervey, M. A. Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1091-1160.
70. Fraga, B. M. Natural Sesquiterpenoids *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 1226-1264.
71. Cordi, A. A.; Lacoste, J. M.; Hennig, P. A Reinvestigation of the Intramolecular Büchner Reaction of 1-Diazo-4-Phenylbutan-2-ones Leading to 2-Tetralones *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 3-4.
72. Kennedy, M.; McKervey, M. A.; Maguire, A. R.; Tuladhar, S. M.; Twohig, M. F. The Intramolecular Büchner Reaction of Aryl Diazoketones. Substituent Effects and Scope in Synthesis *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1047-1054.
73. Manitto, P.; Monti, D.; Zanzola, S.; Speranza, G. A Reinvestigation of the Rh₂(OAc)₄-Catalysed Decomposition of 1-Diazo-4-(2-methoxyphenyl)alkan-2-ones: Evidence for Ionic 'RingWalk' Rearrangement in Norcaradiene Derivatives *Chem. Commun.* **1999**, 543-544.
74. Kennedy, M.; McKervey, M. A. Pseudoguaianolides from Intramolecular Cycloadditions of Aryl Diazoketones: Synthesis of (\pm)-Confertin and Approach to the Synthesis of (\pm)-Damsin *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 10, 2565-2574.
75. DeAngelis, A.; Panish, R.; Fox, J. M. Rh-Catalysed Intermolecular Reactions of α -Alkyl Diazo Carbonyl Compounds with Selectivity Over β -Hydride Migration *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 112-127.
76. Ikota, N.; Takamura, N.; Young, S. D.; Ganem, B. Catalysed Insertion Reactions of Substituted α -Diazoesters. A New Synthesis of *cis*-Enoates *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4163-4166.
77. Taber, D. F.; Herr, R. J.; Pack, S. K.; Geremia, J. M. A Convenient Method for the Preparation of (*Z*)- α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2908-2910.
78. Shi, W.; Xiao, F.; Wang, J. 1,2-Vinyl and 1,2-Acetenyl Migration in Rh(II) Carbene Reaction: Remarkable Bystander Effect *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4318-4322.
79. Xiao, F.; Wang, J. 1,2-Migration in Rhodium(II) Carbene Transfer Reaction: Remarkable Steric Effect on Migratory Aptitude *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5789-5791.
80. Solé, D.; Pérez-Janer, F.; Fernández, I. Palladium-Catalysed Intramolecular Carbenoid Insertion of α -Diazo- α -(Methoxycarbonyl)Acetanilides for Oxindole Synthesis *Chem. Commun.* **2017**, 53, 3110-3113.

81. Wang, H.; Li, Z.; Wang, G.; Yang, S. Silver Catalysed Intramolecular Cyclization for Synthesis of 3-Alkylideneoxindoles via C-H Functionalization *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11336-11338.
82. Pandit, R. P.; Kim, S. H.; Lee, Y. R. Iron-Catalysed Annulation of 1,2-Diamines and Diazocarbonyls for Diverse and Polifunctionalized Quinoxalines, Pyrazines and Benzoquinoxalines in Water *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 3586-3599.
83. Yang, Y.; Ma, C.; Thumar, N. J.; Hu, W. Pd(II)/ β -ICD-Cocatalysed Asymmetric Route to Oxindole Scaffold via Cascade Reaction of Diazoacetamides and MBH-Carbonates *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 8537-8543.
84. Wilkening, D.; Mundy, B. P. A Cyclopentane, Cyclopentene and Cyclopentanone Annulation Methodology *Synth. Commun.* **1984**, 14, 227-238.
85. Minami, A.; Ozaki, T.; Liu, C.; Oikawa, H. Cyclopentane-forming di/terterpene synthases: widely distributed enzymes in bacteria, fungi and plants *Nat. Prod. Rep.* **2018**, 35, 1330-1346.
86. Smith, M. E. B.; Lloyd, M. C.; Derrien, N.; Lloyd, R. C.; Taylor, S. J. C.; Chaplin, D. A.; Casy, G.; McCague, R. An Efficient Route to all Eight Stereoisomers of a tri-Functionalised Cyclopentane Scaffold for Drug Discovery *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 703-705.
87. Amarante, G. W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. Dualistic Nature of the Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman Reaction Probed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3031-3037.
88. Wei, Y.; Shi, M. Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Morita-Baylis-Hillman/aza-Morita-Baylis-Hillman Reactions *Chem. Rev.* **2013**, 113, 6659-6690.
89. Hill, J. S.; Isaacs, N. S. Mechanism of α -Substitution Reactions of Acrylic Derivatives *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285-288.
90. Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. Baylis-Hillman Mechanism: a New Interpretation in Aprotic Solvents *Org. Lett.* **2005**, 7, 147-150.
91. Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. A New Interpretation of the Baylis-Hillman Mechanism *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3980-3987.
92. Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman Reaction: A Computational Investigation *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15513-15525.
93. Sá, M. M.; Ferreira, M.; Caramori, G. F.; Zaramello, L.; Bortoluzzi, A. J.; Faggion Junior, D.; Domingos, J. B. Investigating the Ritter Type Reaction of α -Methylene- β -Hydroxy Esters in Acid Medium: Evidence for the Intermediacy of an Allylic Cation *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5180-5187.
94. Russo, T. V. C. Síntese One-Pot de δ -Lactonas e 2-Piridinonas a Partir de Brometos Alílicos Funcionalizados em Meio Aquoso Universidade Federal de Santa Catarina **2017**, Florianópolis/SC
95. Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L.; Catalytic Carbene Insertion into C-H Bounds *Chem. Rev.* **2010**, 110, 704-724.
96. Zhong, J. J.; Liu, Q.; Wu, C. J.; Meng, Q. Y.; Gao, X. W.; Li, Z. J.; Chen, B.; Tung, C. H.; Wu, L. Z. Combining Visible Light Catalysis and Transfer Hydrogenation for *in situ* Efficient and Selective

- Semihydrogenation of Alkynes Under Ambient Conditions *Chem. Commun.* **2016**, 52, 1800-1803.
97. Padwa, A. Rhodium (II) Mediated Cyclizations of Diazo Alkynyl Ketones *J. Organomet. Chem.* **2000**, 610, 88-101.
98. Ikota, N.; Takamura, N.; Young, S. D.; Ganem, B. Catalyzed Insertion Reactions of Substituted α -Diazoesters. A New Synthesis of *cis*-Enoates *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4163-4166.
99. Doyle, M. P.; High, K. G.; Oon, S. M.; Osborn, A. K. Diazirines in Carbenoid Reactions Catalyzed by Rhodium (II) Carboxylates *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3049-3052.
100. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. Spectrometric Identification of Organic Compounds *John Wiley and Sons.* **2005**, 7^a edição.
101. Cranwell, P. B.; Harwood, L. M.; Moody, C. J. Experimental Organic Chemistry *Wiley* **2017**, 3^a edição.
102. Oliveira, A. S.; Meier, L.; Zapp, E.; Brondani, D.; Brighente, I. M. C.; Sá, M. M. Functionalized Dienes: A New Series of Potential Agents for the Treatment of Alzheimer's Disease *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, 30, 1045-1054.
103. Paul, D.; Das, S.; Saha, S.; Sharma, H.; Goswami, R. K. Intramolecular Heck Reaction in Total Synthesis of Natural Products: An Update *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1-21.
104. Lee, K. Y.; Gowrisankar, S.; Lee, Y. J.; Kim, J. N. Synthesis of 2-Amino-2,3-Dihydrobenzofurans and Fully Substituted Furans from Modified Baylis-Hillman Adducts *Tetrahedron* **2006**, 62, 8798-8804.
105. Gowrisankar, S.; Kim, K. Y.; Kim, J. N. One-Pot Synthesis of Naphthalens from Baylis-Hillman Adducts via Pd-Mediated Successive Allylation and Arylation *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, 29, 2537-2539.
106. We, S.; Wu, J. Palladium-Catalyzed Carbonylative Reaction of 1(2,2-Dibromovinyl)-2-Alkenylbenzene and Carbon Monoxide, with Phenol or Alcohol *Org. Lett.* **2011**, 13, 5980-5983.
107. Qiu, G.; Wu, J. Generation of Indene Derivatives by Tandem Reactions *Synlett* **2014**, 25, 2703-2713.
108. Lautens, M.; Marquardt, T. Rhodium-Catalyzed Tandem Cyclization: Formation of 1*H*-Indenes and 1-Alkylideneindans from Arylbornate Esters in Aqueous Media *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4607-4614.

APÊNDICE – ESPECTROS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

Espectros dos diazo **128**

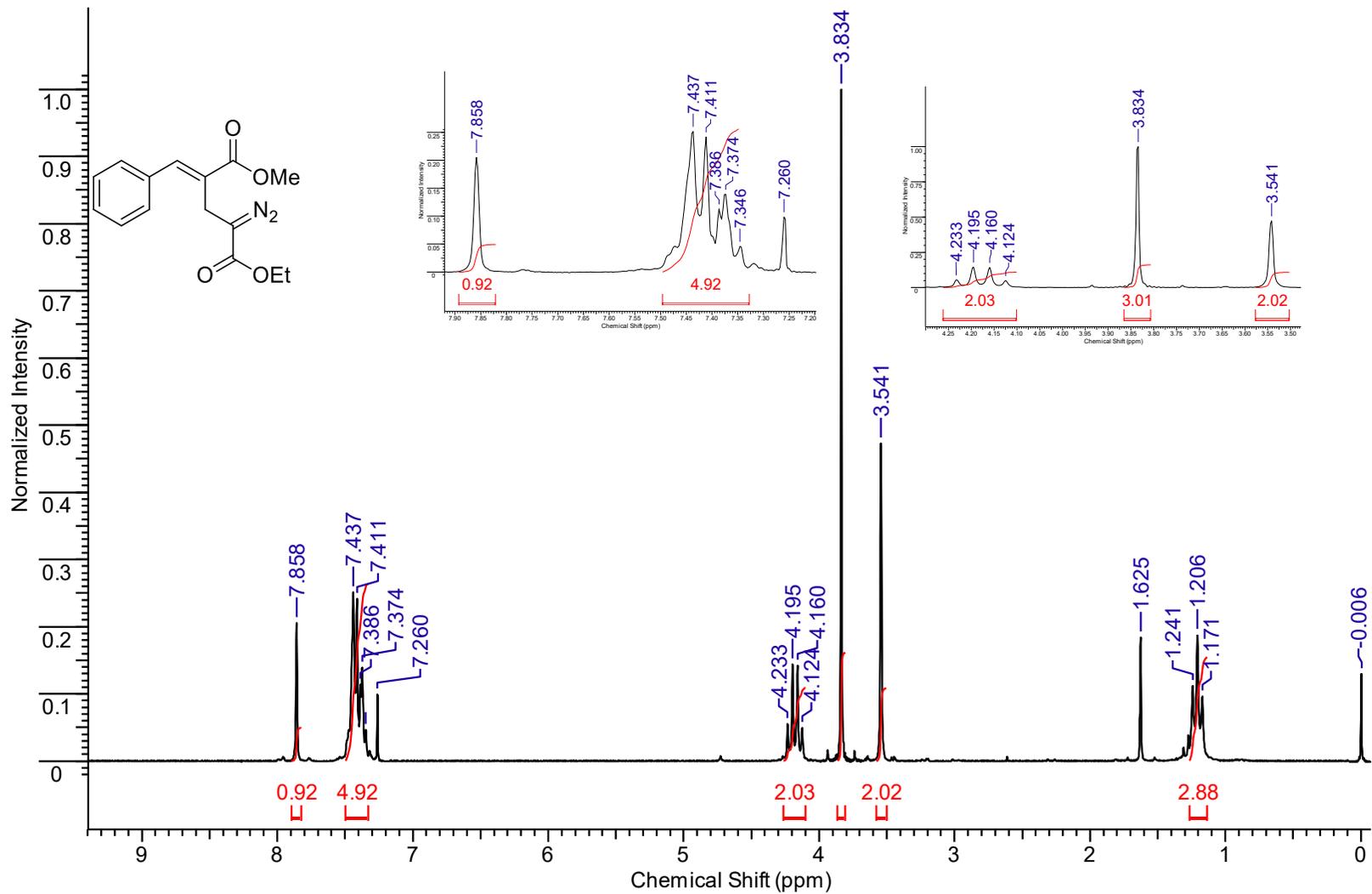
Espectros dos cicloheptatrienos **129**

Espectros dos ciclopentenos **130**

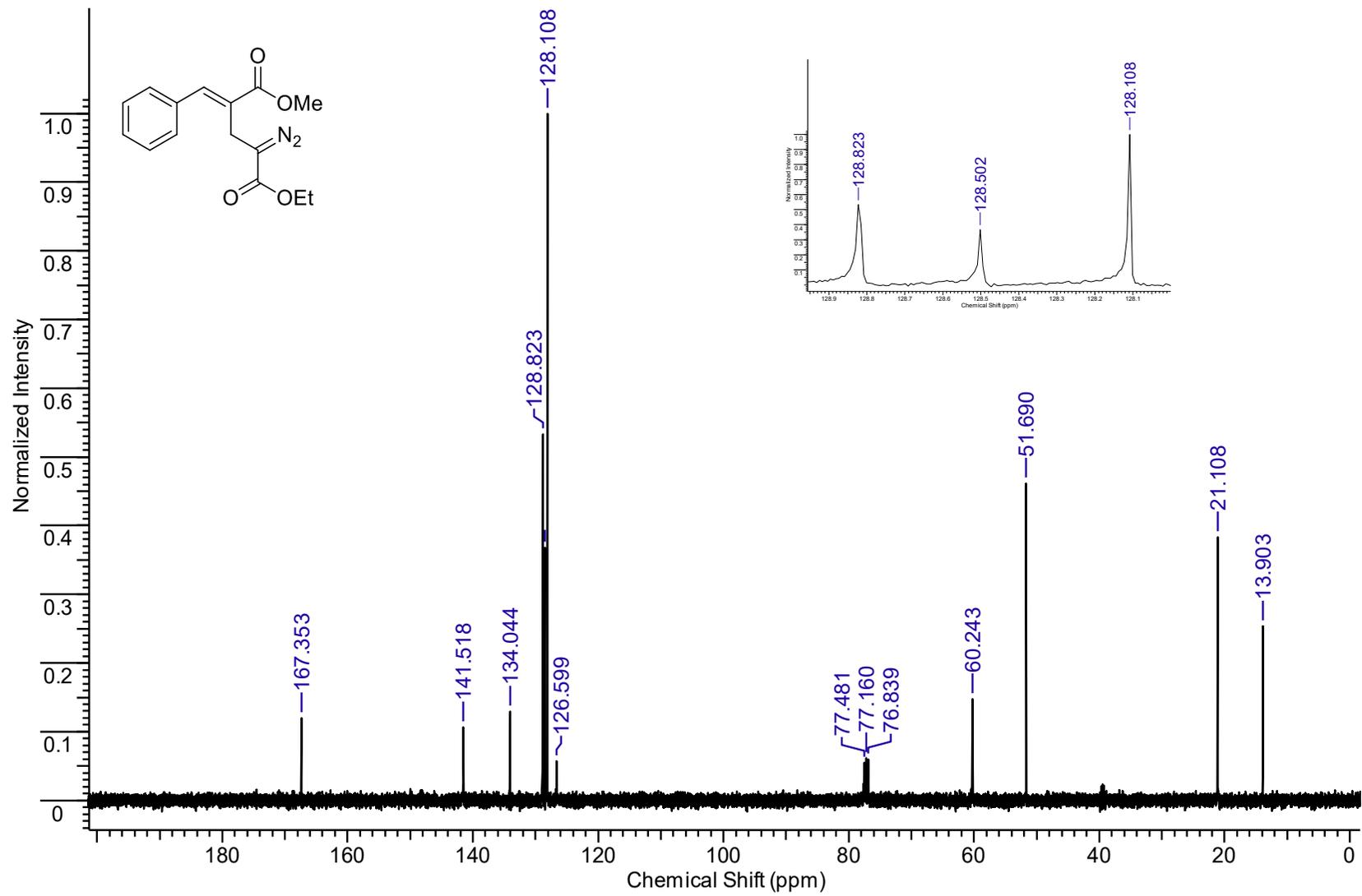
Espectros dos dienos **131-cis**

Espectros dos dienos **131-trans**

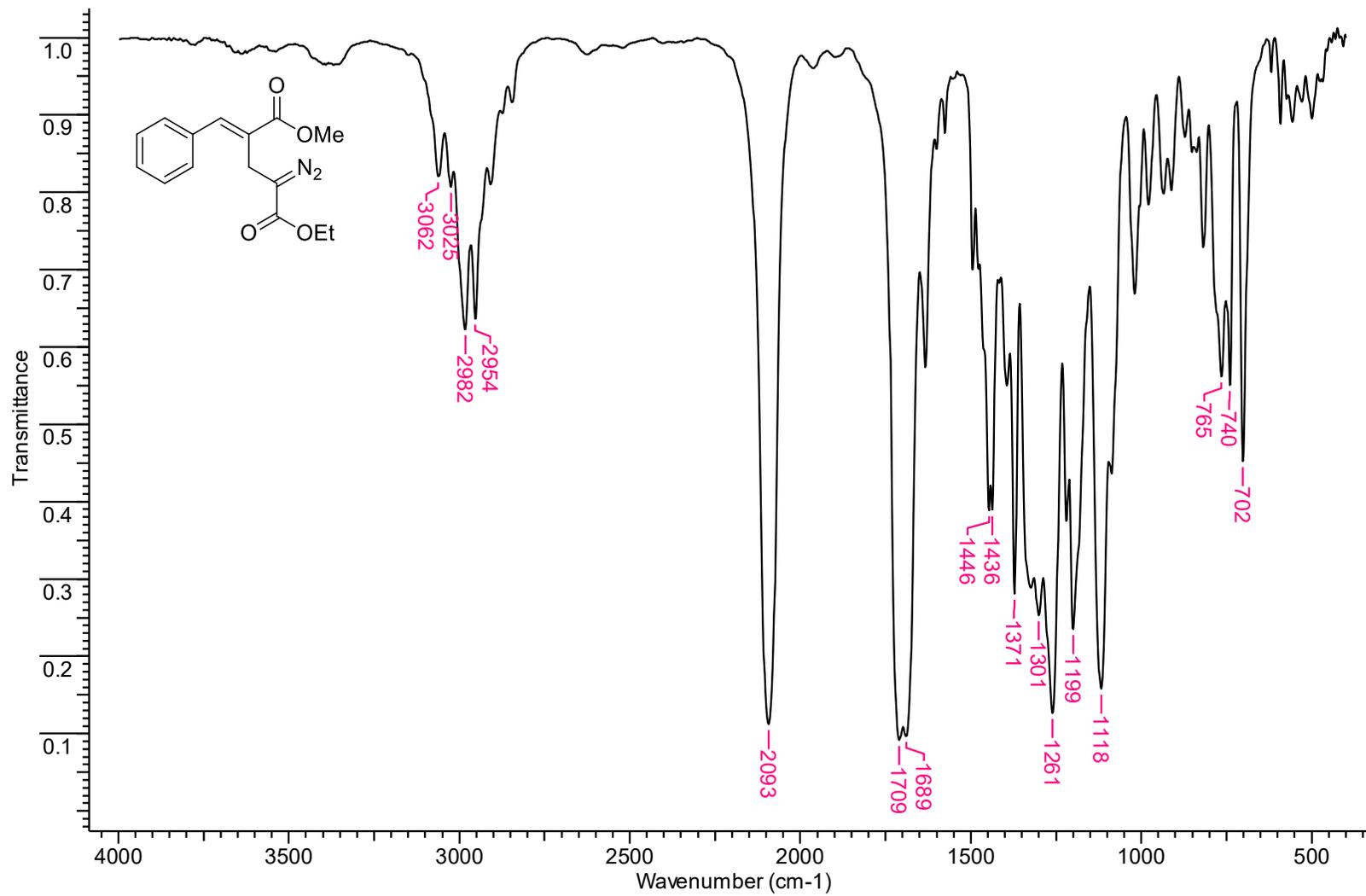
Espectros do indeno **153**



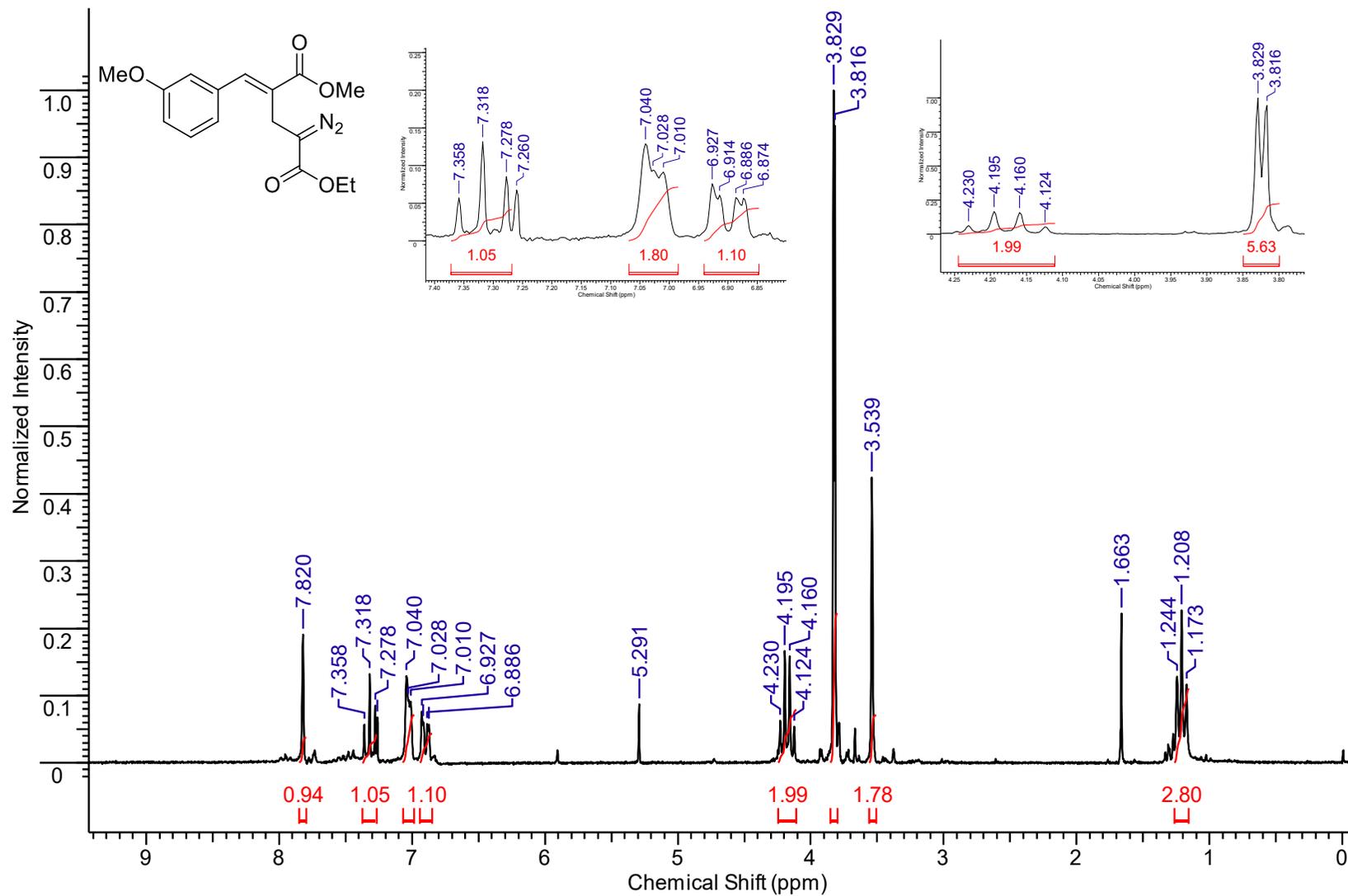
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (*E*)-2-Diazo-5-fenil-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128a**).



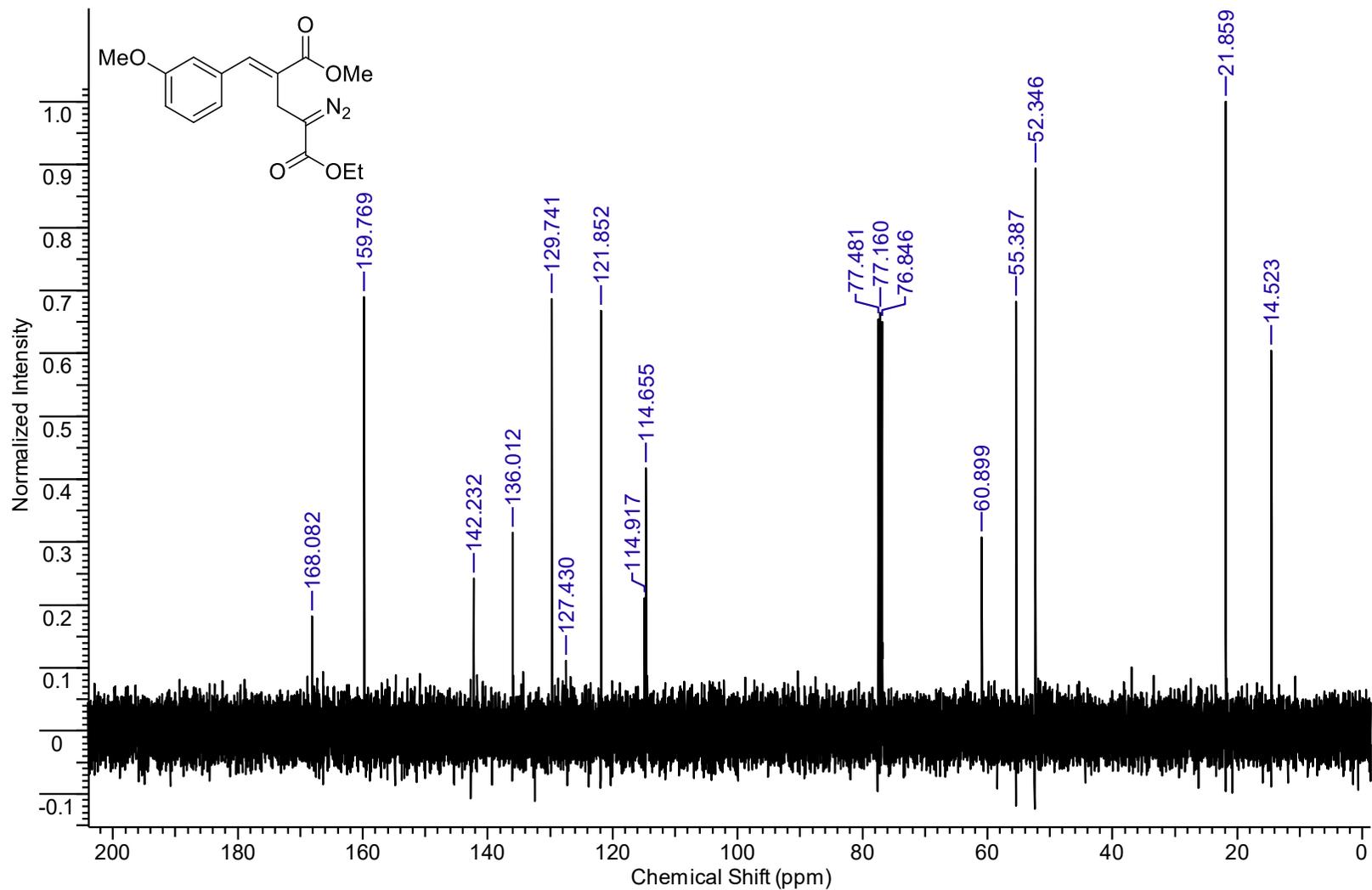
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do *(E)*-2-Diazo-5-fenil-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128a**).



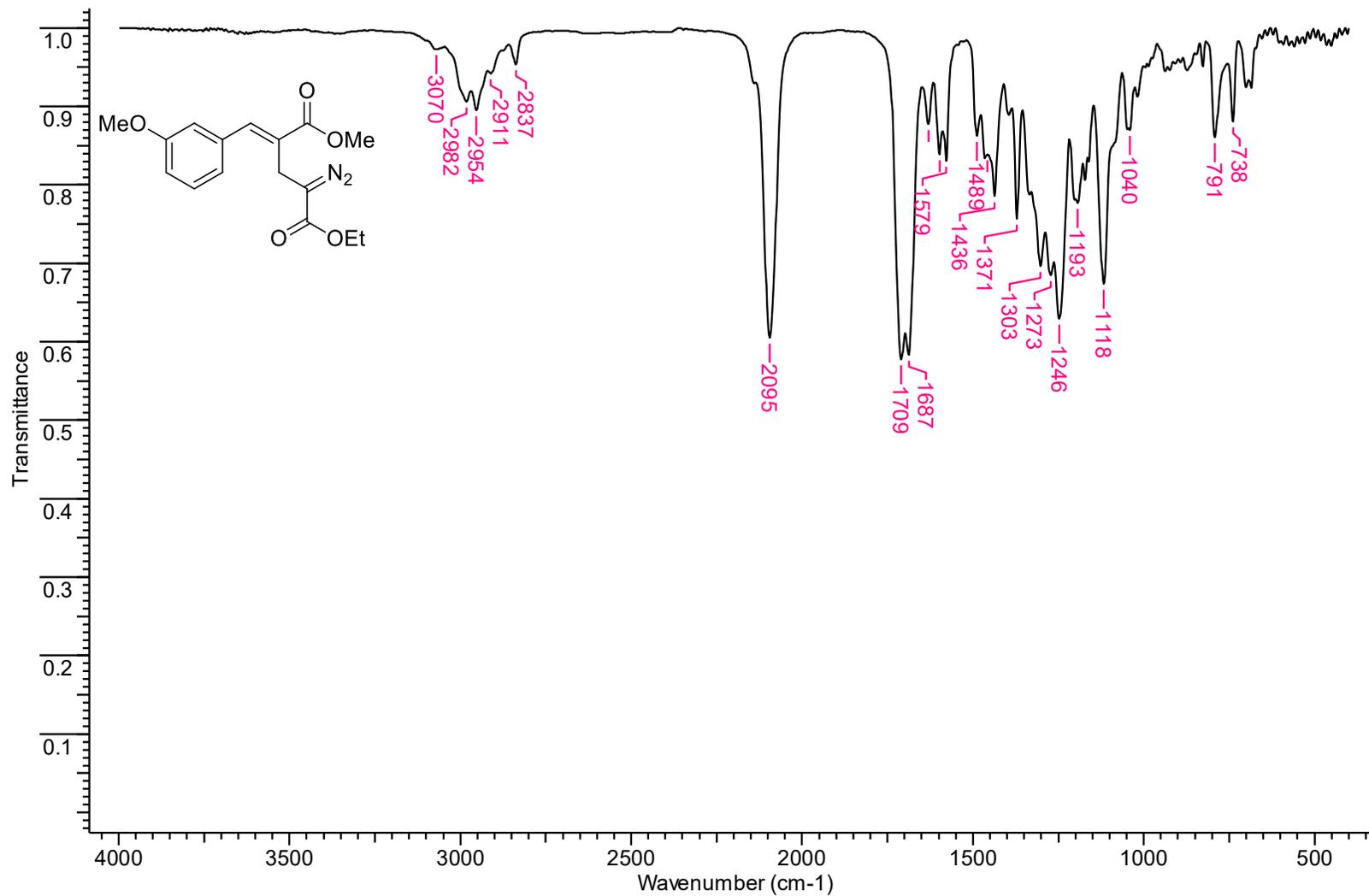
Espectro de infravermelho (KBr) do (*E*)-2-Diazo-5-fenil-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128a**).



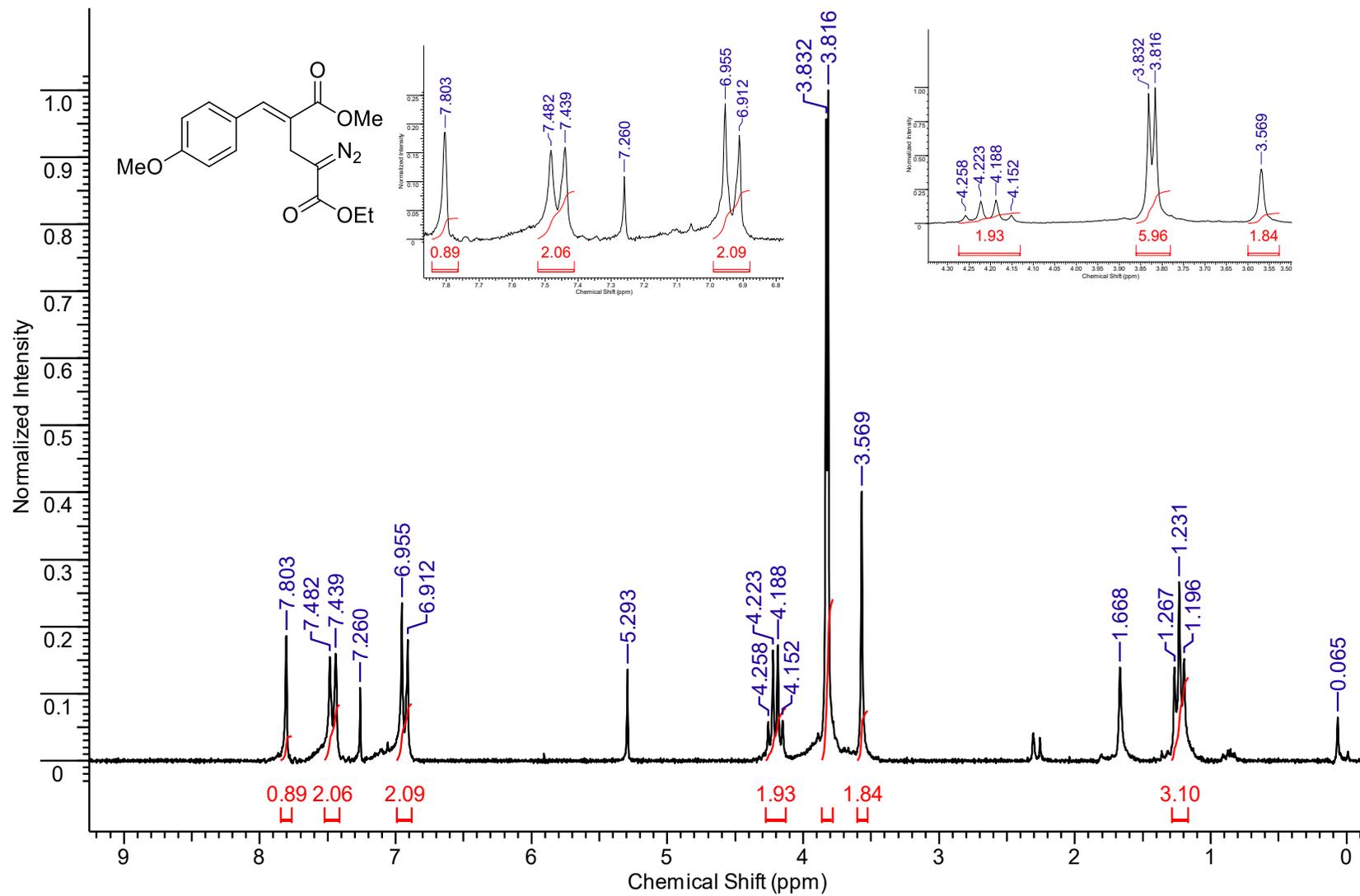
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (*E*)-2-Diazo-4-(metoxycarbonyl)-5-(3-metoxifenil)pent-4-enoato de etila (**128b**).



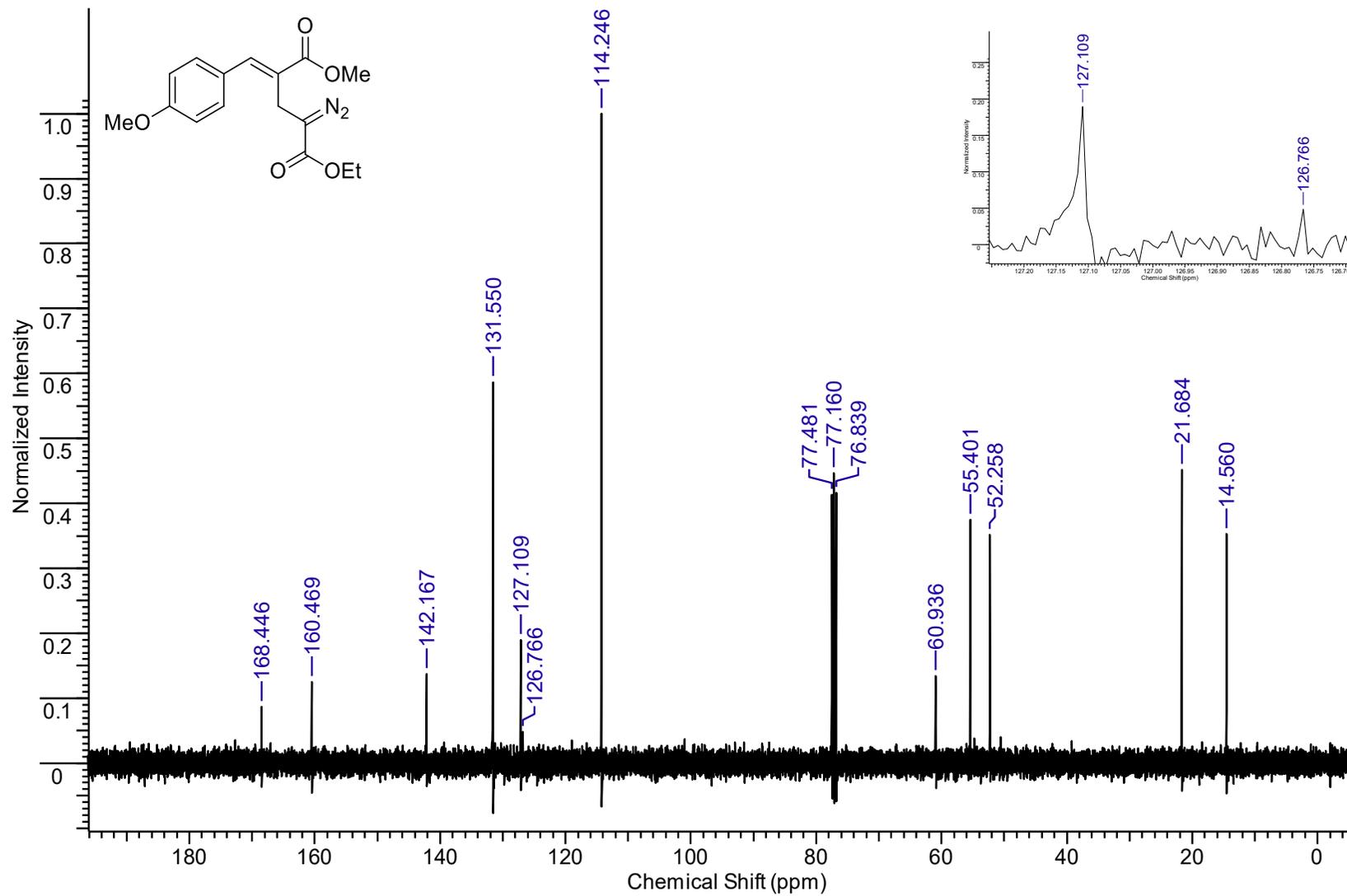
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (*E*)-2-Diazo-4-(metoxycarbonyl)-5-(3-metoxifenil)pent-4-enoato de etila (**128b**).



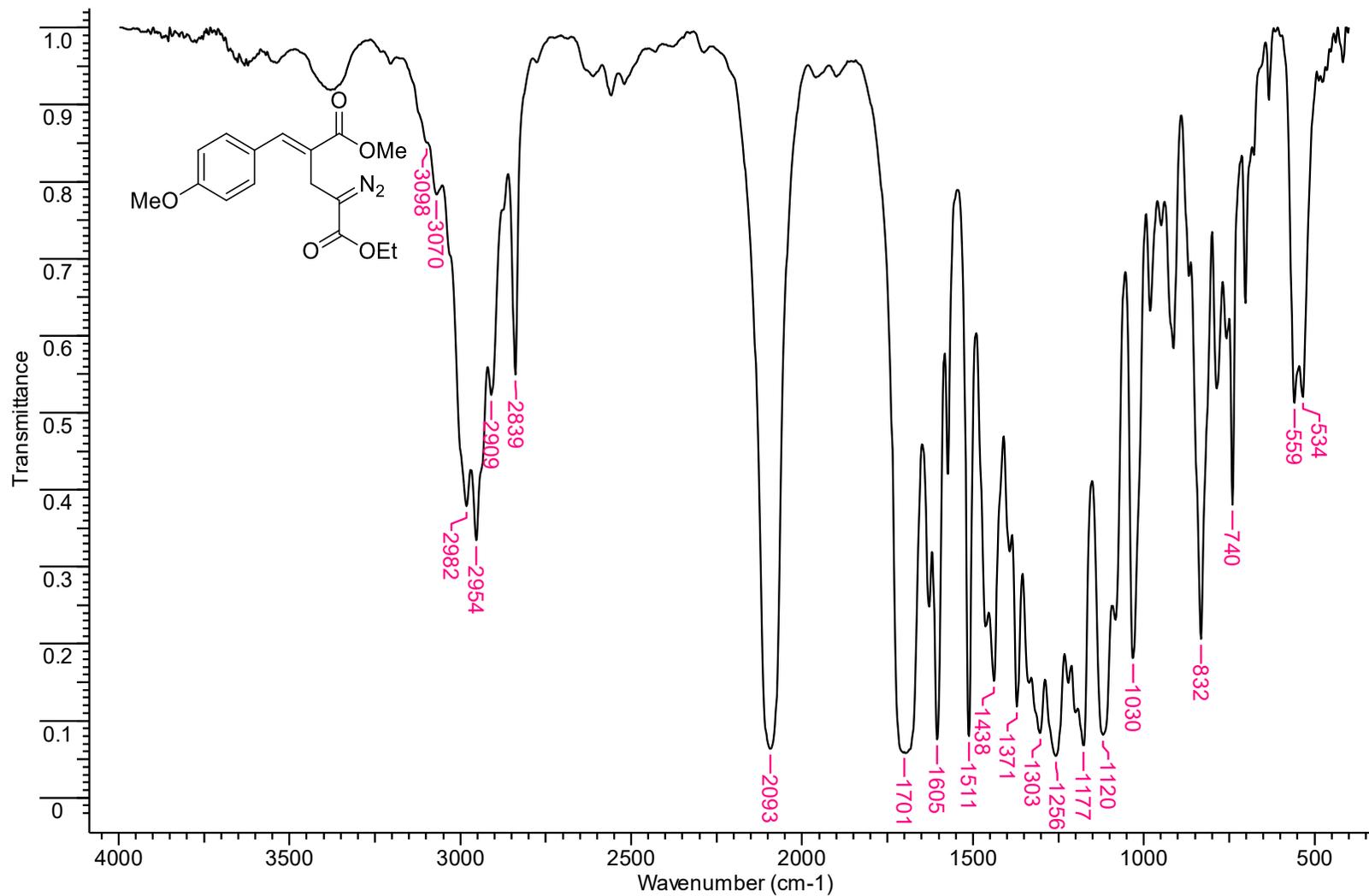
Espectro de infravermelho (KBr) do (E)-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)-5-(3-metoxifenil)pent-4-enoato de etila (**128b**).



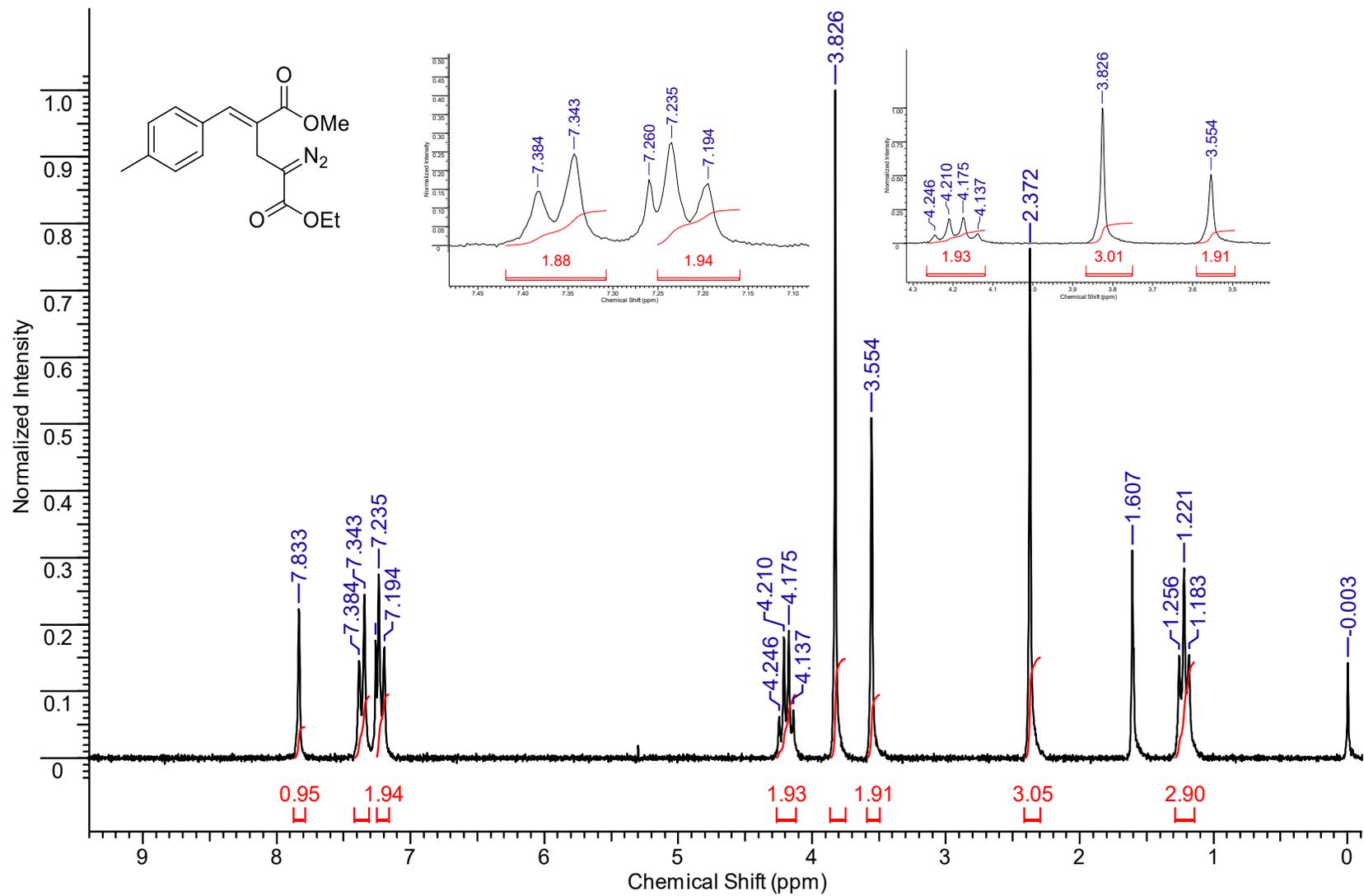
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (*E*)-2-Diazo-4-(metoxycarbonyl)-5-(4-metoxifenil)pent-4-enoato de etila (**128c**).



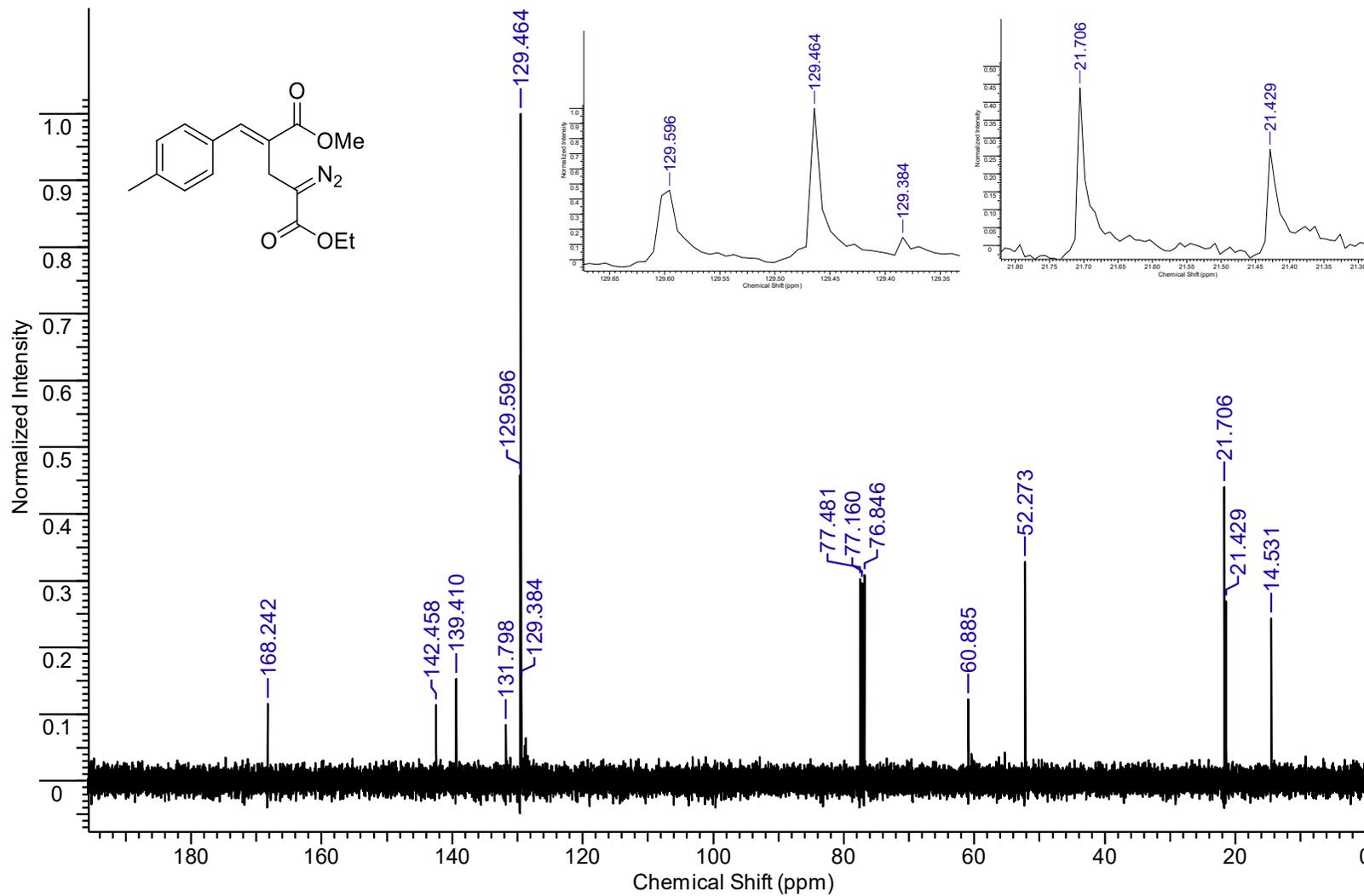
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (*E*)-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)-5-(4-metoxifenil)pent-4-enoato de etila (**128c**).



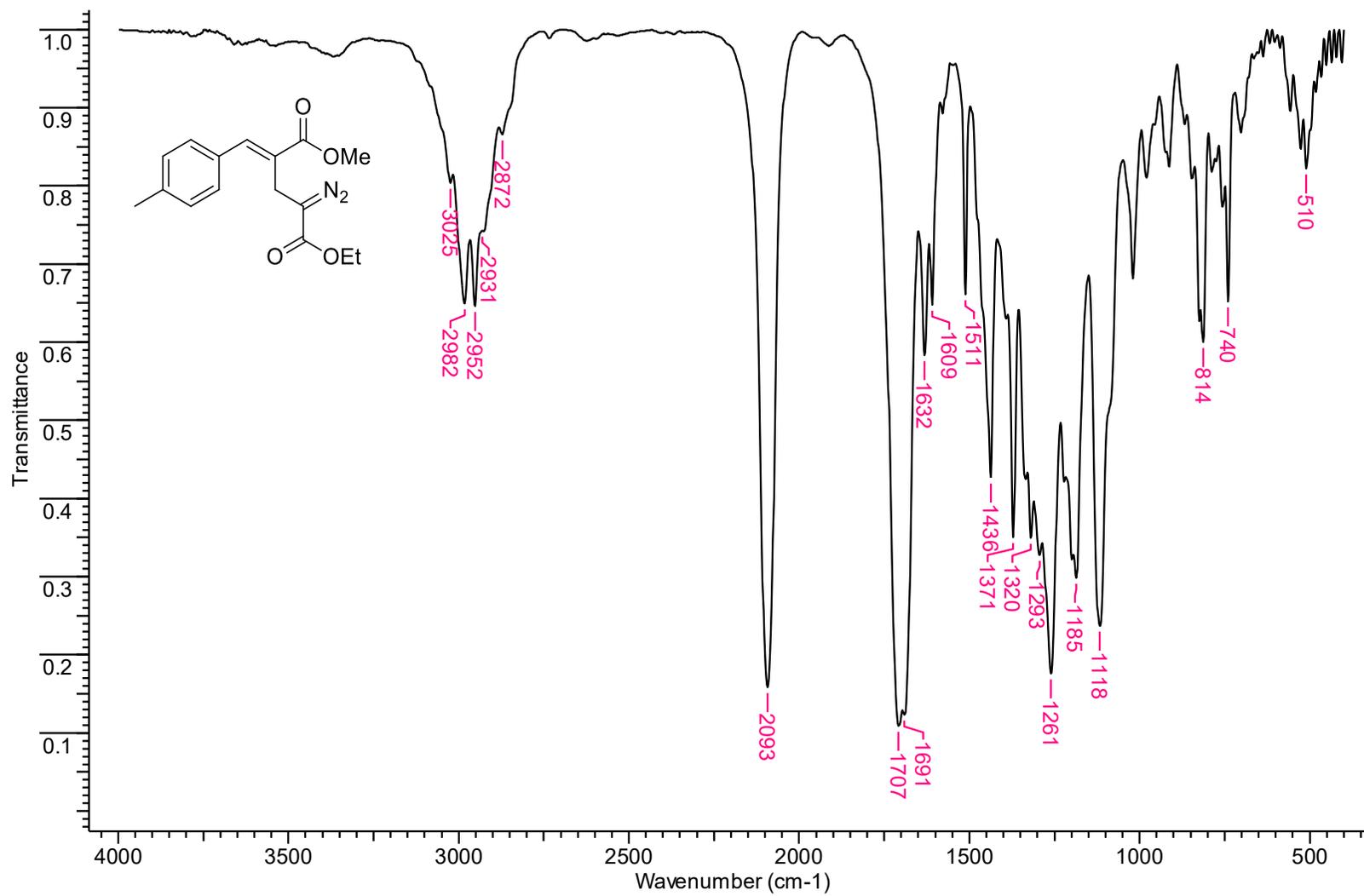
Espectro de infravermelho (KBr) do (E)-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)-5-(4-metoxifenil)pent-4-enoato de etila (**128c**).



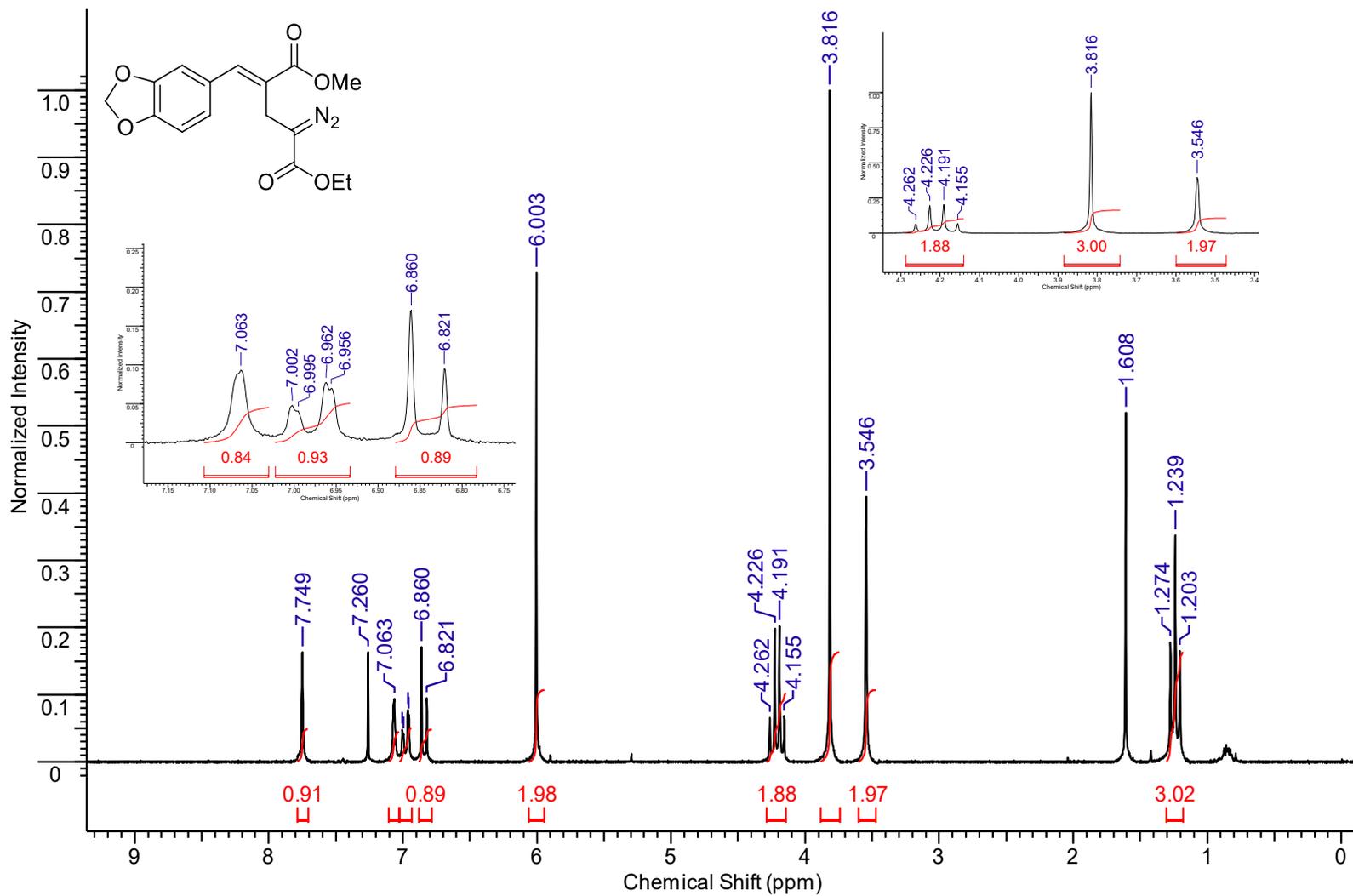
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (*E*)-2-Diazo-5-(4-metilfenil)-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128d**).



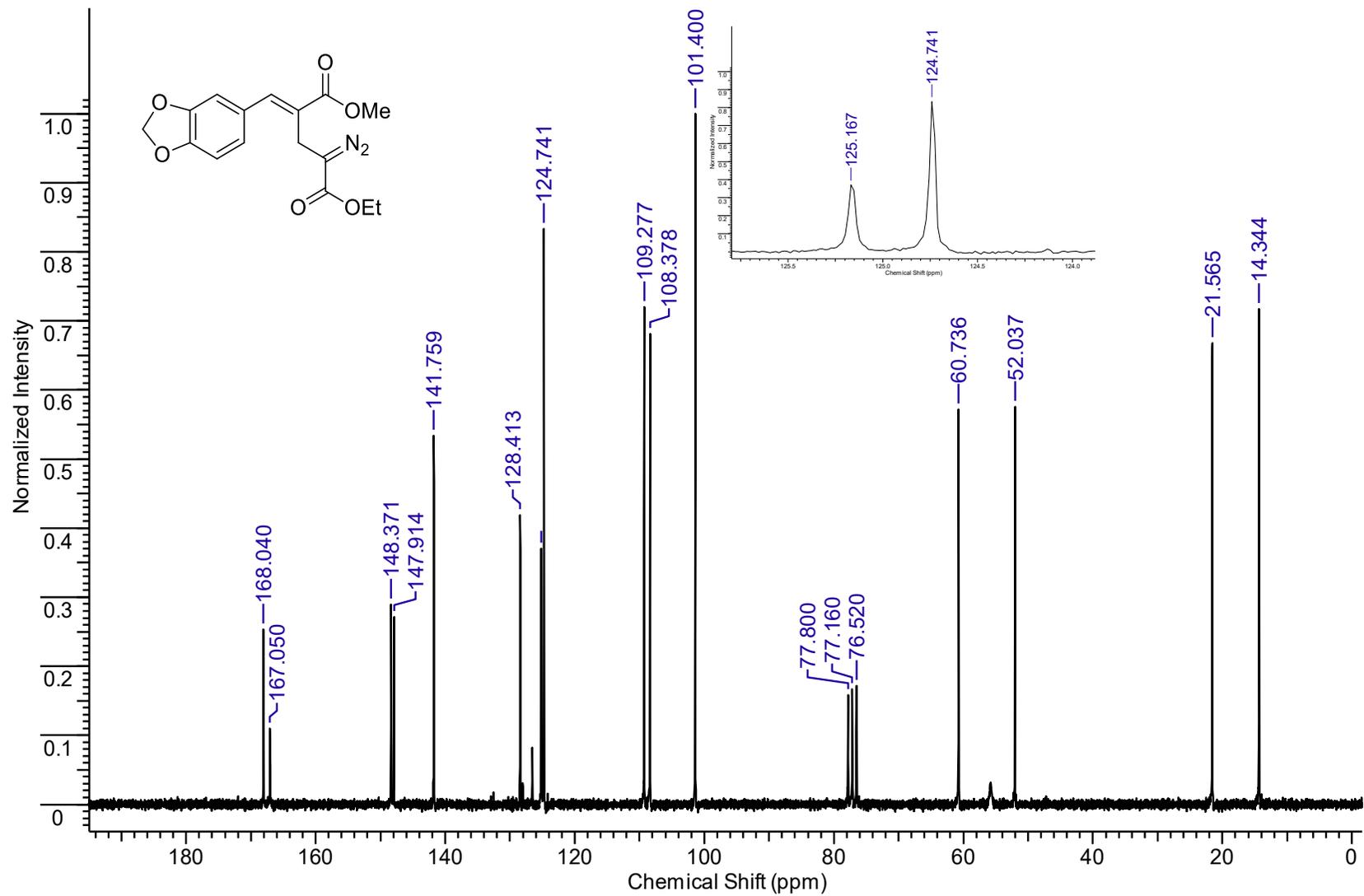
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (E)-2-Diazo-5-(4-metilfenil)-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128d**).



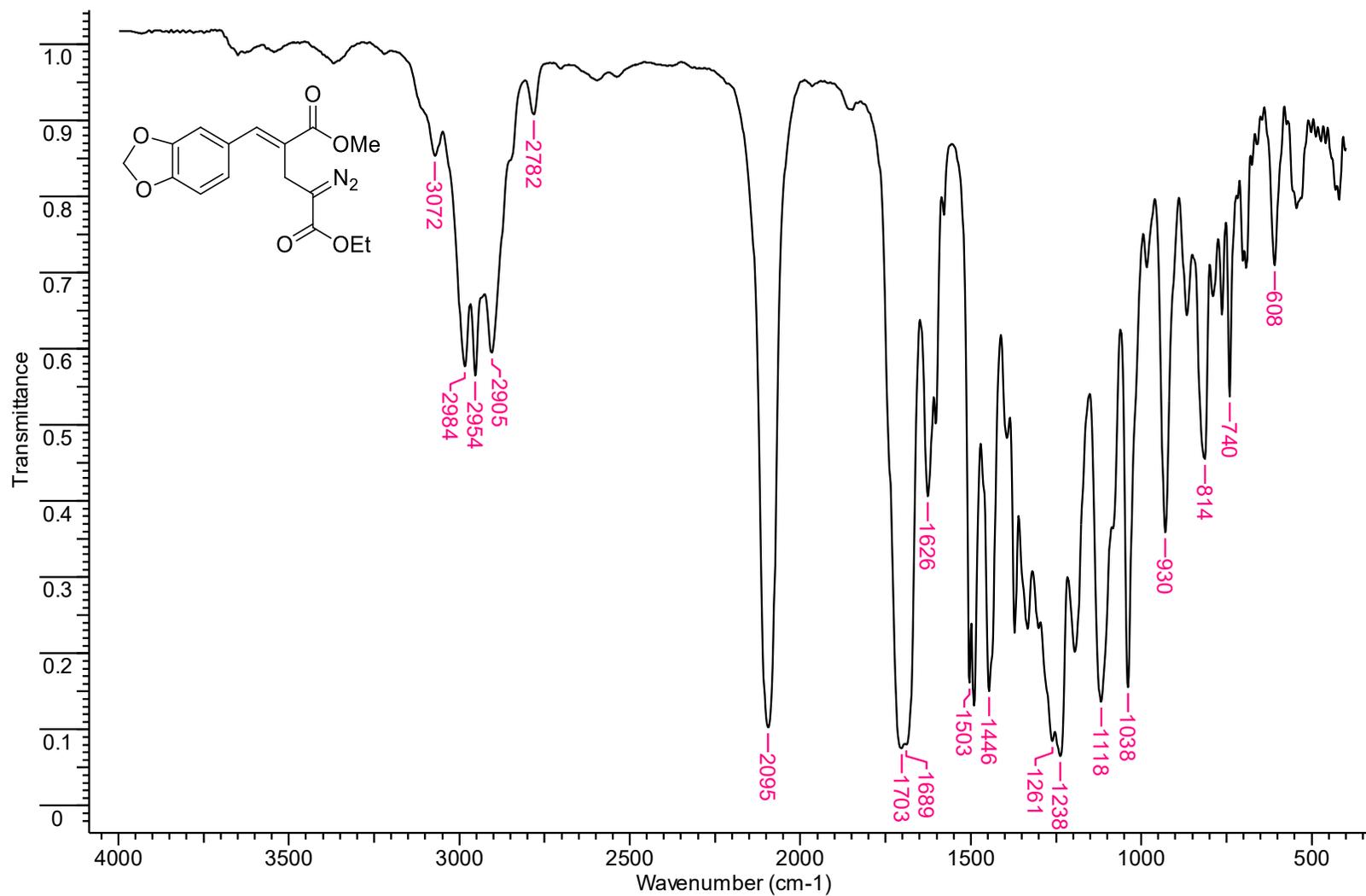
Espectro de infravermelho (KBr) do (*E*)-2-Diazo-5-(4-metilfenil)-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128d**).



