



CRISTIANE STORCK SCHWALM

**REAÇÕES DE ARILAÇÃO DE HECK COM SAIS DE ARENODIAZÔNIO:
APLICAÇÕES NA SÍNTESE DE DERIVADOS ARILPIRRÓLICOS BIOATIVOS E
ARILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DO 2,3-DIIDROFURANO**

**CAMPINAS
2014**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

CRISTIANE STORCK SCHWALM

**REAÇÕES DE ARILAÇÃO DE HECK COM SAIS DE ARENODIAZÔNIO:
APLICAÇÕES NA SÍNTESE DE DERIVADOS ARILPIRRÓLICOS BIOATIVOS E
ARILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DO 2,3-DIIDROFURANO**

ORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA

**TESE DE DOUTORADO APRESENTADA AO
INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA EM
CIÊNCIAS.**

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA POR CRISTIANE
STORCK SCHWALM E ORIENTADA PELO PROF. DR. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA.**

Assinatura do Orientador

**CAMPINAS
2014**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Química
Simone Lucas Gonçalves de Oliveira - CRB 8/8144

Sch91 Schwalm, Cristiane Storck, 1986-
Reações de arilação de Heck com sais de arenodiazônio: aplicações na síntese de derivados arilpirrólicos bioativos e arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano / Cristiane Storck Schwalm. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Heck-Matsuda. 2. Pentabromopseudilina. 3. Marinoquinolinas. 4. Arilação enantiosseletiva. I. Correia, Carlos Roque Duarte. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Heck arylation reactions with arenediazonium salts: applications to the synthesis of bioactive arylpyrrole derivatives and enantioselective 2,3-dihydrofuran arylation

Palavras-chave em inglês:

Heck-Matsuda

Pentabromopseudilin

Marinoquinolines

Enantioselective arylation

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Carlos Roque Duarte Correia [Orientador]

Adriano Lisboa Monteiro

Marcus Mandolesi Sá

Ronaldo Aloise Pilli

Luiz Carlos Dias

Data de defesa: 21-03-2014

Programa de Pós-Graduação: Química

*Aos meus pais,
Aos meus mestres,
Ao meu amor.*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Roque pela acolhida, oportunidade, orientação e principalmente pela paciência. O convívio destes últimos anos contribuiu não só para o meu crescimento profissional, mas em muito para o meu desenvolvimento pessoal.

A todos os colegas do LASSO: Aírton, Allan, Almas, Amanda, Angélica, Caio, Carla, Carlise, Chiquito, Cristian, Dani, Danilo, Emerson, Fer, Fernandinho, Felipe, Flávia, Gago, Guilherme, Ilton, Jaílton, Jana, Jason, Jesus, Ju, Júlia, Laís, Luíz, Marla, Pablo, Pati, Paula, Rafa, Renan, Ricardo, Roberta, Tanoue e Zé; é muito gostoso ter a certeza de que além de ótimos colegas o LASSO também me proporcionou grandes amizades.

Meus agradecimentos especiais à Angélica, Cristian, Luiz e Jason, por terem tornado meu período de adaptação muito mais agradável ao me ensinar a logística do laboratório novo com tanta paciência.

Ao Caio, Chiquito, Gago, Pablo, Pati e Tanoue, com quem convivi por mais tempo, pela amizade e ótima parceria durante nossos doutorados. As discussões constantes e muitas vezes acaloradas certamente enriqueceram este trabalho e o meu conhecimento, enquanto as festas e momentos de descontração sem dúvida tornaram esta jornada muito mais agradável.

À Fer e ao Ilton, pela parceria no trabalho e principalmente fora dele. Além de grandes amigos, vocês são também parte da minha inspiração. Ao Allanzito, pela incrível disposição em me ouvir e arrancar um sorriso sempre que eu estava triste.

Ao meu time de corretores, Allan, Carla, Caio, Ju e Ricardinho, um obrigada muito especial pela leitura atenciosa deste manuscrito. Ricardinho, sem tua ajuda os meus desenhos seriam desastrosos!

Flávia, obrigada pela ajuda, pela parceria e por permitir que de alguma forma eu fizesse parte da sua formação. Trabalhar com você foi uma experiência muito prazerosa.

À Livinha, não só pela acolhida na minha chegada em Campinas, como também por ter sido uma das maiores incentivadoras da minha vinda. Pela parceria e amizade inabalável desde a época de graduação.

Fabrcio, obrigada por tudo, por ser este amigo sempre presente nas horas boas e ruins.

Aos demais colegas do IQ, em especial aqueles dos grupos dos professores Coelho, Luiz e Pilli: obrigada pela agradvel convivncia e inmeros galhos quebrados ao longo destes quatro anos.

Ao Prof. Moran, pela orientao durante o programa de estgio docente e aos professores Luiz Carlos Dias, Buba e Tormena pelas contribuies no meu exame de qualificao de rea. Ao professor Aparicio por me ensinar um pouquinho de cristalografia e aos membros da banca de tese de doutorado, pelas sugestes que certamente virao.

A todos os demais mestres do IQ-Unicamp que de alguma forma contribuam a minha formao. No s a estes, mas tambm aos meus professores da UFRGS: sem a contribuio prvia de vocs este caminho teria sido ainda muito mais difcil.

Ao Instituto de Qumica da Unicamp pela oportunidade de usufruir de uma bolsa institucional e pela infraestrutura excelente. A todos os seus funcionrios por proporcionarem otimas condies de trabalho e um ambiente profissional muito agradvel. Em especial ao Edson e a Carol, os “super tcnicos” que nunca mediram esforos para manter o LASSO sempre em ordem.

A CAPES, FAPESP e CNPq pelos recursos destinados a pesquisa, em especial ao ltimo pela bolsa de doutorado.

Aos meus pais, Noeli e Edio, pelo amor incondicional, torcida e suporte. Obrigada por respeitarem as minhas escolhas e me apoiarem at o fim. Ao Elcy e a Léo, obrigada por cuidarem to bem dos meus pais durante a minha ausncia.

Ao Lutiano, meu melhor amigo, meu companheiro e meu amor. Obrigada pelo apoio e carinho, por me trazer de volta ao cho nos momentos de desespero e sempre ser o meu porto seguro; por ouvir o meu choro, transform-lo em riso e me cuidar em todas as horas difceis. Ter voc a meu lado tornou este caminho mais leve e mais alegre.

Por fim, a todo o pessoal “l do sul” que, mesmo na distncia, sempre esteve na torcida.

A todos vocs, meus mais sinceros agradecimentos.

Cristiane Storck Schwalm

Curriculum Vitae

Formação Acadêmica/Titulação

2010-atual: Doutorado em Química Orgânica

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP.

Título: Reações de arilação de Heck com sais de arenodiazônio: aplicações na síntese de derivados arilpirrólicos bioativos e arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Bolsista: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq

2008 – 2010: Mestrado em Química.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Título: Utilização de haletos metálicos hidratados como novos catalisadores na reação de Friedel-Crafts entre indóis e olefinas ativadas.

Orientador: Dennis Russowsky

Bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES

2004 – 2008: Bacharelado em Química

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Título: Síntese de β -indolilcetonas promovida por novos catalisadores ácidos de Lewis.

Orientador: Dennis Russowsky

Prêmios e Títulos

2008: Honra ao Mérito "Aluno-Destaque", Conselho Regional de Química - 5ª Região.

Artigos Completos Publicados em Periódicos

1. Schwalm, C. S.; Correia, C. R. D.; Divergent total synthesis of the natural antimalarial marinoquinolines A, B, C, E and unnatural derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4836.

2. Schwalm, C. S.; de Castro, I. B. D.; Ferrari, J.; Oliveira, F. L.; Aparicio, R.; Correia, C. R. D.; Synthesis of pentabromopseudilin and other arylpyrrole derivatives via Heck arylations. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1660.

3. Schwalm, C. S.; Ceschi, M. A.; Russowsky, D.; Metal halide hydrates as Lewis acid catalysts for the conjugated Friedel-Crafts reactions of indoles and activated olefins. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 623.

Resumos Publicados em Anais de Eventos

1. Schwalm, C. S. ; Correia, C. R. D.; Exploring the enantioselective Heck-Matsuda reaction with electron-rich endocyclic olefins: 2,3-dihydrofuran asymmetric arylation. 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2013, Campos do Jordão – SP, Brasil.
2. Schwalm, C. S.; Correia, C. R. D.; Exploring the enantioselective Heck-Matsuda reaction with electron-rich endocyclic olefins 2,3-dihydrofuran asymmetric arylation. 17th Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, 2013, Fort Collins – EUA.
3. Schwalm, C. S.; Correia, C. R. D.; Causse, F. C.; Krogh, R.; Andricopulo, A. D.; Síntese total das marinoquinolinas A, B, C e E e análogos não-naturais. 36^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2013, Águas de Lindóia – SP, Brasil.
4. Schwalm, C. S.; Correia, C. R. D.; Total synthesis of marinoquinolines. 19th International Conference on Organic Synthesis, 2012, Melbourne – Austrália.
5. Schwalm C. S.; Ferrari, J.; Correia, C. R. D.; Synthetic studies toward arylpyrrole derivatives via Heck-Matsuda reaction. 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2011, Brasília – Brasil.
6. Schwalm, C. S.; Correia, C. R. D.; Aplicação da reação de Heck-Matsuda na preparação de arilpirróis (apresentação oral). 34^a Reunião da Sociedade Brasileira de Química, 2011, Florianópolis – SC, Brasil.
7. Schwalm, C. S.; Russowsky, D.; Schrekker, H. S.; New imidazolium ionic liquid promoting the Michael type Friedel-Crafts alkylation reaction of indoles (apresentação oral). 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2009, São Pedro – SP, Brasil.
8. Schwalm, C. S.; Russowsky, D.; Ceschi, M. A.; Alquilação de indóis com nitroalcenos via reação de Friedel-Crafts catalisada por ácidos de Lewis na ausência de solvente. 32^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2009, Fortaleza – CE, Brasil.
9. Schwalm, C. S.; Ceschi, M. A.; Russowsky, D.; Síntese de β -indolilcetonas via reação de Friedel-Crafts promovida por novos catalisadores ácidos de Lewis. 31^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2008, Águas de Lindóia – SP, Brasil.

RESUMO

REAÇÕES DE ARILAÇÃO DE HECK COM SAIS DE ARENODIAZÔNIO: APLICAÇÕES NA SÍNTESE DE DERIVADOS ARILPIRRÓLICOS BIOATIVOS E ARILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DO 2,3-DIIDROFURANO.

O presente trabalho teve como objetivo geral o estudo da reação de Heck-Matsuda, tanto no âmbito de novas aplicações sintéticas como no seu desenvolvimento metodológico. Na primeira parte deste trabalho, uma metodologia para obtenção de derivados 2- e 3-arilpirrólicos utilizando a reação de Heck-Matsuda como etapa chave foi desenvolvida, sendo esta posteriormente aplicada na síntese total do produto natural pentabromopseudilina. Na segunda parte do trabalho, esta metodologia foi estendida para a obtenção de uma pirroloanilina utilizada como intermediário chave na síntese total das marinoquinolinas, completada pela reação de Pictet-Spengler com diferentes aldeídos. A rota sintética utilizada permitiu a preparação de quatro membros desta família de produtos naturais (marinoquinolinas A, B, C e E), bem como nove análogos não naturais, os quais foram encaminhados para avaliação de atividade antichagásica e antimalarial. Na parte final deste trabalho, esforços foram direcionados para o desenvolvimento de uma metodologia para a arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano via reação de Heck-Matsuda. Os resultados obtidos demonstraram que a escolha do ligante apropriado permite a modulação da reação, sendo que ligantes do tipo PyBOX levam aos adutos de Heck primários de configuração *S*, enquanto ligantes do tipo BOX levam aos respectivos acetais cíclicos de configuração *R*, formados pela isomerização do aduto primário seguida de adição de metanol à ligação dupla. Os dois tipos de produto puderam ser obtidos com rendimentos de moderados a bons e razões enantioméricas moderadas e uma racionalização para a estereoquímica observada é proposta para ambos os casos. Por fim, um dos adutos obtidos foi utilizado na síntese de um análogo do produto natural (-)-gloeosporiol.

ABSTRACT

HECK ARYLATION REACTIONS WITH ARENEDIAZONIUM SALTS: APPLICATIONS TO THE SYNTHESIS OF BIOACTIVE ARYLPYRROLE DERIVATIVES AND ENANTIOSELECTIVE ARYLATION OF 2,3-DIHYDROFURAN.

The present work had as general objective the study of the Heck-Matsuda reaction, aiming at new synthetic applications and its methodological development. In the first part of this work, a method was developed for the synthesis of 2- and 3-arylpyrrole derivatives using the Heck-Matsuda reaction as the key step, which was then applied to the total synthesis of the natural product pentabromopseudilin. In the second part of this work, this methodology was extended to the preparation of a pyrroloaniline compound, which was used as a key intermediate in the total syntheses of marinoquinolines, that were completed by the Pictet-Spengler reaction with different aldehydes. This synthetic route enabled the preparation of four members from this family of natural products (marinoquinolines A, B, C and E) as well as nine non-natural analogues, which were submitted to antichagasic and antimalarial activities evaluation. In the final part of this study, efforts were directed towards developing a methodology for the enantioselective arylation of 2,3-dihydrofuran by the Heck-Matsuda reaction. The results have shown that the appropriate choice of ligands modulates the reaction. PyBOX-type ligands lead to the primary Heck adducts with *S* configuration, while BOX-type ligands lead to the respective cyclic acetals with *R* configuration, formed by isomerization of the primary adduct followed by addition of methanol across the double bond. The two types of products were obtained in moderate to good yields with moderate enantiomeric ratios, and a rationalization for the observed stereochemistry is proposed for both cases. Finally, one of the adducts was used in the synthesis of an analogue of the natural product (-)-gloeosporiol.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÔNIMOS E SÍMBOLOS	xxi
LISTA DE LIGANTES – ESTRUTURAS REPRESENTATIVAS	xxiii
LISTA DE TABELAS	xxv
LISTA DE ESQUEMAS	xxvii
LISTA DE FIGURAS	xxxiii
Introdução Geral.....	1
Capítulo 1: Síntese de Derivados Arilpirrólicos com Potencial Atividade Biológica	15
Introdução	17
Objetivos	25
Resultados e Discussão.....	27
Conclusões	39
Capítulo 2: Síntese de Derivados 3 <i>H</i> -Pirroló[2,3- <i>c</i>]quinolínicos: Marinoquinolinas e Análogos.....	41
Introdução	43
Objetivos	53
Resultados e Discussão.....	55
Avaliação da atividade biológica dos análogos sintetizados	63
Conclusões	67
Capítulo 3: Arilação Enantiosseletiva do 2,3-Diidrofurano via Reação de Heck-Matsuda	69
Introdução	71
Objetivos:.....	87
Resultados e Discussão:.....	89
Aplicações Sintéticas da Metodologia Desenvolvida	117

Estudos iniciais visando a transformação dos produtos obtidos utilizando ligantes do tipo BOX em derivados de maior aplicabilidade sintética	126
Conclusões	133
Conclusões Gerais e Perspectivas	135
Parte Experimental	139
Considerações Gerais.....	141
Procedimentos experimentais e dados espectroscópicos para os compostos referentes ao Capítulo 1.....	145
2-(2-metoxifenil)-2,5-diidro-1 <i>H</i> -pirrol-1-carboxilato de benzila (41)	145
2-(2-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirrol-1-carboxilato de benzila (46)	146
2-(2-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirrol (28)	146
2-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)fenol (29)	147
Pentabromopseudilina (15)	148
2,5-diidro-1 <i>H</i> -pirrol-1-carboxilato de etila (49)	148
3-(2-metoxifenil)-2,3-diidro-1 <i>H</i> -pirrol-1-carboxilato de etila (48b).....	149
3-(2-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirrol-1-carboxilato de etila (53b)	150
3-(2-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirrol (47b)	151
2-(1 <i>H</i> -pirrol-3-il)fenol (47a)	152
3-bromo-4-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona (54)	153
4,5-diidro-2,5-metanobenzo[<i>f</i>][1,3]oxazepino-3(2 <i>H</i>)-carboxilato de etila (52).....	153
Dados cristalográficos para os compostos 52 e 54	154
Procedimentos experimentais e dados espectroscópicos para os compostos referentes ao Capítulo 2.....	157
3-(2-nitrofenil)-2,3-diidro-1 <i>H</i> -pirrol-1-carboxilato de etila (69)	157
3-(2-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirrol-1-carboxilato de etila (105)	158
3-(2-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirrol (106)	159
2-(1 <i>H</i> -pirrol-3-il)anilina (68)	159
Procedimento geral para a preparação das marinoquinolinas A, B, C e E (55a-c,e)	160
Procedimento geral para a preparação de análogos não-naturais das marinoquinolinas (108a-i)	162
<i>N,N</i> -dimetil-4-(3 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]quinolin-4-il)anilina (108b):.....	163

Protocolo utilizado nos ensaios biológicos para avaliação de atividade antiproliferativa dos compostos sintetizados	166
Procedimentos experimentais e dados espectroscópicos para os compostos referentes ao Capítulo 3.....	167
Procedimento geral para obtenção dos adutos de Heck primários enantioenriquecidos 113a-n	167
Preparação de <i>rac</i> - 113c	177
Diidroxilação do aduto <i>rac</i> - 113c	178
(±)-gloeosporiol ((±)- 114).....	179
Análogo desóxi do (-)-gloeosporiol (129).....	180
(5 <i>R</i>)-2-metoxi-5-(4-metoxifenil)tetraidrofurano (113a)	182
Preparação dos demais adutos metoxilados (113f e 113k):.....	185
Preparação das lactonas enantiomericamente enriquecidas 132k , 132m e 132o	187
Arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano via reação de Heck-Matsuda em meio aquoso: preparação do (5 <i>R</i>)-5-(4-metoxifenil)tetraidrofuran-2-ol (133a)	191
Arilação de Heck-Matsuda + Oxidação de Fétizon: preparação da (<i>R</i>)-5-(4-metoxifenil)diidrofuran-2(3 <i>H</i>)-ona (132a)	191
Apêndice: Espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ¹ H e ¹³ C	195
Apêndice: Publicações derivadas deste trabalho.....	308

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÔNIMOS E SÍMBOLOS

Å: angstrom (10^{-10} m)

Ac: acetil

AmCPB: ácido *m*-cloroperbenzóico

Ar: substituinte arila genérico

ATFA: anidrido trifluoracético

BHT: 2,6-di-*tert*-butil-4-metifenol

BIPHEP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-bifenil

b.r.m.p.: baseado na recuperação do material de partida

BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil

Bn: benzil

Boc: *tert*-butoxicarbonil

BOX: bisoxazolina

BPO: peróxido de benzoíla

Cbz: benziloxicarbonil

CCD: cromatografia em camada delgada

CG/EM: cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa

CG/DIC: cromatografia gasosa com detecção por ionização em chama

CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência

Cy: cicloexil

δ: deslocamento químico

dba: dibenzilidenoacetona

DIOP: 2,3-*O*-isopropilideno-2,3-diidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano

DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DMF: dimetilformamida

DMP: periodinana de Dess-Martin

DMSO: dimetilsulfóxido

dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

dppm: 1,1-bis(difenilfosfino)metano

DTBMP: 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina

EC₅₀: concentração necessária para induzir 50% da resposta máxima (do inglês *effective concentration*)

e.e.: excesso enantiomérico

EMAR: espectrometria de massas de alta resolução

equiv. : equivalente molar

Esponja de prótons: 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno

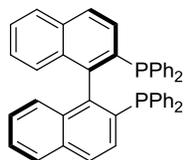
GI₅₀: concentração necessária para 50% de inibição de proliferação celular (do inglês *growth inhibition*)

GP: grupo de proteção genérico

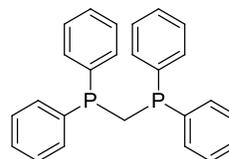
IC₅₀: concentração necessária para 50% de inibição de uma atividade específica (do inglês *inhibitory concentration*)
IES: ionização por eletrospray
IIE: ionização por impacto eletrônico
IV: infravermelho
LiHMDS: 1,1,1,3,3,3-hexametildissilazida de lítio
2,4-lut: 2,4-lutidina
μW: micro-ondas (do inglês *microwave*)
NBS: *N*-bromosuccinimida
n.d.: não determinado
NHC: carbeno de *N*-heterociclo
NMO: *N*-óxido de *N*-metilmorfolina
NMP: *N*-metil-2-pirrolidinona
NOESY: espectroscopia de efeito nuclear Overhauser
OTf: trifluorometanossulfonato
PCC: clorocromato de piridínio
PDC: dicromato de piridínio
p.f.: ponto de fusão
PHOX: fosfina-oxazolina
PM: peneira molecular
ppm: partes por milhão
py: piridina
PyBOX: piridina-bisoxazolina
PyOX: piridina-oxazolina
QuinOX: quinolina-oxazolina
r.d.: razão diastereomérica
r.e.: razão enantiomérica
RMN: ressonância magnética nuclear
RTA: refletância total atenuada
t.a.: temperatura ambiente
TBCA: ácido tribromoisocianúrico
TBS: *tert*-butildimetilsilil
TFA: trifluoroacetato
THF: tetraidrofurano
TIPS: tri-isopropilsilil
TMS: trimetilsilil
TON: número de ciclos realizados pelo catalisador (do inglês *turnover number*)
TosMIC: tosilmetilisocianeto
Ts: *p*-toluenossulfonil
xyl: 3,5-dimetilfenil

LISTA DE LIGANTES - ESTRUTURAS REPRESENTATIVAS

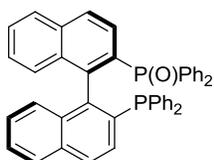
BINAP



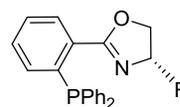
dppm



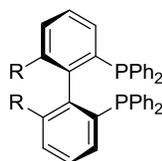
BINAP(O)



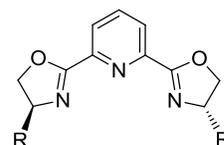
PHOX



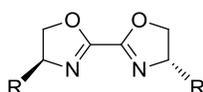
BIPHEP



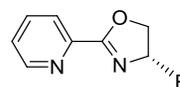
PyBOX



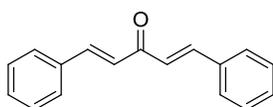
BOX



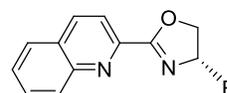
PyOX



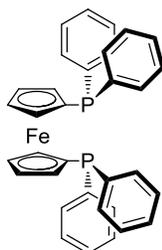
dba



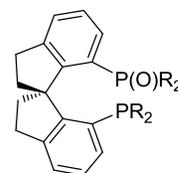
QuinOX



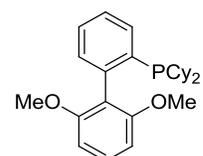
dppf



SDP(O)



SPhos



LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reação de Heck-Matsuda entre o enecarbamato 42 e o sal de arildiazônio 43	28
Tabela 2. Polibromação do arilpirrol 47a	36
Tabela 3. Reação de Heck-Matsuda entre a 3-pirrolina 43 e o sal de arildiazônio 70 ...	55
Tabela 4. Condições avaliadas para a reação de Pictet-Spengler entre a pirroloanilina 68 e acetaldeído.	60
Tabela 5. Reações de Pictet-Spengler entre a pirroloanilina 68 e diferentes aldeídos..	61
Tabela 6. Atividade antiproliferativa dos compostos 108 , 55a e 68	64
Tabela 7. Variação na regioseletividade da arilação do 2,3-diidrofurano utilizando (<i>R</i>)-BINAP como ligante observada por Hayashi e colaboradores.	76
Tabela 8. Arilação do 2,3-diidrofurano (109) com o sal de diazônio 110	89
Tabela 9. Arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano (109) utilizando (<i>S</i>)-Bn-BOX como ligante.	91
Tabela 10. Arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano (109) utilizando L15 como ligante.	107
Tabela 11. Arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano (109) em diferentes solventes com o ligante L15	109
Tabela 12. Otimização da arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano utilizando o ligante L15 em etanol.	112
Tabela 13. Escopo da arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano com o ligante L15 em etanol.....	115
Tabela 14. Obtenção de 5-aryl- γ -lactonas via reação de Heck-Mastuda seguida de oxidação de Jones.....	127
Tabela 15. Arilação de Heck-Matsuda enantiosseletiva em solventes aquosos	130

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Esquema geral da reação de Heck.	3
Esquema 2. Arilação de olefinas com organomercuriais mediada por Pd(II) estequiométrico.	3
Esquema 3. Arilação de olefinas com organomercuriais catalisada por Pd(II).	4
Esquema 4. Formação de uma espécie σ -aril-paládio pela adição oxidativa de Pd(0) ao iodobenzeno.	4
Esquema 5. Primeiros exemplos da arilação de olefinas com iodetos de arila catalisada por paládio.	5
Esquema 6. Ciclo catalítico simplificado para a arilação de Heck.	6
Esquema 7. Ciclo catalítico simplificado para a reação de Heck operando na rota “catiônica” ou polar.	7
Esquema 8. Síntese do (+)-ácido lisérgico via reação de Heck intramolecular envolvendo um iodindol.	8
Esquema 9. Síntese do (+)-ácido lisérgico via Heck intramolecular envolvendo um cloroindol.	9
Esquema 10. Primeiro exemplo da reação de Heck com sais de diazônio.	10
Esquema 11. Reação de Heck com sais de diazônio em condições otimizadas, descrita por Matsuda.	10
Esquema 12. Arilação de Heck-Matsuda na síntese total do alcaloide ecteinascidina 743 (12).	13
Esquema 13. Síntese total da pentabromopseudilina (15) descrita por Hanessian e colaboradores.	18
Esquema 14. Síntese total da pentabromopseudilina (15) descrita por Laatsch e colaboradores.	19
Esquema 15. Síntese da pentabromopseudilina (15) descrita por Lu e colaboradores.	20
Esquema 16. Síntese da pentabromopseudilina (15) descrita por Toste e colaboradores.	21
Esquema 17. Síntese da pentabromopseudilina (15) descrita por Knolker e colaboradores.	22

Esquema 18. Preparação de um 2-aril-2,5-diidropirrol via reação de Heck-Matsuda....	24
Esquema 19. Preparação de 4-aril-2,3-diidropirróis via reação de Heck-Matsuda.....	24
Esquema 20. Proposta retróssintética para a obtenção da pentabromopseudilina (15).	27
Esquema 21. Reação de Heck-Matsuda entre o sal de arildiazônio 44 e o enecarbamato 52 .	29
Esquema 22. Obtenção do 2-arilpirrol desprotegido 28 a partir do aduto de Heck 41 .	29
Esquema 23. Etapas finais na síntese da pentabromopseudilina (15).	30
Esquema 24. Proposta retróssintética para a obtenção da isopentabromopseudilina (40).	30
Esquema 25. Metodologia descrita por Correia e colaboradores para obtenção de 4-aril-4,5-diidropirróis via reação de Heck-Matsuda.	31
Esquema 26. Formação do lactamol a partir da hidratação do aduto primário de Heck via íon imínio.	31
Esquema 27. Obtenção do <i>N,O</i> -acetal tricíclico 52 via reação de Heck-Matsuda.....	32
Esquema 28. Preparação do 4-aril-4,5-diidropirrol 48b via reação de Heck-Matsuda seguida de desidratação.	33
Esquema 29. Síntese do arilpirrol 53b .	33
Esquema 30. <i>O</i> -desmetilação de 53b utilizando o sistema BCl ₃ e ⁿ Bu ₄ NI.	34
Esquema 31. Desproteção do 3-arilpirrol <i>N</i> -protegido 53b .	35
Esquema 32. <i>O</i> -desmetilação de 47b .	35
Esquema 33. Construção do sistema pirroloquinólico através da reação entre azidoacetato de etila e 4-formilquinolinas.....	44
Esquema 34. Primeira síntese total das marinoquinolinas A, B e C (55a-c), descrita por Yao e colaboradores.	45
Esquema 35. Proposta retróssintética para obtenção das marinoquinolinas.	46
Esquema 36. Síntese da marinoquinolina A (55a) descrita por Banwell e colaboradores.	47
Esquema 37. Síntese da aplidiopsamina A (57) descrita por Lindsley e colaboradores.	48
Esquema 38. Preparação de derivados pirroloquinolínicos a partir do intermediário comum 83 .	49

Esquema 39. Síntese da aplidiopsamina A (57) e marinoquinolina A (55a) descrita por Mhaske e colaboradores.	50
Esquema 40. Síntese do híbrido aplidiopsamina-febrifugina NCLite-M1 (95).	51
Esquema 41. Síntese das marinoquinolinas C e E (55c,e) descrita por Sperry e colaboradores.....	51
Esquema 42. Rota sintética proposta para a preparação de marinoquinolinas naturais e análogos sintéticos.	53
Esquema 43. Mecanismo para formação de bifenilas via reação de Gomberg-Bachmann.	56
Esquema 44. Preparação do 2-arilpirrol 102 via reação do tipo Gomberg-Bachmann..	57
Esquema 45. Síntese do 4-aril-4,5-diidropirrol 69 via reação de Heck-Matsuda seguida de desidratação.	58
Esquema 46. Preparação da pirroloanilina 68 a partir do aduto de Heck 69	58
Esquema 47. Etapa final na síntese das marinoquinolinas A, B, C e E (55a-c,e).	61
Esquema 48. Ciclo catalítico geral para a reação de Heck enantiosseletiva via mecanismo catiônico.	71
Esquema 49. Coordenação da olefina nos mecanismos neutro e catiônico.	73
Esquema 50. Primeiros exemplos da reação de Heck enantiosseletiva.	73
Esquema 51. Primeiro exemplo da reação de Heck enantiosseletiva intermolecular: arilação do 2,3-diidrofurano.....	74
Esquema 52. Racionalização para formação dos adutos primário e isomerizado de configuração contrária na arilação do 2,3-diidrofurano.....	75
Esquema 53. Primeiro exemplo da utilização de ligantes do tipo <i>P,N</i> na arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano.....	78
Esquema 54. Regiodivergência observada com a utilização de ligantes PHOX epiméricos.	81
Esquema 55. “Eliminação redutiva direta mediada por base” proposta por Uemura e colaboradores.....	82
Esquema 56. Arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano utilizando BINAP(O) como ligante.....	82

Esquema 57. Arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano utilizando (<i>R</i>)-xyl-SDP(O) como ligante.....	83
Esquema 58. Arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano utilizando (<i>R</i>)-xyl-SDP(O) como ligante e haletos de arila como eletrófilos.....	84
Esquema 59. Primeiros exemplos da reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva, reportados por Correia e colaboradores.....	85
Esquema 60. Arilação enantiosseletiva de alquenóis acíclicos via reação de Heck-Matsuda.....	85
Esquema 61. Primeiros relatos da utilização de ligantes <i>N,N</i> na reação de Heck intermolecular assimétrica.....	86
Esquema 62. Avaliação de diferentes ligantes do tipo <i>N,N</i> na arilação enantiosseletiva de 109	94
Esquema 63. Racionalização para a formação preferencial do centro benzílico de configuração <i>R</i> com o uso de ligantes do tipo <i>N,N</i> que apresentam simetria do tipo C_2	96
Esquema 64. Racionalização para a baixa enantiosseletividade observada nas reações utilizando ligantes sem simetria do tipo C_2 e para a formação preferencial do produto com centro benzílico de estereoquímica <i>R</i>	98
Esquema 65. Reação entre Pd_2dba_3 e iodobenzeno na presença do ligante (<i>S</i>)- ^{<i>i</i>} Pr-PyOX descrita por Jones e colaboradores.....	99
Esquema 66. Avaliação de ligantes tridentados do tipo PyBOX na arilação enantiosseletiva de 109	101
Esquema 67. Proposta mecanística para a arilação de Heck-Matsuda utilizando o ligante PyBOX L15	103
Esquema 68. Possíveis estados de transição menos energéticos para a inserção migratória da olefina pelas suas duas faces utilizando o ligante L15	106
Esquema 69. Escopo da arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano (109) com o ligante L15 em metanol.....	110
Esquema 70. Esquema geral para as reações realizadas como parte do planejamento fatorial 2^3	114

Esquema 71. Síntese enantiosseletiva do (-)-gloeosporiol (114) descrita por Collado e colaboradores.....	118
Esquema 72. Proposta retróssintética para obtenção do (-)-gloeosporiol (114).....	119
Esquema 73. O-desmetilação de <i>rac</i> - 111c utilizando etanotiolato de sódio.	120
Esquema 74. Diidroxilação do aduto de Heck <i>rac</i> - 111c	120
Esquema 75. O-desmetilação do diol <i>rac</i> - 125	121
Esquema 76. Epimerização do centro benzílico de (\pm)- 114 na presença de BBr ₃	122
Esquema 77. Preparação do aduto de Heck <i>ent</i> - 111g com alta pureza enantiomérica.	125
Esquema 78. Preparação do análogo desóxi-gloeosporiol 129 pela diidroxilação do aduto de Heck <i>ent</i> - 111g	125
Esquema 79. Obtenção de acetais cíclicos através da arilação enantiosseletiva de 109 utilizando um ligante do tipo BOX.....	126
Esquema 80. Obtenção da lactona 132a enantiomericamente enriquecida pela reação de Heck-Matsuda em solvente aquoso seguida de oxidação de Fétizon.	132

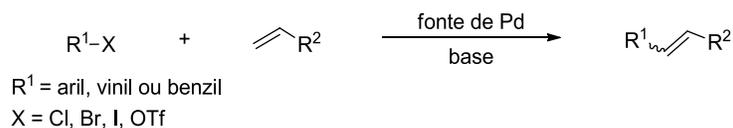
LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tetrafluoroborato de <i>p</i> -metóxi-benzenodiazônio recristalizado em metanol a quente.	11
Figura 2. Produtos com potencial atividade biológica recentemente sintetizados no grupo do Professor Carlos Roque Correia utilizando a reação de Heck-Matsuda como uma das etapas chave.	14
Figura 3. Arilpirróis biologicamente ativos.	17
Figura 4. Alvos sintéticos do presente trabalho.	25
Figura 5. Diagrama Ortep para o composto 52 com elipsóides a 50% de probabilidade.	33
Figura 6. Diagrama Ortep para o co-cristal da maleimida 54 e py.HBr com elipsóides a 50% de probabilidade.	37
Figura 7. Produtos naturais contendo o núcleo 3 <i>H</i> -pirrolo-[2,3- <i>c</i>]quinolina.	43
Figura 8. Perfis de inibição do crescimento de linhagens celulares para os compostos 55a e 108i	64
Figura 9. Perfis de inibição do crescimento de linhagens celulares para os compostos 108c e 108g	65
Figura 10. Perfis de inibição do crescimento de linhagens celulares para o composto 108d e o quimioterápico doxorrubicina.	66
Figura 11. Expansão do espectro de 2D-NOESY do acetal majoritário <i>trans</i> - 113a	93
Figura 12. Diagrama de cubo para as reações do planejamento fatorial.	114
Figura 13. Estrutura do (-)-gloeosporiol (114) e seu derivado peracetilado (115).	117
Figura 14. Espectros de ¹ H RMN para o gloeosporiol obtido por Collado e colaboradores e no presente trabalho.	124
Figura 15. Análogo desóxi-gloeosporiol (129) proposto como alvo sintético para este trabalho.	124

INTRODUÇÃO GERAL

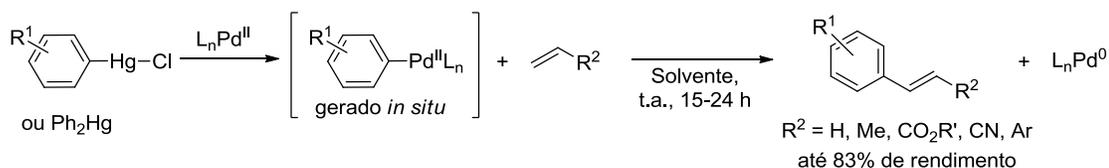
Reações para a formação de ligações C-C representam as mais indispensáveis ferramentas para a química orgânica sintética, constituindo o alicerce sobre o qual este campo da ciência vem sendo construído. Dentre as alternativas atualmente disponíveis, as transformações catalisadas por paládio certamente ocupam um lugar de destaque, em especial os acoplamentos cruzados e a correlata reação de Heck.¹

A reação de Heck permite a substituição de um hidrogênio vinílico por um grupamento arila, vinila ou benzila proveniente de um eletrófilo – usualmente um haleto ou triflato – na presença de um catalisador de paládio e uma base (Esquema 1).²



Esquema 1. Esquema geral da reação de Heck.

Esta importante reação tem sua origem no centro de pesquisas da indústria Hercules, onde Richard F. Heck demonstrou pela primeira vez a arilação de olefinas por espécies σ -aril-paládio, neste caso geradas *in situ* pela transmetalção de organomercuriais e quantidades estequiométricas de paládio(II) (Esquema 2).^{3,4}



Esquema 2. Arilação de olefinas com organomercuriais mediada por Pd(II) estequiométrico.

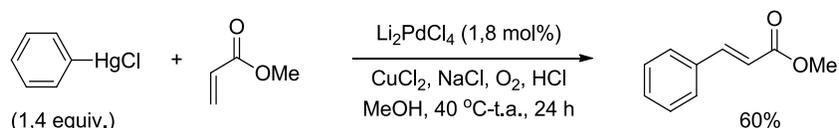
Em seu trabalho pioneiro, publicado em 1968, Heck não só explorou o escopo desta reação de arilação, como também demonstrou que esta transformação poderia ser alcançada utilizando quantidades catalíticas de paládio, contanto que o paládio(0) formado ao longo da reação fosse reoxidado a paládio(II) no meio reacional (Esquema 3).

¹ Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.

² Larhed, M.; Hallberg, A., in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., **2003**, pp. 1133.

³ Heck, R. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518.

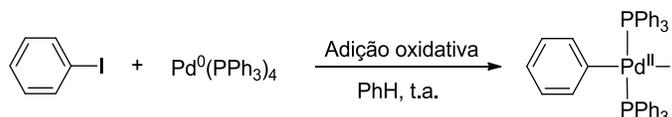
⁴ Para um relato pessoal escrito por Heck contemplando os primeiros desenvolvimentos da química de organopaládio ver: Heck, R. F., *Synlett* **2006**, 2855.



Esquema 3. Arilação de olefinas com organomercuriais catalisada por Pd(II).

Embora esta metodologia permitisse a formação de ligações C-C em condições bastante brandas, a utilização de organomercuriais como agentes arilantes trazia como desvantagem a alta toxicidade associada a estes materiais, restringindo a maior aplicabilidade desta reação.

Uma possível alternativa ao uso dos organomercuriais veio à tona com o relato de Fitton e colaboradores, os quais reportaram, ainda em 1968, a formação de uma espécie σ -aril-paládio(II) pela adição oxidativa de um complexo de paládio(0) ao iodobenzeno.⁵



Esquema 4. Formação de uma espécie σ -aril-paládio pela adição oxidativa de Pd(0) ao iodobenzeno.

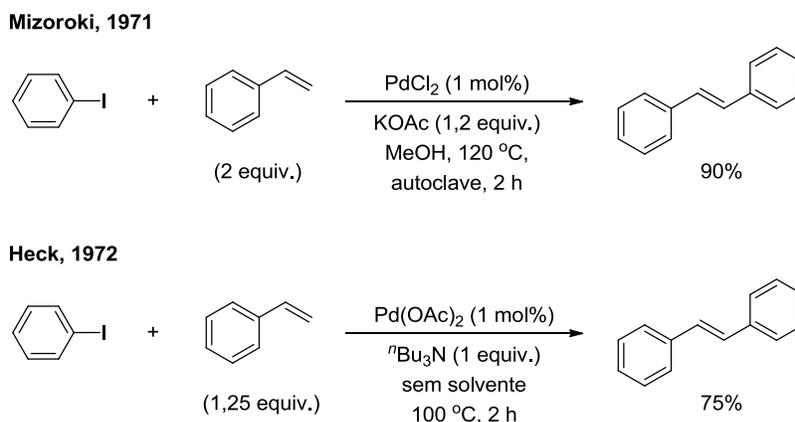
Esta nova entrada para espécies do tipo σ -aril-paládio foi explorada por Mizoroki e Heck, os quais reportaram, de maneira independente, os primeiros exemplos da arilação de olefinas catalisada por paládio tendo iodetos de arila como agentes arilantes (Esquema 5).^{6,7}

Ambos os autores observaram que a espécie de paládio(0) necessária à adição oxidativa poderia ser gerada *in situ* a partir de um precursor de paládio(II), através da redução promovida pelo excesso de olefina. Além disso, quantidades catalíticas de paládio puderam ser utilizadas, uma vez que o paládio(II) é reduzido a paládio(0) durante a reação de arilação, regenerando a espécie necessária para que uma nova etapa de adição oxidativa pudesse ser realizada.

⁵ Fitton, P.; Johnson, M. P.; McKeon, J. E., *Chem. Commun. (London)* **1968**, 6.

⁶ Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.

⁷ Heck, R. F.; Nolley, J. P., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.



Esquema 5. Primeiros exemplos da arilação de olefinas com iodetos de arila catalisada por paládio.

Os autores também observaram que a utilização de uma base em quantidade estequiométrica levava a uma melhora no rendimento, o que foi inicialmente atribuído à neutralização do ácido iodídrico formado, evitando a decomposição e/ou polimerização da mistura de materiais insaturados.

