



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

WILSON SILVA DO NASCIMENTO

**Novas Estratégias Aplicadas à Síntese Total das Combretastatinas D-2 e D-4
Utilizando um Método Eletroquímico na Preparação de Compostos de Boro**

Recife
2015

WILSON SILVA DO NASCIMENTO

**Novas Estratégias Aplicadas à Síntese Total das Combretastatinas D-2 e D-4
Utilizando um Método Eletroquímico na Preparação de Compostos de Boro**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Química.

Área de concentração: Química Orgânica
Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes da Silva

Recife

2015

Catálogo na fonte
Bibliotecária Mariana de Souza Alves CRB4-2105

N244n Nascimento, Wilson Silva do
Novas estratégias aplicadas à síntese total das Combretastatinas D-2 E D-4 utilizando um método eletroquímico na preparação de compostos de Boro/ Wilson Silva do Nascimento. – 2015.
121f.: il., fig., tab.

Orientador: Paulo Henrique Menezes da Silva.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN, Química, Recife, 2015.
Inclui referências e apêndices.

1. Química Orgânica. 2. Eletrossíntese. 3. Organotrifluoroboratos de potássio. 4. Combretastatinas. I. Silva, Paulo Henrique Menezes da. (orientador) II. Título.

547

CDD (22. ed.)

UFPE-CCEN 2020-195

WILSON SILVA DO NASCIMENTO

Novas Estratégias Aplicadas à Síntese Total das Combretastatinas D-2 e D-4
Utilizando um Método Eletroquímico na Preparação de Compostos de Boro

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química.

Aprovada em: 28/08/2015.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes da Silva (Orientador)

Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dr(a).Claúdia Cristina Cardoso Bejan

Departamento de química
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Sávio Moita Pinheiro

Departamento de Química
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. Flamarion Borges Diniz

Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. André Augusto Pimentel Liesen Nascimento

Departamento de Química
Universidade Federal Rural de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

A Deus primeiramente, por sua criação e sangue derramado por amor a nós.

A meus pais por me darem a vida e pela educação que me deram.

Ao Professor Paulo H. Menezes pela grande contribuição na minha formação durante este período, suas orientações e empenho.

A Professora Roberta Ayres de Oliveira, pelo apoio e cooperação durante a realização deste trabalho.

Ao Professor Gilson Zeni por sua gentileza em me receber em seu laboratório contribuindo para a execução deste trabalho.

Ao Professor Ricardo Oliveira pelas colaborações realizadas com o nosso grupo

Ao Professor Marcelo Navarro por sua colaboração em nossos trabalhos e ao doutor Jadson Lira por sua parceria nos resultados conseguidos e pelos momentos de descontração.

A todos os Professores do DQF que contribuíram para a minha formação.

Aos amigos do Laboratório: Moreno, Arisson, Jucleiton, Túlio, Julix, Walter e ao Professor Juliano Rufino que além de amigo de longas datas sempre esteve disposto a contribuir ajudando a todos os amigos do nosso departamento.

Aos técnicos da Central Analítica: Eliete, Conceição, Celso, Elias, Abene por suas análises.

Aos servidores da Pós-Graduação: Maurílio e Patrícia por suas atividades de trabalho ao departamento.

A CAPES pelo suporte financeiro.

RESUMO

Na primeira parte deste trabalho foi realizada a síntese de uma série de onze ariltrifluoroboratos de potássio contendo diferentes grupos funcionais obtidos por meio de uma metodologia *one pot* através de um acoplamento eletroquímico entre brometos de arila e um borato apropriado, seguido de tratamento com uma solução aquosa de KHF_2 . Os ariltrifluoroboratos de potássio foram obtidos em rendimentos de 42 a 70% e foram caracterizados através de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{11}B e ^{19}F . A metodologia mostrou-se eficiente uma vez que não necessita da preparação de compostos organometálicos intermediários e nem espécies reativas de boro e é complementar a outras metodologias descritas na literatura. Na segunda parte foi desenvolvida uma nova estratégia sintética para a obtenção de dois fragmentos avançados, comuns à síntese total das Combretastatinas D-2 e D-4, macrolactonas de origem natural com comprovada ação antineoplásica. A estratégia foi baseada na divisão dos compostos-alvo em dois fragmentos principais, A e B. O fragmento A, um trifluoroborato de potássio, foi obtido em um rendimento global de 28% após 3 etapas. Para a síntese do fragmento B foi utilizada uma reação de acoplamento entre um telureto vinílico e um ariltrifluoroborato de potássio, preparado de acordo com a metodologia desenvolvida na primeira etapa deste trabalho. Empregando-se esta estratégia o Fragmento B foi obtido em um rendimento global de 17% após 5 etapas. A junção dos fragmentos A e B não foi eficiente e somente o produto de protodeboração foi observado, no entanto, empregando-se uma pequena modificação na estratégia sintética, um novo intermediário avançado foi obtido a partir da reação de acoplamento cruzado entre um ácido borônico e o Fragmento B. Paralelamente, foram realizados cálculos de docking molecular das Combretastatinas D-2 e D-4 e de alguns intermediários avançados no alvo biológico, a β -tubulina. A partir da obtenção dos valores de energia de ligação ao alvo biológico direcionar a síntese e o estudo biológico. Contudo, o resultado da avaliação antitumoral em três linhagens de tumores de dois compostos sintetizados não apresentou correlação com o estudo teórico uma vez que os compostos testados exibiram baixa atividade antitumoral.

Palavras-chave: Eletrossíntese. Organotrifluoroboratos de potássio.
Combretastatinas.

ABSTRACT

The first part of this work describes the synthesis and characterization of a series of eleven potassium aryltrifluoroborates in yields ranging from good to moderate (42-70%) containing different functional groups using this *one pot* methodology through the electrochemical coupling between aryl bromides and an appropriate borate followed by treatment of the reaction with aqueous KHF_2 . The characterization of these compounds was performed by ^1H , ^{13}C , ^{19}F and ^{11}B NMR. The second part of this thesis describes a new common synthetic strategy for the total synthesis of Combretastatins D-2 and D-4, naturally occurring macrolactones with proven antitumoral activity. From the retrosynthetic analysis, Combretastatins were divided into two main fragments A and B. Fragment A, a potassium aryltrifluoroborate, was obtained in 28% overall yield after 3 steps. For the synthesis of fragment B, a coupling reaction between a vinyl telluride and a potassium trifluoroborate prepared in the first step of this work was used. Employing this strategy Fragment B was obtained in 17% overall yield after 5 steps. The assembly of fragments A and B was not effective and only the protodeboration product was obtained, however, a new advanced intermediate was obtained from a cross coupling reaction between a boronic acid and Fragment B. In parallel, molecular docking calculations for Combretastatins D-2 and D-4 and some advanced intermediates were carried out using the biological target β -tubulin in order to obtain the energy values for these compounds and direct the synthesis and the biological studies. However, the antitumoral evaluation of two synthesized compounds against three tumor cell lines shown no correlation with the theoretical data since the tested compounds exhibited low antitumor activity.

Keywords: Electrosynthesis. Potassium organotrifluoroborates. Combretastatins.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Número de citações envolvendo organotrifluoroboratos de potássio.....	26
Figura 2 -	Esquema do processo de redução direta.....	27
Figura 3 -	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3c.....	33
Figura 4 -	Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) do composto 3c.....	33
Figura 5 -	Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) do composto 3c.....	34
Figura 6 -	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3c.....	35
Figura 7 -	Combretastatinas da série A com atividade antineoplásica.....	37
Figura 8 -	Estruturas das Combretastatinas D-1 e D-2.....	38
Figura 9 -	Estruturas das Combretastatinas D-3 e D-4.....	39
Figura 10 -	Estruturas isoméricas da Combretastatina D-4 isoladas da <i>Aegeceras orniculatum</i>	39
Figura 11 -	Estratégia sintética para a CD-2 empregada por Martinez.....	42
Figura 12 -	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 6.....	44
Figura 13 -	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto 7.....	46
Figura 14 -	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 11a.....	49
Figura 15 -	Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do telureto vinílico 11a.....	49
Figura 16 -	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 13.....	51
Figura 17 -	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 15.....	53
Figura 18 -	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 18.....	58
Figura 19 -	Estrutura das moléculas 18 e 19.....	59
Figura 20 -	Modificações estruturais propostas para a molécula 19.....	60
Figura 21 -	Energias de interação obtidas para as moléculas testadas.....	61
Figura 22 -	Docking molecular entre o composto 18 com o sítio ativo da β -tubulina.....	61
Figura 23 -	Célula eletroquímica.....	66
Figura 24 -	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a.....	85
Figura 25 -	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a.....	85
Figura 26 -	Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a.....	86
Figura 27 -	Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) do composto 3a.....	86

Figura 28 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3b.....	87
Figura 29 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3b.....	87
Figura 30 - Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) do composto 3b.....	88
Figura 31 - Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) do composto 3b.....	88
Figura 32 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3d.....	89
Figura 33 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3d.....	89
Figura 34 - Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) do composto 3d.....	90
Figura 35 - Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) do composto 3d.....	90
Figura 36 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3e.....	91
Figura 37 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3e.....	91
Figura 38 - Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) do composto 3e.....	92
Figura 39 - Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) do composto 3e.....	92
Figura 40 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto 3f.....	93
Figura 41 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto 3f.....	93
Figura 42 - Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) do composto 3f.....	94
Figura 43 - Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) do composto 3f.....	94
Figura 44 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3g.....	95
Figura 45 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3g.....	95
Figura 46 - Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) do composto 3g.....	96
Figura 47 - Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) do composto 3g.....	96
Figura 48 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3h.....	97
Figura 49 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3h.....	97
Figura 50 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3h.....	98
Figura 51 - Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) do composto 3h.....	98
Figura 52 - Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) do composto 3h.....	99
Figura 53 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3i.....	99
Figura 54 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3i.....	100
Figura 55 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) do composto 3i.....	100
Figura 56 - Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) do composto 3i.....	101
Figura 57 - Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) do composto 3i.....	101

Figura 58 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3j.....	102
Figura 59 - Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) composto 3j.....	102
Figura 60 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3j.....	103
Figura 61 - Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3j.....	103
Figura 62 - Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3j.....	104
Figura 63 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3k.....	104
Figura 64 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3k.....	105
Figura 65 - Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3k.....	105
Figura 66 - Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3k.....	106
Figura 67 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 11a.....	106
Figura 68 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto I.....	107
Figura 69 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto I.....	107
Figura 70 - Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto I.....	108
Figura 71 - Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto I.....	108
Figura 72 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 6.....	109
Figura 73 - Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 6.....	109
Figura 74 - Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 6.....	110
Figura 75 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 13.....	110
Figura 76 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 14.....	111
Figura 77 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 14.....	111
Figura 78 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 15.....	112
Figura 79 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 17.....	112
Figura 80 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) composto 17.....	113
Figura 81 - Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 18.....	113
Figura 82 - Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 18.....	114
Figura 83 - Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 18.....	114
Figura 84 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 18.....	115

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Condições reacionais para a preparação do composto 3a.....	28
Tabela 2 - Eletrossíntese dos ariltrifluoroboratos de potássio 3a-k.....	31
Tabela 3 - Condições testadas para o acoplamento de Suzuki entre 3c e 11a.....	50
Tabela 4 - Condições testadas para o acoplamento entre os Fragmentos A e B.....	56
Tabela 5 - Percentual de inibição do crescimento celular em três linhagens tumorais testadas em dose única de 25 µg/MI.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
<i>J</i>	Constante de acoplamento
δ	Deslocamento químico
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Dupleto de dupleto
DIPEA	Diisopropiletilamina
<i>dl</i>	Dupleto largo
<i>dt</i>	Dupleto de tripleto
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno
dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano
dtbpy	2,6-di-terc-butilpiridina
ED₅₀	Dose efetiva
Hz	Hertz
<i>q</i>	Quarteto
TBAF	Fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamônio
<i>m</i>	Multiplete
MTT	3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium
RMN ¹¹B	Ressonância Magnética Nuclear de Boro
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹⁹F	Ressonância Magnética Nuclear de Flúor
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
S	Simpleto
T	Triplete
TBABF₄	Tetrafluoroborato de tetrabutilamônio
TBS	<i>t</i> -butil-dimetilsilano
THF	Tetraidrofurano

THP

Tetraidopirano

SUMÁRIO

1	SÍNTESE ELETROQUÍMICA DE ARILTRIFLUOROBORATOS DE POTÁSSIO	16
1.1	TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS.....	16
1.2	MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS.....	17
1.3	A REAÇÃO DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI-MIYAURA.....	23
1.4	OBJETIVOS.....	26
1.4.1	Objetivo Geral.....	26
1.4.2	Objetivos Específicos.....	26
1.5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
1.5.1	Síntese Eletroquímica de Ariltrifluoroboratos de Potássio.....	27
1.6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
1.7	PERSPECTIVAS.....	36
2	NOVAS ESTRATÉGIAS APLICADAS À SÍNTESE TOTAL DAS COMBRETASTATINAS D-2 E D-4	37
2.1	CARACTERÍSTICAS E ATIVIDADES BIOLÓGICAS.....	37
2.2	ISOLAMENTO E SÍNTESE.....	38
2.3	OBJETIVOS.....	41
2.3.1	Objetivo Geral.....	41
2.3.2	Objetivos Específicos.....	41
2.4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
2.4.1	Síntese Total das Combretastatinas D-2 e D-4.....	41
2.4.2	Síntese do Fragmento A.....	42
2.4.3	Síntese do Fragmento B.....	46
2.4.4	Estudo de Docking Molecular.....	58
2.4.5	Atividade Antitumoral.....	62
2.5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
2.6	PERSPECTIVAS.....	64
3	PARTE EXPERIMENTAL	65
3.1	MATERIAIS.....	65
3.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	66
	REFERÊNCIAS.....	78

APÊNDICE A - ESPECTROS SELECIONADOS.....	85
APÊNDICE B - ARTIGO PUBLICADO NO PERÍODO	116

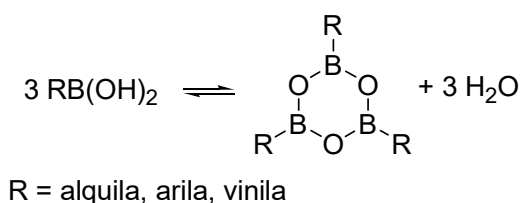
1 SÍNTESE ELETROQUÍMICA DE ARILTRIFLUOROBORATOS DE POTÁSSIO

1.1 TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS

A utilização de compostos de organoboro em reações catalisadas por metais de transição, em particular as catalisadas por paládio, têm sido preferencial em comparação a outros métodos que levam a formação de novas ligações C-C, como por exemplo, compostos organometálicos.¹ Isto se deve principalmente a algumas vantagens destes compostos tais como: baixa toxicidade, tolerância a diversos grupos funcionais e fácil obtenção por meio de reações de transmetalração e hidroboração.²

Dentre os compostos de boro destacam-se como os mais utilizados na Química Orgânica as organoboranas e os ésteres de ácidos borônicos, todos com alguma limitação. As organoboranas são sensíveis à umidade e à presença de oxigênio, apresentando dificuldade na sua preparação, manuseio e purificação. Os ácidos borônicos são as espécies de boro mais comumente utilizadas em reações catalisadas por metais de transição, mas apresentam a inconveniência de formar anidridos cíclicos chamados de boroximas, que por dificultarem a estequiometria da reação torna necessária a sua utilização em excesso (Esquema 1).

Esquema 1



Os ésteres borônicos³ não formam estruturas como as boroximas, sendo, portanto, possível ajustar a estequiometria entre o éster borônico e o substrato da reação. Entretanto, apresentam custo elevado, bem como um decréscimo na economia de átomos tornando estes reagentes pouco atrativos do ponto de vista de uma química verde.⁴

Grande parte da falta de estabilidade dos compostos mencionados anteriormente está relacionada à suscetibilidade de ataque ao orbital vazio do átomo de boro por bases de Lewis, por exemplo, uma molécula de água, resultando na decomposição do composto.⁵

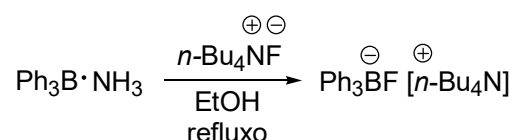
Uma estratégia para contornar este problema foi a utilização de organotrifluoroboratos de potássio. Estes complexos de boro de fórmula geral RBF_3K possuem diversas vantagens: são sólidos e estáveis (porém reativos), a maioria pode ser estocada indefinidamente, não sofrem degradação em contato com o ar e podem ser manipulados em meio reacional aquoso.⁶

Alguns métodos e aplicações sintéticas, bem como algumas peculiaridades destes compostos serão discutidas a seguir.

1.2 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS

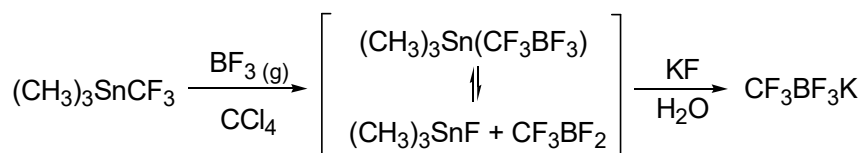
A síntese do primeiro sal de trifluoroborato foi descrita por Fowler e Krauss⁷ a partir da reação de um complexo de trifenilborana-amônia e fluoreto de tetrabutilamônio. Apesar dos autores não informarem o rendimento desta reação, os compostos sintetizados foram caracterizados por análise elementar (Esquema 2).

Esquema 2



Alguns anos depois Chambers e colaboradores⁸ utilizaram uma solução saturada de fluoreto de potássio para obter um trifluoroborato de potássio a partir da reação com di-haloboranas. O rendimento da reação também não foi informado pelos autores (Esquema 3).

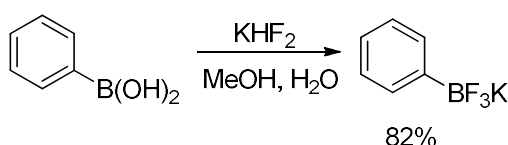
Esquema 3



Outros sais de boro foram preparados, no entanto, os trifluoroboratos de potássio mostraram-se mais estáveis, o que direcionou novos esforços para sua preparação.

Um método eficiente para a obtenção de trifluoroboratos orgânicos utilizando uma solução aquosa de KHF_2 foi descrito por Vedejs e colaboradores em 1995.⁹ Na ocasião, diversos ariltrifluoroboratos de potássio foram sintetizados a partir dos ácidos borônicos correspondentes (Esquema 4).

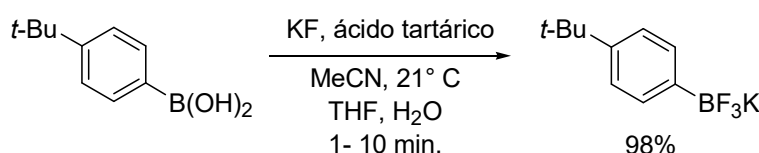
Esquema 4



Geralmente, após a remoção do solvente o sólido obtido é purificado a partir de uma lavagem simples com acetona à quente e éter etílico para a remoção de possíveis impurezas orgânicas indesejadas. Esta metodologia também pode ser usada para a conversão de ésteres borônicos e boroximas aos trifluoroboratos correspondentes e contornou o problema da estequiometria apresentada pelos ácidos borônicos, citado anteriormente.

Mais recentemente, Lloyd-Jones¹⁰ descreveu a preparação de organotrifluoroboratos de potássio a partir da utilização de fluoreto de potássio em acetonitrila na presença de ácido tartárico. Diversos trifluoroboratos orgânicos foram obtidos em bons rendimentos e os autores apresentaram como vantagem o método não empregar reagentes corrosivos como o KHF_2 (Esquema 5).

Esquema 5

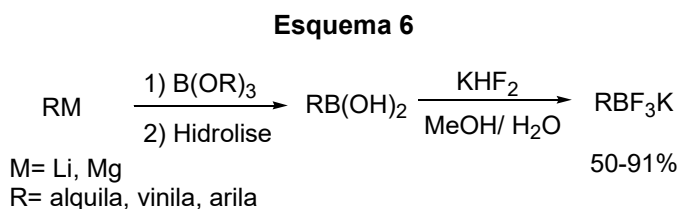


Como mencionado, a utilização de solução aquosa de KHF_2 ou KF somente pode ser empregada na preparação de trifluoroboratos orgânicos utilizando como material de partida os ácidos e ésteres borônicos ou boroximas correspondentes.

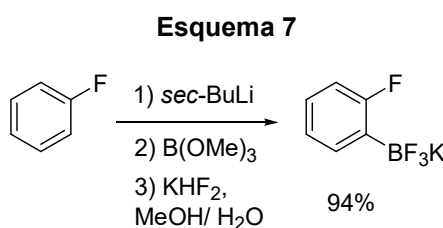
Entretanto, existem métodos complementares para a preparação de trifluoroboratos orgânicos:

- Reações envolvendo compostos organometálicos;
- Reações de Hidroboração;
- Reações envolvendo complexos de metais de transição.

A reação de compostos de organolítio ou organomagnésio com trialquilboratos é um dos métodos clássicos envolvendo compostos organometálicos para a preparação de trifluoroboratos orgânicos.¹¹ O tratamento do éster borônico intermediário obtido na reação com KHF_2 forneceram os trifluoroboratos orgânicos correspondentes em rendimentos que variaram de moderados a bons (Esquema 6).



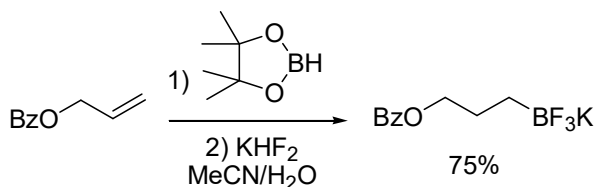
A mesma sequência sintética pode, por exemplo, ser aplicada em reações de *orto*-litação de compostos aromáticos (Esquema 7).⁹



As reações de hidroboração de alquenos permitem a obtenção de alquilboratos de forma régio e estereosseletiva. Neste tipo de reação, o regioisômero formado corresponde à adição anti-Markovnikov com adição *syn* à dupla ligação. A velocidade da reação é afetada por fatores eletrônicos e estéricos, sendo os últimos mais predominantes. Assim, em um substrato contendo diferentes instaurações, apenas uma delas pode sofrer hidroboração.¹² Por exemplo, alquinos¹³ e alquenos¹⁴ podem levar aos trifluoroboratos de potássio correspondentes em bons rendimentos

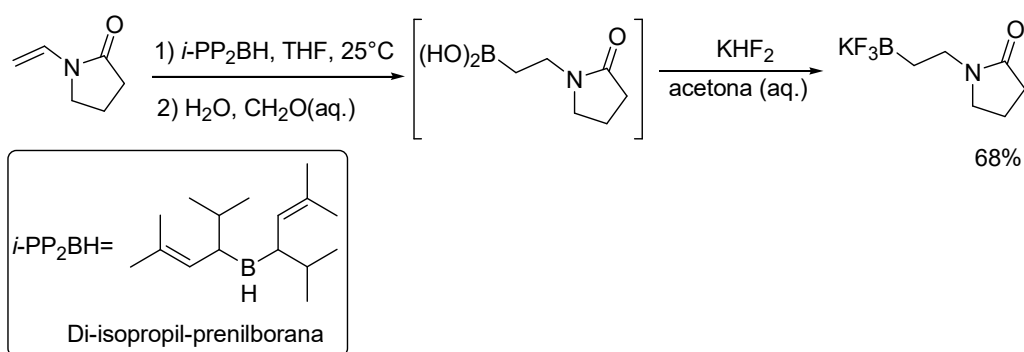
quando submetidos à reação de hidroboração empregando-se a pinacolborana, seguido do tratamento com KHF_2 (Esquema 8).

Esquema 8



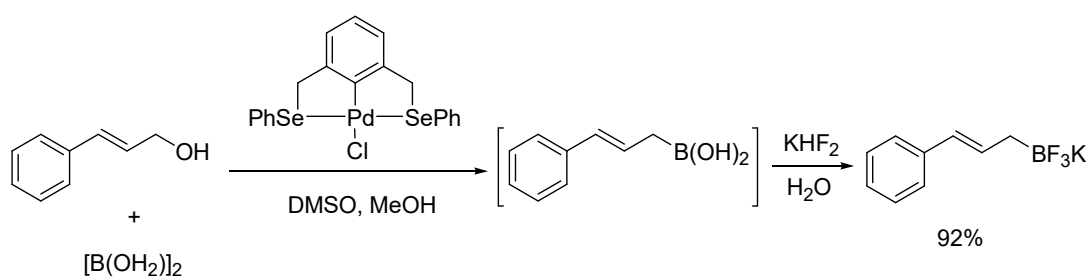
A reação de hidroboração baseada no procedimento descrito por Snieckus¹⁵ seguido de hidrólise e posterior adição de KHF_2 , também levou aos trifluoroboratos orgânicos correspondente em bons rendimentos (Esquema 9).¹⁶

Esquema 9



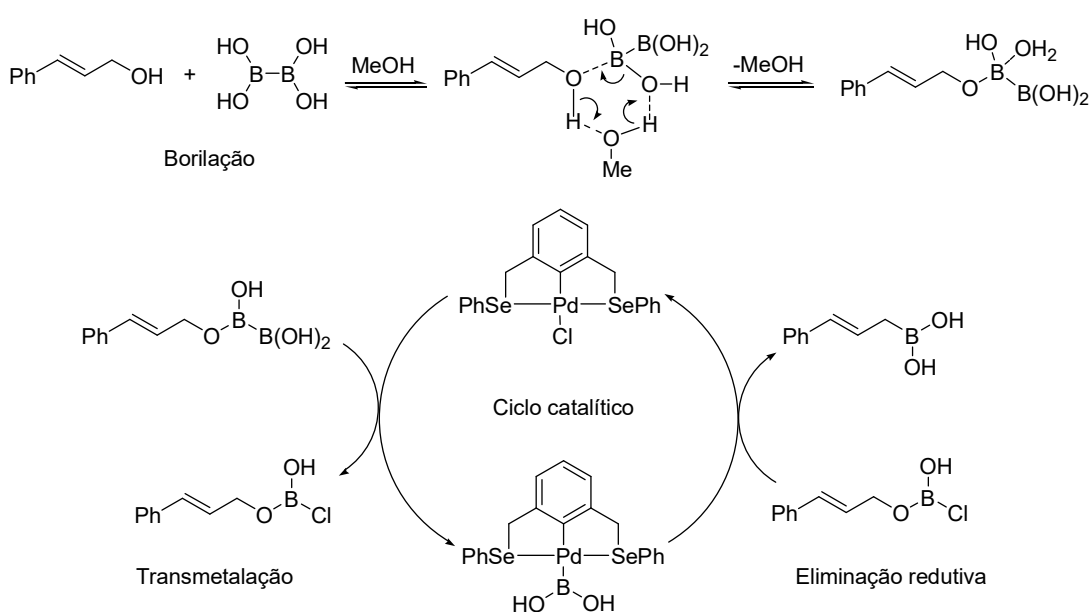
Complexos de metais de transição podem ser usados para converter grupos funcionais aos trifluoroboratos orgânicos correspondentes. Por exemplo, o complexo de selênio e paládio na presença do tetraidróxi-diboro foi usado para converter álcoois alílicos aos trifluoroborato desejados. Um exemplo específico é mostrado abaixo (Esquema 10).¹⁷

Esquema 10



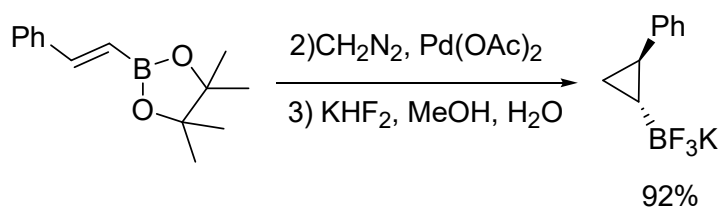
Segundo os autores, o mecanismo de reação para a conversão do álcool alílico ao éster de ácido borônico ocorre através de um estado de transição de seis membros envolvendo o tetrahidróxi-diboro e o álcool alílico juntamente com a participação de uma molécula de metanol e de uma molécula de água durante o processo de borilação. O intermediário resultante é inserido no ciclo catalítico seguindo os processos de transmetalração e eliminação redutiva já conhecidos em mecanismos de catálise cíclica (Esquema 11).¹⁸

Esquema 11



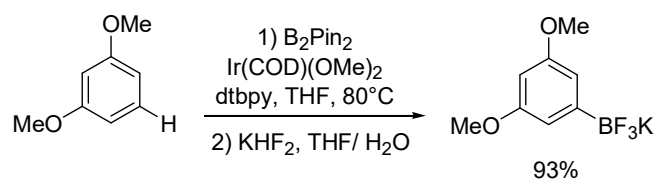
A reação de ciclopropanação com diazometano catalisada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ foi aplicada à ésteres borônicos vinílicos derivados do pinacol para levar aos trifluoroboratos correspondentes com estereoquímica definida após tratamento com KHF_2 (Esquema 12).¹⁹

Esquema 12



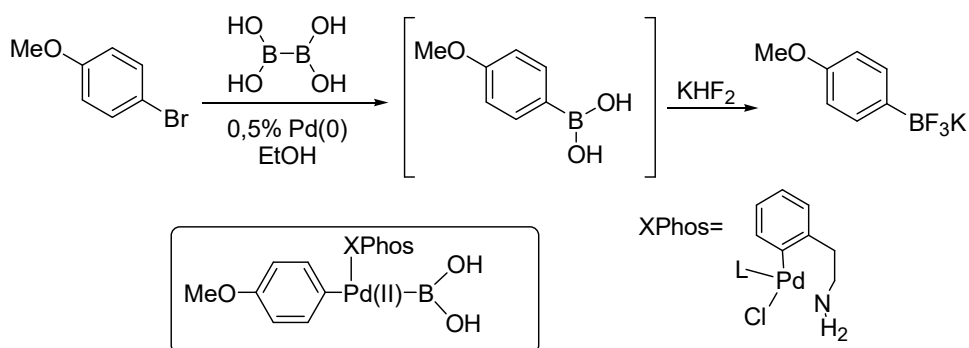
A utilização de complexos de irídio²⁰ ou ródio²¹ para a preparação de trifluoroboratos orgânicos em uma sequência do tipo *one pot* a partir da ativação da ligação C-H de compostos arílicos ou alquílicos, foi recentemente descrita por Hartwig e colaboradores.²² Os produtos desejados foram obtidos em bons rendimentos sendo o catalisador comercialmente disponível (Esquema 13).

Esquema 13



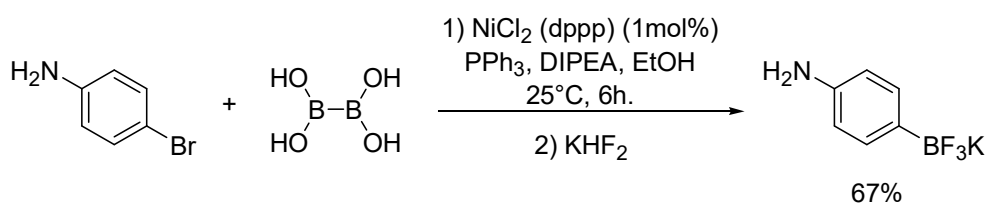
Um método envolvendo tetrahidróxi-diboro e haletos arílicos promovido por complexos de paládio, foi descrito por Molander e colaboradores²³ para a preparação de trifluoroboratos de potássio (Esquema 14).

Esquema 14



Mais recentemente, o mesmo grupo descreveu a utilização de complexos de níquel para a promover a obtenção destes sais empregando condições reacionais mais simples (Esquema 15).²⁴

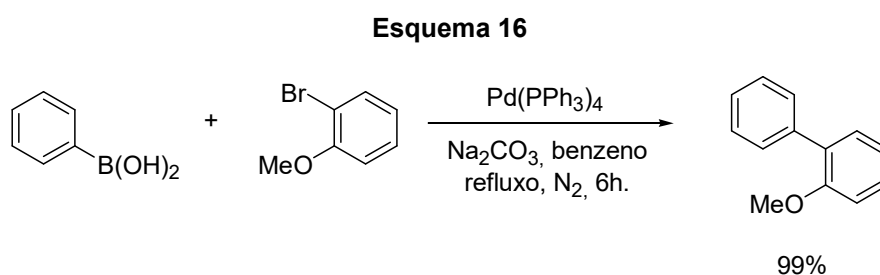
Esquema 15



1.3 A REAÇÃO DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI-MIYAUURA

A formação de ligações C-C é uma das etapas mais importantes em síntese orgânica para a preparação de moléculas complexas. Neste sentido umas das metodologias mais utilizadas é a reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura.²⁵

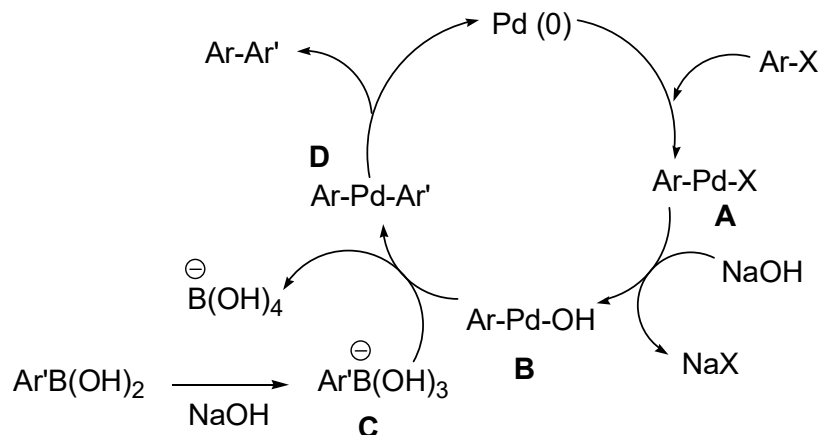
Inicialmente a reação de Suzuki foi utilizada para a síntese de compostos biarílicos a partir da reação de acoplamento cruzado entre ácidos borônicos e haletos de arila catalisada por um sal de Pd(0) (Esquema 16).^{26,27}



Desde a descoberta da reação de Suzuki várias modificações têm sido feitas no sentido de aperfeiçoar a metodologia e torná-la mais abrangente. Dentre estas podem ser destacadas melhorias no sistema catalisador/ligante,²⁸ solventes²⁹ e diferentes condições reacionais.³⁰ Mais recentemente, melhorias foram também feitas em relação ao principal componente da reação: o reagente de boro.

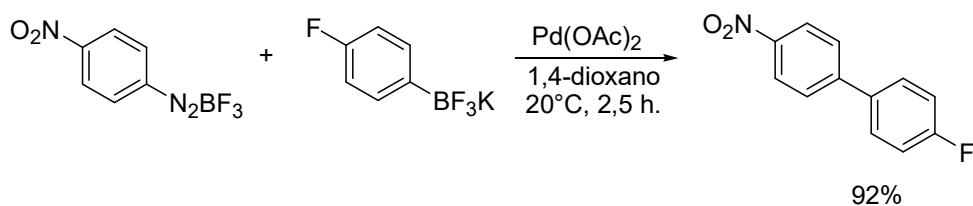
O mecanismo envolvido na reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura é baseado em um processo de catálise cíclica.¹⁸ Na primeira etapa ocorre a reação de adição oxidativa do catalisador de Pd (0) ao haleto para a formação do intermediário de organo-paládio (**A**), o qual reage com a base para formar o intermediário (**B**). A reação do ácido borônico com a base aumenta a polarização da ligação carbono-boro do complexo (**C**) e facilita a transmetalção do substituinte R' ao intermediário de paládio (**B**) gerando o intermediário (**D**) que contém os dois grupos, R e R' a serem acoplados. Finalmente, a reação de eliminação redutiva leva ao produto de acoplamento e regenera a espécie de Pd (0) responsável por reiniciar o processo (Esquema 17).

Esquema 17



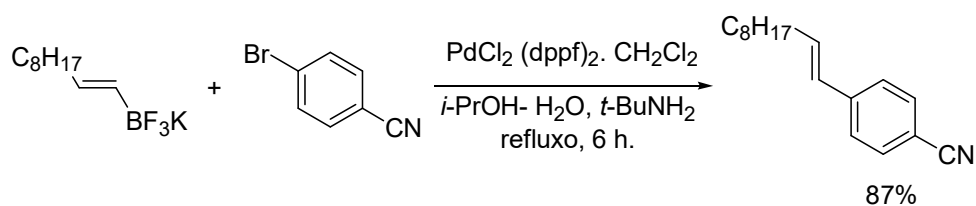
A primeira reação de Suzuki envolvendo trifluoroboratos orgânicos foi descrita por Genet e colaboradores e foi baseada no acoplamento entre trifluoroboratos e sais de diazônios arílicos³¹ (Esquema 18).

Esquema 18



Posteriormente, Molander descreveu o acoplamento entre trifluoroboratos de potássio vinílicos e haletos de arila também catalisada por um sal de paládio de maneira estereosseletiva³² (Esquema 19). A utilização de água e uma base foi descrito pelos autores como componentes-chave para a conversão dos trifluoroboratos aos ácidos borônicos correspondentes, facilitando a etapa de transmetalção no ciclo catalítico.³³

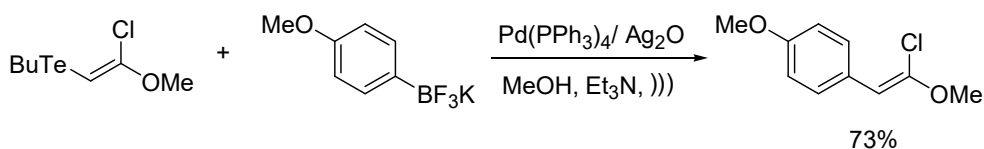
Esquema 19



A partir dos trabalhos pioneiros de Genet e Molander, diversas metodologias foram descritas na literatura descrevendo a utilização de trifluoroboratos orgânicos em reações de acoplamento do tipo Suzuki-Miyaura.³⁴

Uma modificação interessante na metodologia original foi o uso de teluretos vinílicos, os quais comportam-se como eletrófilos e reagem de maneira similar a haletos na reação de Suzuki-Miyaura.³⁵ Stefani e colaboradores³⁶ foram os pioneiros na utilização desta metodologia e sintetizaram diversos estilbenos de modo estereosseletivo utilizando a reação de acoplamento cruzado entre teluretos vinílicos e trifluoroboratos orgânicos (Esquema 20).

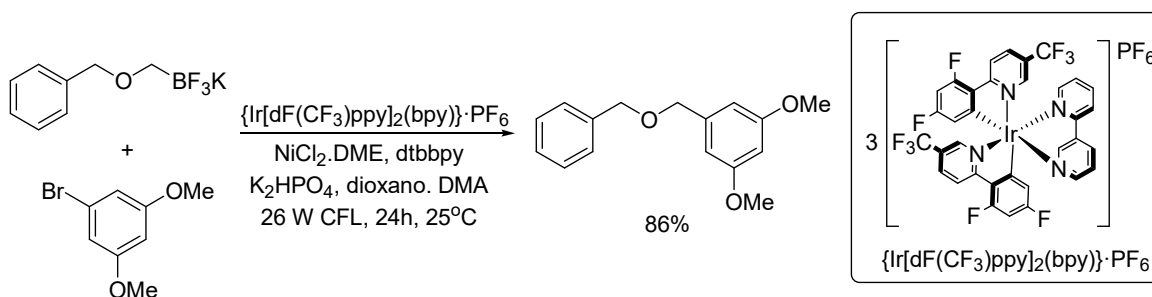
Esquema 20



Os produtos foram obtidos em bons rendimentos, não sendo observada a isomerização da dupla ligação tanto do telureto vinílico de partida como do produto obtido nas condições reacionais utilizadas.

Mais recentemente, novas estratégias baseadas em reações foto-redox em reações de acoplamento foram descritas. A metodologia possui a vantagem de formar complexos mais estáveis facilitando a formação de ligações $C_{sp^2}-C_{sp^3}$ sob condições suaves (Esquema 21).³⁷

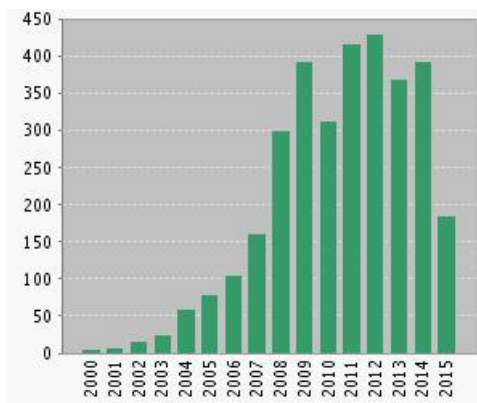
Esquema 21



O crescente interesse na síntese e aplicação de trifluoroboratos orgânicos pode ser evidenciado pelo número de citações envolvendo estes compostos nos

últimos 15 anos, demonstrando um crescente interesse da comunidade científica por estes derivados de boro (Figura 1).

Figura 1 - Número de citações envolvendo organotrifluoroboratos de potássio



Fonte: ISI WEBKNOWLEDGE (2015).