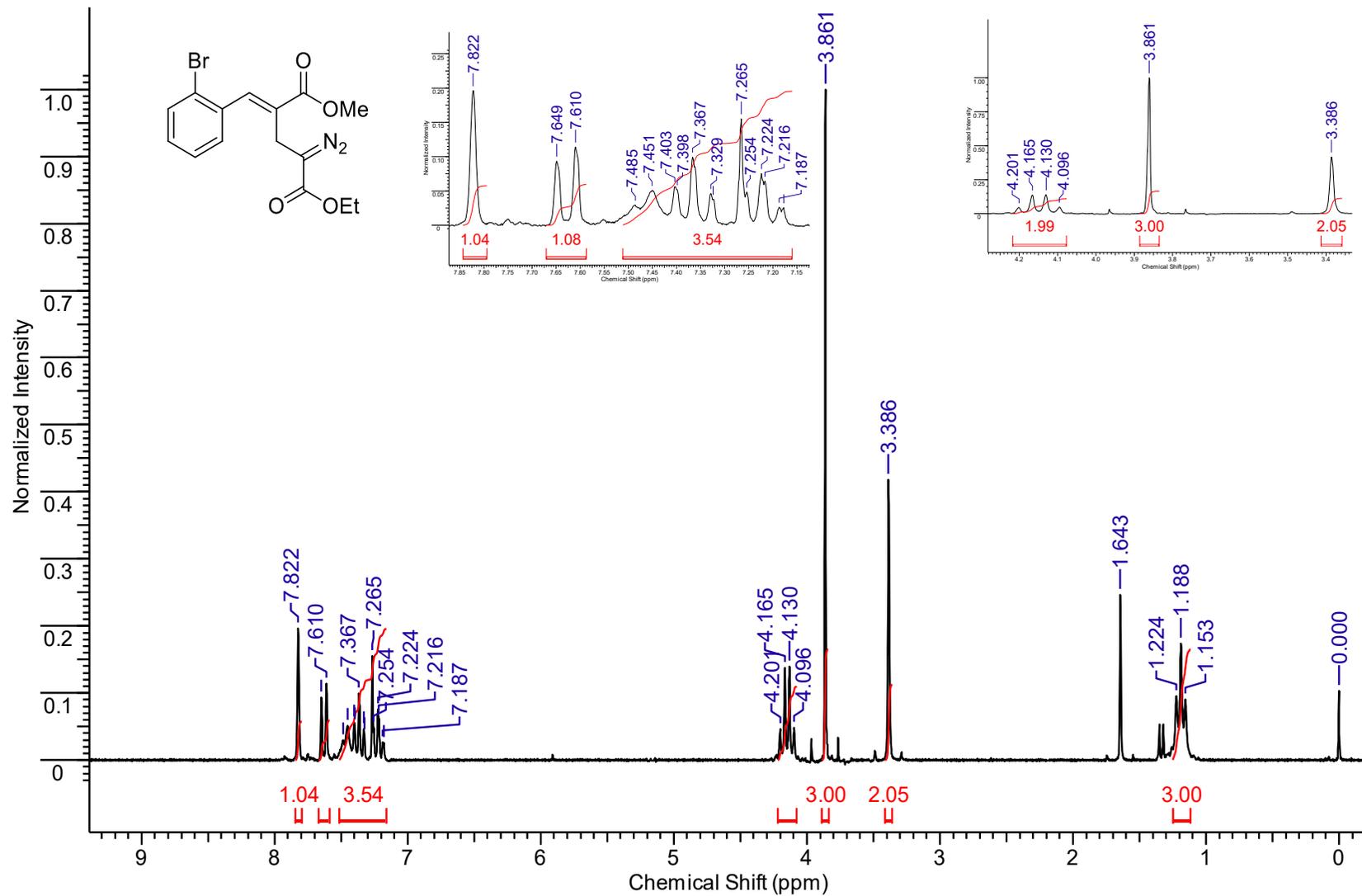
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (*E*)-2-Diazo-5-(3,4-metilenodioxifenil)-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128e**).



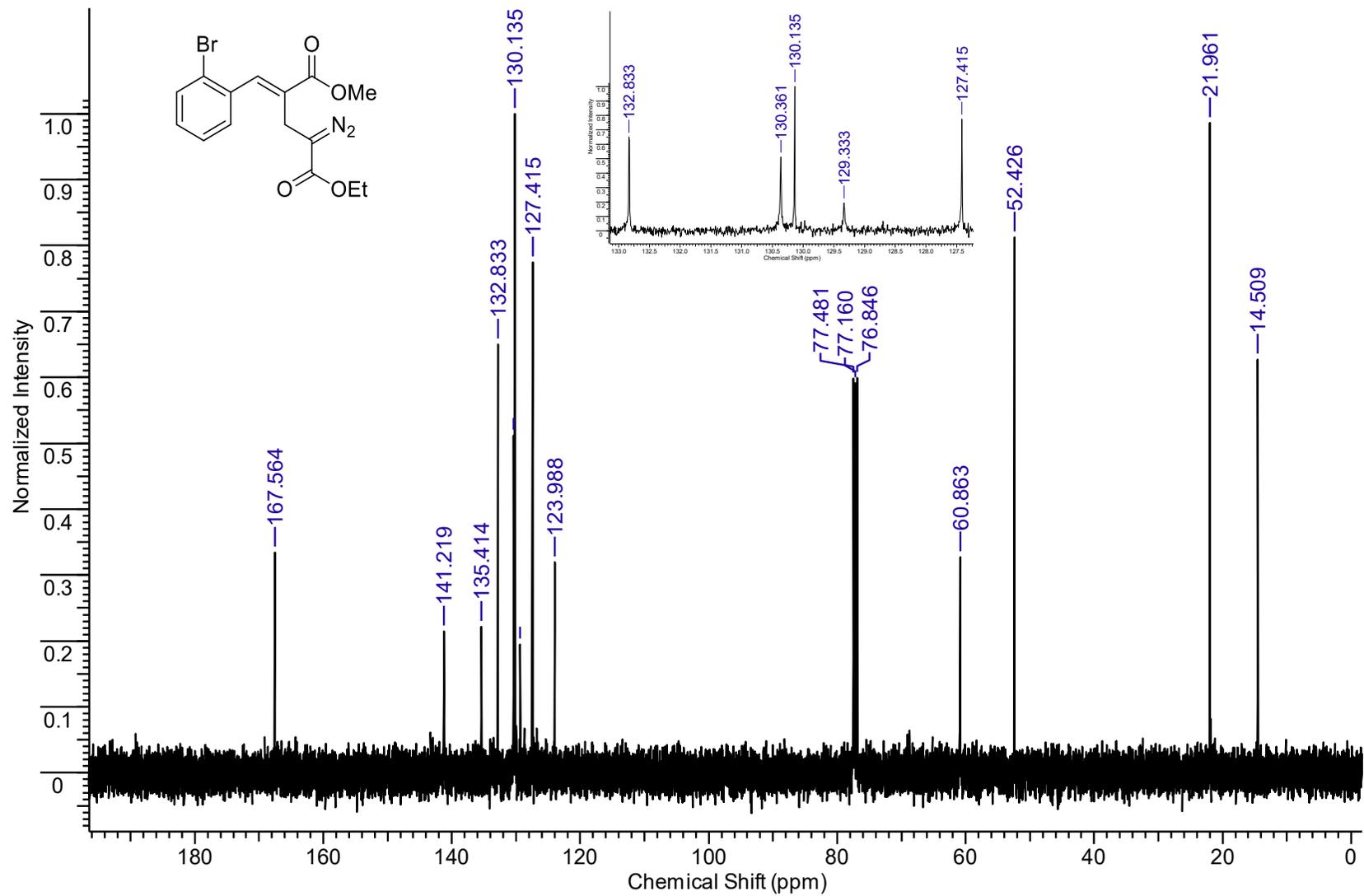
Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do (E)-2-Diazo-5-(3,4-metilenodioxifenil)-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (128e).



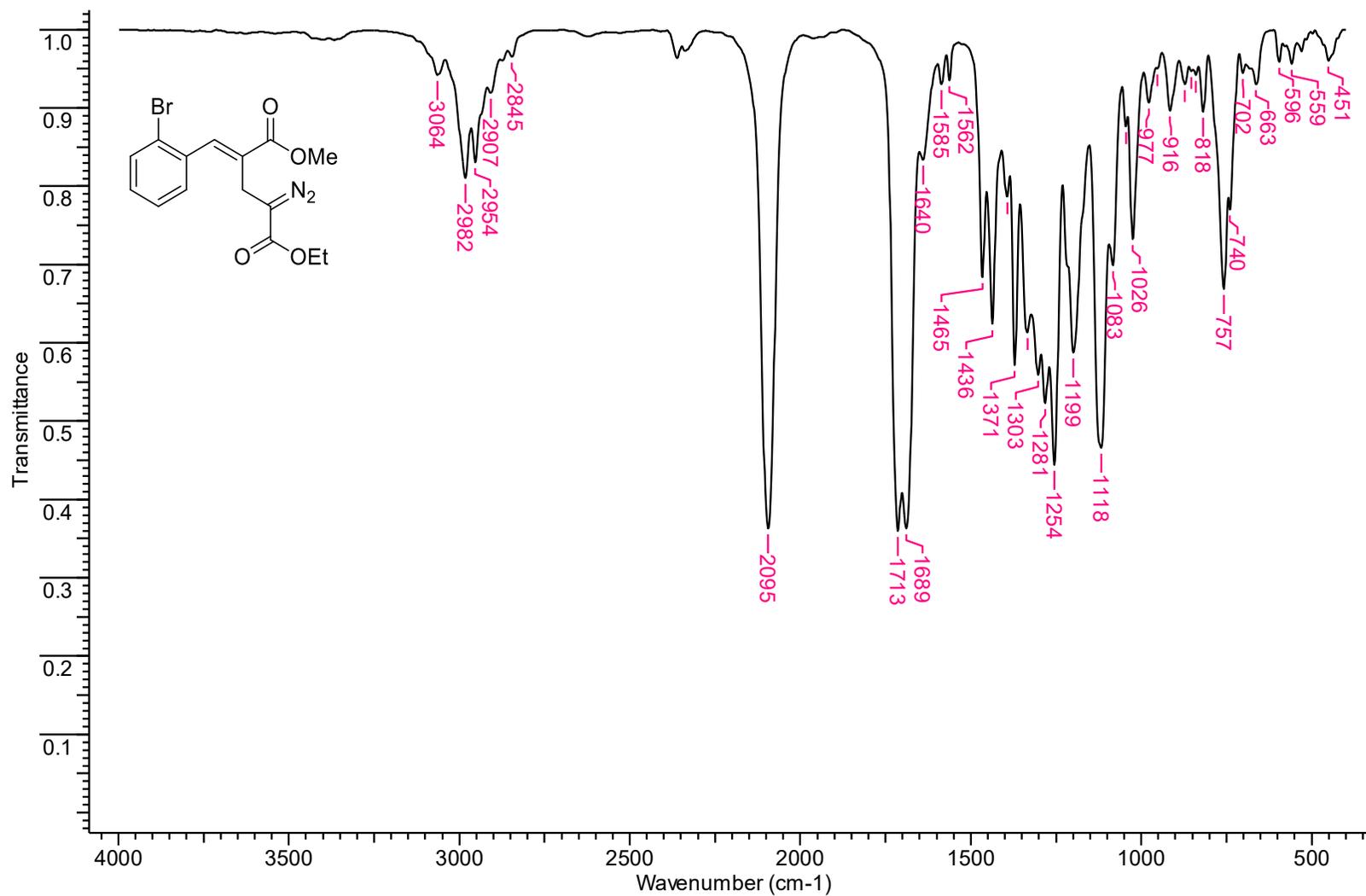
Espectro de infravermelho (KBr) do (E)-2-Diazo-5-(3,4-metilenodioxifenil)-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128e**).



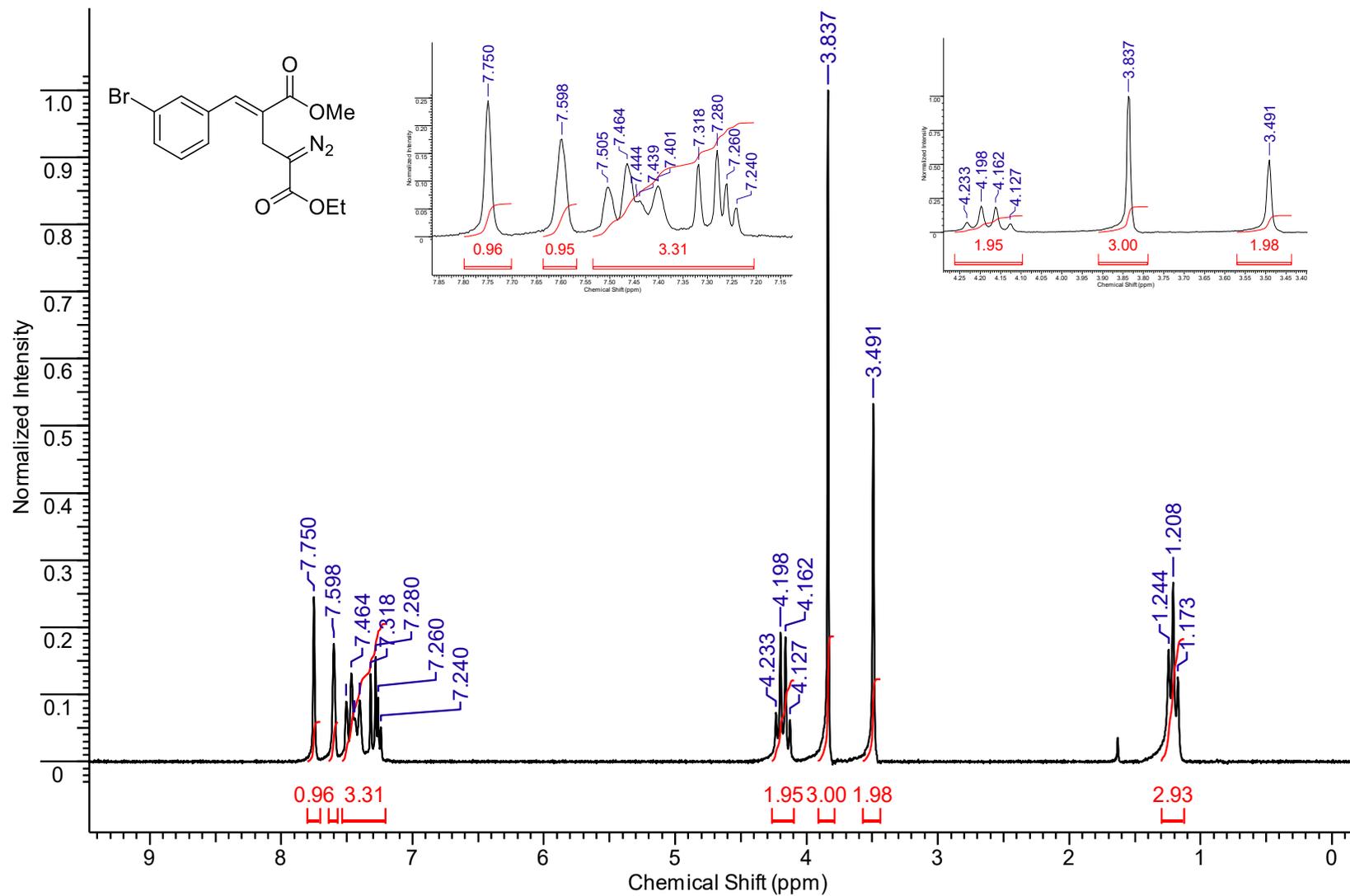
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (*E*)-5-(2-Bromofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonyl)pent-4-enoato de etila (**128f**).



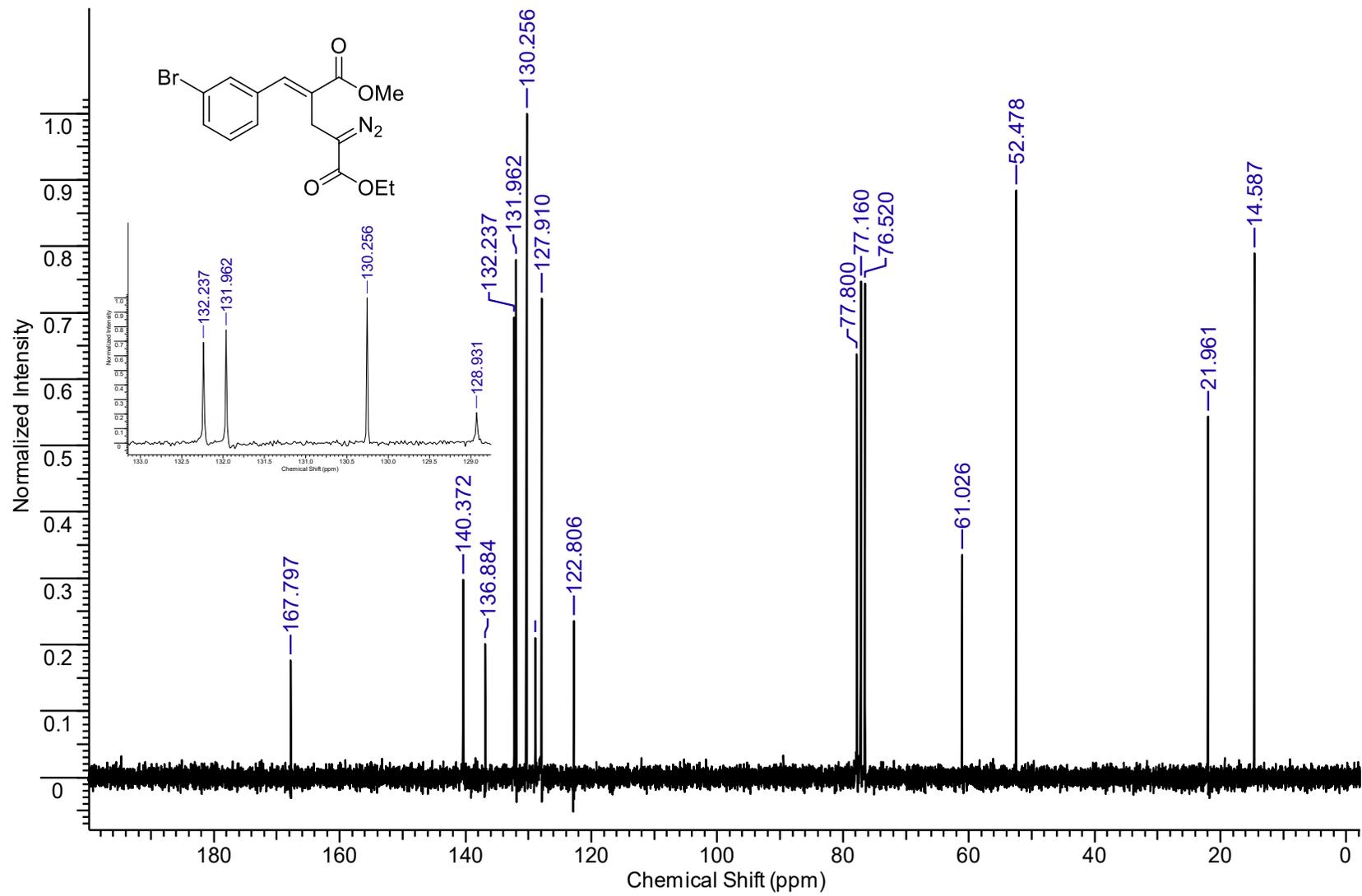
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do *(E)*-5-(2-Bromofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128f**).



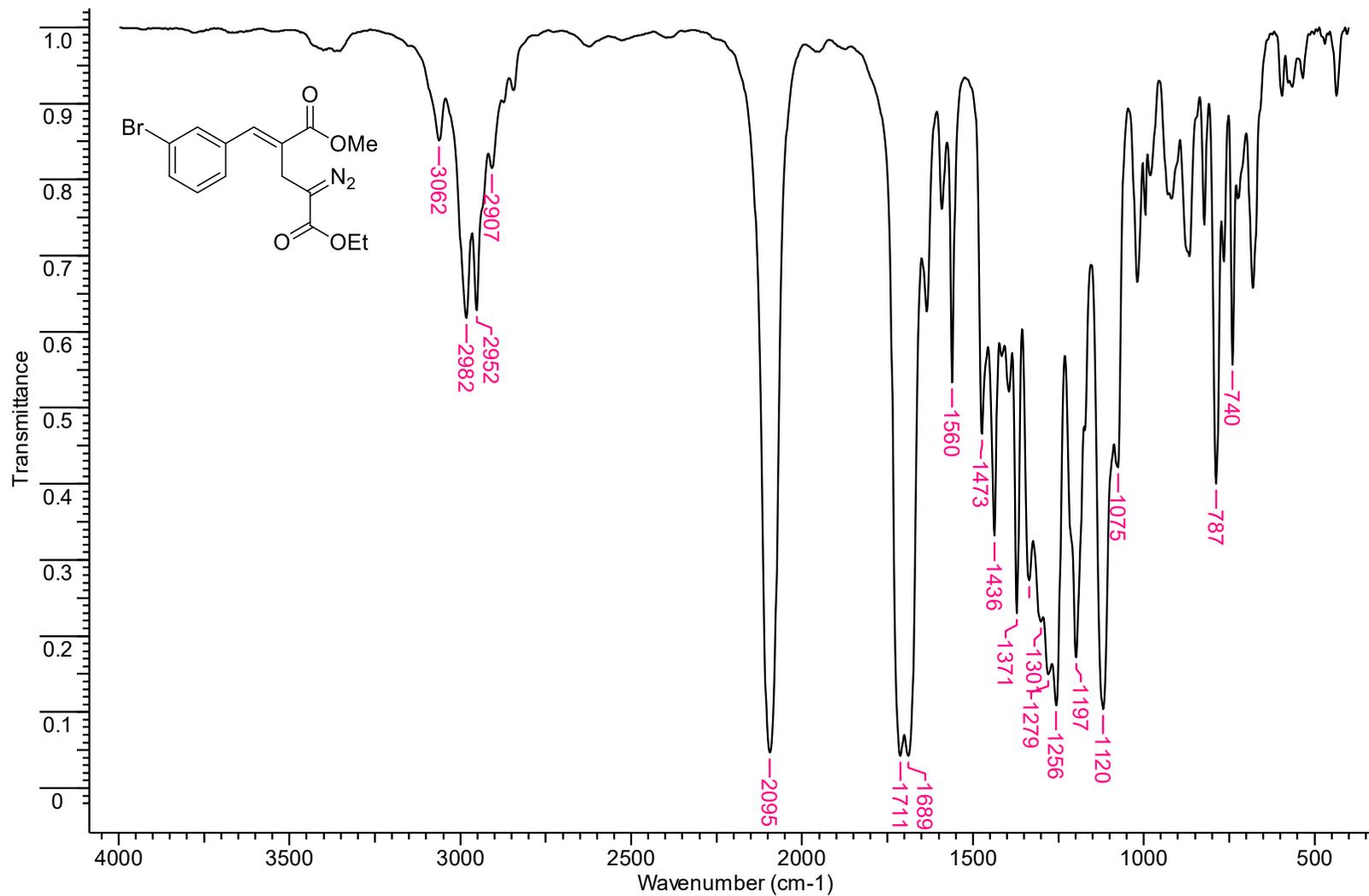
Espectro de infravermelho (KBr) do (E)-5-(2-Bromofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128f**).



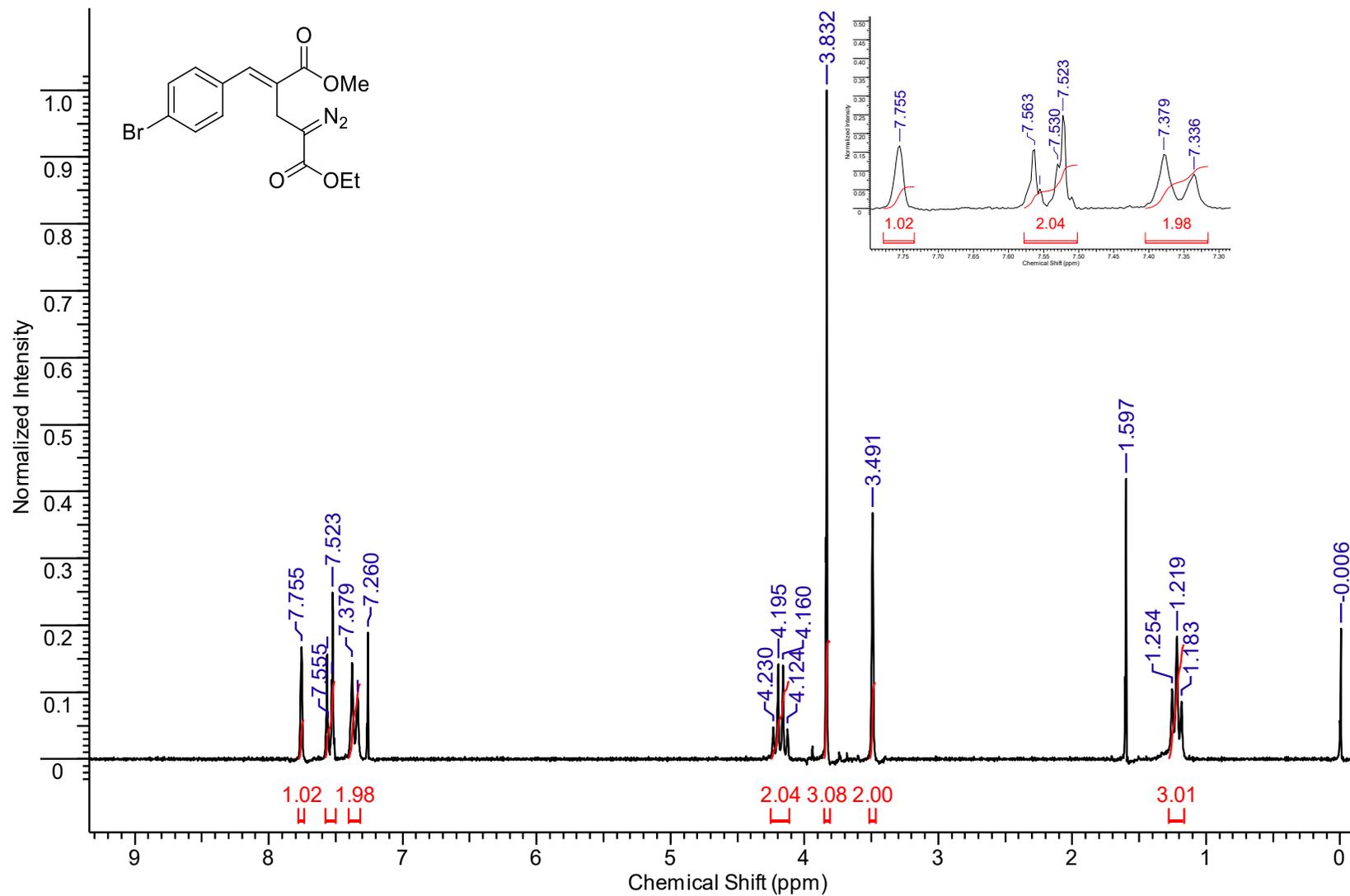
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do *(E)*-5-(3-Bromofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonyl)pent-4-enoato de etila (**128g**).



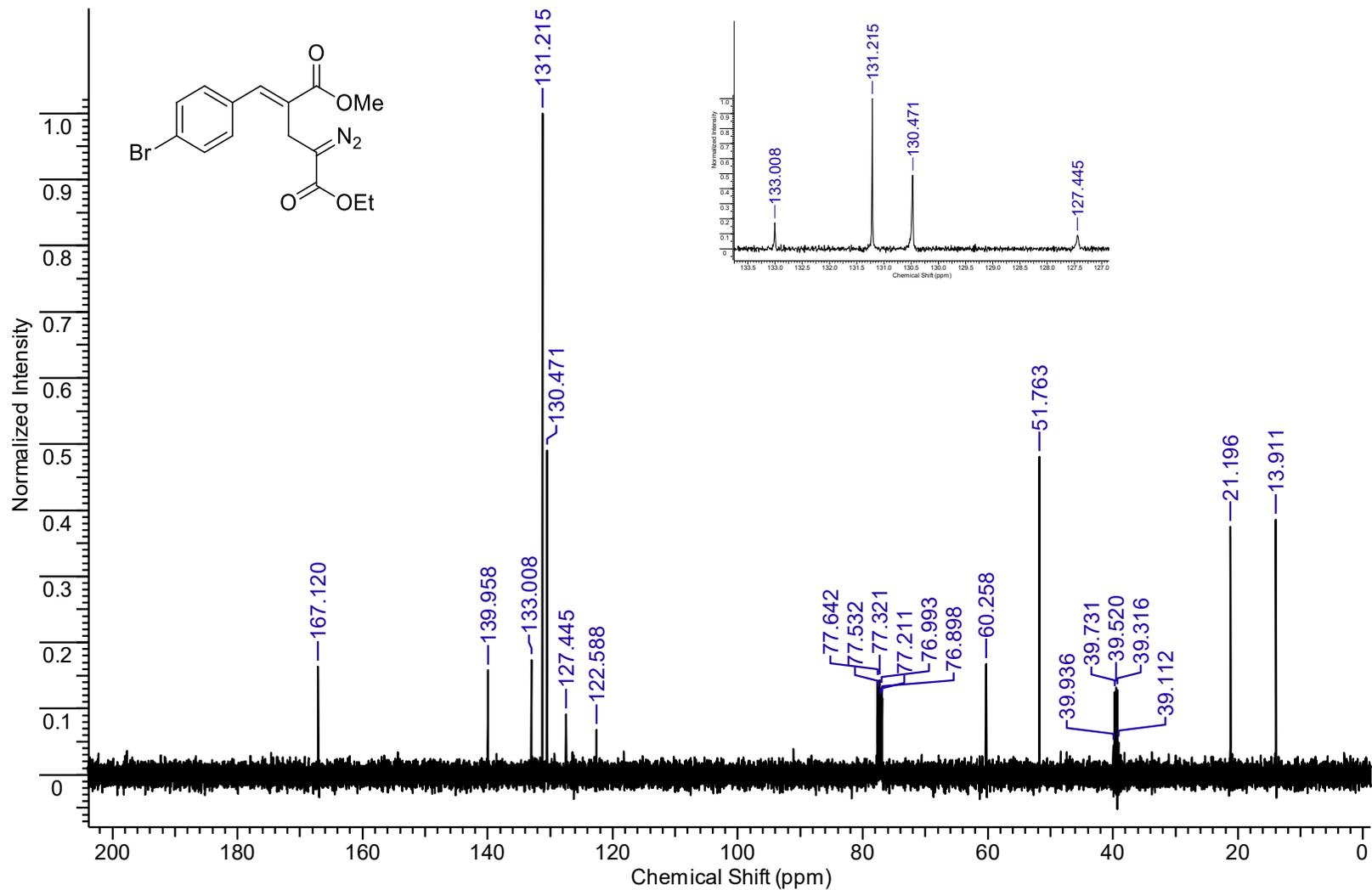
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do *(E)*-5-(3-Bromofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (128g).



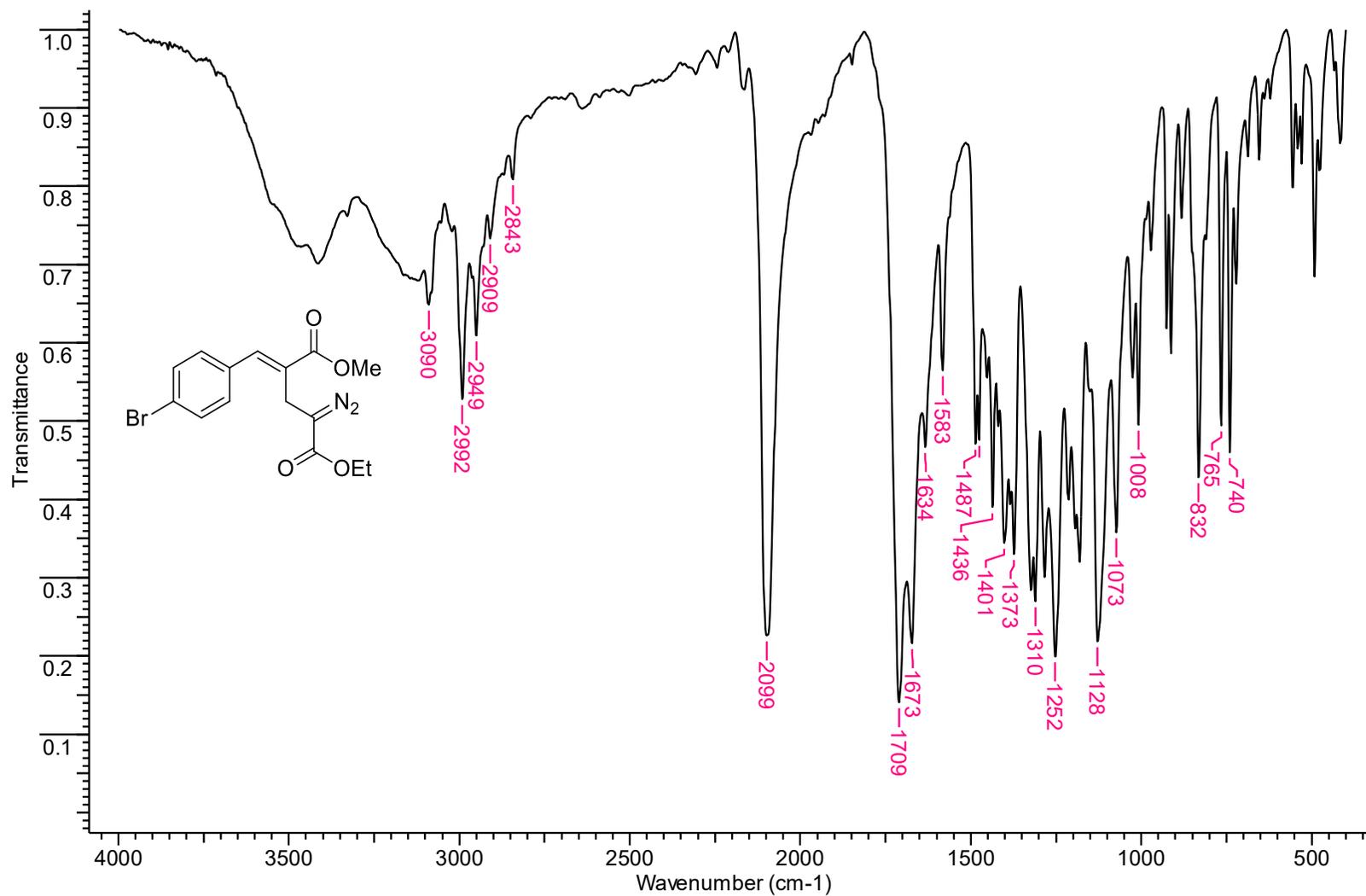
Espectro de infravermelho do (E)-5-(3-Bromofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128g**).



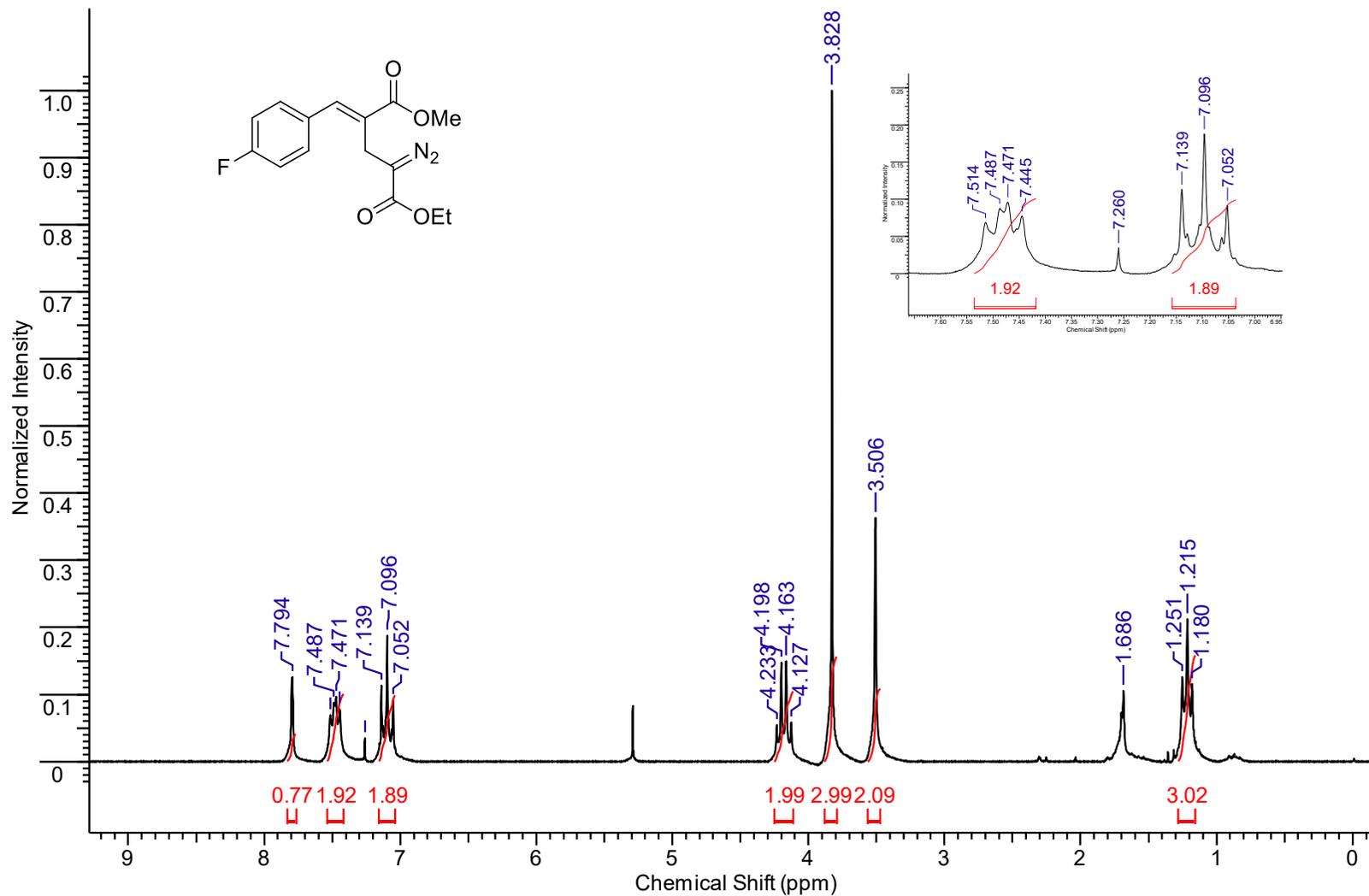
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do *(E)*-5-(4-Bromofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128h**).



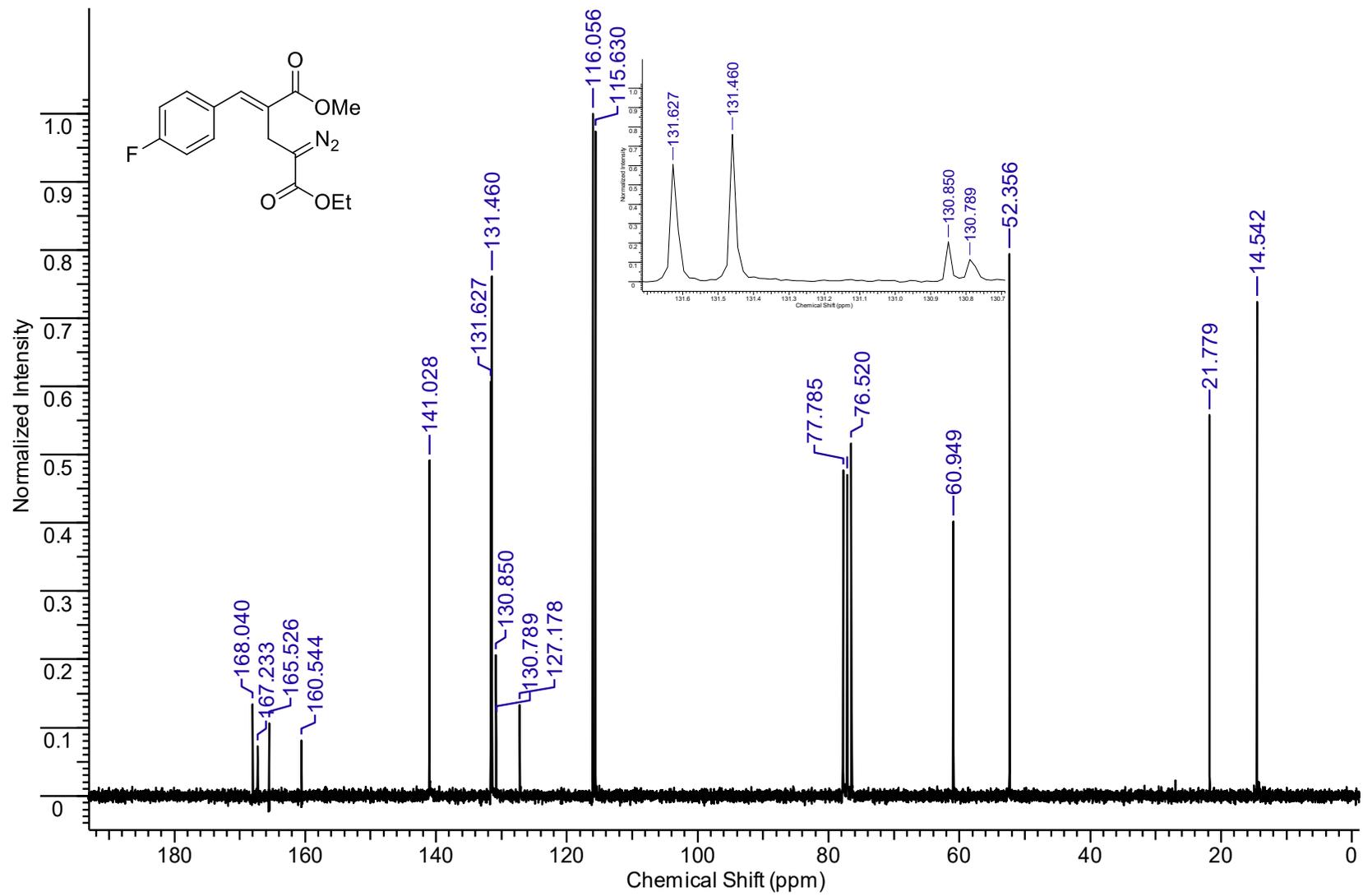
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ como padrão interno) do (*E*)-5-(4-Bromofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonyl)pent-4-enoato de etila (**128h**).



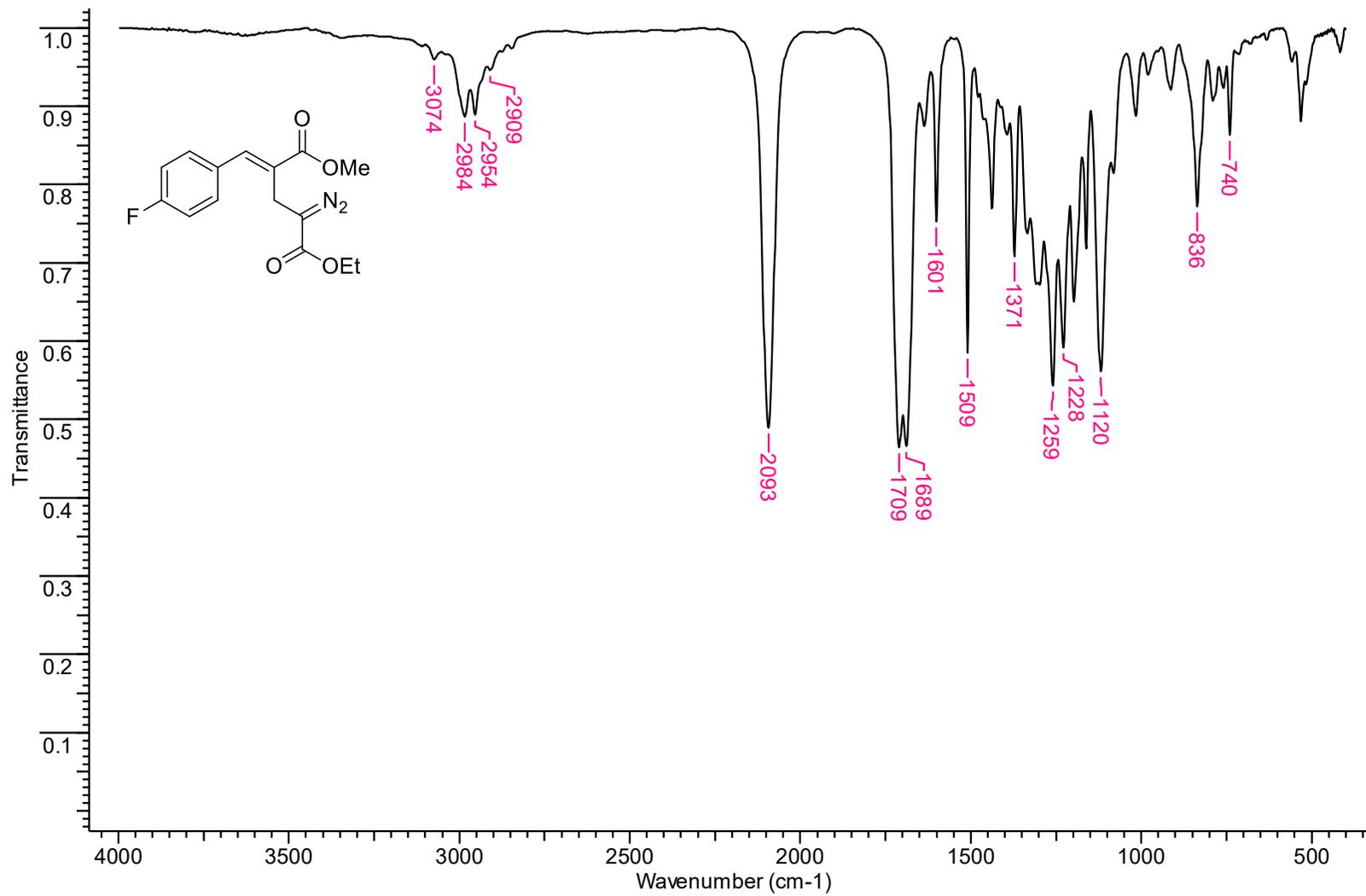
Espectro de infravermelho (KBr) do (E)-5-(4-Bromofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128h**).



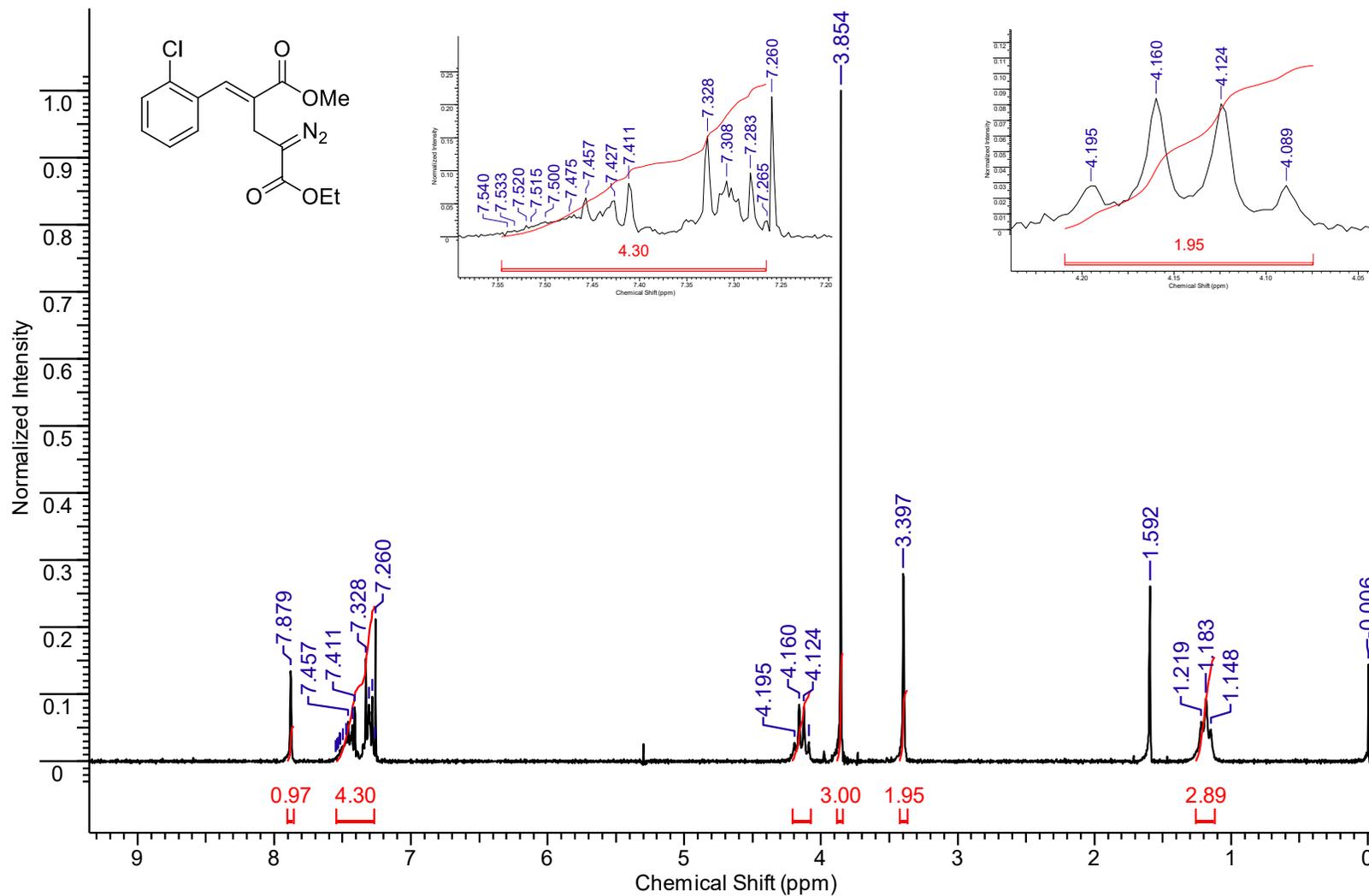
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (*E*)-2-Diazo-5-(4-fluorofenil)-4-(metoxicarbonyl)pent-4-enoato de etila (**128i**).



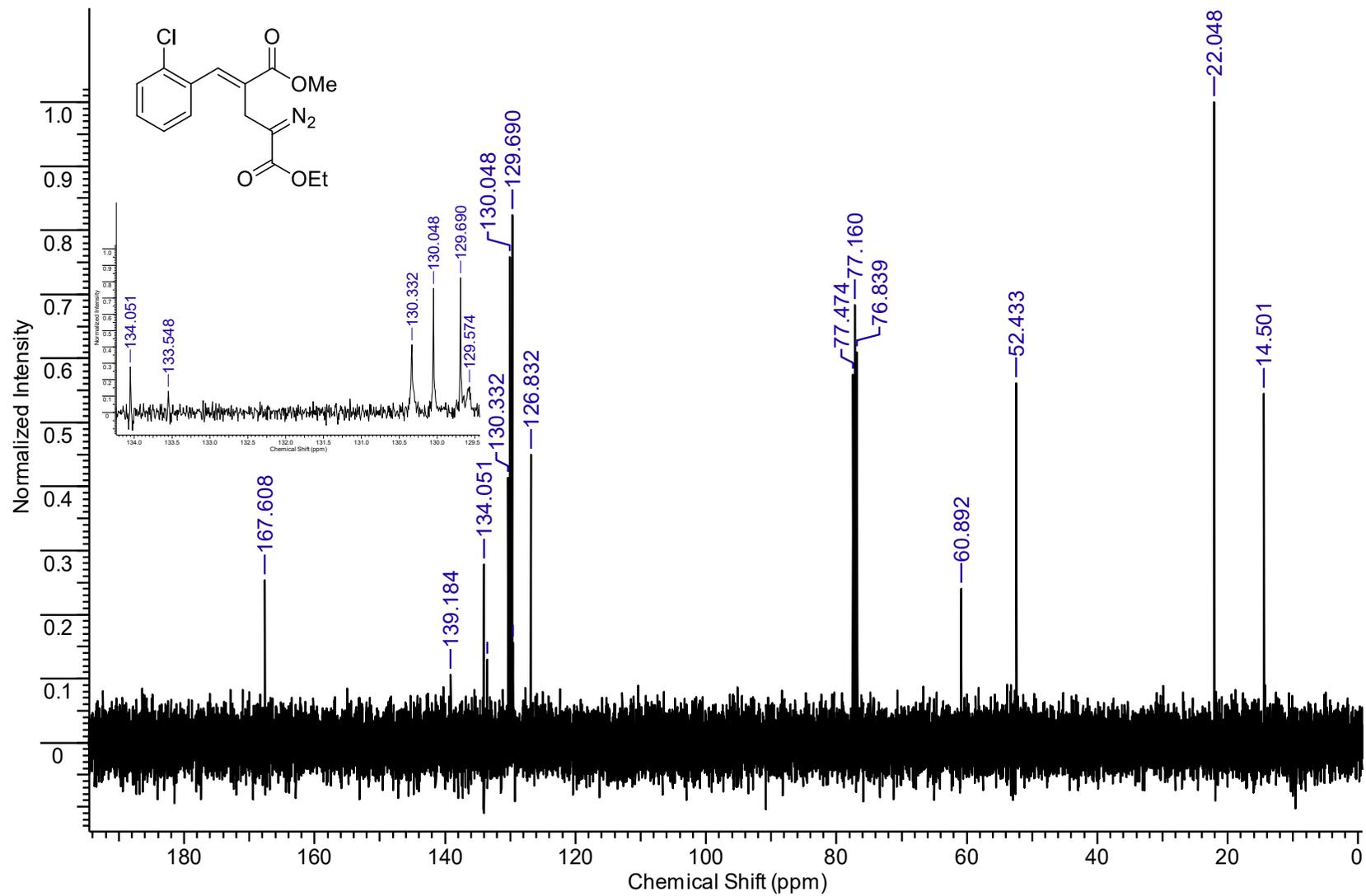
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (E)-2-Diazo-5-(4-fluorofenil)-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128i**).



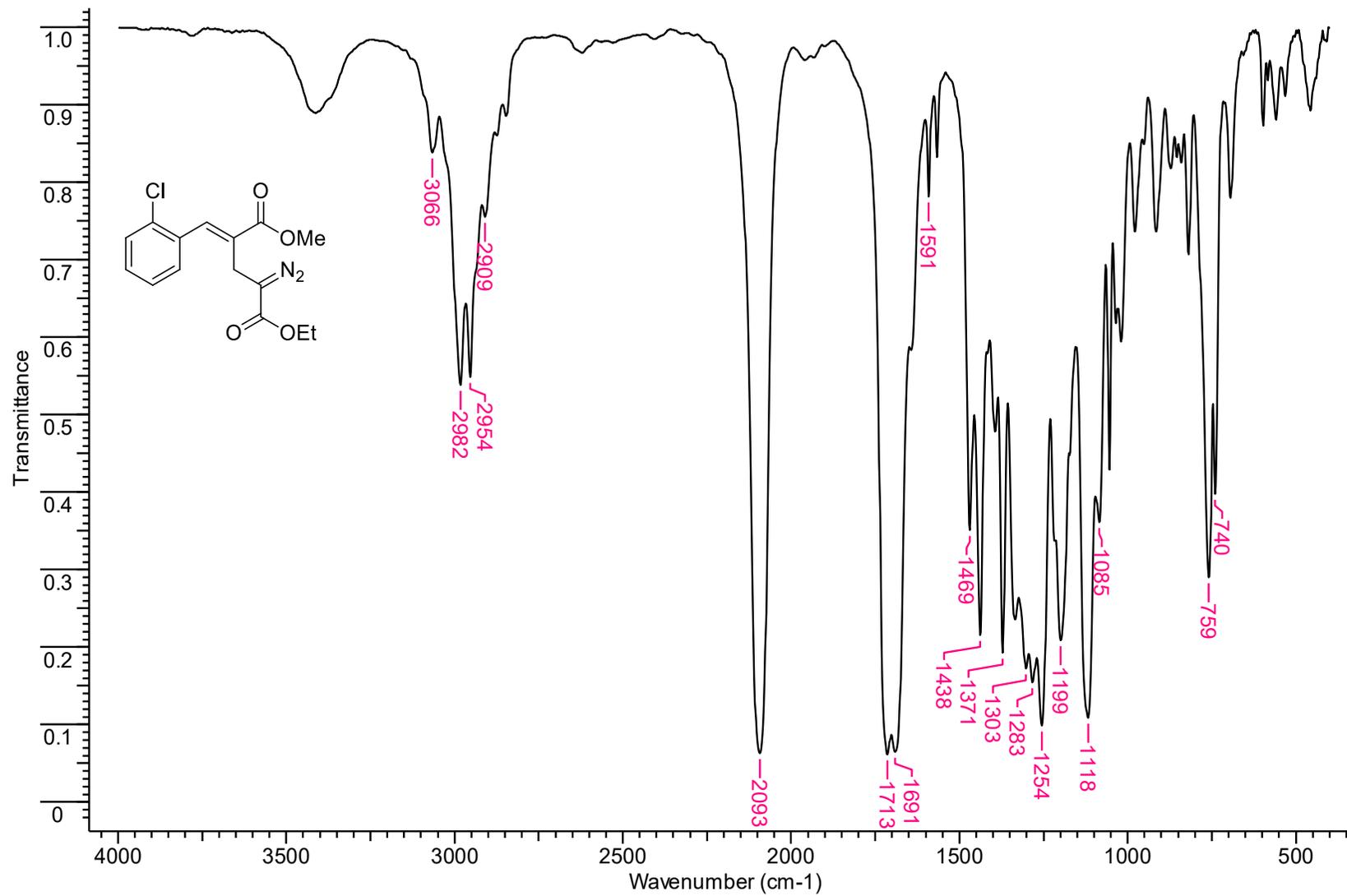
Espectro de infravermelho (KBr) do (*E*)-2-Diazo-5-(4-fluorofenil)-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128i**).



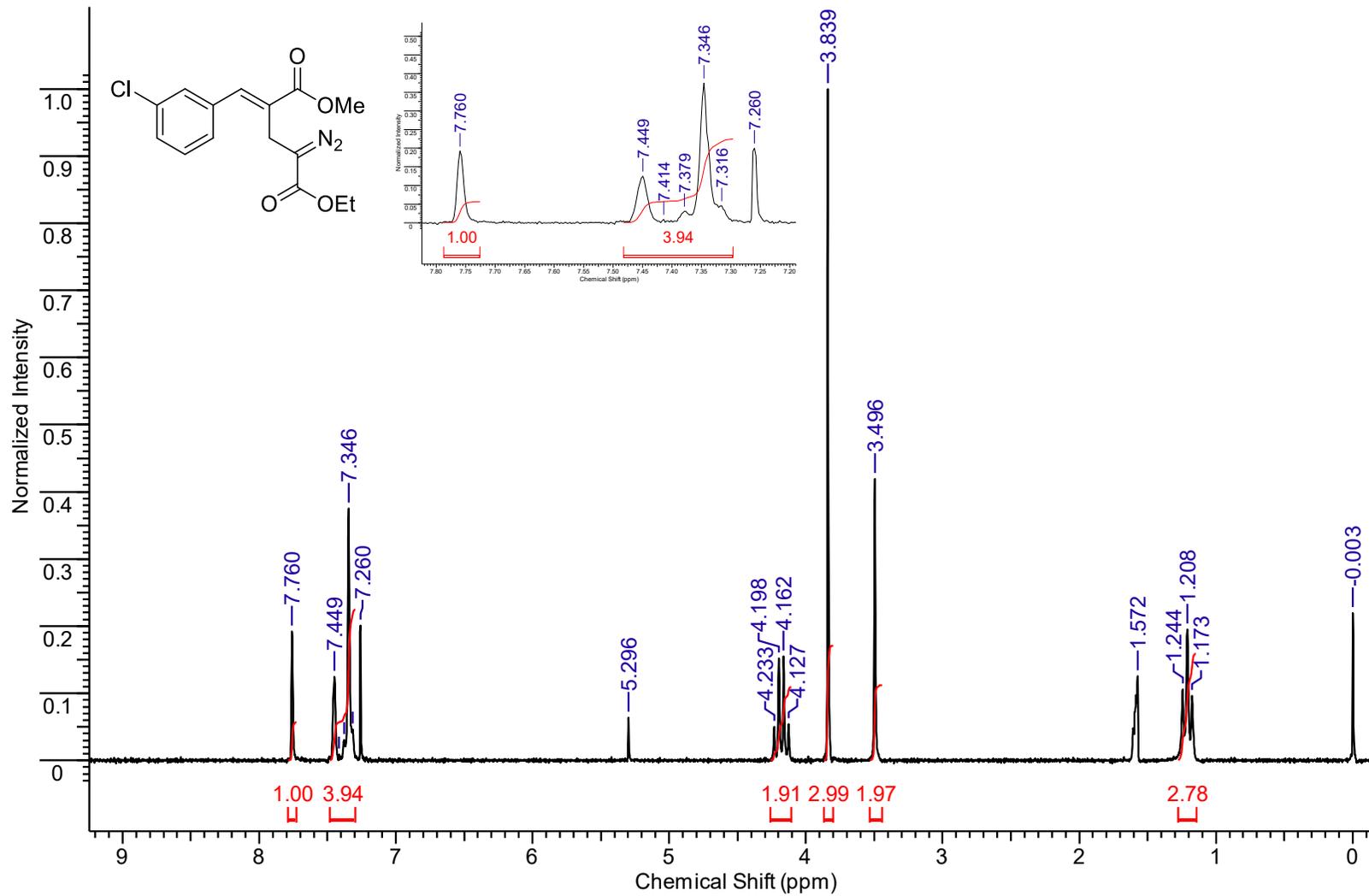
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (E)-5-(2-Clorofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128j**).



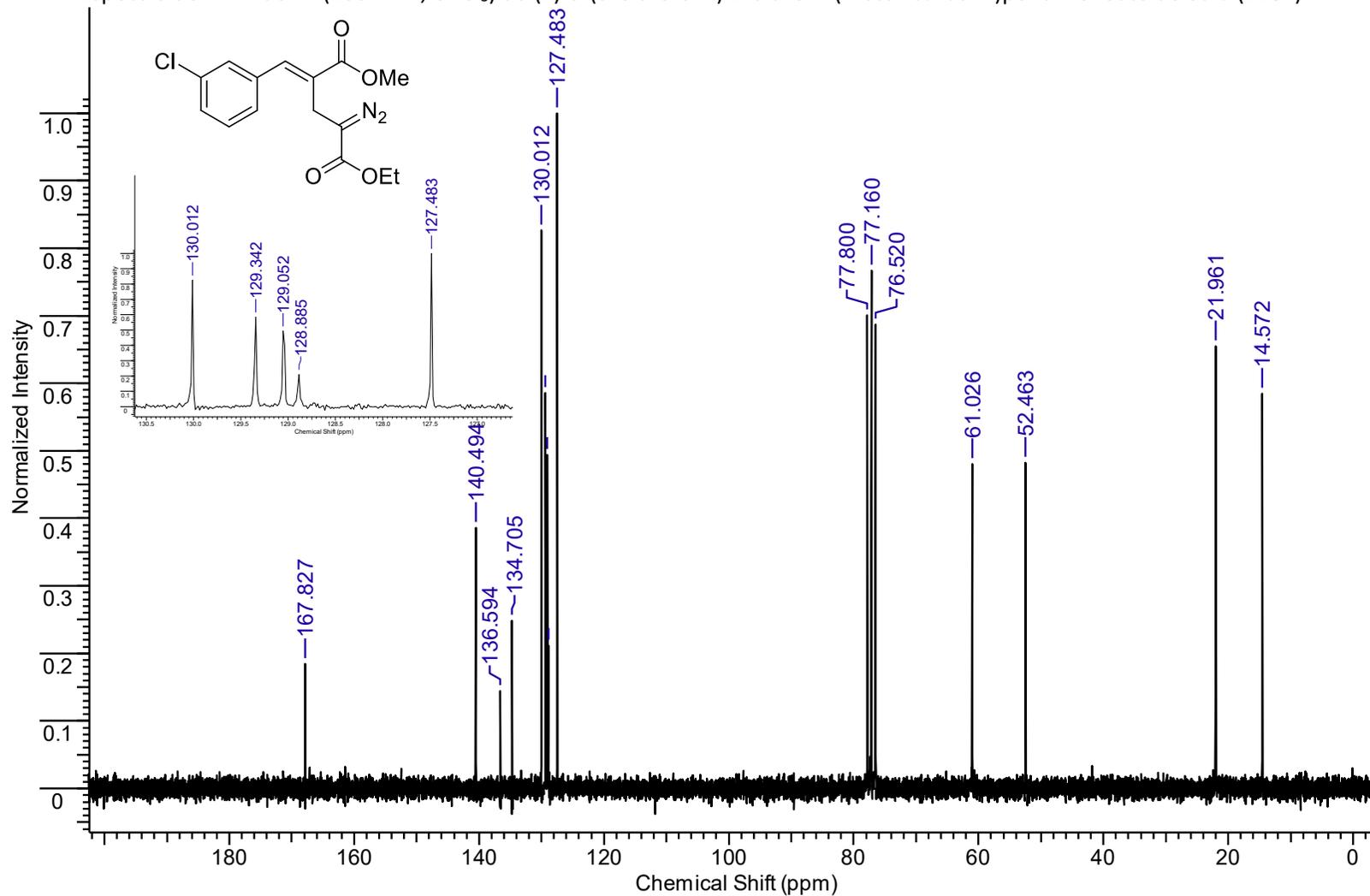
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do *(E)*-5-(2-Clorofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128j**).



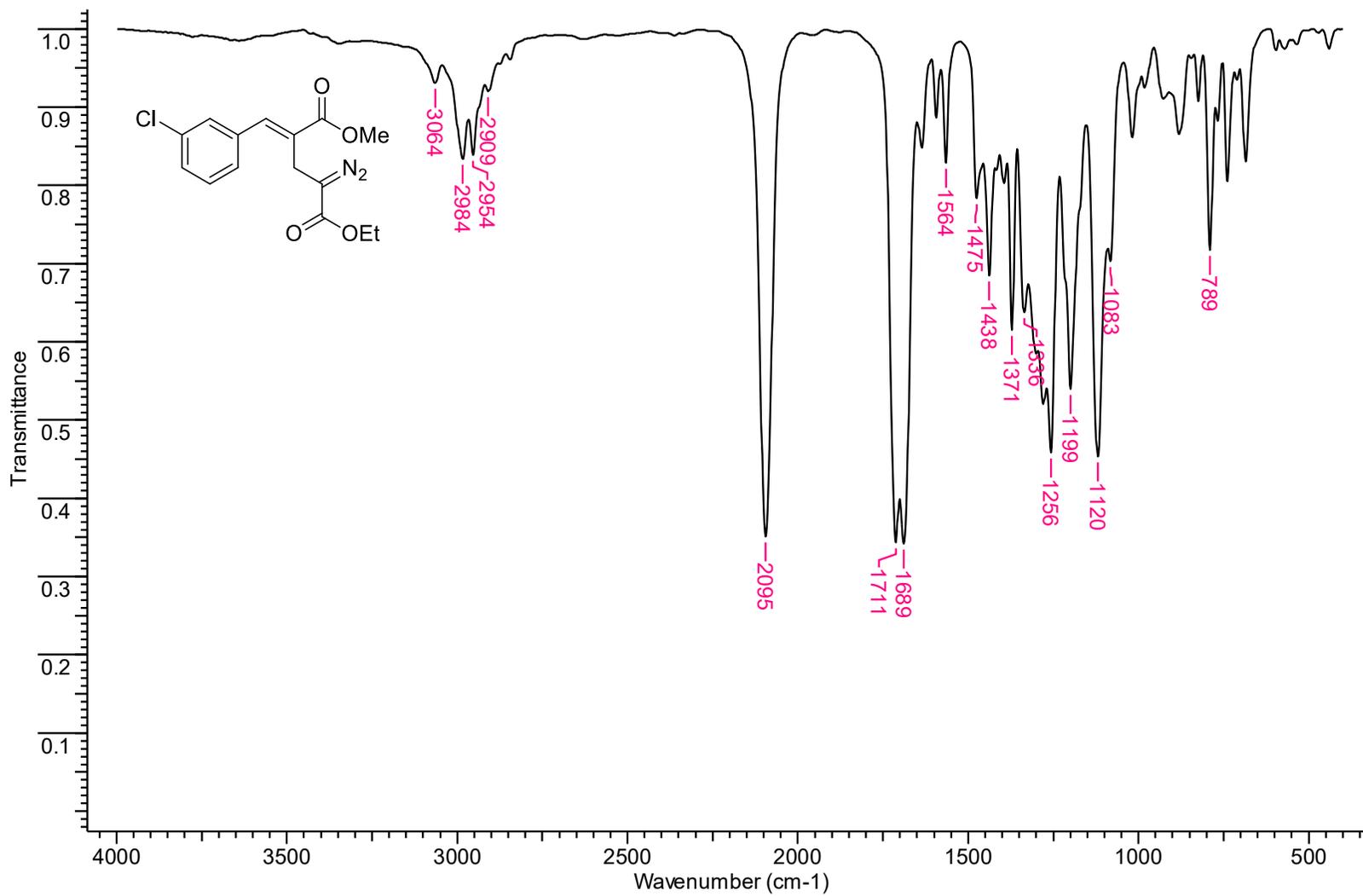
Espectro de infravermelho (KBr) do (E)-5-(2-Clorofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128j**).



