

Síntese estereosseletiva de olefinas tri e tetra substituídas via redução de ésteres $\alpha\beta\gamma\delta$ -insaturados.

Sílvia Vinhas

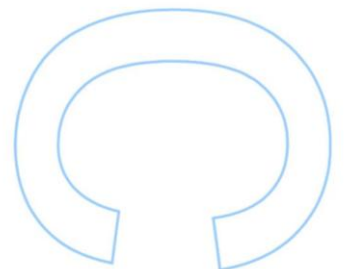
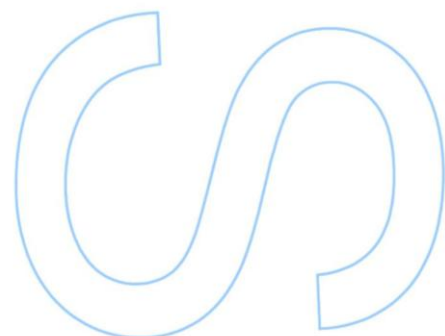
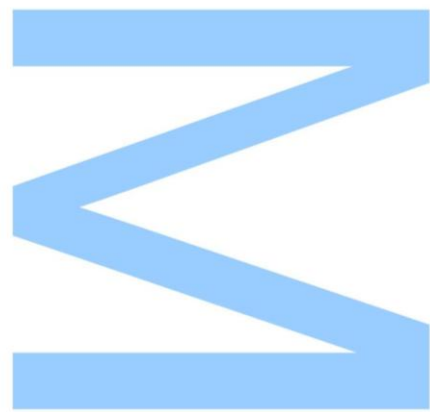
Mestrado em Química
Departamento de Química e Bioquímica
2015

Orientador

Prof.Dr. Enrique Borges, Faculdade de Ciências da Faculdade do Porto

Coorientador

Prof. Dr. António Mouriño, Facultad de Química, Universidade de Santiago de Compostela

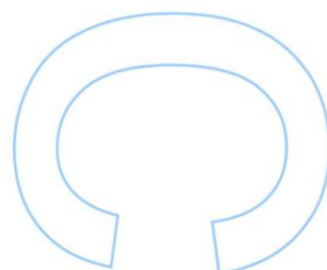
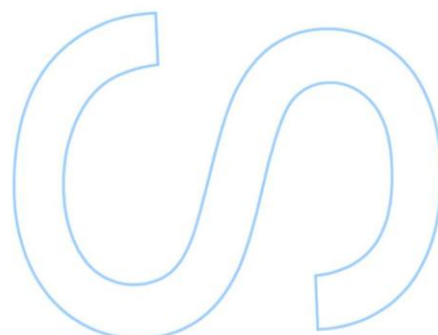
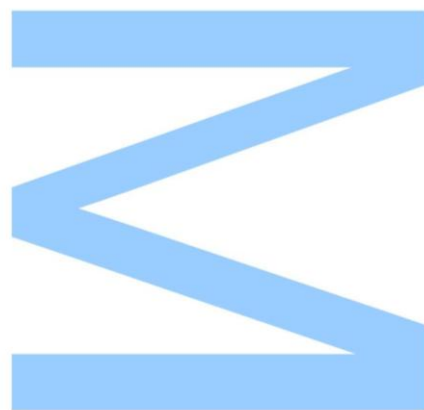




Todas as correções determinadas pelo júri, e só essas, foram efetuadas.

O Presidente do Júri,

Porto, ____/____/____



Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Enrique Borges pela preocupação e disponibilidade, pela boa disposição e incentivo ao longo de todo o ano. Por possibilitar a realização deste ano de investigação em Santiago de Compostela e por todo o apoio prestado e ensinamentos transmitidos ao longo de todo o decorrer do mestrado.

Ao Prof. Dr. António Mouriño por me ter tão bem recebido no seu grupo de investigação. Pelo incentivo, acessibilidade e todo o conhecimento transmitido ao longo deste último ano letivo.

A todo o grupo de investigação da faculdade de química da USC, em especial ao Prof Dr. Miguel Maestro, Mestre Patricia, Dra. Rita e Mestre Rocio por tudo o que permitiram que aprendesse, por toda a ajuda, bons momentos e bom ambiente que proporcionam.

Às pessoas que conheci na cidade Galega, por todo o incentivo e bons momentos passados.

A todo o grupo de investigação do lab 2.24 da FCUP desde 2012 até à atualidade, por despertarem em mim a curiosidade pela química orgânica, à Mestre Cláudia, ao Dr. Carlos, ao Dr. Fábio, ao Mestre Ivo, à Mestre Vânia e em especial à Mestre Cidália por todos os ensinamentos, pela boa disposição e incentivo.

A todos os meus colegas de faculdade que de qualquer maneira influenciaram o meu percurso.

Aos meus amigos e família que sempre acreditaram, acompanharam, e apoiaram... Por tudo.

Resumo

Os alcenos (olefinas) são funções químicas de enorme importância em química orgânica, quer pela versatilidade que a função apresenta, quer pela sua presença em compostos naturais e em fármacos. No entanto, a disponibilização estereosseletiva destes compostos pode enfrentar sérios problemas, nomeadamente processos de purificação que em diversas ocasiões resultam infrutíferos ou demasiado tediosos, pelo que é necessária a sua obtenção por via sintética estereosseletiva, pois dois isómeros podem conduzir a respostas biológicas distintas.

Existem descritos na bibliografia uma grande variedade de métodos válidos para a obtenção de olefinas di- e tri-substituídas. No entanto, a obtenção estereosseletiva destas olefinas, continua a ser um problema de difícil resolução, principalmente quando falamos de síntese estereosseletiva de olefinas tetra-substituídas. Apenas as reações de McMurry e de metátese, viabilizam a obtenção de olefinas tri- e tetra-substituídas, embora com limitações e sem controlo estereosseletivo.

Nesse contexto, o presente projeto explorou um método capaz de sintetizar olefinas tri- e tetra-substituídas, de maneira estereosseletiva, via redução de ésteres $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados, previamente sintetizados, mediada por complexos hidretos de cobre gerados *in situ*. Os ésteres conjugados foram preparados a partir de cetonas não simétricas por reacção de Suzuki-Miyaura entre um éster borónico e o enol-triflato dessa cetona.

Constatou-se que a reação de Suzuki ocorre com *E*-estereosseletividade e a reação de redução ocorre com *Z*-estereosseletividade quando se utilizou um ligando de carbeno estabilizado (imidazol-2-ilideno), gerado *in situ* a partir do cloreto de 1,3-bis(3,5-dimetilfenil-imidazolinio), na formação do agente redutor de cobre (LCuH). Utilizando a *O*-metilestrona como cetona teste de partida, a redução do correspondente éster etílico $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado, apresentou um consumo igual a 100% de substância de partida, e apenas foi isolado o isómero *Z* (100% puro) com um 87% de rendimento, o que torna viável a introdução deste método em processos sintéticos, pela elevada eficiência e estereosseletividade que apresenta.

Neste mesmo trabalho foi iniciado o alargamento desde estudo a outros substratos para dar continuidade futura a este projeto, em termos de validação de um novo método de preparação estereosseletiva de olefinas tri- e tetra-substituídas.

Palavras chave: Olefinas, Redução estereosseletiva, Carbenos, ésteres $\alpha\beta\gamma\delta$ -insaturados

Resumen

Los alquenos (olefinas) son funciones químicas de gran importancia en la química orgánica, ya sea por su enorme versatilidad química, ya sea por su presencia en compuestos naturales y medicamentos. Sin embargo, la disponibilidad estereoselectiva de estos compuestos puede enfrentar serios problemas, como son los procesos de purificación que en diversas ocasiones resultan infructíferos o demasiado laboriosos, por lo que es necesaria su obtención por vía sintética estereoselectiva, pues dos isómeros pueden conducir a respuestas biológicas distintas.

Se describen en la literatura una gran variedad de métodos válidos para la obtención de olefinas di- y tri-sustituidas. Sin embargo, la obtención de estereoselectiva olefinas de tri- y tetra-sustituidas sigue siendo un problema de difícil resolución, en particular la síntesis estereoselectiva de olefinas tetra-sustituidas. Apenas las reacciones de metátesis y McMurry, permiten la obtención de olefinas tri- y tetra-sustituido, aunque con limitaciones y sin control estereoselectivo.

En este contexto, este proyecto exploró un método para sintetizar olefinas tri- y tetra-sustituidas, de manera estereoselectiva, mediante la reducción de ésteres de $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados mediante hidruros complejos de cobre generados *in situ*. Los ésteres insaturados conjugados se prepararon a partir de cetonas no simétricas por reacción de Suzuki-Miyaura entre un éster borónico y un enol-triflato de la cetona.

Se encontró que la reacción de Suzuki se produjo con *E*- estereoselectividad y la reacción de reducción se produjo con *Z*-estereoselectividad cuando se utilizó un ligando de carbeno estabilizado (imidazol-2-ilideno), generado *in situ* a partir del cloruro de 1,3-bis-(3,5-dimetilfenil-imidazolinio), en la formación del agente reductor de cobre (LCuH). Cuando se usó la O-metilestrone como cetona de prueba de partida, la reducción del correspondiente éster etílico $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado, mostró un consumo igual a 100% del material de partida, y solamente fue aislado el isómero *E* (100% puro), con un rendimiento del 87%, lo que hace posible la consideración de este método como un proceso sintético de alta eficiencia e estereoselectividad.

En este mismo trabajo se desarrolló una nueva metodología de síntesis de cetonas e sus correspondientes ésteres etílicos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados, de enorme utilidad para el futuro desarrollo de este proyecto, en términos de la validación del nuevo método de preparación estereoselectiva de olefinas tri- y tetra-sustituidas.

Palabras llave: Olefinas, Reducción estereoselectiva, Carbenos, ésteres $\alpha\beta\gamma\delta$ -insaturados

Abstract

Olefins are chemical functions of enormous importance in organic chemistry, by the versatility that the function presents, either by their presence in natural compounds. Many of these substrates were shown to be biologically active being used as drugs in combating certain diseases. However, the use of these compounds faces serious problems, so, it is necessary to obtain a synthetic route for the stereoselective way, since two isomers can lead to different biological responses.

There are described in bibliography a plethora of valid methods to obtain di and tri-substituted olefins. However, the stereoselective synthesis of olefins still remains a problem difficult to solve, especially when we speak of stereoselective synthesis of tetrasubstituted olefins. Only McMurry and metathesis reactions were able to synthesise tri and tetra substituted olefins, albeit with limitations and without stereoselective control.

In this context, this project explored a method capable of synthesising tri and tetra-substituted olefins, a stereoselective manner, by reducing esters of $\alpha\beta\gamma\delta$ -unsaturated esters (previously synthesized), mediated by copper hydrides complexes, generated in situ.

It was observed that the Suzuki's reaction occurs with E-stereoselectivity and the reduction reaction occurs with Z-stereoselectivity, when a stabilized carbene ligand, generated in situ from 1,3-bis(2,4,6-trimethylimidazolium) chloride has been used, in the formation of the copper reducing agent (LCuH).

The $\alpha\beta\gamma\delta$ -unsaturated esters, obtained by the ketone O-metilestrone has been used as a test substrate for the reduction reaction. It has presented a total consumption of the starting material and only the Z-isomer was found with a total yield of 87%, which makes it feasible to introduce this method into synthetic processes, for his high efficiency and stereoselectivity showed.

In this same study, we have started the expansion of this synthetically method to other substrates, to make possible, in the future, the validation of this new stereoselective method of preparing olefins tri and tetra substituted.

Key Word: Olefins, stereoselective Reduction, Carbenes, $\alpha\beta\gamma\delta$ -unsaturated esters.

Índice

Agradecimentos	1
Resumo.....	2
Resumen.....	3
Abstract	4
Índice	5
Índice de Esquemas.....	8
Índice de Tabelas.....	10
Índice de Figuras	11
Abreviaturas	12
CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO TEÓRICA	13
1. Introdução	14
1.1. Métodos descritos para a obtenção de olefinas	16
1.1.1. Reação de Wittig	16
1.1.2. Modificação de Horner-Wadsworth-Emmons.....	21
1.1.3. Reação de Peterson.....	24
1.1.4. Olefinação de Julia-Lythgoe	25
1.1.5. Olefinação de McMurry	28
1.1.6. Reação de Metátese	30
1.1.7. Reação de Tebbe-Petasis	34
1.1.8. Isomerização de olefinas	34
1.1.9. Problemática da síntese de olefinas tetra-substituídas.....	36
1.2. Síntese de poli-olefinas <i>via</i> reação de acoplamento de tipo Suzuki	40
1.3. Redução regioseletiva de ésteres $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados como método eficiente de síntese de olefinas tri- e tetra-substituídas.....	42
2. Objetivo e plano de trabalho	44
CAPÍTULO II – RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	48
1. Estratégia e plano sintético.....	49
2. Trabalho realizado.....	50
2.1. Obtenção do enol-triflato da O-metilestrona.....	50
2.2. Obtenção do éster $\alpha\beta\gamma\delta$ -insaturado a partir do enol-triflato 2a	51

2.3. Estudo de condições de redução estereosseletiva de ésteres insaturados com complexos de hidretos de cobre (LCuH)	53
2.3.1. Estudo de condições de redução estereoselectiva do éster $\alpha\beta\gamma\delta$ -insaturado derivado da O-metil-estrona <i>via</i> LCu-H.....	55
2.3.2. Estudo da influência do tipo de ligando na redução parcial de ésteres $\alpha\beta\gamma\delta$ -insaturados.....	56
2.3.3. Estudo da influência da fonte de hidreto na redução parcial de ésteres $\alpha\beta\gamma\delta$ -insaturados.....	60
3. Síntese de cetonas como substratos de partida.....	62
3.1. Síntese da colestanona a partir do colesterol.....	62
3.2. Síntese do cetel da cetona de Wieland-Miescher (CCWM, 1h).....	66
3.3. Reação de homologação metilénica. Síntese da O-metil-homoestrona (1b)	69
4. Obtenção dos enol-triflato (2) a partir das cetonas (1)	73
4.1. Síntese dos enol-triflato (2)	73
4.1.1. Síntese do enol-triflato da cânfora (2g)	73
4.1.2. Síntese do enol-triflato da tetralona (2f).....	74
4.1.3. Síntese do enol-triflato da (-)-8-fenilmentona (2c)	74
4.1.4. Síntese do enol-triflato do cetel CCMW (2h).....	75
4.1.5. Síntese do enol-triflato da (-)-iso-di-hidrocarvona (2e)	75
4.1.6. Síntese do enol-triflato da colestanona (2d)	76
5. Síntese dos ésteres $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados (4).....	77
5.1. Síntese do éster (4g) a partir do enol-triflato da cânfora (2g)	77
5.2. Síntese do éster (4c) a partir do enol-triflato da 8-fenilmentona (2c)	78
5.3. Síntese do éster (4h) a partir do enol-triflato do cetel CCWM (2h).....	79
5.4. Síntese do éster (4e) a partir do enol-triflato da (-)-iso-di-hidrocarvona	80
5.5. Síntese do éster (4f) a partir do enol-triflato da tetralona (2f).....	81
5.6. Síntese dos ésteres (1d/1d') a partir da mistura dos enol-triflato (2d/2d').....	82
5.7. Síntese do éster (4g) a partir do enol-triflato da cânfora (2g)	84
6. Conclusões e perspectivas futuras.....	88
7. Trabalhos futuros.....	89
CAPÍTULO III - PARTE EXPERIMENTAL	90
Aspectos gerais.....	91
Reagentes comerciais utilizados	93
Numeração utilizada na identificação atómica das fórmulas de estrutura	94
1. Síntese de substâncias de partida	96

1.1. Síntese da Colestanona	96
1.1. Proteção da cetona de Wieland-Meischer	98
1.2. Reação de homologação metilénica	100
2. Síntese enol-triflatos. Procedimento geral.....	101
2.1. Síntese do enol-triflato 2a	103
2.2. Síntese do triflato 2b	104
2.3. Síntese do triflato 2h	105
2.4. Síntese do triflato 2d	106
2.5. Síntese do triflato 2e.....	107
2.6. Síntese do triflato 2f	108
2.7. Síntese do triflato 2g	109
2.8. Síntese do triflato 2h	110
3. Síntese Esteres, procedimento geral.....	111
3.1. Síntese do éster 4a.....	112
3.2. Síntese do éster 4a'.....	114
3.3. Síntese do éster 4e.....	115
3.4. Síntese do éster 4e'.....	116
3.5. Síntese do éster 4g.....	117
3.6. Síntese do éster 4c.....	118
3.7. Síntese do éster 4f	120
3.8. Síntese do éster 4f	121
3.9. Síntese do éster da Colestanona (4d).....	122
4. Síntese olefina (Z)-5a	123
IV - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	125
V - ANEXOS	130

Índice de Esquemas

Esquema 1 - Representação geral do mecanismo da reação de Wittig.	17
Esquema 2 - Exemplos de reações de Wittig na obtenção de alcenos Z-tri-substituídos.....	18
Esquema 3 - Modificação de Schollosser da reação de Wittig.....	20
Esquema 4 - Exemplo de uma reação de HWE.....	21
Esquema 5 - Representação geral do mecanismo da reação de HWE.	22
Esquema 6 - Modificações mais relevantes da reação de HWE.	23
Esquema 7 - Representação geral do mecanismo da olefinação de Peterson.....	24
Esquema 8 - Representação geral do mecanismo da olefinação de Julia-Lythgoe.	26
Esquema 9 - Exemplo de uma olefinação de Julia- Lythgoe.	27
Esquema 10 - Representação geral e mecanismo da olefinação de Julia-Kocienski-Silvestre. ..	28
Esquema 11 - Representação geral da olefinação de McMurry.....	29
Esquema 12 - Representação geral do mecanismo da olefinação de McMurry.....	29
Esquema 13 - Representação geral de reações de metátese.	30
Esquema 14 - Representação geral do mecanismo da reação de metátese inter e intramolecular.	31
Esquema 15 - Exemplos de catalisadores de Grubbs utilizados na reação de metátese.....	32
Esquema 16 - Exemplos de catalisadores de Hoveyda utilizados na reação de metátese.	33
Esquema 17 - Reação de Tebbe e Petasis.....	34
Esquema 18 - Reações de isomerização de olefinas.	35
Esquema 19 - Exemplo de fotoisomerização com aplicação em síntese.....	36
Esquema 20 - Métodos de obtenção de olefinas tetra-substituídas.	37
Esquema 21 - Exemplos de síntese de olefinas tetra via carbometalação de alcinos.....	38
Esquema 22 - Síntese estereosseletiva de tetra-aril olefinas a partir do 2-pirimidil-vinilsulfureto.	39
Esquema 23 - Exemplos de reações de acoplamento C-C mediada por Pd.	40
Esquema 24 - Representação geral do mecanismo da reação de Suzuki-Miyaura.....	41
Esquema 25 - Síntese de um éster $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado via reação de Suzuki-Miyaura.	42
Esquema 26 - Redução regiosseletiva 1,6 de ésteres $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados.	43
Esquema 27 - Reduções assimétricas de ésteres α,β -insaturados com HCuL.....	44
Esquema 28 - Resumo do objetivo do projeto.	45
Esquema 29 - Estratégia de síntese de novos análogos metilénicos do calcitriol.	47
Esquema 30 - Estratégia e plano sintético do projeto.	49
Esquema 31 - Síntese do enol-triflato da O-metilestrona.....	50
Esquema 32 - Mecanismo aceite para a formação enol triflatos.	50
Esquema 33 - Síntese do éster $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ - insaturado 4a.	51
Esquema 34 - Síntese do boronato 3.	52
Esquema 35 - Mecanismo aceite para a boração de ésteres acetilénicos.	52
Esquema 36 - Esquema geral que representa a obtenção de hidretos de cobre(I).....	53
Esquema 37 - Mecanismo de redução de sistemas $\alpha\beta$ -insaturados com hidretos de cobre.....	54
Esquema 38 - Possíveis produtos da redução parcial do éster 4a com hidretos de cobre.	55
Esquema 39 - Mecanismo proposto para a redução 1-6 de ésteres $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ - insaturados.	56

Esquema 40 - Racionalização dos resultados estereoquímicos da redução do éster 4a utilizando Ehidreto de cobre na presença de ligandos de fosfina e o carbeno 14.	59
Esquema 41 - Retrossíntese da colestanona.	62
Esquema 42 - Equação que representa a hidrogenação do colesterol.	63
Esquema 43 - Representação do mecanismo de oxidação de álcoois com PCC.	65
Esquema 44 - Equação química que representa a síntese da colestenona (1d).	65
Esquema 45 – Equação que representa a síntese da cetona 1h.....	67
Esquema 46 - Mecanismo de cetalização de cetonas com $(\text{CH}_2\text{OTMS})_2$ / Me_3SiOTf	69
Esquema 47 - Reação de homologação da O-metilestrona para obter a O-metil-homoestrona. .	70
Esquema 48 - Métodos de homologação metilénica. TD, BCS e LTMDS.	70
Esquema 49 - Equação que representa a síntese da O-metilhomoestrona (1b).	71
Esquema 50 - Equação que representa a síntese do triflato proveniente da cânfora.	73
Esquema 51 - Equação que representa a síntese do triflato proveniente da tetralona.	74
Esquema 52 - Equação que representa a síntese do triflato proveniente da 8-fenilmentona.....	74
Esquema 53 - Equação que representa a síntese do triflato do cetal da cetona de Wieland Meischer.	75
Esquema 54 - Equação que representa a síntese do triflato proveniente da dihidrocarvona.....	75
Esquema 55 - Equação que representa a síntese dos triflatos provenientes da tetralona.	76
Esquema 56 - Equação que representa a síntese do éster proveniente da 8-fenilmentona.	78
Esquema 57 - Equação que representa a síntese do éster proveniente da cetona 2c.	79
Esquema 58 - Equação que representa a síntese do éster proveniente da dihidrocarvona (2e)...	80
Esquema 59 - Equação que representa a síntese do éster 4f proveniente da tetralona.	81
Esquema 60 - Equação que representa a síntese dos ésteres 4d/4d'.....	82
Esquema 61 - Equação que representa a síntese do éster 4g' a partir do enol-triflato da cânfora e do éster borónico (3'), derivado do acrilato de etilo.	84
Esquema 62 - Equação que representa a síntese do éster 4a' a partir do enol-triflato da O-metilestrona (2a) e do éster borónico (3')	86

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Categorização de ilídios e estereosseletividade <i>Z/E</i>	19
Tabela 2 - Resultados da redução do éster 4a na presença de diferentes ligandos utilizando hidreto de cobre gerado in situ a partir do PMHS e Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O.	58
Tabela 3 - Resultados da redução do éster 4a na presença do ligando 14 utilizando diferentes hidretos para gerar o hidreto de cobre in situ e Cu(OAc) ₂	61

Índice de Figuras

Figura 1 - Compostos naturais que apresentam na sua constituição olefinas.....	14
Figura 2 - Estradiol e diferentes conformações de Dietilbestrol.	15
Figura 3 - Cetonas não simétricas como substratos pretendidos para o projeto.....	46
Figura 4 - ^1H -RMN do éster 4a.	51
Figura 5 - Ligandos utilizados no estudo da redução mediada por hidretos de cobre.....	57
Figura 6 - Espectro de ^1H -RMN do éster (Z)-5a.	60
Figura 7 – Fontes de Hidreto utilizados no estudo da redução mediada por hidretos de cobre. .	61
Figura 8 - Espectro de ^1H -RMN do colestanol 16.	64
Figura 9 - Estereoquímica da hidrogenação do colesterol 15 a colestanol 16.....	64
Figura 10 - Espectro de ^1H -RMN da colestanona 1d.	66
Figura 11 - Espectro de ^1H -RMN da cetona 1h.....	67
Figura 12 - Espectro de ^1H -RMN do cetol 18.	68
Figura 13 - Comparação dos espectros de ^{13}C -RMN dos compostos 18 (esquerda) com 1h (direita).	68
Figura 15 - Comparação dos espectros de ^{13}C -RMN da O-metil-estrona (esquerda) e a O-metil-homoestrona (direita).	72
Figura 14 - Espectros de ^1H da O-metil-homoestrona 1b.....	72
Figura 16 - RMN de próton dos triflatos provenientes da colestanona.	76
Figura 17 - RMN de próton do éster proveniente da cânfora.	78
Figura 18 - RMN de próton do éster 4g proveniente da 8-fenilmentona.....	79
Figura 19 - RMN de próton do éster 4c proveniente da cetona de Wieland Meischer.....	80
Figura 20 - RMN de próton do éster proveniente da di-hidrocarvona.	81
Figura 21 - RMN de próton do éster proveniente da tetralona.	82
Figura 22 - RMN de próton do éster proveniente da Colestanona.	83
Figura 23 - Espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN do éster 4g'.	85
Figura 24 - Espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN do éster 4a'.	87

Abreviaturas

AcOEt	Acetato de Etilo
CCMW	Cetona de Wieland Meischer
J	Constante de Acoplamento
LDA	Diisopropilamina de lítio
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
nOe	Efeito nuclear Overhauser
ESI	<i>Electrospray ionization</i>
EMAR	Espetroscopia de massa de alta resolução
dd	Duplo duplete
HWE	Horner Wadsworth Emmons
m	Multiplete
Pd-C	Paládio sobre Carbono
PMHS	Polimetilhidroxiloxano
q	Quarteto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Singleto
THF	Tetrahidrofurano
TMDSO	Tetrametildisiloxano
Tf	Trifluorometanosulfonato
t	Tripleto
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantene
EWG	Grupo atraidor de electrões
TMS	Grupo trimetilsilil
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO TEÓRICA

1. Introdução

As olefinas são hidrocarbonetos alifáticos insaturados (alcenos) que podem encontrar-se di, tri ou tetra-substituídos. Os alcenos desempenham um papel fundamental em síntese devido à versatilidade que esta função química apresenta. As olefinas possibilitam uma panóplia de transformações, nomeadamente, oxidações, reduções, adições nucleofílicas, entre outras. Estas estruturas são caracterizadas pelo facto de apresentarem isomeria geométrica (Z/E), permitindo que apresentem diferentes propriedades químicas, físicas e biológicas.

A função olefínica é comumente encontrada na Natureza. Na Figura 1 estão representadas as fórmulas de estrutura de alguns exemplos de produtos naturais que apresentam na sua estrutura olefinas tri e tetra-substituídas que manifestam atividade biológica.¹

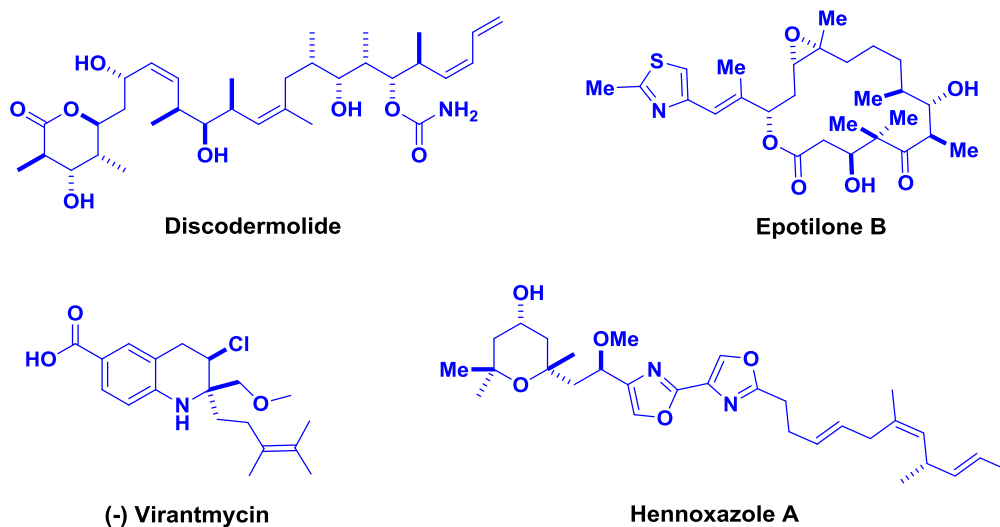


Figura 1 - Compostos naturais que apresentam na sua constituição olefinas.

O Discodermolide,^{1a} é um composto isolado da esponja marinha *Discodermia Dissoluta* que mostrou ser um potente inibidor de crescimento de células tumorais. A Eptolone B,^{1b} foi isolado a partir da mixobactéria do solo *Sorangium cellulosum* e provou possuir atividade anticancerígena em testes *in vivo*. O Hennoxazole A,^{1c} isolado a partir da esponja marinha *Polyfibrospongia* mostrou atividade antiviral no combate ao herpes simples tipo 1. A (-)-Virantmycin,^{1d} isolada a partir de uma estirpe de *Streptomyces nitrosporeus* que revelou atividade antifúngica e antiviral.

Como supracitado, muitas olefinas mostram-se benéficas no combate a certas enfermidades. No entanto, muitas vezes deparamo-nos com processos de extração e purificação extremamente complexos, ou quantidade disponível na natureza insuficiente para comercialização, e é, por essas razões importante a sua obtenção por via sintética. No entanto, a obtenção de isómeros puros via sintética, por processos de purificação tradicionais (tal como a cromatografia ou a destilação) pode ser um problema de difícil resolução, pois em alguns casos os dois isómeros (*Z/E*) podem apresentar igual polaridade. Por esta razão, torna-se premente o desenvolvimento de metodologias que facilitem a obtenção estereosseletiva de olefinas.

A síntese estereosseletiva de olefinas tri e tetra-substituídas tem sido um grande desafio para a química orgânica ao longo dos anos. A conformação relativa de um alceno é de alta relevância, quando temos em conta a atividade biológica. Em alguns casos, a resposta biológica da conformação *Z* de determinado fármaco pode ser diferente da conformação *E*.

Um exemplo que ilustra a importância da conformação relativa são os isómeros *Z*-dietilestilbestrol e *E*-dietilestilbestrol (Figura 2).² A ideia de obter o isómero *Z*, neste caso, corresponde a uma estratégia de síntese de um potencial estrogénio análogo estrutural do estradiol. Neste caso, apenas o isómero *E* mimetiza o arranjo natural do ligante natural. O arranjo espacial do isómero *Z*, leva à aproximação dos grupos hidroxilo, funções químicas importantes farmacofóricas (ou farmacóforos), prejudicando o reconhecimento pelo biorreceptor. Este facto conduz à obtenção de uma atividade 14 vezes inferior do isómero *Z*, comparativamente ao *E*. Neste contexto, a estereoisomeria *Z/E* torna-se em um aspecto de enorme importância devendo-se ter em consideração metodologias de síntese de olefinas que sejam eficientes em termos de estereosseletividade.

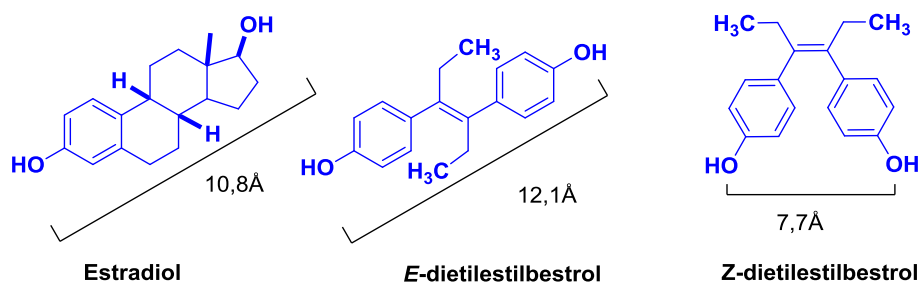


Figura 2 - Estradiol e diferentes conformações de Dietilbestrol.

Existem uma grande variedade de métodos descritos na bibliografia que visam a obtenção de olefinas. Segundo aspetos descritos na bibliografia mono- e bi-substituídas, podemos afirmar que os métodos de síntese estão bem definidos. Relativamente à síntese estereosseletiva de olefinas tri-substituídas constatou-se ser de difícil alcance e a síntese estéreo-controlada de olefinas tetra-substituídas, todavia não dispõe de uma metodologia geral e eficiente. Em seguida, encontram-se esmiuçadas as limitações dos métodos de olefinação descritos na bibliografia.

1.1. Métodos descritos para a obtenção de olefinas

Em 1953, Georg Wittig descobriu que ilídios de fósforo reagem com aldeídos e cetonas. Por esta descoberta foi-lhe concedido o *Premio Nóbel* em 1979.³ A reação de Wittig continua a ser o método de referência mais utilizado para a conversão de aldeídos em alcenos, mono-, di-substituídos e cetonas em alcenos tri-substituídos.⁴

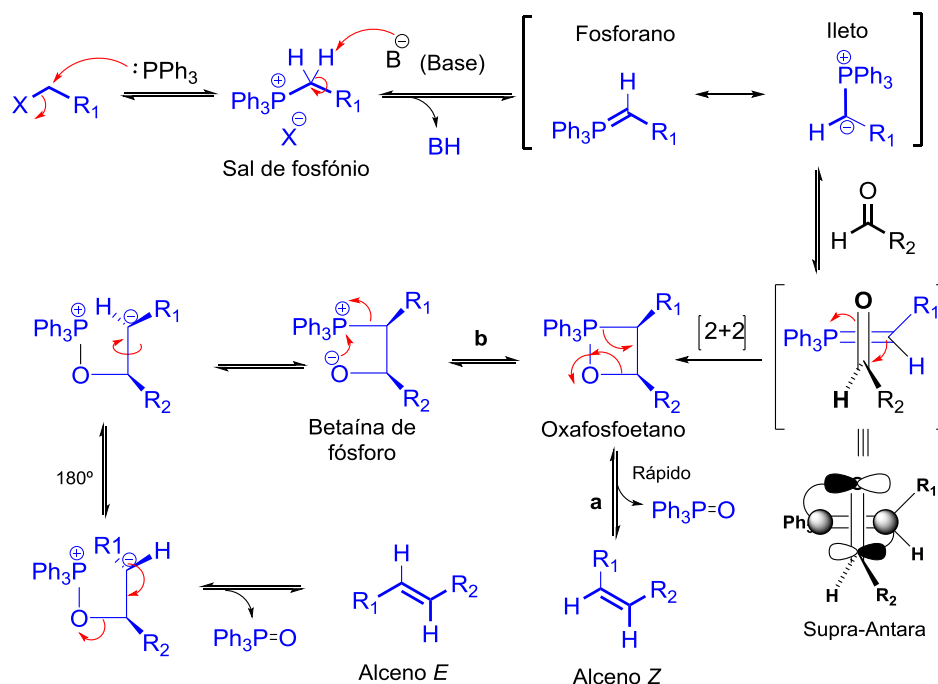
No ponto de vista da estereosseletividade e eficiência na síntese de olefinas,^{5 (REVIEW)} além da reação de Wittig, na atualidade são conhecidos e explorados outros métodos e modificações, nomeadamente a modificação de Horner-Hadsworth-Emmons,⁷ a reação de Peterson,¹¹ a reação de Júlia,¹² a reação de McMurry,¹³ reação de metátese^{14,15} e isomerização.¹⁷

Na literatura, não existe informação acerca da síntese de alcenos tetra-substituídos a partir de cetonas, excetuando no caso da olefinação de McMurry, no entanto, esta reação não apresenta um controlo estereoquímico claro, dando origem, normalmente misturas de isómeros *Z/E* de olefinas pretendidas, fruto do acoplamento cruzado pretendido e homo acoplamentos.

1.1.1. Reação de Wittig

A olefinação de Wittig descreve a reação de ilídios de fosforo (fosforanos) com aldeídos e cetonas.⁴ No entanto, esta reação mostra-se mais eficiente quando o

substrato carbonílico se trata de um aldeído (comparativamente com uma cetona). No esquema 1, está esquematizado o processo mecanístico proposto para a reação de Wittig, que se caracteriza pela substituição de um oxigénio carbonílico por um grupo alquilideno. Este método de olefinação foi muito reconhecido e utilizado devido à sua simplicidade, conveniência e eficácia em termos de estereosseletividade.



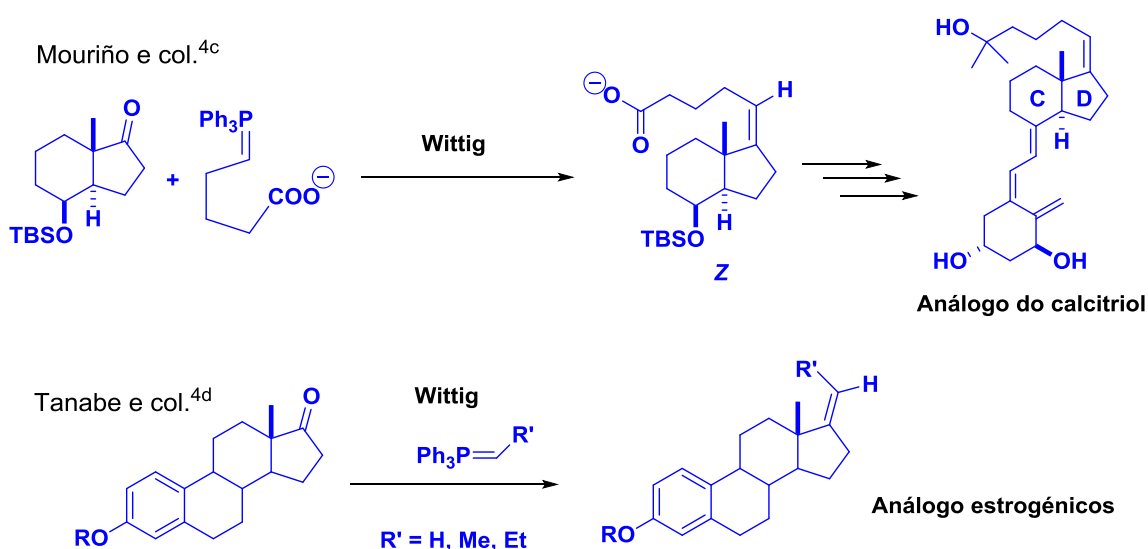
Esquema 1 - Representação geral do mecanismo da reação de Wittig.

Neste processo de olefinação, a obtenção de íldios de fósforo (ílio / fosforano) dá-se por desprotonação de um sal de fosfônio na presença de uma base adequada, normalmente derivados de alquil-lítio, amidetos, alcóxidos ou hidretos. O sal de fosfônio prepara-se facilmente a partir da reação de substituição nucleófila (S_N2) entre fosfinas (trifenilfosfina) e haloalcanos primários ou secundários. Normalmente, os íldios de fósforo são preparados *in-situ* e são compostos altamente sensíveis à humidade.

O mecanismo aceite para a formação das correspondentes olefinas propõe que o carbaníon do íldio é responsável pela cicização [2+2] (supra-antara) com o carbonilo para formar um oxafosfaciclobutano intermediário (oxafosfetano). Este intermediário (oxafosfetano) pode sofrer um rearranjo rápido (etapa a) para dar o alceno Z, ou, por rotura da ligação P-O (etapa b), formar a betaína de fósforo (intermediário switteriónico) que pode evoluir para formar outro intermediário switteriónico carbaniónico), que por sua vez, pode evoluir para uma conformação mais

estável (*E*) de menor impedimento estereoquímico para fornecer o correspondente alceno *E*, via beta-eliminação.

Um exemplo interessante da reação de Wittig, é o trabalho descrito por Mouriño e colaboradores,^{4c} que trata a síntese de um alceno *Z*-tri-substituído, derivado de uma indanona não simétrica, como precursor de secoesteroides análogos do calcitriol. Outro exemplo da aplicação da reação de Wittig é o trabalho reportado por M. Tanabe e colaboradores,^{4d} no qual se descreve a síntese de olefinas *Z*-tri-substituídas derivadas da estrona, como potenciais análogos estrogénios. (Esquema 2).

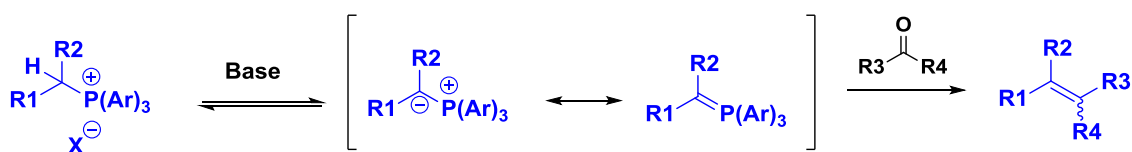


Esquema 2 - Exemplos de reações de Wittig na obtenção de alcenos *Z*-tri-substituídos.

O aspeto mais apreciado neste método de olefinação é a estereosseletividade *Z-E* das olefinas obtidas e que depende fundamentalmente de três fatores: da estabilidade do intermediário de íldio (ileto) (I); do tipo de substrato carbonílico (II); e do tipo de base e condições reacionais (III).

A estabilidade dos íldios (I) está relacionada com a natureza dos seus substituintes. Tal como se encontra descrito na Tabela 1, existem três grupos de íldios reativos: os íldios não estabilizados, os íldios semi-estabilizados e os íldios estabilizados.

Tabela 1 – Categorização de ilídios e estereosseletividade Z/E.



ILÍDIOS	SUBSTITUINTES	BASES	ESTEREOSSSELETIVIDADE (OLEFINA MAIORITÁRIA)
ILÍDIOS NÃO ESTABILIZADOS (MUITO REATIVOS)	$R_2 = H$ $R_1 = H$, alquilo, alcoxi	Amidatos: $NaN(TMS)_2$, $KN(TMS)_2$, NaH	Z
ILÍDIOS SEMI-ESTABILIZADOS	$R_2 = H$ $R_1 =$ arilo, vinilo, alilo	Alcóxidos ($NaOMe$, KO^tBu)	Mistura Z/E
ILÍDIOS ESTABILIZADOS	$R_2 = H$ $R_1 = -CO_2R$, $-SO_2R$, $-CN$, $-COR$	Hidróxidos ($NaOH$, KOH), carbonatos (K_2CO_3), NaH	E
ILÍDIOS SUPER ESTABILIZADOS (INERTES)	R_1 e $R_2 = -CO_2R$, $-SO_2R$, $-CN$, $-COR$	Hidróxidos ($NaOH$, KOH), carbonatos (K_2CO_3)	--

Os ilídios não estabilizados são os mais reativos e apresentam na sua constituição grupos alquilo, que não estabilizam a carga negativa proveniente da desprotonação do sal, sendo necessária a utilização de bases mais fortes para a remoção do protão. A reação de Wittig com este tipo de ilídios, em condições favoráveis (solvente apolar aprótico ou solventes pouco polares para evitar a solubilização de sais; evitar bases de lítio que estabilizem a forma switteriônica da betaína de fósforo e a realização da reação a baixas temperaturas) apresenta-se com elevada estereosseletividade Z, pois a reação ocorre mais rapidamente via rearranjo do intermediário oxafosfacíclico (passo a, esquema 1).

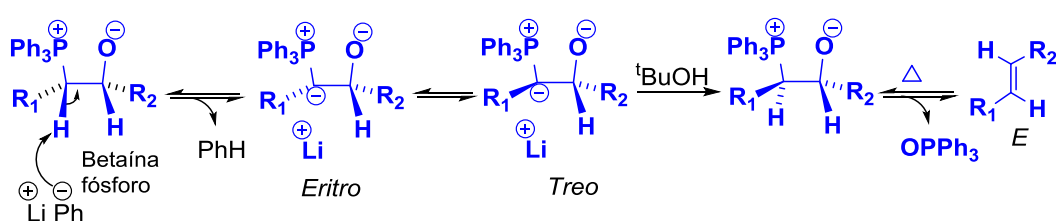
Os ilídios estabilizados pertencem ao grupo de iletos de fósforo que integram na sua estrutura grupo/os atraidor/es de eletrões, que estabilizam, por ressonância mesomérica, o carbanião formado. Estes iletos proporcionam o produto da reação de Wittig com elevada estereosseletividade E, pois a maior estabilização do ileto também supõe a estabilização do carbanião do intermediário switteriônico (passo b, esquema 1) aumentando o seu tempo de vida, o que permite a rotação da ligação, originando uma conformação mais estável de menor impedimento estereoquímico seguida da formação estereosseletiva da olefina E e $OPPh_3$.

Os íldios semi-estabilizados, contêm como substituintes grupos arilos ou alquênios que não são tão eficazes na estabilização do carbanião comparativamente aos grupos dos íldios estabilizados. Por essa razão, os íldios semi-estabilizados são pouco estereosseletivos, dando origem a misturas de isómeros (*E* e *Z*).

Os íldios super-estabilizados ou inertes, contêm dois substituintes atraidores de eletrões estabilizantes do carbanião do ileto provocando que a sua reatividade seja muito baixa, quer por efeitos eletrónicos quer por efeitos de impedimento estereoquímico.

A reação de Wittig pode ser levada a cabo utilizando substratos compatíveis com diversas funções químicas, nomeadamente, alcenos, alcinos, ésteres e éteres, para além das funções mencionadas na tabela 1. Por outro lado, a reação de Wittig ocorre com grande eficiência utilizando aldeídos menos impedidos (II) e com grupos atraidores, que incrementem o poder eletrófilo da função carbonílica. Evidentemente a reação com cetonas, e em especial com cetonas estereoquimicamente impedidas, ocorre lentamente e com rendimentos insatisfatórios.

Como já foi mencionado anteriormente, o tipo de base (III) utilizada na reação de Wittig pode ser crucial para o bom funcionamento desta olefinação. Neste contexto, a **Modificação de Schollosser**,⁶ é um exemplo que consiste na realização da reação de Wittig a baixas temperaturas (-78°C) e na presença de uma base forte (LiPh).



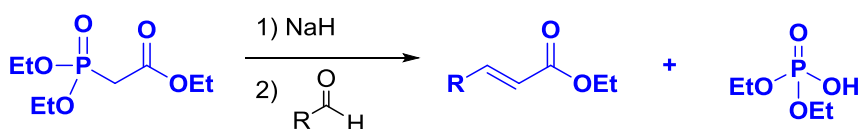
Esquema 3 - Modificação de Schollosser da reação de Wittig.

Esta alteração permite a obtenção estereosseletiva de olefinas *E*. Sob o ponto de vista mecanístico, é aceite que a Modificação de Schollosser ocorre *via* desprotonação da betaina de fósforo (ver esquemas 1 e 3) para gerar um intermediário dianiónico (*eritro*-β-óxidoileto de fósforo) eclipsado que evolui a uma conformação mais estável (*treo*), de menor impedimento estereoquímico. O posterior

tratamento da reação com uma fonte de prótons ($t\text{BuOH}$), acompanhado de aumento da temperatura, promove a formação da olefina *E* maioritária.

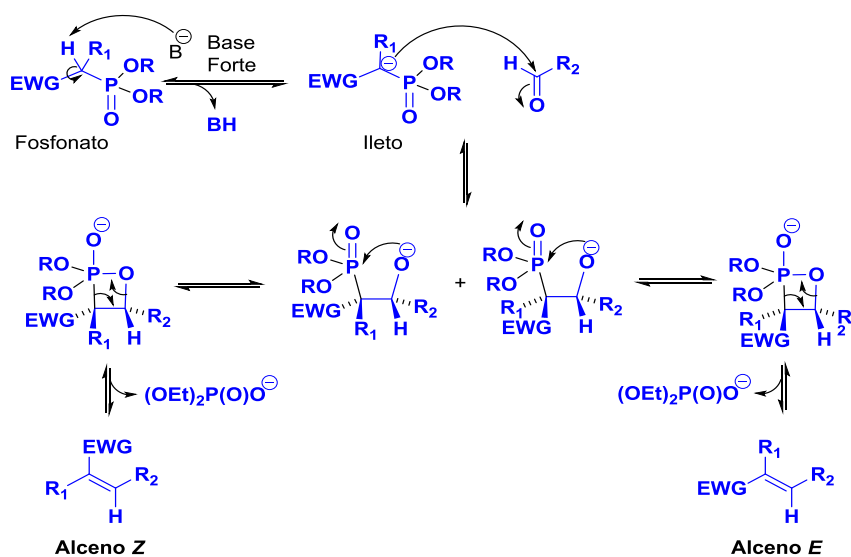
1.1.2. Modificação de Horner-Wadsworth-Emmons

Em 1958, L. Horner publicou um novo método de olefinação do tipo Wittig entre carbaniões de fosfonatos e compostos carbonílicos, que posteriormente foi estudada e ampliada por W. S. Wadsworth e W. D. Emmons. Esse método de síntese de olefinas, designado como reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE),⁷ consiste na obtenção de alcenos, com estereosseletividade *E*, a partir da reação de compostos carbonílicos (aldeído ou cetona) com íletos de fosfonato estabilizados por grupos aceitadores (EWG). O esquema 4 ilustra um exemplo desta reação a partir da qual se prepara um éster α,β -insaturado de estereoquímica *E*.



Esquema 4 - Exemplo de uma reação de HWE.

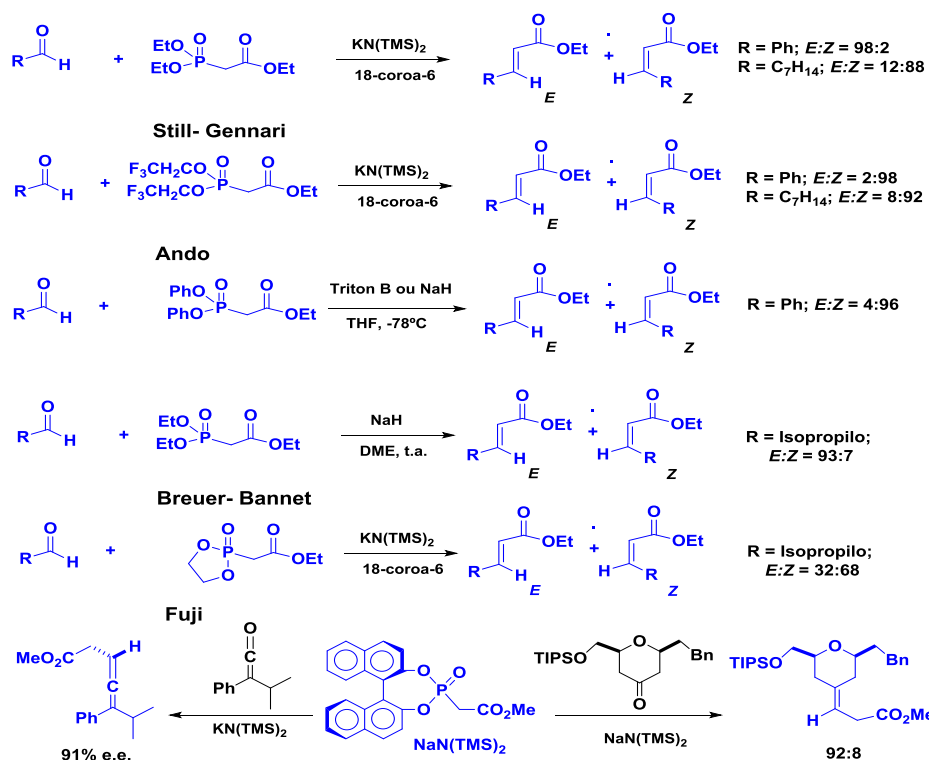
Esta modificação surgiu com a necessidade de superar algumas limitações que a reação clássica de Wittig apresentava. Os íletos de fosfonatos utilizados na reação de HWE, são significativamente mais nucleófilos e menos básicos que os íletos de triarilfosfina. Para além disso, reagem também com cetonas enquanto a reação de Wittig apenas apresenta resultados significativos quando o substrato carbonílico se tratava de um aldeído. Para além disso, também são compostos de mais fácil preparação e menor custo, quando comparados aos ílidos de fósforo de Wittig. No entanto, a reação de HWE não obtém resultados idênticos, pela lentidão e baixa eficiência observada. No esquema 5 está apresentado o mecanismo aceite para esta reação.



Esquema 5 - Representação geral do mecanismo da reação de HWE.

A estereoquímica da reação de HWE está dependente da natureza do fosfonato utilizado. Normalmente favorecem a obtenção da olefina *E* grupos volumosos agregados ao fosfonato (R) e ao carbono adjacente ao carbaníon do íleto (EWG). Para a obtenção estereosseletiva de olefinas *Z*, via reação de HWE, foram realizados diversos estudos.

Em seguida, vêm descritas algumas modificações relevantes que permitem a obtenção de produtos com seletividade *Z* (ver esquema 6).



Esquema 6 - Modificações mais relevantes da reação de HWE.

A Modificação de Still-Gennari⁸ é caracterizada pelo uso de fosfonatos fluorados [por exemplo os bis(2,2,2-trifluoroetil)fosfonatos], na presença de bases de potássio (KHMDs) e éteres coroa (18-coroa-6). Neste caso, o uso de catiões menos estabilizadores da função alcóxido da betaína de fosfonato intermediária ($K < Na < Li$) e/ou a utilização de sequestradores de catiões (éteres coroa ou solventes do tipo HMPA) favorecem a nucleofilidade do grupo alcóxido para a formação rápida do oxafosfaciclobutano; por outro lado o aumento do carácter eletrófilo do fósforo, pela presença de funções eletronegativas ($R = F_3CCH_2$), também favorece a ciclicação e a seletividade Z.