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo Geral

A primeira parte deste trabalho teve como objetivo geral o desenvolvimento de um novo método para a síntese de ariltrifluoroboratos de potássio a partir de métodos eletroquímicos para serem utilizados posteriormente na síntese de produtos naturais de interesse farmacológico.

1.4.2 Objetivos Específicos

Desenvolver uma nova metodologia para a síntese dos trifluoroboratos orgânicos via reação eletroquímica.

Caracterizar os compostos sintetizados através da análise de RMN dos núcleos de ^1H , ^{13}C , ^{19}F e ^{11}B .

Realizar um estudo comparativo entre a metodologia desenvolvida e as existentes na literatura para a preparação destes compostos.

1.5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

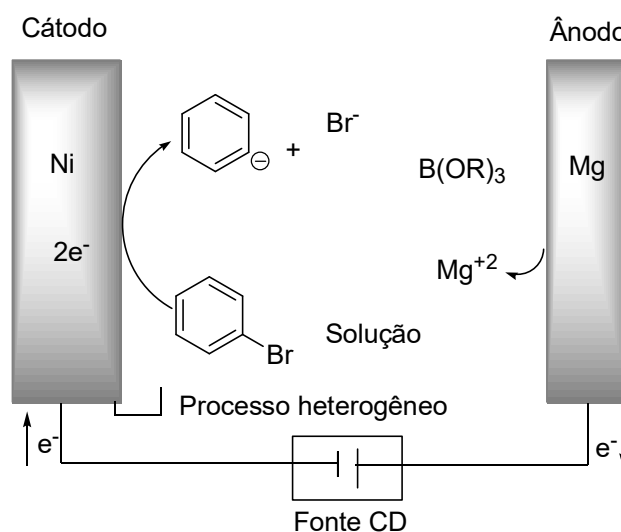
1.5.1 Síntese Eletroquímica de Ariltrifluoroboratos de Potássio

A primeira parte deste trabalho foi direcionada ao desenvolvimento de um novo método para a síntese de trifluoroboratos de potássio arílicos utilizando métodos eletroquímicos.³⁸ Para isso, o bromobenzeno foi escolhido como substrato inicial devido à disponibilidade em laboratório, baixo custo e por não possuir substituintes. Como fonte de boro foi utilizado o triisopropilborato. Ambos adquiridos comercialmente.

O acoplamento eletroquímico foi realizado em uma célula eletroquímica contendo um ânodo de Mg e uma rede de Ni como cátodo. Este trabalho foi realizado em colaboração com o Prof. Dr. Marcelo Navarro, responsável pelo laboratório de eletrossíntese orgânica (LESO) da UFPE em conjunto com o aluno de doutorado Jadson de Lira Oliveira.

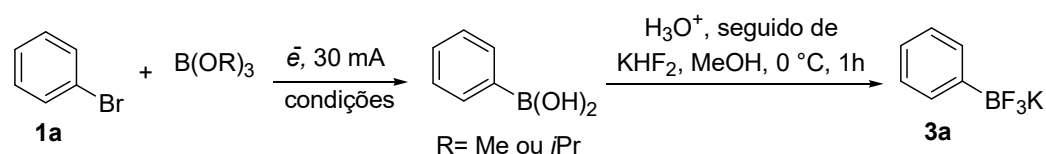
O método utilizado para realizar as reações eletroquímicas foi o método de corrente constante caracterizado pela variação da faixa de potencial. No que diz respeito à transferência de elétrons, os processos eletródicos foram baseados em uma redução direta em que a transferência de elétrons ocorreu entre o eletrodo e o substrato utilizado³⁹ (Figura 2).

Figura 2 - Esquema do processo de redução direta



A influência do solvente, a presença de catalisador e o metal utilizado como ânodo na reação também foram avaliadas. A formação dos ácidos e/ou ésteres borônicos foram acompanhadas por análise em CCD, seguido do tratamento da reação com uma solução aquosa de KHF_2 em uma reação do tipo *one-pot*. Os rendimentos foram calculados após o isolamento do composto **3a** e os resultados encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Condições reacionais para a preparação do composto **3a**



	Solvente	Catalisador	Ânodo	B(OR) ₃	Tempo Eletrólise(h)	Carga (F/mol)	3a (%)
1	THF	-	Mg	B(OMe) ₃	4	4,5	58
2	THF	-	Mg	B(O <i>i</i> Pr) ₃	4	4,5	70
3	Et ₂ O	-	Mg	B(O <i>i</i> Pr) ₃	4	4,5	45
4	DMF	-	Mg	B(O <i>i</i> Pr) ₃	4	4,5	62
5	MeCN	-	Mg	B(O <i>i</i> Pr) ₃	4	4,5	50
6	THF	-	Al	B(O <i>i</i> Pr) ₃	4	4,5	48
7	DMF	NiBr ₂	Mg	B(O <i>i</i> Pr) ₃	4	4,5	74

Os resultados apresentados na Tabela 1 indicaram que quando o ânodo de magnésio foi empregado juntamente com trimetilborato como fonte de boro e THF como solvente, o produto desejado **3a** foi obtido em um rendimento de 58% após 4 h de reação (Tabela 1, linha 1). Um aumento considerável no rendimento da reação foi observado quando o triisopropilborato foi utilizado como fonte de boro (Tabela 1, linha 2) onde o produto **3a** foi obtido em 70%. Quando o THF usado como solvente da reação foi substituído por Et₂O foi observada uma diminuição no rendimento (Tabela 1, linha 3). Quando DMF foi utilizado como solvente a reação forneceu o produto em um rendimento de 62% (Tabela 1, linha 4), indicando que solventes

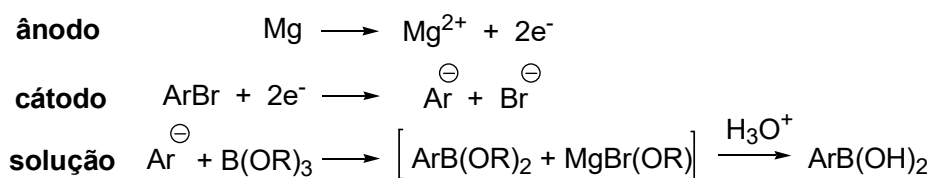
polares poderiam de alguma maneira favorecer a reação. No entanto, quando acetonitrila foi utilizada como solvente observou-se novamente uma redução no rendimento da reação (Tabela 1, linha 5).

Quando o ânodo de magnésio foi substituído por um ânodo de alumínio (Tabela 1, linha 6) também foi observada uma diminuição no rendimento da reação.

Finalmente, a adição de brometo de níquel ao meio reacional levou a um aumento considerável no rendimento da reação (Tabela 1, linha 7). O sal de níquel (NiBr_2) empregado na reação teve como finalidade atuar como um mediador (catalisador) na transferência de elétrons entre o eletrodo e o substrato, caracterizando um processo de redução indireta.³⁴ Essa estratégia é eficaz em casos em que o potencial de redução do substrato não é abrangido pela faixa de variação do potencial aplicado. Nesse caso, o catalisador deve ter potencial de redução dentro do intervalo de variação do potencial aplicado. Caso o tenha, será reduzido e em seguida poderá realizar a transferência de carga ao substrato. Comparativamente, quando o NiBr_2 não foi utilizado um decréscimo no rendimento pôde ser observado (Tabela 1, linha 4).

A influência do solvente e do ânodo na reação podem estar associadas a quão bem o solvente e o cátion formado pelo ânodo, podem estabilizar as espécies formadas em solução. Na célula eletroquímica o ânodo metálico é oxidado a íons Mg^{+2} e no cátodo o haleto de arila é reduzido ao ânion Ar^\ominus , o qual em solução reage com o agente de boro formando um sal com os íons presentes em solução. Finalmente, a espécie de boro formada é convertida ao ácido borônico (Esquema 22).

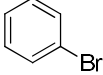
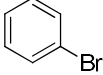
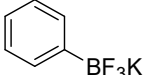
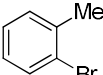
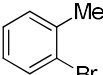
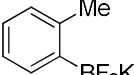
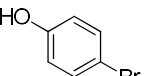
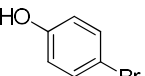
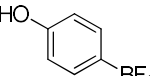
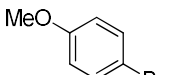
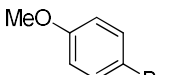
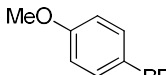
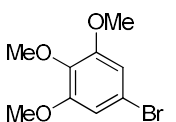
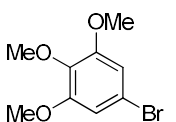
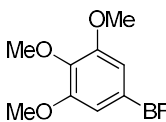
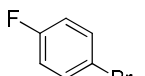
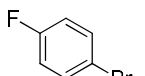
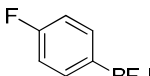
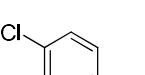
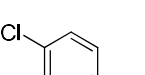
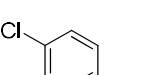
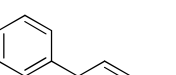
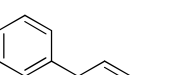
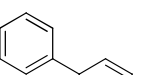
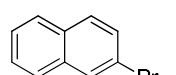
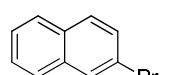
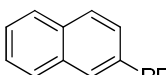
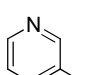
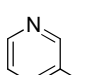



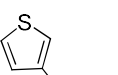
Esquema 22



De acordo com a Tabela 1, as melhores condições para a obtenção do composto **3a** foram observadas quando o ânodo de magnésio, DMF e o triisopropilborato foram utilizados na presença de NiBr_2 (Tabela 1, linha 7). No

entanto, ainda de acordo com os resultados observados na Tabela 1, quando o THF e o Mg foram usados respectivamente como solvente e ânodo da reação, sem a presença do sal de níquel e na presença do triisopropilborato como fonte de boro (Tabela 1, linha 2) um bom rendimento para a obtenção do composto **3a** foi observado. De modo a deixar as condições reacionais mais simples para a execução das reações, esta metodologia foi aplicada na síntese de outros ariltrifluoroboratos de potássio. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Eletrossíntese dos ariltrifluoroboratos de potássio 3a-k

$\text{Ar-Br} + \text{B(OiPr)}_3 \xrightarrow[2) \text{KHF}_2, \text{MeOH}, 0^\circ\text{C}, 1\text{h.}]{1) \text{Mg (ânodo), THF}, 25^\circ\text{C}, \text{N}_2} \text{Ar-BF}_3\text{K}$						
1a-K		3a-K				
	Substrato (Ar-Br)	Produto (R-BF₃K)		Tempo/ Eletrólise (h)	Carga (F/mol)	Rend. (%)
1		1a 	3a 	4	4,5	70
2		1b 	3b 	2	2,2	62
3		1c 	3c 	4	4,5	65
4		1d 	3d 	4	4,5	55
5		1e 	3e 	6	6,7	60
6		1f 	3f 	2	2,2	63
7		1g 	3g 	1,5	1,7	58
8		1h 	3h 	3	3,3	48
9		1i 	3i 	3	3,4	55
10		1j 	3j 	4	4,5	42
11		1k 	3k 	2	2,2	51

Os organotrifluoroboratos de potássio **3a-k** foram obtidos em rendimentos que variaram de 42 a 70% e tiveram suas estruturas confirmadas por RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F e ^{11}B .

Analisando os resultados descritos na Tabela 2 pode-se observar que a reação mostrou-se eficiente para compostos contendo diversos grupos funcionais e que a presença de um grupamento metila na posição *orto* não apresentou variação significativa no rendimento do produto obtido (Tabela 2, linha 2) indicando que a reação não apresentou problemas estéricos.

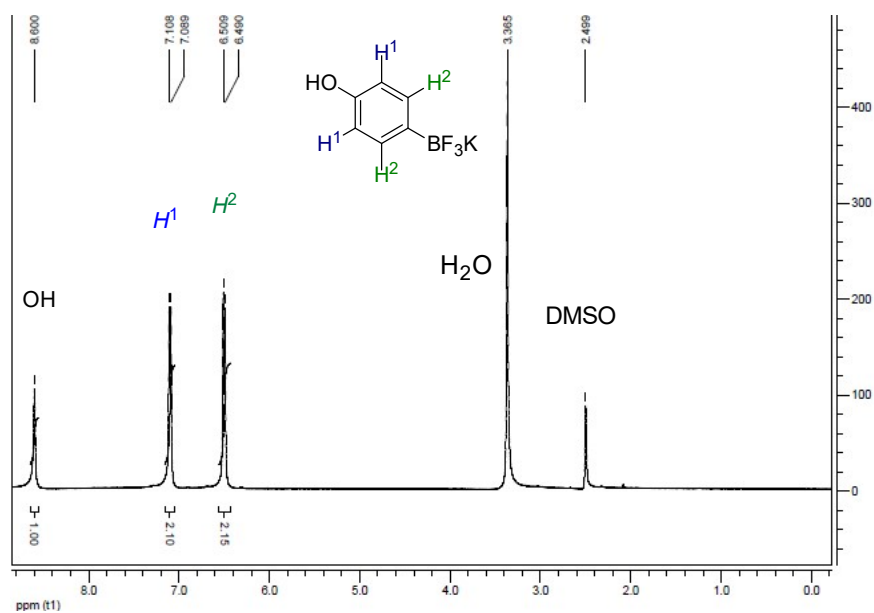
Comparativamente, quando foram utilizados substratos que contêm grupos doadores de densidade eletrônica como os grupos hidroxila e metoxila (Tabela 2, linhas 3, 4 e 5), assim como, substratos com grupos retiradores de densidade eletrônica como flúor e cloro (Tabela 2, linhas 6 e 7), foram obtidos os produtos desejados em rendimentos que variaram de moderados a bons.

A utilização de substratos biarílicos e naftílicos (Tabela 2, linhas 8 e 9) levaram aos respectivos produtos em rendimentos moderados. Finalmente, quando anéis heterocíclicos foram empregados como substratos na reação, os produtos desejados também foram obtidos em rendimentos moderados (Tabela 2, linhas 10 e 11).

Comparando o método eletroquímico aplicado com o método eletroquímico descrito na literatura para a síntese de ésteres alquilborônicos, os rendimentos obtidos para os sais de boro mostraram-se mais satisfatórios uma vez que pela literatura os mesmos seriam preparados em mais uma etapa. A faixa de rendimento dos ésteres alquilborônicos que levariam aos sais de boro preparados foi de 25 à 79%.

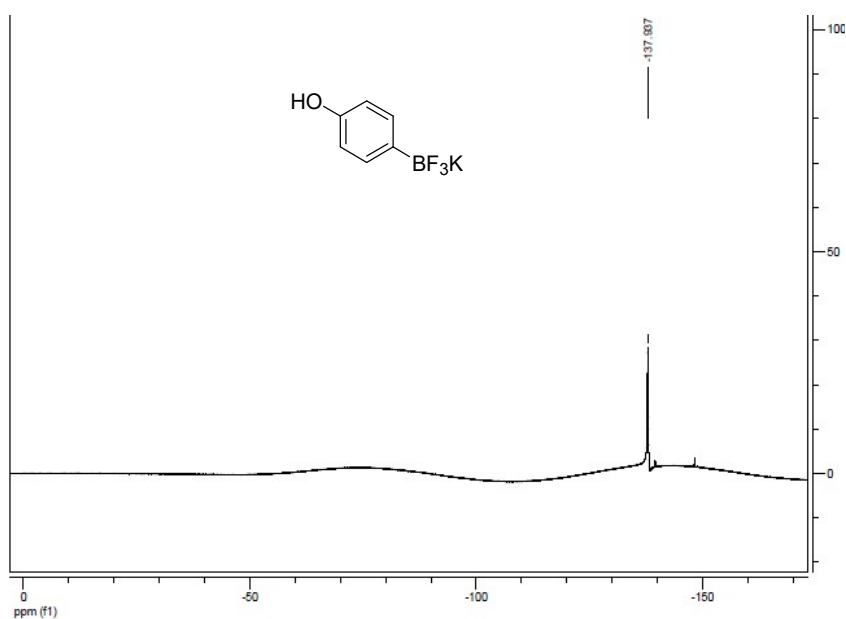
Como exemplo da confirmação das estruturas sintetizadas, serão discutidos os espectros de RMN obtidos para o composto **3c**. No espectro de RMN ^1H podem ser observados o sinal em δ 8,60 (s, 1H) referente ao grupo hidroxila e os prótons aromáticos na forma de dois dupletos em δ_{H1} 6,50 (d, 2H, $^3J_{H1-H2}$ = 4 Hz) e δ_{H2} 7,09 (d, 2H, $^3J_{H2-H1}$ = 4 Hz) (Figura 3).

Figura 3 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3c**



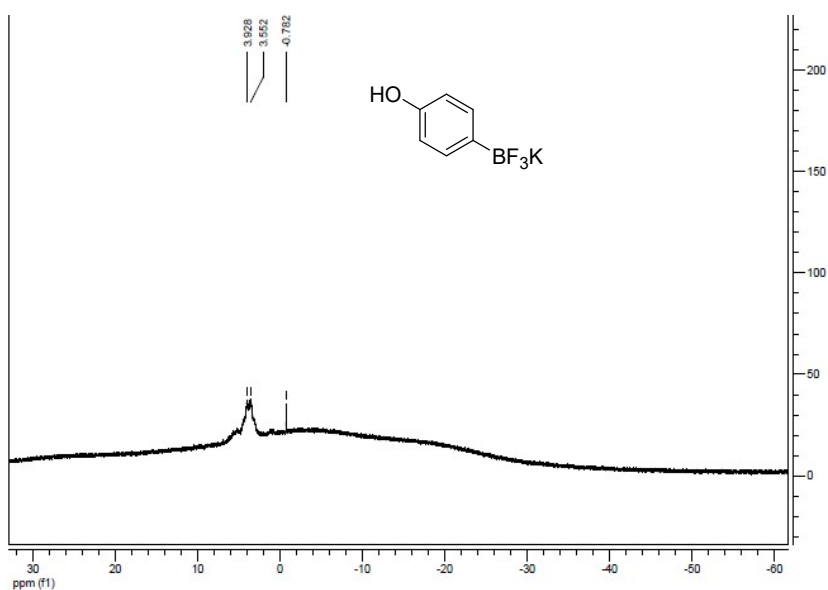
No espectro de RMN ^{19}F do composto **3c** (Figura 4) pode ser observado o sinal em δ -137, 93 referente ao núcleo de ^{19}F presente na estrutura, neste espectro, não foi possível observar o acoplamento J (^{19}F - ^{11}B).^{40,41}

Figura 4- Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **3c**



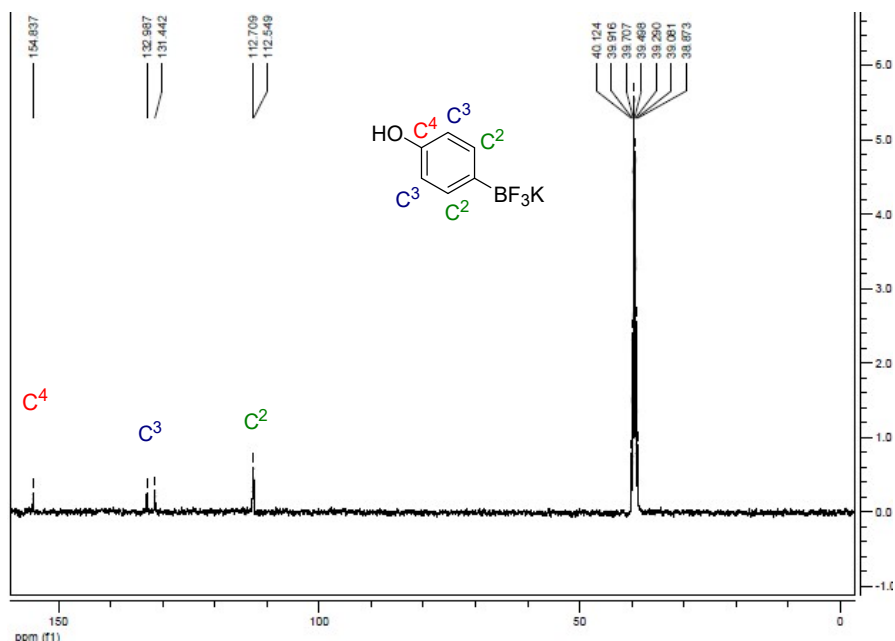
No espectro de RMN ^{11}B foi possível observar um sinal em δ 3,74. Geralmente a caracterização de organotrifluoroboratos de potássio por RMN ^{11}B é limitada, uma vez que o núcleo ^{11}B apresenta efeito quadrupolar³⁶. A rápida relaxação do núcleo de ^{11}B dificulta a observação do acoplamento J (^{11}B - ^{19}F) devido ao alargamento do sinal como observado no espectro abaixo (Figura 5).

Figura 5- Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) do composto **3c**



No espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** os sinais apresentados estão em concordância com a estrutura esperada, entretanto, não foi possível observar o sinal correspondente ao átomo de carbono ligado diretamente ao átomo de boro, mais uma vez, atribuído ao efeito quadrupolar do mesmo (Figura 6).

Figura 6- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3c



Os sinais observados neste espectro (Figura 6) correspondem ao carbono C2 em δ 112,70, em δ 154,83 observa-se o sinal referente ao C4 que é menos blindado e por isso observado em campo alto e em δ 132,98 pode ser observado o sinal referente ao C3.

1.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi desenvolvida uma metodologia alternativa para a síntese de ariltrifluoroboratos de potássio baseada na obtenção de ácidos borônicos a partir do acoplamento eletroquímico entre brometos de arila e o triisopropilborato seguido do tratamento com solução de KHF_2 .

A melhor condição encontrada para a preparação dos trifluoroboratos de potássio empregando-se eletrossíntese foi observada quando foram utilizados o brometo arílico e triisopropilborato como fonte de boro em THF como solvente e cátodo de Mg, em intervalos de 1,5 à 6 h de reação.

Onze ariltrifluoroboratos de potássio foram sintetizados em rendimentos que variaram de 42 a 70% em uma reação do tipo *one pot*.

O método desenvolvido é complementar aos demais descritos na literatura uma vez que o mesmo não envolveu a preparação de compostos organometálicos ou reações de hidroboração.

1.7 PERSPECTIVAS

Otimizar o método desenvolvido para a síntese de trifluoroboratos arílicos a partir da utilização de cloretos de arila, compostos de maior disponibilidade comercial e menor custo.

Otimizar a reação para a síntese de ácidos borônicos empregando o tetrahidróxidiboro $[B_2(OH)_4]$ visando uma maior economia de átomos, o segundo princípio da Química Verde.⁴² Como exemplo, empregando-se o procedimento descrito neste capítulo, a eficiência atômica foi de 43%. Na reação a ser realizada, esta eficiência seria de 50%.

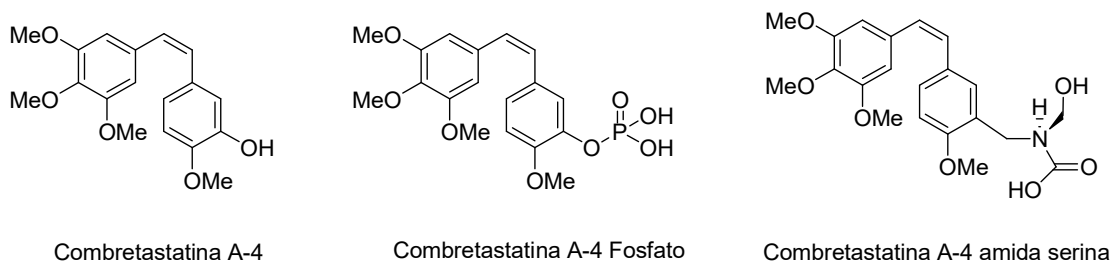
2 NOVAS ESTRATÉGIAS APLICADAS À SÍNTESE TOTAL DAS COMBRETASTATINAS D-2 E D-4

2.1 CARACTERÍSTICAS E ATIVIDADES BIOLÓGICAS

As Combretastatinas representam uma variada família de metabólitos secundários de distribuição natural que apresentam conhecida inibição de crescimento de células cancerígenas.⁴³ Neste contexto, a Combretastatina A-4 (CA-4) um *cis*-estilbeno da série A, ocupa uma posição de destaque.

A CA-4 possui valor de ED₅₀ de $3,4 \times 10^{-3} \mu\text{g mL}^{-1}$ sobre células leucêmicas P-388, atuando na inibição da polimerização da tubulina, o que impede a formação dos microtúbulos que participam na formação do fuso mitótico, interrompendo assim, a mitose.⁴⁴ Análogos da CA-4 como o fosfato éster (CA-4P), um pró-fármaco da CA-4, é utilizado só ou em combinação com outras drogas em ensaios clínicos para o tratamento de carcinoma de tireóide⁴⁵ através de infusão intravenosa em pacientes.⁴⁶ Outro análogo da CA-4, a amida serina AVE8062 (ombrabulin) está sendo investigada em ensaio clínico de fase II, em combinação com taxanos e sais de platina em tumores sólidos avançados, e em fase II e III de ensaios clínicos em pacientes com sarcoma de tecidos moles (Figura 7).⁴⁷

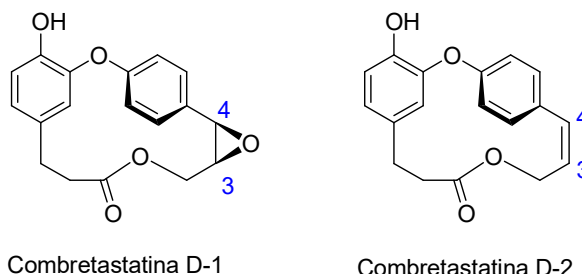
Figura 7- Combretastatinas da série A com atividade antineoplásica



A série D das Combretastatinas caracteriza-se estruturalmente como ésteres biarílicos que dão origem a lactonas macrocíclicas de 15 membros e estão dispostos em um arranjo espacial mais ou menos ortogonal. A Combretastatina D-1 (CD-1) possui a estrutura epóxido formada entre os carbonos C-3 e C-4, enquanto a

Combretastatina D-2 (CD-2) contém uma dupla ligação nestes mesmos carbonos (Figura 8).

Figura 8- Estruturas das Combretastatinas D-1 e D-2.

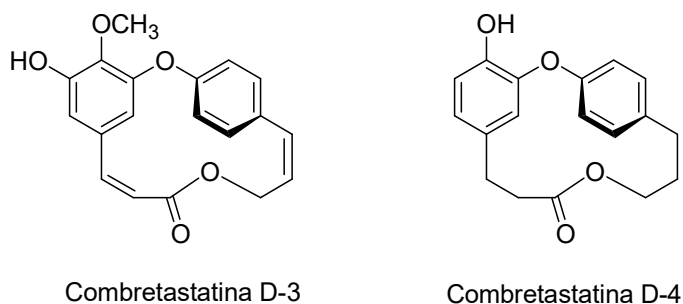


Assim como a CA-4, a CD-1 e a CD-2 apresentaram uma inibição do crescimento de células leucêmicas P-388 com valores de ED_{50} 5,2 e 3,3 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente.⁴⁸ No entanto, diferentemente da série A, a série D permite a polimerização de tubulinas e a formação dos microtúbulos, mas impede a desmontagem dos mesmos durante a divisão celular, causando distúrbios na dinâmica dos processos da célula e conseqüentemente sua morte, em um mecanismo semelhante ao Taxol®.⁴⁹

2.2 ISOLAMENTO E SÍNTESE

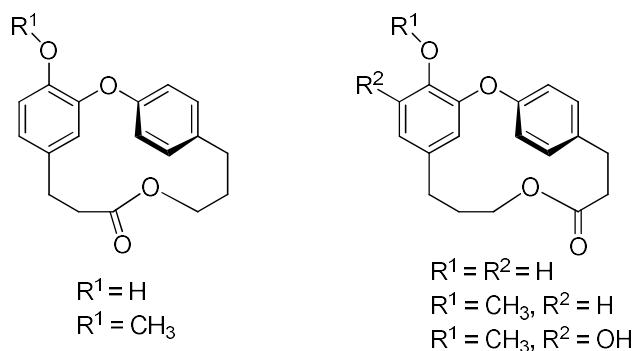
As Combretastatinas CD-1 e CD-2^{37,50} foram isoladas e caracterizadas pela primeira vez em 1988 por Pettit e colaboradores a partir da casca da árvore sul africana *Combretum caffrum*.⁵¹ Neste mesmo trabalho, foi avaliado o potencial de inibição do crescimento de células cancerígenas destas substâncias.

Posteriormente, duas outras lactonas macrocíclicas, a Combretastatina D-3 (CD-3) e a Combretastatina D-4 (CD-4) foram isoladas e caracterizadas a partir da *Getonia floribunda* uma árvore da família das *Combretaceae*, comum na Tailândia e usada na medicina popular para tratamento de doenças venéreas. Esta última não havia sido antes descrita como produto natural (Figura 9).⁵²

Figura 9- Estruturas das Combretastatinas D-3 e D-4

Mais recentemente as Combretastatinas D-2 e D-3 foram isoladas e caracterizadas da *Celastrus hindsii*, uma árvore pertencente a família Celastraceae encontrada na China, por Hu e colaboradores.⁵³

Ponnapalli e colaboradores.⁵⁴ descreveram a presença da CD-4 e sua forma isomérica e de mais três macrolactonas análogas a CD-4, sendo duas delas relacionadas como isômeros, em *Aegeceras corniculatum*, uma árvore da família *Aegecerataceae* natural da Ásia e Austrália e usada popularmente no tratamento de asma, diabetes, inflamações e reumatismo (Figura 10).

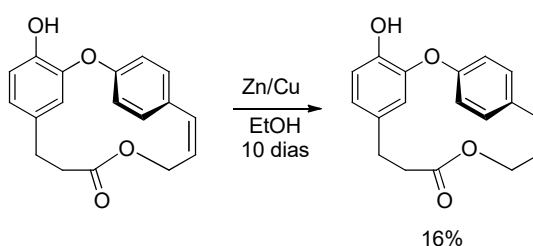
Figura 10- Estruturas isoméricas da Combretastatina D-4 isoladas da *Aegeceras corniculatum*

Como observado, a contribuição de produtos naturais e seus derivados no desenho de novas drogas para o desenvolvimento de fármacos, especialmente no tratamento de câncer e infecções é bastante expressiva.⁵⁵ No entanto, grande parte destes produtos estão disponíveis em pequenas quantidades a partir de suas fontes originais.⁵⁶ Neste contexto, o isolamento da CD-4 não é exceção. A partir de 5 Kg da casca da árvore, apenas 10 mg (0,0004 %) do produto natural foram obtidos, após várias separações cromatográficas em coluna com sílica gel, utilizando diversos solventes.⁴³ Esse fato fez com que diversos grupos buscassem a síntese da CD-4.

Algumas sínteses para a CD-2 já se encontram descritas na literatura e em todas, a dificuldade sintética encontrada pelos autores foi o fechamento do anel macrocíclico a partir de reações de macrolactonização.⁵⁷ No caso da CD-4, a cadeia lateral é saturada e poderia permitir a formação do macrociclo. Esta estratégia, no entanto ainda não foi empregada.

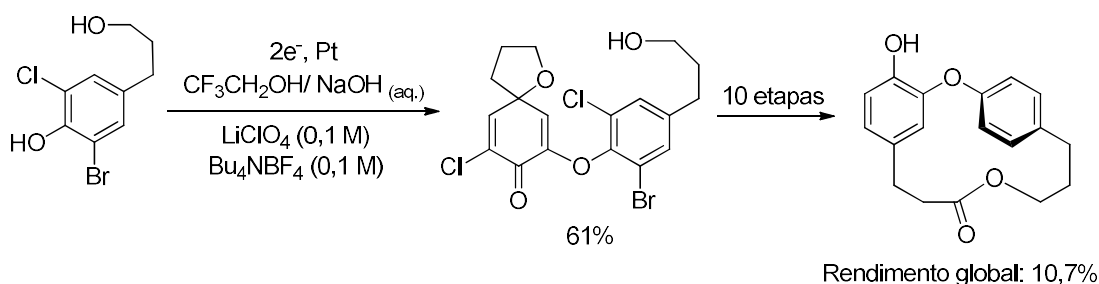
Pettit e colaboradores⁴³ sintetizaram pela primeira vez a CD-4 a partir da CD-2 (Esquema 23). Na ocasião a CD-4 foi obtida em baixo rendimento após a reação de hidrogenação da CD-2, extraída da casca da árvore *Combretum caffrum*.

Esquema 23



Posteriormente, Kanako e colaboradores⁵⁸ realizaram a síntese total da CD-4 utilizando como etapa chave o acoplamento eletroquímico entre fenóis, o qual forneceu a estrutura da Combretastatina desejada após algumas etapas reacionais adicionais (Esquema 24).

Esquema 24



Apesar dos esforços empregados, os exemplos de síntese das estruturas macrocíclicas das Combretastatinas D-2 e D-4 ainda estão longe de fornecer estes compostos por uma rota sintética viável, de forma que se possa avaliar seu progresso na síntese de medicamentos antitumorais, o que torna a síntese destas estruturas um alvo de pesquisa bastante atual.

2.3 OBJETIVOS

2.3.1 Objetivo Geral

A segunda etapa desta tese teve como objetivo geral sintetizar as Combretastatinas D-2 e D-4 utilizando compostos de boro e telúrio visando desenvolver uma nova rota para essas macrolactonas.

2.3.2 Objetivos Específicos

Aplicar a estratégia sintética desenvolvida na primeira etapa deste trabalho para a preparação de um intermediário avançado na síntese.

Sintetizar as macrolactonas propostas.

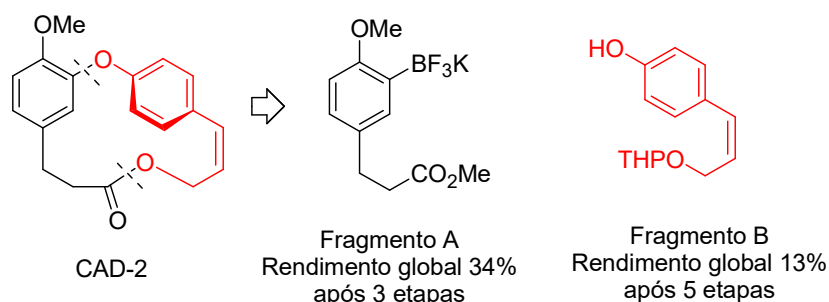
Avaliar a atividade antitumoral das moléculas obtidas.

2.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.4.1 Síntese Total das Combretastatinas D-2 e D-4

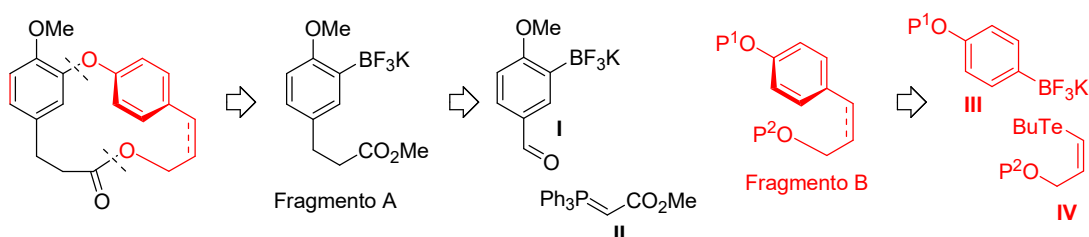
Os estudos iniciais para a síntese total da Combretastatina D-2 foram iniciados pelo Dr. Walter Raysth Martínez e os resultados obtidos foram descritos em sua dissertação de mestrado.⁶⁵ Empregando uma estratégia convergente, a CD-2 foi dividida em dois fragmentos principais **A** e **B**. O fragmento **A** foi obtido em um rendimento global de 34% após três etapas e o fragmento **B** foi obtido em um rendimento global de 13% após três etapas (Figura 11).

Figura 11- Estratégia sintética para a CD-2 empregada por Martinez



Apesar do sucesso na síntese dos Fragmentos **A** e **B**, a junção dos mesmos não foi realizada. Desse modo, visando aumentar o rendimento global da síntese e realizar a junção dos fragmentos, uma nova estratégia sintética para a síntese das Combretastatinas D-2 e D-4 foi proposta para esta etapa do trabalho. A análise retrosintética é mostrada no Esquema 25.

Esquema 25

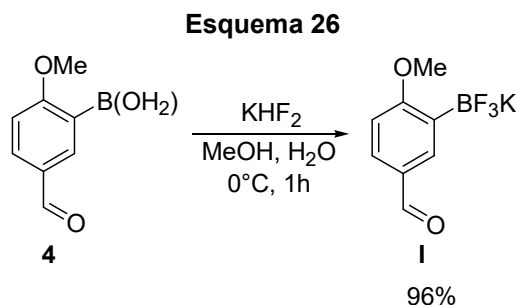


De acordo com o Esquema 25 a síntese do Fragmento **A** poderia ser realizada seguindo o mesmo procedimento descrito por Martinez a partir da reação de Wittig entre o trifluoroboratos orgânico **I** e a ilida estabilizada **II**. A síntese do Fragmento **B** poderia ser realizada a partir de uma reação de acoplamento do tipo Suzuki entre o trifluoroborato orgânico **III**, preparado na primeira etapa deste trabalho, e o telureto vinílico **IV**.

2.4.2 Síntese do Fragmento A

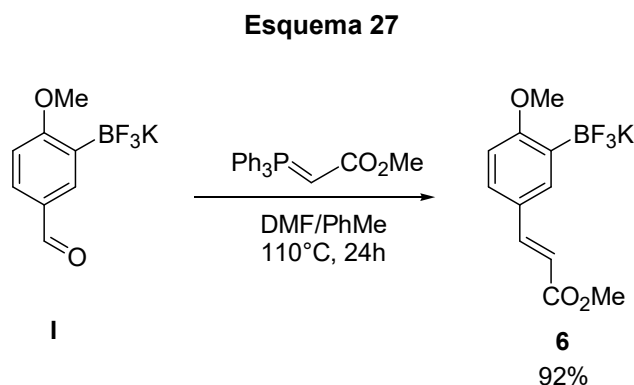
O ácido borônico (**4**) precursor para a síntese do fragmento A é disponível comercialmente e foi convertido ao trifluoroborato orgânico correspondente,

composto **I** da análise retrossintética em excelente rendimento a partir da utilização de KHF_2 , segundo metodologia descrita por Vedejs e colaboradores (Esquema 26).⁹



A formação do composto **I** foi evidenciada após a obtenção do espectro de RMN ^{19}F onde o mesmo apresentou um sinal em δ -137,82 que está de acordo com o composto previamente descrito na literatura⁶⁶ (Pág. 108, Fig. 70).

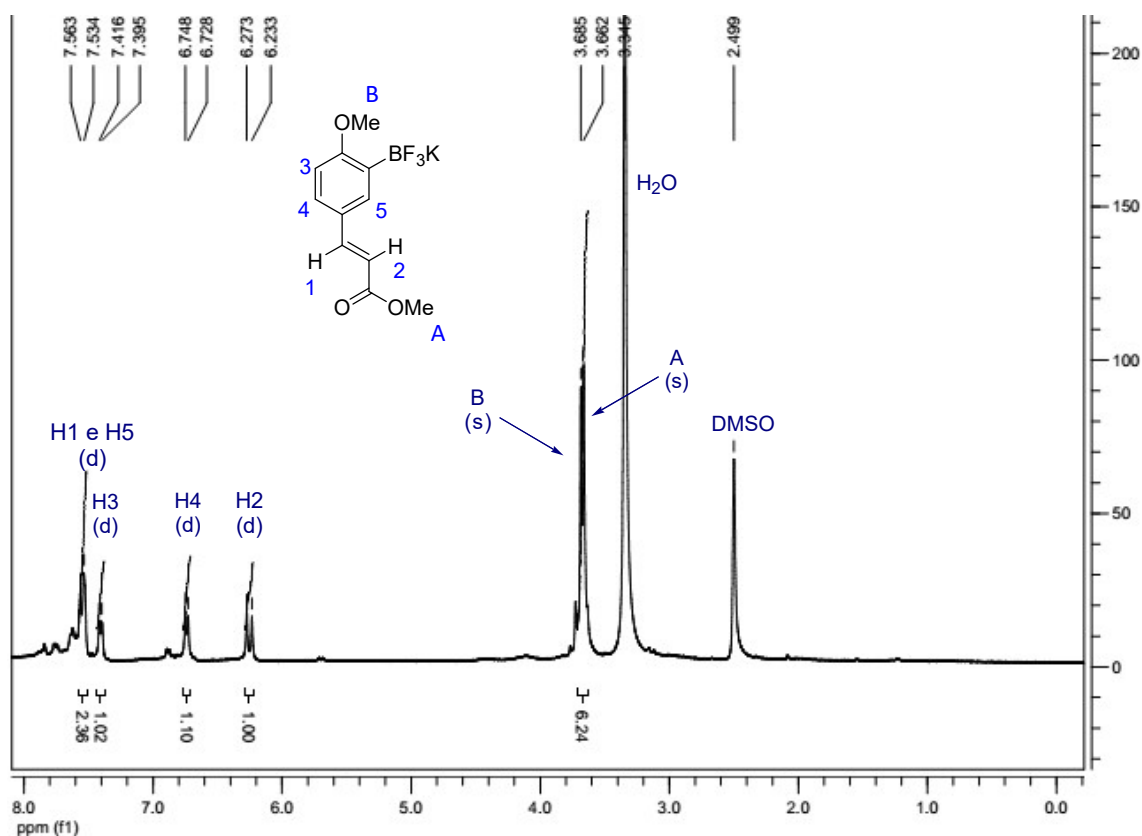
A posterior reação de Wittig aplicada ao composto **I** com a ilida estabilizada $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ obtida comercialmente, empregando uma pequena modificação da metodologia descrita na literatura,⁶⁷ levou ao composto **6** em um rendimento de 92% de maneira estereosseletiva, uma vez que somente o isômero *E* foi observado (Esquema 27).



