



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental
Programa de Pós-Graduação em Química

Tese de Doutorado

Estudos visando a Síntese Total dos Produtos Naturais
Adociacetileno B e Antidesmona e Aminoação de Aril-
trifluoroboratos catalisada por Cobre

André Augusto Pimentel Liesen Nascimento

Recife-PE Brasil

Junho / 2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental
Programa de Pós-Graduação em Química

Tese de Doutorado

Estudos visando a Síntese Total dos Produtos Naturais Adociacetileno B e Antidesmona e Aminação de Aril- trifluoroboratos catalisada por Cobre

André Augusto Pimentel Liesen Nascimento*

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da UFPE, para submissão à avaliação, como parte dos requisitos necessários para o Doutorado em Química.

Orientadores: Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes da Silva (DQF-UFPE)

Prof. Dr. Ludger A. Wessjohann (Leibniz Institut für
Pflanzenbiochemie – Halle/Saale – Alemanha).

Co-orientadora: Profa. Dra. Roberta Ayres de Oliveira (DQF-UFPE)

*Bolsista CNPq

Recife-PE Brasil

Junho / 2012

Nascimento, André Augusto Pimentel Liesen.

Estudos visando a síntese total dos produtos naturais adociaceticeno B e antidesmona e aminação de ariltrifluoroboratos catalisada por cobre / André Augusto Pimentel Liesen Nascimento. – Recife: O Autor, 2012.

xiii, 168 f.: fig., tab.

Orientador: Paulo Henrique Menezes.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química Fundamental, 2012.

Inclui bibliografia e anexo.

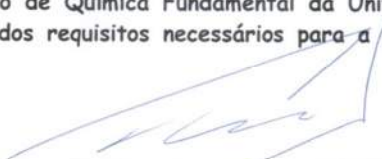
1. Química orgânica. 2. Produtos naturais .
3. Compostos de telúrio. I. Menezes, Paulo H.
(orientador).
II. Título.

547 (22. ed.)

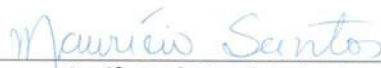
FQ 2012-023

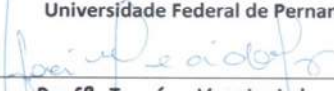
Tese submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

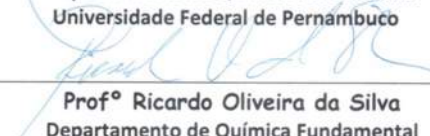
Aprovada:


Profº Paulo Henrique Menezes da Silva (Orientador)
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco


Profº Sílvia do Desterro Cunha
Instituto de Química
Universidade Federal da Bahia


Profº José Maurício dos Santos Filho
Departamento de Engenharia Química
Universidade Federal de Pernambuco


Profª Janaína Versiani dos Anjos
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco


Profº Ricardo Oliveira da Silva
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

**"Estudos visando a síntese total dos produtos naturais
adociacetileno B é antidesmona e Aminação de aril-
trifluoroboratos orgânicos catalisados por Cobre"**

Por

André Augusto Pimentel Liesen Nascimento

Departamento de Química Fundamental
Centro de ciências exatas e da natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE- Brasil
28 de Junho de 2012

„Auch aus Steinen, die einem in den Weg gelegt werden, kann man Schönes bauen.“

Johann Wolfgang von Goethe

“Até mesmo com as pedras que são colocadas em nosso caminho podemos construir coisas belas.”

Johann Wolfgang von Goethe

*Dedico este trabalho às minhas fontes de
inspiração: minha filha Lara e minha eterna
companheira e esposa Karina.*

AGRADECIMENTOS

- Ao Professor Paulo H. Menezes pela orientação e pelos ensinamentos.
- À Professora Roberta Ayres de Oliveira pelo apoio e orientação sobre trifluoroboratos e pelo projeto de Interconversão dos mesmos em aminas.
- Ao Professor Ludger A. Wessjoahnn pelo convite, orientação e espaço cedido no Leibniz Institut für Pflanzenbiochemie (IPB) para realização do doutorado sanduíche.
- Aos amigos do LOA: Jok e Tranquilino, que muito me ajudaram durante o trabalho com ariltrifluoroboratos, Marcelo, estudante o qual fui co-orientador em sua graduação e que me ajudou muito no projeto do Adociacetileno B, Juliano, Julix, Walter, Túlio, Esther, Dayvson, Natércia, Wilsson, Wagner, Fernanda, Caio, Ítalo e Francisco pela boa convivência.
- Aos amigos do IPB: Ricardo Ninja, Cecília, Martin, Ana, Tula, Mider, Alrich, Anne, Devender, Hannes, Dimi, e Daniel pela troca de conhecimentos, pela companhia na máquina de café e no dia-a-dia do IPB. .
- Aos técnicos e Professores do IPB, Prof. Westermann, Frau Stein, por me ajudar na parte burocrática, às técnicas Angela e Kati, que sempre foram solícitas em tudo, à Martina, pelos ensinamentos para operar o ESI-MS, Frau Hann e Frau Porzel, pelos ensinamentos para operar o RMN e Herr Schimdt pelas análises de LC-MS.

- Aos técnicos da Central Analítica do DQF, um agradecimento especial, pela grande disposição de todos: Abene, Eliete, Seu Lúcio para realizar minhas análises.
- Ao Prof. Ricardo Oliveira, pelos esclarecimentos sobre espectros de RMN ^{11}B .
- Ao Maurílio e à Patrícia pela grande agilidade nos problemas burocráticos.
- Aos meus pais que sempre me incentivaram estudar com dedicação.
- Aos meus irmãos Adriano, Leonardo e Maurício pelo apoio.
- À minha eterna companheira e esposa Karina, pelo amor, companheirismo e principalmente compreensão nos momentos em que tive que trabalhar bastante e por me dar a maior alegria de minha vida a nossa „kleine Prinzessin“ Lara.

SUMÁRIO

Resumo.....	Xi
Abstract.....	Xii
Kurzreferat.....	xiii
Capítulo 1: Estudos visando a Síntese Total do (+)-(S,S)-Adociacetileno B – Uma aplicação da Química de Compostos Organotelúrio.....	01
1.1. Aplicação de Compostos de Telúrio na Síntese de Produtos Naturais.....	02
1.1.2. Hidroteluração de Alquinos Terminais.....	03
1.1.3. Transmetalração de Teluretos Vinílicos.....	06
1.1.4. Produtos Naturais obtidos via emprego de Compostos de Telúrio como Intermediários-chave.....	09
1.2. Produtos Naturais Acetilênicos.....	15
1.2.1. (+)-S,S-Adociacetileno B.....	19
1.3. Objetivos.....	26
1.4. Resultados e Discussão.....	26
1.5. Conclusões e Perspectivas.....	45
Capítulo 2: Estudos visando a Síntese Total da Antidesmona – Um novo tipo de alcalóide com atividade antichagásica.....	46
2.1. Introdução.....	47
2.2. Objetivos.....	50
2.3. Resultados e Discussão.....	50
2.4. Conclusões e Perspectivas.....	68
Capítulo 3: Aminação de Ariltrifluoroboratos catalisada por Cobre – Uma nova Metodologia de Obtenção de Arilaminas.....	69

3.1 Introdução.....	70
3.1.1. Métodos de Obtenção de Trifluoroboratos Orgânicos.....	74
3.1.2. Síntese de Aminas a partir de Organotrifluoroboratos.....	76
3.2. Objetivos.....	79
3.1.3 Resultados e Discussão.....	79
3.1.4 Conclusões e Perspectivas.....	85
Procedimentos Experimentais.....	86
Anexos I: Espectros.....	116
Anexo II: Artigo.....	164

LISTA DE SIMBOLOGIAS E ABREVIACÕES

- δ - Deslocamento químico
J - Constante de acoplamento
s - simpleto
d - duplete
dd - duplo duplete
td – triplo duplete
t - tripleto
dt - duplo tripleto
q - quarteto
qd – quarteto de dubletos
m - multiplete
n-BuLi - *n*-Butilítio
t-BuOK - *terc*-butóxido de potássio
CCA - Clorocromato de amônio
DCE - Dicloroetano
DHP - 3,4-diidro- 2*H*-pirano
DIPEA - Diisopropiletilamina
DMF - Dimetilformamida
DMSO - Dimetil-sulfóxido
ESI-MS - Espectrometria de massa com ionização por spray de elétrons
HMDS - Hexametilsilazana
HMPA - Hexametilfosforamida
HRMS – Espectrometria de massa de alta resolução
KAPA - 3-aminopropilamideto de potássio
MOM-Cl - Cloreto de metoximetila
NBS - *N*-bromo-succinimida
PCC - Clorocromato de piridina
PTSA - Ácido *p*-tolueno-sulfônico
RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹²⁵Te - Ressonância Magnética Nuclear de Telúrio

t.a. - temperatura ambiente

TBAF- Fluoreto de tetra *n*-butilamônio

TBDMS-Cl (TBS-Cl) - Cloreto *t*-butil-dimetilsilano

TFAA - Anidrido trifluoroacético

TIPS - Triisopropilsilano

TIPS-Cl – Cloreto de triisopropilsilano

TMEDA - Tetrametiletilenodiamina

TMS - tetrametilsilano

TMS-Cl - Cloreto de trimetilsilano

RESUMO

A primeira abordagem deste trabalho descreve os estudos realizados visando à síntese enantiosseletiva do (+)-adociacetileno B, um composto acetilênico isolado de uma esponja marinha, com pronunciadas atividades antimicrobiana e anti-*HIV*. A partir da análise retrossintética a molécula-alvo foi dividida em três fragmentos principais, sendo dois destes sintetizados e conectados para levar a um intermediário bastante avançado na síntese em um rendimento global de 40%.

A segunda abordagem deste trabalho descreve os estudos realizados visando à primeira síntese total da antidesmona, um novo tipo de alcalóide tetraidroquinolínico, com elevada atividade antichagásica. Um dos dois intermediários-chave para a síntese da antidesmona foi alcançado em um rendimento global de 86%. Contudo a sequência sintética proposta mostrou-se ineficaz para a obtenção do segundo intermediário. Uma nova rota sintética foi iniciada e mostrou-se bastante promissora.

A última abordagem deste trabalho refere-se a uma metodologia “verde” para a obtenção de aminas aromáticas, importantes blocos de construção em diversos processos sintéticos. Para isso foram utilizados ariltrifluoroboratos de potássio. As aminas desejadas foram obtidas sob condições brandas em bons rendimentos utilizando-se água como solvente reacional.

Palavras-chave: Adociacetileno B – Compostos de Telúrio – Antidesmona – Organotrifluoroboratos

ABSTRACT

The first part of this thesis describes the efforts toward the enantioselective synthesis of (+)-adociacetylene B, an acetylenic compound isolated from marine sponges which showed high antimicrobial and anti-HIV activities. From the retrosynthetic analysis the target molecule was divided in three main fragments, being two of them synthesized and connected to give an advanced intermediate of the synthesis in 40% overall yield.

The second part describes the studies toward the first synthesis of antidesmone, a tetrahydroquinolynic alkaloid with high antichagasic activity. One of the two main intermediates for the synthesis was prepared in 86% overall yield. However, the sequence used did not yield the second intermediate. A new approach was then started and shows to be very promising.

The last part of this thesis describes a “green” method for the synthesis of aromatic amines, important building blocks in several synthetic strategies. To do that, potassium aryltrifluoroborates were successfully used. The desired aromatic amines were obtained in good yields under mild conditions using water as solvent.

Keywords: Adociacetylene B; Tellurium compounds; Antidesmone; Organotrifluoroborates

KURZREFERAT

Der erste Teil dieser Arbeit beschreibt die Bemühungen zur enantioselektiven Synthese von (+)-Adociacetylene B, eine Acetylenverbindung, die aus marinen Schwämmen isoliert wurde und dass hohe antimikrobielle- und anti-HIV-Aktivitäten zeigt. Aus der Retrosynthese wurde das Zielmolekül in drei Hauptfragmente aufgeteilt, wobei zwei von ihnen synthetisiert und miteinander verbunden wurden, um ein fortgeschrittenes Zwischenprodukt der Synthese in einer Gesamtausbeute von 40% zu ergeben.

Der zweite Teil beschreibt die Studien in Richtung der ersten Synthese von Antidesmon, ein neuartiges pflanzliches Alkaloid mit hoher Aktivität gegen Chagas-Krankheit. Ein der zwei wichtigsten Zwischenprodukte zur Antidesmonsynthese wurde in einer Gesamtausbeute von 86% hergestellt. Allerdings hatte die Sequenz zum zweiten Zwischenprodukt keinen Erfolg. Deswegen wurde ein neuer Ansatz angefangen, die sich als sehr vielversprechend zeigt.

Der letzte Teil dieser Doktorarbeit beschreibt ein "grünes" Verfahren zur Synthese von aromatischen Aminen, wichtige Bausteine in verschiedenen Synthesestrategien. Um dies zu erreichen, Kaliumaryltrifluoroborate wurden erfolgreich eingesetzt. Die gewünschten aromatischen Amine wurden in guten Ausbeuten unter milden Bedingungen mit Wasser als Lösungsmittel erhalten.

Stichworte: Adociacetylene B; Tellurium-Verbindungen; Antidesmon; Kaliumaryltrifluoroborate.

CAPÍTULO 1

Estudos visando à Síntese Total do (+)-(S,S)-Adociacetileno B
– Uma aplicação da Química de Compostos Organotelúrio

1.1. APLICAÇÃO DE COMPOSTOS DE TELÚRIO NA SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS

Os produtos naturais são utilizados pela humanidade desde seu princípio. A ingestão de folhas e ervas para o alívio de doenças talvez tenha sido uma das primeiras formas de sua utilização.¹ Durante o desenvolvimento histórico das civilizações Oriental e Ocidental, ocorreram vários exemplos da aplicação de recursos naturais na medicina, no controle de pragas e em mecanismos de defesa, com destaque para as civilizações Egípcia, Greco-romana e Chinesa.² A partir do século XIX, começaram a ser isolados os primeiros compostos naturais e paralelamente ocorrera o desenvolvimento da Química Orgânica.^{1,2} Desde então, o desafio de mimetizar a complexidade molecular dos produtos naturais inspira os químicos orgânicos sintéticos. O grande interesse sobre a síntese destes compostos e de seus análogos sintéticos e semissintéticos deve-se a diversos fatores. Dentre estes podem ser destacados a sua utilização como fármacos ou pró-fármacos, aplicações como dispositivos em setores tecnológicos, aplicações como precursores sintéticos, utilização de feromônios no controle de pragas, escassez do composto em sua fonte natural ou rendimentos de isolamento ínfimos, dentre outros.^{1,3,4}

Dentre as várias estratégias desenvolvidas nas últimas décadas visando à obtenção de produtos naturais, a utilização de compostos de telúrio como intermediários-chave vem crescendo notoriamente. Este fato pode ser evidenciado devido ao número de publicações sobre o tema ocorridas nos últimos 20 anos.⁵ Embora existam diversas metodologias descritas para a preparação de compostos de telúrio, poucas foram aplicadas na obtenção de compostos naturais. Dentre estas, destacam-se a hidroteluração de alquinos terminais e a transmetalração de teluretos vinílicos, que serão abordadas a seguir.

¹ Viegas Jr,C; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J. *Quim. Nova* **2006**, 29, 326.

² Dewick, P. M.; *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*, John Wiley & Sons: New York, **1997**.

³ *Natural Product Synthesis: Targets, Methods, Concepts*, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **2005**.

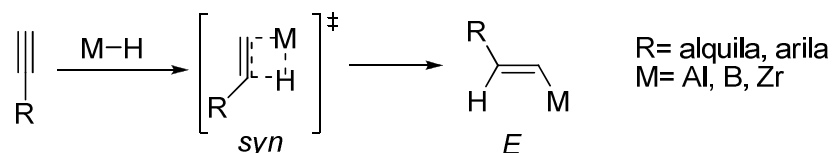
⁴ Atta-ur-Rahman, F. R. S. *Studies in Natural Product Chemistry*, Elsevier: Oxford, **2008**.

⁵ Oliveira, J. M. ; Freitas, J. R; Comasseto, J. V.; Menezes, P. H. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3003.

1.1.2. Hidroteluração de Alquinos Terminais

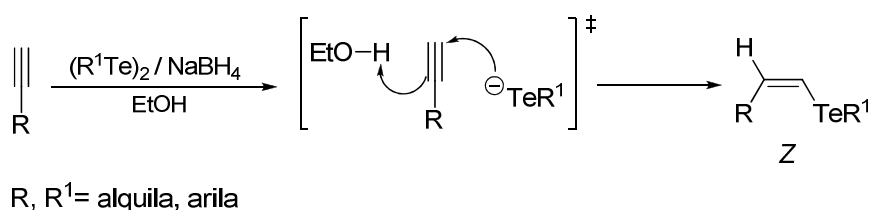
De um modo geral, as reações de hidrometalação de alquinos representam o método mais utilizado na preparação régio- e diastereosseletiva de alquenos funcionalizados. As hidrometalações de alquinos terminais mais comuns são a hidroaluminação⁶, a hidroboração⁷ e a hidrozirconação,⁸ as quais fornecem alquenos com estereoquímica *E*. Isto ocorre porque a adição do metal e do átomo de hidrogênio à tripla ligação é realizada com orientação *syn*, em um estado de transição de quatro membros (Esquema 1).

Esquema 1



Peculiarmente, a reação de hidroteluração de alquinos ocorre com a adição *anti* do metal e hidrogênio à tripla ligação, o que leva a formação preferencial de compostos vinílicos de estereoquímica *Z* (Esquema 2).⁹

Esquema 2



A geração de espécies nucleofílicas de telúrio usualmente ocorre *in situ* a partir da reação de redução dos diteluretos de diorganoila com boroidreto de sódio e etanol como solvente. Os diteluretos são usados como precursores dos ânions

⁶ Vieira, M. L.; Zinn, F. K.; Comasseto, J. V. J. *Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 586.

⁷ a) Tucci, F. C.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V.; Marino, J. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4975. (b) Uemura, S.; Fukuzawa, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1181-1184 (c) Luxen, A.; Christiaens, L.; Renson, M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3535. (d) Ohe, K.; Takahashi, H.; Uemura, S.; Sugita, N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4859.

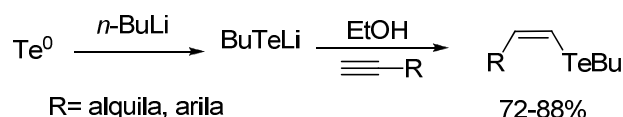
⁸ Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333.

⁹ Luxen, A.; Christiaens, L.; Renson, M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3535-3537.

telurolatos devido à baixa estabilidade química dos organotelurois. A exata estrutura das espécies formadas no meio reacional ainda não foi determinada. Devido à utilização de um solvente prótico, pode ocorrer um equilíbrio entre este solvente e as espécies iônicas presentes. O mecanismo iônico para a reação de hidroteluração é o mais aceito, embora existam estudos sobre o mecanismo radicalar.¹⁰

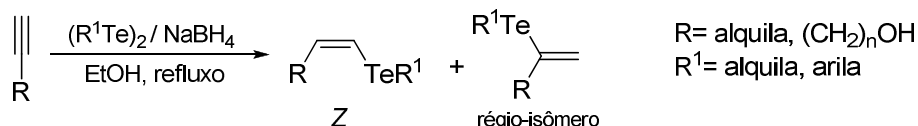
Em 2000, Comasseto e colaboradores desenvolveram uma nova metodologia baseada na preparação *in situ* do íon telurolato, eliminando-se assim a etapa de preparação do ditelureto de organoóla, compostos que geralmente possuem odor desagradável e relativa instabilidade.¹¹ Os rendimentos deste procedimento foram semelhantes aos da hidroteluração convencional (Esquema 3).

Esquema 3



Existem certas limitações para a reação de hidroteluração, principalmente quando um alquino de cadeia alquílica é utilizado. Neste caso, observa-se a formação de régio-isômeros, com a predominância do isômero de configuração Z. No caso de alquinos internos a reação de hidroteluração não ocorre. Quando hidróxi-alquinos são utilizados, também é observada a formação de régio-isômeros, no entanto a regiosseletividade da reação é alterada com o tamanho da cadeia alquílica. Cadeias menores promovem, como produto majoritário, o isômero de configuração Z (Esquema 4).¹²

Esquema 4



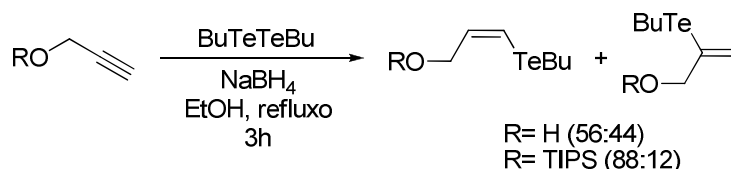
¹⁰ Rafael E. Barrientos-Astigarraga, R. E.; Castelani, P.; Comasseto, J. V.; Formiga, H. B.; Da Silva, N.; Sumida, C. Y.; Vieira, M. L. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 623,43.

¹¹ Comasseto, J. V.; Zeni, G.; Formiga, H. B. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1311.

¹² (a) Barros, S. M. G.; *Síntese e Aplicação Sintética de Teluretos Vinílicos*, tese de doutorado, Universidade de São Paulo, São Paulo, **1990**. (b) Barros, S. M., Dabdoub, M. J., Dabdoub, V. M., Comasseto, J. V. *Organometallics*, **1989**, 8, 1661.

Em um trabalho recente, desenvolvido por nosso grupo de pesquisa, foi observada a influência de diferentes grupos protetores na hidroteluração de hidróxi-alquinos (Esquema 5).¹³

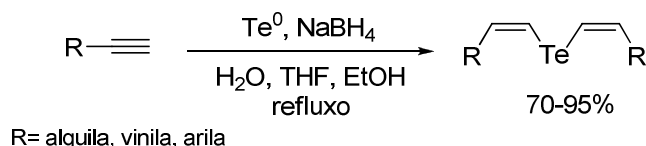
Esquema 5



Foi verificado, que dentre todos os grupos protetores empregados, o grupo triisopropil-silano (TIPS), foi o que promoveu maior regioseletividade (88:12 Z/régioisômero)

Através da reação de hidroteluração, também é possível formar teluretos bis-vinílicos. Estes compostos possuem características semelhantes aos correspondentes obtidos pela metodologia convencional. Os teluretos bis-vinílicos são obtidos geralmente em bons rendimentos e apresentam relativa estabilidade (Esquema 6).¹²

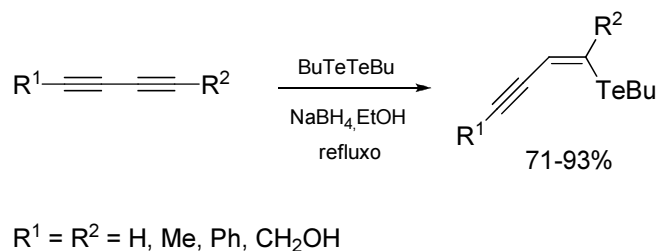
Esquema 6



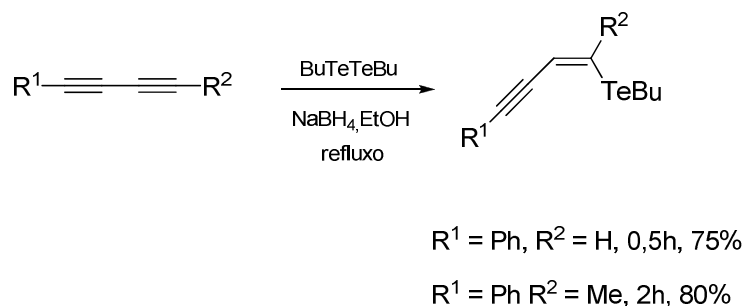
Teluretos contendo sistemas enínicos, podem ser obtidos em bons rendimentos, a partir da reação de hidroteluração de 1,3-diínos. A reação envolvendo diínos 1,3-simétricos é bastante rápida e leva aos eninos funcionalizados com um grupamento organotelúrio correspondente em bons rendimentos (Esquema 7)¹⁴

¹³ Palmeira, D. J.; Oliveira de, J. M.; Comasseto, J. V.; Menezes, P. H. J. *Braz. Chem. Soc.*, **2010**, *21*, 705.

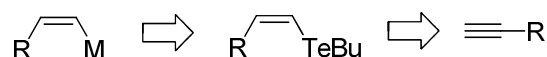
¹⁴ Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9839..

Esquema 7

Quando 1,3-butadiínos terminais foram utilizados, a reação de hidroteluração ocorreu exclusivamente na ligação tripla terminal. Enquanto que para diínos não-simétricos, a reação foi mais lenta, levando ao produto desejado em bom rendimento (Esquema 8).

Esquema 8**1.1.3. Transmetalção de Teluretos Vinílicos**

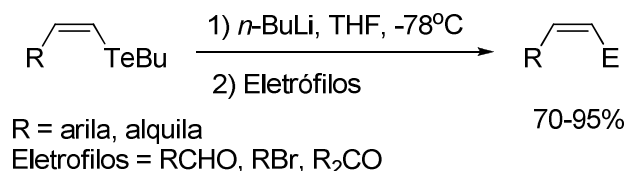
Uma das aplicações mais relevantes dos teluretos vinílicos na síntese de produtos naturais baseia-se na reação de transmetalção. A troca telúrio/metal ocorre de modo relativamente fácil, levando aos compostos organometálicos correspondentes com retenção da estereoquímica da ligação dupla (Esquema 9).

Esquema 9

Uma das transmetalções de teluretos vinílicos mais importantes é a litição. Esta reação geralmente é realizada com a utilização de *n*-BuLi, conduzindo às espécies de vinil-lítio correspondentes, a partir da troca telúrio/lítio. Estes

organometálicos podem reagir com uma grande variedade de eletrófilos. (Esquema 10).¹⁵

Esquema 10



Outros compostos de telúrio podem sofrer o mesmo tipo de reação. Como por exemplo, a obtenção de eninos através da litiação de teluretos vinílicos conjugados, com posterior reação destes com eletrófilos (Esquema 11)¹⁶

Esquema 11



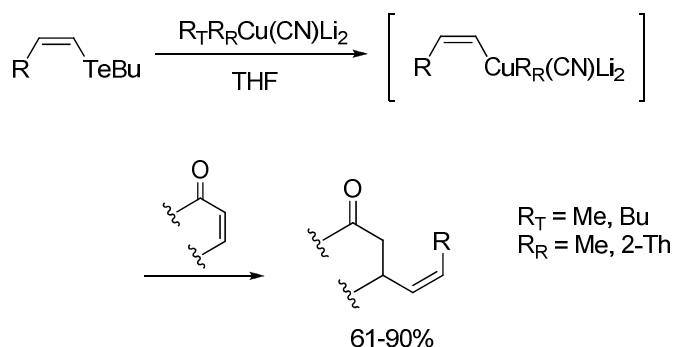
Outra reação de transmetalização de relevante importância para a síntese de produtos naturais é a troca telúrio/cobre. A reação ocorre com retenção da geometria da ligação dupla, por isso os reagentes vinílicos de cobre intermediários possuem a estereoquímica do telureto de partida original. A natureza dos grupamentos R presentes no organocuprato intermediário é um fator importante na reação, uma vez que reações de adição 1,4 competitivas foram observadas (Esquema 12).¹⁷

¹⁵ Barros, S. M.; Comasseto, J. V.; Berriel, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7353.

¹⁶ Miller, J. A.; Leong, W.; Zweifel, G. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1839.

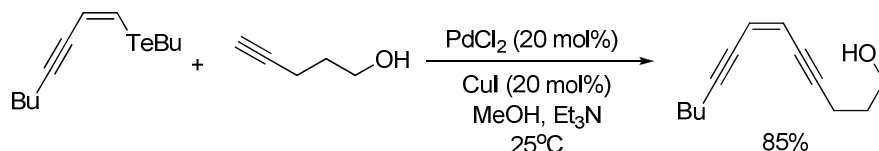
¹⁷ (a) Tucci, F. C.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5721. (b) Zinn, F. K.; Ramos, E. C.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2415.

Esquema 12



Os teluretos vinílicos também podem ser empregados em reações de acoplamento. Neste caso, estes compostos podem comportar-se como equivalentes carbocatiônicos e serem acoplados a diferentes moléculas. A reação ocorre com retenção de configuração e suporta uma grande variedade de grupos funcionais. Diversas metodologias envolvendo o acoplamento de teluretos vinílicos com alquenos, organoestannanos e organoboranas foram descritas. No entanto, a reação de maior interesse sintético é a reação de acoplamento entre alquinos terminais e teluretos vinílicos catalisada pelo sistema PdCl_2/CuI (Esquema 13).¹⁸

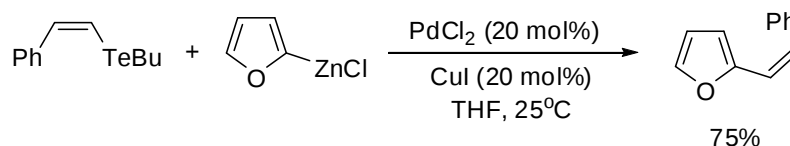
Esquema 13



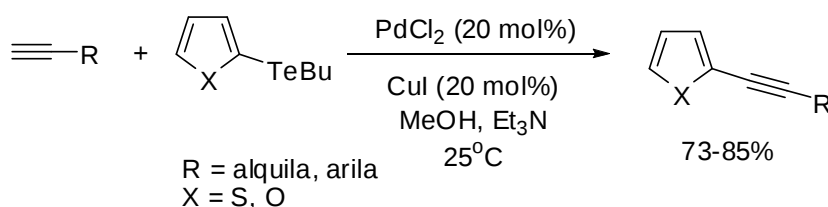
Em 2004 Zeni e colaboradores descreveram uma reação análoga ao acoplamento de Negishi envolvendo teluretos vinílicos. Nesta metodologia, compostos heteroaromáticos de zinco foram acoplados com sucesso a teluretos vinílicos para levar aos compostos heterocíclicos vinílicos correspondentes em bons rendimentos (Esquema 22).¹⁹

¹⁸ Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Donato, R. K.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 1779.

¹⁹ Zeni, G.; Alves, D.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Nogueira, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4823.

Esquema 14

Os mesmos autores também desenvolveram a preparação de derivados do furano²⁰ e tiofeno²¹ a partir de reações de acoplamento de teluretos heteroarílicos com alquinos catalisada pelo sistema PdCl₂/CuI em bons rendimentos (Esquema 15).

Esquema 15

1.1.4. Produtos Naturais obtidos via emprego de Compostos de Telúrio como Intermediários-chave

A fundamentação da química dos compostos de organotelúrio nas últimas décadas favoreceu a obtenção de alguns produtos naturais, principalmente acetilênicos. Serão descritas a seguir sínteses totais de produtos naturais, onde é observado o emprego das metodologias abordadas.

Em 1998, Kraus e colaboradores *isolaram* uma nova classe de compostos acetilênicos a partir de *Heisteria accuminata*.²² Estes produtos naturais apresentaram elevada atividade anti-inflamatória através da inibição de ciclo-oxigenases (COX) e lipo-oxigenases (LOX). A síntese total para um destes

²⁰ Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8927.

²¹ Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7921.

²² Kraus, M. C.; Neszmélyi, A.; Holly, S.; Wiedemann, B.; Nenniiger, A.; Torssell, G. B. K.; Bohlin, L.; Wagner, H. J. *Nat. Prod.* **1998**, 61, 422.

compostos, o ácido poliacetilênico, foi realizada por Zeni e colaboradores.²³ Na figura 1 encontra-se descrita a estratégia proposta pelos autores.

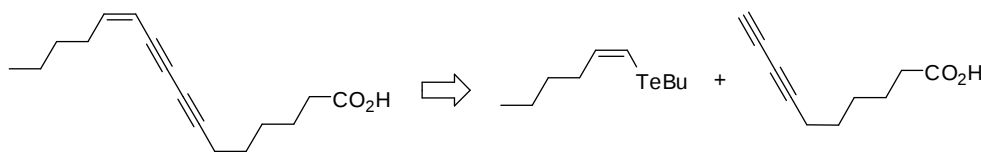
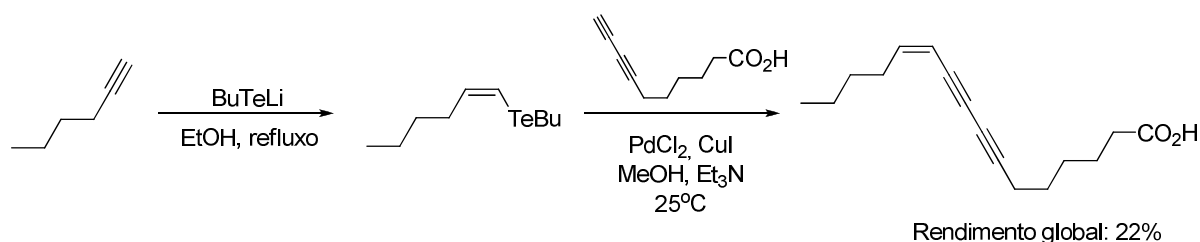


Figura 1 - Análise retrossintética do ácido poliacetilênico.

A hidroteluração de alquinos foi empregada e levou ao telureto vinílico desejado na forma de uma mistura régio-isomérica na proporção de 6:1, que foi separada através de cromatografia em coluna. A posterior reação de acoplamento com um alquino terminal levou à molécula-alvo em bom rendimento global (Esquema 16).

Esquema 16



Em 1999 Stefani e colaboradores desenvolveram a primeira síntese de um produto natural envolvendo um telureto vinílico como intermediário – A síntese do ácido montipórico B.²⁴ Este composto natural acetilênico foi isolado a partir do coral *Montipora digitata* e exibiu atividade antibacteriana contra *E. coli* e propriedades citotóxicas contra células tumorais P-388 (Figura 2).

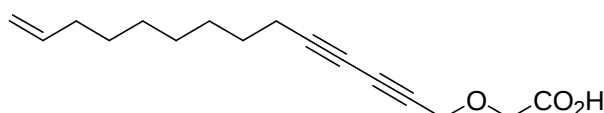


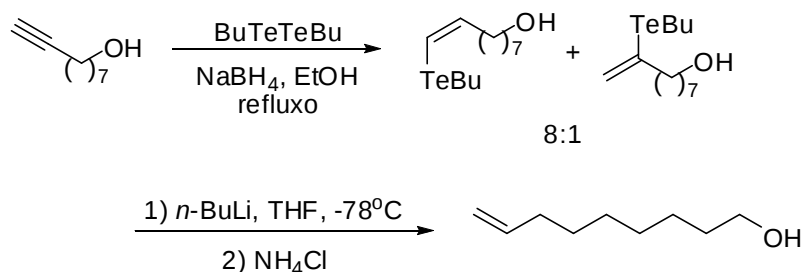
Figura 2 - Estrutura do ácido montipórico B.

²³ Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 819-821.

²⁴ Stefani, H. A.; Costa, I. M.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9215.

Nesta síntese, um telureto vinílico foi utilizado na conversão de um alquino no alqueno terminal desejado, através de uma litiação seguida de protonação do organometálico formado *in situ* (Esquema 17).

Esquema 17



Em 2000, Romo e colaboradores descreveram a utilização de um telureto vinílico na preparação de um intermediário-chave na síntese total da gimnodimina.²⁵ Este produto natural é uma toxina marinha que possui como característica estrutural uma imina espiro-cíclica. Na Figura 3 encontra-se representada a análise retrossintética proposta pelos autores.

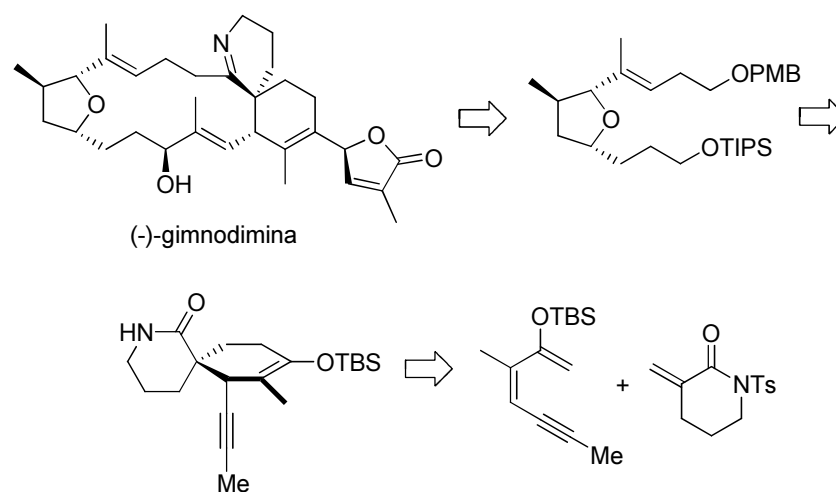


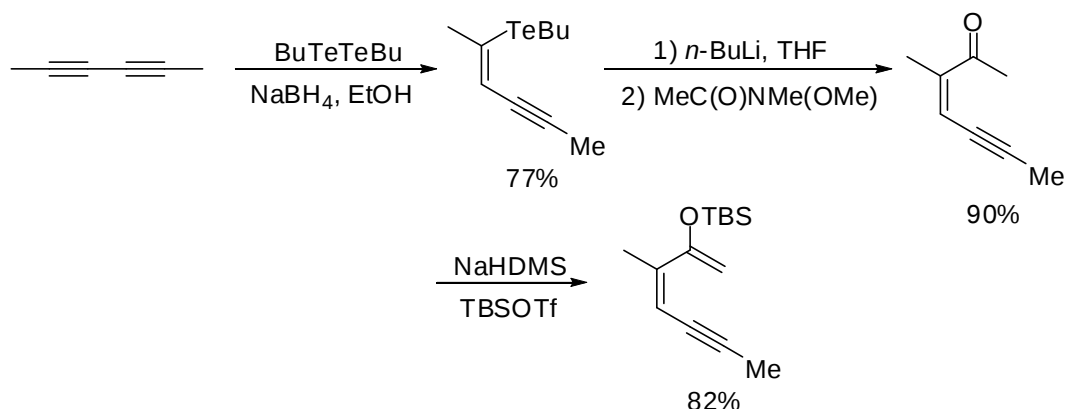
Figura 3 - Análise retrossintética da gimnodimina.

Para alcançar a preparação do fragmento com a unidade enínica desejado, foi realizada uma reação de hidroteluração de um diino, para levar ao telureto vinílico em bom rendimento e sem que houvesse a formação de regioisômeros. A posterior reação de litiação levou ao intermediário de vinil-lítio, o qual foi capturado com a amida de Weinreb para levar a uma cetona também em bom rendimento. A posterior

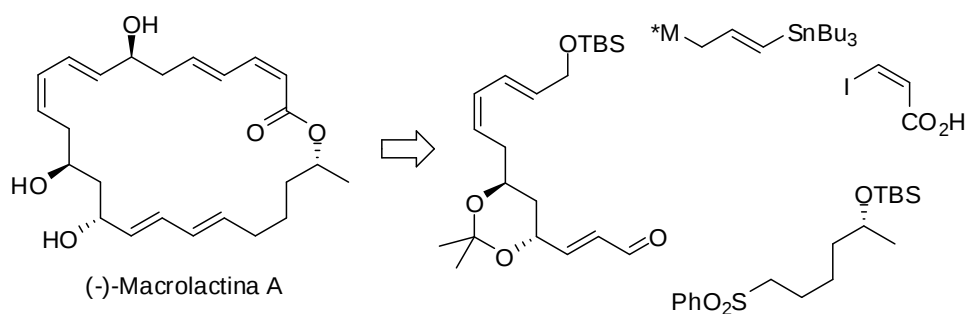
²⁵ Yang, J.; Cohn, S. T.; Romo, D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 763.

reação com TBSOTf sob determinadas condições levou ao enol-éter desejado (Esquema 18)

Esquema 18



Fenical e colaboradores descreveram em 1989, o isolamento de uma bactéria Gram-positiva obtida a partir de sedimentos marinhos, a 1000 metros de profundidade na costa da Califórnia.²⁶ Esta bactéria produziu, após cultura em meio salino, uma série de seis lactonas macrocíclicas e dois ácidos carboxílicos de cadeia aberta em quantidades variadas. Estes compostos foram posteriormente chamados de macrolactinas e exibiram interessantes propriedades farmacológicas. A macrolactina A, por exemplo, apresentou propriedades antibacteriana, antineoplásica e anti-HIV. Em 2002 Marino e colaboradores realizaram a síntese total da macrolactina A, baseada na análise retrossintética representada na Figura 4.²⁷

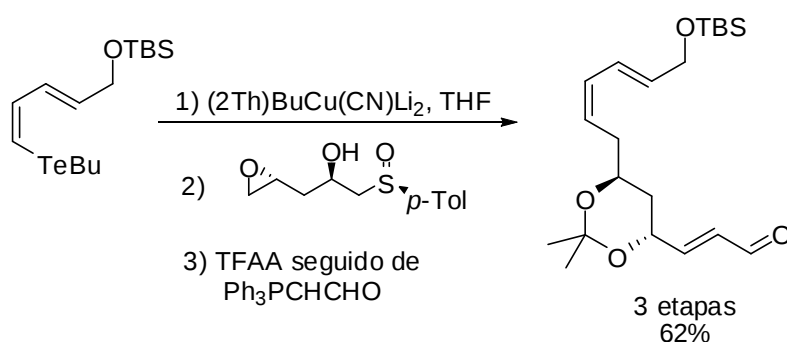


²⁶ Gustafson, K.; Roman, M.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7519.

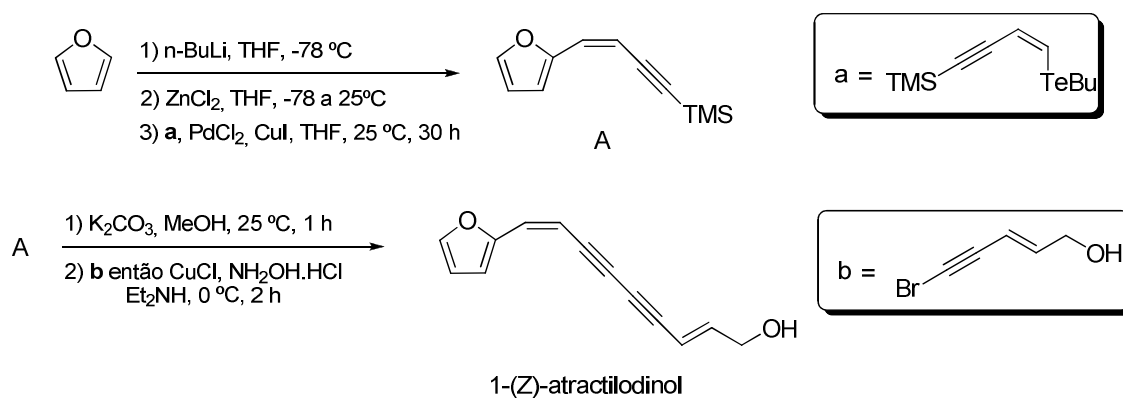
²⁷ Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1664.

Figura 4 - Análise retrossintética da macrolactina A.

O dieno *E,Z* presente na molécula foi preparado a partir da reação de hidroteluração de alquinos seguido da reação de troca Te-Cu, com a utilização de um cianocuprato de ordem superior. O cuprato vinílico obtido foi então capturado com um epóxido para levar a um intermediário bastante avançado na síntese. Este, por sua vez, foi submetido a um rearranjo de Pummerer, seguido de uma reação de Wittig. (Esquema 19).

Esquema 19

Em 2006 o nosso grupo de pesquisa desenvolveu a síntese do 1-(*Z*)-atractilodiol – substância com boa atividade anti-inflamatória, devido à inibição da atividade das enzimas lipooxigenase 1 (LOX-1) e ciclooxygenase-1 (COX-1) (Esquema 20).²⁸

Esquema 20

Neste trabalho, a configuração específica *Z* na posição 1 do composto acetilênico natural foi induzida através de uma adaptação do acoplamento de

²⁸ Oliveira, J. M.; Zeni, G.; Malvestti, I.; Menezes, P. H.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8183.

Negishi, com a utilização do telureto vinílico **a**, levando à formação do intermediário **A**. A posterior reação de desproteção deste intermediário, seguido de um acoplamento do tipo Cadiot-Chodkiewicz, levou à formação do 1-(Z)-atractilodinol.

Oliveira e colaboradores utilizaram em 2008, uma metodologia semelhante à estratégia desenvolvida por Marino²⁶, envolvendo a sequência hidroteluração/transmetalção, para a síntese do fragmento C7-C24 da (-) macrolactina F.²⁹ Em uma síntese convergente, dois centros estereogênicos, dos três existentes e três das cinco instaurações presentes na molécula, foram implementadas em um rendimento global de 12%. A estrutura do produto natural assim como a sua análise retrossintética encontram-se representados na Figura 5.

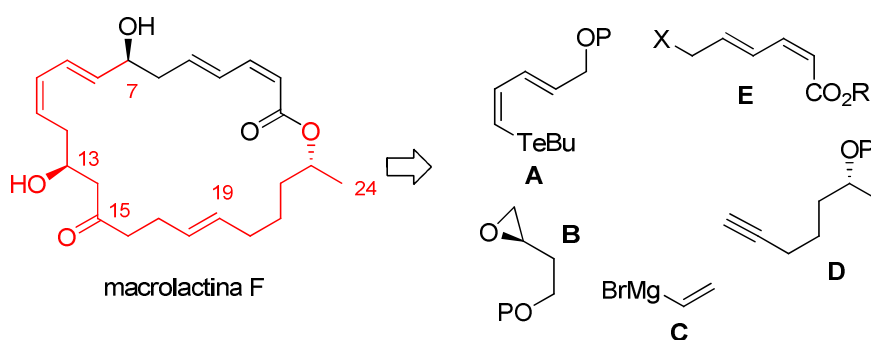
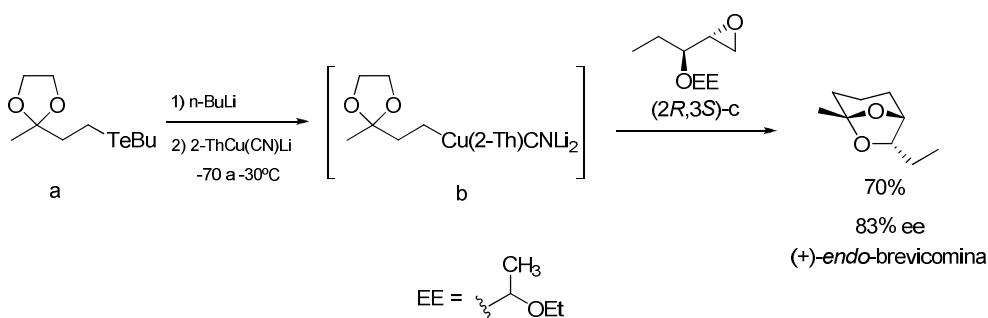


Figura 5 - Análise retrossintética da macrolactina F.

No mesmo ano, Ferrarini e colaboradores desenvolveram uma síntese estereosseletiva para a (+)-*endo*-brevicomina – feromônio do besouro do pinheiro – em poucas etapas (Esquema 21).³⁰

Esquema 21



O produto natural foi obtido com um excesso enantiomérico de 83%, a partir da reação entre o cianocuprato de ordem superior **b** – preparado via transmetalção

²⁹ Oliveira, R. A.; Oliveira, J. M.; Rahmeier, L. H. S.; Comasseto, J. V.; Marino, J. P.; Menezes, P.H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5759.

³⁰ Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; Dos Santos, A. A. *J Braz. Chem. Soc.* **2008**, 19, 811.

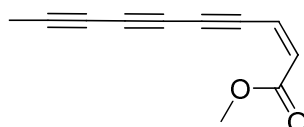
do telureto **a** – e o epóxido quiral (**2R,3S**)-**c**, foi obtido através de uma epoxidação de Sharpless.

Observando-se os trabalhos abordados, pode-se notar que a aplicação de estratégias, envolvendo compostos de telúrio como intermediários-chave na síntese de produtos naturais, é bastante promissora.

1.2. PRODUTOS NATURAIS ACETILÊNICOS

A partir da década de 1950, uma interessante classe de compostos contendo uma ou mais ligações triplas C-C, denominada de produtos naturais acetilênicos, começava a chamar a atenção da comunidade científica.^{31,32} O grande interesse por estes compostos deve-se às suas excepcionais atividades biológicas como por exemplo, antibacteriana, antifúngica, antineoplásica, anti-*HIV* e no controle de pragas.³³

De acordo com Bohlmann e colaboradores, o primeiro composto acetilênico natural observado, o éster deidromatricária, foi isolado a partir de uma espécie de *Artemísia* em 1826. (Figura 6)³⁴



éster deidromatricária

Figura 6 - Éster deidromatricária - primeiro composto acetilênico natural observado.

Desde então, milhares de compostos acetilênicos de ocorrência natural têm sido isolados e caracterizados a partir de grande variedade de plantas,³⁵ culturas de

³¹ Tykwinski, R. R.; Shi Shun, A. L. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1034

³² Gung, B.W C. R. *Chimie* **2009**, 12 489.

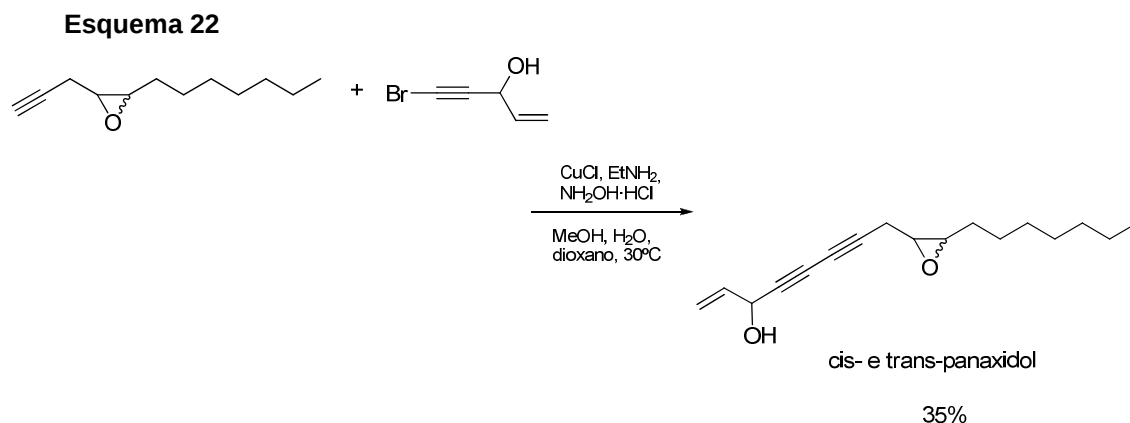
³³ a) *Biologically Active Natural Products—Potential Use in Agriculture*, ACS Symposium Series Vol. 380 (Ed.: H. Cutler), American Chemical Society, Washington, DC, **1988**; b) *Chemistry and Biology of Naturally-Occurring Acetylenes and Related Compounds* [NOARC], Bioactive Molecules, Vol. 7 (Eds.: J.Lam, H. Breteler, T. Arnason, L. Hansen), Elsevier, New York, **1988**; c) *D. J. Chitwood in Pest Control with Enhanced Environmental Safety*, ACS Symposium Series Vol. 524 (Eds.: S. Duke, J. Menn, J. Plimmer), American Chemical Society, Washington, DC, **1993**.

³⁴ Bohlmann, F.; Burkhardt, H.; Zdero, C. *Naturally Occurring Acetylenes*, Academic Press: New York, **1973**.

³⁵ Hitora, Y.; Takada, K.; Okada, S.; Ise, Y.; Matsunaga, S. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 1262.

fungos,³⁶ bactérias, insetos e mais recentemente a partir de corais e esponjas marinhas³⁷.

As primeiras abordagens sintéticas visando à obtenção de compostos acetilênicos naturais ocorreram no início da década de 1980.³⁸ Os poucos trabalhos desenvolvidos na época eram fundamentados em reações de homo- e hetero-acoplamentos, catalisadas por cobre, mas com a inexistência de controle estérico.³¹ Por exemplo, pode-se destacar a síntese total do *cis*- e *trans*-panaxidol – potentes agentes citotóxicos contra linhagens de células leucêmicas L1210 – realizada por Poplawski e colaboradores,³⁹ via reação de acoplamento de Cadiot-Chodkiewicz (Esquema 22).



O desenvolvimento de novas reações, envolvendo alquinilações catalisadas por metais de transição e transformações assimétricas, ocorrido nas duas últimas décadas, possibilitou o acesso a vários produtos naturais acetilênicos³⁰. Como por exemplo, a síntese total do Virol C – composto com elevada atividade antiinflamatória, extraída a partir da *Cicuta virosa* – desenvolvida por Stefani e colaboradores em 2002 (Esquema 23).⁴⁰

³⁶ Chen, Y.; Yin, M.; Horsman, G. P.; Shen, B. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 420.

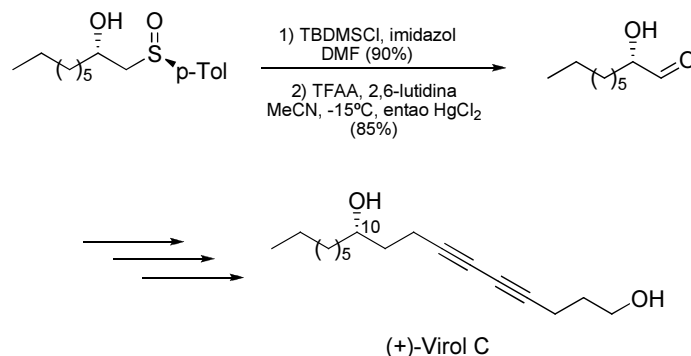
³⁷ a) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote P. T., Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 1; b) Faulkner, D.J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 1; c) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 1; d) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 7.

³⁸ Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2740; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2633.

³⁹ Poplawski, J.; Wrobel, J. T.; Glinka, T. *Phytochemistry* **1980**, 19, 1539.

⁴⁰ H. A. Stefani, P. H. Menezes, I. M. Costa, D. O. Silva, N. Petragnani, *Synlett* **2002**, 1335.

Esquema 23



Nesta síntese, os autores utilizaram um sulfóxido quiral para induzir a estereoquímica em C10 e uma reação de acoplamento, sob condições de Cadiot-Chodkiewicz, para construir o núcleo diínico.

Um dos compostos naturais acetilênicos que apresentou grande interesse sintético foi o panaxitriol. Este potente antitumoral, eficiente contra linhagens de células B16 de melanoma e MK-1, foi isolado a partir do ginseng vermelho por Kitagawa e colaboradores em 1983 (Figura 7).⁴¹

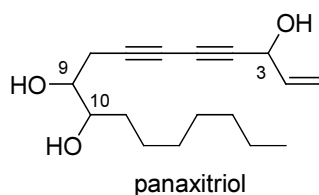


Figura 7 – Estrutura racêmica do antitumoral panaxitriol.

A determinação da configuração absoluta do panaxitriol foi alvo de várias controvérsias. Kobayashi e colaboradores propuseram em 1995, através do método de Mosher modificado, que a configuração absoluta deste produto natural deveria ser 3*R*, 9*R*, 10*R*.⁴² Em 1997 Fujimoto e colaboradores, propuseram, a partir da síntese de derivados do panaxitriol e da comparação, através de dados espectroscópicos e de rotações ópticas, com o panaxitriol obtido por fontes naturais, que a verdadeira configuração absoluta do composto deveria ser 3*R*, 9*S*, 10*S*.⁴³ Na síntese proposta por Fujimoto o epóxido (**2S, 3S**)-**A**, obtido a partir do L-(+)-tartarato, foi convertido após várias etapas no acetônídeo **B**, cuja a posterior desproteção

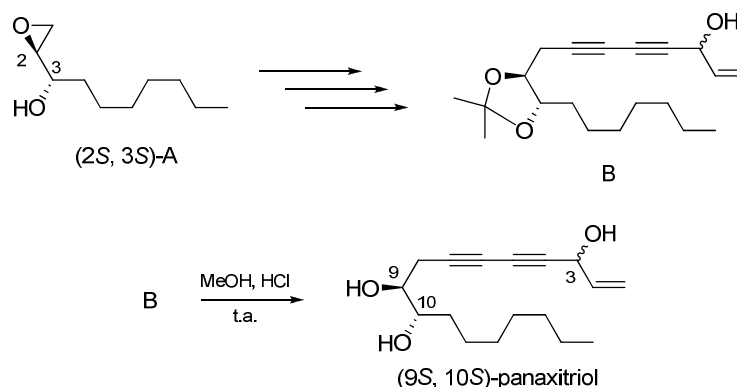
⁴¹ I. Kitagawa, M. Yoshikawa, M. Yoshihara, T. Hayashi, T. Taniyama, *Yakugaku Zasshi* **1983**, 103, 612.

⁴² Kobayashi, M.; Mahmud, T.; Umezome, T.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1595.

⁴³ Satoh, M., Takeuchi, N.; Fujimoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 1114 .

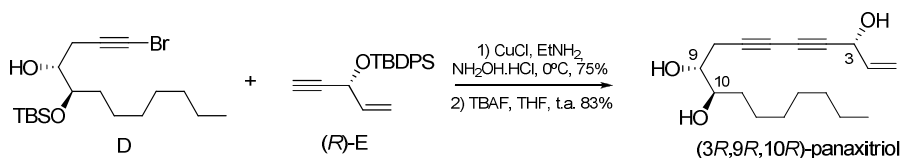
levou à mistura diastereoisomérica de epímeros em C3 do (9S, 10S)-panaxitriol (Esquema 24).

Esquema 24



Contudo a controvérsia da configuração em C9 e C10 continuou. No mesmo ano, Kobayashi publicou um extensivo estudo químico e espectroscópico sobre o panaxitriol, reafirmando a proposta feita pelo seu grupo anteriormente. Em 1999, Cai e colaboradores desenvolveram uma nova síntese para este produto natural, onde os resultados corroboraram com o trabalho realizado por Kobayashi (Esquema 25).⁴⁴

Esquema 25



Neste trabalho, o panaxitriol foi obtido a partir acoplamento do bromo-alquino **D**, derivado da D-arabinose, nas condições de Cadiot-Chodkiewicz, com composto **(R)-E**, derivado da D-xilose.

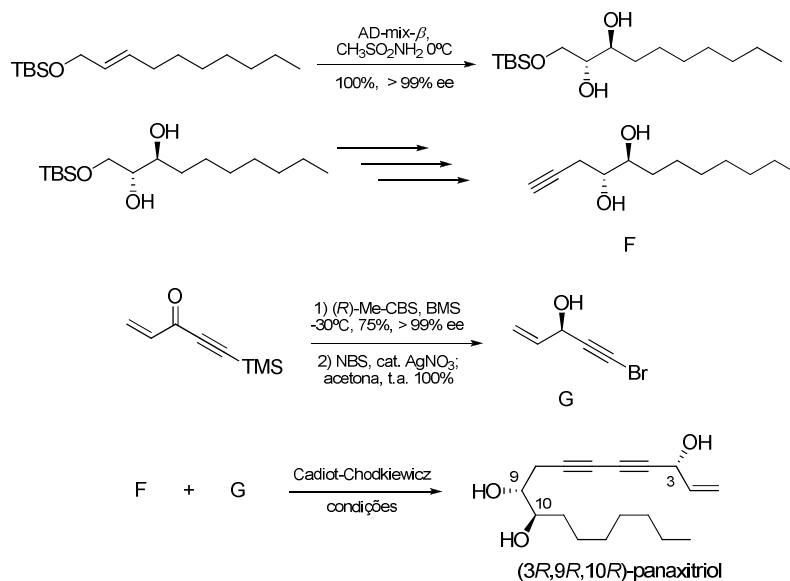
Vários outros trabalhos foram desenvolvidos, a maioria destes concordava com a configuração absoluta proposta pelo grupo de Kobayashi.⁴⁵ A síntese total do panaxitriol mais recente foi desenvolvida por Yun e colaboradores em 2003 (Esquema 26).⁴⁶

⁴⁴ Lu, W.; Zheng, G.; Gao, D.; Cai, J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 7157.

⁴⁵ a) Gurjar, M. K.; Kumar V. S.; Rao, B. V. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12563; b) Mayer, S. F.; Steinreiber, A.; Orru, R. V. A.; Faber, K. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 9115; c) S. Yadav, A. Maiti, *Tetrahedron* **2002**, 58, 4955.

⁴⁶ Yun, H.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4519.

Esquema 26



O (3R, 9R, 10R)-panaxitriol foi obtido a partir de um acoplamento cruzado, nas condições de Cadiot-Chodkiewicz, entre os fragmentos **F** e **G**. A estereoquímica em C9 e C10, foi induzida através de uma di-hidroxilação assimétrica de Sharpless, via AD-mix- β , na formação do intermediário **F**. Por sua vez, a estereoquímica em C3 foi alcançada através de uma redução enantiosseletiva, via oxazaborolidina, na formação do intermediário **G**.

1.2.2. (+)-(S,S)-Adociacetileno B

Em 1995, Kobayashi e colaboradores isolaram, a partir de uma esponja marinha do gênero *Adocia* sp, existente em Okinawa no Japão, um composto acetilênico com pronunciadas atividades antimicrobiana e inibidora da enzima transcriptase reversa do vírus *HIV*.⁴⁷ Este produto natural marinho, que possui uma interessante simetria C_2 , foi denominado de adociacetileno B (Figura 8).

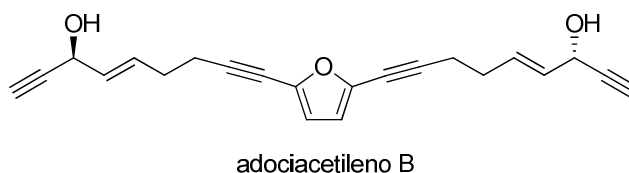


Figura 8 – Estrutura do (+)-(S,S)-adociacetileno B.

⁴⁷ Kobayashi, M.; Mahmud, T.; Tajima, H.; Wang, W.Q.; Aoki, S.; Nakagawa, S.; Mayumi, T.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 720.