Nos anos que se seguiram Heck continuou trabalhando ativamente no campo das reações de substituição vinílica catalisadas por paládio, contribuindo para seu entendimento mecanístico e ampliando significativamente o seu escopo.⁸ Por este maior envolvimento esta transformação acabou por levar seu nome, sendo hoje usualmente conhecida simplesmente como reação de Heck, embora tenha sido inicialmente descrita por Mizoroki,⁹ cujo grupo de pesquisa, no entanto, fez apenas mais uma contribuição à área.¹⁰

Já em 1974, Heck demonstrou a utilização eficiente de brometos de arila como agentes arilantes, o que foi possibilitado pela introdução de ligantes do tipo fosfina.¹¹ Desde então diferentes grupos de pesquisa contribuíram para o desenvolvimento desta reação, principalmente através da introdução de novos ligantes e o ajuste fino das condições experimentais, possibilitando, entre outros avanços, uma ampliação

⁸ Para revisões descrevendo as principais contribuições de Richard F. Heck para o campo das reações de substituição vinílica catalisadas por paládio, ver: a) Heck, R. F., *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146. b) Heck, R. F., *Org. React.* **1982**, *27*, 345. c) Heck R, F., in *Catalytic Aspects of Metal Phosphine Complexes, Vol. 196*, American Chemical Society, **1982**, pp. 213.

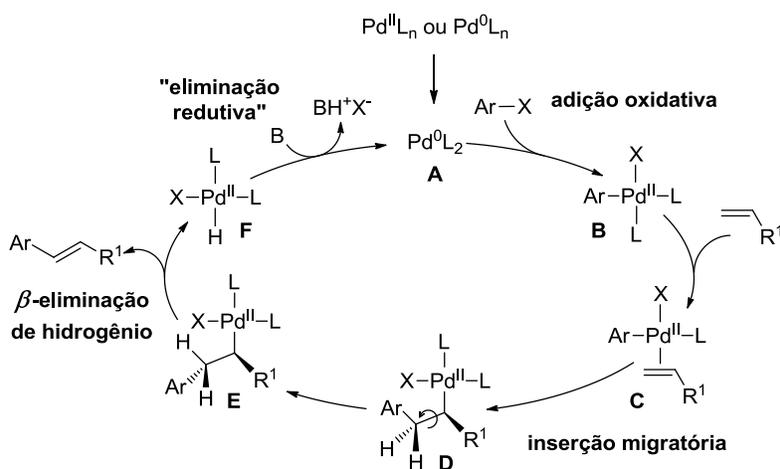
⁹ A submissão do trabalho de Mizoroki antecede a submissão do trabalho de Heck em cerca de três meses.

¹⁰ Mori, K.; Mizoroki, T.; Ozaki, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1505.

¹¹ Dieck, H. A.; Heck, R. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133.

significativa no escopo dos agentes de arilação. Atualmente, além dos iodetos e brometos de arila, também podem ser utilizados como agentes arilantes os respectivos cloretos, triflatos, sais de iodônio e sais de diazônio, entre outros.¹²

De maneira simplificada, o ciclo catalítico da arilação de Heck envolve espécies de Pd(0) e Pd(II) que participam de quatro etapas elementares principais: adição oxidativa, inserção migratória, β -eliminação de hidrogênio e “eliminação redutiva” (Esquema 6).²



Esquema 6. Ciclo catalítico simplificado para a arilação de Heck.¹³

Inicialmente o complexo de paládio(0) **A**, introduzido no meio reacional neste estado de oxidação ou formado pela redução *in situ* de um pré-catalisador de paládio(II), se insere na ligação Ar-X de um eletrófilo (adição oxidativa), levando à espécie σ -aril-paládio(II) **B**.

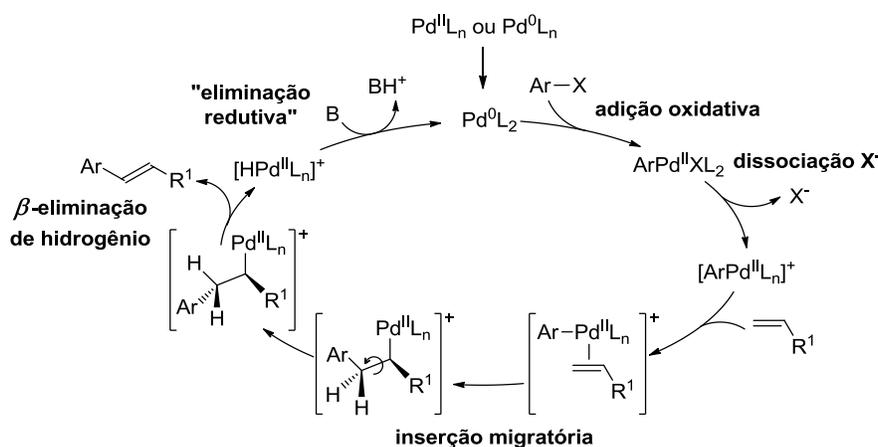
Ocorre então a complexação da olefina (**C**) e sua inserção na ligação Pd-Ar (inserção migratória *syn*), levando ao complexo σ -alquil-paládio(II) **D**. Uma rotação interna ao longo da ligação C-C posiciona um hidrogênio- β *syn* ao átomo de paládio (**E**), possibilitando a subsequente β -eliminação, que leva ao produto estirênico e a uma espécie hidropaládio(II) **F**. Finalmente o complexo hidropaládio(II) **F** sofre uma “eliminação redutiva” mediada por base, regenerando a espécie inicial de paládio(0) **A**.

¹² Para uma visão abrangente do escopo da reação de Heck e seu desenvolvimento ver: Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V., *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.

¹³ Os deslocamentos de ligantes e possíveis isomerizações envolvidas no processo não foram explicitados por questões de simplificação e clareza.

O mecanismo apresentado, envolvendo apenas complexos neutros de paládio, opera quando da utilização de agentes arilantes cujo grupo de saída (X) é coordenante o suficiente para manter-se na esfera de coordenação do paládio durante todo o ciclo catalítico.

Quando eletrófilos com grupos de saída menos coordenantes são utilizados, como é o caso dos triflatos, sais de iodônio ou sais de diazônio, o mecanismo operante é o chamado catiônico ou polar. Nestes casos o grupamento “X”, mais lábil, sai da esfera de coordenação do metal, dando origem a complexos catiônicos de paládio (Esquema 7).



Esquema 7. Ciclo catalítico simplificado para a reação de Heck operando na rota "catiônica" ou polar.¹³

Cabe mencionar que as reações utilizando haletos de arila podem ser direcionadas para o mecanismo catiônico pela utilização de agentes sequestrantes de haletos, como sais de Ag^+ ou Tl^+ , assim como as reações operando sob mecanismo catiônico podem ser levadas à rota neutra pela adição de fontes solúveis de haletos, como os sais de tetrabutilamônio. As variações no mecanismo levam, em alguns casos, à diferenças de reatividade, regioseletividade e/ou estereosseletividade, embora as tendências nem sempre possam ser facilmente generalizadas. Uma exceção são as reações assimétricas, para as quais o mecanismo catiônico usualmente leva a maiores enantiosseletividades.¹⁴

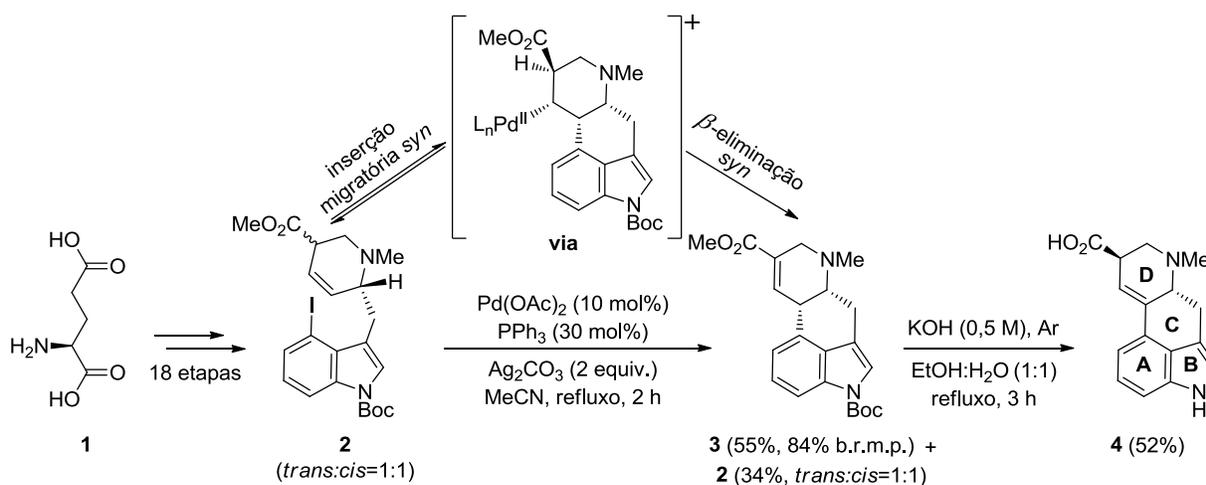
¹⁴ Link, J. T.; Wada, C. K., in *The Mizoroki–Heck Reaction*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, pp. 433.

Embora não exista um “protocolo padrão” para as reações de Heck, o ajuste fino das condições reacionais - incluindo, entre outros parâmetros, estequiometria e natureza dos catalisadores, ligantes e eletrófilos utilizados - usualmente permite que os mais variados tipos de olefina sejam funcionalizados com sucesso.

Esta grande versatilidade permitiu que a reação de Heck se estabelecesse como uma das mais importantes e poderosas ferramentas para a formação de ligações C-C, ocupando um lugar de destaque e grande aplicação no campo da síntese orgânica.^{1,15}

Um exemplo bastante recente da utilização da reação de Heck em síntese total foi reportado por Jia e colaboradores, os quais lançaram mão de reações de arilação intramoleculares em duas abordagens distintas para a síntese do (+)-ácido lisérgico (**4**).¹⁶

Na primeira das abordagens, na qual os anéis do produto foram construídos na ordem BDC, o intermediário **2**, preparado em 18 etapas a partir do ácido *L*-glutâmico (**1**), foi submetido à reação de Heck intramolecular utilizando acetato de paládio como pré-catalisador e trifenilfosfina como ligante na presença de carbonato de prata, levando ao intermediário avançado **3** em 55% de rendimento (Esquema 8).



¹⁵ a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442. b) Dounay, A. B.; Overman, L. E., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.

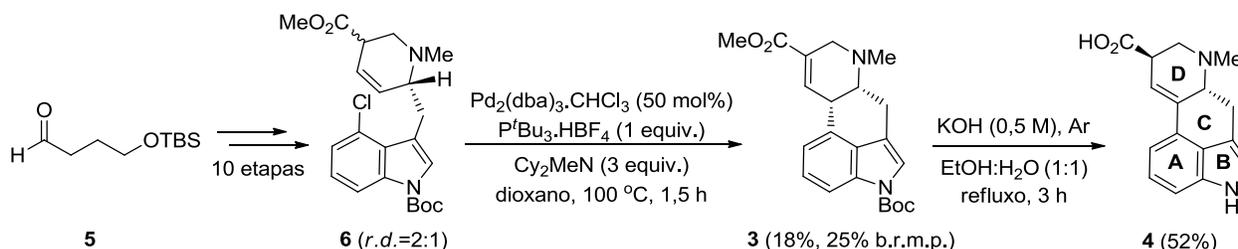
¹⁶ Liu, Q.; Zhang, Y.-A.; Xu, P.; Jia, Y., *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10885.

A migração da dupla ligação, intrínseca à arilação de olefinas cíclicas, ocorre porque somente o hidrogênio- β localizado em direção oposta ao carbono arilado tem a orientação adequada para a etapa de β -eliminação, *syn* estereoespecífica (ver intermediário destacado no Esquema 8).

Além disto, cabe mencionar que apenas o material de partida de estereoquímica *trans* poderia levar ao produto observado, uma vez que a carbopalação, também *syn* estereoespecífica, ocorre pela face α da olefina, o que posicionaria o paládio em orientação *anti* aos dois hidrogênios- β no caso do substrato *cis*, impossibilitando a β -eliminação. O rendimento superior a 50% a partir de uma mistura equimolar dos dois epímeros pode ser explicado pela epimerização do centro α -carboxila em meio básico, que é corroborada pela manutenção da proporção epimérica equimolar no material de partida (**2**) recuperado ao término da reação.

Na segunda abordagem, na qual os anéis do produto foram construídos em ordem distinta (DBC), o cloreto de arila **6**, preparado em 10 etapas a partir do aldeído **5**, foi avaliado como substrato para a arilação intramolecular.

Uma breve varredura de parâmetros reacionais demonstrou que a ciclização deste substrato requer condições bem mais drásticas, sendo o produto **3** obtido apenas com a utilização de quantidade equimolar de paládio e $P(tBu)_3 \cdot HBF_4$ como ligante, ainda assim em rendimento baixo.



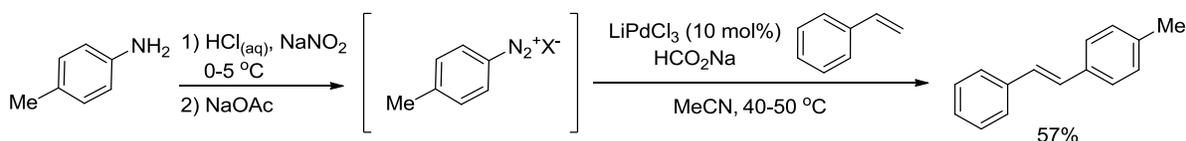
Esquema 9. Síntese do (+)-ácido lisérgico via Heck intramolecular envolvendo um cloroindol.

Embora a reação de Heck dos dois substratos avaliados tenha eventualmente viabilizado a síntese total de **4**, os resultados apresentados ilustram bem uma das principais desvantagens da arilação de Heck utilizando os eletrófilos mais convencionais: condições relativamente brandas são limitadas às reações envolvendo iodetos e brometos de arila, mais reativos. A utilização dos respectivos cloretos,

usualmente mais baratos e disponíveis – ou de síntese facilitada, como nesse caso – requer, via de regra, condições reacionais mais drásticas, ligantes mais caros e/ou sensíveis e cargas maiores de paládio, levando ainda assim a rendimentos não raro menores.

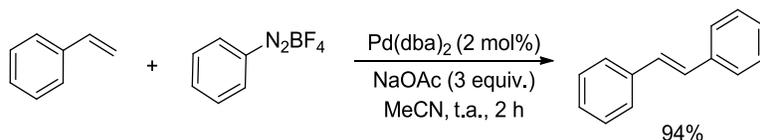
Uma alternativa interessante aos tradicionais haletos de arila é a utilização de sais de diazônio como agentes arilantes, variação atualmente conhecida como reação de Heck-Matsuda e descrita pela primeira vez em 1977 pelo grupo deste último pesquisador.¹⁷

Em seu trabalho pioneiro Matsuda demonstrou a arilação de diferentes olefinas com sais de diazônio gerados *in situ* a partir da diazotação das respectivas anilinas. Apesar dos rendimentos de baixos a moderados, os produtos arilados foram obtidos sob condições reacionais bastante brandas e na ausência de ligantes do tipo fosfina.



Esquema 10. Primeiro exemplo da reação de Heck com sais de diazônio.

Matsuda manteve-se ativo nesta linha de pesquisa, e em estudos posteriores demonstrou que a utilização de sais de diazônio isolados e mais estáveis, como os tetrafluoroboratos, era benéfica para a reação.¹⁸ Seus resultados indicaram ainda que Pd(dba)₂ e acetato de sódio compunham a melhor combinação de catalisador e base entre aquelas até então avaliadas, e o emprego dessas condições levou a resultados ainda melhores, permitindo que os produtos arilados fossem obtidos com rendimentos consideravelmente superiores.



Esquema 11. Reação de Heck com sais de diazônio em condições otimizadas, descrita por Matsuda.

¹⁷ Kikukawa, K.; Matsuda, T., *Chem. Lett.* **1977**, 6, 159.

¹⁸ a) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Matsuda, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 2207. b) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Terao, N.; Wada, F.; Matsuda, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 2609. c) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T., *Tetrahedron* **1981**, 37, 31.

Apesar de seu grande potencial, as arilações de Heck utilizando sais de arenodiazônio foram consideravelmente menos exploradas do que as versões mais tradicionais, que empregam haletos ou triflatos de arila como agentes arilantes.

Ainda assim, em anos recentes a reação de Heck-Mastuda vem atraindo a atenção da comunidade orgânica sintética, sendo atualmente reconhecida como uma metodologia mais branda, operacionalmente simples e bastante eficiente.¹⁹

Como principal vantagem da reação de Heck-Matsuda tem-se o fato de que os sais de diazônio sofrem adição oxidativa mais facilmente do que os correspondentes haletos ou triflatos, permitindo que condições reacionais mais amenas sejam utilizadas e levando a tempos reacionais usualmente menores.

Além disto, como a etapa de adição oxidativa é bastante facilitada, os efeitos eletrônicos dos substituintes são muito pouco pronunciados, permitindo a introdução de arilas contendo grupos fortemente eletrodoadores, o que muitas vezes apresenta-se como um desafio quando haletos são utilizados como agentes arilantes.

Tem-se ainda que a maioria dos sais de arenodiazônio pode ser facilmente obtida pela diazotação das correspondentes anilinas em bons rendimentos. Os tetrafluoroboratos, particularmente estáveis, podem ser armazenados sob refrigeração por meses sem decomposição aparente, sendo alguns deles inclusive passíveis de recristalização a quente (Figura 1).



Figura 1. Tetrafluoroborato de *p*-metóxi-benzenodiazônio recristalizado em metanol a quente.

¹⁹ a) Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M., *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622. b) Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Le Callonnec, F.; Fouquet, E., *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2815. c) Taylor, J. G.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1403.

Além disto, boa parte dos haletos de arila é preparada a partir dos respectivos sais de diazônio, via reação de Sandmeyer. Sendo assim, a utilização direta destes precursores como agentes arilantes pode levar à diminuição no número de etapas e redução de custos – considerando-se o processo produtivo como um todo.

Merece destaque ainda, o fato de que as reações com sais de diazônio são realizadas na ausência de fosfinas e/ou aditivos, o que traz como vantagem a simplificação dos procedimentos experimentais, já que a exposição ao ar ou umidade é usualmente bem tolerada. No entanto, a ausência de ligantes capazes de estabilizar as espécies envolvidas no ciclo catalítico acarreta, muitas vezes, na desativação parcial do catalisador, o que é refletido pelas altas cargas de paládio frequentemente requeridas nas reações de Heck-Matsuda.

A consolidação da reação de Heck-Matsuda como uma ferramenta importante na química contemporânea pode ser demonstrada pelo número de publicações na área no último ano,²⁰ incluindo aplicações na síntese de alvos de pequena a média complexidade como o rolipram²¹ e produtos naturais da família das policitrinas.²²

Um indicativo ainda maior da maturidade que a metodologia vem alcançando é a sua aplicação na preparação de moléculas de alta complexidade, como demonstrado recentemente por Fukuyama e colaboradores na síntese do alcalóide tetraidroisoquinolínico ecteinascidina 743 (**12**), utilizado como fármaco (Yondelis[®]) no tratamento de sarcoma de tecidos moles e câncer de ovário (Esquema 12).²³

Em sua rota sintética os autores utilizaram uma reação de Heck-Matsuda entre o sal de diazônio **8**, preparado *in situ* pela diazotação da anilina **7** com nitrito de *tert*-butila, e o intermediário avançado **9**, a qual forneceu, de maneira estereosseletiva, o

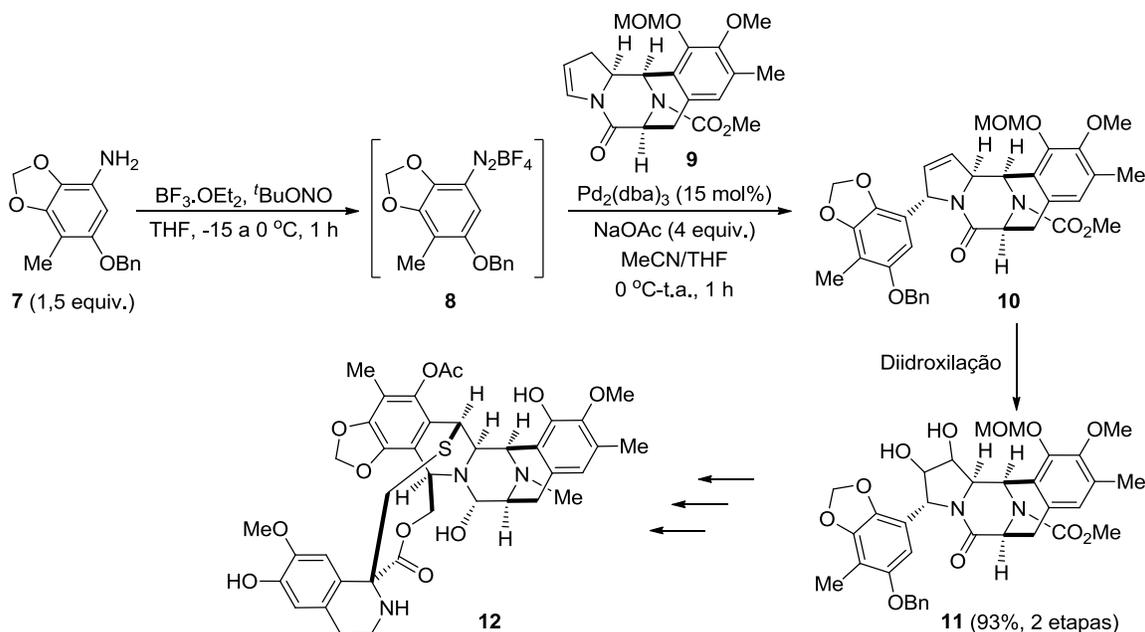
²⁰ a) Gholinejad, M., *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 19. b) Singh, A. S.; Shendage, S. S.; Nagarkar, J. M., *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6319. c) El Bakouri, O.; Fernández, M.; Brun, S.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A., *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9761. d) Salabert, J.; Sebastian, R. M.; Vallibera, A.; Civicos, J. F.; Najera, C., *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2655. e) Schmidt, B.; Berger, R., *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 463. f) Schmidt, B.; Elizarov, N.; Berger, R.; Holter, F., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3674. g) Sugiyama, Y.; Ishihara, K.; Masuda, Y.; Kobayashi, Y.; Hamamoto, H.; Matsugi, M., *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2060. h) Machado, A. H. L.; Milagre, H. M. S.; Eberlin, L. S.; Sabino, A. A.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3277. i) Oliveira, C. C.; Angnes, R. A.; Correia, C. R. D., *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4373.

²¹ Schmidt, B.; Elizarov, N.; Berger, R.; Petersen, M. H., *Synthesis* **2013**, *45*, 1174.

²² Canto, K.; Ribeiro, R. D.; Biajoli, A. F. P.; Correia, C. R. D., *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 8004.

²³ Kawagishi, F.; Toma, T.; Inui, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13684.

aduto **10**. Após purificação parcial o aduto obtido foi submetido a uma reação de diidroxilação, levando ao diol **11** com excelente rendimento de 93% para as duas etapas.



Esquema 12. Aрилиção de Heck-Matsuda na síntese total do alcaloide ecteinascidina 743 (**12**).

A robustez da metodologia é demonstrada pela escala em que a reação de Heck-Matsuda foi realizada, relativamente grande se considerada a complexidade do substrato olefínico, fornecendo 2,15 gramas do diol **11** após a subsequente etapa de diidroxilação. A manipulação adicional do diol obtido (**11**) permitiu a conclusão da síntese total da ecteinascidina 743 (**12**), alcançada com rendimento global de 1,1% em 28 etapas a partir do ácido *L*-glutâmico, material de partida para **9**.

Nos últimos quinze anos o grupo de pesquisa do Professor Carlos Roque Duarte Correia vem atuando fortemente no campo das reações de Heck-Matsuda,^{19c,20h,i, 22, 24}

²⁴ Para outras contribuições recentes, ver: a) da Penha, E. T.; Forni, J. A.; Biajoli, A. F. P.; Correia, C. R. D., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6342. b) Prediger, P.; Barbosa, L. F.; Genisson, Y.; Correia, C. R. D., *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7737. c) Moro, A. V.; dos Santos, M. R.; Correia, C. R. D., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7259. d) Taylor, J. G.; Ribeiro, R. D.; Correia, C. R. D., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3861. e) Barancelli, D. A.; Salles, A. G., Jr.; Taylor, J. G.; Correia, C. R. D., *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6036. f) Oliveira, C. C.; dos Santos, E. A. F.; Bormio Nunes, J. H.; Correia, C. R. D., *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8182. g) Correia, C. R. D.; Oliveira, C. C.; Salles, A. G., Jr.; Santos, E. A. F., *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3325. h) Soldi, C.; Moro, A. V.; Pizzolatti, M. G.; Correia, C. R. D., *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3607. i) Prediger, P.; da Silva, A. R.; Correia, C. R. D., *Tetrahedron* **2013**, in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2013.10.014>.

contribuindo não só com o desenvolvimento de novas metodologias, mas também com a execução de estudos mecanísticos e aplicação desta reação na síntese de pequenas moléculas com potencial atividade biológica. Alguns alvos recentemente alcançados em seu grupo de pesquisa são apresentados na Figura 2.

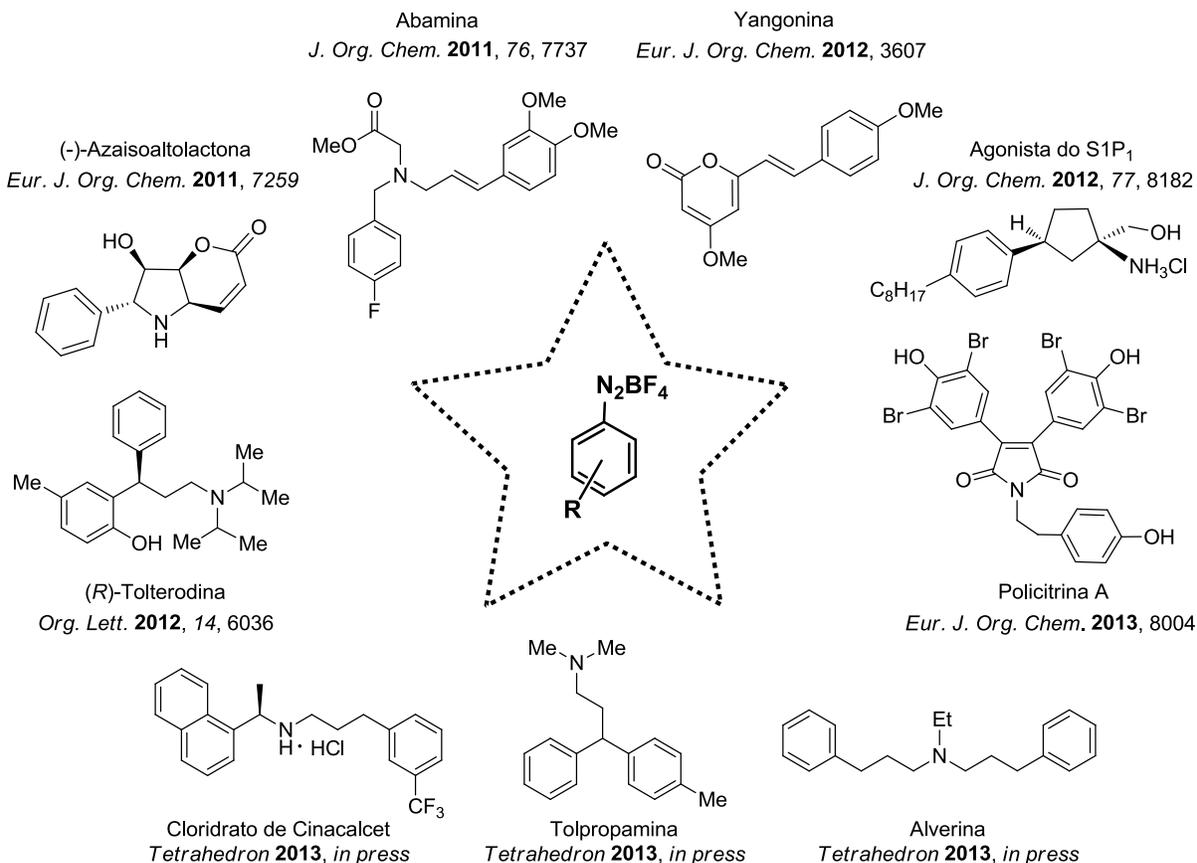


Figura 2. Produtos com potencial atividade biológica recentemente sintetizados no grupo do Professor Carlos Roque Correia utilizando a reação de Heck-Matsuda como uma das etapas chave.

Neste contexto, o presente trabalho de doutorado foi dividido em dois blocos. No primeiro deles, voltado à novas aplicações sintéticas da reação de Heck-Matsuda, objetivou-se a síntese de derivados arilpirrólicos e pirroloquinolínicos com potencial atividade biológica (Capítulos 1 e 2). Em um segundo momento, esforços foram direcionados para o desenvolvimento de uma metodologia para a arilação enantiosseletiva de olefinas endocíclicas via reação de Heck-Matsuda (Capítulo 3).

CAPÍTULO 1: SÍNTESE DE DERIVADOS ARILPIRRÓLICOS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA

Introdução

O pirrol é um heterociclo nitrogenado aromático de cinco membros cuja estrutura básica é encontrada em uma série de produtos naturais com importante papel em processos metabólicos de plantas e animais, a exemplo da clorofila, da hemoglobina e da vitamina B₁₂.²⁵

Este núcleo também é encontrado em um grande número de produtos naturais farmacologicamente ativos, muitas vezes na sua forma aril-substituída. Dentre os 3-arilpirróis pode-se destacar a pirrolnitrina (**13**), um potente antifúngico isolado de *Pseudomonas* spp. (Figura 3).²⁶

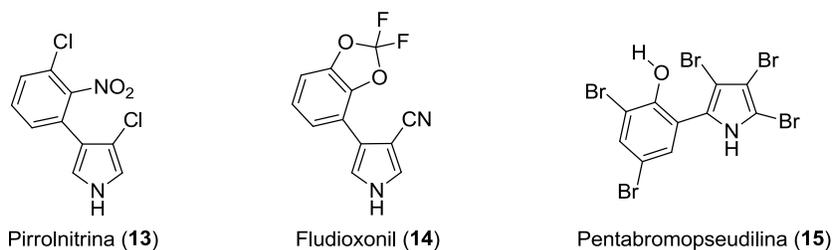


Figura 3. Arilpirróis biologicamente ativos.

Testes *in vivo* em estufa demonstraram o grande potencial deste composto para o tratamento de plantas infectadas pelos fungos *Botrytis cinerea* e *Magnaporthe grisea*; sua performance de campo, no entanto, foi prejudicada pela rápida decomposição observada com a exposição à luz solar. Modificações estruturais visando fotoestabilidade e atividade melhoradas culminaram no fludioxonil (**14**), análogo sintético atualmente comercializado como antifúngico para o tratamento de folhas e sementes.²⁷

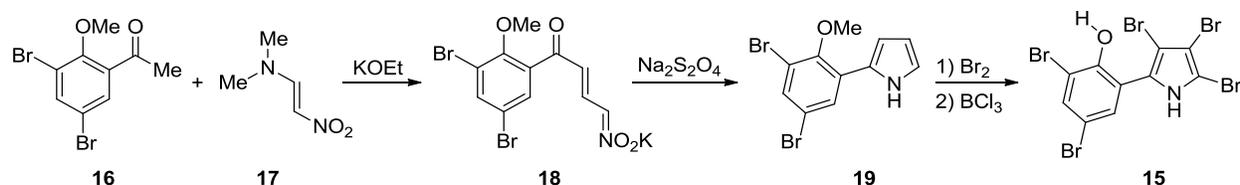
²⁵ Joule, J. A.; Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, 4th ed., Blackwell, Oxford, **2000**.

²⁶ Arima, K.; Imanaka, H.; Kousaka, M.; Fukuta, A.; Tamura, G., *Agr. Biol. Chem.* **1964**, *28*, 575.

²⁷ Kim, B. S.; Hwang, B. K., *J. Phytopathol.* **2007**, *155*, 641.

Dentre os 2-arilpirróis de origem natural podemos citar a pentabromopseudilina (**15**), isolada pela primeira vez em 1966 a partir de extratos de *Pseudomonas bromoutilis*²⁸ e posteriormente encontrada em culturas de diferentes bactérias.²⁹

A estrutura proposta na ocasião de seu primeiro isolamento, contendo um teor excentricamente alto de bromo, foi confirmada no mesmo ano através da primeira síntese total reportada por Hanessian e Kaltenbronn (Esquema 13).³⁰



Esquema 13. Síntese total da pentabromopseudilina (**15**) descrita por Hanessian e colaboradores.

A rota sintética utilizada teve início com a condensação entre a acetofenona **16** e a nitro-olefina **17** levando ao sal *aci*-nitro **18**, o qual foi reduzido com ditionito de sódio, levando ao pirrol **19** através de ciclização *in situ*. A bromação de **19** seguida de O-desmetilação do produto formado completou a síntese de **15**, que apresentou características espectroscópicas e cromatográficas idênticas às do produto de origem natural, confirmando a sua estrutura. Os rendimentos obtidos nesta sequência sintética, no entanto, não foram descritos.

Quase que simultaneamente, a estrutura da pentabromopseudilina também foi confirmada pela análise de difração de raios-X de monocristais obtidos a partir do material de origem biológica, em estudo independente conduzido por Lovell.³¹

A potente atividade antibiótica contra bactérias *gram* positivas demonstrada por este composto^{28,29a} atraiu a atenção de Laatsch e colaboradores, que em 1989 reportaram uma nova síntese total da pentabromopseudilina (Esquema 14).³²

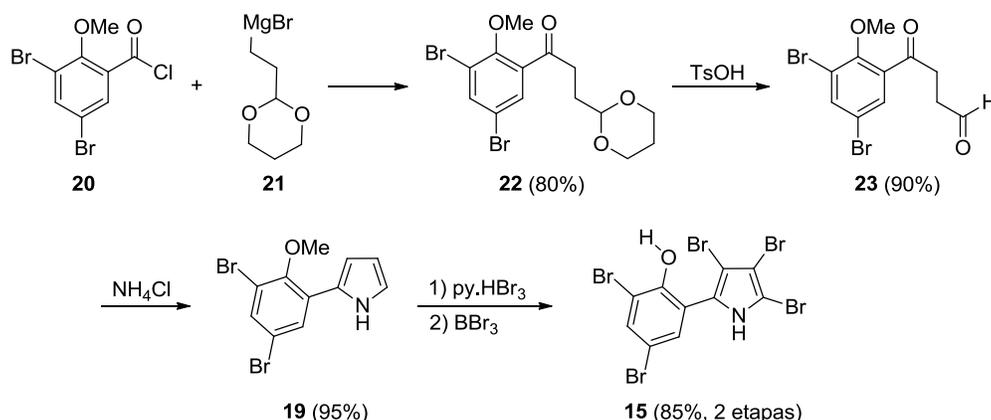
²⁸ Burkhold, P. R.; Pfister, R. M.; Leitz, F. H., *Appl. Microbiol.* **1966**, *14*, 649.

²⁹ a) Andersen, R. J.; Wolfe, M. S.; Faulkner, D. J., *Mar. Biol.* **1974**, *27*, 281. b) Laatsch, H.; Pudleiner, H., *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, *1989*, 863. c) Feher, D.; Barlow, R.; McAtee, J.; Hemscheidt, T. K., *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1963. d) Vynne, N. G.; Mansson, M.; Gram, L., *Mar. Drugs* **2012**, *10*, 1729.

³⁰ Hanessian, S.; Kaltenbronn, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4509.

³¹ Lovell, F. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4510.

³² Laatsch, H.; Pudleiner, H., *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, *1989*, 863.



Esquema 14. Síntese total da pentabromopseudilina (**15**) descrita por Laatsch e colaboradores.

A adição do reagente de Grignard **21** ao cloreto de acila **20** seguida de hidrólise do acetal presente no produto formado levou ao composto dicarbonílico **23**, o qual foi submetido a uma reação de Paal-Knorr levando ao intermediário arilpirrólico **19**. Este composto foi então subsequencialmente submetido às reações de bromação e *O*-desmetilação, completando a síntese da pentabromopseudilina (**15**) em 58% de rendimento global e 5 etapas a partir de **21**.

Além do produto natural **15**, o grupo de Laatsch também reportou a síntese de uma grande variedade de análogos sintéticos,³³ os quais foram avaliados em um abrangente estudo de estrutura-atividade.³⁴ As propriedades antibióticas, antitumorais e fitotóxicas destes compostos foram avaliadas por diferentes testes *in vitro*, os quais indicaram a pentabromopseudilina (**15**) como o composto mais ativo em todos os casos. Além destas contribuições, estudos biossintéticos detalhados também foram realizados pelo mesmo grupo de pesquisa.³⁵

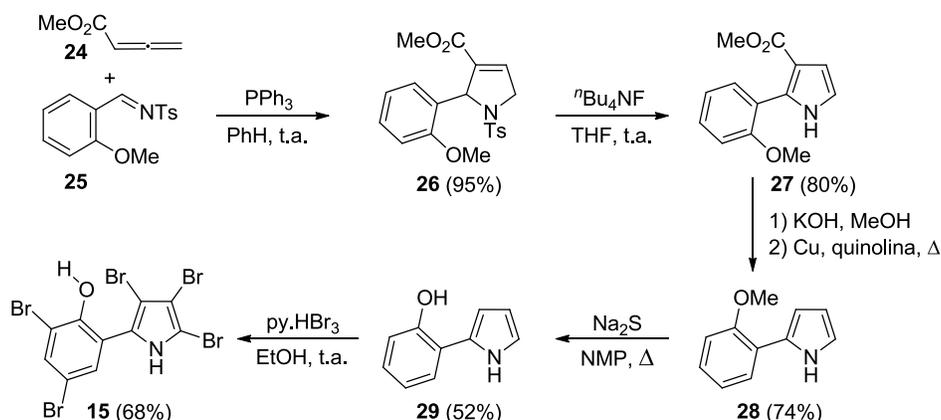
Uma nova síntese da pentabromopseudilina foi reportada em 1998 por Lu e colaboradores no contexto da aplicação sintética de sua metodologia de cicloadição [3+2] formal entre 2,3-butadienoatos e iminas catalisada por fosfinas, a qual foi utilizada

³³ a) Pudleiner, H.; Laatsch, H., *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1990, 423. b) Hanefeld, U.; Laatsch, H., *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 865. c) Renneberg, B.; Kellner, M.; Laatsch, H., *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1993, 847.

³⁴ Laatsch, H.; Renneberg, B.; Hanefeld, U.; Kellner, M.; Pudleiner, H.; Hamprecht, G.; Kraemer, H. P.; Anke, H., *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 537.

³⁵ a) Hanefeld, U.; Floss, H. G.; Laatsch, H., *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3604. b) Laatsch, H.; Pudleiner, H.; Pelizaeus, B.; van Pée, K.-H., *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 1994, 65. c) Peschke, J. D.; Hanefeld, U.; Laatsch, H., *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2005**, 69, 628.

para construção do anel 3-pirrolínico do intermediário **26** a partir dos compostos **24** e **25** (Esquema 15).³⁶



Esquema 15. Síntese da pentabromopseudilina (**15**) descrita por Lu e colaboradores.

A desproteção do nitrogênio em **26**, seguida pela aromatização *in situ* do produto formado levou ao arilpirrol **27**, o qual foi submetido à hidrólise e subsequente reação de descarboxilação para remoção do fragmento éster metílico remanescente da cicloadição inicial, levando a **28**. O intermediário **28** foi convertido na pentabromopseudilina (**15**) pelas reações de *O*-desmetilação com sulfeto de sódio e subsequente pentabromação do produto formado utilizando brometo perbrometo de piridínio, levando ao produto natural com 20% de rendimento global e 6 etapas a partir da imina **25**.

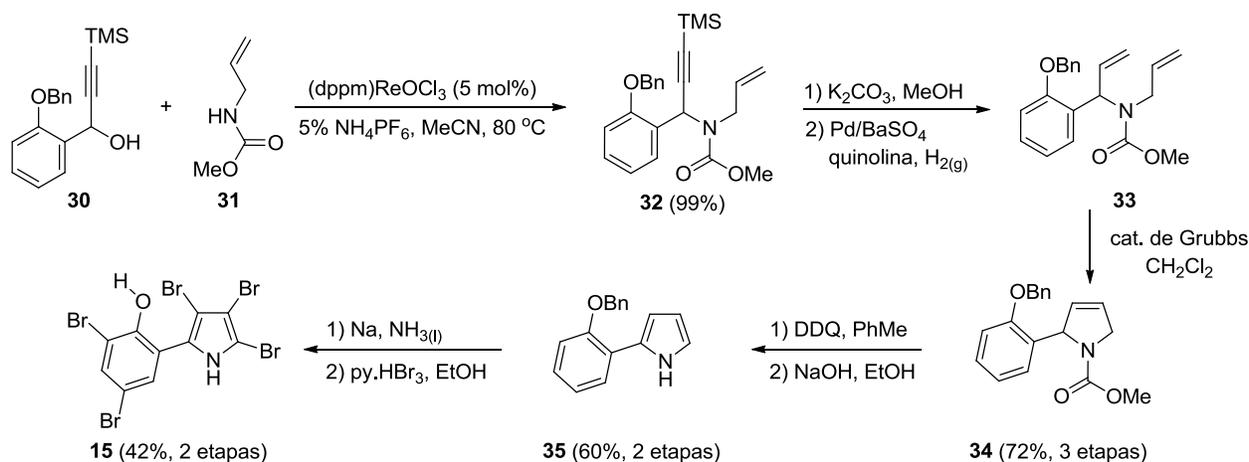
Em 2005, Toste, Holman e colaboradores reportaram a síntese da pentabromopseudilina (**15**) e diversos análogos utilizando como uma das etapas chave uma reação de substituição propargílica catalisada por rênio(V).³⁷

A síntese do produto natural teve início com a reação entre o *N*-alilcarbamato de metila (**31**) com o álcool propargílico **30** (Esquema 16). O produto obtido (**32**) foi dessililado em meio básico e submetido à redução de Lindlar fornecendo a dialilamina **33**, a qual foi submetida à reação de metátese de fechamento de anel levando à 3-pirrolina **34**. O intermediário **34** foi aromatizado utilizando 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-

³⁶ Xu, Z. R.; Lu, X. Y., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5031.