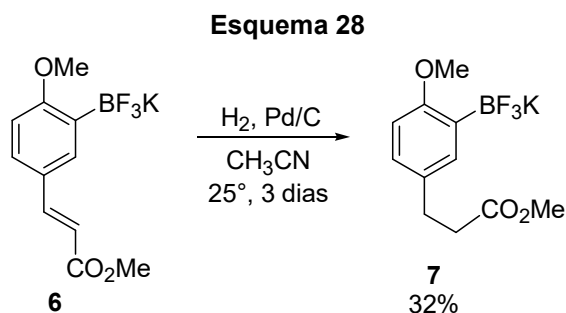
A caracterização estrutural do composto **6** foi também realizada através da análise do espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C . No espectro de RMN ^1H , foi possível observar um sinal com multiplicidade do tipo duplete referente ao próton vinílico H^2 em δ 6,25 com $^3J_{H^2-H^1} = 16$ Hz, característica para prótons vinílicos com geometria *E*. O sinal de H^1 foi observado em δ 7,54 na forma de um duplete largo com $^3J_{H^1-H^2} = 16$ Hz. Na mesma região está presente o próton aromático H^5 , sobrepondo-se ao sinal

do próton H^1 encobrindo alguns sinais. Os dois prótons aromáticos H^3 e H^4 apresentam multiplicidade do tipo duplete sendo observado em δ 7,40 o próton H^3 ($^3J_{H^3-H^4} = 8,0$ Hz) e em δ 6,73 o próton H^4 ($^3J_{H^4-H^3} = 8,0$ Hz). Os demais prótons referentes as metilas B e A apresentam deslocamentos com multiplicidade do tipo simpleto em δ 3,68 e 3,66 respectivamente (Figura 12).

Figura 12- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **6**

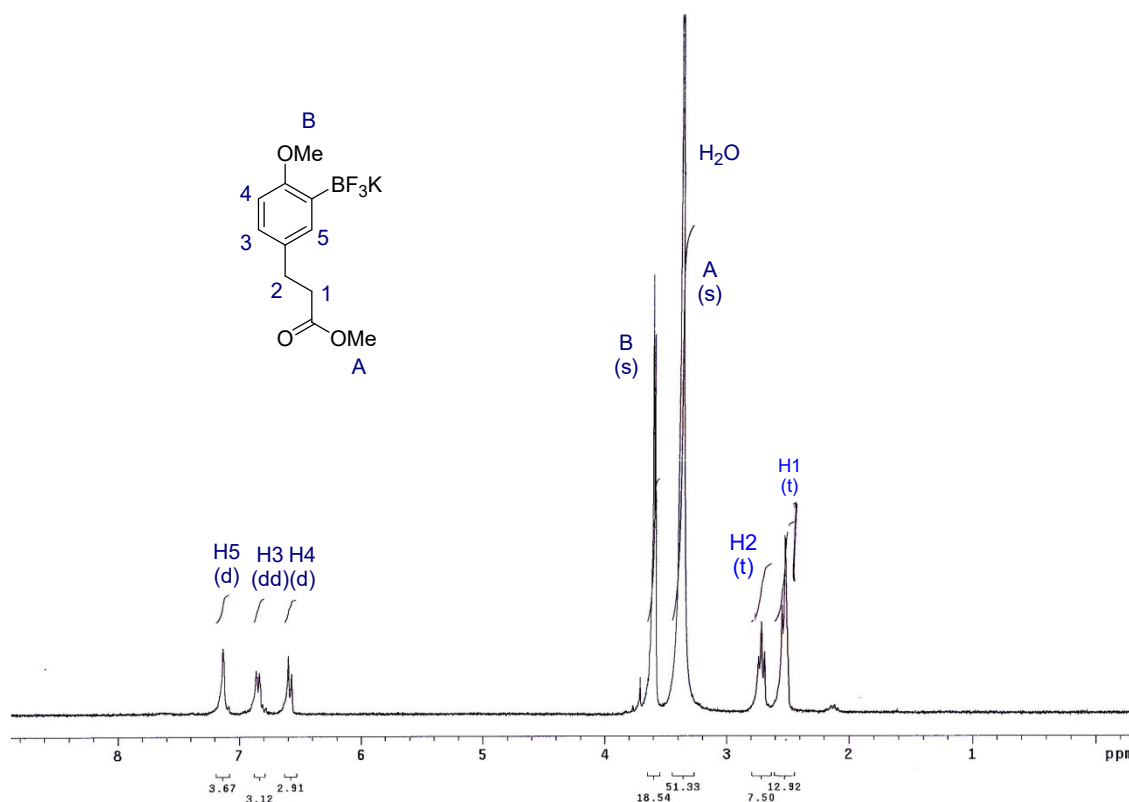


O éster α,β -insaturado **6** foi então submetido a uma reação de hidrogenação seguindo a metodologia descrita por Molander e colaboradores⁶⁸ e o produto saturado (Fragmento A) foi obtido após 3 dias de reação em baixo rendimento (Esquema 28).



A principal evidência da formação do Fragmento A foi o desaparecimento dos sinais referentes aos prótons vinílicos em δ 6,25 e em δ 7,54 no espectro de RMN ^1H , observados anteriormente para o composto **6**. Além disso, em δ 2,45 (*t*, 2H, $^3J_{H_2-H_1} = 7,4$ e 2,1 Hz) e δ 2,64 (*t*, 2H, $^3J_{H_1-H_2} = 7,4$ e 2,1 Hz) foram observados os sinais referentes aos dois prótons metilênicos H^2 e H^1 respectivamente. Os sinais dos prótons aromáticos H^5 , H^3 e H^4 foram observados em δ 7,16 (*d*, 1H, $^4J_{H_5-H_3} = 2,4$ Hz), 6,82 (*dd*, 1H, $^3J_{H_3-H_4} = 8,2$ Hz e $^4J_{H_3-H_5} = 2,4$ Hz) e δ 6,57 (*d*, 1H, $^3J_{H_4-H_3} = 9,0$ Hz) respectivamente. Os demais prótons das metilas A e B apresentaram deslocamentos de acordo com a estrutura proposta. (Figura 13).

Figura 13- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 7

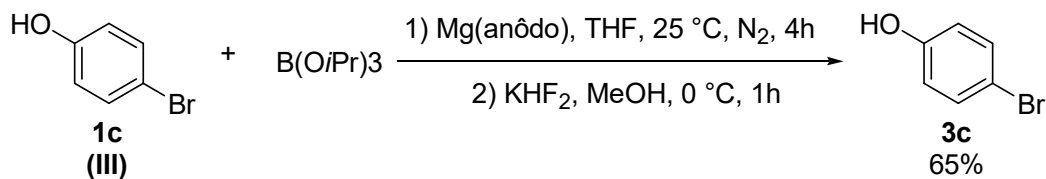


Estes resultados estão de acordo com os resultados obtidos pelo Dr. Walter Raysth Martinez, uma vez que pequenas modificações foram realizadas e o rendimento global obtido para a síntese do Fragmento A foi de 28% após três etapas reacionais.

2.4.3 Síntese do Fragmento B

A primeira etapa para a obtenção do Fragmento B foi baseada na preparação do composto **III**, formalmente o 4-hidroxifeniltrifluoroborato de potássio **3c**. Este composto foi preparado a partir do 4-bromofenol **1c**, empregando-se a metodologia descrita na primeira parte deste trabalho (Esquema 29).

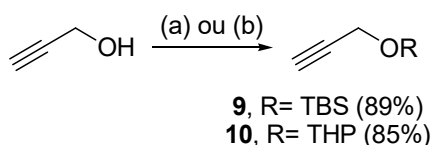
Esquema 29



Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C ^{19}F e ^{11}B , que caracterizam o composto **3c**, estão de acordo com a estrutura proposta e já foram discutidos anteriormente.

A síntese do precursor **IV**, um telureto vinílico, foi realizada a partir do uso da reação de hidroteluração do alquino terminal correspondente.⁶⁹ É conhecido da literatura que a reação de hidroteluração de hidroxi-alquinos pode levar a uma mistura de regioisômeros. Uma alternativa para contornar esta limitação é a utilização de grupos protetores volumosos na tentativa de direcionar a regioseletividade da reação. Neste sentido, o álcool propargílico **8**, precursor do telureto **IV** foi submetido a duas reações de proteção distintas empregando-se para isso o cloreto de *t*-butildimetilsilano⁷⁰ e o dihidro-2*H*-pirano (DHP)⁷¹ (Esquema 30).

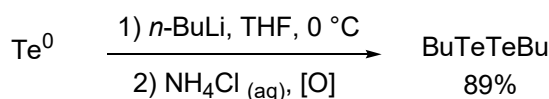
Esquema 30



Reagentes e condições: (a) TBSCl, imidazol, CH_2Cl_2 , 12h, 25°C ; (b) DHP, Amberlyst A15, CH_2Cl_2 , 24h, 25°C

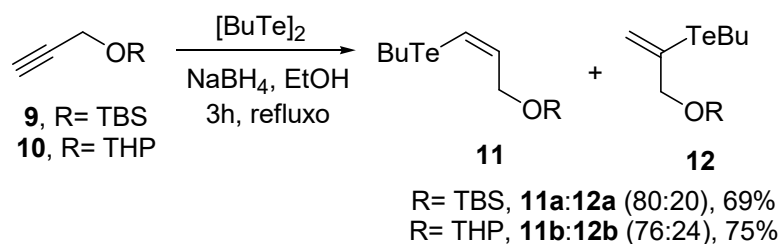
O ditelureto de dibutila necessário para a reação de hidroteluração foi obtido em um rendimento de 89% a partir da adição de *n*-BuLi a uma suspensão de telúrio elementar em THF seguido da hidrólise com solução saturada de cloreto de amônio e oxidação (Esquema 31).

Esquema 31.



A reação de hidroteluração dos compostos **9** e **10** empregando-se o ditelureto de dibutila e boridreto de sódio em etanol levou majoritariamente aos teluretos correspondentes de configuração *Z* acompanhados dos seus regioisômeros em diferentes proporções dependendo do grupo protetor utilizado (Esquema 32).

Esquema 32

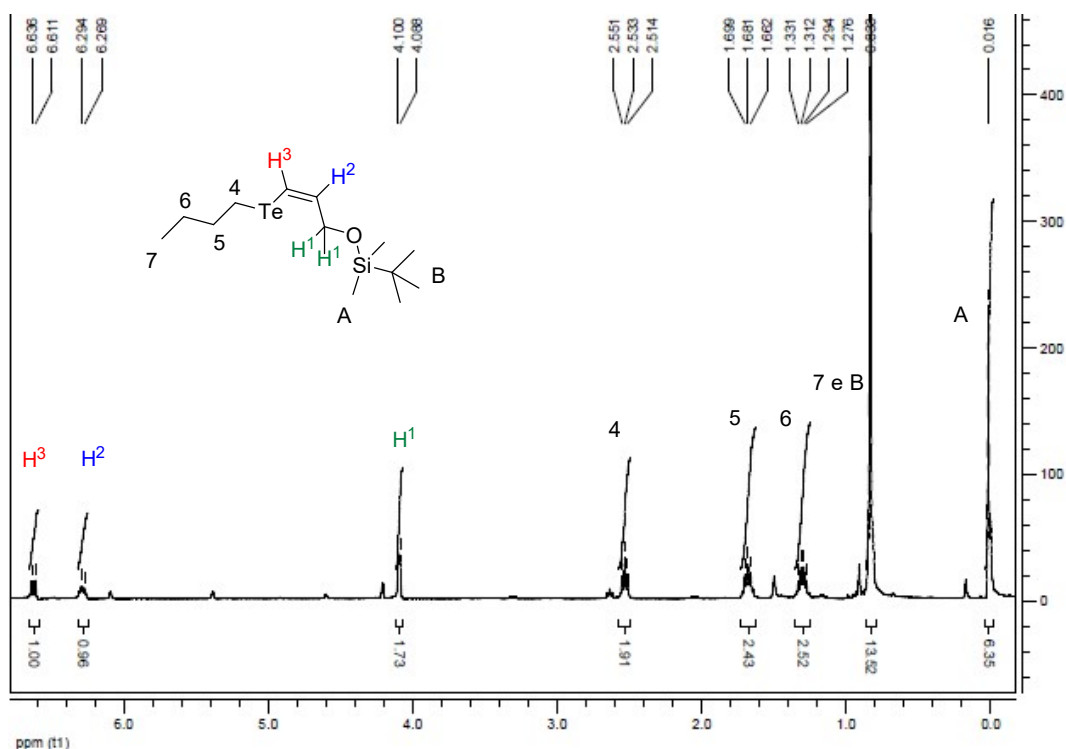


A regioseletividade da reação de hidroteluração está associada à diversos fatores como a posição do grupo hidroxila, a temperatura da reação e a presença de grupos protetores volumosos.⁷² Na reação em questão, uma pequena melhora na regioseletividade da reação foi observada quando o TBS foi utilizado como grupo protetor. Os regioisômeros indesejados (**12a e 12b**) foram separados utilizando-se cromatografia em coluna. Vale salientar que a reação de hidroteluração do álcool propargílico sem nenhum grupo protetor levou a uma mistura de regioisômeros em uma proporção de aproximadamente 50:50.

O telureto vinílico **11a** teve sua estrutura confirmada após a análise do espectro de RMN ¹H (Figura 14). O próton *H*² pode ser observado em δ 6,28 na forma de um duplete de tripleto com valores de $^3J_{H2-H3} = 10$ Hz e $^3J_{H2-H1} = 5,2$ Hz e o *H*³ em δ 6,62 como um duplete com $^3J_{H3-H2} = 10$ Hz, não sendo observado o acoplamento 4J com *H*¹ uma vez que o seu arranjo espacial o coloca em um ambiente químico diferente como observado na literatura.⁴¹

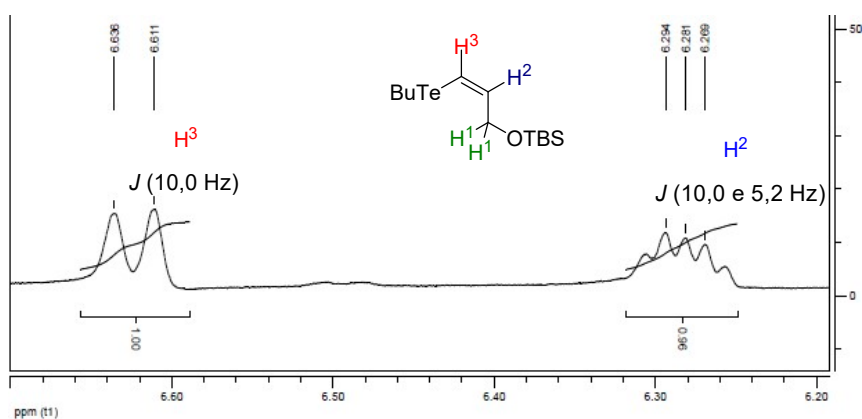
Os sinais e as multiplicidades dos prótons referentes aos grupos metilênicos *H*¹ δ 4,09 (*d*, 2H, $^3J_{H1-H3} = 4,8$ Hz), *H*⁴ δ 2,53 (*t*, 2H, $^3J = 7,6$ Hz), *H*⁵ δ 1,68 (*qui*, 2H, $^3J = 7,6$ Hz) e *H*⁶ δ 1,28 (*sext*, 2H, $^3J = 7,6$ Hz) estão de acordo com a estrutura proposta.⁷³ O sinal dos prótons referente ao grupo *t*-butila B foi observado em δ 0,83 (*s*, 15H) juntamente com o sinal de *H*⁷. O sinal referente aos prótons das metilas A foi observado em δ 0,01 (*s*, 6H) (Figura 14).

Figura 14- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 11a



Os valores encontrados para as constantes de acoplamento 3J entre os hidrogênios H^2 e H^3 asseguram a estereoquímica *Z* do composto **11a** e podem ser evidenciados na Figura 15.

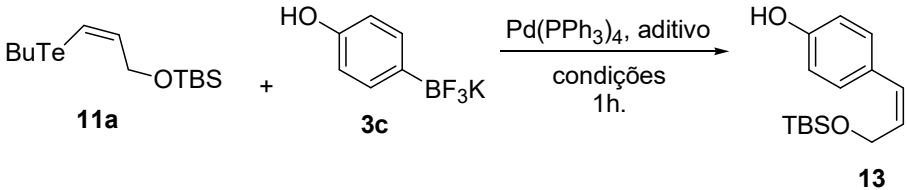
Figura 15- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do telureto vinílico 11a



A reação de acoplamento do tipo Suzuki entre teluretos vinílicos e trifluoroboratos orgânicos promovida por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e a Ag_2O foi primeiramente descrita por Stefani e colaboradores.⁷⁴ No entanto, trabalhos prévios desenvolvidos

em nosso grupo demonstraram que o Ag_2CO_3 forneceu melhores rendimentos para essa reação de acoplamento. Assim, um pequeno estudo foi realizado para avaliar a influência da quantidade de catalisador e do tipo de aditivo poderiam exercer sobre o rendimento da reação. Para isso, o organotrifluoroborato de potássio **3c** e o telureto vinílico **11a** foram utilizados como substratos na reação. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Condições testadas para o acoplamento de Suzuki entre **3c** e **11a**

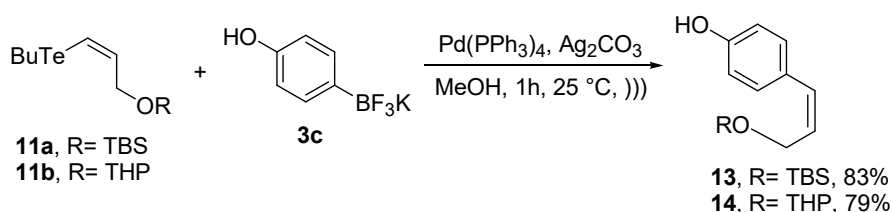


	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (mol %)	Aditivo (2 equiv.)	Condições	13 (%)
1	5	Ag_2O	MeOH, 25°C, K_2CO_3 ,)))	67
2	5	Ag_2CO_3	MeOH, 25°C, K_2CO_3 ,)))	71
3	10	Ag_2CO_3	MeOH, 25°C, K_2CO_3 ,)))	79

De acordo com a Tabela 3, quando o Ag_2O foi utilizado como catalisador o produto desejado **13** foi obtido em um rendimento de 67% (Tabela 3, linha 1). A troca do óxido de prata por Ag_2CO_3 utilizando a mesma quantidade do catalisador de paládio aumentou o rendimento do produto formado de maneira significativa (Tabela 3, linha 2) sendo o melhor resultado observado quando foram utilizados 10 mol% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e 2 equivalentes de Ag_2CO_3 (Tabela 3, linha 3), onde o produto desejado **13** foi obtido em um rendimento de 79%.

Esta condição foi então adotada para o acoplamento de Suzuki entre o organotrifluoroborato de potássio **3c** e os teluretos vinílicos **11a-b**, previamente sintetizados (Esquema 33).

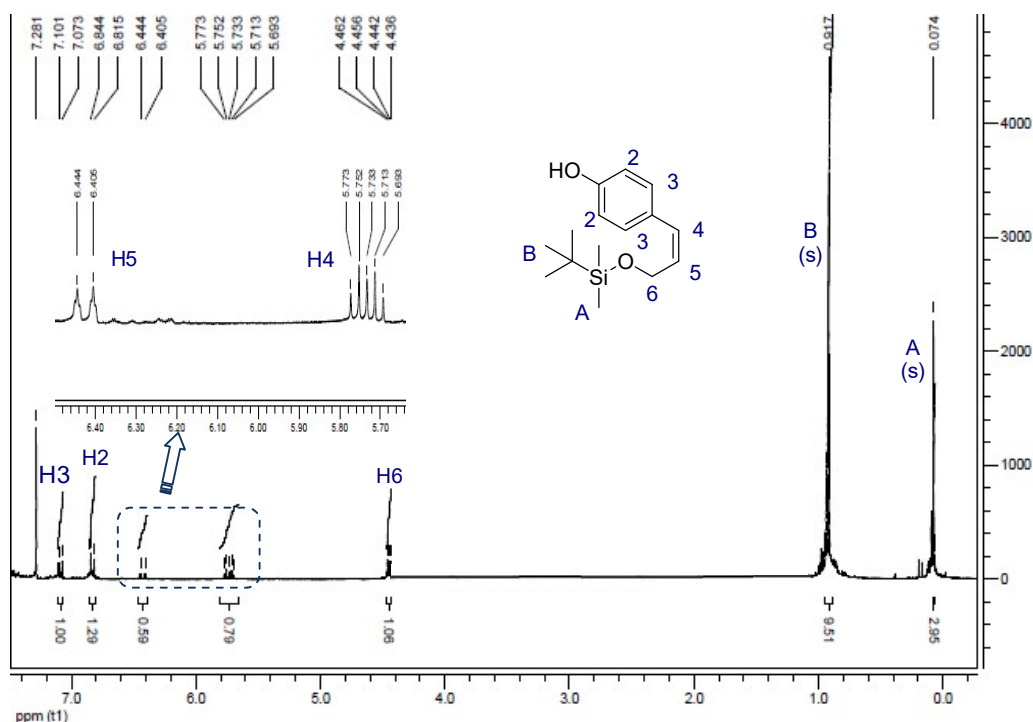
Esquema 33



A reação levou aos compostos de interesse em bons rendimentos. Em ambos os casos os produtos tiveram suas estruturas caracterizadas através de RMN ^1H e ^{13}C .

Ao analisar o espectro de RMN ^1H do composto **13** foi possível observar em δ 6,42 (dt, 1H, $^3J_{H5-H4} = 11,7$ Hz e $^3J_{H5-H6} = 6,3$ Hz) e em δ 5,73 (d, 1H, $^3J_{H4-H5} = 11,7$ Hz) os sinais referentes aos prótons vinílicos H^5 e H^4 respectivamente. O valor da constante de acoplamento entre esses prótons ($^3J = 11,7$ Hz) confirmou a estereoquímica *Z* obtida. Os sinais dos prótons metilênicos H^6 foram observados em δ 4,45 (dd, 2H, $^3J_{H6-H5} = 6$ Hz e $^4J_{H6-H4} = 2,1$ Hz), em δ 7,08 (d, 2H, $^3J_{H3-H2} = 8,7$ Hz) e em δ 6,83 (d, 2H, $^3J_{H2-H3} = 8,7$ Hz) observou-se os sinais dos prótons aromáticos H^3 e H^2 . Por fim, em campo baixo foram observados os sinais referentes aos prótons do grupo *t*-butila B e das duas metilas A como simpletos em δ 0,91 (s, 9H) e δ 0,07 (s, 3H) respectivamente (Figura 16).

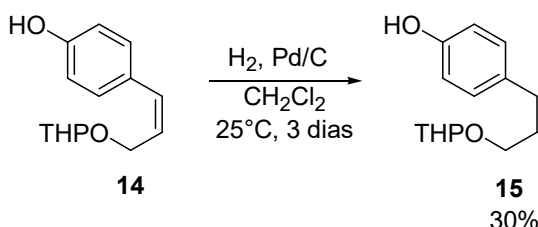
Figura 16- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **13**



O composto **14** foi submetido a uma reação de hidrogenação utilizando-se para isso atmosfera de H_2 e Pd/C em CH_2Cl_2 de acordo com procedimento descrito

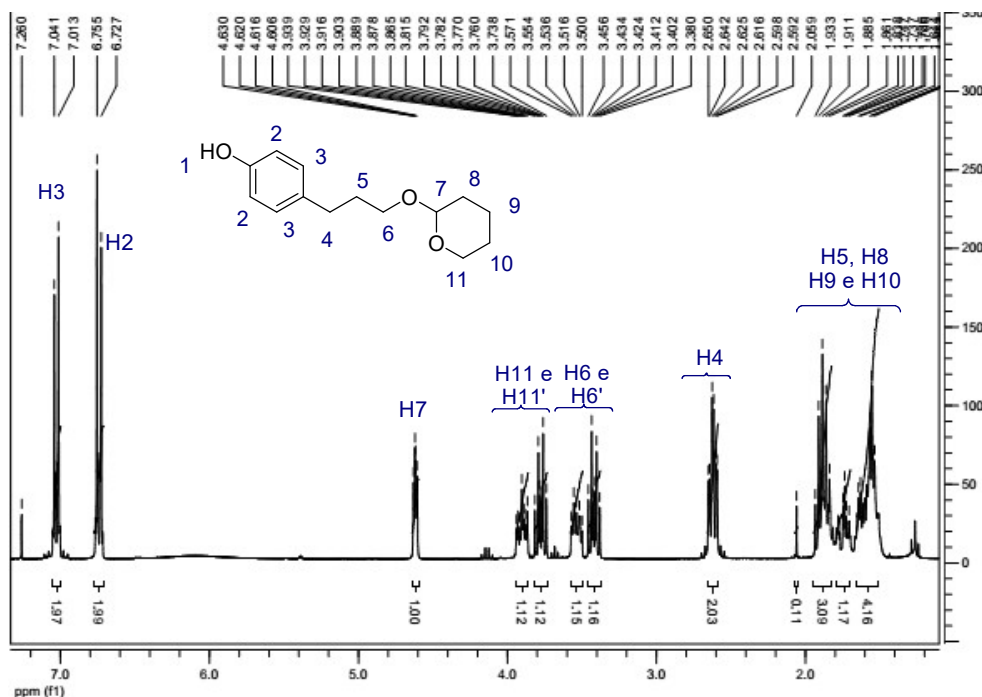
na literatura.⁷⁵ A reação no entanto levou ao composto saturado desejado **15** em um rendimento de apenas 30% (Esquema 34).

Esquema 34



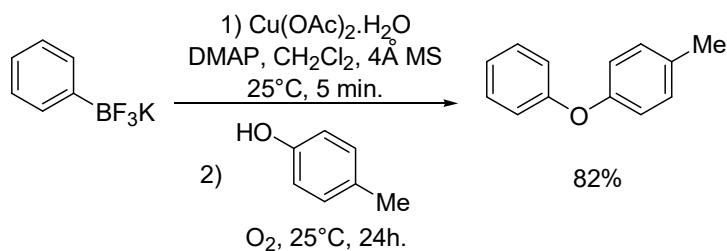
Analisando o espectro de RMN ^1H do composto **15** tem-se como principal evidência de sua formação a ausência dos sinais referentes aos prótons vinílicos do composto **14** (Pág. 111, figura 76). Com exceção do hidrogênio fenólico, o qual não foi observado devido à troca rápida com o átomo de deutério do solvente, todos os demais 19 hidrogênios da estrutura foram confirmados pelos valores das integrais de cada sinal. Em campo baixo em δ 7,04 e 6,75 podem ser observados os prótons aromáticos H^3 e H^2 , respectivamente, com multiplicidade do tipo duplete e valores de $^3J = 8,4$ Hz, característico de alquenos com geometria Z. Em δ 4,62 foi observado o sinal referente ao próton metínico H^7 que aparece com multiplicidade do tipo duplete de duplete e valores de $^3J_{H^7-H^8} = 6,9$ Hz e $^3J_{H^7-H^{11}} = 2,7$ Hz. Os sinais em δ 3,91 e δ 3,77 correspondem a um multiplete e a um duplete de tripleto ($^3J_{H^{11}-H^{11'}} = 9,6$ Hz e $^3J_{H^{11}-H^{10}} = 6,6$ Hz) e foram atribuídos aos prótons diastereotópicos H^{11} e $H^{11'}$. Os prótons diastereotópicos H^6 e $H^{6'}$ aparecem na forma de um multiplete e um duplete de tripleto ($^3J_{H^6-H^6'} = 9,6$ Hz e $^3J_{H^6-H^5} = 6,6$ Hz) na região em δ 3,57 e 3,43. Os sinais em δ 2,63 e 2,62, na forma de um tripleto quase sobrepostos foram atribuídos aos prótons H^4 . Por fim, observou-se em δ 1,89, 1,75 e 1,59 multipletos atribuídos aos prótons H^5 , H^8 , H^9 e H^{10} (Figura 17).

Figura 17- Espectro de RMN 1H (300 MHz, CDCl3) do composto 15



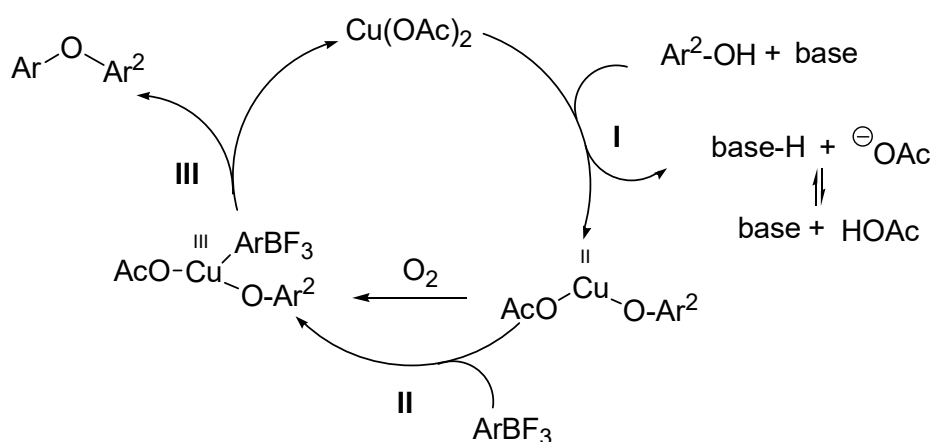
A estratégia para a junção dos compostos **6** e **15**, os quais correspondem aos Fragmentos **A** e **B** da análise retrossintética mostrada no Esquema 25 (Pág. 42), foi baseada na reação de acoplamento do tipo Cham-Lam⁷⁶ seguindo um protocolo desenvolvido por Batey e Quach.⁷⁷ Esta metodologia permitiu a utilização de ariltrifluoroboratos de potássio e fenóis em condições mais brandas e suaves, quando comparada com a metodologia clássica proposta por Ullmann que é largamente aplicada em Química Orgânica e na síntese de produtos naturais como ferramenta para obtenção de éteres arílicos. (Esquema 35).

Esquema 35



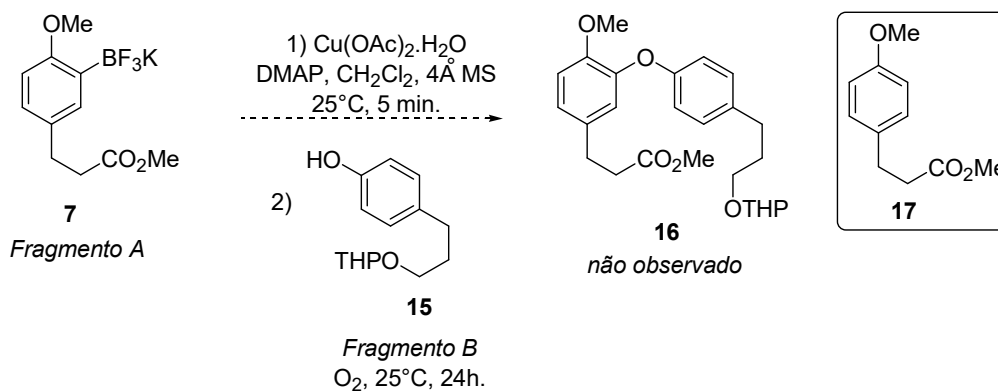
A reação de acoplamento cruzado catalizada por Cu^{+2} é iniciada com a adição oxidativa do fenóxido ao sal de cobre, formado a partir da remoção do próton fenólico pela reação com a base DMAP (etapa I). Em seguida, o ariltrifluoroborato é inserido à espécie de Cu^{+2} que a oxida à Cu^{+3} (etapa II). Seguindo o ciclo catalítico, o composto do éter biarílico é formado e eliminado, na sequência, o sal de cobre é regenerado (Esquema 36).

Esquema 36



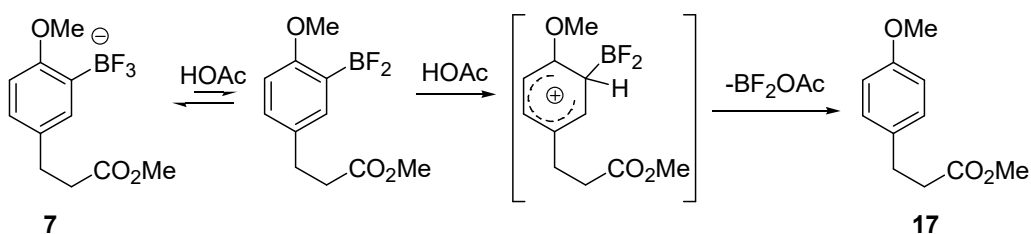
Desse modo, os compostos **7** e **15** foram submetidos às mesmas condições reacionais para a formação do éter biarílico. No entanto, o produto desejado não foi observado, sendo obtido somente o produto de protodeboração **17**⁷⁸ (Esquema 37).

Esquema 37

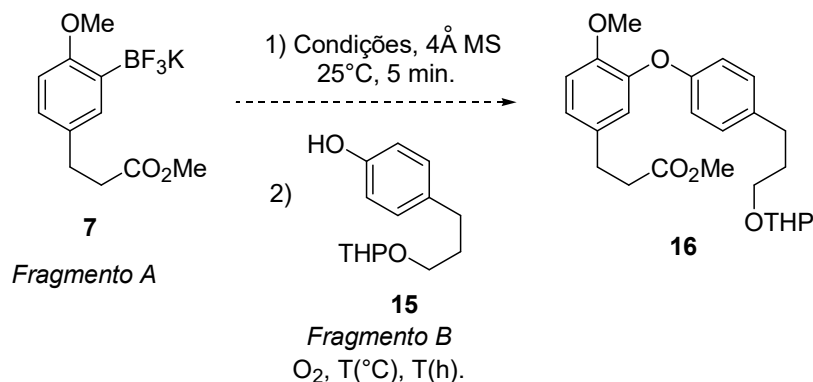


Considerando o fato de que ariltrifluoroboratos de potássio contendo substituintes ricos em elétrons podem ser hidrolisados mais rapidamente aos ácidos borônicos correspondentes e que estes podem sofrer reação de protodeboração através de uma reação S_{E2} ,⁷⁸ onde a transferência de próton é a etapa determinante do processo para a clivagem da ligação C-B, pode-se correlacionar o fato do ariltrifluoroborato de potássio **7** está suscetível a uma reação de protodeboração quando exposto a um ácido. Em função da proximidade a um orbital *p* vazio, o átomo de carbono ligado diretamente ao átomo de boro torna-se mais nucleofílico e permite a reação com eletrófilos. Por isso, esses compostos são “vulneráveis” à ácidos e esta característica possivelmente justificaria a conversão do grupamento $[BF_3K]$ presente nos ariltrifluoroboratos de potássio em outras funções orgânicas, como sugerido no mecanismo proposto (Esquema 38).

Esquema 38



É conhecido que fatores como solvente, base, temperatura e a estrutura do substrato utilizado também podem influenciar na viabilidade da reação,⁷⁹ sendo assim, apesar dos experimentos terem sido realizados empregando-se diversos parâmetros, o composto **16** desejado não foi obtido em nenhum dos casos, sendo observado apenas o composto de protodeboração (Tabela 4).

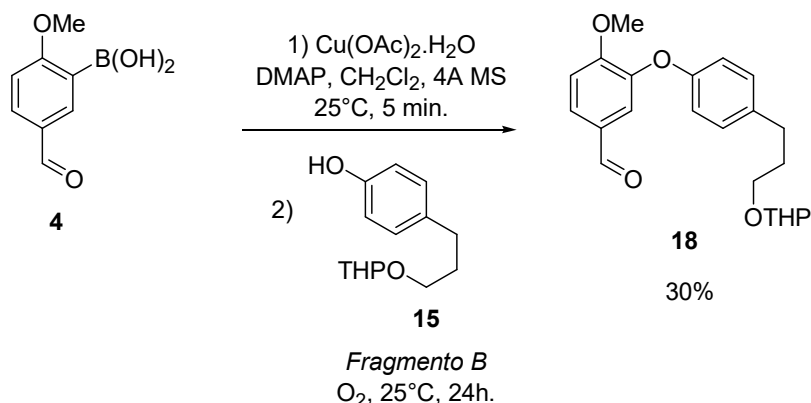
Tabela 4 - Condições testadas para o acoplamento entre os Fragmentos A e B

	Cu ⁺²	Base	Solvente	T(°C)	T(h)
1	Cu(OAc) ₂	DMAP	CH ₂ Cl ₂	40	48
2	Cu(OAc) ₂	DMAP	CH ₂ Cl ₂	60	24
3	Cu(OAc) ₂	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	25	24
4	Cu(OAc) ₂	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	40	48
5	Cu(OAc) ₂	DMAP	DMF	60	48
6	CuSO ₄	DMAP	CH ₂ Cl ₂	40	24

Uma possível explicação para a obtenção do produto de protodeboração **17** pode estar associada à solubilidade do ariltrifluoroborato de potássio **7** nos solventes utilizados (CH₂Cl₂ e DMF) para a reação, o que implicaria em uma baixa reatividade na etapa de transmetalção. Este fato, aliado a liberação de ácido acético no decorrer da reação levaria à formação do composto **17**.

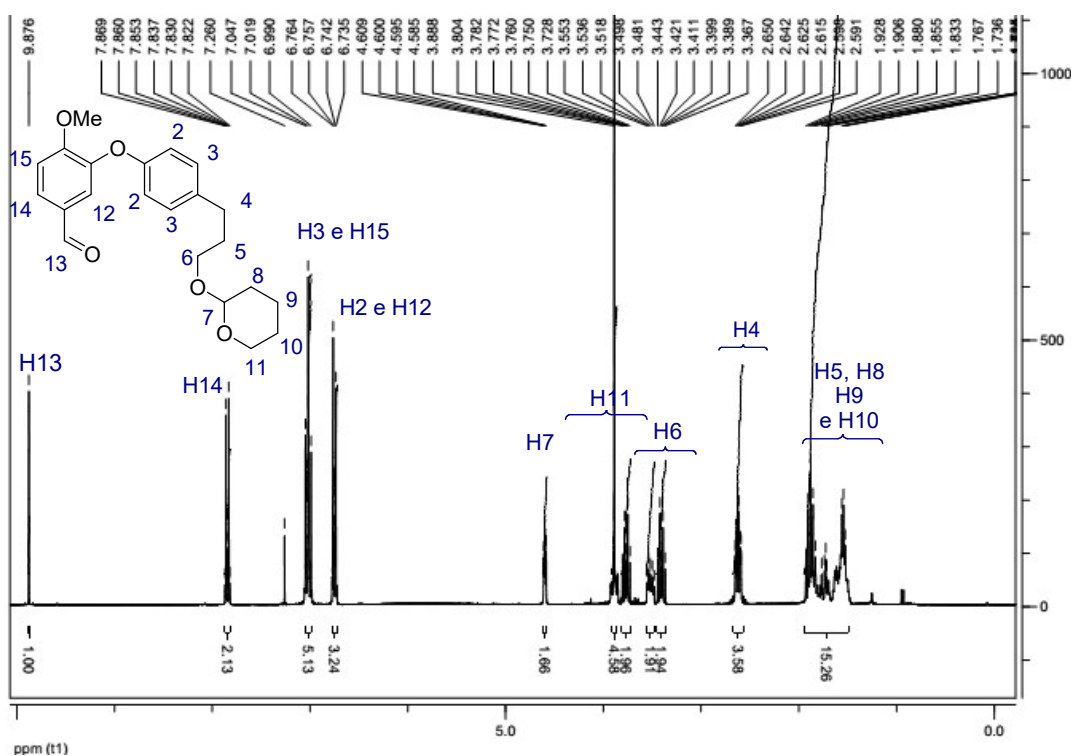
Na tentativa de comprovar esta hipótese, a qual comprometeria toda a sequência sintética desenvolvida até o momento, foi realizado um experimento teste envolvendo um acoplamento do tipo Cham-Lam entre o ácido borônico **4** e o fenol **15** adotando as mesmas condições reacionais utilizadas anteriormente. Neste caso, ambos os reagentes são solúveis em diclorometano e o produto desejado **18** foi obtido em um rendimento de 30% (Esquema 39).

