

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**Acoplamentos de Heck, Suzuki e Ullmann em Compostos Vinílicos:
Desenvolvimento de Sistemas Catalíticos e Aplicação na Síntese de
Fármacos**

JONES LIMBERGER

Tese de Doutorado

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro
Orientador

Porto Alegre, outubro de 2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**Acoplamentos de Heck, Suzuki e Ullmann em Compostos Vinílicos:
Desenvolvimento de Sistemas Catalíticos e Aplicação na Síntese de
Fármacos**

JONES LIMBERGER

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor em Química

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro
Orientador

Porto Alegre, outubro de 2012

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre novembro de 2008 e outubro de 2012, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação do Professor Doutor Adriano Lisboa Monteiro. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Ângelo da Cunha Pinto – UFRJ

Prof. Dr. Alessandro Bolis Costa Simas – UFRJ

Prof. Dr. Jairton Dupont – PPGQ/UFRGS

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke – PPGQ/UFRGS

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro

Orientador

Para José Carlos, Marina e Giovana.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro pela orientação durante estes quatro anos, principalmente por ter me dado flexibilidade e liberdade para direcionar essa tese e, conseqüentemente, a minha formação para assuntos que eu considero interessantes.

Ao Prof. Dr. Jairton Dupont por facilitar o acesso a equipamentos e reagentes e também pela colaboração nos experimentos de ESI-MS.

Ao Prof. Dr. Eurico Cabrita por ter me recebido no seu laboratório para os experimentos de STD-NMR.

Ao Prof. Dr. Ricardo Gomes da Rosa por ter contribuído significativamente para a minha formação, durante a iniciação científica e o mestrado e, também, por ter disponibilizado o seu laboratório para a realização de parte dessa tese.

À Prof. Sandra Silvana Ludwig Viott por ter me apresentado à Ciência, no ensino médio.

Aos alunos de iniciação científica que trabalharam comigo durante o doutorado, principalmente à Silvia e ao Eduardo.

Aos amigos Mauro, Rogério e Casca, colegas do lab. K121.

Aos amigos do lab. K110, Mignoni e Edinho.

Aos amigos do K102, principalmente à Crestina, pelas sempre valiosas discussões.

Especialmente à Bárbara pelas sugestões, discussões, paciência e incentivo.

Aos meus pais e minha irmã Giovana, que sempre foram meus grandes incentivadores.

À CAPES (inicialmente) e ao CNPQ pela bolsa de doutorado. À UFRGS por ter financiado a minha ida para Lisboa, para realização dos experimentos de STD.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	X
LISTA DE FIGURAS	XIV
LISTA DE TABELAS	XXIII
RESUMO	XXIV
ABSTRACT	XXVI
Artigos publicados referentes ao trabalho de Doutorado	XXVIII
Trabalhos publicados em anais de eventos	XXVIII
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REAÇÕES DE HECK, SUZUKI E ULLMANN EM COMPOSTOS VINÍLICOS NA SÍNTESE DE FÁRMACOS: EXEMPLOS REPRESENTATIVOS DA LITERATURA	5
3. REAÇÃO DE HECK EM DIFENILETENOS: REATIVIDADE E APLICAÇÃO NA SÍNTESE DO Z-TAMOXIFENO	17
3.1 Introdução	18
<i>3.1.1 A Reação de Heck</i>	<i>18</i>
<i>3.1.2 A Reação de Heck em Olefinas Dissubstituídas</i>	<i>20</i>
<i>3.1.3 Sínteses Seleccionadas do Z-Tamoxifeno</i>	<i>23</i>
3.2 Resultados e Discussão	28
<i>3.2.1 Reações de Heck entre Estilbenos e Brometos de Arila</i>	<i>28</i>
<i>3.2.2 Reações de Heck Competitivas entre Difeniletanos e Haletos de Arila</i>	<i>31</i>
<i>3.2.3 Síntese de Olefina Triarilsustituída através de Dupla Arilação Heck no Estireno</i>	<i>33</i>
<i>3.2.4 Aplicação da Reação de Heck no trans-Estilbeno na Síntese do Tamoxifeno</i>	<i>34</i>
3.3 Conclusões Parciais	39

4. ACOPLAMENTO DE SUZUKI EM BROMETOS DE VINILA: APLICAÇÃO NA SÍNTESE DA (R)-TOLTERODINA	40
4.1 Introdução	41
<i>4.1.1 Acoplamento de Suzuki</i>	<i>41</i>
<i>4.1.2 Reação de Suzuki em Substratos Vinílicos</i>	<i>42</i>
<i>4.1.3 Sínteses Seleccionadas da (R)-Tolterodina</i>	<i>48</i>
4.2 Resultados e Discussão	52
<i>4.2.1 Síntese e Bromação da Diisopropilcinamilamina 4.71</i>	<i>52</i>
<i>4.2.2 Desidrobromação do Intermediário 4.72</i>	<i>53</i>
<i>4.2.3 Acoplamentos de Suzuki entre o Brometo de Vinila 4.4 e Ácidos Arilborônicos</i>	<i>55</i>
<i>4.2.4 Hidrogenação das Olefinas Diarilalquil Substituídas</i>	<i>62</i>
<i>4.2.5 Rota Alternativa para a Síntese da (R)-Tolterodina ou Análogos</i>	<i>65</i>
4.3 Conclusões Parciais	66
5. ACOPLAMENTO DE ULLMANN EM BROMETOS DE VINILA: METODOLOGIA, MECANISMO E APLICAÇÃO NA SÍNTESE DA ATOMOXETINA	67
5.1 Introdução	68
<i>5.1.1 Acoplamento C-X Catalisado por Complexos de Cobre (Ullmann-type Coupling)</i>	<i>68</i>
<i>5.1.2 Mecanismo do Acoplamento C-X catalisado por Cobre</i>	<i>72</i>
<i>5.1.3 Sínteses Seleccionadas da Atomoxetina</i>	<i>76</i>
5.2 Resultados e Discussão	80
<i>5.2.1 Acoplamento de Ullmann entre Brometos de Vinila e Fenóis/Azóis</i>	<i>80</i>
<i>5.2.2 Estudos Mecanísticos sobre a Vinilação de Ullmann</i>	<i>84</i>
<i>5.2.3 Aplicação do Acoplamento de Ullmann na Síntese da Atomoxetina</i>	<i>92</i>
5.3 Conclusões Parciais	97

6. SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE 1,1-DIARIL-2-ALQUILOLEFINAS COMO LIGANTES DA COX-2 VIA STD-NMR	98
6.1 A Técnica de STD-NMR	99
<i>6.1.1 Aplicações da Técnica</i>	<i>103</i>
6.2 Anti-inflamatórios Não-Esteroidais (AINES): Mecanismo de Ação e Desenvolvimento dos Coxibs	109
<i>6.2.1 Diferenças Estruturais entre a COX-1 e a COX-2 e Mecanismo de Inibição dessas Enzimas</i>	<i>110</i>
<i>6.2.2 Evolução dos Coxibs</i>	<i>112</i>
6.3 AINES e STD	114
6.4 Objetivos e Planejamento dos Candidatos a AINES	117
6.5 Resultados e Discussão	118
<i>6.5.1 Síntese e Caracterização dos Compostos</i>	<i>118</i>
<i>6.5.2 Experimentos de STD-NMR</i>	<i>123</i>
<i>6.5.3 Experimentos de STD com a Enzima COX-2</i>	<i>126</i>
6.6 Conclusões Parciais	132
7. CONCLUSÕES	133
8. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	137
9. BIBLIOGRAFIA	166
10. ANEXOS	176(A1)

LISTA DE ABREVIATURAS

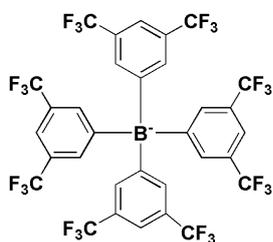
Ac: Acetila

AINE: Anti-inflamatório não esteroidal

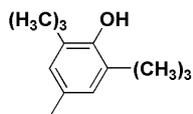
Ar: Arila

A_{std}: Fator de Amplificação de STD

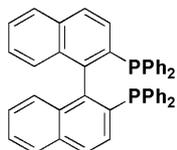
BARF⁻: tetrakis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato



BHT: 2,6-Di-terc-butil-4-metilfenol



BINAP: 1,1'-Binaftaleno-2,2'-diil)bis(difenilfosfina)

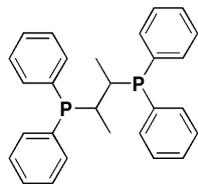


BMI: 1-Butil-3-metilimidazolio

Bn: Benzila

CG: Cromatografia gasosa

CHIRAPHOS: 2,3-Bis(difenilfosfino)butano



COD: 1,5-Ciclo-octadieno

COX: Ciclo-oxigenase

Cp*: Pentametilciclopentadieno

d: dublete

DBA: Dibenzilidenoacetona

dd: Duplo dublete

DEAD: Azodicarboxilato de dietila

DHP: 3,4-Dihidro-2H-pirano



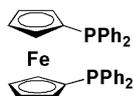
DIPEA: *N,N*-Diisopropiletilamina

DMA Dimetilacetamida

DMAP: 4-(Dimetilamino)piridina

DMF: Dimetilformamida

DPPF: 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno



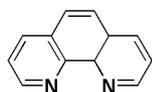
EM: Espectrometria de Massas

ESI(+)-MS: Ionização por Electro-Spray acoplada à espectrometria de massas, operando no modo positivo.

ESI-MS: Ionização por Electro-Spray acoplada à espectrometria de massas

EWG: Grupo eletrorretirador

Fen: 1,10-fenantrolina



HAS: Albumina Sérica Humana

hep: heptuplete ou septuplete

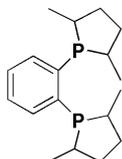
HPLC: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

IAT: "Iodine atom transfer"

IV: Espectroscopia na região do Infravermelho

m: Multiplete

Me-Duphos: 1,2-Bis[(2,5-dimetilfosfolano)]benzeno



NBS: *N*-bromosuccinimida

NOE: Efeito Nuclear OverHauser

NMDPP: Neometil-difenilfosfina

Nu: Nucleófilo

o-Tol: *orto*-tolila

PF: Ponto de Fusão

Ph: Fenila

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

s: singlete

SET: “Single Electron Transfer”

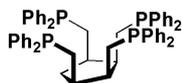
STD: “Saturation Transfer Difference”

T1: Tempo de relaxação Longitudinal

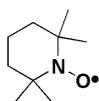
TBAA: Acetato de tetrabutilamônio

TBAB Brometo de tetrabutilamônio

Tedicyp: *cis,cis,cis*-1,2,3,4-tetrakis(difenilfosfanilmetil)-ciclopentano



TEMPO: 2,2,6,6-Tetrametilpiperidine 1-oxi radical



THF: Tetraidrofurano

TON: Número de Rotação

t_{sat} : Tempo de saturação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Metodologias utilizadas pelo nosso grupo para a síntese de olefinas trissubstituídas.	3
Figura 1.2: Esquema geral das sínteses realizadas nessa tese.	4
Figura 2.1: Algumas moléculas bioativas que podem ser sintetizadas através de vinilações C-C ou C-X.....	6
Figura 2.2: Síntese do antagonista do receptor de tromboxanos por pesquisadores da Pfizer. .	7
Figura 2.3: Síntese da indralina 2.4 e da sertralina 2.5 baseada na reação de Heck-Matsuda. .	7
Figura 2.4: Síntese da <i>R</i> e do <i>S</i> tolterodina utilizando reação de Heck e hidrogenação assimétrica.	8
Figura 2.5: Síntese do cetoprofeno 2.11 baseada em reações de Heck e alcóxicarbonilação. .	8
Figura 2.6: Síntese de derivados do resveratrol através de diarilação Heck do etileno.	9
Figura 2.7: Avaliação dos acoplamentos de Heck, Suzuki e Sonogashira na síntese do CP-724.714 (2.16).	10
Figura 2.8: Reação de Heck em alilaminas como etapa chave na síntese de abaminas e da naftifina.	11
Figura 2.9: Reação de Suzuki como etapa chave na síntese do antagonista de receptores do glutamato MDL103371.	11
Figura 2.10: Síntese da combrestatina A4 através do acoplamento Suzuki.	12
Figura 2.11: Acoplamento de Suzuki no brometo de vinila 2.30 como etapa chave na síntese do <i>scaffold</i> de antagonistas opióides.	12
Figura 2.12: Síntese dos agonistas opióides 4-(arilpiperidin-4-ilidenometil)benzamidas utilizando sequência de bromação/desidrobromação seguida de acoplamento Suzuki.	13
Figura 2.13: A) Esquema ilustrativo da “Síntese em Plataforma”. B) Aplicação da “Síntese em Plataforma” na obtenção de olefinas multissubstituídas.	13
Figura 2.14: Aplicação da “Síntese em Plataforma” na obtenção do inibidor da fosfodiesterase IV CDP840 2.35.....	14
Figura 2.15: Aplicação da “Síntese em Plataforma” na obtenção do <i>Z</i> -tamoxifeno.	15
Figura 2.16: Acoplamentos C-O e C-N catalisados por cobre, utilizados na síntese do alcaloide Abissenyna A.	16
Figura 3.1: O ciclo catalítico da reação de Heck.	18

Figura 3.2: Possíveis intermediários Pd-Alquila formados na etapa de inserção/migração. ..	19
Figura 3.3: Etapa elementar de β -eliminação. Formação dos estados de transição que levam aos isômeros <i>Z</i> e <i>E</i>	19
Figura 3.4: Heck em olefinas α,β -insaturadas dissustituídas (A) e monossustituídas (B). ...	20
Figura 3.5: A) Reação de Heck utilizando o α -metil-estireno (3.1) como substrato. B) Reação de Heck utilizando o anetol (3.5) como substrato.	21
Figura 3.6: Reação de Heck entre o β -metil-estireno 3.9 e haletos de arila catalisada por $[Pd(C_3H_5)Cl]_2/Tedicyclopentadiene$	22
Figura 3.7: Condições aplicadas na reação de Heck do <i>trans</i> -estilbeno (3.12) e 1,1-difeniletano do (3.15). A) referência ⁵² ; B) referência ⁵³ ; C) referência ⁵⁴ ; D) referência ⁵⁵ . ..	22
Figura 3.8: Síntese industrial do tamoxifeno, realizada através da reação de McMurry.	24
Figura 3.9: Síntese estereosseletiva do <i>Z</i> -tamoxifeno através de carbometalação do alquilsilano 3.21.	25
Figura 3.10: Síntese do tamoxifeno realizada por Pilli e colaboradores.	26
Figura 3.11: Síntese do <i>Z</i> -tamoxifeno através do acoplamento tricomponente entre iodeto de arila, ácido arilborônico e alcino, catalisado por paládio.	26
Figura 3.12: Tandem carbometalação/acoplamento cruzado como etapa chave na obtenção do <i>Z</i> -tamoxifeno.	27
Figura 3.13: Ciclo catalítico simplificado para a reação de Heck com derivados do <i>trans</i> -estilbeno (ligantes tri- <i>o</i> -toluilsulfina foram omitidos para melhor visualização).	29
Figura 3.14: Reação de Heck competitiva do bromobenzeno com diferentes derivados do <i>trans</i> -estilbeno.	33
Figura 3.15: Reação de Heck competitiva do bromoanisol com 1,1-difeniletano e <i>trans</i> -estilbeno.	33
Figura 3.16: Dupla arilação Heck do estireno catalisada por $Pd(OAc)_2$ e $P(o-tol)_3$	34
Figura 3.17: Proposta retrosintética para a produção do <i>Z</i> -tamoxifeno, utilizando-se o <i>trans</i> -estilbeno como material de partida.	35
Figura 3.18: Reação de Heck entre o <i>trans</i> -estilbeno e 3.45, para a síntese da olefina trissustituída 3.40.	35
Figura 3.19: Bromação da olefina 3.14, levando ao brometo de vinila 3.46.	36
Figura 3.20: Comparação de fragmentos (metoxilas) do espectros de ¹ H-RMN de: A) produto 3.14. B) reação de bromação de 3.14 na ausência de Et ₃ N (entrada 1 da Tabela 3.4). C) reação de bromação de 3.14 na presença de Et ₃ N (entrada 6 da Tabela 3.4).	37

Figura 3.21: Bromação da olefina trissubstituída 3.40.....	37
Figura 3.22: Metodologias para inserção da etila e consequente obtenção da molécula alvo. 38	
Figura 3.23: Espectro de ¹ H-RMN (400 MHz) da mistura <i>Z:E</i> do tamoxifeno, na razão 65:35.	38
Figura 4.1: Acoplamento de Suzuki catalisado por complexo de paládio, utilizando substratos arílicos/vinílicos.....	41
Figura 4.2: Ciclo catalítico para as reações de acoplamento C-C, catalisadas por Pd, que envolvem transmetalção.	41
Figura 4.3: Acoplamento de Suzuki catalisado por [Pd(C ₃ H ₅)Cl] ₂ /Tedicyp, utilizando o α-bromo estireno e o bromo-trifeniletano como substratos.....	42
Figura 4.4: Reação de Suzuki em β-bromo-β-fluoroestirenos, descrita por McCarthy e colaboradores. ^{73,74}	43
Figura 4.5: Acoplamentos de Suzuki em substratos vinílicos realizadas por Fu e colaboradores.....	44
Figura 4.6: Acoplamento de Suzuki entre brometos de vinila e ácidos alquilborônicos.	45
Figura 4.7: Acoplamento de Suzuki de 4.25 ou 4.26 com ácidos arilborônicos, catalisado pelo sistema [Pd(C ₃ H ₅)Cl] ₂ /Tedicyp.	45
Figura 4.8: Acoplamento de Suzuki entre cloretos de vinila e ácidos heteroarilborônicos catalisado por Pd(OAc) ₂ /SPhos.	46
Figura 4.9: Acoplamento de Suzuki entre tosilatos vinílicos e ácidos/ésteres borônicos catalisado por Pd/BrettPhos.....	46
Figura 4.10: Síntese de estirenos e estilbenos substituídos através de acoplamento Suzuki. .	47
Figura 4.11: Síntese de olefinas tri e tetraarilsubstituídas através de acoplamento de Suzuki	48
Figura 4.12: Estrutura do fármaco antimuscarínico (<i>R</i>)-tolterodina.	48
Figura 4.13: Síntese da (<i>R</i>)- tolterodina 4.53, com indução assimétrica por oxazolidinas quirais.	49
Figura 4.14: Síntese da tolterodina baseada em hidroformilação de olefina 1,1-diarilsubstituída.....	49
Figura 4.15: Síntese da (<i>R</i>)-tolterodina baseada em Sonogashira, hidroarilação e redução da nitrila conjugada.....	50
Figura 4.16: Adição 1,4 como etapa chave na síntese formal da (<i>R</i>)-tolterodina.....	51

Figura 4.17: Rota sintética para a (<i>R</i>)-tolterodina baseada em adição 1,4 catalisada por um sistema Rh/dieno quiral.	51
Figura 4.18: Análise retrossintética proposta para a (<i>R</i>)-tolterodina.	52
Figura 4.19: Aminação e Bromação - etapas iniciais na síntese proposta para (<i>R</i>)-tolterodina.	53
Figura 4.20: Relações de NOE observadas para o intermediário 4.73, através de experimento CycleNOE.....	55
Figura 4.21: Assistência do grupo nitrogenado na reação de desidrobromação.....	55
Figura 4.22: Tentativa de obtenção do ácido 2-hidróxi-4-metil-fenil borônico 4.76.	57
Figura 4.23: A) Acoplamento do Substrato <i>E</i> -4.73 com ácido (2-hidróxi-4-metil) borônico 4.76, com formação do produto 4.78. B) Sequência de passos propostos para a formação de 4.78.....	58
Figura 4.24: Síntese de neoflavenos através de acoplamentos de Suzuki em triflatos arílicos. ⁹²	59
Figura 4.25: Obtenção de neoflavenos através de arilação de alcinos catalisada por Pd. “P” corresponde a um grupo protetor genérico.....	59
Figura 4.26: Espectro de ¹ H-RMN do produto 4.74a em 300 MHz.	61
Figura 4.27: Espectro CycleNOE realizado para o composto 4.74a, com irradiação seletiva do hidrogênio olefínico.	62
Figura 4.28: Estrutura do complexo catiônico de irídio utilizado na hidrogenação de 4.74a e 4.74c.	63
Figura 4.29: Metodologias falhas na hidrogenação de 4.74a e 4.74c.....	63
Figura 4.30: Produtos formados na hidrogenação de 4.74c utilizando o precursor catalítico [Cp* ₂ Rh ₂ (μ ₂ Cl) ₃]PF ₆	63
Figura 4.31: Condições descritas por Wang e colaboradores para a hidrogenação da olefina <i>Z</i> -4.74b.....	64
Figura 4.32: Metodologia descrita por Reddy e outros inventores para hidrogenação de 4.74a e desproteção da hidroxila. ⁹⁸	64
Figura 4.33: Rota proposta para a síntese da tolterodina e análogos, utilizando o álcool cinâmico como material de partida.	65
Figura 5.1: Condições clássicas dos acoplamentos C-O e C-N catalisados por cobre.	68
Figura 5.2: Vinilação de azóis e fenóis catalisada por cobre.	68

Figura 5.3: Acoplamento dos brometos de vinila 5.1-5.5 com fenóis, catalisados por CuCl/L1.	69
Figura 5.4: Acoplamentos de fenóis com diversos haletos de arila, catalisados por CuI/dimetilglicina.	70
Figura 5.5: Acoplamento entre iodetos de vinila e <i>o</i> -iodo-fenóis, gerando os vinil-éteres 5.23. Esses vinil-éteres foram substratos para a reação Heck intermolecular, formando benzofuranos substituídos 5.24.....	70
Figura 5.6: Acoplamento de brometos de estirila com <i>O</i> , <i>S</i> e <i>N</i> -nucleófilos, catalisado por CuI/L4.	71
Figura 5.7: Utilização de L6 e L7 como ligantes no acoplamento entre brometos de vinila e fenóis/azóis.	72
Figura 5.8: Mecanismos propostos para a ativação dos haletos de arila na reação de Ullmann.	73
Figura 5.9: Complexos de Cu ^{III} com ligação C-Cu previamente formada levando a produtos de acoplamento C-N e C-O.	74
Figura 5.10: Resumo das possibilidades mecanísticas atuais para a reação de acoplamento C- X catalisada por cobre. Adaptado da referência ¹⁰³	75
Figura 5.11: Estruturas dos fármacos atomoxetina e fluoxetina.....	76
Figura 5.12: Obtenção enantiosseletiva de 5.28 e 5.29 pela resolução de 5.30 com ácido mandélico. Na figura é ilustrada somente a obtenção dos fármacos na configuração (<i>R</i>).	77
Figura 5.13: Obtenção da (<i>R</i>)-atomoxetina através da redução enantiosseletiva do composto carbonilado 5.31.....	78
Figura 5.14: Efedrina como material de partida para a síntese da atomoxetina.	78
Figura 5.15: Abertura de anéis ciclopropanos como etapa chave na obtenção da (<i>R</i>)- atomoxetina.	79
Figura 5.16: Síntese formal da (<i>R</i>)-atomoxetina via resolução enzimática de 5.42.	80
Figura 5.17: Ligantes testados na vinilação C-O do <i>E</i> -bromoestilbeno.....	81
Figura 5.18: Diagrama ORTEP para o produto 5.46d.	83
Figura 5.19: Reações competitivas de acoplamento C-O de 5.45 com diferentes fenóis.	85
Figura 5.20: Plot de Hammet da velocidade relativa de vinilação de fenóis com <i>E</i> - bromoestilbeno.....	85
Figura 5.21: Reações competitivas de acoplamento C-O de 5.45 e 1-(1-bromo-2-fenilvinil)-4- nitrobenzeno 5.51 com o 4-metoxifenol.....	85

Figura 5.22: Gráfico de $\ln v$ versus \ln [bromoestilbeno]. A equação obtida foi $y = 1,04x - 1,11$. $R^2 = 0,990$.	86
Figura 5.23: Estrutura dos ligantes L11 e L12, utilizados como sondas em experimentos de ESI(+)-MS.	87
Figura 5.24: Espécies detectados no ESI(+)-MS após reação de CuI com uma mistura de L11 e L12.	88
Figura 5.25: Intermediários detectados no ESI(+)-MS após a adição de CuI, (L11 + L12), 4-metoxifenol, bromoestilbeno e $K_3PO_4 \cdot H_2O$.	89
Figura 5.26: Resultados da reação de acoplamento C-O na presença e ausência de radical <i>scavenger</i> .	90
Figura 5.27: Resultados da reação de acoplamento C-N na presença e na ausência BHT.	91
Figura 5.28: Ciclo catalítico proposto para a vinilação de fenóis catalisada pelo sistema Cu/fenantrolina.	91
Figura 5.29: Análise retrossintética realizada para os fármacos atomoxetina e fluoxetina.	92
Figura 5.30: Cloreto de cinamila como material de partida para a síntese do brometo de vinila 5.55.	93
Figura 5.31: <i>Stacking</i> dos experimentos de CycleNOE com irradiação seletiva do CH_2 alílico (azul) e do CH olefínico (verde).	93
Figura 5.32: Espectro de 1H -RMN do composto 5.56b.	94
Figura 5.33: Correlações NOE observadas para o composto 5.56b.	95
Figura 5.34: Estrutura dos ligantes quirais utilizados nas reações de hidrogenação	96
Figura 5.35: Cromatograma da reação 5 da Tabela 5.6, realizado em coluna Chiracel ODH (25 cm \times 4,6 cm. Tamanho de partícula 5 μ m), eluente: <i>n</i> -hexano/isopropanol 98:2, fluxo: 0,6 mL/min. Detector UV 254 nm.	97
Figura 6.1: Esquema representativo do espectro de STD. Esse espectro corresponde a diferença entre os espectros <i>off-resonance</i> e <i>on-resonance</i> . Adaptado da referência ¹⁵⁶	100
Figura 6.2: Esquema ilustrativo da técnica de STD. Adaptado de Moore e colaboradores. ¹⁵⁰	101
Figura 6.3: Interação entre ligante e proteína, mostrando as diferenças na transferência de NOE intermolecular para os hidrogênios a, b e c.	103
Figura 6.4: Experimento de STD-NMR da lectina AAA com hexassacarídeo. As áreas coloridas representam a transferência de saturação para cada unidade sacarídica.	103

Figura 6.5: Estrutura dos compostos com atividade contra rinovírus. a) espectro <i>off-resonance</i> do composto 6.4. b) ¹ H-RMN do composto 6.4. c) Experimento de STD na ausência de 6.4. d) Experimento de STD do composto 6.4 (120 μM) com HRV2 (20 nM).	104
Figura 6.6: Estrutura dos compostos 6.5-6.8. Também são mostrados os espectros de ¹ H-RMN e STD para o composto 6.8.....	105
Figura 6.7: A) Estrutura do composto YKAs3003 (6.9), com os respectivos epitopos. Também são mostrados os espectros de ¹ H-RMN e STD. B) Interação do composto 6.9 com um dos mapas farmacofóricos propostos.	106
Figura 6.8: Estrutura dos compostos testados por STD-NMR com a enzima topoisomerase-II.	107
Figura 6.9: Estrutura do etoposídeo e dos derivados sem a porção glicosídica, avaliados via STD-NMR. Também é mostrado o modelo de interação proposto para o etoposídeo.	108
Figura 6.10: Estruturas dos inibidores seletivos da COX-2 celecoxib e rofecoxib.	110
Figura 6.11: Comparação entre os sítios ativos da COX-1 e da COX-2. Espaço acessível ao solvente é mostrado em azul. Adaptado da referência ¹⁷⁸	110
Figura 6.12: Estrutura cristalina do SC-558 no sítio ativo da COX-2 murina. SC-558 é mostrado em verde, com átomos diferentes de carbono, coloridos. Os resíduos de aminoácidos que são importantes para a interação estão descritos. Arg-120, Tyr-355 e Glu-524 no sítio de constrição são mostrados em roxo. Resíduos que constituem a cavidade de ligação hidrofóbica (Val-349, Leu-531, Ala-527 e Ser-530) e a cavidade lateral da COX-2 (Val-523, Arg-513 e Gln-192) são mostrados em amarelo. Tyr-385 e Val-434 também são mostrados em amarelo. Adaptado da referência ¹⁷⁸	111
Figura 6.13: Estrutura cristalina da indometacina no sítio ativo da COX-2 murina. A indometacina é mostrada em verde, com os átomos diferentes de carbono, coloridos. Os resíduos de aminoácidos importantes para a interação são mostrados. Arg-120, Tyr-355 e Glu-524 do sítio de constrição são mostrados em roxo. Resíduos que constituem a cavidade de ligação hidrofóbica (Val-349, Leu-531, Ala-527 e Ser-530), assim como resíduos adicionais do sítio, são mostrados em amarelo. Adaptado da referência ¹⁷⁸	112
Figura 6.14: Evolução da estrutura dos <i>coxibs</i>	113
Figura 6.15: Alguns elementos estruturais importantes para a atividade inibidora da COX-2.	114
Figura 6.16: A) Espectros de ¹ H-RMN, STD com a COX-1 e STD com a COX-2 do anti-inflamatório ibuprofeno. B) Estrutura cristalina do sítio ativo da COX-1 com o ibuprofeno coordenado.....	115

Figura 6.17: Espectros de referência e STD dos compostos 6.19 e 6.20 na presença da enzima COX-2.	115
Figura 6.18: Representação do diclofenaco no sítio ativo da COX-2 (Dados provenientes da estrutura cristalina do complexo proteína/ligante) com o carboxilato coordenado com a Tyr-385 e a Ser-530.	116
Figura 6.19: Expansão da região aromática do espectro de STD do ibuprofeno/cetorolaco (esquerda) e ibuprofeno/diclofenaco na presença de COX-2, com os respectivos espectros de referência.	117
Figura 6.20: Planejamento dos candidatos a AINES, tendo olefinas e vinil-éteres trissubstituídos como esqueleto básico.	118
Figura 6.21: Síntese dos compostos com potencial atividade como AINES.	120
Figura 6.22: Espectro de ¹ H-RMN do composto 6.21.	121
Figura 6.23: Espectro de NOESY-2D do composto 6.21, com indicação das correlações (1) e (2) que corroboram as estereoquímica <i>E</i> do produto.	121
Figura 6.24: Espectro de ¹ H-RMN do composto 6.25.	122
Figura 6.25: Espectro de NOESY-2D do composto 6.25. A seta indica a correlação que corrobora a estereoquímica <i>E</i> do produto.	123
Figura 6.26: Espectros <i>off-resonance</i> e STD obtidos no experimento com HSA e o composto 6.24a, em 600 MHz, tempo de saturação de 1,5 s e razão ligante/proteína de 100:1.	124
Figura 6.27: Fator de amplificação do STD (A_{std}) em função do tempo de saturação.	124
Figura 6.28: Mapeamento dos epitopos dos compostos 6.24a, 6.24b, 6.25 e 6.26.	125
Figura 6.29: Espectros STD e <i>off-resonance</i> (600 MHz) do composto 6.24a, obtidos no experimento utilizando a COX-2.	127
Figura 6.30: Espectros STD e <i>off-resonance</i> (600 MHz) do composto 6.24b, obtidos no experimento utilizando a COX-2.	127
Figura 6.31: Espectros STD e <i>off-resonance</i> (600 MHz) do composto 6.25, obtidos no experimento utilizando a COX-2.	128
Figura 6.32: Mapeamento dos epitopos dos ligantes 6.24a, 6.24b e 6.25 em experimentos de STD com a enzima COX-2.	128
Figura 6.33: Estrutura do SC-558 com algumas das regiões da proteína responsáveis pela interação (esquerda). Comparação dessas regiões com os epitopos de 6.24a (direita).	130
Figura 6.34: Comparação entre a estrutura de 6.24b e da indometacina. Também são mostradas as porções da indometacina que interagem com a COX-2. Essas porções são relacionadas com o grau de STD observado nos diferentes epitopos de 6.24b.	131

Figura 6.35: Planejamento da segunda geração dos ligantes da COX-2..... 132

LISTA DE TABELAS

Tabela 2. 1: Olefinas testadas na obtenção do CP-724714 via reação de Heck..... 10

Tabela 3.1: Reação de Heck entre o *trans*-estilbeno e o 4-bromoanisol..... 28

Tabela 3.2: Resultados obtidos nas reações de Heck entre estilbenos e brometos de arila. ... 31

Tabela 3.3: Reação de Heck competitiva do *trans*-estilbeno com diferentes brometos de arila.^a..... 32

Tabela 3.4: Resultados da bromação da olefina trissubstituída 3.14. 36

Tabela 4.1: Resultados obtidos na reação de desidrobromação do intermediário 4.72.	53
Tabela 4.2: Reações de acoplamento Suzuki entre diferentes ácidos arilborônicos e o substrato monobromado <i>E</i> -4.73.....	56
Tabela 4.3: Resultados dos acoplamentos Suzuki entre 4.73 e diversos ácidos arilborônicos.	60
Tabela 5.1: Acoplamento entre o <i>E</i> -bromoestilbeno e o 4- <i>terc</i> -butilfenol, catalisado por cobre.....	81
Tabela 5.2: Resultados obtidos nos acoplamentos entre brometos de vinila e fenóis, catalisados por cobre.....	82
Tabela 5.3: Acoplamentos de brometos de vinila com azóis, catalisados por cobre.....	84
Tabela 5.4: Resultados e intermediários observados nas análises de ESI(+)-MS.....	87
Tabela 5.5: Resultados do acoplamento entre 5.55 e fenóis.....	94
Tabela 5.6: Hidrogenação assimétrica do intermediário 5.56a e 5.56b, com complexos de ródio.....	96
Tabela 6.1: Fatores de amplificação do efeito STD observados para os diferentes hidrogênios dos compostos 6.24-6.26.....	126

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese de novas olefinas tri e tetrassubstituídas através da reação de Heck, do acoplamento de Suzuki e do acoplamento de Ullmann em substratos vinílicos. Esses compostos são intermediários sintéticos avançados na obtenção dos fármacos Z-tamoxifeno, tolterodina e atomoxetina.

A reação de Heck em diarilolefinas foi estudada. A utilização de um sistema catalítico baseado em Pd(OAc)₂/P(*o*-Tol)₃ leva a triarilolefinas com rendimentos de bons a ótimos. A presença de grupamentos eletrorretiradores na porção arila da olefina influencia fortemente a regioquímica da reação. Para a reação de Heck do *trans*-estilbeno, os resultados de reações competitivas sugerem que a adição oxidativa não é a etapa determinante da velocidade. A reação de Heck entre o *trans*-estilbeno e a 2-(4-bromofenoxi)-*N,N*-dimetil-etanamina levou a uma olefina trissubstituída intermediária na síntese do Z-tamoxifeno com rendimento de 96% e 87% de estereosseletividade. Utilizando-se essa reação como etapa chave, o fármaco foi obtido com 64% de rendimento global e relação *Z:E* de 65:35.

Partindo-se do cloreto de cinamila e do álcool cinâmico, brometos de vinila trissubstituídos foram obtidos com bons rendimentos e excelentes região e estereosseletividade, através de sequências de bromação/desidrobromação. Esses brometos de vinila serviram de substratos para os acoplamentos de Suzuki e Ullmann. Dois dos produtos de acoplamento C-C e C-O são intermediários sintéticos avançados para a obtenção da tolterodina e da atomoxetina.

O acoplamento de Suzuki entre a *E*-3-bromo-*N,N*-diisopropil-3-fenilprop-2-en-1-amina e ácidos arilborônicos levou a intermediários sintéticos para a obtenção da tolterodina e análogos, com ótimos rendimentos. Um sistema catalítico simples, composto de Pd(OAc)₂/PPh₃ foi utilizado. A hidrogenação assimétrica desses intermediários levaria à (*R*)- e à (*S*)-tolterodina e análogos. No entanto, apesar de todos os esforços as hidrogenações não foram produtivas. O único sucesso, mesmo que parcial, nessas reações foi obtido utilizando-se o complexo [Cp*₂Rh₂(μ₂-Cl)₃]PF₆. Assim, um análogo da tolterodina foi obtido na forma racêmica, com 51% de rendimento.

As melhores condições para o acoplamento de Ullmann entre brometos de vinila trissubstituídos e fenóis foram determinadas utilizando-se o *E*-bromoestilbeno como substrato modelo. Assim, um sistema catalítico simples e barato baseado em CuI/fenantrolina e K₃PO₄ foi desenvolvido e diversos produtos de acoplamento C-O e C-N baseados no estilbeno foram obtidos. Estudos cinéticos, experimentos de ESI-MS e testes de inibição radicalar foram

realizados para estudar o mecanismo da reação. Assim pôde-se determinar que (i) a formação de uma espécie Cu-OAr precede a ativação do haleto de vinila; (ii) a ativação do haleto orgânico não envolve espécies radicalares; (iii) o fenol pode atuar como nucleófilo e como ligante e (iv) aparentemente a ativação do haleto orgânico é a etapa determinante da velocidade.

O acoplamento de Ullmann entre a *E-N*-benzil-3-bromo-*N*-metil-3-fenilprop-2-en-1-amina e o *o*-cresol levou a um intermediário sintético avançado na obtenção da atomoxetina, com 86% de rendimento. A hidrogenação desse intermediário com $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2/(\text{S,S})\text{-Me-Duphos}$ permitiu a obtenção da *N*-Benzil-atomoxetina com 63% de rendimento cromatográfico e 77% de excesso enantiomérico. Assim, finalizou-se a síntese formal da molécula alvo.

Os acoplamentos de Suzuki e Ullmann em brometos de vinila serviram como base para a síntese de candidatos a AINES. A estrutura desses candidatos foi planejada com base nos anti-inflamatórios *coxibs*. A ligação desses compostos às enzimas HSA e COX-2 foi avaliada via STD-NMR. Todos compostos testados ligaram-se às enzimas. O mapeamento dos epitopos de ligação dos candidatos a AINES à ciclo-oxigenase foi realizado. Esse mapeamento permitiu uma comparação dos resultados de STD com a estrutura cristalina de complexos [fármaco-COX-2] de fármacos seletivos e não seletivos. Pôde-se assim explicar as diferenças na transferência de saturação observadas entre os epitopos. Dessa forma, novos candidatos a inibidores seletivos da COX-2 foram propostos. Nesses novos inibidores, os epitopos que receberam baixa transferência de saturação foram substituídos racionalmente por fragmentos que, segundo a estrutura cristalina, podem interagir mais eficientemente com o sítio ativo da proteína.

ABSTRACT

This work describes the syntheses of novel tri and tetrasubstituted olefins through Heck reactions, Suzuki cross-couplings and Ullmann-type couplings, using vinylic substrates. These compounds are synthetic intermediates in the production of the drugs *Z*-tamoxifen, tolterodine and atomoxetine.

The Heck reaction using diarylolefins as substrate was studied. The use of a simple catalytic system based on Pd(OAc)₂/P(*o*-Tol)₃ provides triarylolefins with yields ranging from good to excellent. The presence of electron-withdrawing groups in the aryl moiety, affects the regiochemistry of the reaction. For the Heck reaction of *trans*-stilbene, the results of competitive reactions suggest that the oxidative addition is not the rate determining step. The reaction between *trans*-stilbene and 2-(4-bromophenoxy)-*N,N*-dimethylethanamine led to a trisubstituted synthetic intermediate for the production of the *Z*-tamoxifen with 96% yield and stereoselectivity of 87%. By using this reaction as key step, the drug was obtained with 64% overall yield and *Z:E* ratio of 65:35.

By using cinnamyl chloride and cinnamyl alcohol as starting material, trisubstituted vinyl bromides were obtained with good yields and excellent stereoselectivity through bromination/dehydrobromination sequences. These vinyl bromides were employed in Suzuki and Ullmann-type couplings. Two coupling products, obtained in these methodologies, are intermediates in syntheses of tolterodine and atomoxetine.

The Suzuki coupling between the *E*-3-bromo-*N,N*-diisopropyl-3-phenylprop-2-en-1-amine and arylboronic acids provided tolterodine synthetic intermediates with excellent yields. A simple catalytic system composed by Pd(OAc)₂/PPh₃ was applied. The asymmetric hydrogenation of these intermediates which could lead to (*R*)- and (*S*)-tolterodine was not effective. The only reasonable finding in hydrogenation reaction was attained by using the complex [Cp*₂Rh₂(μ₂-Cl)₃]PF₆. In this way, a tolterodine analog was produced with 51% yield, as a racemic mixture.

The best conditions for the Ullmann-type C-O vinylation were determined using the *E*-bromoestilbene as substrate model. Thus, a simple and inexpensive catalytic system, based on CuI/phenanthroline and K₃PO₄, was developed and, a plethora of stilbene-like C-N and C-O products were obtained. Kinetic studies, ESI-MS experiments and radical scavenger tests were carried out to study the reaction mechanism. In this way, we found that (i) the formation of Cu-OAr specie precede the vinyl halide activation; (ii) radical species are not

involved in the organic halide activation; (iii) the phenol can act as nucleophile and as ligand and (iv) apparently the halide activation is the reaction determining step.

The Ullmann-type coupling between the *E*-*N*-benzyl-3-bromo-*N*-methyl-3-phenylprop-2-en-1-amine and *o*-cresol led to a trisubstituted enol-ether, which is an intermediate in the atomoxetine synthesis, with 86% yield. The hydrogenation of this intermediate with [Rh(COD)Cl]₂/(*S,S*)-Me-Duphos allowed the production of the *N*-benzyl-atomoxetine with 63% GC yield and 77% ee. Therefore, a formal synthesis of the target molecule was achieved.

Suzuki and Ullmann-type vinylations were also applied as key steps in the syntheses of compounds with potential application as NSAIDs. The scaffold of these compounds was designed taking in account the *coxibs* structures. The binding of these products to the HSA and COX-2 was evaluated by STD-NMR experiments. All the compounds tested bounded to both enzymes. The epitope mapping of the compounds with COX-2 were determined. It allowed us to compare the results of STD with the crystalline structure of [drug-COX-2] complexes. In this way, we were able to explain the differences in the saturation transfer observed for the epitopes. Considering these differences, we proposed an optimized new class of compounds.

Artigos publicados referentes ao trabalho de Doutorado

Nunes, C.M.; Limberger, J.; Poersch, S.; Seferin, M.; Monteiro, A.L. *trans-Stilbene as a Starting Material for the Synthesis of Tamoxifen Based on Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Synthesis 16, 2761, **2009**. * Somente a rota sintética que envolve a reação de Heck faz parte deste trabalho de Doutorado.

Limberger, J.; Poersch, S.; Monteiro, A.L. *Pd-Catalyzed Heck Reactions of Aryl Bromides with 1,2-Diarylethenes* J. Braz. Chem. Soc. 22(7), 1389, **2011**.

Limberger, J.; Leal, B.C.; Back, D.F.; Dupont, J.; Monteiro, A.L. *Copper-Catalyzed Coupling of (E)-Bromostilbene with Phenols/Azole: ESI-MS Detection of Intermediates by Using an Ionically-Tagged Ligand*. Adv. Synth. Catal. 354,1429, **2012**.

Trabalhos publicados em anais de eventos

Poersch, S.; Monteiro, A.L.; Limberger, J. *Aplicação da Reação de Acoplamento Heck na Síntese Seletiva de Olefinas Trissubstituídas*. 32a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2009**, Fortaleza – Ce

Limberger, J.; Monteiro, A.L. *Síntese de olefinas trissubstituídas derivadas do álcool cinâmico e da cinamilamina via reação de acoplamento Suzuki*. 33a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2010**. Águas de Lindóia – SP.

Limberger, J.; Monteiro, A.L. *Copper Catalyzed C-O and C-N Coupling of Vinyl Bromides with Phenols and Azoles*. 14th Brazilian Meeting in Organic Synthesis. **2011**, Brasília - DF

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

As reações de acoplamento catalisadas por metais de transição, cada vez mais, têm participação central no desenvolvimento de metodologias para a obtenção de produtos de química fina. O Prêmio Nobel em Química de 2010 para os pesquisadores Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki veio justamente corroborar a importância das nomeadas transformações químicas. Uma rápida busca pelos termos “drug” e “cross-coupling” na base de dados Scifinder® leva a mais de 1500 referências, sendo que, somente no triênio 2009-2011, mais de 500 trabalhos foram publicados. Esses dados mostram a importância que essas metodologias têm na síntese de moléculas bioativas.

Muito menos difundida que a bem definida química do paládio, a utilização de precursores de cobre em acoplamentos C-N e C-O (Ullmann-type reaction) passou décadas sendo subutilizada (a reação de Ullmann data de 1903¹). No entanto, o advento de ligantes apropriados permitiu a utilização de condições brandas e quantidades catalíticas de cobre. Assim, nos últimos anos, essa química teve um ressurgimento, com o escopo da reação e a aplicação em síntese orgânica tendo se desenvolvido notadamente.

Tanto as reações de acoplamento Carbono-Carbono quanto as reações de acoplamento Carbono-Heteroátomo, quando aplicadas a substratos vinílicos permitem a obtenção de olefinas altamente substituídas com controle régio e estereoquímico.

A utilização de reações de acoplamento para obtenção de olefinas altamente substituídas representa um desafio sintético bastante interessante e tem sido alvo de pesquisa do nosso grupo, sendo que duas estratégias principais têm sido utilizadas (Figura 1.1):

- (i) Reação de Heck, na qual tanto a régio quanto a estereoquímica são determinadas na própria reação de acoplamento.²
- (ii) Sequências de bromação/desidrobromação em olefinas, seguidas de reações catalisadas por complexos de paládio (Suzuki,³⁻⁵ carbonilação,⁶ Negishi,⁴ etc.). Nesse caso, a régio e a estereosseletividade são determinadas na formação do brometo de vinila, uma vez que a dupla ligação permanece intacta durante a reação catalítica.

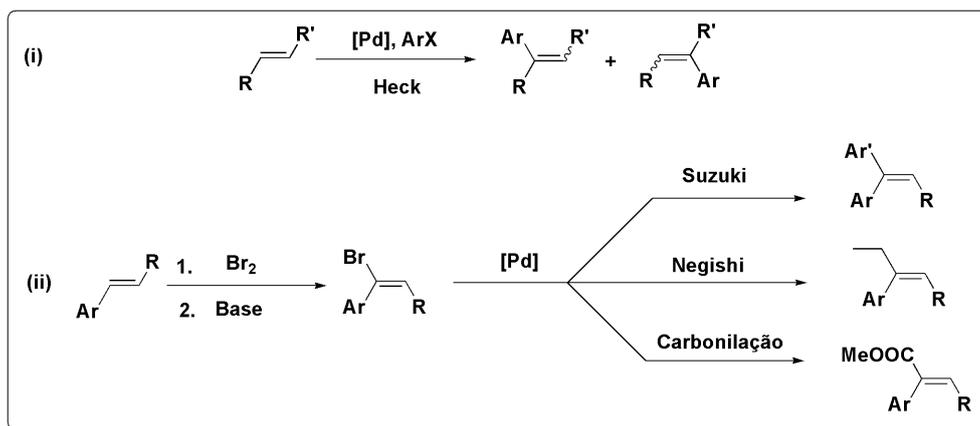


Figura 1.1: Metodologias utilizadas pelo nosso grupo para a síntese de olefinas trissubstituídas.

Neste trabalho, compostos vinílicos foram utilizados como substratos em reações de acoplamento C-C e C-O. Essas metodologias permitiram a obtenção de intermediários avançados na síntese dos fármacos tolterodina e atomoxetina, e permitiram também a obtenção do antiestrogênio tamoxifeno. Essas reações também serviram como base para a obtenção de candidatos à ligantes da enzima ciclo-oxigenase.

Assim, essa tese está estruturada em quatro tópicos distintos, os quais:

- *Reação de Heck em Difeniletenos: Aplicação na Síntese do Tamoxifeno;*
- *Acoplamento de Suzuki em Brometos de Vinila: Aplicação na Síntese da Tolterodina;*
- *Acoplamento de Ullmann em Brometos de Vinila: Aplicação na Síntese da Atomoxetina;*
- *Síntese e Avaliação de 1,1-diaril-2-alkil-olefinas como Ligantes da COX-2 via STD-NMR.*

Sendo que esses quatro tópicos congregam-se sob o grande tema “Reações de acoplamento na obtenção seletiva de olefinas substituídas”. Na Figura 1.2 é mostrado um resumo gráfico das sínteses realizadas nessa tese.

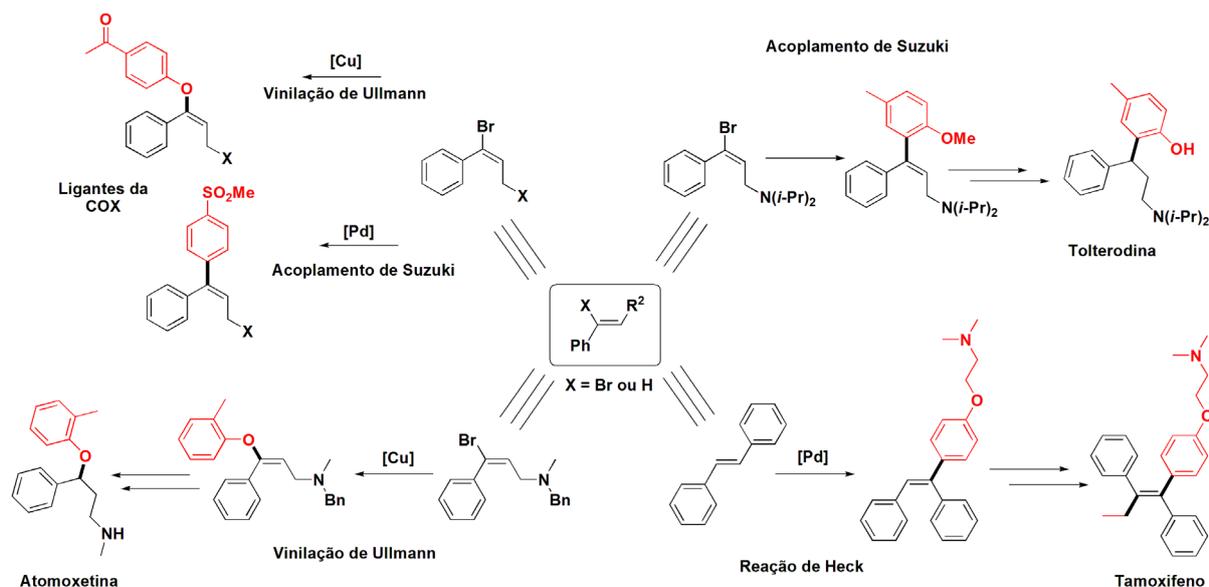


Figura 1.2: Esquema geral das sínteses realizadas nessa tese.

Além da aplicação sintética, teve-se na produção desse trabalho a preocupação com o desenvolvimento da reação química em si. Não há aqui uma simples discussão da síntese da molécula bioativa, mas sim, esforços para determinar as peculiaridades de cada uma das reações de acoplamento nos substratos utilizados. Por exemplo, nas reações de Heck em difeniletanos fez-se um esforço para determinar os fatores que influenciam a régio e a estereoquímica da reação. Outro exemplo claro dessa preocupação pode ser visto nos acoplamentos C-O e C-N, onde a determinação da cinética da reação, a observação de intermediários e testes com radical *scavengers* foram utilizados para o melhor entendimento do mecanismo reacional.

Assim sendo, ficam bem evidenciados os dois grandes objetivos desse trabalho: (i) *sintetizar através de reações de acoplamento compostos olefínicos de alto valor agregado, com controle régio e estereoquímico* e (ii) *estudar o processo catalítico que leva a esses produtos*.

Inicialmente serão mostrados exemplos representativos de sínteses de moléculas bioativas onde pelo menos um passo sintético envolve as reações de acoplamento de Heck, Suzuki e Ullmann, em substratos vinílicos. As revisões bibliográficas específicas de cada reação catalítica, assim como, exemplos selecionados de sínteses do tamoxifeno, da tolterodina e da atomoxetina, e aspectos referentes à técnica de STD-NMR serão discutidos no início dos respectivos capítulos.

**2. REAÇÕES DE HECK, SUZUKI E ULLMANN EM COMPOSTOS
VINÍLICOS NA SÍNTESE DE FÁRMACOS: EXEMPLOS
REPRESENTATIVOS DA LITERATURA**

Na literatura existem inúmeros trabalhos que abordam a aplicação de reações de acoplamento C-C na síntese de fármacos. As reações de Heck e Suzuki em haletos de arila, por exemplo, têm sido extensivamente utilizadas na síntese de produtos bioativos tanto na indústria, quanto na academia.⁷⁻¹¹ No entanto, quando se restringe a aplicação da reação de Suzuki para haletos vinílicos, poucos exemplos da produção de fármacos são encontrados na literatura.

A mesma tendência é observada quando se trata de reações de acoplamento C-X catalisadas por cobre, uma vez que um considerável número de exemplos da obtenção de diariléteres, diarilaminas, ou mesmo arilazóis bioativos são encontrados,^{11,12} enquanto que escassos exemplos de vinil-éteres ou vinil-aminas são descritos. Na Figura 2.1 são mostrados alguns fármacos (ou candidatos a fármacos) cuja síntese poderia ser realizada utilizando reações de acoplamento C-C ou C-X em substratos vinílicos.

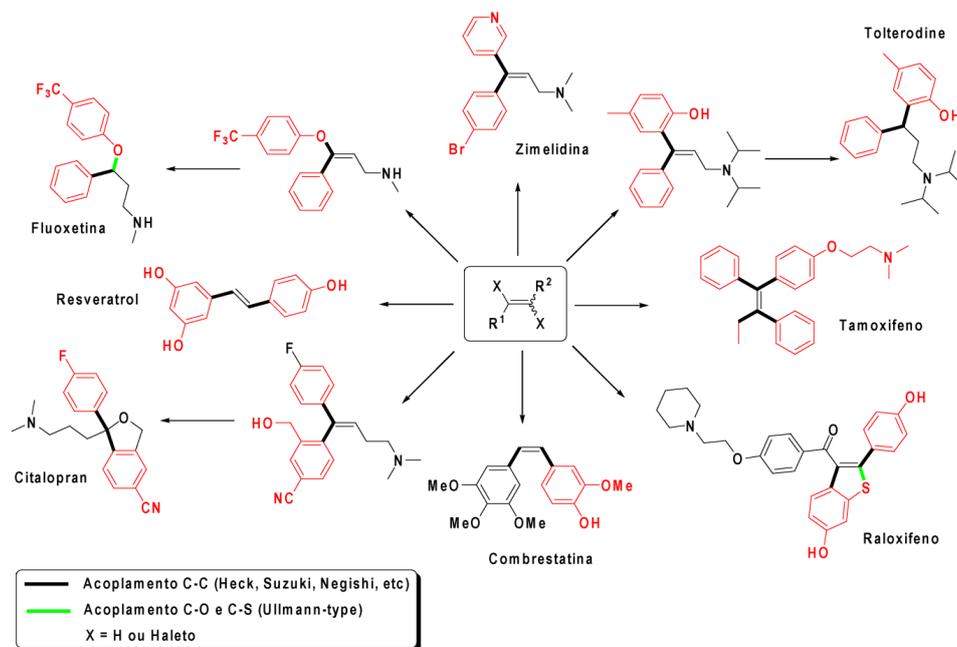


Figura 2.1: Algumas moléculas bioativas que podem ser sintetizadas através de vinilações C-C ou C-X.

Em 1998, pesquisadores da Pfizer publicaram uma interessante síntese, em larga escala, de um antagonista do receptor de tromboxanos (Figura 2.2).¹³ Essa síntese envolve, em uma primeira etapa, a reação de Heck quimiosseletiva entre o iodeto de arila substituído **2.1** e o acrilato de etila. Utilizando-se um sistema composto por Pd(OAc)₂ e Et₃N os autores observaram vinilação somente na porção iodeto, sendo que o brometo permaneceu intacto (**2.2**). Posteriormente, utilizando-se o mesmo sistema catalítico, os autores realizaram a Heck

do brometo com N-vinilftalimida, obtendo 58% de rendimento para **2.3** em um sistema sem fosfina.

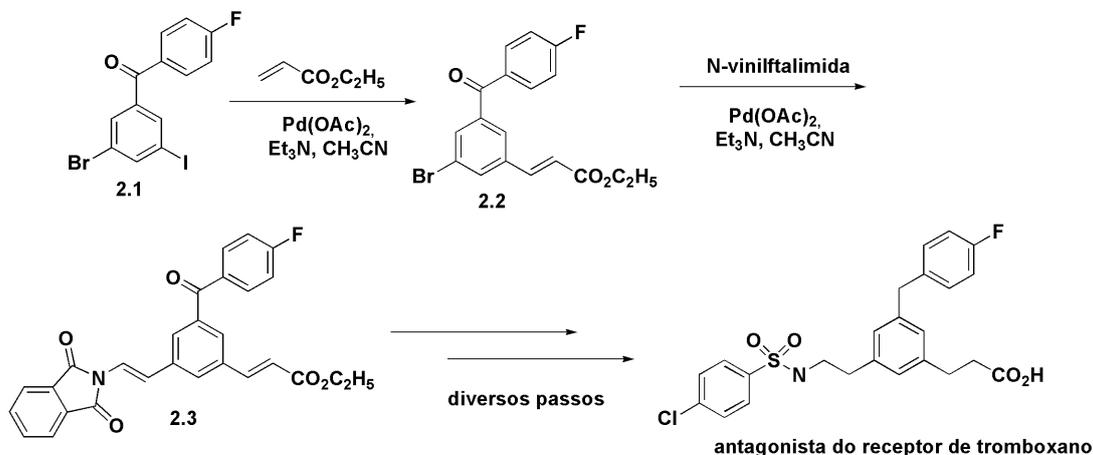


Figura 2.2: Síntese do antagonista do receptor de tromboxanos por pesquisadores da Pfizer.

A reação de Heck-Matsuda foi aplicada como etapa chave na síntese dos fármacos psicoativos (\pm)-indatralina **2.4** e (\pm)-sertralina **2.5**.¹⁴ Os autores realizaram o acoplamento entre sais de diazônio e o cinamato de metila **2.6** (Figura 2.3). O mesmo sistema catalítico foi utilizado na reação de Heck e na hidrogenação do produto de acoplamento. Assim, **2.7**, um intermediário comum nas sínteses dos fármacos em questão, foi obtido com 85% de rendimento.

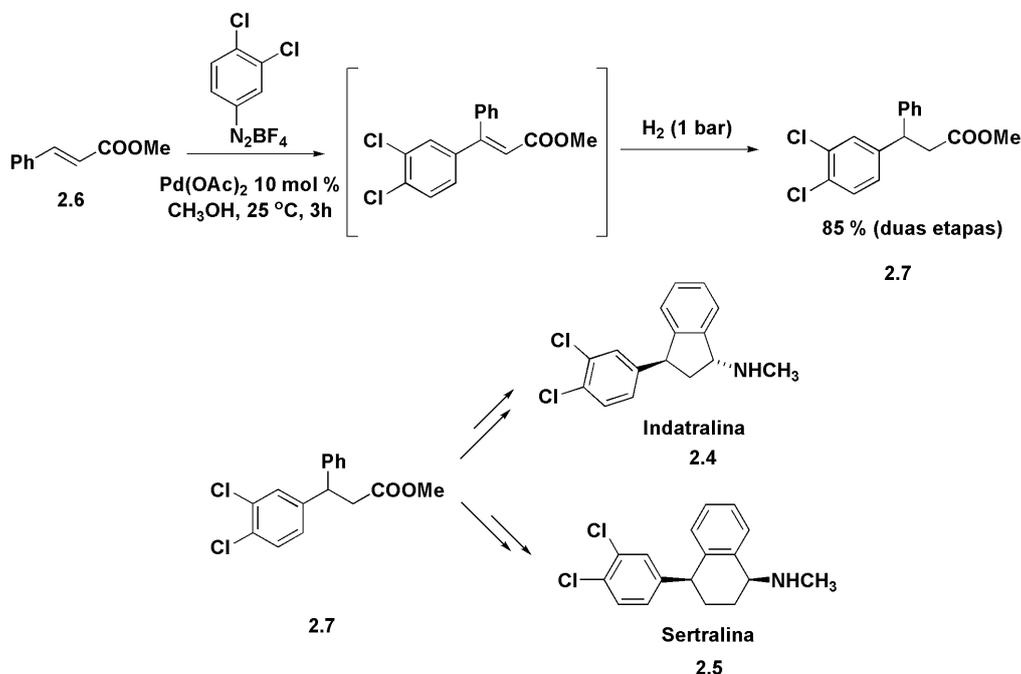


Figura 2.3: Síntese da indatralina **2.4** e da sertralina **2.5** baseada na reação de Heck-Matsuda.

A reação de Heck em derivados do ácido cinâmico também foi utilizada como etapa chave na obtenção da (*S*) e da (*R*)-tolterodina **2.8** (Figura 2.4).¹⁵ Os autores realizaram a reação de acoplamento entre ésteres do ácido cinâmico **2.6** e o 2-bromo-4-metilfenol, obtendo a cumarina **2.9** que, por sua vez, foi o substrato da hidrogenação assimétrica. Com a utilização de fosfinas quirais, tanto o isômero *R* quanto o isômero *S* da cumarina foram obtidos com bons excessos enantioméricos (aproximadamente 80%). Os melhores resultados foram obtidos com a utilização do precursor catalítico [Rh(COD)Cl]₂ e os ligantes (*S,S*)-Chiraphos e (*R,R*)-Chiraphos. Para a obtenção enantiosseletiva da tolterodina, a cumarina quiral **2.10** sofreu reações de amidação e redução.

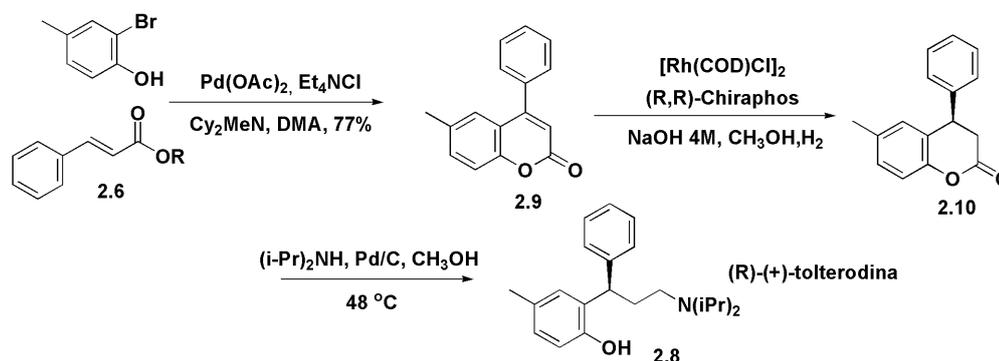
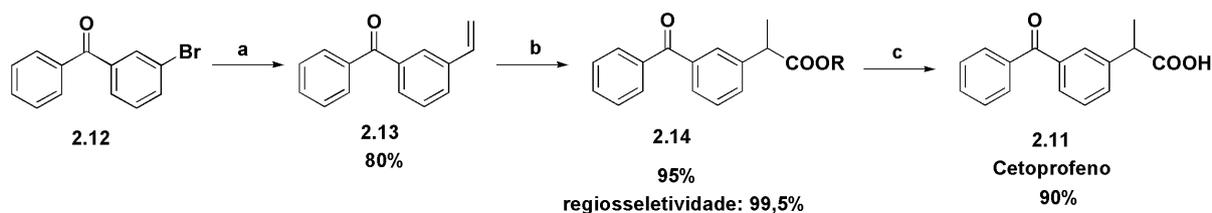


Figura 2.4: Síntese da *R* e do *S* tolterodina utilizando reação de Heck e hidrogenação assimétrica.

Em um trabalho do nosso grupo, três diferentes metodologias foram desenvolvidas para a síntese do fármaco anti-inflamatório cetoprofeno **2.11** (Figura 2.5).¹⁶ Essas metodologias diferem entre si pela forma com que os intermediários sintéticos olefinicos foram obtidos (reações de Heck, Sonogashira e hidrovinação foram utilizadas). Utilizando a rota que tem a reação de Heck entre a 3-bromobenzofenona **2.12** e o eteno como etapa chave, o cetoprofeno foi obtido com 60% de rendimento, em quatro etapas. A olefina gerada após a reação de Heck (**2.13**) serviu de substrato para a reação de metoxicarbonilação, levando ao éster **2.14** com regioseletividade de 99,5%. A simples hidrólise alcalina desse éster levou à molécula alvo.



- a) eteno, Et₃N, Et₄NBr, Pd(OAc)₂, P(*o*-Tol)₃, MeCN, 125°C, 12 bar.
 b) PdCl₂(PhCN)₂, (+)-NMDPP, TsOH, CO(10 bar), *i*PrOH, hexano, 70 °C.
 c) KOH_(aq)

Figura 2.5: Síntese do cetoprofeno **2.11** baseada em reações de Heck e alcoxicarbonilação.

Recentemente, outro trabalho do nosso grupo descreveu a síntese de *trans*-estilbenos assimétricos análogos ao resveratrol (Figura 2.6).² Nesse trabalho, a reação de Heck entre o etileno e haletos de arila foi realizada. O estireno gerado foi substrato para uma segunda reação de Heck, em sequência, sem necessidade de adição extra de paládio. Dessa forma, o análogo do resveratrol **2.15** foi obtido com 95% de rendimento e relação *E:Z* de 95:5.

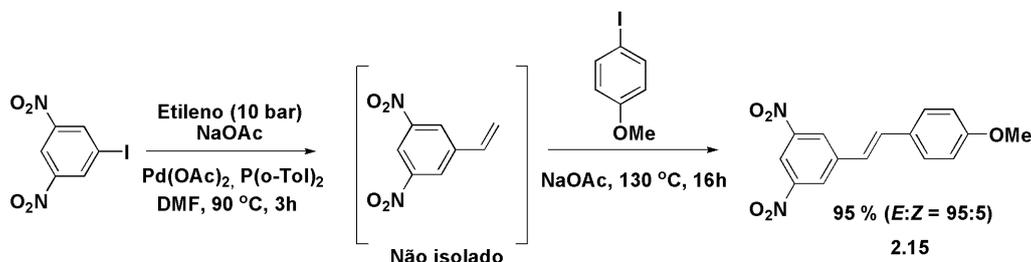


Figura 2.6: Síntese de derivados do resveratrol através de diarilação Heck do etileno.

Pesquisadores da Pfizer avaliaram a aplicação dos acoplamentos de Heck, Suzuki e Sonogashira para a inserção da cadeia lateral olefínica na síntese, em escala de 100 kg, do candidato a fármaco anticâncer CP-724.714 (**2.16**) (Figura 2.7).¹⁷ As rotas sintéticas foram avaliadas quanto aos quesitos: rendimento global, necessidade de agente redutor, segurança, resíduos produzidos/kg de produto e resíduos metálicos/kg de produto. Através das reações de Suzuki e Sonogashira rendimentos globais de 17% e 11% foram obtidos, respectivamente. Além dos rendimentos relativamente baixos, os maiores problemas foram a necessidade de agente redutor e a alta produção de resíduos metálicos (para Sonogashira); e a geração de subprodutos na produção do organoboro (para Suzuki). Na rota envolvendo a reação de Heck os resultados foram muito dependentes dos substituintes do nitrogênio da alilamida (Tabela 2. 1). Com a alilamida monossubstituída ou a ftalimida, uma quantidade significativa do produto de acoplamento 1,1-dissubstituído foi obtida. A melhor seletividade (96:4) foi alcançada utilizando a olefina (Boc)₂N(alila). Com as condições otimizadas, a molécula alvo pôde ser sintetizada via Heck com 57% de rendimento isolado. Dessa forma, essa reação de acoplamento foi escolhida para a síntese piloto do composto CP-724.714 (**2.16**).

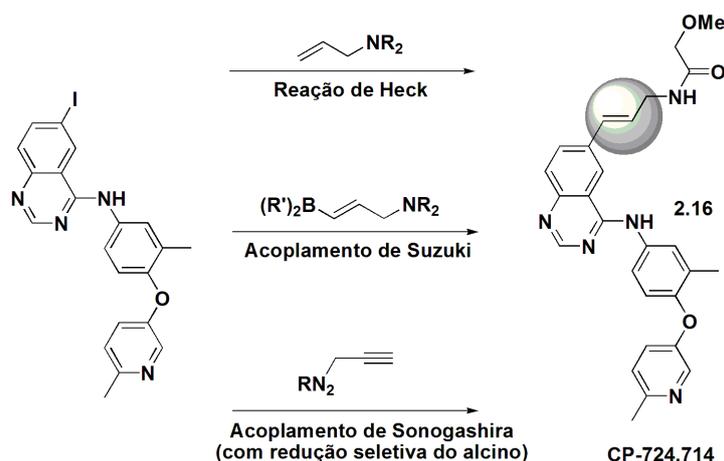


Figura 2.7: Avaliação dos acoplamentos de Heck, Suzuki e Sonogashira na síntese do CP-724.714 (2.16).

Tabela 2. 1: Olefinas testadas na obtenção do CP-724714 via reação de Heck.

Olefina	Produto desejado/produto-1,1	Olefina	Produto desejado/produto-1,1
	> 70:30		96:4
	85:15		90:10
	90:10		

A reação de Heck em alilaminas também foi utilizada como etapa chave na síntese das moléculas bioativas abamina-SG **2.17**, abamina **2.18** e naftifina **2.19** (Figura 2.8).¹⁸ Os N-alil compostos **2.20** e **2.21** foram acoplados eficientemente com sais de arildiazônio (Heck-Matsuda), levando às *E*-olefinas lineares dissustituídas **2.22** e **2.23** com total controle régio e estereoquímico e ótimos rendimentos (~ 85%). Assim, a naftifina foi sintetizada com 68% de rendimento global, em 4 etapas, e a abamina e a abamina-SG foram sintetizadas com rendimento global de 53% e 55%, respectivamente. Em relação à síntese das abaminas, cabe ressaltar ainda que a reação de acoplamento foi realizada em alilaminas com o grupamento N-H livre e, mesmo assim, ao contrário do descrito na síntese do CP-724.714, a seletividade para o produto linear foi completa.

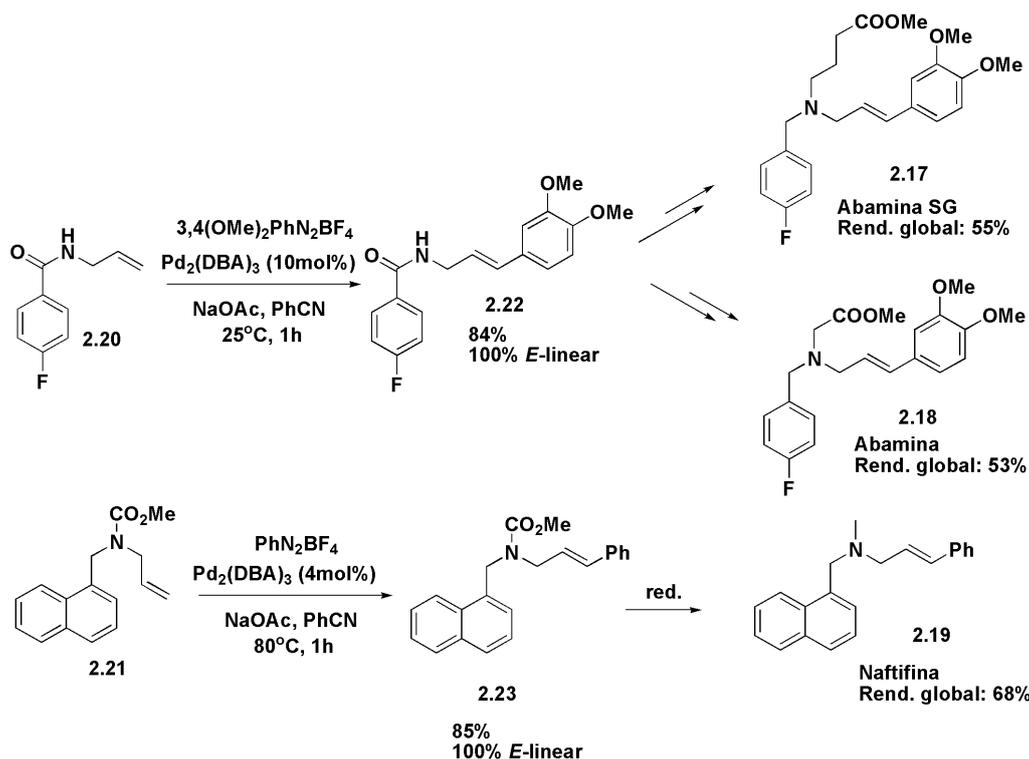


Figura 2.8: Reação de Heck em alilaminas como etapa chave na síntese de abaminas e da naftifina.

Watson e colaboradores descreveram a utilização da reação de Suzuki no brometo de vinila **2.24** como etapa chave na obtenção do antagonista de receptores do glutamato MDL 103371 (**2.25**) e derivados (Figura 2.9).¹⁹ Um sistema simples composto por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e K_2CO_3 foi utilizado. Assim, a molécula alvo **2.25** e derivados foram obtidos com altos rendimentos. A inibição de receptores do glutamato está relacionada com tratamento de pacientes que sofreram isquemia ou ataque cardíaco.

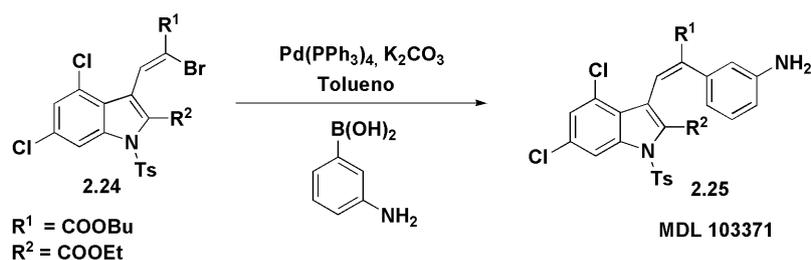


Figura 2.9: Reação de Suzuki como etapa chave na síntese do antagonista de receptores do glutamato MDL103371.

O acoplamento de Suzuki também foi utilizado na síntese da *Z* e da *E*-combrestatina A-4 **2.26** (Figura 2.10).²⁰ O sistema catalítico da reação é simples ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) e leva aos estilbenos substituídos com rendimentos moderado no caso do isômero *E*-**2.26** (40%) e bom no caso do produto *Z*-**2.26** (70%). Porém, neste caso, provavelmente o grande desafio sintético é a obtenção dos brometos de vinila com a configuração adequada. O brometo de

vinila **E-2.27** foi obtido através da bromação do ácido cinâmico correspondente seguida da eliminação de HBr e descarbonilação. Já o isômero **Z-2.27** foi sintetizado através da bromação “Wittig-like” de Corey-Fuchs do 3-hidróxi-4-metoxibenzaldeído com CBr_4 , seguida de redução para o haleto de vinila monobromado.

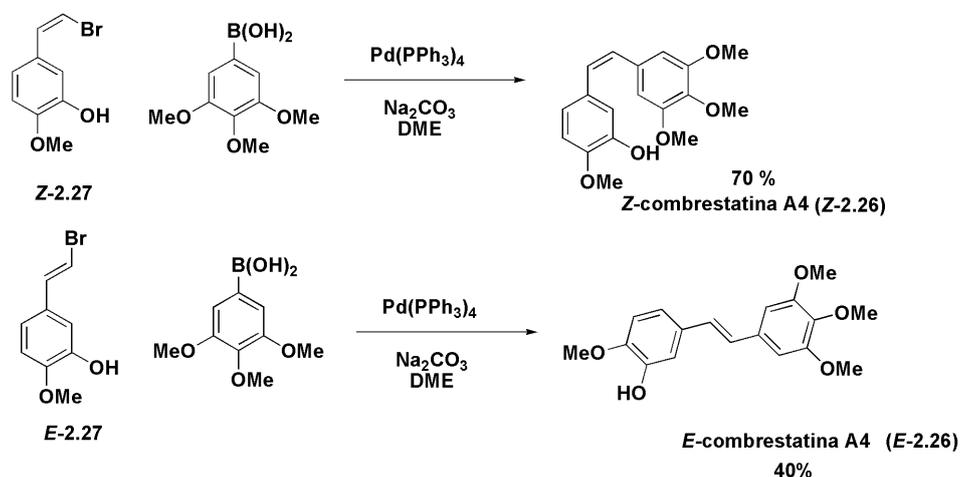


Figura 2.10: Síntese da combrestatina A4 através do acoplamento Suzuki.

A reação de Suzuki em brometo de vinila foi utilizada na síntese assimétrica do *scaffold* (+)-3,4-*trans*-dimetil-4-(3-hidroxifenil)piperidina **2.28**, presente em diversos antagonistas opióides (Figura 2.11).²¹ O acoplamento foi realizado utilizando $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e Na_2CO_3 em uma mistura tolueno/etanol à 80 °C, e levou ao produto desejado **2.29** com 92% de rendimento. É digno de nota que o brometo de vinila **2.30** foi obtido através de uma sequência de bromação/desidrobromação, mesma metodologia que foi utilizada na presente tese.

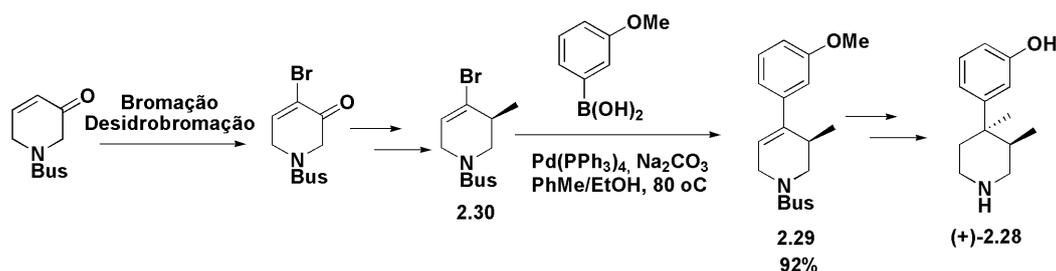


Figura 2.11: Acoplamento de Suzuki no brometo de vinila **2.30** como etapa chave na síntese do *scaffold* de antagonistas opióides.

A sequência bromação/desidrobromação/Suzuki também foi utilizada na preparação de intermediários avançados na síntese de 4-(arilpiperidin-4-ilidenometil)benzamidias **2.31**.²² A reação foi realizada em um sistema composto por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$ e foi efetiva para uma grande variedade de ácidos arilborônicos. Os compostos sintetizados foram avaliados quanto

à atividade opioide, apresentando marcada atividade como agonistas e seletividade para o receptor desejado δ -opioide.

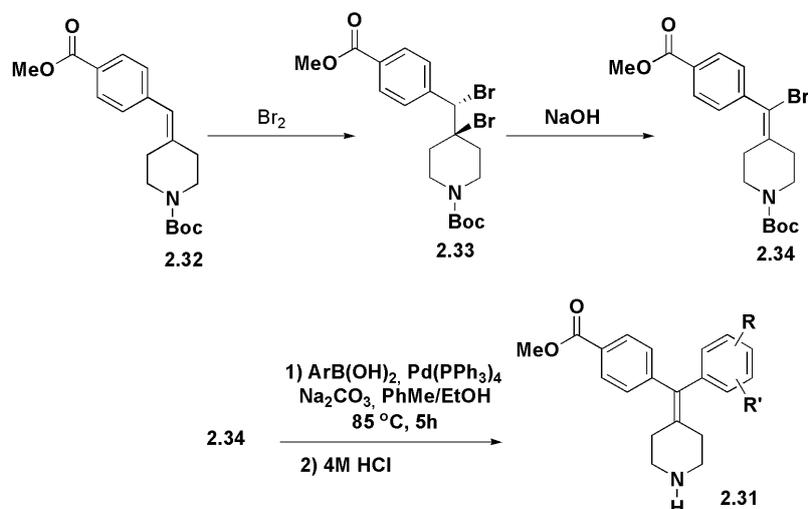


Figura 2.12: Síntese dos agonistas opioídeos 4-(arilpiperidin-4-ilidenometil)benzamidias utilizando sequência de bromação/desidrobromação seguida de acoplamento Suzuki.

O conceito de “Síntese em Plataforma” foi introduzido por Itami e Yoshida e representa um interessante método para a síntese de produtos com controle regioquímico.²³ Nessa técnica, um grupamento direcionador da seletividade é inserido em um substrato que é denominado plataforma, assim a molécula alvo pode ser construída, com o controle da posição de inserção dos grupamentos subsequentes na plataforma (Figura 2.13A). Esse método pode ser aplicado, por exemplo, na síntese de pirimidinas substituídas e na obtenção seletiva de olefinas multissubstituídas (Figura 2.13B).

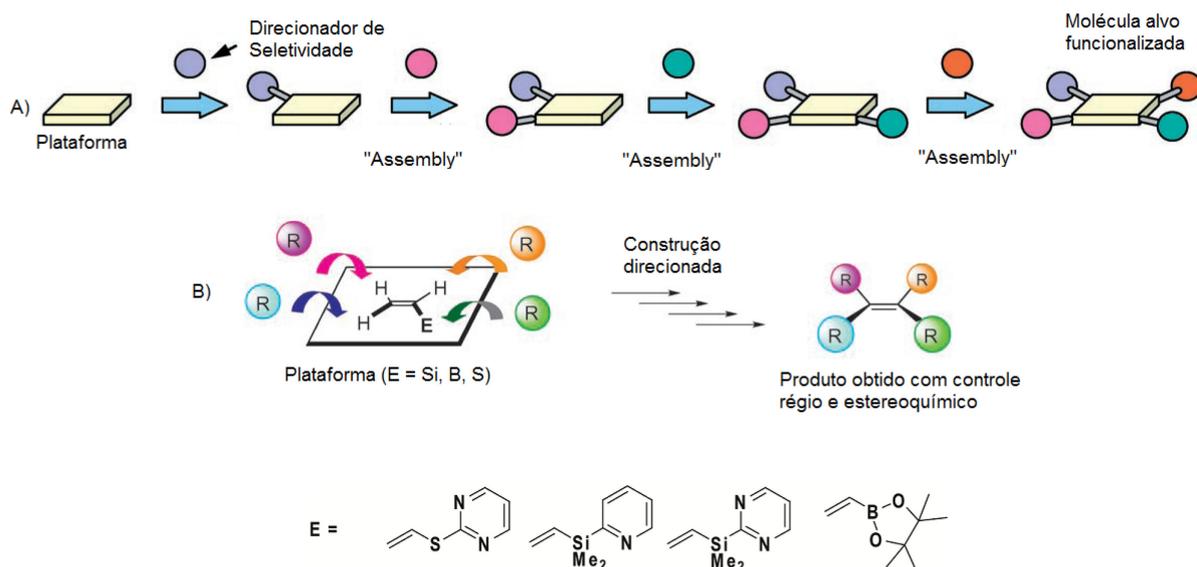


Figura 2.13: A) Esquema ilustrativo da “Síntese em Plataforma”. B) Aplicação da “Síntese em Plataforma” na obtenção de olefinas multissubstituídas.

Dois exemplos da aplicação dessa técnica na obtenção de olefinas multissubstituídas são notados nas sínteses do inibidor seletivo da fosfodiesterase-4 CDP840 **2.35**²⁴ (Figura 2.14) e do *Z*-tamoxifeno **2.36**^{25,26} (Figura 2.15). Na primeira, o sulfeto de vinila 2-pirimidil substituído **2.37** foi utilizado como plataforma. Assim, duas reações de Heck consecutivas e *one pot* foram realizadas, utilizando-se iodetos de arila e 5 mol% do catalisador Pd(*t*-Bu₃)₂. Essa reação levou à olefina trissubstituída **2.38** com 87% de rendimento e excelente relação *E:Z* (97:3). Para o término da construção da cadeia carbonada, foi realizado um acoplamento de Liebeskind-Srogl modificado, utilizando o ácido 4-piridilborônico e o grupamento tiopirimidila como “coupling partners”. Dessa forma, o grupamento direcionador da seletividade foi removido e a olefina **2.39** foi obtida com 57% de rendimento e manutenção da relação *E:Z* do substrato **2.38**. Para a hidrogenação que levou à molécula alvo, condições drásticas foram necessárias. Assim, com Pd/C, 100 bar de H₂ e 100 °C, o CDP840 **2.35** (mistura racêmica) foi obtido com 90% de rendimento. Deve-se ressaltar que o cuidado para a obtenção da olefina trissubstituída, com alta estereosseletividade perde o sentido quando se faz uma hidrogenação com Pd/C. Nessas condições, independentemente da relação *E/Z*, a mistura racêmica será obtida. O ideal nesse caso, para agregar valor ao trabalho, seria a hidrogenação assimétrica do intermediário **2.39**.

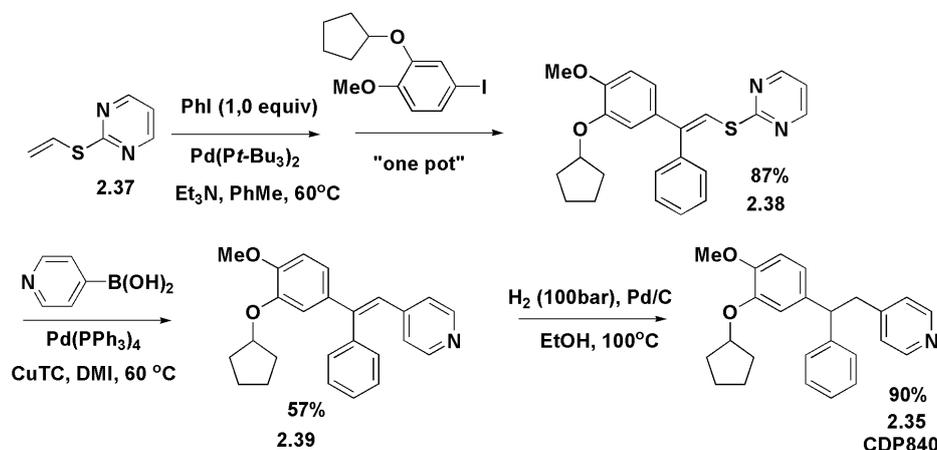


Figura 2.14: Aplicação da “Síntese em Plataforma” na obtenção do inibidor da fosfodiesterase IV CDP840 **2.35**.

Na síntese do *Z*-tamoxifeno, o 1-butinildimetil(2-piridil)silano **2.40** foi utilizado como plataforma (Figura 2.15). A reação inicial da rota sintética é uma carbometalação catalisada por cobre, utilizando o reagente de Grignard PhMgI. Inicialmente os autores perceberam que o nitrogênio na posição 2 do grupo pirimidil é de grande importância para a estabilização do composto vinil-magnésio. O produto de carbometalação **2.41** não foi isolado. Ele foi diretamente reagido com o iodeto de arila **2.42**, através de um protocolo de Kumada-Curriu,

com 5 mol% de $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3)_2$, levando à olefina tetrassubstituída **2.43** com 55% de rendimento (rendimento referente às duas etapas) e relação *E:Z* de 88:12. Diferentemente do protocolo que levou ao CDP840, a reação de Hiyama utilizando o direcionador (nesse caso $\text{Me}_2\text{Si}(2\text{-piridil})$) como grupo de saída não foi efetiva. Foi necessário sintetizar, a partir de **2.43**, o éster pinacol de boro **2.44**. Essa etapa adicional apresentou rendimento de apenas 65%, no entanto fez com que a seletividade pelo estereoisômero desejado aumentasse para 94%. Os autores atribuíram essa melhora à diferença de reatividade entre *Z*-**2.43** e *E*-**2.43**. Finalmente, o intermediário **2.44** foi substrato para um acoplamento de Suzuki, utilizando-se PhI. Assim, o tamoxifeno foi obtido com 35% de rendimento global e 95% de estereosseletividade.

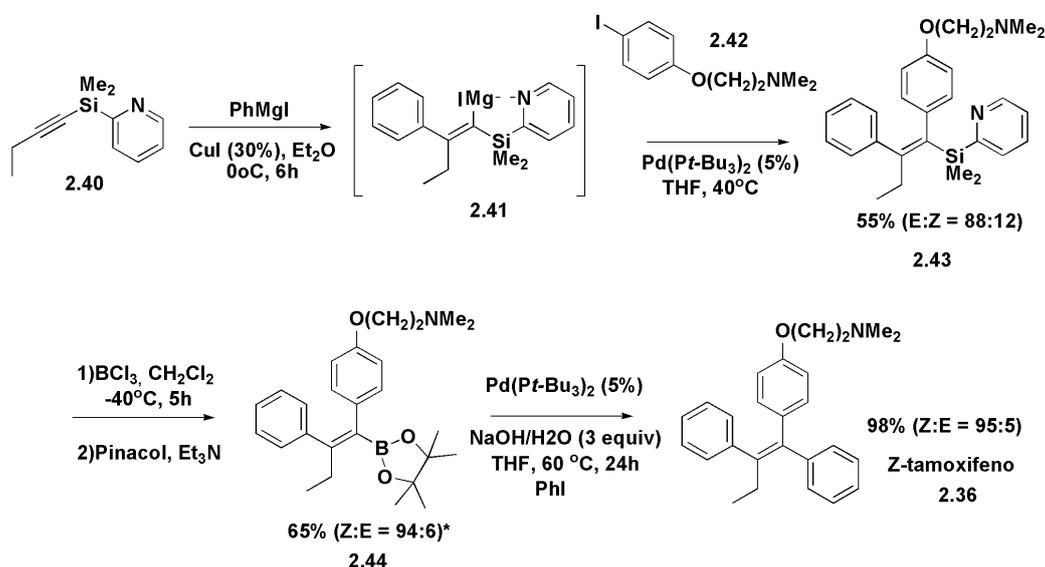


Figura 2.15: Aplicação da “Síntese em Plataforma” na obtenção do Z-tamoxifeno.

Um exemplo interessante da aplicação da reação de Ullmann é demonstrado na síntese do alcaloide Abissenyna A.²⁷ Esse composto foi obtido com o impressionante rendimento global de 35% em uma rota de 15 etapas. Dessas, duas etapas envolveram acoplamentos C-X catalisados por cobre. Primeiramente foi realizado um acoplamento $\text{C}_{(\text{aril})}\text{-O}$, utilizando-se álcool alílico como nucleófilo. Em outra etapa foi realizada uma amidação intramolecular envolvendo um iodeto vinílico. Essa reação foi realizada através de um sistema composto de CuI /etilenodiamina e Cs_2CO_3 , levando ao produto de acoplamento C-N com 83% de rendimento (Figura 2.16).

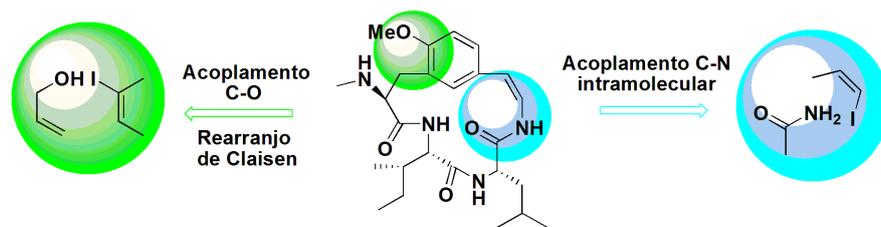


Figura 2.16: Acoplamentos C-O e C-N catalisados por cobre, utilizados na síntese do alcaloide Abissenyna A.

3. REAÇÃO DE HECK EM DIFENILETENOS: REATIVIDADE E APLICAÇÃO NA SÍNTESE DO Z-TAMOXIFENO

3.1 Introdução

3.1.1 A Reação de Heck

A reação de Heck consiste no acoplamento entre olefinas e haletos ou pseudoaletos orgânicos na presença de uma base e de catalisadores de paládio.²⁸⁻³¹ Na Figura 3.1 é mostrado o ciclo catalítico clássico para a reação de Heck.

O passo inicial diz respeito à ativação do catalisador de paládio. Comumente, precursores de Pd(II) são utilizados e, portanto, precisam ser reduzidos a Pd(0) para entrarem no ciclo catalítico. Vários componentes da mistura reacional podem estar envolvidos nessa redução, como por exemplo: fosfinas,^{32,33} aminas, a base ou a própria olefina.^{29,34} Após a formação da espécie ativa, ocorre a adição oxidativa no complexo de paládio zero levando a um intermediário Ar-Pd-X. Esse processo é concertado já que a ruptura da ligação C-X acontece sincronizadamente com a formação das ligações Pd-X e Pd-C. As velocidades da adição oxidativa são sensíveis ao haleto utilizado e à ordem de reatividade $I > OTf \geq Br \gg Cl$ é atribuída à força da ligação C-X.³⁵

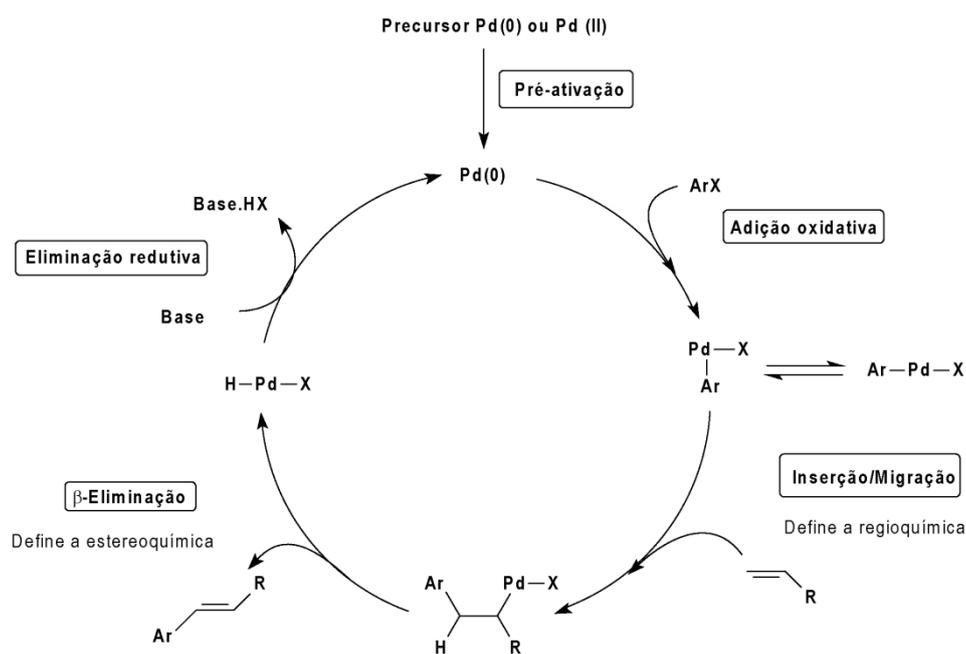


Figura 3.1: O ciclo catalítico da reação de Heck.

No intermediário Ar-Pd-X acontece a inserção/migração da olefina na ligação Pd-Ar. É nessa etapa elementar que a nova ligação C-C é efetivamente formada. Deve-se mencionar também que quando a olefina não é simétrica esse passo determina a regioquímica da reação. Como a regioquímica da reação de Heck em estilbenos será abordada nesse capítulo, cabe uma discussão maior sobre esta etapa elementar. A inserção/migração acontece através de um

processo a quatro centros, com a formação da ligação C-C acontecendo mais ou menos ao mesmo tempo em que a ligação Pd-C é rompida. Não há uma regra geral para se determinar em qual carbono acontecerá a inserção da arila. Cada caso deve ser analisado separadamente, sendo que fatores estéreos, eletrônicos e orbitales, tanto do complexo ArPdX (ou ArPd^+), quanto do ligante e da olefina devem ser levados em consideração.²⁹ Na Figura 3.2 são mostrados os dois regioisômeros possíveis.

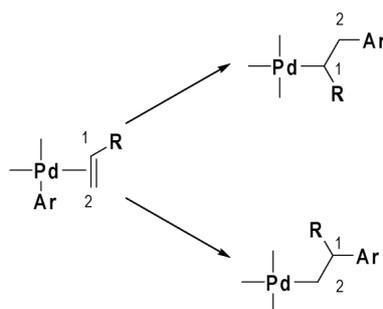


Figura 3.2: Possíveis intermediários Pd-Alquila formados na etapa de inserção/migração.

O passo seguinte no ciclo catalítico é a β -eliminação do intermediário Pd-Alquila. Essa etapa elementar define a estereoquímica da reação de Heck e ocorre através de uma interação agóstica entre o paládio e o hidrogênio em posição *syn*.³⁶ Esse processo é concertado e não há envolvimento da base. Na maioria dos casos, a eliminação obedece ao princípio de Curtin-Hammet, isto é, a razão *E:Z* é dada pelas energias relativas dos estados de transição que levam a estes dois isômeros. Esse fato faz com que, na maioria dos casos, haja a formação predominante do isômero *E*, o que caracteriza uma vantagem da reação de Heck em relação a protocolos clássicos de olefinação. Na Figura 3.3 são mostrados os estados de transição que levam aos isômeros *E* e *Z*.

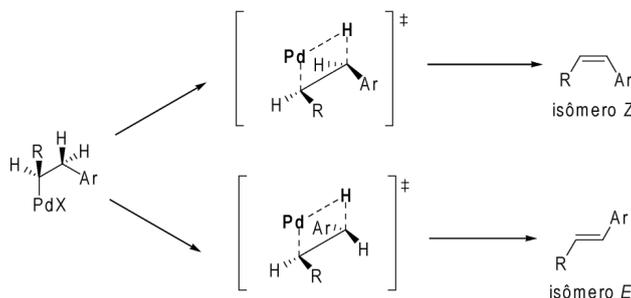


Figura 3.3: Etapa elementar de β -eliminação. Formação dos estados de transição que levam aos isômeros *Z* e *E*.

No entanto, após a β -eliminação, há a formação de um intermediário Pd-H. Se esse intermediário não for rapidamente “trapeado” pela base, uma distribuição diferente de produtos pode ser observada.³⁷ Essa isomerização pode ocorrer tanto no alceno de partida, quanto no produto de acoplamento. Essa última etapa, na qual, HX é eliminado, é conhecida

como eliminação reductiva e ocorre através de um mecanismo muito semelhante à pré-ativação. Esta etapa elementar regenera a espécie ativa de Pd(0).

3.1.2 A Reação de Heck em Olefinas Dissubstituídas

Como já descrito, a reação de Heck representa um dos mais eficientes métodos para a construção de ligações C-C, sendo amplamente utilizada em síntese orgânica.²⁹ A maioria das reações de Heck envolve a arilação de alcenos monossubstituídos (principalmente acrilatos e derivados do estireno) levando a olefinas dissubstituídas, com controle regioquímico e estereoquímico.^{29,38-40}

Em contraste, poucos estudos envolvendo a arilação de olefinas dissubstituídas ou a dupla arilação de olefinas monossubstituídas têm sido realizados. O controle estereo durante a produção de duplas ligações altamente substituídas é um desafio importante em síntese orgânica,⁴¹ e a reação de Heck representa uma importante alternativa. Neste contexto, alguns exemplos de sínteses régio e estereosseletivas de compostos trissubstituídos α,β -insaturados, como nitrilas,^{42,43} cinamatos,^{14,44-49} e aldeídos,⁵⁰ através de monoarilação de olefinas dissubstituídas (Figura 3.4A) ou dupla arilação de alcenos monossubstituídos (Figura 3.4B), têm sido publicados.

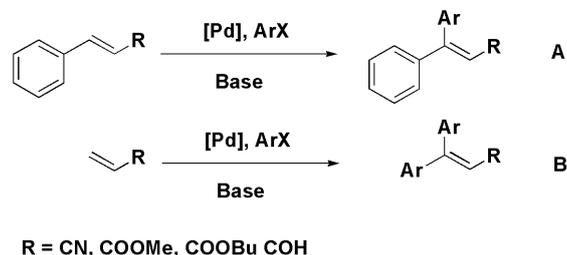


Figura 3.4: Heck em olefinas α,β -insaturadas dissubstituídas (A) e monossubstituídas (B).

Alguns raros exemplos de arilação de alcenos dissubstituídos sem um grupamento eletrorretirador conjugado à ligação C=C são descritos. Beller e colaboradores, por exemplo, descreveram a utilização do α -metil-estireno **3.1** como substrato na reação de Heck, com o objetivo de sintetizar olefinas trissubstituídas (Figura 3.5A).⁵¹ Sistemas catalíticos compostos de Pd(OAc)₂/PPh₃, ou fosfo-paladaciclo (0,1 mol%) foram utilizados. Como resultado foi observado uma mistura dos produtos **3.2** e **3.3** e, em alguns casos, também a dupla arilação, levando ao produto **3.4**. A base utilizada foi fundamental para a seletividade da reação. Pela utilização de bases pouco coordenantes como o NaOAc e o Na₂CO₃, uma maior seletividade para o produto **3.3** foi observada (~ 60%). Já quando aminas foram utilizadas (Bu₃N e DIPEA), alta seletividade foi observada para o produto **3.2** (89-95%). Além disso, a

seletividade foi praticamente independente do sistema catalítico utilizado. Em relação à atividade, os rendimentos com o paladaciclo ou com $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ foram semelhantes (~95%) quando o NaOAc foi utilizado como base. Resultados distintos foram observados com a DIPEA. Com essa base, o rendimento da reação, na presença do paladaciclo foi significativamente superior (65% vs 14%).