³⁷ Ohri, R. V.; Radosevich, A. T.; Hrovat, K. J.; Musich, C.; Huang, D.; Holman, T. R.; Toste, F. D., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2501.

benzoquinona (DDQ) e o grupo carbamato hidrolisado em meio básico, fornecendo o pirrol livre **35**. A desproteção do oxigênio em **35** e subsequente pentabromação do fenol obtido completaram a síntese da pentabromopseudilina (**15**), obtida com rendimento global de 18% em 8 etapas a partir do álcool propargílico **30**.



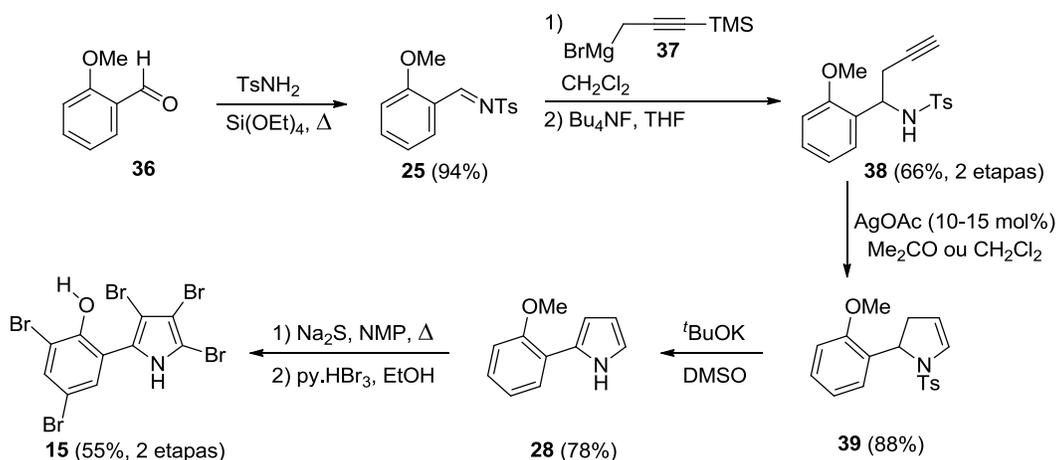
Esquema 16. Síntese da pentabromopseudilina (**15**) descrita por Toste e colaboradores.

Para a síntese dos análogos de **15** foram utilizados alcoóis propargílicos com diferentes substituintes arila como substratos para a etapa inicial, sendo os produtos obtidos submetidos à rotas sintéticas semelhantes.

Tendo como precedente as atividades biológicas previamente observadas para fenóis polibromados de origem marinha, a pentabromopseudilina (**15**) e análogos assim obtidos foram avaliados quanto à inibição de lipoxigenases humanas, enzimas responsáveis por respostas inflamatórias e implicadas em doenças como asma e câncer. Os dados obtidos revelaram que tanto a pentabromopseudilina (**15**) quanto alguns de seus análogos são potentes inibidores de 12- e 15-lipoxigenases e que o grau de bromação destes produtos tem influência no modo de inibição.³⁷

Mais recentemente, em 2009, Knolker e colaboradores reportaram a síntese de **15** utilizando a reação de ciclização de homopropargilaminas catalisada por prata(I) como uma das etapas chave (Esquema 17).³⁸

³⁸ Martin, R.; Jager, A.; Bohl, M.; Richter, S.; Fedorov, R.; Manstein, D. J.; Gutzeit, H. O.; Knolker, H. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8042.



Esquema 17. Síntese da pentabromopseudilina (**15**) descrita por Knolker e colaboradores.

A rota sintética teve início com a preparação da *N*-tosilimina **25** pela condensação entre o aldeído **36** e *p*-toluenosulfonamida. A adição do reagente de Grignard **37** à imina **25** seguida de dessililação do aduto formado levou ao intermediário **38**, o qual foi submetido à reação de ciclização catalisada por prata(I) para fornecer a 2-pirrolina **39**. A desproteção do nitrogênio de **39** em meio básico seguida de aromatização *in situ* levou ao pirrol **28**, que foi sequencialmente *O*-desmetilado e pentabromado, concluindo a síntese de **15** em 24% de rendimento global e 7 etapas a partir do aldeído comercial **36**.

Análogos de **15** também foram preparados pela utilização de diferentes aldeídos como materiais de partida em rotas sintéticas similares e os compostos obtidos foram incluídos em um *screening* para identificação de inibidores de proteínas motoras, em colaboração com outros grupos de pesquisa. Os resultados obtidos indicaram que algumas das pseudilinas sintetizadas, incluindo o produto natural **15**, são potentes inibidores de miosinas, enzimas relacionadas a uma série de patologias – entre elas o câncer, a malária e diversas disfunções musculares.

Os autores também observaram que a pentabromopseudilina (**15**) difere de outros inibidores de miosina em relação à seletividade apresentada e estudos mais detalhados evidenciaram um mecanismo de ação distinto, envolvendo a ligação de **15** a

um sítio alostérico previamente desconhecido, o que pôde ser observado através de análises cristalográficas por difração de raios-X.³⁹

Mais recentemente, Diederich e colaboradores reportaram que a pentabromopseudilina (**15**) também inibe enzimas do tipo IspD, envolvidas na rota mevalonato-independente para a síntese de isoprenóides - a qual é operante no metabolismo de muitos organismos patogênicos e plantas, mas não é observada em mamíferos.⁴⁰ Uma vez que há indícios de que a sobrevivência do protozoário *Plasmodium falciparum* dependa desta rota biossintética para a produção de isoprenóides, as enzimas nela envolvidas são potenciais alvos moleculares para o desenvolvimento de novas drogas antimalariais.⁴¹

Testes *in vitro* demonstraram que de fato a pentabromopseudilina (**15**) apresenta boa atividade anti-malarial, ($EC_{50}=1,27 \mu\text{M}$ para *Plasmodium falciparum*), e estudos cristalográficos permitiram determinar que a inibição das enzimas do tipo IspD ocorre devido à mudanças conformacionais promovidas pela ligação de compostos do tipo **15** a um sítio alostérico da enzima, impedindo a ligação do cosubstrato ao sítio ativo.

Pode-se observar que as rotas sintéticas para a pentabromopseudilina (**15**) até então descritas tem como característica comum a construção de seu anel nitrogenado através da ciclização intra- ou intermolecular de um substrato contendo o grupamento arila; no caso das três abordagens mais recentes, este anel é primeiramente obtido na forma de um 2-aryl-diidropirrol (**26**, **34** e **39**, Esquemas 15-17), cuja aromatização leva ao esqueleto arilpirrólico presente no produto final.

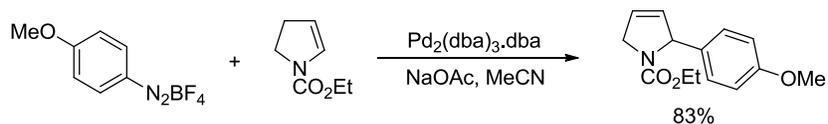
Estudos anteriores do nosso grupo do Professor Carlos Roque Duarte Correia demonstraram que 2-aryl-diidropirróis semelhantes podem ser obtidos através da reação

³⁹ a) Fedorov, R.; Bohl, M.; Tsiavalariis, G.; Hartmann, F. K.; Taft, M. H.; Baruch, P.; Brenner, B.; Martin, R.; Knolker, H. J.; Gutzeit, H. O.; Manstein, D. J., *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2009**, *16*, 80. b) Preller, M.; Chinthalapudi, K.; Martin, R.; Knolker, H. J.; Manstein, D. J., *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3675.

⁴⁰ Kunfermann, A.; Witschel, M.; Illarionov, B.; Martin, R.; Rottmann, M.; Höffken, H. W.; Seet, M.; Eisenreich, W.; Knölker, H.-J.; Fischer, M.; Bacher, A.; Groll, M.; Diederich, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2235.

⁴¹ a) Jomaa, H.; Wiesner, J.; Sanderbrand, S.; Altincicek, B.; Weidemeyer, C.; Hintz, M.; Türbachova, I.; Eberl, M.; Zeidler, J.; Lichtenthaler, H. K.; Soldati, D.; Beck, E., *Science* **1999**, *285*, 1573. b) Yeh, E.; DeRisi, J. L., *PLoS Biol.* **2011**, *9*, e1001138.

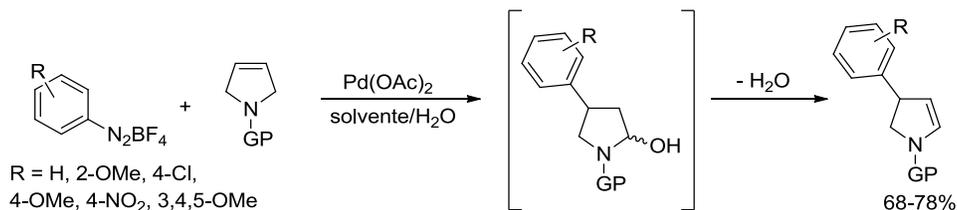
de Heck-Matsuda utilizando enecarbamatos endocíclicos como substratos olefínicos (Esquema 18).⁴²



Esquema 18. Preparação de um 2-aryl-2,5-diidropirrol via reação de Heck-Matsuda.^{42d}

Assim sendo, a reação de Heck-Matsuda com o sal de arenodiazônio apropriado apresenta-se como uma alternativa bastante direta para a obtenção de um possível intermediário avançado para a síntese da pentabromopseudilina (**15**).

Além disso, o seu grupo de pesquisa também demonstrou que a reação de Heck-Matsuda utilizando 3-pirrolinas como substrato e subsequente desidratação do lactamol obtido permite a preparação de diferentes 4-aryl-4,5-diidropirróis (Esquema 19),⁴³ compostos que em teoria também podem ser facilmente convertidos aos 3-arylpirróis correspondentes através de uma reação de oxidação.



Esquema 19. Preparação de 4-aryl-2,3-diidropirróis via reação de Heck-Matsuda.

Desta forma a reação de Heck-Matsuda pode ser vista como uma metodologia única capaz de fornecer precursores tanto de 2- como de 3-arylpirróis, a depender da olefina utilizada como substrato.

⁴² a) Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2083. b) Severino, E. A.; Correia, C. R. D., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3039. c) Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305. d) Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1553.

⁴³ a) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D., *Synlett* **2000**, 1037. b) de Oca, A.; Correia, C. R. D., *Arkivoc* **2003**, 390.

Objetivos

Considerando o grande potencial farmacológico exibido pelos compostos arilpirrólicos em geral, o desenvolvimento de novas metodologias gerais, eficientes e diretas para a obtenção de 2- e 3-arilpirróis é bastante desejável.

Uma vez que a demonstração de novas aplicações sintéticas para a reação de Heck-Matsuda encontra-se entre os principais interesses do grupo de pesquisa do Prof. Carlos Roque Duarte Correia e considerando-se os precedentes previamente apresentados, pretende-se apresentar a reação de Heck-Matsuda como uma nova ferramenta para a obtenção de derivados 2 e 3-arilpirrólicos através da síntese da pentabromopseudilina (**15**) e seu regioisômero 3-arilado isopentabromopseudilina (**40**, Figura 4).

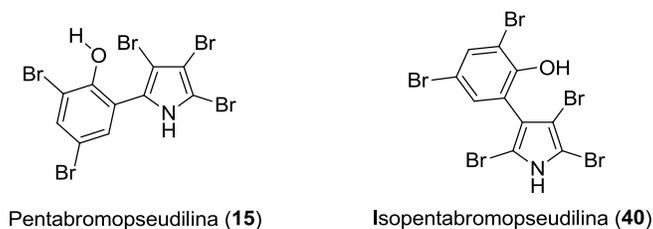
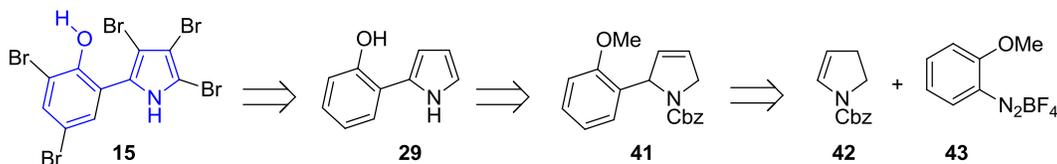


Figura 4. Alvos sintéticos do presente trabalho.

Resultados e Discussão

Inicialmente visamos a síntese total da pentabromopseudilina (**15**), cujo esqueleto 2-arilpirrólico **29** poderia ser obtido através da aromatização e desproteções do 2,5-diidropirrol 2-arilado **41**, produto da reação de Heck-Matsuda entre o enecarbamato endocíclico **42** e o sal de arildiazônio **43** (Esquema 20).

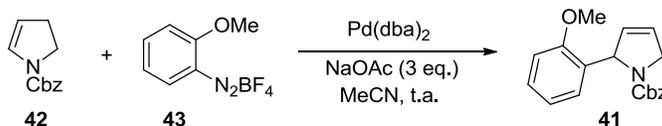


Esquema 20. Proposta retrossintética para a obtenção da pentabromopseudilina (**15**).

Tendo como base resultados anteriores do nosso grupo de pesquisa, a reação de Heck-Matsuda entre o enecarbamato **42**⁴⁴ e o sal de diazônio **43** foi investigada utilizando-se Pd(dba)₂ como catalisador, 3 equivalentes de NaOAc como base e acetonitrila como solvente (Tabela 1).^{43a}

A utilização de 1,5 equivalentes do sal de diazônio e 4% de Pd(dba)₂ como catalisador levou ao diidropirrol **41** com rendimento de 47% (Entrada 1, Tabela 1). Em um primeiro momento, no entanto, este resultado não foi reprodutível, e novos experimentos levaram a baixíssimos rendimentos, mesmo com a utilização de reagentes recém preparados e/ou purificados. Uma avaliação mais cuidadosa dos detalhes experimentais permitiu observar que a ordem de adição dos reagentes sólidos é de extrema importância para o curso desta reação (Entradas 1-3). Finalmente, a adição de Pd(dba)₂, NaOAc e o sal de diazônio **43** nesta ordem permitiu reproduzir o resultado inicialmente observado.

⁴⁴ Oliveira, D. F.; Miranda, P.; Correia, C. R. D., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646.

Tabela 1. Reação de Heck-Matsuda entre o enecarbamato **42** e o sal de arildiazônio **43**.


Entrada ^a	42 (n ^o equiv.)	43 (n ^o equiv.)	Pd(dba) ₂ (mol%)	Solvente	41 (%)
1	1	1,5	4	MeCN	46-47
2 ^b	1	1,5	4	MeCN	-
3 ^c	1	1,5	4	MeCN	18
4	1	1,5	8	MeCN	43-46
5	1,5	1	4	MeCN	67
6	2	1	4	MeCN	66
7	1,5	1	4	PhCN	Decomp.
8 ^d	1,5	1	4	PhCN	43
9 ^e	1,5	1	4	PhCN/MeCN	61
10 ^f	1,5	1	4	MeCN	71-73
11 ^f	1,2	1	4	MeCN	78

a) Ordem de adição: **42**, Pd(dba)₂, NaOAc, **43**, salvo indicação em contrário. b) Ordem de adição: **42**, **43**, NaOAc, Pd(dba)₂. c) **42** seguido da adição concomitante de Pd(dba)₂, NaOAc e **43**. d) Reação a 0 °C. e) PhCN:MeCN 1:9. f) NaOAc recém macerado foi utilizado.

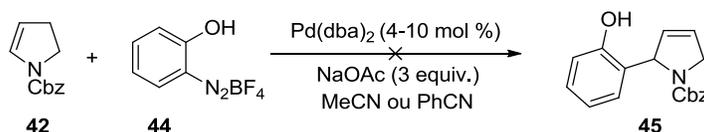
Resolvida a questão de reprodutibilidade e estabelecido o protocolo para ordem de adição dos reagentes, passou-se a avaliação dos demais fatores. Um aumento na quantidade de catalisador para 8 mol% não levou à melhora no rendimento (Entrada 4). A inversão da estequiometria da reação, por sua vez, permitiu que o aduto **41** fosse obtido com rendimento de 67%, consideravelmente superior (Entrada 5). Um maior excesso da olefina não trouxe melhoras ao rendimento (Entrada 6).

Avaliou-se ainda o uso de benzonitrila como solvente, uma vez que este se mostrou benéfico para o curso de diferentes reações de Heck-Matsuda.^{24b,45} Neste caso a reação ocorreu de maneira muito vigorosa e apenas a decomposição do material de partida pôde ser observada (Entrada 7). Em uma tentativa de modular esta maior reatividade, foram realizados experimentos em benzonitrila a baixa temperatura, ou ainda utilizando este solvente como aditivo, sem melhoras no resultado (Entradas 8 e 9).

⁴⁵ a) Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D., *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5668. b) Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D., *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3642.

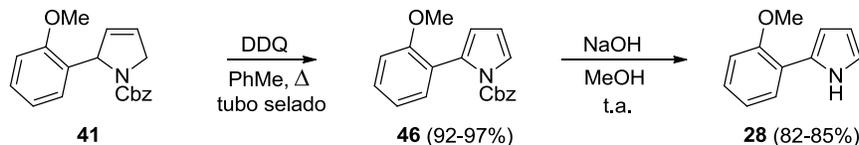
Considerando o importante papel da base em muitas reações de Heck-Matsuda e a baixa solubilidade do NaOAc em acetonitrila, optou-se por macerar esta base imediatamente antes do uso, no intuito de aumentar a sua superfície de contato e possivelmente acelerar a reação desejada. De fato, o uso deste artifício promoveu uma reação mais rápida, limpa e com rendimento levemente superior (Entrada 10). Desta maneira, somente um pequeno excesso da olefina (1,2 equiv.) foi necessário para obtenção de bons rendimentos em apenas 10 minutos de reação (Entrada 11). Cabe mencionar que a isomerização do aduto de Heck primário **41** não foi observada em nenhum destes experimentos.

Uma vez que a pentabromopseudilina (**15**) apresenta um fenol livre na sua estrutura, optamos por também investigar a reação de Heck-Matsuda envolvendo o sal de arildiazônio **44** (Esquema 21), o que evitaria a etapa de *O*-desmetilação em um momento posterior da síntese. No entanto, não foi observada evolução da reação nas condições otimizadas para o sal metoxilado **43**, nem mesmo com a utilização de uma carga maior de catalisador (10 mol%), aquecimento ou benzonitrila como solvente.



Esquema 21. Reação de Heck-Matsuda entre o sal de arildiazônio **44** e o enecarbamato **42**.

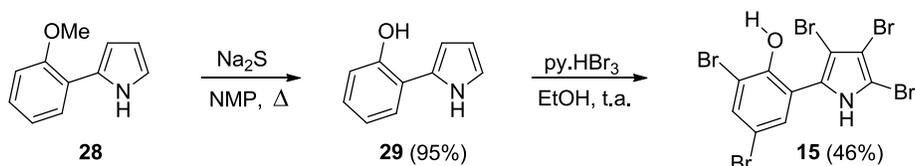
De posse do aduto de Heck **41** passou-se a etapa de aromatização do mesmo. A utilização de DDQ sob aquecimento em tubo selado levou ao 2-arilpirrol **46** com rendimentos entre 92 e 97% (Esquema 22).



Esquema 22. Obtenção do 2-arilpirrol desprotegido **28** a partir do aduto de Heck **41**.

O composto **46** foi então submetido à hidrólise do grupamento carbamato em meio metanólico básico, fornecendo o 2-arilpirrol desprotegido **28** com rendimentos entre 82 e 85%.

Para a desmetilação de **28** realizou-se um primeiro experimento utilizando-se 5 equivalentes de BBr_3 , mas não foi observado o consumo completo do material de partida mesmo após 8 horas de reação. Optou-se então pela utilização de Na_2S como reagente de *O*-desmetilação, de acordo com o procedimento descrito na síntese total de Lu e colaboradores,³⁶ obtendo-se o fenol livre **29** com rendimento de 95% (Esquema 23).

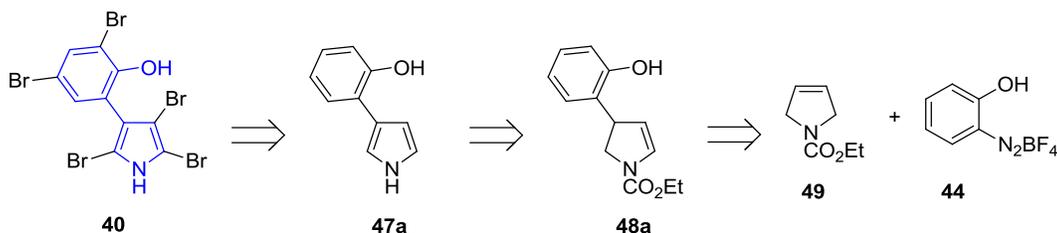


Esquema 23. Etapas finais na síntese da pentabromopseudilina (**15**).

Para a etapa final de pentabromação de **29**, inicialmente investigou-se a utilização de ácido tribromoisocianúrico (TBCA) como reagente de bromação,⁴⁶ mas apenas a degradação do material de partida foi observada em todas as tentativas.

Desta maneira optou-se por completar a síntese da pentabromopseudilina utilizando o procedimento previamente descrito por Lu,³⁶ e a reação bromação de **29** com 6 equivalentes de py.HBr_3 levou produto final (**15**) em 46% de rendimento. Desta forma, a síntese total da pentabromopseudilina foi concluída com rendimento global de 28%, em 5 etapas a partir do enecarbamato **42**.

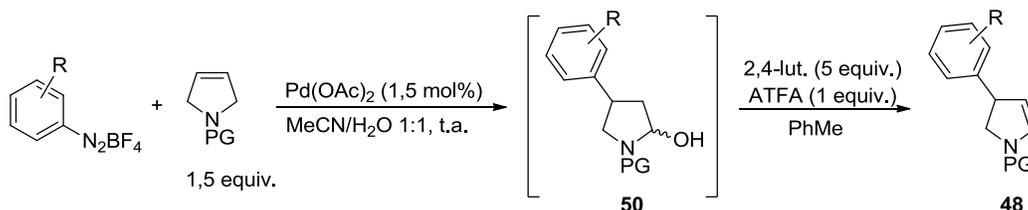
Motivados por estes resultados, optou-se por utilizar uma rota sintética semelhante para a preparação da isopentabromopseudilina (**40**), cujo esqueleto 3-arylpirrólico **47a** poderia ser obtido através da aromatização e desproteção do aduto **48a** proveniente da reação de Heck-Matsuda entre a 3-pirrolina *N*-protegida **49** e o sal de arildiazônio **44** seguida de desidratação (Esquema 24).



Esquema 24. Proposta retró sintética para a obtenção da isopentabromopseudilina (**40**).

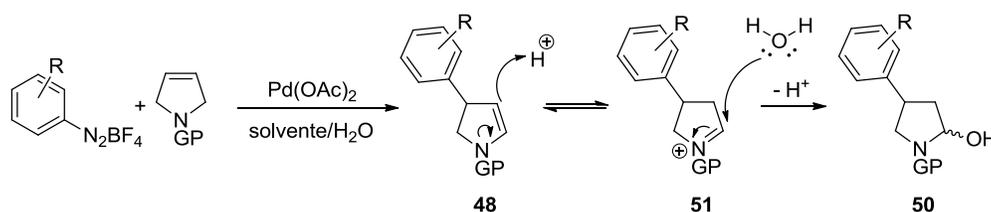
⁴⁶ de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S., *Synthesis* **2006**, 2006, 221.

Ainda que o nosso grupo de pesquisa tenha explorado de forma bastante abrangente o escopo da reação de Heck-Matsuda envolvendo 3-pirrolinas como substrato, o sal de diazônio hidroxilado **44** não havia sido utilizado nestas reações. Optou-se então por utilizar as condições descritas para sistemas análogos como ponto de partida para a obtenção de **48a** (Esquema 25).^{43b} Através deste protocolo a reação de Heck-Matsuda forneceria um lactamol arilado do tipo **50**, o qual seria sequencialmente desidratado para fornecer o diidroarilpirrol correspondente (**48**).



Esquema 25. Metodologia descrita por Correia e colaboradores para obtenção de 4-aril-4,5-diidropirróis via reação de Heck-Matsuda.

Embora o diidroarilpirrol **48** seja o produto primário da reação de Heck-Matsuda, este é rapidamente convertido ao lactamol **50** (mistura *cis/trans*) no meio reacional. A acidificação do meio com o transcorrer da reação de arilação, pela liberação de ácido tetrafluorbórico, faz com que o aduto primário **48** seja protonado gerando o íon imínio correspondente (**51**), que sofre o ataque nucleofílico de uma molécula de água e leva a mistura de lactamóis **50** (Esquema 26).



Esquema 26. Formação do lactamol a partir da hidratação do aduto primário de Heck via íon imínio.

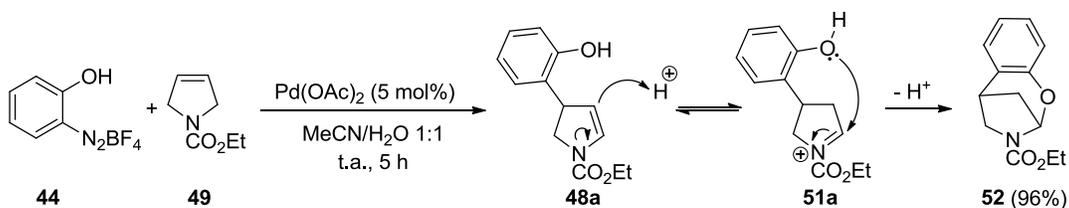
Apesar da implicação de uma etapa adicional para o isolamento do produto de interesse, a formação do lactamol **50** no meio reacional é de extrema importância para a transformação global, uma vez que coíbe a formação de subprodutos provenientes de uma segunda arilação no aduto de Heck (**48**), que é uma olefina mais reativa que o material de partida frente à reação de arilação. Como a hidratação acaba por capturar o diidropirrol formado obtém-se alta seletividade para a monoarilação dispensando o uso

de altos excessos da olefina ou aditivos, necessários nos protocolos convencionais da reação de Heck com estes substratos.⁴⁷

Um primeiro experimento utilizando o sal de diazônio *o*-hidroxilado **44** foi conduzido nas condições anteriormente citadas (Esquema 25), porém não foi possível observar evolução mesmo após 24 horas de reação, observando-se somente o material de partida nas análises por cromatografia em camada delgada (CCD) ou cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG/EM).

Realizou-se então um segundo experimento, desta vez utilizando uma quantidade maior de Pd(OAc)₂ (5 mol%), mantendo-se constantes os demais parâmetros reacionais. Neste caso foi possível observar uma lenta evolução de nitrogênio do meio reacional, indicando o consumo do sal de diazônio, que cessou após cerca de 5 horas de reação. Observou-se também a formação de um produto mais polar que o material de partida nas análises por CCD.

O material obtido na etapa de arilação foi submetido à purificação por cromatografia de adsorção em coluna e então analisado por ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C e espectroscopia vibracional no infravermelho (IV), o que permitiu caracterizá-lo como o *N,O*-acetal tricíclico **52**, derivado do ataque intramolecular da hidroxila fenólica à porção *N*-acilimínio formada com a protonação do aduto primário **48a** (Esquema 27).



Esquema 27. Obtenção do *N,O*-acetal tricíclico **52** via reação de Heck-Matsuda.

O triciclo **52** foi obtido com rendimento isolado de 96% nas condições utilizadas, sendo sua estrutura posteriormente confirmada através de análise por difração de raios-X (Figura 5).

⁴⁷ Sonesson, C.; Larhed, M.; Nyqvist, C.; Hallberg, A., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4756.

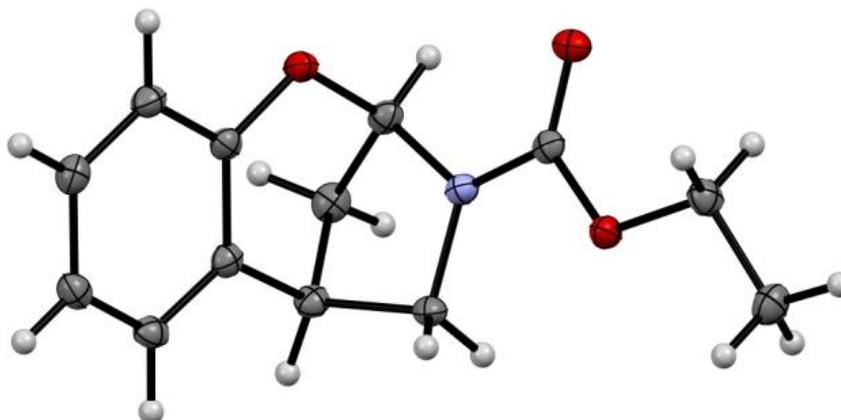


Figura 5. Diagrama Ortep para o composto **52** com elipsóides a 50% de probabilidade.

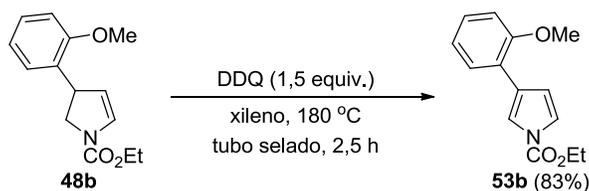
Dada a impossibilidade do isolamento do intermediário **48a**, optou-se pela preparação do seu análogo *O*-metilado **48b**, cuja utilização requisitaria apenas a inclusão de uma etapa de *O*-desmetilação na rota sintética inicialmente planejada.

O diidropirrol **48b** foi obtido através da reação de Heck-Matsuda entre a olefina **49** e o sal de arildiazônio **43** seguida de desidratação do lactamol obtido. A utilização das condições inicialmente empregadas nos experimentos anteriores permitiu que a etapa de arilação fosse conduzida em apenas 15 minutos de reação, levando a **48b** com rendimento isolado de 73% para as duas etapas (Esquema 28).



Esquema 28. Preparação do 4-aryl-4,5-diidropirrol **48b** via reação de Heck-Matsuda seguida de desidratação.

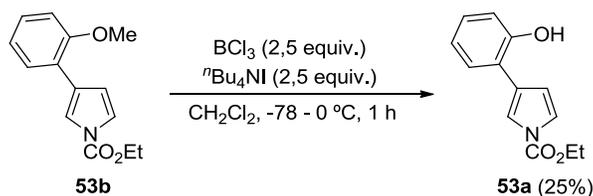
De posse do diidropirrol **48b** passou-se a etapa de aromatização do mesmo, a qual foi conduzida novamente com a utilização de DDQ, levando ao 3-arylpirrol *N*-protegido **53b** com rendimento isolado de 83% (Esquema 29).



Esquema 29. Síntese do arilpirrol **53b**.

No que tange a *O*-desmetilação de **53b**, diferentes metodologias foram testadas sem sucesso. Nas reações utilizando *para*-toluenossulfonato de piridínio⁴⁸ ou BCl₃⁴⁹ o material de partida foi recuperado. A utilização de BBr₃, ácido de Lewis mais forte, levou ao consumo completo do material de partida, mas não levou ao produto desmetilado **53a**, observando-se apenas compostos altamente polares na análise por CCD.⁵⁰

Dentre as condições testadas, somente o sistema BCl₃/ⁿBu₄NI permitiu a obtenção do produto de interesse,⁵¹ levando a **53a** com rendimento de apenas 25%, apesar do consumo total do material de partida conforme análise por CCD (Esquema 30).



Esquema 30. *O*-desmetilação de **53b** utilizando o sistema BCl₃ e ⁿBu₄NI.

Os baixos rendimentos obtidos, assim como a formação de compostos mais polares, poderiam ser explicados pela reação lateral de *O*-desalquilação da porção carbamato, levando ao ácido carbâmico correspondente. Este suposto subproduto exibiria polaridade bem maior do que a esperada para o produto de interesse, não sendo eluído durante a etapa de purificação por cromatografia de adsorção em coluna.

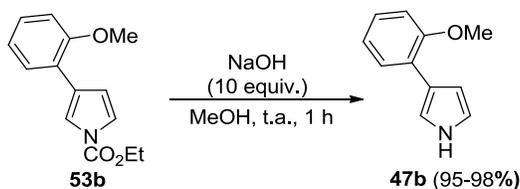
Optou-se então pela inversão da sequência sintética inicialmente planejada, efetuando-se a desproteção do nitrogênio em **53b** antes da reação de *O*-desmetilação. Assim, o arilpirrol *N*-protegido **53b** foi submetido à hidrólise em meio metanólico básico a temperatura ambiente, levando ao pirrol livre **47b** com rendimento de 95% após 1 hora de reação (Esquema 31).

⁴⁸ Lamba, M. S.; Makrandi, J. K., *J. Chem. Res.* **2007**, 2007, 585.

⁴⁹ ApSimon, J. W.; Durham, D. G.; Rees, A. H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 1588.

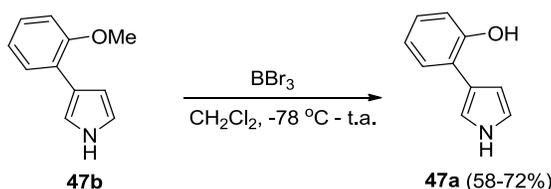
⁵⁰ Nayak, M. K.; Wan, P., *Photochem. Photobiol. Sci.* **2008**, 7, 1544.

⁵¹ Brooks, P. R.; Wirtz, M. C.; Vetelino, M. G.; Rescek, D. M.; Woodworth, G. F.; Morgan, B. P.; Coe, J. W., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9719.



Esquema 31. Desproteção do 3-arilpirrol *N*-protegido **53b**.

Passou-se então as tentativas de desmetilação de **47b**. Em um primeiro experimento utilizou-se 3 equivalentes de BBr_3 , em diclorometano, com adição do reagente a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e permitindo que o sistema naturalmente atingisse a temperatura ambiente durante a noite. Desta maneira, o produto fenólico **47a** foi obtido com rendimento moderado de 58% (Esquema 32).



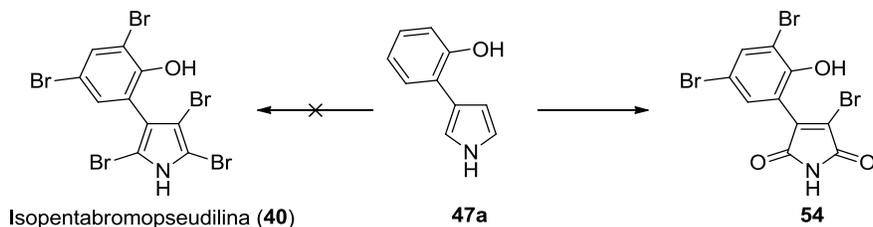
Esquema 32. *O*-desmetilação de **47b**.

Diminuiu-se então o tempo de reação, a fim de averiguar uma possível degradação do produto no meio reacional. Após 5 horas de reação foi observado o consumo total do material de partida na análise por CCD, porém o produto foi isolado com rendimento apenas levemente superior, de 63%, descartando esta possibilidade. A utilização de 5 equivalentes de BBr_3 permitiu a obtenção do produto em rendimento mais alto, de 72%, enquanto que a utilização de um excesso ainda maior do reagente levou a uma nova queda no rendimento (10 equivalentes, 63%).

Uma vez que a *O*-desmetilação do regioisômero de **47b** foi anteriormente realizada utilizando sulfeto de sódio sob aquecimento (ver Esquema 23), o emprego deste reagente também foi avaliado. Diferentes experimentos avaliando-se estequiometria, concentração e temperatura da reação foram realizados, mas apenas rendimentos moderados (entre 31 e 49%) foram obtidos. Optou-se então pela utilização do procedimento previamente otimizado utilizando BBr_3 e passou-se a etapa de pentabromação para finalização da rota sintética.

Realizou-se um primeiro experimento utilizando TBCA como reagente de bromação (1,83 equivalentes - 5,5 equivalentes em átomos de bromo transferíveis),⁴⁶ em metanol como solvente (Entrada 1, Tabela 2). Após 24 horas de reação foi possível observar diversos produtos na análise por CCD, sendo possível isolar um produto majoritário através de cromatografia em coluna.

Tabela 2. Polibromação do arilpirrol **47a**.



Entrada	Reagente de Bromação	nº equiv.	Solvente	t (h)	54 (%)
1	TBCA	1,83	MeOH	24	38
2	TBCA	1,83	MeOH	72	51
3	pyr.HBr ₃	5,5	EtOH abs.	72	59
4	pyr.HBr ₃	6,5	EtOH abs.	72	66
5	pyr.HBr ₃	10	EtOH abs.	72	68

O espectro de ¹H RMN deste material apresentou somente dois dubletos com acoplamento tipo *meta* na região de hidrogênios aromáticos ($J=2,4$ Hz), multiplicidade esperada para os sinais do produto pentafuncionalizado; no entanto, o espectro obtido não correspondia ao decrito na literatura para a isopentabromopseudilina (**40**),^{33b} alvo final da rota sintética proposta. A caracterização completa deste material permitiu identificá-lo como a maleimida tribromada **54**.

Optou-se então por utilizar outro reagente de bromação, e diferentes experimentos foram realizados utilizando brometo perbrometo de piridínio (py.HBr₃) em etanol absoluto como solvente (Entradas 3-5).^{38,52} Em todos os casos a maleimida **54** foi isolada como produto majoritário, sendo obtida em 68% de rendimento quando 10 equivalentes do reagente de bromação foram utilizados (Entrada 5).

⁵² Vona, J. A.; Merker, P. C., *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 1048.

Em um destes experimentos pôde-se observar a formação de cristais a partir do bruto reacional, os quais fortuitamente se mostraram adequados para a análise de difração de raios-X. Esta análise revelou que os cristais obtidos eram oriundos da co-cristalização de py.HBr e a maleimida **54**, permitindo a confirmação inequívoca da sua estrutura (Figura 6).

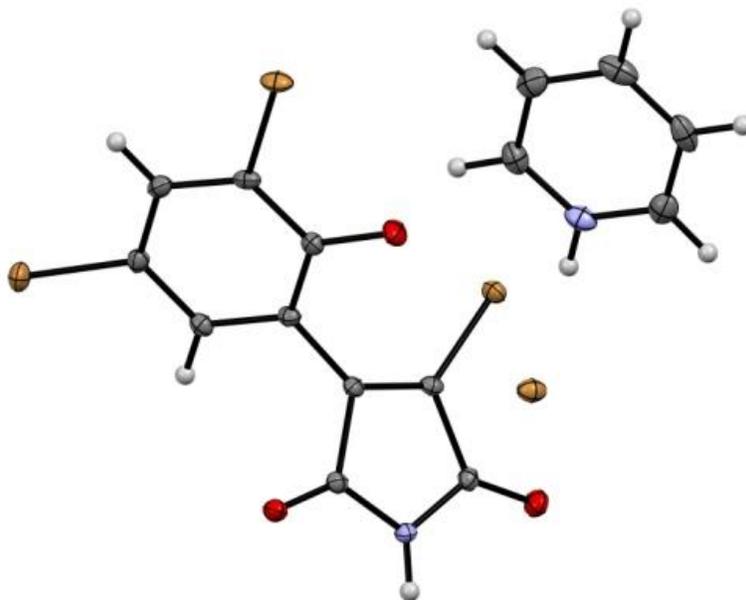


Figura 6. Diagrama Ortep para o co-cristal da maleimida **54** e py.HBr com elipsóides a 50% de probabilidade.

Uma possível explicação para a formação desta maleimida seria a própria degradação da isopentabromopseudilina (**40**) no meio reacional, uma vez que esta, obtida por outra rota sintética na literatura, é descrita como um composto que após o isolamento “rapidamente muda de cor”, um indicativo de sua instabilidade.^{33b} Tal comportamento poderia ser potencializado na presença de reagentes de bromação, uma vez que estes possuem reconhecido caráter oxidante.⁵³

Na tentativa de aumentar a estabilidade tanto do substrato quanto do produto formado frente à oxidação, optamos por proteger o átomo de nitrogênio do composto arilpirrólico **47a** na forma de carbamato metílico, a fim de diminuir a densidade eletrônica do sistema. O composto *N*-protegido foi submetido às condições de bromação

⁵³ a) Yang, S.-H., *Synlett* **2009**, 1351. b) Marfat, A.; Carta, M. P., *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4027.

mas apenas uma mistura complexa e de separação muito difícil foi observada em todas as tentativas.

Embora a síntese da isopentabromopseudilina (**40**) não tenha sido concluída, a metodologia desenvolvida permitiu a preparação de dois derivados 3-arilpirrólicos em bons rendimentos.

Conclusões

Os resultados obtidos nesta parte do trabalho ilustram o potencial da reação de Heck-Matsuda como ferramenta para obtenção de derivados 2 e 3-arilpirrólicos, como pode ser demonstrado pela preparação dos compostos **28** e **47b**, respectivamente.

Embora a obtenção da isopentabromopseudilina (**40**) a partir do derivado 3-arilpirrólico **47b** não tenha sido alcançada, o derivado 2-arilpirrólico **28** foi utilizado com sucesso na síntese total do produto natural pentabromopseudilina (**15**). A rota sintética utilizada permitiu a obtenção de **15** com rendimento global de 28% em 5 etapas a partir do enecarbamato endocíclico **42**, comparando-se bem com as abordagens mais recentes em termos de eficiência.

Cabe mencionar que o esqueleto 3-arilpirrólico básico deste produto natural foi construído rapidamente e em bom rendimento através de uma reação de Heck-Matsuda seguida de aromatização, metodologias que apresentam, entre outras vantagens, grande robustez e procedimentos experimentais bastante simplificados.

Finalmente, os resultados obtidos nesta parte do trabalho foram publicados no ano de 2012 no periódico *Tetrahedron Letters*.⁵⁴

⁵⁴ Schwalm, C. S.; de Castro, I. B. D.; Ferrari, J.; de Oliveira, F. L.; Aparicio, R.; Correia, C. R. D., *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1660.