Esquema 39



A partir da análise de RMN ^1H do composto **18** foi possível observar em δ 9,87 um simpleto referente ao próton H^{13} , na região entre δ 7,86- 6,73 estão presentes os sete prótons aromáticos, em δ 4,59 (*dd*, 1H, $J = 4,2$ e $2,7$ Hz) aparece o sinal referente ao próton metínico H^7 . O sinal em δ 7,84 refere-se ao próton H^{14} na forma de um duplete de duplete com $^3J_{H^{14}-H^{15}} = 9$ e $^4J_{H^{14}-H^{12}} = 2,1$ Hz, enquanto o sinal do próton H^{15} pode ser observado em δ 7,01 na forma de um duplete com $^3J_{H^{15}-H^{14}} = 8,7$ Hz, este sinal está sobreposto ao sinal do próton H^3 que apresenta multiplicidade do tipo duplete com $^3J_{H^3-H^2} = 8,4$ Hz, a mesma observação ocorre com o próton H^{12} em δ 6,75 na forma de um duplete com $^4J_{H^{12}-H^{14}} = 2,1$ Hz sobreposto ao próton H^2 na forma de um duplete com $^3J_{H^2-H^3} = 8,4$ Hz. Adicionalmente, os prótons diastereotópicos H^4 , H^5 e H^6 foram observados no intervalo entre δ 1,87 à δ 3,44. O próton H^4 foi observado em δ 2,62 na forma de multiplicidade de triplete quase sobrepostos, o próton H^5 foi observado em δ 1,87 na forma de um multiplete e o próton H^6 foi observado entre δ 3,36 e δ 3,44. Quanto aos sinais referentes ao grupo tetraidropiranila foi possível observar o sinal com multiplicidade de multiplete no intervalo entre δ 3,80- 3,72 referente ao H^{11} e em campo alto e intermediário os demais sinais de H^8 , H^9 e H^{10} . Os sinais deste grupo já foram atribuídos para o composto **15** anteriormente (Figura 18).

Figura 18- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 18



2.4.4 Estudo de Docking Molecular

O desenvolvimento e pesquisa na área de fármacos é um trabalho longo, de custo elevado e está relacionado a Química Medicinal, uma área multidisciplinar que envolve várias linhas de pesquisa como Química Orgânica Sintética, Farmacologia, Bioinformática, Biologia Molecular entre outras.⁵⁹ A descoberta, planejamento, identificação, preparação e a interpretação da ação molecular de compostos biologicamente ativos são alvo deste processo⁶⁰ e dentre essas estratégias os métodos computacionais aparecem como uma opção vantajosa em relação ao tempo e aos custos associados ao processo.

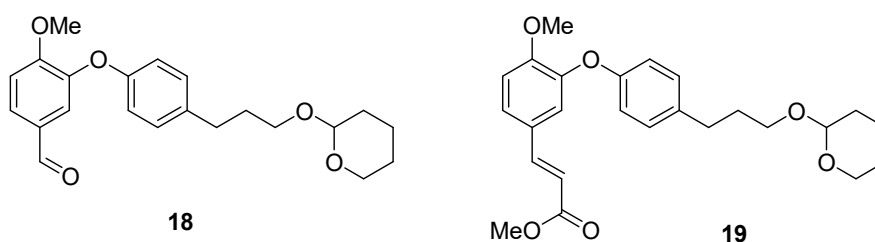
Diversas técnicas computacionais podem ser usadas como ferramentas auxiliares na identificação e no desenvolvimento de moléculas bioativas, dentre essas destaca-se o estudo das relações entre estrutura e atividade (SAR– *structure-activity relationships*), o estudo das relações quantitativas entre a estrutura e atividade (QSAR – *quantitative structure-activity relationships*) e a investigação da melhor orientação e conformação que uma molécula pode assumir no interior do sítio ativo de uma determinada proteína (*Docking Molecular*).⁶¹

Na técnica de *Docking Molecular*, a partir da estrutura tridimensional de uma proteína em estudo (alvo biológico) disponível em um banco de dados, é possível realizar uma simulação virtual da interação entre pequenas moléculas (ligantes) com o sítio ativo dessa proteína.⁶² Este estudo permite identificar qual conformação estrutural apresentaria a menor energia de interação do complexo ligante-alvo biológico permitindo, desta forma, direcionar o trabalho de síntese e avaliação da atividade biológica aos compostos mais promissores como candidatos à fármacos.

Todavia, apesar de largamente utilizado o estudo de docking molecular apresenta como maior desafio a precisão na avaliação da afinidade conformacional entre o ligante e a proteína.⁶³ As limitações das interações podem ser relacionadas à falta de flexibilidade da proteína, ao tratamento inadequado da solvatação e a natureza das funções de energia empregadas.⁶⁴

Neste contexto, visando avaliar o potencial farmacológico de intermediários preparados para a síntese das Combretastatinas D-2 e D-4, nesta etapa do trabalho foi realizado um estudo teórico de docking molecular entre algumas estruturas e o sítio ativo da β -tubulina para avaliar se estas estruturas poderiam apresentar atividade biológica. Inicialmente os estudos foram voltados para as moléculas **18** e **19** (Figura 19).

Figura 19- Estrutura das moléculas 18 e 19

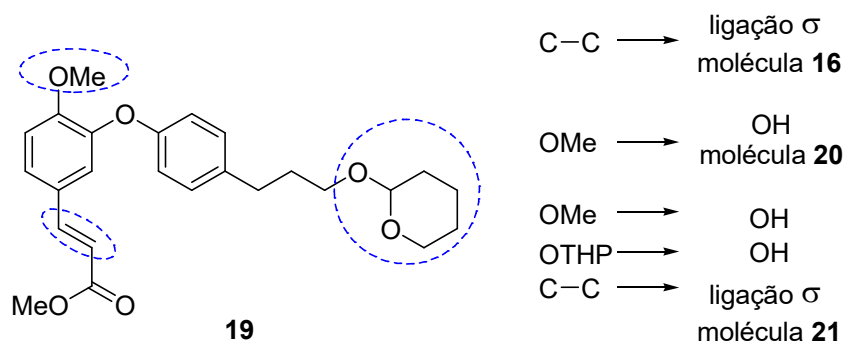


A escolha dos éteres biarílicos acíclicos foi realizada em função da possibilidade das macrolactonas sofrerem hidrólise no meio celular e conseqüentemente, ter como estrutura responsável pela ação antitumoral da Combretastatina D-2 uma molécula acíclica.

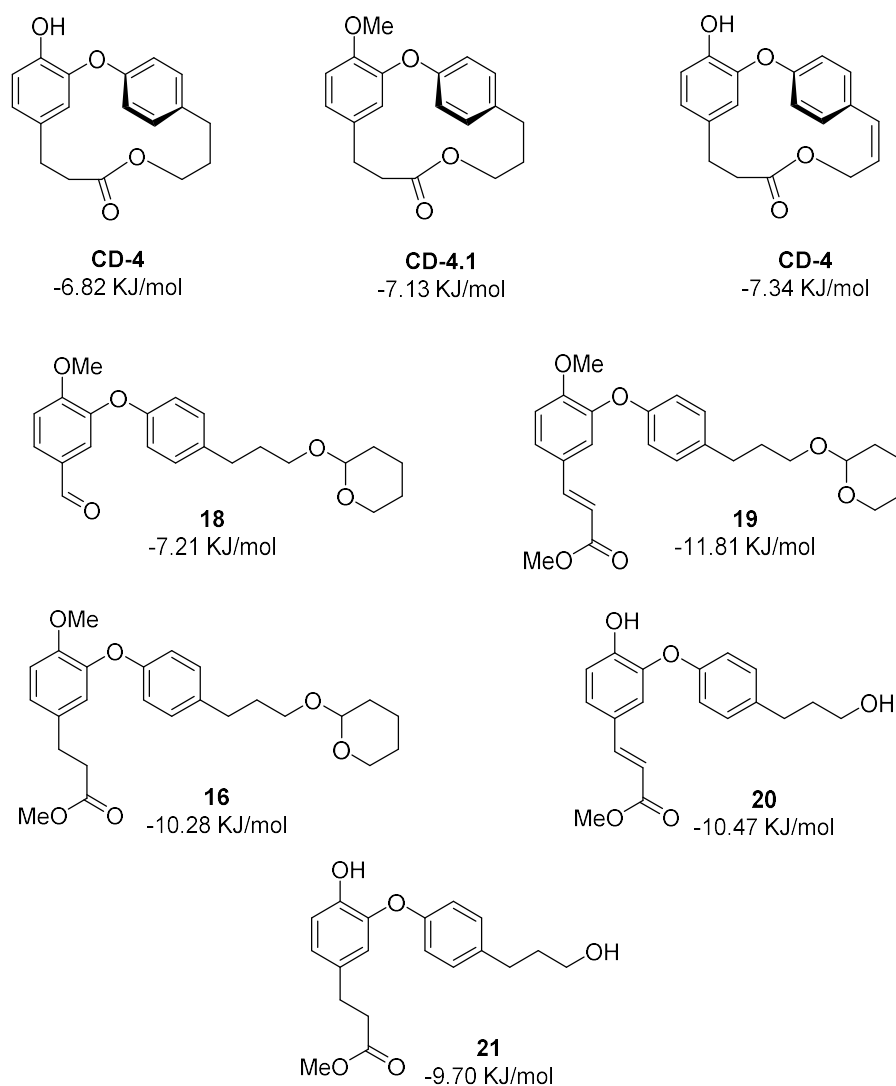
Para a molécula **19** foram sugeridas modificações nos grupos funcionais metoxila, tetraidropirânica e alquênica, com o objetivo de avaliar a influência destes grupos na interação com o sítio ativo da β -tubulina, direcionando desta forma, o

trabalho sintético para às moléculas que possivelmente apresentariam melhor atividade biológica. Essas modificações levaram às moléculas **16**, **20** e **21** e estão ilustradas na Figura 20.

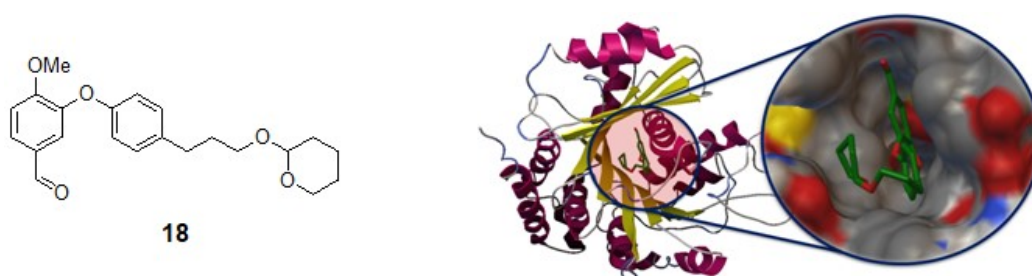
Figura 20- Modificações estruturais propostas para a molécula 19



A estrutura da tubulina foi obtida a partir do *Research Collaboratory of Structural Bioinformatics Protein Data Bank* (PDB 1SA0) e o estudo de docking molecular realizado em colaboração com o Dr. Carlos Henrique B. da Cruz. Os valores obtidos para as energias de interação estão descritos na Figura 21.

Figura 21-Energias de interação obtidas para as moléculas testadas

O composto **18** foi selecionado para mostrar de maneira ilustrativa como ocorre o docking molecular dos compostos avaliados no sítio ativo da β -tubulina (Figura 22).

Figura 22 - Docking molecular entre o composto 18 com o sítio ativo da β -tubulina.

A atividade biológica apresentada por uma molécula frente a um alvo molecular, como dito anteriormente, está associada à energia livre necessária para estabelecer a interação entre o complexo ligante- proteína. Quanto menor for essa energia melhor poderá ser a atividade biológica do composto. Pode-se observar que as moléculas **CD-4**, **CD-4.1** e **CD-2** (Figura 21) apresentaram valores similares de energia livre de interação com o sítio ativo da molécula alvo, sugerindo que a presença do grupo metila e a insaturação presentes na **CD-4.1** e **CD-2**, não iriam interferir significativamente em sua atuação biológica. Por outro lado, as moléculas **16**, **18**, **19**, **20** e **21** (Figura 21) apresentaram diferenças significativas de interação com o sítio ativo da β -tubulina quanto a sua estrutura. A molécula **19** foi a que apresentou o menor valor de energia livre de interação (-11.81 KJ/mol) evidenciando a influência do encaixe ao sítio ativo da β -tubulina dos grupos metila e THP presentes em sua estrutura, o que sustenta a hipótese de que intermediários de cadeia aberta seriam as moléculas que melhor se encaixariam à β -tubulina, conseqüentemente, mais ativas biologicamente do que a CD-2.

Diante dos resultados obtidos para o estudo teórico realizado, os esforços para a síntese e avaliação biológica dos intermediários de interesse foram voltados ao composto **19** e paralelamente ao seus análogos. Os resultados obtidos serão discutidos a seguir.

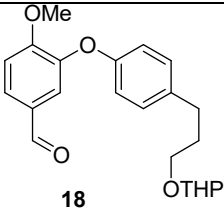
2.4.5 Atividade Antitumoral

Como evidenciado a partir do estudo de docking molecular realizado na parte inicial deste trabalho, os valores de energia para os compostos de cadeia aberta ao sítio ativo da β -tubulina seriam inferiores aos valores da CD-2 e CD-4 o que, em tese, forneceriam melhores atividades biológicas. Visando avaliar esta possibilidade, a atividade citotóxica do composto **18** foi testada frente a três linhagens de células tumorais. O composto foi submetido ao método MTT, utilizado no programa de *screening* do *Nacional Cancer Institute* dos Estados Unidos (NCI), que é baseado na conversão do sal tetrazolium (MTT) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas.⁸⁰ Esta etapa do trabalho foi realizada em cooperação com a Professora Dr^(a) Gardênia Carmen Gadelha Militão do Departamento de Fisiologia e Farmacologia do Centro de

Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco. As linhagens tumorais testadas foram MCF-7 (carcinoma de mama- humano), HEP-2 (carcinoma de colo do útero) e NCI H-292 (câncer de pulmão humano).

Uma escala de intensidade foi utilizada para avaliar o potencial citotóxico das amostras testadas, seguindo o seguinte critério: amostras sem atividade de inibição (1 a 20%), com pouca atividade (inibição de crescimento celular variando de 20 a 50%), com atividade moderada (inibição de crescimento celular variando de 50 a 70%) e com muita atividade (inibição de crescimento variando de 70 a 100%). O resultado obtido da atividade citotóxica para o composto sintetizado esta descrito na Tabela 5.

Tabela 5 - Percentual de inibição do crescimento celular em três linhagens tumorais testadas em dose única de 25 µg/MI

	MCF-7	HEP-2	NCI-H-292
 <p>18</p>	13 ± 1,4	26,09 ± 2,2	28,0 ± 3,0
Dox ^a	78,6 ± 2,2	84,0 ± 4,4	83,3 ± 0,1

^a Doxorubicina (DOX) foi utilizada como controle positivo

Os valores descritos na Tabela 5 indicam que a amostra não apresentou atividade citotóxica para a linhagem MCF-7 uma baixa atividade para as linhagens HEP-2 e NCI H-292. Estes resultados estão em desacordo com a atividade esperada pelo estudo teórico realizado. Esta divergência entre o estudo teórico e o estudo *in vitro* pode estar associada, como dito anteriormente, as limitações inerentes à precisão da afinidade conformacional do complexo ligante-proteína pelo método computacional utilizado no estudo de docking molecular.^{62,63}

2.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As sínteses totais da CD-4 e CD-2 mostraram-se viáveis sendo necessário somente inverter a sequência sintética apresentada para a preparação do Fragmento A.

Empregando-se a estratégia retrosintética descrita, o fragmento A foi obtido após três etapas reacionais em um rendimento global de 28%.

O rendimento global obtido para a síntese do Fragmento B contendo uma instauração Z foi de 53%, um resultado promissor quando comparado à estratégia anteriormente descrita por nosso grupo no qual o rendimento global para a obtenção do mesmo fragmento foi de apenas 13%.

O estudo de docking molecular realizado com os análogos sugeridos utilizando como alvo molecular a β -tubulina levou à valores de energia de ligação menores do que a estrutura da CD-4, indicando que uma estrutura acíclica seria mais ativa, sendo o composto **19** o que apresentou melhor resposta indicando que apresentaria a melhor atividade biológica.

2.6 PERSPECTIVAS

Otimizar as condições reacionais para o acoplamento do tipo Cham-Lam para a síntese total das Combretastatinas D-2 e D-4.

Testar os compostos sintetizados frente a diferentes linhagens de tumores.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 MATERIAIS

Os solventes comerciais foram purificados de acordo com os métodos descritos na literatura.⁸¹ O tetraidrofurano foi refluxado em sódio/ benzofenona sob atmosfera de argônio e destilado imediatamente antes do uso. O diclorometano foi destilado sob CaH_2 . O etanol e metanol foram destilados sob magnésio metálico, e especificamente para a reação de hidroteluração o etanol imediatamente antes do uso foi desoxigenado.

O telúrio elementar utilizado foi obtido comercialmente e previamente seco a 100- 120°C durante uma noite, depois resfriado em dessecador antes do uso. A concentração do *n*-butil-lítio foi determinada empregando titulação com isopropanol, utilizando 1,10-fenantrolina como indicador.⁸²

Nas reações envolvendo espécies organometálicas as vidrarias foram flambadas sob corrente de argônio seco. Os solventes foram evaporados em um rotaevaporador Büchi Rotavapor modelo R-114 conectado a uma bomba de vácuo modelo KNF Neuberger, e o solvente remanescente foi eliminado utilizando uma bomba de alto vácuo da Edwards modelo RV3.

Os espectros de RMN foram registrados em espectrômetros *Varian Unity Plus* de 300 MHz ou *Varian URMNS* de 400 MHz. Os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do CDCl_3 (7,26 ppm) e dimetilsulfóxido (2,54 ppm) no caso do espectro de próton, e em relação ao pico central do CDCl_3 (77,0 ppm) e dimetilsulfóxido (40,4 ppm) no caso do espectro de carbono. Todas as constantes de acoplamento (*J*) foram descritas em Hertz (Hz).

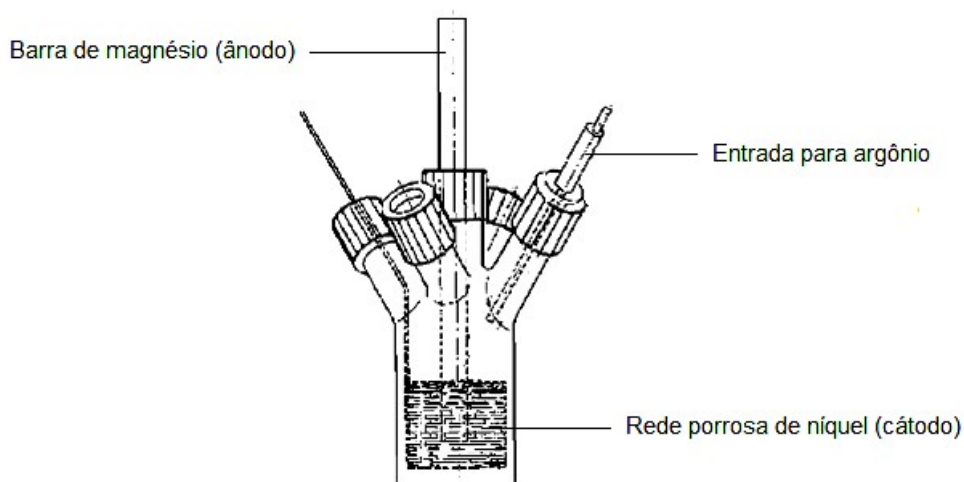
No caso dos espectros de ^{19}F , os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão em relação ao ácido trifluoroacético (0,0 ppm) utilizado como referência externa. Para os espectros de ^{11}B , os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão em relação ao $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,0 ppm) utilizado como referência externa.

As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel (230- 400 mesh) seguindo o método descrito por Still e colaboradores.⁸³ A cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada utilizando-se placas de sílica-gel contendo indicador fluorescente F_{254} da Merck. Para visualização, as placas

foram colocadas em luz ultravioleta, vapor de iodo, solução ácida alcoólica (EtOH/H₂SO₄, 95:5) e solução de vanilina.

As reações para a preparação dos trifluoroboratos orgânicos foram realizadas utilizando-se uma célula eletroquímica de cinco saídas (Figura 23) ligada a um potenciostato (Autolab Potenciostat/Galvanostat PGSTAT 30), conectados através de dois eletrodos. O cátodo formado por uma rede porosa de níquel (eletrodo de trabalho) e o ânodo formado por uma barra de magnésio (ânodo de sacrifício).

Figura 23-Célula eletroquímica

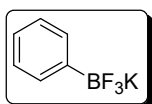


3.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

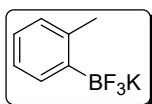
Preparação dos Organotrifluoroboratos de Potássio por Eletrossíntese

À célula eletroquímica sob atmosfera de argônio foram adicionados tetrafluoroborato de tertabutilamônio (TBABF₄) (2 mmol, 667 mg), previamente seco à 110°C durante 4 horas e THF anidro (20 mL). Em seguida, foram adicionados ao sistema o haleto de arila apropriado (1 mmol) e triisopropilborato (1 mmol, 188 mg). Em seguida o sistema reacional foi submetido à eletrólise utilizando o programa *General Purpose Electrochemical System* (GPSES) for Windows version 4.8, o método aplicado foi o Chronoamperometric, potenciometric (galvanostat) e a corrente de -30 mA. O tempo de eletrólise variou entre 1,5 à 6 h. O término das

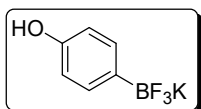
reações foi confirmado pela a observação em CCD do total consumo do reagente de partida e a formação do ácido e ésteres borônicos esperados. Após o tempo de reação, a mistura reacional foi transferida para um balão de 50 mL e concentrada *in vacuo*. Em seguida, o resíduo reacional foi lavado com água e o produto extraído da fase aquosa com Et₂O e concentrada a pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em metanol (10 mL) e a essa solução foi adicionada lentamente a 0 °C uma solução saturada de KHF₂ (5 mmol, 390 mg) com o auxílio de um funil de adição. A mistura foi agitada durante 1 hora em seguida concentrada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi extraído com uma solução de metanol (20%) em acetona quente (4 x 25 mL) e os extratos combinados foram filtrados. Os solventes foram removidos e o sólido resultante foi seco sob alto vácuo durante 4 horas.



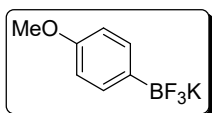
Feniltrifluoroborato de potássio **3a**: Sólido branco (70%, 0,128 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,02 (*dd*, 1H, *J* = 1,6 e 8 Hz); 7,08 (*dd*, 2H, *J* = 1,6 e 8 Hz), 7,32 (*d*, 2H, *J* = 4 Hz); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 132,10; 127,02; 125,45; 124,17; RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -139,03; RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,67, *J* = 45 Hz.



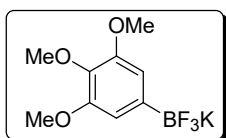
2-metilfeniltrifluoroborato de potássio **3b**: Sólido branco (62%, 0,145 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,38 (*d*, 1H, *J* = 6,4 Hz); 6,89 (*dd*, 3H, *J* = 6,0 e 6,4 Hz), 2,35 (*s*, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 140,83; 132,85; 131,30; 129,37; 126,25; 124,51; RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137,93; RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,73.



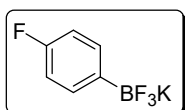
4-hidroxifeniltrifluoroborato de potássio **3c**: Sólido branco (65%, 0,130 g); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (*s*, 1H, OH); 7,09 (*d*, 2H, *J* = 4 Hz), 6,50 (*d*, 2H, *J* = 4 Hz); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154,83; 132,98; 112,70; RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137,93; RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,82.



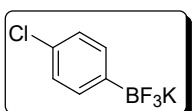
4-metoxifeniltrifluoroborato de potássio **3d**: Sólido branco (55%, 0,117 g); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,21 (*d*, 2H, $J = 8$ Hz); 6,65 (*d*, 2H, $J = 8$ Hz), 3,66 (*s*, 3H, OCH₃); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 157,29; 133,07; 131,52; 53,82; RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -138,09; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 4,18.



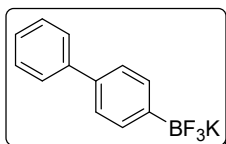
3,4,5-trimetoxifeniltrifluoroborato de potássio **3e**: Sólido branco (60%, 0,164 g); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,57 (*s*, 2H); 3,70 (*s*, 6H, 2OCH₃), 3,58 (*s*, 3H, OCH₃); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 156,75; 140,65; 112,32; 64,40; 59,89; RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -139,05; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 5,02.



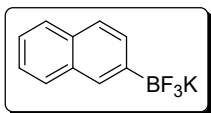
4-fluorofeniltrifluoroborato de potássio **3f**: Sólido branco (63%, 0,127 g); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,41- 7,36 (*m*, 2H); 6,94- 6,87 (*m*, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 161,7; 145,25; 133,42; 113,62; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -139,26; -118,67; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7,55.



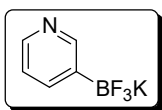
4-clorofeniltrifluoroborato de potássio **3g**: Sólido branco (58%, 0,126 g); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,16 (*d*, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,01 (*d*, 2H, $J = 7,2$ Hz); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 132,4; 127,2; 125,4; RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -137,8; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 6,72.



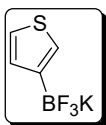
4-fenilfeniltrifluoroborato de potássio **3h**: Sólido branco (48%, 0,124 g); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (*d*, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,58 (*s*, 1H, *m*), 7,46 (*dd*, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,38 (*m*, 2H); 7,28 (*dd*, 2H, $J = 8$ e 15 Hz); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 140,21; 131,21; 129,81; 128,21; 125,97; 123,96; 116,62; RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -139,03; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 3,87.



Naftalen-2-il-trifluoroborato de potássio **3i**: Sólido branco (55%, 0,129 g); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (s, 1H); 7,78 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,59 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,38 (q, 2H, J = 6 e 6,4 Hz); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 133,71; 132,74; 132,66; 130,84; 128,73; 127,44; 125,93; 124,85; 124,35; RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -138,62; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 3,98.



Piridin-3-trifluoroborato de potássio **3j**: Sólido branco (42%, 0,077 g); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,41 (s, 1H); 8,22 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 6,8 Hz); 7,05 (t, 1H, J = 4,8, e 6,8 Hz); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 152,63; 147,06; 139,68; 123,22; RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -138,97; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 2,76.



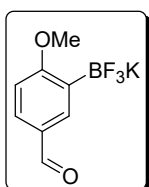
3-tieniltrifluoroborato de potássio **3k**: Sólido branco (51%, 0,096 g); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,22 (d, 1H, J = 2,4 Hz); 7,10 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 4,2 Hz); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 132,04; 124,73; 123,01; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -138,97; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 6,80.

Docking Molecular

A estrutura cristalográfica da tubulina complexada com o inibidor foi obtida do *Research Collaboratory of Structure Bioinformatics Protein Data Bank* (PDB 4HAT).⁸⁴ Os ligantes e moléculas de água foram retirados do arquivo PDB. Todos os cálculos foram executados com o pacote de programas do AutoDockTools 4.2 (ADT).⁸⁵ Inicialmente a estrutura molecular dos ligantes foi construída através do programa Gauss View 4.1⁸⁶ e otimizada usando o modelo semi-empírico AM1.⁸⁷ A carga atômica do modelo Gasteiger,⁸⁸ os tipos de átomos e a flexibilidade do ligante foram determinados usando o conjunto de parâmetros padrão do programa ADT. Os mapas de energia eletrostática, afinidade atômica específica e desolvatação, necessários para o cálculo de docking molecular, foram calculados usando o

programa Autogrid 4.2, com centro do grid em -39,174; 72, 955 e 29,907 Å, dimensões iguais a 19,50 x 15,75 x 15,75 Å, e espaçamento de 0,375 Å. Cinquenta populações, cada uma com 2,5 milhões de avaliações, foram obtidas usando o Algoritmo Genético de minimização de energia do programa AutoDock 4.2.

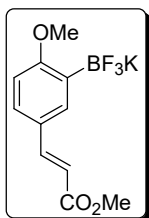
Preparação do 5-formil-2-metoxifeniltrifluoroborato de potássio I



Em um balão de fundo redondo de 125 mL contendo uma solução do ácido 5-formil-2-metoxiborônico **4** (0,720 g, 4 mmol) em metanol (40 mL) sob agitação foi adicionado lentamente a 0°C uma solução saturada de KHF_2 (0,39 g, 5 mmol) com o auxílio de um funil de adição. A mistura foi agitada durante 1 h e em seguida, concentrada sob vácuo, lavada com uma solução de metanol (20%) e em acetona quente (4 x 25 mL), filtrada e concentrada novamente. O sólido resultante foi seco sob alto vácuo durante 4 h. Este procedimento forneceu o composto **I** (0,929 g) em 96% de rendimento.

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,77 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,64 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 6,89 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 3,73 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 192,44; 168,43; 135,58; 130,96; 128,81; 109,92; 55,37; RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -137,82; RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,08.

Preparação do (E) 2-metóxi-5-(3-metóxi-3-oxoprop-1-enil)fenil trifluoroborato de potássio 6

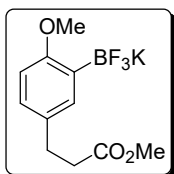


Em um balão de 50 mL contendo uma mistura DMF-tolueno (1:1) (6 mL) foram adicionados o 5-formil-2-metoxifeniltrifluoroborato de potássio **I** (2 mmol, 0,484 g) e a ilida estabilizada metil(trifenilfosforanilideno)acetato ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$) (2,5 mmol, 0,835 g). A mistura foi aquecida a 110 °C durante 24 horas sob agitação constante. Após este período, os solventes foram removidos sob vácuo. O sólido

residual foi lavado com solução de metanol (20%) em acetona quente (4 x 25 mL). Em seguida filtrado, novamente concentrado e seco sob vácuo durante 4 h. Este procedimento forneceu o composto **6** na forma de um sólido branco (0,55 g) em 92% de rendimento

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,54 (*dl*, 2H, $^3J = 16$ Hz); δ 7,40 (*d*, 1H, $^3J = 8,4$ Hz); 6,73 (*d*, 1H, $J^3 = 8$ Hz); 6,25 (*d*, 1H, $^3J = 11,6$ Hz); 3,68 (*s*, 3H); 3,66 (*s*, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 167,6; 165,6; 146,6; 133,9; 128,7; 125,1; 112,9; 110,1; 55,1; 51,5; RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -137,49; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 5,01.

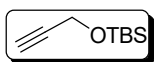
Preparação do 2-metóxi-5-(3-metóxi-3-oxopropil)fenil-trifluoroborato de potássio **7**



Em um balão de fundo redondo de 25 mL contendo uma solução de (*E*)-2-metóxi-5-(3-metóxi-3-oxoprop-1-enil)fenil-trifluoroborato de potássio **6** (1 mmol; 0,298 g) em MeCN (10 mL) foram adicionados de Pd/C (10% de paládio) (0,1 g). A mistura reacional foi mantida sob atmosfera de hidrogênio durante 3 dias. Após este período, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido residual filtrado em celite com solução de metanol (20%) em acetona quente (4 x 25 mL). A solução orgânica resultante foi concentrada em um rotaevaporador até o ponto próximo da saturação quando foi adicionado Et₂O (20 mL) até não ser mais observada a precipitação. O sólido branco, o composto **7**, foi filtrado e seco sob vácuo. Rendimento: 0,098 g (32%).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,15 (*d*, $J^4 = 2,4$ Hz, 1H); 6,86 (*dd*, $J^3 = 8,4$ Hz, $J^2 = 2,4$ Hz, 1H); 6,61 (*d*, $J^3 = 8,4$ Hz, 1H); 3,61 (*s*, 3H); 3,60 (*s*, 3H); 2,73 (*t*, $J^3 = 7,7$ Hz, 2H); 2,53 (*t*, $J^3 = 7,7$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 172,98; 161,17; 133,32; 130,51; 125,99; 110,1; 55,14; 51,12; 35,74; 30,02; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -137,09; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ -14,37.

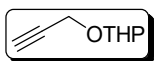
Preparação do Terbutildimetil(prop-2-iniloxi) silano 9



Em um balão de duas bocas com capacidade de 50 mL, sob atmosfera de argônio, adicionou-se imidazol (0,85 g; 12,5 mmol) e diclorometano seco (20 mL). A solução foi resfriada a 0°C e depois adicionou-se lentamente o cloreto de *t*-butildimetilsilano (1,02 g; 1,17 mL; 6,8 mmol), seguido da adição do álcool propargílico (0,29 mL, 5 mmol). A solução foi então aquecida à temperatura ambiente e agitada por um período de 12 horas. A reação foi extraída com solução 3% de HCl (20 mL), a fase aquosa resultante foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL) e o combinado de fases orgânicas foi então lavado com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL), depois com solução saturada de NaCl (30 mL) e seca com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel, utilizando-se como sistema eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (9,5:0,5), levando ao éter de silício correspondente (0,76 g, 89%). Os dados espectroscópicos estão em concordância com a literatura.⁶¹

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,30 (s, 2H); 2,37 (s, 1H); 0,87 (s, 9H); 0,13 (s, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 82,20; 56,76; 36,80; 23,71; 19,33.


Preparação do 2-prop-2-iniloxi-tetrahidrofurano10



Uma solução contendo álcool propargílico (0,29 mL, 5 mmol) e DHP (0,50 g 6 mmol) em CH₂Cl₂ foi acidificada com quantidade catalítica de *Amberlyst* A-15. A mistura foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente e, em seguida, o sistema foi filtrado e o solvente evaporado. O produto foi obtido após destilação à vácuo, fornecendo 0,6 g com rendimento de 85%.

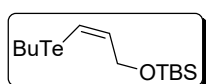
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,68 (*m*, 1H); 4,26 (*dd*, 2H, *J*= 2,7 Hz, *J*= 1,2 Hz); 3,57 (*m*, 2H); 2,39 (*dt*, 1H, *J*= 7,2 Hz, *J*= 2,4 Hz); 1,59 (*m*, 2H); 1,50 (*m*, 4H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 96,71; 79,68; 73,93; 61,87; 53,88; 30,1; 25,33; 18,90.

Procedimento para Preparação do Ditelureto de Dibutila

 Em um balão de duas bocas com capacidade de 500 mL, previamente flambado e sob atmosfera de argônio, adicionou-se telúrio elementar (6,45 g; 50 mmol) (previamente seco a 100-120°C durante uma noite, depois resfriado em dessecador antes do uso) e THF seco (250 mL). Esta suspensão foi resfriada a 0°C e adicionou-se lentamente *n*-butiltio (24 mL de uma solução 2,5 M em hexano; 60 mmol). A mistura reacional foi então aquecida à temperatura ambiente e agitada por um período de 1 hora. Após esse período, o sistema foi aberto e lentamente adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (50 mL) deixando sob agitação durante 2 horas. A fase orgânica foi extraída com EtOAc (3 x 150 mL), lavado com solução saturada de NH₄Cl (2 x 100 mL) e seca com MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida fornecendo 16,7 g (89%) do ditelureto de dibutila que foi usado sem necessidade de purificação adicional.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,10 (*t*, 4H, 2×CH₂, *J* = 7,8 Hz), 1,70 (*m*, 4H, 2×CH₂), 1,38 (*m*, 4H, 2×CH₂), 0,92 (*t*, 6H, 2×CH₃, *J* = 7,5 Hz); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 35,6; 24,5; 13,3; 4,2; RMN ¹²⁵Te (94,6 MHz, CDCl₃) δ 127,8.

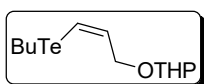
Procedimento para a Preparação do Telureto Vinílico 11a



Em um balão de duas bocas com capacidade de 50 mL, equipado com sistema de refluxo e de agitação, adicionou-se o ditelureto de dibutila (0,746 g; 2 mmol) e etanol destilado e desoxigenado (20 mL). A esta solução avermelhada, foi adicionada pequenas quantidades de NaBH₄ até total mudança da coloração para amarelo claro. Em seguida adicionou-se o alquino 9 (0,680 g, 4 mmol). A solução foi então aquecida sob refluxo e após total consumo do alquino foi resfriada a temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com EtOAc (80 mL) e lavada com água (50 mL), depois lavada com solução saturada de NH₄Cl (2 x 50 mL) e seca com MgSO₄. Os solventes foram removidos a pressão reduzida e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel, utilizando-se como eluente éter de petróleo, levando ao telureto vinílico **11a**.⁵⁷ Rendimento: 1,031 g (69%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,28 (*dt*, 1H, J = 10 e 5,2 Hz); 6,62 (*d*, 1H, J = 10,0 Hz); 4,10 (*d*, 2H, J = 4,8 Hz); 2,52 (*d*, 2H, J = 7,6 Hz); 1,68 (*dt*, 2H, J = 7,6 Hz); 1,28 (*d*, 2H, J = 7,6 Hz); 0,83 (*s*, 12H); 0,01 (*s*, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143,00; 107,88; 70,91; 39,43; 30,31; 23,77; 18,75; 12,52; 10,98.

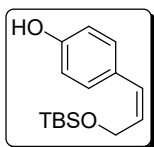
Procedimento para a Preparação do Telureto Vinílico 11b



Em um balão de duas bocas com capacidade de 50 mL, equipado com sistema de refluxo e de agitação, adicionou-se o ditelureto de dibutila (0,746 g; 2 mmol) e etanol destilado e desoxigenado (20 mL). A esta solução avermelhada, foi adicionada pequenas quantidades de NaBH_4 até total mudança da coloração para amarelo claro. Em seguida adicionou-se o alquino 10 (0,560 g, 4 mmol). A solução foi então aquecida sob refluxo e após total consumo do alquino foi resfriada a temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (80 mL) e lavada com água (50 mL), depois lavada com solução saturada de NH_4Cl (2 x 50 mL) e seca com MgSO_4 . Os solventes foram removidos a pressão reduzida e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel, utilizando-se como eluente éter de petróleo, levando ao telureto vinílico **11b**.⁵⁷ Rendimento: 1,031 g (75%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,28 (*dt*, 1H, J = 10 e 5,2 Hz); 6,62 (*d*, 1H, J = 10,0 Hz); 4,10 (*d*, 2H, J = 4,8 Hz); 2,52 (*d*, 2H, J = 7,6 Hz); 1,68 (*dt*, 2H, J = 7,6 Hz); 1,28 (*d*, 2H, J = 7,6 Hz); 0,83 (*s*, 12H); 0,01 (*s*, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143,00; 107,88; 70,91; 39,43; 30,31; 23,77; 18,75; 12,52; 10,98.

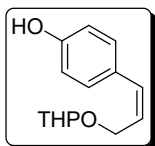
Preparação do (Z)-4-[3-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)-prop-1-enil]fenol 13



Em um balão de 10 mL sob atmosfera de argônio contendo MeOH (4 mL) previamente seco, foi adicionado Ag_2CO_3 (0,6 mmol, 165 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,025 mmol, 25 mg), o composto **3c** (0,36 mmol, 72 mg) e o telureto vinílico **11a** (0,3 mmol, 107,5 mg). A mistura reacional foi mantida sob irradiação de ultrassom por uma hora, em seguida o solvente foi rotaevaporado e o produto purificado com hexano em coluna com sílica gel fornecendo 78,8 mg (83%) da molécula alvo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (*d*, 1H, $J = 8,7$ Hz); 6,83 (*d*, 1H, $J = 8,7$ Hz); 6,42 (*d*, 1H, $J = 11,7$ Hz); 5,77- 5,69 (*m*, 1H); 4,45 (*dd*, 1H, $J = 2,1, 6,0$ e 11,1 Hz); 4,37 (*dd*, 1H, $J = 6,0$ e 2,1 Hz); 0,91 (*s*, 9H); 0,07 (*s*, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 167,23; 132,17; 128,57; 130,20; 115,10; 60,10; 25,92; -5,17.

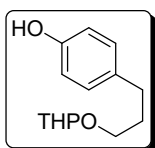
Preparação do 4-[2*H*-(tetrahidro-piran-2-Hiloxi)-propenil]-fenol 14



Em um balão de 10 mL sob atmosfera de argônio contendo MeOH (4 mL) previamente seco, foi adicionado Ag_2CO_3 (0,6 mmol, 165 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,025 mmol, 25 mg), o composto **3c** (0,36 mmol, 72 mg) e o telureto vinílico **11b** (0,3 mmol, 98,5 mg). A mistura reacional foi mantida sob irradiação de ultrassom por uma hora, em seguida o solvente foi rotaevaporado e o produto purificado com hexano em coluna com sílica gel fornecendo 66,5 mg (79%) da molécula alvo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (*d*, 2H, $J^3 = 8,4$ Hz); 6,77 (*d*, 2H, $J^3 = 8,4$ Hz); 6,50 (*d*, 1H, $J^3 = 11,7$ Hz); 5,78 – 5,70 (*m*, 1H); 4,74 (*d*, 1H, $J^3 = 3,3$ Hz); 4,55 (*ddd*, 1H, $J^2 = 12,9$ Hz, $J^3 = 6,2$ Hz, $J^4 = 1,8$ Hz); 4,31 (*ddd*, 1H, $J^2 = 12,9$ Hz, $J^3 = 6,2$ Hz, $J^4 = 1,8$ Hz); 3,91 (*m*, 1H); 3,40 (*m*, 1H); 1,77 (*m*, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 155,30; 130,90; 130,18 (2C); 129,38; 126,53; 115,11 (2C); 64,55; 62,23; 30,57; 25,28; 19,21.

