



UFPE

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

Tese de Doutorado

Preparação, Aplicações e Estudo Toxicológico de
Trifluoroboratos Orgânicos

ROBERTA AYRES DE OLIVEIRA

Recife-PE, Brasil
Janeiro / 2009



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

Preparação, Aplicações e Estudo Toxicológico de Trifluoroboratos Orgânicos

Roberta Ayres de Oliveira*

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Química da UFPE como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Química.

Orientadores: Prof. Paulo H. Menezes
Profª. Cristina Wayne Nogueira
Prof. Gary Molander

*Bolsista CNPq

**Recife-PE Brasil
Janeiro / 2009**

Oliveira, Roberta Ayres de
Preparação, aplicações e estudo toxicológico de
trifluoroboratos orgânicos / Roberta Ayres de Oliveira. –
Recife : O Autor, 2009.

247 folhas ; il., quadros., fig., tab., gráf.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCEN. Química Fundamental, 2009.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Química orgânica. 2. Síntese orgânica 3.
Farmacologia. 4. Bioquímica I. Título.

547.2

CDD (22.ed.) FQ 2009-002

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

Aprovada: *com distinção*

Prof. Paulo Henrique Menezes da Silva
Departamento de Química Fundamental da UFPE
(Orientador)



Prof. Lothar Wilhelm Bieber
Departamento de Química Fundamental da UFPE

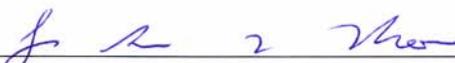


Profa. Simone Maria da Cruz Gonçalves
Departamento de Química Fundamental da UFPE



Profa. Julianna Ferreira Cavalcanti de Albuquerque
Departamento de Antibióticos da UFPE

Prof. Ronaldo Nascimento de Oliveira
Departamento de Química da UFRPE



Prof. João Rufino de Freitas Filho
Departamento de Química da UFRPE – Campus Garanhuns

“Preparação, Aplicações e Estudo Toxicológico de Trifluoroboratos Orgânicos”

por

Roberta Ayres de Oliveira

Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE-Brasil
19 de janeiro de 2009

“A cada dia que vivo, mais me convenço de que o desperdício da vida está no amor que não damos, nas forças que não usamos, na prudência egoísta que nada arrisca e que, esquivando-nos do sofrimento, perdemos também a felicidade.”

Carlos Drummond de Andrade

*Dedico este trabalho aos meus filhos,
Raquel, Pedro e Paula.*

AGRADECIMENTOS

- Ao Professor Paulo H. Menezes pela orientação e pelos ensinamentos.
- Aos Professores Cristina Wayne Nogueira e Gilson Zeni pelo maravilhoso acolhimento na UFSM.
- Ao Professor Gary A. Molander pelos esclarecimentos sobre trifluoroboratos, pelo espaço cedido no laboratório e por ter acreditado no meu potencial.
- Aos amigos do LOA: Julix, Natércia, Esther, Suelle, Dayvson, Tranqui, Marcelo, André, Evy, Juliano, Lorena e Walter pela boa convivência.
- Aos amigos do LabCris: Marina, Cristiane, Crizinha, Bibi, Carmine, Ricardo, Aninha, César, Simone, Juliana, Ethel, Marlon, Silvane, e especialmente, Lucielli e Cristiano por todos os esclarecimentos sobre bioquímica (que não foram poucos!).
- Aos amigos da UPenn: Cathy, Ludi, DeeDee, Wilma, Liz, Dave, Dan, Brian, e especialmente Belgin, pela calorosa receptividade.
- Ao Ricardo Oliveira da Central Analítica, um agradecimento especial, pela grande disposição que sempre demonstrou para realizar minhas análises.
- Ao professor George Furst da UPenn pelos esclarecimentos sobre ressonância.
- Ao Maurílio e à Patrícia pela grande agilidade nos problemas burocráticos.
- Aos colegas Ana Cláudia, Robson, Mari, Dani, Cecília e Ricardo Ninja pela amizade.
- Aos meus pais que sempre me incentivaram a estudar mais e mais.
- À minha irmã, Helena, que me ajudou bastante olhando meus filhos sempre que precisei.

- A minha avó Rita pelas orações por mim e pela minha família.
- Aos meus filhos pelos grandes momentos de alegria proporcionados.
- Ao meu marido Paulo, primeiramente pelas idéias e explicações sobre química orgânica durante este trabalho. Mas acima de tudo, eu agradeço pelo amor, companheirismo e entusiasmo que são demonstrados em nosso dia-a-dia.

ÍNDICE

Resumo.....	8
Abstract.....	9
Capítulo 1: Síntese de Trifluoroboratos Orgânicos.....	10
1.1 Introdução.....	11
1.1.1 Trifluoroboratos Orgânicos.....	11
1.1.2 Métodos de Preparação de Trifluoroboratos Orgânicos.....	15
1.1.3 Reações de Interconversão de Grupos Funcionais em Trifluoroboratos Orgânicos.....	20
1.1.4 Reações de Acoplamento Envolvendo Trifluoroboratos Orgânicos	22
1.1.5 Reações de Adição Envolvendo Trifluoroboratos Orgânicos.....	25
1.1.6 Dificuldades Relacionadas com o Monitoramento das Reações Envolvendo Trifluoroboratos Orgânicos.....	28
1.2 Resultados e Discussão.....	29
1.3 Conclusão.....	37
1.4 Procedimentos Experimentais.....	37
Capítulo 2: Uma Metodologia Verde Envolvendo a Reação de Wittig com Trifluoroboratos Orgânicos.....	50

2.1 Introdução.....	51
2.1.1 Química Verde.....	51
2.1.2 A Reação de Wittig.....	53
2.1.3 Estudos Mecanísticos para a Reação de Wittig.....	54
2.1.4 Síntese de Trifluoroboratos Orgânicos Insaturados a Partir da Reação de Wittig.....	58
2.2 Resultados e Discussão.....	62
2.3 Conclusão	72
2.4 Procedimentos Experimentais.....	73
Capítulo 3: Investigação Farmacológica e Toxicológica do Tiofeno-3-trifluoroborato de Potássio.....	79
3.1 Introdução.....	80
3.1.1 Estudos Biológicos com Trifluoroboratos Orgânicos.....	80
3.1.2 Compostos Tiofênicos com Atividade Biológica.....	80
3.1.3 Determinações Bioquímicas Utilizadas como Parâmetros Toxicológicos.....	83
3.1.4 Dor e Nocicepção.....	89
3.1.5 Possíveis mecanismos de atuação de uma droga com atividade anti-nociceptiva.....	90
3.2 Materiais e Métodos.....	93
3.3 Resultados.....	100
3.4 Discussão e Conclusões.....	108
Anexo I: Espectros	111
Anexo II: Artigos Publicados no Período.....	202

RESUMO

Os trifluoroboratos orgânicos têm demonstrado grande aplicabilidade, especialmente devido a sua facilidade de preparação e a sua versatilidade na formação de novas ligações carbono-carbono. Estes compostos podem ser preparados a partir de materiais de baixo custo e são estáveis ao ar, podendo ser estocados por longos períodos sem apresentar degradação. A primeira parte deste trabalho descreve um estudo através de Ressonância Magnética Heteronuclear, onde diversos trifluoroboratos orgânicos foram analisados através de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F e ^{11}B . Pela primeira vez foi observada a ressonância para o átomo de carbono ligado ao átomo de boro para a maior parte dos trifluoroboratos analisados. Adicionalmente, uma modificação na seqüência de pulso para RMN de ^{11}B foi utilizada, permitindo a observação das constantes de acoplamento ^{11}B - ^{19}F para alguns compostos.

Na segunda etapa do trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia para a preparação de alquenos funcionalizados com a função trifluoroborato a partir da reação de formil-trifluoroboratos de arila e fosforanas estabilizadas. A reação apresentou diversas vantagens como utilizar água como solvente e os produtos foram obtidos em bons rendimentos sem a necessidade de purificação posterior. Apesar da reação levar preferencialmente ao isômero *E*, a diastereosseletividade da reação mostrou-se dependente das condições reacionais, do tempo de reação e do tipo de substrato empregado.

A última etapa deste trabalho descreve um estudo toxicológico e um efeito farmacológico de um trifluoroborato orgânico. Os resultados revelaram que 2-tiofeno-trifluoroborato de potássio, oralmente administrado, reduziu dor visceral induzida por ácido acético administrado intraperitoniamente. O pequeno potencial tóxico do composto avaliado foi evidenciado primeiramente pelo fato de que todos os animais permaneceram vivos após 72h da administração. Adicionalmente, a administração de 2-tiofeno-trifluoroborato de potássio não produziu nenhuma evidência de dano hepático ou renal considerando os parâmetros bioquímicos avaliados.

Palavras-chave: Trifluoroboratos orgânicos – Reação de Wittig - Toxicologia

ABSTRACT

Organotrifluoroborates have proven to be a good option to replace boronic acids and boronate esters in Suzuki coupling reactions, providing many advantages over the latter reagents. One of the major benefits is the ability to elaborate upon the structure of a simple, functionalized organotrifluoroborate, increasing its molecular complexity while maintaining the valuable carbon–boron bond for subsequent transformation. The first part of this thesis describes a complete ^1H , ^{13}C , ^{19}F and ^{11}B NMR spectral data for some potassium organotrifluoroborates. The resonance for the carbon bearing the boron atom is described for all studied compounds. In addition, a modified ^{11}B NMR pulse sequence was used and better resolution was observed, allowing the observation of ^{11}B - ^{19}F coupling constants for some compounds.

The second part describes the Wittig reaction of formyl-substituted organotrifluoroborates with commercially available carbonyl-stabilized ylide reagents in an aqueous medium. The desired products were obtained in moderate to good yields for a variety of functionalized substrates and substitution patterns, including a heterocyclic aldehyde. Although the degree of diastereoselection proved to be highly variable and substrate-dependent, in all the cases the *E*-isomer was predominant. The lack of high diastereoselectivity is not uncommon in similar Wittig-type reactions performed in aqueous media.

The third part describes the toxicological and pharmacological studies of a potassium organotrifluoroborate. Potassium 2-tiophenetrifluoroborate administered orally induced minor toxicity and was able to reduce the peritoneovisceral pain induced by acetic acid in mice without alterations in the locomotor activity. Additionally, no evidence of hepatic or renal toxicity was found considering all used biochemical parameters. The low toxicity of this compound can also be evidenced by the fact that all mice remained alive after 72h of the oral administration.

Keywords: Organotrifluoroborates – Wittig Reaction - Toxicology

CAPÍTULO 1

SÍNTESE DE TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS

1.1 INTRODUÇÃO

1.1.1 TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS

Os compostos de boro são atualmente bastante conhecidos devido a sua versatilidade na formação de novas ligações carbono-carbono.¹ Esse fato deve-se principalmente a algumas características dos compostos de organoboro, se comparados a outros compostos organometálicos:

- a) compatibilidade com diversos grupos funcionais;
- b) disponibilidade dos reagentes através de reações de transmetalção e hidroboração;
- c) baixa toxicidade;
- d) formação de ácidos borônicos como produtos de degradação no meio ambiente;
- e) fácil manuseio e purificação, se comparados com outros compostos organometálicos.

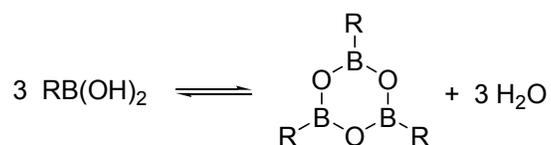
Os compostos de boro mais utilizados em química orgânica são as organoboranas e os ésteres de ácidos borônicos, todos com alguma limitação. As organoboranas são limitadas às condições de hidroboração utilizadas para a sua preparação e geralmente não toleram grupos funcionais. Adicionalmente, estes compostos oxidam-se facilmente quando em contato com o ar, o que torna o seu manuseio e purificação mais difíceis.

Os ácidos borônicos são conhecidos pela dificuldade de sua purificação e a uma certa incerteza na estequiometria. Essa incerteza vem do fato de que diversos ácidos

¹ Mikhailov, B em *Organoboron Compounds in Organic Synthesis* Routledge; 1^a Ed., 1984.

borônicos podem formar anidridos cíclicos (boroxinas) em uma reação de equilíbrio (Esquema 1).

Esquema 1



Desse modo, é difícil determinar a concentração ácido borônico *versus* boroxina em uma mistura, adicionalmente, não existem métodos para a determinação exata da quantidade do ácido borônico na mistura. Estas dificuldades fazem com que geralmente os ácidos borônicos sejam utilizados em excesso em reações de acoplamento.

A utilização de ésteres borônicos pode resolver estes problemas, mas a um certo custo. Os ésteres borônicos do pinacol² existem na forma de espécies monoméricas sendo possível, portanto, ajustar a estequiometria da reação. No entanto, o custo elevado dos álcoois utilizados, bem como o decréscimo na economia de átomos torna este método pouco atrativo.

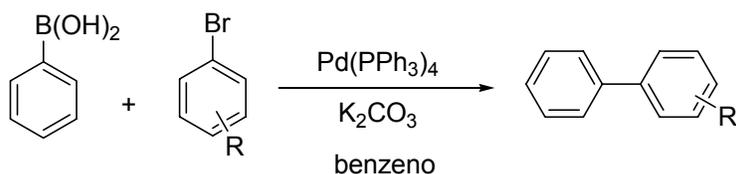
A reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura representa uma das mais importantes metodologias sintéticas desenvolvidas no século 20.³ O esquema 2 mostra o primeiro exemplo da reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura, no qual a reação de acoplamento entre um ácido borônico e um haleto é catalisada por um sal de paládio. Novos catalisadores e metodologias tornaram a reação mais abrangente e, atualmente, a reação

² (a) Lightfoot, A. P.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3167. (b) Lightfoot, A. P.; Maw, G.; Thirsk, C.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7645. (c) Lightfoot, A. P.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Synlett* **2005**, 529.

³ Miyaura, N. Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.

pode ser realizada não somente com compostos arílicos, mas também com alquílicos, alquenílicos e alquinílicos.

Esquema 2



Desde a sua descoberta, diversas modificações na metodologia original foram descritas, dentre estas podem-se destacar melhorias no sistema catalisador/ligante,⁴ solventes⁵ e diferentes condições experimentais.⁶ Curiosamente, poucos esforços foram realizados para melhorias no principal componente da reação – o reagente de boro.

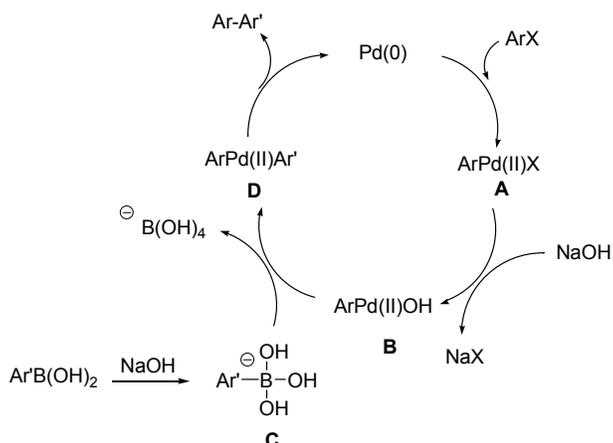
A diferença entre a reação de acoplamento de Suzuki e a reação de acoplamento de Stille encontra-se na ativação do ácido borônico pela base. Essa ativação aumenta a polarização da ligação carbono-boro e facilita a reação de transmetalção. A primeira etapa é baseada na reação de adição oxidativa do catalisador de paládio (0) ao haleto para a formação do intermediário de organo-paládio (**A**). A reação com a base leva ao intermediário (**B**) que após reação de transmetalção com o complexo *boro-ate* (**C**) leva à espécie de organo-paládio (**D**). A posterior reação de eliminação redutiva leva ao produto desejado e regenera o catalisador de paládio (Esquema 3).

⁴ (a) Fu, G. C.; Littke, A. F.; Dai, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020. (b) Buchwald, S. L.; Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685. (c) Nolan, S. P.; Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4101.

⁵ Dupont, J.; De Souza, R. F.; Suarez, P. A. *Z. Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667.

⁶ Leadbeater, N. E.; Arvela, R. K.; Mack, T. L.; Kormos, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *2*, 217.

Esquema 3



Atualmente, encontram-se disponíveis comercialmente aproximadamente 450 ácidos borônicos. No entanto, como já citado anteriormente, estes reagentes sofrem diversas limitações.

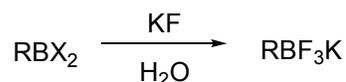
Em contraste aos ácidos borônicos, os trifluoroboratos orgânicos têm demonstrado bastante versatilidade para superar as limitações discutidas anteriormente. Os trifluoroboratos orgânicos podem ser preparados a partir de materiais de baixo custo e são estáveis ao ar, podendo ser estocados por longos períodos sem apresentar degradação. A versatilidade destes compostos fez com que eles se tornassem candidatos naturais para a utilização em reações de acoplamento do tipo Suzuki-Miyaura.

Em seguida serão discutidos alguns métodos de preparação bem como algumas aplicações dos trifluoroboratos orgânicos.

1.1.2 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS

Os primeiros trifluoroboratos orgânicos foram obtidos a partir da reação de dialoboranas com excesso de KF aquoso.⁷ As dialoboranas podem ser preparadas *in situ*, no entanto são compostos muito reativos e instáveis (Esquema 4).

Esquema 4



Em 1999, Vedejs e colaboradores descreveram a utilização de KHF_2 para a preparação de trifluoroboratos orgânicos.⁸ Desde então, estes compostos podem ser obtidos a partir do simples tratamento de ácidos borônicos e derivados com uma solução aquosa de KHF_2 (Esquema 5).

Esquema 5



R = arila, hetero-arila, alquila

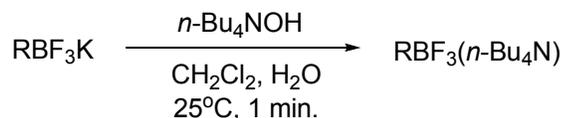
O isolamento e a purificação de trifluoroboratos orgânicos são muitas vezes bastante facilitados utilizando-se este procedimento. Geralmente, após a remoção do solvente o sólido obtido é purificado através de uma lavagem simples com acetona a quente e éter etílico.

⁷ (a) Chambers, R. D.; Clark, H. C.; Willis, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5298; (b) Pawelke, G.; Heyder, F.; Beurger, H. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *178*, 1; (c) Bir, G.; Schacht, W.; Kaufmann, D. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *340*, 267.

⁸ (a) Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hithcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460; (b) Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875.

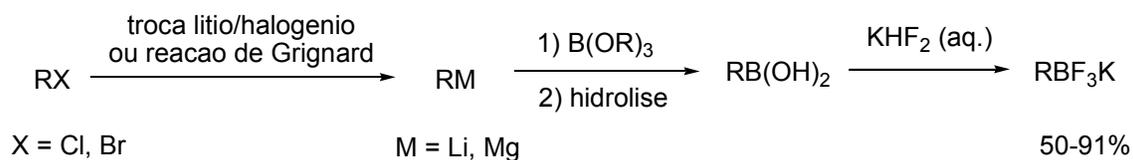
Os trifluoroboratos orgânicos também podem ser tratados com hidróxido de tetra *n*-butilamônio para levar aos trifluoroboratos de amônio correspondentes em excelentes rendimentos.⁹ A utilização deste contra-íon aumenta a solubilidade dos trifluoroboratos orgânicos tanto em solventes polares como apolares (Esquema 6).

Esquema 6



Os trifluoroboratos orgânicos também podem ser preparados a partir de haletos orgânicos por reação de troca lítio/halogênio ou inserção de magnésio (reação de Grignard).¹⁰ O tratamento posterior do composto organometálico com boratos, seguido de hidrólise e adição de KHF_2 leva aos trifluoroboratos orgânicos desejados em rendimentos bons a moderados (Esquema 7).

Esquema 7



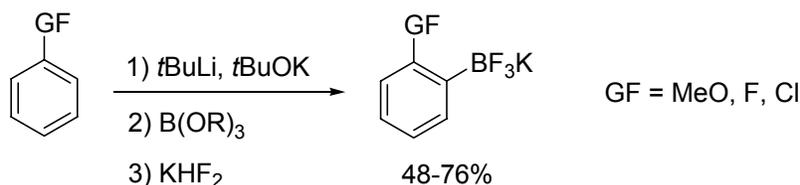
A preparação de trifluoroboratos orgânicos também pode ser realizada através de metodologias envolvendo reações de desprotonação. Por exemplo, diversos

⁹ Batey, R. A.; Quach, T. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9099.

¹⁰ (a) Brown, H. C. *Organic Synthesis Via Boranes*; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, **1997**; Vol. 1; (b) Brown, H. C.; Zaidlewicz, M. *Organic Syntheses Via Boranes*; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, **2001**; Vol. 2; (c) Suzuki, A.; Brown, H. C. *Organic Syntheses Via Boranes*; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, **2003**; Vol. 3.

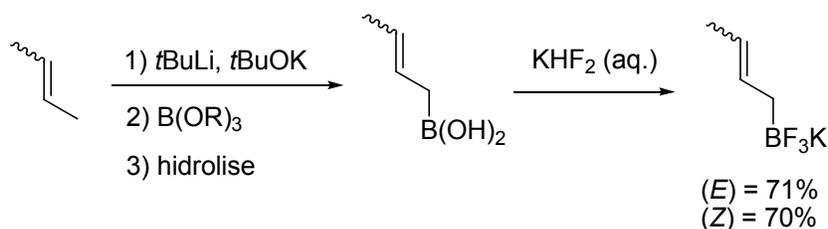
trifluoroboratos orgânicos podem ser obtidos através da reação de *orto*-lithiação de compostos aromáticos¹¹ (Esquema 8).

Esquema 8



Similarmente, trifluoroboratos contendo o grupamento crotila podem ser preparados através da reação de desprotonação com base seguida da formação do ácido borônico correspondente.¹² O posterior tratamento com KHF₂ leva ao trifluoroborato crotilico correspondente com retenção da geometria da dupla ligação (Esquema 9).

Esquema 9



A reação também é útil para a preparação do trifluoroborato de alila, no entanto, o brometo de alil-magnésio é utilizado, seguido das mesmas condições.

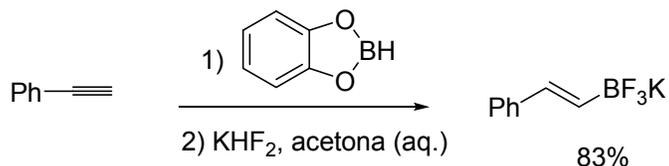
A reação de hidroboração de alquenos e alquinos é uma reação que ocorre com elevada régio- e estereosseletividade. Tendo esta característica como vantagem, diversos trifluoroboratos orgânicos podem ser preparados em elevados rendimentos.

¹¹ Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020.

¹² Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4289.

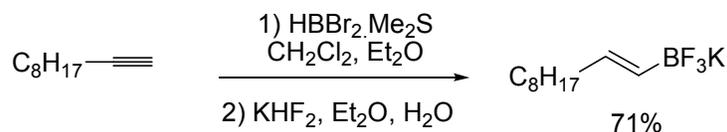
A reação de hidroboração de alquinos¹³ e alquenos¹⁴ utilizando-se catecol borana seguida do tratamento com KHF_2 leva, respectivamente, aos trifluoroboratos alquenílicos e alquílicos em bons rendimentos (Esquema 10).

Esquema 10



Os trifluoroboratos vinílicos também podem ser obtidos a partir da utilização de dialoboranas em bons rendimentos (Esquema 11).¹⁵

Esquema 11



As boranas dialquílicas também podem ser utilizadas na reação. A reação de hidroboração baseada no procedimento descrito por Snieckus¹⁶ seguido da adição de KHF_2 , leva aos trifluoroboratos orgânicos funcionalizados em bons rendimentos (Esquema 12).¹⁷

¹³ Petasis, N. A.; Yudin, A. K.; Zavialov, I. A.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Synlett* **1997**, 606.

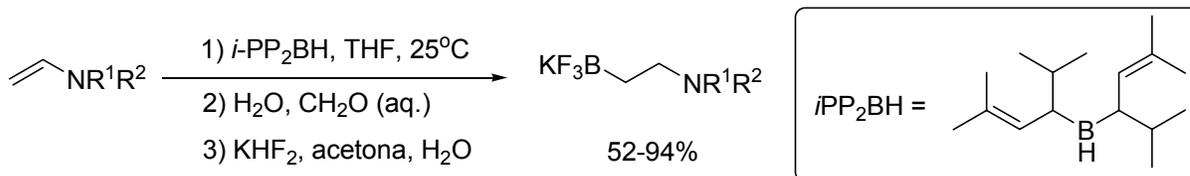
¹⁴ Molander, G. A.; Yun, C.-S.; Ribagorda, M.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5534.

¹⁵ Molander, G. A.; Bernardi, C. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8424.

¹⁶ Kalinin, A. V.; Scherer, S.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3399.

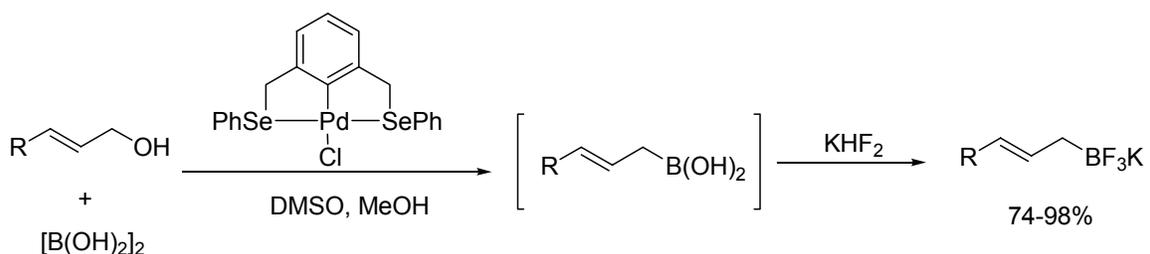
¹⁷ (a) Molander, G. A.; Vargas, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 203; (b) Molander, G. A.; Sandrock, D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1597.

Esquema 12



A transformação de álcoois alílicos nos trifluoroboratos correspondentes pode ser realizada através da reação do ácido diborônico na presença do complexo de selênio-paládio mostrado no Esquema 13.¹⁸ Os ácidos borônicos alílicos são formados *in situ* e devido a não serem estáveis são tratados com KHF_2 para levar aos trifluoroboratos alílicos desejados (Esquema 13).

Esquema 13

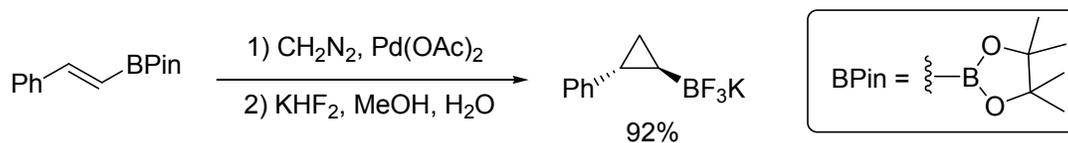


Os ésteres alquênil-borônicos também podem ser ciclopropanados através da reação com diazometano catalisada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ seguido de tratamento com KHF_2 para levar aos trifluoroboratos ciclopropânicos em bons rendimentos e de maneira estereosseletiva.¹⁹ Quando ésteres borônicos com geometria *E* foram utilizados, somente o isômero *trans* do trifluoroborato ciclopropânico correspondente foi observado. Da mesma maneira, quando ésteres borônicos de geometria *Z* foram utilizados, somente o isômero *cis* foi observado (Esquema 14).

¹⁸ Olsson, V. J.; Sebelius, S.; Selander, N.; Szabo, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4588.

¹⁹ Fang, G.-H.; Yan, Z.-J.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 357.

Esquema 14

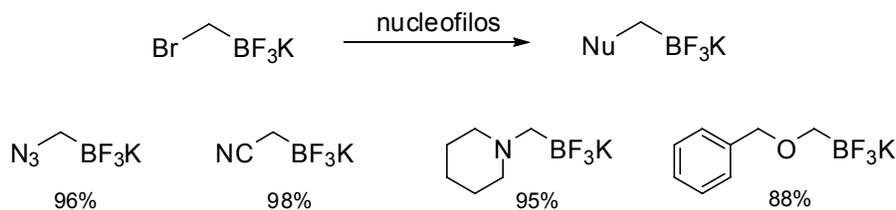


A utilização de trifluoroboratos em síntese orgânica levou a uma grande demanda pela preparação de organotrifluoroboratos mais funcionalizados. Devido à dificuldade de preparação destes compostos através de rotas convencionais (a partir dos ácidos borônicos correspondentes), as reações de funcionalização e interconversão de grupos funcionais de trifluoroboratos orgânicos têm sido extensivamente estudadas. A seguir serão discutidos alguns exemplos.

1.1.3 REAÇÕES DE INTERCONVERSÃO DE GRUPOS FUNCIONAIS EM TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS

A reação de substituição nucleofílica envolvendo trifluoroboratos orgânicos é um meio bastante rápido e simples para a interconversão de grupos funcionais em bons rendimentos. Diversos exemplos foram descritos recentemente.²⁰ Alguns são mostrados no Esquema 15:

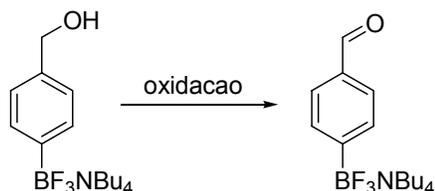
Esquema 15



²⁰ Molander, G. A.; Ham, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2031.

As metodologias baseadas na reação de oxidação de álcoois²¹ também foram realizadas com sucesso em trifluoroboratos. Os aldeídos desejados foram obtidos em bons rendimentos utilizando-se condições convencionais de oxidação (Esquema 16).

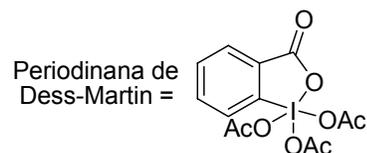
Esquema 16



Metodo 1: TPAP, NMO (1 mol%), CH₂Cl₂, 25°C, 20h (91%)
 Metodo 2: Periodinana de Dess-Martin, CH₂Cl₂, 0°C, 18h (90%)
 Metodo 3: (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78°C a 0°C (86%)

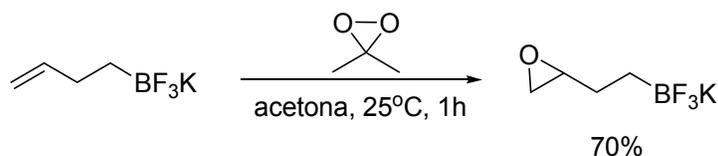


NMO = Oxido de N-metil-morfolina



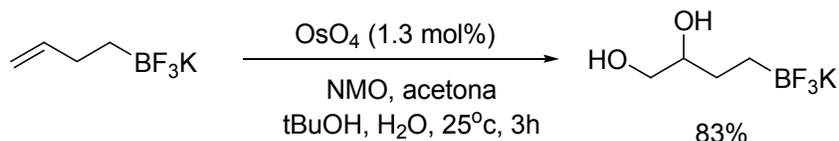
A reação de conversão de trifluoroboratos contendo um alqueno como funcionalidade ao epóxido correspondente também foi realizada²² e levou ao produto desejado em bom rendimento (Esquema 17).

Esquema 17



Outros agentes oxidantes também podem ser utilizados. Quando OsO₄ foi utilizado,²³ os dióis correspondentes foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 18).

Esquema 18



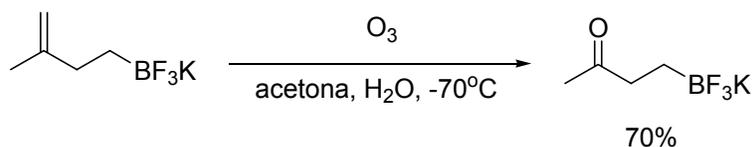
²¹ (a) Molander, G. A.; Ribagorda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11148; (b) Molander, G. A.; Petrillo, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9634.

²² Molander, G. A.; Ribagorda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11148.

²³ Molander, G. A.; Figueroa, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 75.

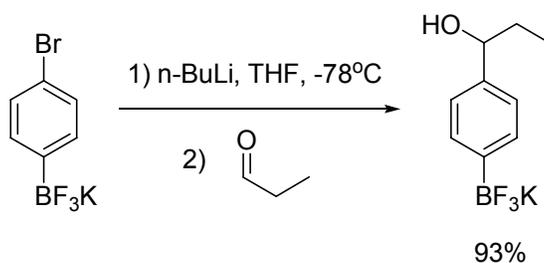
Trifluoroboratos orgânicos contendo uma cetona ou aldeído como funcionalidade podem ser obtidos a partir da reação de oxidação dos alquenos apropriados utilizando-se ozônio.²⁴ O composto carbonílico foi obtido em bom rendimento (Esquema 19).

Esquema 19



A reação de troca lítio/halogênio é uma reação bastante versátil para a introdução de grupos funcionais em compostos aromáticos. A reação de troca lítio/halogênio envolvendo trifluoroboratos²⁵ foi realizada com sucesso e diversos eletrófilos podem ser adicionados à reação. Um exemplo é dado no Esquema 20:

Esquema 20



1.1.4 REAÇÕES DE ACOPLAMENTO ENVOLVENDO TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS

Sem dúvida a maior aplicação dos trifluoroboratos orgânicos é a reação de acoplamento do tipo Suzuki-Miyaura. A primeira metodologia descrevendo a reação de acoplamento envolvendo trifluoroboratos foi descrita em 1997.²⁶ A reação foi baseada no acoplamento de tetrafluoroboratos de areno-diazônio e trifluoroboratos de arila catalisada

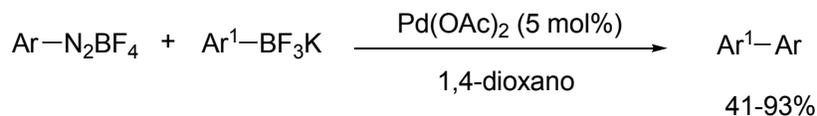
²⁴ Molander, G.A.; Copper, D. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3558

²⁵ Molander, G. A.; Ellis, N. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7491.

²⁶ Darses, S.; Genet, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4393.

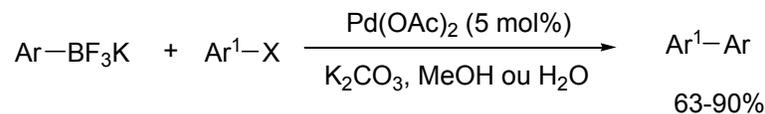
por Pd(OAc)₂. Os compostos biarílicos desejados foram obtidos em rendimentos moderados a excelentes (Esquema 21).

Esquema 21



Posteriormente, a reação foi estendida para haletos e triflatos de arila e hetero-arila. Foram obtidos excelentes rendimentos quando haletos de arila contendo grupos doadores foram utilizados.²⁷ Entretanto, quando grupos retiradores de elétrons foram utilizados, uma grande quantidade do produto de homo-acoplamento do trifluoroborato arílico utilizado foi observada. Esse problema foi resolvido a partir da utilização de ligantes contendo o grupamento fosfina (Esquema 22).

Esquema 22



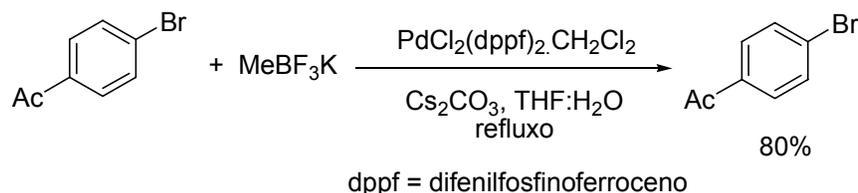
X = Br, I, OTf
Ar, Ar¹ = arila, hetero-arila

A reação de acoplamento utilizando-se trifluoroboratos de hetero-arila e haletos de hetero-arila geralmente ocorre em rendimentos moderados quando não são utilizados ligantes na reação. No entanto, sob estas condições a formação do produto de homo-acoplamento de ambos os reagentes foi observado, dificultando a purificação do produto desejado e ocasionando uma diminuição do rendimento da reação.

²⁷ (a) Molander, G. A.; Biolatto, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867; (b) Molander, G. A.; Petrillo, D. E.; Landzberg, N. R.; Roana, J. C.; Biolatto, B. *Synlett* **2005**, 1763.

A reação de alquilação de haletos de arila e hetero-arila também foi realizada a partir da reação de acoplamento cruzado de haletos de arila e trifluoroboratos alquílicos utilizando-se $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ como catalisador (Esquema 23).²⁸

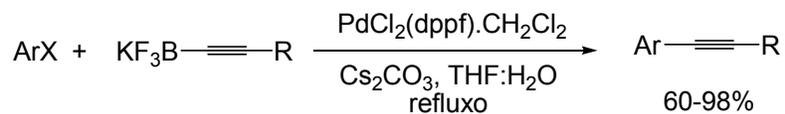
Esquema 23



A reação também foi realizada utilizando-se triflatos. Os triflatos de arila levaram a melhores rendimentos quando comparados aos haletos de arila e os melhores rendimentos foram observados utilizando-se substratos substituídos na posição *para*, provavelmente devido a efeitos estéricos. A reação mostrou-se tolerante com várias funcionalidades uma vez que grupamentos ciano, amida, cetona, éster e nitro estavam presentes.

De maneira similar, acetilenos arílicos e hetero-arílicos podem ser preparados a partir da reação de trifluoroboratos acetilênicos e brometos de arila e hetero-arila contendo várias funcionalidades (Esquema 24).²⁹

Esquema 24



A reação é particularmente útil para a preparação de acetilenos hetero-arílicos em bons rendimentos.

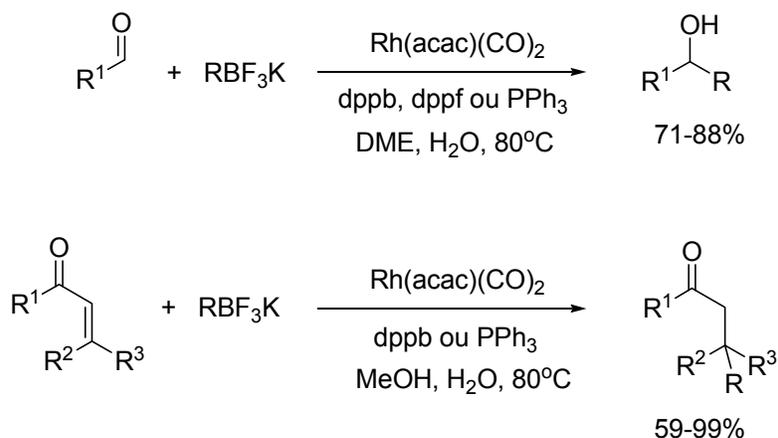
²⁸ Molander, G. A.; Yun, C.-S.; Ribagorda, M.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5534.

²⁹ Molander, G. A.; Katona, B.W.; Machrouhi, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416.

1.1.5 REAÇÕES DE ADIÇÃO ENVOLVENDO TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS

A reação de adição a aldeídos, cetonas e ésteres também foi explorada. As reações de adição do tipo 1,2 e 1,4 de trifluoroboratos orgânicos a compostos carbonílicos levou aos produtos desejados em bons rendimentos. Batey e colaboradores demonstraram que trifluoroboratos orgânicos podem ser utilizados em reações de adição 1,2 e 1,4 catalisadas por sais de ródio em bons rendimentos (Esquema 25).³⁰

Esquema 25

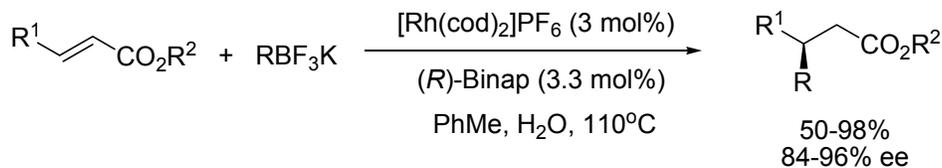


Na presença de ligantes fosfínicos, versões assimétricas da reação também foram desenvolvidas. Genet e colaboradores³¹ foram os primeiros a descrever a adição de Michael assimétrica de trifluoroboratos orgânicos a ésteres α,β -insaturados (Esquema 26).

³⁰ Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1683.

³¹ Navarre, L.; Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4247.

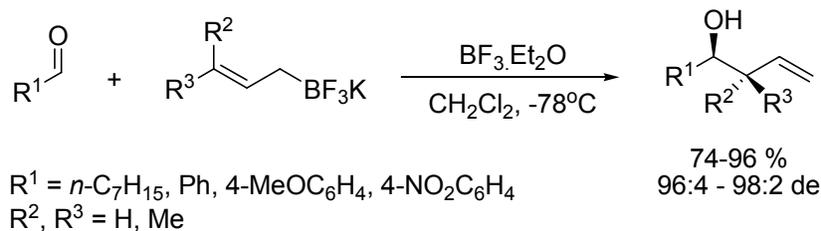
Esquema 26



Os produtos desejados foram obtidos em bons rendimentos e excessos enantioméricos.

A adição de organometálicos alílicos e crotilícos a compostos carbonílicos é também uma reação muito importante em síntese orgânica e em química combinatória. Batey e colaboradores foram os primeiros a descrever a reação de adição de trifluoroboratos alílicos e crotilícos a aldeídos catalisada por ácidos de Lewis. Os álcoois homo-alílicos foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 27).³²

Esquema 27

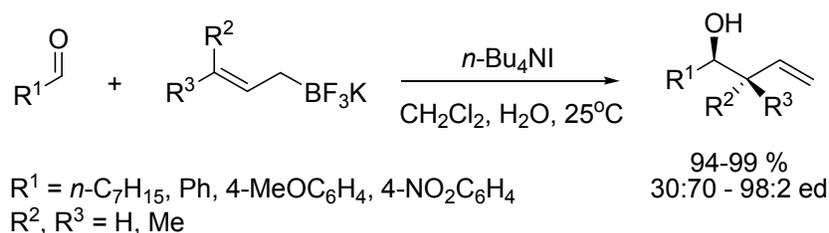


A reação de alilação também pode ser realizada em sistemas bifásicos na presença de um catalisador de transferência de fase (PTC) sem a necessidade da utilização de um ácido de Lewis para promover a reação (Esquema 28).³³

³² Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V.; Lough, A. J. *Synthesis* **2000**, 990.

³³ Thadani, A. N.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3827.

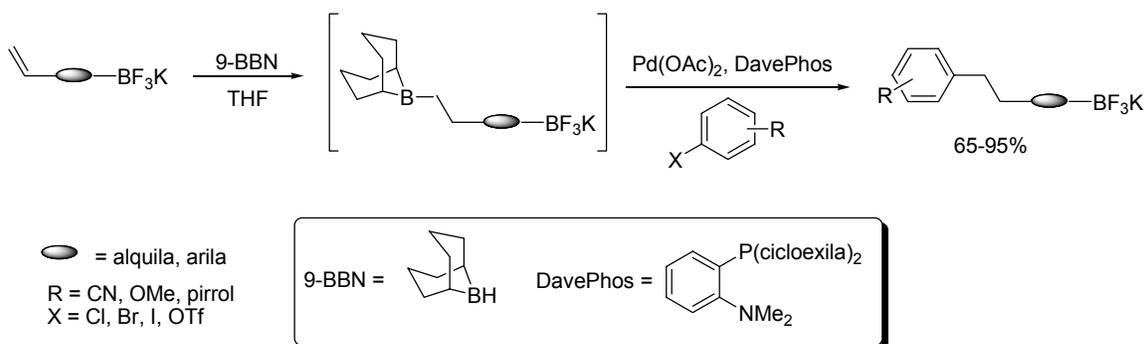
Esquema 28



Os rendimentos e razões diastereoméricas da reação são comparáveis aos obtidos através da reação utilizando ácidos de Lewis como promotores.

Recentemente, foi descrita uma nova metodologia baseada na hidroboração de trifluoroboratos orgânicos seguido de acoplamento³⁴ (Esquema 29).

Esquema 29



A reação levou ao produtos desejados em bons rendimentos e diversos substratos contendo o grupo funcional BF_3K foram preparados e posteriormente acoplados a outros substratos.

³⁴ Molander, G. A.; Sandrock, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15792.

1.1.6 DIFICULDADES RELACIONADAS COM O MONITORAMENTO DAS REAÇÕES ENVOLVENDO TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS

Como citado anteriormente, a reação de Suzuki-Miyaura³ tornou-se uma metodologia importante em síntese orgânica para a formação de novas ligações carbono-carbono. Diversas melhorias na metodologia original já foram descritas, sendo a utilização de trifluoroboratos orgânicos uma das mais importantes.

Devido a serem sais, os trifluoroboratos orgânicos apresentam uma elevada estabilidade e podem ser estocados por longos períodos sem decomposição. A vantagem de serem sais no entanto, torna difícil o monitoramento das reações de obtenção destes compostos através de métodos tradicionalmente utilizados para monitorar reações em laboratórios de Química Orgânica como a cromatografia a gás, e em camada delgada (CCD). Desse modo, o monitoramento de reações e a caracterização de trifluoroboratos orgânicos é baseado principalmente em Ressonância Magnética Nuclear (RMN) sendo os núcleos de ^1H , ^{13}C , ^{11}B e ^{19}F utilizados.

Em uma pesquisa rápida na literatura,³⁵ pode ser observado que a caracterização destes compostos através de RMN geralmente possui algumas limitações. Como exemplo pode-se destacar que até o momento não se encontra descrita na literatura a ressonância para o carbono ligado diretamente ao átomo de boro em trifluoroboratos orgânicos. Adicionalmente, os espectros de ^{11}B descritos na literatura apresentam-se com baixa resolução, os dois efeitos atribuídos ao efeito quadrupolar do átomo de boro.⁸

Tendo em vista o que foi exposto, tem-se como objetivos a síntese e caracterização por RMN de trifluoroboratos orgânicos funcionalizados e determinação das constantes de

³⁵ Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichim. Acta* **2005**, 38, 49; (b) Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3623; (c) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275; (d) Darses, S.; Genet, J-P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 288.

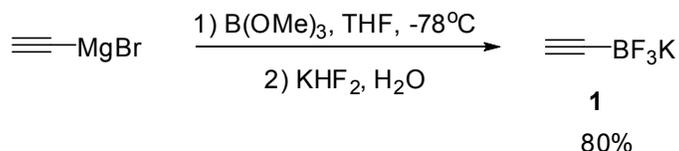
acoplamentos entre ^{11}B - ^{19}F e observar a ressonância no espectro de ^{13}C para o átomo de carbono ligado ao átomo de boro.

1.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta primeira etapa do trabalho, foi realizado um estudo baseado em Ressonância Magnética Heteronuclear com o objetivo de se conseguir uma melhor caracterização de diferentes organotrifluoroboratos de potássio. Os compostos desejados foram sintetizados a partir de procedimentos descritos na literatura.

O primeiro composto preparado foi o etiniltrifluoroborato de potássio, **1** obtido em bom rendimento a partir do reagente de Grignard correspondente³⁶ (Esquema 30).

Esquema 30



O composto obtido foi então caracterizado através de RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B e ^{19}F (ver espectros na página 111).

O núcleo de ^{19}F possui um momento quadrupolar zero e é somente 20% menos sensível que o núcleo de ^1H devido à elevada constante magnetogírica do núcleo de ^{19}F .³⁷ Esses fatos fazem com que o núcleo de ^{19}F seja a escolha apropriada para a análise de organotrifluoroboratos de potássio através de RMN.

Com o objetivo de determinar as melhores condições de análise através de RMN para o composto **1**, diferentes solventes e temperaturas foram utilizados. Os resultados estão descritos na Tabela 1.

³⁶ Yamamoto, Y.; Hattori, K.; Ishii, J-I.; Nishiyama, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4294.

³⁷ (a) Battiste, J.; Newmark, R. A. *Prog. Nuc. Magn. Res.* **2006**, *48*, 1; (b) Gerig, J. T. *Prog. Nuc. Magn. Res.* **1994**, *26*, 293.

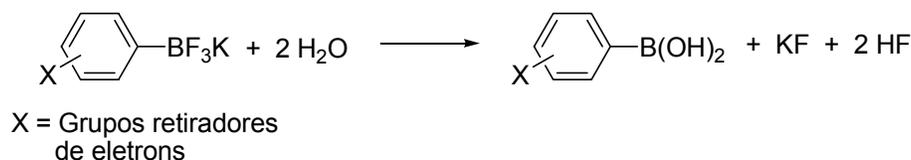
Tabela 1: Efeitos do solvente e da temperatura no δ e J de ^{11}B e ^{19}F para **1**.

	Solvente	Temp. (°C)	$\delta^{11}\text{B}$ (ppm)	$\delta^{19}\text{F}$ (ppm)	$J^1(^{11}\text{B}-^{19}\text{F})(\text{Hz})$	$J^1(^{19}\text{F}-^{11}\text{B})(\text{Hz})$
1 $\equiv\text{BF}_3\text{K}$	D ₂ O	25	2.62	-144.2	15.1	15.2
	D ₂ O	50	2.86	-143.8	14.6	15.2
	Acetona- <i>d</i> ₆	25	2.96	-135.8	32.8	33.5
	Acetona- <i>d</i> ₆	50	2.97	-136.0	36.2	36.6
	CD ₃ OD	25	4.00	-155.7	11.6	12.4
	CD ₃ OD	50	4.03	-155.7	11.5	11.9
	CD ₃ CN	25	2.89	-135.7	35.9	36.3
	CD ₃ CN	50	2.92	-135.8	35.9	36.6
	DMSO- <i>d</i> ₆	25	2.20	-132.8	36.6	36.6
	DMSO- <i>d</i> ₆	50	2.23	-132.9	36.1	36.6

Inicialmente, foram utilizados diferentes solventes e temperaturas para a obtenção dos espectros de ^{19}F e ^{11}B com o objetivo de observar possíveis mudanças nos deslocamentos químicos e/ou constantes de acoplamento dos núcleos em estudo.

Pôde-se observar uma variação nos deslocamentos químicos (δ) nos espectros de ^{11}B e ^{19}F e nas constantes de acoplamento $J(^{19}\text{F}-^{11}\text{B})$ e $J(^{11}\text{B}-^{19}\text{F})$ de **1** quando os espectros foram obtidos utilizando-se solventes próticos e não-próticos (Tabela 1).³⁸

Apesar da água ser o solvente mais apropriado para a solubilização de sais, é conhecido na literatura que trifluoroboratos de potássio aromáticos contendo grupos retiradores de elétrons sofrem solvólise levando ao ácido borônico correspondente³⁹ (Esquema 31).

Esquema 31

Foram observados problemas para a solubilização de **1** em acetona-*d*₆, CD₃OD e CD₃CN. Entretanto, soluções foram obtidas quando as amostras foram aquecidas a 50°C

³⁸ (a) San Fabian J.; Hoekzema, A. J. A. W. *J. Chem. Phys.* **2004**, *121*, 6268; (b) Emsley, J. W.; Phillips, L.; Wray, V. *Prog. Nuc. Magn. Res.* **1976**, *10*, 83.

³⁹ Ting, R.; Harwig, C. W.; Lo, J.; Adam, M. J.; Ruth, T. J.; Perrin, D. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4662.

quando ocorreu a completa dissolução da amostra em análise, sem mudanças significativas no δ e J (Tabela 1).⁴⁰ Dos solventes estudados, o DMSO- d_6 foi o mais eficiente na solubilização do trifluoroborato orgânico em estudo **1** a 25°C e não apresentou variações significativas com a temperatura e concentração da amostra. Adicionalmente, foi possível observar as constantes de acoplamento $J(^{19}\text{F} - ^{11}\text{B})$ e $J(^{11}\text{B} - ^{19}\text{F})$ nos espectros de RMN de ^{19}F e ^{11}B (Figuras 1a e 1b).

Desse modo, o DMSO- d_6 foi o solvente escolhido para a análise de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{11}B e ^{19}F dos demais trifluoroboratos orgânicos de potássio sintetizados nesta etapa do trabalho. Mais ainda, foi possível observar pela primeira vez o carbono ligado ao átomo de boro, geralmente suprimido nas análises de ^{13}C de organotrifluoroboratos de potássio devido ao efeito quadrupolar do átomo de ^{11}B (Figura 1c).

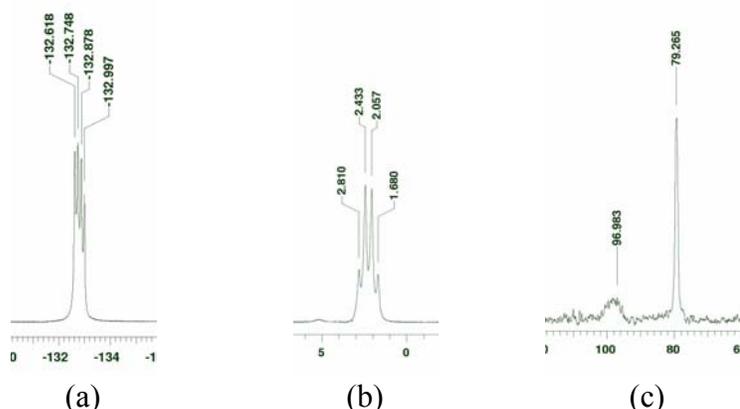


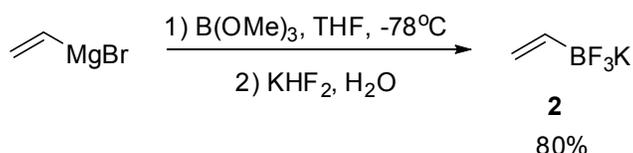
Figura 1: Espectro de RMN de **1**, partes (a) Espectro de RMN de ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) mostrando o acoplamento $^{19}\text{F} - ^{11}\text{B}$; (b) Espectro de RMN de ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) mostrando o acoplamento $^{11}\text{B} - ^{19}\text{F}$; (c) Espectro de RMN de ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) mostrando a ressonância para o carbono vizinho ao átomo de boro (sinal alargado).

⁴⁰ Jameson, C. J.; Jameson, A. K.; Parker, H. J. *Chem. Phys.* **1978**, *69*, 1318.

Com os resultados observados, as seqüências de pulso utilizadas para a análise de RMN de **1** foram aplicadas a outros trifluoroboratos orgânicos de potássio contendo diferentes grupos funcionais sintetizados como descrito a seguir.

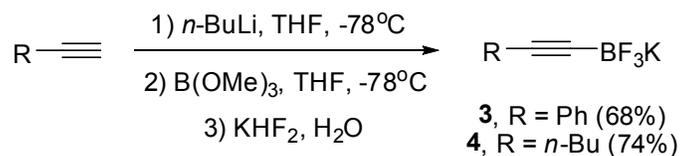
O viniltrifluoroborato de potássio **2** foi preparado de acordo com o Esquema 32.⁴¹ A reação de adição de trimetilborato a uma solução de brometo de vinilmagnésio em THF seguido da adição de KHF_2 levou ao composto desejado **2** em 80% de rendimento (ver espectros página 113) (Esquema 32).

Esquema 32



Os trifluoroboratos de alquinila **3** e **4** foram preparados de acordo com o Esquema 33⁴² (ver espectros páginas 115 e 117). A adição de trimetilborato a uma solução de ânion de lítio do alquino apropriado seguido da adição de KHF_2 levou aos compostos desejados em rendimentos moderados (Esquema 33).

Esquema 33

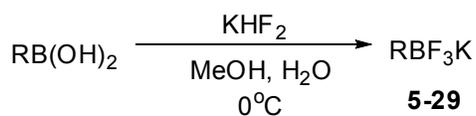


Os demais trifluoroboratos orgânicos **5-29** foram preparados a partir da adição de KHF_2 aos ácidos borônicos correspondentes, obtidos comercialmente, de acordo com metodologia descrita por Vedejs e colaboradores⁸ (Esquema 34)

⁴¹ Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875.

⁴² Paixao, M. W.; Weber, M.; Braga, A. L.; Azeredo, J. B.; Deobald, A. M. Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2366.

Esquema 34



R = arila, hetero-arila, alquila

Os resultados encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Organotrifluoroboratos de potássio preparados de acordo com o Esquema 34

	R-B(OH) ₂	R-BF ₃ K	Composto	Rendimento (%)	Espectros (ver páginas)
1			5	80	119
2			6	60	121
3			7	82	123
4			8	80	125
5			9	90	127
6			10	85	129
7			11	85	131
8			12	80	133
9			13	80	135

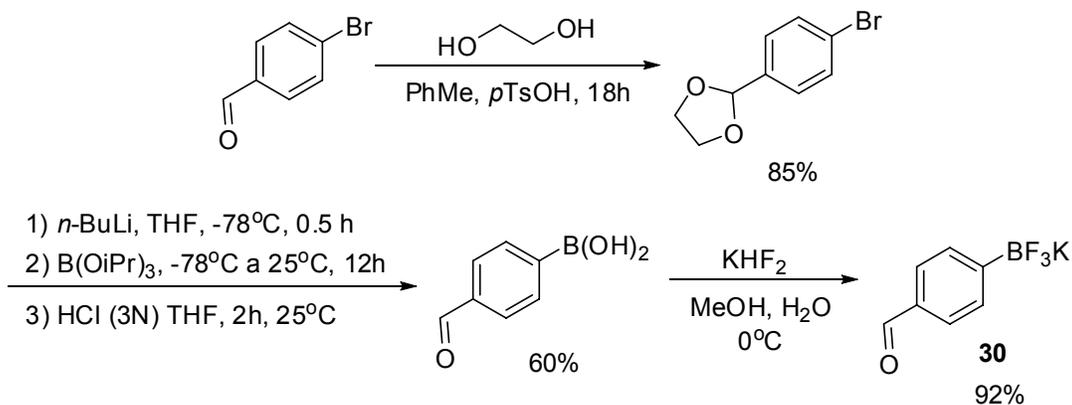
10			14	82	137
11			15	85	139
12			16	81	141
13			17	90	143
14			18	85	145
15			19	80	147
16			20	82	149
17			21	80	151
18			22	83	153
19			23	82	155
20			24	85	157
21			25	80	159
22			26	94	161
23			27	99	163

24			28	81	165
25			29	87	167

Todos os trifluoroboratos orgânicos **5-29** foram obtidos como sólidos cristalinos pouco solúveis em solventes orgânicos.

O trifluoroborato orgânico **30**, o qual contém um aldeído na posição *para* como grupo funcional foi preparado de acordo com procedimento descrito na literatura.⁴³ A metodologia foi baseada na reação de troca lítio/halogênio do 4-bromo-benzaldeído previamente protegido na forma de acetal na presença de B(OiPr)₃. A posterior adição de HCl levou ao ácido borônico correspondente em rendimento moderado. Ao ácido borônico foi então adicionada uma solução aquosa de KHF₂ para levar ao trifluoroborato orgânico correspondente **30** em ótimo rendimento (Esquema 35) (espectros página 169).

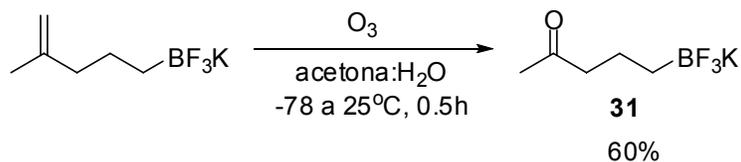
Esquema 35



⁴³ Cousin, D.; Mann, J.; Nieuwenhuyzen, M.; van den Berg, H. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 54

O trifluoroborato funcionalizado com a função cetona **31** foi preparado em rendimento moderado a partir da ozonólise⁴⁴ do trifluoroborato vinílico correspondente (ver espectros página 171) (Esquema 36).

Esquema 36



As seqüências de pulso de RMN utilizadas para a caracterização do composto **1** através de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{11}B e ^{19}F foram então aplicadas aos demais compostos sintetizados.

Para alguns compostos analisados, as constantes de acoplamento J (^{11}B - ^{19}F) no espectro de ^{11}B NMR e o J (^{19}F - ^{11}B) no espectro de ^{19}F NMR não puderam ser observadas. Esse fato pode novamente ser explicado pela rápida relaxação do núcleo de ^{11}B , a qual geralmente dificulta a observação da constante de acoplamento J (^{11}B -X) no espectro de ^{11}B e do outro núcleo em análise através do alargamento do sinal.⁴⁵

Os deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^{19}F geralmente decrescem de uma molécula neutra para um ânion. Desse modo, seria de se esperar que quanto mais átomos de ^{19}F ligados a um determinado átomo, mais blindado seria o núcleo de ^{19}F .⁴⁶ Como exemplo, pode-se citar o viniltrifluoroborato de potássio **2**, o qual possui um deslocamento químico de -139.5 para o átomo de ^{19}F no espectro de RMN ^{19}F , enquanto

⁴⁴ Molander, G. A.; Cooper, D. J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3558.

⁴⁵ (a) Metz, K. R.; Lam, M. M.; Webb, A. G. *Concepts Mag. Res.* **2000**, 12, 21; (b) Clouse, A. O.; Moody, D. C.; Rietz, R. R.; Roseberry, T.; Schaeffer, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2496.

⁴⁶ Andrew, E. R. *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. A* **1981**, 299, 505.

a difluoro(vinil)borana possui um deslocamento químico de -38.0 para o átomo de ^{19}F no espectro de RMN ^{19}F .⁴⁷

Em todos os trifluoroboratos orgânicos analisados os átomos de flúor ligados ao átomo de boro apresentaram deslocamentos químicos na faixa de -129 a -141 ppm.

1.3 CONCLUSÃO

Nesta etapa do trabalho foram sintetizados e caracterizados através de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F e ^{11}B 31 organotrifluoroboratos de potássio. Para a maioria dos compostos analisados, foi observada pela primeira vez no espectro de RMN ^{13}C a ressonância para o átomo de carbono ligado ao átomo de boro. Adicionalmente, uma seqüência de pulso modificada para RMN de ^{11}B foi utilizada, permitindo a observação das constantes de acoplamento ^{11}B - ^{19}F para alguns compostos.

1.4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

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

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

⁴⁷ Cowley, A. H.; Furtch, T. A. *J. Am. Chem. Soc* **1969**, *91*, 39.

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

Os demais solventes utilizados neste trabalho foram utilizados sem purificação previa. Os compostos descritos neste trabalho que não se encontram no procedimento experimental foram obtidos comercialmente.

Os ácidos borônicos correspondentes aos compostos **5** e **6** foram adquiridos da Aldrich Chemical Company. Os ácidos borônicos correspondentes aos compostos **7-29** foram adquiridos da Frontier Chemicals e utilizados como recebidos.

Os solventes deuterados foram adquiridos da Cambridge Isotope Laboratories, Inc. (CIL).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (300 MHz), ^{13}C (75 MHz) e ^{19}F (282 MHz) e ^{11}B (96 MHz) foram registrados em um aparelho Varian Unity Plus (Universidade Federal de Pernambuco). Os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão em relação ao pico residual do dimetilsulfóxido (2.54 ppm) no caso de espectro de próton e em relação ao pico do dimetilsulfóxido (40.45 ppm) no caso de espectro de carbono. No caso dos espectros de ^{19}F , os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão em relação ao $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0.0 ppm) utilizado como referência externa. Nos espectros de ^{11}B os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão em relação ao $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0.0 ppm) utilizado como referência externa.

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

1.4.1 PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DE ETINILTRIFLUOROBORATO DE POTASSIO (1)

A uma solução de brometo de etinilmagnésio em THF (10.0 mmol, 20 mL de uma solução 0.5 M THF, Aldrich) foi adicionado trimetilborato (1.59 g, 15.3 mmol) a -78°C . A solução foi agitada durante 1 h, aquecida a -20°C e mantida sob agitação durante uma hora adicional. À suspensão branca resultante foi adicionada uma solução de KHF_2 (4.71 g, 60.3 mmol) em água (15 mL) e a mistura foi agitada a -20°C durante 1 h e a temperatura ambiente durante 1 h. A mistura reacional foi então concentrada *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em acetona quente. O resíduo foi removido através de filtração e o filtrado foi concentrado sob vácuo para levar a 1.05 g (80%) de **1** na forma de um sólido branco. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.93 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ

97.6 (br); 79.1; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -132.8; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 2.20 (J=36.6 Hz); PF 210–212 °C (decomp.)

1.4.2 PROCEDIMENTO PARA A PREPARAÇÃO DE VINILTRIFLUOROBORATO DE POTÁSSIO (2)

A uma solução de trimetilborato (3.4 mL, 30 mmol) em THF (20 mL) a -78 °C sob argônio foi adicionada uma solução de brometo de vinilmagnésio (20 mL, 20 mmol de uma solução 1M em THF, Aldrich). A mistura foi agitada durante 0,5 h nesta temperatura e então por 0,5 h a temperatura ambiente. KHF_2 (9.4 g, 120 mmol) foi então adicionado em uma única porção a 0 °C seguido de água (20 mL). A suspensão resultante foi agitada durante 0,5 h a temperatura ambiente. Os solventes foram removidos e o sólido branco resultante foi seco sob vácuo durante 2 h. O sólido resultante foi então lavado com acetona a quente. As soluções orgânicas resultantes foram combinadas, filtradas e o solvente novamente removido para levar a um sólido branco, o qual foi dissolvido em acetona a quente e precipitado através da adição de éter etílico para levar a 2.20 g (80%) de **2** na forma de um sólido branco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.84-5.69 (m, 1H); 5.22-2.13 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 146.2(br); 121.6; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -139.5; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 6.87 (J=51 Hz).

1.4.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DOS ALQUINILTRIFLUOROBORATOS DE POTÁSSIO (3 e 4)

A uma solução do alquino apropriado (10 mmol, 1 equiv) em THF (20 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob argônio foi adicionado lentamente *n*-BuLi (6.25 mL, solução 1.6 M em hexano, 10 mmol, 1 equiv). A solução foi agitada durante 1h nesta temperatura e então trimetilborato (1.56 g, 15 mmol, 1.5 equiv) foi então adicionado gota-a-gota. A solução resultante foi então agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 h e então aquecida a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uma solução aquosa saturada de KHF_2 (4,7 g, 60 mmol, 6,0 equiv) foi então adicionada à solução sob forte agitação. A mistura resultante foi então agitada durante 1 h a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ e a temperatura ambiente durante 1 h. Os solventes foram removidos *in vacuo* e o sólido branco resultante foi seco sob alto-vácuo durante 2 h. O sólido resultante foi então lavado com acetona a quente. A solução orgânica resultante foi filtrada e o solvente novamente removido para levar a um sólido branco, o qual foi dissolvido em acetona a quente e precipitado através da adição de éter etílico.

(3) Feniletiniltrifluoroborato de Potássio (1.41 g, 68%); RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.28-7.25 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 130.9; 128.3; 126.9; 125.4; 104.3 (br); 89.5; RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -132.0; RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.92 ($J=19\text{ Hz}$).

(4) Hex-1-iniltrifluoroborato de Potássio (1.39 g, 74 %). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 51.97 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H); 1.34-1.29 (m, 4H); 0.83 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 90.8; 56.9; 31.5; 22.0; 18.7; 14.0; RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -131.5; RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2.65.

1.4.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DOS ORGANOTRIFLUOROBORATOS DE POTÁSSIO (5-29)

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

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

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

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

(6) Perfluorotrifluoroborato de Potássio (0.82 g, 60%) RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 147.9 (d, J=247 Hz); 139.0 (d, J=240 Hz); 136.6 (d, J=247 Hz); 119.1 (br); RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -132.8; (-135.0)-(-135.1) (m); -160.7 (t, J= 19 Hz); (-165.3)-(-165.7) (m) (J=42 Hz); RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6.01 (J=42 Hz).

(7) 4-metoxifeniltrifluoroborato de Potássio (0.92 g 82%) RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.73 (d, J= 7.8Hz, 2H); 7.49 (d, J=7.8Hz, 2H); 2.51 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 157.9; 141.5(br); 132.8; 112.6; 55.1; RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ; RMN -140.1; ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.39.

(8) 4-(trifluorometil)feniltrifluoroborato de Potássio (1.00 g, 80%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.58-7.50 (m, 2H); 7.43-7.35 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 155.9 (br); 132.0; 126.2 (*qua*, $J = 30$ Hz); 125.2 (*qua*, $J=272$ Hz); 122.8; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -135.4; -140.2; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7.44.

(9) 3-formil-feniltrifluoroborato de Potássio (0.95 g, 90%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (*s*, 1H); 7.89 (*s*, 1H); 7,68 (*d*, $J=6,9$ Hz, 1H); 7,61 (*dt*, $J^l=7.5$ Hz, $J^2=1.5$, 1H); 7,34 (*t*, $J=7.5$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 195.0; 150.3 (br); 138.4; 135.1; 133.4; 127.7; 127.2; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -139.9; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7.44.

(10) 2-formil-feniltrifluoroborato de Potássio (0.90 g, 85%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (*s*, 1H); 7.69 (*d*, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.63 (*d*, $J=7.2$ Hz, 1H); 7.40 (*t*, $J=7.5$ Hz, 1H); 7.24 (*t*, $J=7.2$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 197.1; 156.0 (br); 139.2; 132.9; 132.1; 126.0; 124.6; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -132.5; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 ($J= 51$ Hz).

(11) *o*-tolil-trifluoroborato de Potássio (0.84 g, 85%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 (*d*, $J=6.0$ Hz, 1H); 6.85-6.87 (*m*, 3H); 2.27 (*s*, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 148.9 (br); 140.5; 131.6; 128.2; 125.1; 123.4; 21.7; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -132.5; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 ($J=52$ Hz).

(12) 2,6-dimetiltrifluoroborato de Potássio (0.84 g, 80%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.81-6.76 (*m*, 1H); 6.69 (*d*, $J=7.2$ Hz; 2H); 2.31 (*s*, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 141.0; 126.6; 126.0 (br); 124.7; 23.4; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -129.6; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 ($J=53$ Hz).

(13) 4-fluoro-feniltrifluoroborato de Potássio (0.80 g, 80%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.40-7.36 (m, 2H); 6.93-6.87 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 161.7 (d, $J=240$ Hz); 145.2 (br); 133.4; 113.5 (d, $J=15$ Hz); RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -139.1; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77.

(14) 3-nitro-feniltrifluoroborato de Potássio (0.93 g, 82%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H); 7.96 (dt, $J^1=8.1$ Hz, $J^2=2$, 1H); 7.80 (d, $J=7.2$ Hz, 1H); 7.43 (t, $J=7.8$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 152.4 (br); 147.4; 138.7; 128.5; 125.7; 121.1; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -140.5; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7.24.

(15) 2,6-difluorofeniltrifluoroborato de Potássio (0.93 g, 85%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.16-7.06 (m, 1H); 6.69 (t, $J=9$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 166.1 (dd, $J^1=240$ Hz, $J^2=17$ Hz); 128.0; 121.3 (br); 110.3 (d, $J=29$ Hz); RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -103.0; -132.5; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ -6.57 ($J=45$ Hz).

(16) Feniletiltrifluoroborato de Potássio (0.85 g, 81%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.21-7.02 (m, 5H); 2.48-2.42 (m, 2H); 0.40-0.28 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 148.0; 127.9; 127.7; 124.5; 32.1; 22.3 (br); RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -138.3; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 5.19 ($J=18$ Hz).

(17) 5-formil-2-metoxifeniltrifluoroborato de Potássio (1.08 g, 90%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H); 7.87 (d, $J=2.5$ Hz, 1H); 7.66 (dd, $J^1=8.7$ Hz, $J^2=2.5$ Hz, 1H); 6.91 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); 3.74 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 192.2; 168.1; 137.8 (br); 135.1; 131.0; 128.5; 109.6; 55.1; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -138.2; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7.23.

(18) 3,5-bis(trifluorometil)feniltrifluoroborato de Potássio (1.36 g, 85%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (s, 2H); 7.72 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ

131.3; 128.2(br); 126.0; 122.4; 118.8; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -61.7; 141.2; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 6.94.

(19) *p*-tolil-trifluoroborato de Potássio (0.79 g, 80%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (d, $J=7.2$ Hz, 2H); 6.91 (d, $J=7.2$ Hz, 2H); 2.21 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 146.0 (br); 133.6; 131.5; 127.2; 21.2; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -138.8; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88.

(20) 5-formiltiofen-2-il-trifluoroborato de Potássio (0.89 g, 82%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 185.3; 153.7 (br); 144.0; 143.1; 136.9; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -136.8; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 6.41.

(21) 5-formiltiofen-3-il-trifluoroborato de Potássio (0.87 g, 80%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.65 (s, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 185.1; 153.6 (br); 143.9; 143.0; 136.7; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -136.9; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 6.60.

(22) Piridin-3-iltrifluoroborato de Potássio (0.76 g, 83%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H); 8.29 (d, $J=4.8$ Hz, 1H); 7.67 (d, $J=9.0$ Hz, 1H); 7.12 (dd, $J^1=6.0$, $J^2=6.9$, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 152.6; 147.0; 142.2 (br); 139.6; 123.2; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -134.1; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 6.87 ($J=46$ Hz).

(23) 2-tieniltrifluoroborato de Potássio (0.77 g, 82%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.23 (dd, $J^1=3.9$, $J^2=3.8$, 1H); 6.93 (dd, $J^1=3.7$, $J^2=1.2$, 1H); 6.87 (s, 1H); RMN ^{13}C (75

MHz, DMSO- d_6) δ 150.6 (br); 127.5; 126.9; 124.4; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -134.1; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 6.87 ($J=46$ Hz).

(24) 3-tieniltrifluoroborato de Potássio (0.80 g, 85%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (d , $J=3.0$ Hz, 1H); 7.10 (s , 1H); 7.06 (d , $J=3.0$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 151.3 (br); 132.0; 124.7; 123.0; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -135.8; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7.20.

(25) Ciclopropil trifloroborato de Potássio (0.59 g, 80%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (-0.02)-(-0.151) (m , 4H); (-0.71)-(-0.84) (m , 1H) RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 1.2; -0,4(br); RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -141.2; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77.

(26) 2-Fluoro-5-formil-fenil-trifluoroborato de Potássio (1,82 g, 94%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,92 (s , 1H); 8,07 (s , 1H); 7,71–7,67 (m , 1H); 6,99 (t , $J = 8,4$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 192,6; 171,3; 167,9; 137,1; 129,6; 115,3; 114,9; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -100,64; -141,8; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 2,8.

(27) 2-Formil-4,5-methylenedioxyfenil-trifluoroborato de Potássio (2,03 g, 99%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s , 1H); 7,23 (s , 1H); 7,15 (s , 1H); 5,94 (m , 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 194,4; 150,9; 146,1; 135,9; 112,5; 111,6; 111,5; 163,9; 100,7; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -132,2; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 3,6.

(28) Naftalen-1-il-trifluoroborato de Potássio (1,51 g, 81%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42-8.39 (m , 1H); 7.74-7.71 (m , 1H); 7.58 (t , $J=8.7$ Hz, 2H); 7.35-7.27 (m , 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 136.6; 133.0; 130.3; 128.6; 127.5; 125.4; 125.0;

124.0; 123.5; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -135.4; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 ($J=45$ Hz).

(29) 4-bromofenil-trifluoroborato de Potássio (1,83 g, 87%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 (s, 4H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 194133.6; 129.0; 118.5; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -139.7; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7.34.

1.4.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA A PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 4-FORMIL-FENIL BORÔNICO (30)

a) Preparação do 2-(3-bromo-fenil)-1,3-dioxolano:

Etileno glicol (21,6 mmol, 1,2 mL) e ácido *p*-tolueno-sulfônico (quantidade catalítica) foram dissolvidos em tolueno (20 mL) e a mistura foi refluxada durante 1,5 h para remover a água do etileno glicol. 4-bromo-benzaldeído (10,8 mmol, 2g) dissolvido em tolueno (10 mL) foi então adicionado e a mistura foi refluxada durante 20 h. Após esse período, a mistura reacional foi então resfriada e uma solução saturada de NaHCO_3 foi então adicionada. O produto foi extraído com acetato de etila (3 x 40 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl e secadas com MgSO_4 . O solvente foi removido e o produto foi purificado através de cromatografia em coluna (Et_2O : éter de petróleo 1:9) para levar a 2,10g (85%) de um sólido amarelado.

PF: 37-39°C (lit.⁴⁸ 39-40°C); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.52 (*dd*, $J = 8.4$ e 1.5 Hz, 2H); 7.33-7.36 (*d*, $J = 8.4$ Hz, 2H); 5.76 (*s*, 1H); 4.07-4.10 (*m*, 2H).

b) Preparação do ácido 4-formil-fenil-borônico

⁴⁸ Zhmurova, I. N.; Yurchenko, V. G.; Yurchenko, R. I.; Savenko, T. V. J. *Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1977**, 47, 2015.

2-(4-bromo-fenil)-1,3-dioxolano (8,6 mmol, 2,0g) foi dissolvido em THF seco (55 mL) sob atmosfera de nitrogênio e resfriado a -78°C . *n*-BuLi [25,3 mmol, 10,1 mL de uma solução 2.5 M em hexano, Aldrich] foi então adicionado e a mistura reacional foi agitada durante 30 minutos a -78°C . Triisopropilborato (50,6 mmol, 11,7 mL) foi então adicionado lentamente a reação e a mistura foi aquecida lentamente à temperatura ambiente e agitada durante 12h. A mistura reacional foi então adicionado HCl 3N e a agitação foi mantida durante 2h. O produto foi então extraído com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl e secadas sob MgSO_4 . O produto foi purificado através de cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo-se com hexano:acetato de etila (1:1) para levar a um 0,78 g (60%) de um sólido branco. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.09 (s, 1H); 8.40 (s, 2H); 8.03–8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7.92–7.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

c) Preparação do 4-formil-fenil-trifluoroborato de potássio (30)

O mesmo procedimento descrito no item 1.4.4 foi utilizado para a preparação do composto. Obtido 0.97 g (92%). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.90 (s, 1H); 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H); 7.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 193.3; 159.5(br); 133.8; 131.6; 127.7; RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -140.2; RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.12.

1.4.6 PREPARAÇÃO DO 4-OXOPENTILTRIFLUOROBORATO DE POTÁSSIO (31)

A uma solução do 4-metilpent-4-eniltrifluoroborato de potássio (0,122 g, 0,643 mmol) em água e acetona (30% água em acetona, 7,0 mL) refrigerada a -70°C foi

aplicado um fluxo de ozônio durante 0,25h. O excesso de ozônio foi removido da solução através da utilização de um fluxo de N₂ durante 0,25h seguido da adição lenta de água (1,0 mL). A reação foi aquecida à temperatura ambiente e mantida sob agitação. Após a remoção dos solventes o sólido branco obtido foi purificado através da dissolução em acetona a quente (3 mL) e precipitado com Et₂O, para levar a 0.11g (60%) do trifluoroborato orgânico **31** na forma de um sólido branco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.28 (t, J=7.5 Hz, 2H); 2.03 (s, 3H); 1.37 (qui, J=7.5 Hz, 2H); 1.07 (qui, J=7.5 Hz, 2H); -0.06 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 210.8; 43.9; 30.0; 27.7; 25.5; RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137.2; RMN ¹¹B (96 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36.

CAPÍTULO 2

UMA METODOLOGIA VERDE ENVOLVENDO A

REAÇÃO DE WITTIG COM TRIFLUOROBORATOS

ORGÂNICOS

2.1 INTRODUÇÃO

2.1.1 QUÍMICA VERDE

A utilização do conceito de Química Verde para o desenvolvimento de processos benignos ao meio ambiente teve seu início na década de 90.⁴⁹ Atualmente, já é possível identificar diversos avanços realizados na área e, certamente, a utilização de solventes ecologicamente benignos é a principal área de pesquisa neste campo nos dias de hoje.⁵⁰ Como exemplo, pode-se destacar o desenvolvimento de metodologias baseadas na utilização de catalisadores bifásicos,⁵¹ fluidos supercríticos,⁵² líquidos iônicos⁵³ e solventes fluorados.⁵⁴

⁴⁹ (a) *Benign by Design: Alternative Synthetic Design for Pollution Prevention*; Anastas, P., Farris, C., Eds.; American Chemical Society: Washington, DC, **1994**; (b) *Green Chemistry: Theory and Practice*, Anastas, P. T.; Warner, J. C. Oxford University Press, USA, **2000**.

⁵⁰ (a) Horvath, I. T.; Anastas, P. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2169-2173; (b) Hutchings, G. J. *Catal. Today* **2007**, *122*, 196-200; (c) Kidwai, M. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 1983.

⁵¹ (a) Li, C. -J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2023-2035. (b) Li, C. -J. **2005**, *105*, 3095. (c) *Aqueous Organometallic Chemistry and Catalysis*; Horvath, I. T., Joo, F., Eds.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 1995.

⁵² Jessop, P.; Leitner, W. *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*; Wiley-VCH: Weinheim, **1999**.

⁵³ (a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071; (b) Earle, M. J.; Seddon, K. R. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1391.

⁵⁴ *Handbook of Fluorous Chemistry*, Gladysz, J. A.; Curran, D. P.; Horvath, I. T.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

Adicionalmente, o desenvolvimento de metodologias baseadas na economia de átomos,⁵⁵ na redução do número de etapas reacionais,⁵⁶ e no desenvolvimento e utilização de novos processos como microondas⁵⁷ e ultra-som⁵⁸ também apresentaram diversos resultados.

A utilização de solventes verdes certamente continua sendo o campo de maior interesse em química verde. Os solventes orgânicos tradicionais ainda são a base de diversas transformações químicas e causam preocupação do ponto de vista ambiental e de saúde. Apesar de haver ocorrido diversos avanços nesta área, o desenvolvimento de solventes que possam, não somente ser utilizados para transferência de massa e calor, mas também que possam catalisar reações e facilitar a separação dos produtos formados continua um desafio. O desenvolvimento dos chamados “*obedient solvents*”,⁵⁹ que podem modificar suas características físico-químicas em diferentes condições já foram descritos, no entanto, a descoberta de novas aplicações e novas metodologias para o mais antigo solvente conhecido – a água – continua sendo o campo de maior interesse para os pesquisadores na área de Química Verde.⁶⁰

Neste trabalho, foi desenvolvida uma nova metodologia baseada na reação de ilidas estabilizadas e aldeídos contendo o grupamento funcional organotrifluoroborato

⁵⁵ (a) Trost, B. *Science* **1991**, *254*, 1471; (b) Trost, B. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695.

⁵⁶ Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Witulski, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505.

⁵⁷ (a) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Ganguly, S. N.; Sharma, A. H.; Banik, B. K. *Synthesis* **2002**, 1578; (b) Nuchter, M.; Ondruschka, B.; Bonrath, W.; Gum, A. *Green Chem.* **2004**, *6*, 128; (c) *Topics in Current Chemistry: Microwave Methods in Organic Synthesis*; Larhed, M., Olofsson, K., Eds.; Springer: Berlin, **2006**.

⁵⁸ Mason, T. J. *Sonochemistry*; Oxford University Press: Oxford, **1999**.

⁵⁹ (a) Eckert, C. A.; Liotta, C. L.; Bush, D.; Brown, J. S.; Hallett, J. P. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 18108; (b) Jessop, P. G.; Heldebrant, D. J.; Li, X.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L. *Nature* **2005**, *436*, 1102.

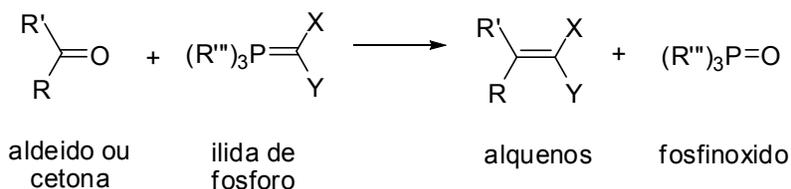
⁶⁰ Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 7816.

utilizando-se água como solvente. Em seguida serão discutidos alguns conceitos referentes à reação.

2.1.2 A REAÇÃO DE WITTIG

A reação de Wittig é um dos métodos mais eficientes para a formação estereosseletiva de alquenos.⁶¹ Basicamente, a metodologia convencional envolve a reação de uma ilida de fósforo e um aldeído ou cetona (Esquema 37).

Esquema 37



O maior atrativo da reação de Wittig é a possibilidade do controle estereoquímico do produto formado. Elevadas seletividades para a formação de alquenos *E* ou *Z* podem ser obtidas, dependendo de uma série de fatores como o tipo da ilida, composto carbonílico ou condições reacionais.⁶²

As ilidas de fósforo podem ser classificadas como estabilizadas, as quais contêm substituintes que permitam conjugação (CO₂Me, CN, SO₂Ph, entre outros) ligados ao carbono ilídico e usualmente favorecem a formação de alquenos com geometria *E*. As ilidas semi-estabilizadas possuem grupamentos que permitem uma conjugação moderada (Ph ou alila) e, usualmente, não permitem um controle da estereoquímica da reação.

⁶¹ (a) Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44; (b) Wittig, G.; Schollkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1318.

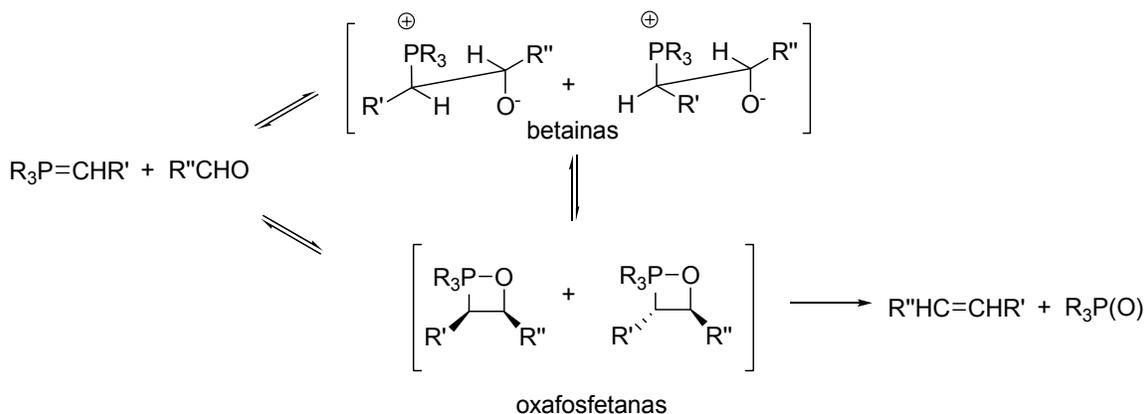
⁶² Schlosser, M. *Top. Stereochem.* **1970**, 5, 1.

Finalmente, as ilidas não-estabilizadas não possuem grupamentos que permitam conjugação e, usualmente favorecem a formação de alquenos com geometria *Z*. Esta classe de ilidas é mecanisticamente interessante uma vez que o alqueno termodinamicamente menos estável (*Z*) é produzido preferencialmente. As outras duas classes de ilidas também são interessantes do ponto de vista mecanístico uma vez que a formação preferencial de alquenos *E* a partir de ilidas estabilizadas poderia ser conseqüência de um controle cinético ou termodinâmico. Para definir a fonte do controle estereoquímico da reação, diversos estudos mecanísticos baseados nos intermediários da reação foram realizados. Estes tópicos serão discutidos brevemente a seguir.

2.1.3 ESTUDOS MECANÍSTICOS PARA A REAÇÃO DE WITTIG

Inicialmente, Wittig propôs a formação de uma fosforana intermediária cíclica de quatro membros – uma *1,2-oxafosfetana* - posteriormente o próprio Wittig mostrou-se favorável à formação de uma betaína *zwiteriônica* (Esquema 38).

Esquema 38



Esta proposta teve boa aceitação em meados de 1960⁶³ e até 1970 o mecanismo da reação de Wittig era comumente descrito em duas etapas:

- (1) A adição nucleofílica da ilida de fósforo ao composto carbonílico para levar a betaína intermediária;
- (2) A decomposição irreversível da betaína para levar ao alqueno e trifenilfosfinóxido.

Apesar de alguns autores considerarem a 1,2-oxafosfetana mais como um estado de transição entre a betaína e os produtos finais da reação do que um intermediário distinto, dois artigos de revisão descreveram a 1,2-oxafosfetana como um possível intermediário para a reação.^{46,64}

A aceitação da formação de uma betaína como intermediário da reação era creditada a certas evidências experimentais:

- (1) A formação *in situ* de adutos estáveis entre betaína e sais de lítio;
- (2) O isolamento de betaínas na forma de sais de β -hidroxi-fosfônio a partir da adição de ácido a baixas temperaturas e;
- (3) O efeito da adição de sais de lítio na estereoquímica do alqueno.

Em 1973 Vedejs e Snoble descreveram pela primeira vez que oxafosfetanas eram os únicos intermediários observáveis através de RMN ³¹P em reações utilizando ilidas não estabilizadas a baixas temperaturas.⁶⁵ Estas observações, juntamente com a falta de

⁶³ (a) Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 708, 1; (b) Jones, M. E.; Trippett, S. J. *Chem. Soc. C.* **1966**, 1090; (c) Lowe, P. A. *Chem. Ind. (London)* **1970**, 1070; (d) Wittig, G.; Weigmann, H.-D.; Schlosser, M. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 676; (e) Schneider, W. P. *Chem. Commun.* **1969**, 785.

⁶⁴ Maercker, A. *Org. React.* **1965**, 14, 270.

⁶⁵ Vedejs, E.; Snoble, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5778.