**CAPÍTULO 2: SÍNTESE DE DERIVADOS
3*H*-PIRROLO[2,3-*c*]QUINOLÍNICOS:
MARINOQUINOLINAS E ANÁLOGOS**

Introdução

O núcleo 3*H*-pirrolo[2,3-*c*]quinolina é um sistema tricíclico bastante raro entre produtos naturais, cujo primeiro exemplo reportado foi a marinoquinolina A (**55a**, Figura 7), um potente inibidor de acetilcolinesterase ($IC_{50} = 4,9 \mu M$) isolado pela primeira vez da bactéria marinha *Rapidithrix thailandica* em 2006.⁵⁵

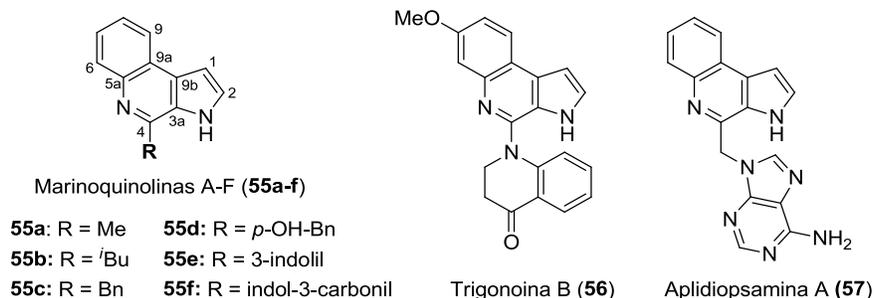


Figura 7. Produtos naturais contendo o núcleo 3*H*-pirrolo-[2,3-*c*]quinolina.

Em 2011, em conjunto com a marinoquinolina A, outros cinco derivados, as marinoquinolinas B-F (**55b-f**), foram isolados a partir de extratos da bactéria *Ohtaekwangia kribbensis*.⁵⁶ Todos os membros desta família de produtos naturais apresentaram atividade citotóxica moderada contra três linhagens de células tumorais (L929, MCF-7 e KB-3-1) bem como atividade antiprotozoária promissora contra *Plasmodium falciparum* K1 (linhagem resistente a cloroquina, IC_{50} entre 1,7 e 15 μM) e *Trypanosoma cruzi* (IC_{50} entre 21,8 e 53,1 μM).

Outros dois produtos naturais contendo esta subestrutura são a trigonoina B (**56**), composto com baixa atividade anti-HIV isolado das folhas de *Trigonostemon liliifolius*,⁵⁷ e a aplidiopsamina A (**57**), isolada da ascídia *Aplidiopsis confluata*.⁵⁸ Este último composto também apresenta atividade antimalarial, sendo igualmente ativo contra linhagens de

⁵⁵ a) Kanjana-opas, A.; Panphon, S.; Fun, H.-K.; Chantrapromma, S., *Acta Cryst. E* **2006**, *62*, o2728. b) Sangnoi, Y.; Sakulkeo, O.; Yuenyongsawad, S.; Kanjana-opas, A.; Ingkaninan, K.; Plubrukarn, A.; Suwanborirux, K., *Mar. Drugs* **2008**, *6*, 578.

⁵⁶ Okanya, P. W.; Mohr, K. I.; Gerth, K.; Jansen, R.; Müller, R., *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 603.

⁵⁷ Li, S.-F.; Di, Y.-T.; He, H.-P.; Zhang, Y.; Wang, Y.-H.; Yin, J.-L.; Tan, C.-J.; Li, S.-L.; Hao, X.-J., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3186.

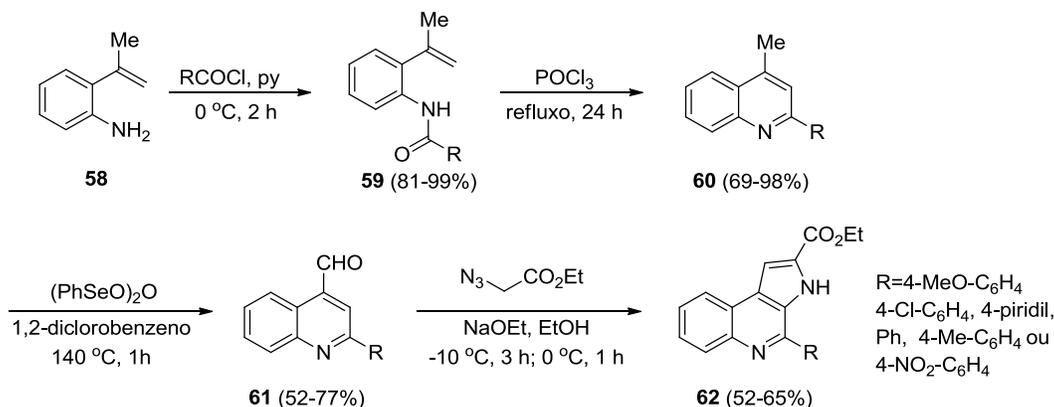
⁵⁸ Carroll, A. R.; Duffy, S.; Avery, V. M., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8291.

Plasmodium falciparum sensíveis e resistentes à cloroquina, com valores de IC₅₀ de 1,47 (3D7) e 1,65 μM (Dd2), respectivamente.

Considerando que os produtos naturais apresentados diferem entre si basicamente pelo padrão de substituição na posição 4 do núcleo pirroloquinolínico, uma metodologia que permita a introdução de diferentes substituintes nesta posição é bastante desejável.

Anteriormente ao isolamento destes produtos naturais, a preparação de compostos 3*H*-pirrolo[2,3-*c*]quinolínicos foi raramente descrita e entre as poucas estratégias exploradas com este fim encontram-se a ciclização intramolecular de 3-quinolil-hidrazonas⁵⁹ e a anelação entre 3-amino-4-haloquinolinas e aldeídos catalisada por paládio,⁶⁰ ambas tendo como pré-requisito a utilização de substratos quinolínicos previamente substituídos na posição desejada.

Outra alternativa previamente descrita na literatura é a preparação de derivados pirroloquinolínicos através da condensação entre 2-azidoacetato de etila e diferentes 4-formilquinolinas, preparadas a partir da anilina **58** por uma sequência de reações de acilação, ciclização e oxidação (Esquema 33).⁶¹



Esquema 33. Construção do sistema pirroloquinolínico através da reação entre azidoacetato de etila e 4-formilquinolinas.

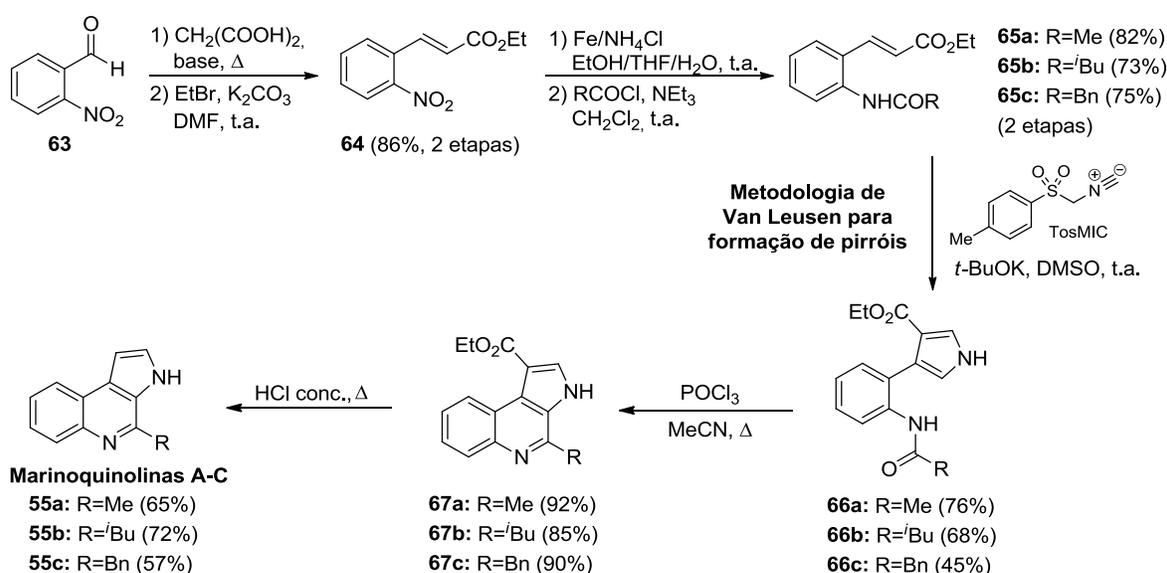
⁵⁹ a) Atkinson, C. M.; Mattocks, A. R., *J. Chem. Soc.* **1957**, 3722. b) Govindachari, T.; Sudarsan.V; Rajappa, S., *Tetrahedron* **1961**, *16*, 1. c) Parrick, J.; Wilcox, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2121.

⁶⁰ Van Baelen, G.; Lemiere, G. L. F.; Dommissie, R. A.; Maes, B. U. W., *Arkivoc* **2009**, 174.

⁶¹ Molina, P.; Alajarin, M.; Sanchezandrada, P., *Synthesis* **1993**, 225.

Nota-se que esta estratégia poderia ser utilizada na síntese dos produtos naturais posteriormente isolados, contanto que a acilação introduzisse o substituinte adequado e uma etapa para descarboxilação dos produtos do tipo **62** fosse adicionada ao final da rota sintética.

Em 2012, durante a execução deste projeto de doutorado, uma rota alternativa para a preparação de derivados regioisoméricos de **62** foi reportada por Yao e colaboradores e os compostos obtidos (**67a-c**) foram utilizados como precursores finais das marinoquinolinas A, B e C (**55a-c**), constituindo a primeira síntese total de membros desta família de produtos naturais (Esquema 34).⁶²



Esquema 34. Primeira síntese total das marinoquinolinas A, B e C (**55a-c**), descrita por Yao e colaboradores.

A rota sintética utilizada pelos autores teve início com a reação de Knoevenagel entre o aldeído **63** e ácido malônico seguida de *O*-alquilação do produto formado, levando ao estér α,β -insaturado **64**. A redução do grupo nitro do cinamato **64** seguida da reação com o cloreto de acila apropriado levou aos intermediários acilados **65a-c**, os quais foram submetidos à reação com tosilmetilisocianeto (TosMIC) para a construção do anel pirrólico de **66a-c** através da metodologia de Van Leusen. Os compostos **66a-c** foram então submetidos a uma reação tipo Bischler-Napieralski para fechamento do

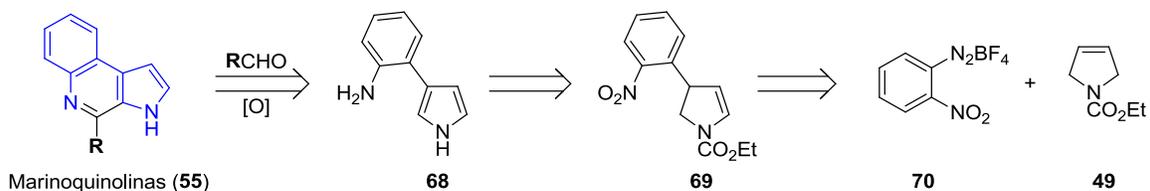
⁶² Ni, L.; Li, Z.; Wu, F.; Xu, J.; Wu, X.; Kong, L.; Yao, H., *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1271.

anel central do núcleo pirroloquinolínico, levando aos intermediários **67a-c**, os quais foram finalmente descarboxilados em meio ácido para fornecer as marinoquinolinas A, B e C (**55a-c**). Desta forma os autores completaram a síntese destes três produtos naturais com rendimentos globais entre 15 e 32%, em 7 etapas a partir do aldeído **63**.

Embora as duas estratégias anteriormente apresentadas tenham permitido a obtenção de derivados pirroloquinolínicos 4-substituídos em poucas etapas e de maneira relativamente eficiente, a introdução do substituinte R em uma etapa precoce da rota sintética fez com que a preparação de cada derivado exigisse ao menos 4 etapas reacionais a partir de um intermediário comum.

Assim sendo, uma metodologia que permita uma introdução mais tardia do substituinte adequado na posição 4 do núcleo pirroloquinolínico continuava sendo bastante desejável. Uma estratégia deste tipo permitiria a obtenção de análogos estruturalmente diversos em poucas etapas a partir de um intermediário comum, facilitando a geração de bibliotecas de compostos para futuros estudos de atividade biológica.

Neste contexto, uma alternativa interessante para a preparação de derivados apropriadamente substituídos seria a utilização da pirroloanilina **68** como substrato na reação de Pictet-Spengler com diferentes aldeídos, seguida de aromatização do sistema tricíclico resultante (Esquema 35).



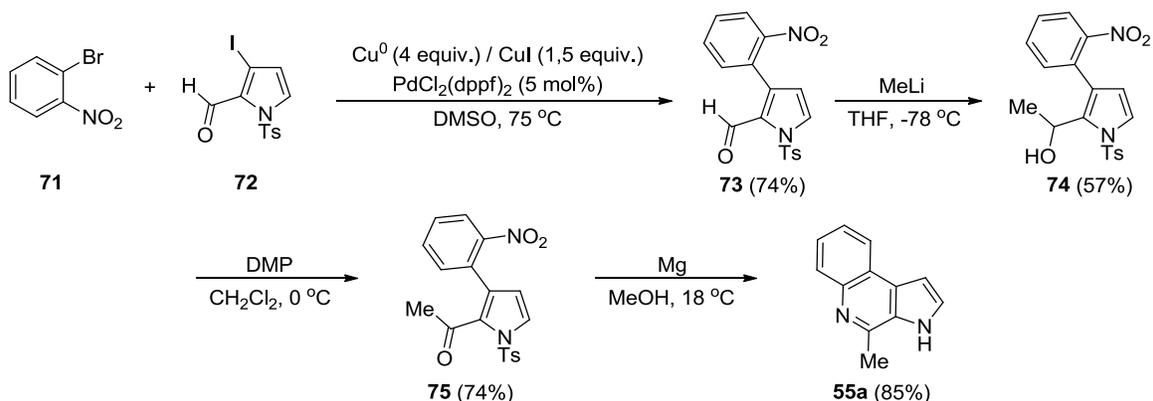
Esquema 35. Proposta retrosintética para obtenção das marinoquinolinas.

Uma vez que o intermediário **68** trata-se de um 3-irilpirrol, este poderia ser obtido a partir da elaboração do produto da reação de Heck-Matsuda entre a 3-pirrolina **49** e o sal de arildiazônio **70** seguida de eliminação, de maneira semelhante à demonstrada na primeira parte deste trabalho de doutorado. Os resultados obtidos durante a execução desta proposta serão discutidos ao longo deste capítulo.

O grande interesse no potencial farmacológico desta classe de compostos continua atraindo a atenção da comunidade sintética, como pode ser observado pelo

significante número de novas abordagens descritas após o desenvolvimento deste projeto.

Banwell e colaboradores reportaram a síntese total da marinoquinolina A (**55a**) utilizando como uma das etapas chave o acoplamento de Ullmann catalisado por paládio entre o brometo de arila **71** e o iodopirrol **72** (Esquema 36).⁶³ A adição de metil lítio à carbonila do produto de acoplamento **73** seguida da oxidação do álcool resultante levou à cetona **75**, a qual foi então tratada com magnésio metálico, levando à redução do grupo nitro seguida de ciclização e aromatização *in situ* e concomitante *N*-desproteção. Desta maneira a síntese da marinoquinolina A foi concluída com rendimento global de 27% em 4 etapas a partir do iodopirrol **72** e 10% de rendimento global em 7 etapas a partir do cinamaldeído, material de partida para **72**.



Esquema 36. Síntese da marinoquinolina A (**55a**) descrita por Banwell e colaboradores.

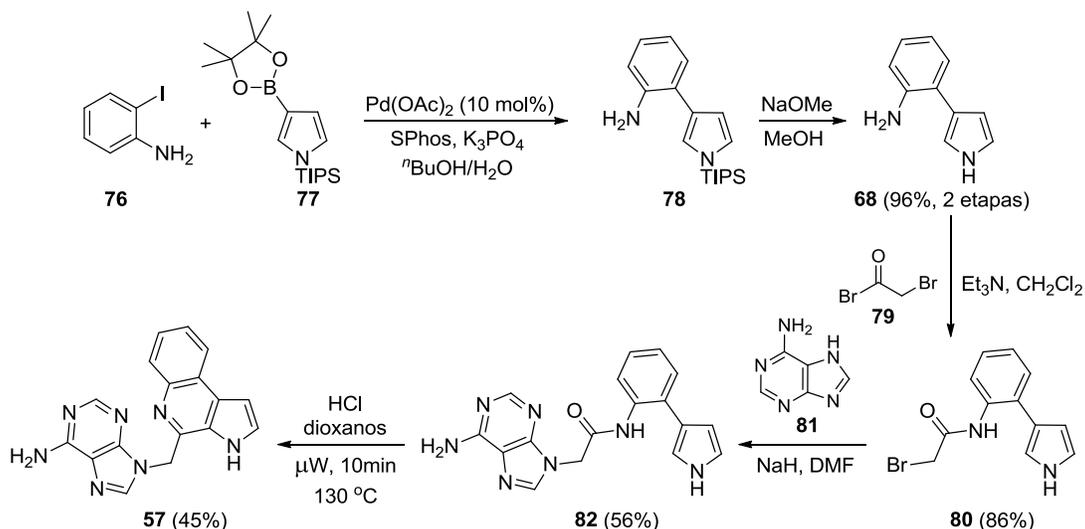
Posteriormente Linsley e colaboradores reportaram a síntese total da aplidiopsamina A (**57**) utilizando uma abordagem biomimética, tendo como etapa chave a reação de Bischler-Napieralski do intermediário **82** (Esquema 37),⁶⁴ composto invocado como precursor final de **57** na rota biossintética proposta por Carroll e colaboradores quando do isolamento deste produto natural.⁵⁸

A rota sintética utilizada teve início com a preparação da pirroloanilina **68**, intermediário comum à nossa proposta retróssintética, através do acoplamento de Suzuki entre o iodeto de arila **76** e o pirroilboronato **77** seguida da desproteção do

⁶³ Ma, X.; Vo, Y.; Banwell, M. G.; Willis, A. C., *Asian J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 160.

⁶⁴ Panarese, J. D.; Linsley, C. W., *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5808.

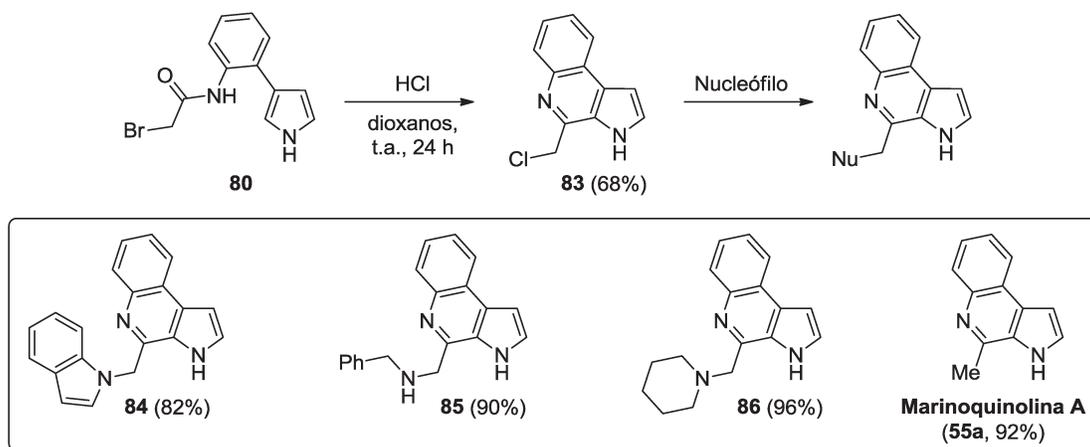
produto de acoplamento **78**. A acilação de **68** com **79** levou à anilida bromada **80**, a qual foi utilizada na *N*-alquilação da adenina (**81**), levando ao intermediário chave **82**. Condições modificadas para a reação do tipo Bischler-Napieralsky finalmente levaram ao produto natural **57**, obtido com rendimento global de 21% em 5 etapas a partir do boronato **77**.



Esquema 37. Síntese da aplidiopsamina A (**57**) descrita por Lindsley e colaboradores.

Uma avaliação biológica do composto **57** frente a um grande número de alvos moleculares de relevância terapêutica permitiu identificá-lo como um seletivo e moderado inibidor de fosfodiesterases humanas do tipo 4 (PDE4, $IC_{50}=6,1 \mu\text{M}$), importantes alvos enzimáticos para o desenvolvimento de novas drogas antidepressivas, antipsicóticas e neuroprotetoras.

Motivados por estes resultados os autores prepararam novos análogos contendo substituintes do tipo aminometil na posição 4 do núcleo pirroloquinolínico. Para tanto, o composto **80** foi submetido a uma reação do tipo Bischler-Napieralsky na presença de cloreto para fornecer **83**, o qual foi utilizado como intermediário comum na preparação de diferentes derivados através da reação de substituição com um nucleófilo apropriado (Esquema 38).



Esquema 38. Preparação de derivados pirroloquinolínicos a partir do intermediário comum **83**.

Através desta metodologia os autores prepararam não só os derivados aminometilados **84-86** como também o produto natural marinoquinolína A (**55a**), os quais foram obtidos com rendimentos globais entre 46 e 54% em 5 etapas a partir do boronato **77**.

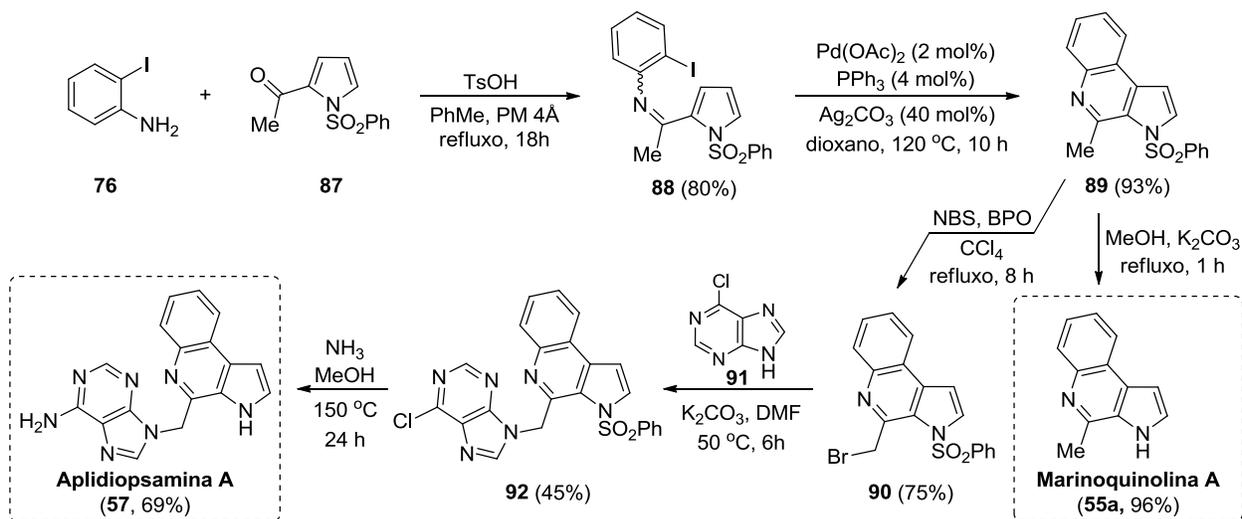
Estes compostos e o intermediário “não ciclizado” **82** foram avaliados quanto à inibição de PDE4, sendo que todos eles apresentaram atividade inferior à da aplidiopsamina A (**57**). Além disso, os resultados obtidos sugerem que a presença de um esqueleto pirroloquinolínico contendo um substituinte aminometil é importante para a atividade inibitória, já que os compostos **55a** e **82**, nos quais uma das funcionalidades está ausente, não apresentaram atividade.

Simultanea- e independentemente, Mhaske e colaboradores reportaram uma abordagem sintética semelhante, propondo novamente a obtenção de diferentes derivados através de uma etapa tardia de substituição nucleofílica a partir de um intermediário comum.⁶⁵

No entanto, o intermediário chave foi preparado através de uma rota sintética diferente, tendo início com a condensação entre a anilina **76** e a cetona **87** para fornecer a imina **88** (Esquema 39). A ciclização intramolecular de **88** catalisada por paládio(0) permitiu o fechamento do anel central do núcleo pirroloquinolínico e obtenção

⁶⁵ Mahajan, J. P.; Suryawanshi, Y. R.; Mhaske, S. B., *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5804.

do composto **89**, cuja desproteção concluiu a síntese da marinoquinolina A (**55a**) com rendimento global de 71% em 3 etapas a partir de **87**.



Esquema 39. Síntese da aplidiopsamina A (**57**) e marinoquinolina A (**55a**) descrita por Mhaske e colaboradores.

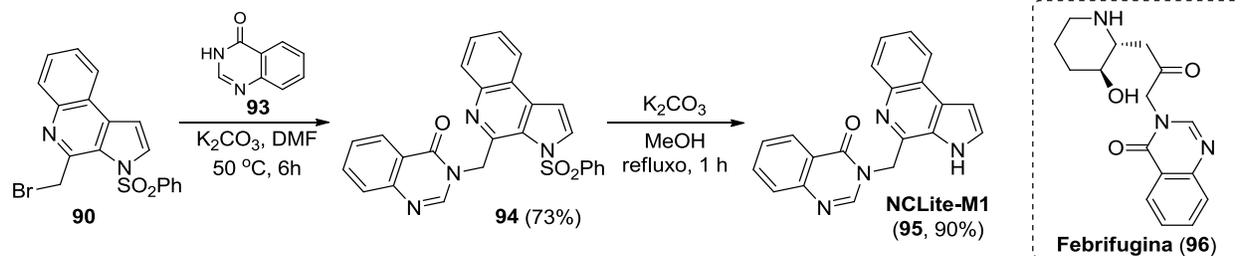
A bromação de **89**, por sua vez, levou ao intermediário **90**, o qual foi submetido a uma reação de substituição com a 6-cloro-purina (**91**) para fornecer o composto **92**. O resíduo purínico de **92** foi então convertido à adenina pelo tratamento com solução metanólica de amônia sob aquecimento, promovendo simultaneamente a *N*-desproteção e concluindo a síntese da aplidiopsamina A (**57**), obtida com rendimento global de 27% em 5 etapas a partir de **87**.

Além destes produtos naturais, os autores também reportaram a síntese do híbrido sintético NCLite-M1 (**95**, Esquema 40), no qual o resíduo adenina presente na aplidiopsamina A (**57**) foi substituído pela porção quinazolinona (**93**) encontrada na estrutura da febrifugina (**96**), um produto natural de reconhecida atividade antimalarial utilizado como modelo no desenvolvimento de análogos sintéticos com propriedades farmacológicas superiores.⁶⁶

Cabe mencionar que a abordagem sintética utilizada, assim como a relatada por Lindsley, permitiria a preparação das demais marinoquinolinas naturais (B-E) pela

⁶⁶a) Guantai, E.; Chibale, K., *Malar. J.* **2011**, *10*. b) Mital, A., *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 759.

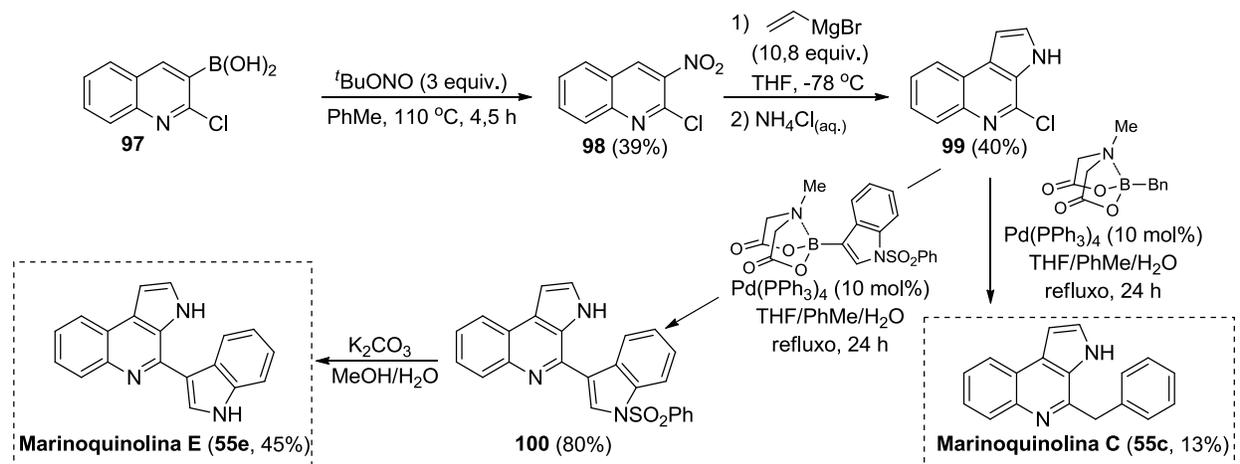
reação dos nucleófilos apropriados com os intermediários halogenados **90** ou **83**, respectivamente.



Esquema 40. Síntese do híbrido aplidiopsamina-febrifugina NCLite-M1 (**95**).

Testes biológicos *in vitro* foram realizados utilizando o híbrido NCLite-M1 (**95**) em sua forma bruta, o qual levou à inibição de *Plasmodium falciparum* em concentrações tão baixas quanto 2 μM. Tais resultados levaram ao recente depósito de uma patente compreendendo este processo de preparação e o uso da aplidiopsamina A (**57**) e seus análogos aminometilados como novos agentes antimalariais.⁶⁷

Em 2013, Sperry e colaboradores reportaram a mais recente estratégia para a preparação de exemplos desta classe de produtos naturais, tendo como etapa chave uma reação do tipo indolização de Bartoli (Esquema 41).⁶⁸



Esquema 41. Síntese das marinoquinolinas C e E (**55c,e**) descrita por Sperry e colaboradores.

⁶⁷Mhaske, S.B.; Lande, J. R. "Pyrroloquinoline alkaloids as antimalarial agents and process for the preparation thereof." International Publication Number: WO 2013/117986 A1.

⁶⁸Sperry, J.; Lindsay, A., *Synlett* **2013**, 24, 461.

A rota sintética utilizada teve início com a nitração *ipso* do ácido borônico **97** levando ao composto **98**, o qual foi utilizado como substrato para a reação de “indolização” com brometo de vinilmagnésio para fornecer o esqueleto pirroloquinolínico clorado **99**. A reação de Suzuki entre **99** e o éster borônico apropriado, seguida de desproteção quando necessário, concluiu a síntese das marinoquinolinas C e E (**55c,e**) em 3 e 4 etapas a partir de **97**, respectivamente. Apesar da rota sintética bastante direta, os produtos finais foram obtidos em módicos rendimentos globais (2 e 5,6%, respectivamente).

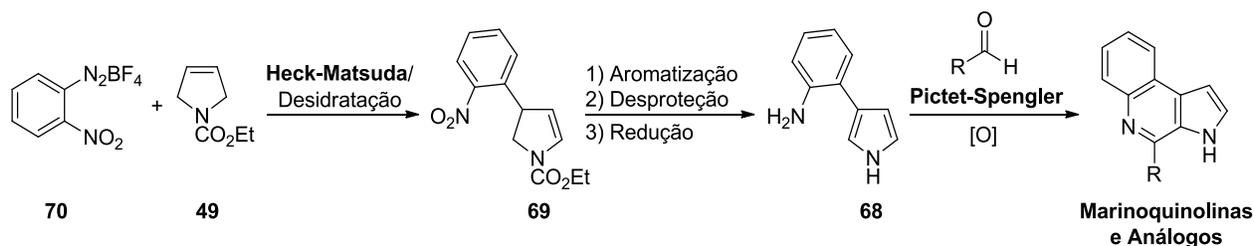
Embora atualmente existam diversas metodologias para a síntese de derivados pirrolo[2,3-*c*]quinolínicos 4-substituídos, nenhuma delas havia sido reportada à época em que este projeto foi iniciado.

Assim, motivados pelo ineditismo sintético e pelo potencial farmacológico desta classe de moléculas, passamos a ter como um dos objetivos deste trabalho de doutorado a síntese total de marinoquinolinas naturais e análogos sintéticos utilizando a reação de Heck-Matsuda como uma das ferramentas chave, de acordo com a proposta retrossintética anteriormente apresentada (Esquema 35).

Objetivos

Tendo em vista que até o início deste projeto nenhum produto natural da família das marinoquinolinas havia sido sintetizado, e que a metodologia previamente desenvolvida para a construção de esqueletos arilpirrólicos exibia potencial para aplicação na preparação destes compostos, postulou-se como um dos objetivos deste projeto de doutorado a síntese total de algumas das marinoquinolinas naturais.

Para tanto, seriam utilizadas as reações de Heck-Matsuda e Pictet-Spengler como etapas chave, conforme a rota sintética descrita no Esquema 42. Tal abordagem permitiria a obtenção de diferentes derivados a partir de um intermediário comum, consistindo em uma rota sintética atraente do ponto de vista da química medicinal.



Esquema 42. Rota sintética proposta para a preparação de marinoquinolinas naturais e análogos sintéticos.

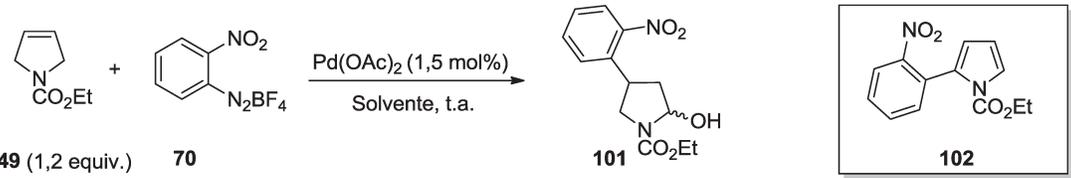
Dentre os produtos de origem natural, propôs-se como alvos específicos as marinoquinolinas A, B, C e E (**55a-c,e**), uma vez que estes produtos poderiam ser obtidos com a utilização de aldeídos comercialmente disponíveis na reação de Pictet-Spengler.

Dado o potencial farmacológico desta classe de compostos objetivou-se também a preparação de análogos sintéticos e posterior avaliação de suas atividades antimalarial, antichagásica e antitumoral, as quais foram constatadas nos produtos de origem natural.

Resultados e Discussão

A rota sintética proposta para obtenção do intermediário pirroloanilina **68** é bastante semelhante à utilizada anteriormente na síntese do derivado 3-arylpirrólico metoxilado **47b**. Por esta razão, optou-se por utilizar as condições pré-estabelecidas para a reação de Heck-Matsuda que dá início a rota sintética. Curiosamente, quando o sal de diazônio contendo um grupo nitro **70** foi utilizado nestas condições (Tabela 3, Entrada 1), não foi possível observar a formação do lactamol desejado (**101**).

Tabela 3. Reação de Heck-Matsuda entre a 3-pirrolina **43** e o sal de arildiazônio **70**.



Entrada	Solvente	NaOAc (n ^o equiv.)	Resultado ^a
1	MeCN/H ₂ O 1:1	-	Decomp. (102)
2	MeOH	-	-
3	MeCN	-	-
4	MeCN	3	Decomp. (102)
5 ^b	MeCN	3	Decomp. (102)
6	H ₂ O	-	101

a) Reações avaliadas qualitativamente, através de análise por CCD e/ou CG/EM. b) Reação na ausência de Pd(OAc)₂.

Embora o sal de diazônio **70** tenha sido totalmente consumido, apenas alguns subprodutos menos polares que o material de partida foram observados na análise por CCD, sendo possível isolar em cerca de 20% de rendimento o derivado 2-arylpirrólico **102**.⁶⁹

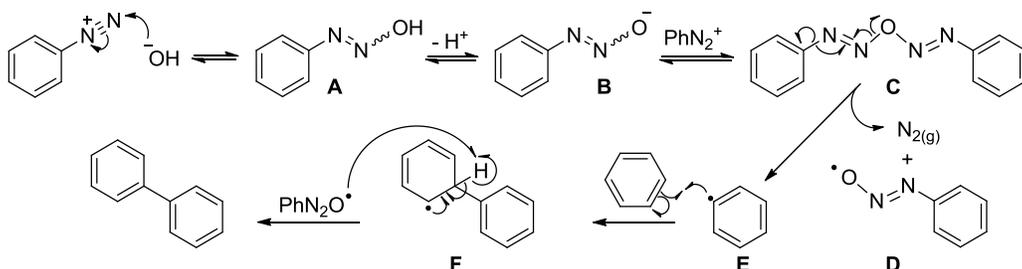
Avaliou-se outros solventes usuais na reação de Heck-Matsuda, como metanol e acetonitrila (Entradas 2 e 3), não sendo observada evolução da reação ou decomposição do sal de diazônio. A utilização de acetato de sódio como base em

⁶⁹ Saeki, S.; Hayashi, T.; Hamana, M., *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2154.

acetonitrila levou a uma reação vigorosa, sendo possível novamente observar a formação do derivado 2-arylpirrólico **102**. Neste ponto, optou-se por realizar um teste “branco” (Entrada 5), e pode-se observar que esta reação lateral ocorre mesmo na ausência do catalisador de paládio, indicando a instabilidade do sal de diazônio **70** no meio reacional.

A decomposição radicalar de sais de diazônio em meio aquoso básico é bem descrita na literatura, tendo sido sinteticamente explorada já nos anos 20 para a formação de biarilas. Em 1924 Gomberg e Bachmann reportaram a utilização de sais de arildiazônio gerados *in situ* para a arilação de compostos aromáticos na presença de hidróxido de sódio, levando a diversas biarilas de maneira bastante direta, porém em rendimentos apenas moderados, mesmo nos melhores casos (até 46%).⁷⁰

As primeiras etapas da reação de Gomberg-Bachman, nome pelo qual esta transformação tornou-se conhecida, envolvem a formação de um intermediário diazoanidrido (**C**) promovida por base, o qual posteriormente se decompõe em espécies radicalares (**E**) cuja ação sobre o substrato aromático leva a formação da nova ligação C-C (Esquema 43).⁷¹



Esquema 43. Mecanismo para formação de bifenilas via reação de Gomberg-Bachmann.

Posteriormente, Hey e colaboradores demonstraram que o uso de acetato de sódio como base também promovia esta reação, levando inclusive a resultados levemente superiores para alguns substratos.⁷²

Uma modificação de maior impacto foi introduzida décadas mais tarde pelo grupo de Gokel, o qual demonstrou que a reação utilizando tetrafluoroboratos de

⁷⁰ Gomberg, M.; Bachmann, W. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 2339.

⁷¹ Wang, Z., in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc., **2010**.

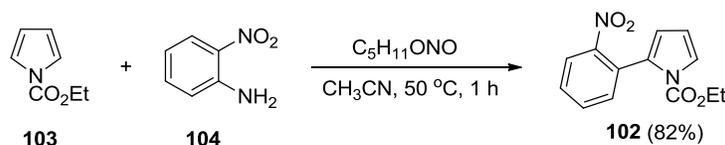
⁷² Elks, J.; Haworth, J. W.; Hey, D. H., *J. Chem. Soc.* **1940**, 1284.

arenodiazônio isolados em meio não-aquoso e na presença de acetato de sódio e um catalisador de transferência de fase (como os éteres de coroa) levava a rendimentos consideravelmente superiores (até 81%).⁷³ Além disso, os autores reportaram que a utilização de acetonitrila como co-solvente, no lugar dos catalisadores de transferência de fase, levava a reações igualmente eficientes.

Apesar das razões pelas quais a acetonitrila melhora a eficiência desta reação radicalar não serem bem descritas, fica patente pelas informações apresentadas que a utilização de acetato de sódio em acetonitrila favorece a decomposição radicalar dos sais de diazônio.

Embora este sistema de base e solvente tenha sido utilizado com sucesso em inúmeras reações de Heck-Matsuda, o sal de diazônio **70**, contendo um grupo fortemente retirador de elétrons, é mais suscetível a este tipo de decomposição radicalar, que acaba por ser mais rápida que a adição oxidativa para este substrato. O mesmo raciocínio vale para a reação utilizando água/acetonitrila como co-solventes, para a qual um caminho reacional semelhante pode ser invocado, justificando a decomposição observada em alguns dos experimentos realizados (Entradas 1, 4 e 5, Tabela 3).

Uma racionalização para a formação do subproduto 2-arilado **102** observado nestes experimentos compreende a aromatização inicial do substrato **49** mediada por radicais, seguida de uma reação tipo Gomberg-Bachmann do pirrol resultante (**103**). Para este substrato específico, é descrito na literatura que a reação com o sal de diazônio *o*-nitro-substituído gerado *in situ* pode ser realizada em acetonitrila mesmo na ausência de base, levando ao 2-arilpirrol **102** em bom rendimento (Esquema 44).⁶⁹

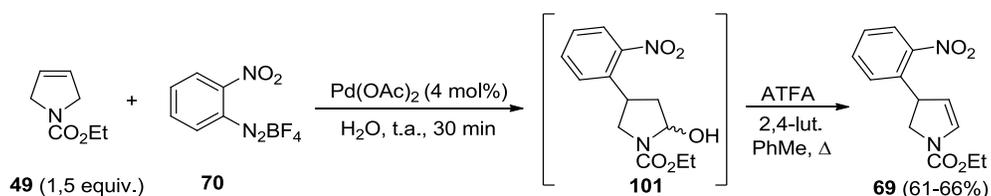


Esquema 44. Preparação do 2-arilpirrol **102** via reação do tipo Gomberg-Bachmann.

⁷³ a) Rosenberg, D. E.; Beadle, J. R.; Korzeniowski, S. H.; Gokel, G. W., *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4141. b) Beadle, J. R.; Korzeniowski, S. H.; Rosenberg, D. E.; Garciaslanga, B. J.; Gokel, G. W., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1594.

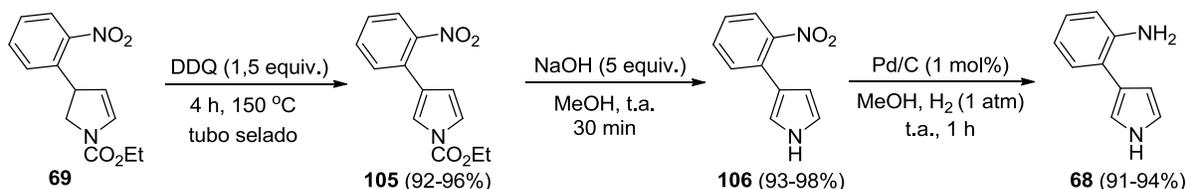
Em busca de uma alternativa às condições usuais para a reação de Heck-Matsuda e motivados por recentes resultados do nosso grupo de pesquisa envolvendo reações em água na ausência de base, optou-se por investigar o uso destas condições para esta transformação (Entrada 6, Tabela 3). Neste caso, pode-se observar a formação do lactamol **101** e nitrobenzeno na análise por CG/EM.