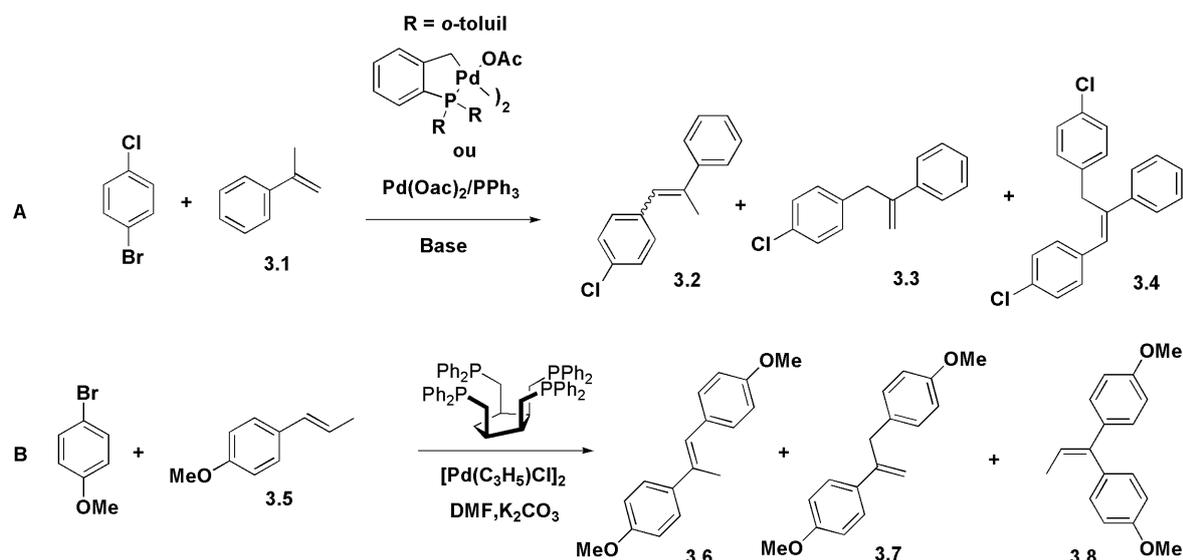


Figura 3.5: A) Reação de Heck utilizando o α -metil-estireno (**3.1**) como substrato. B) Reação de Heck utilizando o anetol (**3.5**) como substrato.

A reação de Heck entre o anetol **3.5** e o bromoestilbeno, utilizando K_2CO_3 como base e um sistema catalítico composto pelo dímero $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ e Tedicyp foi descrita por Doucet e Santelli (Figura 3.5B). Um rendimento de 75% foi obtido para uma mistura 38:20:42 dos compostos **3.6**, **3.7** e **3.8**.⁴⁹ O mesmo sistema catalítico foi aplicado na Heck do β -metil-estireno **3.9** com brometos e iodetos de arila (Figura 3.6). Concentrações de paládio de 0,1-0,25% foram utilizadas levando a misturas dos produtos **E-3.10**, **Z-3.10** e **3.11** com rendimentos variando de 62 a 95%. Seletividades para o produto **E-3.10** entre 18 e 78% foram obtidas. A seletividade para esse produto foi maior quando foram aplicados brometos ativados. Quando o brometo de arila altamente impedido 2,4,6-trimetilbromobenzeno foi utilizado, o produto majoritário da reação foi **3.8**. Os autores também observaram que o iodobenzeno e o bromobenzeno levaram a TONs muito semelhantes (2800 e 3000, respectivamente), sugerindo que a adição oxidativa não é a etapa limitante da velocidade para esse alceno.⁴⁹

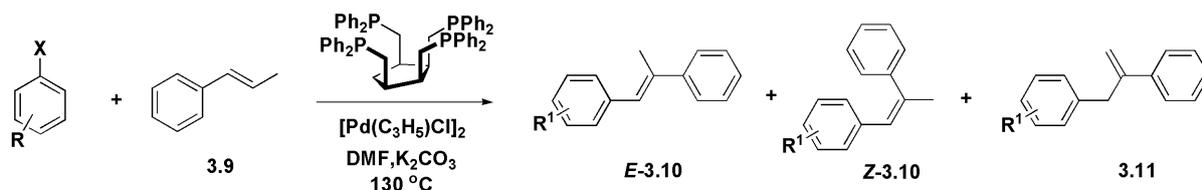


Figura 3.6: Reação de Heck entre o β -metil-estireno **3.9** e haletos de arila catalisada por $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2/\text{Tedicyp}$.

O sistema catalítico $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2/\text{Tedicyp}$ também foi utilizado na reação de Heck do *trans*-estilbeno **3.12** e do 1,1-difenileteno **3.15** (Figura 3.7A).⁵² **3.12** foi acoplado com o iodobenzeno e com o bromoanisol levando às olefinas triarilssubstituídas **3.13** e **3.14** com rendimentos de 78% e 75% , respectivamente. Além disso, o produto **3.14** foi obtido com uma relação *E:Z* de 61:39. Para chegar nesses resultados, foram necessárias 20 h de reação, a 130 °C com uma relação substrato/catalisador de 500:1. Quando o acoplamento de **3.15** com haletos de arila foi realizado, concentrações maiores de paládio foram necessárias para levar a rendimentos razoáveis. Com uma relação substrato catalisador de 250:1 os produtos **3.16** e **3.17** foram obtidos com rendimentos de 62% e 70%, respectivamente. Já para o acoplamento de **3.15** com iodobenzeno, 1-bromo-3-(trifluorometil)benzeno e 1-bromo-4-(trifluorometil)benzeno, uma concentração de 1% de catalisador foi utilizada. Assim **3.13**, **3.18** e **3.19** foram obtidos com rendimentos de 63, 69 e 51%, respectivamente. Nesse trabalho, se analisarmos os rendimentos, os haletos mais ativados não necessariamente levaram aos melhores resultados. Isso novamente dá indícios que para esse tipo de substrato, a adição oxidativa não é a etapa determinante da velocidade.

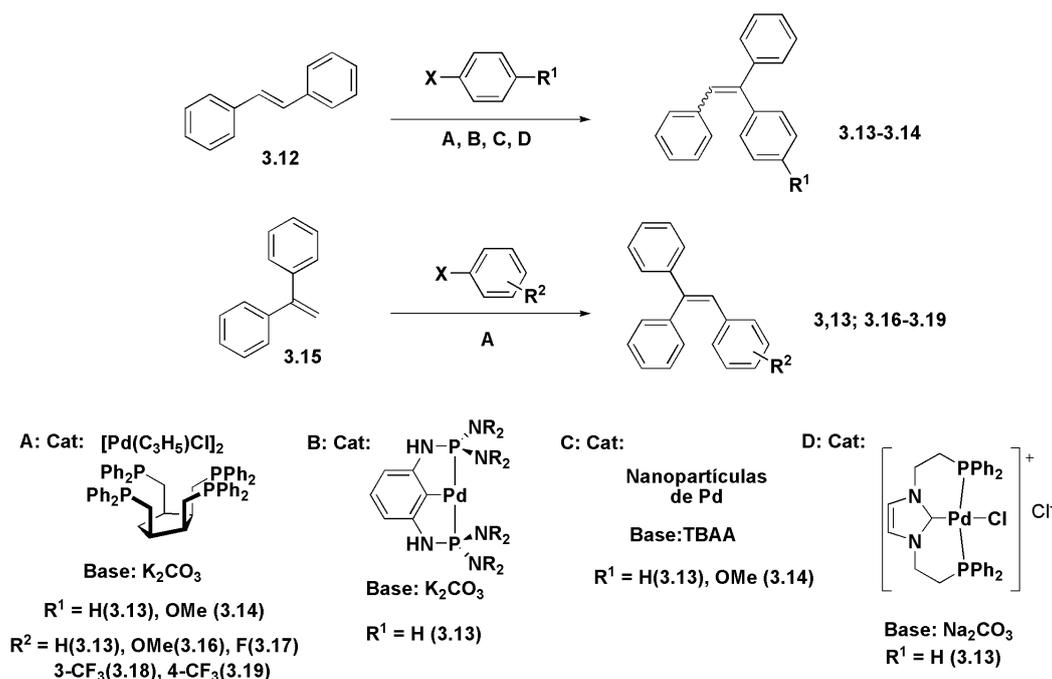


Figura 3.7: Condições aplicadas na reação de Heck do *trans*-estilbeno (**3.12**) e 1,1-difenileteno do (**3.15**). A) referência ⁵²; B) referência ⁵³; C) referência ⁵⁴; D) referência ⁵⁵.

O *pincer* aminofosfina mostrado em B, na Figura 3.7, foi utilizado como precursor catalítico na reação de Heck de diversas olefinas monossusbtituídas. Ele se mostrou altamente ativo mesmo em concentrações a níveis de ppm. Por esse motivo, esse catalisador foi aplicado também no acoplamento entre o *trans*-estilbeno (**3.12**) e o bromobenzeno.⁵³ Com uma concentração de 50 ppm do *pincer*, o trifenileteno **3.13** foi obtido com conversão de 98% quando a reação foi realizada a 160 °C durante 20 h. Nanopartículas de paládio estabilizadas por uma mistura de TBAB e TBAA foram ativas no acoplamento entre olefinas dissubstituídas e cloretos de arila. Esse sistema foi utilizado no acoplamento entre **3.12** e clorobenzeno ou cloroanisol. Assim, **3.13** e **3.14** foram obtidos com rendimentos de 78% e 85 %. Deve ser ressaltado ainda que o último foi obtido como um único isômero (*E*-**3.14**).⁵⁴ A arilação Heck de **3.12** também foi descrita por Joshaghani e colaboradores, utilizando o paladacíclo D (Figura 3.7).⁵⁵ Com 0,1 mol% desse catalisador, o trifenileteno foi obtido com 65% de rendimento cromatográfico em 1 h. Além disso, com esse sistema foi possível a obtenção do tetrafenileteno pela arilação Heck do trifenileteno **3.13** com bromobenzeno. A olefina tetrassubstituída foi obtida com 25% de rendimento em 1h e 40% de rendimento em 24 h.

Levando em consideração esses trabalhos, percebe-se que não há na literatura um estudo mais sistemático sobre os fatores que influenciam a atividade e a seletividade da reação de Heck em diariletenos. Por esse motivo, neste capítulo será descrita a reação de Heck entre o trans-estilbeno ou trans-estilbenos substituídos com brometos de arila. Também será avaliada a influência de grupamentos eletrodoadores e eletrorretiradores do alceno ou do haleto na reatividade e na seletividade da reação. Além disso, será mostrado que esses estudos serviram de base para o desenvolvimento da reação de Heck que foi etapa chave na síntese do fármaco antiestrogênico tamoxifeno.

3.1.3 Sínteses Seleccionadas do Z-Tamoxifeno

O Tamoxifeno **3.20** é uma olefina tetrassubstituída que possui diretamente ligados à porção alceno: duas fenilas, um grupamento arila e um grupamento etila. Dos dois isômeros geométricos possíveis, o *E*-tamoxifeno tem atividade estrogênica e o *Z*-tamoxifeno tem atividade antiestrogênica e, por esse motivo, é utilizado para evitar recidivas em casos clínicos de câncer de mama.^{56,57} Pela diferença no comportamento farmacológico entre os isômeros, é imperativo o desenvolvimento de sínteses seletivas para o isômero *Z*. A síntese industrial do *Z*-tamoxifeno é realizada através da reação de McMurry.⁵⁸ Condensa-se a

benzofenona substituída **3.21** com a propilfenona **3.22** na presença de TiCl_4 e Zn. O rendimento da reação é de 88%. No entanto há formação de uma mistura 1:1 dos isômeros *Z* e *E*, o que faz necessária a separação do isômero de interesse farmacológico.

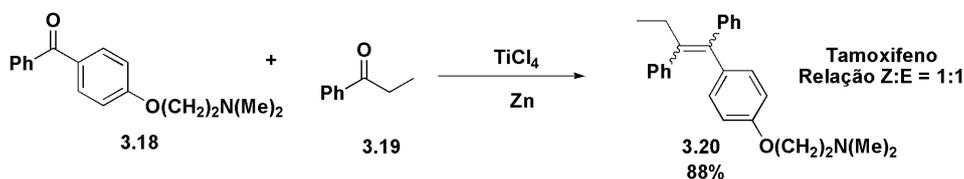


Figura 3.8: Síntese industrial do tamoxifeno, realizada através da reação de McMurry.

Além da reação utilizada industrialmente, abaixo serão descritos alguns exemplos de sínteses do tamoxifeno. Há na literatura diversas sínteses desse composto. Aqui é dada preferência àquelas que são seletivas para o isômero *Z* e que envolvem o emprego de reações de acoplamento catalisadas por metais de transição. No capítulo 2 foi descrita a utilização do conceito “Síntese em Plataforma” para a produção do tamoxifeno. Utilizando essa metodologia o produto **3.20** foi obtido com 35% de rendimento global e com relação *Z:E* de 95:5.^{25,26}

Em 1985, Miller e Al-Hassan descreveram a síntese estereosseletiva do *Z*-tamoxifeno tendo como etapa chave a carbometalação estereosseletiva do alquinilsilano **3.21**.⁵⁹ Essa carbometalação foi realizada com cloreto de dietilalumínio/dicloreto de titanoceno, gerando um intermediário organometálico que foi clivado com NBS a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. O brometo de vinila gerado **3.22** serviu como substrato para a reação de Negishi catalisada por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Dessa forma o intermediário **3.23** foi gerado com 95% de rendimento. Posteriormente o grupo silano foi substituído por bromo, levando à formação do produto **3.24** com 85% de rendimento. O esqueleto carbonado da molécula alvo foi finalizado através de um novo acoplamento de Negishi que levou ao intermediário tetrassubstituído **3.25** com 84% de rendimento. Ao final, a metoxila foi hidrolisada e o fenol resultante foi reagido com o cloreto aminado para inserção da cadeia lateral do tamoxifeno. Assim a molécula alvo **Z-3.20** foi obtida de forma estereosseletiva, com rendimento global de 35%.

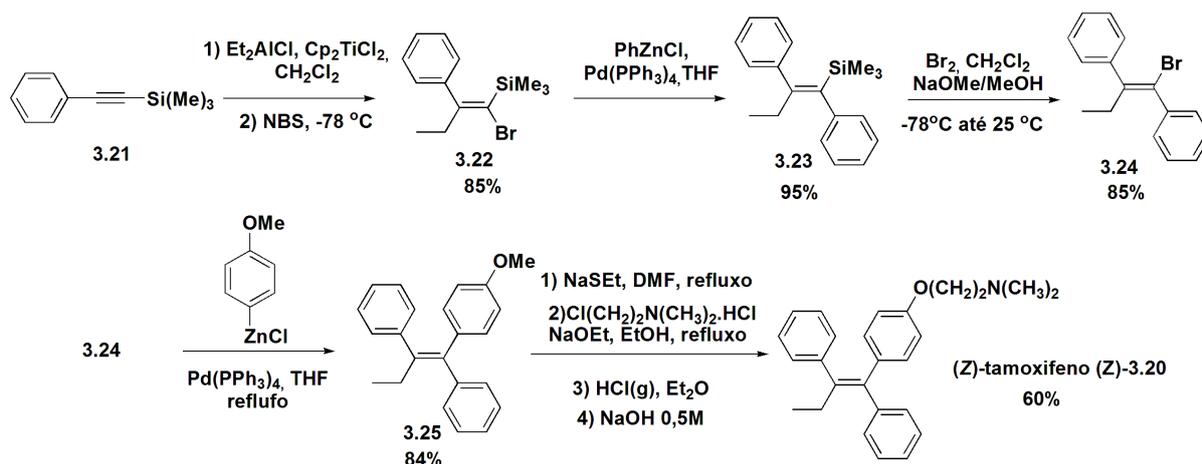


Figura 3.9: Síntese estereosseletiva do Z-tamoxifeno através de carbometalação do alquinilsilano **3.21**.

Alcinos também foram utilizados por Pilli e colaboradores na obtenção de **3.20** (Figura 3.10).⁶⁰ A rota sintética utilizou como produto de partida o 4-iodofenol. O iodoareno em questão foi reagido com 1,2-dicloroetano, de forma a gerar o intermediário **3.26**. Um protocolo de Sonogashira foi então utilizado para acoplar **3.26** e o trimetilsililacetileno. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ e CuI foram utilizados como catalisadores e, assim, o arilacetileno **3.27** foi produzido com rendimento praticamente quantitativo. Posteriormente o TMS foi removido, o alcino foi desprotonado com *n*-butil-lítio e reagido com iodeto de etila, fornecendo o intermediário **3.29**. A bromação de **3.29** foi realizada com tribrometo de piridínio, em uma mistura de tetracloreto de carbono e metanol e levou à olefina dibromada **3.30** com 86% de rendimento e com a estereoquímica desejada *E*. Antes da inserção das fenilas, o grupamento aminado lateral foi adicionado à estrutura pela reação entre o *E*-**3.30** e a dimetilamina. Para a inserção das duas fenilas e consequente finalização da síntese, um protocolo de Negishi foi escolhido. Assim a reação entre *E*-**3.31** e PhZnCl foi realizada utilizando-se $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ como catalisador. Nessa etapa houve considerável perda da estereosseletividade e a molécula alvo **3.20** foi obtida com razão *Z:E* de 2,3:1. O rendimento global dessa síntese foi de 34%.

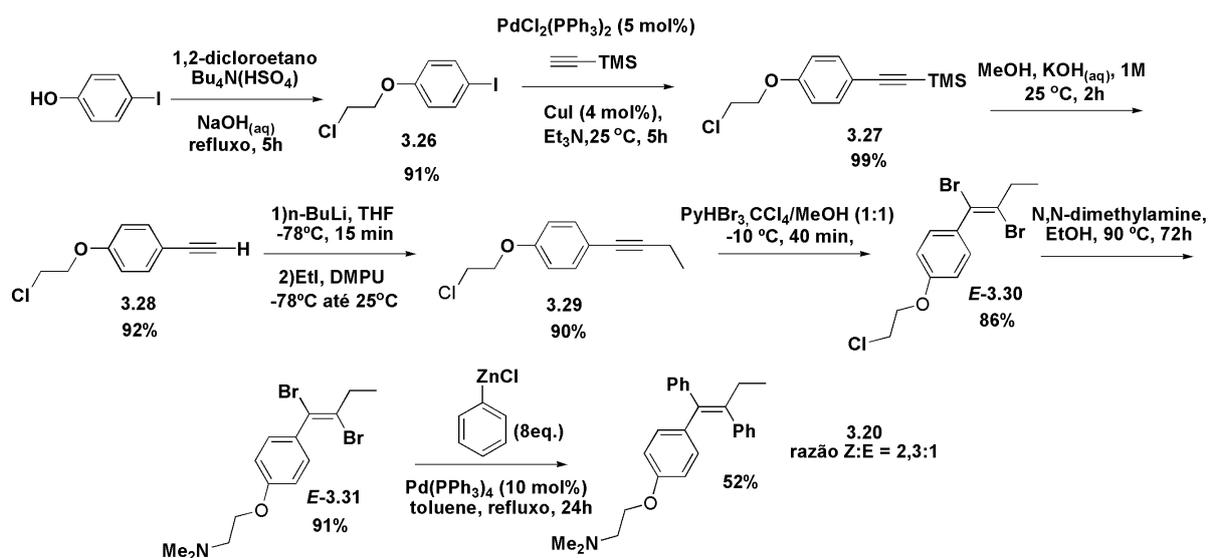


Figura 3.10: Síntese do tamoxifeno realizada por Pili e colaboradores.

Uma interessante estratégia para a síntese de olefinas tetrassubstituídas foi descrita por Larock e colaboradores, em 2003. Essa estratégia envolve o acoplamento C-C tricomponente entre um alcino, um ácido arilborônico e um iodeto de arila, catalisado por paládio. Quanto à regioquímica, a arila proveniente do haleto de arila é inserida na extremidade menos impedida ou menos eletrodeficiente do alcino, enquanto que a arila proveniente do ácido arilborônico é inserida na outra extremidade (Figura 3.11A). Com relação à estereoquímica, as duas arilas inseridas no alcino ficam em posição *cis*.⁶¹ Assim, o iodobenzeno, o fênilbutino **3.32** e o ácido arilborônico **3.33** foram acoplados utilizando-se 1 mol % de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ em uma mistura de $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (Figura 3.11B). Essa reação levou ao Z-tamoxifeno com um rendimento de 65% e razão Z:E de 20:1.⁶²

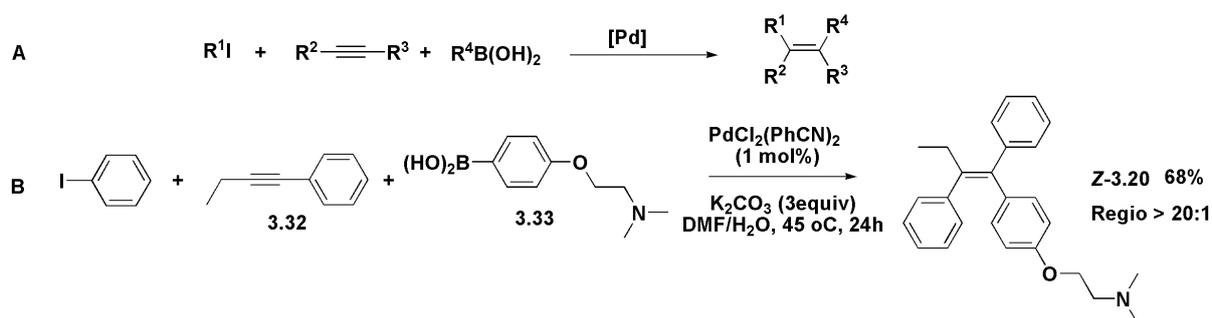


Figura 3.11: Síntese do Z-tamoxifeno através do acoplamento tricomponente entre iodeto de arila, ácido arilborônico e alcino, catalisado por paládio.

Alcoóis propargílicos foram utilizados como material de partida para uma reação tandem de carbometalação com reagente de Grignard, seguida de acoplamento cruzado com haletos de arila catalisado por paládio. Essa metodologia levou a olefinas tetrassubstituídas de

forma régio e estereoespecífica. Essa estratégia foi utilizada na síntese do Z-tamoxifeno (Figura 3.12). Para tanto, o álcool arilpropargílico **3.35** foi reagido com PhMgCl, seguido da adição de iodobenzeno e 5 mol% de Pd(PPh₃)₄. Nessas condições, o álcool tetrassubstituído **3.36** foi obtido com 72% de rendimento e como um único isômero. Partindo-se desse intermediário, para acessar a molécula alvo é necessária a substituição da hidroxila por uma metila. Para fazer essa modificação, os autores oxidaram **3.36** ao correspondente aldeído **3.37**. Posteriormente, esse aldeído foi colocado em condições de Wittig com PPh₃CH₂Br/KOtBu e gerou o dieno conjugado **3.38**. Finalmente, **3.20** foi obtido pela hidrogenação seletiva da dupla terminal com Pd/C. Nessa rota o Z-tamoxifeno foi obtido com um rendimento global de 39%.⁶³

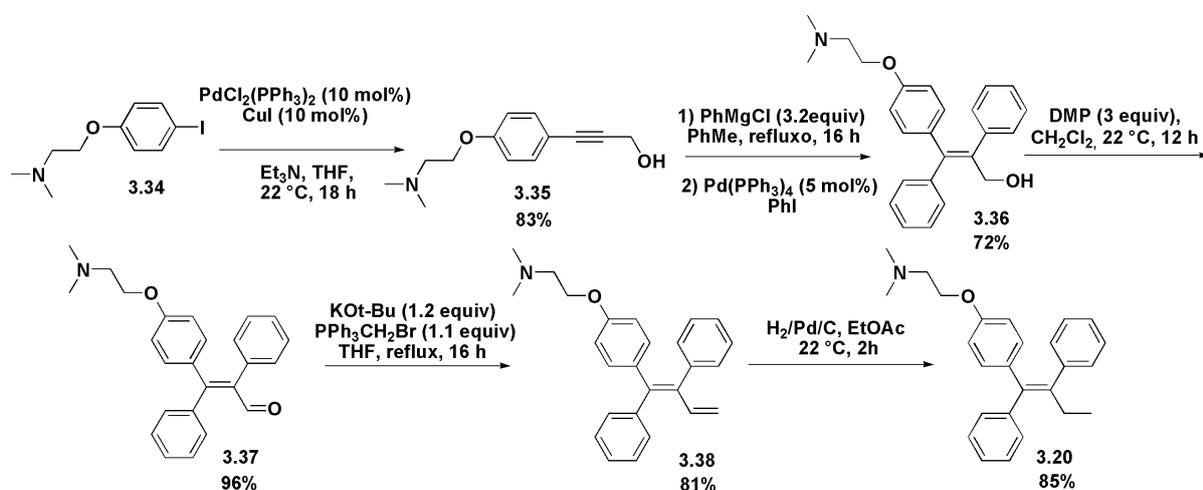


Figura 3.12: Tandem carbometalação/acoplamento cruzado como etapa chave na obtenção do Z-tamoxifeno.

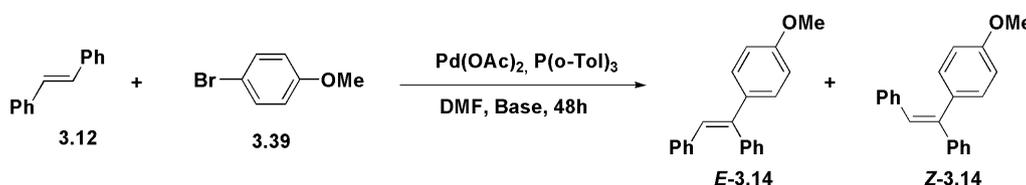
Como demonstrado, existem vários métodos descritos para a síntese seletiva do Z-tamoxifeno. No entanto, a absoluta maioria desses métodos envolve a aplicação de alcinos como intermediários. Esse tipo de composto tem um custo bastante elevado quando comparado com olefinas. Olefinas nunca foram utilizadas como materiais de partida para a obtenção do Z-tamoxifeno. Assim, nesse capítulo será descrita a utilização da reação de Heck em uma olefina, o *trans*-estilbeno, como etapa chave na síntese estereosseletiva do Z-tamoxifeno.

3.2 Resultados e Discussão

3.2.1 Reações de Heck entre Estilbenos e Brometos de Arila

As melhores condições para a reação de Heck entre brometos de arila e olefinas dissustituídas, foram determinadas, escolhendo-se o bromoanisol **3.39** e o *trans*-estilbeno **3.12** como substratos modelos. Pd(OAc)₂ foi utilizado como precursor catalítico e P(*o*-Tol)₃ como ligante fosforado. Fez-se assim a escolha da melhor base (Tabela 3.1). Para as bases clássicas de Heck, NEt₃ e NaOAc, resultados moderados foram obtidos, no que diz respeito tanto a rendimento quanto à razão *E:Z* (entradas 1 e 2). No entanto, com a utilização de K₂CO₃, conseguiu-se conversão completa, rendimento alto e relação *E:Z* de 83:17 para o produto **3.14** (entrada 3). Cabe ressaltar que essa estereosseletividade é maior que a descrita na arilação Heck de **1** com o 4-bromoanisol na presença de 0,2% de [Pd(C₃H₅)Cl]₂ e *cis,cis,cis*-1,2,3,4-tetraquis(difenilfosfanilmetil)-ciclopentano (Tedicyp) como ligante fosforado (rendimento de 75% e *E:Z* = 61:39).⁵² Outro trabalho digno de nota é o acoplamento do *trans*-estilbeno com o cloroanisol catalisado por nanopartículas de paládio, que levou somente ao produto *E*-**3.14**.⁵⁴

Tabela 3.1: Reação de Heck entre o *trans*-estilbeno e o 4-bromoanisol.



Entrada	Base	Conv. (%)	Rend. (%)	<i>E:Z</i>
1	NEt ₃	51	47 ^a	73:27
2	NaOAc	74	54 ^a	72:28
3	K ₂ CO ₃	100	79 ^a	83:17

Condições reacionais: *trans*-estilbeno (0,5 mmol), bromoanisol (1 mmol), Pd(OAc)₂ (0,01 mmol), P(*o*-tol)₃ (0,02 mmol), base (1 mmol), DMF (4 mL). ^a Rendimento cromatográfico. A relação *E:Z* foi determinada por CG através da comparação com o produto obtido via acoplamento de Suzuki utilizando o *E*-bromoestilbeno.⁵

Com a observação desses resultados, é necessária uma discussão sobre como ocorre a formação de regioisômeros e estereoisômeros na reação de Heck. Dependendo das condições reacionais, a reação de Heck pode ocorrer via mecanismo neutro ou polar.^{38,64} Na Figura 3.13, um ciclo catalítico simplificado para a reação de Heck é mostrado. Este ciclo é baseado

no mecanismo neutro, partindo-se de um precursor de Pd(II), com ligantes fosforados (PR_3)^{65,66} e adaptado para o caso de derivados do *trans*-estilbeno.

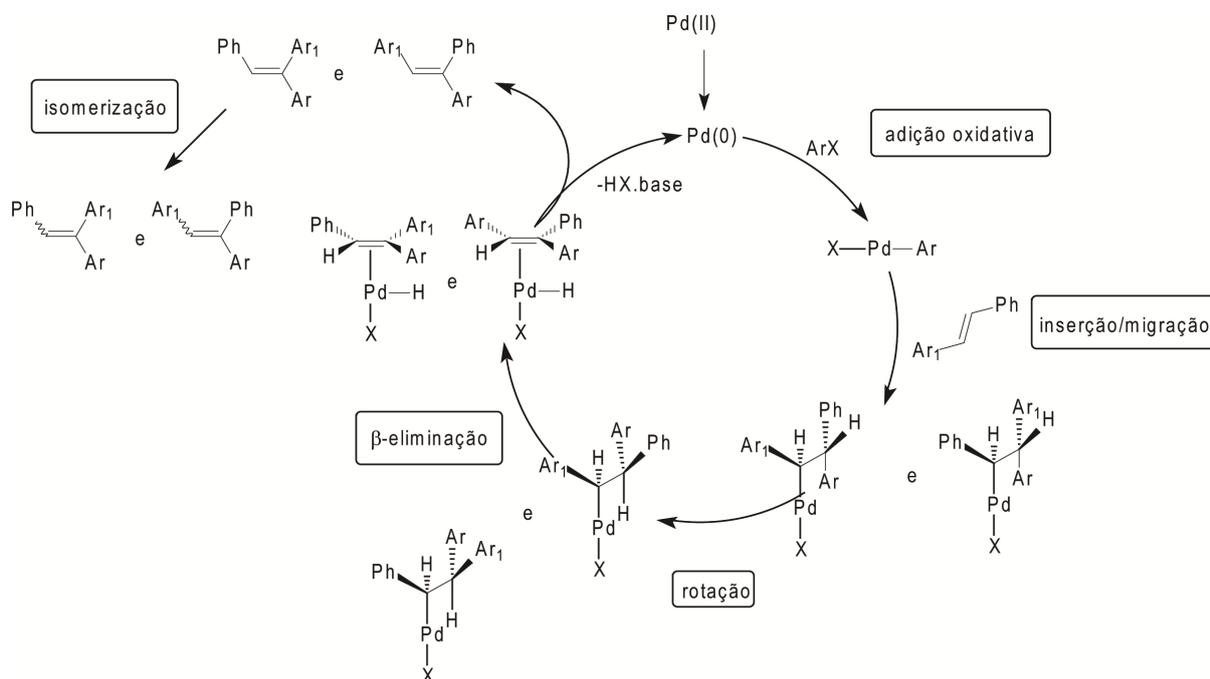


Figura 3.13: Ciclo catalítico simplificado para a reação de Heck com derivados do *trans*-estilbeno (ligantes tri-*o*-toluilsfosfina foram omitidos para melhor visualização).

Consideremos primeiramente a regioseletividade: se $\text{Ar}_1 \neq \text{Ph}$, a inserção/migração pode levar a dois intermediários Pd-alquila diferentes. Um deles com a inserção do Pd no carbono próximo a fenila e outro com a inserção do Pd no carbono próximo a Ar_1 . Como já mencionado essa inserção é governada por fatores eletrônicos, estéreos e orbitales. Se admitirmos que Ar_1 é uma fenila 4-substituída, e que os coeficientes orbitales são muito semelhantes (os dois carbonos da dupla são aril-substituídos) eliminamos os efeitos estéreos e orbitales, respectivamente. Assim sendo, o paládio migra, sobretudo, para o carbono com maior densidade de carga e Ar (proveniente de ArX) migra para o carbono mais eletropositivo. Esta preferência pode ser facilmente visualizada na entrada 4 da Tabela 3.2 que envolve o grupamento fortemente eletroretirador NO_2 .

Em relação à estereosseletividade, como mostrado na Figura 3.3, a mesma é definida pela β-eliminação, onde o Pd e o hidreto devem estar em posição *syn*. Imaginemos agora um exemplo onde $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ e $\text{Ar}_1 = \text{Ph}$. A eliminação *syn* leva ao alceno trissubstituído com as duas fenilas para o mesmo lado, portanto apenas o isômero *E* é esperado. A presença do isômero *Z* pode ser explicada por um processo de isomerização catalisada por Pd-H, que pode ser devido à (i) isomerização do alceno de partida; (ii) isomerização do produto trissubstituído ou (iii) isomerização do alceno coordenado ao complexo Pd-H antes da

descoordenação do produto. Deve-se ressaltar que independente do mecanismo, uma mistura 50:50 de isômeros é esperada se a isomerização estiver sob controle termodinâmico.

Pelos resultados da Tabela 3.1, percebe-se que, devido a problemas estéreo, esse tipo de acoplamento requer condições mais drásticas do que aquelas necessárias para o acoplamento de olefinas monossustituídas. Estas condições otimizadas foram utilizadas no acoplamento de alguns brometos de arila com estilbenos. Trifeniletano **3.13** foi obtido com 89% de rendimento a partir do acoplamento entre o *trans*-estilbeno **3.12** e o bromobenzeno (entrada 1 da Tabela 3.2). O mesmo alceno de partida foi utilizado na obtenção da olefina triarilsustituída **3.4** (entrada 3). Ótimos rendimento e boas relações *E:Z* foram observados (no tópico 3.2.4 a utilização dessa reação na síntese do tamoxifeno será abordada).

Posteriormente, o acoplamento do bromobenzeno com estilbenos 4-MeO e 4-NO₂ substituídos foi avaliado. Como já mencionado, quando um grupamento arila diferente de fenila está presente no estilbeno ($Ar_1 \neq Ph$ na Figura 3.13) há duas possibilidades de inserção e, portanto, dois regioisômeros podem ser formados. No caso do 4-metoxiestilbeno, os dois regioisômeros foram obtidos quase na mesma proporção (Tabela 3.2, entrada 4), indicando que o grupo metóxi não teve influência na inserção da olefina. No entanto, para o 4-nitroestilbeno (NO₂ fortemente eletrorretirador) um notável efeito foi observado (entrada 5). Neste caso, o grupo fenila do complexo Pd-Ph migra preferencialmente para o mesmo carbono da dupla ligação em que a fenila está ligada. Esse resultado pode ser explicado pela migração preferencial da fenila para o carbono mais eletrodeficiente do alceno, no caso, o carbono β em relação à arila nitrossustituída.

Tabela 3.2: Resultados obtidos nas reações de Heck entre estilbenos e brometos de arila.

Entrada	Ar	Ar'	Rendimento (%) ^a
1	Ph	Ph	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="text-align: center; margin-right: 10px;"> 3.13 96 [89] </div> <div style="text-align: center;"> 3.14 79 (E:Z = 83:17) </div> </div>
2	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="text-align: center; margin-right: 10px;"> 3.40 [98] (E:Z = 87:13) </div> <div style="text-align: center;"> 3.41 47 </div> </div>
3	Ph	4-(O(CH ₂) ₂ NMe ₂)-C ₆ H ₄	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="text-align: center; margin-right: 10px;"> 3.42 21 (E:Z < 1:99) </div> <div style="text-align: center;"> 3.43 75 [68] </div> </div>
4	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="text-align: center; margin-right: 10px;"> 3.14 48 (E:Z = 14:86) </div> <div style="text-align: center;"> 3.41 47 </div> </div>
5	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="text-align: center; margin-right: 10px;"> 3.42 21 (E:Z < 1:99) </div> <div style="text-align: center;"> 3.43 75 [68] </div> </div>

Condições reacionais para a análise em CG: *trans*-estilbeno (0,5 mmol), brometo de arila (0,75 mmol), K₂CO₃ (1 mmol), Pd(OAc)₂ (2 mol%), P(o-tol)₃ (4 mol%), DMF (3 mL), 130 °C, 48 h. Condições reacionais para o rendimento isolado: *trans*-estilbeno (1,5 mmol), brometo de arila (2,25 mmol), K₂CO₃ (3 mmol), Pd(OAc)₂ (2 mol%), P(o-tol)₃ (4 mol%), DMF (9 mL), 130 °C, 48 h. ^a Rendimentos cromatográficos (com undecano como padrão interno); valores entre colchetes referentes ao rendimento isolado.

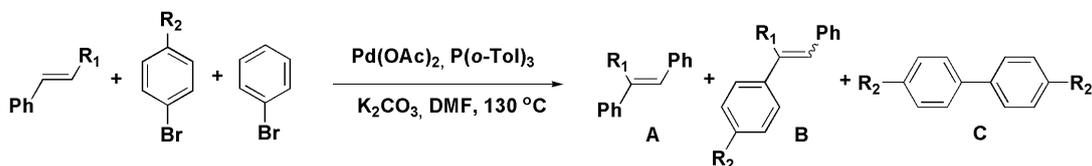
3.2.2 Reações de Heck Competitivas entre Difeniletenos e Haletos de Arila

Com o objetivo de avaliar a reatividade de diferentes haletos de arila frente ao *trans*-estilbeno, reações competitivas foram realizadas (Tabela 3.3). Uma mistura de brometo de arila e bromobenzeno foi submetida ao protocolo de Heck com o *trans*-estilbeno e o rendimento cromatográfico foi determinado em conversões baixas (< 20%) com o objetivo de comparar as velocidades iniciais. Reatividades semelhantes foram observadas no acoplamento do *trans*-estilbeno com o 4-bromoanisol e o bromobenzeno (entrada 1). Contudo, o produto de acoplamento obtido a partir do bromobenzeno é preferencialmente formado em relação àqueles provenientes de brometos de

arila substituídos com grupamentos eletrorretiradores (entradas 2-4). Deve-se ressaltar, no entanto, que esses brometos de arilas ativados levaram a quantidades significativas de subprodutos de homoacoplamento (biarilas). Esse resultado pode ser explicado pelo fato de que a adição oxidativa tem sido postulada como passo inicial do ciclo catalítico para o homoacoplamento de haletos de arila⁶⁷ (assim como para a reação de Heck). Sendo assim, para brometos de arila “EWG-substituídos”, a adição oxidativa é rápida e, no entanto, o homoacoplamento do brometo é a reação principal (entradas 3 e 4).

Com o objetivo de clarificar estes resultados, testes adicionais foram realizados. Foram realizadas reações competitivas entre a 4-bromoacetofenona e o bromobenzeno, utilizando estireno ao invés de *trans*-estilbeno. Assim, não foram observadas biarilas, e o produto do acoplamento entre o haleto ativado e o estireno foi o principal (entrada 5). Esses resultados indicam claramente que para a reação de Heck envolvendo estilbenos a adição oxidativa não é a etapa lenta, devido, provavelmente, a fatores estéreo relacionados com o diarilalceno nas etapas de coordenação e/ou inserção-migração. Para confirmar essa conclusão, comparou-se a velocidade de reação do bromobenzeno e do iodobenzeno. Os acoplamentos destes haletos com o *trans*-estilbeno foram realizados em frascos separados e analisados no mesmo tempo reacional (6 horas). De fato, a velocidade de formação do produto de Heck a partir do PhBr foi duas vezes maior do que a partir do PhI. Além disso, para o bromobenzeno a razão Heck:Homoacoplamento foi de 93:7, enquanto que para o iodobenzeno, a razão foi de 43:57. Pode ser ressaltado ainda que os resultados observados para o *trans*-estilbeno estão de acordo com o descrito na reação de Heck de outra olefina dissubstituída, o β -metil-estireno, onde também foi descrito que a adição oxidativa também não é a etapa limitante da velocidade.⁴⁹

Tabela 3.3: Reação de Heck competitiva do *trans*-estilbeno com diferentes brometos de arila.^a



Entrada	R ₁	R ₂	Seletividade A:B	Seletividade B:C
1	Ph	OMe	49:51	96:4
2	Ph	COMe	59:41	54:46
3	Ph	CN	69:31	16:84
4	Ph	CF ₃	58:42	39:61
5	H	COMe	34:66	100:0

Condições reacionais: *trans*-estilbeno (0,5 mmol), bromobenzeno (0,25 mmol), brometo de arila (0,25 mmol), K₂CO₃ (1 mmol), Pd(OAc)₂ (2 mol%), P(*o*-tol)₃ (4 mol%), DMF (3 mL), 130 °C, 5 h. Todas as reações foram realizadas com conversão menor que 20%. ^a Média de duas reações.

Reações competitivas também foram realizadas para avaliar o efeito de substituintes do estilbeno na velocidade da reação (Figura 3.14). Misturas de *trans*-1-aryl-2-fenileteno e *trans*-estilbeno foram submetidas ao protocolo de Heck com bromobenzeno, sendo que os rendimentos nos produtos foram determinados a baixa conversão (< 20%), com o objetivo de se comparar as velocidades iniciais. Reatividades semelhantes foram observadas para o acoplamento do bromobenzeno com o *trans*-4-metoxiestilbeno e o *trans*-estilbeno (51:49). No entanto, o produto de acoplamento obtido a partir do estilbeno 4-NO₂-substituído é formado preferencialmente em relação ao trifenileteno (62:38).

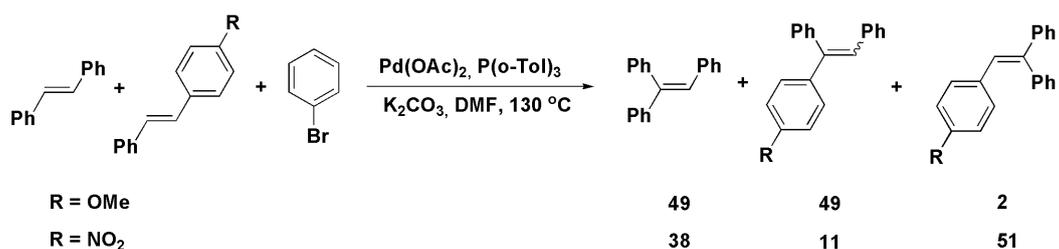


Figura 3.14: Reação de Heck competitiva do bromobenzeno com diferentes derivados do *trans*-estilbeno.

Adicionalmente, a velocidade relativa de acoplamento do 1,1- e do 1,2-difenileteno foi determinada (Figura 3.15). Para tanto, uma mistura de 1,1-difenileteno e *trans*-estilbeno foi submetida ao protocolo de Heck com o bromoanisol. Não foram observadas diferenças significativas na reatividade das duas olefinas, uma vez que 1,2-difenil-1-arileteno e 1,1-difenil-2-arileteno foram obtidos em uma razão 45:55.

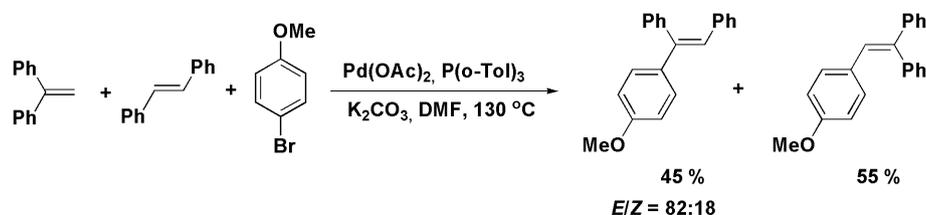


Figura 3.15: Reação de Heck competitiva do bromoanisol com 1,1-difenileteno e *trans*-estilbeno.

3.2.3 Síntese de Olefina Triarilsubstituída através de Dupla Arilação Heck no Estireno

Um trabalho recente do nosso grupo descreveu a dupla arilação Heck do etileno, resultando em estilbenos não simétricos análogos do *trans*-resveratrol, com excelentes rendimentos.² Aqui, o mesmo conceito foi utilizado na dupla arilação do estireno levando a um triarileteno. Um sistema catalítico composto por Pd(OAc)₂ e P(*o*-tol)₃ permitiu a dupla arilação consecutiva, sem perda de atividade catalítica da primeira para a segunda reação (Figura 3.16). A arilação do estireno foi realizada a 80 °C levando ao estilbeno. Depois da primeira Heck, isolamento ou adição de catalisador não foram necessários para a segunda

reação. Apenas adicionou-se 4-bromoanisol e base, e aumentou-se a temperatura para 130 °C. Como resultado, obteve-se uma olefina trissubstituída com 73% de rendimento isolado. Pelo fato do estilbena ter sido obtido, na primeira etapa, com uma razão *E:Z* de 94:6, a estereosseletividade obtida para a olefina trissubstituída (74:26) foi menor do que a obtida na reação do *trans*-estilbena puro (83:17). O principal subproduto obtido foi o trifenileno, gerado pelo acoplamento do estilbena com o bromobenzeno que restou da primeira etapa.

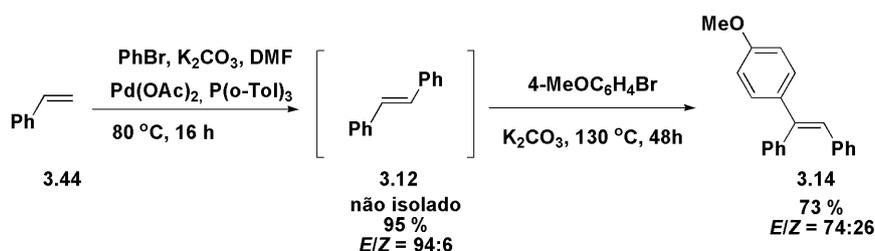


Figura 3.16: Dupla arilação Heck do estireno catalisada por Pd(OAc)₂ e P(*o*-tol)₃.

3.2.4 Aplicação da Reação de Heck no *trans*-Estilbena na Síntese do Tamoxifeno

Uma vez determinadas as melhores condições para a arilação Heck de estilbenos, este protocolo foi utilizado na etapa inicial da síntese do Z-tamoxifeno, conforme o esquema retró sintético mostrado na Figura 3.17. Partindo-se da molécula alvo, fez-se uma desconexão da porção etila, chegando-se a um brometo de vinila trissubstituído e etila. Duas possibilidades foram aventadas no que tange à colocação da etila: (i) uma reação de Negishi envolvendo o reagente EtZnCl ou (ii) uma FGI (interconversão de grupo funcional) de etila para vinila, sendo que a última pode ser inserida via reação de Heck, com posterior hidrogenação seletiva da dupla terminal.⁶³ O brometo de vinila trissubstituído, por sua vez, pode ser acessado através de uma sequência de bromação/desidrobromação, partindo-se da olefina correspondente. Nessa olefina fez-se nova desconexão, chegando-se aos materiais de partida *trans*-estilbena e 2-(4-bromofenoxi)-*N,N*-dimetiletanamina.

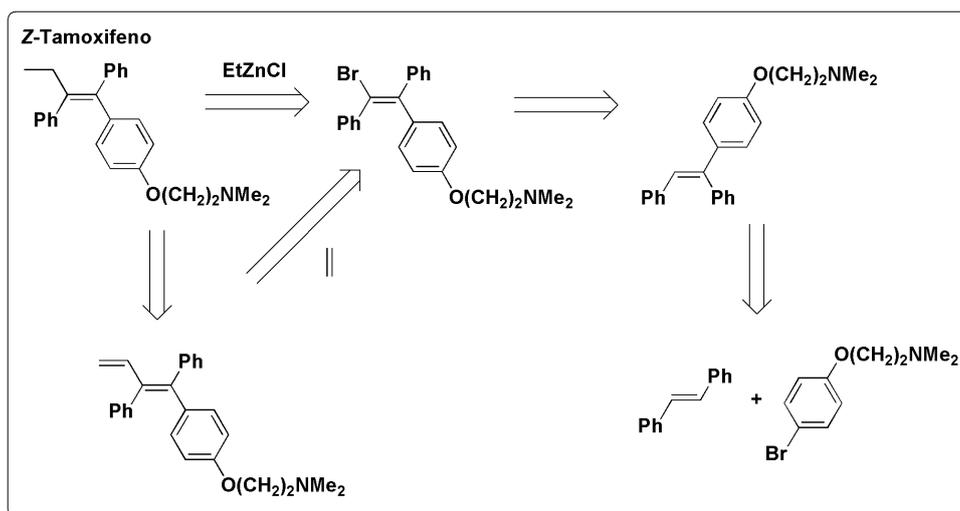


Figura 3.17: Proposta retrossintética para a produção do Z-tamoxifeno, utilizando-se o *trans*-estilbeno como material de partida.

Como já discutido no tópico anterior, um sistema composto por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ foi capaz de catalisar eficientemente o acoplamento entre o *trans*-estilbeno **3.12** e o 2-(4-bromofenoxi)-*N,N*-dimetiletanamina **3.45**, conforme Figura 3.18. Assim, a olefina trissubstituída **3.40** foi obtida com 98% de rendimento isolado e razão *E*:*Z* de 87:13.

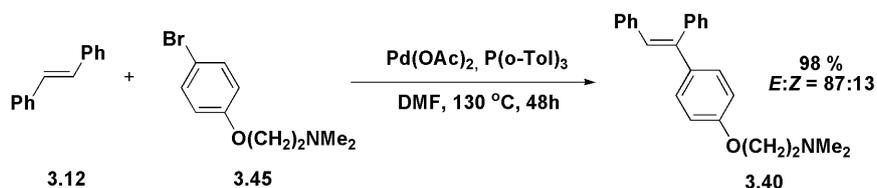


Figura 3.18: Reação de Heck entre o *trans*-estilbeno e **3.45**, para a síntese da olefina trissubstituída **3.40**.

Após a obtenção do produto triarilado **3.40**, o passo sintético seguinte é a bromação do mesmo. Para tanto, com o intuito de se otimizar a reação, tomou-se como modelo a bromação do alceno **3.14** (*E*:*Z* = 97:3 - obtido por reação de Suzuki entre o bromoestilbeno e o ácido 4-metoxifenilborônico⁴). A reação foi realizada com bromo molecular em CH_2Cl_2 levando a uma mistura aproximadamente 1:1 dos brometos de vinila *E*-**3.46** e *Z*-**3.46**. Cabe ressaltar que na bromação desse tipo de substrato não se observa produto dibromado. A instabilidade desse tipo de composto é conhecida, sendo que a eliminação de HBr acontece espontaneamente⁶⁸ (Figura 3.19).

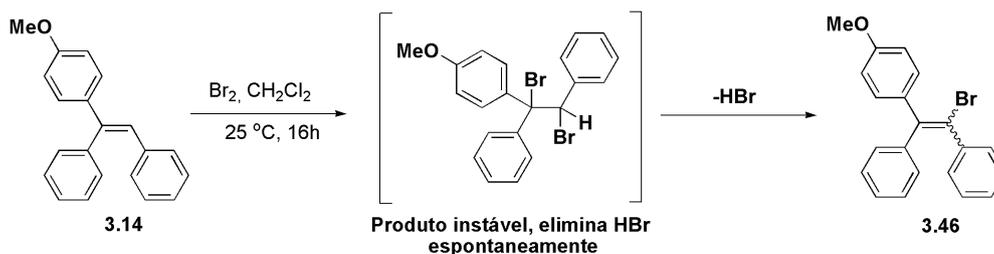


Figura 3.19: Bromação da olefina **3.14**, levando ao brometo de vinila **3.46**

Como a desidrobromação ocorre espontaneamente, decidiu-se adicionar à mistura reacional uma base. O objetivo dessa adição é tentar forçar a eliminação a acontecer via mecanismo concertado e, assim, aumentar a estereosseletividade para o isômero desejado *E* (Tabela 3.4).

Tabela 3.4: Resultados da bromação da olefina trissubstituída **3.14**.

Reação	Solvente	Base	Rendimento (%)	Relação <i>E/Z</i>
1	CH ₂ Cl ₂	–	94	45:55
2	CH ₂ Cl ₂	NaOt-Bu	95	45:55
3	CH ₂ Cl ₂	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	88	48:52
4	CH ₂ Cl ₂	<i>i</i> -Pr ₂ NH	87	47:53
5	CH ₂ Cl ₂	DMAP	90	49:51
6	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	90	78:22
7 ^a	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	90	78:22
8 ^b	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	73	73:27
10	BMI·PF ₆	–	86	55:45
11	BMI·PF ₆	Et ₃ N	82	55:45
12 ^c	H ₂ O	–	82	56:44

Condições reacionais: **3.14** (0,5 mmol), Br₂ (0,6 mmol), solvente (5 mL), base (2 mmol), 25 °C, 16h. A relação *E/Z* foi determinada por ¹H-RMN por integração do singlete referente à metila. ^a 15 mmol de Et₃N. ^b Temperatura de adição do bromo: 0 °C. ^c Agente bromante tribrometo de piridínio.

Infelizmente, com o uso das bases NaOt-Bu, *i*-Pr₂NEt, *i*-Pr₂NH e DMAP, não houve alterações significativas na estereosseletividade da reação (entradas 2-5). No entanto, quando a trietilamina foi utilizada, a razão *E/Z* obtida foi de 78:22 (entrada 6). Reações adicionais foram realizadas para tentar aumentar a seletividade, as quais: (i) utilização de grande excesso de Et₃N (entrada 7); (ii) utilização de temperatura mais baixa (entrada 8) e (iii) realização da reação em solventes alternativos (entradas 10-12). No entanto, não houve aumento adicional na seletividade. Na Figura 3.20 são mostradas ampliações dos espectros de ¹H-RMN de **3.14** e das reações 1 e 6 da Tabela 3.4. Pode-se notar nesses espectros as intensidades das metoxilas mostrando a proporção entre os isômeros.

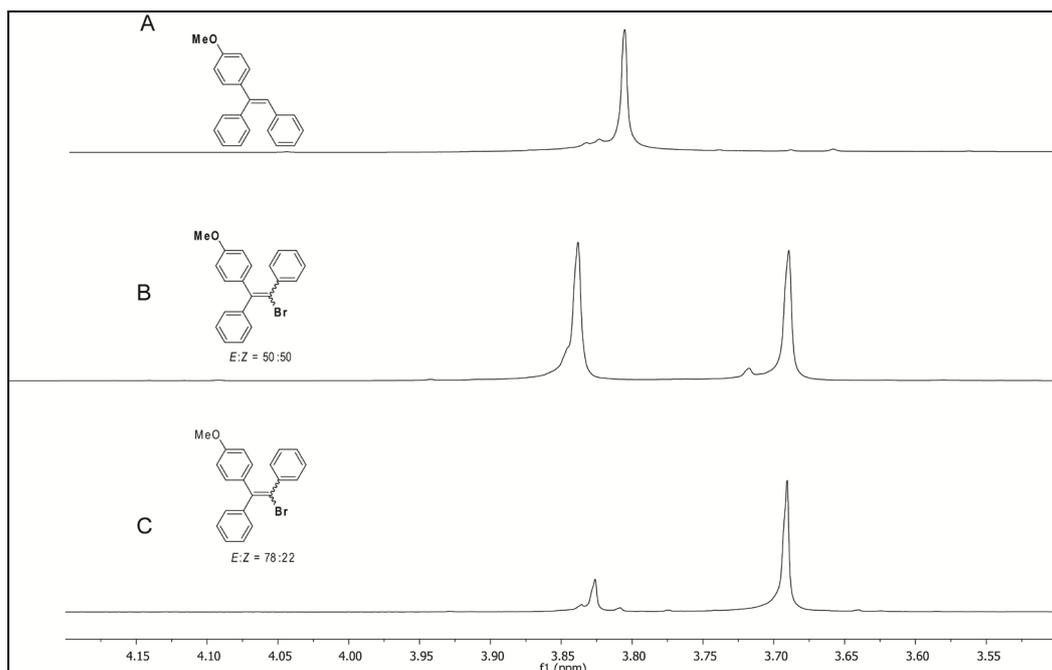


Figura 3.20: Comparação de fragmentos (metoxilas) dos espectros de ^1H -RMN de: A) produto **3.14**. B) reação de bromação de **3.14** na ausência de Et_3N (entrada 1 da Tabela 3.4). C) reação de bromação de **3.14** na presença de Et_3N (entrada 6 da Tabela 3.4).

O protocolo de bromação desenvolvido para a olefina **3.14** foi então aplicado à olefina **3.40** ($E:Z = 87:13$) assim como mostrado na Figura 3.21. Nesse caso, a estereosseletividade não foi sensível à adição de Et_3N , uma vez que tanto na presença quanto na ausência dessa base obteve-se razão $E:Z$ de 65:35. Possivelmente esse resultado deve-se a presença do grupamento amina na estrutura do substrato, que já exerce o papel de base. Cabe ressaltar que o intermediário sintético monobromado **3.47** pode ser obtido somente na forma E através de uma simples cristalização da mistura de isômeros.⁶⁹

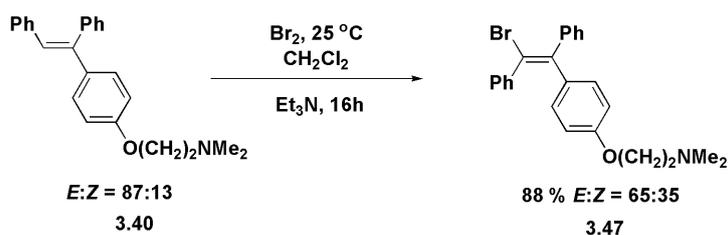


Figura 3.21: Bromação da olefina trissubstituída **3.40**.

Como foi mostrado na análise retrossintética, duas estratégias foram propostas para a inserção da etila e consequente obtenção do alvo sintético. A primeira delas, envolvendo a reação de Negishi no brometo de vinila **3.47** com EtZnCl (gerado *in situ*), foi realizada com sucesso e levou ao tamoxifeno **3.20** com 74% de rendimento. A segunda, envolvendo uma reação de Heck entre **3.47** e eteno, seguida de hidrogenação da dupla ligação terminal está

ainda em desenvolvimento no laboratório (Figura 3.22). Assim finalizou-se a síntese do tamoxifeno com rendimento global de 64% e razão *E:Z* de 35:65.

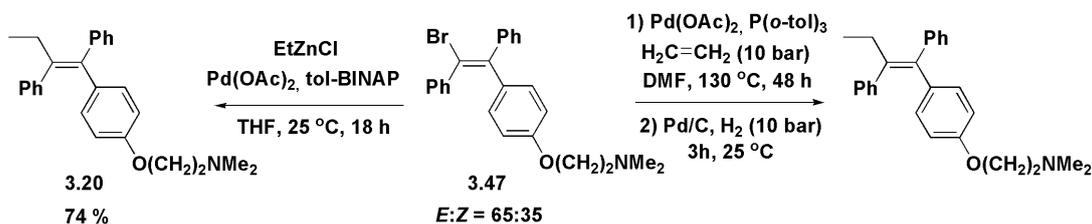


Figura 3.22: Metodologias para inserção da etila e consequente obtenção da molécula alvo.

Com o objetivo de ilustrar a obtenção da molécula alvo com a estereosseletividade indicada, na Figura 3.23 é mostrado o espectro de ^1H -RMN da mistura *Z:E* do tamoxifeno. Claramente pode-se observar que os sinais das metilas e dos diversos CH_2 apresentam-se duplicados. A proporção entre os isômeros pode ser calculada dividindo-se a integral de algum hidrogênio de um dos isômeros pela soma das integrais desse hidrogênio na mistura. Por exemplo, se fizermos $C/(C+C')$, teremos $1,93/(1,93 + 1,03) = 65\%$. Assim mostra-se que a proporção entre os isômeros é 65:35. Cabe ressaltar ainda que os deslocamentos químicos dos hidrogênios da molécula alvo estão de acordo com o descrito na literatura.⁶⁰

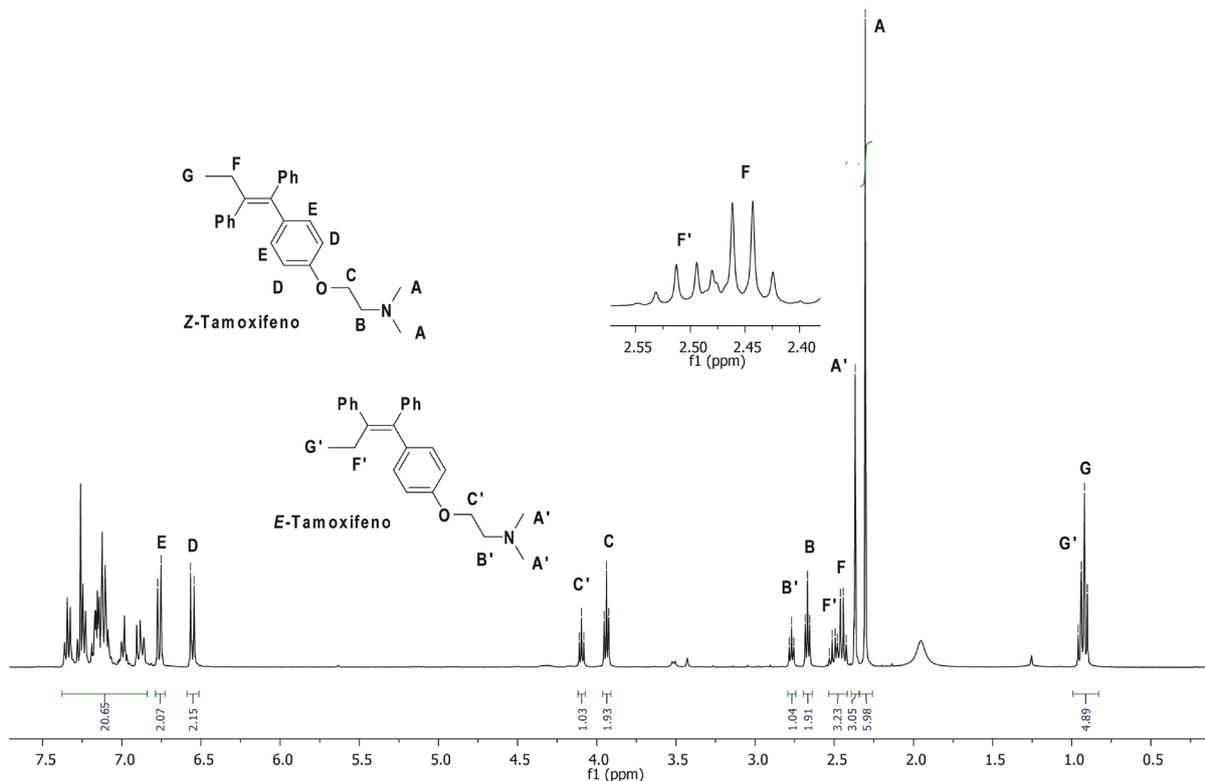


Figura 3.23: Espectro de ^1H -RMN (400 MHz) da mistura *Z:E* do tamoxifeno, na razão 65:35.

3.3 Conclusões Parciais

Nesse capítulo foi descrita a reação de Heck entre diarilêtenos e brometos de arila, levando a olefinas triarilsubstituídas com rendimentos de bons a excelentes, utilizando um sistema catalítico simples. Também foi descrito que substituintes eletrorretiradores presentes na posição 4 do estilbeno afetam a regioselectividade da reação. Neste caso, a fenila proveniente da espécie Ph-Pd migra preferencialmente para o mesmo carbono da dupla ligação no qual a fenila está ligada. Através de reações de Heck competitivas pôde-se determinar que (i) a adição oxidativa não está envolvida na etapa lenta da reação e (ii) grupos eletrorretiradores presentes na olefina aumentam levemente a velocidade da reação de Heck. Também foi descrita a síntese *one pot* de uma olefina trissubstituída, a partir do estireno, com rendimento de 73%.

Fez-se a síntese do tamoxifeno, tendo como etapa chave uma reação de Heck no *trans*-estilbeno. Assim, a molécula alvo pôde ser produzida com rendimento global de 64% e razão *E:Z* de 35:65, em uma rota de apenas três etapas. Em comparação com os resultados descritos na literatura, o rendimento dessa síntese é considerável, uma vez que com exceção da síntese descrita por Larock e colaboradores, o rendimento das sínteses seletivas da literatura fica em torno de 35%. Em relação à estereosseletividade, o obtido fica abaixo dos valores descritos na literatura. Essa perda de seletividade se deve, principalmente, ao processo de bromação/desidrobromação.

**4. ACOPLAMENTO DE SUZUKI EM BROMETOS DE VINILA:
APLICAÇÃO NA SÍNTESE DA (*R*)-TOLTERODINA**

4.1 Introdução

4.1.1 Acoplamento de Suzuki

A reação de Suzuki consiste no acoplamento cruzado entre haletos de arila/vinila com compostos organoboro (normalmente ácidos arilborônicos) catalisada por complexos de metais de transição (Pd e Ni principalmente).⁷⁰⁻⁷² Na Figura 4.1 é mostrado o esquema reacional desse acoplamento.

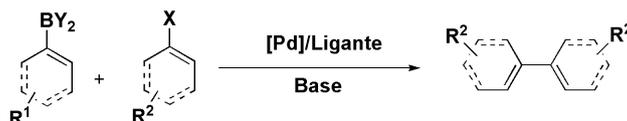


Figura 4.1: Acoplamento de Suzuki catalisado por complexo de paládio, utilizando substratos arílicos/vinílicos.

Em um ciclo catalítico clássico para a reação de Suzuki (Figura 4.2) há inicialmente a formação da espécie ativa de Pd(0). Posteriormente, acontece a adição oxidativa do haleto de arila/vinila no paládio. Diferentemente da reação de Heck, onde a etapa seguinte é a inserção/migração da olefina, na reação de Suzuki, após a adição oxidativa acontece a transmetalção entre o intermediário Pd-Aril (ou Pd-Vinil) com o composto organoboro. É necessário ressaltar que quando brometos vinílicos são utilizados, não há rompimento da ligação π durante o ciclo catalítico, portanto a estereoquímica da dupla ligação permanece inalterada. Após a transmetalção, o intermediário Ar-Pd-R sofre eliminação redutiva liberando o produto de acoplamento e regenerando a espécie ativa de Pd(0).

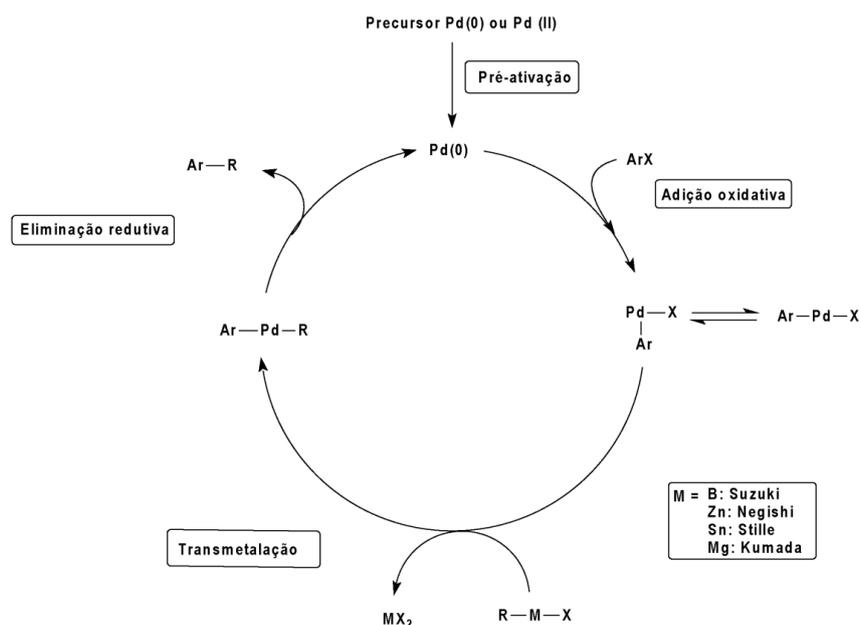


Figura 4.2: Ciclo catalítico para as reações de acoplamento C-C, catalisadas por Pd, que envolvem transmetalção.

A importância da nomeada reação foi corroborada em 2010, quando rendeu ao pesquisador Akira Suzuki o prêmio Nobel em Química. O acoplamento de Suzuki tem larga aplicação em síntese orgânica, principalmente na obtenção de produtos de química fina.⁷¹ Existem na literatura inúmeras metodologias que envolvem esse acoplamento na obtenção de produtos bioativos, fragrâncias e outros produtos de alto valor agregado.^{7,10,11} No entanto, a absoluta maioria dos exemplos de aplicação desse acoplamento envolve substratos arílicos (tanto o haleto quanto o organoborado). Há na literatura muito menos exemplos da utilização de organoborados ou haletos vinílicos. Levando em consideração que esse tipo de acoplamento pode levar à olefinas multissubstituídas com controle régio e estereoquímico, a seguir serão descritos os principais exemplos da utilização desses substratos em reações de Suzuki.

4.1.2 Reação de Suzuki em Substratos Vinílicos

O ligante Tedicyp que foi utilizado eficientemente na reação de Heck em olefinas dissubstituídas também foi aplicado no acoplamento de Suzuki do α -bromoestireno **4.1** e do bromotrifêniletano **4.2** com ácidos arilborônicos (Figura 4.3).⁵² Para **4.1**, utilizando-se uma concentração muito baixa de paládio (razões substrato:catalisador de até 100000:1 foram utilizadas) diversas 1,1-diarilolefinas **4.2** puderam ser sintetizadas com rendimentos variando entre 62% e 95%. Para **4.3**, concentrações de catalisador na ordem de 0,1% a 0,01% levaram às olefinas tetrassubstituídas **4.4** com rendimento entre 80% e 90%, dependendo do ácido arilborônico empregado. Tanto para **4.1** quanto para **4.3**, o sistema foi ativo para ácidos arilborônicos *orto*-substituídos e portanto, mais impedidos estericamente. No mesmo trabalho, o sistema catalítico se mostrou ativo no acoplamento de brometos de vinila alquil e carbonil-substituídos com diversos ácidos arilborônicos.

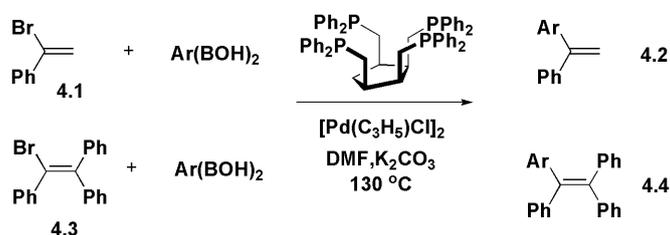


Figura 4.3: Acoplamento de Suzuki catalisado por $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ /Tedicyp, utilizando o α -bromo estireno e o bromo-trifêniletano como substratos.

A utilização do *E*- β -bromo- β -fluoroestireno e do *Z*- β -bromo- β -fluoroestireno em acoplamentos de Suzuki foi descrita por McCarthy e colaboradores.^{73,74} Esses substratos

foram reagidos com ácidos aril, heteroaril e vinil-borônicos, levando aos produtos **Z-4.6** e **E-4.6** com bons rendimentos (78-92%). A reação foi realizada em um sistema simples composto por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$ em uma mistura de H_2O , EtOH e benzeno. Aparentemente o substrato **Z-4.5** mostrou-se menos reativo que seu isômero *E*, uma vez que, para o primeiro, tempos reacionais maiores foram necessários para se chegar em rendimentos semelhantes. A manutenção da integridade da estereoquímica foi observada em todas as reações. Deve ser ressaltado que o substrato *E* leva ao produto *Z* (e vice-versa) pela troca na ordem de prioridades da nomenclatura e não por uma inversão na posição dos substituintes (Figura 4.4).

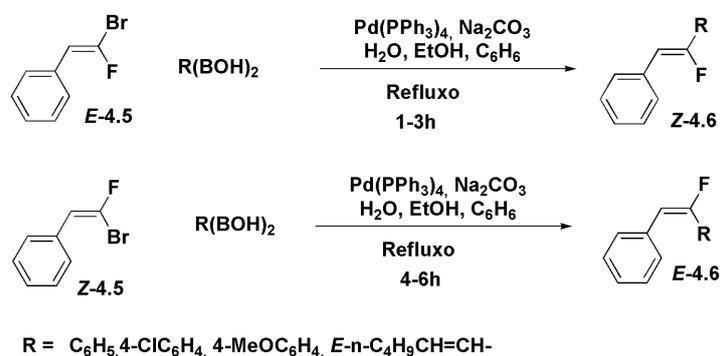


Figura 4.4: Reação de Suzuki em β -bromo- β -fluoroestirenos, descrita por McCarthy e colaboradores.^{73,74}

Fu e colaboradores descreveram os acoplamentos de Suzuki de uma grande variedade de haletos (**4.7-4.9**) e triflatos de vinila (**4.10-4.11**) com ácidos arilborônicos, catalisados por sistemas simples paládio/fosfina.⁷⁵ No caso dos haletos, os melhores resultados foram obtidos com um sistema composto por $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3/\text{P}(t\text{-Bu})_3$. Assim, os compostos **4.12-4.14** foram obtidos com rendimentos de 76-98% utilizando-se concentrações de Pd entre 1 e 5 mol%. Além disso, essa reação se mostrou ativa mesmo quando cloretos de vinila, sabidamente menos reativos, foram utilizados. Já para os triflatos, os rendimentos mais favoráveis foram obtidos com $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PCy}_3$. Nesse caso, as reações foram efetivas a temperatura ambiente e com concentrações de metal entre 1 e 4 mol%. Essa metodologia levou aos produtos **4.14-4.16** com rendimentos de bons a excelentes (Figura 4.5).

Nesse mesmo trabalho, a velocidade de reação de Suzuki de substratos vinílicos foi comparada com substratos arílicos. Para tanto, reações competitivas entre os substratos **4.9** e os seus homólogos arílicos (4-*tert*-butil-bromobenzeno e 4-*tert*-butil-iodobenzeno) foram realizadas. Observou-se dessa forma que as velocidades de reação de **4.9** foram levemente superiores aos correspondentes arílicos. Esses resultados foram totalmente diferentes dos

observados em reações competitivas de **4.10** com seu homólogo arílico. Nesse caso, a reação de Suzuki do substrato vinílico foi significativamente mais rápida.

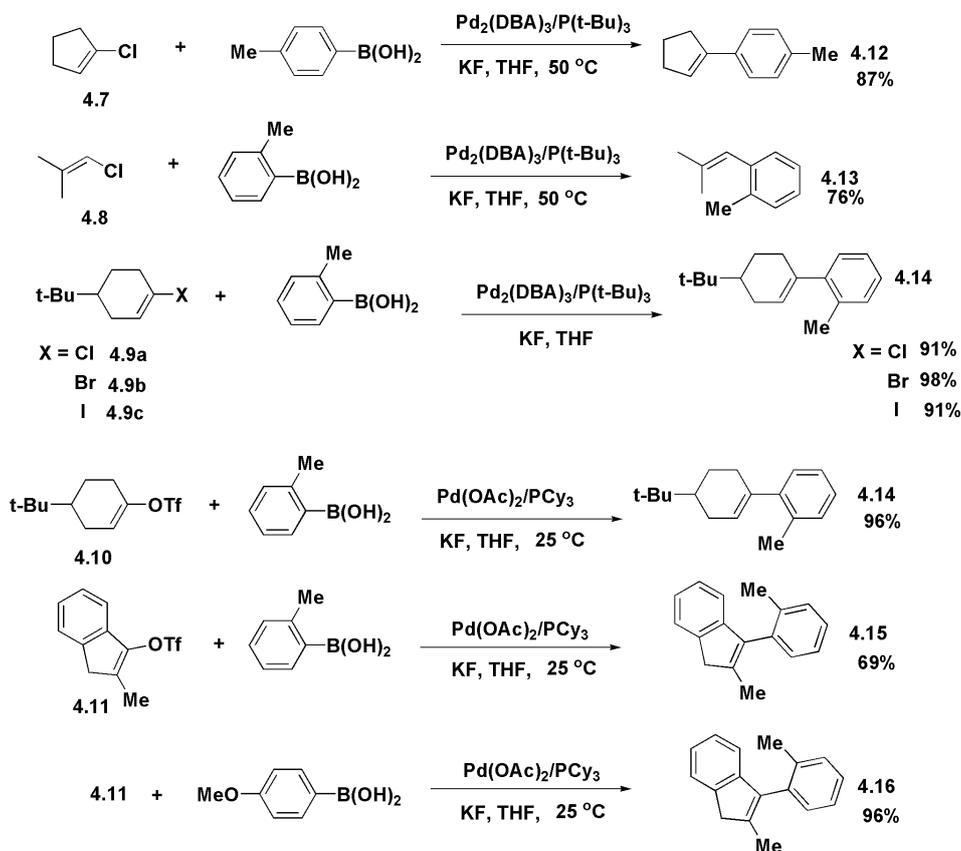


Figura 4.5: Acoplamentos de Suzuki em substratos vinílicos realizadas por Fu e colaboradores.

Além do acoplamento com ácidos borônicos arílicos e vinílicos, o acoplamento de Suzuki de haletos de vinila pode também, sob determinadas condições, ser aplicados a borônicos alquílicos (**4.17**).⁷⁶ Um ótimo exemplo é o trabalho de Doucet e Santelli que acoplaram eficientemente o α -bromoestireno **4.1**, o β -bromoestireno **4.18**, o 2-bromobut-1-eno **4.19** e o 1-bromo-2-metilprop-1-eno **4.20** com diversos ácidos alquilborônicos.⁷⁷ Após a avaliação das melhores condições (base, solvente e temperatura), concluiu-se que o sistema que leva aos melhores resultados é aquele composto por PdCl(C₃H₅)(dppb), Cs₂CO₃ e xileno, a 130 °C. Nessas condições, os produtos **4.21-4.24** puderam ser obtidos com rendimentos entre 47% e 62% com manutenção da estereoquímica dos substratos. No entanto, quando foram utilizados cloretos ao invés de brometos de vinila, os rendimentos caíram notadamente.

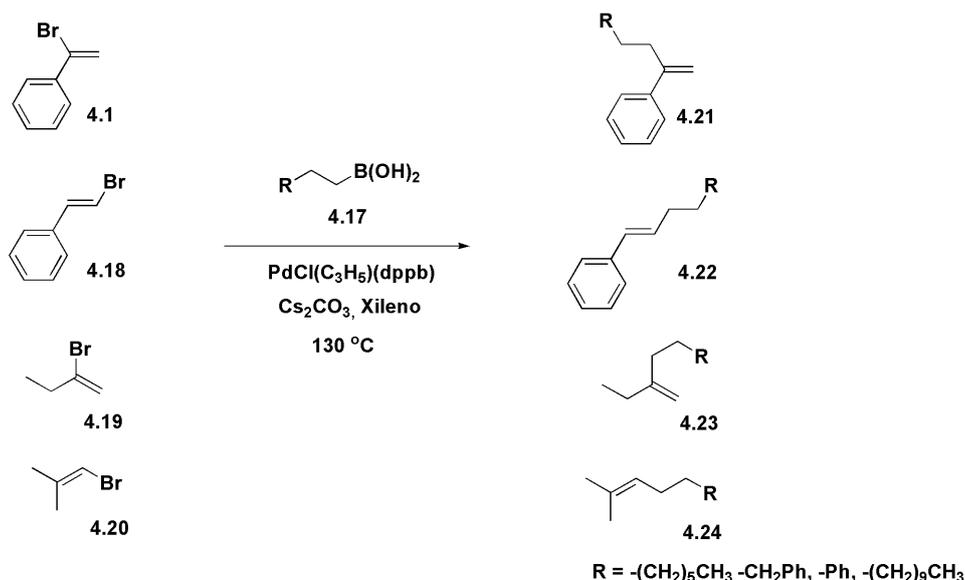


Figura 4.6: Acoplamento de Suzuki entre brometos de vinila e ácidos alquilborônicos.

O sistema $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2/\text{Tedicyp}$ foi avaliado na reação de Suzuki entre ácidos arilborônicos e a 2-cloro-acrilonitrila **4.25** ou o 2-cloroacrilato de metila **4.26** (Figura 4.7). Com 1 mol% de catalisador os produtos **4.27** e **4.28** foram obtidos com rendimentos de razoáveis a bons. (34-79%).⁷⁸ No entanto, quando ácidos heteroarilborônicos foram utilizados, rendimentos baixos foram observados. Os autores ainda ressaltaram que, dependendo do ácido borônico utilizado, a reação pode levar a intermediários sintéticos para a obtenção dos fármacos ibuprofeno, cetoprofeno e naproxeno.

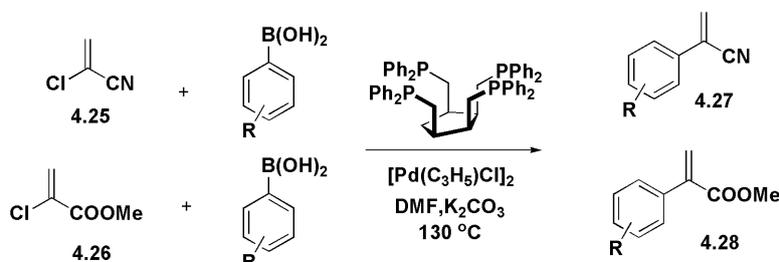


Figura 4.7: Acoplamento de Suzuki de **4.25** ou **4.26** com ácidos arilborônicos, catalisado pelo sistema $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2/\text{Tedicyp}$.

Cloretos vinílicos também foram utilizados por Louie e colaboradores como substratos no acoplamento com ácidos heteroarilborônicos.⁷⁹ Nesse caso, a reação foi eficientemente catalisada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ na presença da biarilmonofosfina SPhos. Dessa forma, uma ampla gama de produtos pôde ser sintetizada (**4.29-4.40**). Alguns desses produtos são mostrados na Figura 4.8. Nesse trabalho também foi observado que a temperatura é crítica para o resultado da reação. Em temperaturas maiores que $85\text{ }^\circ\text{C}$ houve significativa formação de produtos de debroração, em detrimento do produto de acoplamento.

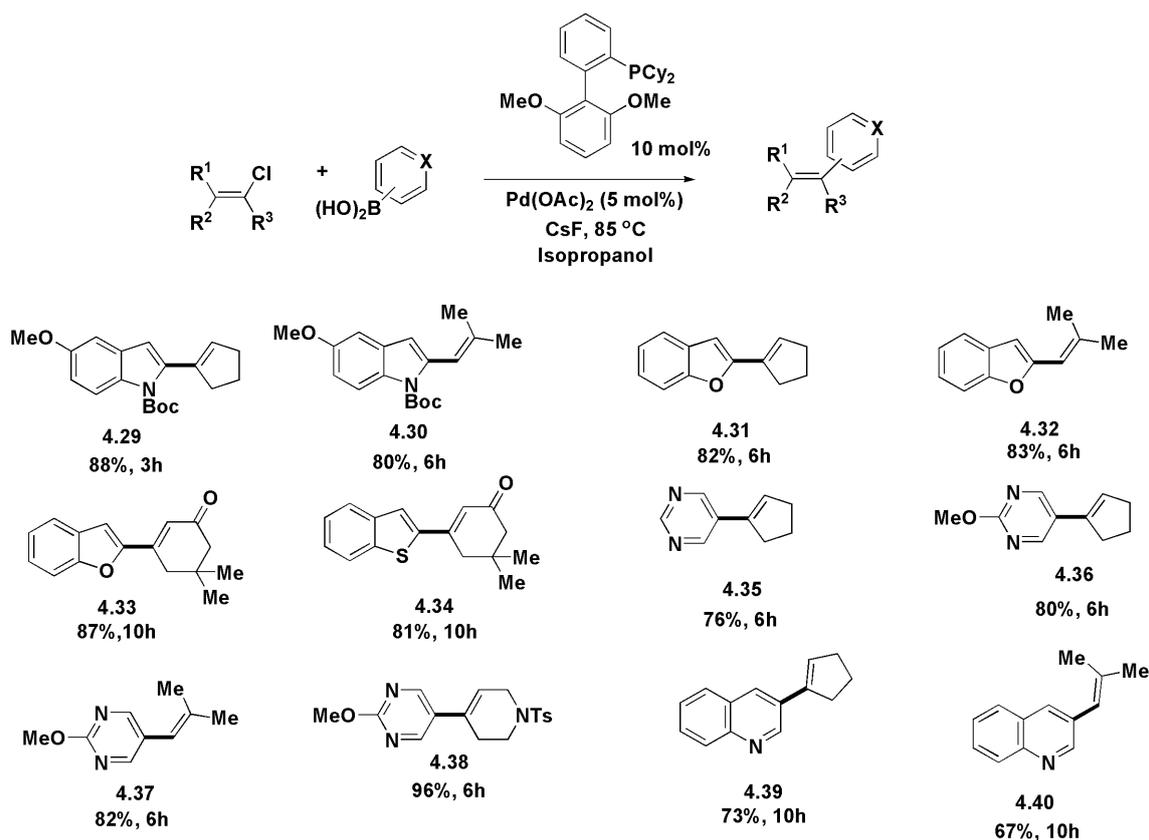


Figura 4.8: Acoplamento de Suzuki entre cloretos de vinila e ácidos heteroarilborônicos catalisado por Pd(OAc)₂/SPhos.

Outra biarilmonofosfina, a BrettPhos, foi utilizada por Buchwald e colaboradores na reação de Suzuki de diversos tosilatos e mesilatos orgânicos (Figura 4.9).⁸⁰ Dentre esses substratos, os tosilatos vinílicos **4.41** e **4.42** levaram aos produtos de acoplamento com ótimos rendimentos. Este sistema se mostrou bastante robusto, uma vez que foi ativo para ácidos/ésteres borônicos alquílicos, alílicos e heteroarílicos.

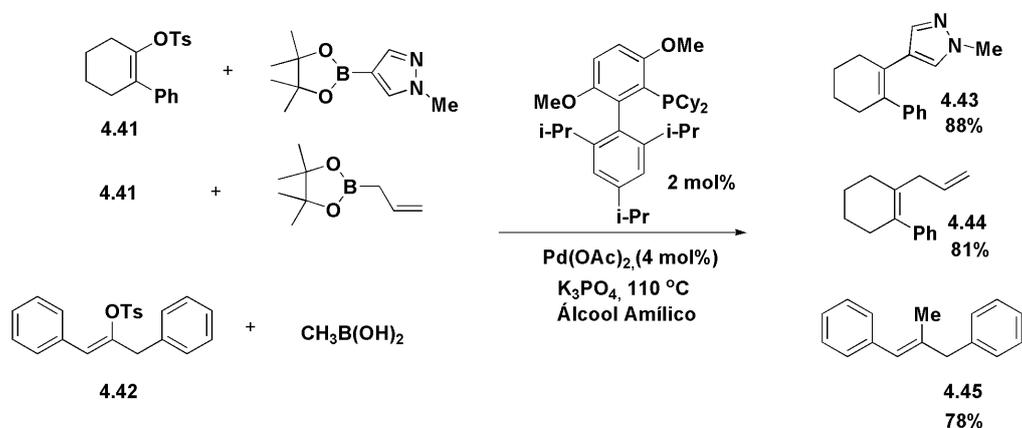


Figura 4.9: Acoplamento de Suzuki entre tosilatos vinílicos e ácidos/ésteres borônicos catalisado por Pd/BrettPhos.

Nosso grupo também tem trabalhado em reações de acoplamento envolvendo substratos vinílicos. Em 2006 foi descrita a utilização do 1,2-dibromoetano **4.46** para a formação *in situ* de brometo de etileno.³ Esse substrato foi acoplado de forma efetiva com diversos ácidos arilborônicos pela utilização de um sistema simples baseado em Pd(OAc)₂ e PPh₃. Através dessa metodologia diversos estirenos substituídos na porção arila (**4.47**) foram produzidos com rendimentos entre 54% e 87% (Figura 4.10). O mesmo conceito foi utilizado no acoplamento do ácido 4-metóxi-fenil borônico com dibromoestireno **4.48**. Novamente o brometo de vinila foi gerado *in situ* e acoplado com o ácido arilborônico. Nesse caso, a reação de eliminação levou a uma mistura 94:6 de α e β -bromoestireno. Essa mesma distribuição entre os isômeros foi observada nos rendimentos dos produtos **4.49** e **4.50**. (Figura 4.10).

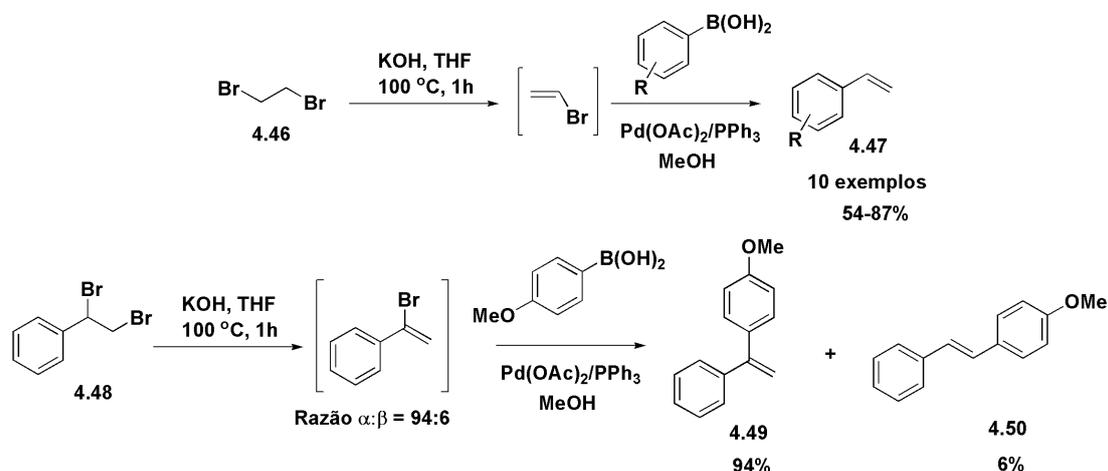


Figura 4.10: Síntese de estirenos e estilbenos substituídos através de acoplamento Suzuki.

As mesmas condições catalíticas (Pd(OAc)₂/PPh₃, KOH, MeOH/THF) empregadas para os brometos gerados *in situ* foram aplicadas eficientemente no acoplamento do *E*-bromoestilbeno **4.51** e do bromotrifeniletano **4.3** com diversos ácidos arilborônicos.⁴ Com **4.51** a reação foi tolerante a borônicos ativados, desativados e impedidos estericamente. Dessa forma, levou às correspondentes triarilolefinas **4.52** com excelentes rendimentos (87-98%) e manutenção da estereoquímica *E*. O sistema foi ativo a temperatura ambiente e com apenas 0,5% de Pd. Através do acoplamento de **4.3**, olefinas tetraarilsustituídas **4.4** foram produzidas com rendimentos na faixa de 90%, também a temperatura ambiente e com 0,5 mol% de catalisador (Figura 4.11).

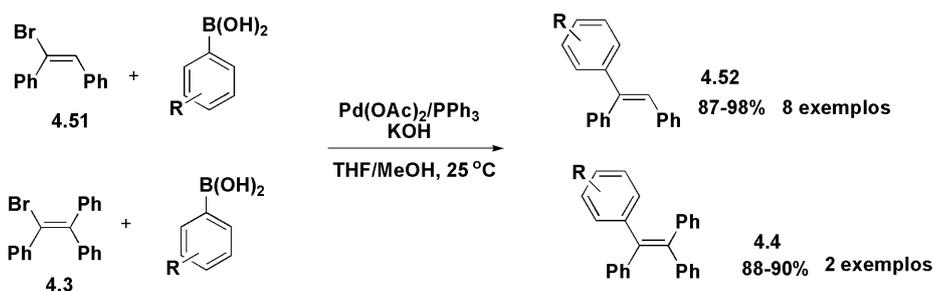


Figura 4.11: Síntese de olefinas tri e tetraarilsustituídas através de acoplamento de Suzuki

4.1.3 Sínteses Seleccionadas da (*R*)-Tolterodina

A (*R*)-tolterodina **4.53** (Figura 4.12) é um fármaco antimuscarínico amplamente utilizado em casos de incontinência urinária e hiperatividade da bexiga.⁸¹⁻⁸⁴ Quimicamente, esse composto é uma biarilpropilamina e possui um centro estereogênico. Industrialmente, a tolterodina é produzida na forma racêmica, sendo que os enantiômeros são separados por resolução.⁸⁵ Por esse motivo, rotas sintéticas enantiosseletivas têm grande importância. Diversos métodos sintéticos seletivos têm sido publicados para esse fármaco.

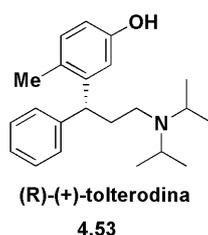


Figura 4.12: Estrutura do fármaco antimuscarínico (*R*)-tolterodina.

Em 1998 foi descrita a utilização de oxazolidinonas quirais como indutores assimétricos na síntese da (*R*)-tolterodina.⁸⁶ Nessa metodologia partiu-se do ácido cinâmico, o qual foi reagido com as oxazolidinonas de Evans, formando um intermediário sintético quiral **4.54**. Esse intermediário induziu a enantiosseletividade na formação do grupamento metilênico diarilsustituído, quando reagido com o reagente de Grignard apropriado. Dessa forma, após remoção do auxiliar quiral o intermediário **4.55** foi obtido com 90% de rendimento. Para a obtenção da molécula alvo, etapas de amidação e redução da carbonila foram realizadas. Assim a (*R*)-tolterodina **4.53** foi obtida com rendimento global de 45% (considerando como produto de partida **4.54**) e 98% de excesso enantiomérico (Figura 4.13). Deve ser ressaltado que nessa síntese gasta-se 1 mol do indutor quiral por mol do produto final.

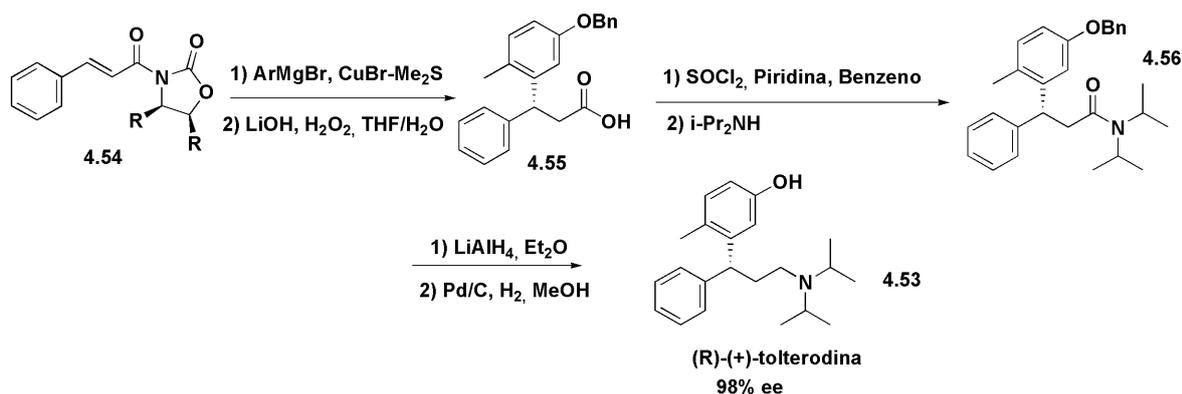


Figura 4.13: Síntese da (*R*)- tolterodina **4.53**, com indução assimétrica por oxazolidinas quirais.

Em 2002, Botteghi e colaboradores propuseram uma síntese da tolterodina utilizando o *p*-cresol e o fenilacetileno como produtos de partida.⁸⁷ Através da reação entre os dois, os autores obtiveram um produto etileno 1,1-diarilsubstituído **4.57**. Esse produto serviu como substrato para a hidroformilação, processo este, onde foi gerado o centro quiral presente na estrutura de **4.58**. Deve ser ressaltado que condições bastante enérgicas foram necessárias para a hidroformilação. (80 bar de CO/H₂). Após a obtenção do intermediário carbonilado, a tolterodina foi obtida através de aminação redutiva. Essa metodologia é bastante interessante para a obtenção da mistura racêmica da tolterodina, porém, apenas o isômero *R* possui atividade antagonista dos receptores muscarínicos. Na tentativa de obter apenas o isômero ativo, os autores utilizaram fosfinas quirais como ligantes na hidroformilação. Não foram obtidos bons resultados, sendo que o melhor ligante para esse propósito foi a BINAPHOS, que levou a apenas 8% de excesso enantiomérico. O rendimento global da síntese foi de 60% (Figura 4.14).

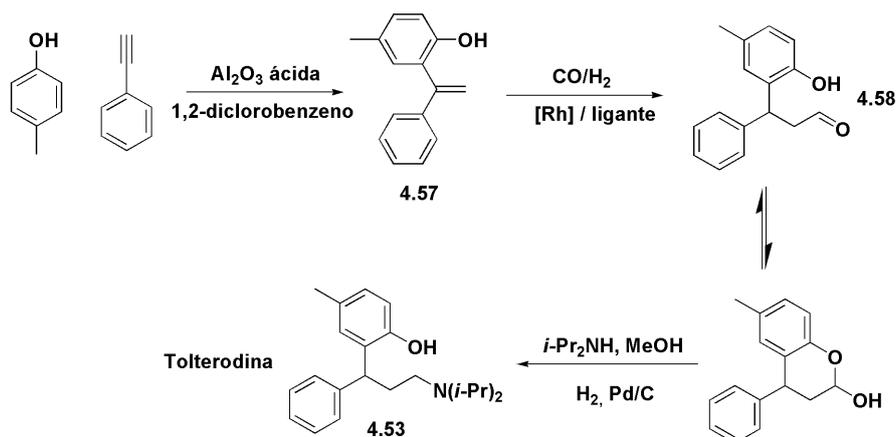


Figura 4.14: Síntese da tolterodina baseada em hidroformilação de olefina 1,1-diarilsubstituída.

No capítulo 2 foi descrita uma rota sintética para a (*R*)-tolterodina baseada na reação de Heck de cinamatos, levando a cumarinas. Yun e colaboradores descreveram uma rota que

também se inicia com uma reação de acoplamento, nesse caso um acoplamento de Sonogashira (Figura 4.15). Dessa forma o fenilacetileno **4.59** foi formado. Esse composto foi prontamente reagido com $\text{MnO}_2/\text{NH}_3\text{-IPA}$ e gerou **4.60** com rendimento de 87% (rendimento das duas etapas). O intermediário **4.60** foi substrato de uma reação de hidroarilação catalisada por cobre. Através dessa reação a olefina trissubstituída **4.61** foi obtida com 71% de rendimento, exclusivamente com a estereoquímica *E*. **4.61** foi reduzido por PMHS na presença de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ e JOSIPHOS e, dessa forma, levou ao intermediário **4.62** com 86% de rendimento e 96% de ee. Para chegar no produto final, **4.62** foi transformado no lactol correspondente **4.63** que, através de aminação redutiva, foi convertido na tolterodina **4.53**, mantendo os mesmos 96% de excesso enantiomérico.⁸⁸

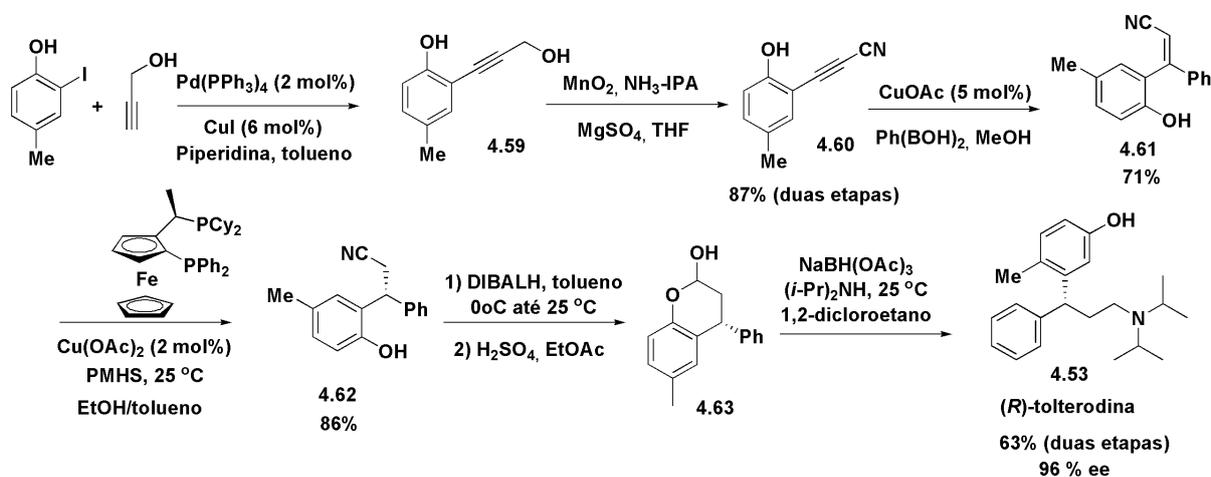


Figura 4.15: Síntese da (*R*)-tolterodina baseada em Sonogashira, hidroarilação e redução da nitrila conjugada.