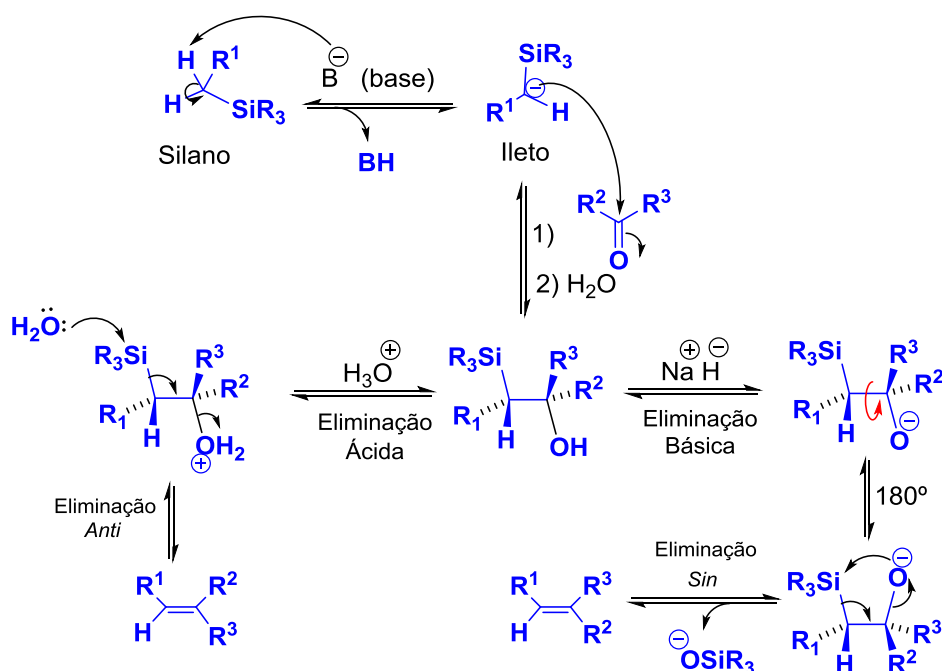
A Modificação de Breuer-Bannet⁹ é caracterizada pelo uso de fosfonatos cíclicos. Muito embora esta modificação não seja tanto apontada por favorecer a seletividade Z, tem uma grande aplicação como ponto de partida para o desenvolvimento de fosfonatos cíclicos quirais, em particular os designados como fosfonatos de Fuji,^{9b} utilizados nas reações assimétricas de Horner-Wadsworth-Emmons.

A Modificação de Ando¹⁰ é caracterizada pelo uso de (diarilfosfono)acetatos de alquilo nas reações de HWE com aldeídos volumosos, na presença de um catalisador

de transferência de fase (triton B) ou NaH e a baixas temperaturas (-78°C) resultou em uma elevada estereosseletividade Z.

1.1.3. Reação de Peterson

A olefinação de Peterson¹¹ oferece duas alternativas para a formação estereosseletiva de alcenos (esquema 7). Previamente, é necessária a obtenção de um β -hidroxisilano (quiral), por ataque nucleófilo de um ilídio de silício ao composto carbonílico (aldeído ou cetona). O ilídio é formado a partir do correspondente silano e uma base forte. O β -hidroxisilano formado pode conduzir à formação maioritária de um dos dois alcenos isómeros possíveis: a) Em meio alcalino, forma-se o correspondente alcóxido, que pode sofrer rotação, permitindo a interação entre o anião alcóxido e o átomo de silício favorecendo o processo de beta-eliminação-*sin* com a formação do alceno com a estereoquímica definida; b) Em meio aquoso ácido, a função álcool é protonada, favorecendo o processo de beta-eliminação-*anti* com a formação do outro estereoisómero olefínico.



Esquema 7 - Representação geral do mecanismo da olefinação de Peterson.

Na eliminação alcalina, os alcóxidos de potássio, dos correspondentes β -hidroxisilanos, sofrem eliminação rapidamente. Os alcóxidos de sódio requerem aquecimento e os de magnésio eliminam apenas em condições drásticas, facto consistente com o aumento da nucleofilicidade da função alcóxido ($K > Na > Mg$) e aumento da afinidade pelo átomo de silício.

Os substituintes eletronicamente doadores ligados ao silano, permitem um melhor controlo estereoquímico da reação, pois ao conferir maior estabilidade, permitem o isolamento do intermediário (β -hidroxisilano) a temperaturas suaves para posteriormente escolher o processo de eliminação (*sin* ou *anti*).

A presença de substituintes eletronicamente aceitadores ligados ao silano, não permite isolar o intermediário (β -hidroxisilano), pois o correspondente alcóxido resultante é demasiado reativo e forma diretamente o alceno por beta-eliminação-*sin*.

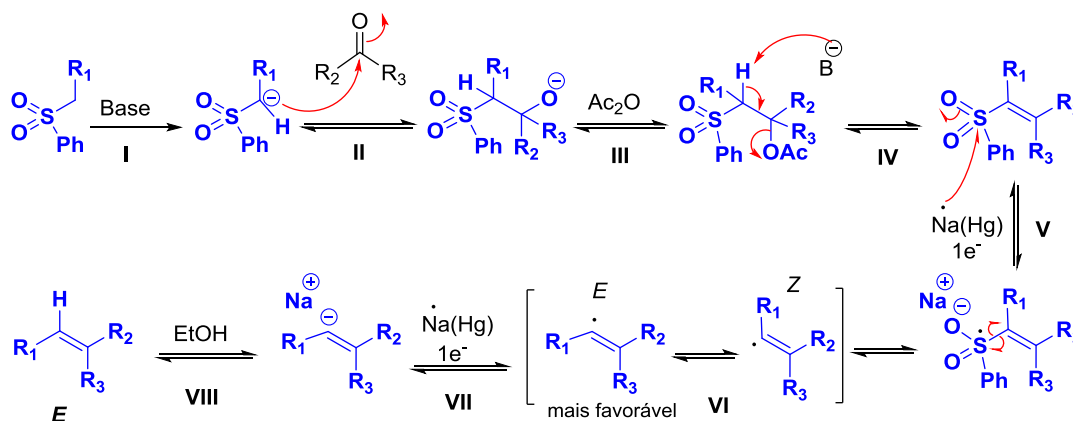
Os processos de beta-eliminação poderão eventualmente acarretar certos inconvenientes. O mais evidente é a incompatibilidade que poderá existir com determinados grupos funcionais ao serem expostos a condições ácidas ou fortemente alcalinas. O meio ácido poderá também originar problemas com a isomerização da ligação dupla do alceno formado.

Embora a olefinação de Peterson se apresente como um método eficiente, para obter alcenos com elevada estereosseletividade, o maior inconveniente deste método é a necessidade de dispor dos dois pares de enantiómeros dos β -hidroxisilanos separados ou dos quatro enantiómeros puros para obter produtos isomericamente puros.

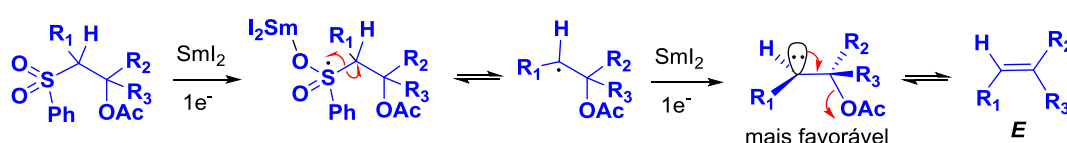
1.1.4. Olefinação de Julia-Lythgoe

A olefinação de Julia,¹² também conhecida como a olefinação de Julia-Lythgoe, diz respeito à obtenção de alcenos a partir de alquilarilsulfonas e compostos carbonílicos (aldeídos e cetonas). Mecanicamente (esquema 8), esta metodologia envolve vários passos, ocorrendo pela seguinte ordem: primeiramente ocorre a formação do carbanião da alquilarilsulfona ($ArSO_2CH_2R$) na presença de uma base adequada (LiR , alcóxidos, amidetos) (I); seguido da adição nucleofílica do carbanião

estabilizado a um composto carbonílico (II); a acilação do alcóxido intermediário (acetilação, benzoilação ou sulfonação) (III); a beta-eliminação do grupo O-acilado ou O-sulfonado) (IV); ocorre a transferência eletrónica para o grupo sulfona, mediante um agente redutor (Na-Hg ou Sml₂) seguido de cisão homolítica da ligação S-Cvinílico (eliminação redutiva radicalar) (V); dá-se o equilíbrio conformacional dos radicais vinílicos formados a favor da configuração mais estável (*E*) (VI); a transferência eletrónica (Na-Hg) para formar o anião vinílico (VII) e, por fim, ocorre a protonação (com EtOH) para proporcionar o alceno com estereosseletividade *E* (VIII). A seletividade *E* aumenta proporcionalmente à ocupação estérica das cadeias carbonadas (R₁, R₂, R₃). Quanto maior e mais ramificada a cadeia carbonada se apresentar, maior será a seletividade *E*.



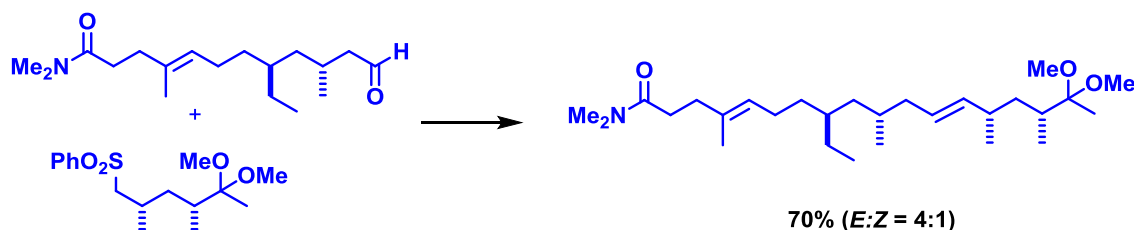
Redução com Sml₂



Esquema 8 - Representação geral do mecanismo da olefinação de Julia-Lythgoe.

Inicialmente esta metodologia, implicava condições de eliminação redutiva que restringiam enormemente o tipo de compostos com funções químicas compatíveis presentes nas moléculas usadas como substratos precursores (não poderiam apresentar funções redutíveis). Outro inconveniente encontrado a este procedimento foi a constatação de que a produção de β -hidroxissulfona (produto da reação entre o carbanião da sulfona e substrato carbonílico) se trata de um processo

reversível, com consequências negativas para o rendimento da reação. No entanto, esta reação mostrou-se um método de olefinação útil para acoplar fragmentos grandes e funcionalizados, como o exemplo mostrado no esquema 9.

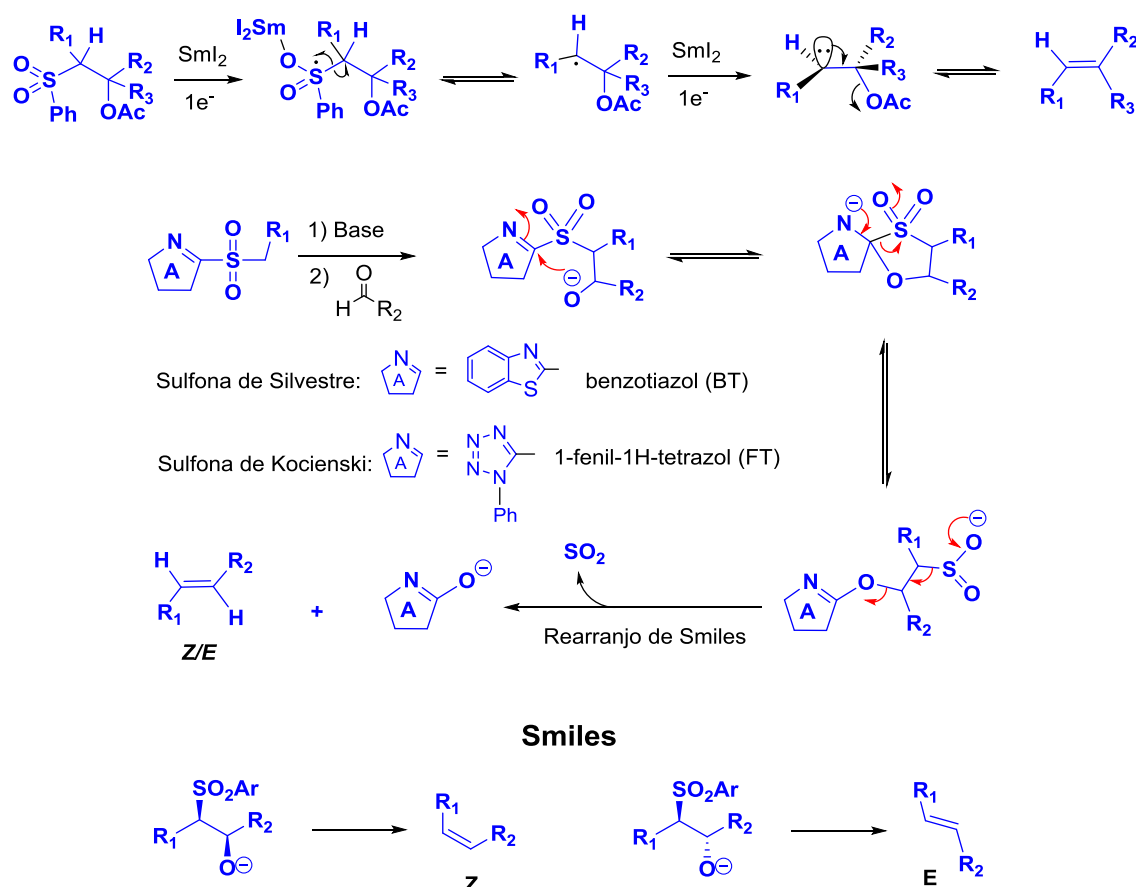


Esquema 9 - Exemplo de uma olefinação de Julia- Lythgoe.

Por todas essas razões, e no intuito de melhorar a metodologia descrita por Julia, surgiram outras modificações posteriores, também designados como metodologias de Julia de segunda geração, que se passam a citar em seguida.

Olefinação de Julia- Kocienski-Silvestre

Este método caracteriza-se pela utilização de sulfonas heteroaromáticas (esquema 10).^{12c} A grande vantagem da utilização de anéis heterocíclicos, ligados à função sulfona, é o facto de o passo que correspondente à eliminação, para obter o alceno, poder ser realizado sem a necessidade de adicionar agentes redutores agressivos, ou seja, poder evitar o passo da eliminação redutiva, pois a formação do alceno pretendido acontece por mecanismo de adição seguido de eliminação redutiva *in situ* (mecanismo de Smiles).^{12d}



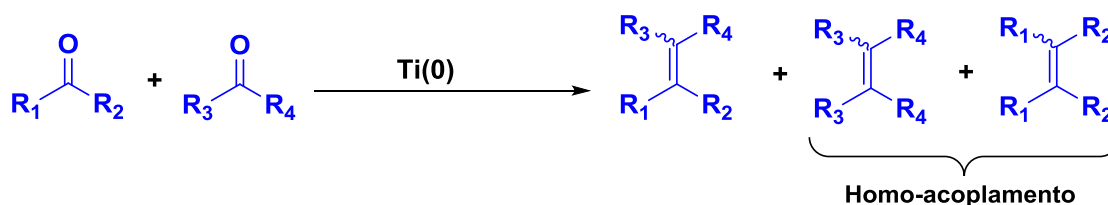
Esquema 10 - Representação geral e mecanismo da olefinação de Julia-Kocienski-Silvestre.

A olefinação de Julia-Kocienski-Silvestre é normalmente *E*-seletiva e essa seletividade pode ser incrementada através da eleição de diferentes bases de catiões volumosos $[\text{KN}(\text{SiR}_3)_2, \text{NaN}(\text{SiR}_3)_2]$, de sódio e potássio, solventes polares apróticos (THF, DME, MTBE, DMF) e elevando a temperatura do meio reacional.

1.1.5. Olefinação de McMurry

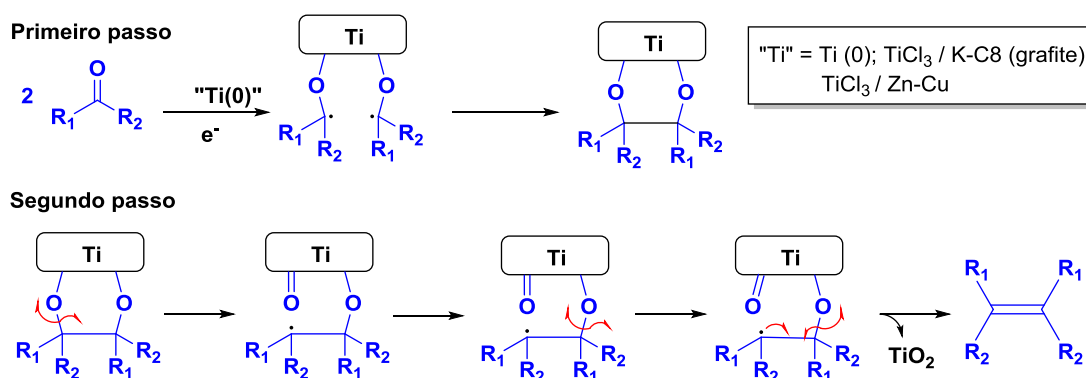
O método de McMurry¹³ descreve a formação de olefinas a partir de dois substratos carbonílicos, mediada por sistemas que contenham $\text{Ti}(0)$ (esquema 11). Estes reagentes de titânio são obtidos a partir da combinação de uma fonte de $\text{Ti}(\text{III})$ com mistura zinco cobre (que é a combinação mais utilizada na atualidade). As reações intermoleculares proporcionam, geralmente, mistura dos alcenos *E/Z* e os

correspondentes produtos *E/Z* do homo acoplamento. Os compostos dicarbonílicos podem proporcionar ciclo-alcenos, se forem estáveis, por acoplamento intramolecular, e *Z/E* dímeros (e/ou oligómeros) como resultado do acoplamento intermolecular.



Esquema 11 - Representação geral da olefinação de McMurry.

No que diz respeito ao mecanismo, o acoplamento de McMurry ocorre através de um processo radicalar (esquema 12). O acoplamento carbonílico ocorre em dois passos: o primeiro seria a dimerização redutiva do substrato carbonílico e interação com o metal (Ti), que formará a ligação carbono-carbono e o segundo a deoxigenação radicalar do intermediário pinacolato de titânio para dar origem ao alceno e TiO_2 .



Esquema 12 - Representação geral do mecanismo da olefinação de McMurry.

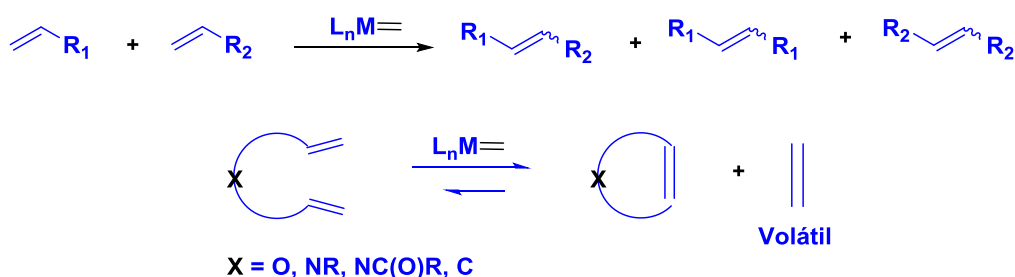
Desde 1859 que é conhecido que os metais redutores são capazes de doar elétrons a um grupo carbonílico (cetona ou aldeído), originando um anião-radical que dimeriza. Este primeiro passo pode ser facilmente provado, já que o pinacol é estável, e pode ser isolado.

No segundo passo, é efetuada a remoção de oxigénio por cisão homolítica da ligação C-O através da coordenação do pinacol com as partículas de titânio. Posteriormente ocorre a clivagem das duas ligações carbono-oxigénio, dando origem ao alceno e a uma superfície de titânio oxidado. Este método pode ser aplicado utilizando compostos carbonílicos que contenham funções compatíveis (ésteres, alcinos, dienos, álcoois, halogenetos, éteres, alcenos, cetais e oxisilanos) e incompatíveis com: α -halocetonas, epóxidos, álcoois alílicos, nitro, oxima, sulfóxido).

1.1.6. Reação de Metátese

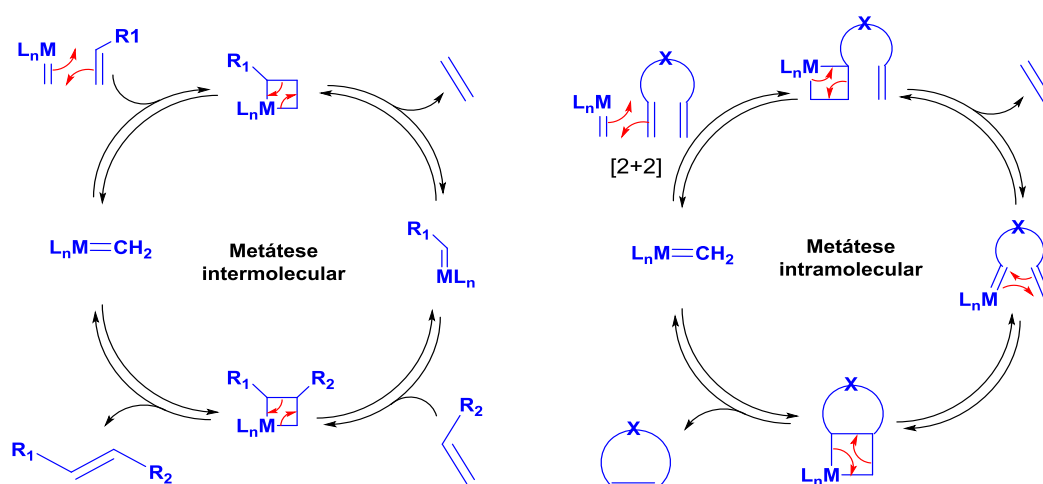
A reação de metátese, mediada por um catalisador organometálico, ocorre entre dois alcenos para proporcionar outros dois alcenos novos por troca das duplas ligações entre os carbonos alquenílicos (esquema 11). A este método de olefinação, descoberto nos anos 50,^{14a} foi entregue o prémio Nobel de Química de 2005 a Y. Chauvin, R. Schrock e R. Grubbs, pelo seu contributo no desenvolvimento desta metodologia.¹⁴

Inicialmente este procedimento tinha o inconveniente de proporcionar mistura de alcenos (metátese intermolecular). Estudos posteriores revelaram que a metátese cruzada entre duas olefinas de reatividade equivalente, admitindo consumo integral de substâncias de partida, conduzia à obtenção de apenas 50% resultante do acoplamento de R_1 com R_2 . Os restantes produtos seriam derivados do homo-acoplamento.



Esquema 13 - Representação geral de reações de metátese.

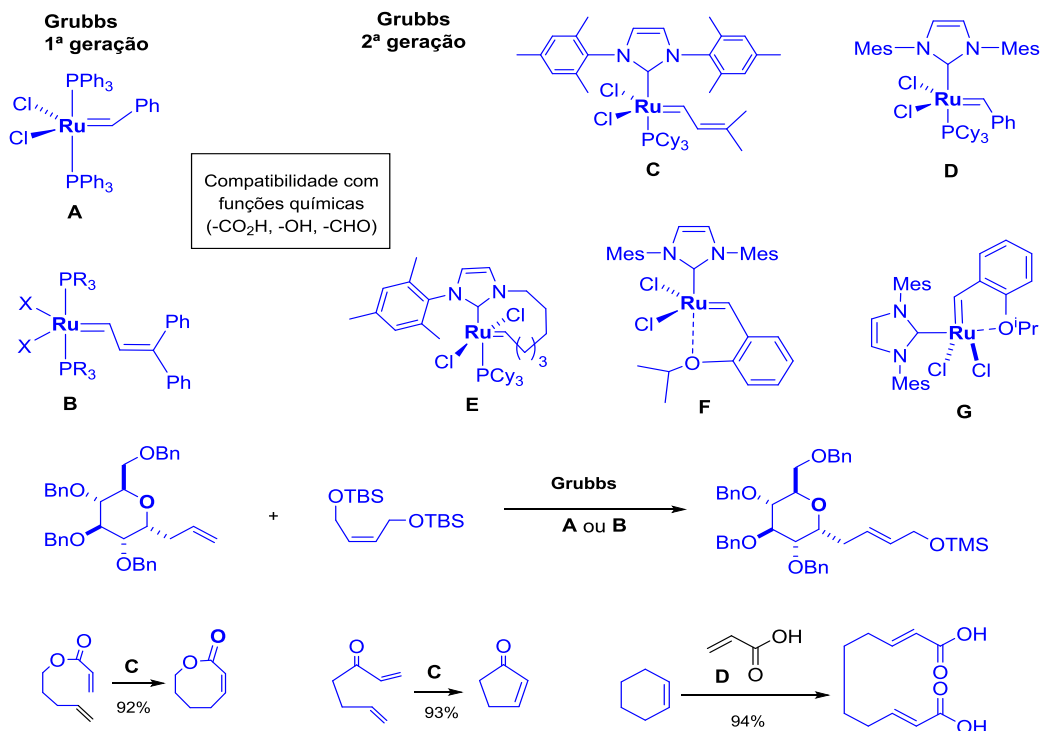
O mecanismo aceite, na atualidade, supõe que o processo é cíclico e que ocorre *via* cicloadição [2+2] de um alceno a um grupo alquilideno de um metal (catalisador), formando um intermediário metalciclobutano. Posteriormente ocorre uma ciclo-reversão que origina um novo substrato alquilideno organometálico e um alceno, que caso seja volátil (eteno) desloca o equilíbrio do processo. O intermediário organometálico (alquilideno) reage com uma segunda olefina, repetindo o processo, para formar o alceno pretendido (ou alkenos no caso da metátese intermolecular, ou ciclo-alceno, regenerando o catalisador (esquema 12).



Esquema 14 - Representação geral do mecanismo da reação de metátese inter e intramolecular.

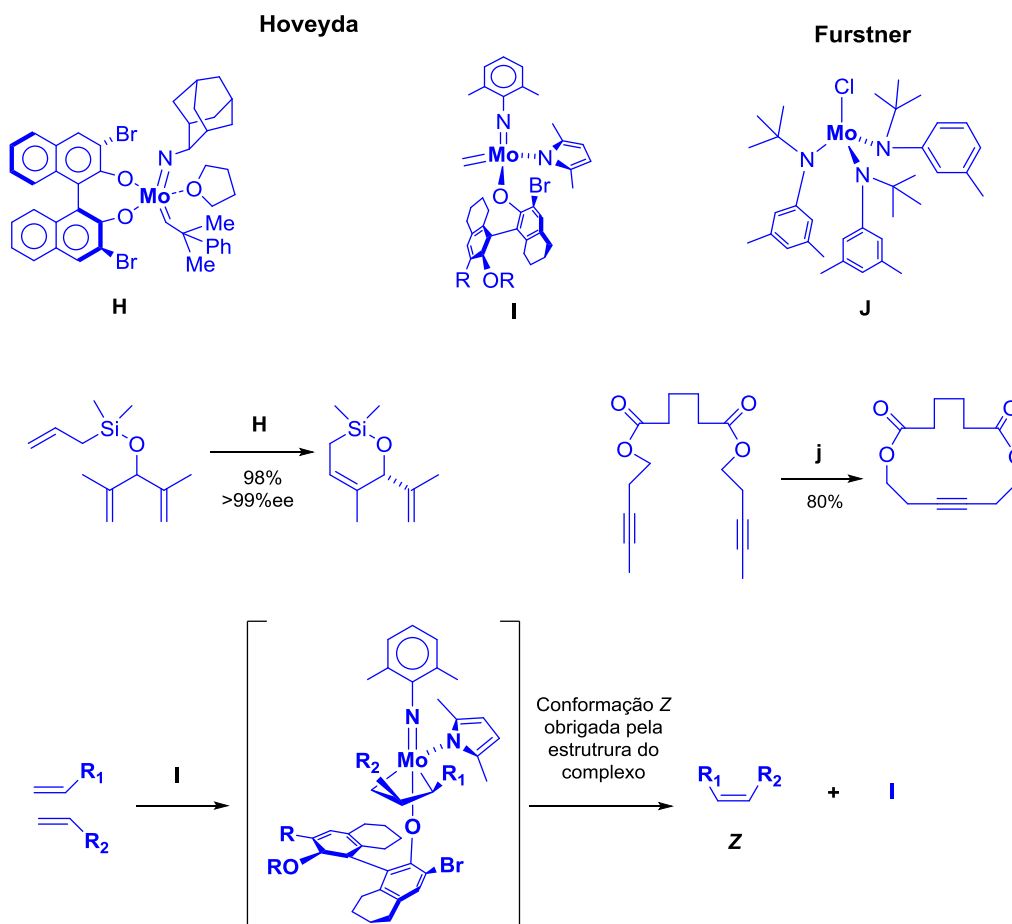
Quanto à estereosseletividade das reações de metátese, as olefinas *E*, termodinamicamente mais favorecidas, são obtidas normalmente como o produto maioritário neste tipo de reações. No entanto, o tipo de catalisador utilizado pode influenciar a estereosseletividade de reação. Neste contexto, os catalisadores de tipo Grubbs,^{14b-f} complexos organometálicos de Ru e imidazol-2-ilidenos (carbenos estabilizados por heteroátomos),^{14g} talvez sejam os mais conhecidos quando se trata de reações de metátese (esquema 15).

Catalisadores $L_nM=CHR$



Esquema 15 - Exemplos de catalisadores de Grubbs utilizados na reação de metátese.

É importante sublinhar que nas últimas décadas, as reações de metátese intramolecular encontraram grandes aplicações na síntese de cicloalcenos, heterocicloalcenos e metátese de abertura de ciclos insaturados. Também houve esforços na preparação de catalisadores de última geração, por exemplo do tipo Hoveyda,¹⁵ complexos organometálicos de molibdeno (Mo). Essa nova geração de catalisadores, incluídos os quirais, foi empregue em reações de metátese assimétrica, síntese de alcenos com elevada estereosseletividade Z, bem como em metátese de alcinos (esquema 16).

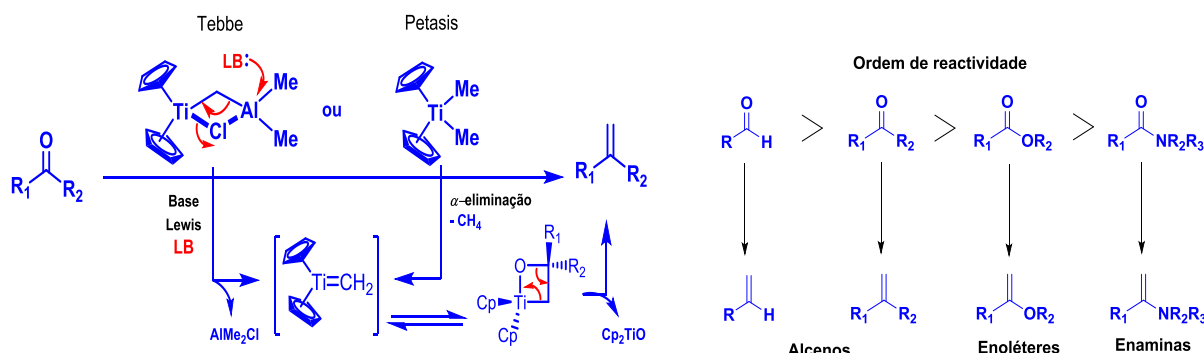


Esquema 16 - Exemplos de catalisadores de Hoveyda utilizados na reação de metátese.

Resumindo, o método de metátese apresenta grande utilidade na obtenção de alcenos *trans* de cadeias longas e complexas, pois permite o acoplamento intra, eficiente entre alcenos terminais. No entanto, esta reação já não ocorre tão bem quando se pretende obter alcenos tri- ou tetra-substituídos, provavelmente pelo impedimento estereoquímico que supõe a aproximação das funções alquênlicas na etapa de ciclo-adição [2+2].

1.1.7. Reação de Tebbe-Petasis

A reação de Tebbe e Petasis.¹⁶ é uma alternativa à metilenação de Wittig, que consiste, igualmente, num método de olefinação de sistemas carbonílicos (aldeídos, cetonas).



A grande diferença relativamente ao método de Wittig é o facto de possibilitar o abrangimento desta reação, possibilitando que a metilenação ocorra em outras funções carbonílicas, nomeadamente em ésteres e amidas, para obter enol-éteres e enaminas, respetivamente (esquema 17).

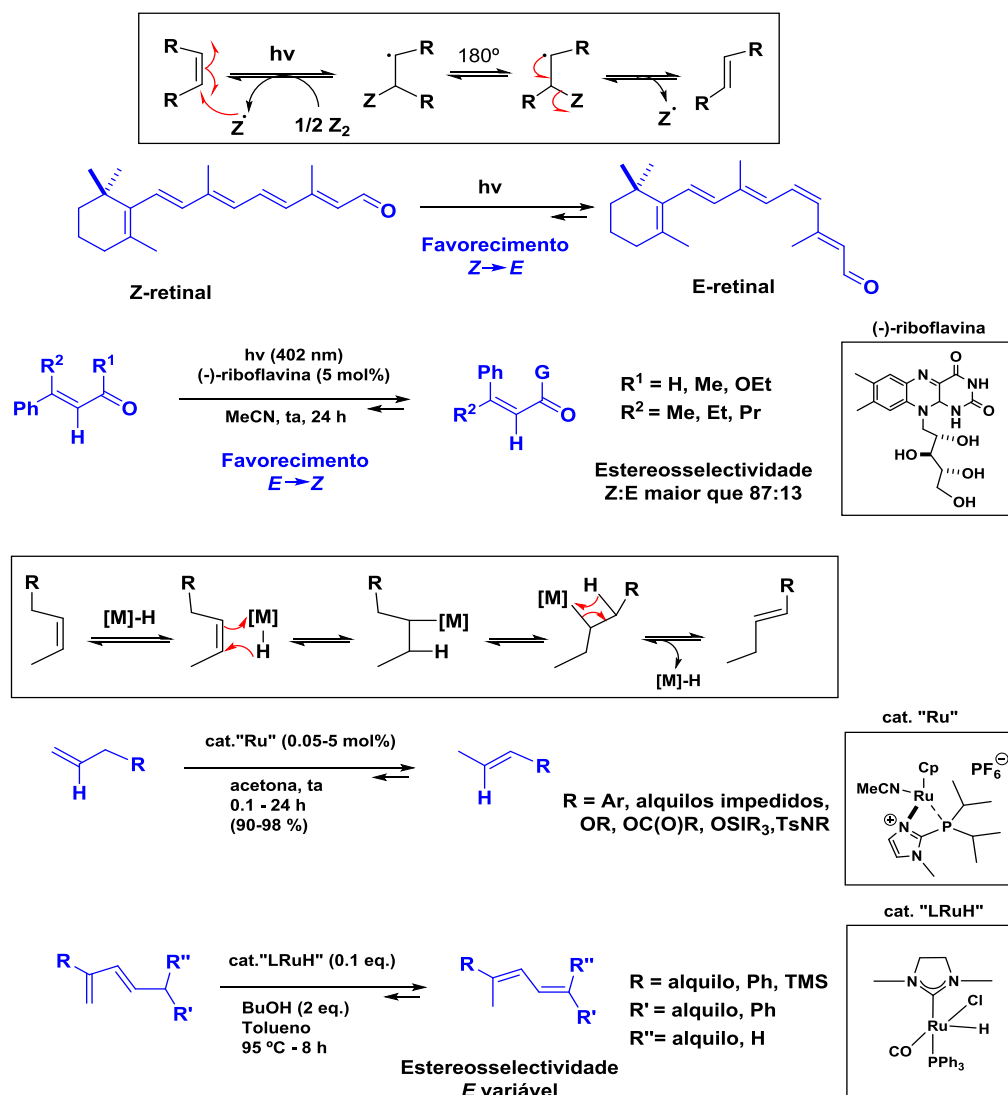
1.1.8. Isomerização de olefinas

De um modo geral, os processos modernos de isomerização *Z-E* de olefinas podem ser realizados de duas formas: a) isomerização fotoquímica radicalar^{17a} e b) isomerização térmica por deslocamento da ligação π mediadas por catalisadores organometálicos^{17b}, sendo que estes processos podem conduzir, normalmente, a misturas de alcenos *Z-E* (esquema 18).

A fotoisomerização com favorecimento *Z*→*E* ocorre naturalmente, como por exemplo o caso da fotoisomerização do *Z*-retinal, originando o *E*-retinal que desencadeia uma resposta biológica de enorme importância no processo de visão ocular.^{17c} No entanto, existem métodos de fotoisomerização reversa (favorecimento *E*→*Z*), como por exemplo o trabalho recente de J. B. Metternich e R. Gilmour,^{17d} no qual se descreve a fotoisomerização reversa de alcenos de compostos carbonílicos

α,β -insaturados, mediante a eficiente utilização da (-)-riboflavina como catalisador.^{17b} (esquema 18).

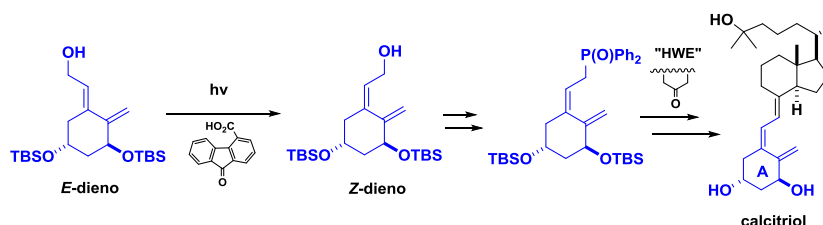
Em relação à isomerização térmica, destacam aqueles métodos em que são usados catalisadores organometálicos capazes de produzir rearranjos de hidrogénio com deslocação da ligação π , destacando-se os exemplos de mono-isomerização de alenos terminais,^{17e} e a isomerização dienílica via metátese,^{17f} ambos métodos com estereosseletividade a favor das olefinas *E*. (Esquema 18).



Esquema 18 - Reações de isomerização de olefinas.

Outro exemplo de aplicação prática da fotoisomerização em síntese orgânica é o trabalho realizado por R. Radinov e colaboradores, no qual se descreve a fotoisomerização de um (*E*)-dieno para formar o correspondente isómero (*Z*)-dieno,

utilizando quantidades catalíticas de ácido fluoren-9-ona-4-carboxílico. O isómero Z foi utilizado como precursor do anel A na síntese de análogos do calcitriol, via reação de (HWE) (esquema 19).¹⁸



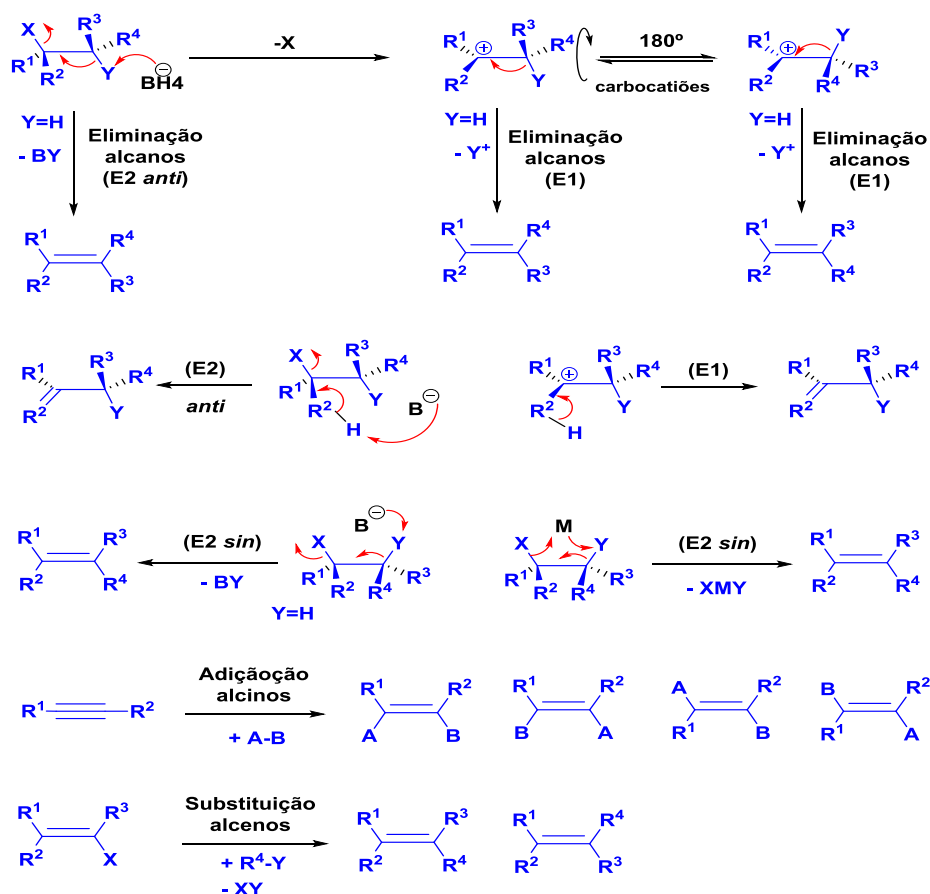
Esquema 19 - Exemplo de fotoisomerização com aplicação em síntese.

A isomerização de olefinas é um método de conversão *Z-E*, que geralmente está deslocada a favor do isómero *E* (normalmente termodinamicamente mais estável), pode ter aplicações sintéticas sempre que as funções químicas presentes na molécula sejam compatíveis com o procedimento fotoquímico. Também, na maioria dos casos a conversão nunca é completa devendo-se resolver o problema da separação dos isómeros.

1.1.9. Problemática da síntese de olefinas tetra-substituídas

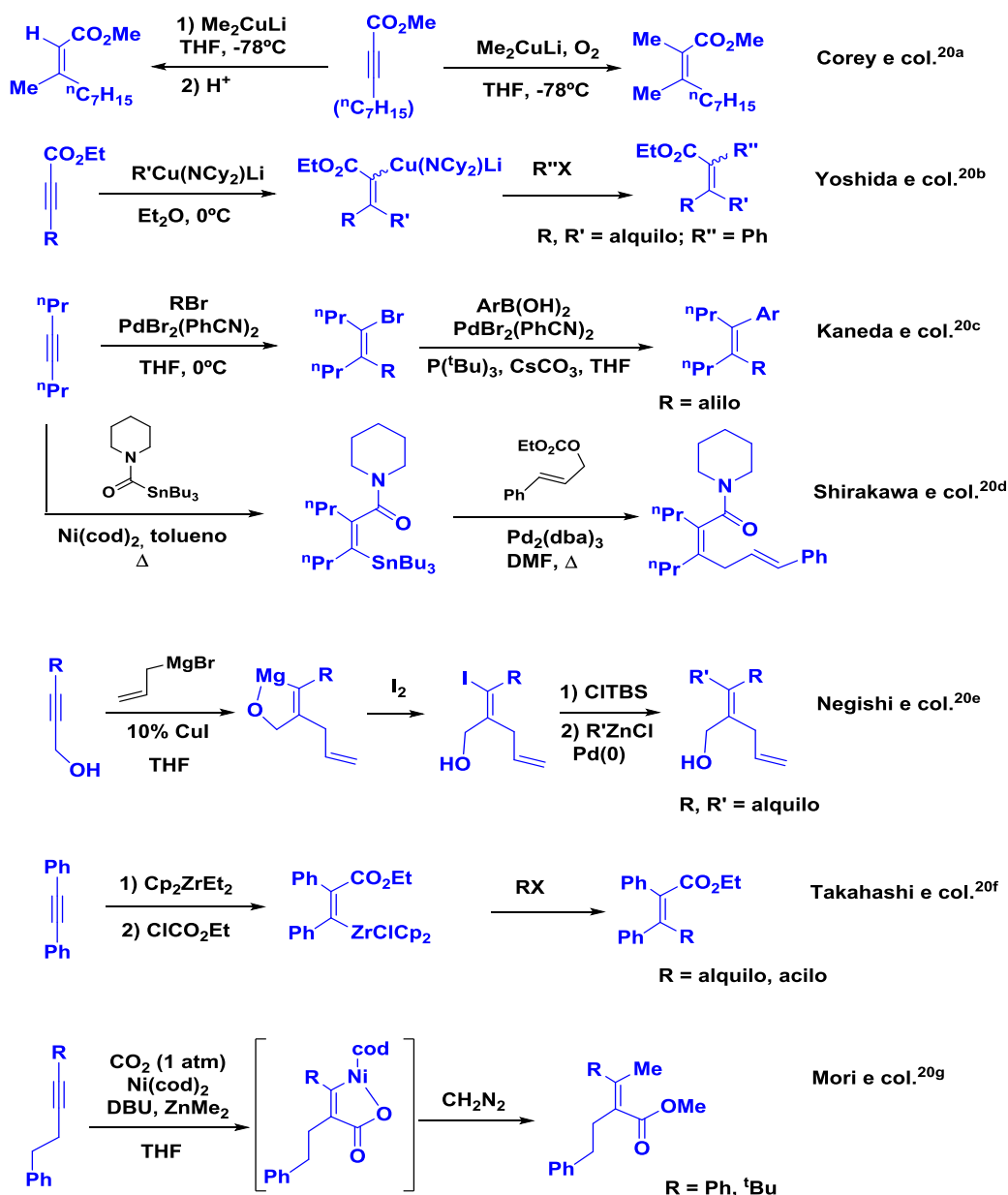
Como já foi referido nas secções anteriores, existem sérias dificuldades inerentes à síntese de olefinas tetra-substituídas com controlo estereoquímico.¹⁹ De facto, não existem antecedentes bibliográficos que descrevam a síntese de olefinas tetra-substituídas a partir de cetonas, salvo pelo método de McMurry e metatase com as suas limitações (secção 1.1.5).

No entanto, existem três métodos, não isentos de problemas de estereocontrolo, que possibilitam a síntese de olefinas tetra-substituídas a partir de outros substratos que não sejam carbonílicos, nomeadamente:¹⁹ eliminação em alcanos, adição a alcinos e substituição em alcenos (esquema 20).



Esquema 20 - Métodos de obtenção de olefinas tetra-substituídas.

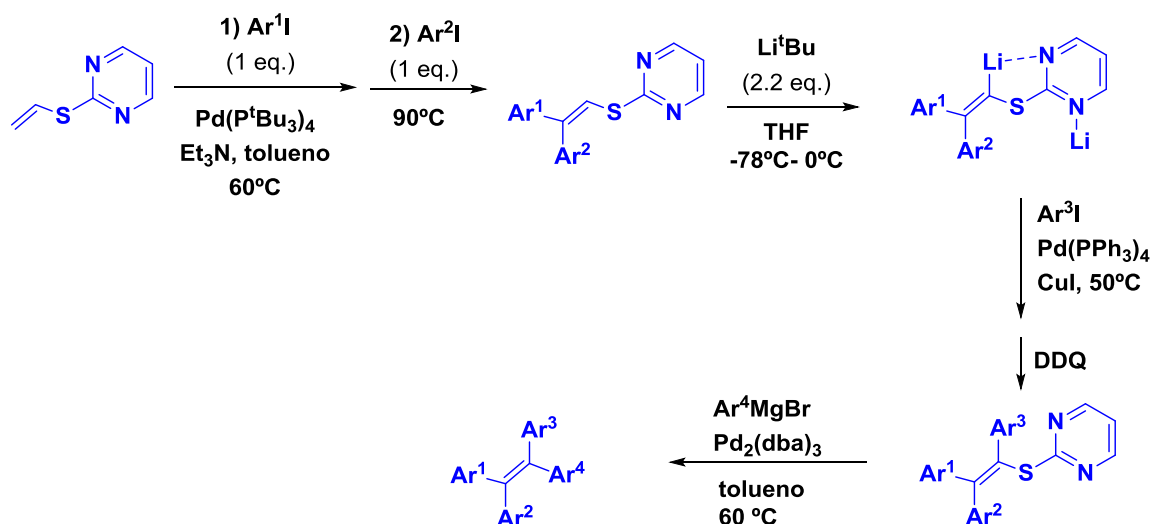
A primeira estratégia, beta-eliminação (*sin* ou *anti*) apresenta a desvantagem de necessitar de dispor de alcanos quirais, com grupos de saída eletrodeficientes (normalmente X= halogénios ou sulfonatos), para a obtenção da correspondente olefina de configuração *Z* ou *E* pretendida. Mesmo assim, o facto de existirem carbonos terciários com grupos de saída pode levar ao aparecimento da concorrência entre os dois mecanismos de eliminação (E1 e E2) traduzido na obtenção de misturas de olefinas *Z/E*, no entanto, é importante sublinhar que a eliminação-olefinação poderia ocorrer noutra ligação C-C vizinha.^{19b}



Esquema 21 - Exemplos de síntese de olefinas tetra via carbometalação de alcinos.

Relativamente à segunda estratégia, referente à adição de alcinos, cabe destacar as reações de carbometalação de alcinos mediadas por metais (Pd), estratégia que apresenta limitações por ser necessária a utilização de alcinos simétricos ou alcinos com substituintes que orientem seletivamente a adição, por razões estereoquímicas ou electrónicas. Também dependendo do tipo de via de carbometalação usada (R_2CuLi , BR_3 , SnR_4 , $RMgX$, ZrR_4 , AlR_3 , ZnR_2), na etapa de metalacão do alcino, o mecanismo de adição pode ocorrer de maneira *sin* ou *anti*. No esquema 21 foram representados alguns exemplos de síntese de alcenos tetra-substituídos via carbometalação, algumas delas mediadas por Pd.^{19c,20}

Em relação à terceira estratégia de síntese de olefinas tetra-substituídas, por substituição em alcenos, o único procedimento encontrado na literatura que descreve com certa eficiência a síntese estéreo-controlada de olefinas com os quatro substituintes diferentes, é o descrito por K. Itami e J.I. Yoshida (esquema 22).^{19a} A síntese parte do 2-pirimidil-vinilsulfureto para introduzir no primeiro passo (*one pote*) dois grupos arilo diferentes (Ar^1 e Ar^2) na posição C-1 do alceno, através da reação de Mizoroki-Heck.²¹ De seguida, introduz-se outro grupo arilo por metalação com um iodeto de arilo ($\text{Ar}^3\text{-I}$) na presença de $\text{Pd}(0)$ e CuI e, por último, une-se o quarto grupo via reação de acoplamento com um reagente de Grignard (Ar^4MgX) mediada por $\text{Pd}(0)$.



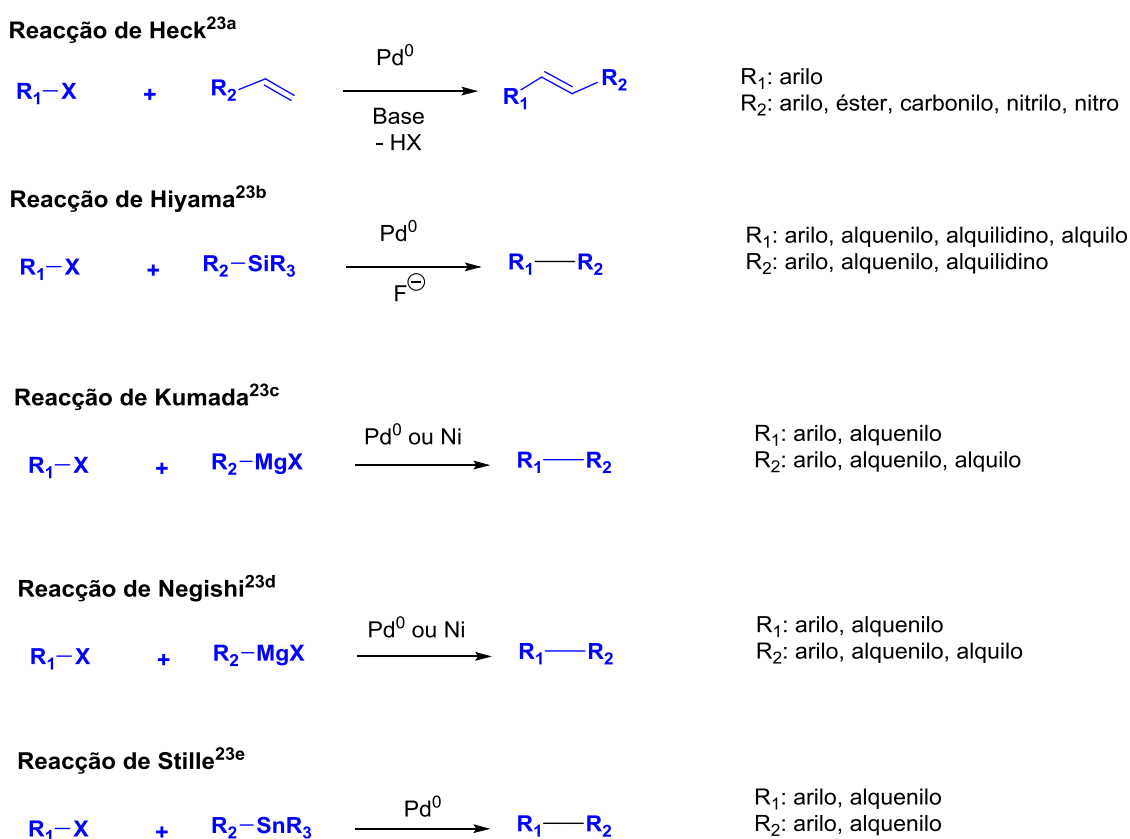
Esquema 22 - Síntese estereosseletiva de tetra-aril olefinas a partir do 2-pirimidil-vinilsulfureto.

Após a análise bibliográfica, conclui-se que, até à atualidade não existe qualquer método de síntese estéreo-controlada de olefinas tetra-substituídas (tratando-se esta de um alceno com substituintes diferentes uns dos outros) geral, ou seja, para que se possa aplicar a outros substratos.^{19a}

1.2. Síntese de poli-olefinas via reação de acoplamento de tipo Suzuki

As reações de acoplamento entre átomos de carbono (sp^2 e sp) de sistemas insaturados, via metalacção de moléculas orgânicas, são de grande interesse em química orgânica por possibilitarem a formação de ligações σ (C–C), que por outras vias seriam difíceis de conseguir.