Os autores partiram de 12 quilogramas de *Adocia* sp e obtiveram apenas 18 miligramas do produto natural, o que correspondeu a um rendimento de isolamento igual a 0.06%. De acordo com Kobayashi, o adociacetileno B possui dois centros estereogênicos, ambos com configuração S, e rotação específica ($[\alpha]_D^{22}$) igual a $+22^\circ$.⁴⁶

Observando-se a baixa disponibilidade apresentada e as suas importantes atividades biológicas, vários grupos de pesquisa se interessaram em realizar a síntese total do adociacetileno B.⁴⁸ Atualmente metodologias visando à síntese de moléculas simétricas têm sido empregadas com grande eficiência. Em 2007, Barret e colaboradores realizaram uma revisão sobre as estratégias desenvolvidas para a síntese de produtos naturais com simetria C_2 .⁴⁹ Os autores classificaram-nas em duas categorias: expansão de núcleo e dimerização. A primeira estratégia está fundamentada na construção da molécula alvo a partir de um núcleo simétrico central **NSC**, com subsequentes acoplamentos bilaterais (Figura 9).

⁴⁸ Trost, B.M.; Weiss, A.H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4461.

⁴⁹ Vrettou, M.; Gray, A.A.; Brewer, A.R.E.; Barrett, A.G.M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1487.

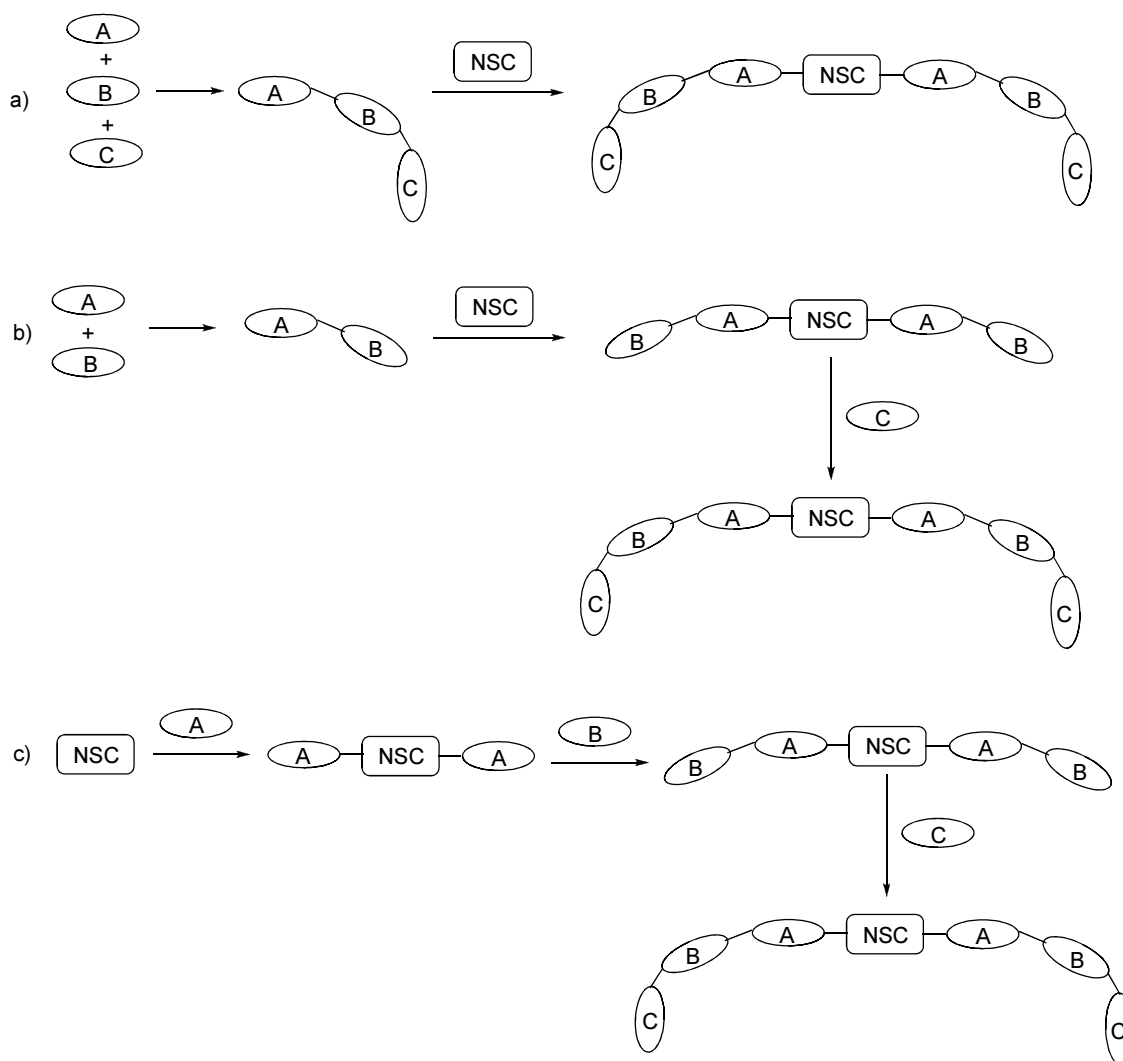


Figura 9 – Estratégia de expansão de núcleo.

A estratégia de expansão de núcleo pode ser classificada em três subcategorias: acoplamento de três componentes (Figura 9, a), em que duas unidades são sintetizadas e subsequentemente acopladas ao núcleo simétrico central; acoplamento de três componentes seguido de acoplamento bidirecional (Figura 9, b), onde ocorre um alongamento e/ou modificação bidirecional das cadeias laterais, após um acoplamento de três componentes; e síntese bidirecional (Figura 9, c), onde ocorre um alongamento e/ou modificação bidirecional, aplicado ao núcleo simétrico central, em etapas subsequentes.

A estratégia de dimerização está fundamentada no emprego de reações de dimerização ou acoplamento de dois componentes similares, como via principal para a formação da simetria presente na molécula-alvo (Figura 10)

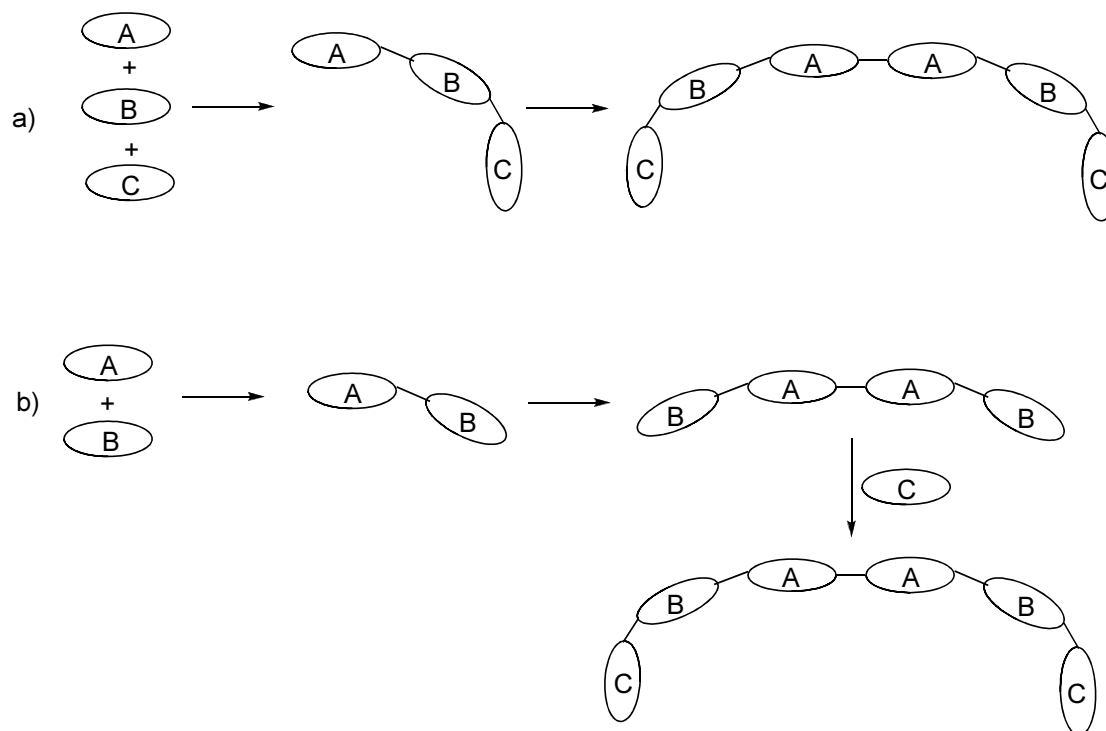


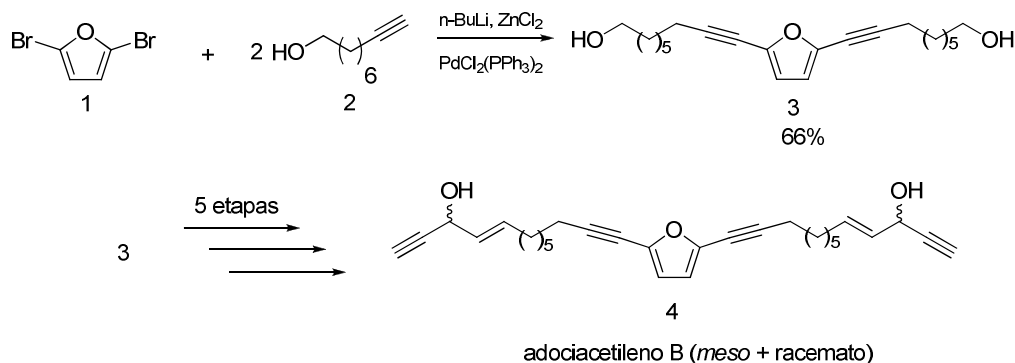
Figura 10 – Estratégia de dimerização.

Este método pode ser subdividido em duas categorias: dimerização (Figura 10, a), em que ocorre dimerização, propriamente dita ou acoplamento de dois componentes similares, na etapa final de formação da molécula-alvo; e dimerização seguida de acoplamento bidirecional (Figura 10, b), neste caso ocorre dimerização ou acoplamento de componentes similares, seguido de alongamento ou modificação bilateral da cadeia.

A primeira síntese total do adociacetileno B foi realizada em 2001 por Gung e colaboradores, onde foi empregada a estratégia de expansão de núcleo via síntese bidirecional.⁵⁰ O produto natural foi obtido após seis etapas, em um rendimento global de 7,4%, como pode ser observado no Esquema 27.

⁵⁰ Gung, B.W.; Dickson, H.; Shockley, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4761.

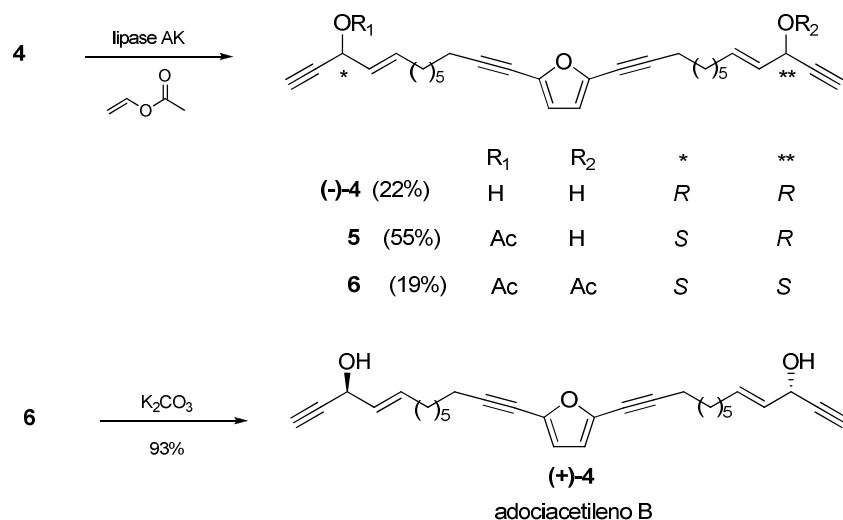
Esquema 27



Neste trabalho os autores utilizaram como compostos de partida o 2,5-dibromofurano **1**, obtido de acordo com metodologia descrita por Keegstra e colaboradores,⁵¹ e o 8-nonin-1-ol **2**.

O acoplamento entre os dois compostos de partida, sob condições de Negishi,⁵² levou à formação do diol simétrico **3**, o qual após cinco etapas adicionais, levou ao composto **4** em 42% de rendimento global. O Adociacetileno B racêmico **4**, juntamente com o isômero *meso*, foi submetido à uma resolução enzimática, utilizando pra isto a lipase AK (obtida a partir de *Pseudomonas fluorescens*). Como resultado, foram isolados três compostos: o adociacetileno B levógiro (**-**)-**4**, em um rendimento de 22%; o monoacetato **5**, em um rendimento de 50%; e o diacetato **6**, em um rendimento de 19%. O adociacetileno B (**+**)-**4** foi finalmente obtido a partir da hidrólise básica do diacetato **6**, em um rendimento de 93% (Esquema 28).

Esquema 28

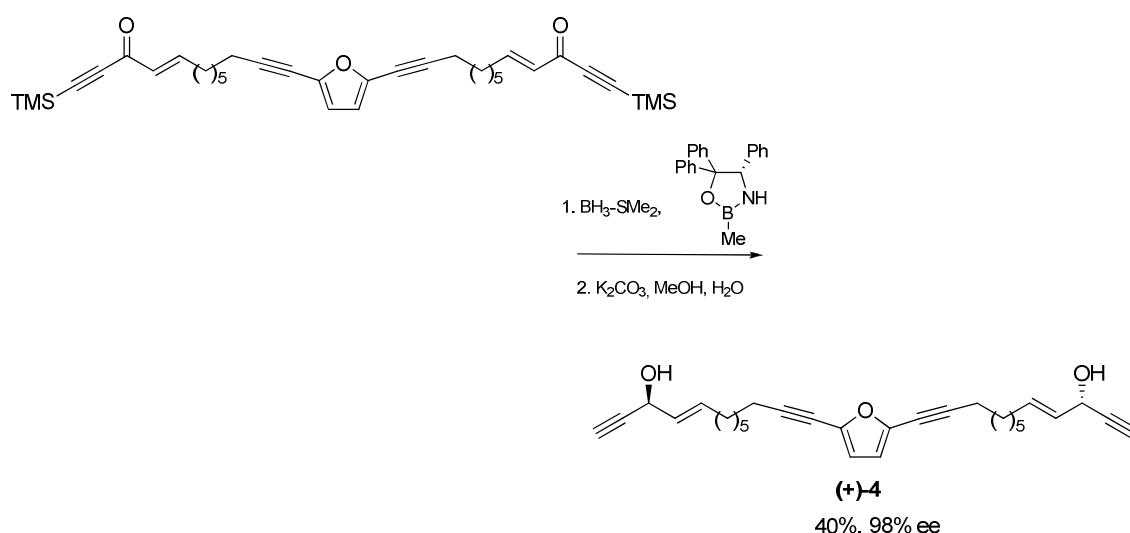


⁵¹ Keegstra, M. A.; Klomp, A. J. A.; Brandsma, L. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 3371.

⁵² Negishi, E.; Kotora, M.; Xu, C.D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8957.

Em 2001, quando a publicação desta síntese total ainda estava no prelo, os autores foram surpreendidos com a comunicação de que o adociacetileno B havia sido isolado em 1994 a partir de outra esponja marinha de Okinawa, a *Petrocia sp.*, e por isto recebera o nome de petrofurano.⁵² Para maior surpresa dos autores, a primeira síntese enantiosseletiva do petrofurano fora realizada por Garcia e colaboradores em 1999.⁵³ Neste trabalho a obtenção do esqueleto carbônico foi realizada através de uma estratégia similar à utilizada por Gung e colaboradores.⁴⁹ Os autores obtiveram o produto natural em dez etapas com um rendimento global de 16%. A implementação dos estereocentros foi realizada a partir de uma redução enantiosseletiva via oxazaborolidinas de Corey na presença de dimetil-sulfeto de boro (Esquema 29).⁵⁴

Esquema 29



A indução enantiosseletiva das oxazaborolidinas pode ser explicada através da formação de um complexo desta com o acetileno carbonilado α,β -insaturado. A porção etilênica atua como um grupo mais volumoso que o grupo acetilênico, ficando, por este motivo, afastado do grupo B-Me. Como pode ser observado na figura 11; que exemplifica a ação de uma S-oxazaborolidina originando um álcool acetilênico com configuração S.⁵⁵

⁵³ Garcia, J.; Lopez, M.; Romeu, J. *Synlett* **1999**, 429.

⁵⁴ Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986.

⁵⁵ Wallbaum, S.; Martens, J. *Tetrahedron:Asymm.* **1992**, 3,1475.

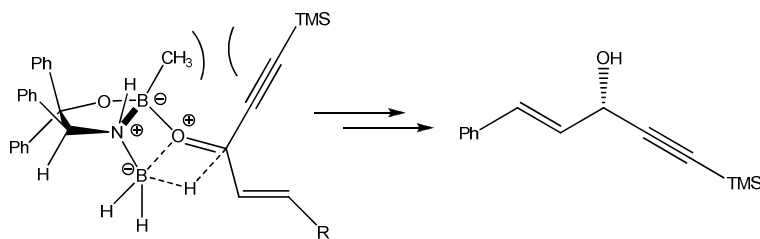
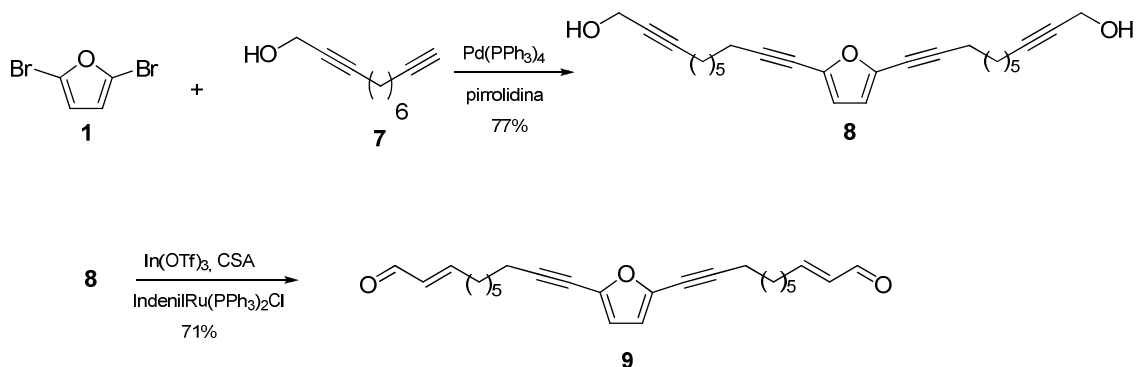


Figura 11 – Indução enantiosseletiva promovida uma 2-metil-oxazaborolidina.

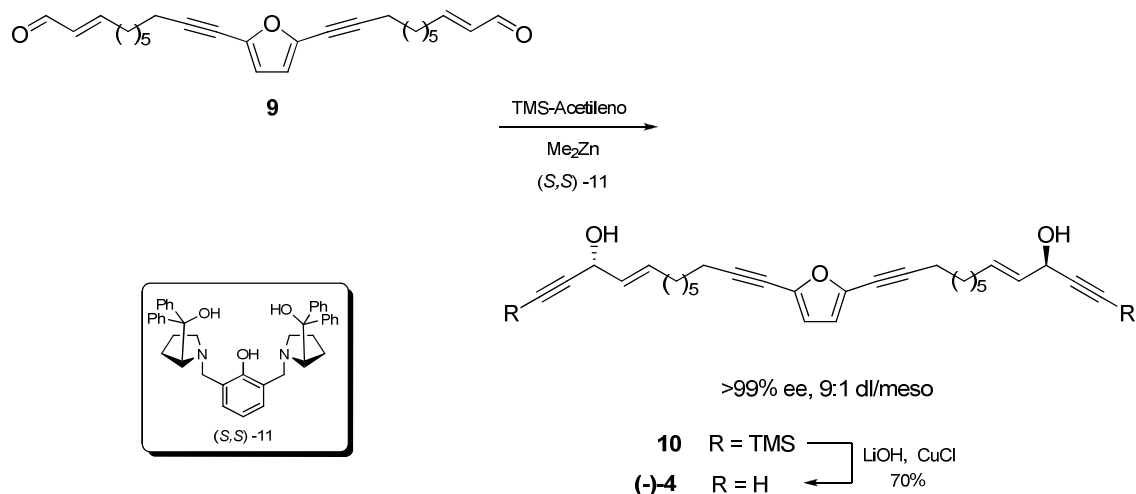
Em 2006, Trost e Weiss desenvolveram uma síntese enantiosseletiva para o adociacetileno B levogiro **(-)-4**.⁴⁷ Para isto, foram utilizados como materiais de partida o 2,5-dibromofurano **1**, comercialmente disponível, e o diino **7**, obtido através da monoalquilação do 1,9-decadiino com paraformaldeído. O acoplamento entre **1** e **7**, nas condições de Sonogashira (livre de cobre), levou à formação do diol poliacetilênico **8**. A isomerização redox deste intermediário, via sistema catalítico, levou à formação do intermediário avançado 9 (Esquema 30).

Esquema 30



O intermediário obtido foi então submetido a uma reação de alquilação com TMS-acetileno, mediada pelo catalisador **(S,S)**-11. Como resultado, o **(-)-(R,R)**-adociacetileno B protegido **10** foi produzido em um excesso enantiomérico maior que 99% e com uma proporção *dl/meso* de 9:1. A posterior desproteção destes intermediários, levou à obtenção do **(-)-(R,R)**-adociacetileno B **(-)-4** em bom rendimento (Esquema 31).

Esquema 31



A eficiência desta síntese está relacionada diretamente à indução assimétrica promovida pela alquinilação, catalisada por um derivado da prolina **(S,S)-11**. Este catalisador foi preparado em quatro etapas, a partir do *p*-cresol e do hidrocloreto de metil-prolinato. Atualmente este encontra-se disponível comercialmente e com crescente aplicação na síntese de produtos naturais acetilênicos.

Com base no exposto, o nosso grupo de pesquisa propôs realizar a síntese total estereosseletiva do adociacetileno B, visando obter o produto natural sob condições otimizadas em relação as estratégias já existentes.

1.3. OBJETIVOS

Esta etapa do trabalho teve como objetivo geral o desenvolvimento de uma metodologia semiconvergente enantiosseletiva viável para a obtenção do (S,S)-(+)-adociacetileno B, com o envolvimento de compostos de telúrio como intermediários-chave. E como objetivo específico, a síntese e caracterização de fragmentos que possibilitem a síntese total do adociacetileno B, em um número menor de etapas e rendimento global superior ao descrito na literatura.

1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira abordagem retrosintética para o adociacetileno B, realizada por nosso grupo, foi fundamentada na estratégia de expansão de núcleo, com a

utilização do furano como núcleo simétrico central em uma síntese bidirecional (Figura 15).⁴⁹

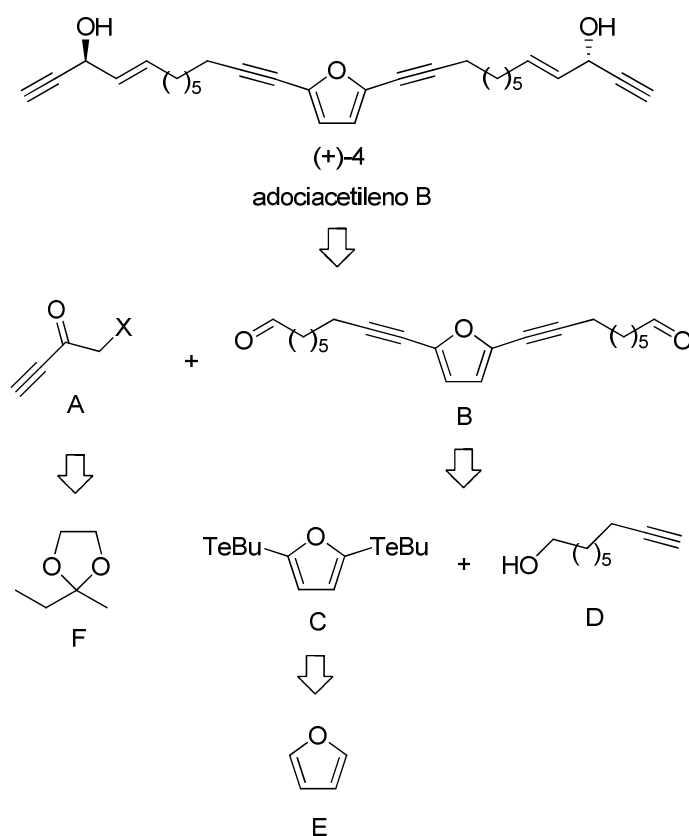


Figura 15 – Análise retrossintética para (+)-4.

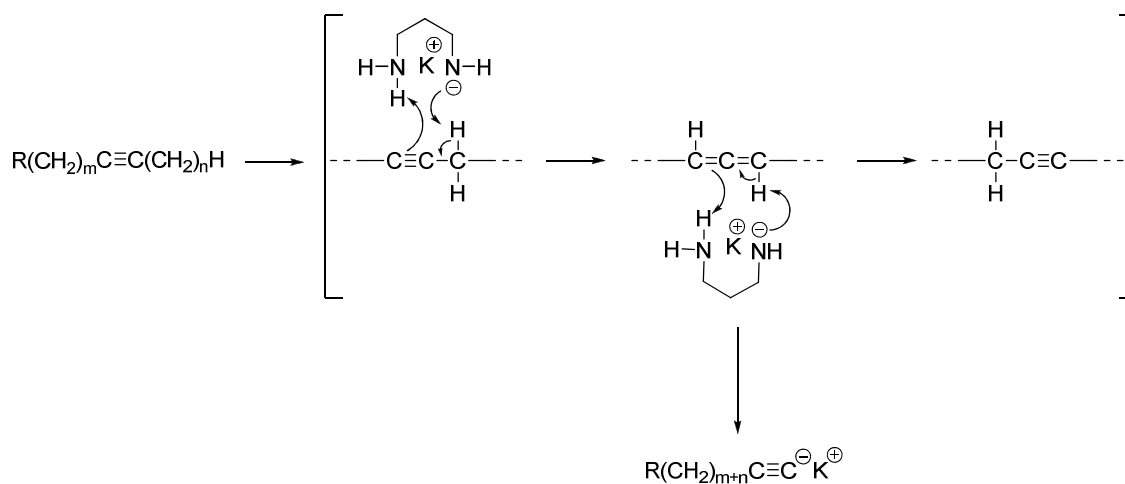
Segundo essa abordagem o adociacetileno B **(+)-4** poderia ser alcançado via reação de Wittig entre os fragmentos **A** e **B**, com posterior redução enantiosseletiva da cetona simétrica α,β insaturada obtida. O fragmento **A** poderia ser obtido a partir do 2-etil-2-metil-1,3-dioxolano **F**, disponível comercialmente, através da metodologia desenvolvida por Westerlund e colaboradores.⁵⁶ O fragmento **B** poderia ser formado via reação de acoplamento, com a utilização sistema PdCl_2/CuI , entre os fragmentos **C** e **D**, com posterior oxidação do diol simétrico formado. O fragmento **C** é um ditelureto de furfurila e poderia ser obtido através da metodologia desenvolvida por Zeni e colaboradores, citada anteriormente, a partir do furano.²⁰ Este fragmento representa um intermediário-chave, uma vez que o mesmo representa o núcleo central, o qual confere ao produto natural o caráter de simetria. Por sua vez, o

⁵⁶ Mekonnen, A.; Westerlund, A.; Havelkova, M.; Descomps, A.; Carlson, R. *Synthetic Comm.* **2009**, *14*, 2472.

fragmento **D** poderia ser produzido a partir do 3-nonin-1-ol, via metodologia de isomerização *zipper*.

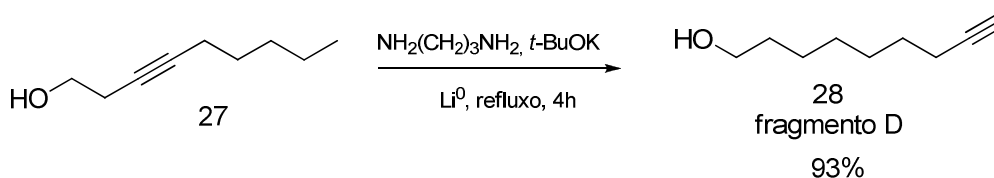
Esta metodologia de isomerização é uma forma bastante eficaz de obtenção de alquinos terminais e está fundamentada na utilização de “superbases” bidentadas, como o KAPA (3-aminopropilamideto de potássio), em processos prototópicos (Esquema 32).⁵⁷

Esquema 32



Inicialmente buscou-se preparar o fragmento **D**, a partir do álcool **27** (3-nonin-1-ol) comercialmente disponível, através da reação de isomerização via KAPA (Esquema 33).

Esquema 33



O fragmento **D** foi caracterizado por RMN 1H , RMN ^{13}C , GC-MS e LC/MS. Os espectros de RMN 1H do composto de partida **27** e do fragmento **D** encontram-se representados na Figura 16.

⁵⁷ Brow, C. A.; Yamashita, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 891.

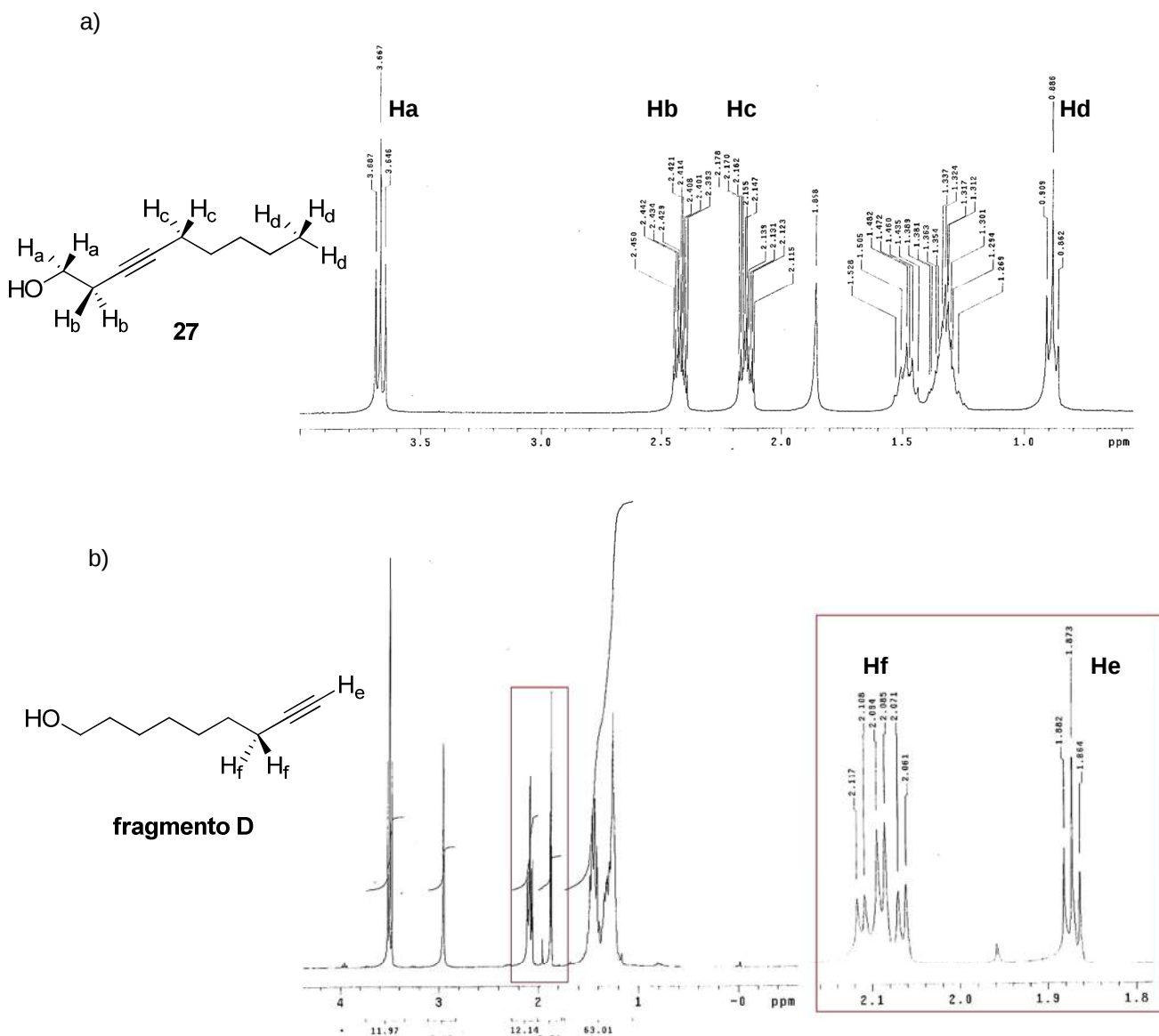


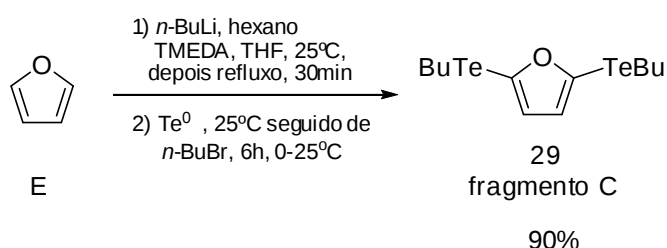
Figura 16 – Espectros de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (a) do composto de partida **27** e (b) do fragmento **D**.

Ao se observar a Figura 16(a) pode-se notar em 3,66 ppm a presença de um tripleto ($J = 6,3$ Hz) referente aos prótons **Ha** adjacentes à hidroxila, de um multipletto entre 2,45-2,39 ppm referente aos prótons **Hb**, outro multipletto entre 2,17-2,11 ppm referente aos prótons **Hc** e um tripleto ($J = 6,9$ Hz) em 0,88 ppm referente aos hidrogênios metílicos **Hd**. Na Figura 16(b), pode-se observar claramente a supressão do sinal referente aos prótons metílicos em 0,88 ppm, e a formação do próton acetilênico **He**, caracterizado por um tripleto em 1,87 ppm ($J^4 = 2,7$ Hz), devido ao acoplamento deste com os prótons **Hf**. Estes por sua vez, são caracterizados sob a forma de um tripleto de dupletos entre 2,11-2,06 ppm ($J^3 = 6,9$

Hz e $J^4 = 2,7$ Hz), devido ao acoplamento J^4 com o próton acetilênico **He** e J^3 com os dois prótons adjacentes.

Uma vez obtido o fragmento **D**, partiu-se para a formação do di-telureto de furfurila (fragmento **C**). Para isto, foi utilizado um método descrito na literatura, onde foi promovida inicialmente a bis-desprotonação do furano, via *n*-BuLi, em THF com a utilização de TMEDA como co-solvente.⁵⁸ Posteriormente foi adicionado telúrio elementar e subsequentemente 1-bromobutano, levando ao fragmento **D** desejado em 90% de rendimento (Esquema 34).

Esquema 34



A obtenção deste intermediário-chave foi evidenciada a partir da análise espectroscópica do espectro de RMN ^1H , onde o sinal referente aos prótons do anel furânico em 6,65ppm e os sinais referentes à cadeia alquílica dos grupos butila (2,81-0,85ppm), são evidentes. (Figura 17)

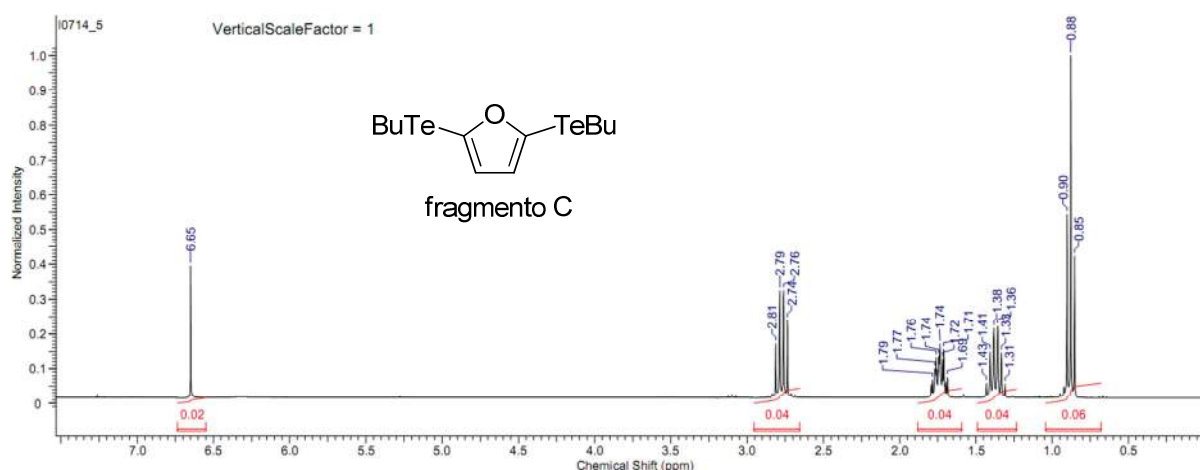


Figura 17 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do fragmento **C**.

⁵⁸ Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1387.

E a partir do espectro de RMN ^{125}Te , onde foi observado a existência de apenas um único sinal em 361,0ppm (Figura 18).

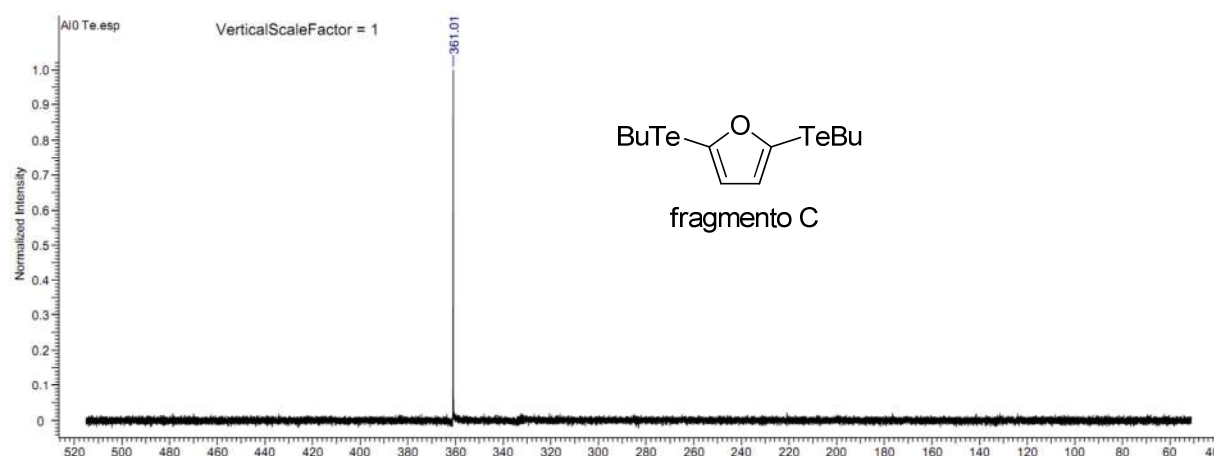


Figura 18 – Espectro de RMN ^{125}Te (94,5 MHz, CDCl_3) do fragmento **C**.

Uma vez sintetizados e caracterizados, os fragmentos **C** e **D** foram acoplados via metodologia descrita na literatura, a partir da utilização do sistema PdCl_2/CuI em metanol seco. Como resultado, o intermediário avançado **9**, precursor do fragmento **B**, foi produzido em um rendimento de 60% (Esquema 35).⁵⁸

Esquema 35

A confirmação da obtenção deste intermediário foi realizada a partir da análise dos espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e da determinação de sua massa exata através de LC/MS.

De acordo com o espectro de RMN ^1H , pode-se notar a ausência do sinal característico da metila do grupo TeBu em 0,88ppm, assim como a presença um tripleto em 3,64ppm ($J = 6,6\text{Hz}$) referente aos prótons ligados aos carbonos adjacentes ao grupo hidroxila. Há também a presença de um tripleto em 2,42ppm ($J = 6,6\text{Hz}$) referente aos prótons ligados aos átomos de carbono alifáticos adjacentes à tripla ligação, assim como uma sobreposição dos sinais de prótons alifáticos entre 1,59-1,33ppm (Figura 19).

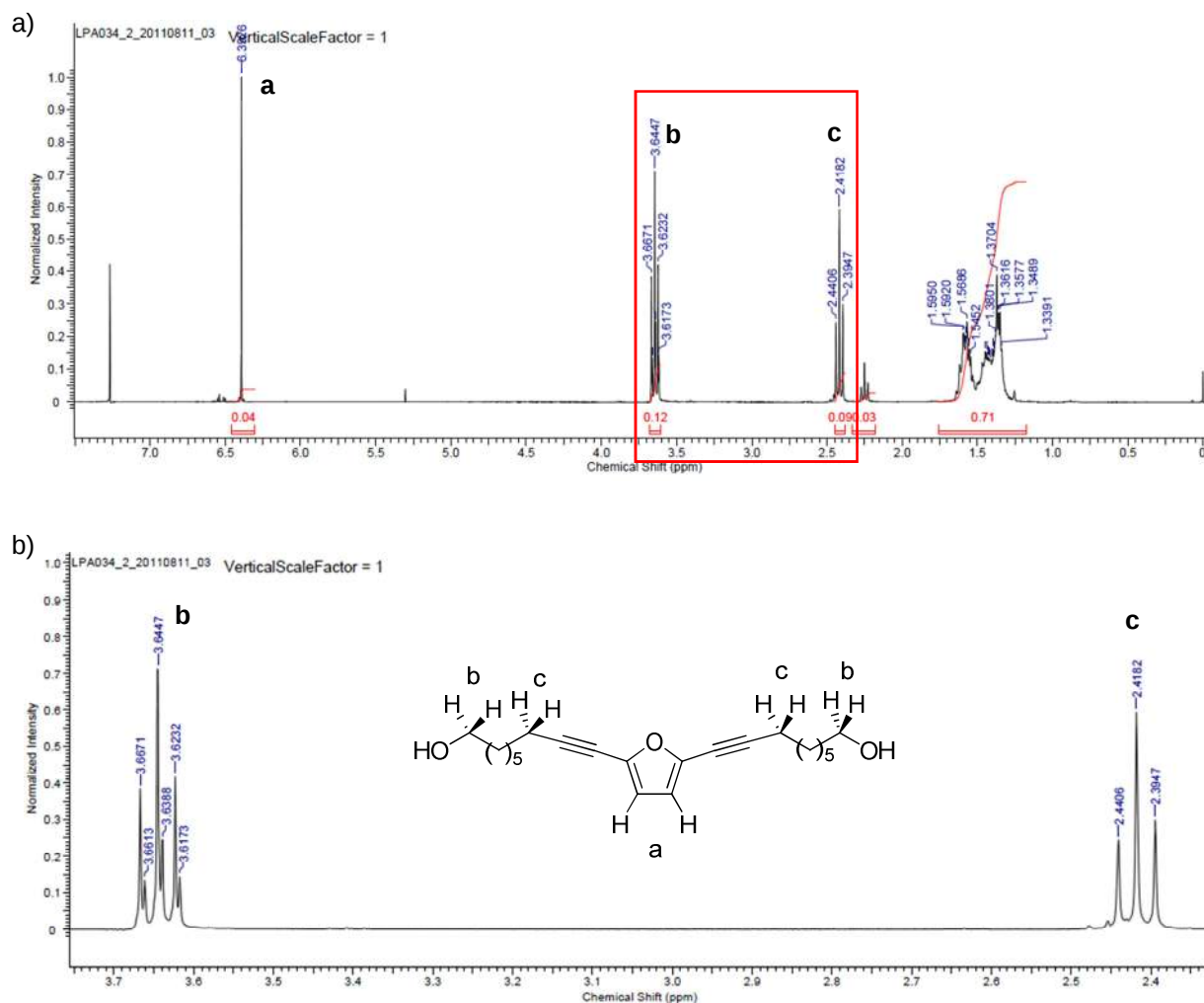


Figura 19 – (a) Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do intermediário avançado 9. (b) Ampliação da região referente aos sinais dos átomos de hidrogênio b e c.

Ao se observar o espectro de RMN ^{13}C , pode-se notar a presença dos sinais característicos dos carbonos acetilênicos em 95 ppm e 70,8 ppm, assim como sinais referentes ao carbono da hidroxila em 62,9 ppm e aos carbonos do anel furânico em 114,4 ppm e 137,2 ppm (Figura 20).

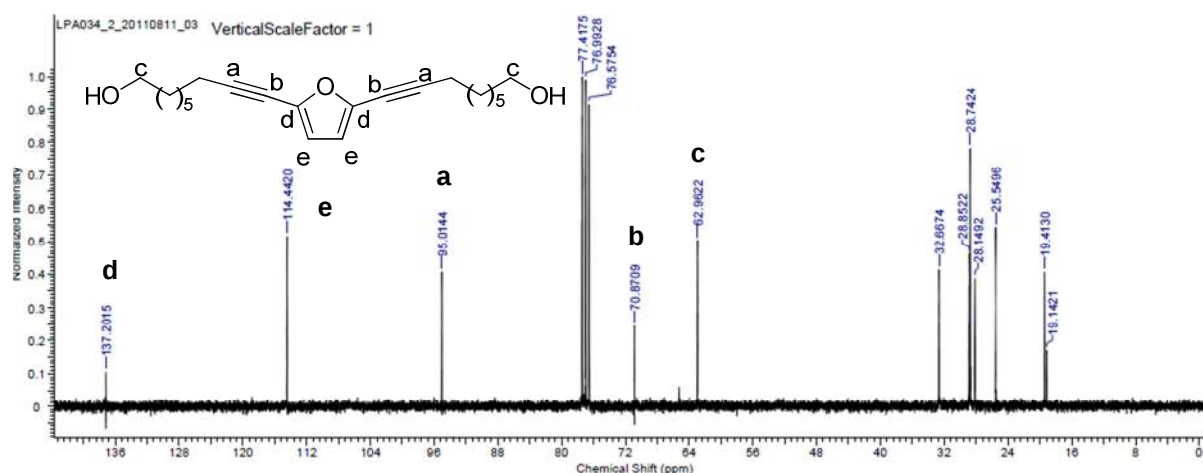


Figura 20 – Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do intermediário avançado **9**.

Com a obtenção do intermediário avançado **9**, partiu-se para a síntese do fragmento **B**, via reação de oxidação deste intermediário com perrutenato de tetrapropilamônio em presença de *N*-óxido de *N*-metil-morfolina (TPAP/NMO) (Esquema 36).

Esquema 36

A formação do Fragmento B foi constatada através da análise do espectro de RMN ^1H , onde foi observada a supressão do sinal com deslocamento químico em 3,64 ppm referente aos prótons ligados aos carbonos adjacentes ao grupo hidroxila do intermediário **9** e o surgimento de um tripleto em 9,77 ppm ($J = 1,77$ Hz) referente ao próton localizado no grupo carbonila, o que caracterizou a Interconversão para a função aldeído do Fragmento B (Figura 21).

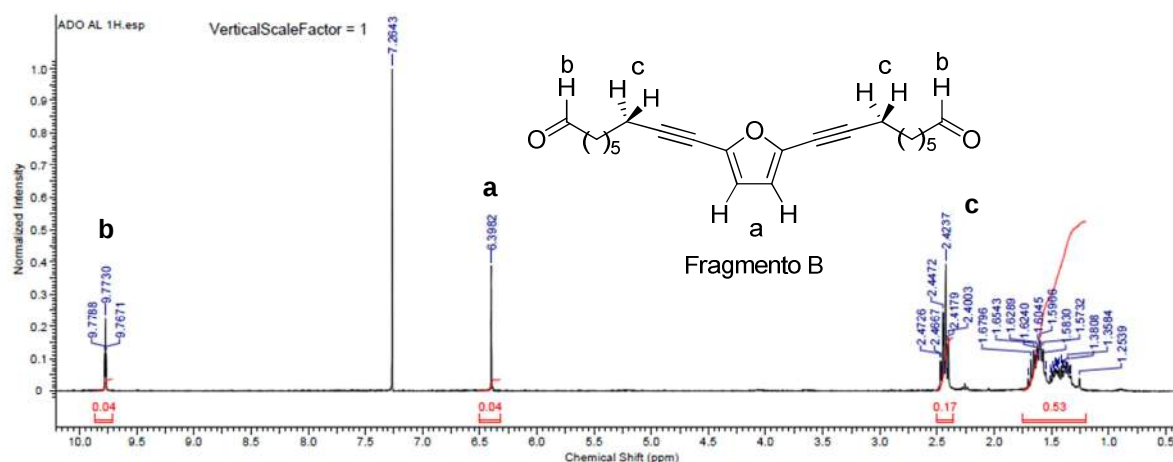


Figura 21 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Fragmento B.

A estrutura foi confirmada através dos espectros de RMN ^{13}C e DEPT-135, onde foi observada a supressão do sinal referente aos átomos de carbono ligados ao grupo hidroxila em 62,9 ppm, em comparação com o espectro RMN ^{13}C do fragmento 9 e o surgimento do sinal referente às duas carbonilas aldeídicas em 202,7 ppm, o que comprovou a formação do Fragmento B (Figura 22).

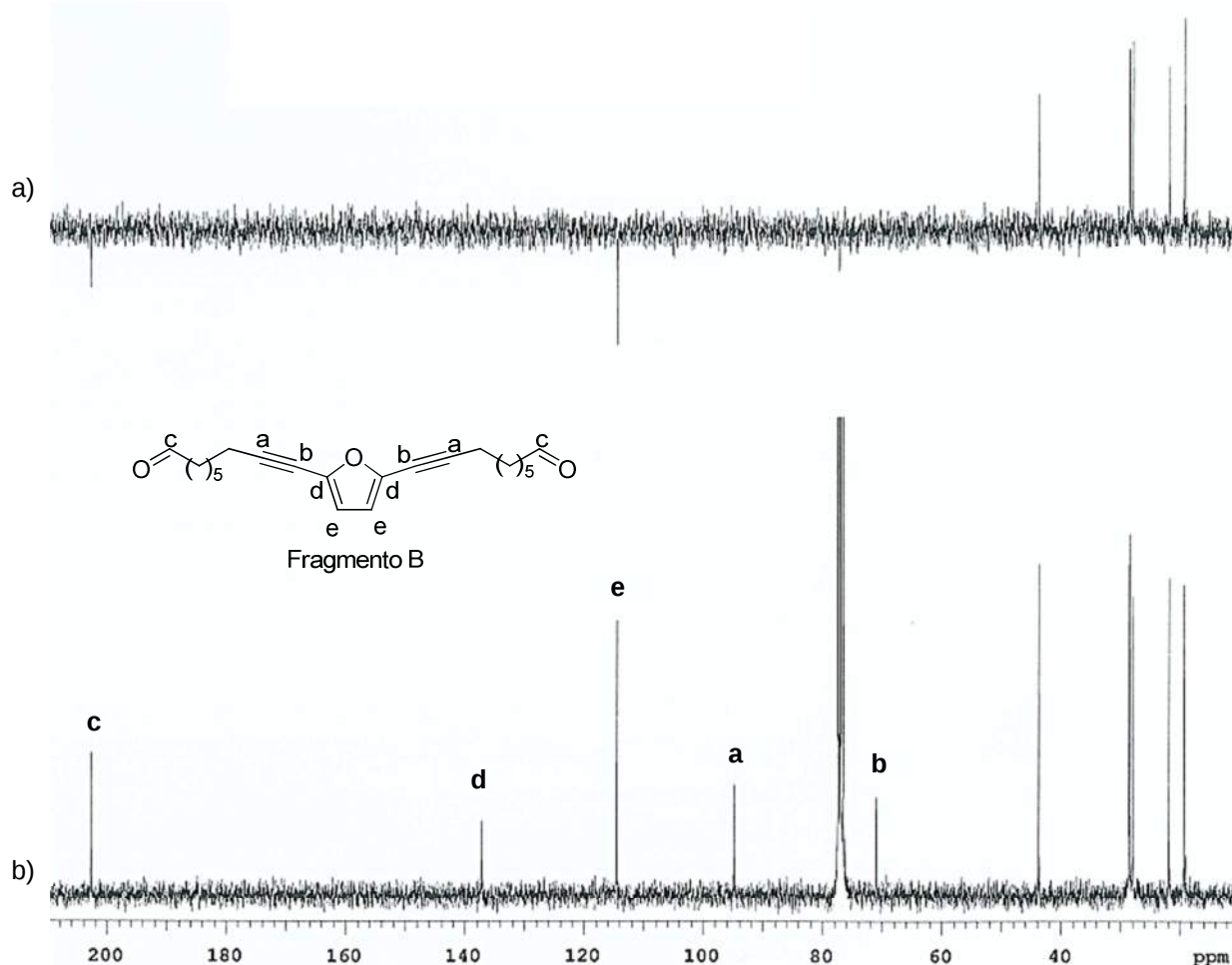
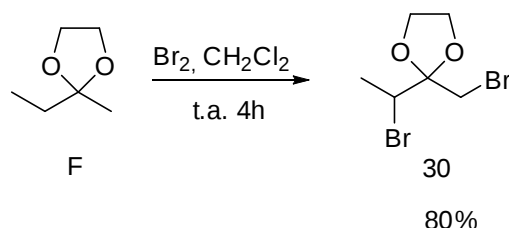


Figura 22 – a) DEPT-135 do Fragmento B; b) Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do Fragmento

B.

Uma vez sintetizado o fragmento B, foi inicializada a síntese do fragmento **A**, de acordo com estratégia sintética descrita na literatura.⁵⁷ Esta metodologia encontra-se dividida em cinco etapas. A primeira consistiu na reação de dibromação do 2-etil-2-metil-1,3-dioxolano **F**, disponível comercialmente (Esquema 37).

Esquema 37



O intermediário **30** foi obtido em bom rendimento, sendo caracterizado por RMN ^1H , RMN ^{13}C , GC-MS e LC/MS. Através do espectro de RMN ^1H , pode-se observar a existência de um duplete em 1,61 ppm ($J^3 = 8,8\text{Hz}$) relativo aos átomos de hidrogênio da única metila presente na molécula. Pode-se constatar ainda a presença de um quarteto em 4,36 ppm ($J^3 = 13,3\text{Hz}$) referente ao hidrogênio do carbono assimétrico, de um dubleto referentes aos quatro átomos de hidrogênio do cetal e de um duplo dubleto em 3,70 ppm e em 3,50 ppm ($J^3 = 14,6\text{Hz}$) referentes aos hidrogênios diastereotópicos ligados ao carbono 1. (Figura 23).

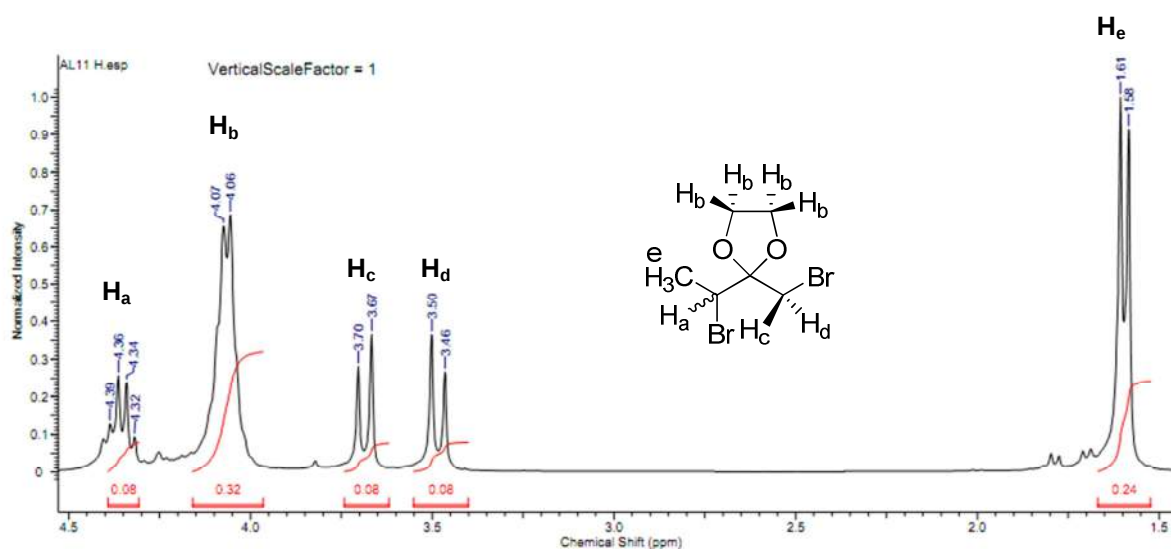
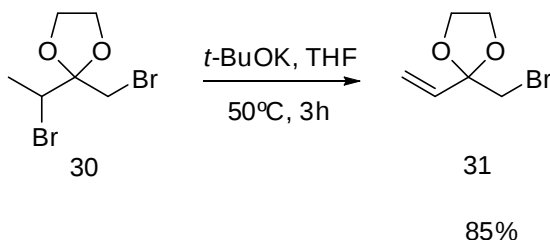


Figura 23 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **30**.

A próxima etapa consistiu na eliminação regioespecífica do átomo de bromo ligado ao carbono 3 do composto **30**, com a utilização de *t*-BuOK, que levou ao 1,3-dioxolano vinílico **31** em bom rendimento (Esquema 38).

Esquema 38



A partir da caracterização do intermediário **31**, pôde-se observar no espectro de RMN ^1H , a formação do grupamento vinila, devido à presença de três duplos dupletos. Em 5,82 ppm observa-se o duplo duplete referente ao próton **Ha** ($J^3_{\text{Ha-Hc(cis)}}$ = 10,8Hz e $J^3_{\text{Ha-Hb(trans)}}$ = 17Hz), em 5,47ppm o duplo duplete referente ao próton **Hb** ($J^2_{\text{Hb-Hc(geminal)}}$ = 1,6Hz e $J^3_{\text{Hb-Ha(trans)}}$ = 17Hz) e em 5,23 ppm o duplo duplete atribuído ao próton **Hc** ($J^2_{\text{Hc-Hb(geminal)}}$ = 1,6Hz e $J^3_{\text{Hc-Ha(cis)}}$ = 10,5Hz) (Figura 24).

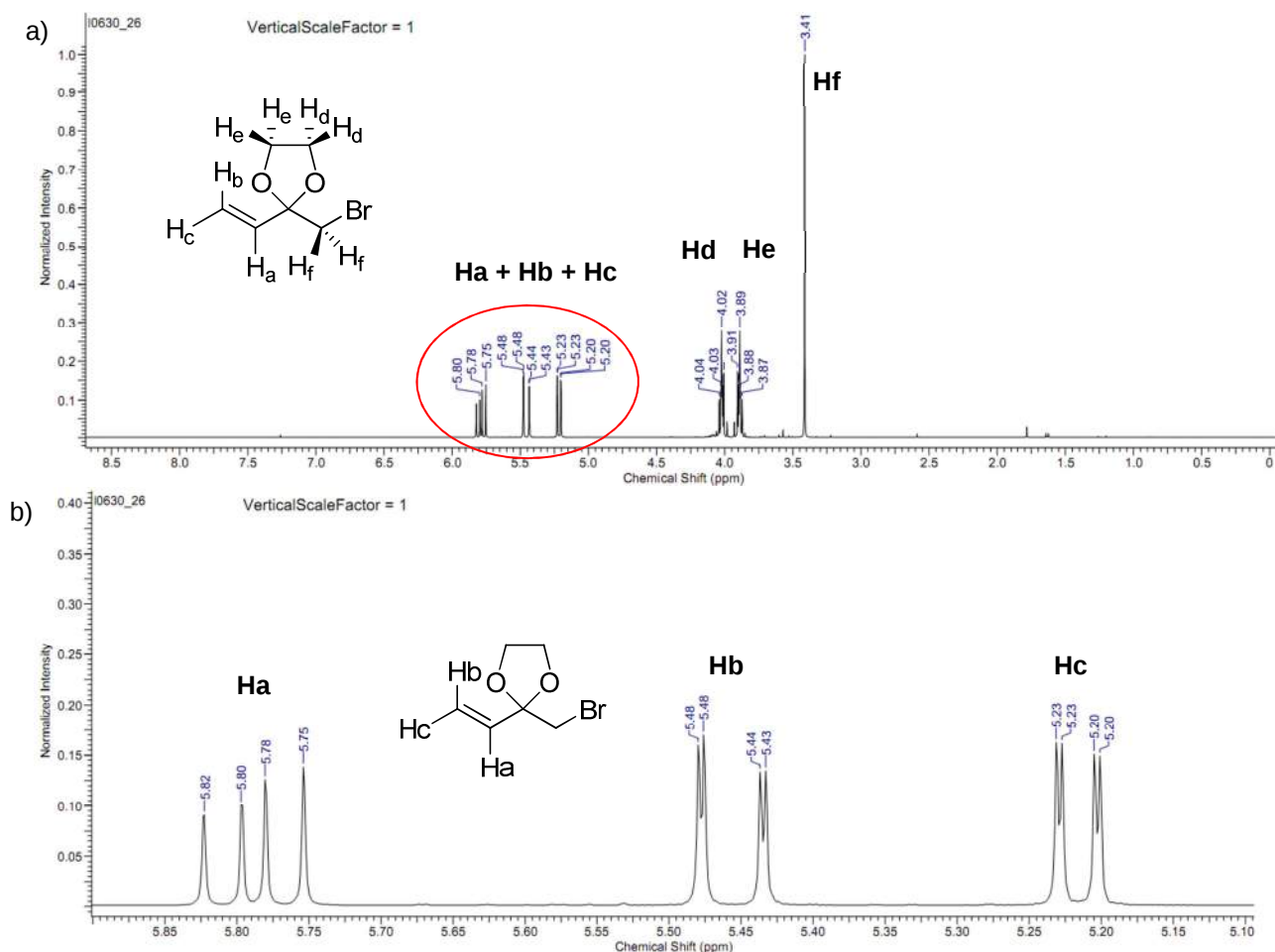
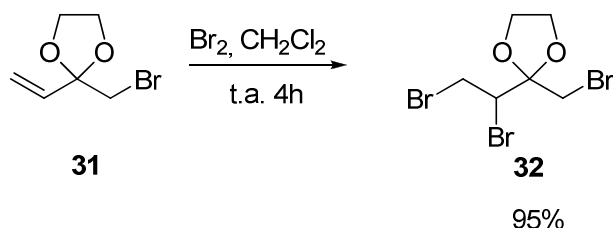


Figura 24 – (a) Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do intermediário **31**. (b) Ampliação da região dos sinais referentes aos prótons Ha, Hb e Hc.