A adição enantiosseletiva de ésteres borônicos a compostos conjugados foi descrita por Chong e colaboradores como etapa chave na obtenção de **4.53**. Como mostrado na Figura 4.16, 20 mol% de um ligante binaftol foi utilizado como indutor assimétrico.⁸⁹ Dessa forma, $\text{PhB}(\text{OEt})_2$ foi adicionado ao composto conjugado **4.64**, o que levou ao composto diarílico **4.65** com rendimento de 71% e 99% de enantiosseletividade. Como somente a síntese formal foi descrita, os autores citaram o trabalho de Miyaura e colaboradores, que partindo de **4.64** chegaram à tolterodina através das etapas oxidação de Baeyer Villiger, hidrólise, amidação e redução.⁹⁰

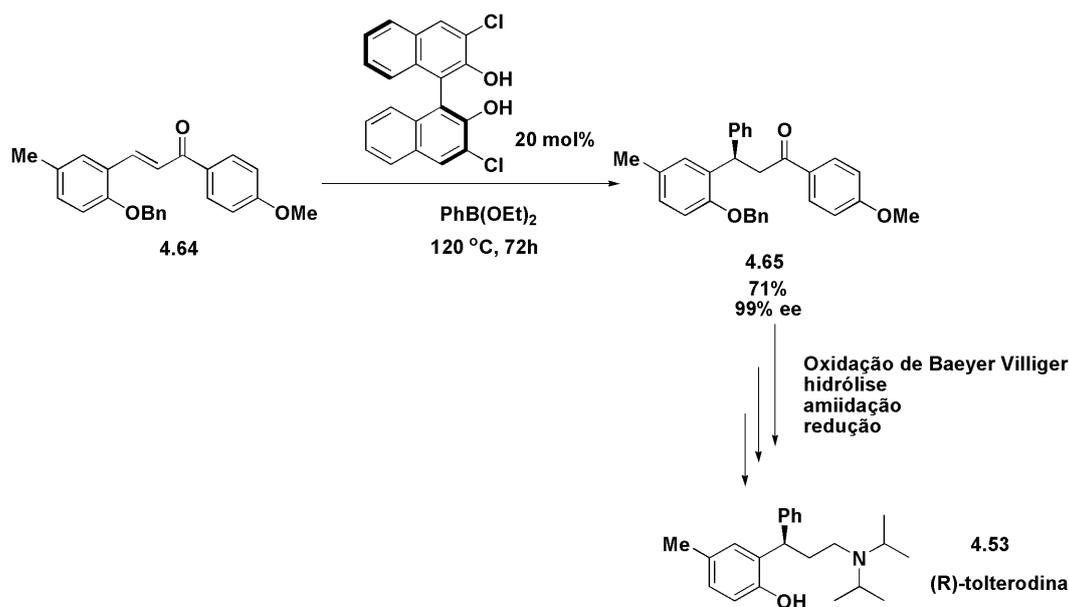


Figura 4.16: Adição 1,4 como etapa chave na síntese formal da (R)-tolterodina.

A adição-1,4 de organoborados a compostos conjugados também foi utilizada por Hayashi e colaboradores para a obtenção enantiosseletiva da tolterodina.⁹¹ A rota foi iniciada com o composto **4.66** que foi substrato para uma adição-1,4 de ácidos arilborônicos. Essa adição foi catalisada por um sistema Rh/dieno quiral e levou ao intermediário **4.67** com 97% de rendimento. Após remoção do grupo éster, o excesso enantiomérico da adição foi determinado como sendo 98%. Em seguida, o grupo CN foi convertido em aldeído, gerando o composto **4.69** com rendimento de 79%. Finalmente, através de uma aminação redutiva seguida da remoção do grupo protetor com Pd/C, o fármaco **4.53** foi obtido com 98% de excesso enantiomérico e com um rendimento global de 61% (Figura 4.17).

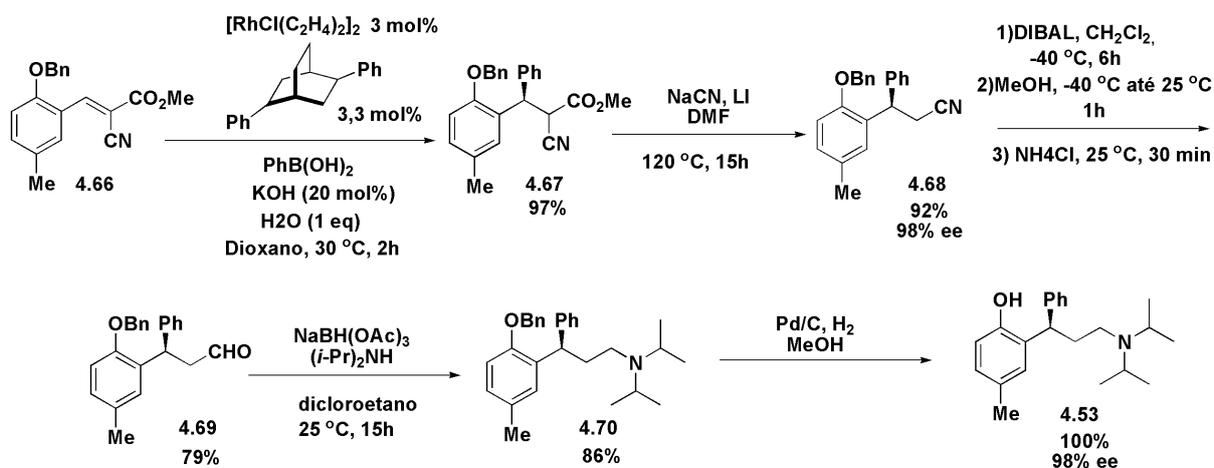


Figura 4.17: Rota sintética para a (R)-tolterodina baseada em adição 1,4 catalisada por um sistema Rh/dieno quiral.

Como pôde ser visto, há diversos métodos descritos na literatura para a obtenção enantiosseletiva do fármaco (*R*)-tolterodina. No entanto, não está descrita a utilização da reação de Suzuki como etapa chave na síntese dessa molécula bioativa. Neste capítulo serão descritos nossos esforços para produzir alcenos trissubstituídos intermediários na síntese da (*R*)-tolterodina e derivados, através do acoplamento Suzuki em brometo de vinila. Além disso, serão mostrados aqui os resultados da hidrogenação assimétrica desses alcenos, que levam às biarilpropilaminas quirais de interesse.

4.2 Resultados e Discussão

A análise retrossintética realizada para a (*R*)-tolterodina é mostrada na Figura 4.18. Partindo-se da molécula alvo, propôs-se que a mesma pode ser acessada a partir da olefina trissubstituída correspondente. Pela desconexão de uma das arilas dessa olefina, chegou-se a um intermediário brometo de vinila que pode ser substrato para um acoplamento de Suzuki. Esse brometo de vinila, por sua vez, pode ser obtido a partir da olefina dissustituída correspondente. Finalmente, essa pode ser obtida dos materiais de partida comerciais cloreto de cinamila e diisopropilamina.

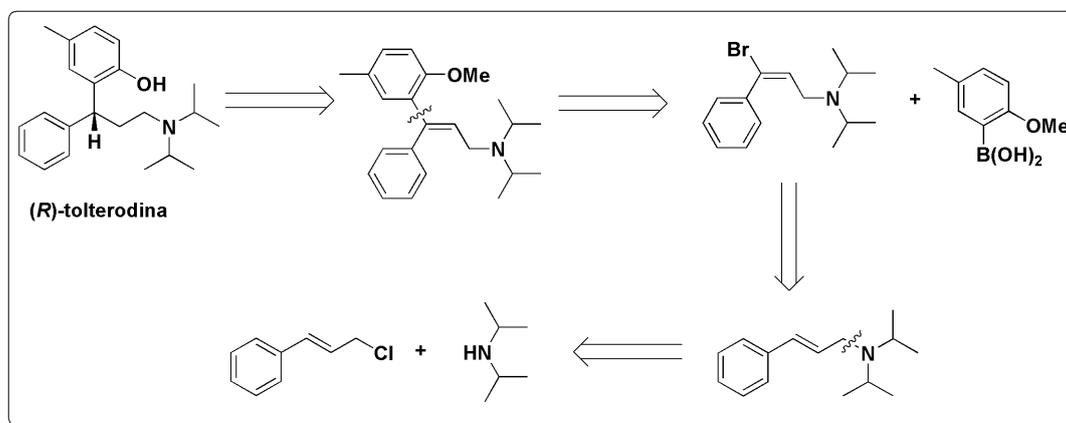


Figura 4.18: Análise retrossintética proposta para a (*R*)-tolterodina.

4.2.1 Síntese e Bromação da Diisopropilcinamilamina 4.71

Na primeira tentativa de obtenção da amina **4.71**, fez-se a reação entre o cloreto de cinamila e a diisopropilamina, utilizando-se etanol como solvente. Infelizmente, essa metodologia levou majoritariamente ao éter correspondente ao ataque do etanol ao cloreto de cinamila. Para evitar a formação desse subproduto, fez-se a reação utilizando o solvente aprótico THF. Com essa estratégia, ao final da reação, observou-se apenas o substrato não reagido. A baixa reatividade do cloreto de cinamila em condições apróticas pode ser

explicada em termos de estabilização de cargas, uma vez que um substrato alílico deve reagir via mecanismo unimolecular e, portanto, necessita um solvente prótico. Por esse motivo, fez-se a reação em uma mistura de tolueno e *tert*-butanol (solvente prótico e pouco nucleofílico). Assim conseguiu-se sintetizar a amina **4.71** com rendimento isolado de 88% (Figura 4.19).

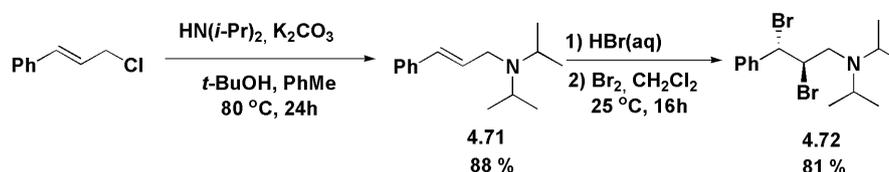


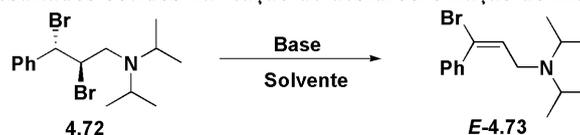
Figura 4.19: Aminoação e Bromação - etapas iniciais na síntese proposta para (*R*)-tolterodina.

Após a síntese de **4.71**, procedeu-se a bromação do mesmo. Não se obteve sucesso na adição à dupla ligação da amina livre. Fez-se necessária a acidificação do meio, com consequente protonação do nitrogênio. Dois ácidos foram utilizados: HCl e HBr. Com HCl observou-se uma mistura de produtos bromados e clorados, o que foi atribuído ao ataque do cloreto ao intermediário bromônio formado durante a adição. Já com HBr, o intermediário sintético dibromado **4.72** foi obtido. Após o tratamento da reação, o produto pôde ser facilmente cristalizado em etanol, levando a um rendimento de 81%.

4.2.2 Desidrobromação do Intermediário 4.72

O passo seguinte na síntese proposta diz respeito à desidrobromação do intermediário **4.72**. Os resultados obtidos na otimização desta reação são mostrados na Tabela 4.1.

Tabela 4.1: Resultados obtidos na reação de desidrobromação do intermediário **4.72**.



Entrada	Temperatura (°C)	Solvente	Base	Conversão (%)	Seletividade <i>E</i> -4.73 (%)
1 ^a	60	MeOH/THF	K ₂ CO ₃	39	72
2 ^a	60	THF/MeOH	KOH	33	76
3 ^a	60	THF	K ₂ CO ₃	38	51
4 ^a	60	THF	KOH	37	53
5 ^a	25	THF	KOH	40	98
6 ^b	35	THF	KOH	100	97 (88)

Condições reacionais: Substrato dibromado (1 mmol), base (2 mmol), solvente (8 ml). Padrão interno: undecano. ^a 16 h, ^b 48 h. O valor entre parênteses corresponde ao rendimento isolado. A conversão foi determinada por ¹H-RMN e a distribuição dos isômeros foi determinada por ¹H-RMN e CG.

No intuito de se obter alta seletividade pelo produto de eliminação desejado **E-4.73**, a reação foi feita variando-se a temperatura, a base e a mistura de solventes. Inicialmente partiu-se de condições semelhantes às descritas em trabalhos anteriores do nosso grupo^{3,4,6} (entrada 1). Nessas condições, observou-se 72% de seletividade para o produto desejado. Como a seletividade foi relativamente baixa, trocou-se a base para KOH, e assim observou-se uma leve melhora (entrada 2). Para tentar favorecer a eliminação através de um mecanismo concertado, eliminou-se o metanol da mistura reacional e utilizou-se apenas THF como solvente. Como se pode ver nas entradas 3 e 4, a 60 °C não se obteve resultados interessantes, porém, quando a reação foi realizada a temperatura ambiente, um significativo aumento na seletividade foi observado, sem haver decréscimo na conversão (entrada 5). Finalmente, estendeu-se o tempo reacional para 48 h e aumentou-se levemente a temperatura (35 °C). Assim, obteve-se 97% de rendimento cromatográfico e 88% de rendimento isolado para o intermediário **4.73**.

Pelo fato do brometo de vinila **4.73** ser trissubstituído, torna-se impossível a determinação da estereoquímica da dupla ligação através de um experimento simples de ¹H-RMN. Fez-se necessária, então, a utilização de experimentos de NOE (Nuclear Overhauser Effect). Realizou-se o experimento de CycleNOE (Varian-VXR 300). Esse experimento é um NOE-1D e consiste na irradiação seletiva de um determinado sinal em uma frequência escolhida. Faz-se então a subtração do espectro normal e do espectro com a irradiação seletiva. Assim, a janela de frequência irradiada aparece com intensidade negativa, e os hidrogênios que têm proximidade espacial ao próton cuja frequência foi irradiada aparecem com intensidade positiva (os hidrogênios que não sofrem o efeito, não aparecem). Observou-se correlação entre os hidrogênios aromáticos e os hidrogênios do CH₂ alílico (em azul e vermelho na Figura 4.20). Além disso, a correlação entre o hidrogênio olefínico e os hidrogênios aromáticos não foi detectada (azul e verde na Figura 4.20). Assim pôde-se corroborar a estereoquímica *E* do intermediário em questão.

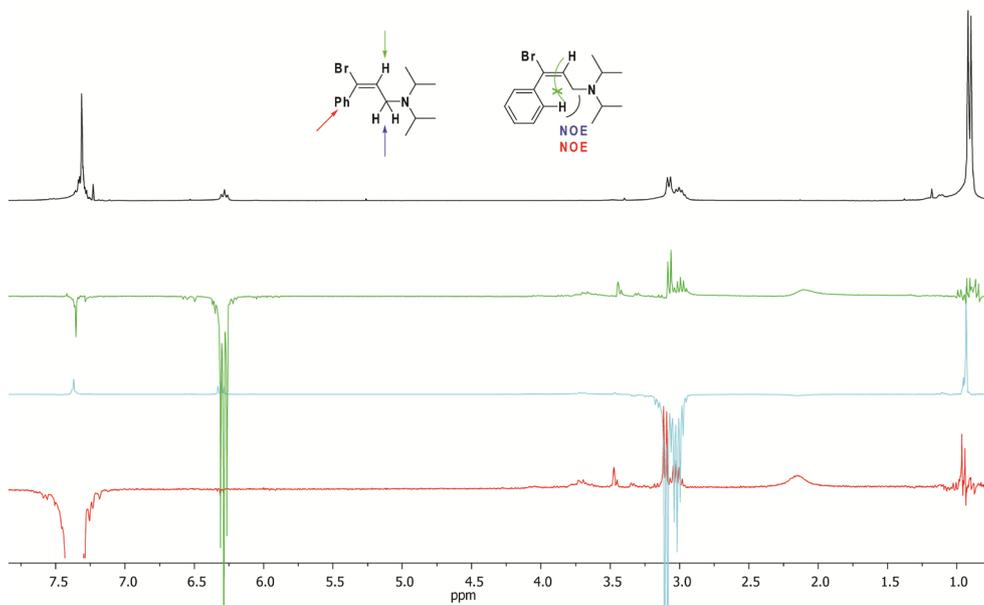


Figura 4.20: Relações de NOE observadas para o intermediário **4.73**, através de experimento CycleNOE.

A excelente regioseletividade da reação de desidrobromação para o produto **4.73** pode ser explicada por uma assistência do grupamento amina na abstração do hidrogênio benzílico que leva ao produto desejado. No caso da abstração do hidrogênio alquílico (que levaria ao produto com a regioquímica inversa), não há essa assistência do grupamento nitrogenado. Essa diferenciação na formação dos regioisômeros pode ser notada na Figura 4.21.

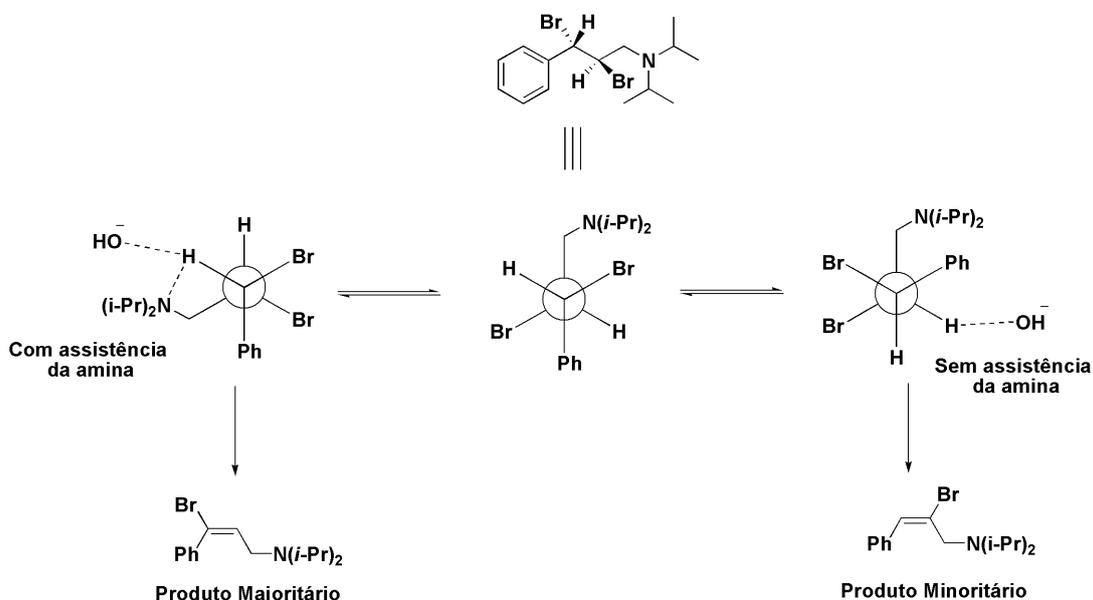
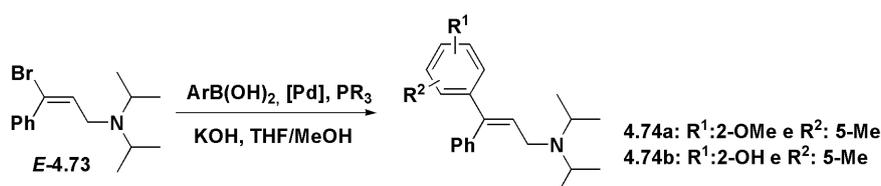


Figura 4.21: Assistência do grupo nitrogenado na reação de desidrobromação.

4.2.3 Acoplamentos de Suzuki entre o Brometo de Vinila 4.4 e Ácidos Arilborônicos

Para o acoplamento Suzuki entre **4.73** e ácidos arilborônicos, utilizou-se KOH como base e a mistura THF e MeOH como solvente, uma vez que esse sistema já levou a bons resultados nos acoplamentos do *E*-bromoestilbeno⁴ e do bromoeteno.³ Assim, apenas os efeitos do precursor catalítico e do ligante foram avaliados, conforme mostrado na Tabela 4.2.

Tabela 4.2: Reações de acoplamento Suzuki entre diferentes ácidos arilborônicos e o substrato monobromado *E*-**4.73**.



Ent.	R ₁	R ₂	Sistema catalítico	Tempo (h)	Conv. (%)	Rend. (%)	Redução (%)
1	2-OMe	5-Me	Pd(OAc) ₂	1	70	42	28
2	2-OMe	5-Me	Pd(OAc) ₂ /P(<i>o</i> -Tol) ₃	1	62	47	10
3	2-OMe	5-Me	Pd(OAc) ₂ /BINAP	1	53	48	3
4	2-OMe	5-Me	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1	70	67	3
5	2-OMe	5-Me	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	1	75	73	2
6	2-OMe	5-Me	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	2,5	100	98 (93)	2
7	2-OH	5-Me	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	2,5	-	-	-

Condições: Substrato (0,5 mmol), ácido fenil borônico (0,6 mmol), KOH (1 mmol), THF (4 mL), [Pd] (0,5 mol %), fosfina (1 mol %), 25 °C, 1 h. Padrão interno: tetradecano. Subprodutos: Redução e Homoacoplamento. Para rendimento isolado, a reação foi realizada utilizando-se 2 mmol de substrato.

Primeiramente, fez-se a reação sem adição de fosfina (entrada 1), uma vez que o nitrogênio presente no substrato poderia estabilizar a espécie ativa. Assim, obteve-se boa conversão, no entanto houve formação significativa do produto de redução do brometo de vinila. A redução também foi observada quando se utilizou tri-*o*-toluilsfosfina. Com a difosfina BINAP, a conversão foi levemente diminuída, porém conseguiu-se aumentar a seletividade para o produto de acoplamento C-C (entrada 3). Como a seletividade com BINAP estava satisfatória, procurou-se simplificar o sistema, utilizando precursores à base de trifenilfosfina. Neste sentido, PdCl₂(PPh₃)₂ e Pd(OAc)₂/PPh₃ foram testados, sendo que ambos apresentaram ótima conversão e seletividades (entradas 4 e 5). Assim, somente

estendeu-se o tempo reacional para 2,5 h e o produto **4.74a** (R^1 : 2-OMe e R^2 : 5-Me) foi obtido com 100% de conversão, rendimento isolado de 93% (entrada 6) e manutenção da estereoquímica do brometo de vinila.

Adicionalmente, para evitar a etapa de remoção da metila (a tolterodina apresenta hidroxila fenólica em uma das arilas), pensou-se em realizar o acoplamento de Suzuki utilizando-se o ácido 2-hidróxi-5-metil-fenil borônico. Então se decidiu sintetizá-lo, uma vez que esse substrato não é comercial e nunca havia sido sintetizado. Partiu-se do 2-bromo-4-metil-fenol, fez-se então a proteção da hidroxila com DHP, gerando o intermediário **4.75** (Figura 4.21). Com a hidroxila protegida, utilizou-se o protocolo usual, envolvendo formação do reagente de Grignard seguida de adição ao trimetilborato. Ao final da reação fez-se a hidrólise simultânea do grupo protetor e do éster metílico. Após o tratamento, um sólido branco (supostamente **4.76**) foi obtido com 44% de rendimento. Porém, no espectro de $^1\text{H-RMN}$ pôde-se notar que havia formação intermolecular de ésteres e, conseqüentemente, o produto estaria na forma de dímeros, trímeros, etc. Para corroborar a formação do produto, reagiu-se o mesmo com pinacol, para a análise em CG-MS. Assim observou-se somente um sinal de $m/z = 234$, correspondente ao íon molecular do produto **4.77**.

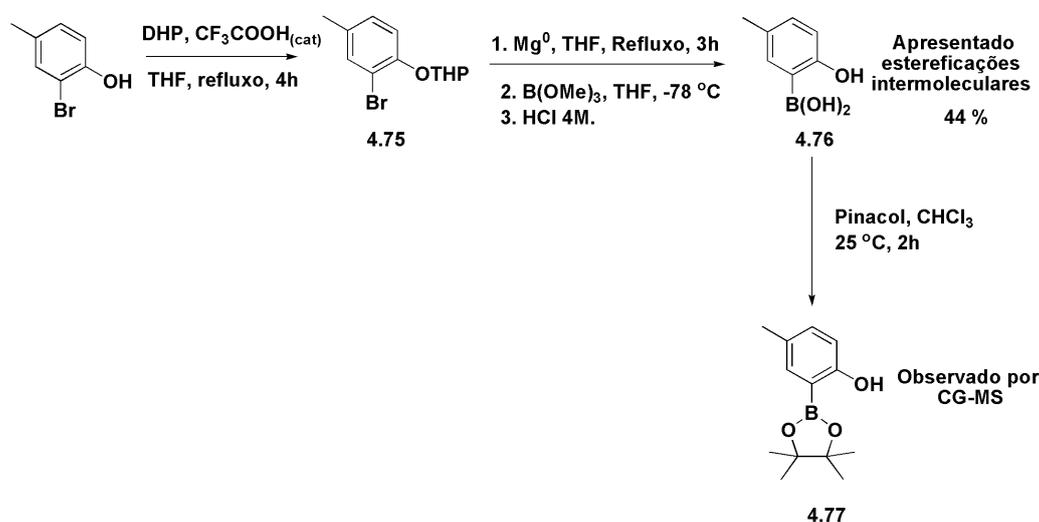


Figura 4.22: Tentativa de obtenção do ácido 2-hidróxi-4-metil-fenil borônico **4.76**.

O ácido arilborônico **4.76** (na forma de oligômeros) foi utilizado para o acoplamento com **4.73**. Nas condições usuais (Tabela 4.2, entrada 7) não houve formação de produto de acoplamento, o que pode ser devido às associações intermoleculares do ácido. Para tentar melhorar a reatividade do sistema, aumentou-se a temperatura da reação para 90 °C. Nessas condições observou-se consumo total do substrato monobromado, porém, além do acoplamento houve também um inesperado ataque da hidroxila ao carbono alílico, levando ao produto bicíclico **4.78** com 74% de rendimento isolado (Figura 4.23A). Na Figura 4.23B

propõe-se uma sequência de passos que pode explicar a formação desse produto bicíclico. Nessa proposição, as etapas elementares adição oxidativa e transmetalção acontecem da forma normal. Em seguida, devido à alta temperatura, pode haver isomerização da olefina no complexo Pd-Vinila. A isomerização garante a formação de um intermediário com a estereoquímica adequada para o ataque do fenóxido ao carbono alílico e consequente ciclização. Com a eliminação redutiva, a formação do produto **4.76** poderia acontecer. Deve ser enfatizado que é imperativa a isomerização do brometo de vinila, uma vez que do contrário, a estereoquímica *E* do substrato impediria a formação do sistema bicíclico.

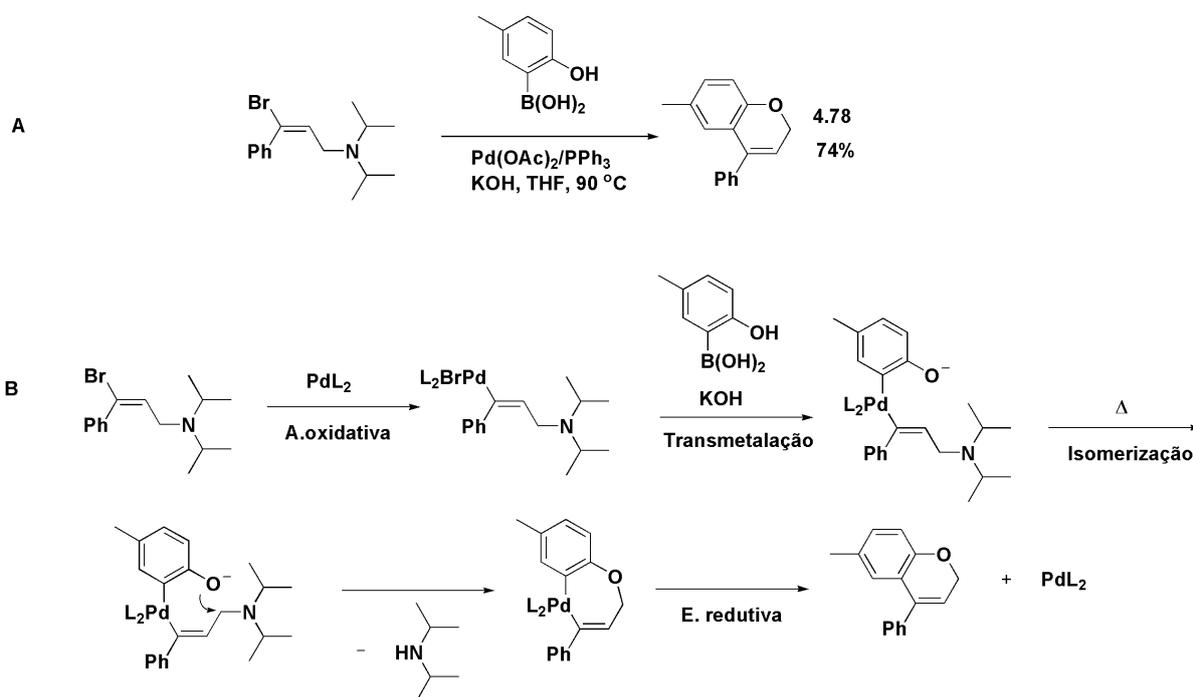


Figura 4.23: A) Acoplamento do Substrato *E*-**4.73** com ácido (2-hidróxi-4-metil) borônico **4.76**, com formação do produto **4.78**. B) Sequência de passos propostos para a formação de **4.78**.

Compostos 4-aryl-2H-1-benzopiranos como **4.78** são conhecidos como neoflavenos. Esses compostos são derivados flavonoides, que são metabólitos secundários de diversas plantas. Existe na literatura apenas um trabalho que descreve a utilização do acoplamento Suzuki na obtenção de neoflavenos. Nesse trabalho, parte-se da estrutura bicíclica benzopirânica já construída e substituída com um triflato na posição 4. Esse triflato arílico é acoplado com ácidos arilborônicos utilizando-se complexos de paládio e K_2CO_3 como base (Figura 4.24).⁹² Na obtenção de **4.78** o acoplamento de Suzuki leva ao produto com 89% de rendimento. Cabe ressaltar ainda que os dados espectroscópicos obtidos para **4.78** estão de acordo com os descritos nesse trabalho.⁹²

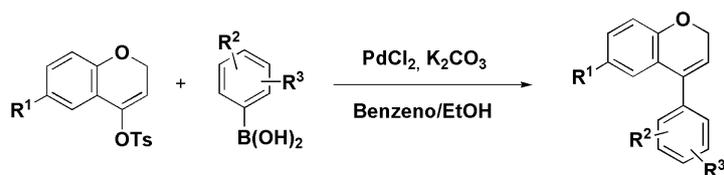


Figura 4.24: Síntese de neoflavenos através de acoplamentos de Suzuki em triflatos arílicos.⁹²

Outro trabalho digno de nota foi descrito recentemente por Alami e colaboradores. Nesse trabalho, os autores sintetizaram olefinas trissubstituídas semelhantes a **4.74a** (porém com a estereoquímica *Z*), através de hidroarilação de alcinos catalisada por Pd (Figura 4.25). Após desproteção da hidroxila fenólica, os neoflavenos foram obtidos com bons rendimentos pela colocação das olefinas em meio ácido.⁹³ Esse trabalho corrobora nossa proposição que a formação do sistema bicíclico ocorre através do ataque nucleofílico da hidroxila fenólica ao carbono alílico.

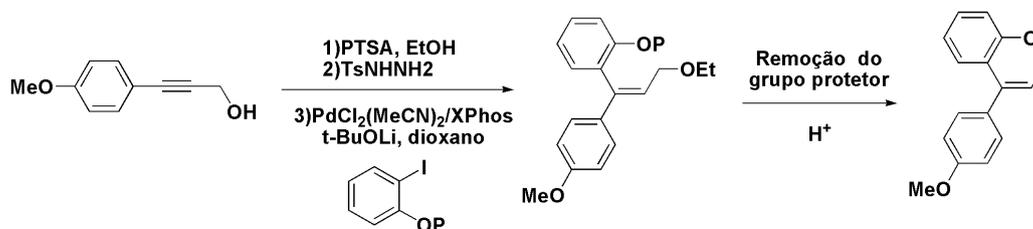
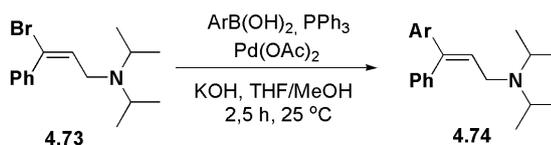


Figura 4.25: Obtenção de neoflavenos através de arilação de alcinos catalisada por Pd. “P” corresponde a um grupo protetor genérico.

Após obtenção inesperada do produto bicíclico, a estratégia de utilização do ácido arilborônico com a hidroxila fenólica livre foi abandonada. Resolveu-se então aumentar o escopo da reação de Suzuki reagindo-se **4.73** com diversos ácidos arilborônicos. Assim pôde-se produzir os intermediários sintéticos **4.74c-4.74g** análogos à tolterodina, com excelentes rendimentos e manutenção da estereoquímica *E*, como mostrado na Tabela 4.3. Cabe ressaltar que para a conversão completa, nas entradas 3 e 5, foi necessária a adição de 1,5 equivalentes do ácido arilborônico, uma vez que uma significativa quantidade de produto de debroração foi observada no CG. Observando-se os dados da Tabela 4.3 pode-se perceber que a reação é tolerante à utilização de borônicos com grupamentos eletrodoadores, eletrorretiradores e também impedidos estericamente.

Tabela 4.3: Resultados dos acoplamentos Suzuki entre **4.73** e diversos ácidos arilborônicos.

Entrada	ArB(OH) ₂	Produto	Rendimento isolado (%)
1			94
2			81
3*			83
4			92
5*			84

Condições reacionais: **4.73** (2,0 mmol), ácido arilborônico (2,4 mmol), KOH (4 mmol) THF (8 mL), MeOH (8 mL), 25 °C, 2,5 h. Subprodutos: Redução e Homoacoplamento. * 3,0 mmol de ácido arilborônico.

Em relação à caracterização dos produtos de acoplamento por ¹H-RMN, os produtos **4.74** apresentam espectros de primeira ordem, com os multipletes bem definidos. Além disso, possuem hidrogênios distribuídos por várias regiões do espectro, o que os torna inclusive, ótimos exemplos didáticos para a ilustração da técnica. Na Figura 4.26 é mostrado o espectro de ¹H-RMN do composto **4.74a**. (os demais espectros são mostrados na seção Anexos). Em 0,90 ppm nota-se um dublete, com integral de 12H, referente às metilas do grupamento isopropila **B**. Em 2,20 ppm, singlete integrando para 3H, correspondente à metila ligada ao anel aromático **A**. Em 3,00 ppm nota-se um heptuplete, referente ao CH isopropílico **C**. O CH₂ alílico aparece em 3,22 ppm, como um dublete **D**. Em 3,43 ppm há o singlete referente a metoxila **E**. O CH olefínico aparece em 5,84 ppm, como um triplete. O hidrogênio aromático

vizinho à metoxila é visto em 6,64 ppm, como um dublete. Os dois hidrogênios aromáticos vizinhos à metila aparecem sobrepostos (dublete + singlete) em 6,94 ppm (**H**). Os hidrogênios aromáticos da fenila aparecem em um multiplete, com integral 5 (7,05-7,20 ppm) (**I**).

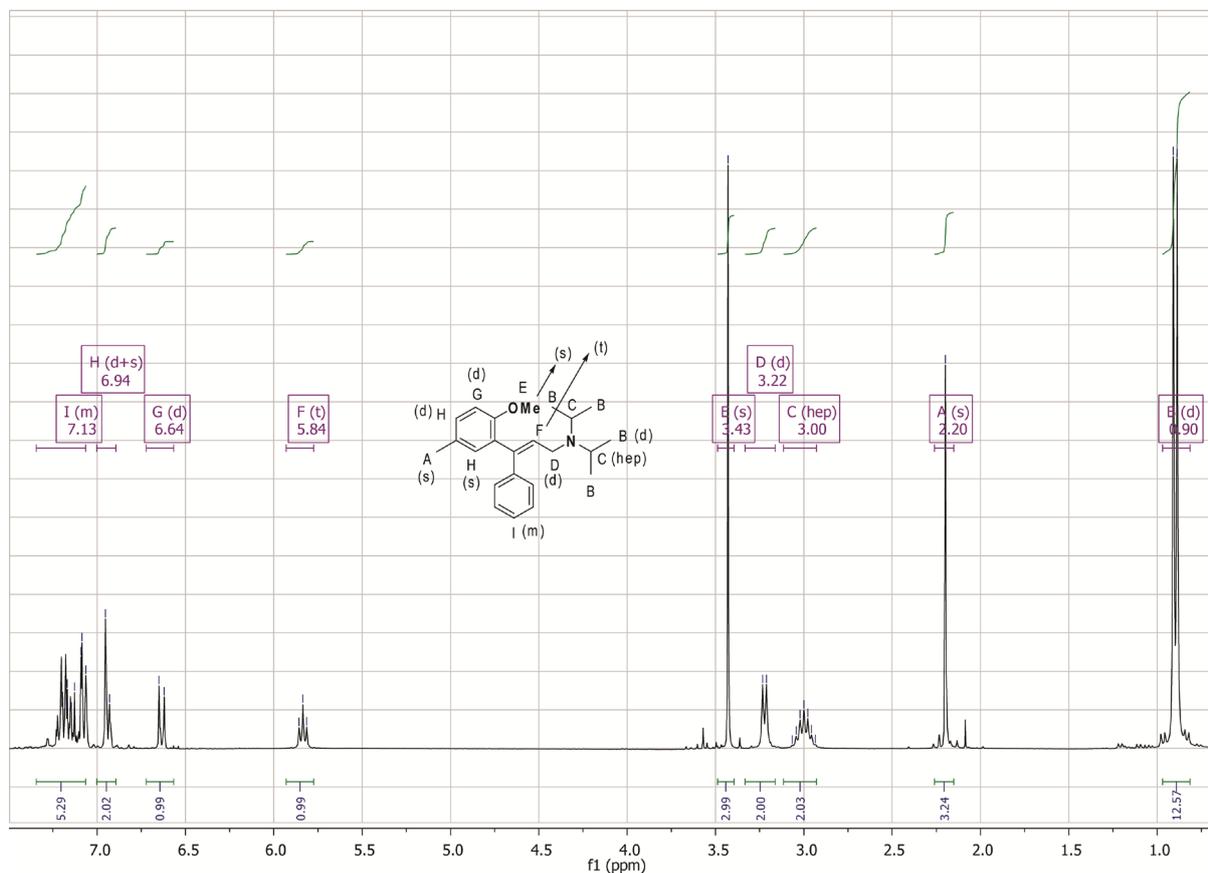


Figura 4.26: Espectro de ¹H-RMN do produto **4.74a** em 300 MHz.

Assim como realizado para o brometo de vinila, a estereoquímica *E* do composto **4.74a** foi determinada através de NOE. Novamente o experimento de 1D com saturação seletiva CycleNOE foi empregado. Dessa forma, pela irradiação seletiva do hidrogênio olefínico, observou-se correlação entre o mesmo e o hidrogênio aromático **H** (da Figura 4.25). O espectro NOE, assim como a correlação observada, são mostrados na Figura 4.27.

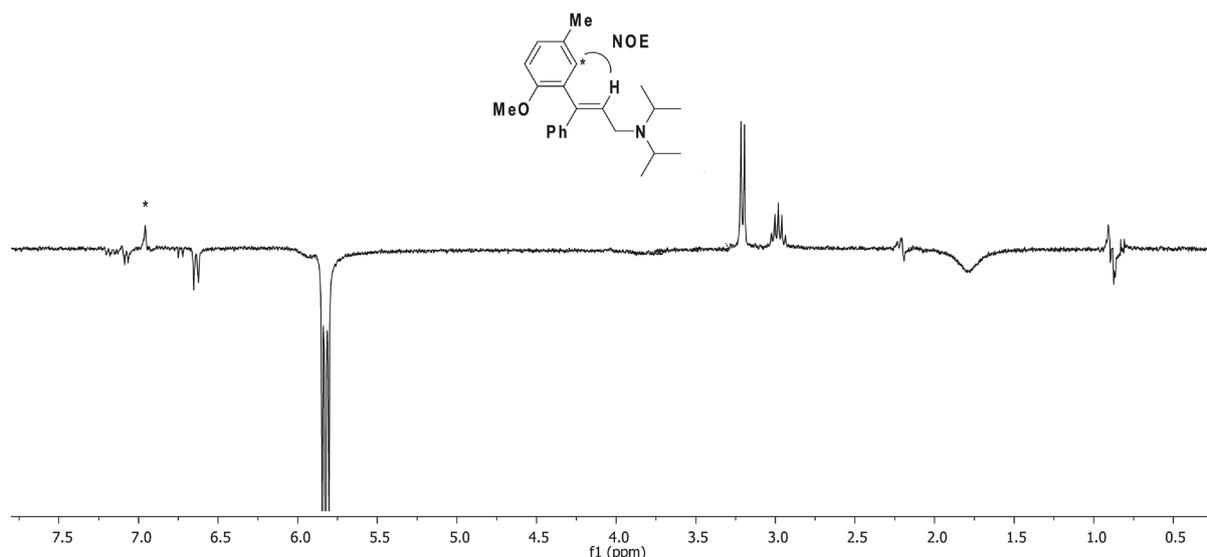


Figura 4.27: Espectro CycleNOE realizado para o composto **4.74a**, com irradiação seletiva do hidrogênio olefínico.

4.2.4 Hidrogenação das Olefinas Diarilalquil Substituídas

Conforme demonstrado na análise retrossintética, a etapa final para a obtenção da (*R*)-tolterodina e análogos é a hidrogenação assimétrica dos produtos de acoplamento **4.74a-4.74g**. É necessário ressaltar que este é um desafio catalítico bastante interessante, pois se trata de olefinas 1,1-diaril-2-alkil substituídas, portanto, com significativo impedimento estérico. Além da dificuldade esperada na reatividade, pode haver também certa dificuldade em relação ao excesso enantiomérico pela semelhança entre os dois grupamentos arila.

Os intermediários sintéticos **4.74a** e **4.74c** foram utilizados nos testes de hidrogenação. O primeiro metal aplicado foi o ródio, na presença de ligantes aquirais, com o objetivo de se produzir o racemato. Tanto o catalisador de Wilkinson ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$), quanto o sistema $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2/\text{DPPF}$ foram inativos. Testou-se então um sistema com a preparação *in situ* de $[\text{Rh}]$ catiônico. Nesse, NaBF_4 , $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ e BINAP foram agitados 30 minutos em MeOH antes da pressurização com H_2 . Novamente observou-se conversão nula. O teste seguinte foi realizado com Pd/C. Dessa forma conseguiu-se hidrogenar a dupla ligação de **4.74a**, porém também houve, em mesma extensão, a hidrogenólise das isopropilas.

Por fim partiu-se para a utilização dos dispendiosos complexos $\text{P}^{\wedge}\text{N}$ catiônicos de irídio descritos por Pfatz e colaboradores.⁹⁴⁻⁹⁶ A estrutura do catalisador utilizado é mostrada na Figura 4.28. Esses catalisadores são muito ativos na hidrogenação de olefinas altamente substituídas, apresentando ótimos excessos enantioméricos. Infelizmente, esse catalisador também não foi ativo na hidrogenação de **4.74a** e de **4.74c**.

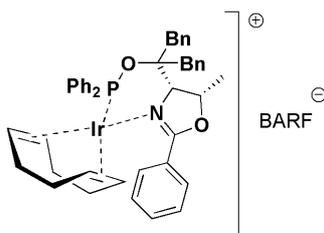


Figura 4.28: Estrutura do complexo catiônico de irídio utilizado na hidrogenação de **4.74a** e **4.74c**.

Na Figura 4.29 mostra-se um esquema com as condições reacionais de todas as metodologias falhas na hidrogenação das biarilpropenamidas.

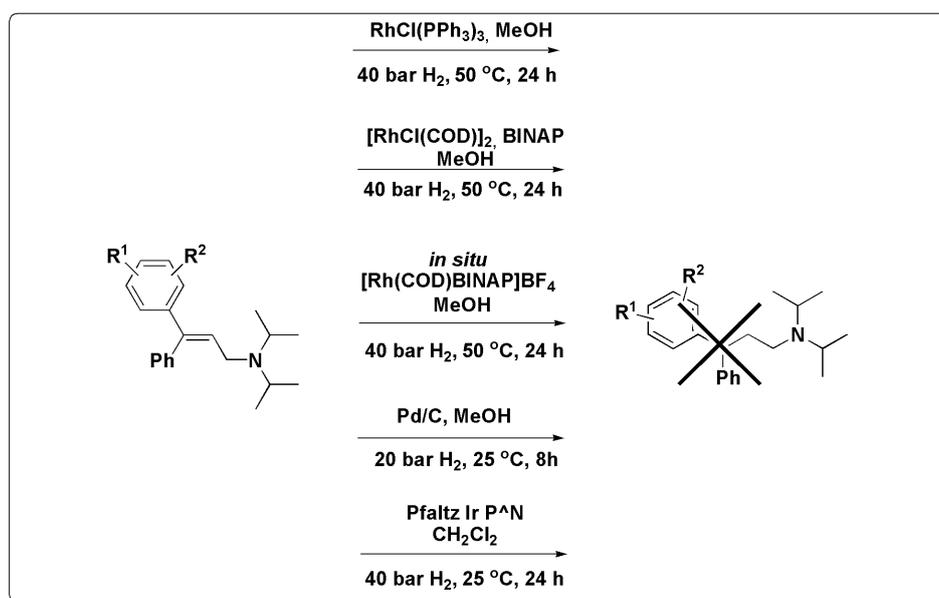


Figura 4.29: Metodologias falhas na hidrogenação de **4.74a** e **4.74c**.

O único sucesso, mesmo que parcial, alcançado na hidrogenação foi conseguido pela utilização do complexo catiônico de ródio $[\text{Cp}^*_2\text{Rh}_2(\mu_2\text{-Cl})_3]\text{PF}_6$ (Figura 4.30). Com a utilização desse precursor catalítico, fez-se a hidrogenação completa de **4.74c**. No entanto, há dois problemas nessa metodologia: (i) a seletividade no produto **4.79** foi apenas moderada ($\sim 50\%$) e (ii) o ligante pentametilciclopentadienila (Cp^*) não é lábil e, portanto, não permite a adição de ligante quiral para a hidrogenação assimétrica.

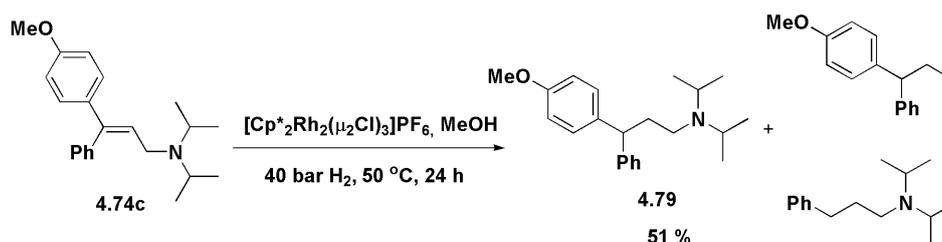


Figura 4.30: Produtos formados na hidrogenação de **4.74c** utilizando o precursor catalítico $[\text{Cp}^*_2\text{Rh}_2(\mu_2\text{Cl})_3]\text{PF}_6$.

Algumas considerações devem ser feitas em relação à dificuldade de hidrogenação das olefinas trissubstituídas. Recentemente a hidrogenação da olefina **Z-4.74b** (R^1 : 2-OH, R^2 : 5-Me) foi descrita.⁹⁷ Os autores utilizaram o precursor catalítico $[\text{Rh}(\text{COD})\text{L}]\text{BF}_4$ ($\text{L} = (S,S)\text{-Ph-BPEphos}$), o $\text{LiO}t\text{-Bu}$ como aditivo e substituíram o solvente clássico MeOH por tolueno. Assim, a (*R*)-tolterodina foi obtida com rendimento de 89% e 99% de ee, com uma pressão de H_2 de apenas 3,5 bar. Tentou-se então realizar a hidrogenação de **E-4.74a** em condições semelhantes ($[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, NaBF_4 , (*S,S*)-Me-DUPHOS, $\text{KO}t\text{Bu}$, 40 bar de H_2 , PhMe). No entanto, não se observou consumo do substrato. Assim, a dificuldade de hidrogenação desse intermediário pode ser atribuída ao impedimento estérico causado pela presença da metoxila e/ou à maior dificuldade de coordenação da olefina-*E* em relação à *Z*.

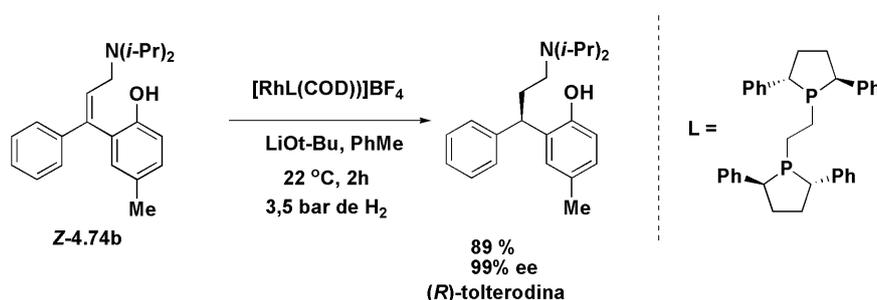


Figura 4.31: Condições descritas por Wang e colaboradores para a hidrogenação da olefina **Z-4.74b**.

Outro dado importante que pode ser retirado da literatura vem da patente depositada por Reddy e outros inventores.⁹⁸ Nesse processo é descrita a obtenção da mistura racêmica da tolterodina, a partir do intermediário **4.74a**. As condições descritas nessa patente para a hidrogenação são semelhantes àquelas que foram utilizadas no presente trabalho para a obtenção da *rac*-tolterodina (Pd/C , MeOH, H_2). Após a hidrogenação, os inventores descreveram a desproteção da hidroxila e consequente obtenção da molécula alvo. Infelizmente, em nossas mãos, a hidrogenação de **4.74a** levou ao produto de hidrogenólise das isopropilas (talvez por termos utilizado uma pressão muito elevada de H_2). No entanto, pode-se considerar que pela obtenção, através de acoplamento Suzuki, de **4.74a** uma síntese formal da tolterodina foi realizada no presente trabalho.

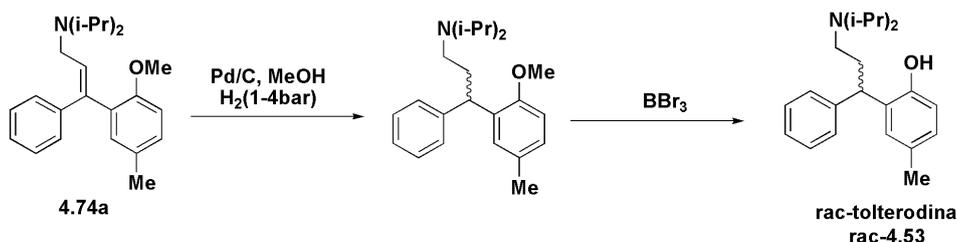


Figura 4.32: Metodologia descrita por Reddy e outros inventores para hidrogenação de **4.74a** e desproteção da hidroxila.⁹⁸

4.2.5 Rota Alternativa para a Síntese da (R)-Tolterodina ou Análogos

Devido à dificuldade na hidrogenação dos intermediários **4.74b** e **4.74c**, partiu-se para uma rota alternativa. Nessa, utilizou-se o álcool cinâmico ao invés do cloreto de cinamila como material de partida (Figura 4.33). O objetivo dessa metodologia foi a diminuição do impedimento estérico da dupla ligação causado pelo grupamento $N(i\text{-Prop})_2$, o que, em tese, poderia facilitar a hidrogenação.

Assim, o álcool foi substrato para uma sequência de bromação e desidrobromação. A primeira levou ao produto dibromado **4.80** com um rendimento isolado de 86%, a segunda levou ao álcool monobromado **4.81**, com relação $E:Z = 98:2$ e rendimento de 78% (separado do brometo de vinila com regioquímica oposta, através de cromatografia em coluna de sílica). Após a obtenção do brometo de vinila **4.81**, fez-se o acoplamento Suzuki utilizando-se as condições já otimizadas para o substrato **4.73** e o ácido *p*-metóxi-fenil borônico. Assim, obteve-se o biarilálcool **4.82** com rendimento isolado de 93%, como se observa na Figura 4.32.

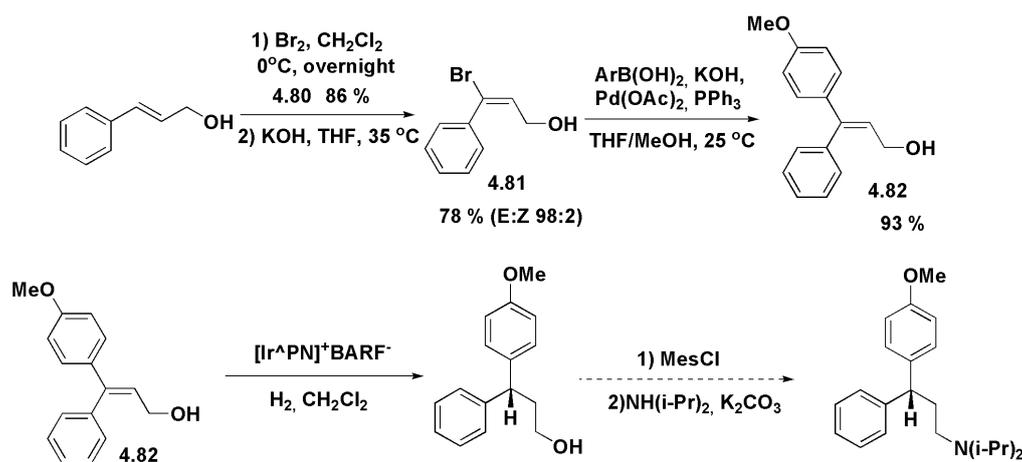


Figura 4.33: Rota proposta para a síntese da tolterodina e análogos, utilizando o álcool cinâmico como material de partida.

O biarilálcool **4.82** foi submetido ao mesmo protocolo de hidrogenação que **4.74a** e **4.74c**, utilizando-se o catalisador de Pfaltz. Infelizmente, mais uma vez a conversão foi nula, com o material de partida sendo recuperado integralmente ao final do tempo reacional. Mais testes de hidrogenação são necessários para avaliar a reatividade desse substrato. Hidrogenações com complexos de ródio, por exemplo, ainda serão realizadas pelo nosso grupo.

4.3 Conclusões Parciais

Através de acoplamento de Suzuki conseguiu-se sintetizar olefinas trissubstituídas que são intermediárias sintéticas avançadas na obtenção da tolterodina e derivados. Esses produtos foram obtidos com bons rendimentos e excelente estereosseletividade (> 98%). A hidrogenação assimétrica desses intermediários que levaria à molécula alvo não funcionou. Conseguiu-se êxito na hidrogenação somente pela utilização do complexo $[\text{Cp}^*_2\text{Rh}_2(\mu_2\text{Cl})_3]\text{PF}_6$. Assim a biarilpropilamina **4.79** análoga à tolterodina foi obtida na forma racêmica, com 51% de rendimento.

Levando em consideração que a obtenção da *rac*-tolterodina, partindo-se de **4.74a**, já está descrita na literatura, pode-se considerar que a síntese formal da molécula alvo foi realizada, tendo como etapa chave o acoplamento de Suzuki.

**5. ACOPLAMENTO DE ULLMANN EM BROMETOS DE VINILA:
METODOLOGIA, MECANISMO E APLICAÇÃO NA SÍNTESE
DA ATOMOXETINA**

5.1 Introdução

5.1.1 Acoplamento C-X Catalisado por Complexos de Cobre (Ullmann-type Coupling)

O acoplamento de Ullmann entre haletos de arila e nucleófilos é uma metodologia conhecida desde o início do século XX para a formação de ligações C_(aril)-N e C_(aril)-O.¹ No entanto, pelas condições drásticas empregadas (temperaturas de ~ 200 °C, necessidade de haletos ativados) e pelas quantidades estequiométricas de cobre necessárias, não teve até o século XXI seu potencial totalmente explorado (Figura 5.1).

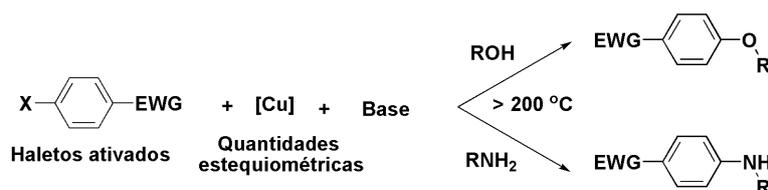


Figura 5.1: Condições clássicas dos acoplamentos C-O e C-N catalisados por cobre.

Alguns trabalhos mostraram, no entanto, que certos aditivos orgânicos melhoravam significativamente os resultados das arilações.⁹⁹⁻¹⁰¹ Isso resultou na descrição, por Taillefer e Buchwald, de eficientes sistemas baseados em ligantes nitrogenados e oxigenados (diaminas, dicetonas, aminoácidos, oximas, etc.), que permitiram o uso de condições muito mais brandas e quantidades catalíticas de cobre. Estes achados promoveram o ressurgimento do interesse pelo acoplamento de Ullmann nos últimos anos e, assim, esta reação passou a ser mais uma vez amplamente estudada e utilizada. Com esse ressurgimento, inúmeros sistemas catalíticos foram testados para arilação de nucleófilos como fenóis, azóis, aminas, amidas, tiofenóis, CN⁻, etc.^{11,102,103} Além da reação de arilação, alguns desses sistemas são capazes de catalisar o acoplamento entre haletos de vinila e fenóis ou azóis eficientemente, como mostra a Figura 5.2.

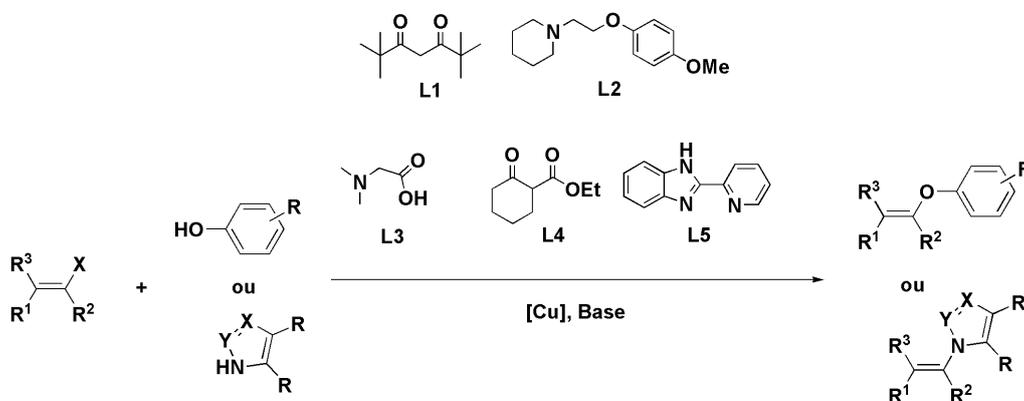


Figura 5.2: Vinilação de azóis e fenóis catalisada por cobre.

Os ligantes **L1** e **L2**, juntamente com CuCl (25 mol%), foram utilizados com sucesso no acoplamento de diversos brometos de vinila alquil e arilsubstituídos (**5.1-5.5**) com fenóis.¹⁰⁴ O bromotrifeníleno **5.1** foi acoplado com fenóis ativados, desativados e impedidos estericamente, levando a vinil-éteres tetrassubstituídos com rendimentos entre 86% e 94%. O β -bromoestireno e o α -bromoestireno reagiram satisfatoriamente com *orto*-cresol, levando aos produtos **5.7** e **5.8a** com rendimentos de 71% e 81%, respectivamente. Os vinil-éteres alquilsubstituídos **5.9** e **5.10** foram obtidos com rendimentos de 41% e 85% pelo acoplamento de **5.4** e **5.5** com 4-metoxifenol e 4-fluorfenol (Figura 5.3).

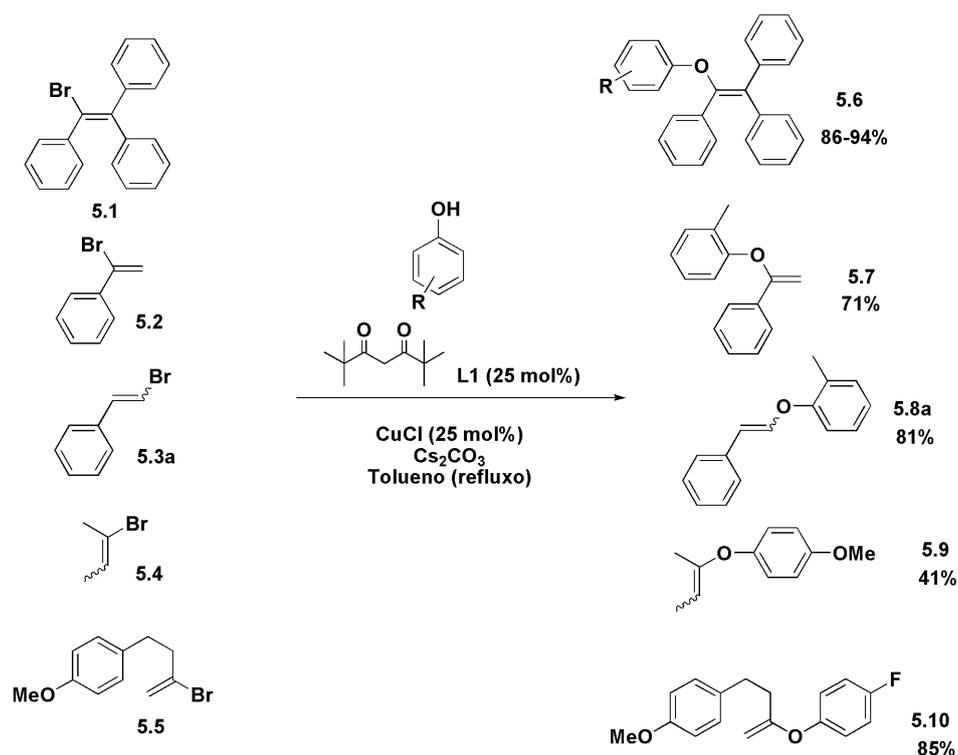


Figura 5.3: Acoplamento dos brometos de vinila **5.1-5.5** com fenóis, catalisados por CuCl/L1.

Em 2005, Ma e colaboradores aplicaram o sistema composto por CuI (10 mol%)/dimetilglicina (**L3**) e Cs₂CO₃ no acoplamento entre fenóis e iodetos ou brometos de arila (Figura 5.4).¹⁰⁵ Com uma temperatura entre 60 e 90 °C e 24 horas de reação, os vinil-éteres arilsubstituídos **5.8b**, **5.11-5.22** foram obtidos com rendimentos entre 48% e 90%. Além disso, para alguns substratos (**5.3**, **5.4** e **5.16**), dependendo da temperatura utilizada, os autores observaram que as razões *E:Z* foram alteradas após a reação.

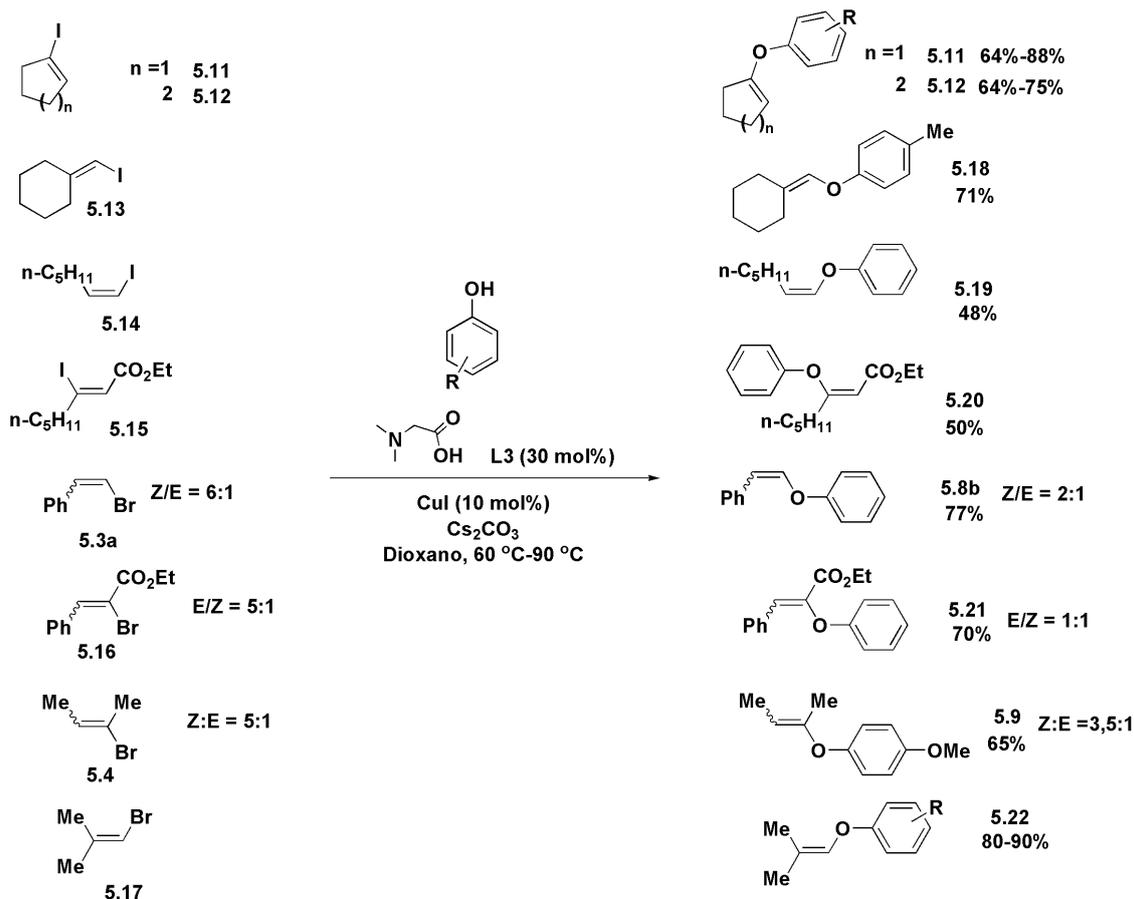


Figura 5.4: Acoplamentos de fenóis com diversos haletos de arila, catalisados por CuI/dimetilglicina.

Em adição, no mesmo trabalho, os autores descreveram o acoplamento de diversos haletos de vinila com *o*-iodo-fenóis. Nesses experimentos a ativação exclusiva do haleto de vinila, em detrimento do haleto de arila, foi observada. Esse resultado possibilitou a subsequente reação de Heck intermolecular dos vinil-éteres **5.23**, gerando os benzofuranos substituídos **5.24** com rendimentos entre 41% e 88% (Figura 5.5).

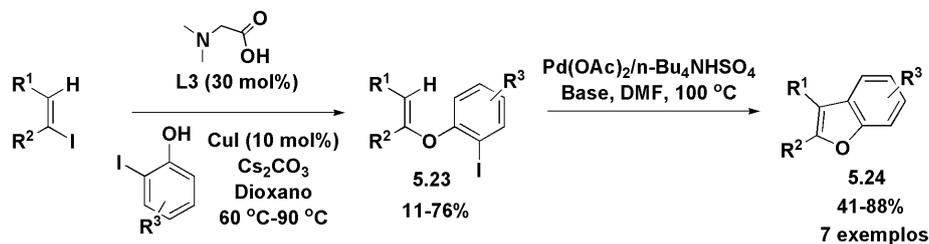


Figura 5.5: Acoplamento entre iodetos de vinila e *o*-iodo-fenóis, gerando os vinil-éteres **5.23**. Esses vinil-éteres foram substratos para a reação Heck intermolecular, formando benzofuranos substituídos **5.24**.

O β -cetoéster **L4** foi utilizado com sucesso como ligante no acoplamento de brometos de estirila **E-5.3** com fenóis, tiofenóis e imidazóis/benzimidazóis (Figura 5.6).¹⁰⁶ Inicialmente fez-se uma varredura para determinar o melhor solvente e o melhor precursor catalítico. Desta forma, os melhores resultados foram obtidos com CuI e DMP (ou dioxano). Esse

protocolo tolerou uma ampla gama de substituições tanto nos nucleófilos quanto no brometo orgânico e levou aos produtos de acoplamento com rendimentos de bons a excelentes, utilizando-se condições brandas (60 °C). Brometos de estirila também foram utilizados por Cook e colaboradores como substrato para *N* e *O*-vinilações catalisada por iodeto de cobre (CuI).¹⁰⁷ Nesse caso, o ligante **L5** foi utilizado e novamente vinil-éteres e vinil-azóis foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes, em condições brandas. Além disso, na comparação dos dois ligantes, (**L4** e **L5**) menores tempos reacionais e uma menor concentração de cobre (5 mol%) foram necessários quando **L5** foi utilizado.

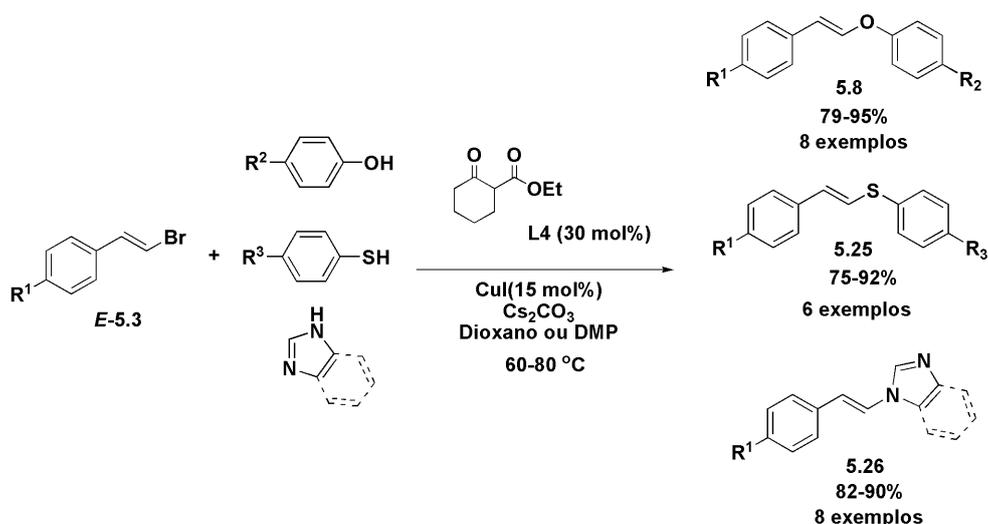


Figura 5.6: Acoplamento de brometos de estirila com *O*, *S* e *N*-nucleófilos, catalisado por CuI/**L4**.

Tailleffer e colaboradores, em 2006, descreveram o acoplamento de fenóis e azóis com β -bromoestireno **5.23**.¹⁰⁸ **L6** foi utilizado como ligante e no acoplamento C-O, altos rendimentos foram obtidos com fenóis ativados, neutros e levemente desativados. No entanto, quando a reação foi realizada com *p*-nitro-fenol, não foi observado consumo do substrato. Em relação às reações C-N, em geral o rendimento obtido para os produtos de acoplamento entre **5.3** e monoazóis ou diazóis foi superior àquele observado para triazóis ou tetrazóis. No mesmo trabalho, o acoplamento de **5.17** com 3,5-dimetil-fenol e pirazol foi avaliado. Nesse caso, o ligante **L7** apresentou melhores resultados. No entanto, para levar a rendimentos na ordem de 90% para **5.22a** e 50% para **5.27**, 20 mol% do ligante foram necessários.

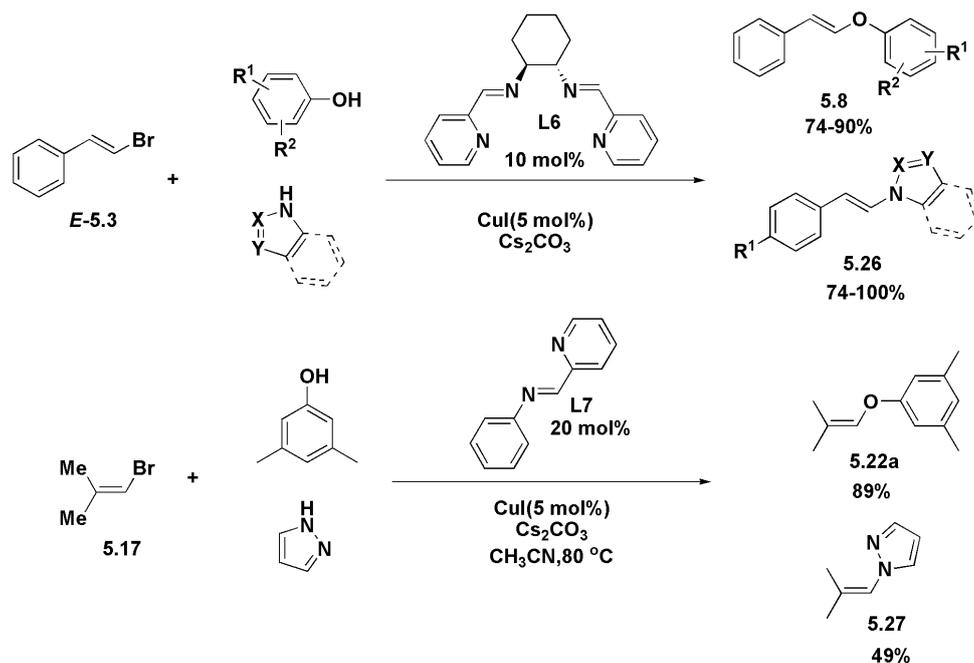


Figura 5.7: Utilização de L6 e L7 como ligantes no acoplamento entre brometos de vinila e fenóis/azóis.

5.1.2 Mecanismo do Acoplamento C-X catalisado por Cobre

Em relação ao mecanismo da reação de acoplamento C-X catalisada por cobre, historicamente, várias propostas já foram realizadas.^{103,109} Essas propostas podem ser sumarizadas em quatro tipos: (1) adição oxidativa de Ar-X em complexos de Cu(I) gerando intermediários de Cu(III); (2) formação de radicais arila via “single-electron transfer” (SET) ou “halide atom transfer” (IAT); (3) metátese de ligação sigma, com formação de intermediário a quatro centros e (4) complexação- π de complexos de Cu(I) em Ar-X. Dessas quatro propostas, (1) e (2) envolvem variação do número de oxidação do cobre, enquanto que em (3) e (4) o metal permanece com estado de oxidação constante.

Atualmente, é praticamente ponto pacífico que esta transformação envolve a variação do número de oxidação do metal. Nesse contexto, vários autores defendem a formação de uma espécie ativa do tipo L₂CuNu (onde L₂ é um ligante bidentado), que precede a ativação do haleto de arila/vinila.

Pode-se citar trabalhos como o estudo cinético de Buchwald, Blackmond e colaboradores que sugere a formação de uma espécie ativa do tipo L₂CuNR¹COR² para a amidação de iodetos de arila catalisada por CuI.^{110,111} Os autores também propõem que em baixas concentrações do ligante diamina (L₂) há a formação de espécies aniônicas do tipo [Cu(NR¹COR²)₂]⁻ na qual há necessidade de descoordenação de uma das amidas para a formação da espécie ativa. Imidatos e amidatos de cobre neutros (L₂CuNu) e iônicos

($\text{CuL}_4^+\text{CuNu}_2^-$) foram isolados em 2008 por Hartwig e colaboradores, sendo que somente a espécie neutra foi capaz de ativar diretamente o haloareno em acoplamentos C-N.¹¹²

A formação de espécies metal-nucleófilo antes da ativação do haleto de arila também foi observada por Buchwald¹¹³ e Choudary¹¹⁴ na arilação de imidazóis; por Ciofini e Jutand na arilação de aminas primárias¹¹⁵ e por Taillefer e colaboradores na arilação e vinilação de pirazol e fenóis.¹¹⁶ Nesse último trabalho um complexo do tipo CuIL_2 (L = butadienilfosfina) foi isolado e caracterizado. Esse complexo, quando da adição de 1,0 equivalente de pirazol e 2,0 equivalentes de base liberou quantidade equimolar de fosfina (determinado por ^{31}P -RMN) sendo que não foi mais observado pirazol em solução. A adição posterior de PhBr levou à formação quantitativa de fenilpirazol, o que corroborou a formação de um intermediário Cu-pirazol como espécie ativa.

A maioria dos trabalhos relata que a ativação do haleto de arila/vinila é a etapa lenta da reação, porém, ao contrário da ativação do nucleófilo, a forma de ativação do haleto orgânico não está muito bem estabelecida. Na Figura 5.8 são mostradas as três principais proposições que envolvem ou a formação de radicais (levando a espécies de Cu^{II}) ou a adição oxidativa (formação de Cu^{III}).

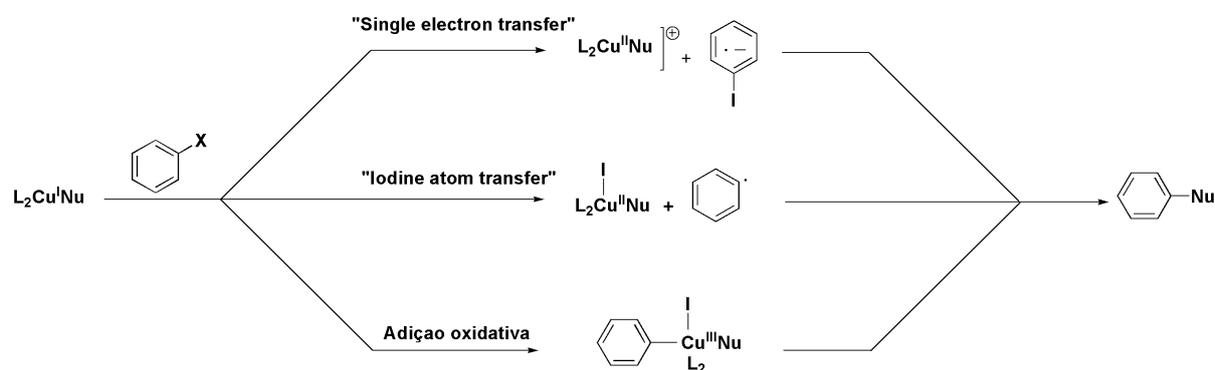


Figura 5.8: Mecanismos propostos para a ativação dos haletos de arila na reação de Ullmann.

Em um trabalho de 2004, envolvendo a arilação de pirazóis, foi excluída a participação de intermediários ânions-radicaís.¹¹⁷ Esse resultado foi obtido utilizando um teste clássico que envolve a observação dos produtos de acoplamento de um dialobenzeno.¹¹⁸ Nesse teste houve inicialmente a formação do produto monossustituído, o que é, segundo os autores, incompatível com a presença de ânions-radicaís, uma vez que na presença desses, apenas o produto dissustituído seria observado, mesmo em tempos reacionais curtos. A participação de radicais também foi excluída em um experimento com “radical clocks”.¹¹² Nesse experimento, o substrato *o*-(alilóxi)-iodobenzeno foi colocado em condições reacionais de *N*-arilação. Cabe ressaltar que a formação do radical 2,3-diidrobenzofuranilmetila com

velocidades constantes, a partir desse substrato, é muito bem conhecida ($k = 9,6 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ em DMSO e $7,87 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ em hexano). Apesar disso, os produtos provenientes de reações desse radical não foram detectados e o produto de acoplamento C-N foi obtido com 95% de rendimento em 31 h.

Alguns trabalhos teóricos também tentam elucidar a forma como acontece a ativação dos haletos. Fu e colaboradores, por exemplo, propuseram uma ativação de PhI via adição oxidativa/eliminação redutiva¹¹⁹ para explicar a seletividade para acoplamento C-N ou C-O, dependente de ligante na arilação de um aminoálcool descrita por Buchwald.¹²⁰ Esse trabalho contradiz o próprio Buchwald que, em outro trabalho teórico, explicou essa seletividade pela forma como o haleto é ativado. Segundo o autor, a *N*-arilação (ligante = dicetona) ocorre via “single-electron transfer”, enquanto que a *O*-arilação passa por uma ativação através de “iodine-atom transfer”.¹²¹ Recentemente, a adição oxidativa foi determinada como sendo a forma de ativação de brometos de vinila, no acoplamento com alquilaminas.¹²² Esse estudo teórico corroborou a formação da espécie ativa como sendo L_2Cu^I (amina) e ainda determinou que adição oxidativa nesse intermediário é a etapa lenta da reação.

Indícios fortes sobre a ativação do haleto de arila via Cu^I/Cu^{III} vêm de alguns trabalhos com complexos bem definidos de Cu^{III} que possuem uma ligação Cu-C na estrutura (Figura 5.9).

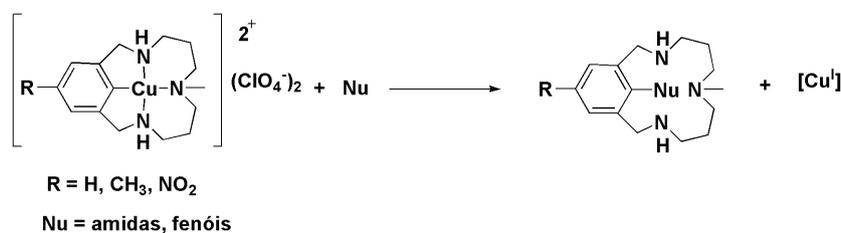


Figura 5.9: Complexos de Cu^{III} com ligação C-Cu previamente formada levando a produtos de acoplamento C-N e C-O.

Esses complexos foram acoplados com fenolatos¹²³ e amidas,¹²⁴ levando aos produtos de acoplamento C-O e C-N e a complexos de cobre(I). Além disso, a reação acontece mais rapidamente no complexo com o grupo eletrorretirador NO_2 do que no complexo com o grupo metila. Adicionalmente, o mesmo grupo descreveu a capacidade de complexos semelhantes, porém com uma ligação Cu-Br adicional, de levar à eliminação redutiva de ArBr de forma reversível. Assim, pela primeira vez, conseguiu-se mostrar diretamente os processos de adição oxidativa e eliminação redutiva em complexos de Cu^I e Cu^{III} , respectivamente.¹²⁵

Dois trabalhos recentes utilizaram a técnica de ESI-MS para detectar intermediários de reação no acoplamento entre fenilânilina e iodotolueno. Em um deles, os íons $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$, $\text{Na}[\text{Cu}(\text{NPh}_2)_2(p\text{-toluol})]^+$, $[\text{Cu}(\text{NPh}_2)\text{I}]^-$ e $[\text{Cu}(\text{NPh}_2)_2]^-$ foram detectados, sendo que o último foi atribuído como sendo a espécie ativa. Os autores ainda foram capazes de isolar e caracterizar o complexo $[\text{Na}(\text{phen})_3][\text{Cu}(\text{NPh}_2)_2]$ que na presença de iodotolueno levou ao produto de acoplamento.¹²⁶ Em outro trabalho, os mesmos ânions foram detectados e novamente $[\text{Cu}(\text{NPh}_2)_2]^-$ foi atribuído como catalisador da reação. No entanto, os autores admitem que a reação possa seguir tanto o mecanismo que envolve adição oxidativa quanto a formação de radicais, já que um intermediário de Cu^{II} foi detectado via ESI-MS.¹²⁷

Com o objetivo de resumir as possibilidades mecanísticas discutidas na literatura atualmente para a reação de acoplamento C-X, catalisada por complexos de cobre, a Figura 5.10 foi adaptada de Monnier e Taillefer.¹⁰³ Assim, iniciando-se do precursor metálico, há evidências na literatura tanto para o **caminho A**, quanto para o **caminho B**. No **caminho A**, a formação de uma espécie Cobre-Nucleófilo precede a ativação do haleto. No **caminho B**, a ativação do haleto ocorre antes da formação da ligação Cu-Nu. Além disso, ainda há discussão de como ocorre essa ativação (* na Figura 5.10), via adição oxidativa Cu(I)-Cu(III) ou via processos radiculares Cu(I)-Cu(II) (SET ou IAT). Também não está descartado que a forma de ativação do haleto seja dependente das condições e reagentes utilizados, podendo em alguns casos acontecer via Cu(III) e em outros via Cu(II).

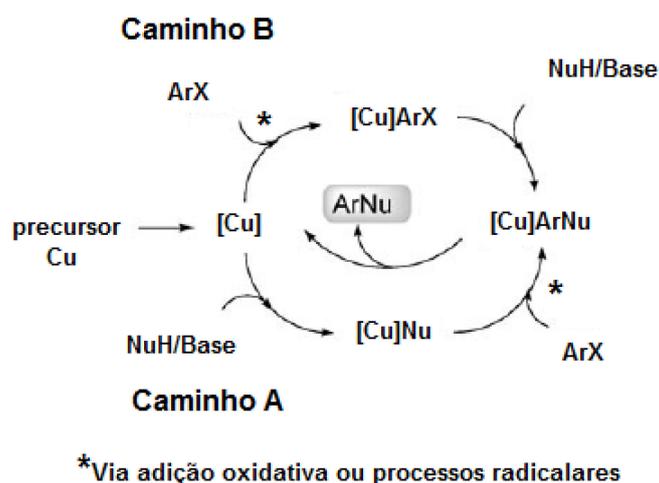


Figura 5.10: Resumo das possibilidades mecanísticas atuais para a reação de acoplamento C-X catalisada por cobre. Adaptado da referência ¹⁰³.

Em resumo, pode-se dizer que as reações de acoplamento C-X catalisadas por cobre têm ainda um grande potencial para ser desenvolvido. Nesse sentido, estudos no aumento do escopo da reação, na utilização de quantidades menores de cobre, na reutilização do

catalisador, na aplicação em rotas sintéticas e no real entendimento do mecanismo da reação são imperativos para que essa transformação química seja explorada na sua magnitude. Como já descrito, a vinilação de nucleófilos catalisada por cobre é uma metodologia que vem crescendo na última década. Porém, não há na literatura descrição da utilização do *E*-bromoestilbeno como substrato para essas vinilações. Nosso grupo tem descrito a utilização desse substrato na síntese de olefinas tri e tetrassubstituídas através de reações de acoplamento C-C catalisada por paládio^{4,5,128} No presente capítulo, são descritos nossos esforços para encontrar um sistema catalítico, baseado em cobre, que permita acoplar eficientemente fenóis e azóis com o *E*-bromoestilbeno. Adicionalmente, são relatados nossos resultados no que diz respeito a determinação do mecanismo do acoplamento C-O em brometos de vinila.

5.1.3 Sínteses Seleccionadas da Atomoxetina

Inibidores da recaptção da serotonina/noradrenalina com a estrutura 3-arylóxi-3-fenilpropilamina, como a atomoxetina **5.28** e a fluoxetina **5.29** (Figura 5.11) estão entre os fármacos mais importantes para o tratamento de problemas psiquiátricos.¹²⁹⁻¹³¹ Desses, a atomoxetina é utilizada na terapêutica, em casos de déficit de atenção e hiperatividade, tanto em crianças, quanto em adultos.¹³² Diferenças na atividade entre os isômeros *R* e *S* desses compostos têm sido descritas.¹³³ A (*R*)-atomoxetina mostrou-se duas vezes mais ativa do que a mistura racêmica e nove vezes mais ativa que o isômero *S*.¹³⁴ Por esse motivo, é importante o desenvolvimento de rotas enantiosseletivas para esse fármaco.

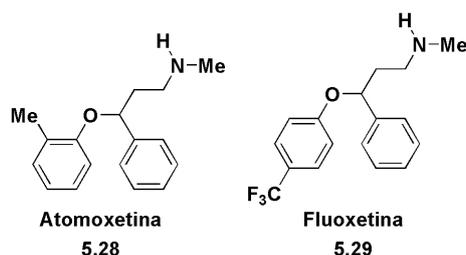


Figura 5.11: Estruturas dos fármacos atomoxetina e fluoxetina.

Diversas rotas que levam majoritariamente a um dos isômeros têm sido descritas na literatura. Grande parte dessas, são baseadas em redução enantiosseletiva de compostos carbonilados ou resolução cinética de alcoóis. Alguns exemplos representativos de sínteses enantiosseletivas de **5.28** serão mostrados a seguir. Mitchell e König, trabalhando na Lilly, descreveram a obtenção de **5.28** e **5.29**, enantiosseletivamente, através da resolução cinética

do aminoálcool **5.30** com os ácidos (*R*)-(-)-mandélico e (*S*)-(+)-mandélico (Figura 5.12).¹³⁵ Dessa forma **5.30** foi obtido tanto na configuração *R* quanto na configuração *S* com 96% de excesso enantiomérico e rendimento de 24%. Os dois enantiômeros de **5.30** foram utilizados tanto na obtenção da (*R*)- e da (*S*)-atomoxetina, quanto na obtenção da (*R*)- e da (*S*)-fluoxetina. Para isso, o aminoálcool foi reagido com cloroformiato de metila, gerando o correspondente carbamato que foi reduzido ao composto *N*-metilado com hidreto de alumínio e lítio. Em seguida, foram realizadas as arilações, seguidas de formação dos cloridratos de **5.28** e **5.29** com bons rendimentos e mantendo os 96% de *ee*.

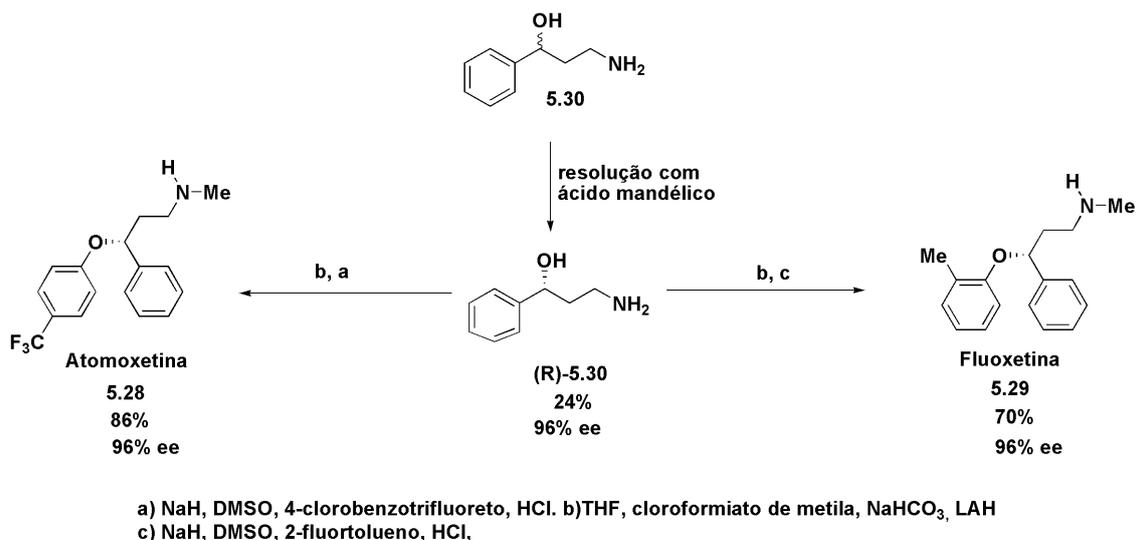


Figura 5.12: Obtenção enantiosseletiva de **5.28** e **5.29** pela resolução de **5.30** com ácido mandélico. Na figura é ilustrada somente a obtenção dos fármacos na configuração (*R*).

Pilli e colaboradores descreveram a síntese enantiosseletiva de (*R*)-**5.28** através da redução do composto carbonilado **5.31** utilizando a oxaborolidina **5.32**, gerada *in situ*, como indutor quiral (Figura 5.13).¹³⁶ Dessa forma o álcool **5.32** foi obtido com rendimento de 65% e 99% de *ee*, após cristalização. Esse álcool foi substrato para a inversão de Mitsunobo (DEAD e PPh₃) com *o*-cresol. Dessa forma, o produto **5.33** foi obtido na configuração *R* com 75% de rendimento. Para finalizar a síntese, o cloreto **5.33** foi reagido com uma solução aquosa de metilamina, o que levou à molécula alvo com rendimento de 96% e 99% de excesso enantiomérico. O rendimento global dessa síntese foi de 47%.

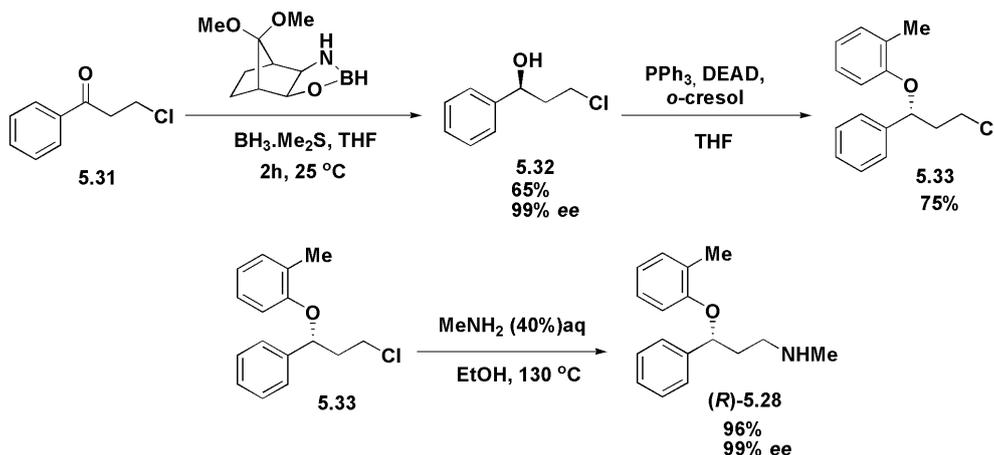
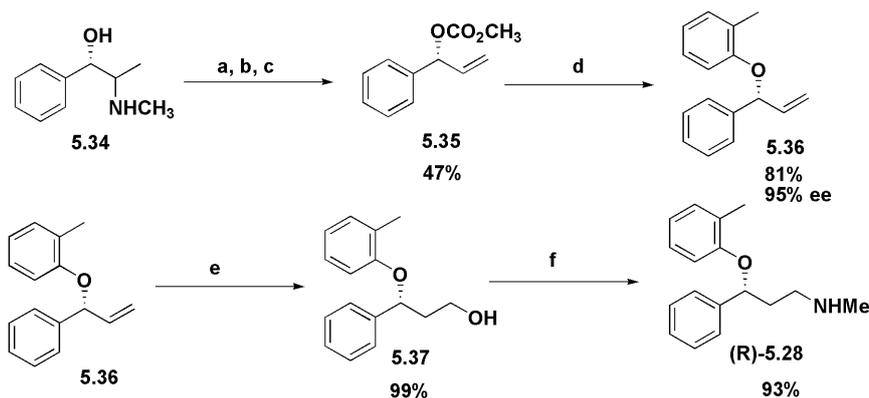


Figura 5.13: Obtenção da (*R*)-atomoxetina através da redução enantiosseletiva do composto carbonilado **5.31**.

Trost e colaboradores utilizaram a efedrina **5.34** como material de partida na síntese da atomoxetina (Figura 5.14).¹³⁷ Inicialmente, o sal de amônio de **5.34** foi substrato para uma eliminação de Hoffmann, utilizando LDA como base. Esse procedimento gerou o composto alílico **5.35** que foi substrato da reação de alquilação alílica catalisada por rutênio. Para essa reação, o fenol livre não foi um nucleófilo satisfatório, então os autores utilizaram o silil-éter correspondente, na presença de quantidades catalíticas de agentes desilanizantes (trifenildifluorosilicato de tetrabutilamônio (TBAT) ou cloreto de tetrabutilamônio (TBAC)). Assim, na presença de 1 mol% de $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{NCCH}_3)_3]\text{PF}_6$ o composto **5.36** foi obtido com rendimento de 81% e 95% de excesso enantiomérico. Em seguida, após mais dois passos sintéticos, a atomoxetina foi obtida com rendimento global de 35%, mantendo os mesmos 95% de *ee* obtidos para **5.36**.



- a) CH_3I , K_2CO_3 , CH_3OH , 25 °C; b) LDA, THF, HMPA, -50 °C até 0 °C; c) $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$, ClCO_2CH_3 , THF, -78 °C até 0 °C;
 d) $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{NCCH}_3)_3]\text{PF}_6$ (1 mol%), $p\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OTMS}$, 1 mol% TBAT, neat, 35 °C
 e) 9-BBN-H, THF, 35 °C. Após, KOH, H_2O_2 , 0 °C
 f) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C. Após, CH_3NH_2 , CH_3OH , 70 °C

Figura 5.14: Efedrina como material de partida para a síntese da atomoxetina.

Em 2005, Charette e colaboradores descreveram a obtenção, de forma enantioenriquecida, de compostos 1-nitrociclopropil-carbonilados **5.38**.¹³⁸ Em um outro trabalho, o mesmo grupo realizou a abertura nucleofílica dos anéis ciclopropanos por fenóis.¹³⁹ Essa reação foi a etapa chave na obtenção da fluoxetina e da atomoxetina (Figura 5.15). A abertura do anel de **5.38** com *o*-cresol levou a **5.39** com a completa preservação do excesso enantiomérico e inversão da configuração absoluta do carbono C4. O grupo éster foi então hidrolisado e descarboxilado com LiOH, gerando **5.40** com rendimento quantitativo e 90% de ee. Em seguida, **5.40** foi reduzido com LiAlH₄ e metilado, de modo a gerar a molécula alvo (*R*)-**5.28** com rendimento global (partindo do ciclopropano) de 56% e 90% de ee.

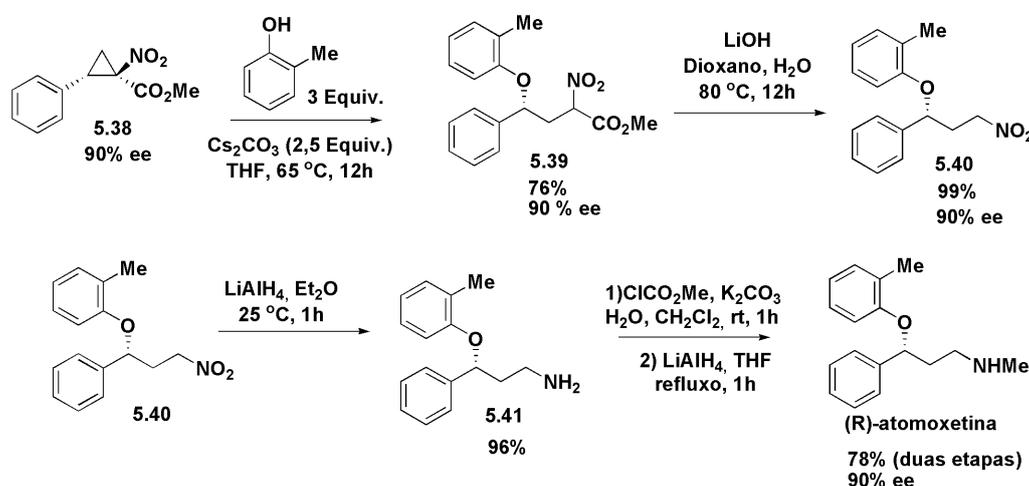


Figura 5.15: Abertura de anéis ciclopropanos como etapa chave na obtenção da (*R*)-atomoxetina.

Métodos quimioenzimáticos também têm sido utilizados de forma eficiente para a obtenção da atomoxetina, de forma seletiva.^{134,140} Um ótimo exemplo é a utilização da enzima lipase PS para a resolução da mistura racêmica de **5.42**. Essa enzima, na presença de acetato de vinila, é capaz de acetilar seletivamente o isômero *R*, gerando assim o produto **5.43** com 46% de rendimento e 85% de excesso enantiomérico. Dessa forma, o produto (*S*)-**5.42** pôde ser obtido com rendimento de 39% e 96% de ee. Esse produto foi utilizado na síntese formal da (*R*)-atomoxetina, que é mostrada na Figura 5.16. Nessa rota, **5.42** foi substrato para uma inversão de Mitsunobu com *o*-cresol, DEAD e PPh₃. Através dessa reação, o intermediário **5.44** foi obtido com rendimento de 55% e configuração absoluta *R*. Posteriormente foi realizada a ozonólise, seguida de *work-up* reductivo. Esse procedimento levou ao álcool **5.37** com bom rendimento e 95% de ee. A obtenção da molécula alvo, partindo-se de **5.37** já está descrita na literatura (ver referência¹³⁷).