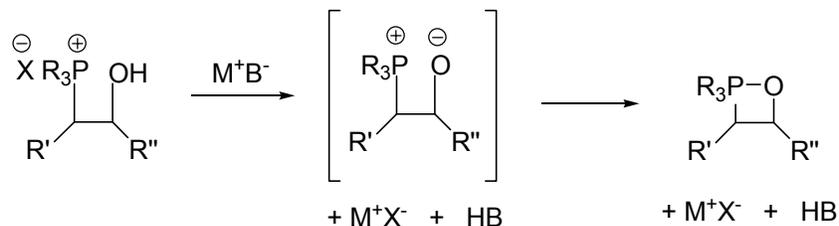
evidência de betaínas *não-complexadas* revolucionaram o modo de pensar de muitos químicos orgânicos a respeito do mecanismo da reação de Wittig.

Posteriormente, na década de 80, Maryanoff e colaboradores detectaram a formação de intermediários diastereoméricos em reações de ilidas não-estabilizadas e aldeídos.⁶⁶ Em geral, o sinal de RMN ³¹P para o átomo de fósforo pentacoordenado ocorre entre -50 e -80 ppm enquanto o sinal para o fósforo tetracoordenado em uma betaína deveria ser esperado ocorrer entre 10 e 50 ppm. A controvérsia oxafosfetanas *versus* betaínas continua existindo. Até o momento, betaínas ainda não foram observadas em qualquer reação de Wittig. Em algumas reações contendo sais de lítio,⁴⁷ é formado o aduto betaína-haleto de lítio, o qual não deve ser confundido com uma betaína não-complexada (sem sais). Este complexo é formado pela adição de sais de lítio (ácidos de Lewis fracos) à ligação P-O de uma oxafosfetana pré-formada. A mesma observação descrita anteriormente, a formação de sais de β-hidroxi-fosfônio a partir da adição de ácido à reação de Wittig pode ser atribuída à clivagem da oxafosfetana pela adição de HX.⁶⁷ Mesmo em casos onde a betaína seria gerada em primeiro lugar, como a desprotonação de sais de β-hidroxi-fosfônio com bases, somente a oxafosfetana foi observada através de RMN ³¹P (Esquema 39).

Esquema 39

⁶⁶ (a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Duhl-Emswiler, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 217; (b) Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1873; (c) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Inners, R. R.; Almond, H. R., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1068. (d) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Inners, R. R.; Almond, H. R., Jr.; Whittle, R. R.; Olofson, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7664; (e) Reitz, A. B.; Nortey, S. O.; Jordan, A. D., Jr.; Mutter, M. S.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3302.

⁶⁷ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Inners, R. R.; Almond, H. R., Jr.; Whittle, R. R.; Olofson, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7664.



Uma vez que a reação de Wittig demanda uma etapa envolvendo a oxafosfetana, a seguinte questão emerge: a betaína precede a formação da oxafosfetana? (ou seja, a reação de Wittig envolveria três etapas distintas: ilida + aldeído → betaína → oxafosfetana → alqueno) ou a oxafosfetana é formada diretamente a partir da ilida e do aldeído?

A partir de observações experimentais, Vedejs e colaboradores⁶⁸ propuseram a formação direta da oxafosfetana a partir de um estado de transição de quatro membros. Adicionalmente, diversos estudos computacionais favorecem a formação das oxafosfetanas ao invés das betaínas.⁶⁹ Por exemplo, em reações envolvendo $\text{H}_3\text{P}=\text{CH}_2$ e CH_2O (4-31G*) a energia de ativação para formar a oxafosfetana é de 7 kcal/mol, enquanto a energia necessária para a formação da betaína é de 32 kcal/mol.⁷⁰

Em princípio, as oxafosfetanas podem fragmentar em duas direções: para a ilida e o aldeído (retro-Wittig) ou para o alqueno e o fosfinóxido. Ambos os processos foram observados, sendo que a sua proporção relativa depende da estrutura da oxafosfetana, particularmente dos substituintes no anel ou das condições reacionais.⁷¹ O mecanismo do colapso da oxafosfetana a ilida e aldeído é presumidamente o oposto da condensação

⁶⁸ (a) Vedejs, E.; Marth, C.; Ruggeri, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3940. (b) Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3948.

⁶⁹ Holler, R.; Lischka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4632.

⁷⁰ Volatron, F.; Eisenstein, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1.

⁷¹ Vedejs, E.; Fleck, T.; Hara, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4637.

devido ao princípio da reversibilidade microscópica. Por outro lado, o mecanismo da decomposição da oxafosfetana ao alqueno a ao fosfinóxido é um assunto que continua sendo motivo de controvérsia.⁷²

Em geral, pode-se dizer que a estereosseletividade da reação de Wittig depende fortemente da ilida e das condições experimentais. Algumas generalizações a respeito da reação são atualmente bem aceitas:

- (1) ilidas não-estabilizadas levam predominantemente a alquenos *Z*, enquanto ilidas estabilizadas levam predominantemente a alquenos *E*;
- (2) o uso de amideto de sódio ou NaHDMS levam a melhores seletividades para o alqueno *Z* se comparadas com ilidas geradas utilizando-se compostos de alquil-lítio.

2.1.4 SÍNTESE DE TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS INSATURADOS A PARTIR DA REAÇÃO DE WITTIG

As sínteses estereosseletivas de trifluoroboratos orgânicos insaturados a partir da reação de Wittig⁷³ e da reação de Horner-Wadsworth-Emmos⁷⁴ também já foram descritas na literatura.⁷⁵ Ambas mostraram-se de caráter geral para trifluoroboratos alquílicos e arílicos levando às olefinas tri- e tetra-substituídas correspondentes em bons

⁷² (a) Thacker, J. D.; Whangbo, M.-H.; Bordner, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 1072. (b) Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1519.

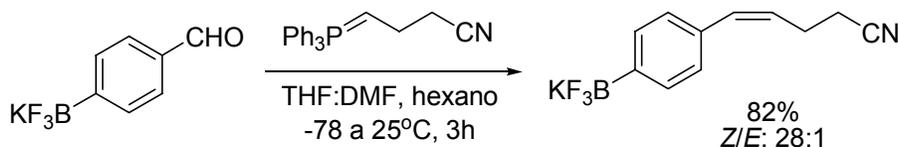
⁷³ Reviews: (a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863. (b) Vedejs, E.; Peterson, M. J. In *Advances in Carbanion Chemistry*; Snieckus, V., Ed.; JAI Press Inc.: New York, 1996; *Vol. 2*, 1. (c) Edmonds, M.; Abell, A. In *Modern Carbonyl Olefination Methods and Applications*; Takeda, T., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**; 1.

⁷⁴ Walker, B. J. In *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*; Cadogan, J. I. G., Ed.; Academic Press: London, UK, **1979**; 155.

⁷⁵ Molander, G. A.; Figueroa, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6135

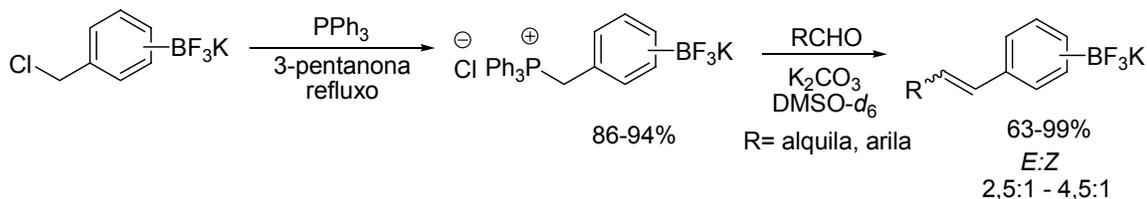
rendimentos. Quando ilidas não-estabilizadas foram utilizadas na reação, foram obtidos preferencialmente os produtos de configuração *Z* (Esquema 40).

Esquema 40



Quando a reação inversa foi realizada, ou seja, a reação de ilidas contendo a função organotrifluoroborato com aldeídos na presença de K_2CO_3 , os alquenos correspondentes foram obtidos bons rendimentos e o isômero *E* foi formado preferencialmente.⁷⁶ No entanto, as diastereosseletividades observadas foram baixas (Esquema 41).

Esquema 41



Existem descritas na literatura diversas variantes da reação de Wittig. Dentre estas se pode destacar a reação utilizando microondas,⁷⁷ ultra-som,⁷⁸ irradiação,⁷⁹ líquidos iônicos,⁸⁰ SiO_2 ,⁸¹ sais de lítio,⁸² ácido benzóico,⁸³ surfactantes,⁸⁴ catalisadores de

⁷⁶ Molander, G. A.; Ham, J.; Canturk, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 821.

⁷⁷ (a) Spinella, A.; Fortunati, T.; Soriente, A. *Synlett* **1997**, 93–94; (c) Frattini, S.; Quai, M.; Cereda, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6827; (d) Wu, J.; Wu, H.; Wei, S.; Dai, W.-M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4401.

⁷⁸ Silveira, C. C.; Perin, G.; Braga, A. L. *J. Chem. Res. Synop.* **1994**, 492.

⁷⁹ Matikainen, J. K.; Kaltia, S.; Hase, T. *Synlett* **1994**, 817.

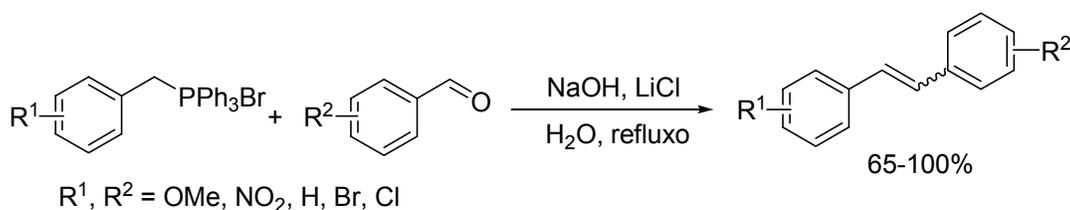
⁸⁰ Le Boulaire, V.; Gree, R. *Chem. Commun.* **2000**, 2195.

⁸¹ Patil, V. J.; Mavers, U. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1281.

transferência de fase,⁸⁵ ciclodextrinas,⁸⁶ temperaturas⁸⁷ e pressões elevadas⁸⁸ e finalmente reações livres de solvente.⁸⁹

A reação de Wittig empregando água como solvente também já encontra exemplos descritos na literatura. Um exemplo foi baseado na utilização de ilidas semi-estabilizadas geradas *in situ* a partir dos sais de fosfônio correspondentes sem a utilização de nenhum co-solvente (Esquema 42).⁹⁰

Esquema 42



A reação mostrou-se bastante abrangente e levou aos alquenos desejados em bons rendimentos e seletividades dependendo do substituinte presente no anel aromático da ilida ou do aldeído utilizado.

⁸² (a) House, H. O.; Jones, V. K.; Frank, G. A. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3327; (b) Hooper, D. L.; Garagan, S.; Kayser, M. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1126;

⁸³ (a) Fliszar, S.; Hudson, R. F.; Salvadori, G. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 159; (b) Ruchardt, C.; Panse, P.; Eichler, S. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1144; (c) Corey, E. J.; Clark, D. A.; Goto, G.; Marfat, A.; Mioskowski, C.; Samuelsson, B.; Hammarstrom, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1436; (d) Marriott, D. P.; Baantick, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3657; (e) Thiemann, T.; Thiemann, C.; Sasaki, S.; Vill, V.; Mataka, S.; Tashiro, M. *J. Chem. Res. Synop.* **1997**, 248.

⁸⁴ Orsini, F.; Sello, G.; Fumagalli, T. *Synlett* **2006**, 1717.

⁸⁵ Stafford, J. A.; McMurry, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2531.

⁸⁶ Westman, G.; Wennerstrom, O.; Raston, I. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 483.

⁸⁷ Fodor, G.; Tomoskozi, I. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 579.

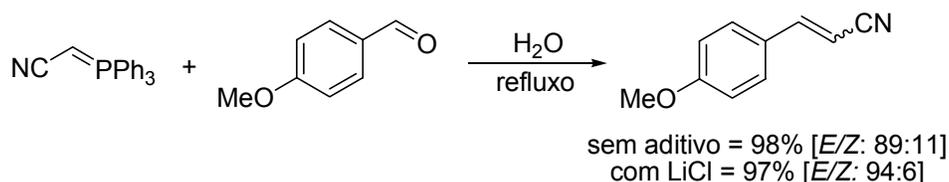
⁸⁸ (a) Nonnenmacher, A.; Mayer, R.; Plieninger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 2135; (b) Isaacs, N. S.; El-Din, G. N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2191.

⁸⁹ Thiemann, T.; Watanabe, M.; Tanaka, Y.; Mataka, S. *New. J. Chem.* **2004**, *28*, 578.

⁹⁰ Wu, J.; Li, D.; Zhang, D. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2543.

Posteriormente, o mesmo grupo descreveu a reação de Wittig utilizando-se ilidas estabilizadas em meio aquoso.⁹¹ Os produtos desejados foram obtidos em tempos reacionais bastante pequenos (menos de 1 hora) e em rendimentos que variaram de 68 a 98% (Esquema 43).

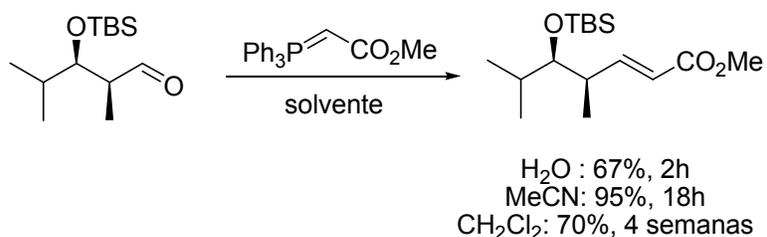
Esquema 43



Quando a reação foi realizada utilizando uma quantidade estequiométrica ou um excesso de LiCl, foi observado uma melhoria na seletividade e nos tempos reacionais. Os autores atribuíram esse fato ao aumento do efeito hidrofóbico.⁹²

A reação de Wittig com fosforanas estabilizadas sem a utilização de sais foi descrita recentemente.⁹³ Os autores demonstraram o efeito da água na aceleração da reação de Wittig, novamente atribuindo ao efeito hidrofóbico (Esquema 44).

Esquema 44



⁹¹ Wu, J.; Da, Z.; Wei, S. Y. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1213.

⁹² Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *159*.

⁹³ Dambacher, J.; Wen, Z.; El-Batta, A.; Anness, R.; Jiang, C.; Bergdahl, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4473.

Estes resultados nos motivaram a procurar maneiras mais eficientes para preparação de alquenos contendo a função trifluoroborato a partir da reação de Wittig. Como os trifluoroboratos orgânicos são sais, sua solubilidade em água é bastante evidente e esse fato poderia ser utilizado para a realização de reações de Wittig em meio aquoso.

2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia para a preparação de alquenos funcionalizados com a função trifluoroborato a partir da reação de formil-trifluoroboratos de arila e fosforanas estabilizadas utilizando-se água como solvente.

Com os aldeídos **9**, **10**, **17**, **21**, **26**, **27** e **30** (Figura 2), obtidos anteriormente, foram iniciados os primeiros estudos para a sua utilização em reações com fosforanas estabilizadas.

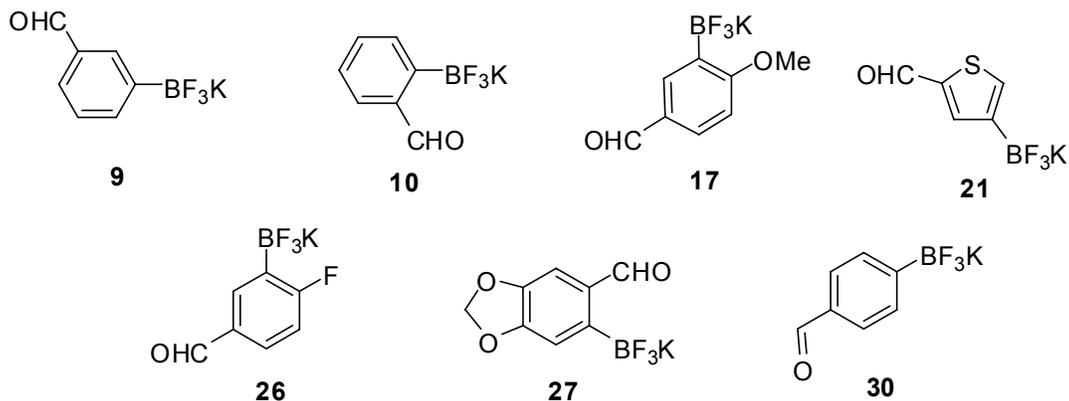
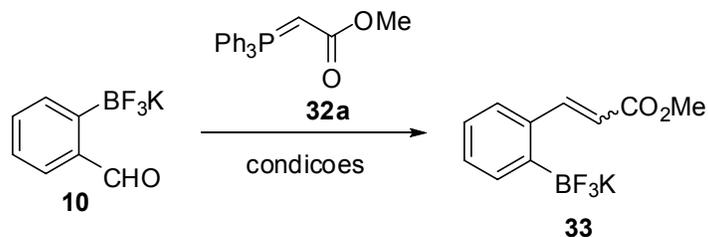


Figura 2: Aldeídos selecionados para a reação de Wittig com fosforanas estabilizadas

Inicialmente, foi realizado um estudo visando determinar as melhores condições reacionais para a realização da reação de Wittig utilizando-se ilidas estabilizadas. Para isso, foram escolhidos como modelo o aldeído **10** e a fosforana **32a** (Esquema 45).

Esquema 45

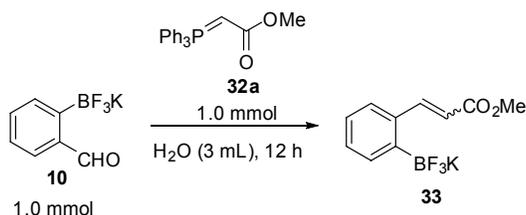


A primeira variável estudada foi à temperatura reacional. Desse modo, foram adicionados em um tudo de ensaio o aldeído **10** (1 mmol) e a fosforana **32a** (1 mmol) seguido de 3 mL de água como solvente. A reação foi monitorada através de RMN ^{19}F .

A conversão total do trifluoroborato de partida **10** ao produto desejado **33** é importante não só do ponto de vista de eficiência do método, mas também devido à dificuldade de separação do produto ao término da reação, uma vez que os trifluoroboratos orgânicos são sais e não podem ser purificados através de métodos tradicionais como cromatografia em coluna ou destilação.

Quando a mistura reacional foi mantida a temperaturas inferiores a 50°C , não foi observada a formação do produto desejado. Entretanto, quando a temperatura foi elevada para 75°C foi observada somente uma fase na reação e a conversão do material de partida **10** ao produto desejado **33** foi de 30%. Esta conversão foi ligeiramente maior quando a temperatura foi aumentada para 90°C . Os resultados encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Estudo da temperatura reacional para a reação de Wittig de acordo com o Esquema 45



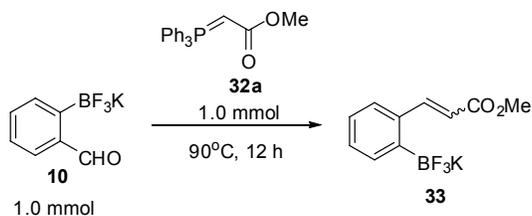
Temperatura (°C)		Conversão ^a (%)
1	25	0
2	50	0
3	75	30
4	90	40

^aA reação foi monitorada através de RMN ¹⁹F

A baixa conversão a temperaturas inferiores a 50°C pode ser atribuída à baixa solubilidade da fosforana em água. Foi observada a formação de duas fases distintas no meio reacional, o que possivelmente dificultou o consumo da fosforana de partida durante a reação.

A próxima variável analisada foi o volume de solvente utilizado. Foi observado que um aumento no volume de solvente diminui a taxa de conversão dos materiais de partida ao produto desejado **33**, possivelmente devido a uma maior diluição da mistura reacional. Os resultados obtidos encontram-se descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Estudo do volume de solvente para a reação de Wittig de acordo com o Esquema 45.



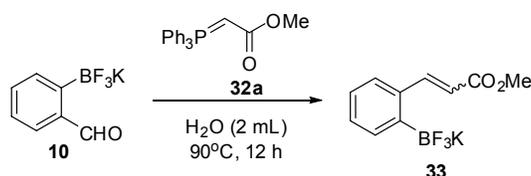
Volume de água (mL)		Conversão ^a (%)
1	5,0	15

2	4,0	20
3	3,0	40
4	2,0	55

^aA reação foi monitorada através de RMN ¹⁹F

A estequiometria da reação também foi estudada. Utilizando-se as condições reacionais já otimizadas (2 mL de água, 90°C, 12h) foi realizado um estudo visando realizar a proporção ideal entre os materiais de partida para a formação do produto. Observou-se um aumento na conversão dos reagentes de partida ao produto desejado **33** com o aumento na quantidade da fosforana estabilizada **32a** utilizada. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 5.

Tabela 5: Estudo das estequiometrias da reação para a reação de Wittig de acordo com o Esquema 45



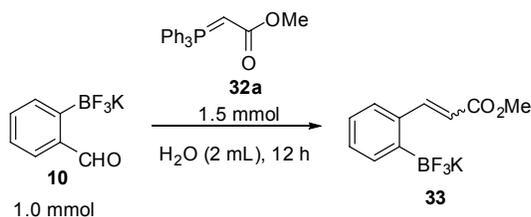
	10	32a	Conversão ^a
	(mmol)	(mmol)	(%)
1	1.0	1.0	55
2	1.0	1.2	70
3	1.0	1.5	>99

^aA reação foi monitorada através de RMN ¹⁹F

A última variável analisada foi o tempo reacional. Observou-se após uma hora de reação uma elevada conversão dos materiais de partida ao produto desejado **33**. Essa proporção foi aumentada com o aumento do tempo reacional para 12 h onde não foi

observada a presença do aldeído de partida **10**. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 6.

Tabela 6: Estudo do tempo reacional para a reação de Wittig de acordo com o Esquema 45



Tempo reacional (h)		Conversão ^a (%)
1	1,0	60
2	4,0	80
3	8,0	95
4	12,0	>99

^aA reação foi monitorada através de RMN ¹⁹F

Ao final da reação a água foi então removida sob vácuo e a reação foi lavada com éter e acetona. Esse procedimento, no entanto, não levou a obtenção do produto puro. A análise através de RMN ¹H da reação indicava a presença do óxido de trifenilfosfina como contaminante. Novas lavagens com éter etílico foram realizadas, no entanto, a purificação do produto da reação mostrou-se ser uma tarefa não trivial fazendo com que o rendimento da reação diminuísse a cada etapa de lavagem para remoção contaminante.

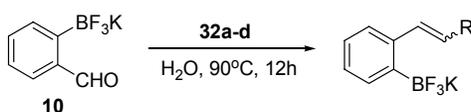
Após realizar testes com diversos solventes, a remoção do óxido de trifenilfosfina e o excesso da ilida foi realizada através de sucessivas lavagens do sólido obtido após a remoção da água e diclorometano, seguido de acetona. Desta maneira, o trifluoroborato

de alquenila **33** foi obtido em um rendimento de 85% na forma de um sólido branco cristalino.

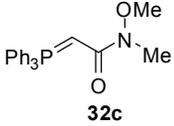
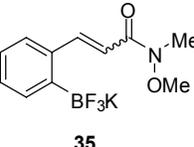
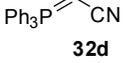
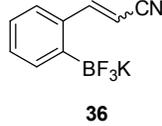
A reação mostrou-se ainda ser estereosseletiva, levando preferencialmente ao alqueno de geometria *E*. No entanto, cabe salientar que dependendo de pequenas variações nas condições reacionais foram observadas grandes mudanças na diastereosseletividade do produto formado.

As condições de reação e purificação foram então estendidas a outras fosforanas estabilizadas também comercialmente disponíveis. Os resultados obtidos encontram-se descritos na Tabela 7.

Tabela 7: Reação do aldeído **10** com diferentes ilidas estabilizadas **32a-d** em água a 90°C



	Ilida	Produto	<i>E:Z</i> ^a	Rendimento (%) ^b	Espectros Página
1	 32a	 33	80:20	85	173
2	 32b	 34	85:15	90	175

3	 <chem>CN(C)C(=O)C=C[P+](c1ccccc1)(c1ccccc1)c1ccccc1</chem> 32c	 <chem>CN(C)C(=O)C=C[P+](c1ccccc1)(c1ccccc1)c1ccc(cc1)B(F)(F)F[K+]</chem> 35	75:25	65	176
4	 <chem>N#CC=C[P+](c1ccccc1)(c1ccccc1)c1ccccc1</chem> 32d	 <chem>N#CC=C[P+](c1ccccc1)(c1ccccc1)c1ccc(cc1)B(F)(F)F[K+]</chem> 36	60:40	61	178

^a Determinado através de RMN ¹H e/ou RMN ¹⁹F.

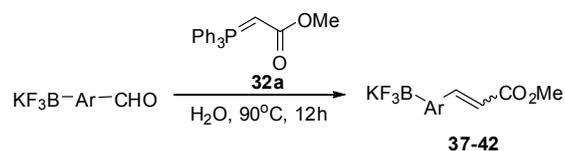
^b Rendimento do produto isolado

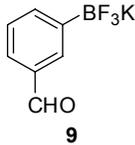
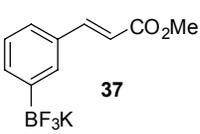
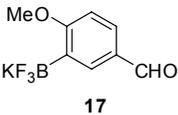
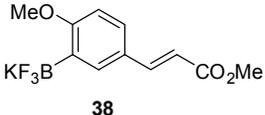
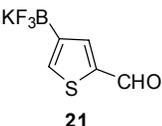
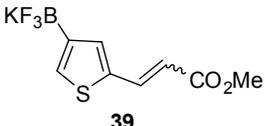
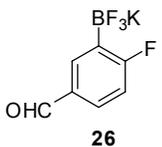
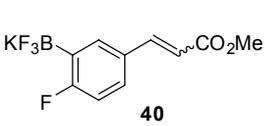
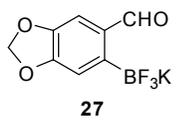
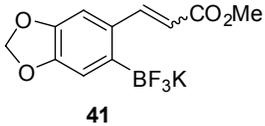
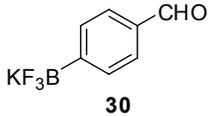
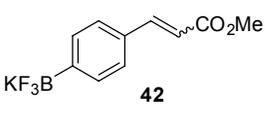
Como pode ser observado na Tabela 7 os melhores rendimentos e seletividades foram observados quando as fosforanas **32a** e **32b** foram utilizadas (Tabela 7, linhas 1 e 2). Quando as ilidas **32c** e **32d** foram utilizadas os rendimentos observados foram menores, bem como a estereosseletividade da reação (Tabela 7, linhas 3 e 4). O baixo rendimento destas ilidas pode ser atribuído a sua baixa reatividade no meio reacional, uma vez que é conhecido que o sucesso da reação entre ilidas estabilizadas e aldeídos depende da reação competitiva de formação dos produtos de olefinação e dos produtos de decomposição do sal de fosfônio ou ilida em água.⁹⁴

A reação foi estendida aos formil-trifluoroboratos previamente descritos na Figura 2. O acetato de metil(trifenilfosforanilideno) **32a** foi utilizado na reação. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 8.

⁹⁴ Wu, J.; Zhang, D.; Wei, S. *Synth. Commun.* **2005**, *9*, 1213-1222.

Tabela 8: Reação da ílida estabilizada **32a** com diferentes formil-trifluoroboratos (Figura 2) em água a 90°C



	$\text{KF}_3\text{B}-\text{Ar}-\text{CHO}$	Produto	$E:Z^a$	Rendimento (%) ^b	Espectros Página
1	 9	 37	Somente <i>E</i>	82	180
2	 17	 38	Somente <i>E</i>	86	182
3	 21	 39	65:35	70	183
4	 26	 40	65:35	67	185
5	 27	 41	67:33	65	187
6	 30	 42	70:30	80	189

^a Determinado através de RMN ¹H e/ou RMN ¹⁹F.

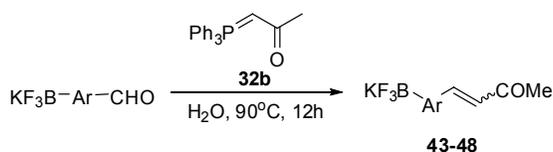
^b Rendimento do produto isolado

Como pode ser observado na Tabela 8, aldeídos com diversas funcionalidades foram utilizados na reação e os produtos desejados foram obtidos em rendimentos bons a moderados. Em alguns casos somente um isômero foi observado (Tabela 8, linhas 1 e 2). A reação não apresentou diferenças significativas quanto grupos ativantes ou desativantes estavam presentes no anel aromático (Tabela 8). Foram observados rendimentos e seletividades semelhantes em ambos os casos. Quando a reação foi realizada com um aldeído hetero-aromático (Tabela 8, linha 3), o produto desejado foi obtido em rendimento moderado, mas com baixa diastereosseletividade.

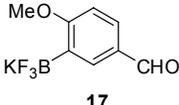
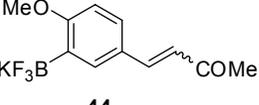
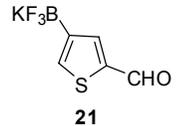
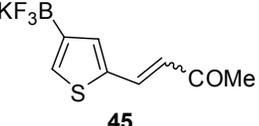
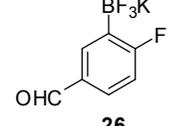
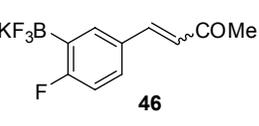
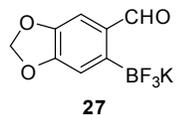
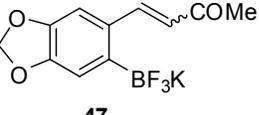
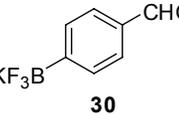
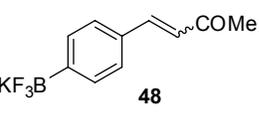
Apesar da reação levar preferencialmente ao isômero *E*, a diastereosseletividade da reação mostrou também ser variável dependendo das condições reacionais, do tempo de reação e do tipo de substrato empregado.

As mesmas condições reacionais também foram aplicadas para a 1-(trifenilfosforanilideno)acetona **32b**. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 9.

Tabela 9: Reação da ilida estabilizada **32b** com diferentes formil-trifluoroboratos (Figura 2) em água a 90°C



	KF ₃ B-Ar-CHO	Produto	<i>E:Z</i> ^a	Rendimento (%) ^b	Espectros Página
1			Somente <i>E</i>	70	191

2	 <p>17</p>	 <p>44</p>	56:44	81	193
3	 <p>21</p>	 <p>45</p>	62:38	69	195
4	 <p>26</p>	 <p>46</p>	51:49	60	197
5	 <p>27</p>	 <p>47</p>	52:48	62	198
6	 <p>30</p>	 <p>48</p>	60:40	85	200

^a Determinado através de RMN ¹H e/ou RMN ¹⁹F.

^b Rendimento do produto isolado

Como pode ser observado na Tabela 9 os rendimentos e as seletividades foram inferiores se comparados aos descritos na Tabela 8. Esse fato pode ser novamente explicado devido à baixa reatividade da ilida devido à estabilização do nucleófilo através de ressonância. Curiosamente, o aldeído **17** que levou a um único produto na reação com a ilida **32a** (Tabela 8) neste caso levou a uma mistura de diastereoisômeros próxima de 1:1 (Tabela 9, linha 2).

A baixa diastereosseletividade observada nos produtos obtidos mostrou-se dependente de diversos fatores. Dentre estes se pode destacar o tempo reacional,

concentração dos reagentes, presença de sais e temperatura empregada na reação. Esse comportamento já foi observado anteriormente para reações de Wittig em água.^{77,78}

2.3 CONCLUSÕES

A conversão dos ácidos borônicos nos trifluoroboratos orgânicos correspondentes primeiramente poderia ser vista como uma desvantagem já que se trata de uma etapa reacional adicional. Entretanto é importante destacar que esta etapa reacional resolve o problema de incerteza na estequiometria, visto que as boroximas presentes nas amostras de ácidos borônicos, também se convertem eficientemente nos trifluoroboratos correspondentes. Adicionalmente trata-se de uma reação rápida, de fácil purificação e bons rendimentos (61 a 99%) para levar aos formil-trifluoroboratos, reagentes estáveis mesmo após longos períodos de estocagem.

A reação entre trifluoroboratos orgânicos substituídos e ilidas estabilizadas em água, pode ser uma ferramenta sintética valiosa na preparação de alquenos em rendimentos variando de moderados a bons.

Vale salientar que muitas metodologias em água são descritas utilizando-se co-solventes, como dioxano, entre outros. No caso do presente trabalho tem-se a vantagem da não utilização de nenhum co-solvente, numa metodologia extremamente simples.

Apesar da baixa diastereosseletividade observada para a reação de Wittig em alguns casos, a metodologia mostrou-se bastante eficiente uma vez que os produtos foram obtidos em purezas superiores a 95% sem a necessidade de purificação posterior.

2.4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

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

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

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H (500 MHz), ^{13}C (125 MHz) e ^{19}F (470 MHz) foram registrados em aparelhos Bruker DRX-500. Os espectros de ^{11}B (128 MHz) foram registrados em um aparelho Bruker AMX 400 (University of Pennsylvania). Adicionalmente, os espectros de RMN ^1H (300 MHz), ^{13}C (75 MHz) e ^{19}F (282 MHz) e ^{11}B (96 MHz) foram registrados em um aparelho Varian Unity Plus (Universidade Federal de Pernambuco). Os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão em relação ao pico residual do dimetilsulfóxido (2.54 ppm) no caso de espectro de próton e em relação ao pico do dimetilsulfóxido (40.45 ppm) no caso de espectro de carbono. No caso dos espectros de ^{19}F , os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão em relação ao CFCl_3 (0.0 ppm) utilizado como referencia externa. 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 referencia externa.

Os solventes utilizados neste trabalho foram utilizados sem purificação previa. Os compostos descritos neste trabalho que não se encontram no procedimento experimental foram obtidos comercialmente.

2.4.1 PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO DE WITTIG ENVOLVENDO ILIDAS ESTABILIZADAS COM FORMIL-ARIL-TRIFLUOROBORATOS DE POTÁSSIO

A uma mistura do formil-aryl-trifluoroborato de potássio (1.0 mmol) e a ilida estabilizada apropriada **32a-d** (1.5 mmol) em um tubo de ensaio foi adicionado água (2.0 mL). A mistura reacional foi então aquecida a 90°C durante 12 h. Após este período, a água foi removida sob vácuo e o resíduo lavado com diclorometano (3 x 5.0 mL) e acetona (2 x 5.0 mL). Os produtos foram obtidos na forma de sólidos brancos após secagem sob alto vácuo.

(33) (E/Z) 2-(3-metóxi-3-oxopropenil)fenil-trifluoroborato de Potássio: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (*d*, *J* = 16,2 Hz, 1H); 8,40 (*d*, *J* = 16,1 Hz, 1H); 7,66-7,52 (*m*, 2H); 7,18-7,07 (*m*, 2H); 6,33 (*d*, *J* = 16,1 Hz, 1H); 6,27 (*d*, *J* = 16,2 Hz, 1H); 3,75 (*s*, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167,6; 167,4; 150,3; 149,0; 136,7; 132,5; 128,4; 125,9; 124,7; 114,6; 51,2; RMN ¹⁹F (470 MHz, DMSO-*d*₆) δ -129,8; -135,1; RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,7.

(34) (E/Z) 2-(3-oxobut-1-enil)fenil-trifluoroborato de Potássio: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (*d*, *J* = 16,6 Hz, 1H); 8,34 (*d*, *J* = 16,5 Hz, 1H); 7,67-7,53 (*m*, 2H);

7,21-7,03 (*m*, 2H); 6,55 (*d*, $J = 16,5$ Hz, 1H); 6,47 (*d*, $J = 16,6$ Hz, 1H); 2,29 (*s*, 3H);
RMN ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6) δ -129,9; -135,1; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 1,0.

(35) (E/Z) 2-[3-(metóxi(metil)amino)-3-oxoprop-1-enil]-fenil-trifluoroborato de Potássio: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (*d*, $J = 16$ Hz, 1H); 8.29 (*d*, $J = 16$ Hz, 1H); 7.63-7.52 (*m*, 2H); 7.16-7.09 (*m*, 2H); 6.85 (*d*, $J = 16$ Hz, 1H); 6.81 (*d*, $J = 16$ Hz, 1H); 3.76 (*s*, 3H); 3.22 (*s*, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 167.9; 148.8; 147.6; 138.6; 133.3; 128.4; 128.2; 125.2; 114.3; 113.5; 62.3; 33.2. RMN ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6) δ -130.3; -135.3. RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 2.6.

(36) (E/Z) 2-(2-cianovinil)-fenil-trifluoroborato de Potássio: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (*d*, $J = 16,1$ Hz, 1H); 8,33 (*d*, $J = 16,9$ Hz, 1H); 7,71-7,53 (*m*, 4H); 7,17-7,11 (*m*, 4H); 5,42-5,39 (*m*, 2H). RMN ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6) δ -134,9; -135,8; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 3,8.

(37) (E)3-(3-metóxi-3-oxopropenil)fenil-trifluoroborato de Potássio: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (*d*, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,57-7,15 (*m*, 4H); 6,47 (*d*, $J = 15,8$ Hz, 1H); 3,75 (*s*, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 167,0; 146,8; 146,4; 134,1; 131,4; 126,8; 125,0; 115,3; 51,1; RMN ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6) δ -139,8; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92.

(38) (E) 2- metóxi -5-(3- metóxi -3-oxoprop-1-enil)fenil-trifluoroborato de Potássio: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,58 (*s*, 1H); 7,57 (*d*, $J = 15,8$ Hz, 1H); 7,38 (*d*, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,77 (*d*, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,29 (*d*, $J = 15,8$ Hz, 1H); 3,74 (*s*, 3H); 3,72 (*s*, 3H); RMN ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6) δ -133,3; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 1,4.

(39) (E/Z) 5-(3- metóxi -3-oxoprop-1-enil)tiopen-3-il-trifluoroborato de Potássio: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 (*d*, $J = 15,6$ Hz, 1H); 7,75 (*d*, $J = 15,5$ Hz, 1H);

7,3 (s, 2H); 7,18 (s, 1H); 7,12 (s, 1H); 6,05 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); 6,01 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 3,68 (s, 6H); RMN ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6) δ -131,2; -136,8; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 1,07.

(40) (E/Z) 2-fluoro-5-(3- metóxi -3-oxoprop-1-enil)fenil-trifluoroborato de Potássio:

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69-7,45 (m, 6H); 6,96-6,85 (m, 2H); 6,44-6,40 (m, 2H); 3,74 (s, 6H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 168,3; 168,1; 166,7; 166,4; 145,4; 145,0; 135,2; 134,8; 128,3; 127,66; 127,0; 115,1; 114,6; 51,1; RMN ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6) δ -102,8; -103,8; -133,3; -137,9; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 2,08.

(41) (E/Z) 6-(3-metóxi-3-oxoprop-1-enil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il-trifluoroborato de

Potássio: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 8,35 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,97 (s, 1H); 6,24 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H); 6,17 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H); 5,97 (s, 2H); 5,94 (s, 2H); 3,71 (s, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 167,9; 167,7; 148,4; 145,9; 132,2; 131,6; 131,5; 130,5; 128,9; 128,8; 112,5; 111,6; 104,7; 104,4; 100,2; 99,9; 51,0; RMN ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6) δ -129,2; -134,8; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 0,34.

(42) (E/Z) 4-(3- metóxi -3-oxopropenil)fenil-trifluoroborato de Potássio:

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63-7,60 [*m* (dubleto aparente), 2H]; 7,45-7,41 [*m* (dubleto aparente), 8H]; 6,53-6,40 [*m* (dubleto aparente), 2H], 3,74 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 167,1; 146,1; 132,2; 131,9; 130,8; 126,7; 126,5; 115,1; 51,4; RMN ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6) δ -134,9; -139,9; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 2,7.

(43) (E) 3-(3-oxobut-1-enil)fenil-trifluoroborato de Potássio:

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70-7,60 (m, 2H); 7,48-7,35 (m, 2H); 7,19 (d, $J = 16$ Hz, 1H); 6,69 (d, $J = 16$ Hz, 1H); 2,35 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 198,8; 146,4; 146,0; 135,0;

132,8; 127,8; 126,1; 125,9; 28,0; RMN ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6) δ -139,9; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 2,7.

(44) (E/Z) 2- metóxi -5-(3-oxobut-1-enil)fenil-trifluoroborato de Potássio: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64 (*d*, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,55 (*d*, $J = 16,2$ Hz, 2H); 7,45-7,39 (*m*, 2H); 6,81-6,78 (*m*, 2H); 6,56-6,52 (*m*, 2H); 3,75 (*s*, 3H); 3,71 (*s*, 3H); 2,32 (*s*, 6H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 197,8; 165,3; 164,7; 145,2; 133,8; 133,5; 128,3; 127,7; 125,3; 125,0; 123,1; 109,8; 109,5; 54,9; 27,0; RMN ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6) δ -133,5; -137,8; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 2,5.

(45) (E/Z) 5-(3-oxobut-1-enil)tiófen-3-il-trifluoroborato de Potássio: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79 (*d*, $J = 15,6$ Hz, 1H); 7,77 (*d*, $J = 15,7$ Hz, 1H); 7,40 (*s*, 1H); 7,38 (*s*, 1H); 7,24 (*s*, 1H); 7,20 (*s*, 1H); 6,34 (*d*, $J = 15,6$ Hz, 1H); 6,32 (*d*, $J = 15,7$ Hz, 1H); 2,30 (*s*, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 198,1; 140,3; 139,4; 138,6; 138,3; 137,8; 130,6; 130,0; 124,8; 124,3; 27,9; RMN ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6) δ -131,4; -136,7; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 2,0.

(46) (E/Z) 2-fluoro-5-(3-oxobut-1-enil)fenil-trifluoroborato de Potássio: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73-7,42 (*m*, 6H); 6,92-6,64 (*m*, 2H); 6,64-6,59 (*m*, 2H); 2,34 (*s*, 6H); RMN ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6) δ -102,8; -103,1; -133,2; -137,9; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 2,2.

(47) (E/Z) 6-(3-oxobut-1-enil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il-trifluoroborato de Potássio: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 (*d*, $J = 16,7$ Hz, 1H); 8,30 (*d*, $J = 15,7$ Hz, 1H); 7,26 (*s*, 1H); 7,20 (*s*, 1H); 7,09 (*s*, 1H); 6,99 (*s*, 1H); 6,47 (*d*, $J = 16,7$ Hz, 1H); 6,38 (*d*, J

= 15,7 Hz, 1H); 2,26 (*s*, 3H); RMN ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6) δ -132,3; -134,8; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 1,0.

(48) (E/Z) 4-(3-oxobut-1-enil)fenil-trifluoroborato de Potássio: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59-7,56 [*m* (*dubleto aparente*), 2H]; 7,46-7,43 [*m* (*dubleto aparente*), 8H]; 6,74-6,69 (*m*, 2H); 2,34 (*s*, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 198,8; 198,7; 145,9; 145,5; 141,8; 133,0; 131,1; 128,8; 128,5; 127,9; 127,4; 126,3; 125,9; 125,4; 28,0; RMN ^{19}F (470 MHz, DMSO- d_6) δ -134,9; -140,0; RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) δ 3,0.

CAPÍTULO 3

INVESTIGAÇÃO FARMACOLÓGICA E TOXICOLÓGICA

DO TIOFENO-3-TRIFLUOROBORATO DE POTÁSSIO

3.1 INTRODUÇÃO

3.1.1 Estudos Biológicos com Trifluoroboratos Orgânicos.

Apesar de vários autores descreverem a baixa toxicidade de compostos de boro,⁹⁵ não existem estudos descritos sobre possíveis efeitos tóxicos de trifluoroboratos orgânicos.

O único trabalho descrito na literatura menciona trifluoroboratos orgânicos como possíveis inibidores de serina protease.⁹⁶ Os trifluoroboratos orgânicos avaliados se mostraram inibidores reversíveis e competitivos de tripsina e α -quimiotripsina. Adicionalmente, os autores propuseram que ligações de hidrogênio eram formadas nos sítios ativos das enzimas, o que foi considerado a justificativa para a inativação das mesmas.

Seguindo a linha de pesquisa farmacológica e toxicológica do grupo da Professora Cristina W. Nogueira, houve o interesse em verificar alguns aspectos toxicológicos do tiofeno-3-trifluoroborato de potássio.

3.1.2 Compostos Tiofênicos com Atividade Biológica.

O tiofeno-3-trifluoroborato de potássio é um composto que incorpora um anel tiofênico, e tem atraído o interesse dos pesquisadores devido ao fato de ser encontrado em vários compostos com utilidade terapêutica.

Como exemplo, pode-se citar produtos naturais contendo a unidade tiofeno que foram isolados do extrato das raízes de *Echinops ritro* (Asteraceae) e demonstraram

⁹⁵ (a) Felpin, F. X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8575. (b) Nagpal, P.; Singh, R.V. *Applied Organometallic Chem.* **2004**, *18*, 221.

⁹⁶ Smoum, R.; Rubinstein, A.; Srebnik, M. *Org. Biomol.Chem.* **2005**, *3*, 941.

significantes atividades antifúngicas contra espécies do tipo *Colletotrichum* e *Fusarium*⁹⁷ (Figura 3).

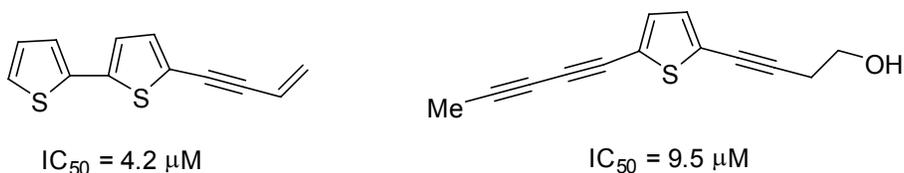


Figura 3: Exemplos de compostos tiofênicos naturais com atividade antifúngica.

Também existem vários exemplos sintéticos. A Halenaquinona foi isolada em 1983 a partir da esponja *Xestosongia exigua* encontrada no Oceano Pacífico⁹⁸ e ensaios biológicos demonstraram uma grande variedade de atividades incluindo antibiótica, cardiotônica,⁹⁹ citotóxica¹⁰⁰ e antifúngica.¹⁰¹ Adicionalmente, o composto exibiu propriedades como a inibição da proteína tirosina-quinase,¹⁰² fosfatidil-inositol 3 (PI-3) e Cdc25B,¹⁰³ enzimas de elevada especificidade.

A unidade responsável por estas atividades foi creditada a presença do anel furânico na molécula. Cálculos de energia para o anel conjugado demonstraram que a substituição do anel furânico por um anel tiofênico provocaria um decréscimo na energia

⁹⁷ Fokialakis, N.; Cantrell, C. L.; Duke, S. O.; Skaltsounis, A. L.; Wedge, D. E. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 1651

⁹⁸ Scheuer, P. J.; Roll, D. M.; Matsumono, G. K.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6177.

⁹⁹ Nakamura, H.; Kobayashi, J.; Kobayashi, M.; Ohizumi, Y.; Hirata, Y. *Chem. Lett.* **1985**, 713.

¹⁰⁰ Geran, R. I.; Greenberg, N. H.; MacDonald, M. M.; Schumacher, A. M.; Abbott, B. J. *Cancer Chemother. Rep., Part 3* **1972**, *3*, 1.

¹⁰¹ Nakamura, M.; Kakuda, T.; Qi, J.; Hirata, M.; Shintani, T.; Yoshioka, Y.; Okamoto, T.; Oba, Y.; Nakamura, H.; Ojika, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2005**, *69*, 1749.

¹⁰² (a) Alvi, K. A.; Diaz, M. C.; Crews, P.; Slate, D. L.; Lee, R. H.; Moretti, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6604. (b) Lee, R. H.; Slate, D. L.; Moretti, R.; Alvi, K. A.; Crews, P. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, *184*, 765.

¹⁰³ Fujiwara, H.; Matsunaga, K.; Saito, M.; Hagiya, S.; Furukawa, K.I.; Nakamura, H.; Ohizumi, Y. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, *413*, 37.

de hidrogenação do ciclo,¹⁰⁴ principalmente devido a um decréscimo na tensão angular dos anéis. Este efeito poderia levar a um aumento da seletividade da molécula nas atividades biológicas descritas acima. Esse efeito foi comprovado através da preparação do análogo sintético da Halenaquinona, a Tio-Halenaquinona (Figura 4).¹⁰⁵

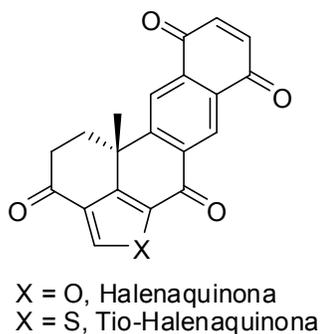


Figura 4: Halenaquinona e Tio-Halenaquinona

Compostos tiofênicos contendo uma unidade acetilênica foram preparados a partir de reações de acoplamento envolvendo reagentes de telúrio como precursores e os produtos obtidos foram avaliados quanto a sua atividade antiinflamatória.¹⁰⁶ Os melhores resultados foram encontrados para o composto abaixo, o qual exibiu $IC_{50} = 250\text{mg/Kg}$ em edemas (Figura 5).

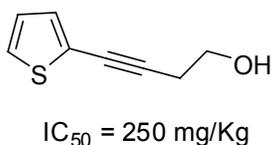


Figura 5: Exemplo de composto tiofênico contendo uma unidade acetilênica.

¹⁰⁴ Wipf, P.; Halter, R. *J. Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2053.

¹⁰⁵ Wakefield, B.; Halter, R. J.; Wipf, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3121.

¹⁰⁶ Zeni, G. Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A; Rocha, J. T. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7921.

Compostos policíclicos contendo uma unidade tiofênica foram preparados em diversas etapas sintéticas¹⁰⁷ e a sua atividade antifúngica foi analisada contra *F. oxysporum f. sp. Lycopersici* e *H. oryzae* com concentrações inibitórias de ED₅₀ >256 mg/Kg (Figura 6).

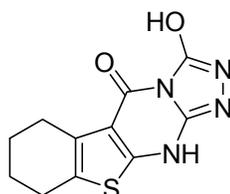


Figura 6: Exemplo de composto tiofênico policíclico.

3.1.3 Determinações Bioquímicas Utilizadas como Parâmetros Toxicológicos.

Várias determinações bioquímicas devem ser avaliadas como parâmetros toxicológicos, bem como a atividade de algumas enzimas. Serão discutidos a seguir alguns destes parâmetros, bem como as enzimas com atividades mais comumente determinadas.

a) TBARS

A peroxidação lipídica tem sido indicada como o principal mecanismo de dano celular em vários sistemas biológicos de origem animal e vegetal.¹⁰⁸ A peroxidação lipídica é um processo em que lipídios insaturados são oxidados para formar espécies radiculares, bem como subprodutos tóxicos.¹⁰⁹ Os lipídios poliinsaturados são

¹⁰⁷ Wardakhana, W. W.; Louca, N. A.; Kamel, M. M. *Acta Chim. Slov.* **2007**, *54*, 229.

¹⁰⁸ (a) Jones, G. R. *Physiological Chemistry and Physics and Medical NMR* **1992**, *24*, 181. (b) Bridges, J. P.; Davis, H. W.; Damodarasamy, M.; Kuroki, Y.; Howles, G.; Hui, D. Y.; McCormack, F. X. *Journal of Biological Chemistry* **2000**, *275*, 38848. (c) Comporti, M. *Laboratory Investigation* **1985**, *53*, 599.

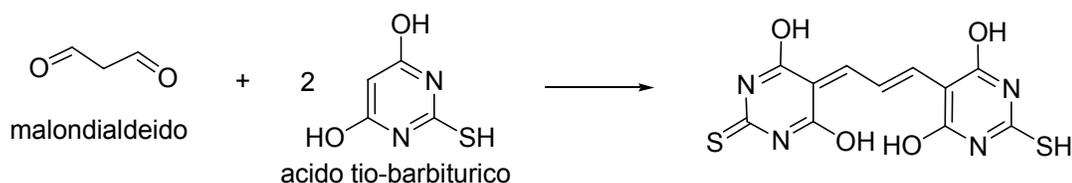
¹⁰⁹ (a) Upston, J. M.; Neuzil, J.; Stocker, R. *Journal of Lipid Research* **1996**, *37*, 2650. (b) Min, B.; Ahn, D. U. *Food Science and Biotechnology* **2005**, *14*, 152.

especialmente suscetíveis a este tipo de dano quando estão em ambiente oxidante e neste caso, podem formar peróxidos lipídicos. Os peróxidos lipídicos são instáveis e sofrem decomposição formando vários compostos reativos, principalmente o malonaldeído (MDA).¹¹⁰

O MDA pode ser encontrado na maior parte das amostras de origem biológica, incluindo plasma, tecidos e urina, como resultado do processo de peroxidação lipídica, e é o analito mais utilizado em análises com objetivo de estimar os efeitos do estresse oxidativo em lipídios.

A quantidade de MDA numa amostra biológica é determinada a partir da reação do MDA com ácido tiobarbitúrico. Esta reação forma um aduto estável que absorve fortemente a 532 nm e pode ser detectado através de um espectrofotômetro (Esquema 46).¹¹¹

Esquema 46



Este experimento é uma determinação da quantidade de Substâncias Reativas com o Ácido Tiobarbitúrico (TBARS - Thiobarbituric Acid Reactive Substances) e tem sido um método bastante utilizado para o monitoramento da peroxidação lipídica, o maior

¹¹⁰ (a) Haberland, A.; Schutz, A. K.; Schimke, I. *Biochemical Pharmacology* **1992**, *43*, 2117. (b) Alasubramanian, K. A.; Nalini, K. A.; Manohar, M. *Molecular and Cellular Biochemistry* **1992**, *111*, 131.

¹¹¹ Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K. *Analytical Biochemistry* **1979**, *95*, 351.

indicador de estresse oxidativo.¹¹² Este monitoramento é bastante importante pois pode fornecer informações sobre a atividade de radicais livres e medidas de atividade antioxidante de diversos compostos.¹¹³

b) Atividade da δ -ALA-D

A δ -ALA-D é uma enzima sulfidrídica essencial para todos os organismos aeróbicos, pois participa da rota de formação de moléculas tetrapirrólicas (heme e clorofila). Essas moléculas são extremamente importantes pois são grupos prostéticos de proteínas tais como hemoglobina, mioglobina, catalase e peroxidase.¹¹⁴

A δ -ALA-D é uma enzima muito sensível a agentes oxidantes *in vitro* e também pode ser degradada em situações de estresse oxidativo, como por exemplo no caso de diabetes.¹¹⁵ A δ -ALA-D tem sido descrita como sendo também muito sensível a presença de metais pesados.¹¹⁶

A δ -ALA-D catalisa a condensação assimétrica de duas moléculas de 5-aminolevulinato (δ -ALA) para formar porfobilinogênio (PBG).¹¹⁷ A atividade dessa

¹¹² (a) Yagi, K. *Simple Free Radical and Antioxidant Protocols* **1998**, 108, 101. (b) Armstrong, D.; Browne, R. *Free Radicals in Diagnostic Medicine* **1994**, 366, 46.

¹¹³ (a) Villa-Caballero, L.; Nava-Ocampoo, A. A.; Frati-Munari, A.; Ponce-Monter, H. *Medical Hypotheses* **2000**, 55, 43. (b) Hunnisett A.; Davies, S.; McLarenhoward, J.; Gravett, P.; Finn, M.; Gueretwardle, D. *Biol. Trace Elem. Res.* **1995**, 47, 125.

¹¹⁴ Jaffe, E. K. *J. Bioenerg. Biomembr.* **1995**, 27, 169.

¹¹⁵ Folmer, V.; Santos, F. W.; Savegnago, L.; Brito, V. B.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. *Toxicol. Lett.* **2004**, 153, 333.

¹¹⁶ (a) Farina, M., Barbosa, N.B.V., Nogueira, C.W., Folmer, V., Andrade, L.H., Zeni, G., Bolzan, R.C., Braga, A.L., Rocha, J.B.T. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2002**, 35, 623. (b) Nogueira C.W., Quinhones E.B., Jung E.A.C., Zeni G., Rocha J.B.T. *Inflamm. Res.* **2003**, 52, 56.

¹¹⁷ Shemin, D. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* **1976**, 273, 109.

enzima é então estimada através da quantidade de PBG que pode ser determinada por UV-Visível através de reagentes colorimétricos.

c) Atividade da Catalase

A catalase é uma enzima encontrada em todos os seres aeróbicos. Foi uma das primeiras enzimas a ser purificada e homogeneizada,¹¹⁸ e ainda hoje é objeto de vários estudos. A estrutura da catalase tem sido estudada por diferentes métodos incluindo difração de raios-X.¹¹⁹ Sabe-se que se trata de um tetrâmero de 4 cadeias polipeptídicas, cada uma com mais de 300 aminoácidos, e que existem quatro grupos heme porfirínicos (ferro) que são responsáveis por catalisar a reação de decomposição do peróxido de hidrogênio a água e oxigênio molecular, sem a produção de radicais livres,¹²⁰ através de um mecanismo que até hoje não foi totalmente elucidado. A catalase é uma das enzimas de maior número de *turn overs* que se tem conhecimento. Uma molécula de catalase é capaz de decompor aproximadamente 200.000 moléculas de peróxido de hidrogênio por segundo.¹²¹ Danos provocados ao ciclo enzimático da catalase são fortes indícios de grande estresse oxidativo.¹²²

d) Atividade da Glutathione-S-transferase

A Glutathione-S-Transferase (GST) é o principal grupo de proteínas solúveis do fígado, envolvidas na detoxificação celular de compostos eletrofílicos, gerados intracelularmente ou encontrados na forma de xenobióticos. Essas proteínas são encontradas em diferentes

¹¹⁸ Eventoff, W.; Tanaka, N.; Rossmann, M. G. *J. Mol. Biol.* **1976**, *103*, 799.

¹¹⁹ Jouve, H. M.; Gouet, P.; Boudjada, N.; Buisson, G.; Kahn, R.; Duee, E. *J. Mol. Biol.* **1991**, *221*, 1075.

¹²⁰ Fita, I.; Rossmann, M. G. *J. Mol. Biol.* **1985**, *185*, 21.

¹²¹ (a) Fita, I.; Silva, A. M.; Murthy, M. R. N.; Rossmann, M. G. *Acta Cryst. B* **1986**, *42*, 497. (b) Murthy, M. R. N.; Reid, T. J.; Sicignano, A.; Tanaka, N.; Rossmann, M. G. *J. Mol. Biol.* **1981**, *152*, 465.

¹²² Ben-Mansour, R.; Lassoued, S.; Gargouri, B.; El-Gaid, A.; Attia, H.; Fakhfakh, F. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **2008**, *37*, 103.

formas, chamadas de isoenzimas.¹²³ Sua ação detoxificante é importante na proteção contra estresse oxidativo, e doenças degenerativas, incluindo aquelas associadas com o envelhecimento.¹²⁴ Diversos pesquisadores relatam que a ativação da GST, em tecidos de animais, também tem sido associada como fator de prevenção do câncer.¹²⁵

Os xenobióticos, à semelhança do que acontece com as substâncias endógenas, são conjugados com diversas substâncias. Entre as reações importantes, tem-se a sulfatação, a acetilação, a metilação, além de conjugações com a glutathione (GSH) e com aminoácidos. A conjugação de agentes tóxicos com o tripeptídeo GSH é catalisada, na sua fase inicial, pela GST, prevenindo danos à membrana celular e outras macromoléculas.¹²⁶ Os substratos eletrofilicos normalmente compartilham característica de moléculas hidrofóbicas e estruturalmente são bastante diversos.¹²⁷ A reação de conjugação do grupo sulfidrílico da glutathione com grupos eletrofilicos de compostos xenobióticos, catalisada pela GST, torna os produtos da reação menos tóxicos e mais solúveis em água,

¹²³ (a) Hayes, J. D.; Pulford, D. J. *Critical Reviews in Biochemistry Molecular Biology* **1995**, *30*, 445. (b) Widersten, M.; Mannervik, B. *Journal of Molecular Biology*, **1995**, *250*, 115.

¹²⁴ Babbitt, P. C. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA* **2000**, *97*, 10293.

¹²⁵ (a) Huang, M-T.; Ferraro, T.; Ho, C-T. *Cancer chemoprevention by phytochemicals in fruits and vegetables tumorigenesis* In: Huang, M-T.; Osawa, T.; Ho, C-T. RANSEN RT (Eds). *Food Phytochemicals for Cancer Prevention 1 –Fruits and Vegetables*. Washington, DC: ACS Symposium Series, **1994**, *2*. (b) Lam, L. K. T.; Sparmins, V. L.; Wattenberg, L. W. *Cancer Res.* **1982**, *42*, 1193. (c) Wattenberg, L. M. *Cancer Res.* **1983**, *43*, 2448.

¹²⁶ (a) Dybing, E.; Doe, J.; Groten, J.; Kleiner, J.; O'Brien, J.; Renwick, A. G.; Schlatter, J.; Steinberg, P.; Tritscher, A.; Wlaker, R.; Younes, M. *Food Chemical and Toxicology*, **2002**, *40*, 237. (b) Malmezat, D.; Breuille, P.; Capitan, P.; Miranda, P.; Obled, C. *Journal of Nutrition*, **2000**, *130*, 1239.

¹²⁷ Vander-Aar, E. M.; Bouwman, T.; Commandeur, N. M.; Vermeulen, N. P. E. *Biochem. J.* **1996**, *320*, 531.

facilitando a excreção.¹²⁸ Chico e Listowsky¹²⁹ citam o fígado de rato como o órgão que contém a maior concentração desse tipo de enzimas, por ser o local onde grande número de substâncias é metabolizado. Outros órgãos, como intestino, rins, bexiga, cérebro, têm também participação significativa.

e) Atividade da Aspartato aminotransferase (AST) e Alanina aminotransferase (ALT)

As enzimas transaminases, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase catalisam a conversão dos aminoácidos alanina e aspartato em piruvato e oxalacetato, respectivamente.¹³⁰ Essas enzimas estão presentes em vários tecidos do organismo, portanto, não são organo-específicas. Apesar de ser encontradas em pequenas quantidades no coração, músculos e rins, a ALT é encontrada em maior quantidade no fígado, e é considerada portanto, um marcador específico de dano hepático. A AST é encontrada no coração, músculos, rins, cérebro, baço e pulmões. Em relação à localização celular, a ALT é exclusivamente citoplasmática, enquanto que a AST é encontrada tanto no citoplasma quanto na mitocôndria.¹³¹ Ambas, AST e ALT, normalmente encontram-se presentes no plasma, na bile, no líquor e na saliva, não sendo encontradas na urina, a não ser que esteja presente uma lesão renal.¹³²

¹²⁸ Wheatley, J. B.; Kelley, M. K.; Montali, J. A.; Berry, C. O. A.; Schmidt Jr., D. E. *J. Chromat. A* **1994**, *663*, 53.

¹²⁹ Chico, D. E.; Listowsky, I. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **2005**, *45*, 56.

¹³⁰ (a) Johnston, D. E. *Am. Fam. Physician* **1999**, *59*, 2223. (b) Rochling, F. A. *Clin Cornerstone* **2001**, *3*, 1.

¹³¹ Sherwin, J. E.; Sobenes, J. R. *Liver function*. In: Kaplan LA, Pesce A J. *Clinical chemistry: theory, analysis, and correlation*. St. Louis: Mosby, **1996**, 514.

¹³² Balistreri WF, Rej R. Liver function. In: Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: Saunders, **1999**, 1449.

A vulnerabilidade do fígado a danos causados por compostos tóxicos é devido a sua proximidade anatômica ao trato digestivo e também à sua capacidade de biotransformar diferentes metabólitos.¹³³

Alguns compostos exercem ação tóxica direta sobre o fígado, produzindo alterações estruturais e funcionais. A exposição hepática a esses compostos pode provocar lesão hepatocelular por vários mecanismos, quer pela produção de metabólitos tóxicos durante sua metabolização a nível hepático, que provoca agressão da membrana celular, quer pela alteração da resposta imunitária do tecido hepático a proteínas hepatóxicas. Todos esses mecanismos condicionam alterações histológicas, algumas reversíveis, que podem levar a um processo inflamatório local e necrose, com fibrose e regeneração do tecido hepático. Essas alterações hepáticas causam diferenças significativas nas determinações de ALT e AST.¹³⁴

3.1.4 Dor e Nociceção

A dor foi definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor como sendo “uma experiência emocional e sensorial desagradável associada com uma lesão tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal lesão”.¹³⁵ Entretanto, sua percepção é complexa e não envolve apenas a transdução de um estímulo nocivo, mas também processos emocionais e cognitivos em nosso cérebro.¹³⁶ Neste sentido, a dor parece ser influenciada por fatores tanto fisiológicos (sensoriais) quanto psicológicos, e a

¹³³ Luster, M.I.; Simeonova, P.P.; Gallucci, R.M.; Bruccoleri, A.; Blazka, M.E.; Yucesoy, B. *Toxicol. Lett.* **2001**, *120*, 317.

¹³⁴ Chedid, A.; Meiridenhall, C. L.; Gartside, P.; French, S. W.; Chen, T.; Rabin, L. *Am. J. Gastroenterology* **1991**, *36*, 210.

¹³⁵ Loeser, J. D.; Melzack, R. *Lancet*, **1999**, *353*, 1607.

¹³⁶ Julius, D.; Basbaum, A. I. *Nature* **2001**, *413*, 203.

nociceção refere-se apenas a parte fisiológica da dor, sem levar em consideração os aspectos psicológicos que também influenciam na percepção final da dor. De fato, o componente sensorial da dor é denominado nociceção, ou seja, a sensação determinada pela estimulação das fibras aferentes primárias. Assim, enquanto a dor envolve a percepção de um estímulo aversivo, a nociceção refere-se às manifestações neurofisiológicas geradas pelo estímulo nocivo. Neste sentido, em animais, a dor é avaliada indiretamente através da observação comportamental evidenciada, desta maneira, modelos animais de dor são de fato modelos de nociceção.¹³⁷

3.1.5 Possíveis mecanismos de atuação de uma droga com atividade anti-nociceptiva

Muitos receptores e substâncias que modulam a transmissão da dor têm sido identificados. Existe enorme variedade de agentes que atuam especificamente ou não em receptores e é provável que a sua utilização, isolada ou combinada, implique em maior controle dos sintomas da dor com menor ocorrência de efeitos indesejáveis. Existem diversos tipos de mecanismos pelos quais uma droga com atividade anti-nociceptiva pode atuar. Alguns deles serão brevemente descritos:

a) Atuação em Receptores Opióides

As drogas opióides são comumente utilizadas na prática clínica para o tratamento da dor. A multiplicidade das ações exercidas pelos opióides é resultado da interação dos mesmos com diferentes tipos de receptores. Os opióides produzem alívio seletivo da dor, sem afetar a consciência, desde que se use dose adequada. A analgesia é consequência de ação em diferentes níveis do sistema nervoso central e periférico. Na medula espinhal

¹³⁷ (b) Tjolsen, A.; Hole, K. *Animal models of analgesia*. In: Dieckson, A.; Besson, J.-M. (Eds.), *The Pharmacology of Pain*, vol. 130/I. Springer-Verlag, Berlin, 1997, 1.

inibem a transmissão do influxo nociceptivo, provavelmente por sua atuação sobre as terminações pré-sinápticas, impedindo a liberação de neurotransmissores excitatórios. Na região supra-medular atuam estimulando sistemas analgésicos de características inibitórias sobre a transmissão nociceptiva medular. Esses diferentes sítios de ação explicam a resposta diferenciada, dose dependente, de determinados opióides, como é o caso da morfina.¹³⁸

b) Atuação em receptores adrenérgicos.

Mecanismos adrenérgicos de analgesia têm sido explorados há mais de cem anos. A cocaína, o primeiro anestésico aplicado por via espinal, produz analgesia primariamente por sua ação como anestésico local, mas também inibe a recaptação de norepinefrina. A analgesia espinal produzida pela cocaína deve-se, em parte, à estimulação noradrenérgica de receptores α_2 . Esta descoberta motivou a utilização de agonistas adrenérgicos com o intuito de obter-se analgesia. Entretanto, só em 1984, a clonidina foi administrada com sucesso, quando Tamsen e Gorgh,¹³⁹ após testes de neurotoxicidade em animais, injetaram esta substância no espaço peridural de dois doentes com dor crônica. A ação analgésica das principais drogas adrenérgicas é decorrente de sua atuação em receptores α_1 e α_2 localizados em nível periférico, espinal e/ou cerebral e que podem aumentar a liberação de noradrenalina espinal, a qual tem papel importante no sistema descendente inibitório da dor.¹⁴⁰

c) Atuação em receptores colinérgicos

¹³⁸ Alan, N. S. *Clínica Cirúrgica da América do Norte - Controle da Dor no Período Perioperatório*. 1ª Ed, Editora Harcourt **1999**; 233.

¹³⁹ Tamsen A, Gordh T *Lancet*, **1984**, 2, 231.

¹⁴⁰ Liu, N. *Br. J. Anaesth.* **1993**, 70, 515.

Terminais colinérgicos são abundantes no sistema nervoso central. Receptores colinérgicos estão presentes na coluna espinhal e a administração de agonistas destes receptores produz analgesia em uma série de estudos animais. Trabalhos demonstram que este efeito é aditivo ao da morfina,¹⁴¹ sendo decorrente da ação de agonistas colinérgicos em múltiplos sítios. A administração espinhal de inibidores da acetilcolinesterase, tais como o neostigmina, inibe a degradação de neurotransmissores endógenos presentes na medula, induzindo analgesia. Esses inibidores têm-se mostrado como medicamentos adjuvantes promissores para o tratamento da dor aguda e crônica, porém a elevada incidência de efeitos colaterais e a incerteza acerca da dose efetiva, têm-se mostrado como empecilho para o uso clínico destes fármacos.¹⁴²

d) Atuação em receptores serotoninérgicos

A serotonina (5HT) é uma monoamina envolvida na estimulação das vias descendentes de controle da dor. Estudos têm demonstrado que a estimulação de áreas relacionadas à analgesia está associada à elevação dos níveis de serotonina.¹⁴³ O sistema inibitório descendente da dor consiste em diversas conexões anatômicas centrais em que fibras serotoninérgicas se projetam para a medula, onde inibem seletivamente neurônios nociceptivos.¹⁴⁴ Muitos fármacos de uso consagrado na prática clínica têm ação analgésica por atuação sobre o sistema serotoninérgico. O que é corroborado por Mjellem

¹⁴¹ (a) Eisenach, J. C.; Hood, D. D.; Tuttle, R. *Anesthesiology* **1995**, *82*, 331. (b) Abram, S. E.; Winnie, R. P. *Anesth. Analg.* **1995**, *81*, 501.

¹⁴² Smulders, C. J. G. M.; Zwart, R.; Bermudez, I.; Van-Kleef, R. G. D. M.; Groot-Kormelink, P. J.; Vijverberg, H. P. M. *European Journal of Pharmacology* **2005**, *509*, 97.

¹⁴³ Basbaum, A. L. *Advances in experimental medicine and biology* **1981**, *133*, 177.

¹⁴⁴ (a) Basbaum, A. I.; Fields, H. L. *Ann. Neurol.* **1978**, *4*, 451. (b) Stamford, J. A. *Br. J. Anaesth.* **1995**, *75*, 217.

e colaboradores¹⁴⁵ que demonstraram que a ativação de receptores 5-HT produz analgesia.

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

3.2.1 Drogas

Tiofeno-3-trifluoroborato de potássio (Figura 7, composto **24**) foi sintetizado a partir do ácido borônico correspondente de acordo com o método proposto por Vedejs e colaboradores.⁶ Análises dos espectros de RMN ¹H, RMN ¹³C, RMN ¹⁹F, e RMN ¹¹B evidenciaram total concordância com a estrutura do referido composto. Todos os outros compostos utilizados nos ensaios foram obtidos comercialmente.

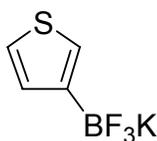


Figura 7: Tiofeno-3-trifluoroborato de potássio (**24**).

3.2.2 Animais

Os testes de comportamento, bem como os ensaios *ex vivo* e *in vivo* foram feitos utilizando camundongos machos da raça Swiss, figura 8 (25 - 35 g) mantidos a 22 ± 2 °C com acesso livre a ração e água, num ambiente iluminado artificialmente obedecendo a um ciclo de 12:12 h claro/escuro (com as luzes acesas as 6:00 a.m.). Para os experimentos de comportamento, os camundongos foram ambientados no laboratório por no mínimo 1 hora antes do início dos testes e foram utilizados apenas uma vez, independentemente de serem animais do grupo de controle ou do grupo que recebeu o composto **24**. Os animais foram utilizados de acordo com as normas do Comitê de Manipulação e Uso de animais em pesquisa Experimental da UFSM e das normas éticas

¹⁴⁵ Mjellem, N.; Lund, A.; Hole, K. *Brain Research*, **1993**, 626, 78.

de investigação de nocicepção em animais conscientes.¹⁴⁶ O número de animais e a quantidade dos compostos estimuladores de nocicepção foram o mínimo necessário para demonstrar efeitos consistentes do tratamento com o composto **24**.



Figura 8: Camundongos da raça Swiss (2007 Nature Publishing Group).

3.2.3 Experimentos *in vivo*

Letalidade

Um grupo de seis camundongos foi utilizado em cada experimento. Os camundongos foram tratados com uma dose oral única de **24** (25, 50, e 100 mg/kg) ou veículo (1 mL/kg, 10% de DMSO em água). Depois da administração do composto, os animais foram observados por 72 h com o objetivo de determinar a potencial letalidade do composto. O peso corporal dos animais foi também avaliado como um sinal de toxicidade.

3.2.4 Preparação dos tecidos

Depois de 72 h de tratamento, os animais foram anestesiados para a coleta de sangue através de uma punção cardíaca. As amostras de sangue foram colocadas em tubos contendo heparina. O plasma foi obtido através de centrifugação por 10 minutos. Todos os grupos foram sacrificados e tiveram os fígados e rins rapidamente retirados e homogeneizados em 10 vol. de solução 50 mM Tris-HCl, pH 7.4. O tecido

¹⁴⁶ Zimmermann, M. *Pain* **1983**, *16*, 109.

homogeneizado foi centrifugado a 4 °C por 10 minutos e a fração sobrenadante foi usada para as determinações *ex vivo*.

3.2.5 Parâmetros bioquímicos

Enzimas do plasma, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), foram usadas como marcadores bioquímicos de possíveis danos hepáticos e determinados por métodos colorimétricos de Reitman e Frankel.¹⁴⁷ A função renal foi analisada pela determinação de uréia no plasma¹⁴⁸ e pelos níveis de creatinina.¹⁴⁹ Todas as determinações foram feitas utilizando kits comerciais.¹⁵⁰

3.2.6 Experimentos *ex vivo*

a) Peroxidação lipídica

Os sobrenadantes (S₁) de fígados e rins foram usados para a determinação de espécies reativas com o ácido tiobarbitúrico (TBARS) de acordo com Ohkawa e colaboradores.¹¹¹ As amostras foram incubadas a 95 °C por 120 min. A quantidade de TBARS foi medida a 532 nm, utilizando MDA como padrão externo.

b) Atividade da Catalase

A atividade da catalase foi determinada com uso de um espectrofotômetro pelo método de Aebi,¹⁵¹ que envolve o monitoramento do desaparecimento da presença de H₂O₂ no sobrenadante (S₁) a 240 nm. A reação enzimática foi iniciada pela adição de uma alíquota de 20 µl de S₁ e do substrato (H₂O₂) a uma concentração de 0,3 mM num

¹⁴⁷ Reitman, S., Frankel, S. *Am. J. Clin. Pathol.* **1957**, 28, 56.

¹⁴⁸ Mackay, E.M., Mackay, L.L. *J. Clin. Invest.* **1927**, 4, 295.

¹⁴⁹ Jaffe, M.Z. *Physiol. Chem.* **1886**, 10, 39.

¹⁵⁰ LABTEST, Diagnostic S.A. Minas Gerais.

¹⁵¹ Aebi, H. *Methods Enzymol.* **1984**, 105, 121.

meio contendo 50 mM de solução tampão de sal de fosfato, pH 7.0. A atividade enzimática foi expressa em Unidades (1 U decompõe 1 μmol de H_2O_2 por minuto num pH= 7 a 25 °C).

c) Níveis de vitamina C

A vitamina C é uma defesa antioxidante não enzimática que envolve proteção contra possíveis danos causados por espécies reativas de oxigênio. Redução dos níveis de ácido ascórbico sugerem fortemente um aumento do estresse oxidativo. A determinação da vitamina C foi feita de acordo com o método proposto por Jacques-Silva e colaboradores¹⁵² com algumas modificações. O sobrenadante (S_1) foi precipitado em 10 % de uma solução de ácido tricloroacético. Uma alíquota da amostra (300 μL) num volume final de 575 μL de solução foi encubada por 3 h a 38 °C e então 300 μL de H_2SO_4 65 % (v/v) foi adicionado ao meio. O produto da reação foi determinado utilizando um reagente colorimétrico contendo 4,5 mg/mL de dinitrofenilhidrazina e CuSO_4 (0,075 mg/mL) a 520 nm. A quantidade de vitamina C foi relacionada com a massa utilizada do tecido (μmol de ácido ascórbico/g de tecido).

d) Atividade da δ -ALA-D

A atividade da δ -ALA-D de fígado e rins foi determinada pelo método de Sassa¹⁵³ através da medida da quantidade de porfobilinogênio (PBG) formada. Este composto foi determinado usando reagente de Erlich a 555 nm.

e) Glutathiona-S-transferase (GST)

¹⁵² Jacques-Silva, M.C., Nogueira, C.W., Broch, L.C., Flores, E.M., Rocha, J.B.T. *Pharmacol. Toxicol.* **2001**, 88, 119.

¹⁵³ Sassa, S. *Enzyme* **1982**, 28, 133.

A atividade da GST foi determinada através da conjugação da GST com 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (CDNB) a 340 nm como descrito por Habig e colaboradores.¹⁵⁴ Uma alíquota de 100 µL de S₁ foi adicionada a uma solução 0,1 M de solução tampão de fosfato, pH 7,4, com CDNB, como substrato, e 50 mM GSH. A atividade enzimática foi expressa em nmol CDNB/minutos/mg proteína.

3.2.7 Experimentos comportamentais.

a) Teste de contorções induzidas por ácido acético.

Para verificar se **24** apresenta atividade anti-nociceptiva, foi realizado o teste de contorções induzidas por ácido acético em que os animais foram pré-tratados com **24**. Este teste é descrito como um modelo de dor visceral, e vem sendo usado como uma importante ferramenta na investigação anti-nocicepção de novos compostos candidatos a fármacos.¹⁵⁵

A constrição abdominal foi induzida de acordo com procedimentos descritos por Corrêa e colaboradores¹⁵⁶ e resultou em contração do músculo abdominal juntamente com o estiramento das patas traseiras em resposta a aplicação intraperitoneal (i.p.) de ácido acético (1,6%) na hora do teste. Os camundongos foram pré-tratados com **24** (1–50 mg/kg) por rota oral (p.o), 30 min. antes da injeção de ácido acético. Os animais de controle receberam volume idêntico de veículo (10 mL/kg, 10% DMSO em água). Depois de injetar o ácido, os camundongos foram colocados em caixas separadas e as contrações abdominais foram contadas por um período de 20 minutos. A atividade anti-

¹⁵⁴ Habig, W.H.; Pabst, M.J.; Jakoby, W.B. *J. Biol. Chem.* **1974**, *249*, 7130.

¹⁵⁵ (a) Vinegar, R., Truax, J.F., Selph, J.L., Jonhston, P.R. *Antagonism of pain and hyperalgesia. Anti-inflammatory drugs*. In: Vane, J.R., Ferreira, S.H. (Eds.), *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 50/II. Springer-Verlag, Berlin, **1979**, 208.

¹⁵⁶ Corrêa, C. R.; Kyle, D. J.; Chakraverty, S.; Calixto J. B. *Br J Pharmacol.* **1996**, *117*, 552.

nociceptiva foi expressa como a redução do número de constrições abdominais, ou seja, pela diferença entre os animais de controle (pré-tratados apenas com veículo) e os animais pré-tratados com **24**.

b) Análise dos mecanismos envolvidos na ação anti-nociceptiva causada por **24** no teste de contorções induzidas por ácido acético.

Para verificar alguns dos mecanismos pelos quais **24** inibe a nocicepção induzida por ácido acético em camundongos, os animais foram pré-tratados com diferentes drogas. As doses foram selecionadas com base em estudos previamente descritos.¹⁵⁷

O envolvimento de receptores serotoninérgicos (5-HT) no efeito causado por **24** no teste de constrição induzida por ácido acético foi investigado. Com esta finalidade, os camundongos foram pré-tratados com ketanserin (1 mg/kg, i.p., um antagonista de receptores 5-HT_{2A/2c}) ou ondasetron (1 mg/kg, i.p., um antagonista de receptores 5-HT₃) e após 15 minutos eles receberam **24** (10 mg/kg, p.o.) ou veículo e foram testados no teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético 30 minutos depois.

A influência do sistema noradrenérgico também foi investigada. Os animais foram pré-tratados com prazosin (1 mg/kg, i.p., um antagonista de receptores α_1 - adrenérgicos) ou yohimbina (1 mg/kg, i.p., um antagonista de receptores α_2 - adrenérgicos) e depois de 15 minutos, os animais receberam **24** (10 mg/kg) via oral e foram testados no mesmo experimento 30 minutos depois.

A avaliação da possível participação dos sistemas opióide e colinérgico no efeito anti-nociceptivo causado por **24** também foi realizada. Neste sentido, os camundongos

¹⁵⁷ França, D. S.; Souza, A. L. S.; Almeida, K. R.; Dolabella, S. S.; Martinelli, C.; Coelho, M. M. *European Journal of Pharmacology* **2001**, *421*, 157.

foram pré-tratados via intraperitoneal com atropina (5 mg/kg, um antagonista colinérgico) ou naloxona (1 mg/kg, um antagonista opióide).

c) *Open Field*

Os animais foram avaliados 30 minutos depois da exposição oral com veículo (10% DMSO em água) ou **24** (10 e 100 mg/kg). Cada animal foi colocado no centro do aparato próprio e observado por 5 min. para verificação da movimentação espontânea (número de quadrantes cruzados com as 4 patas - crossings) e da atividade exploratória (expressa pelo número de vezes que o animal se equilibrou nas patas traseiras - rearings).¹⁵⁸ O aparato utilizado no teste *open field* foi uma caixa feita de madeira com paredes de 30 cm de altura. A base era quadrada com lados de 45cm e era dividida com fita adesiva preta em 9 quadrados (3x3) (figura 9).



Figura 9: Aparato utilizado no teste *open field*.

¹⁵⁸ Walsh, R. N.; Cummins, R. A. *Psychological Bulletin* **1976**, 83, 482.

3.3 RESULTADOS

3.3.1. Letalidade e massa corporal

Todos os camundongos permaneceram vivos depois da administração de **24** em diferentes doses (25, 50, e 100 mg/kg). Depois de uma única administração do composto não houve diferença entre a taxa de aumento de peso do grupo de camundongos tratados em comparação com o grupo de controle. Os consumos de ração e água também foram similares (tabela 10).

Tabela 10: Efeito de **24** administrado oralmente na dieta e no peso dos camundongos.

Grupos (mg/Kg)	Aumento de peso apos 72 h (g)	Consumo de Ração por 72 h (g ração/animal)	Consumo de Água por 72 h (mL água/animal)
Controle	2,8 ± 1,9	32 ± 3	34 ± 6
25	2,5 ± 1,6	30 ± 2	31 ± 5
50	2,4 ± 1,3	31 ± 4	36 ± 5
100	2,6 ± 1,1	29 ± 3	32 ± 4

Dados são descritos como uma media ± desvio-padrão para grupos de 6 animais.

3.3.2 Parâmetros bioquímicos

A administração oral de **24** em todas as doses testadas não mudou as atividades de AST e ALT no plasma. De modo semelhante, os níveis de uréia e creatinina não sofreram modificação em comparação com os grupos de controle (tabela 11).

Tabela 11: Efeito de **24** administrado oralmente em alguns parâmetros bioquímicos de camundongos.

Grupos	AST	ALT	Uréia	creatinina
(mg/Kg)	(U/L)	(U/L)	(mg/dL)	(mg/dL)
Controle	61,0 ± 8,9	32,8 ± 13,3	40,0 ± 5,8	0,132 ± 0,012
25	56,5 ± 13,6	32,8 ± 14,5	40,8 ± 12,2	0,177 ± 0,020
50	46,6 ± 7,3	28,8 ± 10,1	36,2 ± 7,0	0,119 ± 0,091
100	57,5 ± 21,7	31,1 ± 12,7	36,1 ± 6,2	0,093 ± 0,060

Dados são descritos como uma média ± desvio padrão para grupos de 6 animais.

3.3.3 Peroxidação lipídica

Os camundongos expostos a **24** via oral, tiveram níveis de peroxidação lipídica no fígado e nos rins semelhantes aos níveis dos animais do grupo de controle (Tabela 12).

Tabela 12: Efeito de **24** administrado oralmente na determinação de TBARS.

Grupos	Fígado	Rins
(mg/Kg)	(nmol MDA/g tecido)	(nmol MDA/g tecido)
Controle	27,8 ± 4,1	25,4 ± 8,6
25	24,8 ± 6,3	25,0 ± 7,6
50	21,2 ± 2,7	26,9 ± 7,8
100	24,8 ± 7,7	23,9 ± 3,3

Dados são descritos como uma media ± desvio padrão para grupos de 6 animais.

3.3.4 Níveis de vitamina C

A exposição a **24** não alterou os níveis de vitamina C quando em comparação aos animais dos grupos de controle (Tabela 13).

Tabela 13: Efeito de **24** administrado oralmente nos níveis de Vitamina C.

Grupos (mg/Kg)	Fígado (μg ac. ascórbico/ g tecido)	Rins (μg ac. ascórbico/ g tecido)
Controle	261 \pm 68	114 \pm 17
25	251 \pm 66	115 \pm 28
50	227 \pm 24	108 \pm 22
100	272 \pm 47	108 \pm 17

Dados são descritos como uma média \pm desvio padrão para grupos de 6 animais.

3.3.5 Atividade da catalase

A atividade da catalase não foi alterada em camundongos expostos a **24** (tabela 14).

3.3.6. Atividade da δ - ALA- D e GST

Uma única administração oral de **24** não alterou as atividades da δ - ALA-D e da GST no fígado e nos rins (Tabela 14).

Tabela 14: Efeito de **24** administrado oralmente na atividade de algumas enzimas presentes no fígado e nos rins.^a

Grupos (mg/Kg)	Catalase	Catalase	δ- ALA-D	δ- ALA-D	GST	GST	Rins
	Fígado (U/L)	Rins (U/L)	Fígado (nmol PBG/ mg proteína)	Rins (nmol PBG/ mg proteína)	Fígado (mmol / mg proteína)	Rins (mmol / mg proteína)	
Controle	60 ± 16	60 ± 12	28 ± 6	11 ± 3	3,4 ± 0,9	0,56 ± 0,05	
25	61 ± 15	59 ± 17	28 ± 9	10 ± 3	3,6 ± 1,0	0,57 ± 0,09	
50	56 ± 20	57 ± 12	28 ± 9	11 ± 2	3,0 ± 1,1	0,57 ± 0,16	
100	54 ± 24	60 ± 12	28 ± 8	10 ± 2	3,9 ± 0,7	0,64 ± 0,10	

^aOs dados são descritos como uma média ± desvio padrão para grupos de 6 animais.

3.3.7 Contorções abdominais induzidas por ácido acético

Os resultados do efeito anti-nociceptivo de **24** no experimento de contorções abdominais induzidas por ácido acético são apresentados na figura 10. Pode-se constatar que **24** administrado (30 minutos antes) por via oral, resultou numa inibição do número de contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos. A figura mostra que o efeito causado por **24** é aparentemente dose-dependente.

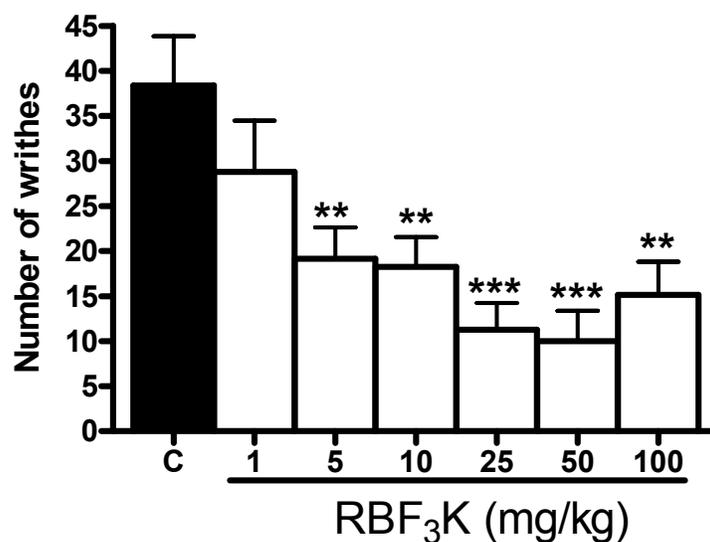


Figura 10: Efeito de **24** administrado oralmente diminuindo o numero de contorções (writhings) induzidas por ácido acético em camundongos. Os animais foram pré-tratados em diferentes doses(a partir de 1 ate 100 mg/kg) 30 minutos antes da injeção de ácido acético (1.6%, i.p.). Cada coluna representa uma média com desvio-padrão para grupos de 8 camundongos. Grupos de controle receberam injeções apenas com veiculo (10% de DMSO em água). Asteriscos indicam os níveis de significância, em comparação ao controle (one-way ANOVA seguido do teste de Duncan) ** P<0,01, ***P<0,001.