No esquema 23 mostram-se alguns exemplos de reações de acoplamento C-C mediada por paládio (Pd) úteis na síntese de poli-olefinas complexas.²²



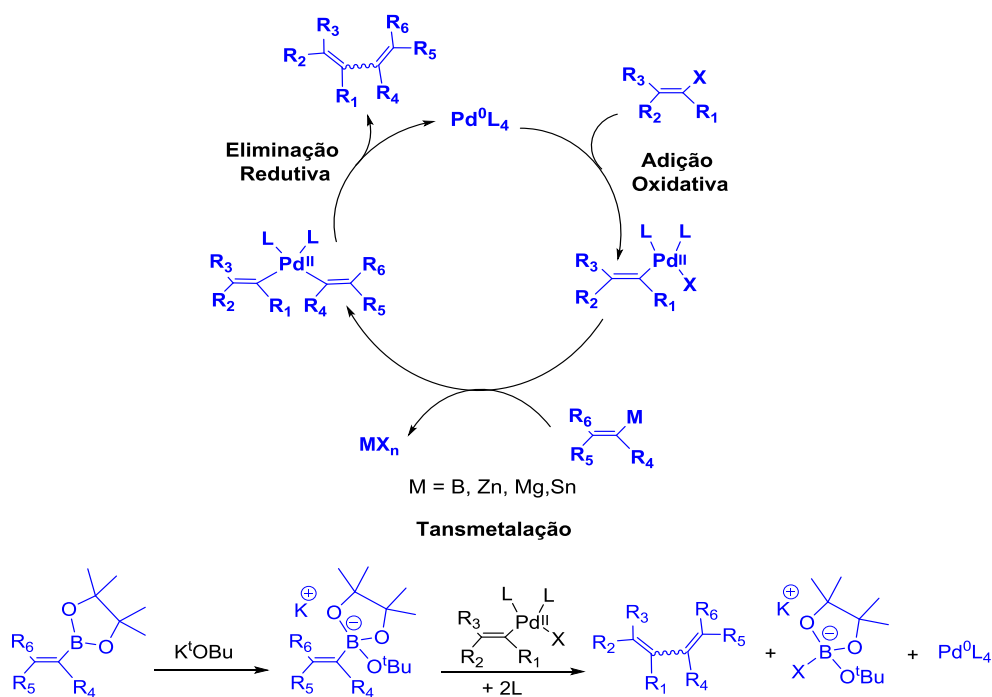
Esquema 23 - Exemplos de reações de acoplamento C-C mediada por Pd.

O prémio Nobel de Química de 2010 foi entregue ao norte-americano R. Heck, aos japoneses E.-I. Negishi e A. Suzuki pelo desenvolvimento das técnicas de acoplamento C-C mediadas por Pd.

A reação de Suzuki-Miyaura

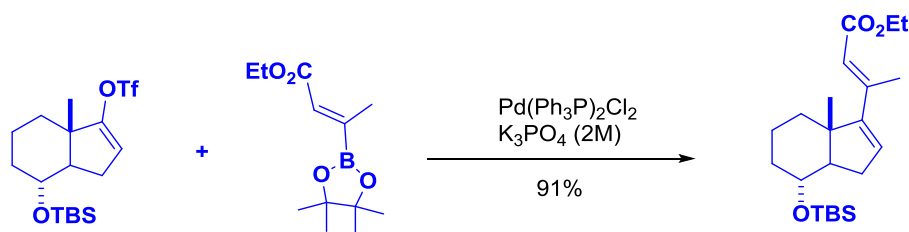
No presente trabalho foi de enorme importância o uso da reação de Suzuki-Miyaura²³ aplicada à obtenção de ésteres $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados.^{23b-d} Também, é de salientar que utilizando este método é possível, também, a síntese de bifenilos, estirenos substituídos e diversas classes de poli-olefinas.^{23e-g}

Como se pode observar no esquema 24, o ciclo catalítico geral do acoplamento de Suzuki-Miyaura envolve três etapas: a adição oxidativa, transmetalção com boronatos e eliminação redutiva. Utilizam-se como precursores catalíticos complexos de Pd, halogenetos e triflatos como eletrófilos e fragmentos organometálicos como nucleófilos.²³



Esquema 24 - Representação geral do mecanismo da reação de Suzuki-Miyaura.

Como já foi dito anteriormente, a síntese de $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados, em particular a partir de cetonas não simétricas, via reação de Suzuki-Miyaura, foi de enorme importância para este trabalho de mestrado.



Esquema 25 - Síntese de um éster $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado via reação de Suzuki-Miyaura.

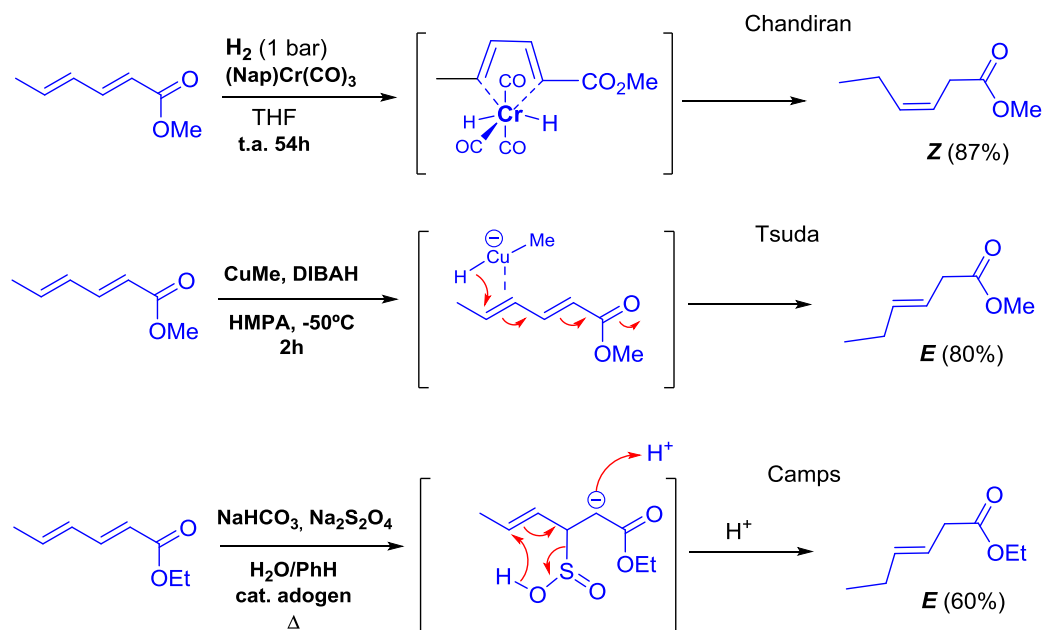
Neste contexto, destaca-se o trabalho realizado por Mouriño e colaboradores (esquema 25), que descreve a síntese *E*-estereosseletiva do éster conjugado quiral, por acoplamento de Suzuki, a partir de um enol-triflato de uma indanona quiral e um éster borónico.^{24e}

1.3. Redução regiosseletiva de ésteres $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados como método eficiente de síntese de olefinas tri- e tetra-substituídas.

Até à presente data, existem poucas referências na literatura acerca de reações que envolvem a redução conjugada estéreo- e regio-controlada de ésteres $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados para formar olefinas (esquema 26). Assim, T. Chandiran e S. Vancheesan descreveram em 1992, a hidrogenação do sorbato de metilo na presença de um catalisador de crómio $(\text{Nap})\text{Cr}(\text{CO})_3$, para obter o correspondente (*Z*)-hex-3-enoato de metilo.^{24a,b}

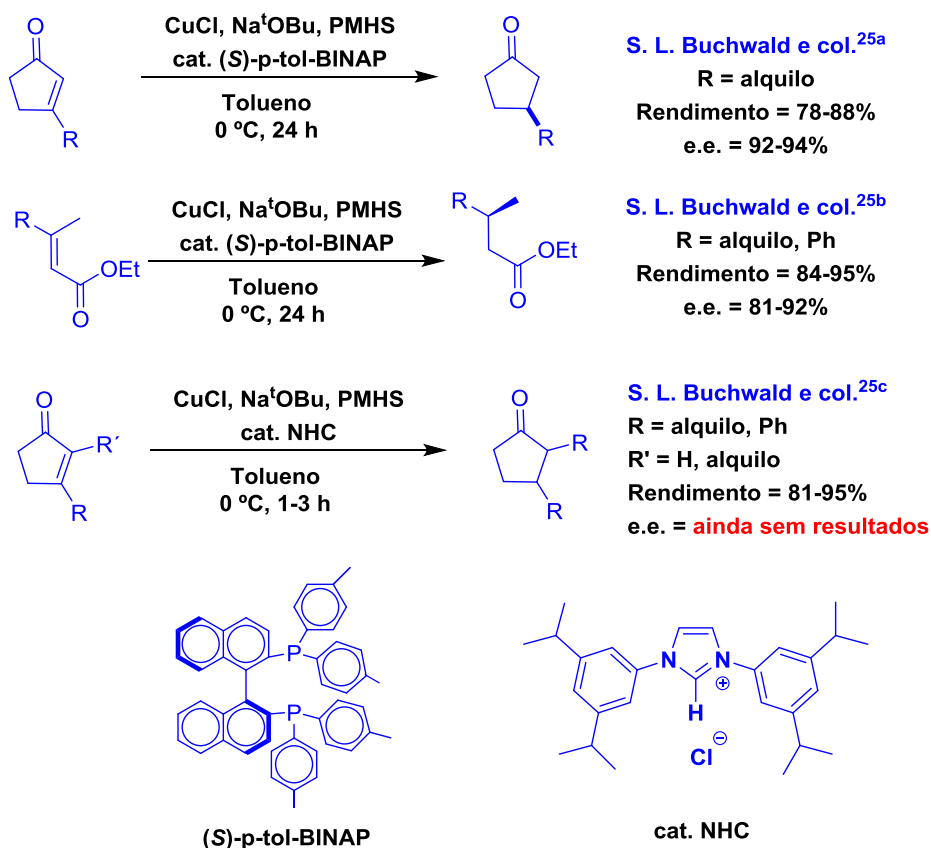
Em 1986, T. Tsuda e colaboradores,^{24c} descreveram pela primeira vez a redução do sorbato de metilo com MeCu-DIBAH-HMPA , provavelmente via hidreto de cobre gerado in situ, para formar o correspondente (*E*)-hex-3-enoato de metilo.^{24c}

Por fim, em 1987 F. Camps e colaboradores,^{24d} descreveram a obtenção do (*E*)-hex-3-enoato de etilo por redução do sorbato de etilo com ditionito de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 \rightarrow \text{NaHSO}_2$) mediante catálise de transferência de fase, $[\text{NMe}_3(\text{C}_{10}\text{H}_{27})]^+\text{Cl}^-$ (adogen).



Existem na literatura antecedentes importantes, destacando-se os trabalhos reportados por Buchwald e colaboradores, relativamente a reduções assimétricas de sistemas α,β -insaturados, nomeadamente cetonas, ésteres, lactonas e lactamas, com complexos de hidreto de cobre (HCuL), gerados in situ a partir de sais de Cu (I), hidretos (HSiR_3 , HSnR_3) e um ligando (fosfina ou carbeno).²⁵

No esquema 27 mostram-se exemplos relevantes deste tipo de reduções.

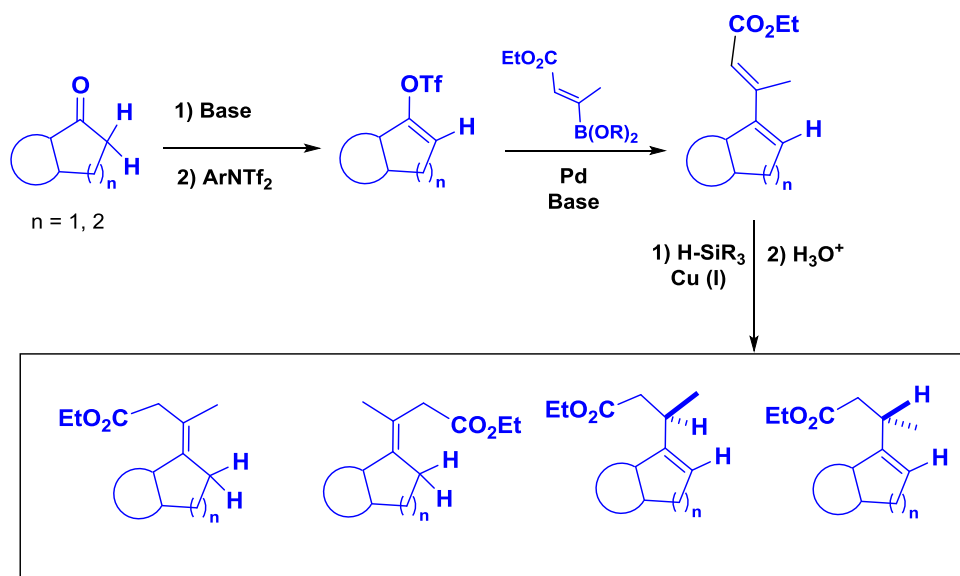


Esquema 27 - Reduções assimétricas de ésteres α,β -insaturados com HCuL .

2. Objetivo e plano de trabalho

Como foi visto anteriormente na parte de introdução, existem grandes dificuldades na síntese estereosseletiva de olefinas tri- e tetra-substituídas com conformação Z, principalmente quando o substrato de partida se trata de uma cetona.

Neste projeto, foi proposto uma via sintética alternativa e eficiente para a obtenção de olefinas por redução parcial de ésteres $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados, com hidretos de cobre, tendo como substratos de partida cetonas cíclicas e não simétricas. Também seria necessário o estudo da estereosseletividade e regioseletividade desta metodologia proposta (esquema 28).



Esquema 28 - Resumo do objetivo do projeto.

Numa primeira fase, tratar-se-ia de otimizar as condições ideais que promovem a redução dos ésteres $\alpha\beta\gamma\delta$ -insaturadas, utilizando como teste o substrato de partida O-metilestrona, para posteriormente estender o estudo a outras cetonas de interesse (figura 3).

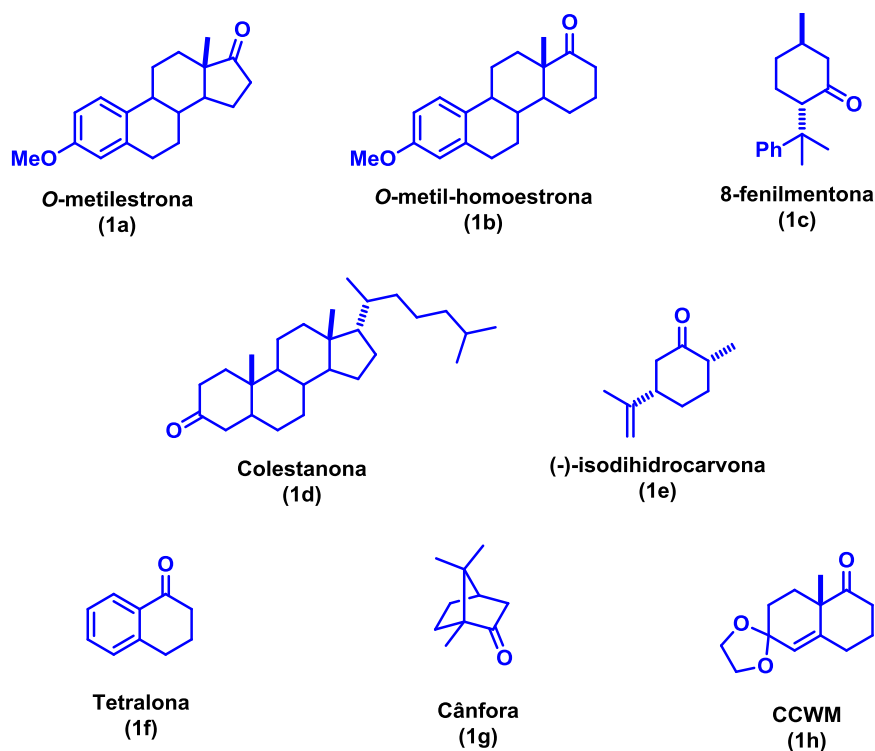
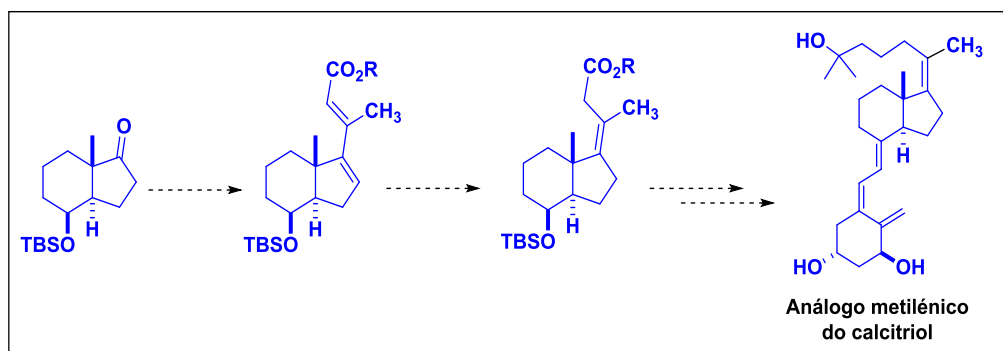


Figura 3 - Cetonas não simétricas como substratos pretendidos para o projeto.

Algumas destas cetonas não eram comerciais, nem disponíveis, pelo que seria necessário desenvolver a sua síntese, nomeadamente a *O*-metil-homoestrona, colestanona e o cetal da cetona de Wieland-Miescher (CCWM). As restantes cetonas estão disponíveis comercialmente.

Inicialmente a metodologia de síntese que envolveria a preparação dos novos enóis-triflatos das cetonas supracitadas, dos boronatos dos ésteres e a reação de acoplamento de Wittig, seria a mesma metodologia descrita por Mouriño e colaboradores.^{24e} (ver esquemas 25).

O estudo do processo de redução parcial dos ésteres obtidos deveria ser realizado tendo-se em consideração os procedimentos para dispor de hidretos de cobre, normalmente gerados *in situ* a partir de hidretos de estanho ou silício (H-SnR_3 ou H-SiR_3) e sais de Cu(I) (CuOAc ou halogenetos de Cu(I)) na presença de ligandos (fosfinas e/ou carbenos) e outras condições reacionais como o tipo de solvente, temperatura, ausência de luz, etc.



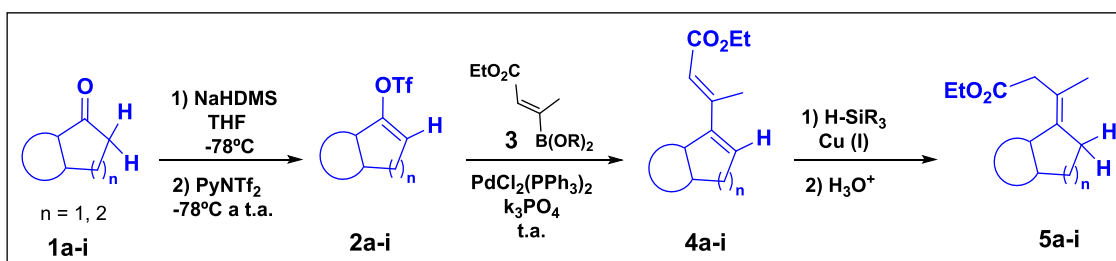
Esquema 29 - Estratégia de síntese de novos análogos metilénicos do calcitriol.

É de salientar que este projeto de Mestrado Erasmus foi proposto, no âmbito de uma recente colaboração entre os grupos de síntese orgânica da Universidade de Santiago de Compostela (Prof. Dr. Antonio Mouriño) e da Universidade do Porto (Prof. Dr. Enrique Borges), no intuito de dar um importante contributo para delimitar as estratégias de síntese de novos análogos metilénicos do calcitriol como potenciais agentes anti-tumorais. (Ver secção 1.1.1 esquema 2 e o anterior esquema 29).

CAPÍTULO II – RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Estratégia e plano sintético

O plano sintético seguido para a síntese das olefinas pretendidas (**5**) consiste em três passos, iniciando-se com a obtenção do enol-triflato (**2**) partindo de cetonas assimétricas (**1**), posterior acoplamento de Suzuki-Miyaura²⁴ com um éster borano (**3**)^{24c,d} e por fim a redução estereosseletiva do éster $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado (**4**). O processo final de redução foi realizado utilizando hidretos de silício na presença de sais de cobre(I). Nesta reação também foi estudado o efeito da adição de ligandos (fosfinas e carbenos) no intuito de obter seletivamente a olefina tetra-substituída de conformação Z (esquema 30).



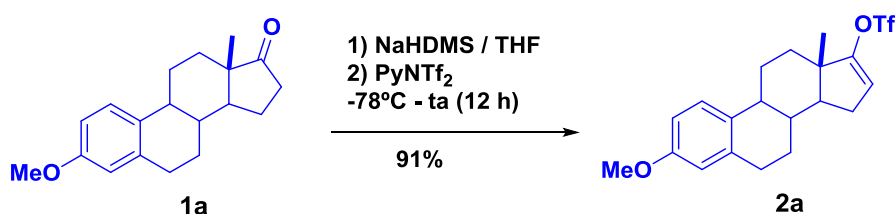
Esquema 30 - Estratégia e plano sintético do projeto.

Numa primeira fase foi realizado um estudo das condições ideais da metodologia utilizando como substrato de partida a O-metilestrona (**1a**). Depois de determinadas as condições ideais para a redução, pretendeu-se alargar o estudo desta reação a diferentes substratos (cetonas não simétricas), sendo necessária a síntese de algumas cetonas de partida não disponíveis, para obter os seus correspondentes ésteres.

2. Trabalho realizado

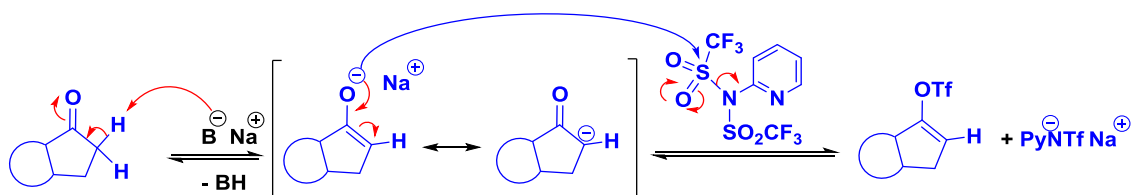
2.1. Obtenção do enol-triflato da O-metilestrona

A partir do composto comercial O-metil estrona (**1a**), obteve-se o enol-triflato correspondente (**2a**). A reação foi realizada por adição de uma base, a hexametildissilazida de sódio (NaHDMS) a uma solução da cetona em THF a -78°C . O enolato intermediário, obtido por α -desprotonação da cetona, reagiu com a triflimida de piridina (PyNTf_2), um agente triflante, para proporcionar o enol-triflato com excelente rendimento (esquema 31).



Esquema 31 - Síntese do enol-triflato da O-metilestrona.

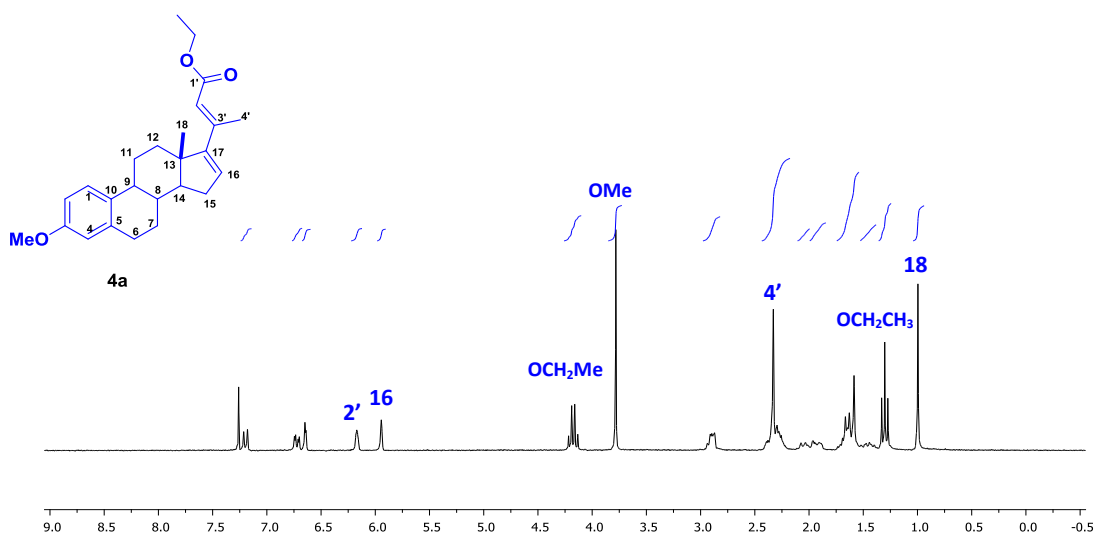
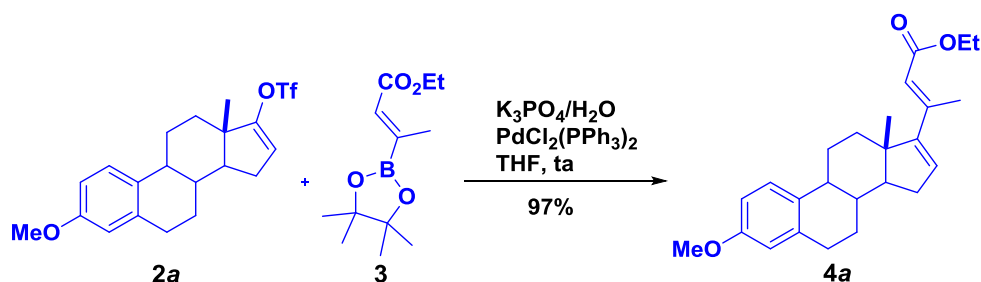
No esquema 32 representa-se o mecanismo de triflação de um enolato. Para a remoção de um próton em posição alfa a um carbonilo de uma cetona (pK_a de 25-26 em DMSO) seria necessária uma base adequada de pK_a superior, por exemplo amidetos (LDA 36, NaHDMS 30).²⁶ Uma das razões para utilizar o NaHDMS, como base volumosa, é que favorece menos a reação de condensação aldólica e o ataque do enolato ao próprio carbonilo de outra molécula, duas reações colaterais nestes casos, razões pelas quais também se justifica realizar o processo de triflação a baixas temperaturas (-78°C); outra razão é o facto de usar uma base de sódio, pois os enolatos de sódio são mais iónicos que os de lítio e, por conseguinte, mais básicos e mais nucleofílicos. A triflação (sulfonação) ocorre mediante um mecanismo de adição nucleofílica seguido de eliminação do imideto $\text{PyN}^{\ominus}\text{Tf}$.



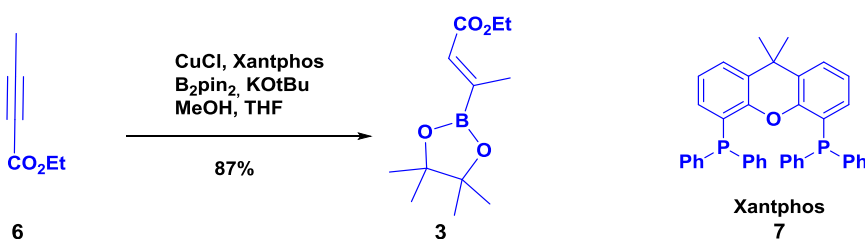
Esquema 32 - Mecanismo aceite para a formação enol triflatos.

2.2. Obtenção do éster $\alpha\beta\gamma\delta$ -insaturado a partir do enol-triflato 2a

O éster **4a** obteve-se com excelentes rendimentos, através de um acoplamento de Suzuki entre um enol-triflato (**2a**) e o éster boronato (**3**), que ocorre a temperatura ambiente utilizando fosfato de potássio como base, catalisada por paládio [$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$] e utilizando THF como solvente (esquema 33). A obtenção do produto desejado, de estereoisomeria *E* relativamente ao acoplamento C-C, foi confirmada a partir da análise dos dados de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN que indicaram a presença de um único isómero. Na figura 4, pode-se observar como no espectro de RMN de protão de **4a** não se observa a duplicação de picos característicos (MeO, 4'-Me, 18-Me, CO_2Et , entre outros). A estereosseletividade *E* das reações de Suzuki-Miyaura é descrito na literatura como uma situação habitual. (ver secção 1.1.1)²³

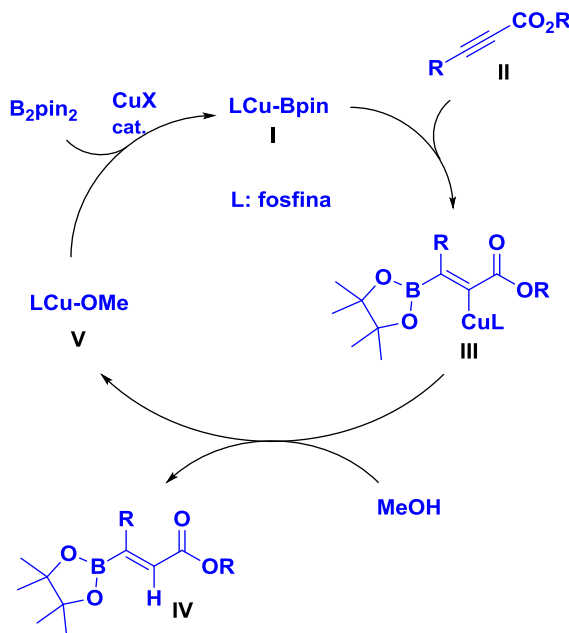


O éster boronato **3** não está disponível comercialmente e teve de ser preparado a partir do 2-butinoato de etilo (**6**) por reação de boração com *bis*-pinacolato de diboro (B_2pin_2) na presença quantidades catalíticas de CuCl, de uma fosfina [4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, Xantphos], terc-butóxido de potássio como base em uma mistura de MeOH-THF como solvente (esquema 34).^{23,26} Utilizou-se um procedimento idêntico para a obtenção do éster boronato 3' (ao invés de 2-butinoato utilizou-se acrilato de etilo).



Esquema 34 - Síntese do boronato 3.

No esquema 35, está representado o mecanismo cíclico proposto para a β -boração de ésteres $\alpha\beta$ -acetilénicos.



Esquema 35 - Mecanismo proposto para a boração de ésteres acetilénicos.

O complexo de cobre e boro (**I**), formado a partir do halogeneto de cobre e o borano (B_2pin_2), adiciona-se ao alcino (**II**) formando o correspondente enolato de cobre

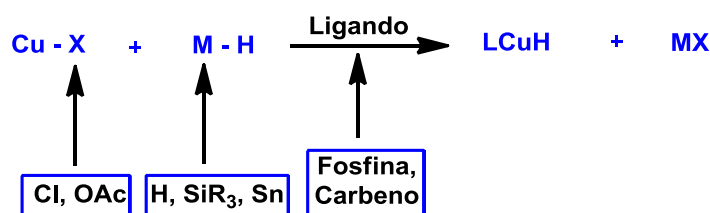
(III) que se protona (MeOH) para formar o *E*-boronato desejado (IV) e libertar um complexo de metóxido de Cu(I) (V) que intervém novamente para regenerar o catalisador (I) no processo cíclico.²⁶

2.3. Estudo de condições de redução estereosseletiva de ésteres insaturados com complexos de hidretos de cobre (LCuH)

A partir de 1950, com o trabalho de Gilman,^{27a} os cupratos tornam-se parte integrante em síntese orgânica, nomeadamente, a reação de adição 1,4 a sistemas $\alpha\beta$ -insaturados, bem como substituições nucleófilas bimoleculares de forma regio e estereosseletiva.²⁷

Uma utilização mais recente de hidretos de cobre em síntese foi conhecida como o “reagente de Stryker”, $[(PPh_3)CuH]_6$, utilizado em reduções de vários substratos carbonílicos conjugados com elevada regioseletividade. Este reagente seduziu a comunidade orgânica pela suavidade das condições reacionais, compatibilidade com grupos funcionais e eficiência em geral.²⁸

O hidreto de cobre é formado a partir da reação de um sal de cobre com um hidreto metálico na presença de um ligando (fosfinas e/ou carbenos) (esquema 36).

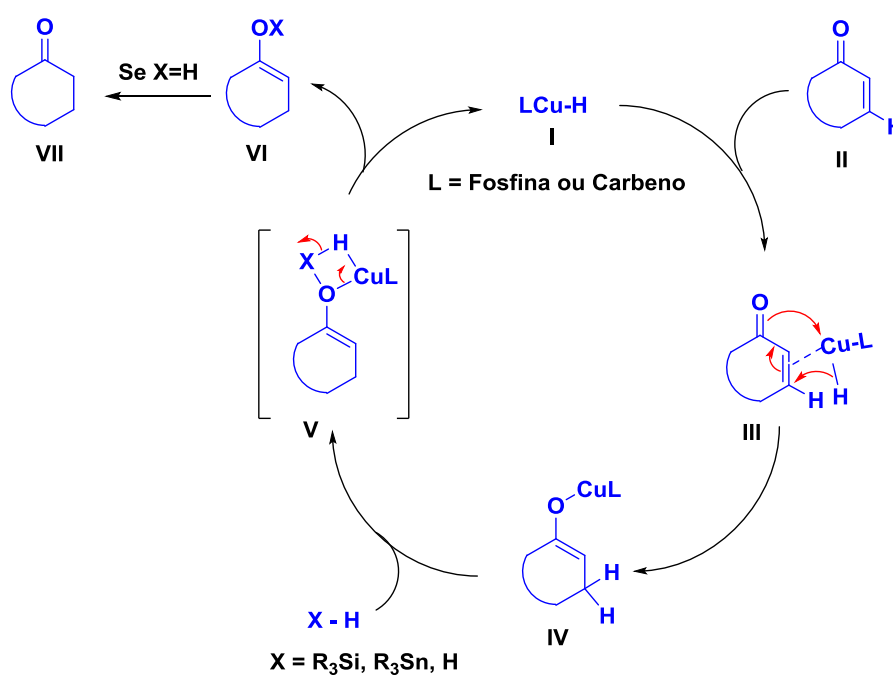


Esquema 36 - Esquema geral que representa a obtenção de hidretos de cobre(I).

A fonte de cobre(I) era habitualmente usada sob a forma de sal de CuO^tBu , CuOAc e CuCl . No entanto, estes reagentes de Cu(I) são muito sensíveis, pelo que se pode eleger como alternativa o acetato de cobre(II) $[\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ que por ser mais estável, simplifica o método de obtenção de LCuH , pois a conversão redox $\text{Cu(II)} \leftrightarrow \text{Cu(I)}$ *in situ* é muito rápida.

As fontes de hidreto mais comumente utilizadas são os silanos, devido ao baixo custo, e ao facto de não prejudicarem o meio ambiente. A escolha do tipo de silano, mostrou influenciar a seletividade das reações de forma enantio e estereosseletiva.

Mais recentemente, carbenos *N*-heterocíclicos estáveis (CNH), em particular imidazol-2-ilidenos (carbenos de Arduengo),²⁹ têm-se mostrado uma boa opção relativamente a ligandos fosfina. Uma das razões é o facto de os complexos carbeno-cobre serem mais estáveis, pois a função carbeno atua como forte δ -dador e fraco π -aceitador, promovendo uma interação da ligação C-metal mais forte.²⁹

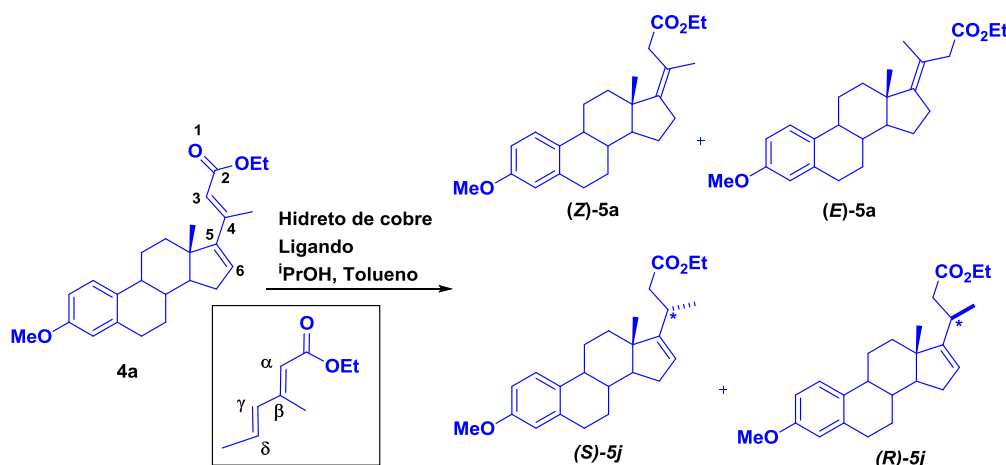


Esquema 37 - Mecanismo de redução de sistemas $\alpha\beta$ -insaturados com hidretos de cobre.

No esquema 37 vem representado de forma geral a redução de carbonilos $\alpha\beta$ -insaturados com hidretos de cobre gerados *in situ*, sendo aceite o mecanismo cíclico no qual o complexo $LCuH$ (I), gerado *in situ*, interage com o sistema π ($\alpha\beta$) da cetona (II) para formar um complexo intermediário (III) o qual permite o ataque do hidreto do cobre à posição β carbonílica para formar o enolato de cobre (IV). O enolato de cobre acaba por reagir com hidretos presentes no meio reacional ($HSiR_3$ ou $HSnR_3$) para gerar um complexo instável (V) que evolui rapidamente para o enol (VI), o qual pode ser facilmente transformado na cetona (VII).

2.3.1. Estudo de condições de redução estereoselectiva do éster $\alpha\beta\gamma\delta$ -insaturado derivado da O-metil-estrona via LCu-H

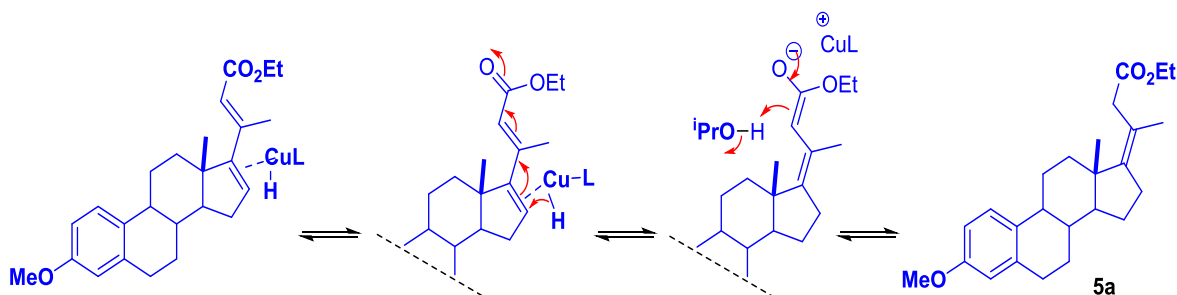
A curiosidade desta reação prende-se com a imprevisibilidade do ataque do complexo hidreto de cobre (LCu-H). A complexação do cobre pode ocorrer no sistema π ($\alpha\beta$) ou em ($\gamma\delta$). Competem, desta forma, a redução 1-4 (ataque 1,4), para formar as olefinas tri-substituídas [(*S*)-5j e (*R*)-5j], com a redução 1-6, para formar as olefinas tetra-substituídas [(*Z*)-5a e (*E*)-5a]. Esta reação sugere a possível obtenção de maior número de produtos, comparativamente à redução de sistemas $\alpha\beta$ -insaturados (esquema 38).



Esquema 38 - Possíveis produtos da redução parcial do éster 4a com hidretos de cobre.

A redução do éster realizou-se, numa primeira fase obtendo o complexo LCu-H via ultasons (30 min) a partir da mistura do ligando, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ e o PMHS. Após sonicação, já numa segunda fase, é adicionado o éster insaturado diluído em hexano ou tolueno (dependendo da solubilidade do substrato) e $i\text{PrOH}$ que regenerará o complexo LCu-H.

No esquema 39 vem representado o mecanismo proposto para a obtenção da olefina tetra substituída consequência da redução 1-6.



Esquema 39 - Mecanismo proposto para a redução 1-6 de ésteres $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados.

No ataque 1-6, o complexo hidreto de cobre complexa-se ao sistema π ($\gamma\delta$), onde ocorre transferência do hidreto para a posição 6 e, por rearranjo dos eletrões π , forma-se o enolato de cobre. A adição do isopropanol permite a protonação do enolato na posição 3, formando assim a olefina tetra-substituída.

2.3.2. Estudo da influência do tipo de ligando na redução parcial de ésteres $\alpha\beta\gamma\delta$ -insaturados

Como foi visto no primeiro capítulo (secção 1.3), existem antecedentes bibliográficos que reportam a redução estereosseletiva correspondente ao ataque 1-6 a ésteres $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados. Em base no que foi dito anteriormente acerca do uso de cupratos, incluindo o trabalho reportado por T. Tsuda e colaboradores^{24c} e no enorme desenvolvimento dos catalisadores organometálicos com ligandos de fosfina e carbenos (quirais e não quirais), decidiu-se experimentar a reação de redução do éster **4a** com hidretos de cobre (I), preparados *in situ* a partir de um hidreto de silício (PMHS), um sal de cobre $[\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ e na presença de um ligando (fosfina ou carbeno).

Os ligandos utilizados neste estudo estão descritos na figura 5.

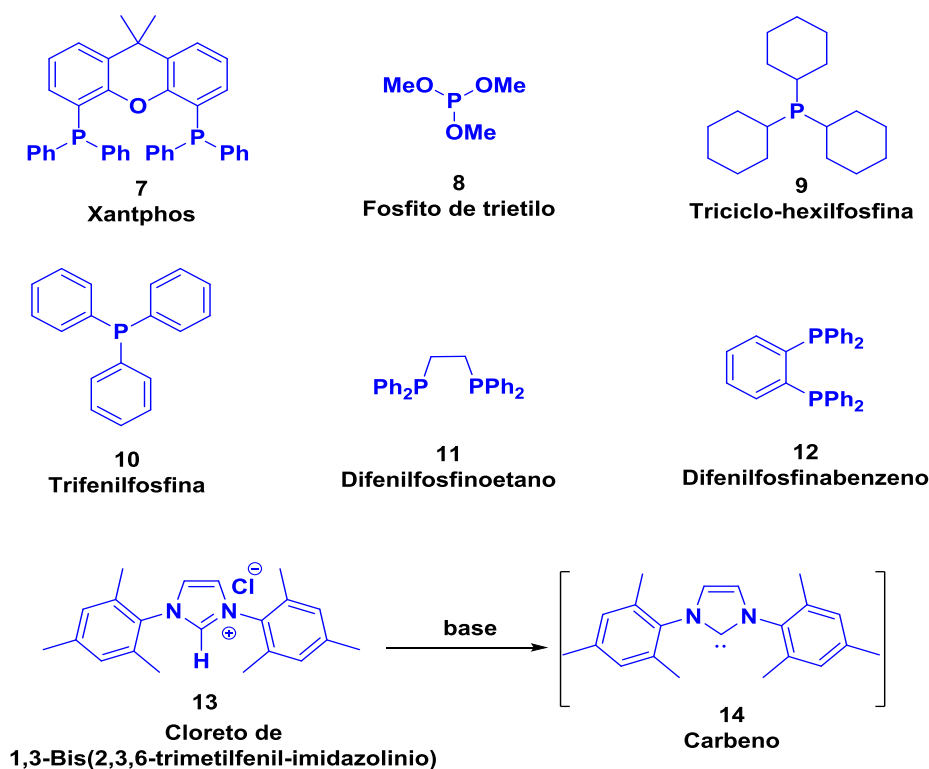
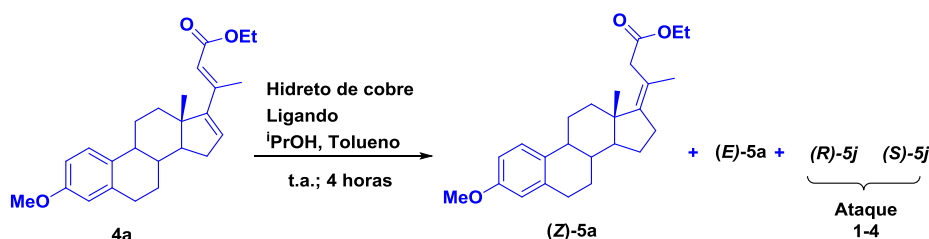


Figura 5 - Ligandos utilizados no estudo da redução mediada por hidretos de cobre.

Foram escolhidos para realização do estudo da influência de ligandos: Xantphos (7), Trimetoxifosfina (8), Triciclohexilfosfina (9), Trifenilfosfina (10), Difenilfosfinoetano (11), Difenilfosfinabenzene (12) e o carbeno (14) gerado a partir do cloreto de 1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil-imidazolinio) (13).

Na tabela 2, estão descritos os resultados obtidos para a redução do éster **4a** com hidreto de cobre na presença dos ligandos supracitados, com 3h de reação.

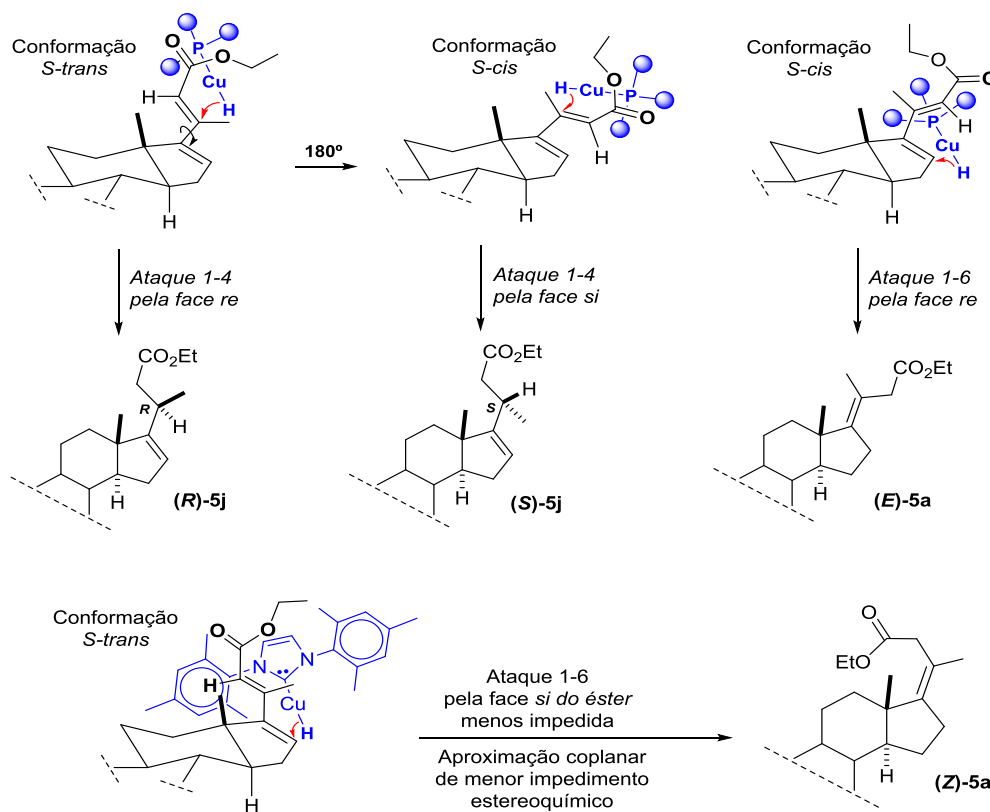
Tabela 2 - Resultados da redução do éster 4a na presença de diferentes ligandos utilizando hidreto de cobre gerado in situ a partir do PMHS e Cu(OAc)₂·H₂O.



Ligando	Rendimento (%)	Ataque 1,6 (Z,E) (%)	Ataque 1,4 (5R+5S) (%)
7	82	65/27	8
8	0	---	---
9	90	53/32	15
10	68	88/9	3
11	40	30/50	20
12	90	79/16	---
13→ 14	100	100/0	---

A partir dos resultados obtidos é possível constatar que o tamanho espacial do ligando influencia enormemente o rendimento e estereoisomeria da reação. Fosfinas pouco volumosas ou com funções eletronegativas (pouco σ -eletrodoadoras), como no caso da fosfina **8**, leva à baixa estabilidade na formação do complexo de hidreto de cobre traduzida no baixo rendimento da reação. Verificou-se também, para as fosfinas pouco volumosas, que para além de não consumirem toda a substância de partida, promovem uma menor obtenção da olefina com regioisomeria pretendida (*ataque 1-6*). Uma explicação para estes resultados pode dever-se ao facto de que os ligandos, ao possuírem menores dimensões, se complexarem mais facilmente ao sistema π ($\alpha\beta$), permitindo também a rotação da ligação β - γ , favorecendo o *ataque 1-4* por ambas faces do alceno (*re* e *si*) para obter os dois diastereoisómeros (**R-5j** e **S-5j**, respetivamente). Essa rotação da ligação β - γ também pode permitir a formação do isómero **(E)-5a**, se o ataque for 1-6 (esquema 35). Também se constatou que as difosfinas (**7**, **10** e **11**), por razões todavia não esclarecidas, provocam a formação dos 4 isómeros, mesmo que o ligando seja volumoso como no caso do Xantphos (**7**), talvez por alguma razão permitam a rotação da olefina da conformação *S-trans* a *S-cis*.

A reação de redução na presença do carbeno **14**, gerado *in situ* a partir do sal de imidazolinio **13** e uma base (NaH ou K^tOBu), mostrou uma impressionante conversão total do éster αβγδ-insaturado na olefina com conformação *Z* pretendida (**5a**) em apenas 2h30 de reação. Confirma-se que a formação do complexo hidreto de cobre está favorecida quando utilizados carbenos estabilizados (CNH)²⁹ pois, como supracitado, são excelentes σ-dadores a metais, formando um complexo carbeno-cobre mais eficazmente. Por outro lado, a conformação *S-trans* do éster insaturado (**4a**), numa situação coplanar mais estável, favorece o ataque do complexo hidreto de cobre pela face inferior (face *Si*) menos impedida permitindo o ataque 1-6 e a obtenção do isómero *Z* (esquema 40).



Esquema 40 - Racionalização dos resultados estereoquímicos da redução do éster **4a** utilizando hidreto de cobre na presença de ligandos de fosfina e o carbeno **14**.

A obtenção do composto (**Z**)-**5a** como praticamente único produto foi confirmada a partir dos dados de RMN (¹H e ¹³C), como se pode deduzir do espectro de próton (figura 6).

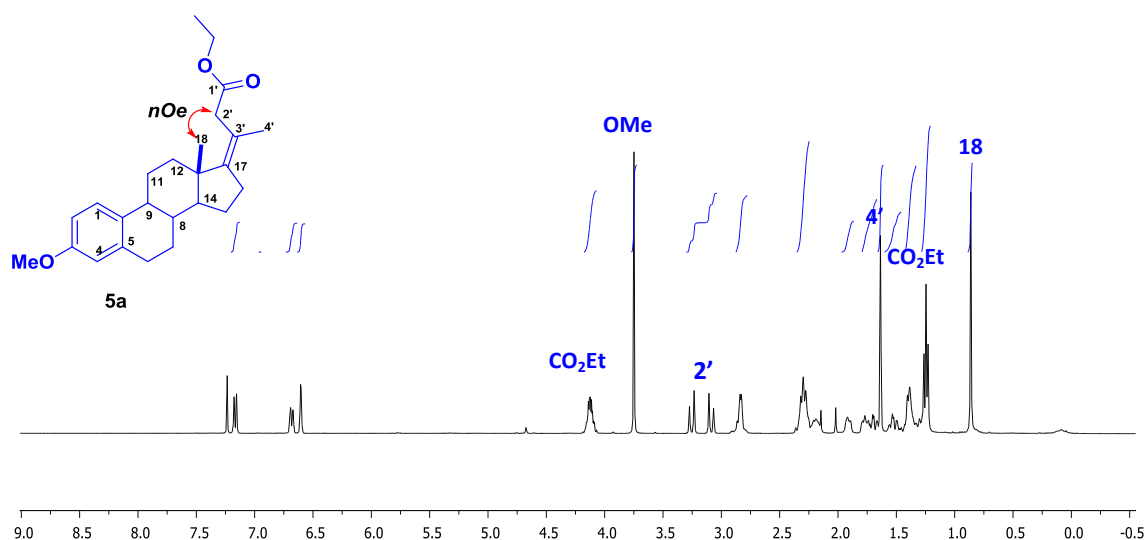


Figura 6 - Espectro de ^1H -RMN do éster (Z)-5a.

A partir da análise de próton da substância isolada a qual se observa que não existem prótons desdobrados, em particular os metilos (MeO , 18-Me, 4'-Me e CO_2Et). A estrutura Z do composto obtido foi confirmada, também, a partir dos estudos de $n\text{Oe}$, observando-se, em especial, as interações entre os prótons H-18 e H-2' (figura 6).

2.3.3. Estudo da influência da fonte de hidreto na redução parcial de ésteres $\alpha\beta\gamma\delta$ -insaturados

Verificou-se no estudo anterior, que a utilização de PMHS (polimetil-hidrossiloxano) como fonte de hidreto apresentava excelentes resultados, no entanto, devido a dificuldade de eliminação que o polímero apresenta, surge a necessidade de busca de novas metodologias de tratamento eficientes, ou a descoberta de outra fonte de hidreto que pudessem viabilizar esta redução que apresente, preferencialmente, igual desempenho. Para esse efeito, foram utilizados neste trabalho de mestrado, além do PMHS, o tetrametildissiloxano (TMDS) e tetra-hidreto aluminato de lítio (LiAlH_4 , LAH).



Figura 7 – Fontes de Hidreto utilizados no estudo da redução mediada por hidretos de cobre.

Repetiu-se a mesma reação de redução parcial do éster **4a**, utilizando o ligando carbeno **14**, variando a fonte de hidretos (TMDSO e LAH) os resultados, após 2h30' de reação, estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3 - Resultados da redução do éster **4a** na presença do ligando **14** utilizando diferentes hidretos para gerar o hidreto de cobre in situ e Cu(OAc)₂.

Fonte Hidreto	Rendimento	Ataque 1,6 (Z/E)	Ataque 1,4
PMHS	100	100/0	---
TMDSO	39	100/0	---
LiAlH ₄	30	---	100

A utilização das fontes de hidreto PMHS e TMDSO, conduziram à formação exclusiva do produto resultante do ataque 1-6, enquanto o LAH favorece exclusivamente o ataque 1-4, com um rendimento baixo de 30%. Descartamos, deste modo, LAH como fonte de hidreto, por não promover a formação da olefina pretendida. A fonte PMHS foi a que revelou ser mais eficiente nesta redução, com o tempo de síntese utilizado.