A terceira etapa visando à obtenção do fragmento **A**, consistiu na di-bromação do grupo vinílico do intermermediário **31**, utilizando a mesma metodologia empregada para a síntese do composto **30** (Esquema 39).

Esquema 39



O intermediário **32** foi obtido em excelente rendimento e caracterizado por RMN ^1H , RMN ^{13}C , GC-MS e LC/MS.

Ao se analisar o espectro de RMN ^1H , nota-se a ausência dos sinais característicos dos hidrogênios vinílicos (6-5 ppm). Um fato interessante é que esta molécula possui dois centros diastereotópicos, resultando no deslocamento químico distinto para cada um dos átomos de hidrogênio presentes nestes centros. Os sinais referentes aos átomos de hidrogênio diastereotópicos **Ha** e **Hb**, localizados no carbono adjacente ao carbono assimétrico, aparecem como dois duplos dupletos em 4,46ppm ($J = 3,5$ e $9,3\text{Hz}$) e em 3,94ppm ($J = 3,5$ e $11,3\text{Hz}$), respectivamente. Os sinais referentes aos átomos de hidrogênio, também diastereotópicos **Hd** e **He**, surgem sob a forma de dois dupletos em 3,81 ppm ($J_{\text{Hd}} = 11,3\text{Hz}$) e em 3,57ppm ($J = 11,3\text{Hz}$), respectivamente. Por fim o átomo de hidrogênio localizado no centro estereogênico **Hc**, pôde ser identificado através de um duplo duplete sobreposto ao duplete referente ao hidrogênio **He** ($J = 9,3$ e $11,3\text{Hz}$) (Figuras 25 e 26).

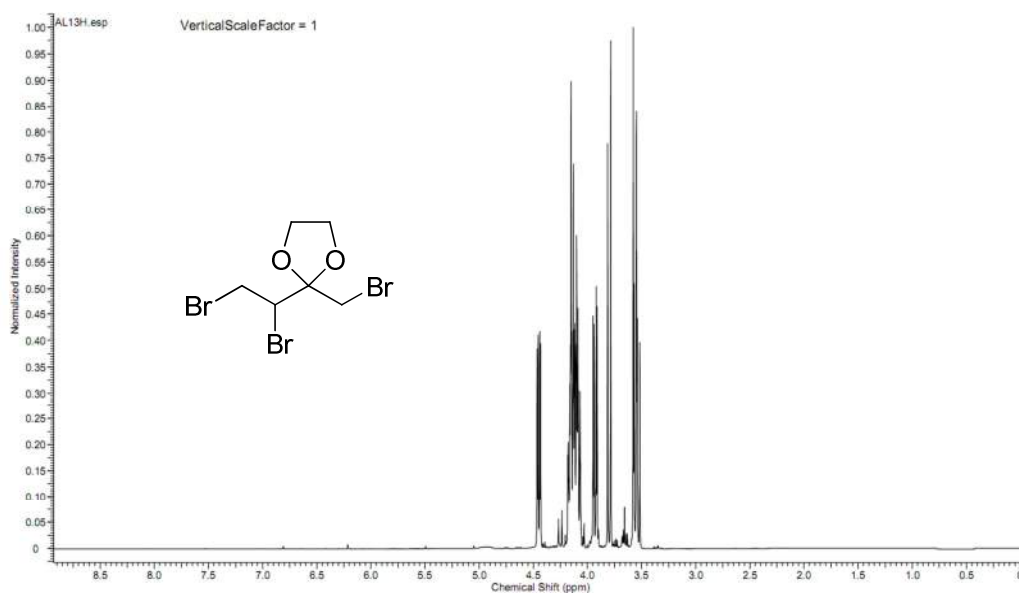


Figura 25 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do intermediário **32**.

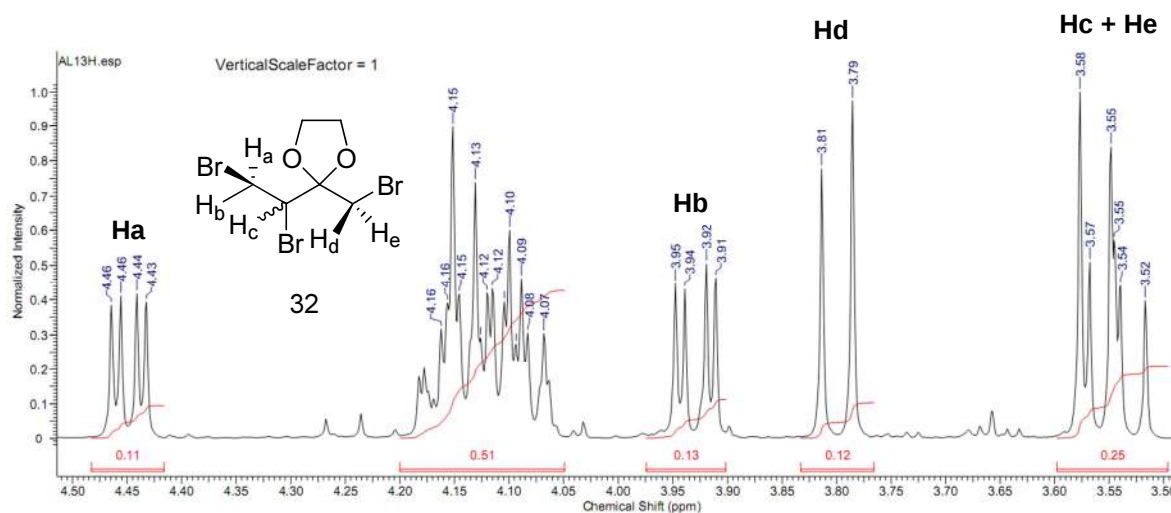
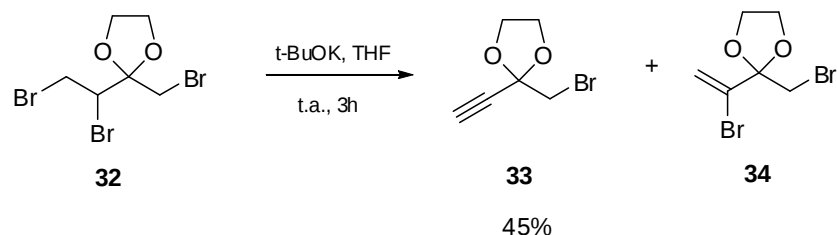


Figura 26 – Ampliação do espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do intermediário **32**.

Com a continuação da proposta sintética para a obtenção do fragmento **A** foi realizada uma eliminação regioseletiva no intermediário **32**, via *t*-BuOK. Ao final da reação foi constatada a formação de uma mistura do 1,3 dioxolano-acetilênico **33** desejado (precursor do fragmento A) e do produto **34** resultante da eliminação parcial (Esquema 40).

Esquema 40



Ao analisar o espectro de RMN ^1H , foi observada claramente a presença de uma mistura dos compostos **33** e **34**. A formação do composto **33** foi confirmada a partir da presença do singlete em 2,59 ppm, referente ao próton acetilênico. Os dubletos em 6,17 ppm e em 5,71 ppm, ambos com $J = 1,6$ Hz, referem-se aos prótons geminais **Ha** e **Hb**, comprovando a formação do produto **34** (Figuras 27 e 28).

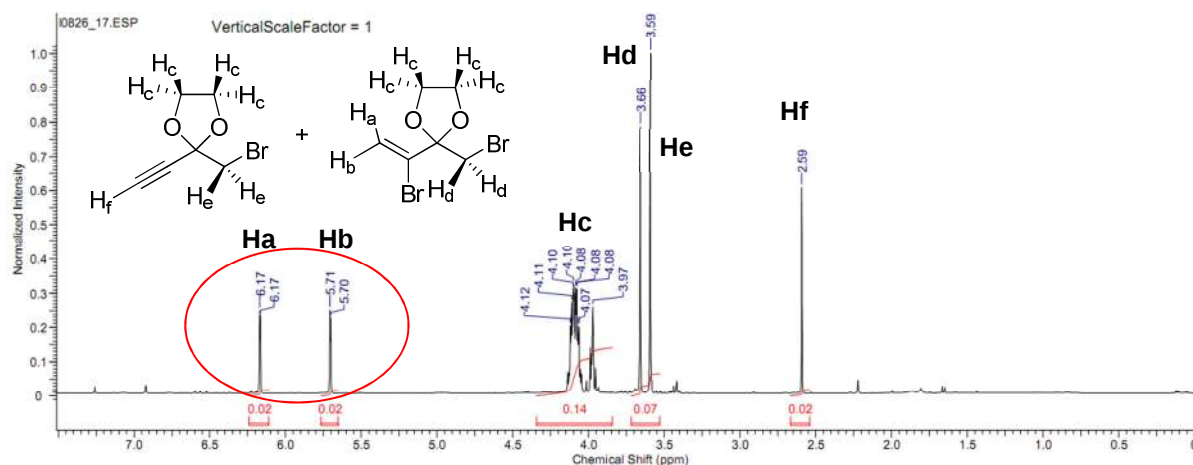


Figura 27 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do intermediário **33** + subproduto **34**.

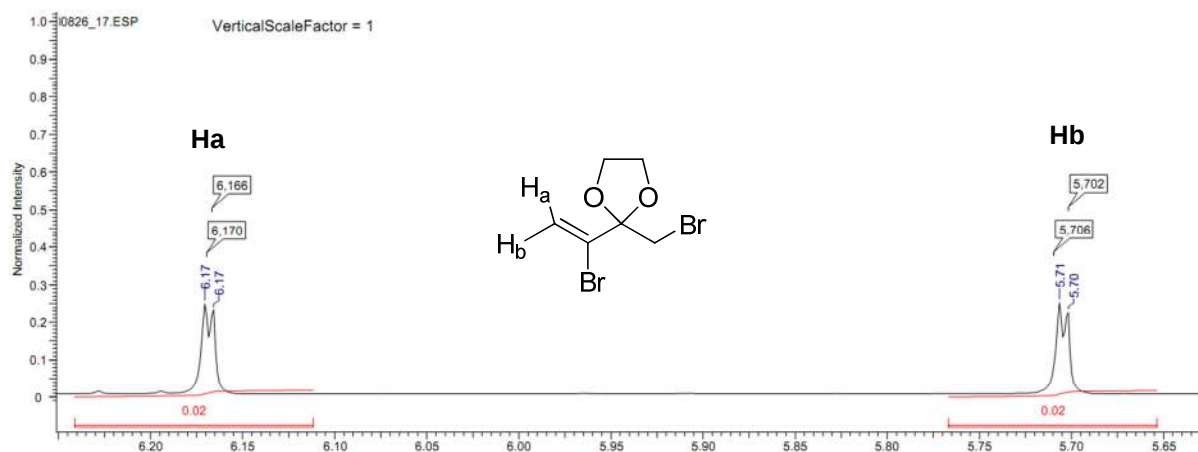


Figura 28 – Ampliação do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do intermediário **33** + subproduto **34** – região dos prótons vinílicos de **34**.

Ao se observar o baixo rendimento encontrado para a obtenção do intermediário **33**, devido principalmente à conversão parcial do composto **32**, tornou-se evidente a inviabilidade desta rota. Com isso o nosso grupo de pesquisa decidiu seguir uma nova rota sintética, no intuito de obter o fragmento A em um menor número de etapas e em melhor rendimento, conforme descrito na figura 29.

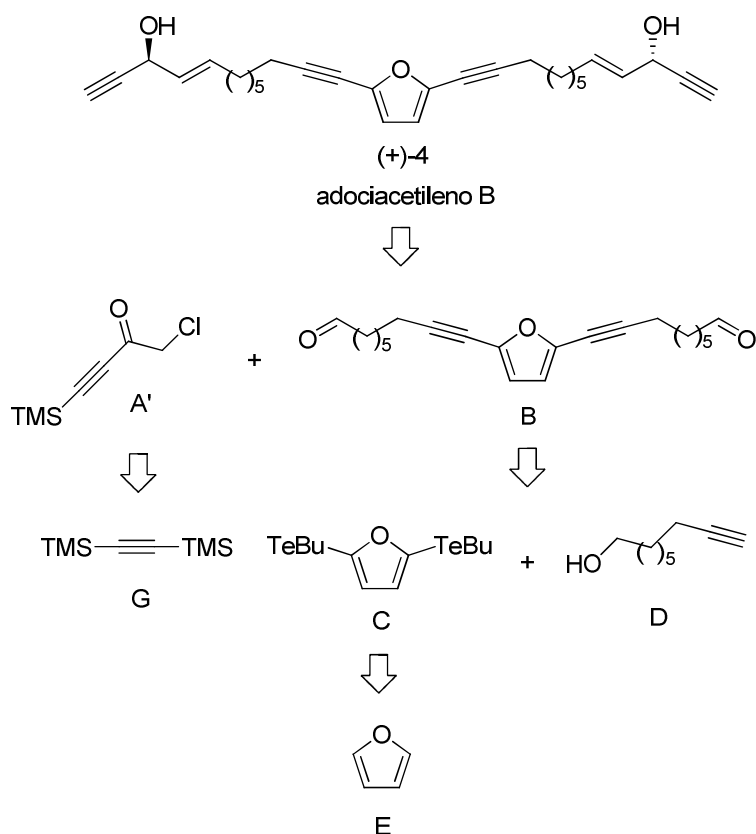
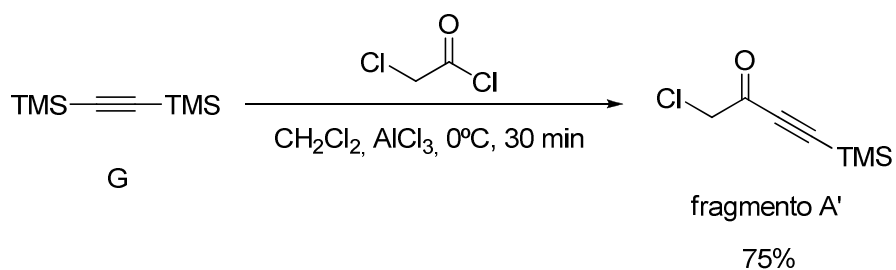


Figura 29 – Nova análise retróssintética para (+)-4.

Segundo essa nova abordagem sintética, o Fragmento A' poderia ser alcançado a partir da reação de acilação do bis-TMS-acetileno **G**, comercialmente disponível, com a utilização do cloreto de 2-cloroacetila como eletrófilo em presença de AlCl_3 como catalisador, em uma única etapa, de acordo com metodologia desenvolvida por Livingston e colaboradores.⁵⁹ Com isso o fragmento A' foi obtido em bom rendimento e em apenas 30 min de reação (Esquema 41).

Esquema 41



A formação do Fragmento A' foi evidenciada a partir da interpretação do espectro de RMN ^1H , onde foi observado um simpleto em 4,2 ppm referente aos

⁵⁹ Livingston, R.; Cox, L. R.; Odermatt, S.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 3052.

prótons localizados no carbono adjacente ao átomo de cloro e outro simpleto em 0,22 ppm referentes aos prótons metílicos do grupo protetor (Figura 30).

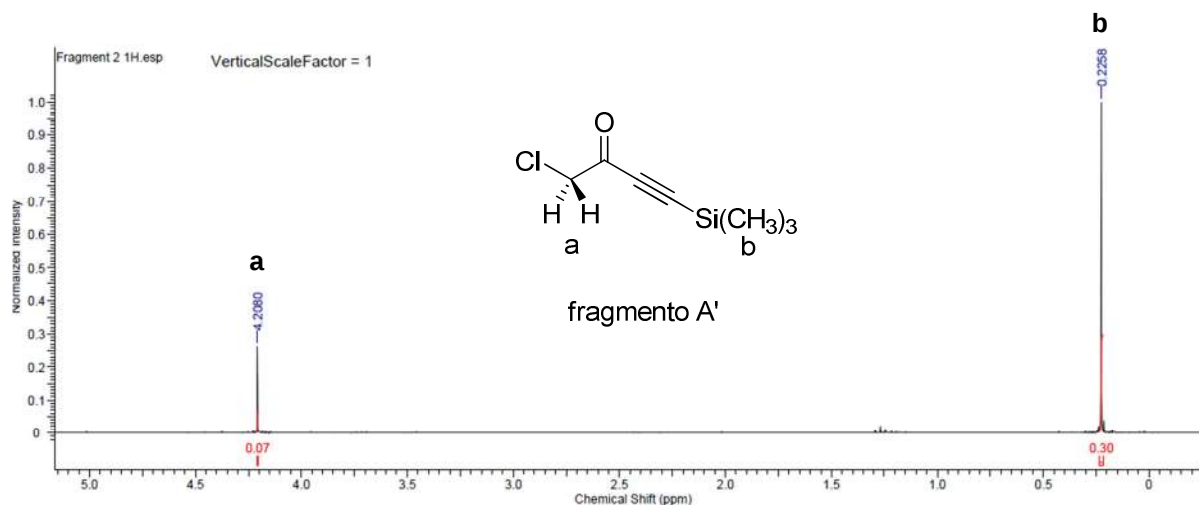


Figura 30 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do fragmento A'.

Assim como pela interpretação dos espectros de RMN ^{13}C e DEPT-135, onde estão evidentes os sinais referentes à carbonila cetônica em 178,2 ppm, aos carbonos acetilênicos em 103,3 ppm e 98,9 ppm, ao carbono adjacente ao átomo de cloro em 49,4 ppm e aos três carbonos do TMS em -1,0 ppm (Figura 31).

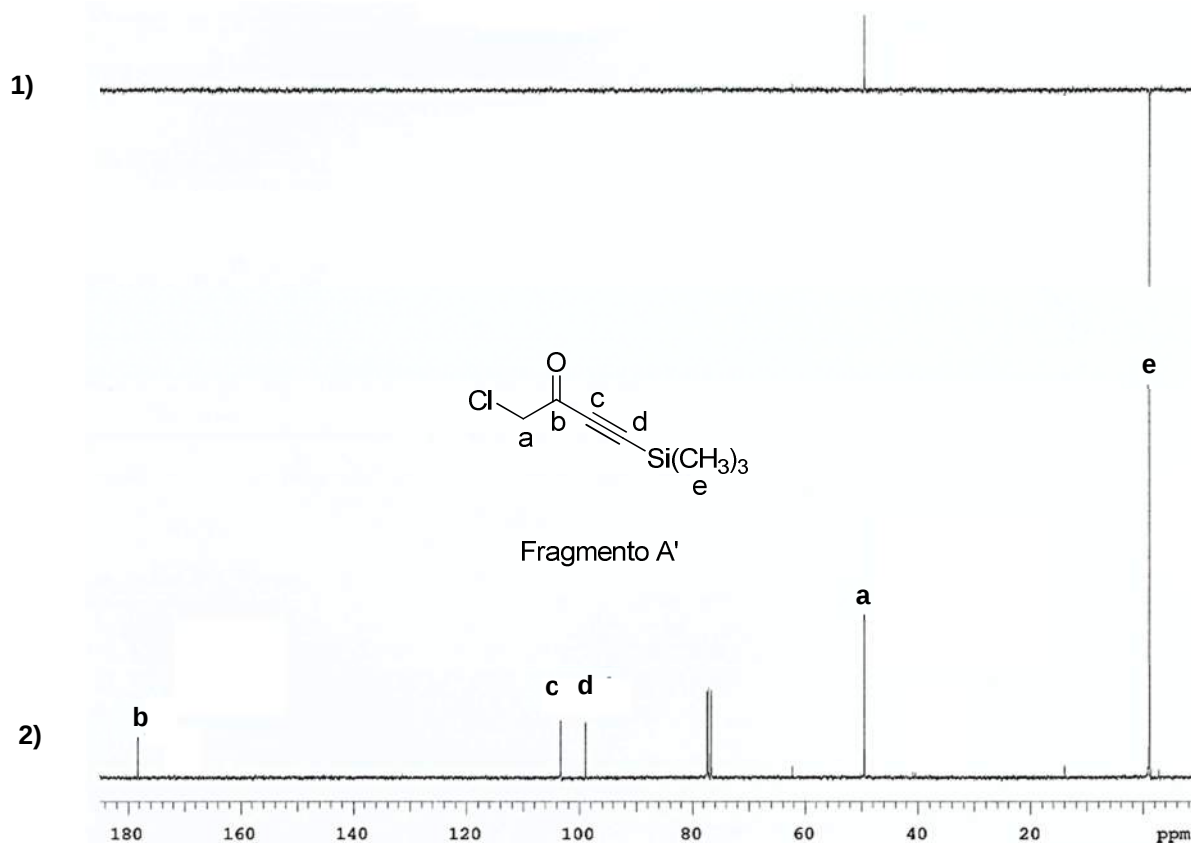
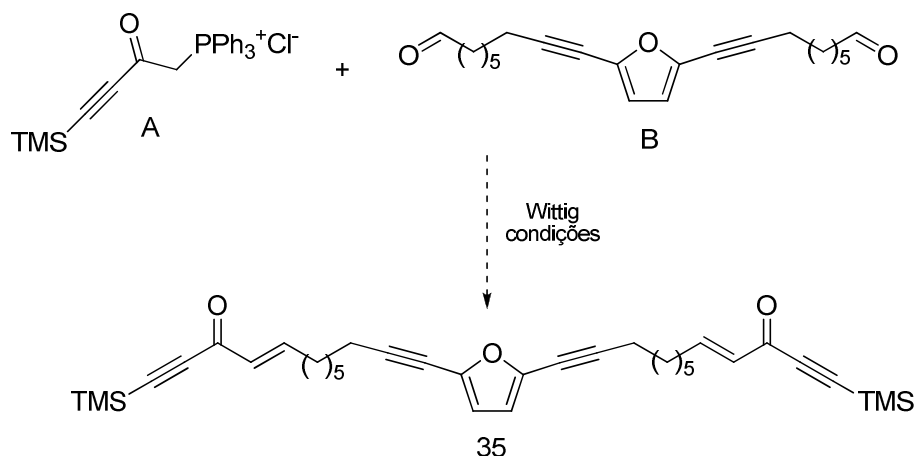


Figura 31 – Espectros de RMN DEPT-135 (1) e ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (2) do Fragmento A'.

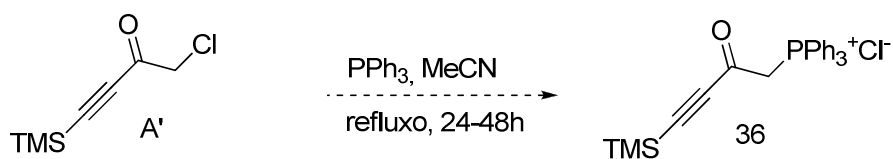
Com a obtenção do fragmento **A'** e do intermediário avançado **B**, partiu-se então para a reação de acoplamento dos mesmos, sob condições de Wittig⁶⁰, nas quais o intermediário **35**, precursor do adociacetileno **B**, seria produzido (Esquema 42).

Esquema 42



Com isso, no intuito de formar o sal de fosfônio necessário à síntese do composto **35**, o fragmento **A'** foi submetido à reação com trifenilfosfina, em acetonitrila, conforme metodologia descrita na literatura (Esquema 43).⁶¹

Esquema 43



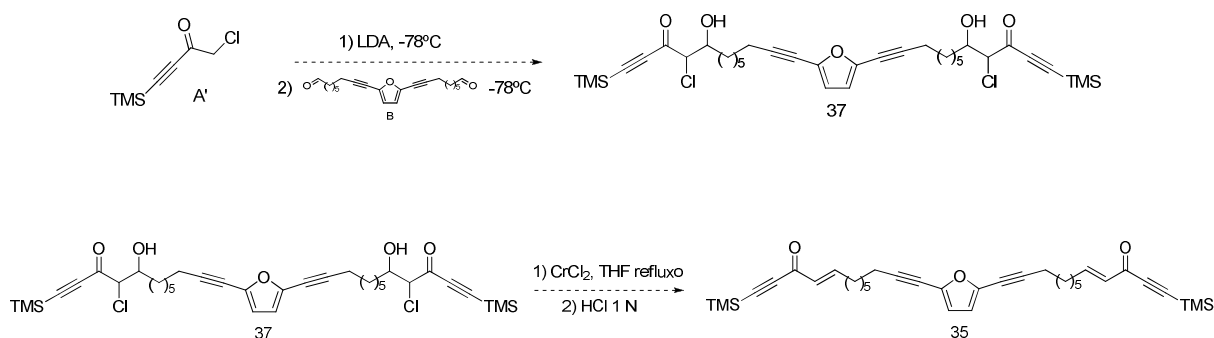
No entanto, não foi observada nenhuma formação do sal de fosfônio **36**, mas sim a decomposição do fragmento **A'**, possivelmente devido às condições reacionais, principalmente em relação ao aquecimento.

⁶⁰ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Duhl-Emswiler, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 217.

⁶¹ Wube, A. A.; Hüfner, A.; Thomaschitz, C.; Blunder, M.; Kollroser, M.; Bauer, R.; Bucar, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 567.

Diante da impossibilidade da realização do acoplamento entre os intermediários através da reação de Wittig nas condições testadas, o nosso grupo de pesquisa propôs outra rota para a obtenção do precursor do adociacetileno **B** (composto **36**), a partir da formação de uma halodrina **37**, a partir dos fragmentos **A'** e **B**, com subsequente desidroalogenação estereosseletiva via CrCl_2 , de acordo com metodologia descrita na literatura (Esquema 44).⁶²

Esquema 44



Com isso, surgiu a possibilidade concreta para a finalização do processo de obtenção do Adociacetileno **B** enantiomericamente puro. A interrupção deste projeto foi necessária devido ao tempo escasso existente para a sua conclusão. A continuidade deste trabalho será dada em breve em nosso laboratório, inclusive com novos testes sobre as condições de Wittig ideais para o acoplamento.

1.5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A síntese total para o adociacetileno **B** proposta por nosso grupo se mostrou ao final bastante promissora, pois os dois principais intermediários foram sintetizados em bons rendimentos. Embora possua um elevado grau de dificuldade, é perfeitamente viável, como pode ser evidenciado pelos seguintes fatores:

- a) A metodologia de expansão de núcleo, com a aplicação de síntese bidirecional foi realizada com sucesso, com a utilização de um ditelureto de furfurila como intermediário-chave.
- b) O intermediário avançado **B** foi obtido em bom rendimento global.

⁶² Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Méjica, C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3292.

- c) O fragmento **A'** foi alcançado em apenas uma única etapa, o que ocasiona em uma grande economia atômica.

Como perspectiva, o término deste trabalho deverá ocorrer em breve e será divulgado no seu devido tempo, através de sua publicação.

CAPÍTULO 2

Estudos visando a Síntese Total da Antidesmona – Um novo
tipo de alcalóide com atividade antichagásica

Esta etapa do trabalho é resultado de uma cooperação entre o Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco (DQF-UFPE) e o Leibniz Institut für Pflanzenbiochemie (IPB) – Halle (Saale) – Alemanha, através da modalidade Doutorado Sanduíche no Exterior, financiado pelo CNPq, durante o período de 1 ano (nov/2010 a nov/2011), no intuito de estreitar a troca de conhecimentos entre as entidades envolvidas e contribuir para a consolidação das habilidades do estudante referentes à atividade acadêmica.

2.1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é um dos maiores problemas de saúde pública da América Latina. Atualmente mais de 20 milhões de pessoas estão infectadas e mais de 100 milhões de indivíduos estão sob risco de infecção.⁶³ No Brasil existem cerca de 1,6 milhão de portadores da doença em fase crônica. A infecção é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e tem como vetores triatomíneos hematófagos.⁶⁴ A doença inicia-se em fase aguda, onde quadros febris prolongados são observados, com tendência a evoluir para fases crônicas se não tratada precocemente. Durante a fase crônica a doença torna-se assintomática por tempo indeterminado, podendo permanecer neste estado por até 30 anos⁶⁵. Após este período, arritmias cardíacas, cardiomiopatia, distúrbios esofágicos e gastrointestinais são frequentes, ocorrendo em fase final a hipertrofia e dilatação de órgãos. O tratamento atual para a doença de Chagas baseia-se na utilização de dois nitroderivados, o nitrofuramox (4-[(5-nitrofurfurilideno)-amino]-3-metil-1-morfolina-1,1-dióxido), produzido apenas em El Salvador, e o benznidazol (N-benzil-2-nitro-1-imidazol-acetamida), com aplicação vigente no Brasil (Figura 32).⁶⁶

⁶³ Pinto, A.C.H.; Caetano, L. C.; Levy, A. M. A.; Fernandes, R. D.; Santos, C. D.; Prado Jr., J. C. *Exp. Parasitol.* **2010**, *124*, 147.

⁶⁴ http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31114

⁶⁵ Pérez-Rebolledo, A.; Teixeira, L. R.; Batista, A. A.; Mangrich, A. S.; Aguirre, G.; Cerecetto, H.; González, M.; Hernández, P.; Ferreira, A. M.; Speziali, N. L.; Beraldo, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 939.

⁶⁶ Aguirre, G.; Boiani, L.; Cerecetto, H.; Fernández, M.; González, M.; Denicola, A.; Otero, L.; Gambino, D.; Rigol, C.; Olea-Azar, C.; Faundez, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4885.

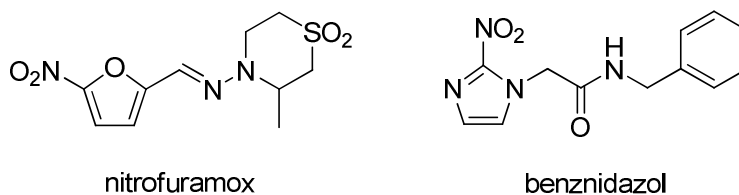


Figura 32. Fármacos antichagásicos usados atualmente na terapêutica

Ambos os fármacos foram introduzidos empiricamente há mais de três décadas atrás e possuem ação apenas na fase aguda, também apresentam vários efeitos colaterais indesejáveis e pobre eficácia clínica.⁶⁴

Em 1996 no Leibniz Institut für Pflanzenbiochemie, em Halle (Saale) – Alemanha, Adam e colaboradores⁶⁷ isolaram a partir da planta africana *Antidesma membranaceum*, um novo tipo de alcalóide, a (5R)-3-metóxi-2-metil-5-n-octil-1,5,6,7-tetraidro-quinolin-4,8-diona, o qual foi denominado antidesmona, **1**. (Figura 33).

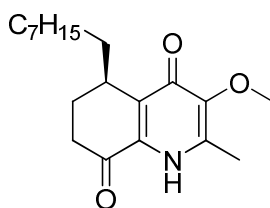


Figura 33. Antidesmona, **1**

Ensaio *in vitro* com a antidesmona e seus derivados naturais e semissintéticos foram realizados.^{68,69} Os testes mostraram uma excepcional atividade antichagásica da antidesmona ($IC_{50} = 0,04 \mu\text{g/mL}$) e de alguns de seus derivados semissintéticos, a 8-di-hidroantidesmona (Figura 34 **A**- $IC_{50} = 0,07\mu\text{g/mL}$), a 4-O-acetil-antidesmona (Figura 34 **B**- $IC_{50} = 0,02\mu\text{g/mL}$) e a N-metil-antidesmona (Figura 34 **C**- $IC_{50} = 0,01\mu\text{g/mL}$), quando comparados ao Benznidazol ($IC_{50} = 0,4\mu\text{g/mL}$).^{6,7}

⁶⁷ Buske, A.; Busemann, S.; Mtihlbacher, J.; Schmidt, J.; Porzel, A.; Bringmann, G.; Adam, G. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1079.

⁶⁸ Buske, A.; Adam, G.; Häring, A.; Kekulé, A. *Patente-Brasil* Nr. 0211026-1 – São Paulo-SP **2003**.

⁶⁹ Adam, G.; Buske, A.; Häring, A.; Kekulé, A. *Patente Alemã* Nr. 10129927 – Munique – Alemanha, **2004**, 85.

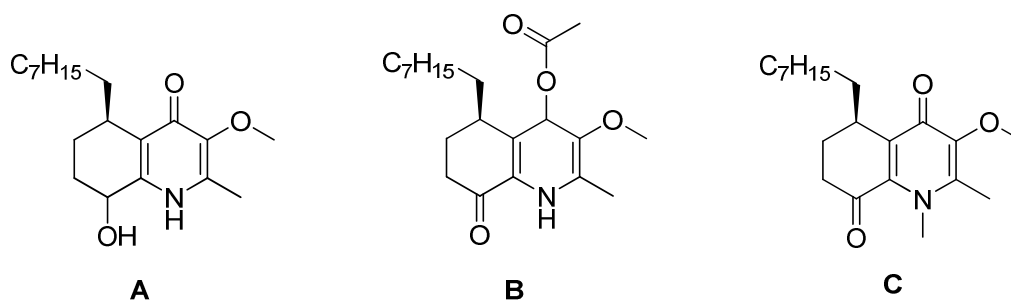


Figura 34: Derivados semissintéticos da antidesmona com excepcional atividade antichagásica.

Em 2008 Morel e colaboradores,⁷⁰ na Universidade Federal de Santa Maria (UFMS), em parceria com o Prof. Wessjohann do Leibniz Institut für Pflanzenbiochemie, descreveram a presença da antidesmona em extratos obtidos a partir de cascas do caule da *Waltheria douradinha* (douradinha do campo), planta presente nas regiões Sul e Sudeste do Brasil.

Com base nesses fatos e devido à inexistência de uma rota de síntese viável para a antidesmona e aos baixos rendimentos de seus processos de isolamento, tanto a partir da *Antidesma membranaceum* (0,0001%)⁶⁷ quanto a partir da *Waltheria douradinha* (0,0002%),⁷⁰ foi justificado o desenvolvimento deste projeto em cooperação, visando à síntese total da antidesmona e de novos derivados tetraidroquinolínicos, como futuros sucessores da terapêutica atual usada para a doença de Chagas.

⁷⁰ Gressler, V.; Stüker, C. Z.; Dias, G. O. C.; Burrow, R. A.; Schmidt, J.; Wessjohann, L.; Morel, A.F. *Phytochemistry* **2008**, 69, 994.

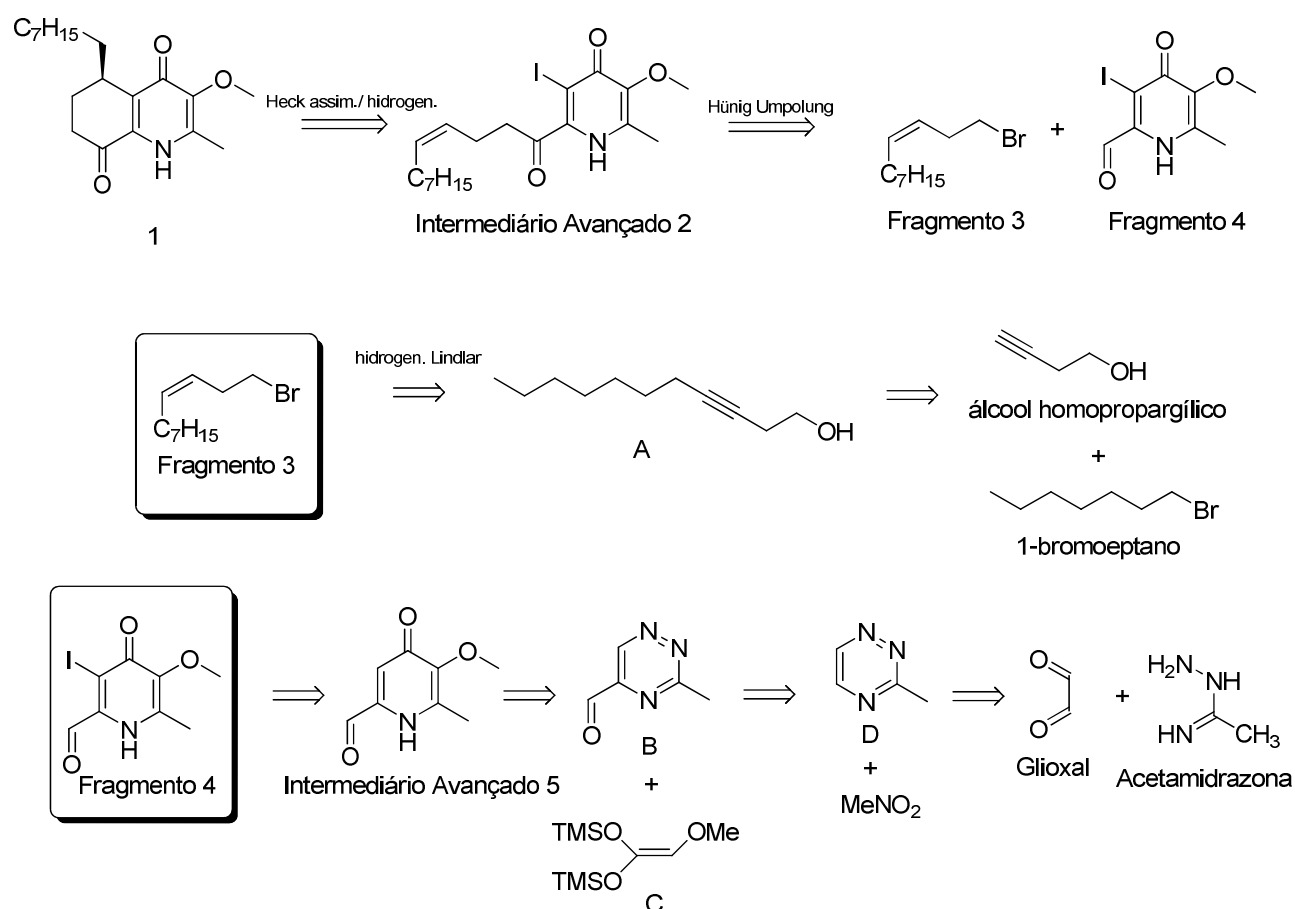
2.2. OBJETIVOS

Esta segunda etapa do trabalho teve por objetivo geral o desenvolvimento de uma rota sintética que viabilize a primeira síntese total da antidesmona e de novos derivados tetraidroquinolínicos. E como objetivo específico a síntese e caracterização de fragmentos que possibilitem a síntese total da molécula-alvo.

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira abordagem retrosintética realizada por nosso grupo, visando à síntese total da antidesmona **1** consistiu no planejamento de uma síntese convergente de acordo com o esquema 45.

Esquema 45



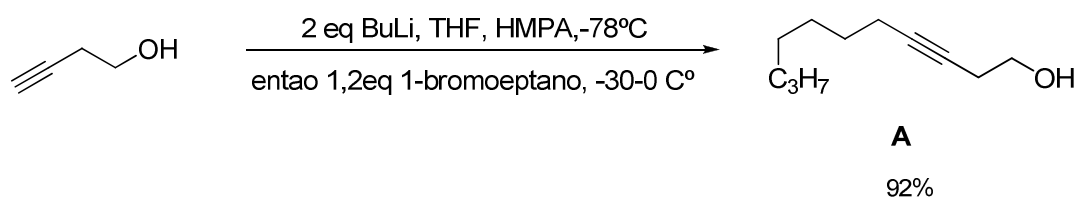
A estratégia foi baseada na formação do intermediário avançado **2**, o qual seria obtido a partir do acoplamento dos fragmentos **3** e **4** utilizando-se uma reação

do tipo “Umpolung” de Hünig.⁷¹ A antidesmona seria obtida através do fechamento do anel quinolínico via reação de Heck assimétrica seguida de hidrogenação catalítica.⁷²

2.1. Preparação do fragmento 3

A formação da cadeia lateral da antidesmona (**fragmento 3**) foi iniciada a partir do acoplamento entre o álcool homopropargílico e o 1-bromoheptano, comercialmente disponíveis, via *n*-BuLi em presença de HMPA, levando à formação do álcool alquínic **A** em excelente rendimento (Esquema 46).⁷³

Esquema 46



Ao se analisar o espectro de RMN ^1H do composto **A** pode-se notar claramente os multipletos característicos dos átomos de hidrogênio localizados nos dois carbonos metilênicos adjacentes aos carbonos alquínicos em 2,15 ppm e 2,41 ppm, assim como um tripleto em 3,66 ppm referente aos átomos de hidrogênio adjacentes à hidroxila (Figura 35).

⁷¹ Deuchert, K.; Hertenstein, U.; Hünig, S. und Wehner, G. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2045.

⁷² Shibasaki, M.; Vogl, E. M.; Ohshima, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1533.

⁷³ Cossy, J.; Pete, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 573.

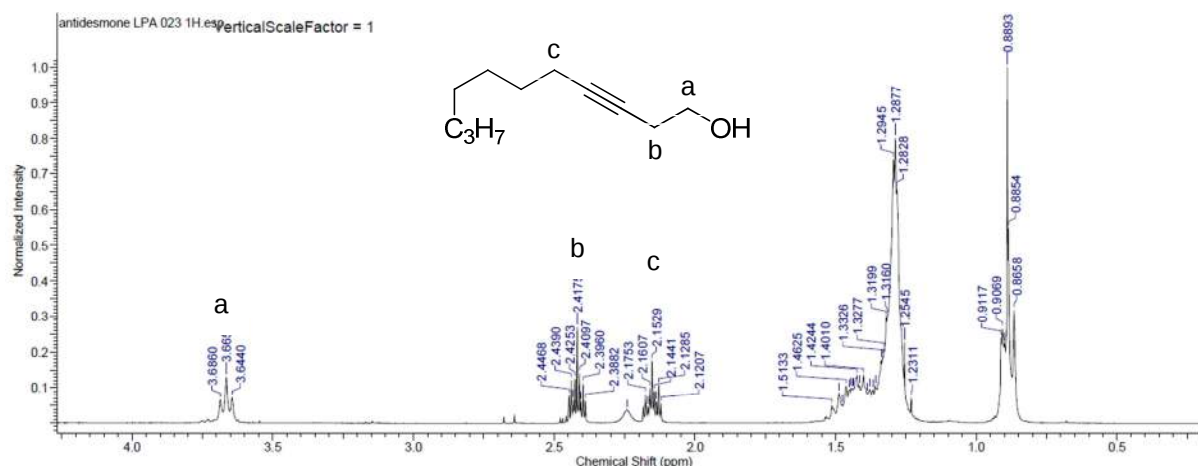


Figura 35 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto A.

A confirmação da formação do composto **A** foi realizada através da análise do espectro de RMN ^{13}C , foram observados os sinais referentes aos carbonos alquínicos em 82,3 ppm e 76,1 ppm, e um sinal em 61,2 ppm referente ao carbono ligado à hidroxila (Figura 36).

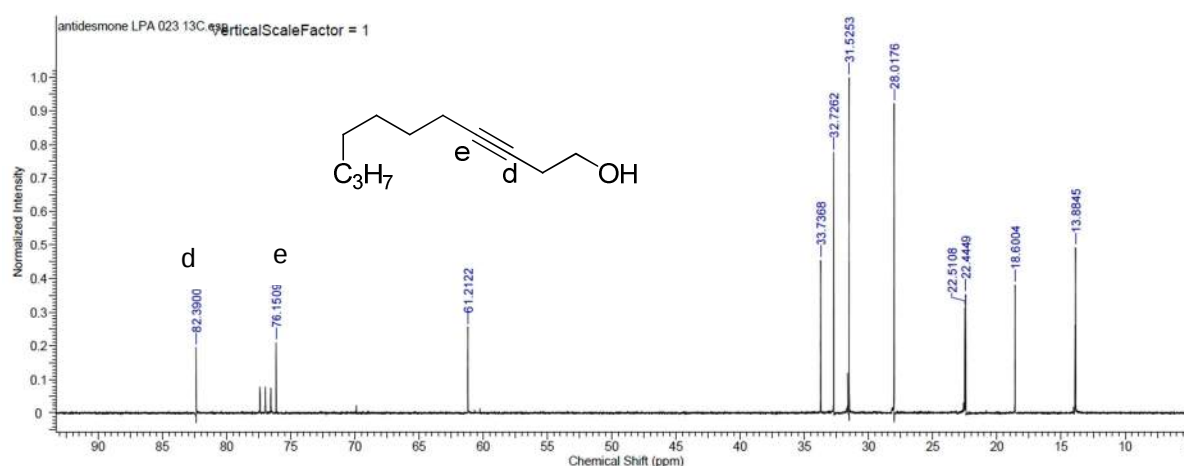
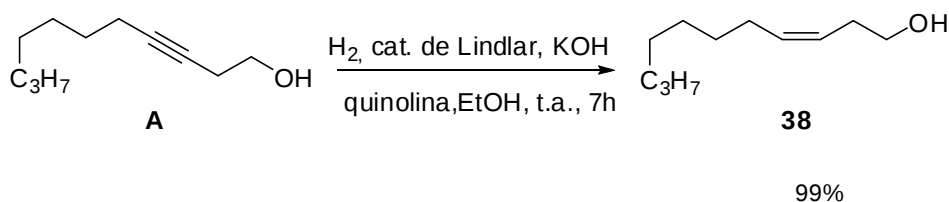


Figura 36 – Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto A.

A posterior hidrogenação do composto **A**, sob condições de Lindlar, levou à obtenção do alqueno **38** com configuração *Z*, precursor do fragmento 3, em excelente rendimento (Esquema 47).⁷⁴

⁷⁴ Schmiech, L.; Alayrac, C.; Witulski, B. and Hofmann, T. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, 57, 11030.

Esquema 47



A caracterização deste intermediário foi realizada por RMN ^1H , ficou evidente a formação do alqueno com configuração *Z* através da presença de dois multipletos simétricos em 5,56 ppm e 5,37 ppm ambos com $J = 10,8\text{Hz}$ (Figura 37).

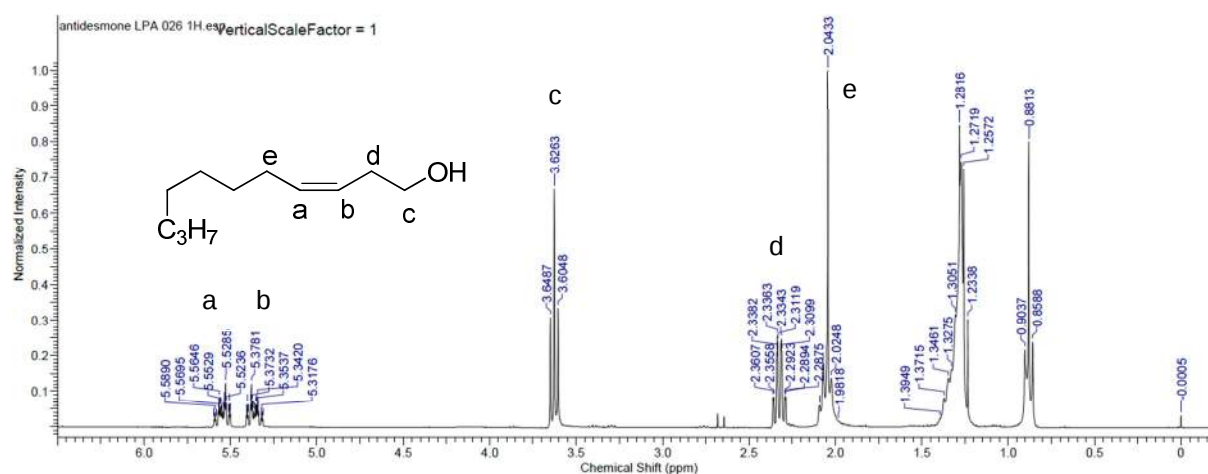


Figura 37 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 38.

Através da análise do espectro de RMN ^{13}C , foi evidenciada a supressão dos sinais característicos dos carbonos alquínicos e o surgimento de sinais referentes aos carbonos constituintes da dupla ligação *Z* em 133,2 ppm e 124,8 ppm (Figura 38).

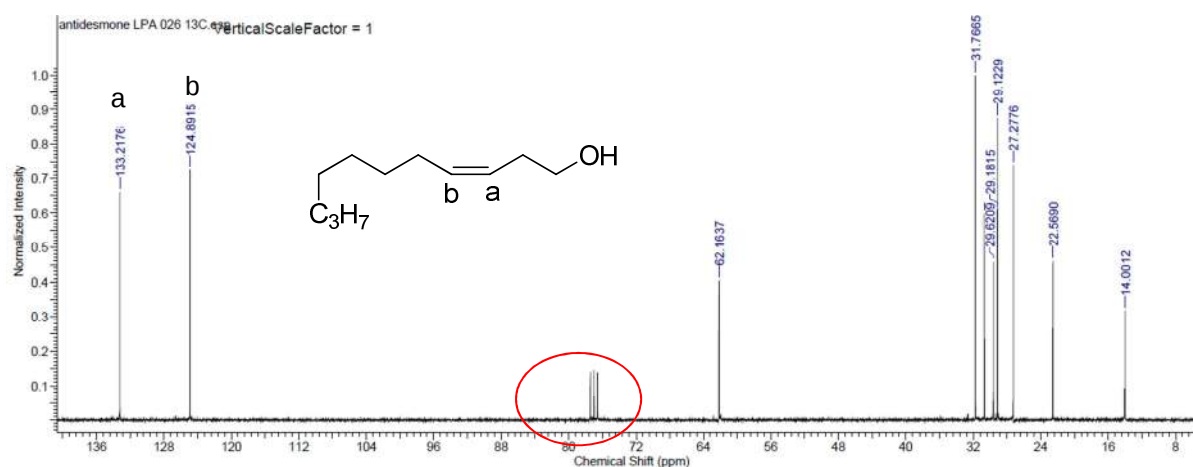
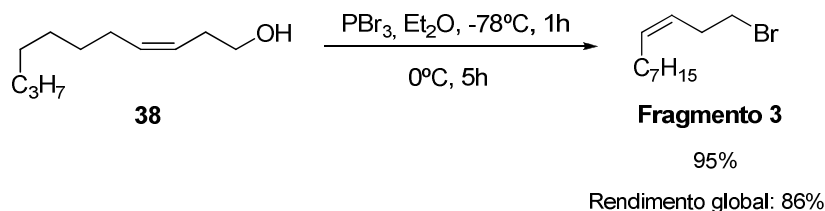


Figura 38 – Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 38.

O fragmento **3** enfim foi obtido através de uma reação de bromação de seu precursor **38**, via PBr_3 , em um rendimento global de 86% em 3 etapas (Esquema 48).⁷⁵

Esquema 48



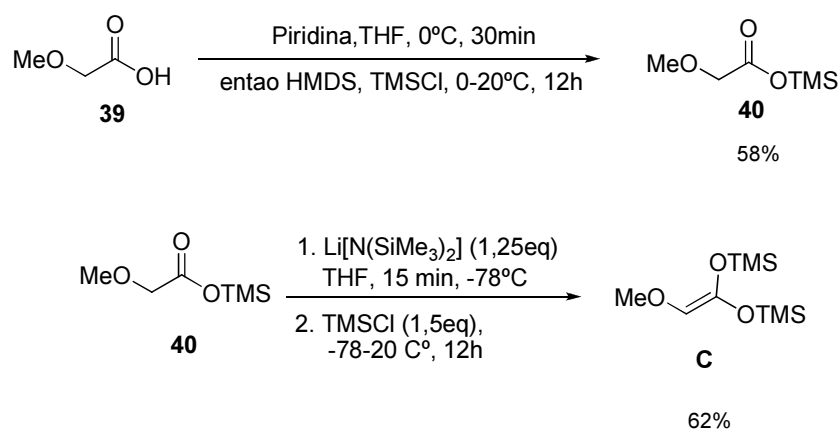
A completa caracterização deste fragmento foi realizada pela análise dos espectros de RMN ^1H , ^{13}C e ESI-MS e estão de acordo com os dados observados na literatura (Páginas 126 e 127).⁷⁴

2.2. Preparação do fragmento 4

O fragmento **4** seria obtido através de uma reação Diels-Alder heteroarômica entre o azadieno **B** e o dienófilo **C**, seguido pela reação de iodação do intermediário avançado **5** formado, de acordo com o esquema 45.

Inicialmente foi viabilizada a síntese do dienófilo **C**, com a utilização do ácido 2-metóxi-acético **39** como material de partida. A reação ocorreu em duas etapas com bons rendimentos, através de subsequentes reações de desprotonação-sililação, como descrito no esquema 49.⁷⁶

Esquema 49



⁷⁵ Umemura, K; Matsuyama, H; Watanabe, N; Kobayashi, M; Kamigata, N *J. Org. Chem* **1989**, *54*, 2374.

⁷⁶ Rotzoll, S.; Ullah, E.; Görls, H.; Fischer, C.; Langer, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2647.

A caracterização da formação do dienófilo **C** pode ser ilustrada através das comparações entre os espectros de RMN deste composto com o seu precursor, o composto monosililado **40**.

Através dos espectros de RMN ^1H pode-se observar a supressão do simpleto característico referente aos hidrogênios metilênicos em 3,92 ppm e o surgimento de um simpleto em 5,40 ppm, o que evidencia a formação da instauração, assim como a alteração do valor da integral do simpleto referente aos hidrogênios do grupo TMS em 0,2 ppm de 9 para 18 átomos de hidrogênio (Figura 39).

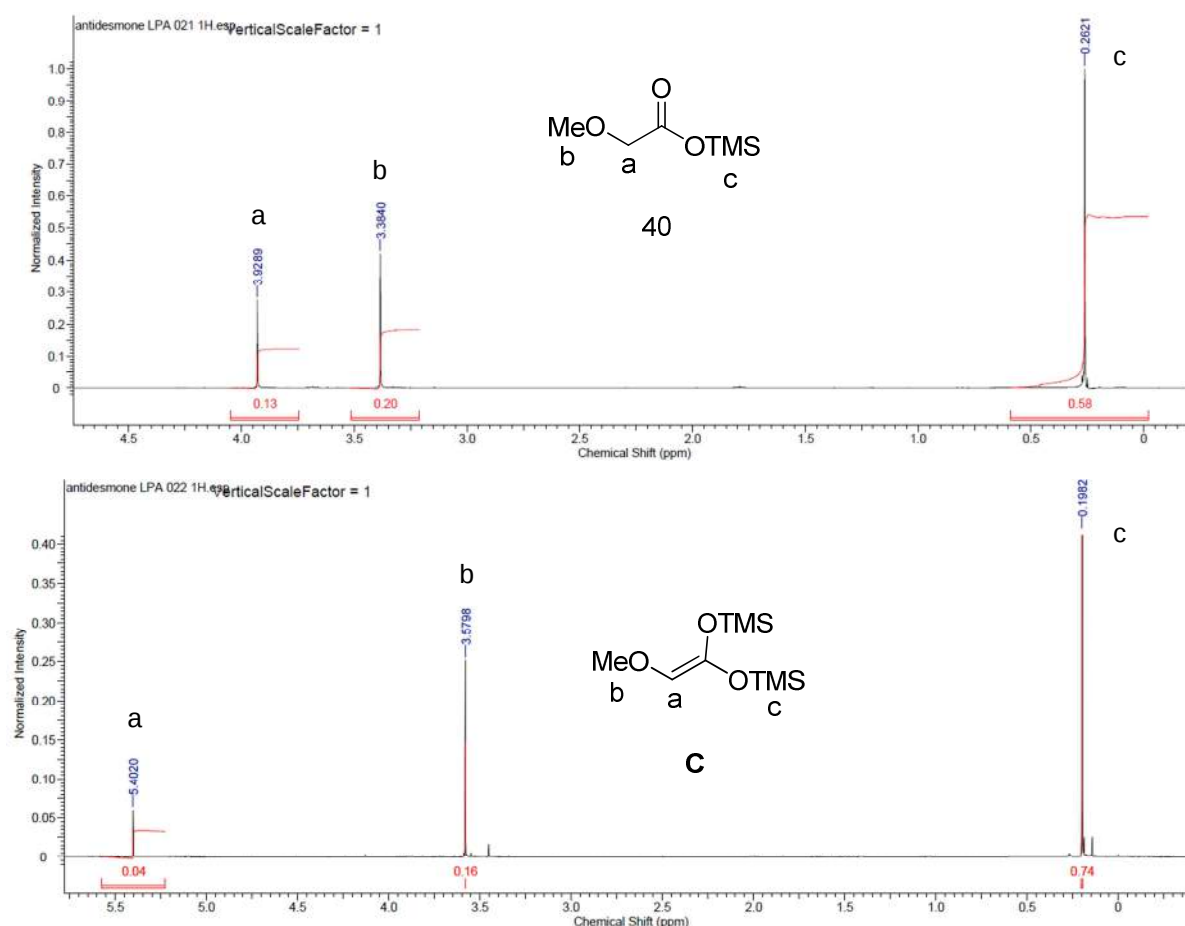


Figura 39 – Espectros de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **40** e do dienófilo **C**.

Ao fazer a correspondência entre os espectros de RMN ^{13}C e DEPT-135 dos compostos em questão, é possível determinar de modo inquestionável a formação do composto disililado **C**. É notória a supressão dos sinais em 170,3 ppm referente ao carbono carbonílico e em 70,2 ppm referente ao carbono metilênico, e o surgimento de dos sinais em 144,4 ppm e 114,4 ppm referentes aos carbonos vinílicos (Figura 40).

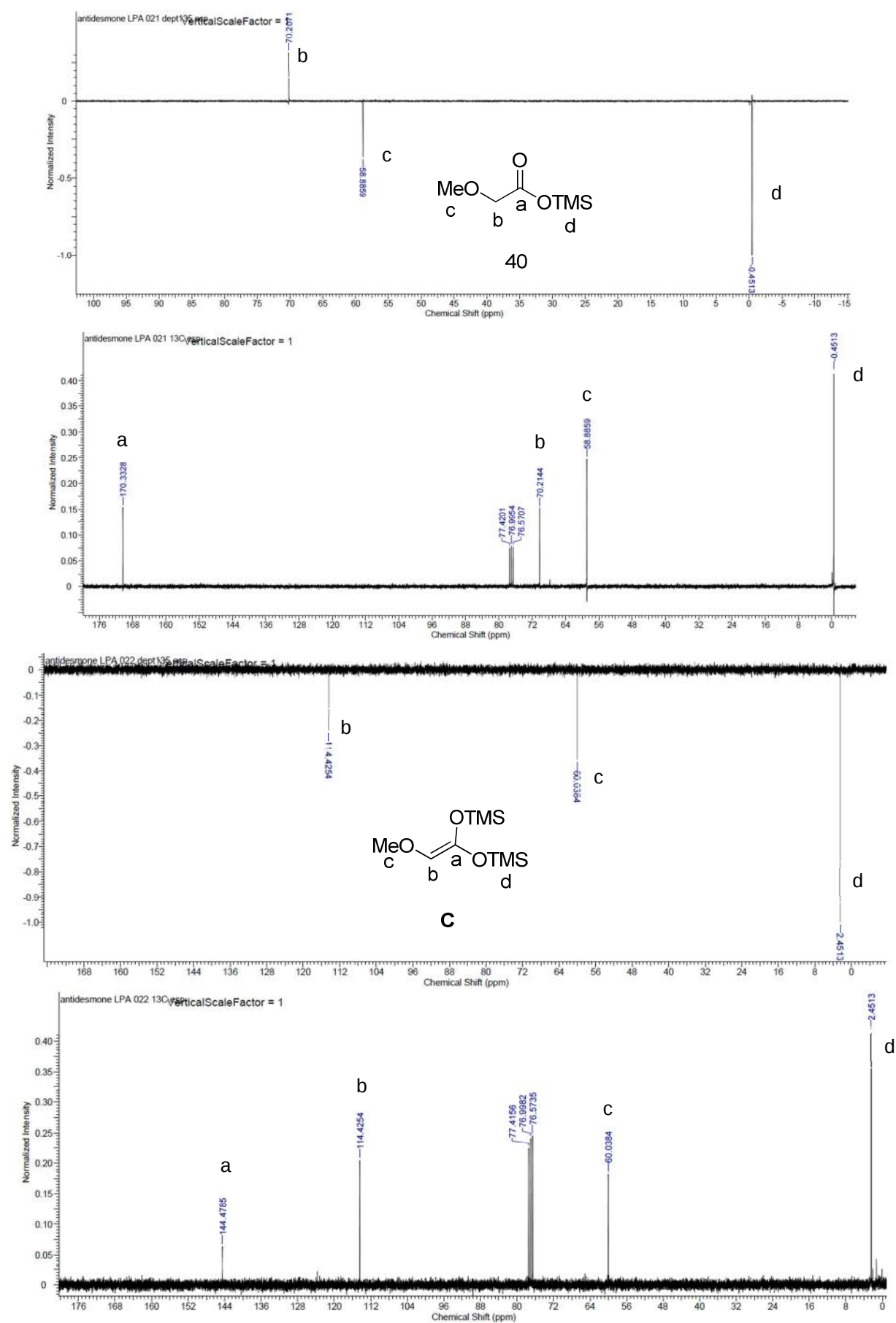
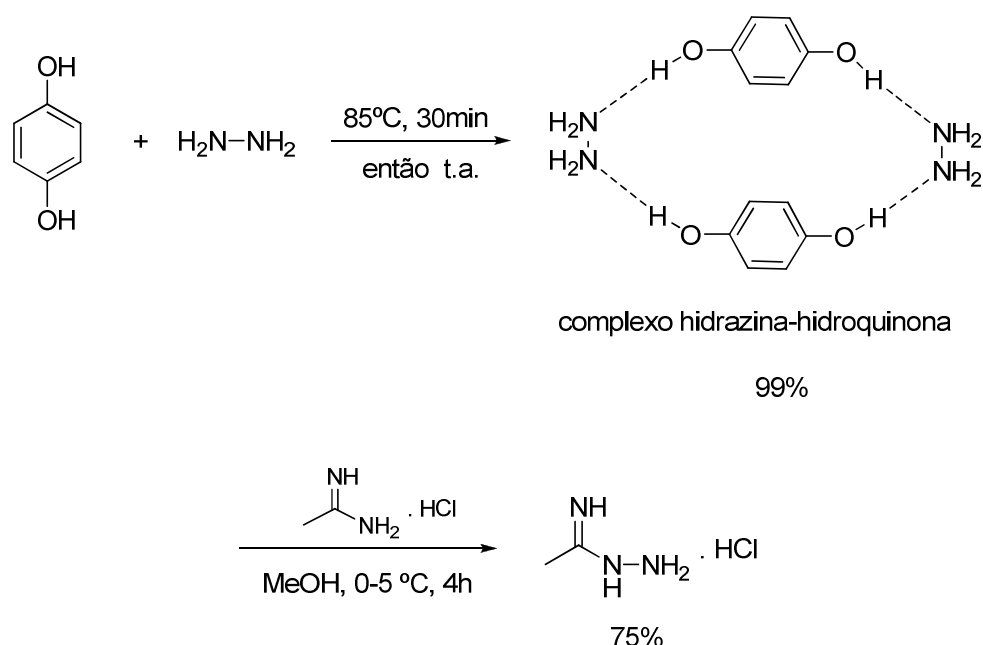


Figura 40 – Espectros de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) e DEPT-135 do composto **40** e do dienófilo **C**.