3.3.8 Análise dos mecanismos envolvidos na ação anti-nociceptiva causada por **24** no teste de contorções induzidas por ácido acético

As figuras 11A e 11B mostram que o pré-tratamento com yohimbina (um antagonista α_2 - adrenérgico) e ketanserin (um antagonista 5-HT_{2A/2c}) significativamente preveniram o decréscimo no numero de contorções causadas por **24** (10 mg/kg, p.o.).

Por outro lado, as figuras 11(C-F) mostram que o pré-tratamento dos camundongos com atropina (5 mg/kg, i.p., um seletivo antagonista colinérgico),

naloxona (1 mg/kg, i.p., um antagonista dos receptores opióides), prazosin (1 mg/kg, i.p., um antagonista α 1- adrenérgico) e ondasetron (1 mg/kg, i.p.; um antagonista de receptores 5-HT₃) não preveniram a ação de **24** (10 mg/kg, p.o.) no teste de contorções induzidas por ácido acético.

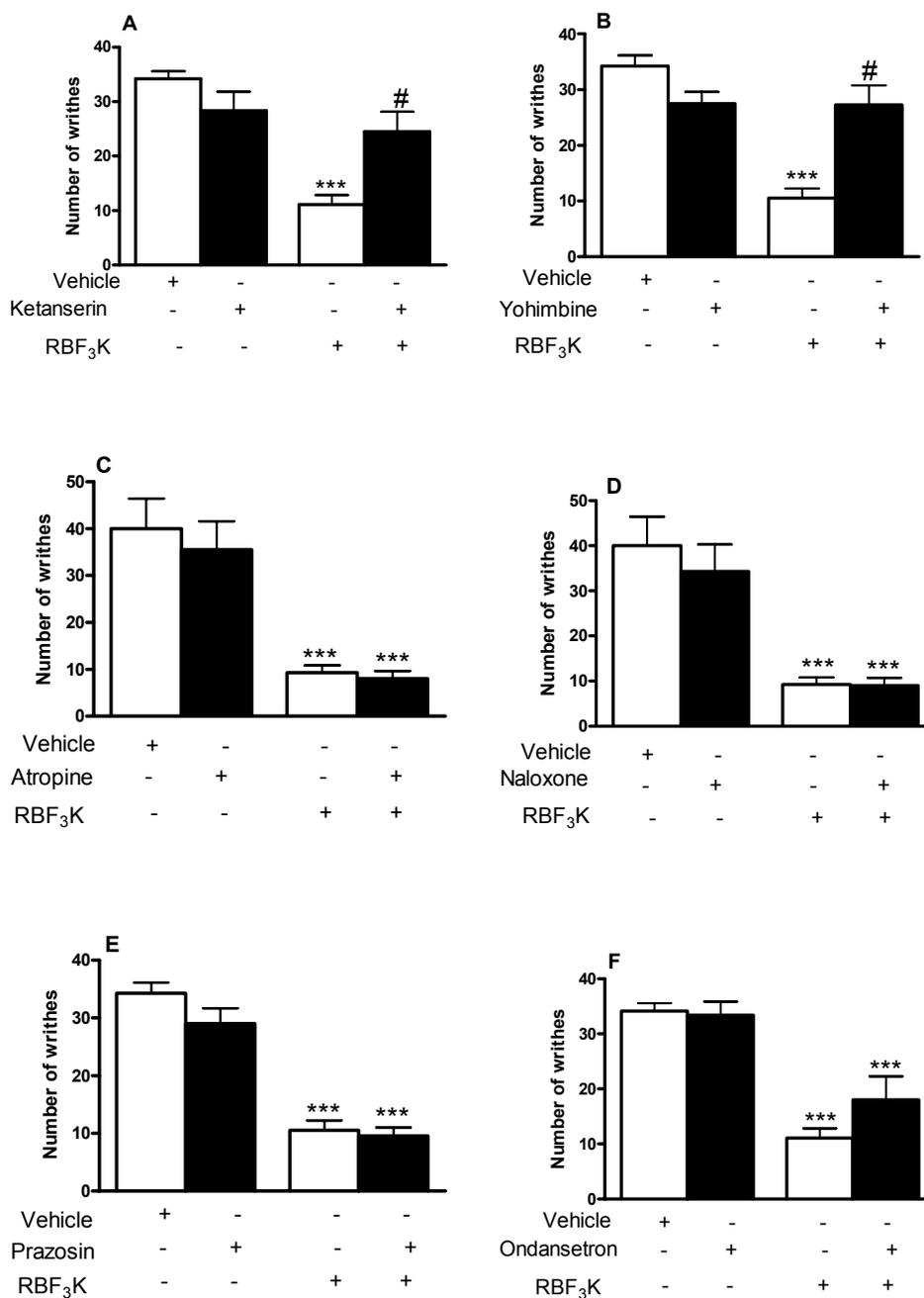


Figura 11: Efeito do pré-tratamento dos camundongos com yohimbina (1 mg/kg, i.p., A), ketanserin (1 mg/kg, i.p., B), atropina (5 mg/kg, i.p., C), naloxona (1 mg/kg, i.p., D), prazosin (1 mg/kg, i.p., E), ou com ondansetron (1 mg/kg, i.p., F) na redução induzida por **24** (RBF₃K - 10 mg/kg, p.o.) no número de contorções induzidas por ácido acético. Os valores são expressos como uma media ± desvio-padrão para grupos de 8 animais. ***P<0.001 quando comparado ao grupo de controle; #P<0.01 quando comparados com o grupo pré-tratado com **24**.

3.3.8 Experimento *open field*

Os camundongos tratados com **24** não mostraram nenhuma diferença significativa no experimento *open field* em comparação ao grupo de controle (figura 13).

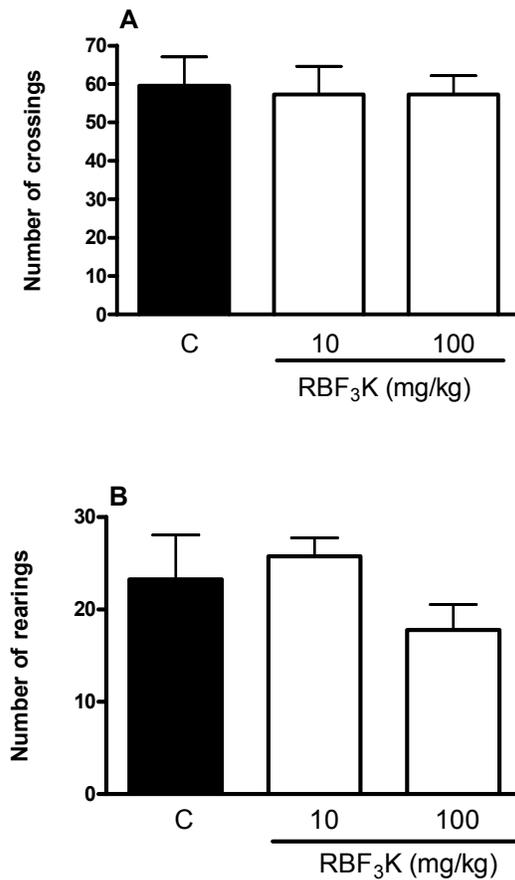


Figura 13: Efeitos da administração de **24** (RBF₃K) por via oral (10 e 100 mg/kg) nas atividades locomotora e exploratória, que no experimento *open field* foram medidas através do número de *rearings* e *crossings* durante 5 minutos. Os dados mostram que não houve diferença significativa entre os animais tratados com **24** e o grupo de controle.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

No presente trabalho foi descrito pela primeira vez um estudo toxicológico e um efeito farmacológico de um trifluoroborato orgânico. Os resultados revelaram que **24**, oralmente administrado, reduziu dor visceral induzida por ácido acético administrado intraperitoneamente. O teste de contorções induzidas por ácido acético em camundongos, descrito como um modelo de dor visceral, tem sido uma importante ferramenta na investigação de propriedades anti-nociceptivas de novos compostos. Além disso, pode-se afirmar que a redução do número de contorções não foi por um efeito sedativo do composto administrado, visto que os resultados do teste *open field* indicaram que não houve diferença entre as atividades exploratórias e de movimento dos camundongos quando comparados com o grupo de controle.

Adicionalmente, os resultados trazem evidências consistentes que a propriedade anti-nociceptiva de **24** é independente da ativação de receptores analgésicos endógenos importantes, como por exemplo os sistemas opióide e colinérgico. Na verdade, o tratamento dos animais com atropina (um antagonista colinérgico) não interferiu na atividade anti-nociceptiva em um modelo químico de dor. Também pode ser dito que o sistema opióide parece não estar envolvido na ação anti-nociceptiva do composto testado, o que foi evidenciado pelo fato de que a administração de naloxona, um antagonista seletivo desses receptores, também não alterou a anti-nocicepção obtida após o tratamento com **24**.

É descrito que receptores centrais α_2 -adrenérgicos são importantes no processo de transmissão da dor. De fato antagonistas desses receptores tem sido utilizados clinicamente como anestésicos, sozinhos ou em combinação com antagonistas do sistema

opióide.¹⁵⁹ Os receptores α_2 -adrenérgicos parecem ser essenciais na ação anti-nociceptiva de **24**. Isso pode ser concluído pelo fato de que um antagonista seletivo desses receptores, yohimbina, bloqueou a anti-nocicepção obtida previamente com **24**. Por outro lado, prazosin, um antagonista de receptores α_1 -adrenérgicos, não bloqueou a ação anti-nociceptiva de **24**. O sucesso da yohimbina e o insucesso do prazosin neste mesmo bloqueio sugerem que receptores α_2 — e não α_1 — adrenérgicos são responsáveis por mediar a proteção de **24** contra as contorções abdominais o que esta de acordo com estudos prévios descrevendo mecanismos de atuação de diferentes drogas com ação anti-nociceptiva em modelos químicos.¹⁶⁰ Em contraste, tem-se sugerido que para algumas drogas, a ação analgésica acontece com a participação de ambos os receptores α_2 - e α_1 -adrenérgicos¹⁶¹ e que a contribuição relativa desses dois componentes é normalmente dependente do tipo de analgésico utilizado.¹⁶²

Já é descrito que o sistema serotoninérgico (5-HT) pode inibir a transmissão da dor.¹⁶³ O sistema serotoninérgico, de maneira semelhante as vias neuronais, pode modular a atividade de comunicação neural.^{14a} Deste modo os receptores do tipo

¹⁵⁹ (a) Davis, K. D.; Treede, R. D.; Raja, S. N.; Meyer, R. A.; Campbell, J. N. *Pain*, **1991**, *47*, 309. (b) Eisenach, J. C. *Expert Opin. Invest. Drugs*, **1994**, *10*, 1005. (c) Eisenach, J. C.; DuPen, S.; Dubois, M.; Miguel, R.; Allin, D. *Pain*, **1995**, *61*, 391.

¹⁶⁰ (a) Millan, M. J. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *215*, 355. (b) Millan, M. J.; Bervoets, K.; Rivet, J.-M.; Widdowson, P.; Renouard, A.; Le Marquille-Girardon, S.; Gobert, A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, *270*, 958.

¹⁶¹ Howe, J. R.; Wang, J.-Y.; Yaksh, T. L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1982**, *224*, 552.

¹⁶² Gray, A. M.; Spencer, P. S.; Sewell, R. D. Br. *J. Pharmacol.* **1998**, *124*, 669.

¹⁶³ (a) Alhaider, A. A.; Lei, S. Z.; Wilcox, G. L. *J. Neurosci.* **1991**, *11*, 1881. (b) Basbaum, A. I.; Fields, H. L. *Annu. Rev. Neurosci.* **1984**, *7*, 309.

serotoninérgico parecem contribuir no controle de nocicepção em vários casos.¹⁶⁴ Outras evidências são descritas apontando os receptores 5-HT₂ e 5-HT₃ como responsáveis por modular a transmissão de nocicepção em modelos químicos.¹⁶⁵ Esses estudos preliminares estão em concordância com a presente investigação, visto que os resultados mostraram que a anti-nocicepção causada por **24** também parece envolver alguma interação com receptores do tipo 5-HT_{2A/2C} (serotoninérgicos). Essa afirmação é baseada na demonstração de que a administração de ketanserin (um antagonista desses receptores) bloqueou a anti-nocicepção causada por **24**. O mesmo efeito não foi claramente observado quando um antagonista do tipo 5HT₃ (ondansetron) foi utilizado.

O baixo potencial tóxico do composto avaliado, oralmente administrado, foi evidenciado primeiramente pelo fato de que todos os animais permaneceram vivos após 72h da administração. Adicionalmente, **24** não produziu nenhuma evidência de dano hepático ou renal considerando os parâmetros bioquímicos avaliados. Além disso, a média do ganho de massa corporal dos animais tratados foi o mesmo em comparação com o grupo de controle.

Como conclusão, pode-se afirmar que **24**, administrado oralmente, possui um pequeno potencial tóxico, considerando uma dose aguda, além de apresentar atividade anti-nociceptiva em camundongos. Essa atividade foi demonstrada num modelo químico de nocicepção e parece estar mediado por receptores α_2 -adrenérgicos e serotoninérgicos.

¹⁶⁴ (a) Millan, M. J. *Semin Neurosci.* 1995, 7, 409. (b) Bardin, L.; Lavarenne, J.; Eschalier, A. *Pain* **2000**, 86, 11.

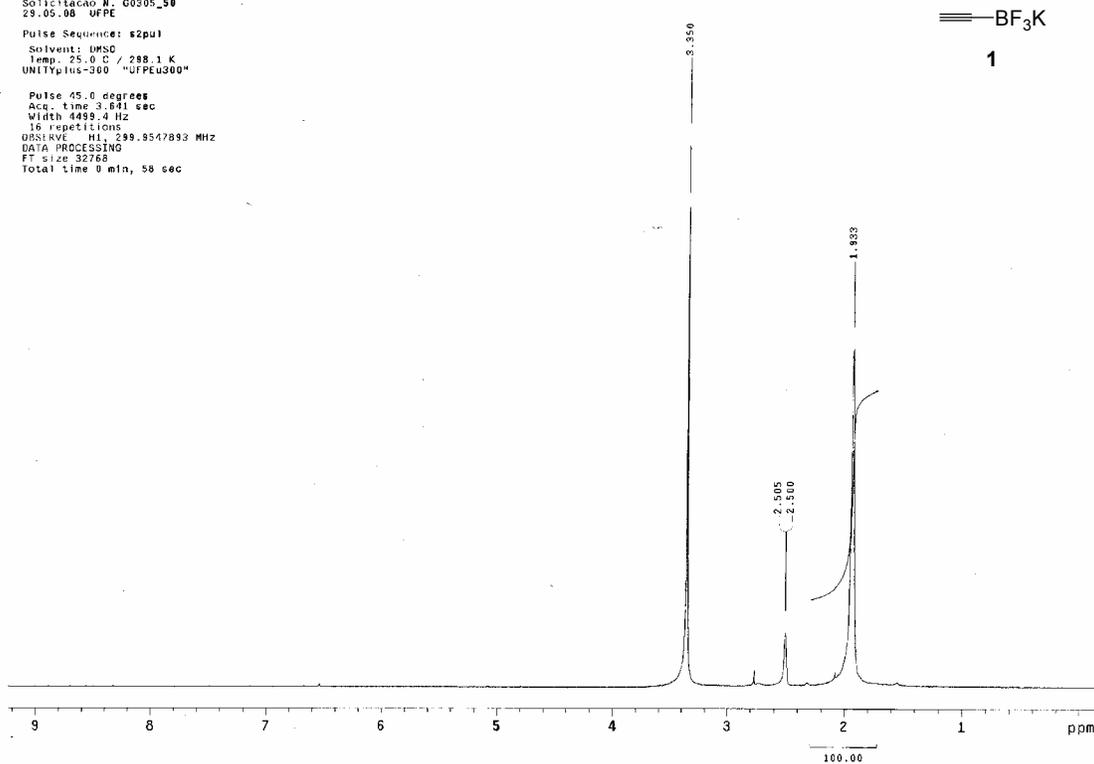
¹⁶⁵ Sasaki, M.; Ishizaki, K.; Obata, H.; Goto, F. *Eur J Pharmacol.* **2001**, 424, 45.

ANEXO I
ESPECTROS

Roberta
 Amostra BF₃K ACETILENO
 Solicitação N. G0305_59
 29.05.08 UFPE

Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Temp.: 25.0 C / 288.1 K
 UNITYplus-300 "UFPEU300"

Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.641 sec
 Width 4499.4 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 299.9547893 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 58 sec

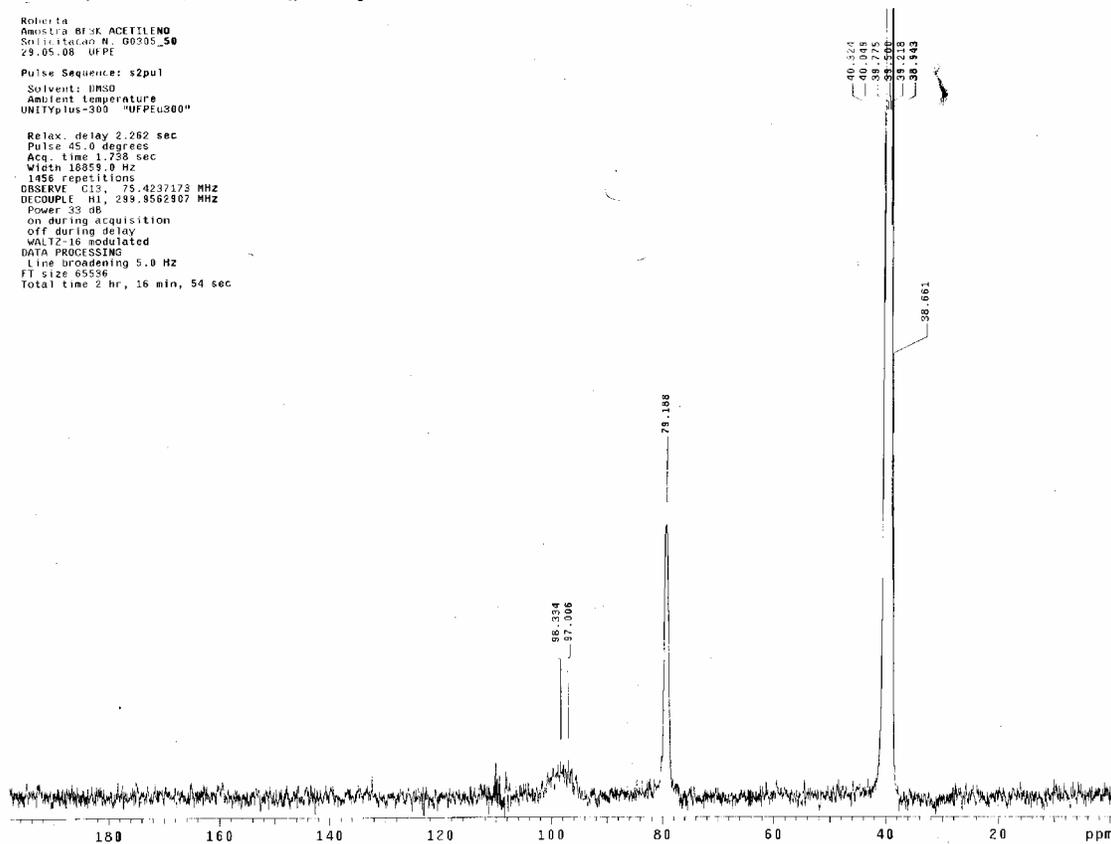


RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) Composto 1

Roberta
 Amostra BF₃K ACETILENO
 Solicitação N. G0305_50
 29.05.08 UFPE

Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Ambient Temperature
 UNITYplus-300 "UFPEU300"

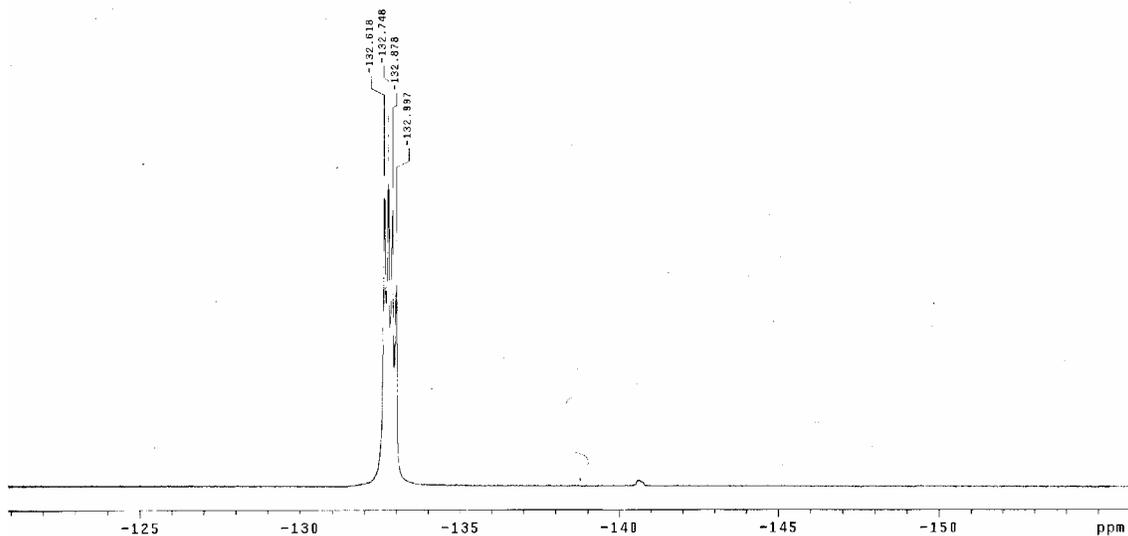
Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.738 sec
 Width 18859.0 Hz
 1956 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4237173 MHz
 DECOUPLE H1, 299.9562907 MHz
 Power 33 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 2 hr, 16 min, 54 sec



RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) Composto 1

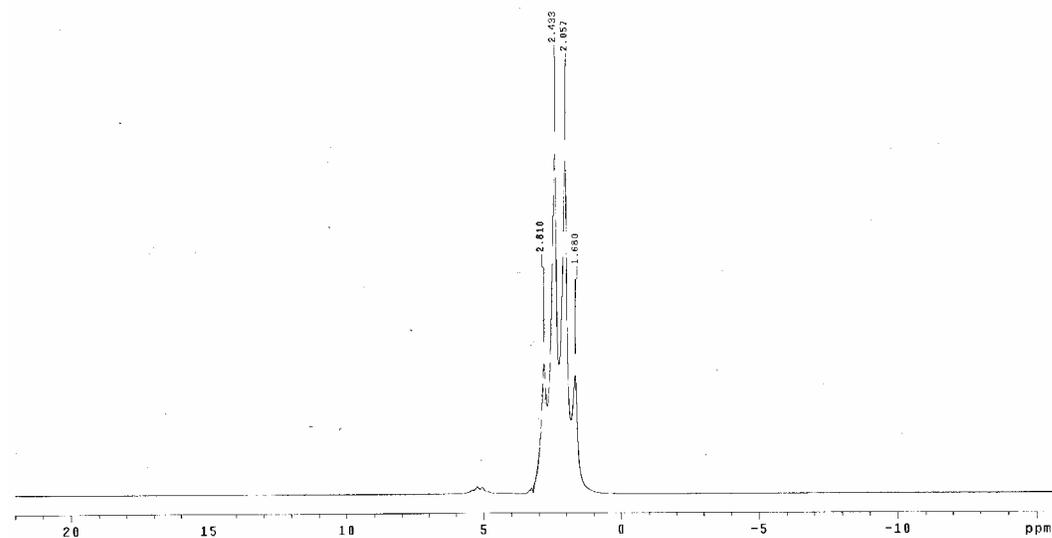
Roberta
 Amostra BF3K ACETILENO
 Solicitação N. G0305_50
 29.05.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Temp. 25.0 C / 298.1 K
 UNITYplus-300 "UFPEU300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 0.300 sec
 Width 50000.0 Hz
 48 repetitions
 OBSERVE F15, 282.2396041 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FT size 32768
 Total time 1 min, 2 sec

BF₃K
 1



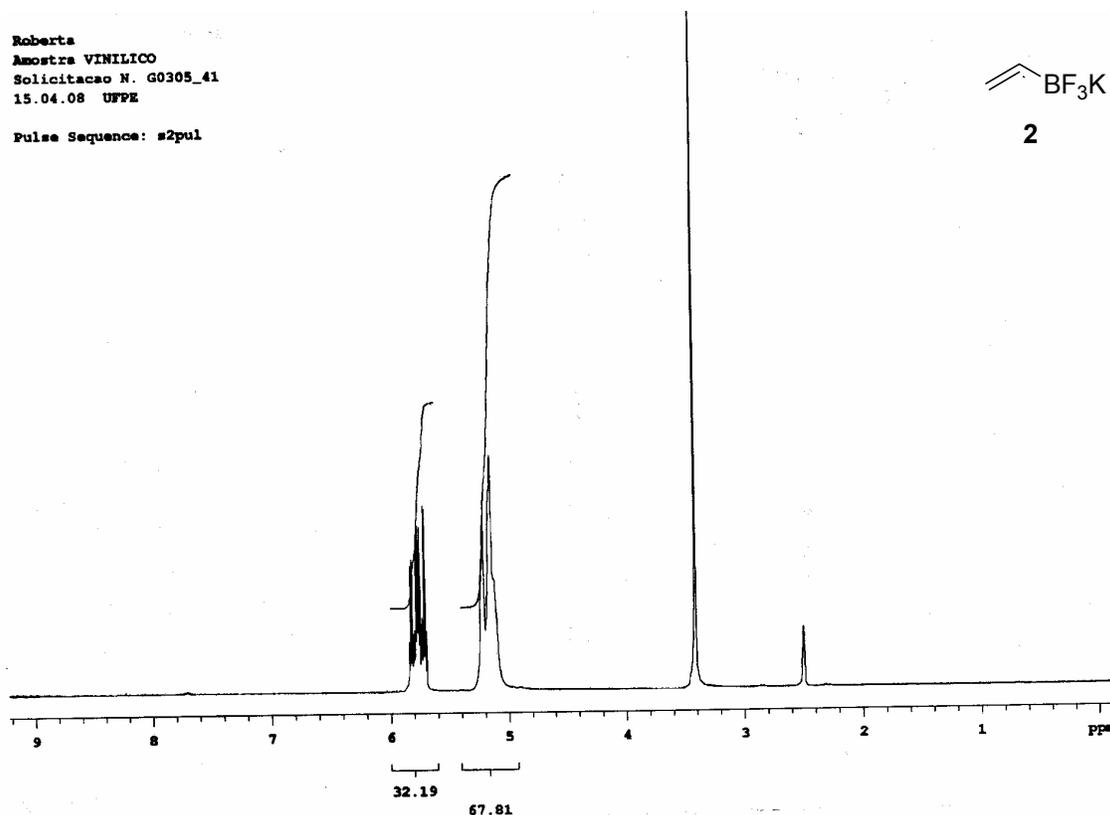
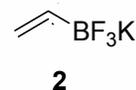
RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 1

Roberta
 Amostra BF3K ACETILENO
 Solicitação N. G0305_50
 29.05.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Temp. 25.0 C / 298.1 K
 UNITYplus-300 "UFPEU300"
 1st pulse 90.0 degrees
 2nd pulse 180.0 degrees
 Acq. time 1.000 sec
 Width 16501.7 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE B11, 96.2369815 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 3 min, 13 sec



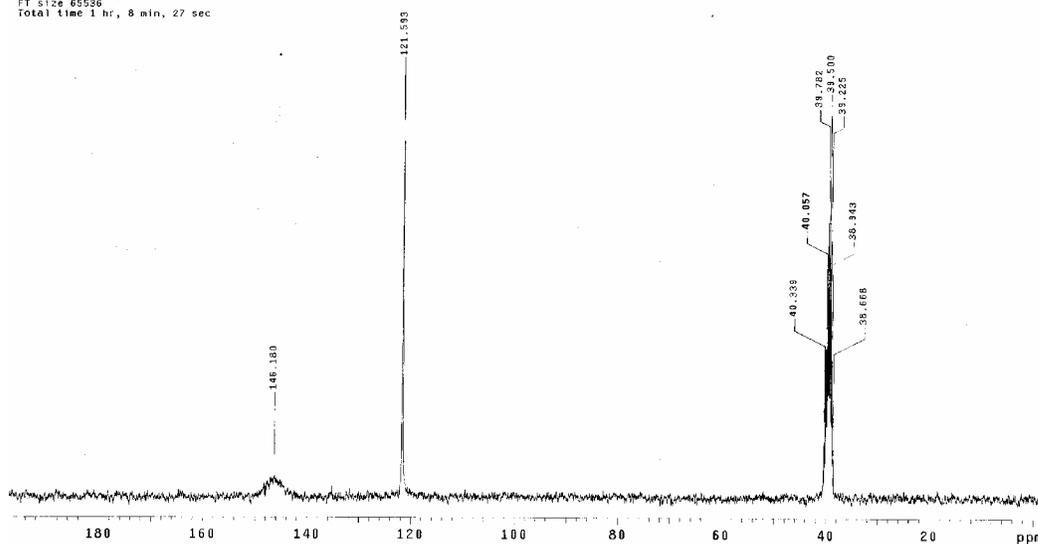
RMN ¹¹B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 1

Roberta
 Amostra VINILICO
 Solicitacao N. G0305_41
 15.04.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul



RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 2

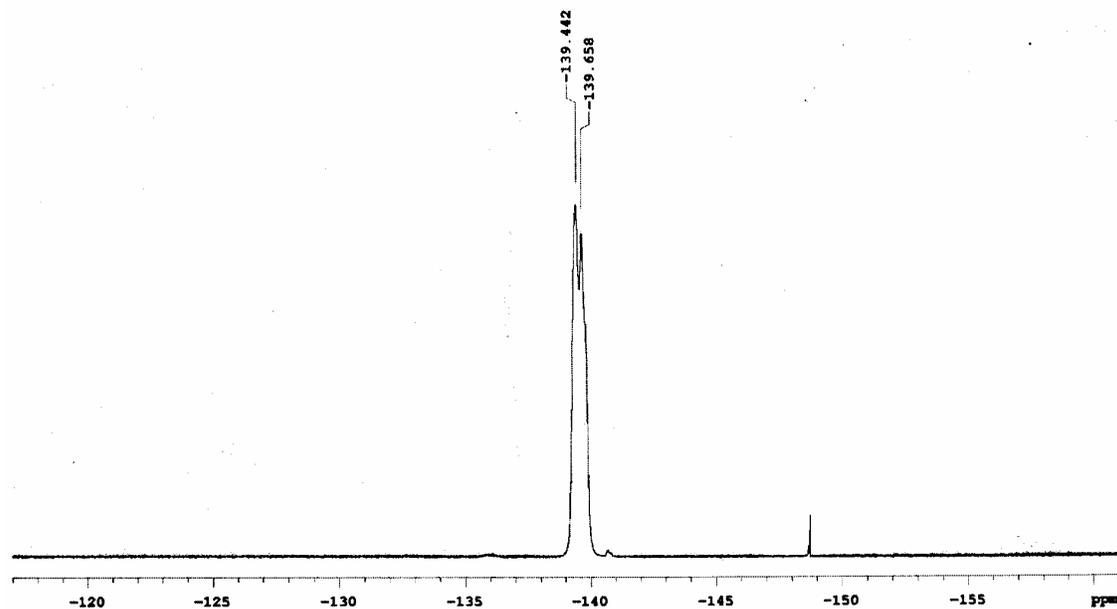
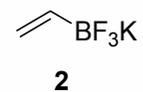
Roberta
 Amostra C2H3BF3K
 Solicitacao N. G0305_41
 14.10.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "0FPE0300"
 Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acc. time 1.738 sec
 Width 18059.0 Hz
 176 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4236649 MHz
 DECOUPLE H1, 299.8562907 MHz
 Power 32 dB
 on during acquisition
 off during delay
 MALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FI size 65536
 Total time 1 hr, 8 min, 27 sec



RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 2

Amostra VINILICO
Solicitacao N. G0305_41
15.04.08 UFPE

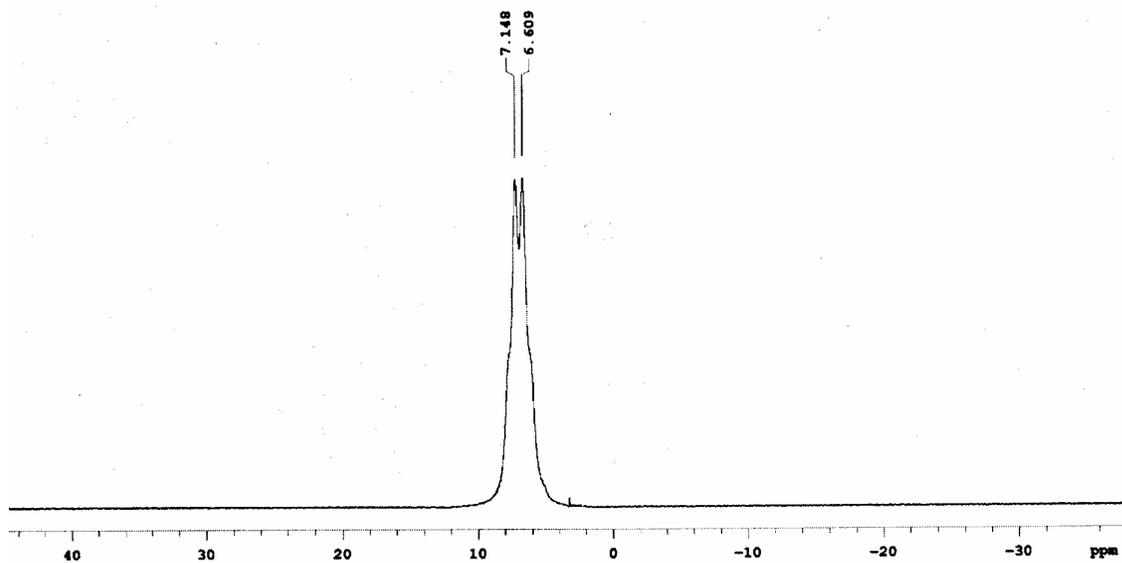
Pulse Sequence: s2pul



RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO-d₆) Composto 2

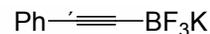
Roberta
Amostra VINILICO
Solicitacao N. G0305_41
15.04.08 UFPE

Pulse Sequence: s2pul

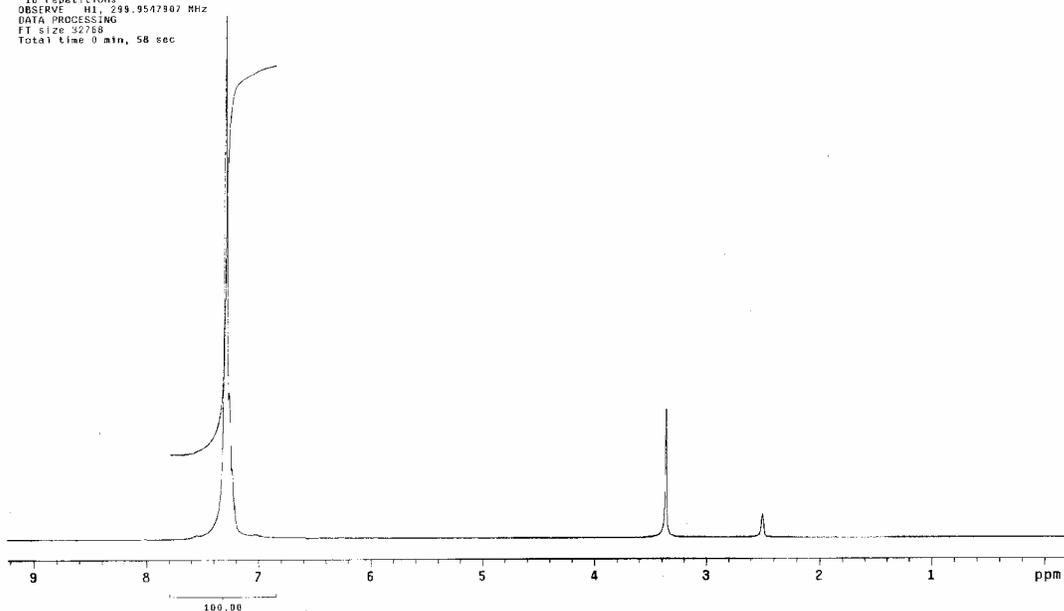


RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO-d₆) Composto 2

Roberta
 Amostra FENIL ACETILENO
 Solicitacao N. G0305_54
 28.05.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Temp. 25.0 C / 298.1 K
 UNITYplus-300 "HFPEu300"
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.641 sec
 Width 4499.4 Hz
 18 repetitions
 OBSERVE H1, 299.9547967 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 58 sec

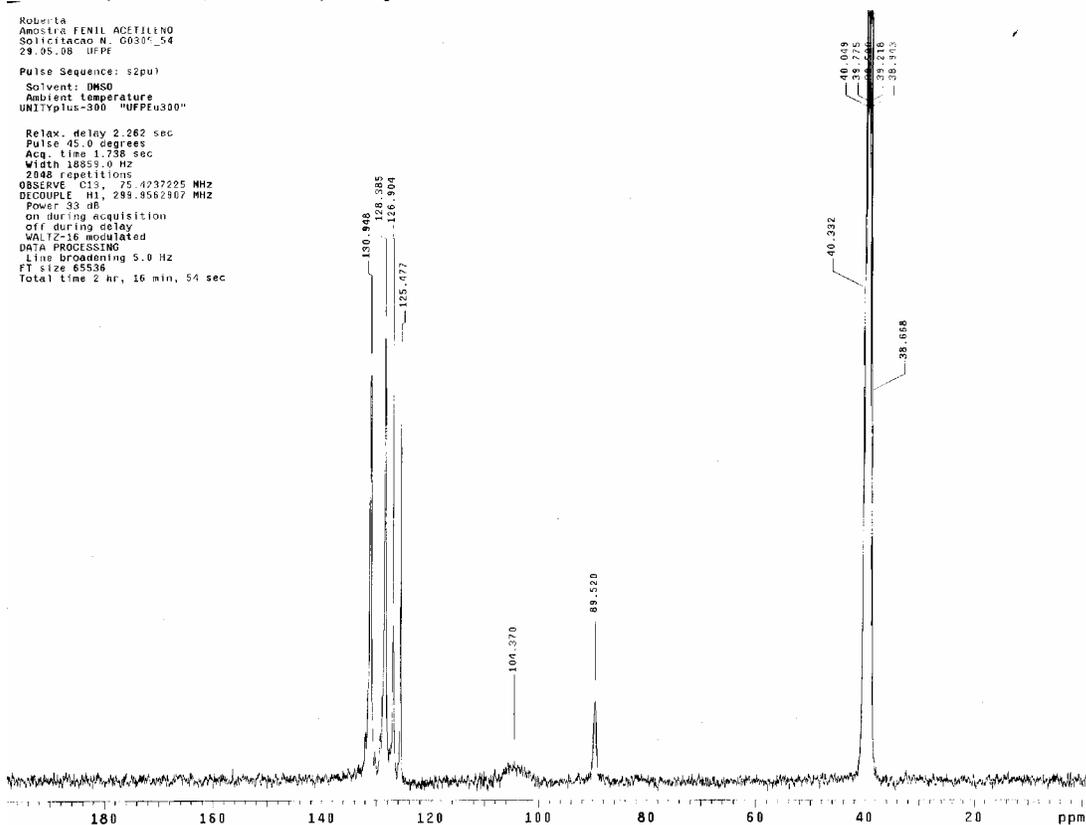


3

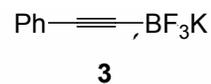


RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 3

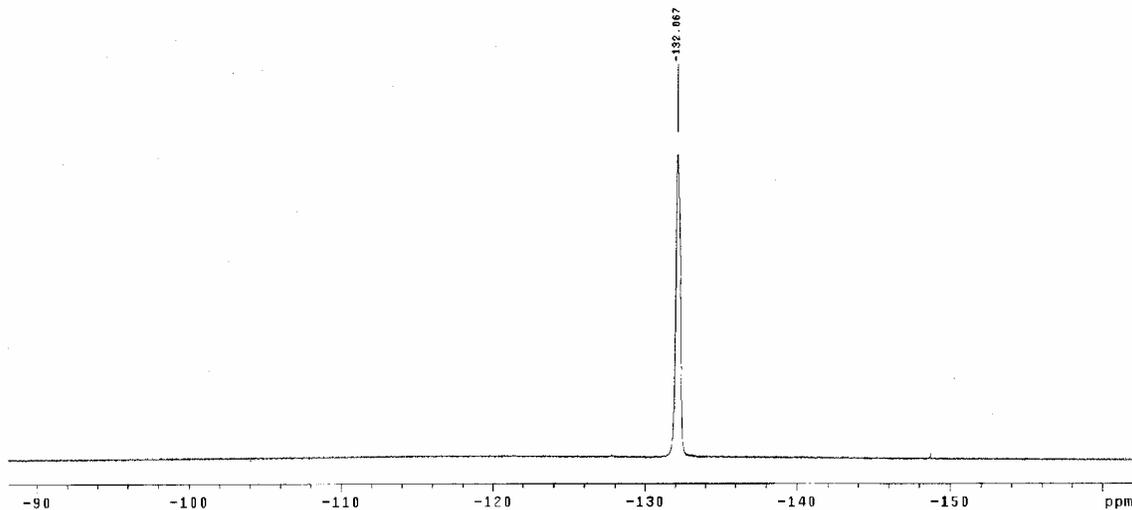
Roberta
 Amostra FENIL ACETILENO
 Solicitacao N. G0305_54
 29.05.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "HFPEu300"
 Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.758 sec
 Width 18859.0 Hz
 2848 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4237225 MHz
 DECOUPLE H1, 299.9562967 MHz
 Power 33 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 2 hr, 16 min, 54 sec



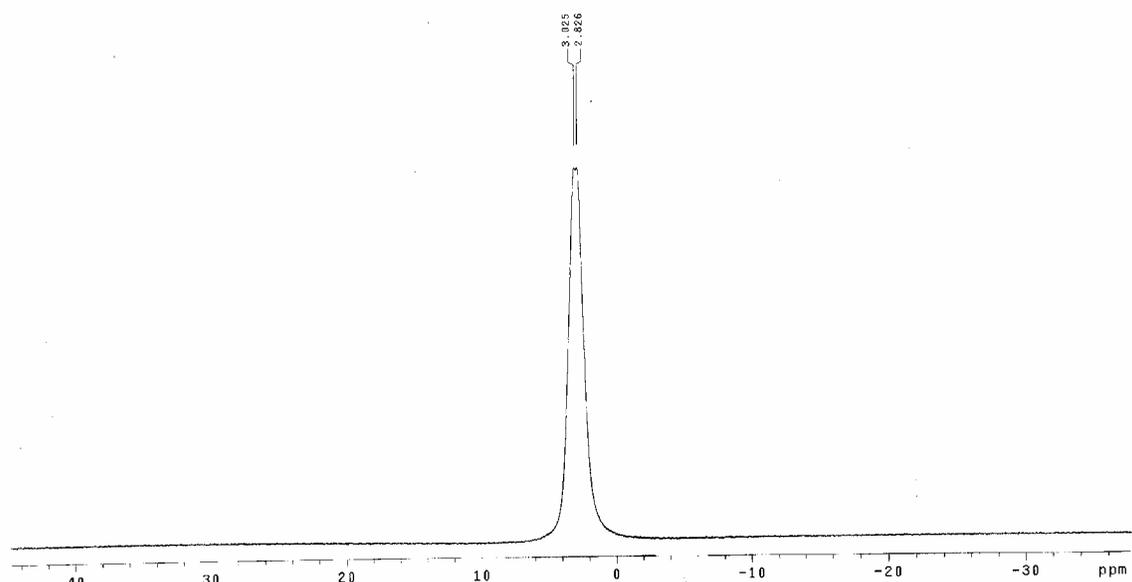
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 3

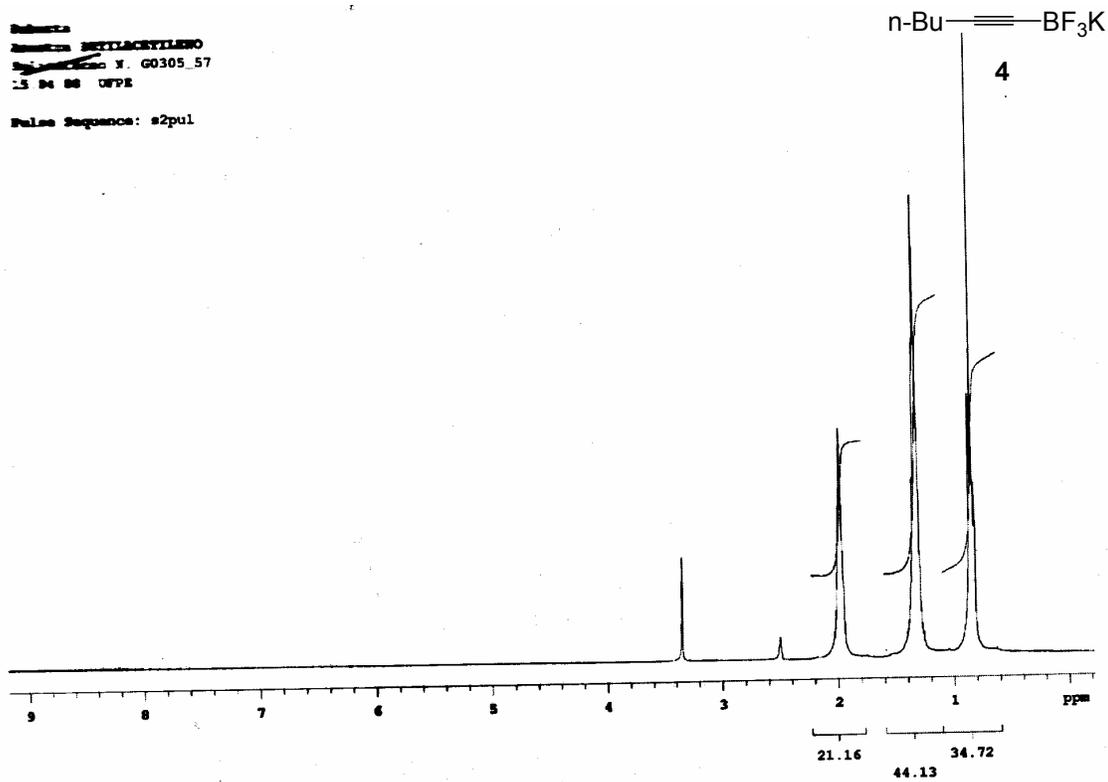


Roberta
 Amostra: FENIL ACETILENO
 Solucao: N. 00505_54
 28.05.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Temp: 25.0 C / 298.1 K
 UNITYplus-300 "UFPEu300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse: 45.0 degrees
 Acq. time 0.300 sec
 Width 50000.0 Hz
 48 repetitions
 OBSERVE F19, 282.2396041 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FT size 32768
 Total time 1 min, 2 sec

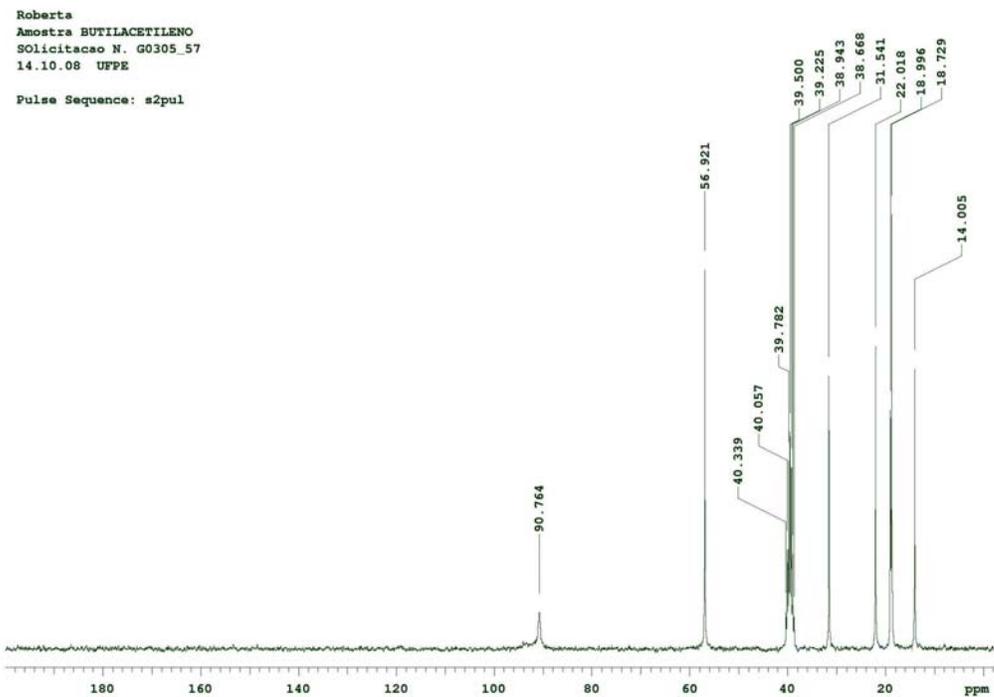


Roberta
 Amostra: FENIL ACETILENO
 Solucao: N. 00305_54
 28.05.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Temp: 25.0 C / 298.1 K
 UNITYplus-300 "UFPEu300"
 1st pulse 90.0 degrees
 2nd pulse 180.0 degrees
 Acq. time 1.000 sec
 Width 16501.7 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE B11, 96.2369815 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 3 min, 13 sec



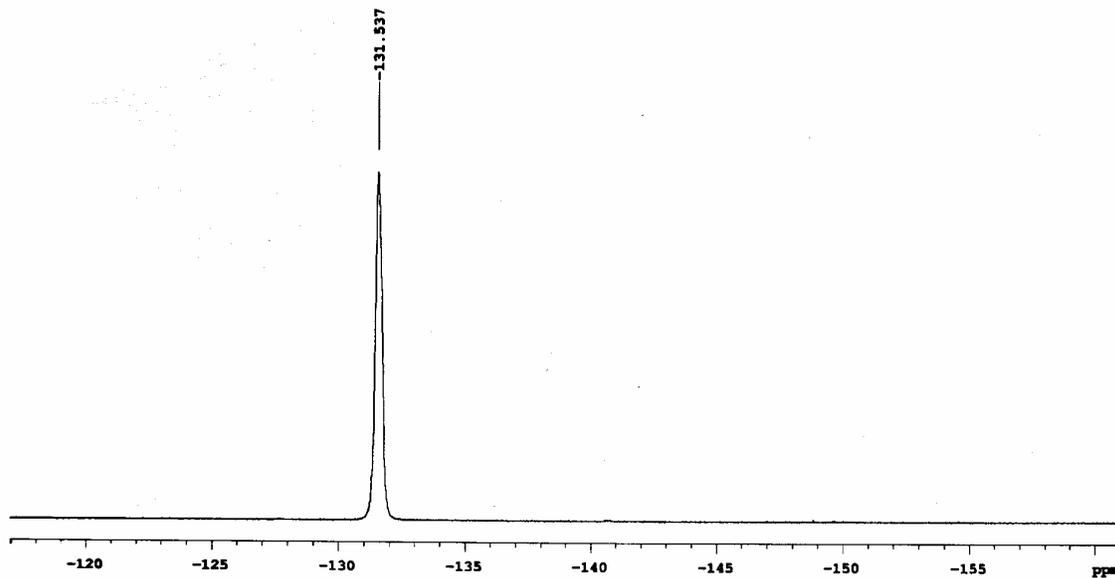


RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 4



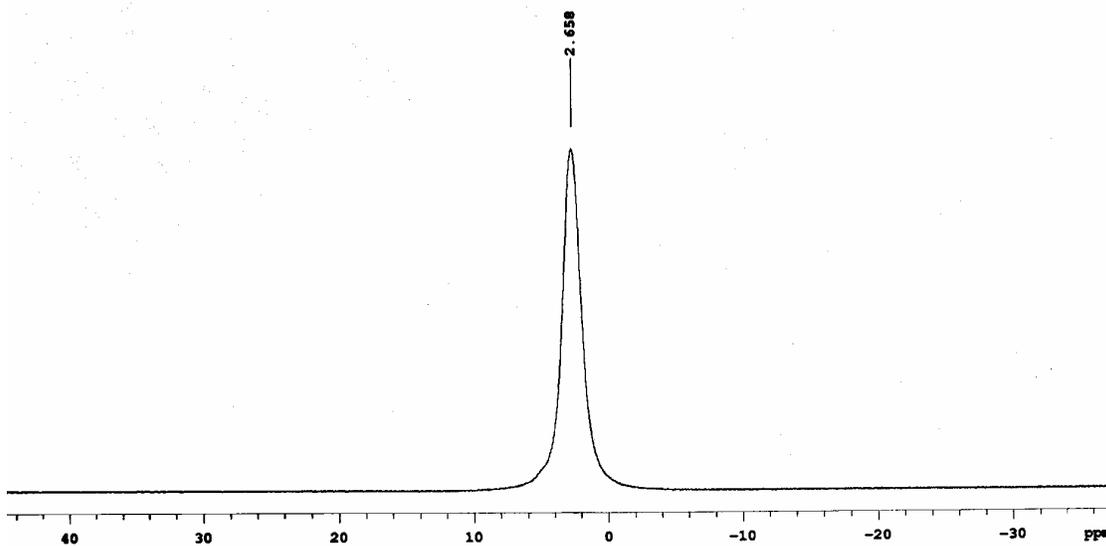
RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 4

Roberta
Amostra BUTILACTILEMO
Solicitacao N. 00305_57
15.04.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pul



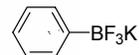
RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 4

Amostra BUTILACTILEMO
Solicitacao N. 00305_57
15.04.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pul

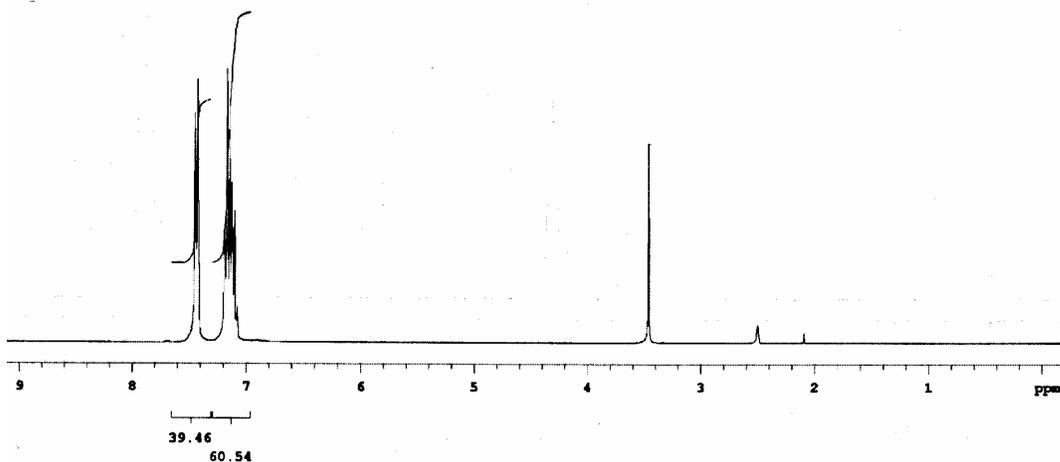


RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 4

Roberta
 Amostra FENILBF3K
 Solicitacao N. G0305_49
 15.04.08 UFPE



Pulse Sequence: s2pul

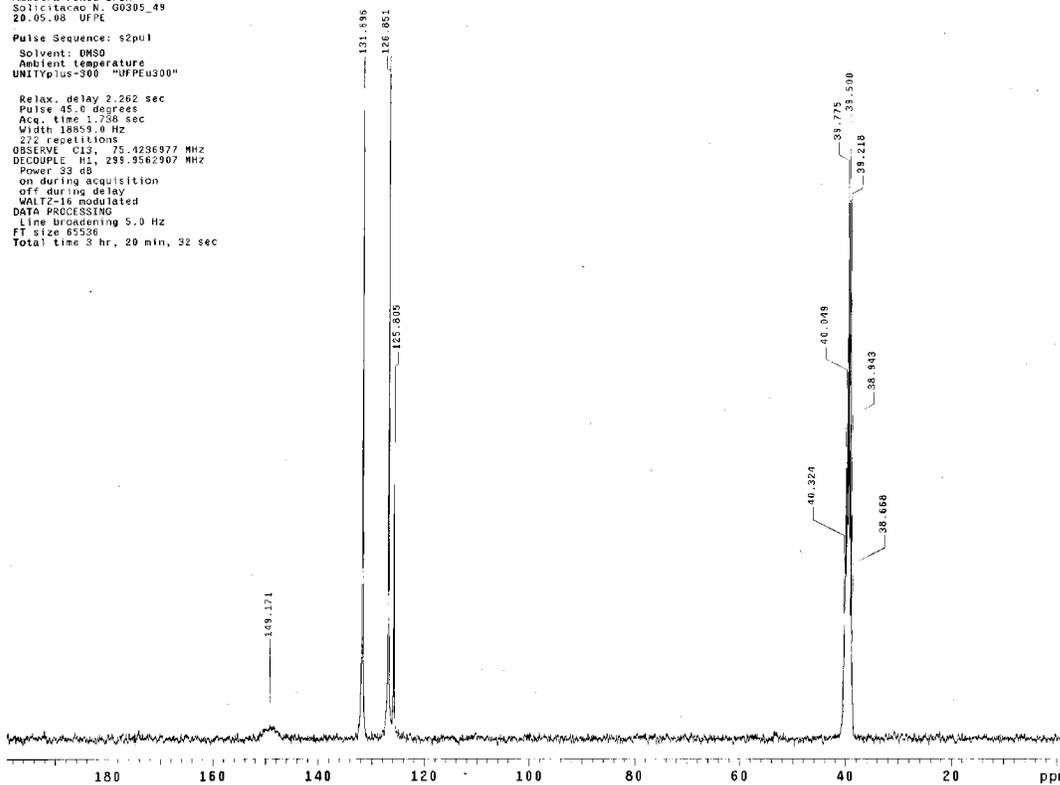


RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 5

Roberta
 Amostra FENIL BF3K
 Solicitacao N. G0305_49
 20.05.08 UFPE

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient Temperature
 UNITYplus-300 "UFPEus300"

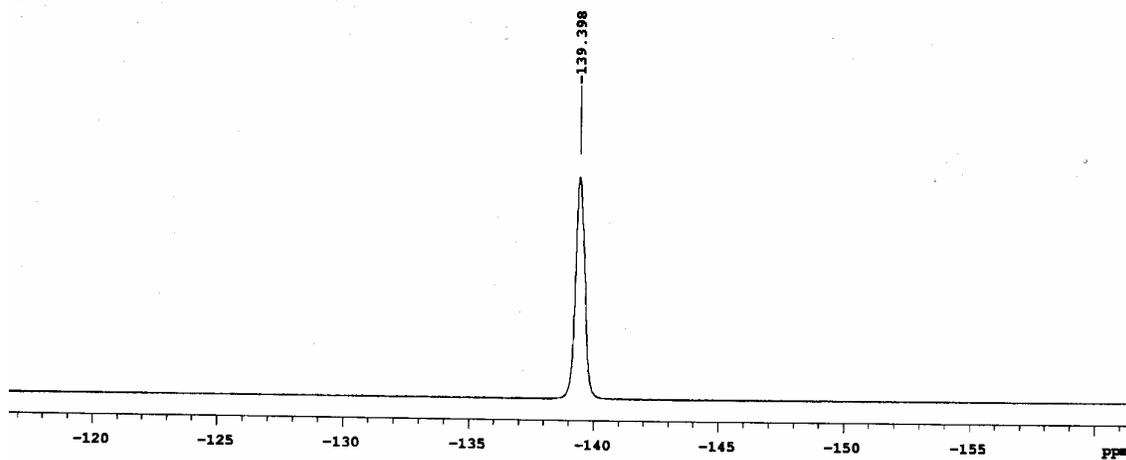
Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.758 sec
 Width 18659.0 Hz
 272 resolutions
 OBSERVE C13, 75.4236977 MHz
 DECOUPLE H1, 299.5562907 MHz
 Power 39 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 3 hr, 20 min, 32 sec



RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 5

Roberta
Amostra FENILBF3K
Solicitacao N. G0305_49
15.04.08 UFPE

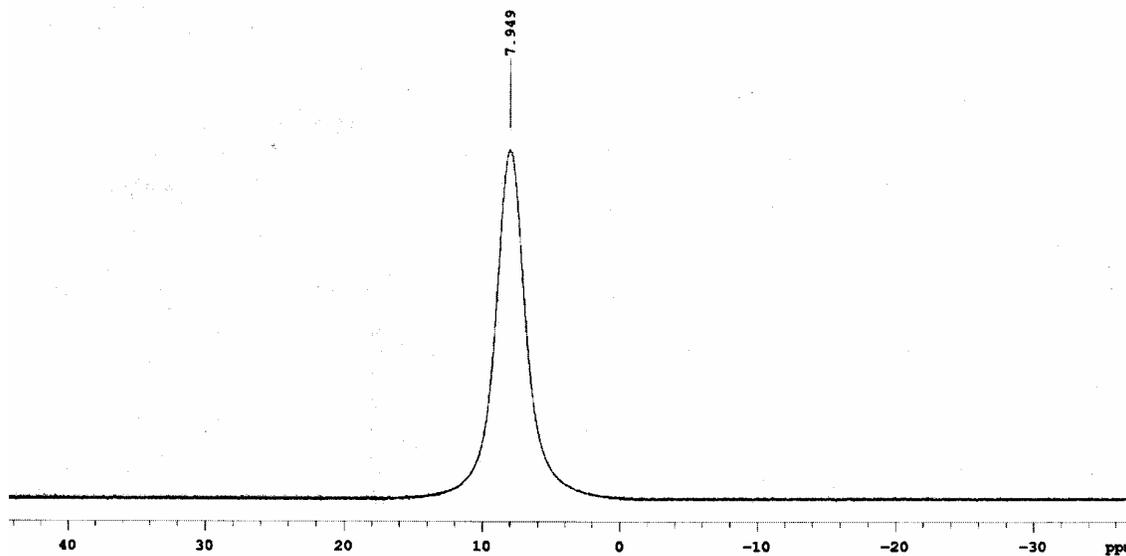
Pulse Sequence: s2pul



RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 5

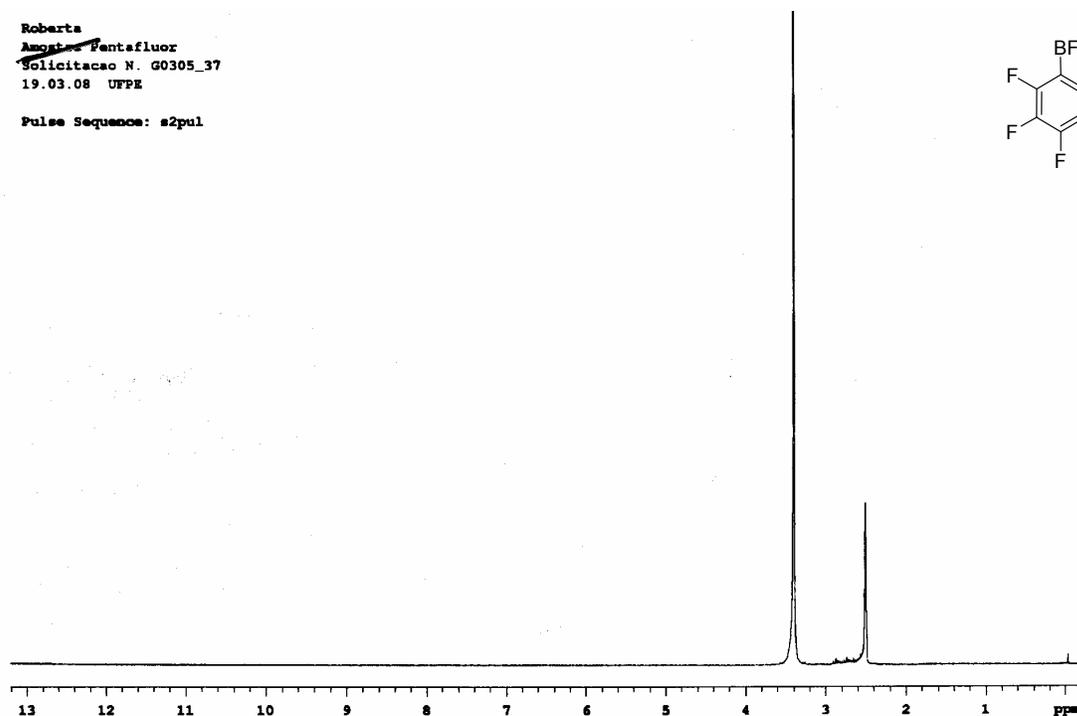
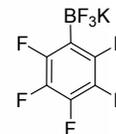
Roberta
Amostra FENILBF3K
Solicitacao N. G0305_49
15.04.08 UFPE

Pulse Sequence: s2pul



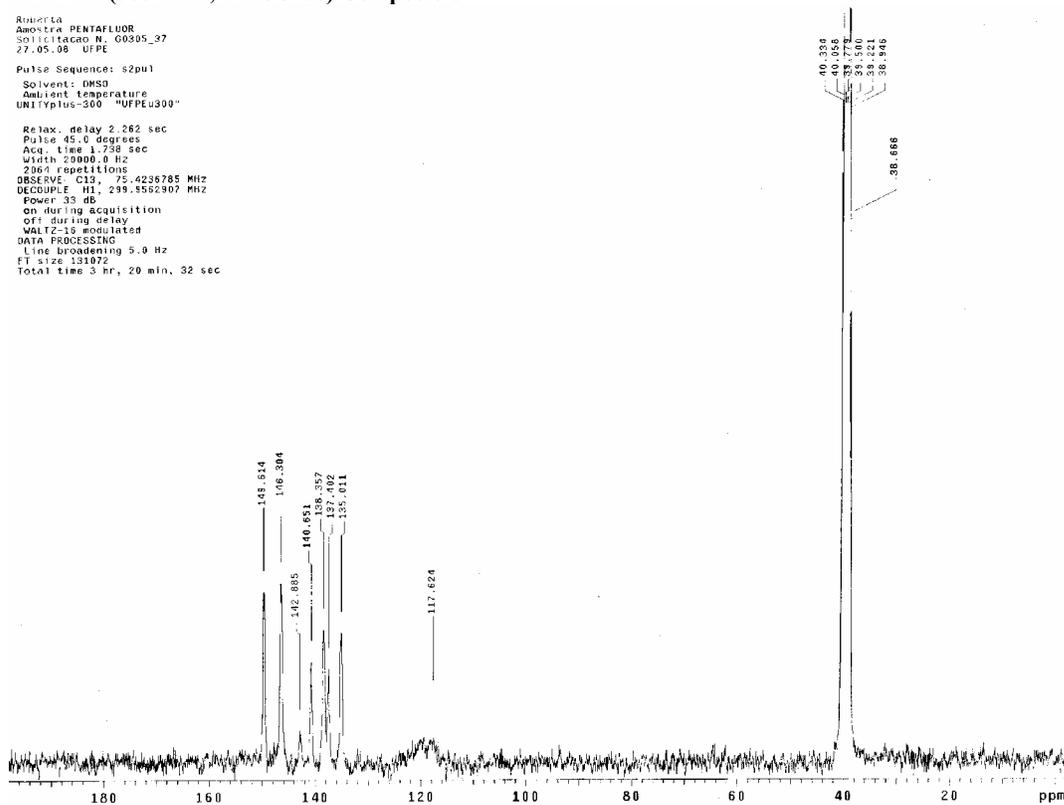
RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 5

Roberta
~~Ameyra~~ Pentafluor
 Solicitacao N. G0305_37
 19.03.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul

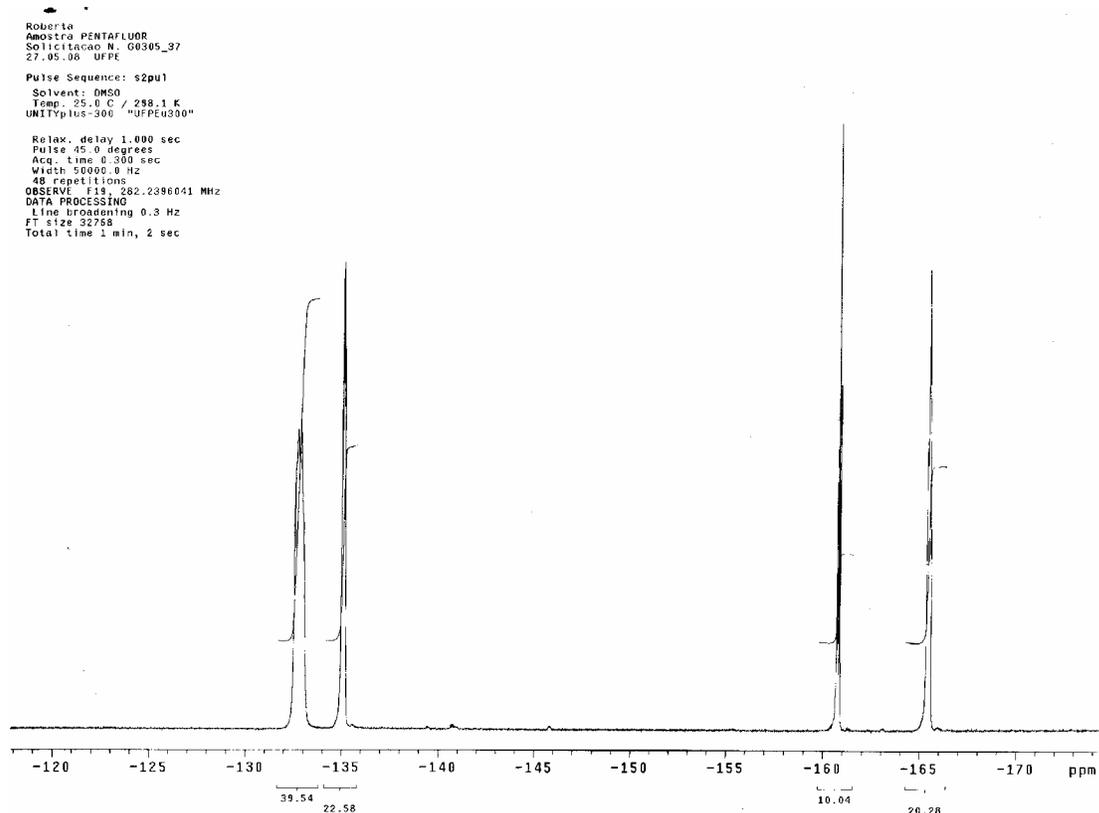


RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 6

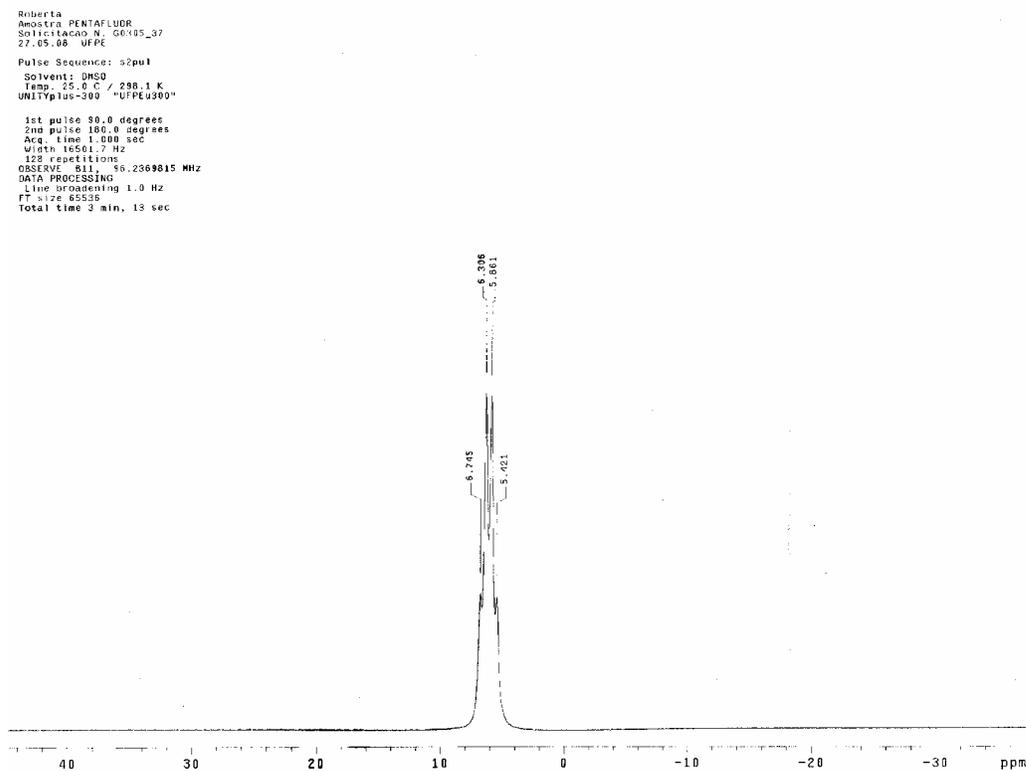
Roberta
 Ameyra PENTAFLUOR
 Solicitacao N. G0305_37
 27.05.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "UFPEu300"
 Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.738 sec
 Width 23800.0 Hz
 2064 repetitions
 OBSERVE: C13, 75.4236785 MHz
 DECOUPLE: H1, 299.3582307 MHz
 Power 33 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 3 hr, 20 min, 32 sec



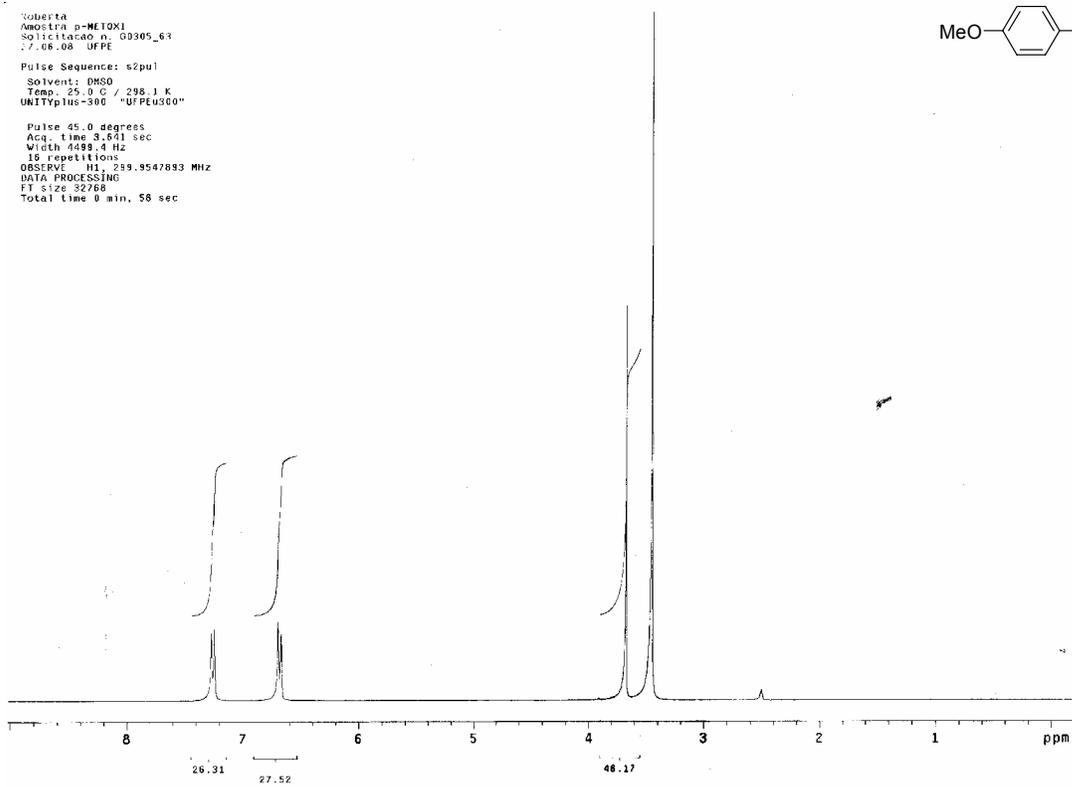
RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 6



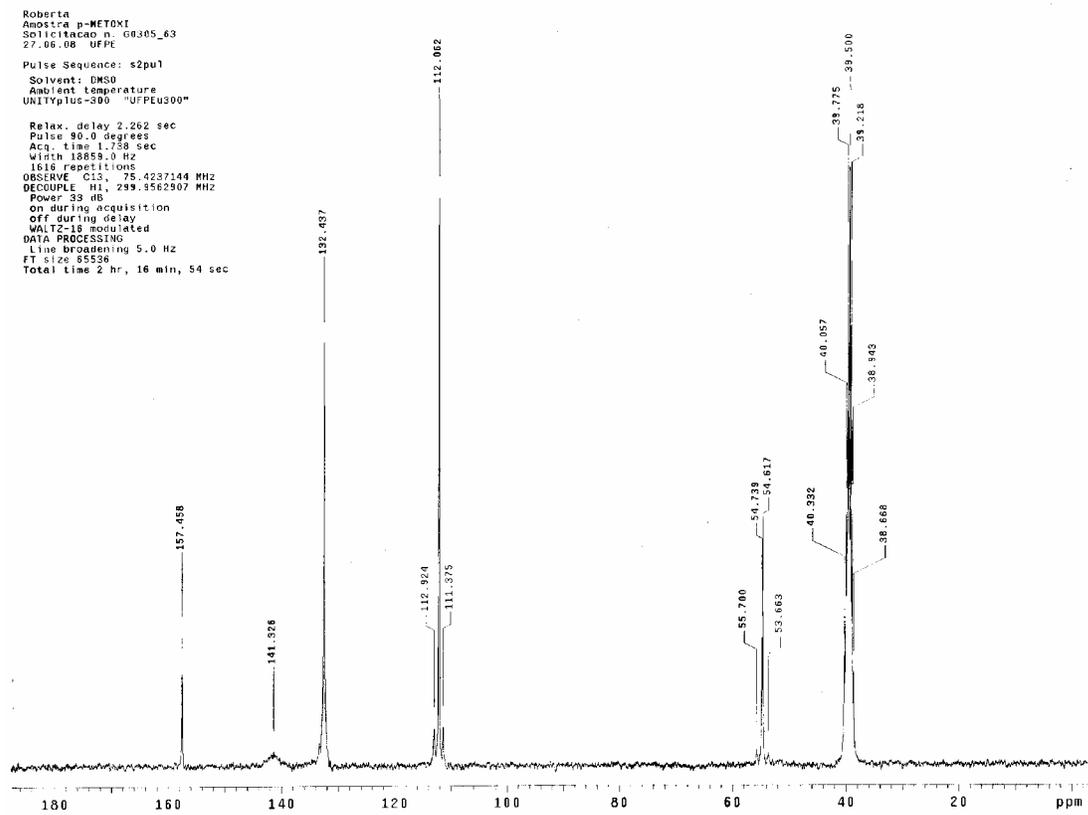
RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 6



RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 6

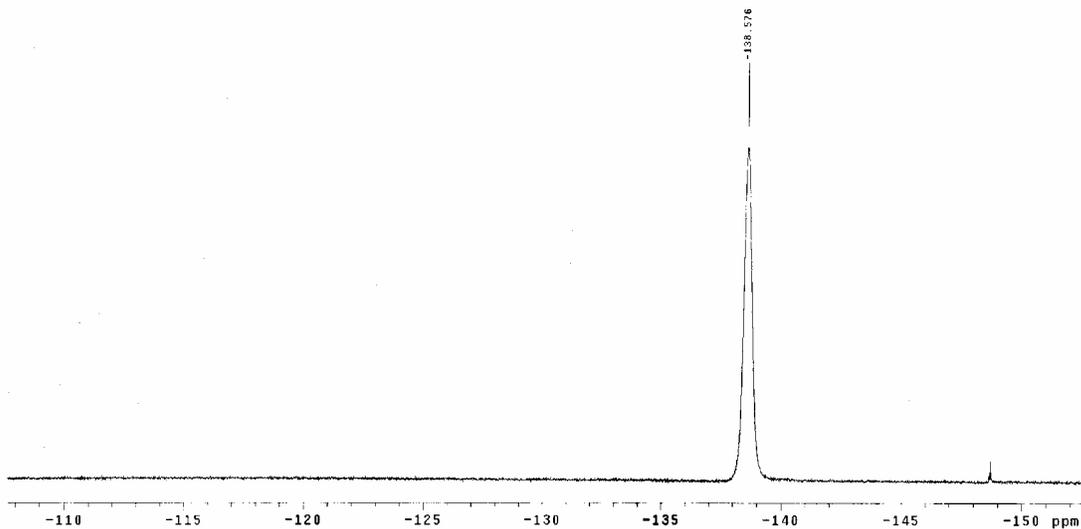


RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 7



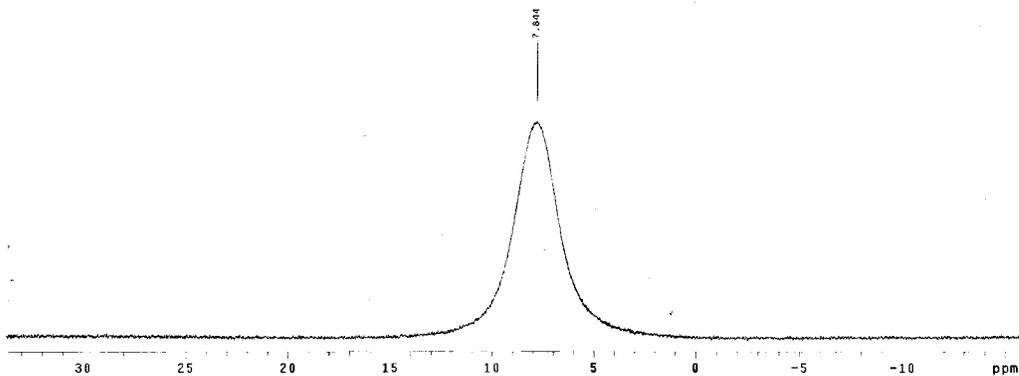
RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 7

Roberta
 Amostra p-MTDX1
 Solicitacao n. 00305_03
 27.06.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Ambient Temperature
 UNITYplus-300 "UFPEu300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 0.300 sec
 Width 50000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE F19, 282.2386041 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FT size 32768
 Total time 0 min, 41 sec



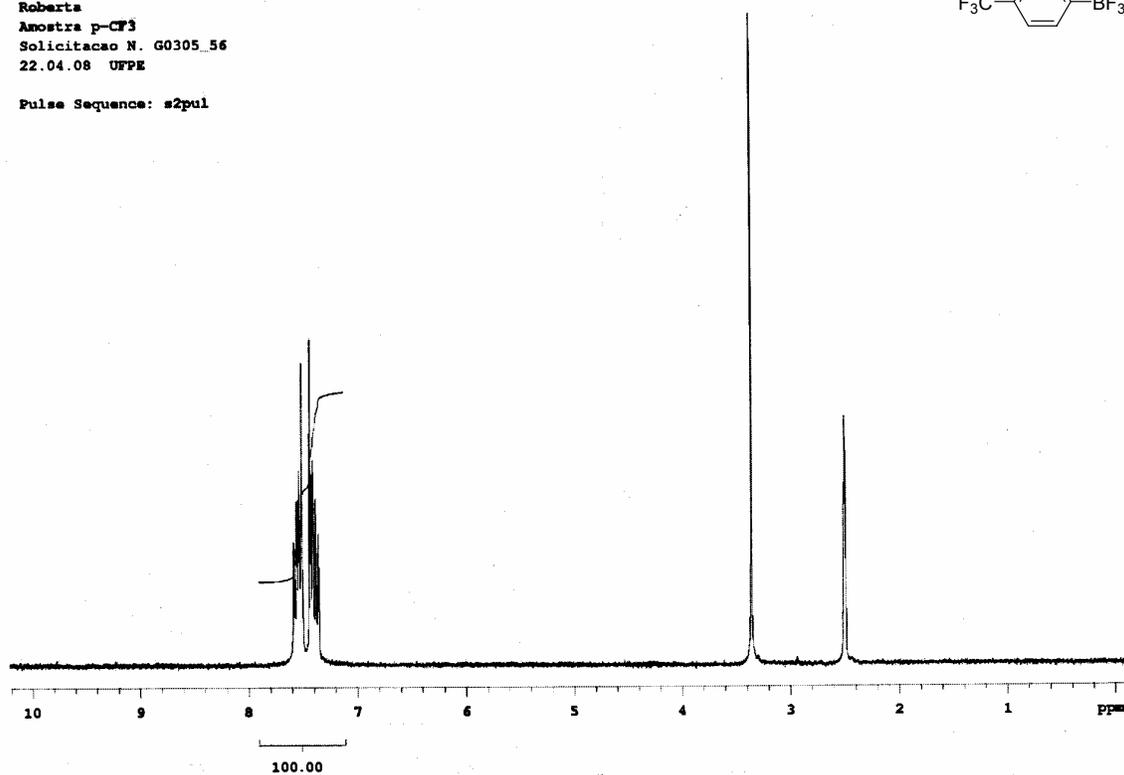
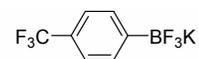
RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 7

Roberta
 Amostra p-MTDX1
 Solicitacao n. 00305_03
 27.06.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Temp. 25.0 C / 298.1 K
 UNITYplus-300 "UFPEu300"
 1st pulse 90.0 degrees
 2nd pulse 180.0 degrees
 Acq. time 1.000 sec
 Width 16501.7 Hz
 80 repetitions
 OBSERVE B11, 96.2369815 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 3 min, 19 sec



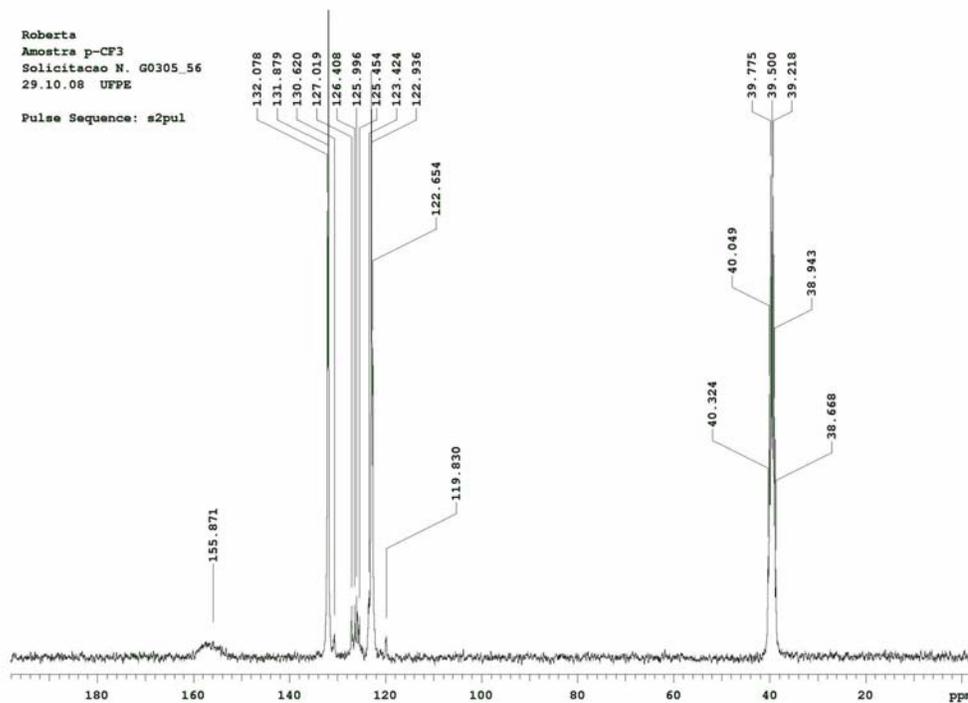
RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 7

Roberta
 Amostra p-CF3
 Solicitacao N. G0305_56
 22.04.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul



RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 8

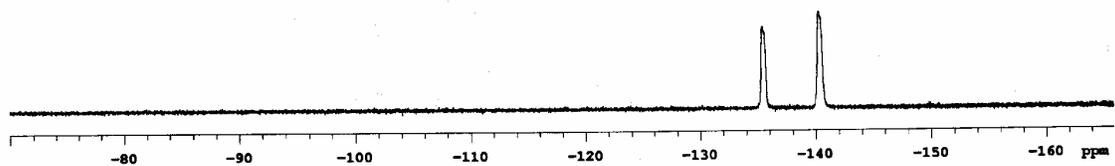
Roberta
 Amostra p-CF3
 Solicitacao N. G0305_56
 29.10.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul



RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 8

Roberta
Amostra p-CF3
Solicitacao N. G0305_56
22.04.08 UFPE

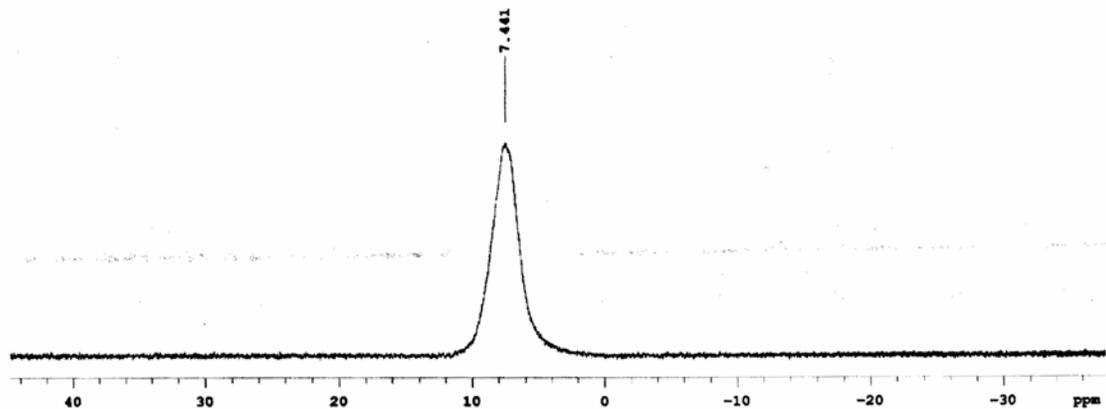
Pulse Sequence: s2pul



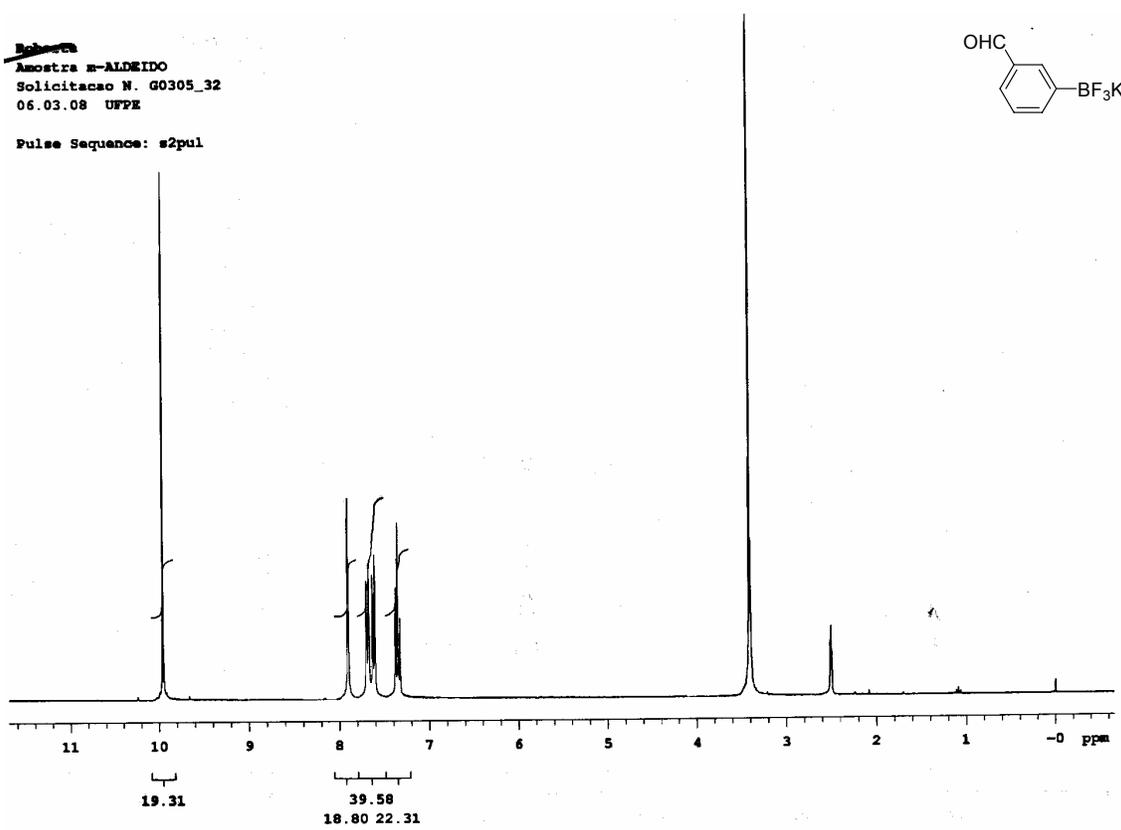
RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 8

Roberta
Amostra p-CF3
Solicitacao N. G0305_56
22.04.08 UFPE

Pulse Sequence: s2pul



RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 8



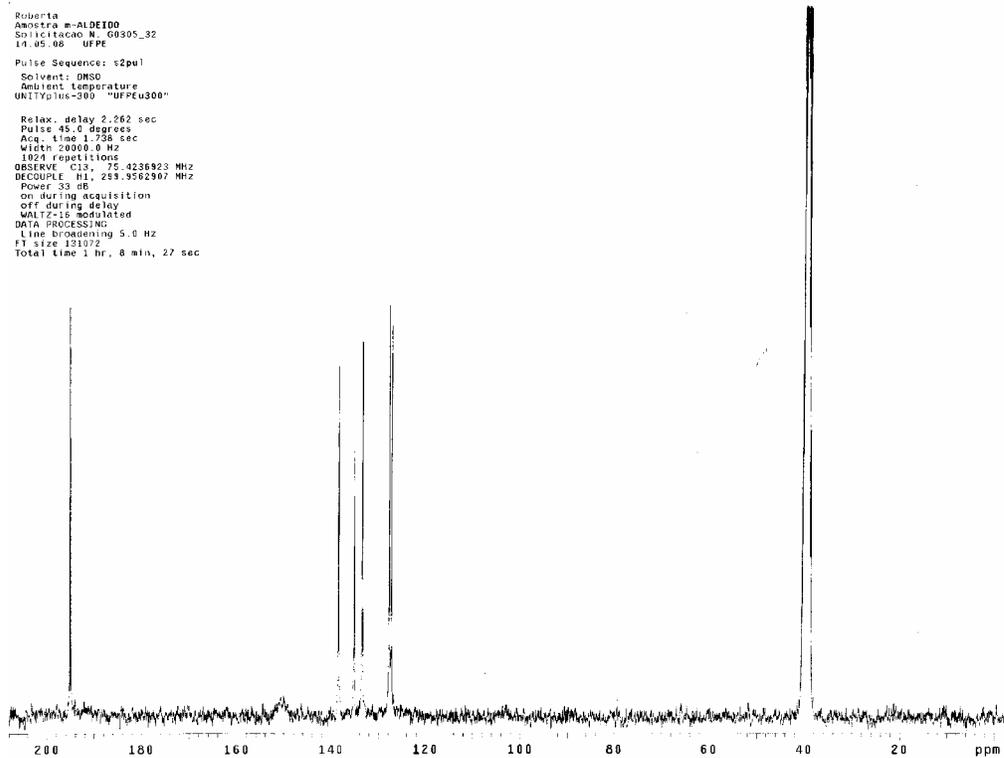
RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 9

Roberta
 Amostra m-ALDEIDO
 Solicitacao N. G0305_32
 19.05.08 UFPE

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "HFPEU300"

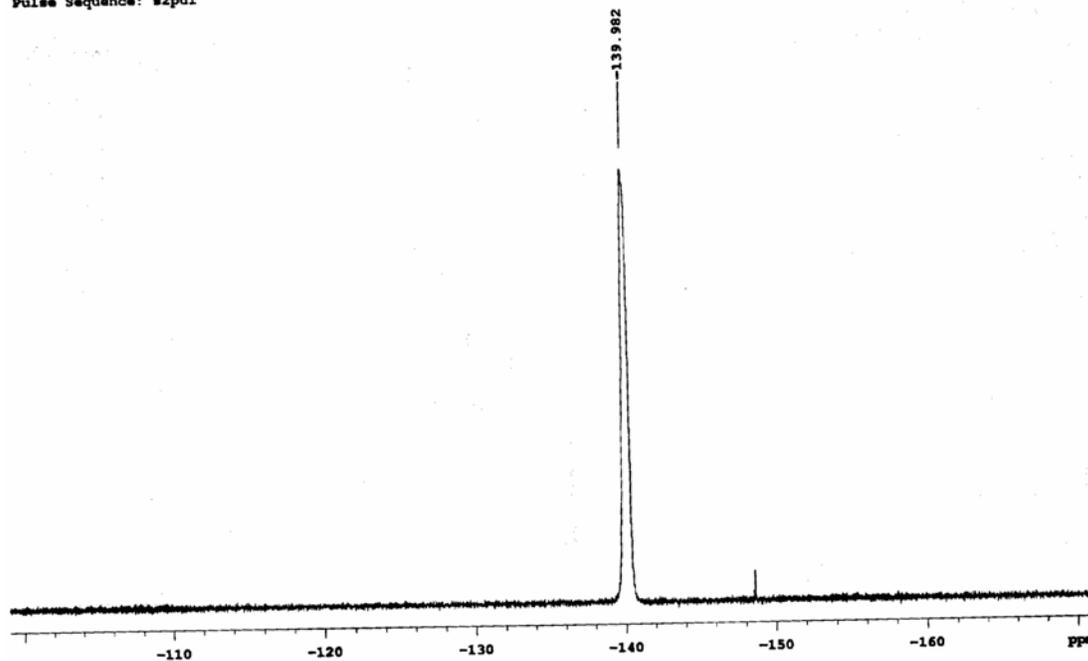
Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.738 sec
 Width 20000.0 Hz
 1924 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4236823 MHz
 DECOUPLE H1, 253.9562907 MHz
 Power 53 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line Broadening 5.0 Hz
 FT size 121072
 Total time 1 hr, 8 min, 27 sec



RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 9

Amostra m-ALDEIDO
Solicitacao N. G0305_32
06.03.08 UFPE

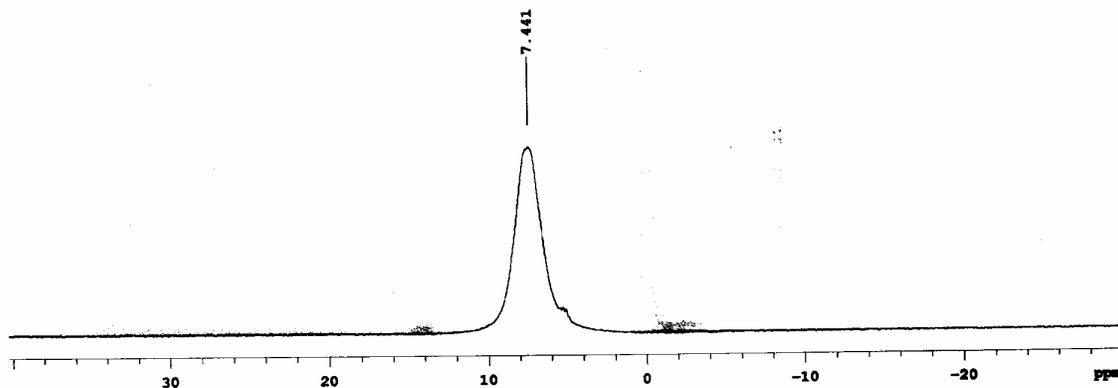
Pulse Sequence: s2pul



RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 9

Amostra 2
Solicitacao N. G0305_32
06.03.08 UFPE

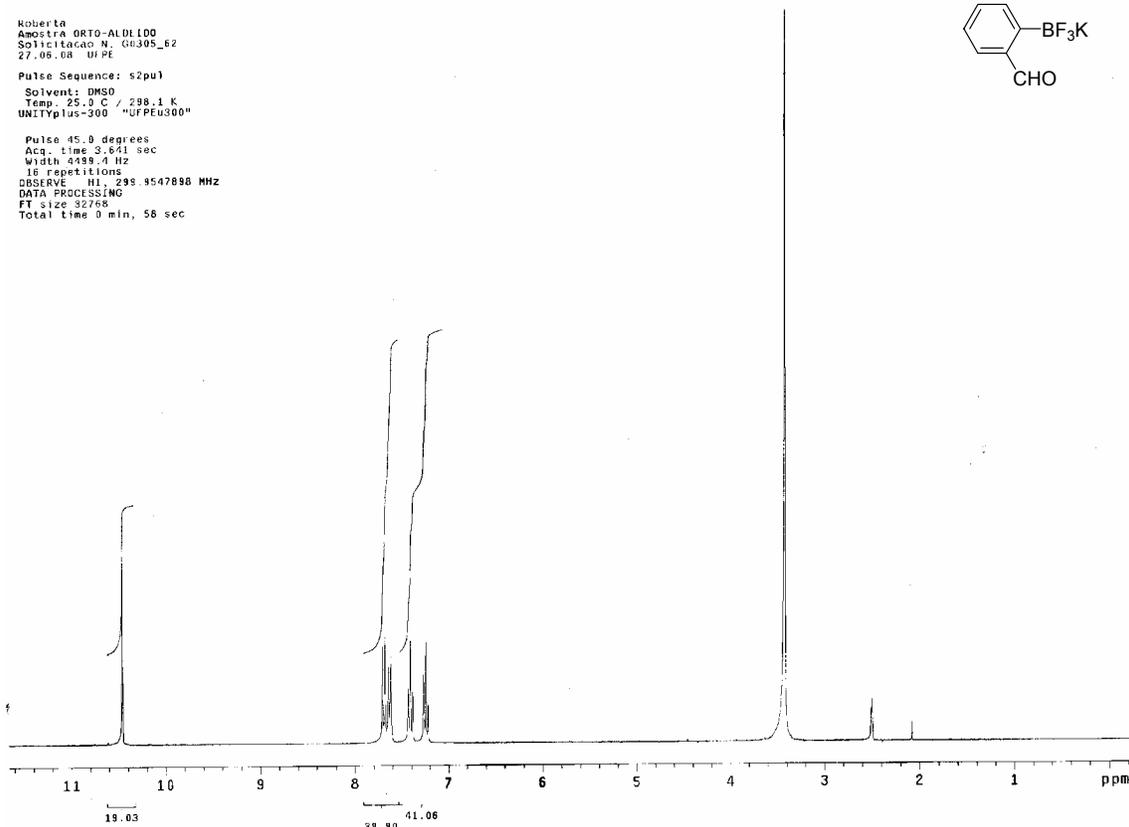
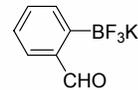
Pulse Sequence: s2pul



RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 9

Roberta
 Amostra ORTO-ALDE100
 Solicitacao N. G0305_62
 27.06.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Temp. 25.0 C / 298.1 K
 UNITYplus-300 "UFPEU300"

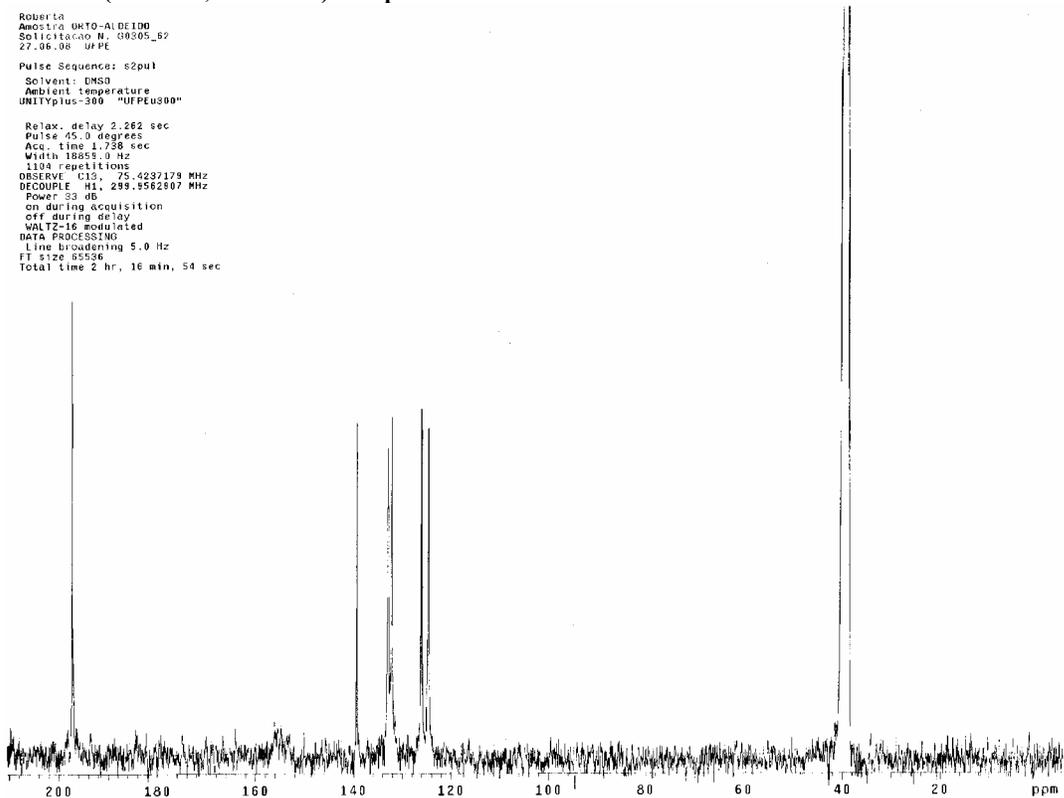
Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.641 sec
 Width 4459.4 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 298.9547888 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 56 sec



RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 10

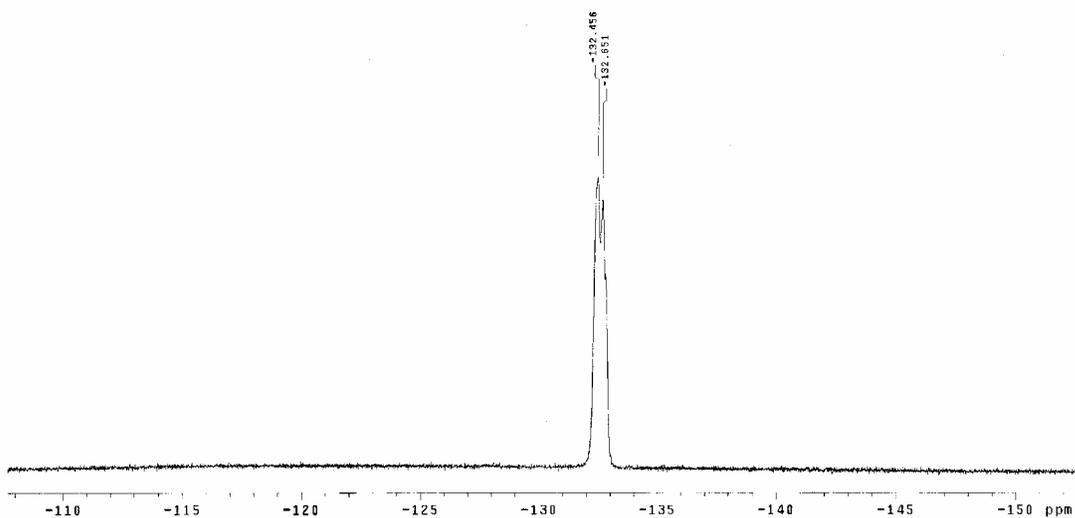
Roberta
 Amostra ORTO-ALDE100
 Solicitacao N. G0305_62
 27.06.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "UFPEU300"

Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.728 sec
 Width 18255.0 Hz
 1194 repetitions
 OBSERVE G13, 75.4237179 MHz
 DECOUPLE H1, 298.9582807 MHz
 Power 33 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 85536
 Total time 2 hr, 16 min, 54 sec



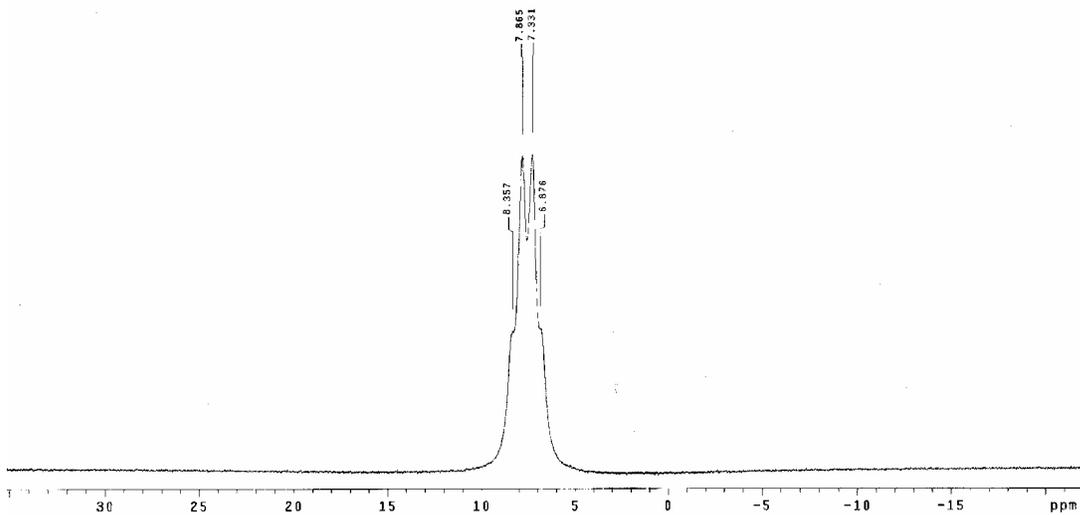
RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 10

Roberta
 Amostra ORTO-ALDEIDO
 Solicitacao N. 00305_62
 27.06.08 UFPI
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "UFPEu300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 0.300 sec
 Width 50000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE F19, 282.2396041 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FT size 32758
 Total time 0 min, 41 sec

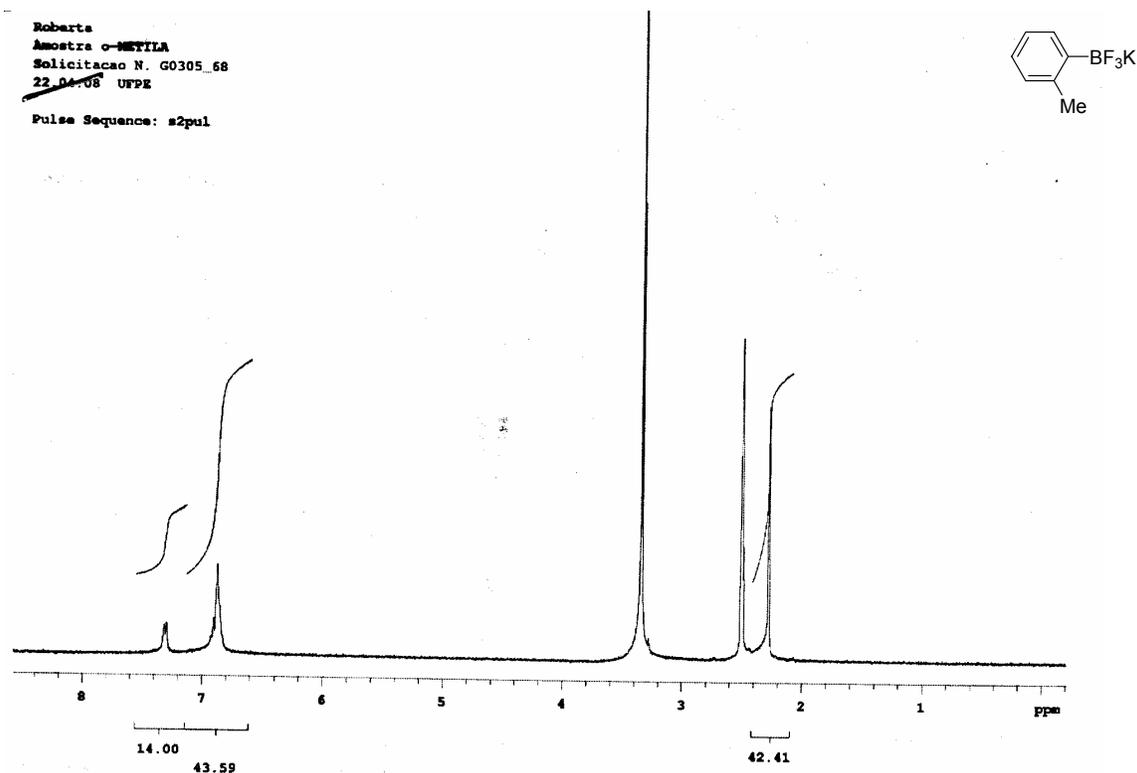


RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 10

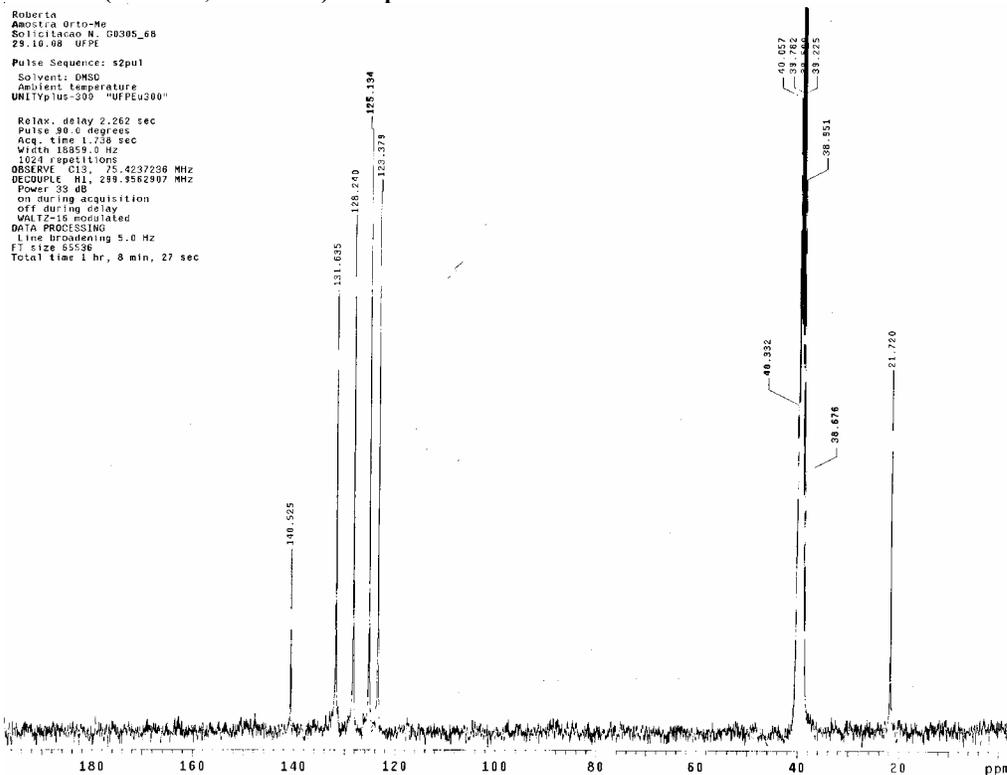
Roberta
 Amostra ORTO-ALDEIDO
 Solicitacao N. 00305_62
 27.06.08 UFPI
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Temp. 25.3 C / 298.1 K
 UNITYplus-300 "UFPEu300"
 1st pulse 90.0 degrees
 2nd pulse 180.0 degrees
 Acq. time 1.000 sec
 Width 16501.7 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE B11, 96.2369815 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.8 Hz
 FT size 65536
 Total time 3 min, 13 sec



RMN 1H (96 MHz, DMSO-d6) Composto 10



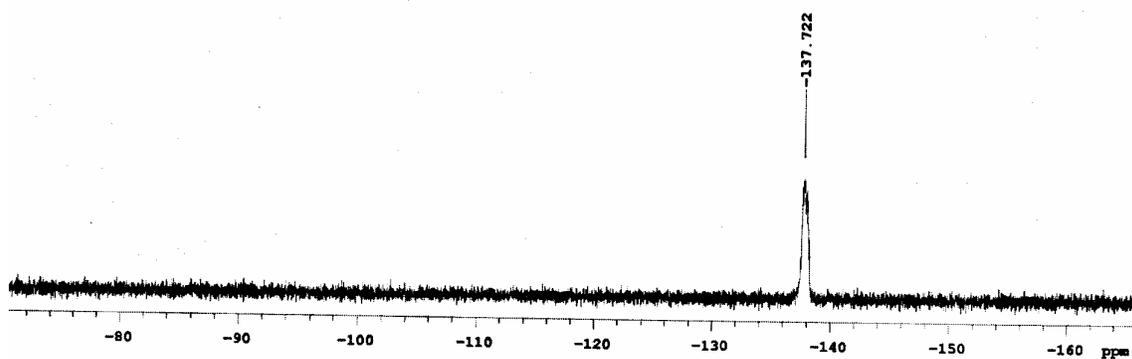
RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 11



RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 11

Amostra o-METILA
Solicitacao N. G0305_68
22.04.08 UFPE

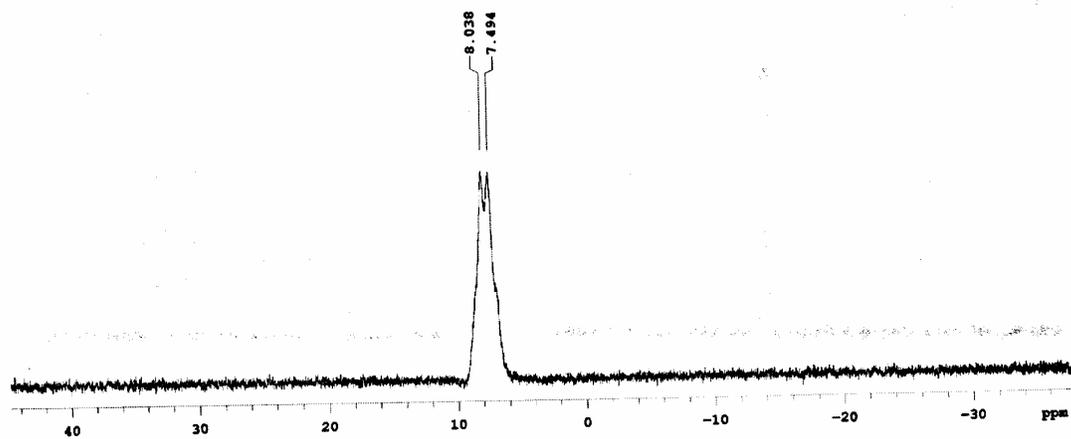
Pulse Sequence: s2pul



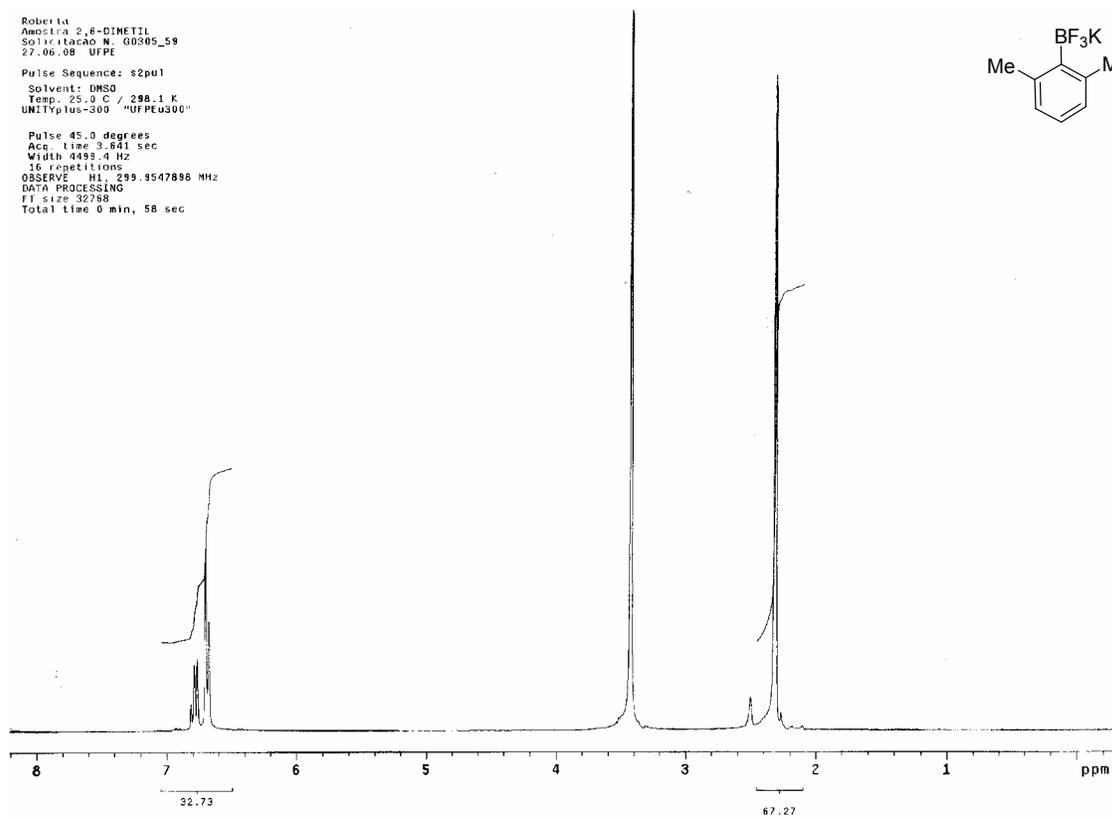
RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 11

Amostra o-METILA
Solicitacao N. G0305_68
22.04.08 UFPE

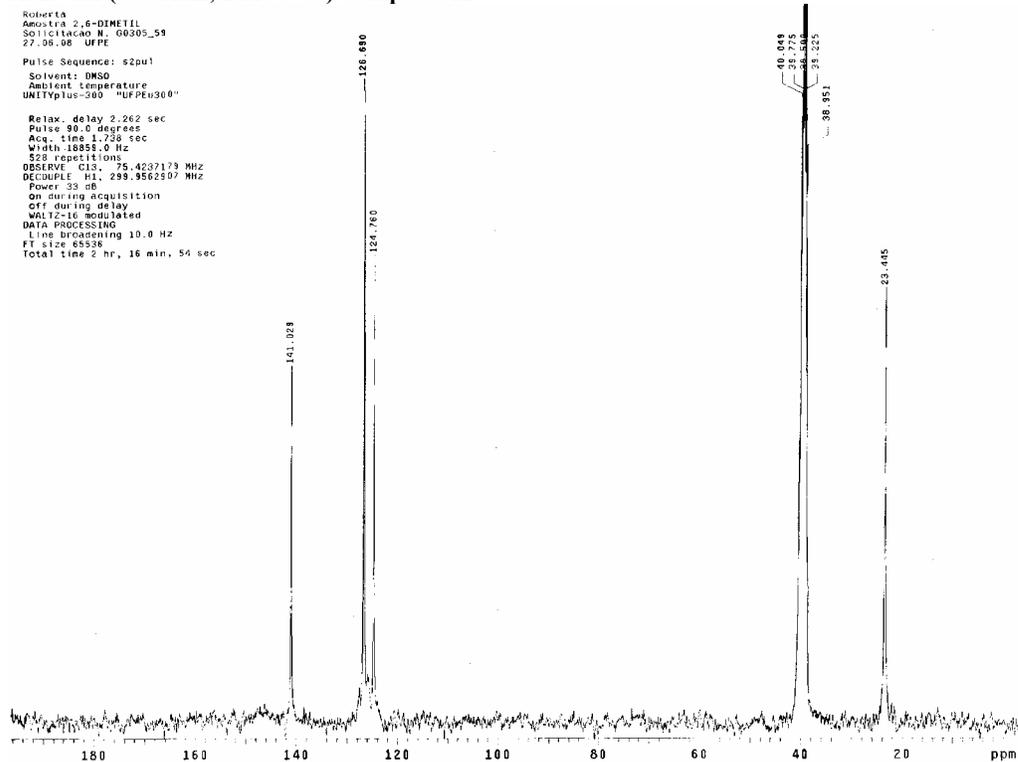
Pulse Sequence: s2pul



RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 11

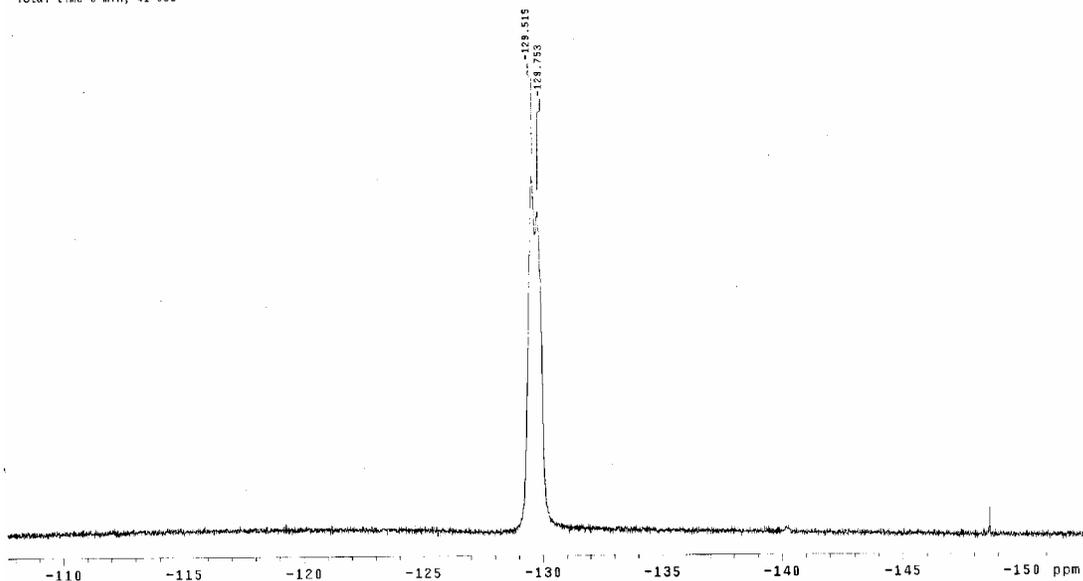


RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 12



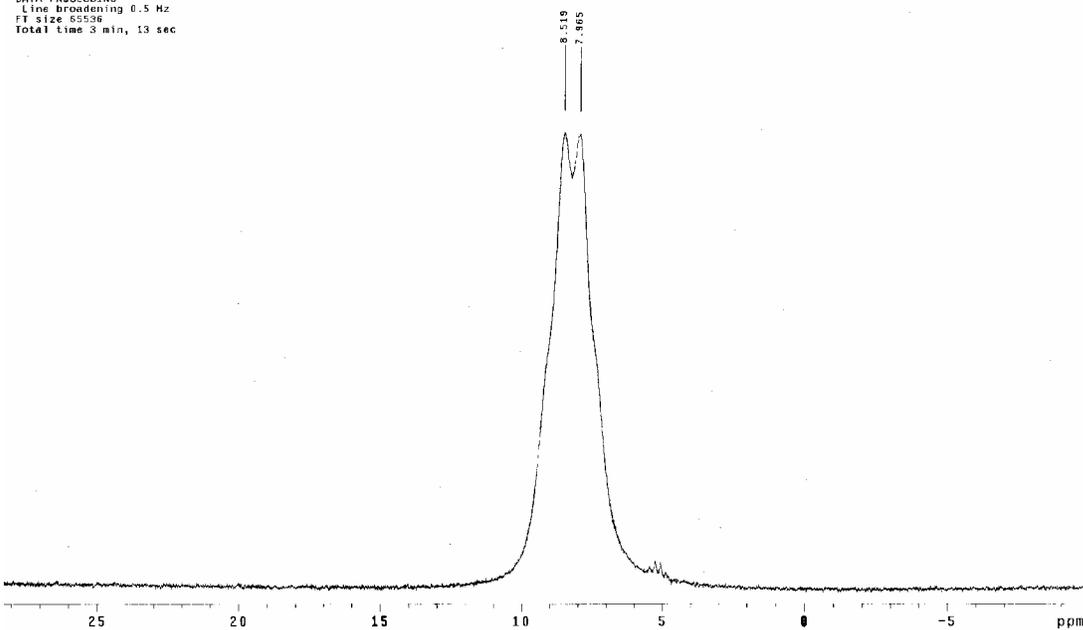
RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 12

Roberta
 Amostra 2,6-DIMETIL
 Solicitacao N. G0305_58
 27.06.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 file: G0305_58_19f
 UNITYplus-300 "UFPEU300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 0.300 sec
 Width 50000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE F1: 282.2386041 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FT size 32768
 Total time 0 min, 41 sec



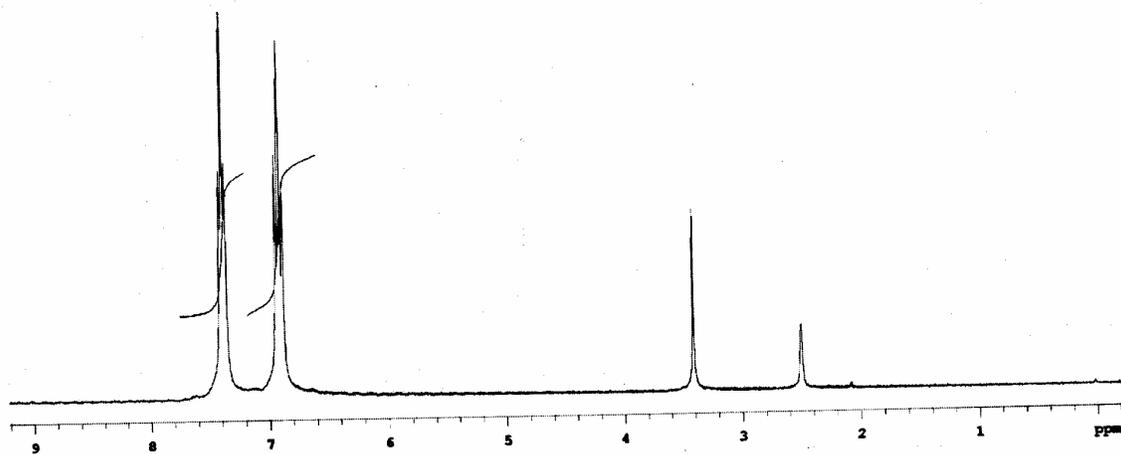
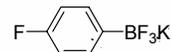
RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 12

Roberta
 Amostra 2,6-DIMETIL
 Solicitacao N. G0305_58
 27.06.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Temp. 25.0 C / 298.1 K
 UNITYplus-300 "UFPEU300"
 1st pulse 90.0 degrees
 2nd pulse 180.0 degrees
 Acq. time 1.000 sec
 Width 16501.7 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE F1: 96.2369815 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 3 min, 13 sec



RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 12

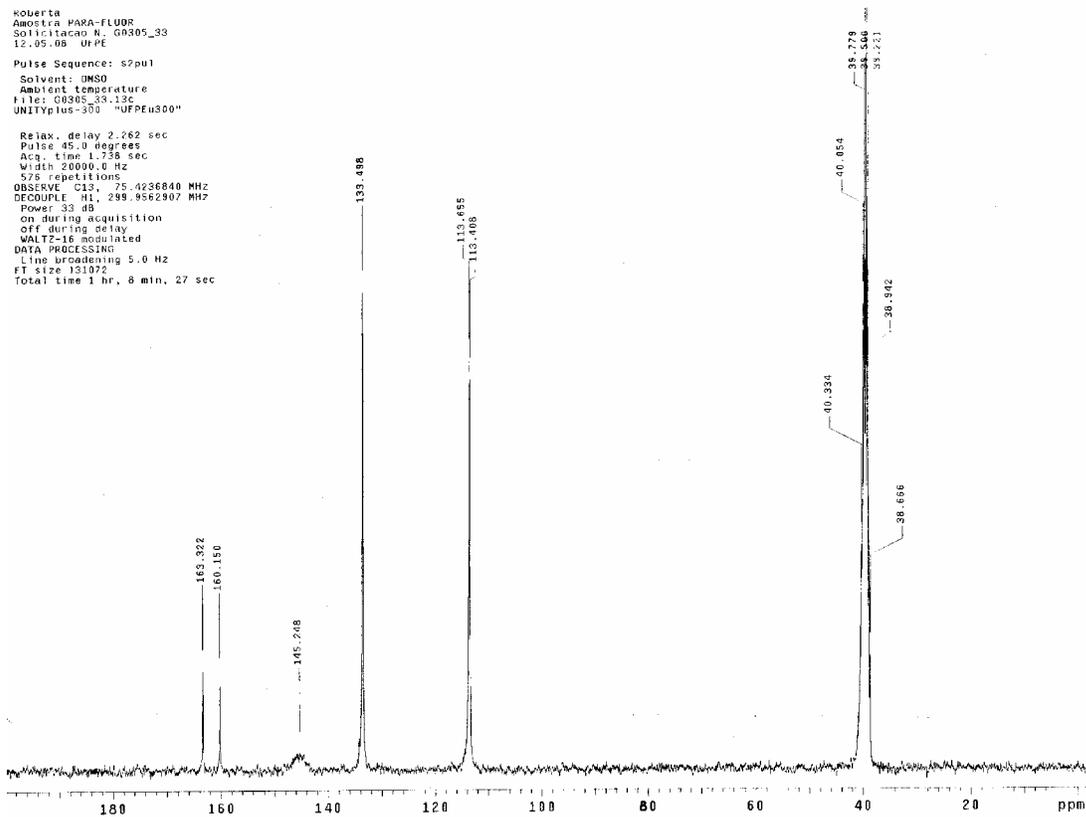
Roberta
 Para-Fluor
 Solicitacao N. G0305_33
 06.03.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul



RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 13

Roberta
 Amostra PARA-FLUOR
 Solicitacao N. G0305_33
 12.05.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: G0305_33_13c
 UNITYplus-300 "UFPEu300"

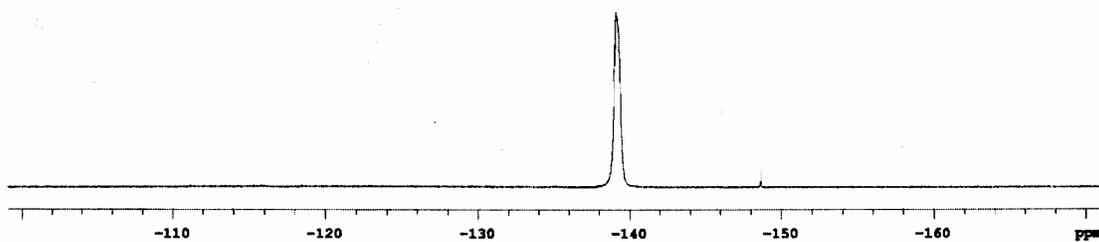
Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.738 sec
 Width 20000.0 Hz
 576 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4236840 MHz
 DECOUPLE H1, 299.9562907 MHz
 Power 33 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 simulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 1 hr, 8 min, 27 sec



RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 13

Roberta
Para-Fluor
Solicitacao N. G0305_33
06.03.08 UFPE

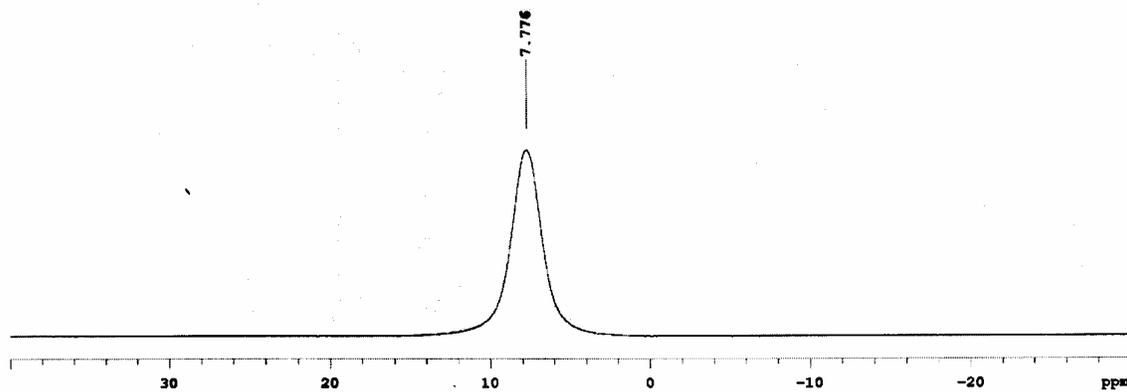
Pulse Sequence: s2pul



RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 13

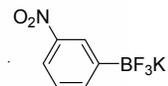
Roberta
Para-Fluor
Solicitacao N. G0305_33
06.03.08 UFPE

Pulse Sequence: s2pul

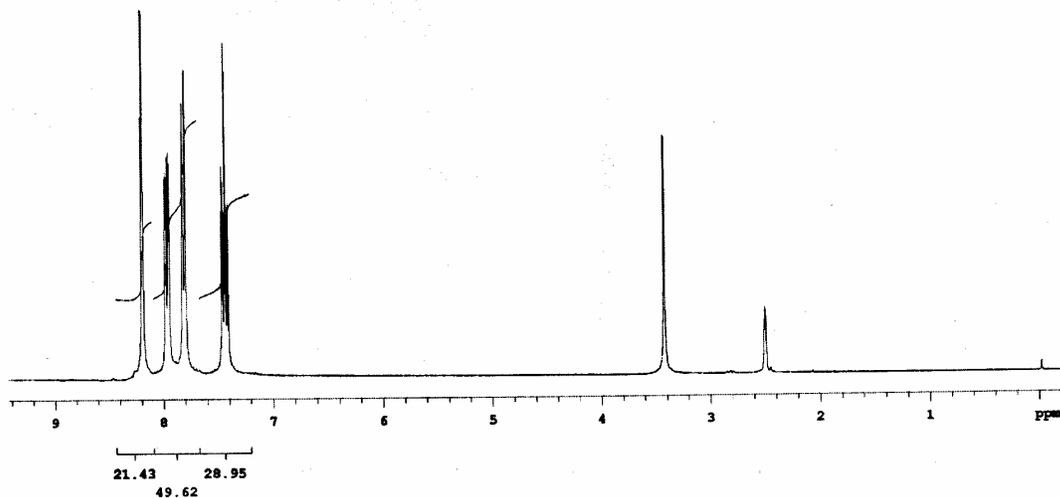


RMN 1H (96 MHz, DMSO-d6) Composto 13

Roberta
 Amostra meta-nitro
 Solicitacao N. G0305_34
 06.03.08 UFPE

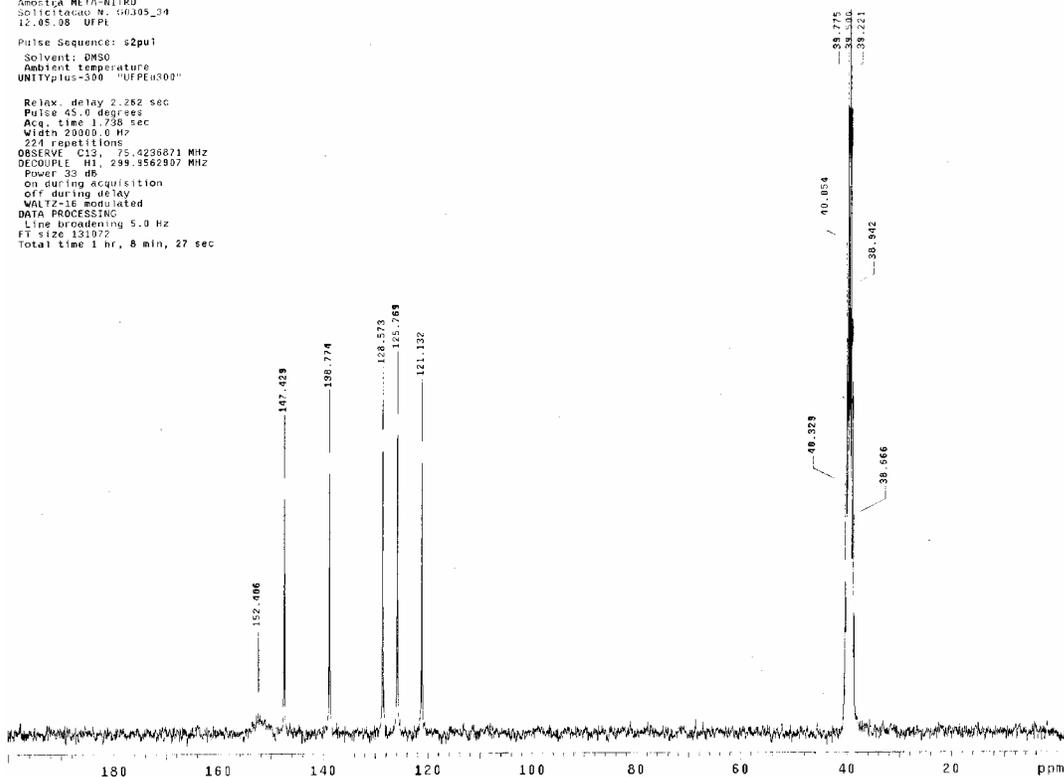


Pulsa Sequence: s2pul



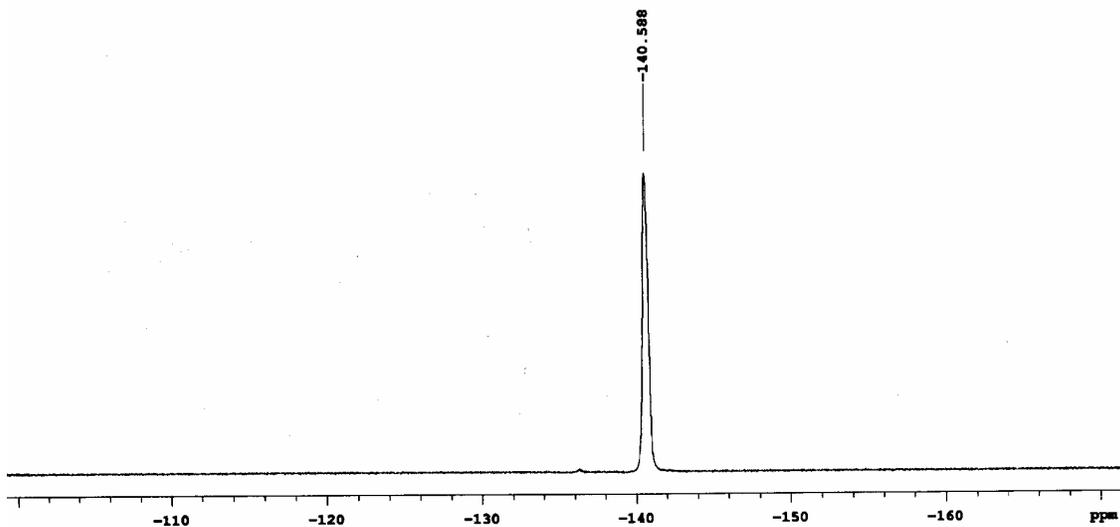
RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 14

Roberta
 Amostra META-NITRO
 Solicitacao N. G0305_34
 12.05.08 UFPE
 Pulsa Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-500 "UFPEd00"
 Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.758 sec
 Width 20000.0 Hz
 224 repetitions
 OBSERVE: C13, 75.4236871 MHz
 DECOUPLE: H1, 299.9562807 MHz
 Power 33 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 1 hr, 8 min, 27 sec



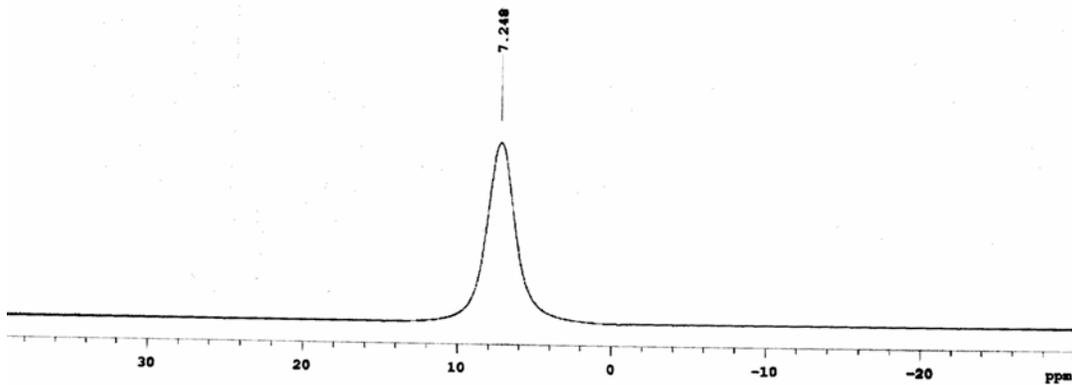
RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 14

Roberta
Amostra meta-nitro
Solicitacao N. G0305_34
06.03.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pul



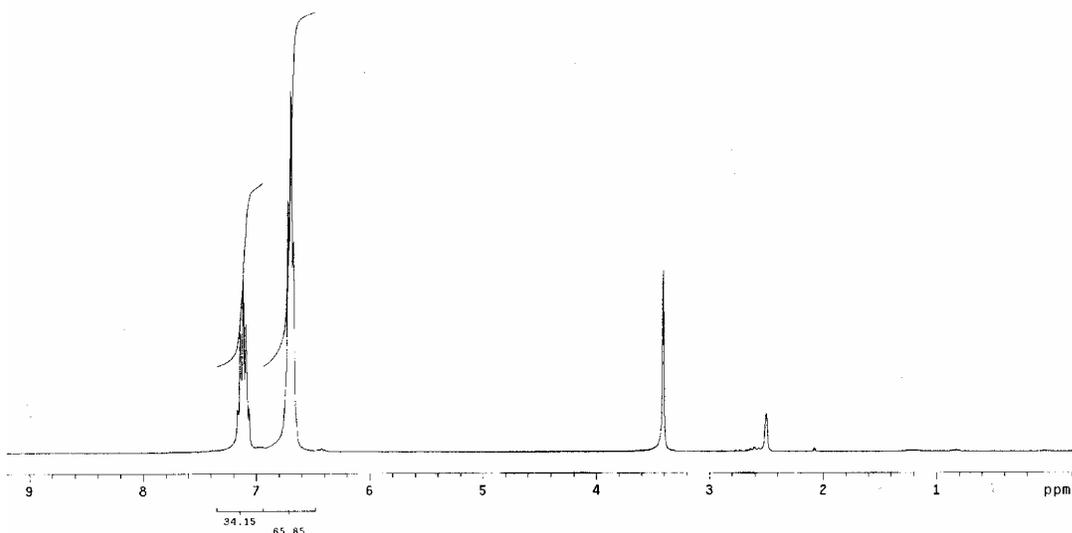
RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 14

Roberta
Amostra meta-nitro
Solicitacao N. G0305_34
06.03.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pul



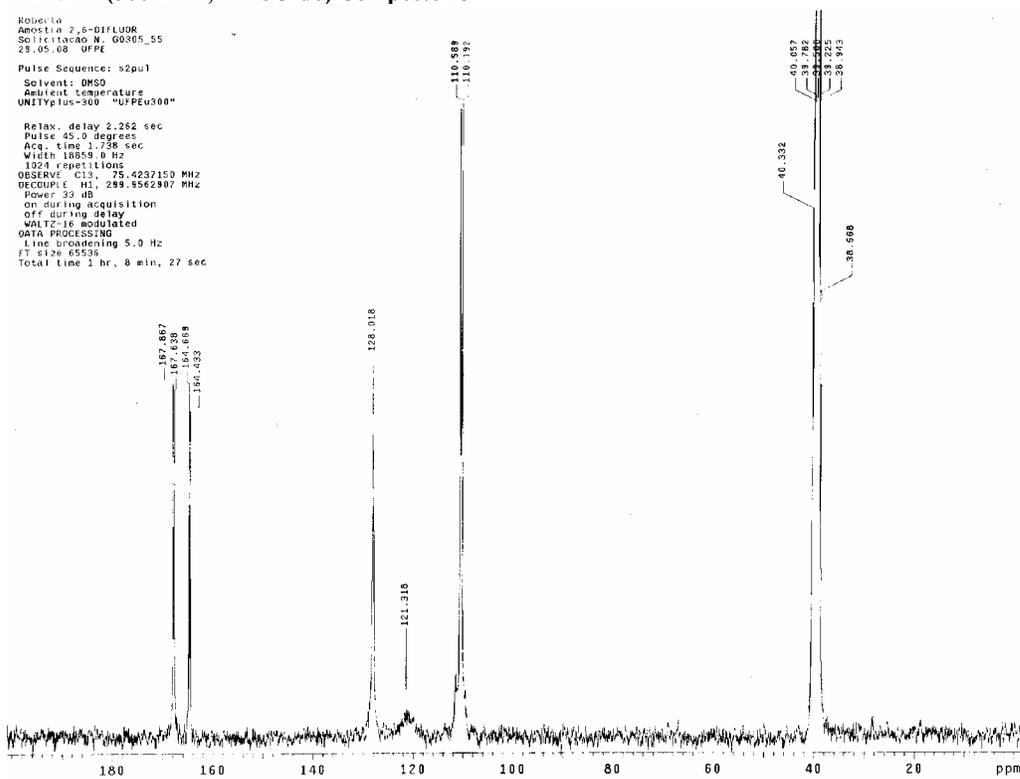
RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 14

Roberta
 Amostra 2,6-DIFLUOR
 Solicitação N. 08305_55
 29.05.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "UFPEu300"
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.943 sec
 Width 4499.4 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 299.9547907 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 52768
 Total time 0 min, 58 sec

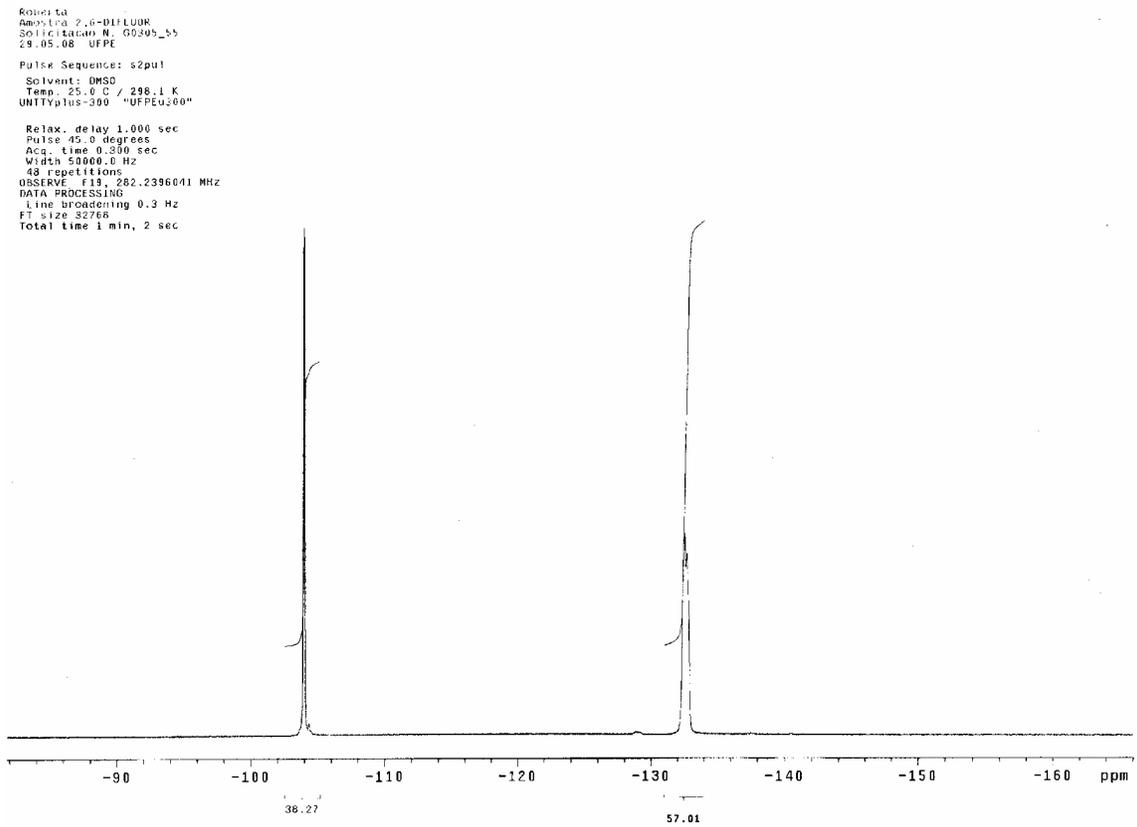


RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 15

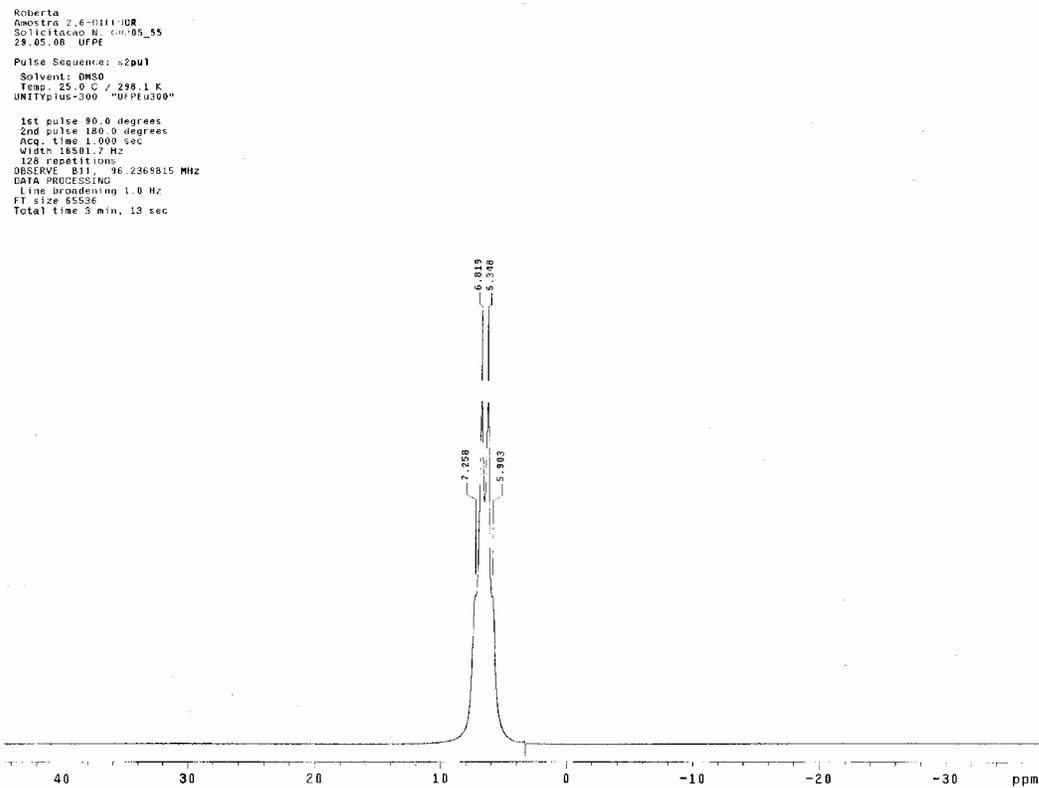
Roberta
 Amostra 2,6-DIFLUOR
 Solicitação N. 08305_55
 29.05.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "UFPEu300"
 Relax. delay 2.252 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.798 sec
 Width 18859.0 Hz
 1024 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4237150 MHz
 DECPULSE H1, 299.9562907 MHz
 Power: 23 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 hr, 8 min, 27 sec



RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 15

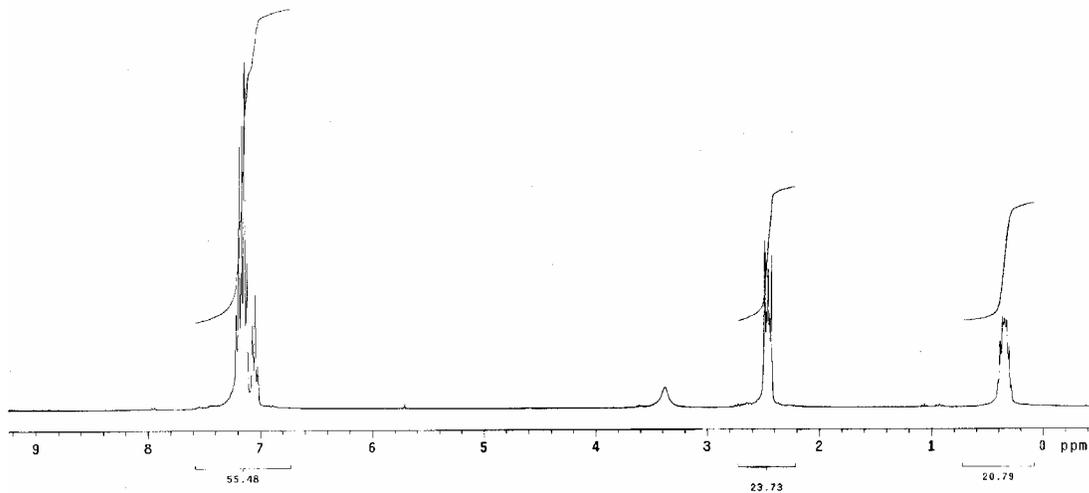
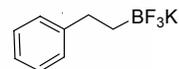


RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 15



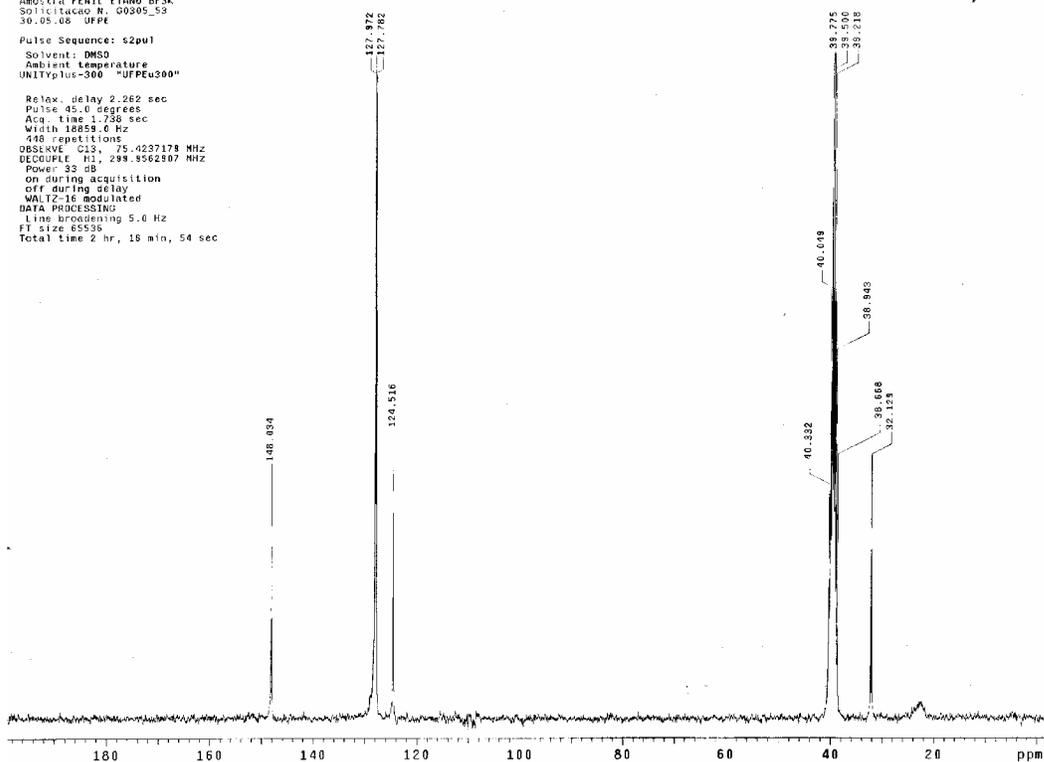
RMN 1H (96 MHz, DMSO-d6) Composto 15

Roberta
 Amostra FENIL ETANO BF3K
 Solicitacao N. 00205_53
 30.05.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Temp. 25.0 C / 298.1 K
 UNITYplus-300 "JFPEu300"
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.641 sec
 Width 459.1 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE N1, 299.9547893 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 58 sec



RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 16

Roberta
 Amostra FENIL ETANO BF3K
 Solicitacao N. 00205_53
 30.05.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Ambient Temperature
 UNITYplus-300 "JFPEu300"
 Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.736 sec
 Width 10858.0 Hz
 448 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4237178 MHz
 DECOUPLE H1, 299.9562507 MHz
 Power 33 dB
 ON during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 2 hr, 16 min, 54 sec

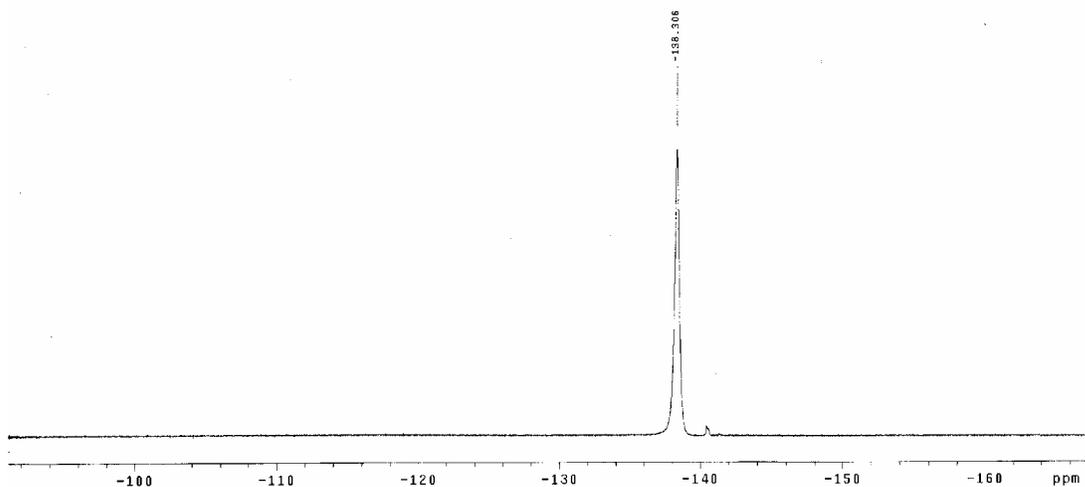


RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 16

Roberta
Amostra FENIL ETANO BF3K
Solicitação N. G0305_53
30.05.06 UFPE

Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: DMSO
Temp: 25.0 C / 298.1 K
UNITYplus-300 "UFPEu300"

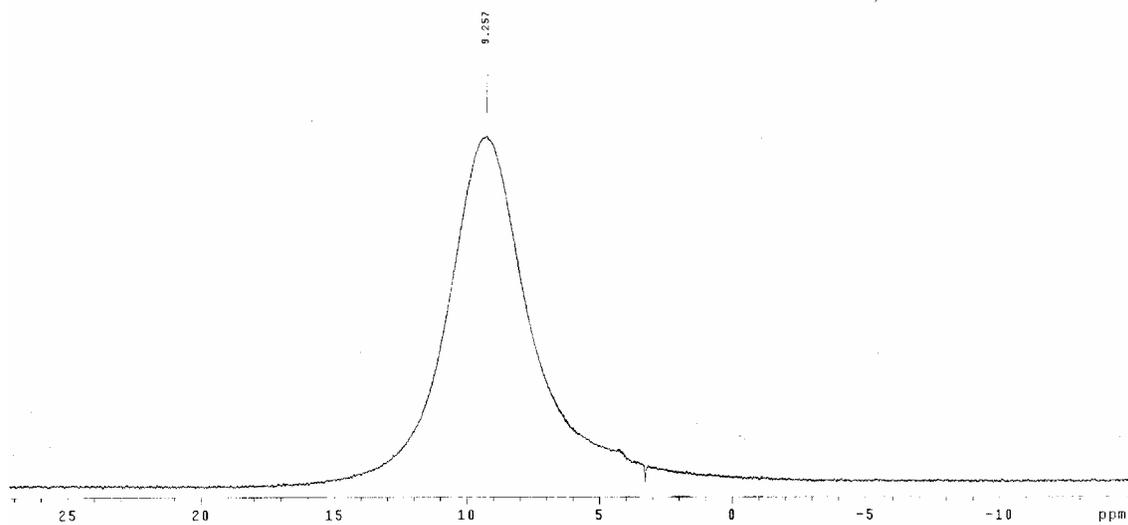
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 0.300 sec
Width 50000.0 Hz
48 repetitions
OBSERVE F19, 282.2396041 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.3 Hz
FT size 32768
Total time 1 min, 2 sec



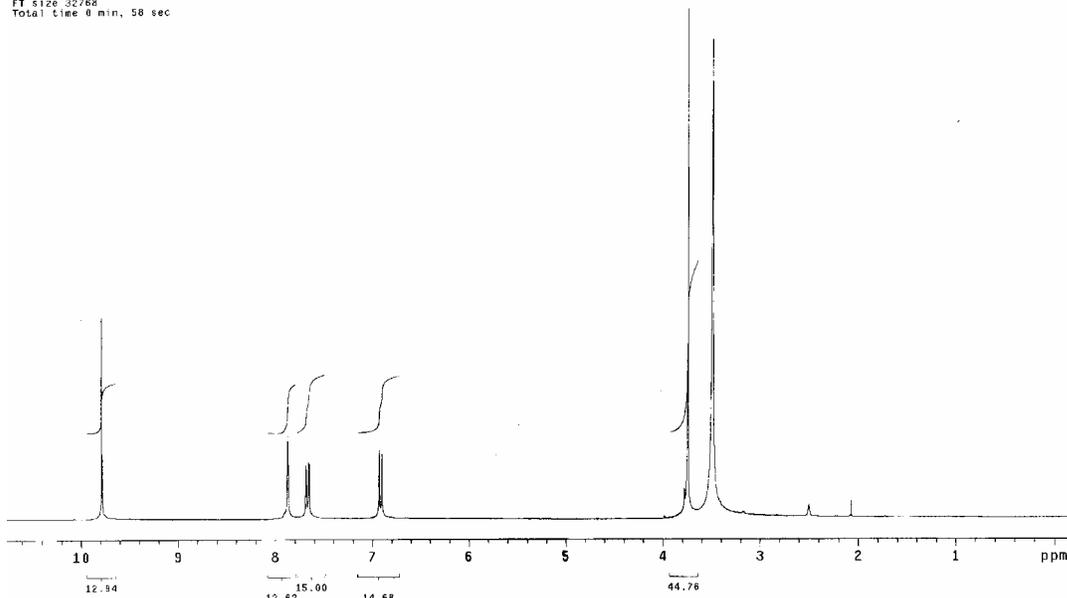
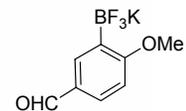
Roberta
Amostra FENIL ETANO BF3K
Solicitação N. G0305_53
30.05.06 UFPE

Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: DMSO
Temp: 25.0 C / 298.1 K
UNITYplus-300 "UFPEu300"

1st pulse 90.0 degrees
2nd pulse 180.0 degrees
Acq. time 1.000 sec
Width 16501.7 Hz
128 repetitions
OBSERVE B11, 96.2369815 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 3 min, 13 sec

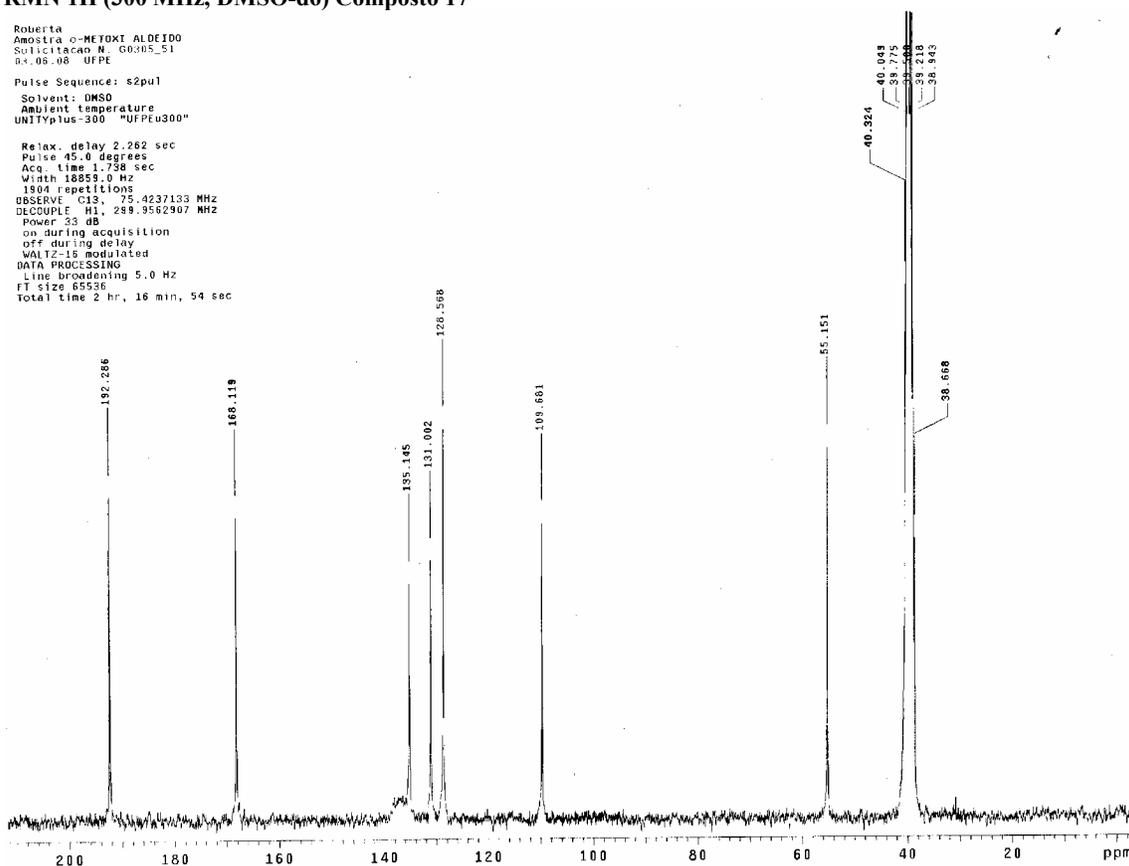


Roberta
 Amostra o-MEIOXI ALDEIDO
 Solicitacao N. G0305_51
 03.06.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "UFPEu300"
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.641 sec
 Width 4499.4 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 299.9547896 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32788
 Total time 0 min, 58 sec

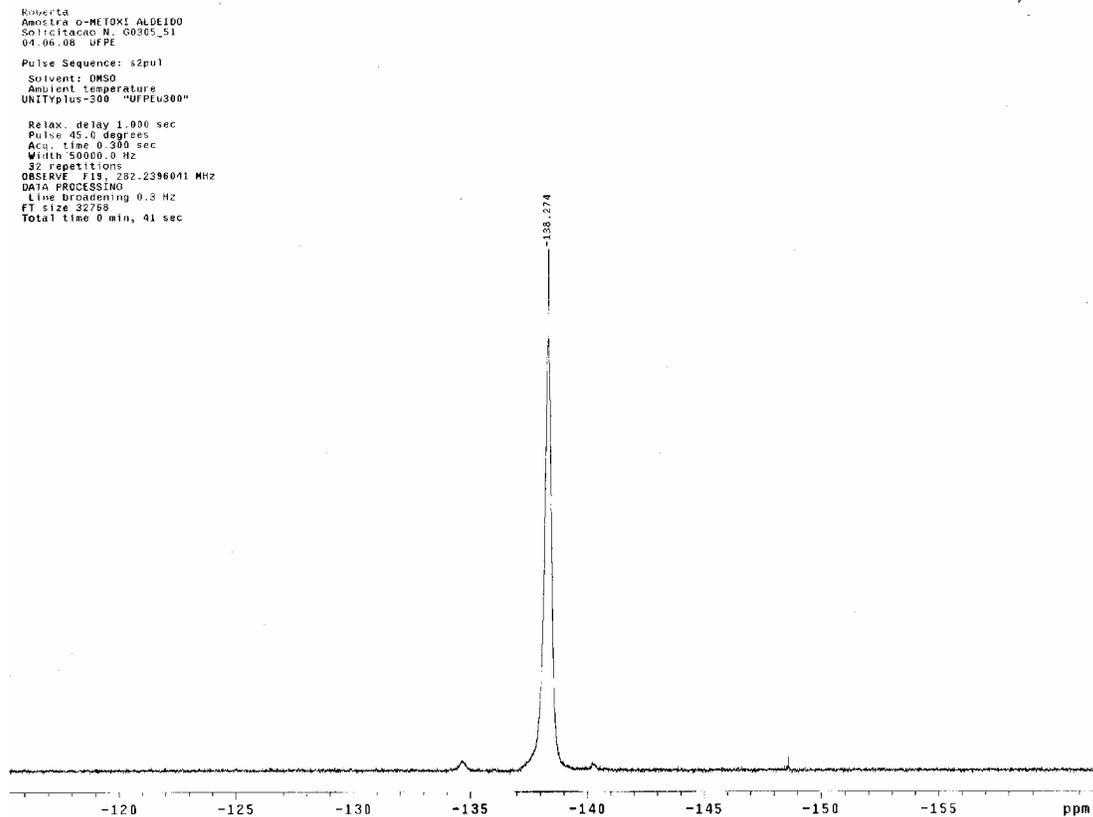


RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 17

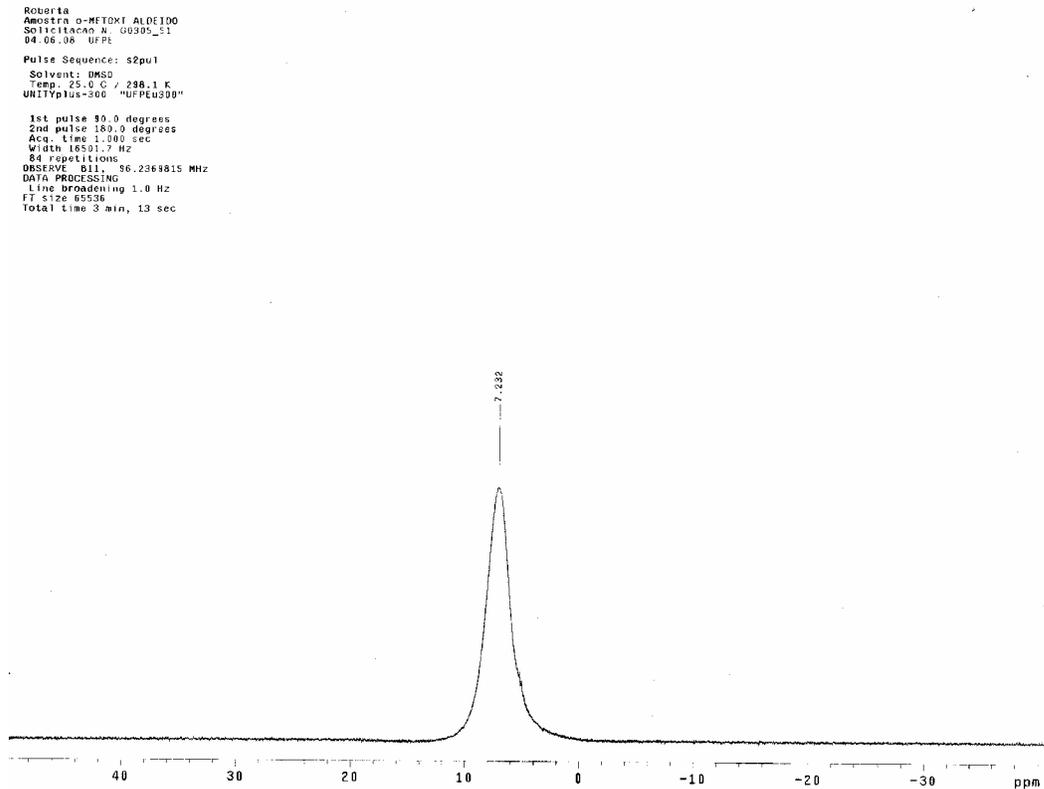
Roberta
 Amostra o-METOXI ALDEIDO
 Solicitacao N. G0305_51
 03.06.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "UFPEu300"
 Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.738 sec
 Width 18859.0 Hz
 1804 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4237133 MHz
 DECOUPLE H1, 299.9562907 MHz
 Power 33 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 2 hr, 16 min, 54 sec



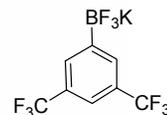
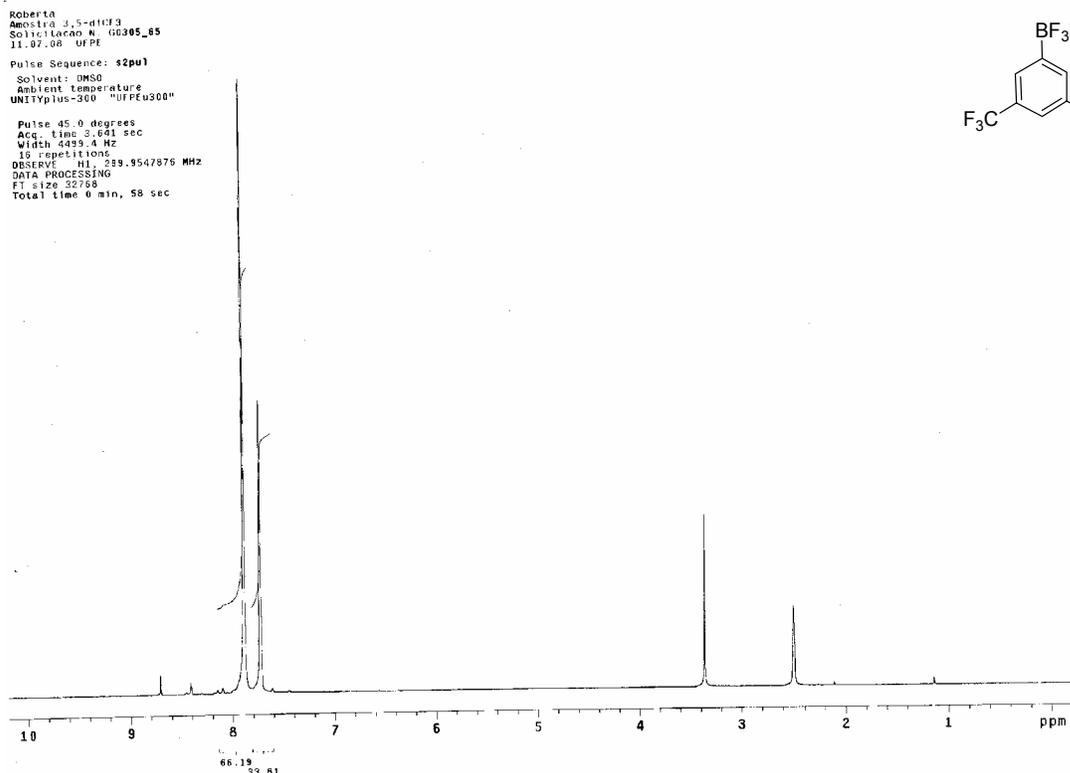
RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 17



RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 17



RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 17

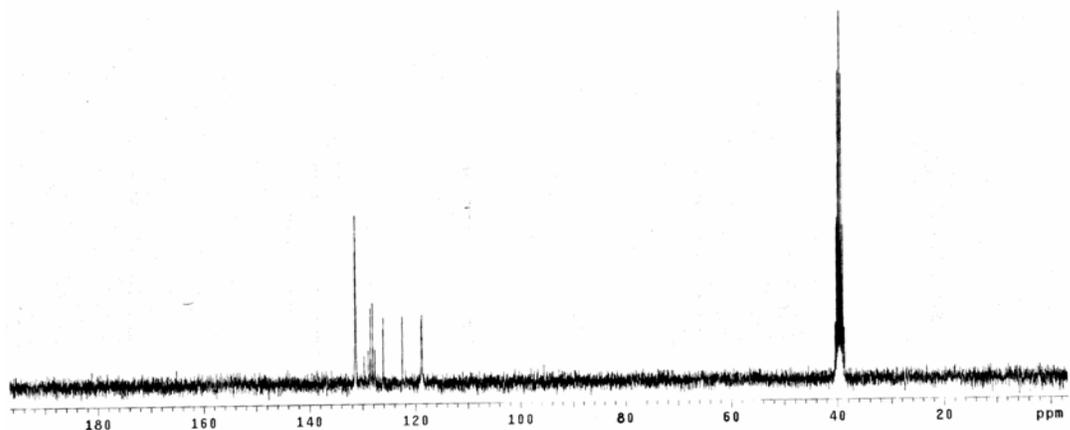


RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 18

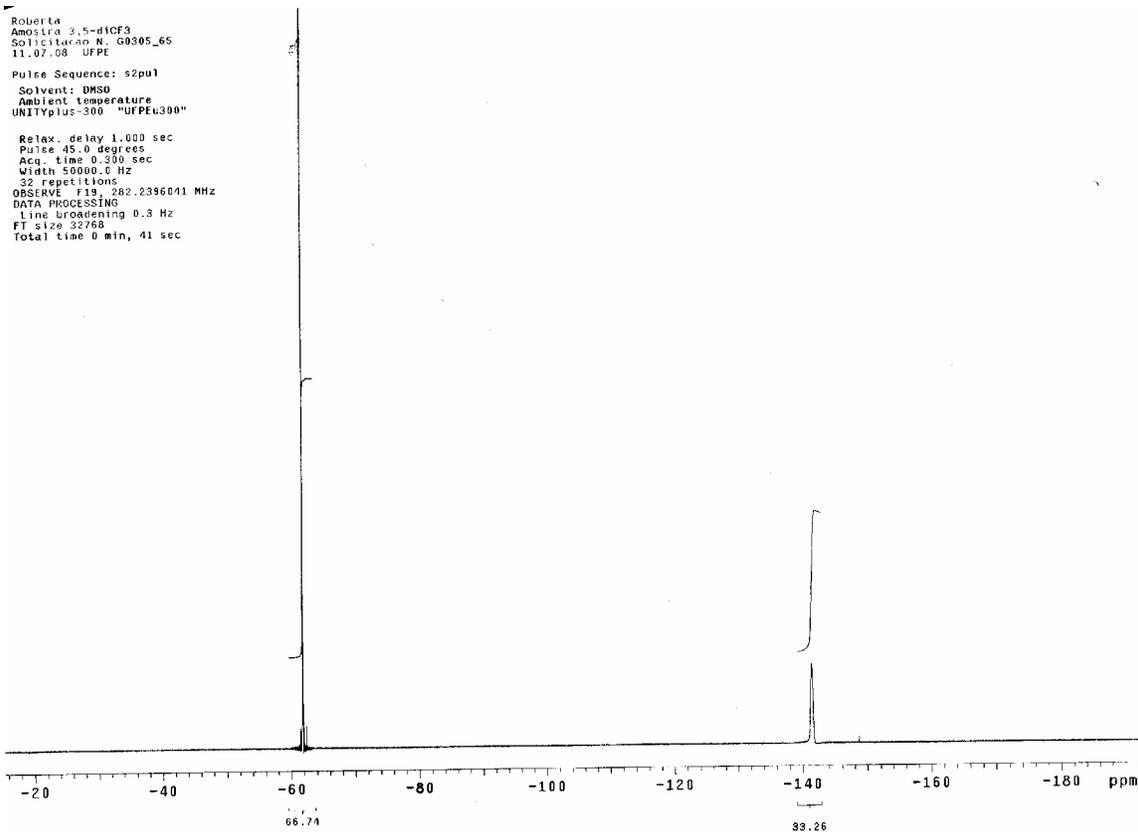
Roberta
 Amostra 3,5-dicf3
 Solicitudacao N. G0305_05
 11.07.08 UFPE

Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "UFPEu300"

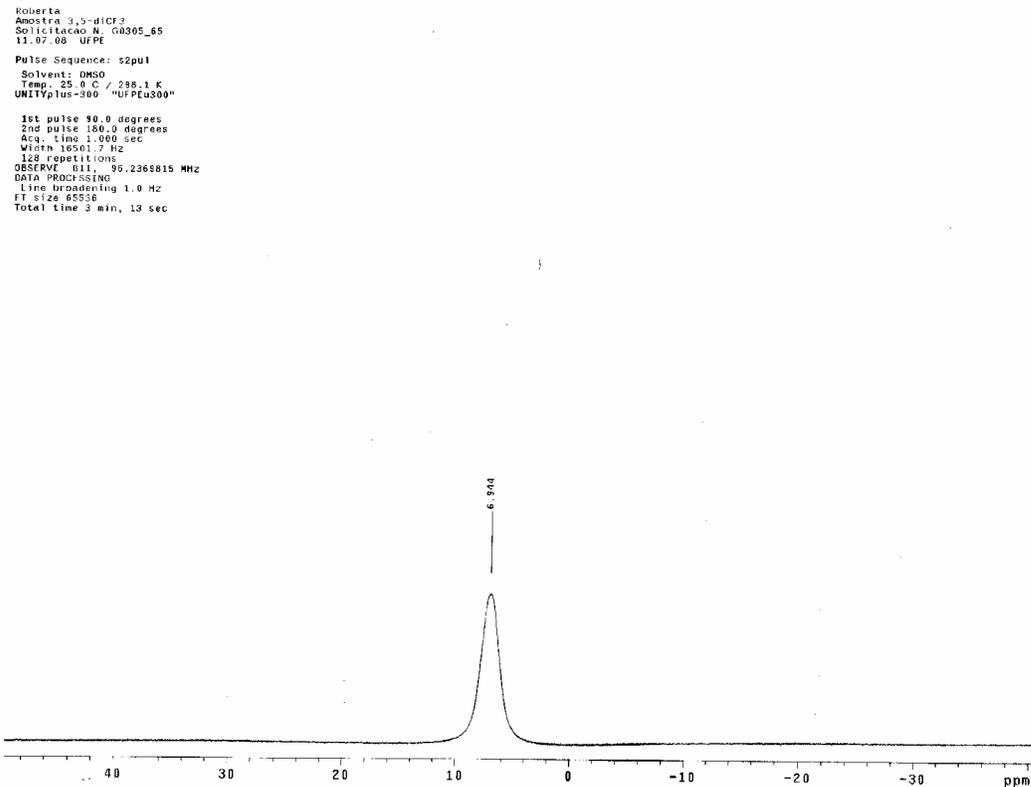
Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 1.758 sec
 Width 18859.0 Hz
 160 repetitions
 OBSERVE C13. 75.4237202 MHz
 DECOUPLE M1. 299.9562807 MHz
 Power 33 dB
 On during acquisition
 off during delay
 MALT2-18 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 hr, 8 min, 27 sec



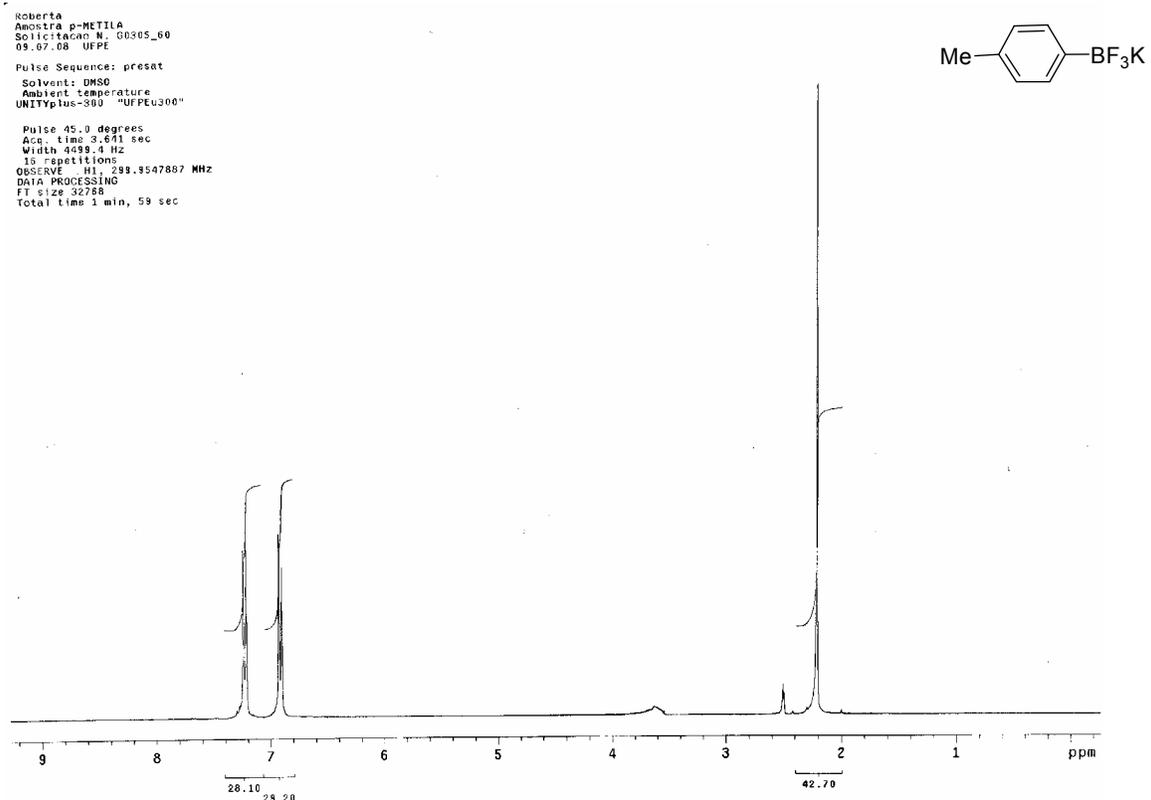
RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 18



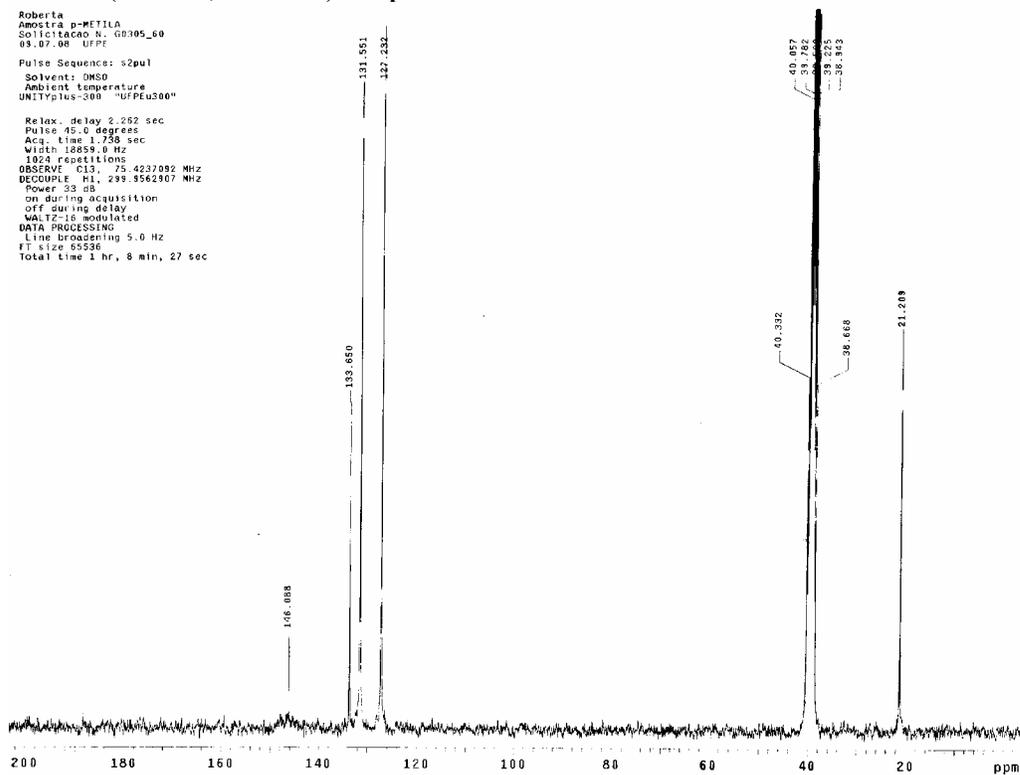
RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 18



RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 18

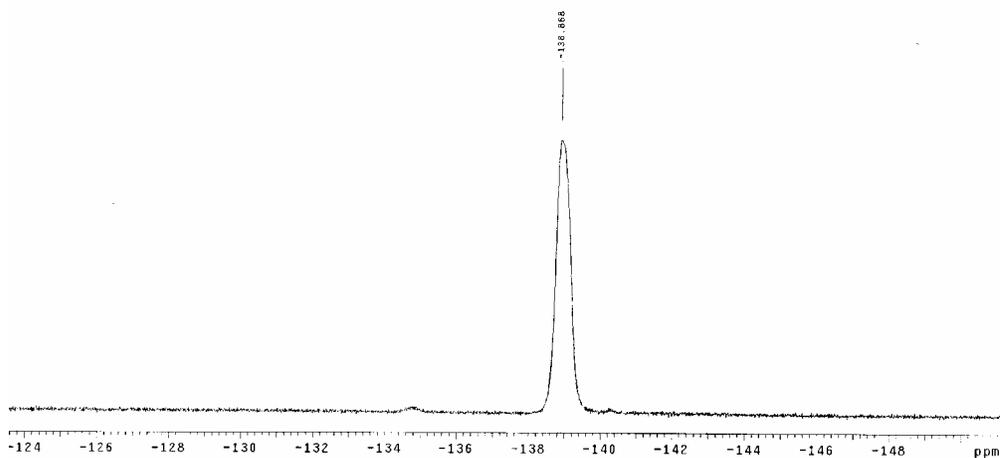


RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 19



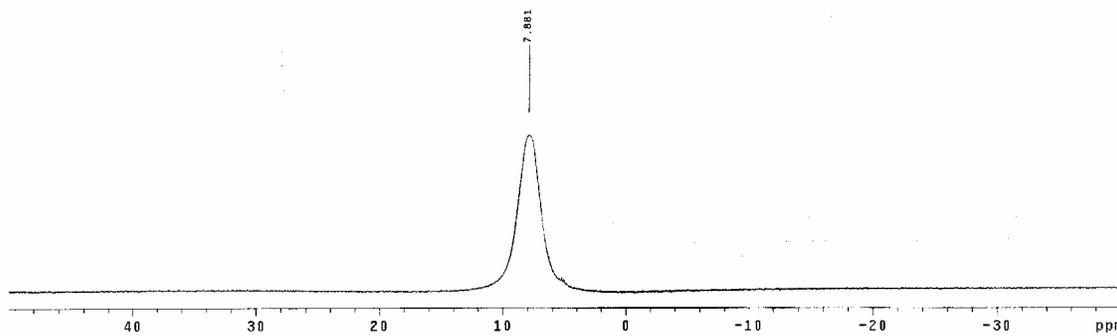
RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 19

Roberta
 Amostra p-METILA
 Solicitacao N. G0305_60
 09.07.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITplus-300 "UFPEU300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 0.300 sec
 Width 53008.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE F10, 282.2396041 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FT size 32768
 Total time 0 min, 41 sec



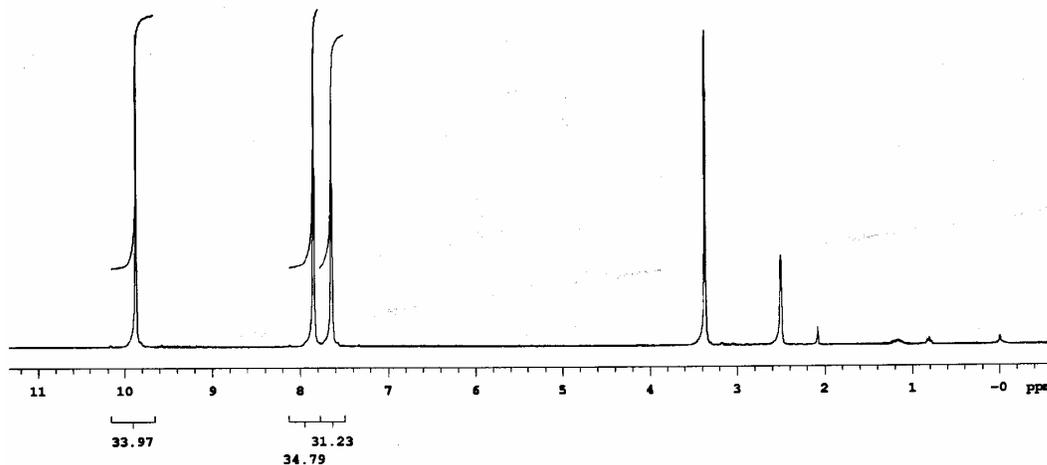
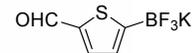
RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 19

Roberta
 Amostra p-METILA
 Solicitacao N. G0305_60
 09.07.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 TEMP. 25.0 C / 298.1 K
 UNITplus-300 "UFPEU300"
 1st pulse 90.0 degrees
 2nd pulse 180.0 degrees
 Acq. time 1.000 sec
 Width 16501.7 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE B11, 96.2369815 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 3 min, 13 sec



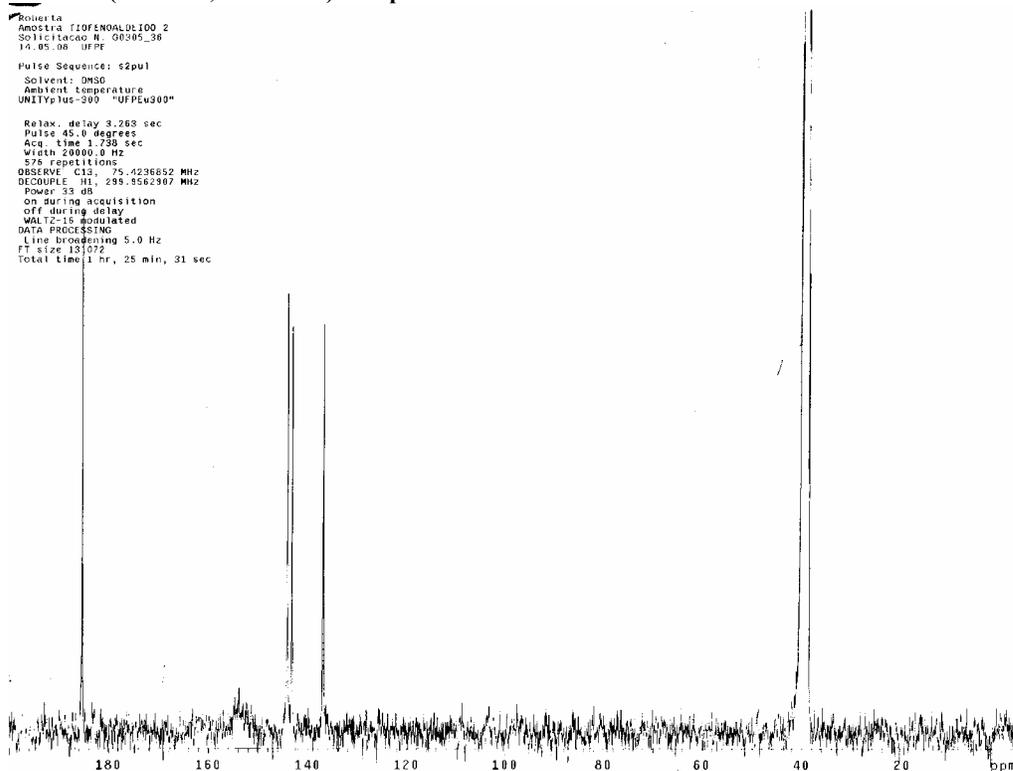
RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 19

Roberta
 Tiofeno aldeido 2
 Solicitacao N. G0305_36
 07.03.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul



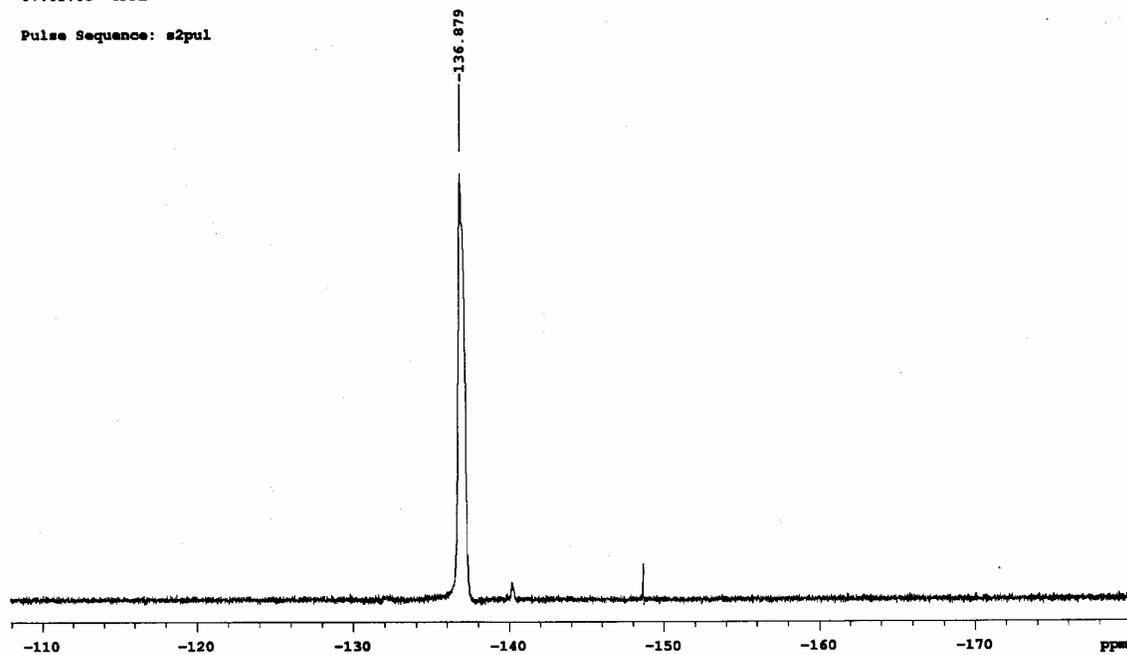
RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 20

Roberta
 Amostra TIOFENOALDEIDO 2
 Solicitacao N. G0305_36
 14.05.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITplus-300 "UFPEu300"
 Relax. delay 3.263 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.738 sec
 Width 23000.0 Hz
 575 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4236852 MHz
 DECOUPLE H1, 295.8562367 MHz
 Power 33 dB
 On during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 1 hr, 25 min, 31 sec



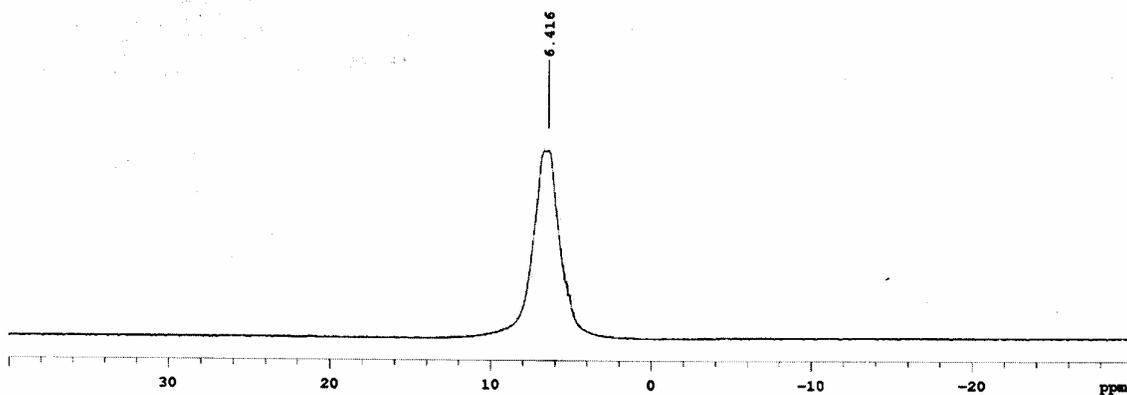
RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 20

Roberta
Tiofeno aldeido 2
Solicitacao N. G0305_36
07.03.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pul

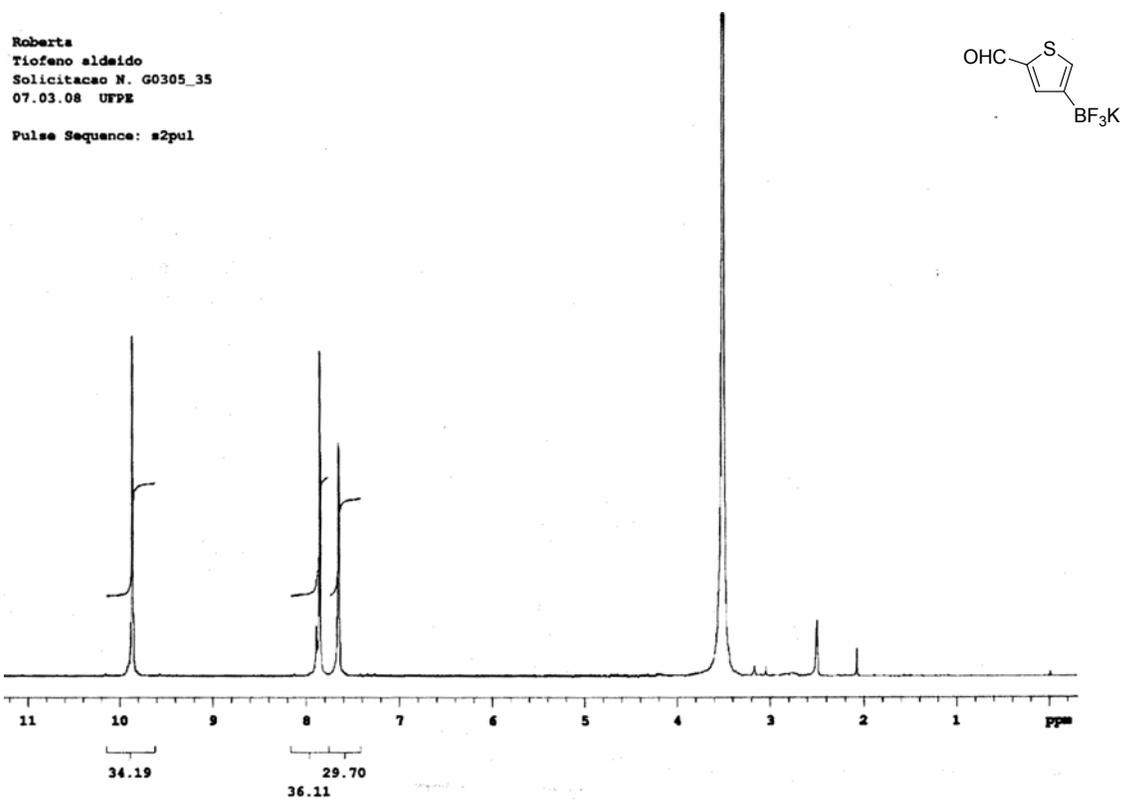


RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 20

Roberta
Tiofeno aldeido 2
Solicitacao N. G0305_36
07.03.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pul



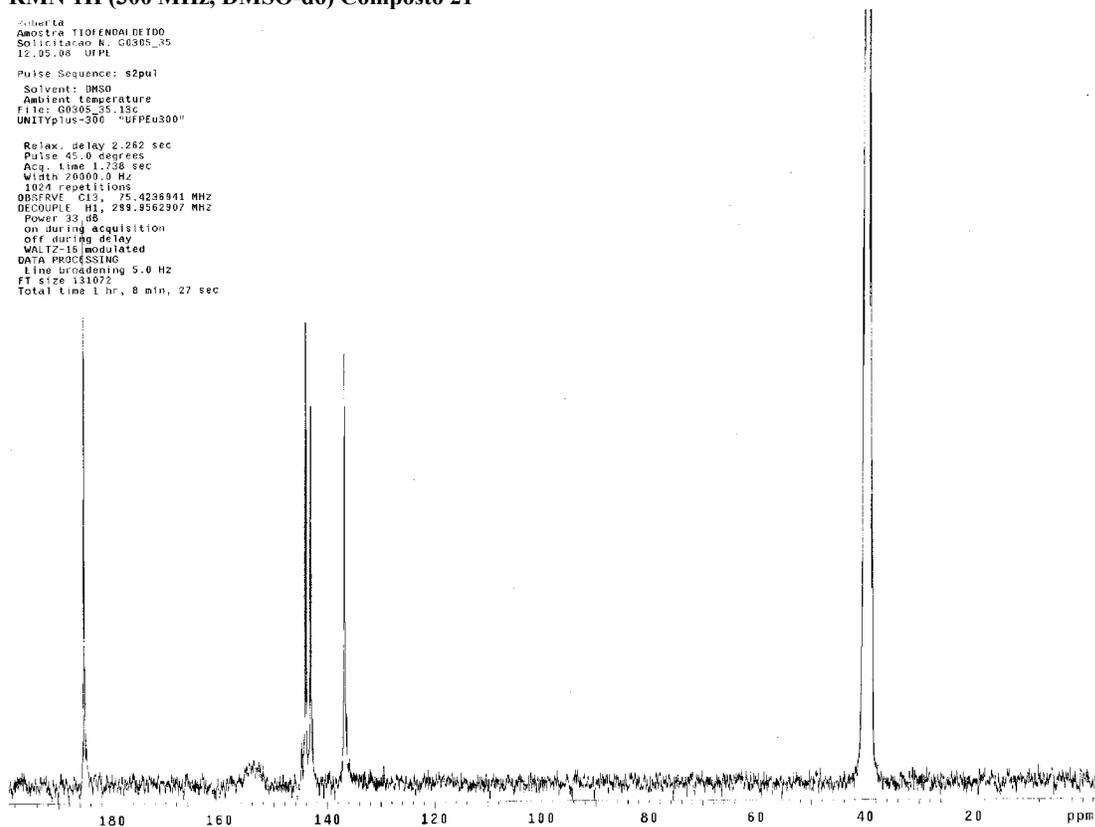
RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 20



RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 21

Roberta
 Amostra TIOFENOAL DE IDO
 Solicitacao N. G0305_35
 12.05.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: G0305_35_13c
 UNITYplus-300 "UPPEu300"

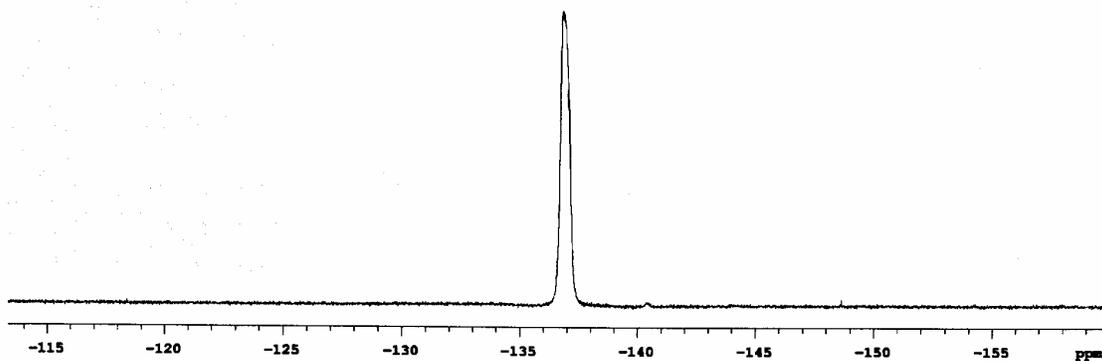
Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. Time 1.738 sec
 Width 20000.0 Hz
 1024 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4236941 MHz
 DECOUPLE H1, 299.9562307 MHz
 Power 33 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 1 hr., 6 min., 27 sec



RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 21

Roberta
Tiofeno aldeido
Solicitacao N. G0305_35
07.03.08 UFPE

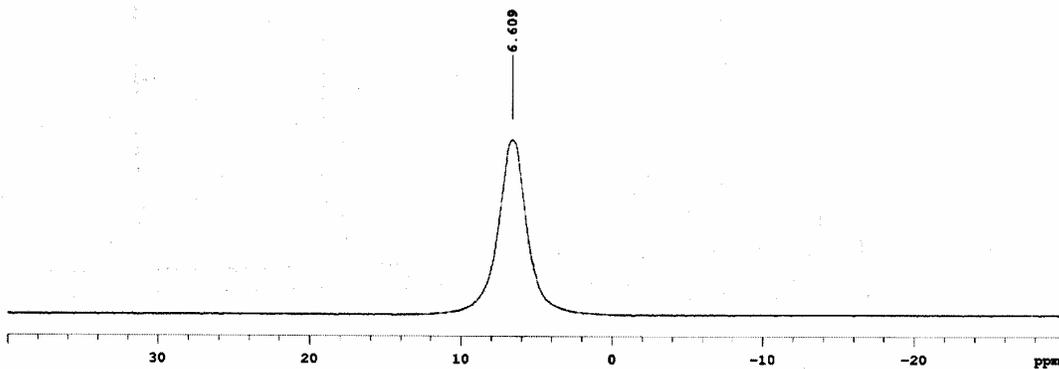
Pulse Sequence: s2pul



RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 21

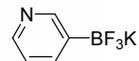
Roberta
Tiofeno aldeido
Solicitacao N. G0305_35
07.03.08 UFPE

Pulse Sequence: s2pul

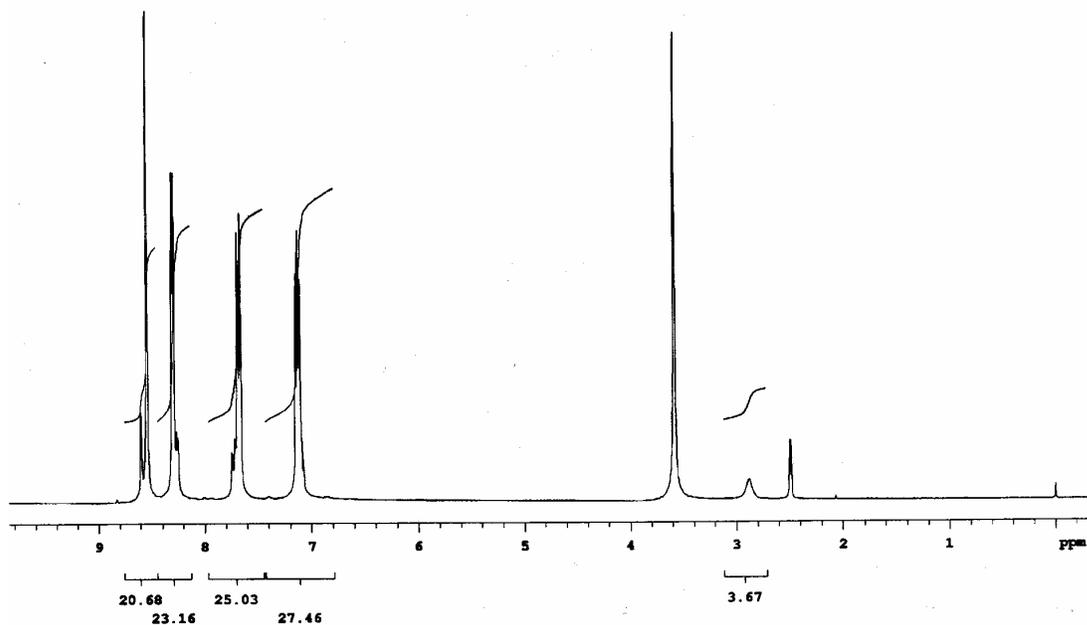


RMN 1H (96 MHz, DMSO-d6) Composto 21

Roberta
PIRIDINA BF₃K
Solicitacao N. G0305_38
06.03.08 UFPE

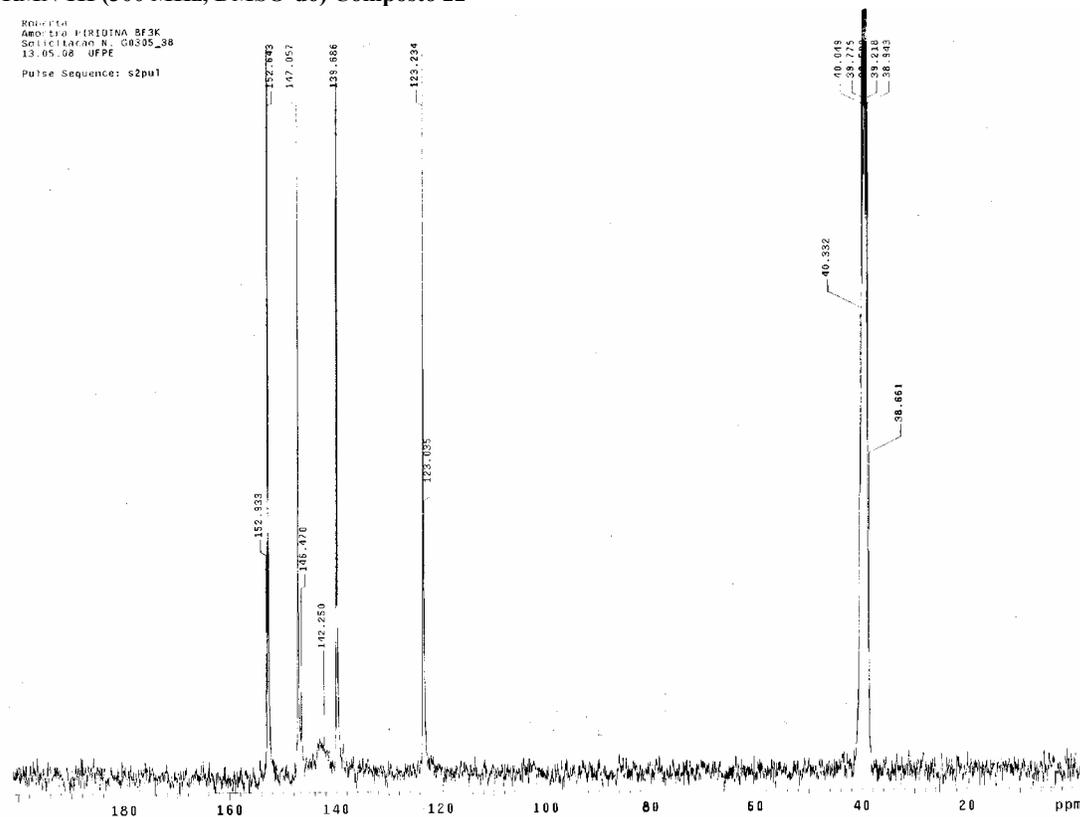


Pulse Sequence: s2pul



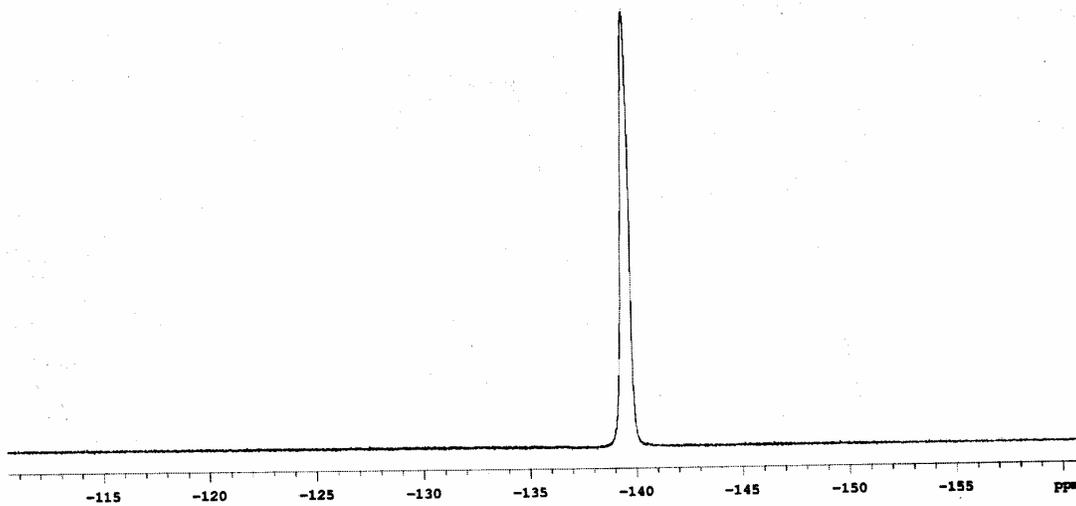
RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) Composto 22

Roberta
AMOSTRA: PIRIDINA BF₃K
SOLICITACAO N. G0305_38
13.05.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pul



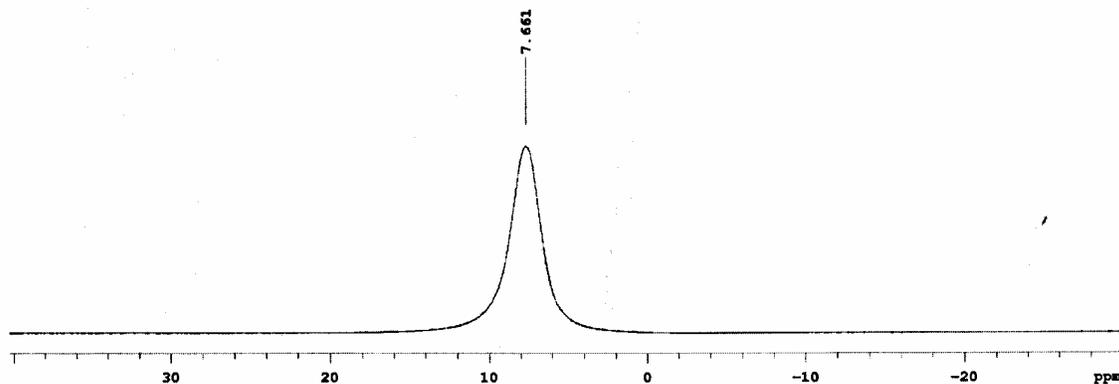
RMN 13C (75 MHz, DMSO-d₆) Composto 22

Roberta
PIRIDINA BF3K
Solicitacao N. G0305_38
06.03.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pul



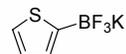
RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 22

Roberta
PIRIDINA BF3K
Solicitacao N. G0305_38
06.03.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pul

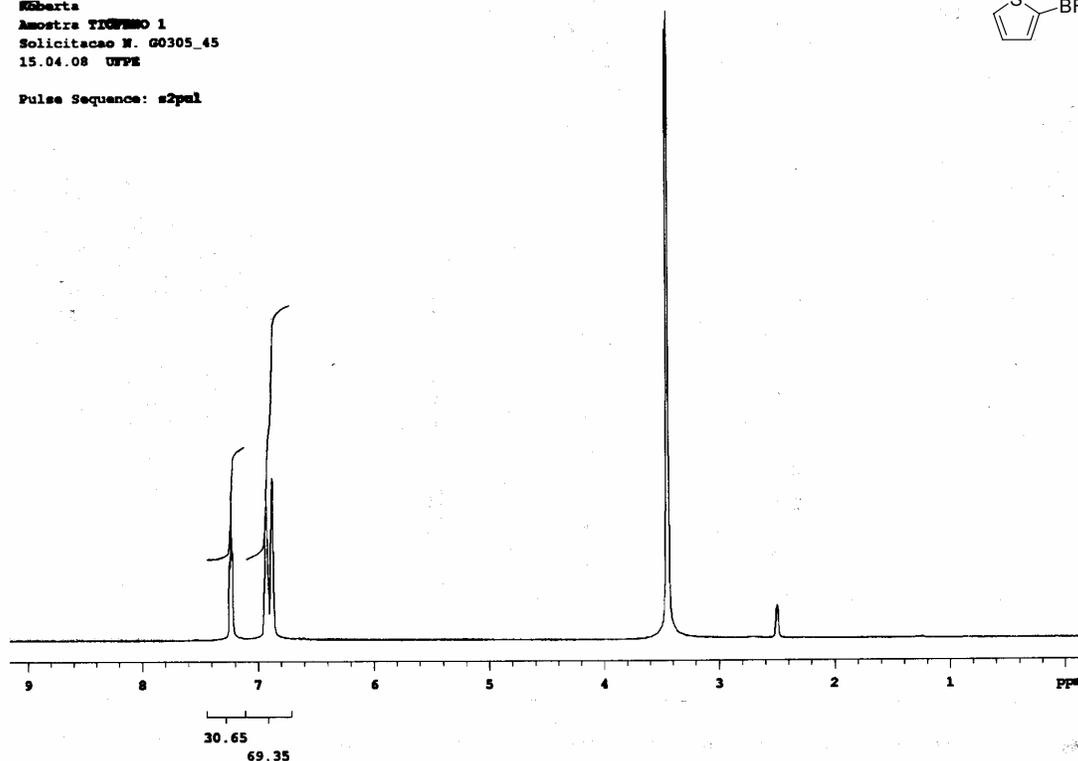


RMN 1H (96 MHz, DMSO-d6) Composto 22

Roberta
 Amostra TIOFENO 1
 Solicitacao N. G0305_45
 15.04.08 UFPE

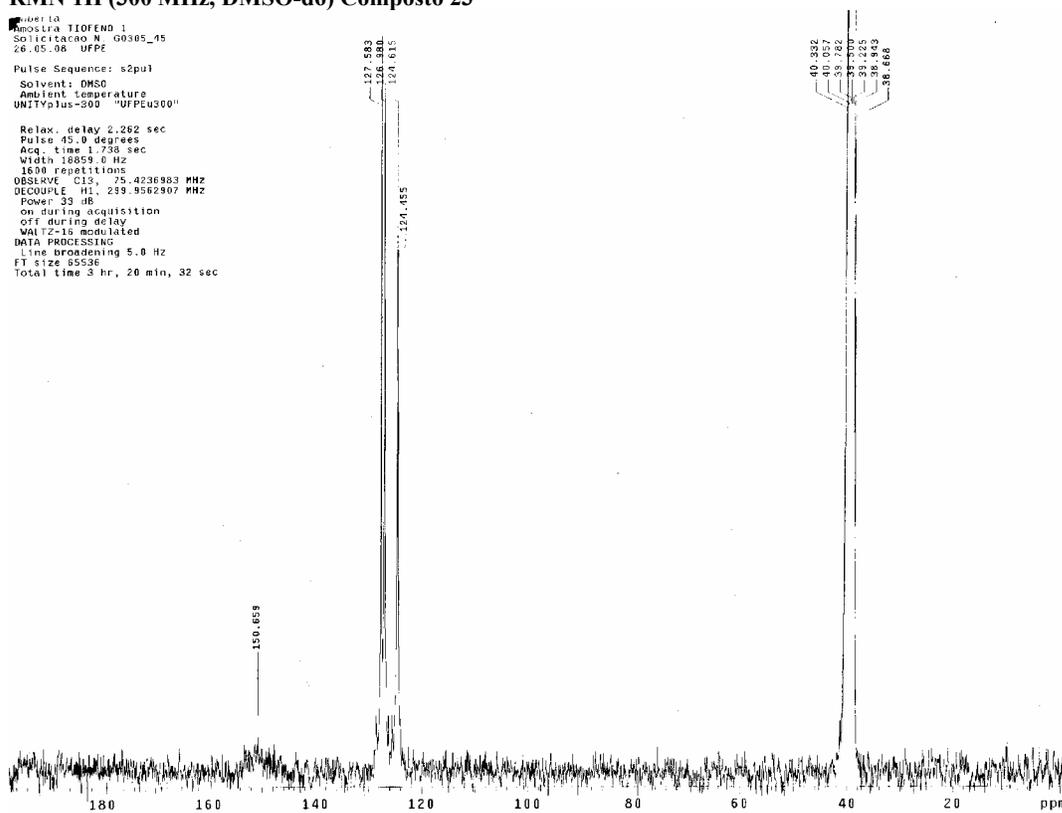


Pulse Sequence: s2pul



RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 23

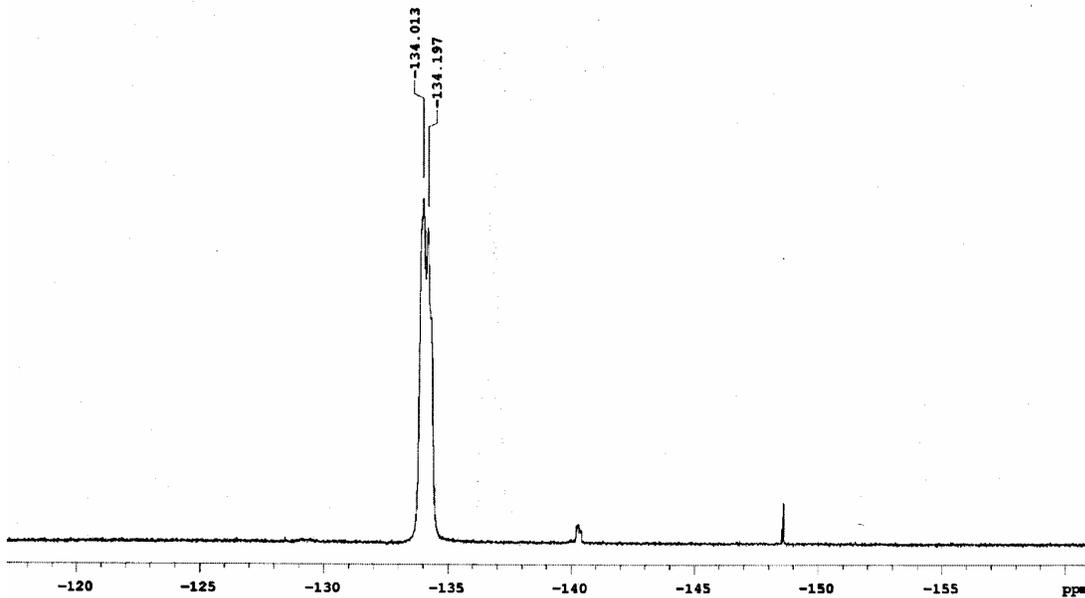
Amostra TIOFENO 1
 Solicitacao N. G0305_45
 26.05.06 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient Temperature
 UNITYplus-300 "UFPEU300"
 Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.738 sec
 Width 16059.0 Hz
 1600 repetitions
 OBSERVE, C13, 75.4236983 MHz
 DECOUPLE, H1, 259.3562307 MHz
 Power 39 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 3 hr, 20 min, 32 sec



RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 23

Amostra TIOFENO 1
Solicitacao N. G0305_45
15.04.08 UFPE

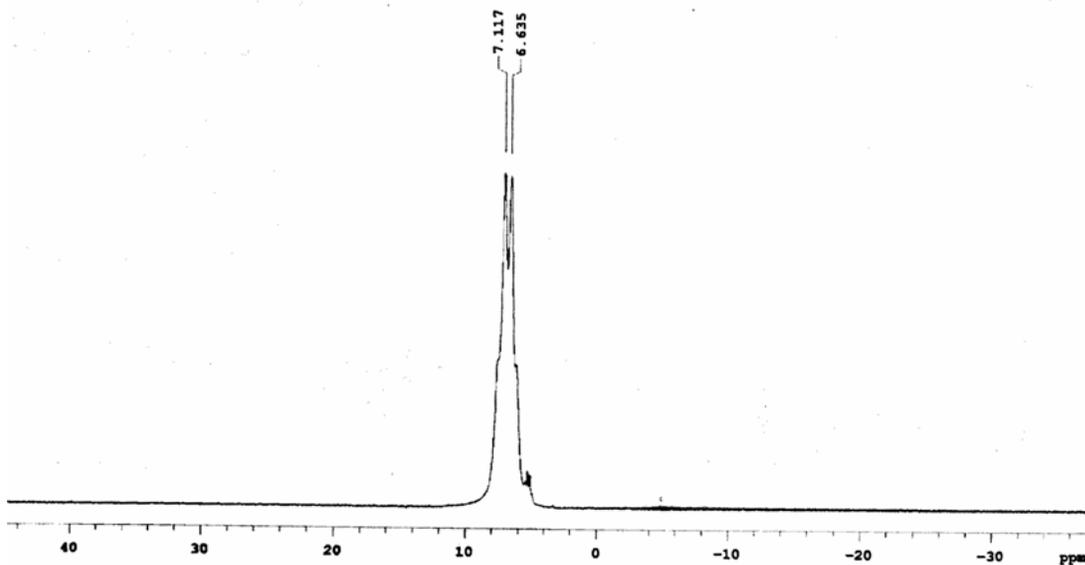
Pulse Sequence: s2pul



RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 23

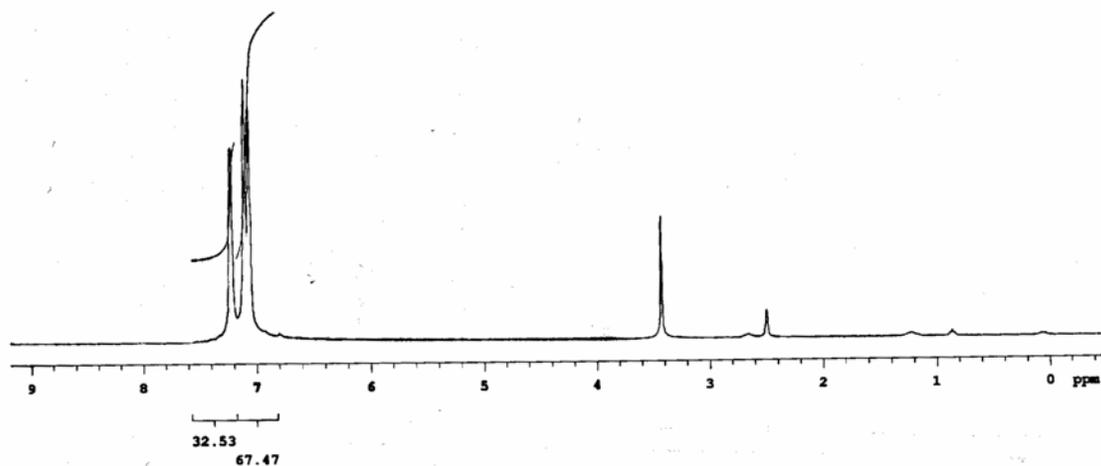
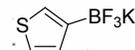
Amostra TIOFENO 1
Solicitacao N. G0305_45
15.04.08 UFPE

Pulse Sequence: s2pul



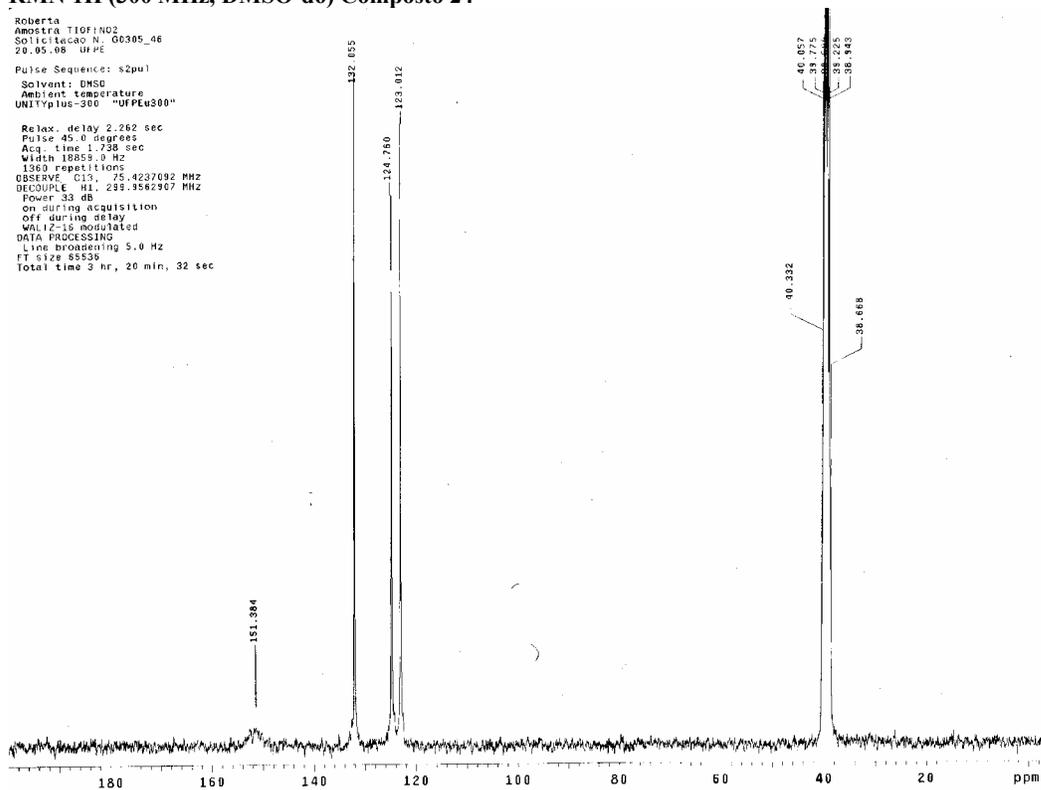
RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 23

Roberta
 Amostra TIOFENO 2
 Solicitacao N. G0305_46
 15.04.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul



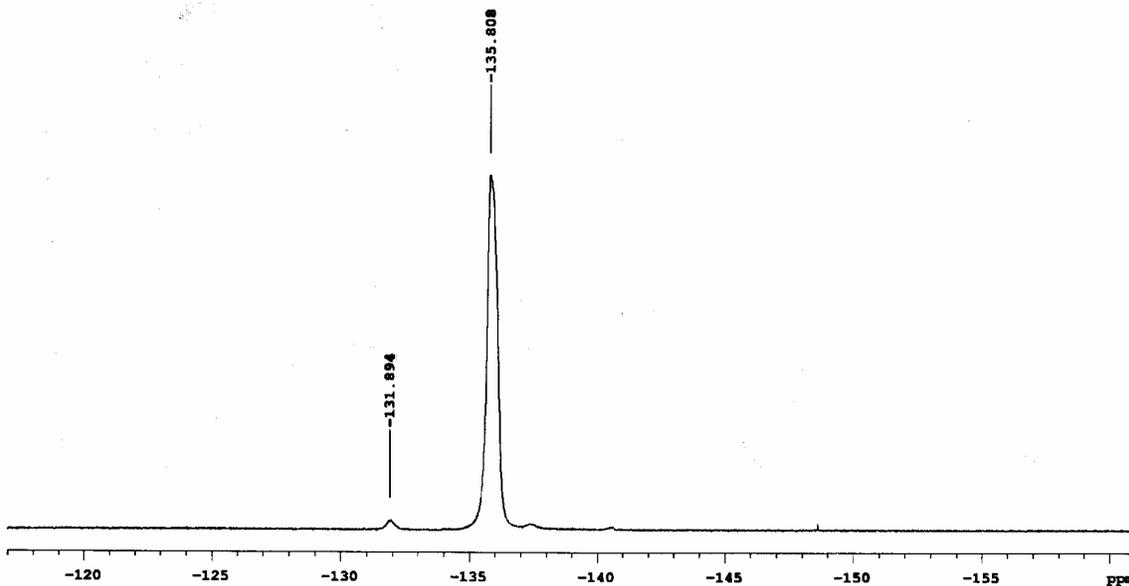
RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 24

Roberta
 Amostra TIOFENO 2
 Solicitacao N. G0305_46
 20.05.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "UFFL4300"
 Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.738 sec
 Width 18855.0 Hz
 1360 repetitions
 OBSERVE C13: 75.4237092 MHz
 DECOUPLE H1: 235.3567367 MHz
 Power 33 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 85536
 Total time 9 hr, 20 min, 32 sec



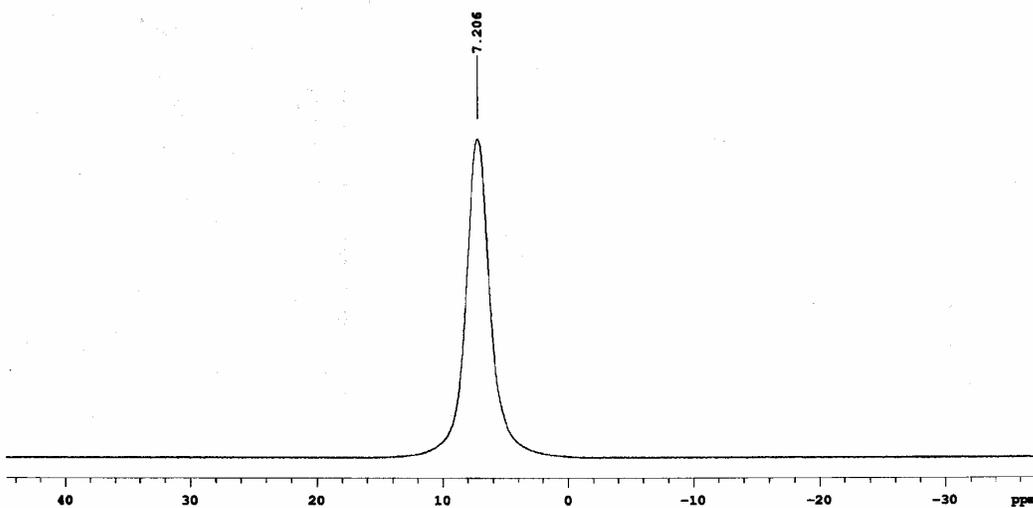
RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 24

Roberta
 Amostra TICOFENO 2
 Solicitacao N. G0305_46
 15.04.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul



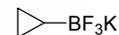
RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 24

Roberta
 Amostra TICOFENO 2
 Solicitacao N. G0305_46
 15.04.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul

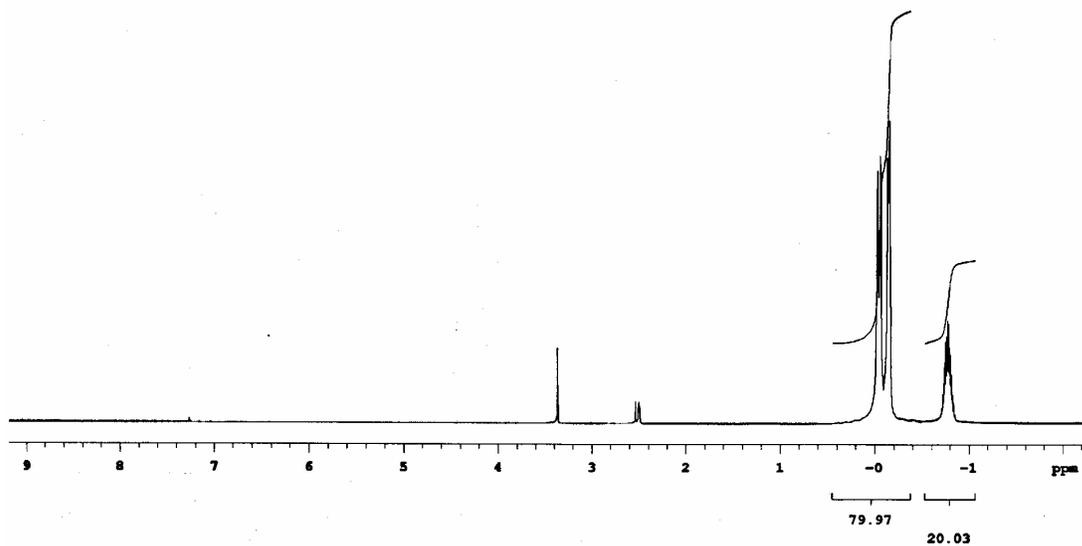


RMN 1H (96 MHz, DMSO-d6) Composto 24

Roberta
 Amostra CICLOPROPANO
 Solicitação N. G0305_39
 15.04.08 UFPE

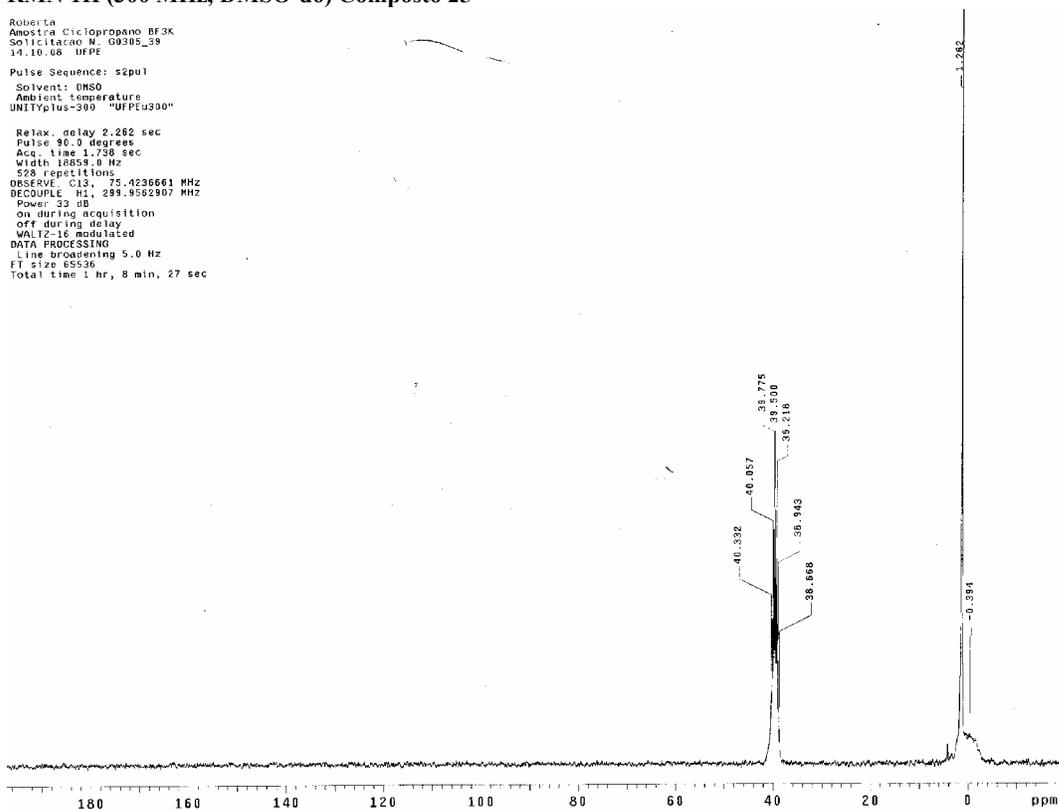


Pulse Sequence: s2pul



RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 25

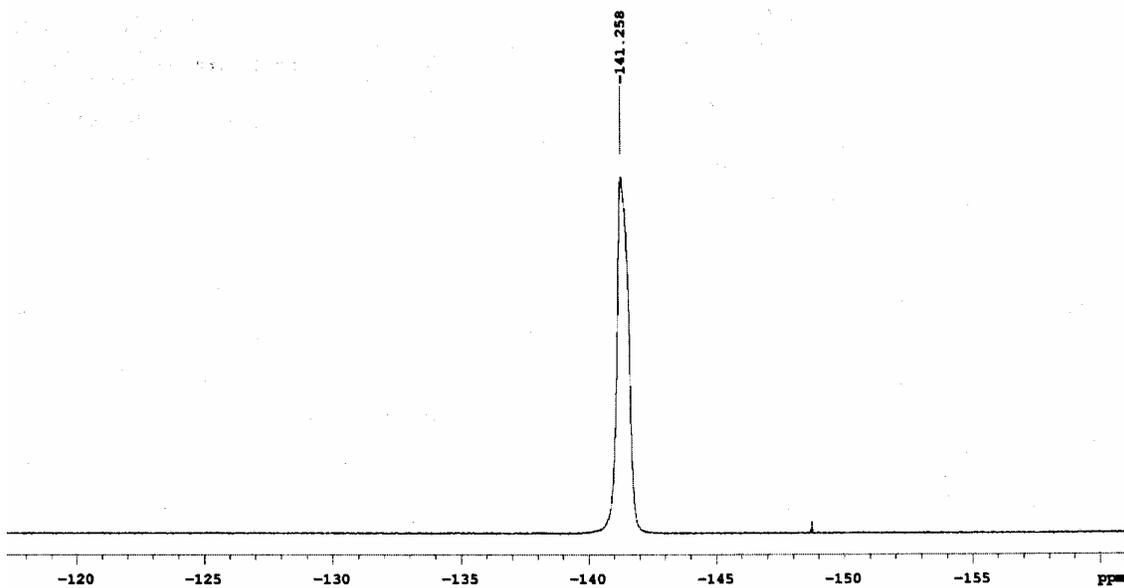
Roberta
 Amostra Ciclopropeno BF3K
 Solicitação N. G0305_39
 14.10.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "UFPEu300"
 Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 1.738 sec
 Width 10051.0 Hz
 528 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4236661 MHz
 DECOUPLE H1, 299.9582907 MHz
 Power 33 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 hr, 8 min, 27 sec



RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 25

Roberta
Amostra CICLOPROPANO
Solicitacao N. G0305_39
15.04.08 UFPE

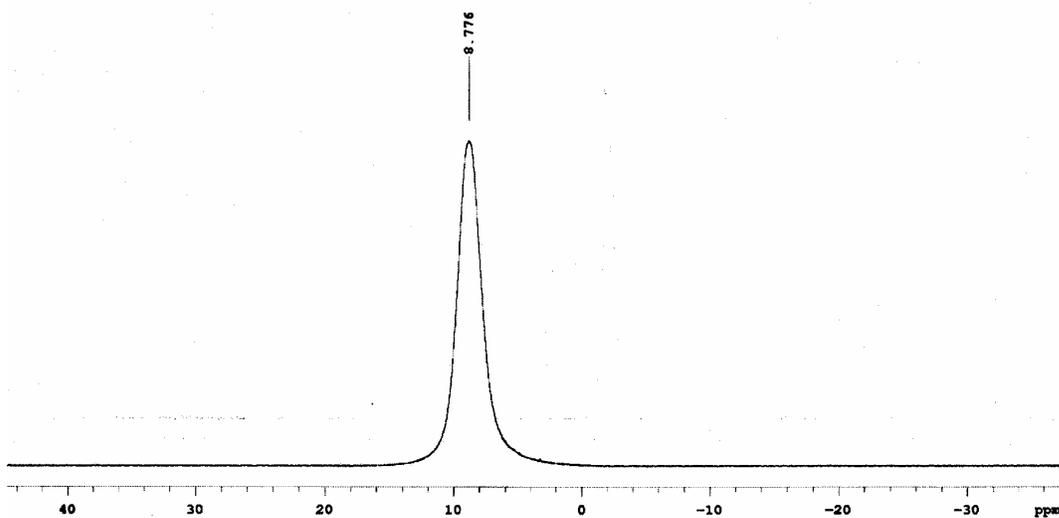
Pulse Sequence: s2pul



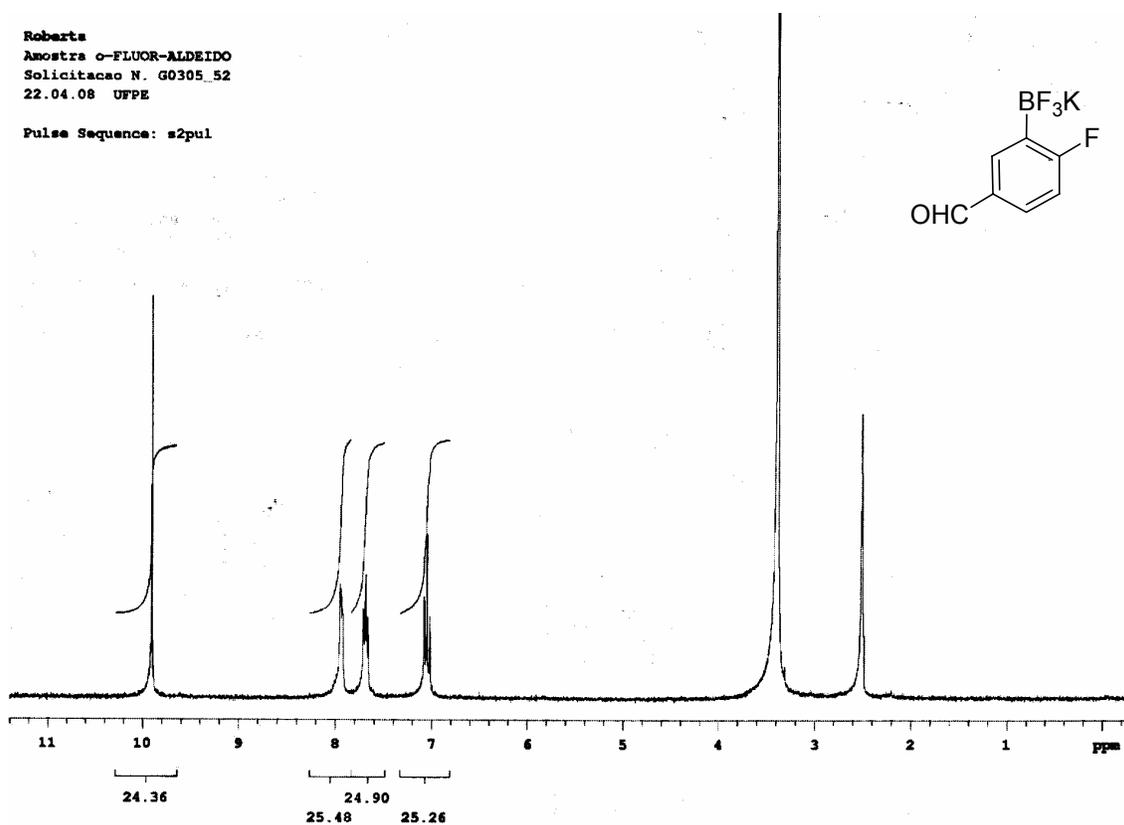
RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 25

Roberta
Amostra CICLOPROPANO
Solicitacao N. G0305_39
15.04.08 UFPE

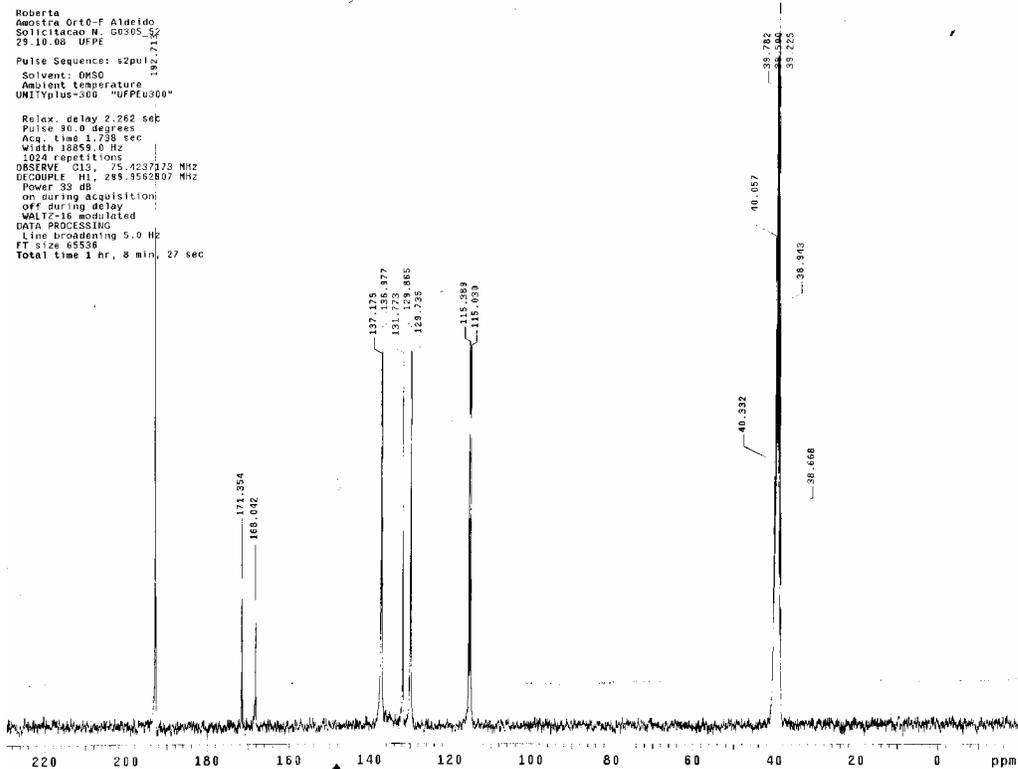
Pulse Sequence: s2pul



RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 25

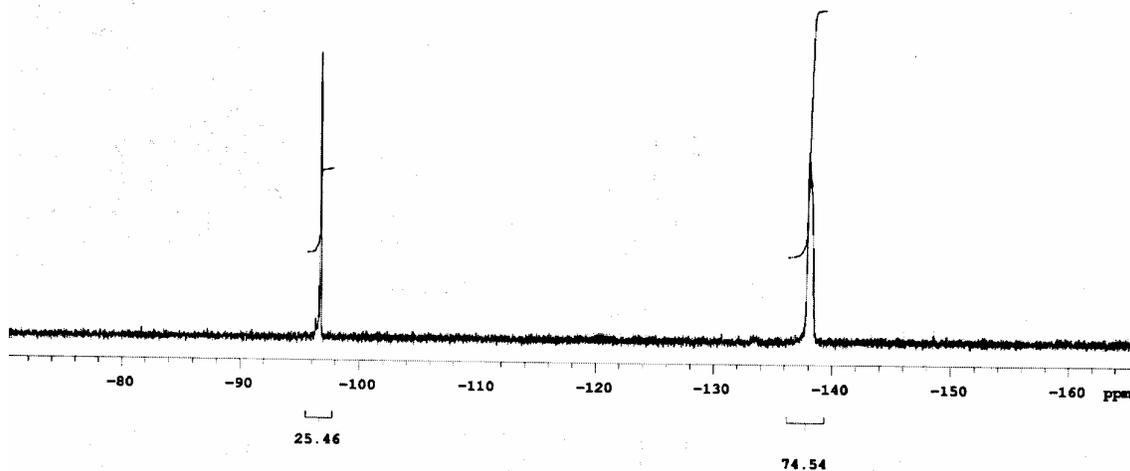


RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 26



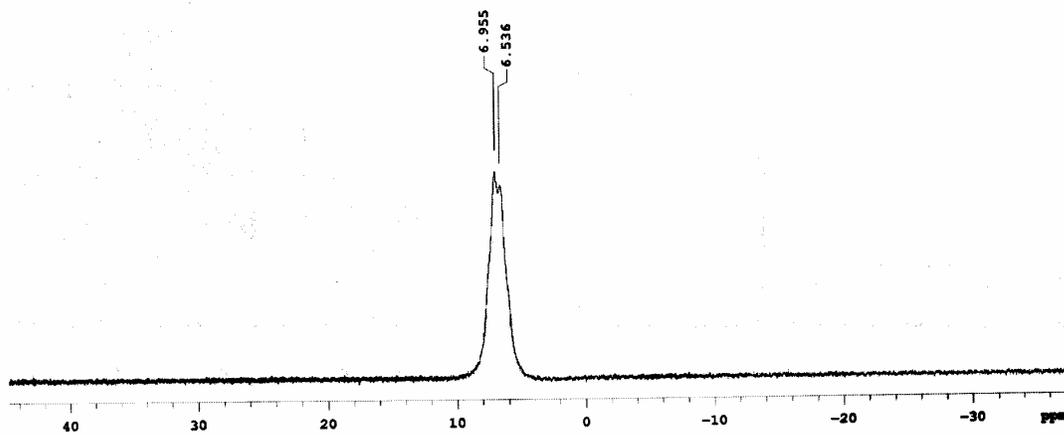
RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 26

Roberta
 Amostra o-FLUOR-ALDEIDO
 Solicitacao N. G0305_52
 22.04.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul

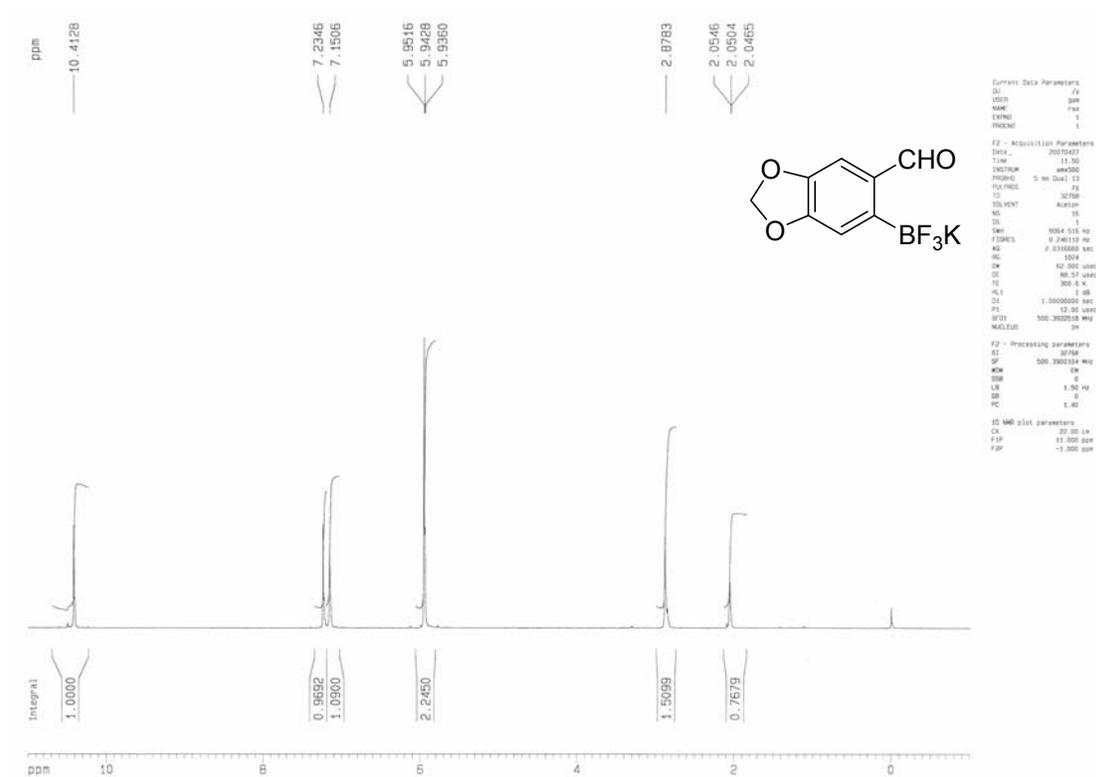


RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 26

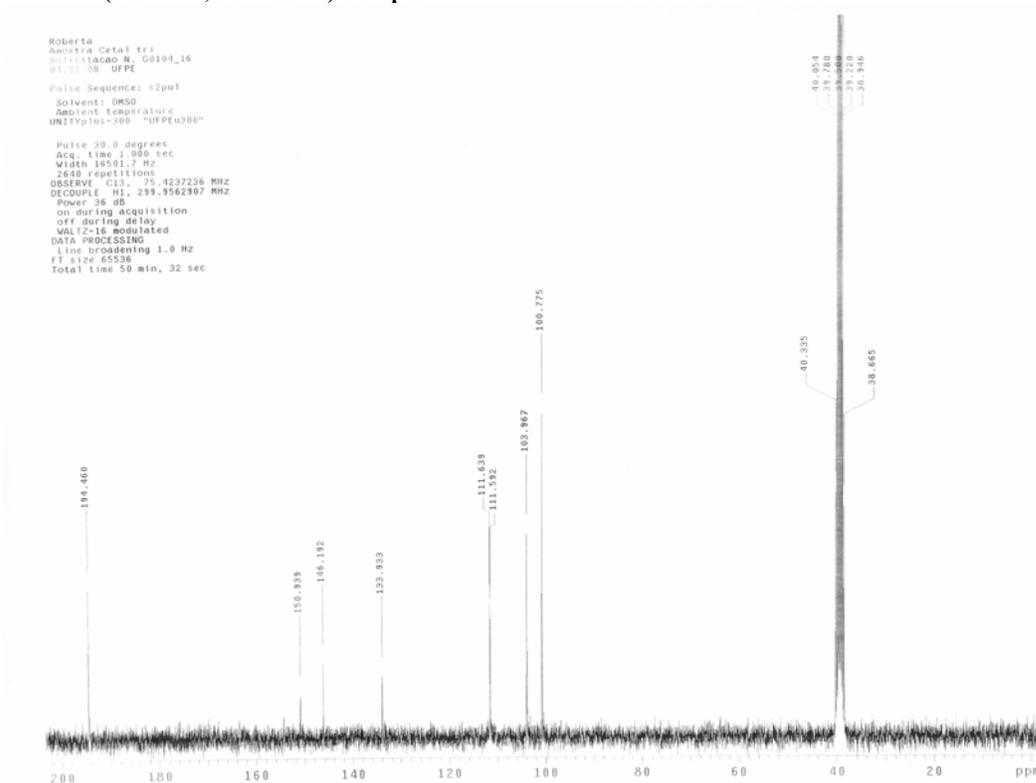
Roberta
 Amostra o-FLUOR-ALDEIDO
 Solicitacao N. G0305_52
 22.04.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul



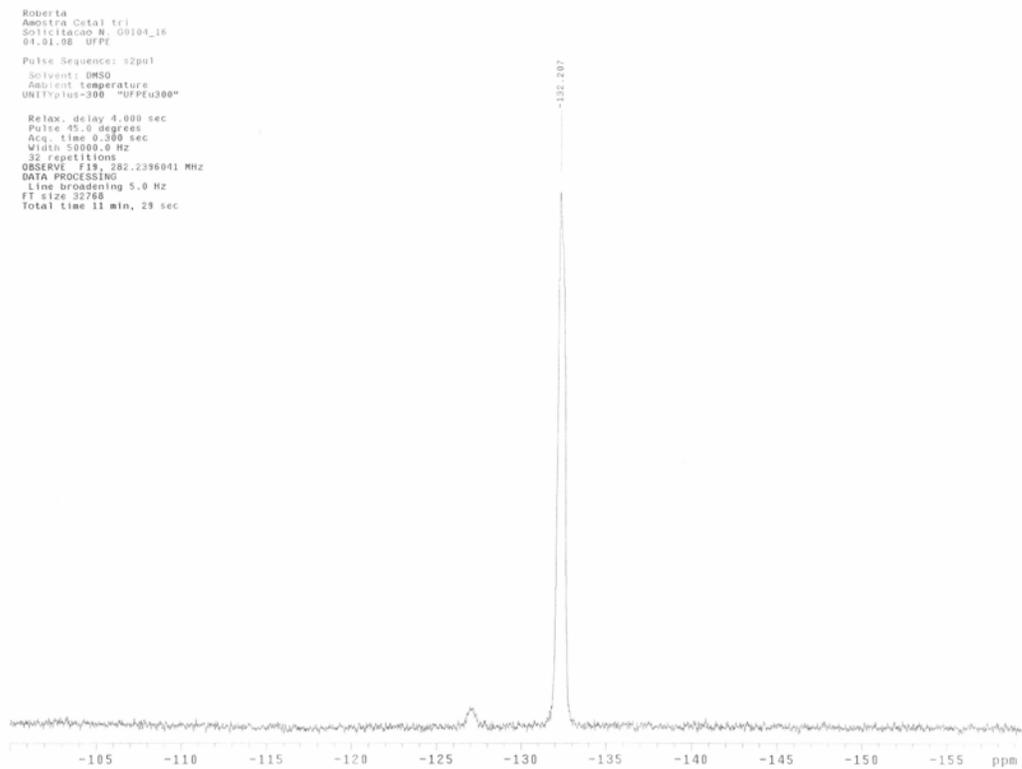
RMN 1H (96 MHz, DMSO-d6) Composto 26



RMN 1H (500 MHz, acetona-d6) Composto 27

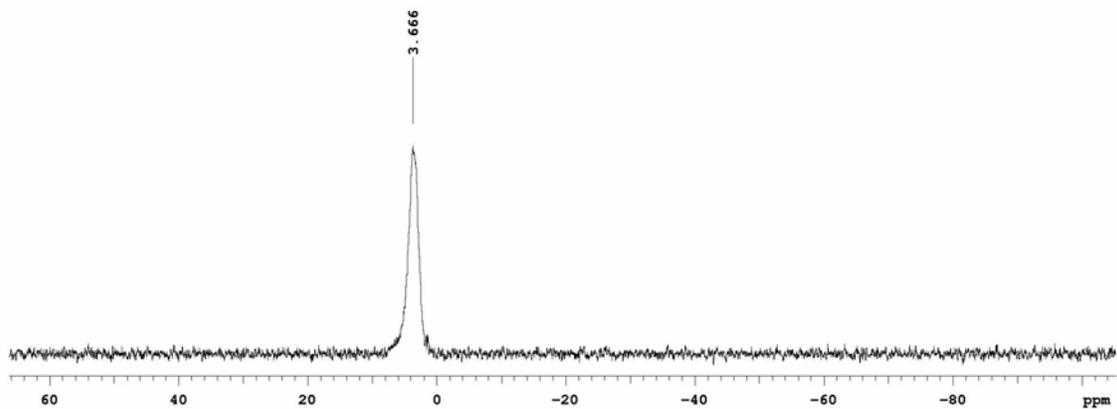


RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 27

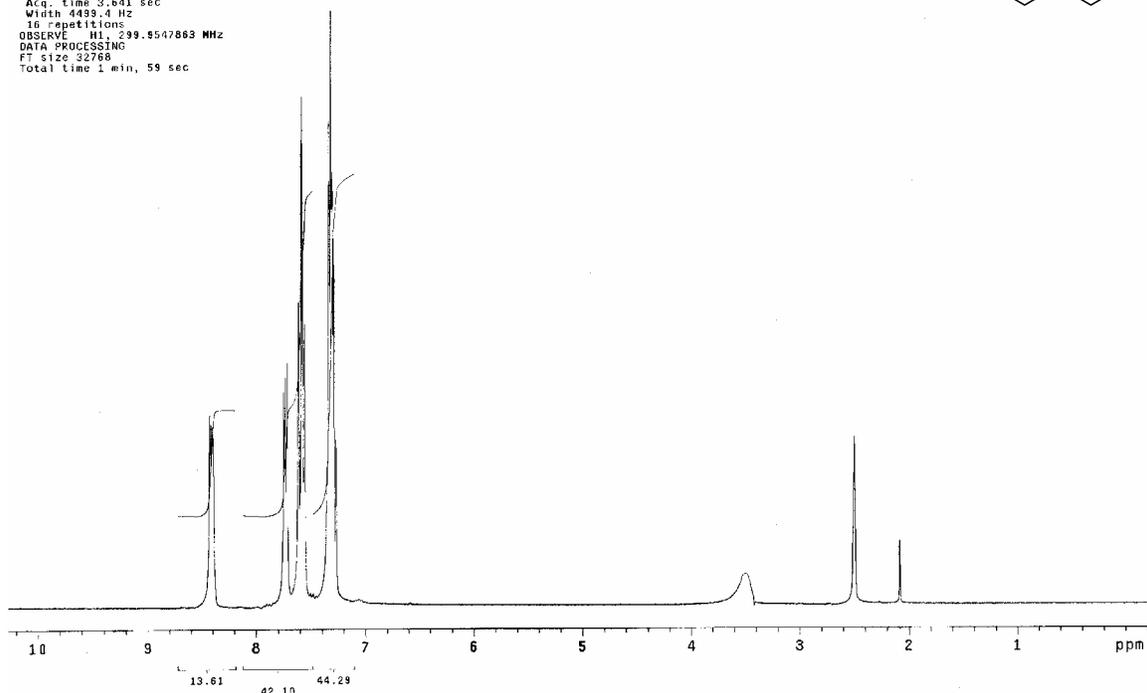
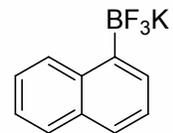
**RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 27**

Roberta
Amostra Cetal tri
Solicitação N. G0104_16
04.01.08 UFPE

Pulse Sequence: s2pul

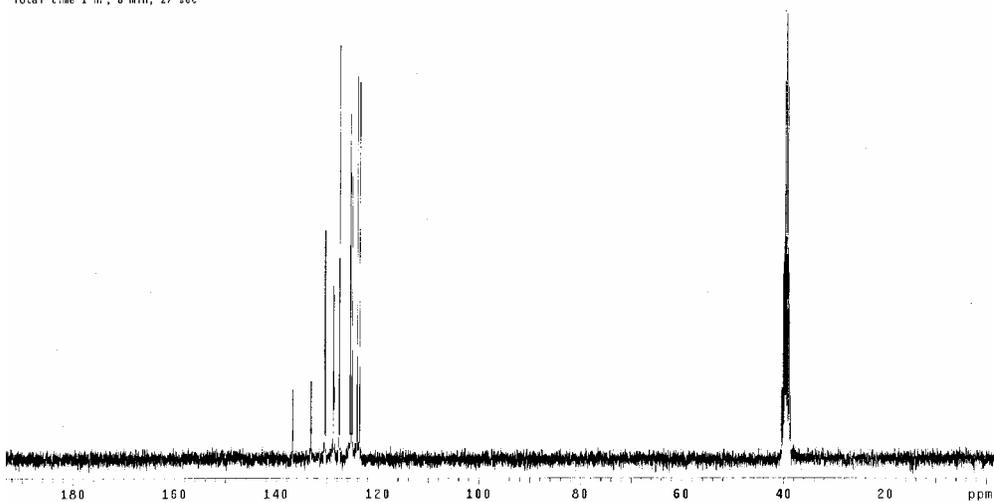
**RMN 1H (96 MHz, DMSO-d6) Composto 27**

Roberta
Amostra BFK NAFTA
Solicitacao N. G0305_64
14.07.08 UFPE
Pulse Sequence: presat
Solvent: DMSO
Ambient Temperature
UNITYplus-300 "UFPEu300"
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.641 sec
Width 4439.4 Hz
16 repetitions
OBSERVE F1: 299.8547863 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min, 59 sec



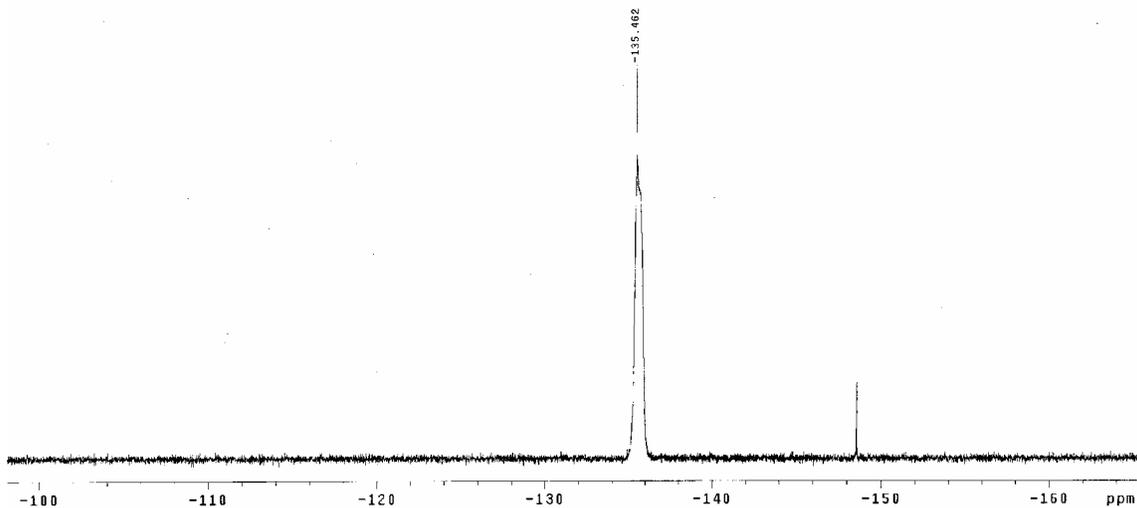
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) Composto 28

Roberta
Amostra BFK NAFTA
Solicitacao N. G0305_64
14.07.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: DMSO
Ambient Temperature
UNITYplus-300 "UFPEu300"
Relax. delay 2.262 sec
Pulse 90.0 degrees
Acq. time 1.738 sec
Width 18853.0 Hz
512 repetitions
OBSERVE F1: 75.4237202 MHz
DECUPLE F2: 299.8562902 MHz
Power 33 dB
on during acquisition
off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 8 min, 27 sec



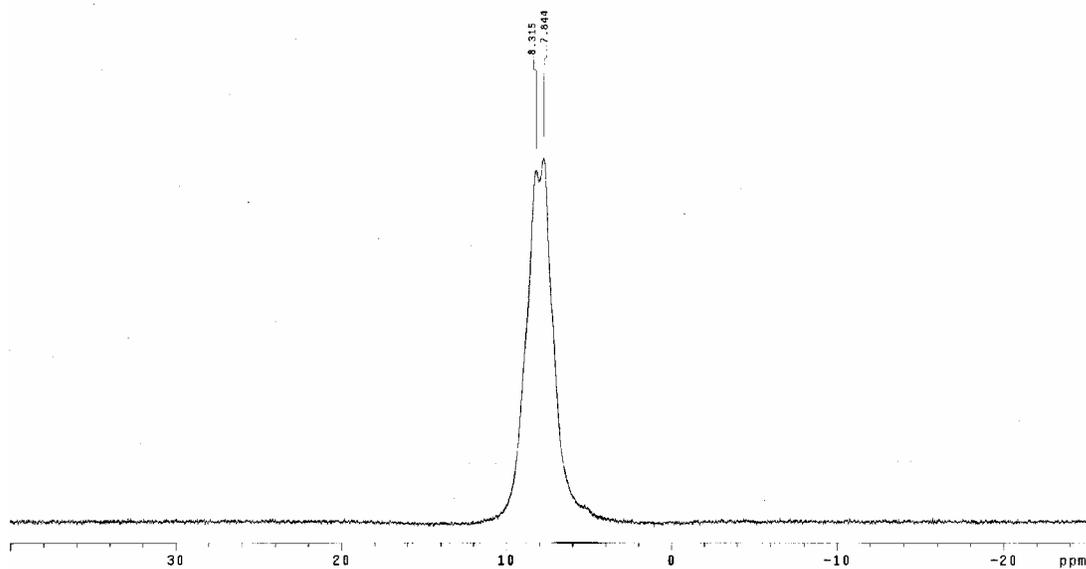
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) Composto 28

Roberta
 Amostra BFK NAFTA
 Solicitacao N. G0305_04
 14.07.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "UFPEU300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 0.300 sec
 Width 50000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE F19 282.2396041 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FT size 32768
 Total time 0 min, 41 sec



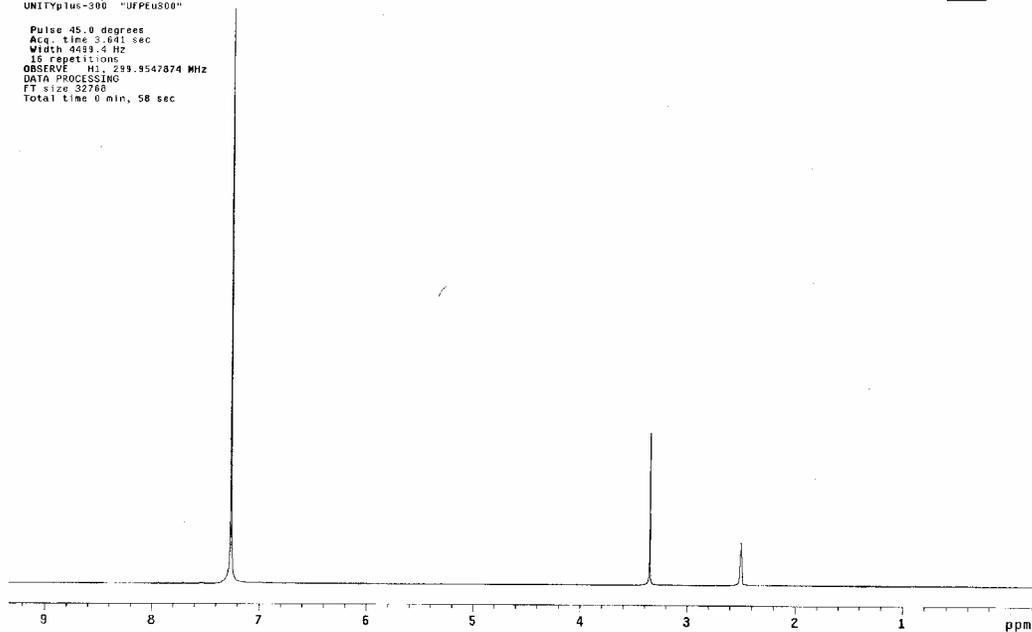
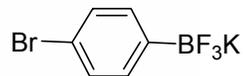
RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 28

Roberta
 Amostra BFK NAFTA
 Solicitacao N. G0305_04
 14.07.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: DMSO
 Temp. 25.0 C / 298.1 K
 UNITYplus-300 "UFPEU300"
 1st pulse 50.0 degrees
 2nd pulse 180.0 degrees
 Acq. time 1.000 sec
 Width 16501.7 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE B11 96.2369815 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 3 min, 13 sec



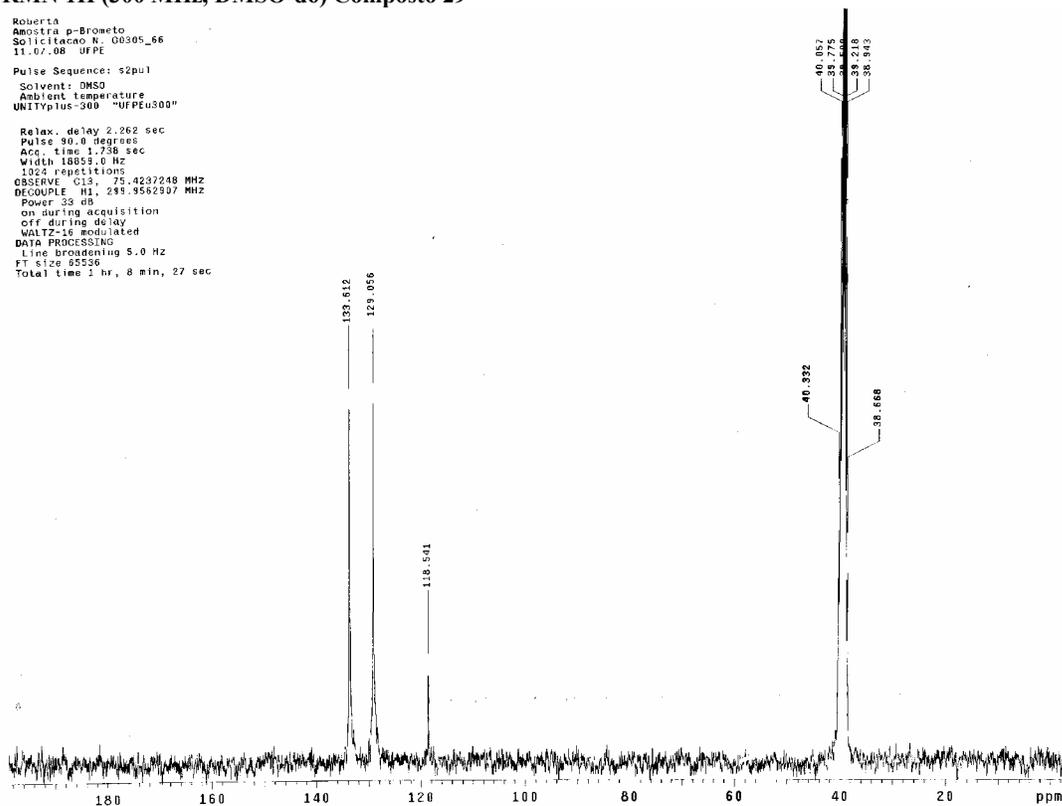
RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 28

Roberta
 Amostra p-Brometo
 Solicitacao N. 00305_66
 11.07.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "UFPEu300"
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.041 sec
 Width 4093.5 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE N1: 299.9547874 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 58 sec



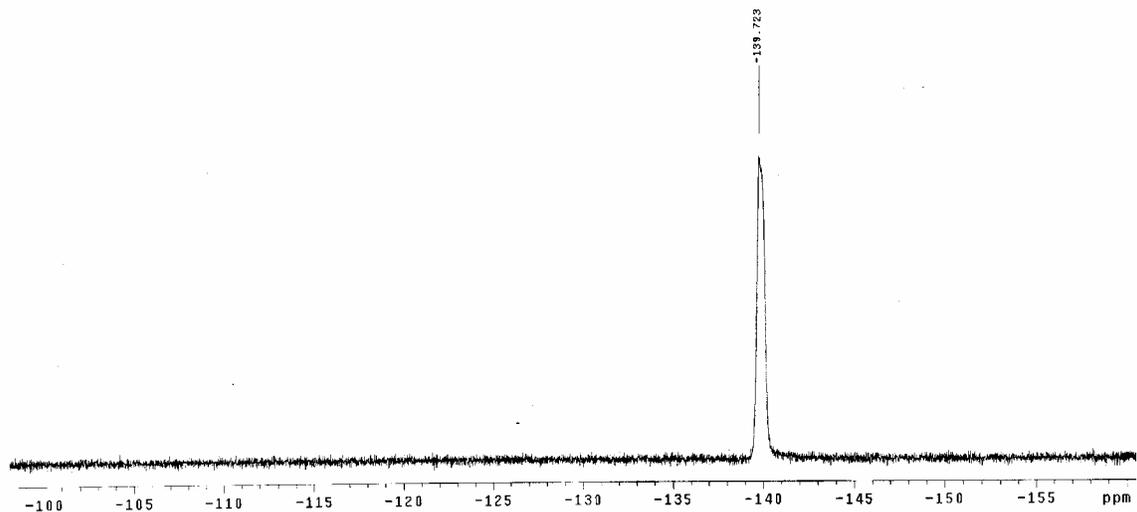
RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 29

Roberta
 Amostra p-Brometo
 Solicitacao N. 00305_66
 11.07.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-300 "UFPEu300"
 Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 1.738 sec
 Width 18059.0 Hz
 1024 repetitions
 OBSERVE C13: 75.4237248 MHz
 DECOUPLE H1: 299.9592317 MHz
 Power 33 dB
 on during acquisition
 cfr during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 hr, 8 min, 27 sec



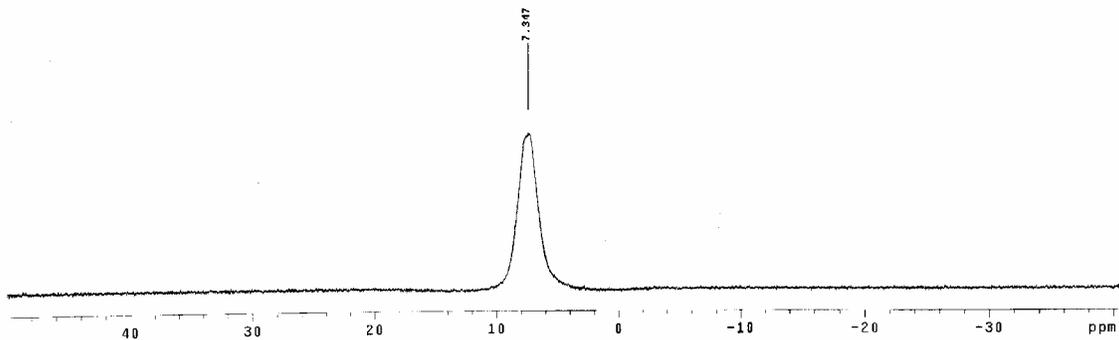
RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 29

Roberta
Amostra p-Brometo
Solicitacao N. G0305_66
11.07.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
UNITYplus-300 "UFPEu300"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 0.300 sec
Width 50000.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE F10, 282.2386041 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.3 Hz
FT size 32768
Total time 0 min, 41 sec

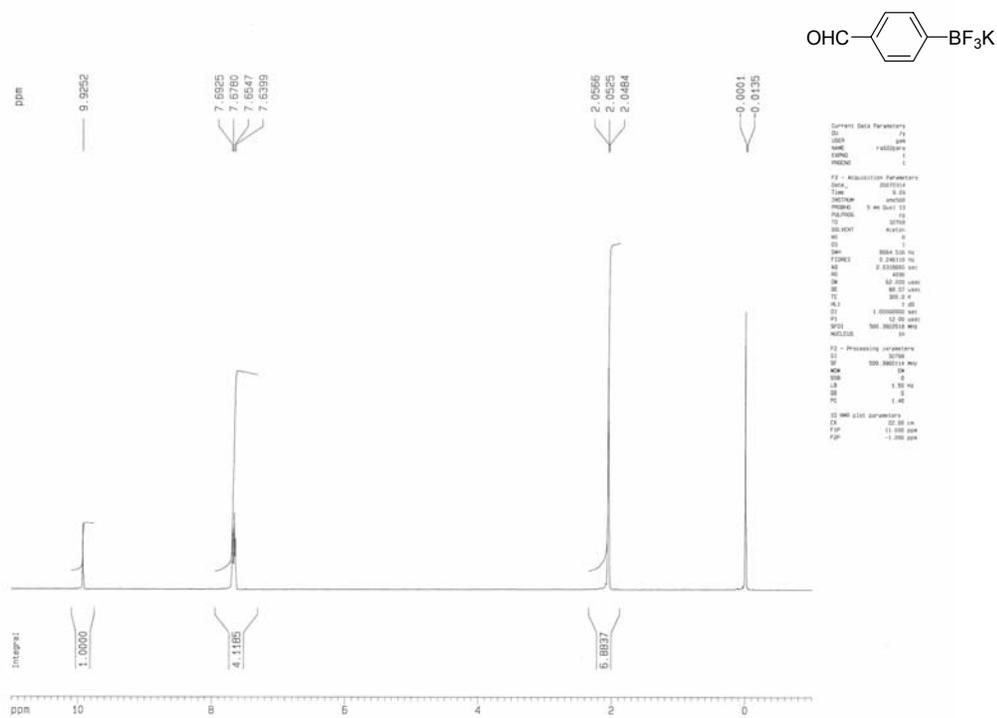


RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 29

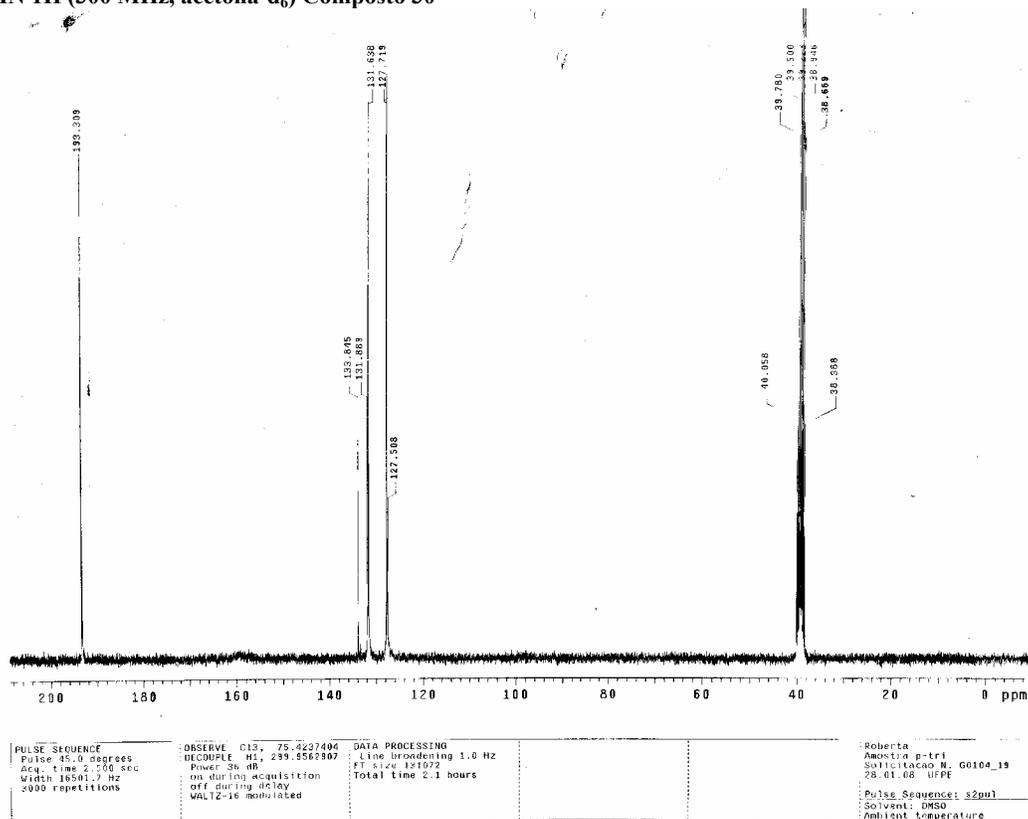
Roberta
Amostra p-Brometo
Solicitacao N. G0305_66
11.07.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Temp. 25.0 C / 298.1 K
UNITYplus-300 "UFPEu300"
1st pulse 90.0 degrees
2nd pulse 180.0 degrees
Acq. time 1.000 sec
Width 16501.7 Hz
128 repetitions
OBSERVE B11, 96.2369815 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 3 min, 13 sec



RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 29

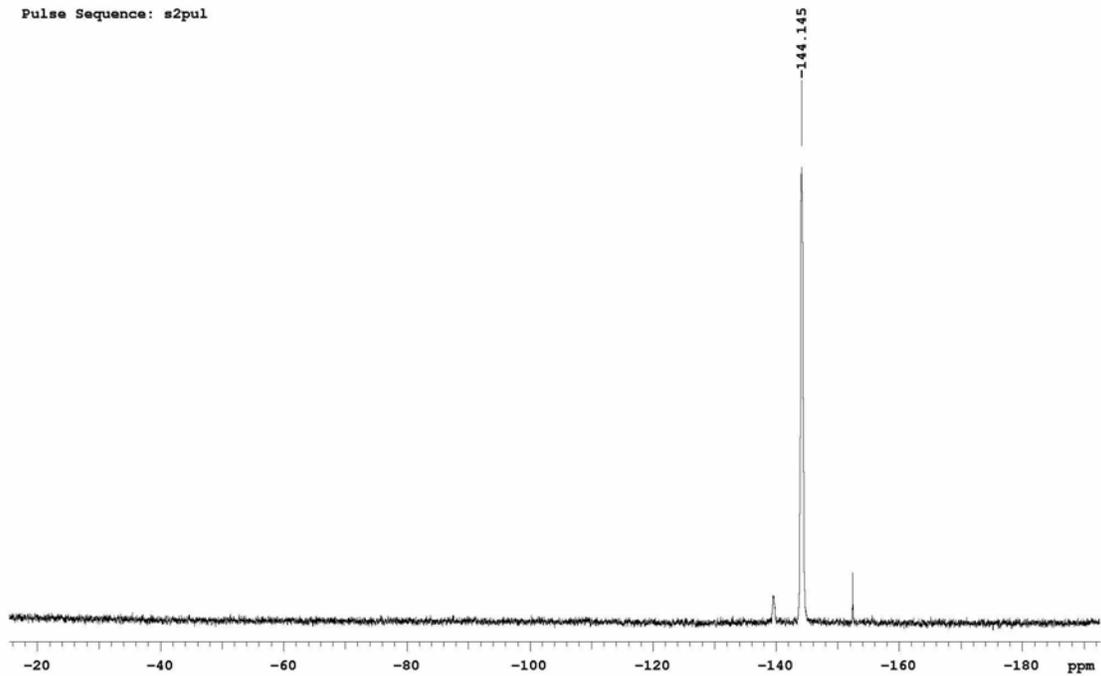


RMN 1H (300 MHz, acetona-d₆) Composto 30



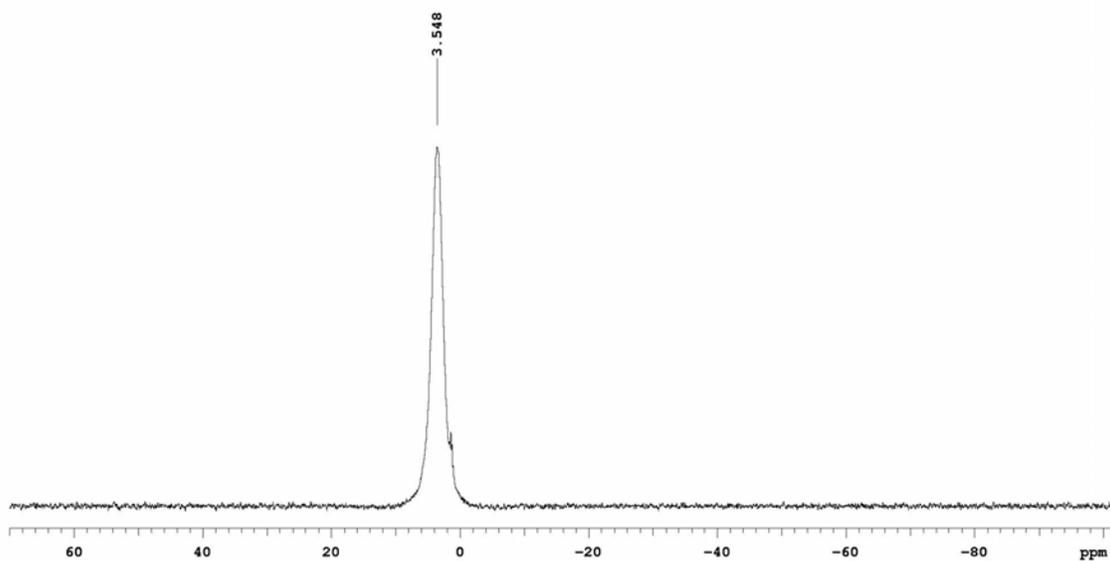
RMN 13C (75 MHz, DMSO-d₆) Composto 30

Roberta
Amostra p-TRI
Solicitacao N. G0104_19
16.01.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pul



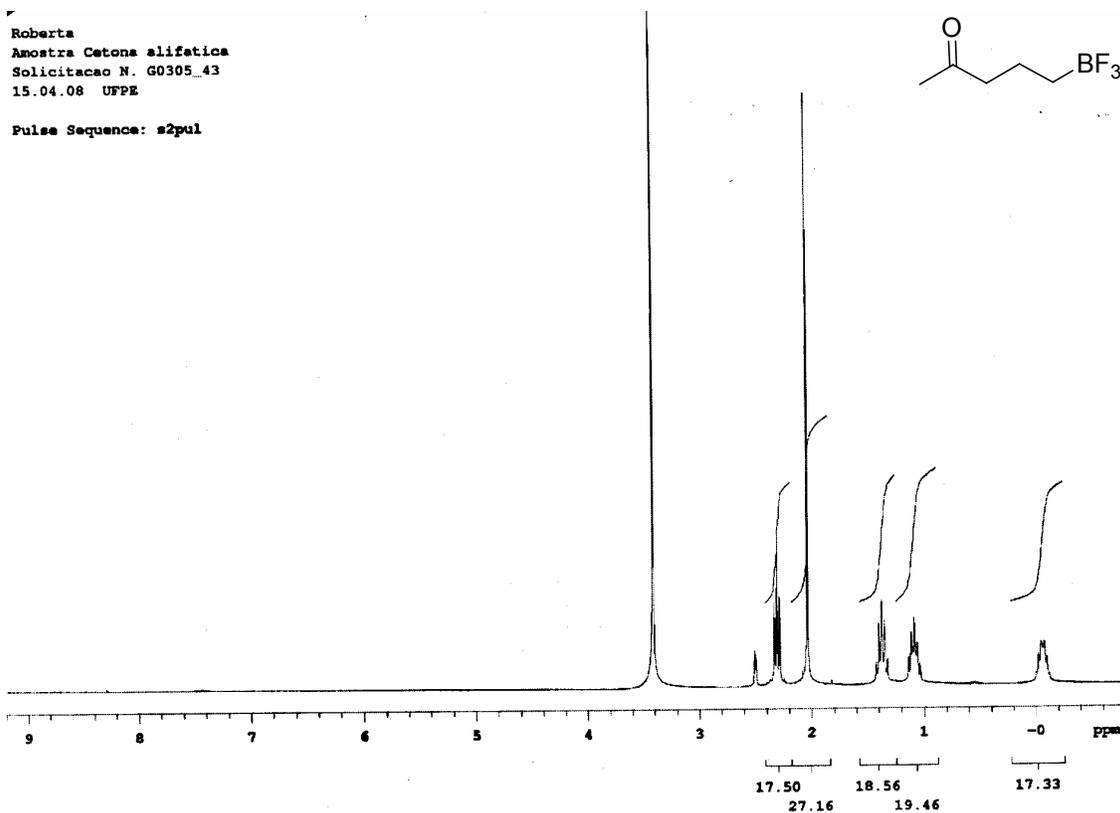
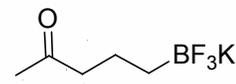
RMN 19F (282 MHz, acetona-d6) Composto 30

Roberta
Amostra p-TRI
Solicitacao N. G0104_19
16.01.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pul



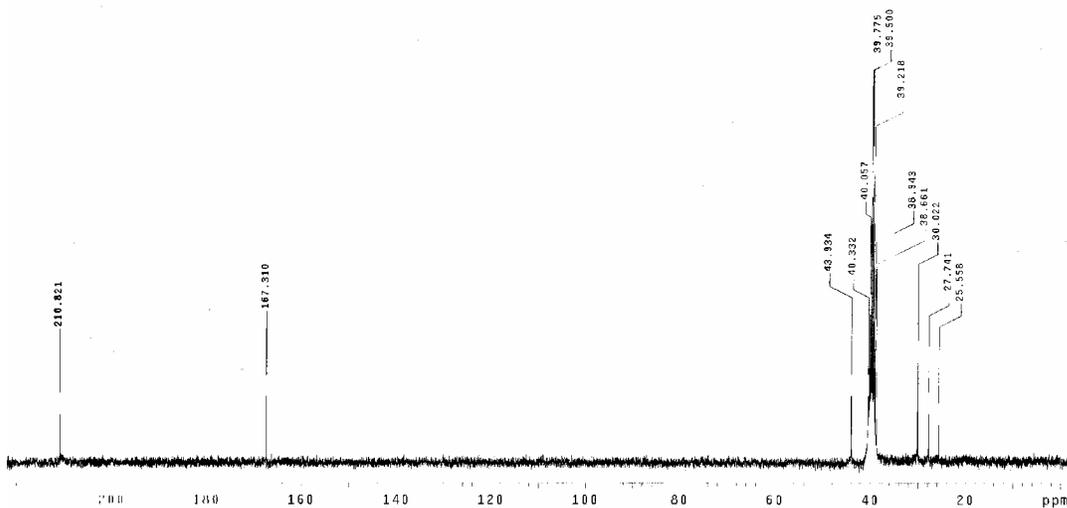
RMN 11B (96 MHz, acetona-d6) Composto 30

Roberta
 Amostra Cetona alifatica
 Solicitacao N. G0305_43
 15.04.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul



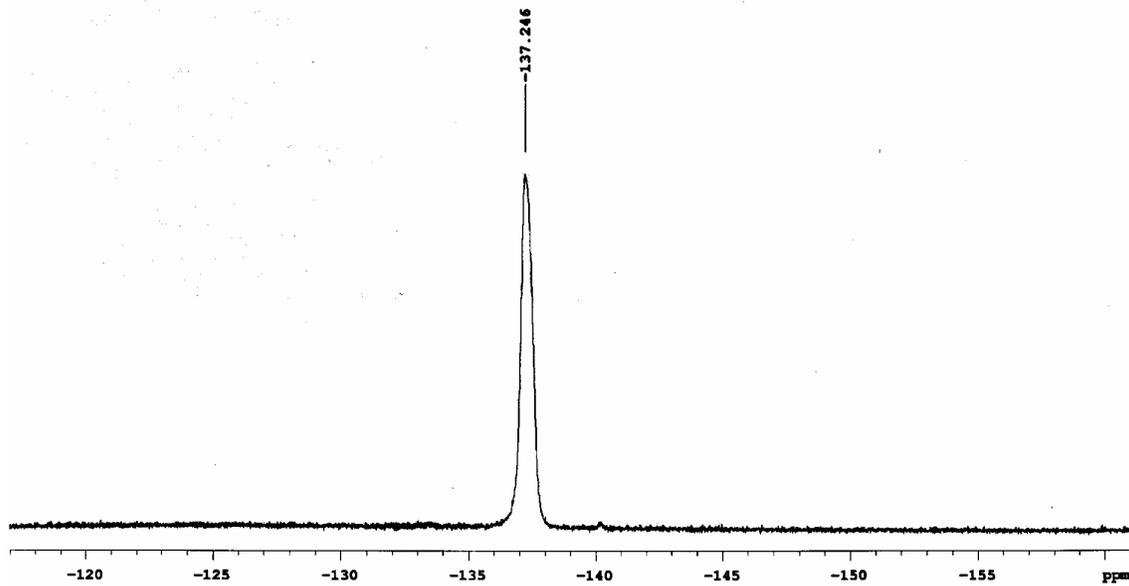
RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) Composto 31

Roberta
 Amostra CETONA ALIFATICA
 Solicitacao N. G0305_43
 20.05.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNITYplus-360 "UFPEus300"
 Relax. delay 2.262 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.730 sec
 Width 18859.0 Hz
 335 repetitions
 OBSERVE CH1 75.4236881 MHz
 DECOUPLE H1 299.9582907 MHz
 Power 33 dB
 on during acquisition
 off during delay
 VOLT-15 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 hr, 8 min, 27 sec



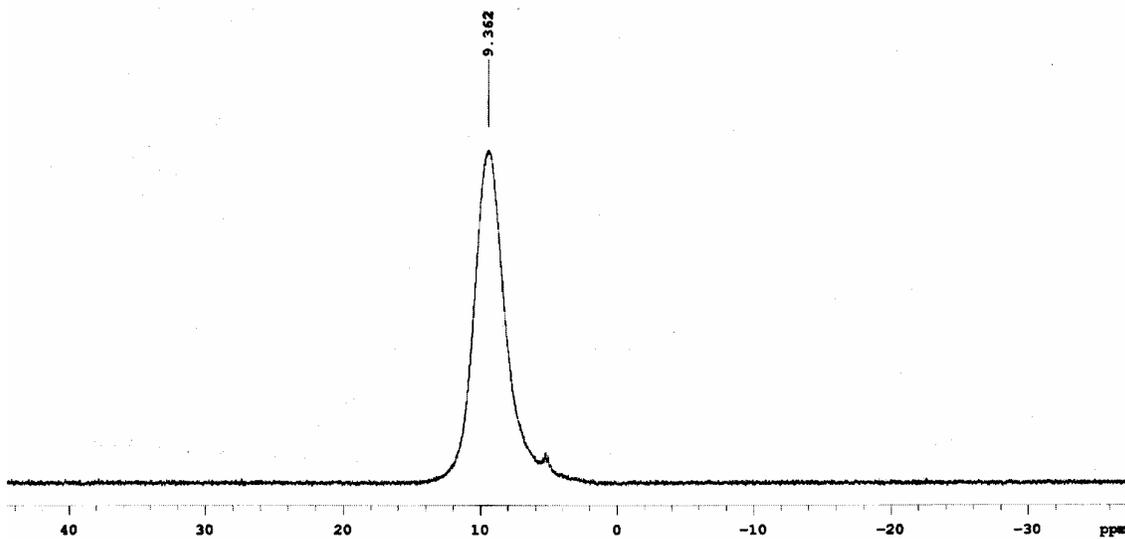
RMN 13C (75 MHz, DMSO-d6) Composto 31

Amostra Cetona alifatica
Solicitacao N. G0305_43
15.04.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pul

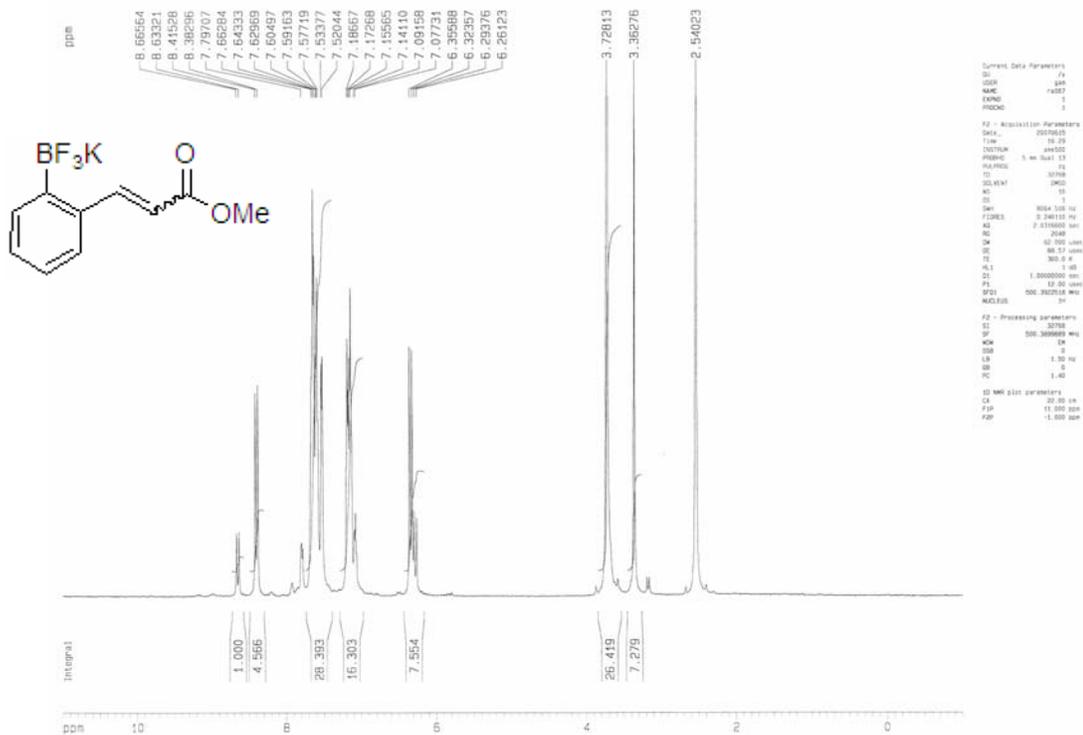


RMN 19F (282 MHz, DMSO-d6) Composto 31

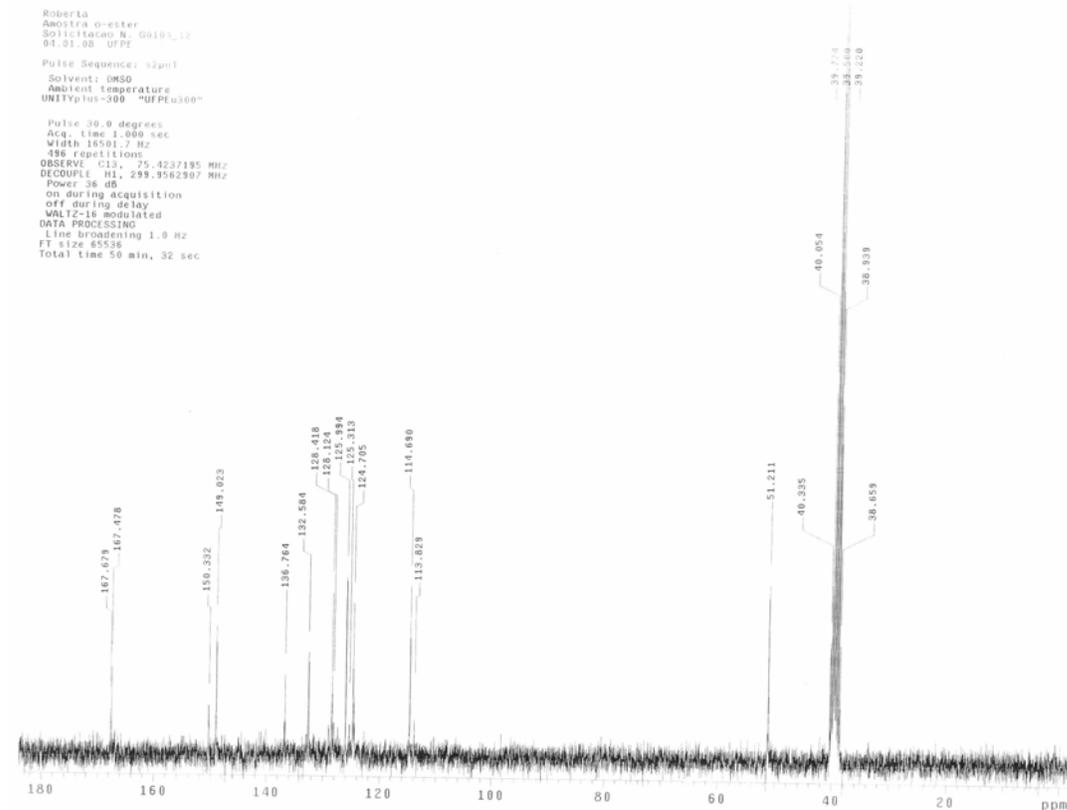
Roberta
Amostra Cetona alifatica
Solicitacao N. G0305_43
15.04.08 UFPE
Pulse Sequence: s2pul



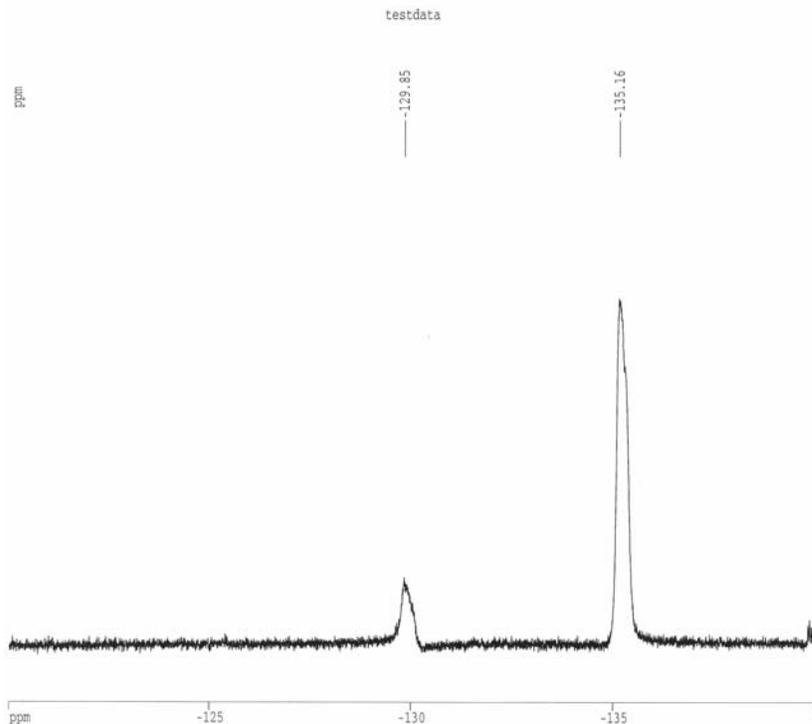
RMN 11B (96 MHz, DMSO-d6) Composto 31



RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) Composto 33



RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) Composto 33



```

Current Data Parameters
DO /y
USER gsm
NAME ra067
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20070614
Time 16.13
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/1
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 128
DS 4
SWH 100000.000 Hz
FIDRES 0.762939 Hz
AQ 0.6554100 sec
RG 1290.2
DM 5.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
d11 0.01000000 sec
d12 0.00002000 sec

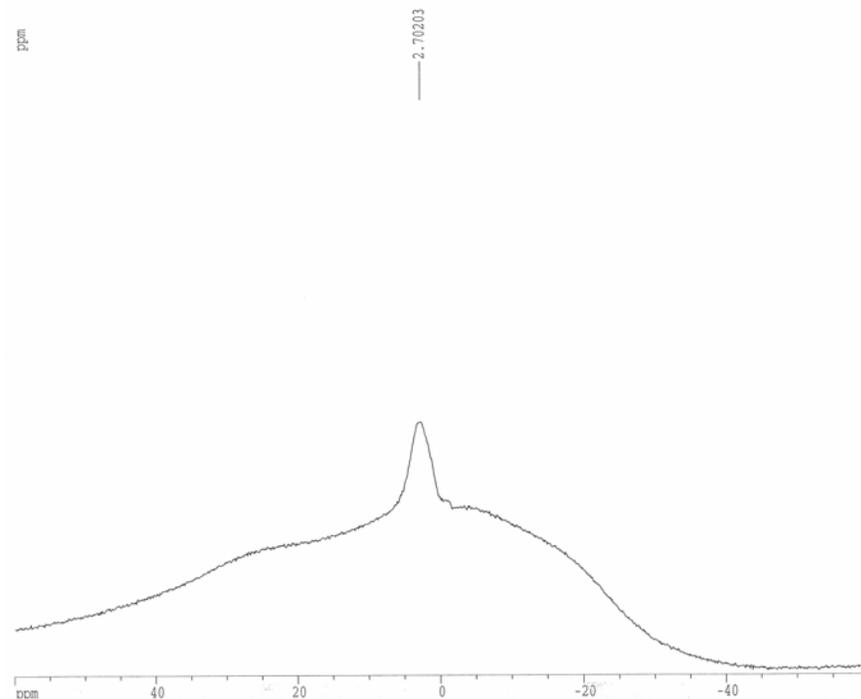
***** CHANNEL f1 *****
NUC1 19F
P1 10.60 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 470.7901483 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 26.00 dB
SFO2 500.1920016 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 470.8372320 MHz
WM EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

ID NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P -120.000 ppm
F2P -140.000 ppm
    
```

RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 33



```

Current Data Parameters
NAME RA-ortoester
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20071005
Time 22.24
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO

PULPROG zgpg
TD 4096
SOLVENT Tol
NS 577
DS 2
SWH 25641.035 Hz
FIDRES 6.260016 Hz
AQ 0.0799220 sec
RG 32768
DM 19.500 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.20000000 sec
d11 0.01000000 sec
d12 0.00002000 sec

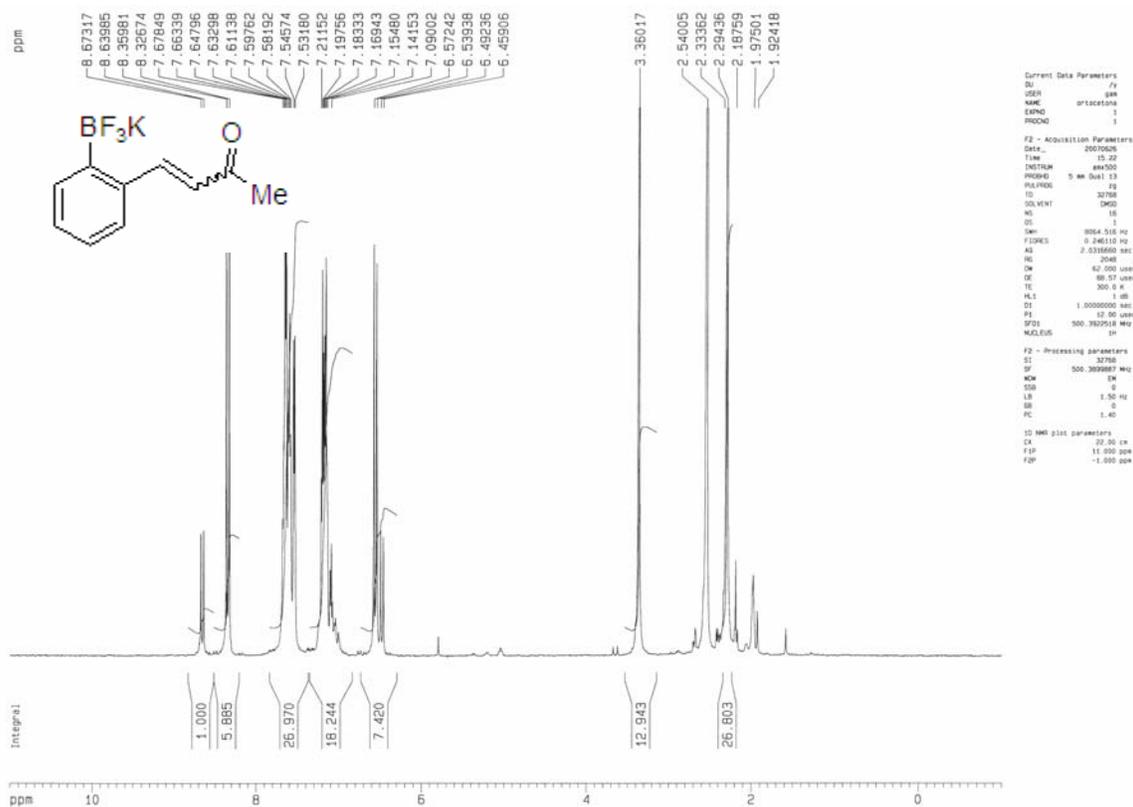
***** CHANNEL f1 *****
NUC1 11B
P1 7.60 usec
PL1 2.00 dB
SFO1 128.3772130 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 120.00 dB
PL12 26.00 dB
PL13 28.00 dB
SFO2 400.1320007 MHz

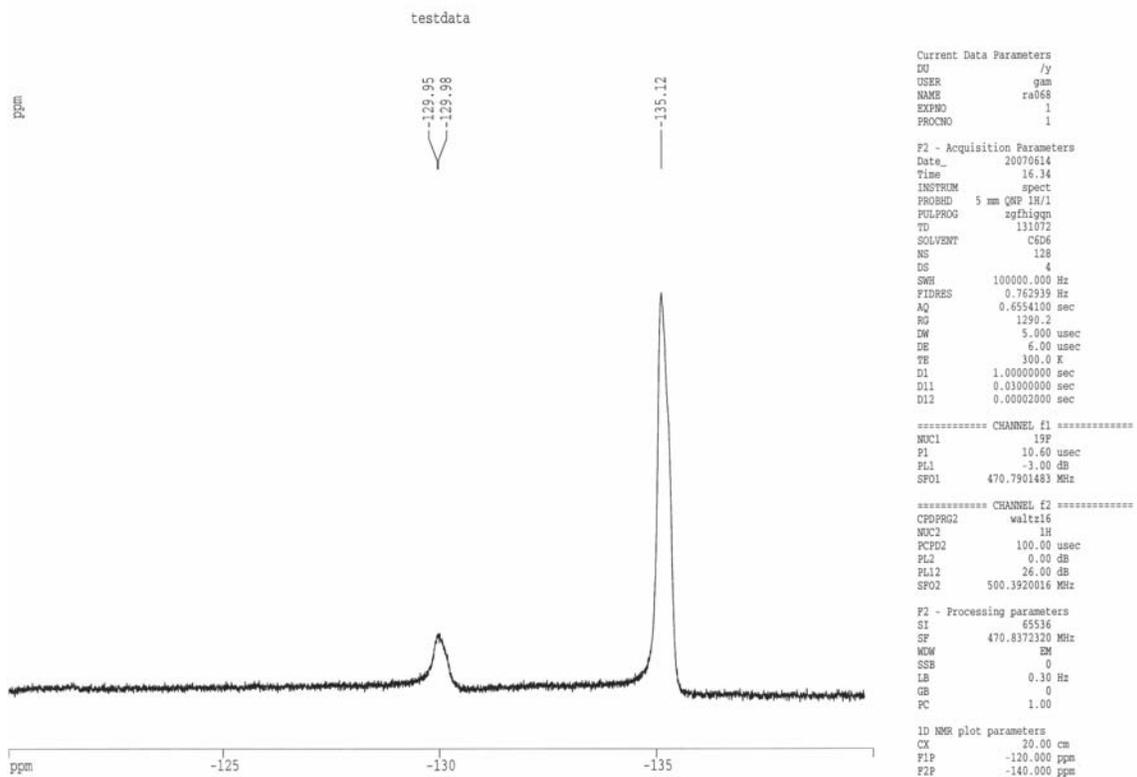
F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 128.3777068 MHz
WM EM
SSB 0
LB 5.00 Hz
GB 0
PC 1.40

ID NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 60.000 ppm
F1 7702.66 Hz
F2P -60.000 ppm
F2 -7702.66 Hz
FPMCM 6.00000 ppm/cm
HECM 770.26624 Hz/cm
    
```

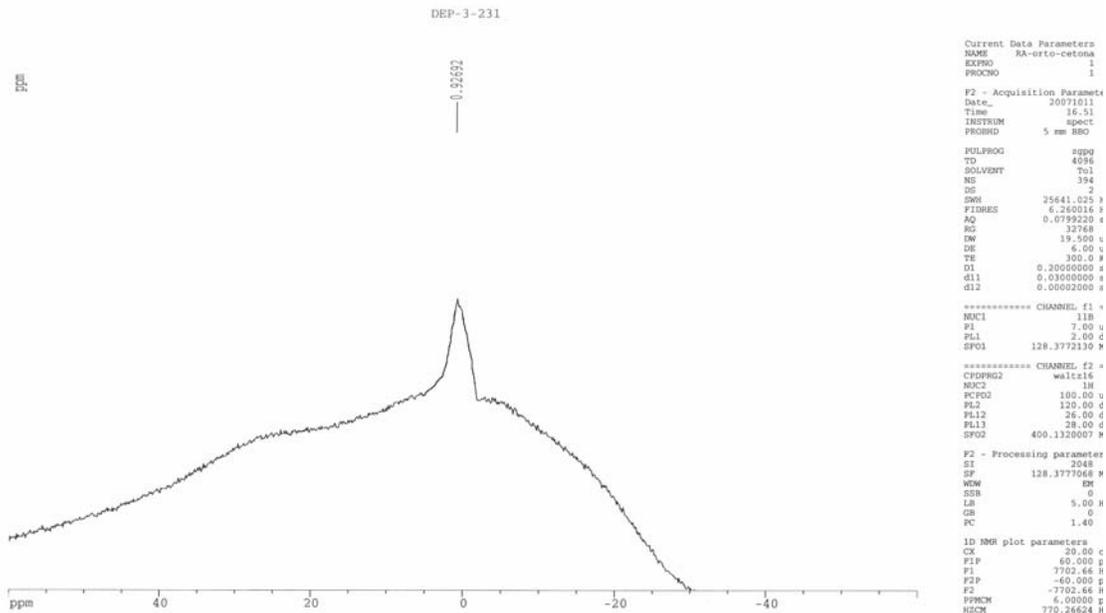
RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 33



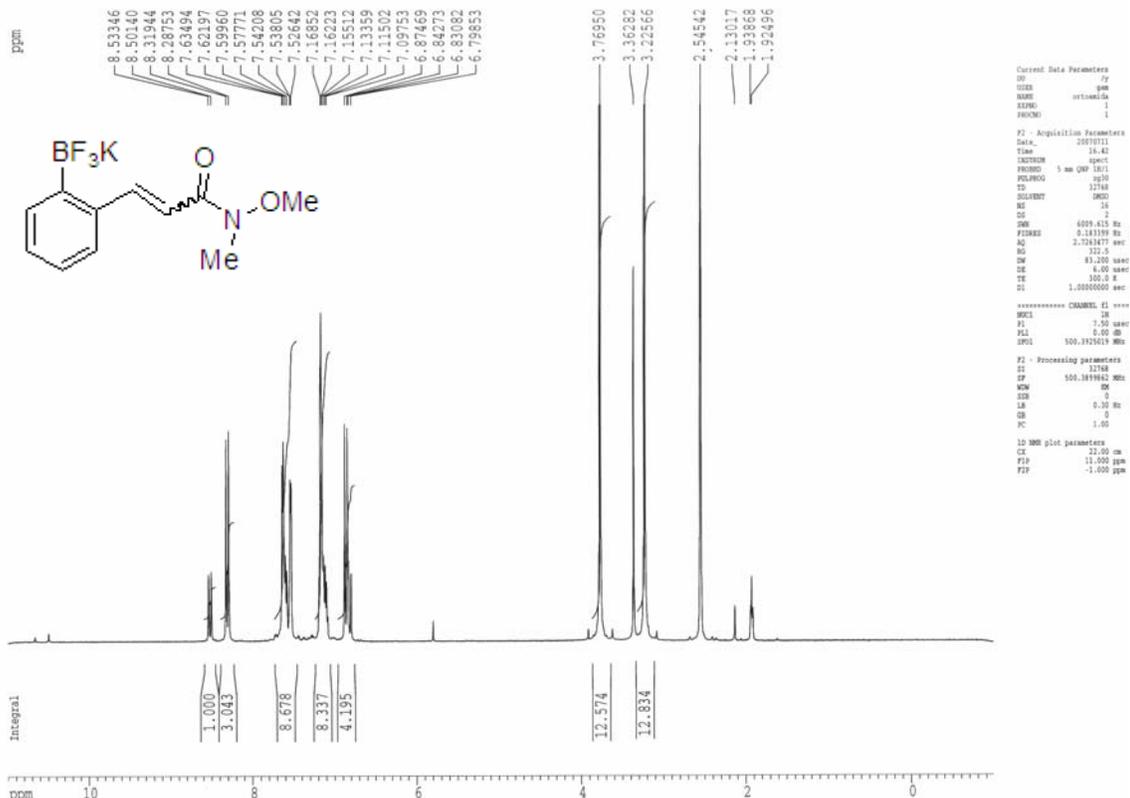
RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) Composto 34



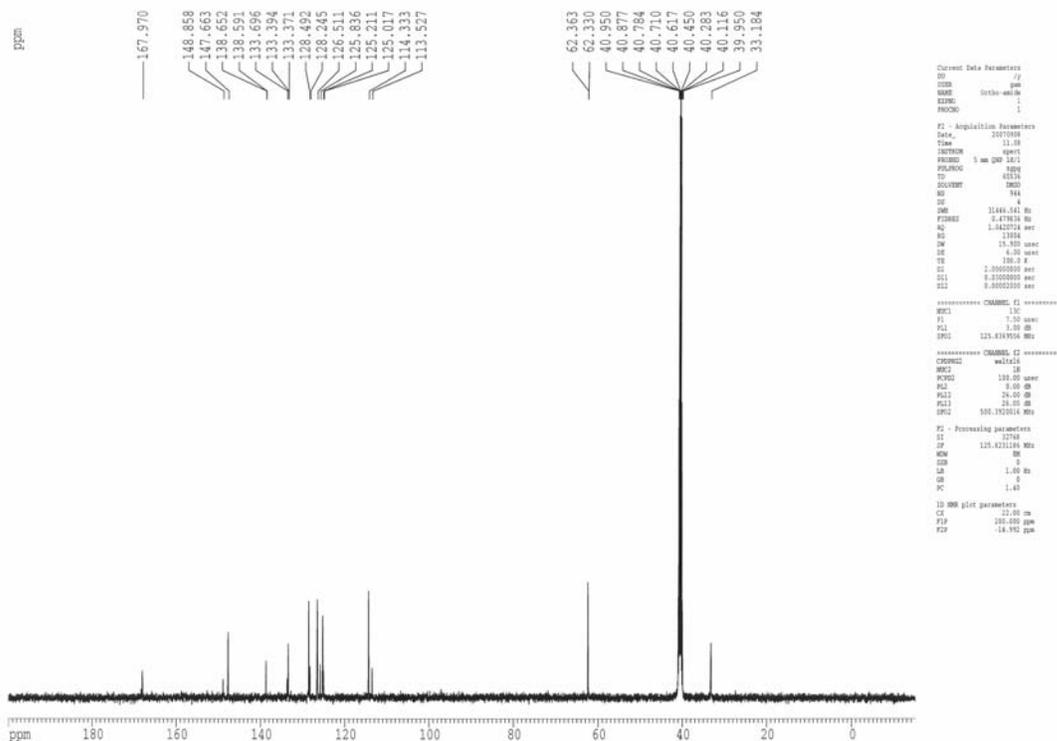
RMN 19F (470 MHz, DMSO-d6) Composto 34



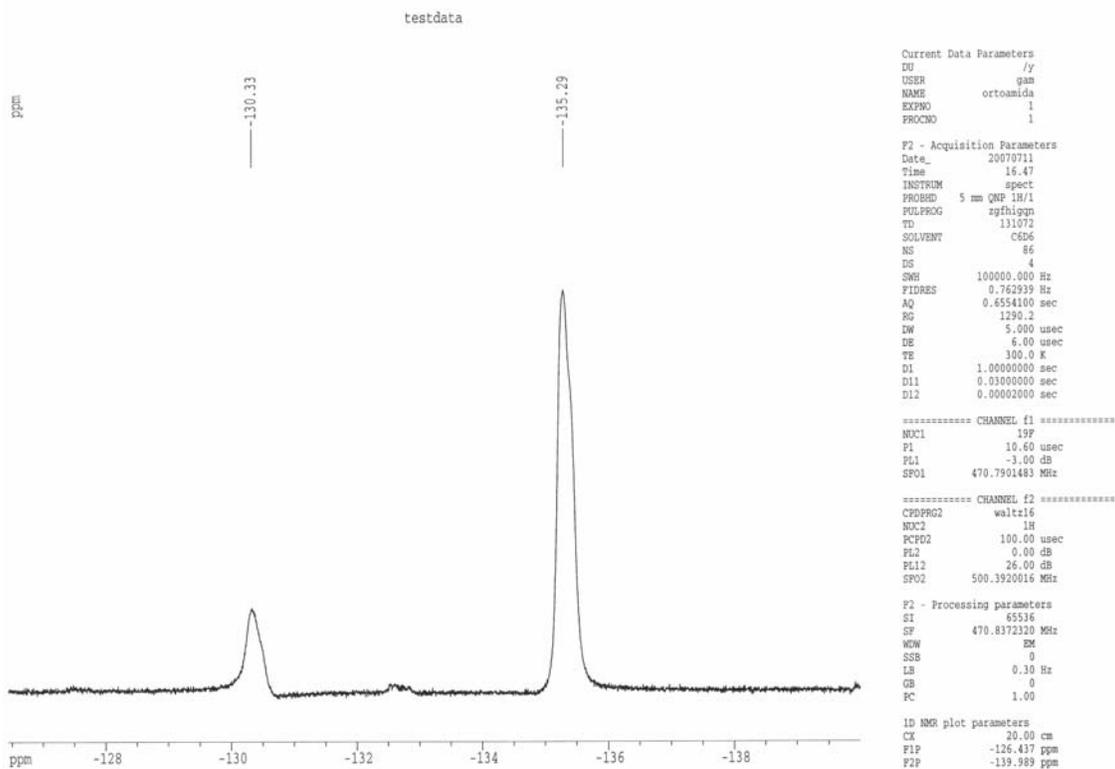
RMN 11B (128 MHz, DMSO-d₆) Composto 34



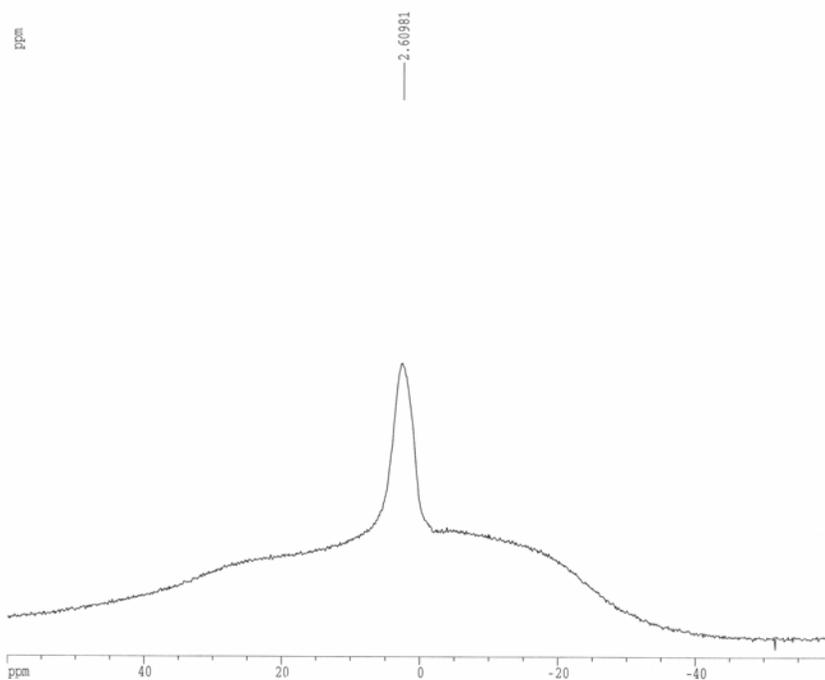
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) Composto 35



RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 35



RMN ¹⁹F (470 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 35



```

Current Data Parameters
NAME Ra-o-amida
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20071011
Time 16.06
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO

PULPROG zgpg
TD 4096
SOLVENT TOL
NS 211
DS 2
SFO 25641.025 Hz
FIDRES 6.260016 Hz
AQ 0.0799220 sec
RG 32768
DW 19.500 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.20000000 sec
d11 0.03000000 sec
d12 0.00002000 sec

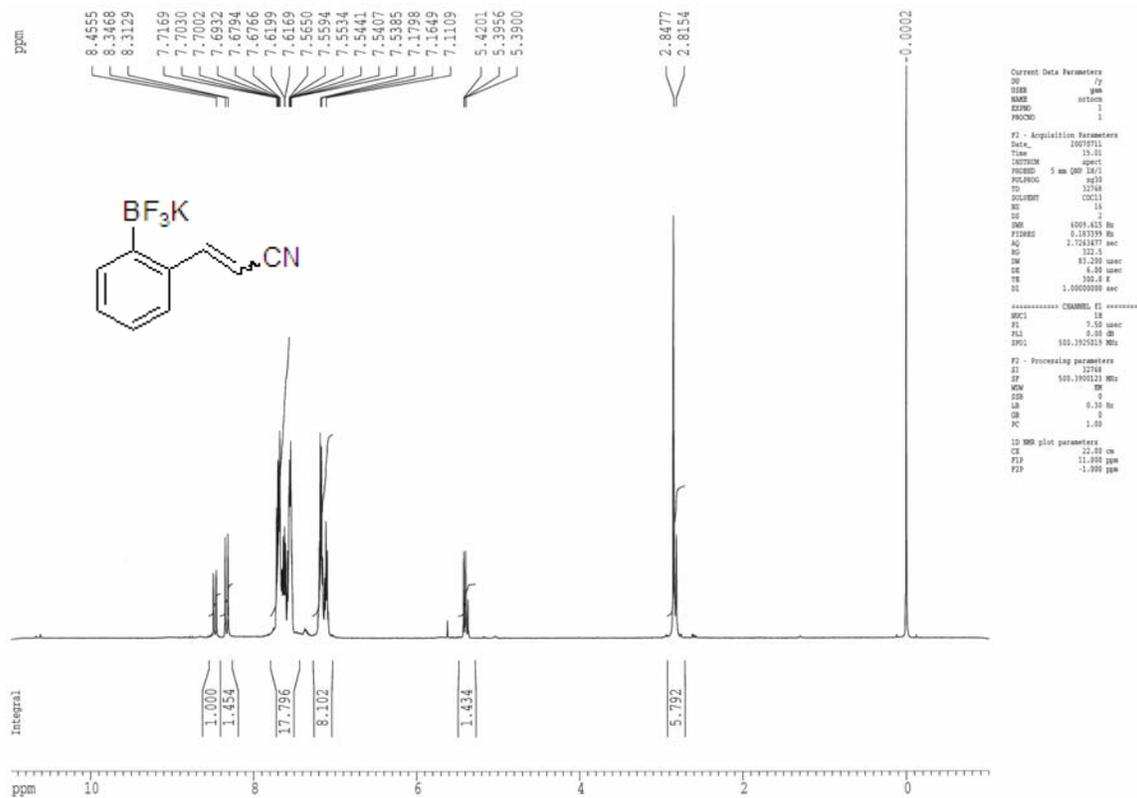
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 11B
P1 7.00 usec
PL1 2.00 dB
SFO1 128.3772130 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 120.00 dB
PL12 26.00 dB
PL13 28.00 dB
SFO2 400.1320007 MHz

F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 128.377068 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 5.00 Hz
GB 0
PC 1.40

ID NMR plot parameters
CX 20.00 cm
FIP 60.000 ppm
F1 7702.66 Hz
F2 -60.000 ppm
F2 -7702.66 Hz
FPMCM 6.00000 ppm/cm
RDCM 770.26624 Hz/cm
    
```

RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-d₆) Composto 35



```

Current Data Parameters
DP /y
NAME Compo36
EXPNO 1
PROCNO 1

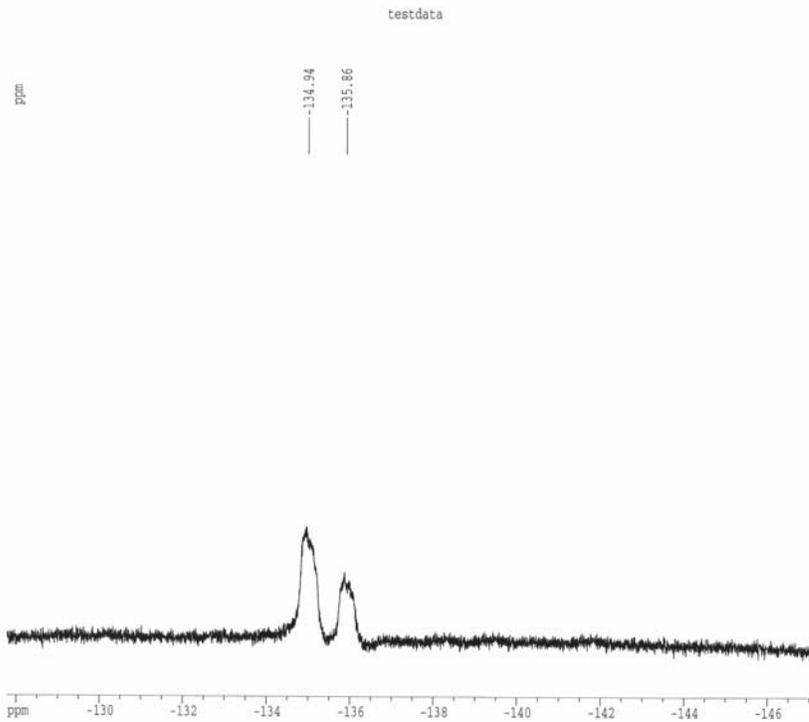
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20070711
Time 15.01
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SFO 400.915 Hz
FIDRES 0.103399 Hz
AQ 2.7043477 sec
RG 327.5
DW 61.200 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 7.50 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 500.1362613 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 500.1360131 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.10 Hz
GB 0
PC 1.40

ID NMR plot parameters
CX 22.00 cm
FIP 11.000 ppm
F2 -1.000 ppm
    
```

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) Composto 36



RMN ¹⁹F (470 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 36

```

Current Data Parameters
DU      /y
USER    gm
NAME    ortoc
EXPRO   1
PROCNO  1

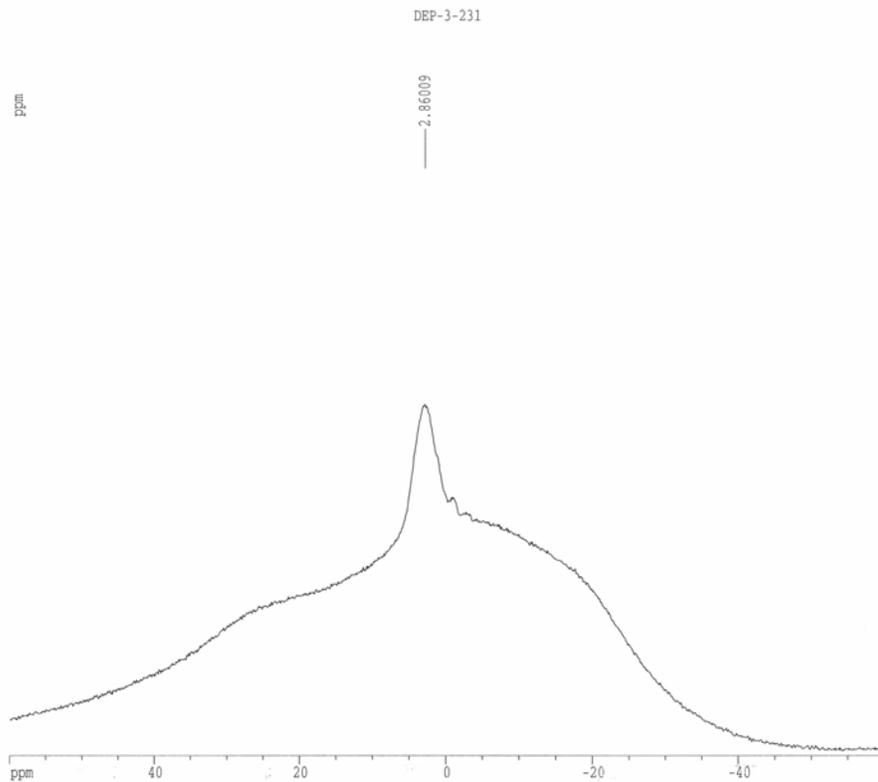
F2 - Acquisition Parameters
Date_   20070711
Time    15.05
INSTRUM spect
PROBHD  5 mm QNP 1H/1
PULPROG zgpg30
TD       131072
SOLVENT C6D6
NS       128
DS       4
SWH      100000.000 Hz
FIDRES   0.762939 Hz
AQ       0.6554100 sec
RG       1290.2
DM       5.000 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       1.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
d12      0.00020000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1     19F
P1       10.60 usec
PL1      -3.00 dB
SFO1     470.7901483 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2      0.00 dB
PL12     26.00 dB
SFO2     500.3920016 MHz

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       470.8372320 MHz
WCM      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00

1D NMR plot parameters
CX       20.00 cm
F1P      -127.770 ppm
F2P      -147.099 ppm
    
```



RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 36

```

Current Data Parameters
NAME    RA-pCN
EXPRO   1
PROCNO  1

F2 - Acquisition Parameters
Date_   20071005
Time    22.13
INSTRUM spect
PROBHD  5 mm BBO

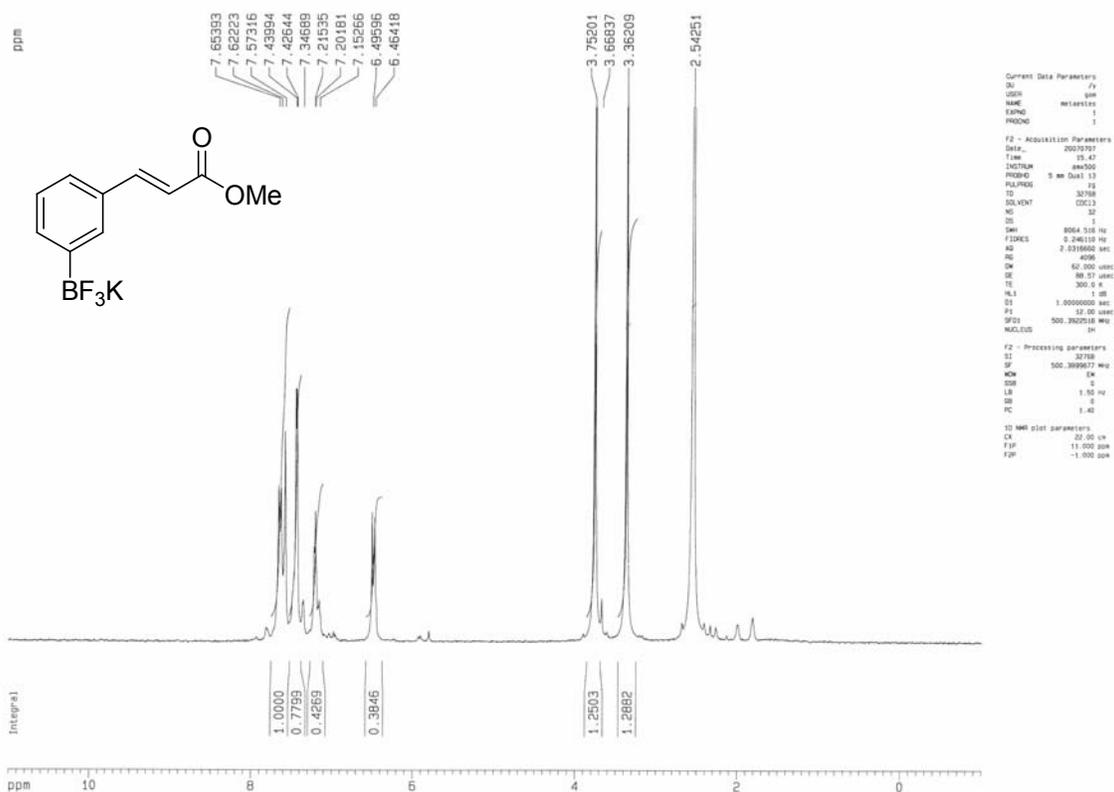
PULPROG zgpg
TD       4096
SOLVENT T01
NS       776
DS       2
SWH      25641.025 Hz
FIDRES   6.260016 Hz
AQ       0.0799220 sec
RG       32768
DM       19.500 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       0.20000000 sec
d11      0.03000000 sec
d12      0.00020000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1     11B
P1       7.00 usec
PL1      2.00 dB
SFO1     128.3772130 MHz

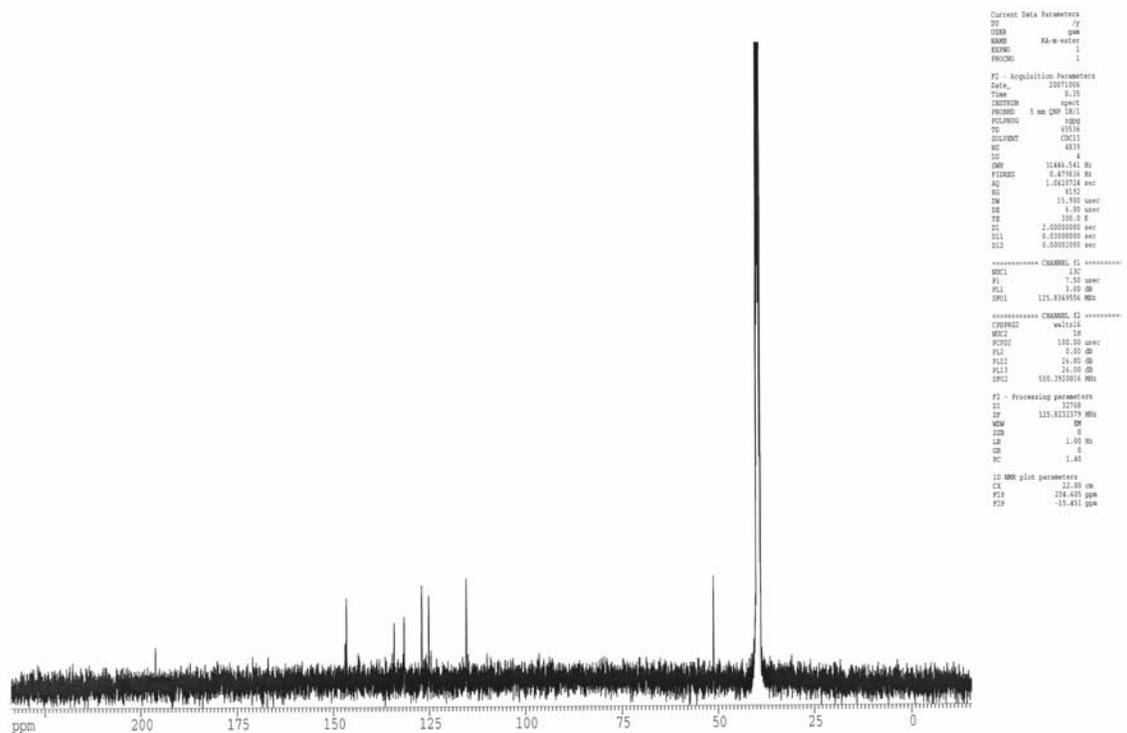
***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2      120.00 dB
PL12     26.00 dB
PL13     28.00 dB
SFO2     400.1320007 MHz

F2 - Processing parameters
SI       2048
SF       128.3777068 MHz
WCM      EM
SSB      0
LB       5.00 Hz
GB       0
PC       1.40

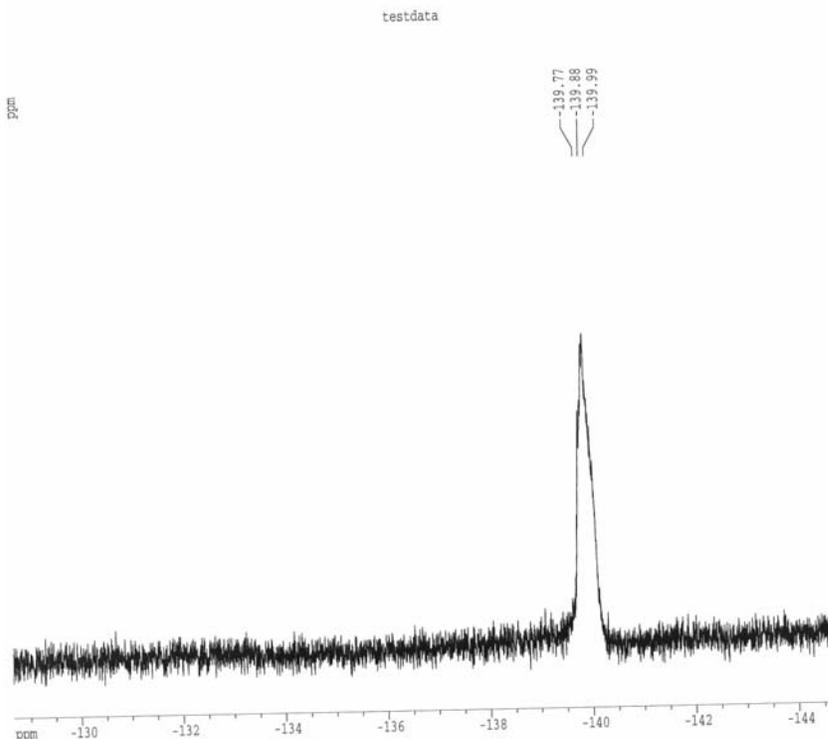
1D NMR plot parameters
CX       20.00 cm
F1P      60.000 ppm
F1       7702.66 Hz
F2P      -60.000 ppm
F2       -7702.66 Hz
FREQM    6.00000 ppm/cm
HZCM     770.26624 Hz/cm
    
```



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) Composto 37



RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) Composto 37



```

Current Data Parameters
SU /y
USER gam
NAME metester
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20070707
Time 17.00
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/1
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT DMSO
NS 128
DS 4
SWH 100000.000 Hz
FIDRES 0.762939 Hz
AQ 0.6554100 sec
RG 1390.2
DM 5.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec

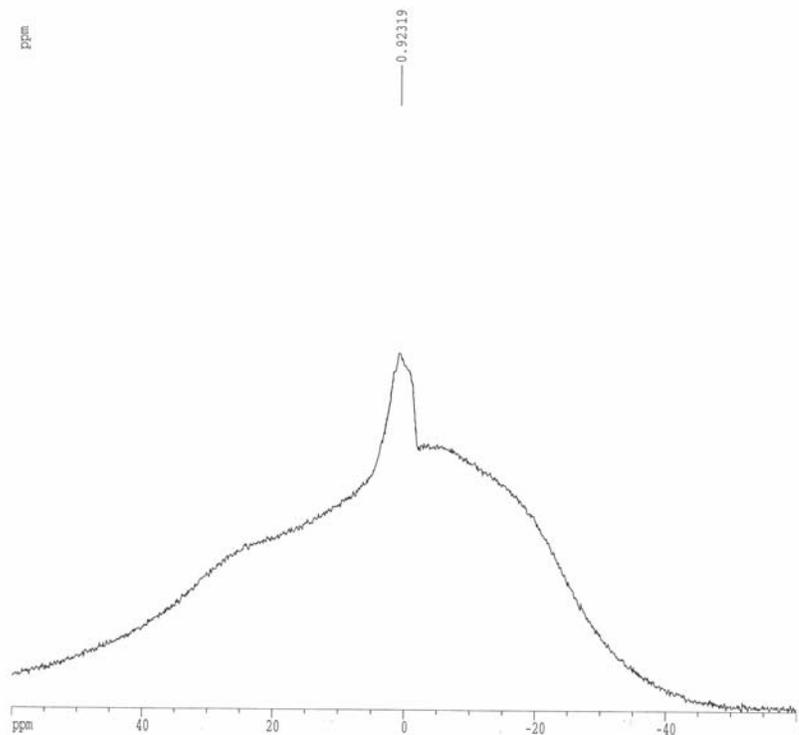
***** CHANNEL f1 *****
NUC1 19F
P1 10.60 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 470.7901483 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 26.00 dB
SFO2 500.3920016 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 470.8372320 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P -128.659 ppm
F2P -144.655 ppm
    
```