Preparação do 4-[2*H*-(tetrahidro-piran-2-hiloxi)-propil]-fenol 15

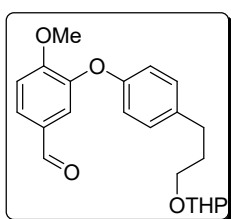


Em um balão de fundo redondo de 25 mL contendo uma solução de 4-[2*H*-(tetrahidro-piran-2-hiloxi)-propenil]-fenol **14** (0,2 mmol; 46,8 mg) em MeCN (5 mL) foram adicionados Pd/C (10% de paládio) (0,05 g). A mistura reacional foi mantida sob atmosfera de hidrogênio por 3 dias. Após este período, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o sólido residual filtrado em celite com solução de metanol (20%) em acetona quente (4 x 25 mL) para remover as impurezas. A solução orgânica resultante foi concentrada em um rotaevaporador até o ponto próximo da saturação quando foi adicionado Et_2O (20 mL) até não ser mais

observada a precipitação. O sólido branco, o composto **15**, foi filtrado e seco sob vácuo, sendo obtido como um sólido branco. Rendimento: 14,1 mg (30%).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,02 (*d*, 2H, $J^3 = 8,4$ Hz); 6,74 (*d*, 2H, $J^3 = 8,4$ Hz); 4,61 (*t*, 3H, $J^3 = 8,4$ Hz, e 3 Hz); 3,81 (*m*, 1H); (*m*, 1H); 3,53 (*m*, 1H); 3,41 (*m*, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 153,9; 133,61; 129,3; 115,1; 9,89; 66,9; 62,3; 31,4; 30,6; 25,3; 19,5.

Preparação do 4-metoxi-3-{4-[2H-tetrahidro-pirano-2-iloxil]-propil}-fenoxi}-benzaldeído **18**



Em um balão de fundo redondo de 100 mL flambado com uma corrente de argônio contendo o 5-formil-2-metoxifenilácido-borônico **4** (0,59 mmol; 106 mg), 4-[2H-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-fenol **15** (0,42 mmol, 99,1 mg), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,59 mmol, 118 mg) e peneira molecular de 4Å (300 mg) foram adicionados DMAP (1,18 mmol, 144 mg) e 50 mL de CH_2Cl_2 . A mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente e agitada por 24 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel, utilizando-se como sistema eluente uma mistura de hexano:EtOAc (9,5:0,5), levando à 65,5 mg do composto **18** em 30% de rendimento.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,87 (*s*, 1H); 7,84 (*dd*, 1H, $^3J = 9,0$ e 2,1 Hz); 7,01 (*d*, 3H, $^3J = 8,7$ e $^3J = 8,4$); 6,75 (*d*, 3H, $^3J = 8,4$ e $^3J = 2,1$ Hz), 4,59 (*dd*, 1H, $^3J = 4,2$ e $^4J = 2,7$ Hz); 3,51 (*dt*, 1H, $^3J = 9,6$ Hz); 3,41 (*dt*, 1H, $^3J = 6,6$ Hz); 2,62 (*t*, 2H, $^3J = 8,1$ e $^3J = 7,5$ Hz); 1,87 (*m*, 2H); 1,73 (*m*, 2H); 1,53 (*m*, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 191,5; 165,0; 154,3; 134,1; 132,4; 130,2; 129,8; 115,5; 114,7; 99,3; 67,3; 62,7; 55,9; 31,8; 31,1; 25,8; 19,9.

Atividade Antitumoral

A atividade antitumoral do composto precursor das Combretastatinas D-2 e D-4 foi realizada nas linhagens de células tumorais: MCF-7 (carcinoma de mama-

humana), HEP-2 (carcinoma de colo do útero) e NCI H-292 (câncer de pulmão humano). As quais foram obtidas no banco de células do Rio de Janeiro, tendo sido cultivadas em meio RPMI 1640 ou DMEN, suplementados com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos, mantidas em estufa a 37 °C e amostras contendo 5% de CO₂. O método utilizado na análise da citotoxicidade das amostras foi baseado no ensaio de conversão do sal MTT (3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2H-brometo de tetrazolium), disponível para compra na Sigma Aldrich Co., em azul de formazan. As células formam plaqueadas na concentração de 1. 10⁵ células/mL. As placas foram incubadas por 72 horas em estufa a 5% de CO₂ a 37 °C. Em seguida foram adicionados 25 µL da solução de MTT (sal de tetrazolium), e as placas foram incubadas por 3h. A absorbância foi lida após dissolução do precipitado com 100 µL de DMSO puro em espectrofotômetro de placa a 595 nm.

Os experimentos foram analisados segundo suas médias e respectivos desvio no programa *Graph Pad Prism* version 5.0 para Windows (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, USA).

REFERÊNCIAS

- 1- Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals, 4th Edition, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Germany, 2005.*
- 2- Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412.
- 3- Liu, J.; Fitzgerald, A. E.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2951.
- 4- Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichim. Acta.* **2005**, *38*, 49.
- 5- Davies, A. G.; A.; Roberts, B. P. *Chem. Commun.* 1966, 298.
- 6- Oliveira, R. A. *Synlett.* **2009**, 505.
- 7- Fowler, D. L.; Krauss, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1143.
- 8- (a) Chambers, R. D.; Clark, H. C.; Willis, C. J. *J. Prod. Chem. Soc.* **1960**, 114. (b) Chambers, R. D.; Clark, H. C.; Willis, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5298.
- 9- Vedejs, E.; Chapman, R. W.; ields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020.
- 10- Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9385.
- 11- (a) Matteson, D. S. *Tetrahedron.* **1989**, *45*, 1859. (b) Harvey, J. E.; Kenworthy, M. N.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2467.
- 12- Suzuki, A.; Brown, H. C. *Organic Syntheses Via Boranes; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, 2003; Vol. 3.*
- 13- Petasis, N. A.; Yudin, A. K.; Zavialov, I. A.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Synlett.* **1997**, 606.
- 14- Molander, G. A.; Yun, C. S.; Ribagorda, M.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5534.

- 15- Kalinin, A. V.; Scherer, S.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3399.
- 16- (a) Molander, G. A.; Vargas, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 203. (b) Molander, G. A.; Sandrock, D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1597.
- 17- Olsson, V. J.; Sebelius, S.; Selander, N.; Szabo, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4588.
- 18- Laue, T.; Plangnes, A. *Named Organic Reactions*, John Wiley & Sons, New York. **2000**, 261.
- 19- Fang, G. H.; Yan, Z. J.; Deng, M. Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 357.
- 20- Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 864.
- 21- Lawrence, J. D.; Takahashi, M.; Bae, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15334.
- 22- Murphy, J. M.; Tzschucke, C. C.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 757.
- 23- Molander, G. A.; Trice, S. L. J.; Kennedy, S. M.; Dreher, S. D.; Tudge, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11667.
- 24- Molander, G. A.; Cavalcanti, L. V.; Garcia, C. G. *J. Org. Chem.* **2013**, *76*, 6427.
- 25- Han, F. S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5270.
- 26- Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.
- 27- Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synthetic. Commun.* **1961**, *11*, 513.
- 28- (a) Fu, G. C.; Littke, A. F.; Dai, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020. (b) Nolan, S. P.; Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4101.
- 29- Dupont, J.; De Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667.

- 30- Leadbeater, N. E.; Arvela, R. K.; Mack, T. L.; Kormos, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 2, 217.
- 31- Darses, S.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4393.
- 32- Molander, G. A.; Bernardi, C. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8424.
- 33- Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275.
- 34- Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 7837.
- 35- Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1789.
- 36- Guadagnin, R. C.; Sukanuma, C. A.; Singh, F. V.; Vieira, A. S.; Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4713.
- 37- Karakaya, I.; Primer, D. N.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3294.
- 38- Laza, C.; Duñach, E. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 580.
- 39- Carrijo, R. M. C.; Romero, J. R. *Quim. Nova.* **2000**, 23, 331.
- 40- (a) Metz, K. R.; Lam, M. W.; 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.
- 41- Oliveira, R. A.; Silva, R. O.; Molander, G. A.; Menezes, P. H. *Magn. Reson. Chem.* **2009**, 47, 873.
- 42- Trost, B. M. *Science.* **1991**, 254, 1471.
- 43- (a) West, C. M. L.; Price, P. *Anti-Cancer Drugs.* **2004**, 15, 179. (b) Siemann, D. W.; Chaplin, D. J.; Walicke, P. A. *Expert Opin. Investig. Drugs.* **2009**, 18, 189.
- 44- Pettit, G. R.; Lippert III, J. W.; Herald, D. L.; Hamel, E.; Pettit, R. K. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 969.

- 45- Mooney, C. J.; Nagaiah, G.; Fu, P.; Wasman, J. K.; Cooney, M. M.; Savvides, P. S.; Bokar, J. A.; Dowlati, A.; Wang, D.; Agarwala, S. S.; Flick, S. M.; Hartman, P. H.; Ortiz, J. D.; Lavertu, P. N.; Remick, S. C. *Thyroid*. **2009**, *19*, 233. (b) Rustin, G. J.; Shreeves, G.; Nathan, P. D.; Gaya, A.; Ganesan, T. S.; Wang, D.; Boxall, J.; Poupard, L.; Chaplin, D. J.; Stratford, M. R. L.; Balkissoon, J.; Zweifel, M. *Br. J. Cancer*. **2010**, *102*, 1355.
- 46- Ibrahim, M. A.; Do, D. V.; Sepah, Y. J.; Shah, S. M.; Anden, E. V.; Hafiz, G.; Donahue, J. K.; Rivers, R.; Balkissoon, J.; Handa, J. T.; Campochiaro, P. A.; Nguyen, Q. D. *BMC Pharmacol Toxicol*. **2013**, 147.
- 47- Delmonte, A.; Sessa, C. *Expert Opin. Invest. Drugs*. **2009**, *18*, 1541.
- 48- Pettit, G. R.; Singh, S. B. *J. Org. Chem*. **1990**, *55*, 2797.
- 49- (a) Pettit, G. R.; Quistorf, P. D.; Fry, J. A.; Herald, D. L.; Hamel, E.; Chapuis, J. C. *J. Nat. Prod*. **2009**, *72*, 876. (b) Couladouros, E. A.; Li, T.; Moutsos, V. I.; Pitsinos, E. N.; Soufli I. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1999**, *9*, 2927.
- 50- Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Niven, M. L. *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, *110*, 8539.
- 51- (a) Pettit, G. R.; Cragg, G. M.; Singh, S. B. *J. Nat. Prod*. **1987**, *50*, 386. (b) Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Niven, M. L.; Hamel, E.; Schmidt, J. M. *J. Nat. Prod*. **1987**, *50*, 119. (c) Cirila, A.; Mann, J. *J. Nat. Prod. Rep*. **2003**, *20*, 558.
- 52- Vongvanich, N.; Kittakoop, P.; Charoenchai, P.; Intamas, S.; Danwisetkanjana, K.; Thebtaranonth, Y. *Planta Med*. **2005**, *71*, 191.
- 53- Hu, X. Q.; Han, W.; Han, Z. Z.; Liu, Q. X.; Xu, X. K.; Fu, P.; Li, H. L. *Phytochemistry Lett*. **2013**, *7*, 169.
- 54- Ponnappalli, M. G.; Annam, S. CH. V. A. R.; Ravirala, S.; Sukki, S.; Ankireddy, M.; Tuniki, V. R. *J. Nat. Prod*. **2012**, *75*, 275.
- 55- Ganesan, A. *Curr. Opin. Chem. Biol*. **2008**, *12*, 306.

- 56- Prusov, E. V. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2013**, *97*, 2773.
- 57- (a) Couladouros, E. A.; Soufli, I. C.; Moutsos, V. I.; Chadha, R. K. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 33. (b) Cousin, D.; Mann, J.; Nieuwenhuyzen, M.; van den Berg, H. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 54. (c) Rychnovsky, S. D.; Hwang, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5414.
- 58- Kanako, U.; Takamasa, T.; Takahisa, O.; Ryoto, O.; Masaya, I.; Shigeru, N. *Heterocycles.* **2008**, *75*, 291.
- 59- Dias, L. C.; Dessoy, M. C.; Silva, J. J. N.; Thiemann, O. H.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D. *Quim. Nova.* **2009**, *32*, 2444.
- 60- Guido, R. V. C.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D. *Comb. Chem. High. T. Scr.* **2011**, *14*, 830.
- 61- Guido, R. V. C.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1857.
- 62- Taboureau, O.; Baell, J. B.; Recio, J. F.; Villoutreix, B. O. *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 29.
- 63- Wang, R.; Lu, Y.; Wang, S. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2287.
- 64- Teramoto, R.; Furukunishi, H. *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 526.
- 65- Martínez, W. R.; *Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco*, **2010**.
- 66- Oliveira, R. A.; Silva, R. O.; Molander, G. A.; Menezes, P. H. *Magn. Res. Chem.* **2009**, *47*, 873.
- 67- Oliveira, R. A.; Molander, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1266.
- 68- Molander, G. A.; Ham, J.; Canturk, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 821.
- 69- Zeni, G.; Menezes, P. H. *Vinyllic Tellurides. Patai's Chemistry of Functional Groups. 1ed. Chichester: John Wiley & Sons, Inc.* **2012**, *3*, 739.

- 70- Xu, R.; Gramlich, V.; Frauenrath, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5541.
- 71- Stien, D.; Crich, D.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 10779.
- 72- (a) Oliveira, J. M.; Palmeira, D. J.; Comasseto, J. V.; Menezes, P. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 362. (b) Dos Santos, C. G. *Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco.* **2006**.
- 73- Freitas, J. C. R.; Palmeira, D. J.; Oliveira, R. A.; Menezes, P. H.; Silva, R. O. *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, 481.
- 74- Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 5656.
- 75- Adrian, J.; Stark, C. B. W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5886.
- 76- Chan, D. M. T; *et. al.*, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933.
- 77- Batey, R. A.; Quach, T. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1381.
- 78- (a) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2937. (b) Leowanawat, P.; Resmerita, A. M.; Moldoveanu, C.; Liu, C.; Zhang, N.; Wilson, D. A.; Hoang, L. M.; Rosen, B. R.; Percec, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7822. (c) Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2159; (d) Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2164; (e) Nahabedian, K. V.; Kuivila, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2167–2174; (f) Klingensmith, L. M.; Bio, M. M.; Moniz, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8242.
- 79- Theil, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2345.
- 80- a) Skehan, P.; Storeng, R.; Scudiero, D.; Monks, A.; McMahon, J.; Vistica, D.; Warren, JT.; Bokesch, H.; Kenney, S.; Boyd, MR.; *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82* (13), 1107. b) Berridge, M. V.; Tan, A. S.; McCoy, K. D.; Wang, R. *Biochemica.* **1996**, *4*, 14.
- 81- Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals, Pergamon Press: Oxford.* **1996**.

- 82- Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.
- 83- Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4467.
- 84- Sun, Q.; Carrasco, Y. P.; Hu, Y.; Guo, X.; Mirzaei, H.; Macmillan, J.; Chook, Y. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2013**, *110*, 1303.
- 85- Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 2785.
- 86- GaussView, Version 4.1, Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. *Semichem Inc., Shawnee Mission KS*, **2009**.
- 87- Dewar, M. J. S.; Zoebish, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
- 88- Gesteiger, J.; Marsili, M. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 3219.

APÊNDICE A - ESPECTROS SELECIONADOS

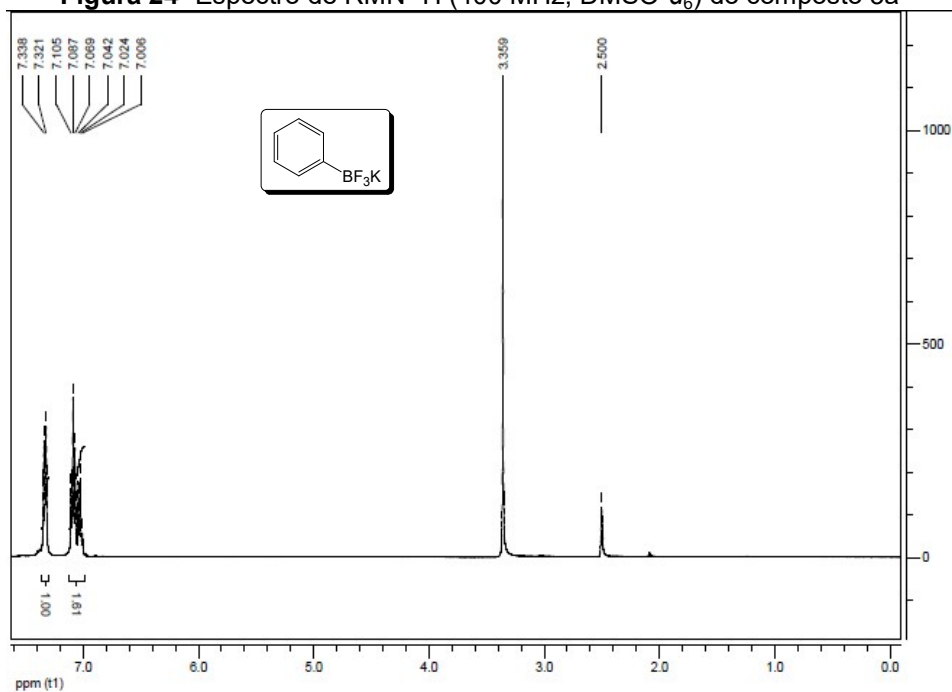
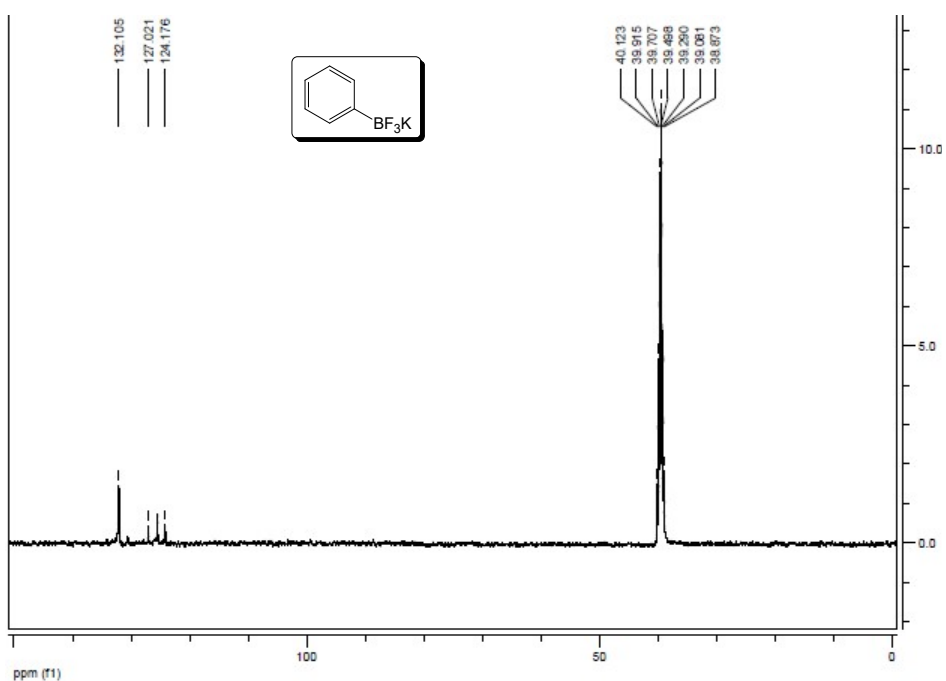
Figura 24- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3aFigura 25- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3a

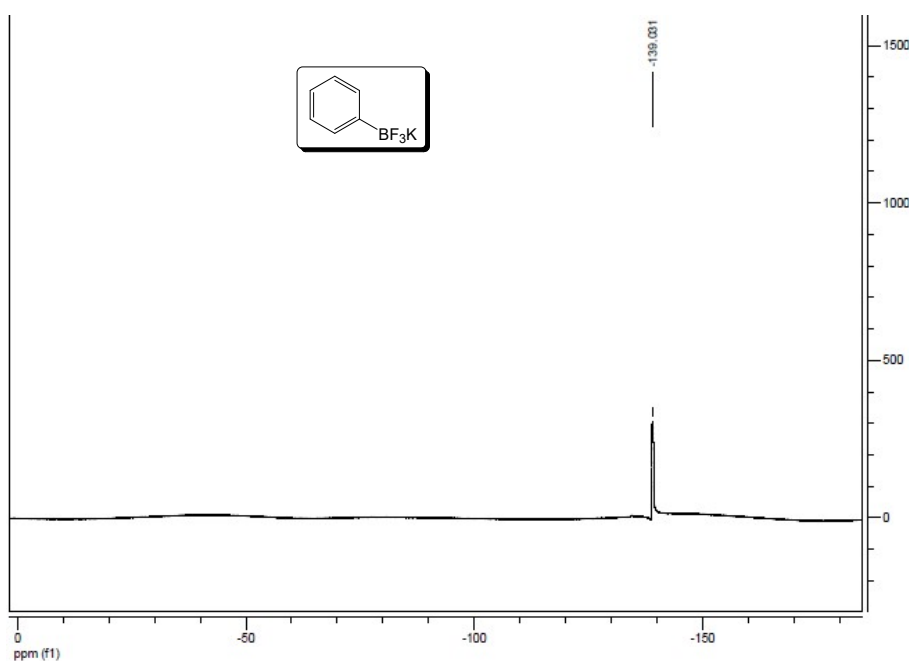
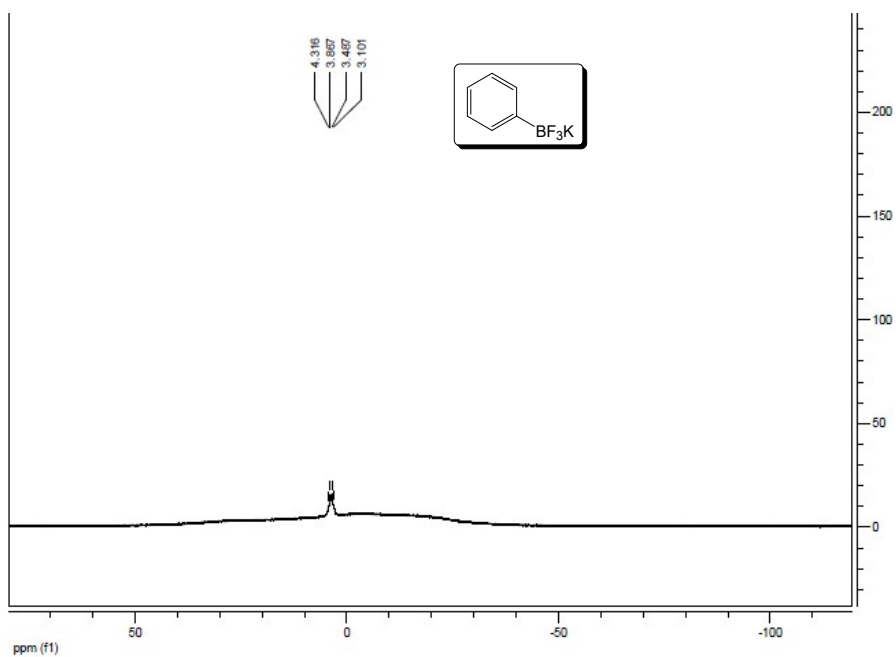
Figura 26- Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3a**Figura 27-** Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3a

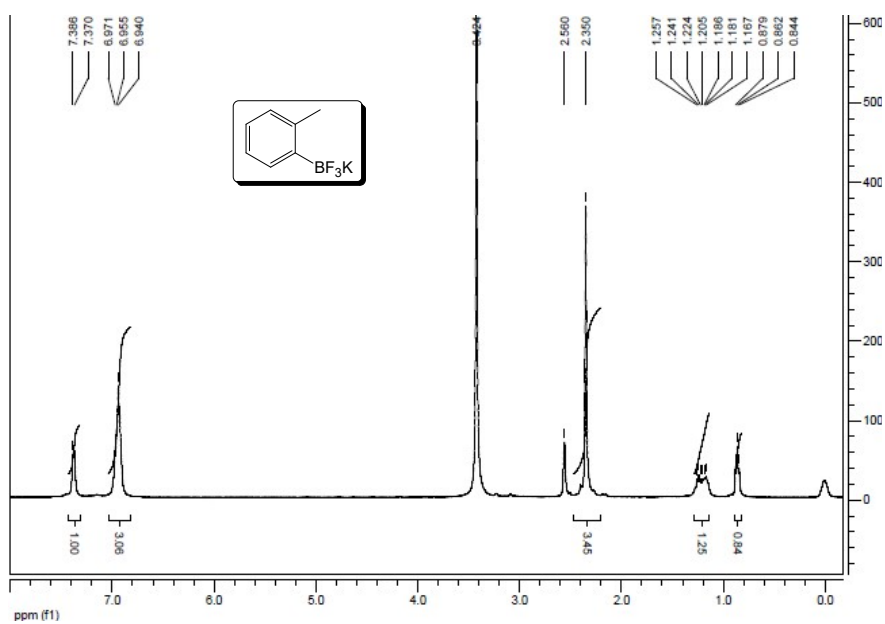
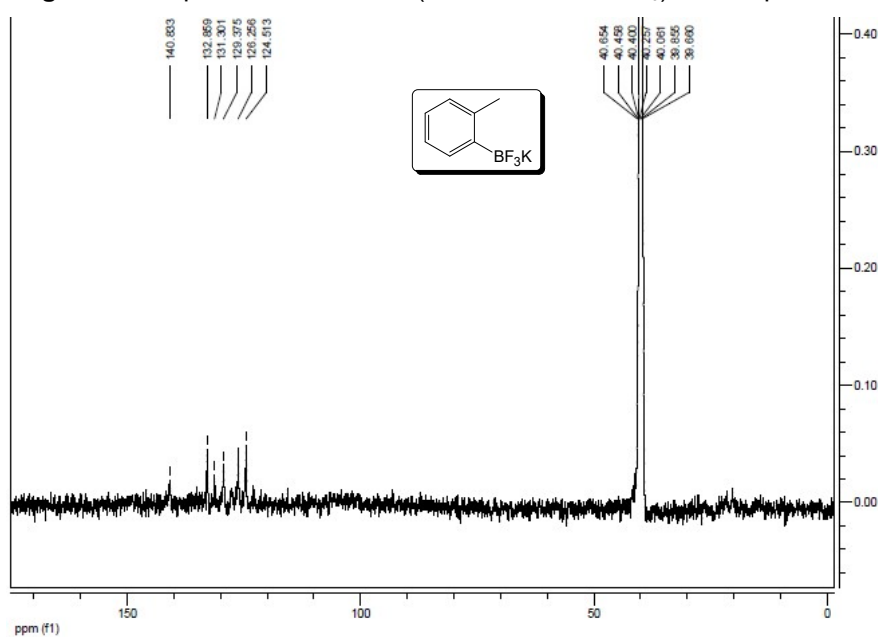
Figura 28- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3b**Figura 29-** Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3b

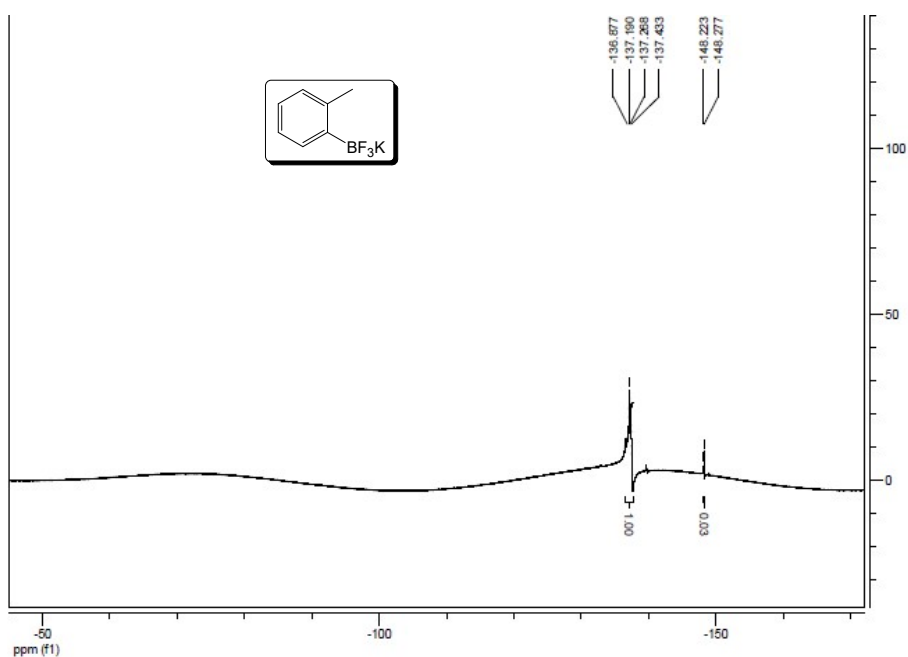
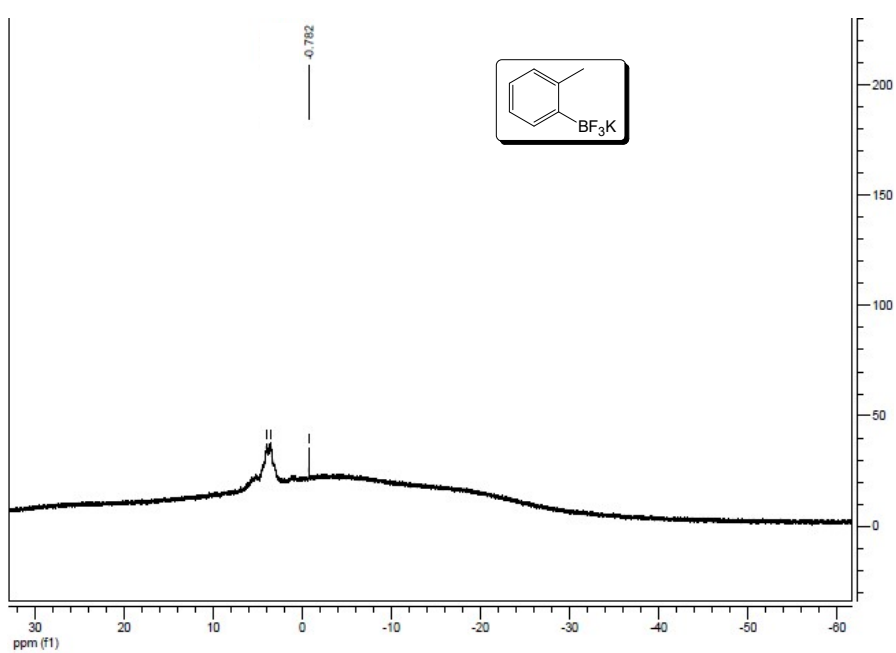
Figura 30- Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3b**Figura 31-** Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3b

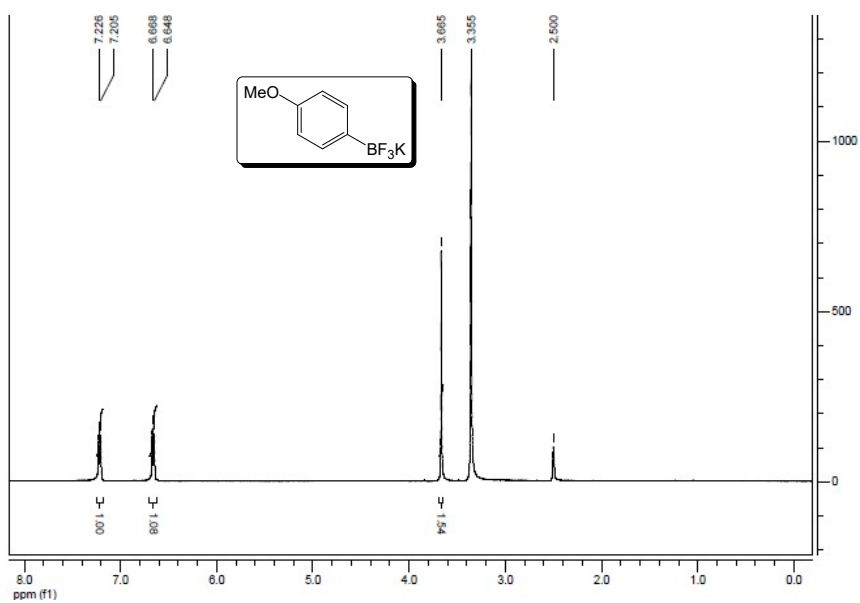
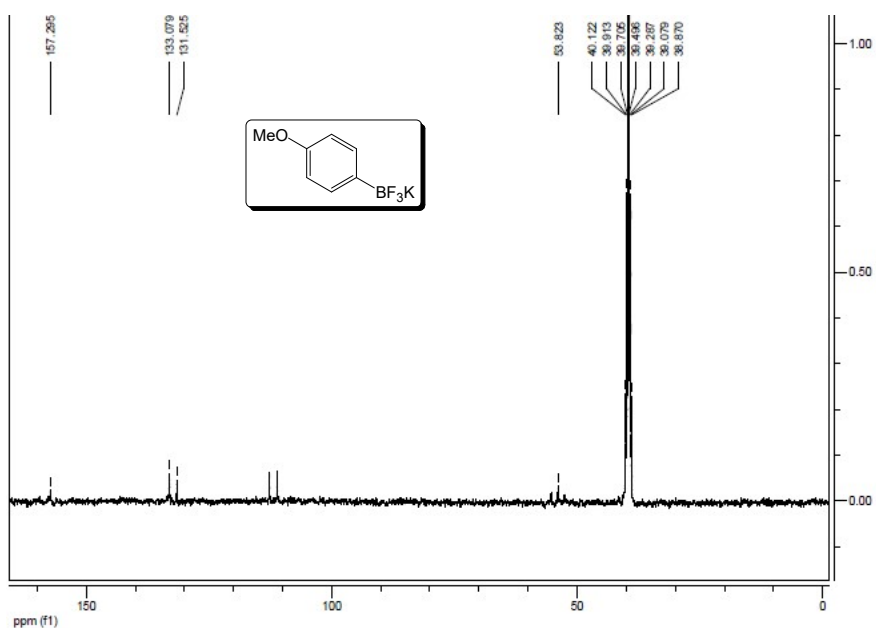
Figura 32- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3d**Figura 33-** Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3d

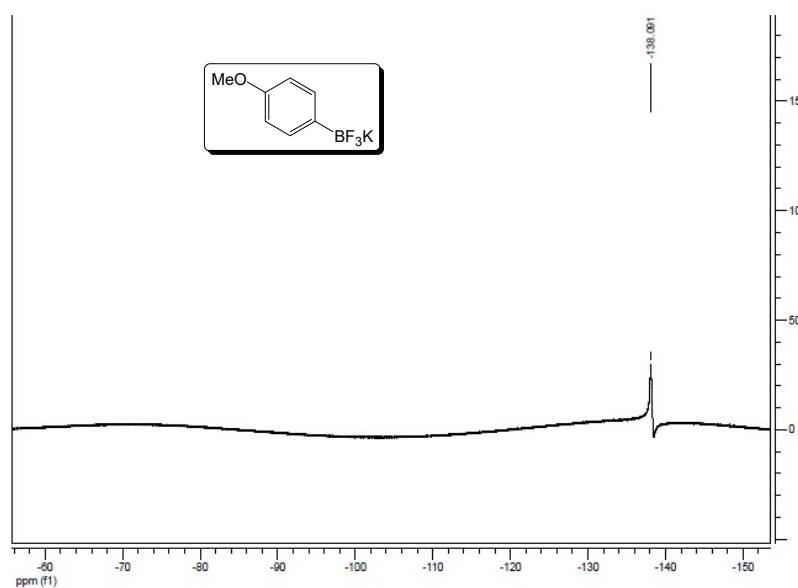
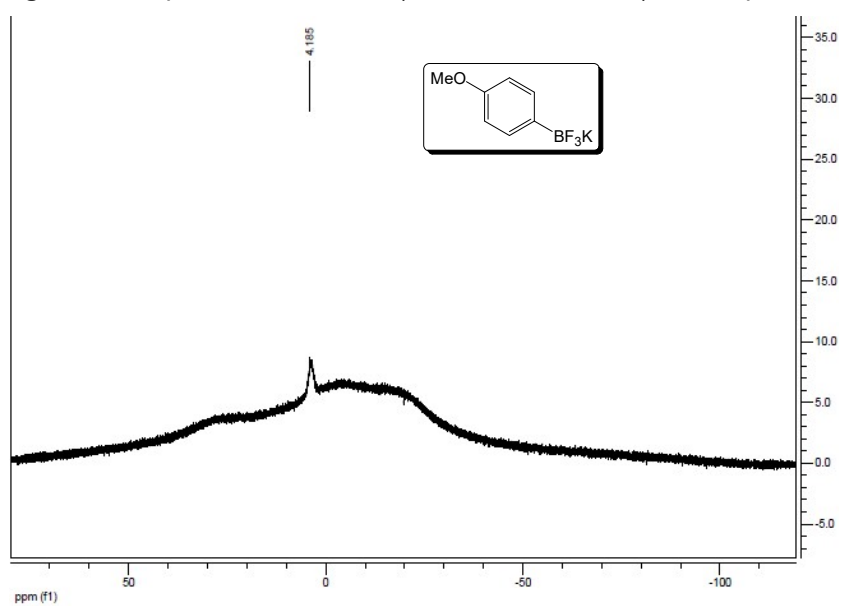
Figura 34- Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3d**Figura 35-** Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3d

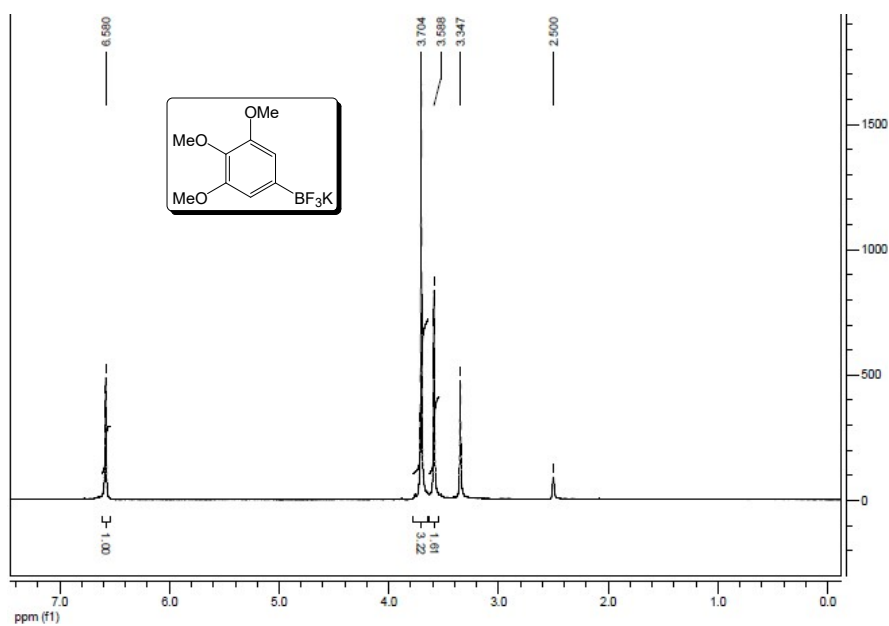
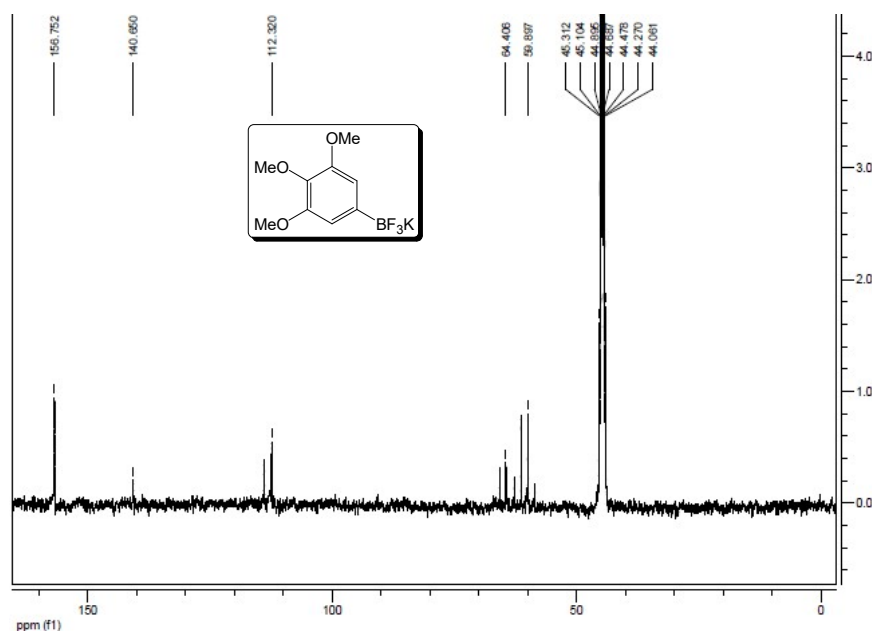
Figura 36- Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) do composto 3e**Figura 37-** Espectro de RMN 13C (100 MHz, DMSO-d6) do composto 3e