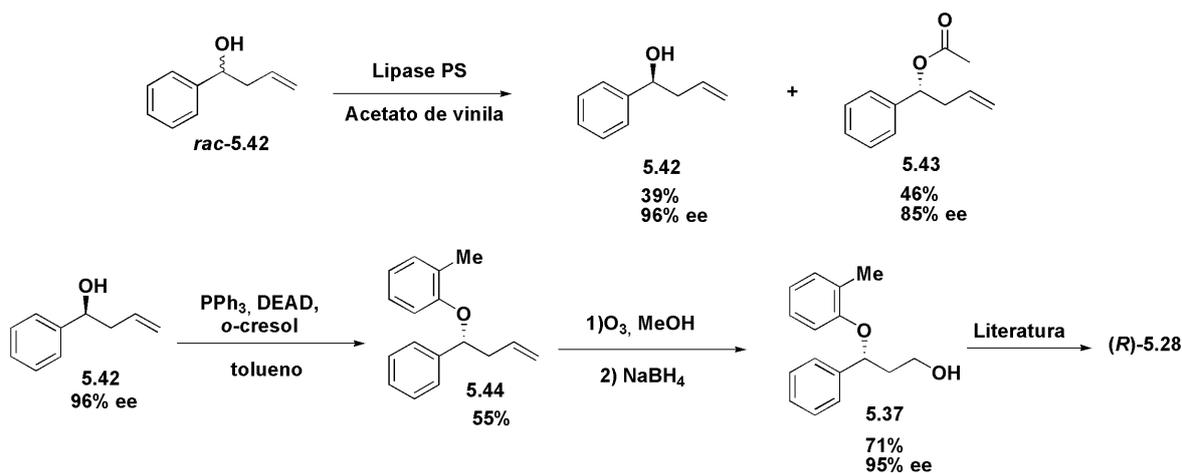


Figura 5.16: Síntese formal da (R)-atomoxetina via resolução enzimática de 5.42.

Como mostrado, existem várias estratégias descritas para a obtenção da atomoxetina, de forma enantiosseletiva. No entanto, a reação de *O*-vinilação catalisada por cobre nunca foi utilizada na obtenção desse fármaco. No presente capítulo, após otimização das condições reacionais, será descrita uma rota sintética para a obtenção da atomoxetina, baseada em acoplamento C-O em brometo de vinila.

5.2 Resultados e Discussão

5.2.1 Acoplamento de Ullmann entre Brometos de Vinila e Fenóis/Azóis

Com o objetivo de se determinar as melhores condições para o acoplamento C-O, utilizou-se a reação entre o *E*-bromoestilbeno 5.45 e o 4-*tert*-butilfenol como modelo. A utilização desse brometo de vinila, em condições de Ullmann, nunca foi descrita. Os resultados dessa otimização são mostrados na Tabela 5.1. O primeiro teste foi realizado utilizando-se as mesmas condições descritas para o acoplamento entre o β-bromoestilbeno ou o bromo-dimetilpropeno e fenóis, onde o ligante L7 (Figura 5.17) foi utilizado¹⁰⁸ (entrada 1). No entanto, com esse protocolo foi obtido um rendimento apenas moderado. Após, alguns ligantes nitrogenados foram testados (L8-L10) e, para a nossa satisfação, o ligante comercial 1,10-fenantrolina (L10) levou a 92% de rendimento. Com o objetivo de melhor comparar as metodologias, o tempo reacional foi diminuído para 6 horas. Assim, conseguiu-se escolher o dioxano como melhor solvente (entradas 5-8).

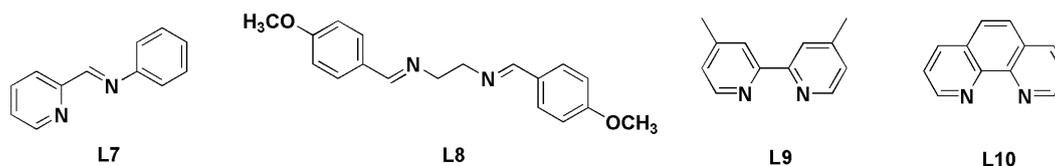
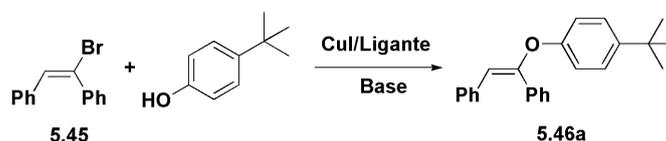


Figura 5.17: Ligantes testados na vinilação C-O do *E*-bromoestilbeno.

Sabe-se que a base que leva a melhores resultados em vinilações C-N e C-O catalisadas por cobre é o carbonato de céσιο. Porém, essa é uma base relativamente cara (US\$ 564,00/kg). Por esse motivo, buscaram-se alternativas (entradas 9-12). Para nossa satisfação, a base $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (US\$ 62,40/kg) foi efetiva, levando a 66% de rendimento cromatográfico, contra 62% do Cs_2CO_3 . Finalmente, a temperatura foi aumentada para 100 °C e pôde-se obter o produto **5.46a** com 93% de rendimento.

Tabela 5.1: Acoplamento entre o *E*-bromoestilbeno e o 4-*terc*-butilfenol, catalisado por cobre.



Entrada	Ligante	Solvente	Base	Temp. (°C)	Tempo (h)	Conv. (%)	Rend. ^a (%)
1	L7	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃	50	40	61	53
2	L8	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃	50	40	52	48
3	L9	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃	50	40	87	87
4	L10	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃	50	40	92	92
5	L10	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃	50	6h	54	54
6	L10	DMF	Cs ₂ CO ₃	50	6h	44	44
7	L10	PhMe	Cs ₂ CO ₃	50	6h	3	3
8	L10	Dioxano	Cs ₂ CO ₃	50	6h	62	62
9	L10	Dioxano	K ₂ CO ₃	50	6h	3	3
10	L10	Dioxano	KF	50	6h	-	-
11	L10	Dioxano	CsF	50	6h	-	-
12	L10	Dioxano	K ₃ PO ₄ ·H ₂ O	50	6h	66	66
13	L10	Dioxano	K ₃ PO ₄ ·H ₂ O	80	6h	86	85
14	L10	Dioxano	K ₃ PO ₄ ·H ₂ O	100	6h	94	93

Condições reacionais: *E*-bromoestilbeno (0,5 mmol), 4-*terc*-butilfenol (0,75 mmol), base (1 mmol), CuI (10 mol%), ligante (10 mol%), solvente (3 mL). ^a Rendimento cromatográfico (undecano como padrão interno).

Uma vez determinadas as melhores condições reacionais, testou-se o escopo da reação. Para tanto, o *E*-bromoestilbeno foi acoplado com vários fenóis (Tabela 5.2, entradas 1-9). O sistema catalítico mostrou-se efetivo para o acoplamento utilizando-se fenóis ativados e neutros (entradas 1-3), uma vez que os enol-éteres **5.46a-5.46c** foram obtidos com rendimentos quase quantitativos. Para fenóis desativados, dois comportamentos distintos foram observados: (i) fenóis substituídos com grupamentos levemente eletrorretiradores acoplaram eficientemente, levando aos produtos **5.46d** e **5.46e** com rendimento bom e excelente, respectivamente; (ii) fenóis substituídos com grupamentos fortemente

eletrorretiradores apresentaram baixa reatividade, levando a rendimentos baixos (entradas 6-8). No que diz respeito a fenóis estericamente impedidos, não houve decréscimo significativo na conversão do fenol *orto*-substituído (entrada 9). Outro aspecto importante observado, foi a ótima seletividade no acoplamento do 4-bromo-fenol, uma vez que o bromoestilbeno foi completamente consumido e apenas traços de homoacoplamento do fenol foi observado (entrada 5). Assim, o produto **5.46** pode ser adicionalmente funcionalizado de forma fácil na porção bromoarena. A mesma metodologia foi estendida para um brometo de vinila tetraarilsubstituído (entrada 10). Excelente conversão foi novamente observada, e o vinil-éter **5.48** pôde ser isolado com 90% de rendimento.

Tabela 5.2: Resultados obtidos nos acoplamentos entre brometos de vinila e fenóis, catalisados por cobre.

$$\text{R} = \text{H} = \mathbf{5.45}$$

$$\text{R} = \text{Ph} = \mathbf{5.47}$$

$$\text{R} = \text{H} = \mathbf{5.46}$$

$$\text{R} = \text{Ph} = \mathbf{5.48}$$

Entrada	Fenol	R	Produto	Conv. (%)	Rend. (%) ^a
1		H		94	93(90)
2		H		97	96(83)
3		H		99	96(91)
4		H		80	76(69)
5		H		100	97(82)
6		H		32	26
7		H		61	56(49)
8		H		16	14
9		H		90	90(74)
10 ^b		Ph		99	96(90)

Condições reacionais para análises em CG: *E*-bromoestilbeno ou bromotrifêniletene (0,5 mmol), fenol (0,75 mmol), K₃PO₄·H₂O (1 mmol), CuI (10 mol%), fenantrolina (10 mol%), dioxano (3 mL). ^a Rendimento cromatográfico (undecano como padrão interno). Para o rendimento isolado foi utilizada uma escala de 2 mmol do haleto de vinila. ^b Tempo reacional: 24 h. ^c CuI (20 mol%), fenantrolina (20 mol%), 120 °C, 24 h. Valores entre parênteses correspondem a rendimento isolado.

Com relação à estereoquímica dos produtos, o esperado é que mantenham a mesma configuração apresentada pelo brometo de vinila, uma vez que na ativação do haleto, durante o ciclo catalítico, a dupla ligação não é desfeita. Para comprovar a estereoquímica *E* dos produtos provenientes do *E*-bromoestilbeno, uma análise de raio-X de monocristal do produto **5.46d** foi realizada (Figura 5.18). Assim pôde-se confirmar indubitavelmente a formação do produto *E*-**5.46d** e conseqüentemente comprovar a excelente estereosseletividade da reação de acoplamento C-heteroátomo em brometos de vinila, catalisada por cobre.

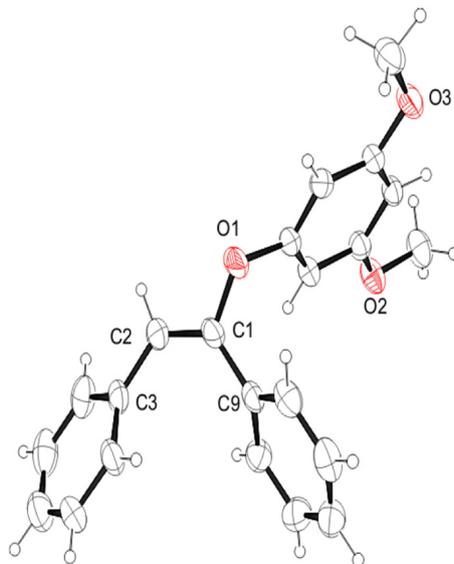
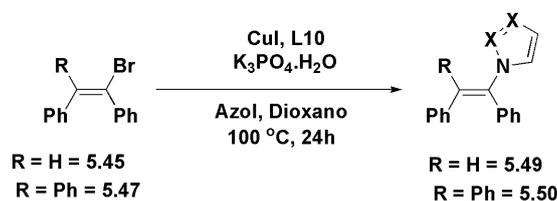


Figura 5.18: Diagrama ORTEP para o produto **5.46d**.

O mesmo sistema catalítico aplicado nos acoplamentos C-O foi estendido para acoplamentos C-N, utilizando-se azóis como nucleófilos (Tabela 5.3). O pirazol e o imidazol foram acoplados efetivamente com o *E*-bromoestilbeno, levando aos produtos **5.49a** e **5.49b**, com rendimentos de 85% e 54 %, respectivamente. É importante mencionar, no entanto, que um maior tempo reacional foi necessário (24 h). Já, quando o bromotrifeniletano **5.47** foi utilizado como substrato, baixo rendimento foi obtido.

Tabela 5.3: Acoplamentos de brometos de vinila com azóis, catalisados por cobre.

Entrada	Azol	R	Produto	Conversão (%)	Rendimento (%) ^a
1		H		85	85(78)
2		H		56	54(44)
3 ^b		Ph		24	21

Condições reacionais para análises em CG: *E*-bromoestilbeno ou bromotrifenileno (0,5 mmol), azol (0,75 mmol), K₃PO₄·H₂O (1,0 mmol), CuI (10 mol%), fenantrolina (10 mol%), dioxano (3 mL). Para o rendimento isolado foi utilizada uma escala de 2 mmol do haleto de vinila. ^a Rendimento cromatográfico (undecano como padrão interno). ^b Tempo reacional: 60 h. Valores entre parênteses correspondem ao rendimento isolado.

5.2.2 Estudos Mecanísticos sobre a Vinilação de Ullmann

Como já descrito na parte introdutória do capítulo, o mecanismo das reações de acoplamento C-N e C-O catalisadas por cobre ainda não está bem consolidado. Por este motivo, fez-se alguns experimentos, com o objetivo de tentar clarificar os passos elementares que compõem esta importante transformação química. Primeiramente, realizou-se acoplamentos competitivos utilizando-se diferentes fenóis (Figura 5.19), com o objetivo de determinar a influência da nucleofilicidade do fenol na velocidade relativa do acoplamento. A reação foi analisada a baixas conversões. Assim, pôde-se determinar as velocidades relativas das vinilações C-O e traçar a relação de Hammet (Figura 5.20). Em geral, pode-se verificar uma relação direta entre a nucleofilicidade do fenol e a velocidade relativa da reação. O valor de ρ foi determinado: $-0,60$. Esse resultado pode explicar os baixos rendimentos obtidos no acoplamento de **5.45** com os fenóis 4-CN e 4-CF₃ substituídos e, também, alguns resultados da literatura onde fenóis fortemente desativados levam a produtos de acoplamento com baixos rendimentos.^{106,108} O único fenol que apresentou um comportamento diferente foi o 4-bromofenol, pois apesar de ser um fenol desativado, foi o nucleófilo mais reativo. Esse

dado sugere que, para esse fenol, a reação passa por um mecanismo diferente. No entanto, mais experimentos seriam necessários para avaliar essa suposição.

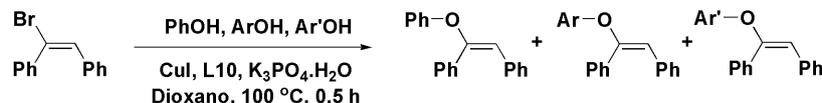


Figura 5.19: Reações competitivas de acoplamento C-O de **5.45** com diferentes fenóis.

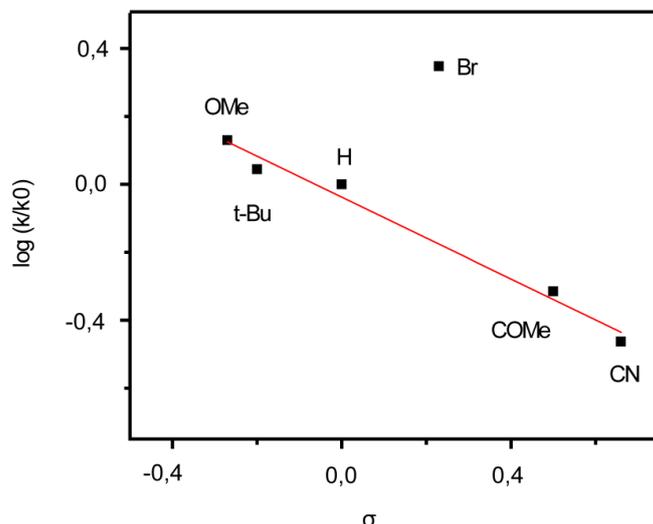


Figura 5.20: Plot de Hammett da velocidade relativa de vinilação de fenóis com *E*-bromoestilbeno.

Acoplamentos C-O competitivos também foram realizados comparando-se a velocidade relativa de acoplamento para dois diferentes brometos de vinila. Para tanto, fez-se o acoplamento do *E*-bromoestilbeno **5.45** e do 1-(1-bromo-2-fenilvinil)-4-nitrobenzeno **5.51** com o 4-metoxifenol (Figura 5.21). Nesse caso, não foram observadas diferenças de reatividade, o que pode ser explicado pelo fato do bromo não estar ligado ao mesmo anel em que o substituinte (H ou NO₂), o que poderia, no caso do grupamento NO₂, aumentar a velocidade relativa da reação.

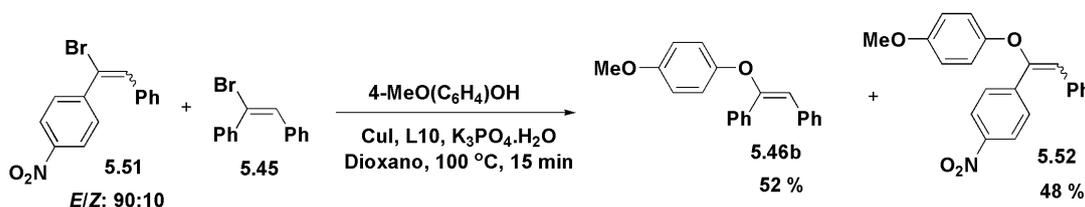


Figura 5.21: Reações competitivas de acoplamento C-O de **5.45** e 1-(1-bromo-2-fenilvinil)-4-nitrobenzeno **5.51** com o 4-metoxifenol.

Além de reações competitivas, estudos cinéticos também foram realizados, com o objetivo de determinar o envolvimento do fenol e do brometo de vinila na etapa lenta da reação. Para tanto, uma série de experimentos foram realizados variando-se ora a concentração de 4-metoxifenol, ora a concentração do *E*-bromoestilbeno **5.45**. Cabe ressaltar

novamente que essas reações foram paradas em baixas conversões (< 20%). Mantendo-se constante a [fenol], pôde-se determinar a ordem de reação de aproximadamente 1 para o brometo de vinila, como mostrado na Figura 5.22, onde plotou-se $\ln v$ versus $\ln [5.45]$ (equação da reta: $y = 1,04x - 1,11$; $R^2 = 0,990$).

No entanto, quando se manteve constante a [5.45] e variou-se a [4-metoxifenol], obteve-se uma ordem de reação variável, entre 0 e 1, para o nucleófilo. Esse resultado indica que o fenol também pode participar da etapa lenta da reação. Esse fato está de acordo com os resultados observados por Buchwald e colaboradores na amidação de haletos de arila catalisada por cobre. Em determinadas condições, esses autores observaram a formação de espécies com números variados de moléculas de amidas coordenadas ao cobre, sendo que em baixa concentração de ligantes (10 mol%), os autores detectaram a participação do fenol na etapa lenta da reação.¹¹⁰ Espécies de cobre com número variado de moléculas de fenol coordenadas foram detectadas nesse trabalho, em experimentos de ESI-MS, como será descrito a seguir.

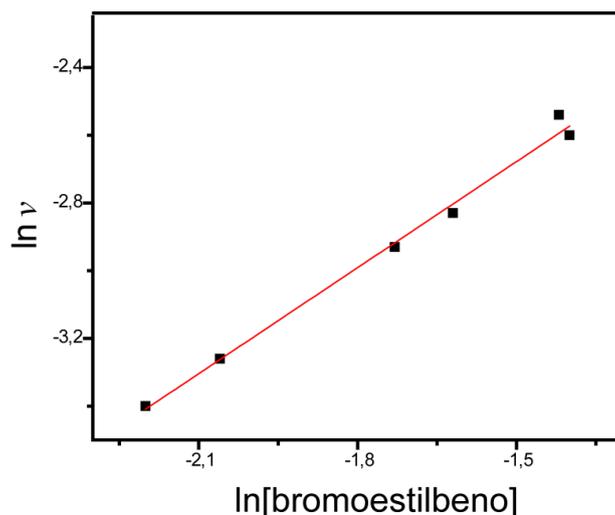


Figura 5.22: Gráfico de $\ln v$ versus $\ln [\text{bromoestilbeno}]$. A equação obtida foi $y = 1,04x - 1,11$. $R^2 = 0,990$.

Combinados às reações competitivas e aos estudos cinéticos, fez-se três experimentos monitorados por ESI(+)-MS (Tabela 5.4), utilizando-se uma mistura dos ligante ionofílicos **L11** e **L12** como sonda. (Obs: Os ligantes foram sintetizados pelo grupo do Prof. Jairton Dupont e utilizados através de uma colaboração). Esse tipo de ligante ionicamente marcado é muito útil para análises de ESI(+)-MS pois transforma espécies neutras em iônicas pela presença do ligante marcado.¹⁴¹⁻¹⁴⁴ As estruturas dos ligantes ionofílicos são mostradas na Figura 5.23.

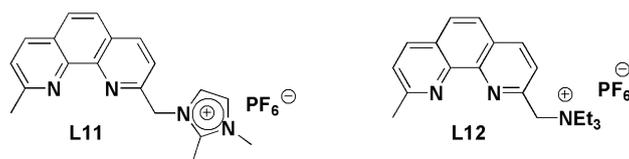
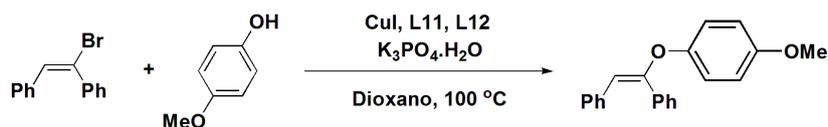


Figura 5.23: Estrutura dos ligantes **L11** e **L12**, utilizados como sondas em experimentos de ESI(+)-MS.

No primeiro experimento (exp. 1-1 na Tabela 5.4), inicialmente, agitou-se CuI e o ligante (**L11** + **L12**) durante uma hora a 100 °C em dioxano e, então, a amostra foi injetada no Electrospray (modo positivo). Assim, pôde-se detectar os íons **I1** e **I2**, correspondentes aos ligante **L11** e **L12** coordenados ao iodeto de cobre, bem como os ligantes livres (Figura 5.24). A presença dos ligantes quelatantes não coordenados ao metal, mesmo após uma hora de reação, pode indicar que uma porção do metal não fica em solução, mas em uma reserva insolúvel, como previamente sugerido.¹⁴⁵

Tabela 5.4: Resultados e intermediários observados nas análises de ESI(+)-MS.



Experimento	Sequência de adição/tempo	Íon de Cobre detectado	Resultado CG
1	1. CuI + (L11 + L12)/1h 2. Fenol + Base / 1 h 3. Bromoestilbeno / 1 h	1. I1 , I2 2. n.d. 3. n.d.	Produto de acoplamento não detectado
2	1. CuI + (L11 + L12)/1h 2. Bromoestilbeno / 1 h 3. Fenol + Base / 1 h	1. I1 , I2 2. I1 , I2 3. I1-I10	Rendimento: 34%
3	Todos Reagentes / 1h	I1-I10	Rendimento: 38%

Condições reacionais: Ver Tabela 5.2.

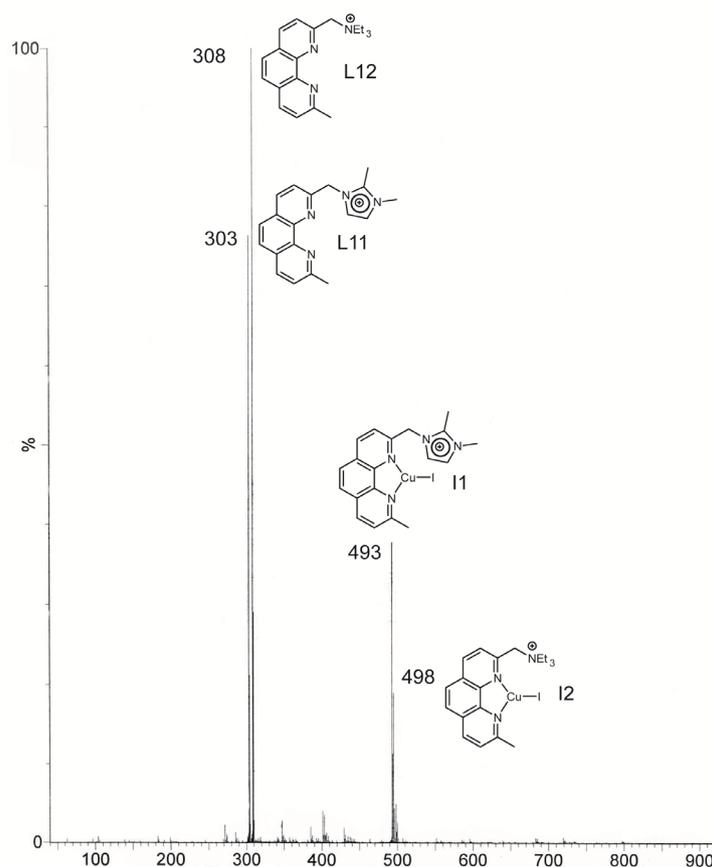


Figura 5.24: Espécies detectados no ESI(+)-MS após reação de CuI com uma mistura de **L11** e **L12**.

Posteriormente, 4-metoxifenol e $K_3PO_4 \cdot H_2O$ foram adicionados e a reação foi agitada por mais uma hora e analisada (Exp. 1-2). Nenhum íon baseado em cobre foi detectado. Finalmente adicionou-se *E*-bromoestilbeno e analisou-se novamente (novamente não foi observado nenhum íon). É importante ressaltar que após a adição de todos os reagentes, a reação foi analisada por CG, sendo que não houve formação do produto de acoplamento.

Em um segundo experimento, a ordem de adição dos reagentes foi modificada. Começou-se novamente com CuI + (**L11** + **L12**) (Exp. 2-1), seguida de bromoestilbeno (Exp. 2-2) e, finalmente, fenol + base (Exp. 2-3). Inicialmente, os mesmos íons **I1** e **I2** foram observados. Após a adição de bromoestilbeno, não se observou alteração no padrão de fragmentação, indicando que o haleto não reage diretamente com **I1** ou **I2** e, conseqüentemente, a formação de uma espécie Cu-Nucleófilo precede a ativação do haleto (Esse resultado já foi observado para outros nucleófilos¹¹⁰⁻¹¹⁵). Finalmente, após a adição do fenol e da base, uma mudança completa no espectro de massas foi observada e vários intermediários puderam ser identificados (Figura 5.25). No Exp. 3, onde todos os reagentes foram adicionados ao mesmo tempo, foram identificados os mesmos cátions observados no Exp. 2-3.

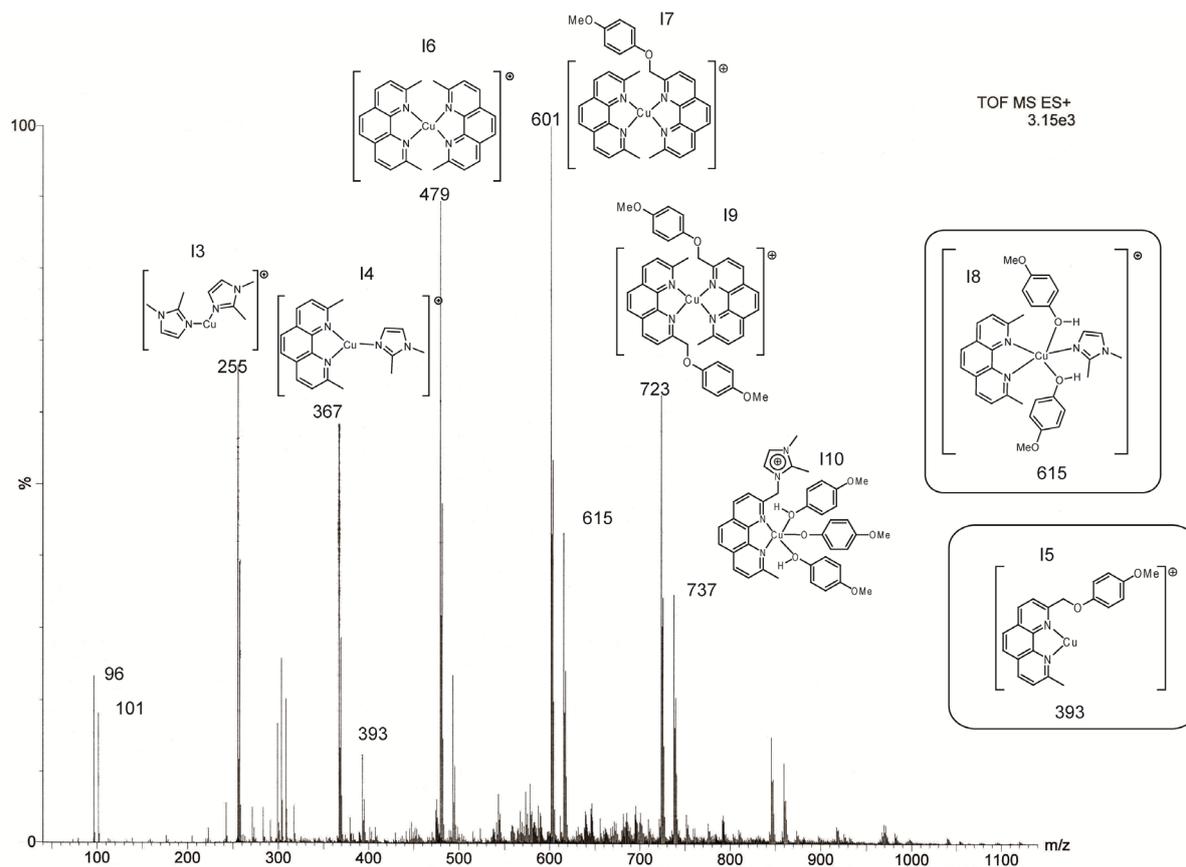


Figura 5.25: Intermediários detectados no ESI(+)-MS após a adição de CuI, (**L11** + **L12**), 4-metoxifenol, bromoestilbeno e $K_3PO_4 \cdot H_2O$.

Com relação à estrutura dos íons propostos, inicialmente deve ser mencionado que a distribuição isotópica teórica e experimental estão em concordância. Em um mecanismo reacional composto por mais de uma etapa, somente se acumulam aqueles intermediários formados em um passo anterior à etapa lenta. O fato de nenhuma espécie Cu-vinila ter sido detectada pode sugerir que o haleto participa da etapa lenta da reação, assim como foi observado nos estudos cinéticos.

É também digno de nota que foram observados alguns intermediários de cobre formados pelo ataque do fenol ao carbono benzílico de **L11** e **L12** (**I5**, **I7** e **I9**). Juntamente com esses intermediários, também foram observados os correspondentes grupos abandonadores trietilamina ($m/z = 101$) e dimetilimidazol ($m/z = 96$). Diversas espécies do tipo $[Cu(fen)_2]^+$ foram detectadas (**I6**, **I7**, **I9**). Essas espécies são similares às descritas por Taillefer e colaboradores como muito ativas na arilação de fenóis, mesmo em concentrações muito baixas de cobre (10 ppm).¹⁴⁵ Outra espécie importante detectada foi **I10**. Nesse intermediário, a sonda ionofílica não foi clivada e além disso há uma ligação Cu-OAr. A formação de espécies que possuem ligações Cu-Nu tem sido descrita a arilação de fenóis¹⁴⁶ e outros nucleófilos.^{110,112,114,115,120,122} Esse tipo de intermediário é considerado capaz de

reagir com haletos de arila, em condições brandas.^{110,112,114,115,120,122,146} Esses dados da literatura podem também ser utilizados para explicar o fato de que os íons **I1** e **I2** não reagiram diretamente com o bromoestilbeno (Tabela 5.4, Exp.2-2), sendo necessária, portanto, a formação prévia de Cu-OAr. Outro dado interessante foi a observação de espécies onde há mais de um fenol coordenado ao centro metálico (**I8**, **I10**), indicando que o fenol pode agir como nucleófilo e como ligante. Esse resultado vai de encontro com as observações cinéticas, pois um número variável de moléculas de fenol coordenadas ao cobre poderia explicar a ordem cinética de reação entre 0 e 1, para esse reagente.

Finalmente, após os experimentos de Electrospray, fez-se acoplamentos entre o *E*-bromoestilbeno e o 4-metoxifenol na presença e na ausência do inibidor de radicais livres BHT. (Figura 5.26). O objetivo desses experimentos foi determinar se a ativação do haleto de vinila acontece através de adição oxidativa/eliminação redutiva (Cu^I-Cu^{III}) ou através de processos radiculares. Não foram observadas diferenças significativas na ausência de BHT (conversão: 37%), com 10 mol% (conversão: 41%), ou com 100 mol% deste inibidor (conversão: 41%). Outra evidência do não envolvimento de radicais na ativação do haleto de vinila vem do fato que a estereoquímica *E* do substrato se mantém no produto, pois se a reação acontecesse via mecanismo radicalar, uma mistura *E/Z* de produtos seria esperada.

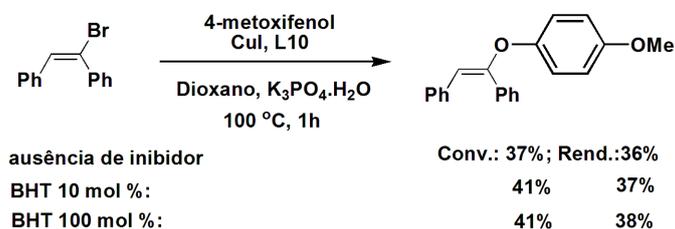


Figura 5.26: Resultados da reação de acoplamento C-O na presença e ausência de radical *scavenger*.

A presença do mecanismo radicalar foi proposta no acoplamento entre o iodotolueno e a difenilamina catalisado por Cu/fenantrolina. Essa proposição baseou-se no fato que a adição do inibidor de radicais TEMPO diminuiu significativamente o rendimento para o produto de acoplamento C-N.¹²⁷ Para avaliar a validade da inibição de radicais pelo BHT, fez-se uma reação muito semelhante na presença e na ausência do inibidor (Figura 5.27). Assim como na literatura, o rendimento foi reduzido drasticamente pela adição do *scavenger*, corroborando que pode haver mais de um mecanismo para os acoplamentos carbono-heteroátomo de Ullmann.

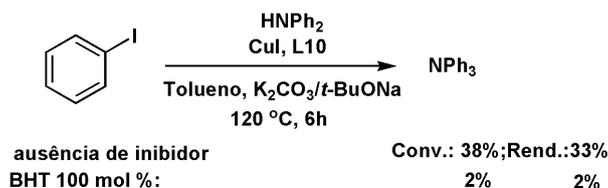


Figura 5.27: Resultados da reação de acoplamento C-N na presença e na ausência BHT.

Levando em consideração esses resultados, pôde-se propor um ciclo catalítico para a reação de vinilação de fenóis catalisada por cobre/fenantrolina (Figura 5.28). Nesse ciclo, primeiramente há a complexação do ligante diamina ao haleto de cobre (CuI) levando à formação de espécies (Fen)CuI, as quais foram detectadas como **I1** ou **I2**. Em seguida há formação da espécie [(Fen)₂Cu]⁺ que é suportada pela detecção de **I6**, **I7** e **I9**. Em seguida há formação da espécie Cu-OAr, que foi detectada como **I10**. Como já mencionado, esse tipo de espécie é capaz de reagir com haletos orgânicos, em condições brandas.¹⁴⁶ Em termos de ativação do haleto, levando em consideração que o caminho radicalar não está operante, pode-se argumentar em favor da adição oxidativa, levando a espécies de Cu(III). Apesar desses compostos não serem comuns, espécies Aril-Cu(III) foram identificadas recentemente^{124,147,148} e intermediários Aril-Cu(III) contendo ligantes nitrogenados, foram considerados acessíveis nas condições reacionais.¹¹² Posteriormente, o intermediário [(fen)CuOAr] pode ser formado novamente através de uma suposta eliminação redutiva, seguida de ataque do fenóxido ao cobre.

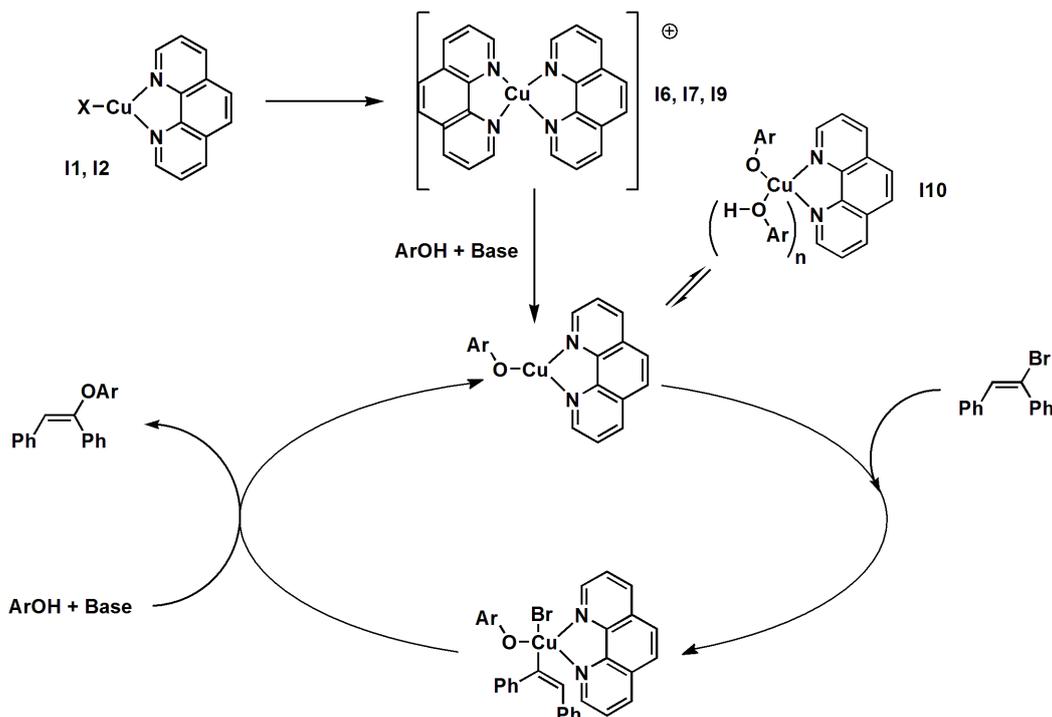


Figura 5.28: Ciclo catalítico proposto para a vinilação de fenóis catalisada pelo sistema Cu/fenantrolina.

5.2.3 Aplicação do Acoplamento de Ullmann na Síntese da Atomoxetina

O protocolo de vinilação C-O otimizado para o *E*-estilbeno **5.45** foi utilizado como etapa chave na síntese de fármacos antidepressivos, conforme análise retrossintética (Figura 5.29). Para tanto, utilizou-se uma rota semelhante àquela descrita na síntese da tolterodina. A principal modificação vem do fato que o acoplamento de Suzuki foi substituído por uma vinilação C-O catalisada por cobre.

Na Figura 5.29 é mostrada a análise retrossintética realizada para os fármacos em questão. Partindo-se das moléculas alvos, propôs-se que as mesmas podem ser acessadas a partir do correspondente vinil-éter. Esse vinil-éter é um potencial produto da vinilação de Ullmann. Uma desconexão na ligação C-O levou a fenóis e ao brometo de vinila correspondente. Esse brometo de vinila pode ser obtido facilmente a partir da olefina dissubstituída. Finalmente, fez-se uma desconexão na ligação C-N, chegando-se aos materiais de partida comerciais cloreto de cinamila e metilbenzilamina.

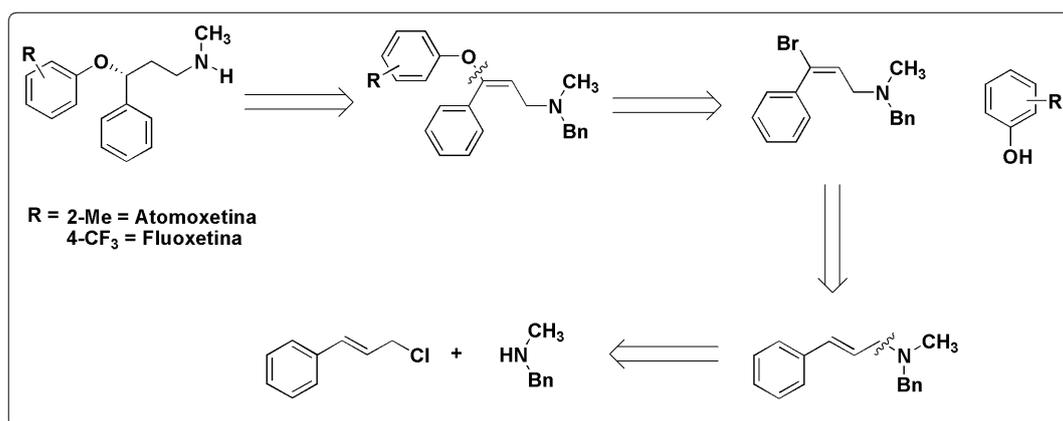


Figura 5.29: Análise retrossintética realizada para os fármacos atomoxetina e fluoxetina.

O brometo de vinila **5.55**, substrato para as reações de acoplamento C-O, foi obtido de forma semelhante ao composto **4.73**, intermediário na produção da tolterodina. Inicialmente, reagiu-se o cloreto de cinamila com a *N*-benzilmetilamina, na presença de K₂CO₃, levando à amina **5.53** com 86% de rendimento isolado. Posteriormente, este intermediário, protonado com HBr, foi bromado com Br₂ em CH₂Cl₂ a 25 °C, levando ao produto dibromado **5.54** com rendimento de 77%. Finalmente fez-se a desidrobromação utilizando KOH como base, em THF, a temperatura ambiente. Assim, o brometo vinílico **5.55** foi obtido com 84% de rendimento e razão *E*:*Z* de 98:2 (Figura 5.30).

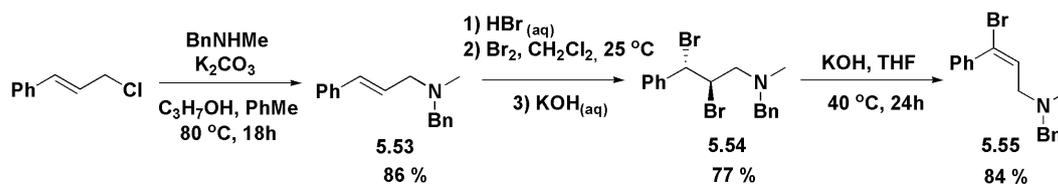


Figura 5.30: Cloreto de cinamila como material de partida para a síntese do brometo de vinila **5.55**.

A estereoquímica desse intermediário foi confirmada por experimentos de NOE-1D (CycleNOE). Irradiando-se seletivamente o CH₂ alílico (em azul na Figura 5.31), percebeu-se a proximidade entre esses hidrogênios e os hidrogênios aromáticos. No entanto, quando o tripleto olefínico foi irradiado (verde), essa correlação não foi observada. Dessa forma, pôde-se confirmar a configuração *E* do brometo de vinila **5.55**.

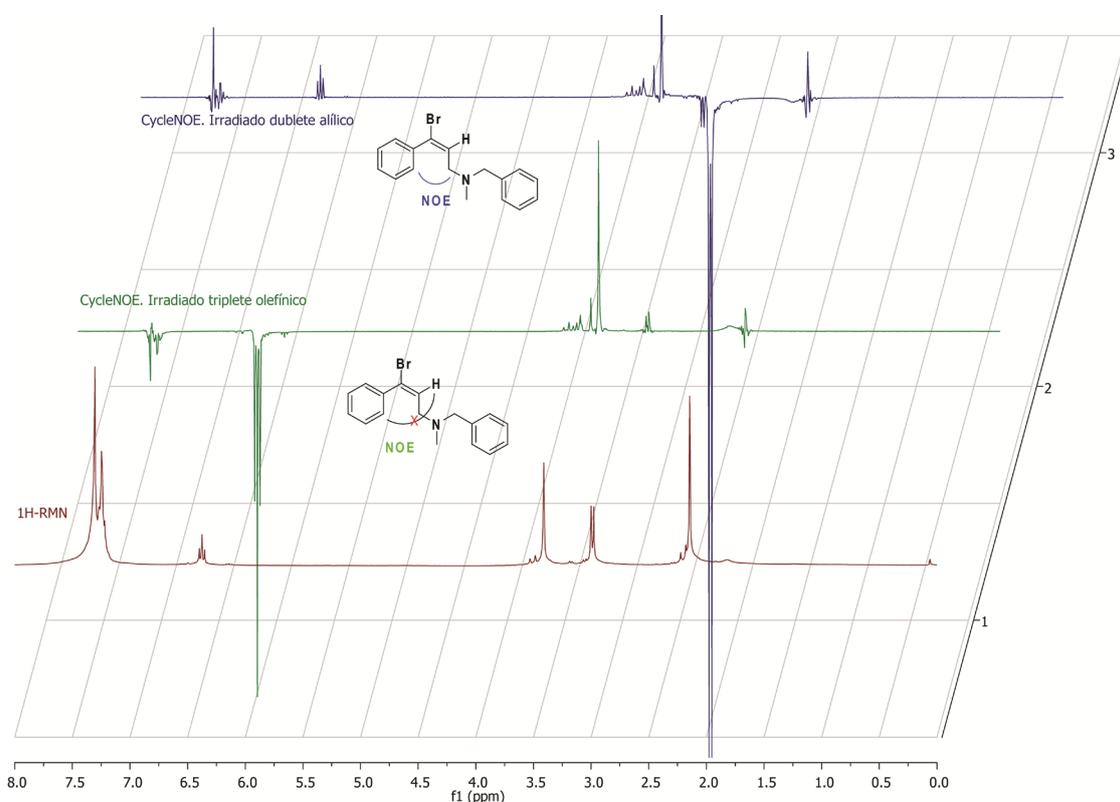
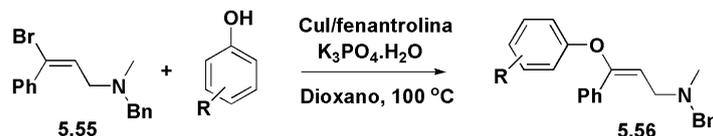


Figura 5.31: *Stacking* dos experimentos de CycleNOE com irradiação seletiva do CH₂ alílico (azul) e do CH olefínico (verde).

Após a síntese estereosseletiva do intermediário monobromado, esse foi utilizado como substrato na vinilação de fenóis. A mesma metodologia desenvolvida para o acoplamento do *E*-bromoestilbeno foi utilizada e os resultados são mostrados na Tabela 5.5. Inicialmente, um fenol com boa nucleofilicidade foi utilizado como modelo (4-metoxifenol). Desse modo, o vinil-éter **5.56a** foi obtido com 86% de rendimento isolado (entrada 1). Esse mesmo rendimento foi obtido quando se utilizou como nucleófilo o 2-cresol. Assim, o

intermediário sintético **5.56b**, precursor da atomoxetina, pôde ser sintetizado (entrada 2). No caso da síntese da fluoxetina, seria necessário o acoplamento de **5.55** com o um fenol altamente desativado (4-CF₃-fenol). Infelizmente o rendimento dessa reação foi desprezível, mesmo quando aplicadas condições mais enérgicas (entrada 3).

Tabela 5.5: Resultados do acoplamento entre **5.55** e fenóis.



Entrada	Produto	R	Molécula alvo	Conversão (%)	Rendimento Isolado (%)
1	5.56a	4-OMe	-	95	86
2	5.56b	2-Me	Atomoxetina	91	86
3 ^a	5.56c	4-CF ₃	Fluoxetina	20	10 (CG)

Condições reacionais: **5.55** (2,0 mmol), fenol (3,0 mmol), K₃PO₄·H₂O (4,0 mmol), CuI (0,2 mmol), fenantrolina (0,2 mmol), dioxano (8 mL), 100 °C, 16 h. ^a CuI (0,4 mmol), fenantrolina (0,4 mmol), 130 °C, 48 h.

Na Figura 5.32 é mostrado o espectro de ¹H-RMN do composto **5.56b**, precursor da atomoxetina. Em campo alto pode-se perceber os dois singletes com integração referente a 3 hidrogênios. Esses sinais correspondem às metilas **G** e **H**. Em 3,04 ppm nota-se o dublete referente ao CH₂ alílico **E** que acopla com o singlete olefínico **D**. Em 3,30 há um singlete integrando para 2H que corresponde aos hidrogênios benzílicos **F**. Na região aromática há três multipletes. Destaca-se o multiplete **C** que integra para 2H, Esses hidrogênios são da fenila e estão em posição *orto* em relação à vinila.

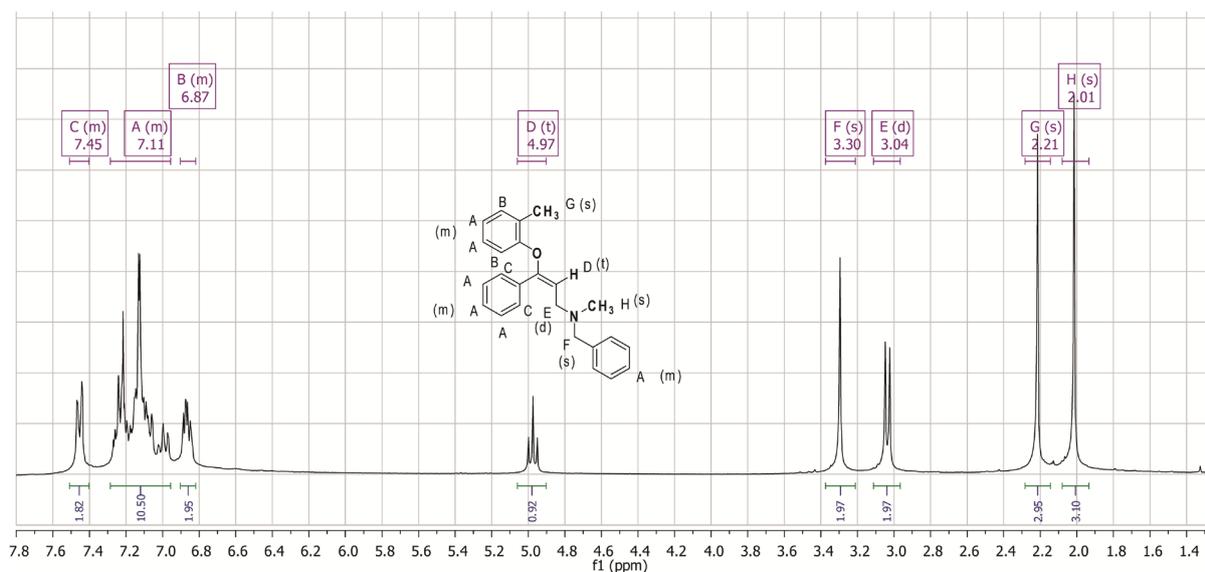


Figura 5.32: Espectro de ¹H-RMN do composto **5.56b**.

Com o objetivo de confirmar a estereoquímica *E* dos enol-éteres fez-se um experimento de NOESY-2D do composto **5.56b**. O espectro obtido pode ser visto na

Figura 5.33. A correlação que confirma a estereoquímica é mostrada na ampliação. Esse sinal confirma a proximidade espacial entre os hidrogênios do dublete da posição alílica e os hidrogênios em posição *orto* da fenila.

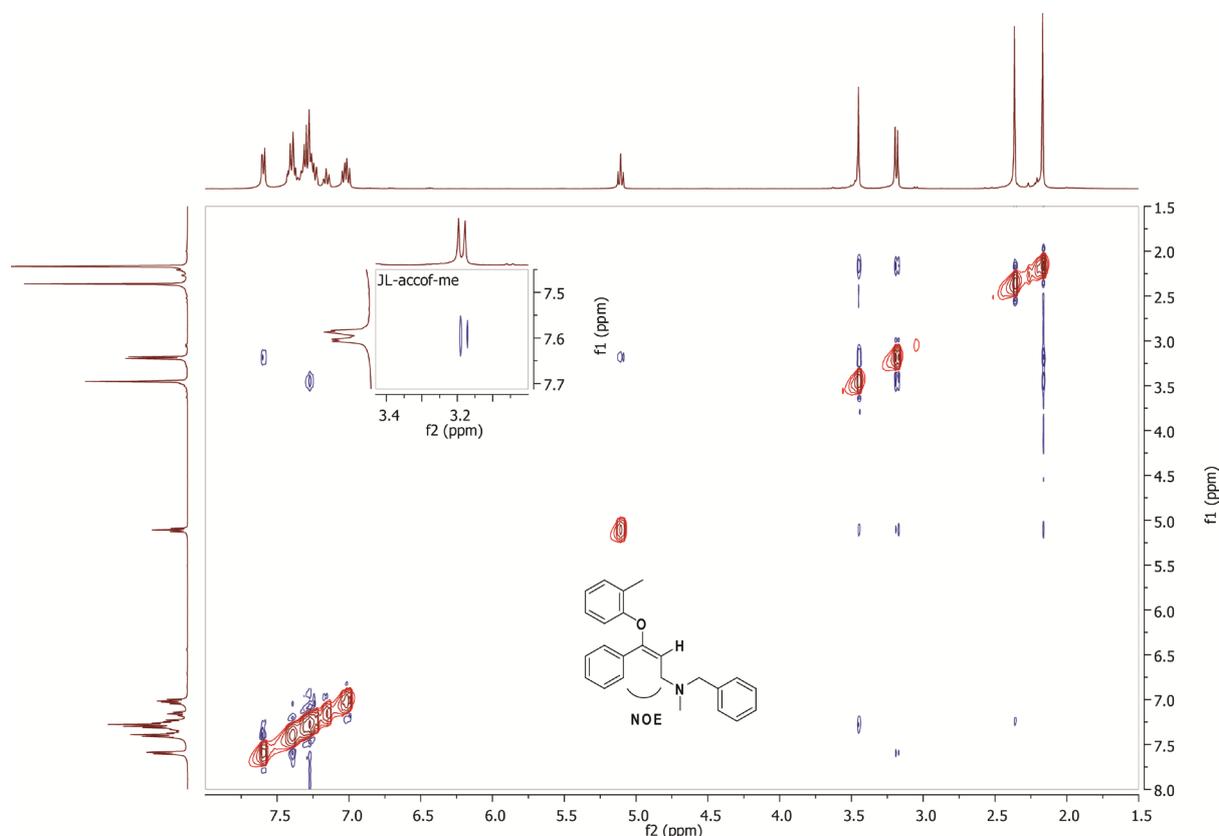


Figura 5.33: Correlações NOE observadas para o composto **5.56b**.

O intermediário **5.56a** foi utilizado como olefina modelo para a reação de hidrogenação. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 5.6. Primeiramente fez-se a reação com o precursor $[\text{Cp}^*_2\text{Rh}_2(\mu_2\text{Cl})_3]\text{PF}_6$ para a obtenção da mistura racêmica. Dessa forma, o produto hidrogenado **5.57a** foi obtido com 81% de rendimento (73% de rendimento isolado) em 24 horas (entrada 1). Posteriormente, utilizou-se sistemas compostos pelo dímero $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, uma fosfina quiral e NaBF_4 (para gerar o catalisador catiônico *in situ*). Utilizando-se (*S*)-BINAP (Figura 5.34) como ligante obteve-se 52% de conversão, porém a seletividade foi de apenas 51% e não se obteve excesso enantiomérico (entrada 2). Com a troca da fosfina para a (*S,S*)-Me-DUPHOS (Figura 5.34) atingiu-se 83% de conversão, com 80% de seletividade (65% do produto hidrogenado e 15% do produto hidrogenado e debenzilado) e 16% de ee. Para tentar melhorar a enantiosseletividade, baixou-se a temperatura reacional para 30 °C. Dessa maneira atingiu-se 54% de excesso enantiomérico, com melhora na seletividade para o produto de hidrogenação. Finalmente, trocou-se o substrato para o precursor da atomoxetina **5.56b** (entrada 5). Com esse intermediário

observou-se maior conversão (79%) e maior excesso enantiomérico (77%). Deve ser ressaltado que o produto **5.57b** ainda não foi isolado. Os dados aqui apresentados foram obtidos por análises de CG (conversão e seletividade) e HPLC (excesso enantiomérico). Para a determinação do excesso enantiomérico, foi necessária a remoção dos subprodutos da reação (subprodutos de hidrogenólise) por destilação em forno de bolas. Assim conseguiu-se um cromatograma adequado para a quantificação. Esse cromatograma foi comparado com o de uma reação realizada com $[\text{Cp}^*\text{Rh}_2(\mu_2\text{Cl})_3]\text{PF}_6$. Dessa forma foi possível determinar o excesso enantiomérico.

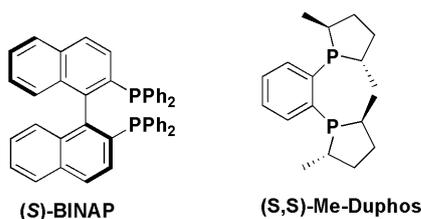
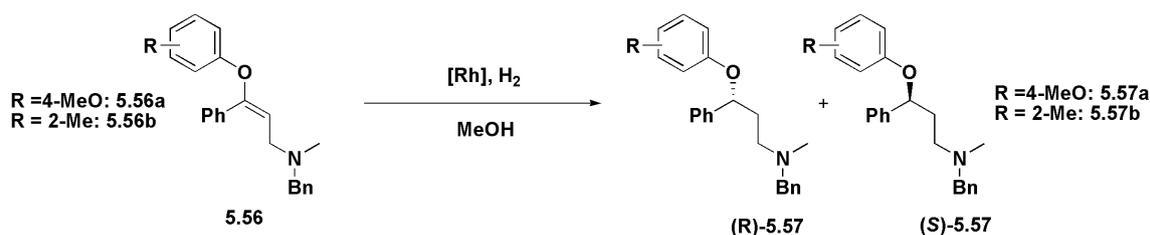


Figura 5.34: Estrutura dos ligantes quirais utilizados nas reações de hidrogenação

Tabela 5.6: Hidrogenação assimétrica do intermediário **5.56a** e **5.56b**, com complexos de ródio.



Entrada	Catalisador/Ligante	R	T (°C)	P (bar)	Conv. (%)	Sel. (%)	ee (%)
1	$[\text{Cp}^*\text{Rh}_2(\mu_2\text{Cl})_3]\text{PF}_6$	4-OMe	60	50	100	81	-
2	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2/(\text{S})\text{-BINAP}$	4-OMe	60	50	52	51	0
3	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]/(\text{S,S})\text{-Me-DUPHOS}$	4-OMe	60	50	83	80*	16
4	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]/(\text{S,S})\text{-Me-DUPHOS}$	4-OMe	30	50	68	86	54
5	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]/(\text{S,S})\text{-Me-DUPHOS}$	2-Me	30	50	79	80	77

Condições reacionais: **5.56** (0,42 mmol), $[\text{Rh}]_2$ (2 mol%), difosfina (4,4 mol%), NaBF_4 (4,6 mol%), MeOH (5 mL), H₂ (50 bar), 24 h.

Para ilustrar a obtenção enantiosseletiva do produto **5.57b**, na Figura 5.35 é mostrado o cromatograma (HPLC) em coluna quiral Chiracel OD-H, da reação correspondente à entrada 5 da Tabela 5.6. Podem ser observados os picos referentes aos dois enantiômeros de **5.57b**.

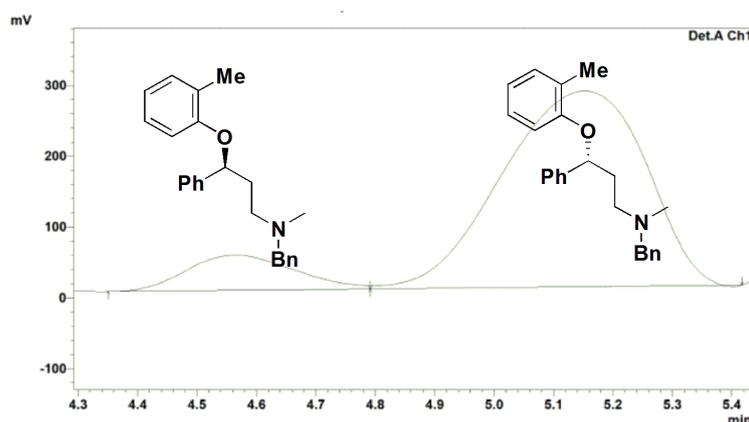


Figura 5.35: Cromatograma da reação 5 da Tabela 5.6, realizado em coluna Chiracel ODH (25 cm × 4,6 cm. Tamanho de partícula 5 µm), eluente: *n*-hexano/isopropanol 98:2, fluxo: 0,6 mL/min. Detector UV 254 nm.

A produção da atomoxetina a partir de **5.57b** já foi descrita na literatura. Por esse motivo, pela obtenção enantiosseletiva desse produto no presente trabalho concluiu-se a síntese formal da molécula alvo, com 77% de excesso enantiomérico, tendo como etapa chave a *O*-vinilação catalisada por cobre/fenantrolina.

5.3 Conclusões Parciais

Uma metodologia simples e barata foi desenvolvida para o acoplamento entre fenóis e azóis com brometos de vinila. Assim, 10 vinil-éteres e vinil-azóis derivados do *E*-bromoestilbeno foram sintetizados com rendimentos de bons a excelentes, com a manutenção da integridade da estereoquímica *E*.

Em relação ao mecanismo, pôde-se detectar diversos intermediários da reação através de experimentos de ESI(+)-MS. Esses experimentos também sugeriram que (i) a formação de espécies Cu-OAr precede a ativação do haleto de vinila e (ii) fenóis podem agir tanto como ligantes quanto como nucleófilos. Esse segundo resultado explicou a ordem cinética variável observada para o fenol. Através de experimentos de inibição de radicais, pôde-se excluir o envolvimento desses na formação da ligação C-O. Assim propôs-se um mecanismo baseado em adição oxidativa/Cu(III) para explicar a formação dos produtos.

A metodologia de acoplamento C-O em brometos de vinila foi eficientemente aplicada a um substrato que levou ao vinil-éter **5.56b** com rendimento de 86%. A hidrogenação assimétrica desse composto permitiu a realização da síntese formal da atomoxetina com 77% de excesso enantiomérico.

**6. SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE 1,1-DIARIL-2-ALQUILOLEFINAS
COMO LIGANTES DA COX-2 VIA STD-NMR**

A função biológica das proteínas depende da sua interação com moléculas ligantes. Enzimas, proteínas de membrana, vírus e RNA têm sua função regulada através da associação com compostos de baixo peso molecular. Fica claro, portanto, que para compreender os eventos biológicos é necessário um profundo entendimento sobre o reconhecimento proteína-ligante, em níveis atômicos.¹⁴⁹ Por esse motivo, inúmeros métodos biofísicos têm sido utilizados para caracterizar esses processos biológicos.

Especial interesse é dado àqueles processos onde a interação proteína-ligante tem papel chave no desenvolvimento de doenças graves (por exemplo, AIDS e câncer). O entendimento desse tipo de interação permite o desenvolvimento de ligantes mais potentes que podem servir como candidatos a fármacos. A identificação e otimização desses candidatos é um processo bastante demorado e laborioso. Um dos principais passos desse processo é a identificação de compostos que têm atividade ligante ao receptor. Esses compostos são chamados protótipos. O processo de descoberta de protótipos envolve uma grande quantidade de compostos (usualmente mais que 10^6 na indústria) e é realizado classicamente através de testes bioquímicos, como por exemplo ELISA (enzyme-linked immunoadsorbent assay)¹⁴⁹

Nos últimos anos foram desenvolvidas diversas técnicas baseadas em RMN para o estudo das interações proteína ligante em nível molecular e para a identificação de compostos bioativos.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ As principais técnicas baseadas em RMN que “olham” para os sinais dos ligantes são: (i) WaterLOGSY (“Water Ligand Observation with Gradient Spectroscopy”),¹⁵² (ii) NOE pumping¹⁵³ e (iii) STD (“Saturation Transfer Difference”)^{154,155}. Dessas três técnicas, a STD é considerada a mais versátil e robusta, uma vez que, entre outras coisas, exige concentrações muito baixas de proteína e pode ser aplicada para proteínas com uma gama maior de massas molares.^{150,151}

6.1 A Técnica de STD-NMR^{149-151,156,157}

A STD (*saturation transfer difference*) é uma técnica baseada em NOE para o mapeamento de interações entre macromoléculas e ligantes. Como o nome já diz, o experimento consiste na diferença entre dois espectros: um deles sem a saturação seletiva dos hidrogênios da macromolécula (chamado de *off-resonance*) e o outro com a saturação seletiva desses hidrogênios (chamado de *on-resonance*). Assim a intensidade do sinal de um experimento de STD-NMR é dada por $I_{std} = I_{sat} - I_0$. Normalmente, a saturação dos sinais da

proteína é feita entre 0 e -1 ppm. Nesse deslocamento químico não há nenhum sinal do ligante e assim se garante que o mesmo não seja saturado.

As diferenças no comportamento em relação ao NOE entre moléculas pequenas e macromoléculas é o que torna viável a implementação dessa técnica. Para macromoléculas (baixa mobilidade, transições *zero quantum* - W_0), ao contrário de moléculas pequenas (alta mobilidade, transições *double quantum* - W_2), o NOE é eficientemente transmitido através de uma cadeia de spins. Esse processo é conhecido como difusão de spin. Assim a saturação de um hidrogênio da proteína faz com que toda a macromolécula seja saturada. Se o ligante estiver suficientemente próximo da macromolécula essa magnetização será transferida para o mesmo e consequentemente esses sinais aparecerão no espectro de STD. Portanto, além de distinguir as moléculas que se ligam das que não se ligam à proteína (composto vermelho se liga e composto azul não se liga, na Figura 6.1), essa técnica permite também a distinção de quais os hidrogênios do ligante se aproximam mais da macromolécula (hidrogênios em vermelho na Figura 6.1).

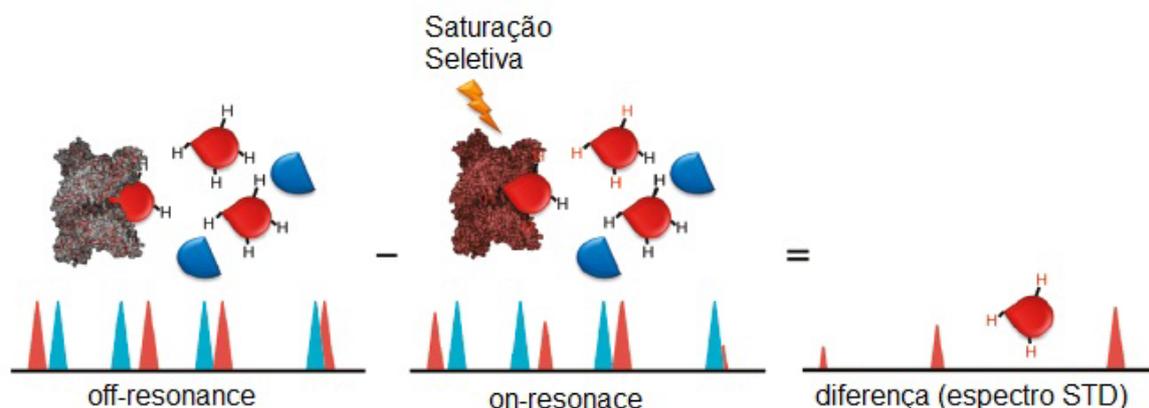


Figura 6.1: Esquema representativo do espectro de STD. Esse espectro corresponde a diferença entre os espectros *off-resonance* e *on-resonance*. Adaptado da referência ¹⁵⁶.

Quando comparada a outras técnicas de *screening* via RMN, a STD permite a utilização de quantidades muito pequenas de proteína (até 1 nM). Isso só é possível porque há associação/dissociação dos ligantes durante o tempo de saturação. Assim, os ligantes se dissociam do receptor, porém permanecem “saturados” (longos tempos de T_1 quando livres¹⁵¹), fazendo com que uma nova unidade de ligante se coordene à macromolécula e, consequentemente o sinal seja amplificado. Em adição, pode-se usar relações ligante/proteína de 10-100 vezes, garantindo que uma molécula de proteína sature mais de uma molécula do ligante.

Na Figura 6.2 é mostrada outra ilustração que retrata o experimento de STD. Nela, círculos e estrelas representam compostos ligantes e não ligantes, respectivamente. Em **A**, a irradiação de radiofrequência é realizada fora da ressonância dos compostos e da macromolécula, gerando assim o espectro *off-resonance* de intensidade I_0 . Em **B**, a irradiação de r.f. satura seletivamente a proteína (saturação de r.f. é representada pelo raio) que, por sua vez, transfere a magnetização para os ligantes (ligantes saturados são representados como círculos pretos). Durante o tempo de saturação há associação/dissociação dos ligantes, assim uma unidade proteica satura várias unidades do ligante. Além disso, como o ligante é saturado através do complexo L-P, o mesmo apresenta NOE negativo (típico de macromoléculas). Assim, a intensidade do sinal do compostos diminui no espectro para I_{sat} . Em **C**, a resposta do STD corresponde à diferença $I_{\text{STD}} = I_0 - I_{\text{sat}}$ e apresenta somente os sinais do ligante (sinais da proteína normalmente não são visíveis devido às baixas concentrações e/ou utilização de filtros de relaxação).

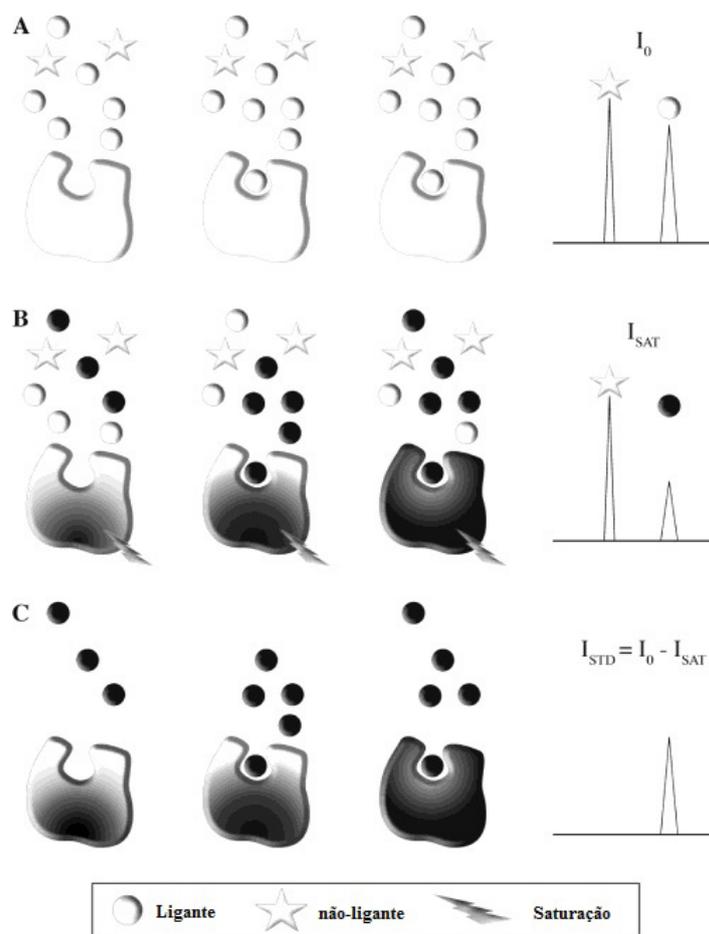


Figura 6.2: Esquema ilustrativo da técnica de STD. Adaptado de Moore e colaboradores.¹⁵⁰

A amplificação do sinal de STD (fato de uma unidade proteica saturar mais de uma unidade do ligante) pode ser melhor analisada pela utilização do “fator de amplificação do

STD” (A_{std}) introduzido por Mayer e Meyer.¹⁵⁷ O A_{std} é obtido multiplicando-se o efeito relativo do STD (I_{std}/I_0) de um determinado hidrogênio em uma determinada concentração do ligante pela razão molar [proteína]/[ligante], como mostrado na equação 6.3.

$$A_{\text{STD}} = \frac{I_0 - I_{\text{SAT}}}{I_0} \times \frac{[L]_{\text{T}}}{[P]} = \frac{I_{\text{STD}}}{I_0} \times \frac{[L]_{\text{T}}}{[P]} \quad (6.3)$$

Assim, para um determinado tempo de saturação o A_{std} representa o número médio de moléculas de ligantes saturadas por molécula de receptor. Em princípio, quanto maior o tempo de saturação e a quantidade de ligante empregada, mais forte é o sinal STD e mais alto é o A_{std} .¹⁵⁶

Como referido anteriormente, o efeito STD não é o mesmo para os diferentes hidrogênios do ligante. Em geral, é considerado que os fragmentos onde a transferência de magnetização foi mais efetiva estiveram em contato mais próximo com a macromolécula (levando em consideração a dependência entre distância e NOE intermolecular). Esse fato é utilizado com o objetivo de se determinar quais as porções do ligante são cruciais para a associação L-P. Essas porções são chamadas de **epitopos**. Em termos de desenvolvimento de fármacos, o mapeamento dos epitopos pode ajudar a guiar a otimização dos protótipos, especialmente quando informações detalhadas sobre os alvos proteicos não são conhecidas. Além disso, o conhecimento de quais partes do ligante estão envolvidas no processo de interação L-P pode ajudar os químicos medicinais a decidir como os fragmentos importantes para a interação devem ser planejados e unidos.¹⁵⁰

A determinação dos epitopos é um processo relativamente simples. Uma vez determinados os fatores de amplificação (A_{std}) para os diferentes hidrogênios do ligante, basta atribuir o valor de 100% para o hidrogênio que apresentou o maior valor de A_{std} . e os valores correspondentes ficam normalizados para o restante dos hidrogênios.¹⁵⁶ Na Figura 6.3 são mostrados os hidrogênios (**a**, **b** e **c**) de um ligante hipotético. Para esses hidrogênios há diferença na transferência de saturação. Para o hidrogênio **a**, o NOE intermolecular é mais efetivo, assim esse epitopo é marcado como 100% ($A_{\text{std}} = N$). Para o hidrogênio **b**, o fator de amplificação é menor que para **a** ($A_{\text{std}} = N/2$), assim o valor dado para esse epitopo é 50%. Já, o hidrogênio **c** não entra em contato com a proteína, assim para essa porção da molécula, não há transferência de saturação.

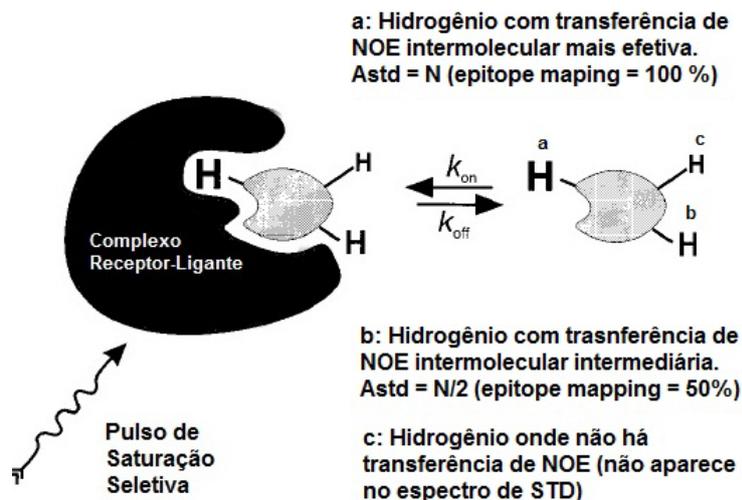


Figura 6.3: Interação entre ligante e proteína, mostrando as diferenças na transferência de NOE intermolecular para os hidrogênios a, b e c.

6.1.1 Aplicações da Técnica

O primeiro trabalho que utilizou a técnica de STD-NMR foi descrito por Mayer e Meyer, em 1999.¹⁵⁵ Nesse trabalho, com o objetivo de avaliar a aplicabilidade da técnica, os autores testaram a ligação do hexassacarídeo lacto-N-difucosilhexaose I (**6.1**) à lectina AAA, que conhecidamente se liga de forma específica à fucose. Como esperado, a maior transferência de saturação foi observada nas unidades fucosídicas (100%, como mostrado na Figura 6.4). As unidades glicosídicas galactose-IV, glicose-NHAc-III e galactose-II apresentaram saturação de 60%, uma vez que esses resíduos só receberam saturação a partir das fucoses. A glicose-I, por estar mais distante das fucoses, recebeu ainda menos saturação (30%).

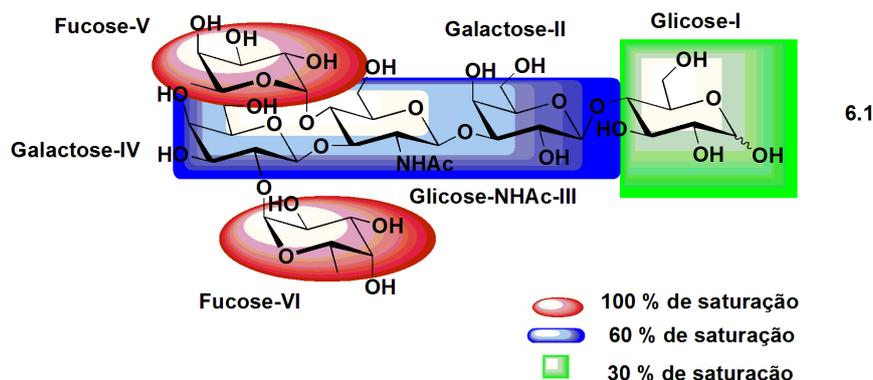


Figura 6.4: Experimento de STD-NMR da lectina AAA com hexassacarídeo. As áreas coloridas representam a transferência de saturação para cada unidade sacarídica.

Compostos que inibem a infecção virótica, dificultando a entrada do vírus na célula hospedeira, são chamados de “inibidores de entrada”. No entanto, para que seja possível o

desenvolvimento de compostos protótipos para tais inibidores, é desejável o conhecimento da forma e da composição da capa viral. Para alguns rinovírus humanos (HRV), que são responsáveis por resfriados comuns, uma completa análise estrutural foi possível por medidas de cristalografia de raio-X.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Com base nesses resultados, uma classe de inibidores com a estrutura geral **6.2** foi produzida, dos quais o pleconaril **6.3** chegou até testes de fase clínica III. Levando em consideração a atividade desses compostos, a ligação do análogo **6.4** ao rinovírus HRV2 foi avaliada através de experimentos de STD.¹⁶¹ O sítio de ligação dos compostos testados é uma cavidade hidrofóbica presente na capa proteica do vírus. Foi possível observar que o composto efetivamente ligou-se à proteína virótica, uma vez que houve transferência de saturação para o composto **6.4** (o espectro de STD é mostrado na Figura 6.5d). Os autores ainda determinaram os epitopos do composto em questão, sendo que as porções do mesmo que mais se aproximaram da macromolécula foram as regiões aromáticas (Figura 6.5). Finalmente um experimento competitivo foi realizado. Quando um ligante de maior afinidade pelo vírus foi adicionado, os sinais de STD do composto **6.4** desapareceram, mostrando que os compostos competem pela ligação à cavidade hidrofóbica.

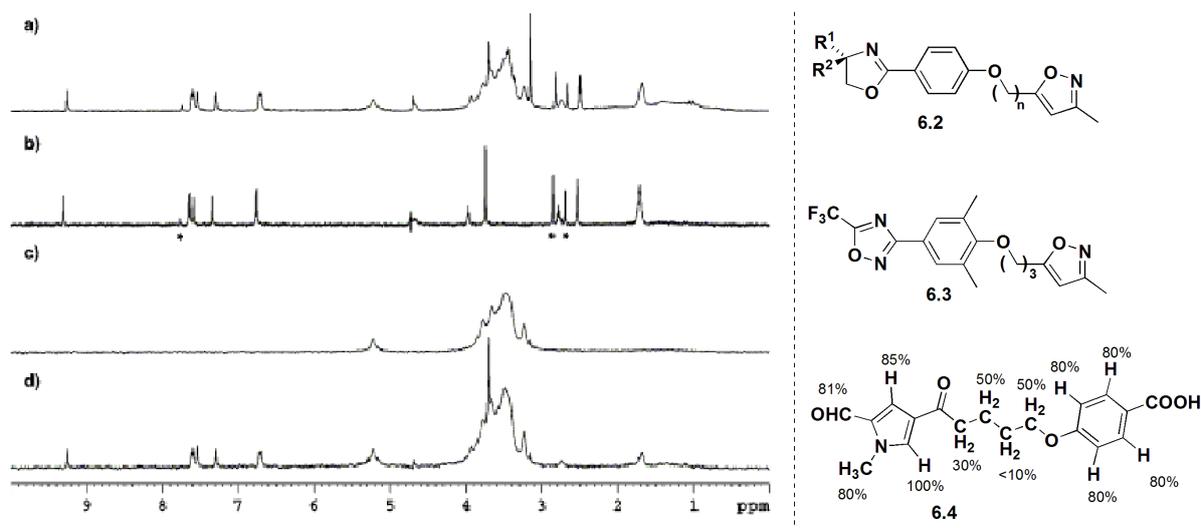


Figura 6.5: Estrutura dos compostos com atividade contra rinovírus. a) espectro *off-resonance* do composto **6.4**. b) ¹H-RMN do composto **6.4**. c) Experimento de STD na ausência de **6.4**. d) Experimento de STD do composto **6.4** (120 μM) com HRV2 (20 nM).

A KAS III é uma enzima envolvida na biossíntese de ácidos graxos em bactérias. Por esse motivo ela é um promissor alvo molecular para antimicrobianos. Kim e colaboradores desenvolveram três mapas farmacofóricos para essa enzima a partir de varreduras *in silico*.¹⁶²

Utilizando esses mapas, os autores examinaram uma base de dados de produtos naturais e escolheram quatro compostos (**6.5-6.8**) como possíveis inibidores da KAS III. A ligação desses compostos à enzima foi avaliada através de STD.¹⁶³ Além disso, a atividade

dos produtos naturais foi avaliada contra *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis*, MRSA e VREF. Em relação aos resultados de RMN, para os compostos **6.6**, **6.7** e **6.8** houve transferência de saturação, comprovando a ligação dos mesmos à enzima. O composto **6.5** foi insolúvel e não pôde ser analisado por STD. Nos testes de inibição do crescimento bacteriano, o composto **6.5** apresentou atividade antibacteriana contra bactérias gram-positivas como *S. aureus* e *E. faecalis*. Já **6.8** apresentou atividade antibacteriana de amplo espectro, sendo ativo contra cepas gram-positivas e gram-negativas.

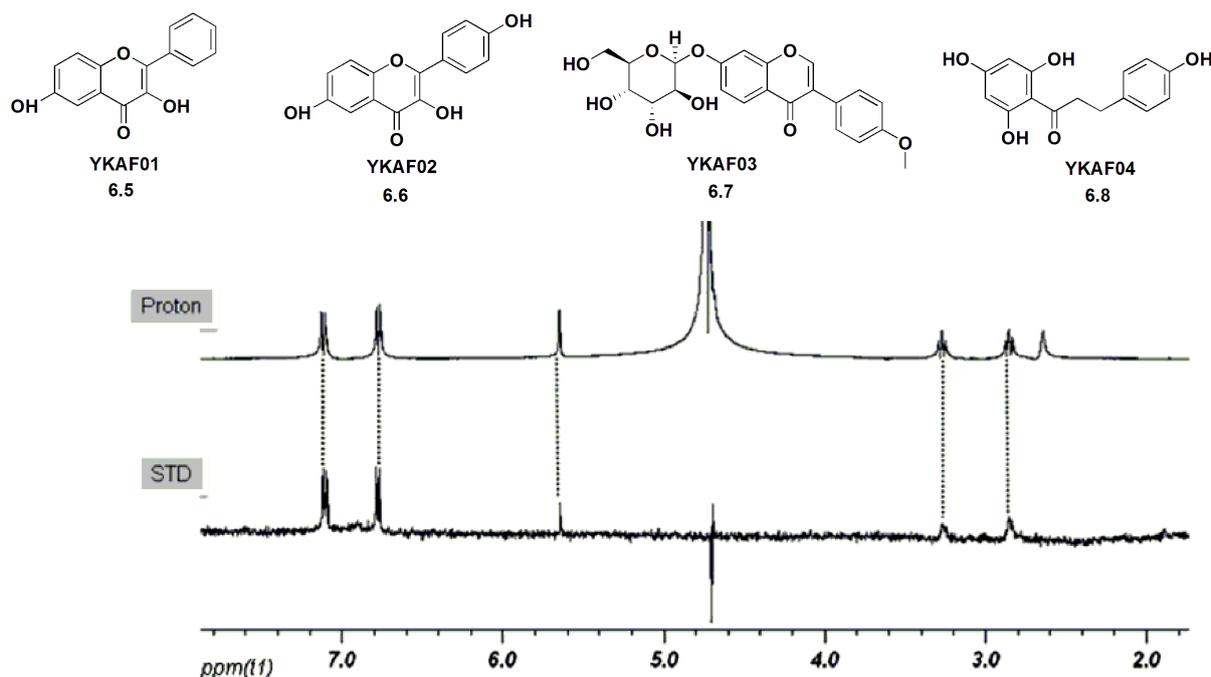


Figura 6.6: Estrutura dos compostos **6.5-6.8**. Também são mostrados os espectros de ^1H -RMN e STD para o composto **6.8**.

Além do *screening* virtual dos produtos naturais, os mesmos autores também utilizaram uma base de dados de compostos sintéticos, chegando a dezesseis possíveis ligantes da KAS III.¹⁶² Desses ligantes, dez foram efetivos na ligação à enzima, em experimentos de STD-NMR. Em testes de inibição bacteriana o YKAs3003 (**6.9**) foi o mais ativo. Os autores então determinaram os epitopos para este composto, conforme mostrado na Figura 6.7A (o espectro de ^1H -RMN e STD também são mostrados nessa figura). Na região aromática, os prótons vizinhos às hidroxilas fenólicas foram os que receberam maior transferência de saturação. Por esse motivo, os autores acreditam que a presença da unidade 1,3-benzenodiol seja de grande importância para a interação. Na porção cicloexano, o hidrogênio da posição 8 foi o que apresentou a maior intensidade no espectro de STD. Esse resultado foi explicado pela proximidade desse hidrogênio com uma determinada isoleucina (Ile156) do alvo molecular, observada em um dos mapas farmacofóricos (Figura 6.7B).

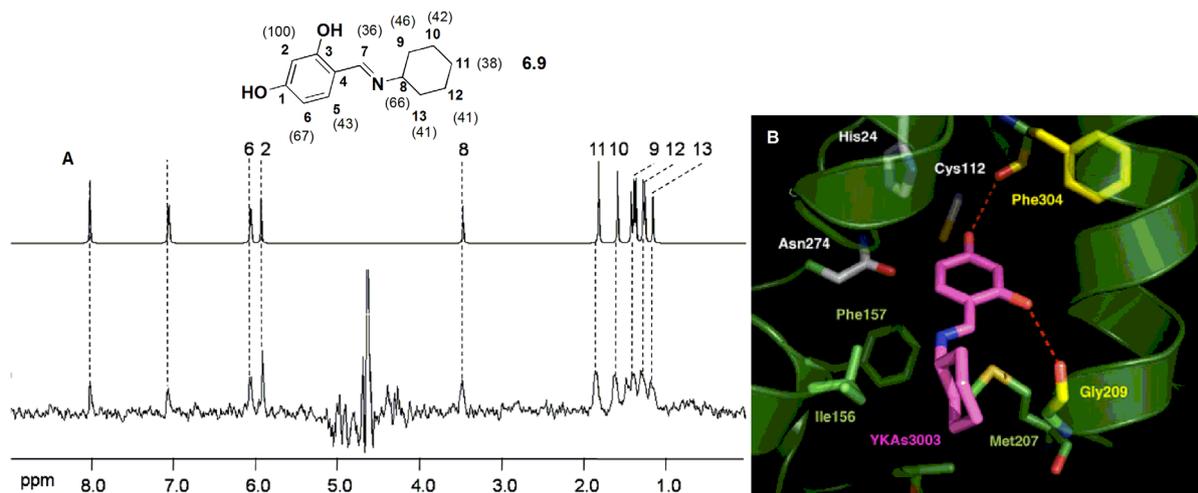


Figura 6.7: A) Estrutura do composto YKAs3003 (**6.9**), com os respectivos epitopos. Também são mostrados os espectros de ¹H-RMN e STD. B) Interação do composto **6.9** com um dos mapas farmacofóricos propostos.

O etoposídeo **6.10** (Figura 6.8) é um dos agentes anticâncer mais prescritos na terapêutica. **6.10** é composto por um sistema de anéis policíclicos (anéis A-D), uma unidade glicosídica na posição C4 e um anel arílico na posição C1 (anel E). Esse fármaco age inibindo a enzima topoisomerase-II.¹⁶⁴ Essa enzima regula o nível de espiralamento do DNA e remove deformidades do material genético. Para manter a integridade do genoma durante eventos de clivagem, a enzima forma ligações covalentes entre resíduos tirosil do sítio ativo e a terminação 5' do DNA criada pela cisão da dupla hélice.¹⁶⁵ Esse intermediário enzima-DNA clivado é conhecido como *complexo de clivagem*. O etoposídeo mata as células inibindo a habilidade da topoisomerase-II de se ligar à moléculas de DNA clivado.¹⁶⁶ Isso faz com que haja acumulação de *complexos de clivagem*. Evidências indicam que interações entre a topoisomerase e o etoposídeo (e não entre o etoposídeo e o DNA) são cruciais para a atividade anticâncer e mediam a entrada do fármaco no complexo ternário enzima-fármaco-DNA. No entanto, os grupamentos de **6.10** que interagem com a enzima não são muito bem conhecidos. Por esse motivo, a ligação do etoposídeo e dos análogos **6.11-6.14** à topoisomerase-II de levedura e à topoisomerase-II α humana foi avaliada através de experimentos de STD-NMR e de clivagem de DNA.¹⁶⁷ Os resultados de RMN indicaram que os hidrogênios do anéis A, B e E, além dos hidrogênios das metoxilas do anel E (hidrogênios em vermelho na Figura 6.8) interagem com ambas enzimas, em um complexo binário proteína-ligante. Em contraste, não se observaram sinais de NOE para os anéis C e D e nem para a unidade glicosídica (hidrogênios em verde na Figura 6.8), sugerindo que essas porções do ligante não interagem com a enzima. Resultados de STD semelhantes foram observados quando o experimento foi realizado com o teniposídeo **6.11**. Já quando o composto TOP53

(6.12) foi aplicado, os sinais de NOE observados foram duas vezes mais intensos. Além disso, também foram observados os sinais dos hidrogênios presentes nos CH₂ da cadeia lateral nitrogenada. Segundo os autores, isso pode sugerir que 6.12 se liga de uma maneira mais forte ou com uma geometria diferente do etoposídeo. Em testes adicionais de *binding* competitivos (com [³H]etoposídeo), a concentração de 6.12 necessária para deslocar 50% do etoposídeo marcado foi 4 vezes menor do que para 6.10, corroborando a maior afinidade do derivado nitrogenado pela enzima.

Nos compostos 6.13 e 6.14, o anel E original foi substituído por grupamentos 4-hidroxifenila e fenila. Experimentos de STD-NMR mostraram que hidrogênios aromáticos adicionais presentes nos análogos também se ligaram ao alvo molecular. No entanto, os sinais dos espectros STD foram menores que os observados para 6.10. Essas observações estão de acordo com os resultados obtidos para os testes de clivagem de DNA, uma vez que os compostos 6.13 e 6.14 foram os menos ativos nesses ensaios.

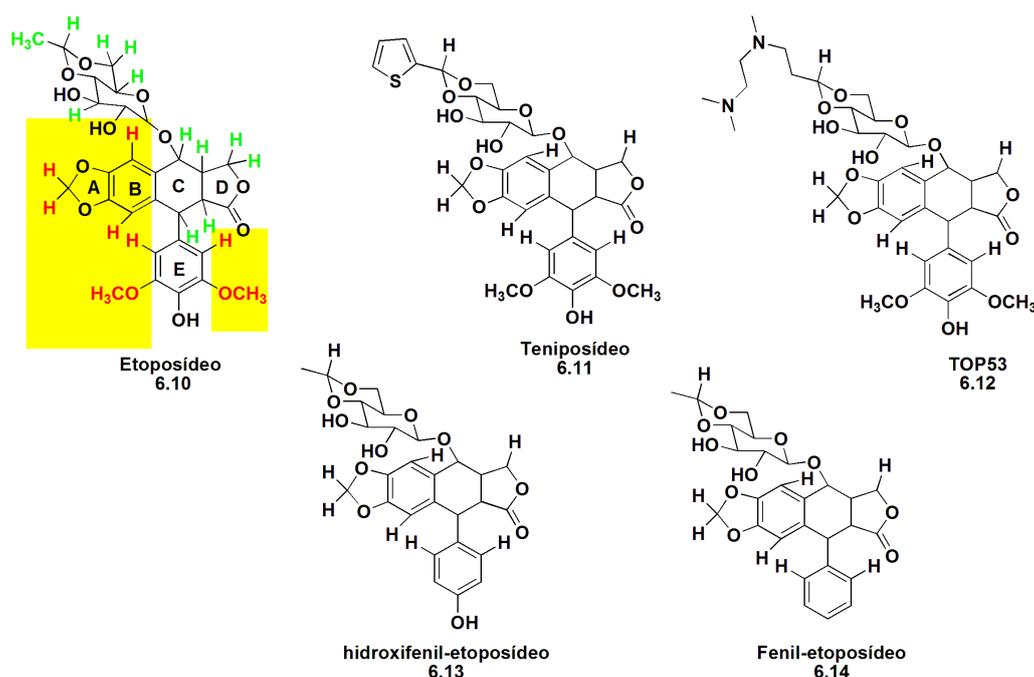


Figura 6.8: Estrutura dos compostos testados por STD-NMR com a enzima topoisomerase-II.

Em um trabalho posterior, com o objetivo de melhorar o modelo de ligação do etoposídeo à topoisomerase-II, análogos sem a unidade glicosídica (6.15-6.17) foram avaliados.¹⁶⁸ Os compostos DEPT, EPT e DDEPT efetivamente se ligam à enzima, uma vez que determinados sinais desses compostos foram observados nos espectros de STD. Além disso, a geometria de ligação é semelhante ao composto padrão 6.10, pois foram observados novamente os sinais dos prótons dos anéis A, B e E (e substituintes OCH₃) e não foram

observados os prótons dos anéis C e D. Além dos testes de STD os autores ainda realizaram ensaios de *binding* competitivos. Nesses experimentos, a habilidade do etoposídeo não-radioativo (**6.10**), DEPT, EPT e DDEPT em competir com o [^3H]-etoposídeo pela ligação à enzima foi avaliada. Como resultado, observou-se que a concentração de DEPT necessária para deslocar o etoposídeo marcado foi semelhante à concentração de **6.10**. Esse resultado corrobora a hipótese que a unidade glicosídica não contribui significativamente para a formação do complexo etoposídeo-topoisomerase-II. Ao contrário do observado para o DEPT (**6.15**), os compostos EPT e DDEPT foram menos efetivos na competição com o [^3H]-etoposídeo. Esses resultados indicaram que: (i) o grupo metilênico do anel A tem papel essencial na formação das interações fármaco-proteína e (ii) a inserção da metila no hidrogênio fenólico diminui a afinidade do fármaco pela enzima humana. Finalmente, em testes de clivagem de DNA, os compostos **6.15-6.17** apresentaram atividade menor do que **6.10**, indicando a necessidade da unidade glicosídica para essa atividade. Assim, os autores refinaram o modelo de ligação à enzima, como mostrado na Figura 6.9. Nesse modelo, a unidade glicosídica, além dos anéis C e D (em azul) seriam essenciais para a interação fármaco-DNA. Enquanto que os anéis A, B e E (em amarelo) seriam essenciais para a interação fármaco-proteína.

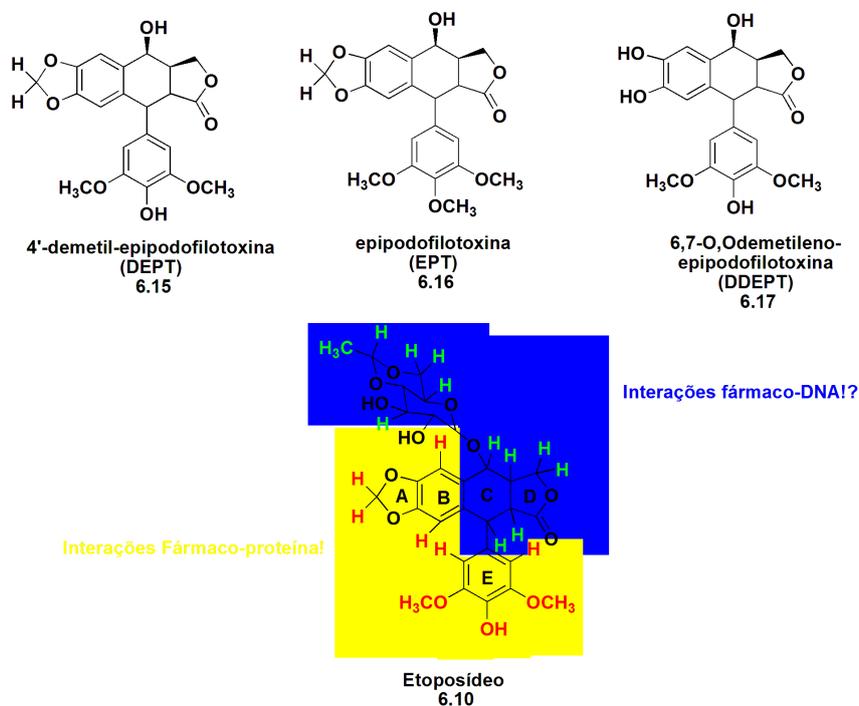


Figura 6.9: Estrutura do etoposídeo e dos derivados sem a porção glicosídica, avaliados via STD-NMR. Também é mostrado o modelo de interação proposto para o etoposídeo.

6.2 Anti-inflamatórios Não-Esteroidais (AINES): Mecanismo de Ação e Desenvolvimento dos Coxibs

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são os fármacos mais prescritos na terapêutica para casos clínicos de dor, artrite e inflamação. Segundo Marnett: “a história dos AINES remonta o início da civilização e é um amálgama de isolamento de produtos naturais, química medicinal e exploração clínica”.¹⁶⁹ Os exemplos iniciais aspirina, fenacetina e fenilbutazona foram introduzidos sem a utilização de modelos animais, com a aplicação sendo realizada diretamente em humanos. No entanto, após a Segunda Guerra Mundial, modelos de experimentação animal como o “edema de pata de rato” foram introduzidos. Assim, pela utilização dessas técnicas, fármacos como diclofenaco, indometacina, sulindaco, oxicans e profens foram adicionados à terapêutica.¹⁶⁹ Após esse intenso período de desenvolvimento pós-guerra, em 1971 foi descoberto que os AINES inibem a produção de prostaglandinas a partir de ácidos graxos poliinsaturados, inibindo a primeira enzima da cascata biossintética, a ciclo-oxigenase (COX).¹⁷⁰⁻¹⁷²

No início da década de 90 foi descrita a existência de uma isoforma induzível da COX, que foi posteriormente chamada de COX-2.^{173,174} Essa descoberta levou à hipótese que prostaglandinas envolvidas em processos homeostáticos são produzidas através da indução da COX-1, enquanto que prostaglandinas pró-inflamatórias são produzidas através da indução da COX-2.^{175,176} Os AINES tradicionais inibem ambas isoformas, e seus efeitos adversos relacionados à toxicidade gastrointestinal são atribuídos à inibição da produção de prostaglandinas gastroprotetoras (via inibição de COX-1).¹⁷⁷

Levando em consideração essa hipótese, pesquisadores da academia e da indústria farmacêutica focaram seus esforços no desenvolvimento de inibidores seletivos da COX-2, com o objetivo de criar agentes anti-inflamatórios e analgésicos com reduzidos efeitos adversos em comparação com AINES tradicionais.¹⁷⁷ Assim, em 1999 a Pfizer e a Merck lançaram no mercado, respectivamente os fármacos celecoxib e rofecoxib, cujas estruturas são mostradas na Figura 6.10. Em um curto período de tempo esses fármacos se tornaram *blockbusters*, com as vendas superando um bilhão de dólares nos primeiros 15 meses após o lançamento.¹⁷⁷

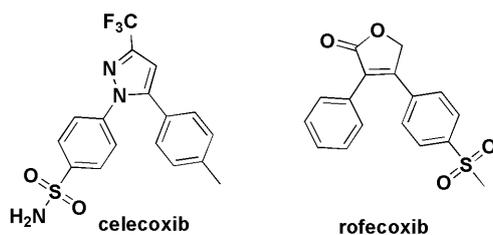


Figura 6.10: Estruturas dos inibidores seletivos da COX-2 celecoxib e rofecoxib.