RMN ¹⁹F (470 MHz, DMSO-d₆) Composto 37



```

Current Data Parameters
NAME BA-m-ester
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20071011
Time 16.02
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO

PULPROG zgpg
TD 4096
SOLVENT TOL
NS 508
DS 2
SWH 25641.025 Hz
FIDRES 6.240016 Hz
AQ 0.0799220 sec
RG 32768
DM 19.500 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.20000000 sec
d11 0.03000000 sec
d12 0.00002000 sec

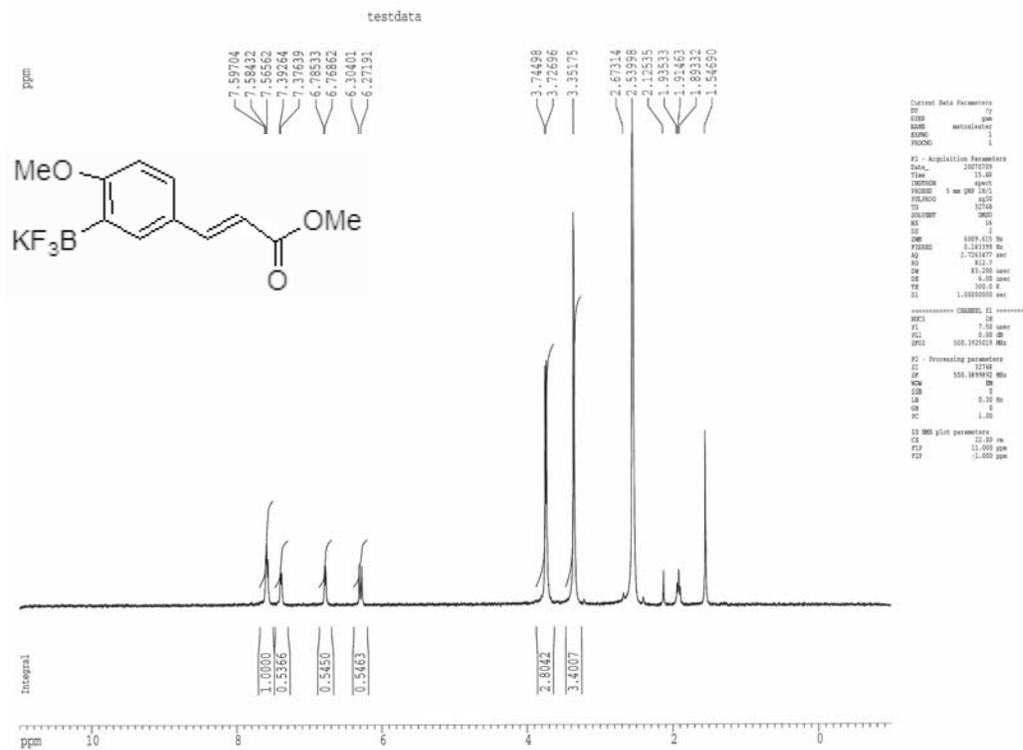
***** CHANNEL f1 *****
NUC1 11B
P1 7.00 usec
PL1 2.00 dB
SFO1 128.3772130 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 120.00 dB
PL12 26.00 dB
PL13 28.00 dB
SFO2 400.1320007 MHz

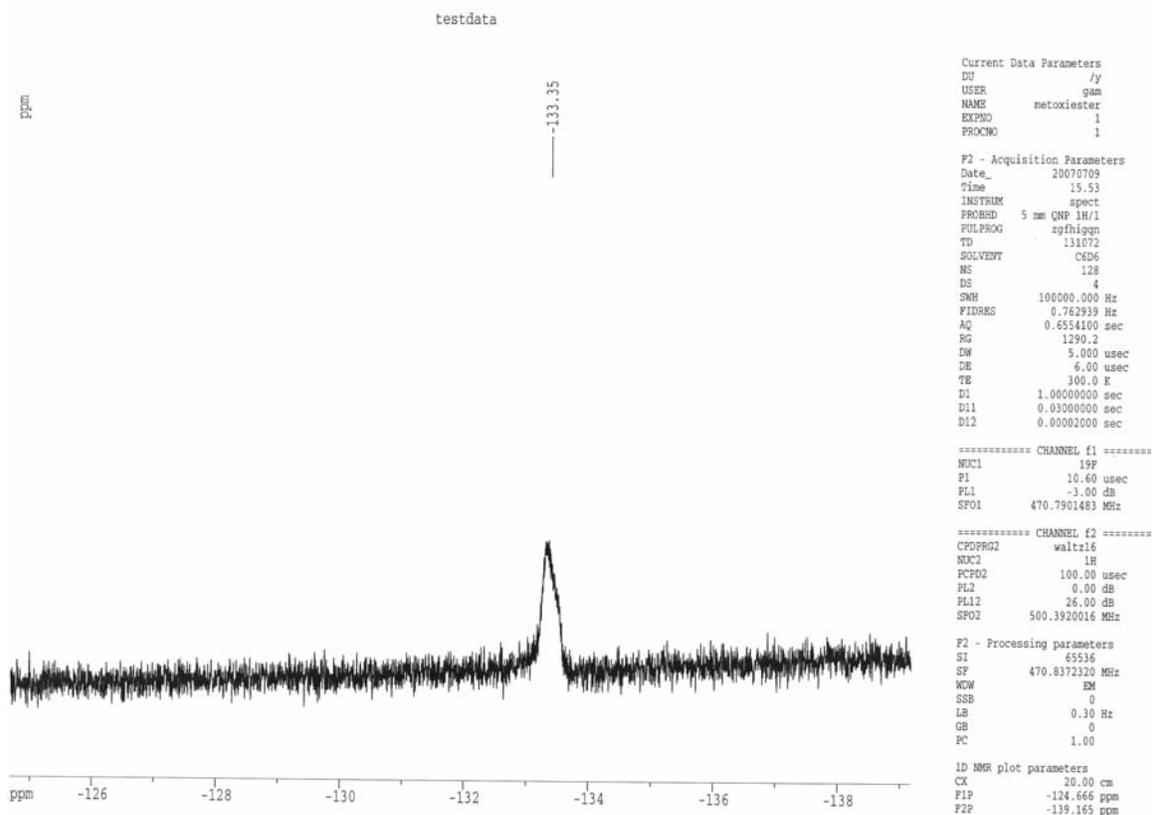
F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 128.3777068 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 5.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 60.000 ppm
F1 7702.66 Hz
F2P -60.000 ppm
F2 -7702.66 Hz
FREQ 6.00000 ppm/cm
HSCM 770.28624 Hz/cm
    
```

RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-d₆) Composto 37

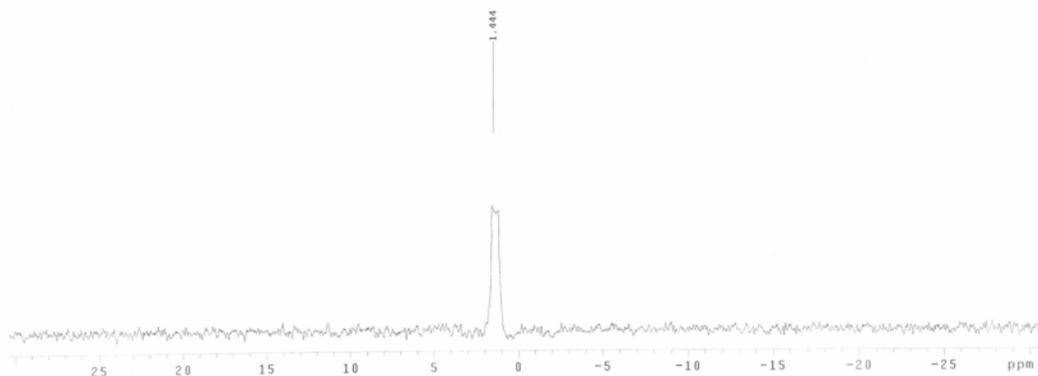


RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 38

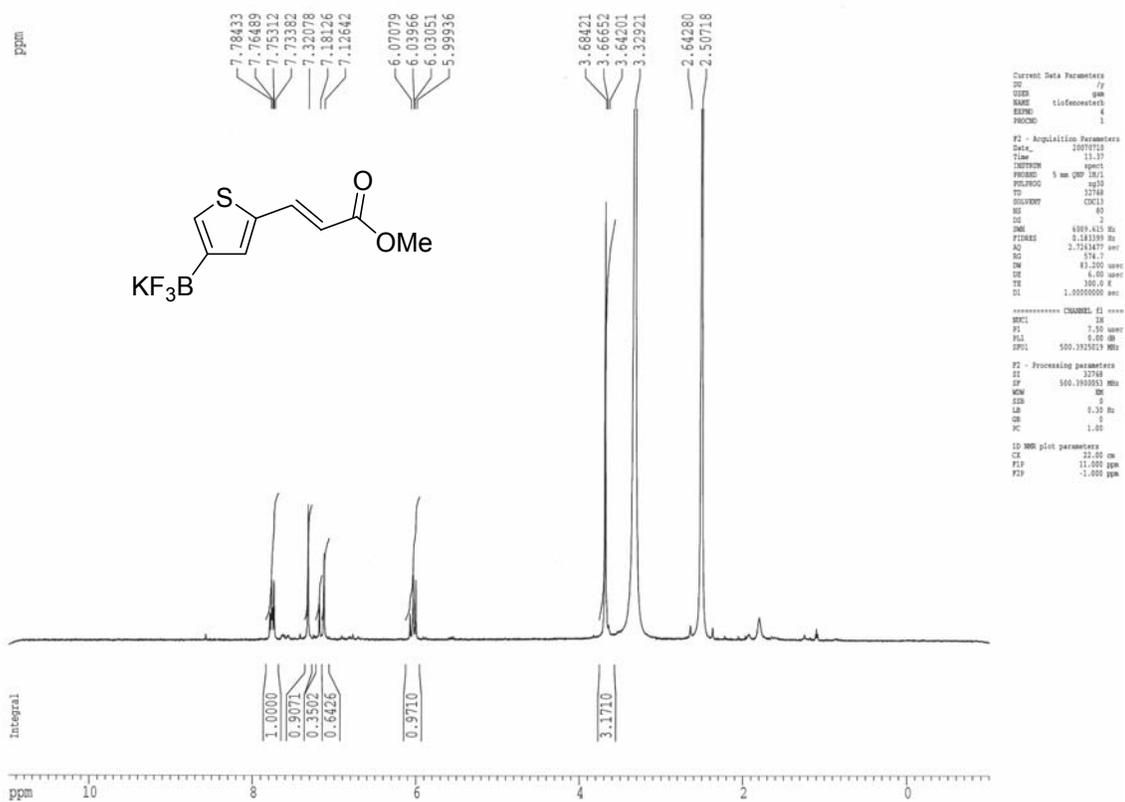


RMN ¹⁹F (470 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 38

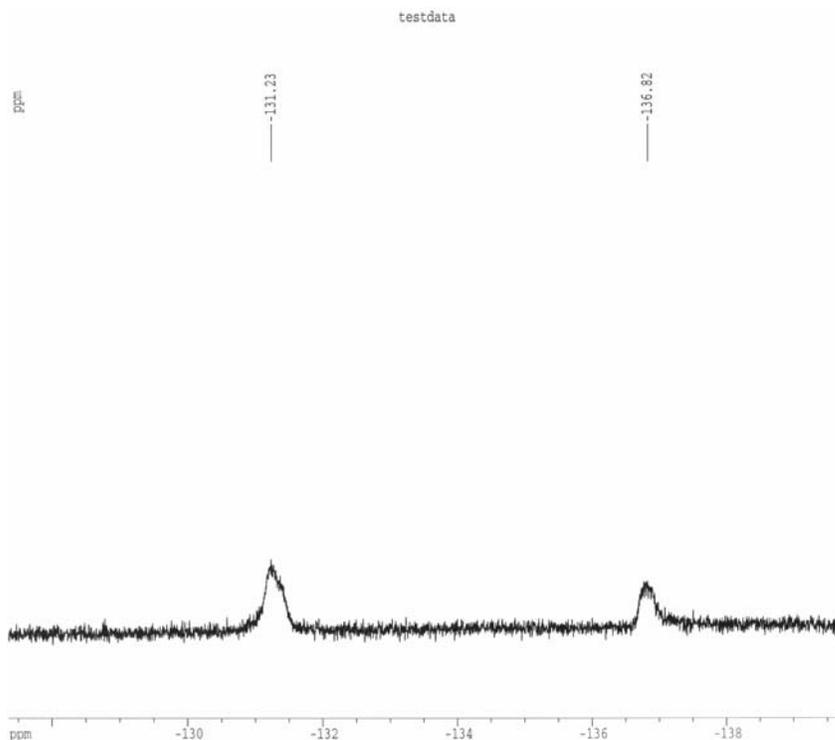
Roberta
18-01-2011 10:29
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: DMSO
Ambient temperature
UNITYplus-300 "HPTU300"
Relax. delay 4.000 sec
1st pulse 90.0 degrees
2nd pulse 180.0 degrees
Acq. time 1.000 sec
Width 16501.7 Hz
80 repetitions
OBSERVE B11: 96.2369815 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 5.0 Hz
FT size 65536
Total time 21 min, 21 sec



RMN ¹¹B (96 MHz, DMSO-d₆) Composto 38



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) Composto 39



```

Current Data Parameters
SU /y
USER gam
NAME tiofenoesterb
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20070710
Time 13.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/1
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 250
DS 4
SWH 100000.000 Hz
FIDRES 0.762939 Hz
AQ 0.6554100 sec
RG 1148.4
DM 5.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec

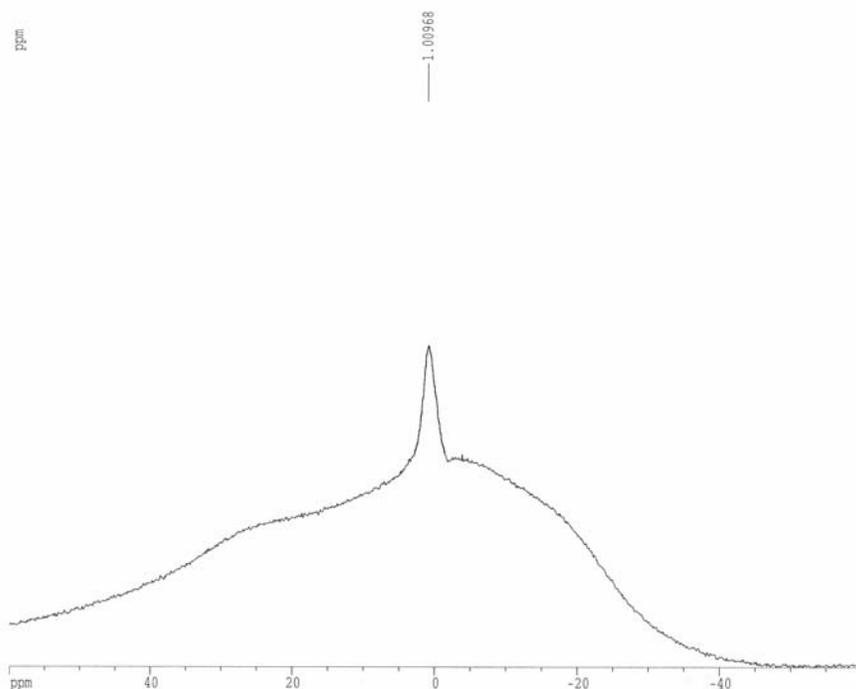
***** CHANNEL f1 *****
NUC1 19F
P1 10.60 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 470.7901483 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 26.00 dB
SFO2 500.3920016 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 470.8372320 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P -127.350 ppm
F2P -139.703 ppm
    
```

RMN ¹⁹F (470 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 39



```

Current Data Parameters
NAME RA-Th-ester
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20071005
Time 22.32
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO

PULPROG zgpg
TD 4096
SOLVENT Tol
NS 646
DS 2
SWH 25641.025 Hz
FIDRES 6.260016 Hz
AQ 0.0799220 sec
RG 12768
DM 19.500 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.20000000 sec
d11 0.03000000 sec
d12 0.00002000 sec

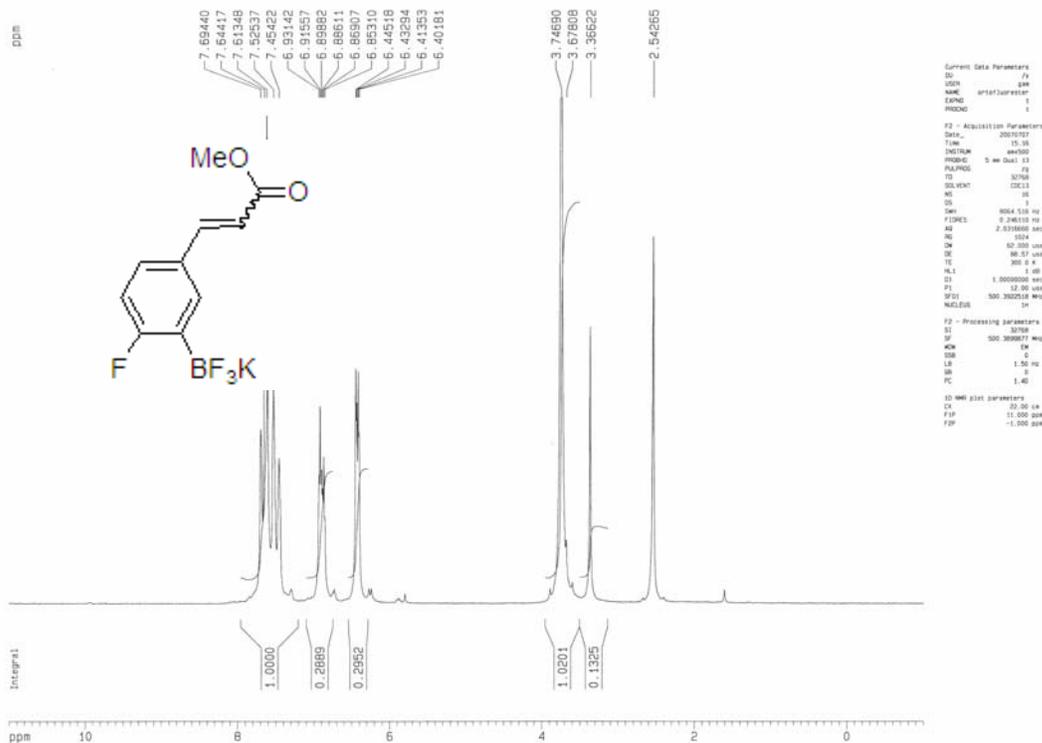
***** CHANNEL f1 *****
NUC1 11B
P1 7.00 usec
PL1 2.00 dB
SFO1 128.3772130 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 120.00 dB
PL12 26.00 dB
PL13 28.00 dB
SFO2 400.1320097 MHz

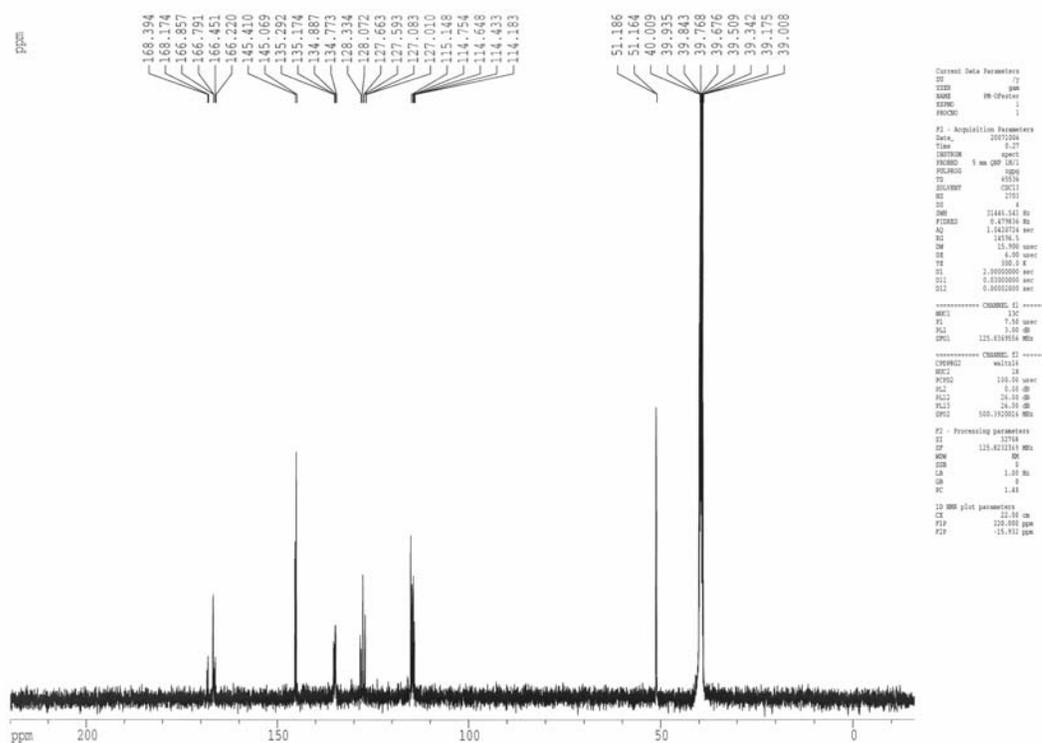
F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 128.3770648 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 5.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 60.000 ppm
F1 7702.66 Hz
F2P -60.000 ppm
F2 -7702.66 Hz
FPCMC 6.00000 ppm/cm
HZCM 770.26624 Hz/cm
    
```

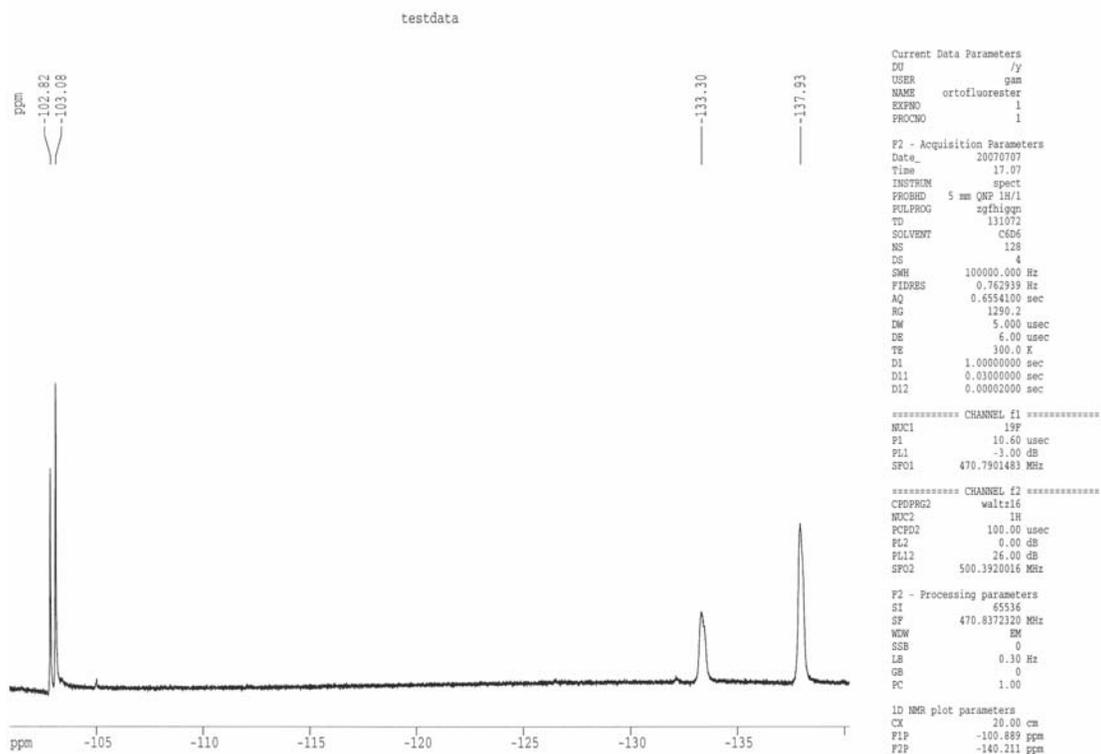
RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 39



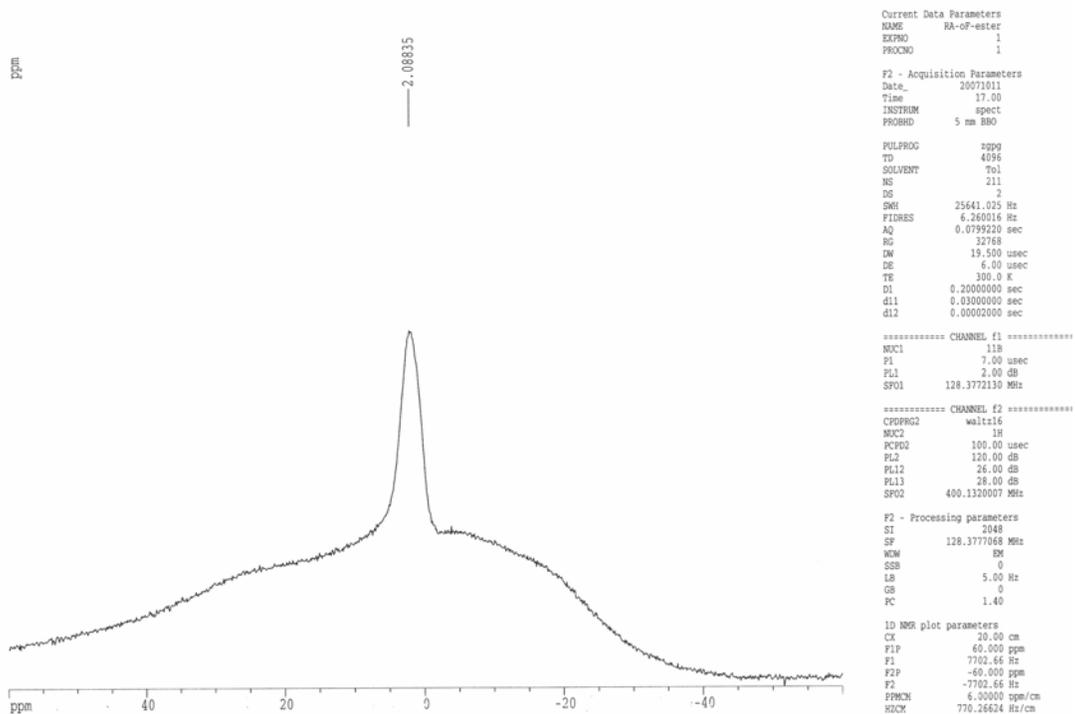
RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) Composto 40



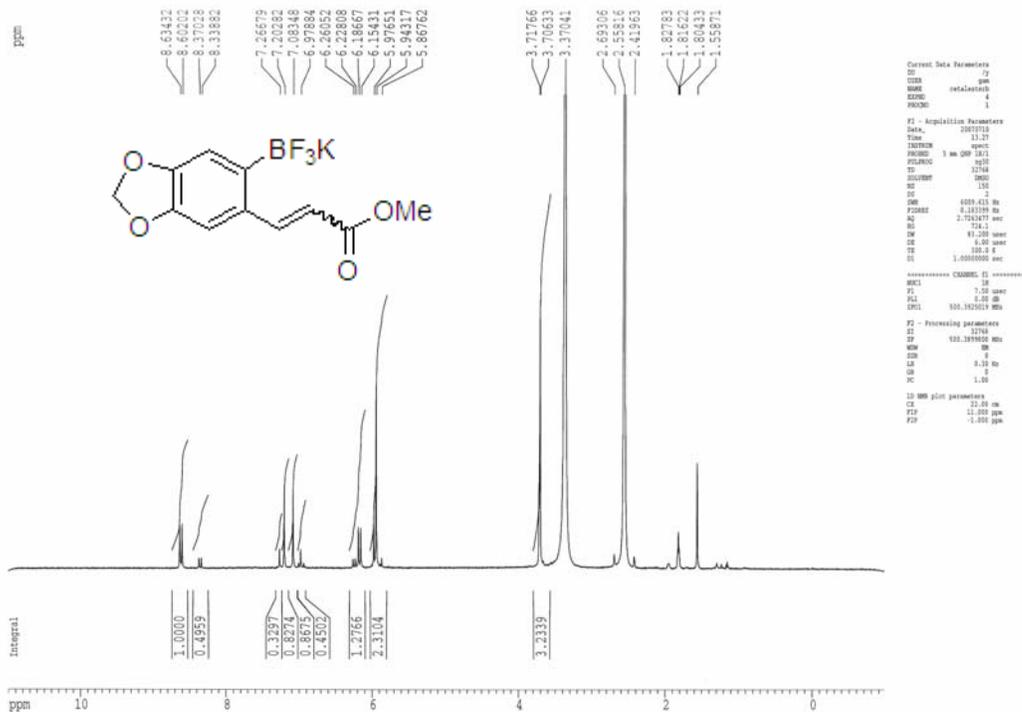
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) Composto 40



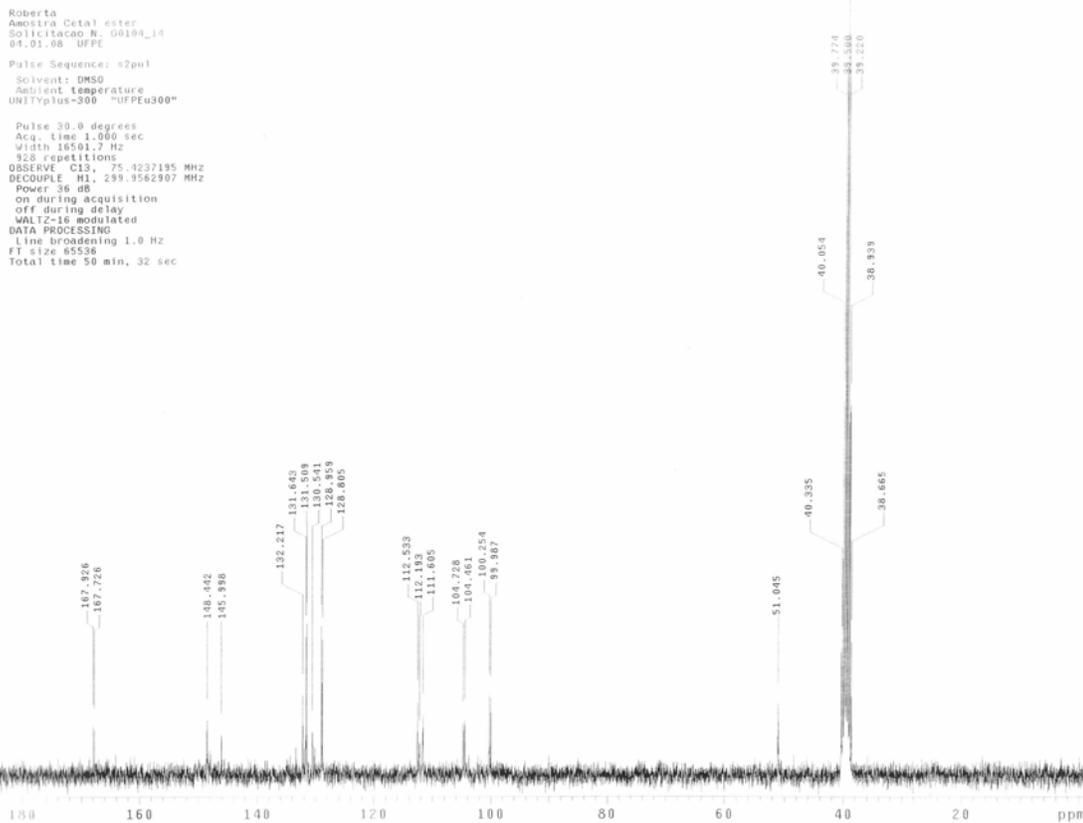
RMN ¹⁹F (470 MHz, DMSO-d₆) Composto 40



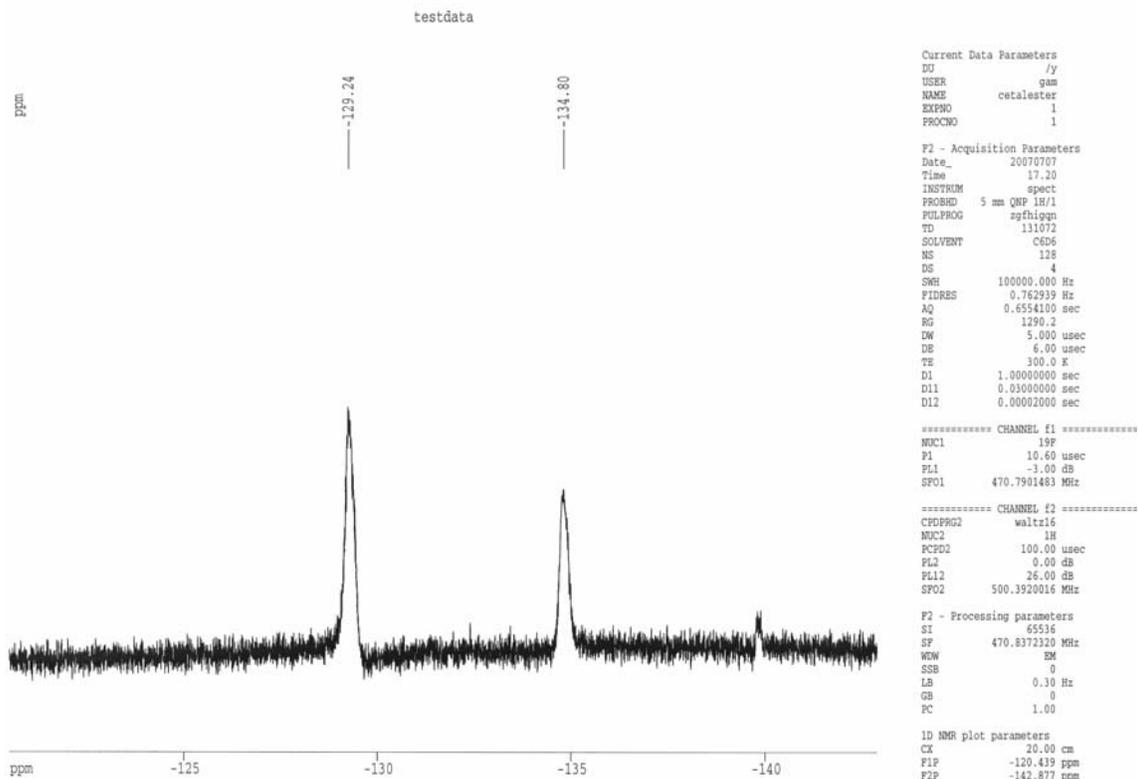
RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-d₆) Composto 40



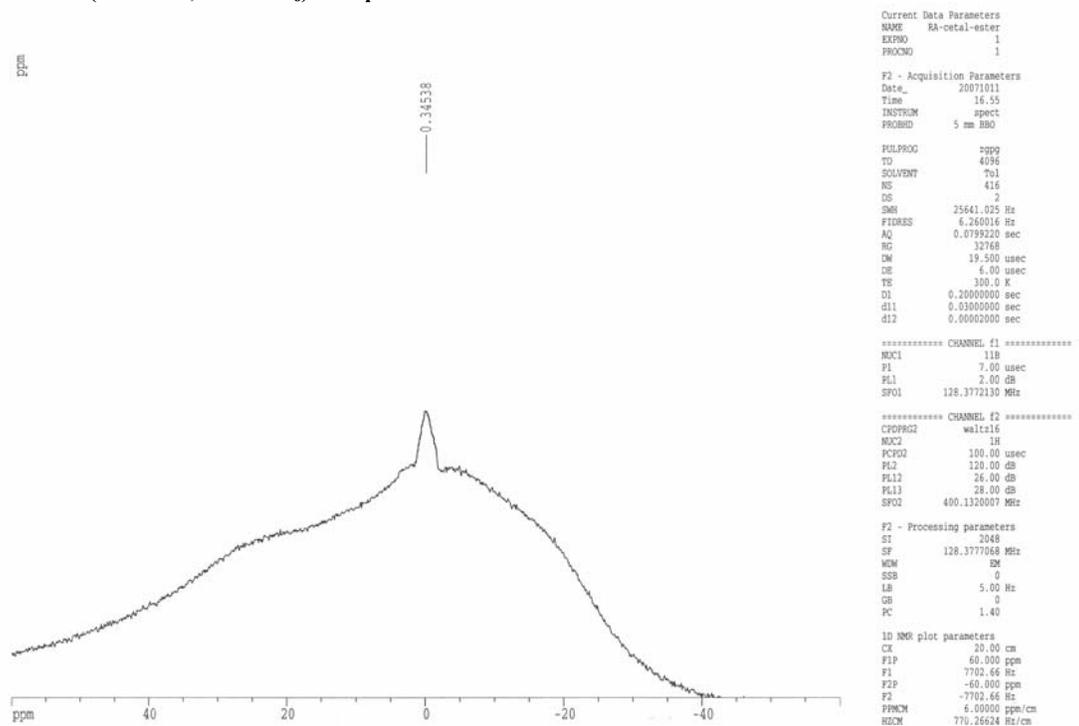
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) Composto 41



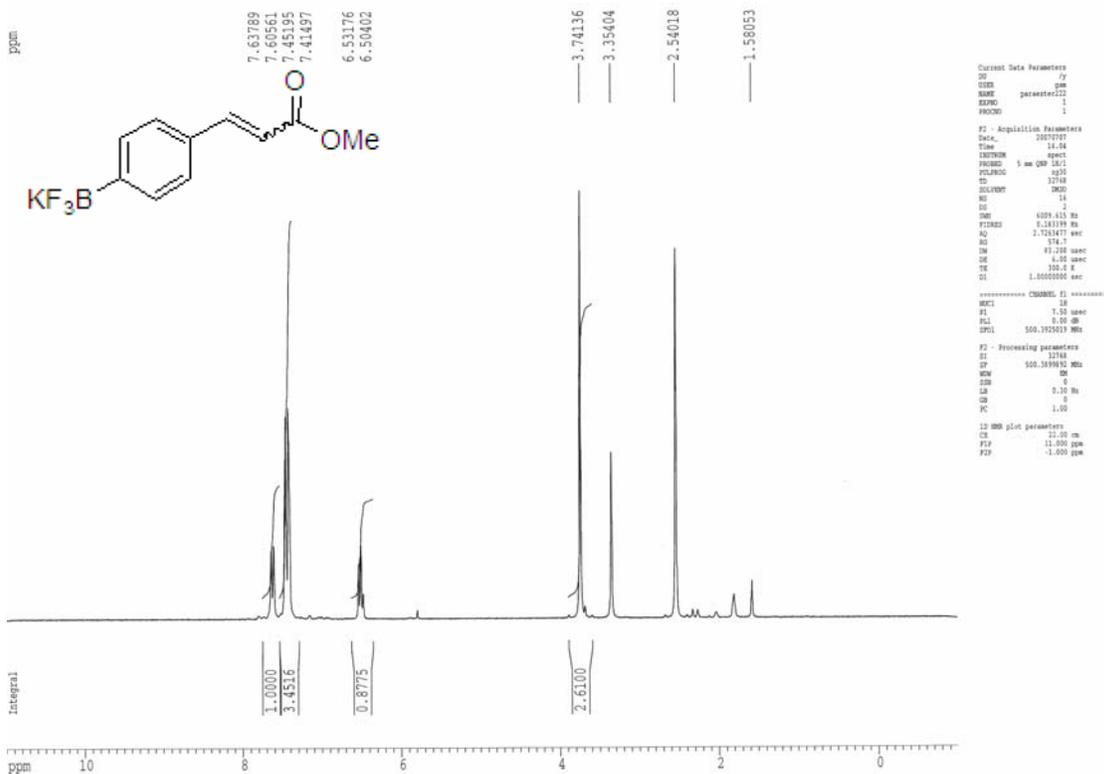
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) Composto 41



RMN ¹⁹F (470 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 41

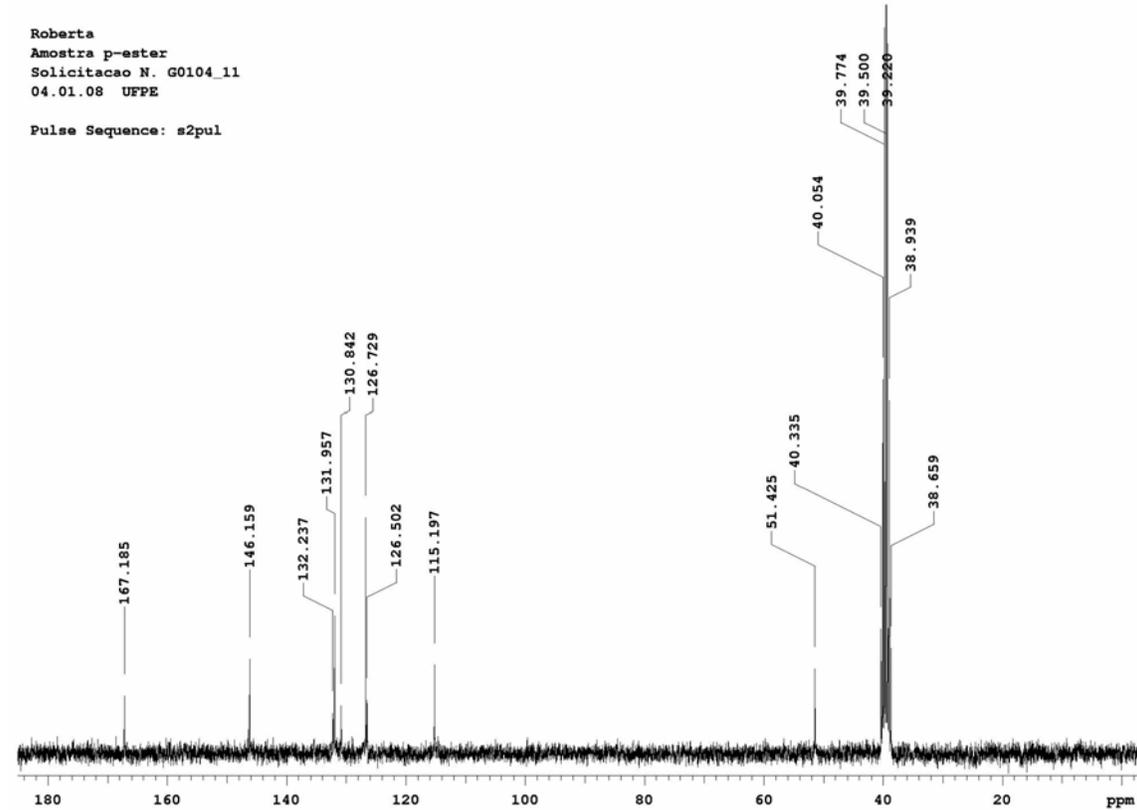


RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 41

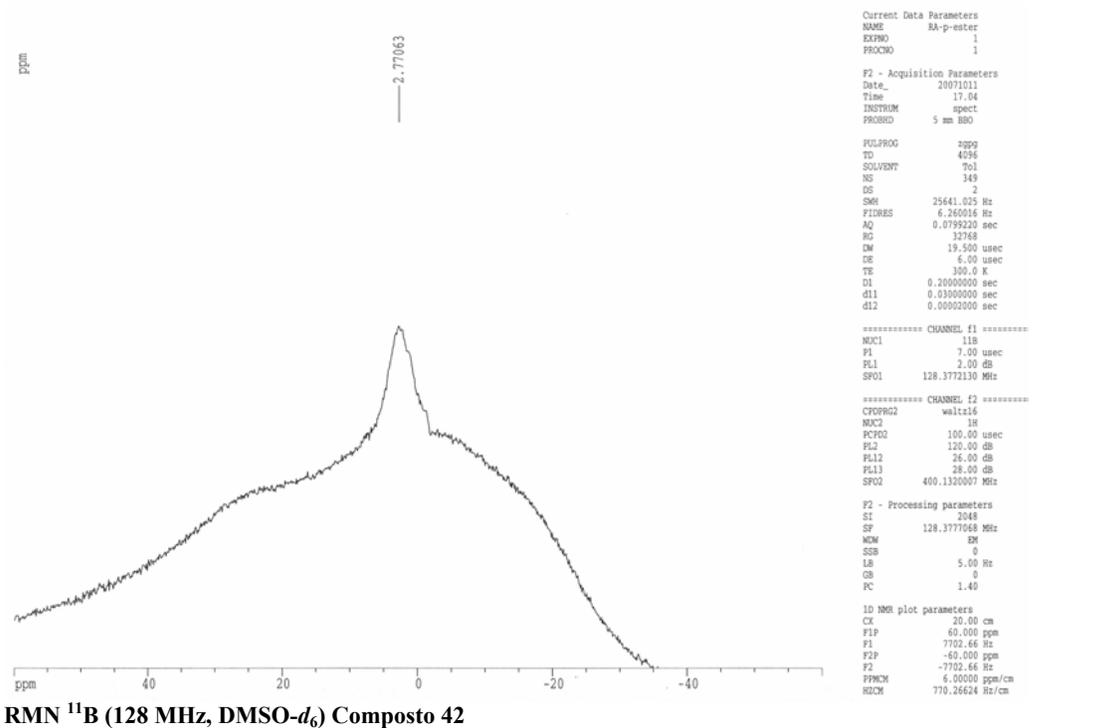
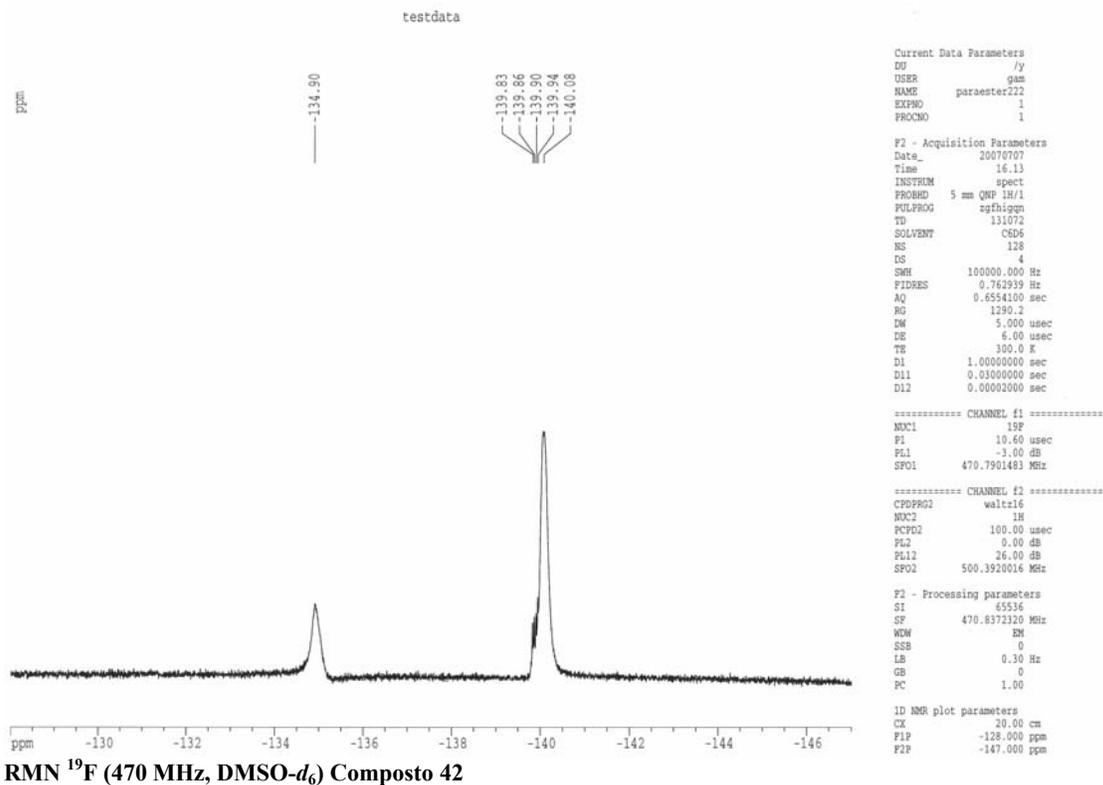


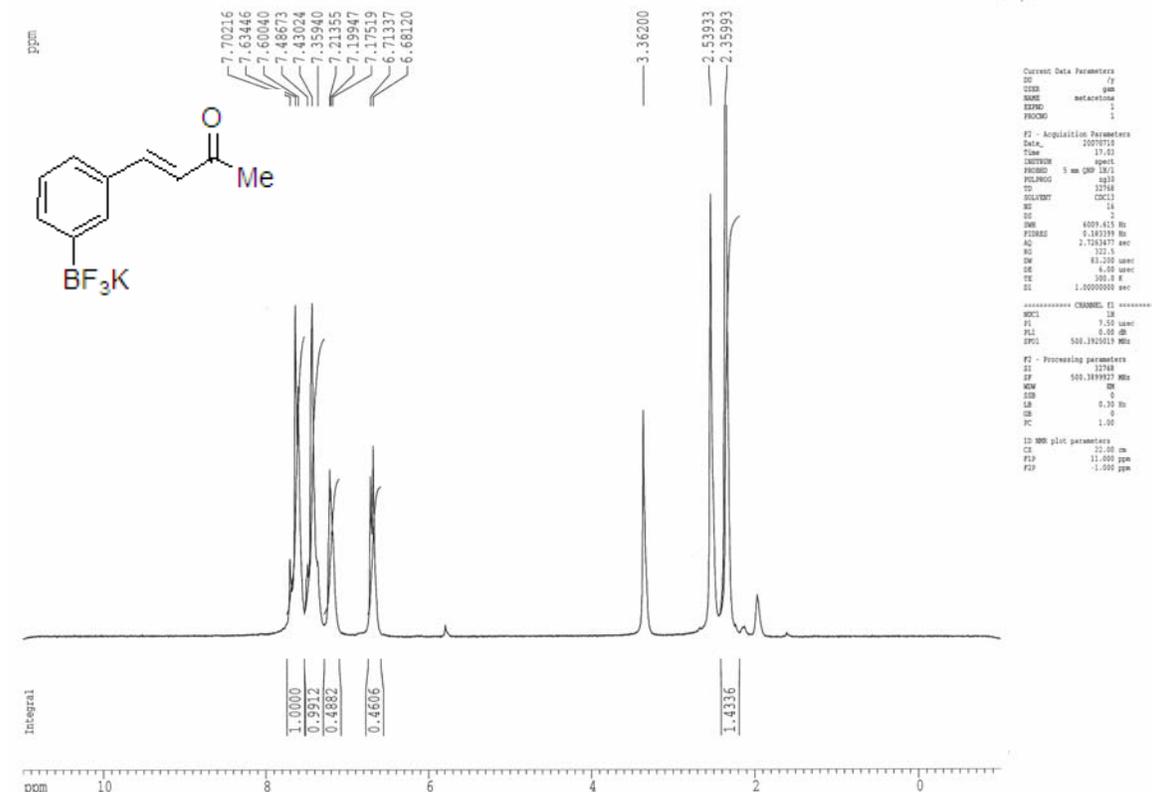
RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) Composto 42

Roberta
 Amostra p-ester
 Solicitacao N. G0104_11
 04.01.08 UFPE
 Pulse Sequence: s2pul

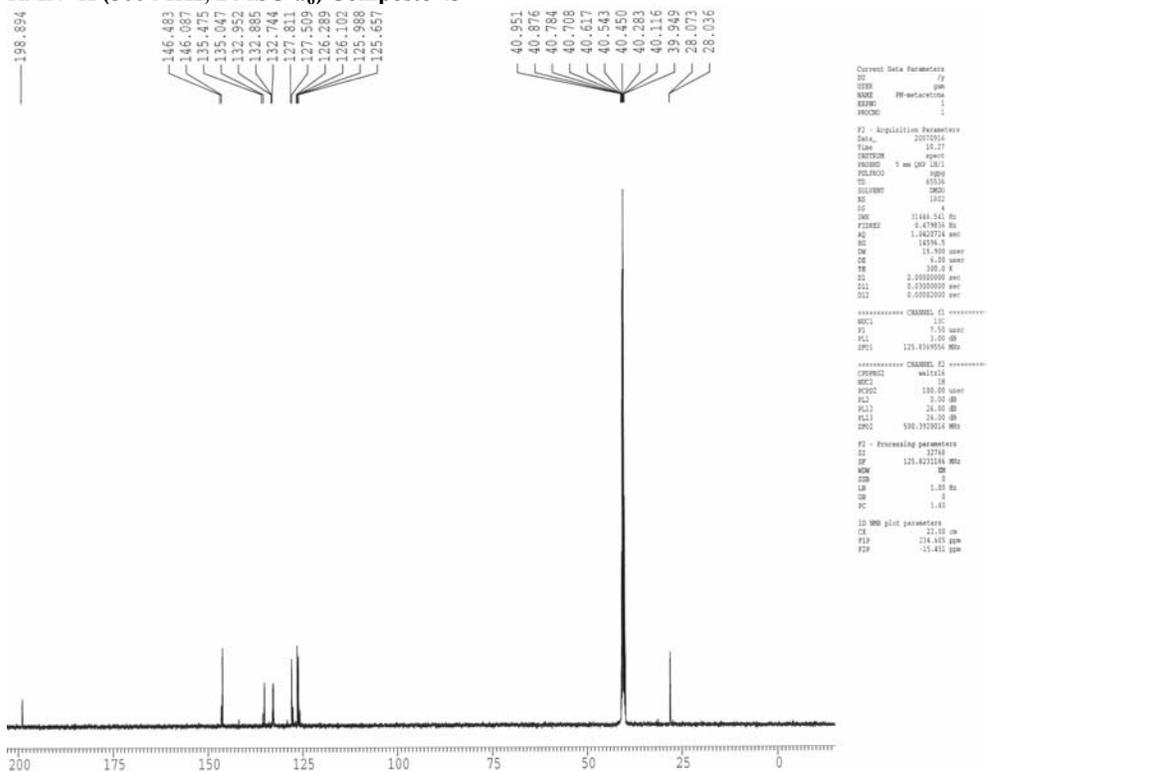


RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) Composto 42

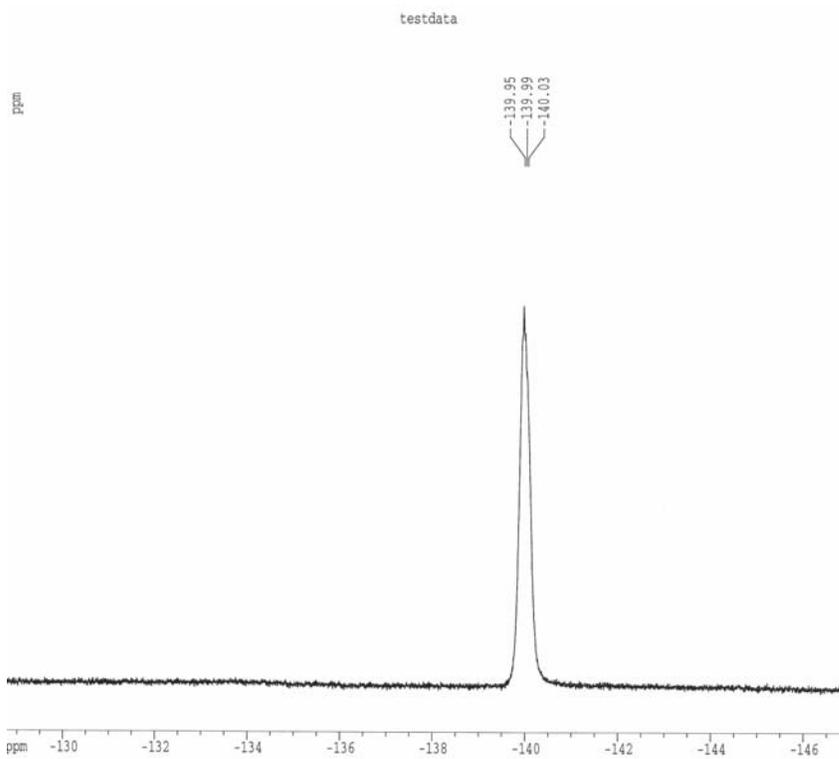




RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 43



RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 43



RMN ¹⁹F (470 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 43

```

Current Data Parameters
DU /y
USER gam
NAME metacetona
EXPNO 1
PROCNO 1

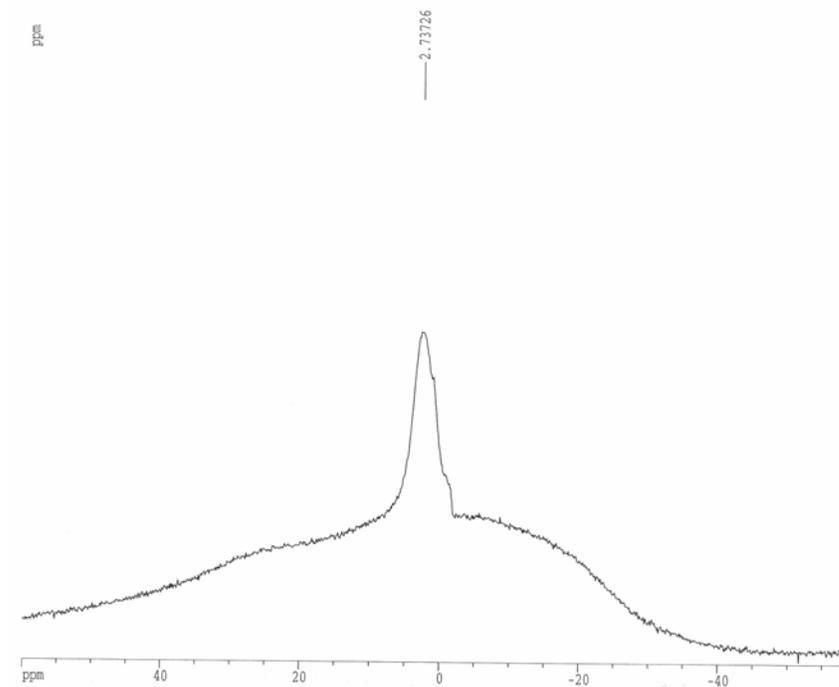
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20070710
Time 17.08
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/1
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT DMSO
NS 128
DS 4
SHE 100000.000 Hz
FIDRES 0.762939 Hz
AQ 0.6554100 sec
RG 1290.2
DW 5.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 19F
P1 10.60 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 470.7901483 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 26.00 dB
SFO2 500.1320016 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 470.8372320 MHz
MW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

ID NMR plot parameters
CX 20.00 cm
FIP -128.732 ppm
F2P -146.898 ppm
    
```



RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 43

```

Current Data Parameters
NAME Ra-m-cetona
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20071011
Time 16.10
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO
PULPROG zgpg
TD 4096
SOLVENT H2O
NS 136
DS 2
SHE 25641.625 Hz
FIDRES 6.240016 Hz
AQ 0.0789220 sec
RG 32768
DW 19.500 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.20000000 sec
d11 0.03000000 sec
d12 0.00002000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 11B
P1 7.00 usec
PL1 2.00 dB
SFO1 128.3772130 MHz

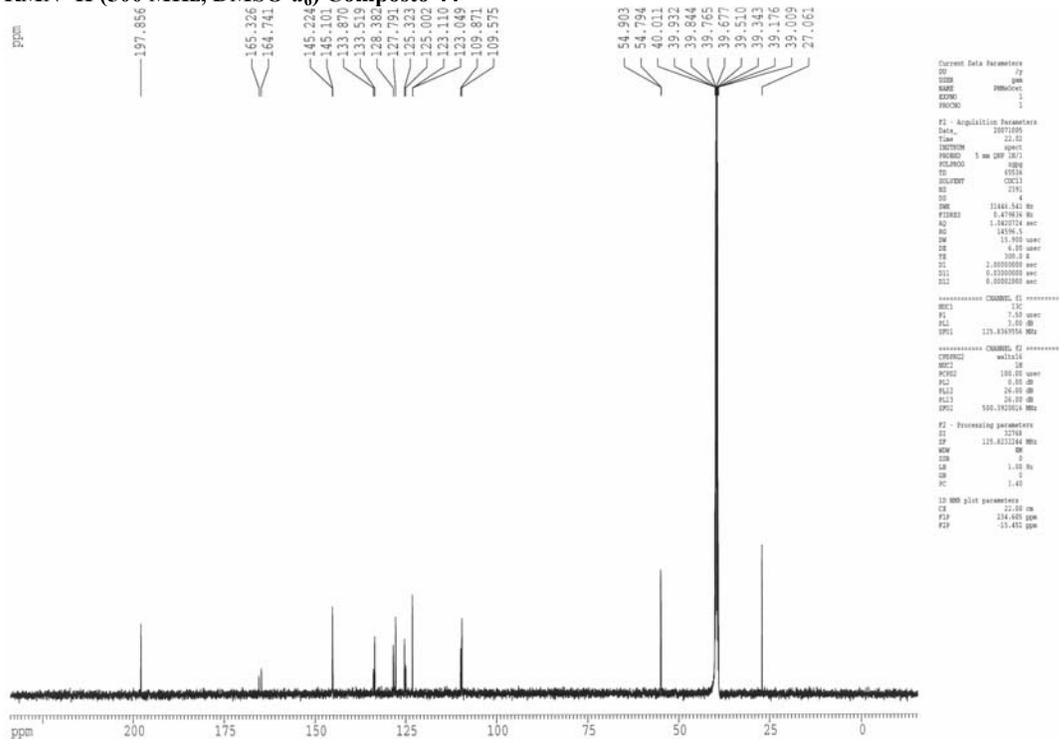
***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 120.00 dB
PL12 26.00 dB
PL13 28.00 dB
SFO2 400.1320007 MHz

F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 128.3777068 MHz
MW EM
SSB 0
LB 5.00 Hz
GB 0
PC 1.40

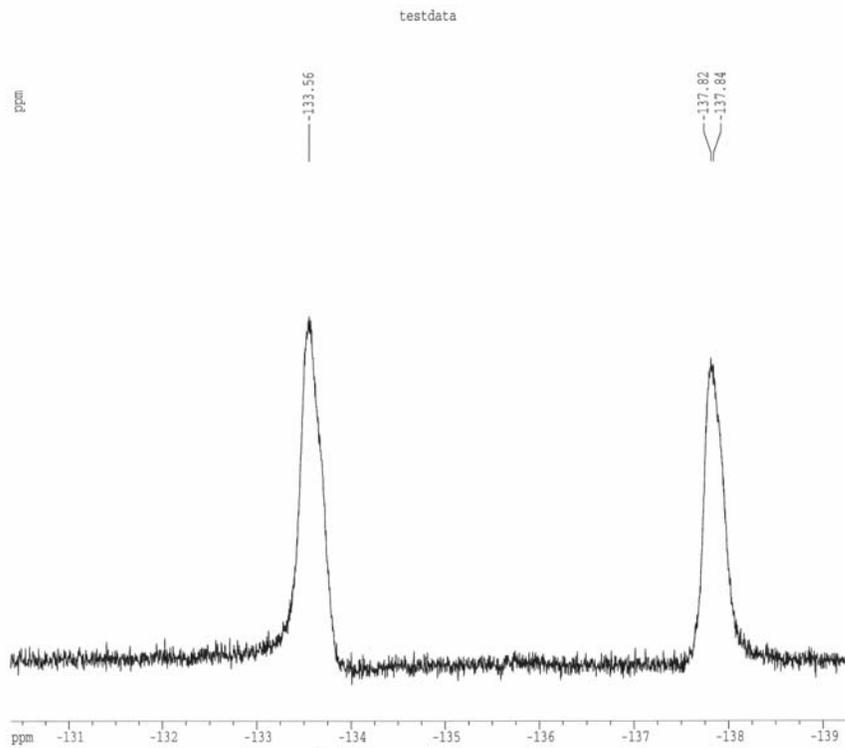
ID NMR plot parameters
CX 20.00 cm
FIP 60.000 ppm
F1 7702.66 Hz
F2 -7702.66 Hz
FPMCM 6.00000 ppm/cm
SIZCM 770.24624 Hz/cm
    
```



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) Composto 44



RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) Composto 44



```

Current Data Parameters
DU /y
USER gam
NAME metoxicetona
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20070709
Time 15.42
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/1
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT DMSO
NS 37
DS 4
SWH 100000.000 Hz
FIDRES 0.762339 Hz
AQ 0.6554100 sec
RG 1290.2
DM 5.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec

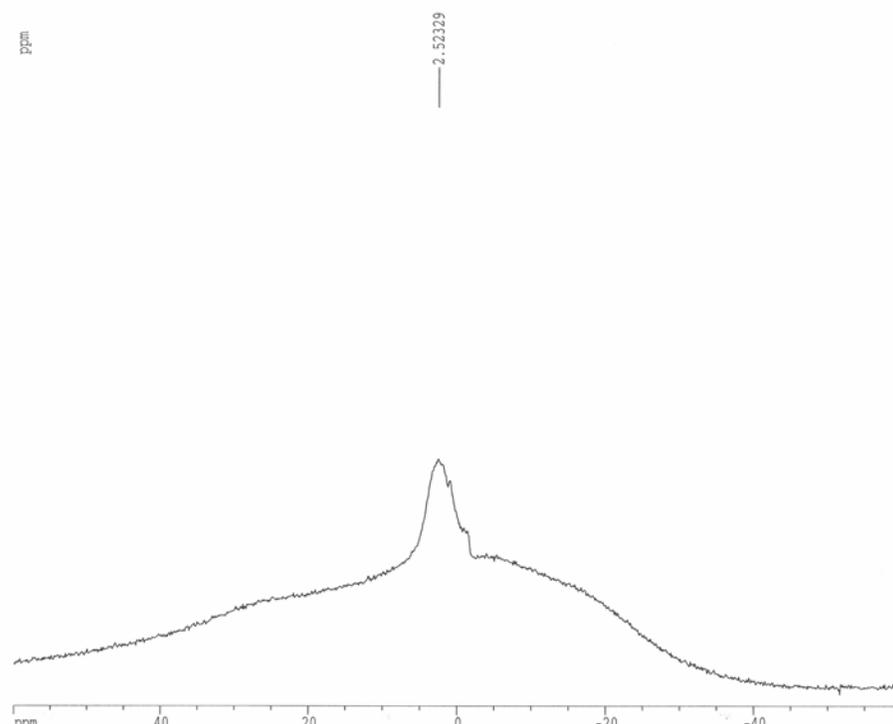
***** CHANNEL f1 *****
NUC1 19F
P1 10.60 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 470.7901483 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 26.00 dB
SFO2 500.3920016 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 470.8372130 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P -130.371 ppm
F2P -139.239 ppm
    
```

RMN ¹⁹F (470 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 44



```

Current Data Parameters
NAME RA-MeO-cetona
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20071011
Time 16.48
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO
PULPROG zgpg
TD 4096
SOLVENT TOL
NS 218
DS 2
SWH 25641.025 Hz
FIDRES 6.260016 Hz
AQ 0.0799220 sec
RG 32768
DM 19.500 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.20000000 sec
d11 0.03000000 sec
d12 0.00002000 sec

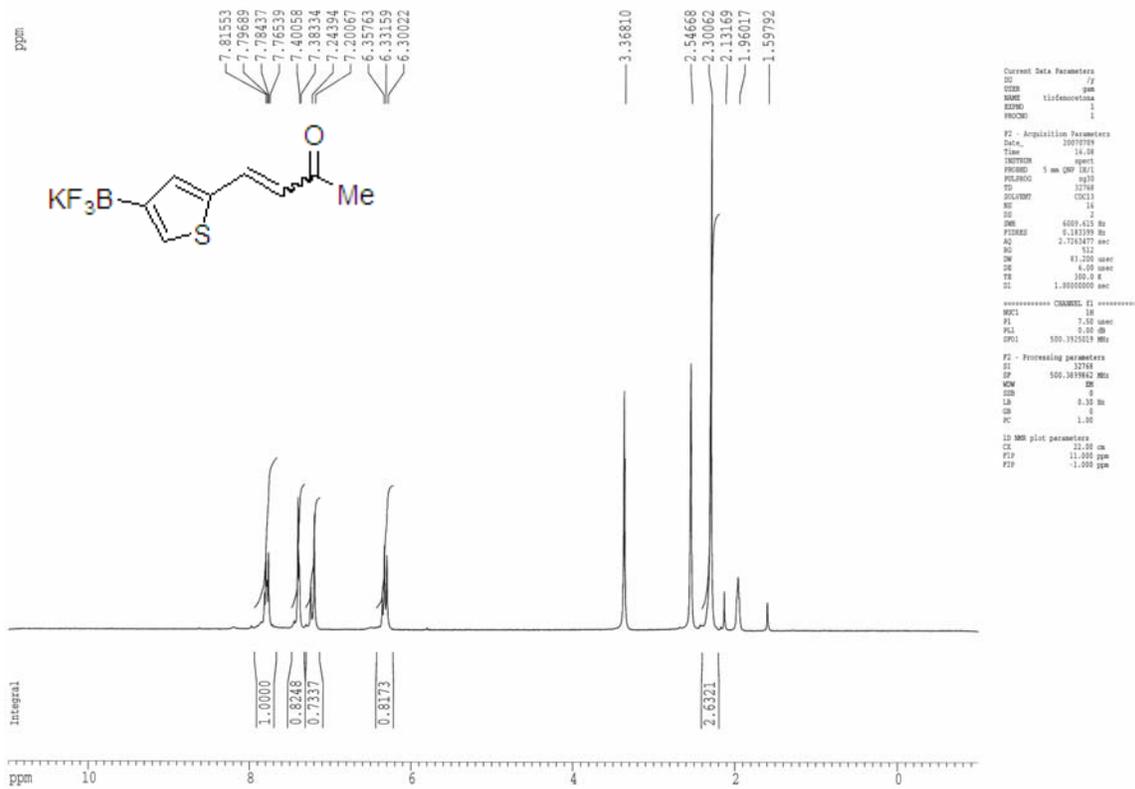
***** CHANNEL f1 *****
NUC1 11B
P1 7.00 usec
PL1 2.00 dB
SFO1 128.3772130 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 120.00 dB
PL12 26.00 dB
PL13 28.00 dB
SFO2 400.1320007 MHz

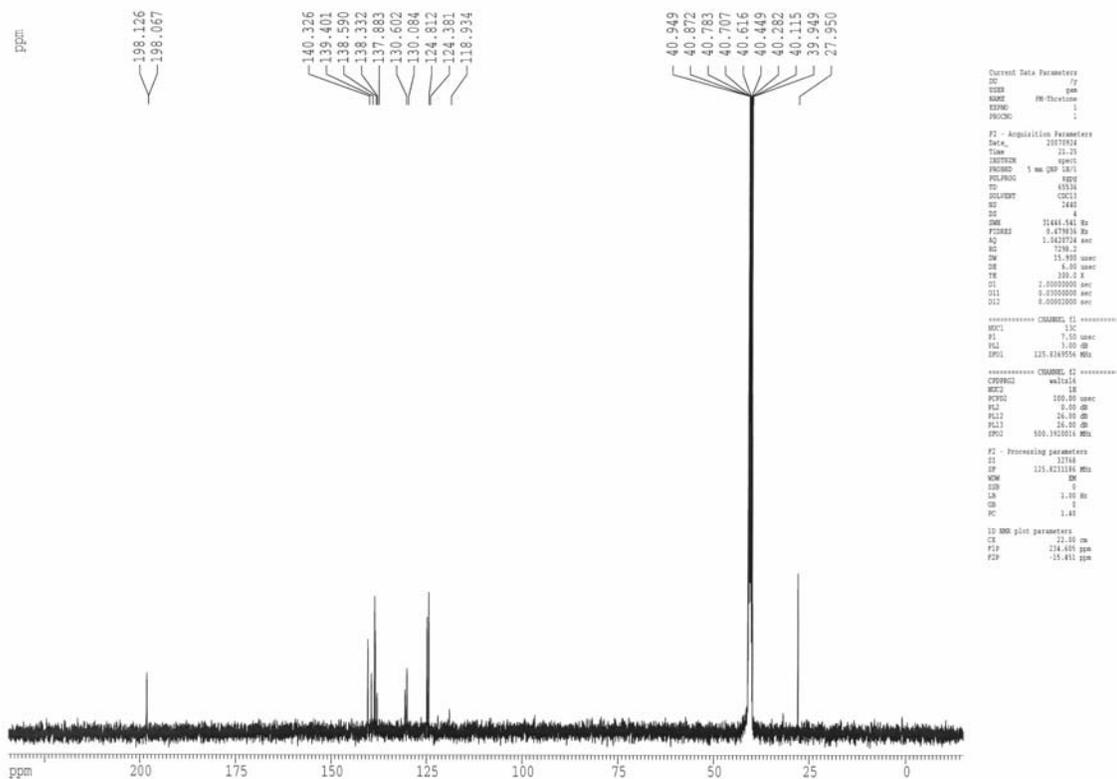
F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 128.3771068 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 5.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 60.000 ppm
F1 7702.66 Hz
F2P -60.000 ppm
F2 -7702.66 Hz
PPMCM 6.00000 ppm/cm
    
```

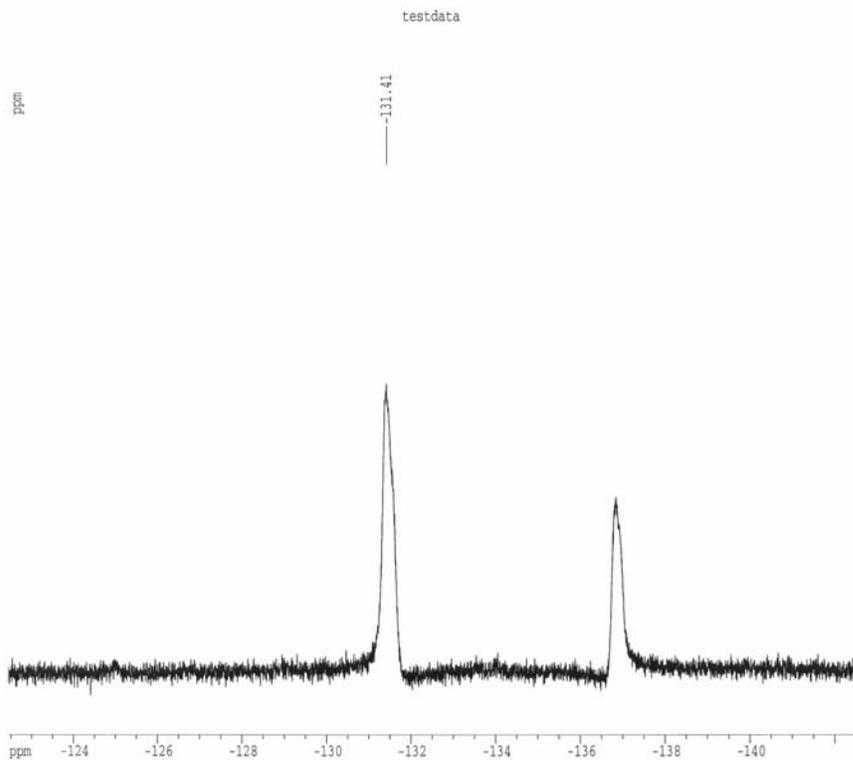
RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 44



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) Composto 45



RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) Composto 45



RMN ¹⁹F (470 MHz, DMSO-d₆) Composto 45

```

Current Data Parameters
DU /y
USER gam
NAME tiofenocetona
EXPNO 1
PROCNO 1

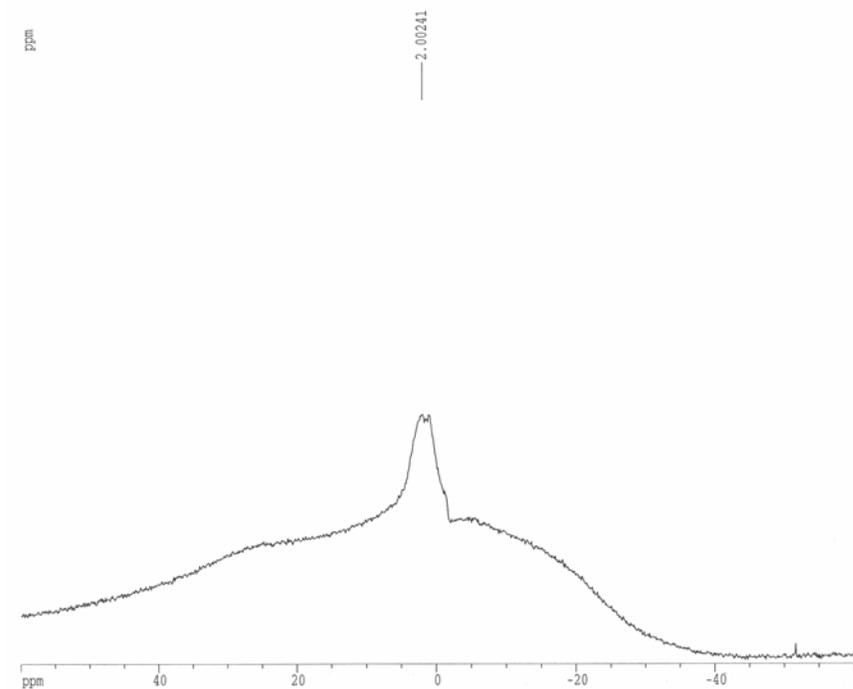
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20070709
Time 16.13
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/1
PULPROG zgfhgpn
TD 131072
SOLVENT CDCl3
NS 41
DS 4
SWH 100000.000 Hz
FIDRES 0.762939 Hz
AQ 0.6554100 sec
RG 1290.2
DW 5.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
d12 0.00020000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 19F
P1 10.60 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 470.7901483 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 26.00 dB
SFO2 500.3920016 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 470.8372320 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

ID NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P -122.438 ppm
F2P -142.433 ppm
    
```



RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-d₆) Composto 45

```

Current Data Parameters
NAME RA-tiofeno-cet
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20071011
Time 16.45
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO

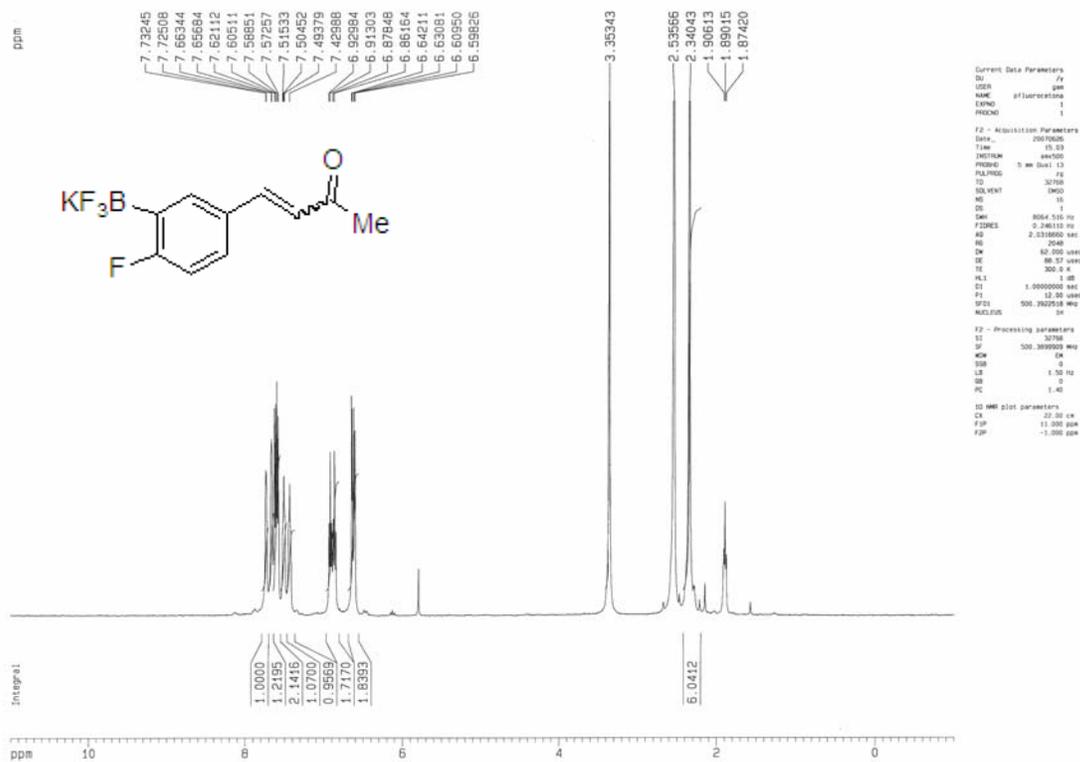
PULPROG zgpg
TD 4096
SOLVENT Tol
NS 317
DS 2
SWH 25641.025 Hz
FIDRES 6.240016 Hz
AQ 0.0799220 sec
RG 32768
DW 19.500 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.20000000 sec
d11 0.03000000 sec
d12 0.00020000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 11B
P1 7.00 usec
PL1 2.00 dB
SFO1 128.3772130 MHz

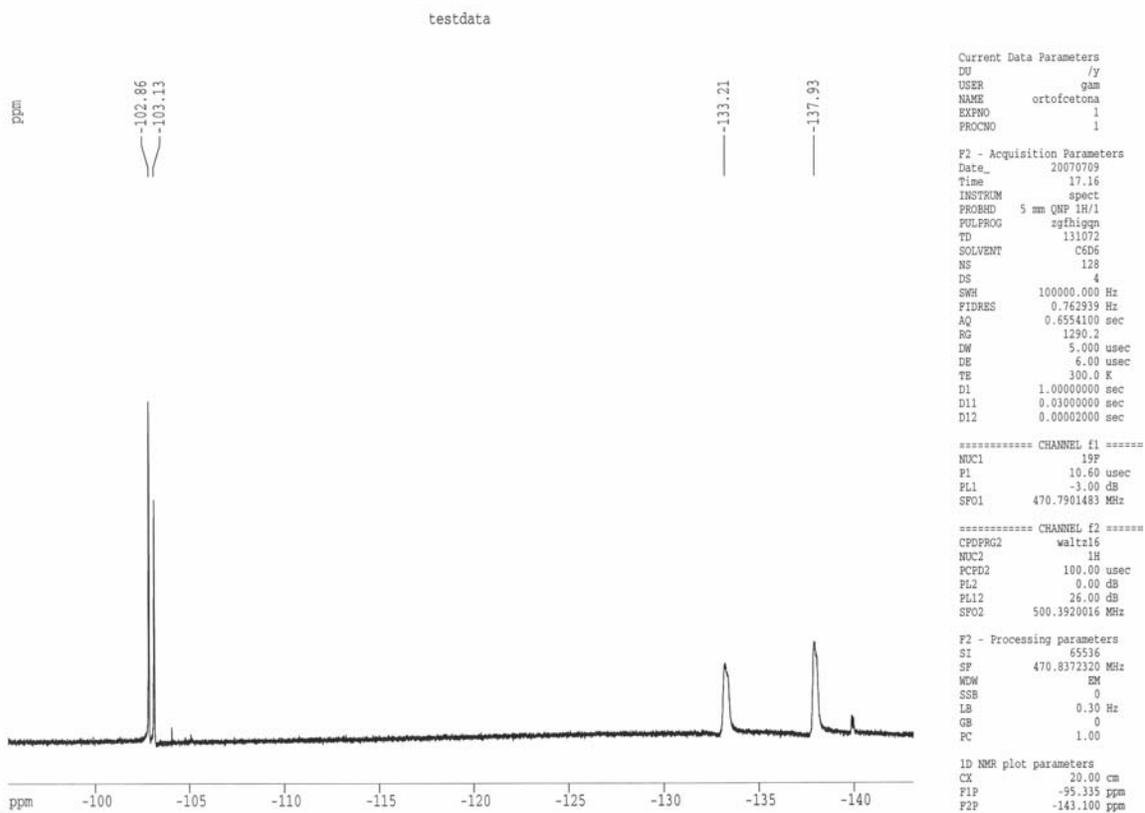
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 120.00 dB
PL12 26.00 dB
PL13 28.00 dB
SFO2 400.1320007 MHz

F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 128.377068 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 5.00 Hz
GB 0
PC 1.40

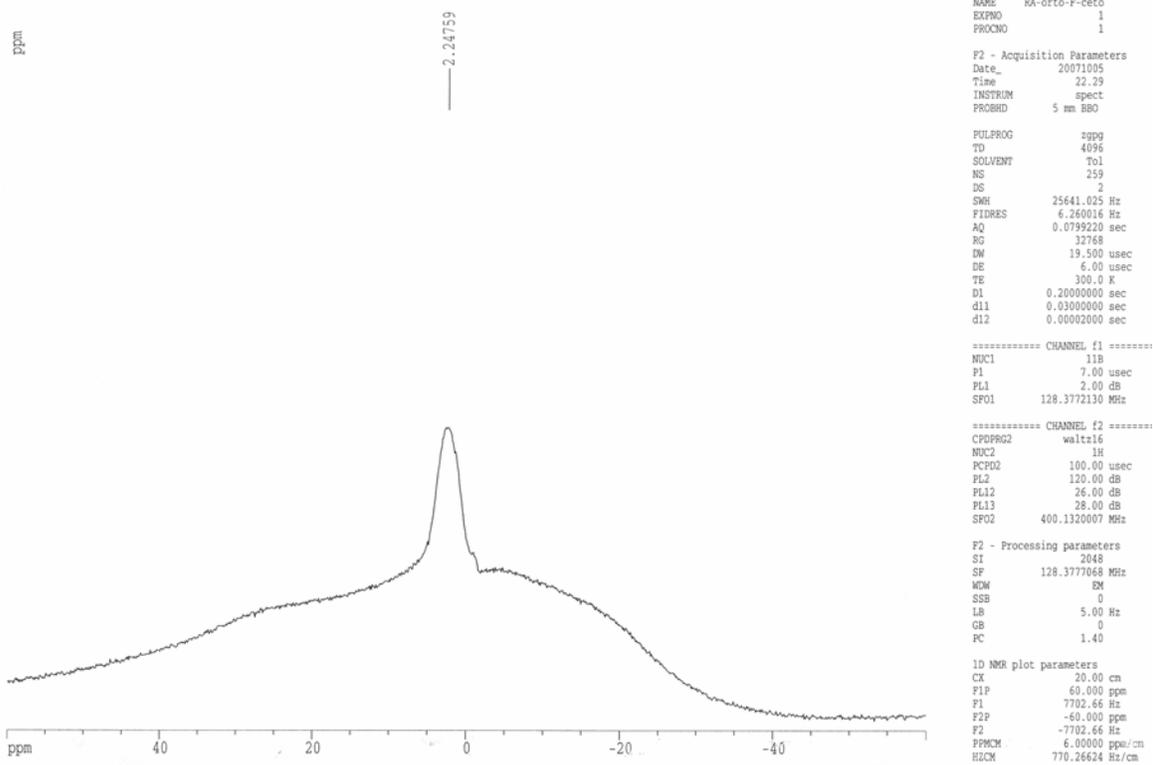
ID NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 60.000 ppm
F1 7702.46 Hz
F2P -60.000 ppm
F2 -7702.46 Hz
FPMCH 6.00000 ppm/cm
MCHX 770.24624 Hz/cm
    
```



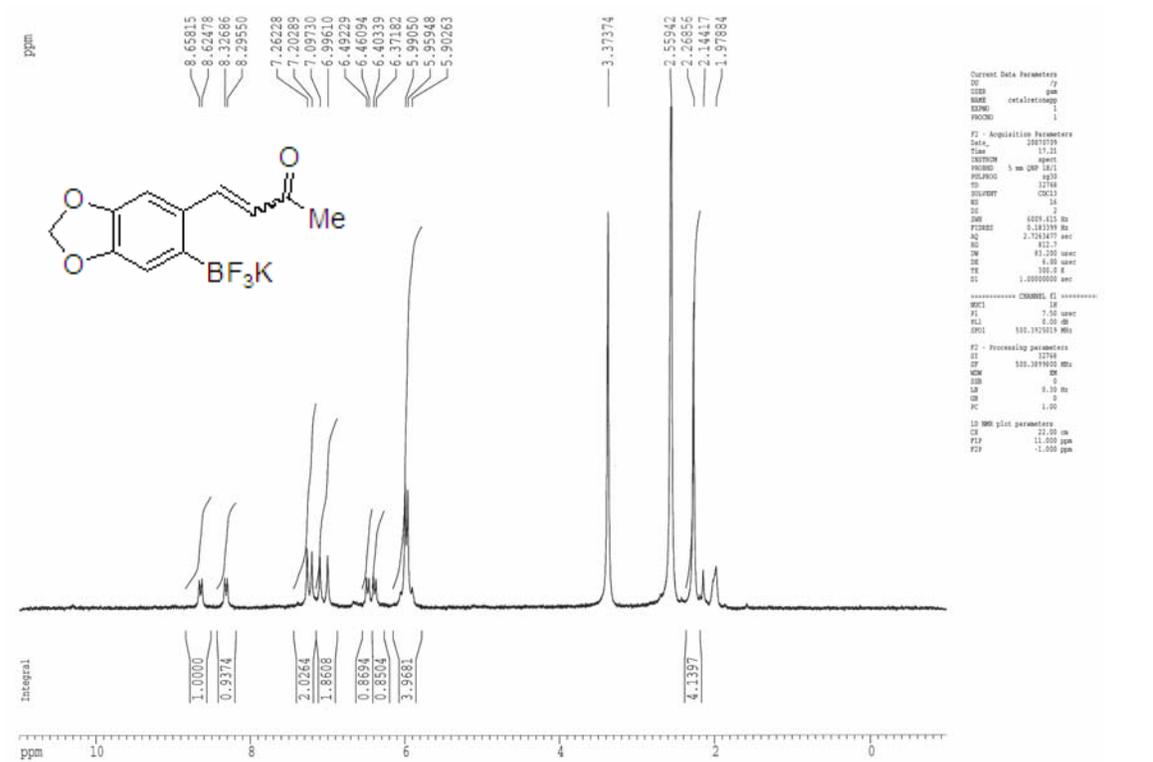
RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) Composto 46