Em seguida foi iniciada a obtenção do azadieno **B** a partir da formação da 4-metil-1,2,4-triazina **D**, a qual seria viabilizada através da reação de ciclização entre o **glioal**, comercialmente disponível, e a **acetamidrazona**, não comercial e extremamente volátil, de acordo com o esquema 45. Devido à inviabilidade de manipulação da acetamidrazona, foi decidido produzi-la sob a forma de cloridrato, composto sólido e não volátil, a partir da reação de condensação entre o cloridrato de acetamidina, comercialmente disponível, e hidrazina, complexada com hidroquinona⁷⁷, para facilitar sua manipulação (Esquema 50).

Esquema 50

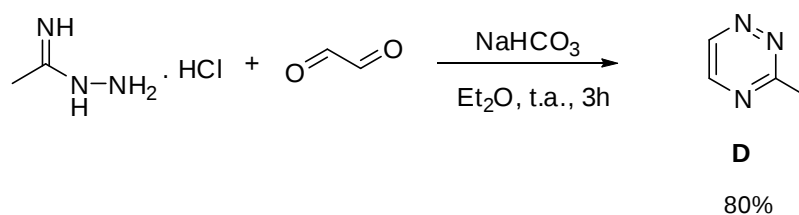


A confirmação da formação do cloridrato de acetamidrazona foi determinada via análise espectrométrica ESI-MS.

Uma vez sintetizado, o cloridrato de acetamidrazona foi submetido a uma reação de ciclização com glioal em presença de bicarbonato de sódio, levando à formação da 4-metil-1,2,4-triazina **D**, em bom rendimento (Esquema 51).

⁷⁷ Toda, F.; Hyoda, S.; Okadab, K.; Hirotsu, K. *Chem. Commun.*, **1995**, 1531.

Esquema 51



Ao se observar o espectro de RMN ^1H para o composto **D**, pode-se constatar a existência de dois dupletos em 9,18 ppm e 8,63 ppm, com constantes de acoplamento igual a 2,34 Hz, referentes aos átomos de hidrogênio aromáticos (Figura 41)

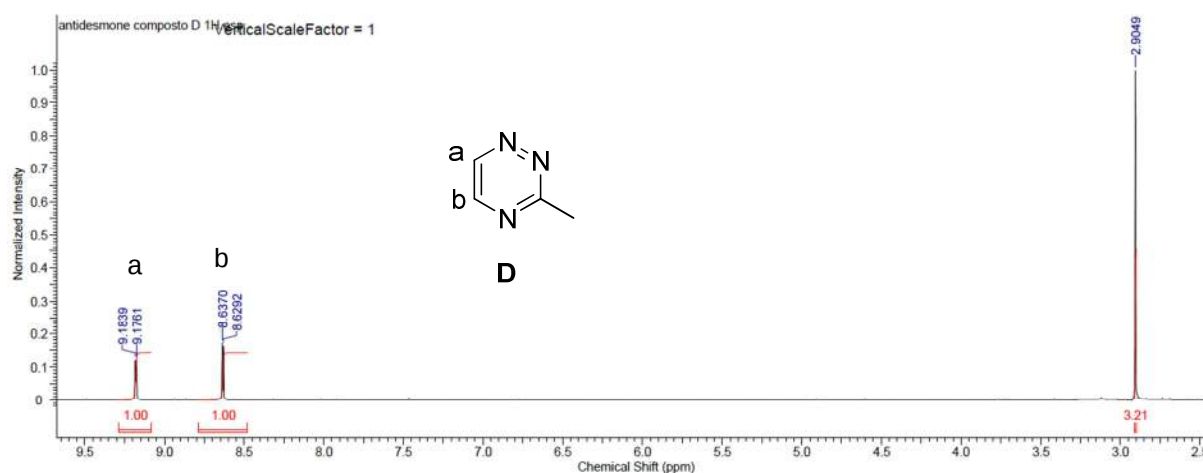


Figura 41 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **D**.

Em relação aos espectros de RMN ^{13}C e DEPT-135, observa-se a presença dos sinais referentes aos três átomos de carbono aromático presentes nesta molécula, em 167,3 ppm; 148,4 ppm e 147,1 ppm (Figura 42).

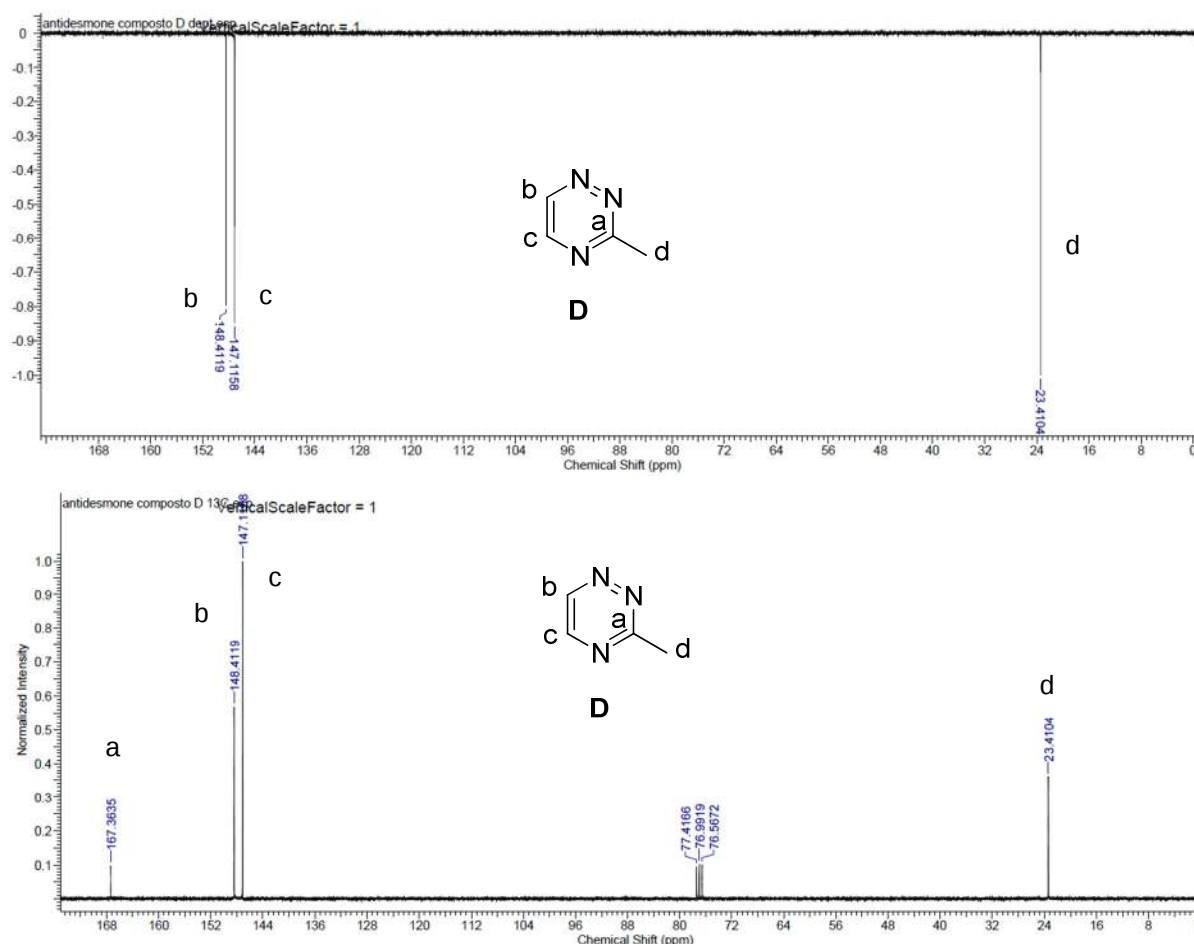
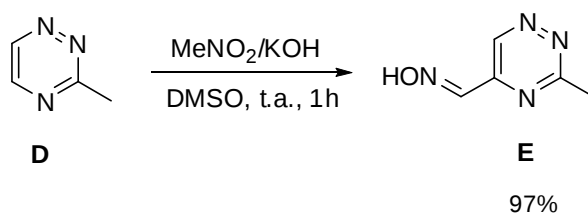


Figura 42 – Espectros DEPT-135 e RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **D**.

Por sua vez a triazina **D** foi convertida, em bom rendimento, na oxima **E** através de uma reação de substituição nucleofílica regioseletiva com nitrometano (Esquema 52)

Esquema 52



A caracterização completa do intermediário **E** foi iniciada através da análise do espectro de RMN ^1H , foi possível observar um simpleto localizado em campo baixo (12,7 ppm), referente ao hidrogênio do grupo oxima. Outra observação importante é que o simpleto referente ao hidrogênio localizado carbono sp^2 exocíclico surge na

região dos hidrogênios aromáticos em 8,07 ppm região dos hidrogênios vinílicos, o que prova que o composto encontra-se completamente conjugado (Figura 43).

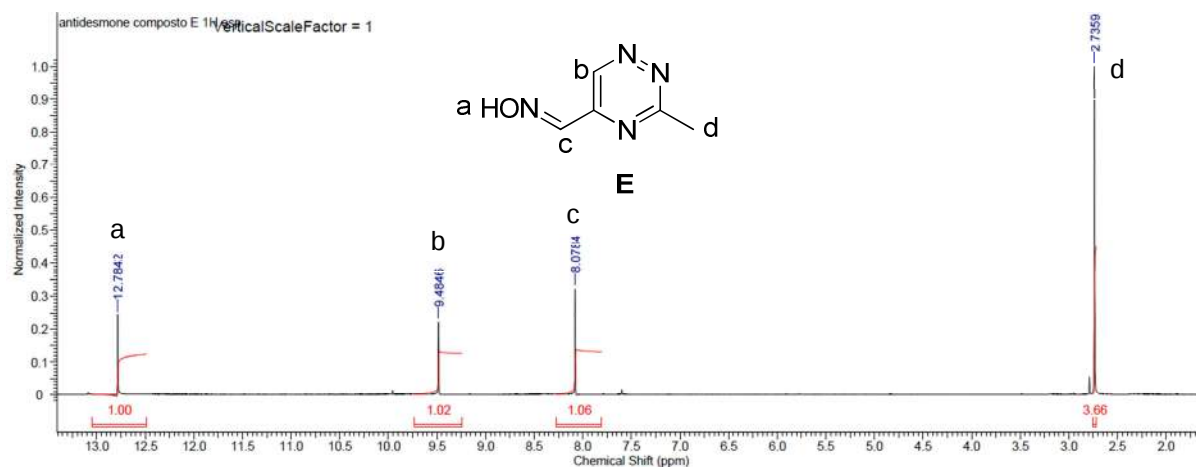


Figura 43 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto E.

A confirmação da obtenção da oxima **E** foi concluída com as análises dos espectros de RMN ^{13}C e DEPT-135, foi possível identificar os sinais referentes aos dois átomos de carbono quaternário existentes no anel heteroarômico em 166,4 ppm e 151,4 ppm (Figura 44).

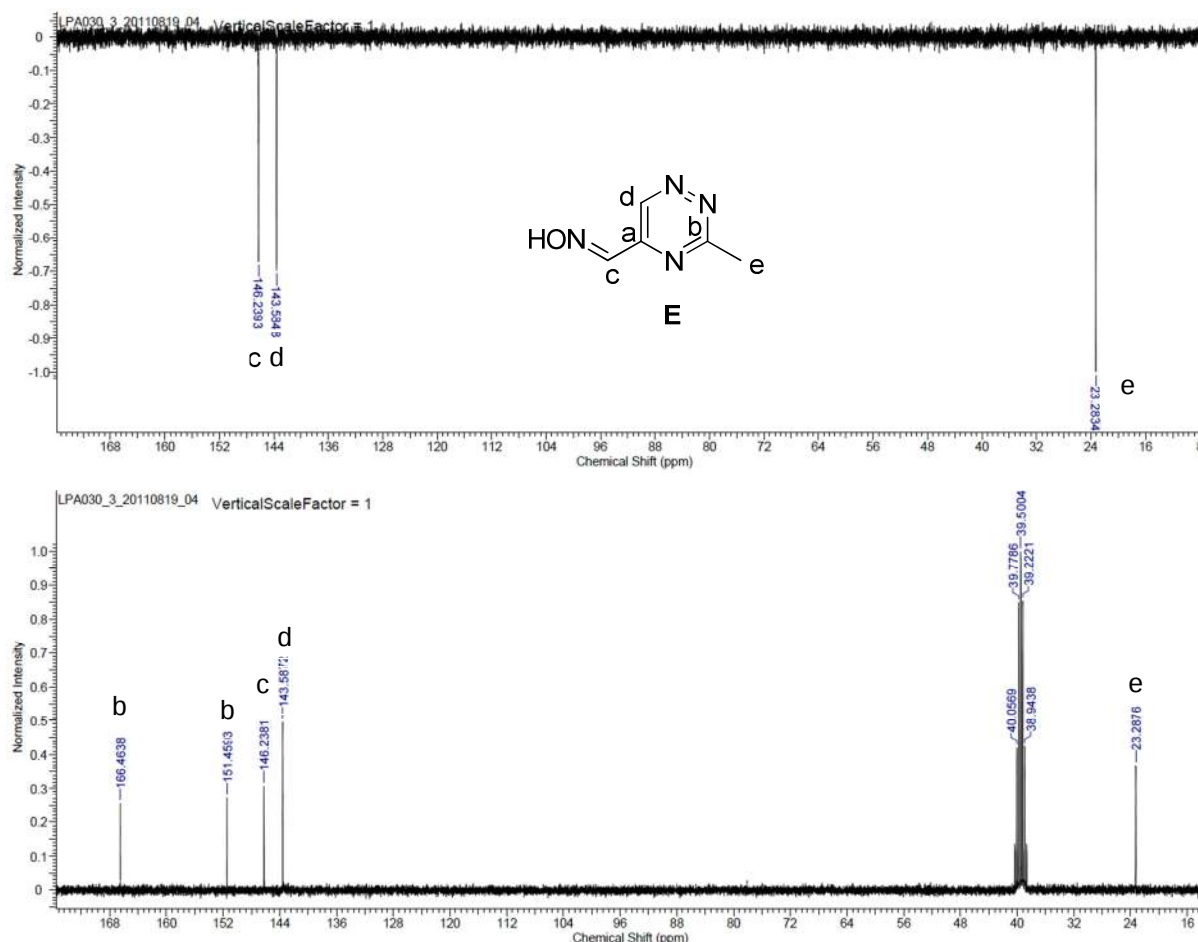
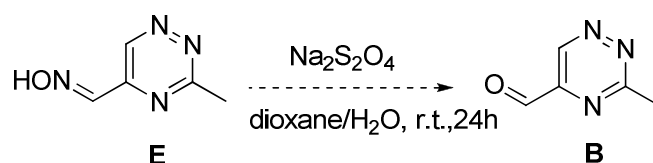


Figura 44 – Espectros DEPT-135 e RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto E.

O azadieno **B** seria então obtido através de uma reação de hidrólise da oxima **E**, na presença de ditionita de sódio dissolvida em dioxano/água, de acordo com metodologia desenvolvida por Rykowski e Makosza (Esquema 53).⁷⁸

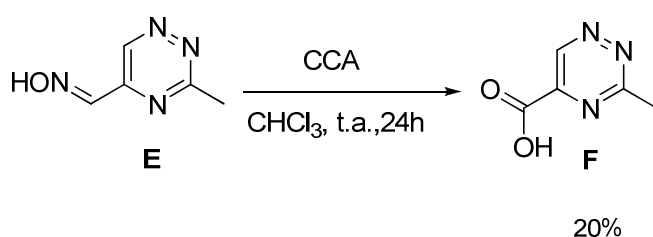
Esquema 53



Porém, não foi observada a formação do azadieno **B**, possivelmente devido à instabilidade do aldeído **B** e de sua possível intolerância frente ao HCl usado para inativar o excesso de ditionita de sódio. Haja vista que esta reação funciona bem com oximas contendo grupos ricos em elétrons na posição 2 do anel 1,3,4-triazínico.⁷⁹

Frente a esta adversidade decidiu-se tentar outras metodologias de hidrólise da oxima **E** sem a presença de HCl. A primeira tentativa foi utilizar outra metodologia, desenvolvida por Rykowski e colaboradores, que consistiu na aplicação de clorocromato de amônio (CCA) suportado em alumina, em clorofórmio a temperatura ambiente por 24h (Esquema 54).⁸⁰

Esquema 54



⁷⁸Rykowski, A.; Makosza, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4795.

⁷⁹Rykowski, A.; Lipinska, T. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 4409.

⁸⁰Rykowski, A.; Olender, E.; Branowskatt, D.; van der Plast, H. *COPPI Briefs* **2001**, 33, 501.

Na ausência de HCl pôde-se observar a formação não do aldeído **B**, mas sim do ácido carboxílico correspondente **F**, em um rendimento de 20%. A formação do ácido ocorreu provavelmente devido a grande instabilidade do aldeído, uma vez que na posição 2 do anel 1,3,4-triazínico encontra-se uma metila, grupo incapaz de promover estabilização por conjugação, como já relatado anteriormente.

A caracterização do produto **F** foi realizada através da análise do espectro de RMN ^1H , pôde-se observar a ausência do simpleto em baixo campo, característico do hidrogênio ácido do grupo carboxila e a presença de sinais característicos de hidrogênios de aminas aromáticas em 7,71 ppm e 6,35 ppm, o que poderia ser justificado através de uma possível prótonação do núcleo triazínico (Figura 45).

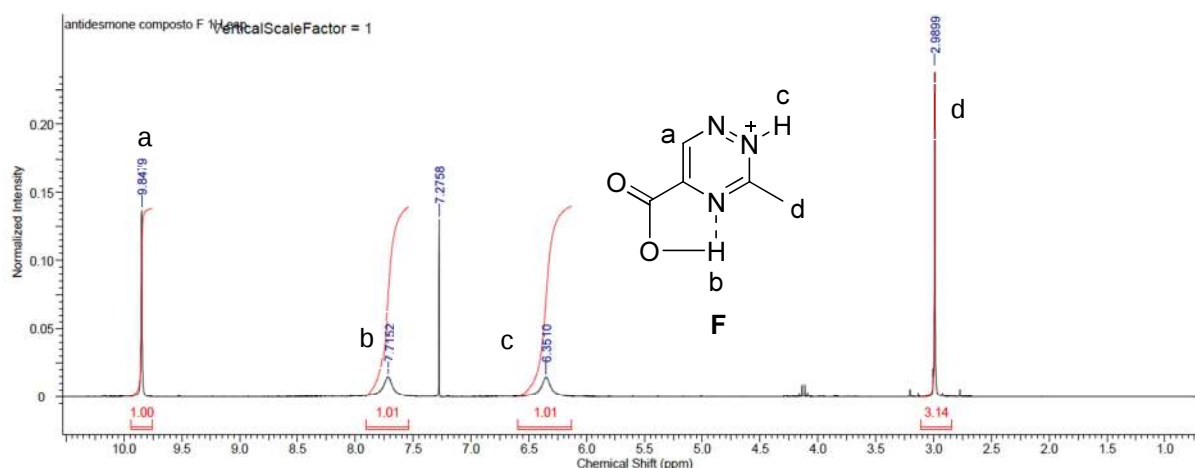


Figura 45 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **F**.

A confirmação de que o composto **F** era realmente um ácido carboxílico derivado da oxima **E** foi realizada através das análises dos espectros de RMN ^{13}C e DEPT-135, onde foi possível constatar a presença do três átomos de carbono quaternário, existentes na estrutura molecular proposta, em 166,6 ppm, 164,0 ppm e 146,1 ppm (Figura 46).

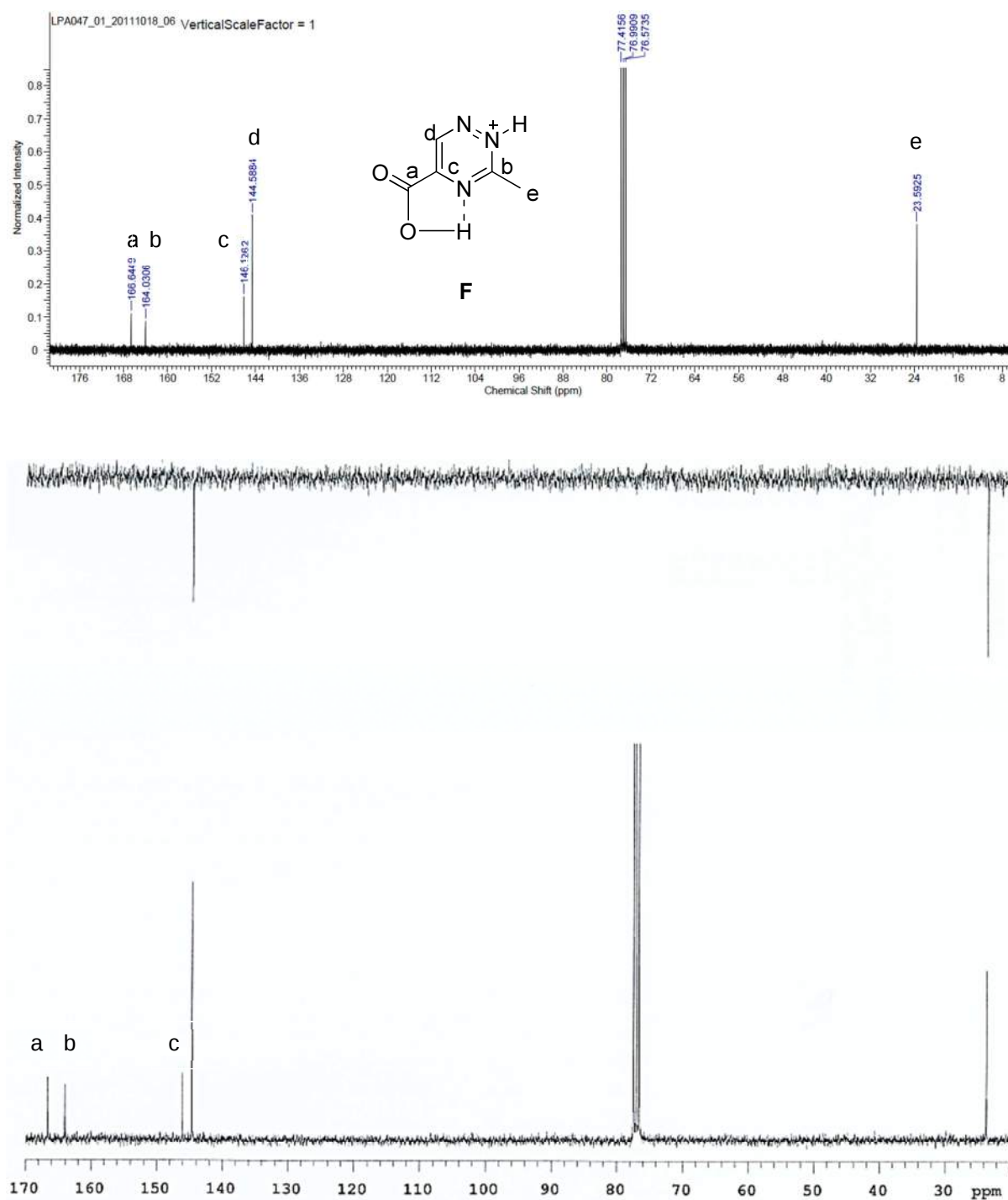


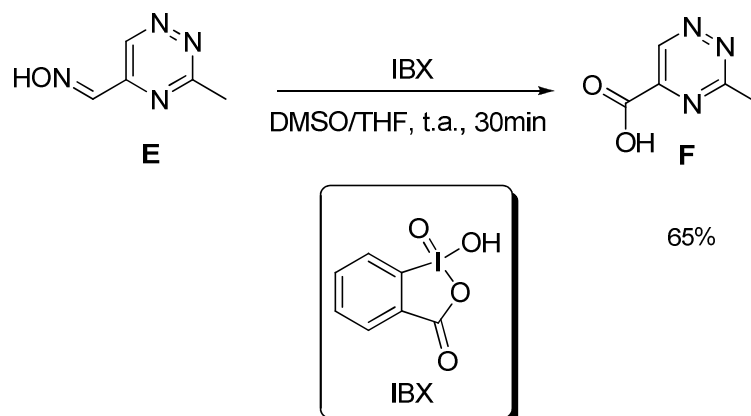
Figura46 – Espectros DEPT-135 RMN e ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) e do composto **F**.

A massa do composto proposto foi confirmada por espectrometria ESI-MS

A terceira tentativa de hidrólise consistiu na utilização de uma suspensão de ácido 2-iodobenzóico (IBX) em uma mistura de THF/DMSO, de acordo com metodologia descrita por Bose e colaboradores (Esquema 55).⁸¹

⁸¹ Bose, B.; Srinivas, P. *Synlett* **1998**, 977.

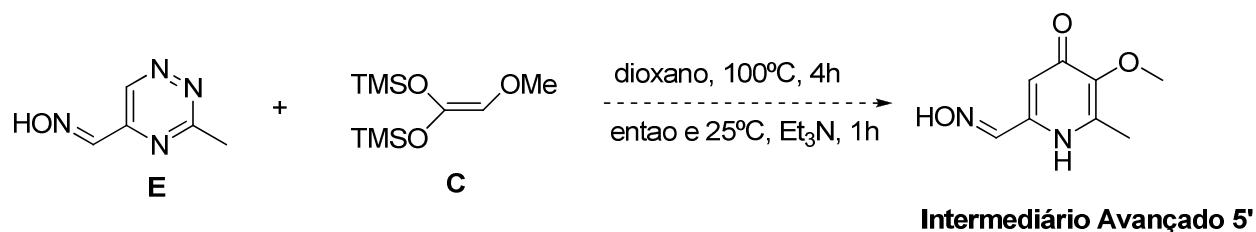
Esquema 55



Novamente não foi observado nenhum indício de que o aldeído **B** estava sendo formado, entretanto, foi constatado um aumento considerável no rendimento de formação do ácido carboxílico correspondente **F**.

Com a impossibilidade de se obter o azadieno (aldeído **B**) planejado, o nosso grupo decidiu por tentar seguir a síntese total da antidesmona e utilizar a oxima **E** como azadieno, em uma reação de Diels-Alder heteroaromática com o dienófilo **C** (Esquema 56).

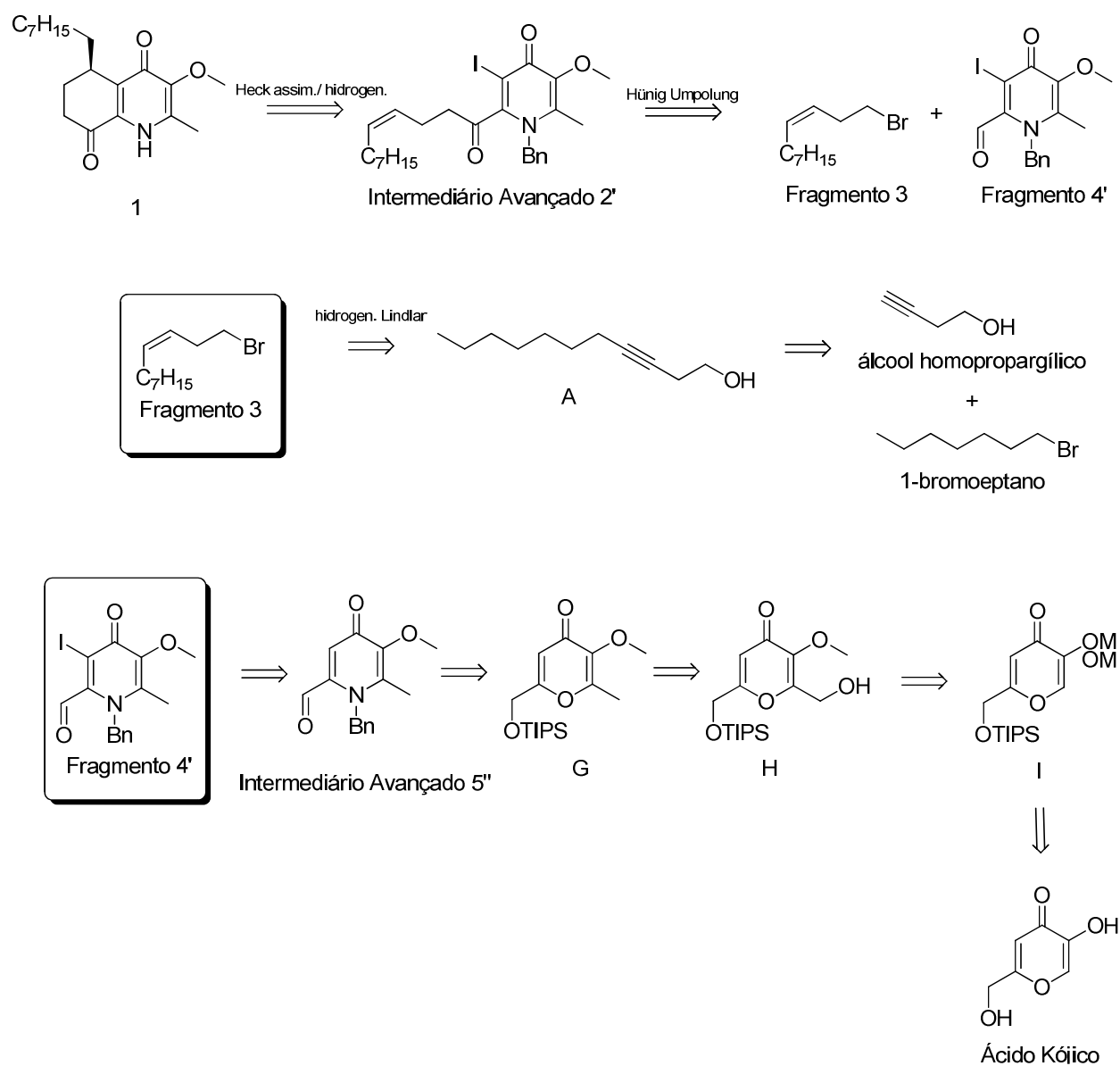
Esquema 56



O intuito seria formar uma oxima contendo um anel 4-piridinônico (**intermediário avançado 5'**), para posterior conversão no respectivo aldeído, uma vez que, teoricamente, o anel 4-piridinônico seria mais estável que o 1,3,4-triazínico. No entanto, não foi observada nenhuma modificação, a não ser pela decomposição do dienófilo **C** e pela conservação da oxima de partida **E**.

Sem a obtenção de um resultado satisfatório, o nosso grupo de pesquisa decidiu elaborar uma rota alternativa para viabilizar a produção da molécula-alvo (Esquema 57).

Esquema 57



A estratégia está fundamentada na utilização do ácido kójico, comercialmente disponível, como material de partida, para a obtenção do **intermediário avançado 5''** (4-piridinona benzilada na posição 1) de acordo com metodologia descrita na literatura.⁸² A obtenção de um composto benzilado não ocasionaria nenhum

⁸²Liu, Z. D.; Kayyali, R.; Hider, R. C.; Porter, J. B. and Theobald, A. E. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 631.

problema em relação a desproteção, uma vez que as condições de hidrogenação da última etapa, para a obtenção da antidesmona, são suficientes para remoção do grupo benzila.

Esta nova rota sintética consiste em oito etapas adicionais e foi iniciada com a síntese do composto **I**, através de sucessivas reações de proteção seletiva em bom rendimento global (Esquema 58).

Esquema 58

Tanto o composto **41** como o intermediário **I** foram caracterizados estruturalmente através de RMN ^1H , ^{13}C , DEPT-135 e espectrometria ESI-MS. Ao analisar o espectro de RMN ^1H para o fragmento **I**, pode-se notar a presença de um simpleto em 5,12 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos adjacentes ao grupo OTIPS, dois outros simpletos em 4,56 ppm e em 3,49 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos e aos hidrogênios metílicos, respectivamente, do grupo MOM, assim como os sinais referentes a presença do grupo protetor TIPS, representado por um multipletto entre 1,28-1,04 ppm, referente aos hidrogênios localizados no carbono secundário e um dupletto em 1,09 ppm ($J = 5,6\text{Hz}$), referente aos hidrogênios metílicos (Figura 47).

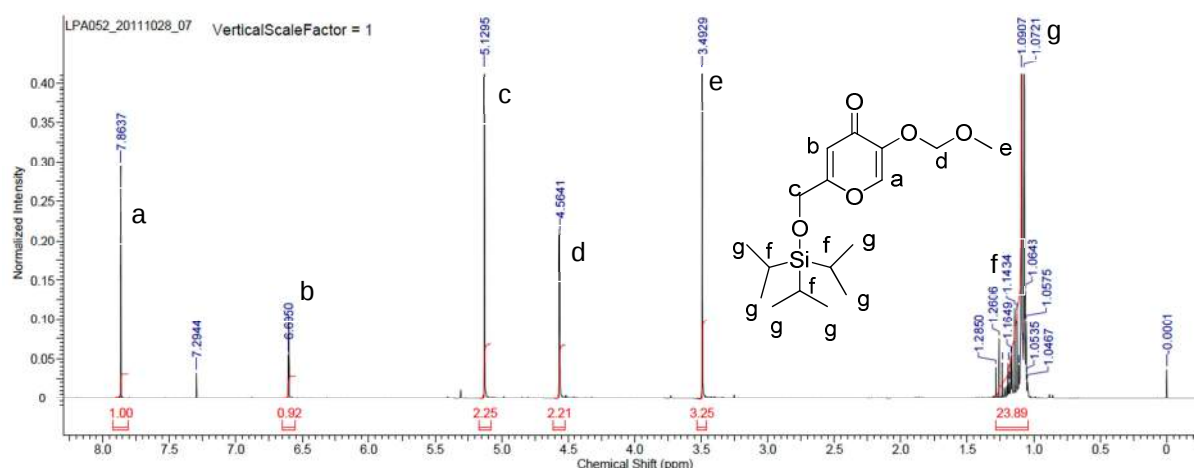


Figura 47 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **I**.

A confirmação da heterodiproteção dos grupamentos hidroxila presentes no ácido kójico foi determinada com a observação dos espectros de ^{13}C e DEPT-135 para o composto I, pode-se notar tanto a presença de sinais característicos do grupo TIPS, em 17,79 ppm referente aos carbonos metílicos e 11,74 ppm referente aos carbonos secundários, como para o grupo MOM, em 95,7 ppm para o carbono metilênico e em 56,3 ppm para o carbono metílico (Figura 48).

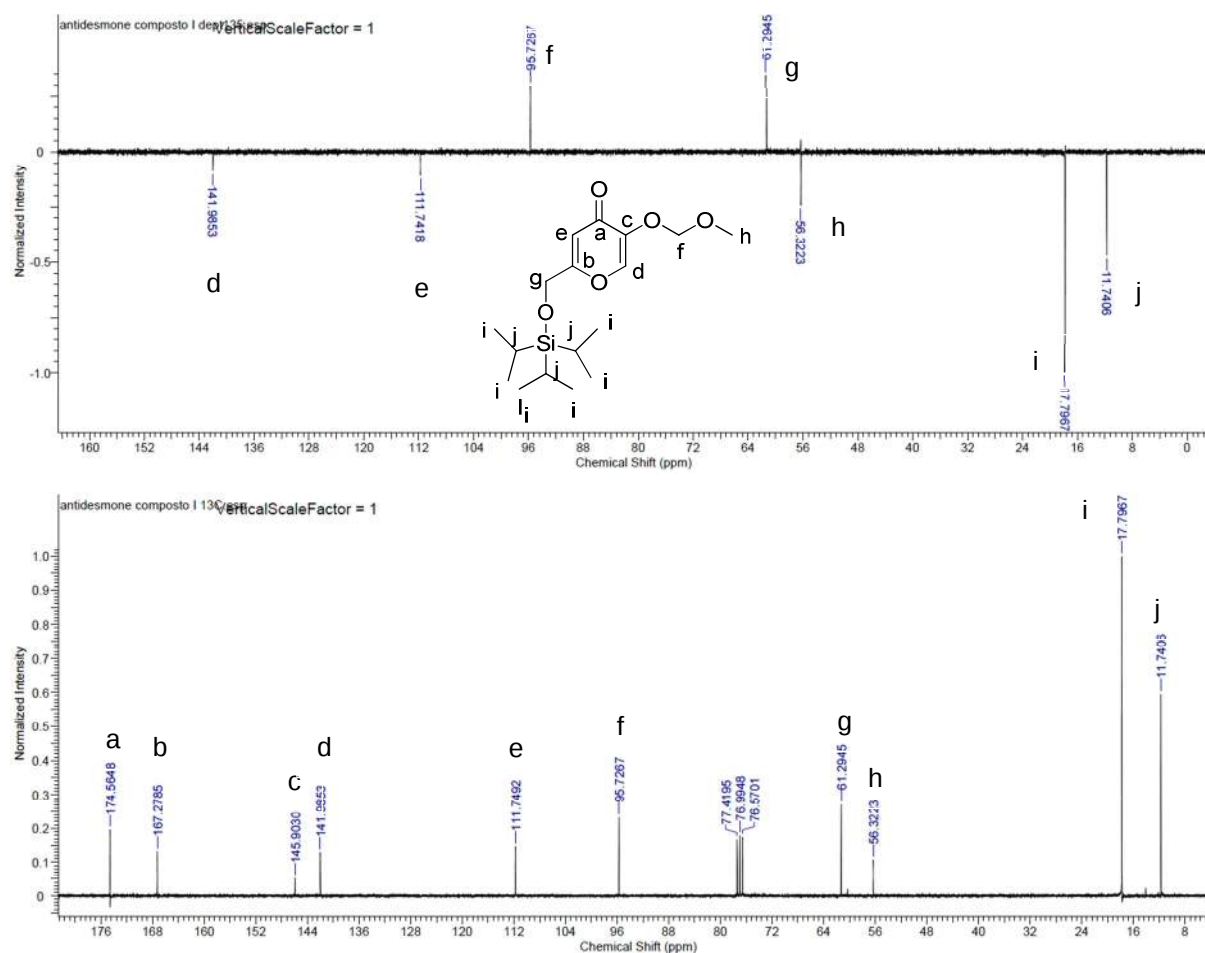


Figura 48 – Espectros de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) e DEPT-135 do composto I.

Os resultados encontrados até o presente momento certificam a nova rota sintética como promissora e poderá equacionar o problema observado na primeira abordagem sintética. Contudo o tempo necessário para a conclusão da síntese do **fragmento 4'** e subsequente finalização da síntese da molécula alvo foi escasso, o que impossibilitou a sua conclusão no período do doutorado sanduíche. O mesmo deverá ser finalizado em futuras colaborações.

2.4. Conclusões e Perspectivas

A partir da primeira abordagem sintética realizada por nosso grupo, um dos dois intermediários-chave para a síntese da antidesmona foi alcançado, o **fragmento 3**, em excelente rendimento global de 86%. Contudo a mesma rota se mostrou ineficaz quanto à obtenção do **fragmento 4**, devido a impossibilidade de obtenção do aldeído **B**. Com isso, foi então racionalizada uma nova rota para a síntese do fragmento 4, agora benzilado (**fragmento 4'**), a partir do ácido kójico. A nova rota foi iniciada com a diproteção seletiva dos grupamentos hidroxila do composto de partida, obtendo-se o ácido kójico protegido em um rendimento global de 68%.

O Prof. Ludger A. Wessjohann mostrou-se disposto a dar continuidade ao projeto, em futuras colaborações entre o Leibniz Institut für Pflanzenbiochemie e a UFPE. Haja vista que um dos dois intermediários-chave foi sintetizado, assim como outros fragmentos fundamentais a obtenção da antidesmona e a relevância deste trabalho, que poderá levar a compostos promissores candidatos à utilização na terapêutica da doença de Chagas e consequentemente à patente do processo sintético.

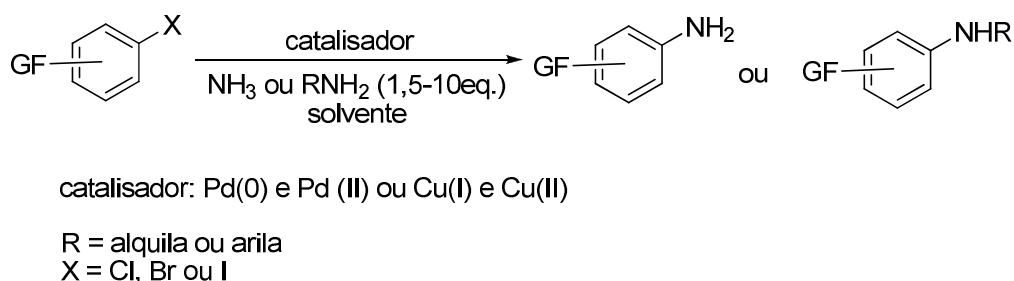
CAPÍTULO 3

Aminação de Ariltrifluoroboratos catalisada por Cobre – Uma
nova Metodologia de Obtenção de Arilaminas

3.1. INTRODUÇÃO

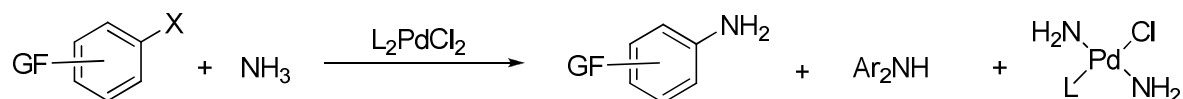
Arilaminas são utilizadas como importantes blocos de construção pelas indústrias farmacêutica, agroquímica e de polímeros.⁸³ Geralmente o procedimento mais comum para preparar esta classe de compostos está relacionado com a utilização de catalisadores de metais de transição para promover a reação de acoplamento entre haletos de arila com amônia ou diferentes aminas (Esquema 59).⁸⁴

Esquema 59



Por razões econômicas e práticas, a utilização da amônia é a opção mais conveniente e eficiente. No entanto, a sua utilização na síntese de derivados da anilina possui vários inconvenientes, tais como o deslocamento do ligante do catalisador pela amônia, o que resulta na formação de espécies cataliticamente inertes⁸⁵ e na formação de diarilaminas como subprodutos indesejáveis (Esquema 60).⁸⁶

Esquema 60



⁸³ (a) Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1599. (b) Meng, F.; Zhu, X.; Li, Y.; Xie, J.; Wang, B.; Yao, J.; Wan, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6149.

⁸⁴ Aubin, Y.; Fischmeister, C.; Thomas, C.M.; Renaud, J. L. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 4130.

⁸⁵ (a) Widenhoefer, R. A.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **1996**, 15, 2755; (b) Widenhoefer, R. A.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **1996**, 15, 3534; (c) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **1995**, 14, 3030.

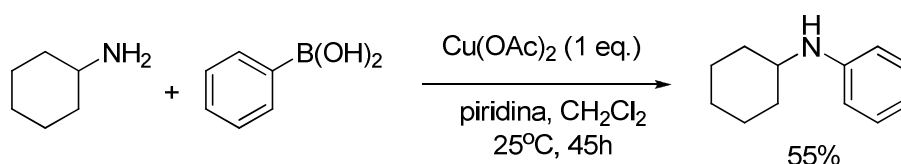
⁸⁶ Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10028.

A reação possui ainda uma limitação prática devido à necessidade da utilização de elevadas pressões e temperaturas, longos tempos reacionais, utilização de solventes de elevado ponto de ebulição e a ocorrência de reações competitivas como a arilação C-O quando etanol ou etilenoglicol são utilizados como solventes. A tolerância a grupos funcionais também é um fator que deve ser levado em consideração, uma vez que os resultados obtidos por esta metodologia são inconsistentes.

Embora os haletos de arila ainda sejam os principais substratos para realizar a reação, os ácidos borônicos são intermediários sintéticos particularmente interessantes,⁸⁷ principalmente devido às suas propriedades únicas como ácidos de Lewis orgânicos suaves e de moderada reatividade.

A síntese de anilinas substituídas a partir de ácidos borônicos foi primeiramente descrita por Chan e colaboradores⁸⁸ empregando-se $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ anidro e uma base para promover a reação (Esquema 61).

Esquema 61



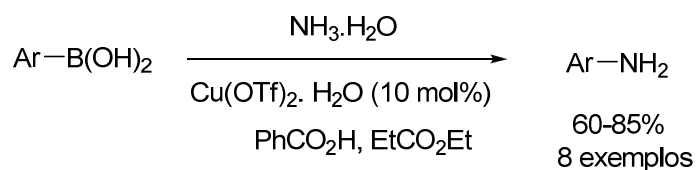
Um método empregando amônia foi descrito e as anilinas correspondentes foram obtidas em bons rendimentos a partir dos ácidos borônicos correspondentes, empregando-se $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ hidratado como catalisador (Esquema 62).⁸⁹

⁸⁷ (a) Cazorla, C.; Métay, E.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2011**, 67, 8615; (b) Yang, H.; Li, Y.; Jiang, M.; Wang, J.; Fu, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5652; (c) Jiang, Z.; Wu, Z.; Wang, L.; Wu, D.; Zhou, X. *Can. J. Chem.* **2010**, 88, 964; (d) Rao, H.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1114; (e) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4397; (f) Matteson, D. S.; Kim, G. Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2153.

⁸⁸ Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941.

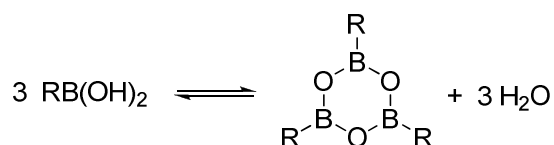
⁸⁹ Zhou, C.; Chen, F.; Yang, D.; Jia, X.; Zhang, L.; Cheng, J. *Chem. Letters* **2009**, 38, 708.

Esquema 62



Apesar das metodologias descritas levarem as anilinas correspondentes em bons rendimentos quando ácidos borônicos foram utilizados, a natureza tricoordenativa destes torna-os sensíveis, o que limita sua aplicação em reações envolvendo diversas etapas. Além disso, os ácidos borônicos possuem outras limitações, tais como a dificuldade de sua purificação e uma certa incerteza na estequiometria devido ao fato de formar anidridos cíclicos (boroximas) em uma reação de equilíbrio (Esquema 63).⁹⁰

Esquema 63



Como consequência, torna-se difícil determinar a concentração do ácido borônico *versus* boroxina em uma mistura. Além disso, não existem métodos para a determinação exata da quantidade do ácido borônico na mistura. Estas dificuldades fazem com que geralmente os ácidos borônicos sejam utilizados em excesso em reações de acoplamento.

É possível equacionar estes problemas através da utilização de ésteres borônicos, tais como os ésteres borônicos do pinacol,⁹¹ que existem na forma de espécies monoméricas, sendo possível, portanto, ajustar a estequiometria da reação. No entanto, o custo elevado dos álcoois utilizados, bem como o decréscimo na economia de átomos torna este método pouco atrativo.

As recentes aplicações de trifluoroboratos orgânicos em reações de transmetalção provaram serem estes compostos uma boa opção para substituir os

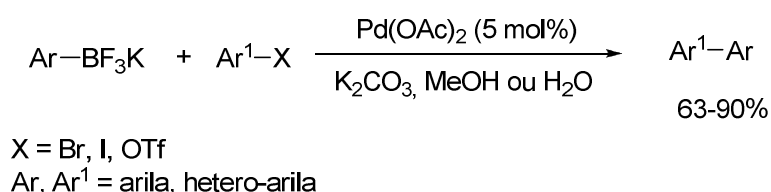
⁹⁰ Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275;

⁹¹ (a) Lightfoot, A. P.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3167. (b) Lightfoot, A. P.; Maw, G.; Thirsk, C.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7645. (c) Lightfoot, A. P.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Synlett* **2005**, 529.

ácidos borônicos e ésteres boronato, proporcionando muitas vantagens sobre os mesmos,⁹² pela versatilidade em superar as limitações discutidas anteriormente.

Os trifluoroboratos orgânicos podem ser preparados a partir de materiais de baixo custo e são estáveis ao ar, podendo ser estocados por longos períodos sem apresentar degradação. A versatilidade destes compostos fez com que eles se tornassem candidatos naturais para a utilização em reações de acoplamento do tipo Suzuki-Miyaura (Esquema 64).⁹³

Esquema 64



Além disso, há muitas possibilidades de reações de interconversão de grupos funcionais envolvendo estes compostos, incluindo as sínteses de aldeídos,⁹⁴ cetonas,⁹⁵ álcoois,⁹⁶ alquinos⁹⁷ e alquenos.⁹⁸

A vantagem de serem sais, no entanto, torna difícil o monitoramento das reações de obtenção destes compostos através de métodos tradicionalmente utilizados para monitorar reações em laboratórios de Química Orgânica como a cromatografia em camada delgada (CCD) e a gás. Desse modo, o monitoramento de reações e a caracterização de trifluoroboratos orgânicos é baseado principalmente em Ressonância Magnética Nuclear (RMN) dos núcleos de ¹H, ¹³C, ¹¹B e ¹⁹F.

Ao se analisar alguns dados espectrais apresentados pela literatura,⁹⁹ pode-se notar claramente que a caracterização destes compostos através de RMN

⁹² (a) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichim. Acta* **2005**, 38, 49; (b) Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3623; (c) Darses, S.; Genet, J-P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 288; (e) Oliveira, R. A. *Synlett* **2009**, 505.

⁹³ Molander, G. A.; Ribagorda, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11148.

⁹⁴ Molander, G. A.; Petrillo, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9634.

⁹⁵ Molander, G. A.; Cooper, D. J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3558.

⁹⁶ Molander, G. A.; Figueroa, R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 75.

⁹⁷ Katona, B. W.; Machrouhi, F.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8416.

⁹⁸ (a) Molander, G. A.; Oliveira, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1266; (b) Molander, G. A.; Figueroa, R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6135; (c) Molander, G. A.; Ham, J.; Canturk, B. *Org. Lett.* **2007**, 9, 821.

⁹⁹ (a) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275; (b) Darses, S.; Genet, J-P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 288.

geralmente possui algumas limitações. Como exemplo, a ressonância para o carbono ligado diretamente ao átomo de boro em trifluoroboratos orgânicos, que devido ao momento quadrupolar do Boro, possui baixa resolução. O mesmo é observado quanto a resolução de espectros de RMN de ^{11}B .¹⁰⁰

Em 2009 Oliveira e colaboradores desenvolveram estudo envolvendo novas sequências de pulsos relacionadas às constantes de acoplamento entre ^{11}B - ^{19}F .¹⁰¹ Com base nesta análise de RMN heteronuclear, foi possível obter espectros com melhor resolução, o que possibilitou caracterização estrutural mais completa para esses sais.

Também é importante ressaltar o recente interesse em relação às atividades biológicas e dados toxicológicos relativos a estes sais. Já foi relatado que organotrifluoroboratos podem atuar como inibidores de proteases,¹⁰² na inibição do crescimento em linhas celulares de tumores humanos,¹⁰³ e alguns deles parecem ter atividade antinociceptiva e baixa toxicidade.¹⁰⁴

A seguir serão abordados e discutidos alguns métodos de preparação dos trifluoroboratos orgânicos.

3.1.1. MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS

A primeira metodologia utilizada para a obtenção de trifluoroboratos orgânicos consistiu na reação de dialoboranas com excesso de KF aquoso.¹⁰⁵ As dialoboranas, por sua vez, podem ser preparadas *in situ*, sendo no entanto, compostos muito reativos e instáveis (Esquema 65).

¹⁰⁰ (a) Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hithcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460; (b) Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875.

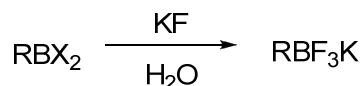
¹⁰¹ Oliveira, R. A.; Silva, R. O.; Molander, G. A.; Menezes, P. H. *Magn. Res. Chem.* **2009**, *47*, 873.

¹⁰² Smoum, R.; Rubinstein, A.; Srebnik, M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 941.

¹⁰³ Queiroz, M.-J. R. P.; Calheta, R. C.; Vale-Silva, L. A.; Pinto, E.; Lima, R. T.; Vasconcelos, M. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5628.

¹⁰⁴ Oliveira, R. A.; Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Menezes, P. H.; Molander, G. A.; Nogueira, C. W. *Basic & Clinical Pharmacol. & Toxicol.* **2009**, *104*, 448.

¹⁰⁵ (a) Chambers, R. D.; Clark, H. C.; Willis, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5298; (b) Pawelke, G.; Heyder, F.; Beurger, H. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *178*, 1; (c) Bir, G.; Schacht, W.; Kaufmann, D. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *340*, 267.

Esquema 65

Em 1999, uma nova metodologia, com a aplicação de KHF_2 na síntese de trifluoroboratos orgânicos foi desenvolvida por Vedejs e colaboradores.¹⁰⁶ Com isso, estes compostos puderam ser obtidos a partir do simples tratamento de ácidos borônicos e derivados com uma solução aquosa de KHF_2 (Esquema 66).

Esquema 66

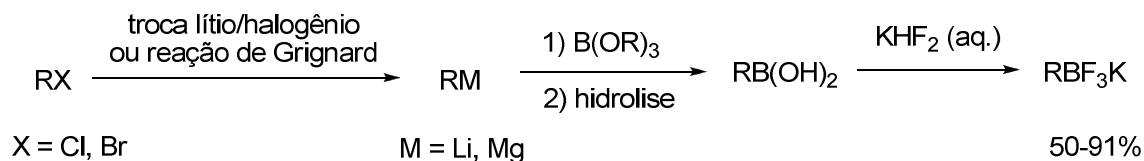
R = arila, hetero-arila, alquila

Este novo processo possibilitou também uma simplificação do isolamento e da purificação de trifluoroboratos orgânicos. Geralmente, após a remoção do solvente, o sólido obtido é purificado através de uma simples lavagem com acetona a quente e éter etílico. Com isso este método passou a ser o mais utilizado para a obtenção de trifluoroboratos orgânicos.

Os trifluoroboratos orgânicos também podem ser preparados a partir de haletos orgânicos, com o envolvimento da reação de troca lítio/halogênio ou reação de Grignard (inserção de magnésio).¹⁰⁷ O posterior tratamento do composto organometálico com boratos, seguido de hidrólise e adição de KHF_2 conduz aos trifluoroboratos orgânicos desejados em rendimentos que variam de moderados a bons (Esquema 67).

¹⁰⁶ Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hithcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460;

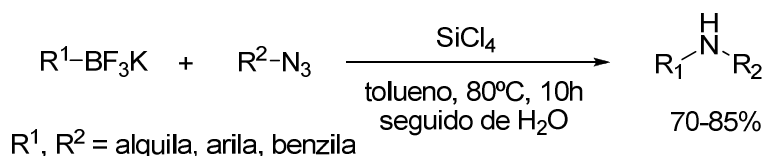
¹⁰⁷ (a) Brown, H. C. *Organic Synthesis Via Boranes*; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, **1997**; Vol. 1; (b) Brown, H. C.; Zaidlewicz, M. *Organic Syntheses Via Boranes*; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, **2001**; Vol. 2; (c) Suzuki, A.; Brown, H. C. *Organic Syntheses Via Boranes*; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, **2003**; Vol. 3.

Esquema 67

O aumento nos últimos anos da aplicação de orgatrifluoroboratos em diversos processos sintéticos levou a uma grande demanda pela preparação de organotrifluoroboratos mais funcionalizados. O que levou a existência de um grande acervo destes interessantes compostos, tornando-os substitutos naturais de compostos de boro mais instáveis. A seguir será abordada a aplicação destas versáteis substâncias na síntese de aminas.

3.1.2. SÍNTESE DE AMINAS A PARTIR DE ORGANOTRIFLUOROBORATOS

Em 2002 Matteson e colaboradores¹⁰⁸ desenvolveram a primeira interconversão de trifluoroboratos orgânicos em aminas. Essa metodologia consistia na obtenção de aminas secundárias através da reação entre trifluoroboratos com azidas, via utilização de tetracloreto de silício (SiCl₄) em tolueno, com subsequente hidrólise (Esquema 68).

Esquema 68

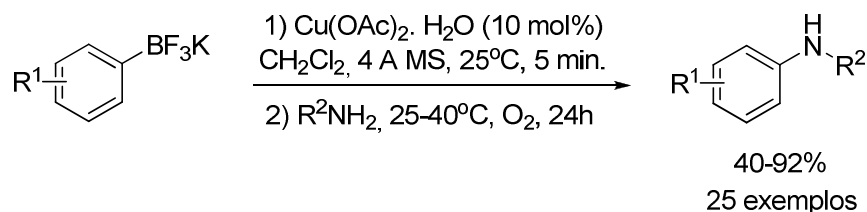
A reação de formação de novas ligações C-N envolvendo catálise por sais de cobre foi descrita por Batey e colaboradores,¹⁰⁹ diferentes aminas foram preparadas em bons rendimentos a partir da utilização de Cu(OAc)₂.H₂O como catalisador. No

¹⁰⁸ Matteson, D. S.; Kim, G. Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2153.

¹⁰⁹ Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4397.

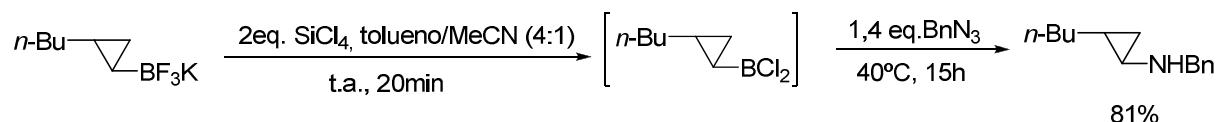
entanto, a reação possui a limitação de necessitar da utilização de dois equivalentes do trifluoroborato de potássio arílico para promover a reação (Esquema 69).

Esquema 69



Em 2009 Pietruszka e colaboradores¹¹⁰ aperfeiçoaram a metodologia descrita, em trabalho visando à síntese de ciclopropilaminas. Os autores demonstraram que o melhor sistema de solventes era uma mistura de tolueno/acetonitrila em uma proporção de 4:1, obtendo a molécula alvo em 81% de rendimento via formação de uma dicloroborana *in situ* como intermediário sintético (Esquema 70).

Esquema 70

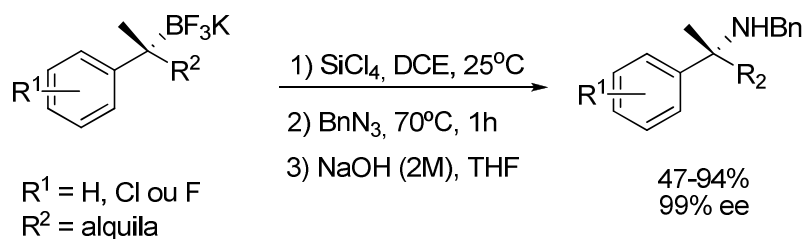


Recentemente uma nova otimização da metodologia original foi realizada por Bagutski e colaboradores.¹¹¹ O trabalho consistiu na síntese de amins quirais terciárias, com elevado excesso enantiomérico, com a utilização de dicloroetano como solvente (Esquema 71).

¹¹⁰Pietruszka, J.; Solduga, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5998.

¹¹¹Bagutski, V.; Elford, T. G.; Aggarwal V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1080.

Esquema 71



Ao se observar os trabalhos desenvolvidos até o momento visando especificamente à síntese de aminas a partir de trifluoroboratos orgânicos, pode-se notar que apenas uma única metodologia foi empregada, embora tenham ocorrido algumas otimizações, principalmente em relação ao sistema de solventes. Os trabalhos relatados levaram às moléculas-alvo em razoáveis a bons rendimentos, mas com a utilização de solventes orgânicos tóxicos, como tolueno e DCE, e azidas, compostos com elevada periculosidade.

Ao levar em consideração os aspectos referentes às dificuldades encontradas para a síntese de aminas, tanto pela utilização de amônia, quanto a partir de trifluoroboratos orgânicos, mencionados anteriormente, o nosso grupo de pesquisa resolveu contribuir para o quadro de aplicações de organotrifluoroboratos através do desenvolvimento de uma metodologia verde para a Interconversão de ariltrifluoroboratos nas respectivas aminas aromáticas, a qual será descrita a seguir.

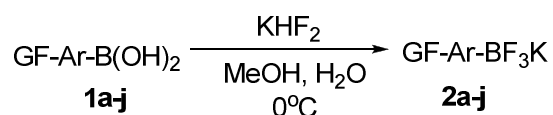
3.2. OBJETIVOS

A última parte deste trabalho teve como objetivo geral o desenvolvimento de uma metodologia, no contexto de química verde, para a Interconversão de ariltrifluoroboratos em aminas aromáticas. E como objetivo específico, a aplicação da metodologia desenvolvida na síntese de aminas aromáticas funcionalizadas, assim como suas caracterizações.

3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta primeira etapa da pesquisa, foi realizada a síntese dos ariltrifluoroboratos orgânicos **2a-j** a partir da adição de KHF_2 aos ácidos borônicos correspondentes, obtidos comercialmente, em metanol/água de acordo com metodologia descrita por Vedejs e colaboradores¹⁰⁵ (Esquema 72).

Esquema 72



Os resultados encontram-se descritos na tabela 1.

Tabela 1: Ariltrifluoroboratos de potássio preparados de acordo com o Esquema 72

Entrada		GF-Ar-B(OH) ₂		GF-Ar-BF ₃ K	Rendimento (%)	Espectros (ver páginas)
1	1a		2a		80	135
2	1b		2b		87	137
3	1c		2c		80	139
4	1d		2d		94	141
5	1e		2e		82	143
6	1f		2f		80	145
7	1g		2g		85	147
8	1h		2h		81	149
9	1i		2i		80	151
10	1j		2j		82	153

Todos os trifluoroboratos orgânicos **2a-j** foram obtidos como sólidos cristalinos pouco solúveis em solventes orgânicos.