6.2.1 Diferenças Estruturais entre a COX-1 e a COX-2 e Mecanismo de Inibição dessas Enzimas

A procura por AINES COX-2 seletivos é complicada pela similaridade estrutural entre as isoenzimas COX-1 e COX-2. As COXs são homodímeros com subunidades de 70 kDa compostas de um domínio de ligação à membrana e dois domínios catalíticos. Esses domínios catalisam duas diferentes reações. A reação da ciclo-oxigenase (domínio catalítico da COX) e a reação da peroxidase (domínio catalítico da POX). O sítio ativo da COX é altamente homólogo. Apesar da identidade entre as COXs para algumas espécies ser de 60%, a identidade do sítio ativo chega a 85%, o que limita as possíveis interações que geram seletividade.¹⁶⁹ Apesar da alta homologia entre as duas enzimas, o sítio ativo da COX-2 é aproximadamente 27% maior, conforme mostrado na Figura 6.11.¹⁷⁸

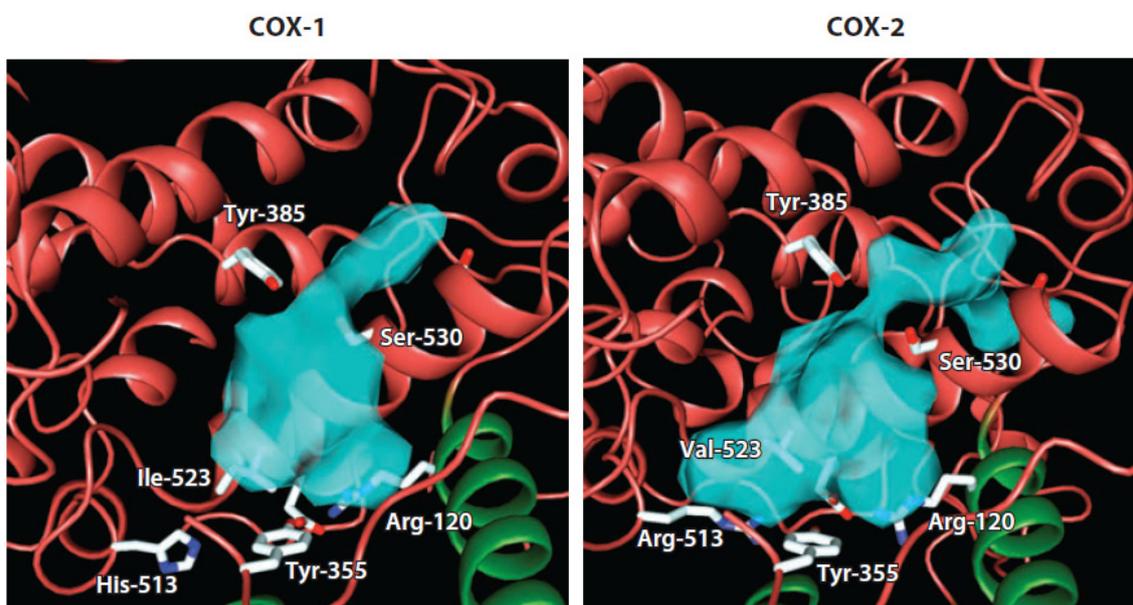


Figura 6.11: Comparação entre os sítios ativos da COX-1 e da COX-2. Espaço acessível ao solvente é mostrado em azul. Adaptado da referência ¹⁷⁸.

Essa diferença no formato e tamanho dos sítios ativos é devida a presença de uma cavidade lateral localizada acima da constrição Arg-120/Tyr-355/Glu-524 da COX-2.¹⁷⁸ Essa

cavidade deve-se à substituição de um resíduo de isoleucina (Ile-523) na COX-1 por um resíduo de valina (Val-523) na COX-2.^{178,179} Essa variação permite uma interação mais forte dos grupos sulfonamida ou sulfona dos *coxibs* com a cavidade lateral da COX-2.¹⁶⁹ Para melhor ilustrar a interação de um fármaco COX-2 seletivo e o sítio ativo da enzima, na Figura 6.12 é mostrada a estrutura cristalina do inibidor seletivo da COX-2 **SC-558** no sítio ativo da enzima murina. Como esperado, o grupo sulfonamida do inibidor se liga à cavidade lateral da COX-2, através da interação com a Val-523. Interações adicionais do grupo sulforado são observadas com os resíduos His-90, Gln-192 e Arg-513. A Arg-513 é conservada em todas as enzimas COX-2 e confere uma carga positiva à cavidade lateral. Os oxigênios do grupo SO_2NH_2 formam ligações de hidrogênio com a His-90 e a Arg-513. O anel bromofenil liga-se à cavidade hidrofóbica formada por Ser-530, Leu-359, Trp-387, Tyr-385, Leu-384 e Phe-381. O grupo trifluorometil de **SC-558** liga-se através de uma pequena cavidade formada por Met-113, Val-116, Val-349, Tyr-355, Leu-359 e Leu-531.¹⁷⁸

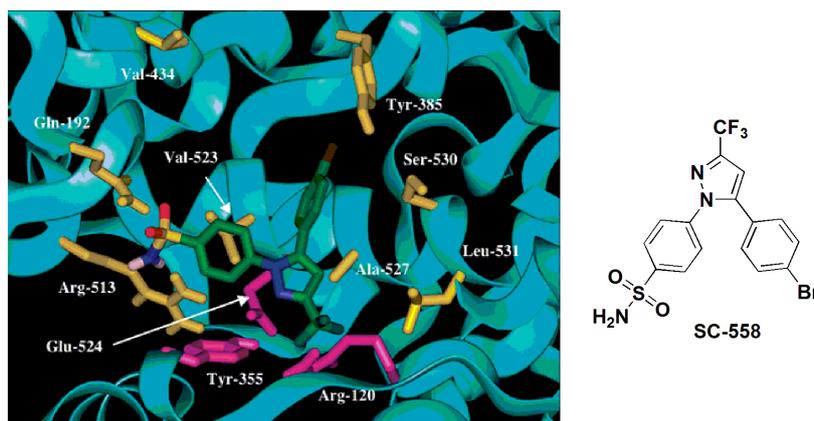


Figura 6.12: Estrutura cristalina do **SC-558** no sítio ativo da COX-2 murina. **SC-558** é mostrado em verde, com átomos diferentes de carbono, coloridos. Os resíduos de aminoácidos que são importantes para a interação estão descritos. Arg-120, Tyr-355 e Glu-524 no sítio de constrição são mostrados em roxo. Resíduos que constituem a cavidade de ligação hidrofóbica (Val-349, Leu-531, Ala-527 e Ser-530) e a cavidade lateral da COX-2 (Val-523, Arg-513 e Gln-192) são mostrados em amarelo. Tyr-385 e Val-434 também são mostrados em amarelo. Adaptado da referência ¹⁷⁸.

Com o objetivo de se comparar os modos de ligação de compostos COX-2 seletivos, com compostos não seletivos, na Figura 6.13 é mostrada a estrutura cristalina do AINE não seletivo indometacina, ligado à COX-2 murina. O grupo *p*-cloro-benzoíla se projeta no canal do sítio ativo. Assim, o átomo de cloro interage com a Leu-384 no topo do sítio ativo, enquanto que o oxigênio do grupo benzoíla interage com a Ser-530. A porção aromática do grupo benzoíla é estabilizada por interações hidrofóbicas com a Leu-384, a Tyr-385, a Phe-381 e o Trp-387. O grupo carboxilato da indometacina forma uma interação iônica com a Arg-120 e faz um contato adicional com a Tyr-355 no sítio de constrição. O grupo metóxi se

projeta em uma cavidade grande formada por Ser-353, Tyr-355 e Val-523. O grupo indol interage com a Val-349 e o grupo metila insere-se em uma pequena cavidade hidrofóbica formada por Val-349, Ala-27, Ser-530 e Leu-531.¹⁷⁸

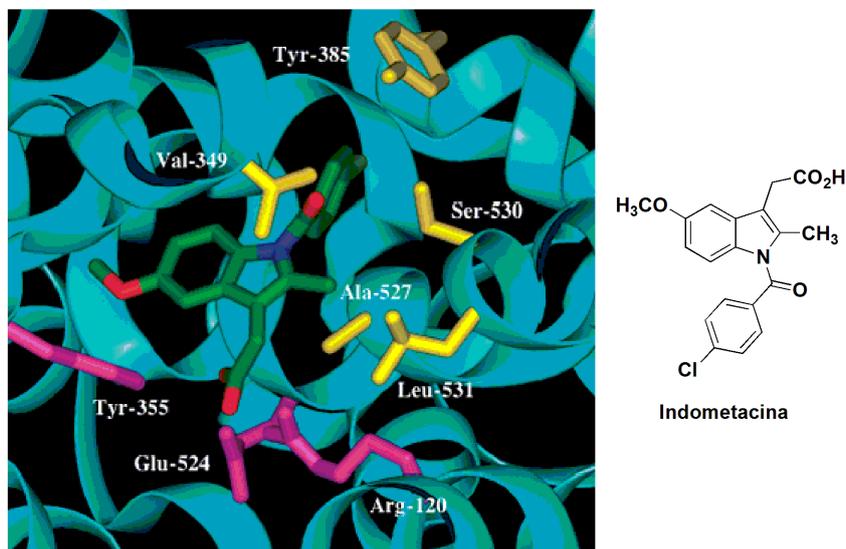


Figura 6.13: Estrutura cristalina da indometacina no sítio ativo da COX-2 murina. A indometacina é mostrada em verde, com os átomos diferentes de carbono, coloridos. Os resíduos de aminoácidos importantes para a interação são mostrados. Arg-120, Tyr-355 e Glu-524 do sítio de constrição são mostrados em roxo. Resíduos que constituem a cavidade de ligação hidrofóbica (Val-349, Leu-531, Ala-527 e Ser-530), assim como resíduos adicionais do sítio, são mostrados em amarelo. Adaptado da referência¹⁷⁸.

Em relação à cinética de interação entre os AINES e a COX, diversos estudos suportam um modelo de inibição onde há equilíbrios múltiplos entre a enzima livre, o inibidor e dois ou três complexos enzima-ligante. São descritos exemplos de inibição competitiva reversível, caracterizada por um mecanismo do tipo *single-step*, usualmente associado a um perfil cinético de inibidores não covalentes (o único AINE que forma ligação covalente é o AAS). Também há descrição de complexos mecanismos tempo-dependentes e irreversíveis, envolvendo modificações do complexo enzima-inibidor. A maioria dos inibidores COX-2 seletivos, inicialmente, interage através de uma ligação reversível e competitiva, seguida da formação de um intermediário tempo-dependente, que evolui para um complexo enzima-receptor fortemente ligado.¹⁷⁸

6.2.2 Evolução dos Coxibs

A estrutura básica dos AINES COX-2 seletivos conhecidos como *coxibs* evoluiu, tendo o antigo anti-inflamatório não seletivo fenilbutazona como base (Figura 6.14).¹⁷⁸ Com base nesse fármaco, os pesquisadores da Dupont-Merck sintetizaram o composto DuP-697. Esse composto foi capaz de inibir a atividade da COX em macrófagos ativados, mas não foi

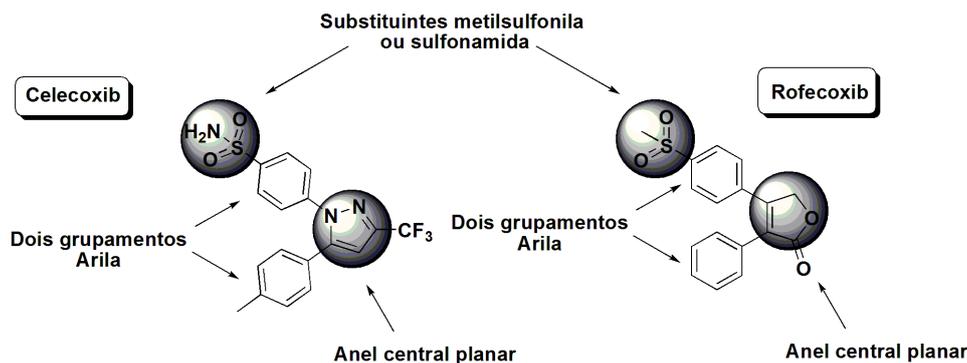


Figura 6.15: Alguns elementos estruturais importantes para a atividade inibidora da COX-2.

6.3 AINES e STD

O único trabalho de STD-NMR utilizando as enzimas COX-1 e COX-2 foi descrito recentemente por Cabrita e colaboradores.¹⁸³ Os autores realizaram um estudo de STD-NMR para determinar o modo de ligação dos anti-inflamatórios comerciais ibuprofeno (**6.18**), cetorolaco (**6.19**) e diclofenaco (**6.20**) às isoformas COX-1 e COX-2. Para **6.18**, ambas isoenzimas foram utilizadas nos experimentos e os resultados são mostrados na Figura 6.16. Houve transferência de saturação tanto da COX-1 quanto da COX-2 para o ligante. Quanto aos epitopos, na região aromática grande porcentagem de STD foi observada para as duas proteínas (> 90%). No entanto, algumas diferenças foram observadas: (i) na razão entre os hidrogênios 2/6 e 3/5 (99/90 para COX-2 e 93/95 para a COX-1) e (ii) nos hidrogênios H10 (100% para a COX-1 e 60% para a COX-2). Segundo os autores, essa diferença poderia ser atribuída às diferenças na cavidade de ligação entre as duas isoformas. O mapeamento total dos epitopos de **6.18** não foi possível devido à presença de sinais largos do tampão Tris (3,8 ppm) e do Tween (entre 0,7 e 3 ppm). Os resultados de STD foram comparados com a estrutura cristalina do complexo COX-1/ibuprofeno (Figura 6.16B). Nessa estrutura, o inibidor liga-se ao sítio ativo, com o carboxilato realizando uma interação do tipo par iônico com a Arg-120 (R120) e uma ligação de hidrogênio com a Tyr-355 (Y-355). Além disso, dois dos hidrogênios aromáticos ficam muito próximos à Ile-523 (I523). Como não há estrutura cristalina para o complexo COX-2/ibuprofeno, os autores consideraram uma orientação similar a da COX-1, com o carboxilato realizando o mesmo tipo de contato. Assim, a redução no sinal de STD para H10 poderia ser explicada pelo fato de que na COX-2 a Ile-523 é substituída pela Val-523, aumentando o espaço disponível na COX-2 e, assim, diminuindo a interação com H10 metilênico.

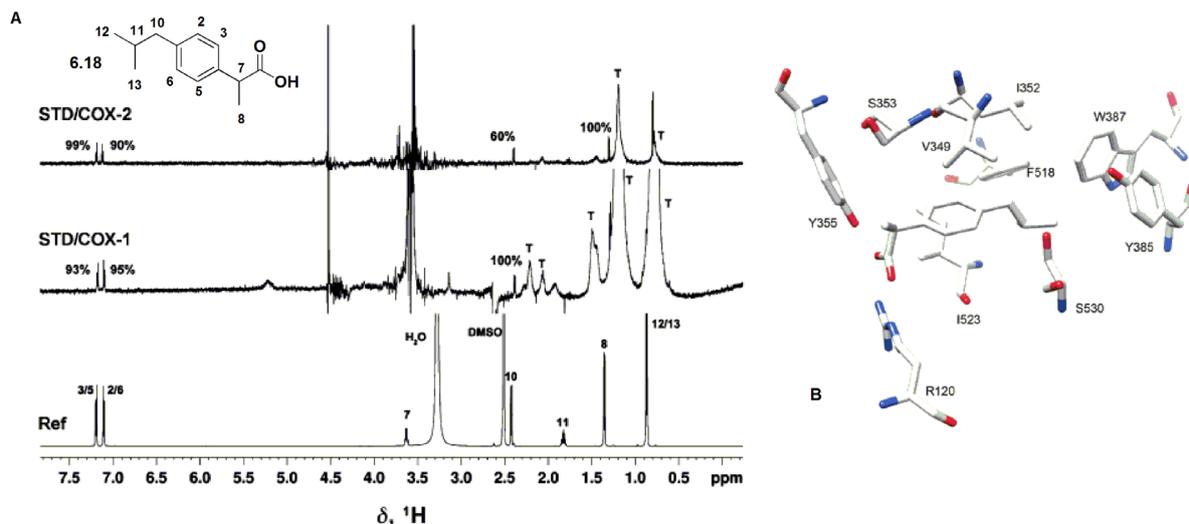


Figura 6.16: A) Espectros de ^1H -RMN, STD com a COX-1 e STD com a COX-2 do anti-inflamatório ibuprofeno. B) Estrutura cristalina do sítio ativo da COX-1 com o ibuprofeno coordenado.

Para o cetorolaco (**6.19**) e o diclofenaco (**6.20**) as interações foram determinadas utilizando-se apenas a enzima COX-2. Na Figura 6.17 são mostradas as interações observadas nas porções aromáticas dos ligantes. Observa-se que, assim como para **6.18**, a maioria dos prótons aromáticos recebeu alto grau de saturação ($> 80\%$). A exceção foi o hidrogênio 5' do diclofenaco que recebeu 77% de saturação. O mais interessante desses experimentos foi o fato de que para ambos os compostos não se observaram sinais de STD nos hidrogênios alifáticos (hidrogênios 1,2 e 3 no cetorolaco e 2' no diclofenaco).

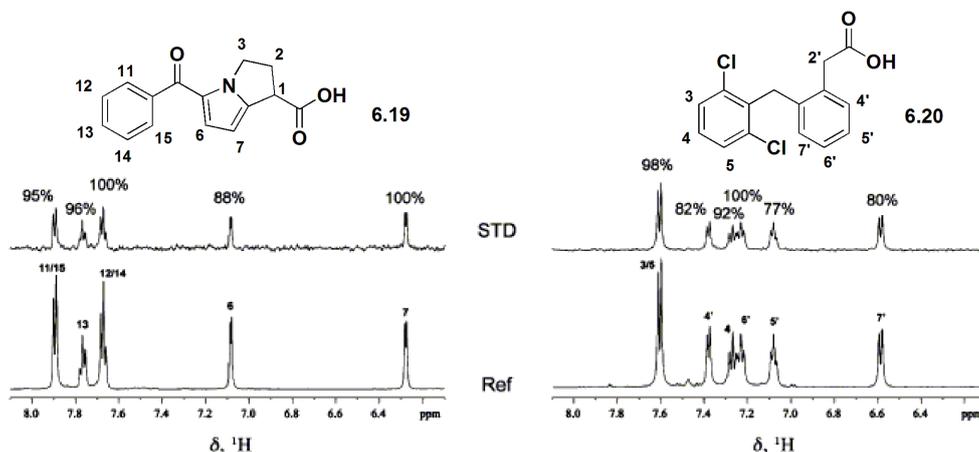


Figura 6.17: Espectros de referência e STD dos compostos **6.19** e **6.20** na presença da enzima COX-2.

A análise das intensidades relativas do STD para o diclofenaco é muito interessante, pois se sabe através da estrutura cristalina COX-2/diclofenaco que o fármaco liga-se ao sítio ativo da enzima de uma forma invertida em relação a maioria dos AINES que possuem o grupo ácido carboxílico. O diclofenaco liga-se à COX-2 com a porção COOH

formando ligações de hidrogênio com os fragmentos Ser-530 e Tyr-385¹⁸⁴ (Figura 6.18), ao invés da usual coordenação com a Arg-120. Desse modo, o fato do H2' do diclofenaco não ter recebido transferência de saturação no STD e do H8 do ibuprofeno receber alto grau de saturação pode ser um indicativo da diferente orientação na cavidade de ligação. A diferente orientação poderia também explicar o menor valor de STD do grupamento fenilacético, em relação ao diclorofenil (com exceção de H6'), uma vez que com a orientação proposta para o diclofenaco, o grupo fenilacético ocuparia o mesmo espaço da porção isobutila do ibuprofeno, que também recebeu menos saturação. Não há na literatura a descrição da estrutura cristalina para o complexo COX-2/cetorolaco. No entanto, a ausência de transferência de STD para os hidrogênios 1, 2 e 3 pode indicar uma interação semelhante ao diclofenaco, com o carboxilato interagindo com a Ser-530 e a Tyr-385 ao invés da Arg-120 e da Tyr-355.

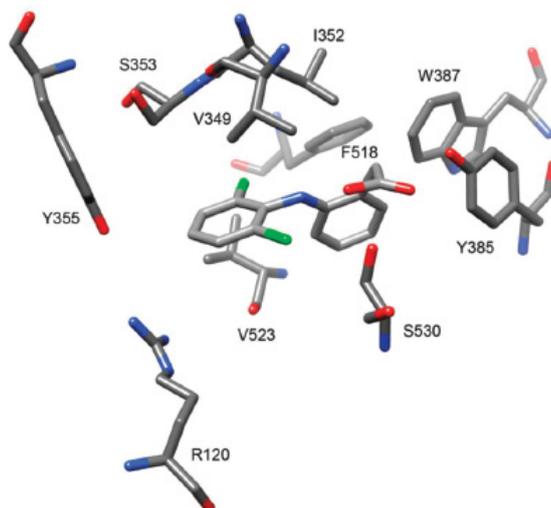


Figura 6.18: Representação do diclofenaco no sítio ativo da COX-2 (Dados provenientes da estrutura cristalina do complexo proteína/ligante) com o carboxilato coordenado com a Tyr-385 e a Ser-530.

Também foram descritos nesse trabalho experimentos de STD competitivos. Nesses experimentos, o ibuprofeno (**6.18**) foi utilizado como molécula “espiã”. Os espectros foram realizados com uma mistura equimolar de **6.18** e cetorolaco (**6.19**) ou diclofenaco (**6.20**), com uma razão ligante/proteína de 100:1 para ambos os ligantes. Levando em consideração que os experimentos de STD não permitem a discriminação do sítio de ligação, o procedimento foi realizado duas vezes, invertendo-se a ordem de adição dos ligantes. Dessa forma pode-se determinar se os compostos competem pelo mesmo sítio de ligação. Em um primeiro conjunto de experimentos, o ibuprofeno foi adicionado previamente, seguido da adição de diclofenaco ou cetorolaco. Na segunda rodada de experimentos, o cetorolaco ou o diclofenaco foram adicionados antes do ibuprofeno. Independente da ordem de adição, os

resultados foram idênticos. A Figura 6.19 ilustra a resposta de STD nos experimentos. Para o ensaio com **6.19**, apenas sinais ligeiramente acima do ruído foram observados para o cetorolaco na presença de ibuprofeno. Esse resultado reflete o fato que o ibuprofeno possui uma constante de associação superior a do cetorolaco e liga-se preferencialmente à proteína. As observações experimentais também estão de acordo com as diferenças no IC_{50} entre os fármacos (1,53 μ M para o ibuprofeno e 60,5 μ M para o cetorolaco).

Os resultados para os testes competitivos utilizando o diclofenaco e o ibuprofeno foram bastante diferentes. Segundo os autores, seria esperado que o diclofenaco suprimisse quase completamente os sinais do ibuprofeno devido ao menor IC_{50} de **6.18**. No entanto, como pode ser visto na Figura 6.19, um considerável efeito STD para **6.18** ainda pode ser observado. De fato, a resposta STD do ibuprofeno foi calculada como sendo $\frac{1}{2}$ da resposta observada para o diclofenaco. Segundo os autores, isso poderia sugerir que os dois fármacos não competem pelo mesmo sítio de ligação. Qualitativamente, esses resultados estão de acordo com os descritos por Dong e colaboradores que propuseram um comportamento da COX-2 humana como um heterodímero.¹⁸⁵ Assim, em tese, existiriam dois sítios de ligação diferentes, um deles chamado de E_{cat} e o outro de E_{alo} . Se o ibuprofeno ligar-se aos dois sítios e o diclofenaco somente ao E_{cat} , a supressão total dos sinais do diclofenaco não seria possível.

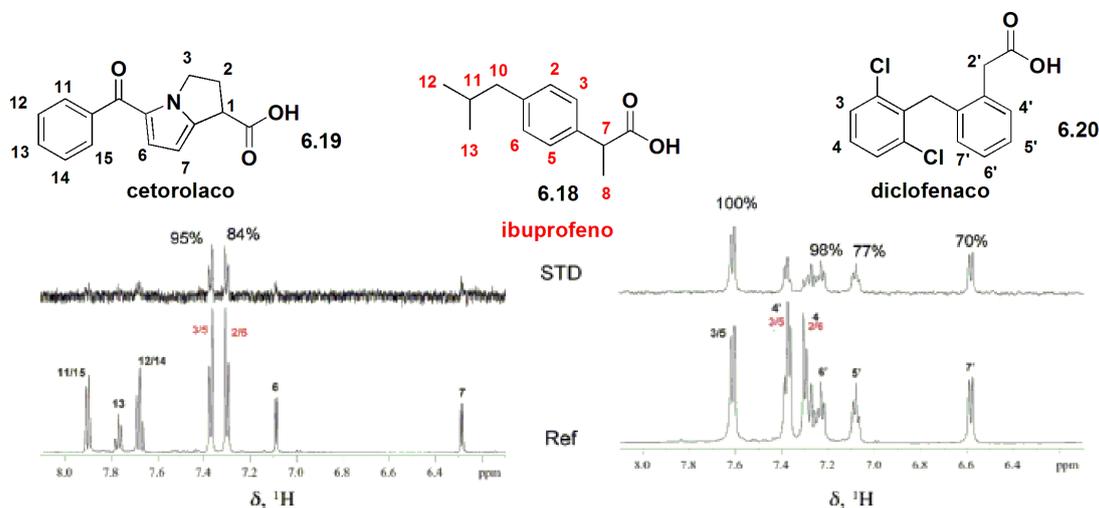


Figura 6.19: Expansão da região aromática do espectro de STD do ibuprofeno/cetorolaco (esquerda) e ibuprofeno/diclofenaco na presença de COX-2, com os respectivos espectros de referência.

6.4 Objetivos e Planejamento dos Candidatos a AINES

Levando em consideração o fato que a STD é uma técnica de ressonância magnética nuclear que permite estudar as interações fármaco-receptor, o objetivo desse trabalho é

utilizar essa técnica para estudar as interações entre a enzima ciclo-oxigenase (COX) e as 1,1-diaril-2-alkilolefinas sintetizadas.

Considerando os requisitos estruturais necessários para a atividade anti-inflamatória dos *coxibs*, fez-se o planejamento dos compostos com potencial aplicação como AINES COX-2 seletivos. Utilizou-se como base para esse planejamento a estrutura das olefinas e vinil-éteres trissubstituídos já produzidos nesse trabalho (Capítulos 4 e 5). Esse planejamento racional é ilustrado na Figura 6.20. Pode-se observar, portanto, que (i) o anel central planar dos *coxibs* foi substituído por uma olefina, também planar; (ii) existem na estrutura dois grupamentos arila, um deles proveniente do brometo de vinila utilizado como substrato e o outro inserido através de acoplamento de Suzuki ou de Ullmann; (iii) grupamentos metilsulfonila ou bioisósteros podem ser inseridos pelo acoplamento com o ácido arilborônico ou fenol adequado e (iv) a geometria da dupla ligação assegura o formato que se assemelha a um “Y”.

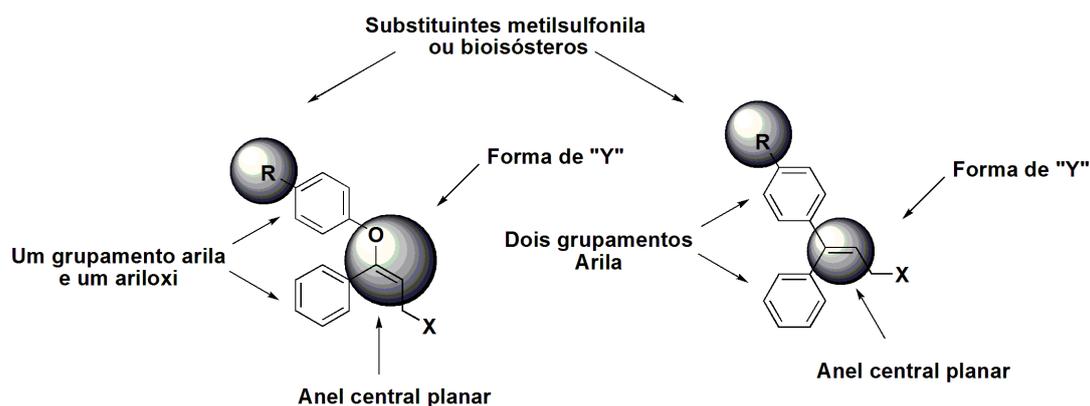


Figura 6.20: Planejamento dos candidatos a AINES, tendo olefinas e vinil-éteres trissubstituídos como esqueleto básico.

6.5 Resultados e Discussão

6.5.1 Síntese e Caracterização dos Compostos

Os brometos de vinila **4.73**, **4.81** e **5.55** utilizados nas sínteses da tolterodina e da atomoxetina foram também utilizados como substratos para a obtenção dos candidatos a inibidores da COX-2 (Figura 6.21). Os compostos **6.21**, **6.23a** e **6.24a** foram obtidos através do acoplamento de Suzuki, utilizando-se o ácido 4-(metilsulfonil)fenil borônico. Esses compostos foram produzidos com rendimentos de 71%, 74% e 77% respectivamente, utilizando-se as condições otimizadas no capítulo 4, para a tolterodina ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , KOH , THF/MeOH). No entanto, assim como observado naquele capítulo, para ácidos borônicos pouco ativados foi necessária a utilização de 1,5 equivalentes do ácido arilborônico

para o consumo completo do substrato (provavelmente pela formação significativa de produto de debroração).

Como já descrito, *coxibs* necessitam a presença de grupamentos SO₂Me ou SO₂NH₂ para serem ativos e/ou seletivos.¹⁸⁰⁻¹⁸² No entanto, pelo fato de alguns desses compostos terem sido retirados do mercado por apresentarem riscos de levar a problemas cardíacos,¹⁸⁶ deve-se avaliar a possibilidade de substituição desse grupamento por bioisósteros. Assim, para avaliar a troca do grupo sulforado pelo bioisósteros COMe, sintetizou-se compostos com esse grupamento, através da reação de Suzuki. Dessa forma, os compostos **6.23b** e **6.24b** foram obtidos com rendimentos de 85% e 86%.

A potencial atividade inibidora da COX de enol-éteres aril substituídos nunca foi testada. Decidiu-se então substituir um dos grupamentos arila por um grupamento arilóxi. Para tanto, os brometos de vinila **4.81** e **5.55** foram acoplados com a 4-hidroxiacetofenona levando aos produtos **6.22** e **6.25** com bons rendimentos (43% e 51%, respectivamente). As condições empregadas foram as mesmas utilizadas na obtenção dos intermediários da atomoxetina (CuI/fenantrolina, K₃PO₄·H₂O, dioxano).

Pela análise da estrutura de muitos *coxibs* (Figura 6.15) percebe-se que há, além das arilas, um substituinte eletrorretirador ligado à parte central planar. Para avaliar também essa possibilidade, o composto **6.24a** foi reagido com anidrido trifluoroacético, na presença de Et₃N, levando ao correspondente éster **6.26** com rendimento quase quantitativo (96%).

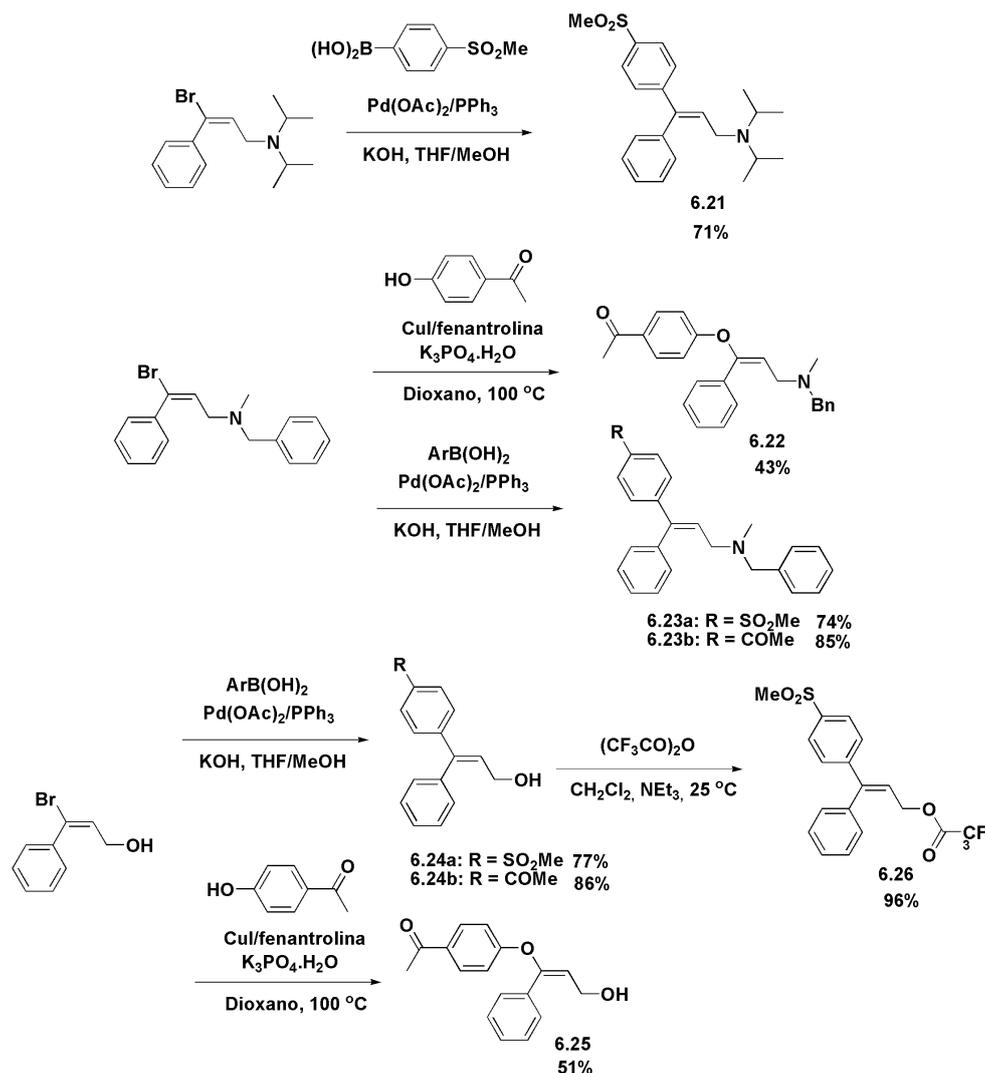


Figura 6.21: Síntese dos compostos com potencial atividade como AINES.

Com o objetivo de ilustrar a obtenção estereosseletiva dos oito candidatos a AINES, são mostrados nas Figura 6.22 e Figura 6.24 os espectros de ^1H -RMN do composto **6.21**, obtido via Suzuki, e do composto **6.25**, obtido através do acoplamento de Ullmann. Além disso, com o objetivo de se confirmar a estereoquímica dos compostos, são mostrados nas Figura 6.23 e Figura 6.25 os respectivos espectros de NOESY-2D.

Para o composto **6.21** (Figura 6.22) percebe-se em 0,95 ppm um dublete intenso, integrando para 12H, correspondente às metilas dos grupamentos isopropila. Em aproximadamente 3,0 ppm pode-se notar os sinais do CH isopropílico (heptuplete) sobrepostos ao singlete referente à metila do grupamento sulfurado. Em 3,16 ppm observa-se o dublete referente ao CH_2 alílico, que está acoplado com o triplete olefínico em 6,29 ppm ($J = 6,4$ Hz). Na região aromática três grupos de sinais são notados. O multiplete centrado a 7,13 ppm corresponde aos hidrogênios *orto* do grupo fenila (C na Figura 6.22). No sinal de 7,39 ppm estão sobrepostos um multiplete referente aos carbonos *meta* e *para* da fenila e um

dublete dos sistema AX da arila. O outro dublete desse sistema (A na Figura 6.22) aparece em 7,81 ppm. No espectro de NOESY desse mesmo composto (Figura 6.23) pode-se confirmar facilmente a estereoquímica *E*, uma vez que as seguintes correlações são observadas: (1) entre os hidrogênios do CH₂ alílico e os hidrogênios *orto* da fenila C e (2) entre o hidrogênio olefinico e os hidrogênios B da arila.

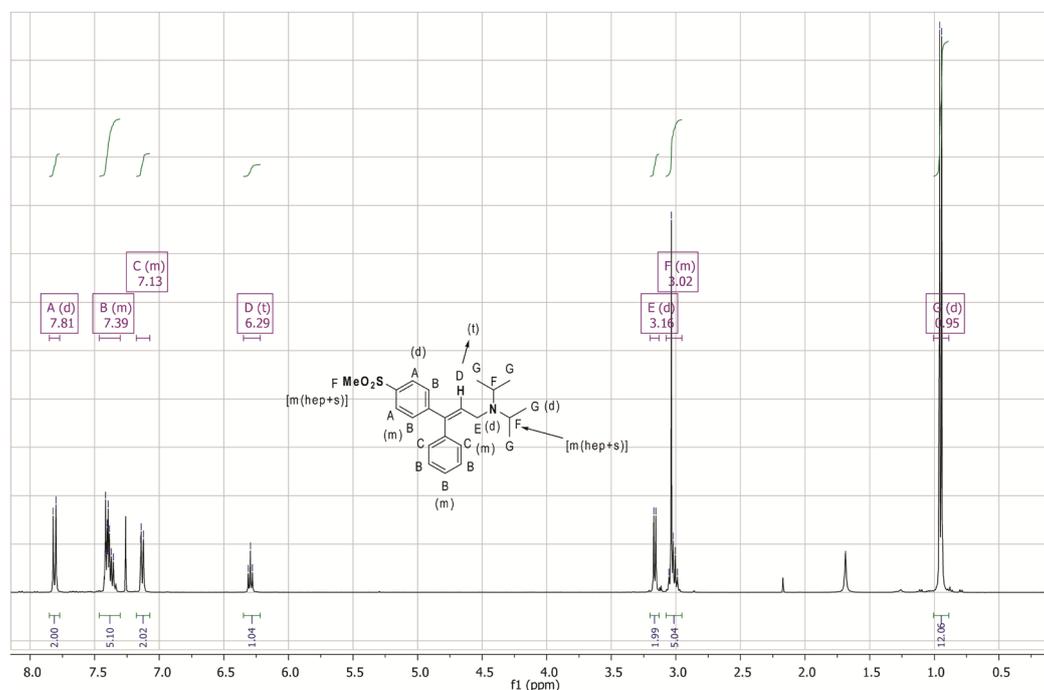


Figura 6.22: Espectro de ¹H-RMN do composto 6.21.

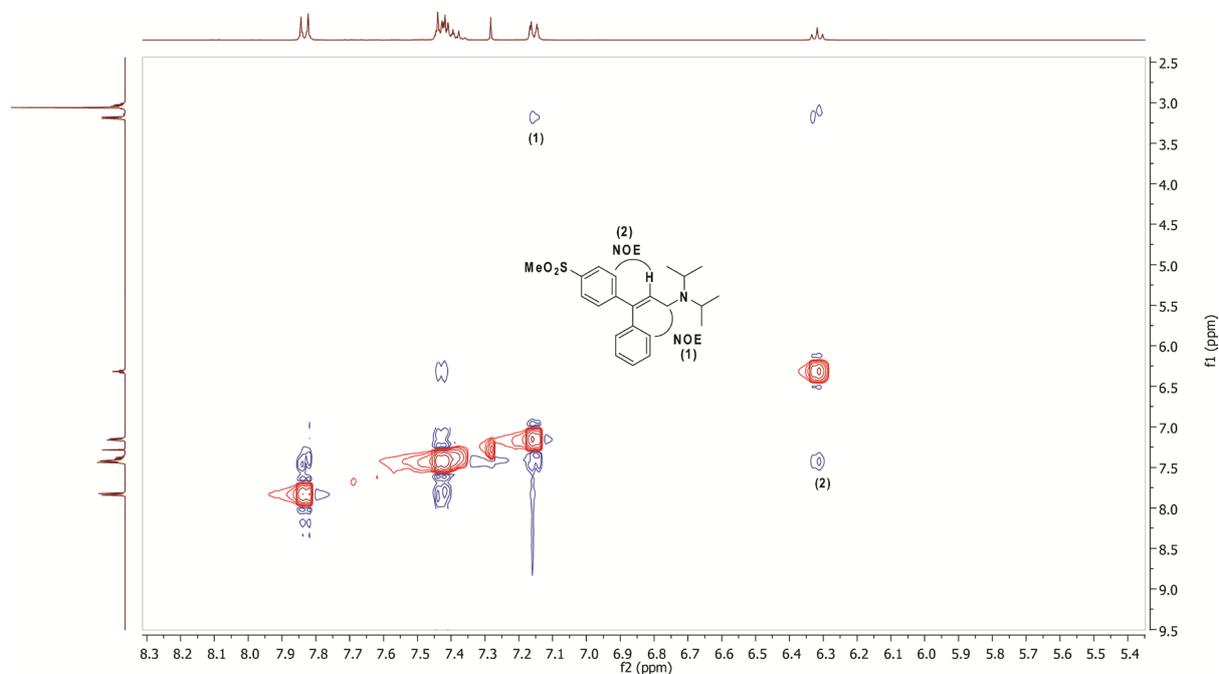


Figura 6.23: Espectro de NOESY-2D do composto 6.21, com indicação das correlações (1) e (2) que corroboram as estereoquímica *E* do produto.

No espectro de ^1H -RMN do composto **6.25** observa-se um singlete em 2,50 ppm referente à metila (G) e um dublete em 4,33 ppm (F) que acopla com o tripLETE olefínico em 5,65 ppm (E). Na região aromática nota-se claramente um sistema AX composto pelos dubletes em 7,01 e 7,85 ppm, que correspondem aos hidrogênios (A) e (D). Além disso, observam-se dois multipletes integrando para 3 e 2, respectivamente. O primeiro sinal é referente aos hidrogênios *meta* e *para* da fenila (C) e o segundo corresponde aos hidrogênios da posição *orto* (D). No espectro de NOESY-2D comprova-se a estereoquímica *E* através da correlação entre os hidrogênios alílicos (F) e os hidrogênios *orto* da fenila (B). Essa correlação está assinalada na Figura 6.25.

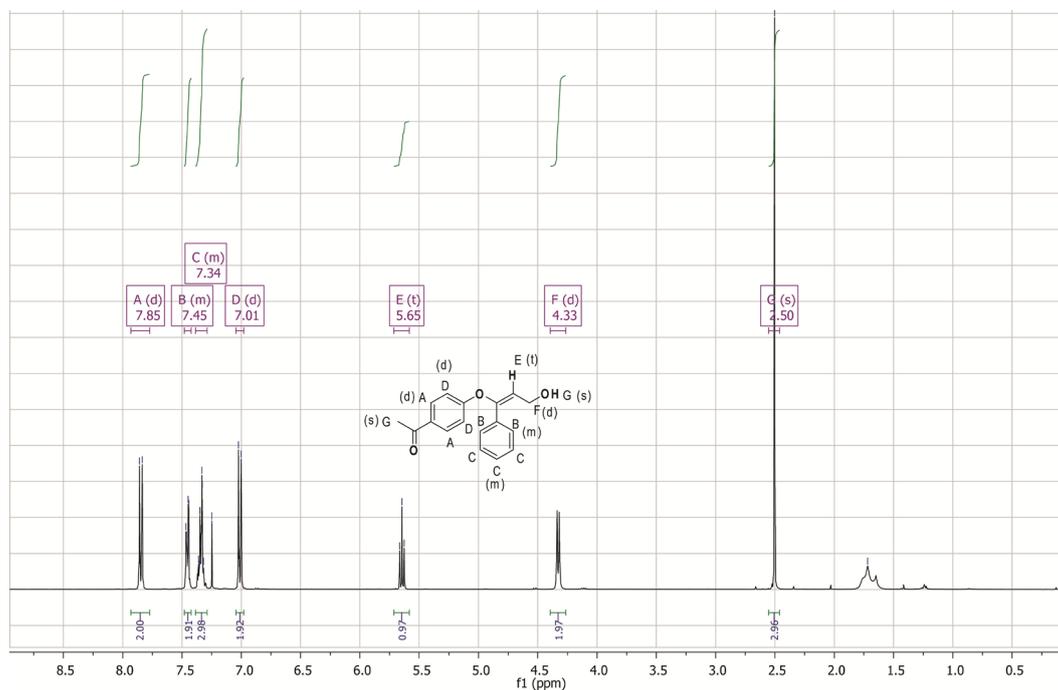


Figura 6.24: Espectro de ^1H -RMN do composto **6.25**.

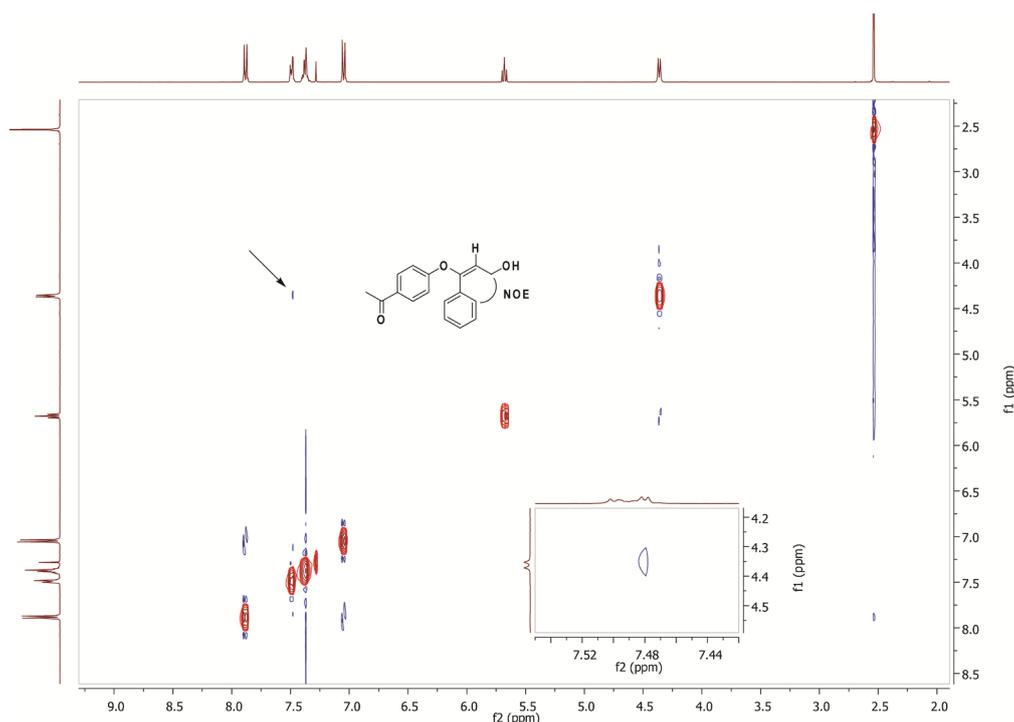


Figura 6.25: Espectro de NOESY-2D do composto **6.25**. A seta indica a correlação que corrobora a estereoquímica *E* do produto.

6.5.2 Experimentos de STD-NMR

Os AINES, em geral, possuem alta afinidade pelas proteínas plasmáticas e são carregados pelo sangue através da formação de ligações reversíveis com as mesmas. A principal proteína plasmática é a albumina sérica humana (HSA) e pelo fato de ser uma proteína fisiológica de fácil obtenção, ela tem sido utilizada como modelo em experimentos de STD.^{156,187} Por esses motivos, antes da realização dos testes com a COX, experimentos preliminares de STD foram realizados avaliando-se a ligação dos compostos à HSA. Infelizmente, nesse estágio inicial percebeu-se uma importante limitação quanto à aplicação dos compostos em experimentos de STD: a baixa solubilidade em água. Para garantir a atividade enzimática, a proporção máxima de solvente orgânico na solução é de 10% (d6-DMSO). Assim, apenas os compostos **6.24a**, **6.24b**, **6.25** e **6.26** foram solúveis em uma mistura de D₂O/d6-DMSO 9:1 e, portanto, só estes foram avaliados.

O primeiro composto testado foi **6.24a**, sendo que o mesmo efetivamente interagiu com a enzima HSA, como pode ser visto na Figura 6.26. Esse experimento foi realizado com um tempo de saturação de 1,5 s e uma razão HSA/**6.24a** de 100:1. Nessas condições, todos os hidrogênios do composto receberam transferência de saturação proveniente da proteína.

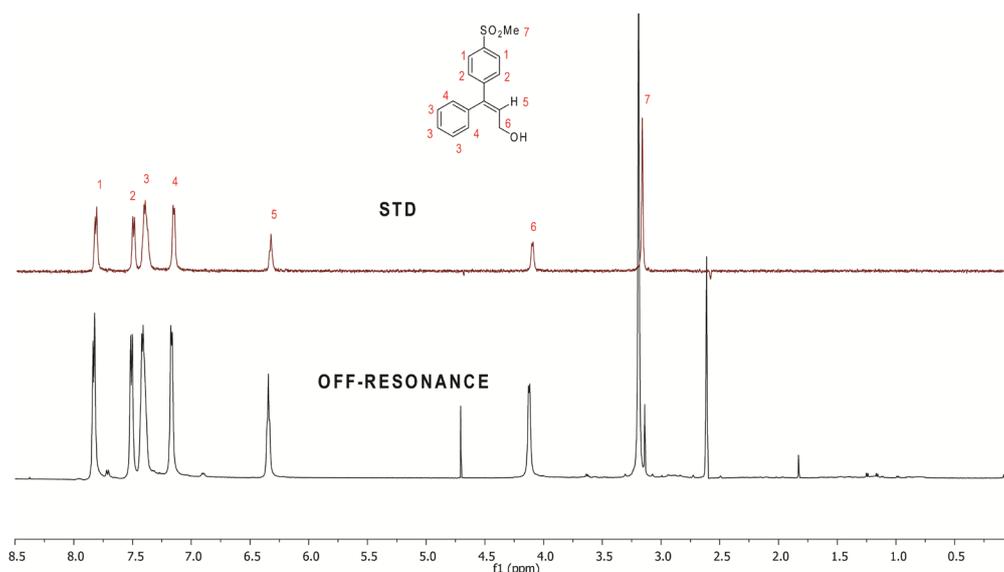


Figura 6.26: Espectros *off-resonance* e STD obtidos no experimento com HSA e o composto **6.24a**, em 600 MHz, tempo de saturação de 1,5 s e razão ligante/proteína de 100:1.

Posteriormente realizou-se o experimento de acumulação (*build-up*). Nesse experimento faz-se a análise de STD utilizando-se diferentes tempos de saturação e observa-se o efeito no fator de amplificação (A_{std}). O resultado é mostrado na Figura 6.27, onde se pode notar que houve uma clara acumulação do efeito STD com o aumento do tempo de saturação. No entanto, o fator de amplificação tende a atingir um platô em tempos de saturação grandes. Esse resultado mostra que a partir de um determinado tempo, atinge-se o limite de transferência de saturação da proteína para o ligante, o que reflete que todas as unidades de ligante já estiveram em contato com a macromolécula. O tempo de saturação ideal para análise de STD é aquele que fornece um alto A_{std} , porém ainda com uma resposta linear. Dessa forma o t_{sat} utilizado nos experimentos subsequentes foi de 1,5 s.

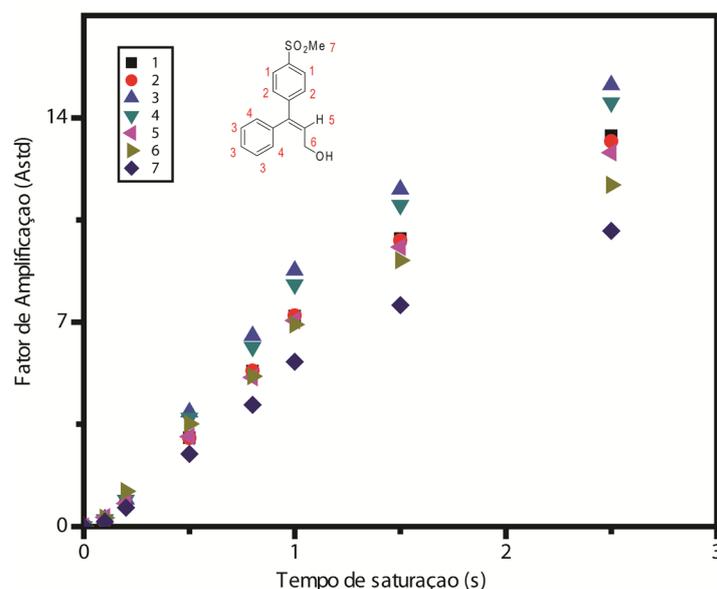


Figura 6.27: Fator de amplificação do STD (A_{std}) em função do tempo de saturação.

Outra informação importante pode ser retirada da Figura 6.27. Para um determinado tempo de saturação, as amplificações do STD são diferentes para os diferentes hidrogênios do ligante. Isso reflete que há porções de **6.24a** que se aproximaram mais da proteína e, portanto, receberam maior transferência de NOE. Como descrito anteriormente, a partir desses dados, basta atribuir à maior amplificação o valor de 100% e tem-se o mapeamento dos epitopos do ligante. Esse procedimento foi aplicado para **6.24a** e os epitopos da interação com HSA são mostrados na Figura 6.28. Também são mostrados nessa figura os resultados do mapeamento para os compostos **6.24b**, **6.25** e **6.26**. Como se pode observar, esses compostos também interagiram com a HSA em experimentos de STD. Em geral, para todos os compostos, os hidrogênios da molécula que mais interagiram com a proteína foram os das regiões aromáticas. Esse resultado é semelhante ao observado por Marsaioli e colaboradores que detectaram alto grau de saturação de hidrogênios aromáticos em experimentos de STD entre a HSA e compostos β -lactâmicos.¹⁸⁷

Adicionalmente, pode-se observar que, em comparação com os outros ligantes, para **6.25** houve maior transferência de saturação para os hidrogênios próximos ao grupamento carbonila ou sulfonila (tanto hidrogênios aromáticos quanto da metila). Isso pode ser atribuído à maior liberdade de rotação do grupo arilóxi de **6.25**, em comparação com os grupos arila de **6.24a**, **6.24b** e **6.26**. Essa liberdade, em tese, pode facilitar interações do tipo ligações de hidrogênio entre a carbonila e resíduos de aminoácidos, ou fazer com que os hidrogênios aromáticos interajam de uma forma mais eficiente com um sítio hidrofóbico da proteína, melhorando assim a transferência de saturação. Outro resultado interessante é a mudança significativa nos valores relativos de STD do composto **6.24a** quando a função álcool foi protegida na forma de éster trifluoroacético (**6.26**). Com exceção dos hidrogênios da metila e da fenila, em todos os outros epitopos houve diminuição da transferência de saturação, o que evidencia a importância do grupamento OH para a interação ligante-HSA.

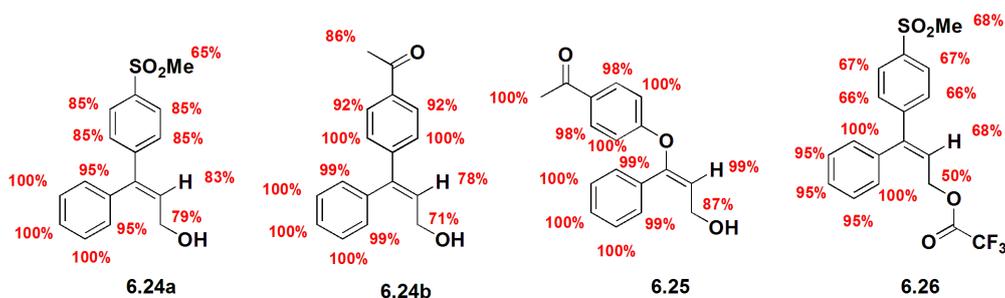
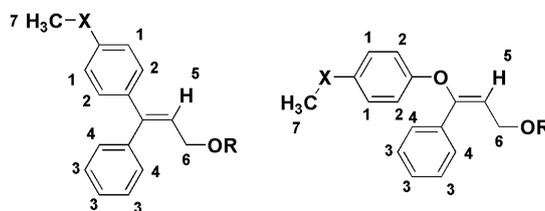


Figura 6.28: Mapeamento dos epitopos dos compostos **6.24a**, **6.24b**, **6.25** e **6.26**.

A inserção do grupamento COCF_3 além de diminuir o efeito de STD relativo de alguns epitopos, diminuiu também a transferência de NOE em valores absolutos, como pode ser visto na Tabela 6.1. Isso é corroborado pelo fato que o composto **6.24a** levou a A_{std} que variaram entre 7,6 e 11,5, enquanto que **6.26** apresentou valores entre 2,3 e 5,7. Dentre os compostos testados **6.25** foi aquele que apresentou a transferência de NOE mais efetiva. No entanto, essa diferença no A_{std} entre os compostos, em valores absolutos, não pode ser analisada como contato mais ou menos próximo com a proteína. Deve-se ter em mente que a velocidade de associação e dissociação do complexo L-P para os diferentes compostos não é a mesma, assim os valores de A_{std} são dependentes da proporção do ligante que é saturado no t_{sat} utilizado.

Tabela 6.1: Fatores de amplificação do efeito STD observados para os diferentes hidrogênios dos compostos **6.24-6.26**.



Composto	$A_{\text{std 1}}$	$A_{\text{std 2}}$	$A_{\text{std 3}}$	$A_{\text{std 4}}$	$A_{\text{std 5}}$	$A_{\text{std 6}}$	$A_{\text{std 7}}$
6.24a	9,9	9,8	11,5	11,0	9,6	9,1	7,6
6.24b	13,3	14,4	14,4	14,3	11,3	10,2	12,4
6.25	15,6	15,6	15,8*	15,8*	15,7	13,8	15,8
6.26	3,8	3,8	5,5	5,7	3,9	2,8	2,3

$A_{\text{std}} = (I_o/I_{\text{std}}) \times ([L]/[P])$. Razão L:P utilizada: 100:1. Tempo de saturação 1,5 s. *Sinais sobrepostos no espectro.

6.5.3 Experimentos de STD com a Enzima COX-2

Após os testes com a enzima HSA, a associação dos compostos **6.24a**, **6.24b** e **6.25** à enzima **COX-2** foi testada através de experimentos de STD-NMR. Efetivamente, o planejamento dos candidatos a AINES foi realizado com sucesso, uma vez que os três compostos ligaram-se à enzima. Essa interação COX-ligantes pode ser observada nas Figuras 6.29, 6.30 e 6.31. Nessas figuras são mostrados os espectros *off-resonance* e STD para os três compostos. Pode ser observado nos espectros STD que todos os hidrogênios dos compostos (o OH não é observado) receberam transferência de saturação, corroborando que eles estiveram em contato com a COX-2. Além dos sinais dos ligantes, pode-se notar nos

espectros os sinais dos solventes H₂O (4,6 ppm) e DMSO (2,7 ppm) e os sinais referentes ao tampão Tris (3,8 ppm) e ao Tween (1,4 ppm).

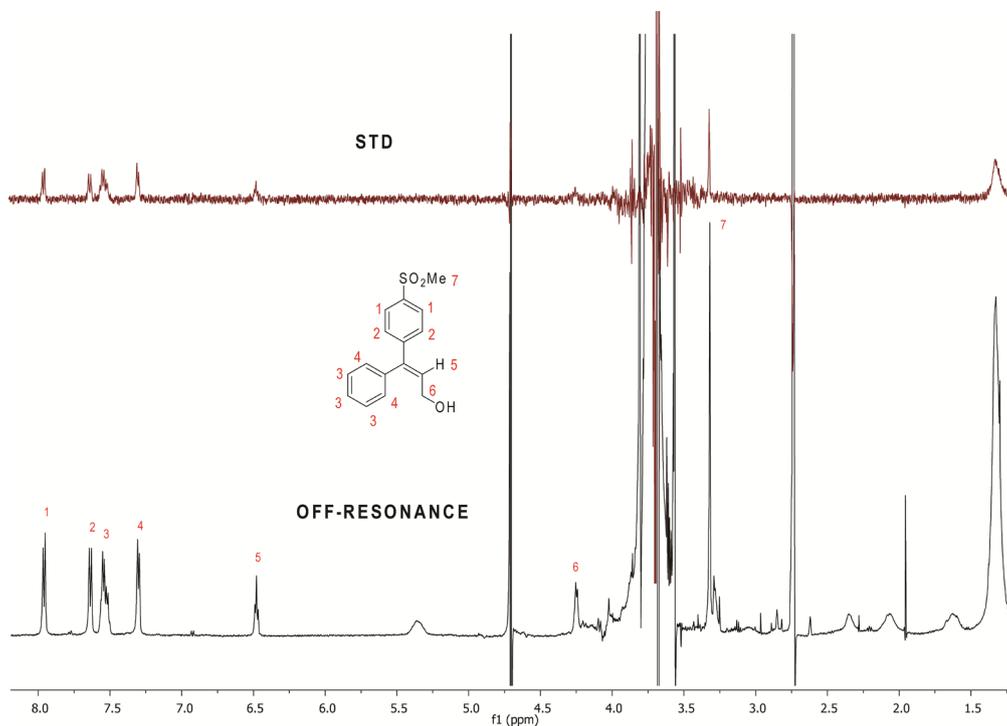


Figura 6.29: Espectros STD e *off-resonance* (600 MHz) do composto **6.24a**, obtidos no experimento utilizando a COX-2.

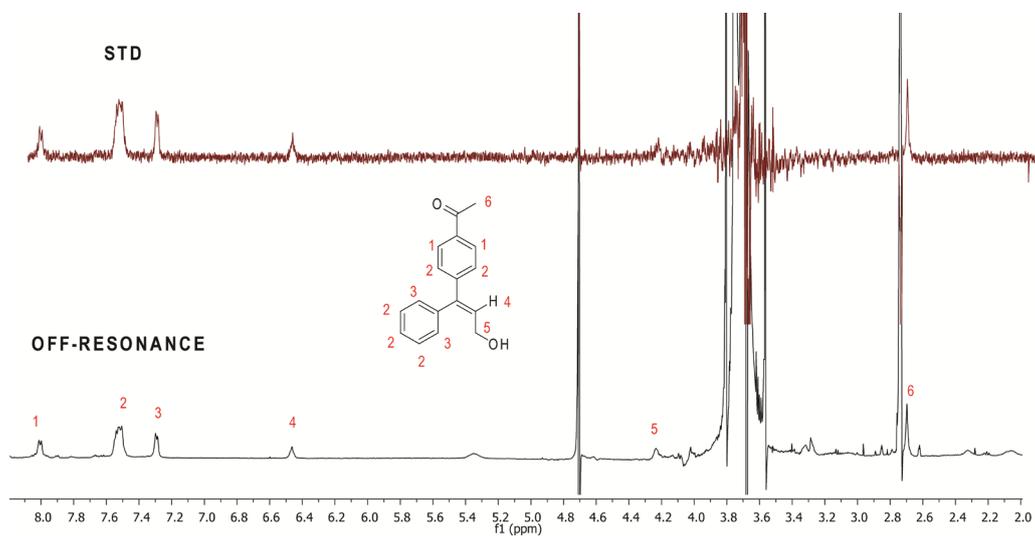


Figura 6.30: Espectros STD e *off-resonance* (600 MHz) do composto **6.24b**, obtidos no experimento utilizando a COX-2.

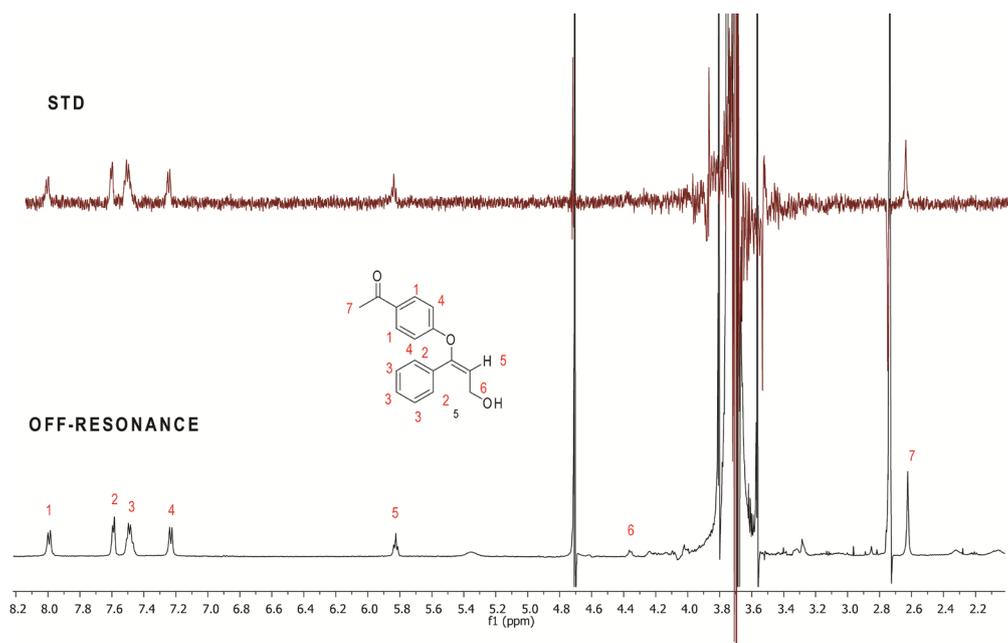


Figura 6.31: Espectros STD e *off-resonance* (600 MHz) do composto **6.25**, obtidos no experimento utilizando a COX-2.

Uma vez determinado que os compostos se ligam ao alvo molecular, calculou-se os fatores de amplificação (A_{std}) e, a partir deles, foi feito o mapeamento dos epitopos de ligação à COX-2. Esse mapeamento é mostrado na Figura 6.32. Novamente, os hidrogênios que mais receberam transferência de saturação foram os hidrogênios das fenilas (principalmente os da posição *meta* e *para*). Alta transferência de NOE para as regiões aromáticas já havia sido observada em experimentos de STD entre a COX-2 e os AINES comerciais ibuprofeno, diclofenaco e cetorolaco.¹⁸³

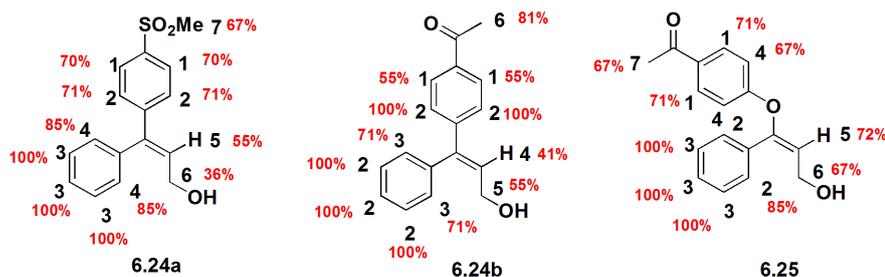


Figura 6.32: Mapeamento dos epitopos dos ligantes **6.24a**, **6.24b** e **6.25** em experimentos de STD com a enzima COX-2.

Pela similaridade estrutural entre **6.24a** e os *coxibs*, é esperado que ambos interajam com a COX-2 de uma forma similar. Na parte introdutória do capítulo foram descritos, através da observação da estrutura cristalina do complexo ligante-proteína, os resíduos de aminoácidos importantes para interação entre o *coxib* **SC-588** e a COX-2.¹⁷⁸ Assim, os altos valores de STD observados para a fenila de **6.24a** provavelmente sejam devido à interação com a cavidade hidrofóbica formada por Ser-530, Leu-359, Trp-387, Tyr-385, Leu-384 e

Phe-381 (em azul na Figura 6.33). O grupamento CF_3 de **SC-588** interage com a enzima através de uma pequena cavidade formada pelos resíduos Met-113, Val-116, Val-349, Tyr-355, Leu-359 e Leu-531. A maioria desses aminoácidos têm características hidrofóbicas (a exceção é a Tyr que possui um fenol na cadeia lateral). A porção de **6.24a** que pode ocupar a mesma região que o CF_3 de **SC-588** é o epitopo CH_2OH (em amarelo na Figura 6.33). A baixa transferência de saturação recebida por esse epitopo (36%) talvez reflita a baixa interação entre a cavidade com características hidrofóbicas (ou de doador de ligação de H, conferida pela tirosina) e o grupo nucleofílico (e também doador de ligação de H) CH_2OH . Em termos de otimização de protótipos, modificações em **6.24a** podem ser planejadas de modo a inserir grupamentos hidrofóbicos e/ou receptores de ligação de H (ésteres, éteres, etc). Assim, se esperaria que os compostos **6.21**, **6.23a** e **6.26**, por exemplo, interagissem melhor com esse *pocket*. Infelizmente, por questões operacionais (baixa solubilidade em água ou falta de tempo) esses testes não puderam ser realizados. A baixa transferência de saturação recebida pelo hidrogênio olefínico (55%) pode ser explicada pela ausência de um grupamento receptor de ligação de H nesse epitopo. Assim o Glu-524 (azul na Figura 6.33) que interage com os nitrogênios do anel pirazólico em **SC-588**, não consegue interagir eficientemente com **6.24a**. Novamente, em termos de otimização do protótipo, pode-se inserir um aceptor de ligação de H próximo da dupla ligação para favorecer a interação dos fármacos com o Glu-524.

Já foi descrita a necessidade da presença de grupamentos SO_2Me ou SO_2NH_2 na estrutura de *coxibs* para que os mesmos sejam seletivos.¹⁸⁰⁻¹⁸² A interação desse grupamento com a enzima acontece na chamada cavidade lateral da COX-2 e envolve primariamente a interação com a Val-523, sendo que interações adicionais com a His-90, a Gln-192 e a Arg-513 são observadas para **SC-588**. Diferenças relativas no STD foram observadas entre os epitopos COCH_3 de **6.24b** (81%) e SO_2CH_3 de **6.24a** (67%). Além disso, também foram observadas diferenças nos hidrogênios aromáticos vizinhos à COCH_3 ou SO_2CH_3 (55% para o primeiro e 70% para o segundo). Essas diferenças podem sugerir que **6.24a** se liga à cavidade lateral da COX-2 (em verde na Figura 6.33), enquanto que **6.24b** não possui características de um inibidor seletivo.

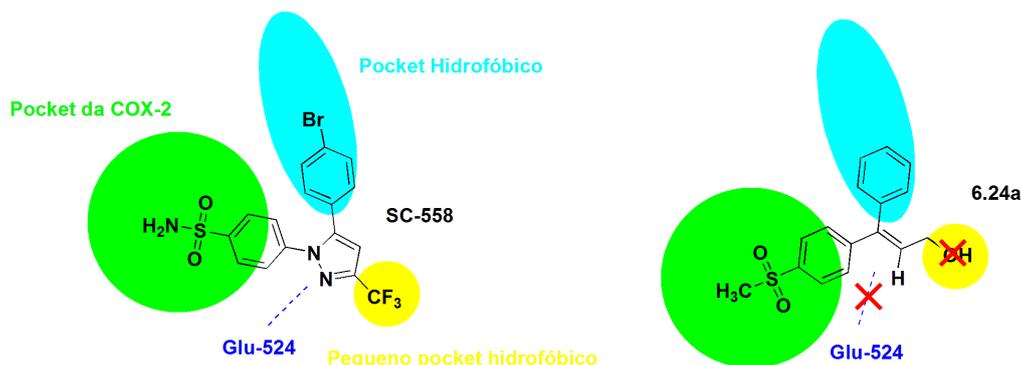


Figura 6.33: Estrutura do SC-558 com algumas das regiões da proteína responsáveis pela interação (esquerda). Comparação dessas regiões com os epitopos de 6.24a (direita).

A resposta STD obtida para **6.24b** pode ser melhor compreendida se comparada com estruturas de AINES não seletivos. Na Figura 6.13 foi mostrada a estrutura cristalina do sítio ativo da COX-2 com o AINE não seletivo indometacina coordenado. As interações importantes notadas nessa figura são: (i) arila clorosubstituída com a cavidade hidrofóbica; (ii) oxigênio da carbonila com a Ser-530; (iii) anel indólico com a Val-349; (iv) metoxila com a Tyr-355 e (v) carboxilato com a Arg-120 e a Tyr-355. Se agora observarmos as semelhanças entre a estrutura de **6.24b** e da indometacina, os valores de STD observados para o primeiro podem ser explicados em luz dessas interações (Figura 6.34). Assim, o alto valor de STD observado para a fenila (100%) pode ser reflexo da sua interação com a cavidade hidrofóbica; e o alto valor de STD (81%) obtido para a metila (COMe) pode ser explicado por ligações de hidrogênio entre a mesma e a Tyr-355. Além disso, o baixo valor de STD obtido para o hidrogênio olefínico (41%) pode ser devido a dificuldades de interação do mesmo com a Val-349; e a baixa transferência de saturação para o CH₂ alílico pode ser devido a ausência de um aceptor de ligação de hidrogênio, como existe na indometacina (amida). Por esse motivo a interação com a Ser-530 fica prejudicada em **6.24b**.

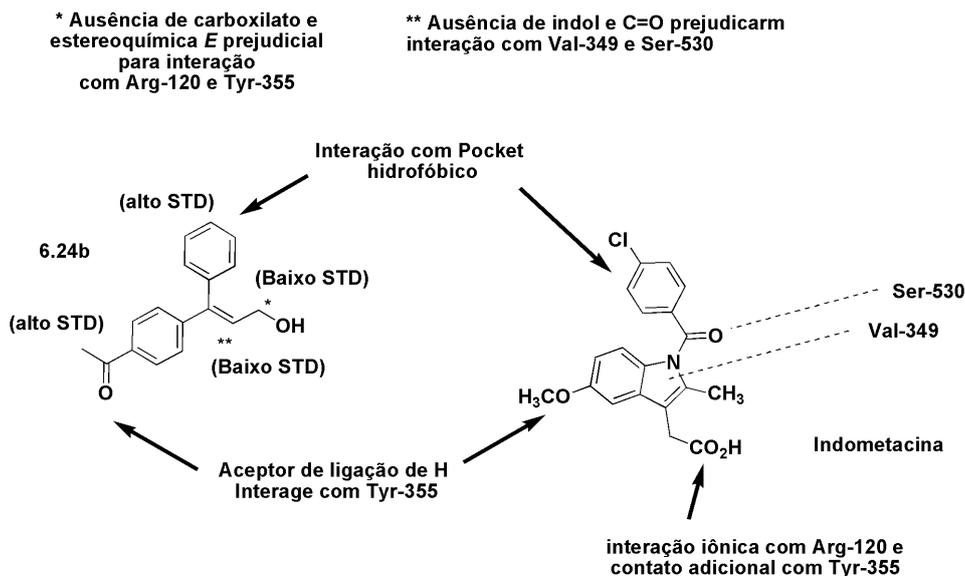


Figura 6.34: Comparação entre a estrutura de **6.24b** e da indometacina. Também são mostradas as porções da indometacina que interagem com a COX-2. Essas porções são relacionadas com o grau de STD observado nos diferentes epitopos de **6.24b**.

Se compararmos a estrutura química dos três compostos testados via STD, **6.25** se assemelha mais a **6.24b** do que a **6.24a**. A única diferença em relação ao primeiro é a presença do oxigênio do fenóxido que, em termos de interação com a proteína, confere maior liberdade de movimentação para a arila, além de fornecer um ponto de coordenação adicional com a COX-2. No entanto, se compararmos o mapeamento dos epitopos dos compostos, o perfil de STD de **6.25**, se assemelha mais ao perfil de **6.24a**. Assim, duas hipóteses podem ser levantadas: (1) **6.25** consegue acessar o *pocket* da COX-2, tendo comportamento semelhante aos *coxibs* ou (2) o ponto de interação adicional e a liberdade de movimentação da arila mudaram o perfil de STD de **6.25**, em comparação com **6.24b**. A primeira hipótese é refutada pela literatura que afirma a necessidade dos grupamentos sulfurados para a interação com a cavidade lateral da COX-2. Assim, se supormos que a segunda é verdadeira, o oxigênio adicional de **6.25** poderia interagir com a Ser-530 (ver Figura 6.34), o que explicaria o aumento da intensidade do STD para o hidrogênio olefínico (72%) e para o CH₂ alílico (67%).

Para finalizar deve ser ressaltado que a relação “estrutura-interação” fornecida pela análise dos resultados de STD é incipiente. O ideal seria realizar os experimentos com uma gama maior de ligantes, fazendo também experimentos competitivos e com a COX-1. No entanto, devido à insolubilidade de alguns compostos e a curta duração da missão internacional que possibilitou esses experimentos (15 dias), não foi possível a realização desses testes. Para melhor entendimento das atividades anti-inflamatórias dos compostos **6.21-6.26**, os mesmos foram enviados para a Universidade do Porto, onde serão determinados

os IC_{50} frente à COX-1 e à COX-2. Assim será possível a determinação da atividade e da seletividade dos compostos. Apesar da relação “estrutura-interação” proposta nesse trabalho ser preliminar, ela permite a proposição de novos candidatos a *leads*, como pode ser visto na Figura 6.35. Na segunda geração dos candidatos a AINES as principais modificações a serem realizadas são: (i) inserção dos grupos SO_2Me e SO_2NH_2 nos vinil-éteres para que os mesmos interajam com o *pocket* lateral da COX-2; (ii) inserção do grupo SO_2NH_2 nas diaril-olefinas; (iii) colocação de aceptores de ligação de hidrogênio próximos da porção olefinica para facilitar a interação com o Glu-524 e (iv) aumento da lipofilicidade e inserção de aceptores de ligação de hidrogênio em R^4 para melhorar a interação com o pequeno *pocket* hidrofóbico.

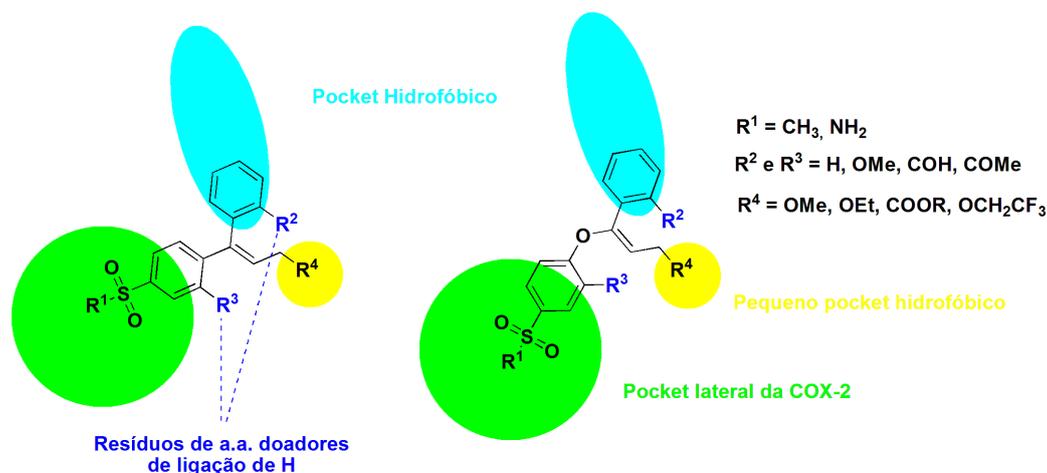


Figura 6.35: Planejamento da segunda geração dos ligantes da COX-2.

6.6 Conclusões Parciais

O planejamento com base na estrutura dos *coxibs* e a síntese de oito candidatos a ligantes da COX-2 foram realizados com sucesso. A ligação de quatro desses compostos à albumina humana (HSA) pôde ser avaliada através de experimentos de STD-NMR, sendo que todos os compostos ligaram-se à enzima. A ligação de três compostos à COX-2 foi estudada através de STD. Novamente, todos os compostos ligaram-se à enzima. O mapeamento dos epitopos de ligação desses compostos à ciclo-oxigenase foi realizado. Esse mapeamento permitiu uma comparação dos resultados de STD com a estrutura cristalina de complexos [fármaco-COX-2] de fármacos seletivos e não seletivos. Assim, novos candidatos a inibidores seletivos da COX-2 foram propostos. Nesses novos inibidores, os epitopos que receberam baixa transferência de saturação serão substituídos racionalmente por fragmentos que, segundo a estrutura cristalina, podem interagir mais eficientemente com o sítio ativo da proteína.

7. CONCLUSÕES

Nesse trabalho fez-se com sucesso a síntese de olefinas tri e tetrassubstituídas através de reações de acoplamento C-C e C-O. Em relação às reações de Heck, avaliou-se pela primeira vez a influência de grupos eletrodoadores e eletrorretiradores de estilbenos na regioquímica da reação. A presença do grupo retirador de elétrons NO₂ fez com que a inserção da fenila acontecesse no carbono fenil substituído, em detrimento do carbono C₆H₄NO₂ substituído. Além disso, pôde-se mostrar que para essas olefinas diarilsubstituídas a adição oxidativa não é a etapa lenta da reação. Essa conclusão foi possível, entre outros resultados, pelo melhor rendimento observado para a Heck do bromobenzeno em relação ao iodobenzeno. A melhor performance de brometos de arila foi essencial para a escolha do 4-Br-(C₆H₄)O(CH₂)₂NMe₂ e não do iodeto correspondente como *coupling partner* do *trans*-estibeno na reação de Heck, que foi a etapa chave na obtenção do *Z*-tamoxifeno. Essa reação levou à olefina trissubstituída correspondente com 96% de rendimento e 87% de estereosseletividade. Ao final, o tamoxifeno pôde ser obtido com 64% de rendimento global e relação *Z:E* de 65:35, em uma rota de apenas três passos. Outro ponto positivo dessa rota sintética, vem do fato que o brometo de vinila tetrassubstituído, que é o precursor da molécula alvo, pode ser cristalizado e obtido como um único isômero. Se por um lado essa cristalização diminui o rendimento final, por outro, dessa forma o *Z*-tamoxifeno pode ser obtido seletivamente.

Em relação às reações de Suzuki e Ullmann, o primeiro quesito a ser avaliado é a obtenção dos substratos vinílicos. As reações de acoplamento C-C e C-O só foram possíveis porque desenvolveu-se um sistema reacional para a eliminação de HBr, que levou exclusivamente aos regioisômeros 1-bromo-1-fenil-2-alkil etilenos. E, além disso, levou a esses regioisômeros de uma forma altamente estereosseletiva (~ 98%).

Através da reação de Suzuki em brometo de vinila foi possível sintetizar olefinas trissubstituídas de forma régio e estereosseletiva e com alto rendimento. Esse resultado foi obtido pela utilização de um sistema catalítico simples composto de Pd(OAc)₂/PPh₃. Esse sistema é robusto, ou seja, admite a utilização de uma ampla gama de ácidos arilborônicos. Um desses produtos de acoplamento Suzuki (**4.74a**) é um intermediário avançado para a obtenção da tolterodina e foi obtido com rendimento de 93%. Como a obtenção da molécula alvo a partir de **4.74a** já foi descrita, pode-se considerar que uma síntese formal da tolterodina na forma racêmica foi realizada no presente trabalho. Infelizmente, não foi possível realizar a hidrogenação assimétrica de **4.74a** que levaria à desejada (*R*)-tolterodina. O único sucesso, mesmo que parcial, nas reações de hidrogenação, foi obtido pela utilização de

[Cp*₂Rh₂(μ₂Cl)₃]PF₆. Dessa forma, um análogo da tolterodina foi obtido com rendimento de 51%.

Em relação às vinilações de Ullmann, um sistema simples e barato, baseado em CuI/fenantrolina/K₃PO₄ foi desenvolvido para o acoplamento do *E*-bromoestilbeno com fenóis e azóis. A reação com fenóis ativados e levemente desativados levou a novos *E*-viniléteres trissubstituídos com rendimentos variando de bons a excelentes. Quanto ao mecanismo pôde-se determinar que a formação prévia de uma espécie Cu-OAr é essencial para a ativação do haleto de vinila. Além disso, essa ativação não passa por espécies radicalares. Também foi mostrado que o fenol pode agir tanto como nucleófilo quanto como ligante, contribuindo assim para a estabilização da espécie ativa.

A *O*-vinilação do brometo de vinila **E-5.55** com *o*-cresol levou ao viniléter **5.56b**, que é um intermediário sintético avançado da atomoxetina, com rendimento de 86%. Pela hidrogenação desse intermediário com o sistema Rh/Duphos, finalizou-se a síntese formal da atomoxetina com 77% de excesso enantiomérico.

Oito candidatos a ligantes da COX-2, planejados com base na estrutura dos *coxibs*, foram eficientemente sintetizados através de acoplamentos de Suzuki e de Ullmann, em brometos de vinila. Em experimentos de STD-NMR com a enzima HSA, todos os quatro compostos testados receberam transferência de saturação, mostrando que os mesmos se ligam de forma reversível a essa enzima. Em geral, as regiões aromáticas dos compostos foram os epitopos que receberam maior transferência de saturação. A ligação de três compostos à COX-2 foi estudada através de STD. Novamente, todos os compostos ligaram-se à enzima. Esse resultado mostrou que o planejamento dos candidatos a AINES foi, inicialmente, bem sucedido. O mapeamento dos epitopos de ligação desses compostos à ciclo-oxigenase foi realizado. Assim comparou-se os epitopos de **6.24a** com a estrutura cristalina do composto COX-2 seletivo **SC-588** coordenado à enzima. A alta transferência de saturação observada nas regiões da fenila e da arila SO₂Me-substituída foi atribuída a interações com a cavidade hidrofóbica e com a cavidade da COX-2, respectivamente. A transferência de saturação menos efetiva recebida pelos epitopos olefínico e alílico foi atribuída, no primeiro caso, à ausência de grupamentos aceptores de ligação de hidrogênio capazes de interagir com o Glu-524; e no segundo caso, à presença da hidroxila que não interage eficientemente com os aminoácidos hidrofóbicos e com a tirosina da “pequena cavidade hidrofóbica” da COX-2. Com base nessa análise, uma segunda geração de candidatos a AINES foi proposta. Nesses novos compostos, serão inseridos grupamentos aceptores de ligação de hidrogênio próximos

da olefina e serão feitas modificações para diminuir a polaridade da porção CH₂OH. Para finalizar, deve ser ressaltado que esses testes são bastante incipientes, por esse motivo os compostos foram enviados para a determinação do IC₅₀ frente a COX-1 e a COX-2.

Em termos de perspectivas para o laboratório, a presente tese deixa o legado de ter introduzido no grupo os assuntos relativos aos acoplamentos de Ullmann e também à técnica de STD-NMR.

8. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

8.1 Metodologia

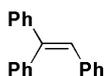
Todas as reações catalíticas foram realizadas em atmosfera de argônio, em tubos seláveis, utilizando-se a técnica de Schlenk. Os solventes utilizados nas reações catalíticas foram purificados como segue: THF e tolueno foram destilados sob Na/benzofenona, antes do uso. MeOH, dioxano, CH₃CN, DMF e DMA foram desaerados através de fluxo de argônio. Os estilbenos e os demais diariletos foram preparados conforme literatura.¹⁸⁸ *E*-bromoestilbeno e bromotrifeniletano foram preparados conforme trabalho prévio do nosso grupo.⁴ Os demais reagentes foram obtidos de fontes comerciais (Aldrich, Across e Strem) e foram utilizados sem purificação adicional. As análises de cromatografia gasosa foram realizadas em cromatógrafo Shimadzu-GC14B munido de colunas DB-17 ou DB-5 (30 m). As análises de CG-MS foram realizadas em equipamento Shimadzu QP5050 (EI, 70 eV), equipado com coluna DB-5. As análises de RMN foram realizadas em um equipamento INOVA-300 Varian ou Bruker Avance 400. Os experimentos de STD-NMR foram adquiridos em um espectrômetro Bruker Avance III, operando em 600 MHz, com um probe criogênico de 5 mm. As determinações dos excessos enantioméricos foram realizadas em HPLC Shimadzu, utilizando-se coluna OD-H, *n*-hexano/isopropanol (98:2) e fluxo de 0,6 mL/min. Análises de ESI(+)-MS foram realizadas em um espectrômetro Q-ToF (Micromass). Os espectros de ESI-MS foram obtidos utilizando “ESI capillary voltage” de 3 kV e uma “cone voltage” de 10 V. A amostra foi preparada pela diluição de 10 µL da mistura reacional em 1 mL de CH₃CN. A injeção foi realizada através de seringa, com velocidade de 5 µL min⁻¹. As análises elementares foram realizadas pela Central Analítica do IQ-UFRGS.

8.2 Reação de Heck em Difeniletos

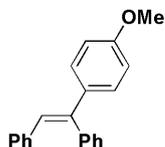
8.2.1 Reação de Heck entre Diariletos e Brometos de Arila

Um tubo de Schlenk foi carregado com o diariletano (0,5 mmol), Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol), P(*o*-tol)₃ (6,1 mg, 0,02 mmol), evacuado e colocado sob atmosfera de argônio. Então, DMF (3 mL), o brometo de arila (0,75 mmol) e K₂CO₃ (138 mg, 1,0 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada a 130 °C por 48 h. Ao final, undecano foi adicionado. Conversão, régio e estereosseletividade foram determinadas por análises de GC, GC-MS, ¹H-RMN e ¹³C-RMN. As análises dos produtos de acoplamento foram comparadas com padrões obtidos a partir da reação de acoplamento de Suzuki entre *E*-bromoestilbenos e

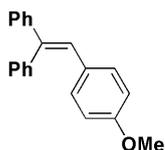
ácidos arilborônicos (trifenileno e 1-aryl-1,2-difeniltenos)⁴ ou padrões obtidos a partir da reação de Heck entre brometos de arila e o 1,1-difenileno (1-aryl-2,2-difeniltenos). Os rendimentos cromatográficos foram obtidos utilizando-se 0,5 mmol de olefina, enquanto que os rendimentos isolados (cromatografia em coluna de sílica, com hexano/acetato de etila como eluente) foram determinados utilizando-se escala de 1,5 mmol.



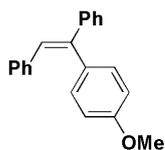
1,1,2-trifenileno (3.13): Sólido branco, PF: 70-73 °C (lit.:72-73 °C),¹⁸⁹ rendimento: 89%. MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 257 (21), 256 (100, M^+), 241 (21), 204 (9), 178 (53), 165 (21), 152 (13). $^1\text{H-RMN}^{4,190}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,96 (s, 1H), 7,00-7,06 (m, 2H), 7,07-7,16 (m, 3H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,26-7,39 (m, 8H). $^{13}\text{C-RMN}^{4,190}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 126,7; 127,4; 127,5; 127,6; 127,9; 128,1; 128,2; 128,6; 129,5; 130,4; 137,3; 140,3; 142,5; 143,4.



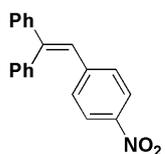
1-metóxi-4-(E-1,2-difenilvinil)benzeno (E-3.14): Este produto foi isolado através de reação de Suzuki, para fins de comparação.⁴ Óleo castanho, rendimento: 79%. MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 287 (24), 286 (100, M^+), 255 (12), 228 (11), 215 (9), 178 (16), 165 (26), 126 (12), 120 (21). $^1\text{H-RMN}^{4,191}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,82 (s, 3H), 6,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,07-7,15 (m, 3H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,30-7,35 (m, 1H). $^{13}\text{C-RMN}^{103}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 55,1; 113,5; 126,3; 126,4; 127,3; 127,8; 128,5; 128,7; 129,3; 130,3; 135,9; 137,5; 140,4; 142,0; 159,1.



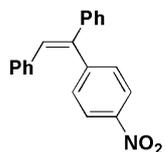
1-metóxi-4-(2,2-difenilvinil)benzeno (3.41): Sólido branco, rendimento: 47%. MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 287 (22), 286 (100, M^+), 271 (7), 253 (7), 239 (8), 228 (9), 215 (6), 178 (8), 165 (38). $^1\text{H-RMN}^{192,193}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,75 (s, 3H), 6,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,20-7,38 (m, 10H). Isolado com pureza de 85%. $^{13}\text{C-RMN}$ e PF não determinados por esse motivo.



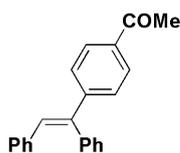
1-(Z-1-(4-metoxifenil)-2-fenilvinil)benzeno (Z-3.14): MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 287 (22), 286 (100, M^+), 271 (7), 253 (7), 239 (8), 228 (9), 215 (6), 178 (8), 165 (38): 287 (24), 286 (100, M^+), 253 (11), 228 (10), 215 (9), 178 (17), 165 (25), 126 (11), 119 (16). **Não isolado.**



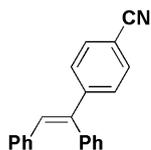
1-(2-(4-nitrofenil)-1-fenilvinil)benzeno (3.43): Sólido amarelo, PF: 148-151 °C (lit.:148-150 °C)¹⁹². MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 302 (22), 301 (100, M^+), 254 (30), 253 (38), 239 (27), 178 (18), 165 (27), 126 (16), 113 (11). $^1\text{H-RMN}^{190}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,00 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,30-7,49 (m, 8H), 7,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-RMN}^{190,192}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 123,2; 125,6; 127,8; 128,2; 128,3; 128,4; 128,9; 129,9; 130,1; 139,2; 142,3; 144,2; 145,8; 146,9.



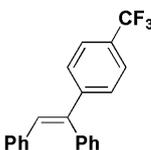
1-(Z-2-(4-nitrofenil)-2-fenilvinil)benzeno (Z-3.42): *Esse produto foi isolado através de reação de Suzuki, para fins de comparação.*⁴ Cristais amarelos, PF: 160-163 °C. MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 302 (24), 301 (100, M^+), 253 (36), 239 (27), 215 (12), 179 (26), 165 (23), 126 (20), 113 (14). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,01-7,08 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,17-7,22 (m, 3H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 123,7; 127,4; 127,5; 128,0; 128,2; 128,4; 129,4; 130,1; 131,4; 136,3; 140,4; 142,0; 146,9; 147,6.



1-(4-(E-1,2-difenilvinil)fenil)etanona: MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.)¹⁹⁴: 299 (22), 298 (100, M^+), 283 (60), 255 (27), 253 (29), 239 (28), 207 (20), 178 (15), 152 (9), 120 (14). **Não isolado.**

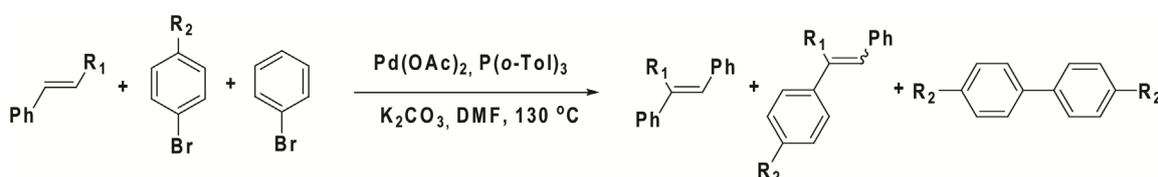


4-(*E*-1,2-difenilvinil)benzonitrila: MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.)¹⁹⁴: 282 (23), 281 (100, M⁺), 266 (21), 253 (11), 203 (17), 179 (28), 165 (14), 126 (13). **Não isolado.**



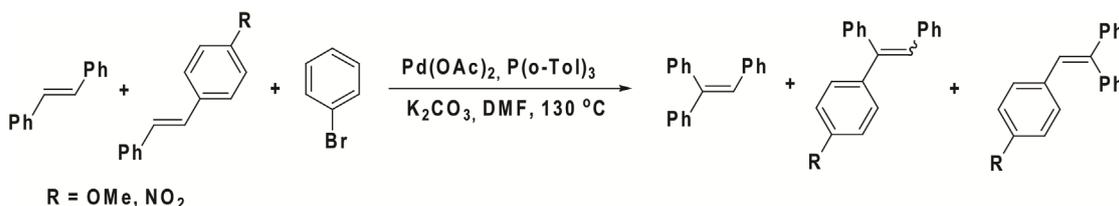
1-(trifluorometil)-4-(*E*-1,2-difenilvinil)benzeno: MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.)^{4,189}: 325 (22), 324 (100, M⁺), 309 (17), 283 (21), 253 (21), 246 (16), 178 (35), 165 (17), 126 (16). **Não isolado.**

8.2.2 Reação de Heck Competitiva do *trans*-estilbeno com dois Haletos de Arila



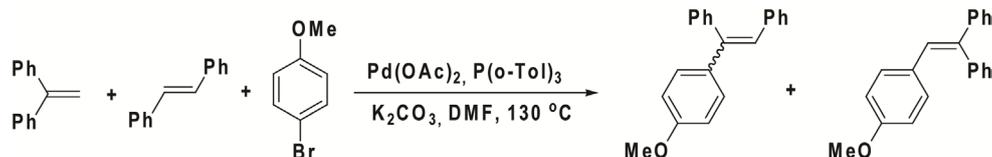
Um tubo de Schlenk foi carregado com *trans*-estilbeno (0,5 mmol), Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol) e P(*o*-tol)₃ (6,1 mg, 0,02 mmol), evacuado e colocado sob atmosfera de argônio. Então, DMF (3 mL), dois haletos de arila (0,25 mmol de cada) e K₂CO₃ (138 mg, 1,0 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada a 130 °C por 5 h (conversão < 20%). Ao final, undecano foi adicionado e a conversão, a régio e a estereosseletividade foram determinadas por análises de CG e CG-MS.

8.2.3 Procedimento para a Reação de Heck Competitiva entre *trans*-estilbeno, 1-nitro-4-estirilbenzeno e 1-(4-metoxiestiril)benzeno com Bromobenzeno



Um tubo de Schlenk foi carregado com duas das olefinas (0,25 mmol de cada uma), Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol) e P(*o*-tol)₃ (6,1 mg, 0,02 mmol), evacuado e colocado sob atmosfera de argônio. Posteriormente, 3 mL de DMF, bromobenzeno (0,5 mmol, 78 mg) e K₂CO₃ (138 mg, 1,0 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada a 130 °C durante 5 horas. Após esse período, a reação foi resfriada, undecano foi adicionado. A conversão, a régio e a estereosseletividade foram determinadas por análises de CG e CG-MS.

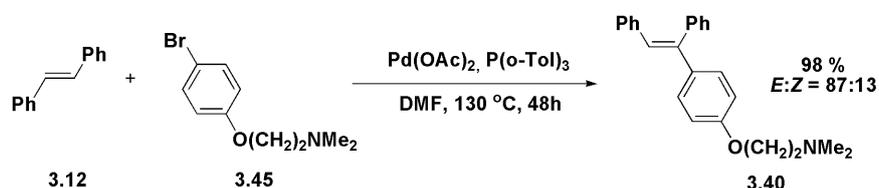
8.2.4 Procedimento para a Reação de Heck Competitiva entre o *trans*-estilbeno e 1,1-difenileteno com o Bromoanisol



Um tubo de Schlenk foi carregado com *trans*-estilbeno (0,25 mmol, 45 mg), 1,1-difenileteno (0,25 mmol, 45 mg), Pd(OAc)₂ (2,2 mg, 0,01 mmol) e P(*o*-tol)₃ (6,1 mg, 0,02 mmol), evacuado e colocado sob atmosfera de argônio. Posteriormente, 3 mL de DMF, bromoanisol (0,5 mmol, 94 mg) e K₂CO₃ (138 mg, 1,0 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada a 130 °C durante 5 horas. Ao final, undecano foi adicionado. A conversão, a régio e a estereosseletividade foram determinadas por análises de CG e CG-MS.

8.3 Síntese do Tamoxifeno

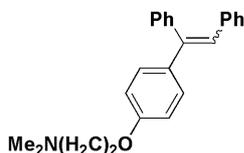
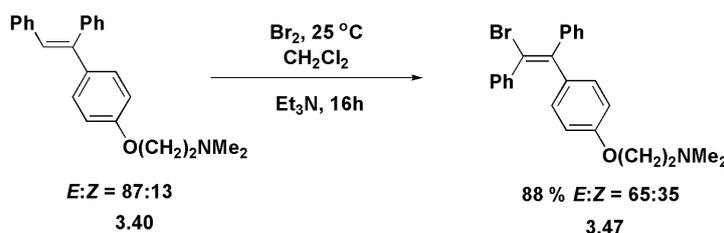
8.3.1 Procedimento Típico para a Reação de Heck entre o *trans*-estilbeno e o 2-(4-bromofenoxi)-*N,N*-dimetiletanamina



Um tubo de Schlenk foi carregado com *trans*-estilbeno **3.12** (270 mg, 1,5 mmol), Pd(OAc)₂ (4,5 mg, 0,02 mmol), P(*o*-Tol)₃ (12,2 mg, 0,04 mmol), evacuado e colocado sob atmosfera de argônio. Posteriormente, 2-(4-bromofenoxi)-*N,N*-dimetiletanamina **3.45** (244 mg, 1,0 mmol), K₂CO₃ (276 mg, 2,0 mmol) e 4 mL de DMF foram adicionados. A mistura reacional foi agitada a 130 °C por 48 horas. Ao final desse tempo, a reação foi resfriada, 5 mL de éter etílico foi adicionado e o produto foi extraído com solução de HCl 1M. A solução ácida do produto foi neutralizada com KOH 1M e extraída com éter etílico. Finalmente, adicionou-se CaCl₂ anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente, levando ao produto 2-(4-(1,2-difenilvinil)fenoxi)-*N,N*-dimetiletanamina **3.40** com rendimento de 98% e razão *E/Z* de 87/13.

2-(4-(1,2-difenilvinil)fenoxi)-*N,N*-dimetiletanamina (3.40):

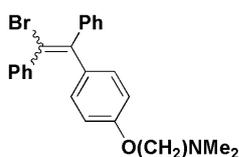
Óleo castanho, rendimento: 98%, razão *E/Z* : 87:13. IV (neat): ν 3056, 3021, 2944, 2865, 2823, 2771, 1604, 1572, 1508, 1445, 1244, 756, 696 cm^{-1} . Para isômero majoritário: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.32 (s, 6H), 2.71(t, $J = 6\text{Hz}$, 2H). 4.05 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.87-7.31 (m, 14H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 45,8; 58,2; 65,9; 114,1; 126,3; 126,4; 127,3; 127,8; 128,5; 128,6; 129,3; 130,3; 135,9; 137,5; 140,4; 142,0; 158,4. HRMS: m/Z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 344,2014. Encontrado: 344,2035. Obs: muitos sinais do isômero minoritário ficam sobrepostos com os sinais do majoritário (ver anexos).