Deste modo, foi necessário encontrar um método de purificação capaz de eliminar PMHS eficazmente. Na bibliografia não está descrito um método válido para eliminar este polímero de forma completa e sem comprometer resultados no rendimento. A maioria das fontes onde este polímero é utilizado, a tentativa de eliminação passa por inúmeras lavagens e extrações. Para além de promover a perda de algum produto, este método não revelou ser válido, pois não eliminava o polímero de forma definitiva após tratamento (apenas após passagem do composto por HPLC,

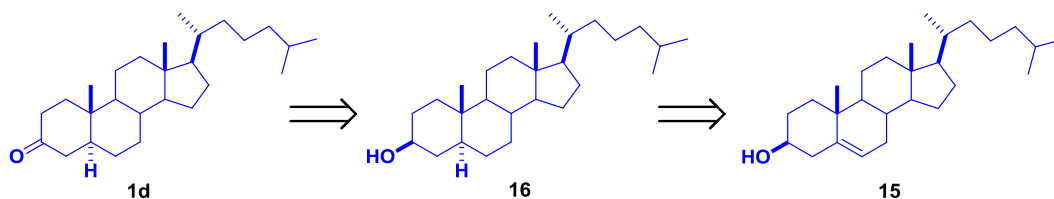
era possível verificar a extinção do mesmo). Deste modo, tentamos encontrar um método que promovesse o desaparecimento de polímero. Assim, experimentou-se um método utilizando lavagens com ácido fluorídrico. Na utilização deste método utilizou-se HF na proporção 1,2/1 (HF/PMHS utilizado). Este tratamento conduziu à obtenção do produto com quantidades vestigiais de polímero o que foi eliminado recorrendo à purificação por cromatografia em coluna de absorção em sílica, não sendo necessário o recurso ao HPLC. Como é evidente, este método é drástico, podendo afetar determinados grupos (que contenham silício, normalmente grupos protetores). Na eventualidade de existirem grupos sensíveis ao ácido fluorídrico, seria necessário utilizar a forma supracitada ou bem voltar a proteger, se fosse necessário, as funções químicas que sofreram desproteção.

Na tentativa de facilitar a purificação do produto, variou-se a quantidade de PMHS e quando se adicionaram entre 2 a 4, em vez de 8 equivalentes, não se verificou diminuição dos rendimentos obtidos que foram quantitativos (100%). A utilização de menos de 2 equivalentes de polímero, o rendimento mostrou-se afetado, pelo que seria adequado o uso de aproximadamente 2 equivalentes de polímero nesta reação.

3. Síntese de cetonas como substratos de partida

3.1. Síntese da colestanona a partir do colesterol

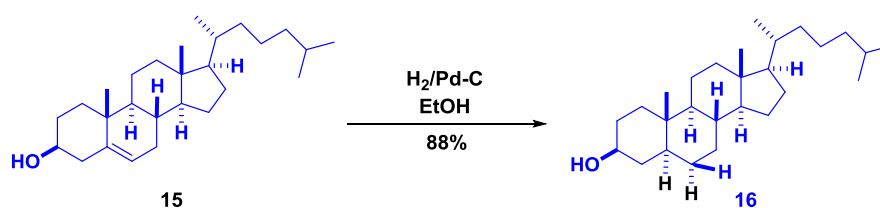
A colestanona (**1d**) foi obtida a partir do colesterol (**15**) por hidrogenação catalítica, para formar o colestanol (**16**), seguido de oxidação com PCC, para proporcionar a correspondente cetona pretendida (esquema 41).



Esquema 41 - Retrossíntese da colestanona.

A hidrogenação do colesterol já foi descrita em 1969 por Augustine, Reardon e colaboradores³⁰ e, mais recentemente, F. Xavier Felpin e E. Fouquet descrevem a hidrogenação do colesterol na presença de Pd-C, gerado *in situ* a partir do Pd(OAc)₂ em carvão e metanol, para proporcionar o colestanol (**16**) com rendimentos praticamente quantitativos (99%).³¹

A hidrogenação catalítica de ciclo-olefinas normalmente produz ciclo-alcanos sem abertura do anel. Embora esta seja uma reação exotérmica, não ocorre, mesmo com aumento da temperatura, sem a presença de um catalisador. Os mais usuais são metais ou óxidos de metais insolúveis, como Pd-C ou PtO₂. A função do catalisador é a ativação do hidrogénio molecular (H₂) por prévia clivagem da ligação H-H, gerando ligações metal-hidrogénio, que tornam possível a interação química com o sistema π da olefina, adição *sin* à ligação dupla, pela face menos impedida pois o sistema metal-H possui elevado impedimento estereoquímico.³²



Esquema 42 - Equação que representa a hidrogenação do colesterol.

A reação de hidrogenação do colesterol levou-se a cabo num hidrogenador da Pass Instrument Company utilizando uma solução do alceno (**15**) em EtOH na presença de Pd-C 10%, a uma pressão de H₂ de 2,4 bares (esquema 42). Após 52h, a filtração e purificação do crude por recristalização, foi obtido o álcool **16** com um rendimento de 88%.

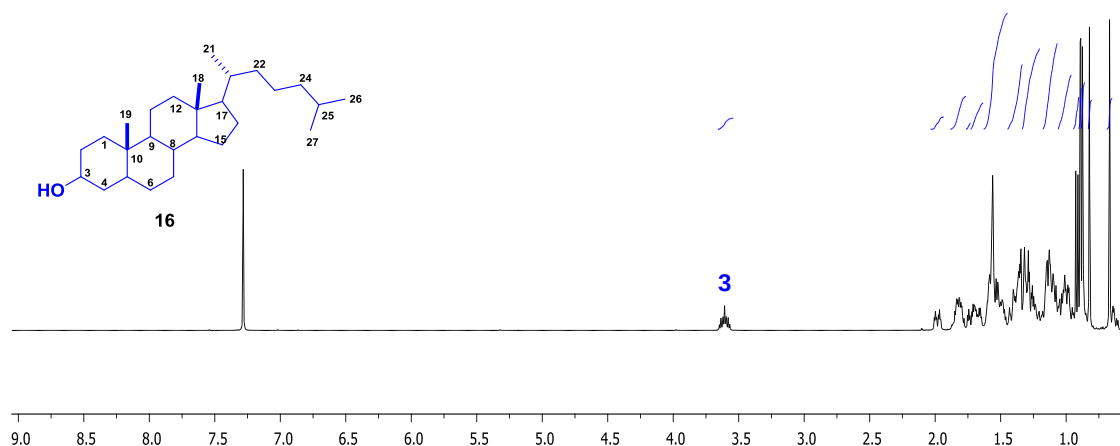


Figura 8 - Espectro de ^1H -RMN do colestanol 16.

Por análise dos dados de RMN (^1H e ^{13}C), confirmou-se a obtenção do produto hidrogenado puro, destacando-se o desaparecimento do próton vinílico do colesterol (entre 6-7 ppm) (figura 8).

A estereoquímica do composto formado corresponde ao ataque (hidrogenação) pela face menos impedida (controle cinético) e ao mesmo tempo deve-se ao controle termodinâmico que supõe a disposição conformacional mais estável relativamente às duas cadeiras cíclicas hexagonais (*disposição em trans dos 2 primeiros anéis*) com os substituintes mais volumosos em posições equatoriais (figura 9).

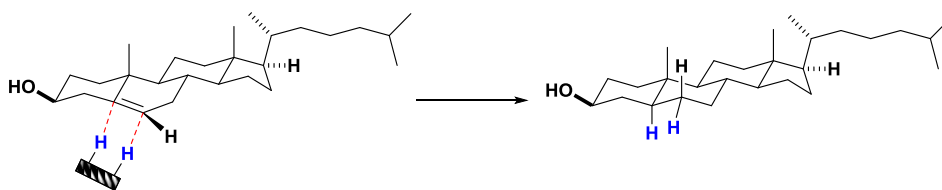


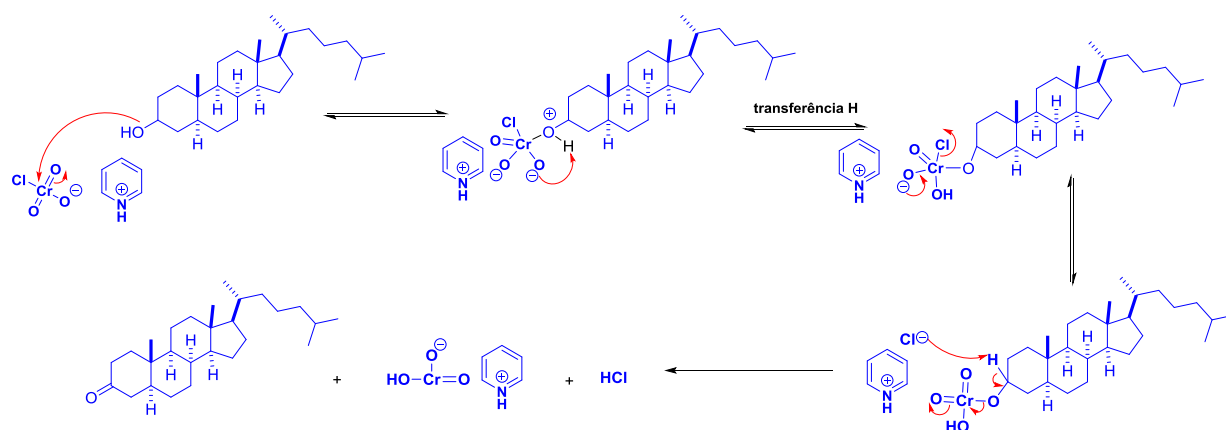
Figura 9 - Estereoquímica da hidrogenação do colesterol 15 a colestanol 16.

L. F. Fieser e R. P. Jacobsen descreveram, no ano 1937, a oxidação do colestanol a colestnona com $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ em AcOH , H_2SO_4 , benzeno e água, com um rendimento de 84%.³³

Em 2004, V. Murugesan e colaboradores,³³ descreveram a mesma oxidação utilizando fluorcromato de quinolinio suportado em sílica gel (QFC-SiO₂) com um rendimento de 60%.

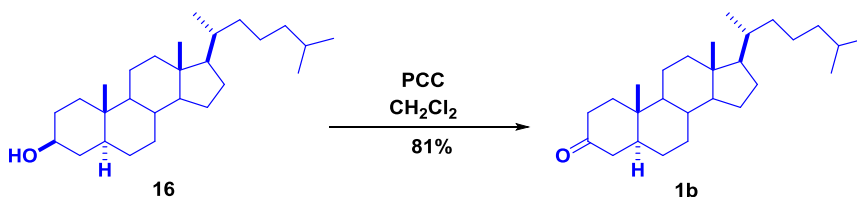
Para a oxidação do colestanol a colestanona (**1b**), foi escolhido o PCC (clorocromato de piridínio, reagente de Corey-Suggs)^{35a} como agente “suave” de oxidação, disponível comercialmente e muito usado na oxidação de álcoois, primários e secundários, para obter aldeídos e cetonas, respetivamente.^{35b}

O mecanismo aceite para a oxidação de álcoois a carbonilos com PCC está representado no esquema 43.



Esquema 43 - Representação do mecanismo de oxidação de álcoois com PCC.

O álcool ataca o complexo de crómio (VI), formando um intermediário dianiónico, que por transferência de protão forma o correspondente intermediário switteriónico, segue-se a captura do hidrogénio pelo cloreto (etapa de eliminação) para formar ácido clorídrico, o composto carbonílico e sais de cromo (VII) e piridínio.



Esquema 44 - Equação química que representa a síntese da colestenona (1d).

A colestanona (**1d**) foi obtida a partir da oxidação do colestanol em CH_2Cl_2 , na presença de PCC como agente oxidante, durante 2h à temperatura ambiente. Após purificação cromatográfica obteve-se a cetona pretendida com um rendimento do 81% (esquema 44).

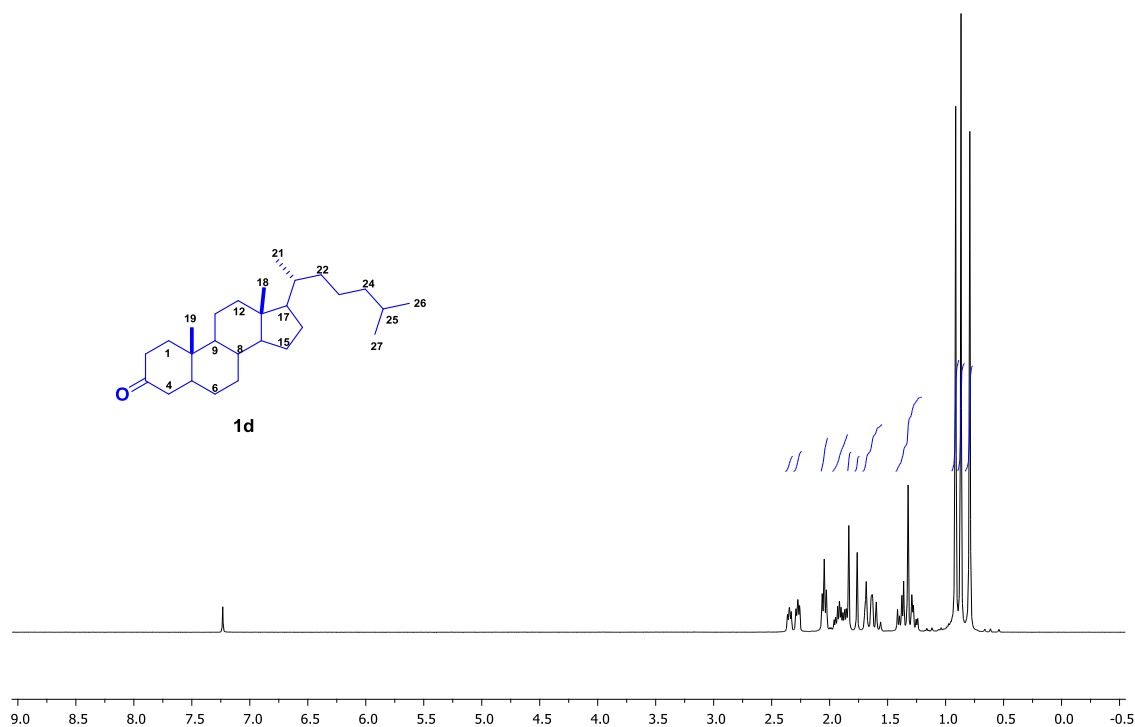
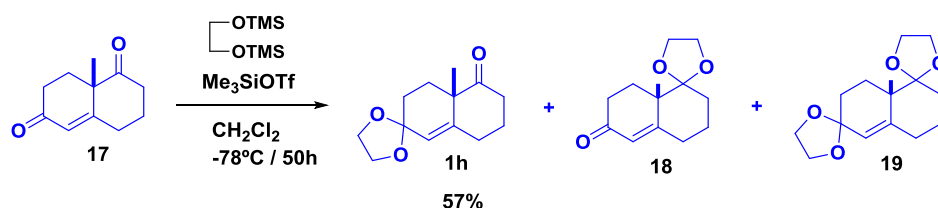


Figura 10 - Espectro de ^1H -RMN da colestanona **1d**.

A partir de análise de RMN de protão (figura 10), é possível constatar o desaparecimento do protão H-3 (colestanol) a 3.6 ppm. Quanto ao ^{13}C -RMN não foram detetados picos de carbonos de álcool, o que indica o sucesso da reação.

3.2. Síntese do cetal da cetona de Wieland-Miescher (CCWM, **1h**)

A cetona **1h** foi obtida a partir da cetalização regioseletiva da dicetona insaturada de Wieland-Miescher (**17**), relativamente ao carbonilo α,β -insaturado (esquema 45).



Esquema 45 – Equação que representa a síntese da cetona **1h**.

A cetalização é um dos métodos mais frequentemente utilizados na proteção de cetonas, por catálise ácida. Em ocasiões, como neste caso, as moléculas podem conter mais do que uma função carbonílica sendo necessário encontrar um método de proteção seletiva. Neste contexto, Noyori e col. e Sammes e col.,^{36a,b} descreveram a utilização do reagente trifluormetanossulfonato de trimetilsililo (Me_3SiOTf), combinado com o 1,2-bis(trimetilsililoxi)etano na cetalização de cetonas menos impedidas em moléculas dicarbonílicas, com resultados muito satisfatórios.

No entanto, ao cetalizar seletivamente a cetona de Wieland-Meischer (**17**), em diclorometano como solvente, ocorreu também a formação dos outros dois produtos, o hemicetal **18** e o dicetal **19**. Quando a reação foi realizada a baixas temperaturas (-78°C), aquando da adição dos reagentes, e deixando atingir a temperatura de aproximadamente -10°C (8h30'), não se obteve o produto desejado (**1h**) mas sim uma mistura dos compostos **18** e **19** (63% e 6%, respetivamente). Quando a reação foi realizada a -78°C durante 50h, obteve-se uma mistura contendo maioritariamente a cetona pretendida (**1h**) e o cetal **18**, numa proporção de 27:1 (analisada por ^1H -RMN) e vestígios do dicetal **19**. Após purificação cromatográfica foi possível obter a cetona **1h** pura com um rendimento igual a 57%. As figuras 9 e 10 correspondem aos espectros de RMN de protão dos cetais **1h** e **19**, respetivamente.

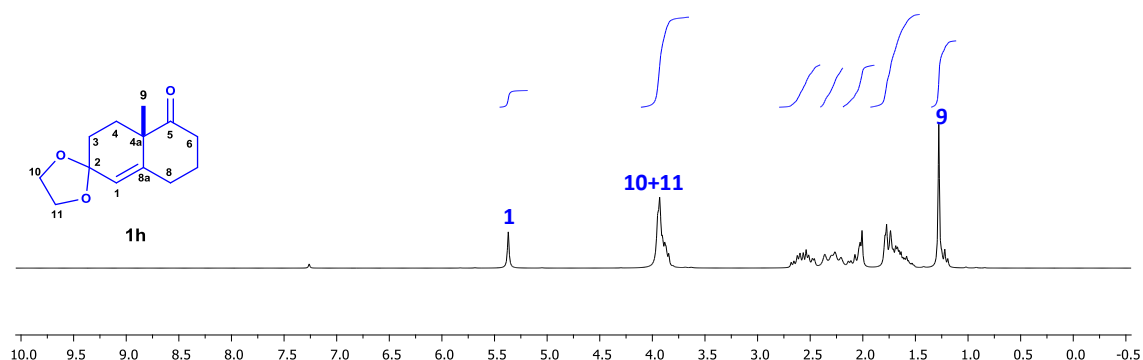


Figura 11 - Espectro de ^1H -RMN da cetona **1h**.

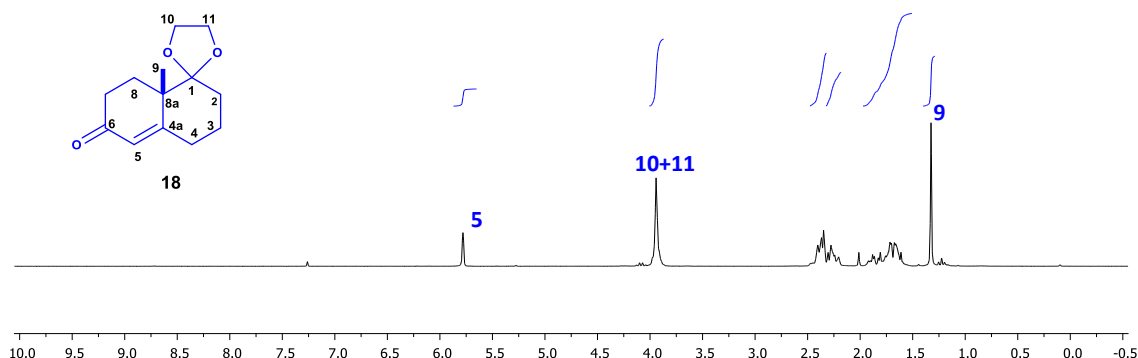


Figura 12 - Espectro de ^1H -RMN do cetal **18**.

Analisando os espectros de RMN de próton (Figura 11), observa-se a diferença entre os dois prótons vinílicos, verificando-se um maior desvio a campos mais baixos, ou seja maior desproteção eletrônica, do próton vinílico (H-5) em alfa ao grupo carbonílico de **1h**, comparado com o próton vinílico (H-1), mais blindado, em alfa a um grupo cetal de **18**.

A distinção dos dois isômeros, também é possível analisando os espectros de RMN de carbono-13 relativamente aos carbonos carbonílicos (figura 13). O desvio químico de um C-carbonilo de uma cetona α,β -insaturada (**18**) é maior que o de uma

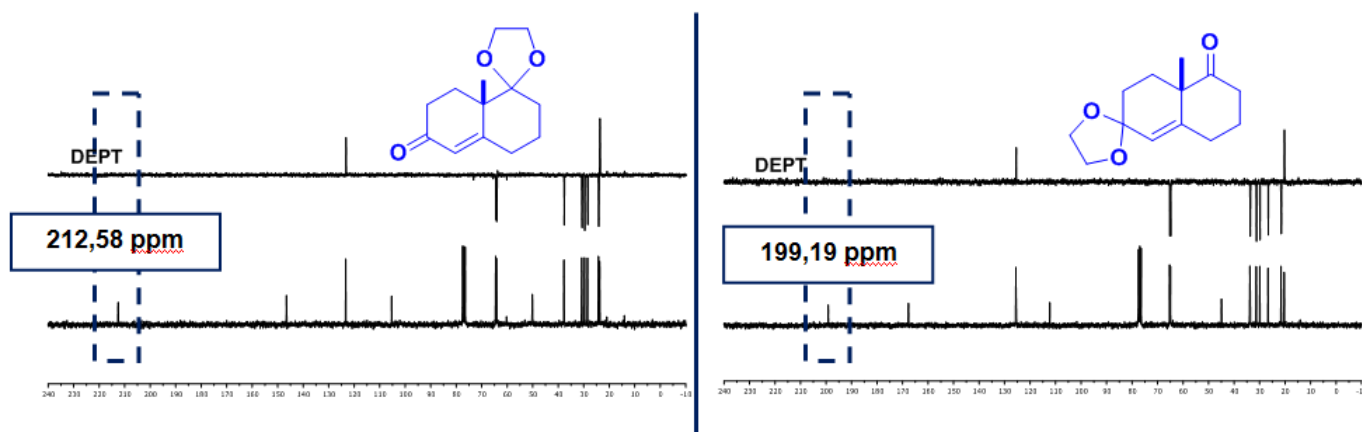
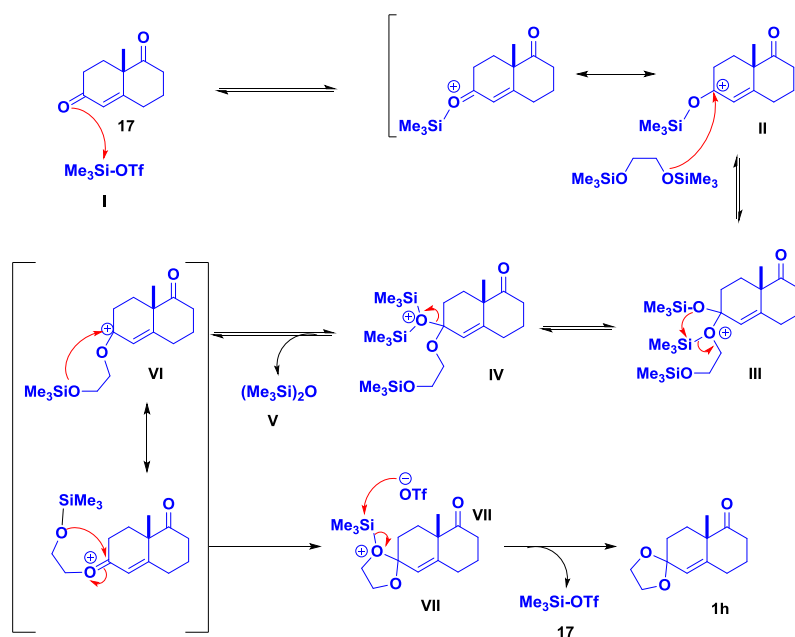


Figura 13 - Comparação dos espectros de ^{13}C -RMN dos compostos **18** (esquerda) com **1h** (direita).

cetona não conjugada (**1h**).

O mecanismo da referida cetalização está representado no esquema 46.

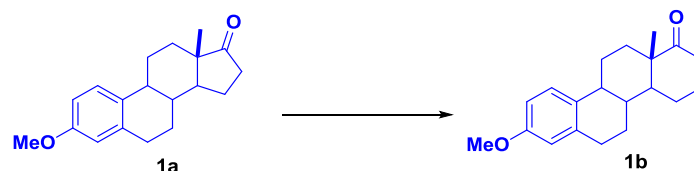


Esquema 46 - Mecanismo de cetalização de cetonas com $(\text{CH}_2\text{OTMS})_2$ / Me_3SiOTf .

A cetalização inicia-se pelo ataque do oxigénio carbonílico da cetona (**17**) ao silício do trifluorometil-sulfonato de trimetilsililo, Me_3SiOTf (**I**), para formar o trimetilsililoxi-carbocátion (**II**), seguido do ataque nucleófilo do oxigénio do grupo protector $[(\text{CH}_2\text{OTMS})_2]$, para formar o intermediário catião oxónio (**III**). Posteriormente, dá-se a transferência intramolecular do grupo trimetilsililo, para formar outro intermediário catião oxónio (**IV**), seguido da saída do grupo bis-trimetilsililéter (**V**) com a formação do correspondente carbocátion (**VI**), o qual sofre um ataque nucleófilo intramolecular produzindo o ciclo catião oxónio (**VII**) e por ataque do anião triflato ao grupo trimetilsililo formar o cetal pretendido (**1h**).

3.3. Reação de homologação metilénica. Síntese da O-metil-homoestrone (1b)

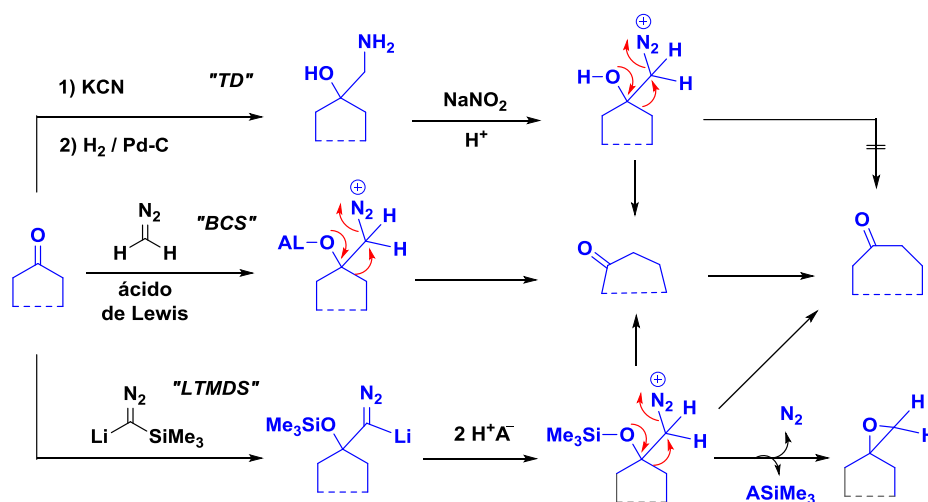
A cetona **1b** pretendida é um derivado “homo” da O-metilestrona (**1a**), ou seja, com uma função metilénica a mais introduzida no anel pentagonal, mais especificamente entre o grupo carbonilo e a cadeia metilénica (esquema 47).



Esquema 47 - Reação de homologação da O-metilestrona para obter a O-metil-homoestrona.

Uma das transformações que podem ocorrer em cetonas cíclicas é a inclusão de uma função metilénica entre o carbonilo e o carbono- α (homologação metilénica). A reação de Tiffeneau-Demjanov (TD)³⁷ e a reação de Buchner–Curtius–Schlotterbeck (BCS),³⁸ são dois métodos viáveis para essa transformação (esquema 48). A inserção via diazometano, catalisada por ácido de Lewis (BSC), embora se realize em apenas um passo, por vezes pode acarrear a homologação múltipla, dada a similaridade de reatividade da cetona de partida e a homocetona formada. Por outro lado, a reação de Tiffeneau-Demjanov assegura a mono-homologação, muito embora necessite de vários passos para gerar o intermediário (sal de diazónio), o qual sofre o rearranjo por expansão.

Recentemente, foi estudado um novo método de homologação de cetonas que surgiu como uma combinação melhorada dos dois acima apontados. Este método caracteriza-se pelo uso de um reagente alternativo ao diazometano (super perigoso), o trimetilsilildiazometano de lítio (LTMSD)³⁹. Neste método, após o ataque do carbaníon ao carbonilo, o intermediário só iria proceder à expansão (rearranjo) depois da etapa de protonação do carbaníon, garantindo a mono-homologação.



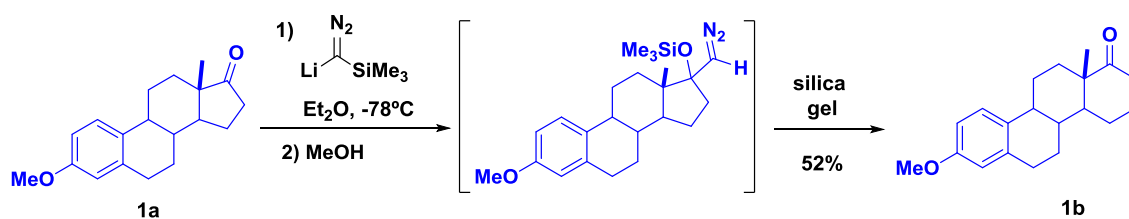
Esquema 48 - Métodos de homologação metilénica. TD, BCS e LTMSD.

No entanto, pode ocorrer uma reação secundária como resultado do ataque nucleófilo do oxigénio ao carbono da função diazónio, para gerar o correspondente epóxido, com dessililação da função silil-éter. Foi verificado que o pKa do agente encarregue pela protonação influencia o resultado da reação, a protonação com ácidos mais fortes favorecem a formação do epóxido e dessililação enquanto que fontes de prótons mais suaves (ácidos fracos) conduzem à formação do produto expandido maioritariamente. No sentido de minimizar a formação do epóxido exploraram-se também uma variedade de ácidos de Bronsted e de Lewis que iriam potenciar o rearranjo. Este estudo conduziu à eleição de sílica gel como ácido mais eficaz para formação do produto homologado.

A reação de homologação da O-metilestrona (**1a**) (esquema 49), inicia-se a -78°C pela litiação do trimetilsilildiazometano comercial (TMSD) com $^n\text{BuLi}$ em Et_2O . Posteriormente, adiciona-se uma solução de O-metilestrona em THF e, após 30 min, é adicionado MeOH. A mistura reacional é retirada do banho e deixa-se sob agitação até que a solução atinja a temperatura ambiente. Em seguida, é adicionada sílica gel e deixa-se sob agitação durante 2h.

Foi possível ver por CCF a formação de muitos produtos secundários de reação.

Após tratamento obteve-se o produto homologado com rendimento igual a 52%.



Esquema 49 - Equação que representa a síntese da O-metilhomoestrona (**1b**).

Por análise dos dados de RMN (^1H e ^{13}C), confirmou-se a obtenção do produto puro (**1b**) (figura 14).

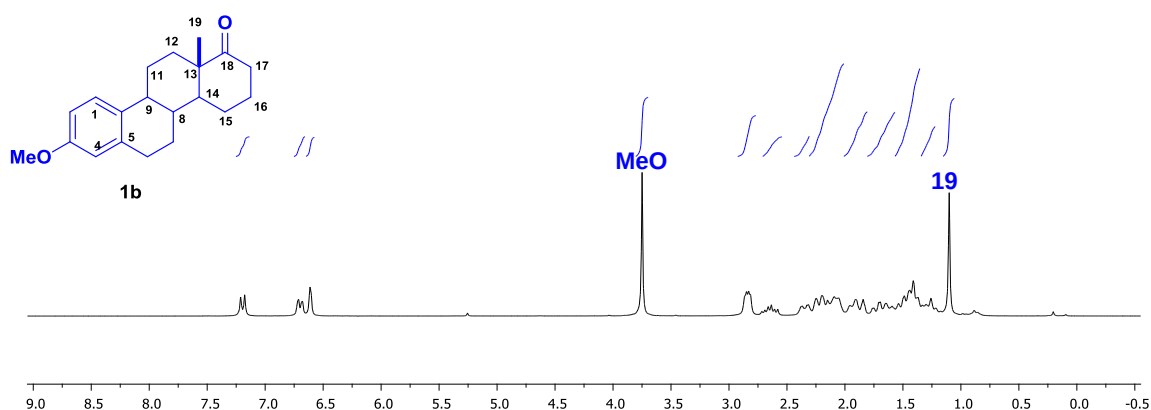


Figura 14 - Espectros de ^1H da O-metil-homoestrona 1b.

A partir da análise de RMN de próton, é possível verificar que o singlete proveniente do próton H-19, a 1,10 ppm sofreu um desvio químico quando comparado com a substância de partida que tinha como valor 0,88 ppm. O que prova que a substância existente se trata de um novo produto. Esta certeza consolida-se com a análise de RMN de carbono-13 (Figura 15).

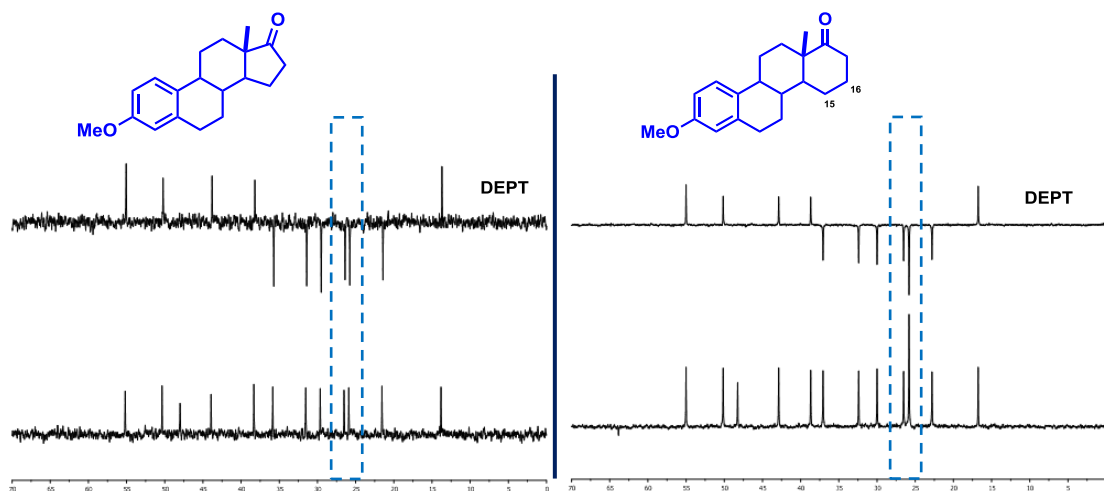


Figura 15 - Comparação dos espectros de ^{13}C -RMN da O-metil-estrone (esquerda) e a O-metil-homoestrona (direita).

Por comparação dos espectros de ^{13}C -RMN, entre as duas substâncias, a O-metilestrona e o produto da reação, foi possível verificar o aumento de área do pico de CH_2 , resultado da inclusão do átomo de carbono no anel 4. Surpreendentemente, confirmou-se a sobreposição de dois carbonos metilénicos (C-15 e C-16).

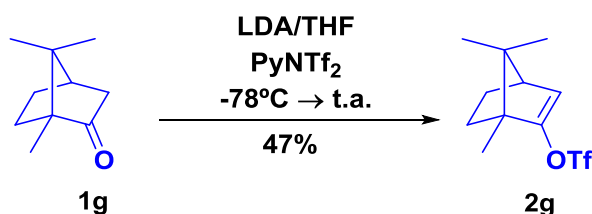
4. Obtenção dos enol-triflatos (2) a partir das cetonas (1)

4.1. Síntese dos enol-triflatos (2)

A síntese dos enol-triflatos (2), procedentes das correspondentes cetonas (1), foi conseguida aplicando a metodologia descrita no segundo tema, deste mesmo capítulo.

4.1.1. Síntese do enol-triflato da cânfora (2g)

A partir do composto comercial cânfora, formou-se o enol- triflato correspondente (2g) (esquema 50).

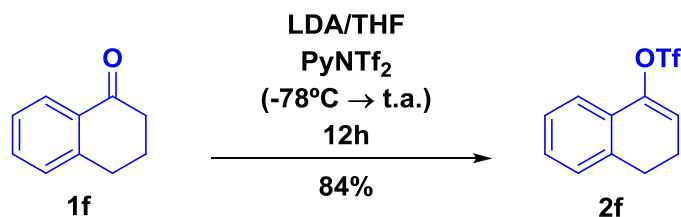


Esquema 50 - Equação que representa a síntese do triflato proveniente da cânfora.

O enol-triflato **2g**, foi formado a partir da cânfora utilizando como base o LDA em THF a -78°C , para formar o enolato. Uma hora após a adição da base, foi adicionada a triflimida (PyNTf_2) e retirou-se do banho, deixando-se reagir durante mais 12 horas. O rendimento desta reação foi relativamente baixo. Isto poderá dever-se à rigidez do biciclo e ao impedimento estereoquímico que apresenta, quer na remoção dos prótons em alfa quer na etapa do ataque nucleófilo do enolato ao agente triflante. Após purificação cromatográfica, a obtenção do produto pretendido puro foi confirmada a partir dos espectros de RMN (^1H e ^{13}C).

4.1.2. Síntese do enol-triflato da tetralona (2f)

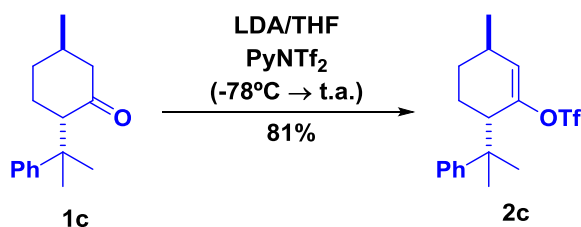
A partir do composto comercial tetralona (**1f**), obteve-se o enol- triflato correspondente puro (**2f**) com um rendimento de 84% (esquema 51).



Esquema 51 - Equação que representa a síntese do triflato proveniente da tetralona.

4.1.3. Síntese do enol-triflato da (-)-8-fenilmentona (2c)

A partir do composto comercial (-)-8-fenilmentona (**1c**), formou-se o enol triflato correspondente (**2c**) (esquema 52).

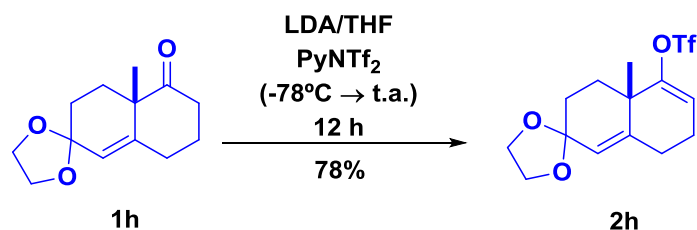


Esquema 52 - Equação que representa a síntese do triflato proveniente da 8-fenilmentona.

Realizou-se o mesmo procedimento descrito para a síntese do enol-triflato da cânfora, com a diferença que a reação necessitou apenas 12 h de reação. Após purificação cromatográfica, obteve-se o produto puro (RMN) com um rendimento de 81%.

4.1.4. Síntese do enol-triflato do cetal CCMW (2h)

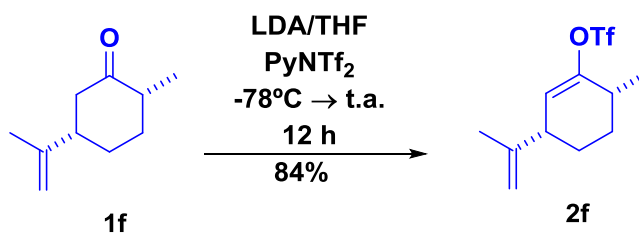
A partir do cetal da cetona de Wieland- Meischer (**1h**), obteve-se o enol-triflato correspondente puro (**2h**) com um rendimento de 78% (esquema 53).



Esquema 53 - Equação que representa a síntese do triflato do cetal da cetona de Wieland Meischer.

4.1.5. Síntese do enol-triflato da (-)-iso-di-hidrocarvona (2e)

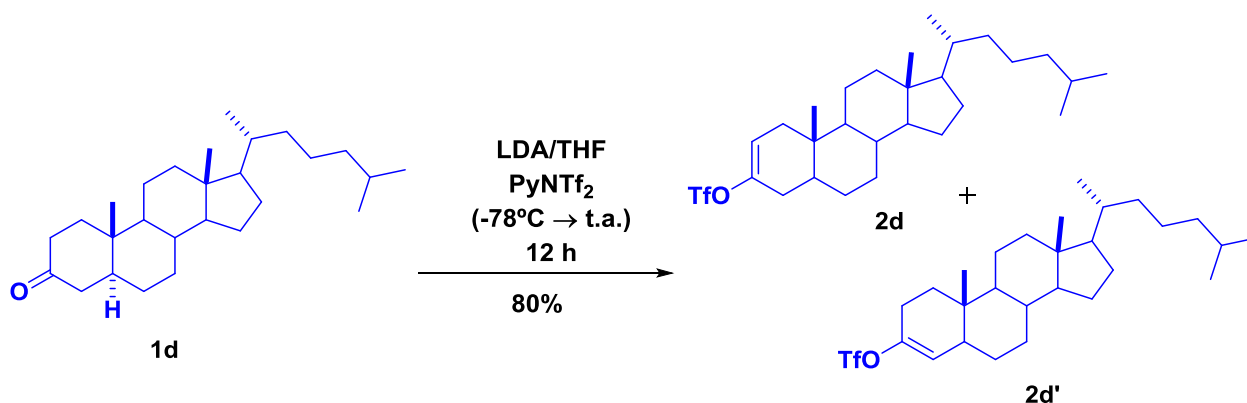
A partir do composto comercial (-)-isodihidrocarvona (**1e**), obteve-se o enol-triflato correspondente puro com um rendimento de 84% (esquema 54).



Esquema 54 - Equação que representa a síntese do triflato proveniente da dihidrocarvona.

4.1.6. Síntese do enol-triflato da colestanona (2d)

A partir do composto sintetizado colestanona (**1d**), obteve-se uma mistura de dois enol-triflatos (**2d/2d'**) com um rendimento de 80% (esquema 55).



Esquema 55 - Equação que representa a síntese dos triflatos provenientes da tetralona.

Por análise de RMN de próton (figura 16), é possível verificar a detecção de dois prótons vinílicos diferentes na proporção 3:1, fruto da formação de dois enolatos em diferente proporção. Muito provavelmente o isómero maioritário seja o enol-triflato procedente do enolato menos impedido (resultado da remoção do próton α do carbono C2).

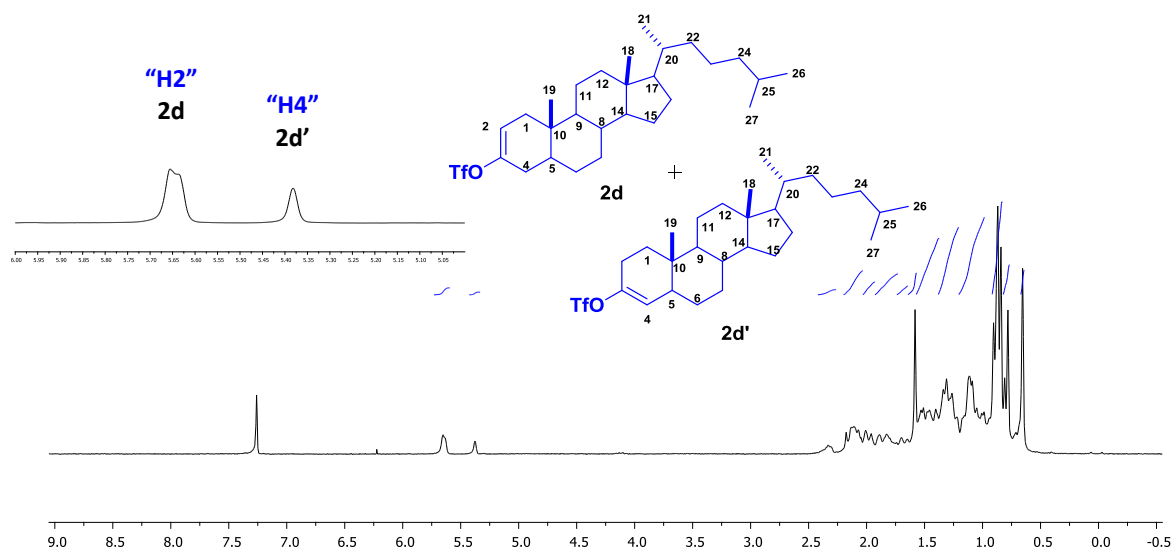


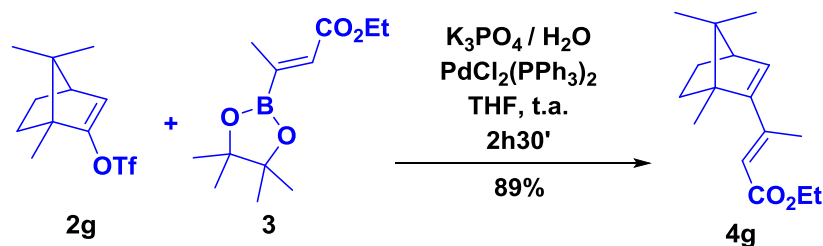
Figura 16 - RMN de próton dos triflatos provenientes da colestanona.

Devido à dificuldade que supunha a separação cromatográfica dos dois enol-triflatos, decidiu-se utilizar essa mistura na reação seguinte de Suzuki, para obter os correspondentes ésteres $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados (**4d/4d'**) no intuito de poder realizar a separação cromatográfica nessa altura.

5. Síntese dos ésteres $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados (4)

5.1. Síntese do éster (**4g**) a partir do enol-triflato da cânfora (**2g**)

O éster **4e** foi obtido a partir da reação de Suzuki, descrito na secção 2 (deste capítulo), entre o enol-triflato (**2g**) e o éster borónico (**3**) (esquema 56).



Esquema 56 - Equação que representa a síntese do éster proveniente da cânfora.

A reação de Suzuki ocorre à temperatura ambiente, utilizando fosfato de potássio 2M (K_3PO_4) como base à concentração de 2M, catalisada com paládio [$PdCl_2(PPh_3)_2$] em THF, obtendo-se o produto desejado em 2h30' de reacção. Após purificação cromatográfica, a obtenção de um isómero puro, com um rendimento de 89%, foi confirmado a partir da análise dos espectros de RMN. Verificou-se que nos espectros de RMN (1H e ^{13}C) não houve desdobramento dos sinais característicos. Por exemplo, veja-se o 1H -RMN de **4g** (figura 17).

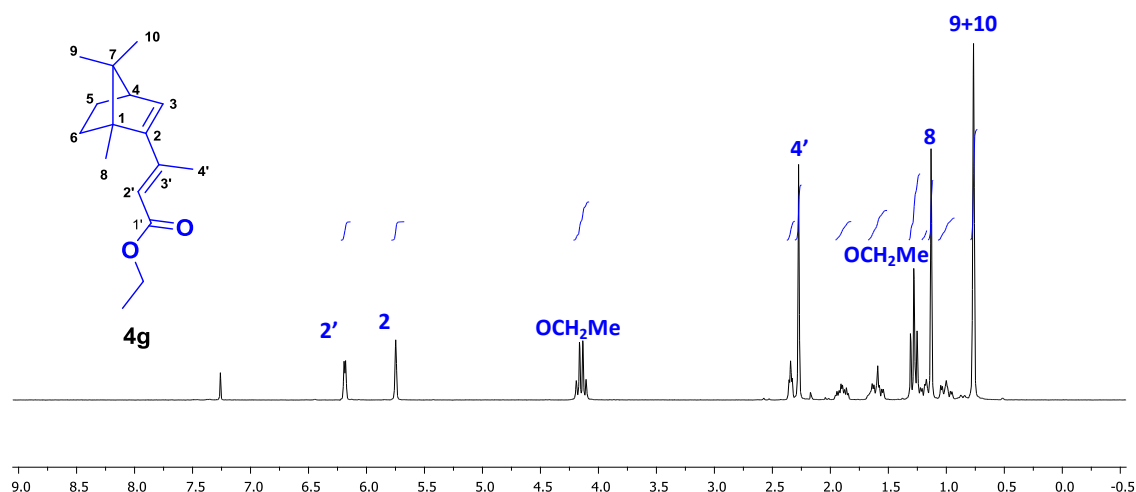
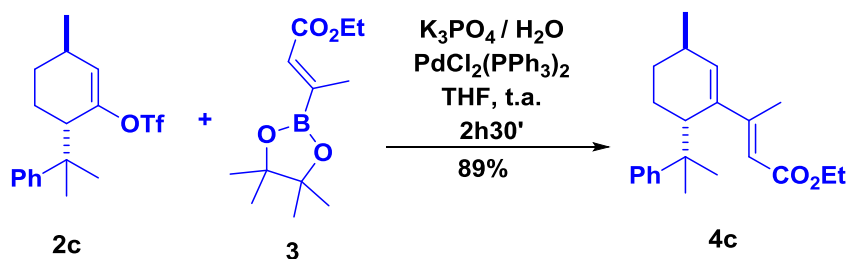


Figura 17 - RMN de próton do éster proveniente da cânfora.

5.2. Síntese do éster (4c) a partir do enol-triflato da 8-fenilmentona (2c)

O éster **4c** foi preparado, pelo mesmo procedimento descrito na obtenção de **4a**, a partir do enol-triflato **2c** (esquema 57). O rendimento do produto puro obtido foi de 89%. A obtenção do produto puro (isómero puro) foi confirmada a partir da análise dos espectros de RMN (veja-se o espectro de ^1H -RMN da figura 18).



Esquema 56 - Equação que representa a síntese do éster proveniente da 8-fenilmentona.

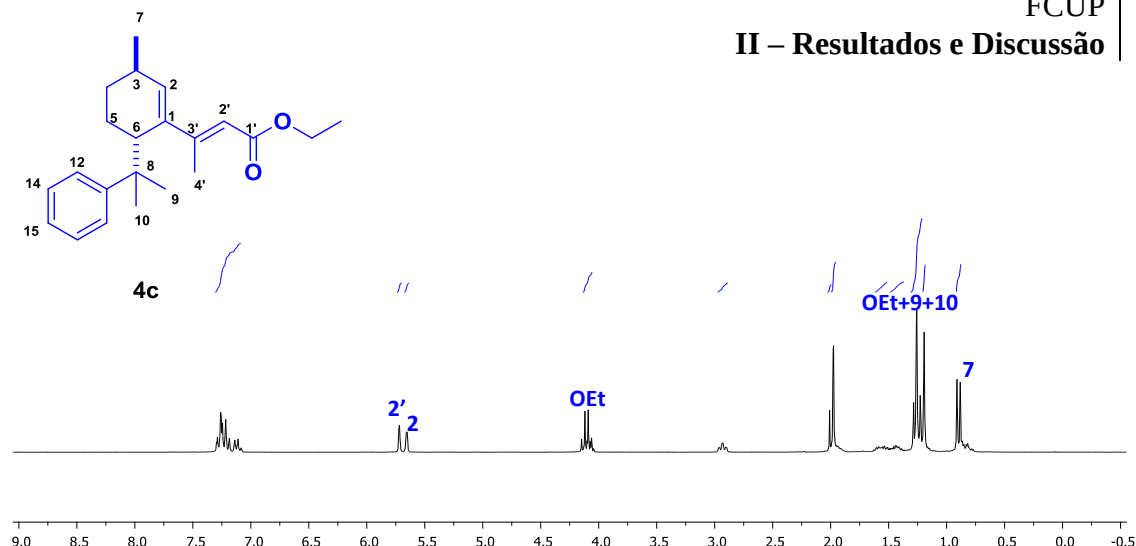
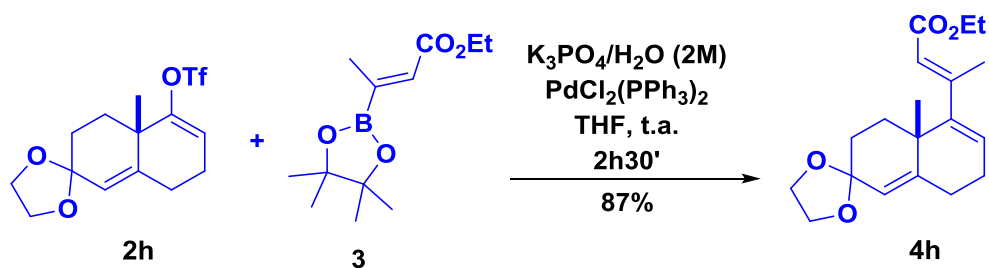


Figura 18 - RMN de próton do éster 4g proveniente da 8-fenilmentona.

Por análise de RMN foi possível constatar o sucesso do isolamento do éster pela aparição dos picos característicos: os prótons vinílicos (singleto H-4' e duplete H-2), os prótons provenientes dos metilos (duplete H-7, singletos H-9 e H-10, singleto H-4' e tripleto do OEt) e o quarteto CH₂ do grupo OEt. A análise espectral sugere a sobreposição dos prótons H-9 e H-10 com o tripleto do metilo do grupo OEt.

5.3. Síntese do éster (4h) a partir do enol-triflato do cetal CCWM (2h)

A partir do enol-triflato **2h**, obteve-se o correspondente éster (**4h**) puro, com um rendimento de 87% (esquema 58).



Esquema 57 - Equação que representa a síntese do éster proveniente da cetona 2c.

Os espectros de RMN (¹H e ¹³C) corroboram a obtenção de um único isómero puro. Veja-se o espectro de ¹H-RMN da figura 19.