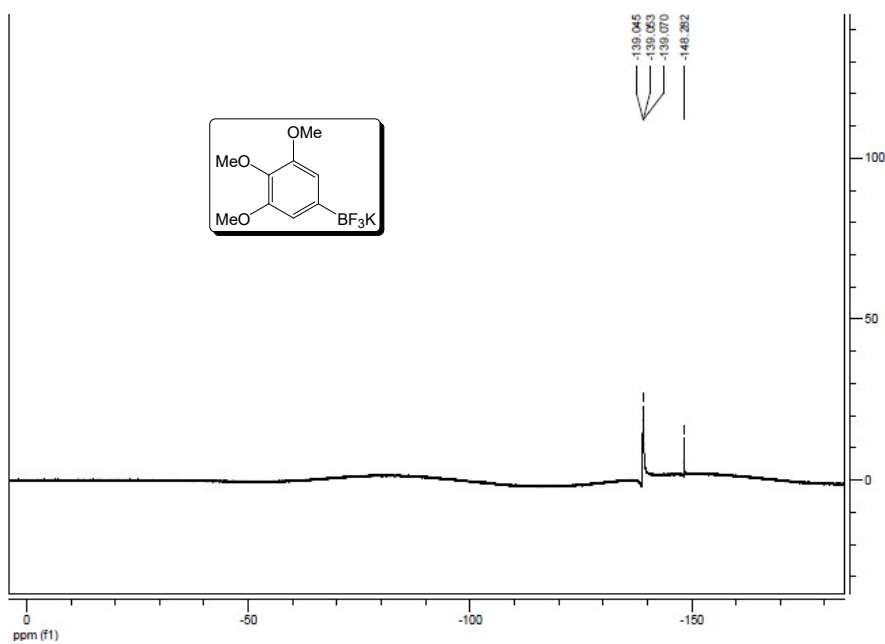
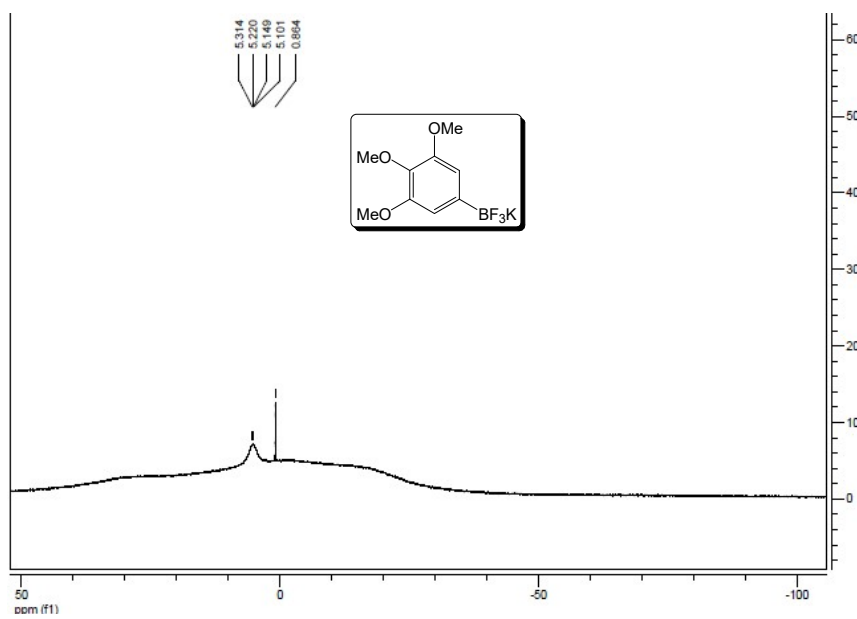
Figura 38- Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO-d_6) do composto **3e****Figura 39-** Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO-d_6) do composto **3e**

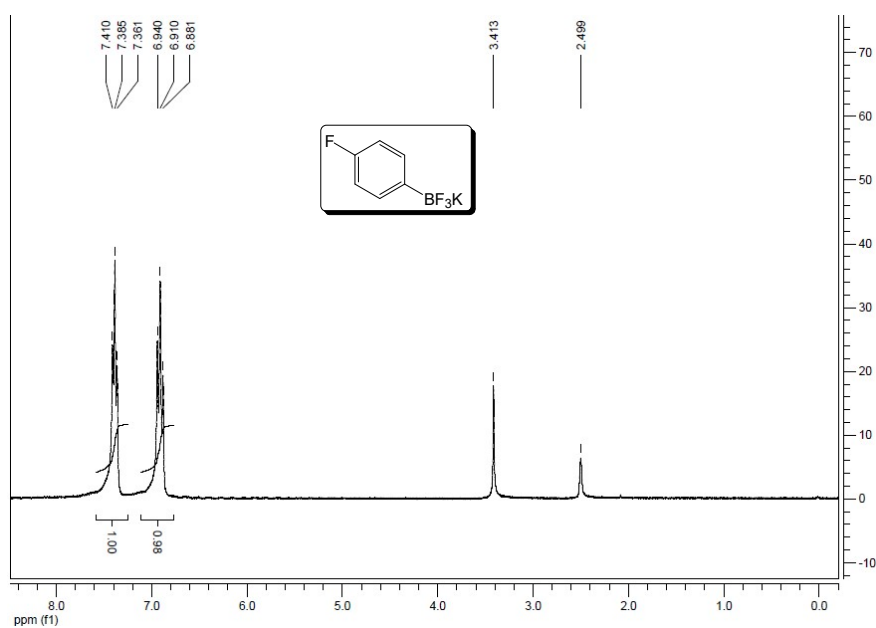
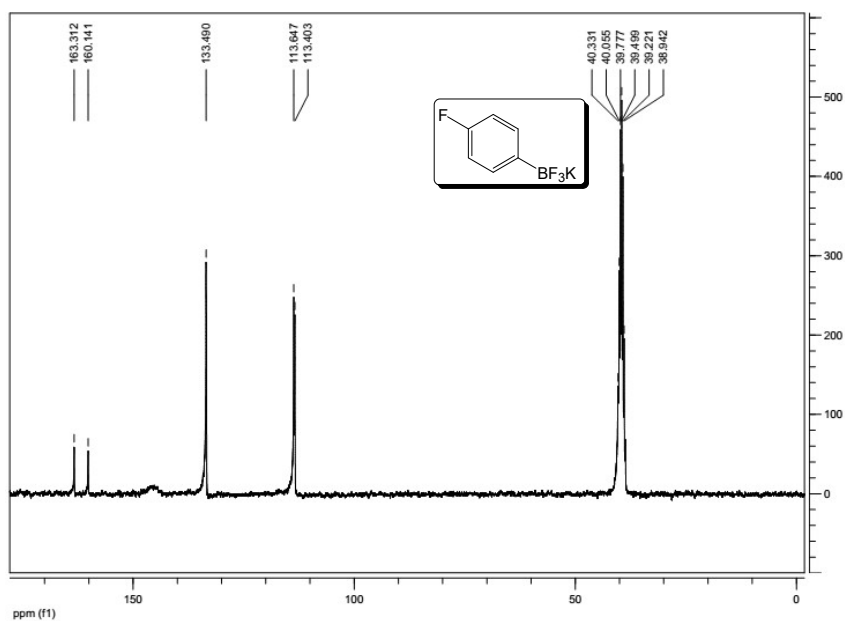
Figura 40- Espectro de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) do composto 3f**Figura 41-** Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) do composto 3f

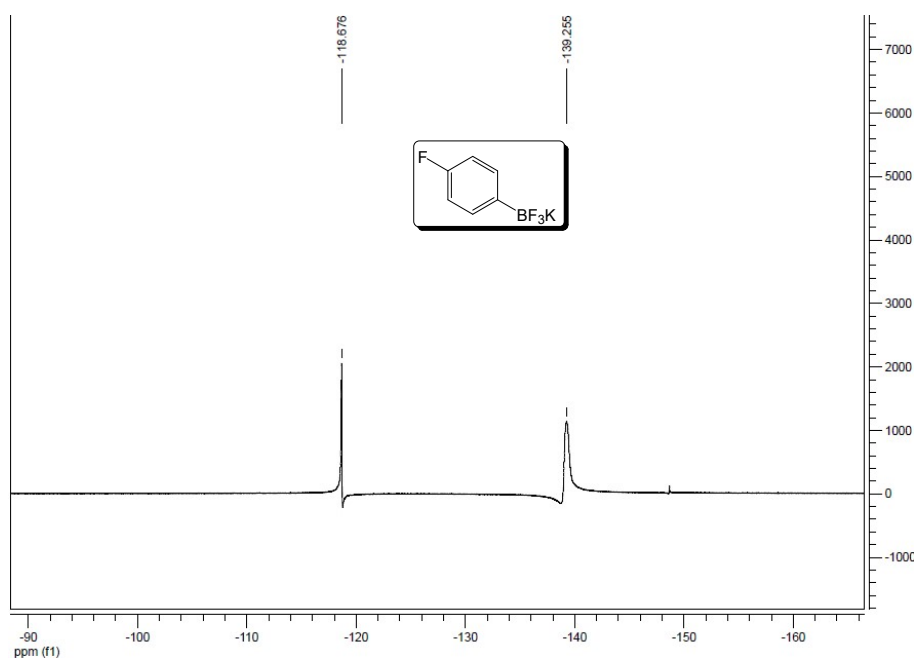
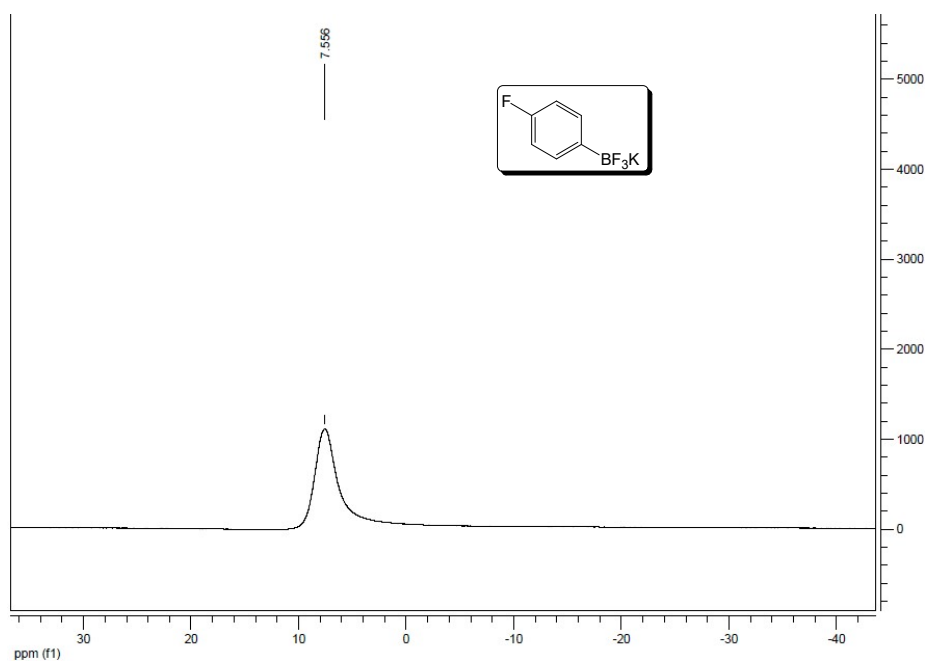
Figura 42- Espectro de RMN ^{13}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3f**Figura 43-** Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3f

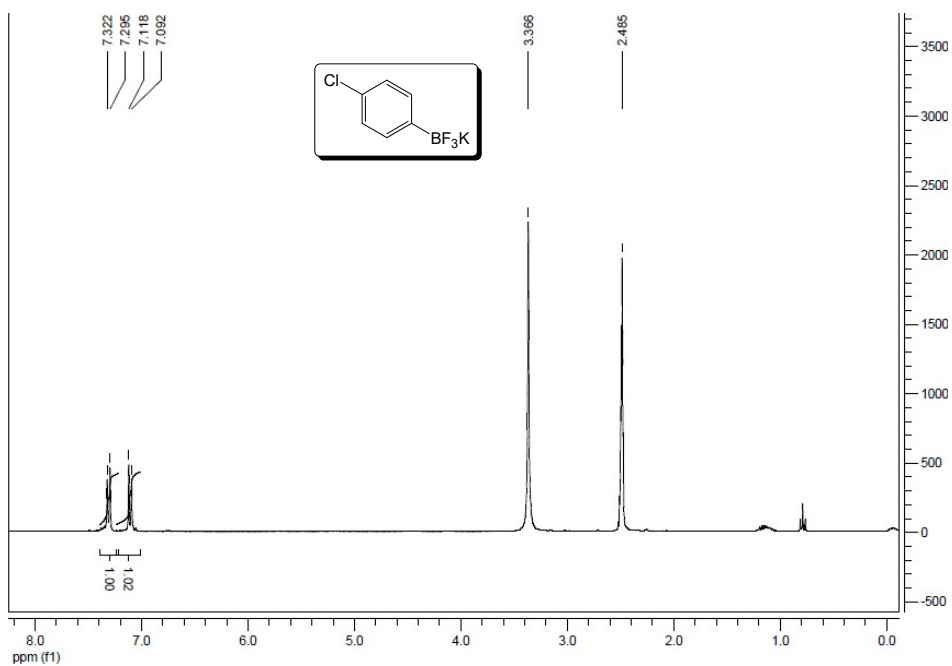
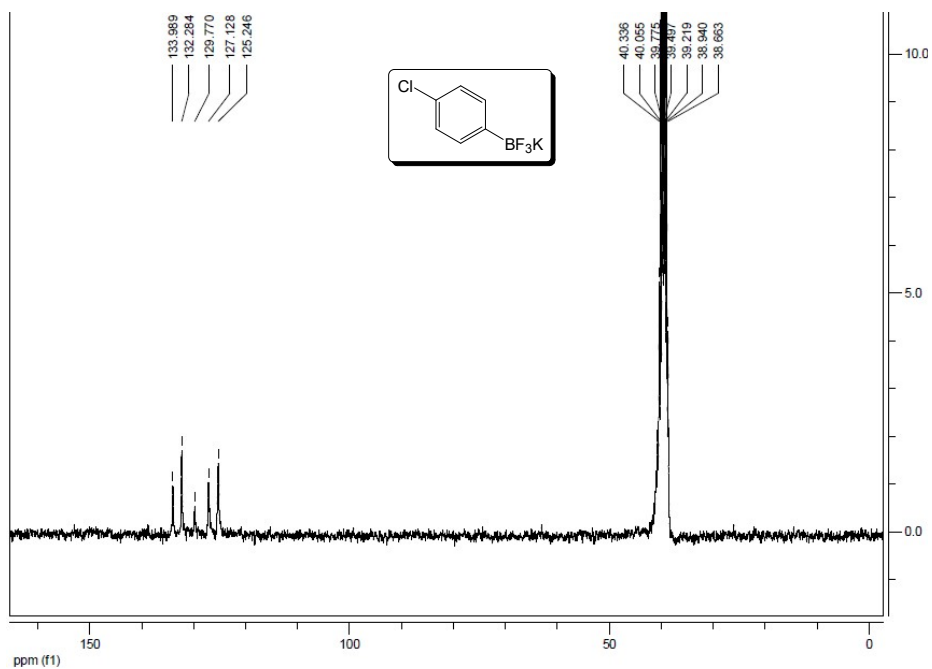
Figura 44- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3g.**Figura 45-** Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3g

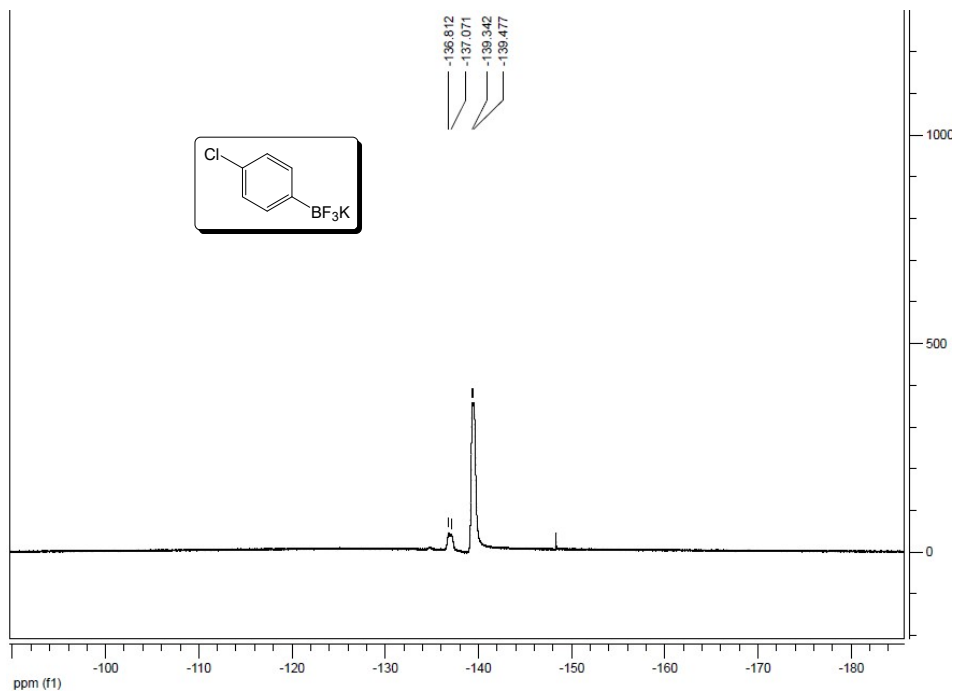
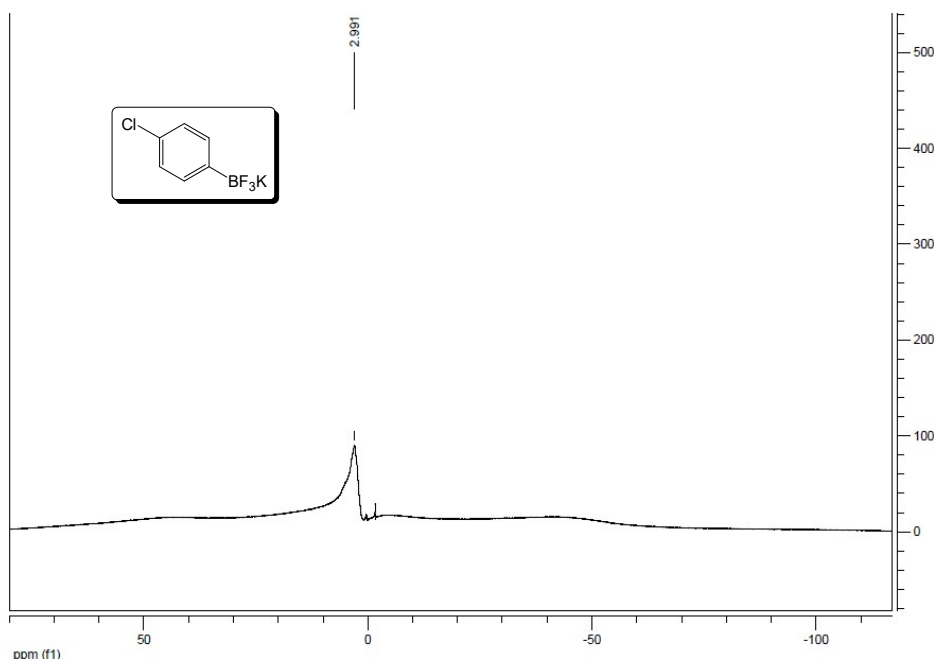
Figura 46- Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3g**Figura 47-** Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3g

Figura 48- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3h.

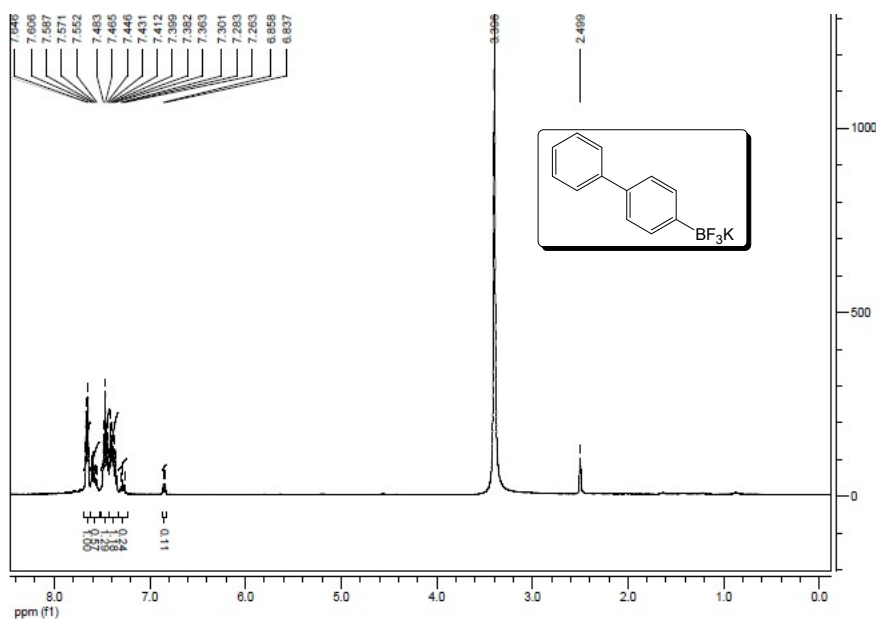


Figura 49- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3h

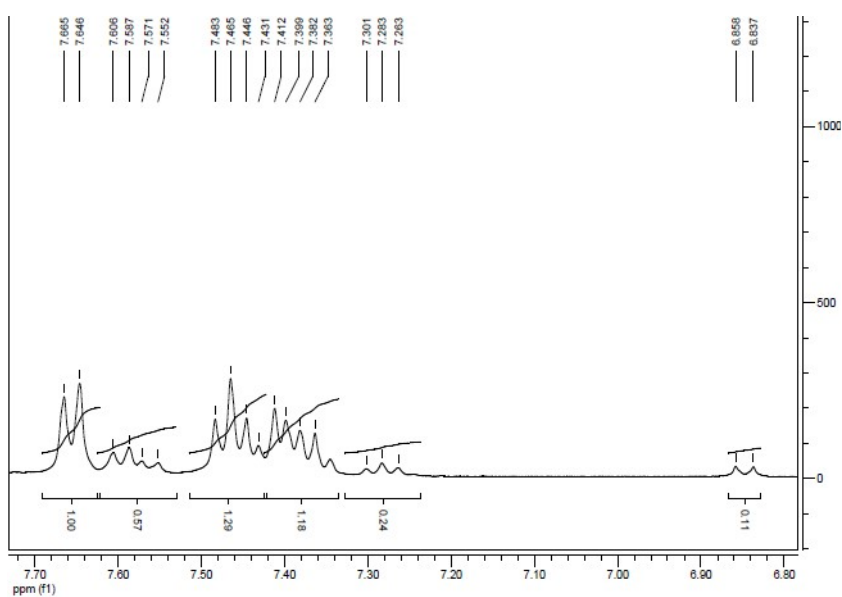


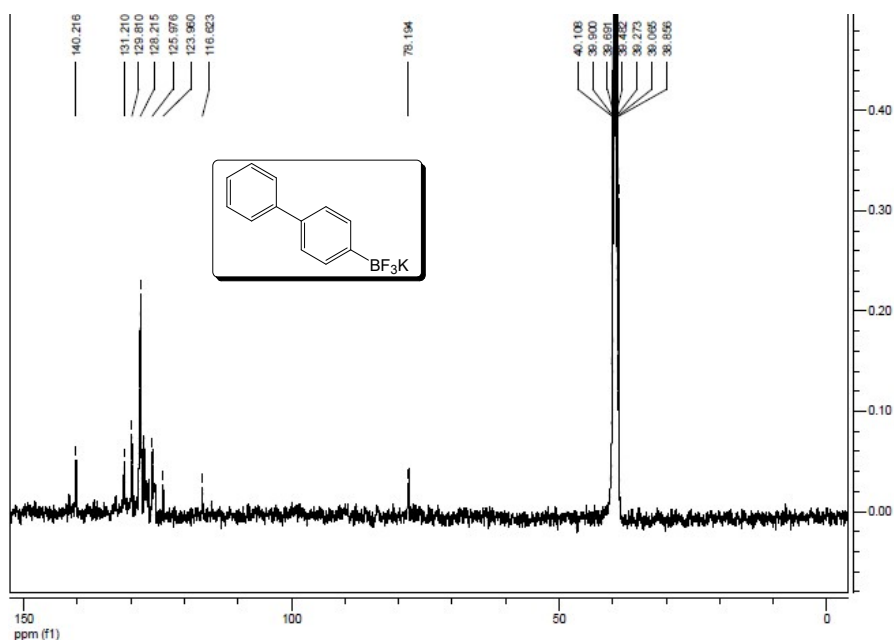
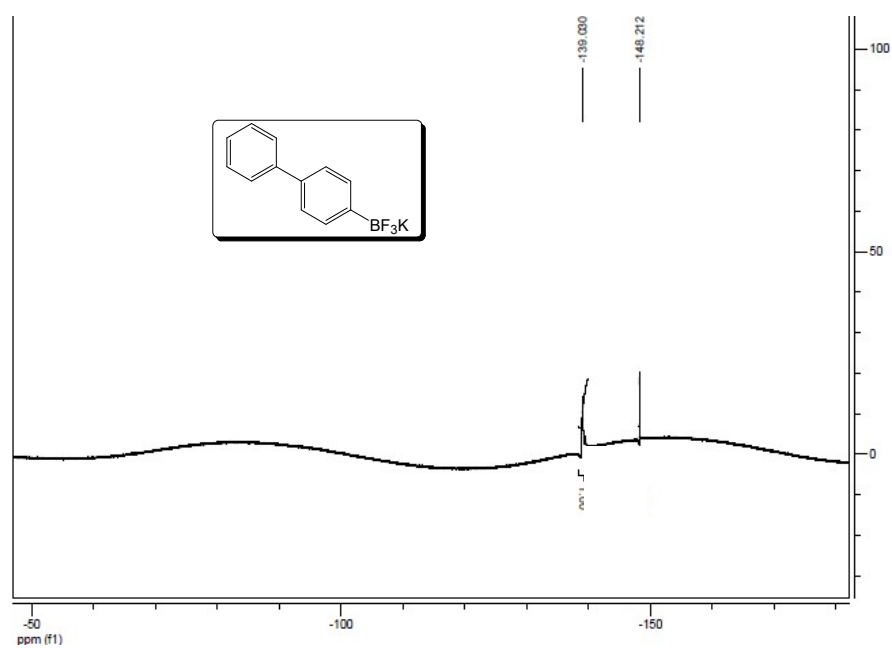
Figura 50- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3h**Figura 51-** Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3h

Figura 52- Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3h

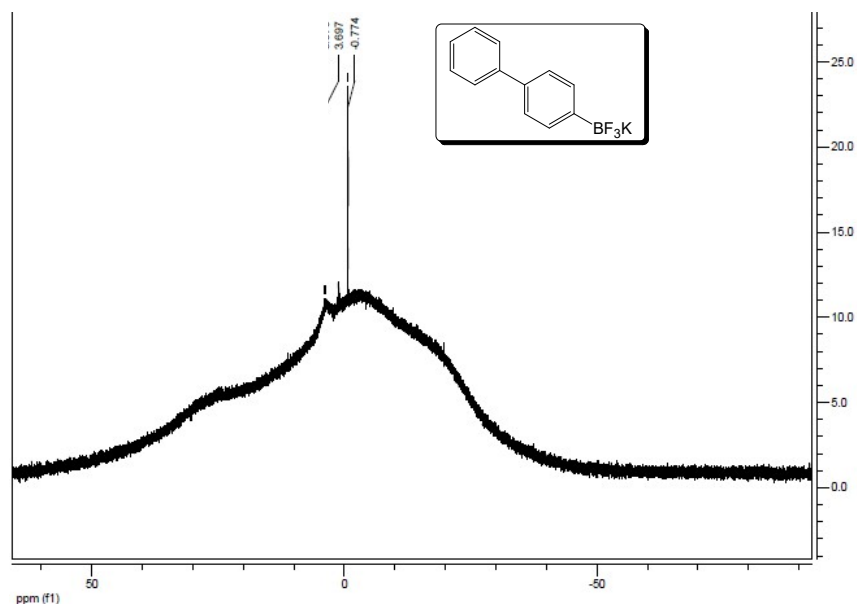


Figura 53- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3i

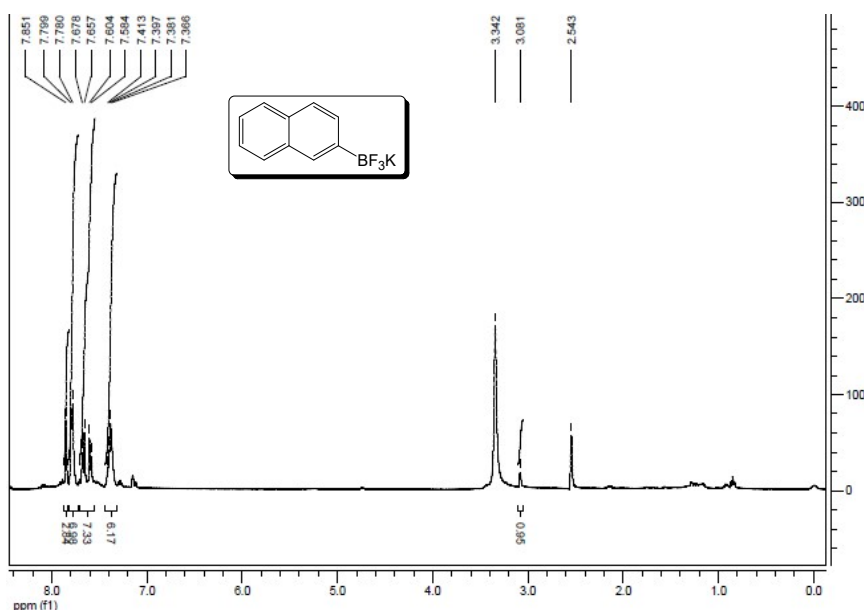


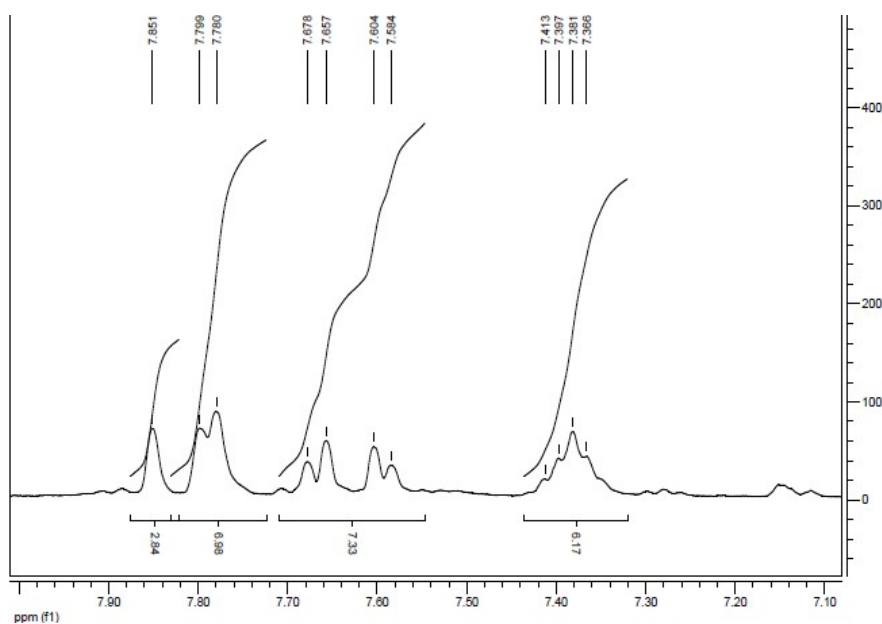
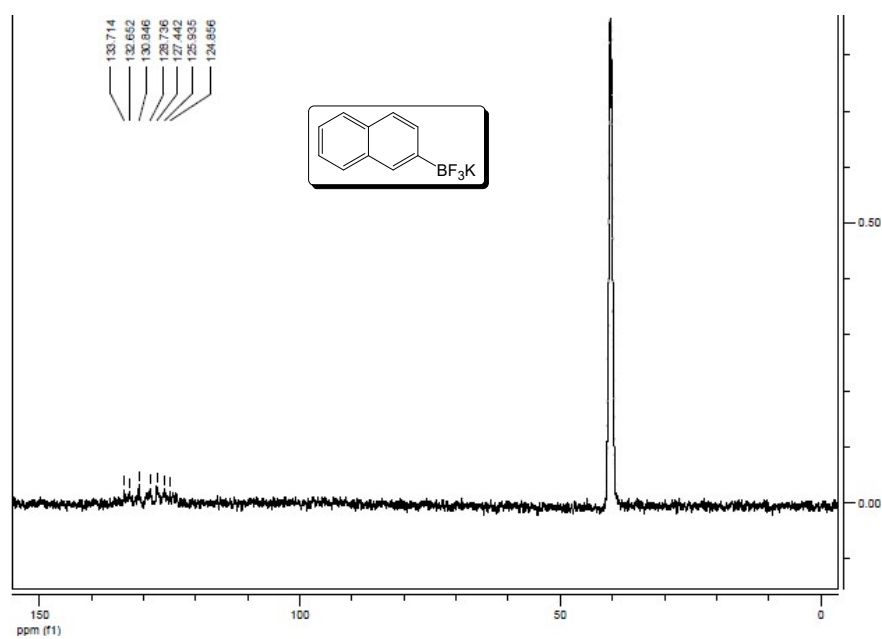
Figura 54- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3i**Figura 55-** Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3i

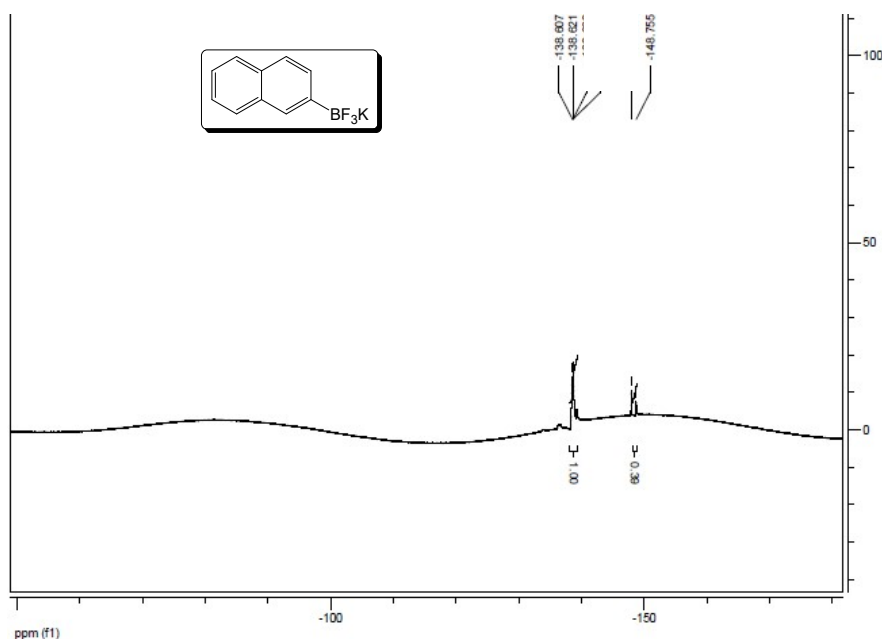
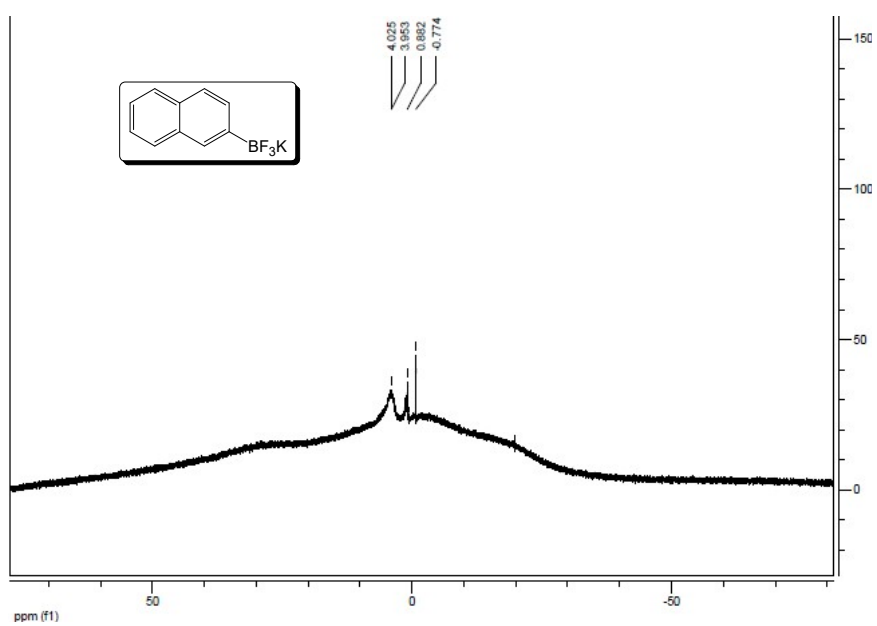
Figura 56- Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3i**Figura 57-** Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3i

Figura 58- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3j

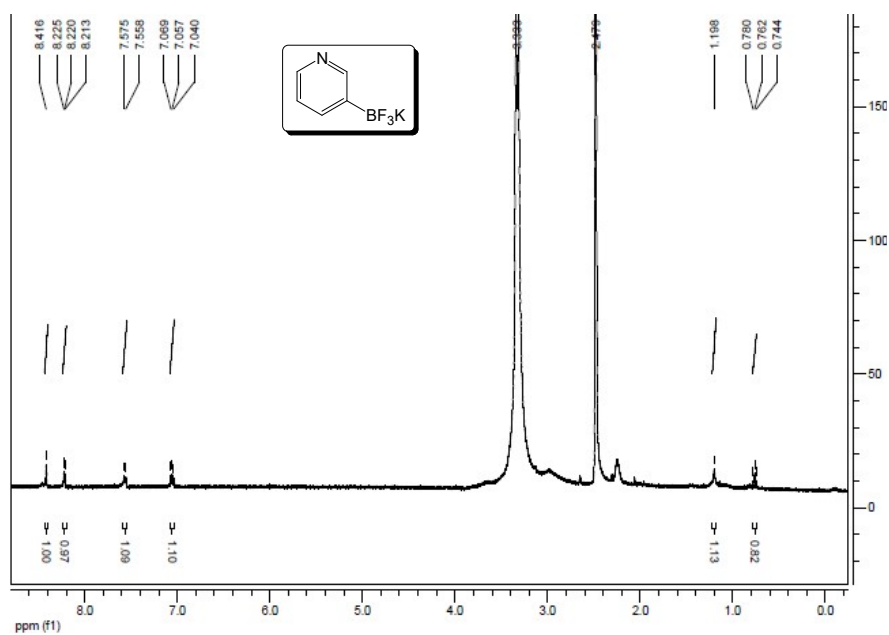


Figura 59- Expansão do espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) composto 3j