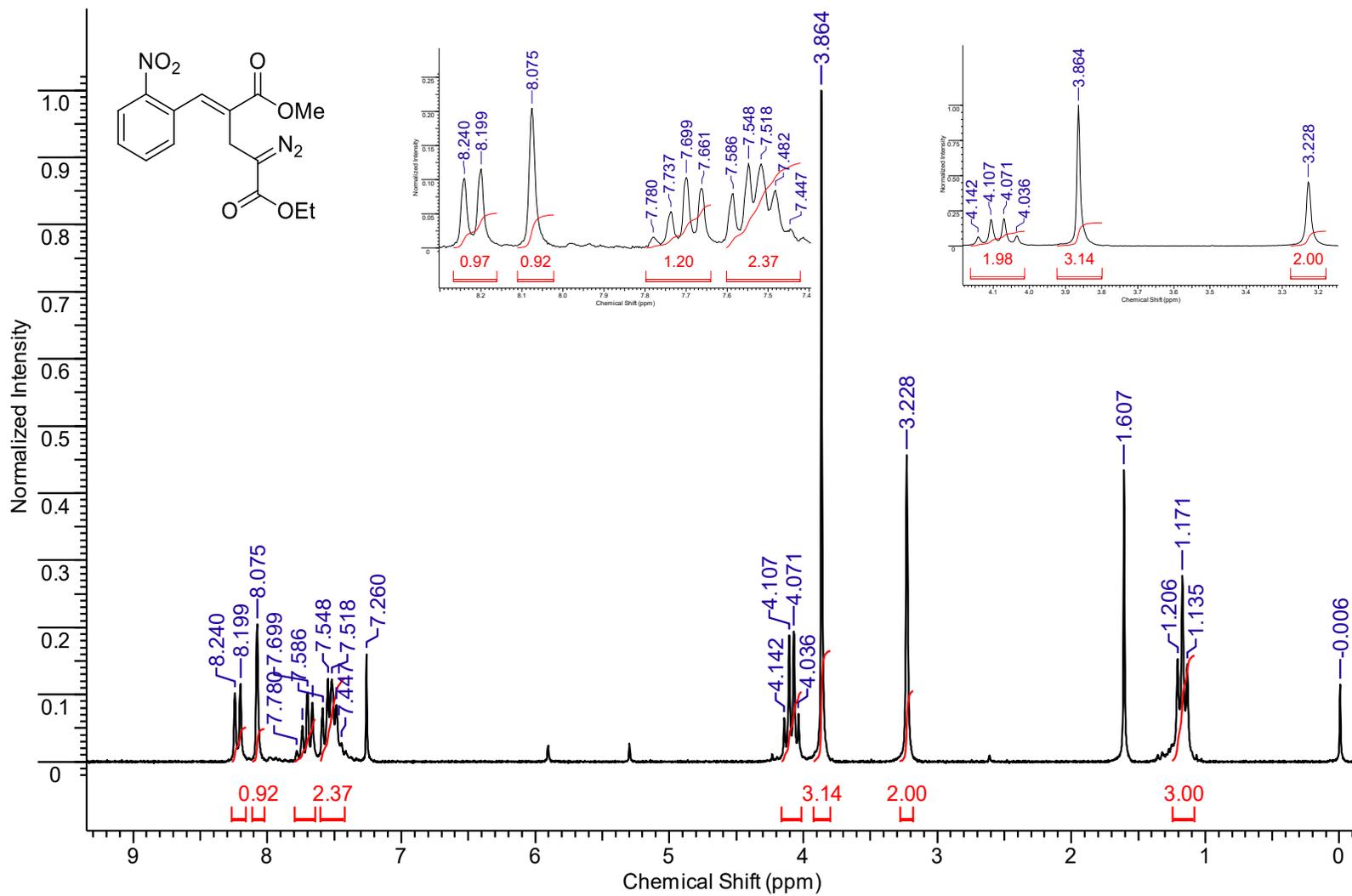
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (*E*)-5-(3-Clorofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128k**).



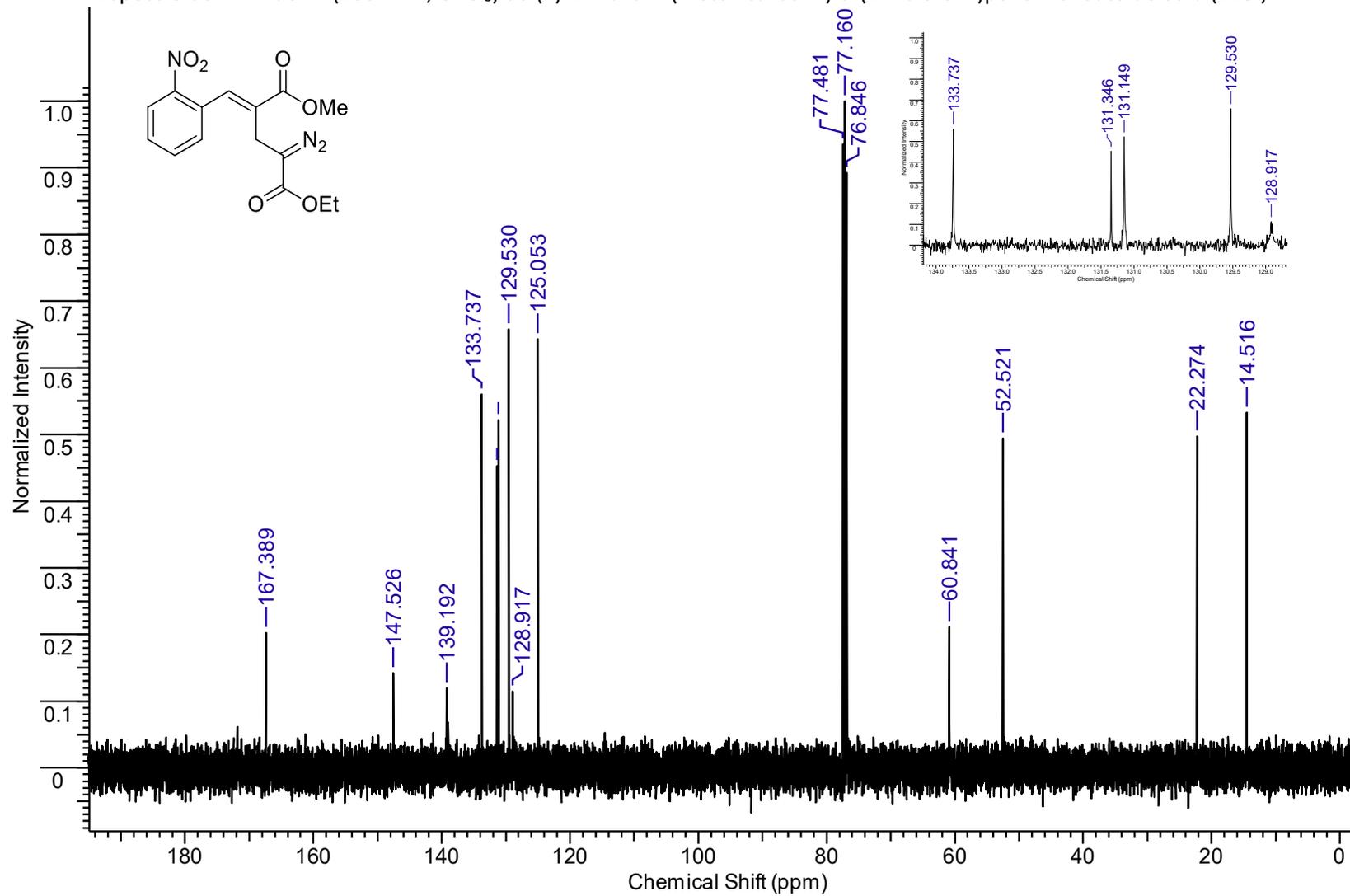
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (*E*)-5-(3-Clorofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128k**).



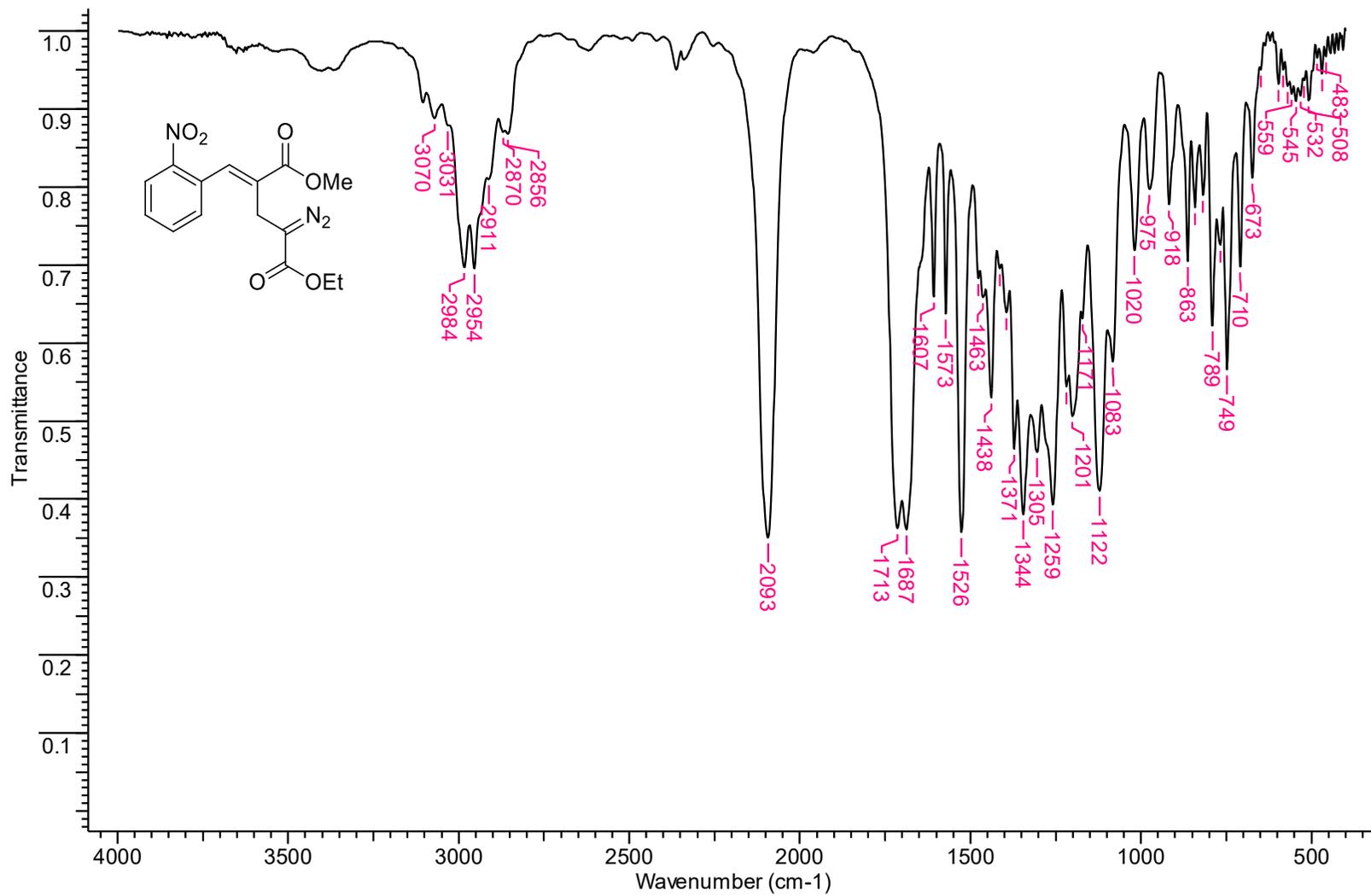
Espectro de infravermelho (KBr) do (E)-5-(3-Clorofenil)-2-diazo-4-(metoxicarbonil)pent-4-enoato de etila (**128k**).



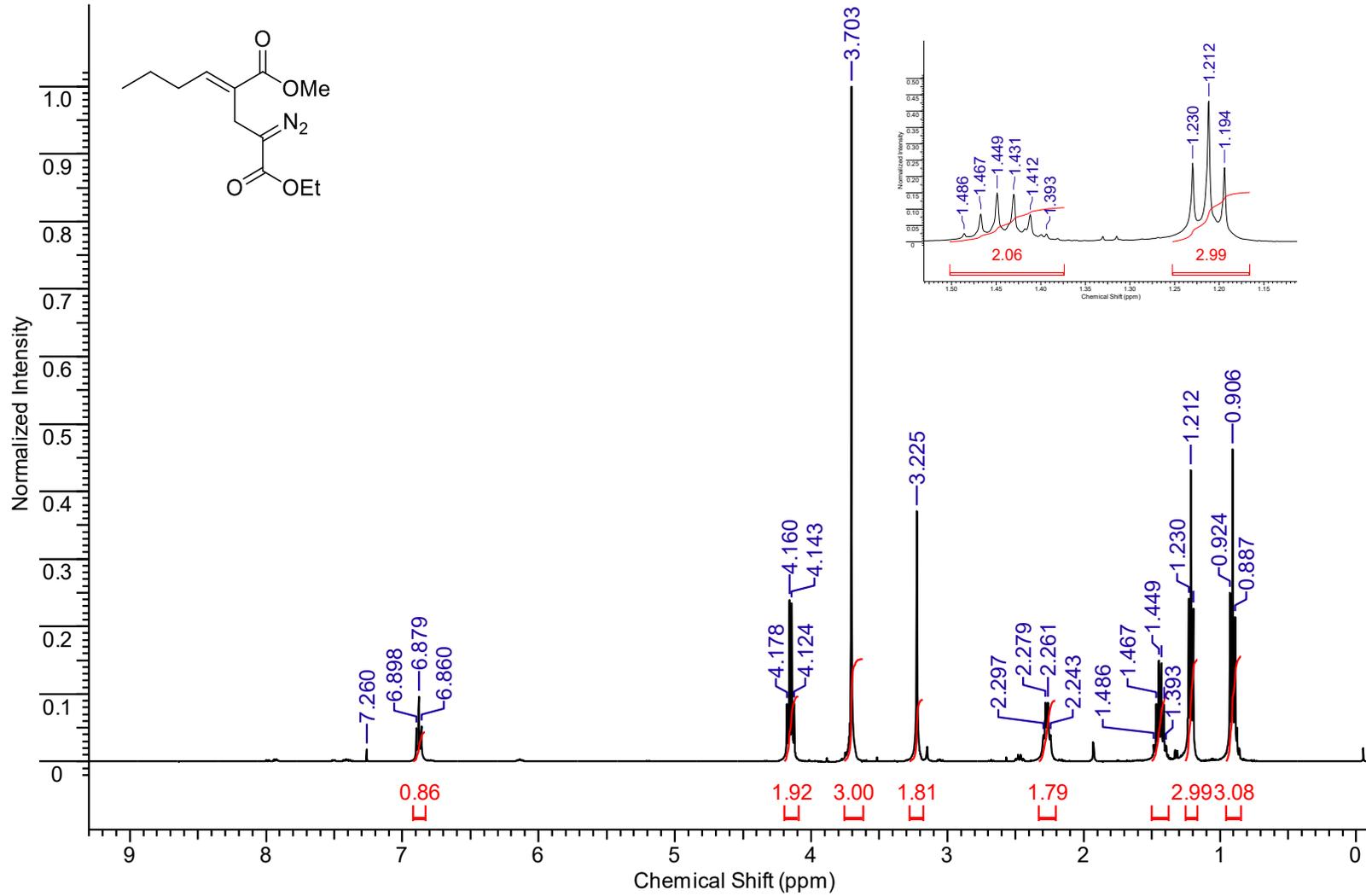
Espectro de RMN de ^{13}C (200 MHz, CDCl_3) do (*E*)-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)-5-(2-nitrofenil)pent-4-enoato de etila (**128I**).



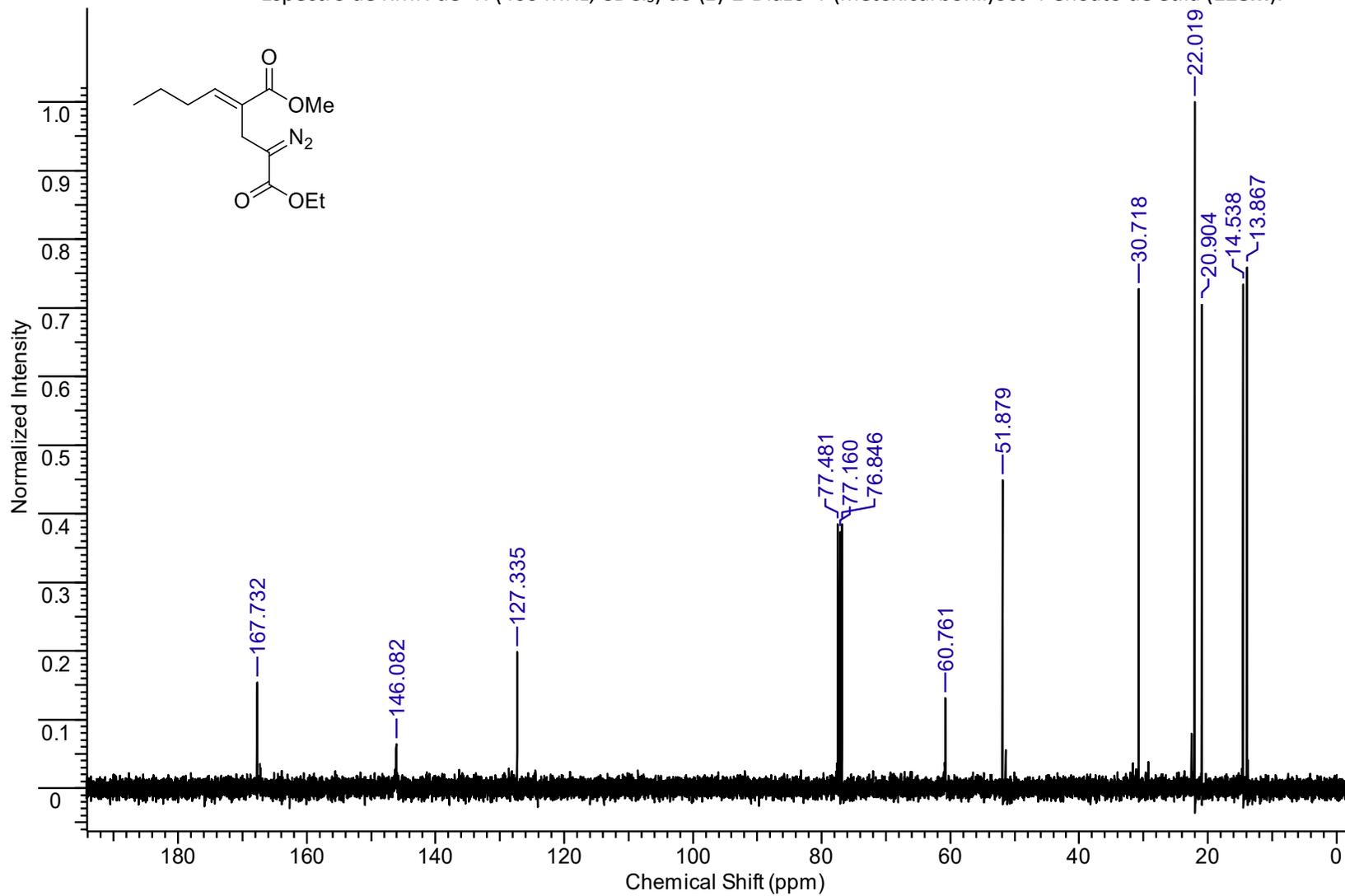
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (*E*)-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)-5-(2-nitrofenil)pent-4-enoato de etila (**128I**).



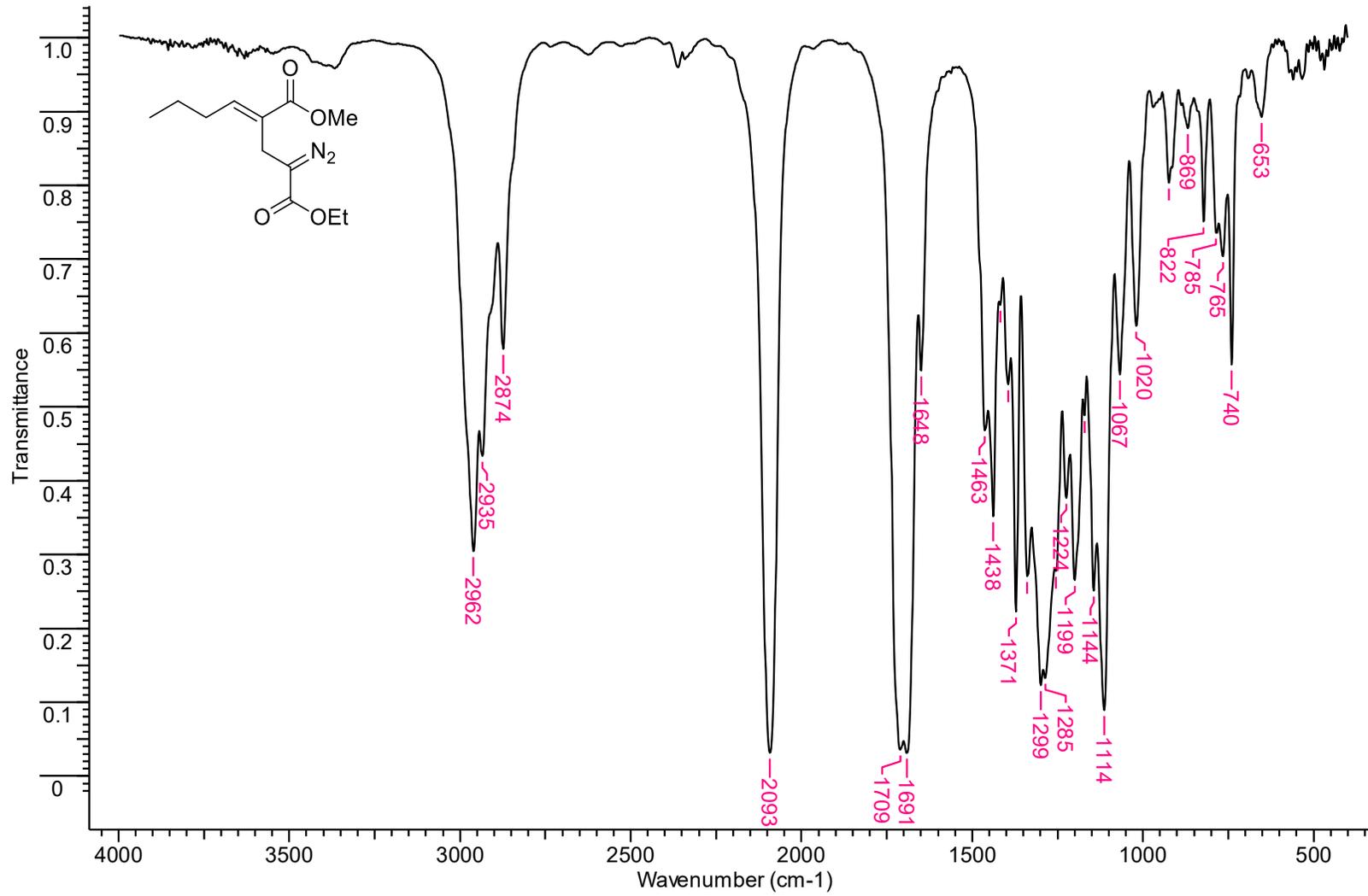
Espectro de infravermelho (KBr) do(*E*)-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)-5-(2-nitrofenil)pent-4-enoato de etila (**1281**).



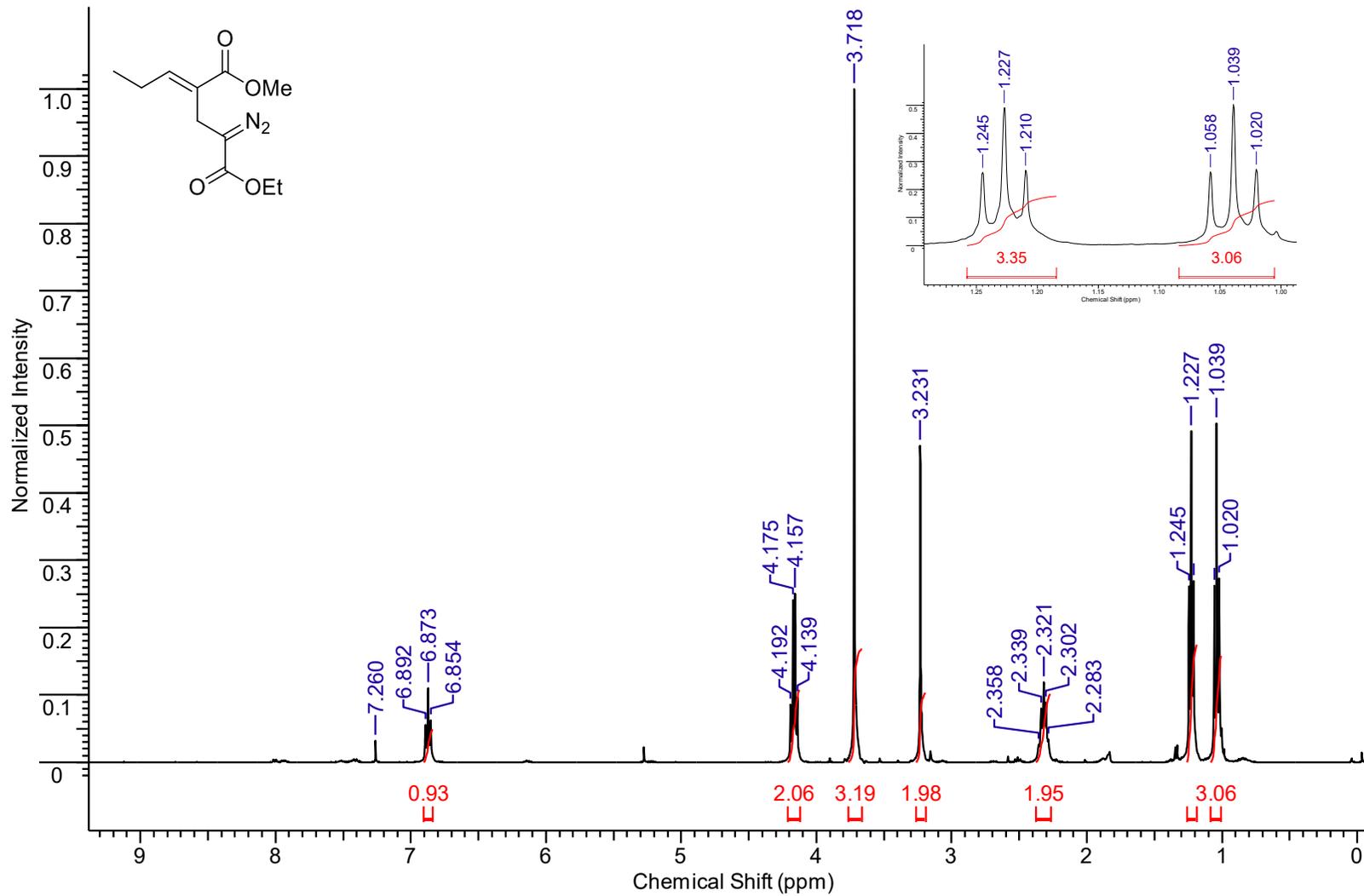
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (*E*)-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)oct-4-enoato de etila (**128m**).



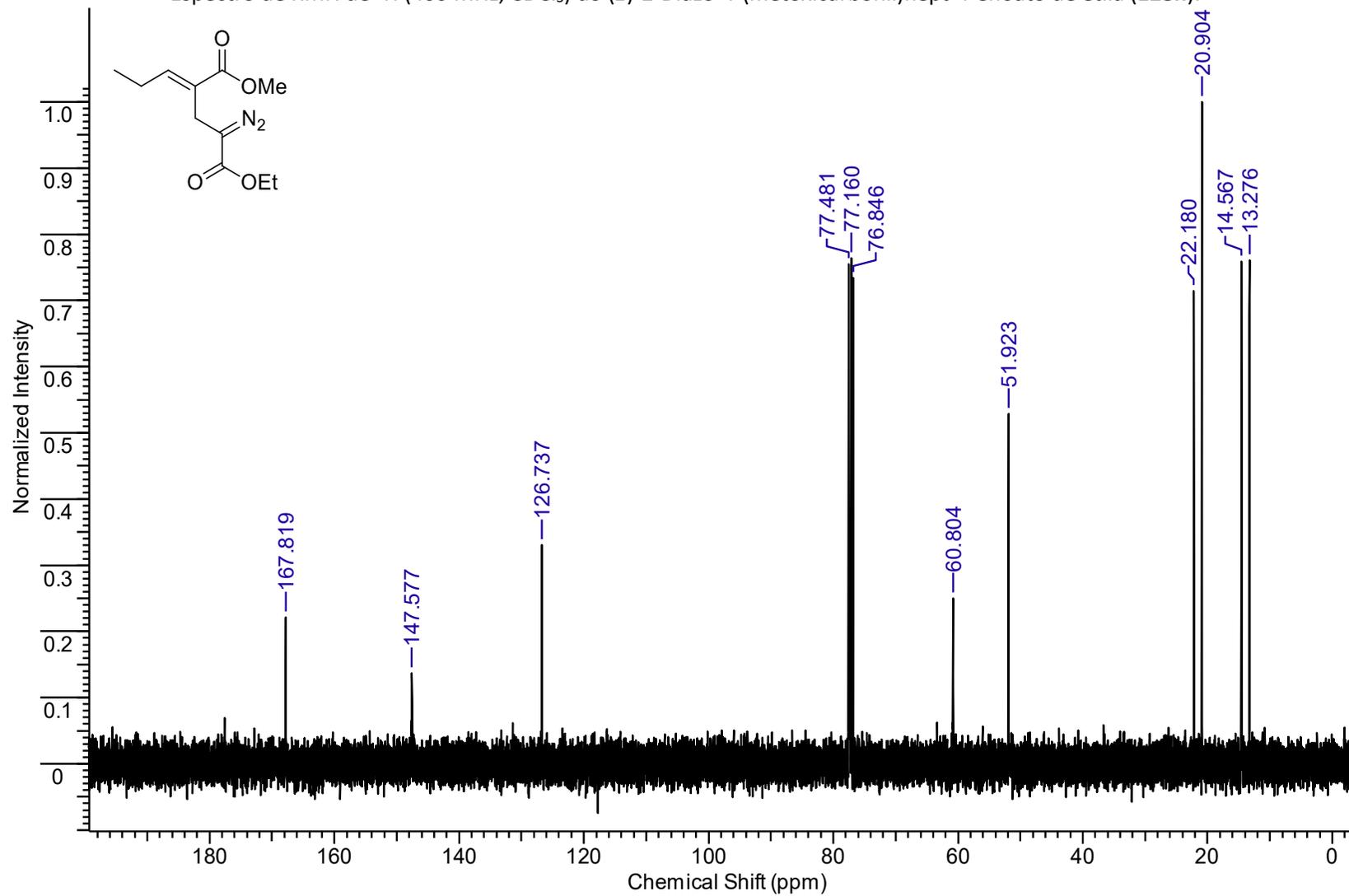
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (*E*)-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)oct-4-enoato de etila (**128m**).



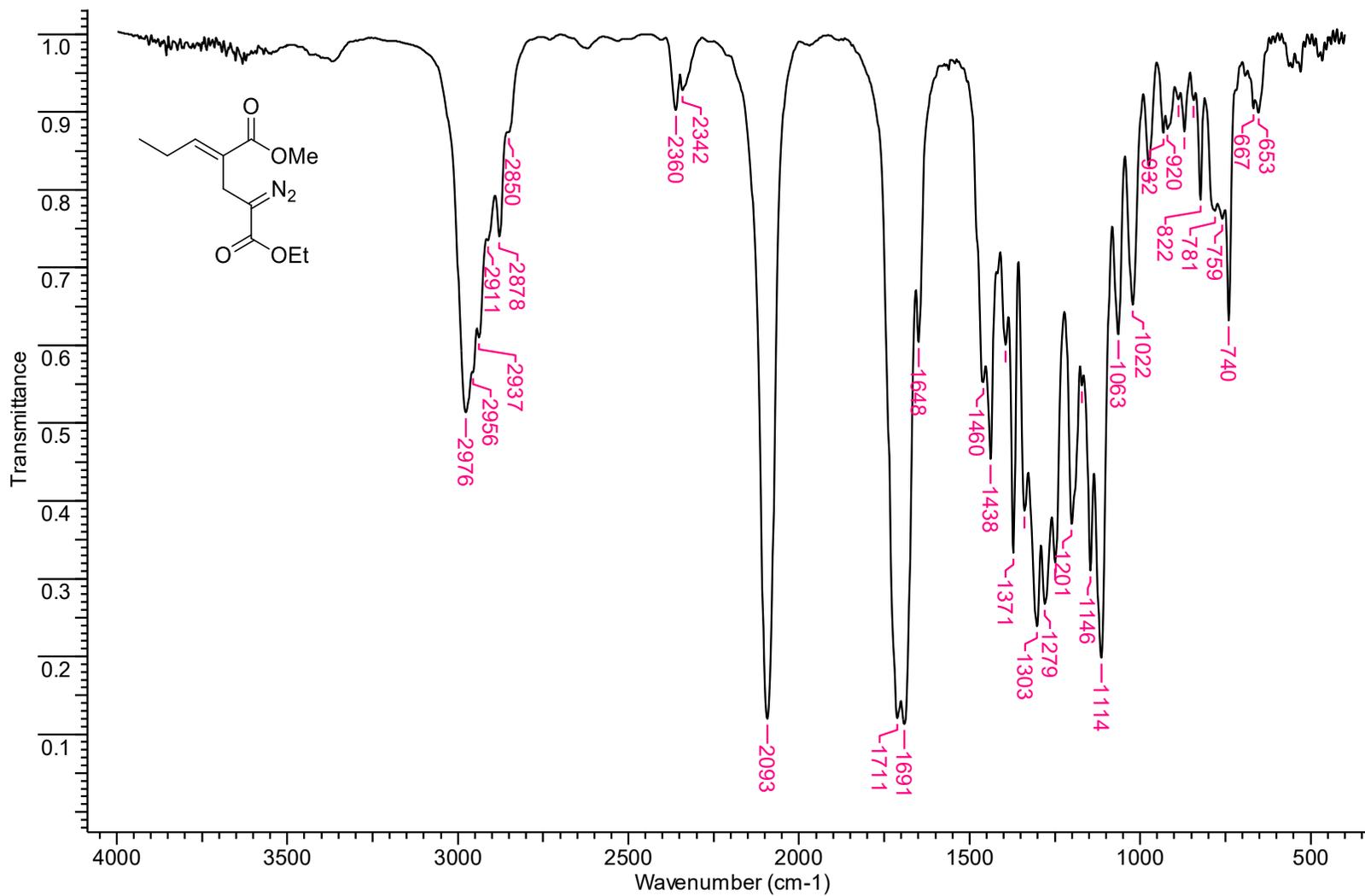
Espectro de infravermelho (KBr) do *(E)*-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)oct-4-enoato de etila (**128m**).



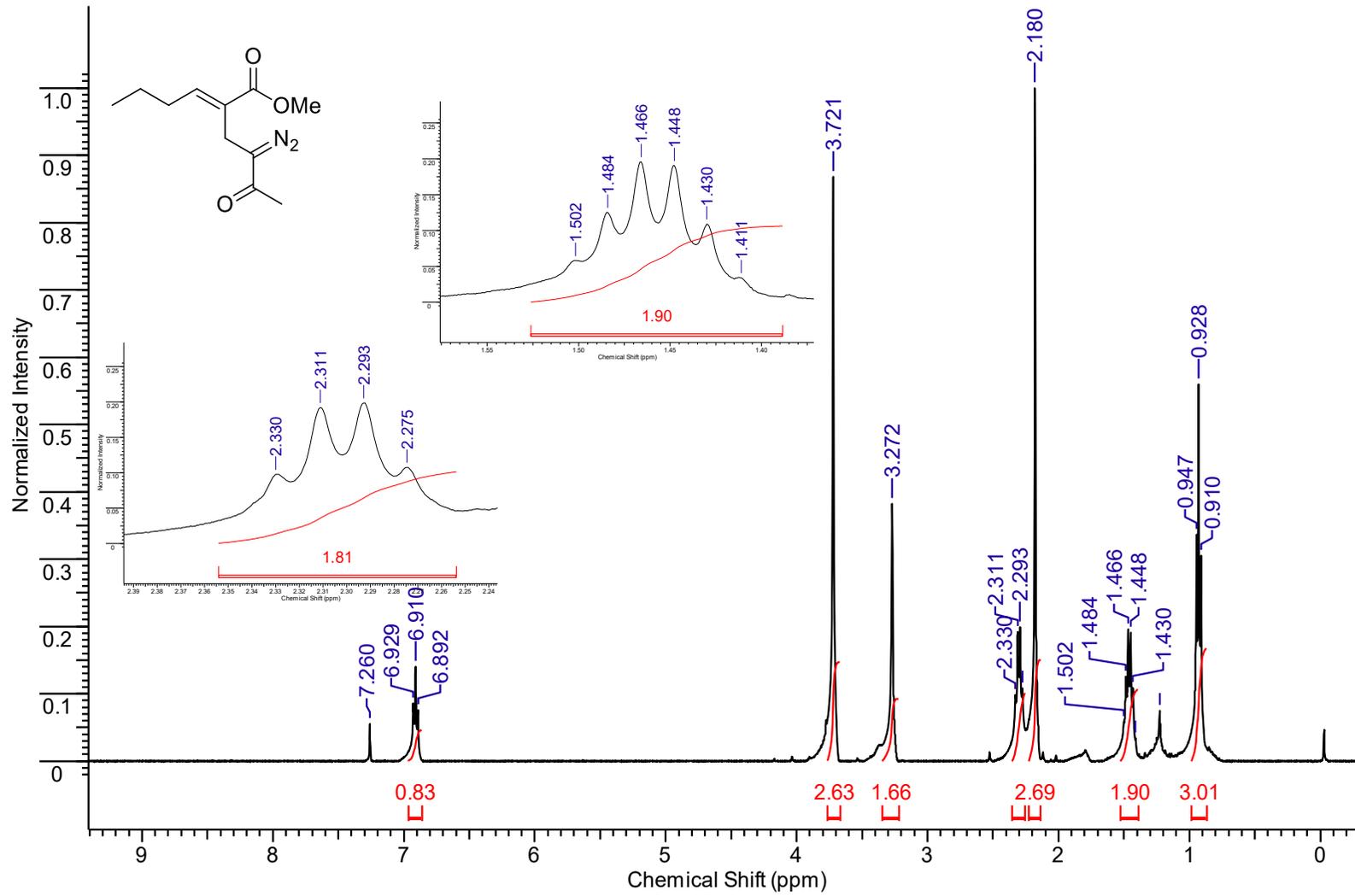
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (*E*)-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)hept-4-enoato de etila (**128n**).



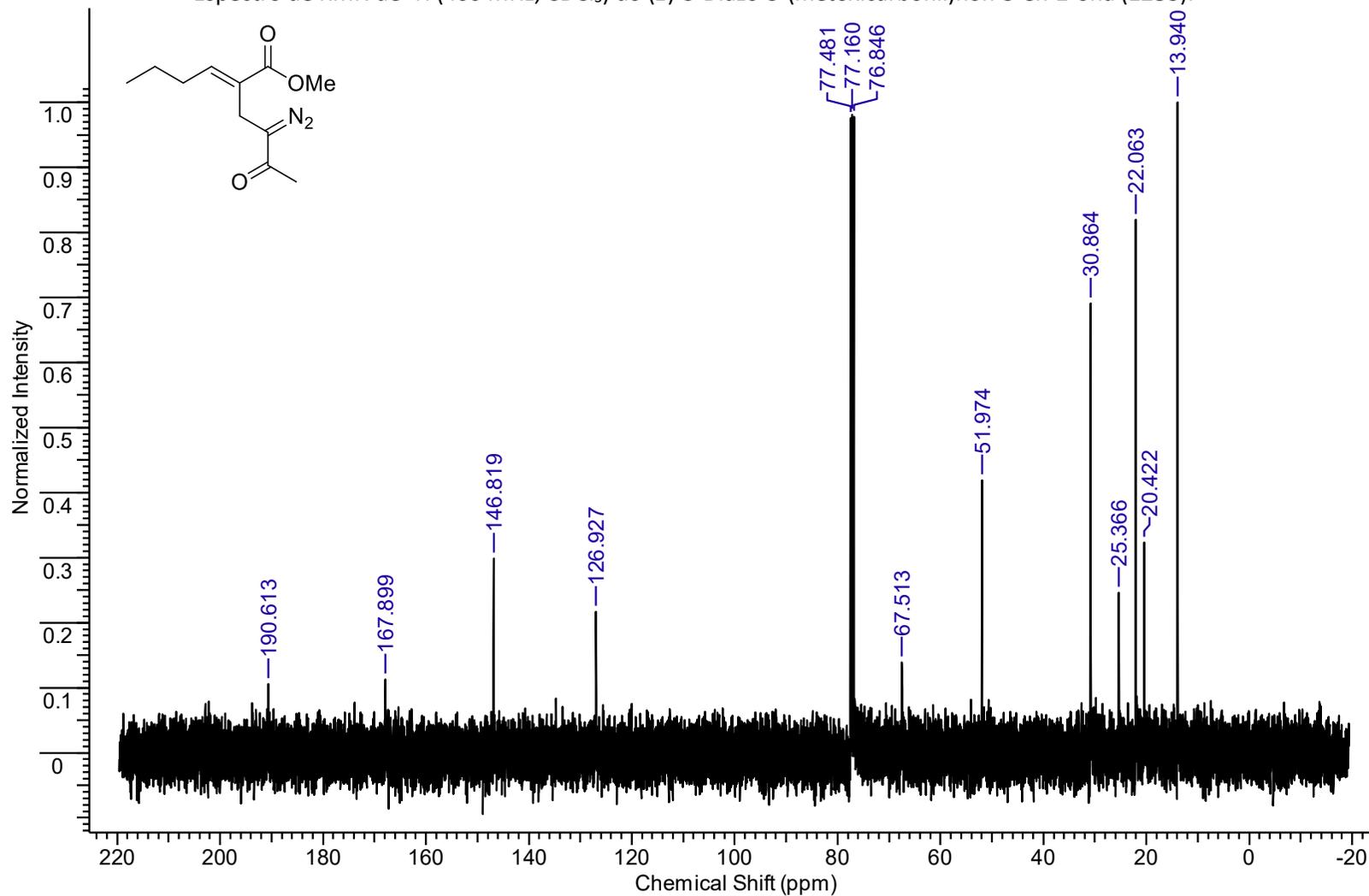
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (*E*)-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)hept-4-enoato de etila (**128n**).



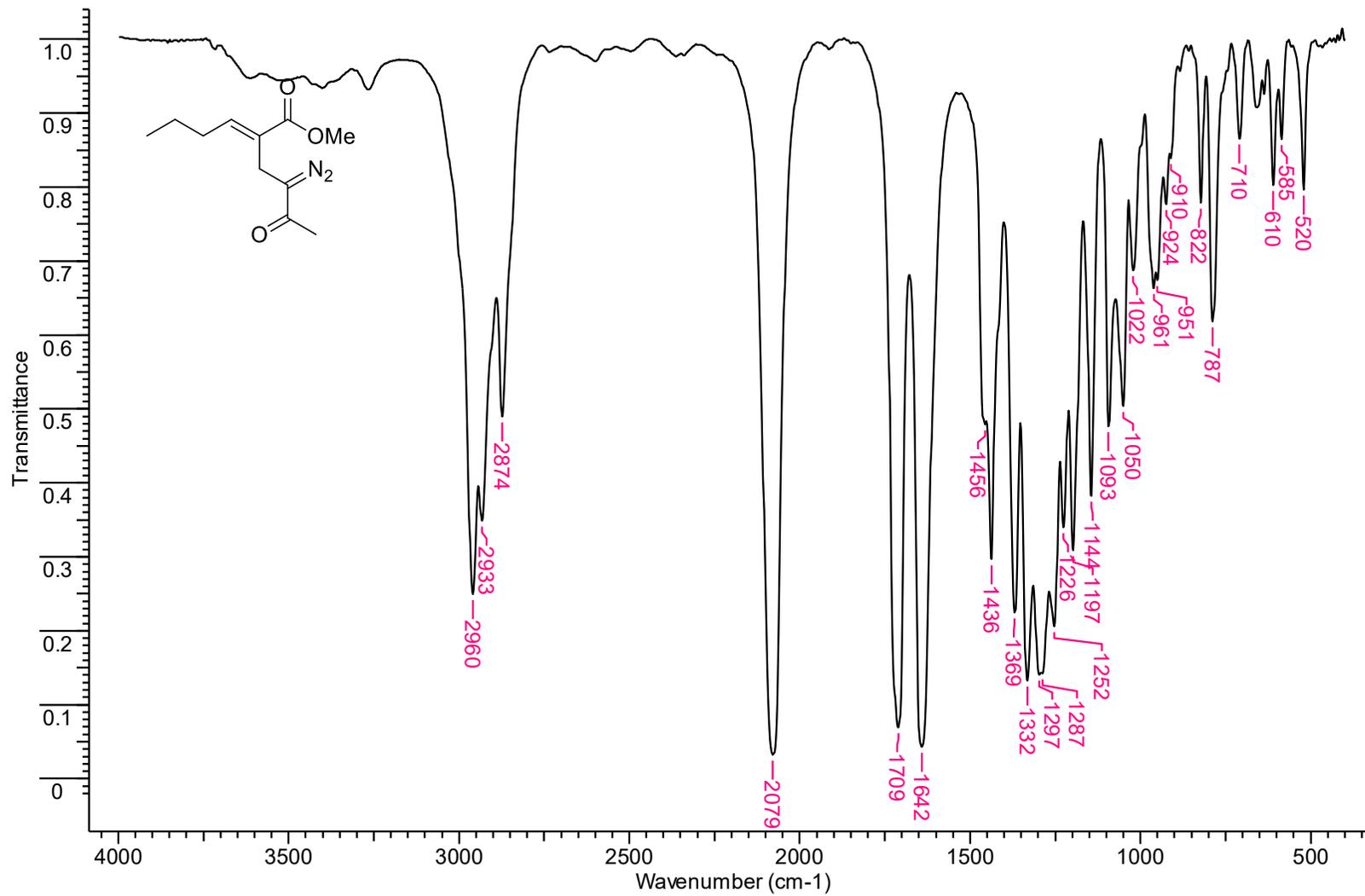
Espectro de infravermelho (KBr) do (*E*)-2-Diazo-4-(metoxicarbonil)hept-4-enoato de etila (**128n**).



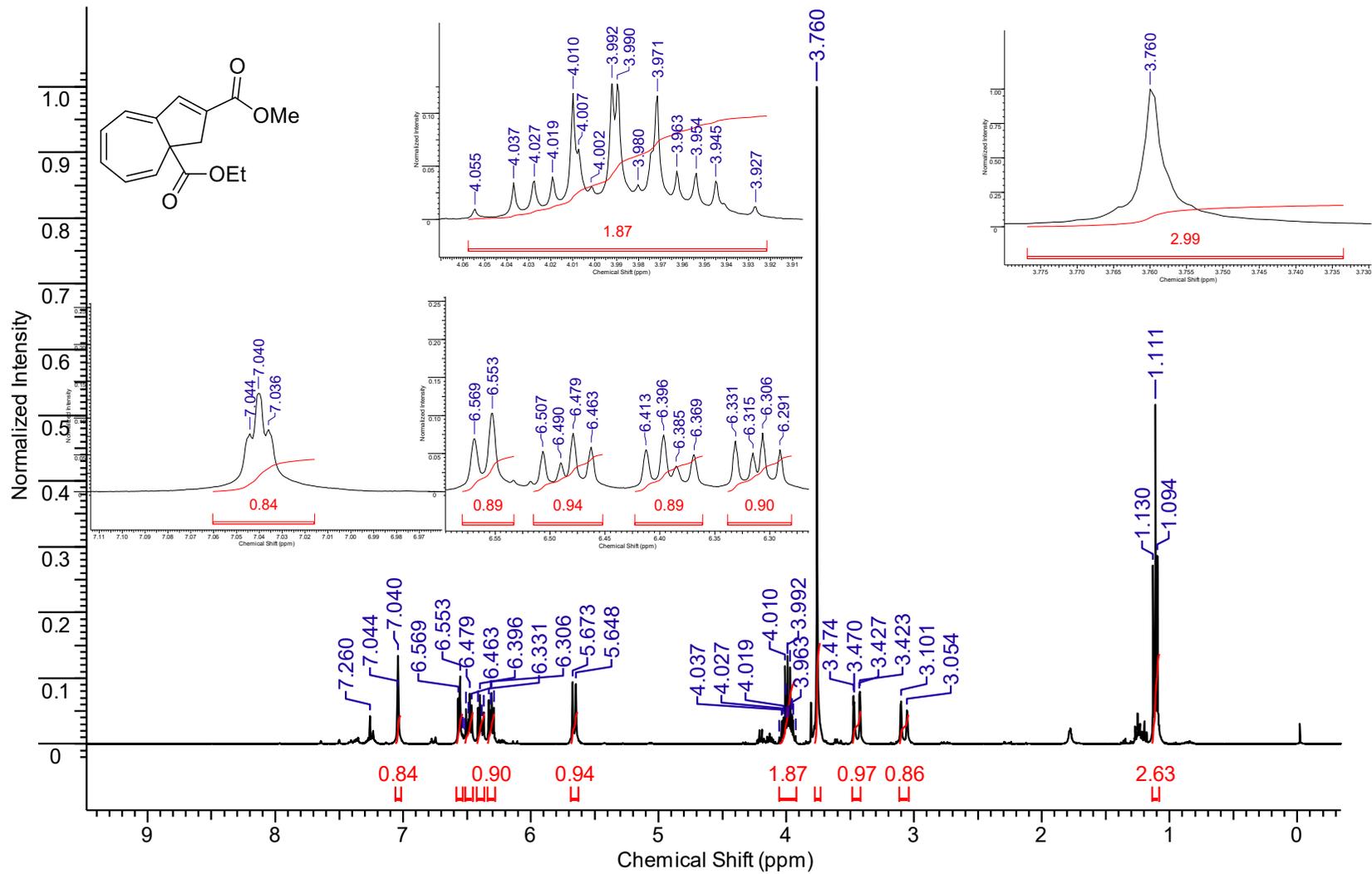
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do (*E*)-3-Diazo-5-(metoxicarbonil)non-5-en-2-ona (**128o**).



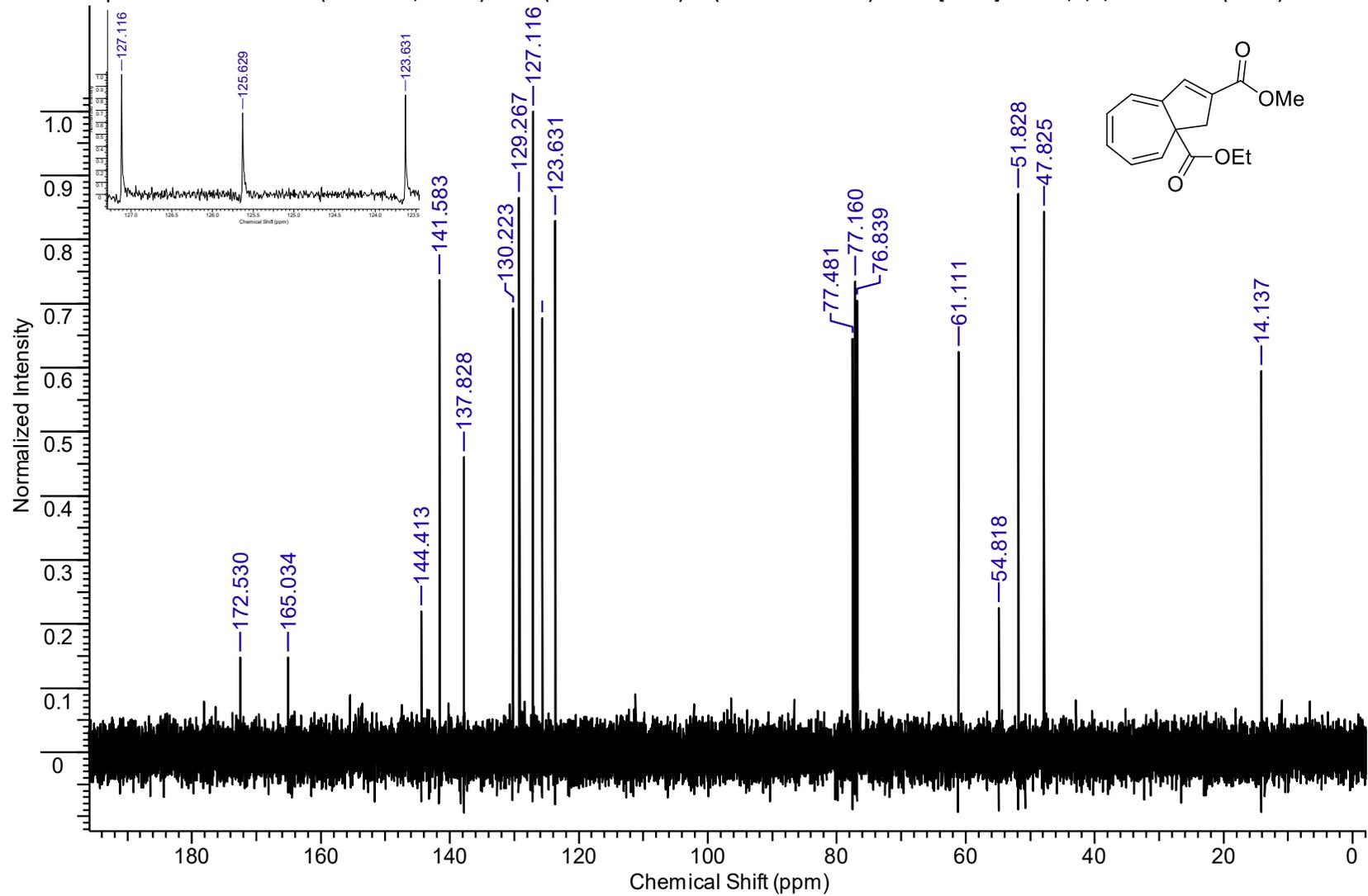
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (*E*)-3-Diazo-5-(metoxicarbonil)non-5-en-2-ona (**128o**).



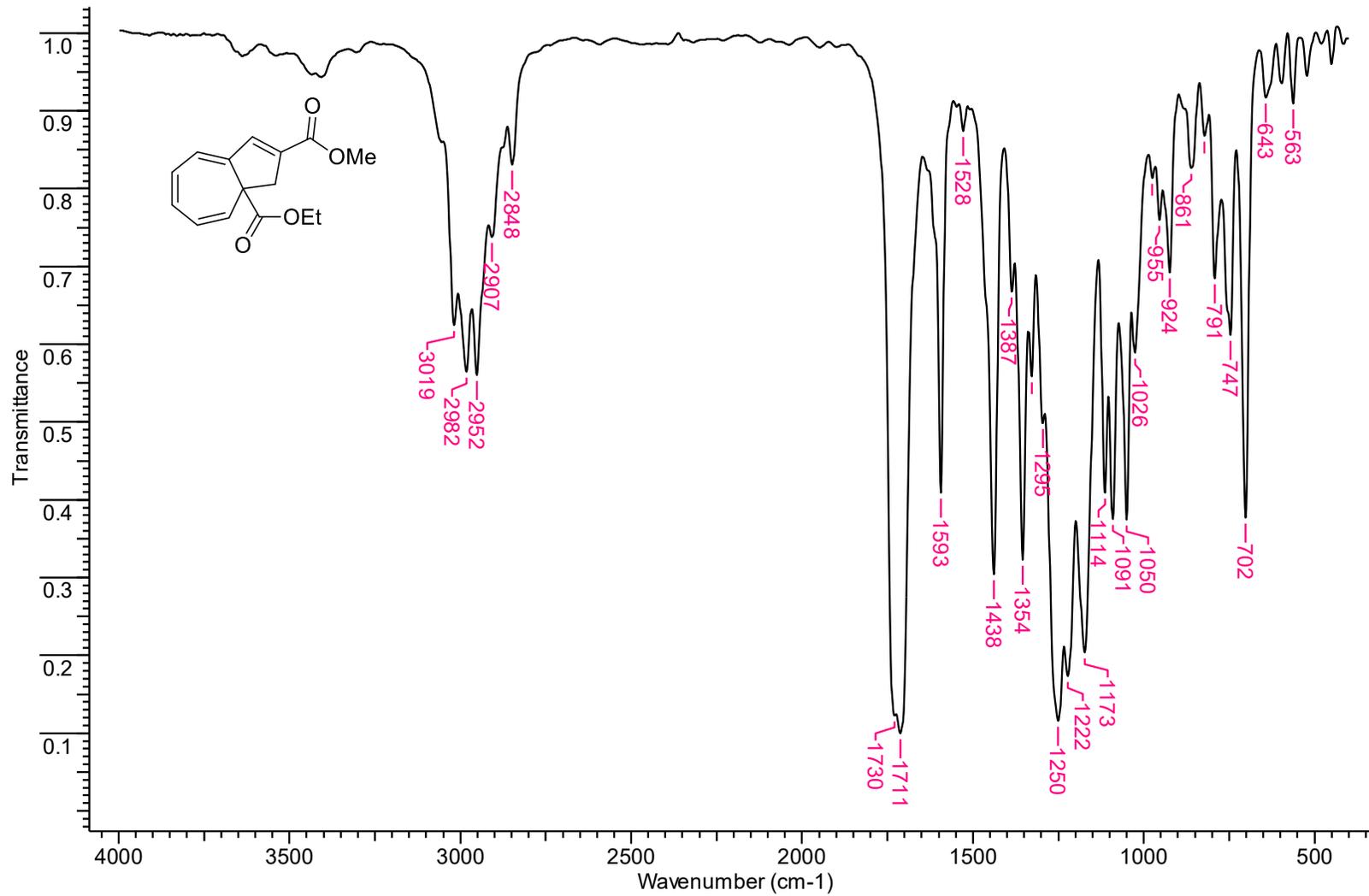
Espectro de infravermelho do (*E*)-3-Diazo-5-(metoxicarbonil)non-5-en-2-ona (**128o**).



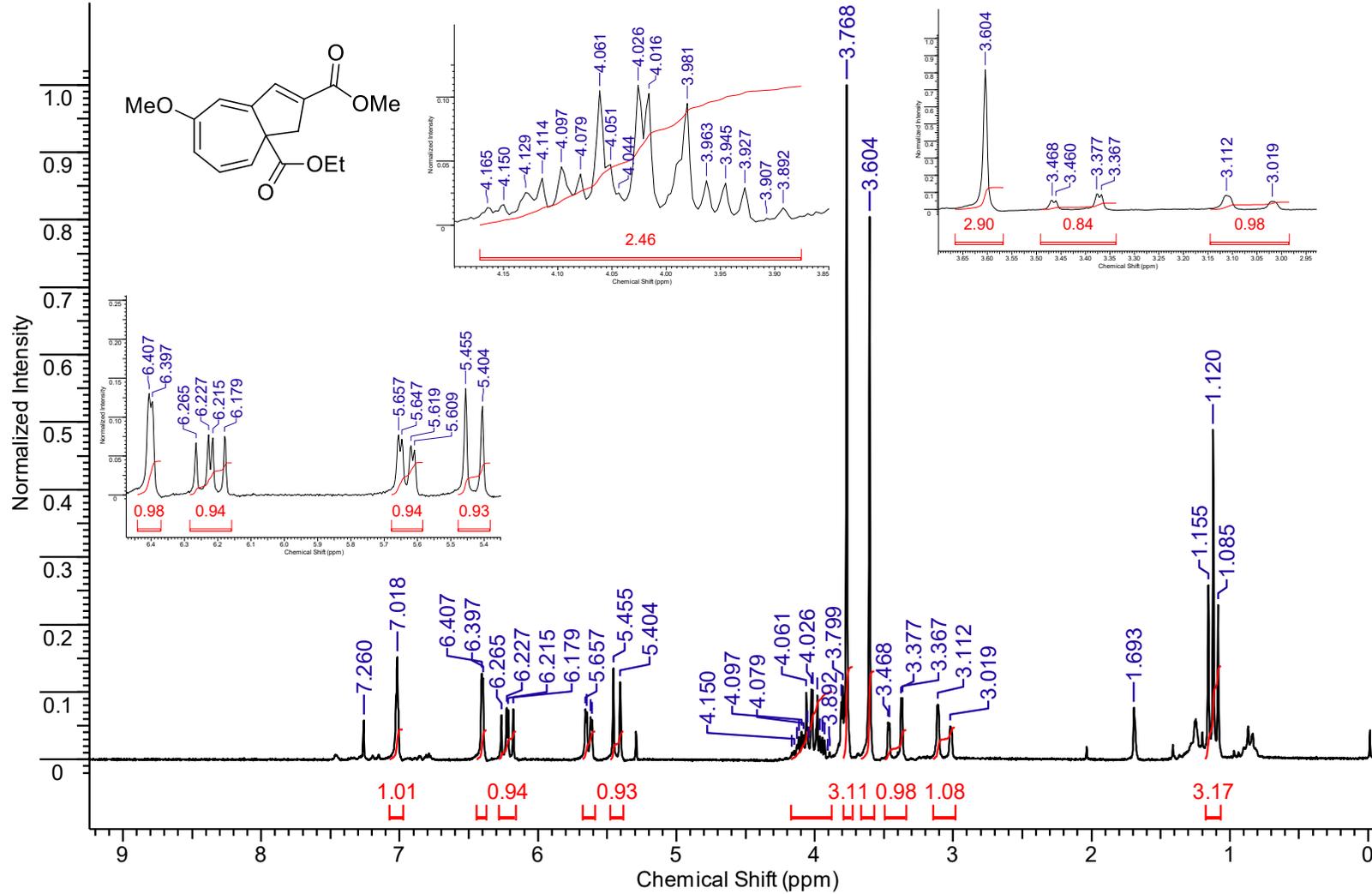
Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) do 1-(Etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129a**).



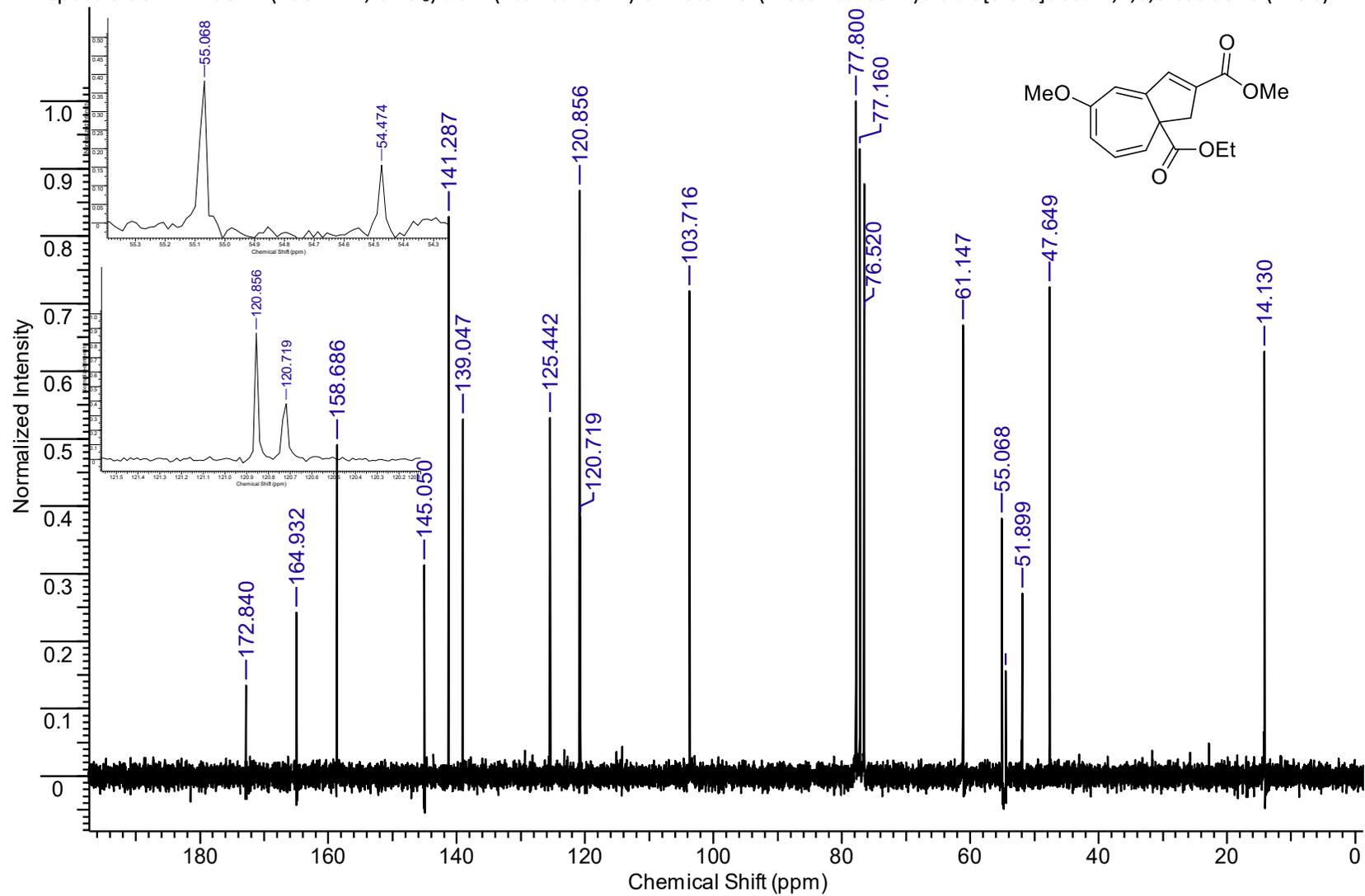
Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(Etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129a**).