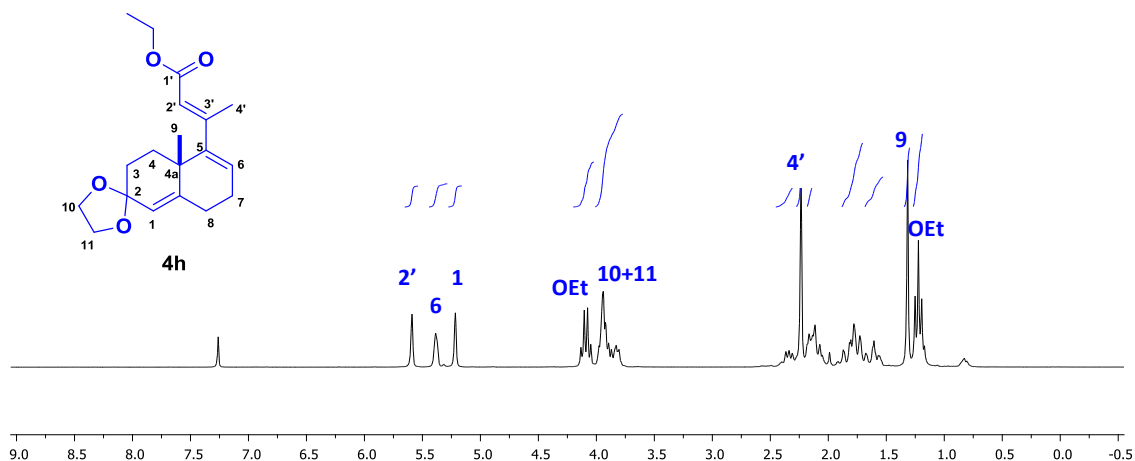


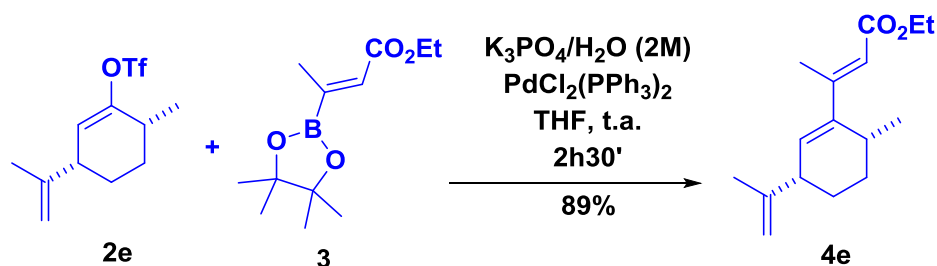
Figura 19 - RMN de próton do éster 4c proveniente da cetona de Wieland Meischer.

A análise de próton do composto obtido, revela o sucesso da reação, pela inclusão do grupo acetato e próton vinílico 2. Os singuletos dos metilos 4' e 11, demonstram a obtenção de um único isómero.

5.4. Síntese do éster (4e) a partir do enol-triflato da (-)-iso-di-hidrocarvona

A partir do enol-triflato **2e**, obteve-se o correspondente éster (**4e**) puro, com um rendimento de 89% (esquema 59).

Veja-se o espectro de ¹H-RMN do produto obtido (figura 20).



Esquema 58 - Equação que representa a síntese do éster proveniente da dihidrocarvona (2e).

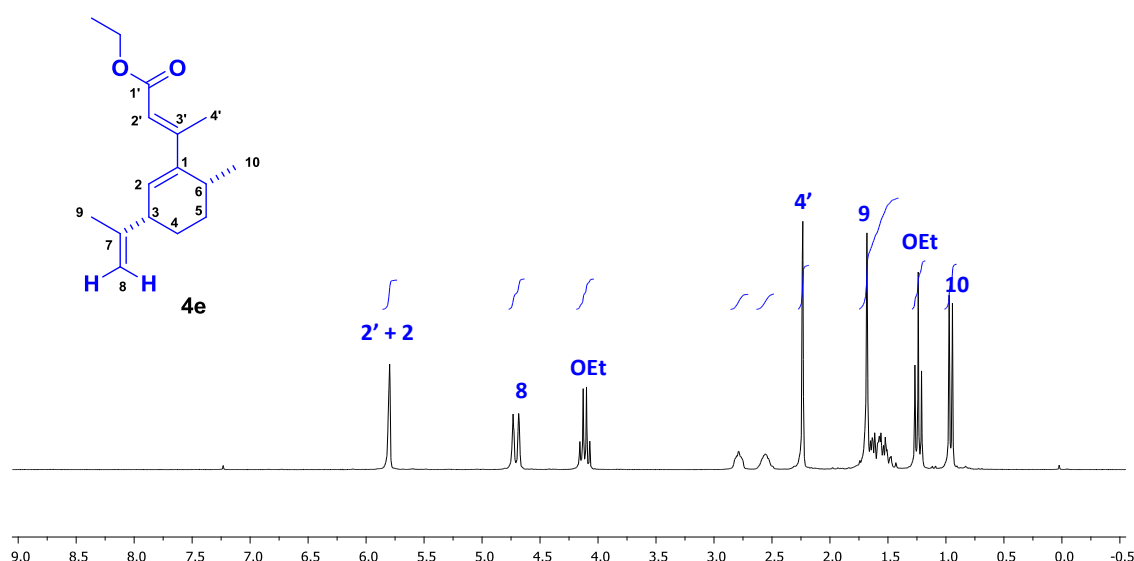
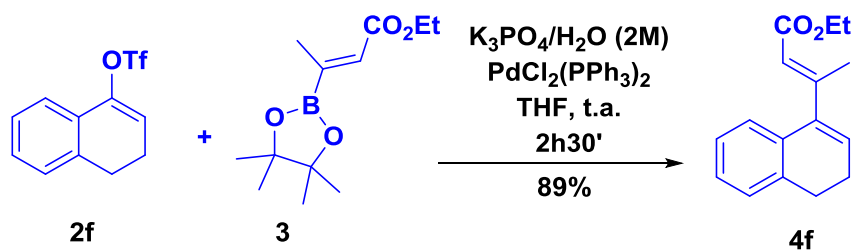


Figura 20 - RMN de próton do éster proveniente da di-hidrocarvona.

A partir do espectro de RMN de próton é possível provar sucesso da reação e da purificação deste composto pela deteção dos sinais característicos e perfeita relação área do espectro-prótons. Note-se a curiosidade de os picos H2 e H-2', nesta molécula, se exibirem a igual desvio químico.

5.5. Síntese do éster (4f) a partir do enol-triflato da tetralona (2f)

A partir do enol-triflato da tetralona (2f), obteve-se o correspondente éster (4f) puro, com um rendimento de 89% (esquema 60). Veja-se o espectro de ^1H -RMN do produto obtido (figura 21).



Esquema 59 - Equação que representa a síntese do éster 4f proveniente da tetralona.

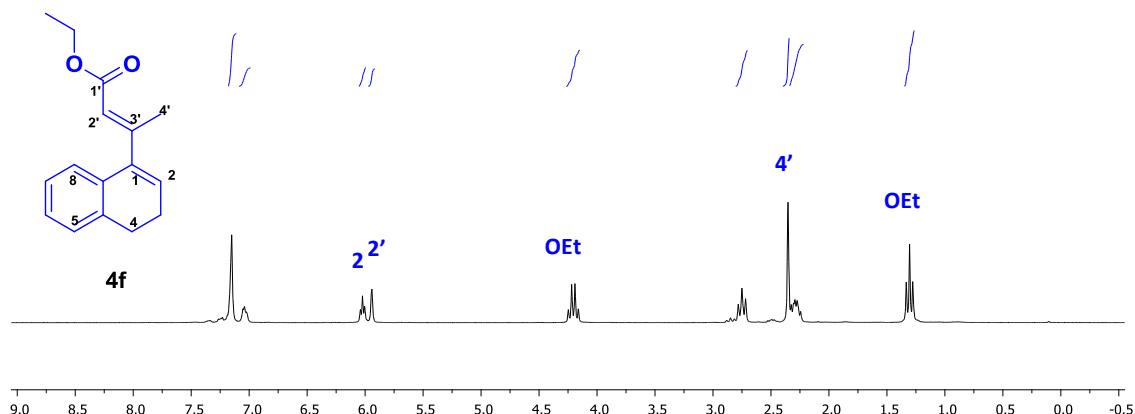
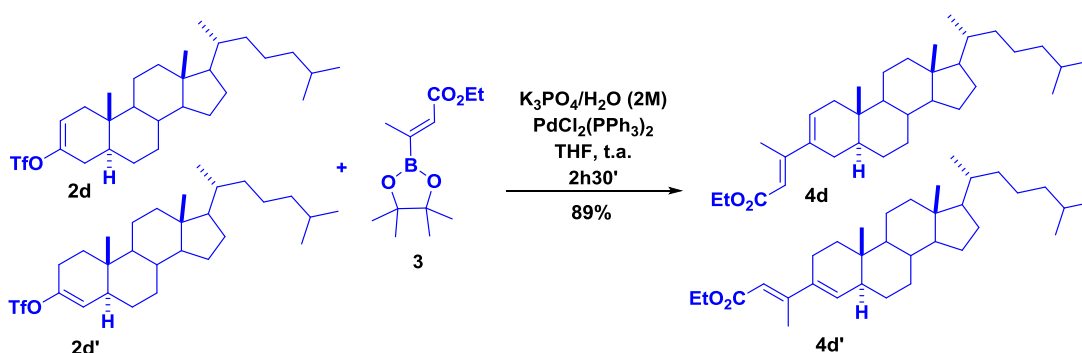


Figura 21 - RMN de próton do éster proveniente da tetralona.

A partir do espectro de RMN de próton do substrato **4f** é possível detetar claramente os picos característicos do grupo etilo, próton H-4', os vinílicos (H-2 e H2'), resultado da inclusão do grupo éster na molécula de tetralona.

5.6. Síntese dos ésteres (**1d/1d'**) a partir da mistura dos enol-triflatos (**2d/2d'**)

A partir da mistura de enol-triflatos da Colestanona (**2d/2d'**), obteve-se a correspondente mistura dos ésteres (**4d/4d'**), com um rendimento de 89% (esquema 61).



Esquema 60 - Equação que representa a síntese dos ésteres **4d/4d'**

Após tratamento e purificação cromatográfica (cromatografia “flash” em coluna), obteve-se um produto, que a partir da análise do espectro de RMN de próton,

se concluiu tratar de uma mistura de dois isómeros. No espectro de ^1H -RMN (figura 21), verificou-se a existência de 4 prótons vinílicos (entre 5.5 e 6.5 ppm), que corresponde aos dois isómeros (**4d/4d'**) numa proporção de 1:0.4. Muito provavelmente, o isómero maioritário corresponda ao éster proveniente do enolato formado pela remoção do próton em **2**, ou seja, o éster **4d**.

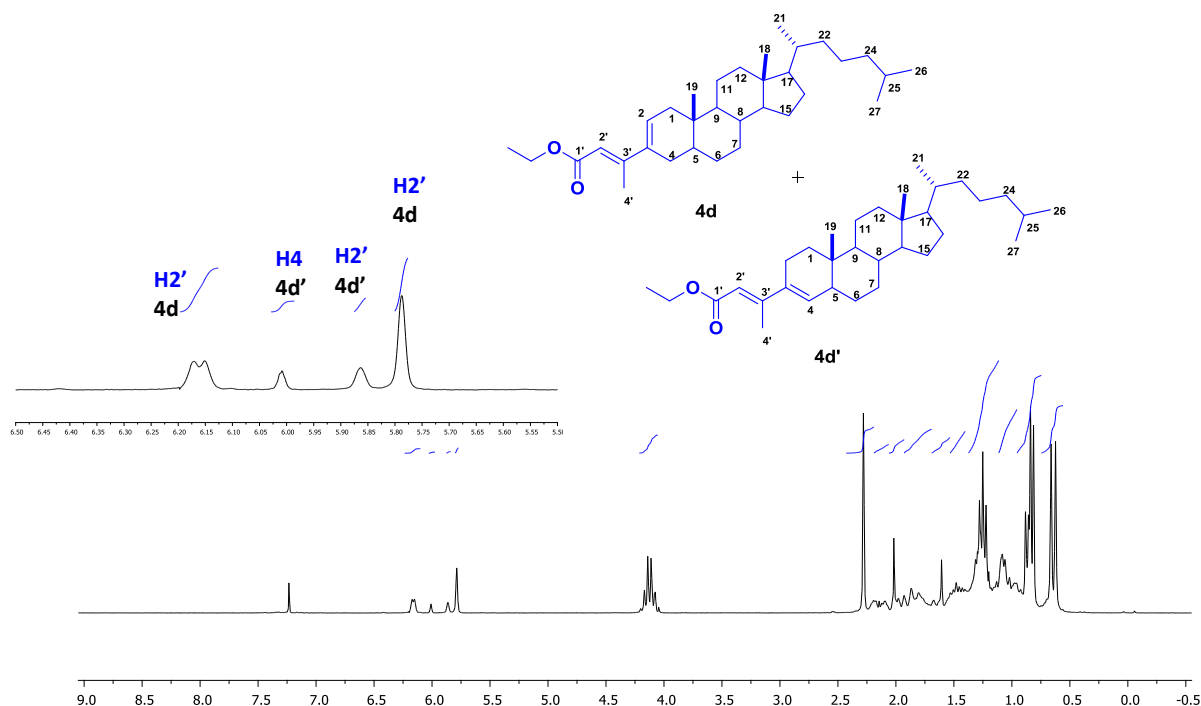


Figura 22 - RMN de próton do éster proveniente da Colestanona.

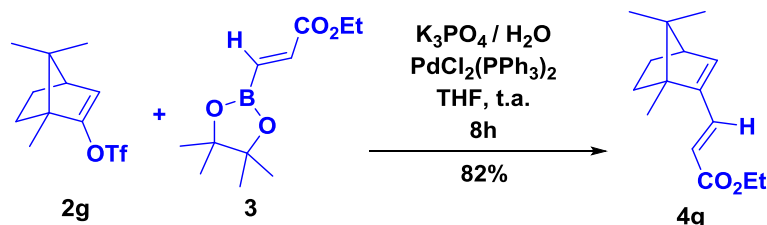
Os dois picos minoritários observados neste espectro não coincidem com os desvios químicos dos picos semelhantes da substância de partida, o que descarta a possibilidade de se tratar de mistura do produto com substância de partida.

Com esta constatação, tentou-se, a separação da mistura de isómeros mediante HPLC, em coluna semi-preparativa, no entanto não se obteve sucesso nesse procedimento.

Conclui-se que desta reação podemos considerar que é formado um produto maioritário na proporção igual a 3:1. Muito provavelmente, do ataque da base a um próton 2, por estar mais estereoquimicamente disponível. Este facto só poderia ser constatado com recurso a outros estudos complementares tal como o $n\text{Oe}$.

5.7. Síntese do éster (4g) a partir do enol-triflato da cânfora (2g)

O éster **4g'** foi obtido a partir da reação de Suzuki, descrito no tema 2 (presente capítulo), entre o enol-triflato (2g) e o éster borónico (3') (esquema 61).



Esquema 61 - Equação que representa a síntese do éster **4g'** a partir do enol-triflato da cânfora e do éster borónico (3'), derivado do acrilato de etilo.

A reação de Suzuki, ocorre de acordo com os procedimentos supracitados, à temperatura ambiente, utilizando fosfato de potássio 2M (K_3PO_4) como base à concentração de 2M, catalisada com paládio [$PdCl_2(PPh_3)_2$] em THF, obtendo-se o produto desejado em 8h de reação.

Após purificação cromatográfica, verificou-se a obtenção de um isómero puro, com um rendimento de 82%. Este facto foi constatado mediante análise dos respetivos espectros de RMN (figura 23).

No espectro de protão, é possível verificar os picos característicos do composto **4g'**, nomeadamente o grupo OEt e os prótons vinílicos (H-3', H-2', H-2).

Quanto ao espectro de carbono, verifica-se o aparecimento de um pico característico do grupo éster (pico 1), bem como os restantes picos vinílicos da molécula, três deles repectantes a carbonos com um hidrogénio (picos 3', 2 e 2').

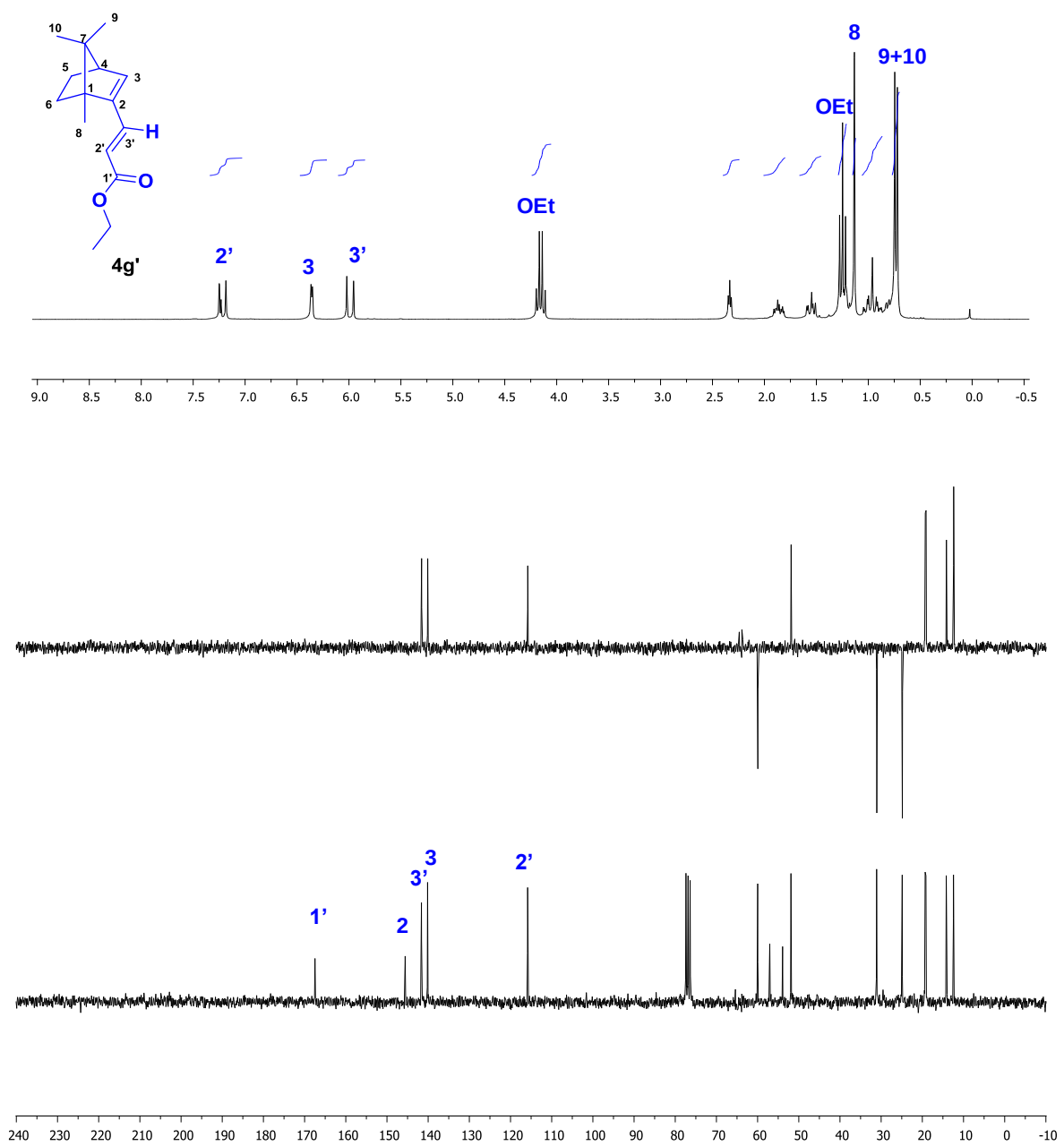
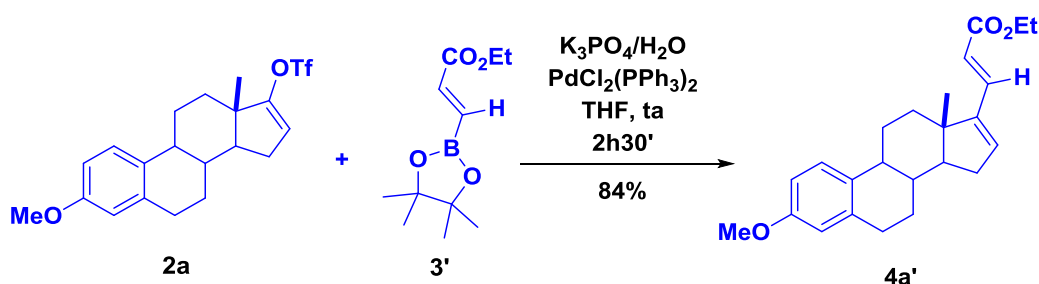


Figura 23 - Espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN do éster **4g'**.

5.8. Síntese do éster derivado da O-metilestrona (1a) e o éster borónico (3')

Finalmente, neste trabalho de mestrado, foi realizar uma última experiência que teve como objetivo averiguar qual seria o resultado estereosseletivo, na reação de Suzuki-Miyaura, ao utilizar o boronato derivado do acrilato de etilo (**3'**) em vez do boronato derivado do crotonato de etilo (**3**), o éster borónico que foi usado até esse momento e que tão bons resultados de *E*-estereosseletividade proporcionaram. É de notar, que a diferença entre os dois boronatos está simplesmente na ausência do grupo metilo no éster borónico **4a'**.

Esta variação pretende estudar a futura síntese de olefinas trissubstituídas pelo método estudado.



Esquema 62 - Equação que representa a síntese do éster **4a'** a partir do enol-triflato da O-metilestrona (**2a**) e do éster borónico (**3'**)

A reação de Suzuki foi realizada entre o enol-triflato da O-metilestrona (**1a**) e o éster borónico (**3'**) nas mesmas condições antes descritas (esquema 62). Após tratamento e purificação cromatográfica da mistura reacional, obteve-se um produto, com um 84% de rendimento.

Os espectros de 1H -RMN e ^{13}C -RMN (figura 24) revelaram a obtenção de um único isómero (*E*). Pode-se observar a inclusão de todos os picos esperado no espectro comprovando o sucesso do acoplamento.

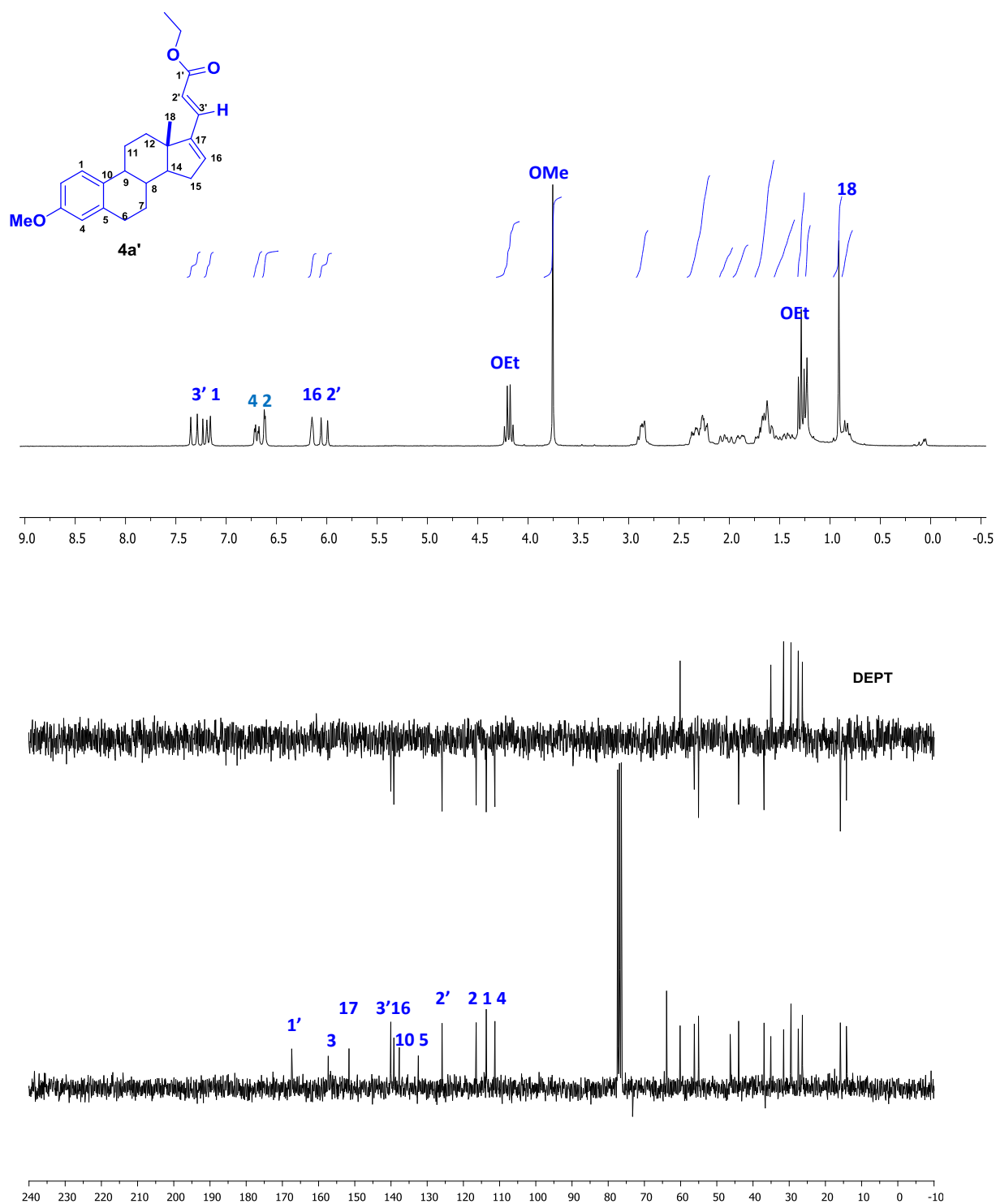


Figura 24 - Espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN do éster 4a'.

6. Conclusões e perspectivas futuras

A síntese estereosseletiva de olefinas tri- e tetra-substituídas, independentemente do método utilizado, é algo de difícil obtenção. No presente trabalho, depois de analisar os resultados exploratórios, pode afirmar-se que a metodologia de redução regio- e estereosseletiva de ésteres $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados, preparados a partir de cetonas não simétricas, para a preparação de olefinas poli-substituídas, pode ser considerada como viável, mas que deve seguir sendo alvo de investigação.

Relativamente aos resultados obtidos na reação de redução do éster $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado (**4a**), derivado da O-metilestrona utilizada como substrato teste de partida, conclui-se que a estabilidade do complexo redutor assume um papel crucial quanto à regio- e estereosseletividade da reação. No caso das reduções com hidretos de cobre gerados *in situ* (LCuH), quando comparados com fosfinas, os carbenos tendem a garantir uma melhor estabilidade ao complexo. Constatou-se que apenas no caso do carbeno, houve um consumo igual a 100% de substância de partida. Este resultado reafirma existir uma extrema importância inerente à disposição espacial do agente redutor em relação ao sistema π -conjugado. Nesse contexto, foi proposto um mecanismo para qual o complexo hidreto de cobre ataca o éster de configuração (*E,E*)-coplanar pela face-*Si* menos impedida, o qual justifica a elevada regio- e estereosseletividade obtida. Também constatou-se que a utilização de fosfinas como ligandos, não traduziu-se em resultados tão satisfatórios, pela lentidão do tempo de reação e pela formação de outros isómeros produtos secundários no meio reacional.

A utilização do carbeno **14**, gerado a partir do cloreto de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil-imidazolinio) (**13**), conduziu ao consumo total da substância de partida em apenas 2h30' de reação. Também se verificou a total formação da olefina (**5a**) tetra-substituída e com estereoquímica *Z*. Pelos bons resultados que esta redução obteve para olefinas tetrasubstituídas, esta metodologia sugere também a possibilidade da síntese de olefinas tri-substituídas.

A partir da análise do alargamento do plano sintético a outros substratos é possível constatar que a formação dos enol-triflatos (**2**) está menos favorecida em substratos que apresentem carbonilos impedidos apresentam menores valores de

rendimentos, aproximadamente 50 %. Pelas grandes dimensões que o grupo triflato apresenta, a associação deste grupo a carbonilos impedidos estará dificultada. Nos demais substratos, em que os carbonilos se encontravam mais disponíveis, os rendimentos rondaram os 76%.

A síntese da O-metil-homoestrone (1b) a partir da O-metil-estrone (1a), por reação de homologação metilénica de Tiffeneau-Demjanov, ocorreu com um rendimento razoável de 52%, dada a dificuldade da reação.

O cetal da cetona de Wieland- Meischer (1h), também foi obtido puro, por regio-cetalização com um rendimento razoável de 57%.

A reação de Suzuki-Miyaura, entre os enol-triflatos e os ésteres borónicos (3 e 3'), apresentou-se, para todas as cetonas não simétricas utilizadas, seletividade *E*, e ocorreu, na generalidade, com bons resultados, em relativamente pouco tempo de síntese (2-3 h) com rendimentos rondando os 85%.

7. Trabalhos futuros

Como perspetivas futuras, pretende-se a curto prazo realizar a redução dos restantes ésteres $\alpha\beta\gamma\delta$ -insaturados preparados, utilizando hidretos de cobre com objetivo de validar este método “geral” de síntese de olefinas tetra-substituídas.

Pretende-se a preparação dos correspondentes ésteres $\alpha\beta\gamma\delta$ -insaturados derivados do boronato do acrilato de etilo (20) no intuito validar o método de obter as correspondentes olefinas tri-substituídas.

A médio prazo, pretende-se experimentar as reações de redução utilizando outros complexos hidretos de cobre, a partir de outros ligandos, nomeadamente carbenos (quirais e não quirais).

Pretende-se também realizar outros projetos relacionados, nomeadamente adições nucleófilas assimétricas com cupratos, no intuito de obter olefinas tetra-substituídas com criação de um novo centro estereogénico na posição C-5 (C-delta) dos ésteres $\alpha\beta\gamma\delta$ -insaturados.

CAPÍTULO III - PARTE EXPERIMENTAL

Aspectos gerais

As reações foram realizadas sob atmosfera inerte (Árgon Alphagas-1). Todos os tubos ou balões utilizados nas reações foram previamente secos numa estufa a 150°C durante 12h e posteriormente flameados sob corrente de árgon.

Os solventes usados foram previamente purificados segundo as indicações de Brown⁴⁰ e destilados sob atmosfera de árgon, usando um agente higroscópico: o Et₂O e THF destilaram-se de Na-benzofenona, Et₃N e ⁱPr₂NH de CaH₂, MeOH de Mg-I₂, ⁱPrOH, ^tBuOAc de K₂CO₃, CH₂Cl₂ de P₂O₅. As dissoluções comerciais de ⁿBuLi (dissolução em hexano, Aldrich).

Os reagentes comerciais, foram utilizados sem purificação prévia, à exceção da trifenilfosfina.

A purificação da PPh₃ foi realizada via cristalização, utilizando como solvente solução de EtOAc/Hexano a 5% (2mL de solução por cada 1g de PPh₃).

A *N*-(2-piridil)triflimida foi preparada segundo o procedimento de Commins.⁴¹

Na preparação de reações a baixa temperatura, utilizaram-se banhos de metanol arrefecidos com uma sonda de refrigeração Inmersión Cooler EK-90 de Thermo Fisher Scientific, com sonda para controlo de temperatura.

As reações de hidrogenação foram realizadas num equipamento próprio da série 3911 da Pass Instrument Company, num recipiente adequado com capacidade de 500 mL.

Para as reações em que foi necessária a utilização de ultrassons, realizaram-se num banho JP Selecta Ultrasons.

Na cromatografia em capa fina (CCF), utilizada no acompanhamento de reações e verificação de pureza de produtos, foram utilizadas placas de alumínio revestidas com capa de gel de sílica GF-254 Merck sensíveis a radiação ultravioleta no comprimento de onda 254 nm. Para revelação dos cromogramas, após visualização da fluorescência decorrente de irradiação de UV, estes são tratados com soluções reveladoras: solução de *p*-anisaldeído e solução de molibdato cerico amónico, e posteriormente aquecimento com pistola ed ar quente.

As fases orgânicas provenientes dos tratamentos das reações foram secas com Na_2SO_4 anidro.

A concentração dos dissolventes a pressão reduzida realizou-se num evaporador rotativo Buchi modelo R-114.

A purificação por cromatografia flash em coluna, foi utilizado gel de sílica (230-400 mesh, Merck). Os dissolventes utilizados como fase móvel (hexano, acetato de etilo e diclorometano) foram previamente destilados.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear realizaram-se em espectrofotómetros: Bruker AMX-500 (11.74 T, 500MHz para ^1H e 126 MHz para ^{13}C), Varian Inova-400 (9.39 T, 400 MHz para ^1H e 101 MHz para ^{13}C) ou Bruker DPX-250 (5.87 T, 250 MHz para ^1H e 63 MHz para ^{13}C) pertencentes ao serviço de RMN da Universidade de Santiago de Compostela e obtidos a temperatura ambiente a partir de soluções em clorofórmio deuterado (CDCl_3). A análise foi realizada num tubo de quartzo de 4 mm de diâmetro de cerca de 140 mm de altura, sendo que o volume de amostra utilizado foi de aproximadamente 500 μL .

Os dados obtidos por RMN encontram-se especificados do seguinte modo: ^1H -RMN (solvente deuterado utilizado, intensidade do campo magnético, em MHz) - δ H (desvio-químico em ppm), multiplicidade do sinal (s: singleto, sl: singleto largo, d: duplete, t: tripleto, q: quarteto, p: penteto, dd: duplo duplete, dt: duplo tripleto, dq: duplo quarteto, m: multiplete, md: multiplete desdobrado, mc: multiplete complexo), área relativa do sinal ($n\text{H}-m$, onde n =número de prótons e m =número de próton da molécula), constante de acoplamento (J , em Hertz), localização do próton na molécula.

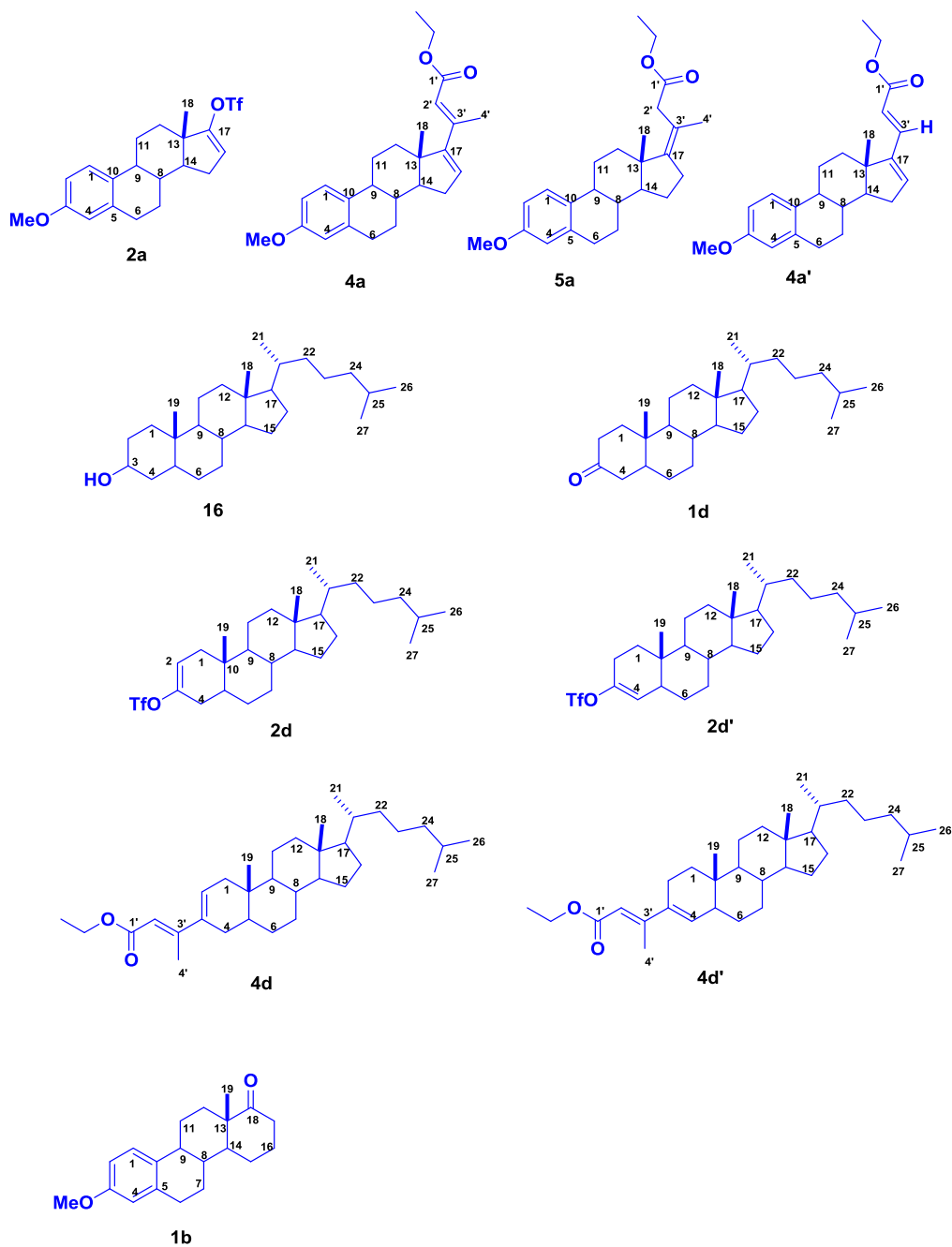
Os dados referentes aos espectros de RMN de Carbono-13 (^{13}C -RMN) encontram-se especificados do seguinte modo: ^{13}C -RMN (solvente deuterado utilizado, intensidade do campo magnético, em MHz) - δ C (desvio químico em ppm), localização do átomo de carbono na molécula e indicando os carbonos quaternários como Cq.

Reagentes comerciais utilizados

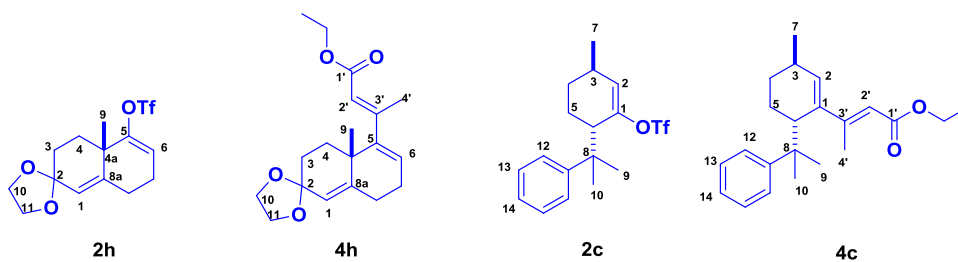
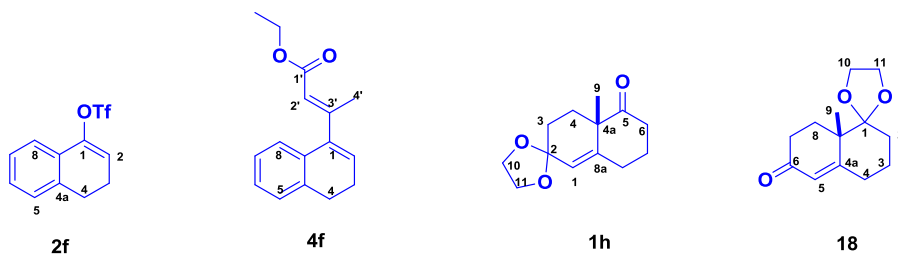
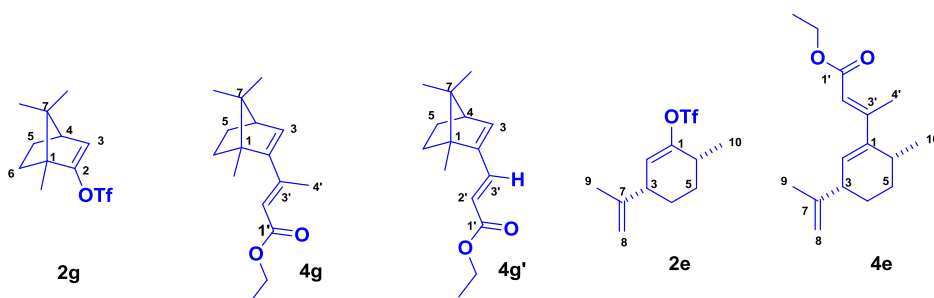
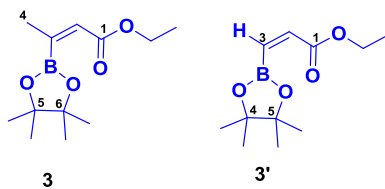
- **Acetato de Cobre**, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Aldrich Ref. 217557
- **Ácido fluorídrico**, HF, MERCK, Ref. 100334.0500
- **2-Amino Piridina**, ALDRICH, Ref. 504-29-0
- **Anidrido triflico**, Tf_2O , FLUOROCHEM, Ref. 358-23-6
- **1,2-bis(difenilfosfino etano)**, dppe, ALDRICH
- **Bis(pinacolatodiborano)**, B_2pin_2 , ALDRICH, Ref. 73183-34-3
- **1,2-Bis(difenilfosfino)benzeno**, dppBz, ALDRICH, Ref. 13991-08-7
- **Bis(trifenilfosfino)paládio (II)**, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, ALDRICH, Ref.
- **2-Butinoato de etilo**, abcr, 4341-76-8
- **Cloreto de Cobre**, CuCl , Fluka, Ref. 61168
- **Clorocromato de Piridina**, ALDRICH, Ref. 26299-14-9
- **Cloreto de trimetilsililo**, TMSCl , ALDRICH, 386529
- **Colesterol**, SIGMA, Ref. 57-88-5
- **Dimetilaminopiridina**, DMAP, FLUKA, Ref 112-58-3
- **Etilenoglicol**, PROLABO, Ref. 180-094407-60
- **Fosfato de potássio**, K_3PO_4 , FLUKA, Ref.778-53-2
- **Paládio em carbono** 10%, ALDRICH, Ref. 7440-05-3
- **Propinoato de etilo**, ALDRICH, Ref. 623-47-2
- **Poli(metilhidroxiloxane)**, PMHS, ALDRICH, Ref. 63148-57-2
- **Sodium bis(trimetilsilil)amida**, NaHDMS puro, Solução a 2M em THF, AcroSeal, ACROS Organics, Ref. 11070-89-9
- **Solução de terc-butóxido de potássio**, 1M em THF, KO^tBu , FLUKA
- **Solução de trimetil silildiazometano**, TMSD, ALDRICH, Ref. 18107-18-1
- **Cloreto de 1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-imidazolinio**, ALDRICH, Ref. 344782-48-5
- **Triciclohexilfosfina**, PCy_3 , ALDRICH Ref. 2622-14-2
- **Trifenilfosfina**, Ph_3P , ALDRICH, Ref. T84409
- **Trimetilsililtrifluorometanosulfonato**, Me_3SiOTf , 99%, ACROS Organics, Ref. 27607-77-8
- **Xantphos**, ABCR, Ref. AB133142

Numeração utilizada na identificação atômica das fórmulas de estrutura

➤ Numeração esteroidal



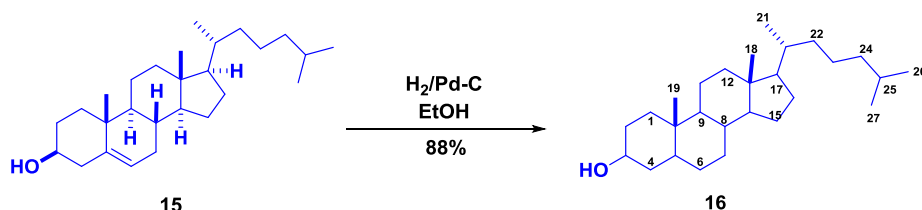
➤ Numeração IUPAC



1. Síntese de substâncias de partida

1.1. Síntese da Colestanona

Hidrogenação do Colesterol



Num recipiente adequado para hidrogenações, dissolveram-se 1,90 g de Colesterol em 120 mL de etanol. Em seguida colocou-se no hidrogenador a uma pressão de aproximadamente 353 psi durante 2 dias.

A misturação foi filtrada e o sólido retido com acetato de etilo. Posteriormente, evaporou-se o solvente do filtrado e recristalizou-se o sólido resultante. O Colestanol foi cristalizado de etanol.

Obteve-se como produto cristais pontiagudos brancos, com rendimento igual a 88%.

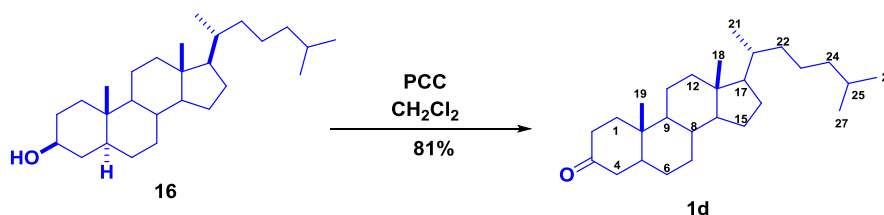
$R_f = 0,73$ (10% EtOAc/Hex)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.74 – 3.51 (1H, m, H-3), 2.03 – 1.93 (1H, m, H-9), 1.88 – 1.76 (3H, m, H-1a, H-4a, H-15a), 1.76 – 1.73 (3H, m, H-15b, H-4b, H-1b), 1.73 – 1.63 (2H, m, H-16a, H-6a), 1.63 – 1.45 (7H, m, H-16b, OH, H-6b, H-25, H-2), 1.45 – 1.33 (7H, m, H-8, H-7, H-22, H-20, H-17), 1.33 – 1.20 (4H, m, H-5, H-11, H-14), 1.18 – 1.07 (4H, m, H-12, H-24), 1.06 – 0.96 (3H, m, H-23, H-25), 0.92 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, H-21), 0.89 (3H, d, $J = 1.7$ Hz, H-27), 0.87 (3H, d, $J = 1.7$ Hz, H-26), 0.82 (3H, s, H-18), 0.67 (3H, s, H-19).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 72.30 (CH, C-3), 57.41 (CH, C-14), 57.20 (CH, C-17), 55.28 (CH, C-9), 45.77 (CH, C-5), 43.51 (Cq, C-13), 40.95 (CH_2 , C-24), 40.42 (CH_2 , C-12), 39.13 (CH_2 , C-4), 37.91 (CH_2 , C-22), 37.08 (CH_2 , C-1), 36.69 (CH, C-20), 36.423 (CH, C-8), 36.368 (Cq, C-10), 33.00 (CH_2 , C-2), 32.44 (CH_2 , C-6), 29.65 (CH_2 , C-16),

29.15 (CH₂, C-7), 28.91 (CH, C-25), 25.12 (CH₂, C-15), 24.73 (CH₂, C-23), 23.71 (CH₃, C-26), 23.46 (CH₃, C-27), 22.16 (CH₂, C-11), 19.57 (CH₃, C-21), 13.22 (CH₃, C-19), 12.97 (CH₃, C-18).

Oxidação do Colestanol



Num balão de fundo redondo seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, adicionaram-se 863 mg de PCC (4,00 mmol) a uma dissolução de 500 mg de colestanol (1,33 mmol) em 10 mL de diclorometano. Verificou-se por CCF o fim da reação, duas horas após adição de PCC.

O tratamento da reação foi realizado em duas fases. Antes de extrair, realizou-se uma filtração da mistura reacional sobre capa de celite e lavando com diclorometano. Posteriormente o filtrado foi concentrado a pressão reduzida num evaporador rotativo e diluiu-se solido resultante em 15 mL de EtOAc. Em seguida, realizaram-se quatro lavagens: 3x10 mL com solução de HCl a 1M e 1x10 mL com solução de NaCl saturada. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada por gravidade e concentrada a pressão reduzida num evaporador reduzido.

A purificação realizou-se por cromatografia de adsorção em coluna de gel de SiO₂, utilizando como eluente solução de AcOEt/Hex a 50%.

Obteve-se como produto um sólido branco, com rendimento igual a 84,8%.

R_f = 0,77 (10% EtOAc/Hex)

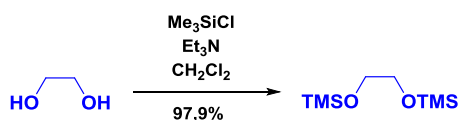
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.43 – 2.33 (1H, m, H-2a), 2.32 – 2.20 (2H, m, H-2b, 4a), 2.12 – 2.07 (1H, m, H-4b), 2.07 – 1.94 (2H, m, H-16), 1.87 – 1.76 (1H, m, H-15a), 1.88 – 1.77 (1H, m, H-15b), 1.62 – 1.45 (4H, m, H-1, H-9, H-20), 1.42 – 1.22 (8H, m, H-7, H-12, H-23, H-6), 1.21 – 1.05 (5H, m, H-25, H-24, H-22, H-8), 1.04 – 0.97 (4H,

m, H-5, H-19), 0.90 (4H, d, $J = 6.5$ Hz, H-21, H-17), 0.87 (3H, d, $J = 1.7$ Hz, H-26), 0.85 (3H, d, $J = 1.7$ Hz, H-27), 0.77 – 0.71 (1H, m, H-14), 0.68 (3H, s, $J = 4.8$ Hz, H-18).

RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 219.62 (C=O, C-3), 57.55 (Cq, C-10), 46.64 (Cq, C-13), 43.14 (4 x CH_2 , C-2, C-4, C-15, C-16), 42.87 (4 x CH, C-9, C-8, C-17, C-14), 29.74 (5 x CH_2 C-1, C-12, C-11, C-22, C-24), 26.88 (3 x CH_2 , C-23, C-6, C-7), 19.62 (3 x CH, C-5, C-20, C-25), 18.98 (2 x CH_3 , C-26, C-27), 9.09 (3 x CH_3 , C-18, C-19, C-21).

1.1. Proteção da cetona de Wieland-Meischer

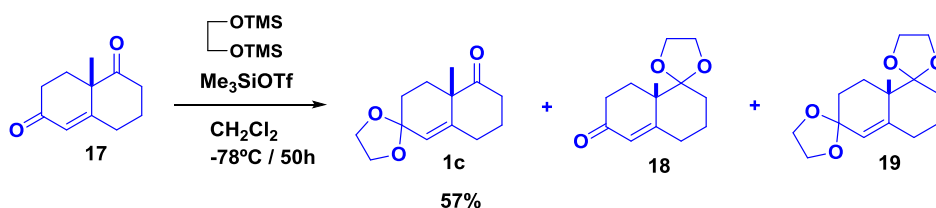
Para a proteção da cetona de Wieland-Meischer foi necessária a síntese prévia do agente protetor.



Num balão seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, diluíram-se 0,910 mL de etilenoglicol (16,11 mmol) e 6,04 mL de trietilamina (41,50 mmol) em 30 mL de diclorometano. Seguidamente arrefeceu-se a mistura reacional a 0°C e adicionou-se, lentamente 4,7 mL de cloreto de trimetilsilano (37,05 mmol). Passados 40 min, verificou-se o fim da reação por CCF.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.63 (4H, s, $2 \times \text{CH}_2$), 0.10 (18H, s, $9 \times \text{CH}_3\text{-Si}$).

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 63.84 (CH_2), 26.93 ($\text{CH}_3\text{-Si}$).



Num tubo seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, a uma dissolução de 3,25g de agente protetor (18,2 mmol) em 20,0 mL de diclorometano adicionaram-se 3,090g da cetona de Wieland-Meischer (17,33 mmol). A mistura foi arrefecida a - 78°C, e adicionado 0,07 mL do reagente trimetilsilil trifluorometano sulfonato (0,347 mmol), deixando-se reagir durante 50 horas a -78°C, baixo árgon.

Passadas 50 horas parou-se a reação. A elaboração realizou-se por extração líquido/líquido utilizando como fase aquosa água desionizada (20 mL), extraíndo-se com diclorometano (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas por gravidade e concentradas a pressão reduzida num evaporador rotativo.

A purificação realizou-se por cromatográfica flash em coluna (4 x 8 cm de SiO₂) utilizando como eluente 7,5% de EtOAc/Hexano.

Obteve-se como produto um precipitado branco, com rendimento igual a 65,3%.

R_f = 0,55 (50% EtOAc/Hex)

Composto 18:

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.78 (1H, s, H-5), 3.93 (4H, s, H-10, H-11), 2.48 – 2.32 (3H, m, H-4a, H-2a, H-3a), 2.26 (2H, m, H-8a, H-7a), 1.97 – 1.51 (5H, m, H-4b, H-2b, H-3b, H-8b, H-7b), 1.33 (3H, s, H-9).

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 199.19 (C=O, C-6), 167.70 (Cq, C-4A), 125.56 (CH, C-5), 112.27 (Cq, C-1), 65.30 (CH₂, C-11), 64.98 (CH₂, C-10), 44.94 (Cq, C-8A), 33.81 (CH₂, C-2), 31.34 (CH₂, C-4), 29.95 (CH₂, C-3), 26.72 (CH₂, C-8), 21.63 (CH₂, C-7), 20.38 (3H, s, H-9).

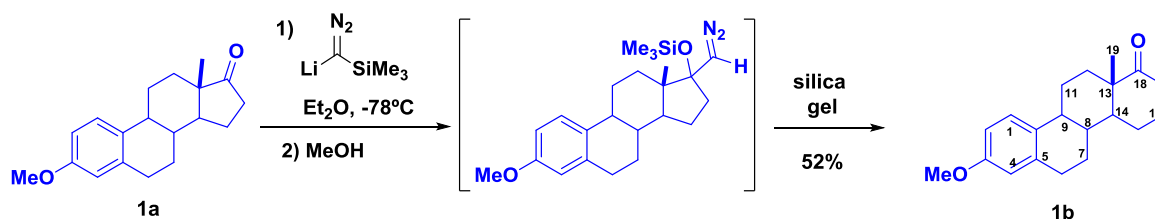
Composto 1h:

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.37 (1H, s, H-1), 4.01 – 3.82 (4H, m, H-10, H-11), 2.74 – 2.43 (2H, m, H-8a, H-6a), 2.28 (2H, m, H-7a, H-4a), 2.04 (2H, m, H-3a, H-8b), 1.88 – 1.48 (4H, m, H-6b, H-7b, H-4b, H-3b), 1.26 (3H, s, H-9).

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 212.58 (C=O, C-5) 146.57 (Cq, C-8A), 123.36 (CH, C-1), 105.35 (Cq, C-2), 64.54 (CH₂, C-11), 64.23 (CH₂, C-10), 50.17 (Cq, C-4A), 37.78

(CH₂, C-6), 30.78 (CH₂, C-8), 29.69 (CH₂, C-7), 28.52 (CH₂, C-4), 24.23 (CH₂, C-3), 23.75 (CH₃, C-9).