Para a maioria dos compostos analisados, as constantes de acoplamento J (^{11}B - ^{19}F) no espectro de RMN ^{11}B e o J (^{19}F - ^{11}B) no espectro de RMN ^{19}F não puderam ser observadas. Esse fato pode ser explicado pela rápida relaxação do núcleo de ^{11}B , o que geralmente dificulta a observação da constante de acoplamento J (^{11}B -X) no espectro de ^{11}B e do outro núcleo em análise, através do alargamento

do sinal.¹¹² Como pode ser observado comparando-se os espectros de RMN ^{11}B do composto **2c**, no qual não foi possível observar a constante de acoplamento J (^{11}B - ^{19}F), e do composto **2i**, onde foi possível observá-la (Figura 49).

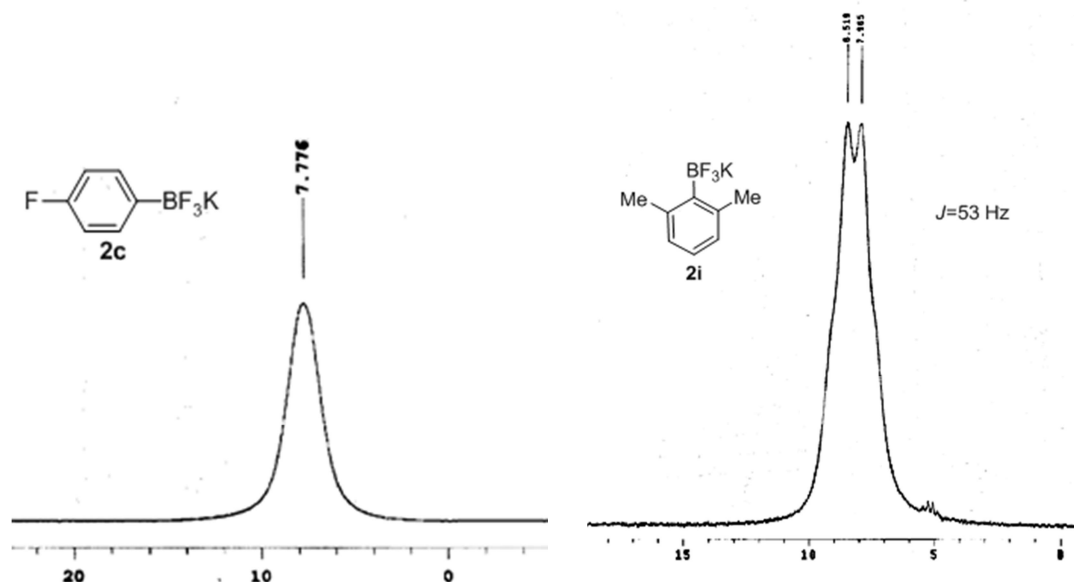


Figura 49. Espectros de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) dos compostos **2c** e **2i**.

Em seguida foi realizada uma análise de condições ideais, visando à interconversão dos ariltrifluoroboratos sintetizados nas respectivas aminas, sob condições reacionais de química verde. Para esse propósito o 3-nitro-feniltrifluoroborato (composto **2e**) foi submetido à reação de aminação, onde foi utilizada solução aquosa de amônia (28-30%, 4 mL), como fonte de grupo amino e hidróxido de sódio (3eq) como base, na presença de diferentes catalisadores a 25°C por 24h. Os resultados encontram-se descritos na tabela 2.

¹¹² (a) Metz, K. R.; Lam, M. M.; Webb, A. G. *Concepts Mag. Res.* **2000**, 12, 21; (b) Clouse, A. O.; Moody, D. C.; Rietz, R. R.; Roseberry, T.; Schaeffer, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2496. (c) Santos, E.F.; Sousa, J. C.; Bezerra, N. M. M.; Menezes, P. H.; Oliveira, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5288.

Tabela 2. Influência do catalisador sobre a reação de aminação de ariltrifluoroboratos via solução aquosa de amônia.

[O-][N+]([O-])c1ccc(BF3K)cc1
 $\xrightarrow[\text{catalisador, 25}^\circ\text{C, 24h}]{\text{NH}_4\text{OH, NaOH}}$
[O-][N+]([O-])c1ccc(N)cc1

2e **3e**

Experimento	Catalisador (mol%)	3e (%) ^a
1	-	0
2	CuSO ₄ ·5H ₂ O (5)	50
3	CuSO ₄ ·5H ₂ O (10)	>99
4	CuSO ₄ ·5H ₂ O (20)	>99
5	Cu(OAc) ₂ (5)	50
6	Cu(OAc) ₂ (10)	60
7	Cu(OAc) ₂ (20)	65
8	Pd(OAc) ₂ (5)	0
9	Pd(OAc) ₂ (10)	0
10	Pd(OAc) ₂ (20)	0

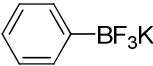
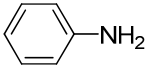
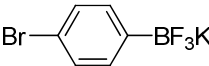
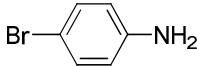
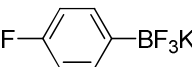
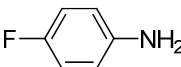
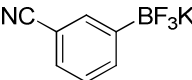
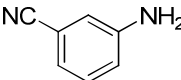
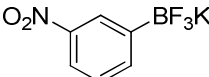
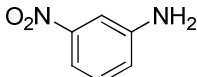
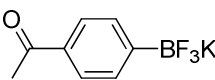
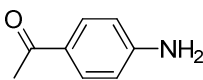
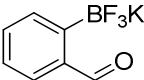
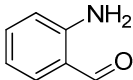
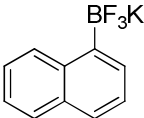
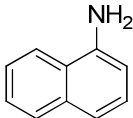
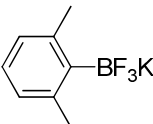
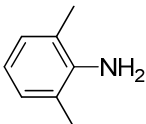
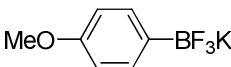
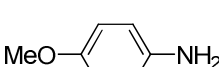
^a Conversão determinada por CG.

Ao se analisar os resultados obtidos, foi constatado que dois dos três catalisadores testados levaram ao produto desejado **3e** em rendimentos que variaram de moderados a excelentes (tabela 1, experimentos 2-7). Os melhores resultados foram observados quando o sulfato de cobre pentaidratado (CuSO₄·5H₂O) foi utilizado nas concentrações de 10 mol% e 20 mol%.

Quando a reação foi realizada com acetato de paládio (Pd(OAc)₂), não houve formação de produto em nenhuma das concentrações aplicadas. Este fato deve-se, provavelmente à formação de espécies cataliticamente inertes com amônia, como já mencionado anteriormente. Todas as reações foram monitoradas através de cromatografia em camada delgada e cromatografia gasosa seguida de espectrometria de massas (GC/MS) até o completo consumo do material de partida, o que ocorreu após 24h. Portanto, com base nos resultados observados, o catalisador mais adequado para a reação proposta foi o CuSO₄·5H₂O na concentração de 10 mol%.

Uma vez determinadas as condições catalíticas ideais, o experimento foi estendido aos demais ariltrifluoroboratos sintetizados. As respectivas aminas aromáticas funcionalizadas foram obtidas em rendimentos moderados a bons, de acordo com os resultados descritos na tabela 3.

Tabela 3. Arilaminas (**3**) preparadas a partir da reação de aminação de ArBF_3K (**2**), catalisada por $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

		GF-Ar-BF₃K 2a-j		NH₄OH (aq.) CuSO₄ · 5 H₂O (10 mol%) NaOH, 25°C, 24h	GF-Ar-NH₂ 3a-j		
Entrada		GF-Ar-BF ₃ K		GF-Ar-NH ₂		Rendimento (%) ^{a,b}	Espectros (ver páginas)
1	2a		3a			75	155
2	2b		3b			80	156
3	2c		3c			85	157
4	2d		3d			88	158
5	2e		3e			95	159
6	2f		3f			92	160
7	2g		3g			50	161
8	2h		3h			83	162
9	2i		3i			40	163
10	2j		3j			- ^b	- ^b

^aRendimentos dos compostos puros; ^bO produto correspondente não foi observado.

Ao analisar as dados apresentados na tabela 3 pode-se observar que a metodologia testada é tolerante para uma grande variedade de grupos funcionais. O procedimento se mostrou mais eficiente quando ariltrifluoroboratos funcionalizados com grupos retiradores de elétrons e neutros foram utilizados como compostos de partida. Desse modo, substratos contendo os grupos halogênio, ciano, nitro, acetila

e formila, levaram às arilaminas correspondentes em bons rendimentos (tabela 3, entradas 2-6).

As crescentes aplicações de naftilaminas na indústria de corantes¹¹³, assim como suas utilizações como blocos de construção na química de heterociclos¹¹⁴ são bem conhecidas, conseqüentemente, o desenvolvimento de metodologias sintéticas mais eficientes para preparar essa classe de compostos é de grande interesse. Neste contexto, o composto **3h** foi obtido em bom rendimento e alto grau de pureza, nas condições reacionais desenvolvidas (tabela 3, entrada 8).

Quando o ariltrifluoroborato di-orto substituído **2i** foi utilizado, a amina correspondente foi obtida em rendimento moderado. O que prova, neste caso, que a reação não é apenas sensível a efeitos eletrônicos, mas também a efeitos estéricos (tabela 3, entrada 9).

Ao testarmos a metodologia partindo-se de um ariltrifluoroborato contendo um grupo doador de elétrons (composto **2j**), o produto correspondente não foi observado (tabela 3, entrada 10).

Recentemente foi desenvolvido um estudo envolvendo a cinética da reação de hidrólise de organotrifluoroboratos na obtenção dos respectivos ácidos borônicos.¹¹⁵ Este estudo foi realizado no contexto de sua aplicação em reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura, na presença e ausência de base, tampões e de vidro, fatores que influenciam na captura de HF formado como subproduto e conseqüentemente deslocam o equilíbrio reacional. Os autores observaram que ariltrifluoroboratos ricos em elétrons são hidrolisados rapidamente ou muito rapidamente, enquanto que os ariltrifluoroboratos eletronicamente pobres são hidrolisados muito lentamente. Esta observação, concomitantemente com o fato de que ácidos arilborônicos ricos em elétrons podem sofrer reação de protodeboração via mecanismo de substituição eletrofílica de segunda ordem (SE_2),¹¹⁶ sendo a transferência de próton a etapa determinante do processo, seguida por uma rápida clivagem iônica da ligação C-B, poderiam, em nosso caso, explicar os resultados

¹¹³ Guinot, S. G. R.; Hepworth, J. D.; Wainwright, M. *Dyes and Pigments*, **1998**, 36, 387.

¹¹⁴ Yépez, A. F.; Palma, A.; Stashenko, E.; Bahsasb, A.; Amaro-Luis, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5825.

¹¹⁵ Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7431.

¹¹⁶ (a) Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2159; (b) Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2164; (c) Nahabedian, K. V.; Kuivila, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2167–2174; (d) Klingensmith, L. M.; Bio, M. M.; Moniz, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8242.

observados na tabela 3, onde os melhores rendimentos foram obtidos quando grupos retiradores de elétrons estavam presentes no anel aromático.

3.4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

No presente trabalho descrito neste capítulo, foi demonstrado que ariltrifluoroboratos de potássio podem ser utilizados como substratos na síntese das respectivas arilaminas, sob condições brandas e em bons rendimentos. Foram sintetizados e caracterizados 10 ariltrifluoroboratos de potássio e 9 arilaminas correspondentes. Um dos ariltrifluoroboratos testados, o composto **2j**, contendo um grupo metoxila (doador de elétrons) não levou à amina aromática correspondente, o que demonstra uma limitação da aplicação do método sintético desenvolvido na obtenção de arilaminas a partir de trifluoroborados com anéis aromáticos ricos em elétrons. A metodologia é simples e está no contexto da química verde, pois utiliza água como solvente e uma pequena quantidade de catalisador, além de ser sinteticamente viável, podendo ser aplicada à síntese de aminas aromáticas mais complexas.

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS: CONDIÇÕES GERAIS

A vidraria utilizada foi flambada sob corrente de nitrogênio seco quando necessário. Os solventes foram purificados de acordo com os métodos usuais¹¹⁷ e evaporados em rotaevaporador Büchi, operando a pressão reduzida (~12 mmHg) e o solvente remanescente foi evaporado utilizando bomba de alto vácuo.

A concentração do butil-lítio, quando necessária, foi determinada através de titulação com isopropanol, utilizando-se 1,10-fenantrolina como indicador.

Purificações através de cromatografia em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel Merck (230-400 mesh, Aldrich ou Merck) seguindo método descrito por Still e colaboradores. Cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada utilizando-se placas de sílica-gel GF Analtech ou placas GF Merck. Para visualização as placas foram colocadas sob luz ultravioleta, vapor de iodo, vanilina ou solução de ácido fosfomolibdênico.

O telúrio elementar (200 mesh) utilizado foi obtido comercialmente (Acros Organics) e seco em estufa a 100 °C durante uma noite antes de ser utilizado.

Os ácidos borônicos correspondentes aos compostos **1a-j** foram adquiridos da Aldrich Chemical Company ou da Frontier Chemicals e utilizados como recebidos. Os solventes deuterados foram adquiridos da Cambridge Isotope Laboratories, Inc. (CIL).

Os espectros de massas de baixa resolução foram realizados em aparelho Shimadzu QP-5050A, operando com energia de ionização de 70 eV, hélio 4.5 como gás de arraste e uma coluna DB-5 de 30m X 0,25µm de espessura do filme e em um aparelho ESI-MS Agilent acoplado a um Autosampler (CTC-PAL). Os espectros de massas de alta resolução foram realizados em aparelho Shimadzu LC-MS-IT-TOF.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H (300 MHz e 400 MHz), ¹³C (75 MHz) e ¹⁹F (282 MHz), ¹¹B (96 MHz) e ¹²⁵Te (94,5 MHz) foram registrados em um aparelho Varian Unity Plus. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do dimetilsulfóxido (2.54 ppm) no caso de espectro de próton e em relação ao pico do dimetilsulfóxido (40.45 ppm) no caso de espectro de carbono e em relação ao pico residual do CDCl₃ (7,25 ppm) no caso do espectro de hidrogênio e em relação ao pico central do CDCl₃ (77,0 ppm) no caso do espectro de carbono.

¹¹⁷ Perrin, D. L.; Amadorego, W. L.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, **1966**.

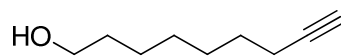
. No caso dos espectros de ^{19}F , os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão em relação ao $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0.0 ppm) utilizado como referência externa. Nos espectros de ^{11}B os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão em relação ao $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0.0 ppm) utilizado como referência externa. No espectro de RMN ^{125}Te foi utilizado o ditelureto de difenila (422,0 ppm) como referência externa.

Os parâmetros típicos para a obtenção dos espectros são descritos a seguir: RMN ^1H : Pulso de 45° , tempo de aquisição 3.6s, 16 repetições e janela espectral de 15 ppm. RMN ^{13}C : Pulso de 90° , um *delay* de 2.3s, tempo de aquisição de 1.7s, 1024 repetições e janela espectral de 250 ppm. RMN ^{19}F : Pulso de 45° , um *delay* de 1.0s, tempo de aquisição de 0.3s, 80 repetições, largura de linha de 0.3 Hz e janela espectral de 177 ppm. Todos os espectros de RMN de ^{11}B RMN foram obtidos utilizando uma seqüência de pulso S2PUL (VARIAN), a qual consiste em um primeiro pulso de 90° , um *delay* of 0.5s e um segundo pulso de 180° seguido de um tempo de aquisição de 1.0s. Os espectros foram obtidos com 128 repetições, janela espectral de 171 ppm e processados com uma largura de linha de 5 Hz. Para todos os núcleos uma variação de temperatura de $\pm 1^\circ\text{C}$ foi mantida utilizando-se uma unidade de controle de temperatura Varian.

Apenas os compostos sintetizados encontram-se descritos e foram nomeados de acordo com as normas da IUPAC.

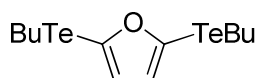
PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS:
CAPÍTULO 1

Preparação do 8-nonin-1-ol (28)



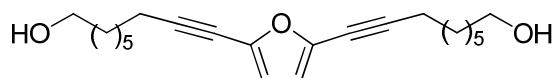
Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio contendo 1,3-diaminopropano (10 mL) sob agitação adicionou-se lítio metálico (0,14g, 20 mmol). A mistura azul escura resultante foi aquecida a 70°C por 2h. Após a mistura ser resfriada à temperatura ambiente adicionou-se *t*-BuOK (1,3g, 12 mmol) sob agitação por mais 30 min e em seguida adicionou-se o 3-nonin-1-ol (0,420g, 3 mmol). A agitação foi mantida por mais 2h. Ao término deste período adicionou-se água (20 mL) e a mistura foi extraída com AcOEt (2 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada NaCl (15 mL), seca sob MgSO₄, filtrada e o solvente removido. O óleo residual foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano:AcOEt, 9:1) para levar a 390 mg (93%) do composto título na forma de um óleo amarelado.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) (δ): 3,49 (*t*, *J*= 6,3Hz, 2H); 2,11-2,06 (*td*, *J*= 6,9 e 2,7Hz, 2H); 1,87 (*t*, *J*=2,7Hz, 1H); 1,40-1,21 (*m*, 12H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (δ): 84,24, 67,98; 62,05; 32,24; 28,60; 28,36; 28,07; 25,34; 18,01; HRMS calculado para C₉H₁₆O [M+H]⁺: 141,1201, encontrado 141,1231.

Preparação do 2,5-bis-(butilteluro) furano (29)

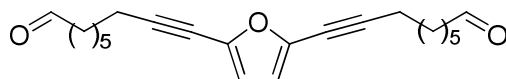
Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, contendo uma solução de furano (1,36g, 20 mmol) em THF seco (100 mL) e TMEDA (2,5 g, 50 mmol) a temperatura ambiente, foi adicionado *n*-BuLi (50 mmol, 33,3 mL de uma solução 1,5 M em hexano). A mistura foi refluxada por 30 minutos e resfriada a 25 °C. Telúrio elementar (6,35 g, 50,0 mmol), previamente ativado em estufa a 100 °C, foi adicionado em uma única porção e a mistura reacional foi agitada até que todo Te tivesse desaparecido. A reação foi resfriada a 0 °C e então o 1-bromo-butano (6,86 mL, 50 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 6 horas a temperatura ambiente. Decorridos este tempo, a reação foi tratada com solução saturada de cloreto de amônio (50 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com hexano, onde foi obtido 0,39 g de um óleo avermelhado (90%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,65 (s, 2H); 2,77 (*td*, *J* = 3,0 Hz e 6,0 Hz, 4H); 2,42-2,21 (*dt*, 6,0 Hz, 4H); 1,71-1,33 (*m*, *J*= 7,50 Hz, 20H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 137,14; 114,42; 95,00; 77,42; 62,86; 32,60; 28,80; 28,14; 25,53; 19,38; 19,11. RMN ¹²⁵Te (94,5 MHz, CDCl₃) δ: 361,1; GC/MS *m/z* (intensidade relativa %) 438 (M⁺) (19); 432 (5); 377 (4); 349 (6); 323 (2); 313 (4); 293 (3); 277 (1); 254 (9); 250 (4); 223 (4); 196 (7); 169 (6); 168 (10); 143 (1); 124(1); 95 (5); 81 (3); 57 (100); 55 (25).

Preparação do 9,9'-(2,5-furano-di-il)-di-non-8-in-1-ol (9)

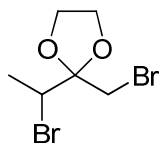
Em um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio, contendo uma suspensão de PdCl_2 (20 mmol%, 0,035 g) em metanol seco (5 mL) foi adicionado **36** (1 mmol, 0,434 g). Após agitação por 15 minutos, em temperatura ambiente, foram adicionados sucessivamente o 8-nonin-1-ol **35** (4 mmol, 0,336 g) e a trietilamina (0,8 mL). A reação foi agitada a temperatura ambiente por 6 horas. Após este período, a mistura foi filtrada sob vácuo e o filtrado foi lavado com solução saturada de NaCl e extraída com diclorometano (3 x 25 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com em coluna utilizando-se uma mistura hexano: AcOEt (8:2) para levar a 0.21 g (60%) do produto desejado.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,38 (s, 2H); 3,61 (dt, $J = 7,2$ Hz, 4H); 1,79-1,69 (m, 4H); 1,43-1,31 (septeto, $J = 7,50$ Hz e 15,4 Hz, 4H), 0,88 (t, $J = 7,50$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 127,03; 125,4; 33,74; 24,58; 13,21; 9,74. HRMS calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344,2351, encontrado: 344,9835

Preparação do 9,9'-(furan-2,5-diil)dinon-8-inal (5) (Fragmento B)

A uma solução do composto 9 (60 mg, 0.17 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL), a (0 °C), foram adicionados sucessivamente peneira molecular 4Å (65 mg), NMO (60 mg, 0.51 mmol, 3 equiv.), e TPAP (6 mg, 1 mol%). A mistura resultante foi agitada por 5min a 0 °C, após este período o banho de gelo foi removido. A reação foi então agitada por 30 min a temperatura ambiente e posteriormente filtrada sob vácuo em Florisil®. O funil foi lavado várias vezes com EtOAc/hexano (80:20). A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em com hexano/EtOAc (70:30), resultando em um óleo incolor. Rendimento: 0.048 g (80%).

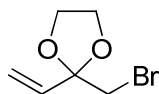
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (t, 1.7 Hz, 2H); 6.39 (s, 2H); 2.43 (m, 8H); 1.5 (m, 14H) ¹³C RMN (CDCl₃) δ 202.74; 137.18; 114.51; 94.81; 70.98; 43.80; 28.60; 28.51; 27.99; 21.87; 19.37

Preparação do 2-(1-Bromoetil)-2-bromometil-1,3-dioxolano (30)

Um balão de três bocas contendo uma solução de 2-etil-2-metil-1,3-dioxolano (1,16g, 10 mmol) em diclorometano (20 mL), foi equipado com um funil de adição e com um condensador de refluxo conectado a um tubo contendo CaCl_2 e conectado a um trap contendo solução concentrada de NaOH. O funil de adição foi carregado com bromo molecular (3,9 g, 25 mmol) dissolvido em diclorometano (20 mL). Uma pequena quantidade da solução de bromo foi adicionada em uma porção à solução de 2-etil-2-metil-1,3-dioxolano sob agitação constante. Quando a reação foi iniciada, devido a descoloração observada, o restante da solução de bromo foi adicionada gota a gota (1 gota/segundo), à temperatura ambiente. Após 4 horas a reação foi submetida ao fluxo de argônio para a retirada de HBr residual, onde foi observada a presença de duas fases líquidas. A fase inferior, contendo impurezas pesadas, foi descartada. O solvente foi removido sob pressão reduzida, levando a um óleo de coloração amarelo-pálido. As impurezas voláteis foram retiradas através de alto vácuo por 2 horas, o que levou ao produto desejado em um rendimento de 80% (2,2 g).

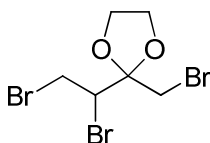
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,39-4,32 (q, $J^3 = 6,6\text{Hz}$ e 11 Hz , 1H); 4,07 ppm (d, $J = 5,7\text{ Hz}$, 4H); 3,70 ppm e 3,50 ppm (dd, $J^3 = 11\text{Hz}$, 2H); 1(d, $J^3 = 6,6\text{ Hz}$, 4H) RMN

^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 108,06; 68,70; 66,71; 49,77; 34,20; 19,83.

Preparação do 2-bromometil-2-vinil-1,3-dioxolano (31)

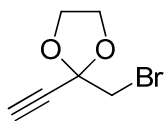
A um balão de duas bocas contendo uma solução de **37** (2,0 g, 7,3 mmol) em THF seco (50 mL), em atmosfera de argônio, foi adicionado *t*-BuOK (1,3g, 12 mmol) sob agitação constante e a temperatura ambiente. Após a adição de *t*-BuOK, a reação foi aquecida a 50°C e mantida nesta temperatura por 3h. Após este período, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada a pressão reduzida, utilizando-se éter dietílico como solvente, para a retirada do brometo de potássio formado. Em seguida o filtrado foi concentrado e o resíduo purificado por destilação, levando a um óleo incolor em um rendimento de 85% (1,19 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,82 (*dd*, *J* = 10,8 Hz e 17 Hz, 1H); 5,47 (*dd*, *J* = 1,6 Hz e 17Hz, 1H); 5,23 (*dd*, *J* = 1,6 Hz e 10,8 Hz, 1H); 4,04-3,87 (*m*, 4H); 4,41 (*s*, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 134,73; 117,51; 105,82; 65,47; 36,87. HRMS calculado para C₆H₉BrO₂ [M+H]⁺ : 192,9786 , encontrado: 192.9853

Preparação do 2-(1,2-Dibromoetil)-2-bromometil-1,3-dioxolano (32)

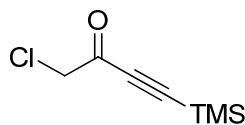
Um balão de três bocas, contendo uma solução de **38** (1,0g, 5 mmol) em diclorometano (20 mL), foi equipado com um funil de adição e com um condensador de refluxo conectado a um tubo contendo CaCl_2 e conectado a um trap contendo solução concentrada de NaOH. O funil de adição foi carregado com bromo molecular (1,28 g, 8 mmol) dissolvido em diclorometano (5 mL). Uma pequena quantidade da solução de bromo foi adicionada em uma porção à solução sob agitação constante. Quando a reação foi inicializada, devido a descoloração observada, o restante da solução de bromo foi adicionada gota a gota (1 gota/segundo), à temperatura ambiente. Após 4 horas a reação foi submetida ao fluxo de argônio para a retirada de HBr residual, onde foi observada a presença de duas fases líquidas. A fase inferior, contendo impurezas pesadas, foi descartada. O solvente foi removido sob pressão reduzida, levando a um óleo de coloração amarelo-pálido. As impurezas voláteis foram retiradas através de alto vácuo por 2 horas, o que levou ao produto desejado em um rendimento de 95% (1,67 g).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,46-4,43 (*dd*, J = 3,6 e 9,2Hz, 1H); 4,17-4,03 (*m*, 4H); 3,95-3,91 (*dd*, J = 3,6 e 11,2Hz); 3,8 (*d*, J = 11,4Hz, 1H), 3,58-3,52 (*m*, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 108,07; 66,79; 66,72; 55,34; 34,18; 32,59. HRMS calculado para $\text{C}_6\text{H}_9\text{Br}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 350,8153, encontrado: 350,9819

Preparação do 2-bromometil-2-vinil-1,3-dioxolano (33)

A um balão de duas bocas contendo uma solução de **39** (1,5 g, 4,25 mmol) em THF seco (10 mL), em atmosfera de argônio, foi adicionado *t*-BuOK (1,3g, 12 mmol) sob agitação constante e a temperatura ambiente. Após a adição de *t*-BuOK, a mistura foi aquecida a 50°C e mantida nesta temperatura por 3h. Após este período, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada a pressão reduzida, utilizando-se éter dietílico como solvente, para a retirada do brometo de potássio formado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,12-3,97 (*m*, 4H); 3,59 (*s*, 2H); 2,59 (*s*, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 100,3; 79,0; 66,7; 34,9; HRMS calculado para C₆H₉Br₃O₂ [M+H]⁺ 97.0283, encontrado: 97.0291

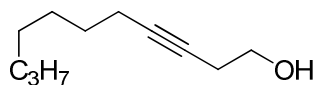
Preparação do 1-Cloro-4-(trimetilsilil)but-3-in-2-ona (Fragmento A')

A uma solução de trimetil[(trimetilsilil)etnil]silano (2.24 ml, 10 mmol) e cloreto de cloro acetila (0.80 ml, 10 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL), foi adicionado a 0 °C uma suspensão de AlCl_3 (1.33 g, 10 mmol) em CH_2Cl_2 (20 ml) durante 10 min. Após 30 min sob agitação constante a temperatura ambiente, foram adicionados 25 mL de solução 1N HCl a 0 °C. A mistura então foi extraída em Et_2O (3×50 mL) e as frações orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida. A destilação em um forno horizontal sob vacuo levou ao fragmento **A'** puro (1.36 g, 78%) como um óleo incolor.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (CDCl_3) δ 4.20 (s, 2H); 0.22 (s, 9H). 75 MHz ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 178.28; 103.33; 98.94; 49.46; -1.0.

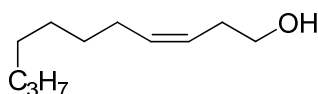
PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS: CAPÍTULO 2

Preparação do álcool alquínico A



A uma solução de álcool homopropargílico (0,70 g, 10 mmol), THF (10 mL) e HMPA (2,6 mL) foi adicionado *n*-BuLi (8 mL, 20 mmol, 2,5 M em hexano) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A temperatura foi elevada a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ e mantida por 1 hora, sob agitação constante. Gotejou-se o 1-bromo hexano (1,98 g, 12 mmol), agitando-se por mais 4 horas a 0°C . Adicionou se então uma solução saturada de NH_4Cl e extraiu-se com AcOEt. O produto foi purificado por coluna cromatográfica (hexano:AcOEt, 9:1), resultando em um óleo levemente amarelado.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) (δ): 3,66 (*t*, $J= 6,3\text{Hz}$, 2H); 2,44-2,38 (*m*, 2H); 2,24 (*bs*, 1H); 2,17-2,12 (*m*, 2H); 2,51-1,23 (*m*, 10H); 0,91-0,86 (*m*, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 82,3; 76,1; 61,2; 33,7; 32,7; 31,5; 28,0; 22,5; 22,4; 18,6; 13,8.

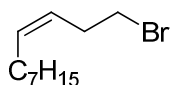
Preparação do precursor do fragmento 3 (38)**(Z)-undec-3-en-1-ol**

A uma solução de undec-3-en-1-ol (1,64 g, 9.74 mmol) em etanol (7,5 mL) foram adicionados sucessivamente o catalisador de Lindlar (300mg), quinolina (0.3mL, 0.0025 mmol), e KOH (8 mg). A mistura resultante foi submetida à pressão reduzida e subsequentemente ao fluxo de hidrogênio gasoso por três vezes e em seguida agitada vigorosamente sob atmosfera de hidrogênio (1 atm). Após 12 h o catalisador foi removido por filtração em funil cinterizado preenchido com Celite 545 (0.5 g). O produto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0.063-0.20 mm) em éter de petróleo/acetato de etila (7/1; v/v), levando a formação de um óleo incolor (1,68 g, 99%)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,59-5,50 (*m*, 1H); 5,40-5,31 (*m*, 1H); 3,62 (*t*, $J = 6,0$ Hz, 2H); 2,32 (*qt*, 6,0 Hz e 0,6 Hz, 2H); 2,09-2,02 (*m*, 2H); 1,39-1,23 (*m*, 10H); 0,88 (*t*, $J = 6,6$, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 133,2; 124,8; 62,1; 31,7; 30,6; 29,6; 29,1; 29,1; 27,2; 22,5; 14,0.

Preparação do fragmento 3

(Z)-1-bromoundec-3-eno

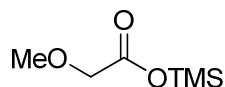


A uma solução de (Z)-undec-3-en-1-ol **38** (0,85 g, 5 mmol) em 15 mL de éter seco, foi adicionado 1,69 mL de uma solução 1:10 de PBr₃ em éter a -78 °C sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada por 1 h nesta temperatura e 5 h a 0° C. Após esse período a mistura foi extraída em hexano e lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio e água. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o produto foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0.063-0.20 mm) e hexano:AcOEt (8:2), levando a formação de um óleo incolor (1,10 g, 95%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,57-5,51 (*m*, 1H); 5,39-5,32 (*m*, 1H); 3,35 (*t*, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,62 (*qt*, 7,2 Hz e 1,4 Hz, 2H); 2,03 (*q*, 6,4 Hz, 2H); 1,42-1,27 (*m*, 10H); 0,88 (*t*, *J* = 6,7, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 133,1; 125,6; 53,3; 32,5; 31,8; 29,4; 29,1; 27,3; 27,2; 22,6; 14,0.

Preparação do composto 40

Trimetilsilil 2-metoxiacetato

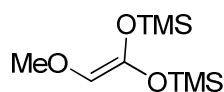


A uma solução de ácido metoxiacético (1,00 g, 11 mmol) em THF (5,0 mL) e piridina (1,5 mL) a 0 °C foi adicionado HMDS (5,3 mL, 11 mmol), com subsequente adição gota a gota de Me₃SiCl (1,6 mL, 5,5 mmol). Após 12h sob agitação constante, hexano (10 mL) foi adicionado à mistura e a solução resultante foi filtrada sob atmosfera de argônio. O solvente foi removido sob pressão reduzida levando ao composto **40** (1,03 g, 58%) como um óleo incolor.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,92 (s, 2H); 3,38 (s, 3H); 0,26 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 170,3; 70,2; 58,8; 0,4.

Preparação do fragmento C

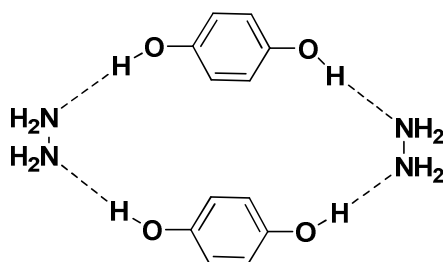
2-Methoxy-1,1-bis(trimethylsilyloxy)ethene



A uma solução de HMDS (0,7 mL, 3,3 mmol) em THF (6,0 mL) foi adicionado gota-a-gota n-BuLi (1,35 mL, solução 2.5 M em hexano, 3,3 mmol) a 0 °C. Após ser submetida à agitação constante por 30 min a 45 °C, a mistura foi resfriada a -78 °C e agitada nessa temperatura por 20 min. Após esse período, foi adicionado lentamente o composto **40** (0,48 g, 3 mmol). A mistura reacional foi então agitada por 15 min a -78 °C, seguido da adição gota a gota de Me₃SiCl (0,51 mL, 4,3 mmol). Após agitação a -78 °C por 15 min adicionais, a solução foi deixada atingir a temperatura ambiente e foi mantida nessa temperatura por 12h. O solvente foi então removido sob pressão reduzida e o resíduo foi filtrado em funil sinterizado sob atmosfera de argônio, o que levou ao fragmento **C** como um óleo incolor (0,43 g, 62%).

300 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 5,40 (s, 1H); 3,57 (s, 3H); 0,19 (s, 18H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 144,4; 114,4; 60,0; 2,4.

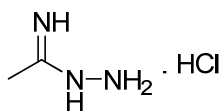
Preparação do complexo hidrazina-hidroquinona



Em um balão contendo hidroquinona (13,2 g, 120 mmol) foi adicionada solução aquosa de hidrazina a 19,4% (42,0g, contendo 9,6 g, 240 mmol, de hidrazina), até completa dissolução da hidroquinona. A solução foi então aquecida a 80°C, sob agitação constante por 30 min e posteriormente resfriada levando, após tratamento com água e seca à pressão reduzida, ao complexo de inclusão 1 : 1 hidroquinona-hidrazina sob a forma de cristais incolores (18,1 g, 99 %, P.F.:158-159 °C). O ponto de fusão encontrado está de acordo com o observado na literatura.⁷⁴

P.F.: 158-159 °C

Preparação do cloridrato de acetamidrazona

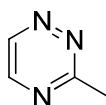


Uma solução de hidrocloreto de acetamida (8,0 g, 84,4 mmol) em MeOH, resfriada em banho de gelo (0–5 °C), foi adicionado o complexo hidrazina–hidroquinona (12,0 g, 84,4 mmol, 1 equiv.), em seguida a mistura reacional foi agitada por 4 h produzindo uma solução de coloração vermelha intensa. A solução então foi concentrada à pressão reduzida e o resíduo foi cristalizado em n-propanol a 0 °C levando à cristais brancos de cloridrato de acetamidrazona puro (7,0 g, 75%).

ESI/MS: m/z : 74,3 $[M+H]^+$.

Preparação do composto D

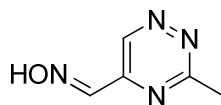
3-Metil-1,2,4-triazina



Uma mistura de acetamidrazona (5,0 g, 45,6 mmol) e NaHCO_3 (3,83 g, 45,6 mmol, 1 equiv.) em dietil-éter (80 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 15 min. Após esse período, foi adicionado à mistura reacional, glioxal (7,85 mL, 68,4 mmol, 1,5 equiv). A solução imediatamente adquiriu coloração amarela e foi agitada por 3h adicionais. Em seguida solução saturada de NaCl (20 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com dietil éter. As frações orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas à pressão reduzida, levando a um líquido amarelado e volátil (3.43 g, 80%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,18 (d, J = 2,34 Hz, 1H); 8,63 (d, J = 2,34 Hz, 1H); 2,9 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 167,3; 148,4; 147,1; 23,4.

Preparação do composto E

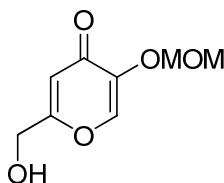


A uma suspensão de hidróxido de potássio em pó em DMSO anidro (50 mL) foi adicionada gota-a-gota uma solução do composto **D** (3.81 g, 30 mmol) e nitroetano (4.5 g, 60 mmol) em DMSO anidro (5 mL) à 20-25 °C. A mistura foi então agitada na mesma temperatura por 1 h e em seguida foi adicionada à uma mistura de água/gelo (300 mL) e acidificada com ácido acético até pH 6,4. O precipitado foi então coletado por filtração e lavado com água levando ao composto **E**, o qual foi purificado por recristalização em etanol/água (4,0 g, 97%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 12,78 (s, 1H); 9,48 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 2,73 (s, 3H);

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 166,4; 151,4; 146,2; 143,5; 23,2.

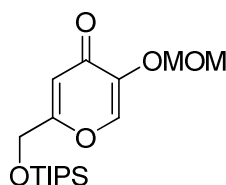
Preparação do composto 41



A uma solução de ácido kójico (1,42g, 10 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado gota a gota DIPEA (3,35mL, 20mmol) a 0°C. Em seguida o banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi mantida sob agitação constante por 10h à temperatura ambiente. Após esse período, foram adicionados à solução resultante água destilada (10mL) e CH₂Cl₂ (2 x 20mL). A mistura então foi extraída e a fase orgânica foi lavada com solução a 0,5M de HCl, 1M de NaOH e água destilada. Após secagem com MgSO₄ anidro, a fase orgânica foi concentrada à pressão reduzida, e o produto bruto foi submetido à purificação por cromatografia flash em sílica gel (0.063-0.20 mm) e hexano:AcOEt (2:8) levando ao composto 41 sob a forma de um óleo incolor (1,49g, 80%)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,85 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 4,33 (s, 2H); 3,84 (s, 2H), 2,92 (s, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 170,9; 167,0; 145,8; 137,2; 110,3; 96,3; 59,3; 55,4..

Preparação do fragmento I



Em um balão de 25 mL sob agitação constante e atmosfera de argônio, foram adicionados 2 mL de DMF seca, o composto **41** (0,93 g, 5 mmol), TIPS-Cl (1,3 mL, 6 mmol) e imidazol (0,88 g, 13 mmol). A mistura reacional foi então agitada durante 24 horas a temperatura ambiente. Após este período, a mistura foi lavada com uma solução de HCl 3%, em seguida com uma solução saturada de NaHCO₃, e finalmente com água. A fase orgânica foi extraída com CH₂Cl₂ e seca com MgSO₄. A solução foi filtrada e o solvente evaporado sob vácuo. produto bruto foi submetido à purificação por cromatografia flash em sílica gel (0.063-0.20 mm) e hexano:AcOEt (9:1) levando ao fragmento I sob a forma de um óleo incolor (1,46g, 85%)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 5,12 (s, 2H); 4,56 (s, 2H), 3,49 (s, 3H); 1,28-1,04 (m, 21H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 174,5; 167,2; 145,9; 141,9; 111,7; 95,7; 61,2; 56,3; 17,7; 11,7; ESI/MS: m/z: 343,4 [M+H]⁺.

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS: CAPÍTULO 3

3.4.1. PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DOS ARIORGANOTRIFLUOROBORATOS DE POTÁSSIO (2a-j)

A uma solução do ácido borônico apropriado (8.0 mmol) em metanol (30.0 mL) foi adicionada lentamente uma solução de KHF_2 (30.0 mmol, 2.35 g) em H_2O (7.0 mL) utilizando-se um funil de adição. A mistura foi agitada durante 30 minutos e então concentrada sob vácuo.

O sólido residual foi então extraído com quatro porções de metanol (20%) em acetona. Os extratos combinados foram concentrados até próximo ao ponto de saturação e então, éter etílico foi adicionado até não ser mais observada precipitação.

O sólido foi coletado, lavado com duas porções de éter etílico e seco sob alto vácuo durante 12 h para levar ao produto desejado.

(2a) Feniltrifluoroborato de potássio: (0.73 g, 80%) RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.93 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 97.6 (br); 79.1; RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -132.8; RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.20 ($J=36.6$ Hz)

(2b) 4-Bromofeniltrifluoroborato de potássio: (1,83 g, 87%) RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.26 (s, 4H); RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 193.6; 133.6; 129.0; 118.5; RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -139.7; RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.34.

(2c) 4-Fluorofeniltrifluoroborato de potássio: 0.81 g (80%); RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.40-7.36 (m, 2H); 6.93-6.87 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 161.7 (d, $J=240$ Hz); 145.2 (br); 133.4; 113.5 (d, $J=15$ Hz); 127.7; RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -139.1; -118.6; RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.77.

(2d) 3-Cianofeniltrifluoroborato de potássio: 0.98 g (94% yield); RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.27 (m, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 136.0, 135.3, 128.8, 127.1, 120.0, 110.1; RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -144.5 (q, $J=49$ Hz); RMN ^{11}B (96 MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.7.

(2e) 3-Nitrofeniltrifluoroborato de potássio: (0.93 g, 82%) RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.18 (s, 1H); 7.96 (dt, $J=8.1, 2$ Hz, 1H); 7.80 (d, $J=7.2$ Hz, 1H); 7.43 (t, $J=7.8$

Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 152.4 (br); 147.4; 138.7; 128.5; 125.7; 121.1; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -140.5; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7.24.

(2f) 4-Acetilfeniltrifluoroborato de potássio: (0.90 g, 80%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.73 (d, J = 7.46, 8.0 Hz, 2H); 3.34 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 198.2; 155.7 (br); 134.2; 131.4; 126.3; 26.5; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -140.0; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ -13.7.

(2g) 2-Formilfeniltrifluoroborato de potássio: (0.91 g, 85%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H); 7.69 (d, J =7.5 Hz, 1H); 7.63 (d, J =7.2 Hz, 1H); 7.40 (t, J =7.5 Hz, 1H); 7.24 (t, J =7.2 Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 197.1; 156.0 (br); 139.2; 132.9; 132.1; 126.0; 124.6; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -132.5; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (J = 51 Hz).

(2h) Naftalen-1-il-trifluoroborato de potássio: 1,51 g (81%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42-8.39 (m, 1H); 7.74-7.71 (m, 1H); 7.58 (t, J =8.7 Hz, 2H); 7.35-7.27 (m, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 136.6; 133.0; 130.3; 128.6; 127.5; 125.4; 125.0; 124.0; 123.5; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -135.4; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (J =45 Hz).

(2i) 2,6-Dimetiltrifluoroborato de potássio: 0.84 g (80%); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.81-6.76 (m, 1H); 6.69 (d, J =7.2 Hz; 2H); 2.31 (s, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 141.0; 126.6; 126.0 (br); 124.7; 23.4; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -129.6; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (J =53 Hz).

(2j) 4-Metóxfeniltrifluoroborato de potássio: 0.92 g (82%); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H); 7.66 (d, J = 7.5Hz, 2H); 7.55 (d, J =7.5Hz, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 193.3; 159.5(br); 133.8; 131.6; 127.7; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -140.2; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7.12.

3.4.2. PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DAS AMINAS AROMÁTICAS (3a-j)

Em um recipiente contendo uma mistura de ariltrifluoroborato de potássio (1 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (10 mol%, 25 mg) e NaOH (3 mmol, 120 mg). Sob condições aeróbicas, foi adicionado NH_4OH (4.0 mL of a 790 g/L solução). A mistura foi submetida à agitação constante por 24h. Após este período, a mistura foi extraída com diclorometano (3x10 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com solução 1M HCl (30 mL) e à fase aquosa foi adicionado NaHCO_3 sólido (até pH 9). A mistura resultante foi novamente extraída em diclorometano (3 x 10 mL) e as frações orgânicas foram combinadas, secas com MgSO_4 anidro e filtradas. O solvente foi então removido sob vácuo, levando às arilaminas correspondentes com grau de pureza suficiente para caracterização.

(3a) Anilina:¹¹⁸ 69 mg (75%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 146.2, 129.0, 118.0, 114.8.

(3b) 4-Bromoanilina: ¹¹⁹ 137 mg, (80%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 6.3 Hz 2H), 3.50 (brs, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 145.1, 131.4, 116.3, 109.3.

(3c) 4-Fluoroanilina: ¹²⁰ 55 mg, (50%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.58-6.62 (m, 2H), 3.07 (bs, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 157.5, 154.7, 142.3 (d, J = 1.7 Hz), 115.8, 115.7, 115.4, 115.1.

(3d) 3-Aminobenzonitrila:³ 104 mg, (88%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (t, J = 6.95 (dt, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 6.84-6.77 (m, 2H), 3.86 (bs, 2H, NH); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 147.2, 130.3, 122.2, 119.4, 119.4, 117.6, 113.1.

¹¹⁸ Sharma, U.; Verma, P. K.; Kumar, N.; Kumar, V.; Bala, M.; Singh, B. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5903.

¹¹⁹ Takasaki, M.; Motoyama, Y.; Higashi, K.; Yoon, S.; Mochida, I. and Nagashima, H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1601.

¹²⁰ Xu, H.; Liang, Y.; Cai, Z.; Qi, H.; Yang, C.; Feng, Y. *J. Org.Chem.* **2011**, 76, 2296.

(3e) 3-Nitroanilina: ¹²¹131 mg, (95%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.50 (dd, *J* = 2.1, 8.1 Hz, 1H), 7.42 (t, 2.1 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.89-6.86 (dd, *J* = 2.1, 8.1 Hz, 1H), 3.93 (bs, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 149.2, 147.4, 129.9, 120.6, 113.1, 108.9.

(3f) 4-Aminoacetofenona: ¹²¹124 mg, (92%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.2 (bs, 2H), 2.50 (s, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 196.5, 151.1, 130.7, 127.7, 113.7, 26.1.

(3g) 2-Aminobenzaldeído: ¹²²61 mg, (50%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.83 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 1.1, 7.5 Hz, 1H), 7.69-7.56 (m, 2H), 6.65 (dd, *J* = 1.3, 7.0 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 190.9, 141.2, 134.6, 133.4, 131.6, 128.8, 128.5.

(3h) 1-Naftalenamina:⁴ 119 mg, (83%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 2H), 6.73 (dd, *J* = 1.9, 6.6 Hz, 1H), 3.93 (bs, 2H) ppm; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 142.0, 134.3, 128.5, 126.3, 125.8, 124.02, 123.6, 120.7, 118.9, 109.6.

(3i) 2,6-Dimetilanilina:¹²³ 49 mg (40%) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (t, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 7.0 (d, *J* = 10.2 Hz, 2 H), 4.6504 (bs, 2 H), 2.38 (s, 6 H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 145.9, 139.7, 129.0, 126.6, 22.3.

¹²¹Li, J.; Shi, X.; Bi, Y.; Wei, J. Chen, *ZACS Catal.* **2011**, *1*, 657.

¹²²Wang, Y.; Ouyang, G.; Zhang, J.; Wang, Z. *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 7912.

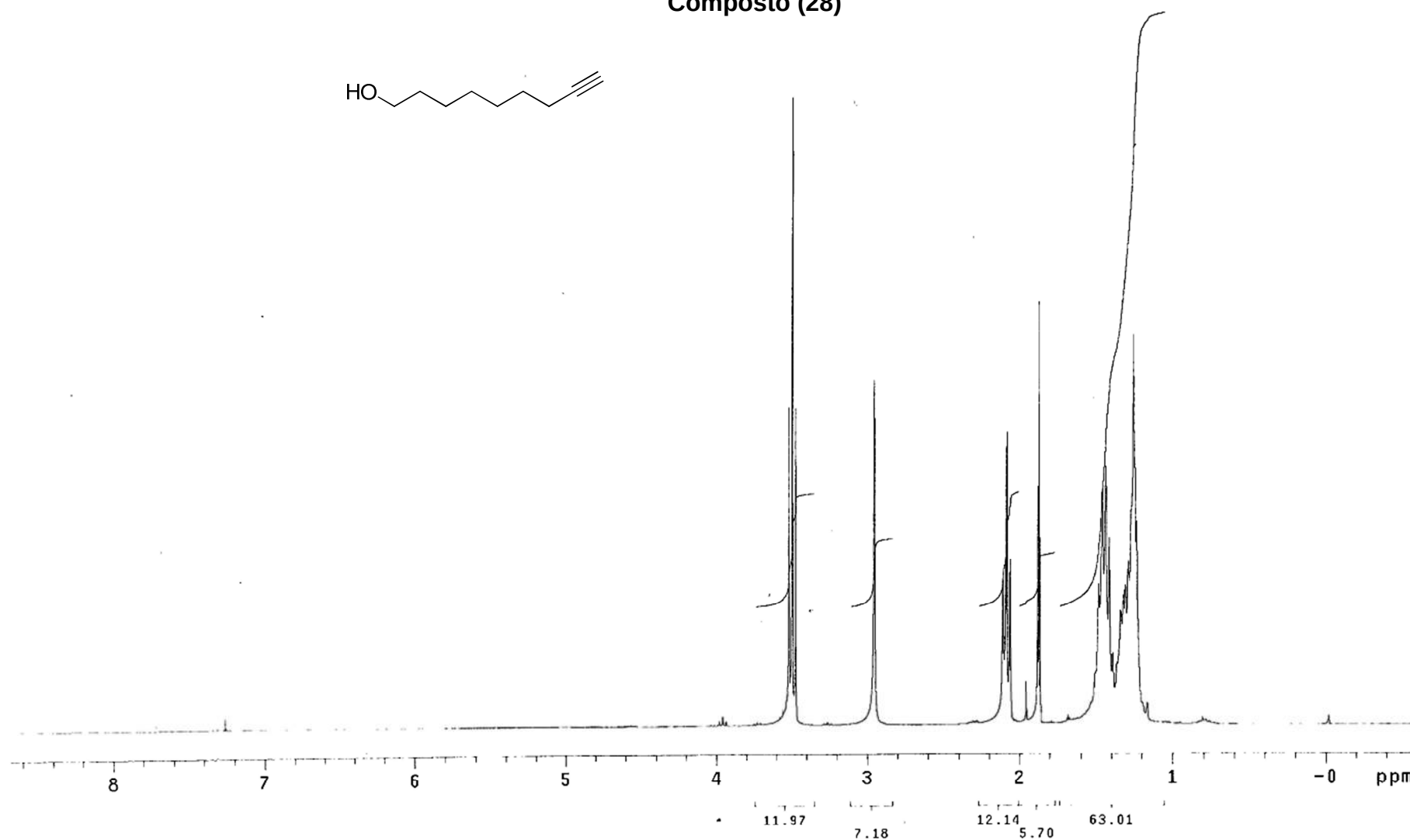
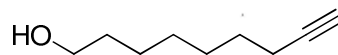
¹²³Rahaim Jr., R. J. and Maleczka Jr., R. E. *Synthesis* **2006**, 19, 3316.

ANEXOS 1

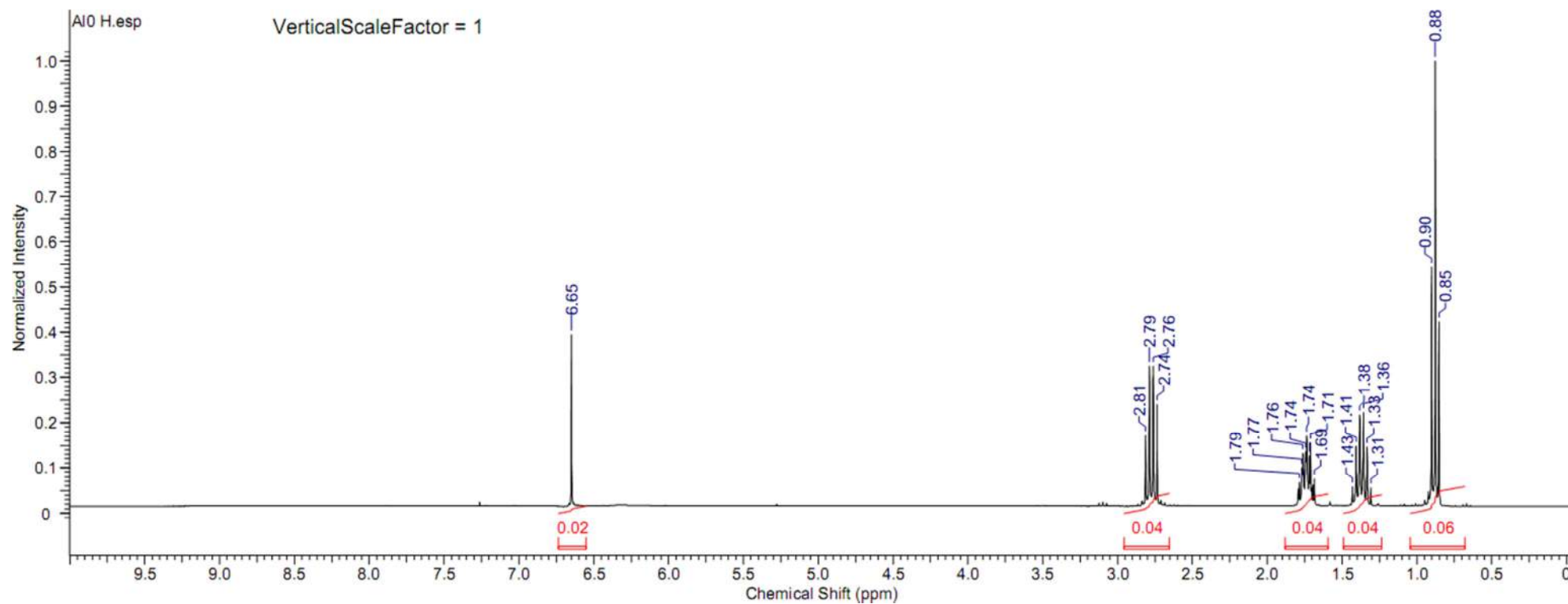
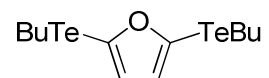
ESPECTROS SELECIONADOS

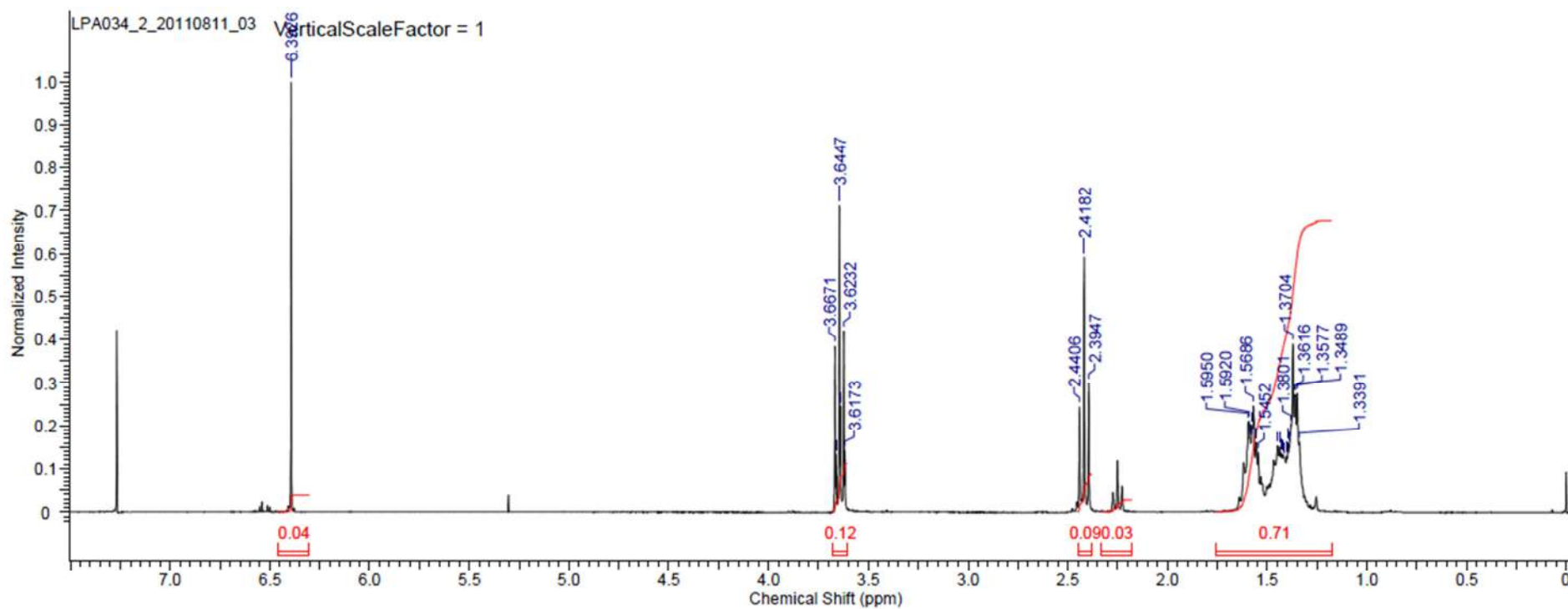
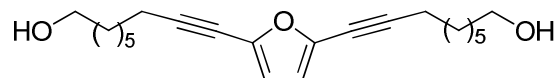
CAPÍTULO 1

Estudos visando a Síntese Total do (+)-(S,S)-Adociacetileno B
– Uma aplicação da Química de Compostos Organotelúrio

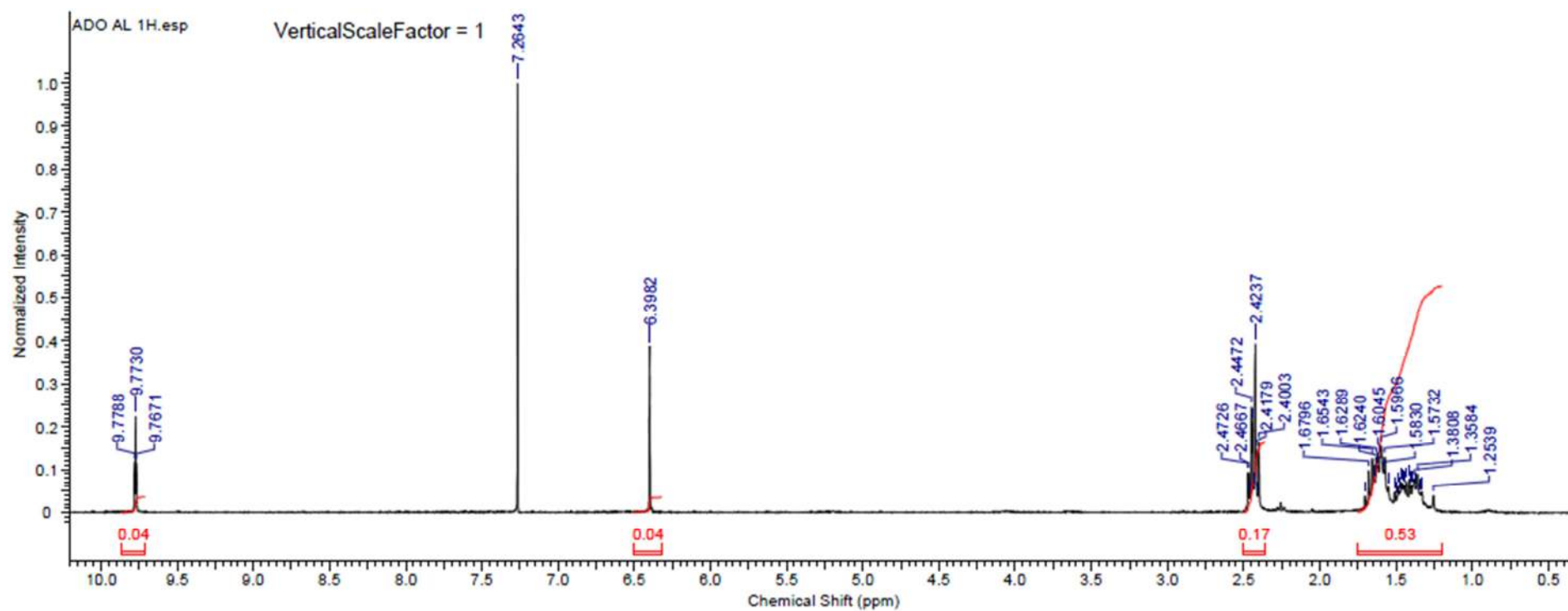
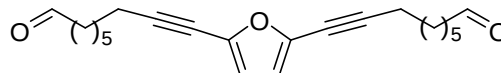
Composto (28)Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 28.