Considerando este resultado promissor, optou-se por aumentar a carga de catalisador (4 mol%) e a quantidade de olefina (1,5 equivalentes) a fim de acelerar a reação de Heck-Matsuda e favorecê-la em relação a decomposição radicalar do sal de diazônio. O bruto reacional foi então submetido às condições de desidratação, levando ao diidropirrol **69** (Esquema 45). Através deste procedimento o produto de interesse pode ser obtido com rendimentos bastante reprodutíveis, entre 61 e 66% para as duas etapas, nas escalas de 1 a 30 mmol (até 5 gramas de produto).



Esquema 45. Síntese do 4-aryl-4,5-diidropirrol **69** via reação de Heck-Matsuda seguida de desidratação.

O diidropirrol **69** foi então submetido à reação de aromatização utilizando 1,5 equivalentes de DDQ sob aquecimento em tubo selado a 150 °C, levando ao arilpirrol **105** com rendimentos entre 92 e 96% (Esquema 46). Tentativas de reduzir o excesso de DDQ para 1,2 equivalentes levaram a um decréscimo no rendimento observado (82-86%), e então optou-se por manter um excesso maior deste reagente.



Esquema 46. Preparação da pirroloanilina **68** a partir do aduto de Heck **69**.

O derivado arilpirrólico **105** foi então desprotegido sob condições de hidrólise básica em metanol, fornecendo o pirrol livre **106** com rendimentos entre 93 e 98%. A

hidrogenação catalítica de **106** levou à pirroloanilina **68** com rendimentos entre 91 e 94%.

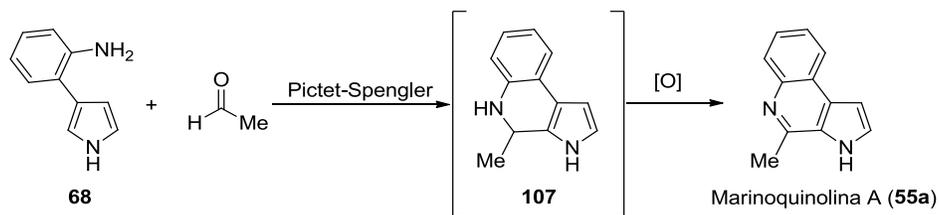
Cabe mencionar que nesta sequência de transformações apenas uma etapa de purificação por cromatografia em coluna foi realizada (purificação de **68**). Para as etapas de aromatização e desproteção apenas uma filtração em pastilha de sílica gel e extração foram realizadas, respectivamente, fornecendo os produtos em pureza adequada. A redução de **106** para **68** também apresenta-se como uma reação bastante limpa (um único composto na análise por ^1H RMN e GC/EM), porém a purificação por cromatografia em coluna foi realizada para a retirada de subprodutos fluorescentes minoritários visíveis na análise por CCD. Salientamos ainda que o intermediário avançado **68** pôde ser preparado através desta sequência de transformações a partir de 20 mmol de **69** com rendimento global de 88% para as três etapas neste caso em particular (2,8 g de produto).

Para investigação das etapas finais da rota proposta utilizou-se como modelo a preparação da marinoquinolina A (**55a**), derivada da reação de Pictet-Spengler da pirroloanilina **68** com acetaldeído. Neste sentido, diferentes condições descritas na literatura para a reação de Pictet-Spengler foram avaliadas (Tabela 4).⁷⁴

Embora em baixo rendimento, pode-se observar a formação direta do produto oxidado **55a** em todas as condições inicialmente testadas, eliminando a necessidade de uma etapa posterior de oxidação do intermediário **107** (Entradas 1-3).

⁷⁴ a) Duncton, M. A. J.; Smith, L. M.; Burdzovic-Wizeman, S.; Burns, A.; Liu, H.; Mao, Y.; Wong, W. C.; Kiselyov, A. S., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9629. b) Sharma, S.; Saha, B.; Sawant, D.; Kundu, B., *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 783. c) Verma, A. K.; Jha, R. R.; Sankar, V. K.; Aggarwal, T.; Singh, R. P.; Chandra, R., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6998.

Tabela 4. Condições avaliadas para a reação de Pictet-Spengler entre a pirroloanilina **68** e acetaldeído.



Entrada	Condições ^a	Conversão (%) ^b	55a (%) ^b
1	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (2 equiv.), MgSO_4 , CH_2Cl_2 , t.a., 6 h	66	25
2	AlCl_3 10%, THF, benzotriazol, t.a., 10 h	24	5
3	TsOH 10%, tolueno, 140 °C, 6 h, Dean-Stark	32	11
4 ^c	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (2 equiv.), MgSO_4 , CH_2Cl_2 , t.a., 18 h	89	27
5	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (2 equiv.), MgSO_4 , CH_2Cl_2 , 60 °C, 3 h, tubo selado	100	50

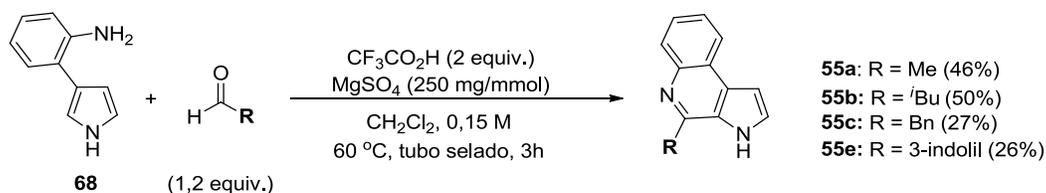
a) Todas reações foram conduzidas utilizando 1,2 equivalentes de acetaldeído. b) Determinados por ^1H RMN do bruto reacional utilizando estireno como padrão interno. c) 17% do aduto primário não-aromatizado **107** foram observados.

Uma vez que o uso do sistema $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ levou ao resultado mais promissor (Entrada 1), outros experimentos foram realizados em condições similares. O aumento do tempo reacional não levou a melhoras no rendimento e mesmo após 18 horas de reação não foi possível observar consumo total do material de partida (Entrada 4).

O aquecimento do sistema em tubo selado permitiu o consumo completo do material de partida e após 3 horas de reação o produto de interesse havia sido formado com rendimento de 50% (determinado por ^1H RMN na presença de um padrão interno), podendo ser obtido em 46% de rendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna (Entrada 5). Diversos outros experimentos variando-se estequiometria, tempo e temperatura da reação foram realizados, sem melhora dos rendimentos observados.

Embora as condições reacionais empregadas tenham permitido a obtenção da marinoquinolina A (**55a**) em rendimentos apenas moderados, optou-se por estendê-las à síntese das demais marinoquinolinas naturais acessíveis através da reação com aldeídos comerciais (Esquema 47).

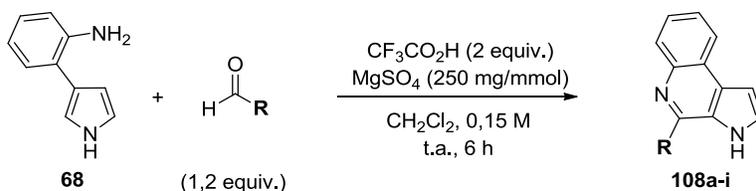
Desta forma, as marinoquinolinas B, C e E (**55b,c,e**) foram sintetizadas com rendimentos isolados de 50, 27 e 26%, respectivamente.



Esquema 47. Etapa final na síntese das marinoquinolinas A, B, C e E (**55a-c,e**).

Considerando os rendimentos apenas moderados obtidos na síntese das marinoquinolinas naturais, e que a vasta maioria dos exemplos da reação de Pictet-Spengler empregam aldeídos aromáticos como eletrófilos, optou-se por utilizar derivados de benzaldeídos na síntese de análogos não-naturais das marinoquinolinas (Tabela 5).

Tabela 5. Reações de Pictet-Spengler entre a pirroloanilina **68** e diferentes aldeídos.



Entrada	Aldeído	Produto (%) ^a	Entrada	Aldeído	Produto (%) ^a
1		108a (55)	6		108f (53)
2		108b (62)	7		108g (51)
3		108c (45)	8		108h (43)
4		108d (58)	9		108i (44)
5		108e (63)			

a) Rendimentos isolados após cromatografia em coluna. Conversão completa foi observada em todos os casos, exceto para e entrada 9.

Realizou-se um primeiro experimento utilizando benzaldeído como eletrófilo, no qual observou-se a conversão completa do material de partida mesmo sem aquecimento. Neste caso, o derivado **108a** pôde ser obtido com 55% de rendimento isolado (Tabela 5, Entrada 1).

Diferentes aldeídos aromáticos foram então utilizados como eletrófilos, permitindo a obtenção de oito análogos não-naturais com rendimentos entre 43 e 63% (**108a-h**, Entradas 1-8). Ainda sob as mesmas condições foi possível obter um derivado do propionaldeído com rendimento de 44% (**108i**, Entrada 9).

Assim sendo, a metodologia desenvolvida permitiu a síntese de quatro marinoquinolinas naturais (A, B, C e E, **55a-c,e**) e nove análogos sintéticos (**108a-i**) a partir de um intermediário comum, com rendimentos globais entre 14 e 33% para um total de 6 etapas a partir da 3-pirrolina **49**.

Avaliação da atividade biológica dos análogos sintetizados

Conforme mencionado anteriormente, na ocasião do isolamento das marinoquinolinas naturais A-F, estudos *in vitro* demonstraram moderadas atividades antitumorais, antimalariais e antichagásicas para esses compostos, o que serviu de motivação para a avaliação biológica dos análogos obtidos neste trabalho para estas três frentes de ação.

Inicialmente, os análogos sintetizados foram encaminhados ao grupo de pesquisas do Professor João Ernesto de Carvalho, do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA-Unicamp), para avaliação da atividade antitumoral, a qual foi realizada pela pesquisadora de pós-doutorado Débora Barbosa Vendramini Costa.

A atividade antiproliferativa dos compostos **108a-i** (exceto **108f**) foi avaliada em linhagens de células tumorais humanas de mama (MCF-7), ovário (OVCAR-03), ovário expressando fenótipo de resistência a múltiplos fármacos (NCI-ADR/RES), pulmão (NCI-H460), rim (786-0), leucemia (K562) e uma linhagem não-tumoral (HaCat-queratinócito humano). Além dos análogos não-naturais **108**, também foram avaliados a pirroloanilina precursora **68** e a marinoquinolina A sintética (**55a**), sendo a doxorrubicina utilizada como quimioterápico de referência. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 6.

Como pode ser observado, todos os compostos apresentaram atividade antiproliferativa moderada, com os valores de GI_{50} situando-se na maioria dos casos entre 1 e 100 μ M para as linhagens de células tumorais. Estes resultados são semelhantes aos obtidos nos testes descritos na literatura, nos quais as marinoquinolinas naturais A-F apresentaram IC_{50} entre 1 e 37 μ M para três linhagens de células tumorais (MCF-7, KB-3-1e L929 – câncer de mama humano, câncer de colo do útero humano e fibroblasto de roedores, respectivamente).⁵⁶

A análise dos resultados obtidos para os compostos possuindo substituintes arila com diferentes propriedades eletrônicas (**108a-h**) não permitiu reconhecer tendências muito claras de como este fator influencia a atividade ou seletividade deste produtos.

Tabela 6. Atividade antiproliferativa dos compostos **108**, **55a** e **68** (valores de GI₅₀ em µM)^a

Composto	OVCAR-03	NCI-ADR/RES	NCI-H460	786-0	K562	MCF-7	HaCat
108a	11,13	65,90	19,36	n.d.	45,23	n.d.	22,36
108b	6,45	11,22	29,81	22,26	n.d.	18,14	137,95
108c	15,03	64,57	824,04	n.d.	1674,17	776,79	712,61
108d	3,44	119,15	0,72	15,81	472,75	374,30	82,63
108e	n.d.	8,37	62,38	12,65	64,41	60,14	60,97
108g	8,55	49,49	n.d.	84,48	97,23	56,70	686,67
108h	1,63	10,42	46,95	11,68	89,30	12,19	58,52
108i	1,18	1,68	1,61	1,12	4,64	4,81	3,07
55a	13,83	78,81	25,47	20,09	120,97	31,72	146,27
68	4,11	158,94	11,29	n.d.	890,93	908,94	831,05
Doxorrubicina	0,013	0,050	0,497	n.d.	n.d.	0,294	0,037

a) Os índices de seletividade podem ser obtidos dividindo-se o valor de GI₅₀ para a linhagem celular não-tumoral HaCat pelo valor de GI₅₀ para a linhagem tumoral desejada.

No caso dos compostos alquil-substituídos, no entanto, a simples troca de um grupamento metila por uma etila levou a um aumento substancial da atividade antiproliferativa, de forma que o análogo etil substituído **108i** apresentou-se como um dos compostos mais potentes, apresentando valores de GI₅₀ pelo menos 6 vezes menores que a marinoquinolina A (**55a**) para todas as linhagens tumorais avaliadas. O aumento na atividade pode ser facilmente visualizado pela comparação dos perfis de inibição apresentados pelos dois compostos (Figura 8).

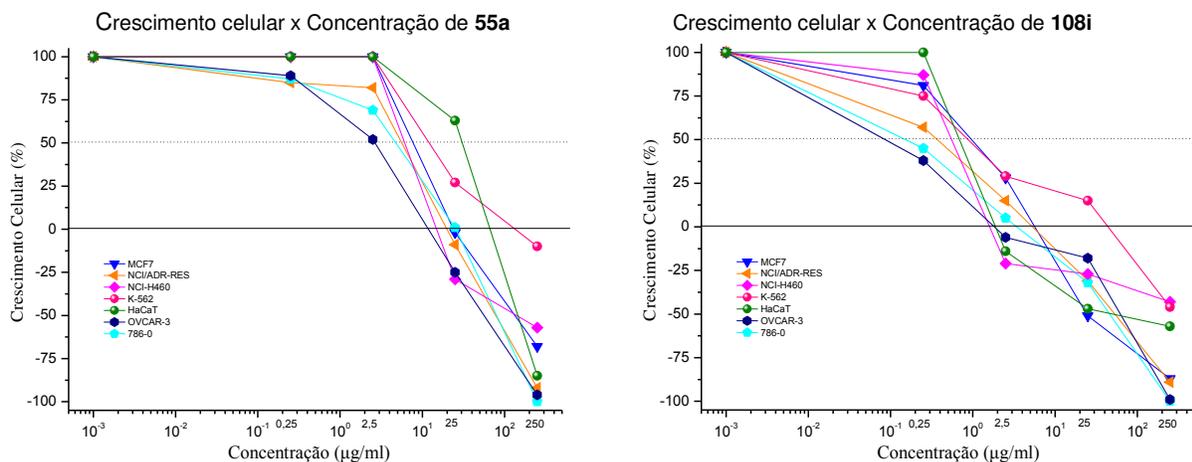


Figura 8. Perfis de inibição do crescimento de linhagens celulares para os compostos **55a** e **108i**.

Observa-se que o composto **108i** é bastante ativo, inibindo mais de 50% do crescimento celular de algumas linhagens tumorais já na concentração mais baixa testada (0,25 µg/mL).

A análise dos dados da Tabela 6 também permite observar que todos os compostos apresentam uma tendência geral de seletividade para as células de câncer de ovário (OVCAR-03), para as quais foram obtidos os menores valores de GI₅₀ para a maioria dos compostos. Esta tendência é ainda mais acentuada no caso dos compostos **108c** e **108g**, e pode ser facilmente visualizada pela análise dos seus perfis de inibição (Figura 9).

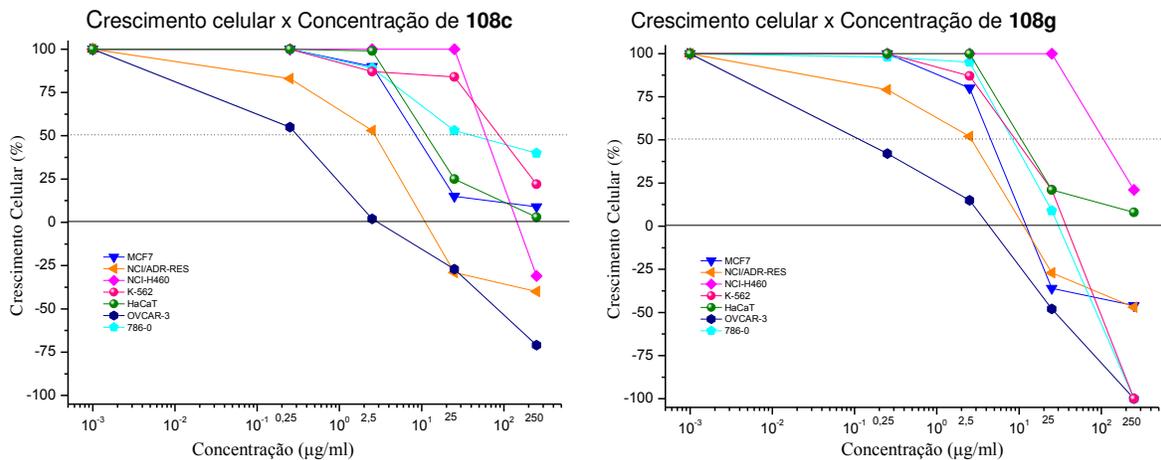


Figura 9. Perfis de inibição do crescimento de linhagens celulares para os compostos **108c** e **108g**.

O composto com maior diferença no perfil de seletividade é **108d** que, apesar de também ser bastante ativo contra a linhagem OVCAR-3, apresentou maior atividade contra as células tumorais pulmonares NCI-H460 (GI₅₀ de 3,44 e 0,72 µM, respectivamente). Observa-se ainda que, para esta linhagem em particular, o composto **108d** apresentou atividade bastante superior à da doxorrubicina na concentração de 0,25 µg/mL, apresentando, ainda, citotoxicidade menor à linhagem não-tumoral HaCat (Figura 10).

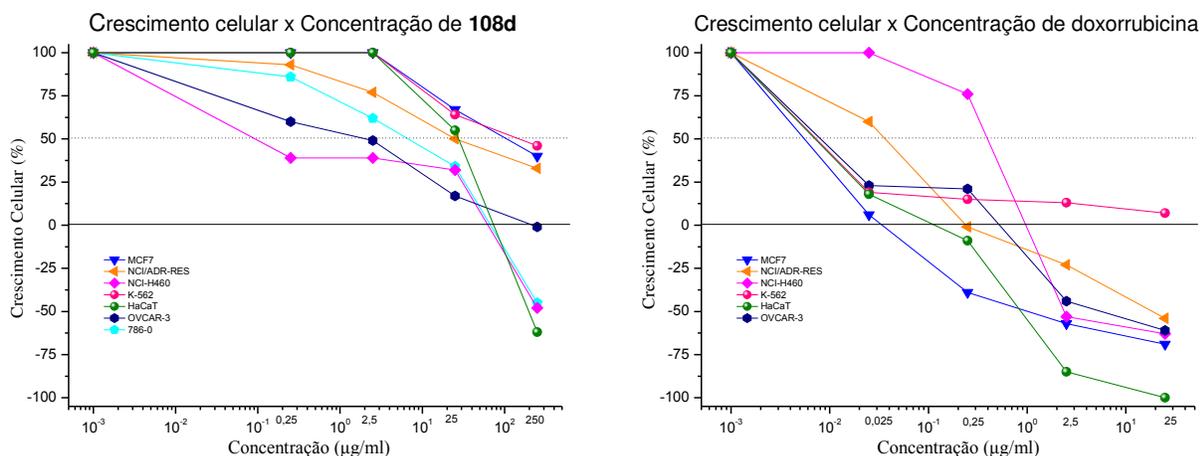


Figura 10. Perfis de inibição do crescimento de linhagens celulares para o composto **108d** e o quimioterápico doxorubicina.

Apesar dos resultados interessantes a respeito da seletividade, os valores de GI_{50} obtidos para os análogos de marinoquinolinas encontram-se ainda na faixa de atividade antiproliferativa apenas moderada.

Tem-se ainda que a pirroloanilina **68**, precursora direta destes compostos, apresentou atividade relevante apenas contra as linhagens de câncer de ovário e pulmão.

Os compostos sintetizados também foram encaminhados para testes de atividade antichagásica *in vitro* no Laboratório de Química Medicinal e Computacional, sob coordenação do Prof. Adriano Andricopulo, na Universidade de São Paulo - São Carlos. Até o presente momento apenas o composto **108e** teve sua atividade contra *Trypanosoma cruzi* avaliada, apresentando um valor de IC_{50} de 4,9 μ M, superior ao das marinoquinolinas naturais e bastante promissor. Para os demais compostos, aguardam-se os resultados dos testes de atividade antichagásica.

Mais recentemente, os compostos também foram enviados para testes de atividade antimalarial em colaboração com a Prof. Célia Regina Garcia, na Universidade de São Paulo - São Paulo, para os quais também aguardam-se os resultados.

Conclusões

Na segunda parte deste trabalho de doutorado foi desenvolvida uma nova abordagem sintética para a obtenção de derivados 3*H*-pirrolo[2,3-*c*]quinolínicos, utilizando como etapas chave as reações de Heck-Matsuda e Pictet-Spengler.

Um dos pontos fortes da estratégia desenvolvida é a incorporação tardia do substituinte na posição 4 do núcleo pirroloquinolínico, o que permite a preparação rápida de derivados estruturalmente diversos pela reação de Pictet-Spengler do intermediário comum **68** com diferentes aldeídos.

Através desta abordagem foram sintetizadas quatro marinoquinolinas naturais (A, B, C e E, **55a-c,e**) e nove análogos não-naturais (**108a-i**), obtidos com rendimentos globais entre 14 e 33% em 6 etapas a partir da 3-pirrolina *N*-protegida **49**.

Os compostos assim obtidos foram avaliados quanto a sua atividade antiproliferativa contra linhagens de células tumorais, sendo observados valores de GI₅₀ na faixa de μM. Além disso, os compostos também foram encaminhados para testes de atividade antiprotozoária contra *Trypanosoma cruzi* e *Plasmodium falciparum*, para os quais aguardam-se os resultados.

Finalmente, os resultados referentes a parte sintética deste projeto foram publicados no ano de 2012 no periódico *Tetrahedron Letters*,⁷⁵ comunicação que foi posteriormente incluída na coletânea de resumos *ChemInform*.⁷⁶

⁷⁵ Schwalm, C. S.; Correia, C. R. D., *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4836.

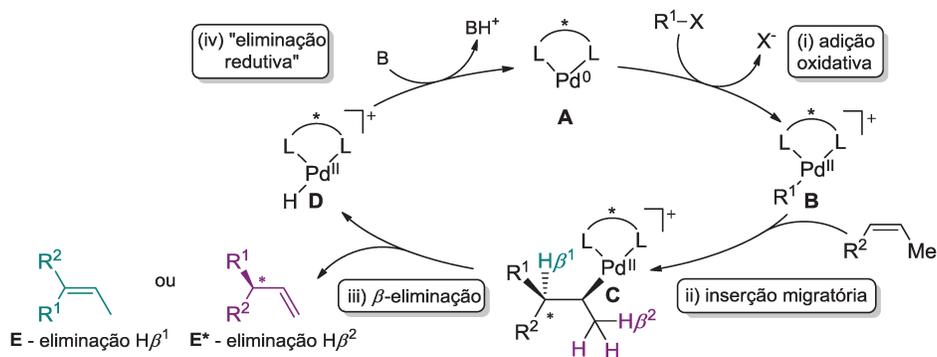
⁷⁶ *ChemInform*, **2012**, 43, doi: 10.1002/chin.201249212.

**CAPÍTULO 3: ARILAÇÃO ENANTIOSSELETIVA DO
2,3-DIIDROFURANO VIA REAÇÃO DE HECK-MATSUDA**

Introdução

Embora a reação de Heck tenha sido razoavelmente bem investigada nos anos seguintes a sua descoberta, o desenvolvimento de uma versão enantiosseletiva foi bastante tardio - levando aproximadamente duas décadas – fato que pode ser atribuído, em grande parte, aos desafios impostos por aspectos mecanísticos intrínsecos a esta transformação.⁷⁷

Conforme anteriormente discutido, o ciclo catalítico para a reação de Heck compreende basicamente quatro etapas elementares, sendo elas a adição oxidativa de Pd(0) a uma espécie R¹-X (i), inserção migratória de uma olefina à ligação Pd-R¹ (ii), β-eliminação de hidrogênio (iii) e “eliminação redutiva” (iv, Esquema 48). A simples inspeção deste ciclo catalítico permite concluir, de maneira bastante direta, que o primeiro fator necessário para o desenvolvimento de uma versão enantiosseletiva é o controle estereoquímico da etapa de inserção migratória, a qual gera um centro estereogênico nos casos onde o grupo R¹ é transferido a um carbono substituído do substrato olefínico (ver intermediário **C**).



Esquema 48. Ciclo catalítico geral para a reação de Heck enantiosseletiva via mecanismo catiônico.

No caso de olefinas monossustituídas, mesmo que R¹ seja transferido para o carbono interno, o centro estereogênico assim formado é destruído na subsequente

⁷⁷ A discussão sobre os aspectos históricos e mecanísticos relevantes para o desenvolvimento da reação de Heck enantiosseletiva baseia-se, primariamente, nas seguintes revisões: a) Shibasaki, M.; Vogl, E. M., *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 1. b) Shibasaki, M.; Vogl, E. M.; Ohshima, T., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1533. c) Mc Cartney, D.; Guiry, P. J., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5122.

etapa de β -eliminação, que necessariamente leva à restauração da ligação dupla na sua posição original.

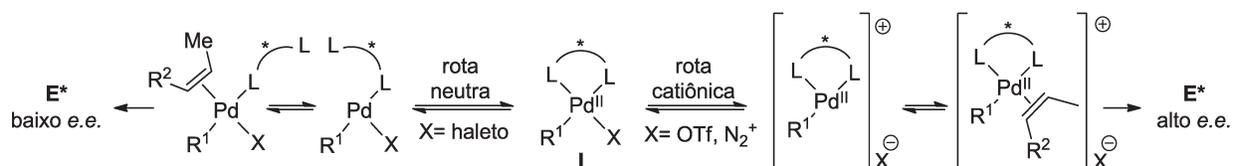
No caso de substratos dissubstituídos, por sua vez, existe a possibilidade de que o centro estereogênico formado na etapa de inserção migratória seja mantido no produto final, nos caso do substituinte ligado ao carbono paladado apresentar hidrogênios disponíveis para a subsequente etapa de β -eliminação. Este cenário foi representado no Esquema 48, no qual a reação de β -eliminação a partir do intermediário carbopaladado **C** pode ocorrer em duas direções, com a participação dos hidrogênios $H\beta^1$ ou $H\beta^2$.

Observa-se que apenas a eliminação de $H\beta^2$ leva a um produto quiral (**E***), no qual o centro estereogênico formado na etapa de inserção migratória é mantido em decorrência da isomerização da ligação dupla. A eliminação de $H\beta^1$, por sua vez, leva ao produto **E**, no qual a ligação dupla é restaurada em sua posição original destruindo o centro estereogênico formado na etapa anterior, a exemplo do que ocorre quando da funcionalização do carbono interno de olefinas monossubstituídas.

Assim sendo, o controle da regioquímica da etapa de β -eliminação para que esta ocorra em direção contrária à do centro estereogênico formado é um fator um pouco menos óbvio, porém igualmente determinante para o desenvolvimento de uma versão enantiosseletiva eficiente.

Tem-se ainda que o mecanismo pelo qual a reação seguirá, neutro ou catiônico, apresenta-se como um terceiro aspecto crítico para o desenvolvimento de uma versão assimétrica utilizando ligantes bidentados - classe mais utilizada em reações enantiosseletivas catalisadas por metais de transição.

Uma vez que o centro estereogênico é formado durante a inserção migratória da olefina (etapa ii) é importante que o ligante bidentado mantenha-se duplamente coordenado ao centro metálico durante esta etapa. Este cenário só é possível através do mecanismo catiônico; no caso do mecanismo neutro o intermediário **I**, formado na etapa de adição oxidativa, é coordenativamente saturado e a vacância necessária para a coordenação da olefina é criada às custas da descomplexação de um dos átomos do ligante bidentado, implicando em uma estereodiferenciação via de regra menor (Esquema 49).

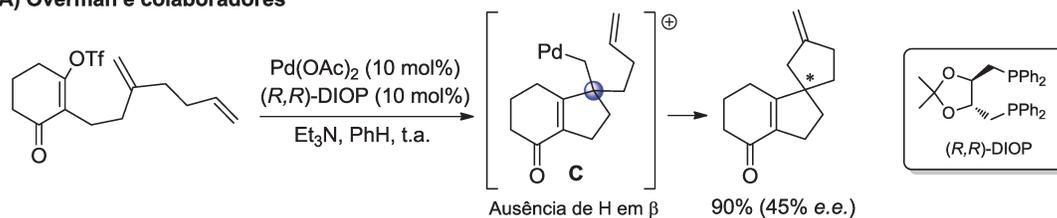


Esquema 49. Coordenação da olefina nos mecanismos neutro (esquerda) e catiônico (direita).

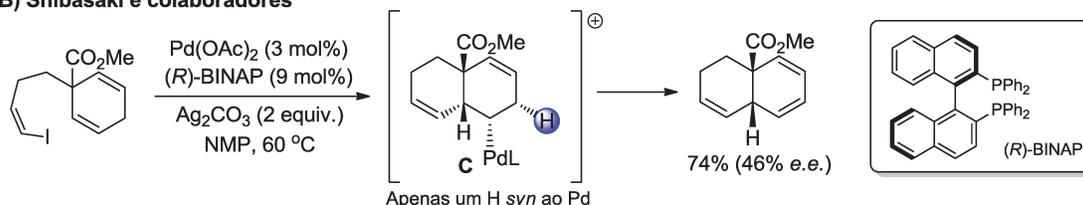
Desta forma, o uso de substratos ou aditivos que favoreçam o mecanismo catiônico é o terceiro requisito ao desenvolvimento de uma versão enantiosseletiva.⁷⁸

Estas questões foram em parte solucionadas em 1989, quando Overman e Shibasaki, independentemente, reportaram os primeiros exemplos da reação de Heck enantiosseletiva, ambos em versões intramoleculares (Esquema 50).⁷⁹

A) Overman e colaboradores



B) Shibasaki e colaboradores



Esquema 50. Primeiros exemplos da reação de Heck enantiosseletiva.

Nota-se que nos dois casos fosfinas bidentadas foram utilizadas como indutores de quiralidade em condições reacionais que favorecem o mecanismo catiônico (pelo uso de triflatos ou um sequestrante de haletos, respectivamente).

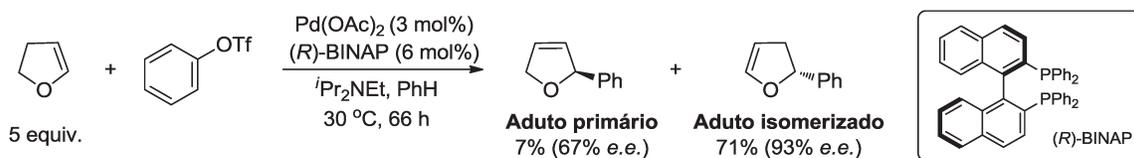
⁷⁸ Raras exceções onde altas enantiosseletividades foram observadas em reações intramoleculares sob condições que favoreceriam o mecanismo neutro foram posteriormente descritas na literatura. No entanto, para estes casos foi proposto um mecanismo alternativo, de maneira que a estereosseletividade não seria determinada pela etapa de inserção migratória, e sim pela coordenação da olefina. a) Overman, L. E.; Poon, D. J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 518. b) Imbos, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *124*, 184.

⁷⁹ a) Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846. b) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738.

Overman e colaboradores contornaram a questão da β -eliminação pela escolha de um substrato a partir do qual um intermediário carbopaladado **C** sem hidrogênios em posição β é formado (Esquema 50A). Neste caso, a impossibilidade de β -eliminação a partir de **C** permite a ocorrência de uma segunda etapa de inserção migratória envolvendo a insaturação pendente do substrato, levando ao produto de bis-ciclização.

Shibasaki e colaboradores, por sua vez, empregaram uma olefina endocíclica como substrato, o que leva necessariamente à migração da ligação dupla devido à estereoespecificidade das etapas de inserção migratória e β -eliminação - ambas *syn* estereoespecíficas - e permite que o centro estereogênico formado seja mantido no produto final (Esquema 50B).

Esta última estratégia foi também utilizada por Hayashi e colaboradores, os quais reportaram em 1991 a arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano, constituindo o primeiro exemplo da reação de Heck intermolecular enantiosseletiva (Esquema 51).⁸⁰



Esquema 51. Primeiro exemplo da reação de Heck enantiosseletiva intermolecular: arilação do 2,3-diidrofurano.

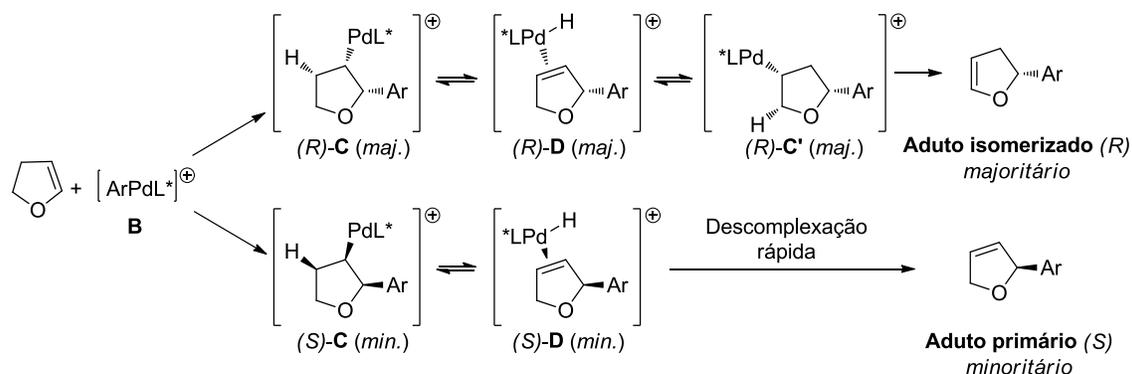
Neste trabalho os autores observaram a formação preferencial do aduto de Heck isomerizado, sendo este obtido com 71% de rendimento e 93% de excesso enantiomérico com o emprego de triflato de fenila como agente arilante. A formação do aduto primário correspondente também foi observada, no entanto este foi obtido com a configuração absoluta contrária e em excesso enantiomérico consideravelmente inferior (67%).

Estes resultados foram atribuídos a um processo de resolução cinética;⁸¹ segundo os autores, a etapa de inserção migratória da olefina estaria ocorrendo com uma diferenciação de faces apenas parcial, levando aos complexos σ -alquilpaládio

⁸⁰ Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417.

⁸¹ a) Hayashi, T.; Kubo, A.; Ozawa, F., *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 421. b) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1485. c) Ozawa, F.; Kubo, A.; Matsumoto, Y.; Hayashi, T.; Nishioka, E.; Yanagi, K.; Moriguchi, K., *Organometallics* **1993**, *12*, 4188.

diastereoisoméricos (*R*)-**C** e (*S*)-**C**, e aos intermediários (*R*)-**D** e (*S*)-**D**, respectivamente, após a subsequente etapa de β -eliminação (Esquema 52).



Esquema 52. Racionalização para formação dos adutos primário e isomerizado de configuração contrária na arilação do 2,3-diidrofurano.

Neste ponto da reação, questões esterees favoreceriam a descomplexação rápida do aduto primário a partir do complexo (*S*)-**D**, enquanto que no complexo diastereoisomérico (*R*)-**D** a reinserção da olefina na ligação Pd-H seria favorecida. Neste último caso, uma nova espécie σ -alquil-paládio (*R*)-**C'** seria formada, levando ao aduto isomerizado após uma segunda etapa de β -eliminação.

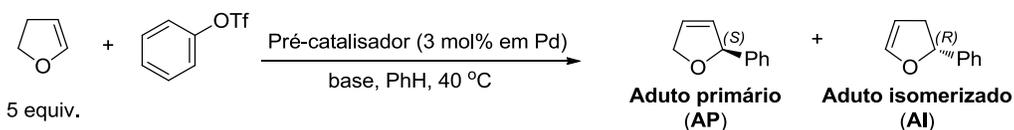
Desta maneira a estereosseletividade observada para o produto final (aduto isomerizado) seria ainda maior do que a estereosseletividade da inserção migratória, uma vez que o complexo inicial (*S*)-**C** é seletivamente retirado do “caminho” reacional que leva a este produto.

Os autores observaram ainda que a eficiência deste processo de resolução cinética era influenciada pela base ou precursor catalítico utilizado, atribuindo especial relevância à diferença nos resultados observados com a utilização do complexo Pd(BINAP)₂ pré-formado ou de uma mistura de Pd(OAc)₂/2 BINAP como precursor catalítico (Entradas 1 e 2, Tabela 7).

A utilização de Pd(OAc)₂ como fonte de paládio levou ao processo de resolução cinética, enquanto este não foi observado com o emprego do complexo Pd(BINAP)₂ pré-formado, que levou exclusivamente ao aduto isomerizado (**AI**) com enantioseletividade menor. Considerando que a espécie cataliticamente ativa deve ser a mesma em ambos os casos, o fator determinante para as diferenças de reatividade

observadas seria a presença de ânions acetato no meio reacional. De fato, a adição de 2 equivalentes de ácido acético nas reações utilizando o complexo Pd(BINAP)₂ pré-formado promoveu novamente o processo de resolução cinética (Entrada 3).

Tabela 7. Variação na regioseletividade da arilação do 2,3-dihidrofurano utilizando (*R*)-BINAP como ligante observada por Hayashi e colaboradores.^{81c}



Entrada	Pré-catalisador	Base	Aditivo	AP:AI	e.e. AP (%)	e.e. AI (%)
1	Pd(OAc) ₂ /2 BINAP	iPr ₂ NEt	-	8:92	60	82
2	Pd(BINAP) ₂	iPr ₂ NEt	-	0:100	-	77
3	Pd(BINAP) ₂	iPr ₂ NEt	AcOH (2 equiv.)	11:89	64	83
4	Pd(OAc) ₂ /2 BINAP	DTBMP	-	0:100	-	77
5	Pd(OAc) ₂ /2 BINAP	Esponja de H ⁺	-	29:71	17	>96

Segundo a proposta mecanística dos autores, a etapa responsável pelo processo de resolução cinética é a descomplexação do aduto primário (**AP**) de configuração (*S*) a partir do intermediário hidropaládio (*S*)-**D** (ver Esquema 52). Uma vez que este complexo apresenta uma estrutura quadrada de 16 elétrons, a dissociação de um ligante (no caso **AP**) deve ocorrer através de um mecanismo associativo envolvendo o ataque nucleofílico de um ligante externo ao átomo de paládio,⁸² o que explicaria a diferença de “regioseletividade” observada na presença ou ausência de ânions acetato.⁸³

A não descomplexação do aduto primário a partir do complexo diastereomérico (*R*)-**D**, mesmo na presença de nucleófilos, seria justificada por diferenças nas características estereais dos dois complexos, que neste último caso favoreceriam a reinserção da olefina em relação à sua descomplexação.

⁸² Cross, R. J., in *Adv. Inorg. Chem.*, Vol. Volume 34 (Ed.: A. G. Sykes), Academic Press, **1989**, pp. 219.

⁸³ Ao longo deste capítulo o termo regioseletividade foi utilizado em referência à formação preferencial do aduto primário ou isomerizado (regioisômeros em relação à posição da insaturação), embora ambos reflitam a mesma regioseletividade na etapa de formação da nova ligação carbono-carbono.

Esta racionalização é bastante coerente com os resultados obtidos utilizando-se Pd(OAc)₂ na presença de diferentes bases. A utilização de uma base mais fraca como a 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina (DTBMP, pK_{aH} ~5) levou ao aduto isomerizado como único produto, enquanto a utilização de esponja de prótons (pK_{aH} ~12) levou a um processo de resolução cinética mais eficiente, o que poderia ser justificado pelo aumento da nucleofilicidade do ânion acetato presente no meio (pK_{aH} ~4,7) na presença deste excelente sequestrante de prótons (Entradas 4 e 5).

Além da arilação com triflato de fenila, as condições anteriormente apresentadas puderam ser estendidas às reações utilizando diferentes feniltriflatos substituídos (*p*-Cl, *m*-Cl, *p*-MeCO, *p*-CN e *p*-OMe) e naftalen-2-il triflato, demonstrando o escopo da transformação. Desta maneira os respectivos produtos arilados foram obtidos com rendimentos combinados entre 42 e 86%, razões regioisoméricas entre 2,5:1 e 8:1 e excessos enantioméricos entre 73 e 93% para o aduto isomerizado, obtido como produto majoritário em todos os casos.⁸⁰

Desde o relato pioneiro de Hayashi, a arilação assimétrica do 2,3-diidrofurano foi amplamente investigada, tornando-se inclusive a transformação modelo para a avaliação de novos ligantes para a reação de Heck enantiosseletiva.⁷⁷

Ao longo das duas décadas que se passaram, diferentes ligantes *P,P* do tipo bis-fosfina foram avaliados nesta reação, e além do BINAP e seus análogos,⁸⁴ a utilização de derivados de BIPHEP⁸⁵ e bis-fosfinas sem quiralidade axial⁸⁶ também foi reportada. Cabe ressaltar que todos os ligantes desta classe apresentaram comportamento semelhante, levando ao aduto isomerizado como produto majoritário em todos os casos, com regio- e estereosseletividades variando de moderadas a excelentes.