1.2. Reação de homologação metilénica



Num tubo seco e purgado a vácuo, com barra magnética e septum para a entrada e árgon, arrefeceram-se a -78°C, 5 mL de dietileter. Posteriormente adicionou-se 4,03 mL (5,03 mmol) de ⁿBuLi (1,3M em hexano) e 2,5 mL de trimetilsilildiazometano (5,03 mmol) e deixa-se reagir durante 30 min. Em seguida, juntou-se à mistura reacional uma dissolução de 500 mg de O-metilestrona em THF seco (2 x 2,5 mL). Deixa-se reagir por mais 30 min, adiciona-se a mistura de 0,6 mL de MeOH (1,52 mmol) em 1 mL de THF e deixa-se atingir a temperatura ambiente. Após atingir a temperatura ambiente, dilui-se a mistura reacional em éter e lava-se com água desionizada (2x10 mL H₂O) e com solução saturada de NaCl (1x10 mL). A fase orgânica foi tratada com Na₂SO₄ anidro e sílica gel (10-15g), durante 10 min. Posteriormente, a fase orgânica foi filtrada e concentrada a pressão reduzida.

A purificação realizou-se por HPLC, utilizando como fase móvel solução a 10% de EtOAc/Hex em coluna semi-preparativa a um fluxo de 8 mL por minuto. O produto foi separado 14 minutos após injeção.

R_f = 0,25 (10% EtOAc/Hex)

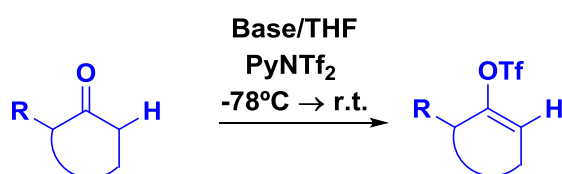
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.19 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2), 6.70 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H-1), 6.61 (1H, s, H-4), 3.75 (3H, s, OMe), 2.91 – 2.75 (2H, m, H-6), 2.65 (1H, m, H-17), 2.41 – 2.00 (6H, m, H-15, H-16, H-17), 2.00 – 1.81 (2H, m, H-14, H-8), 1.81 – 1.56 (2H, m, H-7), 1.57 – 1.25 (4H, m, H-12, H-11), 1.28 1.10 (3H, s, H-19).

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 216.18 (C=O, C-18), 157.40 (Cq, C-3), 137.46 (Cq, C-5), 132.26 (Cq, C-10), 126.23 (CH, C-1), 113.28 (CH, C-4), 111.49 (CH, C-2), 55.01

(CH₃, OMe), 50.14 (CH, C-14), 48.25 (Cq, C-13), 42.87 (CH, C-9), 38.68 (CH, C-8), 37.07 (CH₂, C-12), 32.40 (CH₂, C-17), 30.00 (CH₂, C-6), 26.52 (CH₂, C-7), 25.82 (CH₂, C-11), 22.81 (2xCH₂, C-15, C-16), 16.76 (CH₃, C-19).

EMRS (ESI-TOF⁺): *m/z*: calculado para [C₂₀H₂₇O₂]⁺: 299,2006; encontrado: 299,1956.

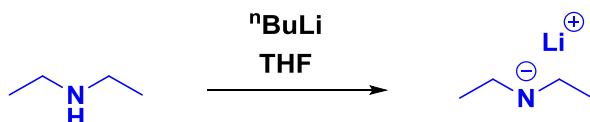
2. Síntese enol-triflatos. Procedimento geral



Num tudo seco e purgado a vazio, com barra de agitação e septum, diluiu-se a cetona em THF, arrefeceu-se a dissolução a -78°C e adicionaram-se 2.5 equivalentes de base, (LDA, 0,5M ou NaHDMS). Uma hora após a adição de base, adicionaram-se 1.8 equivalentes de agente triflante, PyNTf₂. Após a adição da triflimida, a reação foi retirada do banho e deixou-se reacionar até conclusão da reação (CCF).

Os reagentes LDA e PyNTf₂ foram previamente preparados.

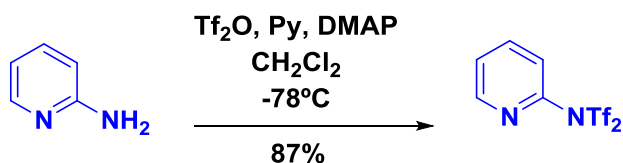
A isopropilamina de lítio foi preparada minutos antes da reação, por reação de isopropilamina, ⁱPrNH e Butil Lítio em hexano ⁿBuLi em THF.



A um tubo seco e purgado com barra agitadora e septo, adicionou-se 1,1 mL, 10 mmol de ⁱPrNH (previamente destilada) e arrefeceu-se o composto a -78°C. Seguidamente, adicionou-se gota-a-gota 7,4 mL, 11 mmol ⁿBuLi (1,5M em hexano).

Deixou-se reagir durante 5 min (formação de um semi-sólido branco) e retirou-se do banho por 10 min. Posteriormente voltou-se a arrefecer a reação e adicionaram-se 11,2 mL de THF.

A Triflimida foi obtida pela reação entre amino-piridina e anidrido triflico (Tf_2O), na presença de Piridina e DMAP, em diclorometano a baixa temperatura.

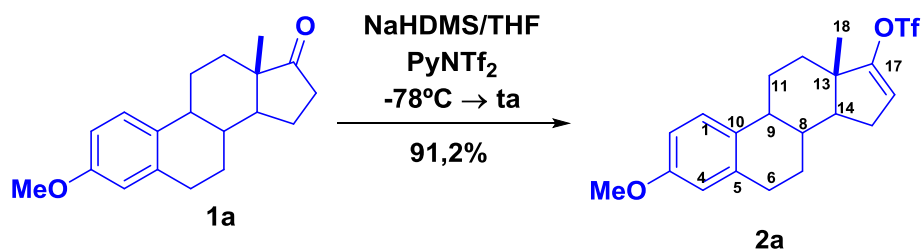


A um balão previamente seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, diluíram-se 5,5g de 2-amino-piridina (58,1 mmol), previamente seca, em 80 mL de diclorometano. Posteriormente, é adicionada a Piridina (previamente destilada, 122,02 mmol) e arrefecida a mistura reacional a -78°C . Em seguida adiciona-se lentamente 20,53 mL de anidrido triflico (122,02 mmol) e 20 mL uma dissolução de DMAP (1,42 g em 40 mL de diclorometano, 11,6 mmol). Passado 1h retira-se o balão do banho, deixou-se atingir a temperatura ambiente, adiciona-se o restante da dissolução de DMAP (20 mL) e deixa-se reagir durante 12h.

O tratamento realizou-se por extração líquido/líquido, utilizando como fase aquosa água desionizada (30 mL) e diclorometano (3x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas por gravidade e concentradas a pressão reduzida em evaporador rotativo.

A purificação realizou-se por cromatográfica flash em coluna (5 x 8 cm de SiO_2) eluindo com solução EtOAc/Hexano a 5%.

2.1. Síntese do enol-triflato 2a



De acordo com o procedimento geral 2, secou-se a vazio 3 g de *O*-metilestrona (10,6 mmol) num tubo com barra agitadora e septo. Sob atmosfera inerte, diluiu-se a cetona em 12 mL de THF seco e baixou-se a temperatura da dissolução a -78°C. Posteriormente, adicionou-se 10,6 mL da base NaHDMS (21,2 mmol). Passado uma hora, adicionou-se 6,8 g de triflimida (19,1 mmol) e retirou-se retirou-se a reação do banho. Após 12 horas, verificou-se por CCF o fim da reação.

A reação parou-se concentrando a mistura reacional a pressão reduzida.

A purificação realizou-se por cromatográfica flash em coluna (5 x 8 cm de SiO₂) utilizando como eluente 3% EtOAc/Hexano,

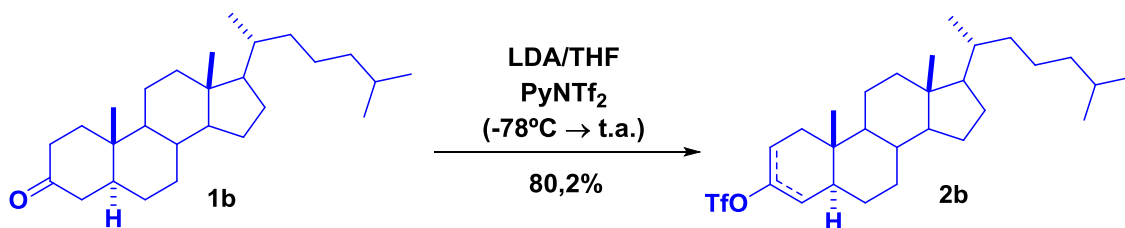
Obteve-se como produto um sólido branco cristalino, com rendimento igual a 91,2%.

R_f = 0,32 (10% AcOEt/Hex)

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.21 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2), 6.76 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, H-1), 6.69 (1H, s, H-4), 5.73 – 5.62 (1H, m, H-16), 3.81 (3H, s, OMe), 2.98 – 2.89 (2H, m, H-6), 2.47 – 2.23 (3H, m, H-9, H-8, H-15a), 2.21 – 2.06 (1H, m, H-15b), 2.05 – 1.88 (2H, m, H-7), 1.86 – 1.75 (1H, m, H-14), 1.74 – 1.61 (2H, m, H-11), 1.61 – 1.31 (2H, m, H-12), 1.06 (3H, s, H-18).

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 159,24 (Cq, C-3); 157.53 (Cq, C-5), 137.54 (Cq, C-17), 131.99 (Cq, C-10), 125.85 (CH, C-16), 114.43 (CH, C-1), 113.79 (CH, C-4), 111.37 (CH, C-2), (Cq, q, *J*_{C-F} = 320 Hz, CF₃ [não visível]), 54.99 (CH₃, OMe), 53.43 (CH, C-14), 44.98 (Cq, C-13), 44.07 (CH, C-9), 36.59 (CH, C-8), 32.62 (CH₂, C-6), 29.34 (CH₂, C-12), 28.24 (CH₂, C-7), 26.64 (CH₂, C-15), 25.72 (CH₂, C-11), 15.20 (CH₃, C-18).

2.2. Síntese do triflato 2b



De acordo com o procedimento geral 2, secou-se a vazio 200 mg de colestano-3-one (1,29 mmol) num tubo com tubo com barra agitadora e septo. Sob atmosfera inerte, diluiu-se a cetona em 2,00 mL de THF seco e baixou-se a temperatura da dissolução a -78°C. Posteriormente, adicionou-se 3,36 mL da base LDA (1,30 mmol). Passado uma hora, adicionaram-se 830 mg de triflimida (2,33 mmol) e retirou-se a reação do banho. Após 12 horas, verificou-se por CCF o fim da reação.

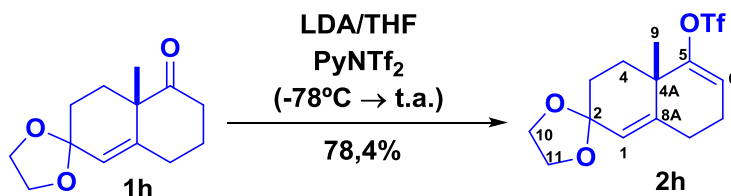
A reação parou-se concentrando a mistura reacional a pressão reduzida.

A purificação realizou-se por cromatográfica flash em coluna (2 x 8 cm de SiO₂) utilizando como eluente 2% de EtOAc/Hexano.

Obteve-se como produto um sólido branco, com rendimento igual a 80,2%.

R_f = 0,86 (10% EtOAc/Hex)

2.3. Síntese do triflato 2h



De acordo com o procedimento geral 2, secou-se a vazão 500 mg do CCWM (2,29 mmol) num tubo com tubo com barra agitadora e septo, Sob atmosfera inerte, diluiu-se a cetona em 2 mL de THF seco e baixou-se a temperatura da dissolução a -78°C . Posteriormente, adicionou-se 11,46 mL da base LDA (5,73 mmol). Passado uma hora, adicionaram-se 1,48 g de triflimida (4,12 mmol) e retirou-se a reação do banho. Após 12 horas, verificou-se por CCF o fim da reação.

A reação parou-se concentrando a mistura reacional a pressão reduzida.

A purificação realizou-se por cromatográfica flash em coluna (2 x 8 cm de SiO_2) utilizando como eluente 2,5% de EtOAc/Hexano.

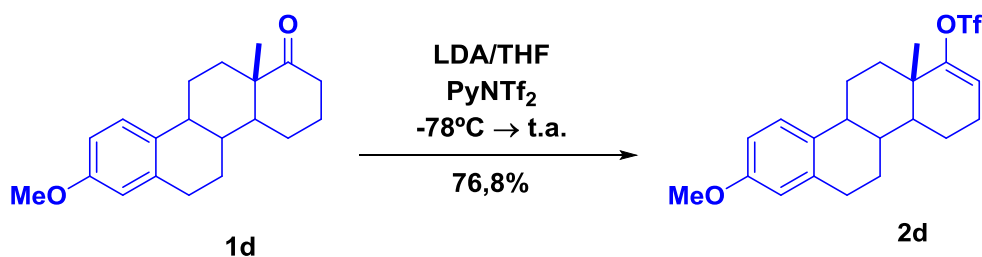
Obteve-se como produto um azeite transparente viscoso, com rendimento igual a 78,4%.

$R_f = 0,31$ (10% EtOAc/Hex)

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5,76 – 5,58 (1H, m, H-6); 5,33 (1H, s, H-1); 4,01 – 3,81 (4H, m, H-10, H-11); 2,36 – 2,10 (4H, m, H-7, H-8); 1,93 – 1,76 (4H, m, H-3, H-4), 1,32 – 1,16 (3H, m, H-9).

RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 153,44 (Cq, C-5); 144,73 (Cq, C-8A); 122,59 (CH, C-6); 115,31 (CH, C-1); 104,99 (Cq, C-2); (Cq, q, $J_{\text{C-F}} = 320$ Hz, CF_3 [não visível]), 64,64 (CH_2 , C-11); 64,00 (CH_2 , C-10); 38,89 (Cq, C-4A); 30,53 (CH_2 -C-8); 29,38 (CH_2 , C-4); 27,83 (CH_2 , C-3); 24,50 (CH_2 , C-7); 22,23 (CH_3 , C-9).

2.4. Síntese do triflato 2d



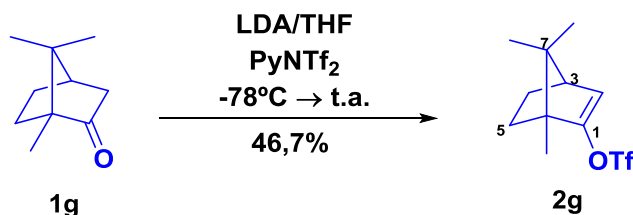
De acordo com o procedimento geral 2, secou-se a vazio 500 mg do CCWM (2,29 mmol) num tubo com tubo com barra agitadora e septo, Sob atmosfera inerte, diluiu-se a cetona em 2 mL de THF seco e baixou-se a temperatura da dissolução a -78°C. Posteriormente, adicionou-se 11,46 mL da base LDA (5,73 mmol). Passado uma hora, adicionaram-se 1,48 g de triflimida (4,12 mmol) e retirou-se retirou-se a reação do banho. Após 12 horas, verificou-se por CCF o fim da reação.

A reação parou-se concentrando a mistura reacional a pressão reduzida.

A purificação realizou-se por cromatográfica flash em coluna (2 x 8 cm de SiO₂) utilizando como eluente 2,5% de EtOAc/Hexano.

Obteve-se como produto um azeite transparente viscoso, com rendimento igual a 78,4%.

2.5. Síntese do triflato 2g



De acordo com o procedimento geral 2, secou-se a vazio 300 mg de cânfora (2,42 mmol) num tubo com tubo com barra agitadora e septum. Sob atmosfera inerte, diluiu-se a cetona em 5 mL de THF seco e baixou-se a temperatura da dissolução a -78°C . Posteriormente, adicionou-se 12,06 mL da base LDA (6.03 mmol). Passado uma hora, adicionou-se 1,56 g de triflimida (4,35 mmol) e retirou-se retirou-se a reação do banho. Após 12 horas, verificou-se por CCF o fim da reação.

A reação parou-se concentrando a mistura reacional a pressão reduzida.

A purificação realizou-se por cromatográfica flash em coluna (2 x 8 cm de SiO_2) utilizando como eluente 100% de Hexano.

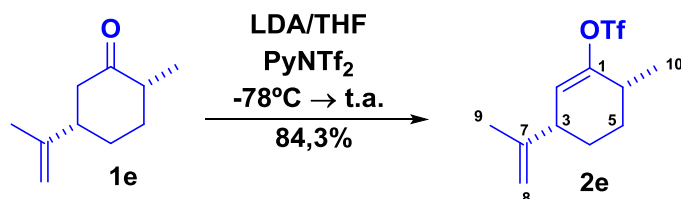
Obteve-se como produto um sólido branco cristalino, com rendimento igual a 49,7%.

$R_f = 0,80$

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.66 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-2), 2.45 (1H, t, $J = 3.4$ Hz, H-3), 2.01-1.86 (1H, m, H-5b), 1.72 – 1.58 (1H, m, H-4b), 1.41 – 1.27 (1H, m, H-5a), 1.22 – 1.10 (1H, m, H-4a), 1.03 (3H, s, H-Me6), 0.92 (3H, s, H-Me7), 0.79 (3H, s, H-Me7).

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 155.25 (Cq, C-1), 118.57 (Cq, q, $J_{\text{C-F}} = 320.3$ Hz, CF_3), 117.70 (CH, C-2), 56.94 (Cq, C-6), 53.80 (Cq, C-7), 50.08 (CH, C-3), 30.78 (CH_2 , C-5), 25.26 (CH_2 , C-4), 19.59 (CH_3 , C-Me7), 18.89 (CH_3 , C-Me7), 9.35 (CH_3 , C-Me6).

2.6. Síntese do triflato 2e



De acordo com o procedimento geral 2, secou-se a vazio 500 mg de isodihidrocarvona (3,28 mmol) num tubo com tubo com barra agitadora e septum, Sob atmosfera inerte, diluiu-se a cetona em 2 mL de THF seco e baixou-se a temperatura da dissolução a -78°C . Posteriormente, adicionou-se 16,42 mL da base LDA (8,21 mmol). Passado uma hora, adicionou-se 2,11 g de triflimida (5,91 mmol) e retirou-se retirou-se a reação do banho. Após 12 horas, verificou-se por CCF o fim da reação.

A reação parou-se concentrando a mistura reacional a pressão reduzida.

A purificação realizou-se por cromatográfica flash em coluna (2 x 8 cm de SiO_2) utilizando como eluente 100% de Hexano.

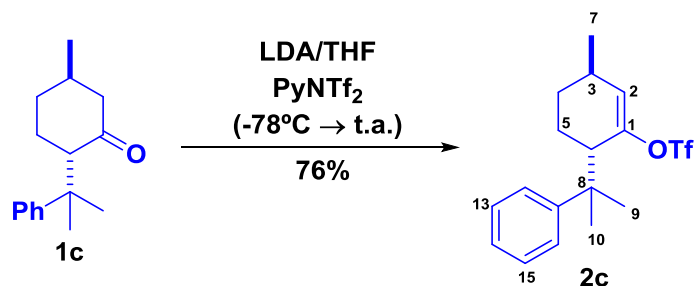
Obteve-se como produto um azeite amarelado viscoso, com rendimento igual a 84,3%.

$R_f = 0,9$ (10% EtOAc/Hex)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.65 (1H, m, H-2), 4.78 (2H, $J = 36.2\text{Hz}$, H-8), 2.59-2.42 (1H, m, H-6), 1.92-1.64 (6H, m, H-3, H-9, H-4), 1.64 – 1.47 (2H, m, H-5), 1.15 (3H, d, $J = 6.9\text{ Hz}$, H-10).

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 153.78 (Cq, C-1), 146.19 (Cq, C-7), 120.62 (CH, C-2), 112.05 (CH_2 , C-8), (Cq, q, $J_{\text{C-F}} = 320\text{ Hz}$, CF_3 [não visível]), 42.33 (CH, C-3), 32.14 (CH, C-6), 28.54 (CH_2 , C-5), 23.57 (CH_2 , C-4), 20.93 (CH_3 , C-9), 17.53 (CH_3 , C-10).

2.7. Síntese do triflato 2c



De acordo com o procedimento geral 2, secou-se a vazio 500 mg de 8-fenilmentona (2,17 mmol) num tubo com tubo com barra agitadora e septo, Sob atmosfera inerte, diluiu-se a cetona em 2 mL de THF seco e baixou-se a temperatura da dissolução a -78°C. Posteriormente, adicionou-se 10,86 mL da base LDA (5,43 mmol). Passado uma hora, adicionaram-se 1,40 g de triflimida (3,91 mmol) e retirou-se retirou-se a reação do banho. Após 12 horas, verificou-se por CCF o fim da reação.

A reação parou-se concentrando a mistura reacional a pressão reduzida.

A purificação realizou-se por cromatográfica flash em coluna (2 x 8 cm de SiO₂) utilizando como eluente 100% de Hexano.

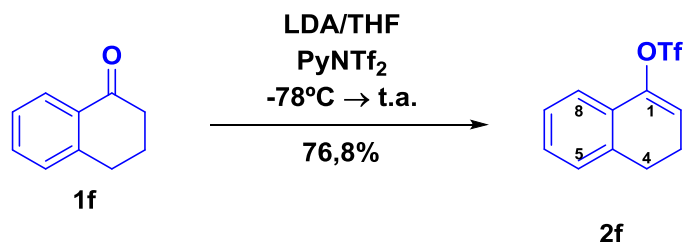
Obteve-se como produto um azeite transparente viscoso, com rendimento igual a 76%.

R_f = 0,42 (5%EtOAc/Hex)

RMN 1H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.30 (4H, d, J = 4.3 Hz, H-12, H-13, H-15, H-16), 7.25 – 7.14 (1H, m, H-14), 5.70 (1H, m, H-2), 2.92 (1H, t, J = 7.0 Hz, H-3), 2.17 (1H, d, J = 5.0 Hz, H-6), 1.54 (2H, m, H-5a, H-4a), 1.47 (3H, s, H-10), 1.30 (3H, s, H-9), 1.26 – 1.11 (1H, m, H-5b), 1.07 – 0.98 (4H, d, J = 7.1 Hz, H-7, H-4b).

RMN 13C (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 151.28 (Cq, C-11), 148.23 (Cq, C-1), 128.29 (CH, C-2), 128.03 (2xCH, C-13, C-15), 125.78 (3xCH, C-12, C-16, C-14), (Cq, q, J_{C-F} = 320 Hz, CF₃ [não visível]), 47.46 (CH, C-6), 40.71 (Cq, C-8), 30.38 (CH, C-3), 29.81 (CH₂, C-4), 28.36 (CH₃, C-10), 26.54 (CH₂, C-5), 24.62 (CH₃, C-9), 21.03 (CH₃, C-7).

2.8. Síntese do triflato 2f



De acordo com o procedimento geral 2, secou-se a vazio 500 mg de tetralona (3,42 mmol) num tubo com tubo com barra agitadora e septo, Sob atmosfera inerte, diluiu-se a cetona em 2 mL de THF seco e baixou-se a temperatura da dissolução a -78°C . Posteriormente, adicionou-se 17,1 mL da base LDA (8,55 mmol). Passado uma hora, adicionaram-se 2,21 g de triflimida (6,16 mmol) e retirou-se a reação do banho. Após 12 horas, verificou-se por CCF o fim da reação.

A reação parou-se concentrando a mistura reacional a pressão reduzida.

A purificação realizou-se por cromatográfica flash em coluna (2 x 8 cm de SiO_2) utilizando como eluente 100% de Hexano.

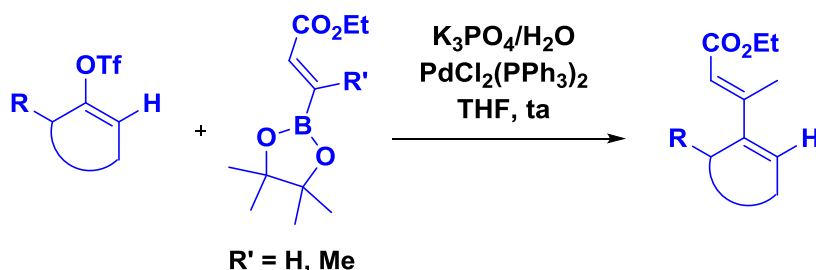
Obteve-se como produto um azeite transparente viscoso, com rendimento igual a 76,8%.

$R_f = 0,91$ (EtOAC/Hex)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,38 – 7,12 (4H, m, H-5, H-6, H-7, H-8); 6.01 (1H, t, $J = 4.7$ Hz, H-2), 2,86 (2H, t, $J = 8.1$ Hz, H-4); 2,49 (2H, td, $J = 8.1, 5.0$ Hz, H-3).

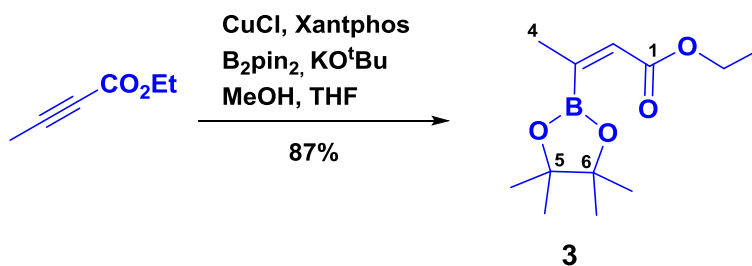
^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 146,22 (Cq, C-1); 136,07 (Cq, C-4A); 129,04 (CH, C-6); 128,52 (Cq, C-8A); 127,62 (CH, C-5); 126,78 (CH, C-7); 121,05 (CH, C-8); 117,67 (CH, C-2); 115,93 [Cq, q, $J_{\text{C-F}} = 320$ Hz, CF_3 (não visível)]; 26,67 (CH_2 , C-4); 22,15 (CH_2 , C-3).

3. Síntese Esteres, procedimento geral



Num tudo seco e purgado a vazio, com barra de agitação e septum, diluiu-se a mistura enol-triflato / ester-borano em THF. Posteriormente, adicionou-se uma dissolução de K_3PO_4 em água a uma concentração de 2M. Após adição da base, adicionou-se Paládio em quantidades catalíticas. A reação foi deixada a agitação forte até ser verificada, por cromatografia em camada fina a conclusão da reação.

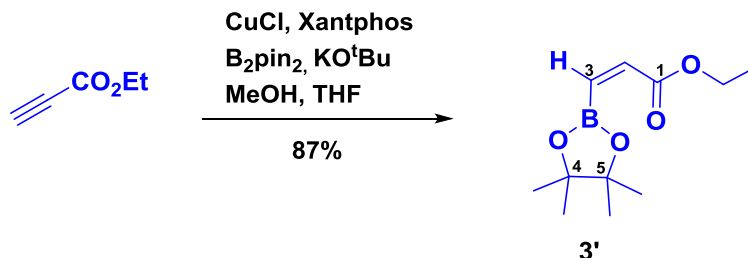
Os Ester-boranos utilizados nas reações de acoplamento foram previamente sintetizados.



Num tubo de reação seco e purgado a vazio, com barra magnética e septo para a entrada de árgon, adicionaram-se 21.3 mg de cloreto de cobre (0,215 mmol), 124 mg de Xantphos (0,215 mmol), 0,43 mL de KO^tBu (0,430 mmol) e 1,5 mL de THF. Deixou-se a mistura reacional em agitação durante 30 min. Posteriormente, adicionou-se 2,00 g de bispinacolato diboron (7,88 mmol) e 0,75 mL de THF. Passados 15 min adicionou-se 0,830 mL de 2-butinoato de etilo (7,16 mmol), 0,58 mL de metanol (14,32 mmol) e 2 mL de THF.

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,40 (1H, s, H-2), 4,12 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, CH_2-CO_2Et), 2,12 (3H, s, H-4), 1,28 – 1,16 (15H, m, H-2Me5, H-2Me6, CH_3-CO_2Et).

RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166,06 (C=O, C-1); 130,40 (CH, C-2); 83,97 (Cq, C-3); 59,63 (CH_2 , CO_2Et); 24,59 ($4\times\text{CH}_3$, 2Me5, 2Me6); 16,16 (CH_3 +Cq, C-4, C-5); 14,10 (CH_3 +Cq, CO_2Et , C-6).

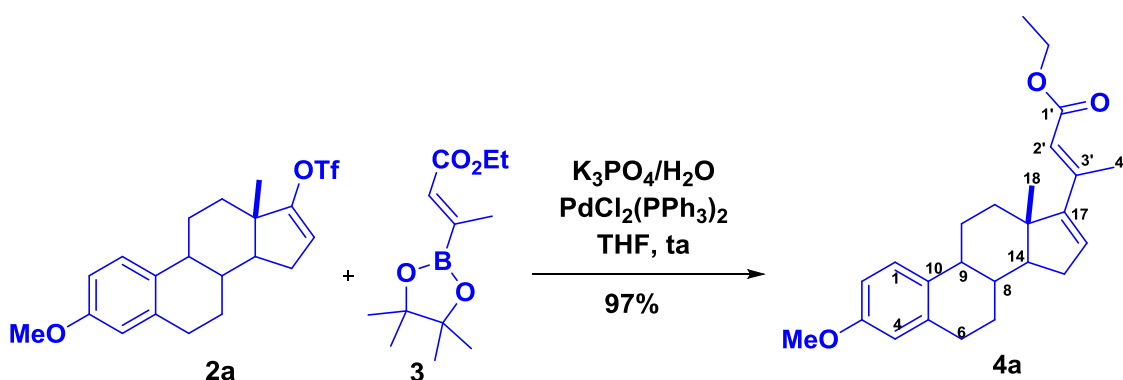


Num tubo de reação seco e purgado a vazio, com barra magnética e septo para a entrada de árgon, adiciona-se 21.3 mg de cloreto de cobre (0,215 mmol), 124 mg de Xantphos (0,215 mmol), 0,43 mL de KO^tBu (0,430 mmol) e 1,5 mL de THF. Deixou-se a mistura reacional em agitação durante 30 min. Posteriormente, adicionou-se 2,00 g de bispinacolato diboron (7,88 mmol) e 0,75 mL de THF. Passados 15 min adicionou-se 0,830 mL de 1-propinoato de etilo (7,16 mmol), 0,58 mL de metanol (14,32 mmol) e 2 mL de THF.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.72 (1H, d, $J = 18.2$ Hz, H-3), 6.56 (1H, d, $J = 18.2$ Hz, H-2), 4.15 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$), 1.32 – 1.06 (15H, m, 2Me4, 2Me5, $\text{CH}_3\text{-CO}_2\text{Et}$).

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165.82 (C=O, C-1), 138.57 ($2\times\text{CH}$, C-3, C-2), 83.84 ($2\times\text{Cq}$, C-4, C-5), 60.41 (CH_2 , CO_2Et), 24.55 ($4\times\text{CH}_3$, 2Me4, 2Me5), 14.00 (CH_3 , CO_2Et).

3.1. Síntese do éster 4a



De acordo com o procedimento geral 3, a mistura de 1,443g do triflato **2a** (2,4 mmol) com 1g do éster-borano (**3**) (2,88 mmol), foram diluídos em 12 mL de THF. Posteriormente, adicionou-se a solução aquosa de fosfato de potássio a 2M (2,55g em 6 mL de água desionizada). Finalmente adicionaram-se 84 mg de catalisador (0,12 mmol). Ao fim de 3h viu-se, por CCF, que a reação havia terminado.

A elaboração realizou-se por extração líquido/líquido utilizando como fase aquosa solução saturada de NH_4Cl (15 mL) e extraiu-se com MTBE (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtrada por gravidade e concentradas a pressão reduzida num evaporador rotativo.

A purificação foi realizada por cristalização em hexano.

Obteve-se como produto um sólido branco cristalino, com rendimento igual a 97%.

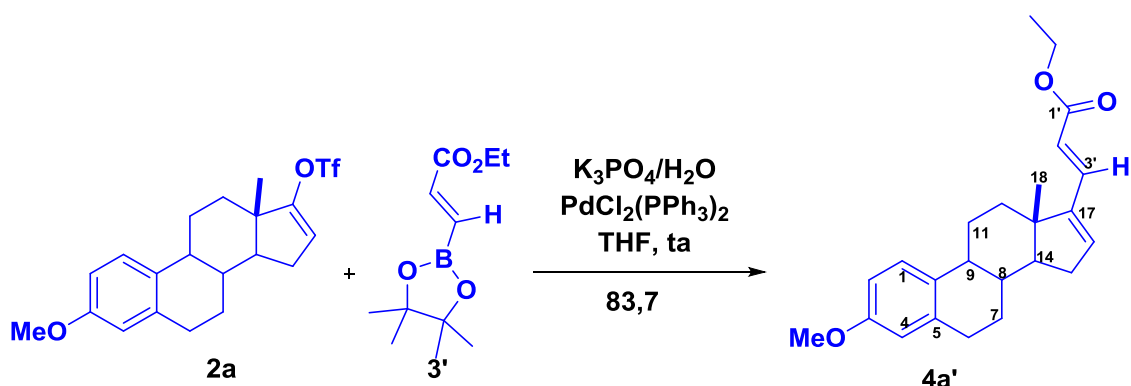
$R_f = 0,6$ (10%EtOAc/Hex)

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.17 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-2), 6.69 (1H, dd, $J = 8.5$, 2.8 Hz, H-1), 6.62 (1H, s, H-4), 6.14 (1H, s, H-2'), 5.92 (1H, s, H-16), 4.15 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$), 3.75 (3H, s, OMe), 2.93 – 2.82 (2H, m, H-6), 2.35 – 2.21 (6H, m, H-4', H-9, H-7a, H-15a), 2.06 – 1.96 (2H, m, H-8b, H-15b), 1.66 – 1.58 (6H, m, H-14, H-8, H-11, H-12), 1.27 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CO}_2\text{Et}$), 0.97 (3H, s, H-18).

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 167.33 (C=O, C-1'), 157.33 (Cq, C-3), 155.97 (Cq, C-3'), 150.35 (Cq, C-17), 137.75 (Cq, C-5), 133.86 (Cq, C-10), 132.50 (CH, C-2), 125.88 (CH, C-16), 114.44 (CH, C-2'), 113.69 (CH, C-1), 111.29 (CH, C-4), 59.53 (CH_2 , CO_2Et), 56.46 (CH_3 , OMe), 55.05 (CH, C-14), 47.05 (Cq, C-13), 43.76 (CH, C-9), 36.96 (CH, C-8), 35.56 (CH_2 , C-12), 31.08 (CH_2 , C-15), 29.53 (CH_2 , C-6), 27.45 (CH_2 , C-7), 26.51 (CH_2 , C-11), 16.85 (CH_3 , CO_2Et), 16.14 (CH_3 , C-4'), 14.25 (CH_3 , C-18).

HRMS (ESI-TOF⁺): m/z: calculado para $[\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_3]^+$: 381,2424; encontrado: 381,2420

3.2. Síntese do éster 4a'



De acordo com o procedimento geral 3, a mistura de 300 mg do triflato **2a** (0,721 mmol) com 196 mg do éster-borano (**3'**), (0,865 mmol),⁴ foram diluídos em 4 mL de THF. Posteriormente, adicionou-se a solução aquosa de fosfato de potássio a 2M (850 mg em 2 mL de água desionizada). Finalmente adicionaram-se 25 mg de catalisador (0,0361 mmol). Ao fim de 4h viu-se, por CCF, que a reação havia terminado.

A elaboração realizou-se por extração líquido/líquido utilizando como fase aquosa solução saturada de NH₄Cl (15 mL) e extraiu-se com MTBE (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtrada por gravidade e concentradas a pressão reduzida num evaporador rotativo. A purificação foi realizada por cromatografia flash em coluna (3 x 4 cm de SiO₂), usando como eluente solução 1% EtOAc/Hexano. Obteve-se como produto um sólido amarelado, com rendimento igual a 83,7%.

R_f = 0,61 (10%EtOAc/Hex)

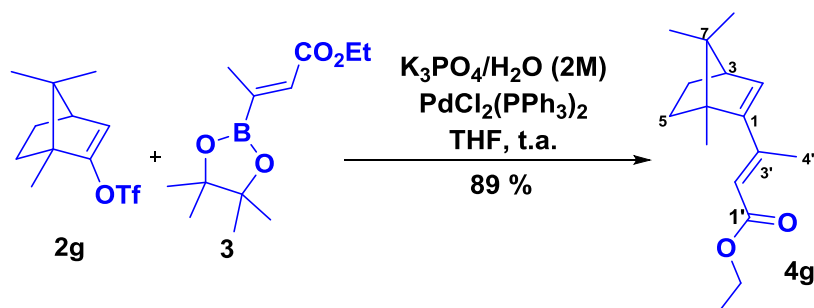
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.32 (1H, d, J = 16.2 Hz, H-3'), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz, H-2), 6.70 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz, H-1), 6.62 (1H, d, J = 2.5 Hz, H-4), 6.15 (1H, s, H-2'), 6.02 (1H, d, J = 16.2 Hz, H-16), 4.19 (2H, q, J = 7.1 Hz, CH₂-CO₂Et), 3.75 (3H, s, OMe), 2.87 (2H, m, H-6), 2.791-2.692 (3H, m, H-9, H-14, H-15a), 2.150-4.472 (1H, m, H-15b), 1.97 – 1.82 (1H, m, H-7a), 1.75 – 1.56 (4H, m, H-7b, H-18), 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₃-CO₂Et), 1.23 (2H, s, H-12), 0.91 (3H, s, H-18), 0.88 – 0.78 (1H, m, H-8).

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167.43 (C=O, C-1'), 151.60 (Cq, C-3), 140.05 (Cq+CH, C-17, C-3'), 139.20 (CH, C-2), 137.70 (Cq, C-5), 132.44 (Cq, C-10) 125.90 (CH, C-16), 116.47 (CH, C-1), 113.69 (CH, C-2'), 111.29 (CH, C-4), 60.13 (CH₂,

CO₂Et), 56.21 (OMe), 55.05 (CH, C-14), 46.30 (Cq, C-13), 43.97 (CH, C-9), 36.94 (CH, C-8), 35.08 (CH₂, C-12), 31.53 (CH₂, C-15), 29.51 (CH₂, C-6), 27.49 (CH₂, C-7), 26.36 (CH₂, C-11), 15.87 (CH₃, C-18), 14.20 (CH₃, CO₂Et).

HRMS (ESI-TOF⁺): m/z: calculado para [C₂₅H₃₁O₃]⁺: 367,2263; encontrado: 367,2262.

3.3. Síntese do éster 4g



De acordo com o procedimento geral 3, a mistura de 350 mg do triflato **2g** (1,36 mmol) com 390 mg do éster-borano (**3**) (1,63 mmol), foi diluída em 4 mL de THF. Posteriormente, adicionou-se a solução aquosa de fosfato de potássio a 2M (850 mg em 2 mL de água desionizada). Finalmente adicionaram-se 50 mg de catalisador (0,0670 mmol). Ao fim de 4h viu-se, por CCF, que a reação havia terminado.

A elaboração realizou-se por extração líquido/líquido utilizando como fase aquosa solução saturada de NH₄Cl (10 mL) e extraiu-se com MTBE (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtrada por gravidade e concentradas a pressão reduzida num evaporador rotativo.

A purificação foi realizada por cromatográfica flash em coluna (2 x 8 cm de SiO₂), usando como eluente solução 1% EtOAc/Hexano.

Obteve-se como produto um sólido branco, com rendimento igual a 89 %.

R_f = 0,47 (10%EtOAc/Hex).

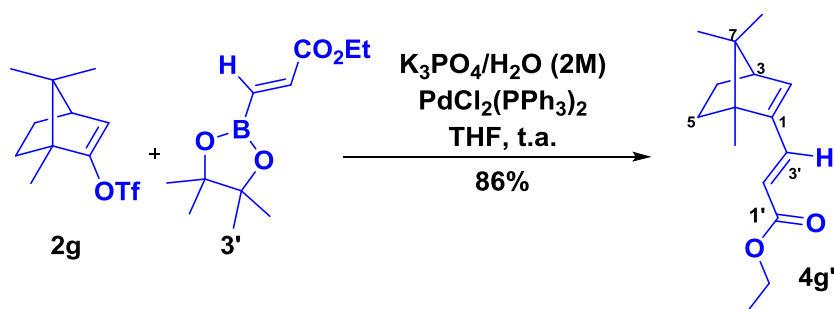
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.19 (1H, d, *J* = 3.3 Hz, H-2), 5.75 (1H, s, H-2'), 4.15 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, CH₂-CO₂Et), 2.34 (1H, t, *J* = 3.5 Hz, H-6), 2.22 (3H, m, H-4'), 1.96 – 1.85 (1H, m, H-5b), 1.66 – 1.53 (1H, m, H-5a), 1.28 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃-CO₂Et),

1.20 – 1.14 (1H m, H-4a), 1.13 (3H, s, H-Me6), 1.08 – 0.92 (1H, m, H-4b), 0.77 (6H, s, 2Me7).

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167.17 (C=O, C-1'), 152.94 (Cq, C-3'), 151.20 (Cq, C-1), 136.33 (CH, C-2'), 113.57 (CH, C-2), 59.39 (CH₂, CO₂Et), 56.90 (Cq, C-6), 54.61 (Cq, C-7), 51.34 (CH, C-3), 31.28 (CH₂, C-5), 25.74 (CH₂, C-4), 19.34 (2xCH₃, 2Me7), 17.32 (CH₃, C-4'), 14.24 (CH₃, Me6), 12.70 (CH₃, CO₂Et).

HMRS (ESI-TOF⁺): m/z: calculado para [C₁₆H₂₅O₂]⁺: 249.1776; encontrado: 249.1759.

3.4. Síntese do éster 4g'



De acordo com o procedimento geral 3, a mistura de 300 mg do triflato **2g** (1,16 mmol) com 315 mg do éster-borano (**3'**) (1,39 mmol), foi diluída em 4 mL de THF. Posteriormente, adicionou-se a solução aquosa de fosfato de potássio a 2M (850 mg em 2 mL de água desionizada). Finalmente adicionaram-se 41 mg de catalisador (0,0580 mmol). Ao fim de 4h viu-se, por CCF, que a reação havia terminado.

A elaboração realizou-se por extração líquido/líquido utilizando como fase aquosa solução saturada de NH₄Cl (10 mL) e extraiu-se com MTBE (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtrada por gravidade e concentradas a pressão reduzida num evaporador rotativo.

A purificação foi realizada por cromatografia flash em coluna (2 x 8 cm de SiO₂), usando como eluente solução 1% EtOAc/Hexano.

Obteve-se como produto um sólido branco, com rendimento igual a 86%.

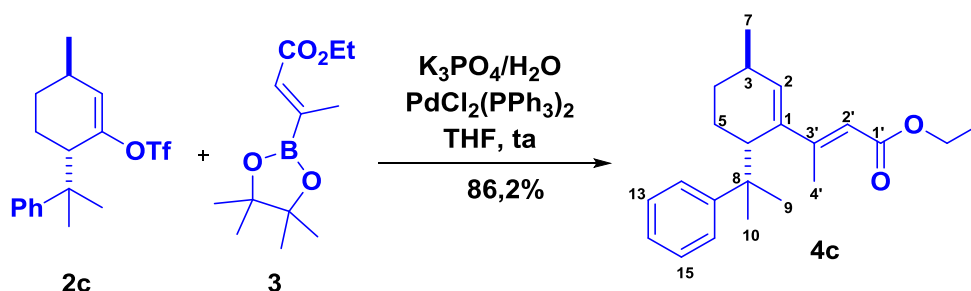
R_f = 0,48 (10%EtOAc/Hex).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.34 – 7.03 (1H, m, H-3'), 6.36 (1H, d, *J* = 3.3 Hz, H-2'), 5.99 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, H-2), 4.15 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, CH₂-CO₂Et), 2.33 (1H, t, *J* = 3.6 Hz, H-3), 2.01 – 1.80 (1H, m, H-5a), 1.67 – 1.46 (1H, m, H-5b), 1.25 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, CH₃-CO₂Et), 1.13 (3H, s, Me6), 1.06 – 0.86 (2H, m, H-4), 0.74 (3H, s, Me7), 0.72 (3H, s, Me7).

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167.48 (C=O, C-1'), 145.59 (Cq, C-1), 141.63 (CH, C-3'), 140.14 (CH, C-2'), 115.84 (CH, C-2), 59.98 (CH₂, CO₂Et), 57.04 (Cq, C-6), 53.93 (Cq, C-7), 51.90 (CH, C-3), 31.10 (CH₂, C-5), 24.89 (CH₂, C-4), 19.32 (CH₃, Me6), 19.12 (CH₃, Me7), 14.19 (CH₃, Me7), 12.43 (CH₃, CO₂Et).

HMRS (ESI-TOF⁺): *m/z*: calculado para [C₁₅H₂₃O₂]⁺: 235.1693; encontrado: 235.1339.

3.5. Síntese do éster 4c



De acordo com o procedimento geral 3, a mistura de 300 mg do triflate **2c** (0,828 mmol) com 240 mg do éster-borano (**3**) (0,990 mmol), foram diluídos em 4 mL de THF. Posteriormente, adicionou-se a solução aquosa de fosfato de potássio a 2M (850 mg em 2 mL de água desionizada). Finalmente adicionaram-se 29 mg de catalisador (0,0414 mmol). Ao fim de 4h viu-se, por CCF, que a reação havia terminado.

A elaboração realizou-se por extração líquido/líquido utilizando como fase aquosa solução saturada de NH₄Cl (10 mL) e extraiu-se com MTBE (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtrada por gravidade e concentradas a pressão reduzida num evaporador rotativo.

A purificação foi realizada cromatográfica flash em coluna (3 x 8 cm de SiO₂), usando como eluente 100% hexano. Obteve-se como produto um sólido branco, com rendimento igual a 86,2%.

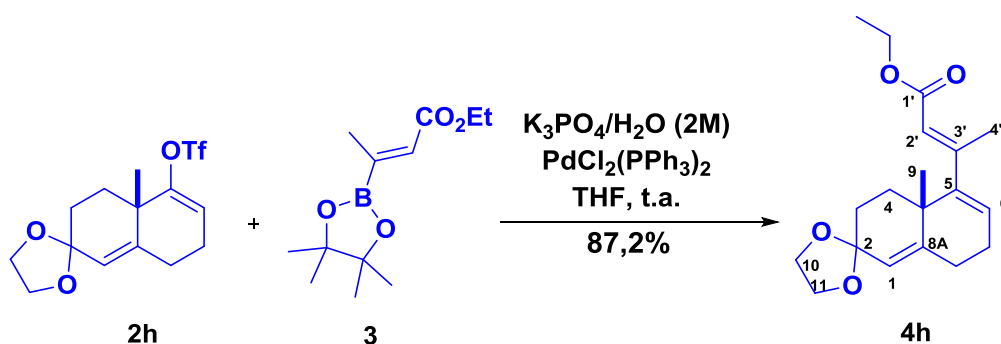
R_f = 0,61 (10%EtOAc/Hex).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,32 – 7,18 (4H, m, H-12, H-13, H-15, H-16); 7,16 – 7,08 (1H, m, H-14); 5,73 (1H, d, *J* = 0,9 Hz, H-2'); 5,67 (1H, d, *J* = 1,9 Hz, H-2); 4,11 (2H, q, *J* = 7,1 Hz, CH₂-CO₂Et); 2,94 (1H, td, *J* = 7,4, 1,8 Hz, H-6); 2,02 (1H, s, H-3), 1,99 (3H, d, *J* = 0,8 Hz, H-4'), 1,62 – 1,52 (1H, m, H-5a), 1,49 – 1,38 (1H, m, H-5b), 1,28 (8H, t, *J* = 7,1 Hz, H-4, CH₃-CO₂Et, H-10), 1,203 (3H, s, H-9), 0,88 – 0,77 (3H, d, *J* = 7,1 Hz, H-7).

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,82 (C=O, C-1'); 163,62 (Cq, C-3'); 149,46 (Cq, C-11); 143,77 (Cq, C-1); 137,45 (CH, C-2); 127,63 (2xCH, C-13, C-15); 126,39 (2xCH, C-12, C-16); 125,36 (CH, C-14); 114,69 (CH, C-2'); 59,25 (CH₂, CO₂Et); 4,20 (CH, C-6); 42,28 (Cq, C-8); 30,50 (CH₂, C-5); 30,34 (CH, C-3); 27,47 (CH₃, C-10); 25,63 (CH₂, C-4); 24,43 (CH₃, C-9); 21,70 (CH₃, C-4'); 18,29 (CH₃, C-7); 14,15 (CH₃, C-CO₂Et).

HMRS (ESI-TOF⁺): *m/z*: calculado para [C₂₂H₃₁O₂]⁺: 327,2318; encontrado: 327,2330.

3.6. Síntese do éster 4h



De acordo com o procedimento geral 3, a mistura de 400 mg do triflato **2h** (1,12 mmol) com 0,323 mg do éster-borano (**3**) (1,35 mmol), foi diluída em 4 mL de THF. Posteriormente, adicionou-se a solução aquosa de fosfato de potássio a 2M (850 mg

em 2 mL de água desionizada). Finalmente adicionaram-se 40 mg de catalisador (0,0560 mmol). Ao fim de 3,5 h viu-se, por CCF, que a reação havia terminado.

A elaboração realizou-se por extração líquido/líquido utilizando como fase aquosa solução saturada de NH_4Cl (10 mL) e extraiu-se com MTBE (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtrada por gravidade e concentradas a pressão reduzida num evaporador rotativo.

A purificação foi realizada por HPLC, utilizando como fase móvel solução a 10% de EtOAc/Hex em coluna semi-preparativa a um fluxo de 8 mL por minuto. O produto foi recuperado 9 minutos após injeção.

Obteve-se como produto um sólido branco, com rendimento igual a 86,2%.

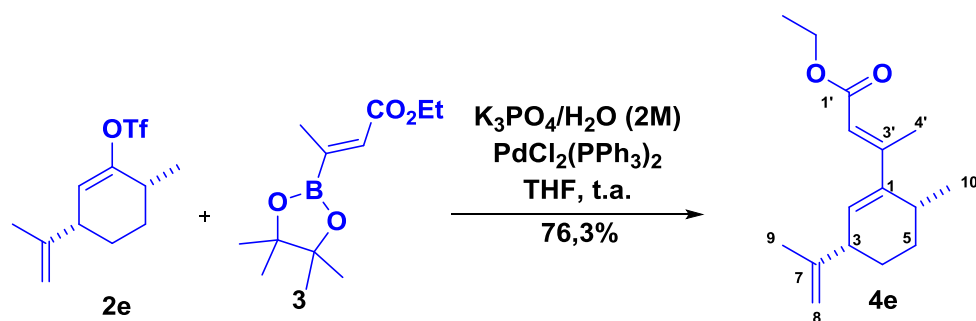
$R_f = 0,37$ (10%EtOAc/Hex).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5,59 (1H, s, H-2'); 5,44 – 5,30 (1H, m, H-1); 5,22 (1H, s, H-6); 4,09 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$); 4,00 – 3,31 (4H, m, H-10, H-11); 2,47 – 2,30 (1H, m, H-8a); 2,23 (3H, s, H-4'); 2,18 – 1,98 (3H, m, H-8b, H-7); 1,88 – 1,70 (3H, m, H-3, H-4a); 1,69 – 1,52 (1H, m, H-4b); 1,32 (3H, s, H-9); 1,22 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CO}_2\text{Et}$).

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166,47 (C=O, C-1'); 158,65 (C, C-5); 148,67 (2xCq, C-3', C-8A); 123,55 (CH, C-1); 119,75 (CH, C-6); 118,86 (CH, C-2'); 105,55 (Cq, C-2); 64,47 (CH_2 , C-10); 64,04 (CH_2 , C-11); 59,47 (CH_2 , CO_2Et); 37,95 (Cq, C-4A); 32,77 (CH_2 , C-4); 29,92 (CH_2 , C-8); 28,57 (CH_2 , C-3); 26,80 (CH_2 , C-7); 25,59 (CH_3 , C-4'); 21,41 (CH_3 , C-9); 14,15 (CH_3 , CO_2Et).

HRMS (ESI-TOF⁺): m/z: calculado para $[\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_4]^+$: 319,1909; encontrado: 319.1877.

3.7. Síntese do éster 4e



De acordo com o procedimento geral 3, a mistura de 300 mg do triflato **2e** (1,06 mmol) com 304 mg do éster-borano (**3**) (1,27 mmol), foi diluída em 4 mL de THF. Posteriormente, adicionou-se a solução aquosa de fosfato de potássio a 2M (850 mg em 2 mL de água desionizada). Finalmente adicionaram-se 40 mg de catalisador (0,0528 mmol). Ao fim de 3,5 h viu-se, por CCF, que a reação havia terminado.

A elaboração realizou-se por extração líquido/líquido utilizando como fase aquosa solução saturada de NH_4Cl (10 mL) e extraiu-se com MTBE (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtrada por gravidade e concentradas a pressão reduzida num evaporador rotativo.

A purificação foi realizada por coluna de cromatografia flash 3 x 8 cm de sílica-gel, usando como eluente 100% hexano.

Obteve-se como produto um azeite transparente viscoso, com rendimento igual a 76,3%.

$R_f = 0,88$ (10%EtOAc/Hex).