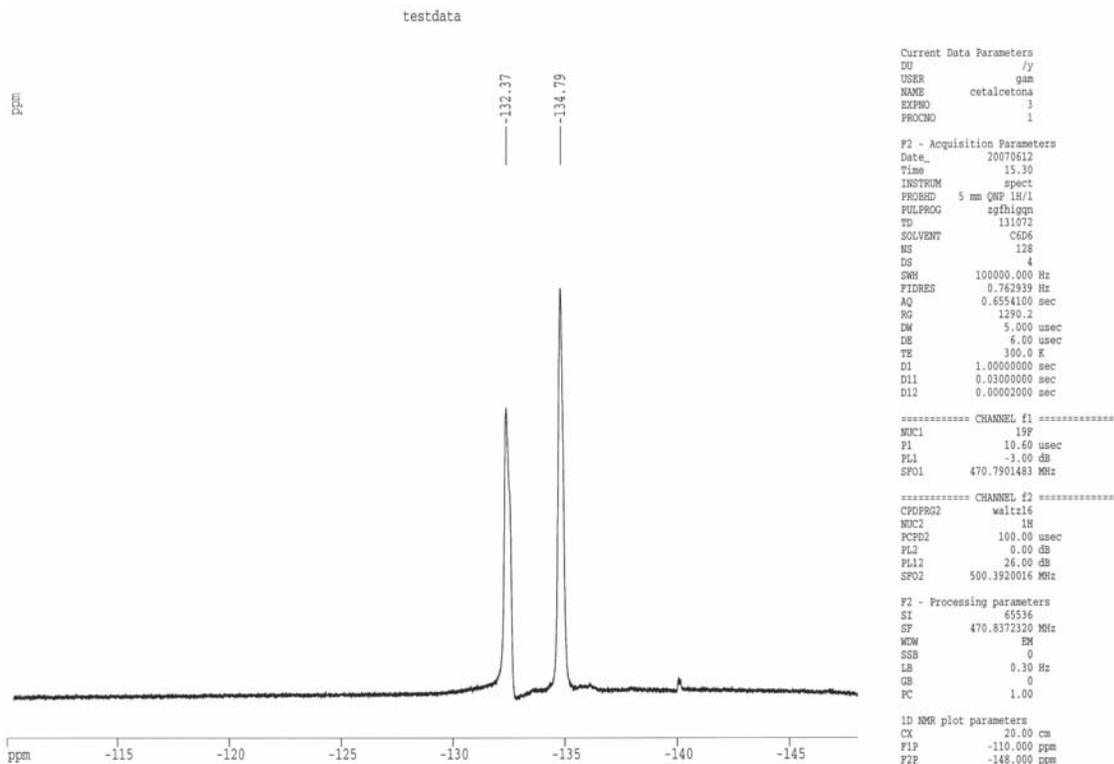
RMN 19F (470 MHz, DMSO-d6) Composto 46



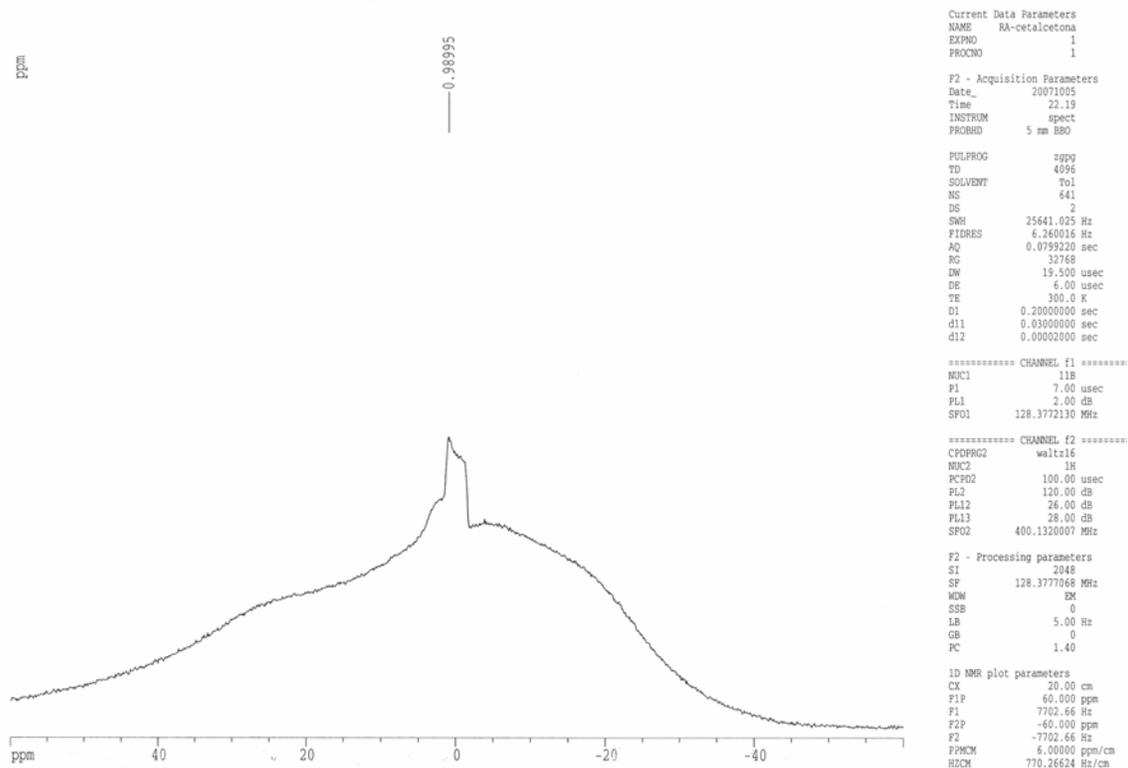
RMN 11B (128 MHz, DMSO-d₆) Composto 46



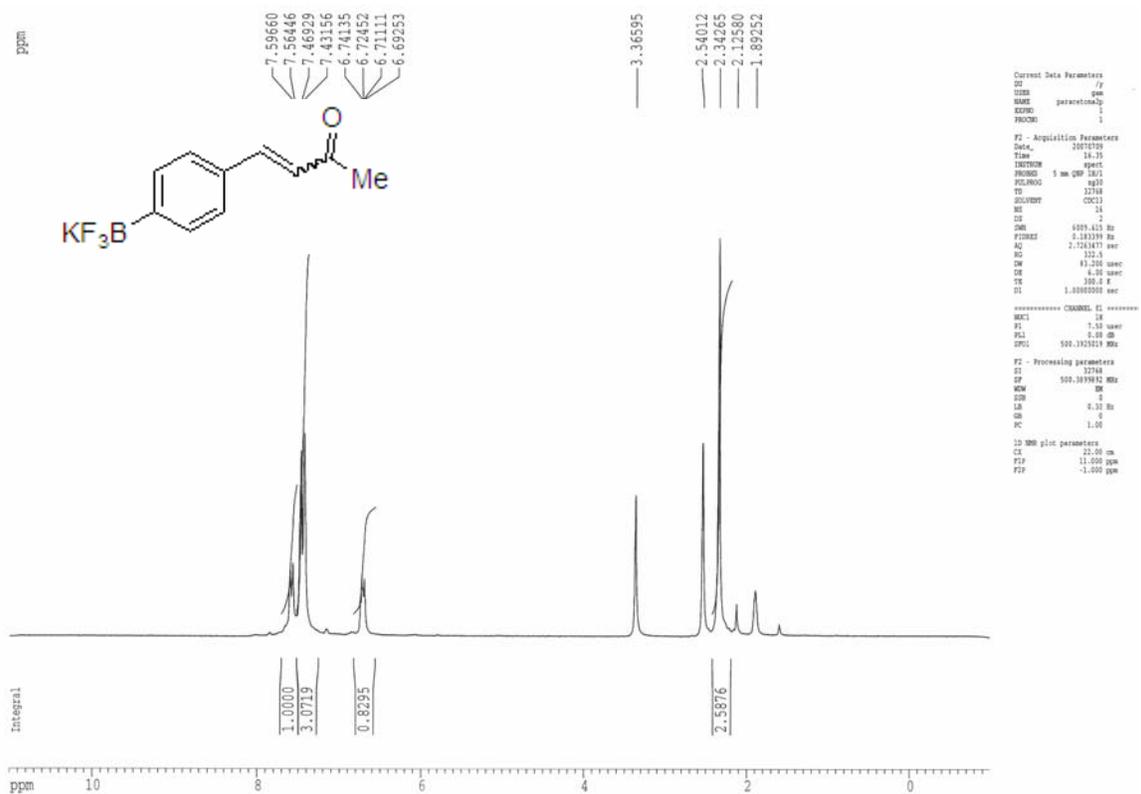
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) Composto 47



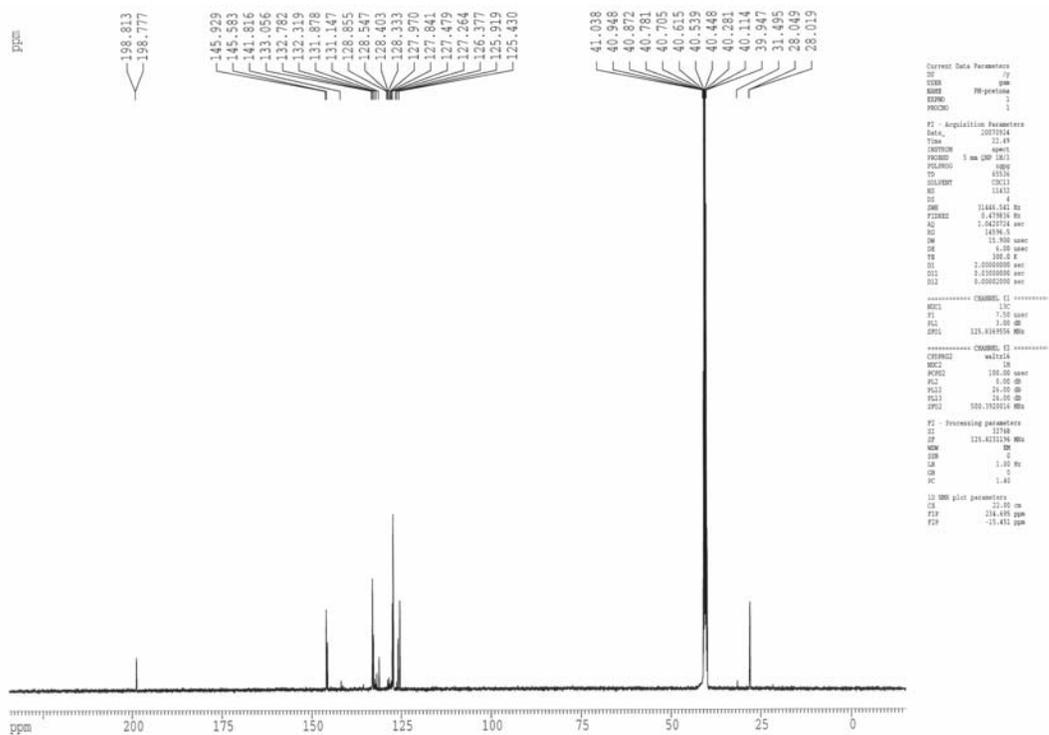
RMN ¹⁹F (470 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 47



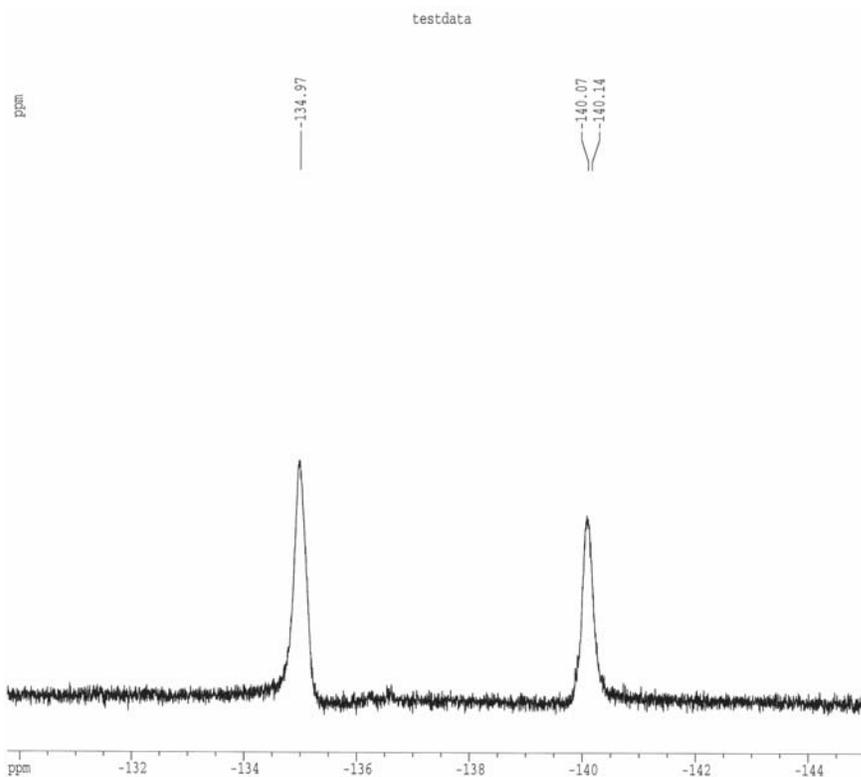
RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 47



RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) Composto 48



RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) Composto 48



RMN ¹⁹F (470 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 48

```

Current Data Parameters
EO /y
USER gam
NAME paracetona2p
EXPNO 1
PROCNO 1

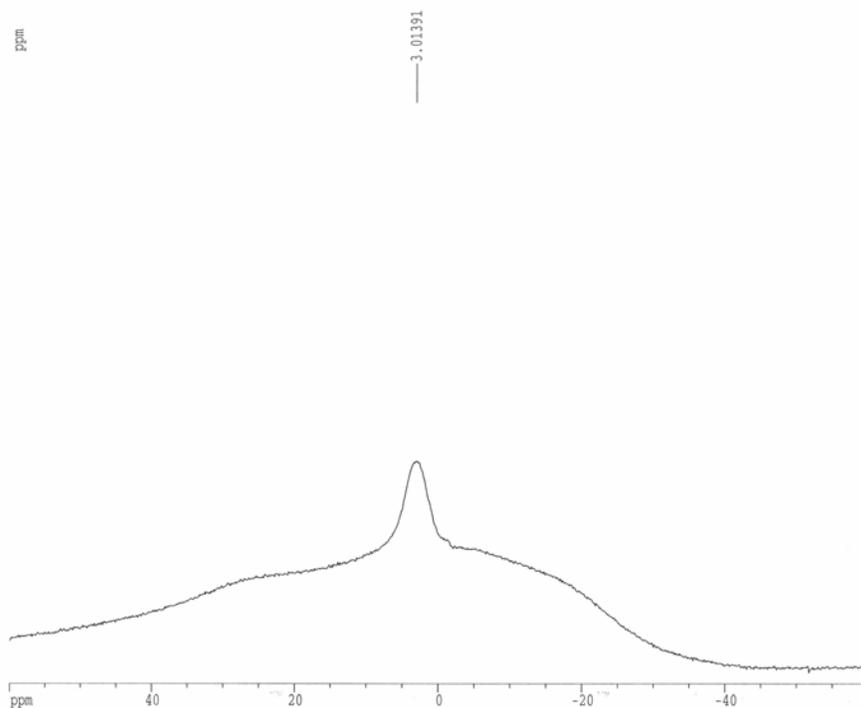
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20070709
Time 16.38
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/1
PULPROG zgthiqn
TD 131072
SOLVENT c6d6
NS 28
DS 4
SWH 100000.000 Hz
FIDRES 0.762939 Hz
AQ 0.6554100 sec
RG 1290.2
DM 5.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.00002000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 19F
P1 10.60 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 470.7901483 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 26.00 dB
SFO2 500.3920016 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 470.8372320 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P -129.770 ppm
F2P -145.099 ppm
    
```



RMN ¹¹B (128 MHz, DMSO-*d*₆) Composto 48

```

Current Data Parameters
NAME RA-p-cetona
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20071011
Time 16.41
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO

PULPROG zgpg
TD 4096
SOLVENT Tol
NS 362
DS 2
SWH 25641.075 Hz
FIDRES 6.240016 Hz
AQ 0.0789220 sec
RG 32768
DM 19.500 usec
DE 5.00 usec
TE 300.0 K
D1 0.20000000 sec
d11 0.03000000 sec
d12 0.00002000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 11B
P1 7.00 usec
PL1 2.00 dB
SFO1 128.3772130 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 120.00 dB
PL12 26.00 dB
PL13 28.00 dB
SFO2 400.1320007 MHz

F2 - Processing parameters
SI 2048
SF 128.3777068 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 5.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 20.00 cm
F1P 60.000 ppm
F1 7702.66 Hz
F2P -60.000 ppm
F2 -7702.66 Hz
FPMCM 6.00000 ppm/cm
HSCM 770.26624 Hz/cm
    
```

ANEXO II

ARTIGOS PUBLICADOS NO PERÍODO

Available online at www.sciencedirect.com

Tetrahedron Letters 49 (2008) 1266–1268

Tetrahedron
Letters

Wittig reaction of formyl-substituted organotrifluoroborates and stabilized phosphonium ylides in an aqueous medium

Gary A. Molander^{a,*}, Roberta A. Oliveira^b^a Roy and Diana Vagelos Laboratories, Department of Chemistry, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104-6323, United States^b Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE 50670-901, Brazil

Received 12 September 2007; accepted 26 November 2007

Available online 5 December 2007

Abstract

The synthesis of unsaturated organotrifluoroborates using the Wittig alkenation is described. These transformations to disubstituted alkenes were achieved by using formyl-substituted organotrifluoroborates and stabilized ylides using water as a solvent. The products were isolated in moderate to excellent yields and the reaction gave preferentially the *E*-isomer.

© 2007 Published by Elsevier Ltd.

Green technology is a topic that is receiving significant attention because of environmental issues.¹ The development of methods focusing on environmentally benign reaction media has been particularly prominent.² Thus, advances in the development of aqueous biphasic catalysis³ and the use of supercritical fluids,⁴ ionic liquids,⁵ and fluorous media⁶ continue to be important areas of investigation.

Wittig⁷ and Horner–Wadsworth–Emmons^{7a,8} (HWE) reactions have been widely used in synthesis as a means of elaborating the carbon skeleton and introducing further functional groups into organic substrates. The generality and high stereoselectivity of these reactions constitute two desirable features offered by these protocols. Additionally, the double bond geometry can generally be predicted and controlled by choosing the appropriate reagents and reaction conditions. Many novel and useful adaptations of the Wittig reaction have been described in the literature, including those employing microwaves,⁹ sonication,¹⁰ light irradiation,¹¹ ionic liquids,¹² silica,¹³ lithium salts,¹⁴ benzoic acid,¹⁵ surfactants,¹⁶ phase transfer catalysts,¹⁷ cyclodextrins,¹⁸ and high temperatures¹⁹ or pressures,²⁰ as well as those employing solvent free conditions.²¹

The use of water as a solvent for Wittig reactions has also been reported in the reaction between aldehydes and stabilized or semistabilized phosphorus ylides.²² In addition to their environmental benefits, these protocols sometimes provide higher yields and similar diastereoselectivities^{22d} when compared to reactions performed in organic solvents.

Organotrifluoroborates have proven to be robust surrogates for boronic acids and boronate esters in Suzuki coupling reactions, providing many advantages over the latter reagents.²³ One of the major benefits is the ability to elaborate upon the structure of a simple, functionalized organotrifluoroborate, increasing its molecular complexity while maintaining the valuable carbon–boron bond for subsequent transformation. Recently, our group described the synthesis of unsaturated potassium organotrifluoroborates via the Wittig and Horner–Wadsworth–Emmons reaction of the corresponding trifluoroborato-substituted benzaldehydes.²⁴ The complementary process, that is, generation and reaction of potassium [(trifluoroborato)phenyl]methyltriphenylphosphonium ylides with aldehydes, was also described as a novel synthetic method for creating functionalized alkenes.²⁵

Herein, we report the Wittig reaction of formyl-substituted organotrifluoroborates with commercially available, carbonyl-stabilized ylide reagents in an aqueous medium.²⁶ In addition to being more environmentally sound, the use of

* Corresponding author. Tel.: +1 215 573 8604; fax: +1 215 573 7165.
E-mail address: gmolandr@sas.upenn.edu (G. A. Molander).

performed stabilized ylides avoids the removal of inorganic or organic salts during the reaction work-up, facilitating the isolation of the potassium organotrifluoroborate products.

The trifluoroborate-substituted aldehydes were prepared from the corresponding boronic acids following a literature procedure.²⁷ In initial efforts to evaluate different stabilized ylides we used potassium 2-formylphenyltrifluoroborate as a model substrate. The reaction was studied using standard conditions: 2-formylphenyltrifluoroborate (1.0 mmol) in conjunction with diverse ylides (1.5 mmol) in water (2 mL). In all the cases, the desired alkene was isolated in low yield in incomplete reactions when the reaction was conducted at room temperature, owing to the poor solubility of the reagents. Complete consumption of the starting material was critical not only for the overall efficiency of the method, but also because separation of the product from the organotrifluoroborate starting material is quite difficult. When the reactions were heated to 90 °C, ¹H and ¹³C NMR analysis of the reactions revealed that the reaction was complete after 12 h. To isolate the products, the water was removed under vacuum and the triphenylphosphine oxide and excess ylide were removed by trituration with dichloromethane followed by washing the mixture with acetone. In this manner, the remaining alkene-functionalized organotrifluoroborates **3** were all obtained in moderate to good yields as stable white solids (Table 1).²⁸

With the optimized conditions for the formation of the alkenes in hand, we examined the scope of the aqueous Wittig reaction for the synthesis of alkene-functionalized organotrifluoroborates using methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate **2a** and various formyl-substituted

Table 1
Reaction of 2-formylphenyltrifluoroborate **1a** with different stabilized ylides **2a–d** in water at 90 °C

Entry	Ylide	2a–d	<i>E:Z</i> ^b	Yield ^a (%)
1		2a	80:20	85
2		2b	85:15	90
3		2c	75:25	65
4		2d	60:40	61 ^c

^a Yield is given for the isolated product, >95% purity unless indicated.

^b *E/Z* ratios were determined by ¹H NMR.

^c 92% pure by NMR.

organotrifluoroborates **1b–g**. The results are depicted in Table 2.

The desired products were obtained in moderate to good yields for a variety of functionalized substrates and substitution patterns, including a heterocyclic aldehyde. Although the degree of diastereoselection proved to be highly variable and substrate-dependent, in all the cases the *E*-isomer was predominant. The lack of high diastereoselectivity is not uncommon in similar Wittig-type reactions performed in aqueous media.^{2a–c}

For the most part these trends in diastereoselection translated when the conditions were applied to 1-(triphenylphosphoranylidene)acetone **2b**, although somewhat lower yields and selectivities were observed (Table 3). This might be attributed to the lower reactivity of the ylide that results from greater stabilization of the nucleophile.^{7,26} Curiously, aldehyde **1f**, which gave essentially a single diastereomeric enoate on reaction with the corresponding ylide (Table 2, entry 5), gave a nearly 1:1 mixture of *E* and *Z* enone products (Table 3, entry 5).

In summary, we have demonstrated the use of formyl-substituted organotrifluoroborates with carbonyl-stabilized

Table 2
Reaction of formyl-substituted organotrifluoroborates **1b–g** with methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate **2a** in water at 90 °C

Entry	1b–g KF ₃ B–Ar–CHO	2a H ₂ O, 90 °C, 12 h	4b–g <i>E:Z</i> ^b	Yield ^a (%)
1			1b Only <i>E</i>	82
2			1c 70:30	80
3			1d 65:35	67
4			1e 67:33	65
5			1f Only <i>E</i>	86
6			1g 65:35	70

^a Yield is given for the isolated product, >95% pure by NMR.

^b *E/Z* ratios were determined by ¹H NMR.

1268

G. A. Molander, R. A. Oliveira / *Tetrahedron Letters* 49 (2008) 1266–1268

Table 3
Reaction of formyl-substituted organotrifluoroborates **1b-g** with 1-(tri-phenylphosphoranylidene)acetone **2b** in water at 90 °C

Entry	$\text{KF}_3\text{B}-\text{Ar}-\text{CHO} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}, 90^\circ\text{C}, 12\text{h}]{\text{2b}} \text{KF}_3\text{B}-\text{Ar}-\text{C}(\text{C}=\text{C})=\text{O}$		Yield ^a (%)
	1b-g	<i>E:Z</i> ^b	
1		1b Only E	70
2		1c 60:40	85
3		1d 51:49	60
4		1e 52:48	62
5		1f 56:44	81
6		1g 62:38	69

^a Yield is given for the isolated product, >95% pure by NMR.

^b *E/Z* ratios were determined by ¹H NMR.

ylide reagents as a valuable synthetic tool to access *E*-olefins in moderate to good yields using water as the solvent.

Acknowledgments

We thank the National Institutes of Health (GM35249), Merck Research Laboratories and Amgen for their generous support. R.A.O. is also thankful to CNPq (Brazil) for her fellowship.

References and notes

- Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: USA, 2000.
- (a) Horvath, I. T.; Anastas, P. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2169–2173; (b) Hutchings, G. J. *Catal. Today* **2007**, *122*, 196–200; (c) Kidwai, M. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 1983–1992.
- (a) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2023–2035; (b) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095–3165; (c) Pringle, P. G.; Brewin, D.; Smith, M. B.; Worboys, K. In *Aqueous Organometallic Chemistry and Catalysis*; Horvath, I. T., Joo, F., Eds.; Kluwer Academic: Dordrecht, 1995.
- Jessop, P. G.; Leitner, W. *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*; Wiley-VCH: Weinheim, 1999.

- (a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071–2083; (b) Earle, M. J.; Seddon, K. R. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1391–1398.
- Handbook of Fluorous Chemistry*; Gladysz, J. A., Curran, D. P., Horvath, I. T., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- Reviews: (a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927; (b) Vedejs, E.; Peterson, M. J. In *Advances in Carbanion Chemistry*; Snieckus, V., Ed.; JAI Press: New York, 1996; Vol. 2, pp 1–86; (c) Edmonds, M.; Abell, A. In *Modern Carbonyl Olefination Methods and Applications*; Takeda, T., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004; pp 1–17.
- Walker, B. J. In *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*; Cadogan, J. I. G., Ed.; Academic Press: London, UK, 1980; pp 155–205.
- (a) Xu, C.; Chen, G.; Fu, C.; Huang, X. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2229–2233; (b) Spinella, A.; Fortunati, T.; Soriente, A. *Synlett* **1997**, 93–94; (c) Frattini, S.; Quai, M.; Cereda, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6827–6829; (d) Wu, J.; Wu, H.; Wei, S.; Dai, W.-M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4401–4404.
- Silveira, C. C.; Perin, G.; Braga, A. L. *J. Chem. Res., Synop.* **1994**, 492–493.
- Matikainen, J. K.; Kallia, S.; Hase, T. *Synlett* **1994**, 817–818.
- Le Boulaire, V.; Gree, R. *Chem. Commun.* **2000**, 2195–2196.
- Patil, V. J.; Mavers, U. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1281–1284.
- (a) House, H. O.; Jones, V. K.; Frank, G. A. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3327–3333; (b) Hooper, D. L.; Garagan, S.; Kayser, M. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1126–1128.
- (a) Fliszar, S.; Hudson, R. F.; Salvadori, G. *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 159–162; (b) Ruchardt, C.; Panse, P.; Eichler, S. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1144–1164; (c) Corey, E. J.; Clark, D. A.; Goto, G.; Marfat, A.; Mioskowski, C.; Samuelsson, B.; Hammarstrom, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1436–1439; (d) Marriott, D. P.; Bantick, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3657–3658; (e) Thiemann, T.; Thiemann, C.; Sasaki, S.; Vill, V.; Mataka, S.; Tashiro, M. *J. Chem. Res. Synop.* **1997**, 248–249.
- Orsini, F.; Sello, G.; Fumagalli, T. *Synlett* **2006**, 1717–1718.
- Stafford, J. A.; McMurry, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2531–2534.
- Westman, G.; Wennerstrom, O.; Raston, I. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 483–488.
- Fodor, G.; Tomoskozi, I. *Tetrahedron Lett.* **1961**, *2*, 579–582.
- (a) Nonnenmacher, A.; Mayer, R.; Plieninger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 2135–2140; (b) Isaacs, N. S.; El-Din, G. N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2191–2192.
- Thiemann, T.; Watanabe, M.; Tanaka, Y.; Mataka, S. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 578–584.
- (a) Wu, J.; Yue, C. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2939–2947; (b) Wu, J.; Li, D.; Zhang, D. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2543–2551; (c) Wu, J.; Zhang, D.; Wei, S. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1213–1222; (d) Dambacher, J.; Zhao, W.; El-Batta, A.; Annes, R.; Jiang, C.; Bergdahl, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4473–4477.
- (a) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275–286; (b) Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623–3658; (c) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 49–56.
- Molander, G. A.; Figueroa, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6135–6140.
- Molander, G. A.; Ham, J.; Canturk, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 821–824.
- Vedejs, E.; Peterson, M. J. In *Topics in Stereochemistry*; Eliel, E. L., Wilen, S. H., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1994; Vol. 21.
- (a) Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020–3027; (b) Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hitchcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460–2470.
- Typical procedure:** A mixture of formyl-substituted organotrifluoroborates **1a–e** (1.0 mmol) and the appropriate carbonyl-stabilized ylide **2a–d** (1.5 mmol) was added to a flask followed by the addition of water (2.0 mL). The mixture was heated to 90 °C for 12 h. After this period, the water was removed in vacuo and the residue was washed with dichloromethane (3 × 5.0 mL) and acetone (2 × 5 mL). The products were obtained as white solids after drying under high vacuum.

Organotrifluoroborate Salts

Compiled by Roberta A. Oliveira

Roberta A. Oliveira was born in Recife, Brazil in 1980. She studied chemistry at the Federal University of Pernambuco, Brazil. At the same University, she started her Ph.D studies in May, 2006, working on the development of new methods based on organometallic reagents. Because her advisor in Brazil, Prof. Paulo H. Menezes, has a research collaboration with Prof. Gary A. Molander from the University of Pennsylvania, she started a new project with Dr Molander in green synthetic methods involving organotrifluoroborates. Her research is focused on the application of organotrifluoroborate methods to the synthesis of natural products analogs.

Universidade Federal de Pernambuco - Departamento de Química Fundamental, 50.740-540, Recife/Brazil
E-mail: ayresroberta@gmail.com

Introduction

Organotrifluoroborate salts are a unique class of organoboron compounds that have emerged as promising synthetic reagents. The tetracoordinate nature of the boron in these complexes, enhanced by strong boron-fluorine bonds, was anticipated to prevent undesired typical reactions of trivalent organoborons. This, in turn, would make the organotrifluoroborates essentially a protected boronic acid or boronate ester reagents.¹

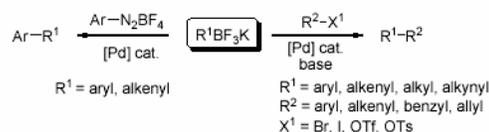
The most convenient method for the preparation of these compounds from boronic acids and derivatives utilizing the readily available and inexpensive KHF_2 was de-

scribed by Vedejs and co-workers.² In combination with this process, potassium organotrifluoroborates can be readily prepared by the transmetalation of organolithium or organomagnesium reagents with trialkylborates.³ Alternatively, they can be synthesized by various catalyzed or uncatalyzed hydroborations of alkynes or alkenes.⁴

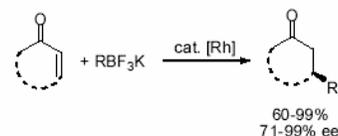
The utilization of organotrifluoroborates in organic synthesis led to the preparation of more functionalized compounds. In this way, several functional group interconversion reactions have been performed,⁵ which expands the range of retrosynthetic pathways using organotrifluoroborates as key intermediates in complex molecule synthesis.

Abstracts

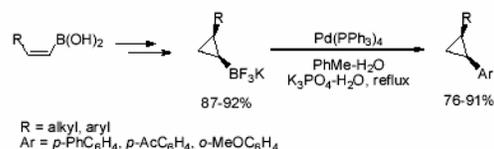
(A) The cross-coupling reaction of potassium aryltrifluoroborates with arenediazonium salts⁶ can be performed at low temperatures and in absence of a base. However, the cross-coupling reaction of aryl-, alken-1-yl-, alkyl-, allyl-, and alkynyl-1-yltrifluoroborates with aryl halides or triflates requires the addition of a base to proceed.⁷



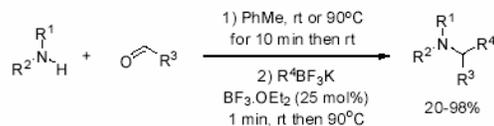
(B) Several chiral Rhodium (I) complexes promoted efficiently the conjugated addition of potassium alkenyl- and aryl-trifluoroborates to α,β -unsaturated ketones to give the corresponding Michael adducts in good yields and enantiomeric excesses.⁸



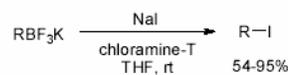
(C) Enantiomerically pure cyclopropanes can be obtained in high yields from Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of potassium cyclopropyltrifluoroborates and aryl bromides with retention of configuration.⁹



(D) Raepfel and co-workers developed a three-component Lewis acid-catalyzed Mannich type reactions using potassium organotrifluoroborates (aryl, vinyl, and allyl reagents) has been developed as an extension of the standard Patis reaction.¹⁰

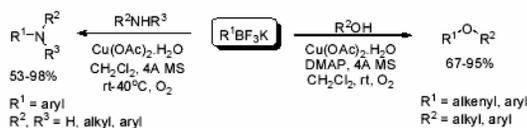


(E) Aryl-, heteroaryl-, alkenyl- and alkynyltrifluoroborates are rapidly converted into the corresponding iodides under mild conditions using sodium iodide in the presence of chloramine-T. The reaction is stereospecific and proceeds in moderate to excellent yields.¹¹

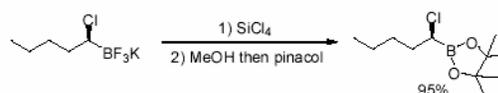


R = aryl, heteroaryl, alkenyl, alkynyl

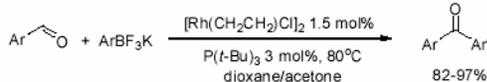
(F) The cross-coupling of alcohols and amines with potassium organotrifluoroborates catalyzed by copper(II) under mild and essentially neutral conditions were given the corresponding ethers, and amines in moderate to good yields. A broad range of functional groups are tolerated on both of the cross-coupling partners.¹²



(G) Potassium organotrifluoroborates can also be useful precursors of boronic esters via the intermediate formation of dihalogenoborane.¹³



(H) The cross-coupling reaction of potassium organotrifluoroborates and aldehydes to access ketones under mild conditions via a Heck-type mechanism gave the corresponding ketones in good yields.¹⁴



References

- (1) (a) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichim. Acta* 2005, 38, 49; (b) Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* 2007, 63, 3623; (c) Darses, S.; Genet, J.-P. *Chem. Rev.* 2008, 108, 288.
- (2) (a) Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 3020; (b) Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hitchcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 2460.
- (3) Matteson, D. S. *Tetrahedron* 1989, 45, 1859.
- (4) (a) Burgess, K.; Ohlmeyer, M. *J. Chem. Rev.* 1991, 91, 1179; (b) Kabalka, G. W.; Narayana, C.; Reddy, N. K. *Synth. Commun.* 1994, 24, 1019; (c) Pereira, S.; Srebnik, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 909; (d) Garrett, C. E.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3224.
- (5) (a) Molander, G. A.; Ribagorda, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11148; (b) Molander, G. A.; Petrillo, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9634; (c) Molander, G. A.; Ham, J. *Org. Lett.* 2006, 8, 2031; (d) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Org. Lett.* 2006, 8, 75; (e) Molander, G. A.; Ellis, N. M. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 7491; (f) Molander, G. A.; Copper, D. J. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 3558; (g) Molander, G. A.; Ham, J.; Canturk, B. *Org. Lett.* 2007, 9, 821; (h) Molander, G. A.; Oliveira, R. A. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 1266.
- (6) Darses, S.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P.; Genet, J.-P. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4393.
- (7) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 275.
- (8) (a) Duursma, A.; Lefort, L.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2, 1682. (b) Duursma, A.; Boiteau, J.-G.; Lefort, L.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8045.
- (9) Fang, G.-H.; Yan, Z.-J.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.* 2004, 6, 357.
- (10) Tremblay-Morin, J.-P.; Raeppe, S.; Gaudette, F. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 3471.
- (11) (a) Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 343. (b) Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 1417.
- (12) (a) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* 2003, 5, 1381. (b) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* 2003, 5, 4397.
- (13) Kim, B. J.; Matteson, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 3056.
- (14) Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15356.

Toxicological investigation and antinociceptive property of potassium thiophene-3-trifluoroborate

**Roberta A. Oliveira^a; Lucielli Savegnago^b; Cristiano R. Jesse^c; Paulo H.
Menezes^a; Gary A. Molander^d; Cristina W. Nogueira^{c*}**

^aDepartamento de Química Fundamental, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, CEP 50.740-540, Brazil

^bCentro de Ciências da Saúde de Uruguaiana, Universidade Federal do Pampa-UNIPAMPA, Uruguaiana, RS, CEP 97500-009, Brazil

^cLaboratório de Síntese, Reatividade e Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênios, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, CEP 97105-900, Brazil

^dRoy and Diana Vagelos Laboratories, Department of Chemistry, University of Pennsylvania, 231 South 34th Street, Philadelphia, PA, 19104-6323, USA

Abstract

The aim of the present study was to evaluate pharmacological and toxicological properties of potassium thiophene-3-trifluoroborate (RBF_3K). The acute effect of RBF_3K was evaluated on mice. To this end, mice received a single dose of RBF_3K (25, 50 and 100 mg/kg, by an intraperitoneal route) and after 72 h blood, liver and kidney samples were collected. δ -Aminolevulinate dehydratase (δ -ALA-D), catalase and glutathione-S-transferase activities, thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) and vitamin C levels, as well as plasma aspartate (AST) and alanine (ALT) aminotransferase activities and creatinine levels were determined. Hepatic and renal lipid peroxidation levels in treated mice did not differ from those in control mice. No significant differences between treated and control mice were detected in hepatic and renal δ -ALA-D activity. AST and ALT activities as well as urea and creatinine levels were similar among the groups. On the other hand, results obtained from in vivo experiments revealed that RBF_3K , orally administered, reduced peritoneovisceral pain induced by acetic acid administered i.p.. Doses of 1, 5, 10, 25, 50 and 100 mg/kg of RBF_3K were assessed in the antinociceptive investigation and the effect was significantly different than control groups from 5 mg/kg. It was observed that α_2 -adrenergic and serotonergic, but not opioidergic, receptors appear to be involved in orally administered RBF_3K . Mice treated with RBF_3K did not reveal any motor

impairment in the open field. This is a promising compound for more detailed pharmacological studies involving organotrifluoroborate compounds.

Keywords: Organotrifluoroborate; Boron; Toxicity; Pharmacological; Antinociceptive

INTRODUCTION

Since the discovery of the Suzuki-Miyaura reaction [1,2] organoboranes have become important reagents in transition-metal-catalyzed reactions, particularly in palladium-catalyzed reactions, which can produce new carbon-carbon bonds. The large number of applications of trivalent boron compounds, particularly boronic acids and esters, can also be explained by the fact that these compounds are easily synthesized via transmetalation or hydroboration reactions [3-6]. Considering their pharmaceutical properties, boronic acids and boronate esters have been found to facilitate the transport in and out of ribonucleosides [7], and liposomes, with the permeability coefficient varying with changes in sterols (cholesterol), the type of phospholipid head group, the length of the fatty acyl chain, and the pH of the medium [8]. In addition, these compounds were used in the development of enzyme inhibitors of peptidases/proteases, arginase, nitric oxide synthase, proteasomes, as well as trans-peptidases [9].

Dipeptide boronic acid analogues were found to be potent and selective proteasome inhibitors in clinical trials for a variety of tumor types [10] and simple

aminoboron compounds have also found some utility in boron neutron capture therapy (BNCT) [11].

Organotrifluoroborates have proven to be a good option to replace boronic acids and boronate esters in Suzuki coupling reactions, providing many advantages over the latter reagents [12,13]. One of the major benefits is the ability to elaborate upon the structure of a simple, functionalized organotrifluoroborate, increasing its molecular complexity while maintaining the valuable carbon–boron bond for subsequent transformation [14].

Although some authors have reported the low toxicity of organoboron compounds [15,16], there are no described studies toward discovering toxicological effects of organotrifluoroborates.

The only study described in the literature deals with the potential activity of organotrifluoroborates as inhibitors of serine proteases. The examined compounds were found to be simple noncovalent, competitive and reversible inhibitors of trypsin and α -chymotrypsin. Additionally, the authors postulated that hydrogen bonding interactions were formed in the active site of the target enzyme and responsible for the inactivation [17].

Following our interest in pharmacological and toxicological studies, and considering the biochemistry of boron-containing compounds an area of great interest, our research aimed to verify some toxicological and pharmacological parameters of potassium thiophene-3-trifluoroborate, a compound that incorporates a thiophene ring, a π excessive five membered heterocycle, which

has attracted a great deal of research interest, owing to the therapeutic utility of the template as useful drug molecular scaffolding [18-19].

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Drugs

Potassium thiophene-3-trifluoroborate (RBF_3K ; Figure1) was synthesized from the corresponding boronic acid according to the method proposed by Vedejs et al [20]. Analysis of the ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR and ^{11}B NMR spectra showed analytical and spectroscopic data in total agreement with its structure. The chemical purity of potassium thiophene-3-trifluoroborate (99.9%) was determined by magnetic resonance. The analysis of the mechanisms involved in the antinociceptive action caused by RBF_3K in the acetic acid-induced writhing test was performed using ketanserin, ondasetron, prazosin, yohimbine, atropine, and naloxone, all of them from Sigma. They were dissolved in physiological saline. All other chemicals were of analytical grade and obtained from standard commercial suppliers.

2.2. Animals

The studies were carried out using male Swiss mice (25 - 35 g) maintained at 22 ± 2 °C with free access to water and food, under a 12:12 h light/dark cycle (with lights on at 6:00 a.m.). For behavioral experiments the mice were acclimatized to the laboratory for at least 1 h before testing and were used only once throughout the experiments. The animals were used according to the

guidelines of the Committee on Care and Use of Experimental Animal Resources, the Federal University of Santa Maria, Brazil and the ethical guidelines for investigations of experimental nociception in conscious animals [21]. The number of animals and intensities of noxious stimuli used were the minimum necessary to demonstrate the consistent effects of the drug treatments.

2.3. In vivo experiments

2.3.1 Lethality

A group of six mice were usually tested in each experiment. Mice were treated with a single oral dose of RBF₃K (25, 50, and 100 mg/kg) or vehicle (1 mL/kg, 10% DMSO in water). After the compound administration, animals were observed up to 72 h to determine the lethal potential of the compound. The body weight of animals was also recorded as a sign of general toxicity.

2.4. Tissue preparation

After 72 h of exposure, animals were anesthetized for blood collection by heart puncture in tubes containing heparin. Plasma was obtained by centrifugation at 2000×g for 10 min (hemolyzed plasma was discarded). All groups were killed and the liver and kidney were quickly removed and homogenized in 10 vol. of 50 mM Tris-HCl, pH 7.4. The homogenate was centrifuged at 4000×g at 4 °C for 10 min and a low-speed supernatant fraction (S₁) was used for ex vivo assays.

2.5. Biochemical parameters

Plasma enzymes, aspartate aminotransferase (AST) and alanine amino transferase (ALT), were used as the biochemical markers for the early acute hepatic damage and determined by the colorimetric method of Reitman and Frankel [22]. Renal function was analyzed by determining plasma urea [23] and creatinine levels [24]. All assays were carried out using commercial kits (LABTEST, Diagnostic S.A. Minas Gerais, Brazil).

2.6. *Ex vivo* experiments

2.6.1. Lipid peroxidation

The low-speed supernatant (S_1) of liver and kidney was used for thiobarbituric acid-reactive species (TBARS) assay according to Ohkawa et al. [25]. Samples were incubated at 95 °C for 120 min. The amount of TBARS produced was measured at 532 nm, using MDA as an external standard.

2.6.2. Catalase activity

Catalase is an enzymatic antioxidant defense that is involved in protecting against the injurious effects of reactive oxygen species (ROS). Catalase activity was assayed spectrophotometrically by the method of Aebi [26], which involves monitoring the disappearance of H_2O_2 in the presence of low-speed supernatant (S_1) at 240 nm. The enzymatic reaction was initiated by adding an aliquot of 20 μ L of S_1 and the substrate (H_2O_2) to a concentration of 0.3 mM in a medium containing 50 mM phosphate buffer, pH 7.0. The enzymatic activity was expressed in units (1 U decomposes 1 μ mol of H_2O_2 per minute at pH 7 at 25 °C).

2.6.3. Vitamin C levels

Vitamin C is a non-enzymatic antioxidant defense that is involved in protecting against the injurious effects of ROS. Vitamin C determination was

performed as described by Jacques-Silva et al. [27] with some modifications. Briefly, the low-speed supernatant (S₁) was precipitated in 10 % trichloroacetic acid solution. An aliquot of the sample (300 µL) at a final volume of 575 µL of the solution was incubated for 3 h at 38 °C. Then 500 µL of H₂SO₄ 65 % (v/v) was added to the medium. The reaction product was determined using a color reagent containing 4.5 mg/mL dinitrophenyl hydrazine and CuSO₄ (0.075 mg/mL) at 520 nm. The content of vitamin C is related to tissue amount (µmol ascorbic acid/g tissue).

2.6.4. δ- ALA- D activity

δ-ALA-D, a sulfhydryl and Zn²⁺-containing enzyme, catalyzes the asymmetric condensation of two molecules of 5-aminolevulinate (δ-ALA) to form porphobilinogen. δ-ALA-D has been reported as sensitive to pro-oxidants and heavy metals [28,29]. δ-ALA-D activity from liver and kidney was assayed by the method of Sassa [30] by measuring the rate of product porphobilinogen (PBG) formation. The reaction product was determined using modified Erlich's reagent at 555 nm.

2.6.5. Glutathione S-transferase (GST)

GST activity was assayed through the conjugation of glutathione with 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB) at 340 nm as described by Habig et al. [31]. An aliquot of 100 µL of S₁ was added in 0.1 M potassium phosphate buffer, pH 7.4, with CDNB as substrate, and 50 mM GSH. The enzymatic activity was expressed in nmol CDNB/min/mg protein.

2.7. Protein quantification

Protein was measured by the method of Lowry et al. [32], using bovine serum albumin as the standard.

2.8. Behavioral assay

To verify whether this compound presented antinociceptive activity it was used in the following test: acetic acid-induced writhing reaction in mice. This test is described as a model for peritoneovisceral pain, has long been used as a screening tool for the assessment of antinociceptive property of new agents [33,34].

The abdominal constriction was induced according to procedures described previously by Corrêa et al. [35] and modified by Nogueira et al. [29], and resulted in contraction of the abdominal muscle together with a stretching of the hind limbs in response to an intraperitoneal injection (i.p.) of acetic acid (1.6%) at the time of the test. Mice were pretreated with RBF₃K (1–50 mg/kg) by the oral route (p.o), 30 min before the irritant injection. Control animals received a similar volume of vehicle (10 mL/kg of 10% DMSO in water). After the challenge, mice were individually placed in separate boxes and the abdominal constrictions were counted cumulatively over a period of 20 min. Antinociceptive activity was expressed as the reduction in the number of abdominal constrictions, i.e. the difference between control animals (mice pretreated with vehicle) and animals pretreated with the drug.

Analysis of the mechanisms involved in the antinociceptive action caused by RBF₃K in the acetic acid-induced writhing test

To address some of the mechanisms by which RBF₃K inhibits acetic acid-induced nociception mice were pretreated with different drugs. The doses were selected on the basis of previous studies [36] and in the pilot experiments in our laboratory.

The involvement of the serotonin (5-HT) receptor subtypes in the effect caused by RBF₃K on the acetic acid-induced abdominal constriction test was studied. To this end, mice were pre-treated with ketanserin (1 mg/kg, i.p., a 5-HT_{2A/2C} receptor antagonist) or ondansetron (1 mg/kg, i.p., a 5-HT₃ receptor antagonist), and after 15 min they received RBF₃K (10 mg/kg, p.o.) or vehicle and were tested on the acetic acid-induced abdominal constriction test 30 min later.

We also investigated the influence of the noradrenergic system. Animals were pre-treated with prazosin (1 mg/kg, i.p., an α_1 - adrenoceptor antagonist) or yohimbine (1 mg/kg, i.p., an α_2 - adrenoceptor antagonist), and after 15 min the animals received RBF₃K (10 mg/kg, p.o.) injection and were tested in the same test 30 min later.

The evaluation of the possible participation of the cholinergic or opioid systems in the antinociceptive effect caused by RBF₃K was also performed. In this way, mice were pre-injected by i.p. route with atropine (5 mg/kg, a cholinergic antagonist) or naloxone (1 mg/kg, and opioid antagonist).

Open Field

Animals were evaluated 30 min after oral exposure with vehicle (10% DMSO in water) or RBF₃K (10 and 100 mg/kg). Each animal was placed individually at the center of the apparatus and observed for 5 min to record the spontaneous ambulation (number of segments crossed with the four paws) and exploratory activity (expressed by the number of times rearing on the hind limbs) [37]. The open field was made of plywood and was surrounded by walls 30 cm in height. The floor of the open field, 45 cm in length and 45 cm in width, was divided by masking tape markers into 9 squares (3 rows of 3).

2.9. *Statistical analysis*

Comparisons between experimental and control groups were performed by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Newman-Keuls' test when appropriated. *P* values less than 0.05 ($P < 0.05$) were considered as indicative of significance.

3. RESULTS

3.1. *Lethality and body weight*

All mice remained alive after the administration of RBF₃K in different doses (25, 50, and 100 mg/kg). After a single administration of the compound there was no difference between the increasing rate of the body weight of the control group when compared to the treated-mice groups (data not shown).

3.2. *Biochemical parameters*

Oral administration of RBF₃K at all tested doses did not change plasma AST and ALT activities, nor urea and creatinine levels when compared to the control group (Table 1).

3.3. Lipid peroxidation

Mice exposed to compound by the oral route, had similar levels of lipid peroxidation in liver and kidney of animals belonging to the control group (data not shown).

3.4. Catalase activity

Catalase activity was not altered in liver and kidney of mice exposed to RBF₃K (data not shown).

3.5. Vitamin C levels

Exposure to compound did not alter hepatic and renal levels of vitamin C (data not shown).

3.6. δ- ALA- D activity

A single oral application of compound in mice did not alter renal and hepatic δ- ALA-D activities.

3.7. GST activity

Exposure to compound did not alter hepatic and renal GST activity (data not shown).

3.8. *Acetic acid-induced abdominal constriction*

The results of antinociceptive effect of this compound on acetic acid-induced abdominal constriction response in mice are presented in Fig. 2. It can be seen that RBF₃K given (30 min earlier) by the oral route produced an inhibition of the acetic acid-induced abdominal constriction in mice. This antagonism was particularly evident from 5mg/kg of RBF₃K.

3.9. *Analysis of the mechanisms involved in the antinociceptive action caused by RBF₃K in the acetic acid-induced writhing test*

Figures 3A and B show that the pretreatment with ketanserin (a 5-HT_{2A/2C} receptor antagonist) and yohimbine (an α_2 - adrenoceptor antagonist) significantly prevented a decrease in the number of writhes caused by RBF₃K (10 mg/kg, p.o.).

Conversely, Figures 3(C-F) show that the pretreatment of mice with atropine (5 mg/kg, i.p., a selective cholinergic receptor antagonist), naloxone (1 mg/kg, i.p., an opioid receptor antagonist), prazosin (1 mg/kg, i.p., an α_1 -adrenoceptor antagonist) and ondasetron (1 mg/kg, i.p.; a 5-HT₃ receptor antagonist) did not prevent the action of RBF₃K (10 mg/kg, p.o.) in the acetic acid-induced writhing test.

3.10. Open field test

RBF₃K-treated mice showed no significant difference in the open field test when compared to the control group (Fig. 4).

4. DISCUSSION

In the present study we report for the first time a toxicological study and a pharmacological effect involving an organotrifluoroborate salt. The results presented in this study revealed that RBF₃K, orally administered, reduced peritoneovisceral pain induced by acetic acid when intraperitoneally administered.

The acetic acid-induced writhing reaction in mice, described as a model for peritoneovisceral pain, has long been used as a screening tool for the assessment of antinociceptive property of new agents [33,34]. It can be said that this model lacks specificity. Indeed, this test can work equally for numerous substances, including some that have no analgesic action [38-41]. However, the specificity can be improved by undertaking a preliminary Open Field test to detect molecules that alter the motor performance of the animal. Despite its poor specificity, the acetic acid-induced writhing reaction in mice has the advantage of allowing evidence to be obtained for effects produced by weak analgesics. It is sensitive and predictive, as shown by the correlation between ED₅₀ values obtained in rats using this test and analgesic doses in humans [42].

Furthermore, the results provide consistent evidence that antinociception elicited by the RBF₃K is independent of the activation of important endogenous analgesic systems, such as cholinergic and opioid systems. In fact, the treatment of animals with atropine, a nonselective muscarinic antagonist, failed to interfere

with RBF₃K-induced antinociception when assessed in the acetic acid model of pain. Moreover, the opioid system also appears unlikely to be involved in the antinociceptive action of the tested compound, as evidenced by the fact that naloxone, a selective antagonist of these receptors, failed to alter the antinociception caused by treatment with RBF₃K.

It is clear that central α_2 -adrenoceptors play an important role in pain processing. Indeed, α_2 -adrenoceptor agonists have been employed clinically in the management of pain, either alone or in combination with opioids [43-45]. The α_2 -adrenoceptors seem to be essential in the antinociceptive action of RBF₃K. It can be concluded because a selective antagonist of these receptors, yohimbine, altered the antinociception caused by treatment with the RBF₃K under conditions where this α_2 antagonist produces significant inhibition of the antinociception caused by the respective selective agonists. On the other hand, prazosin, an α_1 -adrenoceptors antagonist, was not able to reverse the RBF₃K antinociception. The success of yohimbine to reverse the antinociception caused by RBF₃K and the failure of prazosin in this respect would suggest that α_2 — rather than α_1 — adrenoceptors are chiefly responsible for mediating RBF₃K protection against abdominal constriction, and this accords with other reports describing mechanisms of different kinds of antinociceptive drugs in chemical models [46,47]. In contrast, it has been suggested that the analgesic action of accepted α_2 -adrenoceptor agonists has both α_2 - and α_1 -adrenoceptor-mediated components [48] and that the relative contribution of these two receptor subtypes is largely dependent on the type of analgesic paradigm used [49].

It is well known that serotonin (5-HT) system may suppress incoming noxious input to the spinal cord and inhibit pain transmission [50,51]. Descending serotonergic pathways modulate the activity of projection neurons directly, as well as via interneurons [51]. The multiple 5-HT receptor types within the spinal cord appear to fulfil different roles in the control of nociception, reflecting their contrasting patterns of coupling to intracellular transduction mechanisms [52,53]. Many evidences point to 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors modulating nociceptive transmission, as activation of these receptors in the spinal cord produces antinociception in chemical models [54]. Furthermore, the results of the present study show that RBF₃K produces antinociception that appears to be mediated by an interaction with 5-HT_{2A/2C} receptors. This assertion is supported by the demonstration that the selective antagonist of these receptors, ketanserin, consistently reversed the antinociception caused by the compound. The same effect was not clearly observed when a 5HT₃ antagonist, ondansetron, was used.

The minimal toxicity of the compound, orally administered, was evidenced by the fact that all animals remained alive for 72 h after the administration. Additionally, RBF₃K did not provide evidence for renal or hepatic toxicity considering the evaluated biochemical parameters. Beyond that, the body weight gain in mice exposed to this compound was the same in comparison with control groups.

In conclusion, we found that RBF₃K administered orally induced minor toxicity and was able to reduce the peritoneovisceral pain induced by acetic acid in mice without alterations in the locomotor activity. Apparently, the observed

antinociceptive effect of RBF₃K in mice is mediated by 5-HT_{2A/2C} and α_2 adrenoreceptors but not by opioid receptors. This work highlights the need for additional studies in order to elucidate better the analgesic properties of this new compound.

REFERENCES

1. Miyaura N, Suzuki A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chem Rev* 1995;95;2457-83.
2. Kotha S, Lahiri K, Kashinath D. Recent applications of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis. *Tetrahedron* 2002;58;9633-95.
3. Pelter A, Smith K, Brown HC. *Borane Reagents*; Academic Press: London, 1988.
4. Matteson DS. *Reactivity and Structure Concept in Organic Synthesis: Stereodirected Synthesis with Organoboranes*; Springer: New York, 1994; Vol. 32.
5. Vaultier M, Carboni B. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson G, Stone FGA, Abel EW. Eds.; Pergamon: New York; 1995;11;191.
6. Smith K, Pelter A. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost BM, Fleming I. Eds.; Pergamon: New York, 1991;8;703.
7. Malinin VS, Haque ME, Lentz BR. The rate of lipid transfer during fusion depends on the structure of fluorescent lipid probes: A new chain-labeled lipid transfer probe pair. *Biochemistry* 2001;40;8292-9.

8. Dordas C, Brown PH. Permeability of boric acid across lipid bilayers and factors affecting it. *J Membr Biol* 2000;175;95-105.
9. Dembitsky VM, Quntar AAA, Srebnik M. Recent advances in the medicinal chemistry of alpha-aminoboronic acids, amine-carboxyboranes and their derivatives. *Mini Rev Med Chem* 2004;4;1001-18.
10. Ding QX, Keller JN. Proteasomes and proteasome inhibition in the central nervous system. *Free Radic Biol Med* 2001;31;574-84.
11. Kabalka GW, Yao ML. Synthesis of a novel boronated 1-aminocyclobutanecarboxylic acid as a potential boron neutron capture therapy agent. *Appl Organomet Chem* 2003;17;398-402.
12. Molander GA, Ellis N. Organotrifluoroborates: Protected boronic acids that expand the versatility of the Suzuki coupling reaction. *Acc Chem Res* 2007;40;275-86.
13. Stefani HA, Cella R, Vieira AS. Recent advances in organotrifluoroborates chemistry. *Tetrahedron* 2007;63;3623-58.
14. Molander GA, Figueroa R. Organotrifluoroborates: Expanding organoboron chemistry. *Aldrichimica Acta* 2005;38;49-56.
15. Felpin FX. Practical and efficient Suzuki-Miyaura cross-coupling of 2-iodocycloenones with arylboronic acids catalyzed by recyclable Pd(0)/C. *J Org Chem* 2005;70;8575-8.
16. Nagpal P, Singh RV. Toxicological effects, biological aspects and spectral characterization of organoboron(III) complexes of sulfonamide-imines. *Appl Organomet Chem* 2004;18;221-6.

17. Smoum R, Rubinstein A, Srebnik M. Noncovalent inhibition of the serine proteases, alpha-chymotrypsin and trypsin by trifluoro(organo) borates. *Org Biomol Chem* 2005;3;941-4.
18. Wakefield B, Halter RJ, Wipf P. Synthesis of (+/-)-thiohalenaquinone by iterative metalations of thiophene. *Org Lett* 2007;9;3121-24.
19. Zeni G, Nogueira CW, Panatieri RB, Silva DO, Menezes PH, Braga AL, et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of acetylenic thiophenes. *Tetrahedron Lett* 2001;42;7921-3.
20. Vedejs E, Fields SC, Hayashi R, Hitchcock SR, Powell DR, Schrimpf MR. Asymmetric memory at labile, stereogenic boron: Enolate alkylation of oxazaborolidinones. *J Am Chem Soc* 1999;121;2460-70.
21. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* 1983;16;109-10.
22. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J Clin Pathol* 1957;28;56-63.
23. Mackay EM, Mackay LL. Methods determining urea. *J Clin Invest* 1927;4;295-6.
24. Jaffe MZ. Methods determining creatinine. *Physiol Chem* 1886;10;39-40.
25. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95;351-8.
26. Aebi H. Catalase "in vitro". *Methods Enzymol* 1984;105;121-7.

27. Jacques-Silva MC, Nogueira CW, Broch LC, Flores EM, Rocha JBT. Diphenyl diselenide and ascorbic acid changes deposition of selenium and ascorbic acid in liver and brain of mice. *Pharmacol Toxicol* 2001;88;119-25.
28. Farina M, Barbosa NBV, Nogueira CW, Folmer V, Andrade LH, Zeni G et al. Reaction of diphenyl diselenide with hydrogen peroxide and inhibition of delta-aminolevulinate dehydratase from rat liver and cucumber leaves. *Braz J Med Biol Res* 2002;35;623-31.
29. Nogueira CW, Quinhones EB, Jung EAC, Zeni G, Rocha JBT. Antiinflammatory and antinociceptive activity of diphenyl diselenide. *Inflamm Res* 2003;52;56-63.
30. Sassa S. Delta-aminolevulinic acid dehydratase assay. *Enzyme* 1982;28;133-43.
31. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases - First enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 1974;249;7130-9.
32. Lowry OH, Rosebrough AL, Farr AL, Randall R. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193;265-75.
33. Vinegar R, Truax JF, Selph JL, Jonhston PR. Antagonism of pain and hyperalgesia. Anti-inflammatory drugs. In: Vane JR, Ferreira SH. (Eds.), *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 50/II. Springer-Verlag, Berlin, 1979;208.
34. Tjolsen A, Hole K. Animal models of analgesia. In: Dieckson A, Besson J-M, (Eds.), *The Pharmacology of Pain*, vol. 130/I. Springer-Verlag, Berlin 1997;1.

35. Corrêa CR, Kyle DJ, Chakraverty S, Calixto JB. Antinociceptive profile of the pseudopeptide B-2 bradykinin receptor antagonist NPC 18688 in mice. *Br J Pharmacol* 1996;117;552-8.
36. França DS, Souza ALS, Almeida KR, Dolabella SS, Martinelli C, Coelho MM. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur J Pharmacol* 2001;421;157-64.
37. Walsh RN, Cummins RA. Open-field test – Critical review. *Psychol Bull* 1976;83;482-504.
38. Hendershot LC, Forsaith J. Antagonism of the frequency of phenylquinone-induced writhing in the mouse by weal analgesics and nonanalgesics. *J Pharmacol Exp Ther* 1959;125;237-40.
39. Chernov HI, Wilson DE, Fowler F, Plummer AJ. Non-specificity of mouse writhing test. *Arc Int Pharmacodyn Ther* 1967;167;171-8.
40. Pearl J, Aceto MD, Harris LS. Prevention of writhing and other effects of narcotics and narcotic antagonists in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1968;160;217-30.
41. Loux JJ, Smith S, Salem H. Comparative analgesic testing of various compounds in mice using writhing techniques. *Arzneim Forsch* 1978;28;1644-7.
42. Dubinsky B, Gebremariam S, Capetola RJ, Rosenthale ME. The antialgesic drugs – human therapeutic correlates of their potency in laboratory-animal models of hyperalgesia. *Agents Actions* 1987;20;50-60.

-
43. Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 1991;47;309-17.
 44. Eisenach JC. Alpha-2 agonists and analgesia. *Expert Opin Investig Drugs* 1994;10;1005-10.
 45. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer. *Pain* 1995;61;391-9.
 46. Millan MJ. Evidence that an alpha-2A-adrenoceptor subtype mediates antinociception in mice. *Eur J Pharmacol* 1992;215;355-6.
 47. Millan MJ, Bervoets K, Rivet J-M, Widdowson P, Renouard A, LeMarquille-Girardon S, Gobert A. Multiple alpha-2-adrenergic receptor subtypes .II. Evidence for a role of rat R (alpha-2A), adrenergic-receptors in the control of nociception, motor behavior and hippocampal synthesis of noradrenaline. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270;958-72.
 48. Howe JR, Wang J-Y, Yaksh TL. Antagonism of intrathecal alpha-adrenergic agonists by intrathecal prazosin and yohimbine. *Fed Proc* 1982;41;1535-5.
 49. Gray AM, Spencer PS, Sewell RD. The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds. *Br J Pharmacol* 1998;124;669-74.
 50. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control-systems – brain-stem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984;7;309-38.
 51. Alhaider AA, Lei SZ, Wilcox GL. Spinal 5-HT₃ receptor-mediated antinociception – possible release of gaba. *J Neurosci* 1991;11;1881-8.

52. Millan MJ. Serotonin (5-HT) and pain: A reappraisal of its role in the light of receptor multiplicity. *Semin Neurosci* 1995;7;409-19.
53. Bardin L, Lavarenne J, Eschalier A. Serotonin receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of 5-HT in rats. *Pain* 2000;86;11-8.
54. Sasaki M, Ishizaki K, Obata H, Goto F. Effects of 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors on the modulation of nociceptive transmission in rat spinal cord according to the formalin test. *Eur J Pharmacol* 2001;424;45-52.

Legends

Figure 1. Potassium thiophene-3-trifluoroborate

Figure 2. Effect of RBF₃K administered orally against acetic acid induced writhing movements in mice. Animals were pre-treated orally with RBF₃K at various doses (from 1 to 100 mg/kg) for 30 min prior to the acetic acid (1.6%, i.p.). Each column represents the mean with S.E.M. for 8 mice in each group. Control (C) indicates the animal injected with vehicle (10% DMSO in water). Asterisks denote the significance levels, when compared to the control group (one-way ANOVA followed by Duncan's test) ** P<0.01, ***P<0.001.

Figure 3. Effect of pretreatment of mice with ketanserin (1 mg/kg, i.p., panel A), yohimbine (1 mg/kg, i.p., panel B), atropine (5 mg/kg, i.p., panel C), naloxone (1 mg/kg, i.p., panel D), prazosin (1 mg/kg, i.p., panel E), or with ondansetron (1 mg/kg, i.p., panel F) on RBF₃K (10 mg/kg, p.o.)-induced reduction in the number of writhes in the acetic acid-induced writhing test in mice. It was used 10%

DMSO in water to dissolve RBF₃K. The other drugs were dissolved in physiological saline. Values are expressed as mean ± S.E.M. of 8 animals. ***P<0.001 when compared to vehicle-treated control; #P<0.01 as compared to the RBF₃K group pretreated with vehicle.

Figure 4. Effects of p.o. injection of RBF₃K (10 and 100 mg/kg) on locomotor and exploratory activity. Locomotor activity in the open field test was measured as number of rearings and crossings from one quadrant to another during 5 min. The data shows no significant difference between the RBF₃K -treated mice groups and control group.

^1H , ^{13}C , ^{19}F and ^{11}B NMR Spectral Reference Data of Some Potassium Organotrifluoroborates

Roberta A. Oliveira,¹ Ricardo O. Silva,¹ Gary A. Molander² and Paulo H. Menezes^{1*}

¹ Depto. Química Fundamental, CCEN, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, CEP 50.740-540, Brazil

² Roy and Diana Vagelos Laboratories, Dept. of Chemistry, University of Pennsylvania, 231 South 34th Street, Philadelphia, PA, 19104-6323, USA

Complete ^1H , ^{13}C , ^{19}F and ^{11}B NMR spectral data for 27 potassium organotrifluoroborates are described. The resonance for the carbon bearing the boron atom is described for all studied compounds. A modified ^{11}B NMR pulse sequence was used and better resolution was observed allowing the observation of ^{11}B - ^{19}F coupling constants for some of the studied compounds.

KEYWORDS: 1D NMR; ^{19}F NMR, ^{11}B NMR, organotrifluoroborates

INTRODUCTION

Since the discovery of the Suzuki-Miyaura reaction,¹ organoboranes have become important reagents in transition-metal-catalyzed reactions, particularly in palladium-catalyzed reactions, which can produce new carbon-carbon bonds. The large number of applications of trivalent boron compounds, particularly boronic acids and esters, can also be explained by the fact that these compounds are easily synthesized via transmetalation or hydroboration reactions.²

Organotrifluoroborates have proven to be a good option to replace boronic acids and boronate esters in Suzuki coupling reactions,³ providing many advantages over the latter reagents. One of the major benefits is the ability to elaborate upon the structure of a simple, functionalized organotrifluoroborate, increasing its molecular complexity while maintaining the valuable carbon-boron bond for subsequent transformation. In addition, organotrifluoroborates may act as serine protease inhibitors.⁴

This paper describes the complete spectral reference data of twenty seven potassium organotrifluoroborates, including hetero-nuclei analysis of ^{11}B and ^{19}F . The selected list of organotrifluoroborates includes compounds with different functions and structures which allowed an analysis of the neighbor influence in the hetero-nuclei shifts. The structural and spectroscopic assignments were also made through the combined use of 1D and heteronuclear NMR experiments

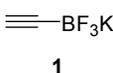
RESULTS AND DISCUSSION

Compounds **1**,⁵ **2**,⁶ **3-4**,⁷ and **27**⁸ were prepared according to literature procedures. The potassium organotrifluoroborates **5-26** were prepared from the corresponding boronic acids using KHF_2 in $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ in good yields⁹ and submitted to ^1H , ^{13}C , ^{11}B , and ^{19}F NMR analysis.

In some of the studied compounds the $J(^{11}\text{B}-^{19}\text{F})$ in the ^{11}B NMR spectra and $J(^{19}\text{F}-^{11}\text{B})$ in the ^{19}F NMR spectra were observed. The relative rapid ^{11}B relaxation often hinder or exclude the observation of ^{11}B coupling constants $J(^{11}\text{B}-\text{X})$ in spectra of both ^{11}B and other nucleus by line broadening.¹⁰ By using line-narrowing techniques or less viscous solvents and/or higher temperatures it is possible to improve the resolution. As predicted,

different coupling constants values were observed in both ^{11}B and ^{19}F spectra of potassium ethynyltrifluoroborate at 25°C when the solvent was changed (Table 1). In the expectation that the relation between the variation of magnitude of J with temperature, we also obtained the spectra of potassium ethynyltrifluoroborate at 25°C, and 50°C in different solvents. The temperature dependence of the coupling constants is also given in Table 1. The chemical shifts practically do not change with temperature.

Table 1: Effect of solvent and temperature for **2** on the ^{11}B and ^{19}F chemical shifts and coupling constants.

Compound	Solvent	Temp. (°C)	$\delta^{11}\text{B}$ (ppm)	$\delta^{19}\text{F}$ (ppm)	$J^1(^{11}\text{B}-^{19}\text{F})$	$J^1(^{19}\text{F}-^{11}\text{B})$
 1	D ₂ O	25	2.62	-144.2	15.1 Hz	15.2 Hz
	D ₂ O	50	2.86	-143.8	14.6 Hz	15.2 Hz
	Acetone- <i>d</i> ₆	25	2.96	-135.8	32.8 Hz	33.5 Hz
	Acetone- <i>d</i> ₆	50	2.97	-136.0	32.5 Hz	36.6 Hz
	CD ₃ OD	25	4.00	-155.7	11.6 Hz	12.4 Hz
	CD ₃ OD	50	4.03	-155.7	11.5 Hz	11.9 Hz
	CD ₃ CN	25	2.89	-135.7	35.9 Hz	36.3 Hz
	CD ₃ CN	50	2.92	-135.8	35.9 Hz	36.6 Hz
	DMSO- <i>d</i> ₆	25	2.20	-132.7	36.6 Hz	36.6 Hz
	DMSO- <i>d</i> ₆	50	2.23	-132.9	36.1 Hz	36.6 Hz

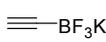
The ^{19}F spectra of potassium organotrifluoroborates were obtained with peaks with good resolution. The ^{19}F nucleus has a zero quadrupolar moment, it is only 20% less sensitive than ^1H , and has a high sensitivity due to a high-magnetogyric ratio.¹¹ These factors support the idea that ^{19}F nucleus is the appropriate choice to analyze potassium organotrifluoroborates by NMR.

The chemical shifts in the ^{19}F spectrum generally decrease from a neutral molecule to an anion, in this way, it would be expected the more fluorines attached to the atom, the less shielded would be the ^{19}F nucleus.¹² This effect was also observed for the studied organotrifluoroborates where the fluorines attached to the boron atom presented chemical shifts in the range of -129 to -141 ppm (Table 2).

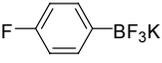
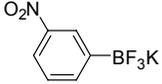
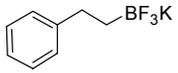
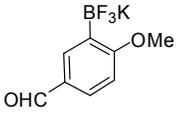
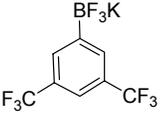
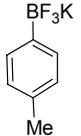
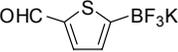
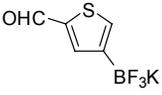
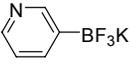
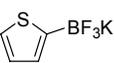
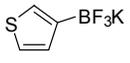
It was also known that the $J(^{19}\text{F}-^{11}\text{B})$ varies by changing the solvent.¹³ In fact, the observed coupling constants for **1** in protic solvents were significantly smaller than the ones observed in non-protic solvents. The coupling constants did not appear to be dependent on the temperature on the analyzed compound (Table 1).¹⁴

The resonances corresponding to the carbon bearing the boron atom were observed to be broad due to the quadrupolar relaxation mechanism in both of ^{11}B and other coupled nuclei for all studied compounds. It's interesting to note that, usually this resonance is not described for potassium organotrifluoroborates.¹⁵

Table 2. ^1H , ^{13}C , ^{11}B and ^{19}F chemical shifts of selected potassium organotrifluoroborates:

Compound	$\delta(^1\text{H})$ (ppm)	$\delta(^{13}\text{C})$ (ppm)	$\delta^{11}\text{B}$ (ppm)	$\delta^{19}\text{F}$ (ppm)
1 	1.93 (s, 1H)	97.6 (br); 79.1	2.20 ($J=36$ Hz)	-132.8
2 	5.84-5.69 (m, 1H); 5.22-2.13 (m, 2H)	146.2(br); 121.6	6.87 ($J=51$ Hz)	-139.5

3		7.28-7.25 (m, 5H)	130.9; 128.3; 126.9; 125.4; 104.3 (br); 89.5	2.92 (J=19 Hz)	-132.0
4		1.97 (t, J=5.1 Hz, 2H); 1.34- 1.29 (m, 4H); 0.83 (t, J=7.2 Hz, 3H)	90.8; 56.9; 31.5; 22.0; 18.7; 14.0	2.65	-131.5
5		7.43 (d, J=6.6 Hz, 2H); 7.19-7.10 (m, 3H)	149.1(br); 131.6; 126.8; 125.8	7.94	-139.3
6		-	147.9 (d, J=247 Hz); 139.0 (d, J=240 Hz); 136.6 (d, J=247 Hz); 119.1 (br)	6.01 (J=42 Hz)	-132.8; (-135.0)- (-135.1) (m); -160.7 (t, J= 19 Hz); (-165.3)- (-165.7) (m)
7		7.73 (d, J= 7.8Hz, 2H); 7.49 (d, J=7.8Hz, 2H); 2.51 (s, 3H)	157.9; 141.5(br); 132.8; 112.6; 55.1	7.39	-140.1
8		7.58-7.50 (m, 2H); 7.43- 7.35 (m, 2H)	122.8; 126.2 (qua, J = 30 Hz); 125.2 (qua, J=272 Hz); 132.0; 155.9 (br)	7.44	-135.4; -140.2
9		9.90 (s, 1H); 7.66 (d, J= 7.5Hz, 2H); 7.55 (d, J=7.5Hz, 2H)	193.3; 159.5(br); 133.8; 131.6; 127.7	7.12	-140.2
10		9.95 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7,68 (d, J=6,9 Hz, 1H); 7,61 (dt, J ¹ =7.5 Hz, J ² =1.5, 1H); 7,34 (t, J=7.5 Hz, 1H)	195.0; 150.3 (br); 138.4; 135.1; 133.4; 127.7; 127.2	7.44	-139.9
11		10.45 (s, 1H); 7.69 (d, J=7.5 Hz, 1H); 7.63 (d, J=7.2 Hz, 1H); 7.40 (t, J=7.5 Hz, 1H); 7.24 (t, J=7.2 Hz, 1H)	197.1; 156.0 (br); 139.2; 132.9; 132.1; 126.0; 124.6	7.59 (J= 51 Hz)	-132.5
12		7.30 (d, J=6.0 Hz, 1H); 6.85-6.87 (m, 3H); 2.27 (s, 3H)	148.9 (br); 140.5; 131.6; 128.2; 125.1; 123.4; 21.7	7.74 (J=52 Hz)	-137.7
13		6.81-6.76 (m, 1H); 6.69 (d, J=7.2 Hz; 2H); 2.31 (s, 6H)	141.0; 126.6; 126.0 (br); 124.7; 23.4	8.23 (J=53 Hz)	-129.6

14		7.40-7.36 (m, 2H); 6.93-6.87 (m, 2H)	161.7 (d, J=240 Hz); 145.2 (br); 133.4; 113.5 (d, J=15 Hz)	7.77	-118.6; -139.1
15		8.18 (s, 1H); 7.96 (dt, J ¹ =8.1 Hz, J ² =2, 1H); 7.80 (d, J=7.2 Hz, 1H); 7.43 (t, J=7.8 Hz, 1H)	152.4 (br); 147.4; 138.7; 128.5; 125.7; 121.1	7.24	-140.5
16		7.16-7.06 (m, 1H); 6.69 (t, J= 9 Hz, 2H)	166.1 (dd, J ¹ =240 Hz, J ² =17 Hz); 128.0; 121.3 (br); 110.3 (d, J= 29 Hz)	6.57 (J=45 Hz)	-103.0; -132.5
17		7.21-7.02 (m, 5H); 2.48-2.42 (m, 2H); 0.40-0.28 (m, 2H)	148.0; 127.9; 127.7; 124.5; 32.1; 22.3 (br)	5.19 (J=18 Hz)	-138.3
18		9.78 (s, 1H); 7.87 (d, J=2.5 Hz, 1H); 7.66 (dd, J ¹ =8.7 Hz, J ² =2.5 Hz, 1H); 6.91 (d, J=8.7 Hz, 1H); 3.74 (s, 3H)	192.2; 168.1; 137.8 (br); 135.1; 131.0; 128.5; 109.6; 55.1	7.23	-138.2
19		7.88 (s, 2H); 7.72 (s, 1H)	131.3; 128.2(br); 126.0; 122.4; 118.8	6.94	-61.7; -141.2
20		7.22 (d, J= 7.2 Hz, 2H); 6.91 (d, J=7.2 Hz, 2H); 2.21 (s, 3H)	146.0 (br); 133.6; 131.5; 127.2; 21.2	7.88	-138.8
21		9.87 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.64 (s, 1H)	185.3; 153.7 (br); 144.0; 143.1; 136.9	6.41	-136.8
22		9.86 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.65 (s, 1H)	185.1; 153.6 (br); 143.9; 143.0; 136.7	6.60	-136.9
23		8.54 (s, 1H); 8.29 (d, J=4.8 Hz, 1H); 7.67 (d, J=9.0 Hz, 1H); 7.12 (dd, J ¹ =6.0, J ² =6.9, 1H)	152.6; 147.0; 142.2 (br); 139.6; 123.2.	7.66	-139.4
24		7.23 (dd, J ¹ =3.9, J ² =3.8, 1H); 6.93 (dd, J ¹ =3.7, J ² =1.2, 1H); 6.87 (s, 1H)	150.6 (br); 127.5; 126.9; 124.4	6.87 (J= 46 Hz)	-134.1
25		7.22 (d, J=3.0 Hz, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.06 (d, J=3.0 Hz, 1H)	151.3 (br); 132.0; 124.7; 123.0	7.20	-135.8

26		(-0.02)-(-0.151) (m, 4H); (-0.71)-(-0.84) (m, 1H)	1.2; -0,4(br)	8.77	-141.2
27		2.28 (t, J=7.5 Hz, 2H); 2.03 (s, 3H); 1.37 (qui, J=7.5 Hz, 2H); 1.07 (qui, J=7.5 Hz, 2H); -0.06 (m, 2H)	210.8; 43.9; 30.0; 27.7; 25.5	9.36	-137.2

EXPERIMENTAL

Standard bench top techniques were employed for handling air-sensitive reagents. THF was distilled from Na/benzophenone ketyl. Methanol was distilled from magnesium methoxide. Distilled H₂O was degassed by sparging with Ar(g) for >30 min. All other solvents were HPLC grade and used as received. Boronic acids **5** and **6** were purchased from Aldrich Chemical Company. Boronic acids **7-26** were purchased from Frontier Chemicals and used as received.

Potassium ethynyltrifluoroborate (**1**). To a solution of ethynylmagnesium bromide in THF (10.0 mmol, 20 mL of a 0.5 M THF solution) was added trimethylborate (1.59 g, 15.3 mmol) at -78°C. The solution was stirred for 1 h at this temperature, and then warmed up to -20°C and stirred for an additional hour. To the resultant white suspension was added a solution of KHF₂ (4.71 g, 60.3 mmol) in water (15 mL) was added at -20°C and the solution was stirred at this temperature for 1 h, and at room temperature for 1 h. The obtained reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in hot acetone. The residue was removed by filtration and the filtrate was concentrated to yield 1.05 g (80%) of the title compound as a white solid (mp 210–212°C decomp.).

Potassium vinyltrifluoroborate (**2**). To a solution of trimethoxyborane (3.4 mL, 30 mmol) in THF (20 mL) at -78°C under argon was added dropwise vinyl magnesium bromide (20 mL, 20 mmol of a 1 M solution in THF). The mixture was stirred for 0.5 h at this temperature and at room temperature for 0.5 h. KHF₂ (9.4 g, 120 mmol) was added in one portion at 0°C followed by water (20 mL). The resulting suspension was stirred for 0.5 h at room temperature and the solvents were removed and the resulting white solid was dried under high vacuum for 2 h. The solid was then washed with acetone and with hot acetone. The resulting organic solution was filtered, and the solvent was removed to yield a white solid, which was dissolved in hot acetone and precipitated with diethyl ether to yield 2.20 g (80%) of the title compound as a white solid.

Potassium alkynyltrifluoroborates (**3** and **4**). To a solution of the appropriate alkyne (10 mmol, 1 equiv) in THF (20 mL) at -78°C under argon was added dropwise *n*-BuLi (6.25 mL, 1.6M in hexane, 10 mmol, 1 equiv). The solution was stirred for 1h at this temperature, then trimethylborate (1.56 g, 15 mmol, 1.5 equiv) was then added dropwise. The solution was stirred at -78°C for 1.5 h and allowed to warm to -20°C. A saturated aqueous solution of KHF₂ (4.7 g, 60 mmol, 6.0 equiv) was added to the vigorously stirred solution. The resulting mixture was stirred for 1 h at -20°C and at room temperature for 1 h. The solvent was removed *in vacuo*, and the resulting white solid was dried under high

vacuum for 2 h. The solid was then washed with acetone and with hot acetone. The resulting organic solution was filtered, and the solvent was removed to yield a white solid, which was dissolved in hot acetone and precipitated with diethyl ether. Potassium phenylethynyltrifluoroborate (**3**) 1.41g (68%); potassium hex-1-ynyltrifluoroborate (**4**) 1.39g (74 %).

General Procedure for Preparation of Potassium organotrifluoroborates (5-29): To the boronic acid (5 mmol) in MeOH (10 mL) was added dropwise a solution of KHF_2 (1.56g, 20 mmol) in H_2O (8 mL) using an addition funnel. The mixture was stirred for 30 min and concentrated under high vacuum. The residual solids were extracted with four portions of 20% MeOH in acetone. The combined extracts were concentrated close to the saturation point. Et_2O was added until no more precipitation was observed. The solids were collected, washed with two portions of Et_2O , and dried under high vacuum to give the corresponding products. Potassium phenyltrifluoroborate (**5**) 0.73 g, 80%; potassium perfluorotrifluoroborate (**6**) 0.82g (60%); potassium 4-methoxyphenyltrifluoroborate (**7**) 0.92g (82%); potassium 4-(trifluoromethyl)phenyltrifluoroborate (**8**) 1.00g (80%); potassium 4-formyl-phenyltrifluoroborate (**9**) 0.97g (92%); potassium 3-formyl-phenyltrifluoroborate (**10**) 0.95g (90%); potassium 2-formyl-phenyltrifluoroborate (**11**) 0.90g (85%); potassium *o*-tolyl-trifluoroborate (**12**) 0.84g (85%); potassium 2,6-dimethyltrifluoroborate (**13**) 0.84g (80%); potassium 4-fluoro-phenyltrifluoroborate (**14**) 0.80g (80%); potassium 3-nitro-phenyltrifluoroborate (**15**) 0.93g (82%); potassium 2,6-difluorophenyltrifluoroborate (**16**) 0.93g (85%); potassium phenylethyltrifluoroborate (**17**) 0.85g (81%); potassium 5-formyl-2-methoxyphenyltrifluoroborate (**18**) 1.08g (90%); potassium 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyltrifluoroborate (**19**) 1.36g (85%); potassium *p*-tolyl-trifluoroborate (**20**) 0.79g (80%); potassium 5-formylthiophen-2-yl-trifluoroborate (**21**) 0.89g (82%); potassium 5-formylthiophen-3-yl-trifluoroborate (**22**) 0.87g (80%); potassium pyridin-3-yltrifluoroborate (**23**) 0.76g (83%); potassium 2-thienyltrifluoroborate (**24**) 0.77g (82%); potassium 3-thienyltrifluoroborate (**25**) 0.80g (85%); potassium cyclopropyl trifluoroborate (**26**) 0.59 g (80%); potassium 4-oxopentyltrifluoroborate (**27**) 0.54g (57%).

NMR measurements

^1H (300 MHz), ^{13}C (75 MHz), ^{11}B (96 MHz), and ^{19}F (282 MHz) nuclear magnetic resonance spectra were obtained on a Varian UNITY PLUS spectrometer. Spectra were recorded in dimethylsulfoxide ($\text{DMSO}-d_6$), with tetramethylsilane (TMS) as a ^1H internal reference (0.0 ppm); the central peak $\text{DMSO}-d_6$ at 40.4 ppm for ^{13}C NMR. ^{11}B NMR spectra were calibrated using $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.0 ppm) as external reference. All ^{19}F NMR chemical shifts were referenced to external $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0.0 ppm).

Typical parameters were as follows: ^1H NMR: Pulse angle of 45° , acquisition time of 3.6s, transient number of 16 and, a spectral width of 15 ppm. ^{13}C NMR: Pulse angle of 90° , delay of 2.3s, acquisition time of 1.7s, transient number of 1024, line broadening of 5 Hz and, a spectral width of 250 ppm. ^{19}F NMR: Pulse angle of 45° , delay of 1.0s, acquisition time of 0.3s, transient number of 80, line broadening of 0.3 Hz and, a spectral width of 177 ppm. All ^{11}B NMR spectra were obtained using a S2PUL pulse sequence (VARIAN) which consists in a first pulse of 90° , a delay of 0.5s, and a second pulse of 180° , followed by an acquisition time of 1.0s. The spectra were processed with a transient

number of 128, line broadening of 5 Hz, and a spectral width of 171 ppm. For all nuclei spectra the temperature was maintained within ± 1 °C by using a Varian temperature unit.

CONCLUSION

In this study, complete ^1H , ^{13}C , ^{19}F and ^{11}B NMR spectral data for 27 potassium organotrifluoroborates were described. The resonance for the carbon bearing the boron atom is described for all studied compounds. In addition, a modified ^{11}B NMR pulse sequence was used and better resolution was observed allowing the observation of ^{11}B - ^{19}F coupling constants for some compounds.

REFERENCES

- ¹ (a) Miyaoura, N. Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.
- ² (a) Brown, H. C. *Organic Syntheses via Boranes*; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, **1997**; Vol. 1; (b) Brown, H. C.; Zaidlewicz, M. *Organic Syntheses via Boranes*; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, **2001**; Vol. 2; (c) Suzuki, A.; Brown, H. C. *Organic Syntheses via Boranes*; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, **2003**; Vol. 3.
- ³ (a) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 49; (b) Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623; (c) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275; (d) Darses, S.; Genet, J-P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288.
- ⁴ Smoum, R.; Rubinstein, A.; Srebnik, M. *Org. Mol. Chem.* **2005**, *3*, 941.
- ⁵ Yamamoto, Y.; Hattori, K.; Ishii, J-I.; Nishiyama, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4294.
- ⁶ Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875.
- ⁷ Paixao, M. W.; Weber, M.; Braga, A. L.; Azeredo, J. B.; Deobald, A. M. Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2366.
- ⁸ Molander, G. A.; Cooper, D. J. *J. Org. Chem.* **2007** *72*, 3558.
- ⁹ (a) Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020; (b) Molander, G. A.; Biolatto, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867; (c) Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302.
- ¹⁰ (a) Metz, K. R.; Lam, M. M.; Webb, A. G. *Concepts Mag. Res.* **2000**, *12*, 21; (b) Clouse, A. O.; Moody, D. C.; Rietz, R. R.; Roseberry, T.; Schaeffer, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2496.
- ¹¹ (a) Battiste, J.; Newmark, R. A. *Prog. Nuc. Magn. Res.* **2006**, *48*, 1; (b) Gerig, J. T. *Prog. Nuc. Magn. Res.* **1994**, *26*, 293.
- ¹² Andrew, E. R. *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. A* **1981**, *299*, 505.
- ¹³ (a) San Fabian J.; Hoekzema, A. J. A. W. *J. Chem. Phys.* **2004**, *121*, 6268; (b) Emsley, J. W.; Phillips, L.; Wray, V. *Prog. Nuc. Magn. Res.* **1976**, *10*, 83.
- ¹⁴ Jameson, C. J.; Jameson, A. K.; Parker, H. *J. Chem. Phys.* **1978**, *69*, 1318.
- ¹⁵ Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hithcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460.