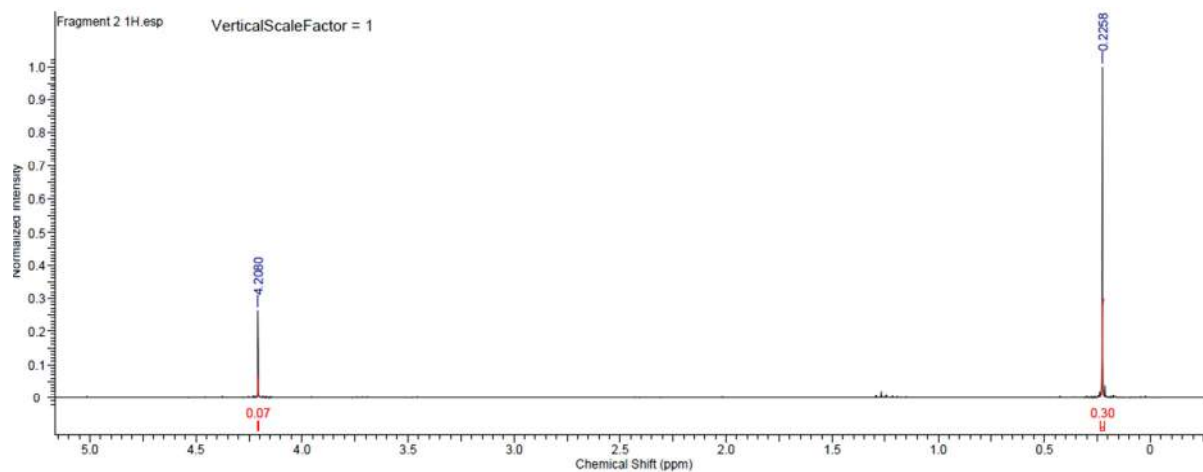
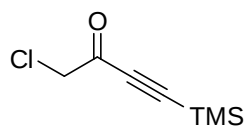
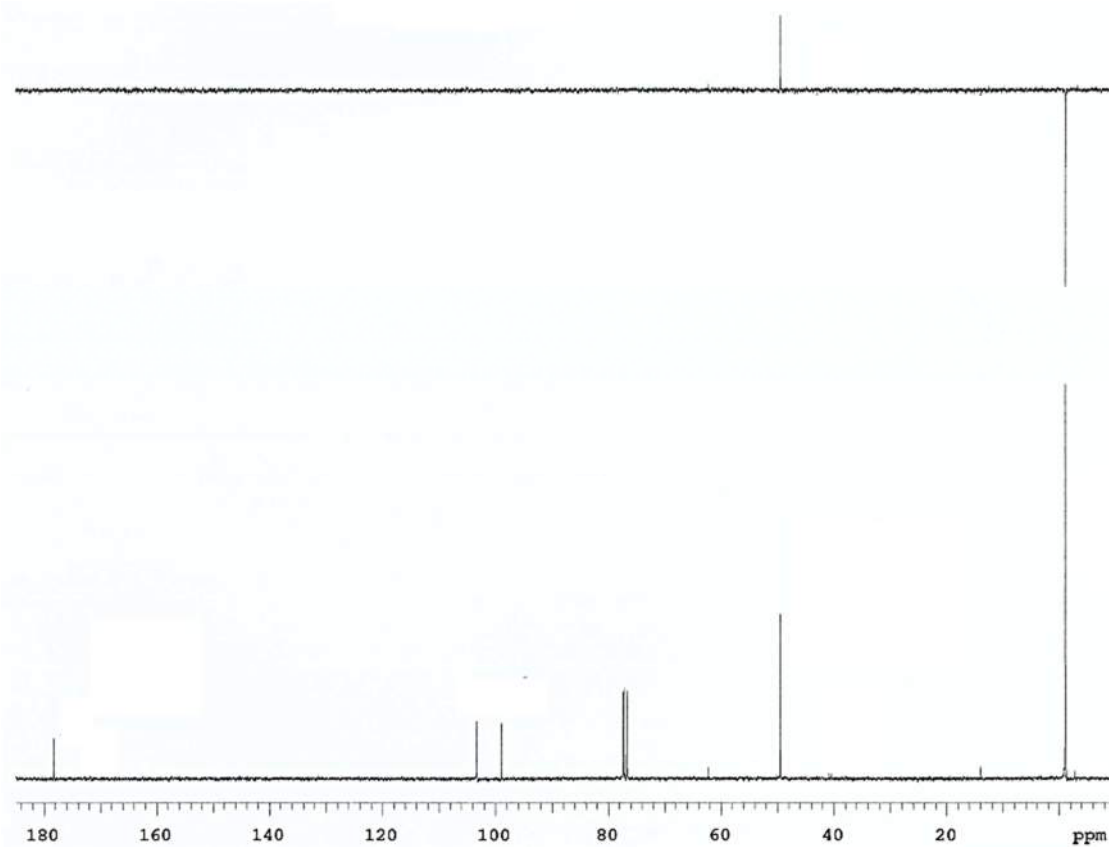
Composto 29

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 29.

Composto 9Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 9.

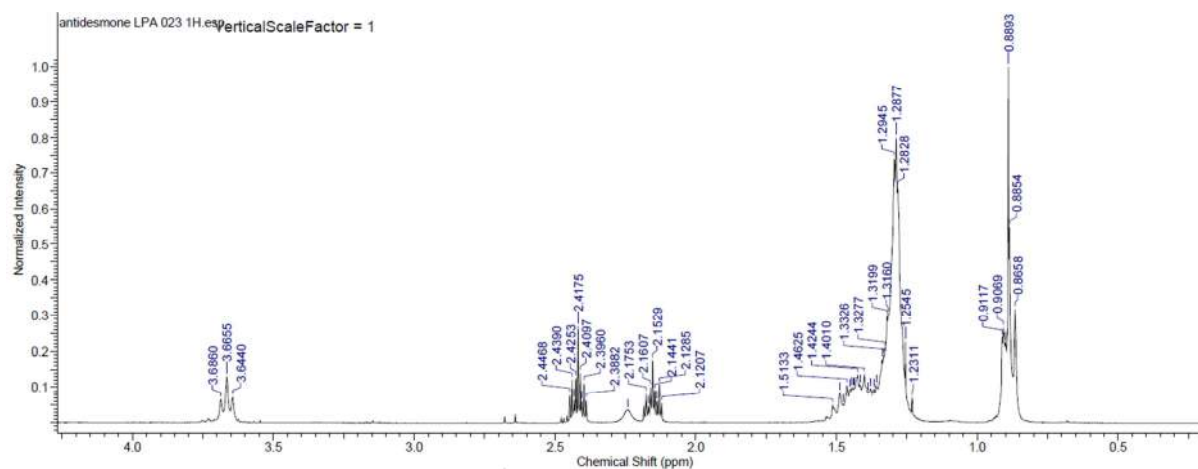
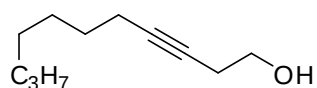
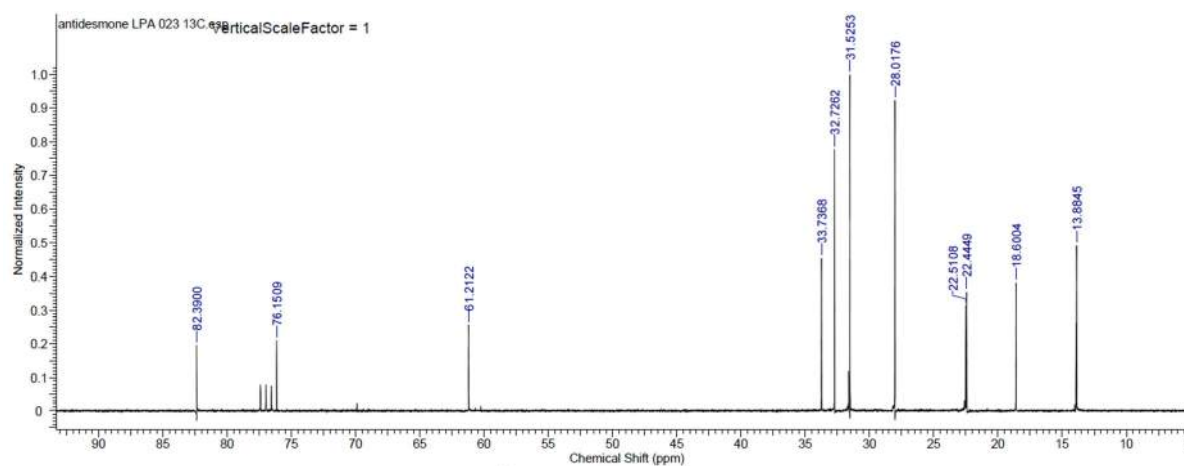
Fragmento B

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do Fragmento B.

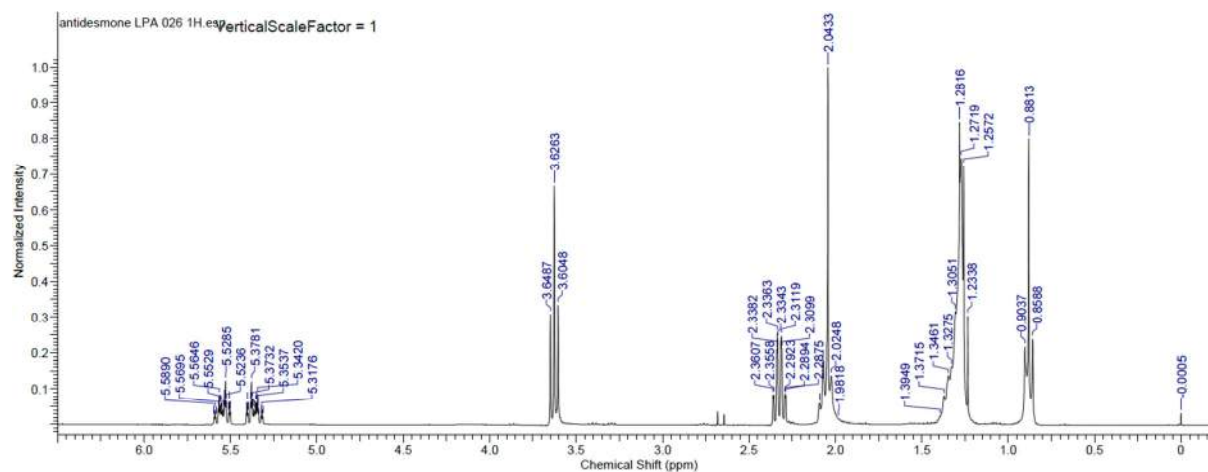
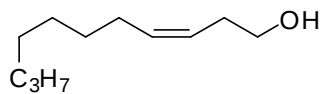
Fragmento A'Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do Fragmento A'.Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) e DEPT-135 do Fragmento A'.

CAPÍTULO 2

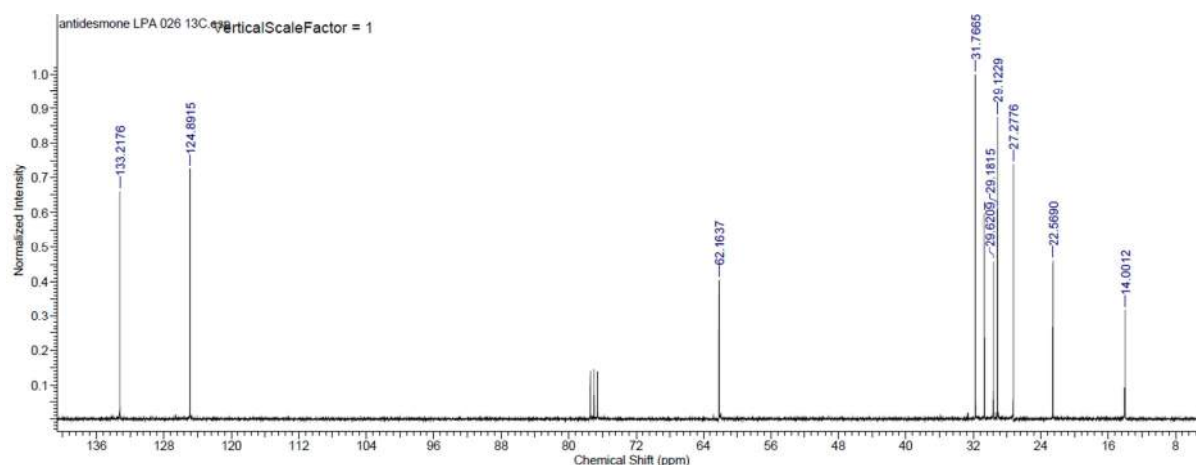
Estudos visando a Síntese Total da Antidesmona – Um novo
tipo de alcalóide com atividade antichagásica

Composto AEspectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto A.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto A.

Composto 38

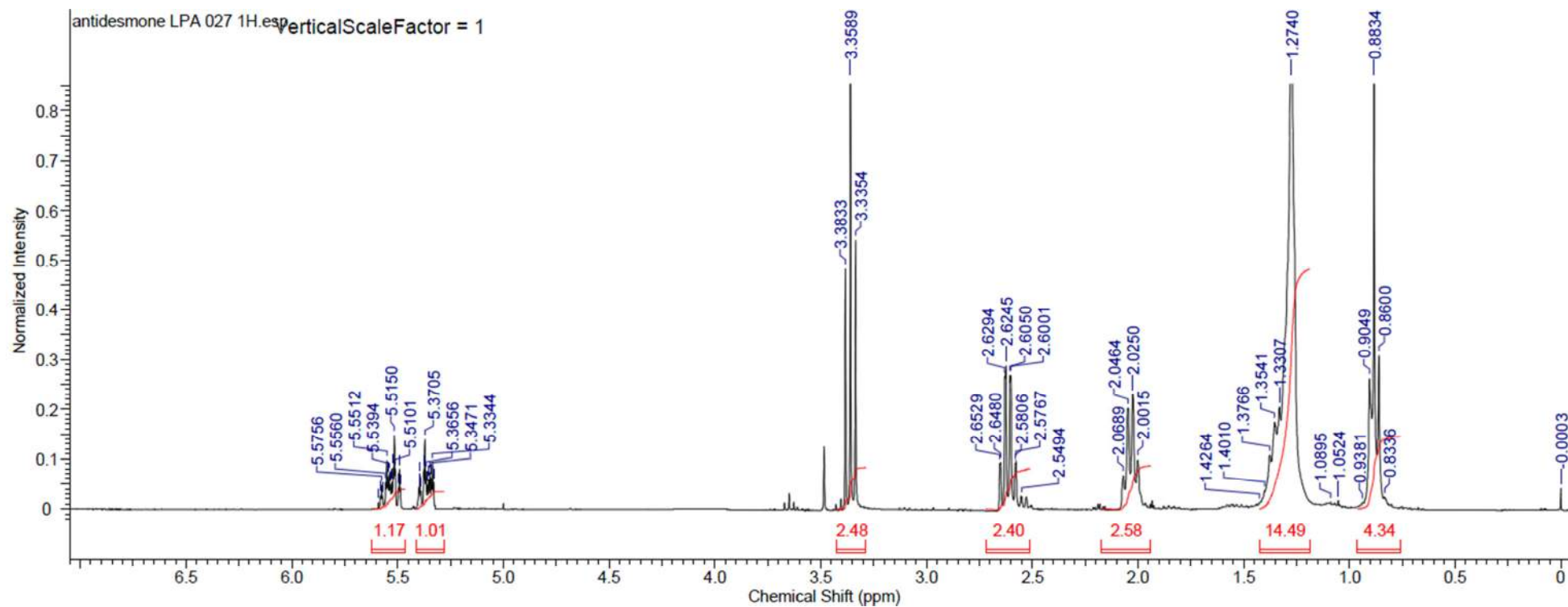
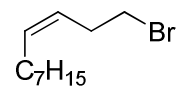


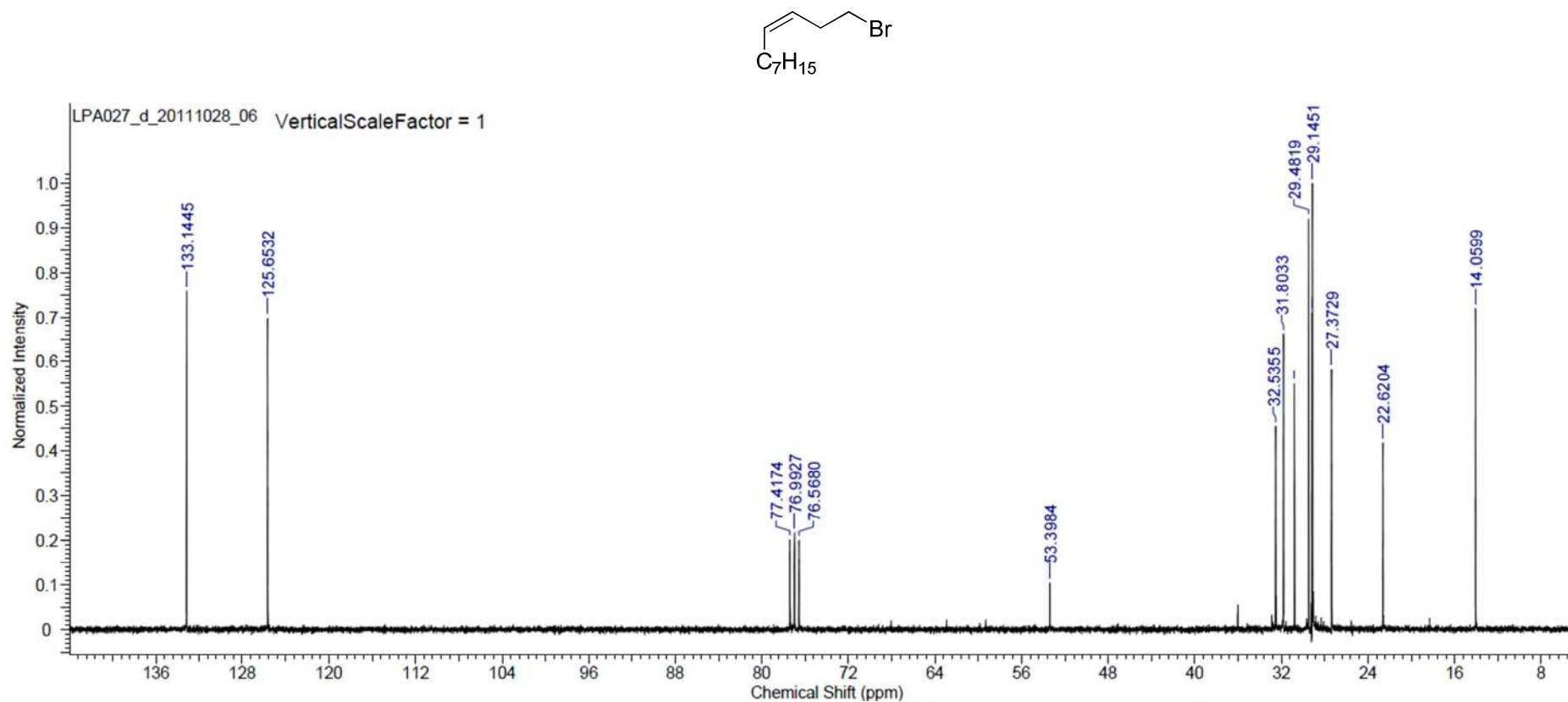
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 38.

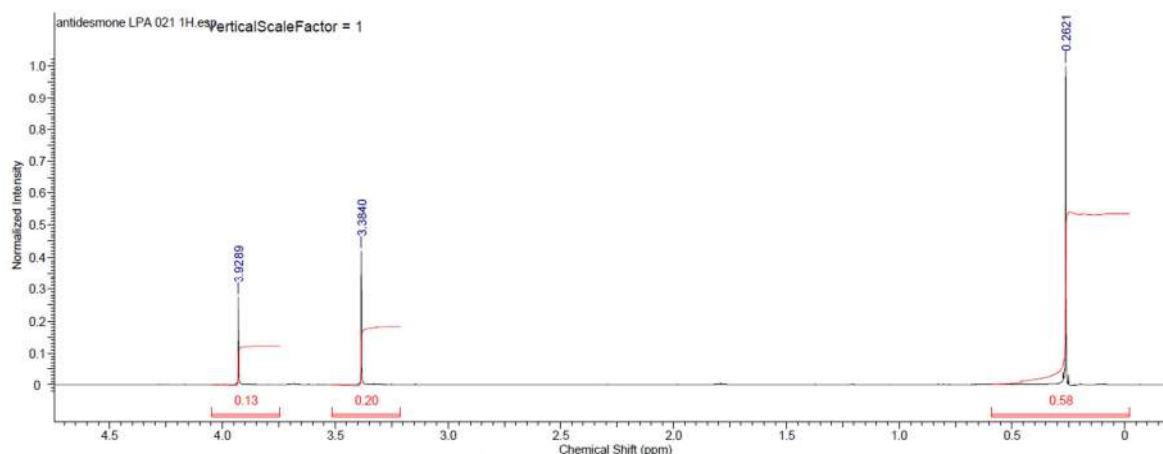
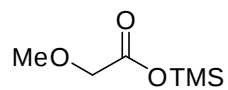
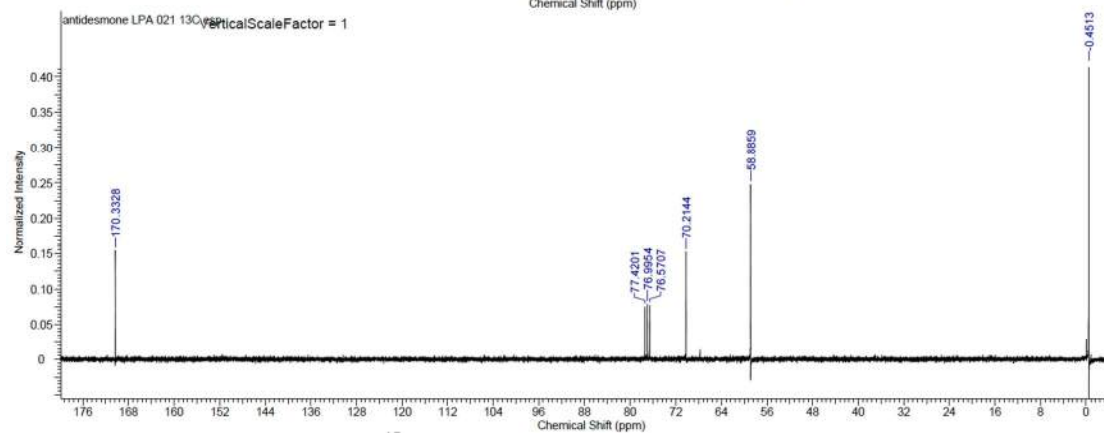
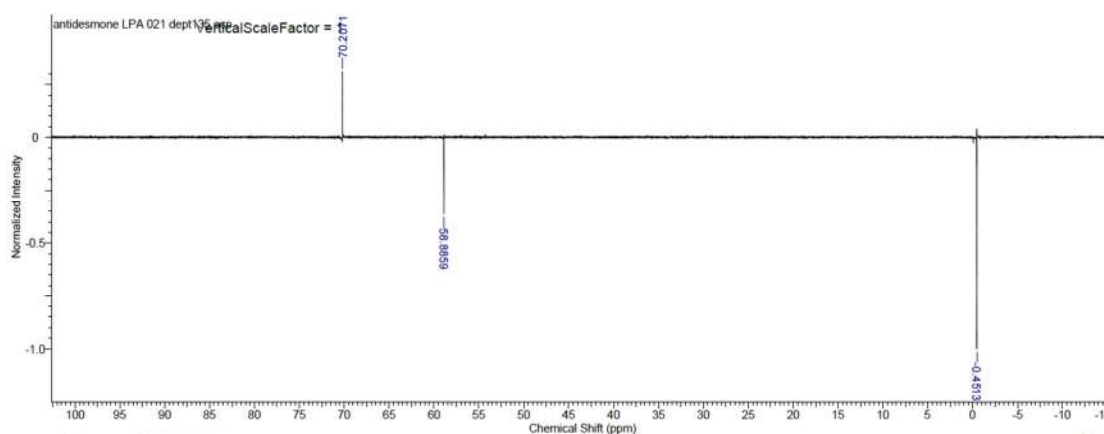


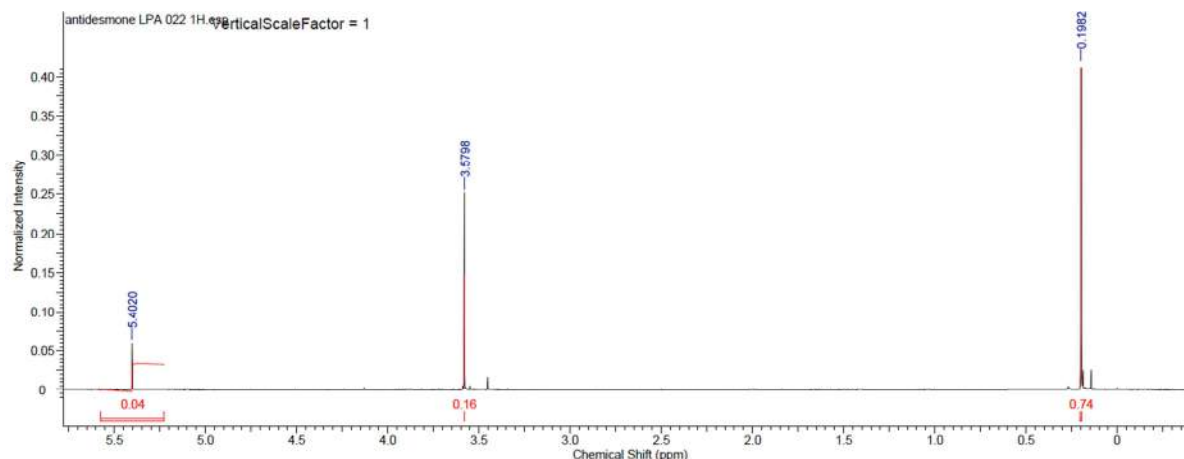
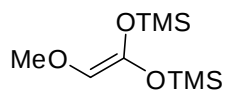
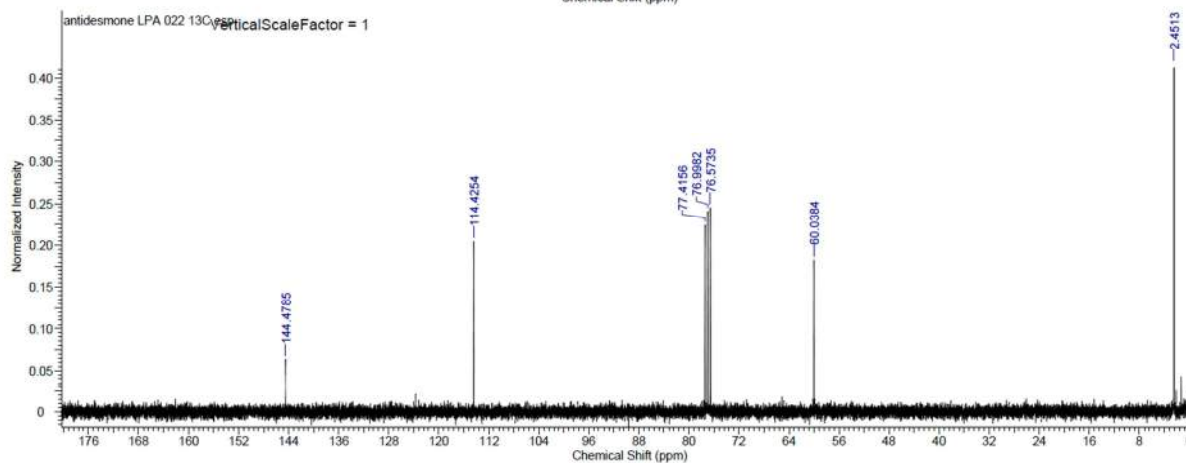
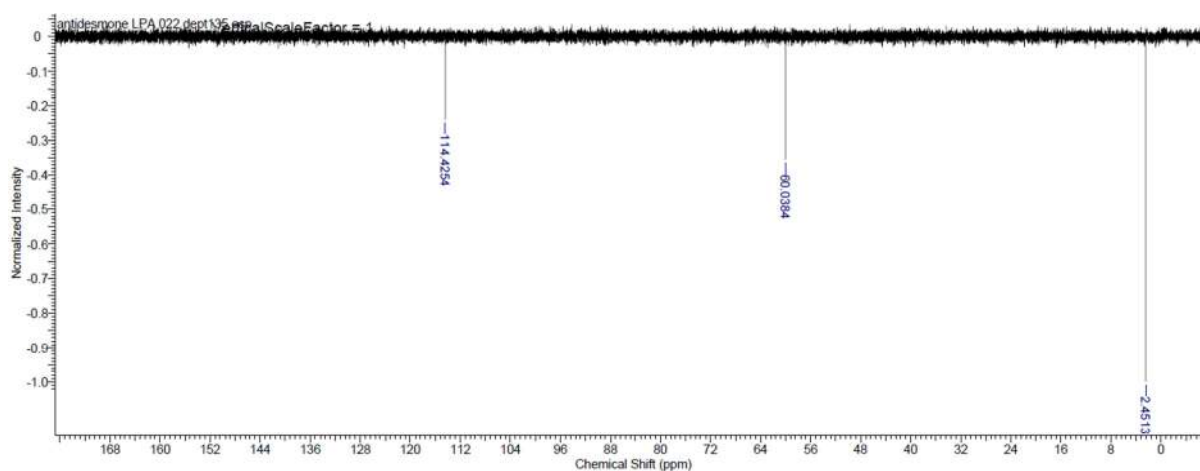
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 38.

Fragmento 3

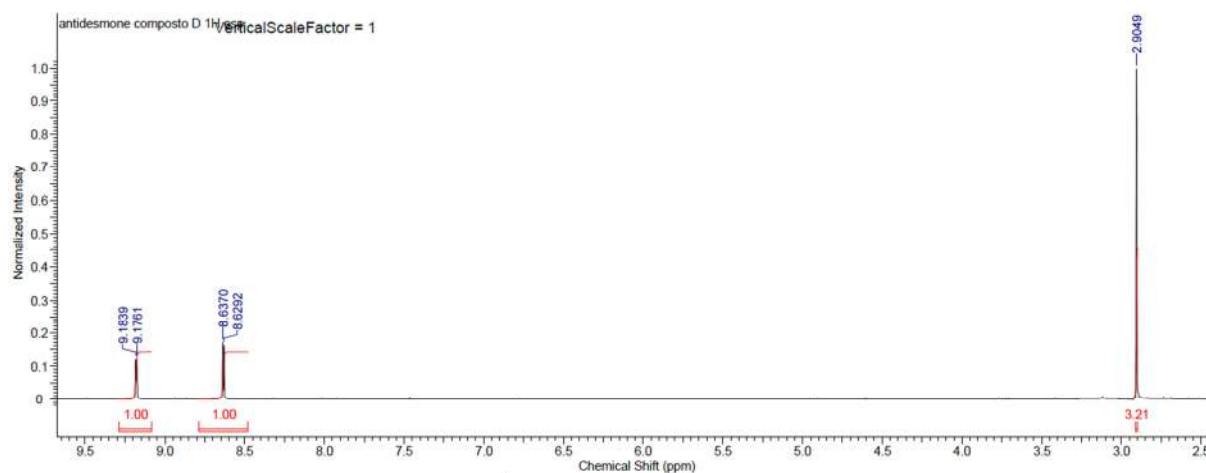
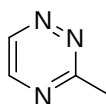
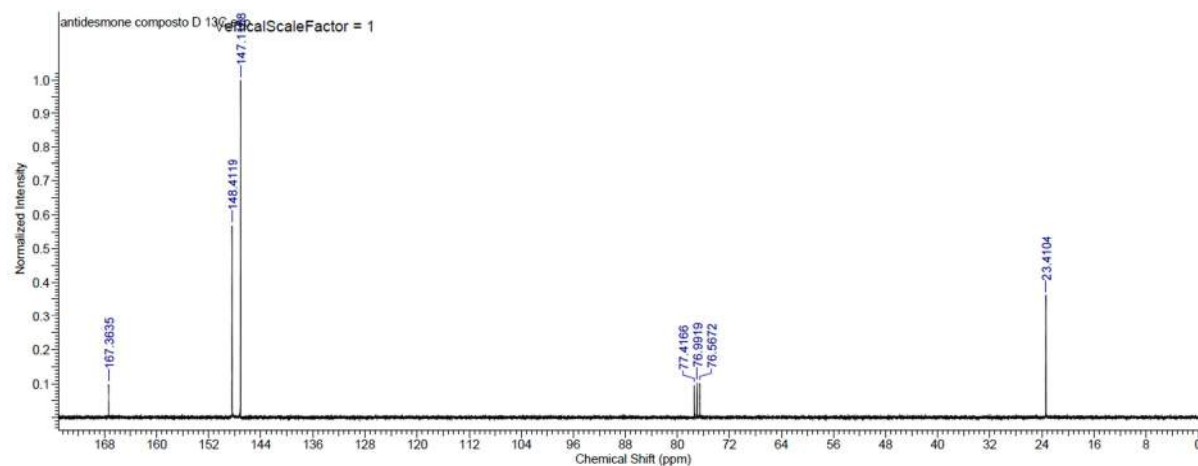
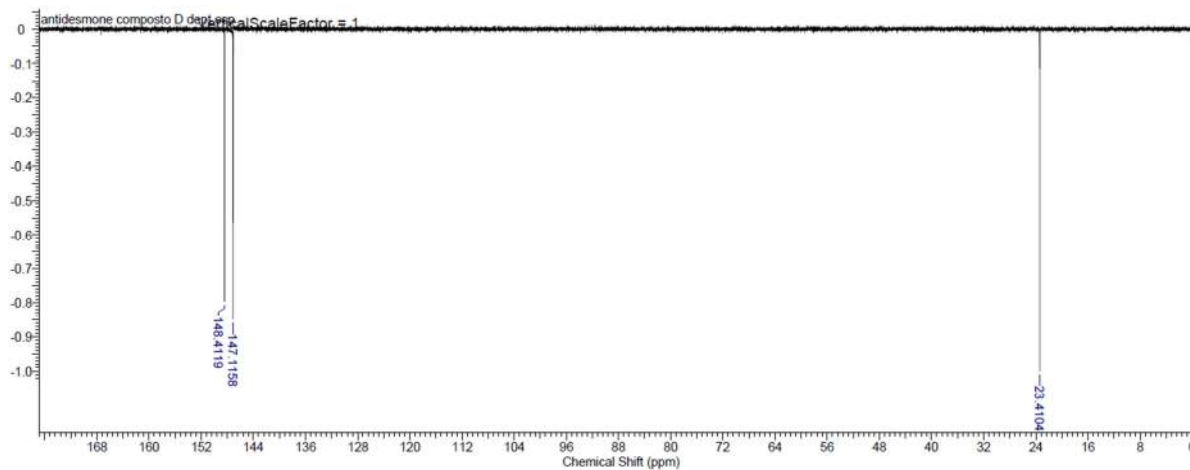
Espectro de RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) do fragmento 3.

Espectros de RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do fragmento **3**.

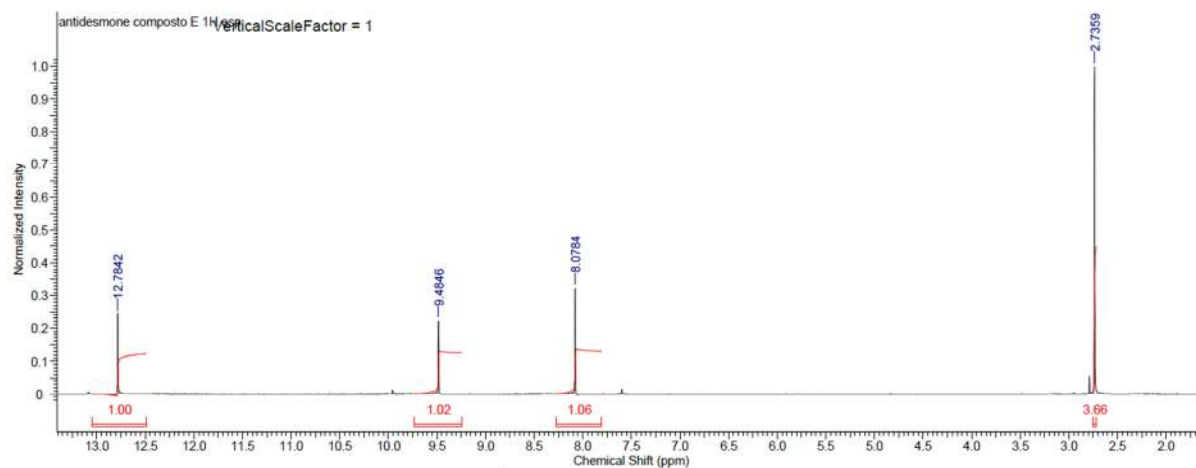
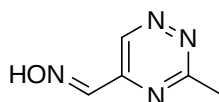
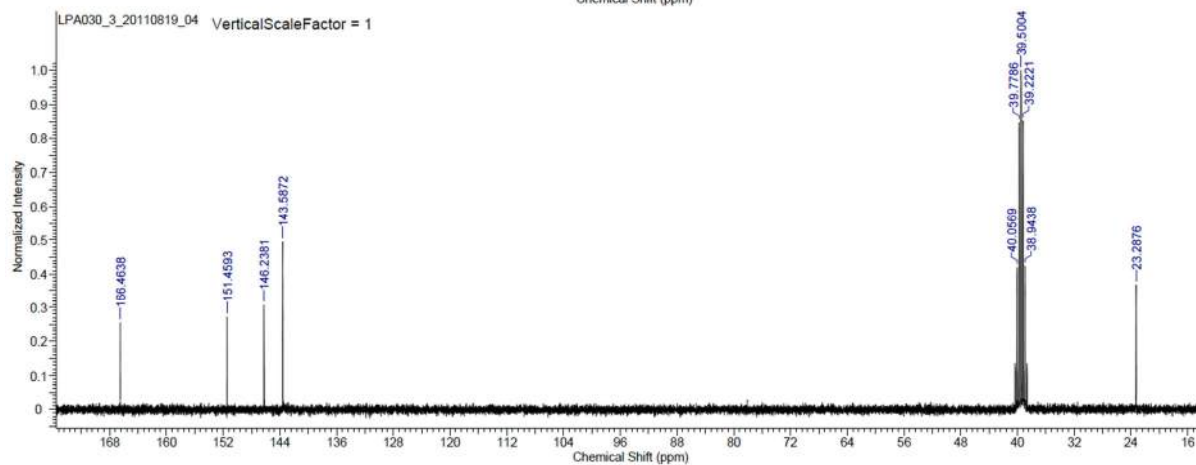
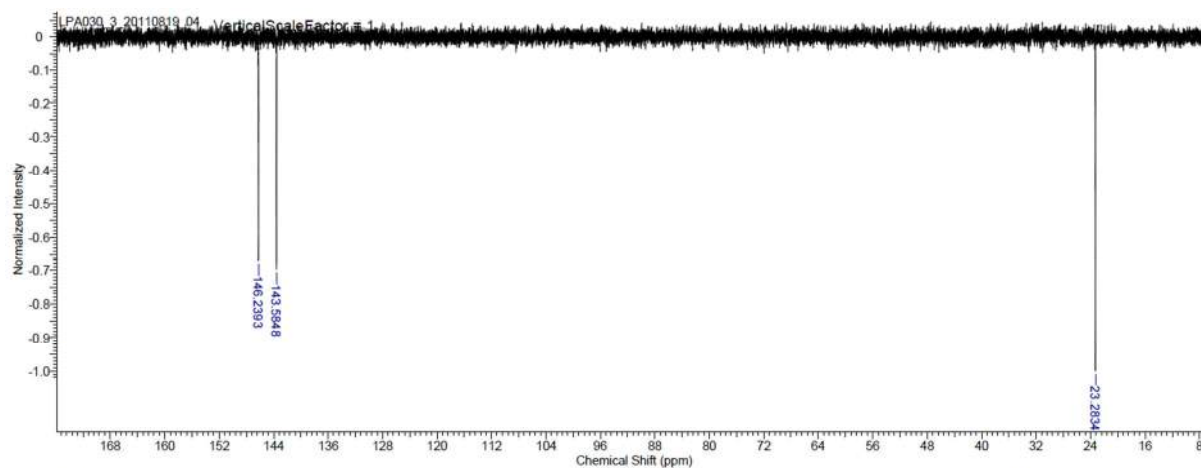
Composto 40Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 40Espectros de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) e DEPT-135 do composto 40

Dienófilo CEspectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do dienófilo C.Espectros de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) e DEPT-135 do dienófilo C.

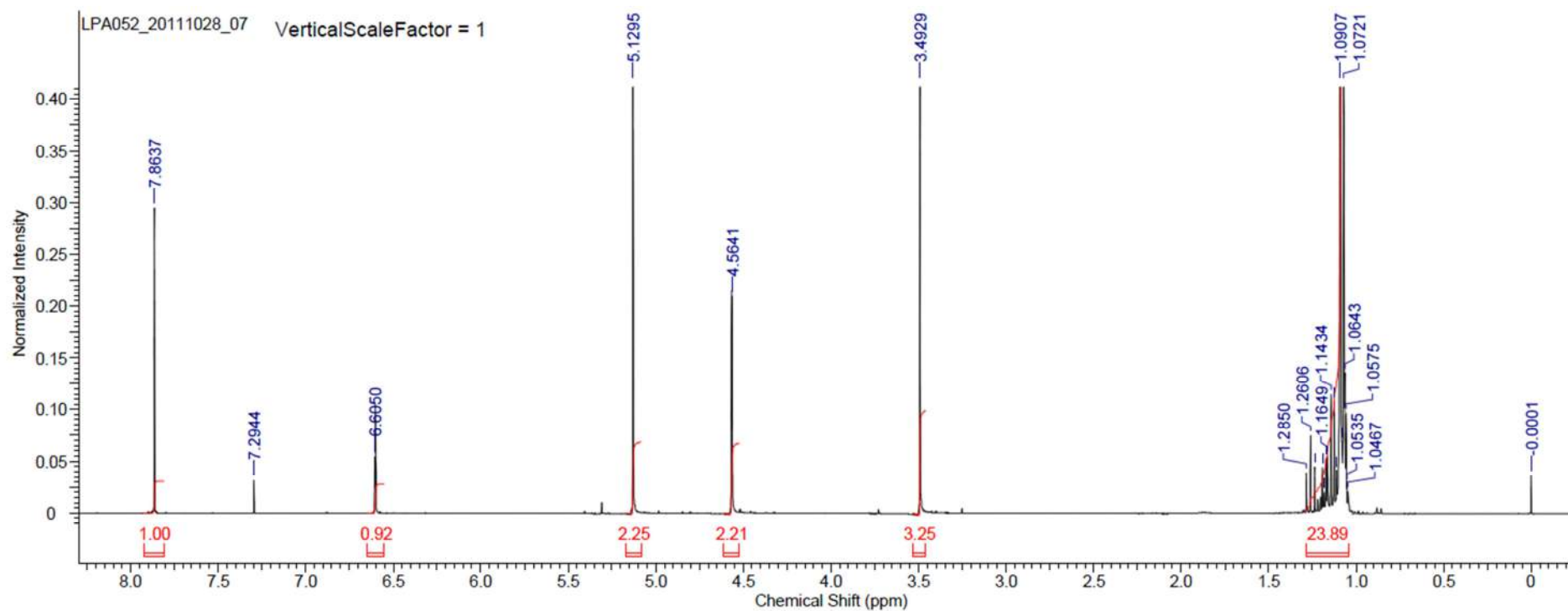
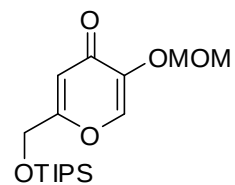
Composto D

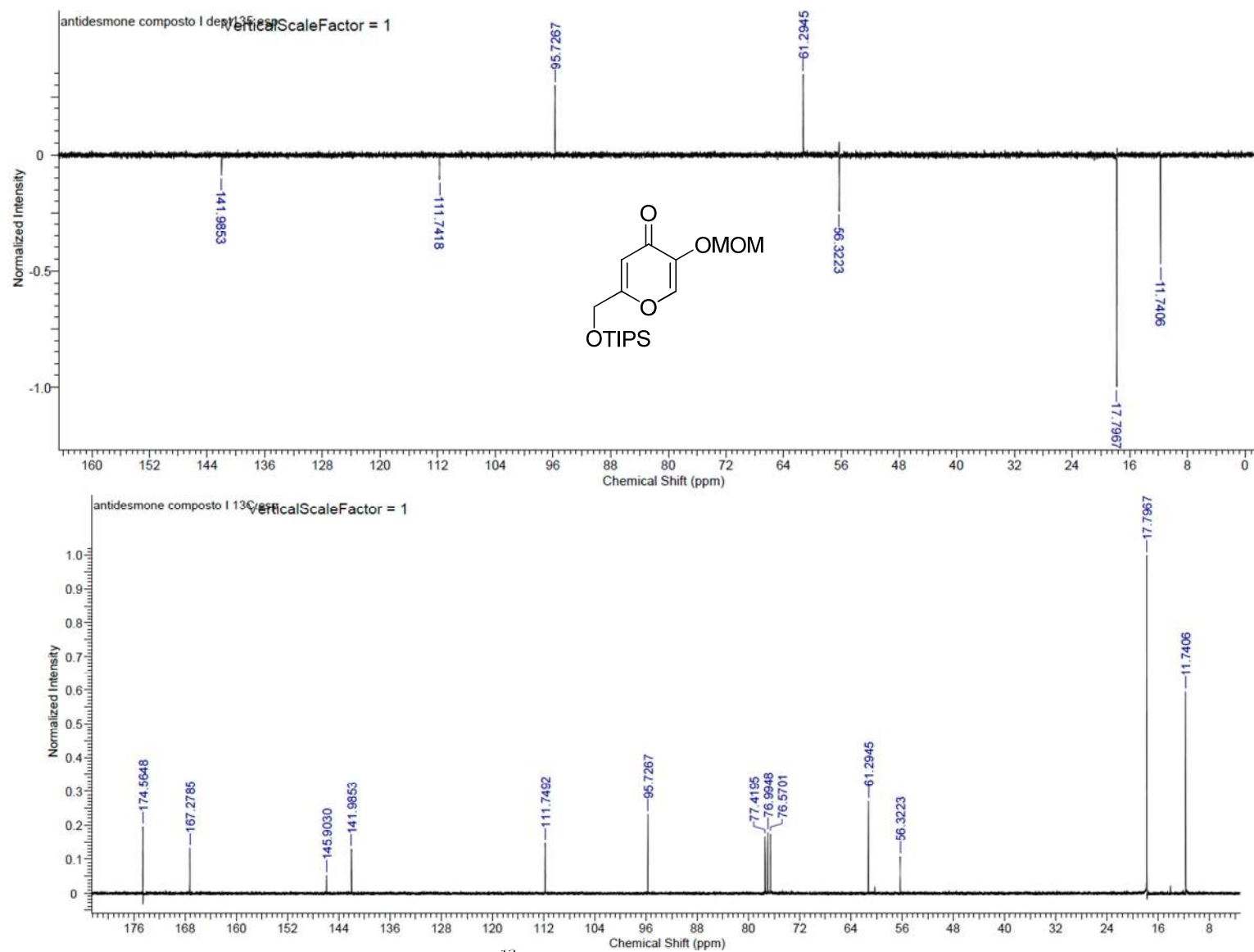
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto D.Espectros de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) e DEPT-135 do composto D.

Composto E

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto E.Espectros de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) e DEPT-135 do composto E.

Composto I

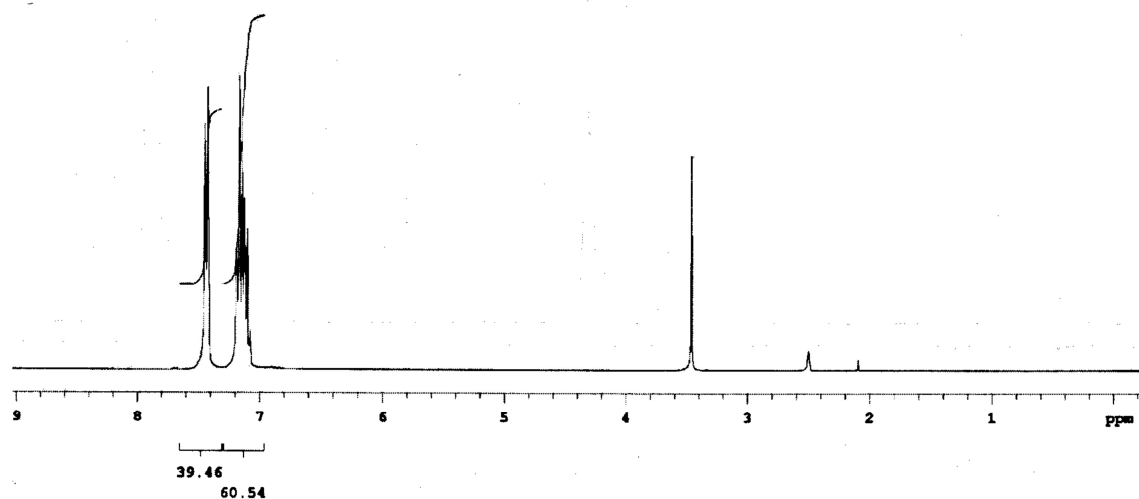
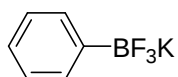
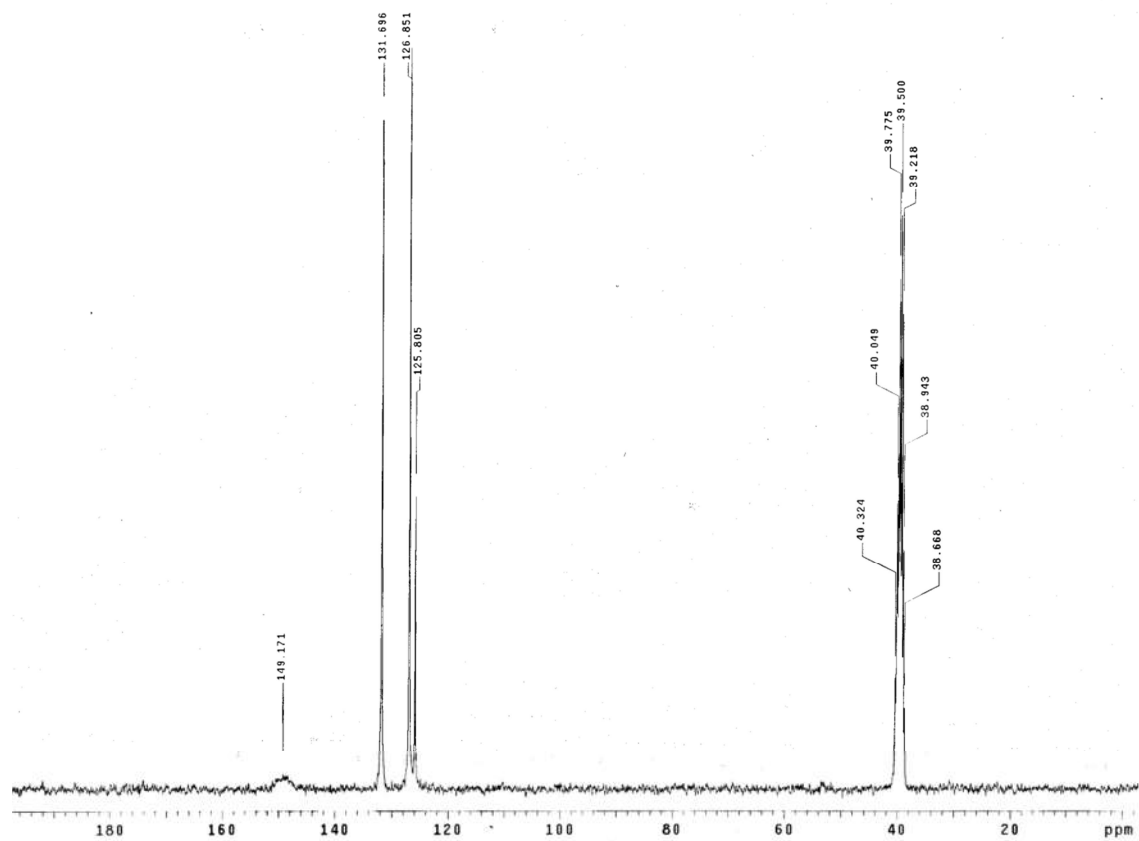
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto I.

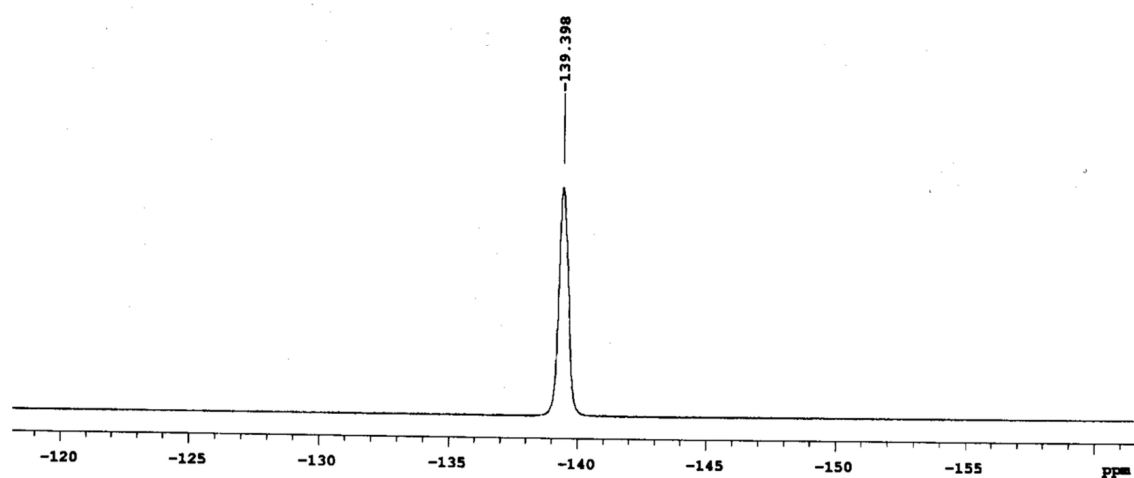


Espectros de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) e DEPT-135 do composto I.

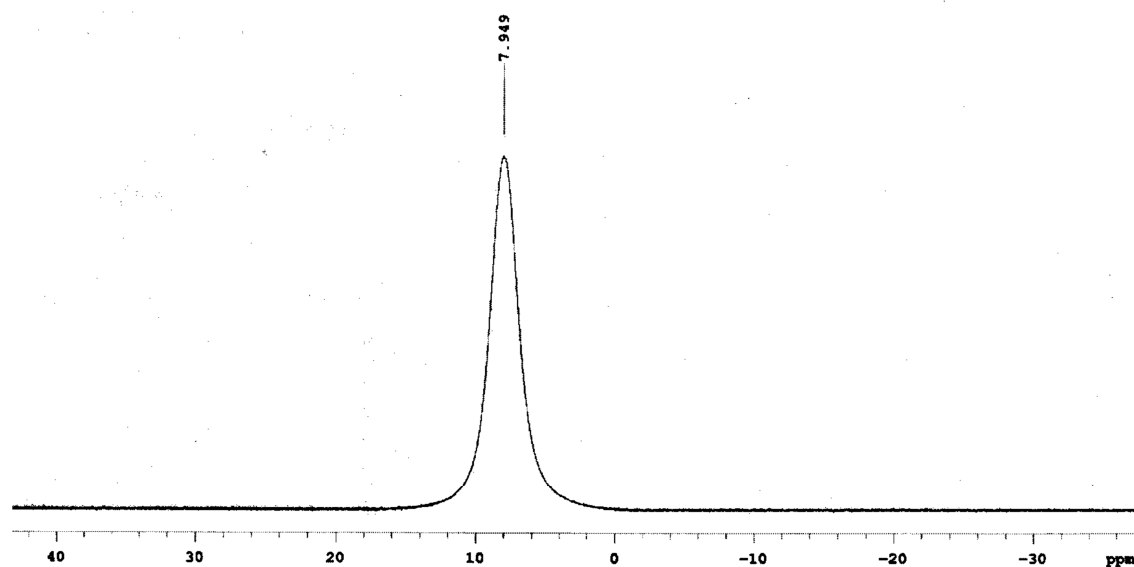
CAPÍTULO 3

Aminação de Ariltrifluoroboratos Orgânicos catalisada por
Cobre – Uma nova Metodologia de Obtenção de Arilaminas

Composto 2aEspectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2a**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2a**.

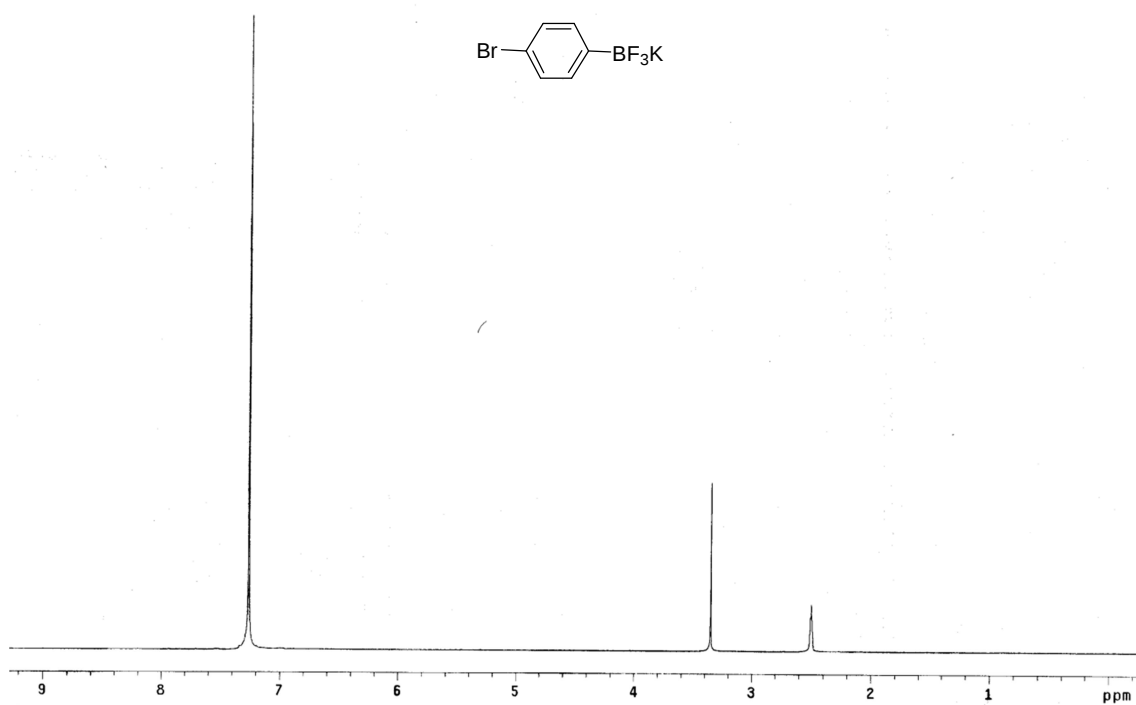
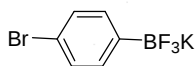


Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2a**

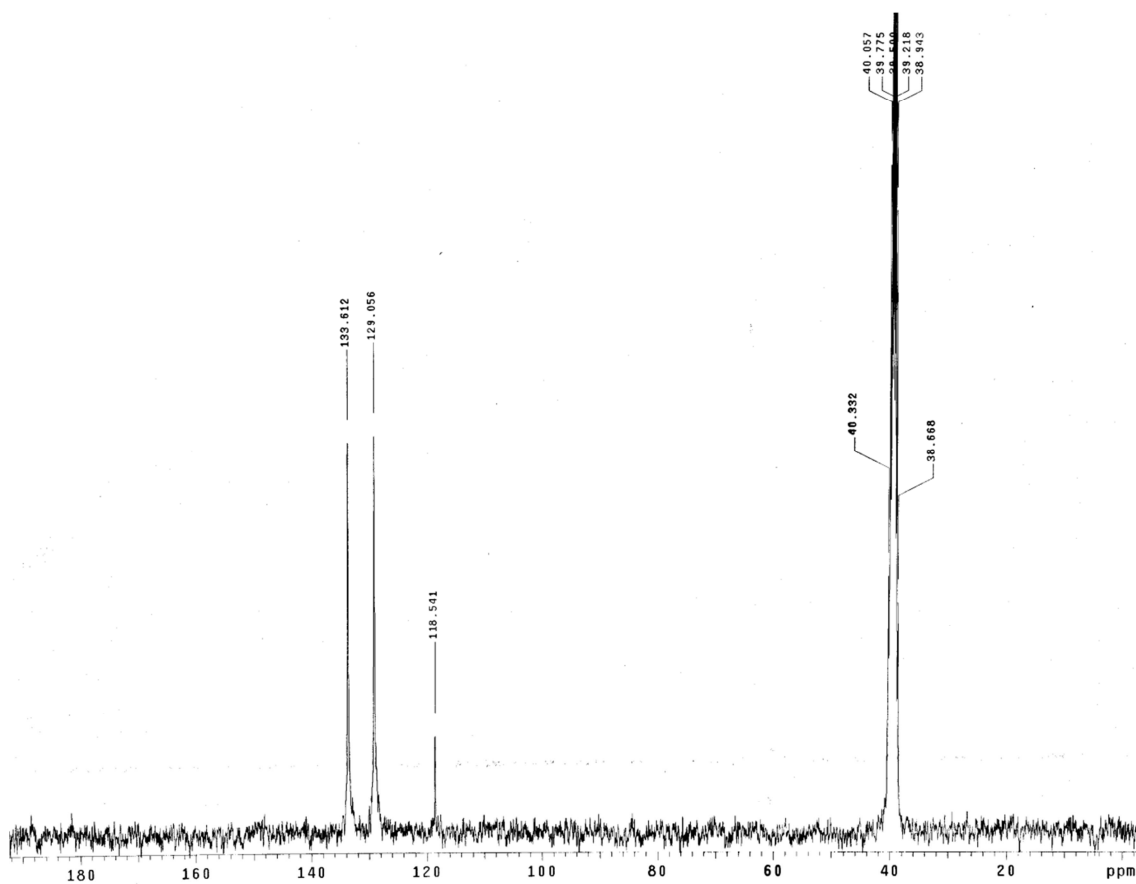


Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2a**

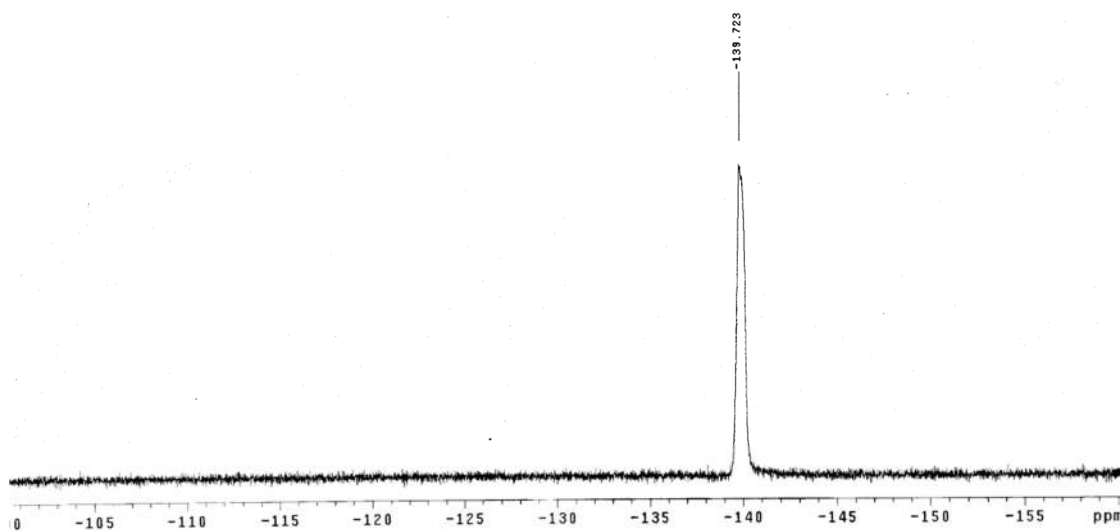
Composto 2b



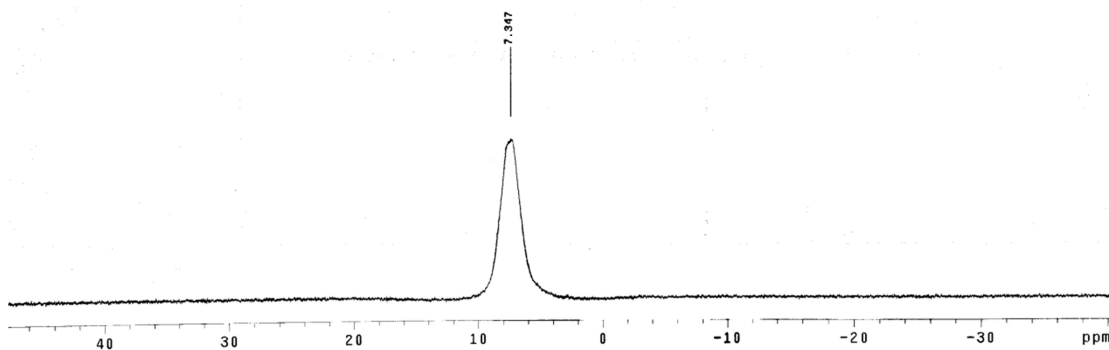
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2b**



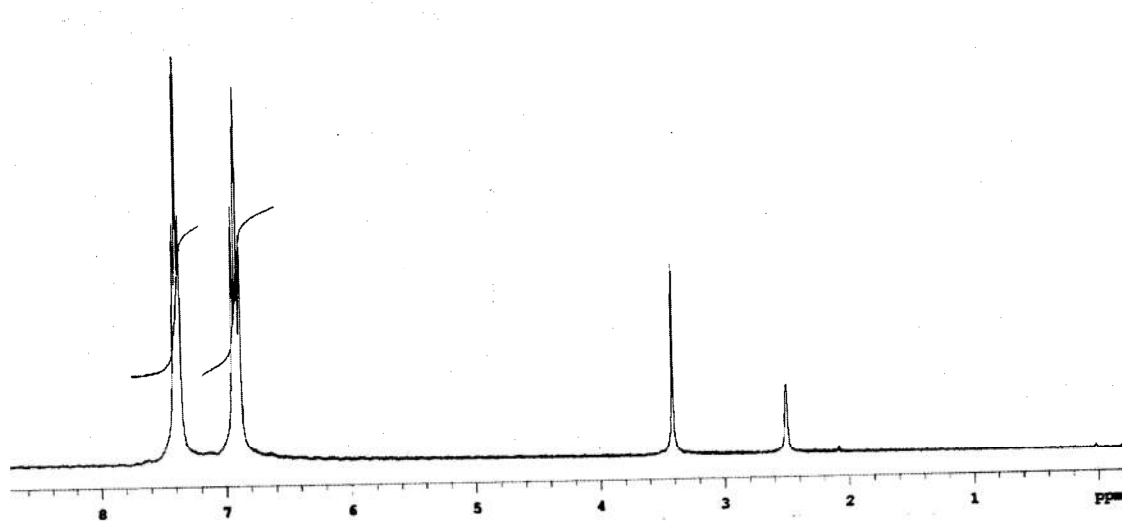
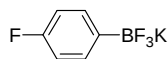
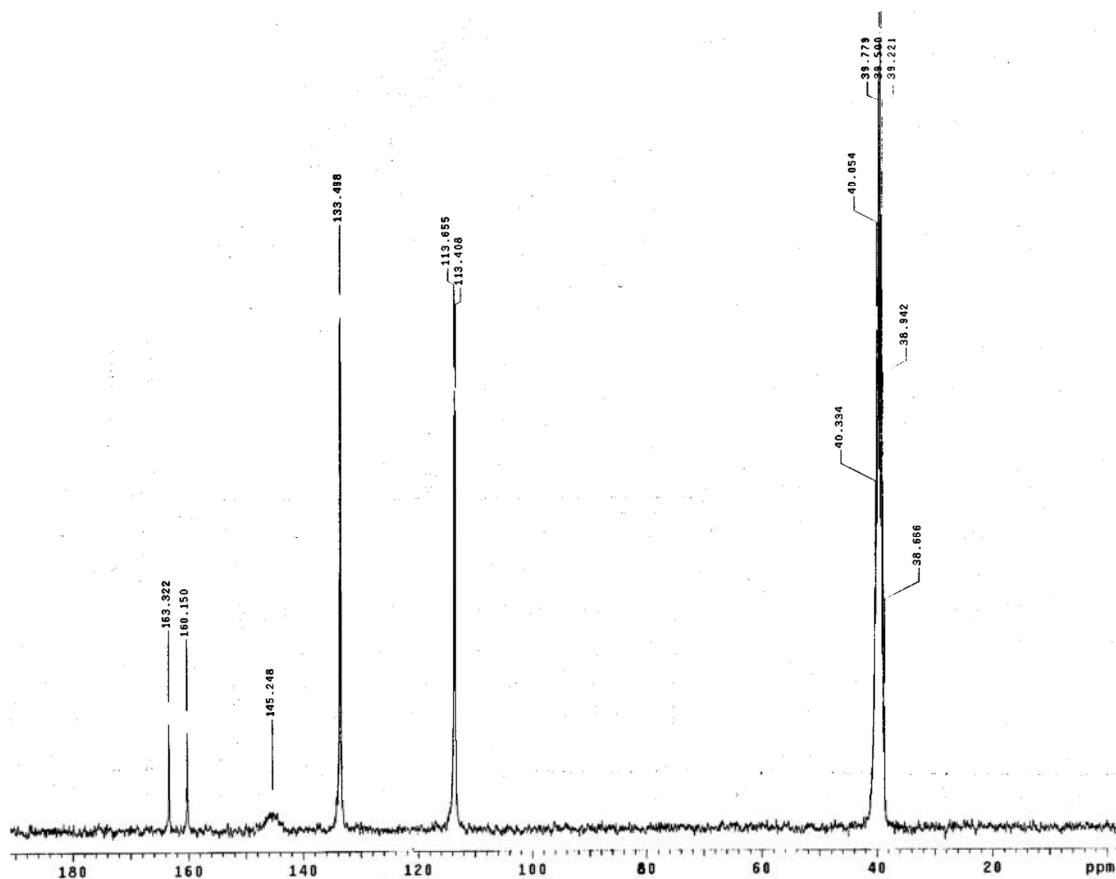
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2b**.