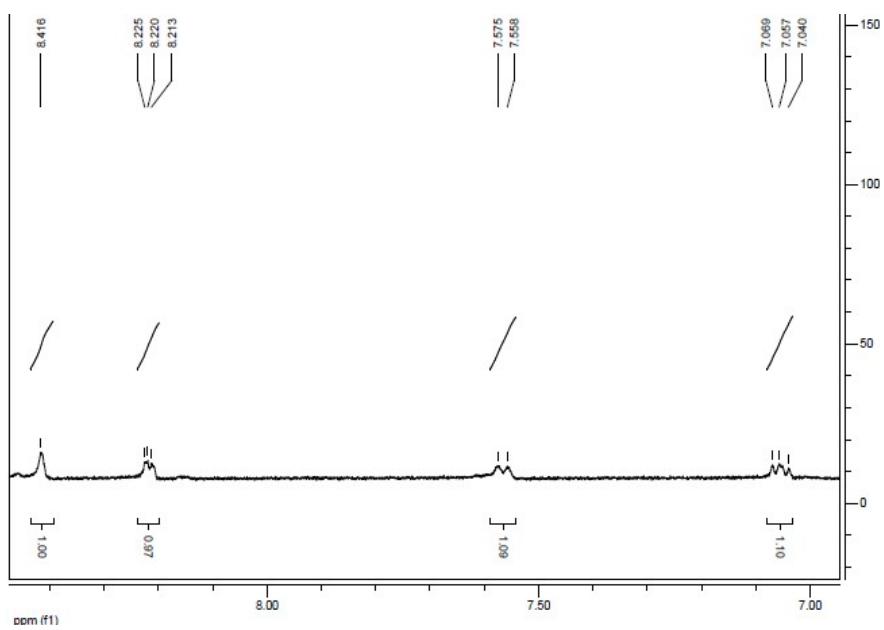


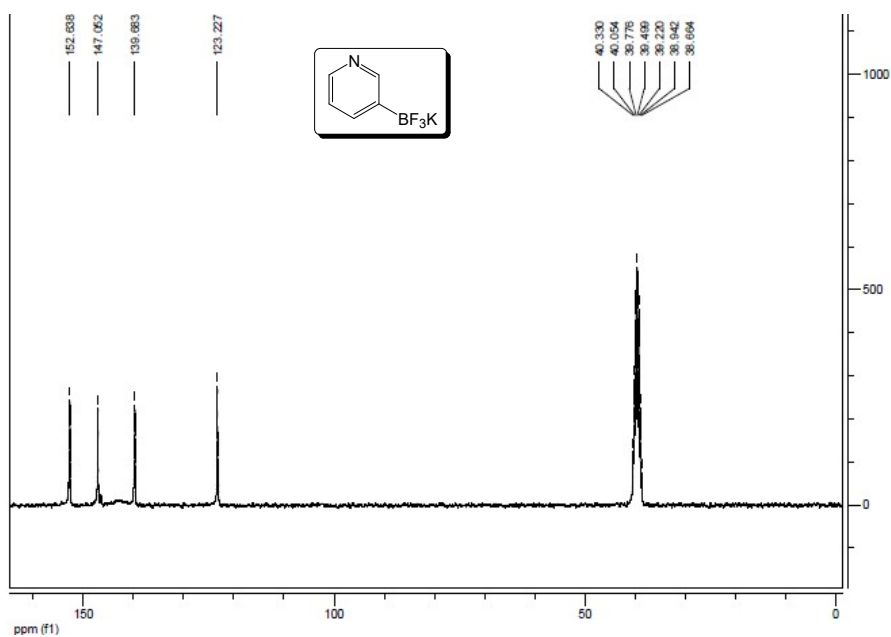
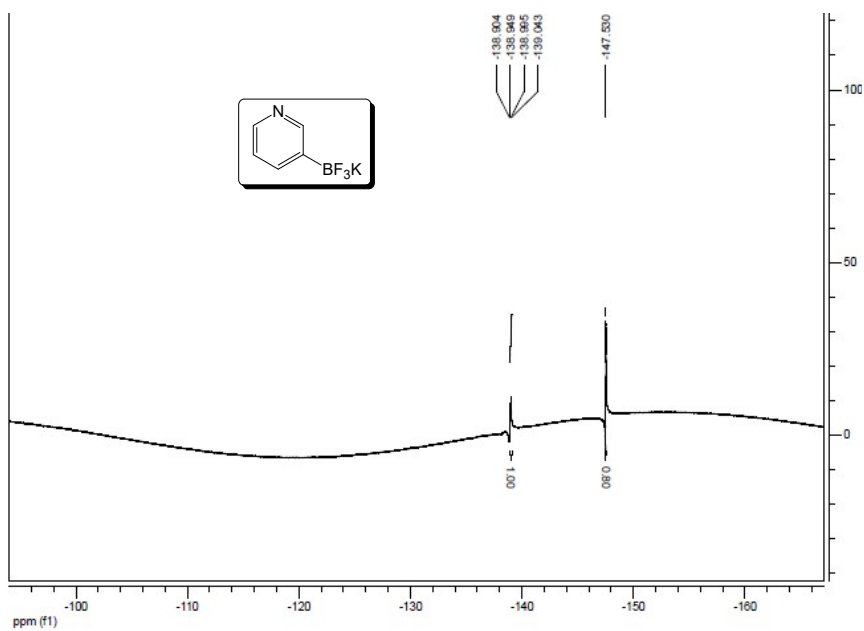
Figura 60- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3j**Figura 61-** Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3j

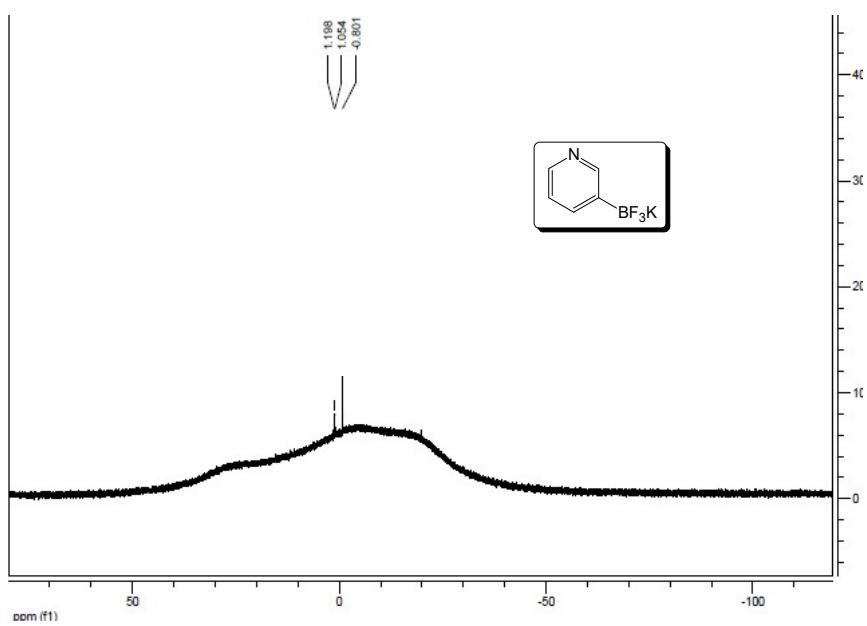
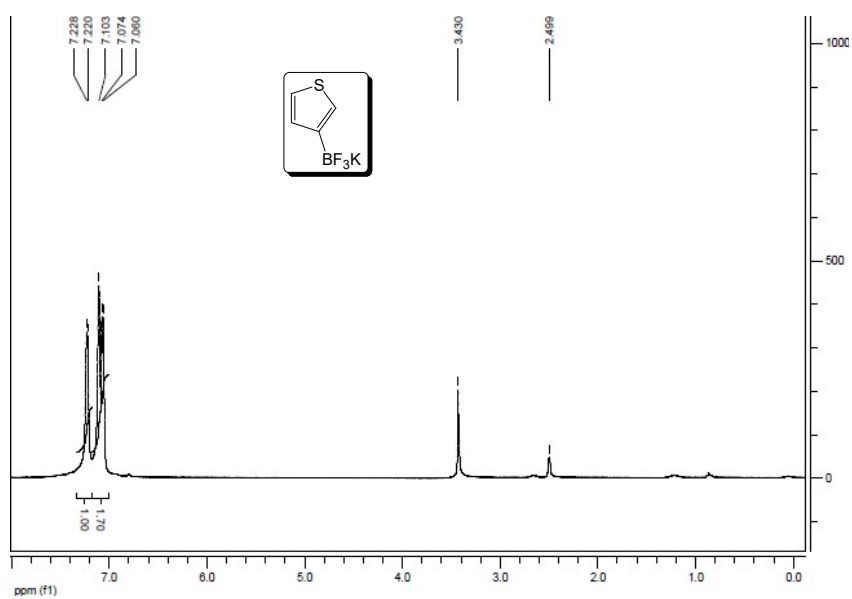
Figura 62- Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3j**Figura 63-** Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3k

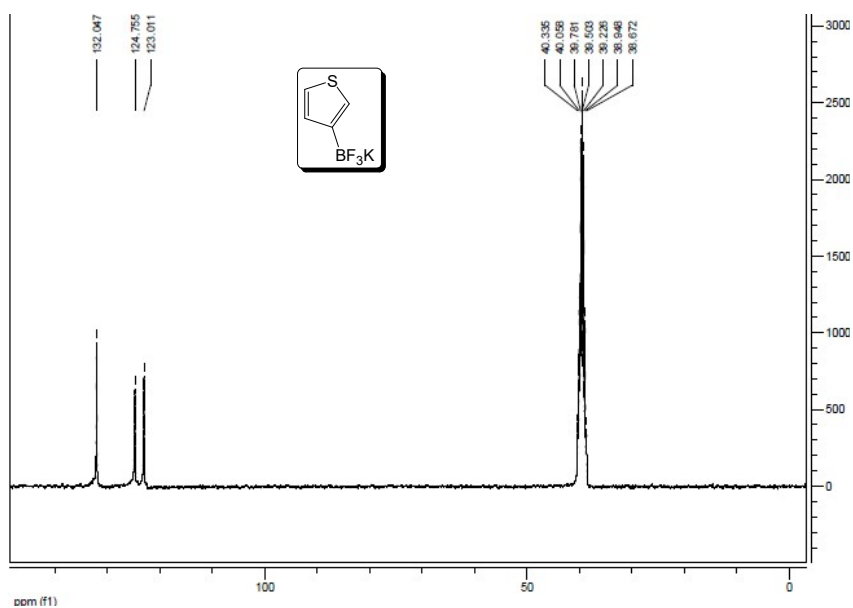
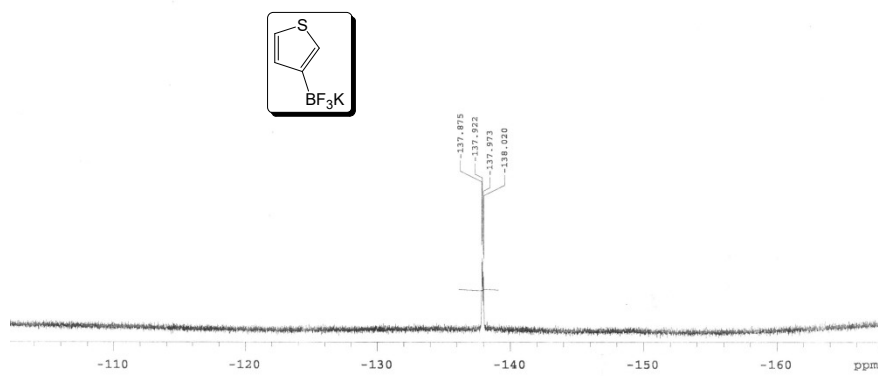
Figura 64- Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3k**Figura 65-** Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3k

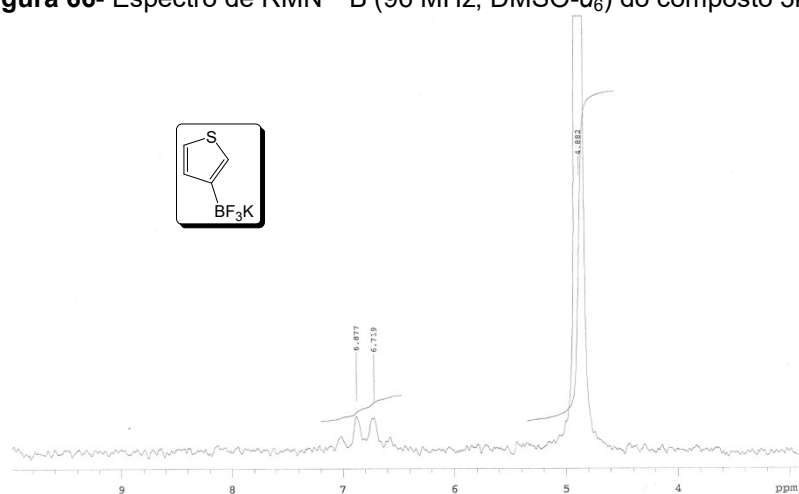
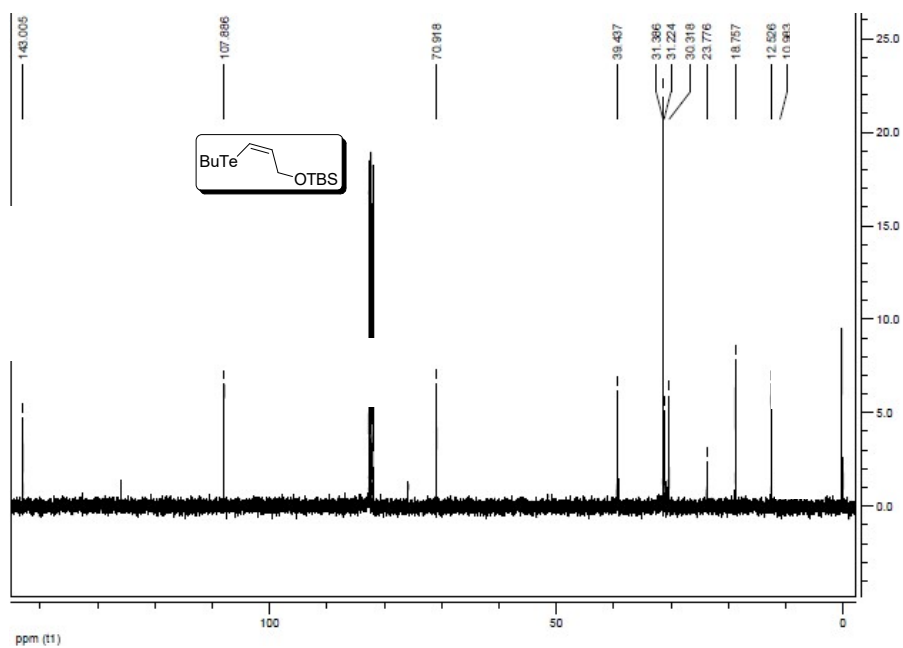
Figura 66- Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 3k**Figura 67-** Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 11a

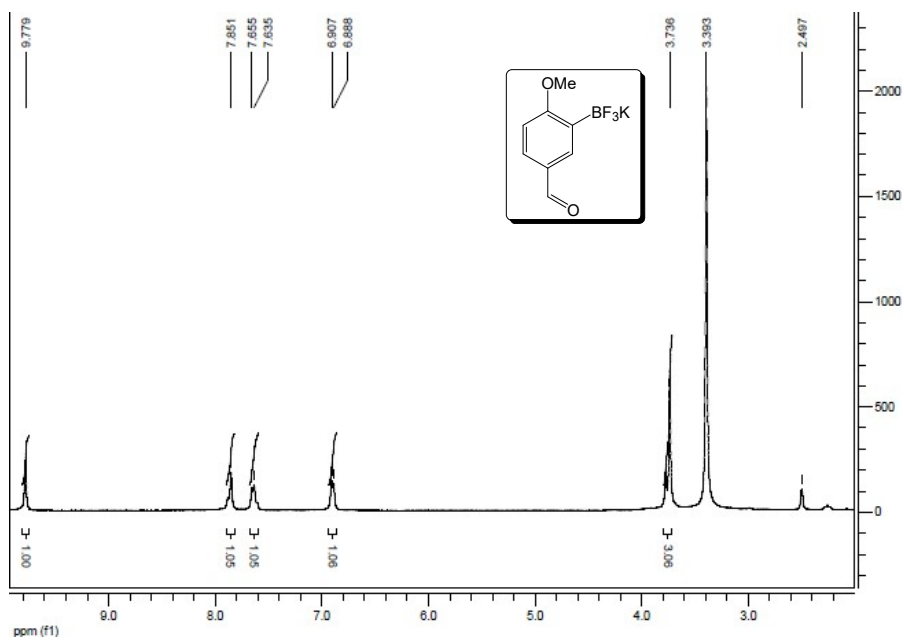
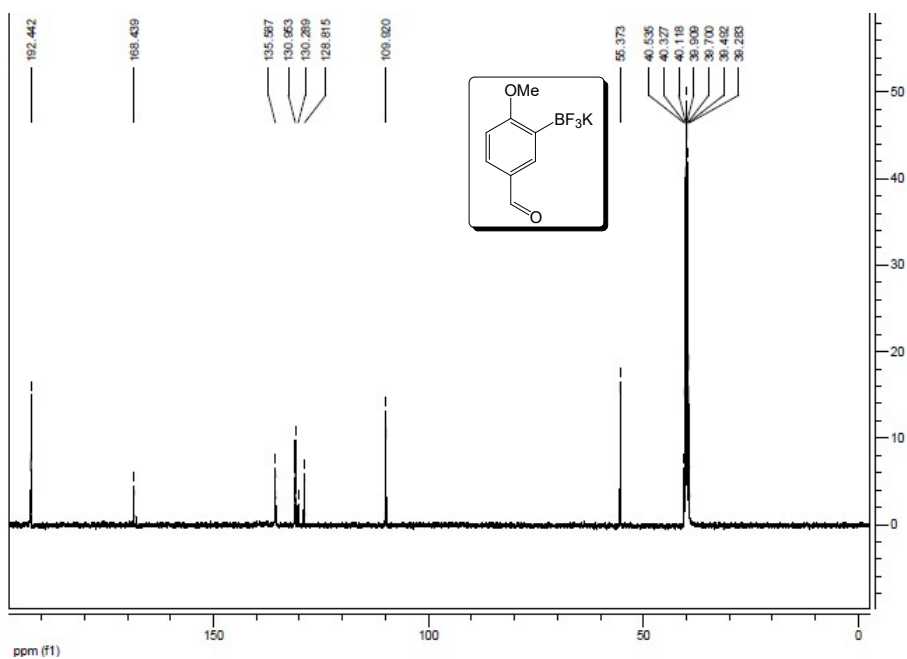
Figura 68- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto I**Figura 69-** Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto I

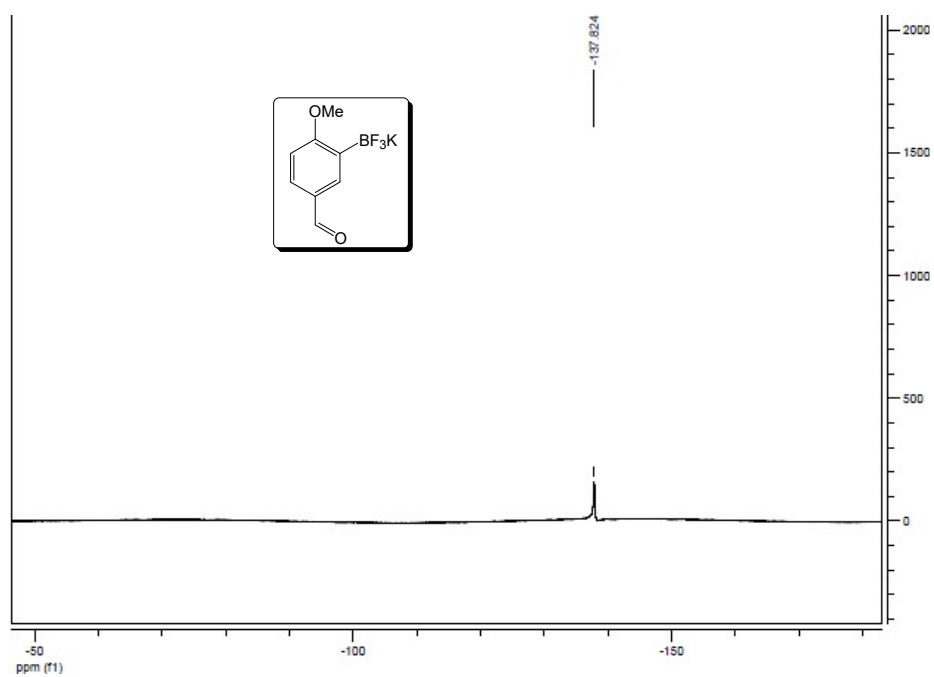
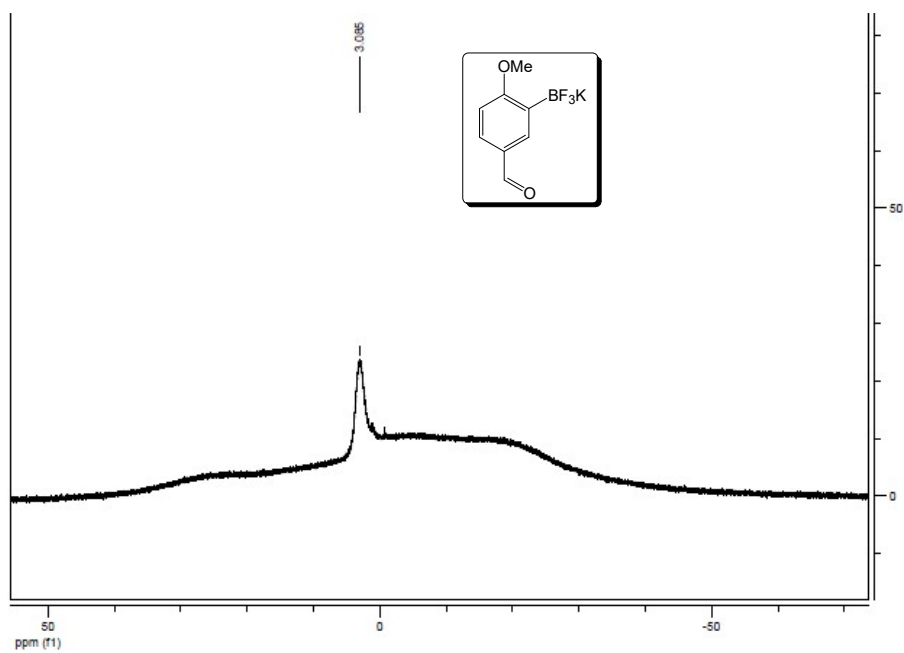
Figura 70- Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto I**Figura 71-** Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto I

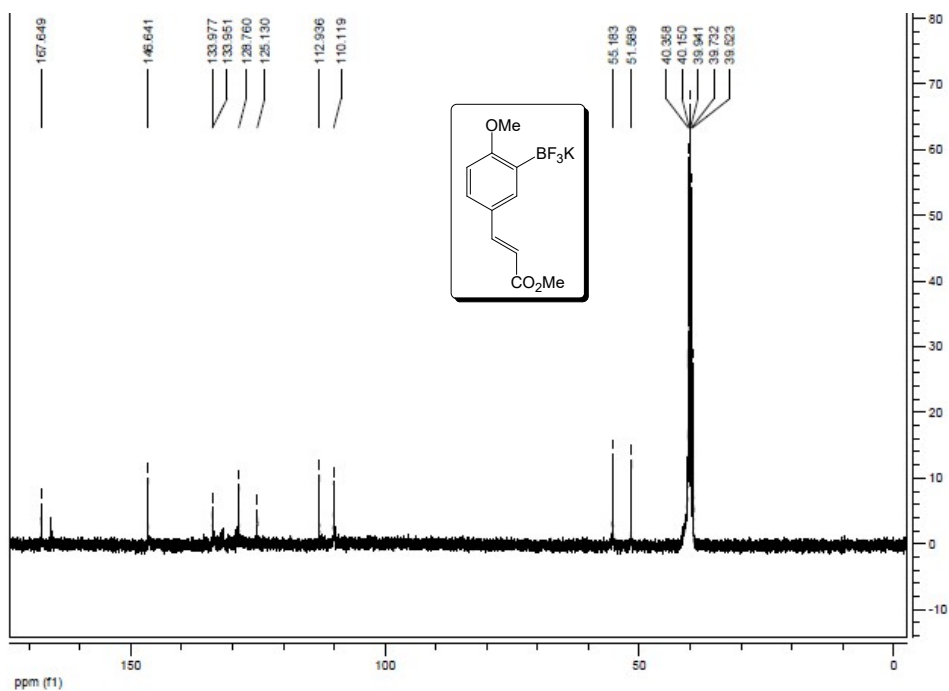
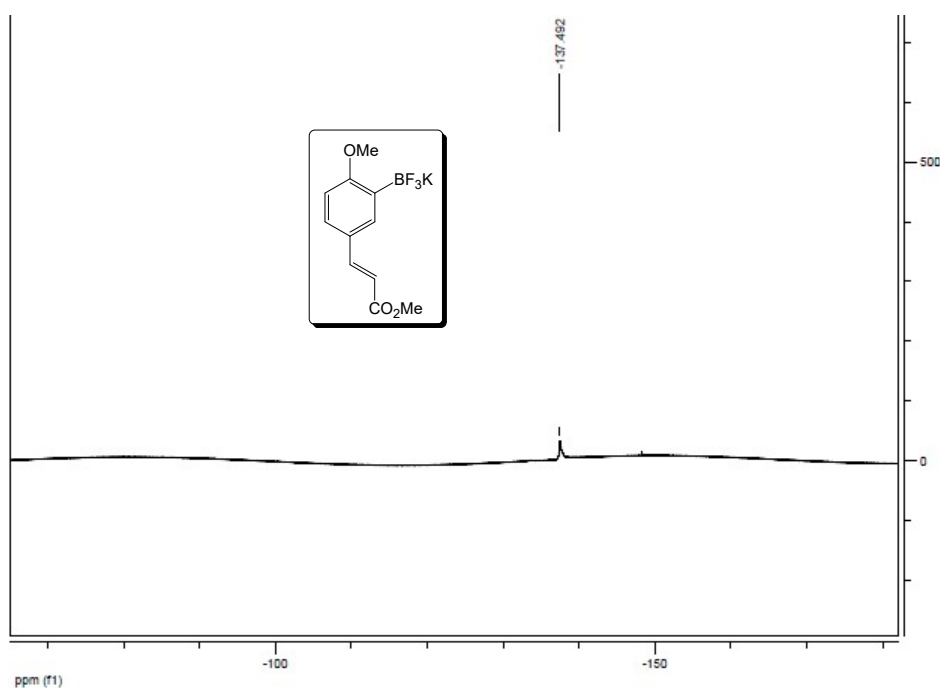
Figura 72- Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 6**Figura 73-** Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 6

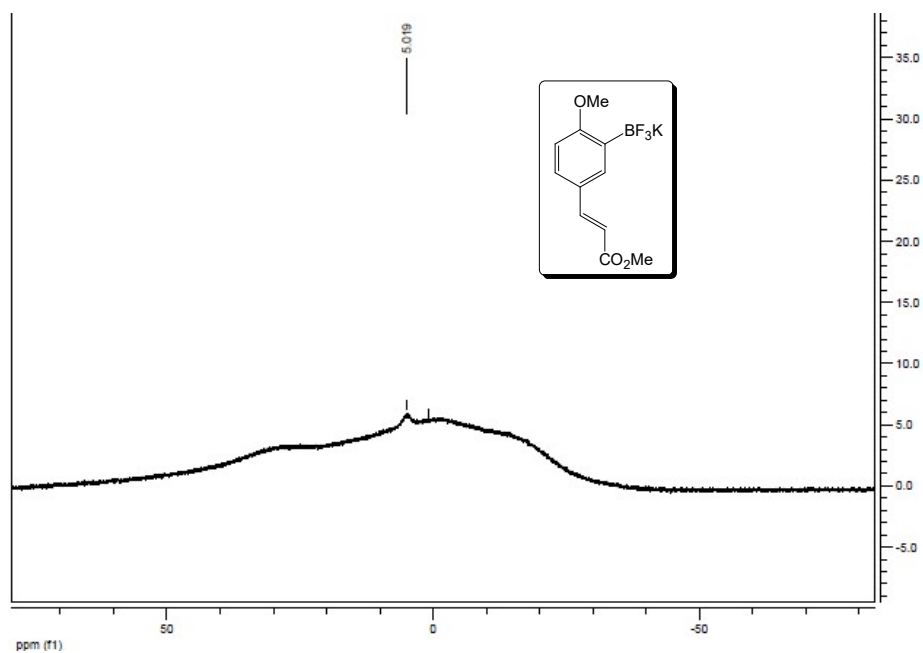
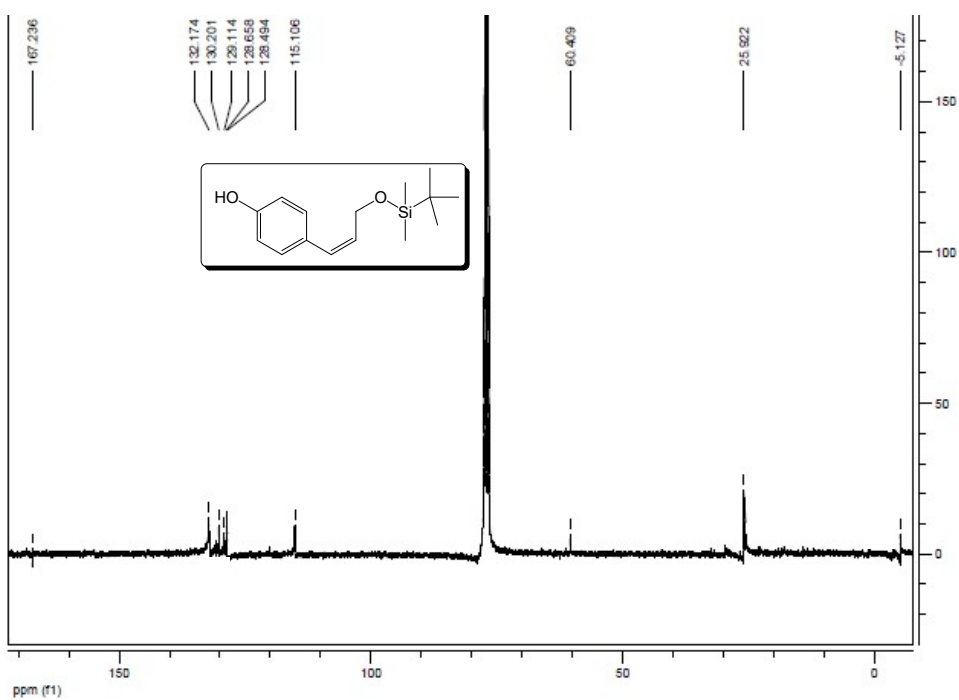
Figura 74- Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 6**Figura 75-** Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto 13