8.3.2 Procedimento típico para a bromação do 2-(4-(1,2-difenilvinil)fenoxi)-*N,N*-dimetiletanamina 3.4


Bromo (575 mg, 3,6 mmol) dissolvido em 10 mL de CH_2Cl_2 , foi adicionado gota à gota, durante 30 minutos, a uma solução de **3.40** (3 mmol) em 10 mL de CH_2Cl_2 a 25 °C no escuro. Após completa adição, a reação foi agitada por mais 16 h. Após esse período, o excesso de bromo foi removido pela adição de uma solução de bissulfito de sódio 10% e a mistura foi lavada com uma solução de KOH 10% e H_2O . A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio e filtrada. Finalmente o solvente foi evaporado, levando ao intermediário **3.47**, com 88% de rendimento e razão *E:Z* de 65:35.

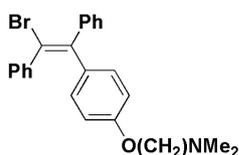
1-bromo-2-[4-[[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-1,2-difenileteno

(3.47): $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3 , mistura de estereoisômeros, *E:Z* = 65:35) δ ppm 2,25 (isômero *E*, s, 6H), 2,31 (isômero *Z*, s, 6H), 2,62 (isômero *E*, t, $J = 5,7\text{ Hz}$, 2H), 2,65 (isômero *Z*, t, $J = 5,7\text{ Hz}$, 2H), 2,72 (isômero *E*, t, $J = 5,7\text{Hz}$, 2H), 3,90 (isômero *E*, t, $J = 5,7\text{ Hz}$, 2H), 4,05 (isômero *Z*, t, $J = 5,7\text{ Hz}$, 2H), 6,53 (isômero

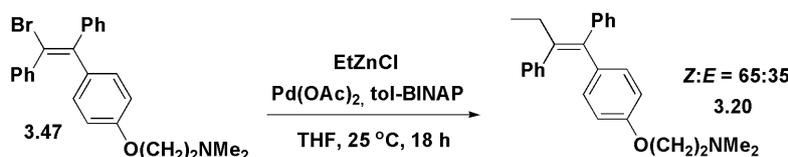


E, d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,77 (isômero *E*, d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,83-7,34 (*Z* e *E*, m, 10H).

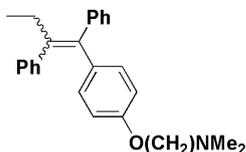
***E*-1-bromo-2-[4-[[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-1,2-difenileteno (*E*-3.47)**: Obtido pela recristalização da mistura *E/Z* em hexano. Sólido branco, PF 116-117 °C (lit.: 116-117 °C)³⁷. Rendimento da cristalização: 77%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,33 (s, 6H), 2,72(t, $J = 5,7$ Hz, 2H). 3,96 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 6,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H) 7,08-7,34 (m, 10H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 45,6; 58,1; 65,3; 114,0; 121,4; 127,7; 128,0; 128,3; 128,4; 129,8; 130,5; 131,9; 134,0; 141,5; 143,2; 144,2; 157,5. HRMS calculado para C₂₄H₂₅BrNO (M+H⁺): 422,1119, encontrado: 422,1125.



8.3.3 Acoplamento de Negishi entre o 1-bromo-2-[4-[[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-1,2-difenileteno 3.47 e Cloreto de Etilzinco



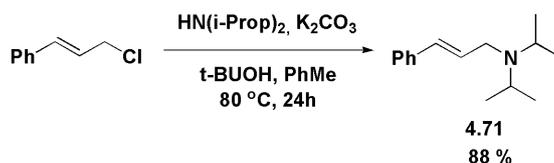
Um tubo de Schlenk foi carregado com cloreto de zinco (273 mg, 2 mmol), THF (3 mL) e dietilzinco (2 mL de uma solução 1M em hexano, 2 mmol). Essa mistura foi agitada uma hora a temperatura ambiente. Após, a mesma foi transferida para outro tubo de Schlenk, em atmosfera de argônio, contendo **3.47** (630 mg, 1,5 mmol) dissolvido em 5 mL de THF. Ao final, Pd(OAc)₂ (6,7 mg, 0,03 mmol) e *tol*-BINAP (20,3 mg, 0,03 mmol) foram adicionados e a reação foi agitada a 30 °C durante 2 h. Após esse tempo, o solvente foi removido e o resíduo foi cromatografado em coluna de sílica, utilizando-se hexano como eluente, levando a uma mistura 65:35 de *Z* e *E*-tamoxifeno **3.20**. A razão dos estereoisômeros foi determinada por análises de CG-MS e a configuração do isômero majoritário, determinada por RMN⁶⁰, pôde ser confirmada por CG, através de comparação com uma amostra comercial de *Z*-tamoxifeno.



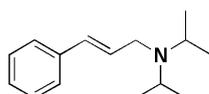
Tamoxifeno (3.20): (mistura *Z:E* 65:35). Sólido branco, rendimento: 74%. $^1\text{H-RMN}^{60}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,93 (Isômero *Z*, t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,95 (Isômero *E*, t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 2,29 (Isômero *Z*, s, 6H), 2,36 (Isômero *E*, s, 6H), 2,42-2,50 (*Z* e *E*, m, 4H), 2,65 (Isômero *Z*, t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,75 (Isômero *E*, t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,93 (Isômero *Z*, t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,09 (Isômero *E*, t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 6,56 (Isômero *Z*, d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,77 (Isômero *Z*, d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,89-7,37 (*Z* e *E*, m, 10H). HRMS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 372,2327, encontrado: 372,2328. A razão *Z:E* também foi determinada pela comparação com uma amostra autêntica de *Z*-tamoxifeno comercial.

8.4 Acoplamento Suzuki e Síntese da Tolterodina

8.4.1 Reação entre o Cloreto de Cinamila e a Diisopropilamina



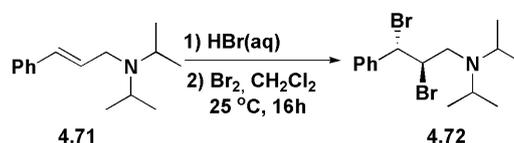
Em um balão de 500 mL foram adicionados 10,5 g (66,0 mmol) de cloreto de cinamila, 36,8 mL (262 mmol) de diisopropilamina, 27,8 g (262 mmol) de Na_2CO_3 , 90 mL de tolueno e 90 mL de *tert*-butanol. A mistura reacional foi imersa em banho de óleo e colocada sob refluxo durante 48 horas. Posteriormente, a reação foi filtrada, o solvente foi evaporado, resultando em um óleo castanho correspondente a amina **4.71**, com 88% de rendimento. O produto foi analisado por CG, CG-MS, $^1\text{H-RMN}$ e $^{13}\text{C-RMN}$.



***E-N,N*-diisopropil-3-fenilprop-2-en-1-amina (4.71):** Óleo castanho, rendimento: 88%. IV (neat): ν 3025, 2962, 2930, 1600, 1448, 1380, 1170, 963, 689 cm^{-1} . MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 217 (18, M^+), 202 (56), 174 (5), 144 (6), 126 (11), 117 (100), 115 (81), 91 (60), 77 (19). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 12 H), 3,00 (hept, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 3,18 (dd, $J = 4,6$ Hz, 1,5 Hz, 2H), 6,15 (m, 1H), 6,48 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,06-

7,32 (m, 5 H). ^{13}C -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 21,4; 48,3; 48,9; 126,8; 127,6; 129,1; 130,6; 132,4; 138,2.

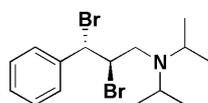
8.4.2 Bromação da Cinamilamina 4.71



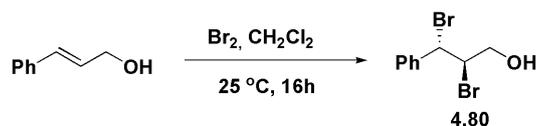
Em um balão foram adicionados 7,80 g (36 mmol) da amina **4.71** e 18,0 mL de uma solução de HBr 2 M. Essa solução foi agitada durante alguns minutos e a água foi removida em evaporador rotatório. A amina protonada foi então dissolvida em 100 mL de CH_2Cl_2 , seca com cloreto de cálcio anidro e filtrada para outro balão. Esse balão foi colocado na ausência de luz. Posteriormente, sob agitação magnética, gotejou-se durante 30 minutos uma solução de 2,2 mL (43,2 mmol) de Br_2 em 30 mL de CH_2Cl_2 . A mistura reacional ficou 16 h sob agitação a temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionado bissulfito de sódio 10% e NaOH 2M até atingir pH neutro. A fase orgânica foi então separada, lavada com H_2O , seca com cloreto de cálcio anidro e o solvente evaporado. Como resultado obteve-se um sólido amarelado (**4.72**) que cristalizou pela adição de etanol. Os cristais foram filtrados, lavados com pequenas porções de etanol gelado, secos em bomba de vácuo e analisados por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN.

2,3-dibromo-*N,N*-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina(**4.72**):

Sólido Branco, rendimento: 81%, IV (atr) v 3031, 2972, 2956, 2926, 1494, 1454, 1390, 1209, 1133, 921, 765 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,99 (dd, $J = 14,9$; 6,6 Hz, 12H), 2,79 (dd, $J = 14,9$; 9,0 Hz, 1H), 3,04 (hep, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,41 (dd, $J = 14,9$; 3,4 Hz, 1H), 4,47 (dt, $J = 9,0$; 3,4 Hz, 1H), 5,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,20-7,41 (m, 5H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 20,5; 48,7; 52,6; 55,5; 59,9; 128,1; 128,4; 128,6; 140,0.

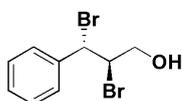


8.4.3 Bromação do Álcool Cinâmico

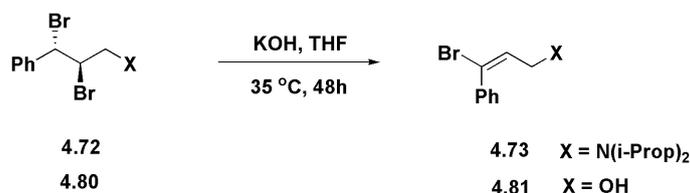


Em um balão de 250 mL foram adicionados 30 mmol do álcool cinâmico e 100 mL de CH_2Cl_2 . Esse balão foi colocado na ausência de luz. Posteriormente, sob agitação magnética, gotejou-se durante 30 minutos uma solução de 1,9 mL (36 mmol) de Br_2 em 30 mL de CH_2Cl_2 . A mistura reacional ficou 16 h sob agitação a temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionado bissulfito de sódio 10%. A fase orgânica foi então separada, lavada com H_2O , seca com cloreto de cálcio anidro e o solvente evaporado. Como resultado obteve-se um sólido amarelado (**4.80**) que cristalizou pela adição de uma mistura de hexano/tolueno (1:1). Os cristais foram filtrados, lavados com pequenas porções de hexano gelado, secos em bomba de vácuo e analisados por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN.

2,3-dibromo-3-fenilpropan-1-ol (4.80): Sólido branco, rendimento: 86%, IV (atr) v 3360, 3028, 2925, 2870, 1493, 1452, 1231, 1135, 1051, 762, 692, 624, 578 cm^{-1} . MS (IE 70 eV): m/z (int. relat): 295 (2), 293 (4), 291 (2), 215 (68), 213 (82), 185 (99), 183 (100), 133 (57), 105 (91), 91 (87). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.17 (t, $J = 6,74, 6,74$ Hz, 1H), 4.36-4.21 (m, 2H), 4.70 (ddd, $J = 11,08, 4,26, 2,71$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 11,09$ Hz, 1H), 7.56-7.18 (m, 5H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 52,2; 59,3; 65,8; 127,8; 128,7; 128,9; 139,8.



8.4.4 Desidrobromação dos Intermediários 4.72 e 4.80

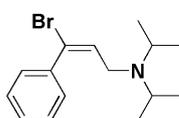


Em um balão de 50 mL foram adicionados 5,0 mmol de **4.72** ou **4.80**, 10 mmol (561 mg) de KOH e 30 mL de THF. A mistura reacional foi agitada a 35 °C durante 48 h. Após esse período a suspensão foi filtrada e o solvente evaporado. O produto foi então

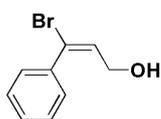
dissolvido em hexano e filtrado novamente. Finalmente, o hexano foi evaporado resultando no produto final. **4.73** foi obtido como um óleo levemente amarelado, com rendimento de 88% e razão *E:Z* de 98:2. **4.80** foi obtido, tendo aproximadamente 10% do regioisômero indesejado. Nesse caso o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano:acetato de etila). Os Produtos foram analisados por CG, CG-MS ¹H-RMN, ¹³C-RMN e 1D-NOESY.

***E*-3-bromo-*N,N*-diisopropil-3-fenilprop-2-en-1-amina**

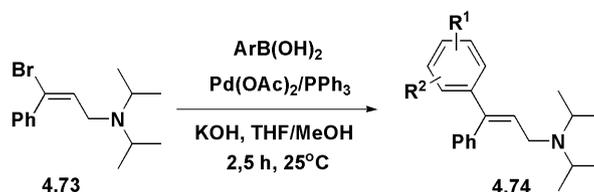
(*E*-4.73): Óleo levemente amarelado, rendimento: 88%. IV (atr) v 3053, 2964, 2929, 1460, 1363, 1178, 844, 759, 696 cm⁻¹. MS (IE 70 eV): *m/z* (int. relat.): 297 (4, M⁺+2), 295 (4, M⁺), 282 (24), 280 (25), 197 (36), 195 (40), 144 (6), 115 (100), 102 (21), 70 (20), 56 (40). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93 (d, 12 H, *J* = 6,5 Hz), 3,00 (hept, 2 H, *J* = 6,5 Hz), 3,08 (d, 2H, *J* = 6,7 Hz), 6,29 (t, 1H, *J* = 6,7 Hz), 7.25-7.38 (m, 5 H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 20,6; 44,8; 48,6; 119,9; 128,1; 128,4; 128,9; 135,9; 138,6.



***E*-3-bromo-3-fenilprop-2-en-1-ol (4.81)**: Óleo incolor, rendimento: 78%. MS (IE 70 eV): *m/z* (int. relat.): 214 (7), 212 (8), 133 (55), 115 (54), 105 (100), 103 (85), 89 (25), 77 (51), 63 (48), 51 (80). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,71 (s, 1H), 4,07 (d, *J* = 7,19 Hz, 2H), 6,42 (t, *J* = 7,19 Hz, 1H), 7,33-7,40 (m, 5H) ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 60,6; 124,7; 128,2; 128,8; 129,0; 132,5; 137,7.

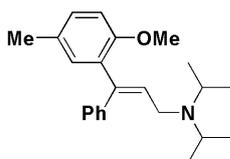


8.4.5 Acoplamentos de Suzuki entre o Brometo de Vinila 4.73 com Ácidos Arilborônicos

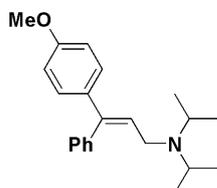


Em um tubo de Schlenk foram adicionados 0,5 mmol do brometo de vinila **4.73**, 0,6 mmol do ácido arilborônico, 2,3 mg (0,5 mol%) de Pd(OAc)₂, 5,2 mg (1 mol%) de PPh₃ e 56 mg (1 mmol) de KOH. Posteriormente o sistema foi colocado sob atmosfera inerte e foram adicionados o padrão (undecano) e 5 mL de uma mistura 1:1 de MeOH e THF. A mistura

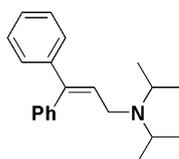
reacional foi agitada a temperatura ambiente por 2,5 horas. Ao término desse tempo, os produtos foram analisados por CG e CG-MS. Para rendimento isolado, a reação foi realizada em escala de 1,5 mmol e, ao término da reação, os solventes foram evaporados e os produtos foram purificados em coluna de sílica (hexano:acetato de etila).



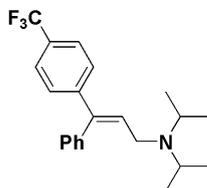
E-N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilprop-2-en-1-amina (4.74a): Óleo castanho, rendimento: 93%. MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 337 (11, M⁺), 237 (70), 221 (20), 178 (32), 165 (24), 126 (100), 115 (51), 91 (68). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,90 (d, $J = 6,54$ Hz, 12H), 2,20 (s, 3H), 3,00 (hep, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 5,84 (t, $J = 6,41$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,24-7,05 (m, 5H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 20,7; 20,9; 43,9; 49,3; 55,8; 115,5; 126,1; 127,1; 128,3; 128,7; 129,3; 131,1; 132,8; 138,4; 140,5; 154,6.



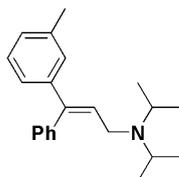
E-N,N-diisopropil-3-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-amina (4.74c): Óleo castanho, rendimento: 94%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 12H), 2,97 (hep, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,07 (d, $J = 6,51$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 6,01 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,11-7,03 (m, 4H), 7,30-7,19 (m, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 20,7; 44,2; 48,7; 55,1; 113,3; 126,9; 127,9; 128,2; 129,7; 135,0; 140,0; 140,4; 158,6.



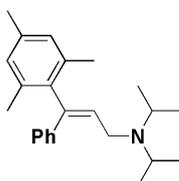
N,N-diisopropil-3,3-difenilprop-2-en-1-amina (4.74d): Óleo castanho, rendimento: 81%. MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 293 (9), 278 (13), 250 (5), 193 (100), 178 (23), 165 (11), 126 (50), 115 (5), 91 (23). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 12H), 2,97 (hep, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,09 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,10 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,98-7,46 (m, 10H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 20,7; 44,2; 48,6; 126,8; 127,1; 127,9; 129,7; 129,9; 131,6; 131,8; 139,9; 140,7; 142,4.



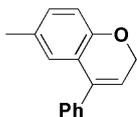
***E*-3-(4-(trifluorometil)fenil)-*N,N*-diisopropil-3-fenilprop-2-en-1-amina (4.74e):** Óleo castanho, rendimento: 83%. MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 361 (9), 346 (24), 318 (4), 261 (100), 246 (8), 183 (29), 126 (30), 115 (27), 91 (13). 361 (9), 346 (24), 318 (4), 261 (100), 246 (8), 183 (29), 126 (30), 115 (27), 91 (13). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,95 (d, $J = 6,5$ Hz, 12H), 3,03 (hep, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,17 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,24 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,29-7,46 (m, 5H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H). ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 20,7; 44,4; 48,9; 118,9; 122,4; 124,9; 124,9; 125,0; 125,1; 126,0; 127,4; 128,3; 128,9; 129,7; 139,0; 139,7; 145,9.



***E*-*N,N*-diisopropil-3-fenil-3-*m*-toluilprop-2-en-1-amina (4.74f):** Óleo castanho, rendimento: 84%. MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 307 (12), 306 (5), 292 (10), 264 (6), 207 (100), 196 (14), 165 (8), 129 (37), 126 (64), 115 (53), 91 (14). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 12H), 2,23 (s, 3H), 2,97 (hep, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,07 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,07 (t, $J = 6,40$ Hz, 1H), 6,91-7,12 (m, 5H), 7,17-7,34 (m, 4H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 20,6; 21,3; 44,2; 48,6; 124,4; 126,8; 127,5; 127,7; 127,8; 129,7; 131,4; 137,4; 140,0; 140,8; 142,4.

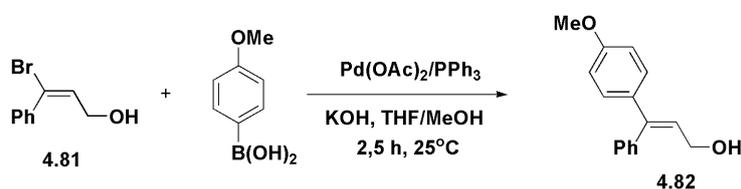


***E*-*N,N*-diisopropil-3-mesitil-3-fenilprop-2-en-1-amina (4.74g):** Sólido branco, rendimento: 84%. MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 335 (26), 334 (16), 292 (6), 235 (100), 220 (12), 205 (10), 157 (21), 129 (13), 115 (41), 91 (27). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,97 (d, $J = 6,5$ Hz, 12H), 2,17 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 3,05 (hep, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,44 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 5,61 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 7,14-7,31 (m, 5H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 20,6; 20,8; 21,0; 43,8; 48,5; 126,5; 127,7; 128,2; 129,1; 134,1; 136,0; 136,2; 138,5; 139,3; 140,6.



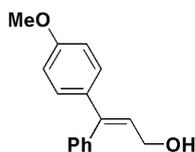
6-metil-4-fenil-2H-cromeno (4.78): Óleo castanho, rendimento: 74%. MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 222 (89, M⁺), 221 (100), 207 (19), 178 (16), 145 (50), 115 (13). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,11 (s, 3H), 4,72 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 5,71 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 6,70-6,78 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 6,2 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,21-7,41 (m, 5H) ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 20,7; 65,4; 115,9; 120,1; 123,7; 126,2; 127,7; 128,3; 128,6; 129,6; 130,3; 137,2; 138,3; 152,4.

8.4.6 Acoplamento de Suzuki entre o Brometo de Vinila 4.81 e o Ácido 4-metoxifenilborônico

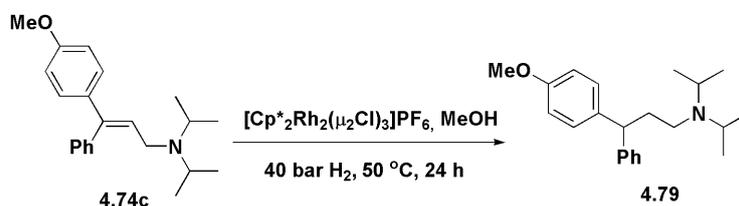


Em um tubo de Schlenk foram adicionados 1,5 mmol do brometo de vinila **4.81**, 1,8 mmol do ácido arilborônico, 6,9 mg (0,5 mol%) de Pd(OAc)₂, 15,6 mg (1 mol%) de PPh₃ e 168 mg (3 mmol) de KOH. Posteriormente o sistema foi colocado sob atmosfera inerte e foram adicionados 15 mL de uma mistura 1:1 de MeOH e THF. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 2,5 horas. Ao término desse tempo, a reação foi analisada por CG e CG-MS. O solvente foi então evaporado e o produto **4.82** foi purificado em coluna de sílica (hexano:acetato de etila).

***E*-3-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ol (4.82):** Cera branca, rendimento: 93%. IV (atr) ν 3310, 3048, 2946, 2834, 1605, 1508, 1441, 1247, 1177, 1016, 816, 646 cm⁻¹. MS (IE 70 eV): m/z (int. relat): 240 (10), 222 (100), 207(79), 197 (40), 178 (65), 165 (22), 152 (27), 111 (12), 89 (18), 51 (21). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,57 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,19 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,17 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,91 Hz, 2H), 7,22-7,14 (m, 4H), 7,41-7,32 (m, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 55,3; 60,8; 113,5; 125,6; 127,5; 128,2; 128,7; 129,7; 134,3; 139,2; 143,8; 159,2.



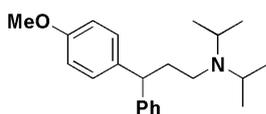
8.4.7 Hidrogenação da Biarilpropenamina 4.74c com o Complexo $[\text{Cp}^*_2\text{Rh}_2(\mu_2\text{Cl})_3]\text{PF}_6$



Em um reator de aço inox, munido de agitação magnética, foram adicionados **4.74c** (1,0 mmol), o precursor catalítico $[\text{Cp}^*_2\text{Rh}_2(\mu_2\text{Cl})_3]\text{PF}_6$ (0,01 mmol) e 10 mL de MeOH desaerado. O reator foi evacuado, colocado em atmosfera inerte e pressurizado com 40 bar de H_2 . A mistura reacional foi agitada a 50 °C durante 24 horas. Ao final desse período, o reator foi resfriado, despressurizado e os produtos foram analisados por CG e CG-MS. Posteriormente o solvente foi evaporado e os produtos foram separados por cromatografia em coluna de sílica (hexano:acetato de etila) e analisados por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN. Assim obteve-se um óleo amarelado correspondente **4.79**, com 51% de rendimento isolado.

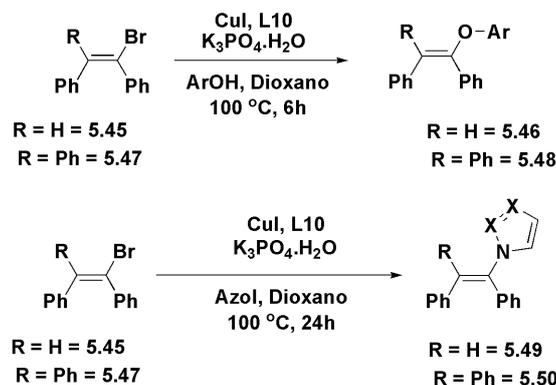
***N,N*-diisopropil-3-(4-metoxifenil)-3-fenilpropan-1-amina**

(4.79): Óleo castanho, rendimento: 51%. MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 325 (16), 310 (20), 282 (3), 197 (10), 165 (10), 153 (9), 114 (100), 100 (49), 72 (46). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,87 (d, $J = 6,5$ Hz, 12H), 2,09 (dd, $J = 15,0; 7,4$ Hz 2H), 2,28 (m, 2H), 2,93 (hep, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,81 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,12-7,04 (m, 3H), 7,22-7,13 (m, 4H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 20,5; 37,2; 44,1; 48,3; 48,9; 55,2; 113,7; 125,9; 127,7; 128,3; 128,7; 137,2; 145,5; 157,8.

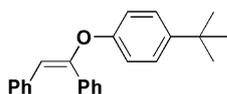


8.5 ACOPLAMENTO DE ULLMANN EM BROMETOS DE VINILA

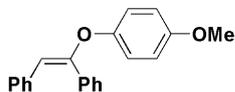
8.5.1 Procedimento para o Acoplamento entre o *E*-bromoestilbeno ou o Bromotrifeniletano com Fenóis ou Azóis



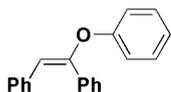
Um tubo de Schlenk munido de tampa rosca (rotaflo®) foi carregado com *E*-bromoestilbeno **5.45** ou bromotrifeniletano **5.47** (2,0 mmol), fenol ou azol (3,0 mmol), fenantrolina (36 mg, 0,2 mmol), CuI (38 mg, 0,2 mmol) e K₃PO₄·H₂O (4,0 mmol, 920 mg), evacuado e colocado sob atmosfera de argônio. Então, 8,0 mL de dioxano desaerado foram adicionados e a mistura foi agitada a 100 °C pelo tempo desejado (em geral, 6 h para fenóis e 24 h para azóis). Posteriormente, a reação foi resfriada, filtrada e analisada por CG e CG-MS. O solvente foi então evaporado e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (sílica-gel; hexano/acetato de etila) e analisados por ¹H-RMN e ¹³C-RMN. Amostras cristalinas de alguns produtos puderam ser obtidas pela cristalização em etanol.



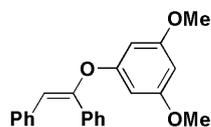
***E*-1-(4-*tert*-butilfenoxi)-1,2-difeniletano (5.46a):** Sólido branco, rendimento: 90%, PF: 64-66 °C. IV (KBr): ν 3057, 2966, 2869, 1645, 1601, 1509, 1240, 1178 cm⁻¹. MS (IE 70 eV): m/z (int. rel.): 328 (21, M⁺), 223 (31), 178 (100), 135 (40), 105 (15). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21 (s, 9H), 6,11 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,99-7,11 (m, 5H), 7,15-7,21 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37-7,44 (m, 2H) ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 31,5; 34,2; 113,2; 118,3; 126,2; 126,4; 128,1; 128,2; 128,7; 128,8; 129,4; 134,7; 135,7; 145,6; 153,8; 154,2.



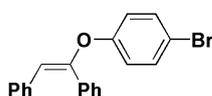
***E*-1-(4-metoxifenoxi)-1,2-difeniletano (5.46b):** Sólido branco, rendimento: 83%, PF: 79-80 °C. IV (KBr): ν 3053, 2960, 2839, 1644, 1505, 1226, 1205 cm^{-1} . MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 302 (26, M^+), 197 (32), 178 (80), 152 (19), 124 (100), 109 (17). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,77 (s, 3H), 6,07 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6,99-7,17 (m, 7H), 7,23-7,33 (m, 3H), 7,43-7,50 (m, 2H). ^{13}C -RMN: δ 55,5; 111,4; 114,6; 120,6; 126,0; 128,0; 128,2; 128,7; 128,8; 129,5; 134,7; 135,8; 149,6; 155,0; 155,5. Análise elementar calculada para: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 83.42; H, 6.00. Encontrado: C, 83.47; H, 6.09.



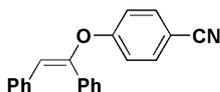
***E*-1-fenoxi-1,2-difeniletano (5.46c):** Sólido branco, rendimento: 91%, PF: 53-54 °C. IV (KBr): ν 3061, 3021, 1645, 1595, 1485, 1358, 1227 cm^{-1} . MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 272 (28), 179 (50), 178 (100), 167 (13), 152 (17), 105 (40), 77 (8). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,30 (s, 1H), 7,00-7,25 (m, 8H), 7,25-7,43 (m, 5H), 7,45-7,59 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 113,9; 114,0; 118,7; 122,8; 126,3; 128,1; 128,2; 128,8; 129,4; 129,5; 134,4; 135,5; 153,3; 156,5.



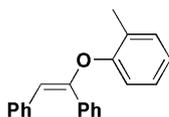
***E*-1-(3,5-dimetoxifenoxi)-1,2-difeniletano (5.46d):** Sólido branco, rendimento: 69%, PF: 95-96 °C. IV (KBr): ν 3020, 2967, 2837, 1595, 1475, 1355, 1205, 1137, 1064 cm^{-1} . MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 332 (45, M^+), 227 (18), 178 (100), 154 (63), 125 (24), 105 (31). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,72 (s, 6H), 6,13 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 7,07-7,17 (m, 5H), 7,23-7,27 (m, 3H), 7,40-7,46 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 55,3; 94,9; 97,0; 115,2; 126,5; 128,1; 128,3; 128,8; 129,3; 134,3; 135,4; 152,5; 158,5; 161,3. Análise elementar calculada para: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C, 79.50; H, 6.06. Encontrado: C, 79.58; H, 5.96.



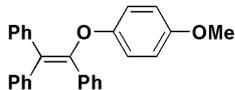
***E*-1-(4-bromofenoxi)-1,2-difenil-eteno (5.46e):** Sólido branco, rendimento: 82%, PF: 88-90 °C. IV (KBr): ν 3058, 3023, 1644, 1581, 1480, 1230, 1054 cm^{-1} . MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 352 (10), 350 (10, M^+), 178 (100), 152 (17). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,32 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 7,07-7,22 (m, 5H), 7,24-7,32 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 9,9$ Hz, 2H), 7,42-7,49 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ ppm 115,0; 115,2; 120,3; 126,6; 128,2; 128,4; 128,8; 129,0; 129,4; 132,5; 133,9; 135,1; 152,7; 155,7. Análise elementar calculada para: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrO}$: C, 68.39; H, 4.30. Encontrado: C, 68.18; H, 4.32.



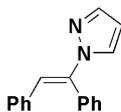
4-(*E*-1,2-difenilviniloxi)benzonitrila (5.46f): Sólido branco, rendimento: 49%, PF: 98-99 °C. IV (KBr): ν 3096, 3057, 2224, 1649, 1601, 1502, 1446, 1242, 1169 cm^{-1} . MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.) 297 (32), 179 (87), 178 (100), 165 (6), 152 (21), 106 (6), 105 (76), 77 (13). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,48 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,13-7,30 (m, 8H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 105,5; 117,9; 118,0; 118,8; 127,2; 128,3; 128,5; 128,8; 129,2; 129,2; 133,2; 134,0; 134,4; 150,6; 160,5. Análise elementar calculada para: $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}$ C, 84.82; H, 5.08; N, 4.71. Encontrado: C, 84.47; H, 5.12; N, 4.68.



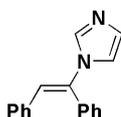
***E*-1-(*o*-toluiloxi)-1,2-difenil-eteno (5.46h):** Óleo levemente amarelado, rendimento: 74%. IV (neat): ν 3055, 3024, 2924, 1640, 1489, 1445, 1367, 1230, 1184, 1115, 1059 cm^{-1} . MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 245 (61, M^+), 178 (100), 152 (12), 91 (36). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,41 (s, 3H), 5,94 (s, 1H), 6,92-7,46 (m, 12H), 7,44-7,75 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 16,30; 110,0; 119,7; 123,8; 126,0; 127,0; 128,0; 128,3; 128,7; 128,8; 129,3; 129,5; 131,2; 134,9; 135,9; 153,7; 154,2.



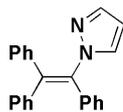
1-(4-metoxifenoxi)-1,2,2-trifenileteno (5.48): Sólido branco, rendimento: 90%, PF: 161-162 °C. IR (neat): ν 3051, 2851, 2833, 1597, 1502, 1440, 1240, 1215 cm^{-1} . MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 378 (46, M^+), 300 (2), 273 (10), 255 (100), 239 (35), 178 (20), 165 (11), 77 (9). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,72 (s, 3H), 6,74 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,06-7,16 (m, 5H), 7,17-7,32 (m, 10H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 55,5; 114,4; 118,0; 126,7; 127,1; 127,7; 127,8; 127,9; 128,0; 129,2; 129,8; 130,2; 131,4; 135,3; 140,2; 140,7; 147,4; 151,1; 154,2.



1-(E-1,2-difenilvinil)-1H-pirazol (5.49a): Óleo incolor, rendimento: 78%. IV (neat): ν 3057, 3024, 1641, 1598, 1514, 1498, 1444, 1392, 1321, 1193 cm^{-1} . MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 245 (61, M^+), 178 (100), 152 (12). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,25 (dd, $J = 2,41, 1,84$ Hz, 1H), 6,92-6,99 (m, 2H), 7,01-7,11 (m, 3H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,25-7,41 (m, 5H), 7,63 (d, $J = 1,35$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 106,4; 118,7; 126,7; 127,9; 128,9; 129,1; 129,2; 130,3; 134,2; 135,0; 138,0; 140,7. Análise elementar calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2$: C, 82.90; H, 5.73; N, 11.37. Encontrado: C, 82.90; H, 5.93; N, 11.27.



1-(E-1,2-difenilvinil)-1H-imidazol (5.49b): Óleo levemente amarelado, rendimento: 44%. IV (neat): ν 3106, 3082, 3055, 3024, 1637, 1598, 1479, 1446, 1300, 1238 cm^{-1} . MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 246 (98), 245 (100), 218 (22), 206 (19), 179 (36), 178 (94), 152 (24), 115 (12), 89 (12), 77 (14). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,67 (s, 1H), 6,90-7,17 (m, 6H), 7,17-7,45 (m, 6H), 7,56 (s, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 118,8; 120,9; 127,5; 128,3; 128,9; 129,2; 129,5; 129,6; 130,0; 134,4; 134,5; 135,9.



1-(1,2,2-trifenilvinil)-1H-pirazol (5.50): CG-MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 322 (35, M^+), 252 (8), 191 (2), 178 (100), 165 (13), 152 (8), 144 (8). **Não isolado.**

8.5.2 Procedimento para os Acoplamentos competitivos do (*E*)-bromoestilbeno com fenóis

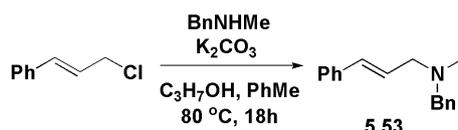
Um tubo de Schlenk com tampa rosca (rotaflo®) foi carregado com *E*-bromoestilbeno (0,5 mmol, 130 mg), três diferentes fenóis (0,5 mmol de cada), fenantrolina (0,05 mmol, 9,0 mg), CuI (0,05 mmol, 9,5 mg) e $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (1 mmol, 230 mg), evacuado e colocado sob atmosfera de argônio. Posteriormente, 2 mL de dioxano foram adicionados e a reação foi agitada a 100 °C por 20 minutos. Após esse período, a reação foi diluída com 5,0 mL de CH_2Cl_2 e a distribuição dos produtos foi determinada por CG e CG-MS.

8.5.3 Procedimento para o Estudo Cinético do Acoplamento entre *E*-bromoestilbeno e 4-metoxifenol

Tubos de Schlenk foram carregados ora com diferentes massas de *E*-bromoestilbeno (0,125, 0,250 e 0,375 mmol), fixando-se a massa de 4-metoxifenol; ora com diferentes massas de 4-metoxifenol (0,125, 0,250 e 0,375 mmol), mantendo-se fixa a massa de *E*-bromoestilbeno. Posteriormente, foram adicionados fenantrolina (0,025 mmol, 4,75 mg), CuI (0,025 mmol, 4,50 mg) e $K_3PO_4 \cdot H_2O$, o sistema foi evacuado, colocado sob atmosfera inerte e 2,0 mL de dioxano foram adicionados. A reação foi então agitada a 50 °C por 30 minutos. Após esse tempo, undecano e 5 mL de CH_2Cl_2 foram adicionados e a reação foi analisada por CG e CG-MS.

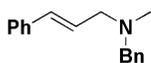
8.6 SÍNTESE DA ATOMOXETINA

8.6.1 Reação entre o Cloreto de Cinamila e a Benzilmetilamina



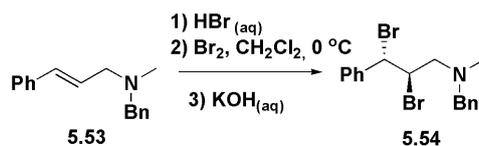
Em um balão de 500 mL foram adicionados 10,5 g (66,0 mmol) de cloreto de cinamila, 10,2 mL (79,2 mmol) de benzilmetilamina, 27,8 g (262 mmol) de Na_2CO_3 , 90 mL de tolueno e 90 mL de isopropanol. A mistura reacional foi imersa em banho de óleo e

colocada sob refluxo durante 18 horas. Posteriormente a reação foi filtrada, o solvente foi evaporado resultando em um óleo amarelo correspondente a amina **5.53**. Esse produto foi analisado por CG, CG-MS, ^1H -RMN e ^{13}C -RMN.

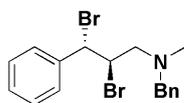


***E*-N-benzil-N-metil-3-fenilprop-2-en-1-amina (5.53):** Óleo castanho, rendimento: 86%. MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 237 (14), 236 (10), 167 (4), 146 (100), 134 (7), 117 (41), 91 (77). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,30 (s, 3H), 3,25 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H) 3,67 (s, 2H), 6,37 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,20-7,56 (m, 10H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 42,2; 59,8; 61,8; 126,2; 126,9; 127,3; 127,5; 128,2; 128,5; 129,0; 132,5; 137,0; 138,9.

8.6.2 Bromação do Produto 5.53

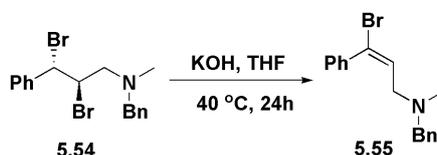


Em um balão de 250 mL foram adicionados 7,1 g (30,0 mmol) da amina **5.53** e 30 mL de uma solução de HBr 1,0 M. Essa solução foi agitada durante alguns minutos e a água foi retirada em evaporador rotatório. A amina protonada foi então dissolvida em 100 mL de CH_2Cl_2 , seca com cloreto de cálcio anidro e filtrada para outro balão. Esse balão foi colocado na ausência de luz. Posteriormente, sob agitação magnética, gotejou-se uma solução de 1,9 mL (36 mmol) de Br_2 em 30 mL de CH_2Cl_2 . A mistura reacional permaneceu 15 h sob agitação a temperatura ambiente. Após esse período, foi adicionado bissulfito de sódio 10% e NaOH 1M até atingir pH neutro e H_2O . A fase orgânica foi então separada, seca com cloreto de cálcio anidro e o solvente evaporado, resultando em um óleo castanho correspondente ao composto **5.54** que cristalizou pela adição de etanol. Os cristais foram filtrados, lavados com pequenas porções de etanol gelado, secos em bomba de vácuo e analisados por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN.

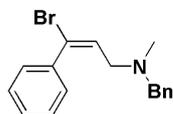


***N*-benzil-2,3-dibromo-*N*-metil-3-fenilpropan-1-amina (5.54):** Sólido branco, rendimento: 77%. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,37 (s, 3H), 3,03 (dd, $J = 13,9, 7,3$ Hz, 1H), 3,20 (dd, $J = 13,9, 4,8$ Hz, 1H), 3,70 (m, sistema AB, 2H), 4,67 (ddd, $J = 8,5, 7,3, 4,8$ Hz, 1H) 5,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) 7,25 – 7,51 (m, 12H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 42,7; 54,4; 56,7; 62,6; 62,7; 127,2; 128,2; 128,3; 129,0; 138,4; 139,1.

8.6.3 Desidrobromação do Produto 5.54

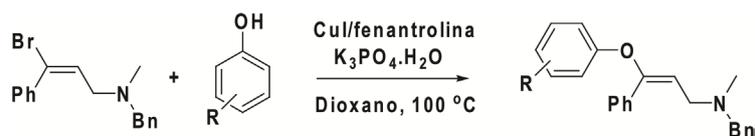


Em um balão de 50 mL foram adicionados 3,11 g (7,8 mmol) do produto dibromado **5.54**, 875 mg (15,6 mmol) de KOH e 30 mL de THF. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente durante 24 h. Após esse período a suspensão foi filtrada e o solvente evaporado. O produto foi então dissolvido em hexano e filtrado novamente. Finalmente o hexano foi evaporado resultando em um óleo castanho correspondente a olefina monobromada **5.55**, com razão *E*:*Z* de 98:2 que foi analisada por CG, CG-MS $^1\text{H-RMN}$ e $^{13}\text{C-RMN}$.



***E*-*N*-benzil-3-bromo-*N*-metil-3-fenilprop-2-en-1-amina (5.55):** Óleo castanho, rendimento: 84%. MS (IE 70 eV): m/z (int. relat.): 317 (3), 315 (3), 236 (28), 226 (17), 224 (18), 134 (60), 115 (33), 91 (100). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,08 (s, 3H), 3,09 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 5,18 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,32-7,15 (m, 8H), 7,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 41,9; 56,2; 61,4; 123,0; 127,1; 128,11; 128,22; 128,6; 128,9; 128,9; 131,6; 138,3; 138,4.

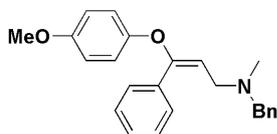
8.6.4 Acoplamento entre o E-5.55 e Fenóis Catalisado por CuI/fenantrolina



Um tubo de Schlenk munido de tampa rosca (rotaflo®) foi carregado com *E*-*N*-benzil-3-bromo-*N*-metil-3-fenilprop-2-en-1-amina **5.55** (2,0 mmol, 632 mg), fenol (3,0 mmol), fenantrolina (36 mg; 0,2 mmol), CuI (38 mg, 0,2 mmol) e K₃PO₄·H₂O (4,0 mmol; 920 mg), evacuado e colocado sob atmosfera de argônio. Então, 8 mL de dioxano desaerado foram adicionados e a mistura foi agitada a 100 °C durante 16 horas. Posteriormente, a reação foi resfriada, filtrada e analisada por CG e CG-MS. O solvente foi então evaporado e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (sílica-gel; hexano/acetato de etila) e analisados por ¹H-RMN e ¹³C-RMN.

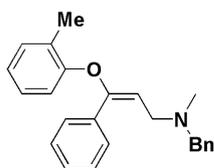
E-3-(4-metoxifenoxi)-*N*-benzil-*N*-metil-3-fenilprop-2-en-1-amina (**5.56a**): Óleo levemente amarelado, rendimento: 86%. MS

(IE 70 eV): *m/z* (int. relat.): 359 (7), 358 (17), 268 (11), 251 (26), 239 (15), 161 (33), 146 (49), 134 (22), 105 (56), 91 (100). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,08 (s, 3H), 3,09 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 5,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,15-7,32 (m, 8H), 7,40-7,45 (m, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 41,9, 54,1, 55,5, 61,4, 108,3, 114,6, 120,3, 126,9, 128,0, 128,1, 128,5, 128,8, 129,1, 134,5, 138,6, 149,8, 155,3, 155,8.



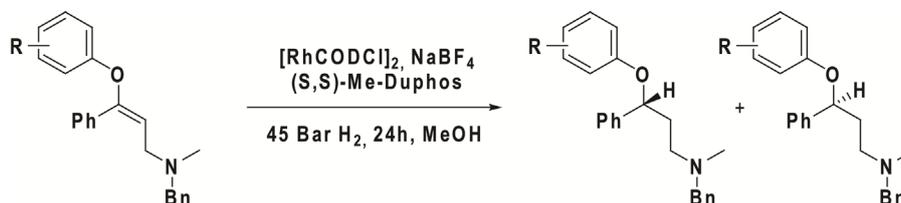
E-3-(*o*-toluiloxi)-*N*-benzil-*N*-metil-3-fenilprop-2-en-1-amina

(**5.56b**): Óleo levemente amarelado, rendimento: 86%. MS (IE 70 eV): *m/z* (int. relat.): 343 (7), 342 (12), 252 (16), 236 (12), 223 (12), 146 (26), 115 (32), 105 (55), 91 (100). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,01 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 4,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,85-6,89 (m, 2H), 6,94 – 7,31 (m, 10H), 7,44-7,47 (m, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm 16,2; 41,9; 54,2; 61,4; 106,7; 119,6; 123,6; 127,0; 128,09; 128,2;



128,6; 128,7; 129,1; 129,5; 131,2; 134,7; 153,9; 155,2.

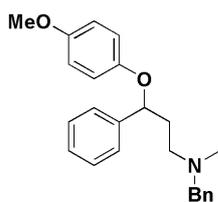
8.6.5 Hidrogenação Assimétrica de 5.56 com Complexos de Ródio



O precursor $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (4,2 mg; 2 mol%), NaBF_4 (2,4 mg, 4,6 mol%) e a difosfina (4,4 mol%) foram adicionados a um tubo de Schlenk. O sistema foi colocado sob atmosfera inerte e 7,0 mL de MeOH desaerado foram adicionados. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos e adicionada, via cânula, para um reator de aço previamente purgado com argônio, onde já estavam 0,42 mmol do substrato **5.56**. O reator foi então pressurizado com H_2 e a reação foi agitada magneticamente durante 24 h na temperatura desejada. Ao final, a conversão e a seletividade foram determinadas por CG e o excesso enantiomérico determinado por HPLC (OD-H, hexano:isopropanol 98:2). Para isolamento, o metanol foi evaporado e o produto foi separado em coluna de sílica, utilizando-se hexano:acetato de etila como eluente.

3-(4-metoxifenoxi)-N-benzil-N-metil-3-fenilpropan-1-amina

(5.57a): Óleo amarelado, rendimento: 81%. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,84-1,97 (m, 1H), 2,03-2,11 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,33-2,58 (m, 2H), 3,41 (m, sistema AB, 2H), 3,62 (s, 3H), 5,08 (dd, $J = 8,2, 4,9$ Hz, 1H), 6,65 (m, sistema AB, 4H), 7,10-7,30 (m, 10H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 36,6; 42,1; 53,6; 55,6; 62,3; 79,0; 114,4; 117,0; 126,0; 126,9; 127,3; 128,1; 128,5; 129,0; 139,0; 142,3; 152,4; 153,7.



8.7 SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE LIGANTES DA COX-2 VIA STD-NMR

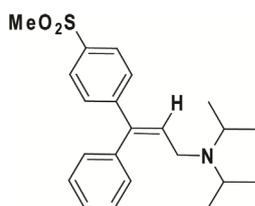
8.7.1 Síntese dos Ligantes da COX-2 via Acoplamento de Suzuki

Em um tubo de Schlenk foram adicionados 1,5 mmol do brometo de vinila, 1,8 mmol do ácido arilborônico (2,25 mmol para o ácido arilborônico SO_2Me -substituído), 6,9 mg (0,5

mol%) de Pd(OAc)₂, 15,6 mg (1 mol%) de PPh₃ e 168 mg (3 mmol) de KOH. Posteriormente o sistema foi colocado sob atmosfera inerte e foram adicionados 5 mL de uma mistura 1:1 de MeOH e THF. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 horas. Ao término desse tempo, os produtos foram analisados por CG e CG-MS. O solvente foi então evaporado e os produtos foram purificados em coluna de sílica (hexano: acetato de etila).

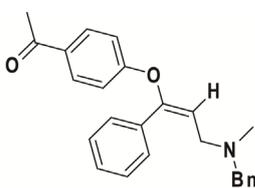
8.7.2 Síntese dos Ligantes da COX-2 via Acoplamento de Ullmann

Um tubo de Schlenk munido de tampa rosca (rotaflo®) foi carregado com o brometo de vinila (2,0 mmol), fenol (3,0 mmol), fenantrolina (36 mg, 0,2 mmol), CuI (38 mg, 0,2 mmol) e K₃PO₄·H₂O (4,0 mmol, 920 mg), evacuado, e colocado sob atmosfera de argônio. Então, 8 mL de dioxano desaerado foram adicionados e a mistura foi agitada a 100 °C durante 16 horas. Posteriormente, a reação foi resfriada, filtrada e analisada por CG e CG-MS. O solvente foi então evaporado e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (sílica-gel; hexano/acetato de etila) e analisados por ¹H-RMN e ¹³C-RMN.



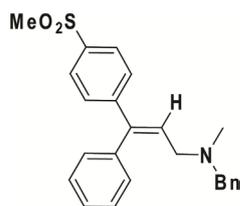
E-*N,N*-diisopropil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-fenilprop-2-en-

1-amina (6.21): Sólido branco, rendimento: 71%. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 12H), 2,95 –3,08 (m, 5H, hep+s), 3,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,29 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,07 – 7,18 (m, 2H), 7,30-7,46 (m, 5H), 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 20,6; 44,2; 44,4; 48,8; 127,0; 127,4; 127,7; 128,2; 129,5; 135,5; 138,3; 138,5; 139,0; 147,7.

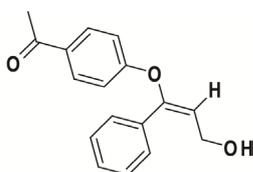


1-(4-(*E*-3-(*N*-benzil-*N*-metilamino)-1-fenilprop-1-eniloxi)

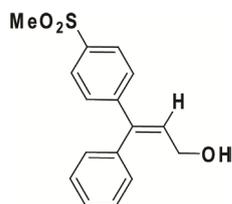
fenil)etanona (6.22): Óleo amarelado, rendimento: 43%. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,16 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 5,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), , 6,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,16 – 7,30 (m, 8H), 7,37 – 7,46 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 26,3; 42,1; 53,7; 61,6; 114,9; 117,0; 127,0; 128,1; 128,2; 128,6; 128,8; 129,0; 130,3; 131,3; 133,5; 138,6; 152,1; 161,2; 196,6.



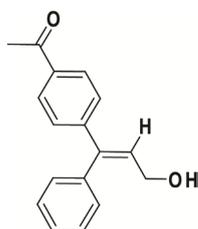
E-N-benzil-N-metil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-fenilprop-2-en-1-amina (6.23a): Óleo castanho viscoso, rendimento: 74%. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,23 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,16 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 6,39 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,26-7,44 (m, 10H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 42,6; 44,5; 56,2; 62,0; 127,0; 127,2; 127,6; 128,0; 128,2; 128,4; 128,9; 129,6; 130,8; 138,4; 138,8; 142,0; 147,6.



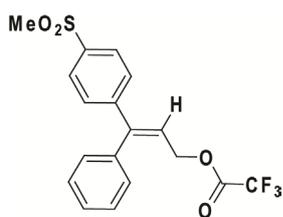
1-(4-(*E*-3-hidróxi-1-fenilprop-1-enilóxi)fenil)etanona (6.24): Óleo castanho, rendimento: 51%. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,50 (s, 3H), 4,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,39 – 7,29 (m, 3H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 26,4; 58,8; 114,7; 117,6; 128,4; 128,6; 129,3; 130,4; 131,7; 133,0; 153,8; 160,7; 196,9.



***E*-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-fenilprop-2-en-1-ol (6.25a)**: Cristais brancos, rendimento: 77%. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,63 (s, 1H, OH), 3,05 (s, 3H), 4,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,35 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,19-7,09 (m, 2H), 7,39 (t, $J = 6,2$ Hz, 3H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 44,5; 60,5; 127,3; 128,1; 128,4; 128,6; 129,6; 130,8; 137,8; 139,1; 142,3; 147,3.



1-(4-(*E*-3-hidróxi-1-fenilprop-1-enil)fenil)etanona (6.25b): Sólido branco, rendimento: 86%. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,56 (s, 1H, OH), 2,59 (s, 3H), 4,25 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 6,35 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,36-7,44 (m, 3H), 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 26,6; 60,6; 127,7; 127,9; 128,3; 128,4; 129,6; 129,7; 136,0; 138,3; 143,1; 146,3; 197,7.



6.26: Óleo castanho, rendimento: 96%. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,06 (s, 3H), 4,92 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,11 – 7,21 (m, 2H), 7,38 – 7,53 (m, 5H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 44,5; 65,5; 114,4 (q, $J = 284$ Hz, CF_3); 122,3; 127,5; 128,6; 128,8; 128,9; 129,4; 136,8; 140,0; 146,1; 147,2; 157,3 (q, $J = 42$ Hz, $\text{C}=\text{O}$).

8.7.3 Preparação das Amostras para os experimentos de STD-NMR

COX-2 de placenta ovina foi comprada da Cayman Chemical (AnnArbor, MI, EUA). A proteína é vendida em tampão Tris-HCl 80 mM pH 8,0; 0,1% de Tween 20 e 300 μM de dietilditiocarbamato (DDC) e foi utilizada como recebida. Para os testes de STD soluções 4 mM dos ligantes foram preparadas em d_6 -DMSO. 15 μL dessa solução foram adicionados à solução da COX, diretamente no tubo de RMN. Então o volume foi ajustado para 200 μL pela adição de tampão Tris-HCl 80 mM, pH 8,0. As concentrações finais de ligante e COX foram 3 e 300 μM respectivamente (L/P = 100:1).

HAS foi comprada da Fluka. Solução estoque de 50 μM HSA foi preparada em tampão fosfato (pH 7,5; em D_2O). Soluções estoque dos ligantes (5 mM) foram preparadas em d_6 -DMSO. Para os testes de STD foram adicionados no tubo de RMN 200 μL da solução estoque do ligante, 200 μL da solução da proteína e 100 μL de tampão. As concentrações finais de HSA e ligante foram respectivamente 20 μM e 2 mM (L/P = 100:1).

8.7.4 Experimentos de STD-NMR utilizando a enzima COX-2

Os experimentos de STD-NMR foram adquiridos em um espectrômetro Bruker Avance III, operando em 600 MHz, com um probe criogênico de 5 mm. O espectro de STD foi adquirido com 1024 transientes em uma matriz com 32K (14K para HSA) data points em t_2 em uma janela espectral de 12019,23 Hz centrada em 2814,60 Hz. *Excitation sculpting* com gradientes foi empregado para suprimir os prótons da água. Um filtro de T1 com 2 kHz e duração de 20 ms foi aplicado para suprimir o *background* de proteína. Saturação seletiva das ressonâncias da proteína (espectro *on-resonance*) foi realizada irradiando-se – 300Hz (– 0,5 ppm) usando uma série de *shaped pulses* de 90° 40 Eburp2.1000 (50 ms, delay de 1 ms entre pulsos) para um tempo de saturação total de 1,5 s. Para o espectro de referência (*off-resonance*) a amostra foi irradiada em 20000 Hz. Experimentos controle foram realizados

com amostras de referência com o objetivo de otimizar a frequência para a saturação da proteína ($-0,5$ ppm) e irradiação *off-resonance*, para garantir que os os sinais dos ligantes não fossem afetados.

9. BIBLIOGRAFIA

- (1) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, - 36.
- (2) Nobre, S. M.; Muniz, M. N.; Seferin, M.; da Silva, W. M.; Monteiro, A. L. *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, *25*, 289.
- (3) Lando, V. R.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2891.
- (4) Nunes, C. M.; Steffens, D.; Monteiro, A. L. *Synlett* **2007**, 103.
- (5) Nunes, C. M.; Monteiro, A. L. *J. Braz. Chem. Soc* **2007**, *18*, 1443.
- (6) Silveira, P. B.; Monteiro, A. L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *247*, 1.
- (7) Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1825.
- (8) Prashad, M. *Organomet. Proc. Chem.* **2004**, *6*, 203.
- (9) King, A. O.; Yasuda, N. *Topics Organomet Chem* **2004**, *6*, 205.
- (10) Torborg, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027.
- (11) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177.
- (12) Fischer, C.; Koenig, B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 59.
- (13) Waite, D. C.; Mason, C. P. *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 116.
- (14) Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1217.
- (15) Ulgheri, F.; Marchetti, M.; Piccolo, O. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6056.
- (16) Ramminger, C.; Zim, D.; Lando, V. R.; Fassina, V.; Monteiro, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, 105.
- (17) Ripin, D. H. B.; Bourassa, D. E.; Brandt, T.; Castaldi, M. J.; Frost, H. N.; Hawkins, J.; Johnson, P. J.; Massett, S. S.; Neumann, K.; Phillips, J.; Raggon, J. W.; Rose, P. R.; Rutherford, J. L.; Sitter, B.; Stewart, A. M.; Vetelino, M. G.; Wei, L. L. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 440.
- (18) Prediger, P.; Barbosa, L. F.; Genisson, Y.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7737.
- (19) Watson, T. J. N.; Horgan, S. W.; Shah, R. S.; Farr, R. A.; Schnettler, R. A.; Nevill, C. R.; Weiberth, F. J.; Huber, E. W.; Baron, B. M.; Webster, M. E.; Mishra, R. K.; Harrison, B. L.; Nyce, P. L.; Rand, C. L.; Goralski, C. T. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 477.
- (20) Gaukroger, K.; Hadfield, J. A.; Hepworth, L. A.; Lawrence, N. J.; McGown, A. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8135.
- (21) Furkert, D. P.; Husbands, S. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3769.
- (22) Wei, Z. Y.; Brown, W.; Takasaki, B.; Plobeck, N.; Delorme, D.; Zhou, F.; Yang, H.; Jones, P.; Gawell, L.; Gagnon, H.; Schmidt, R.; Yue, S. Y.; Walpole, C.; Payza, K.; St-Onge,

- S.; Labarre, M.; Godbout, C.; Jakob, A.; Butterworth, J.; Kamassah, A.; Morin, P. E.; Projean, D.; Ducharme, J.; Roberts, E. *J. Med. Chem* **2000**, *43*, 3895.
- (23) Itami, K.; Yoshida, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3966.
- (24) Muraoka, N.; Mineno, M.; Itami, K.; Yoshida, J.-i. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6933.
- (25) Kamei, T.; Itami, K.; Yoshida, J.-i. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1824.
- (26) Itami, K.; Kamei, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14670.
- (27) Toumi, M.; Couty, F.; Evano, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9003.
- (28) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
- (29) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
- (30) Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, *27*, 345.
- (31) Brase, S.; Meijere, A. d. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Meijere, A. d., Diederich, F., Eds.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.: Weinheim, 2004; Vol. 1, p 217.
- (32) Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254.
- (33) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.
- (34) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sieber, R.; Sedlmeier, J.; Sabel, A. *Angew. Chem* **1962**, - 74.
- (35) Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1810.
- (36) Deeth, R. J.; Smith, A.; Hii, K. K.; Brown, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3229.
- (37) Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *240*, 209.
- (38) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2.
- (39) De Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 2379.
- (40) Yin, L. X.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133.
- (41) Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698.
- (42) MorenoManas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Synlett* **1997**, 1157.
- (43) Masllorens, J.; Moreno-Manas, M.; Pla-Quintana, A.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Synthesis* **2002**, 1903.
- (44) MorenoManas, M.; Perez, M.; Pleixats, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7449.
- (45) Blettner, C. G.; Konig, W. A.; Stenzel, W.; Schotten, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2101.
- (46) Gurtler, C.; Buchwald, S. L. *Chem.-Eur. J.* **1999**, *5*, 3107.
- (47) Ohff, M.; Ohff, A.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **1999**, 357.
- (48) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989.
- (49) Kondolff, I.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8487.
- (50) Nejjar, A.; Pinel, C.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 612.

- (51) Beller, M.; Riermeier, T. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 29.
- (52) Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1091.
- (53) Bolliger, J. L.; Blacque, O.; Frech, C. M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7969.
- (54) Calo, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Cotugno, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6101.
- (55) Nadri, S.; Joshaghani, M.; Rafiee, E. *Organometallics* **2009**, *28*, 6281.
- (56) Jordan, V. C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1081.
- (57) Jordan, V. C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 883.
- (58) McMurry, J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513.
- (59) Miller, R. B.; Alhassan, M. I. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2121.
- (60) Pilli, R. A.; Robello, L. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 938.
- (61) Zhou, C. X.; Emrich, D. E.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1579.
- (62) Zhou, C. X.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3765.
- (63) Tessier, P. E.; Penwell, A. J.; Souza, F. E. S.; Fallis, A. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2989.
- (64) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417.
- (65) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146.
- (66) Knowles, J. P.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 31.
- (67) Hennings, D. D.; Iwama, T.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1205.
- (68) Koelsch, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, - *54*, 2487.
- (69) Foster, A. B.; Jarman, M.; Leung, O. T.; McCague, R.; Leclercq, G.; Devleeschouwer, N. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1491.
- (70) Miyaura, N. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Meijere, A. d., Diederich, F., Eds.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.: Weinheim, 2004; Vol. 1, p 41.
- (71) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.
- (72) Suzuki, A. In *Nobel Lecture*; NobelPrize.org: Stockholm, 2010.
- (73) Chen, C.; Wilcoxon, K.; Huang, C. Q.; Strack, N.; McCarthy, J. R. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *101*, 285.
- (74) Chen, C.; Wilcoxon, K.; Strack, N.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett* **1999**, *40*, 827.
- (75) Littke, A. F.; Dai, C. Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
- (76) Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013.
- (77) Fall, Y.; Doucet, H.; Santelli, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22*, 503.
- (78) Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3019.
- (79) Thakur, A.; Zhang, K. N.; Louie, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 203.
- (80) Bhayana, B.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3954.

- (81) Chancellor, M.; Freedman, S.; Mitcheson, H. D.; Antoci, J.; Primus, G.; Wein, A. *Clin. Drug. Investig.* **2000**, *19*, 83.
- (82) Chapple, C.; Van Kerrebroeck, P.; Tubaro, A.; Haag-Molkenteller, C.; Forst, H.-T.; Massow, U.; Wang, J.; Brodsky, M. *Europ. Urol.* **2009**, *56*, 236.
- (83) Marencak, J.; Cossons, N. H.; Darekar, A.; Mills, I. W. *Neurol. Urodyn.* **2011**, *30*, 75.
- (84) Nilvebrant, L.; Andersson, K. E.; Gillberg, P. G.; Stahl, M.; Sparf, B. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *327*, 195.
- (85) Razzetti, G.; Mantegazza, S.; Rossi, R.; Allegrini, P. 2006; Vol. EP 1693361 A1.
- (86) Andersson, P. G.; Schink, H. E.; Osterlund, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8067.
- (87) Botteghi, C.; Corrias, T.; Marchetti, M.; Paganelli, S.; Piccolo, O. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 379.
- (88) Yoo, K.; Kim, H.; Yun, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4232.
- (89) Turner, H. M.; Patel, J.; Niljianskul, N.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5796.
- (90) Kobayashi, K.; Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Bull Chem. Soc. Jap*, **2008**, *81*, 1019.
- (91) Soergel, S.; Tokunaga, N.; Sasaki, K.; Okamoto, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 589.
- (92) Eguchi, T.; Hoshino, Y.; Ayame, A. *Bull Chem. Soc. Jap*, **2002**, *75*, 581.
- (93) Rasolofonjatovo, E.; Treguier, B.; Provot, O.; Hamze, A.; Morvan, E.; Brion, J. D.; Alami, M. *Tetrahedron Lett* **2011**, *52*, 1036.
- (94) Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402.
- (95) Schrems, M. G.; Neumann, E.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8274.
- (96) Pfaltz, A.; Blankenstein, J.; Hilgraf, R.; Hormann, E.; McIntyre, S.; Menges, F.; Schonleber, M.; Smidt, S. P.; Wustenberg, B.; Zimmermann, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 33.
- (97) Wang, X.; Guram, A.; Caille, S.; Hu, J.; Preston, J. P.; Ronk, M.; Walker, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1881.
- (98) Pulla Reddy, M.; Rajasekhara Reddy, P.; Venkaiah Chowdary, N.; Pulla, R. M.; Peddi, R. R.; Nannapaneni, V. C.; Muddasani, P. R.; NATCO PHARMA LTD 2007; Vol. WO2007039918-A1.
- (99) Goodbrand, H. B.; Hu, N. X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 670.
- (100) Ma, D. W.; Zhang, Y. D.; Yao, J. C.; Wu, S. H.; Tao, F. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12459.
- (101) Marcoux, J. F.; Doye, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10539.

- (102) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337.
- (103) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954.
- (104) Wan, Z. H.; Jones, C. D.; Koenig, T. M.; Pu, Y. J.; Mitchell, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8257.
- (105) Ma, D. W.; Cai, Q.; Xie, X. *Synlett* **2005**, 1767.
- (106) Bao, W. L.; Liu, Y. Y.; Lv, X. *Synthesis* **2008**, 1911.
- (107) Kabir, M. S.; Lorenz, M.; Namjoshi, O. A.; Cook, J. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 464.
- (108) Taillefer, M.; Ouali, A.; Renard, B.; Spindler, J. F. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 5301.
- (109) Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G.; de Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10338.
- (110) Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4120.
- (111) Strieter, E. R.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 78.
- (112) Tye, J. W.; Weng, Z.; Johns, A. M.; Incarvito, C. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9971.
- (113) Altman, R. A.; Koval, E. D.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6190.
- (114) Choudary, B. M.; Sridhar, C.; Kantam, M. L.; Venkanna, G. T.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9948.
- (115) Franc, G.; Cacciuttolo, Q.; Lefevre, G.; Adamo, C.; Ciofini, I.; Jutand, A. *Chemcatchem* **2011**, *3*, 305.
- (116) Kaddouri, H.; Vicente, V.; Ouali, A.; Ouazzani, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 333.
- (117) Cristau, H. J.; Cellier, P. P.; Spindler, J. F.; Taillefer, M. *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 5607.
- (118) Bunnett, J. F.; Creary, X. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3611.
- (119) Yu, H. Z.; Jiang, Y. Y.; Fu, Y.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18078.
- (120) Shafir, A.; Lichtor, P. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3490.
- (121) Jones, G. O.; Liu, P.; Houk, K. N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6205.
- (122) Zhang, S. L.; Ding, Y. Q. *Organometallics* **2011**, *30*, 633.
- (123) Casitas, A.; Ioannidis, N.; Mitrikas, G.; Costas, M.; Ribas, X. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8796.
- (124) Huffman, L. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9196.

- (125) Casitas, A.; King, A. E.; Parella, T.; Costas, M.; Stahl, S. S.; Ribas, X. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 326.
- (126) Tseng, C. K.; Lee, C. R.; Han, C. C.; Shyu, S. G. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 2716.
- (127) Tseng, C. K.; Tseng, M. C.; Han, C. C.; Shyu, S. G. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6686.
- (128) Nunes, C. M.; Limberger, J.; Poersch, S.; Seferin, M.; Monteiro, A. L. *Synthesis* **2009**, 2761.
- (129) Klieser, E.; Lehmann, E.; Heinrich, K. *Pharmacopsychiatry* **1995**, *28*, 14.
- (130) Wong, D. T.; Bymaster, F. P.; Engleman, E. A. *Life Sci.* **1995**, *57*, 411.
- (131) Walter, M. W. *Drug Dev. Res.* **2005**, *65*, 97.
- (132) Bymaster, F. P.; Katner, J. S.; Nelson, D. L.; Hemrick-Luecke, S. K.; Threlkeld, P. G.; Heiligenstein, J. H.; Morin, S. M.; Gehlert, D. R.; Perry, K. W. *Neuropsychopharmacol.* **2002**, *27*, 699.
- (133) Robertson, D. W.; Krushinski, J. H.; Fuller, R. W.; Leander, J. D. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1412.
- (134) Kamal, A.; Khanna, G. B. R.; Ramu, R. *Tetrahedron-Asymmetry* **2002**, *13*, 2039.
- (135) Koenig, T. M.; Mitchell, D. *Tetrahedron Lett* **1994**, *35*, 1339.
- (136) Lapis, A. A. M.; de Fatima, A.; Martins, J. E. D.; Costa, V. E. U.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett* **2005**, *46*, 495.
- (137) Trost, B. M.; Fraisse, P. L.; Ball, Z. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1059.
- (138) Moreau, B.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014.
- (139) Lifchits, O.; Alberico, D.; Zakharian, I.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6838.
- (140) Bracher, F.; Litz, T. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 877.
- (141) Chisholm, D. M.; McIndoe, J. S. *Dalton Trans.* **2008**, 3933.
- (142) Chisholm, D. M.; Oliver, A. G.; McIndoe, J. S. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 364.
- (143) Vikse, K. L.; Ahmadi, Z.; Manning, C. C.; Harrington, D. A.; McIndoe, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8304.
- (144) Santos, L. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 235.
- (145) Ouali, A.; Taillefer, M.; Spindler, J. F.; Jutand, A. *Organometallics* **2007**, *26*, 65.
- (146) Tye, J. W.; Weng, Z.; Giri, R.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2185.
- (147) Huffman, L. M.; Stahl, S. S. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8959.
- (148) Xifra, R.; Ribas, X.; Llobet, A.; Poater, A.; Duran, M.; Sola, M.; Stack, T. D. P.; Benet-Buchholz, J.; Donnadieu, B.; Mahia, J.; Parella, T. *Chem.Eur. J.* **2005**, *11*, 5146.
- (149) Meyer, B.; Peters, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 864.

- (150) Lepre, C. A.; Moore, J. M.; Peng, J. W. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3641.
- (151) Figueiredo, I. M.; Marsaioli, A. J. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1597.
- (152) Dalvit, C.; Pevarello, P.; Tatò, M.; Veronesi, M.; Vulpetti, A.; Sundström, M. *J. Biomol. NMR* **2000**, *18*, 65.
- (153) Chen, A.; Shapiro, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10258.
- (154) Klein, J.; Meinecke, R.; Mayer, M.; Meyer, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5336.
- (155) Mayer, M.; Meyer, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1784.
- (156) Viegas, A.; Manso, J.; Nobrega, F. L.; Cabrita, E. J. *J. Chem. Educ.* **2011**, *88*, 990.
- (157) Mayer, M.; Meyer, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6108.
- (158) Verdaguer, N.; Blaas, D.; Fita, I. *J. Mol. Biol.* **2000**, *300*, 1179.
- (159) Hewat, E. A.; Marlovits, T. C.; Blaas, D. *J. Virol.* **1998**, *72*, 4396.
- (160) Che, Z. W.; Olson, N. H.; Leippe, D.; Lee, W. M.; Mosser, A. G.; Rueckert, R. R.; Baker, T. S.; Smith, T. J. *J. Virol.* **1998**, *72*, 4610.
- (161) Benie, A. J.; Moser, R.; Bäuml, E.; Blaas, D.; Peters, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14.
- (162) Lee, J.-Y.; Jeong, K.-W.; Lee, J.-U.; Kang, D.-I.; Kim, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1506.
- (163) Lee, J. Y.; Jeong, K. W.; Shin, S.; Lee, J. U.; Kim, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5408.
- (164) Hande, K. R. *Eur. J. Cancer* **1998**, *34*, 1514.
- (165) Nitiss, J. L. *Biochim. Biophys. Acta-Gene Struct. Expression* **1998**, *1400*, 63.
- (166) Ross, W.; Rowe, T.; Glisson, B.; Yalowich, J.; Liu, L. *Cancer Res.* **1984**, *44*, 5857.
- (167) Wilstermann, A. M.; Bender, R. P.; Godfrey, M.; Choi, S.; Anklin, C.; Berkowitz, D. B.; Osheroff, N.; Graves, D. E. *Biochemistry* **2007**, *46*, 8217.
- (168) Bender, R. P.; Jablonksy, M. J.; Shadid, M.; Romaine, I.; Dunlap, N.; Anklin, C.; Graves, D. E.; Osheroff, N. *Biochemistry* **2008**, *47*, 4501.
- (169) Marnett, L. J. In *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2009; Vol. 49, p 265.
- (170) Vane, J. R. *Nature-New Biology* **1971**, *231*, 232.
- (171) Smith, J. B. *Nature-New Biology* **1971**, *231*, 235.
- (172) Ferreira, S. H.; Moncada, S.; Vane, J. R. *Nature-New Biology* **1971**, *231*, 237.
- (173) Masferrer, J. L.; Zweifel, B. S.; Seibert, K.; Needleman, P. *J. Clin. Invest.* **1990**, *86*, 1375.
- (174) Kujubu, D. A.; Herschman, H. R. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 7991.
- (175) Meade, E. A.; Smith, W. L.; Dewitt, D. L. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 6610.

- (176) Vane, J. R.; Bakhle, Y. S.; Botting, R. M. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1998**, *38*, 97.
- (177) Rao, P. N. P.; Knaus, E. E. *J. Pharm. Pharm. Sci* **2008**, *11*, 81.
- (178) Blobaum, A. L.; Marnett, L. J. *J. Med. Chem* **2007**, *50*, 1425.
- (179) Dannhardt, G.; Kiefer, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 109.
- (180) Leblanc, Y.; Gauthier, J. Y.; Ethier, D.; Guay, J.; Mancini, J.; Riendeau, D.; Tagari, P.; Vickers, P.; Wong, E.; Prasit, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2123.
- (181) Gauthier, J. Y.; Leblanc, Y.; Black, W. C.; Chan, C. C.; Cromlish, W. A.; Gordon, R.; Kennedy, B. P.; Lau, C. K.; Leger, S.; Wang, Z. Y.; Ethier, D.; Guay, J.; Mancini, J.; Riendeau, D.; Tagari, P.; Vickers, P.; Wong, E.; Xu, L. J.; Prasit, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 87.
- (182) Bertenshaw, S. R.; Talley, J. J.; Rogier, D. J.; Graneto, M. J.; Rogers, R. S.; Kramer, S. W.; Penning, T. D.; Koboldt, C. M.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y.; Perkins, W. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2919.
- (183) Viegas, A.; Manso, J.; Corvo, M. C.; Marques, M. M. B.; Cabrita, E. J. *J. Med. Chem* **2011**, *54*, 8555.
- (184) Rowlinson, S. W.; Kiefer, J. R.; Prusakiewicz, J. J.; Pawlitz, J. L.; Kozak, K. R.; Kalgutkar, A. S.; Stallings, W. C.; Kurumbail, R. G.; Marnett, L. J. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 45763.
- (185) Dong, L.; Vecchio, A. J.; Sharma, N. P.; Jurban, B. J.; Malkowski, M. G.; Smith, W. L. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 19035.
- (186) Baron, J. A.; Sandler, R. S.; Bresalier, R. S.; Lanas, A.; Morton, D. G.; Riddell, R.; Iverson, E. R.; DeMets, D. L. *The Lancet*, *372*, 1756.
- (187) Milagre, C. D. F.; Cabeca, L. F.; Almeida, W. P.; Marsaioli, A. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 403.
- (188) Consorti, C. S.; Flores, F. R.; Dupont, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12054.
- (189) Terao, Y.; Nomoto, M.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6942.
- (190) Xiao, Q.; Ma, J.; Yang, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4732.
- (191) Wu, M.-J.; Wei, L.-M.; Lin, C.-F.; Leou, S.-P.; Wei, L.-L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7844.
- (192) Rodriguez-Escrich, S.; Reddy, K. S.; Jimeno, C.; Colet, G.; Rodriguez-Escrich, C.; Sola, L.; Vidal-Ferran, A.; Pericas, M. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5340.
- (193) Huang, L. F.; Chen, C. W.; Luh, T. Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3663.

- (194) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Persiani, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1597.

10. ANEXOS

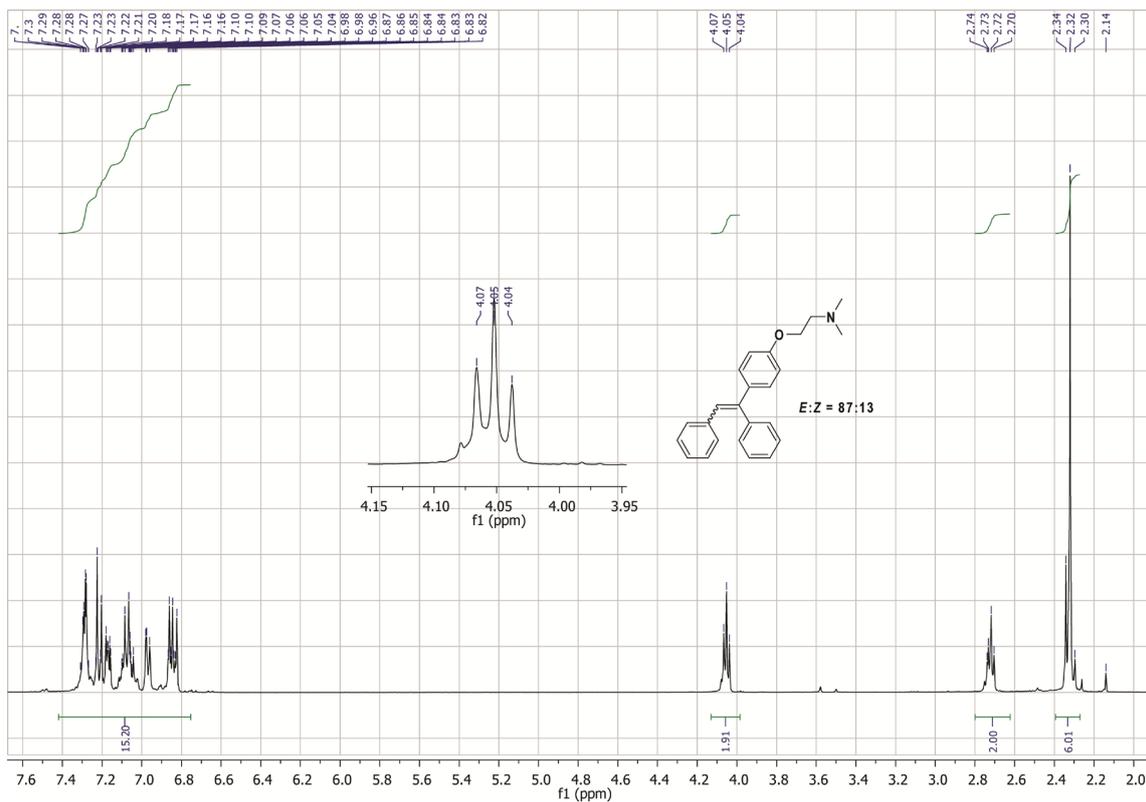


Figura S1: Espectro de $^1\text{H-NMR}$ do composto **3.40** (razão $E:Z = 87:13$).

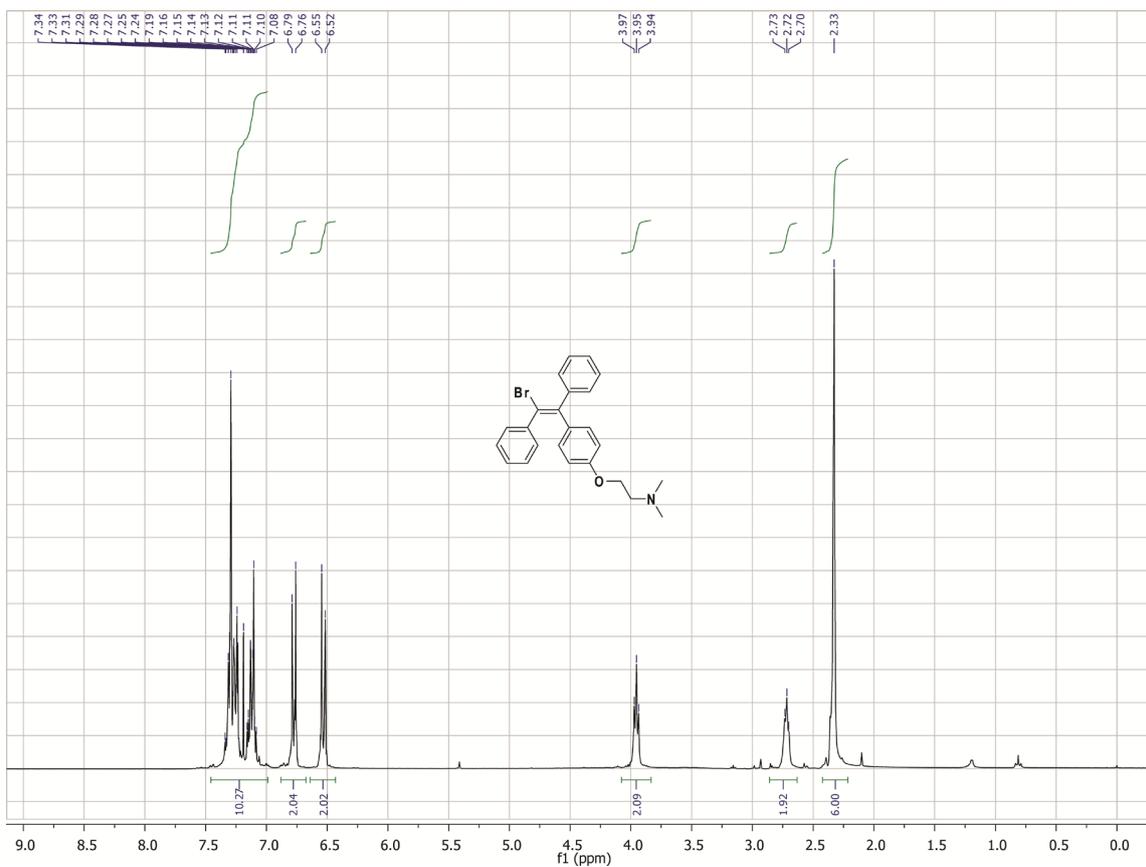


Figura S2: Espectro de $^1\text{H-NMR}$ do composto **E-3.47**.

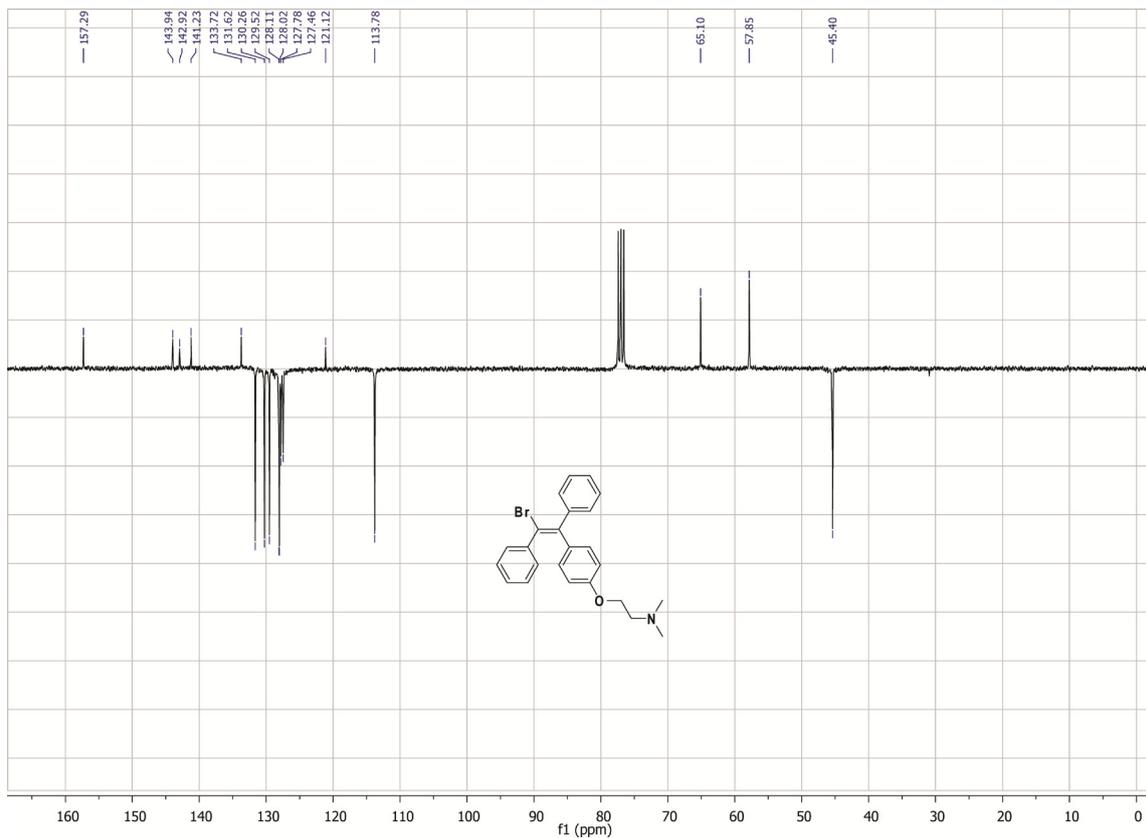


Figura S3: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto *E*-3.47.

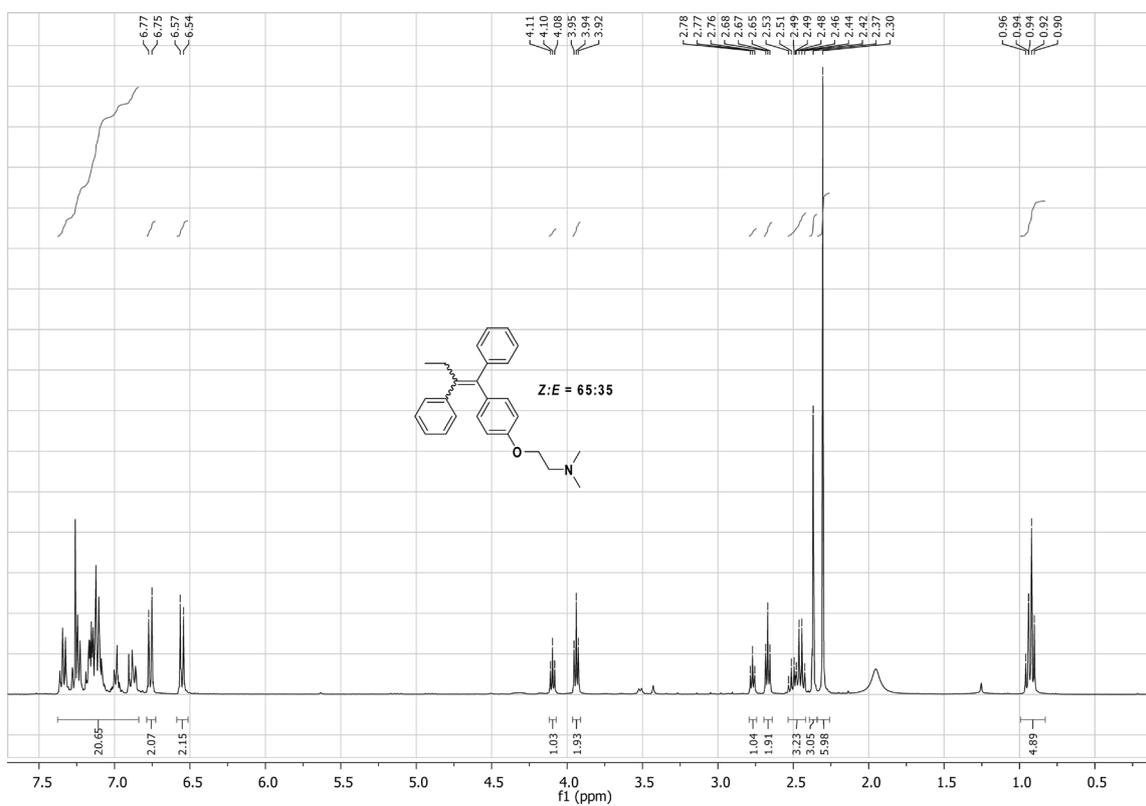
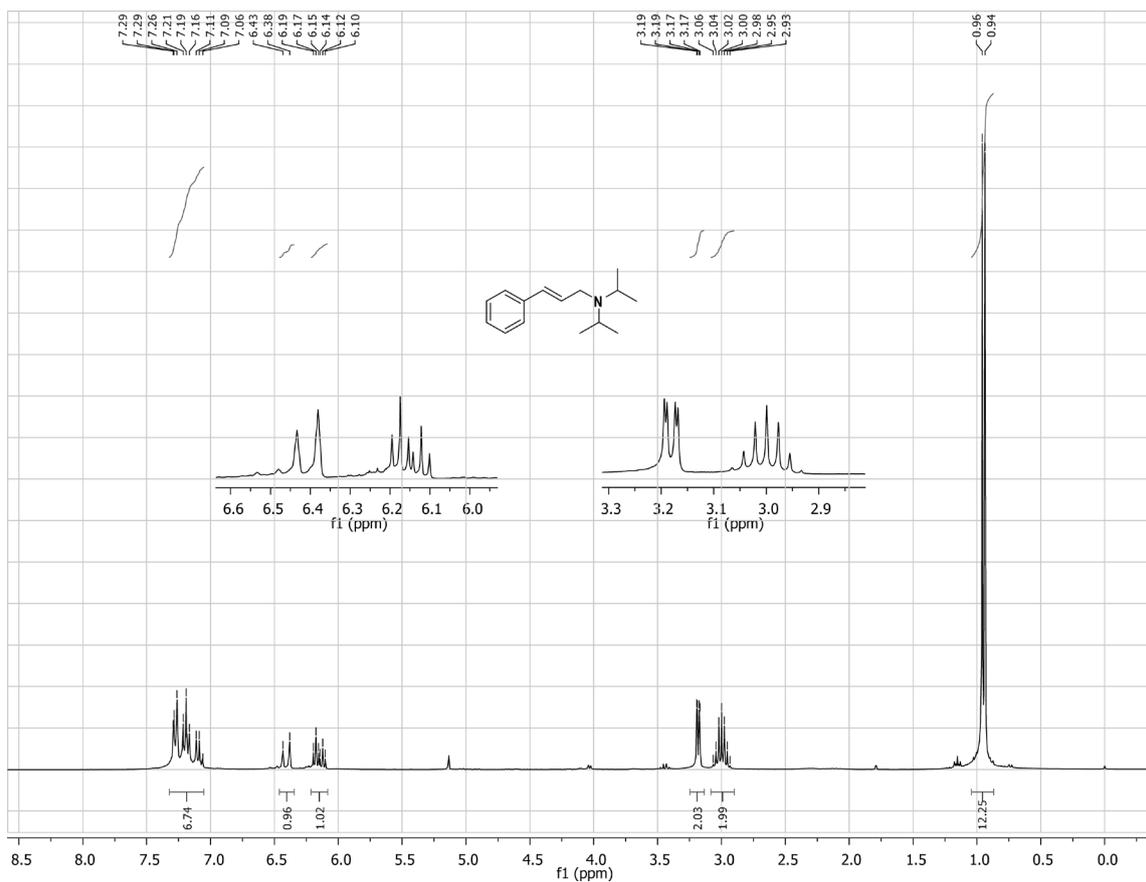
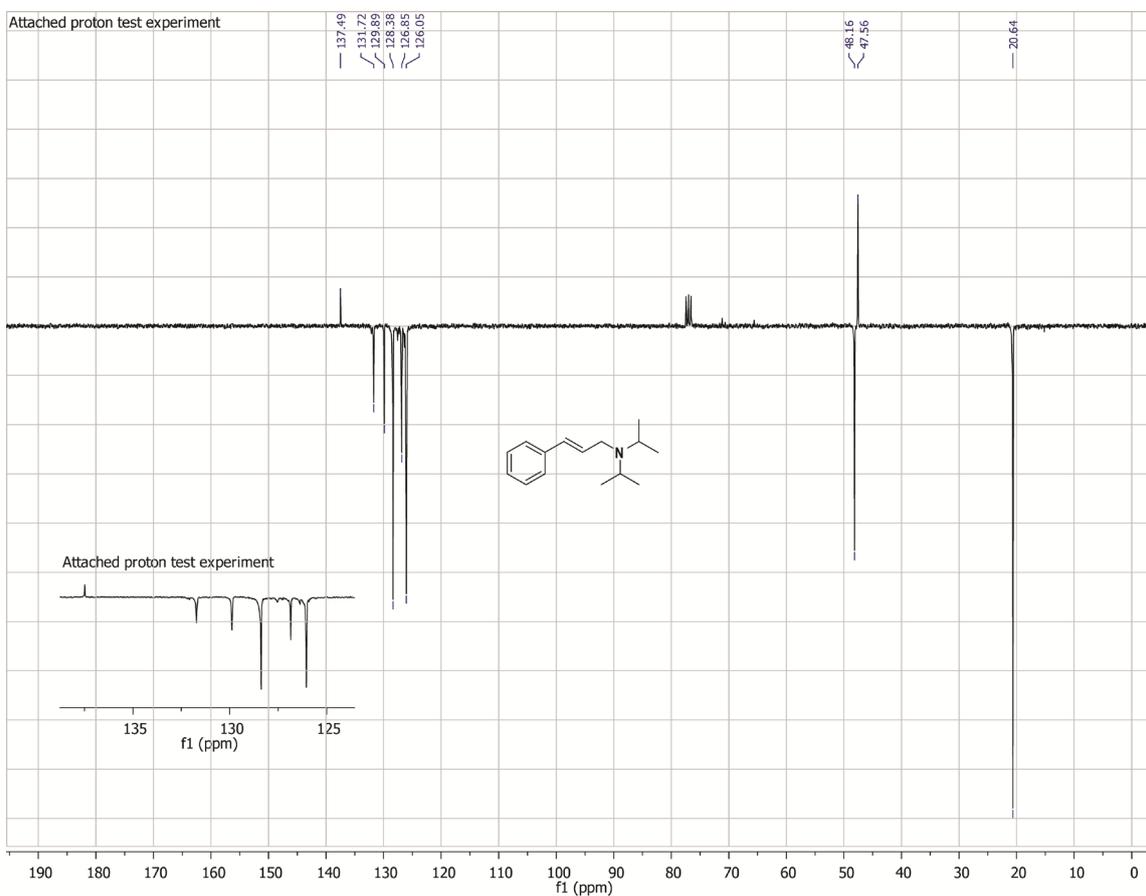
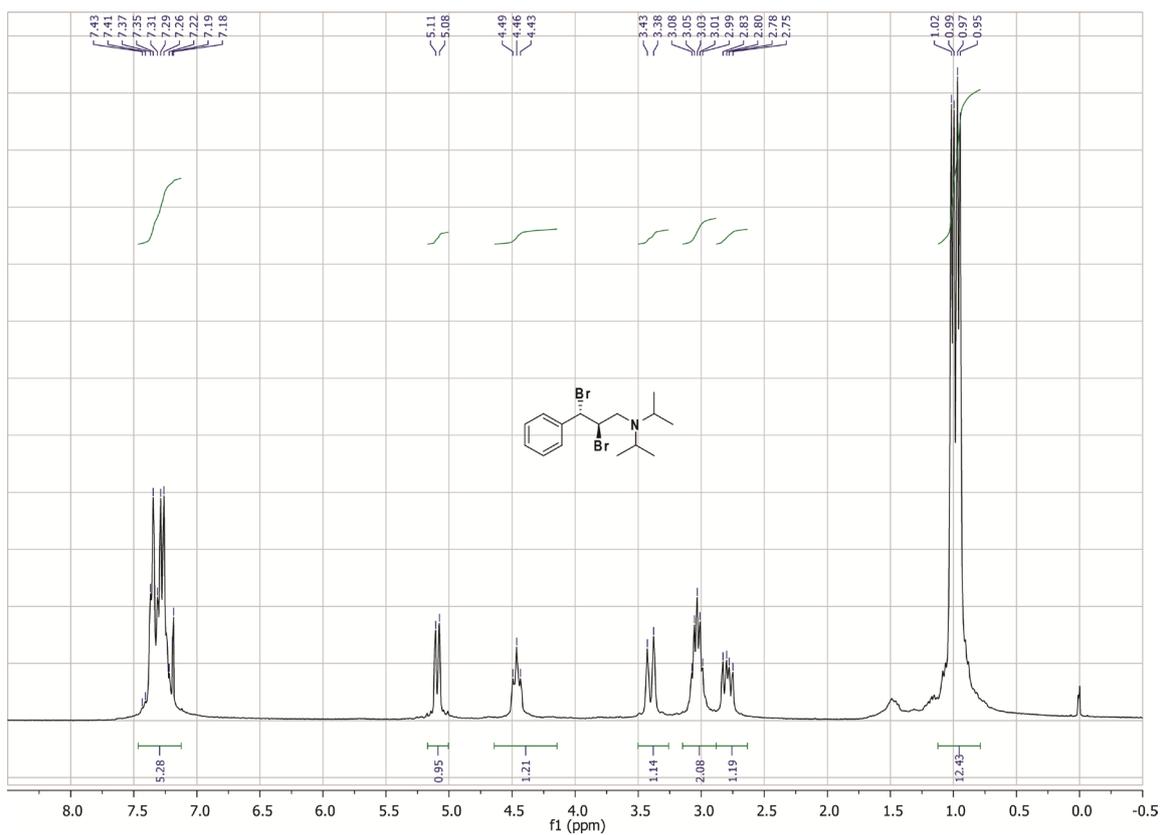
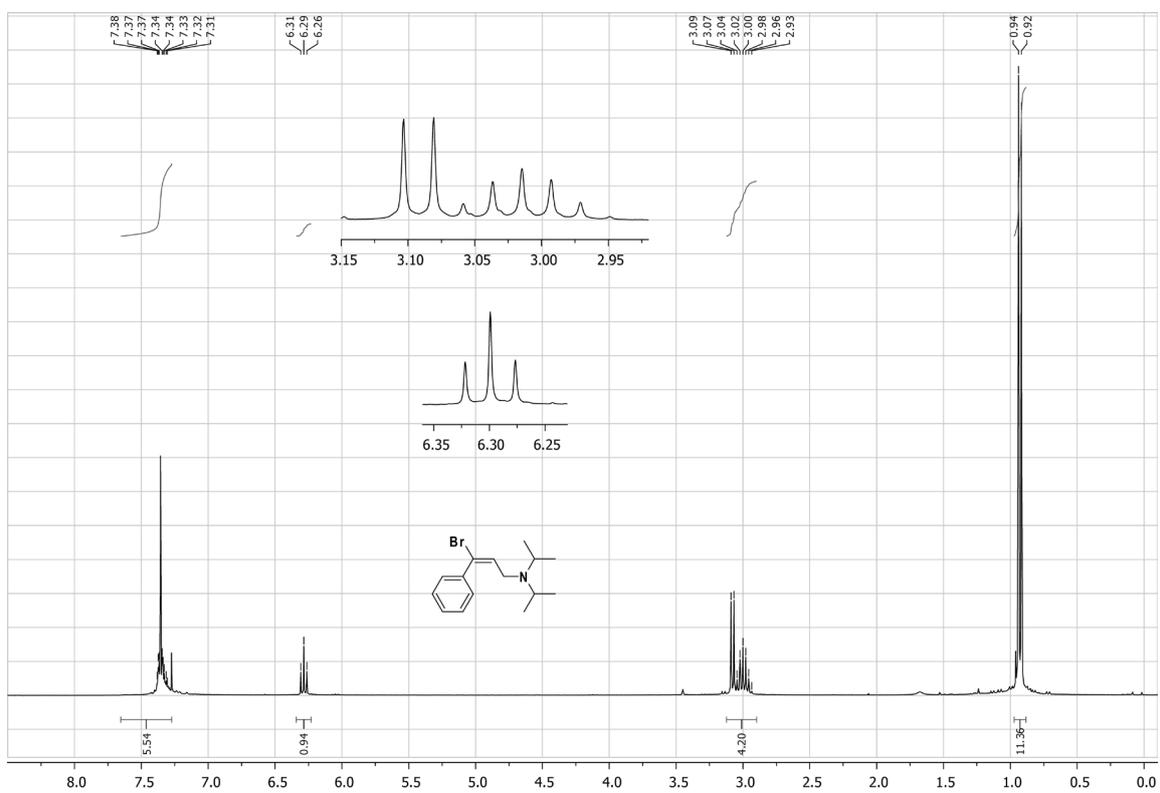
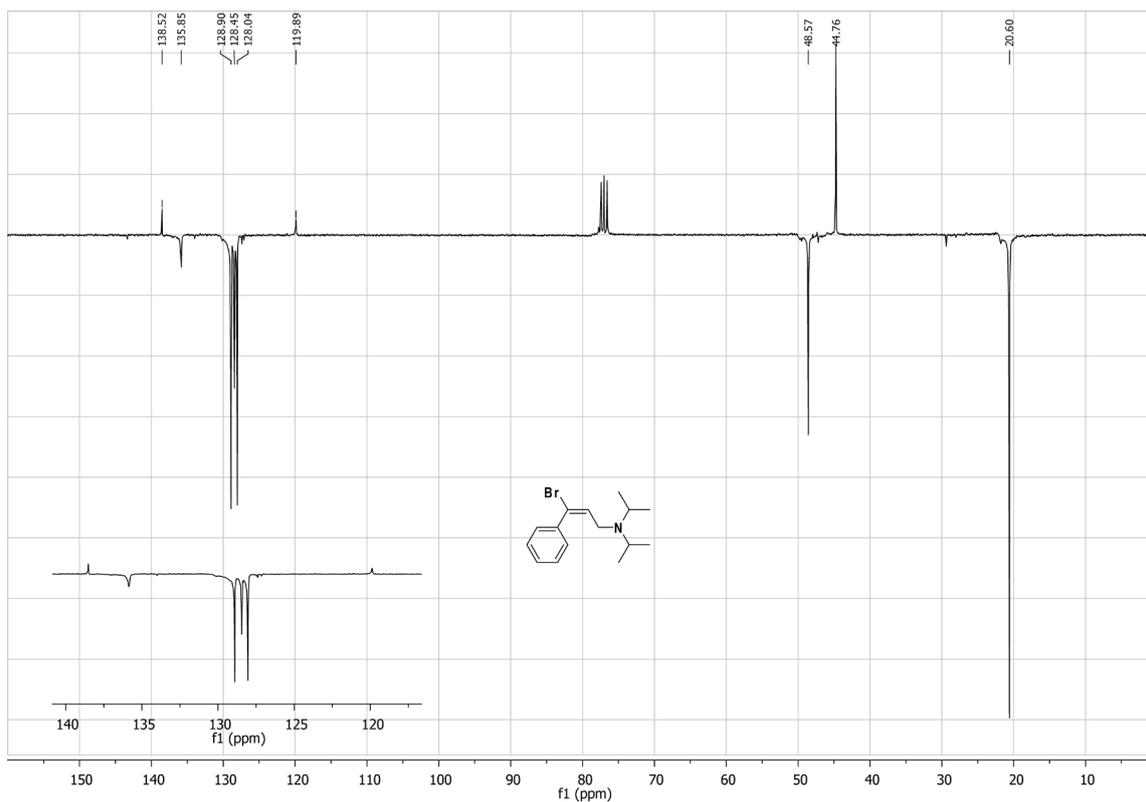
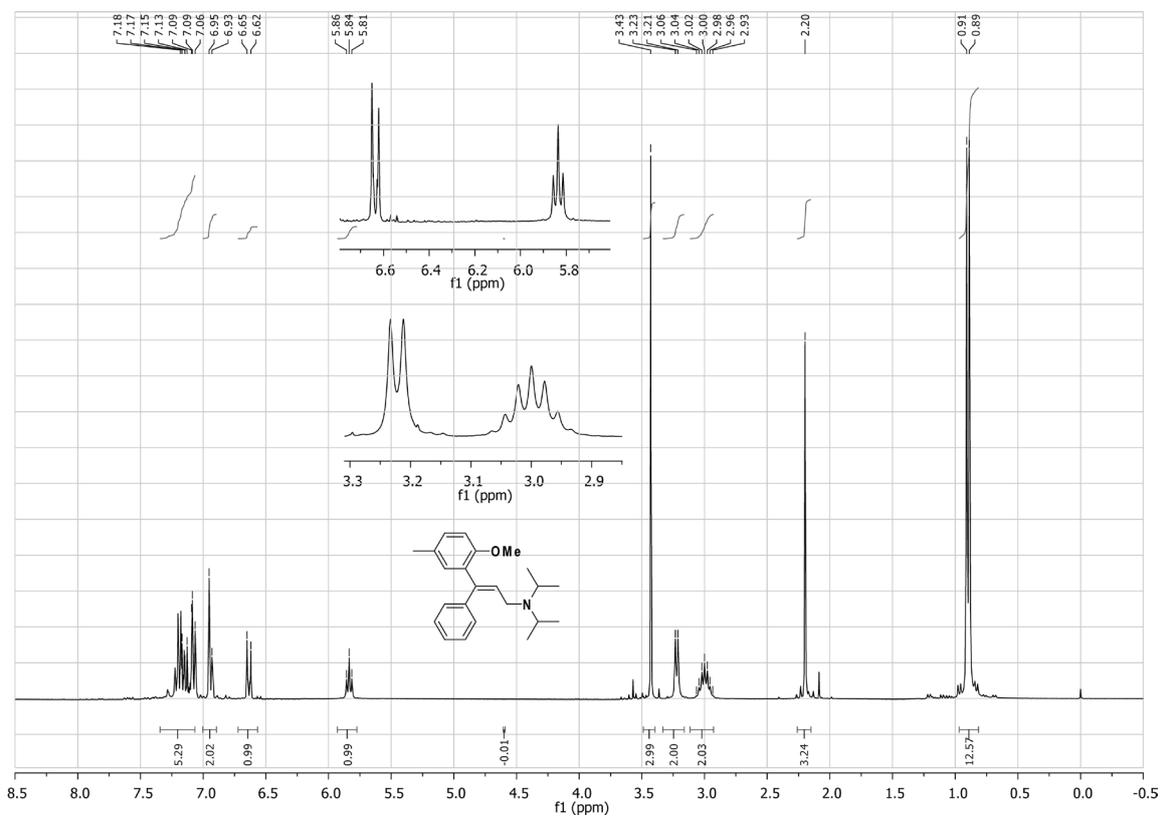
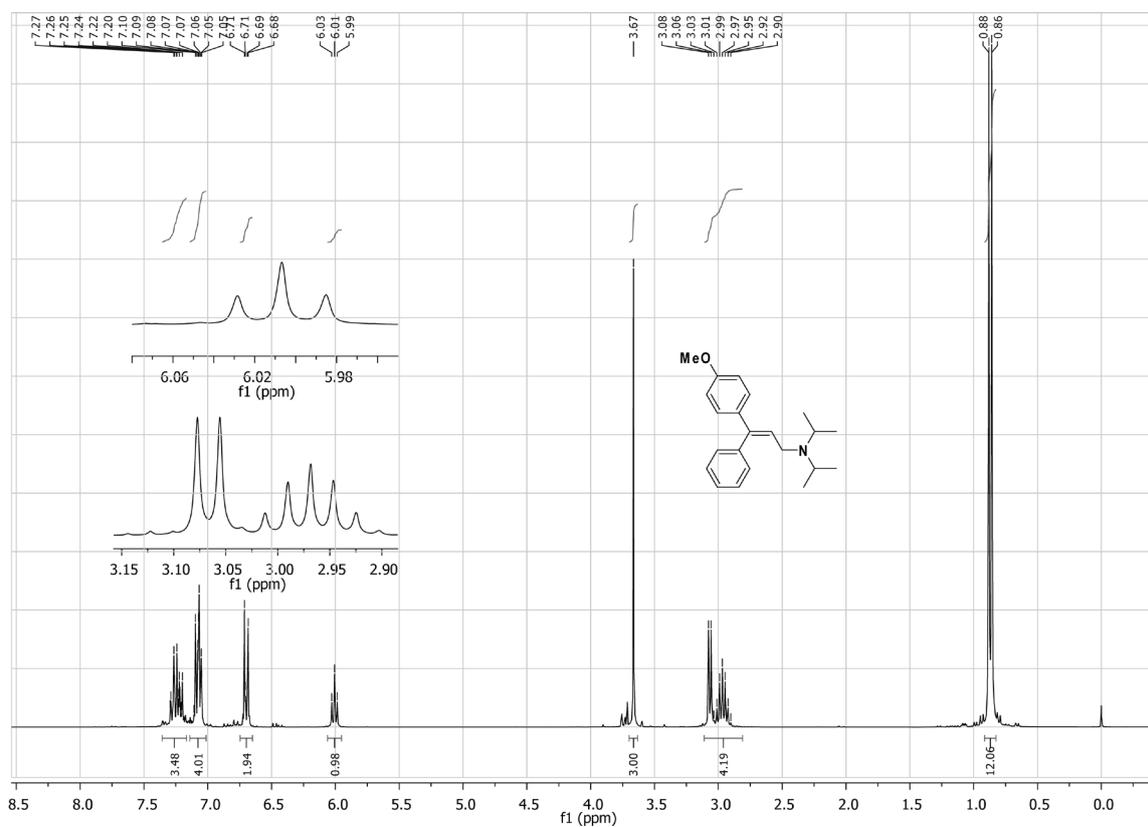
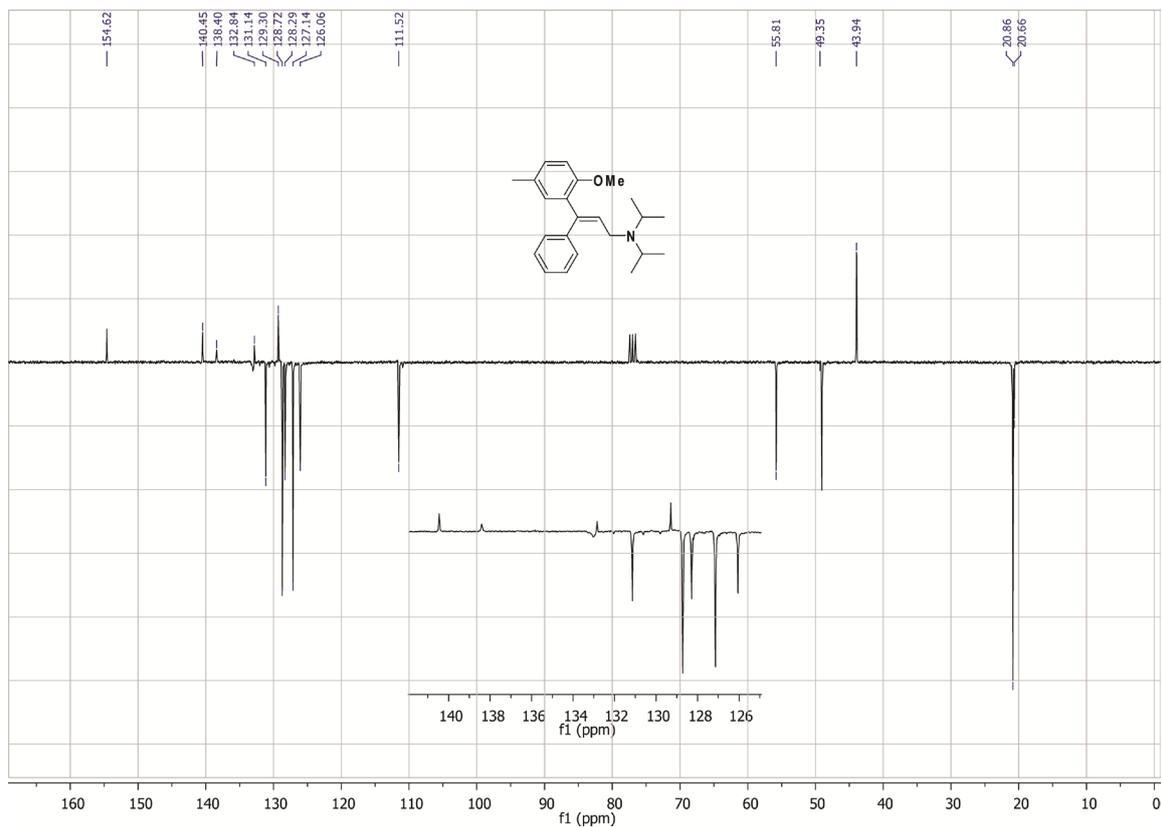