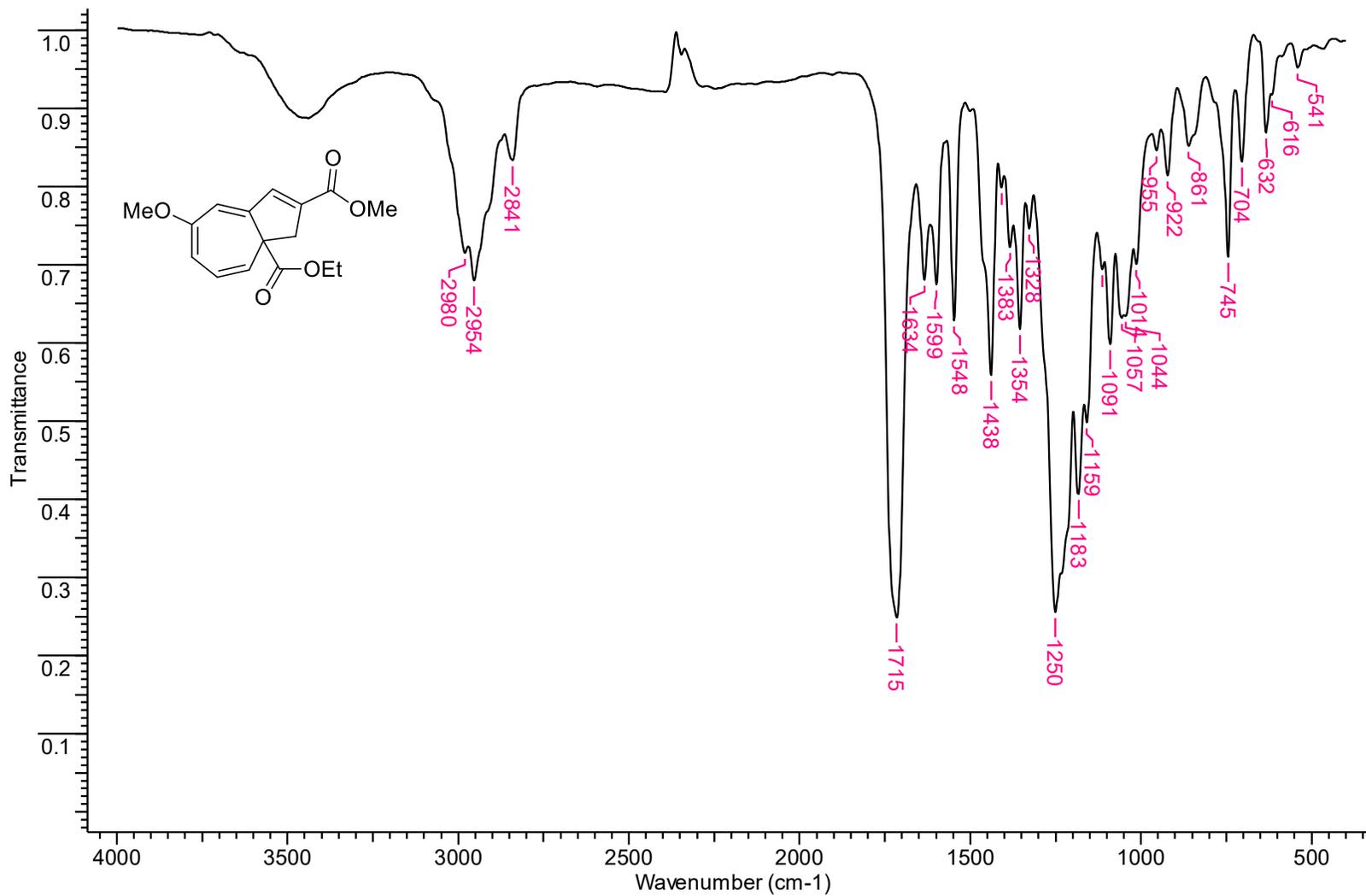
Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(Etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (129a).



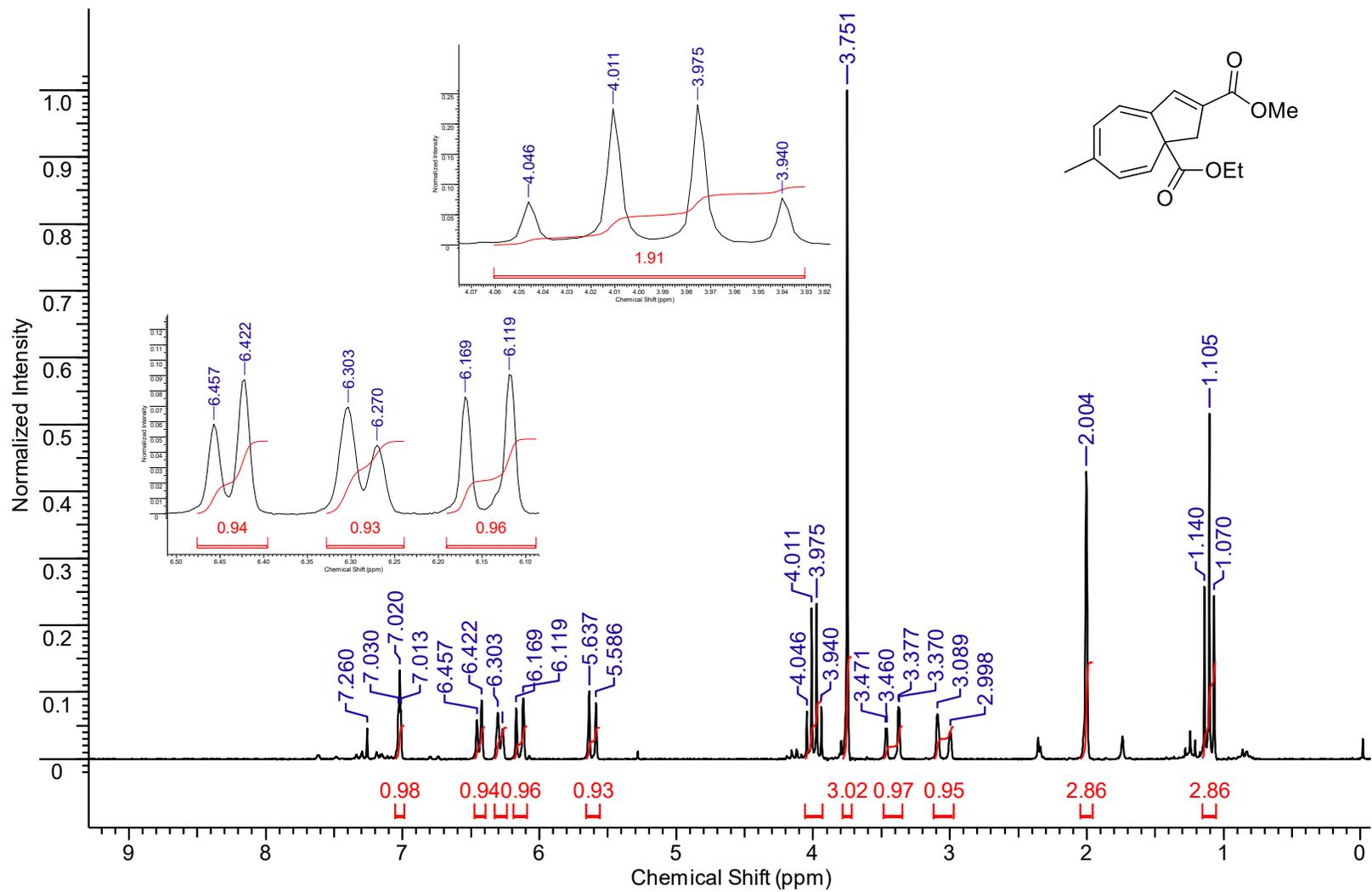
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 1-(Etoxicarbonil)-5-metoxi-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129b**).



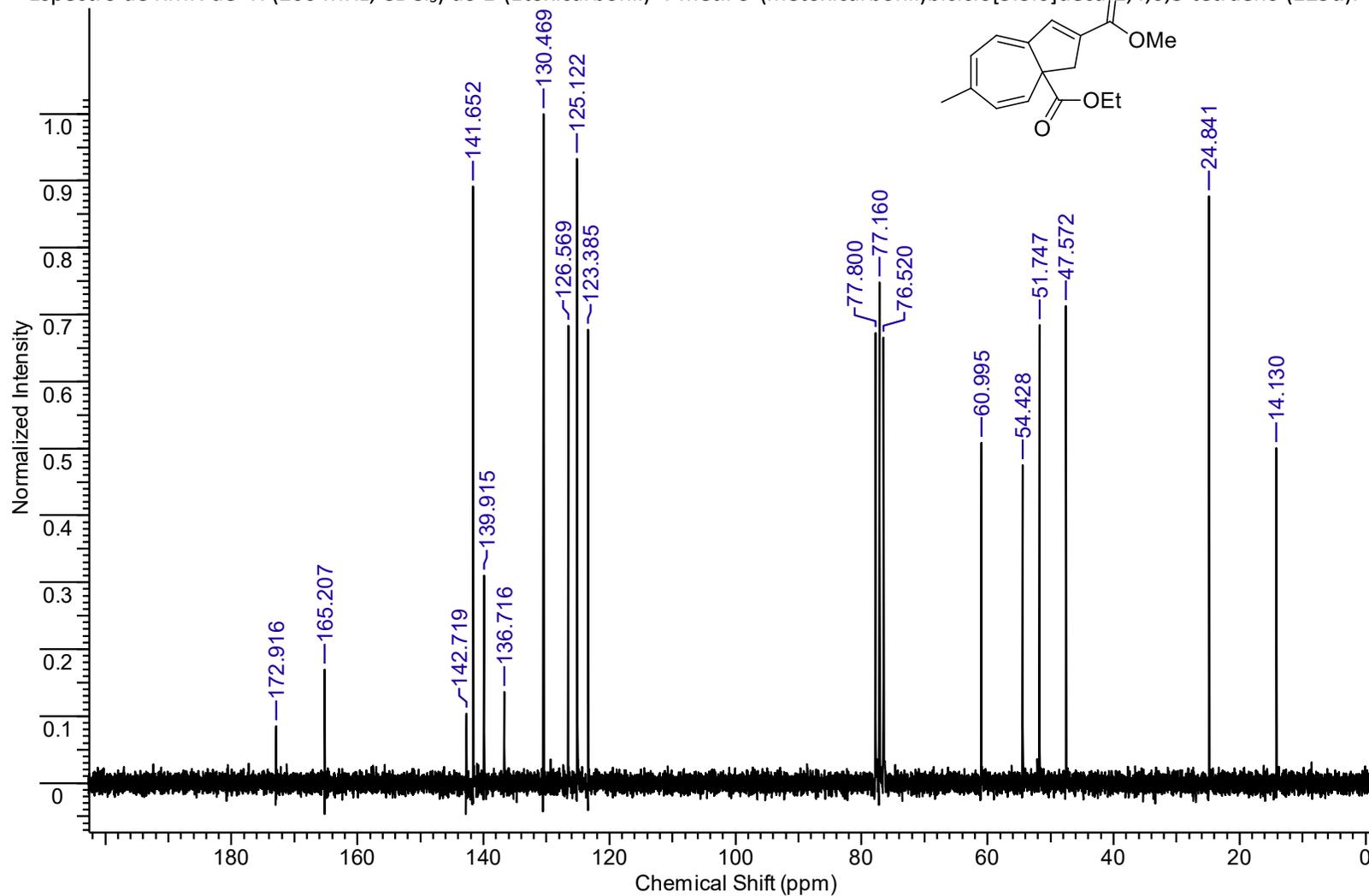
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 1-(Etoxicarbonil)-5-metoxi-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129b**).



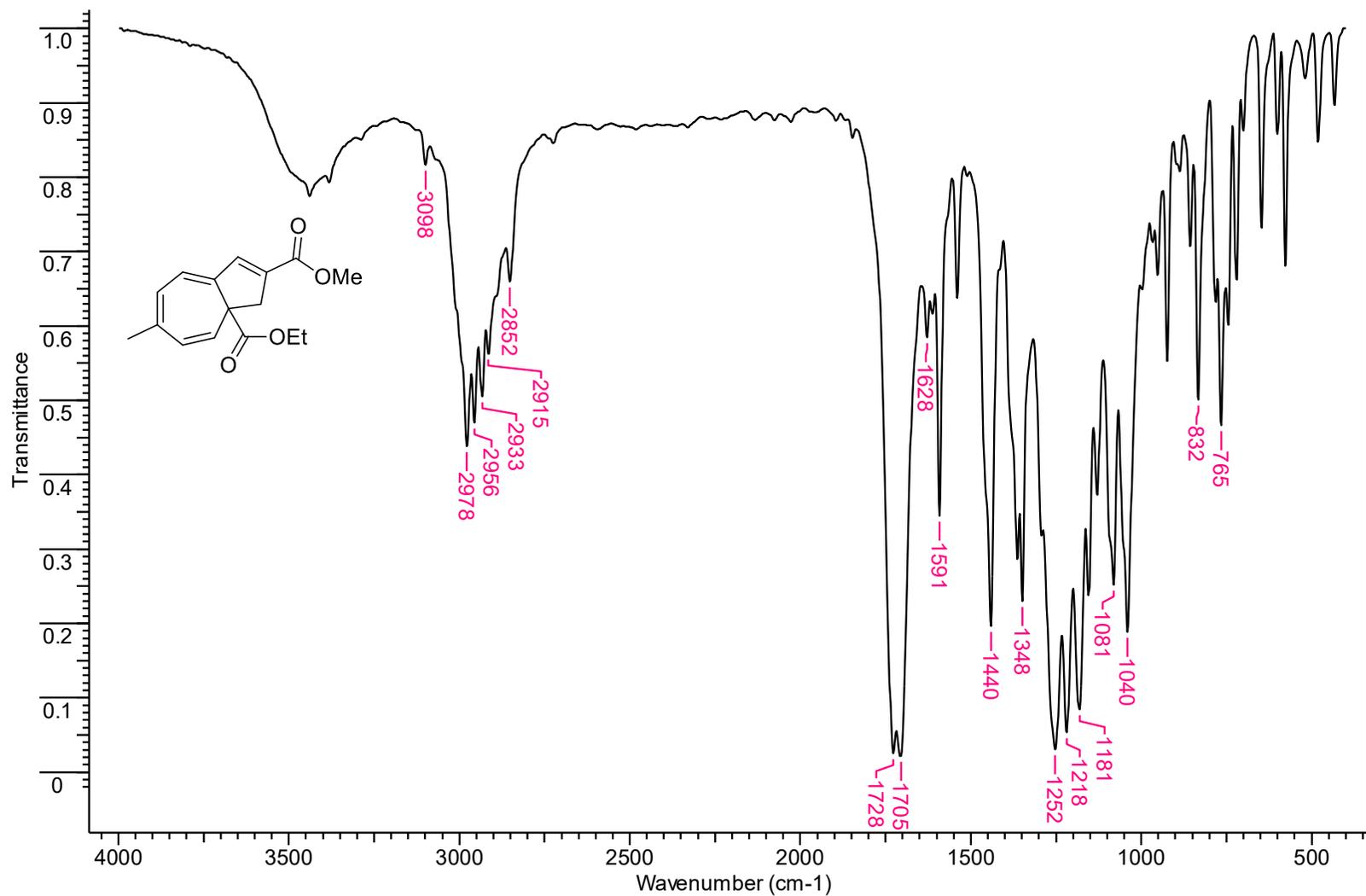
Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(Etoxicarbonil)-5-metoxi-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129b**).



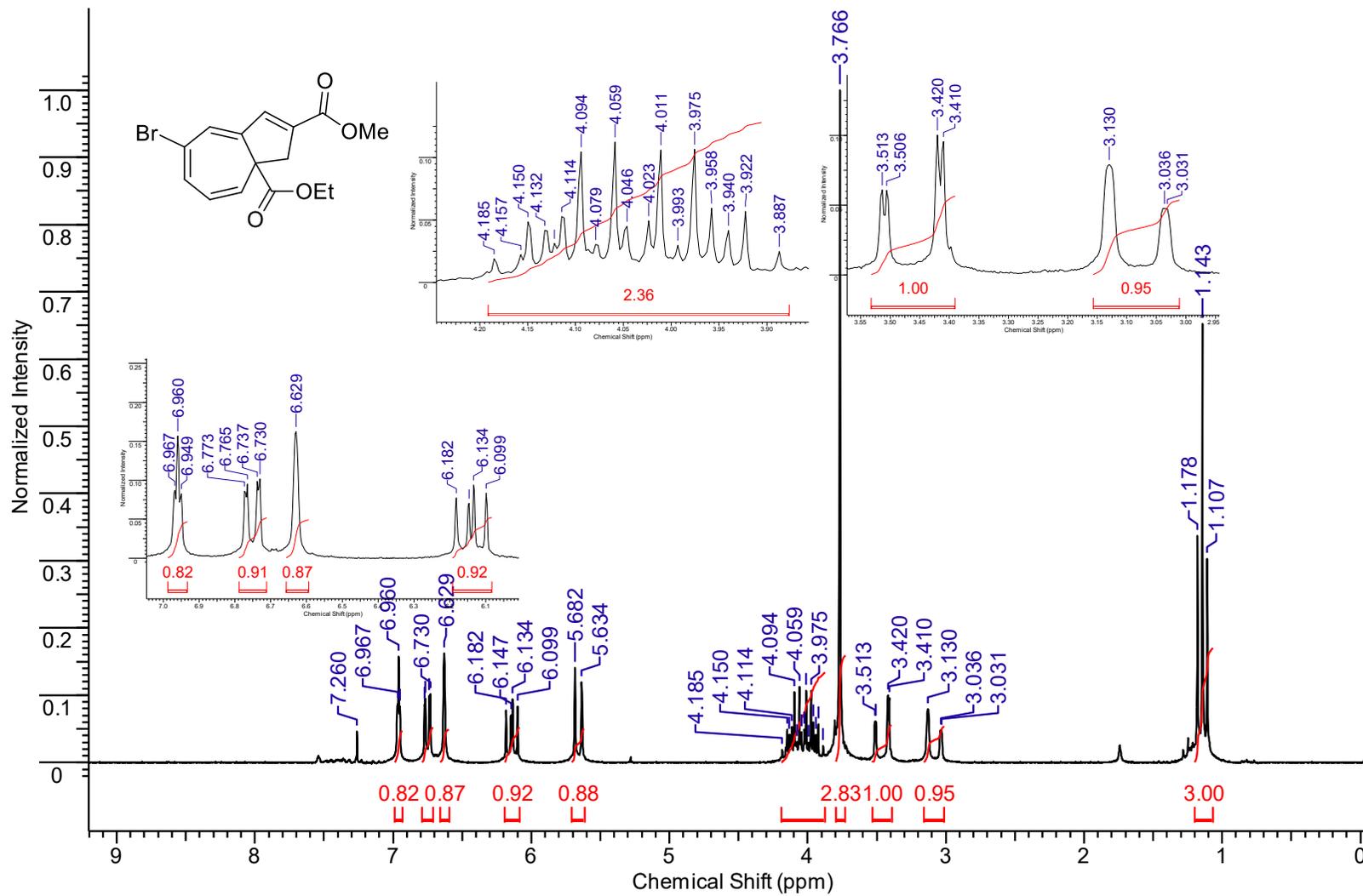
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 1-(Etoxicarbonil)-4-metil-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129d**).



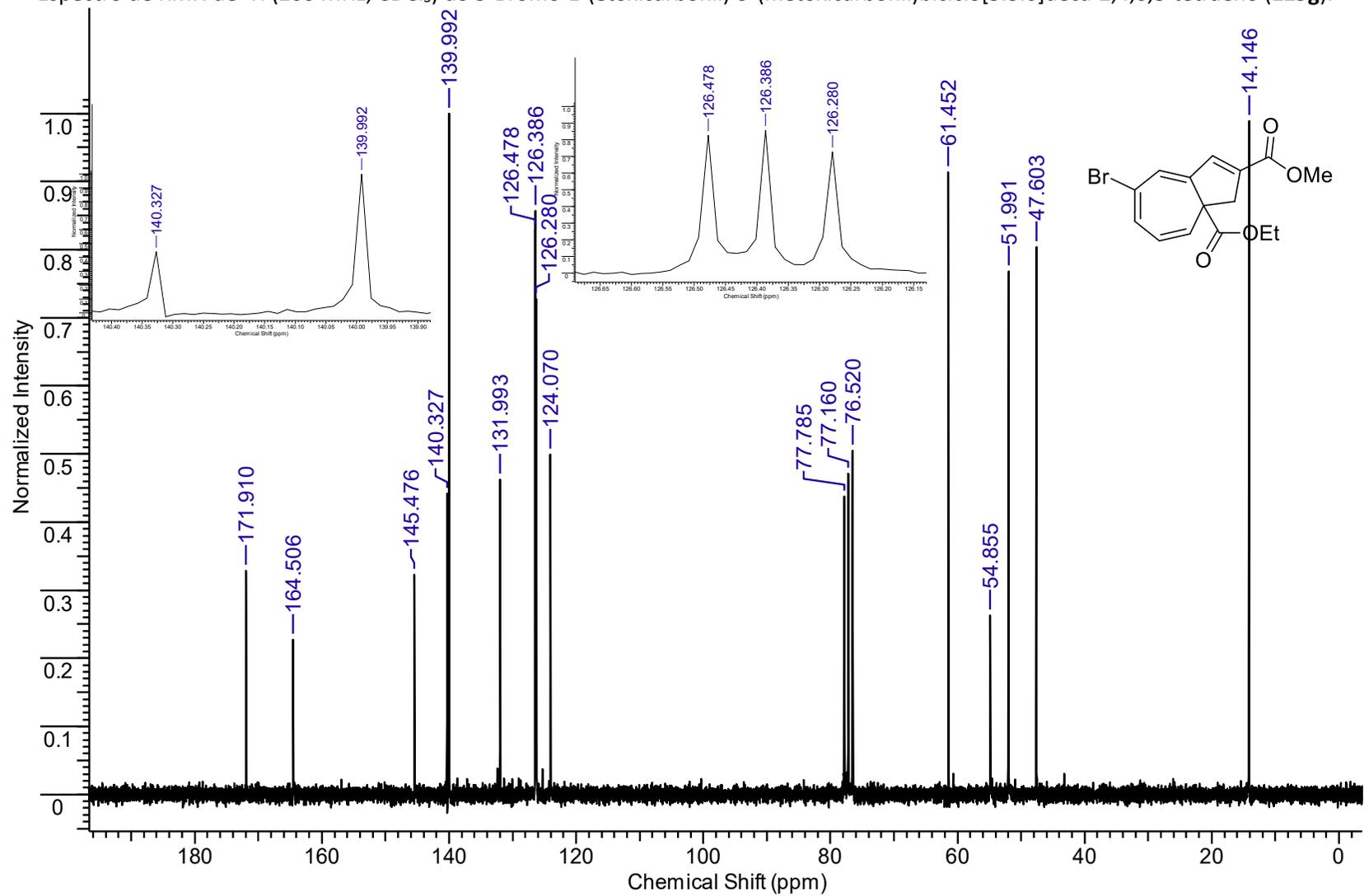
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 1-(Etoxicarbonil)-4-metil-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129d**).



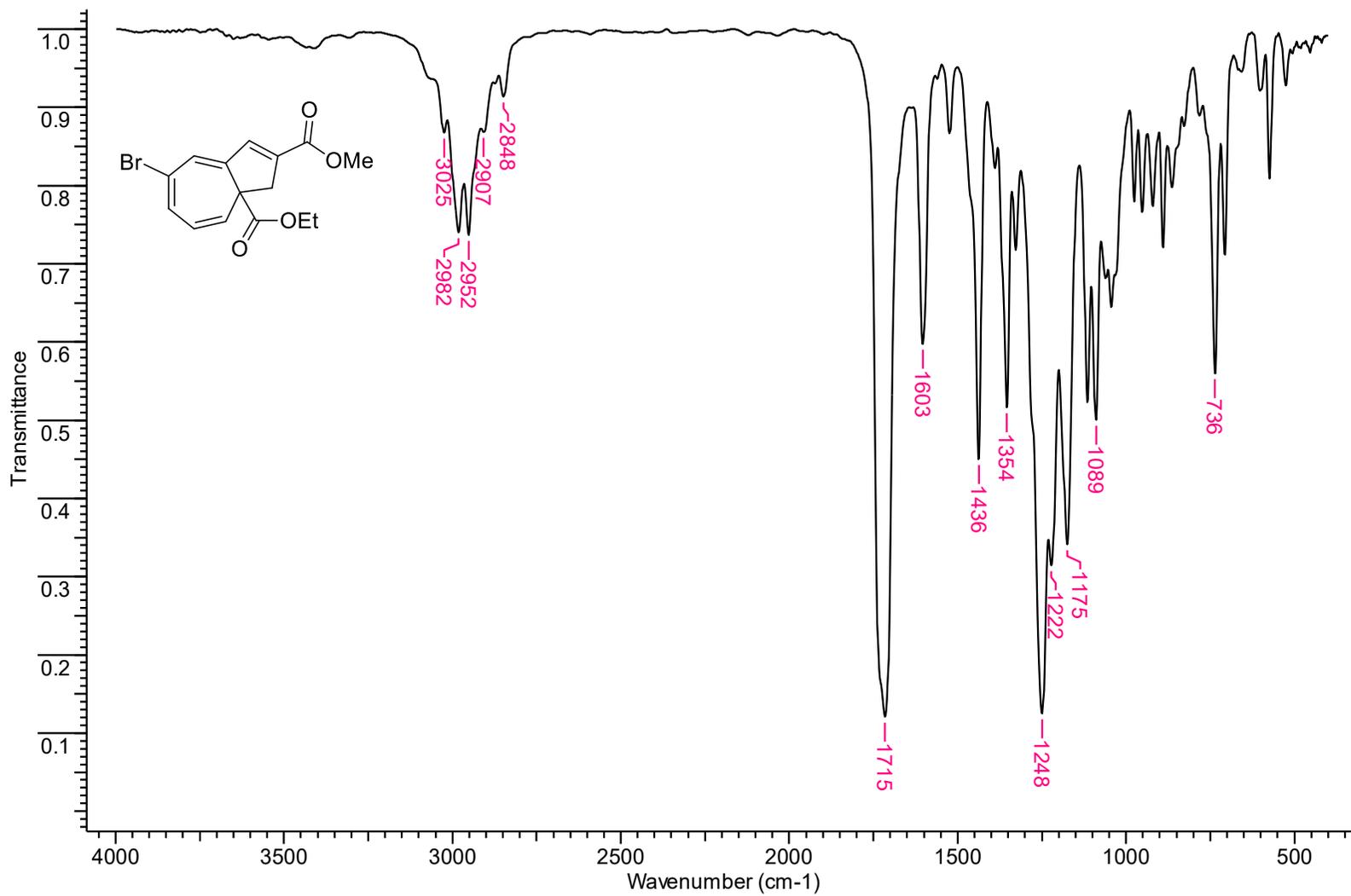
Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(Etoxicarbonil)-4-metil-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129d**).



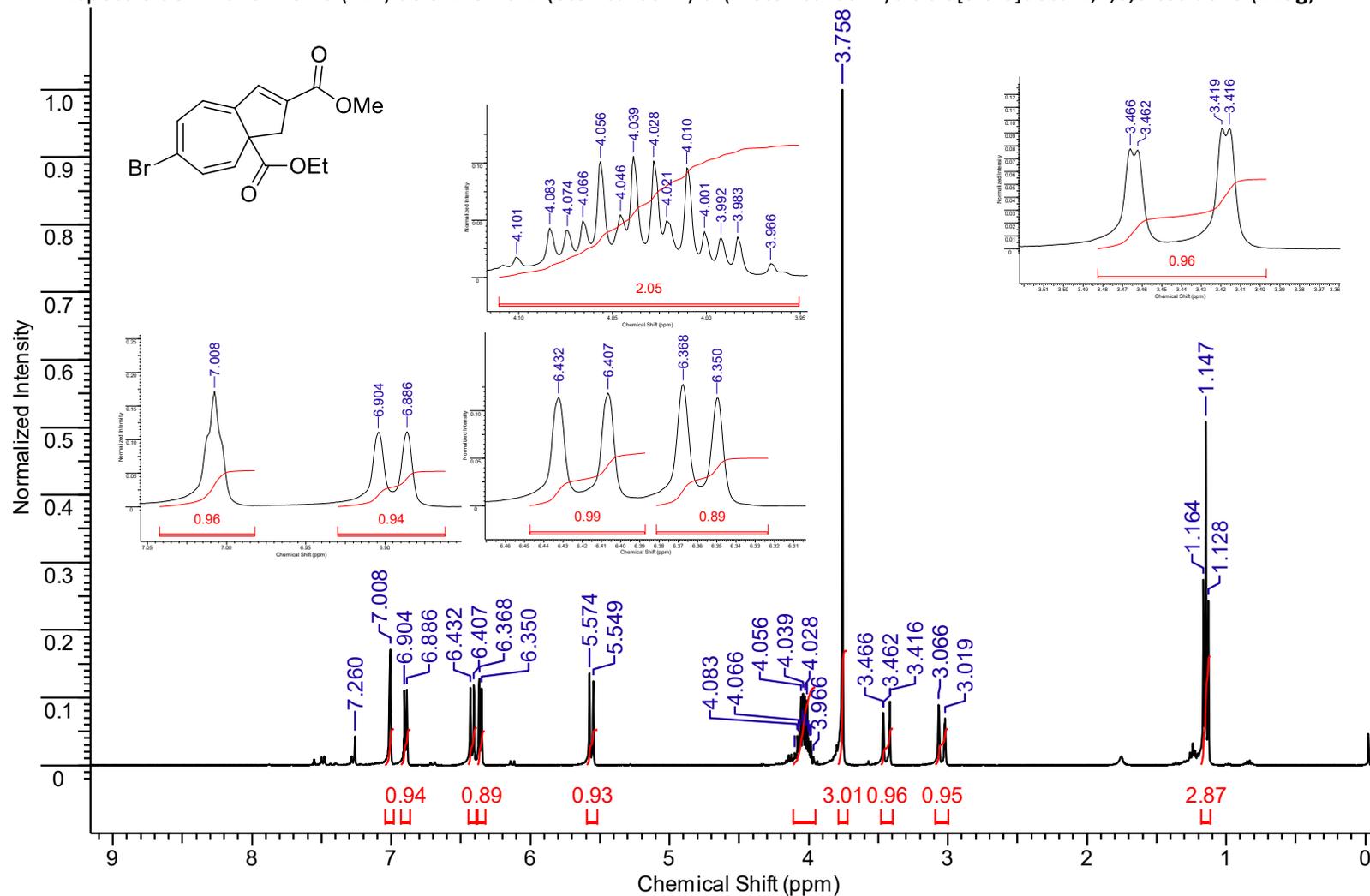
Espectro de RMN de ^{13}C (200 MHz, CDCl_3) do 5-Bromo-1-(etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129g**).



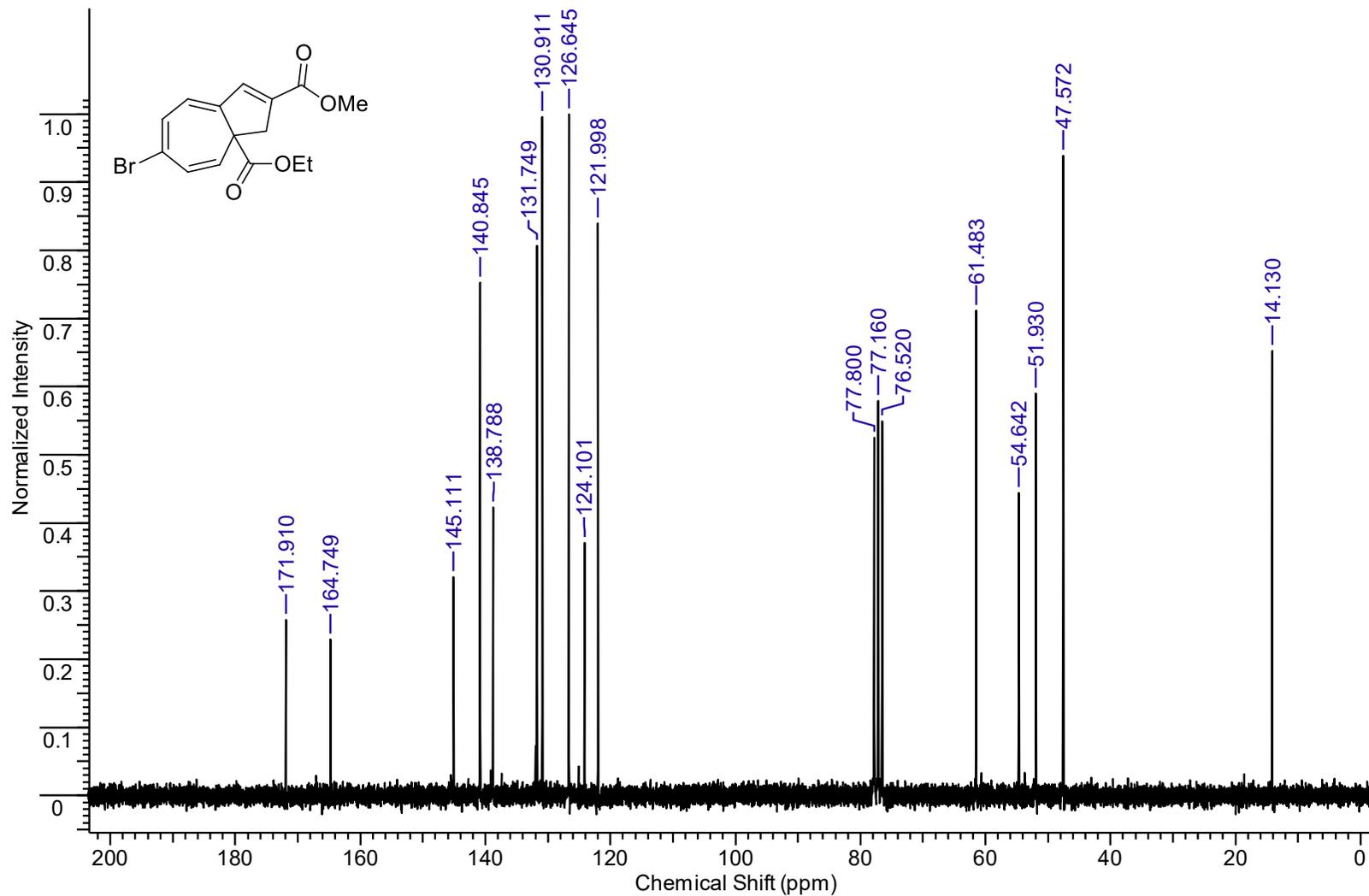
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 5-Bromo-1-(etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129g**).



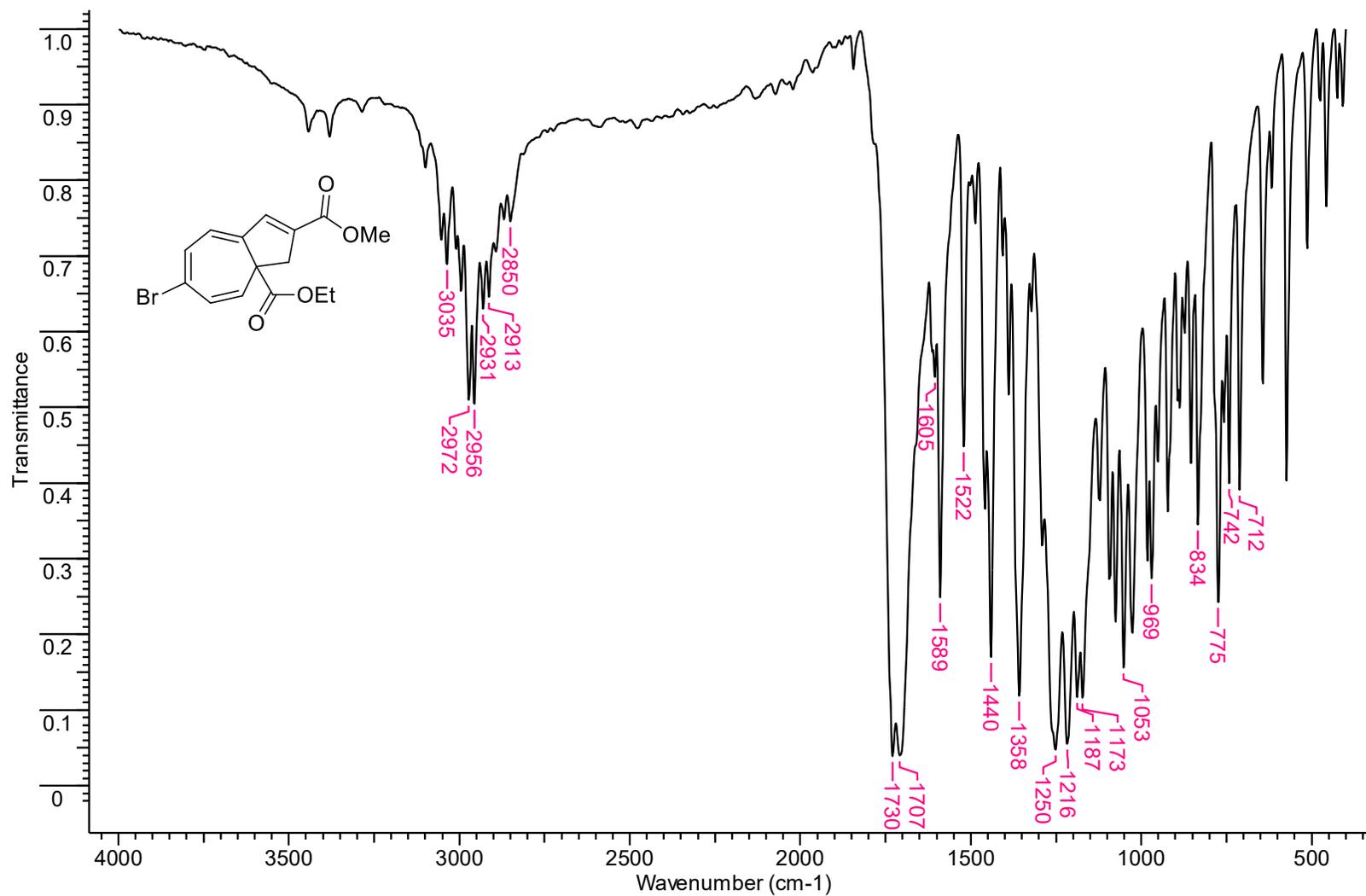
Espectro de infravermelho (KBr) do 5-Bromo-1-(etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129g**).



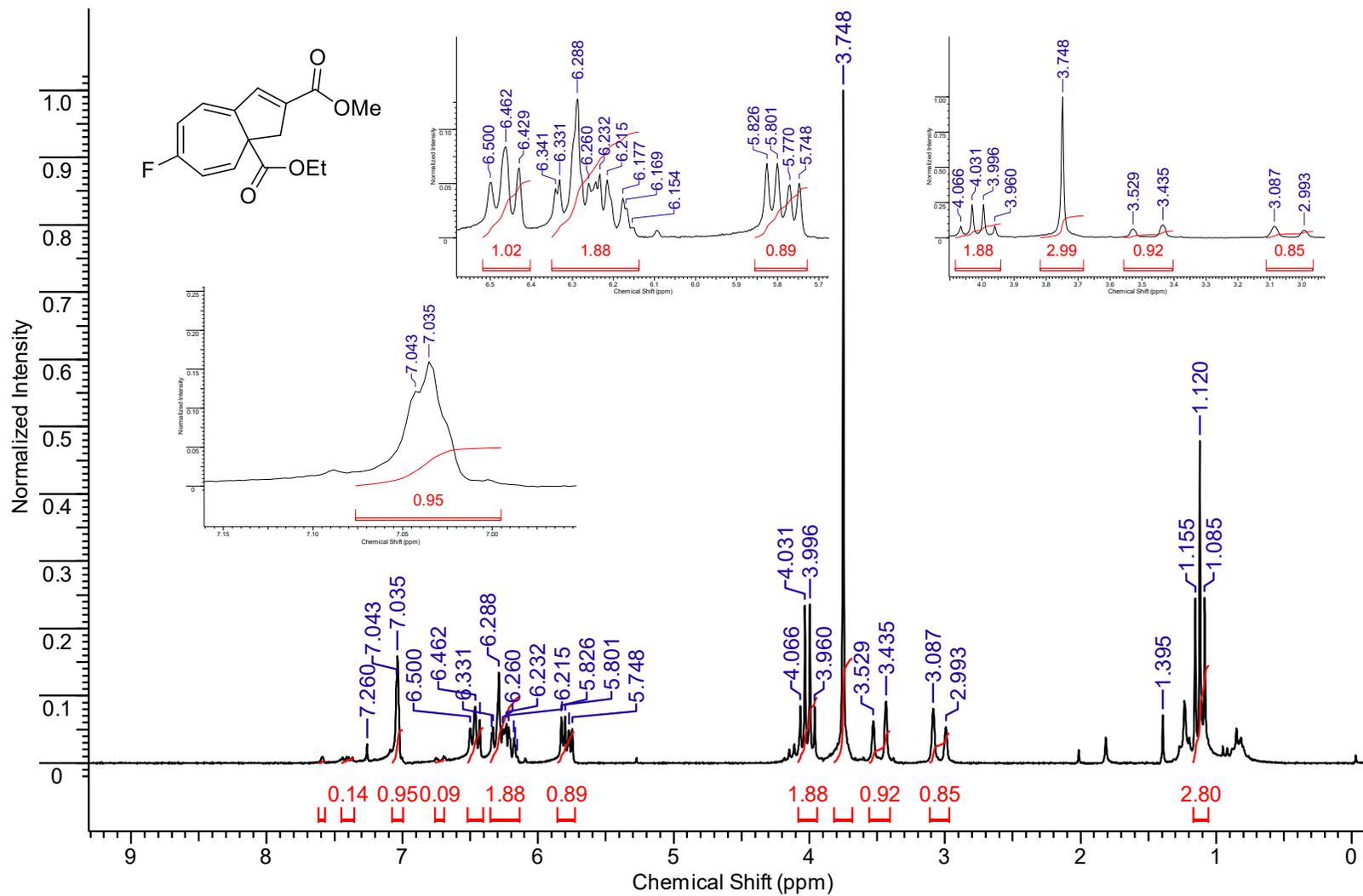
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 4-Bromo-1-(etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129h**).



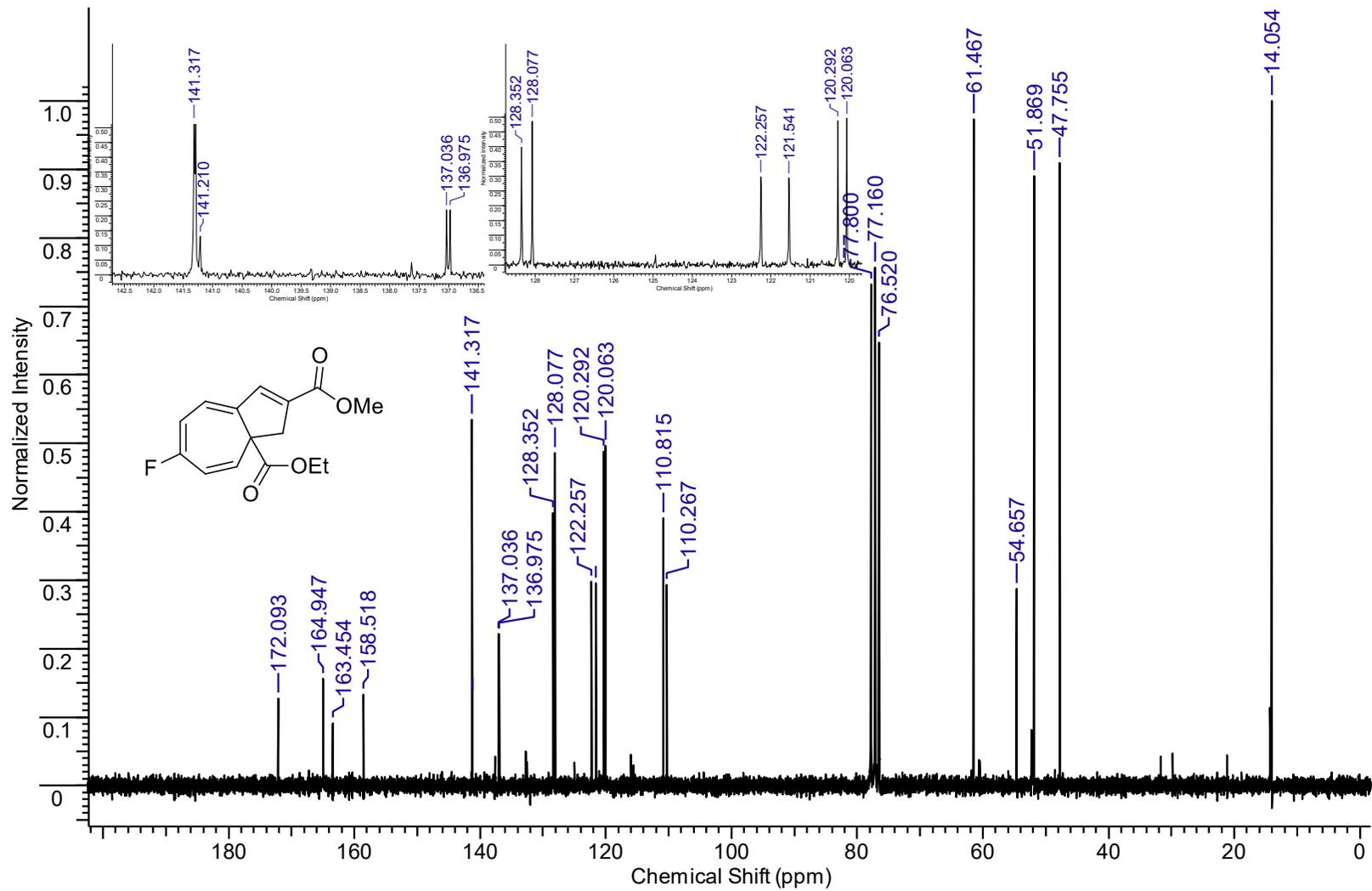
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 4-Bromo-1-(etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129h**).



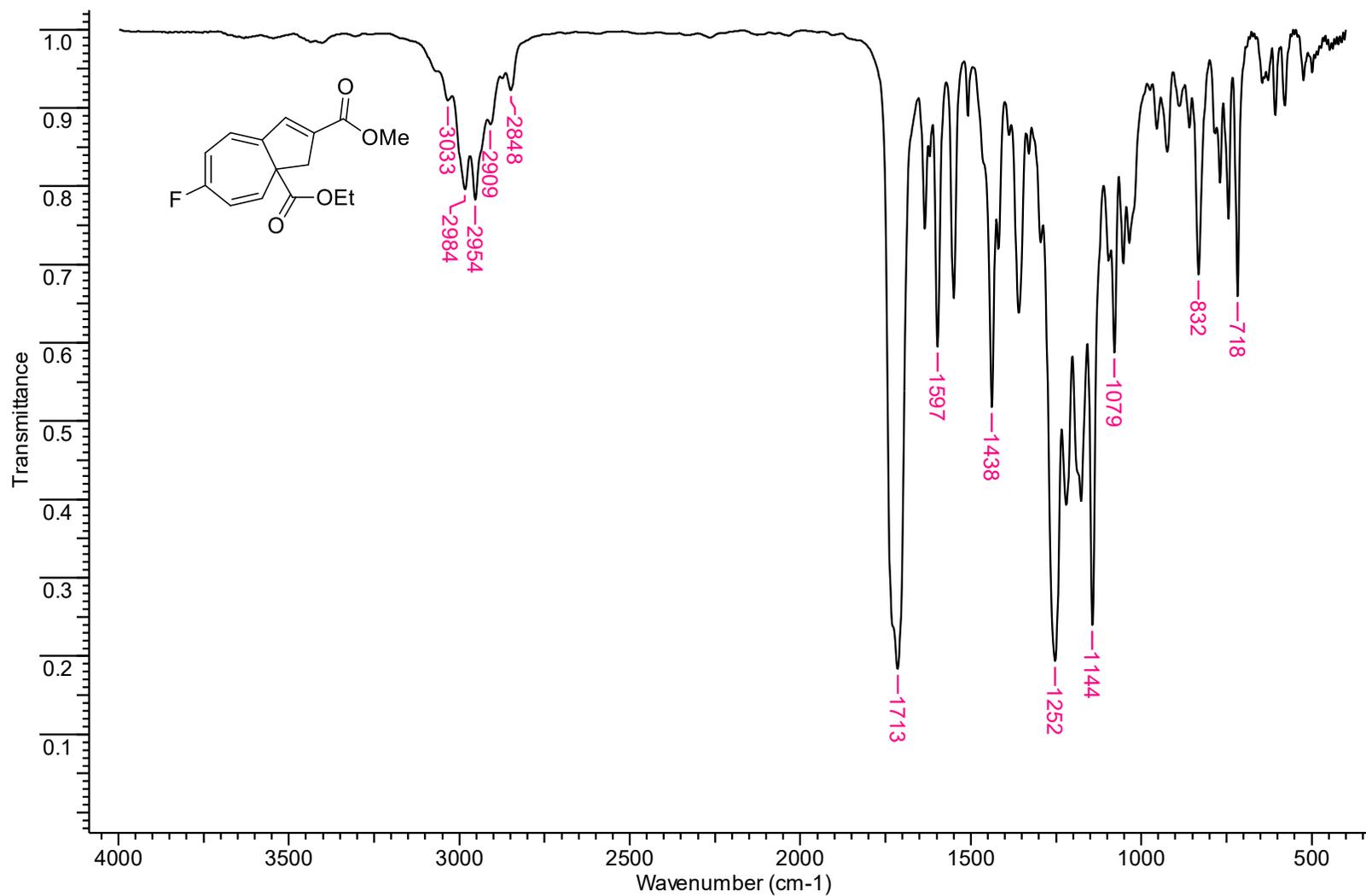
Espectro de infravermelho (KBr) do 4-Bromo-1-(etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129h**).



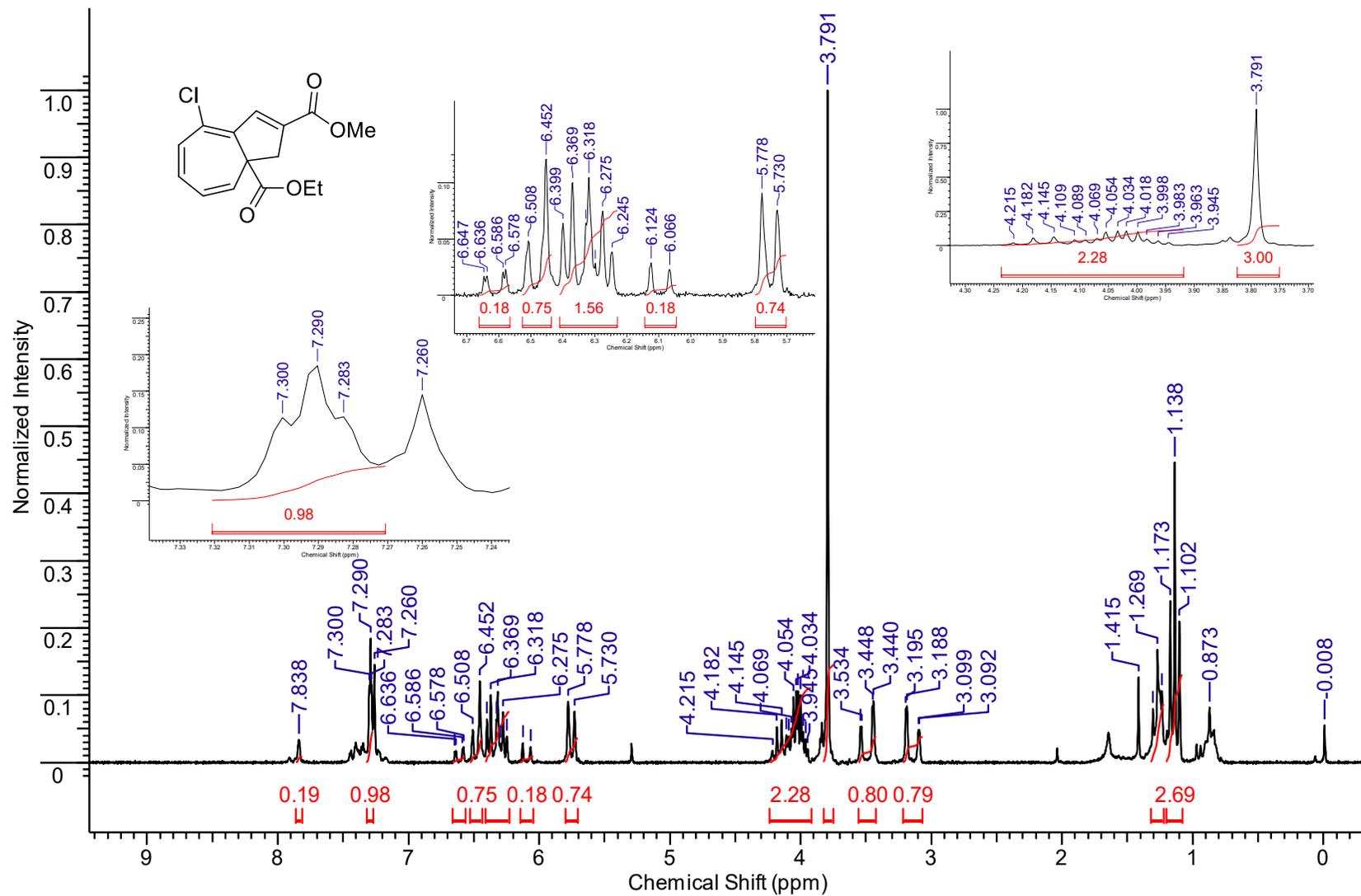
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 1-(Etoxicarbonil)-4-fluoro-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129i**).



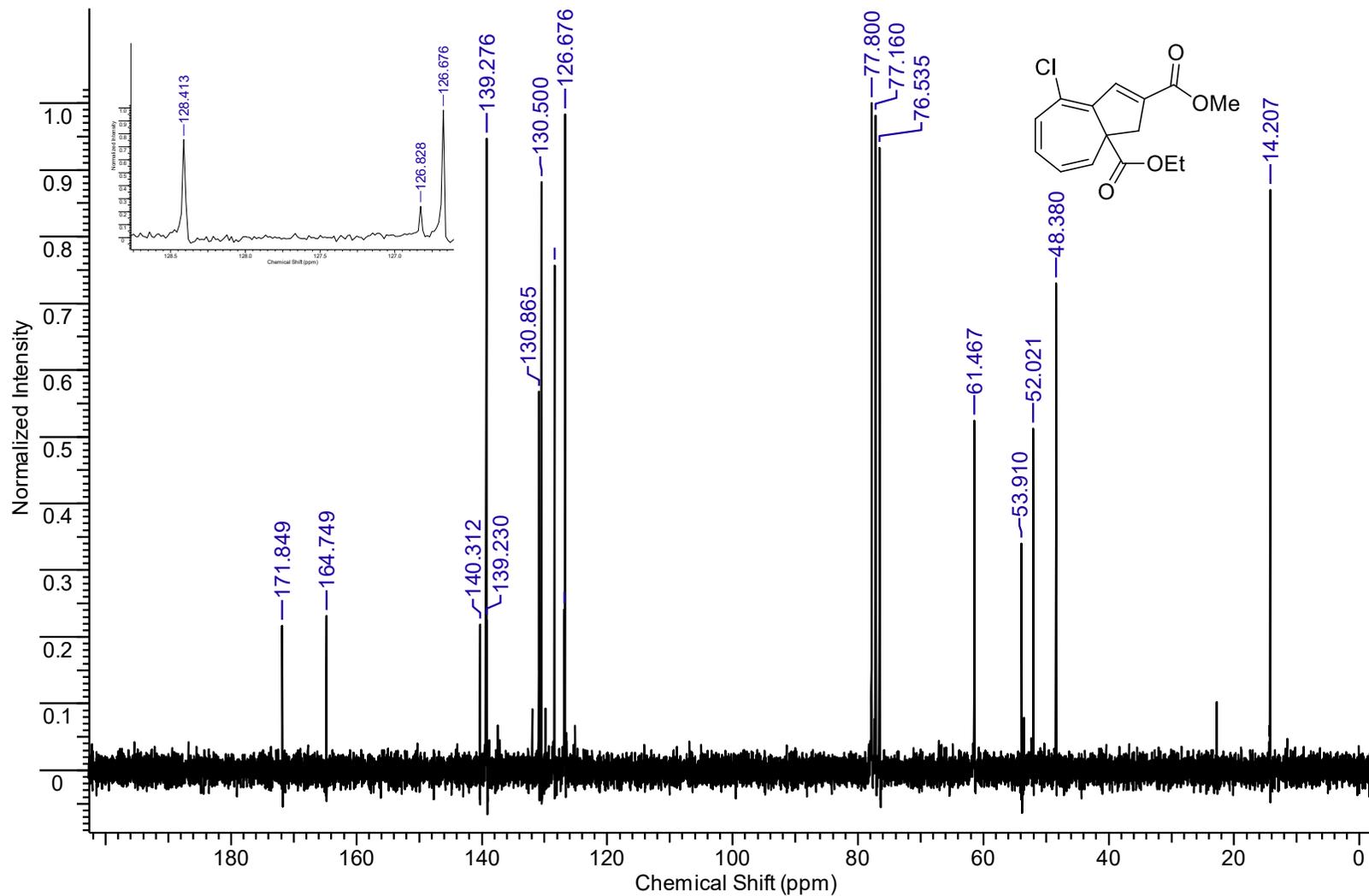
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 1-(Etoxicarbonil)-4-fluoro-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129i**).



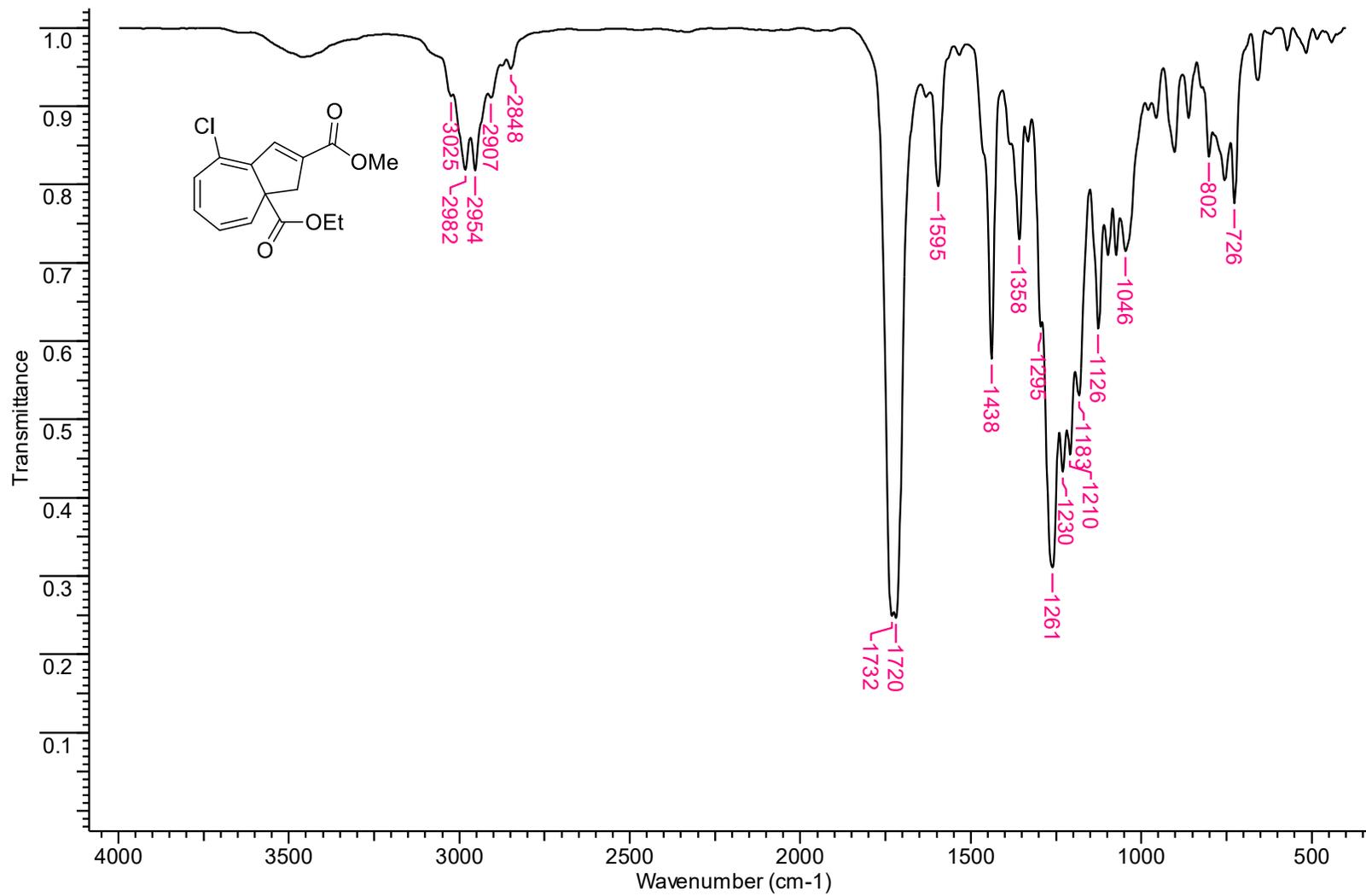
Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(Etoxicarbonil)-4-fluoro-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129i**).



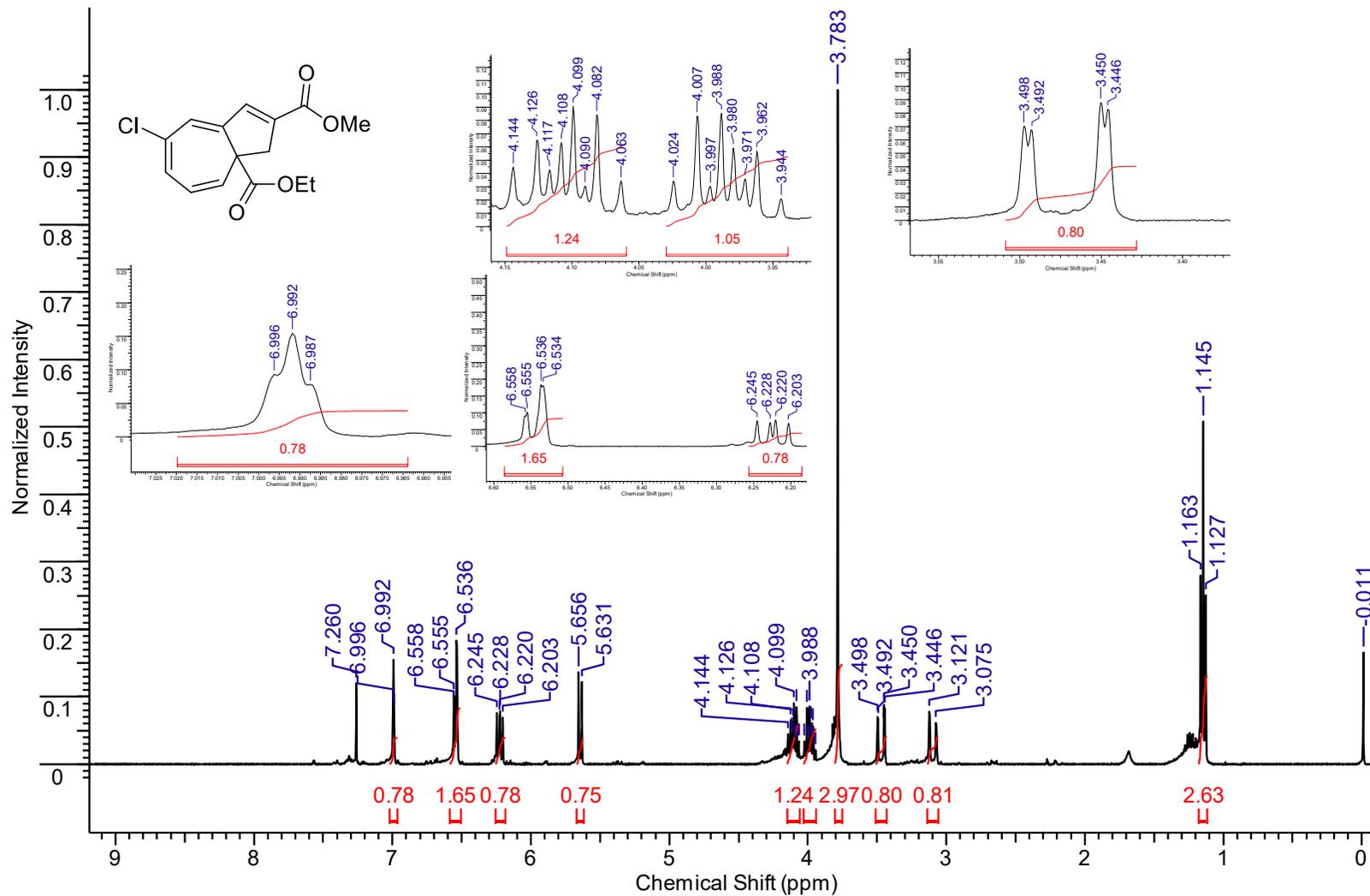
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 6-Cloro-1-(etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129j**)



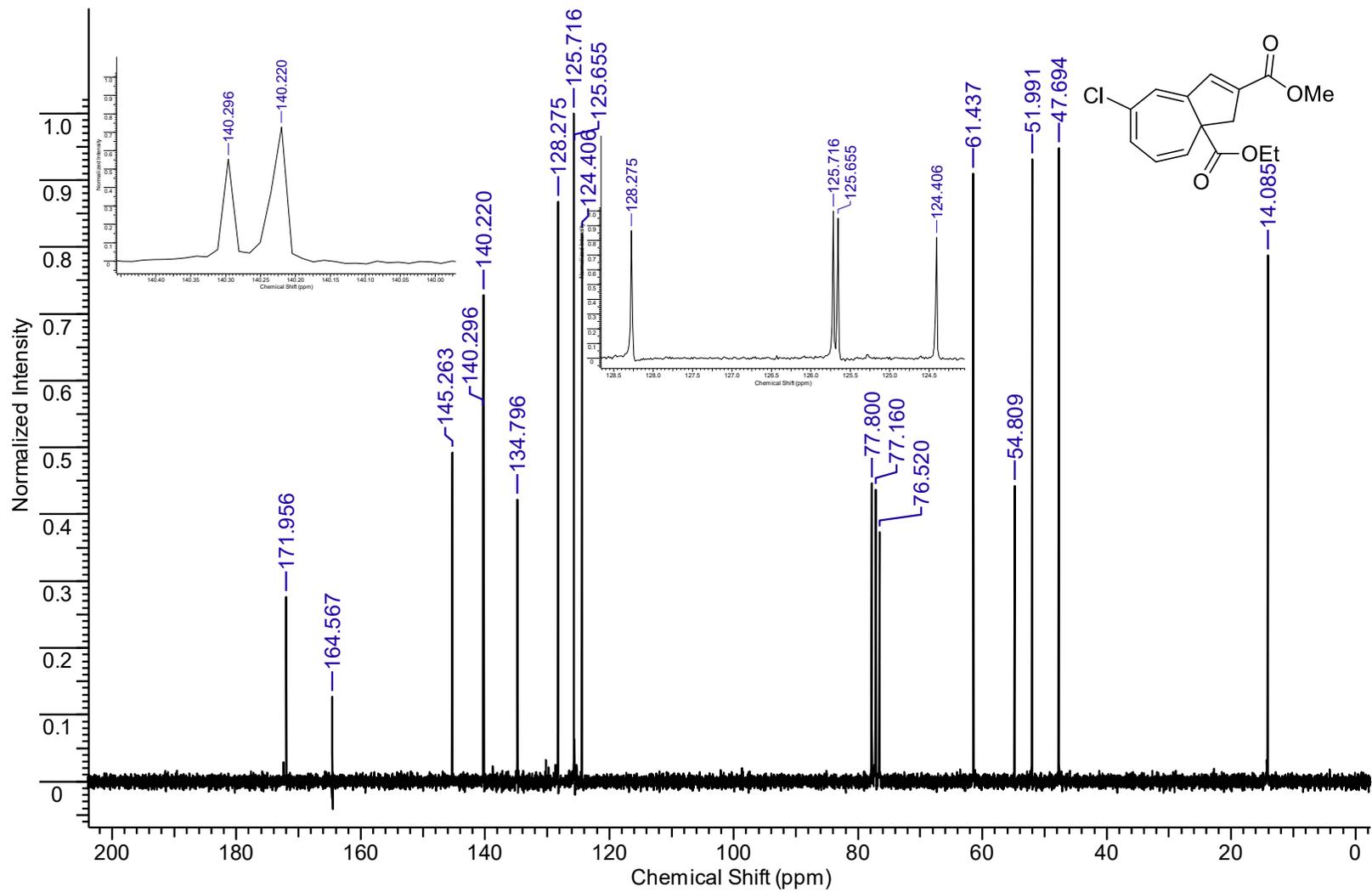
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 6-Cloro-1-(etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129j**).