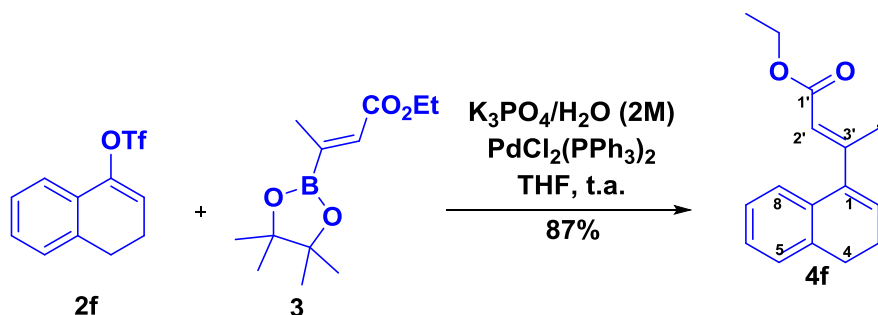
1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 5.80 (2H, s, H-2', H-2), 4.77 – 4.63 (2H, m, H-8), 4.11 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, CO_2Et), 2.87 – 2.71 (1H, m, H-3), 2.63 – 2.50 (1H, m, H-6), 2.23 (3H, s, H-4'), 1.75 – 1.41 (7H, m, H-4, H-5, H-9), 1.24 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3-CO_2Et), 0.96 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-10).

^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 167.25 (C=O, C-1'), 156.00 (Cq, C-3'), 148.54 (Cq, C-7), 144.89 (Cq, C-1), 130.63 (CH, C-2), 114.59 (CH, C-2'), 110.58 (CH_2 , C-8), 59.44

(CH₂, CO₂Et), 44.15 (CH, C-6), 29.18 (CH₂, C-5), 28.16 (CH, C-3), 23.23 (CH₂, C-4), 20.52 (CH₃, C-10), 19.89 (CH₃, C-9), 16.15 (CH₃, C-4'), 14.16 (CH₃, CO₂Et).

HMRS (ESI-TOF⁺): m/z: calculado para [C₁₆H₂₅O₂]⁺: 249,1854; encontrado: 249,1389.

3.8. Síntese do éster 4f



De acordo com o procedimento geral 3, a mistura de 200 mg do triflato **2f** (0,720 mmol) com 0,210 mg do éster-borano (**3**) (0,820 mmol), foram diluídos em 4 mL de THF. Posteriormente, adicionou-se a solução aquosa de fosfato de potássio a 2M (850 mg em 2 mL de água desionizada). Finalmente adicionaram-se 25 mg de catalisador (0,036 mmol). Ao fim de 4h viu-se, por CCF, que a reação havia terminado.

A elaboração realizou-se por extração líquido/líquido utilizando como fase aquosa solução saturada de NH₄Cl (10 mL) e extraiu-se com MTBE (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtrada por gravidade e concentradas a pressão reduzida num evaporador rotativo.

A purificação foi realizada cromatográfica flash em coluna (3 x 8 cm de SiO₂), usando como eluente solução de 1% EtOAc/Hex.

Obteve-se como produto um óleo amarelado, com rendimento igual a 87%.

R_f = 0,71 (10%EtOAc/Hex).

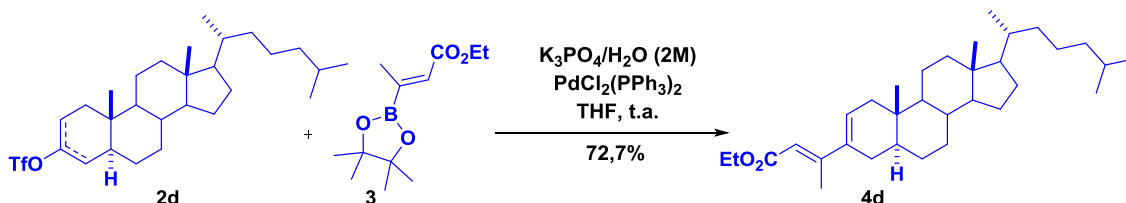
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,17 (3H, m, H-5, H-7, H-8); 7,09 – 6,99 (1H, m, H-6); 6,02 (1H, t, J = 4.6 Hz, H-2); 5,94 (1H, s, H-2'); 4,20 (2H, q, J = 7.1 Hz, CH₂-CO₂Et);

2,75 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-4); 2,35 (3H, s, H-4'); 2,34 – 2,22 (2H, m, H-3); 1,31 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CO}_2\text{Et}$).

^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166,72 (C=O, C-1'); 157,07 (Cq, C-3'); 142,45 (Cq, C-1); 136,55 (Cq, C-8A); 132,95 (Cq, C-4A); 127,56 (CH, C-2); 127,15 (CH, C-5); 124,90 (2xCH, C-6, C-7); 121,07 (CH, C-8); 118,33 (CH, C-2'); 59,59 (CH_2 , CO_2Et); 27,90 (CH_2 , C-4); 22,95 (CH_2 , C-3); 19,14 (CH_3 , C-4'); 14,22 (CH_3 , CO_2Et).

HRMS (ESI-TOF⁺): m/z : calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_2]^+$: 243,1379; encontrado: 243,1328.

3.9. Síntese do éster da Colestanona (4d)



De acordo com o procedimento geral 3, a mistura de 200 mg dos triflatos **2d/2d'** (0,380 mmol) com 110 mg do éster-borano (**3**) (0,460 mmol), foi diluída em 4 mL de THF. Posteriormente, adicionou-se a solução aquosa de fosfato de potássio a 2M (850 mg em 2 mL de água desionizada). Finalmente adicionaram-se 14 mg de catalisador (0,0190 mmol). Ao fim de 4 h viu-se, por CCF, que a reação havia terminado.

A elaboração realizou-se por extração líquido/líquido utilizando como fase aquosa solução saturada de NH_4Cl (10 mL) e extraiu-se com MTBE (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtrada por gravidade e concentradas a pressão reduzida num evaporador rotativo.

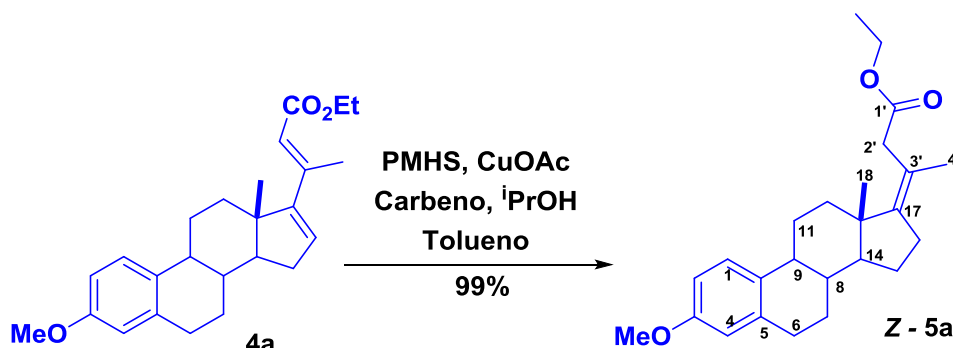
A purificação foi realizada por HPLC, utilizando como fase móvel solução a 15% de EtOAc/Hex em coluna preparativa a um fluxo de 8 mL por minuto. O produto foi separado 17 minutos após injeção.

Obteve-se como produto um sólido branco, com rendimento igual a 86,2%.

$R_f = 0,6$ (10%EtOAc/Hex).

HRMS (ESI-TOF⁺): m/z: calculado para [C₃₃H₅₄O₂]⁺: 483.4196; encontrado: 483.4188.

4. Síntese olefina (Z)-5a



Num tubo seco e purgado, com barra agitadora e septo para a entrada de árgon, misturam-se 36,74 mg de Cu(OAc)₂.H₂O (0,184 mmol) com 10,8 mg de cloreto de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil-imidazolinio) (**13**) (0,0316 mmol) e dilui-se em 3 mL de tolueno. Posteriormente, adicionou-se 0,03 mL de PMHS (0,526 mmol) e deixa-se durante 30 min no sonicador. Seguidamente adiciona-se a 100 mg do éster (0,263 mmol) via cânula. Finalmente, adiciona-se o 0,080 mL de álcool (1,05 mmol). Passadas 2h30, verifica-se por CCF o fim da reação.

A mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida num evaporador rotativo. Posteriormente, dissolveu-se numa solução mistura de diclorometano (2mL)/acetonitrilo(4mL) a proporção 1:2. Adicionou-se 2 mL de HF e deixou-se em agitação durante 2h. Em seguida, tratou-se a mistura adicionando 15 mL de solução saturada de NaHCO₃ e extraíndo com diclorometano (3x10mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio anidro e posteriormente concentradas a pressão reduzida.

A purificação realizou-se por HPLC, utilizando uma coluna semi-preparativa. Como fase móvel solução de EtOAc/Hex a 10 % a 8ml/min. A saída do produto verificou-se passado 11 min.

Obteve-se como produto um sólido branco cristalino, com rendimento igual a 99%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7. 19 (1H, d, J = 8.6 Hz, H-2), 6. 70 (1H, dt, J = 15.4, 7.7 Hz, H-1), 6. 63 (1H, s, H-4), 4.20 – 4.10 (2H, m, CH₂-CO₂Et), 3.77 (3H, s,

OMe), 3.19 (2H, dd, $J = 66.9, 15.8$ Hz, H-2'), 2.90 – 2.80 (2H, m, H-6), 2.38-2.27 (4H, m, H-9, H-16, H-7a), 1.97 – 1.86 (1H, m, H-7b), 1.79 – 1.67 (2H, m, H-11), 1.64 (3H, s, H-4'), 1.63 – 1.49 (1H, m, H-14), 1.45-1.36 (3H, m, H-15, H-8), 1.36 – 1.31 (1H, m, H-12a), 1.27 (4H, t, $J = 7.0$ Hz, CH₃-CO₂Et, H-12b), 0.89 (3H, s, H-12).

¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃) δ 172.46 (C=O, C-1'), 157.26 (Cq, C-3), 147.45 (Cq, C-5), 137.83 (Cq, C-10), 132.58 (Cq, C-17), 126.11 (CH, C-1), 117.22 (Cq, C-3'), 113.59 (CH, C-4), 111.31 (CH, C-2), 63.85 (CH₂, CO₂Et), 60.21 (CH₃, OMe), 55.05 (CH, C-14), 44.65 (Cq, C-13), 43.30 (CH, C-9), 38.92 (CH₂, C-2'), 38.13 (CH, C-8), 37.43 (CH₂, C-12), 30.29 (CH₂, C-16), 29.72 (CH₂, C-7), 27.38 (CH₂, C-6), 26.98 (CH₂, C-11), 23.79 (CH₂, C-15), 20.83 (CH₃, C-4'), 17.30 (CH₃, C-18), 14.13 (CH₃, CO₂Et).

EMRS: detetou-se a presença de um pico a $m/z = 787.48674$ u.m.a., compatível com o aduto de duas moléculas-alvo com sódio, $[2M+Na]^+$, m/z esperado = 787.4914 u.m.a.; a presença de um pico a $m/z = 405.23793$ u.m.a., compatível com o aduto da molécula-alvo com sódio, $[M+Na]^+$, m/z esperado = 405.2406 u.m.a.; um pico a $m/z = 311.24661$ u.m.a., e detetou-se também a presença de um pico a $m/z = 383.25729$ u.m.a., compatível com a molécula-alvo com hidrogénio $[M+H]^+$ $m/z = 383.25729$ u.m.a.

IV - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) (1a) Gunasekera, S. P.; Gunasekerea, M.; Longley, R. E.; Schulte, G. K., *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4912-4915. (1b) Ojima, I.; Vite, G. D.; Altmann, K. H.; *J. Med. Chem.*, 2002, 45 (15), 3325–3326. (1c) Thomas, E. Smith, Wen-Hsin Kvo, Victoria D. Bock, Jenifer L. Roizen, Emily P. Balskus, and Ashleigh B. Theberg, *Org. Lett.*, 2007, 9, 2007, 1153-1155. (1d) Thomas G. Back and Jeremy E. Wulff, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, 3, 6493-6496.
- (2) Victor W. Winkler, Melvin A. Nyman, Richard S. Egan, *Elsevier*, Vol. 17, 1-5, 1971, 197-207.
- (3) Gericke, D, *Fortschr. Med.* 1979, 97 (43): 1958, 1964.
- (4) a) Bruce E. Maryanoff, Allen B. Reitz, Martin S. Mutter, Ruth R. Inners, Harold R. Almond, Jr., Robert R. Whittle, and R. A. Olofson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 7664-7678 b) Bruce E. Maryanoff, Allen B. Reitz, *Chem. Rev.* 1989, 89, 863-927
- (5) Takeshi, Takeda, *Modern Carbonyl Olefination: Methods and Applications*, Wiley-VCH; 1 edition (March 5, 2004), 978-3527306343.
- (6) Peter A. Byrne and Declan G. Gilheany, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, 42, 6670-6696.
- (7) (a) Z-Selective Horner–Wadsworth–Emmons Reaction of α -Substituted Ethyl (Diarylphosphono)acetates with Aldehydes (b) George Iakobson and Petr Beier, *J. Org. Chem.* 2012, 8, 1185–1190 (c) Kaori Ando, *J. Org. Chem.*, 1998, 63 (23), 8411–8416.
- (8) *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 4405
- (9) (a) *Tetrahedron Lett.* 1977, 1141, (b) Fuji: *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 3735.
- (10) *J. Org. Chem.* 1999, 64, 6815.
- (11) Paul F. Hudrlik, Edwin L. O. Agwaramgbo, I and Anne M. Hudrlik, *J. Org. Chem.*, 54, 1989
- (12) a) Bhaskar Chatterjee, Smritilekha Bera, Dhananjoy Mondal, *Tetrahedron: Asymmetry* 2014, 25, 1–55; b) Jiří Pospíšil, Tomás Pospíšil, István E. Marko, *Org. Lett.*, 2005, 7, 2373–2376. c) Julia-Kocienski: Jiří Pospíšil, *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 2348–2352. d) Smiles: Truce, William E; Eunice M. Kreider; William W. Brand, *Organic Reactions* 1970, 18, 99–215.
- (13) a) Some Modern Methods of Organic Synthesis, W.Carruthers, Cambridge University Press, 1986, 0521311179, 9780521311175, p180-182; b) Carbonyl-Coupling Reactions Using Low-Valent Titanium, *Chem. Rev.* 1989. 89, 1513-1524; c) X.-F. Duan, J. Zeng, J.-W. Lü, Z.-B. Zhang, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 9873-9876.
- (14) a) S. Sherry Zhu, Dustin R. Cefalo, Daniel S. La, Jennifer Y. Jamieson, William M. Davis, Amir H. Hoveyda, Richard R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 8251; b) S. Sherry Zhu, Dustin R. Cefalo, Daniel S. La, Jennifer Y. Jamieson, William M. Davis, Amir H. Hoveyda, Richard R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 11603; c) La DS, Sattely ES, Ford JG, Schrock RR, Hoveyda AH., *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7767-7778; d) Amir H. Hoveyda,

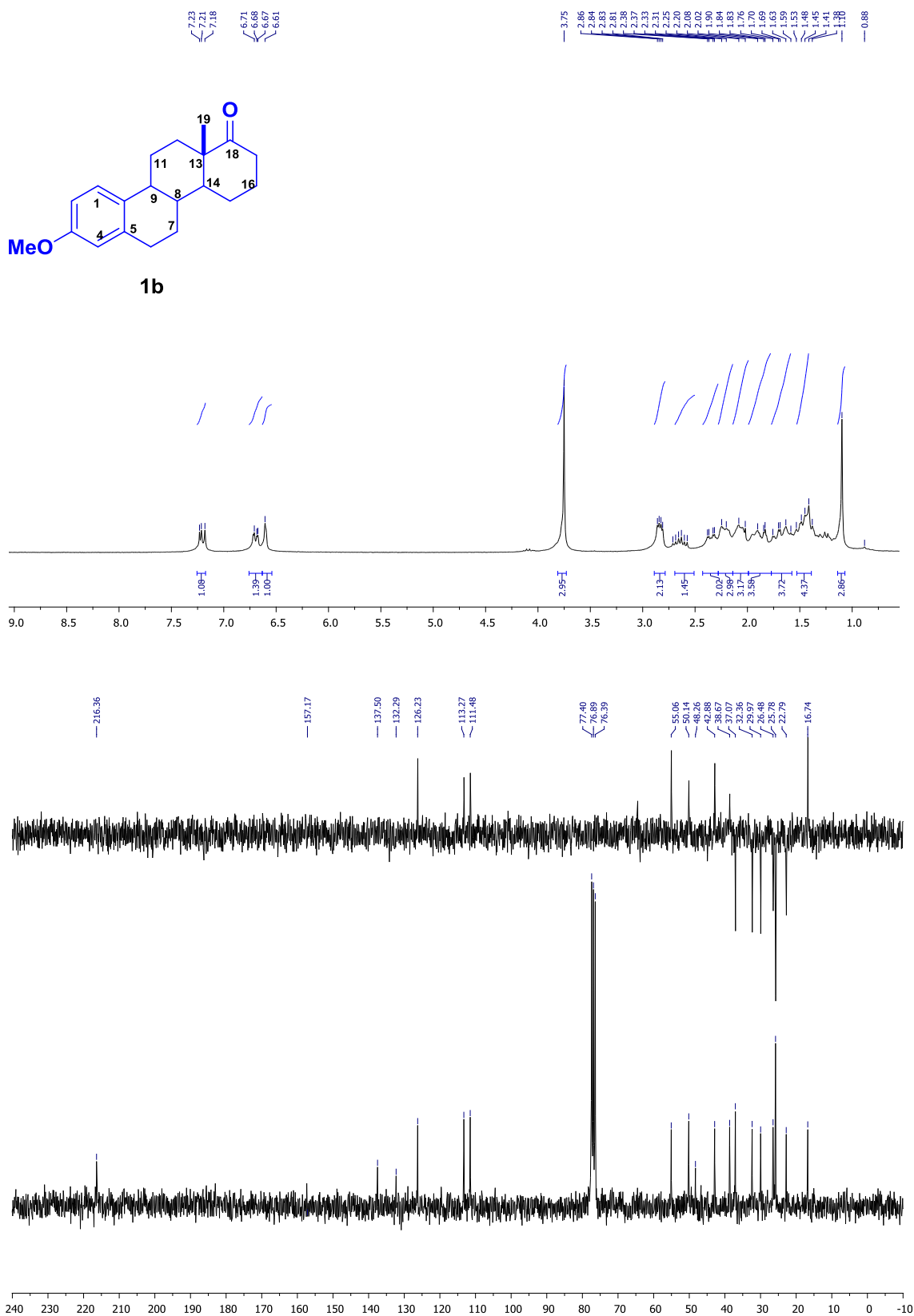
- Steven J. Malcolmson, Simon J. Meek and Adil R. Zhugralin, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 33-34; e) Simon J. Meek, Robert V. O'Brien, Josep Llaveria, Richard R. Schrock, Amir H. Hoveyda, *Nature* 2011, 471, 461-466; (f) Furstner: *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 11188; g) Alois Fürstner, Christian Mathes, Christian W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 9453; h) Amos B. Smith, Christopher M. Adams Sergey A. Kozmin, Daniel V. Paone *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 5925-5937.
- (15) a) S. Sherry Zhu, Dustin R. Cefalo, Daniel S. La, Jennifer Y. Jamieson, William M. Davis, Amir H. Hoveyda, Richard R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 8251; b) Weatherhead, GS; Ford, JG; Alexanian, EJ; Schrock, RR; Hoveyda, AH, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122(8), 1828-1829; c) Daniel S. La, Elizabeth S. Sattely, J. Gair Ford, Richard R. Schrock, Amir H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7767-7778; d) *Angew. Chem.* 2011, 49, 33-34; e) 14e; f) 14f; g) 14g; h) 14h.
- (16) **Tebbe:** a) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 3611-3613. b) Petasis, N. A.; Bzowej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 6392-6394. c) Petasis, N. A.; Hu, Y.-H. *Curr. Org. Chem.* 1997, 1, 249-286. d) Oleg G. Kulinkovich, O. G.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* 2000, 100, 2789-2834.
- (17) **Isomerização:** a) T. Tsuno, *Photochemistry* 2009, 37, 110-148; b) H. J. Lim, C. R. Smith, T. V. RajanBabu, *J. Org. Chem.* 2009, 74, 4565-4572; c) A. G. Walker, G. K. Radda, *Nature* 1967, 215, 1483; d) J. B. Metternich, R. Gilmour, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 11254-11257; e) A.R. Daniewski, L.M. Garofalo, S.D. Hutchings, M.M. Kabat, W. Liu, M. Okabe, R. Radinov, G.P. Yiannikouros, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 1580-1587; f) C. R. Larsen, D. B. Grotjahn, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134, 10357-10360; g) J. R. Clark, J. R. Griffiths, S. T. Diver, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 3327-3330.
- (18) A.R. Daniewski, L.M. Garofalo, S. D. Hutchings, M. M. Kabat, W. Liu, M. Okabe, R. Radinov, G. P. Yiannikouros, *J. Org. Chem.* 2002, 67 (5), 1580-1587.
- (19) a) K. Itami, J.-I. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2006, 79(6), 811-824; b) *Organic Chemistry 2nd Ed.* J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, Oxford University Press, p.382; c) A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *Chem. Rev.* 2007, 107, 4698-4745.
- (20) a) Corey, E. J.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 1851; b) Tsuda, T.; Yoshida, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 607; c) Kaneda, K.; Uchiyama, T.; Fujiwara, Y.; Imanaka, T.; Teranishi, S. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 55; d) Shirakawa, E.; Yamasaki, K.; Yoshida, H.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 10221; e) L. Anastasia, Y. R. Dumond, E. Negishi, *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 3039; f) Takahashi, T.; Xi, C.; Ura, Y.; Nakajima, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 3228; g) Shimizu, K.; Takimoto, M.; Sato, Y.; Mori, M. *Org. Lett.* 2005, 7, 195.
- (21) Review on Mizoroki-Heck reactions: I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* 2000, 100, 3009.
- (22) Pd(II)-Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality, X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew Chem Int Ed Engl.* 2009, 48(28), 5094-5115

- (23) a) N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Comm.* 1979, 19, 866; b) N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chemical Reviews* 1995, 95 (7), 2457–2483; c) A. Francais, A. Leyva, G. Etxebarria-Jardi, S.V. Ley, *Org. Lett.* 2010, 12, 340-343; d) A. Torrado, B. Iglesias, S. López, A. R. Lera, *Tetrahedron* 1995, 51, 2435-2454; e) S. López, J. Montenegro, C. Saa, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 9572-9581; f) J.R. Vyvyan, E.A. Peterson, M.L. Stephan, Mari L., *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4947–4949.
- (24) a) T. Chandiran, S. Vancheesan, *J. Mol. Cat.* 1992, 71, 291-302; b) E. P. Kündig, M. Kondratenko, P. Romanens, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 3146-3148; c) T. Tsuda, T. Hayashi, H. Satomi, T. Kawamoto, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 537-540; d) F. Camps, J. Colland, J. Guitart, *Tetrahedron* 1987, 42, 2329-2334. e) *Intermedios versátiles e funcionalizados en la síntesis de vitamina D y nuevos derivados de vitamina D*, L. P. Borja, R. S. Ponte, M. A. M. Saavedra, A. M. Mosquera, Patente ES2396524A1 (2012).
- (25) a) Y. Moritani, D. H. Appella, V. Jurkauskas, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 6797-6798; b) D. H. Appella, Y. Moritani, R. Shintani, E. M. Ferreira, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 9473-9474; c) V. Jurkauskas, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* 2003, 5, 2417-2420; d) G. Hughes, M. Kimura, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11253-11258; e) C. Deutsch, N. Krause, *Chem. Rev.* 2008, 108, 2916–2927.
- (26) J.-E. Lee, J. Kwon, J. Yun, *Chem. Commun.* 2008, 733–734
- (27) a) H. Gilman, R. G. Jones, L. A. Woods, *J. Org. Chem.* 1952, 17, 1630–1634; b) J. F. Normant, *Synthesis* 1972, 63–80; c) Modern Organocopper Chemistry, N. Krause Ed. Wiley-VCH, 2002; d) N. P. Lorenzen, E. Weiss, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1990, 29 (3), 300–302.
- (28) Mahoney, W.S.; Brestensky, D.M.; Stryker, J.M., *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 291–293.
- (29) a) A. J. Arduengo, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, and M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114: 5530; b) W. A. Herrmann, C. Kocher, L. J. Goossen, and G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1627; c) A general synthetic route to [Cu(X)(NHC)] (NHC = N-heterocyclic carbene, X = Cl, Br, I) complexes; Orlando Santoro, Alba Collado, Alexandra M. Z. Slawin, Steven P. Nolan and Catherine S. J. Cazin, *Chem. Commun.* 2013, 49, 10483; d) N-Heterocyclic Carbene–Copper Complexes: Synthesis and Applications in Catalysis; Silvia Díez-González and Steven P. Nolan, *Aldrichimica Acta* 2008, 41 (2), 43.
- (30) L. Augustine & E. J. Reardon Jr., *Organic Preparations and Procedures*, 1:2, (1969)107-109.
- (31) F.-X. Felpin, E. Fouquet, *Chem. Eur. J.*, 2010, 12440-12445.
- (32) *Organic Chemistry* 2nd Ed. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, Oxford University Press, p.537
- (33) Louis F. Fieser and R. P. Jacobsen, *Org. Synth.* 1937, 17, 43
- (34) *Indian Journal of Chemistry* 2004, 43B, 936-946
- (35) a) E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* 1975, 16, 2647-2650; b) F. A. Luzzio, *Org. React.* 1998, 53, 1.
- (36) a) Jih Ru Hwu, John M. Wetzel, *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 3946–3948. b) D. A. Archer, S. M. Bromidge, P.G. Sammes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1988, 3223-3228

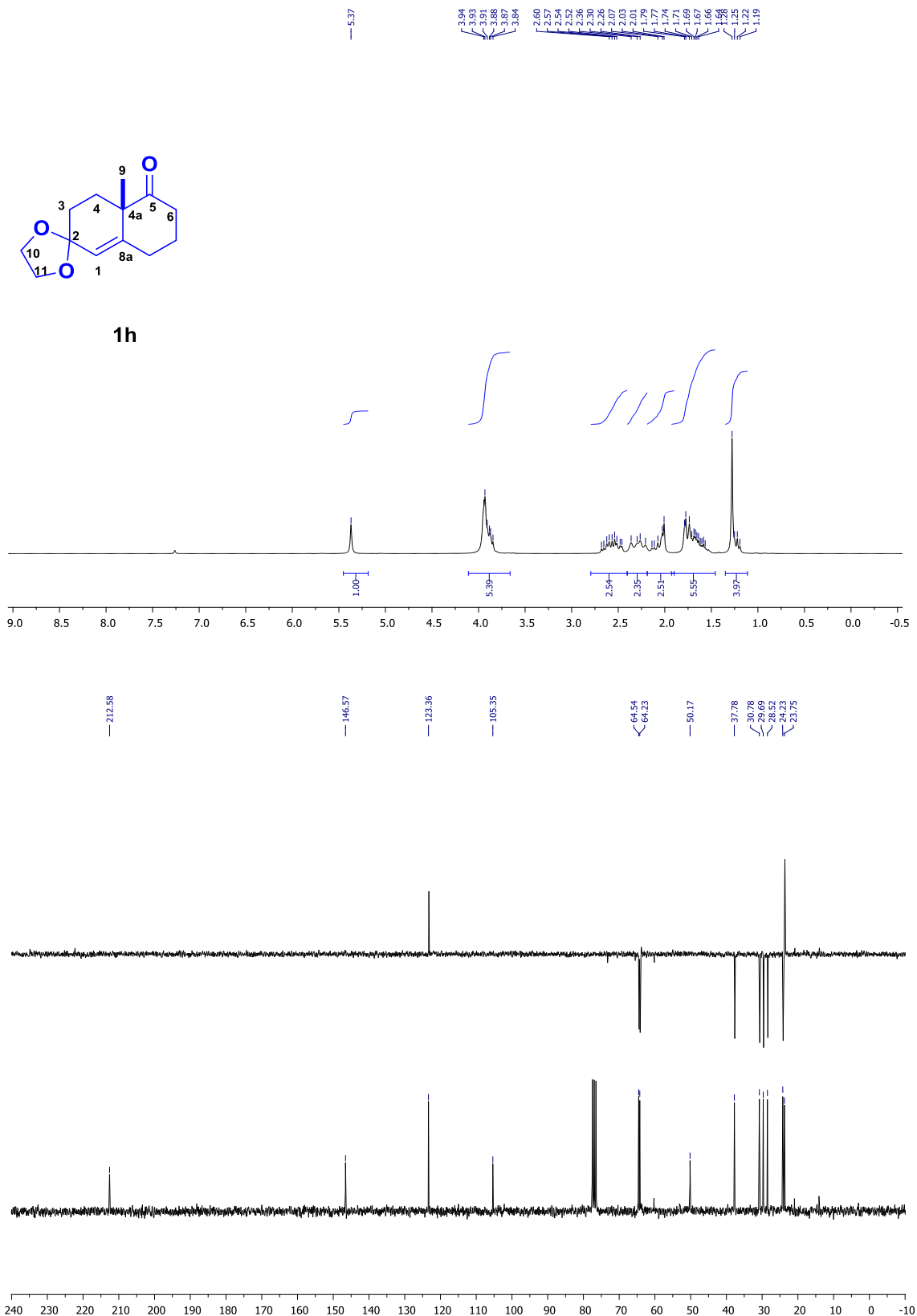
- (37) a) M. Tiffeneau, P. Weill; *B. Tchoubar, Comptes Rendus* 1937, 205, 54–56. b) Fattori, D. *Tetrahedron* 1993, 49, 1649.
- (38) Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, 5350-5361
- (39) a) T. Sakai, S. Ito, H. Furuta, Y. Kawahara, Y. Mori, *Org Lett.* 2012,14, 4564. b) New methylene homologation method for cyclic ketones, Liu H, Sun C, Lee NK, Henry RF, Lee D., *Chemistry* 2012, 18, 11889-93
- (40) Brown HC, J. Wiley & sons, New York 1975.
- (41) Comins DL, Dehghani A, Foti, CJ, Joseph, SP. Pyridine-derived triflating reagentes: N-(2-pyridyl)triflimide and n-(5-chloro-2-pyridyl)triflimie. *Org. Synth.* 1997, 74, 77-83.