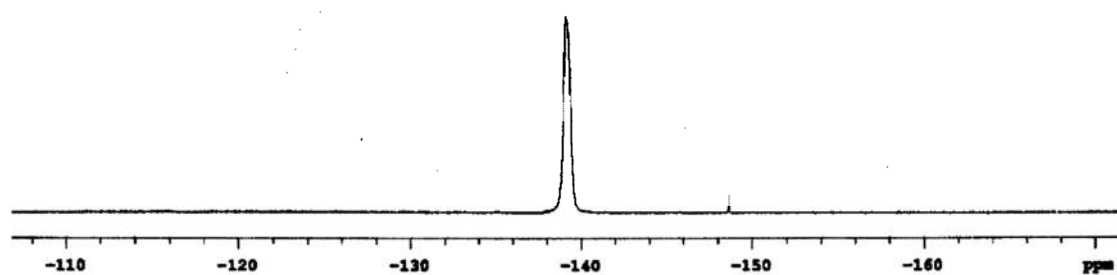


Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2b**.

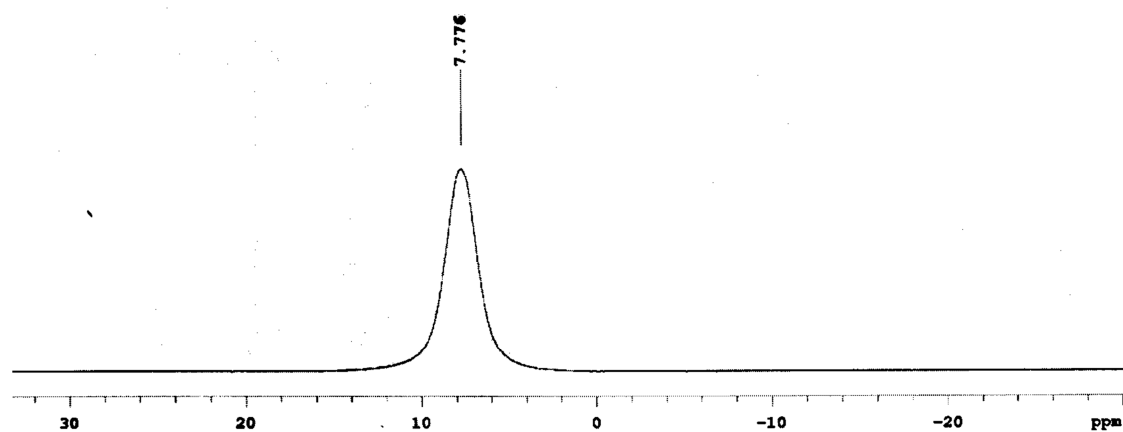


Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2b**.

Composto 2cEspectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto 2c.Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) do composto 2c.

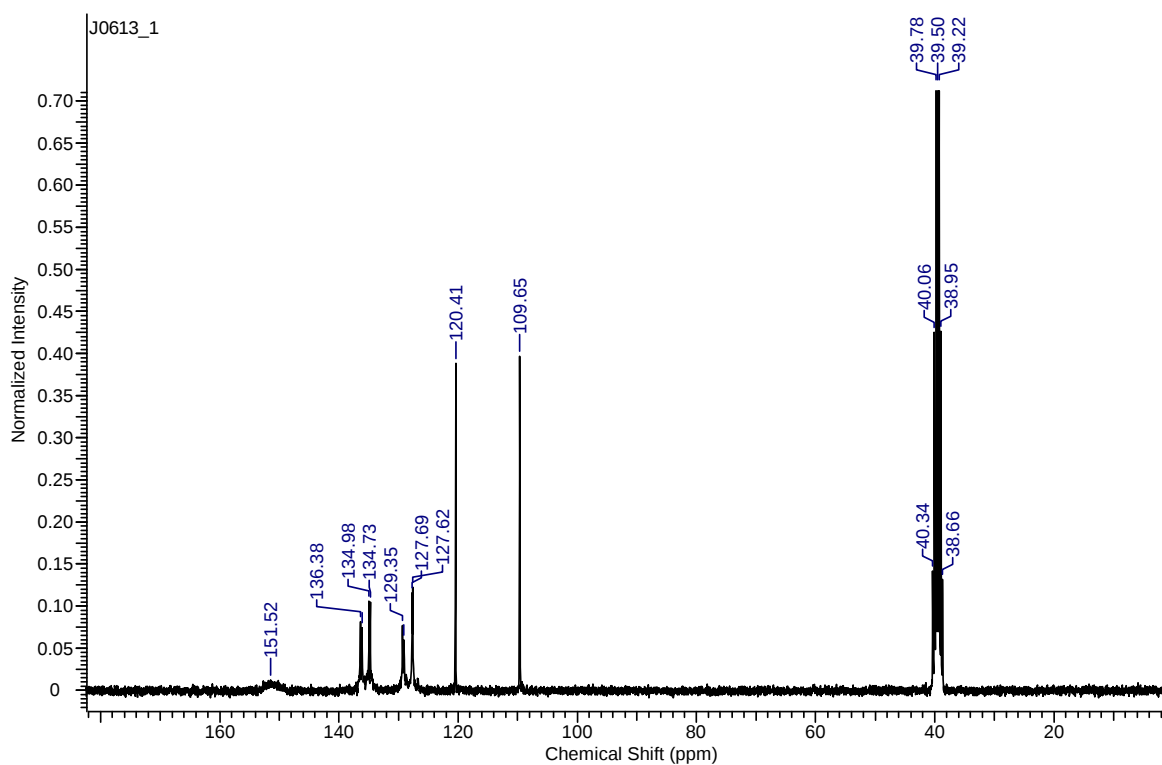
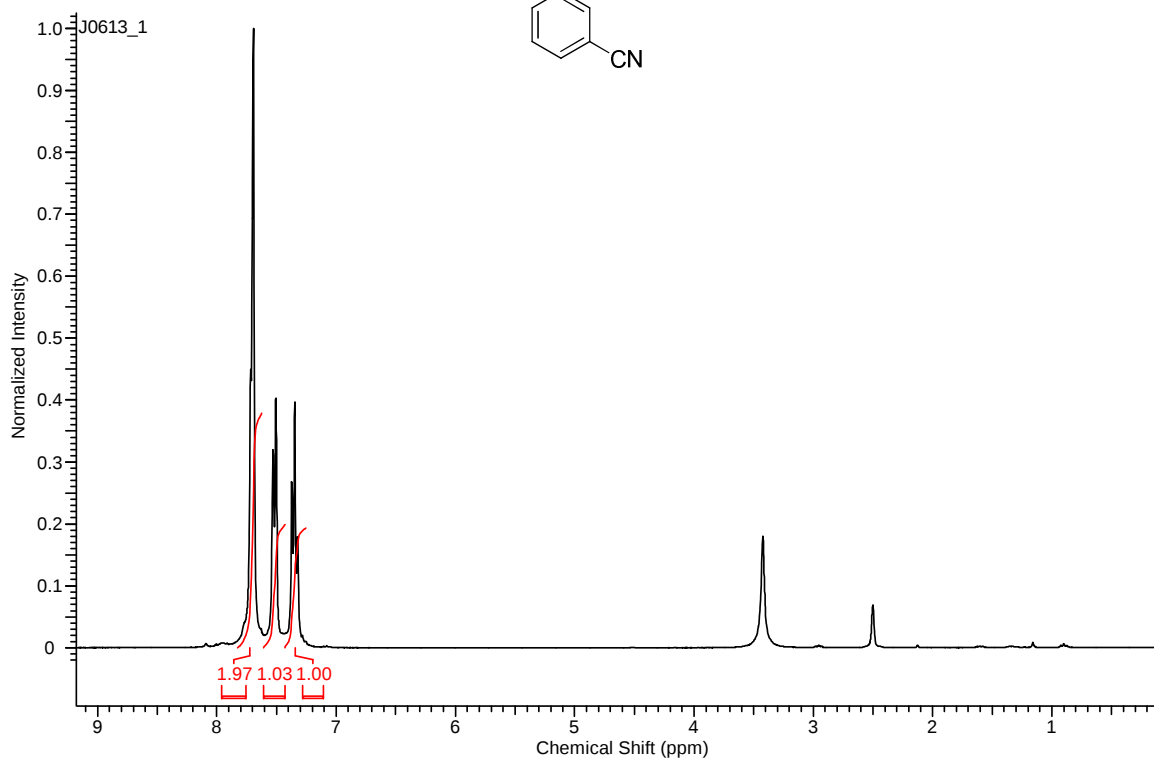
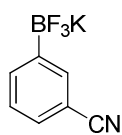


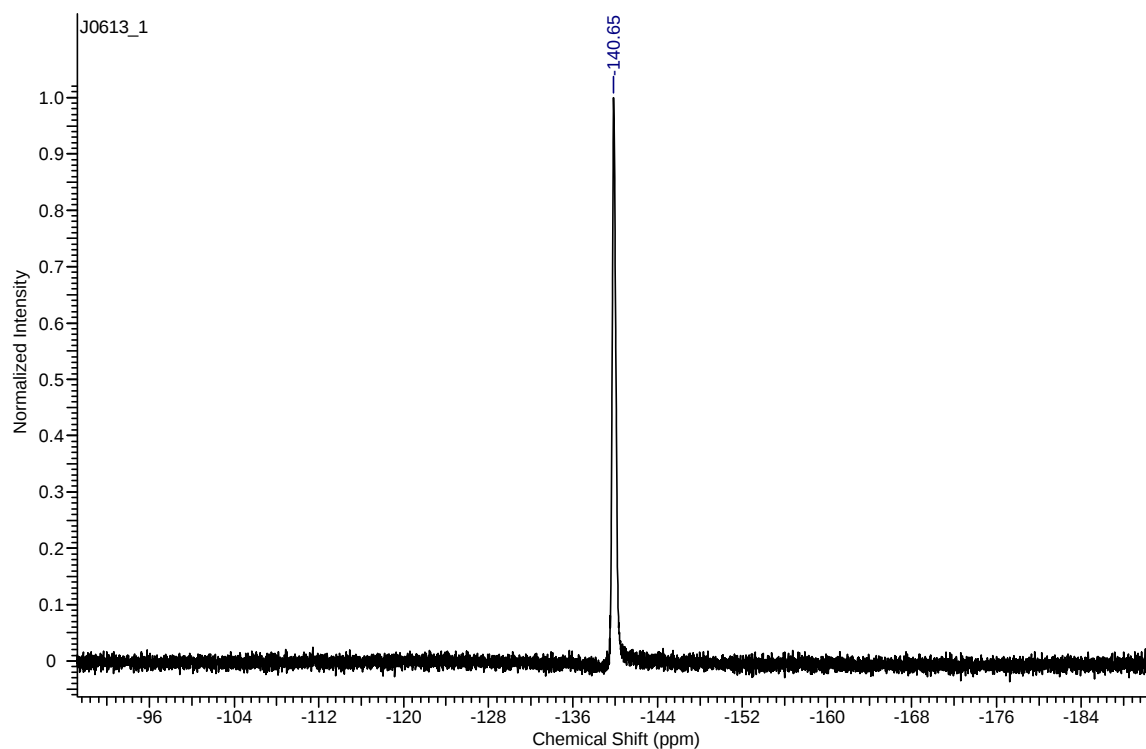
Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2c**.



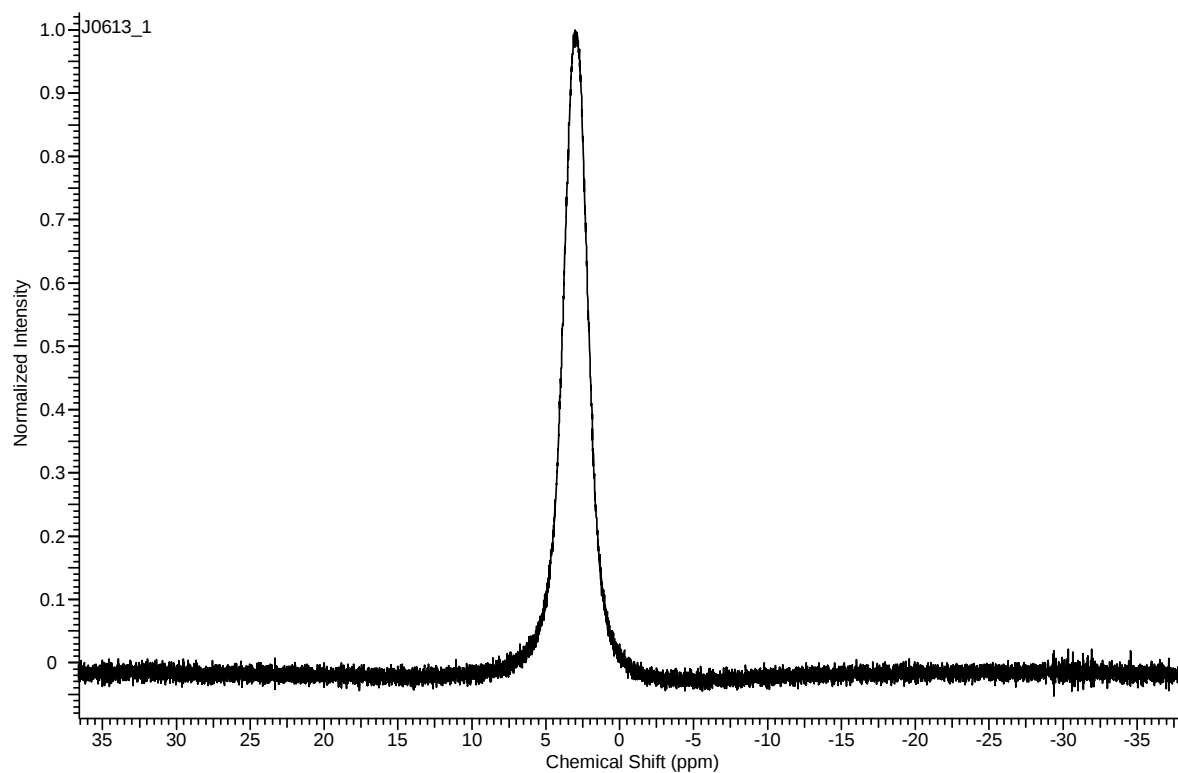
Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2c**.

Composto 2d



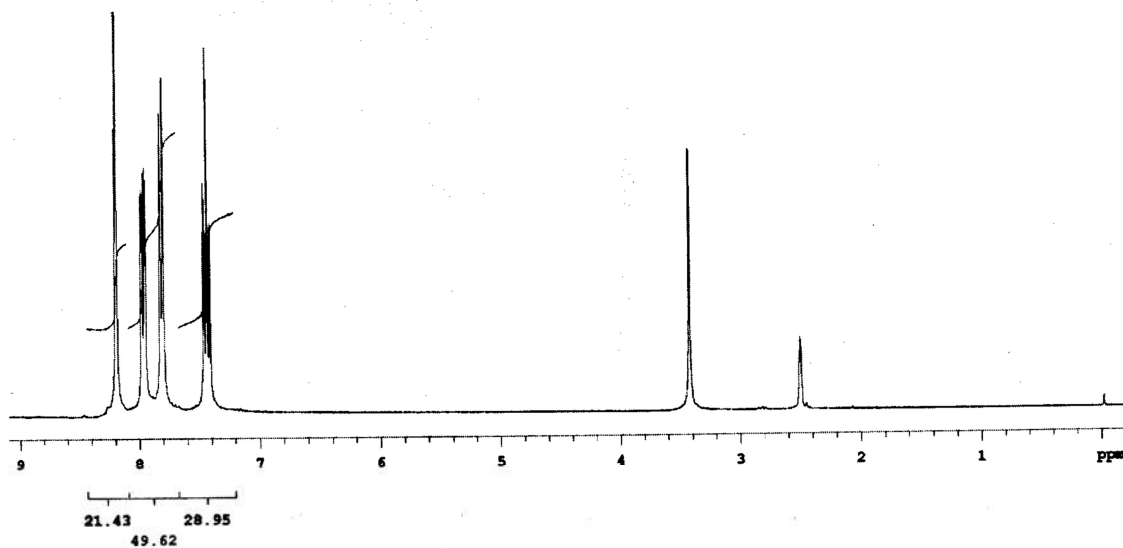
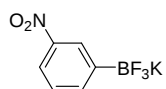


Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2d**.

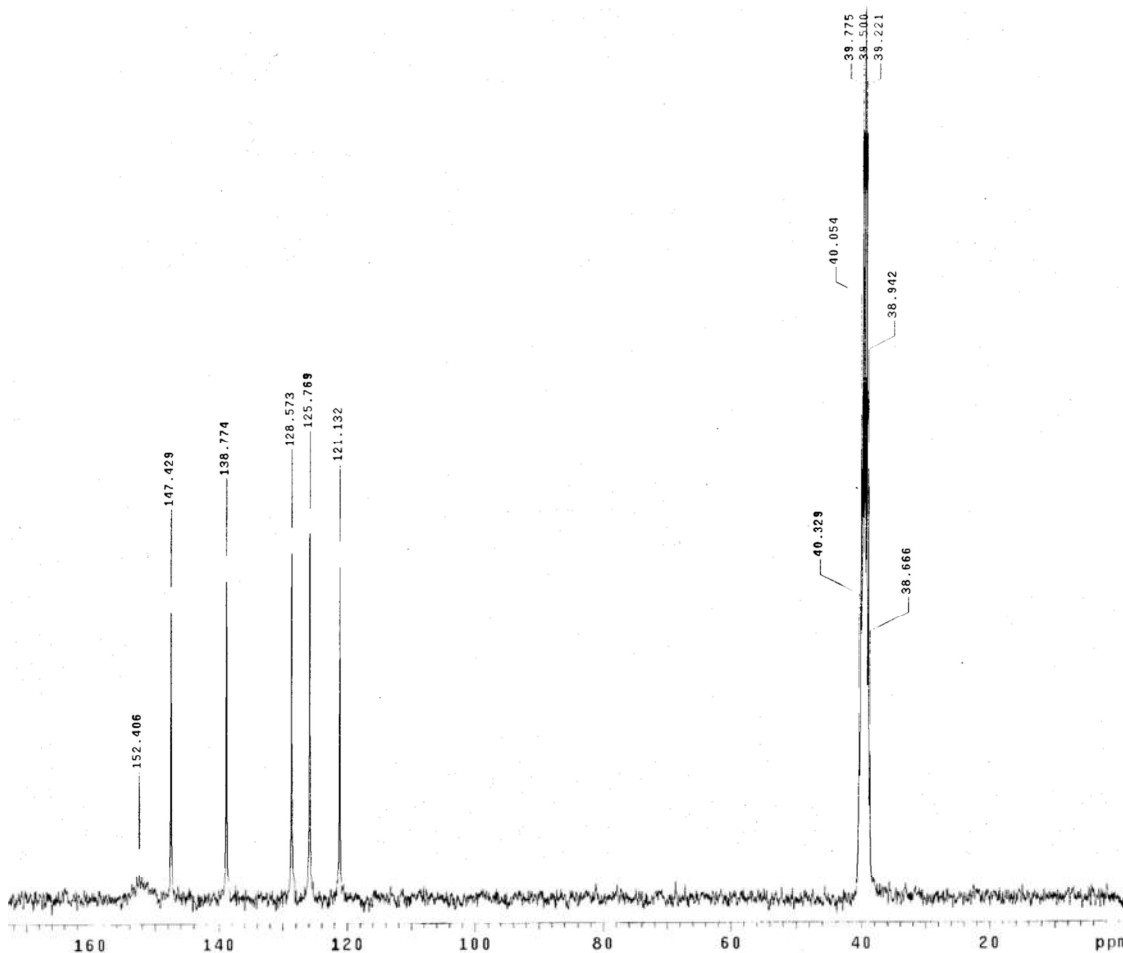


Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2d**.

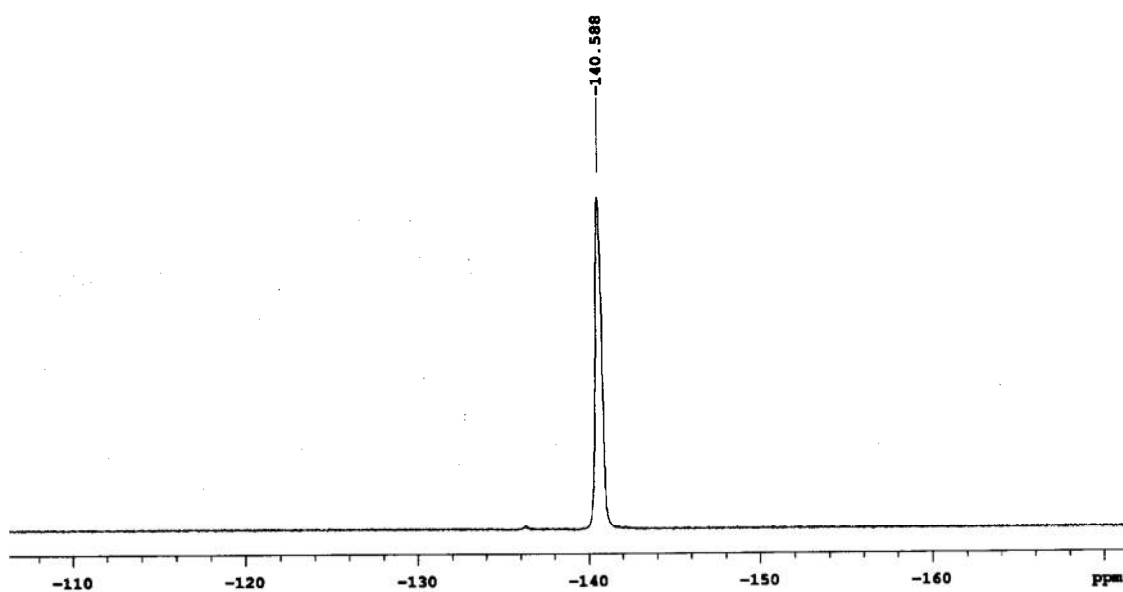
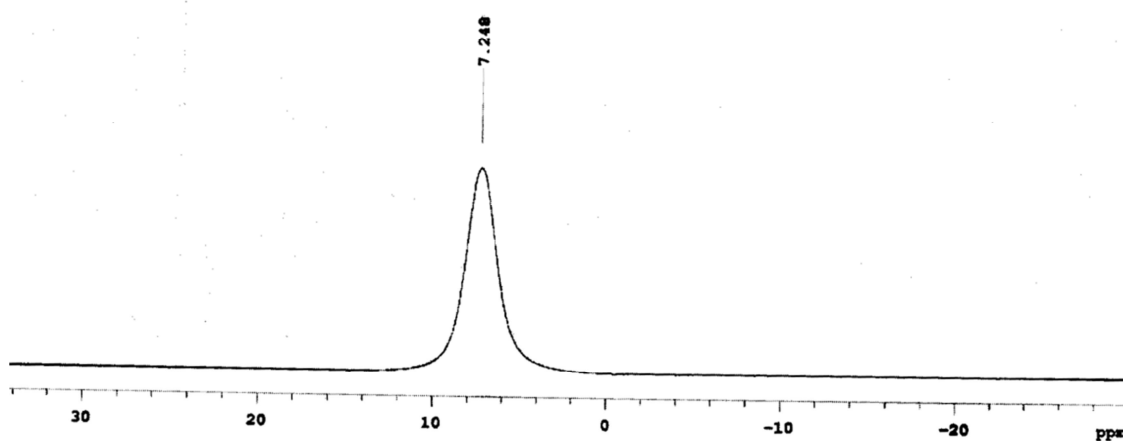
Composto 2e

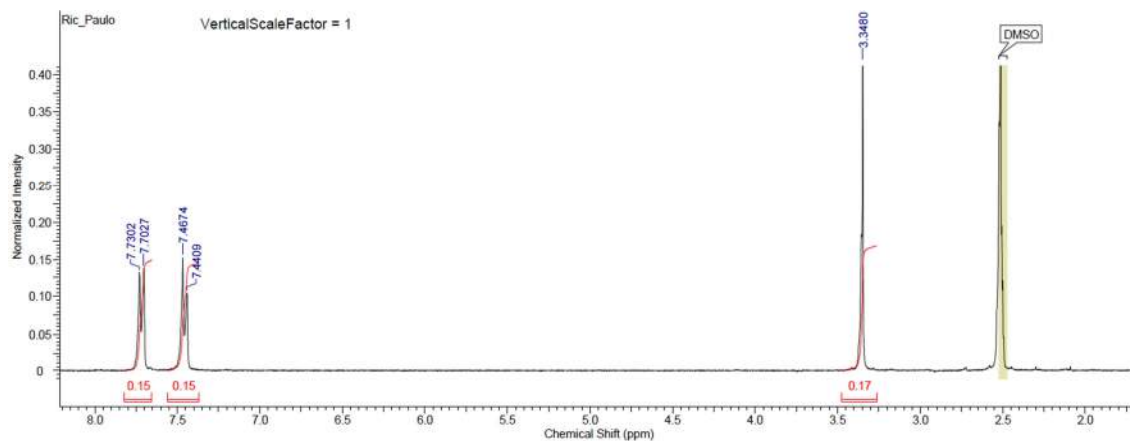
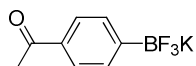
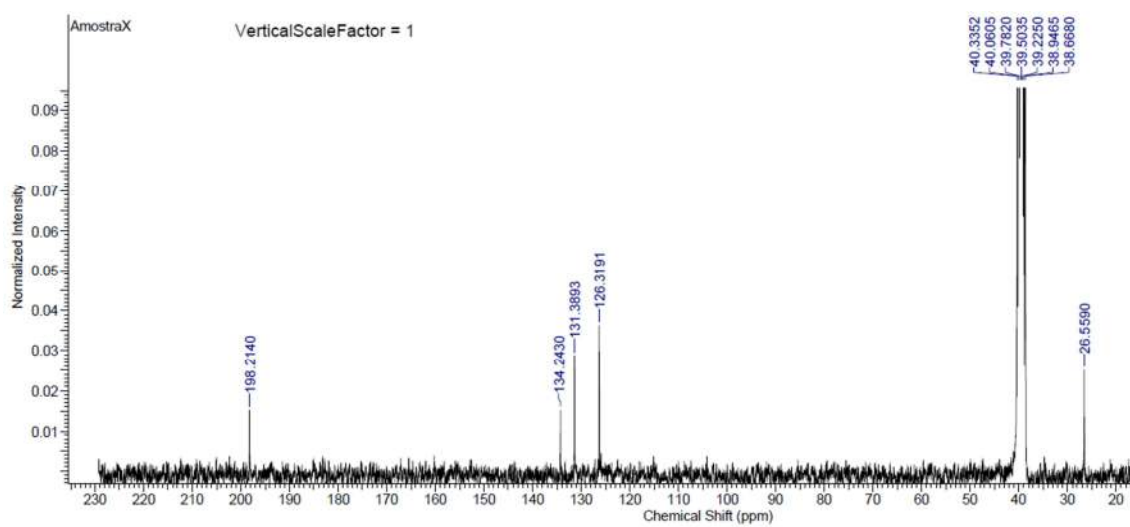


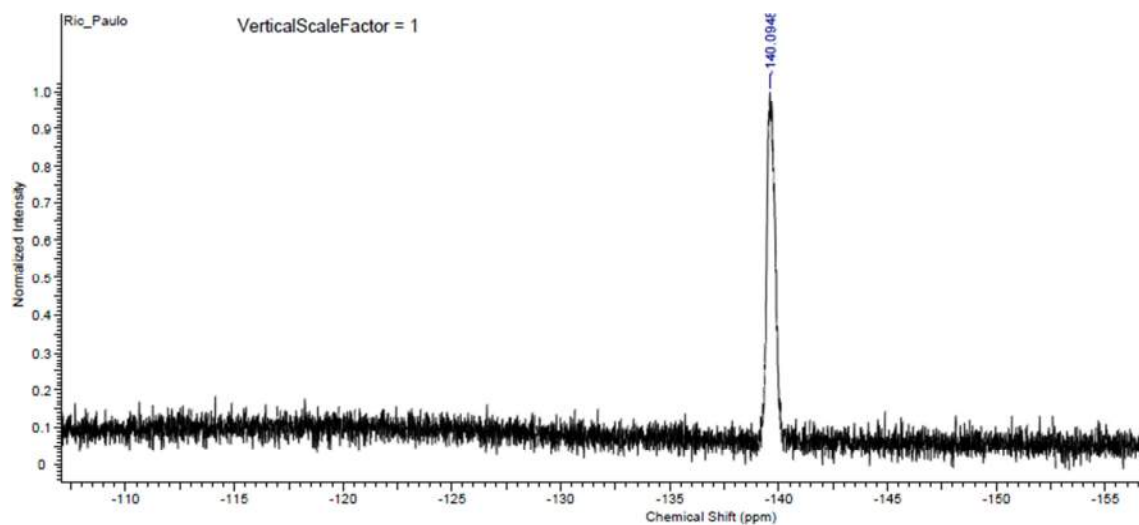
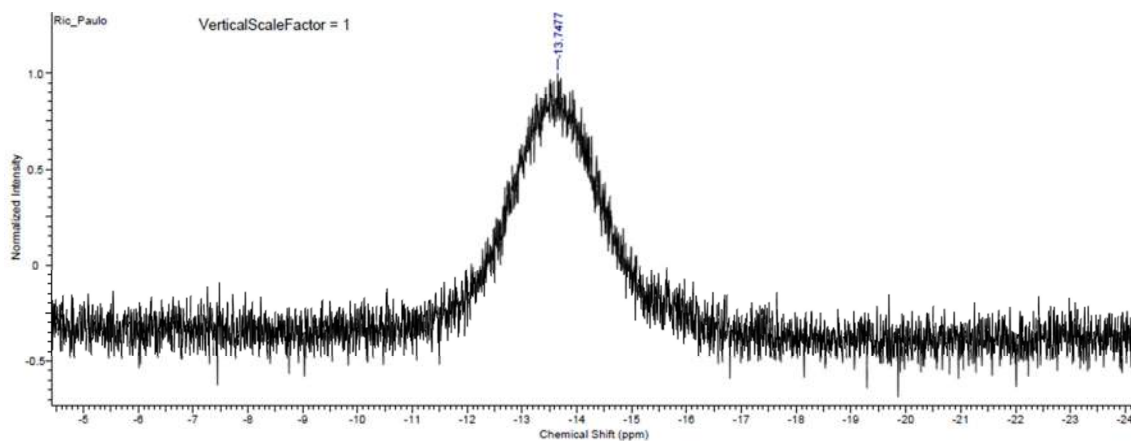
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2e**.



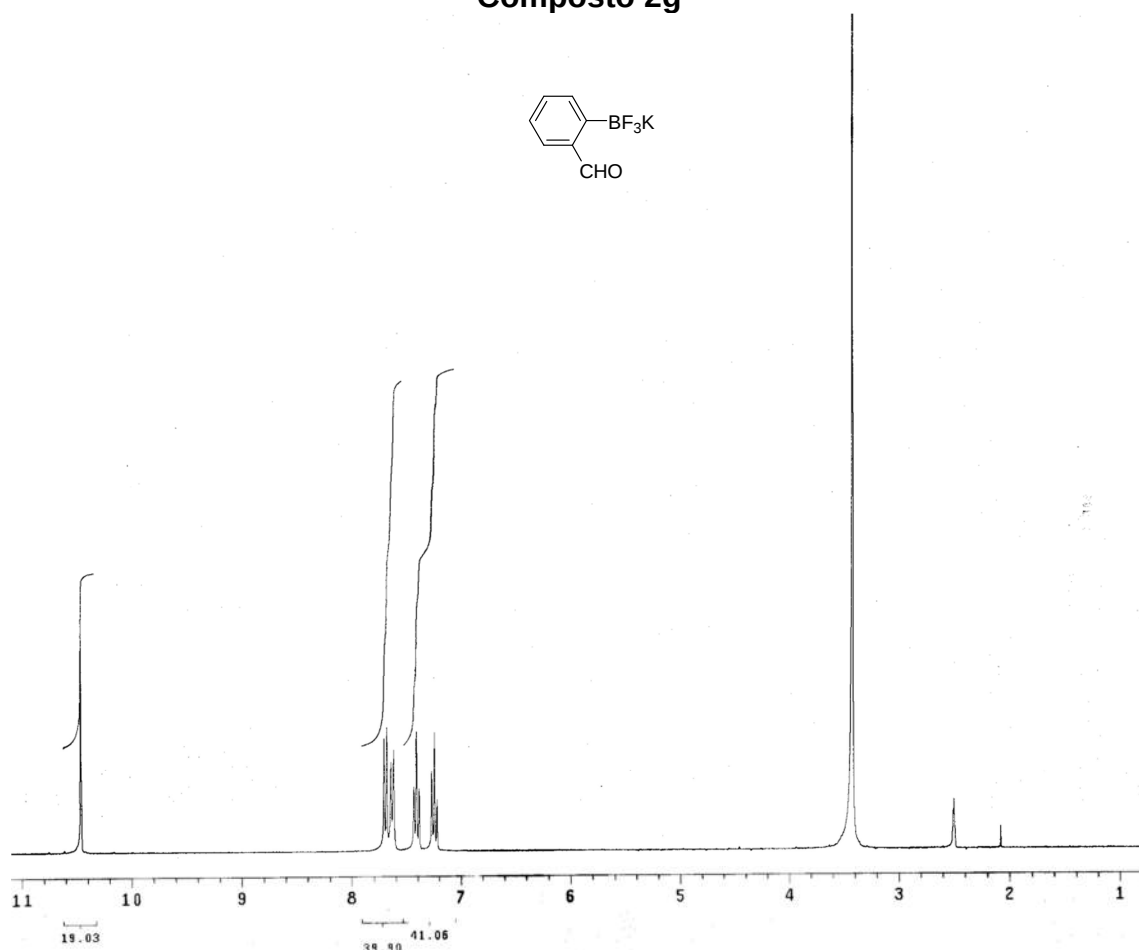
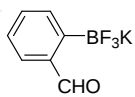
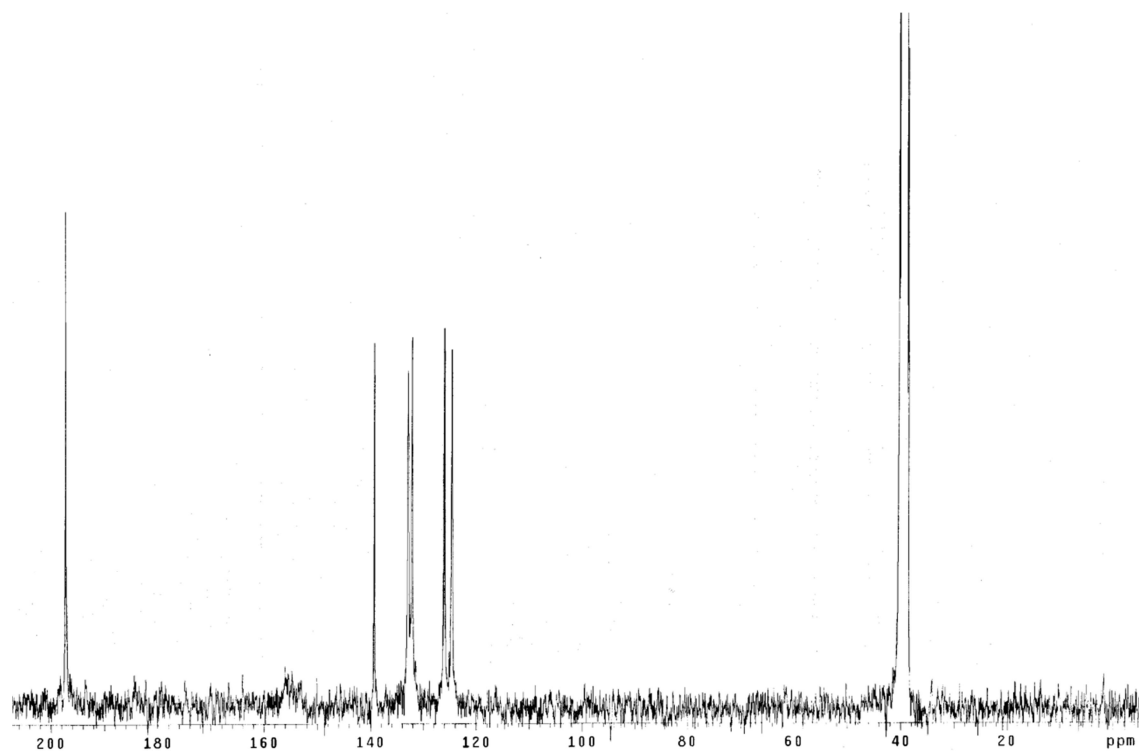
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2e**.

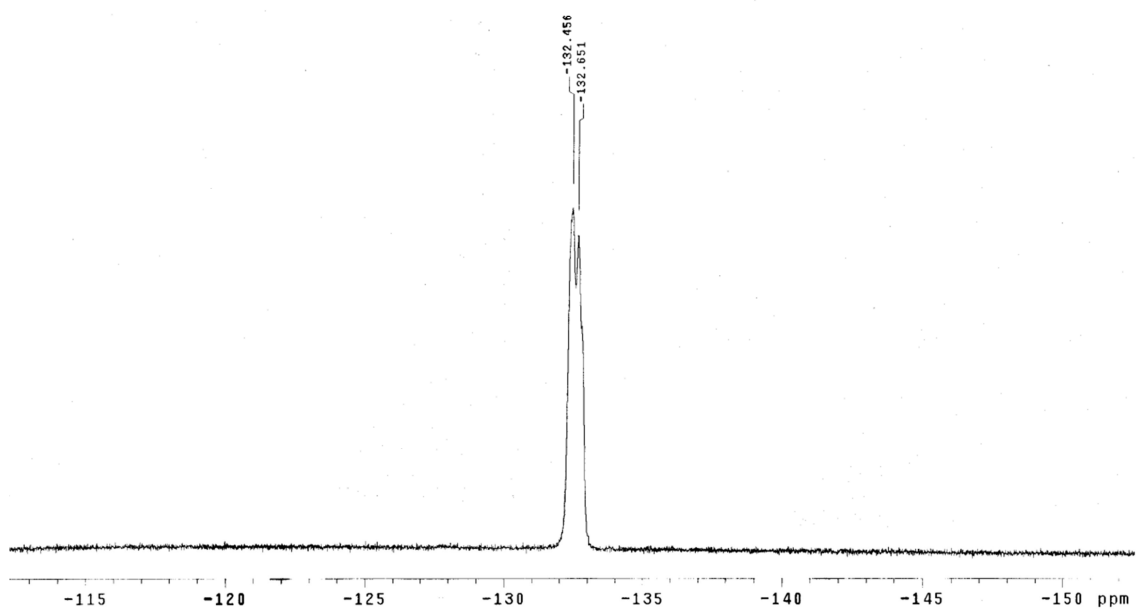
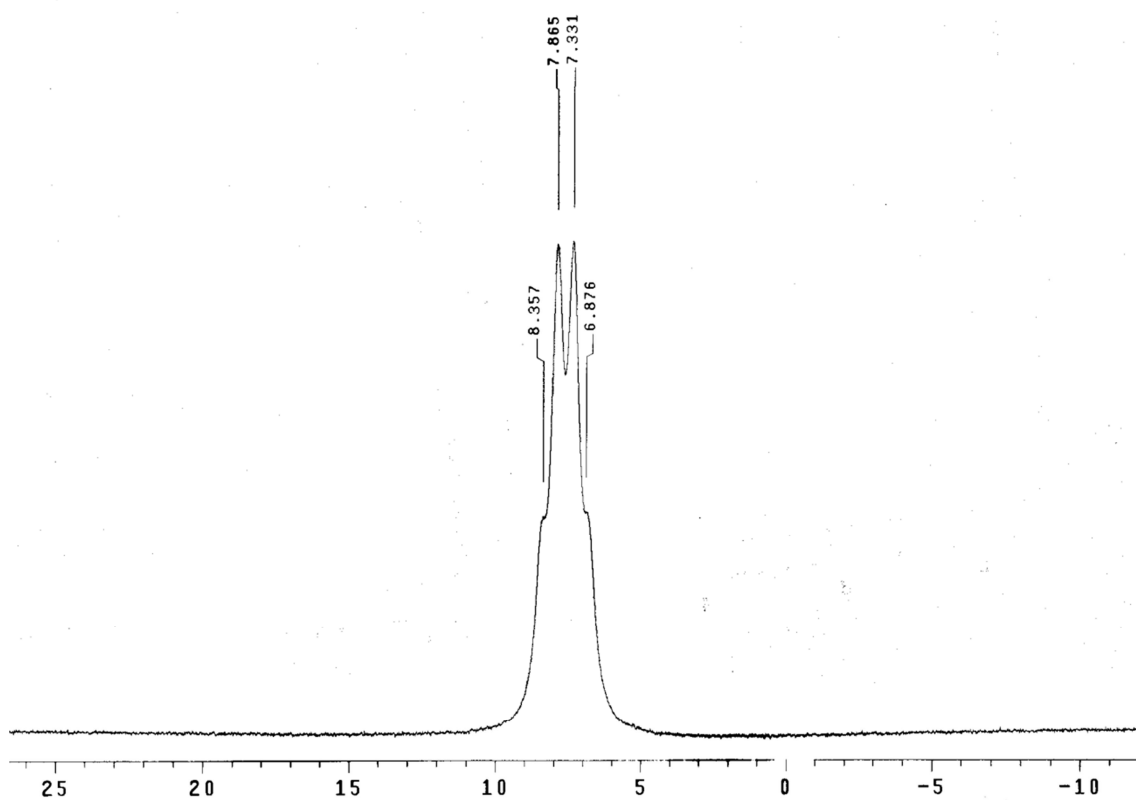
Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2e**.Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2e**.

Composto 2fEspectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto 2f.Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) do composto 2f.

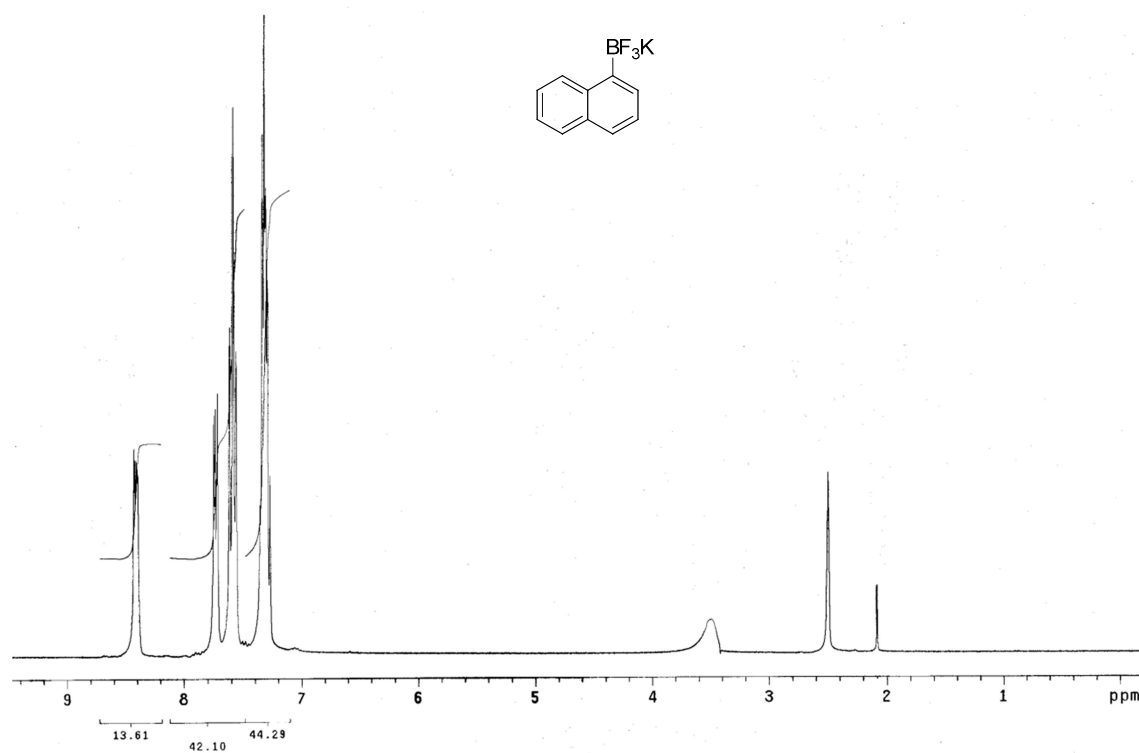
Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2f**.Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2f**.

Composto 2g

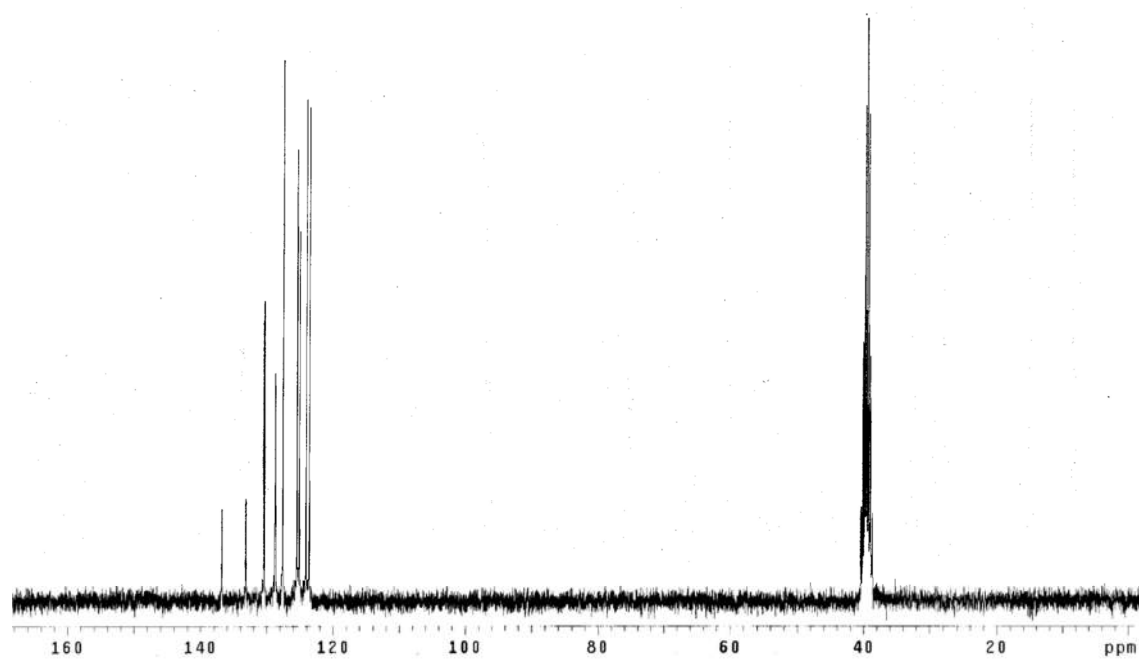
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2g**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2g**.

Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2g**.Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2g**.

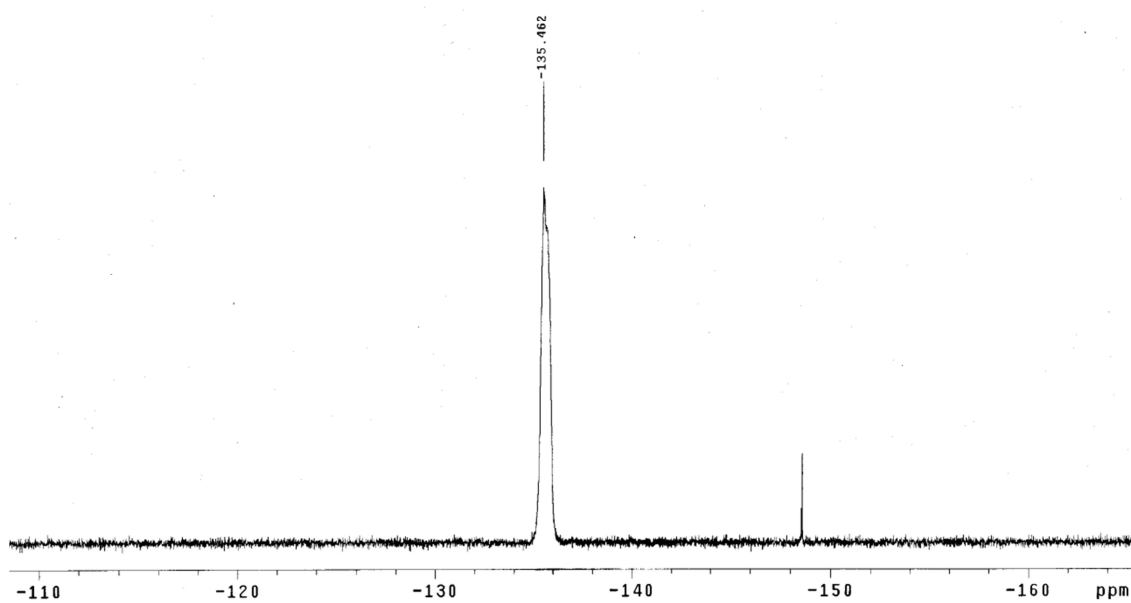
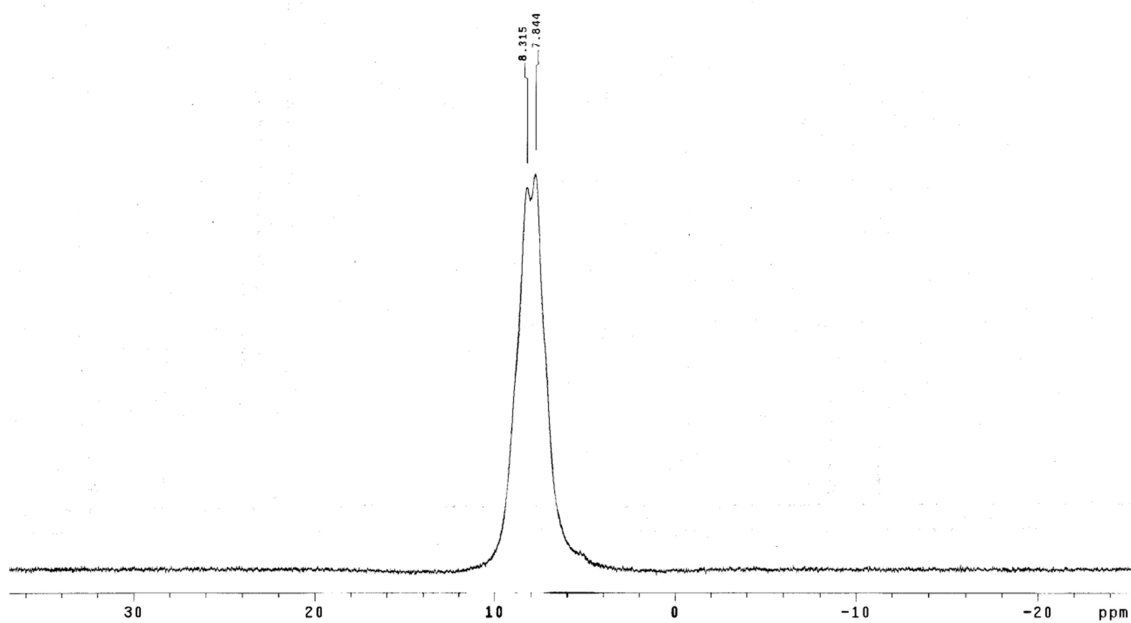
Composto 2h

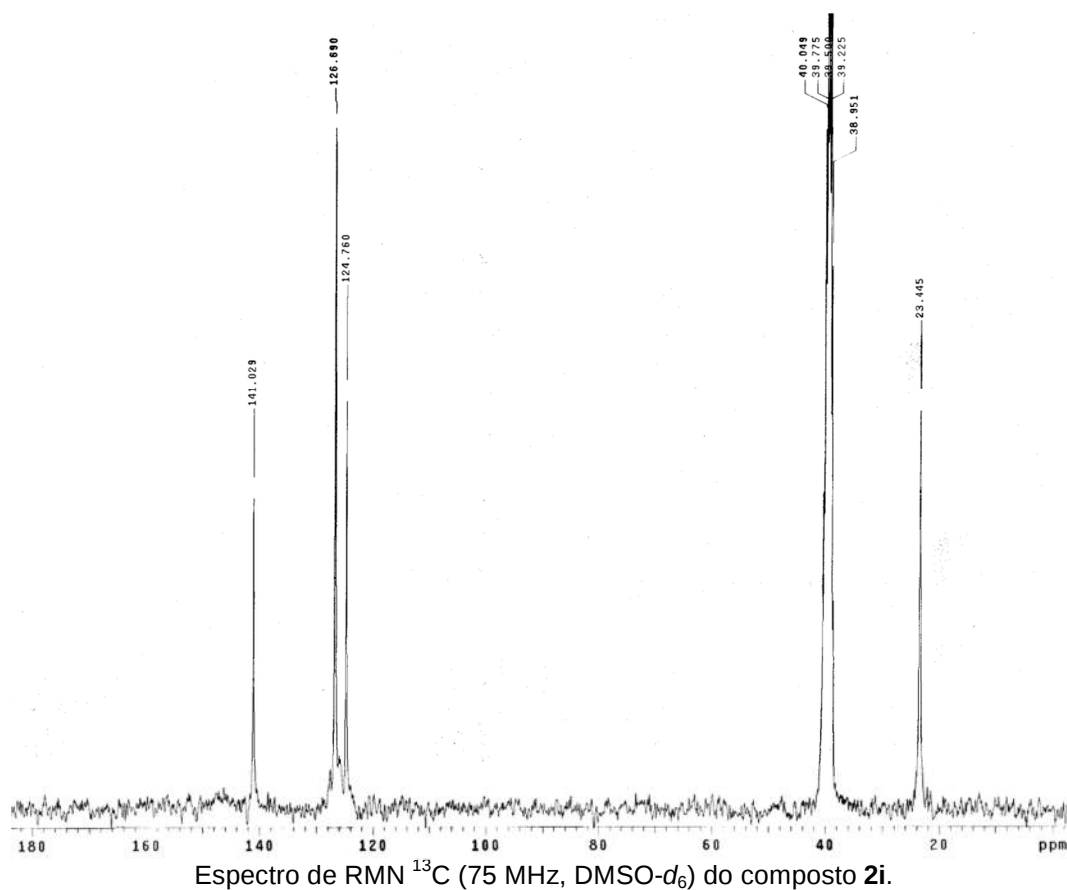
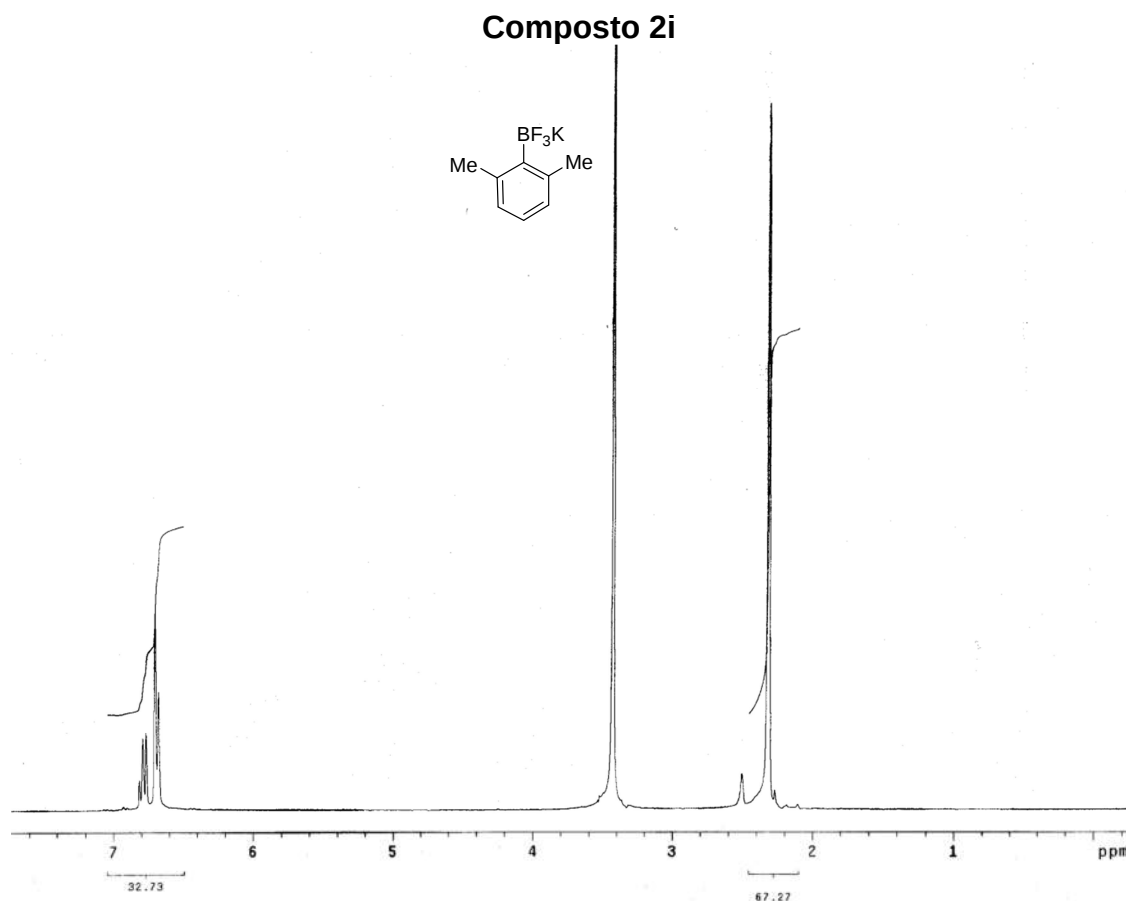


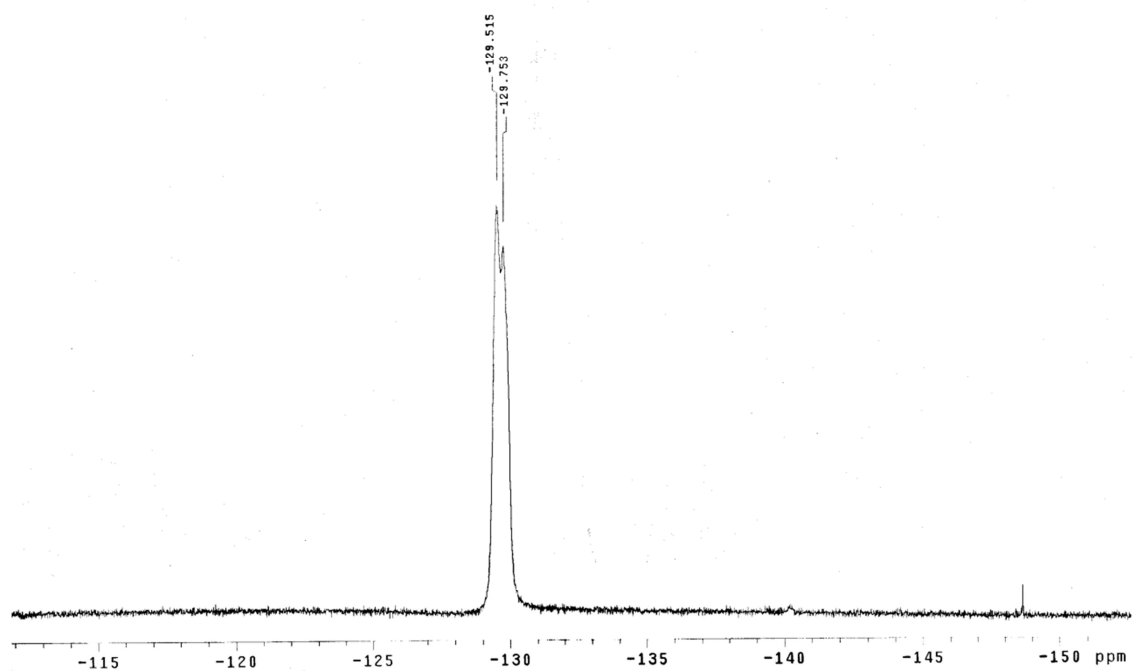
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 2h.