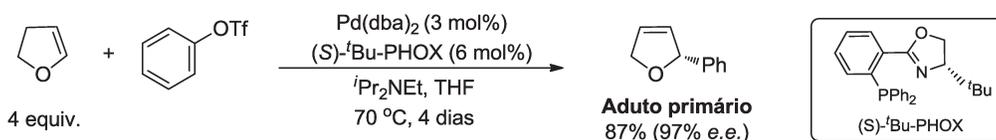
⁸⁴ a) F. Tietze, L.; Thede, K., *Chem. Commun.* **1999**, 1811. b) Andersen, N. G.; Parvez, M.; Keay, B. A., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2817. c) Andersen, N. G.; McDonald, R.; Keay, B. A., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 263. d) Nakamura, Y.; Takeuchi, S.; Zhang, S.; Okumura, K.; Ohgo, Y., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3053. e) Bayardon, J.; Cavazzini, M.; Maillard, D.; Pozzi, G.; Quici, S.; Sinou, D., *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2215. f) Keay, B.; Hopkins, J.; Gorobets, E.; Wheatley, B.; Parvez, M., *Synlett* **2006**, *2006*, 3120. g) Rankic, D. A.; Lucciola, D.; Keay, B. A., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5724.

⁸⁵ a) Tschoerner, M.; Pregosin, P. S.; Albinati, A., *Organometallics* **1999**, *18*, 670. b) Gorobets, E.; Sun, G.-R.; Wheatley, B. M. M.; Parvez, M.; Keay, B. A., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3597. c) Gorobets, E.; Wheatley, B. M. M.; Hopkins, J. M.; McDonald, R.; Keay, B. A., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3843.

⁸⁶ a) Gibson, S. E.; Ibrahim, H.; Pasquier, C.; Swamy, V. M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1455. b) Malaisé, G.; Ramdeehul, S.; Osborn, John A.; Barloy, L.; Kyritsakas, N.; Graff, R., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *2004*, 3987. c) Siutkowski, M.; Mercier, F.; Ricard, L.; Mathey, F., *Organometallics* **2006**, *25*, 2585.

A utilização de derivados do BINAP ou BIPHEP na arilação do 2,3-diidrofurano com ácidos borônicos – variante denominada Heck oxidativa - levou aos adutos isomerizados de maneira quase exclusiva, embora os rendimentos e excessos enantioméricos observados tenham ficado na faixa do moderado para quase todos os exemplos relatados.⁸⁷

Uma mudança no padrão de reatividade inicialmente observado por Hayashi foi reportada apenas em 1996, quando Pfaltz e colaboradores utilizaram os ligantes *P,N* do tipo fosfina-oxazolina (PHOX) na arilação do 2,3-diidrofurano com triflato de fenila (Esquema 53).⁸⁸



Esquema 53. Primeiro exemplo da utilização de ligantes do tipo *P,N* na arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano.

Neste caso, o aduto de Heck primário foi observado como produto exclusivo da reação, podendo ser obtido com rendimento de 87% e excelente excesso enantiomérico de 97%.

Este resultado serviu de motivação para a investigação mais abrangente de ligantes desta classe, e além dos ligantes do tipo PHOX e análogos,⁸⁹ a utilização de outros híbridos fosfina-heterociclo quirais também foi relatada na literatura.⁹⁰

⁸⁷ Penn, L.; Shpruhman, A.; Gelman, D., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3875.

⁸⁸ Loiseleur, O.; Meier, P.; Pfaltz, A., *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 200.

⁸⁹ a) Loiseleur, O.; Hayashi, M.; Schmees, N.; Pfaltz, A., *Synthesis* **1997**, *1997*, 1338. b) Hashimoto, Y.; Horie, Y.; Hayashi, M.; Saigo, K., *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2205. c) Deng, W.-P.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Dong, X.-W., *Chem. Commun.* **2000**, 1483. d) Gilbertson, S. R.; Xie, D.; Fu, Z., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7240. e) Gilbertson, S. R.; Fu, Z., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 161. f) Nilsson, P.; Gold, H.; Larhed, M.; Hallberg, A., *Synthesis* **2002**, *2002*, 1611. g) Hou, X.-L.; Dong, D. X.; Yuan, K., *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2189. h) Guiry, P. J.; Kilroy, T. G.; Cozzi, P. G.; End, N., *Synlett* **2004**, 106. i) Guiry, P. J.; Kilroy, T. G.; Cozzi, P. G.; End, N., *Synthesis* **2004**, *2004*, 1879. j) Dotta, P.; Kumar, P. G. A.; Pregosin, P. S.; Albinati, A.; Rizzato, S., *Organometallics* **2004**, *23*, 2295. k) Thoumazet, C.; Melaimi, M.; Ricard, L.; Le Floch, P., *C. R. Chim.* **2004**, *7*, 823. l) Liu, D.; Dai, Q.; Zhang, X., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6460. m) Wu, W.-Q.; Peng, Q.; Dong, D.-X.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9717. n) Fitzpatrick, M. O.; Muller-Bunz, H.; Guiry, P. J., *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1889. o) Bélanger, E. t.; Pouliot, M.-F.; Paquin, J.-F. o., *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2201. p) Bélanger, É.; Pouliot, M.-F.; Courtemanche, M.-A.; Paquin, J.-F., *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 317.

⁹⁰ a) Kündig, E. P.; Meier, P., *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1360. b) Malkov, A. V.; Bella, M.; Stará, I. G.; Kočovský, P., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3045. c) Drury, W. J.; Zimmermann, N.; Keenan, M.; Hayashi,

Novamente, uma tendência comum foi observada entre os ligantes fosfina-heterociclo, e todos os exemplos até então citados levaram ao aduto primário de Heck como produto exclusivo ou altamente favorecido, em razões regioméricas usualmente maiores que 90:10.

Apesar dos elegantes estudos mecanísticos e computacionais relatados para a arilação do 2,3-diidrofurano via reação de Heck,⁹¹ as razões para uma diferença tão gritante na regioseletividade observada com o uso de ligantes de diferentes classes não são descritas de maneira definitiva.

Algumas ponderações, no entanto, certamente podem ser feitas a respeito deste tema. Assumindo que a descomplexação dos adutos de Heck primários da esfera de coordenação de espécies hidropaládio dependa do ataque nucleofílico de um ligante externo ao centro metálico, conforme racionalizado por Hayashi, a extensão em que este processo ocorre deve ser afetada não só pela nucleofilicidade das espécies presentes no meio, como também da eletrofilicidade do centro metálico.

A substituição de uma unidade fosfina por um fragmento nitrogenado nos ligantes do tipo PHOX e demais híbridos fosfina-heterociclo implica em uma capacidade de doação de densidade eletrônica menor para estes ligantes. Assim, pode-se imaginar que estes levem a espécies de paládio mais eletrofílicas no ciclo catalítico, favorecendo o ataque de um nucleófilo externo e facilitando a descomplexação do aduto primário em relação à sua reinserção na ligação Pd-H das espécies hidropaládio.

Este raciocínio um tanto intuitivo é suportado pelas cargas de Mulliken calculadas para o átomo de paládio em complexos do tipo $[PdHL]^+$ descritas na literatura,⁹² que são de -0,041975 e +0,020161 para os complexos $[PdH\{(R)\text{-BINAP}\}]^+$ e $[PdH\{(S)\text{-PHOX}\}]^+$, respectivamente, indicando uma maior eletrofilicidade para o centro metálico no segundo caso.

M.; Kaiser, S.; Goddard, R.; Pfaltz, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 70. d) Kaukoranta, P.; Källström, K.; Andersson, P. G., *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2595.

⁹¹ a) Hii, K. K.; Claridge, T. D. W.; Brown, J. M., *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 984. b) Hii, K. K.; Claridge, T. D. W.; Brown, J. M.; Smith, A.; Deeth, R. J., *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3043. c) Wheatley, B. M. M.; Keay, B. A., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7253. d) Henriksen, S. T.; Norrby, P.-O.; Kaukoranta, P.; Andersson, P. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10414.

⁹² Tu, T.; Deng, W.-P.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Dong, X.-C., *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3073.

Além disto, o resultado experimental observado pelos mesmos autores destes cálculos também sugere que a eletrônica do ligante é quem modula a tendência à isomerização, uma vez que ferrocenil difosfino-oxazolinás, apesar de atuarem como bis-fosfinas bidentadas, podem levar aos adutos de Heck primários como produtos majoritários, contanto que substituintes suficientemente eletrorretiradores estejam presentes na porção ferroceno bis-fosfina do ligante, diminuindo sua capacidade de eletrodoação ao átomo de paládio e favorecendo a descomplexação do aduto primário.

Assim, pode-se dizer, de maneira generalizada, que ligantes menos σ -doadores implicam em uma menor tendência de isomerização, permitindo racionalizar o comportamento geralmente observado: ligantes do tipo difosfina, σ -doadores mais fortes, levam preferencialmente aos adutos de Heck isomerizados e permitem um processo de resolução cinética em alguns casos, enquanto ligantes do tipo fosfina-heterociclo, σ -doadores mais fracos, levam preferencialmente aos respectivos adutos primários.

O mesmo conceito pode ser estendido aos ligantes nos quais a unidade fosfina é substituída por uma funcionalidade fosforada ainda mais lábil, como no caso dos híbridos *P,N* fosfinito- e fosfita-heterociclo, que também levam aos adutos primários com regioseletividades de moderadas a ótimas e enantioseletividades excelentes.⁹³

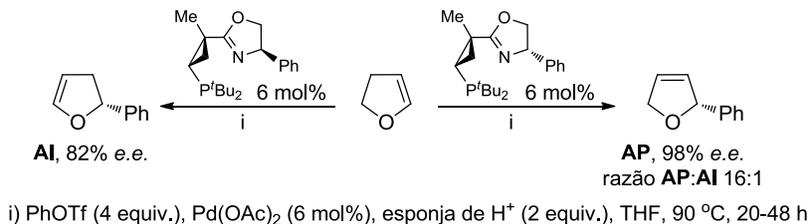
Para ligantes fosforados bidentados no qual o segundo átomo coordenante é arsênio, enxofre ou o oxigênio de uma amida, o aduto primário continua sendo observado como produto majoritário, embora as regioseletividades obtidas sejam usualmente apenas moderadas, assim como os excessos enantioméricos.⁹⁴

Embora o argumento eletrônico explique a regioseletividade de maneira satisfatória para a maioria dos casos, exceções são encontradas. Em 2008, Rubin e colaboradores reportaram a arilação do 2,3-diidrofurano utilizando dois ligantes PHOX

⁹³a) Yonehara, K.; Mori, K.; Hashizume, T.; Chung, K.-G.; Ohe, K.; Uemura, S., *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 40. b) Mata, Y.; Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5597. c) Mata, Y.; Pàmies, O.; Diéguez, M., *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3296. d) Mazuela, J.; Pàmies, O.; Diéguez, M., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3434. e) Mazuela, J.; Tolstoy, P.; Pàmies, O.; Andersson, P. G.; Diéguez, M., *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 941.

⁹⁴a) Suk, Y. C.; Shibasaki, M., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1773. b) Molander, G. A.; Burke, J. P.; Carroll, P. J., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8062. c) Kang, J.; Lee, J. H.; Im, K. S., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *196*, 55. d) Dai, W.-M.; Yeung, K. K. Y.; Wang, Y., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4425.

epiméricos, os quais levaram a produtos com regioseletividade contrária apesar da demanda eletrônica teoricamente igual (Esquema 54).⁹⁵



Esquema 54. Regiodivergência observada com a utilização de ligantes PHOX epiméricos.

Neste caso específico, os autores creditam a mudança na regioseletividade simplesmente à fatores estéreo. Enquanto para um dos ligantes a reinserção do aduto primário na ligação Pd-H poderia ocorrer sem interações estéreas desfavoráveis, o mesmo não seria possível para o outro ligante, impedindo a isomerização.

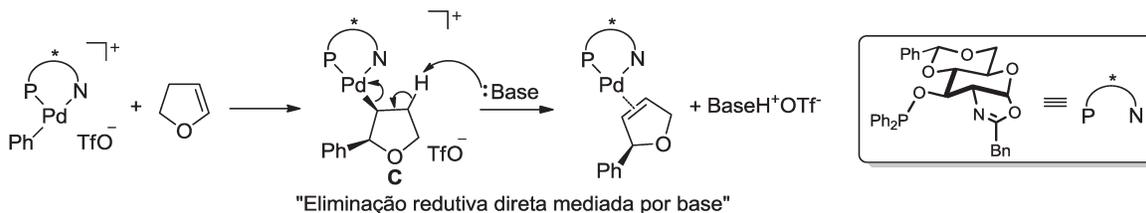
A tendência à isomerização em pelo menos um dos casos, mesmo tratando-se de um ligante fosfina-oxazolina, poderia ser explicada pela presença de um fragmento fosfina alquil-substituída, que tem um potencial σ -doador bastante superior aos das fosfinas aromáticas presentes nos demais ligantes tipo PHOX anteriormente descritos para esta reação, o que favoreceria a migração segundo o argumento eletrônico previamente discutido.

Uma racionalização alternativa foi descrita por Uemura e colaboradores, os quais monitoraram de maneira contínua a reação estequiométrica entre um complexo [PdLPh]⁺ e 2,3-diidrofurano por ressonância magnética nuclear, sendo L um ligante fosfinito-oxazolina derivado da *D*-glucosamina.^{93a}

Estes autores relataram que não foi possível observar a formação de espécies hidropaládio ou mesmo do aduto primário de Heck na ausência de base, e mesmo após a adição de diisopropilamina, o aduto primário só foi observado após um período prolongado sob aquecimento, durante o qual não foram detectadas espécies hidropaládio intermediárias. Com base nestes resultados, os autores propuseram que, ao menos para as reações com este ligante específico, a formação do aduto primário de Heck ocorreria através de uma “eliminação reductiva direta mediada por base,” com a

⁹⁵ Rubina, M.; Sherrill, W. M.; Rubin, M., *Organometallics* **2008**, *27*, 6393.

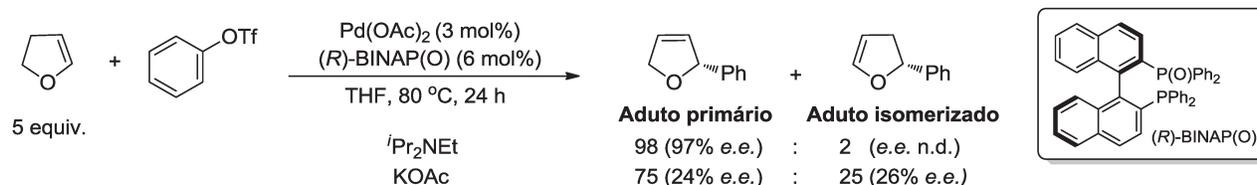
abstração de um próton diretamente do intermediário carbopaladado do tipo **C** (Esquema 55).



Esquema 55. "Eliminação redutiva direta mediada por base" proposta por Uemura e colaboradores.

O não envolvimento de espécies hidropaládio no mecanismo proposto justificaria, então, a obtenção do aduto primário como produto exclusivo desta reação.

Mais recentemente, em 2011, Oestreich e colaboradores relataram pela primeira vez a arilação de Heck enantiosseletiva utilizando BINAP(O) – derivado mono-oxidado do BINAP - como ligante.⁹⁶ Neste caso os autores também observaram a formação preferencial do aduto primário, com razões diastereoméricas entre 75:25 e 98:2, dependendo da condição reacional utilizada. Os resultados obtidos, no entanto, não suportam o suposto papel de um nucleófilo na etapa de descomplexação do alceno, uma vez que foram observadas maiores proporções do aduto isomerizado nas reações utilizando KOAc do que naquelas utilizando $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, base menos nucleofílica (Esquema 56).



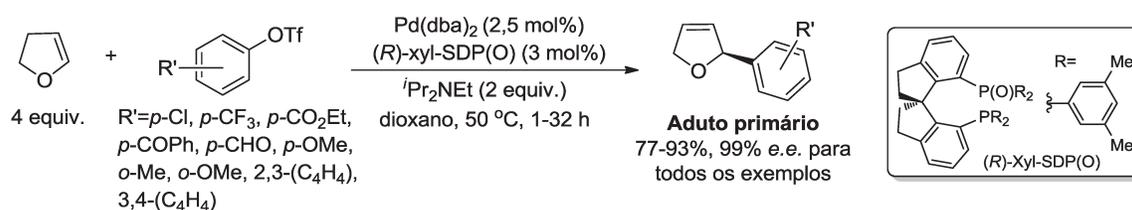
Esquema 56. Arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano utilizando BINAP(O) como ligante.

Neste caso os autores propõem que o fator determinante para a não-isomerização da dupla ligação seja a velocidade de "eliminação redutiva" da espécie hidropaládio ao invés da descomplexação do aduto primário. A utilização de bases orgânicas, mais solúveis, levaria a uma etapa de "eliminação redutiva" facilitada, favorecida em relação à reinserção do aduto primário na ligação Pd-H, sendo

⁹⁶ Wöste, T. H.; Oestreich, M., *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11914.

responsável pela obtenção do aduto primário como produto quase exclusivo com a utilização de ${}^i\text{Pr}_2\text{NEt}$. A menor enantiosseletividade observada com a utilização de bases nucleofílicas seria explicada pelo deslocamento da porção lábil do BINAP(O) da esfera de coordenação do paládio pela base, levando a uma mono coordenação do ligante quiral e consequente estereodiferenciação menor.

Resultados ainda mais interessantes utilizando bis-fosfinas mono-oxidadas foram reportados em 2013 por Zhou e colaboradores, que utilizaram um ligante de esqueleto espirocíclico como indutor quiral, levando aos respectivos adutos primários como produtos exclusivos com bons rendimentos e enantiosseletividades excelentes (Esquema 57).⁹⁷



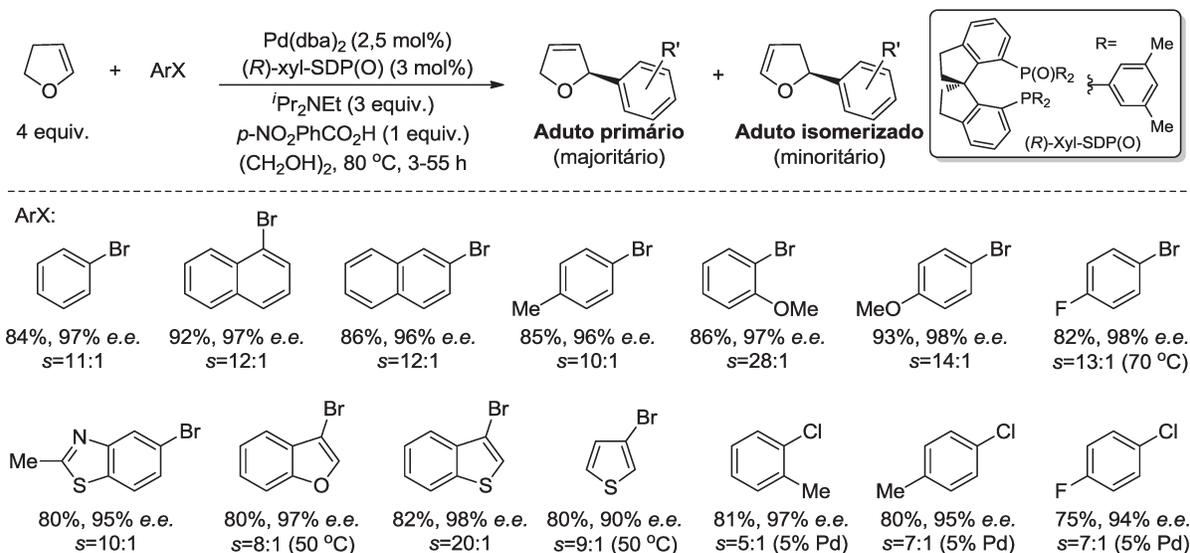
Esquema 57. Arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano utilizando $(R)\text{-xyl-SDP(O)}$ como ligante.

Mais recentemente, modificações nas condições reacionais permitiram estender a utilização deste ligante às arilações utilizando brometos e cloretos de arila, constituindo, segundo os autores, os primeiros exemplos da reação de Heck enantiosseletiva intermolecular empregando haletos de arila como agentes arilantes (Esquema 58).⁹⁸

O emprego das condições otimizadas, que envolvem a utilização de um ácido benzóico como aditivo na presença de excesso de base em etilenoglicol à 80 °C, permitiu a preparação de diferentes adutos primários com regioseletividades de boas a ótimas, em bons rendimentos e excelentes enantiosseletividades.

⁹⁷ Hu, J.; Lu, Y.; Li, Y.; Zhou, J., *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9425.

⁹⁸ Wu, C.; Zhou, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 650.



Esquema 58. Arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano utilizando (*R*)-xyl-SDP(O) como ligante e haletos de arila como eletrófilos.

Apesar dos grandes avanços na área, ainda restam limitações no que diz respeito aos aspectos experimentais das metodologias até então desenvolvidas. A baixa atividade dos sistemas descritos até o momento leva a tempos reacionais bastante longos (não raro maiores que 24 horas), ou ao uso de condições reacionais bastante drásticas, muitas vezes envolvendo solventes com altos pontos de ebulição.

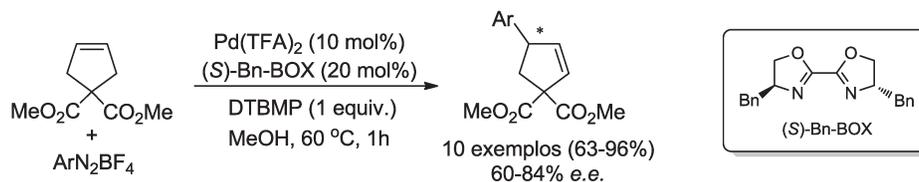
Além disso, a natureza dos ligantes fosforados tipicamente utilizados exige que as reações sejam usualmente conduzidas em atmosfera inerte e em solventes desgaseificados, aumentando a complexidade dos procedimentos experimentais.

Neste contexto, a reação de Heck-Matsuda apresenta-se como uma candidata natural a resolução destas últimas questões, uma vez que usualmente requer condições reacionais mais brandas e tempos reacionais menores que os protocolos convencionais da reação de Heck. No entanto, dada a incompatibilidade dos sais de arenodiazônio com a funcionalidade fosfina,⁹⁹ a utilização de alternativas aos clássicos ligantes *P,P* e *P,N* se faz necessária.

Recentemente o grupo do professor Carlos Roque Duarte Correia reportou os primeiros exemplos da reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva, compreendendo a

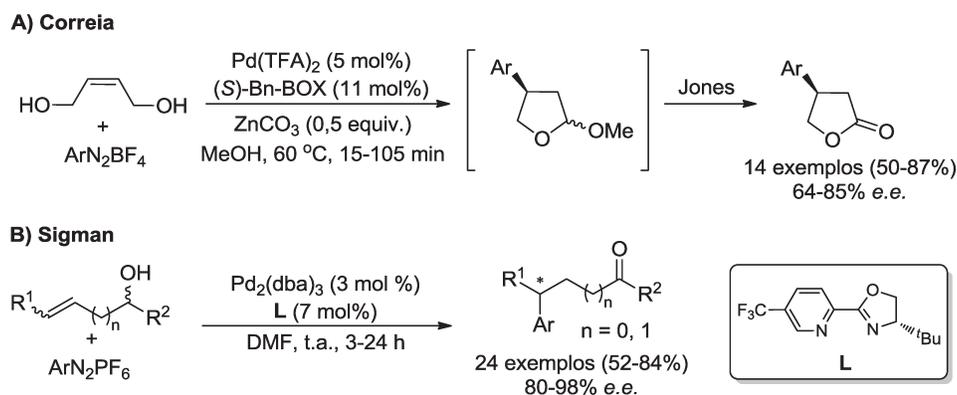
⁹⁹ a) Yasui, S.; Fujii, M.; Kawano, C.; Nishimura, Y.; Ohno, A., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5601. b) Yasui, S.; Fujii, M.; Kawano, C.; Nishimura, Y.; Shioji, K.; Ohno, A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 177.

arilação de olefinas cíclicas não ativadas utilizando bis-oxazolinas quirais como ligantes (Esquema 59).^{24g}



Esquema 59. Primeiros exemplos da reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva, reportados por Correia e colaboradores.

Mais recentemente, o mesmo sistema catalítico pôde ser utilizado com sucesso na arilação enantiosseletiva de alquenóis acíclicos (Esquema 60A), constituindo um dos primeiros exemplos eficientes da reação de Heck enantiosseletiva intermolecular em olefinas acíclicas.²⁰ⁱ



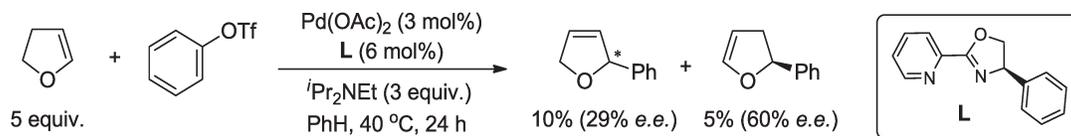
Esquema 60. Arilação enantiosseletiva de alquenóis acíclicos via reação de Heck-Matsuda.

Independentemente, Sigman e colaboradores também reportaram resultados excelentes para a arilação de Heck-Matsuda de substratos semelhantes utilizando ligantes do tipo PyOX (Esquema 60B).¹⁰⁰

Os bons rendimentos e enantiosseletividades variando entre moderadas e excelentes claramente demonstram a viabilidade de versões enantiosseletivas da reação de Heck-Matsuda e, além disso, o potencial de ligantes do tipo *N,N* como indutores de quiralidade nas reações de Heck em geral.

¹⁰⁰ Werner, E. W.; Mei, T.-S.; Burckle, A. J.; Sigman, M. S., *Science* **2012**, *338*, 1455.

Até o desenvolvimento desses protocolos de reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva, apenas um relato da utilização de ligantes *N,N* na arilação de Heck intermolecular assimétrica havia sido descrita na literatura (Esquema 61).¹⁰¹



Esquema 61. Primeiros relatos da utilização de ligantes *N,N* na reação de Heck intermolecular assimétrica.

Em 2006, Jones e colaboradores avaliaram diferentes ligantes do tipo PyOX na arilação do 2,3-diidrofurano em condições reacionais semelhantes às inicialmente descritas por Hayashi, o que permitiu a obtenção da mistura dos adutos primário e isomerizado em rendimentos muito baixos e excessos enantioméricos apenas moderados, mesmo nos melhores casos. Uma otimização das condições reacionais, no entanto, não foi realizada.

Neste contexto, pretende-se a avaliação de diferentes ligantes do tipo *N,N* na arilação do 2,3-diidrofurano com sais de arenodiazônio e otimização das condições reacionais visando o desenvolvimento de uma metodologia eficiente para a arilação enantiosseletiva desta olefina modelo via reação de Heck-Matsuda.

¹⁰¹ Dodd, D. W.; Toews, H. E.; Carneiro, F. d. S.; Jennings, M. C.; Jones, N. D., *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 2850.

Objetivos:

Nesta última parte do trabalho objetivou-se a avaliação de diferentes ligantes do tipo *N,N* como indutores de quiralidade na arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano via reação de Heck-Matsuda.

Além dos ligantes do tipo bis-oxazolina (BOX) previamente empregados no grupo de pesquisa do Prof. Carlos Roque Duarte Correia, serão também avaliados ligantes nitrogenados do tipo piridina-oxazolina (PyOX), quinolina-oxazolina (QuinOX) e piridina bis-oxazolina (PyBOX).

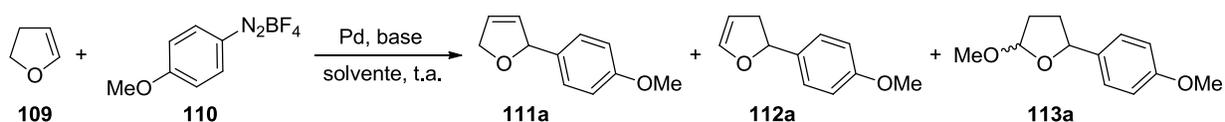
Resultados e Discussão:

Inicialmente, optou-se por utilizar a reação entre o 2,3-diidrofurano (**109**) e o tetrafluoroborato de *p*-metóxi-benzenodiazônio (**110**) como sistema modelo para otimização.

A arilação não assimétrica de **109** com este mesmo sal de arenodiazônio foi previamente reportada na literatura, sendo os melhores resultados alcançados com a utilização de acetonitrila como solvente e acetato de sódio como base.¹⁰² A utilização deste sistema de solvente e base, no entanto, não parecia ser um ponto de partida adequado para o desenvolvimento de uma versão enantiosseletiva, já que a utilização de acetonitrila ou acetato de sódio levou a uma queda considerável na enantiosseletividade observada para as demais arilações assimétricas investigadas em nosso grupo de pesquisa até o momento.^{20i,24g}

Assim, primeiramente realizamos alguns experimentos “racêmicos” utilizando metanol como solvente e DTBMP como base, meio reacional que mostrou-se viável para as arilações assimétricas previamente desenvolvidas (Tabela 8). Além de fornecer os padrões racêmicos correspondentes, estes experimentos permitiriam conhecer a tendência natural de regioseletividade do sistema neste meio reacional.

Tabela 8. Arilação do 2,3-diidrofurano (**109**) com o sal de diazônio **110**.



Entrada	“Pd” (mol%)	109:110	Solvente	Base (equiv.)	t (min)	111a (%)	112a (%)	113a (%)
1 ^a	Pd(dba) ₂ (10)	10:1	MeOH	DTBMP (1)	10	32	33	17
2 ^a	Pd(dba) ₂ (10)	1:2	MeOH	DTBMP (1)	10	-	-	53
3 ^b	Pd ₂ (dba) ₃ .dba (1)	2:1	MeCN	NaOAc (4)	30	95	-	-

a) Rendimentos determinados por ¹H RMN do bruto reacional utilizando 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno como padrão interno. b) Resultado da literatura (ref. 102).

¹⁰² Machado, A. H. L.; de Sousa, M. A.; Patto, D. C. S.; Azevedo, L. F. S.; Bombonato, F. I.; Correia, C. R. D., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1222.

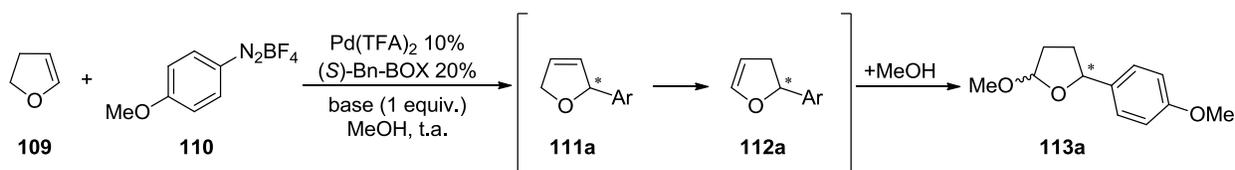
Realizou-se um primeiro experimento utilizando excesso da olefina **109**, o qual levou a obtenção do aduto primário **111a** e do produto isomerizado **112a** em quantidades equivalentes (Entrada 1, Tabela 8). Além destes dois produtos, obteve-se também uma quantidade menor da mistura de acetais **113a**, provenientes da adição de metanol ao aduto isomerizado **112a** através do íon oxônio correspondente. Embora o processo como um todo tenha sido pouco seletivo, a etapa de arilação em si foi relativamente eficiente, uma vez que a soma dos produtos arilados corresponde a um rendimento de 82%.

A utilização de excesso do sal de diazônio, por sua vez, levou a uma reação mais seletiva, no qual o único produto observado foi a mistura de acetais **113a**, obtida com rendimento de 53% (Entrada 2). Estes resultados contrastam bastante com os previamente observados para as reações em acetonitrila/acetato de sódio, nas quais apenas a formação do aduto primário de Heck foi observada (Entrada 3).

Passou-se então a investigação de uma versão enantiosseletiva para esta transformação. Para tanto, realizou-se um primeiro experimento utilizando Pd(TFA)₂ como fonte de paládio e (S)-Bn-BOX como ligante quiral, sistema catalítico previamente empregado em nosso grupo de pesquisa (Tabela 9, Entrada 1).

A reação foi conduzida a temperatura ambiente e empregando excesso do sal de diazônio, uma vez esta relação estequiométrica levou a uma regioseletividade maior na versão racêmica. O consumo total do sal de diazônio foi observado após 25 minutos de reação, a qual foi então encerrada e forneceu como único produto a mistura de acetais **113a**, obtida com razão enantiomérica de 74:26 e rendimento combinado de 50% para a mistura de diastereoisômeros (*r.d.*=4,5:1).

Uma vez que o centro estereogênico formado na reação de arilação poderia ser suscetível à epimerização no meio reacional, optou-se por verificar a enantiosseletividade do produto obtido em tempos reacionais menores, a fim de descartar esta possibilidade. Uma nova reação encerrada a baixas conversões forneceu novamente a mistura de acetais **113a** com razão enantiomérica idêntica à previamente observada, descartando assim a epimerização do centro formado no meio reacional, ao menos na escala de tempo empregada (Entrada 2).

Tabela 9. Arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano (**109**) utilizando (*S*)-Bn-BOX como ligante.

Entrada	109:110	Base	[] (mol.L ⁻¹)	t (min)	113a (%) ^a	<i>r.d.</i> ^a	<i>r.e.</i> ^b
1	1:2	DTBMP	0,15	25	50	4,5:1	74:26
2	1:2	DTBMP	0,15	5	24	7,0:1	74:26
3	1:2	2,6-lutidina	0,15	25	15	4,0:1	71:29
4	1:2	esponja de H ⁺	0,15	25	23	1,3:1	58:42
5	1:2	ZnCO ₃	0,15	50	40	1,2:1	50:50
6 ^c	1:2	ZnCO ₃	0,15	25	37	1,5:1	68:32
7 ^c	1:2	CaCO ₃	0,15	25	17	1,4:1	50:50
8 ^d	1:2	DTBMP	0,15	50	48	3,8:1	70:30
9	1:2	DTBMP	0,07	25	54	3,9:1	73:27
10	1:2	DTBMP	0,30	25	48	3,0:1	71:29
11	10:1	DTBMP	0,15	10	71	2,5:1	72:28
12 ^e	10:1	DTBMP	0,15	30	83	4,9:1	75:25
13 ^{e,f}	10:1	DTBMP	0,15	30	84	5,0:1	74:26
14 ^e	2:1	DTBMP	0,15	180	79	5,1:1	76:24

a) Determinado por ¹H RMN do bruto reacional, utilizando 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno como padrão interno. b) Determinado por CG/DIC utilizando coluna quiral. c) Apenas 0,5 equivalentes de base foram utilizados. d) 40 mol % de (*S*)-Bn-Box foram utilizados. e) Reação a 0 °C. f) **110** substituído pelo respectivo hexafluorofosfato.

Avaliou-se então a utilização de outras bases (Entradas 3-7), o que não levou a melhoras nos rendimentos ou excessos enantioméricos. Curiosamente, a utilização de ZnCO₃ – uma base eficiente para a arilação enantiosseletiva de alcoóis alílicos – levou a uma diminuição significativa na enantiosseletividade.

Mantendo a DTBMP como base, realizou-se um experimento com maior quantidade do ligante quiral (4 equivalentes em relação ao paládio, Entrada 8), no entanto não foi observada a melhora da razão enantiomérica.

A concentração do meio parece não exercer influência acentuada no rendimento ou seletividade da reação, como pode ser observado pelos resultados obtidos em soluções mais diluídas ou concentradas (Entradas 9 e 10, respectivamente).

Como não só a enantiosseletividade, mas os rendimentos até então obtidos foram apenas moderados, optou-se por utilizar um grande excesso de um dos reagentes, neste caso o 2,3-diidrofurano (**109**), uma vez que este é um reagente comercial de baixo custo e volátil (Entrada 11). Nestas condições, foi possível obter a mistura de acetais **113a** com rendimento significativamente superior (71%) e enantiosseletividade comparável (*r.e.*=72:28) em apenas 10 minutos de reação.

Contrastando diretamente com o observado na ausência de ligantes (Entrada 1, Tabela 8), a obtenção da mistura de acetais **113a** como único produto desta reação indica que o sistema catalítico utilizado impõe uma forte tendência a isomerização.

A diminuição da temperatura (0 °C, Entrada 12) permitiu que os acetais **113a** fossem obtidos com rendimento e razão enantiomérica levemente superiores. Por fim, avaliou-se a influência do contra-íon nesta reação, mas a utilização do hexafluorofosfato de arildiazônio correspondente levou a resultados muito semelhantes (Entrada 13).

Finalmente, o uso de um excesso menor da olefina (apenas 2 equivalentes) nas mesmas condições permitiu a obtenção da mistura de acetais **113a** em rendimento e enantiosseletividade equivalentes, levando, no entanto, a um tempo reacional consideravelmente maior (Entrada 14).

A mistura de acetais **113a** pôde ser separada através de cromatografia em coluna, sendo possível caracterizar os dois diastereoisômeros independentemente. Os dois diastereoisômeros puros foram submetidos à análise de espectroscopia de efeito nuclear Overhauser bidimensional (2D-NOESY) e apenas no espectro do isômero majoritário foi observada a correlação espacial entre os hidrogênios aromáticos *orto* e o hidrogênio acetálico, bem como a correlação entre o hidrogênio benzílico e os hidrogênios metílicos da porção acetal, permitindo a atribuição da configuração relativa *trans* (Figura 11).

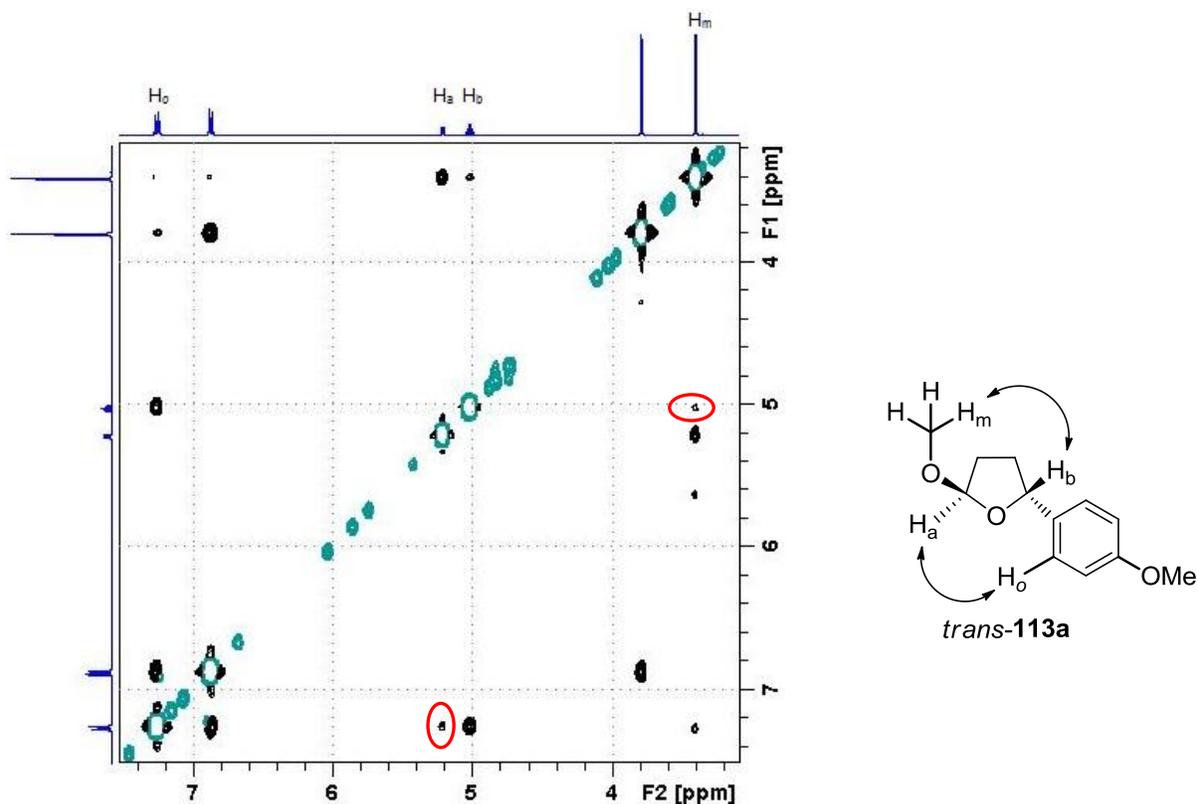
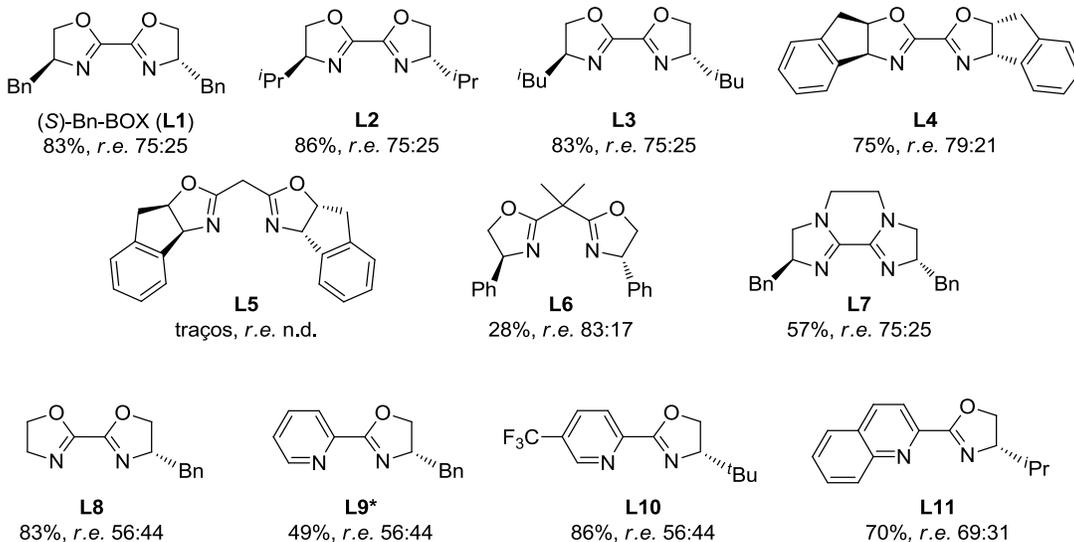
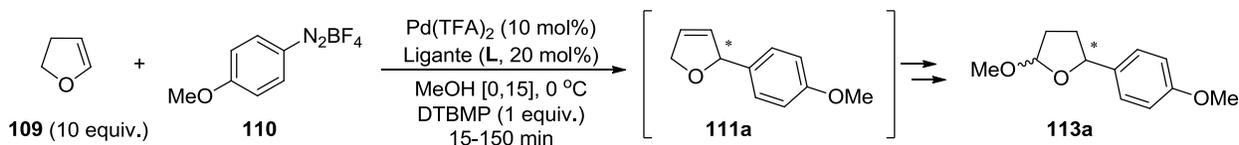


Figura 11. Expansão do espectro de 2D-NOESY do acetal majoritário *trans*-**113a**. As correlações espaciais relevantes para a determinação da estereoquímica relativa encontram-se destacadas em vermelho.