Figura 76- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 14

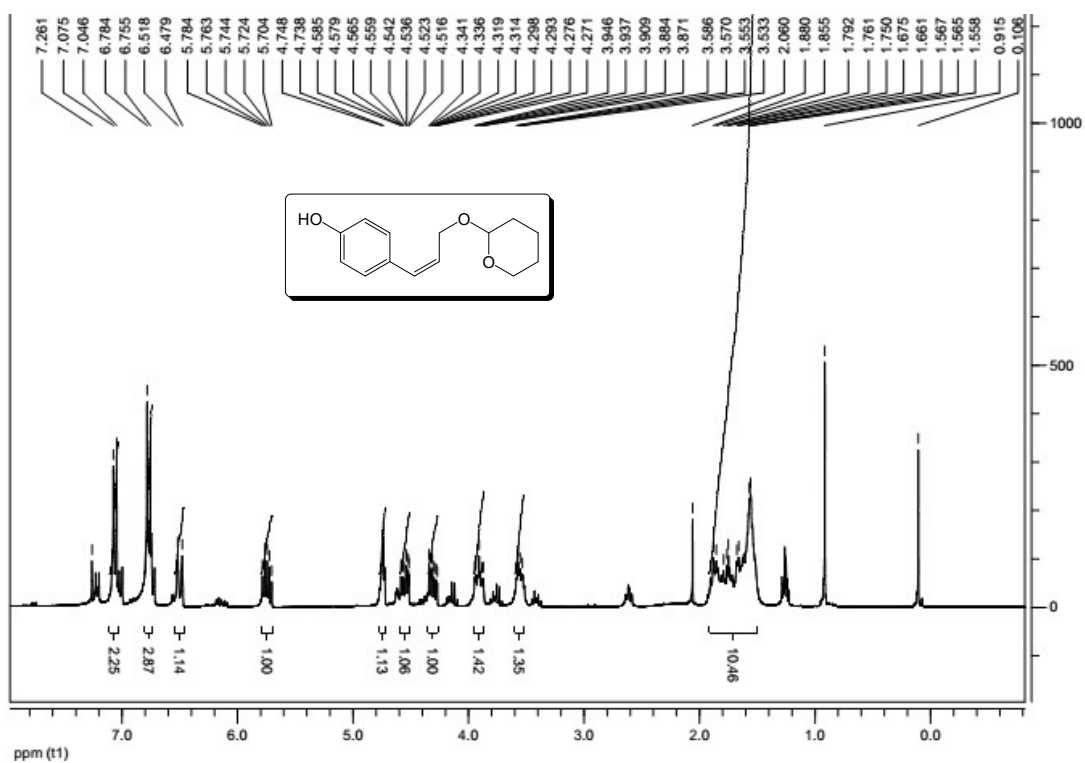


Figura 77- Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 14

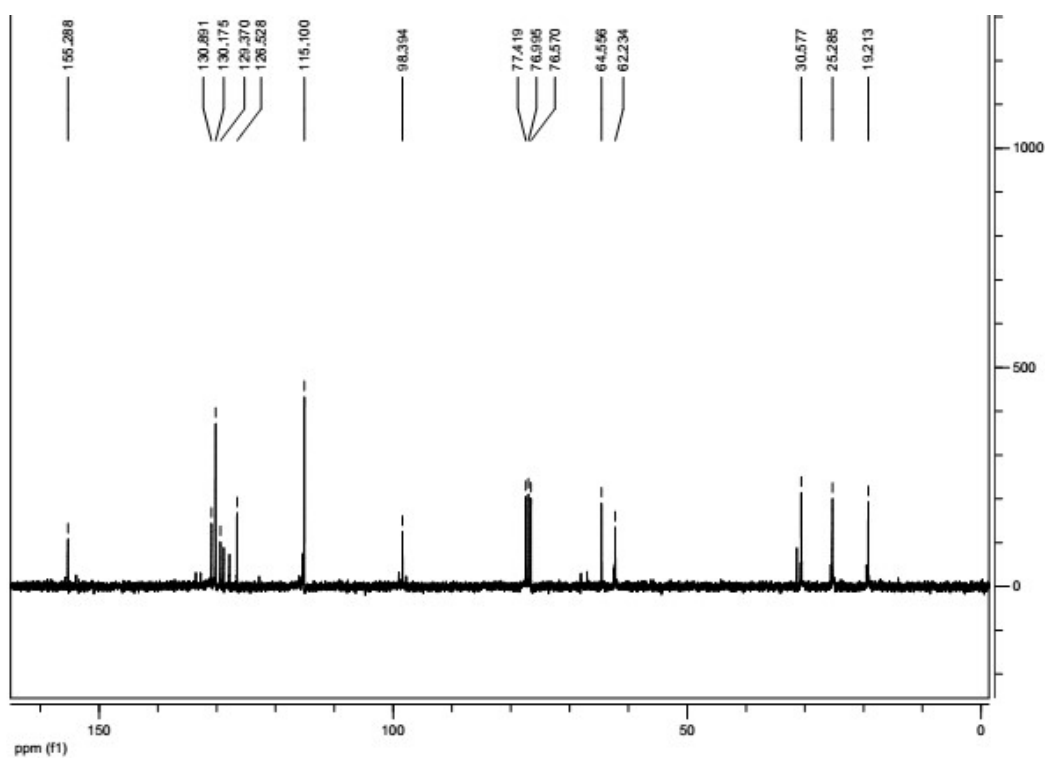


Figura 78- Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 15

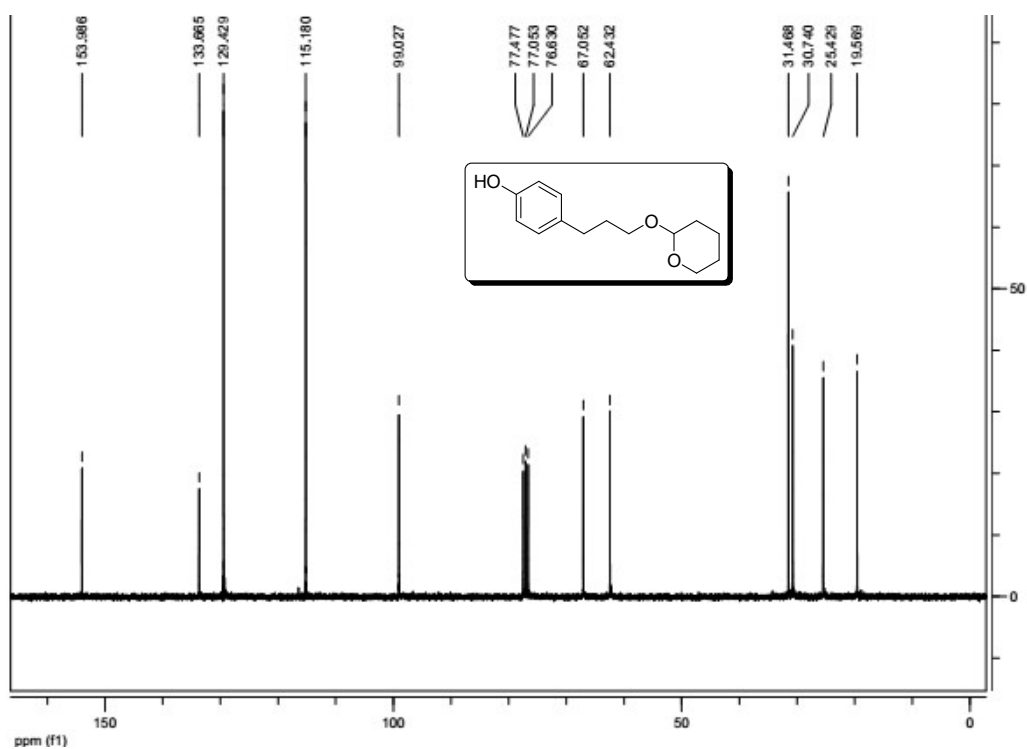


Figura 79- Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 17

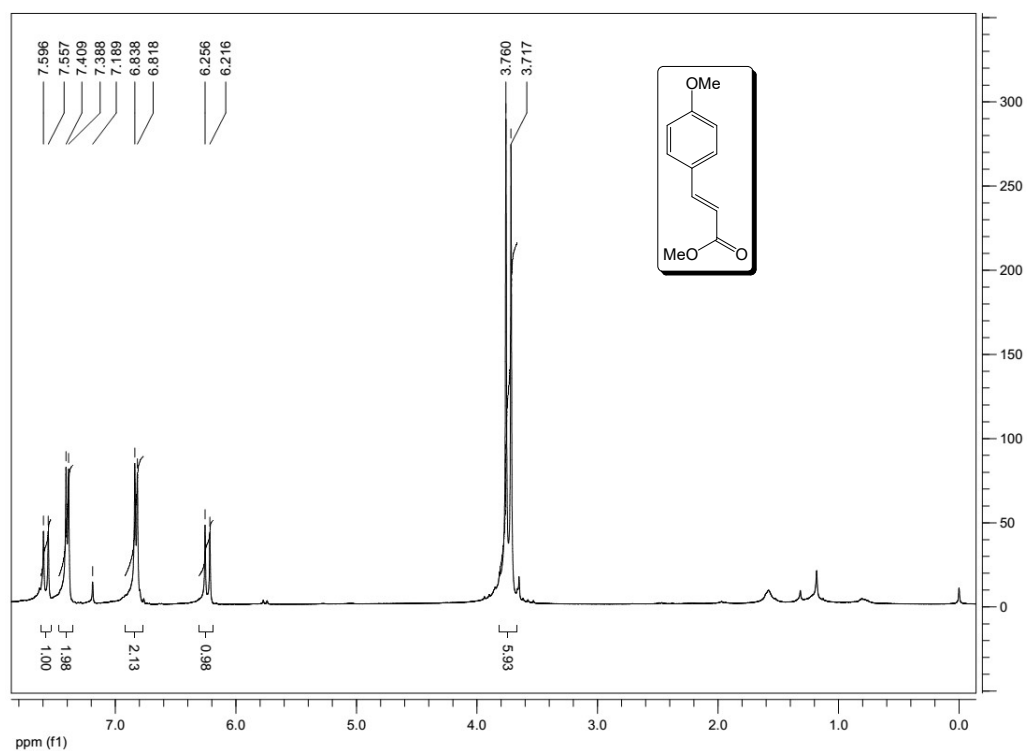


Figura 80- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) composto 17

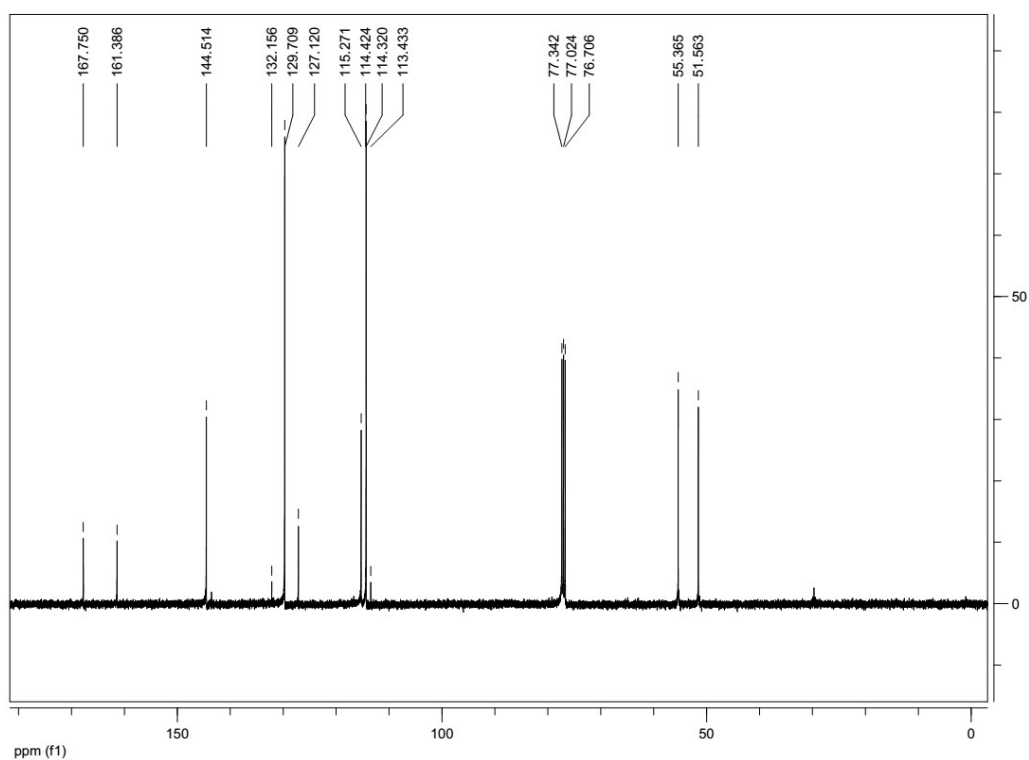


Figura 81- Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 18

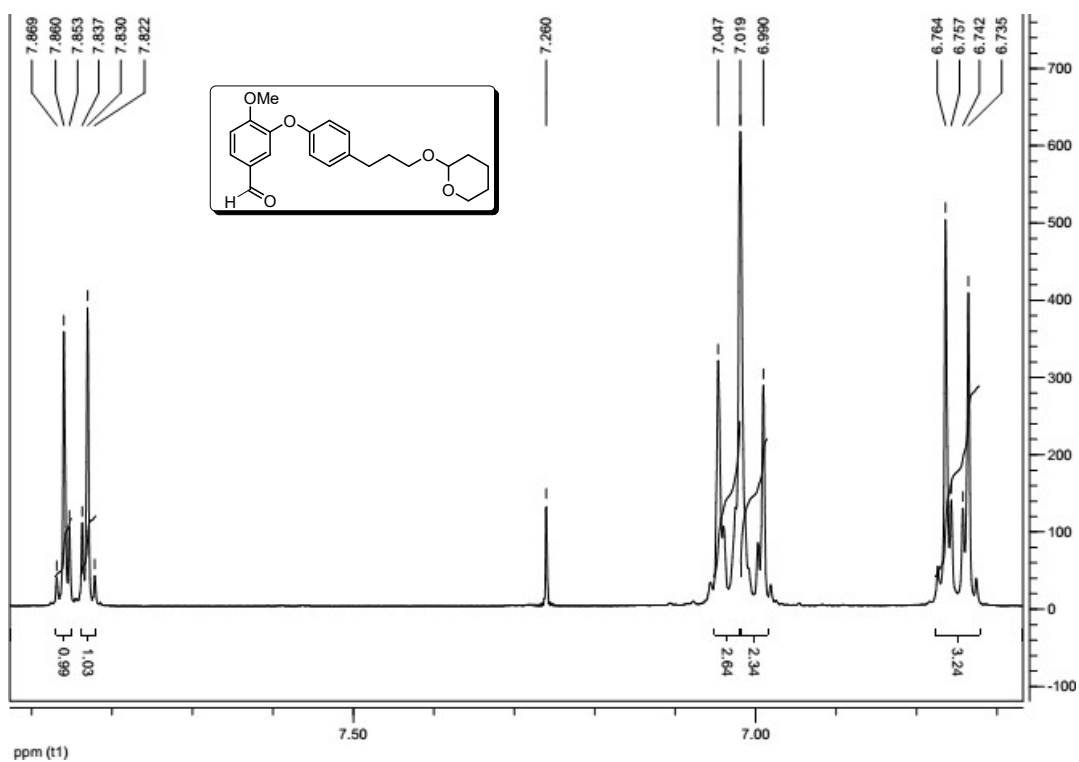


Figura 82- Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 18

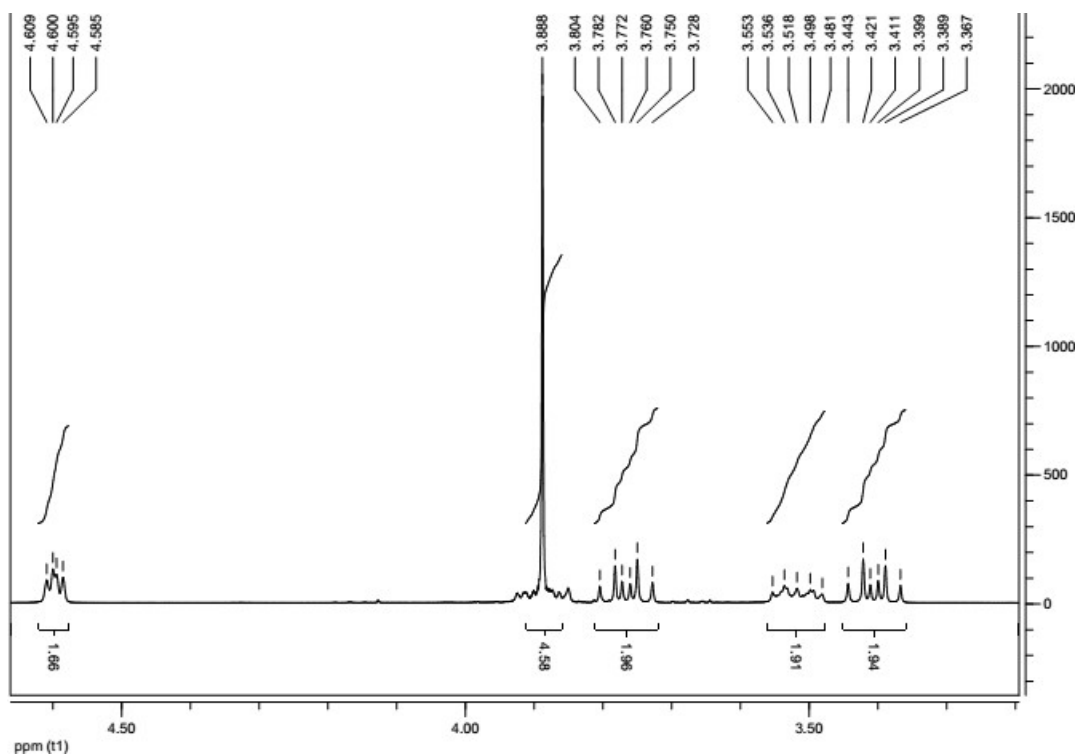


Figura 83- Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 18

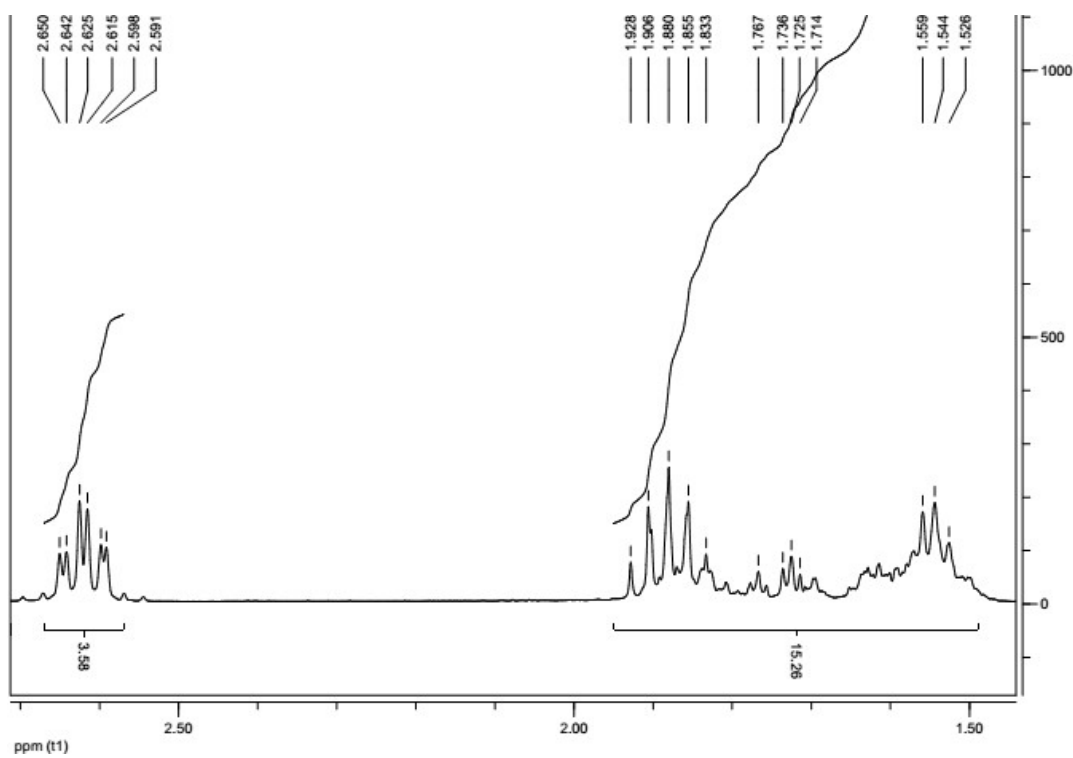
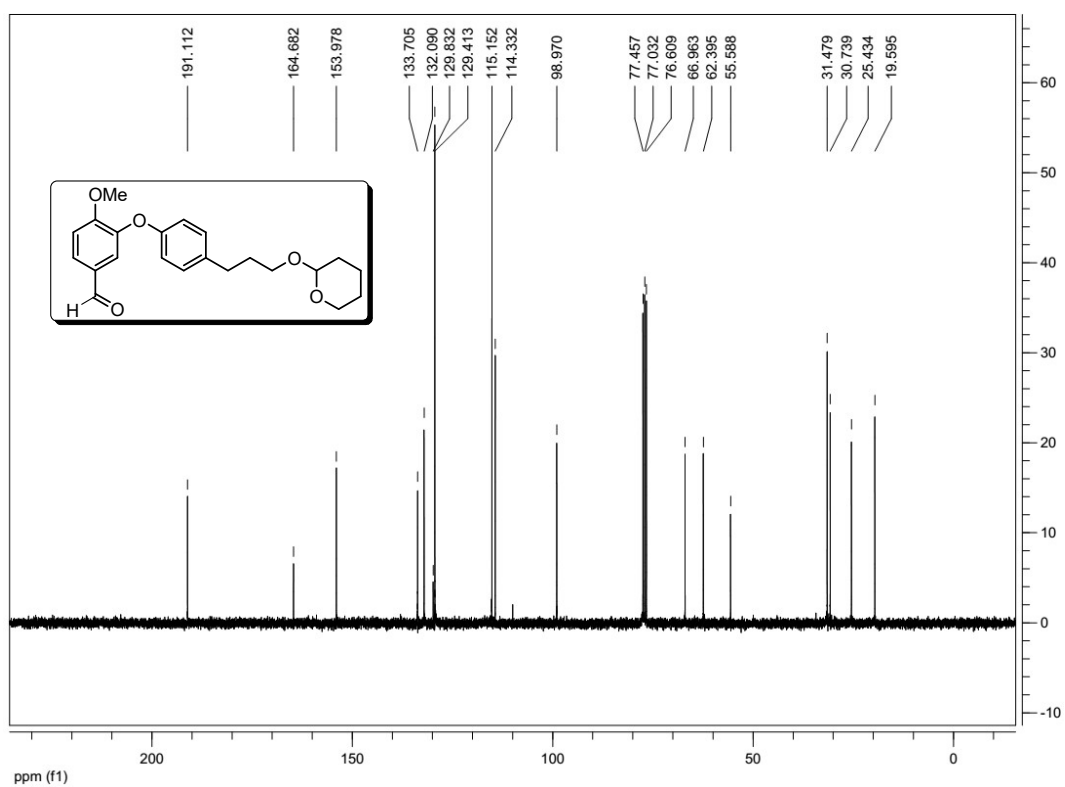


Figura 84- Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 18

APÊNDICE B - ARTIGO PUBLICADO NO PERÍODO

SPECIAL TOPIC

A

Electrochemical Synthesis of Potassium Aryltrifluoroborates

Wilson S. Nascimento,^a Jadson L. Oliveira,^a Juliano C. R. Freitas,^b Marcelo Navarro,^{**} Paulo H. Menezes^{**}

^a Departamento de Química, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Jornalista Anibal Fernandes s/n, 50670-901, Recife-PE, Brazil
Fax +55(81)21268402; E-mail: paulo.menezes@pq.cnpq.br; E-mail: navarro@ufpe.br

^b Universidade Federal de Campina Grande, Unidade de Educação e Saúde, Cuité-PB, Brazil

Received: 31.05.2014; Accepted: 09.07.2014

Abstract: Potassium aryltrifluoroborates were efficiently synthesized using an electrochemical method for the reduction of the corresponding aryl bromides in the presence of triisopropyl borate. The products were obtained in short reaction times with moderate to good yields at room temperature. The methodology is simple, fast and efficient, and is synthetically useful once it was applied in the synthesis of a fragment of combretastatin D2, a natural product with antiproliferative activity.

Key words: arylation, potassium aryltrifluoroborate, electro-synthesis, combretastatin D2

In recent years, potassium organotrifluoroborate salts have appeared as promising synthetic reagents in organic synthesis. The strong boron–fluorine bonds, together with the tetracoordinate nature of the boron atom, avoids the typical undesired parallel reactions of trivalent organoboron compounds, making them, in turn, protected boron compounds.¹ As expected, potassium organotrifluoroborates have replaced boronic acids and boronate esters in several C–C bond forming reactions.² Moreover, the interconversion of functional groups in these compounds is possible, allowing the preparation of several derivatives.³

In spite of being salts, exact mass measurements can be obtained for a variety of potassium organotrifluoroborates,⁴ and the development of new NMR pulse sequences allowed the acquisition of new data related to ¹⁹F–¹¹B coupling constants for this class of compounds.⁵

It is also important to emphasize recent interest in the biological activity and toxicological data related to these salts. It has been reported that organotrifluoroborates may act as serine protease inhibitors,⁶ growth inhibitors on human tumor cell lines,⁷ and some appear to have antinociceptive activity.⁸

The conversion of boron derivatives into the corresponding potassium organotrifluoroborates can be performed by the use of readily available and inexpensive potassium hydrogen difluoride, which is the most convenient method for the synthesis of this class of compounds.⁹ Potassium organotrifluoroborates can also be synthesized by metal–halogen exchange or magnesium insertion procedures to give the corresponding organolithium or organomagnesium reagents. Subsequent borylation and hydrolysis give the crude boronic acid, which, on treatment with potassi-

um hydrogen difluoride, yield the corresponding organotrifluoroborate.¹⁰ The procedure has some limitations in the case of substrates bearing incompatible functional groups or when the organolithium or organomagnesium intermediates are intrinsically unstable, as are many aromatic heterocycles.¹¹

Some potassium organotrifluoroborates can also be prepared using conventional hydroboration procedures for the formation of trivalent organoboron compounds. Thus, the hydroboration reaction of alkynes or alkenes,¹² uncatalyzed or catalyzed by transition metals, followed by the in situ treatment with potassium hydrogen difluoride is a common procedure for the preparation of this class of compounds. Other synthetic methods based on the use of aryl and heteroaryl halides and diboron compounds catalyzed by copper,¹³ palladium,¹⁴ or nickel¹⁵ have been recently reported. Moreover, methods based on C–H borylation using iron¹⁶ and iridium¹⁷ were also investigated.

Electrochemistry is considered by itself a green procedure.¹⁸ The charge passed through the reaction system allows process monitoring and exact knowledge of the concentration of the generated species. In addition, the selectivity may be reached by control of the potential.

The use of electrochemical methods for the synthesis of boronic acids based on the use of aryl halides and pinacolborane, resulting in the initial formation of boronates, has already been described.¹⁹ However, the removal of the reaction byproduct, pinacol, occasionally requires tedious procedures.²⁰ This difficulty, added to the inherent lack of atom economy, greatly diminishes the appeal of these approaches. The reductive coupling between aromatic halides and a trimethyl borate, using aluminum or magnesium sacrificial anodes, has also been described, giving the corresponding arylboronic acids in moderate to good yields and selectivities.²¹

Herein, we describe an environmentally benign reaction for the synthesis of potassium aryltrifluoroborates containing different functional groups, in an undivided cell, without the use of a catalyst and under mild conditions.

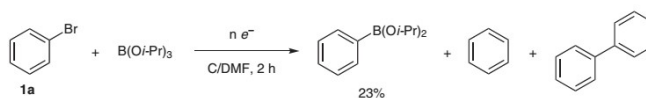
Our initial strategy for the electro-synthesis of potassium aryltrifluoroborates was based on previous studies described by our group using a recently developed electrochemical cell, in which the reagents adsorbed on graphite powder were placed into a cathodic cavity coupled to an anodic compartment, filled with 0.1 mol·L⁻¹ potassium chloride aqueous electrolyte and equipped with a solid inert anode (graphite bar).²² Thus, an equimolar mixture of

SYNTHESIS 2014, 46, 000A–000F

Advanced online publication: 07.08.2014

DOI: 10.1055/s-0034-1378550; Art ID: ss-2014-c0339-st

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York



Scheme 1

bromobenzene (**1a**) and triisopropyl borate was electrolyzed at a constant current of 30 mA using a minimum amount of *N,N*-dimethylformamide as the reaction solvent. The gas chromatography analysis of the reaction mixture, extracted from the graphite powder electrode, shown that the desired borylated product was obtained in low conversion (23%) together with benzene and 1,1'-biphenyl as byproducts (Scheme 1).

In spite of requiring a minimal amount of organic solvent to conduct the reaction, the product extraction from the graphite powder was problematic. This problem together with the lower conversions into the desired borylated product prompted us to try a more conventional method.

Thus, our efforts were directed to the reduction of **1a** on the cathode surface, in the presence of metal ions acting as stabilizing agent, these were added to the reaction medium by the anode oxidation (sacrificial anode). Further reaction with the appropriate boron electrophile would lead to the corresponding arylborate intermediate. Finally, the hydrolysis by the addition of potassium hydrogen difluoride, would lead to the corresponding potassium aryltrifluoroborate.

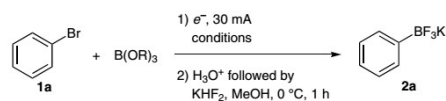
In the course of developing an optimal set of reaction conditions, we first examined different parameters to promote the formation of potassium aryltrifluoroborates. Thus, the type of solvent, anode, and borate were evaluated. For preliminary optimization of the reaction conditions, a solution of bromobenzene (**1a**) (1 equiv) and trimethyl or triisopropyl borate (2 equiv) in the appropriate solvent (10 mL) were submitted to electrochemical coupling at room

temperature, and the progress of the reaction was monitored by TLC. The results are presented in Table 1.

The electroreduction of **1a** in the presence of trimethyl borate gave potassium trifluoro(phenyl)borate (**2a**) in 58% yield after hydrolysis (Table 1, entry 1). When triisopropyl borate was used, an increase in the yield was observed (entry 2). The influence of the solvent on the reaction was also investigated. When the reaction was carried out in tetrahydrofuran, **2a** was obtained in 70% yield (entry 2). The use of diethyl ether resulted in a lower yield (entry 3), probably due to the lower solvent dielectric constant, which has difficult in solubilizing the intermediate ionic species and increases the resistance of the reaction medium, precluding application in the electrochemical system. A decrease in the yield was also observed when *N,N*-dimethylformamide and acetonitrile were used as the solvent (entries 4 and 5), this fact together with environmental concerns and the toxicity of these solvents, prompted us to choose tetrahydrofuran as the reaction solvent. The nature of the anode material was also studied. When magnesium was used as the sacrificial anode a high yield was observed when compared to aluminum anode (entries 2 and 6). The addition of nickel(II) bromide as a catalyst with *N,N*-dimethylformamide as the solvent resulted only in a slight increase in the reaction yield (entry 7).

The optimized reaction conditions, namely, aryl bromide (1 equiv), triisopropyl borate (2 equiv), magnesium sacrificial anode, and tetrahydrofuran as solvent were then applied to the synthesis of other potassium

Table 1 Optimization of Reaction Conditions



Entry	Solvent	Catalyst	Anode	B(OR) ₃	Time (h)	Charge (F/mol)	Yield ^a (%) of 2a
1	THF	–	Mg	B(OMe) ₃	4	4.5	58
2	THF	–	Mg	B(Oi-Pr) ₃	4	4.5	70
3	Et ₂ O	–	Mg	B(Oi-Pr) ₃	4	4.5	45
4	DMF	–	Mg	B(Oi-Pr) ₃	4	4.5	62
5	MeCN	–	Mg	B(Oi-Pr) ₃	4	4.5	50
6	THF	–	Al	B(Oi-Pr) ₃	4	4.5	48
7	DMF	NiBr ₂	Mg	B(Oi-Pr) ₃	4	4.5	74

^a Isolated yield.

aryltrifluoroborates and the results are given in Table 2. The method tolerates a wide range of functional groups and the electronic nature of the substituents in the aromatic bromide has little influence on the reaction yield. For example, aryl halides containing electron-donating groups **1b–e** were successfully used in the reaction and the corresponding products **2b–e** were obtained in good to moderate yields (entries 2–5). It is important to emphasize that when an aryl halide containing an acidic function was used, the corresponding product was also obtained in good yield without the need for additional protection/deprotection steps (entry 3).

Table 2 Electrosynthesis of Potassium Aryltrifluoroborates **2a–k** from the Corresponding Aryl Halides

Ar–Br + B(O <i>i</i> -Pr) ₃		1) Mg anode, THF, 25 °C, N ₂		2) KHF ₂ , MeOH, 0 °C, 0.5 h		Ar–BF ₃ K
Entry	Substrate	Ar	Product	Time (h)	Charge (F/mol)	Yield ^a (%)
1	1a	Ph	2a	4	4.5	70
2	1b	2-MeC ₆ H ₄	2b	2	2.2	62
3	1c	4-HOC ₆ H ₄	2c	4	4.5	47
4	1d	4-MeOC ₆ H ₄	2d	4	4.5	55
5	1e	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	2e	6	6.7	60
6	1f	4-FC ₆ H ₄	2f	2	2.2	63
7	1g	4-ClC ₆ H ₄	2g	1.5	1.7	58
8	1h	4-PhC ₆ H ₄	2h	3	3.3	48
9	1i	2-naphthyl	2i	3	3.4	55
10	1j	3-pyridyl	2j	4	4.5	42
11	1k	3-thienyl	2k	2	2.2	51

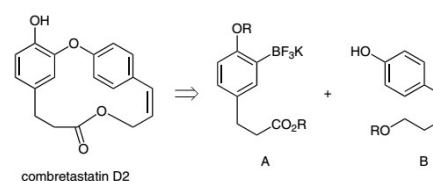
^a Isolated yield.

When an *ortho*-substituted aryl halide **1b** was used as the starting material, the corresponding product **2b** was obtained in good yield, indicating that steric effects have a little influence in the reaction (entry 2). For aryl halides containing electron-withdrawing groups **1f** and **1g** the same behavior was observed, while the corresponding potassium aryltrifluoroborates **2f** and **2g** were also obtained in good to moderate yields (entries 6 and 7).

The applications of biphenyls in asymmetric synthesis are well known and the development of efficient synthetic methods to prepare this class of compounds is of great interest.²³ In this context, potassium aryltrifluoroborate **2h** was prepared in 48% yield and high purity, using the related electrochemical reaction conditions (entry 8). When the reaction was carried out with 2-naphthyl bromide (**1i**), a slight increase in the yield was observed (entry 9). These results can be interesting for the synthesis of naphthyl compounds that can be used as building blocks in the dye-stuff industry and organic synthesis.²⁴ Finally, we ex-

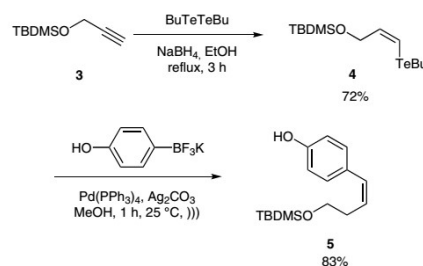
plored the possible expanding of the electrochemical methodology to heteroaromatic halides. When 3-bromopyridine (**1j**) was used as the halide source, the corresponding potassium aryltrifluoroborate **2j** was obtained in 42% yield (entry 10). In the same way, when 3-bromothiophene was used as the substrate, the corresponding potassium aryltrifluoroborate **2k** was obtained in 51% yield (entry 11). This compound is an important precursor for polythiophenes, subject of considerable interest due to its applications on conducting polymers, electrode materials, and organic semiconductors.²⁵

The methodology was then applied in the diastereoselective synthesis of a fragment of combretastatin D2, a macrocyclic lactone isolated from *Combretum caffrum* that inhibits growth of the murine P388 lymphocytic leukemia cell line with an ED₅₀ of 5.2 μg·mL.²⁶ Combretastatin D2 was shown to allow assembly of the microtubules, but not allow them to disassemble later in cell division.²⁷ In our disconnection approach, combretastatin D2 was divided into two main intermediates A and B (Scheme 2).



Scheme 2 Retrosynthetic analysis for combretastatin D2

The synthesis of fragment B started with the hydrotelluration reaction of protected alcohol **3** using a methodology developed by our group,²⁸ which gave the corresponding (*Z*)-vinyl telluride **4** in 72% yield in a regio- and stereoselective manner. Further coupling reaction²⁹ with potassium aryltrifluoroborate **2c**, prepared according to Table 2, gave compound **5** (fragment B) in 83% yield in a very stereoselective way and without the need for an additional protection step of the phenol group (Scheme 3).



Scheme 3

In summary, we have shown that potassium aryltrifluoroborates can be efficiently synthesized using an electro-

chemical method through the reduction of aryl bromides in the presence of triisopropyl borate. The method features the use of a green procedure, and the products were obtained in short reaction times with moderate to good yields at room temperature. The methodology is simple, fast, and efficient, and is synthetically useful while it could be applied for the synthesis of more complex potassium organotrifluoroborates.

All reagents and solvents used were previously purified and dried in agreement with the literature.³⁰ Aryl halides **1a–k** were purchased from Aldrich Chemical Co. and used as received. All other commercially available reagents and solvents were used as received. Reactions were monitored by TLC on 0.25-mm E. Merck silica gel 60 plates (F₂₅₄) using UV light or vanillin as visualizing agents. Column chromatography purification was performed using silica gel 60 (230–400 mesh) unless indicated otherwise.

¹H and ¹³C NMR data were recorded in CDCl₃ or DMSO-*d*₆ relative to the solvent residual peak as the internal reference. ¹¹B (128 MHz) and ¹⁹F (376 MHz) NMR spectra were recorded in DMSO-*d*₆. Spectra were calibrated using BF₃·OEt₂ (δ = 0.0) as external reference in the case of ¹¹B NMR and chemical shifts were referenced to external TFA (δ = 0.0) in the case of ¹⁹F NMR.

Diisopropyl Phenylboronate by Electrolysis in Graphite Powder Cavity Cell

Controlled current electrolyses were carried out using Autolab PG-STAT 30 potentiostat/galvanostat and a home-made cavity cell, described in previous work.²² The cathodic compartment (a Teflon cap assembly with a cylindrical cavity of 1.0-cm diameter vs. 0.5-cm depth) was prepared by addition of graphite powder (Aldrich, 300 mg). The cavity was pressed under 2 kg·cm⁻² during 10 min. The bromobenzene (**1a**, 157 mg, 1.0 mmol) and triisopropyl borate (188 mg, 1.0 mmol) were dissolved in DMF (300 μL), and added dropwise into the pressed graphite powder. The cavity was then protected by a filter paper and connected to the anodic compartment (a glass tube with screw), filled with 0.1 mol·L⁻¹ KCl solution. The cathodic compartment bottom was connected to a graphite bar (1-cm diameter), and another graphite bar (1-cm diameter) was used as anode. The constant current electrolysis was carried out at 30 mA (4 h).

After electrolysis, the KCl solution was extracted with Et₂O (10 mL), and analyzed by GC to identify a possible diffusion of reagents or products to the anodic compartment. The filter paper was removed from the cavity and another glass tube was screwed to the Teflon cap assembly and the products/reagents were extracted from graphite with Et₂O (5 mL), the whole apparatus was shaken, and the solvent separated from the powder by filtration through the porous glass funnel. The organic phase was added to the other organic phase used for the extraction of the KCl solution. The relative percentage of products and reagents was determined by gas chromatography.

Potassium Organotrifluoroborates **2a–k** in Undivided Cell; General Electrochemical Procedure

The controlled current preparative electrolyses were carried out with a potentiostat/galvanostat (which can be replaced by a power source). An undivided cell with 20-mL compartment was used. The sacrificial anodes were Mg or Al metallic bar with 8-mm diameter. Nickel foam (6 cm × 3.5 cm) was used as the working electrode (cathode). The nickel electrode can be reused about 10 times, but should be cleaned with 6.0 M HCl solution prior to use. The same solution was used to clean the anode. The electrolytic cell was charged with the dry solvent (THF, Et₂O, MeCN, or DMF) containing the supporting electrolyte (0.15 mol·L⁻¹ TBABF₄), followed by the appropriate aryl halide and triisopropyl borate. A 30 mA constant current was applied until the full consumption of the starting

reagent. The electrolysis in the presence of nickel bromide as catalyst was carried out in dry DMF/0.15 mol·L⁻¹ TBABF₄. The nickel salt was sonicated in DMF solution for full dissolution before the experiment.

To a solution of anhyd TBABF₄ (667 mg, 2.0 mmol) in THF (20 mL) was added the appropriate bromide **1a–k** (1.0 mmol) and triisopropyl borate (188 mg, 1.0 mmol). The reaction system was subjected to electrolysis using a 30 mA current. The mixture was stirred for the time indicated on Table 2 and then diluted with Et₂O (20 mL) and water (20 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 × 5 mL). The solvent was removed and the organic residue was dissolved in MeOH (10 mL) and cooled to 0 °C. A solution of KHF₂ (480 mg, 6.0 mmol) in H₂O (4 mL) was added dropwise using an addition funnel. The mixture was stirred for 30 min and then concentrated under high vacuum. The residual solids were extracted with 20% MeOH–acetone (4 × 10 mL). The solvent was removed under reduced pressure to yield the corresponding potassium aryltrifluoroborates **2a–k** without further purification. In all cases the data matched with that given in the literature.

Potassium Trifluoro(phenyl)borate (**2a**)⁵

White solid; yield: 129 mg (70%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.02 (dd, *J* = 1.6, 8 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J* = 1.6, 8 Hz, 2 H), 7.32 (d, *J* = 4 Hz, 2 H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 131.6, 126.8, 125.8.

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -139.03.

¹¹B NMR (128 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.67 (d, *J* = 45 Hz).

Potassium Trifluoro(*o*-tolyl)borate (**2b**)⁵

White solid; yield: 128 mg (62%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 6.89 (dd, *J* = 6.0, 6.4 Hz, 3 H), 2.35 (s, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 140.5, 131.6, 128.3, 125.1, 123.3, 124.5.

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -137.93.

¹¹B NMR (128 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.73.

Potassium Trifluoro(4-hydroxyphenyl)borate (**2c**)¹⁵

White solid; yield: 94 mg (47%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.59 (s, 1 H, OH), 7.09 (d, *J* = 4 Hz, 2 H), 6.50 (d, *J* = 4 Hz, 2 H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 154.8, 132.9, 112.7.

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -137.93.

¹¹B NMR (128 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.82.

Potassium Trifluoro(4-methoxyphenyl)borate (**2d**)¹⁵

White solid; yield: 118 mg (55%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.21 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.65 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 157.2, 133.1, 131.5, 53.3.

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -138.09.

¹¹B NMR (128 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 4.18.

Potassium Trifluoro(3,4,5-trimethoxyphenyl)borate (**2e**)¹⁵

White solid; yield: 164 mg (60%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.57 (s, 2 H), 3.70 (s, 6 H), 3.58 (s, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 156.7, 140.6, 112.3, 64.0, 59.9.

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ = -139.05.

¹¹B NMR (128 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 5.02.

Potassium Trifluoro(4-fluorophenyl)borate (2f)⁵

White solid; yield: 127 mg (63%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.41–7.36 (m, 2 H), 6.94–6.87 (m, 2 H).¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 161.7 (d, *J* = 240 Hz), 145.2 (br), 133.4, 113.6 (d, *J* = 15 Hz).¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ = –118.6, –139.2.¹¹B NMR (96 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.55.**Potassium 4-Chlorophenyltrifluoroborate (2g)**³¹

White solid; yield: 126 mg (58%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H).¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 132.4, 127.2, 125.4.¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ = –137.8.¹¹B NMR (128 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.72.**Potassium (Biphenyl-4-yl)trifluoroborate (2h)**¹⁵

White solid; yield: 124 mg (48%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.38 (m, 2 H), 7.28 (dd, *J* = 8, 15 Hz, 2 H).¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 140.2, 131.2, 129.8, 128.2, 125.9, 123.9, 116.6.¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ = –139.0.¹¹B NMR (128 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.87.**Potassium Trifluoro(2-naphthyl)borate (2i)**¹⁵

White solid; yield: 128 mg (55%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.85 (s, 1 H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7.38 (q, *J* = 6 Hz, 2 H).¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 133.7, 132.7, 132.6, 130.8, 128.7, 127.4, 125.9, 124.8, 124.3.¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ = –138.62.¹¹B NMR (128 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.98.**Potassium Trifluoro(pyridin-3-yl)borate (2j)**⁵

White solid; yield: 77 mg (42%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.41 (s, 1 H), 8.22 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 7 Hz, 1 H), 7.05 (dd, *J* = 5.7 Hz, 1 H).¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 152.6, 147.1, 139.7, 123.2.¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ = –138.97.¹¹B NMR (128 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.76.**Potassium Trifluoro(2-thienyl)borate (2k)**⁵

White solid; yield: 97 mg (51%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.06 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H), ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 132.1, 124.7, 123.0.¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆): δ = –138.97.¹¹B NMR (128 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.80.**3-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)prop-1-enyl Vinyl Telluride (4)**Compound **3** (0.34 g, 2 mmol) and dibutyl ditelluride (0.36 g, 1 mmol) were dissolved in abs EtOH (20 mL) at r.t. Finely powdered NaBH₄ (113 mg, 3 mmol) was added in portions to the above solution. Additional NaBH₄ was added as necessary to maintain a yellow color (indicative of the butyltellurolate anion). The solution was heated to reflux for 3 h (TLC monitoring). At the end of the reaction, the flask was cooled to r.t. The mixture was then poured into sat NaHCO₃ (20 mL) and diluted with EtOAc (20 mL). The organiclayer was isolated and washed with water (50 mL) and brine (50 mL) before drying (MgSO₄). Filtration through a pad of silica/Celite, concentration in vacuo, and purification by chromatography (silica gel, hexanes–EtOAc, 97:3) provided vinyl telluride **4** (515 mg, 72%) as a pale yellow oil. Data are identical to that in the literature.²⁸¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.28 (dt, *J* = 10, 5.2 Hz, 1 H), 6.62 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 4.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 2.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.68 (dt, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 1.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 0.83 (s, 12 H), 0.01 (s, 6 H).¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.0, 107.8, 70.9, 39.4, 30.3, 23.7, 18.7, 12.5, 10.9.**(*Z*)-4-[4-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)but-1-enyl]phenol (5)**³²To a 10-mL flask under argon containing Ag₂CO₃ (110 mg, 0.4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0.1 mmol), and dried MeOH (20 mL) was added telluride **4** (40 mg, 0.2 mmol) and **2c** (50 mg, 0.2 mmol). The mixture was sonicated for 1 h and then the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by column chromatography (silica gel, hexanes) to **5** (44 mg, 83%) as a pale yellow oil.¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 6.42 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 5.77–5.69 (m, 1 H), 4.45 (dd, *J* = 2.1, 6.0, 11.1 Hz, 1 H), 4.37 (dd, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 1 H), 0.91 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H).¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 132.1, 130.2, 129.1, 128.6, 115.1, 60.4, 42.2, 25.9, 1.0, –3.6, –5.2.**Acknowledgment**

We gratefully acknowledge CNPq (482299/2013-4 and 473499/2011-8), CAPES and inct-INAMI/CNPq (573986/2008-8) for financial support. P.H.M and M.N. are also thankful to CNPq for their fellowships.

Supporting Information for this article is available online at <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/journal/10.1055/s-00000084>. Included are ¹H, ¹³C, ¹⁹F and ¹¹B NMR spectra for all synthesized compounds.**References**

- (1) (a) Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623. (b) Darses, S.; Genet, J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288.
- (2) Oliveira, R. A. *Synlett* **2009**, 505.
- (3) For some examples see: (a) Molander, G. A.; Petrillo, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9634. (b) Molander, G. A.; Cooper, D. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3558. (c) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 75. (d) Katona, B. W.; Machrouhi, F.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416. (e) Molander, G. A.; Oliveira, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1266. (f) Molander, G. A.; Figueroa, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6135. (g) Molander, G. A.; Ham, J.; Canturk, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 821. (h) Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3166. (i) Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7195.
- (4) Petrillo, D. E.; Kohli, R. K.; Molander, G. A. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2007**, *18*, 404.
- (5) Oliveira, R. A.; Silva, R. O.; Molander, G. A.; Menezes, P. H. *Magn. Res. Chem.* **2009**, *47*, 873.
- (6) Smoum, R.; Rubinstein, A.; Srebnik, M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 941.
- (7) Queiroz, M.-J. R. P.; Calhelha, R. C.; Vale-Silva, L. A.; Pinto, E.; Lima, R. T.; Vasconcelos, M. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5628.

- (8) Oliveira, R. A.; Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Menezes, P. H.; Molander, G. A.; Nogueira, C. W. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2009**, *104*, 448.
- (9) Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hitchcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460.
- (10) Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875.
- (11) (a) Murata, M.; Oyama, T.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164. (b) Baudoin, O.; Guenard, D.; Gueritte, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268.
- (12) (a) Beletskaya, I.; Pelter, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4957. (b) Ohmura, T.; Yamamoto, Y.; Miyaoura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4990.
- (13) Presset, M.; Fleury-Brégeot, N.; Oehlrich, D.; Rombouts, F.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4615.
- (14) Molander, G. A.; Trice, S. L. J.; Kennedy, S. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4814.
- (15) Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N.; Garcia-Garcia, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6427.
- (16) Obligacion, J. V.; Chirik, P. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2680.
- (17) Joliton, A.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5147.
- (18) (a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: USA, **2000**. (b) Horvath, I. T.; Anastas, P. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2169. (c) Hutchings, G. J. *Catal. Today* **2007**, *122*, 196. (d) Kidwai, M. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 1983.
- (19) Laza, C.; Duñach, E. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 580.
- (20) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 49.
- (21) Laza, C.; Duñach, E.; Serein-Spirau, F.; Moreau, J. J. E.; Vellutini, L. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 373.
- (22) (a) Areias, M. C. C.; Navarro, M.; Bieber, L. W.; Diniz, F. B.; Leonel, E.; Cachet-Vivier, C.; Nédélec, J.-Y. *Electrochim. Acta* **2008**, *53*, 6477. (b) de Souza, C. A.; de Souza, R. F. M.; Navarro, M.; Malvestiti, I.; da Silva, A. P. F.; Bieber, L. W.; Areias, M. C. C. *Electrochim. Acta* **2013**, *89*, 631. (c) de Souza, R. F. M.; Areias, M. C. C.; Bieber, L. W.; Navarro, M. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1118.
- (23) Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685.
- (24) Guinot, S. G. R.; Hepworth, J. D.; Wainwright, M. *Dyes Pigm.* **1998**, *36*, 387.
- (25) Mao, J.; Hua, Q.; Xie, G.; Yao, Z.; Shi, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2262.
- (26) Singh, S. B.; Pettit, G. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2797.
- (27) (a) Couladouros, E. A.; Li, T.; Moutsos, V. I.; Pitsinos, E. N.; Soufli, I. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2927. (b) Pettit, G. R.; Quistorf, P. D.; Fry, J. A.; Herald, D. L.; Hamel, E.; Chapuis, J.-C. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 876.
- (28) Oliveira, J. M.; Palmeira, D. J.; Comasseto, J. V.; Menezes, P. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 362.
- (29) Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5656.
- (30) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. In *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon: Oxford, **1980**.
- (31) Santos-Filho, E. F.; Bezerra, N. M. M.; Sousa, J. C.; Menezes, P. H.; Oliveira, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5288.
- (32) Yan, L.; Zhao, F.; Gan, Y.; Zhao, J.; Jiang, Z. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 285.