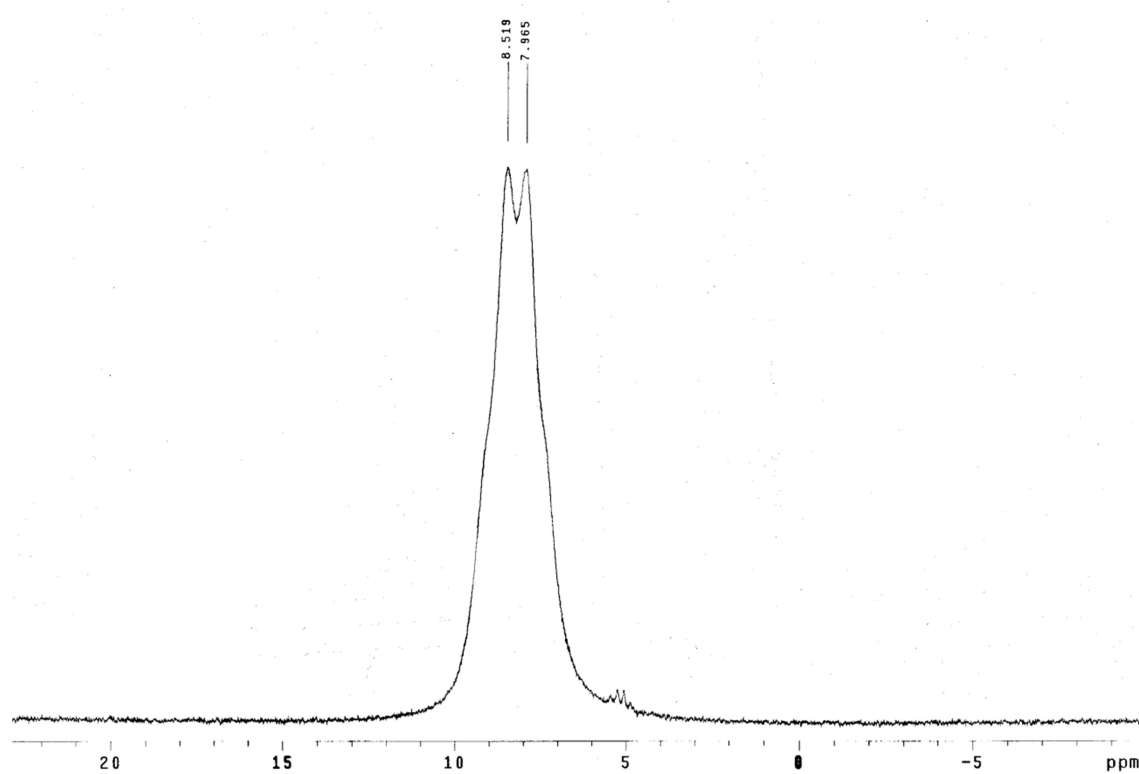
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 2h.

Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2h**.Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2h**.

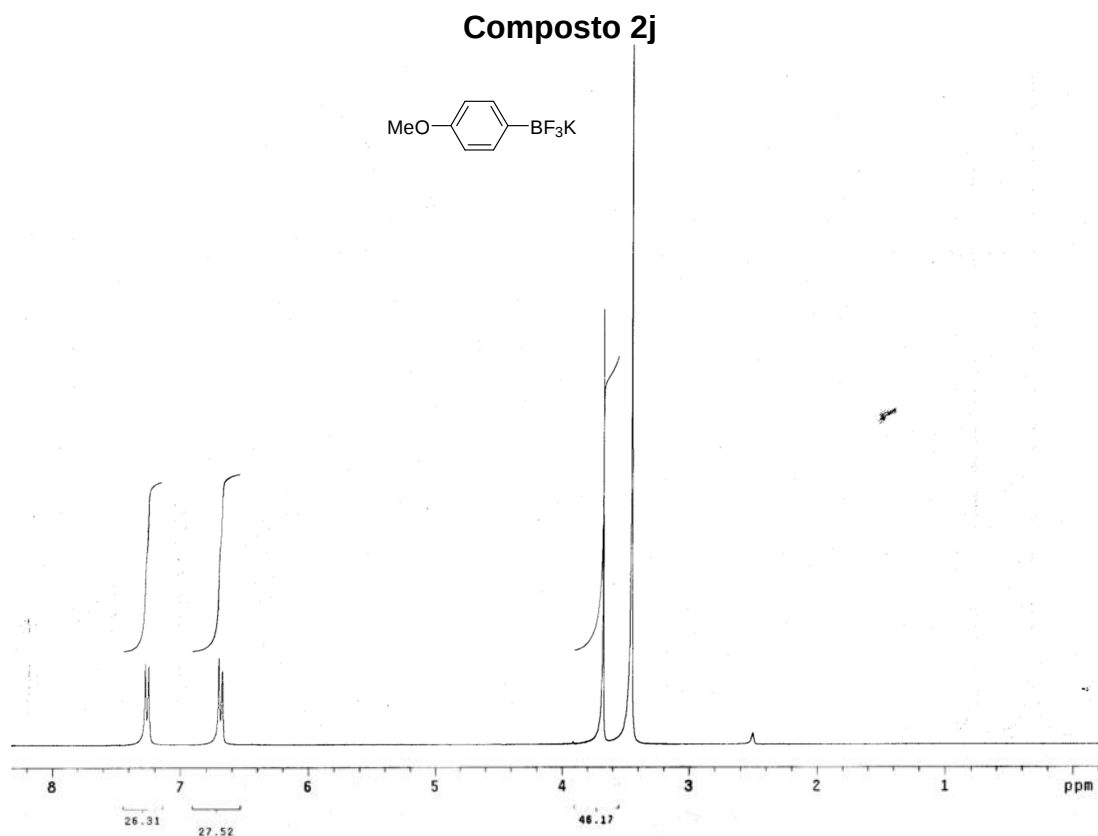




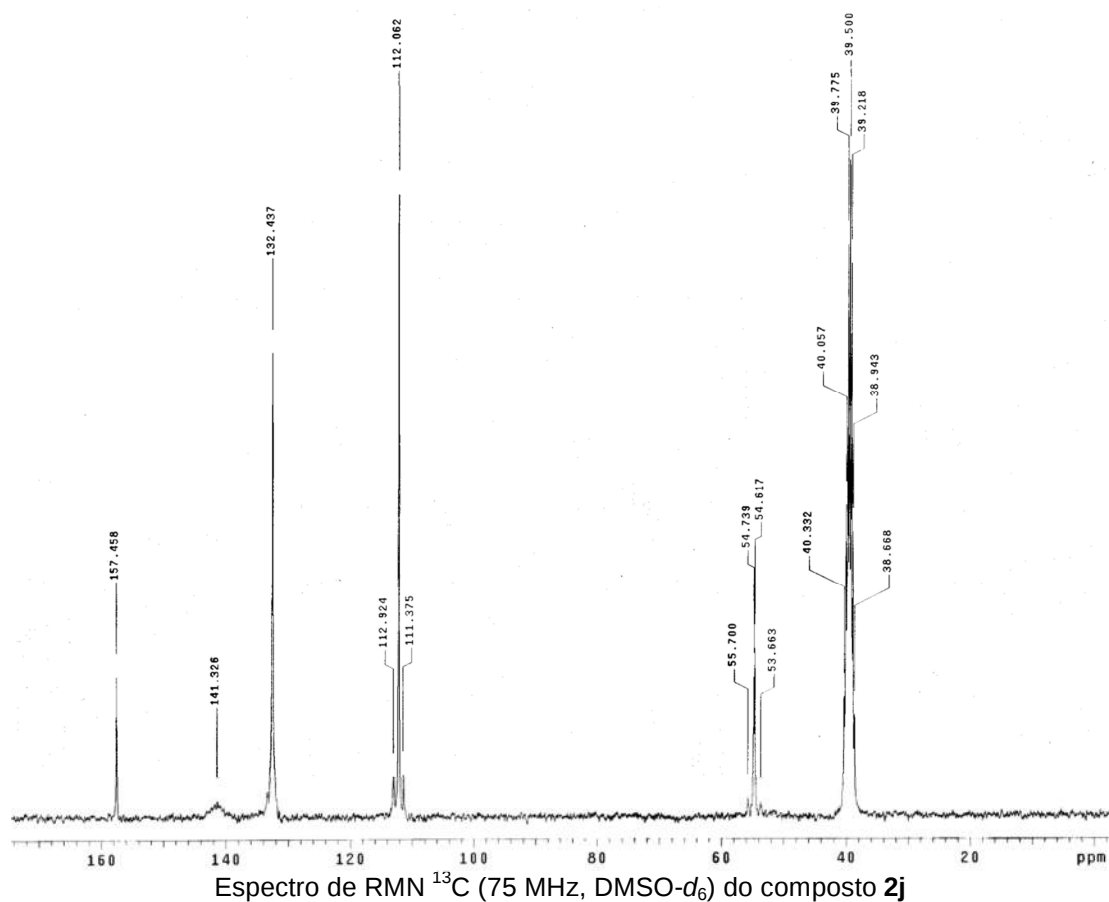
Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2i**.



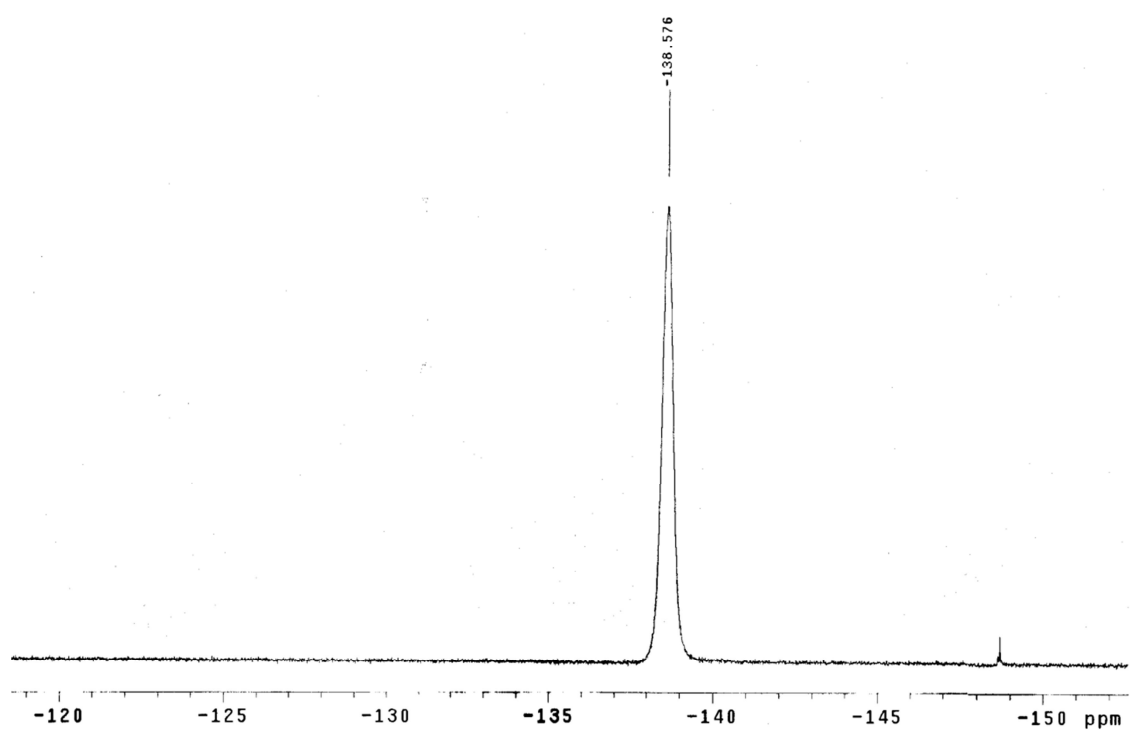
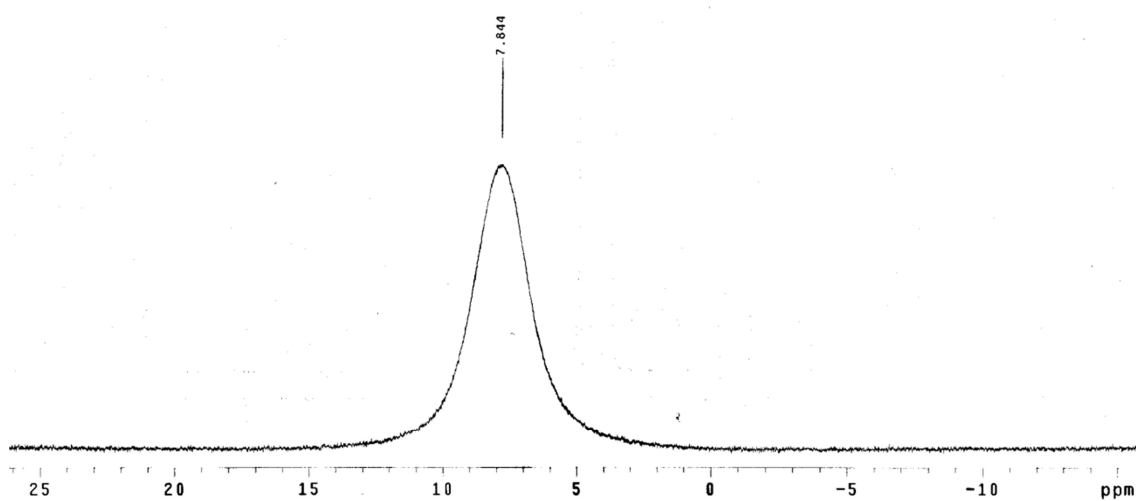
Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2i**.

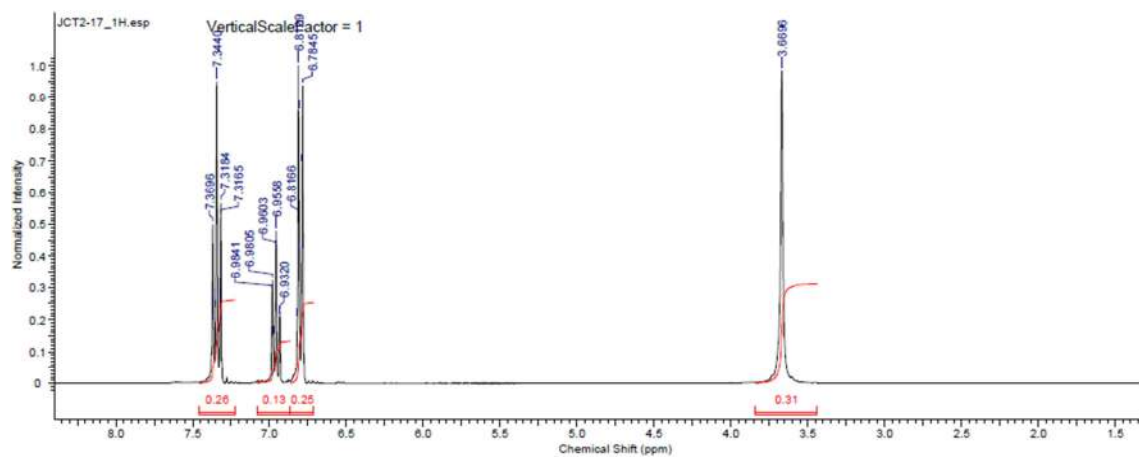
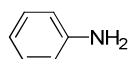
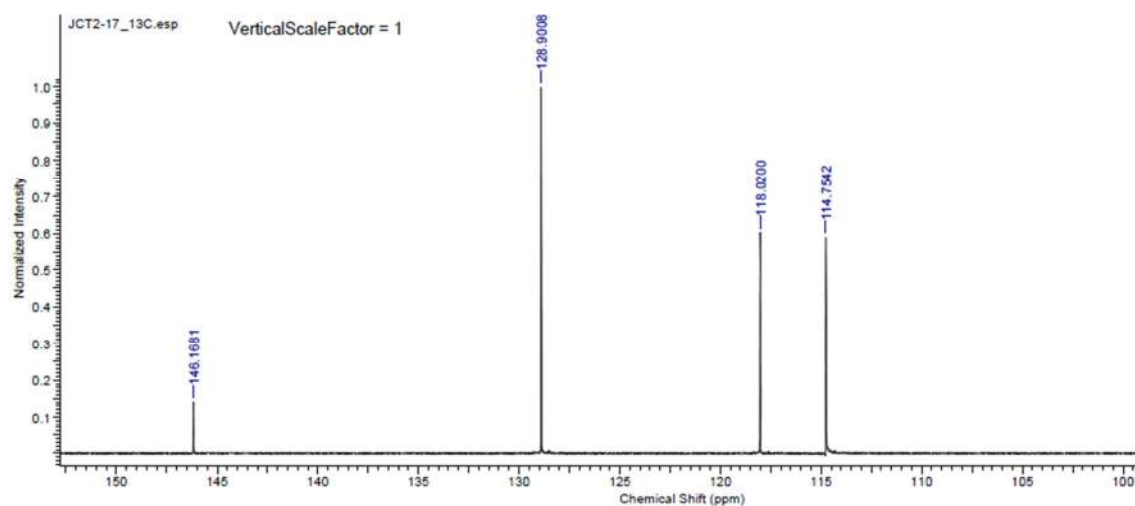


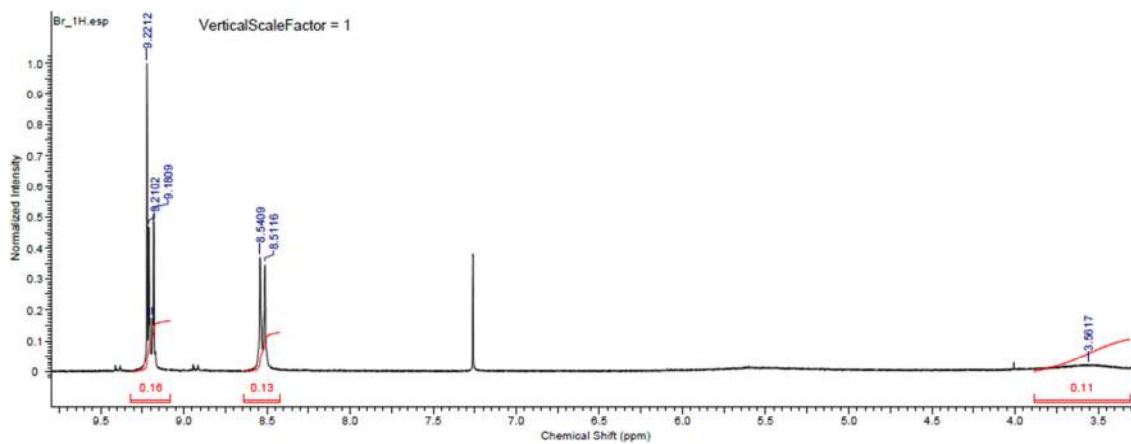
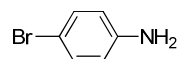
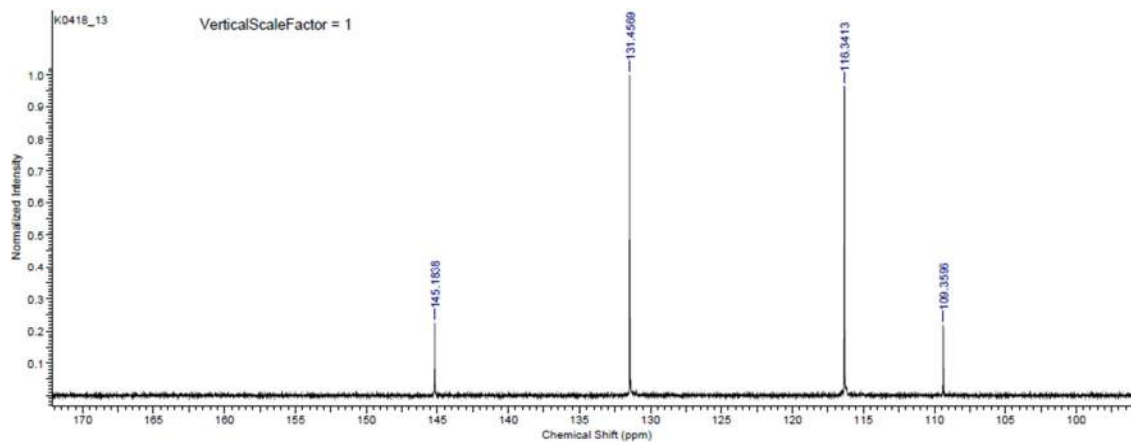
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2j**.

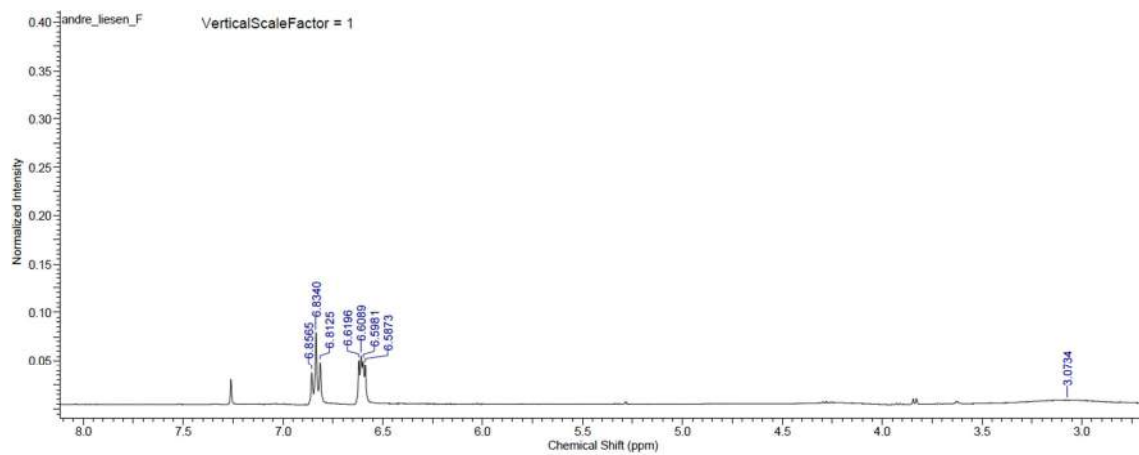
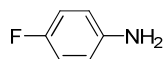
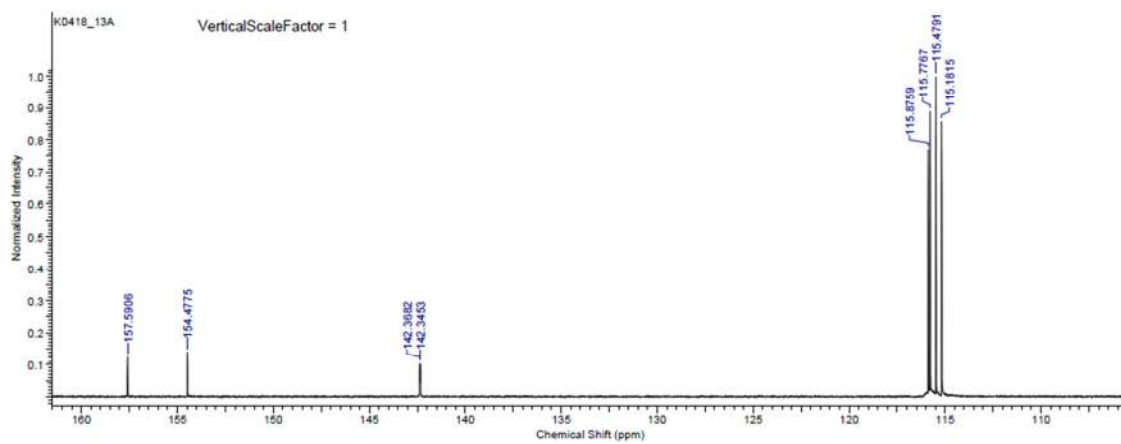


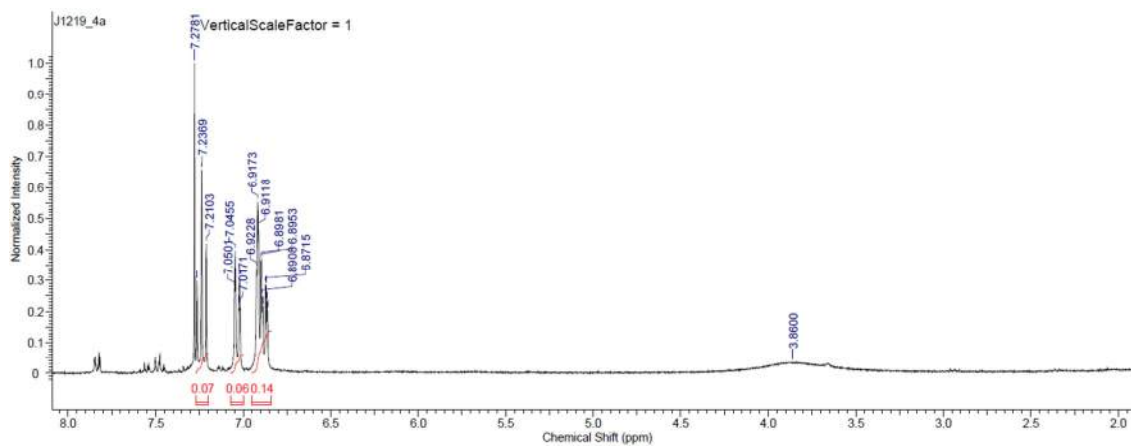
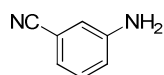
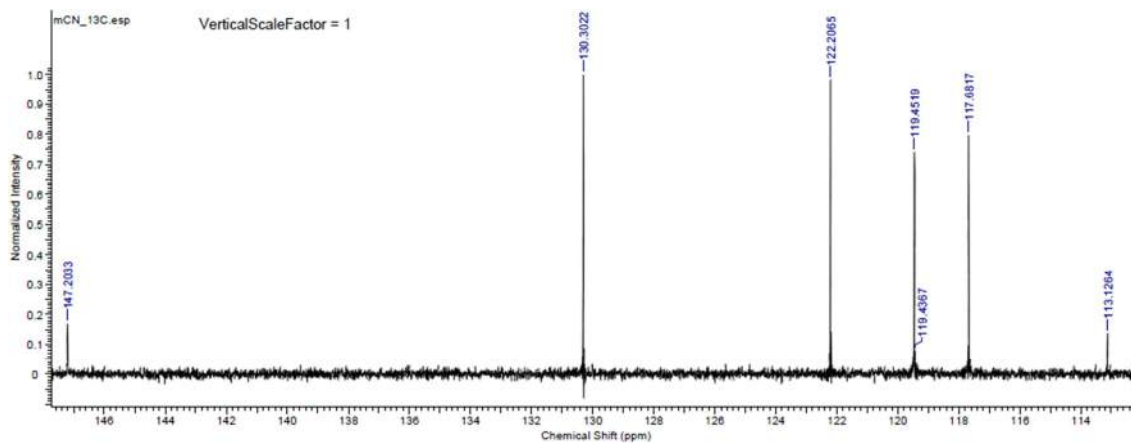
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2j**

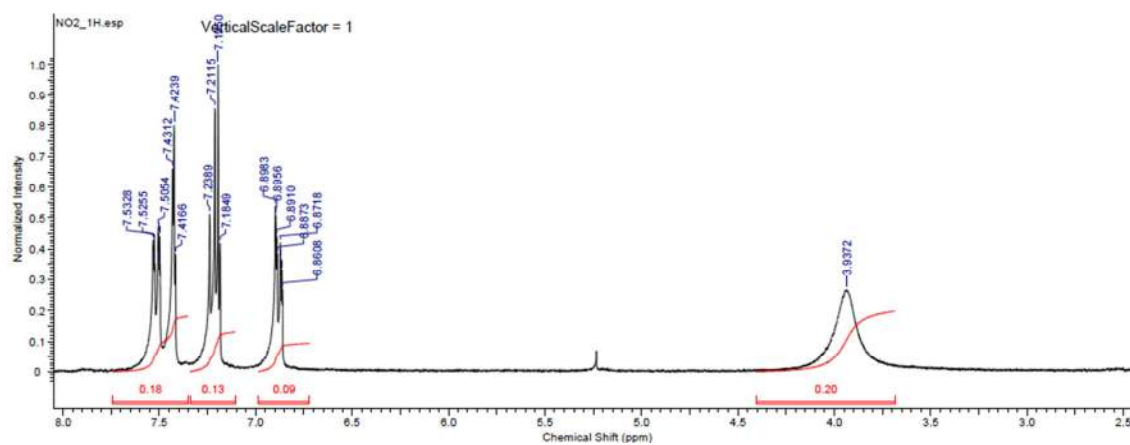
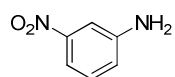
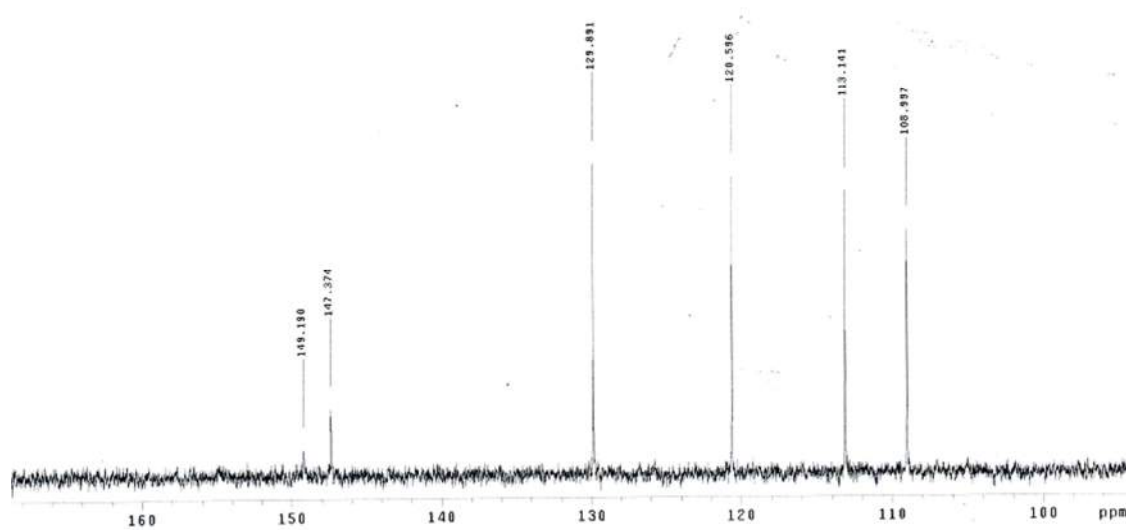
Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2j**.Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2i**.

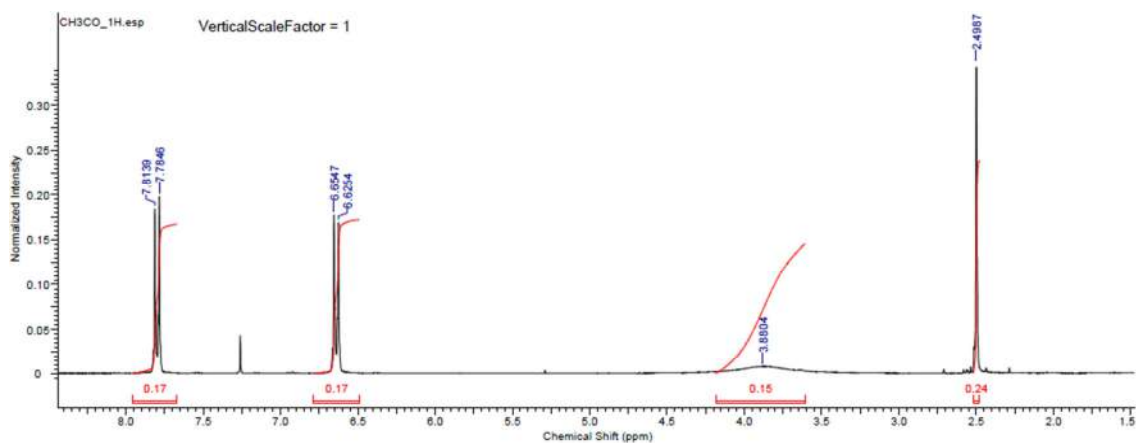
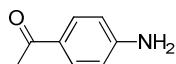
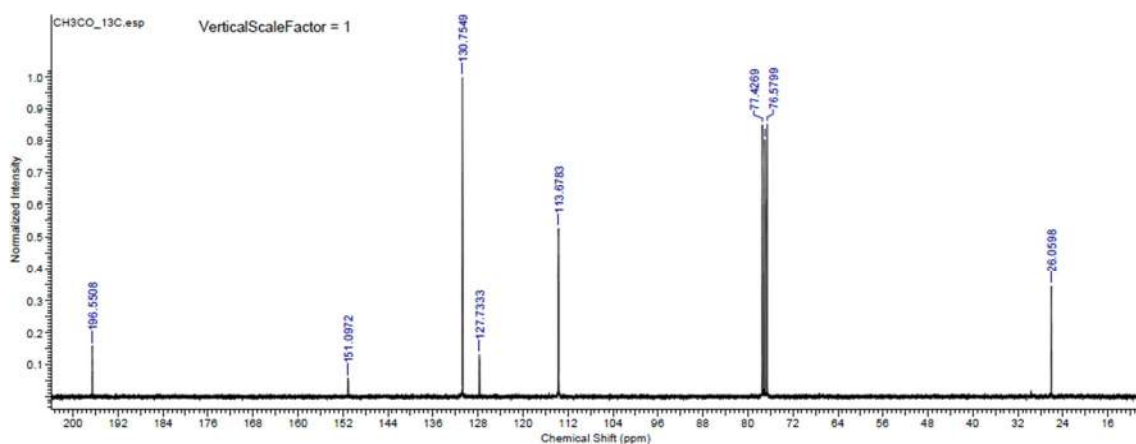
Composto 3aEspectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

Composto 3bEspectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.

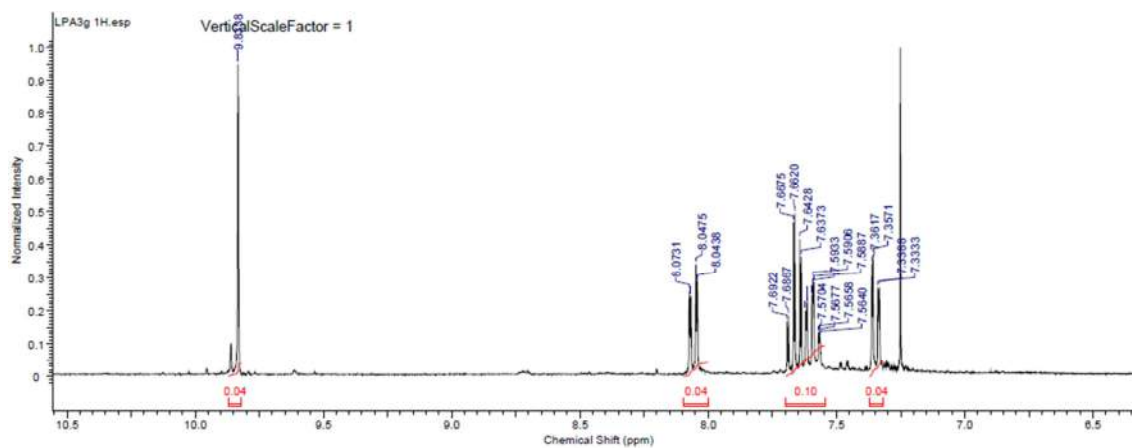
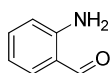
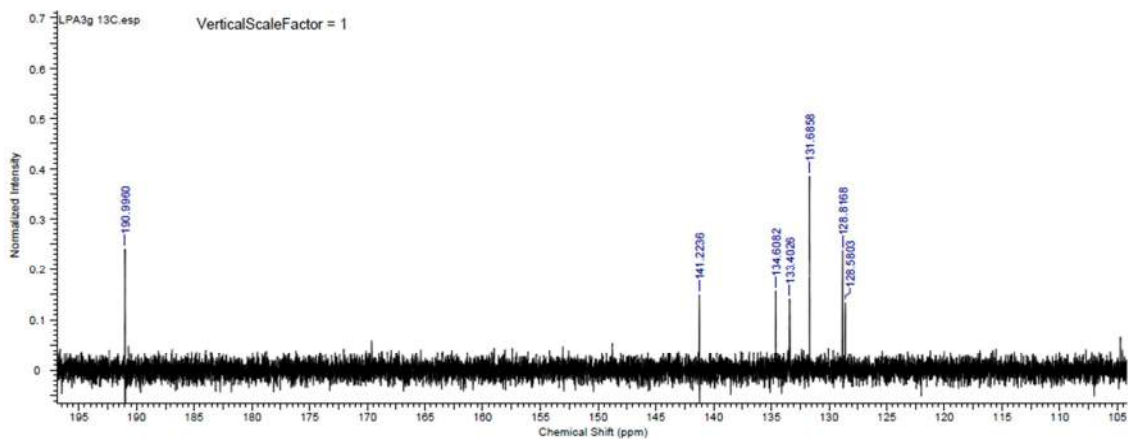
Composto 3cEspectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3c**.

Composto 3dEspectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3d**.Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **3d**.

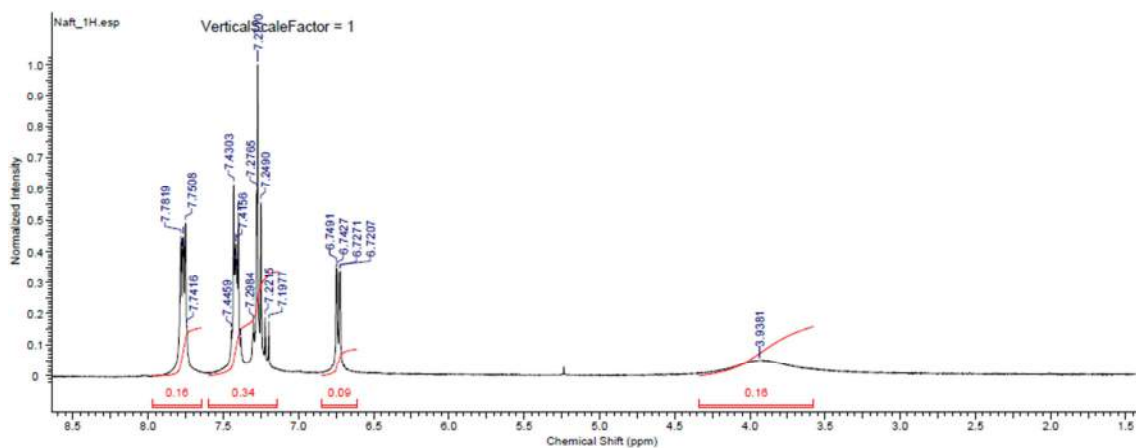
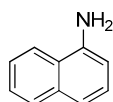
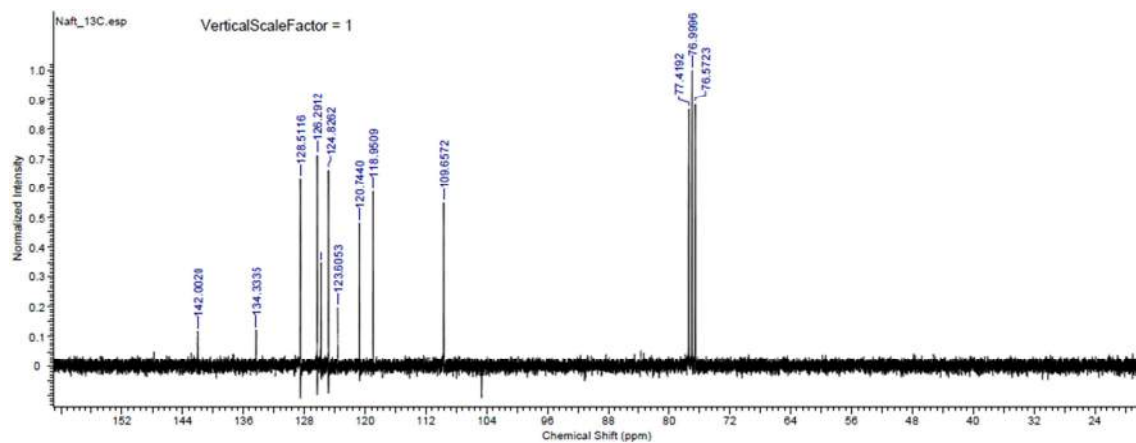
Composto 3eEspectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3e**.

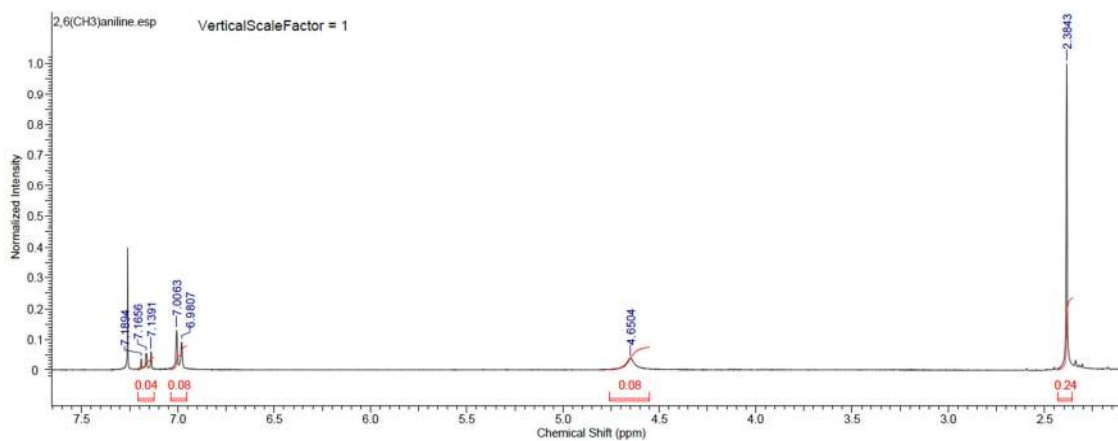
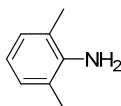
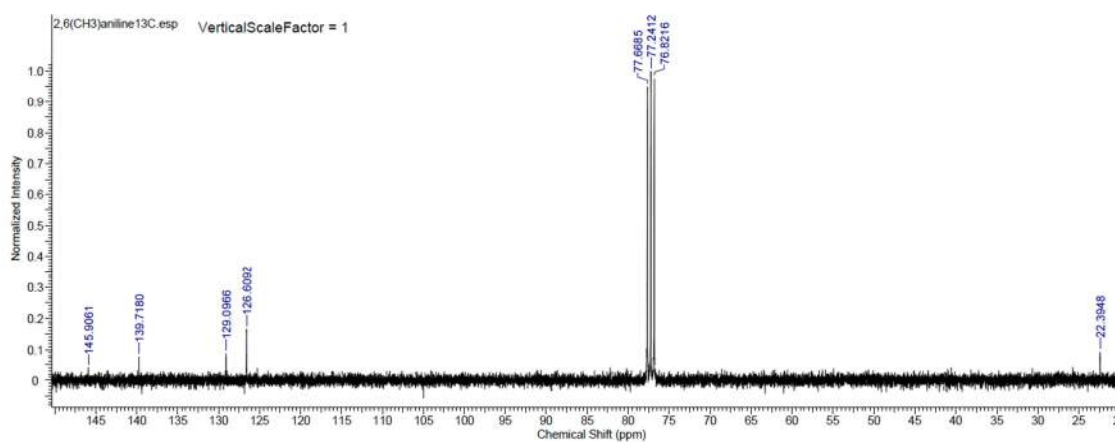
Composto 3fEspectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3f**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3f**.

Composto 3g

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3g**.Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **3g**.

Composto 3h

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3h**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3h**.

Composto 3iEspectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **3i**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3i**.

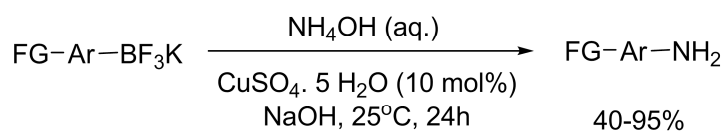
ANEXO 2:

ARTIGO

Copper-Catalyzed Amination of Potassium Aryl Trifluoroborates using Aqueous Ammonia

Leave this area blank for abstract info.

André P. Liesen, Arisson T. Silva, Jokderlea C. Sousa, Paulo H. Menezes and Roberta A. Oliveira



Tetrahedron Letters 53 (2012) 4240–4242



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet

Copper-catalyzed amination of potassium aryl trifluoroborates using aqueous ammonia

André P. Liesen, Arisson T. Silva, jokderléa C. Sousa, Paulo H. Menezes, Roberta A. Oliveira *

Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE 50740-540, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 May 2012

Revised 30 May 2012

Accepted 4 June 2012

Available online 12 June 2012

Keywords:

Potassium organotrifluoroborates

Aromatic amines

Aqueous ammonia

ABSTRACT

The conversion of potassium aryl trifluoroborates containing different functionalities into the corresponding aryl amines using a catalytic amount of $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ is described. The methodology uses water as a solvent under aerobic conditions to give the products in good yields.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Aryl amines are important building blocks in pharmaceutical, agrochemical, and polymer industries.¹ The most common approach to prepare this class of compounds generally relies on the use of transition-metal catalysts to promote the coupling reaction of aryl halides with ammonia or ammonia derivatives.²

Several other methods based on the metal-catalyzed reduction of nitro aryl³ or aryl azides⁴ by hydrogenation, electrochemical,⁵ and hydride transfer conditions⁶ were also described. For economical and practical reasons, the use of ammonia is the most convenient and efficient approach. However, the synthesis of aniline derivatives using ammonia has several drawbacks such as the ligand displacement from the catalyst by ammonia to form catalytically unreactive species,⁷ harsh reaction conditions, and the formation of undesirable diaryl and triaryl amines by-products.⁸

Although the aryl halides are still the main substrates to perform the reaction, boronic acids are also particularly attractive synthetic intermediates⁹ due to their unique properties as mild organic Lewis acids and lower reactivity. However, the tricoordinate nature of these compounds makes them moisture sensitive, limiting its application in multistep sequences. In addition, boronic acids possess some limitations such as the difficulty to purify and some uncertainty about stoichiometry, due to the formation of boroxines.¹⁰

Organotrifluoroborates have proven to be a good option to replace boronic acids and boronate esters in transmetalation reactions, providing many advantages over the latter reagents.¹¹ They are very useful reagents for C–C bond formation¹² and there are

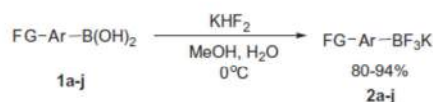
many possibilities of functional group interconversion reactions involving these compounds including the syntheses of aldehydes,¹³ ketones,¹⁴ alcohols,¹⁵ alkynes,¹⁶ and alkenes,¹⁷ all containing the organotrifluoroborate moiety, which can be later used in Suzuki–Miyaura type couplings.

The complete characterization of these salts, including heteronuclei NMR analysis, has proven to be possible since better NMR pulse sequences were developed, allowing the acquisition of new data related to ^{19}F – ^{11}B coupling constants.¹⁸ In addition, exact mass measurements were obtained for a variety of potassium organotrifluoroborates using a sector ESI mass spectrometer.¹⁹

It is also important to emphasize the recent interest on biological activities and toxicological data related to these salts. It is already described that organotrifluoroborates may act as serine protease inhibitors,²⁰ growth inhibitors on human tumor cell lines,²¹ and some of them appear to have antinociceptive activity.²²

Herein, we wish to describe an environmentally benign reaction for the synthesis of aryl amines based on the reaction of potassium aryl trifluoroborates and aqueous ammonia under aerobic conditions catalyzed by copper (II).

The potassium organotrifluoroborates **2a–j** used in this study were prepared from the corresponding boronic acids **1a–j** using



Scheme 1.

* Corresponding author. Tel.: +55 81 2126 7473; fax: +55 81 2126 8442.

E-mail address: roberta.aoliveira@ufpe.br (R.A. Oliveira).

KHF₂ in MeOH:H₂O in good yields²³ and their structures were confirmed by ¹H, ¹³C, ¹¹B, and ¹⁹F NMR analysis (Scheme 1).

Our initial studies focused on the development of an optimum set of reaction under green chemistry conditions. For this purpose, potassium 3-nitro-phenyltrifluoroborate (**2e**) (0.25 mmol) was treated with different catalysts at 25 °C for 24 h and aqueous ammonia (4 mL of a 28–30% solution) was used as amino group source with sodium hydroxide (3 equiv) as base. The obtained product **3e** was characterized by ¹H and ¹³C NMR. The results are described in Table 1.

As shown in Table 1, the use of copper (II) salts gave the corresponding product in moderate to good yields (Table 1, entries 2–7). The best results were obtained when CuSO₄·5H₂O was used in concentrations of 10 and 20 mol %, **3e** being obtained in high yields in both cases. When Cu(OAc)₂ was used as a catalyst lower yields were observed (Table 1, entries 5–7).

When the reaction was performed with Pd(OAc)₂ no product was observed in the applied concentrations, probably due to the formation of catalytically unreactive species with ammonia. All reactions were monitored by ¹H NMR until the disappearance of the starting material which was accomplished after 24 h.

In this way, the suitable catalyst for the proposed reaction was CuSO₄·5H₂O in a concentration of 10 mol %. By extending the reaction conditions to other potassium aryl trifluoroborates, various functionalized aryl amines were obtained in moderate to good yields (Table 2) and the formation of the products was confirmed by the analysis of the ¹H and ¹³C NMR spectra.

Inspection of Table 2 shows that the method is tolerant to a wide range of functional groups, being more efficient when electron-withdrawing and neutral groups were present in the starting potassium aryl trifluoroborate. Thus, substrates with the ring containing halogens and cyano, nitro, acetyl, and formyl groups gave the corresponding functionalized aryl amines in good to moderate yields (Table 2, entries 1–6).

The applications of naphthylamines in the dyestuff industry²⁴ and in heterocyclic chemistry as building blocks²⁵ are well known and the development of efficient synthetic methods to prepare this class of compounds is of great interest. In this context, compound **3h** was prepared in good yield and high purity using the reaction conditions (Table 2, entry 8).

When a sterically hindered di-*ortho*-substituted aryl trifluoroborate **2i** was used, the corresponding aryl amine was obtained in moderate yield proving, in this case, that the reaction is not only sensitive to the electronic, but also to steric effects (Table 2, entry 9).

When the electron-donating potassium aryl trifluoroborate **2j** was used, the corresponding product **3j** was not observed (Table 2, entry 10).

Table 1
Amination of potassium aryl trifluoroborates using aqueous ammonia: influence of catalyst

Entry	Catalyst (mol %)	3e (%)
1	—	0
2	CuSO ₄ ·5H ₂ O (5)	50
3	CuSO ₄ ·5H ₂ O (10)	90
4	CuSO ₄ ·5H ₂ O (20)	90
5	Cu(OAc) ₂ (5)	50
6	Cu(OAc) ₂ (10)	60
7	Cu(OAc) ₂ (20)	65
8	Pd(OAc) ₂ (5)	0
9	Pd(OAc) ₂ (10)	0
10	Pd(OAc) ₂ (20)	0

Table 2

Aryl amines (**3**) prepared from the copper-catalytic amination of ArBF₃K (**2**)

Entry	FG-Ar-BF ₃ K	FG-Ar-NH ₂ Yield ^a (%)
1	2a	3a 75
2	2b	3b 80
3	2c	3c 85
4	2d	3d 88
5	2e	3e 90
6	2f	3f 92
7	2g	3g 50
8	2h	3h 83
9	2i	3i 40
10	2j	3j — ^b

^a Isolated yield.

^b The corresponding product was not observed.

Recently, the kinetics of hydrolysis of RBF₃K to the corresponding boronic acids in the presence and absence of base, buffers, and glass were studied in detail by Lloyd-Jones and co-workers in the context of their application in Suzuki–Miyaura coupling.²⁶ They observed that electron-rich aryl trifluoroborates undergo fast or very fast hydrolysis, while electron-poor aryl trifluoroborates are hydrolyzed very slowly.

In our case, this observation together with the fact that electron-rich aryl boronic acids can undergo a protodeboration reaction via a S_E2 mechanism, the proton transfer being the rate-determining step followed by the rapid ionic cleavage of C–B bond,²⁷ that could explain the results observed in Table 2, where better yields were observed when electron-withdrawing groups were present in the aromatic ring.

In summary, we have demonstrated that the potassium aryl trifluoroborates are useful substrates for the synthesis of the corresponding aryl amines in good yields under mild conditions. The green methodology is simple,²⁸ uses water as solvent, low catalyst loading, and is synthetically useful while it could be applied for the synthesis of more complex aromatic amines.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge FACEPE (APQ-1402-1.06/10), CNPq (484778/2011-0), CAPES, and INCT-INAMI for financial

support. P.H.M and A.P.L. are thankful to CNPq for their fellowships.

Supplementary data

Supplementary data (experimental procedures and spectroscopic characterization data, as well as ^1H , ^{13}C , ^{19}F and ^{11}B NMR spectra for all synthesized compounds) associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.06.011>. These data include MOL files and InChIKeys of the most important compounds described in this article.

References and notes

- (a) Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599–1626; (b) Meng, F.; Zhu, X.; Li, Y.; Xie, J.; Wang, B.; Yao, J.; Wan, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6149–6152.
- Aubin, Y.; Fischmeister, C.; Thomas, C. M.; Renaud, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4130–4145.
- (a) Pehlivan, L.; Métay, E.; Laval, S.; Dayoub, W.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1939–1941; (b) Lee, H.-Y.; An, M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1717–1719; (c) Khan, F. A.; Sudheer, C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3394–3396; (d) Zhou, Y.; Li, J.; Liu, H.; Zhao, L.; Jiang, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8511–8514; (e) Gamble, A. B.; Garner, J.; Gordon, C. P.; O'Conner, S. M. J.; Keller, P. A. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2777–2786.
- Norcliffe, J. L.; Conway, L. P.; Hodgson, D. R. W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2730–2732.
- Kokkinidis, G.; Papoutsis, A.; Papanastasiou, G. *J. Electroanal. Chem.* **1993**, *359*, 253–271.
- (a) Ben Taleb, A.; Jenner, G. J. *Mol. Catal.* **1994**, *91*, L149–L153; (b) Sharma, U.; Kumar, P.; Kumar, N.; Kumar, V.; Singh, B. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1834–1840; (c) Watanabe, Y.; Ohta, T.; Tsuji, Y.; Hiyoshi, T.; Tsuji, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2440–2444; For the asymmetric version of the reaction see: (d) Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226–236.
- (a) Widenhoefer, R. A.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **1996**, *15*, 2755–2763; (b) Widenhoefer, R. A.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **1996**, *15*, 3534–3542; (c) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **1995**, *14*, 3030–3039.
- Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028–10029.
- (a) Cazorla, C.; Métay, E.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8615–8621; (b) Yang, H.; Li, Y.; Jiang, M.; Wang, J.; Fu, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5652–5660; (c) Jiang, Z.; Wu, Z.; Wang, L.; Wu, D.; Zhou, X. *Can. J. Chem.* **2010**, *88*, 964–968; (d) Rao, H.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1114–1116; (e) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4397–4400; (f) Matteson, D. S.; Kim, G. Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2153–2155.
- Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275–286.
- (a) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 49–56; (b) Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623–3658; (c) Darses, S.; Genet, J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288; (e) Oliveira, R. A. *Synlett* **2009**, 505–506.
- Santos-Filho, E. F.; Sousa, J. C.; Bezerra, N. M. M.; Menezes, P. H.; Oliveira, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5288–5291.
- Molander, G. A.; Petrillo, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9634–9635.
- Molander, G. A.; Cooper, D. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6135–6140; (c) Molander, G. A.; Ham, J.; Canturk, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 821–824.
- Oliveira, R. A.; Silva, R. O.; Molander, G. A.; Menezes, P. H. *Magn. Res. Chem.* **2009**, *47*, 873–878.
- Petrillo, D. E.; Kohli, R. K.; Molander, G. A. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2007**, *18*, 404–405.
- Smoum, R.; Rubinstein, A.; Srebnik, M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 941–944.
- Queiroz, M.-J. R. P.; Calheta, R. C.; Vale-Silva, L. A.; Pinto, E.; Lima, R. T.; Vasconcelos, M. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5628–5634.
- Oliveira, R. A.; Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Menezes, P. H.; Molander, G. A.; Nogueira, C. W. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2009**, *104*, 448–454.
- Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hithcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460–2470.
- Guinot, S. G. R.; Hepworth, J. D.; Wainwright, M. *Dyes and Pigments* **1998**, *36*, 387–393.
- Yépez, A. F.; Palma, A.; Stashenko, E.; Bahsasb, A.; Amaro-Luis, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5825–5828.
- Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7431–7441.
- (a) Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2159–2163; (b) Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2164–2166; (c) Nahabedian, K. V.; Kuivila, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2167–2174; (d) Klingensmith, L. M.; Bio, M. M.; Moniz, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8242–8245.
- Representative procedure for the synthesis of 3a:** In a flask, at room temperature and under aerobic conditions, containing a mixture of potassium aryltrifluoroborate **2a** (1 mmol, 184 mg), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (10 mol %, 25 mg) and NaOH (3 mmol, 120 mg) was added NH_4OH (4.0 mL of a 28–30% solution). The contents were stirred for 24 h. After this period, the reaction was extracted with dichloromethane (3×10 mL). The combined organic layers were washed with 1 M HCl (30 mL) and to the aqueous layer was added solid NaHCO_3 (until pH ≈ 9). The resulting mixture was again extracted with dichloromethane (3×10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and filtered. The solvent was removed *in vacuo* to yield 69 mg of **3a** (75%) sufficiently pure for characterization. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 146.2, 129.0, 118.0, 114.8.