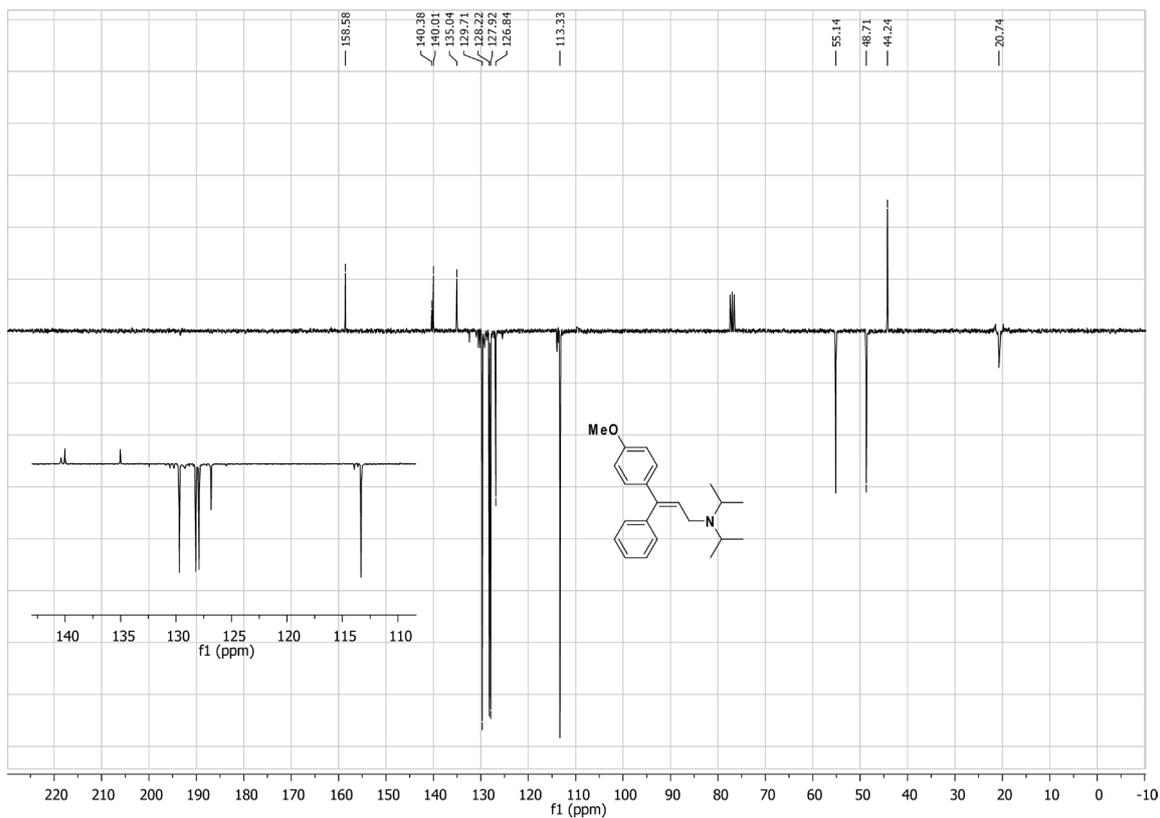
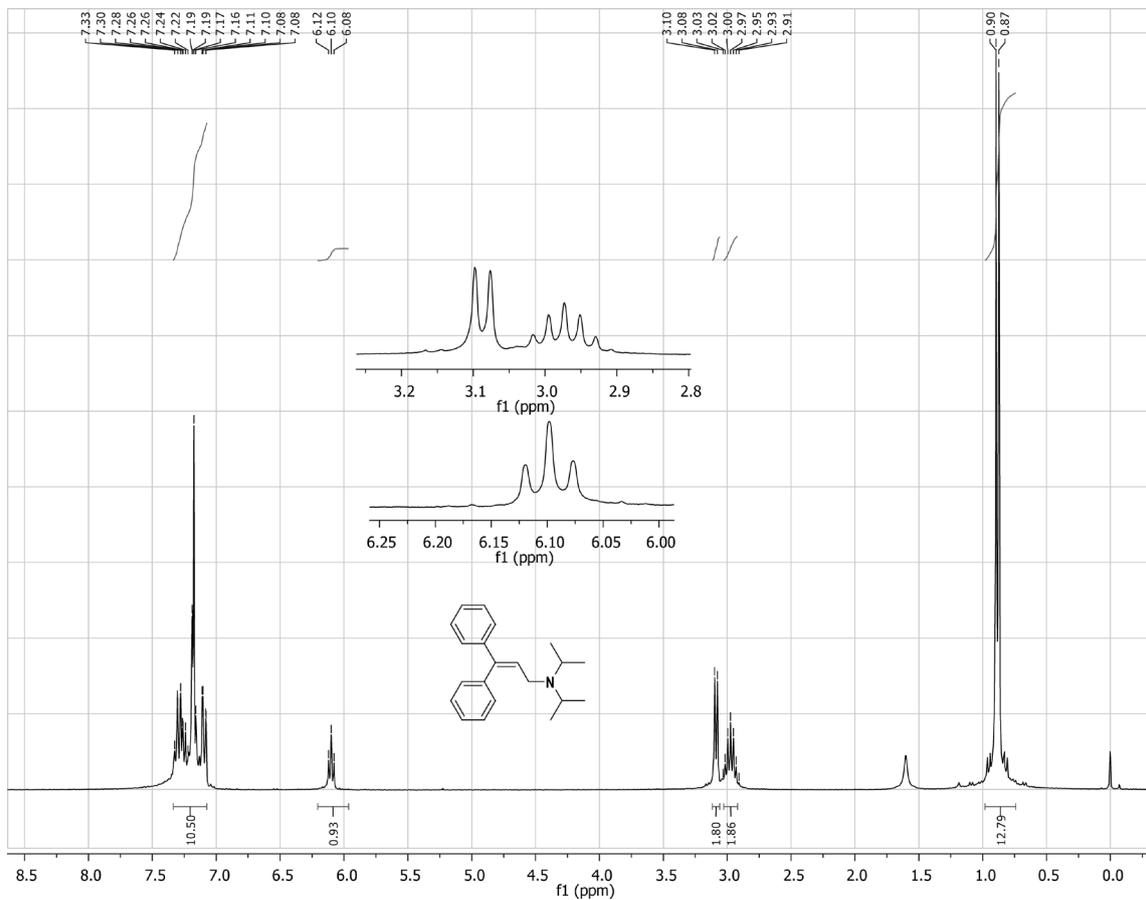
Figura S4: Espectro de ^1H -RMN do composto tamoxifeno 3.20 (razão *Z*:*E* = 65:35).

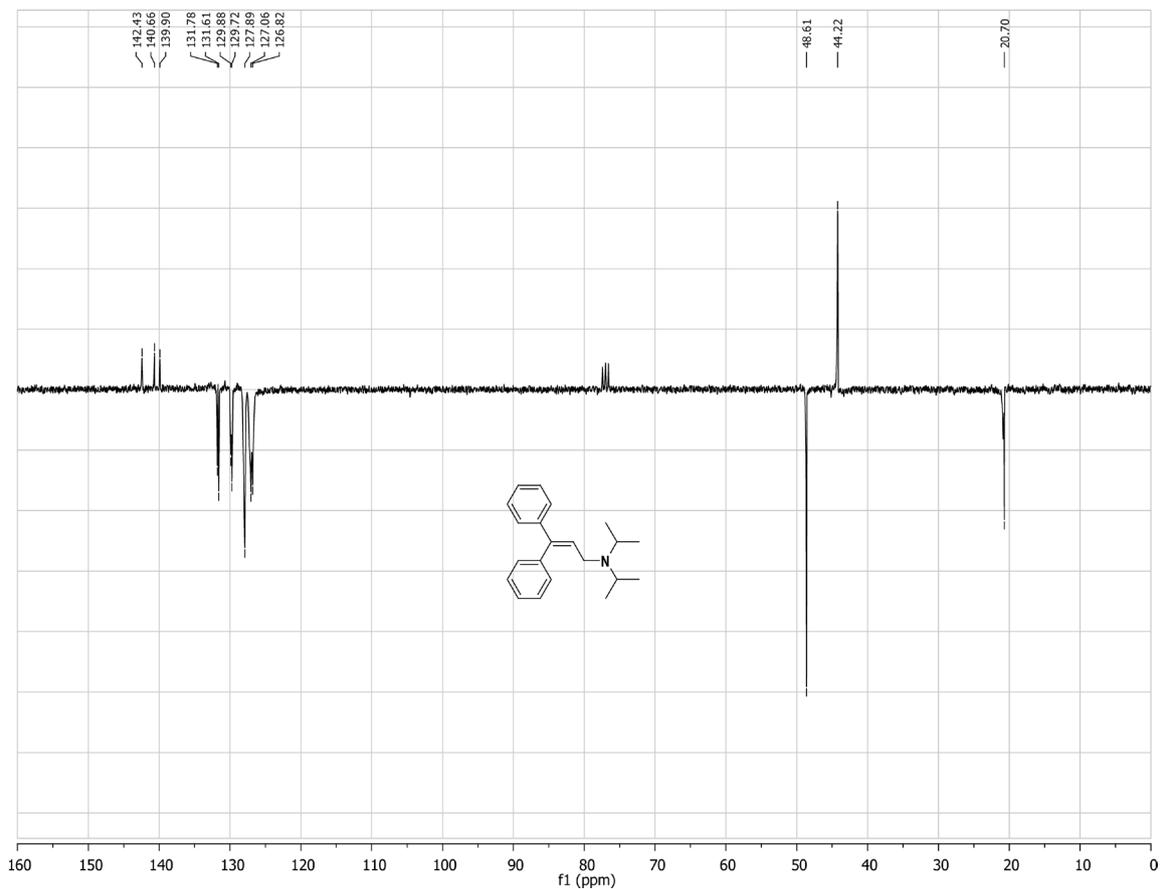
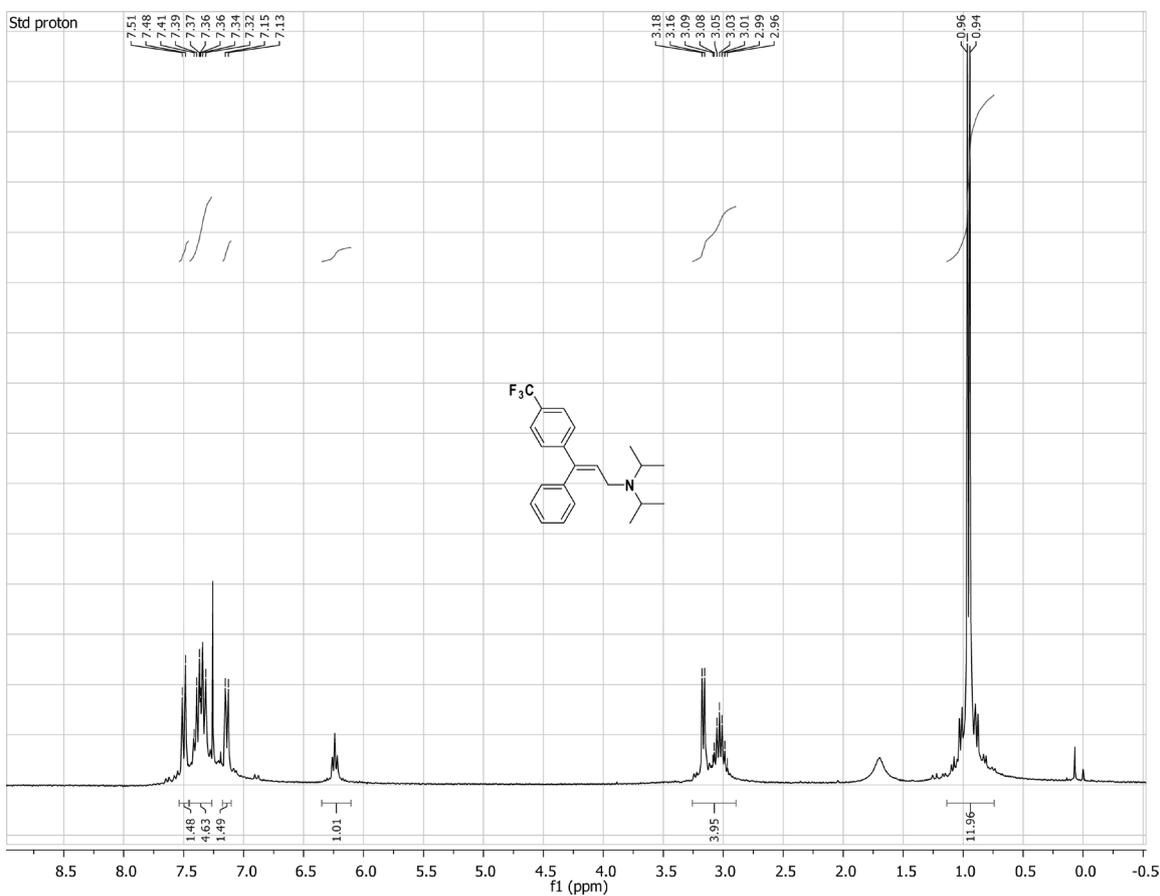
Figura S5: Espectro de $^1\text{H-NMR}$ do composto 4.71.Figura S6: Espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ (APT) do composto 4.71.

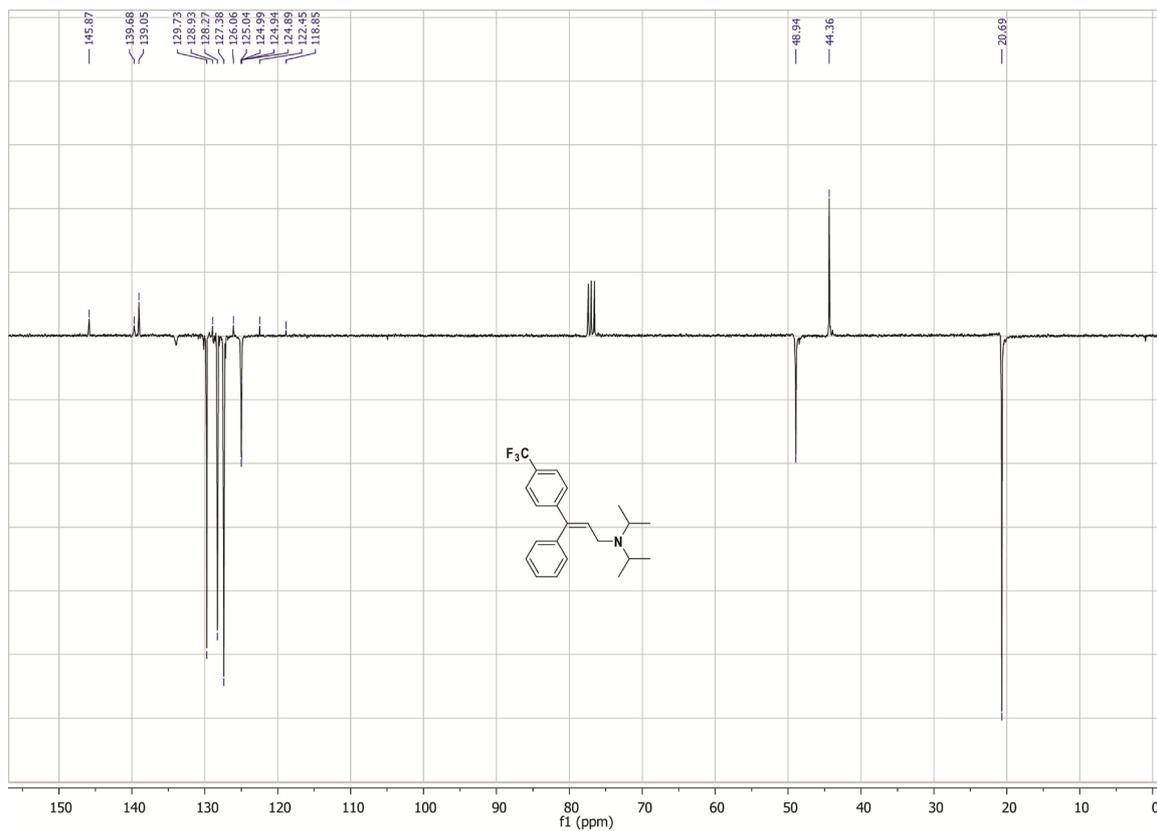
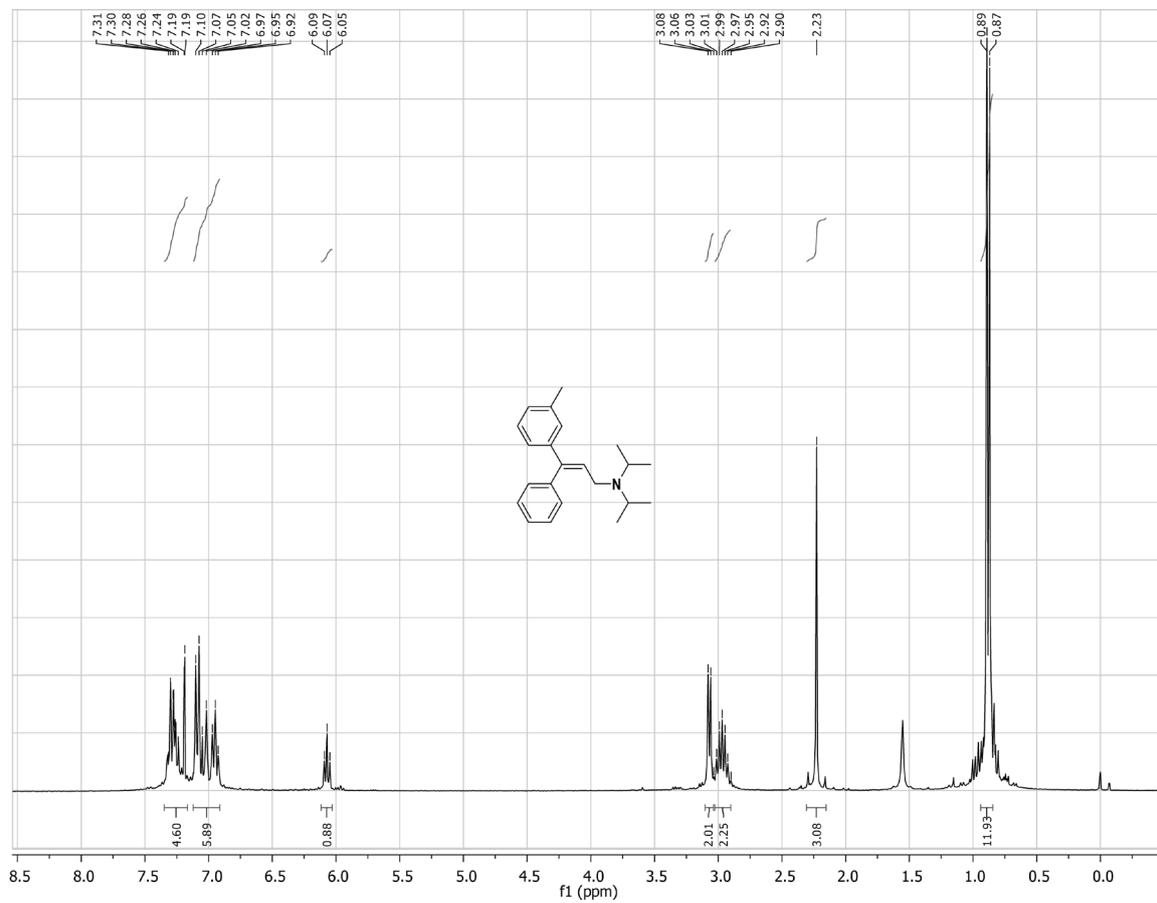
Figura S7: Espectro de ¹H-RMN do composto 4.72.Figura S8: Espectro de ¹H-RMN do composto E-4.73.

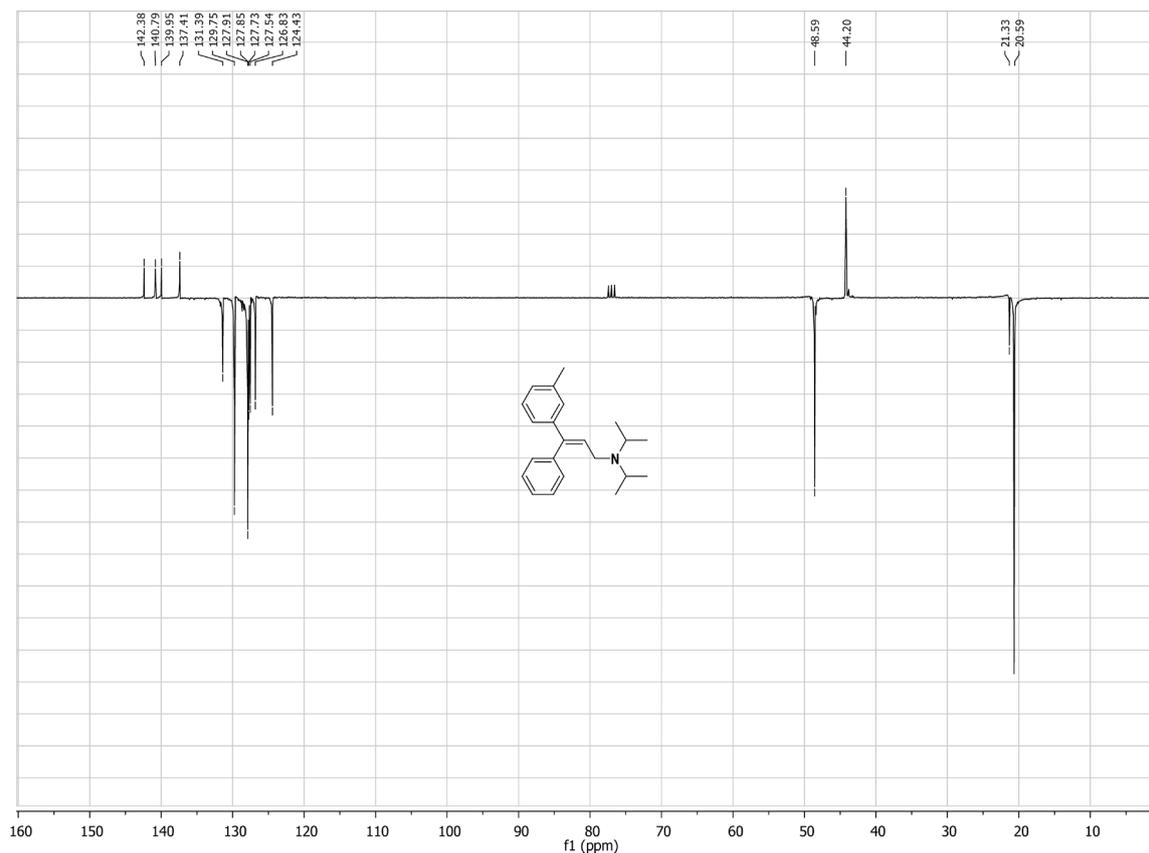
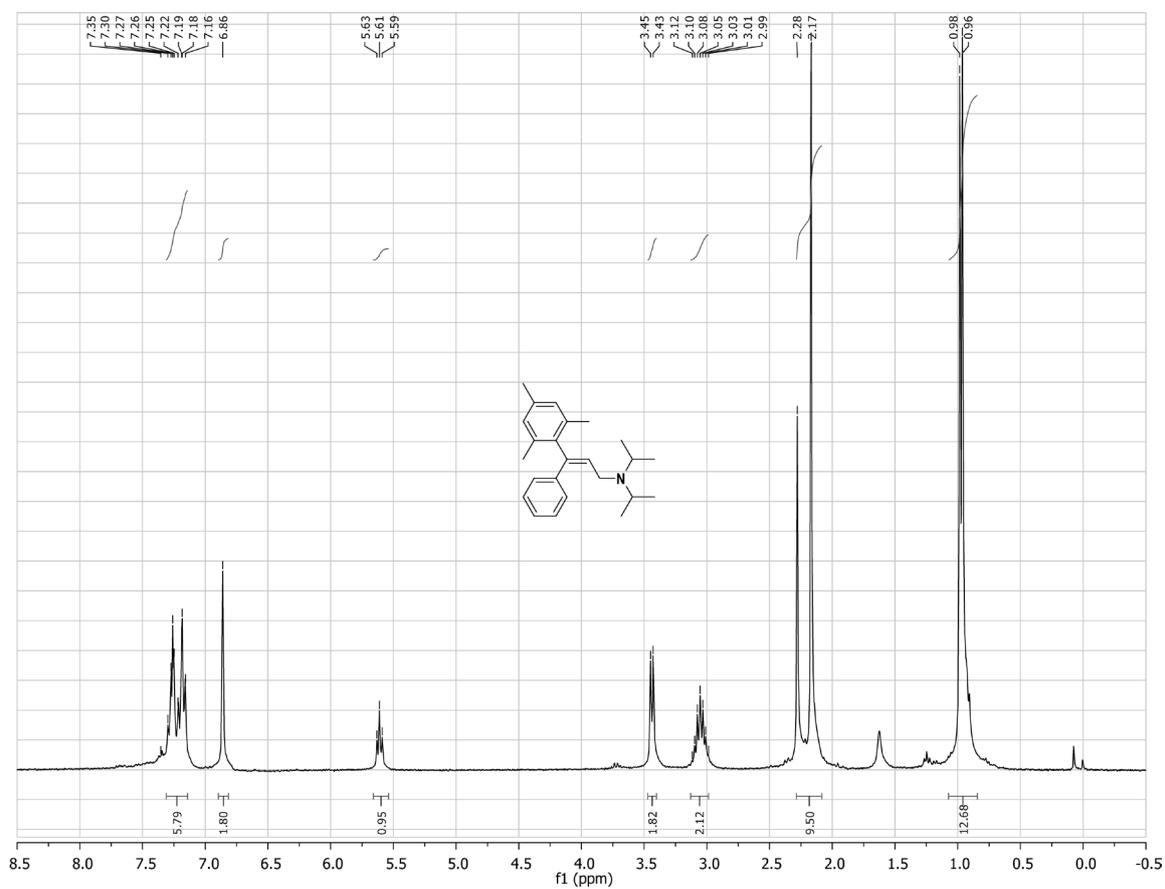
Figura S9: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto *E*-4.73.Figura S10: Espectro de ^1H -RMN do composto 4.74a.



Figura S13: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 4.74c.Figura S14: Espectro de ^1H -RMN do composto 4.74d.

Figura S15: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 4.74d.Figura S16: Espectro de ^1H -RMN do composto 4.74e.

Figura S17: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 4.74e.Figura S18: Espectro de ^1H -RMN do composto 4.74f.

Figura S19: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 4.74f.Figura S20: Espectro de ^1H -RMN do composto 4.74g.

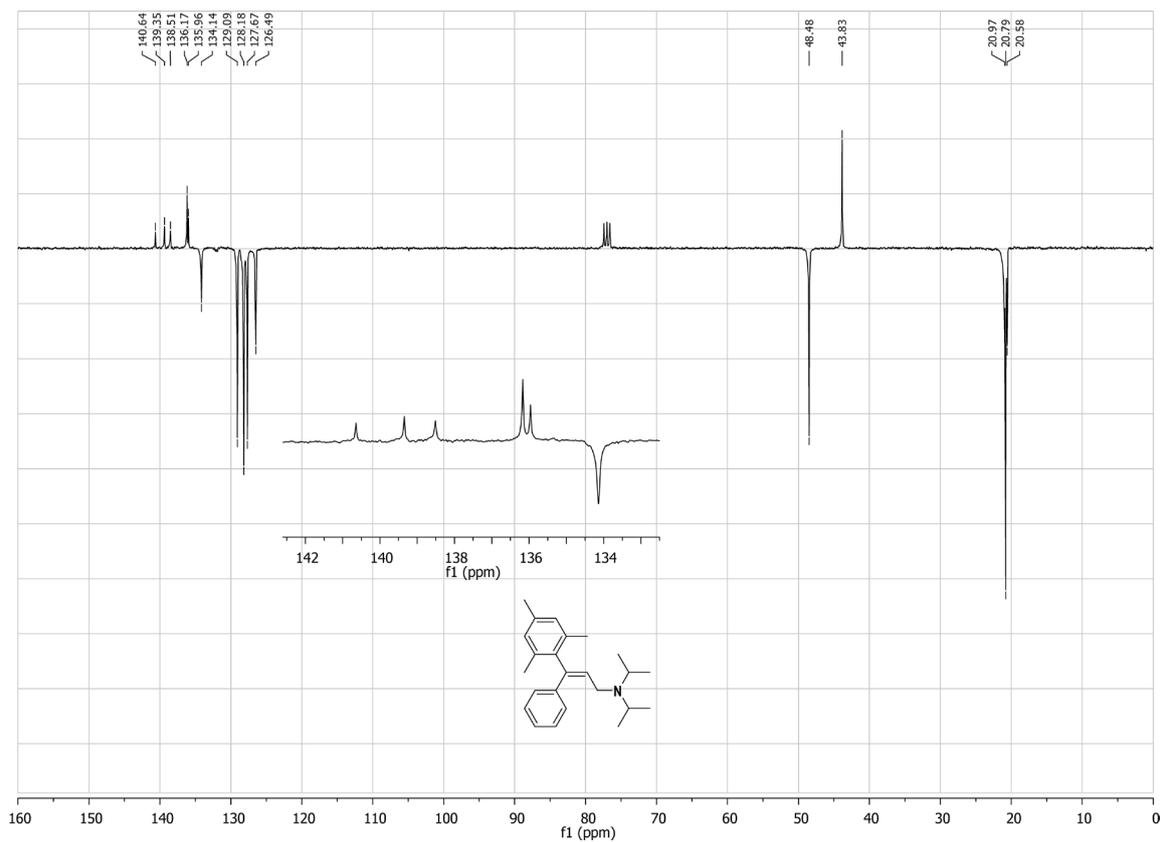


Figura S21: Espectro de ¹³C-RMN (APT) do composto 4.74g.

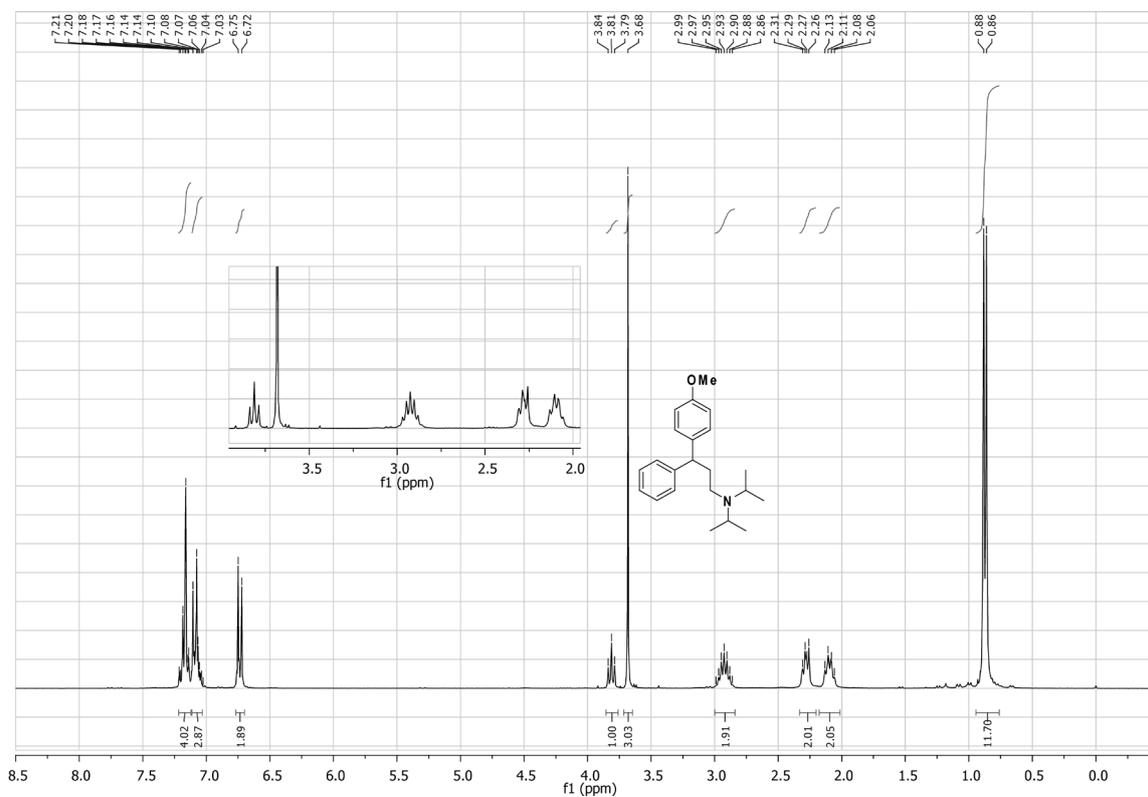
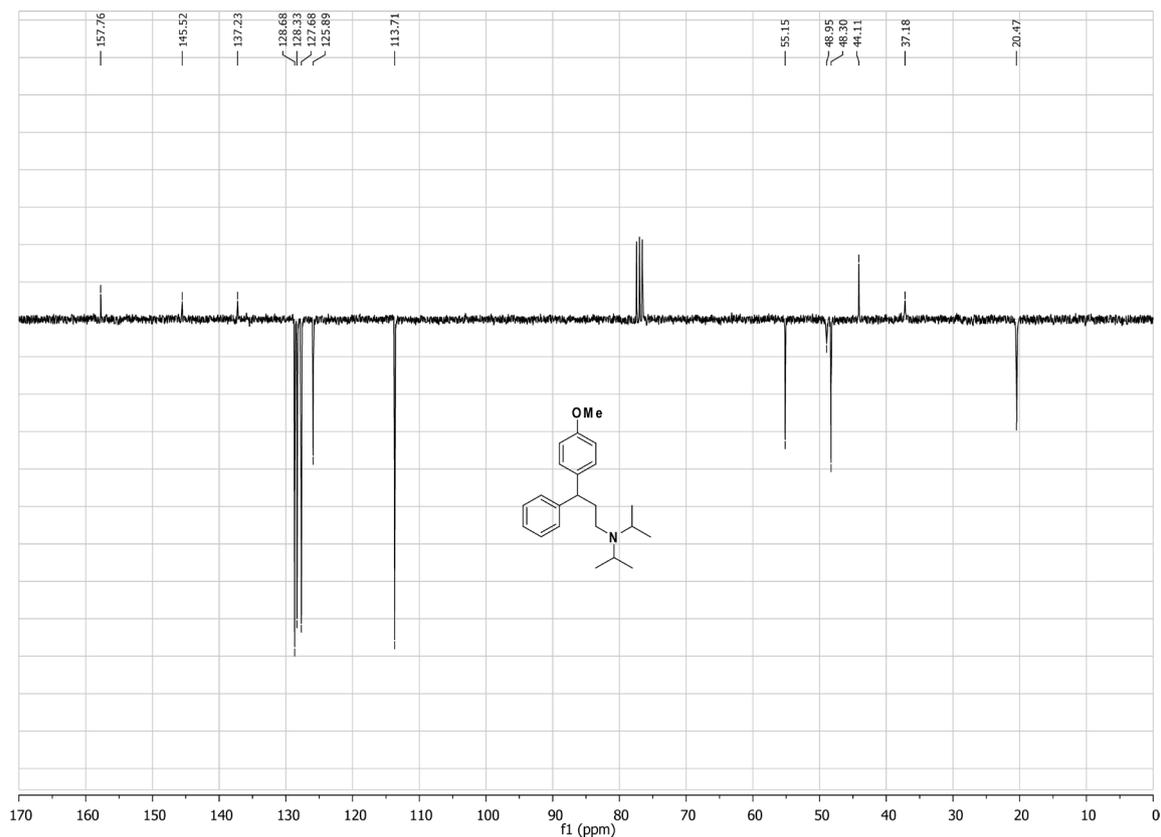
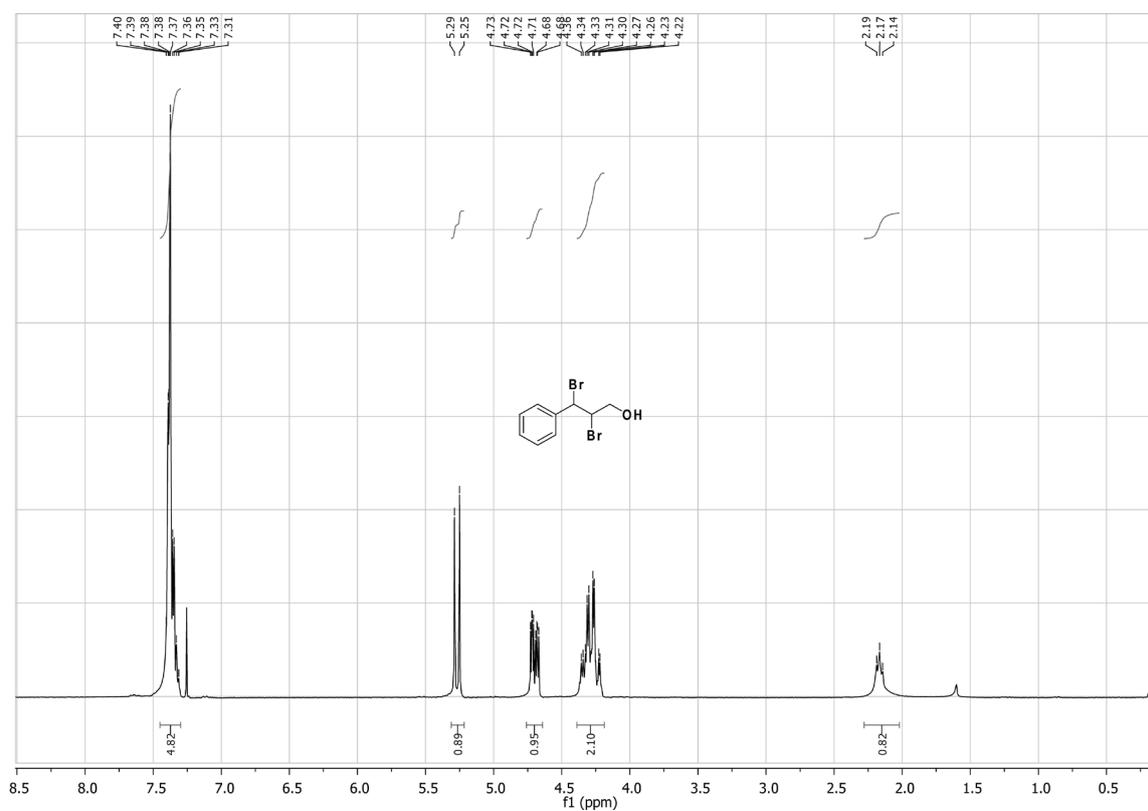
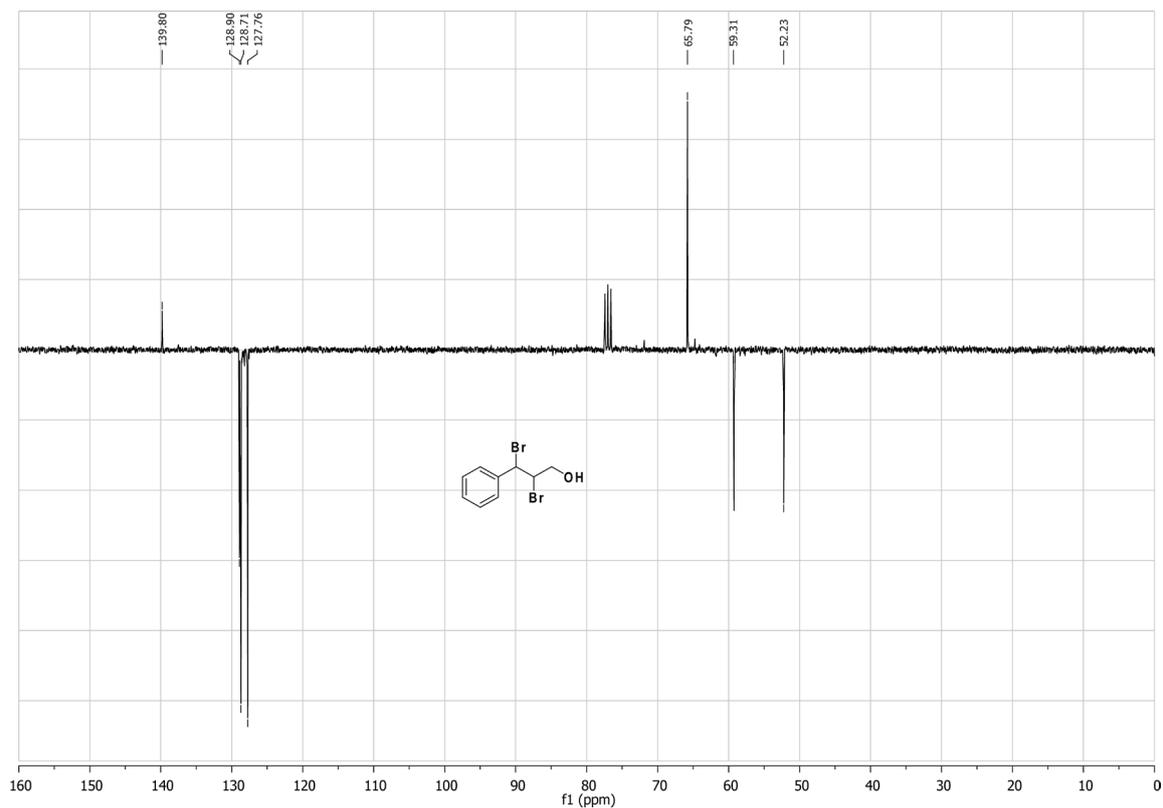
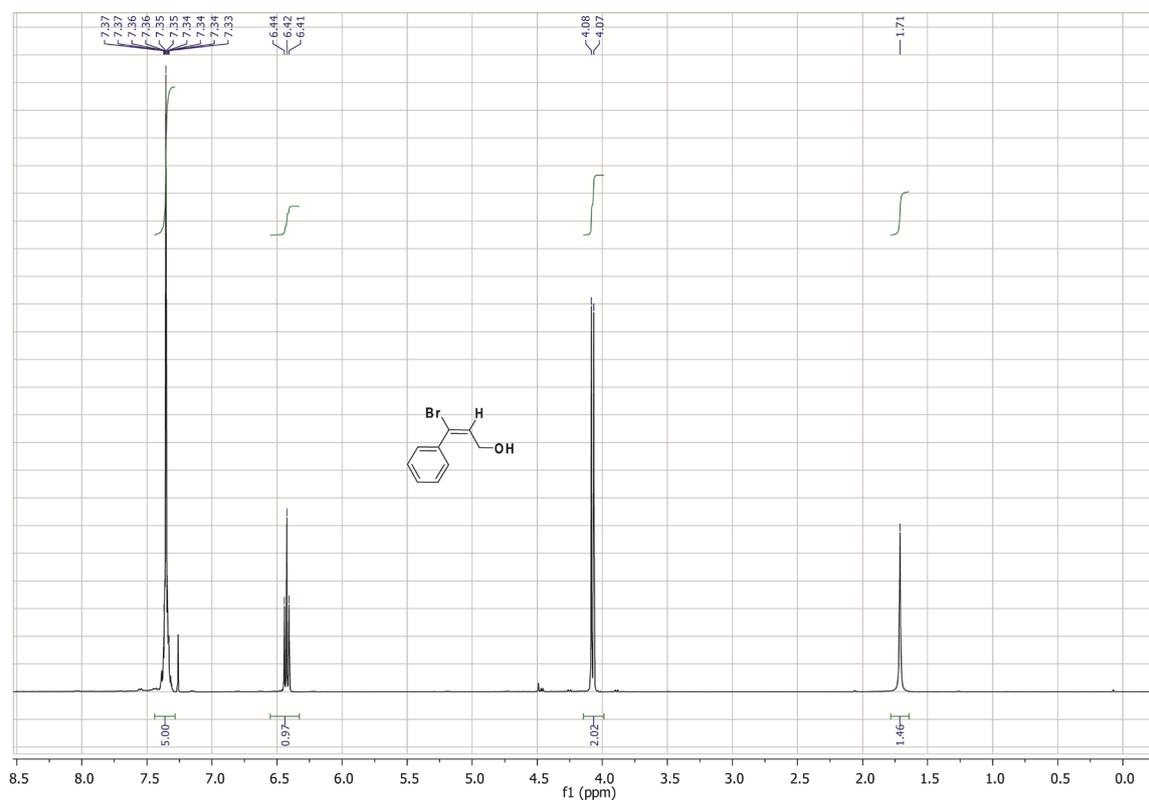
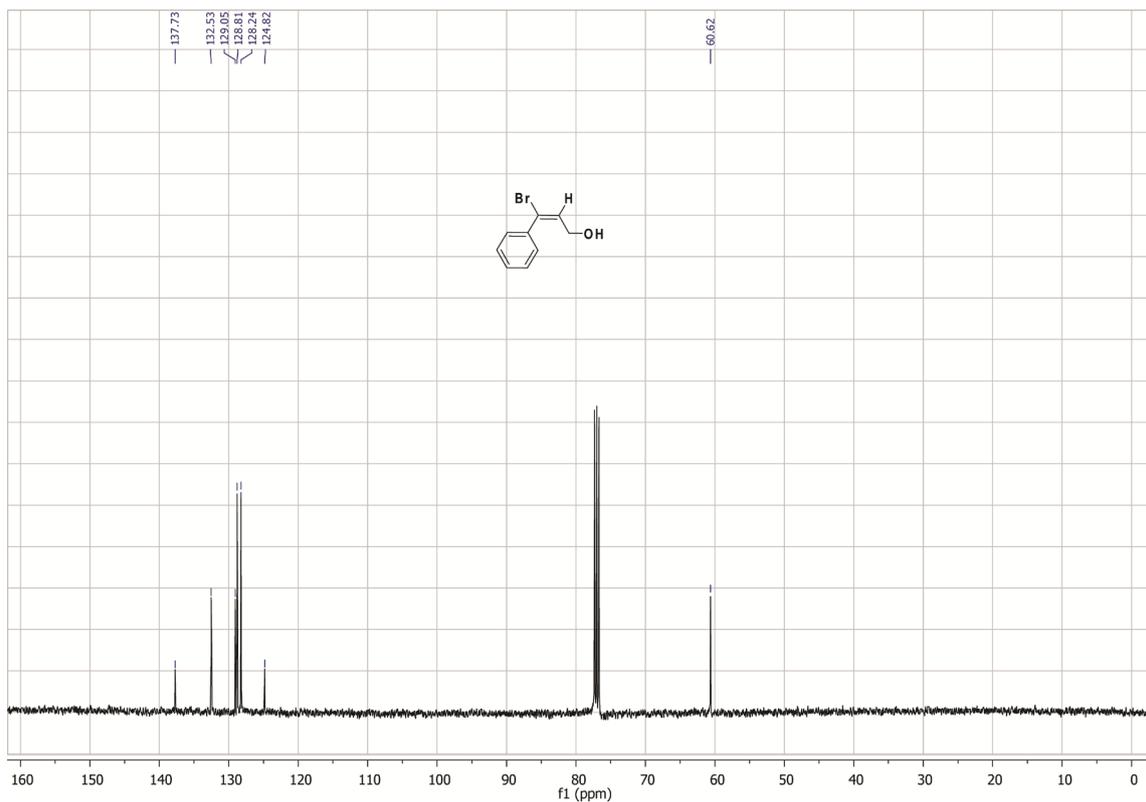
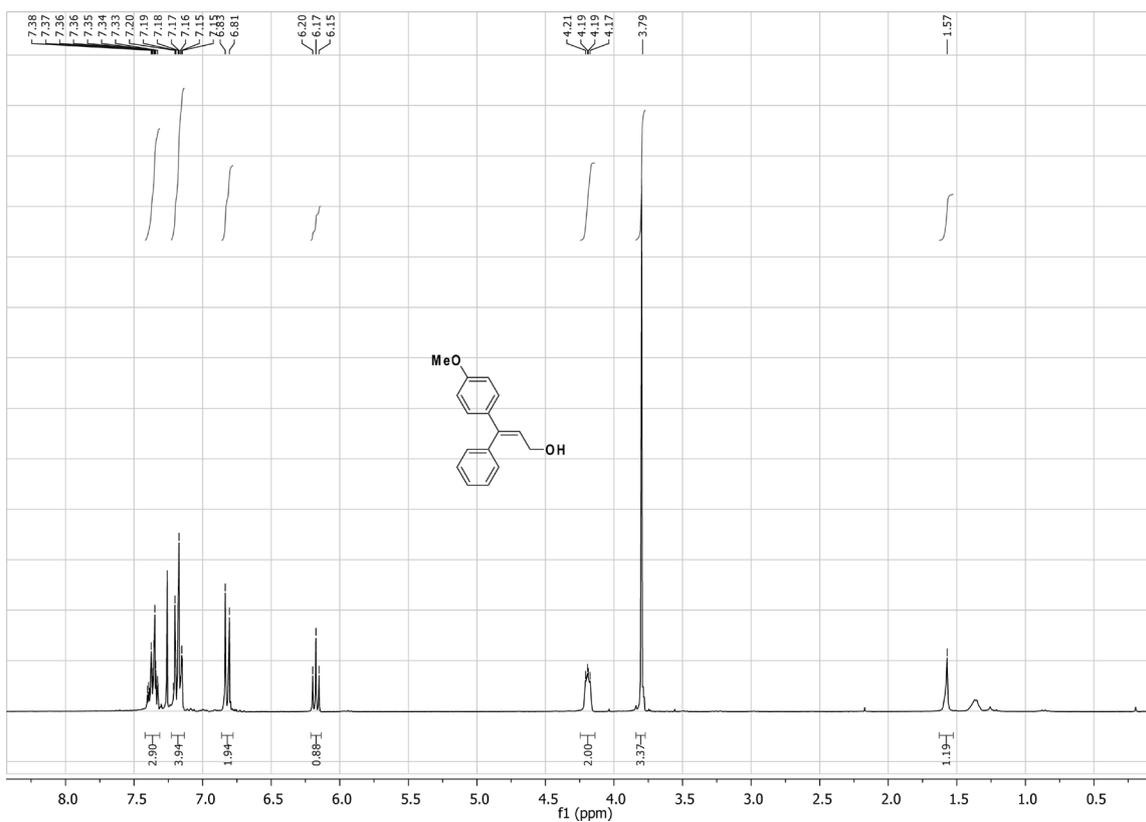
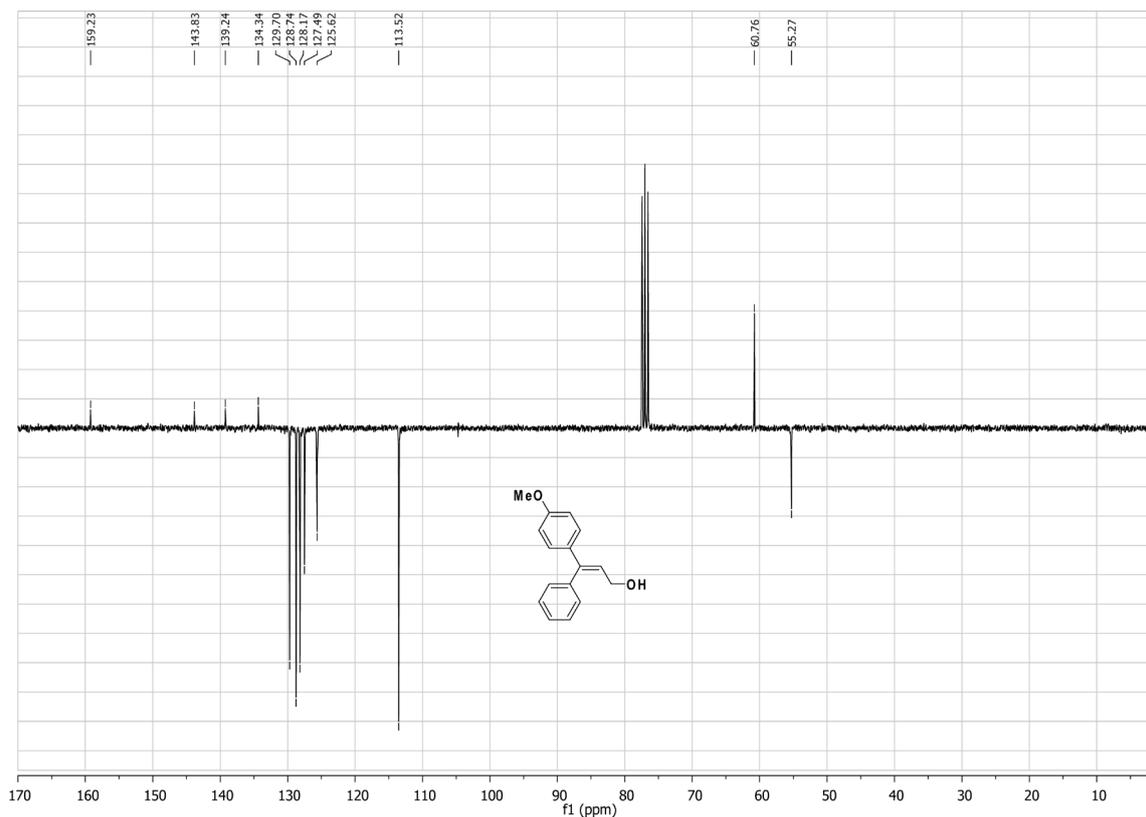
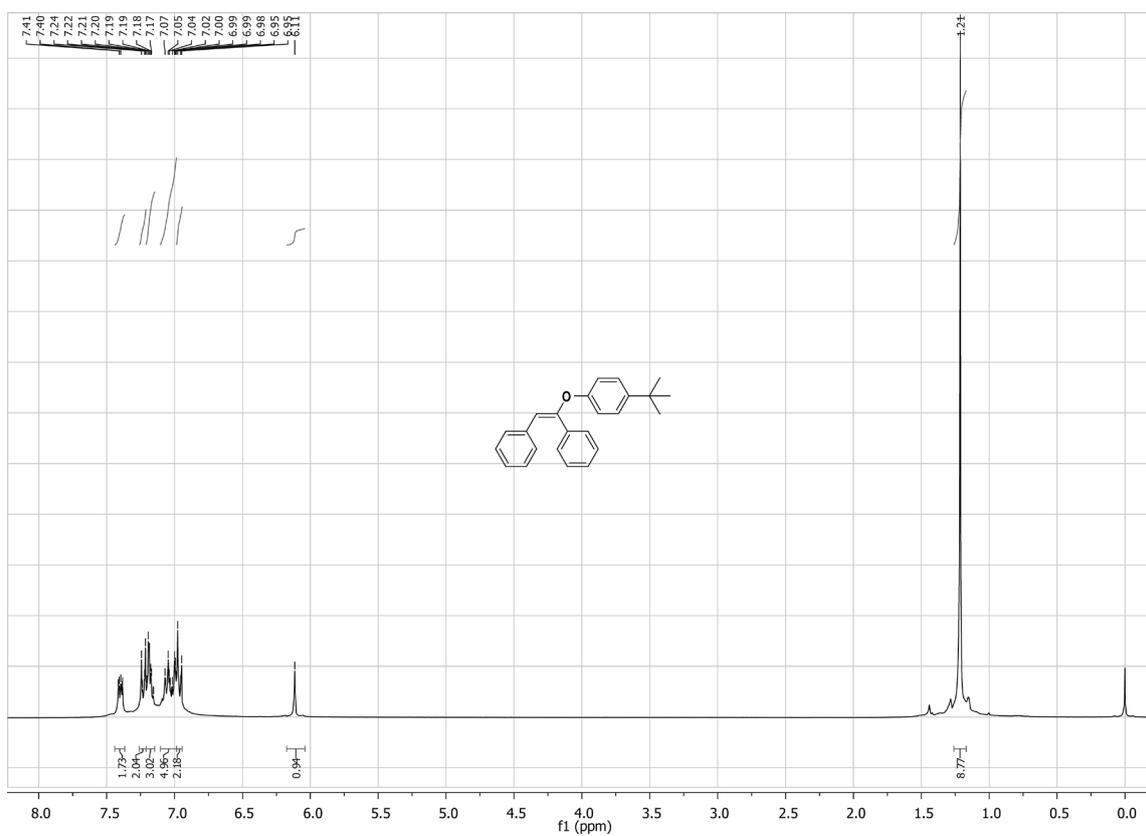


Figura S22: Espectro de ¹H-RMN do composto 4.79.

Figura S23: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 4.79.Figura S24: Espectro de ^1H -RMN do composto 4.80.

Figura S25: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 4.80.Figura S26: Espectro de ^1H -RMN do composto 4.81.

Figura S27: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 4.81.Figura S28: Espectro de ^1H -RMN do composto 4.82.

Figura S29: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 4.82.Figura S30: Espectro de ^1H -RMN do composto 5.46a.

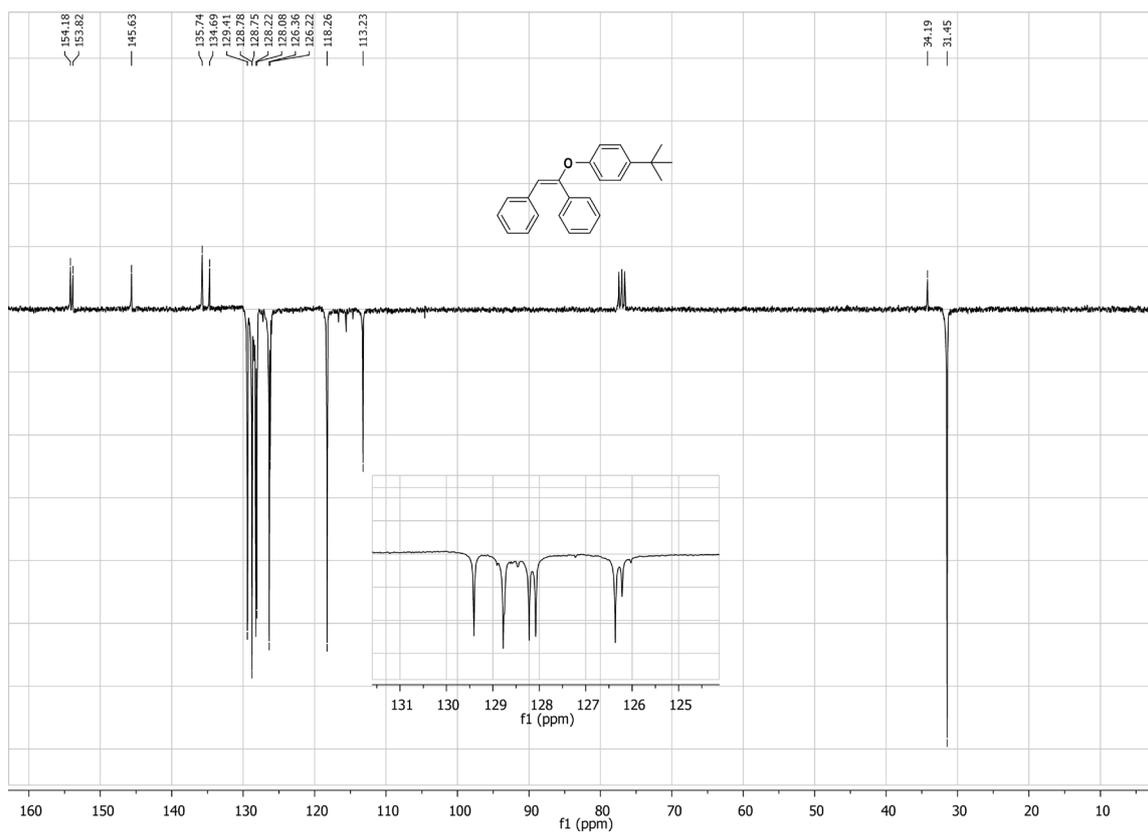


Figura S31: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 5.46a.

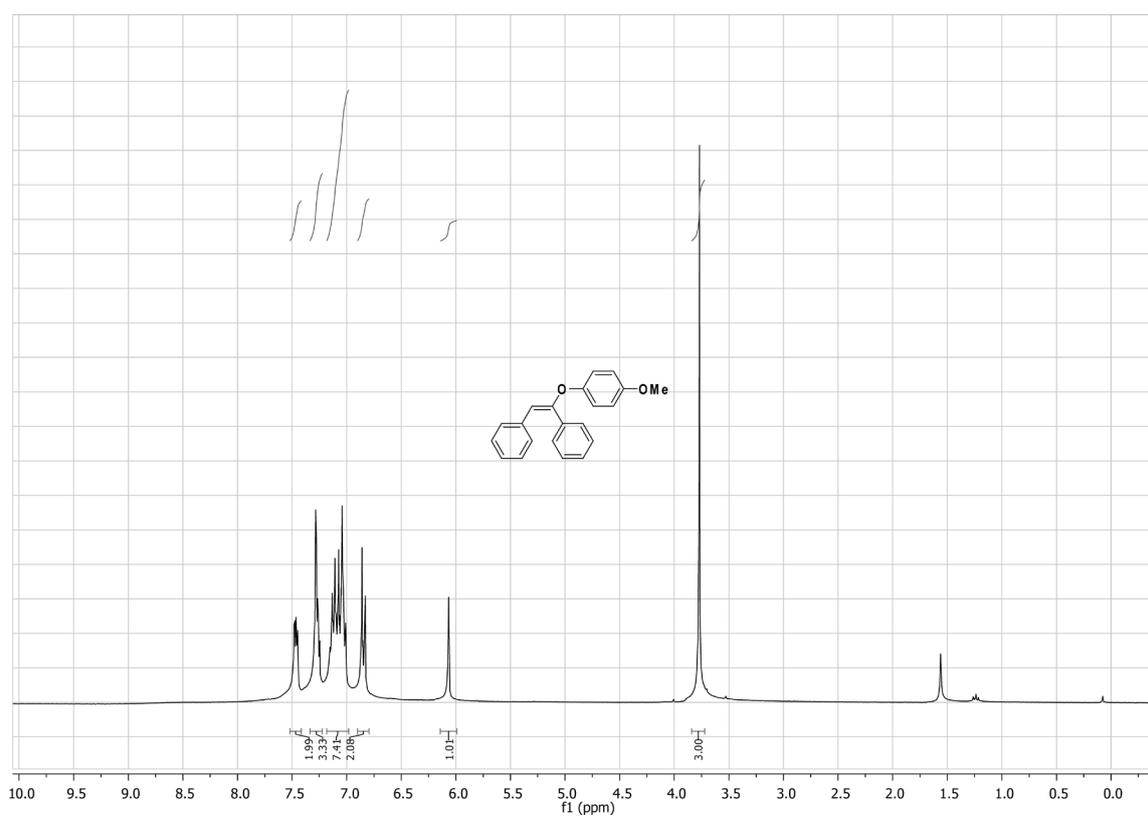
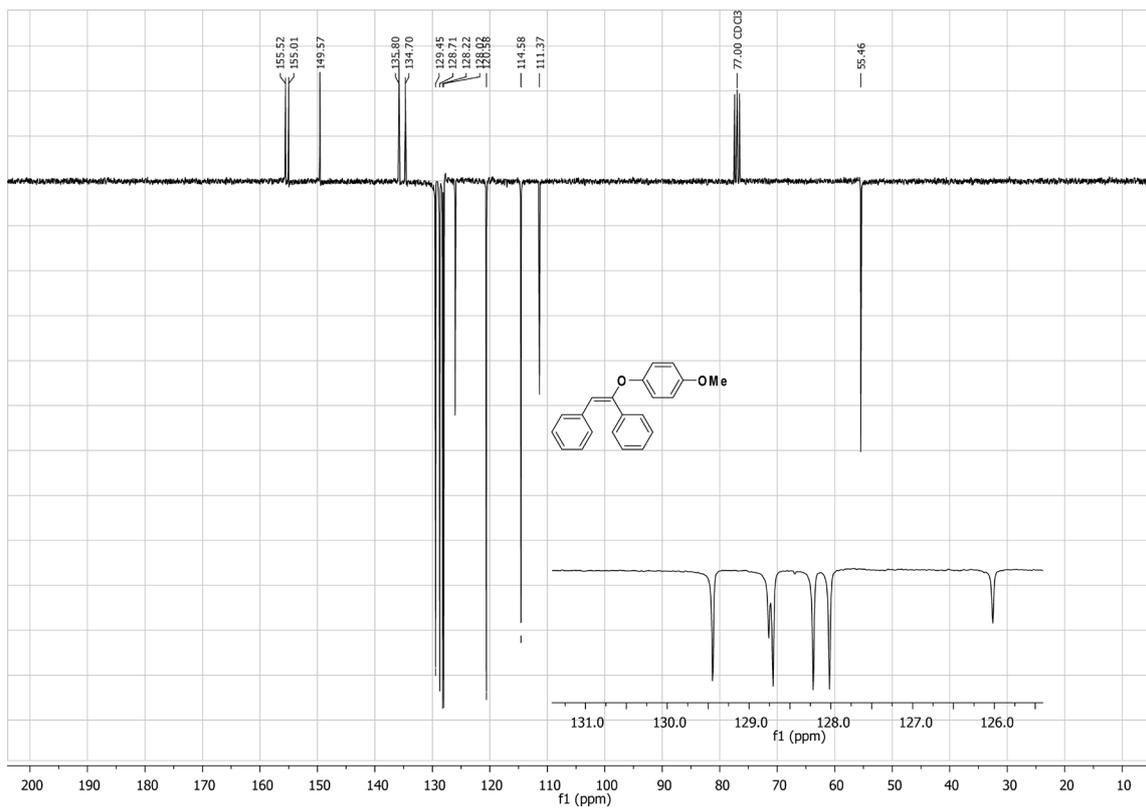
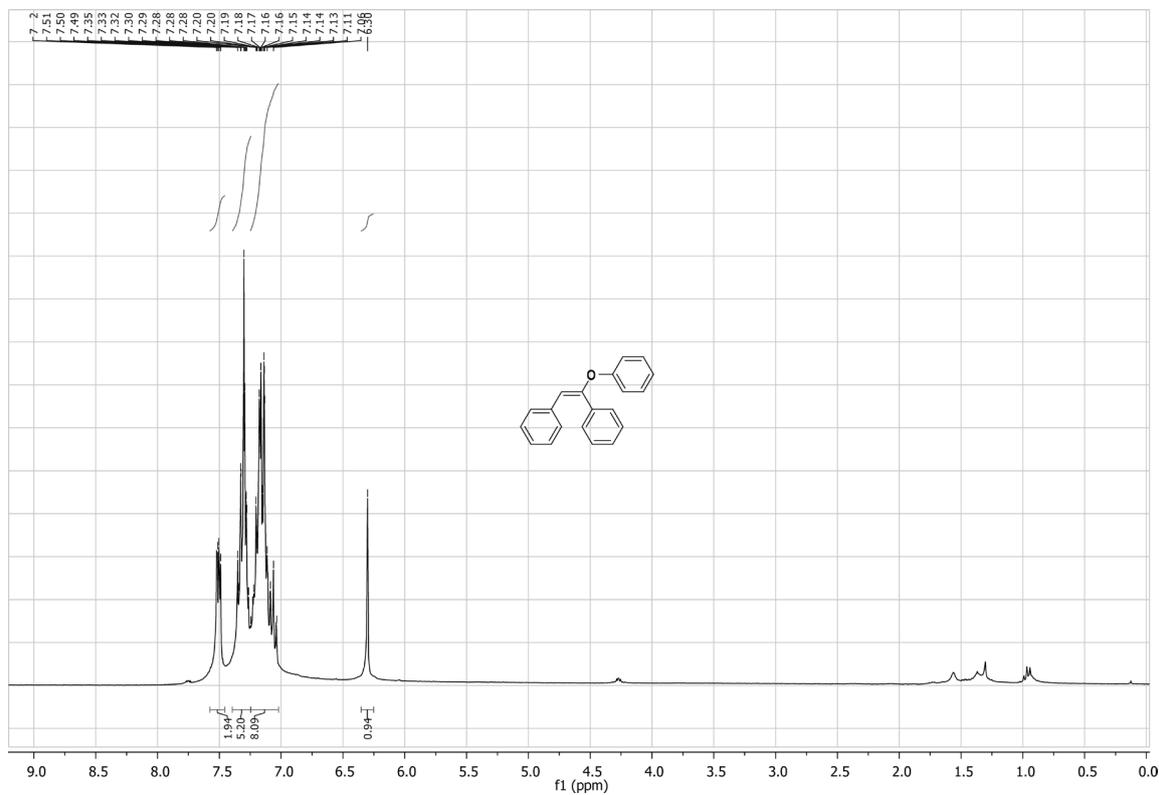
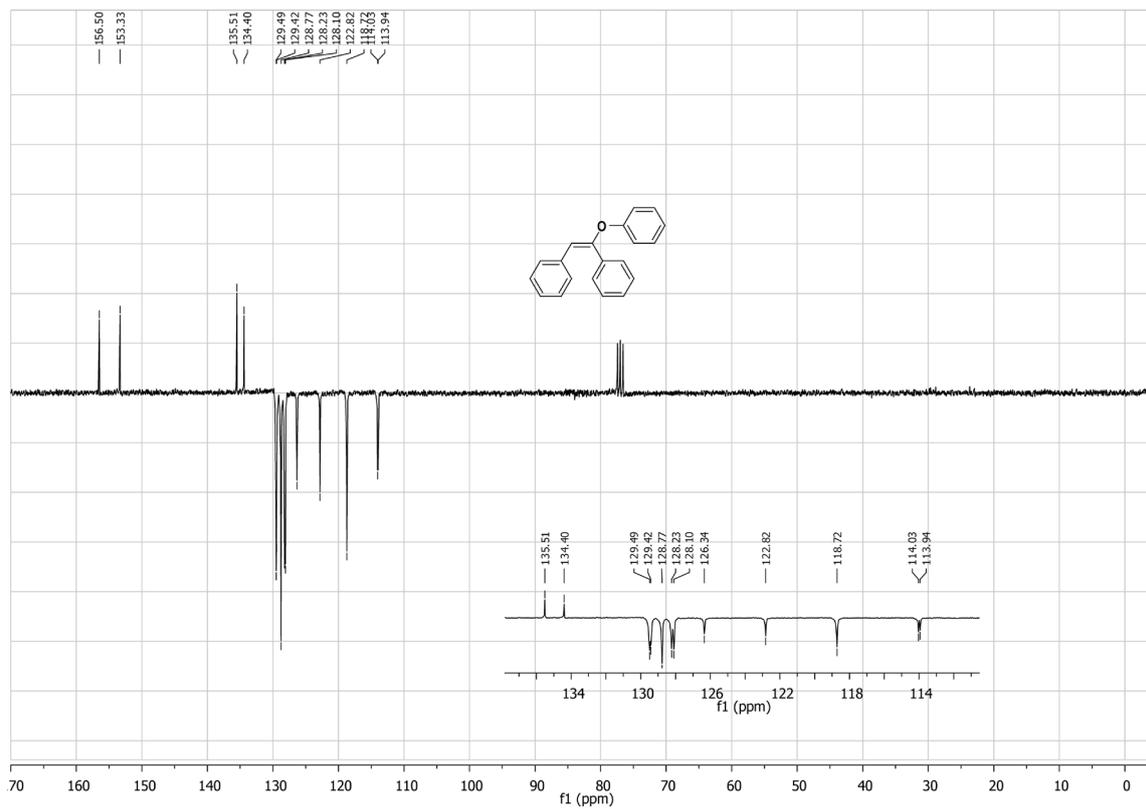
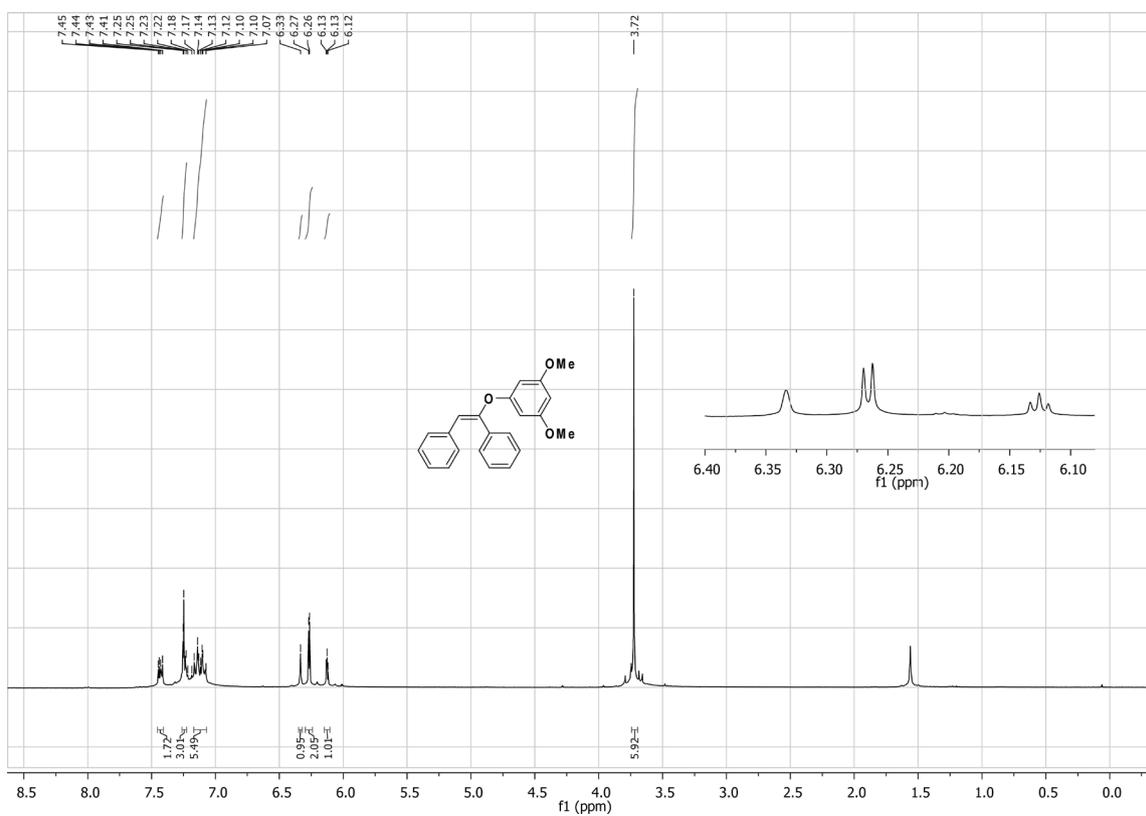


Figura S32: Espectro de ^1H -RMN do composto 5.46b.

Figura S33: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 5.46b.Figura S34: Espectro de ^1H -RMN do composto 5.46c.

Figura S35: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 5.46c.Figura S36: Espectro de ^1H -RMN do composto 5.46d.

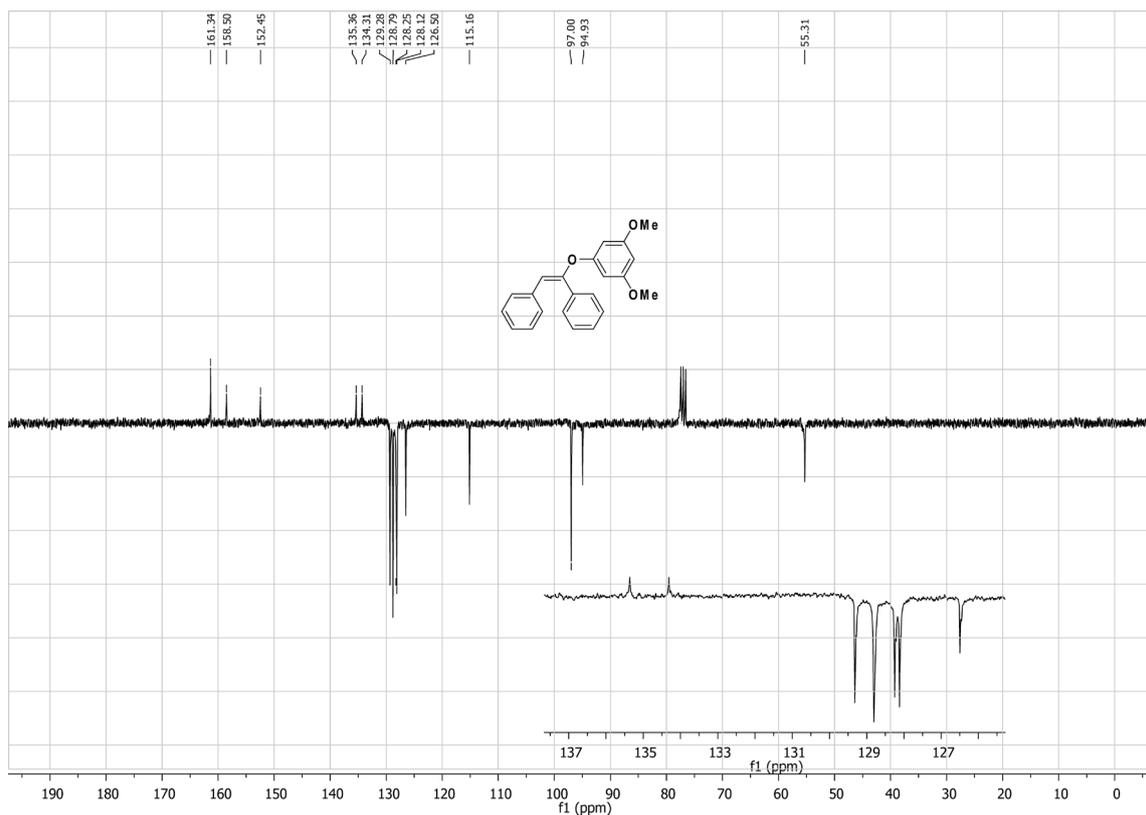


Figura S37: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 5.46d.

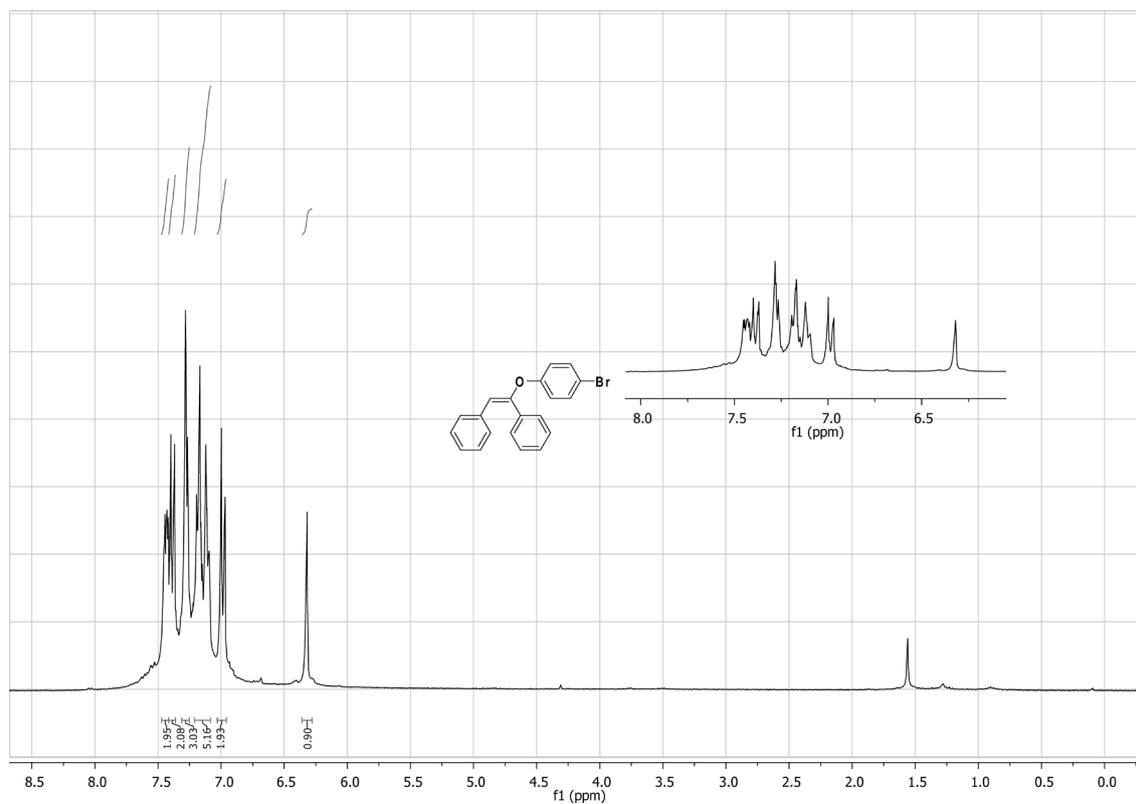


Figura S38: Espectro de ^1H -RMN do composto 5.46e.

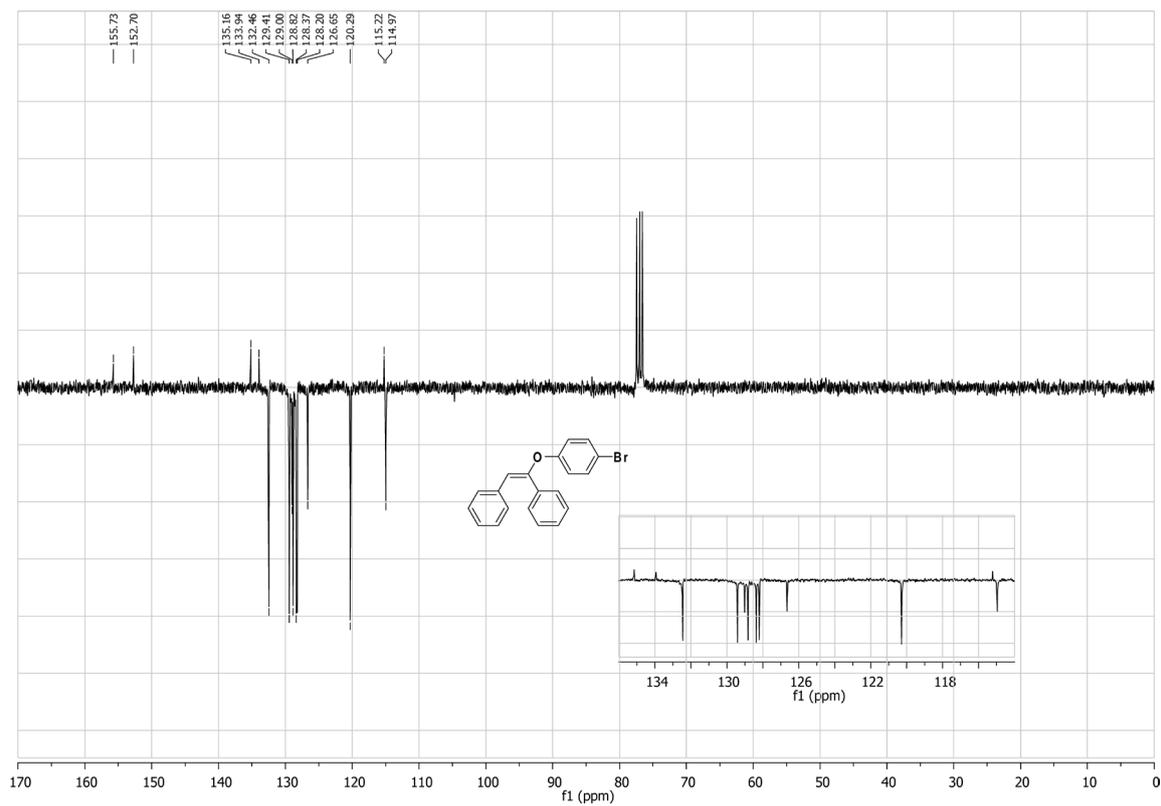


Figura S39: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 5.46e.