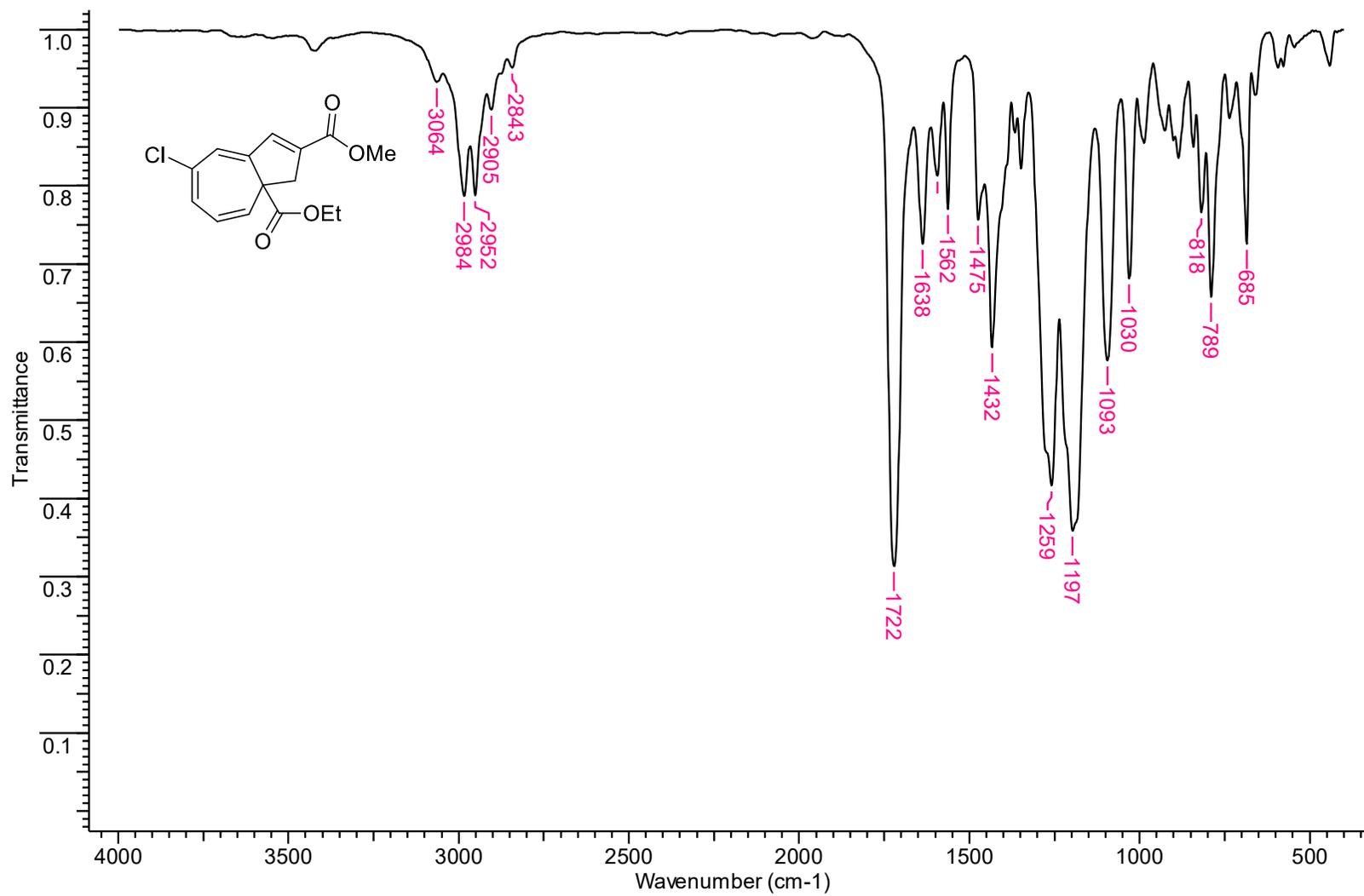
Espectro de infravermelho do 6-Cloro-1-(etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129j**).



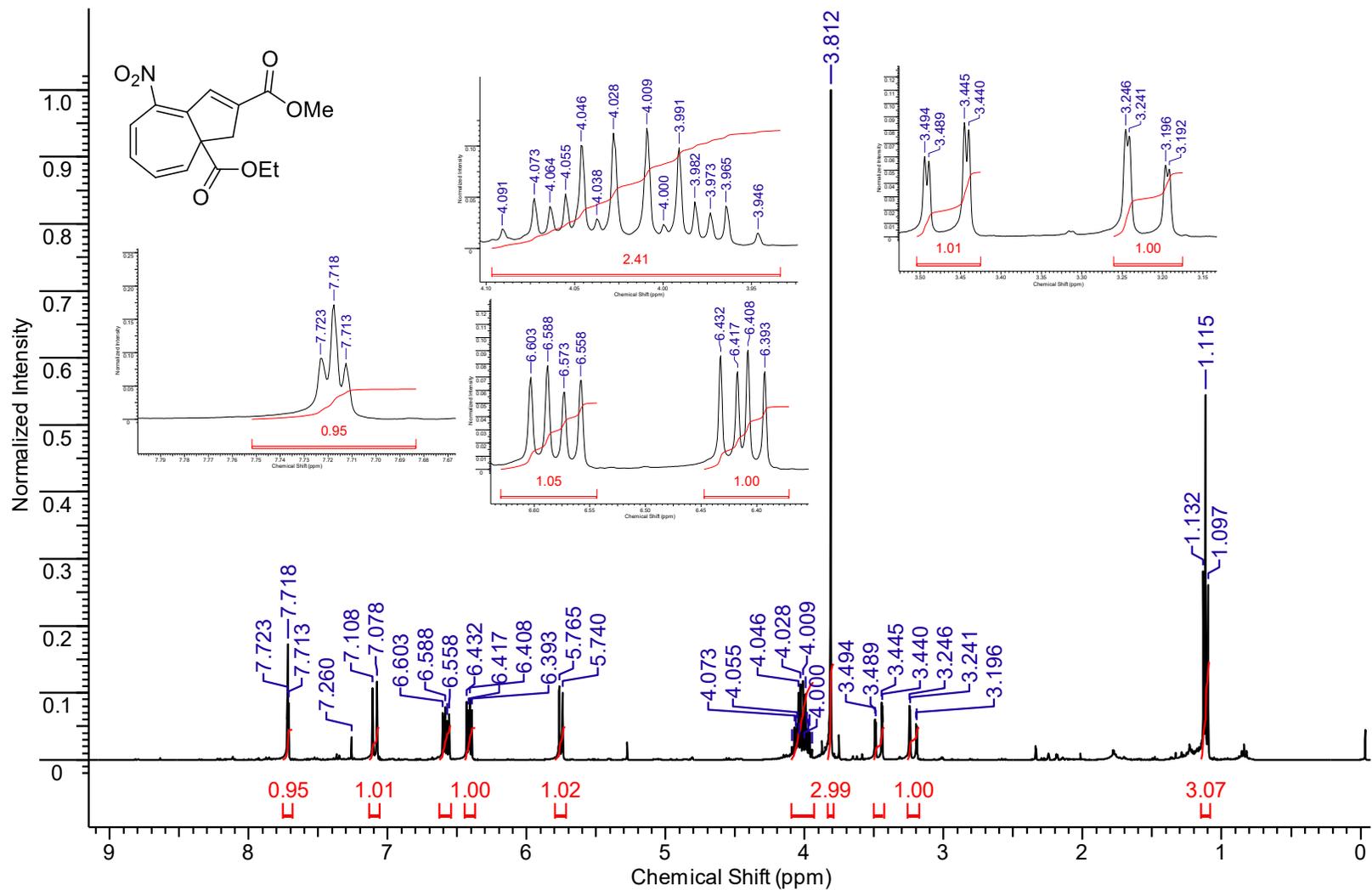
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do 5-Cloro-1-(etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129k**).



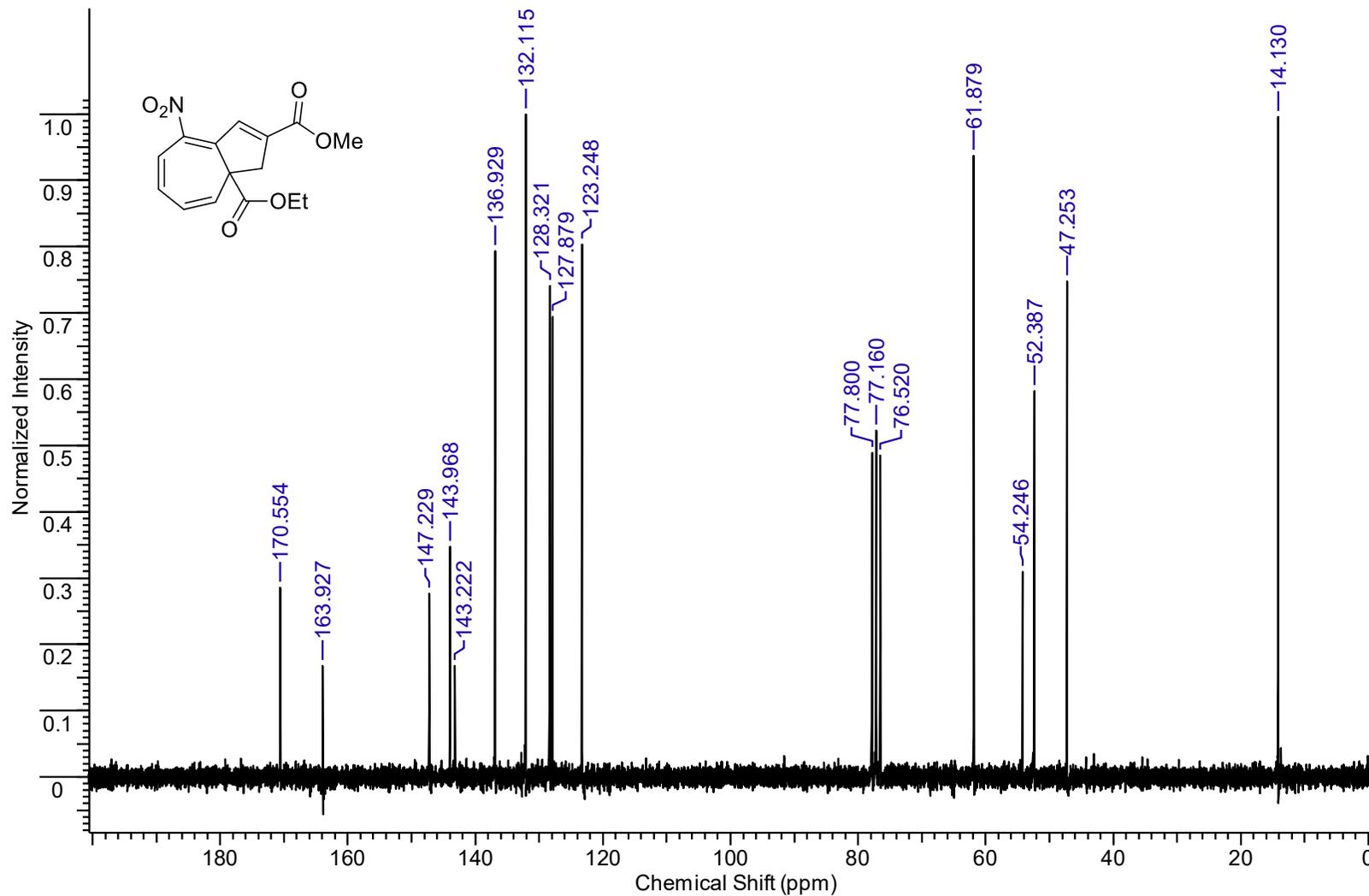
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 5-Cloro-1-(etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129k**).



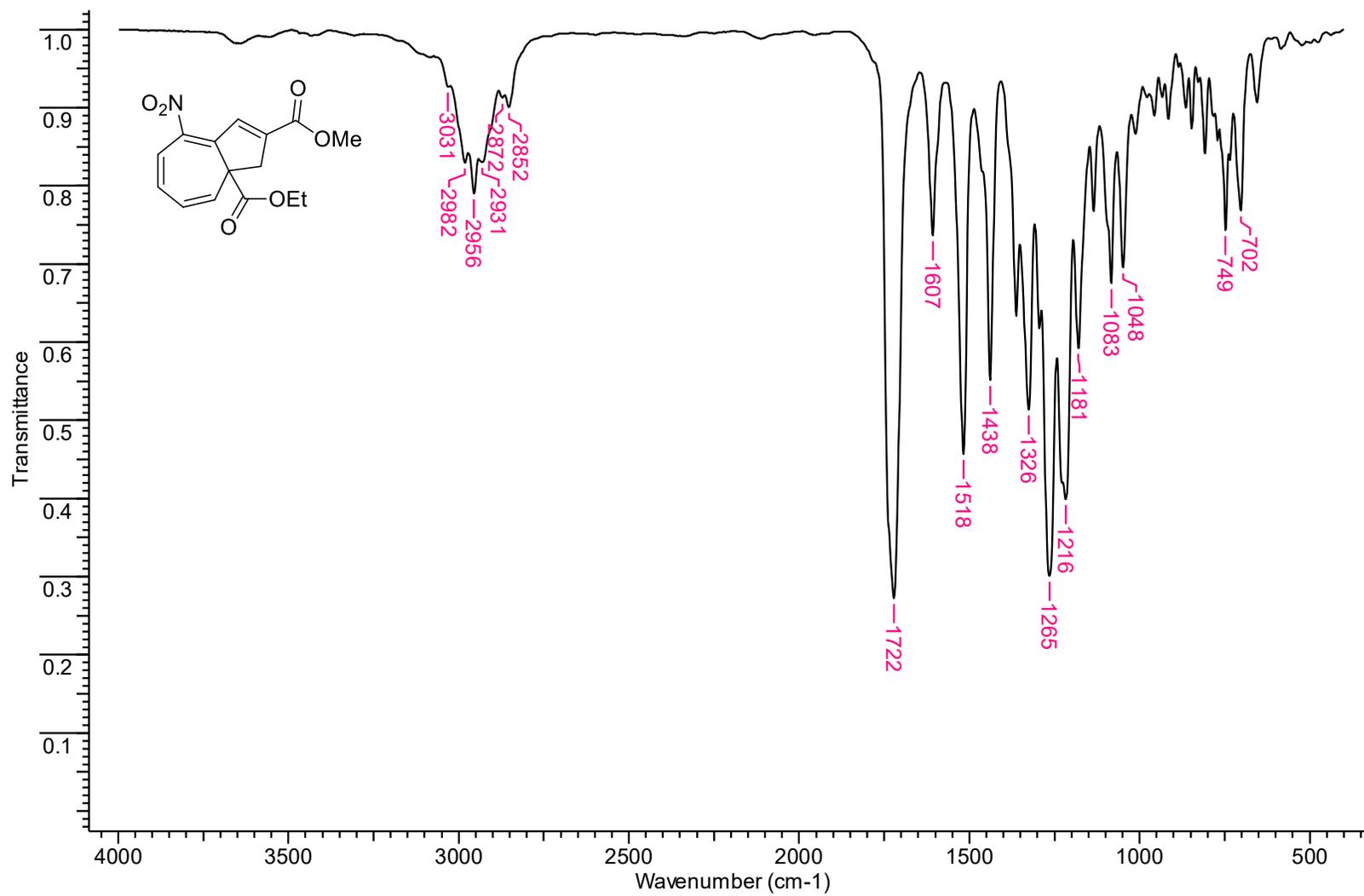
Espectro de infravermelho (KBr) do 5-Cloro-1-(etoxicarbonyl)-9-(metoxicarbonyl)biciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129k**).



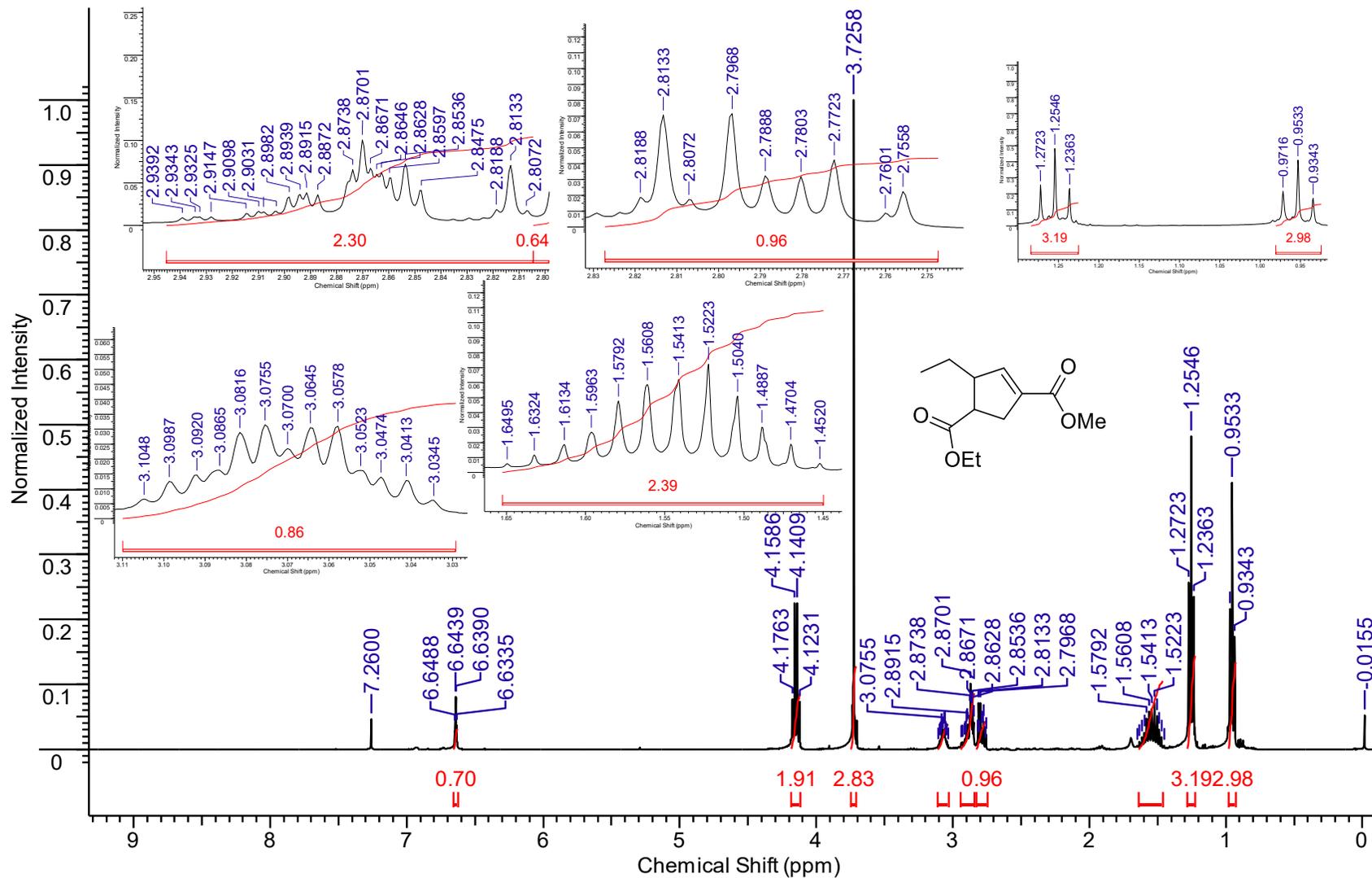
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 1-(Etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)-6-nitrobiciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**1291**).



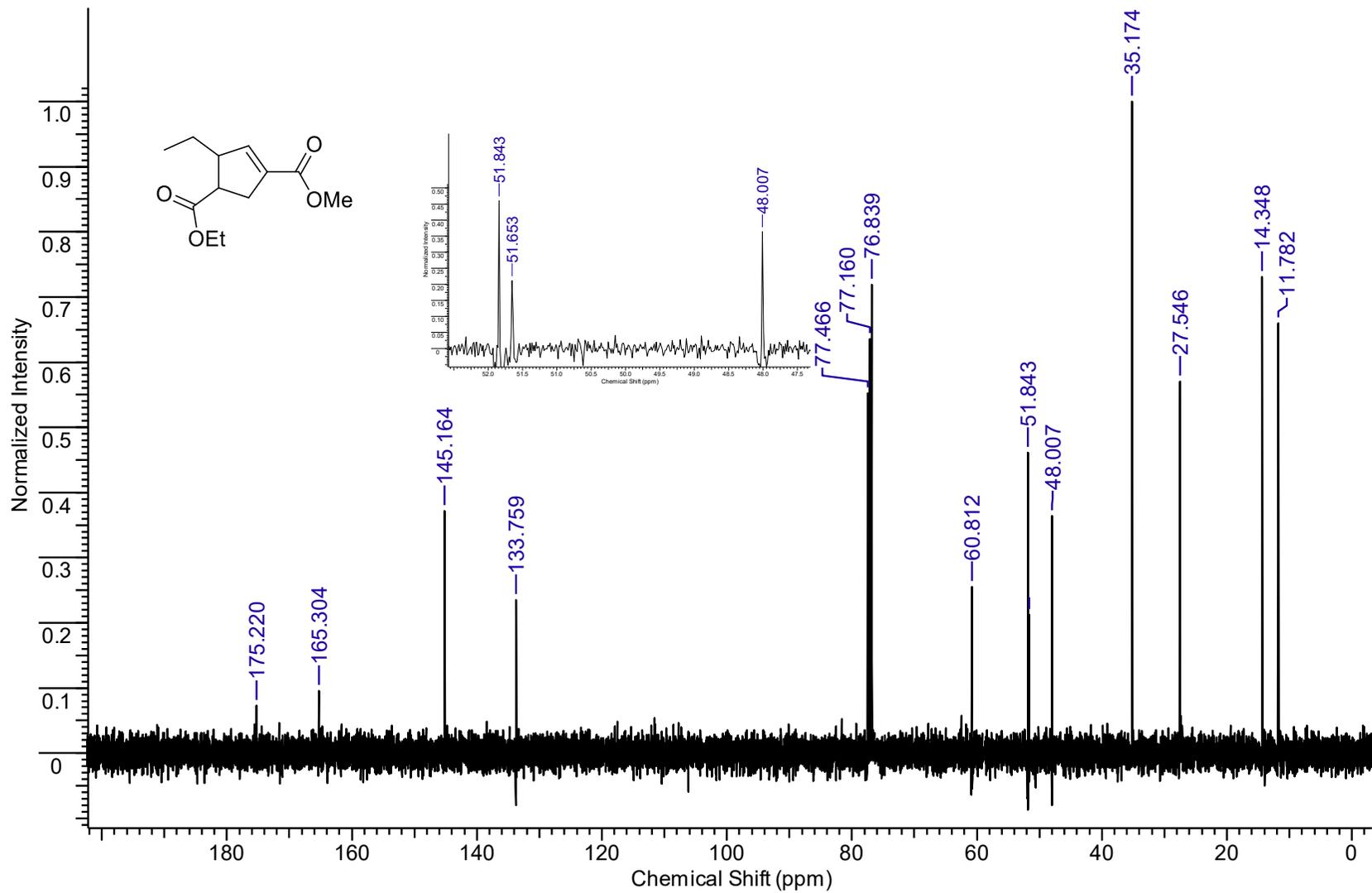
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 1-(Etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)-6-nitrobiciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129I**).



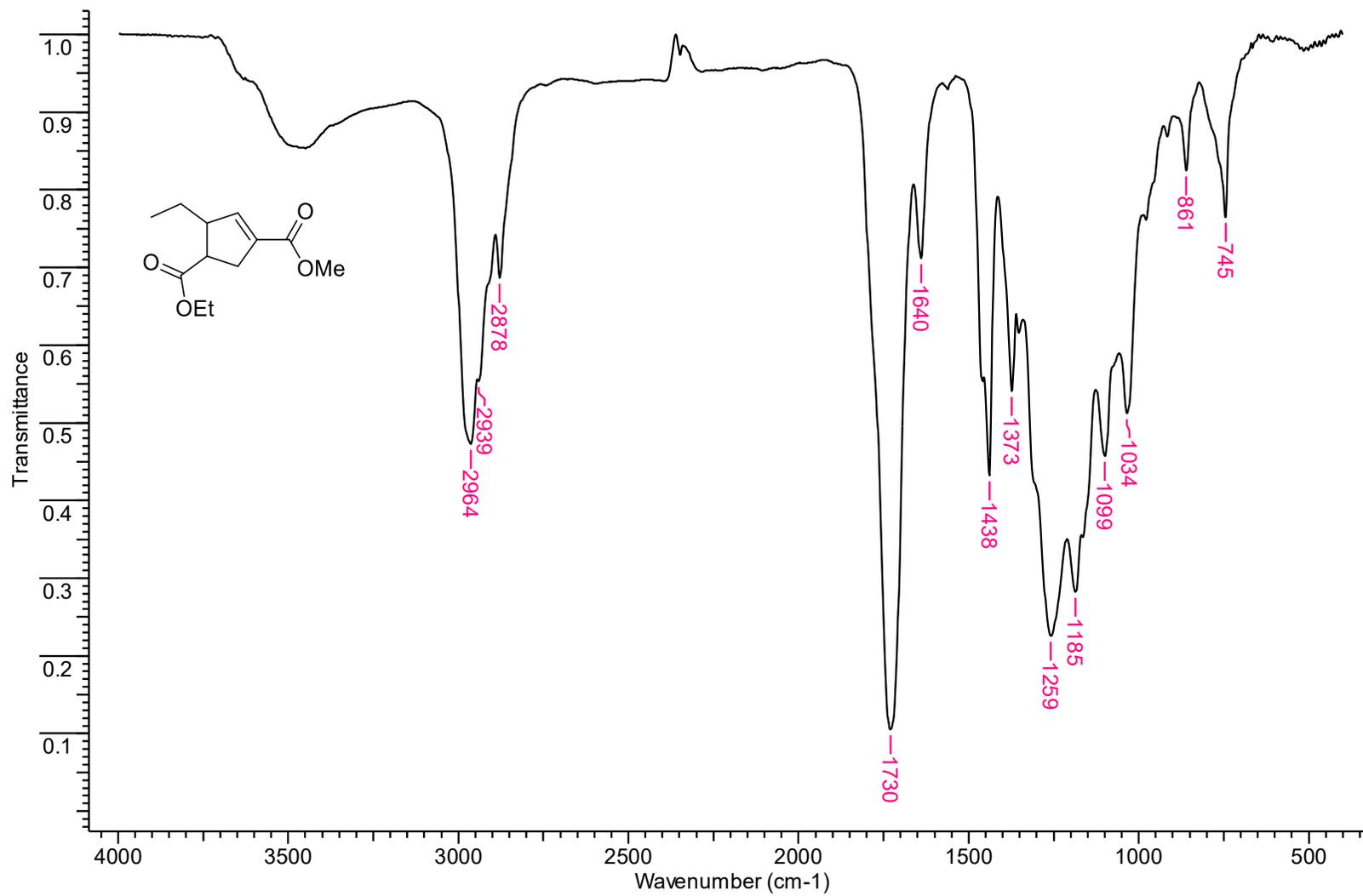
Espectro de infravermelho (KBr) do 1-(Etoxicarbonil)-9-(metoxicarbonil)-6-nitrobiciclo[5.3.0]deca-2,4,6,8-tetraeno (**129I**).



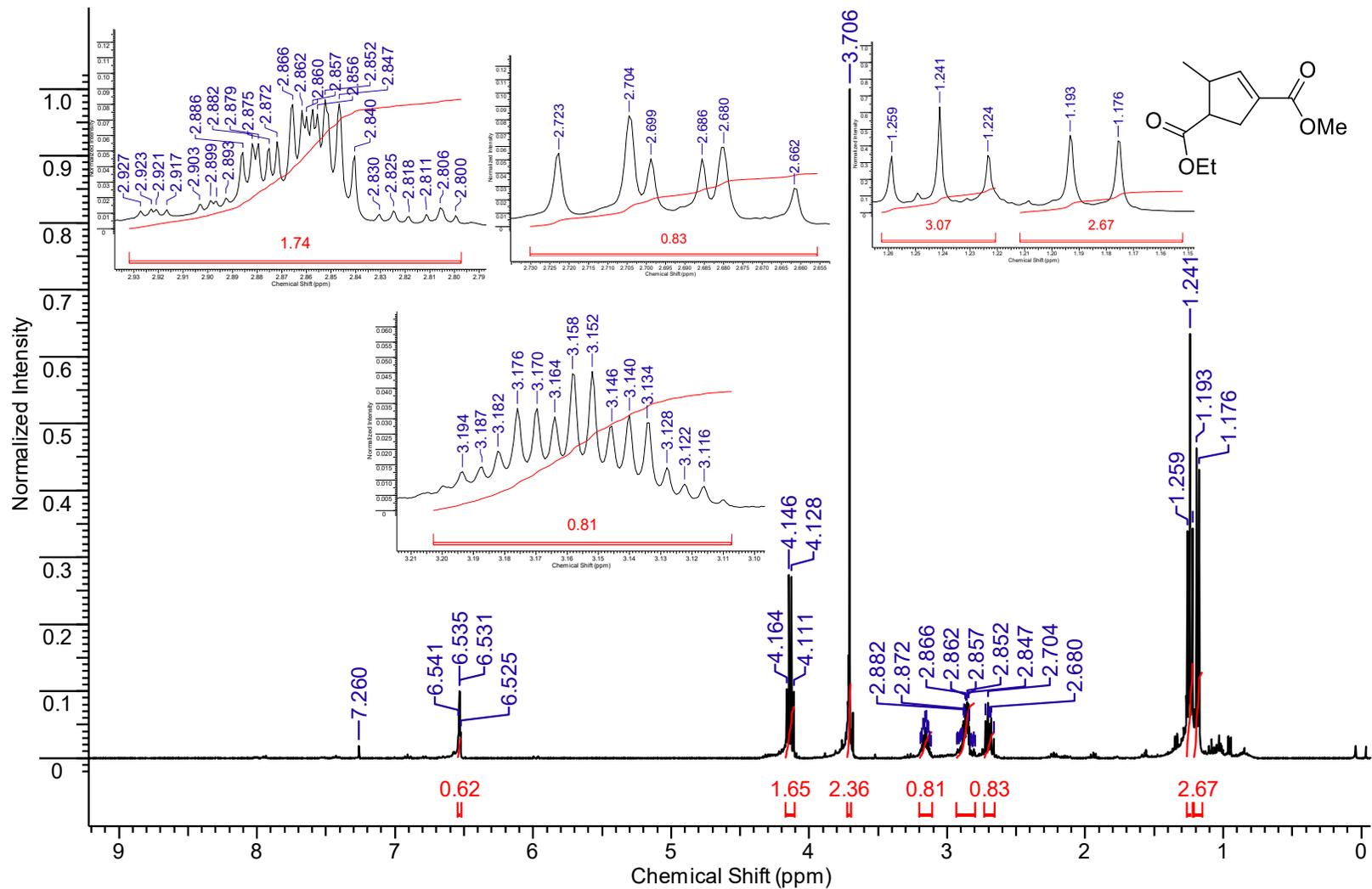
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 3-Etil-4-(etoxicarbonil)-ciclopenteno-1-carboxilato de metila (**130a**).



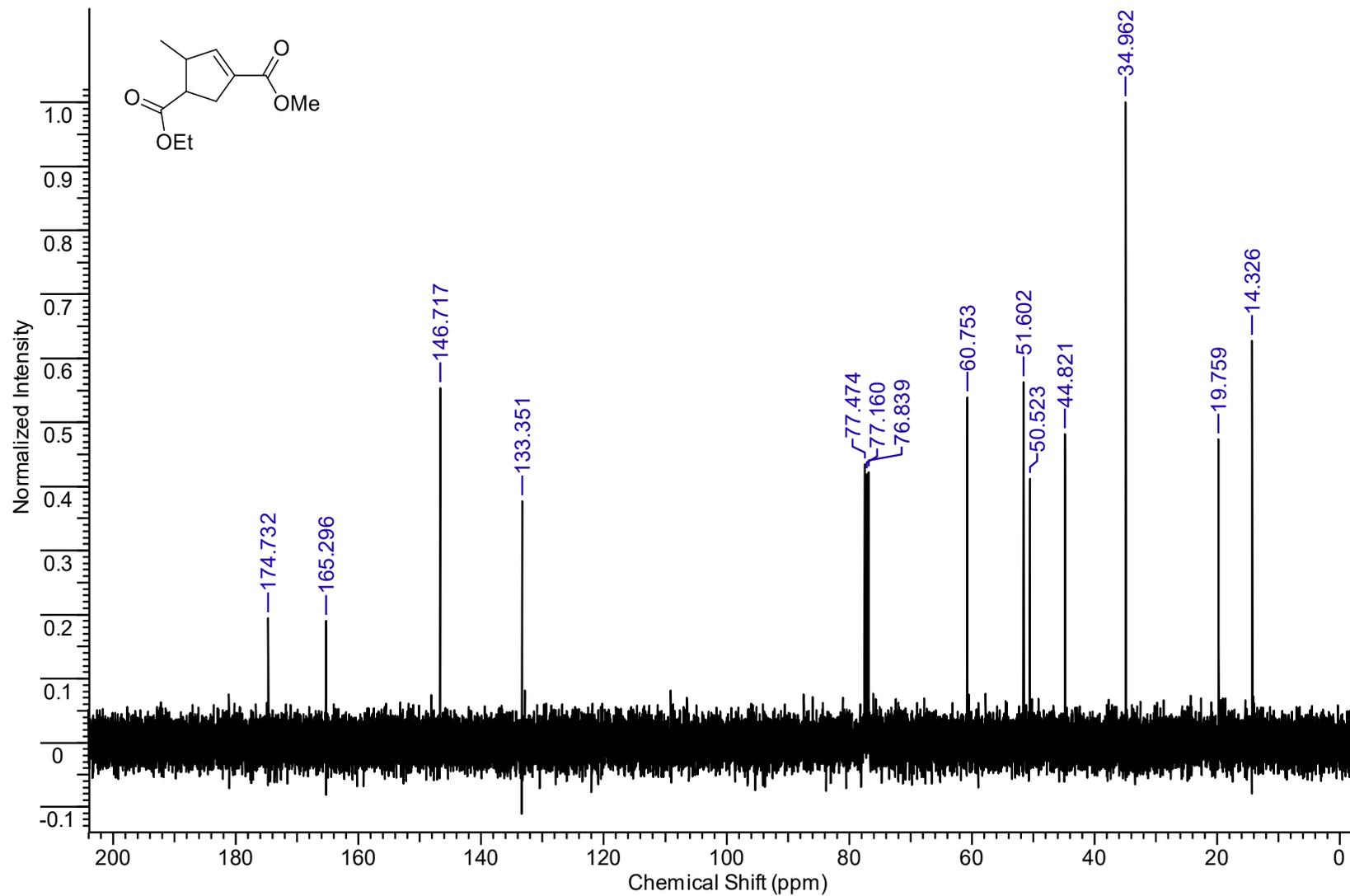
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do 3-Etil-4-(etoxicarbonil)-ciclopenteno-1-carboxilato de metila (**130a**).



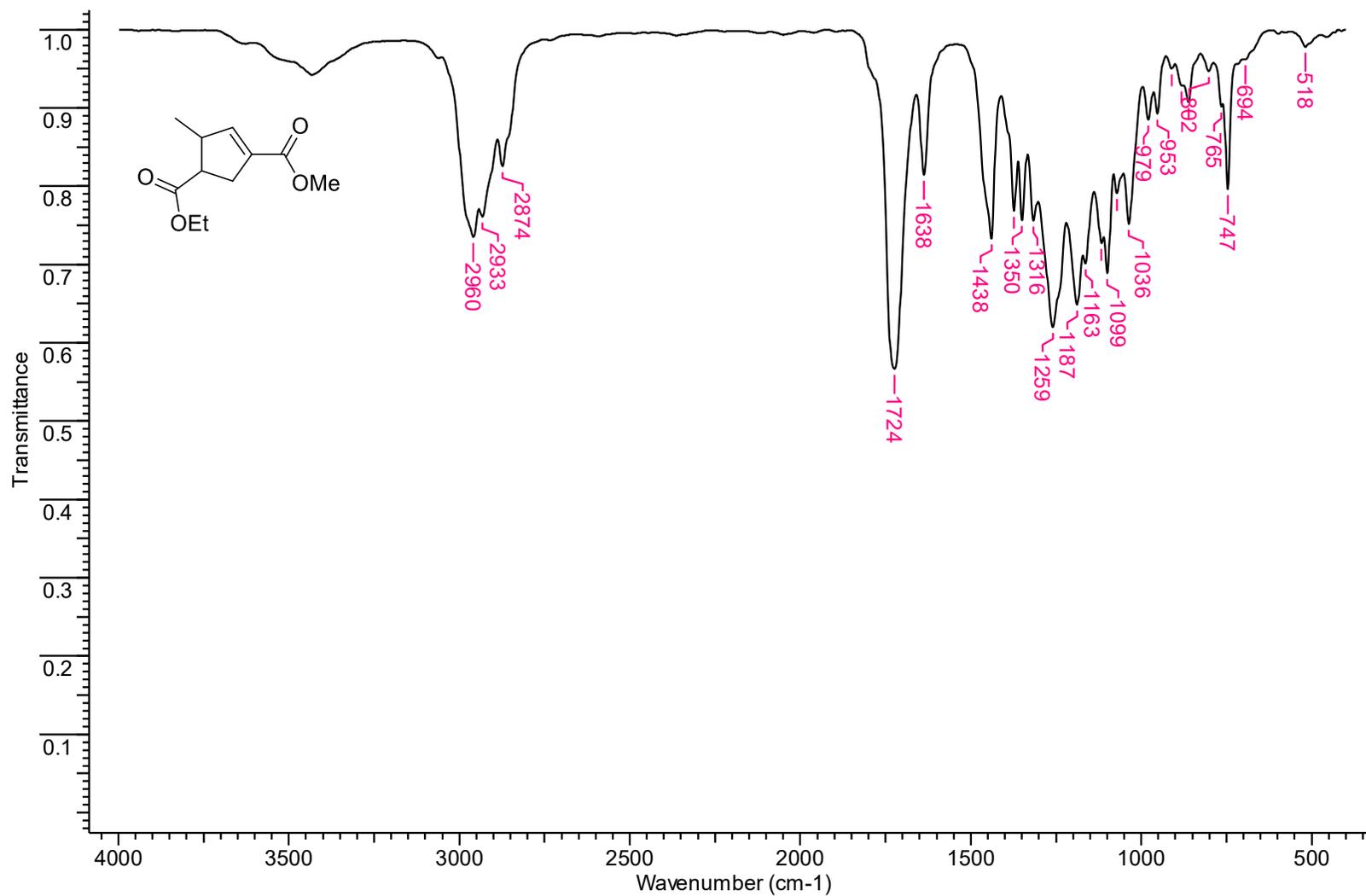
Espectro de infravermelho (KBr) do 3-Etil-4-(etoxicarbonil)-ciclopenteno-1-carboxilato de metila (**130a**).



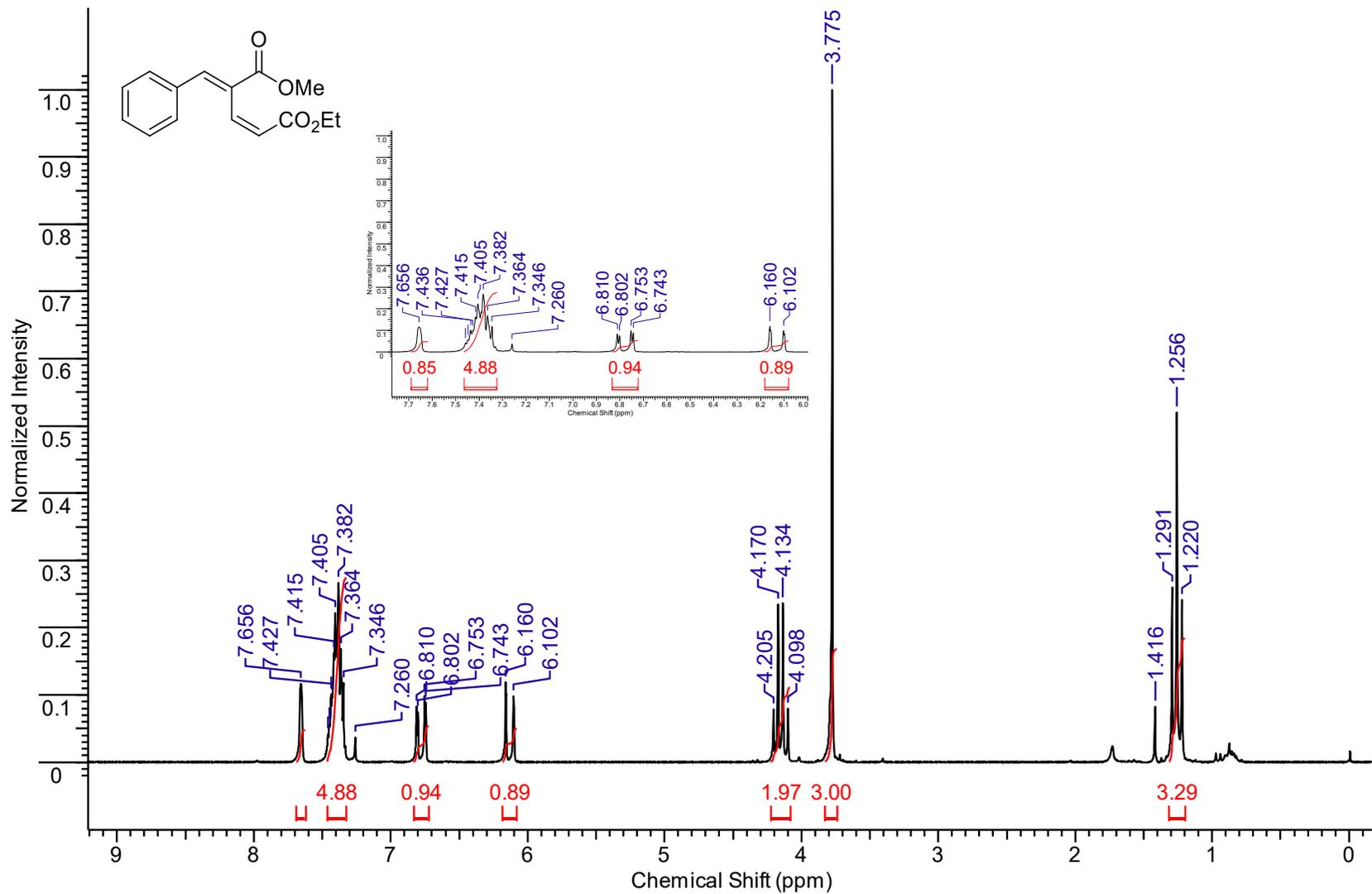
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do 4-(Etoxicarbonyl)-3-metilciclopenteno-1-carboxilato de metila (**130b**).



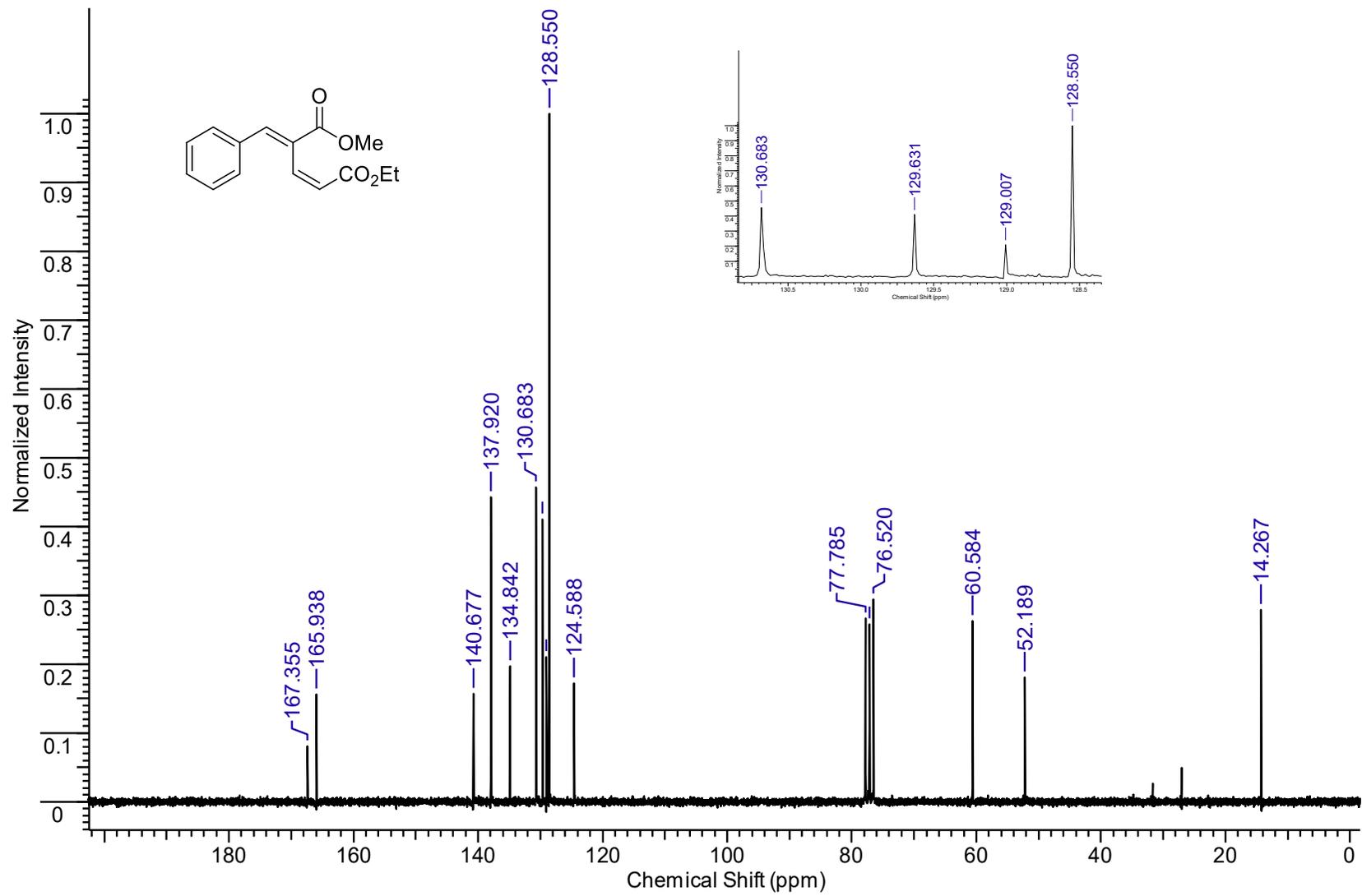
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do 4-(Etoxicarbonil)-3-metilciclopenteno-1-carboxilato de metila (**130b**).



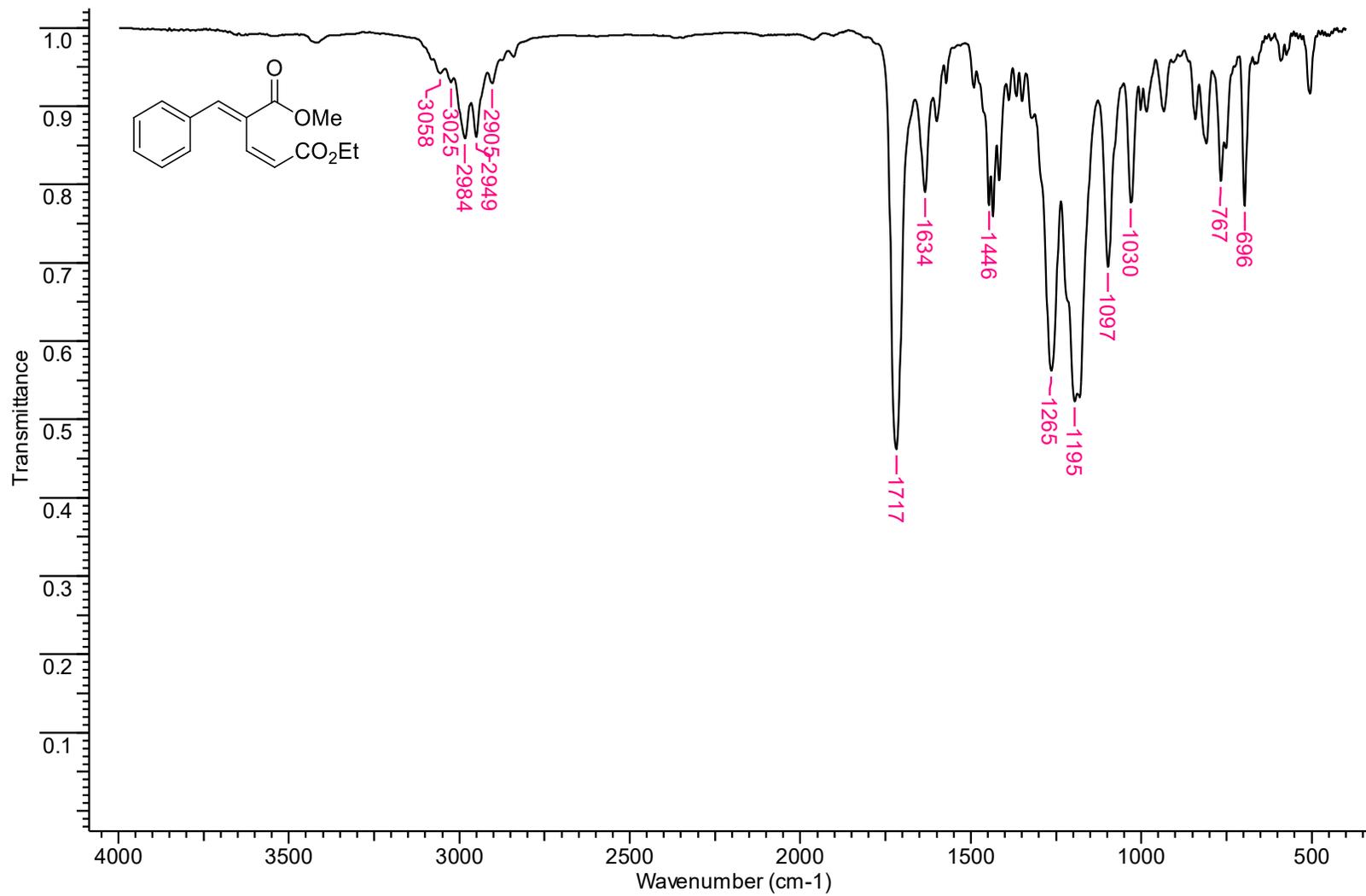
Espectro de infravermelho (KBr) do 4-(Etoxicarbonil)-3-metilciclopenteno-1-carboxilato de metila (**130b**).



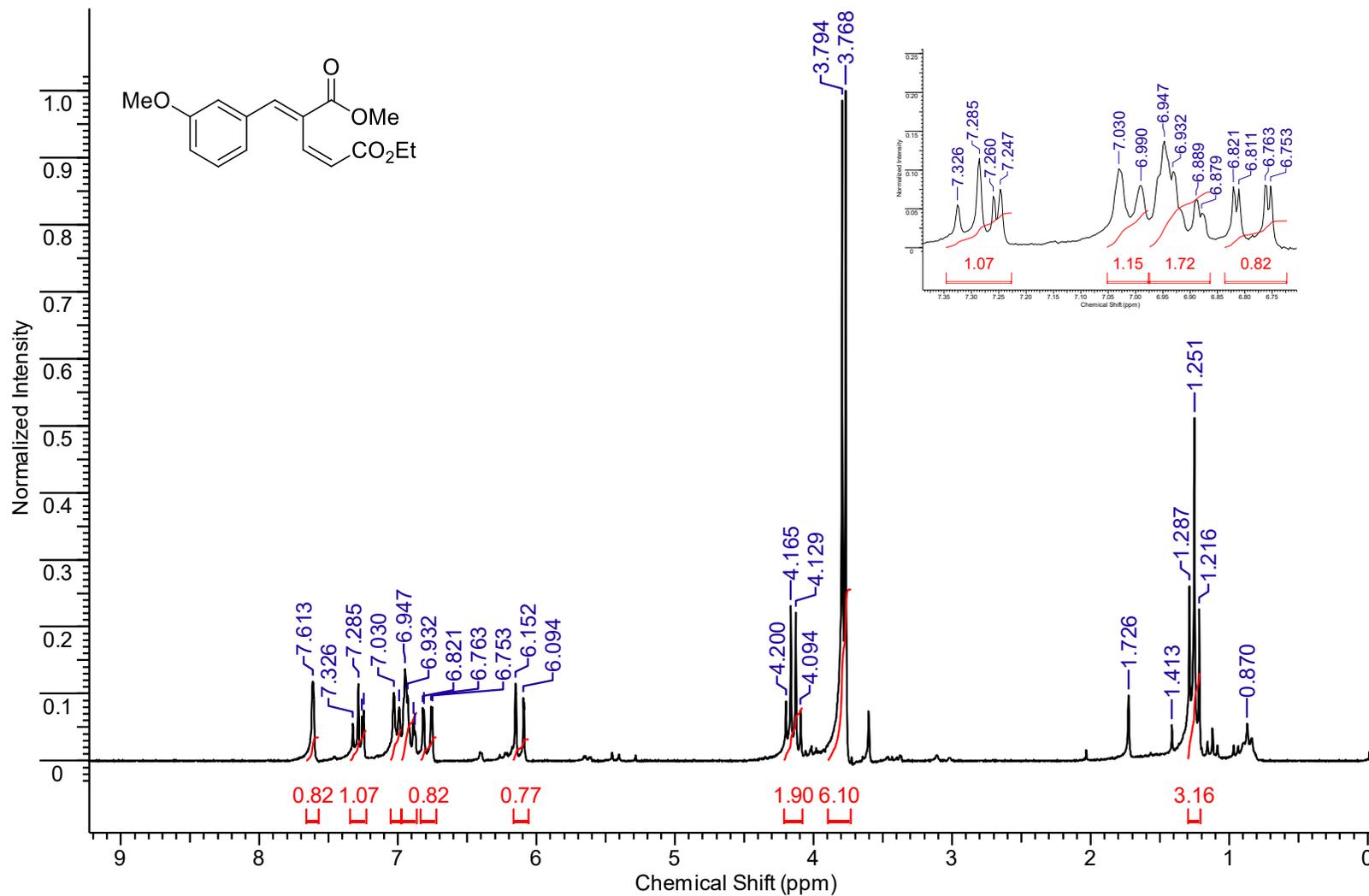
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (2Z,4E)-5-Fenil-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131a-cis**).



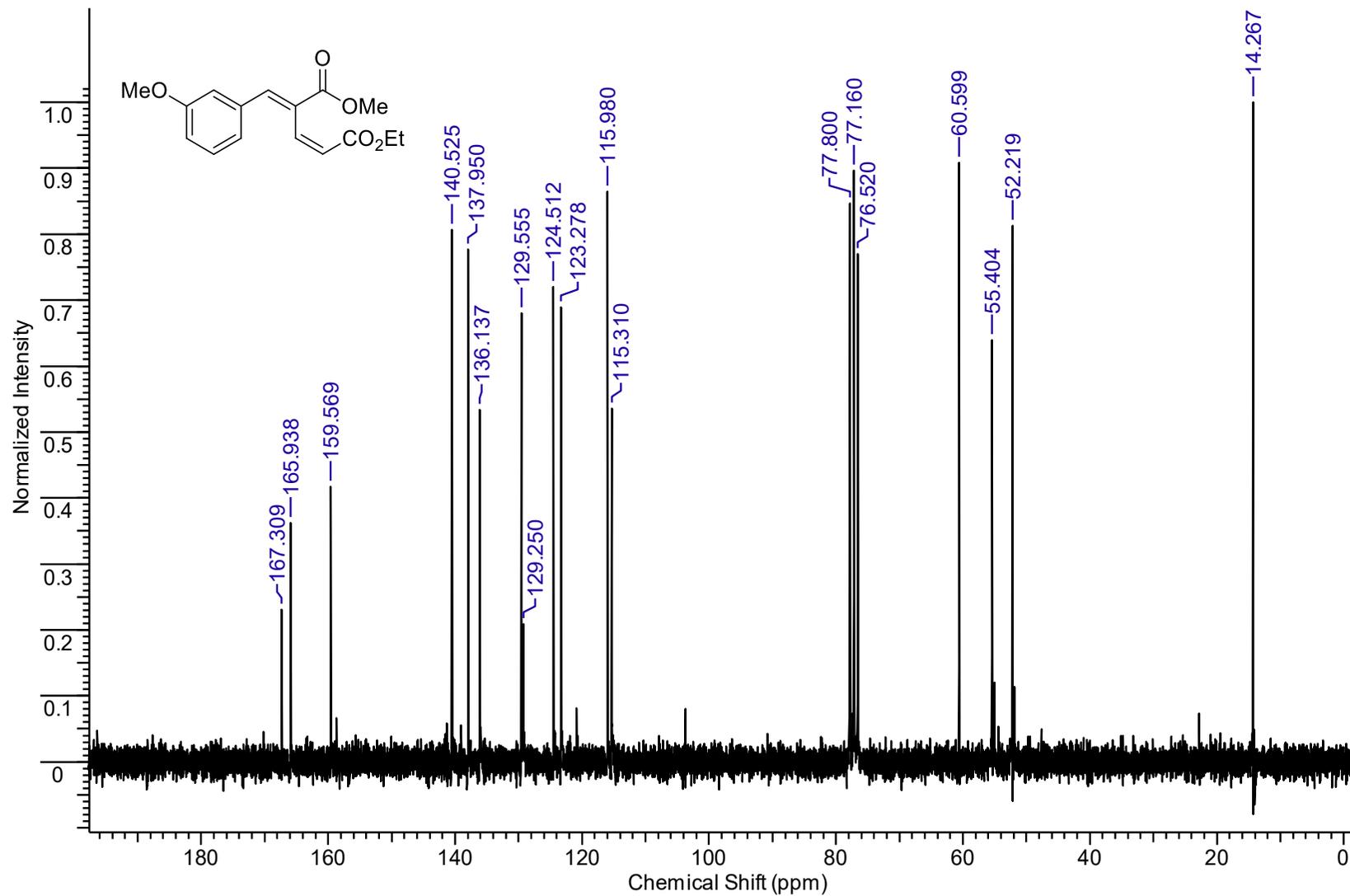
Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do (2Z,4E)-5-Fenil-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131a-cis**).



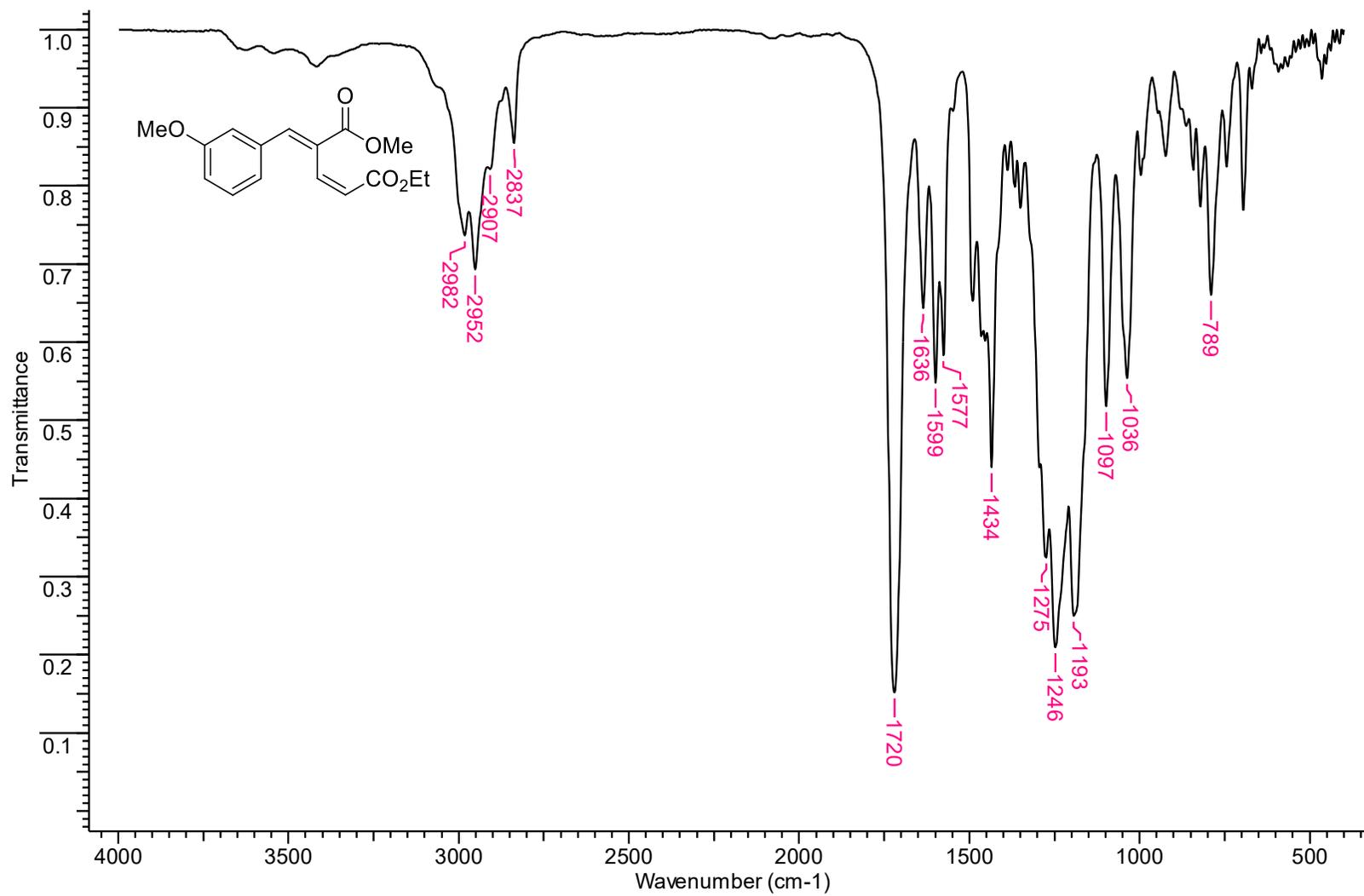
Espectro de infravermelho (KBr) do (2Z,4E)-5-Fenil-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131a-cis**).



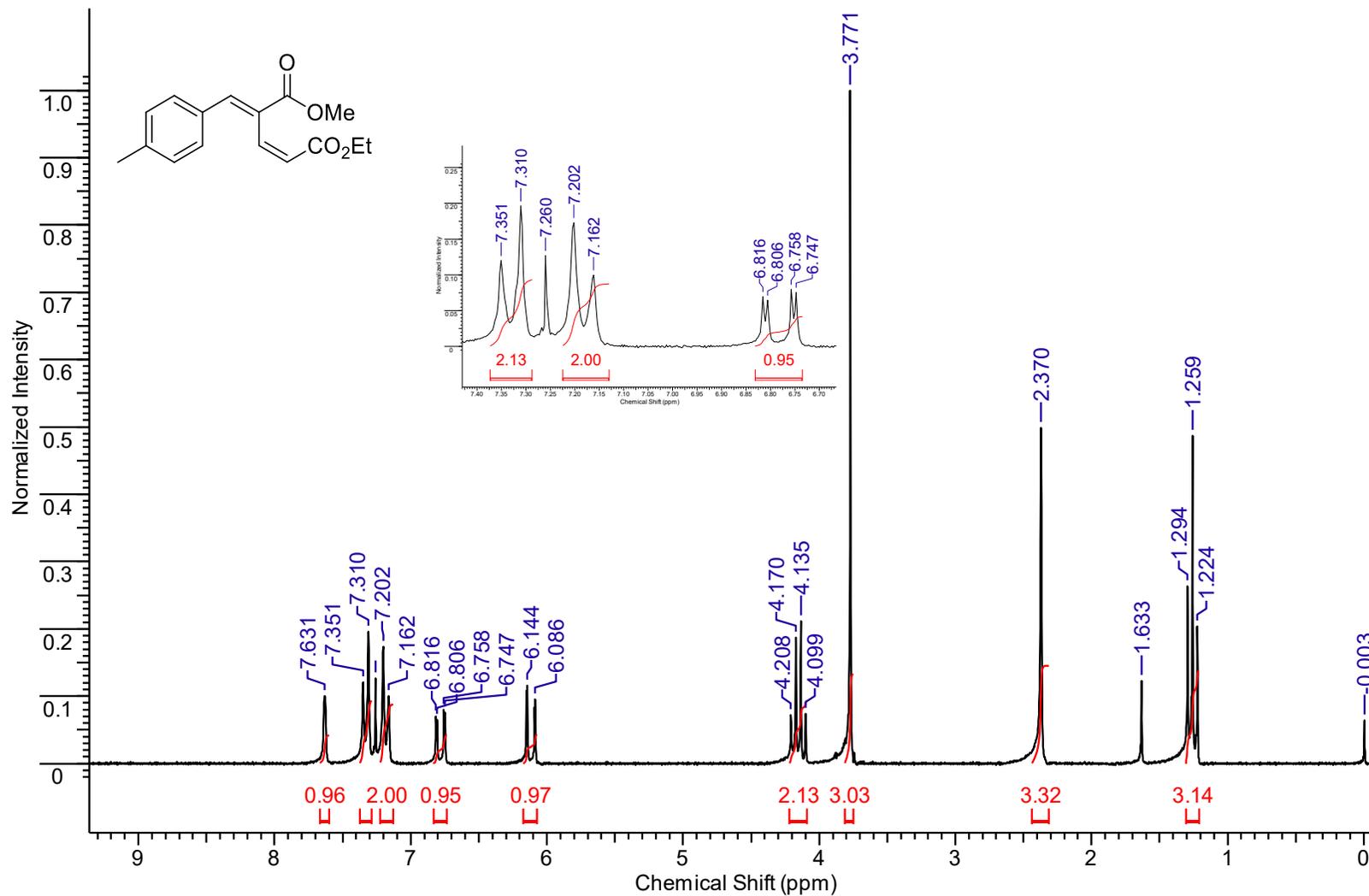
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (2Z,4E)-4-(Metoxycarbonil)-5-(3-metoxifenil)penta-2,4-dienoato de etila (**131b-cis**).



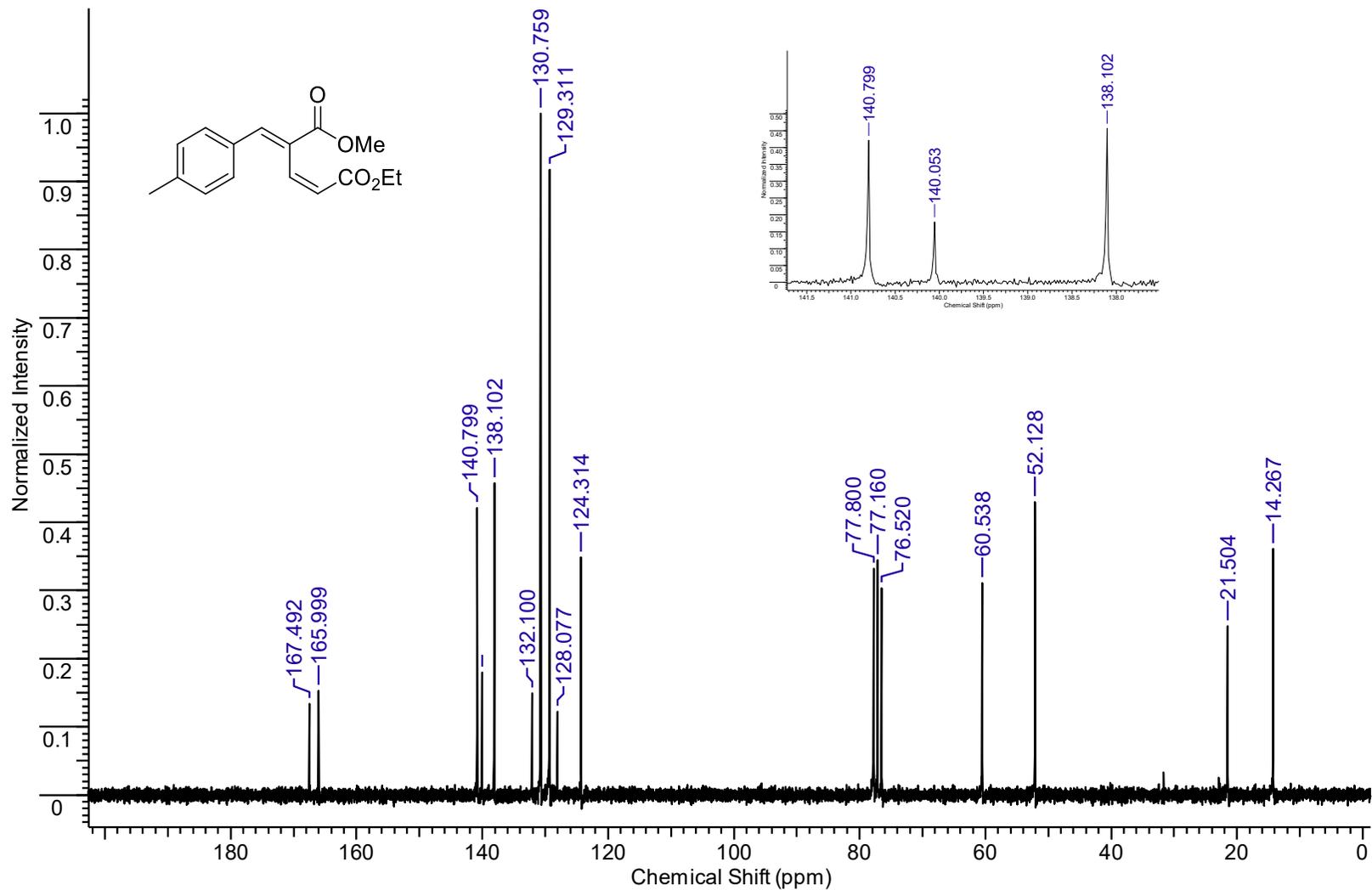
Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do (2Z,4E)-4-(Metoxicarbonil)-5-(3-metoxifenil)penta-2,4-dienoato de etila (**131b-cis**).