V - ANEXOS

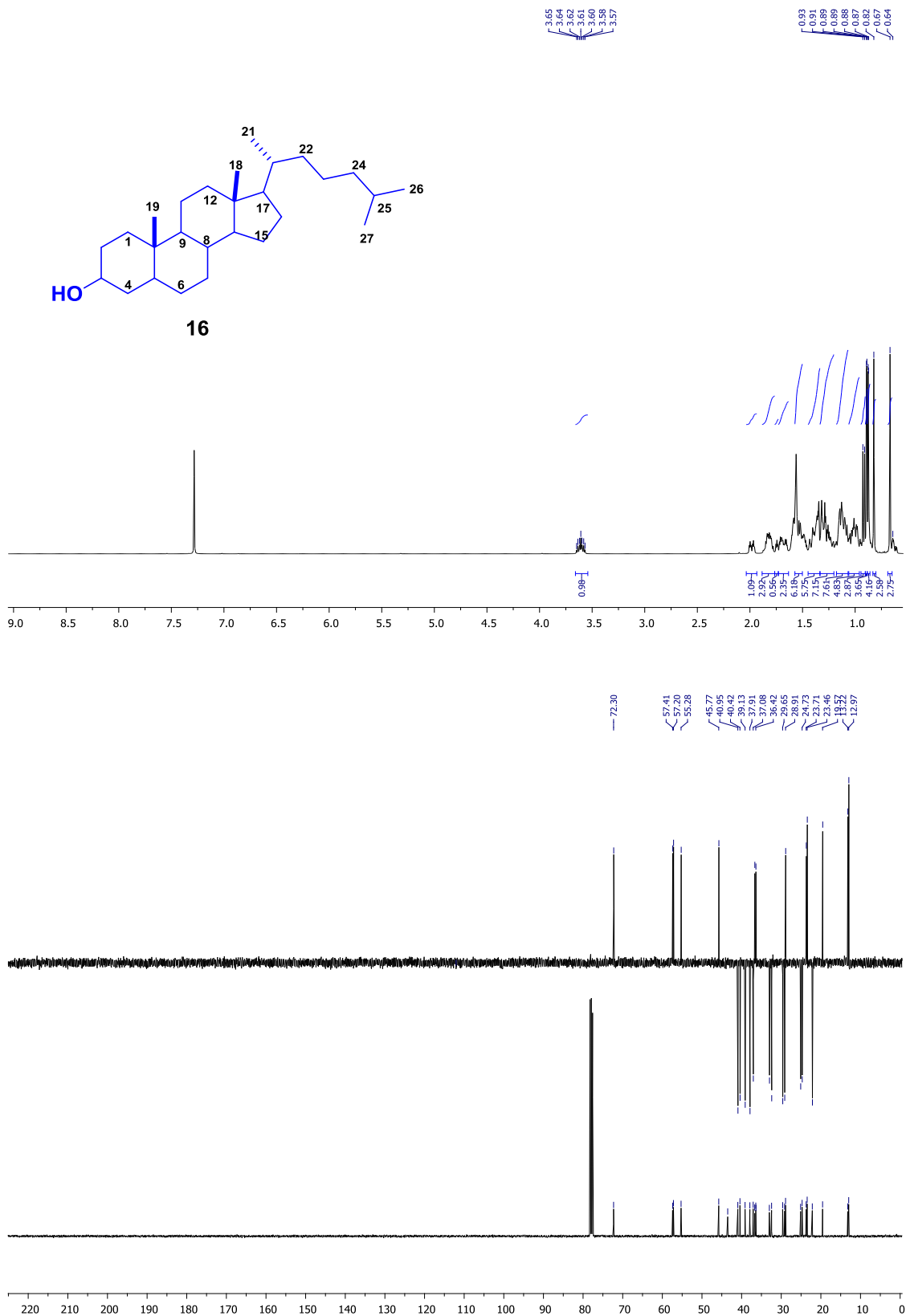
1. O-metil-homo-estrona



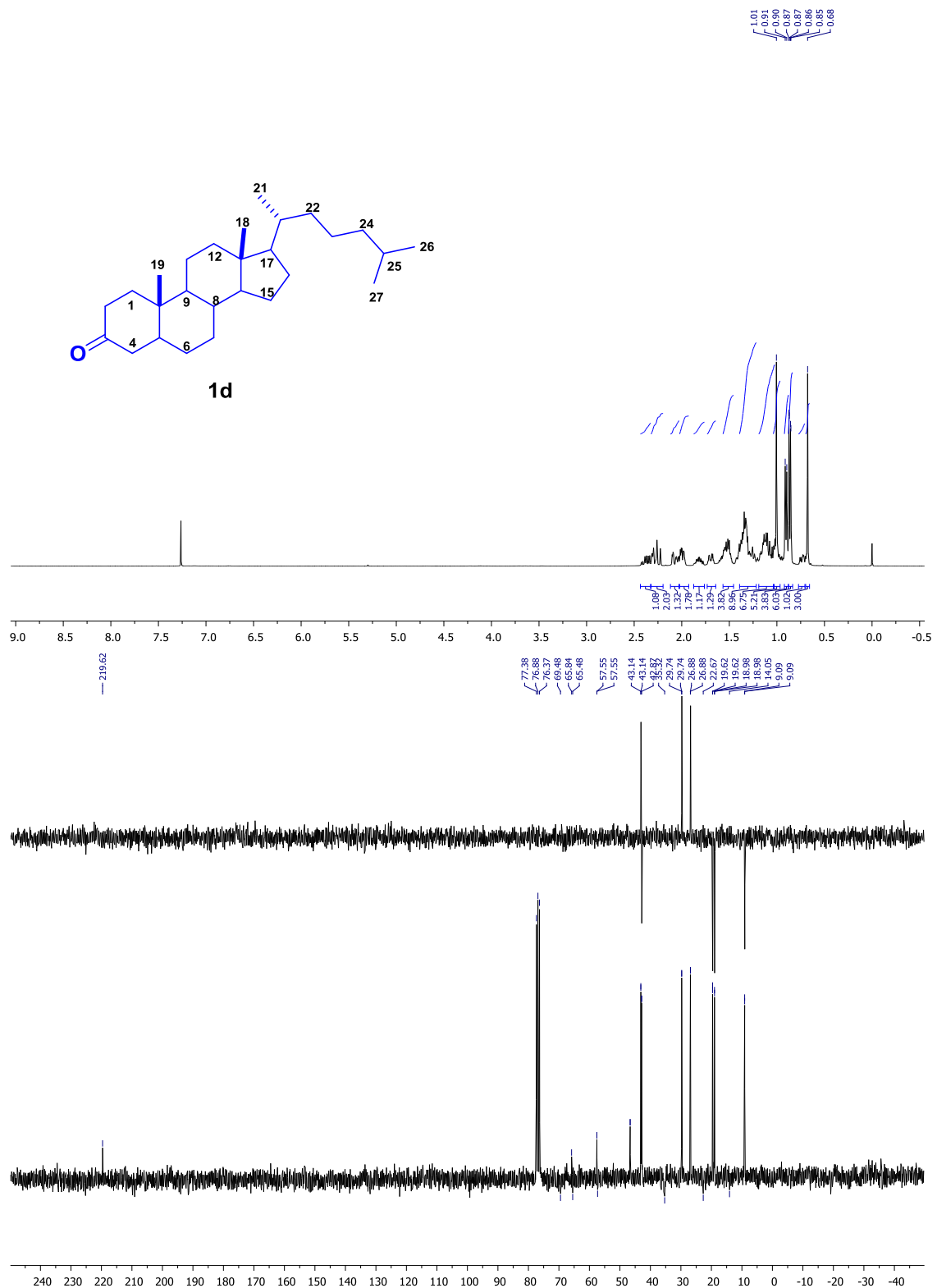
2. Cetal da Cetona de Wieland meischer



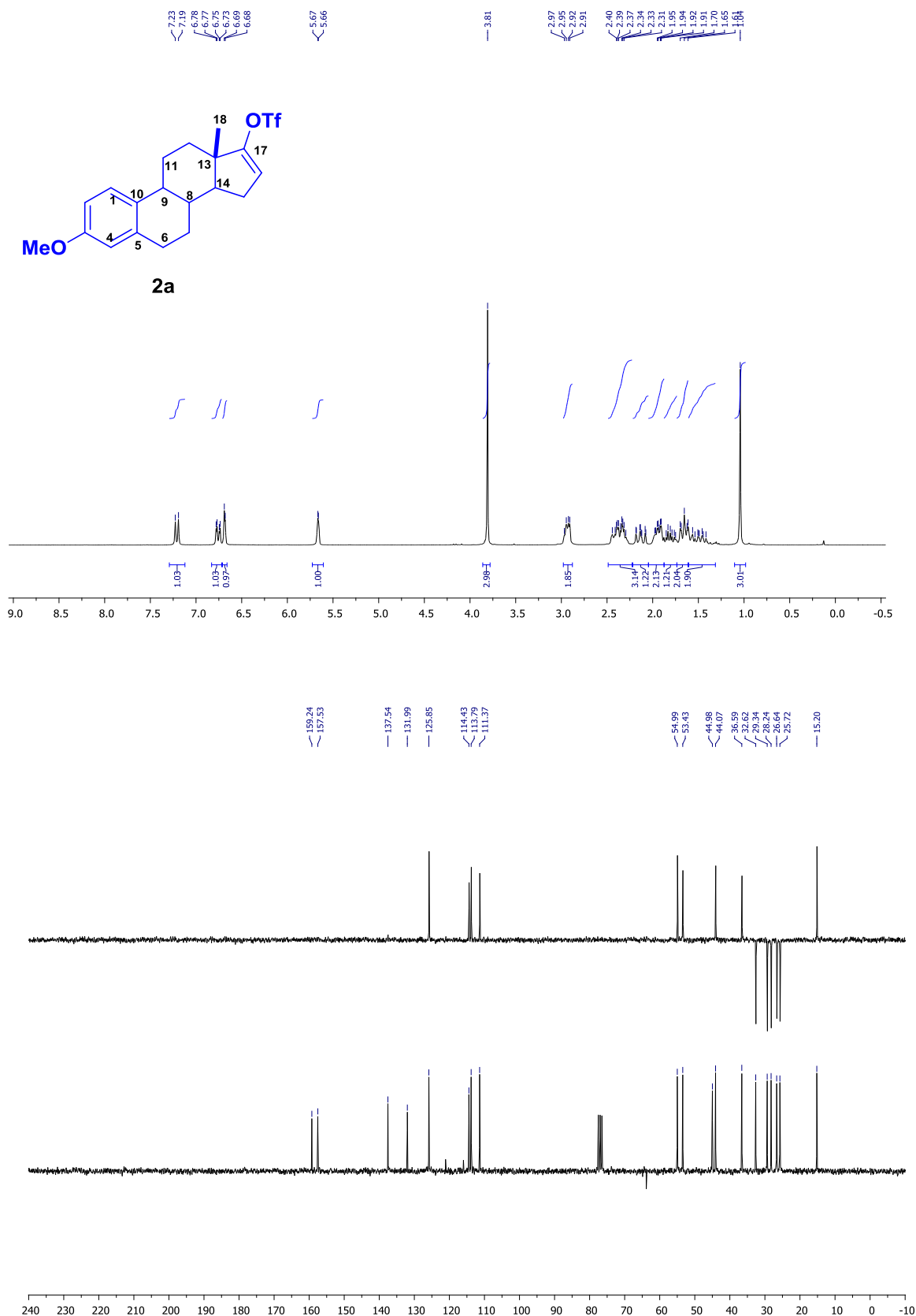
3. Colestanol



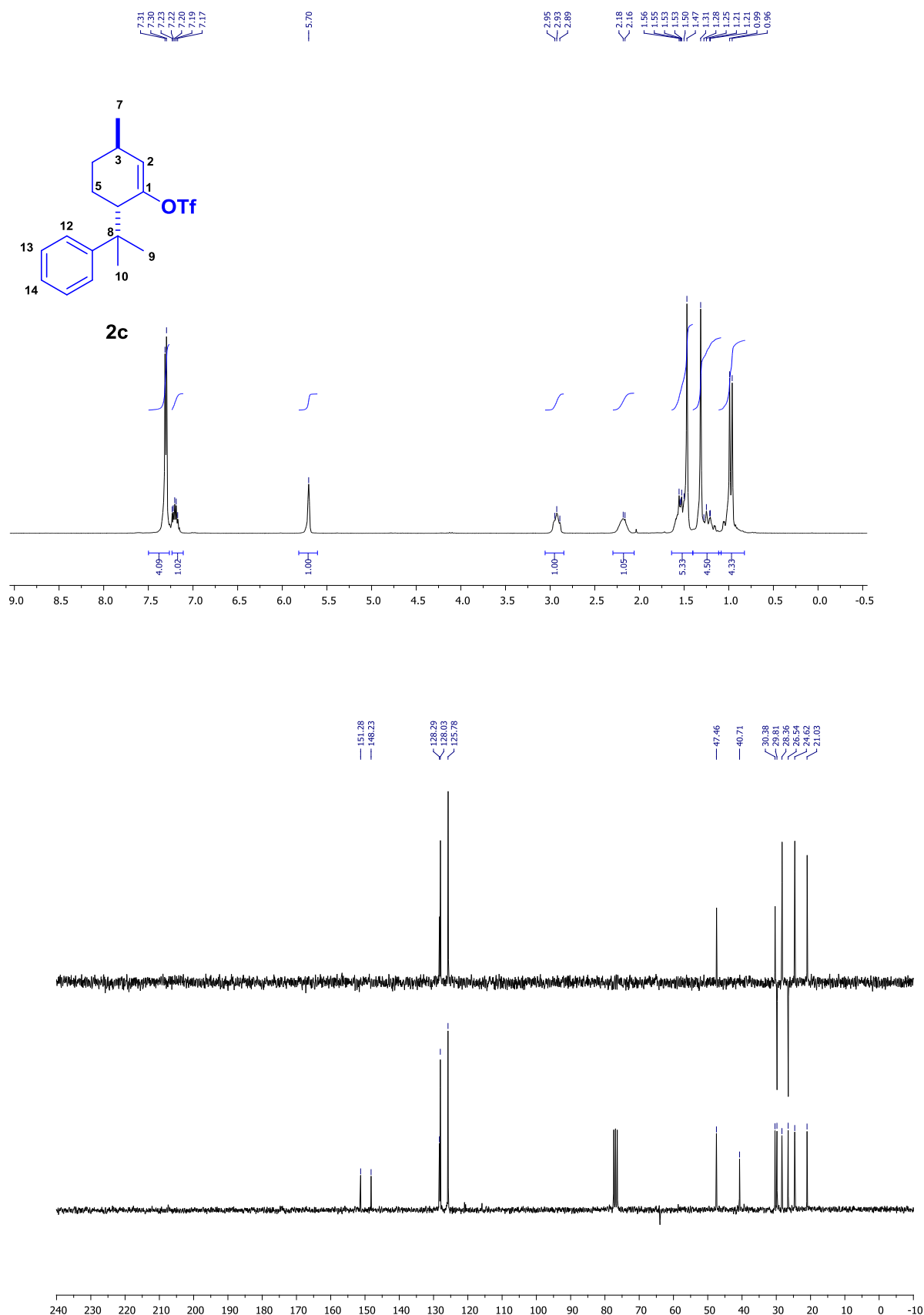
4. Colestanona



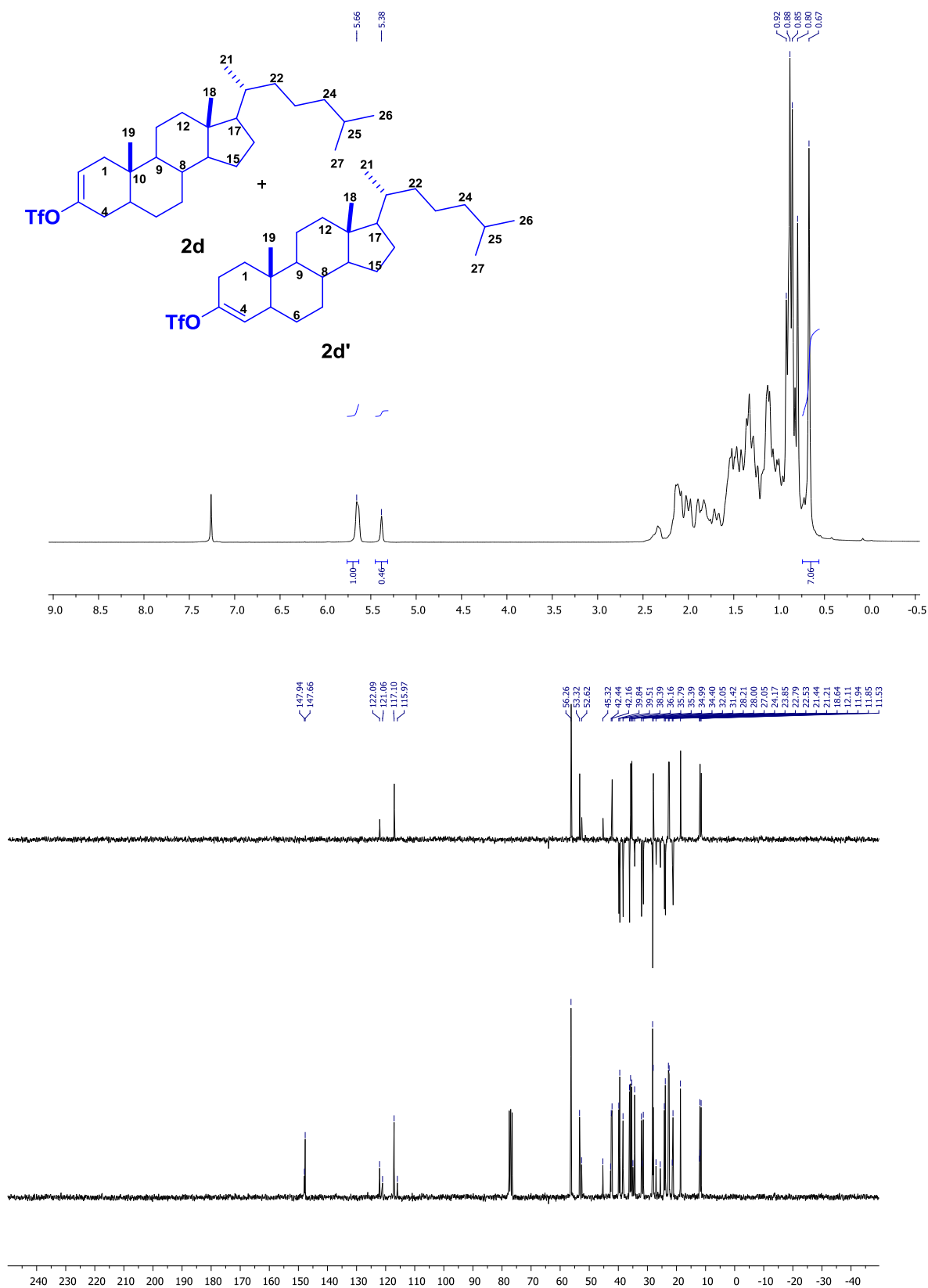
5. Enol-triflato da O-metil-estrona



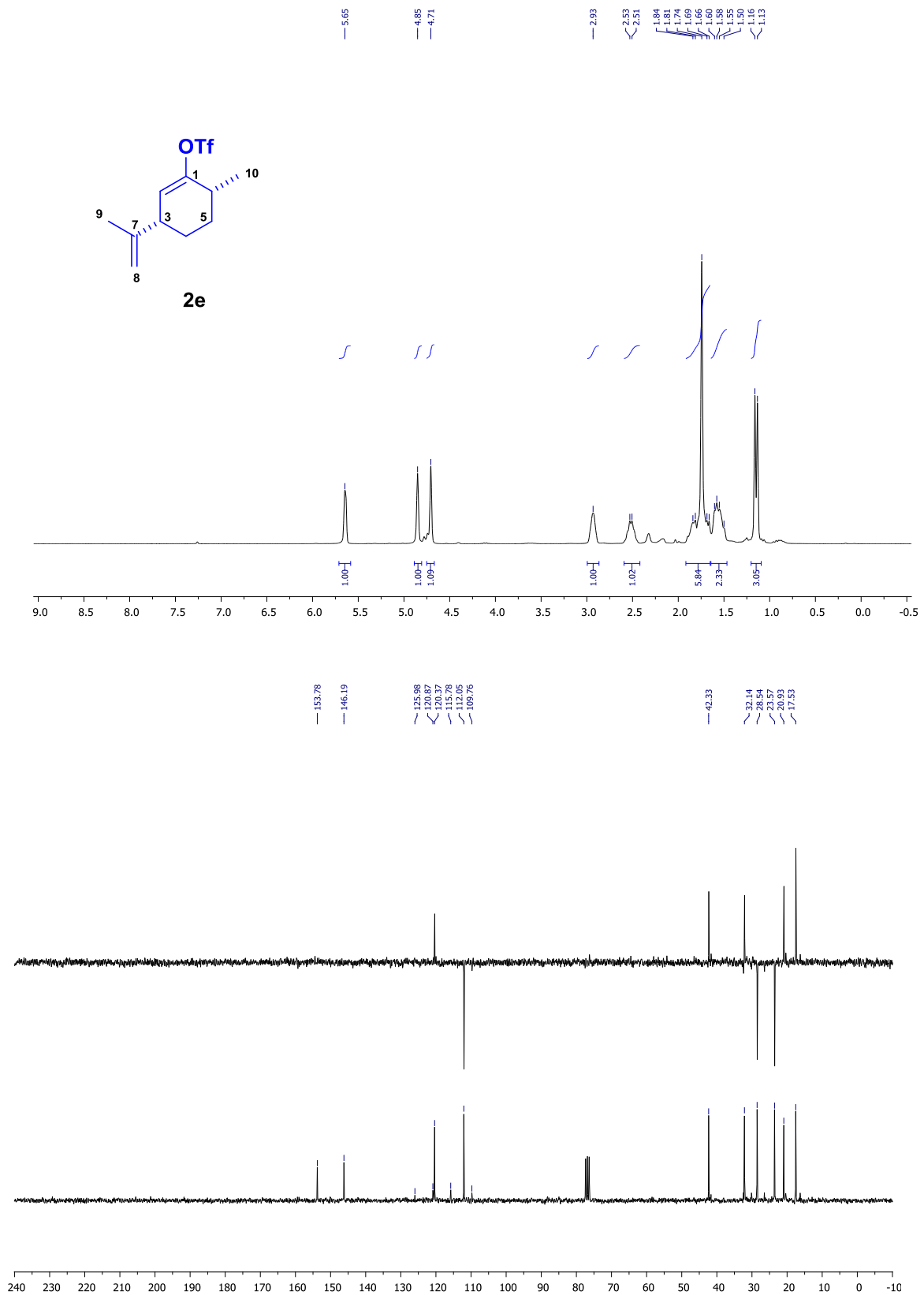
6. Enol-triflato da 8-fenilmentona



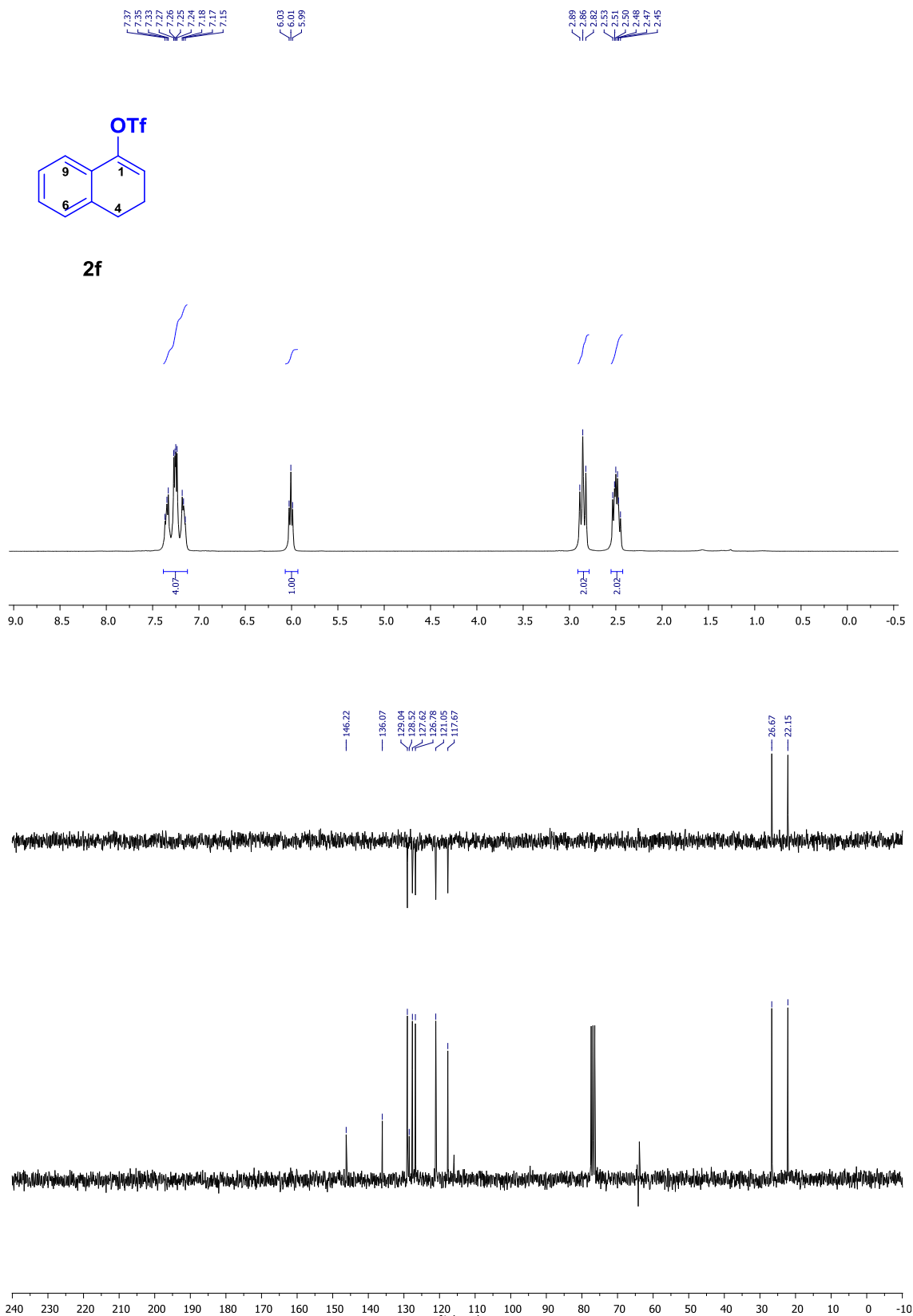
7. Enol-triflato da colestanona



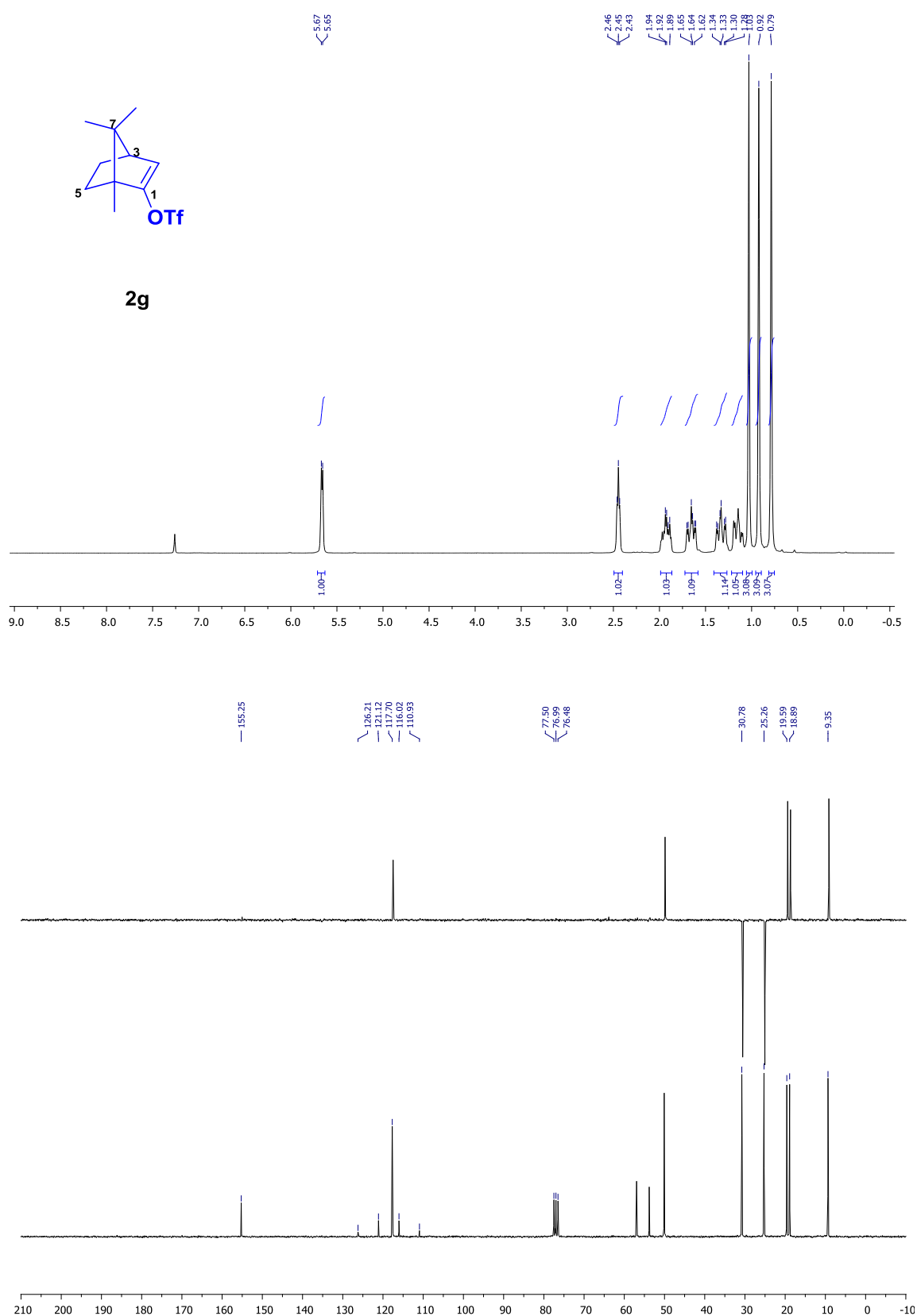
8. Enol-triflato da iso-di-hidrocarvona



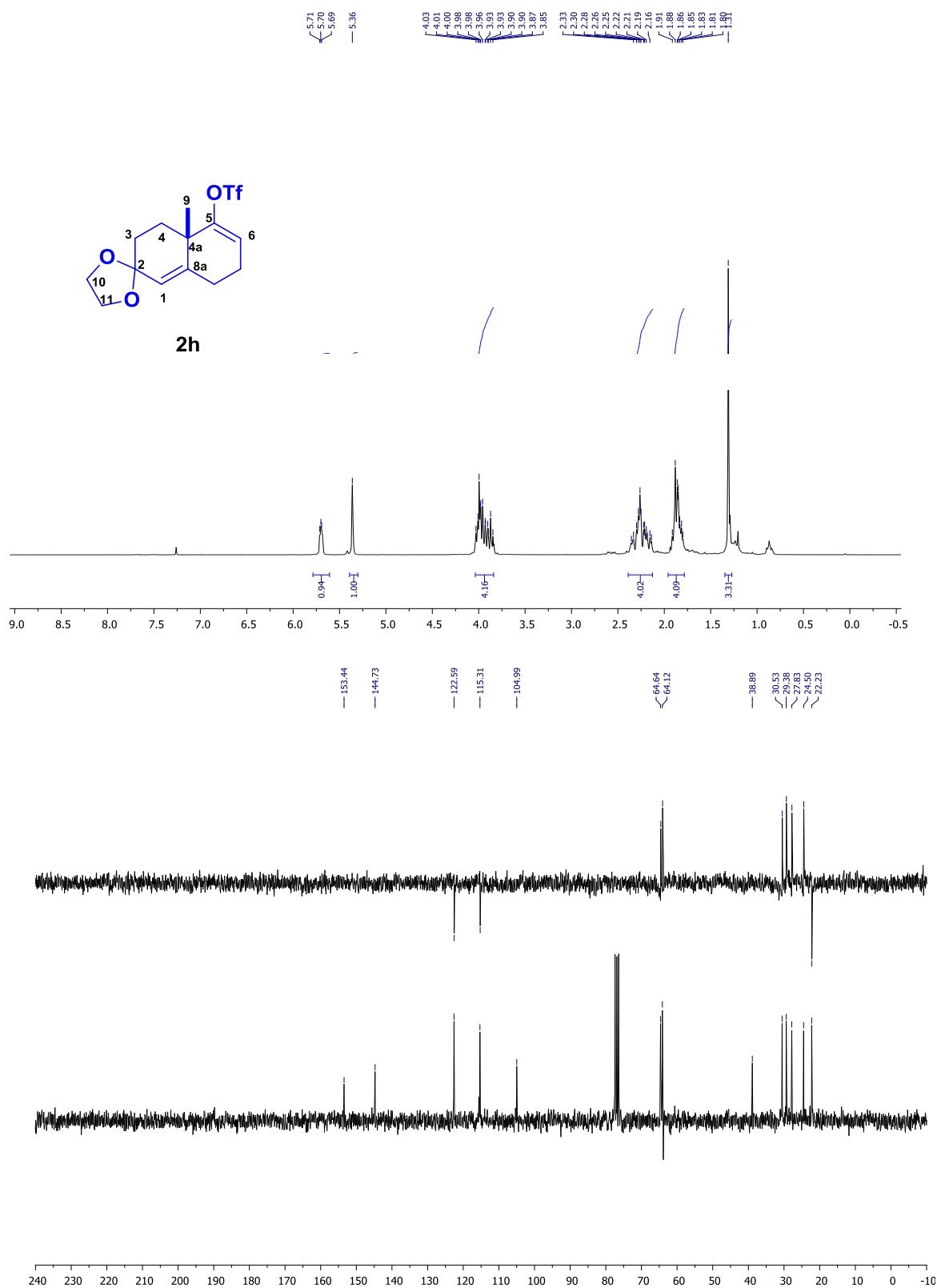
9. Enol-triflato da tetralona



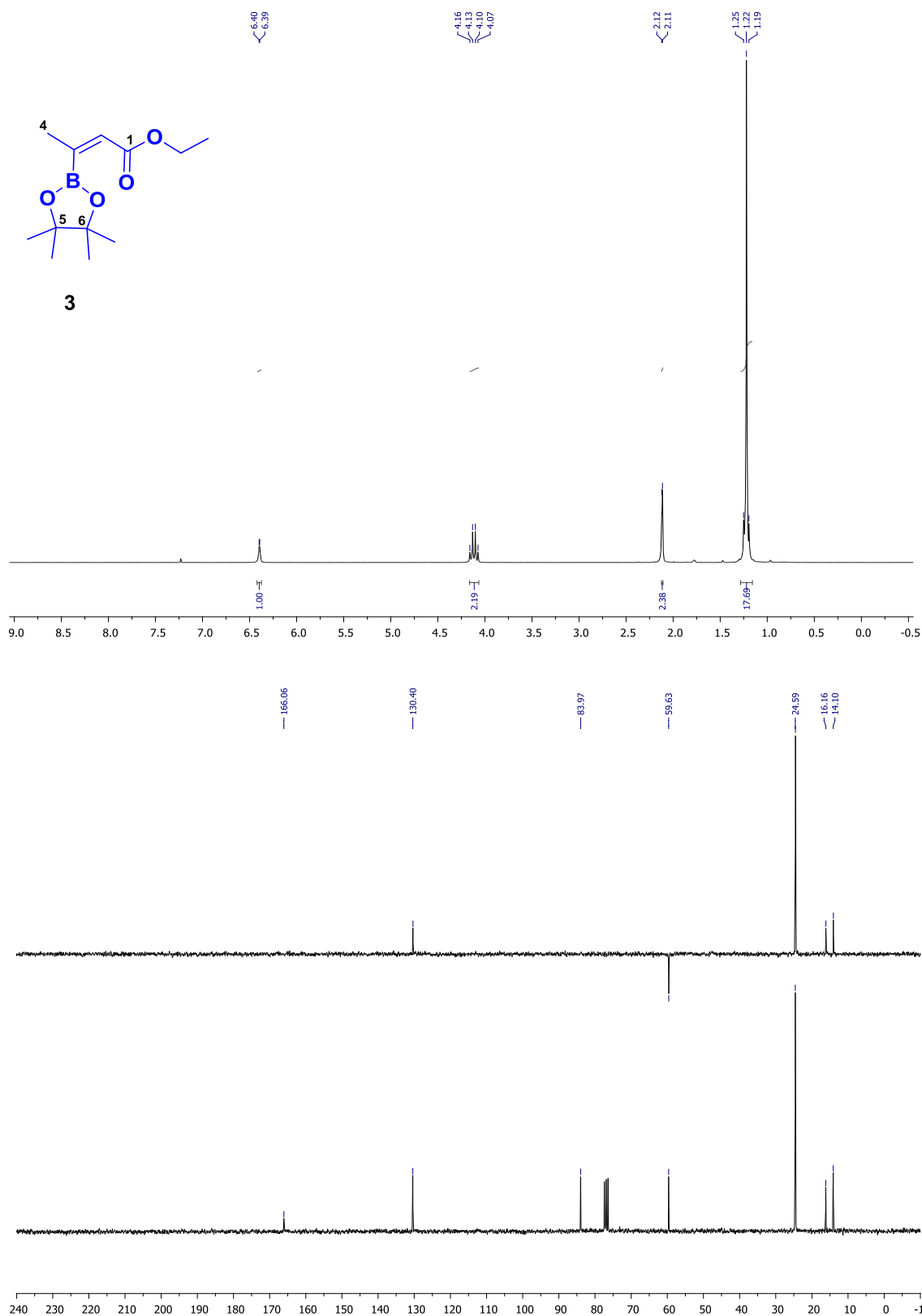
10. Enol-triflato da cânfora



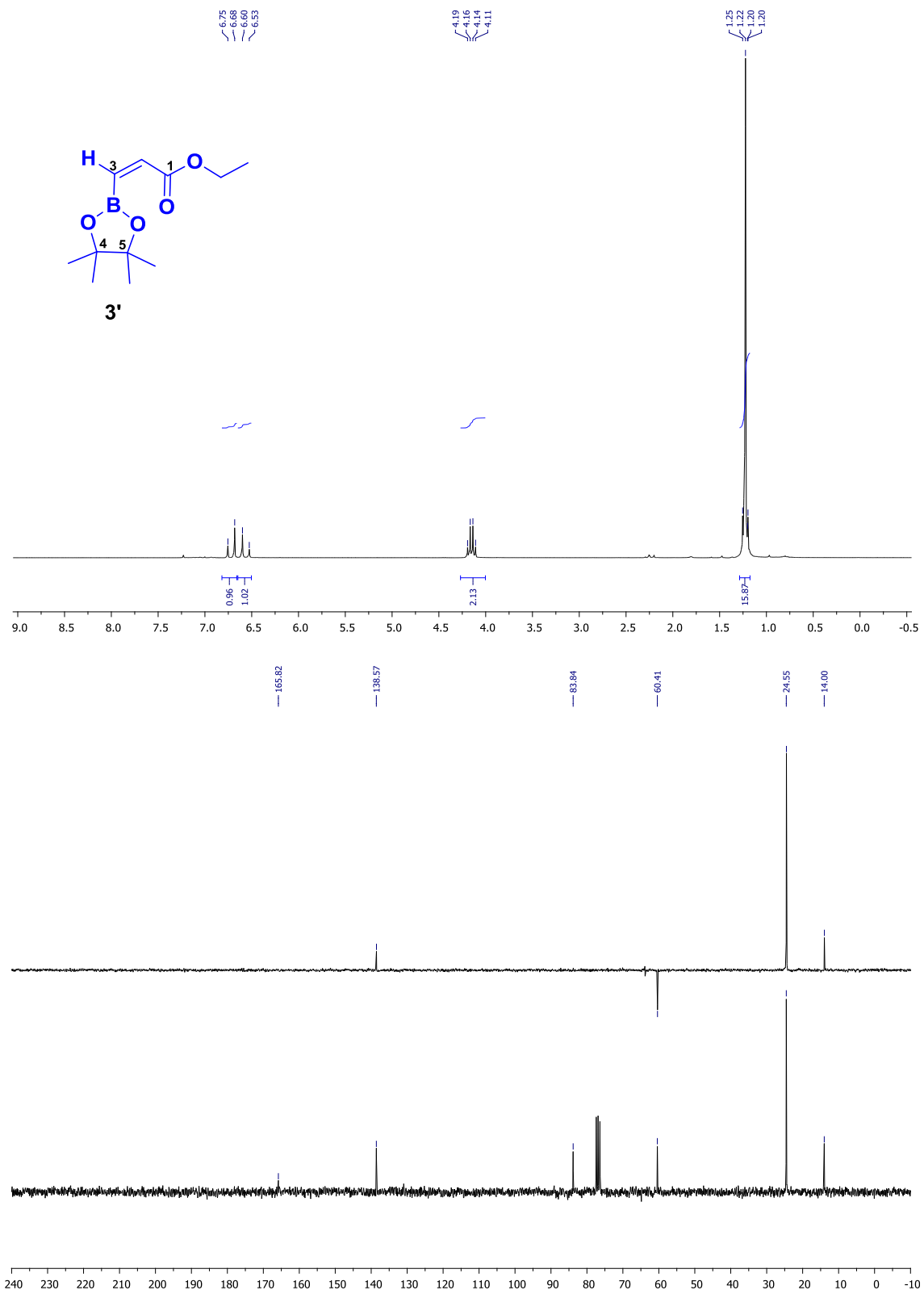
11. Enol-triflato do cetal da cetona de Wieland-Meischer



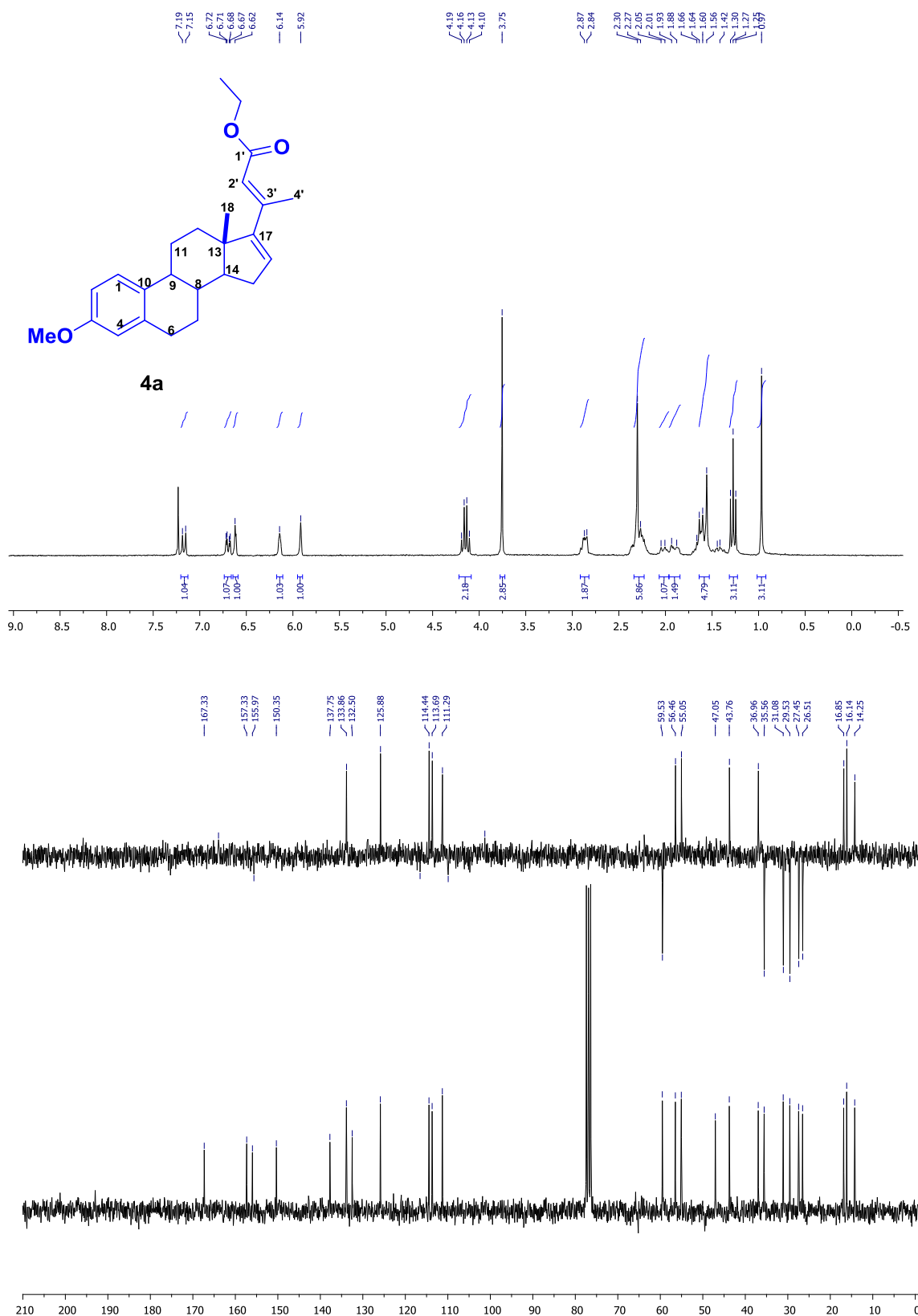
12. Boronato derivado de butinoato de etilo



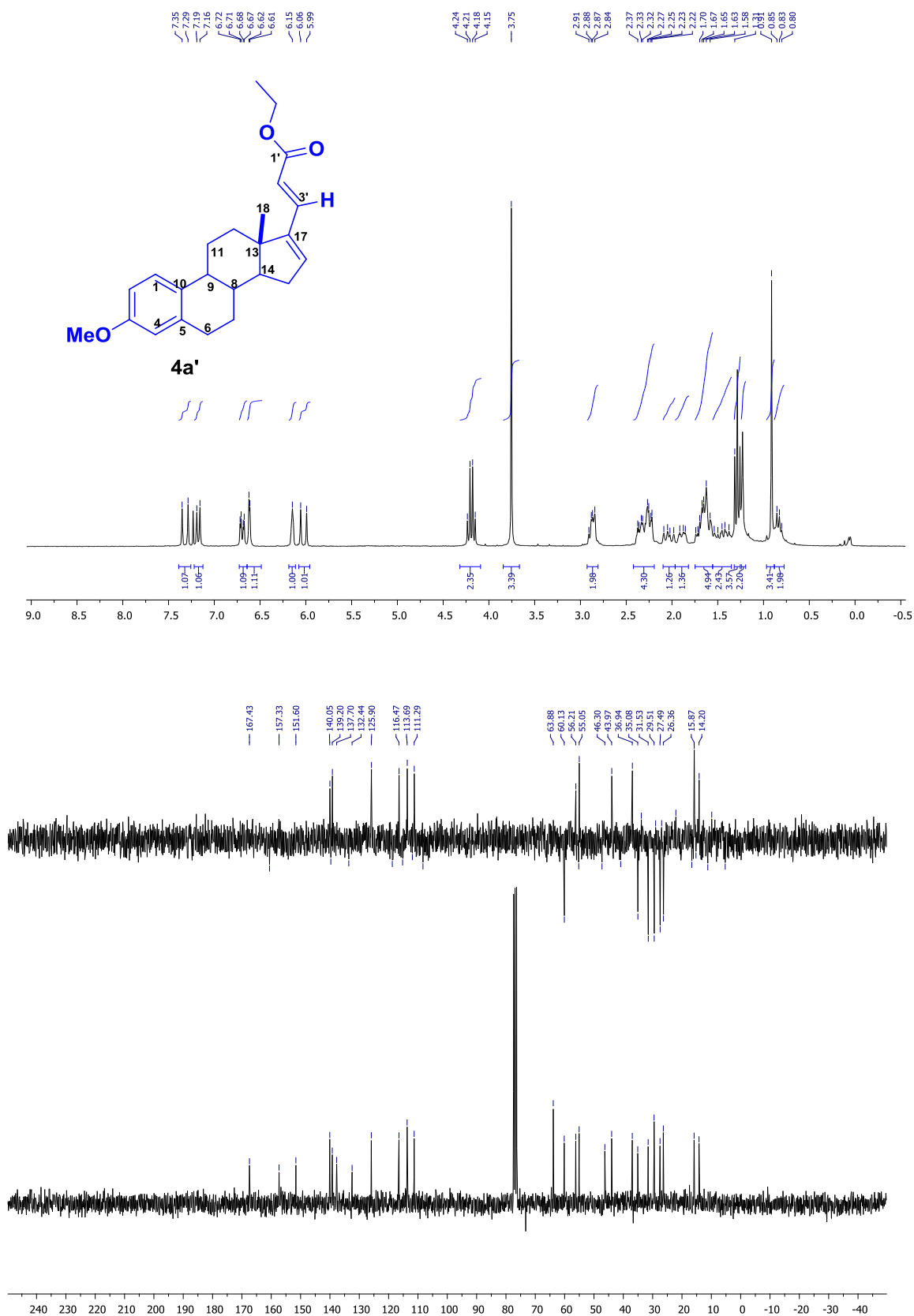
13. Boronato derivado de acrilato de etilo



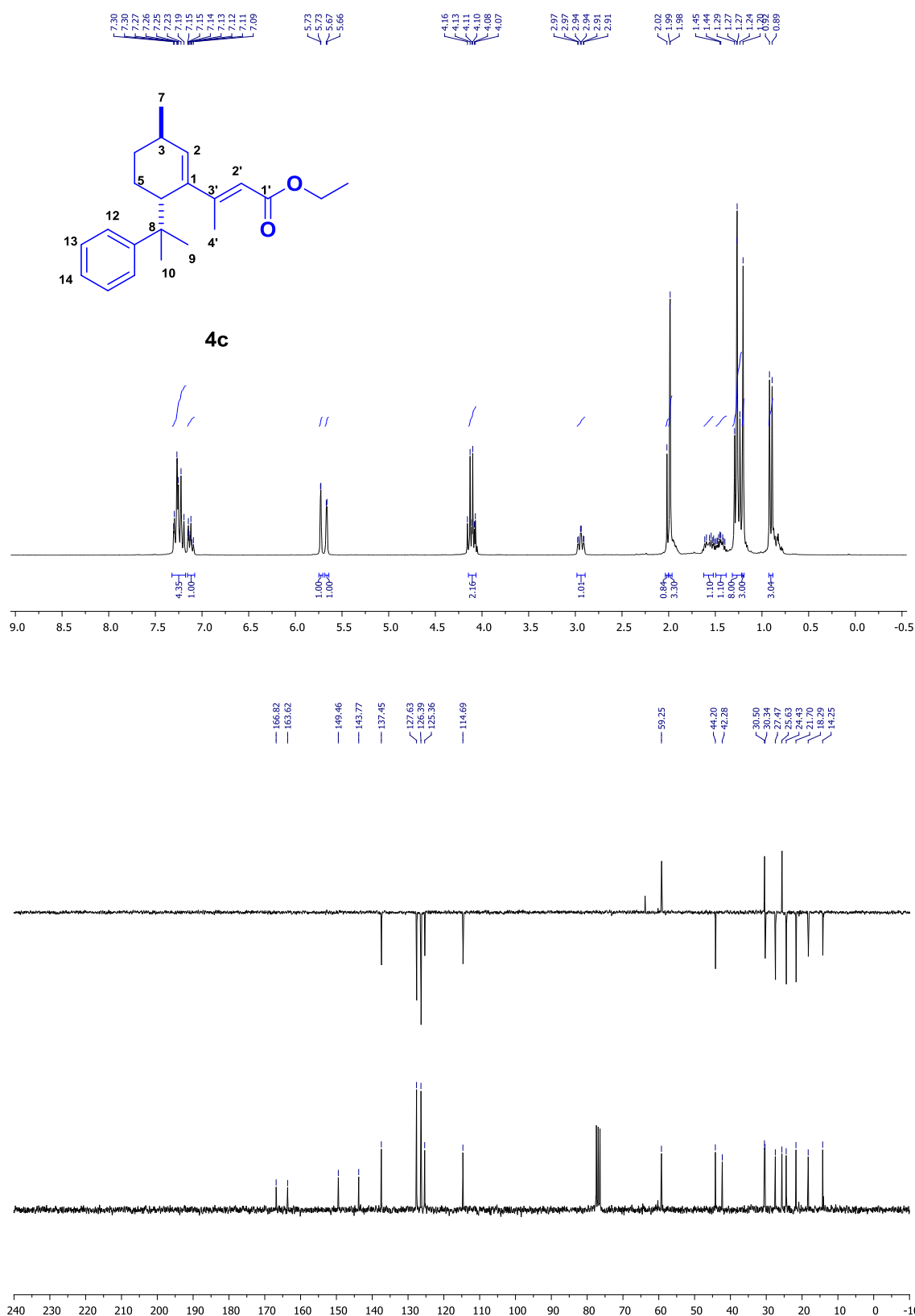
14. Éster derivado da O-metilestrona



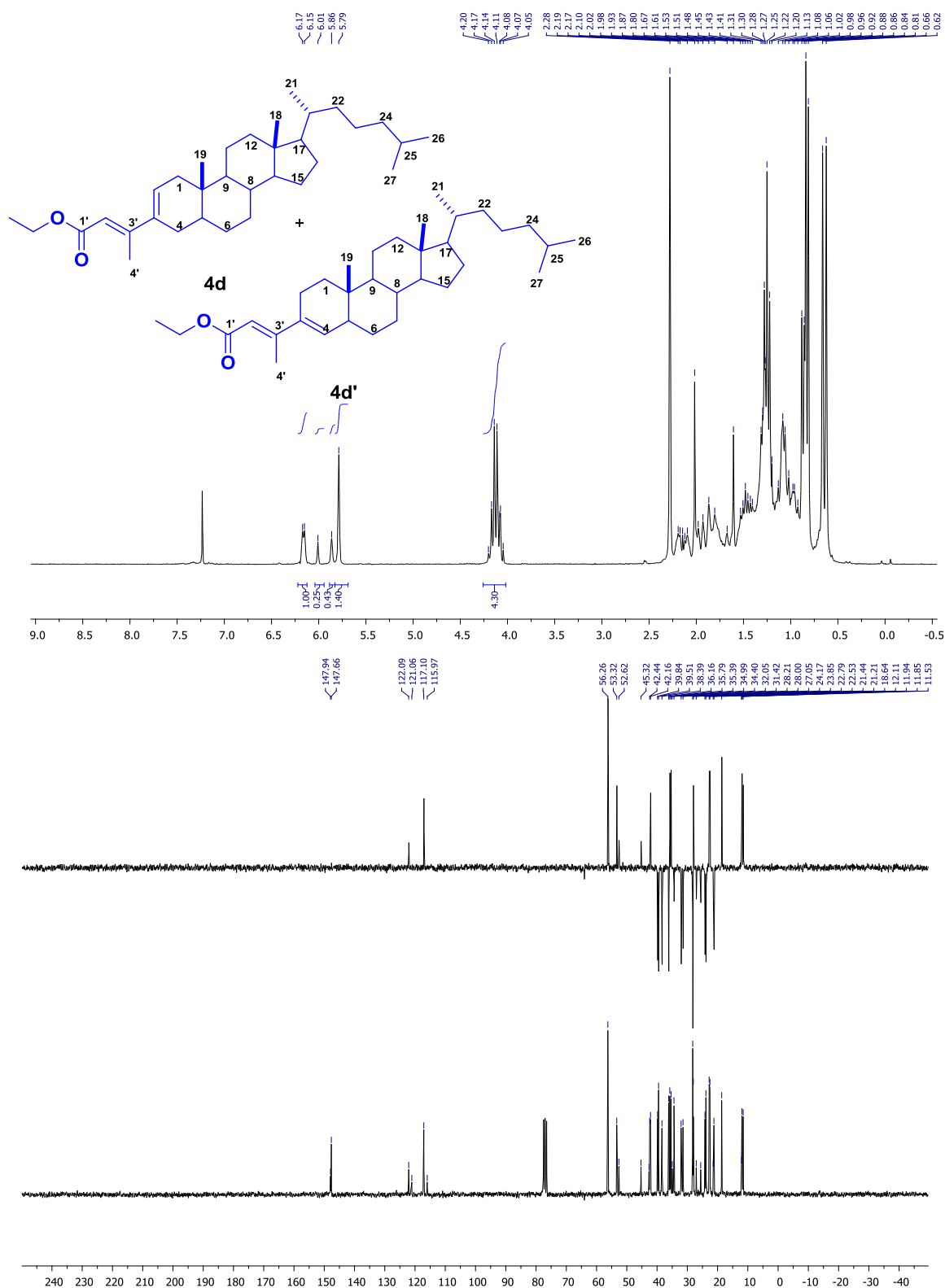
15. Éster derivado da O-metilestrona



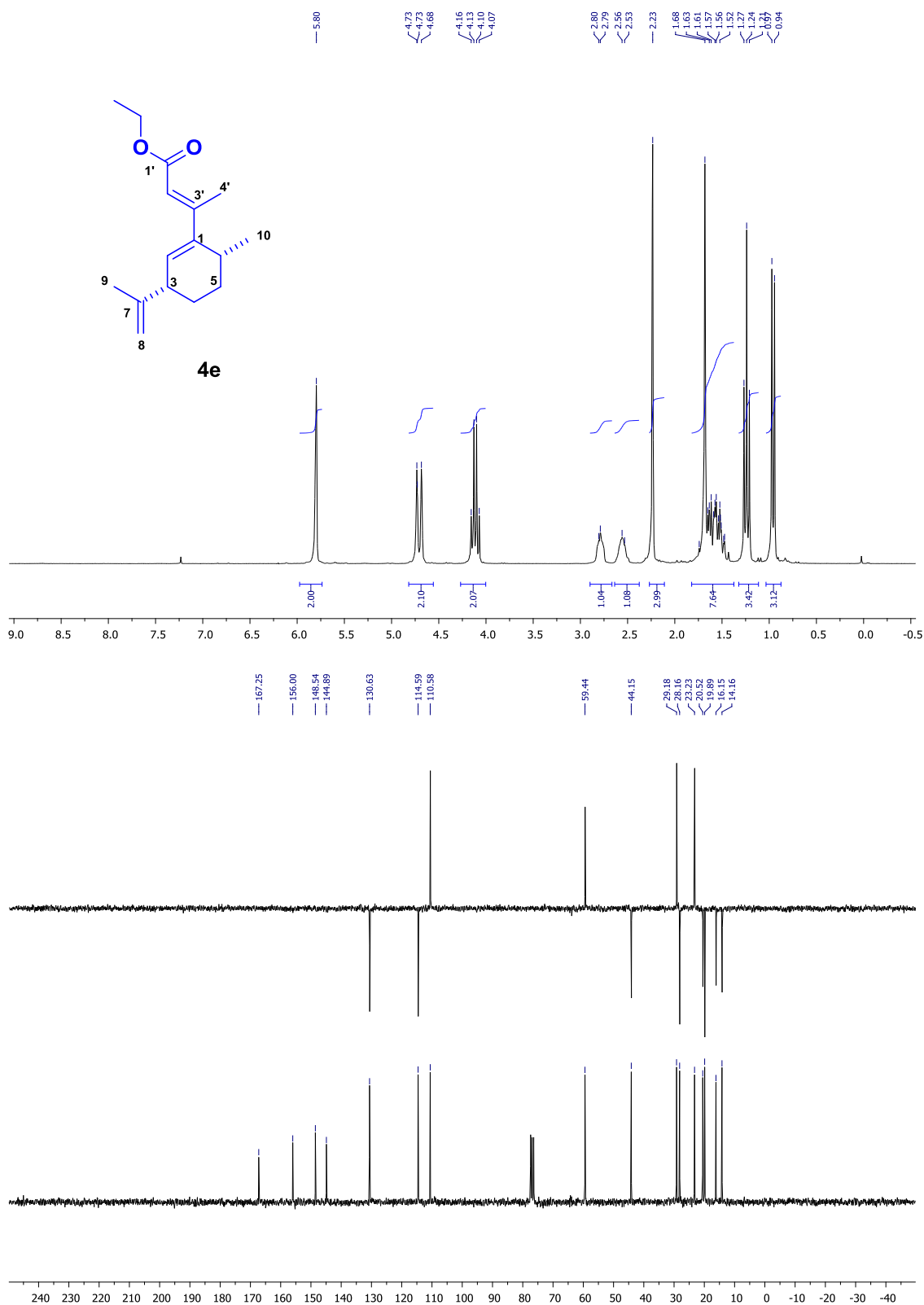
16. Éster derivado da 8-fenilmentona



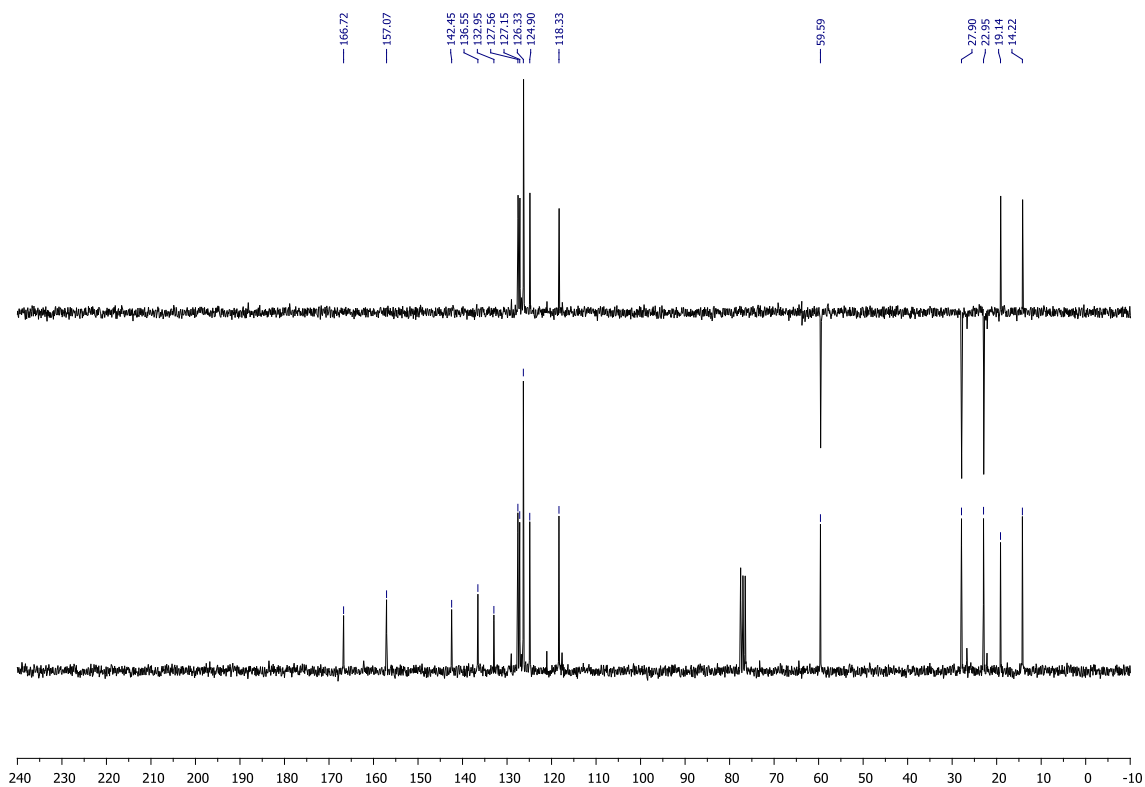
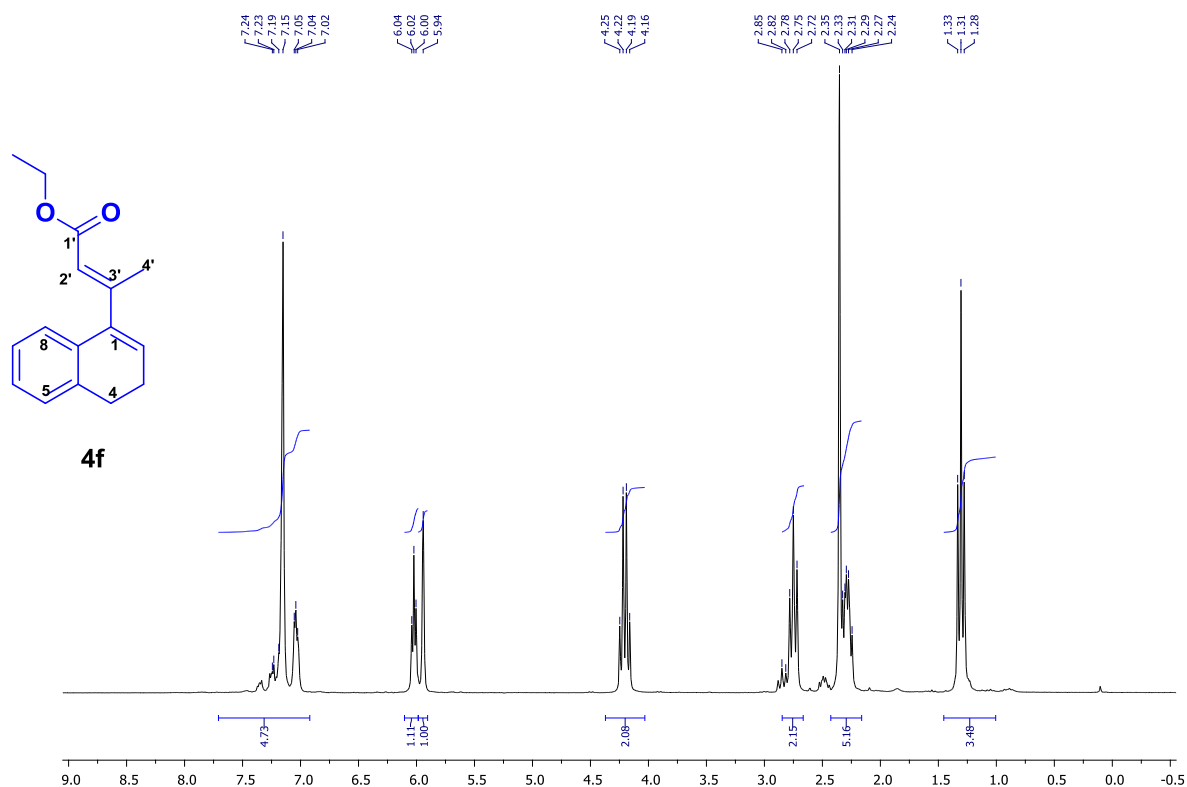
17. Éster derivado da Colestanona



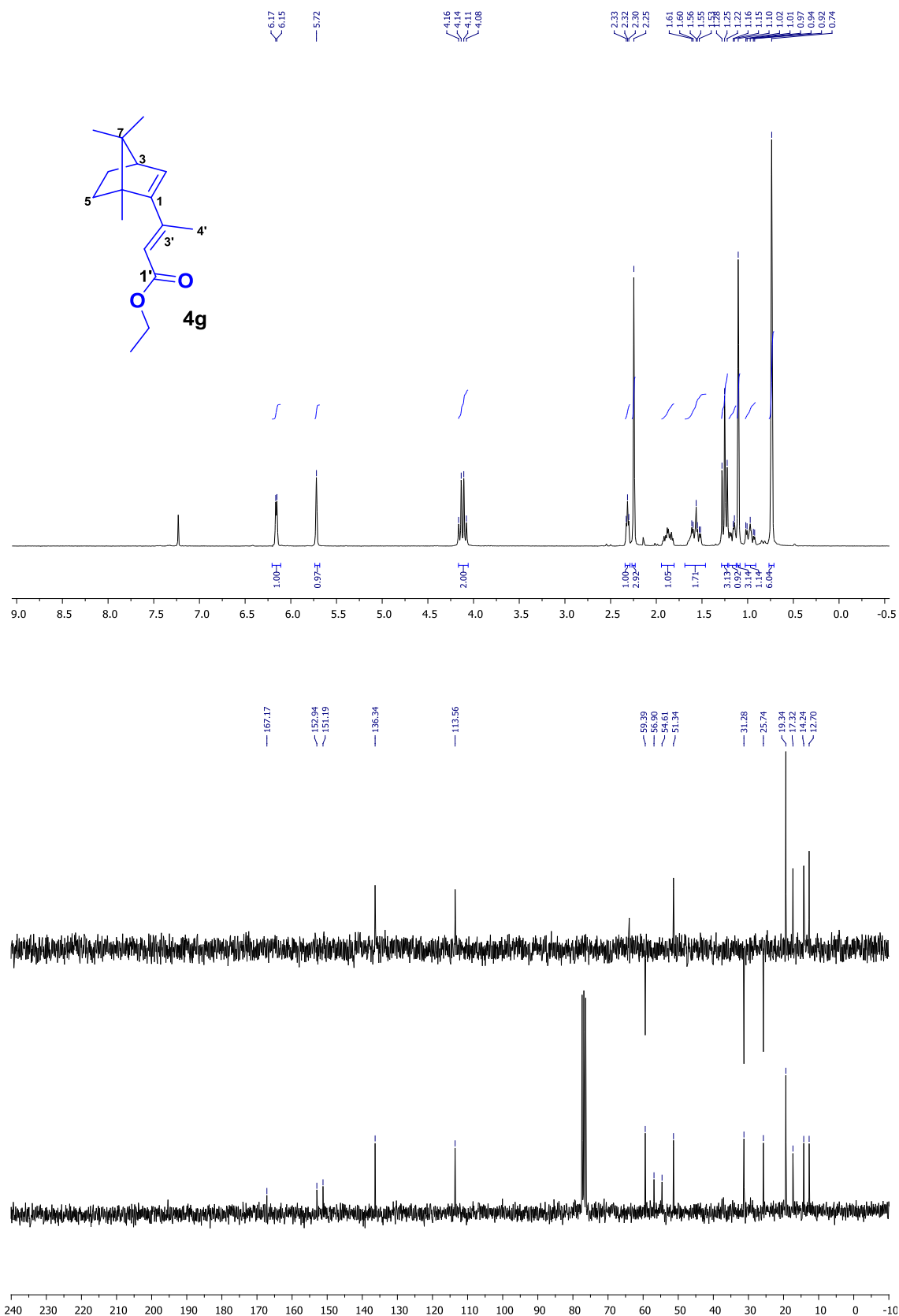
18. Éster derivado da iso-dihidrocarvona



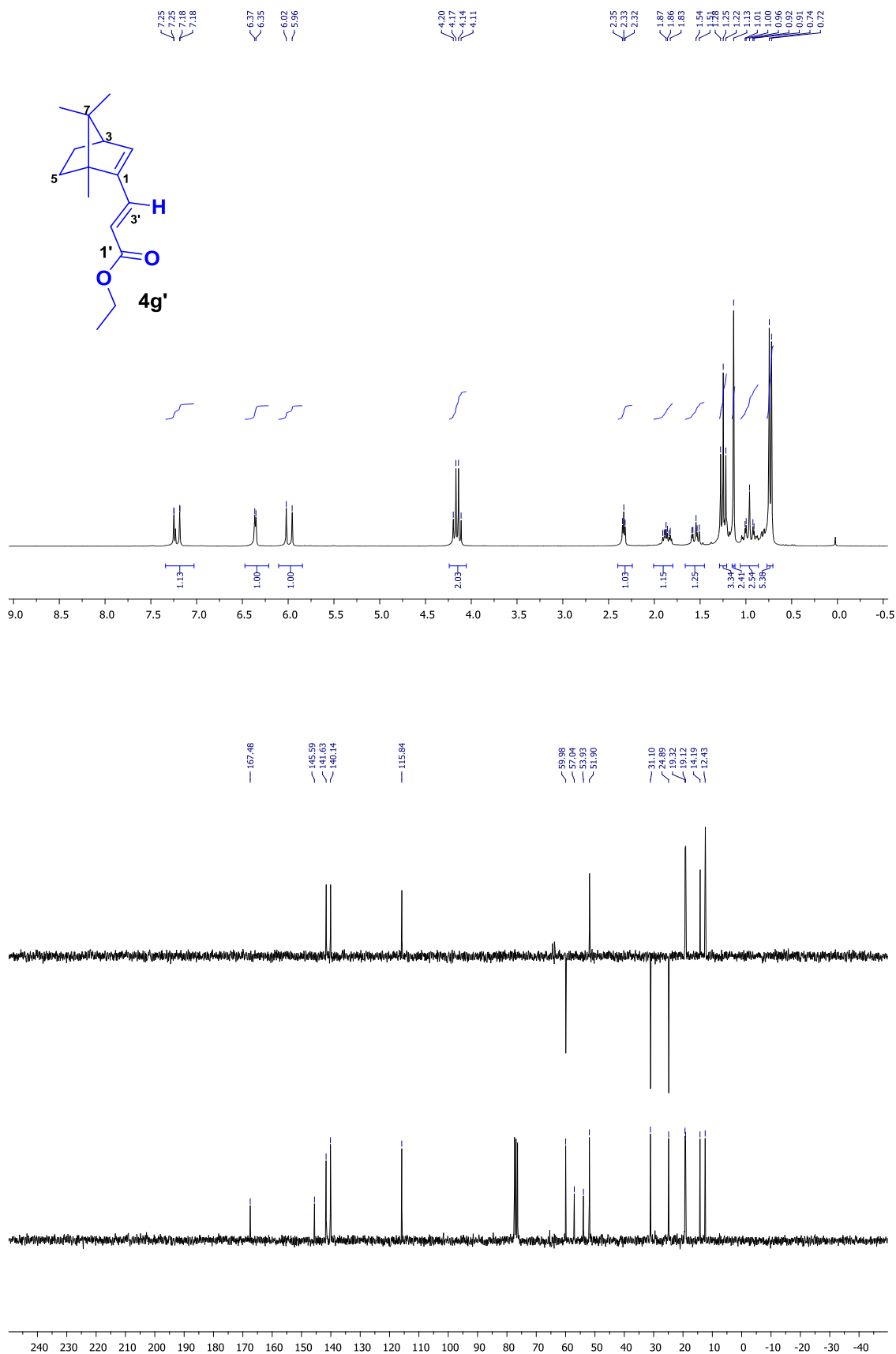
19. Éster derivado da tetralona



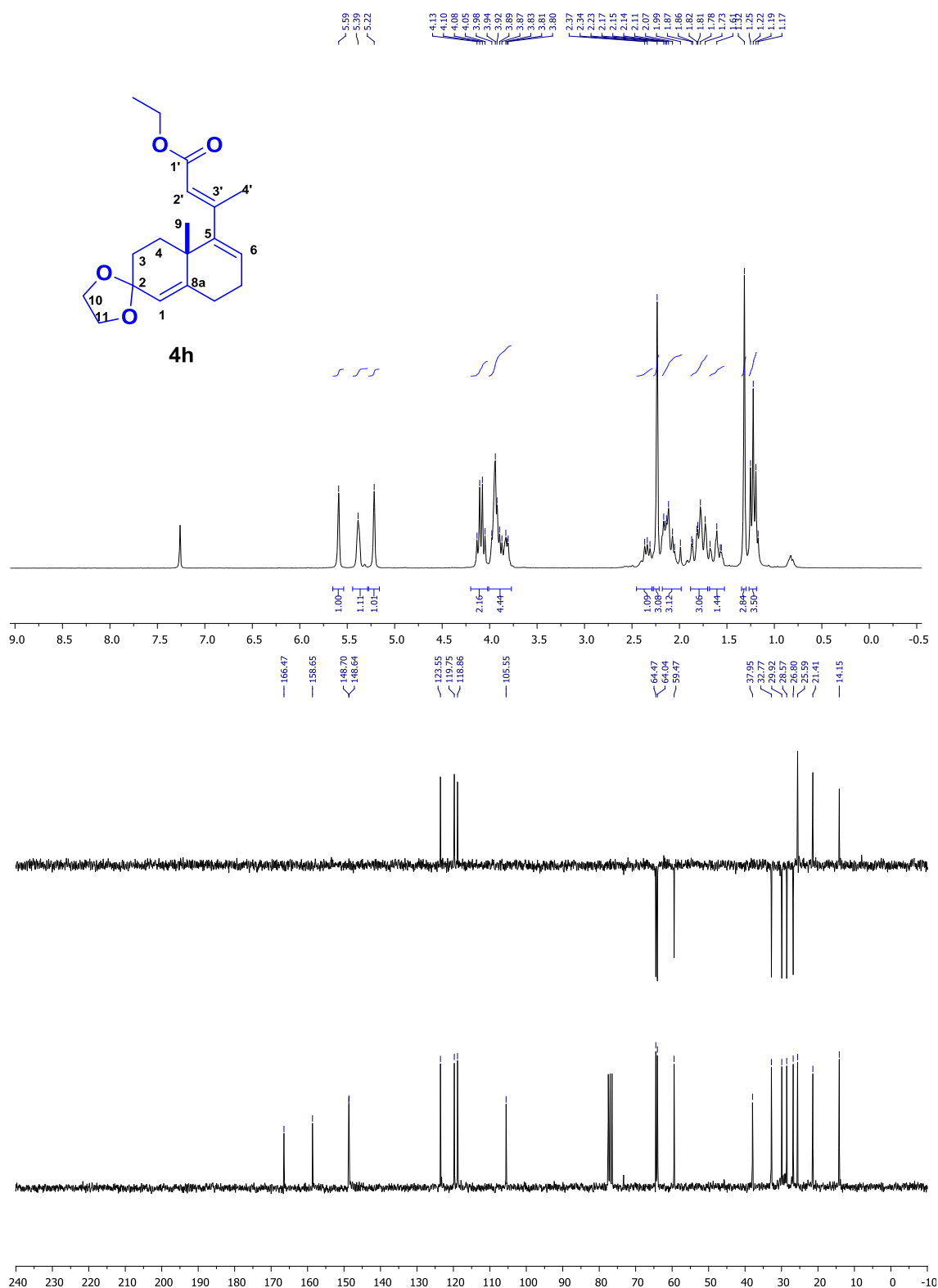
20. Éster derivado da cânfora



21. Éster derivado da cânfora



22. Éster derivado do cetal da cetona de Wieland-Meischer



23. Olefina derivada da O-metil estrona com isomeria Z