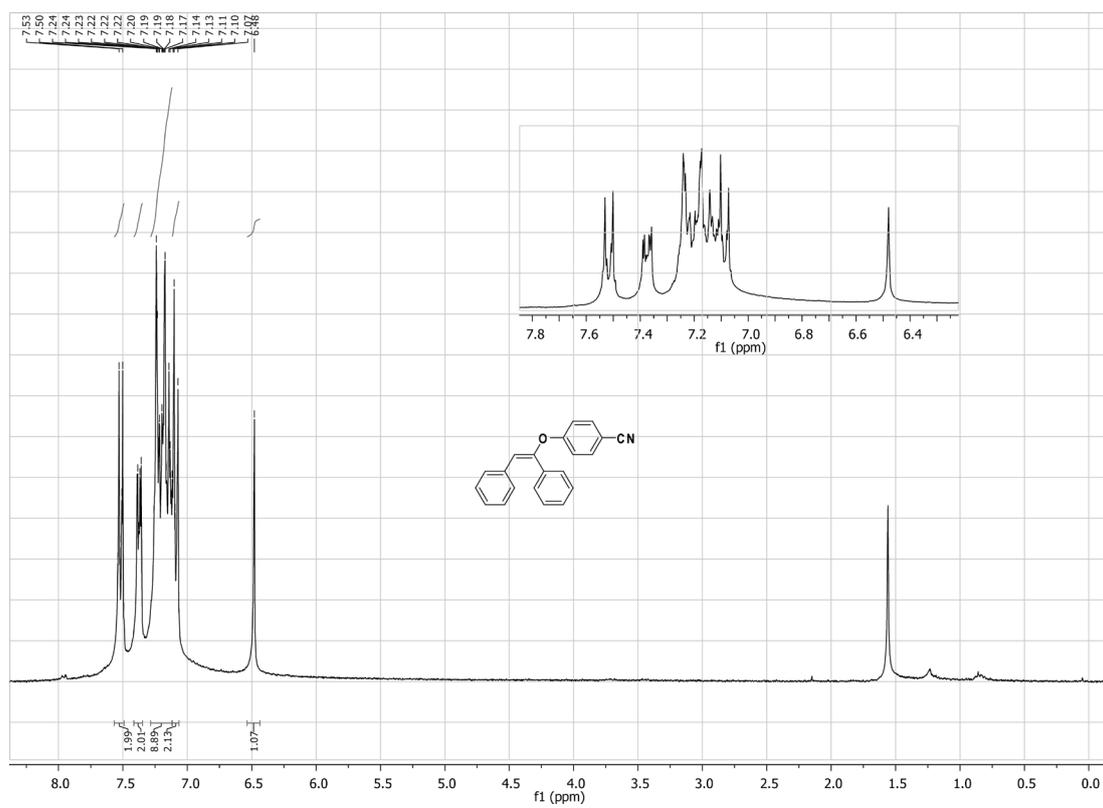
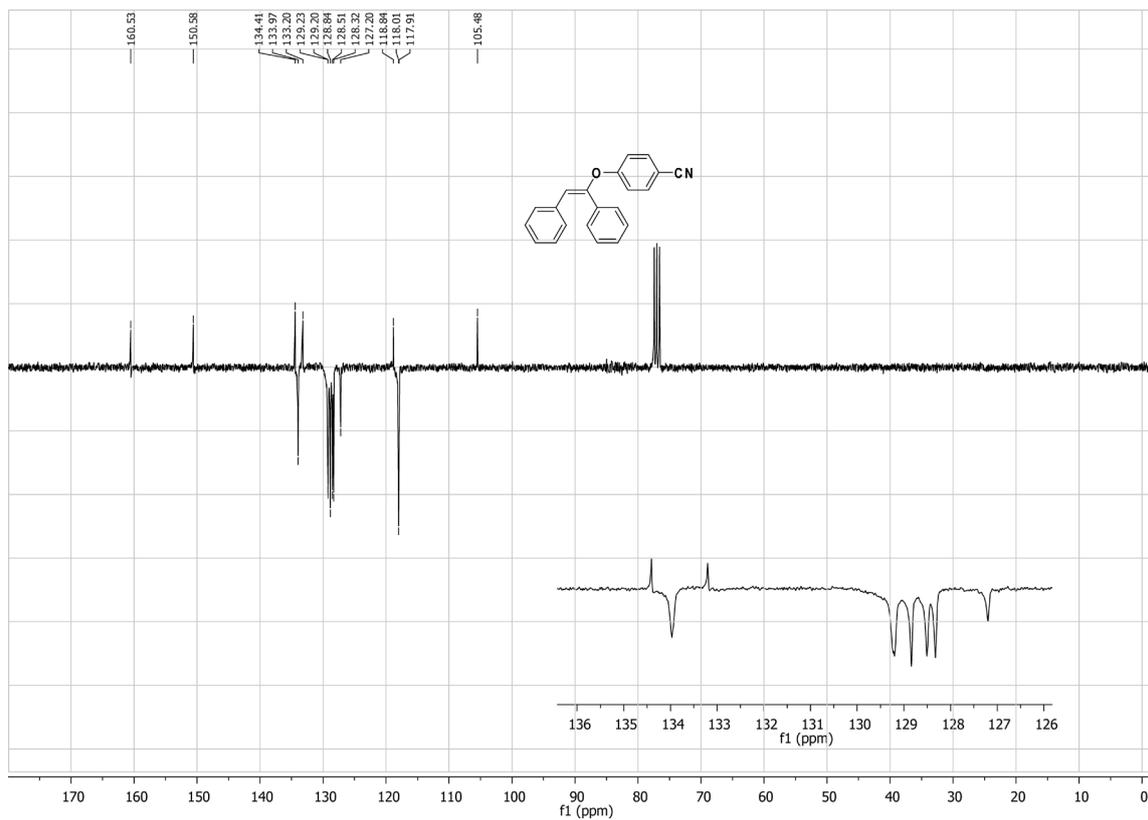
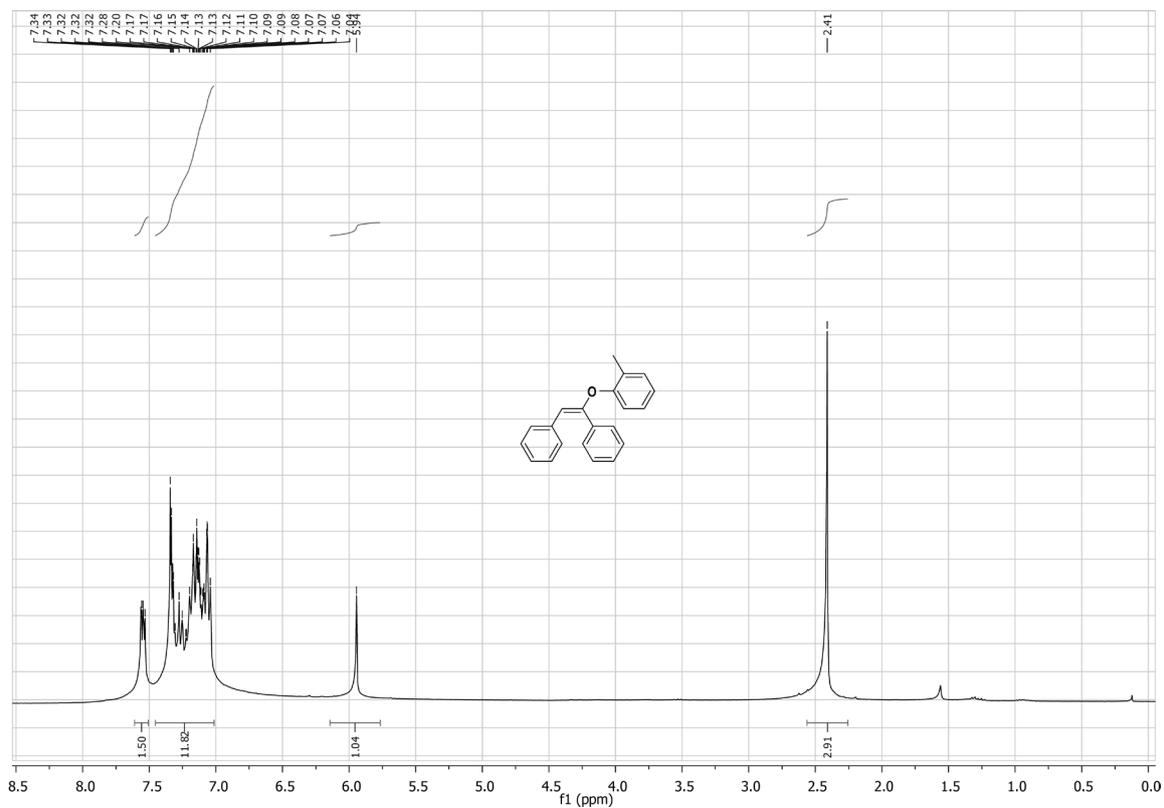
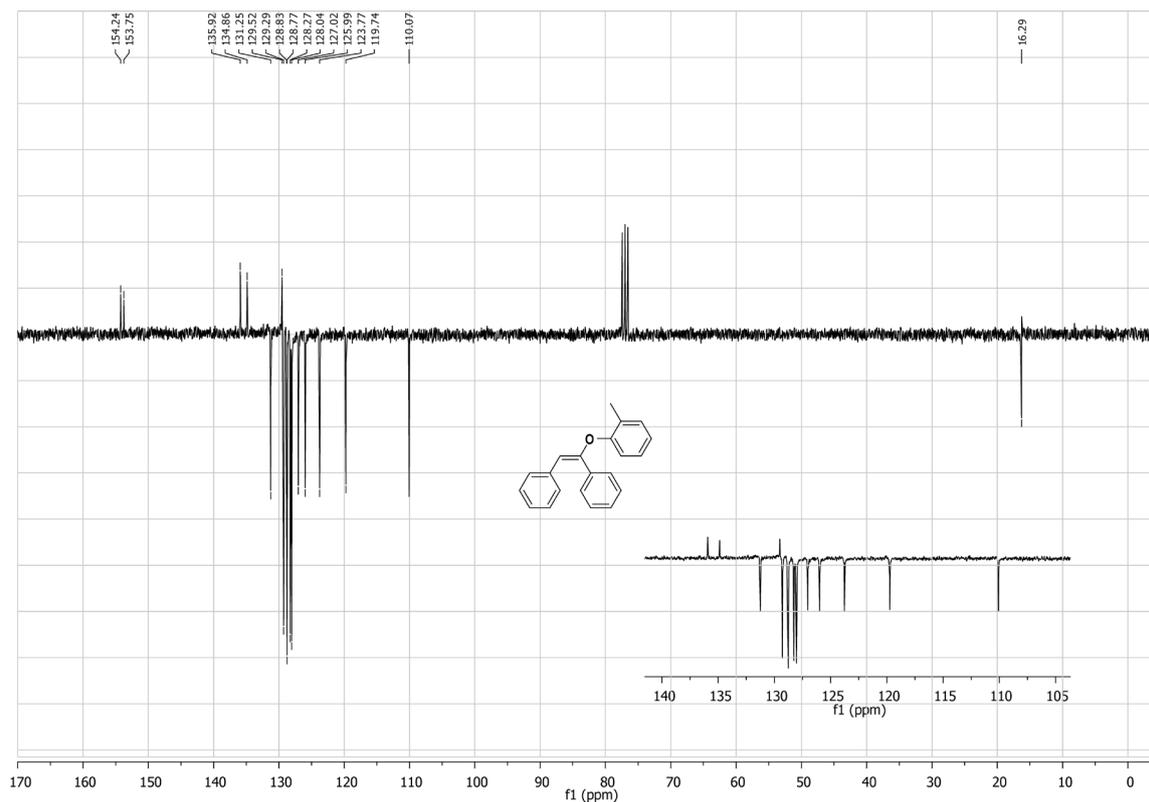
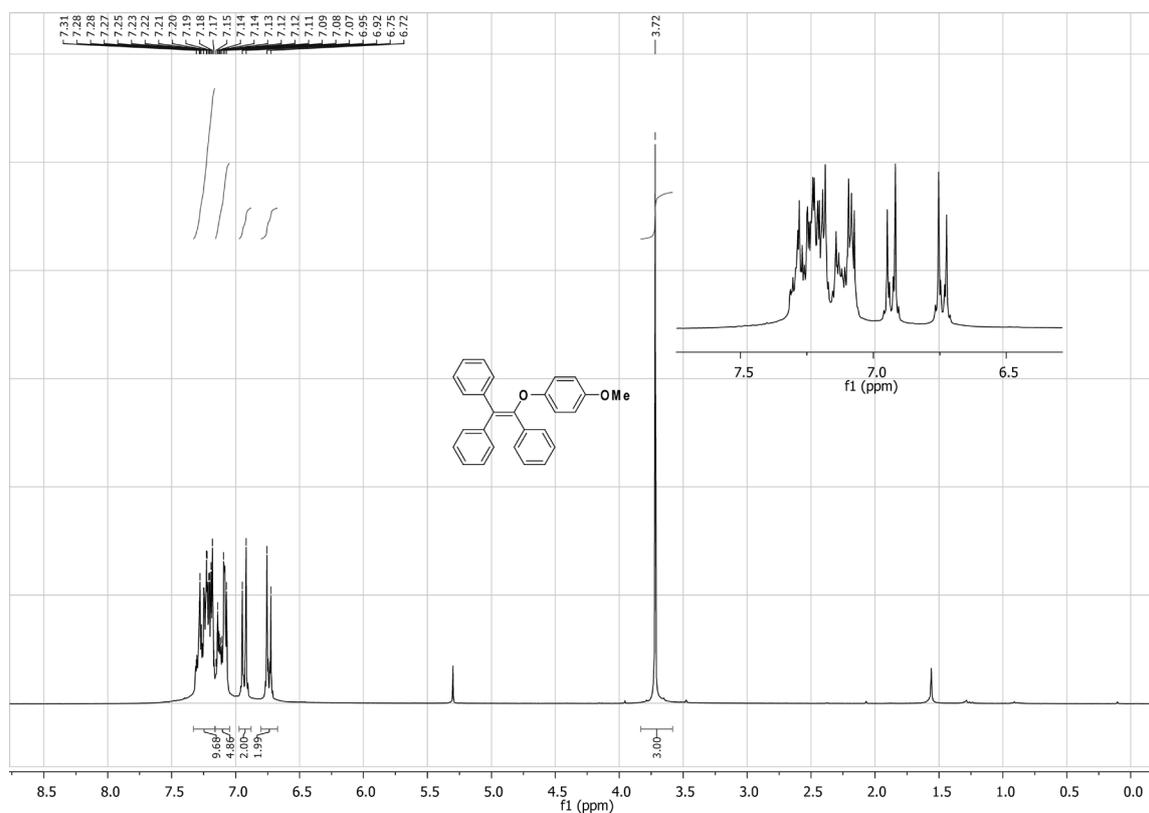


Figura S40: Espectro de ^1H -RMN do composto 5.46f.

Figura S41: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 5.46f.Figura S42: Espectro de ^1H -RMN do composto 5.46h.

Figura S43: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 5.46h.Figura S44: Espectro de ^1H -RMN do composto c

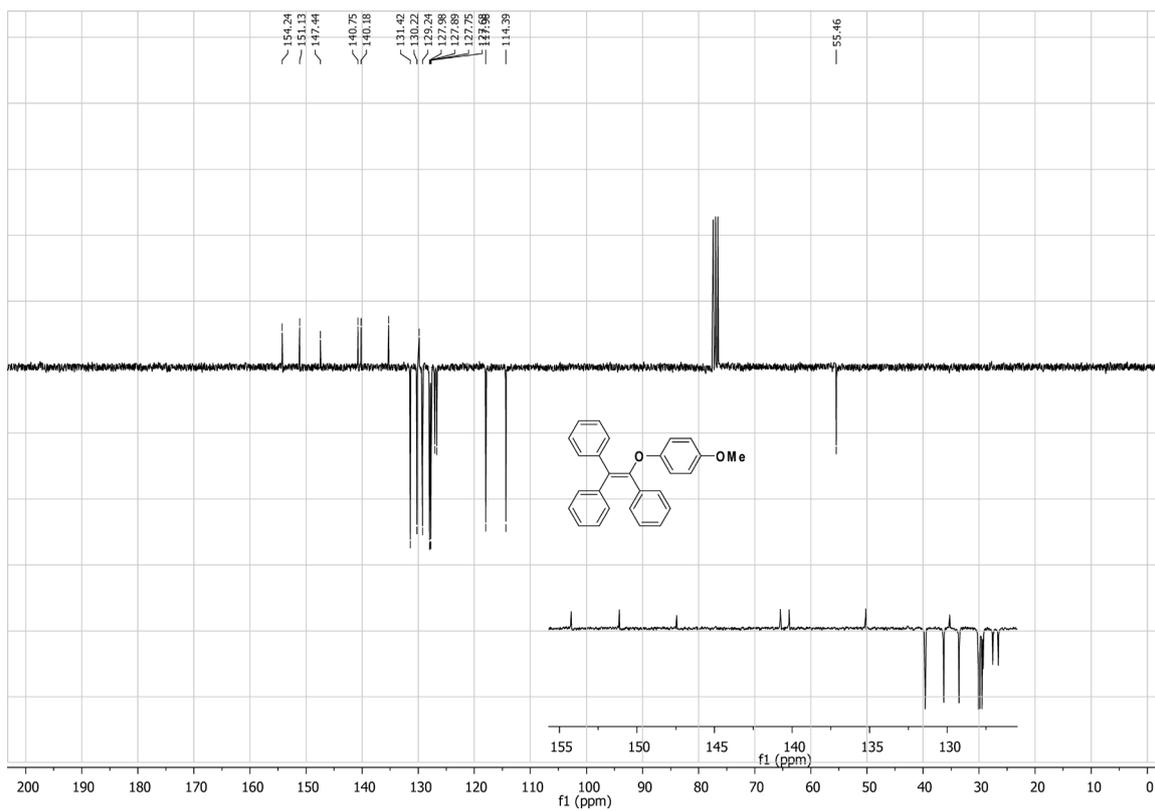


Figura S45: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 5.48.

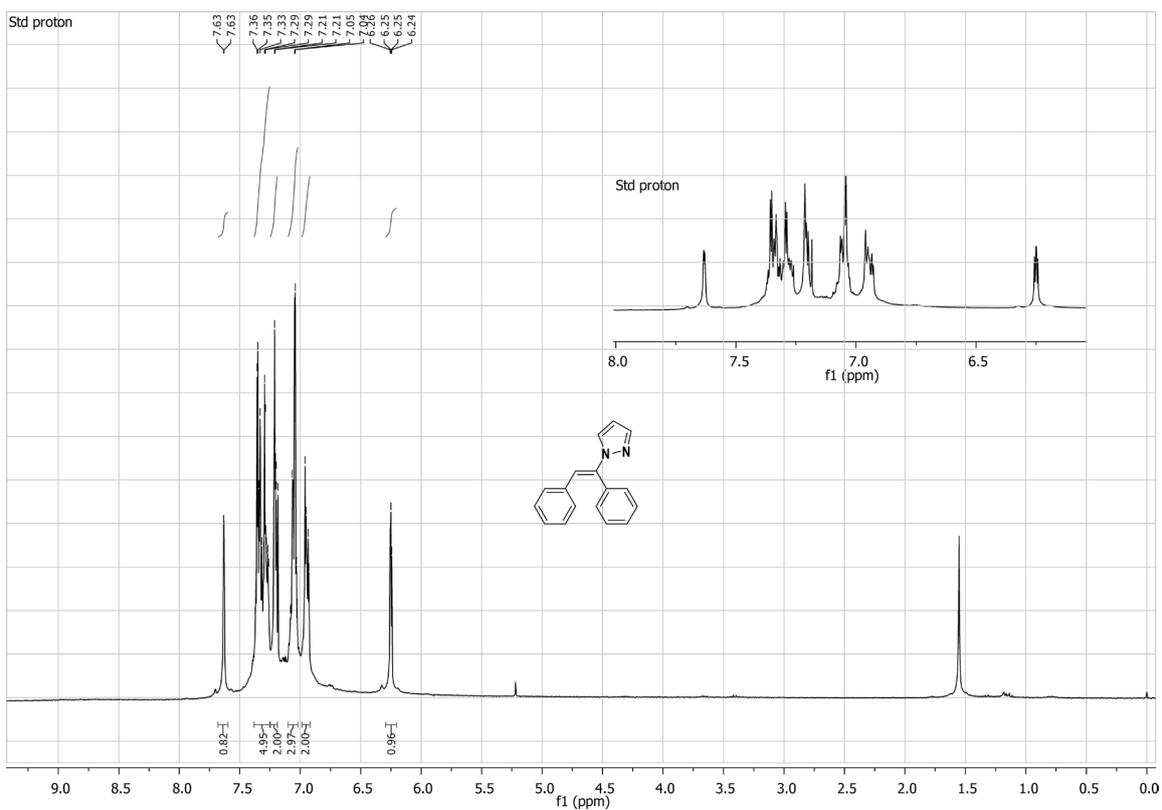


Figura S46: Espectro de ^1H -RMN do composto 5.49a.

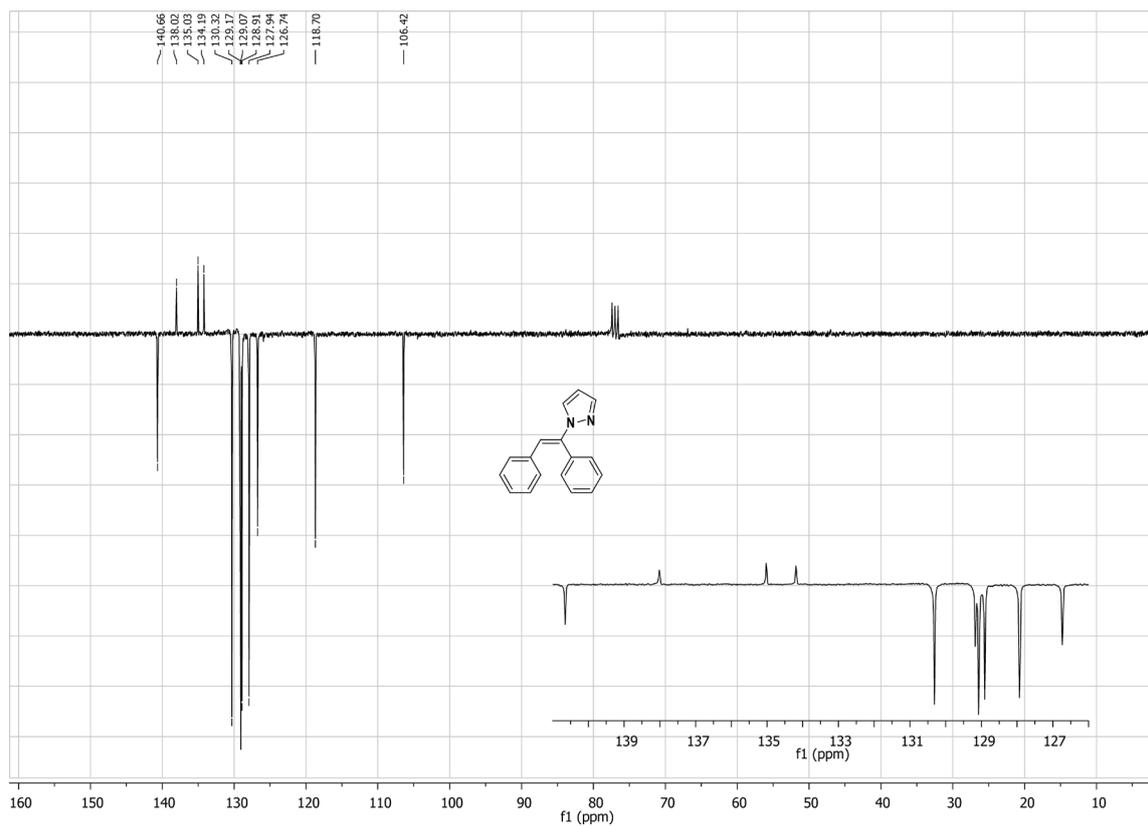


Figura S47: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 5.49a.

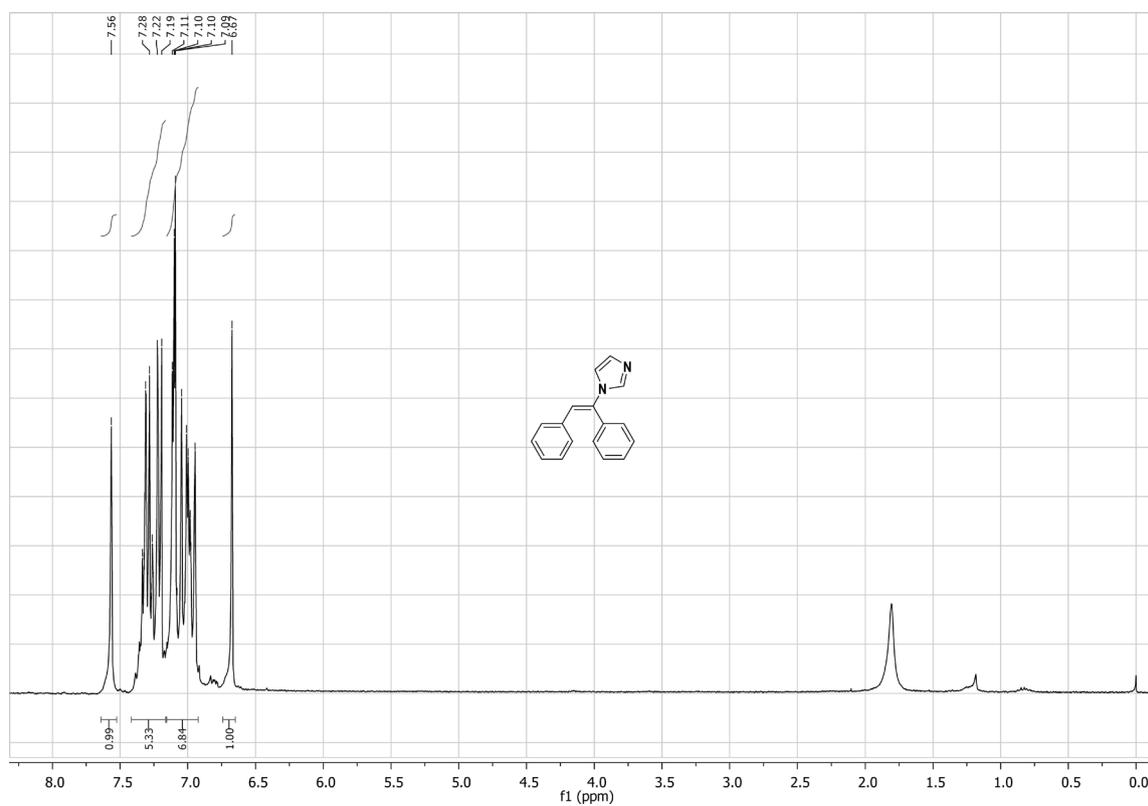
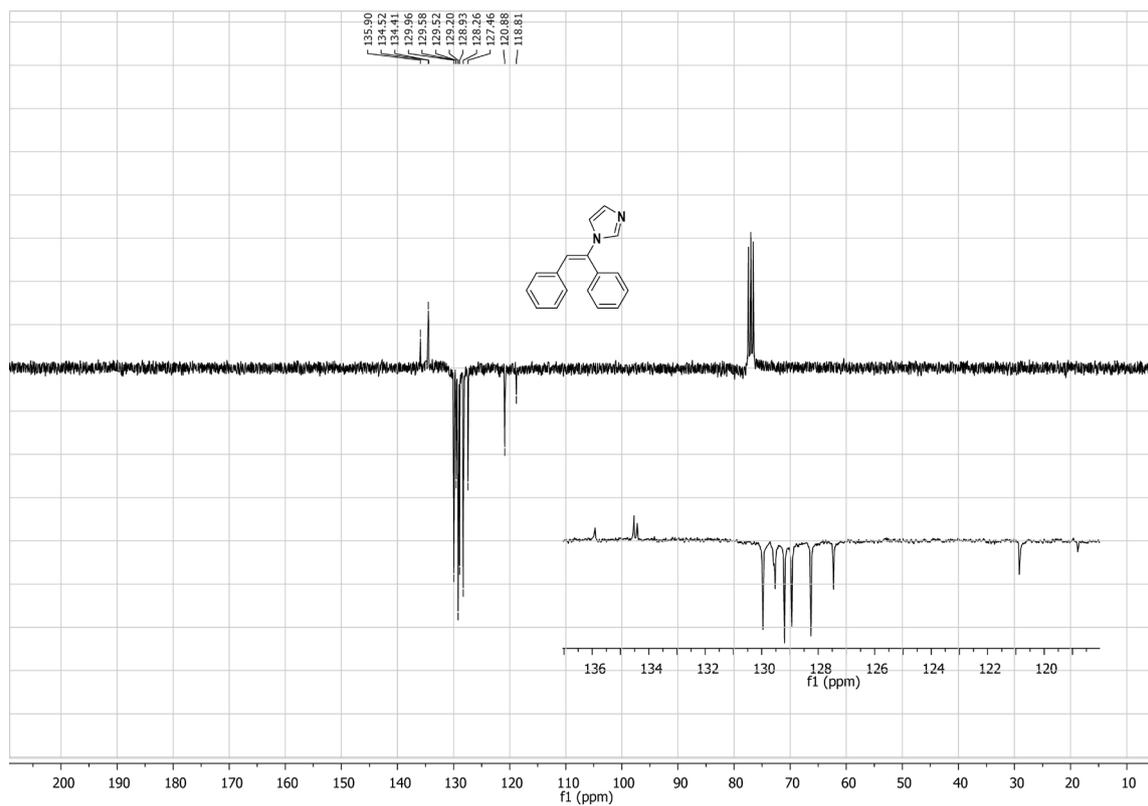
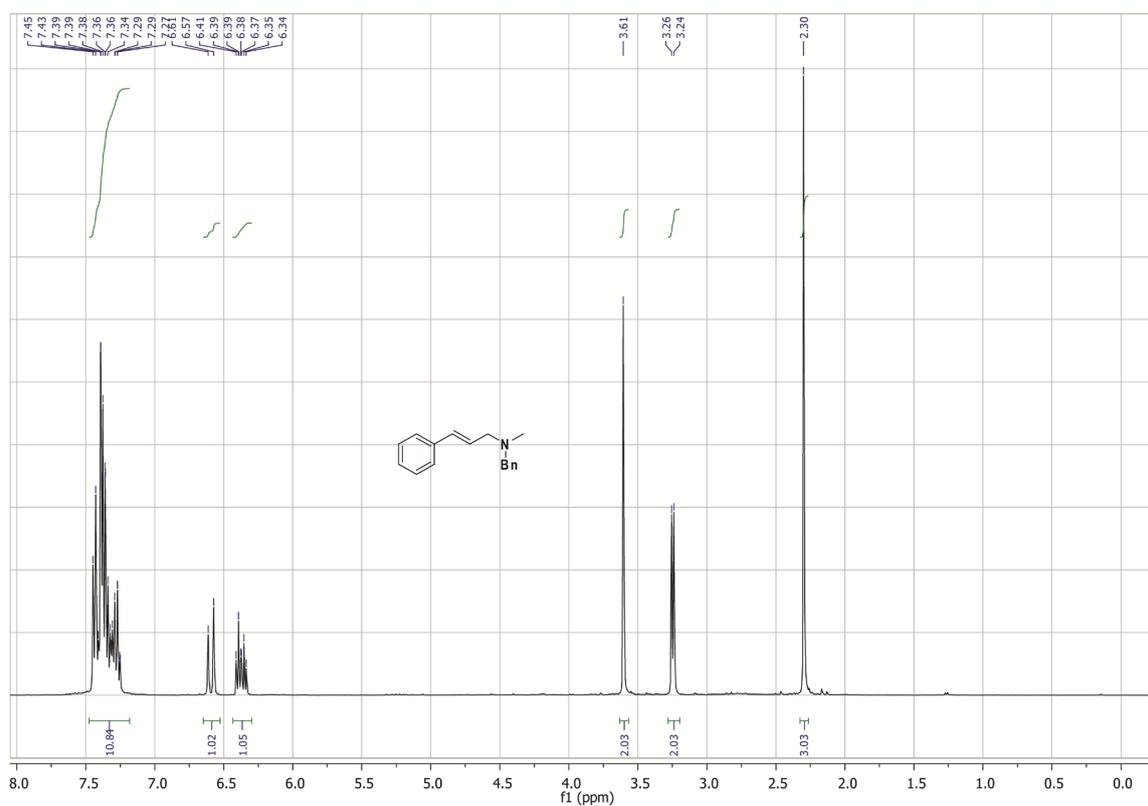
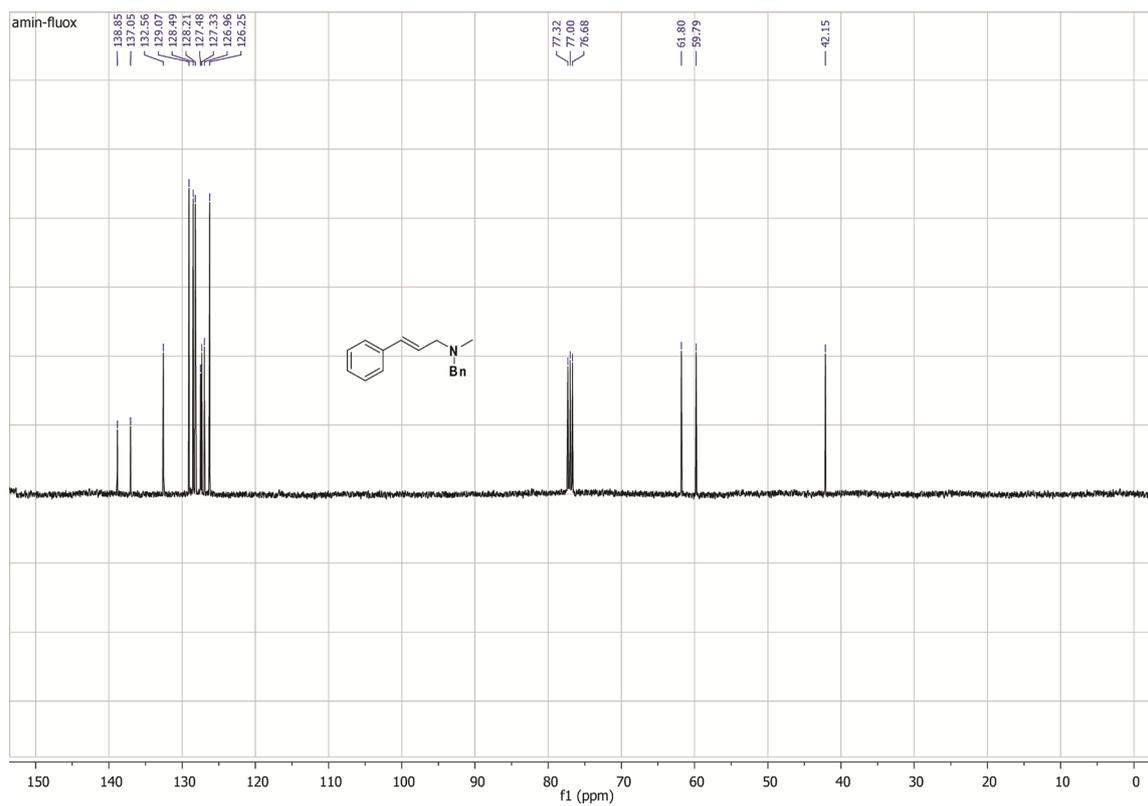
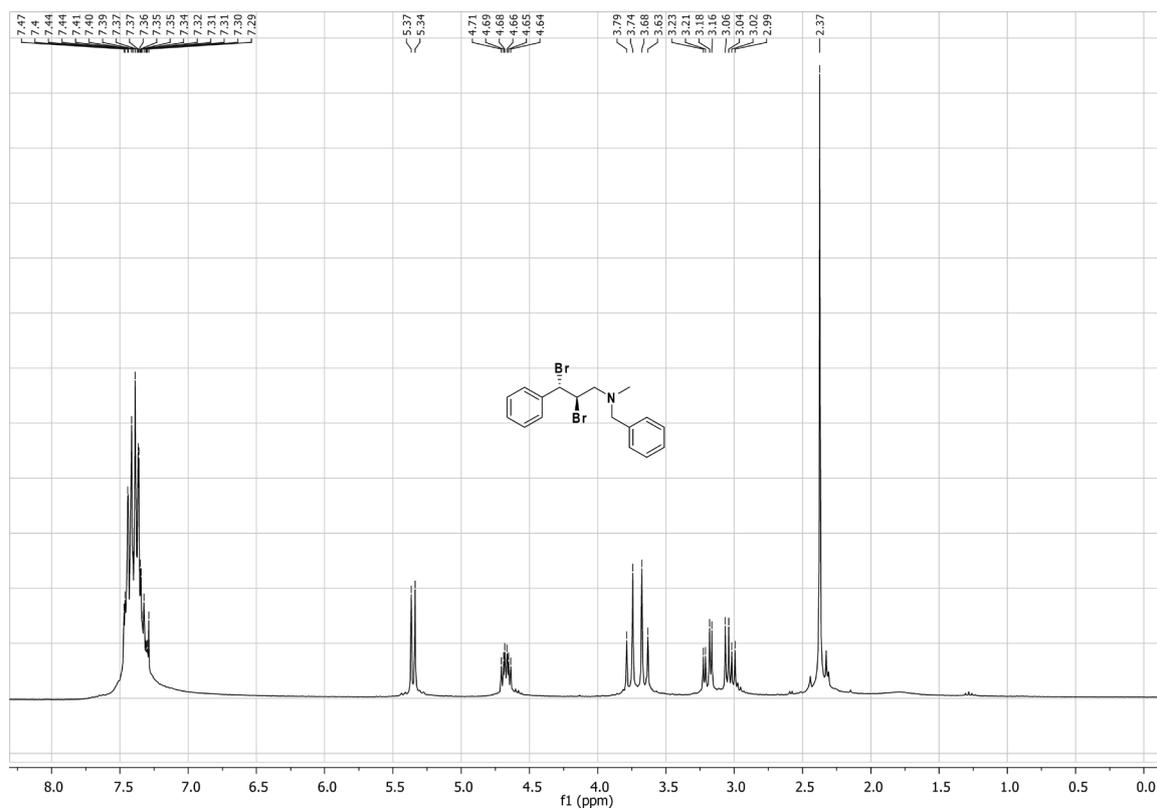
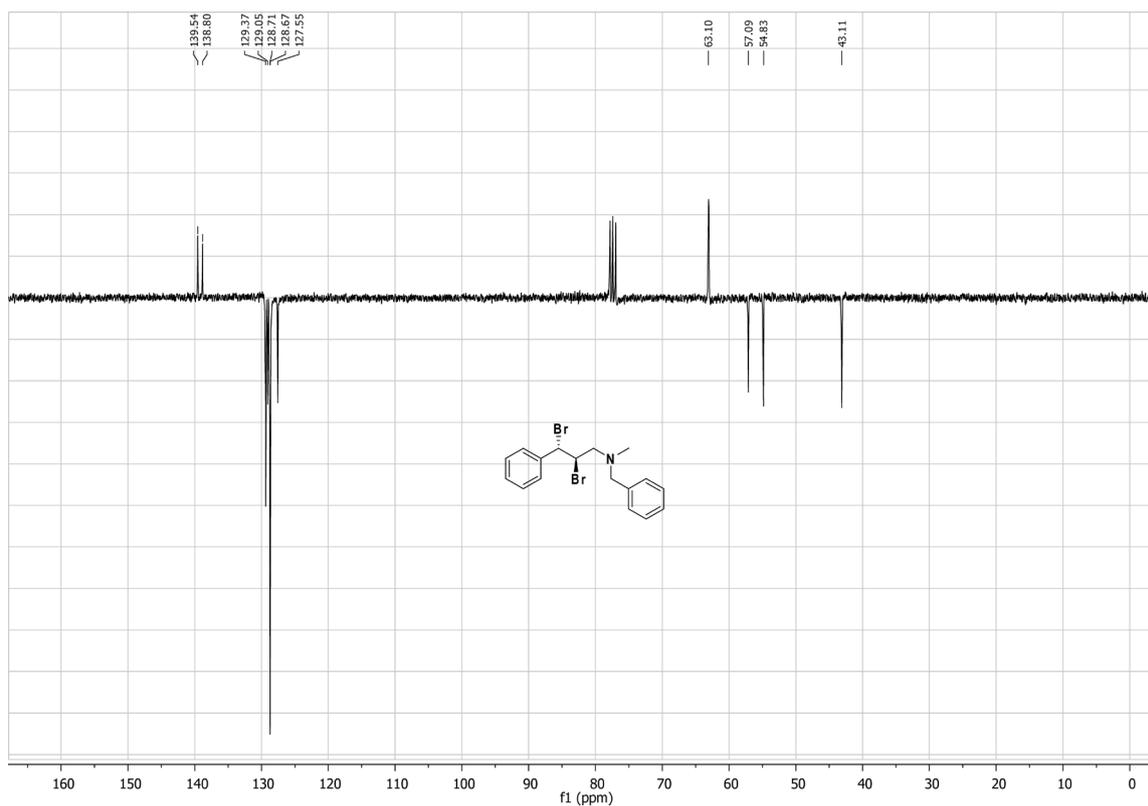
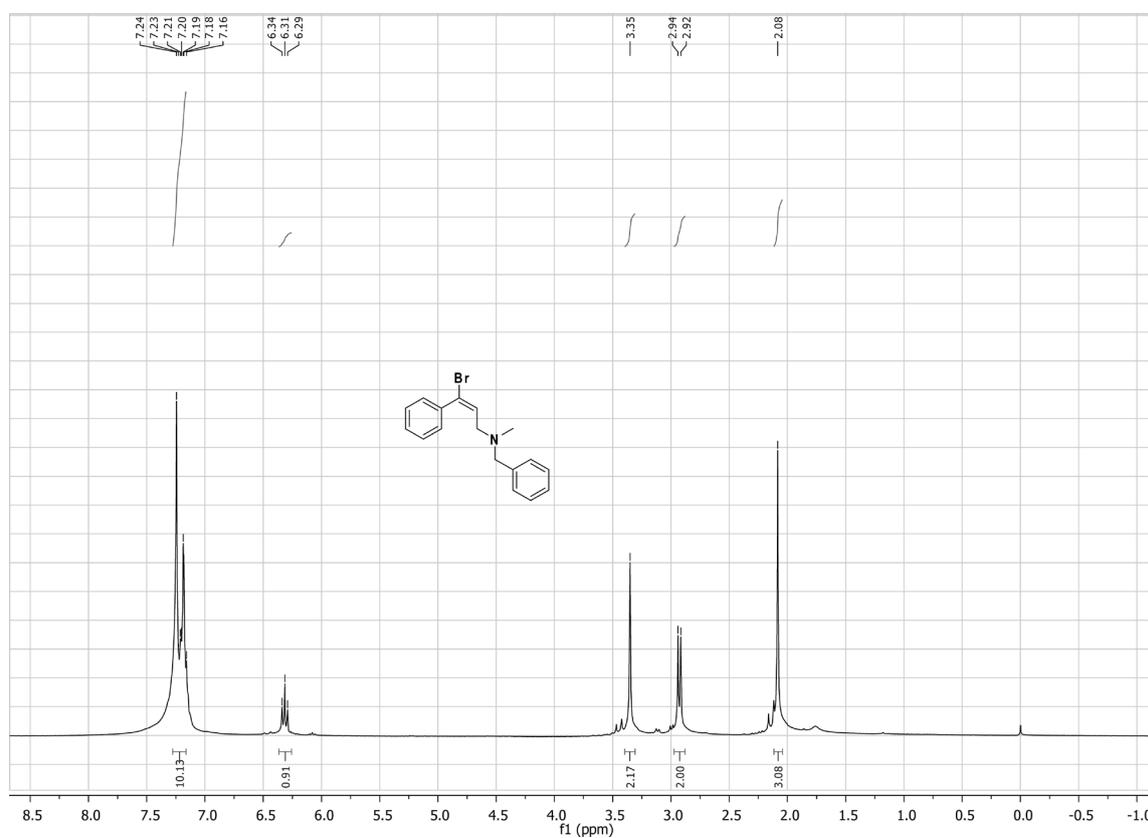
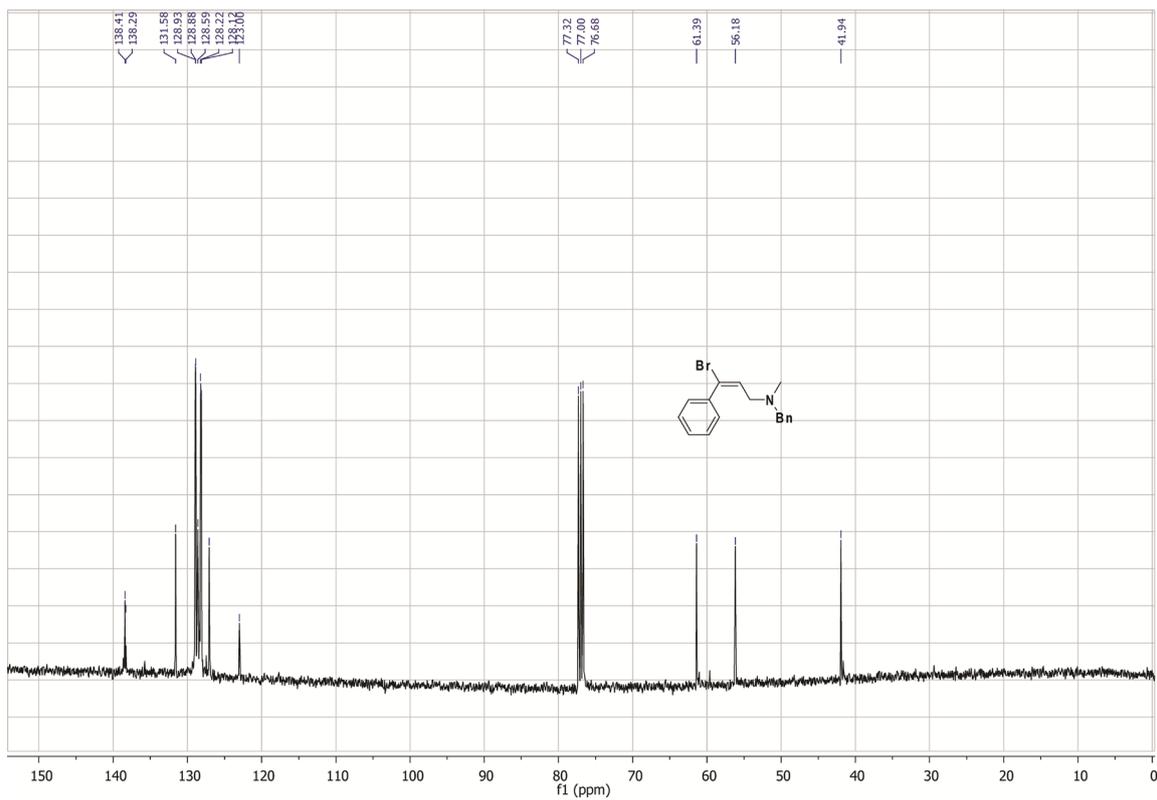
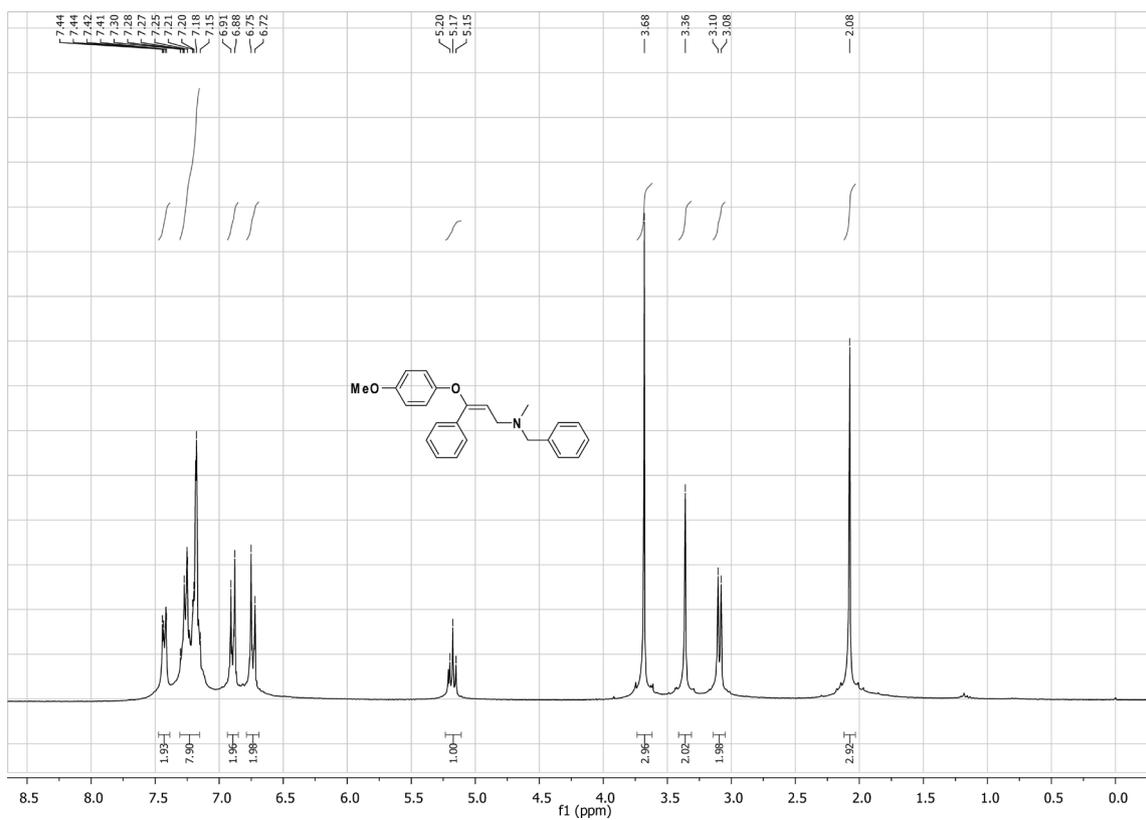


Figura S48: Espectro de ^1H -RMN do composto 5.49b.

Figura S49: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 5.49b.Figura S50: Espectro de ^1H -RMN do composto 5.53.

Figura S51: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 5.53.Figura S52: Espectro de ^1H -RMN do composto 5.54.

Figura S53: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 5.54.Figura S54: Espectro de ^1H -RMN do composto 5.55.

Figura S55: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 5.55.Figura S56: Espectro de ^1H -RMN do composto 5.56a.

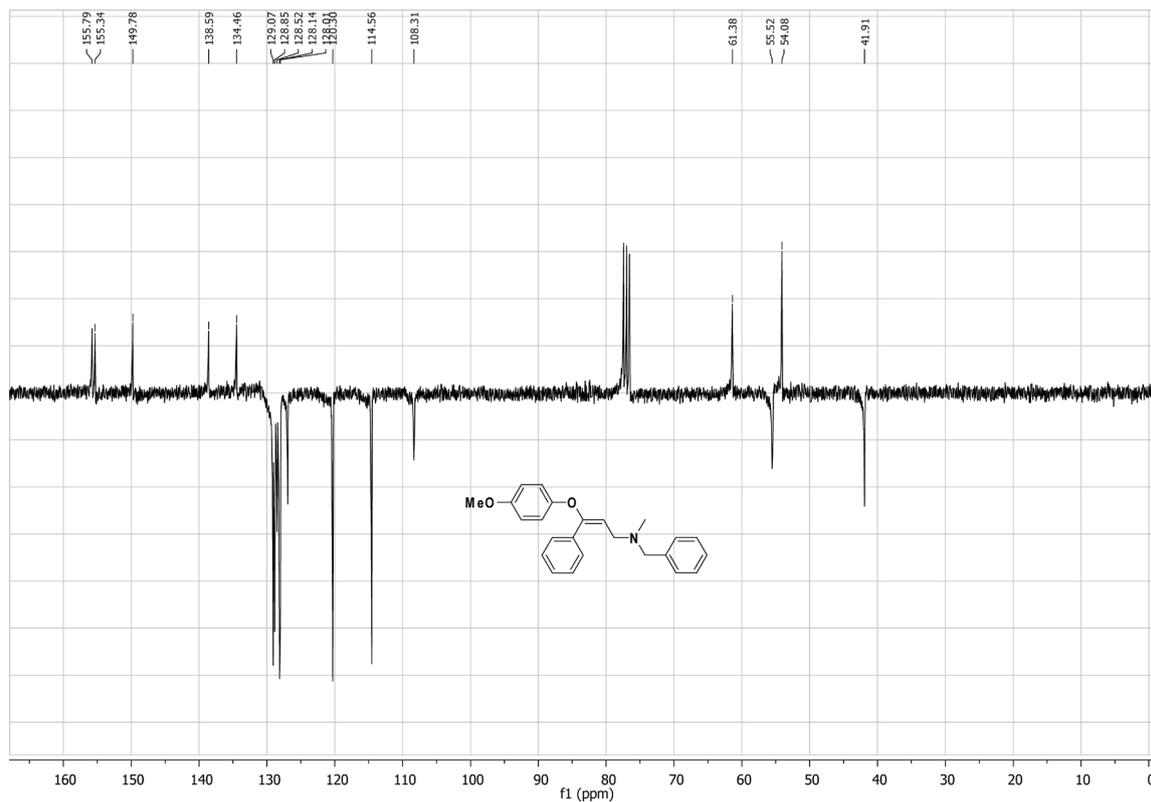


Figura S57: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 5.56a.

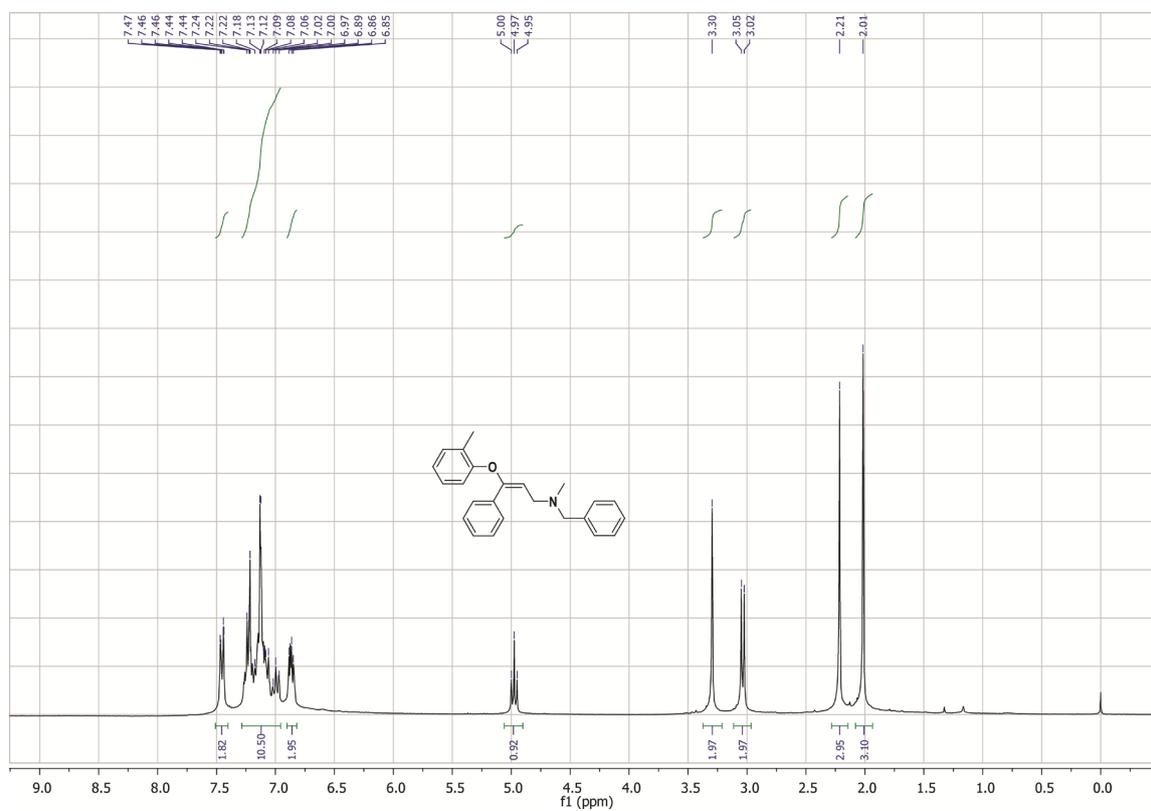
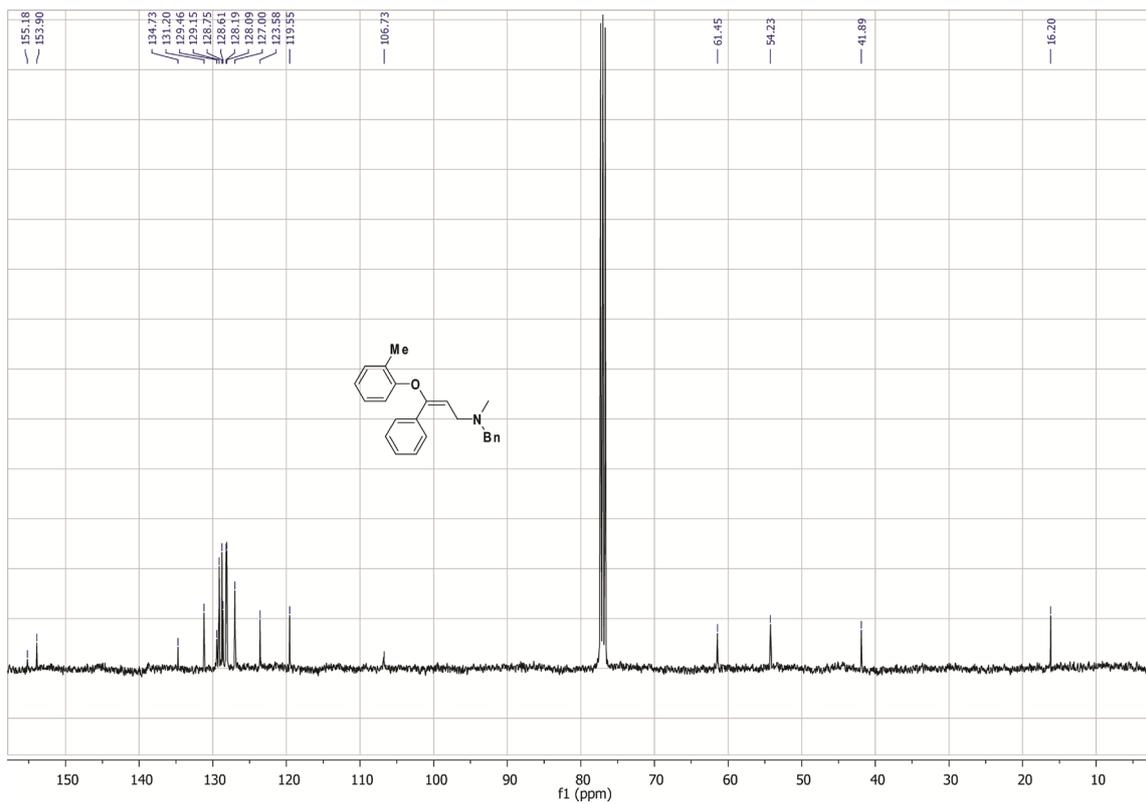
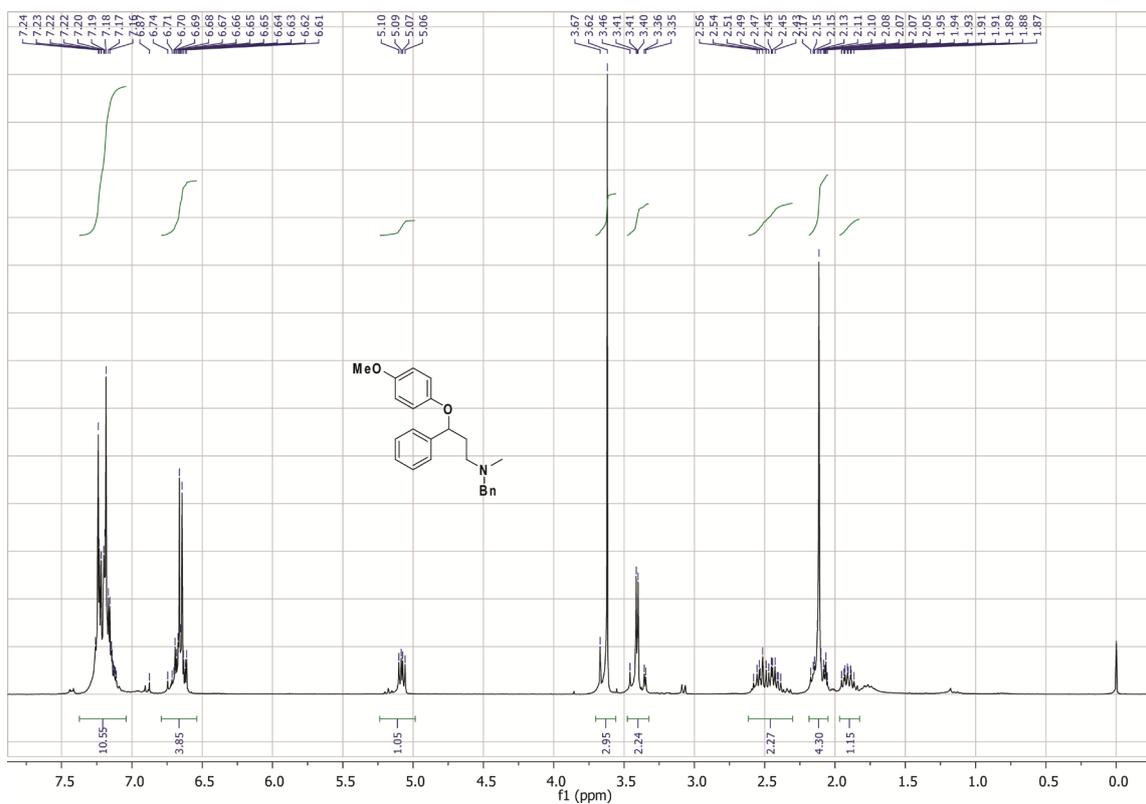
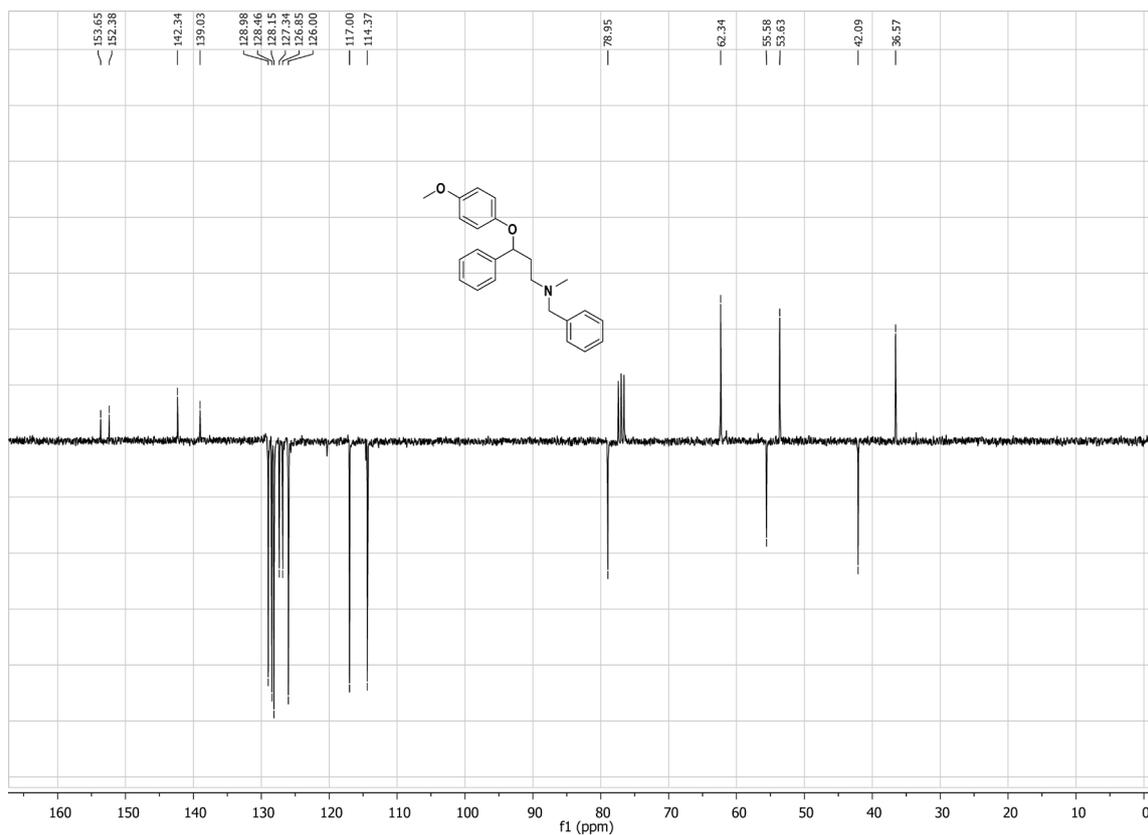
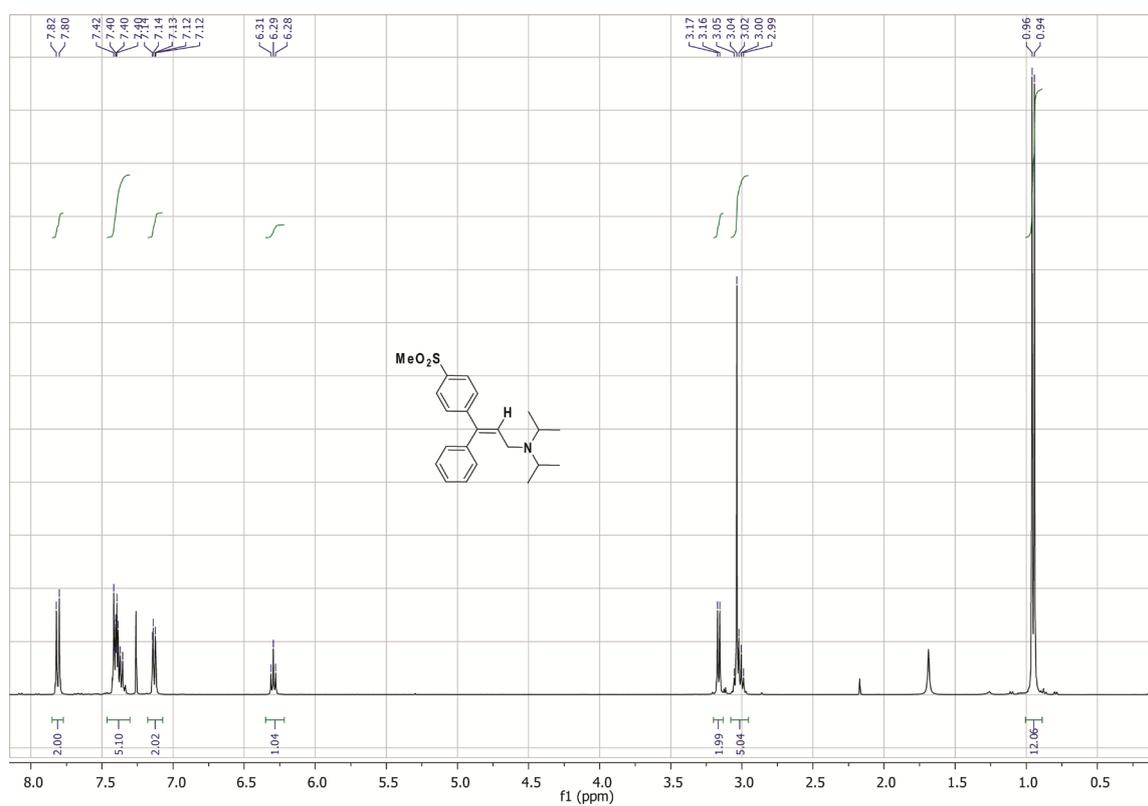
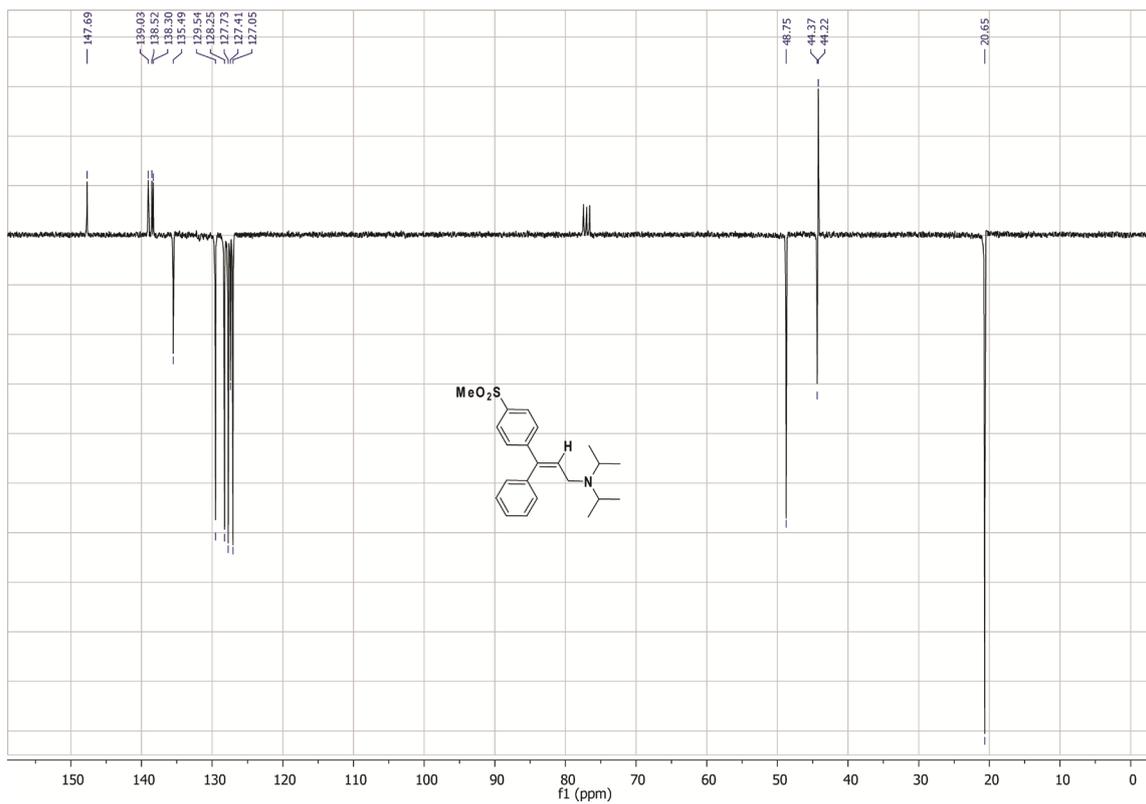
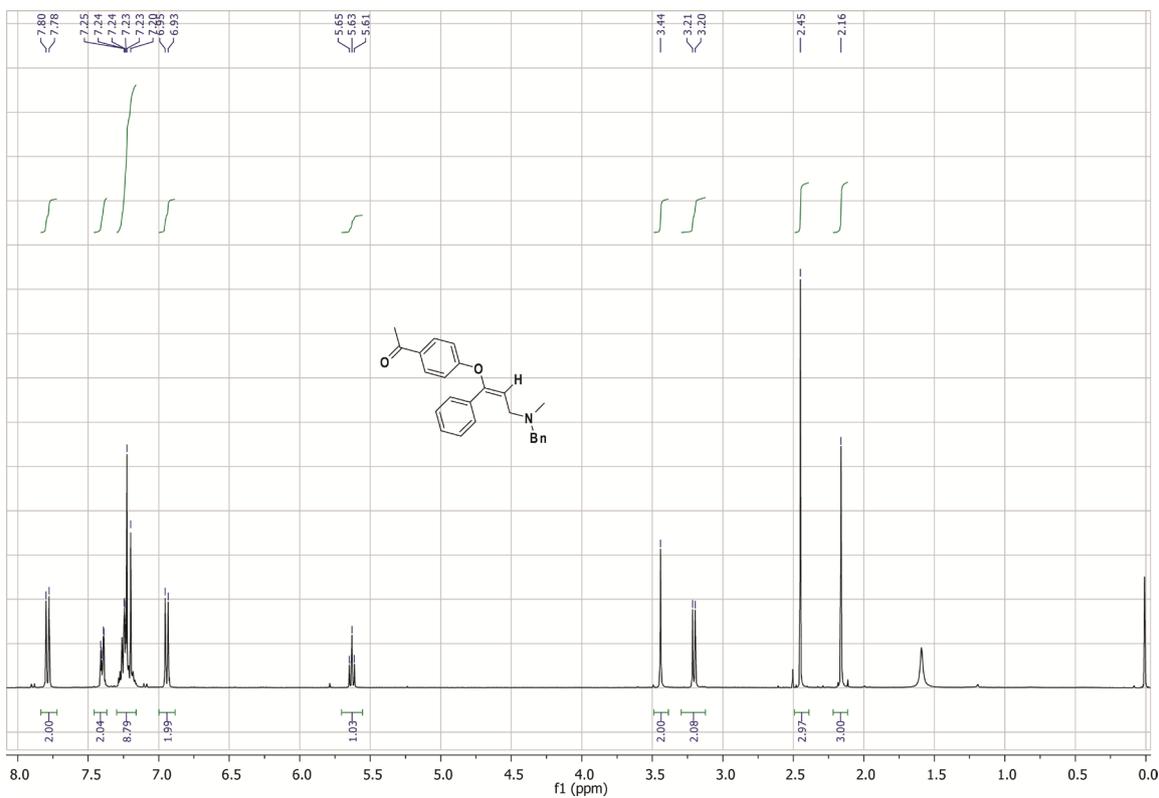
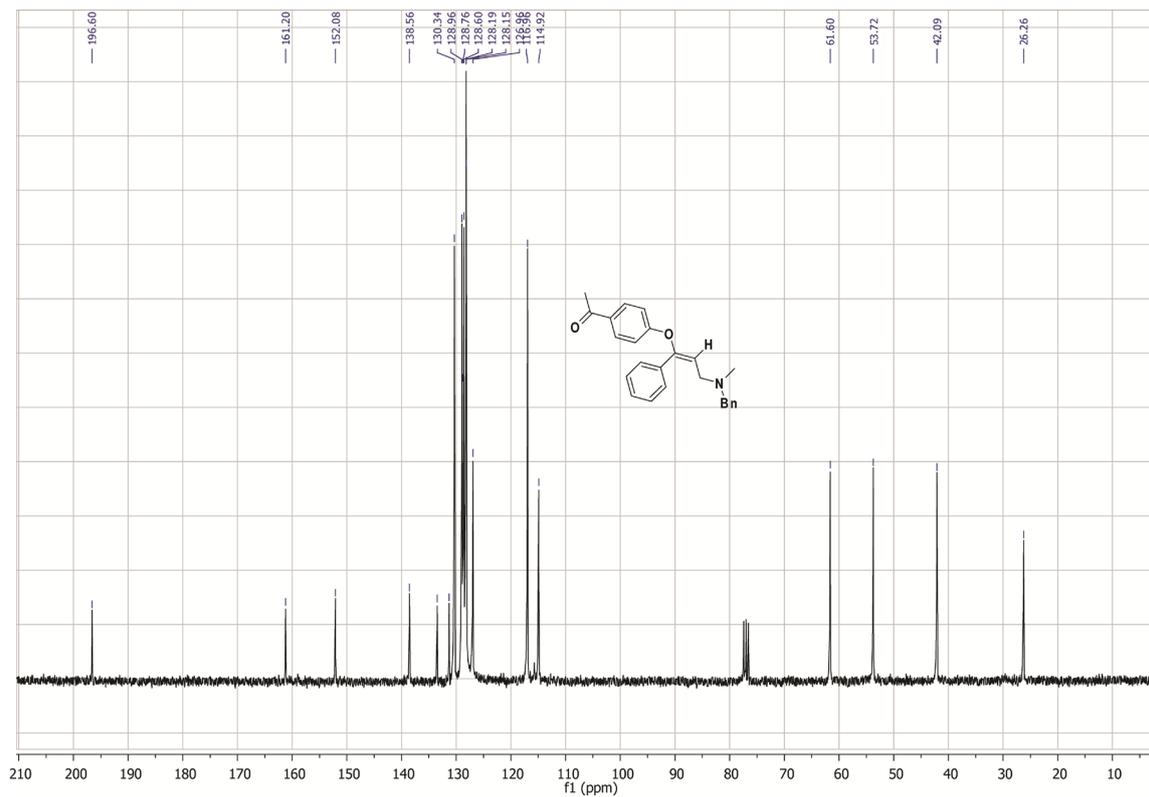
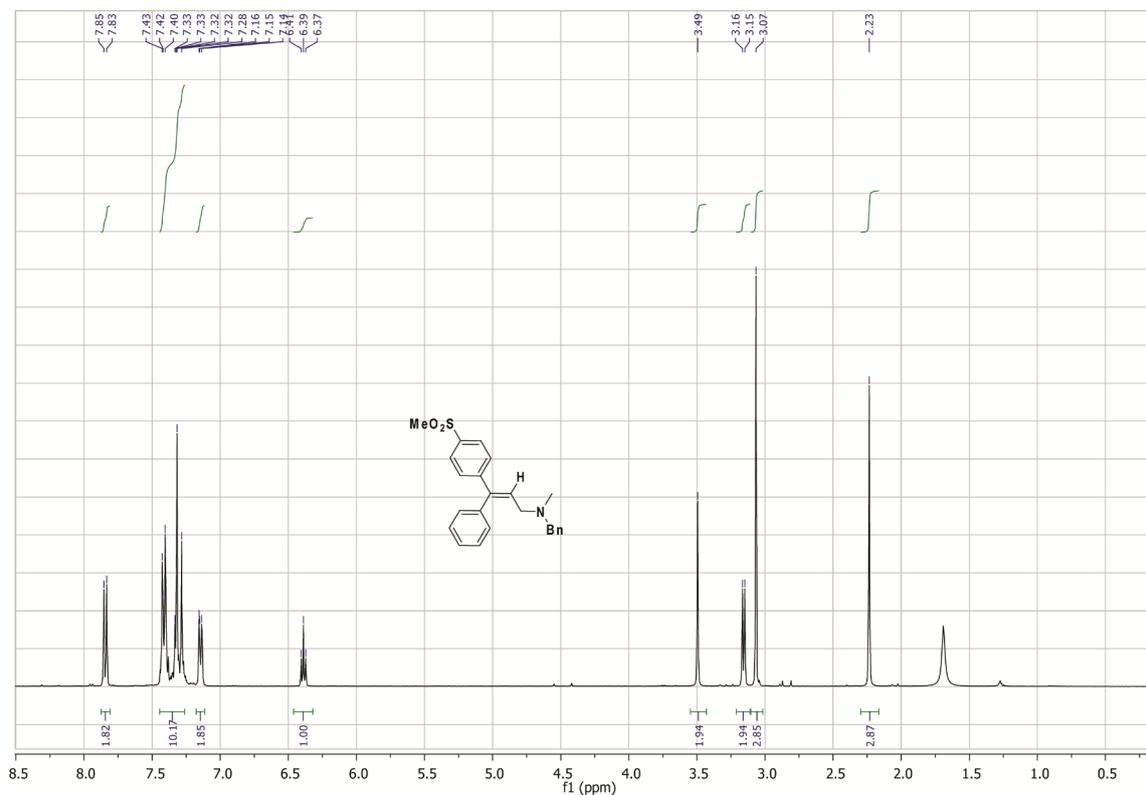


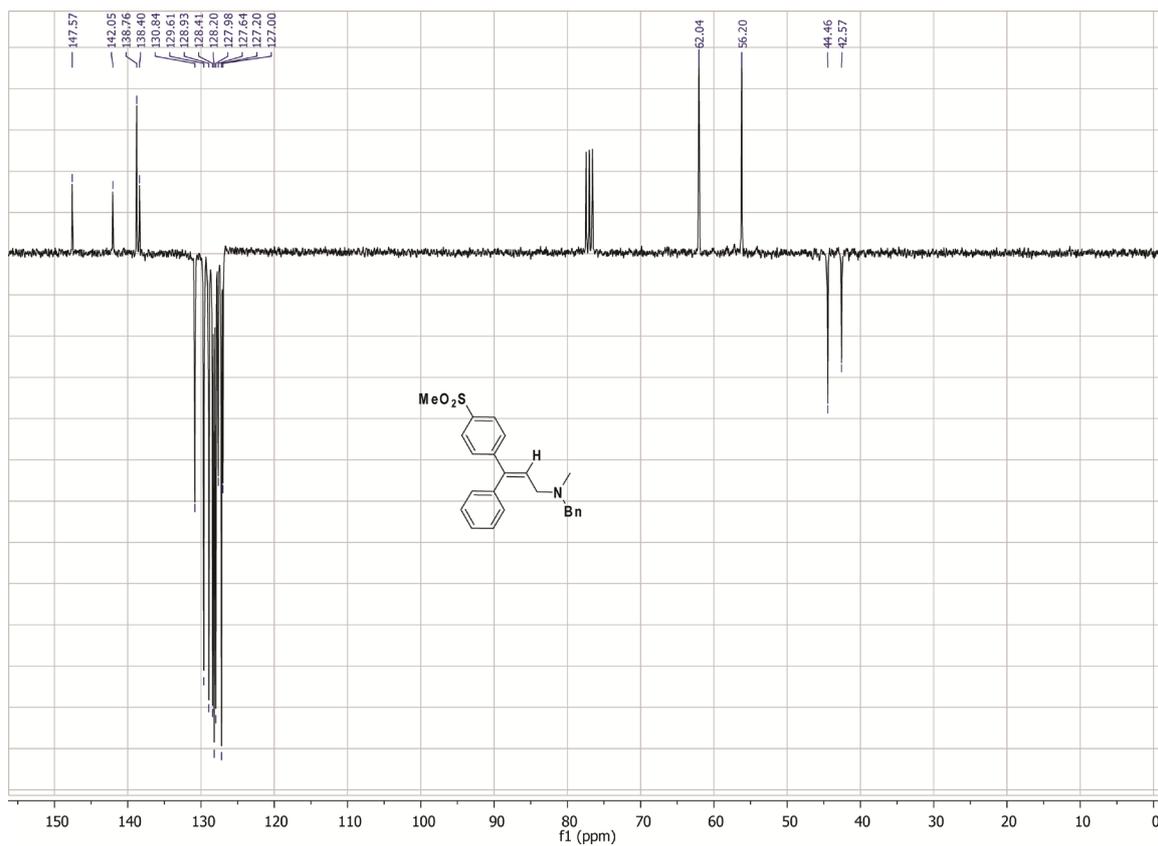
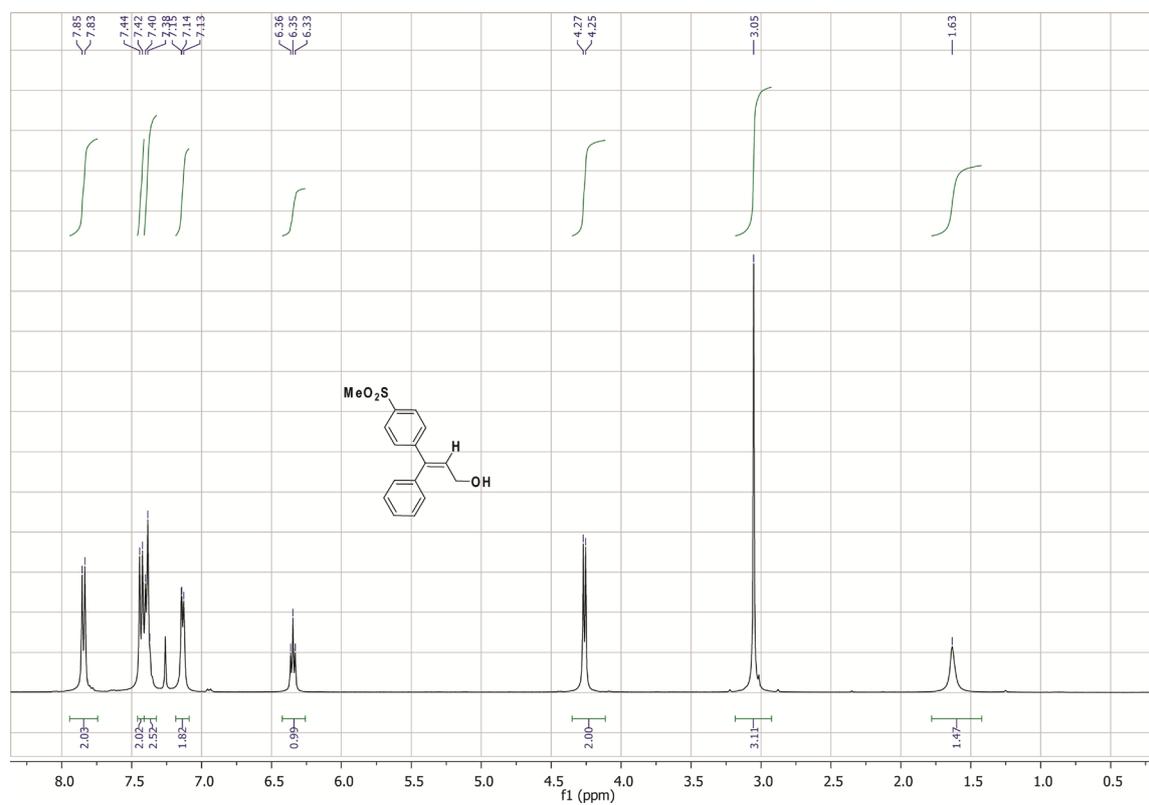
Figura S58: Espectro de ^1H -RMN do composto 5.56b.

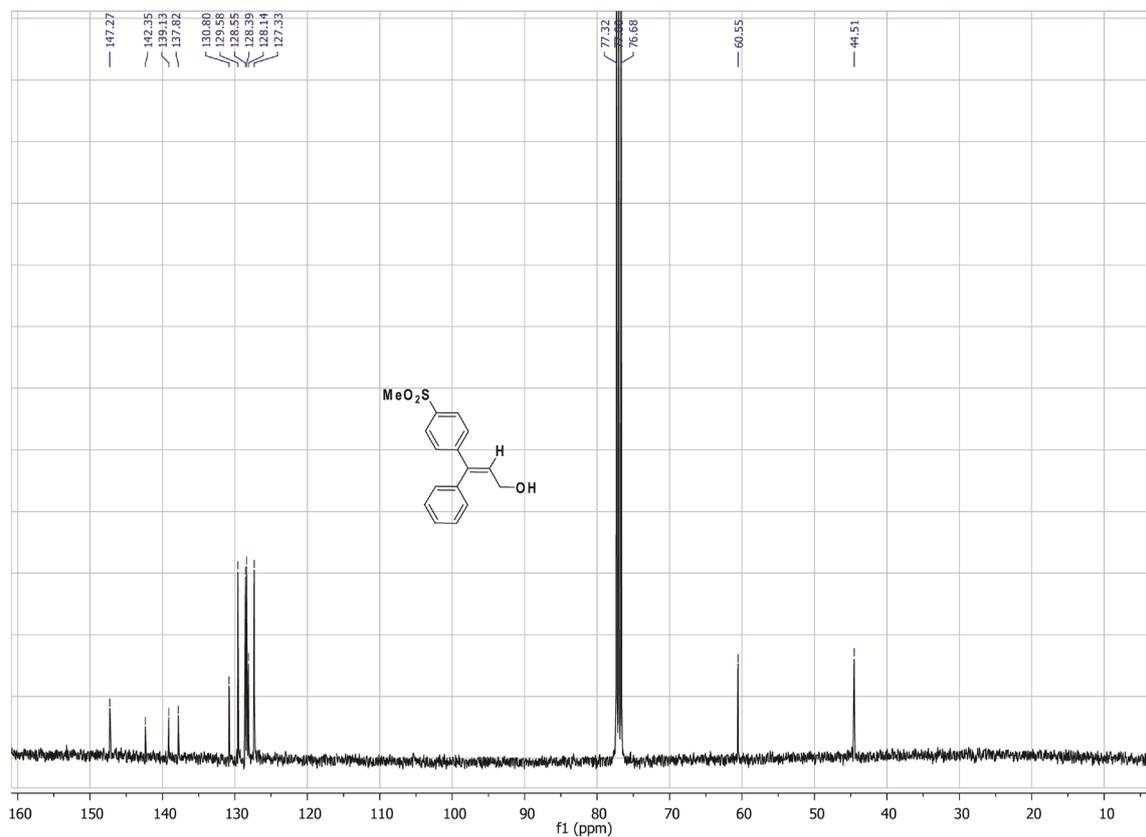
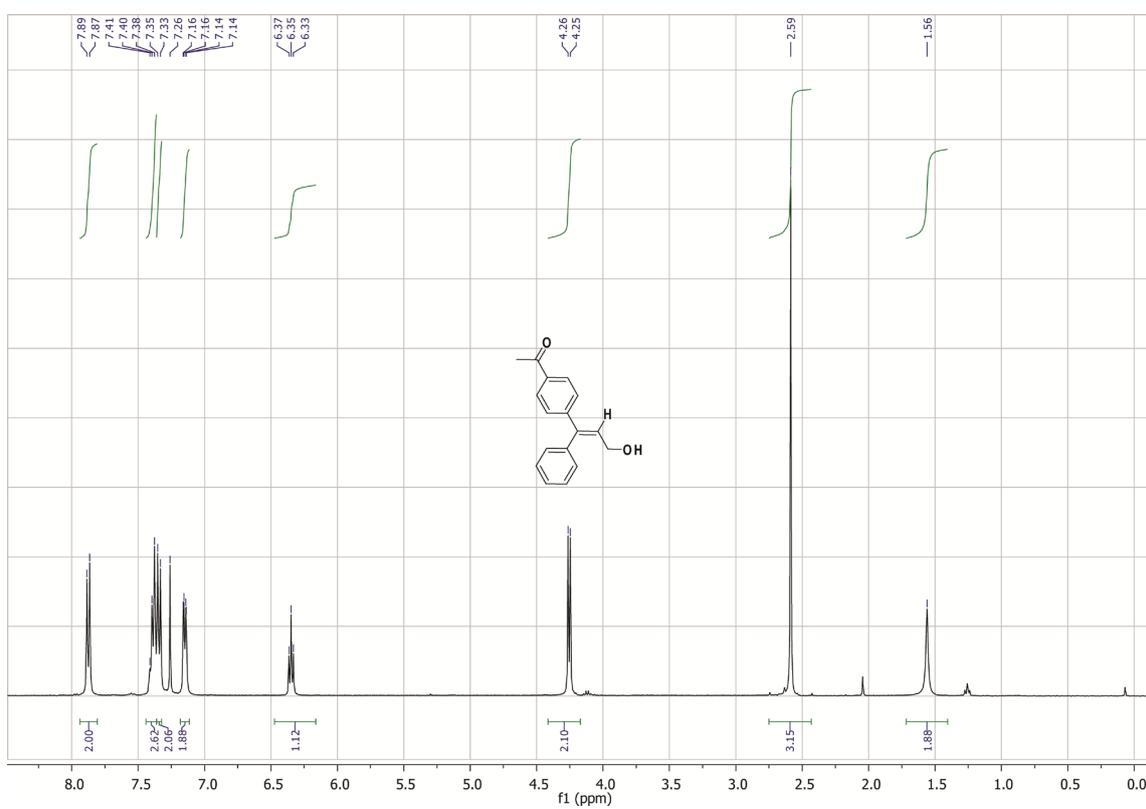
Figura S59: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 5.56b.Figura S60: Espectro de ^1H -RMN do composto 5.57a.

Figura S61: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 5.57a.Figura S62: Espectro de ^1H -RMN do composto 6.21.

Figura S63: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 6.21.Figura S64: Espectro de ^1H -RMN do composto 6.22.

Figura S65: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 6.22.Figura S66: Espectro de ^1H -RMN do composto 6.23a.

Figura S67: Espectro de ^{13}C -RMN (APT) do composto 6.23a.Figura S68: Espectro de ^1H -RMN do composto 6.24a.

Figura S69: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 6.24a.Figura S70: Espectro de ^1H -RMN do composto 6.24b.

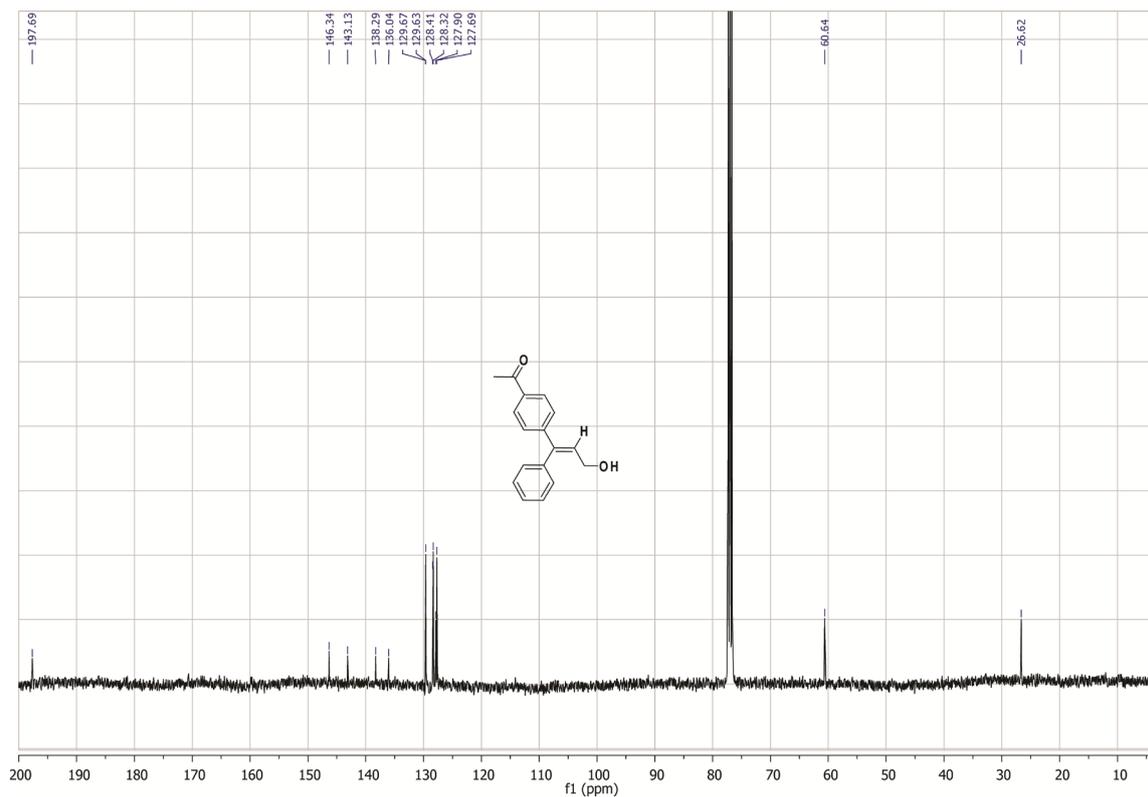


Figura S71: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 6.24b.

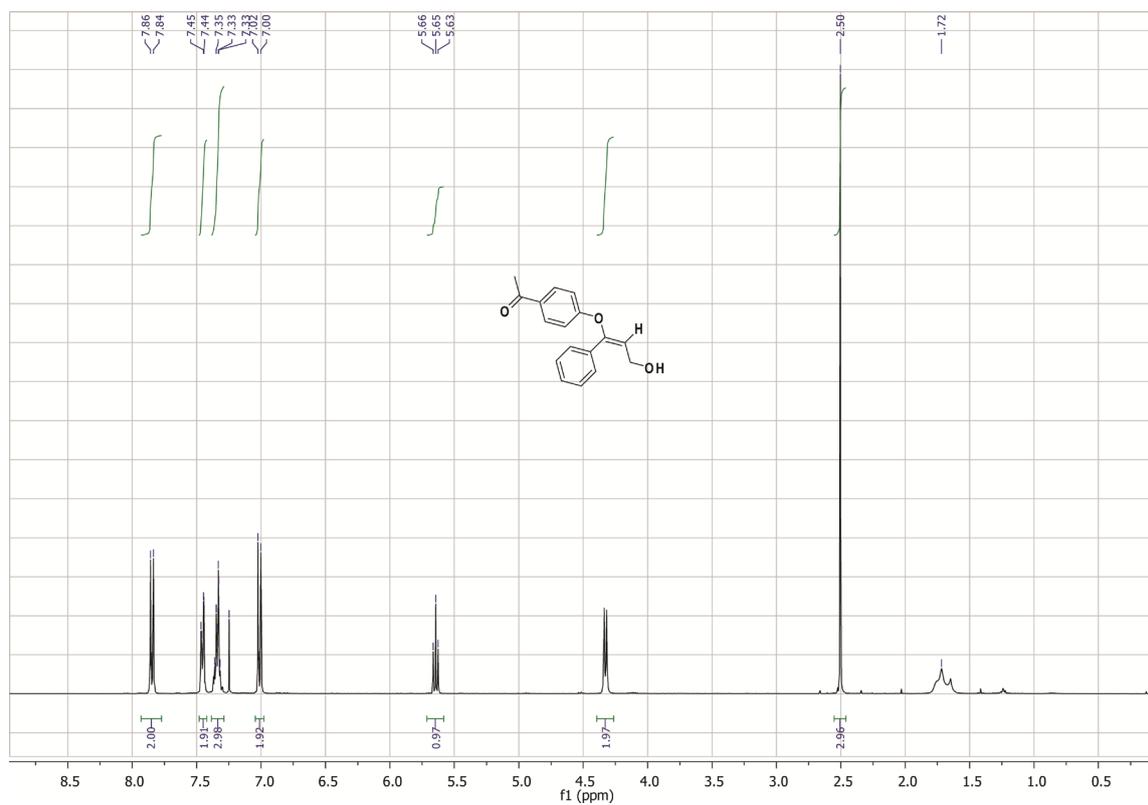


Figura S72: Espectro de ^1H -RMN do composto 6.25.

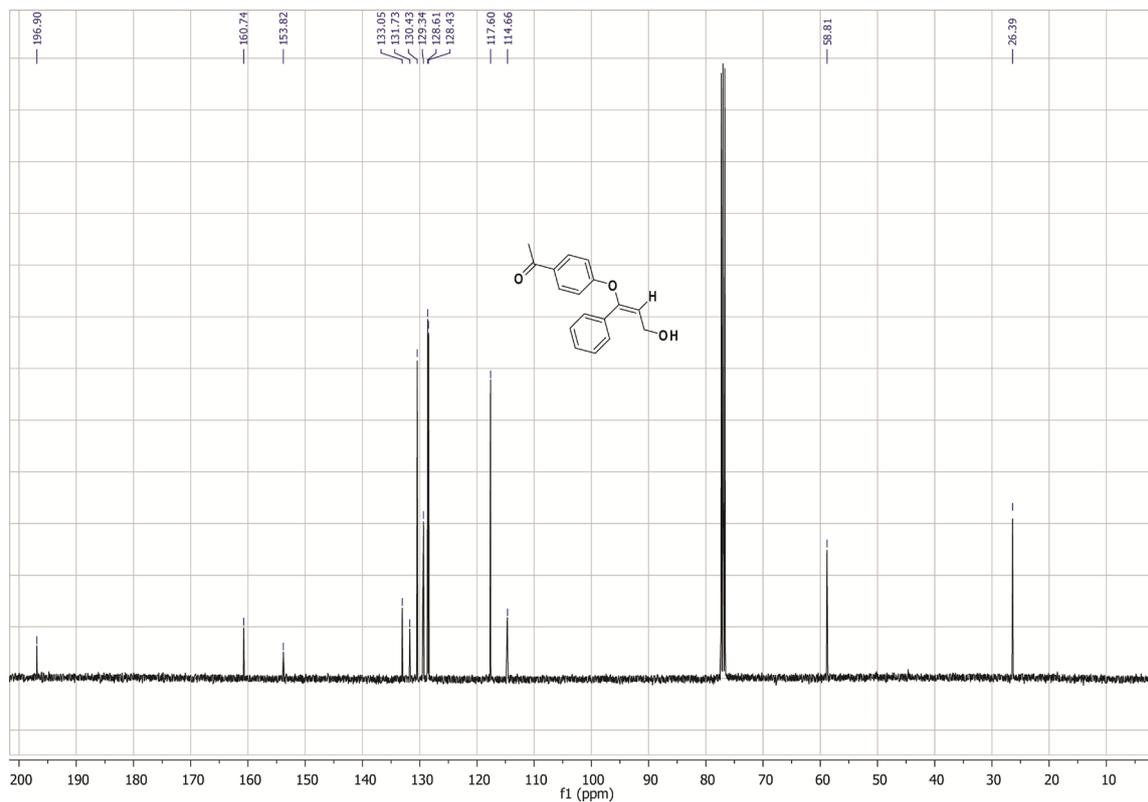


Figura S73: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 6.25.

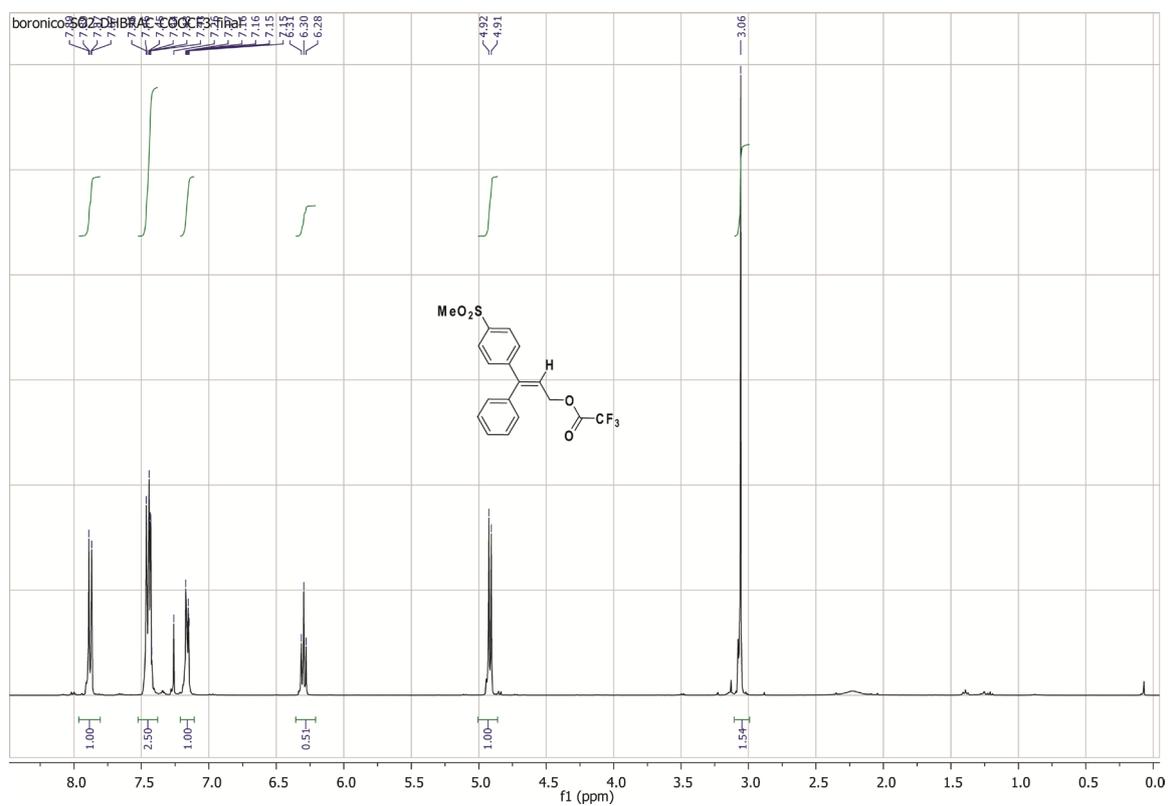


Figura S74: Espectro de ^1H -RMN do composto 6.26.

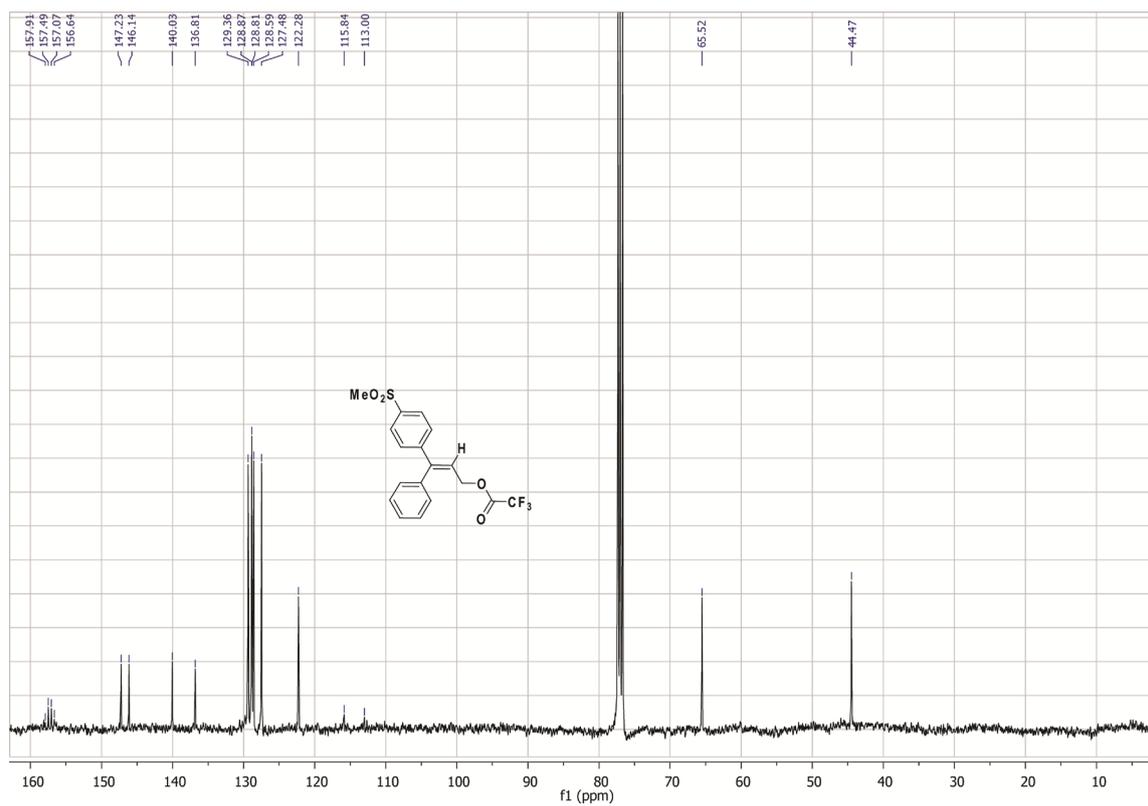


Figura S75: Espectro de ^{13}C -RMN do composto 6.26.