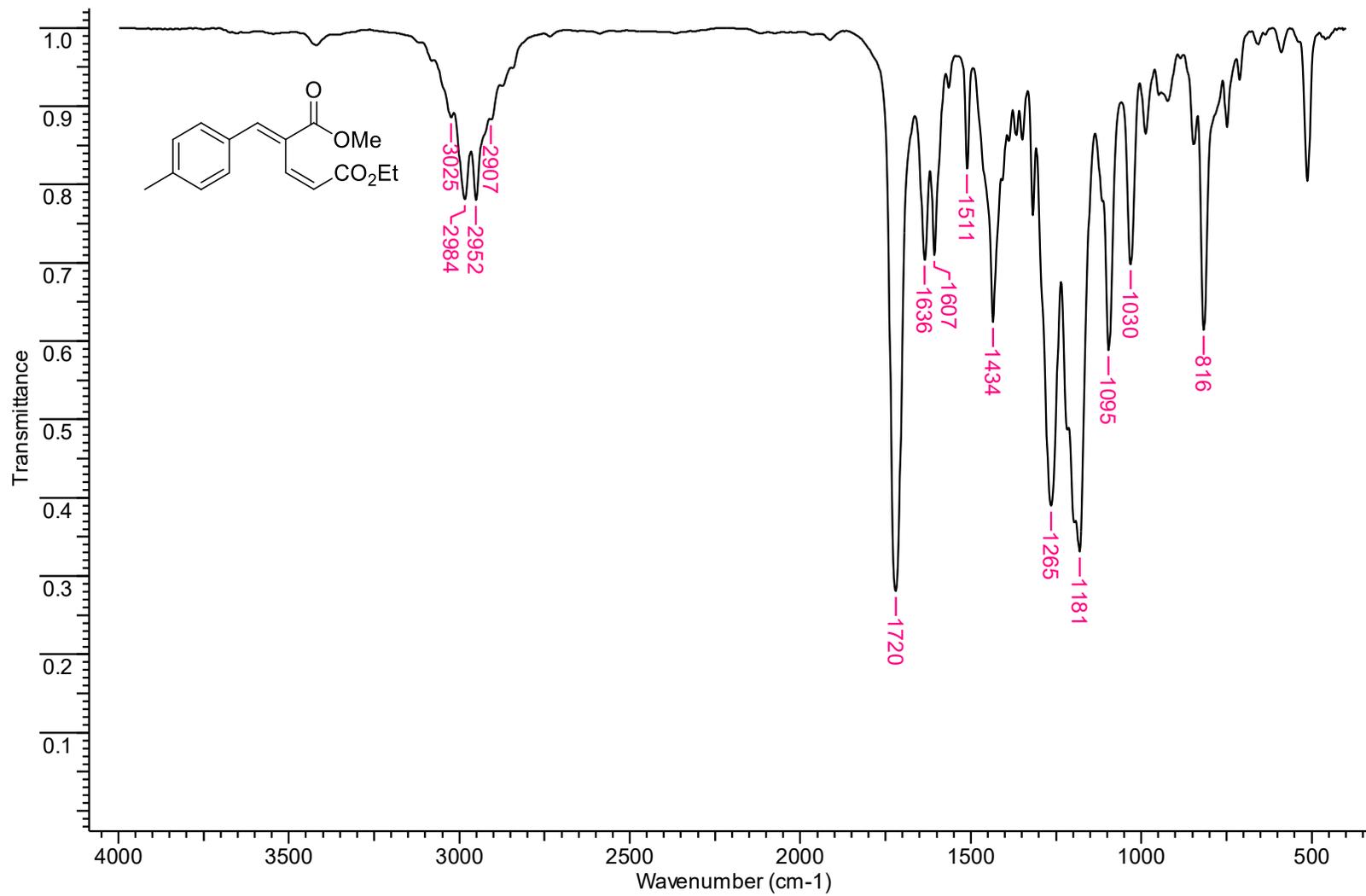
Espectro de infravermelho (KBr) do (2Z,4E)-4-(Metoxycarbonil)-5-(3-metoxifenil)penta-2,4-dienoato de etila (**131b-cis**).



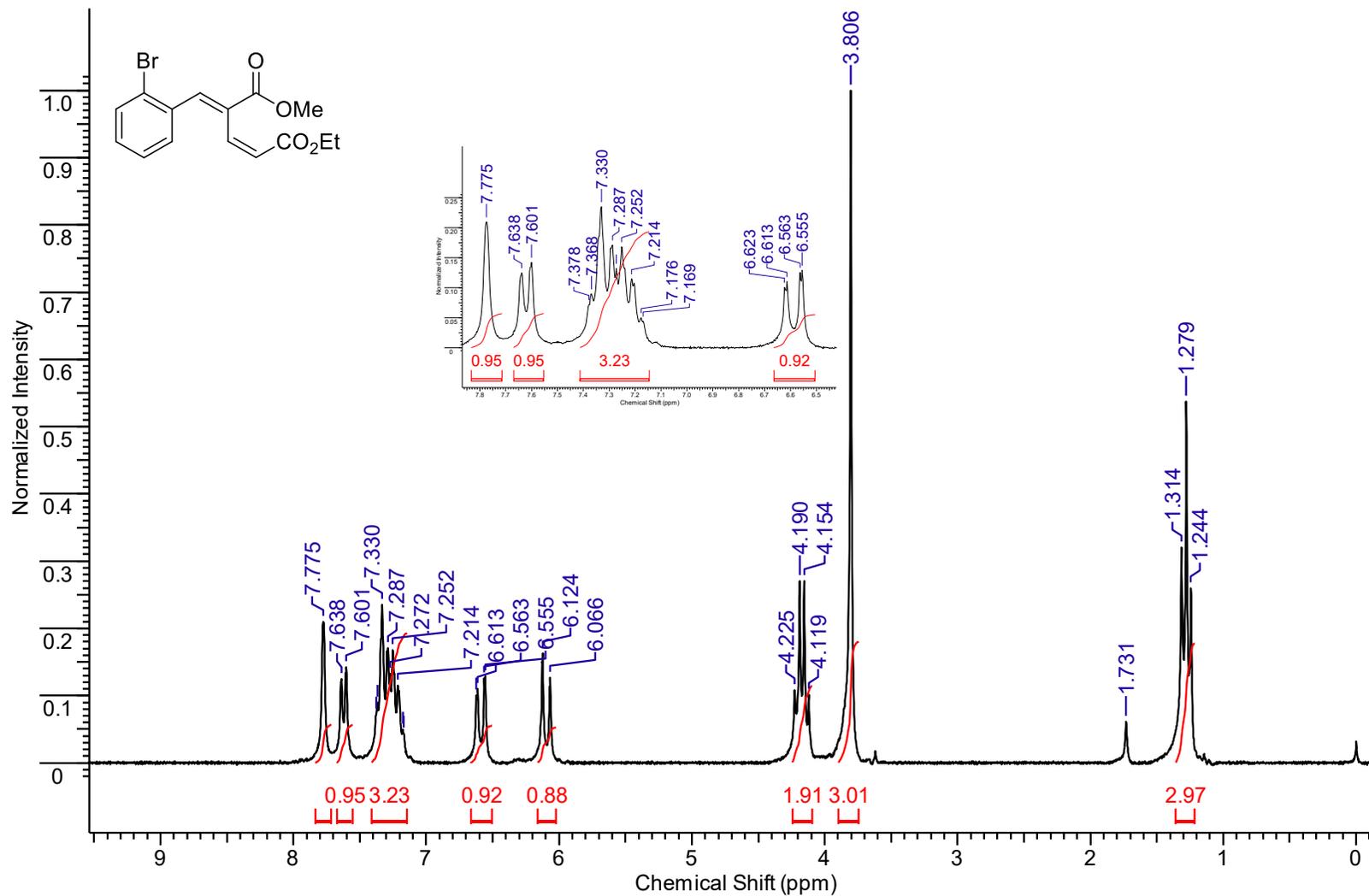
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (2Z,4E)-5-(4-Metilfenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131d-cis**).



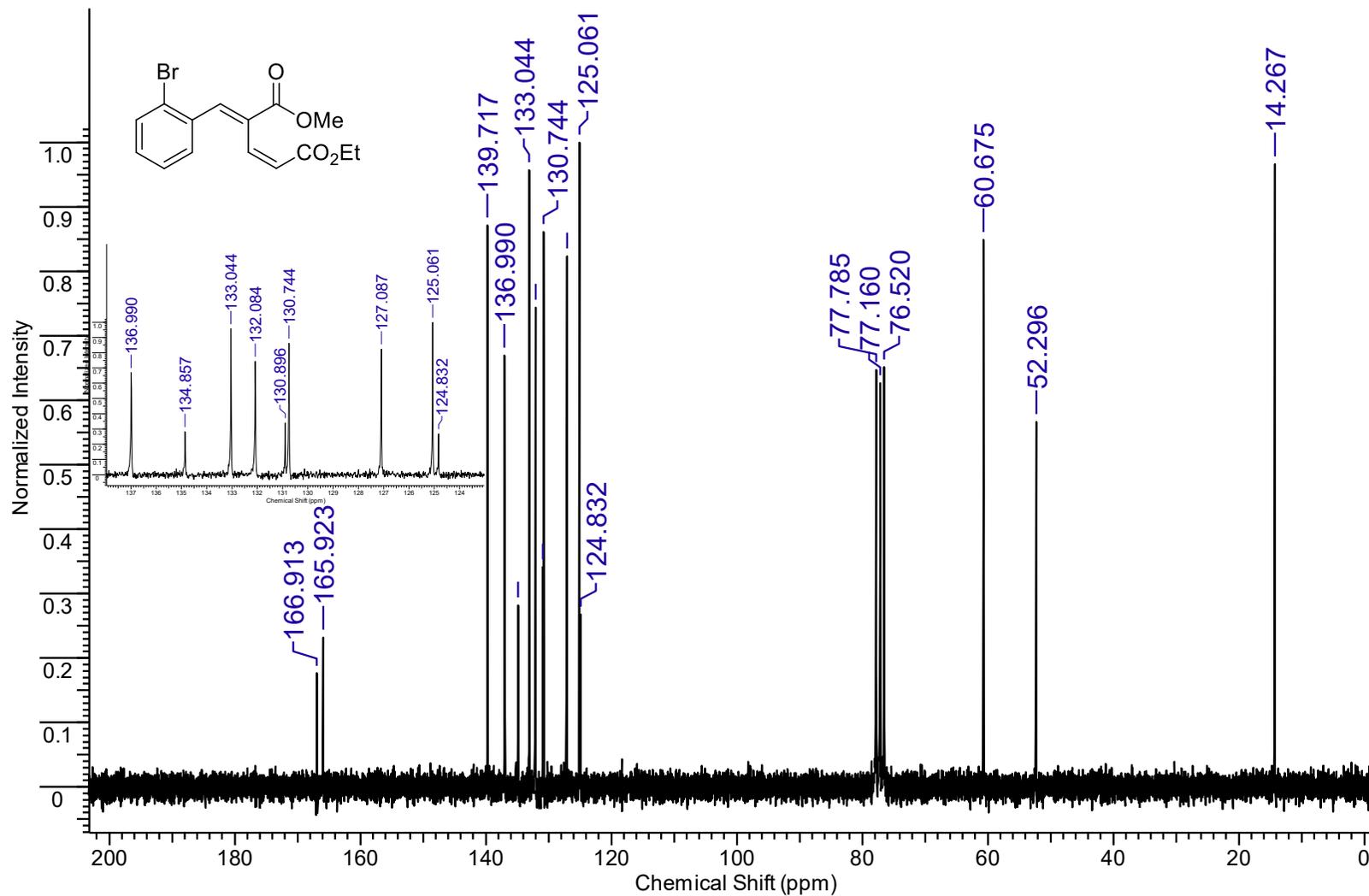
Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do (2Z,4E)-5-(4-Metilfenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131d-cis**).



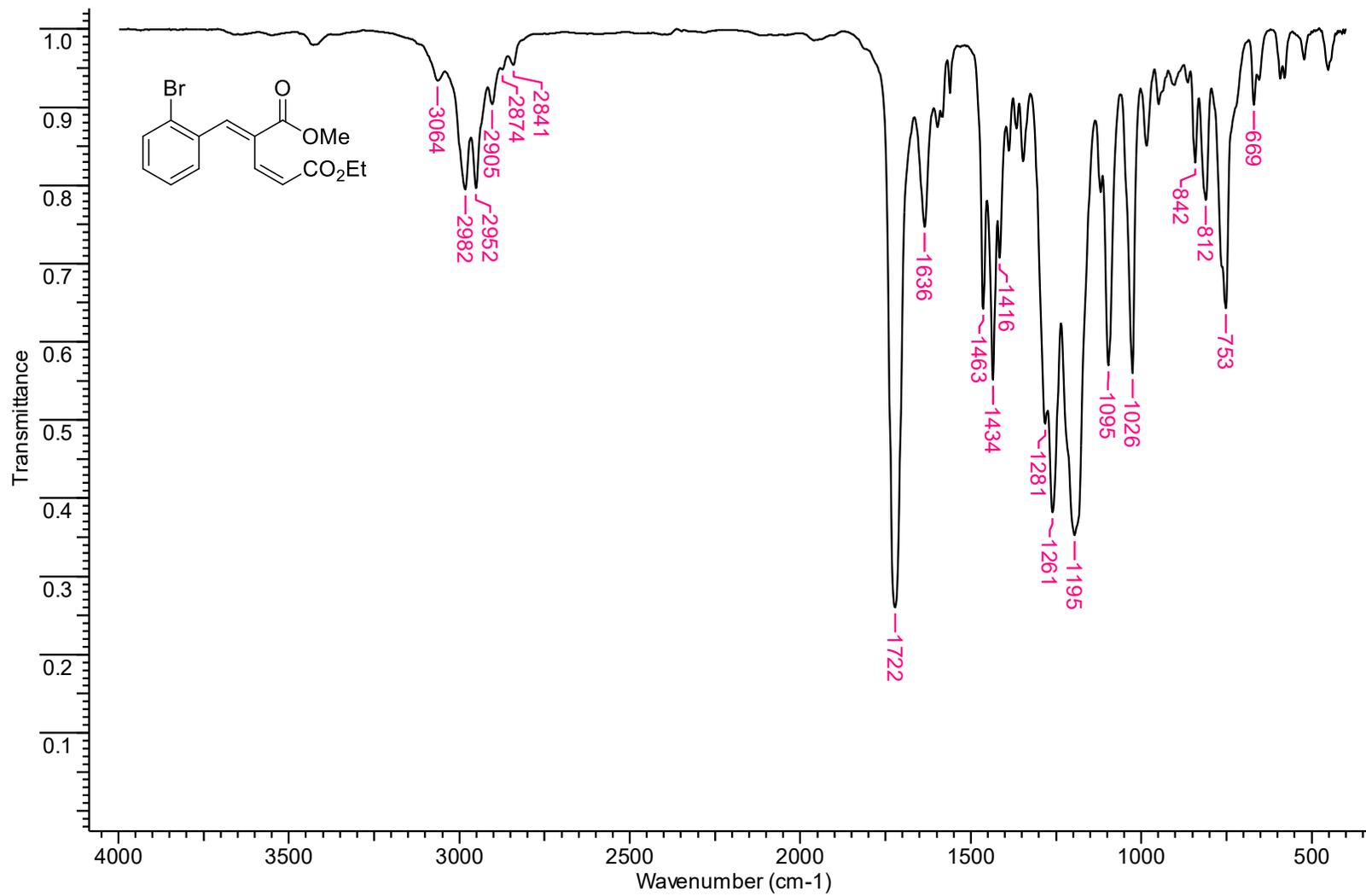
Espectro de infravermelho (KBr) do (2Z,4E)-5-(4-Metilfenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131d-cis**).



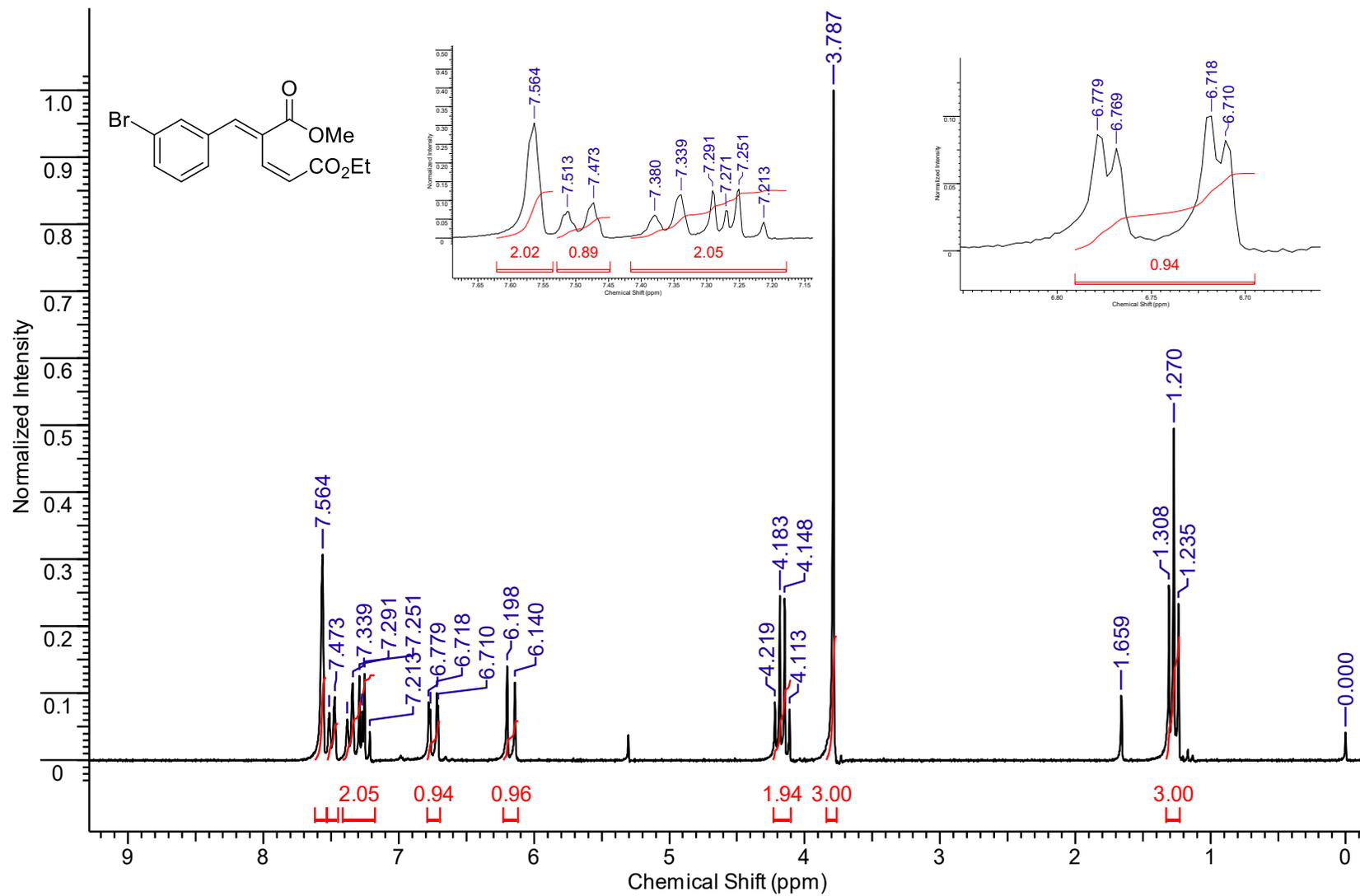
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (2Z,4E)-5-(2-Bromofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131f-cis**).



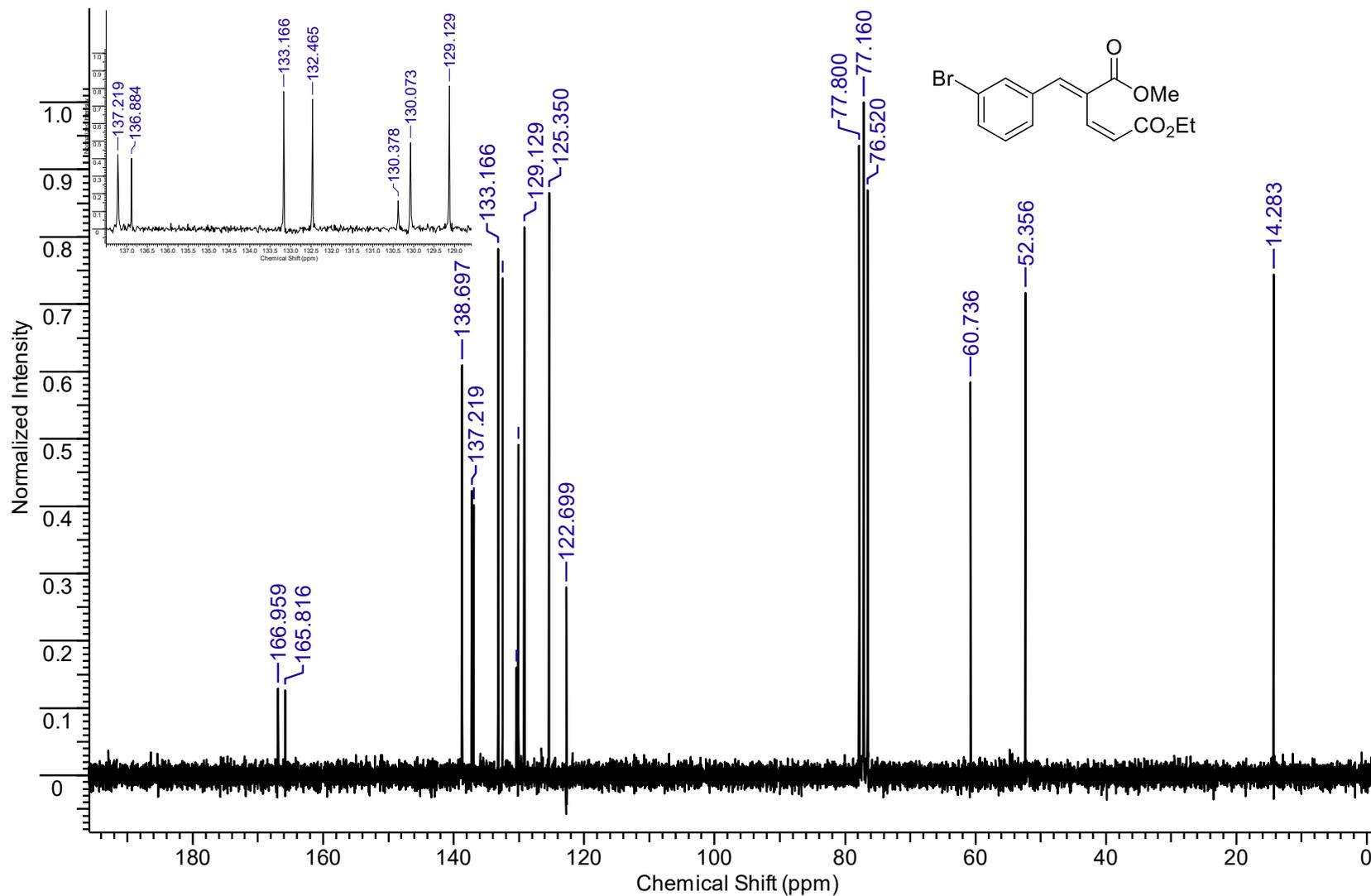
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (2Z,4E)-5-(2-Bromofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131f-cis**).



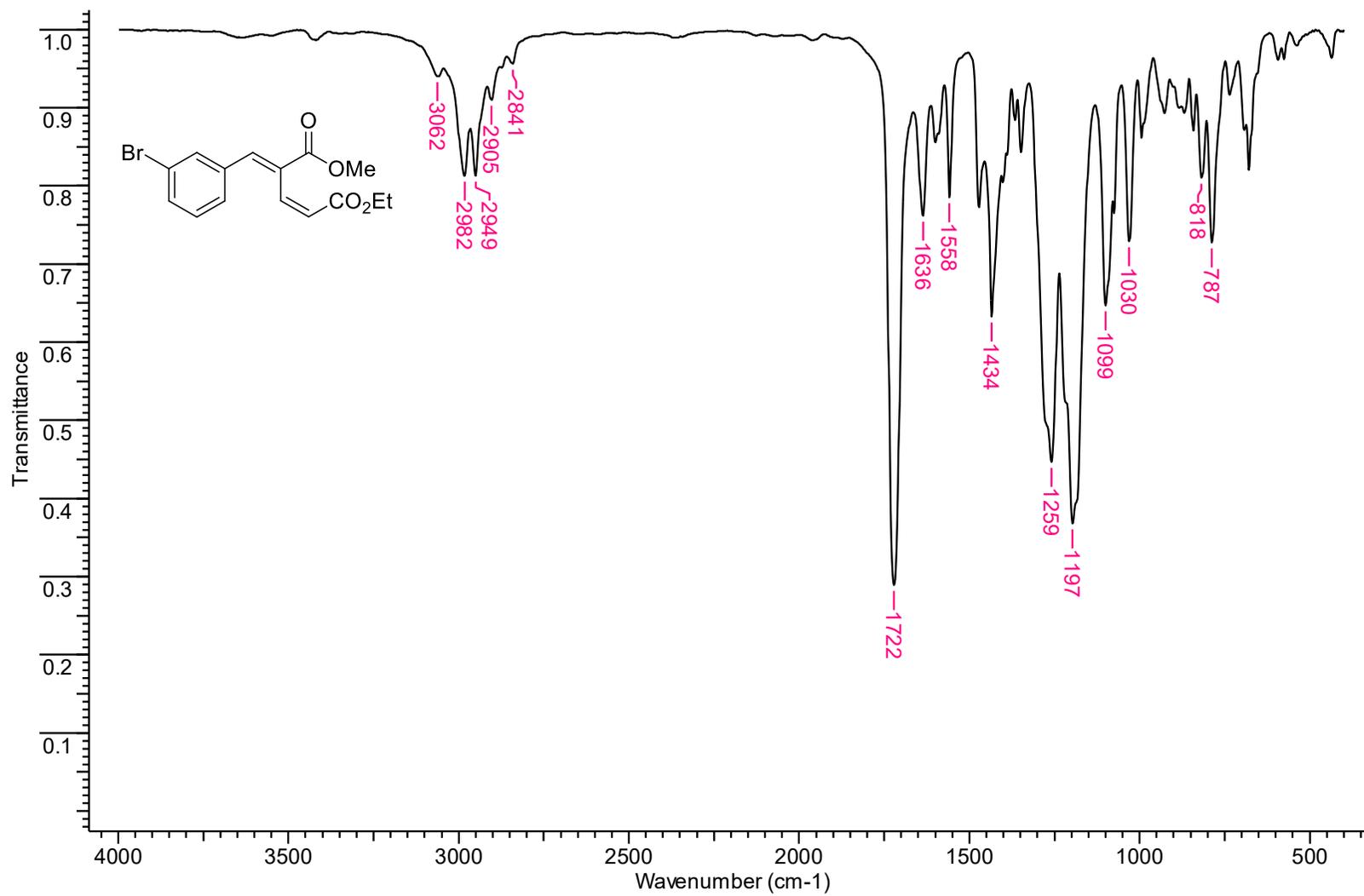
Espectro de infravermelho (KBr) do (2Z,4E)-5-(2-Bromofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131f-cis**).



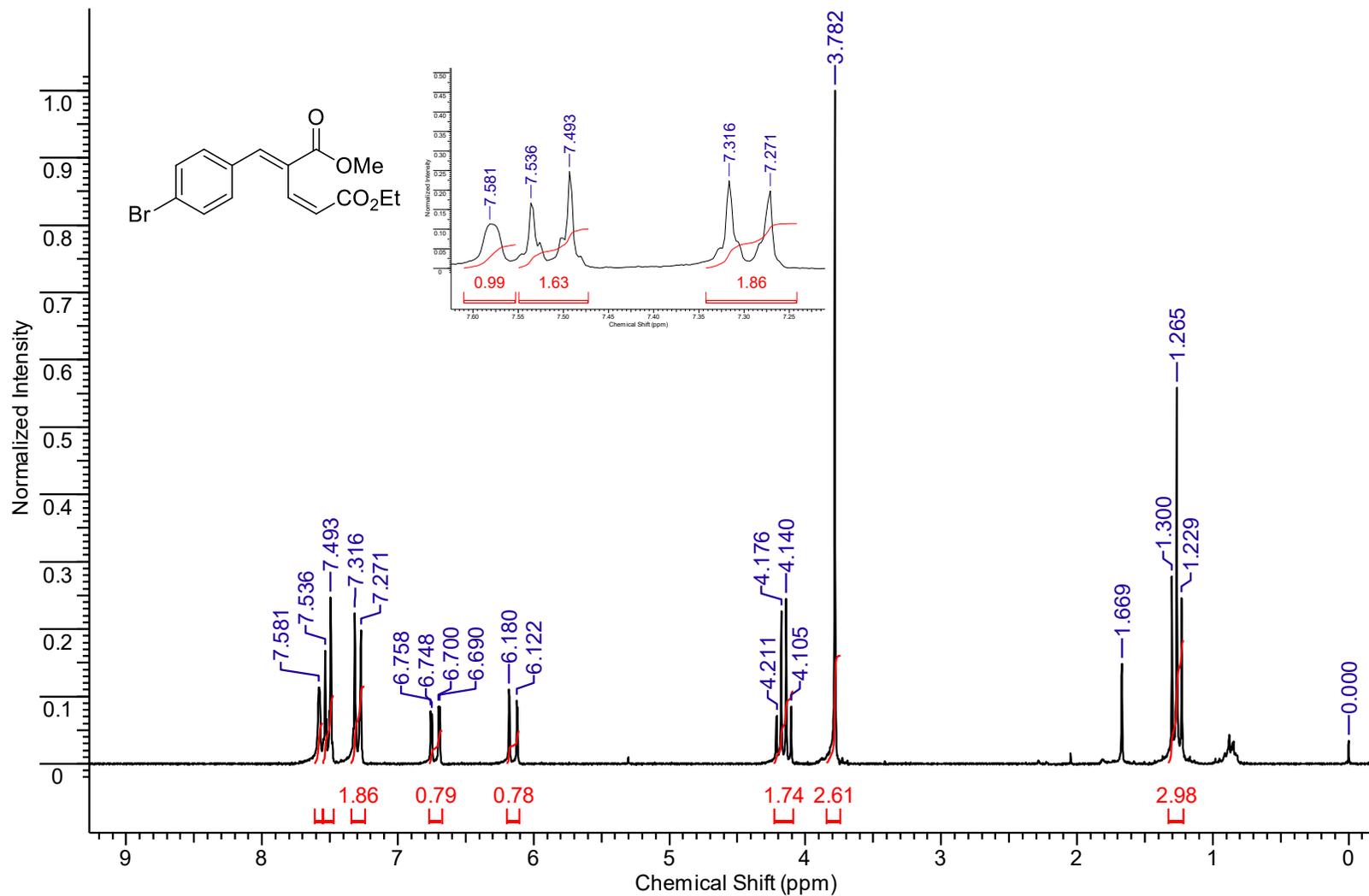
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do (2Z,4E)-5-(3-Bromofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131g-cis**).



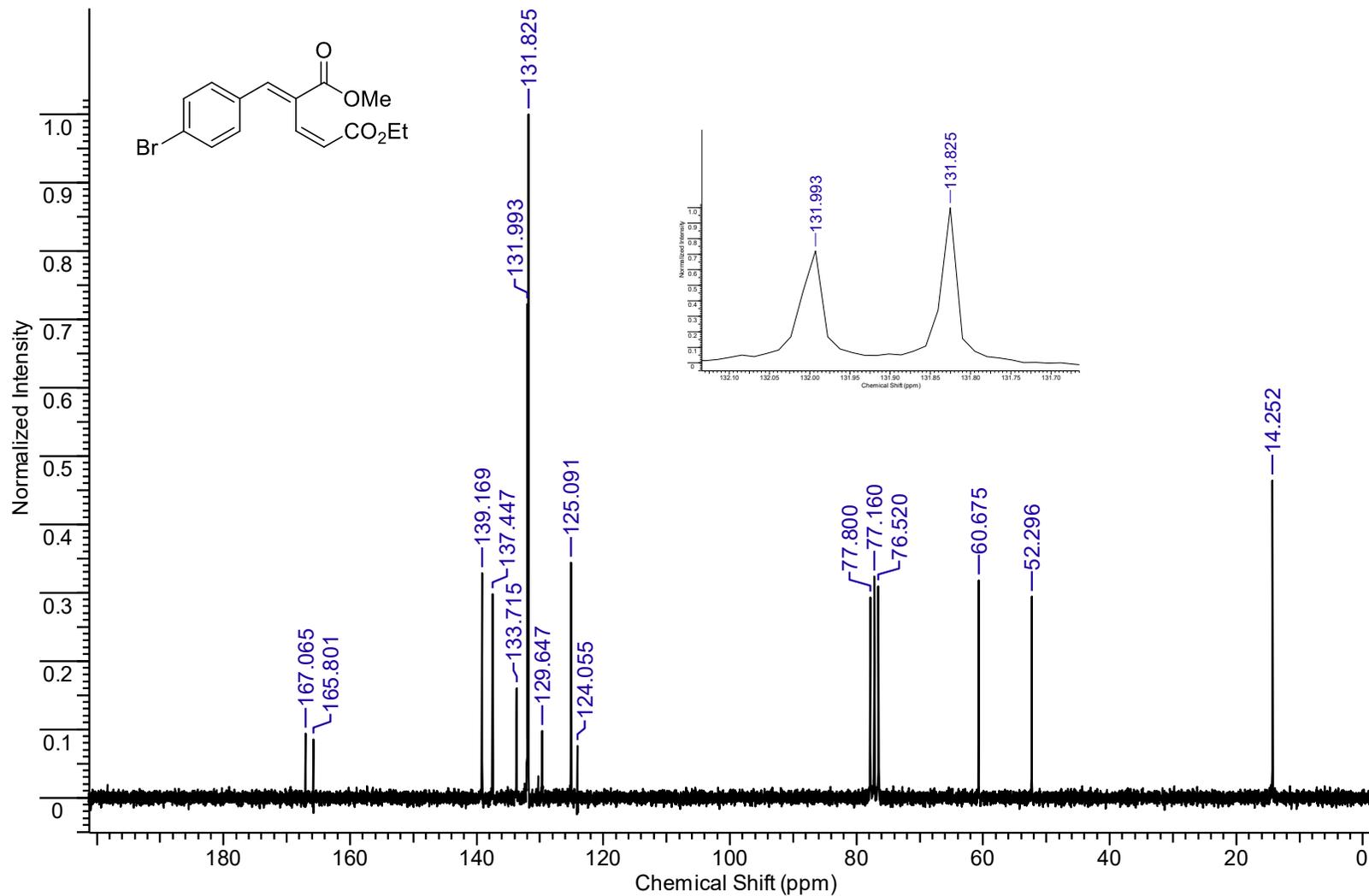
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (2Z,4E)-5-(3-Bromofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131g-cis**).



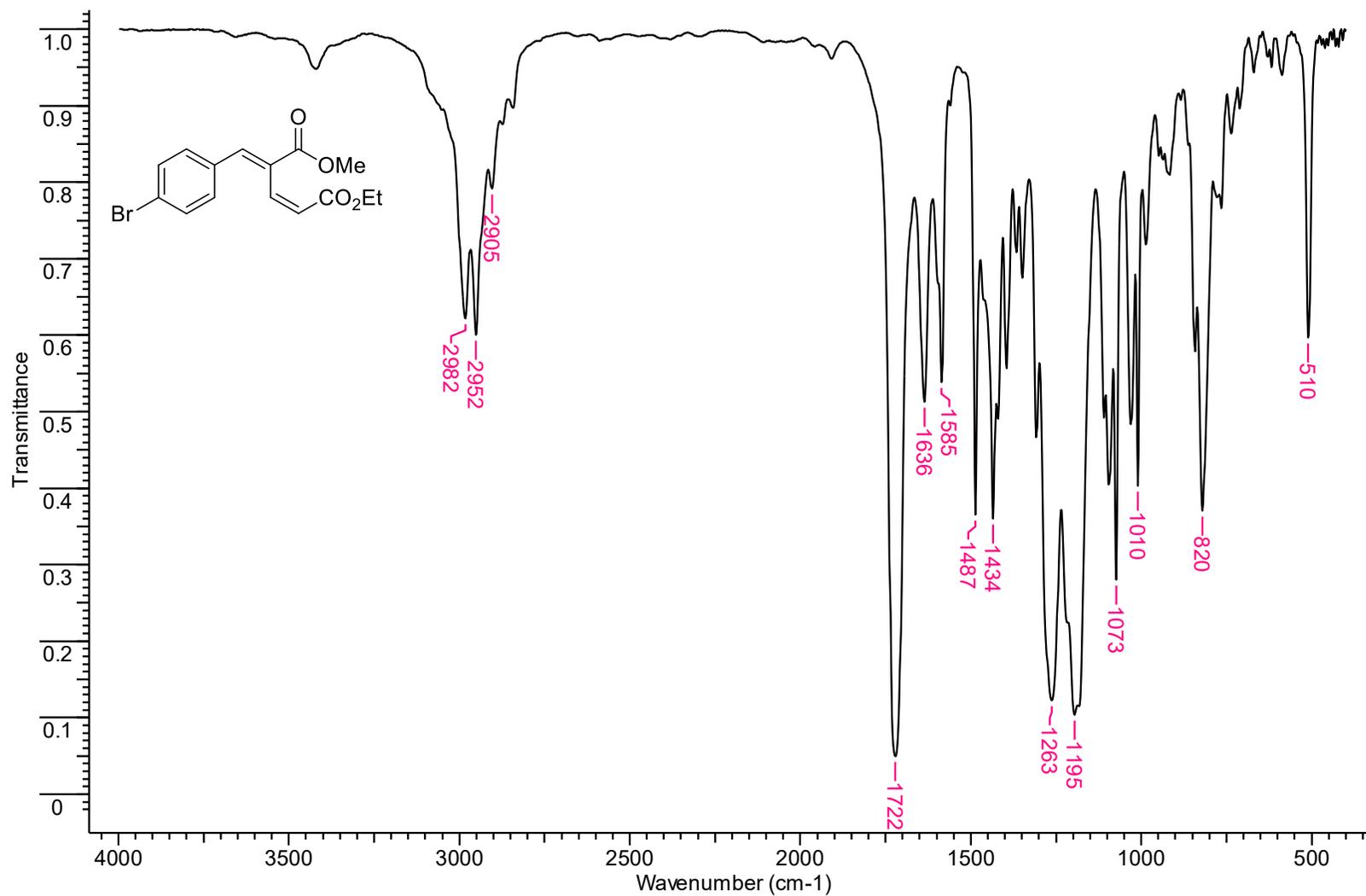
Espectro de infravermelho (KBr) do (2Z,4E)-5-(3-Bromofenil)-4-(metoxycarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131g-cis**).



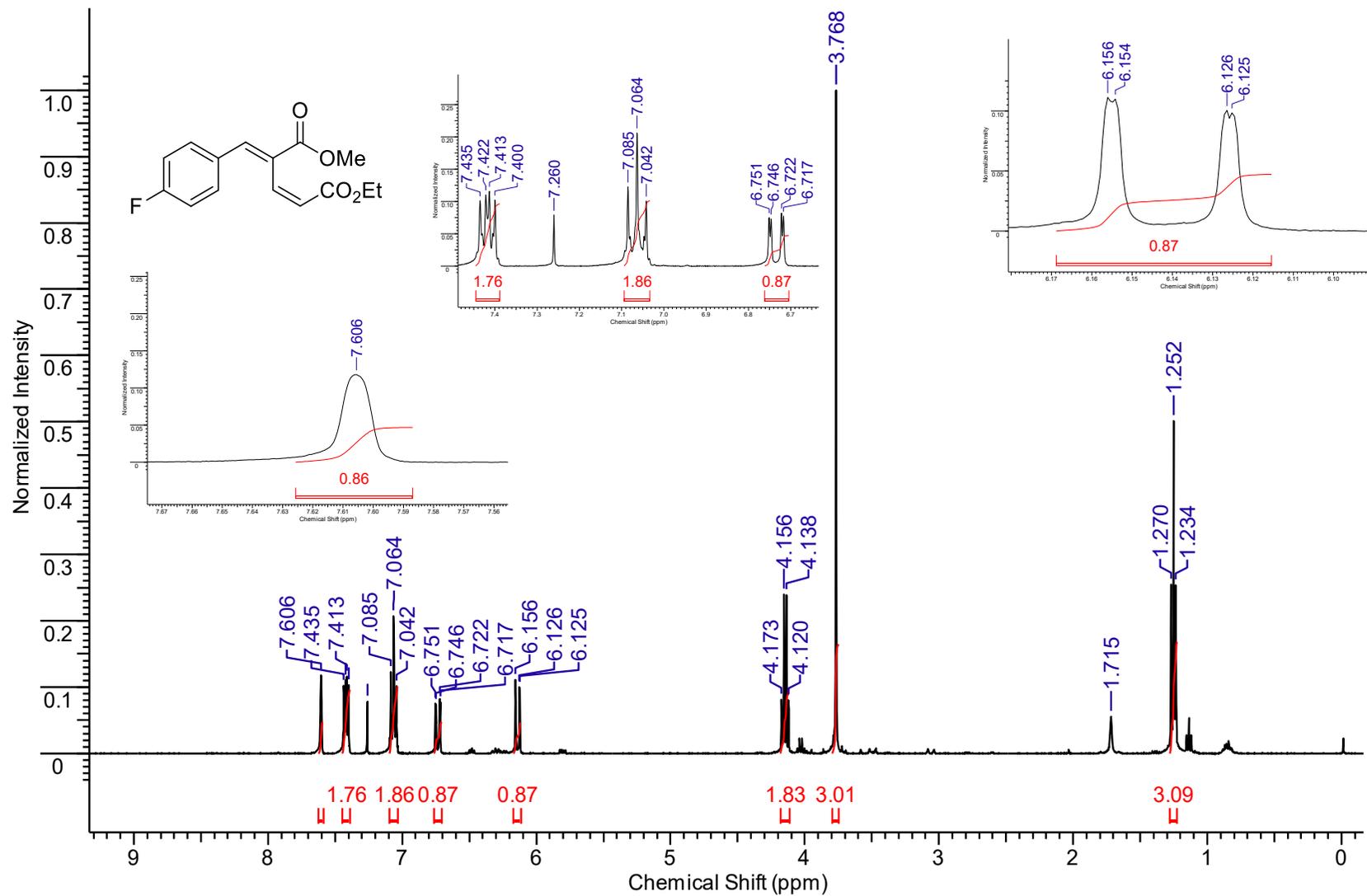
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (2Z,4E)-5-(4-Bromofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131h-cis**).



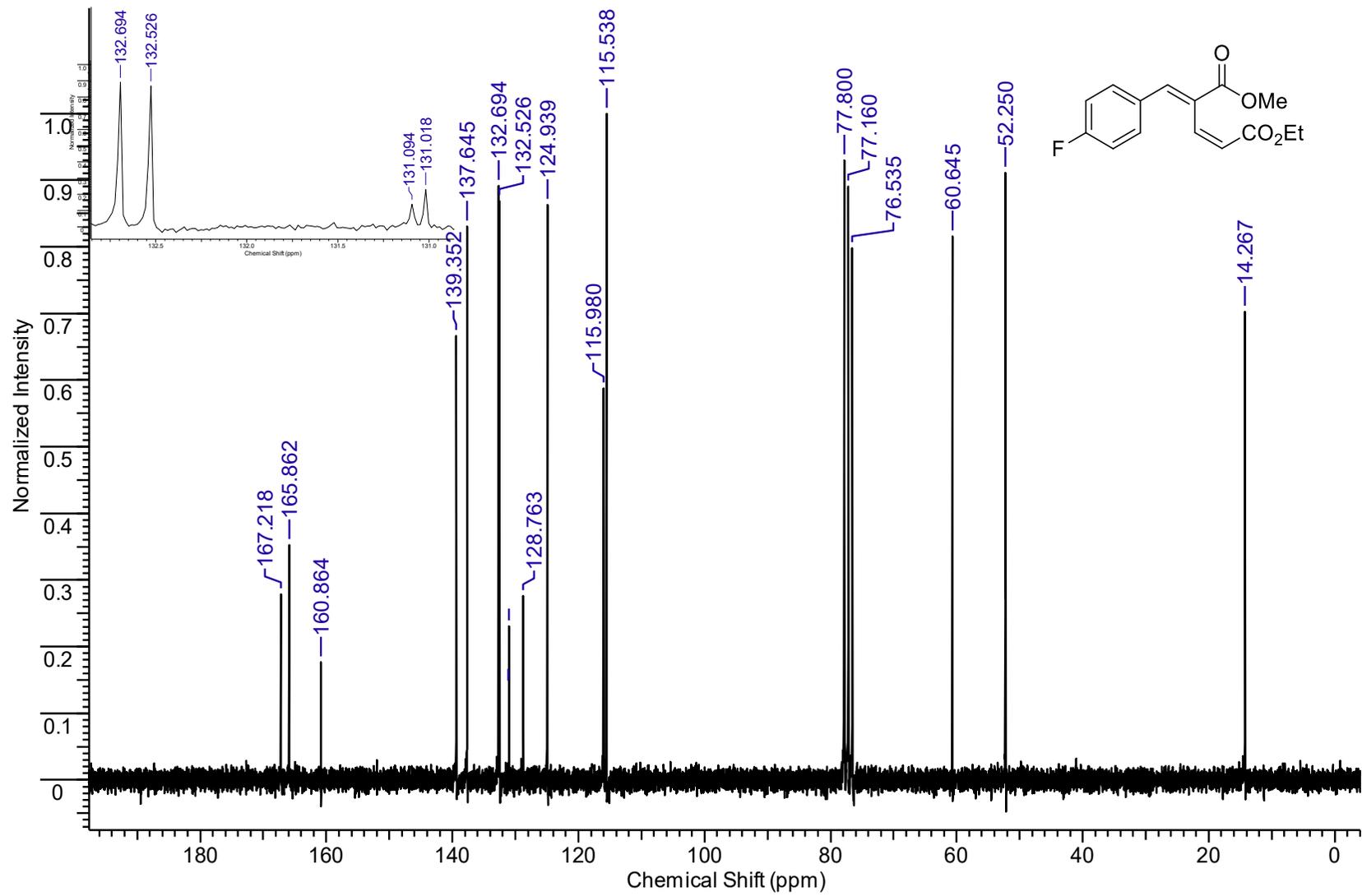
Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do (2Z,4E)-5-(4-Bromofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131h-cis**).



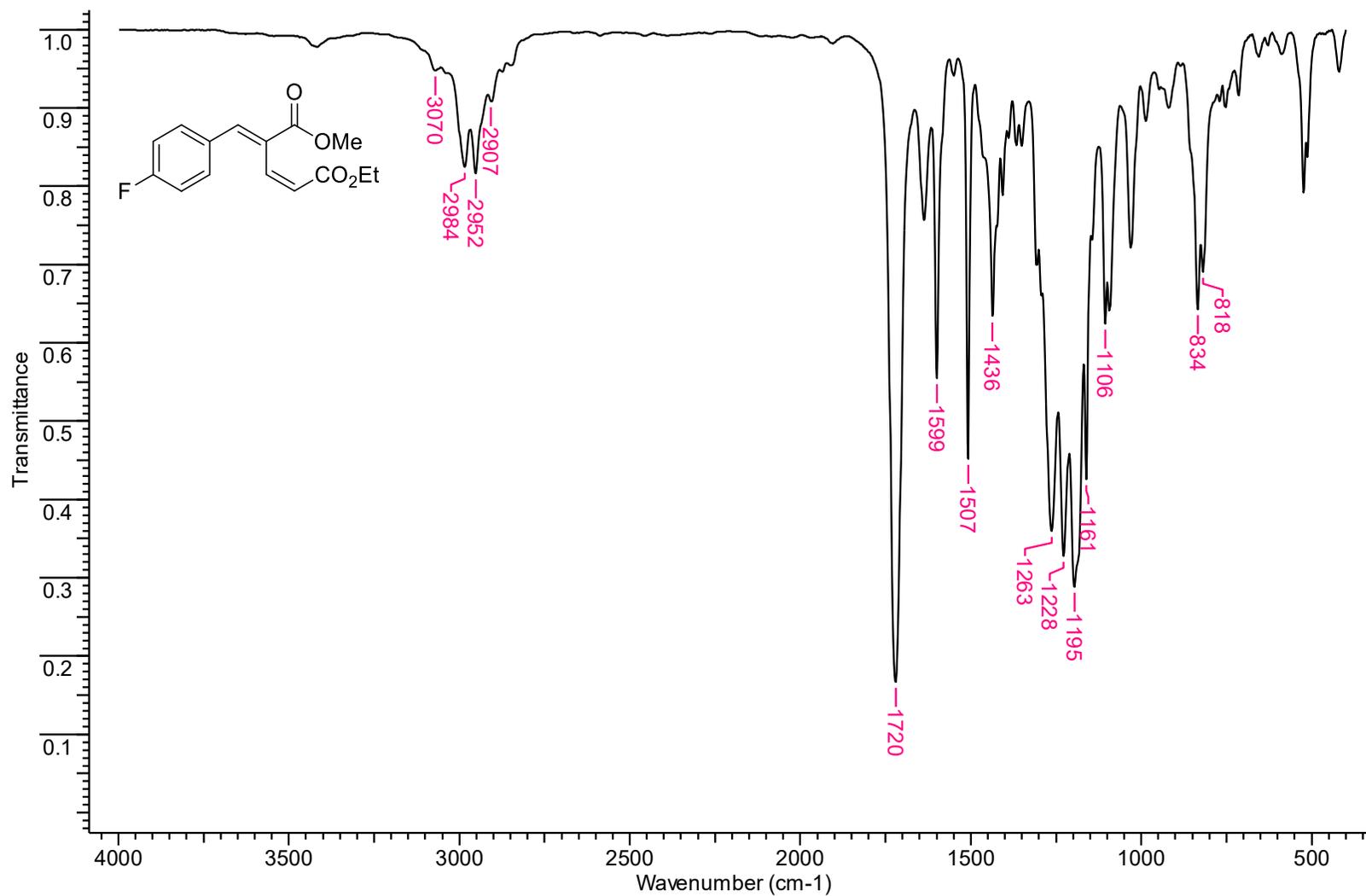
Espectro de infravermelho (KBr) do (2Z,4E)-5-(4-Bromofenil)-4-(metoxycarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131h-cis**).



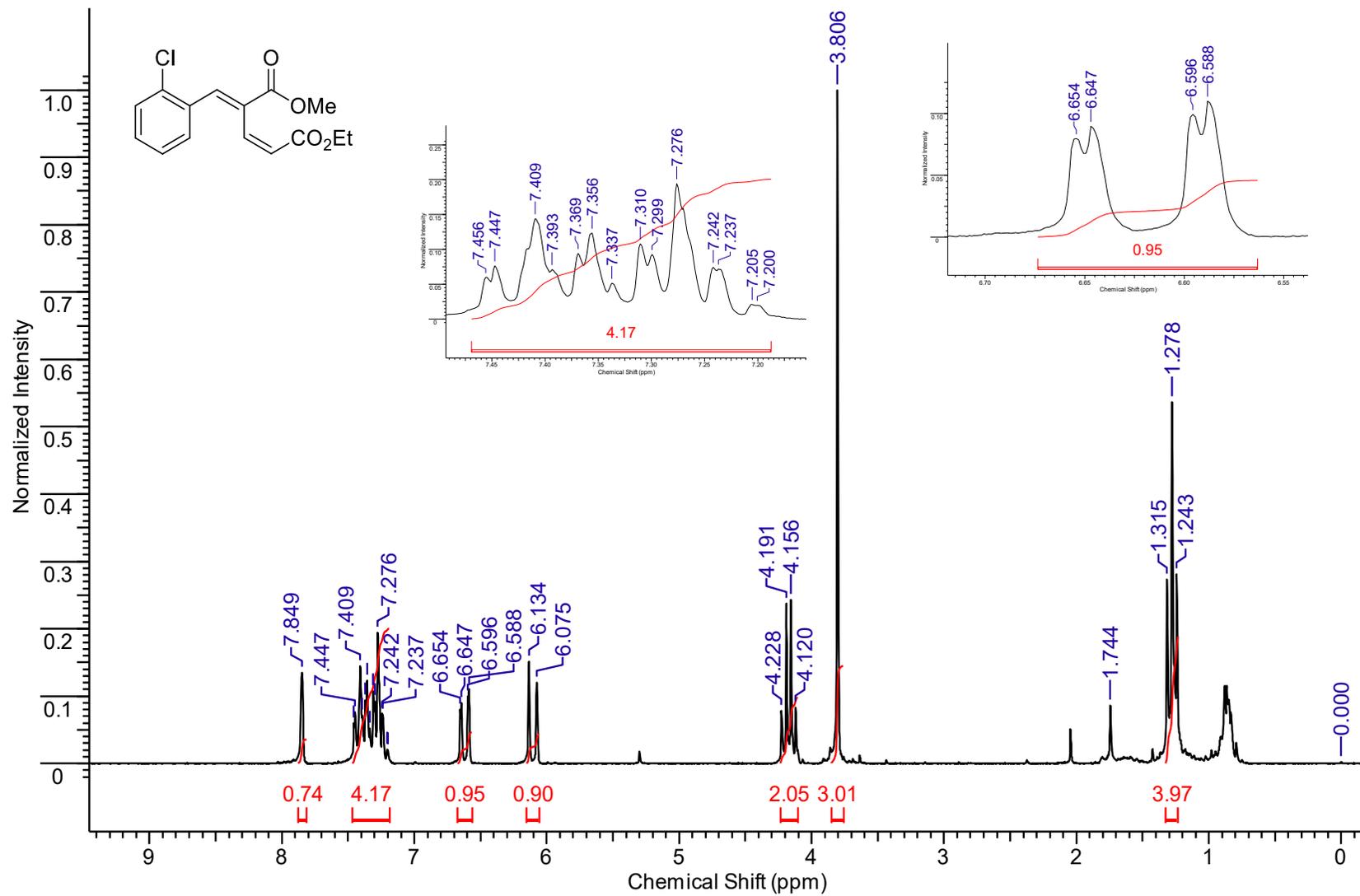
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (2Z,4E)-5-(4-Fluorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131i-cis**).



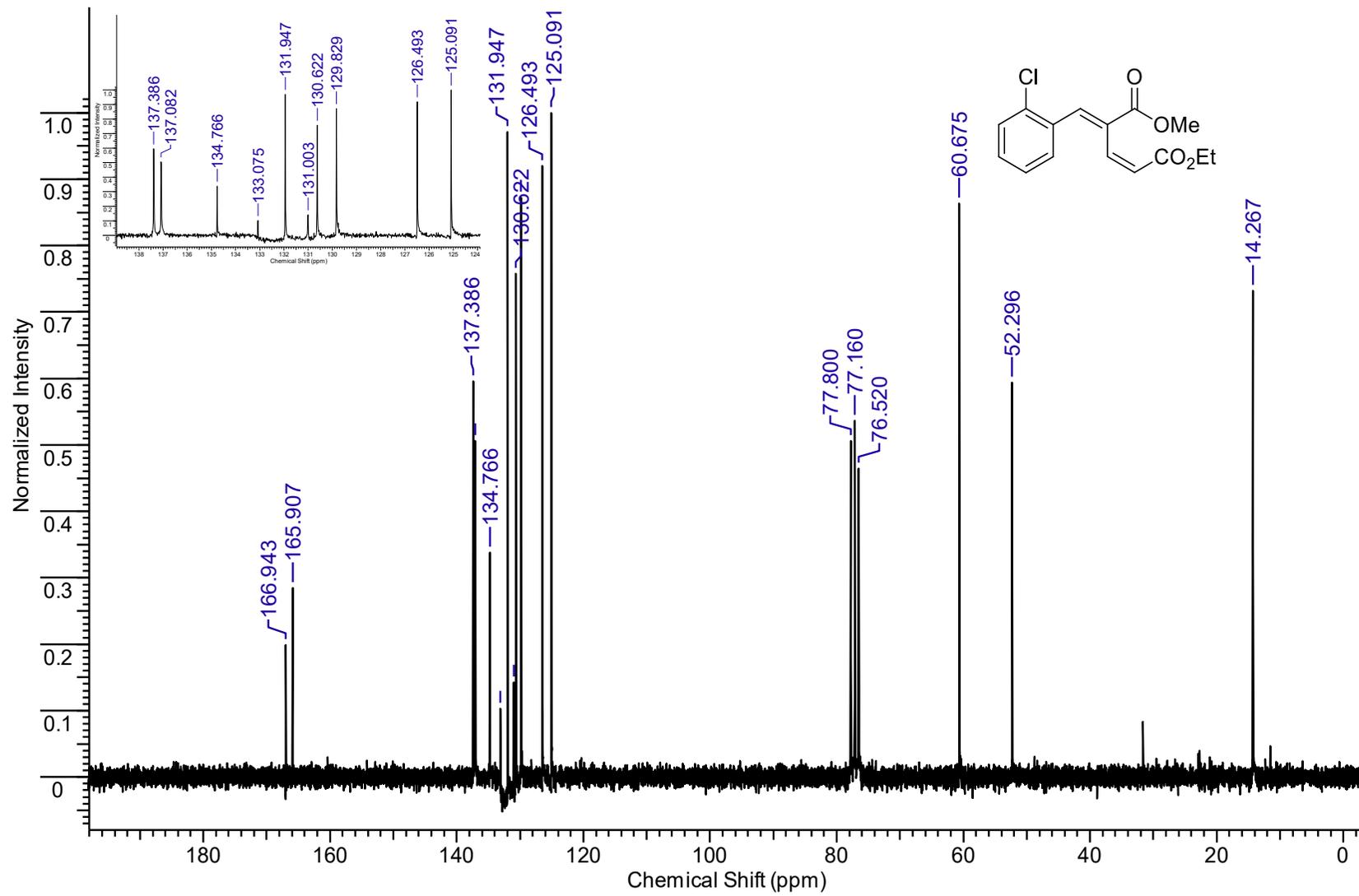
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (2Z,4E)-5-(4-Fluorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131i-cis**).



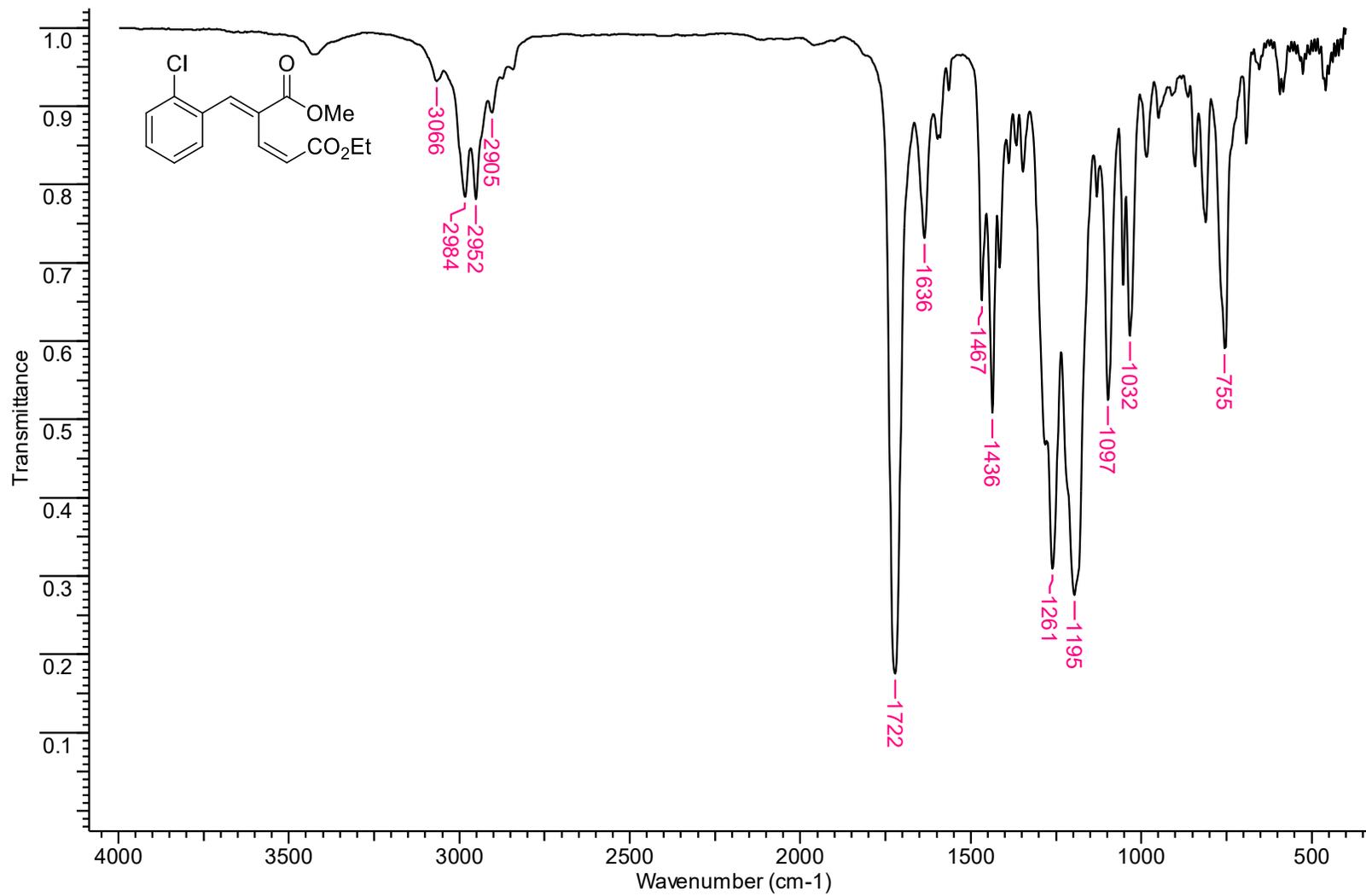
Espectro de infravermelho (KBr) do (2Z,4E)-5-(4-Fluorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131i-cis**).



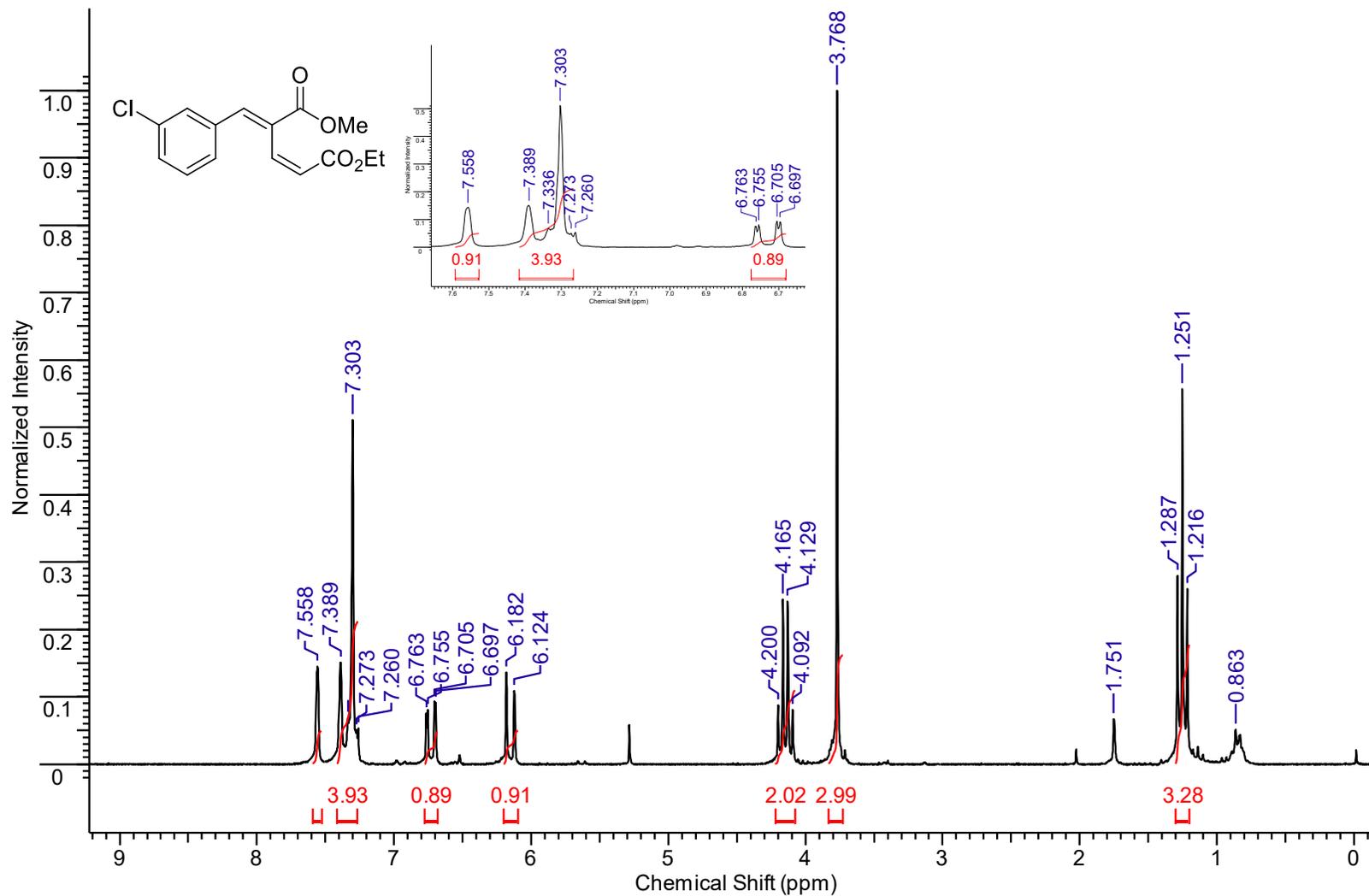
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (2Z,4E)-5-(2-Clorofenil)-4-(metoxycarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (131j-cis).