A obtenção do acetal *trans*-**113a** como diastereoisômero majoritário em todas as reações reflete em parte a preferência cinética pela adição de metanol à face menos impedida do aduto isomerizado **111a**. Como esta reação é reversível, no entanto, um aumento no tempo reacional leva a equilibração do sistema e diminuição da proporção *trans/cis* (Entradas 1 e 2, Tabela 9). Pode-se inferir, inclusive, que a diferença energética entre os dois diastereoisômeros não deve ser muito pronunciada, já que experimentos mais longos em condições que favorecem a equilibração levaram a uma mistura quase equimolar dos dois produtos, refletindo sua estabilidade termodinâmica semelhante (Entrada 5, por exemplo).

Neste ponto do trabalho, considerando os excessos enantioméricos obtidos, apenas moderados, optou-se pela avaliação de outros ligantes do tipo *N,N* disponíveis no laboratório nas melhores condições investigadas até o momento (Esquema 62).



*Avaliado nas condições descritas Entrada 1, Tabela 9. Para comparação, o ligante (S)-Bn-BOX leva a **113a** em 50% de rendimento e *r.e.*=75:25 nestas condições.

Esquema 62. Avaliação de diferentes ligantes do tipo *N,N* na arilação enantiosseletiva de **109**. Rendimentos determinados por ^1H RMN e *r.e.* determinada por CG/DIC utilizando coluna quiral.

Dentre os ligantes avaliados, as bis-oxazolininas contendo substituintes simples (**L2** e **L3**, Esquema 62) levaram a resultados muito semelhantes aos observados com o ligante (S)-Bn-BOX (**L1**). Apenas o ligante **L4**, contendo um substituinte mais rígido e volumoso, levou a um leve aumento na razão enantiomérica (79:21), embora um decréscimo no rendimento tenha sido observado neste caso.

O ligante contendo uma ponte metilênica **L5** inibiu a reação, enquanto o ligante **L6**, contendo substituintes nesta ponte, permitiu a obtenção dos produtos com razão enantiomérica superior (83:17), porém em rendimento consideravelmente mais baixo (apenas 28%). Além disto, este resultado mostrou-se de difícil reprodução, com formação de paládio *black* em alguns dos experimentos posteriores, nos quais observou-se rendimentos maiores porém enantiosseletividades mais baixas.

Além dos ligantes tipo BOX avaliou-se também a utilização de um ligante tricíclico bis-imidazolinico (**L7**), o qual levou a mistura de acetais **113a** com enantiosseletividade igual, porém rendimento menor do que o observado com a utilização do ligante BOX com o mesmo padrão de substituição.

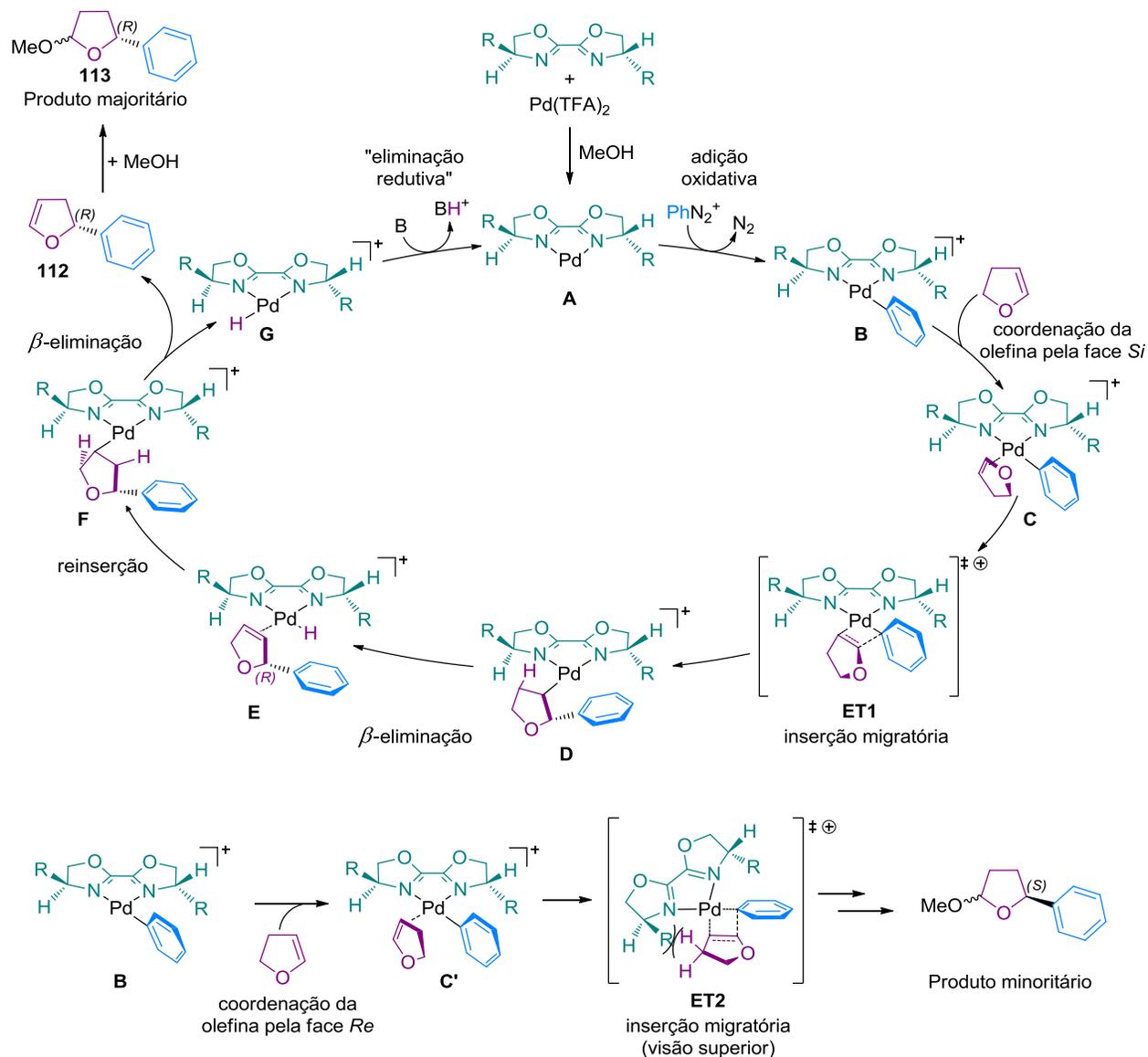
A simetria do tipo C_2 parece ser um fator importante para a eficiência da indução assimétrica neste sistema, uma vez que a utilização dos ligantes não-simétricos **L8-L11** levou a enantiosseletividades menores em todos os casos (Esquema 62). Estes resultados contrastam com o que foi recentemente observado por Sigman e colaboradores na reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva envolvendo alquenois acíclicos, na qual o emprego do ligante piridina-oxazolina (PyOX) **L10** levou a excelentes enantiosseletividades (ver Esquema 60B).¹⁰⁰

Todos os ligantes N,N até então avaliados levaram a formação do centro estereogênico benzílico com a mesma estereoquímica preferencial, sendo posteriormente determinado que este apresenta configuração absoluta R .¹⁰³ Uma racionalização para este resultado utilizando ligantes do tipo **L1-L3**, adaptável aos demais ligantes do tipo N,N com simetria do tipo C_2 , é apresentada no Esquema 63.

Inicialmente ocorreria a formação do complexo de paládio(0) **A** através da redução *in situ* do precursor $Pd(TFA)_2$ pelo metanol na presença do ligante BOX. A adição oxidativa de **A** ao sal de arenodiazônio seguida de extrusão de nitrogênio levaria à formação do intermediário σ -aril-paládio(II) catiônico **B**. A complexação de uma molécula de 2,3-diidrofurano pela sua face Si ¹⁰⁴ levaria ao complexo- π **C**, a partir do qual ocorreria a inserção migratória da olefina à ligação aril-paládio, levando a espécie σ -alquilpaládio **D**. Esta transformação passa presumidamente pelo estado de transição **ET1**, no qual não são observadas interações estéreas consideráveis.

¹⁰³ Configuração absoluta inferida a partir da estereoquímica da lactona preparada pela oxidação dos acetais obtidos na reação entre **109** e tetrafluoroborato de benzenodiazônio utilizando o ligante **L1**, mantidas as demais condições reacionais.

¹⁰⁴ A atribuição de faces Re ou Si da olefina foi realizada tendo como referência o carbono olefínico α -oxigênio. Este mesmo critério foi utilizado ao longo do restante do trabalho.



Esquema 63. Racionalização para a formação preferencial do centro benzílico de configuração *R* com o uso de ligantes do tipo *N,N* que apresentam simetria do tipo C_2 .

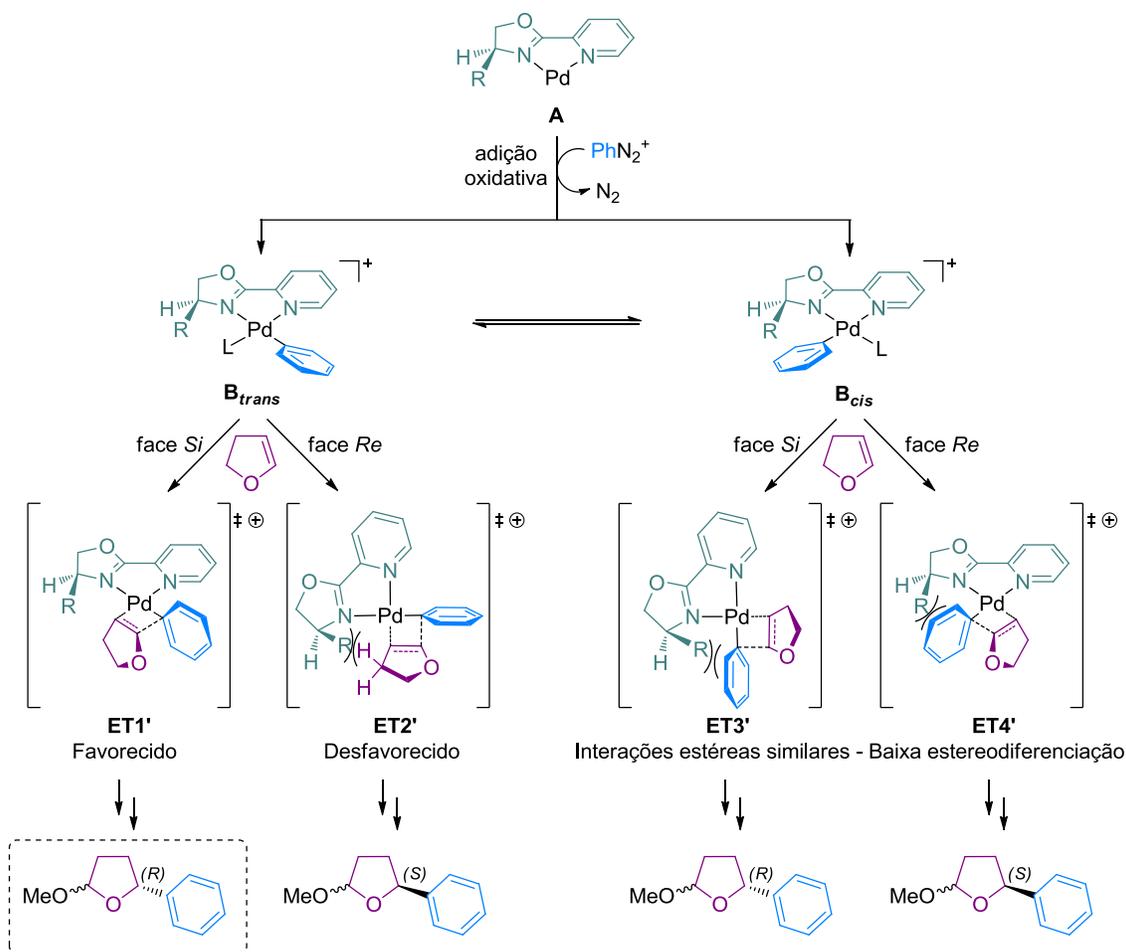
O complexo **D** sofreria então uma reação de β -eliminação de hidrogênio, levando ao complexo hidropaládio **E**, no qual o aduto primário de Heck permaneceria coordenado ao centro metálico. A reinsertão da olefina à ligação Pd-H com regioquímica contrária levaria a um segundo complexo σ -alquil-paládio **F**, o qual sofreria nova β -eliminação de hidrogênio fornecendo o aduto de Heck isomerizado e a espécie hidropaládio **G**. O complexo **G** sofreria então uma “eliminação redutiva” mediada por base, regenerando a espécie “inicial” de paládio(0), e a adição de metanol

ao longo da ligação dupla do aduto isomerizado **112** finalmente forneceria a mistura de acetais **113**.

A formação do produto minoritário de configuração *S* no centro benzílico exigiria a coordenação da face *Re* da olefina ao intermediário σ -aril-paládio **B**, levando alternativamente ao complexo- π **C'** (Esquema 63, parte inferior). A inserção migratória a partir de **C'** passaria, por sua vez, pelo estado de transição **ET2**, no qual interações estéreas desfavoráveis entre os hidrogênios alílicos da olefina e o substituinte da oxazolina podem ser observadas. Desta forma, o estado de transição **ET2** seria desfavorecido em relação a **ET1**, justificando a formação preferencial dos acetais **113** de configuração *R* no centro benzílico em relação aos seus epímeros.

Uma racionalização para diminuição da enantiosseletividade quando da utilização de ligantes sem simetria do tipo C_2 (**L8-L11**) também pode ser obtida através da análise dos possíveis intermediários e estados de transição envolvidos nestas reações.

Tomando como exemplo um ligante genérico do tipo PyOX, tem-se que a adição oxidativa da espécie de paládio(0) **A** ao sal de arenodiazônio poderia levar a dois complexos de geometria distinta, com o substituinte aril ocupando uma posição *trans* ou *cis* em relação à porção oxazolina do ligante (**B_{trans}** e **B_{cis}**, respectivamente, Esquema 64).



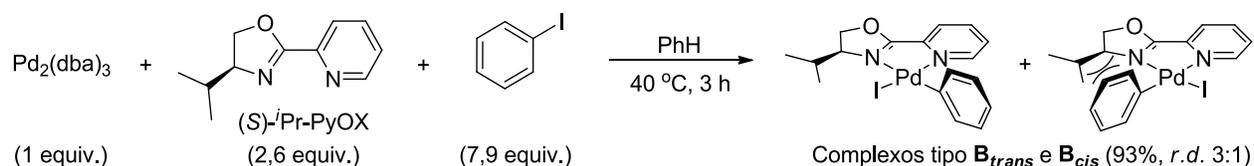
Esquema 64. Racionalização para a baixa enantiosseletividade observada nas reações utilizando ligantes sem simetria do tipo C_2 e para a formação preferencial do produto com centro benzílico de estereoquímica *R*. **L** = 2,3-diidrofurano ou solvente.

A complexação das faces *Si* ou *Re* da olefina ao complexo **B_{trans}** levaria a etapa de inserção migratória através dos estados de transição **ET1'** e **ET2'**, respectivamente, sendo este último desfavorecido em relação a **ET1'** pela presença de interações estéreas entre os hidrogênios alílicos da olefina e o substituinte da oxazolina. Assim sendo, a reação a partir de **B_{trans}** levaria a formação preferencial do produto com centro benzílico de configuração *R*, oriundo do estado de transição **ET1'**.

A reação a partir do complexo **B_{cis}**, por sua vez, levaria aos estados de transição **ET3'** ou **ET4'**, pela complexação das faces *Si* ou *Re* da olefina, respectivamente, em posição oposta à da unidade que contém a informação assimétrica. Neste caso pode-se observar que as interações estéreas presentes nos dois estados de transição seriam muito semelhantes, de forma que uma baixa estereodiferenciação seria esperada.

Caso a adição oxidativa de fato leve a uma mistura dos complexos **B_{trans}** e **B_{cis}**, o transcorrer da reação a partir deste último justificaria então a baixa enantiosseletividade observada.

Uma evidência da viabilidade de formação da mistura destes dois complexos é descrita no trabalho de Jones e colaboradores, os quais conduziram uma reação estequiométrica entre Pd₂dba₃ e iodeto de fenila na presença de um ligante PyOX isopropil substituído como parte da investigação desta classe de ligantes na arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano através dos protocolos convencionais da reação de Heck.¹⁰¹



Esquema 65. Reação entre Pd₂dba₃ e iodobenzeno na presença do ligante (S)-iPr-PyOX descrita por Jones e colaboradores.

O material obtido neste experimento foi submetido à análises de RMN, através das quais foi possível constatar a formação dos dois complexos diastereoméricos do tipo **B** com proporção 3:1, sendo assumida a presença majoritária do complexo tipo **B_{trans}** com base em uma possível interação estérea desfavorável entre o grupamento arila e o substituinte do núcleo oxazolínic no complexo do tipo **B_{cis}**.

Mais recentemente, no entanto, um estudo teórico da arilação enantiosseletiva de alquenóis acíclicos com sais de arenodiazônio (ver Esquema 60B) demonstrou que as energias de ativação para a formação dos complexos σ -fenilpaládio do tipo **B_{trans}** e **B_{cis}** com o ligante PyOX **L10** (contendo um substituinte *m*-CF₃ na porção piridina e uma *tert*-butila na porção oxazolina) a partir da adição oxidativa ao íon benzenodiazônio são muito semelhantes, e que o respectivo complexo **B_{cis}** é cerca de 0,5 kcal/mol mais estável que **B_{trans}**.¹⁰⁵

Neste caso, a alta enantiosseletividade observada experimentalmente para a reação de arilação¹⁰⁰ somente poderia ser explicada invocando-se um cenário do tipo Curtin-Hammet, no qual os dois intermediários encontrariam-se em um rápido equilíbrio

¹⁰⁵ Dang, Y.; Qu, S.; Wang, Z.-X.; Wang, X., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *136*, 986.

e a reação a partir do complexo menos estável do tipo **B_{trans}** passaria por estados de transição menos energéticos, sendo assim favorecida – o que foi corroborado pelos demais cálculos realizados, bem como pelo trabalho teórico independente descrito por Sigman e colaboradores.¹⁰⁶

Caso um cenário do tipo Curtin-Hammet estivesse ocorrendo na reação aqui estudada, a distribuição dos produtos seria governada apenas pelas energias relativas dos possíveis estados de transição para a etapa de inserção migratória. Neste caso, seria esperado que grande parte do produto fosse formado através de **ET1'**, estado de transição no qual as interações estéreas seriam menos pronunciadas. Além disto, **ET1'** seria favorecido em relação a **ET3'** e **ET4'** por questões eletrônicas, uma vez que a porção oxazolina exerce um efeito *trans* maior do que a piridina, tornando a ligação Pd-Ar mais fraca e facilitando a sua quebra durante a etapa de inserção migratória. Assim, a formação do isômero de configuração *R* no centro benzílico deveria ser bastante favorecida.

A baixa enantiosseletividade observada, no entanto, não condiz com uma situação deste tipo, indicando que a reação deve proceder prioritariamente a partir de **B_{cis}**, intermediário que levaria aos estados de transição mais energéticos **ET3'** e **ET4'**, para os quais uma baixa estereodiferenciação seria esperada.

Como a formação de **B_{cis}** e **B_{trans}** tem caráter irreversível devido à extrusão de nitrogênio, e reconhecendo uma situação de não equilíbrio entre os dois, pode-se concluir que **B_{cis}** é formado preferencialmente na etapa de adição oxidativa, e que grande parte da reação evolui a partir deste intermediário em uma rota basicamente racêmica. A menor proporção de **B_{trans}**, no entanto, reagiria preferencialmente via **ET1'** em relação a **ET2'**, levando ao pequeno excesso dos produtos de configuração *R* que é de fato observado (*r.e.* 56:44 para os ligantes PyOx avaliados).

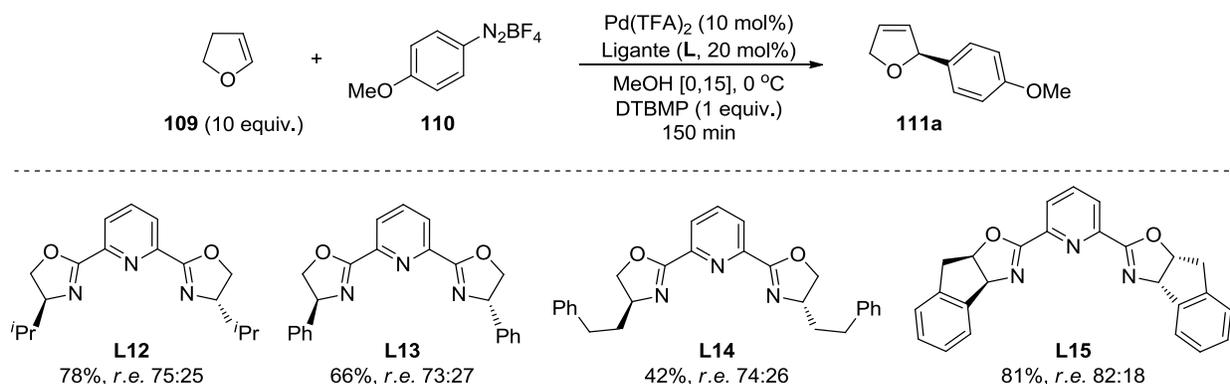
Estes resultados são condizentes com o descrito recentemente por Stoltz e colaboradores, os quais verificaram a estabilidade configuracional de complexos do tipo

¹⁰⁶ Xu, L.; Hilton, M. J.; Zhang, X.; Norrby, P.-O.; Wu, Y.-D.; Sigman, M. S.; Wiest, O., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1960.

B por análises de RMN, até mesmo a temperatura ambiente.¹⁰⁷ Além disso, cálculos teóricos conduzidos pelo mesmo grupo de pesquisa indicam uma barreira energética relativamente alta para a isomerização *cis/trans* dos complexos do tipo **B**, sendo estimado um valor superior a 10 kcal/mol para um mecanismo dissociativo.

Uma vez que os diversos ligantes do tipo *N,N* avaliados levaram a obtenção dos produtos **113a** com enantiosseletividades apenas moderadas (Esquema 62), a busca por ligantes alternativos se fez necessária. Considerando as limitações relacionadas a compatibilidade impostas pelo uso de sais de diazônio como agentes arilantes, a utilização de ligantes nitrogenados não-nucleofílicos continuava sendo uma das alternativas mais viáveis. Neste contexto os ligantes tridentados do tipo piridina bis-oxazolina (PyBOX)¹⁰⁸ apresentaram-se como uma alternativa interessante, ainda mais atrativa pelo fato de terem sido raramente explorados em reações catalisadas por paládio.¹⁰⁹

Assim sendo, avaliou-se a utilização de diferentes ligantes do tipo PyBOX nas mesmas condições até então utilizadas para a arilação enantiosseletiva de **109** (Esquema 66).



Esquema 66. Avaliação de ligantes tridentados do tipo PyBOX na arilação enantiosseletiva de **109**. Rendimentos determinados por ¹H RMN e *r.e.* determinada por CG/DIC utilizando coluna quiral.

¹⁰⁷ Holder, J. C.; Zou, L.; Marziale, A. N.; Liu, P.; Lan, Y.; Gatti, M.; Kikushima, K.; Houk, K. N.; Stoltz, B. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14996.

¹⁰⁸ Para uma revisão sobre a preparação e utilização de ligantes PyBOX ver: Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3119.

¹⁰⁹ a) Leung, W.-H.; Mak, W.-L.; Chan, E. Y. Y.; Lam, T. C. H.; Lee, W.-S.; Kwong, H.-L.; Yeung, L.-L., *Synlett* **2002**, *2002*, 1688. b) Dohanosova, J.; Lasikova, A.; Toffano, M.; Gracza, T.; Vo-Thanh, G., *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1744. c) Ingalls, E. L.; Sibbald, P. A.; Kaminsky, W.; Michael, F. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8854.

Interessantemente, nestas reações não foi observada a isomerização do aduto de Heck primário **111a**, o qual foi obtido como único produto observável na análise de ^1H RMN do bruto reacional em todos os casos, contrastando diretamente com os resultados anteriormente obtidos com ligantes do tipo *N,N* bidentados.

A utilização dos ligantes **L12-L14**, os quais contém substituintes relativamente simples, levou a obtenção de **111a** com rendimentos variáveis, porém enantiosseletividades muito próximas em todos os casos (*r.e.*~76:24). Uma indução assimétrica mais eficiente foi observada apenas com a utilização do ligante **L15**, que apresenta um substituinte mais rígido na porção oxazolina e permitiu a obtenção de **111a** com razão enantiomérica de 82:18 e rendimento superior de 81%.

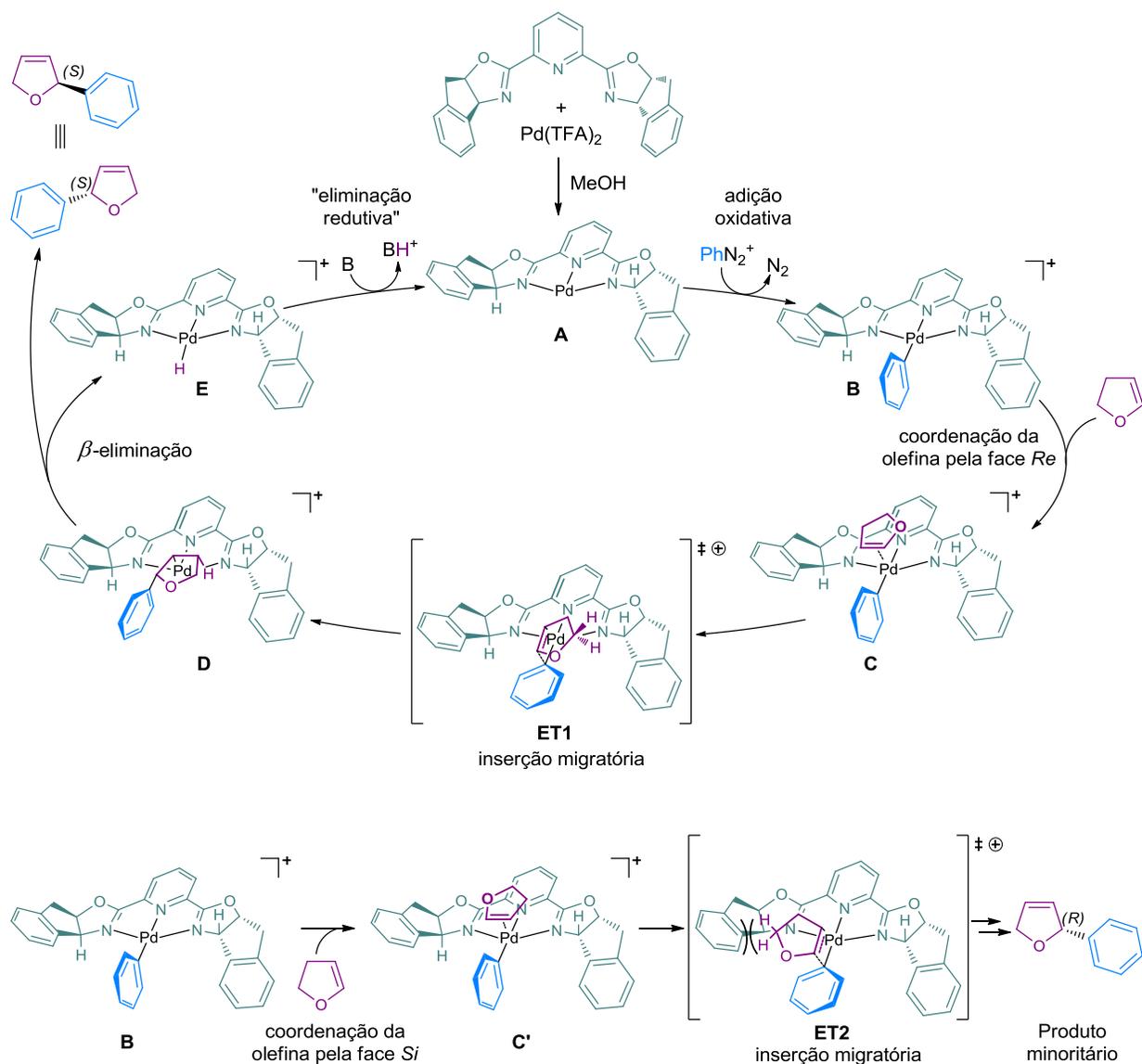
Os produtos obtidos nas reações com ligantes PyBOX diferem dos observados anteriormente com ligantes bidentados não só em relação à migração da ligação dupla, mas também em termos da estereoquímica do centro formado na etapa de arilação. Enquanto os ligantes *N,N* previamente utilizados levaram à formação dos acetais **113a** com configuração preferencial *R* no centro benzílico, os ligantes PyBOX **L12-L15** levaram ao aduto primário de Heck **111a** de configuração *S* como produto majoritário, conforme determinado pela comparação do sinal da sua rotação ótica com dados da literatura.⁸⁰

Este resultado é um forte indício de que a inserção migratória, etapa determinante da estereosseletividade, ocorra por estados de transição de natureza distinta nos dois casos, uma vez que produtos com estereoquímica contrária foram obtidos ainda que a orientação dos substituintes siga o mesmo padrão nas duas classes de ligantes (configuração absoluta *S* nos centros estereogênicos α -nitrogênio).

Complexos de paládio(II) usualmente exibem número de coordenação quatro, e na imensa maioria dos casos adotam uma geometria planar, na qual os quatro ligantes da sua esfera de coordenação ocupam os vértices de um quadrado. Considerando que os ligantes do tipo PyBOX possuem três átomos coordenantes e formam complexos estáveis com paládio atuando como ligantes tridentados,¹¹⁰ pode-se inferir que a adição oxidativa de um complexo Pd^0 -PyBOX **A** a um sal de arenodiazônio levaria a um

¹¹⁰ Nesper, R.; Pregosin, P.; Püntener, K.; Wörle, M.; Albinati, A., *J. Organomet. Chem.* **1996**, 507, 85.

intermediário do tipo **B** (Esquema 67), no qual nenhum dos quatro sítios de coordenação usualmente disponíveis em complexos de paládio(II) encontra-se livre para que a coordenação da olefina ocorra no mesmo plano dos demais substituintes, como o que é observado com a utilização de ligantes bidentados.



Esquema 67. Proposta mecânica para a arilação de Heck-Mastuda utilizando o ligante PyBOX L15.

Complexos de paládio(II) pentacoordenados, embora mais raros que seus análogos de coordenação quatro, são relativamente bem descritos e em alguns casos

foram inclusive isolados, podendo adotar uma geometria piramidal de base quadrada¹¹¹ ou bipirâmide trigonal,¹¹² dependendo da rigidez dos ligantes envolvidos.

Desta forma, uma proposta para o transcorrer da reação a partir de **B**, que é coerente com a formação preferencial do aduto de configuração *S*, passaria pela aproximação axial da olefina, levando ao um complexo- π pentacoordenado do tipo **C** no caso da coordenação da olefina pela face *Re*. A inserção migratória passando pelo estado de transição de geometria pirâmide de base quadrada **ET1** levaria ao complexo σ -alquilpaládio **D**, a partir do qual uma β -eliminação de hidrogênio forneceria o aduto de Heck primário de configuração *S* e a espécie hidropaládio **E**. Finalmente, a “eliminação redutiva” mediada por base regeneraria a espécie de paládio(0) **A**.

A complexação da olefina pela sua face *Si* levaria alternativamente ao complexo **C'** (Esquema 67, parte inferior). A etapa de inserção migratória para fornecer o complexo σ -alquilpaládio correspondente – e posteriormente o aduto de configuração *R* – passaria, por sua vez, pelo estado de transição **ET2**, no qual interações estéricas desfavoráveis entre os hidrogênios alílicos da olefina e o substituinte rígido e volumoso da oxazolina podem ser observadas. Desta forma, o estado de transição **ET2** seria desfavorecido em relação a **ET1**, justificando a formação majoritária do aduto de configuração *S*.

Esta mesma tendência estereoquímica seria esperada caso os intermediários e estados de transição pentacoordenados adotassem uma geometria do tipo bipirâmide trigonal, uma vez que o mesmo tipo de interação estérica desfavorável seria observada apenas no estado de transição proveniente da coordenação pela face *Si* da olefina, análogo a **ET2**.

Embora a implicação de estados de transição pentacoordenados na química de paládio não seja muito usual, uma racionalização semelhante foi recentemente proposta para a enantiosseletividade observada em uma reação de Heck oxidativa utilizando ligantes tridentados do tipo NHC-amidato-alcóxido – ainda que os estados de

¹¹¹ a) Hubin, T. J.; Alcock, N. W.; Busch, D. H., *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1999**, *55*, 1404. b) Garrone, R.; Romano, A. M.; Santi, R.; Millini, R., *Organometallics* **1998**, *17*, 4519.

¹¹² Albano, V. G.; Castellari, C.; Cucciolito, M. E.; Panunzi, A.; Vitagliano, A., *Organometallics* **1990**, *9*, 1269.

transição não tenham sido descritos de maneira tão explícita.¹¹³ Além disso, cálculos teóricos suportam um estado de transição pentacoordenado para a “inserção migratória” de um substituinte alquil na ligação Pd-C de complexos contendo ligantes piridina-bis-NHC tridentados.¹¹⁴

Ainda assim, cálculos teóricos descritos por Hoffmann e Thorman em seu trabalho seminal sobre a etapa de inserção migratória indicam que o caminho reacional envolvendo intermediários pentacoordenados apresentaria uma barreira energética muito superior à dos correspondentes complexos tetracoordenados, sendo assim bastante desfavorecido.¹¹⁵ Estes resultados teóricos foram posteriormente corroborados pela investigação cinética conduzida por Norton e Samsel anos mais tarde, durante o estudo mecanístico da inserção migratória do acetileno em ligações sigma Pd-C.¹¹⁶

Desta maneira também é necessário considerar como uma possibilidade a descomplexação temporária de um dos nitrogênios oxazolínicos do complexo **B** (Esquema 67) e a coordenação da olefina na vacância criada em um arranjo quadrado distorcido, a exemplo do que foi proposto na literatura para a inserção de olefinas na ligação Pd-acil de complexos catiônicos de paládio com diferentes ligantes nitrogenados tridentados.¹¹⁷

Em uma situação como esta, no entanto, a racionalização para a estereoquímica do produto é dificultada, uma vez que a descomplexação de uma das porções oxazolina do centro metálico permite o estabelecimento de inúmeros estados de transição diferentes para a etapa de inserção migratória, já que a ligação sigma entre as unidades piridina e oxazolina do ligante passa a apresentar livre rotação.

A análise de modelos moleculares, no entanto, permite observar que a mesma conformação do ligante parece levar aos estados de transição mais favoráveis para a inserção migratória com as diferentes faces da olefina, nos quais a unidade oxazolina

¹¹³ Yoo, K. S.; O'Neill, J.; Sakaguchi, S.; Giles, R.; Lee, J. H.; Jung, K. W., *J. Org. Chem.* **2009**, *75*, 95.

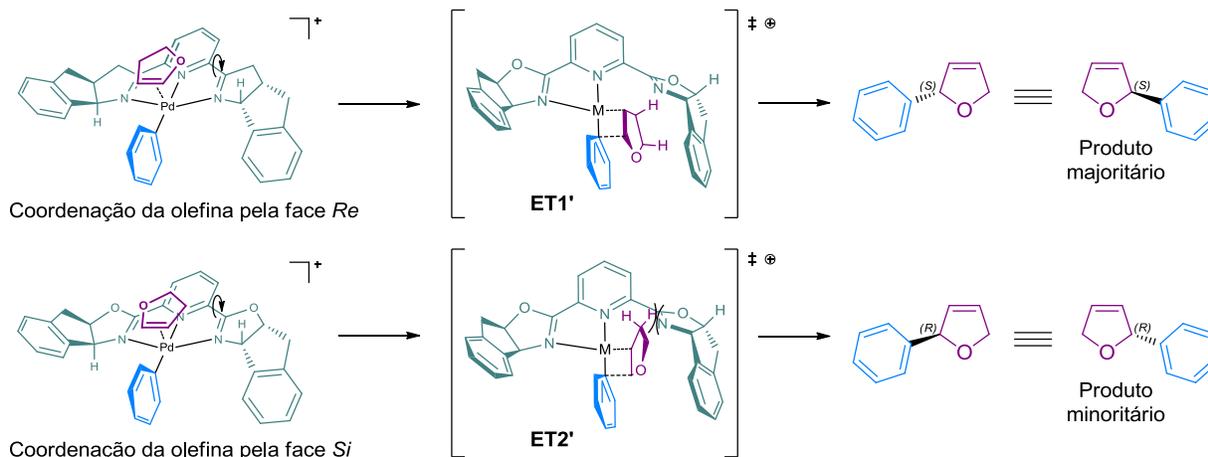
¹¹⁴ Danopoulos, A. A.; Tsoureas, N.; Green, J. C.; Hursthouse, M. B., *Chem. Commun.* **2003**, 756.

¹¹⁵ Thorn, D. L.; Hoffmann, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2079.

¹¹⁶ Samsel, E. G.; Norton, J. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5505.

¹¹⁷ a) Rülke, R. E.; Kaasjager, V. E.; Kliphuis, D.; Elsevier, C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vrieze, K.; Goubitz, K., *Organometallics* **1996**, *15*, 668. b) Groen, J. H.; de Zwart, A.; Vlaar, M. J. M.; Ernsting, J. M.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Vrieze, K.; Kooijman, H.; Smeets, W. J. J.; Spek, A. L.; Budzelaar, P. H. M.; Xiang, Q.; Thummel, R. P., *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, *1998*, 1129.

descomplexada sofre uma rotação apenas parcial, permitindo que os sistemas π do ligante permaneçam parcialmente co-planares e as interações estéreas sejam minimizadas pela criação de um “bolsão” capaz de acomodar relativamente bem a olefina complexada (**ET1'** e **ET2'**, Esquema 68).



Esquema 68. Possíveis estados de transição menos energéticos para a inserção migratória da olefina pelas suas duas faces utilizando o ligante **L15**.

Ainda assim o estado de transição **ET2'**, oriundo da aproximação da olefina pela sua face *Si*, seria desfavorecido em relação a **ET1'** pela interação estérea desfavorável entre um hidrogênio alílico da olefina e o nitrogênio do ligante, justificando novamente a formação do aduto de configuração *R* como produto minoritário.

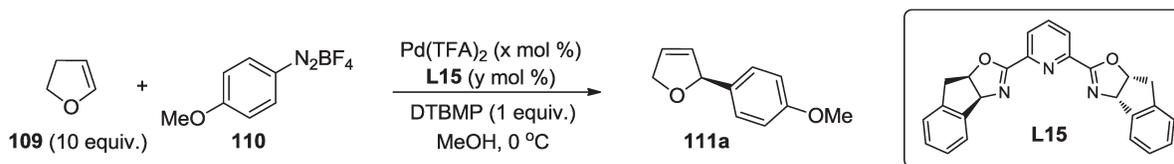
Uma terceira possibilidade, de racionalização ainda mais dificultada, envolveria a participação de complexos diméricos, a exemplo do que foi proposto por Milani e colaboradores para a copolimerização estereosseletiva de CO e estireno catalisada por complexos de paládio com ligantes tridentados do tipo oxazolina-fenantrolina.¹¹⁸

Neste contexto, no qual poucas informações sobre possíveis modelos de estereoindução para esta classe de ligantes estão disponíveis na literatura, a definição de uma proposta mecanística mais adequada dependeria do desenvolvimento de estudos mecanísticos, possivelmente envolvendo cálculos teóricos.

¹¹⁸ Meduri, A.; Cozzula, D.; D'Amora, A.; Zangrando, E.; Gladiali, S.; Milani, B., *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 7474.

Uma vez que dentre todos os ligantes até então avaliados a piridina-bis-oxazolina **L15** levou a maior enantiosseletividade para a reação modelo, optou-se por reotimização das condições reacionais utilizando este ligante (Tabela 10).

Tabela 10. Arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano (**109**) utilizando **L15** como ligante.



Entrada	Pd(TFA) ₂ (mol %)	L15 (mol %)	[] (mol.L ⁻¹)	t (h)	111a (%) ^a	<i>r.e.</i> ^b
1	10	20	0,15	2,5	81	83:17
2	10	20	0,05	5	62	82:18
3 ^c	10	20	0,15	5	27	85:15
4 ^d	10	20	0,15	2,5	16	91:9
5 ^e	10	20	0,15	1	73	84:16
6 ^f	10	20	0,15	2,5	71	82:18
7	5	10	0,15	5	18	80:20
8	5	10	0,30	7	73	80:20
9	10	11	0,15	2	74	83:17

a) Determinado pela análise de ¹H RMN do bruto reacional utilizando 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno como padrão interno. b) Determinado por CG/DIC utilizando coluna quiral. c) Reação a -15 °C. d) Reação utilizando **109** como solvente (86 equiv.). e) Reação utilizando uma mistura 1:1 v:v de **109** e MeOH como solvente. f) Reação utilizando 20 equivalentes de **109**.