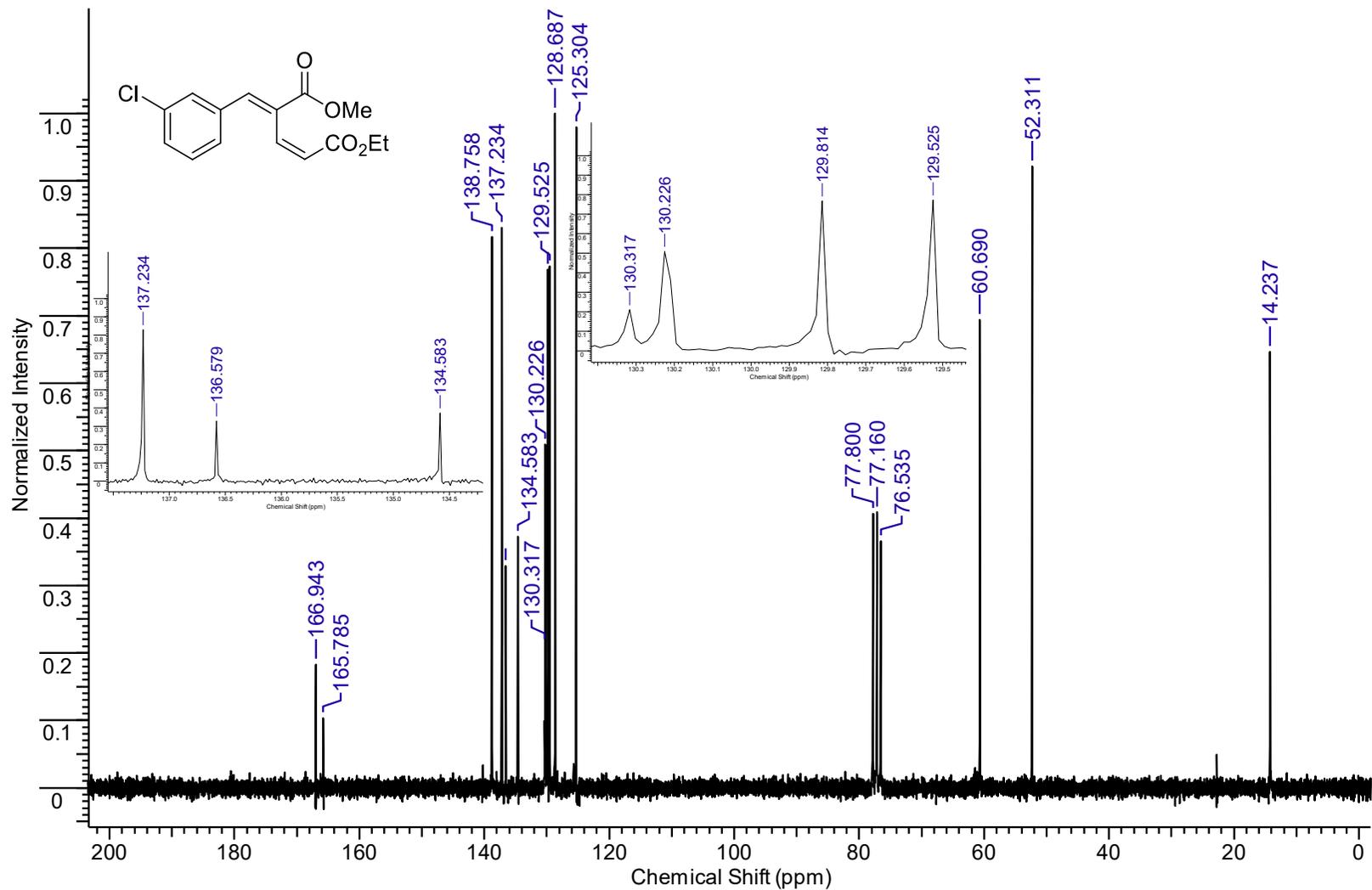
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (2Z,4E)-5-(2-Clorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131j-cis**).



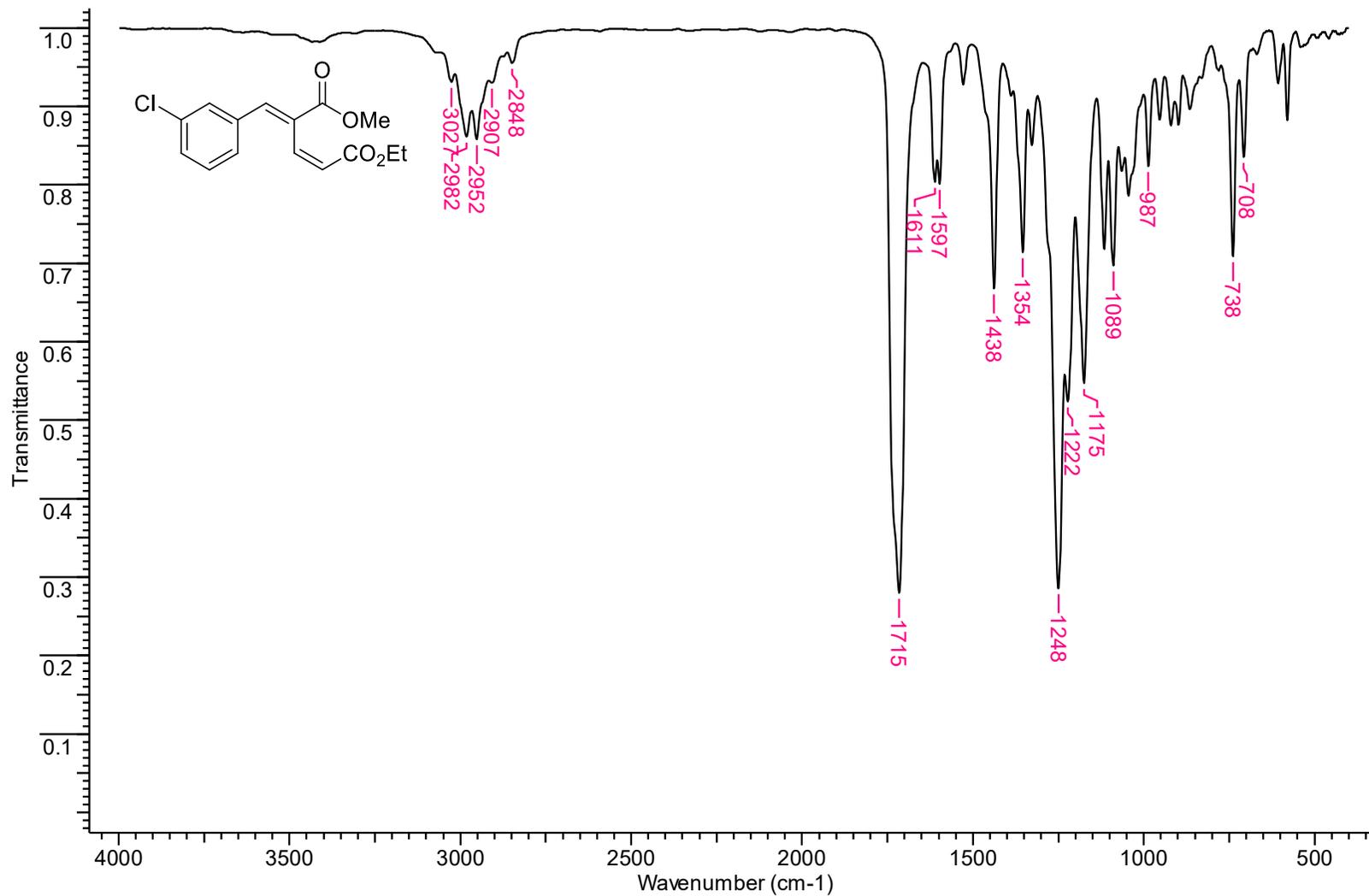
Espectro de infravermelho (KBr) do (2Z,4E)-5-(2-Clorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131j-cis**).



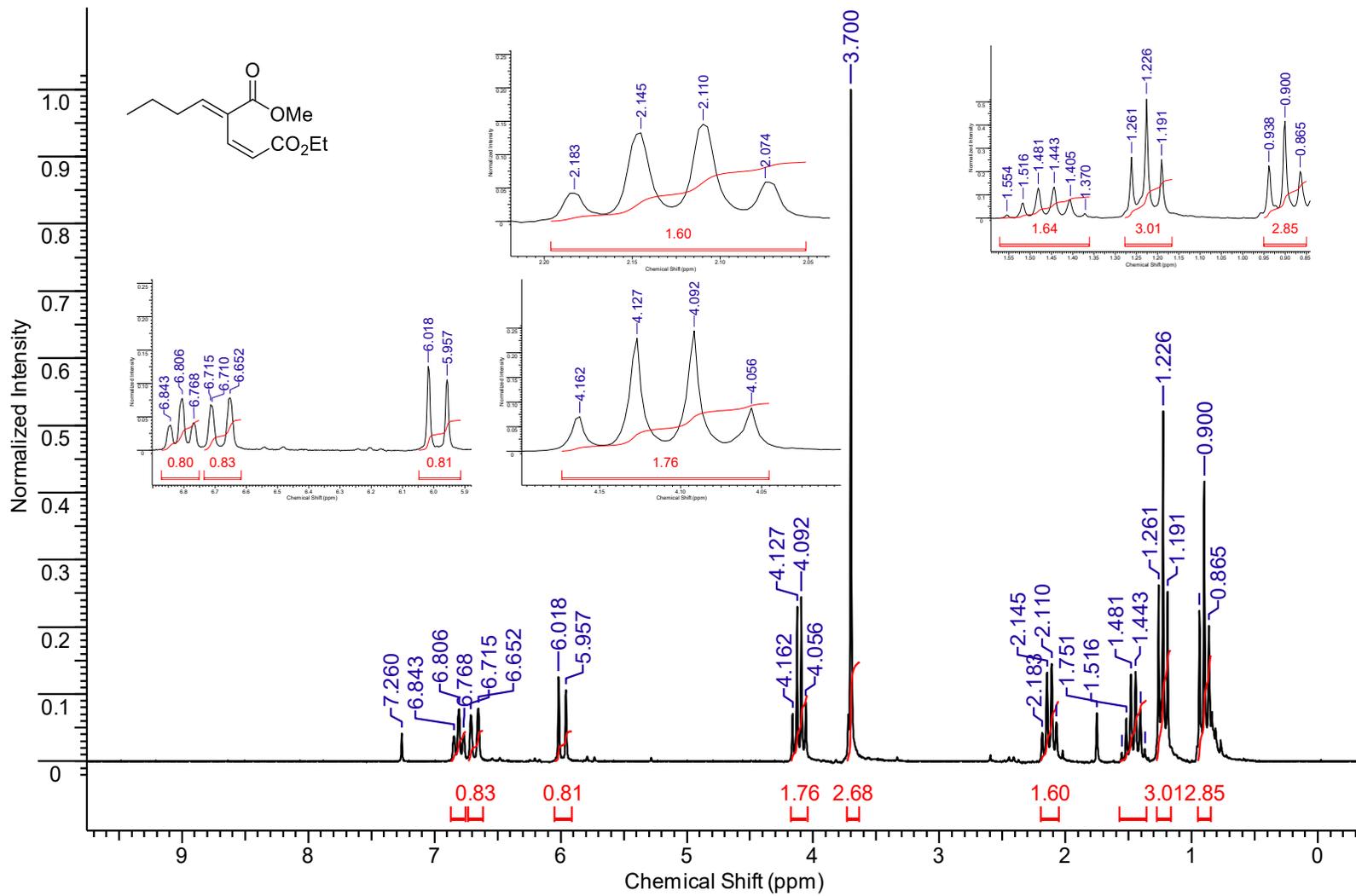
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (2Z,4E)-5-(3-Clorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131k-cis**).



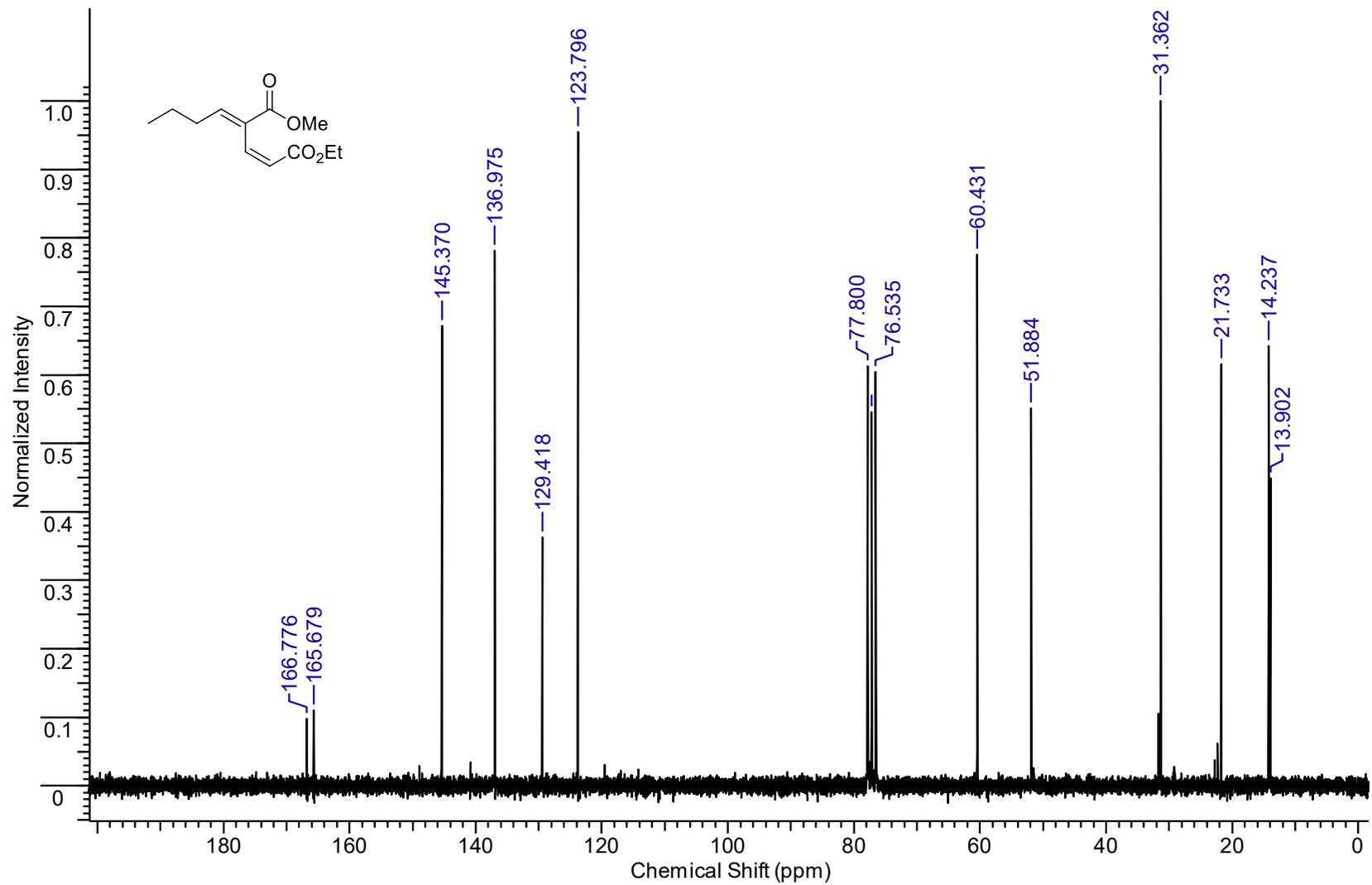
Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do (2Z,4E)-5-(3-Clorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131k-cis**).



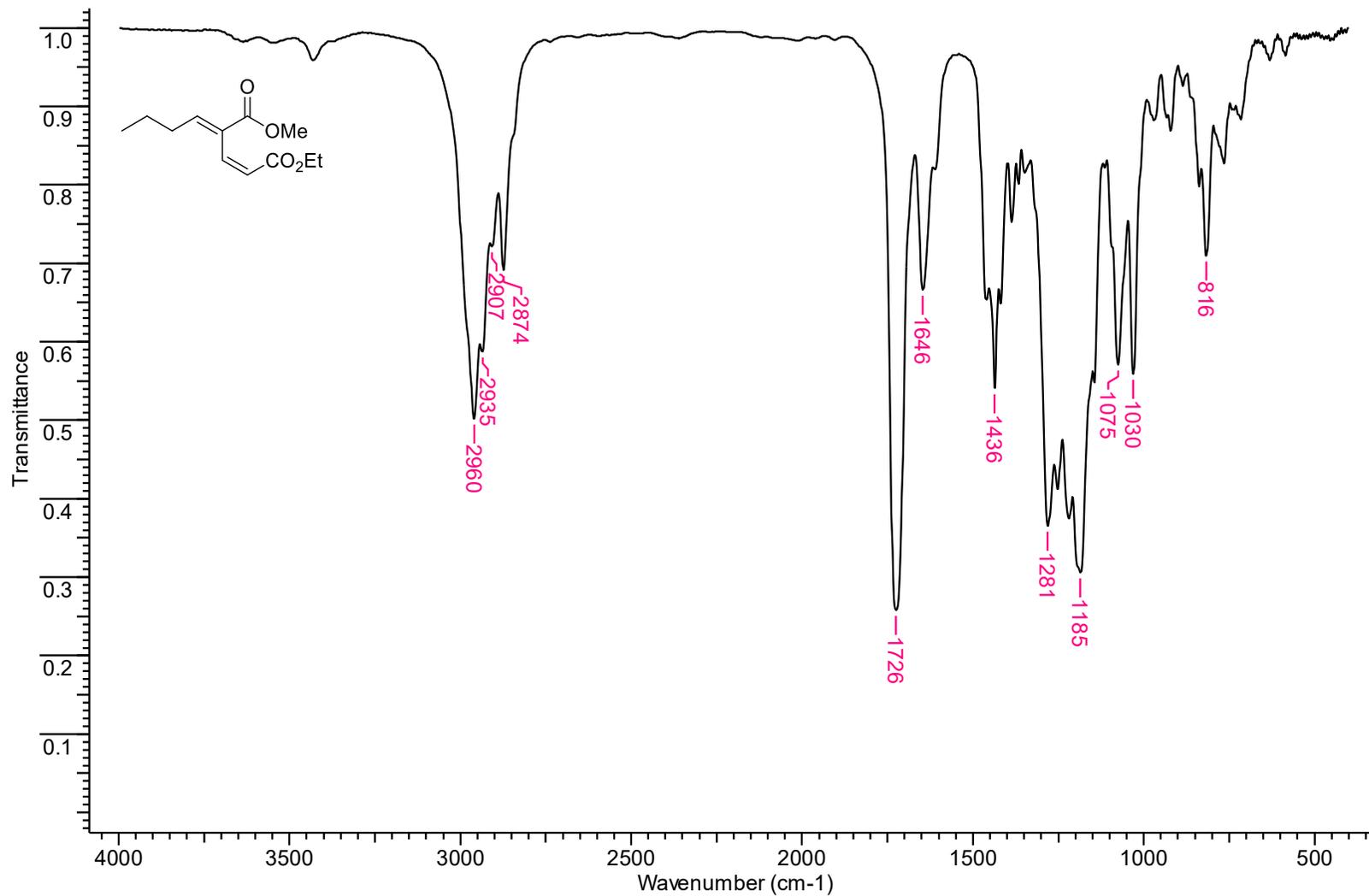
Espectro de infravermelho (KBr) do (2Z,4E)-5-(3-Clorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131k-cis**).



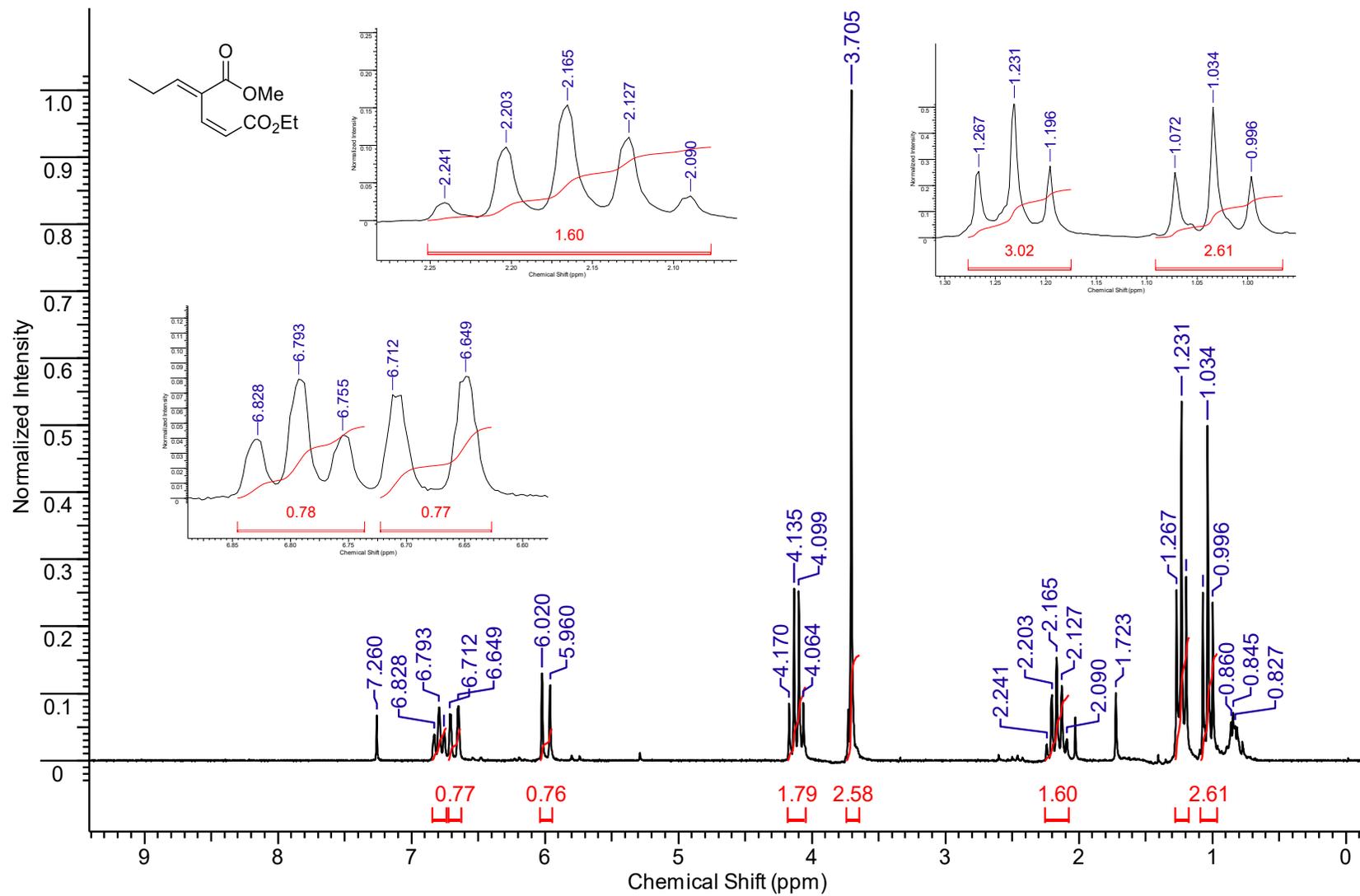
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (2Z,4E)-4-(Metoxicarbonil)octa-2,4-dienoato de etila (**131m-cis**).



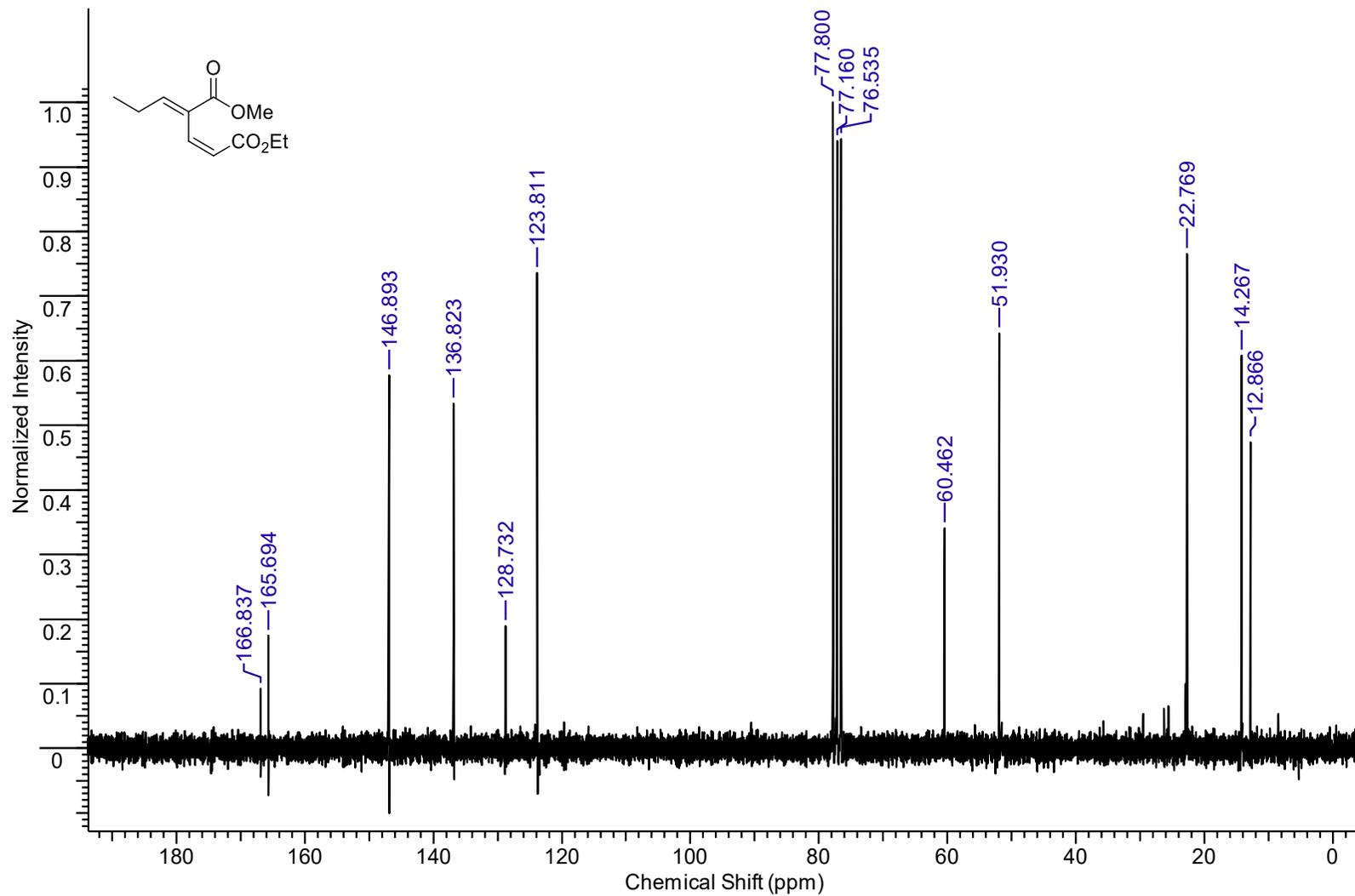
Espectro de RMN de ^{13}C NMR of **7I** (50 MHz, CDCl_3) do (2Z,4E)-4-(Metoxicarbonil)octa-2,4-dienoato de etila (**131m-cis**).



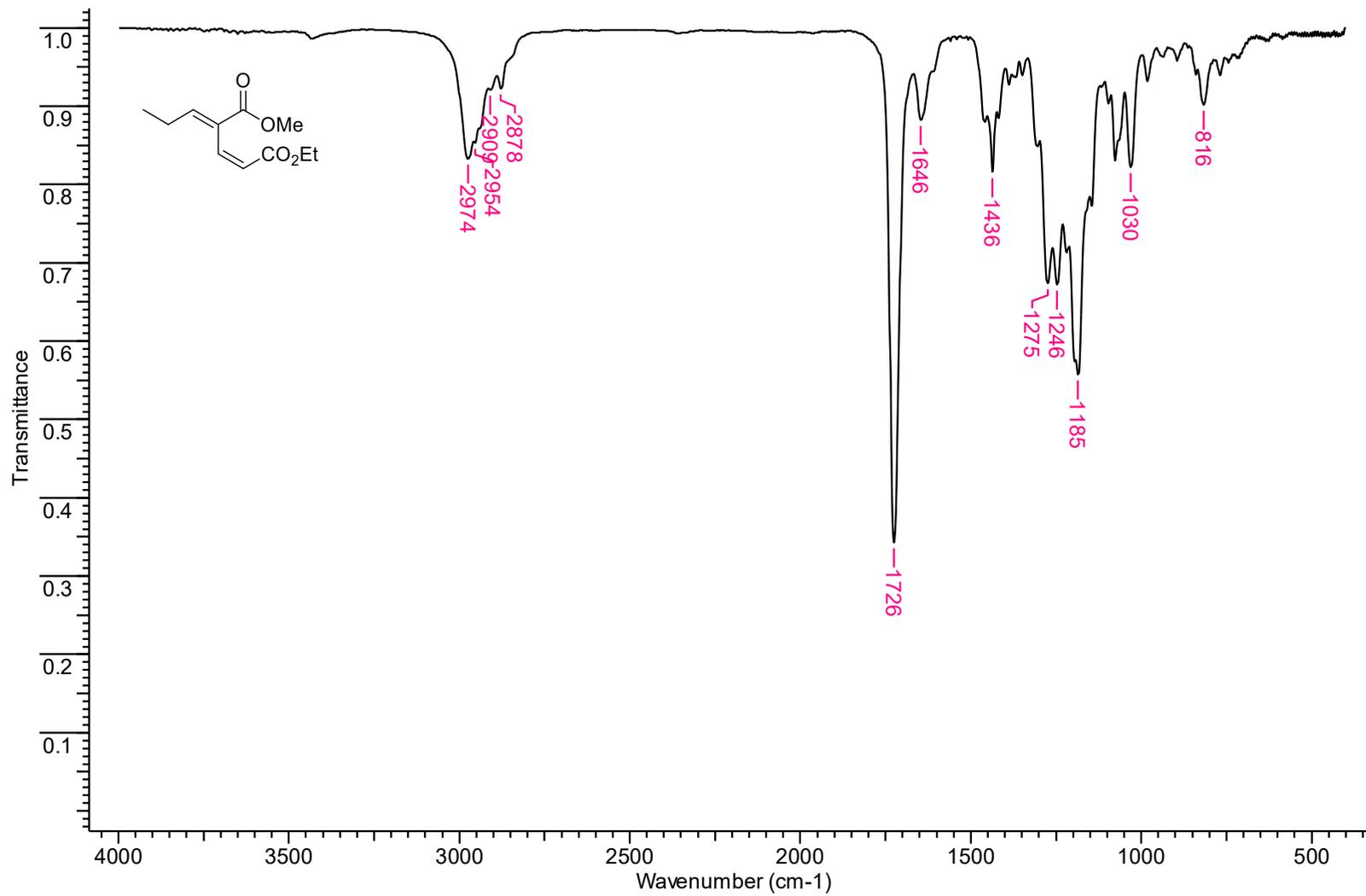
Espectro de infravermelho (KBr) do (2Z,4E)-4-(Metoxicarbonil)octa-2,4-dienoato de etila (**131m-cis**).



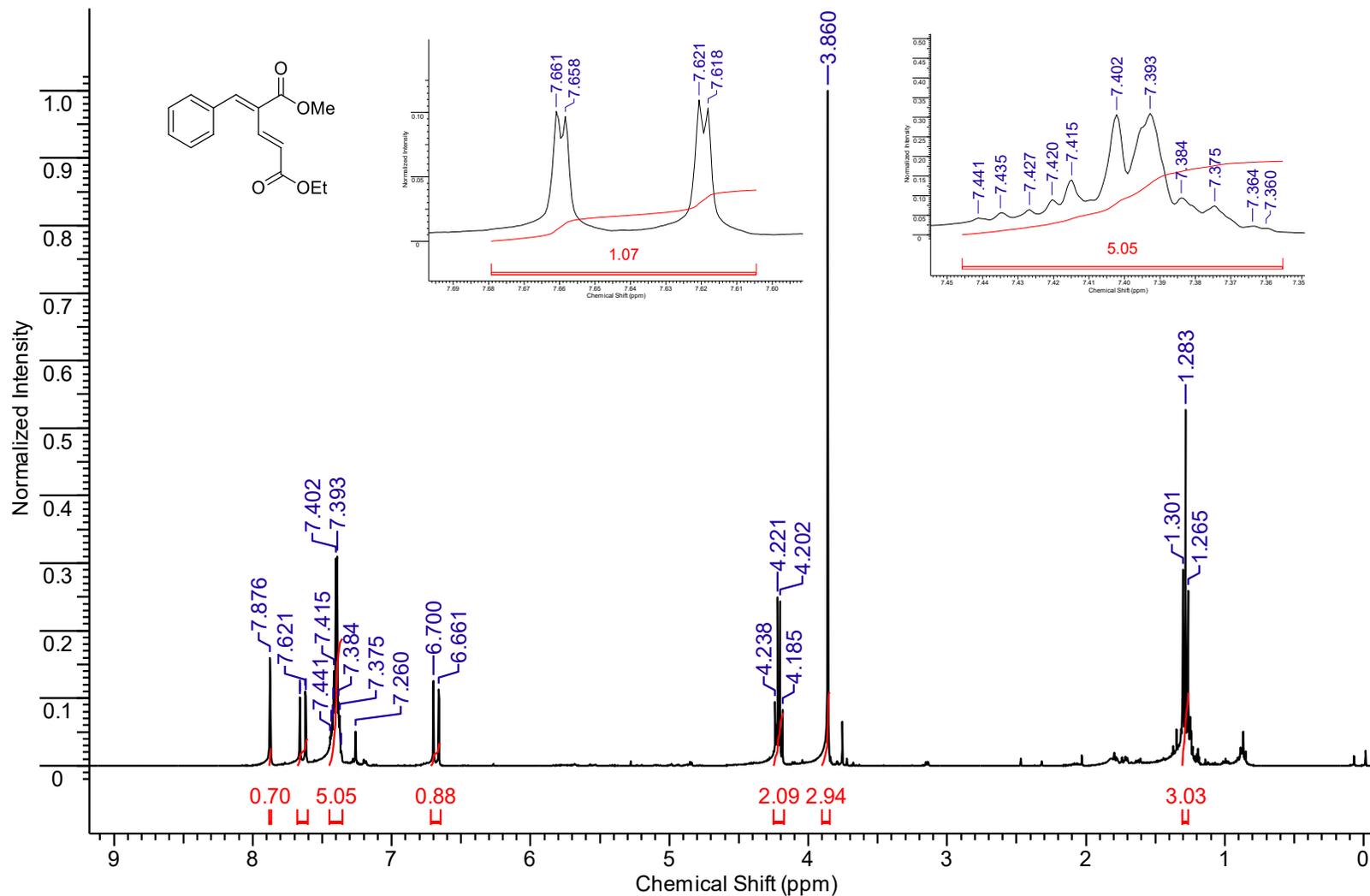
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (2Z,4E)-4-(Metoxicarbonil)hepta-2,4-dienoato de etila (**131n-cis**).



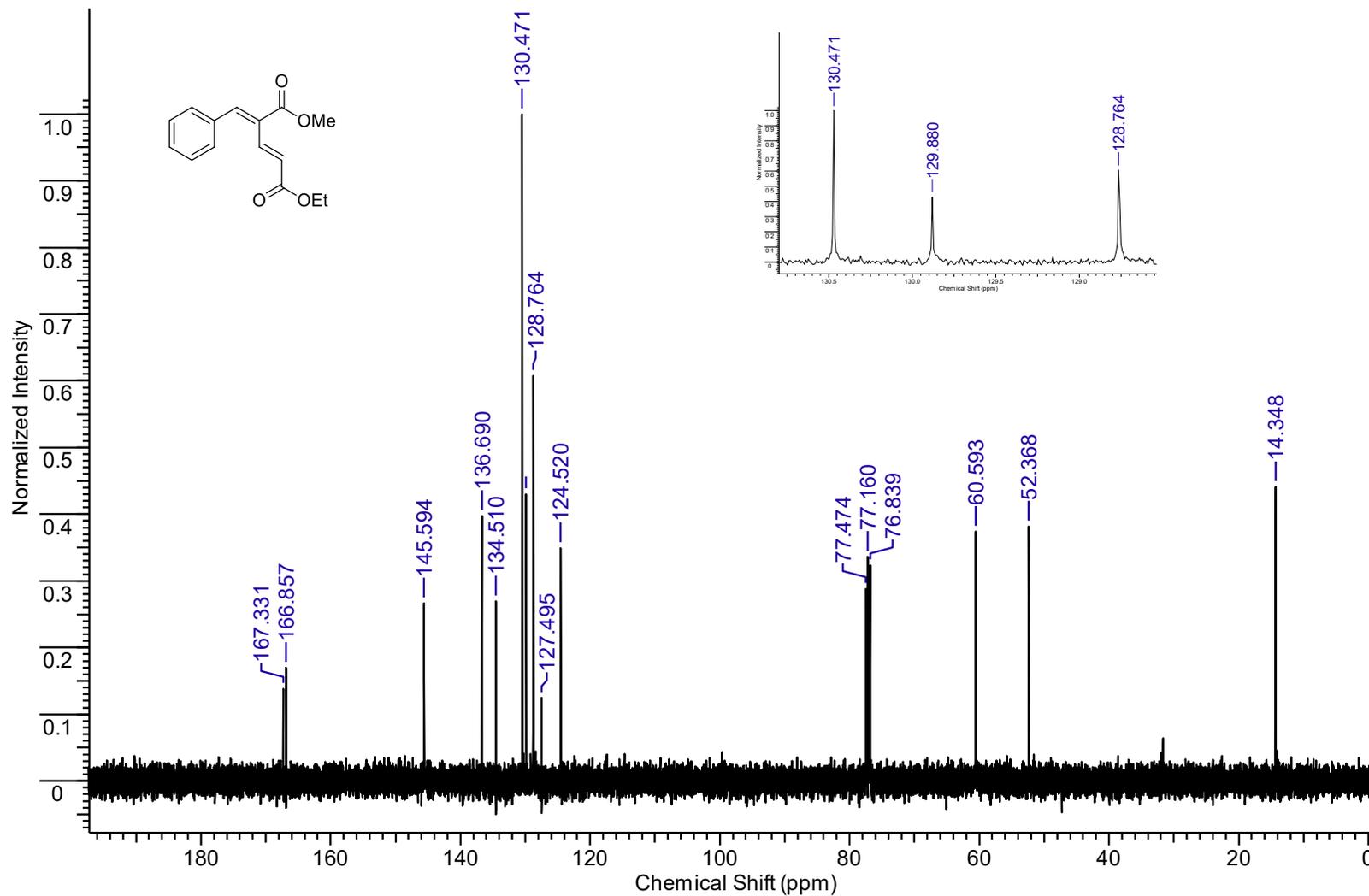
Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do (2Z,4E)-4-(Metoxicarbonil)hepta-2,4-dienoato de etila (**131n-cis**).



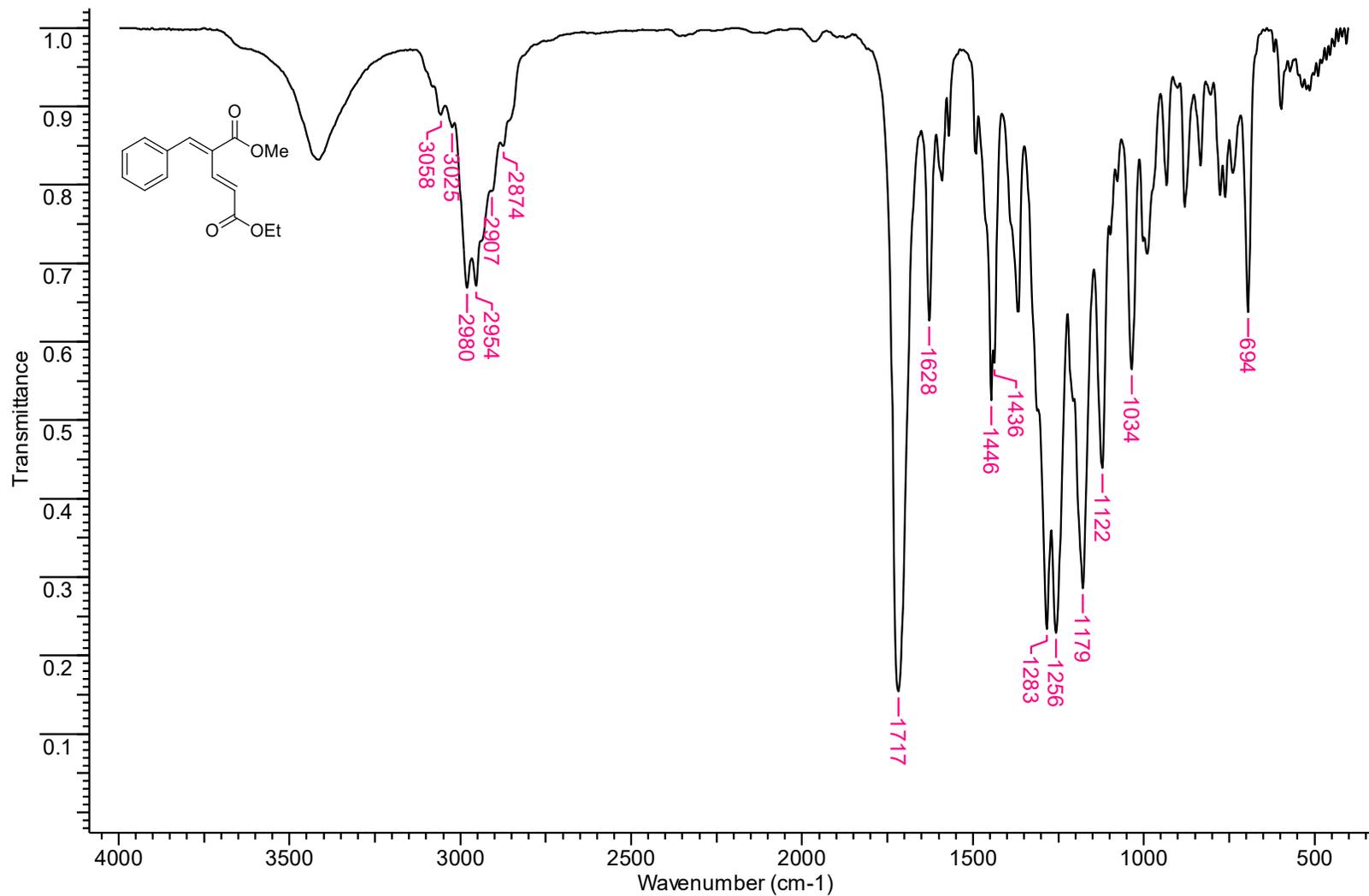
Espectro de infravermelho (KBr) do (2Z,4E)-4-(Metoxicarbonil)hepta-2,4-dienoato de etila (**131n-cis**).



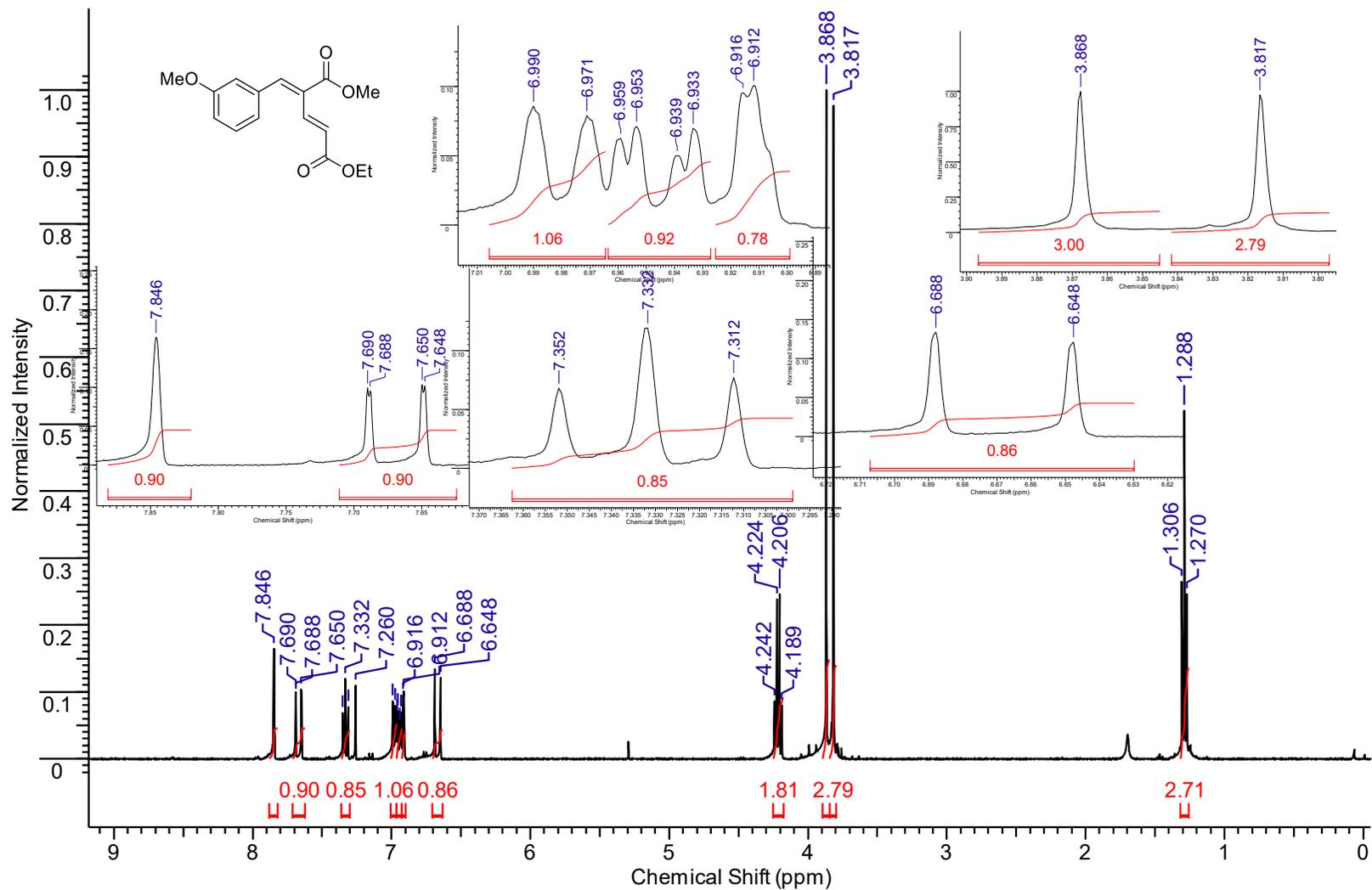
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (2E,4E)-5-Fenil-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131a-trans**).



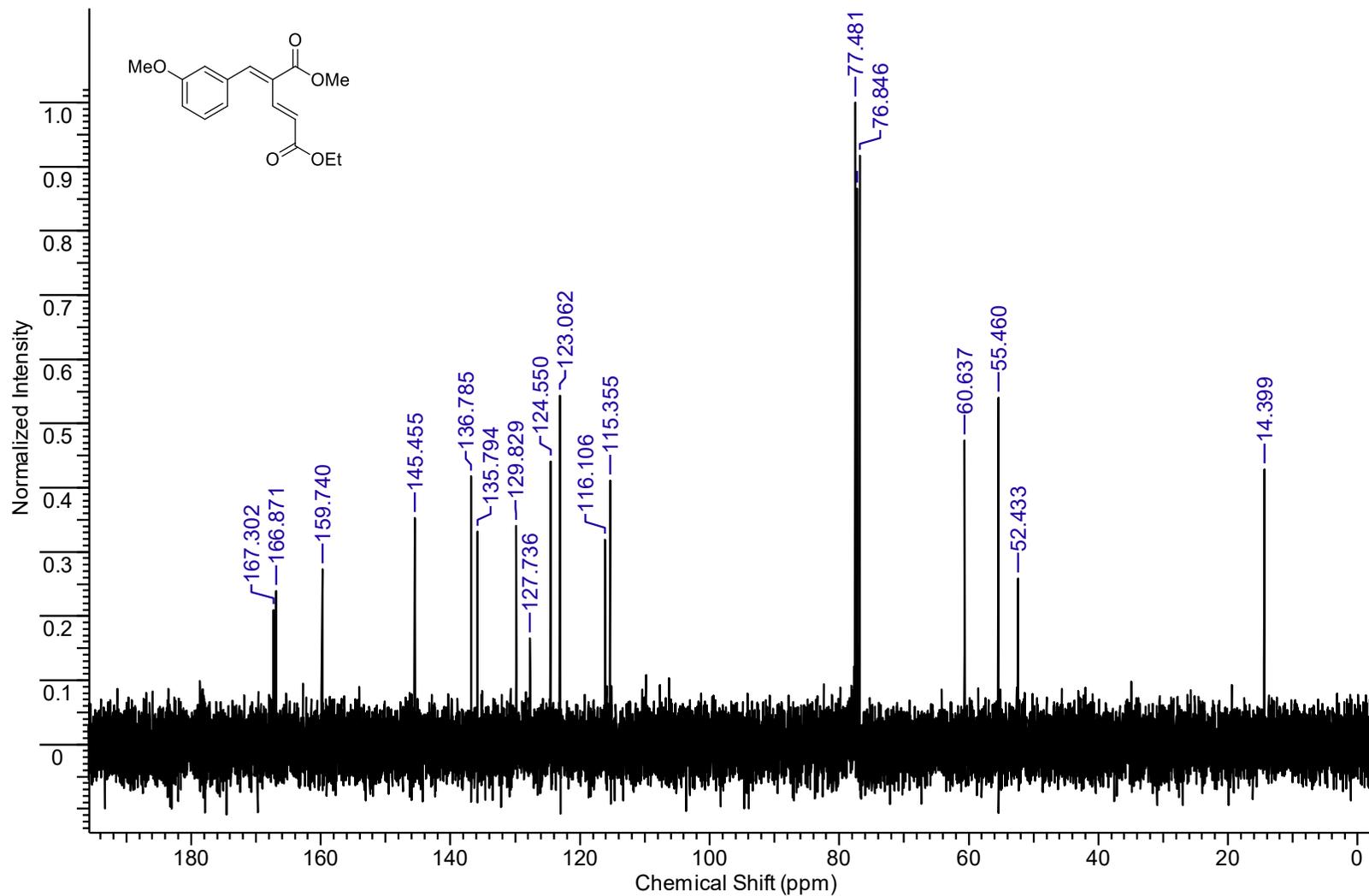
Espectro de RMN de ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) do (2E,4E)-5-Fenil-4-(metoxycarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131a-trans**).



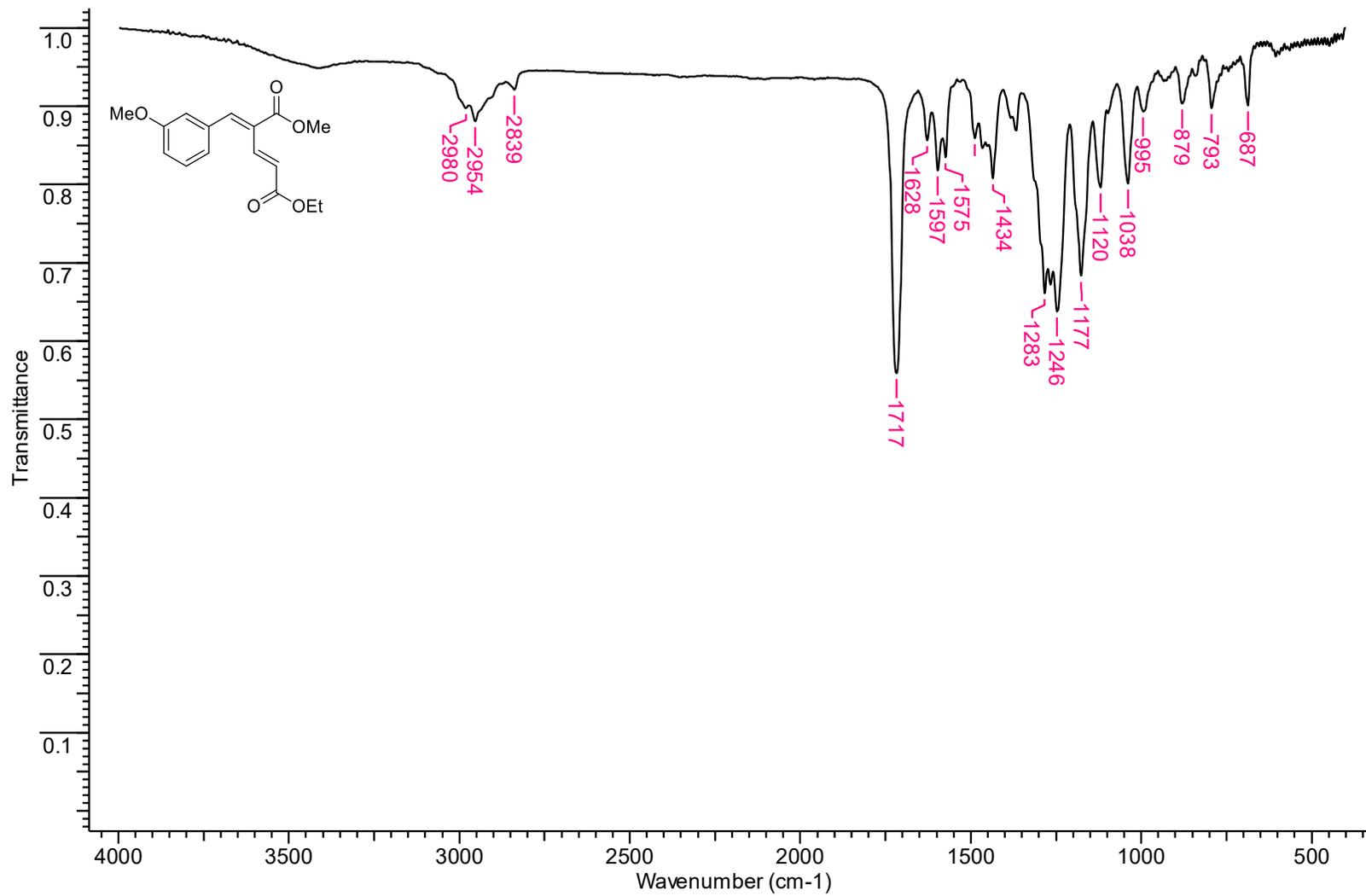
Espectro de infravermelho (KBr) do (2E,4E)-5-Fenil-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131a-trans**).



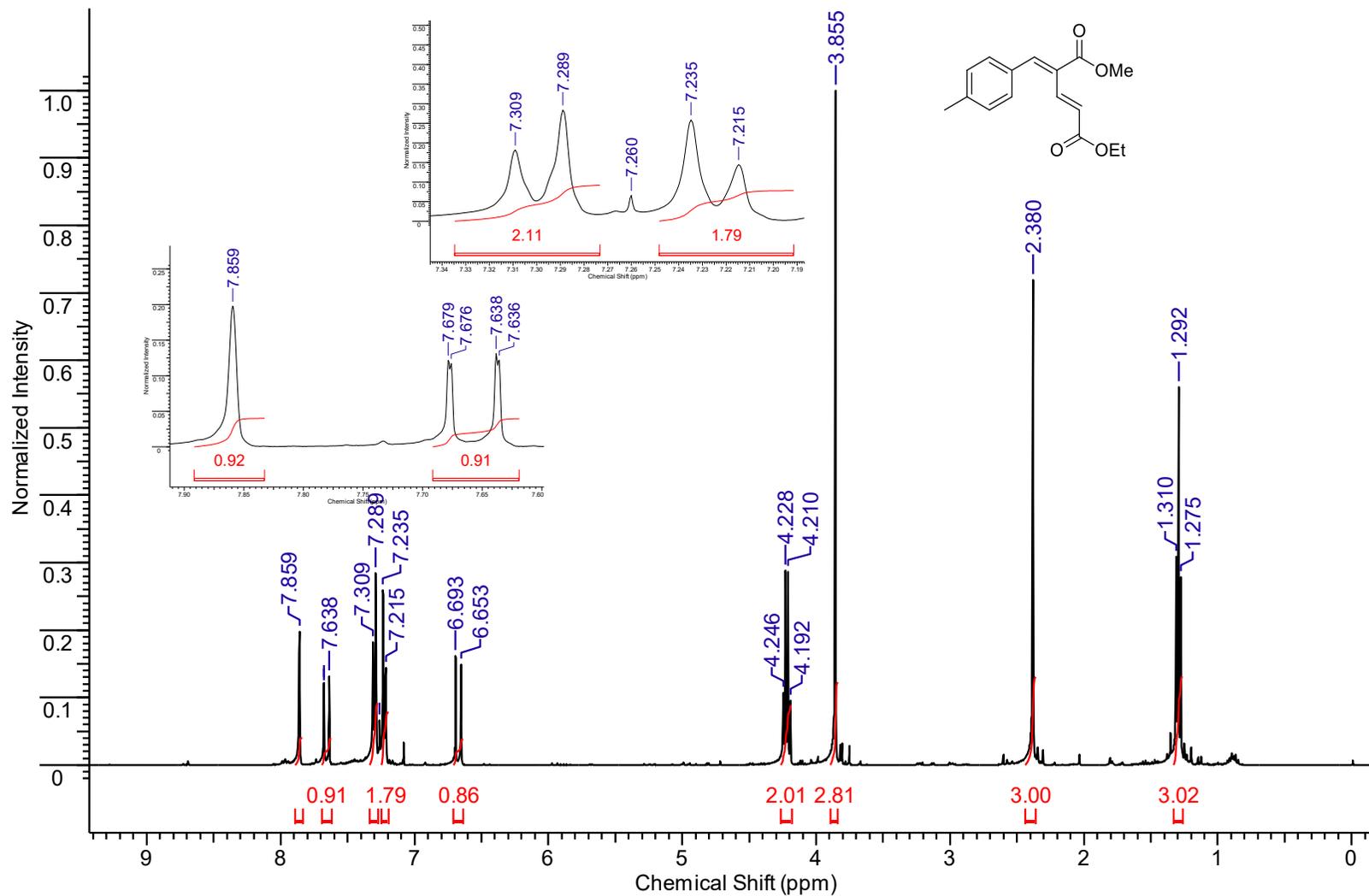
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (2E,4E)-4-(Metoxycarbonil)-5-(3-metoxifenil)penta-2,4-dienoato de etila (**131b-trans**).



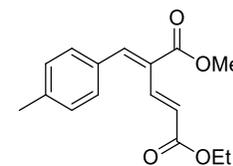
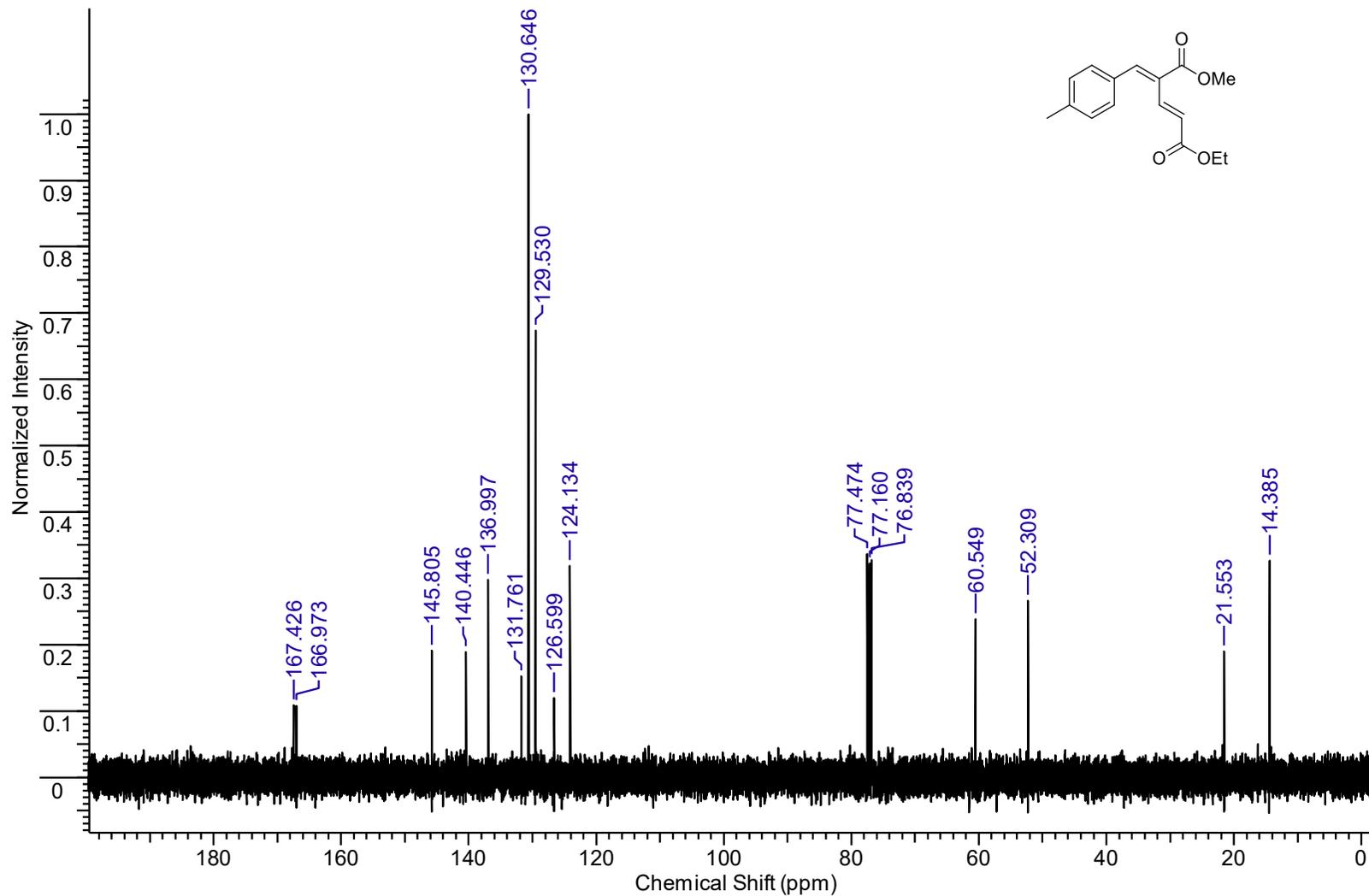
Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do (2E,4E)-4-(Metoxicarbonil)-5-(3-metoxifenil)penta-2,4-dienoato de etila (**131b-trans**).



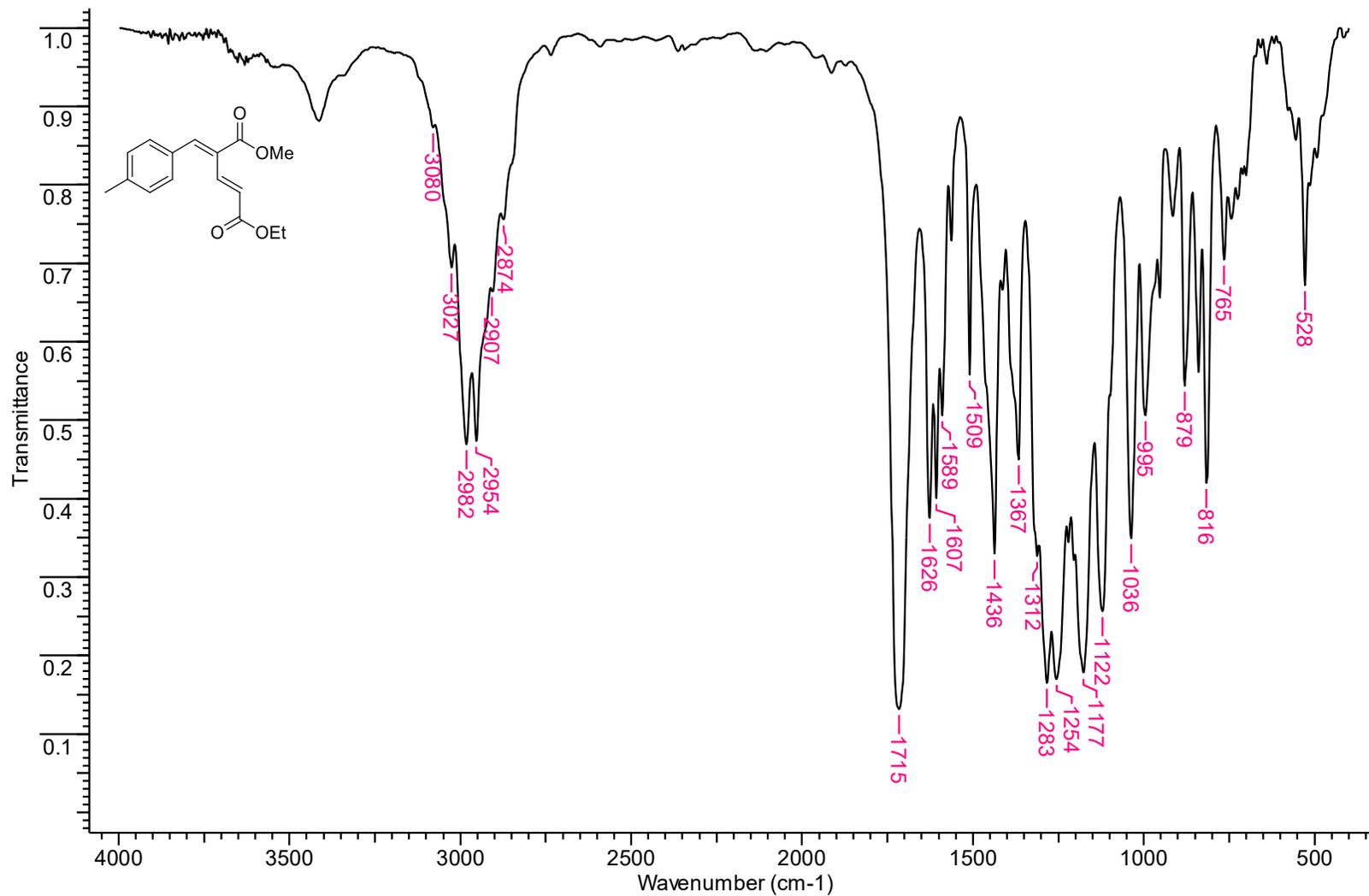
Espectro de infravermelho (KBr) do (2E,4E)-4-(Metoxycarbonil)-5-(3-metoxifenil)penta-2,4-dienoato de etila (**131b-trans**).



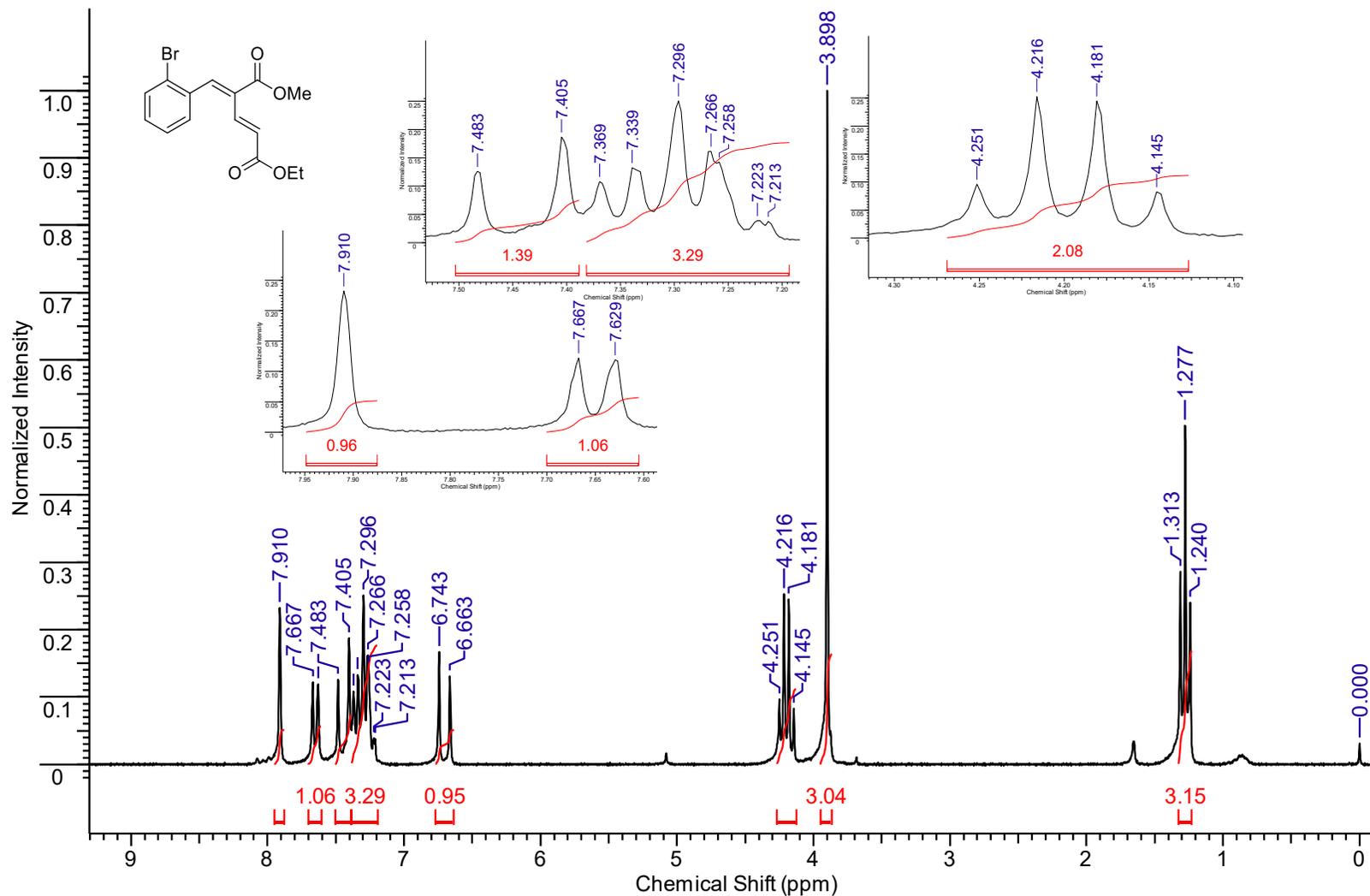
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (2E,4E)-5-(4-Metilfenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131d-trans**).



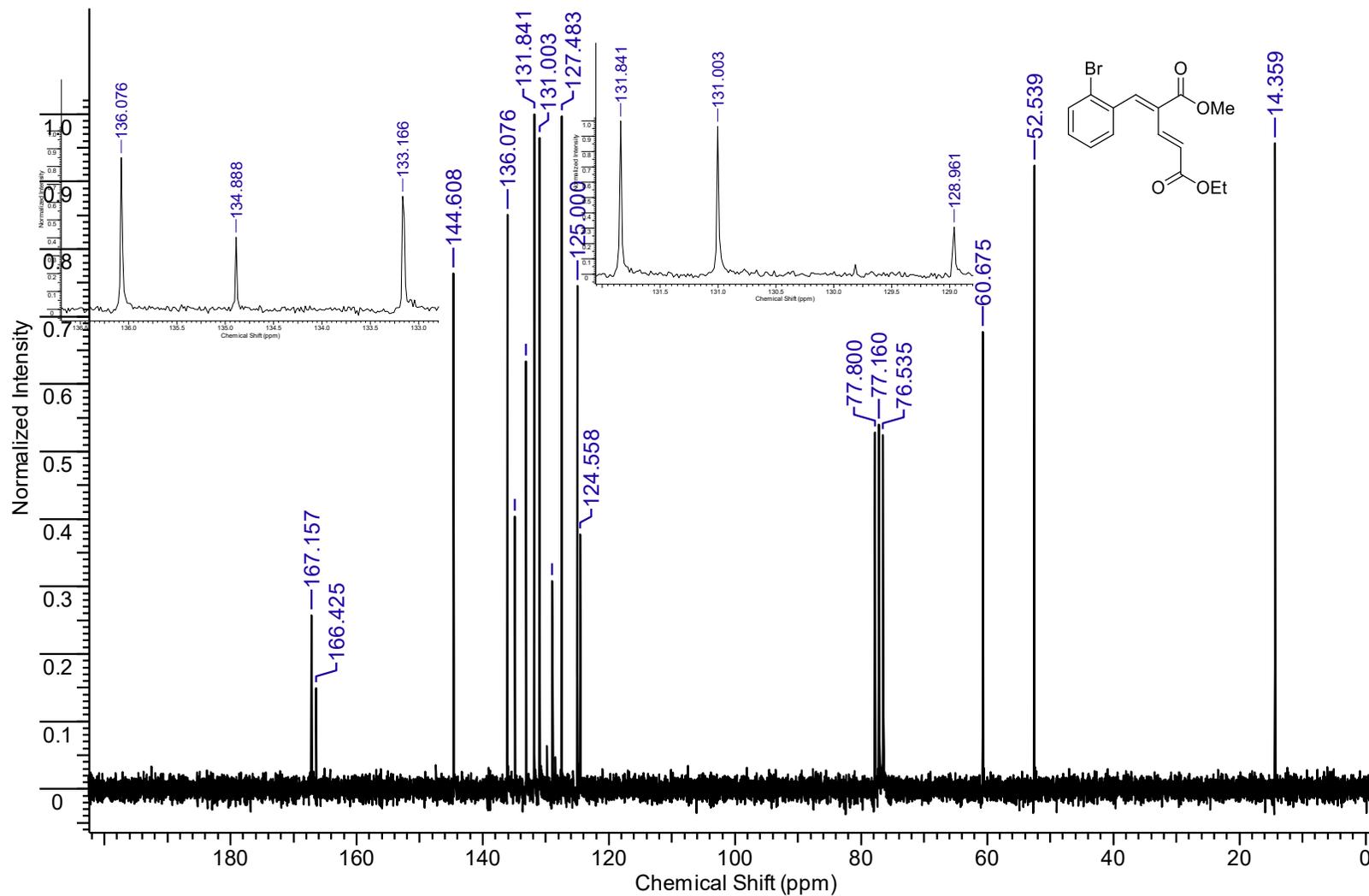
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (2E,4E)-5-(4-Metilfenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131d-trans**).



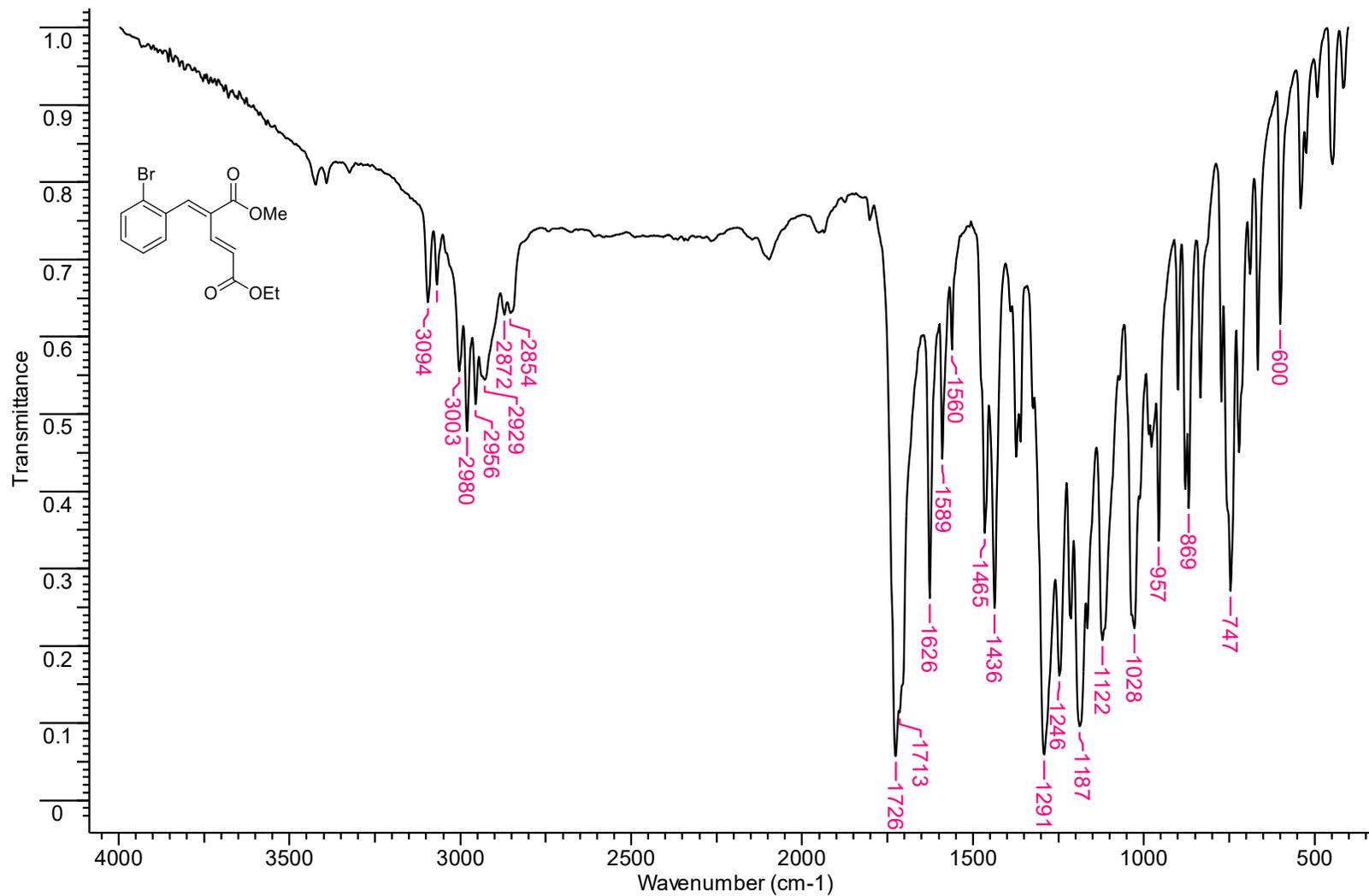
Espectro de infravermelho (KBr) do(2E,4E)-5-(4-Metilfenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131d-trans**).



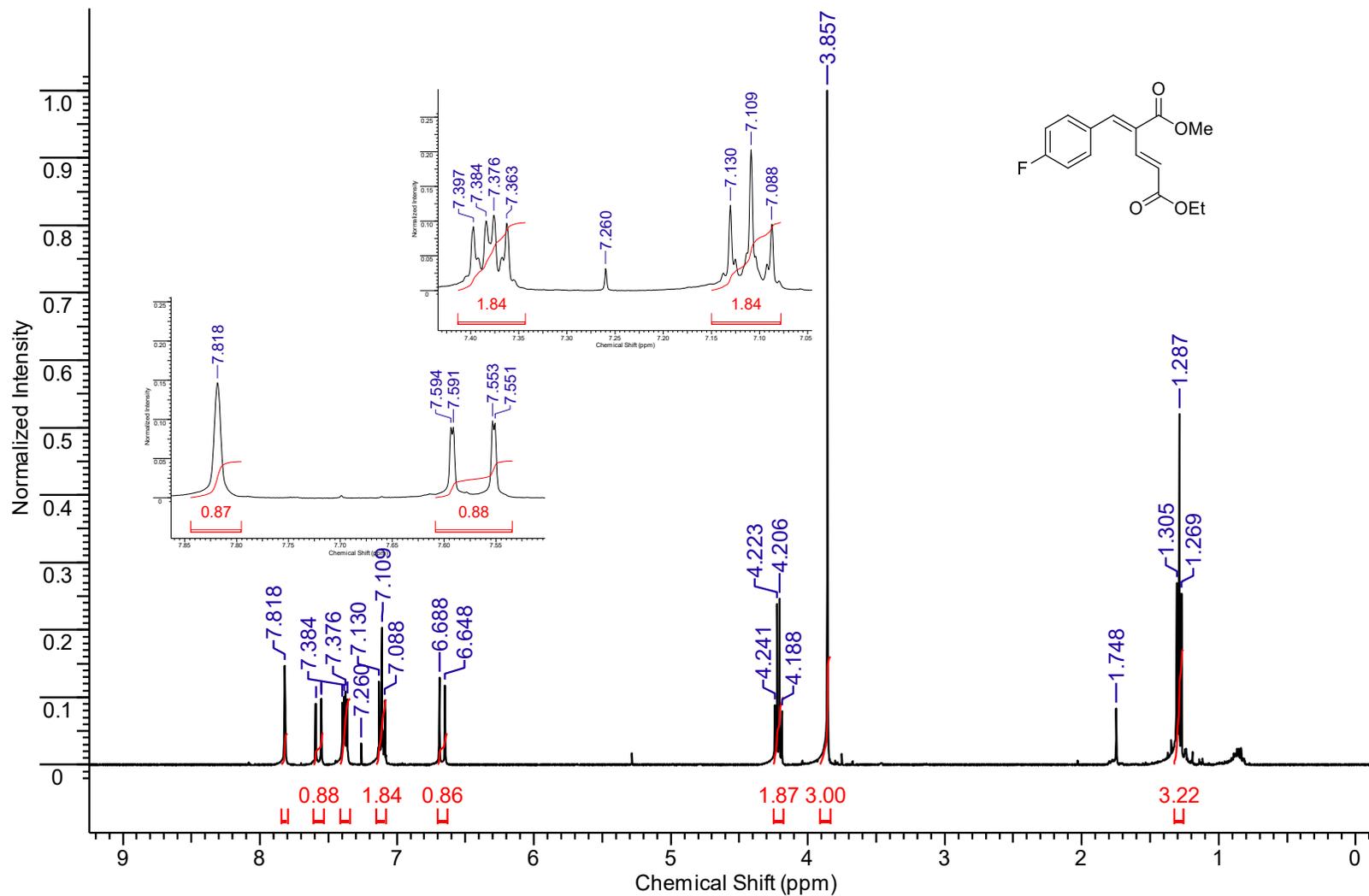
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (2E,4E)-5-(2-Bromofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131f-trans**).



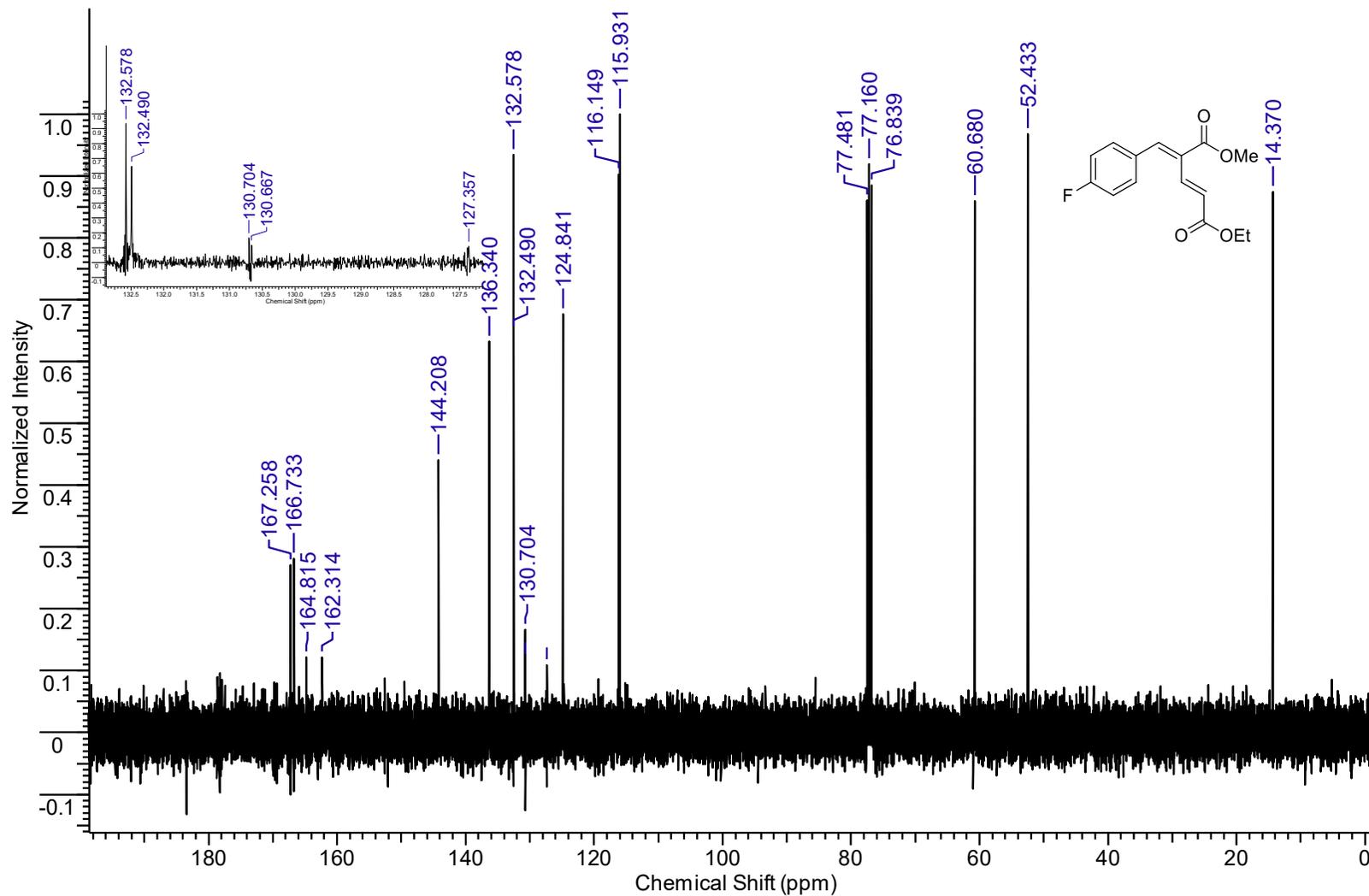
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do (2E,4E)-5-(2-Bromofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131f-trans**).



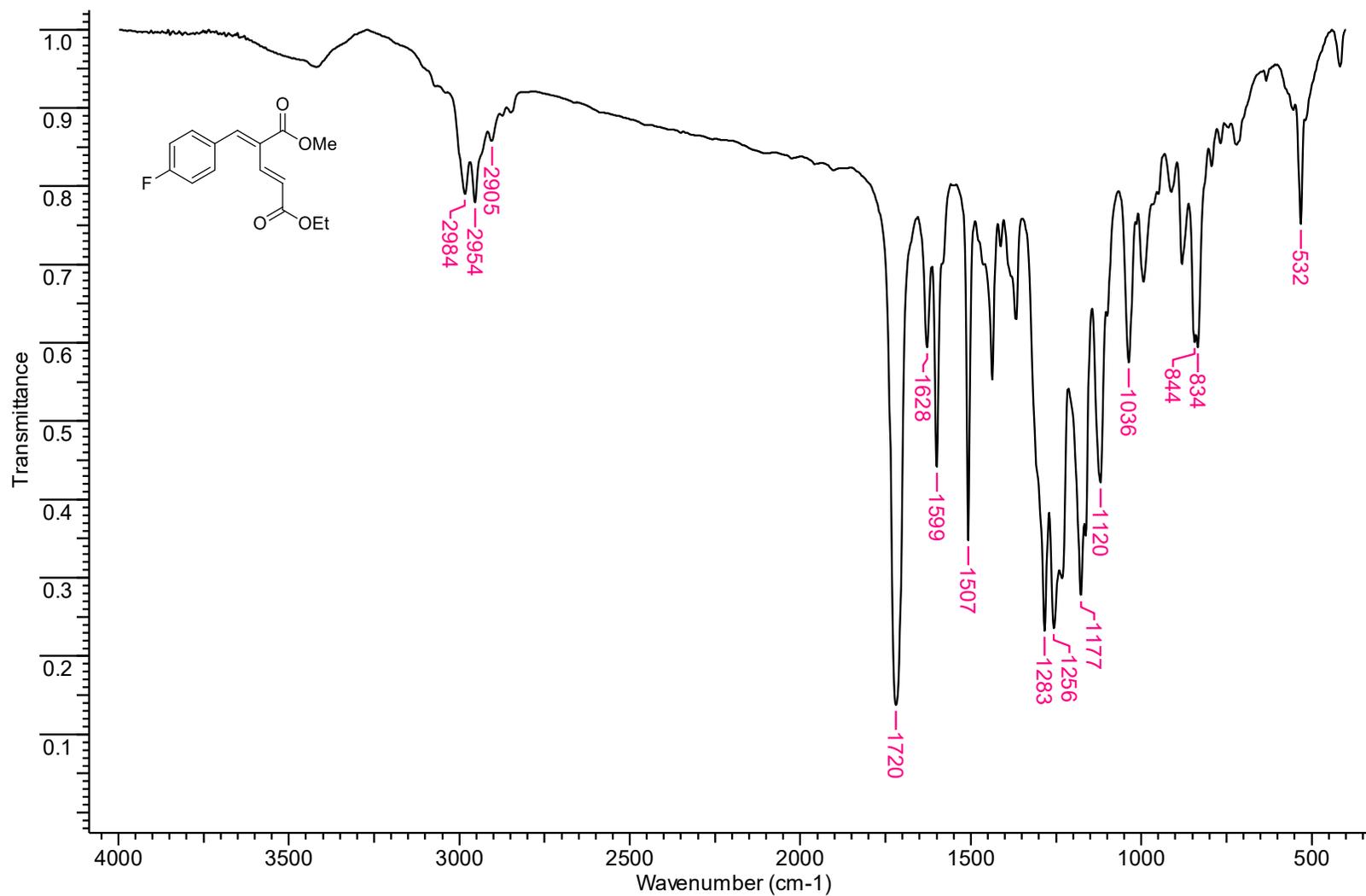
Espectro de infravermelho do (2E,4E)-5-(2-Bromofenil)-4-(metoxycarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131f-trans**).



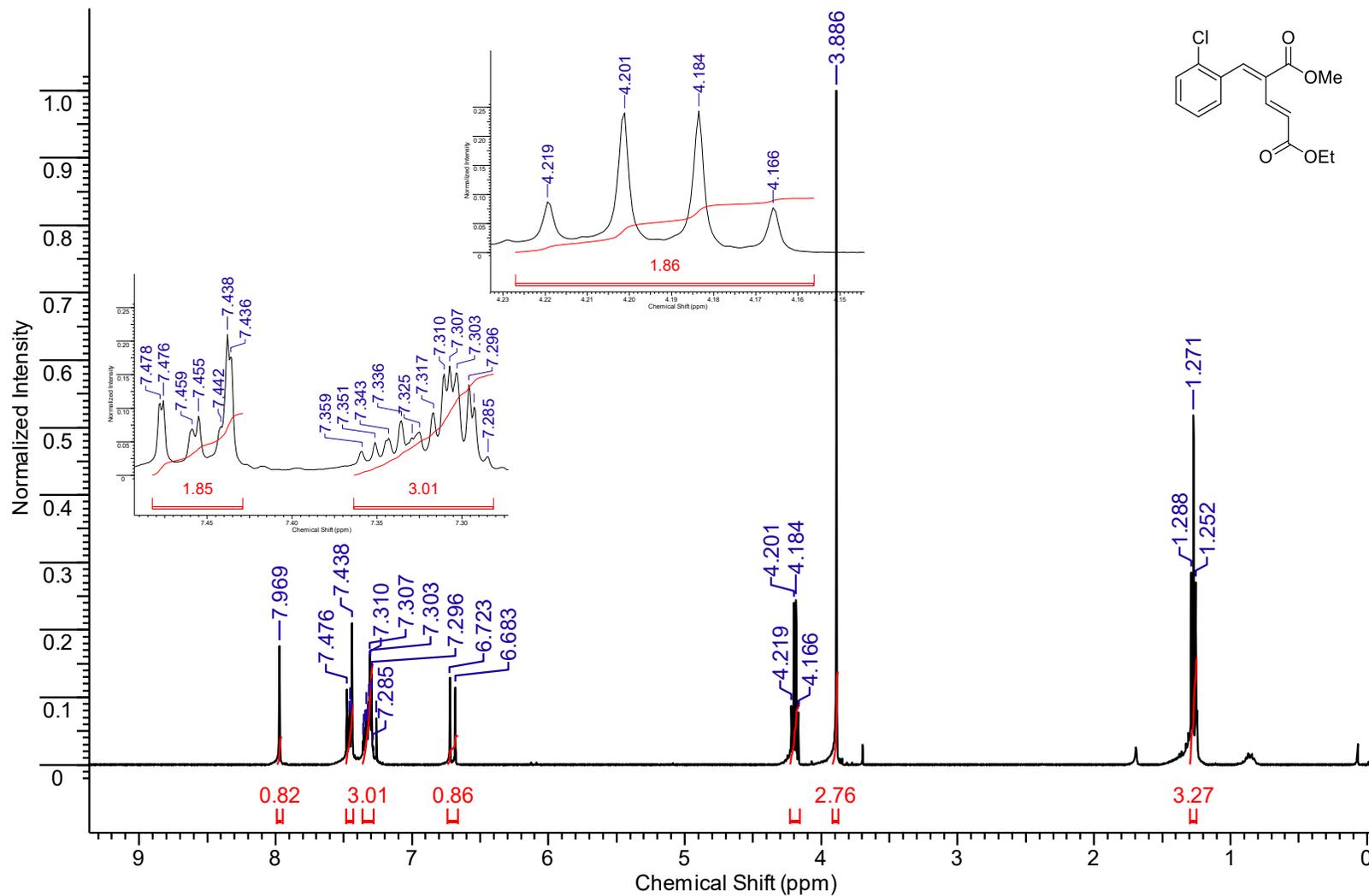
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (2E,4E)-5-(4-Fluorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131i-trans**).



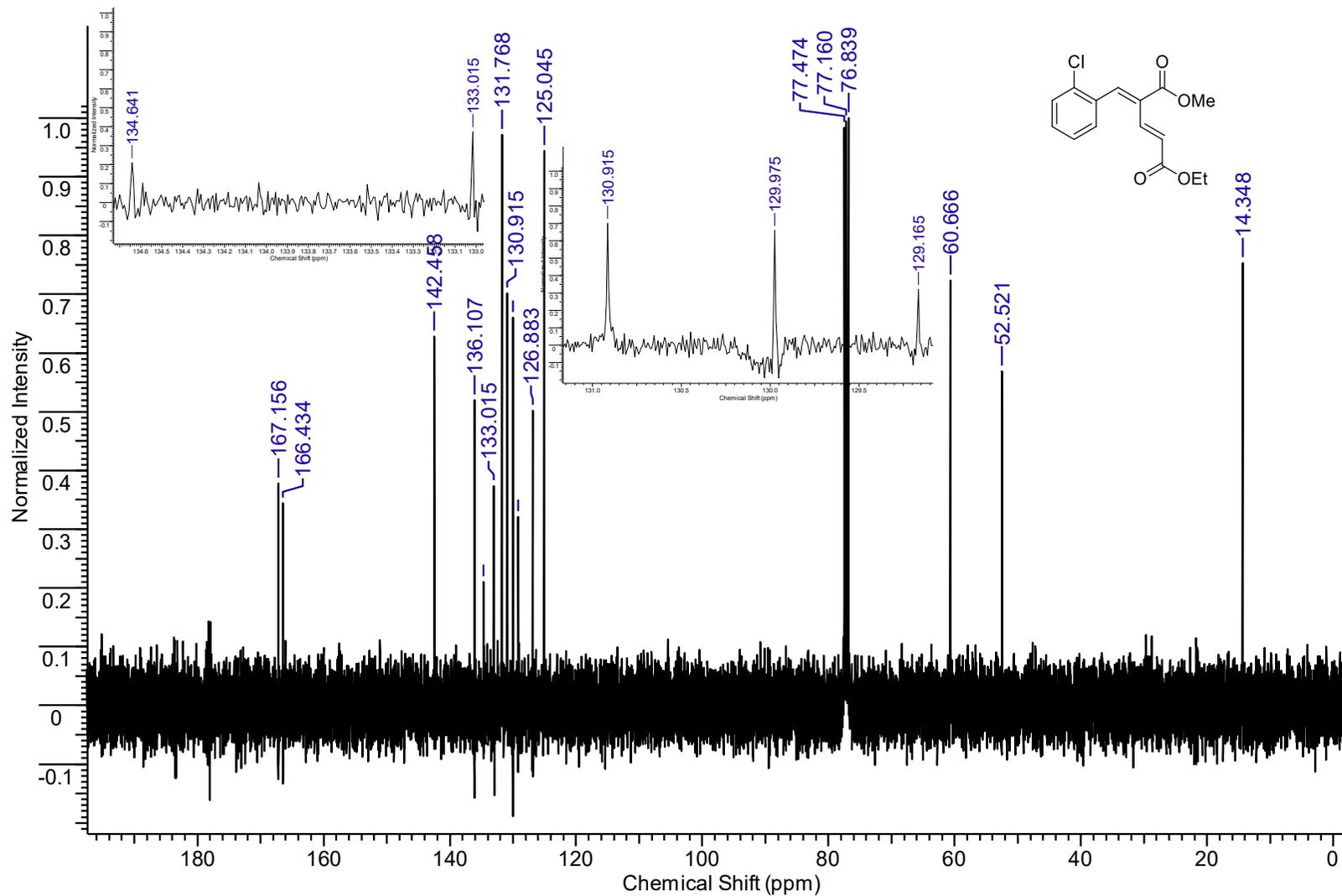
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (2E,4E)-5-(4-Fluorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131i-trans**).



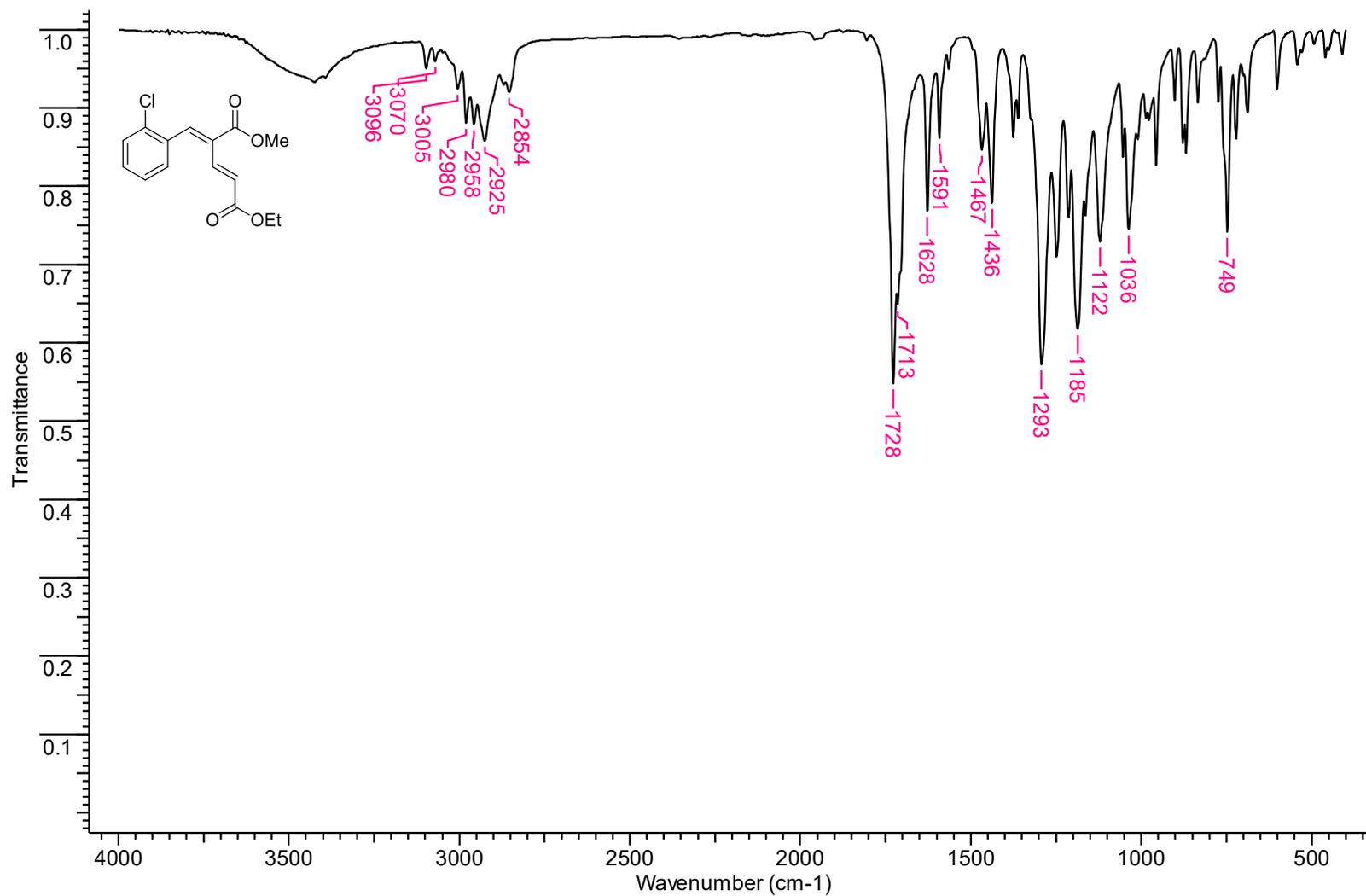
Espectro de infravermelho (KBr) do (2E,4E)-5-(4-Fluorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131i-trans**).



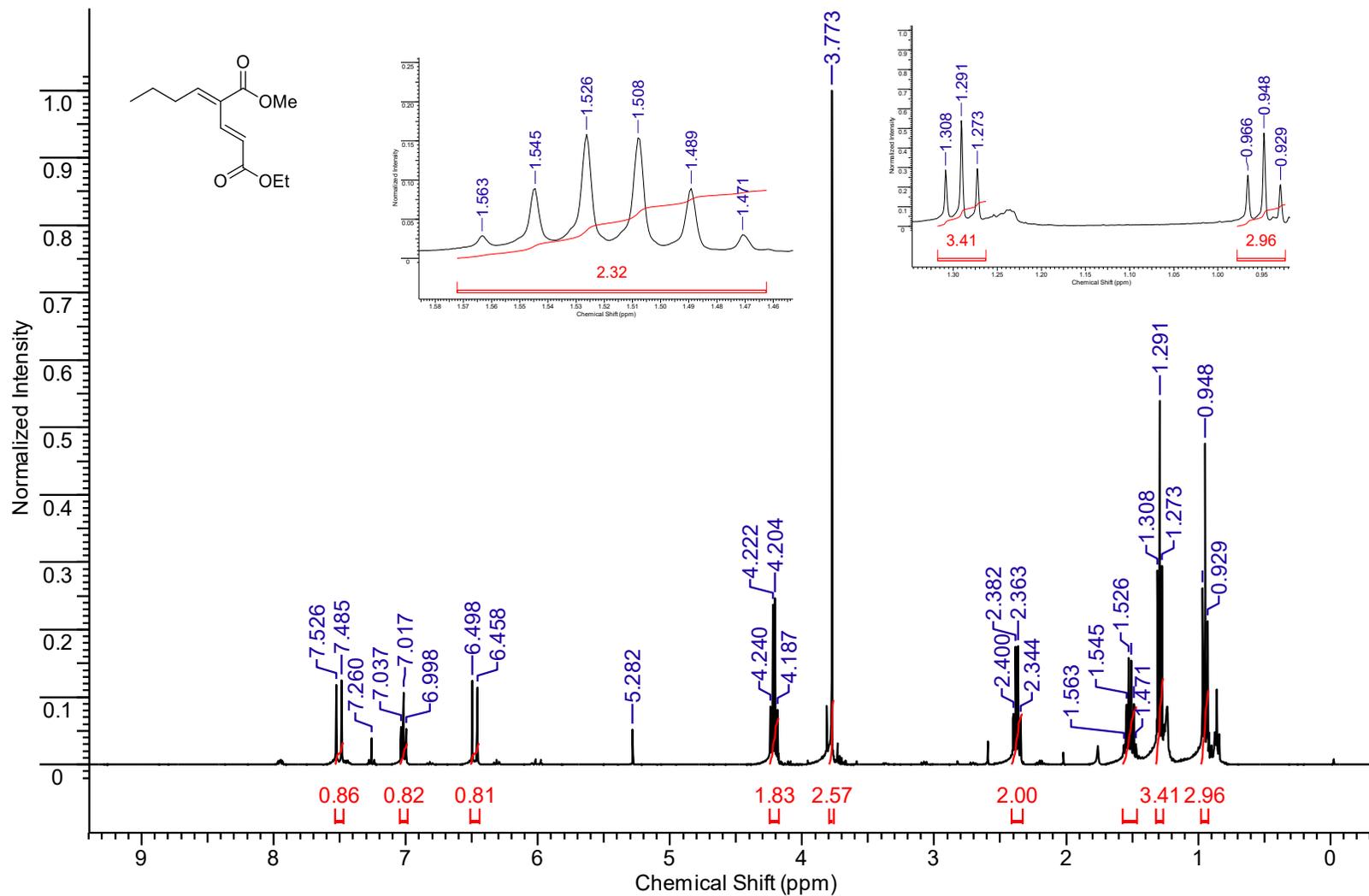
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do (2E,4E)-5-(2-Clorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131j-trans**).



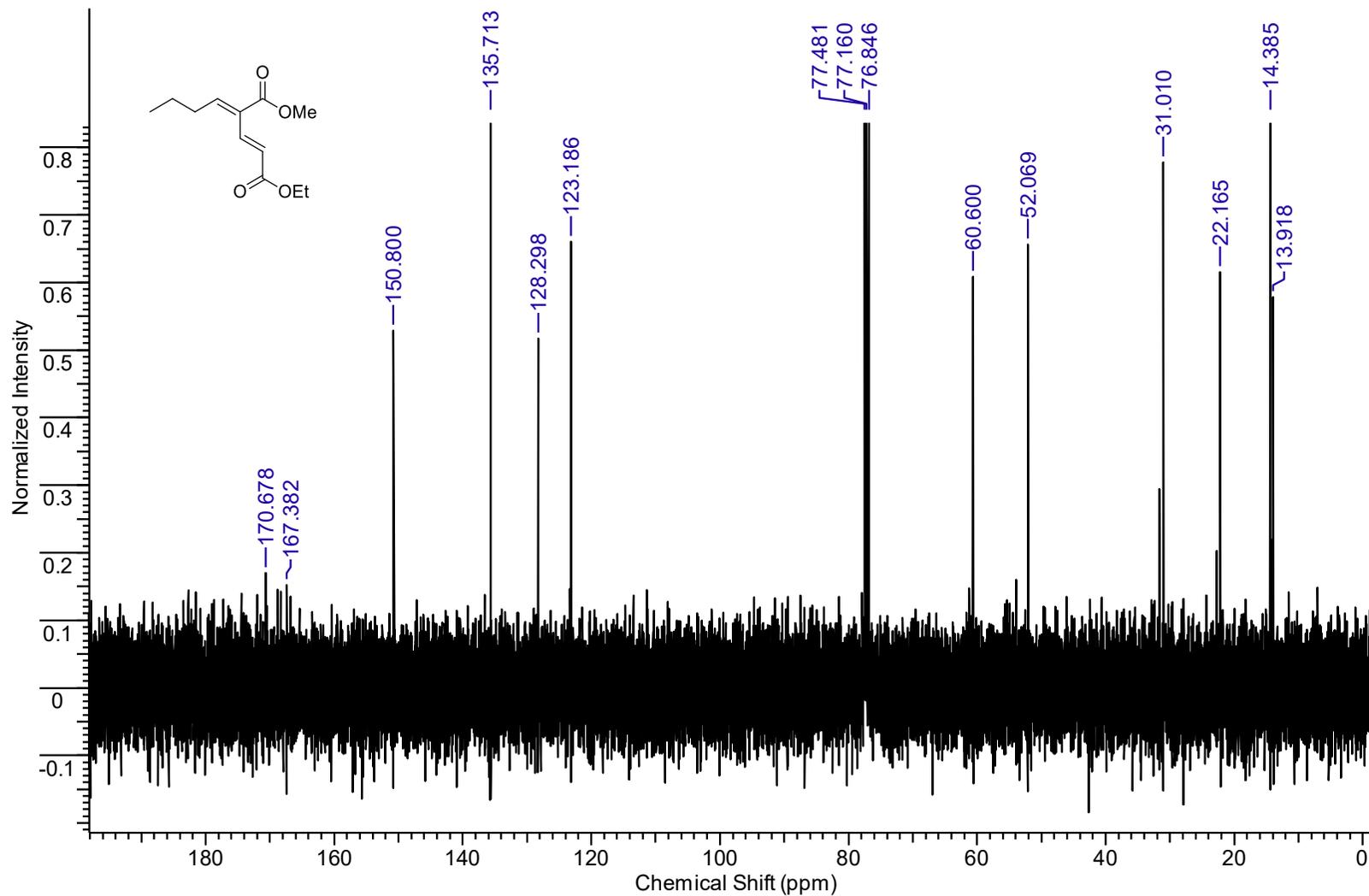
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (2E,4E)-5-(2-Clorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131j-trans**).



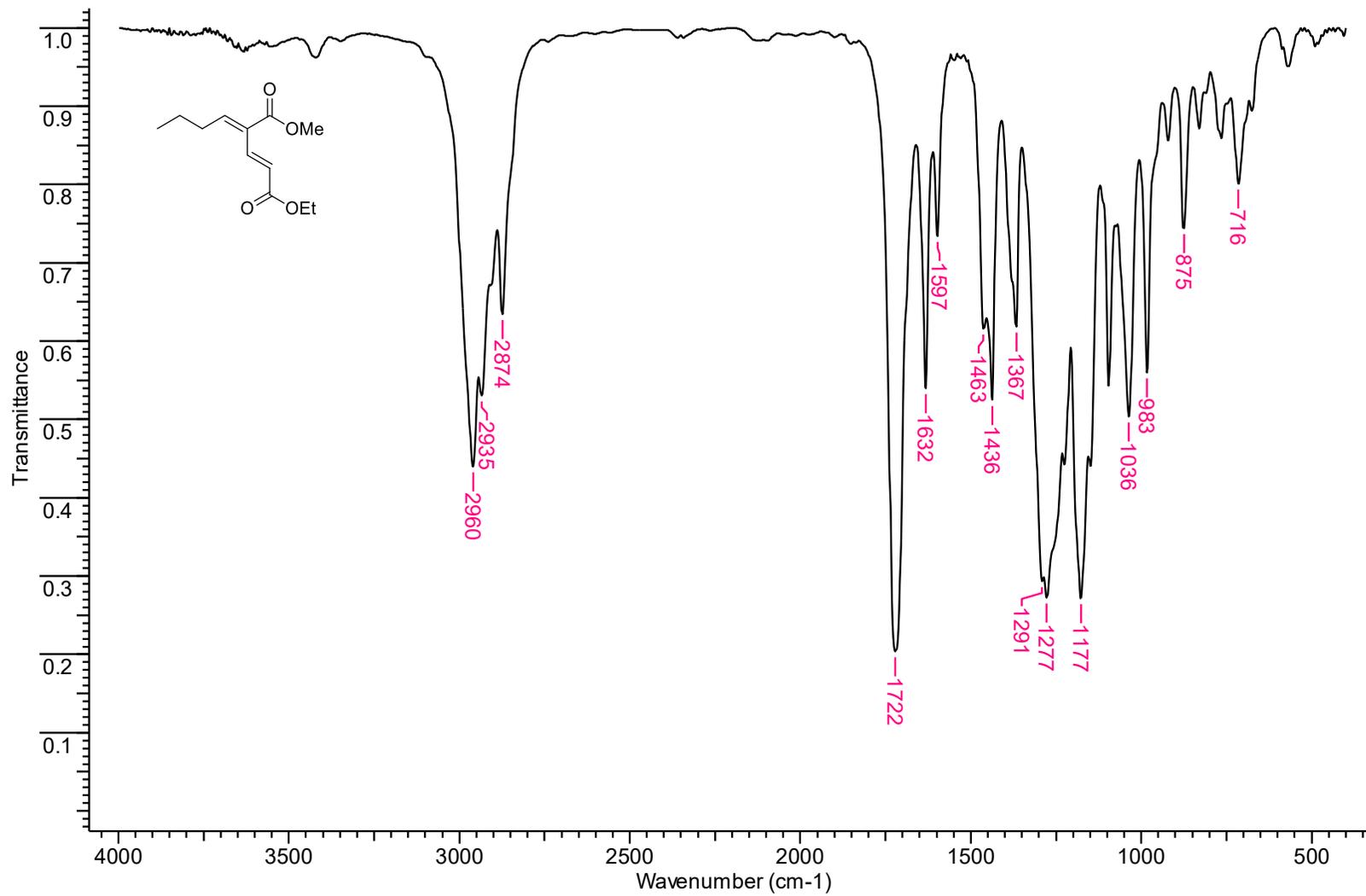
Espectro de infravermelho (KBr) do (2E,4E)-5-(2-Clorofenil)-4-(metoxicarbonil)penta-2,4-dienoato de etila (**131j-trans**).



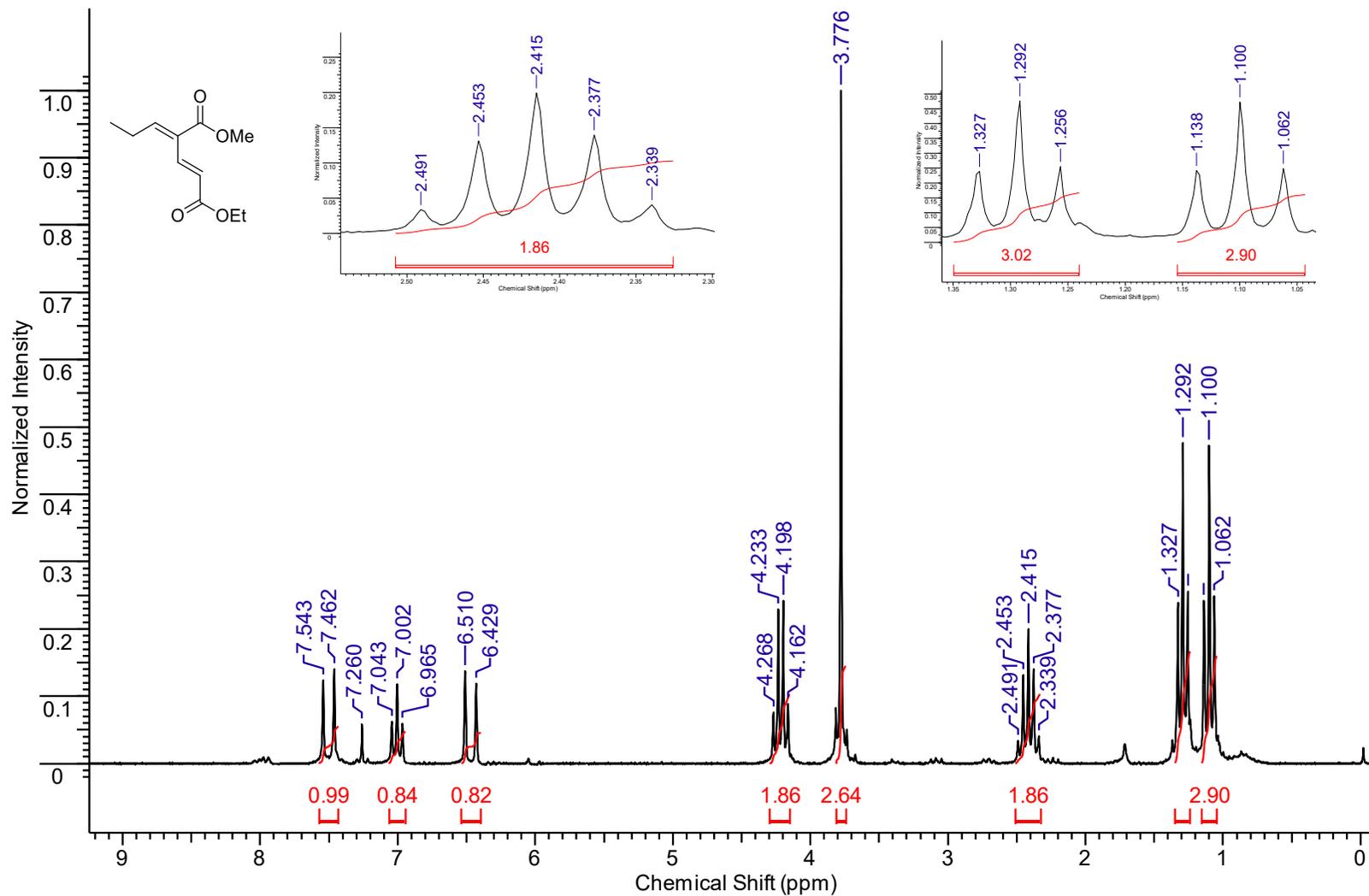
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do (2*E*,4*E*)-4-(Metoxicarbonil)octa-2,4-dienoato de etila (**131m-trans**).



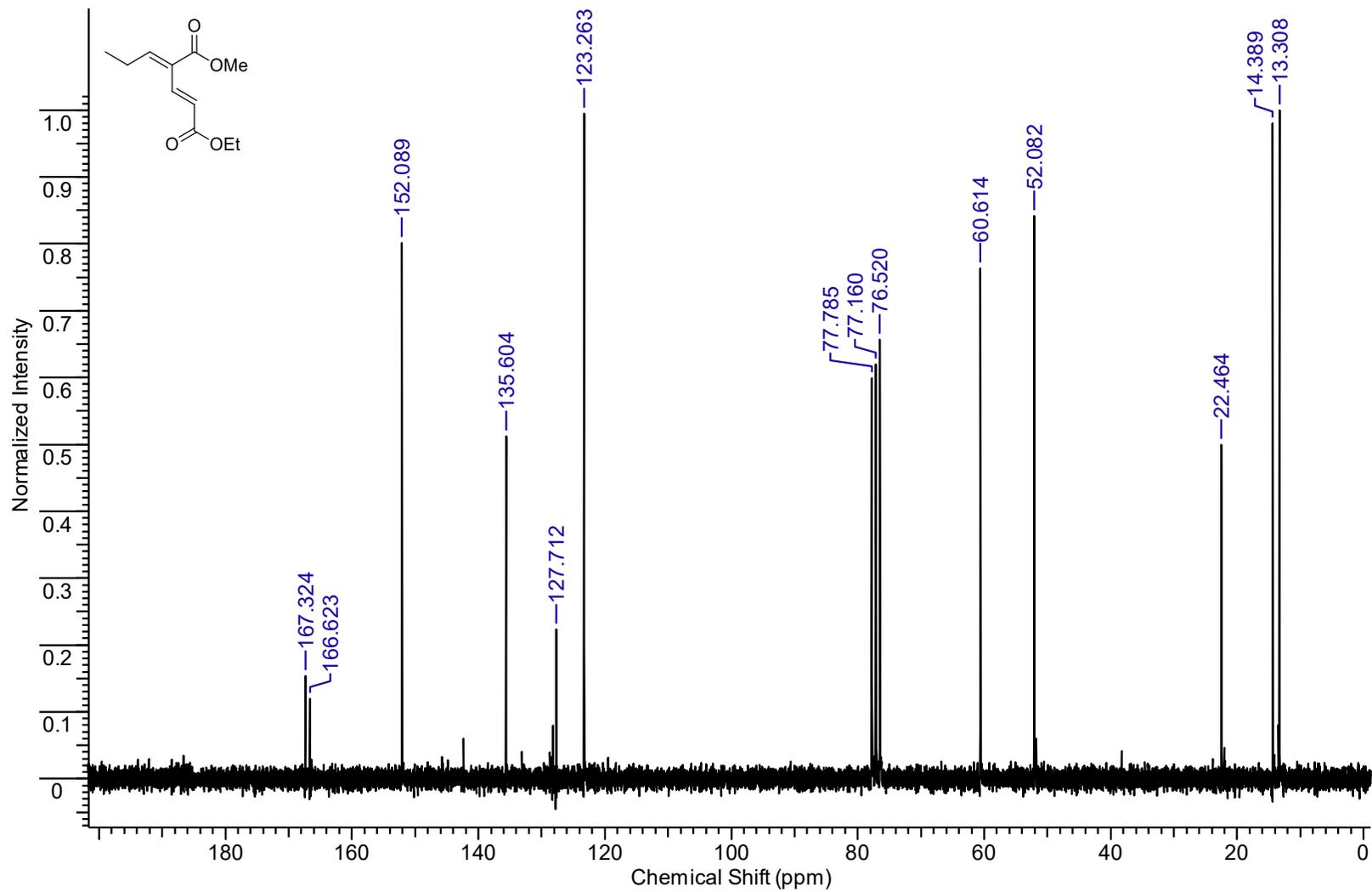
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do (2E,4E)-4-(Metoxicarbonil)octa-2,4-dienoato de etila (**131m-trans**).



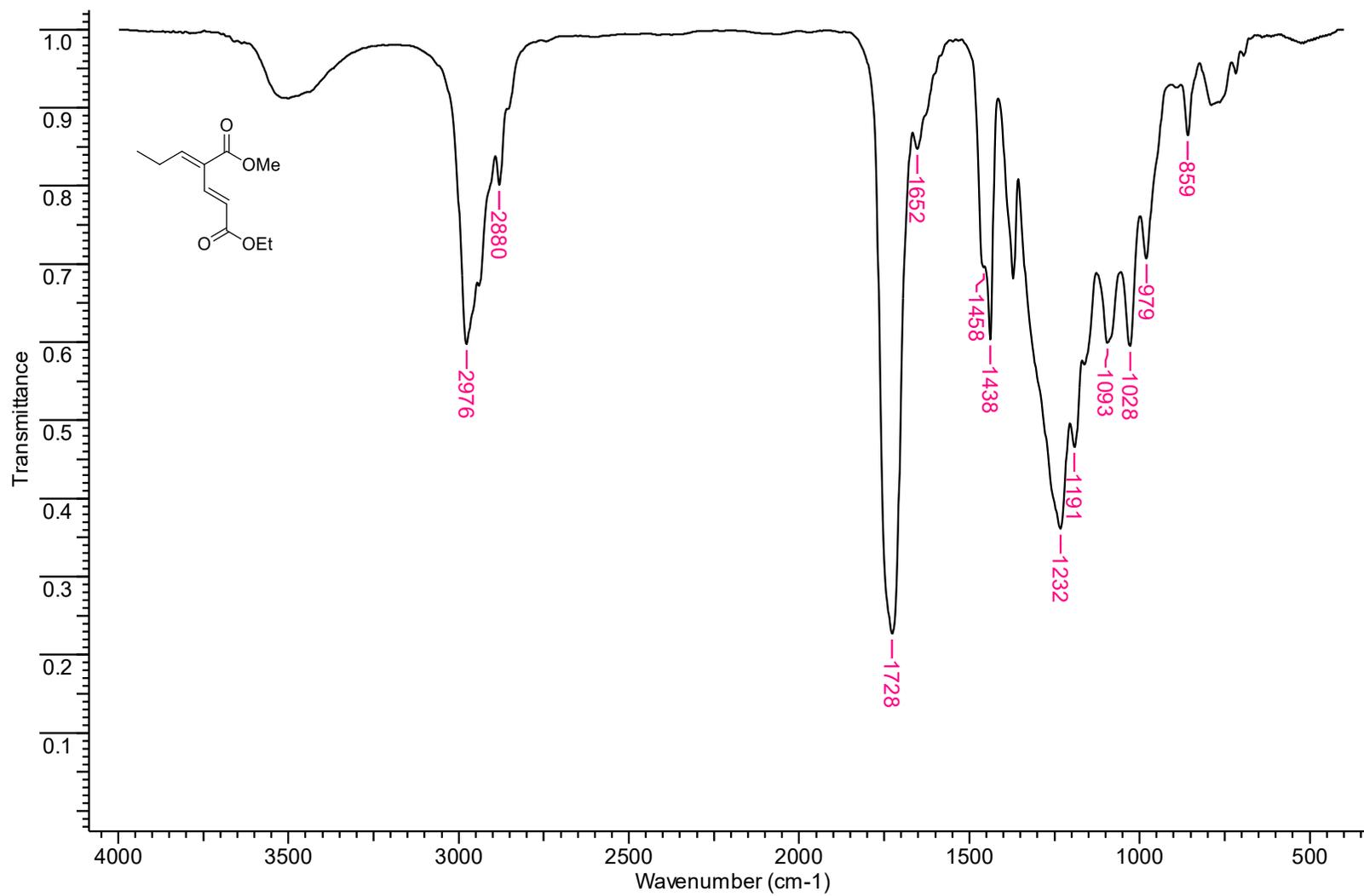
Espectro de infravermelho (KBr) do (2E,4E)-4-(Metoxicarbonil)octa-2,4-dienoato de etila (**131m-trans**).



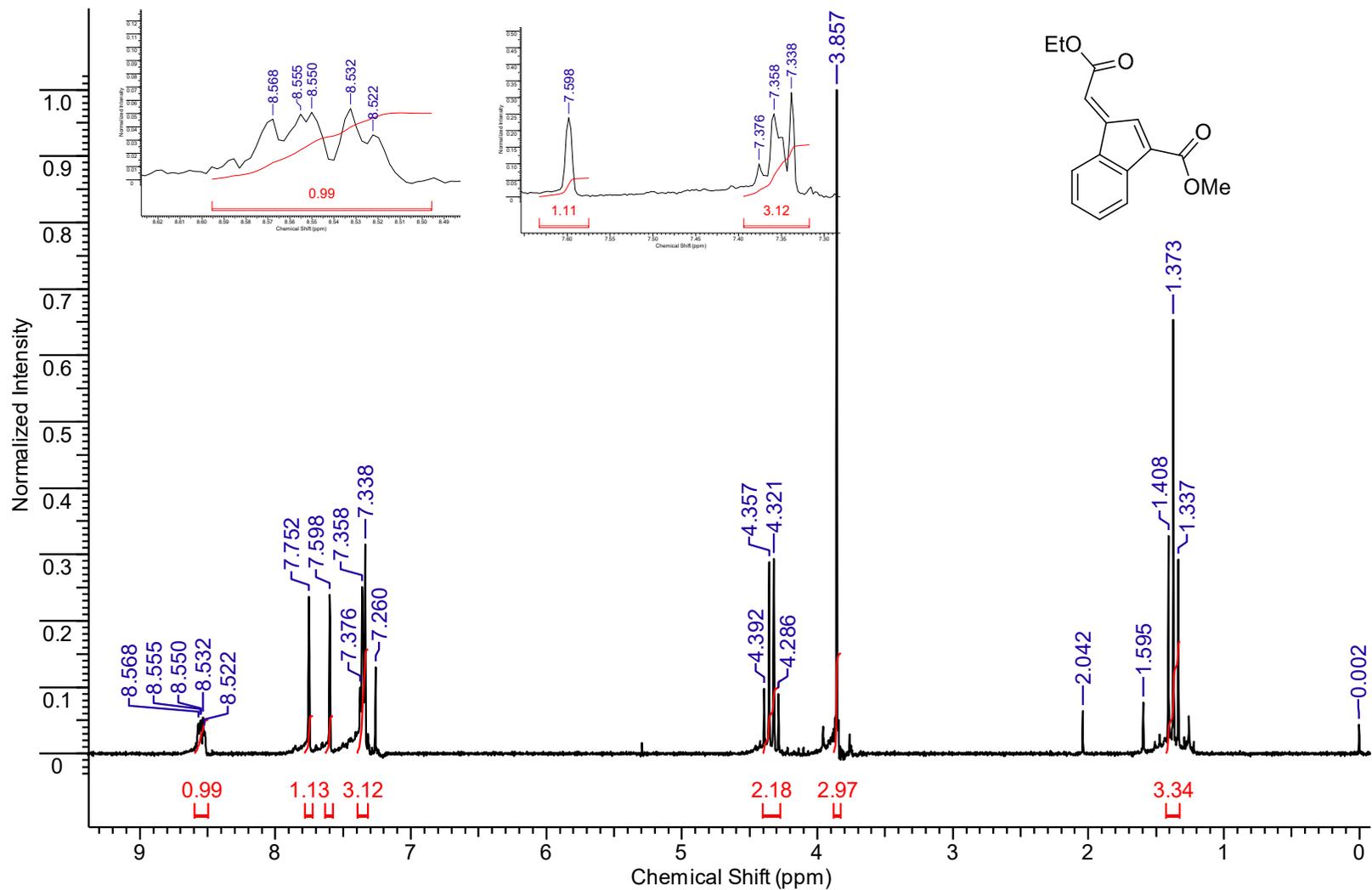
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do (2E,4E)-4-(Metoxicarbonil)hepta-2,4-dienoato de etila (**131n-trans**).



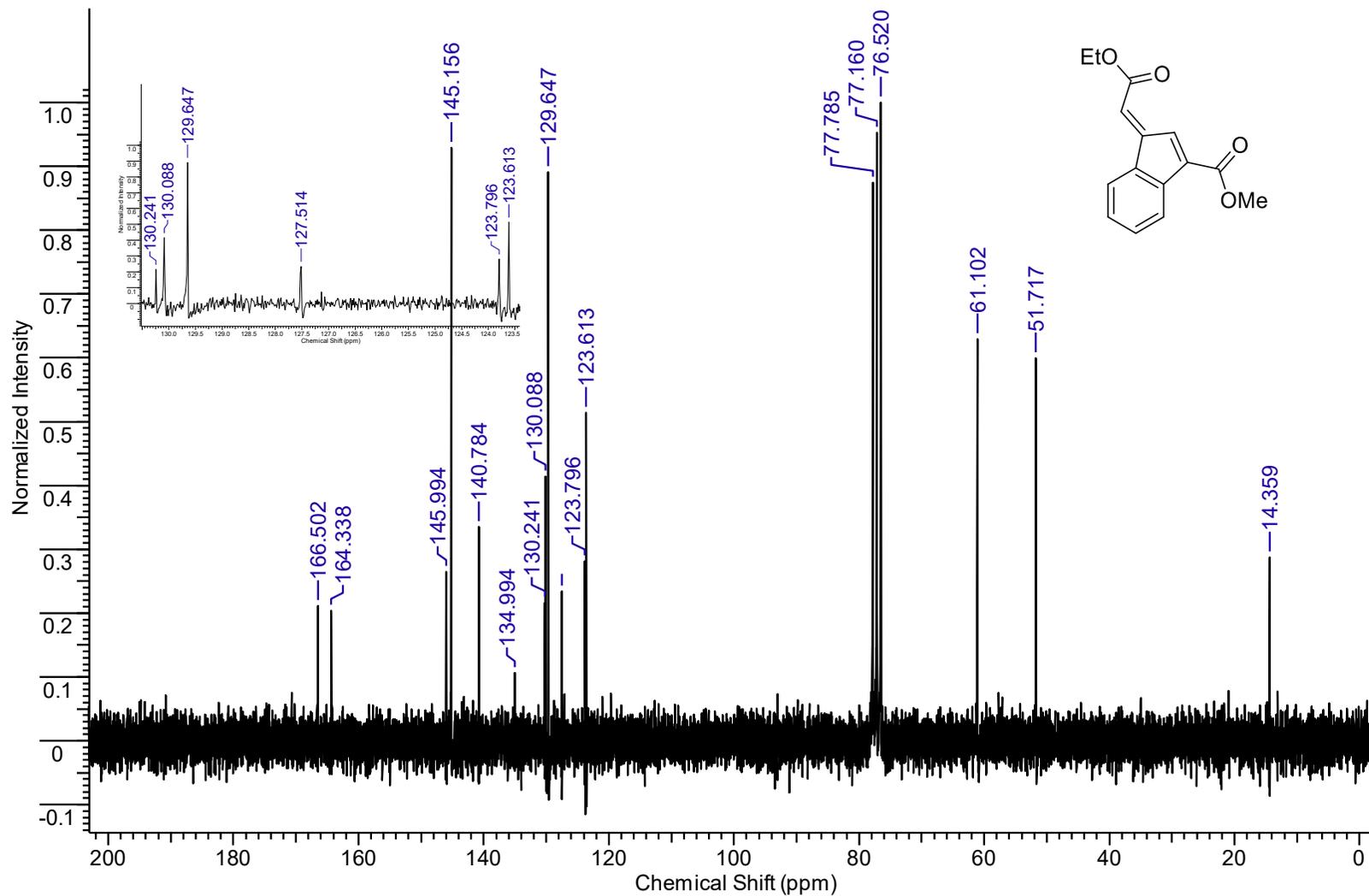
Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) do (2E,4E)-4-(Metoxicarbonil)hepta-2,4-dienoato de etila (**131n-trans**).



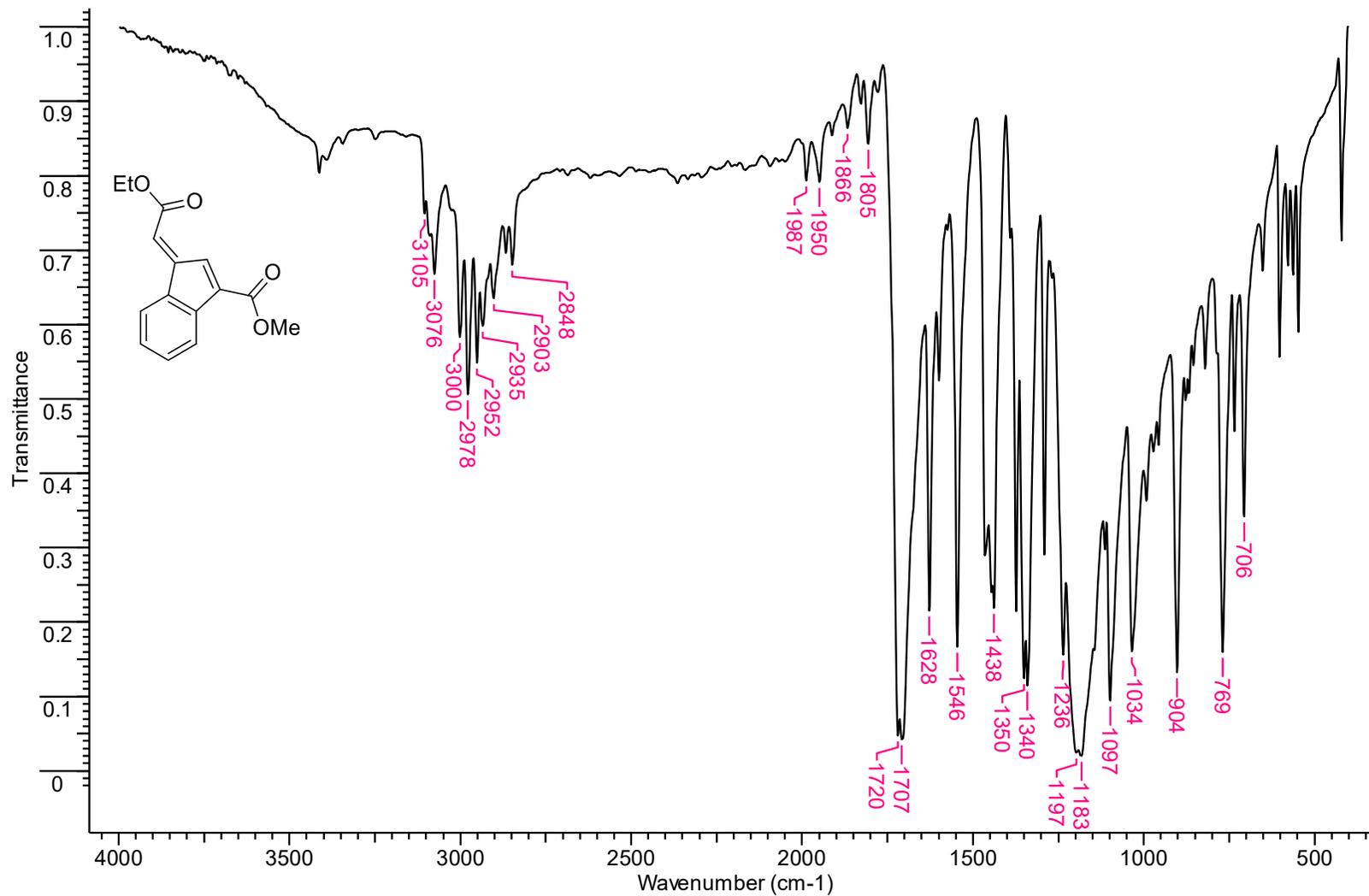
Espectro de infravermelho (KBr) do (2E,4E)-4-(Metoxicarbonil)hepta-2,4-dienoato de etila (**131n-trans**).



Spectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz) do (*E*)-1-(2-Etoxi-2-oxoetilideno)-1*H*-indeno-2-carboxilato de metila (**153**).



Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do (*E*)-1-(2-Etoxi-2-oxoetilideno)-1*H*-indeno-2-carboxilato de metila (**153**).



Espectro de infravermelho (KBr) do (*E*)-1-(2-Etoxi-2-oxoetilideno)-1*H*-indeno-2-carboxilato de metila (**153**).

ANEXOS