Inicialmente avaliou-se o efeito da diluição da reação, a qual levou a um decréscimo no rendimento e manutenção da razão enantiomérica (Entrada 2). Um aumento na concentração do meio reacional, por sua vez, levou a solubilização incompleta do ligante na etapa de pré-formação do catalisador.

A diminuição da temperatura para -15 °C proporcionou um leve aumento na razão enantiomérica, porém levou a uma reação consideravelmente mais lenta e a um rendimento menor (de apenas 27%) mesmo após 5 horas de reação (Entrada 3).

A utilização de diidrofurano (**109**) como solvente, na ausência de metanol, levou a um rendimento consideravelmente mais baixo, de apenas 16%, porém acompanhado de um aumento considerável no excesso enantiomérico (*r.e.*=91:9, Entrada 4). Situações intermediárias, como a utilização de uma mistura 1:1 de metanol e **109** como

solventes ou um excesso de 20 equivalentes da olefina restauraram os níveis de rendimento, porém sem a melhora na enantiosseletividade (Entradas 5-6).

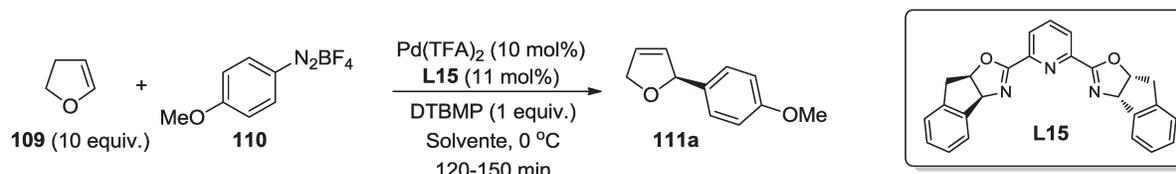
Uma vez que o ligante **L15** é sintetizado a partir de um aminoálcool não acessível pela redução de um aminoácido natural, seu valor comercial é bastante elevado.¹¹⁹ Assim, optou-se por verificar a viabilidade de diminuição nas quantidades de paládio e ligante. A diminuição de ambas quantidades pela metade (Entrada 7) levou a um decréscimo acentuado no rendimento, o qual pode ser revertido por um aumento na concentração da reação (Entrada 8). No entanto, em ambos os casos uma leve queda na razão enantiomérica foi observada.

Uma vez que neste caso em particular o ligante tem valor mais elevado que a própria fonte de paládio, optou-se por apenas diminuir o seu número de equivalentes em relação ao metal. Fortuitamente, o produto de interesse pôde ser obtido com a mesma seletividade e apenas uma ligeira queda no rendimento quando apenas 1,1 equivalentes de ligante em relação ao paládio foram utilizados (Entrada 9).

Optou-se então pela avaliação de outros solventes nestas condições parcialmente otimizadas (Tabela 11). Dada sua semelhança estrutural com o próprio substrato, inicialmente utilizou-se tetraidrofurano, com o intuito de avaliar se este teria um efeito benéfico na enantiosseletividade como o observado anteriormente com o uso da olefina como solvente, porém neste caso a reação foi totalmente inibida (Entrada 2).

Resultado semelhante foi observado em experimento utilizando dioxano, no qual apenas traços do produto foram observados (Entrada 3). A utilização de acetonitrila, por sua vez, não inibiu totalmente a reação, levando a **111a** com 17% de rendimento, porém de maneira quase racêmica (Entrada 4).

¹¹⁹ O ligante **L15** é fornecido no Brasil pela Sigma Aldrich, ao preço de 749 reais o frasco de 250 mg, conforme consulta ao site da empresa (www.sigmaldrich.com) realizada em 05/02/2014.

Tabela 11. Aрилаção enantiosseletiva do 2,3-dihidrofurano (**109**) em diferentes solventes com o ligante **L15**.

Entrada	Solvente	111a (%) ^a	<i>r.e.</i> ^b
1	MeOH	74	83:17
2	THF	-	-
3 ^c	Dioxano	4	n.d.
4	MeCN	17	53:47
5	EtOH	67	86:14
6	ⁿ PrOH	16	85:15
7	ⁿ BuOH	12	89:11
8	ⁱ PrOH	3	89:11
9 ^c	ⁱ PrOH	50 ^d	84:16

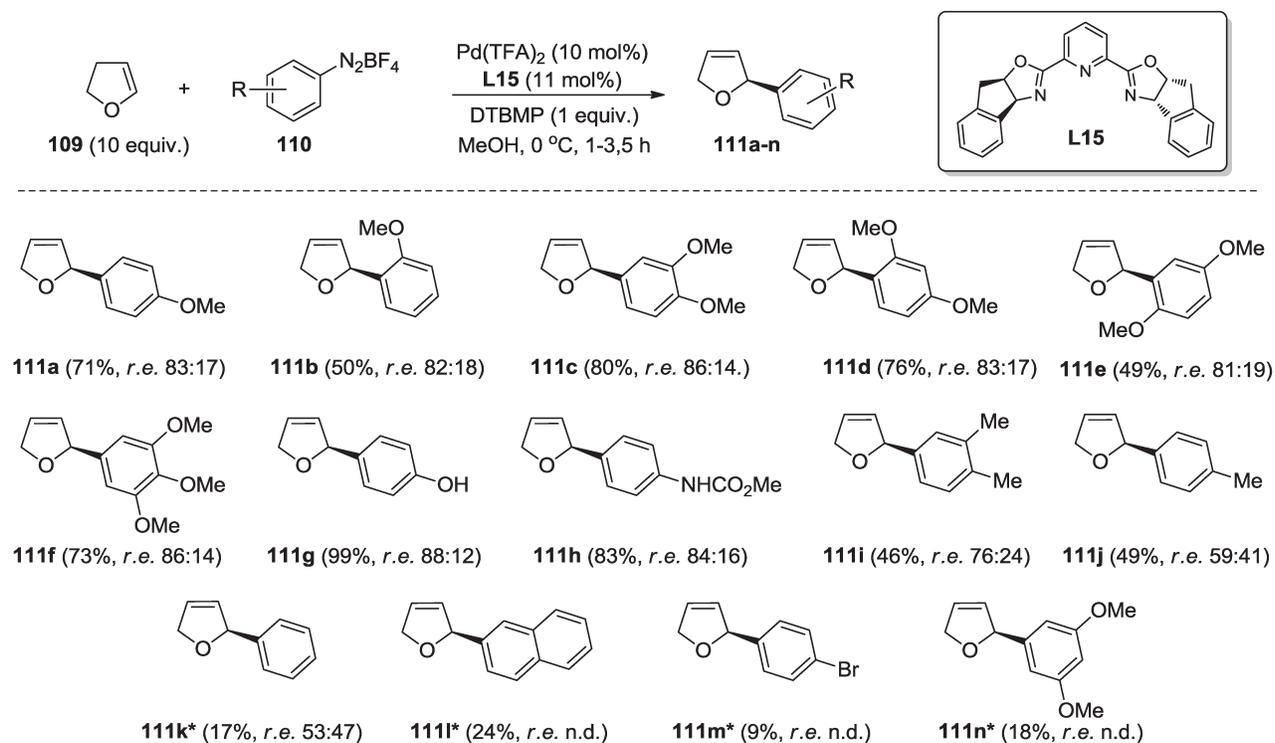
a) Determinado pela análise de ¹H RMN do bruto reacional utilizando 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno como padrão interno. b) Determinado por CG/DIC utilizando coluna quiral. c) Reações conduzidas a t.a. d) Além de **111a**, foi observada a formação do acetal derivado da isomerização do aduto de Heck primário seguida de adição de ⁱPrOH à ligação dupla em 17% de rendimento.

Uma vez que a utilização de metanol levou a resultados consideravelmente melhores, optou-se pela investigação de outros solventes alcoólicos. O uso de etanol levou a uma leve melhora na enantiosseletividade, acompanhada de um pequeno decréscimo no rendimento (Entrada 5).

O uso de alcoóis de cadeia mais longa, e portanto ainda menos polares, levou a um decréscimo acentuado no rendimento da reação, sendo observado um leve aumento na razão enantiomérica quando *n*-butanol ou isopropanol foram utilizados (Entradas 6-8). Considerando que o baixo rendimento nestes casos poderia ser uma consequência da menor solubilidade do sal de diazônio nestes solventes e da alta viscosidade do meio, especialmente a baixa temperatura, realizou-se um novo experimento utilizando isopropanol a temperatura ambiente. Neste caso foi observado um aumento significativo no rendimento de **111a**, porém a reação mostrou-se menos regioseletiva, uma vez que cerca de 17% do acetal cíclico correspondente, oriundo da

isomerização do aduto primário e adição de isopropanol à ligação dupla, também foram observados na análise do bruto reacional por ^1H RMN (Entrada 9).

Uma vez que a variação de solventes não levou a uma melhora nos resultados, optou-se pela expansão do escopo desta reação nas condições inicialmente otimizadas em metanol, as quais levaram ao melhor balanço entre rendimento e enantiosseletividade (Esquema 69).



Esquema 69. Escopo da arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano (**109**) com o ligante **L15** em metanol. Rendimentos isolados (exceto para os compostos marcados com asterisco). Valores de *r.e.* determinados por CG/DIC ou CLAE utilizando coluna quiral.

Observa-se que a metodologia é bastante consistente no que diz respeito à utilização de sais de diazônio eletronicamente ricos, levando aos adutos **111a-h** com rendimentos de moderados a bons e enantiosseletividades comparáveis às observadas para o produto da reação modelo (**111a**).

A utilização de sais de arenodiazônio contendo substituintes doadores de elétrons apenas por efeito indutivo permitiu que os produtos fossem obtidos ainda com rendimentos moderados, embora a enantiosseletividade tenha apresentado uma queda significativa, como pode ser observado para os adutos **111i** e **111j**.

O emprego de sais de diazônio eletronicamente mais pobres, por sua vez, levou a um decréscimo bastante acentuado nos rendimentos, como pode ser observado para os adutos **111k-n**. Além disso, o aduto **111k**, único destes exemplos para o qual a razão enantiomérica foi determinada, foi obtido de forma quase racêmica. De posse destes resultados, pode-se apontar a não tolerância a sais de diazônio eletronicamente mais pobres como uma deficiência da metodologia.

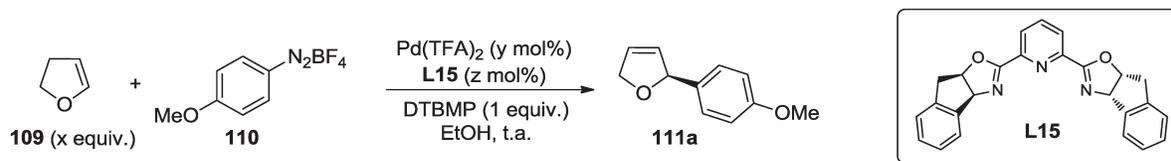
Apesar deste aspecto negativo no que diz respeito à generalidade do seu escopo, a metodologia desenvolvida apresenta alta complementaridade em relação aos protocolos convencionais de arilação de Heck enantiosseletiva, nas quais a utilização de eletrófilos com substituintes eletronicamente “neutros” ou pobres é melhor tolerada.

A título de comparação, uma minuciosa inspeção da literatura mostra que dentre os adutos contendo substituintes doadores de elétrons aqui apresentados, apenas os derivados contendo um substituinte metoxila ou metila (**111a,b,j**) foram anteriormente preparados via reação de Heck enantiosseletiva, sendo a preparação dos derivados **111c-i** em sua forma enantiomericamente enriquecida inédita na literatura.

Embora a utilização de metanol como solvente tenha levado ao maior rendimento para a reação modelo, os resultados obtidos em etanol também foram bastante promissores, levando inclusive a um leve aumento na enantiosseletividade sem prejuízo muito considerável ao rendimento (ver Tabela 11, Entrada 5).

Considerando que o uso de etanol como solvente é bastante desejável, especialmente devido a sua grande disponibilidade e baixa toxicidade, optamos por reinvestigar a reação modelo neste solvente (Tabela 12).

Inicialmente avaliou-se o efeito da temperatura, sendo observados rendimentos e enantiosseletividades semelhantes para experimentos realizados entre 0 e 50 °C (Entradas 1-3, Tabela 12). Como esperado, o aumento na temperatura levou a tempos reacionais mais curtos, e por questões de praticidade optou-se pela realização dos experimentos seguintes a temperatura ambiente.

Tabela 12. Otimização da arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano utilizando o ligante **L15** em etanol.


Entrada	109 (n ^o equiv.)	Pd(TFA) ₂ (mol%)	L15 (mol%)	[] mol.L ⁻¹	t (min)	111a (%) ^a	<i>r.e.</i> ^b
1 ^c	10	10	11	0,15	150	67	86:14
2	10	10	11	0,15	45	73	88:12
3 ^d	10	10	11	0,15	10	70	88:12
4	2	10	11	0,15	80	67	93:7
5	2	7	7,7	0,15	360	61	92:8
6	2	5	5,5	0,15	480	57	92:8
7	2	5	5,5	0,30	180	57	92:8
8	5	5	5,5	0,30	80	68	89:11
9	5	3	3,3	0,50	45	63	88:12
10	2	3	3,3	0,50	150	62	89:11
11	2	1	1,2	0,50	<i>overnight</i>	40	89:11

a) Determinado pela análise de ¹H RMN do bruto reacional utilizando 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno como padrão interno. b) Determinado por CG/DIC utilizando coluna quiral. c) Experimento a 0 °C. d) Experimento a 50°C.

Avaliou-se também a influência da quantidade de olefina, e pode-se observar que a utilização de dois equivalentes de 2,3-diidrofurano, excesso bem menor do que o previamente utilizado, levou a uma melhora na enantiosseletividade sem prejuízos drásticos ao tempo ou rendimento da reação (Entrada 4).

A influência da carga de catalisador também foi investigada, sendo possível observar que a diminuição da quantidade de paládio e ligante nestas condições levou a um decréscimo no rendimento e aumento do tempo reacional, embora a enantiosseletividade tenha se mantido praticamente inalterada (Entradas 5 e 6).

O aumento na concentração do meio reacional utilizando 5 mol% de paládio permitiu uma diminuição considerável do tempo reacional, mas não influenciou o rendimento ou seletividade da reação (Entrada 7).

Buscando restaurar os níveis de rendimento previamente obtidos com cargas maiores de catalisador, optou-se por utilizar novamente um excesso maior da olefina,

sendo que o uso de 5 equivalentes de 2,3-diidrofurano (**109**) nestas condições permitiu alcançar um rendimento de 68% (Entrada 8). Neste caso, também foi observada uma leve queda na enantiosseletividade, confirmando a tendência previamente observada, de que quantidades maiores da olefina levam a uma indução assimétrica menos eficiente.

Um novo aumento da concentração do meio reacional permitiu utilizar uma carga de paládio ainda mais baixa e que a quantidade de olefina fosse novamente reduzida sem prejuízos consideráveis ao rendimento ou estereosseletividade (Entradas 9 e 10). Realizou-se ainda um experimento utilizando apenas 1 mol% de paládio nestas mesmas condições, o qual novamente forneceu indícios de que apenas o rendimento e velocidade da reação são afetados pela carga de catalisador, já que o produto **111a** pode ser obtido com a mesma razão enantiomérica neste caso, embora em rendimento consideravelmente menor (Entrada 11).

Considerando que o balanço entre rendimento e razão enantiomérica nestas reações parece depender de um fino ajuste entre concentração, estequiometria e carga do catalisador, optou-se pela utilização de um planejamento fatorial, buscando a quantificação do efeito destas três variáveis nas duas respostas de interesse. Para tanto, executou-se os experimentos referentes a um planejamento fatorial 2^3 , no qual foram utilizados 3 ou 10 mol% de paládio, 2 ou 10 equivalentes de olefina, e concentração de 0,15 ou 0,30 molar (Esquema 70). Para o nível superior de concentração um valor mais baixo que o previamente utilizado foi estipulado, uma vez que a utilização de meios mais concentrados poderia levar ao impedimento da agitação quando da utilização de sais de diazônio menos solúveis, dada a presença de grande quantidade de sólidos (sal de diazônio e DTBMP) em um volume reduzido de solvente.

Os resultados obtidos nestes experimentos podem ser visualizados nos diagramas de cubo apresentados na Figura 12, que também inclui a média dos resultados obtidos nas reações referentes aos pontos centrais do fatorial, realizados em duplicata.

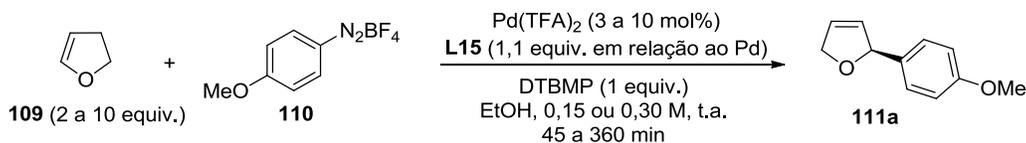


Diagrama de cubo para o Rendimento

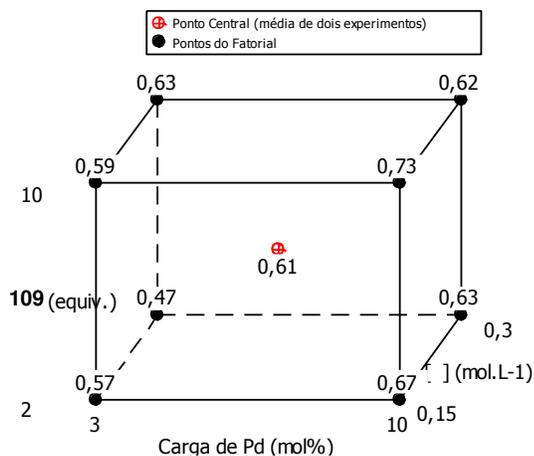


Diagrama de cubo para o Excesso Enantiomérico

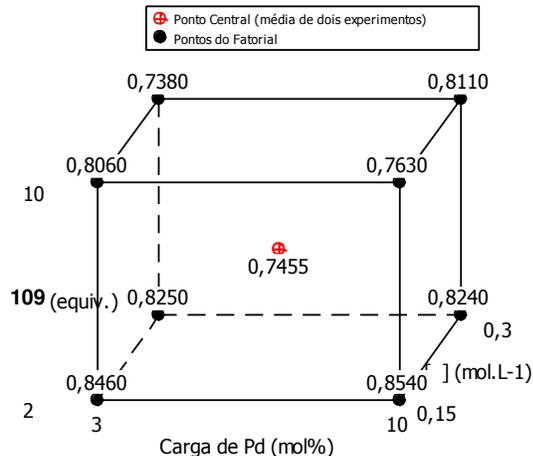


Figura 12. Diagrama de cubo para as reações do planejamento fatorial. Rendimentos e excessos enantioméricos apresentados em porcentagem, na notação decimal.

Infelizmente, a faixa de rendimentos e excessos enantioméricos observada foi relativamente estreita para o espaço reacional avaliado, dificultando a identificação de parâmetros que apresentassem efeitos muito superiores ao do erro experimental. Desta forma, não foi possível obter informações estatisticamente significantes a partir dos modelos obtidos para as duas respostas avaliadas.

Assim, optou-se pela avaliação qualitativa dos dados obtidos com estes experimentos. Analisando o diagrama de cubo para o excesso enantiomérico, pode-se observar que os melhores resultados foram encontrados nos experimentos representados na “face inferior” do cubo, referentes ao uso de 2 equivalentes de olefina, confirmando a tendência previamente observada em relação ao excesso deste reagente. Além disto, pode-se notar que os resultados obtidos nas reações representadas na “aresta frontal” desta face levaram a resultados levemente melhores.

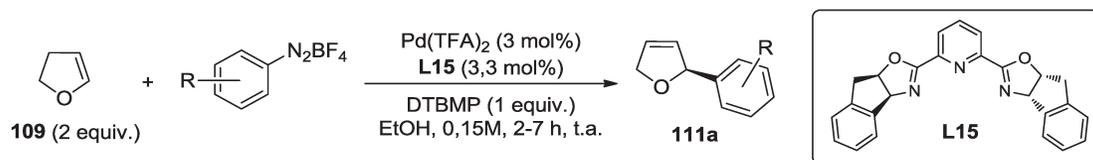
Avaliando-se este mesmo segmento do diagrama de cubo referente ao rendimento (Figura 12, direita), pode-se observar que um rendimento superior foi obtido na reação representada pelo vértice da direita, na qual 10 mol% de paládio foram

utilizados. No entanto, ao comparar este resultado com aquele apresentado no vértice da esquerda, podemos perceber que o aumento no rendimento, de apenas 10%, foi obtido as custas de 7% a mais de catalisador. Assim, embora o emprego de uma carga maior de catalisador leve a um aumento no rendimento da reação, este não é economicamente viável, visto que leva a uma reação menos eficiente em termos de número de *turnover* (TON).

Desta forma, a utilização de 2 equivalentes de olefina e 3 mol% de Pd(TFA)₂ em uma concentração de 0,15 M destacou-se como uma boa condição experimental, considerando-se o balanço entre indução assimétrica e eficiência da reação. Nestas condições o produto **111a** foi obtido com razão enantiomérica 92:8, comparável aos melhores resultados previamente observados (ver Tabela 12), e 57% de rendimento, um resultado não muito inferior ao observado com uma carga de catalisador 3 vezes maior (67% de rendimento).

Quando este procedimento foi estendido para a preparação de outros derivados, no entanto, a falta de generalidade do método tornou-se evidente (Tabela 13).

Tabela 13. Escopo da arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano com o ligante **L15** em etanol.



Entrada	R	t (h)	111a (%) ^a	<i>r.e.</i> ^b
1	4-OMe	4	57	92:8
2	2-OMe	2	16	79:21
3	3,4-OMe	7	54	91:9
4	2,4-OMe	4,5	28	50:50
5	2,5-OMe	4,5	7	n.d.
6	3,4,5-OMe	7	35	92:8

a) Determinado pela análise de ¹H RMN do bruto reacional utilizando 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno como padrão interno. b) Determinado por CG/DIC ou CLAE utilizando coluna quiral.

Experimentos utilizando outros seis sais de arildiazônio foram realizados e apenas a reação com o sal de diazônio 3,4-dimetóxi substituído levou ao respectivo produto com rendimento e razão enantiomérica dentro da faixa esperada (Entrada 3,

Tabela 13). Uma queda acentuada no rendimento e/ou enantiosseletividade foi observada para todos os outros casos (Entradas 2, 4-6).

Ainda assim, embora as condições otimizadas para a reação modelo em etanol não tenham permitido a expansão do escopo reacional de maneira satisfatória, os resultados obtidos indicam a possibilidade de redução na carga de catalisador e quantidade de olefina para alguns casos.

Desta maneira, acredita-se que uma nova investigação de parâmetros reacionais, incluindo uma avaliação paralela do escopo reacional à medida que a otimização evolui, possa permitir a identificação de condições reacionais economicamente mais viáveis de aplicação mais geral.

Aplicações Sintéticas da Metodologia Desenvolvida

Embora a arilação do 2,3-diidrofurano tenha servido de modelo para o desenvolvimento de novos catalisadores para as reações de Heck enantiosseletivas intermoleculares, sendo assim extensivamente estudada, sua aplicação sintética em alvos de interesse biológico foi raramente descrita na literatura.^{81b}

Assim, considerando que um dos interesses do nosso grupo de pesquisa é a demonstração da utilidade sintética das metodologias desenvolvidas pela preparação de compostos com potencial atividade biológica, visou-se a aplicação do protocolo de arilação enantiosseletiva utilizando ligantes PyBOX na síntese total do antioxidante de origem natural (-)-gloeosporiol (**114**).

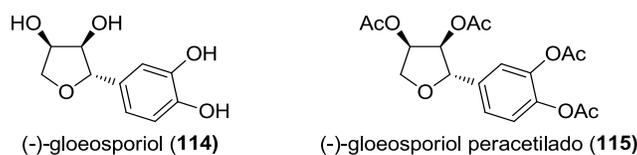


Figura 13. Estrutura do (-)-gloeosporiol (**114**) e seu derivado peracetilado (**115**).

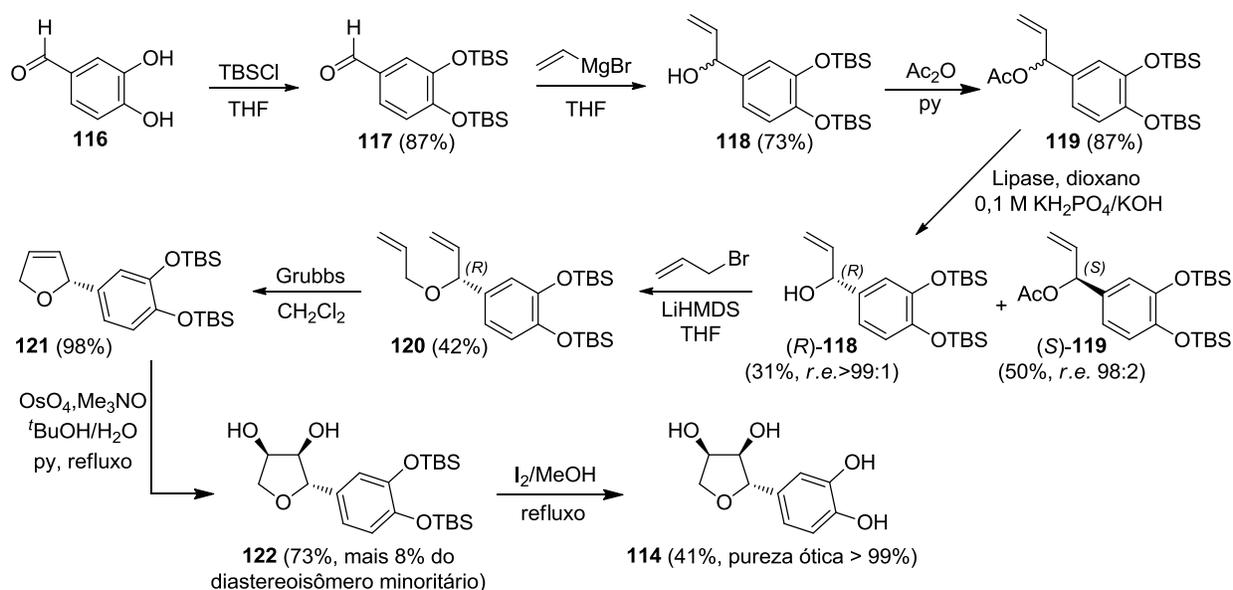
O isolamento do (-)-gloeosporiol **114** a partir de culturas do fungo *Colletotrichum gloeosporioides*, na forma de seu derivado peracetilado **115**, foi reportado em 2006 por Collado e colaboradores, em comunicação incluindo a primeira síntese total deste produto natural, alcançada através de uma abordagem inicialmente “racêmica” com posterior resolução quiral através da derivatização de um dos intermediários.¹²⁰ A avaliação do potencial antioxidante do (-)-gloeosporiol sintético, descrita no mesmo trabalho, indicou atividade similar à do BHT, ácido cafeico ou ácido protocatecuico, o que motivou o depósito de uma patente compreendendo o seu uso como antioxidante pelos mesmos autores.¹²¹

Mais recentemente, o mesmo grupo de pesquisa reportou a preparação enantiosseletiva do (-)-gloeosporiol através de uma síntese quimioenzimática, utilizando abordagem muito semelhante à previamente descrita, com a substituição da resolução

¹²⁰ Femenía-Ríos, M.; García-Pajón, C. M.; Hernández-Galán, R.; Macías-Sánchez, A. J.; Collado, I. G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5836.

¹²¹ Collado, I. G.; Femenía-Ríos, M.; Macías-Sánchez, A. J.; García-Pajón, C. M., “Novel antioxidants which are obtained from a natural and synthetic source and method of obtaining same” International Publication Number: WO 2006/120266 A1.

química por uma etapa de resolução enzimática mediada por lipase de *Pseudomonas cepacia* (Esquema 71).¹²²



Esquema 71. Síntese enantiosseletiva do (-)-gloeosporiol (**114**) descrita por Collado e colaboradores.

A rota sintética utilizada teve início com a proteção das hidroxilas fenólicas presentes no aldeído **116** seguida da adição de vinil Grignard à carbonila do produto resultante, levando ao álcool benzílico **118**. A subsequente acetilação de **118** levou ao composto **119**, cuja resolução via hidrólise enzimática forneceu o álcool benzílico (*R*)-**118** enantiomericamente puro. O tratamento do álcool (*R*)-**118** com brometo de alila forneceu o dialiléter **120**, cuja metátese de fechamento de anel levou ao diidrofurano **121**. A sequência sintética foi concluída pela diidroxilação *syn* de **121** utilizando tetróxido de ósmio, levando ao diol **122**, seguida da remoção dos protetores de silício. Desta maneira, o (-)-gloeosporiol (**114**) foi preparado com rendimento global de 2,1% em 8 etapas a partir do aldeído **116**, sem aparente racemização do centro benzílico ao longo da sequência sintética uma vez que, segundo os autores, o produto final foi obtido com pureza ótica superior a 99%.

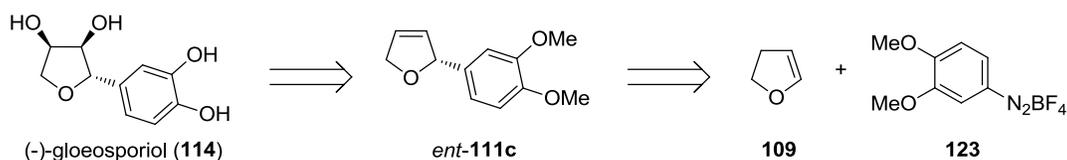
Neste trabalho a stereoquímica absoluta do intermediário (*R*)-**118** foi inicialmente determinada com base nas regras empíricas de Kazlauskas para a

¹²² Mancilla, G.; Femenía-Ríos, M.; Grande, M.; Hernández-Galán, R.; Macías-Sánchez, A. J.; Collado, I. G., *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8068.

resolução de alcoóis secundários, sendo posteriormente corroborada por análises de dicroísmo circular e ^1H RMN, estas últimas realizadas com os respectivos derivados diastereoméricos oriundos da esterificação com os dois enantiômeros do ácido metóxfenilacético. A determinação da estereoquímica do intermediário (*R*)-**118** permitiu também determinar como *R* a estereoquímica absoluta do (-)-gloeosporiol, até então desconhecida.

Observa-se que a metodologia para a arilação enantiosseletiva do 2,3-dihidrofurano desenvolvida no presente trabalho poderia levar a um intermediário do tipo **121** enantiomericamente enriquecido em apenas uma etapa reacional, viabilizando uma rota sintética bem mais concisa para o (-)-gloeosporiol (**114**). Logicamente, a etapa inicial de arilação via reação de Heck-Matsuda deveria ser realizada com um sal de diazônio apropriado e utilizando-se o ligante *ent*-**L15**, também comercialmente disponível, para que a estereoquímica absoluta correta fosse alcançada.

Assim, apresentamos uma nova proposta de rota sintética para o (-)-gloeosporiol, o qual poderia ser obtido a partir do aduto de Heck *ent*-**111c**, pelas reações de *O*-desmetilação e dihidroxilação *syn*, conduzidas não necessariamente nesta ordem (Esquema 72).



Esquema 72. Proposta retrossintética para obtenção do (-)-gloeosporiol (**114**).

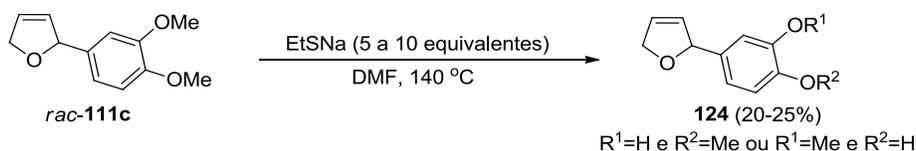
Cabe mencionar que o aduto de Heck enantiomérico **111c** foi previamente obtido com 80% de rendimento e razão enantiomérica 86:14, a qual em teoria poderia ser enriquecida através de recristalização a frio, uma vez que este produto foi obtido como um sólido a baixas temperaturas.

Passou-se então a investigação da viabilidade da rota sintética proposta utilizando inicialmente um substrato racêmico, obtido com 80% de rendimento através de procedimento adaptado da literatura.¹⁰²

Tentativas de realizar a dupla *O*-desmetilação do aduto *rac*-**111c** em condições previamente utilizadas neste trabalho, no entanto, não foram bem sucedidas: a

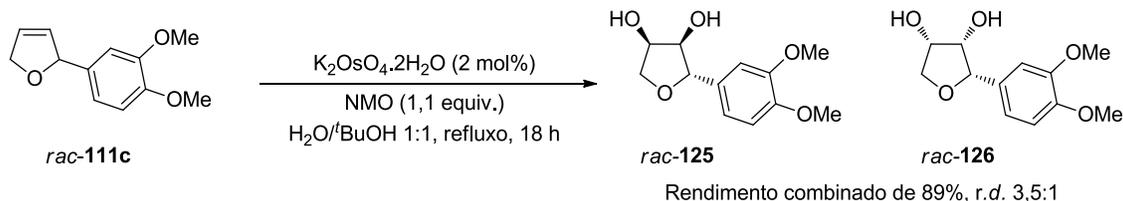
utilização de BBr_3 levou à degradação completa do material de partida, possivelmente via reações paralelas com a insaturação, ao passo que o uso de Na_2S levou a um derivado monometilado com rendimento de apenas 17%, sendo observada novamente a degradação do restante do material.

A utilização de etanotiolato de sódio como agente desmetilante para este sistema, para a qual existe um bom precedente na literatura,¹²³ também promoveu apenas a desmetilação parcial de *rac*-**111c** acompanhada da degradação do restante do material, de modo que um aduto monometilado **124** foi obtido com rendimentos da ordem de 20-25% para todas as tentativas realizadas.



Esquema 73. O-desmetilação de *rac*-**111c** utilizando etanotiolato de sódio.

Optou-se então pela inversão na sequência de reações, passando-se a dihidroxilação de *rac*-**111c**, o qual foi submetido à reação com osmato de potássio catalítico na presença de *N*-óxido de *N*-metil morfolina (NMO) como oxidante estequiométrico.¹²⁴ Desta maneira, a mistura diastereoisomérica dos dióis *rac*-**125** e *rac*-**126** foi obtida com rendimento combinado de 89% e razão diastereomérica 3,5:1, presumidamente em favor ao diastereoisômero 2,3-*trans*, 3,4-*cis* desejado, derivado da aproximação do reagente pela face menos impedida da olefina (Esquema 74).



Esquema 74. Dihidroxilação do aduto de Heck *rac*-**111c**.

Curiosamente, a razão diastereomérica observada para esta reação foi consideravelmente menor do que a descrita na literatura para a dihidroxilação de

¹²³ Majetich, G.; Zou, G.; Grove, J., *Org. Lett.* **2007**, *10*, 85.

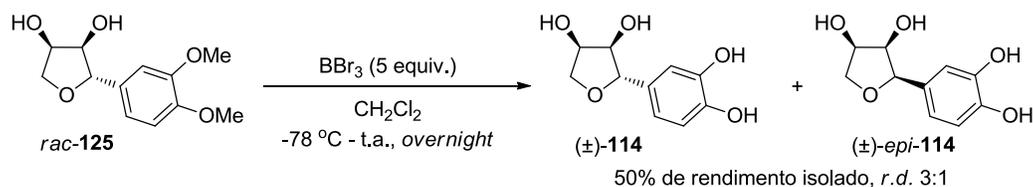
¹²⁴ Wang, Y.; Zheng, K.; Hong, R., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4096.

sistemas bastante semelhantes: Hong e colaboradores reportaram uma razão diastereomérica de 11:1 na reação com o substrato sem substituintes no grupo arila nas mesmas condições aqui empregadas,¹²⁴ enquanto a uma razão diastereomérica de 9:1 foi observada para a diidroxilação de **121**, realizada como parte da síntese do (-)-gloeosporiol previamente apresentada (ver Esquema 71).¹²²

É possível que esta grande discrepância, no entanto, seja uma consequência da maneira como as diastereosseletividades foram determinadas: enquanto no presente trabalho a razão diastereomérica foi obtida pela análise de ¹H RMN de uma alíquota do bruto reacional, a inspeção da parte experimental das publicações acima citadas indica que em ambos os casos as razões diastereoméricas foram determinadas pela proporção entre as quantidades isoladas dos dois produtos. Desta forma, os valores consideravelmente maiores podem simplesmente refletir uma “perda” do produto minoritário durante a etapa de isolamento.

A mistura diastereomérica dos dióis **125** e **126** apresentou-se de difícil separação cromatográfica, sendo possível obter apenas frações enriquecidas no isômero majoritário após cromatografia *flash*. Fortuitamente, a realização de um experimento em escala maior (1,3 g de substrato) seguida de purificação em equipamento automatizado para cromatografia líquida de média pressão permitiu a obtenção dos dois diastereoisômeros puros após 3 iterações de purificação cromatográfica. Desta maneira o diastereoisômero majoritário (*rac*-**125**) pode ser obtido com 65% de rendimento isolado, o que permitiu a confirmação da sua estereoquímica relativa através da análise de 2D NOESY.

De posse do composto *rac*-**125** puro passou-se a etapa de *O*-desmetilação. Inicialmente utilizou-se 5 equivalentes de BBr₃, com adição do reagente a -78 °C e permitindo que o sistema atingisse a temperatura ambiente durante a noite (Esquema 75).

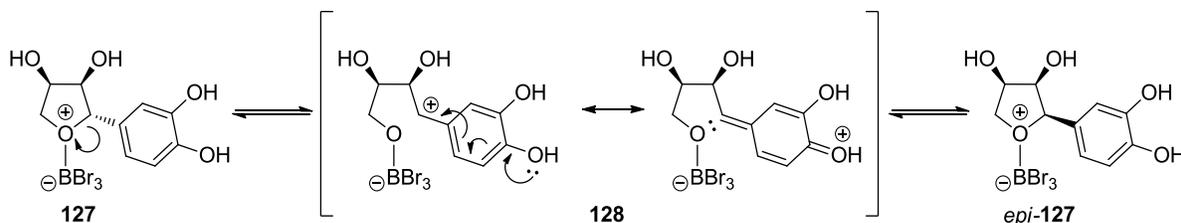


Esquema 75. *O*-desmetilação do diol *rac*-**125**.

Na análise do bruto reacional por ^1H RMN foi possível observar os sinais referentes ao gloeosporiol ((\pm)-**114**), bem como os sinais referentes a um segundo produto, os quais exibiam deslocamentos químicos e padrão de integração relativamente semelhante.

A purificação do material obtido permitiu que uma fração enriquecida no produto de interesse fosse obtida, e uma análise mais detalhada dos sinais referentes a “impureza” permitiram inferir que esta se trata do diastereoisômero (\pm)-*epi*-**114**, de configuração relativa *cis-cis*.

A formação de (\pm)-*epi*-**114** poderia ser explicada pela epimerização do centro benzílico de (\pm)-**114** no meio reacional. A formação do oxônio **127** pela complexação do oxigênio endocíclico de **114** ao átomo de boro poderia promover a abertura do anel para formação do cátion benzílico **128**, o qual seria fortemente estabilizado pela presença de um substituinte eletrodoador por efeito mesomérico na posição *para* do anel aromático. O fechamento do anel pela face contrária do carbocátion seria então responsável pela epimerização do centro benzílico, levando a *epi*-**127**, a partir do qual o produto de configuração relativa *cis-cis* (\pm)-*epi*-**114** seria formado.



Esquema 76. Epimerização do centro benzílico de (\pm)-**114** na presença de BBr_3 .

Assim optou-se pela utilização de uma quantidade menor de BBr_3 , apenas 2,2 equivalentes, pressupondo-se que este permaneceria preferencialmente complexado de maneira “quelada” aos dois sistemas de funções oxigenadas vicinais, de forma a minimizar a quantidade de ácido de Lewis disponível para a promoção da epimerização. Neste caso, no entanto, ainda foi observada a formação dos dois produtos, mesmo antes da conversão completa do material (os produtos bis-desmetilados foram isolados com rendimento combinado de apenas 36%, sendo possível observar a presença de derivados mono desmetilados na análise de ^1H RMN do bruto reacional).

Um novo experimento foi realizado utilizando novamente 5,5 equivalentes de BBr_3 , porém a reação foi encerrada após um período de apenas 5 horas. Neste caso a análise de ^1H RMN do bruto reacional na presença de um padrão interno permitiu observar a formação de (\pm)-**114** e (\pm)-*epi*-**114** com rendimento combinado de aproximadamente 80% e razão diastereomérica 3,5:1.

A mistura epimérica, no entanto, é de difícil separação cromatográfica, sendo que apenas uma fração enriquecida em (\pm)-**114** pode ser obtida, correspondendo a um rendimento isolado de 67% para a mistura dos dois epímeros com razão diastereomérica final de 9:1. Desta forma a síntese racêmica do (\pm)-gloeosporiol foi concluída em 3 etapas e cerca de 35% de rendimento global a partir do 2,3-diidrofurano.¹²⁵

Embora o produto minoritário não tenha sido totalmente purificado ou caracterizado, além dos deslocamentos químicos observados no seu espectro de ^1H RMN, muito semelhantes ao do diol metilado *rac*-**126** de configuração relativa *cis-cis*, uma segunda evidência para acreditarmos que este se trata do epímero em C-2 do gloeosporiol é que a mesma “impureza” pode ser vista no espectro do (-)-gloeosporiol sintético descrito por Collado e colaboradores,¹²² embora os autores não mencionem a formação de qualquer subproduto em suas reações (Figura 14).

Uma vez que o gloeosporiol foi obtido por uma sequência de transformações distintas nos dois casos, a presença de um mesmo subproduto nos dois espectros do material final parece bastante improvável, a menos que este seja oriundo da “degradação” do produto de interesse, o que para este caso específico poderia ocorrer via epimerização.

¹²⁵ A síntese racêmica previamente reportada por Collado e colaboradores (ref. 120) permite a obtenção do gloeosporiol em 9% de rendimento global e 6 etapas a partir de reagentes comerciais.

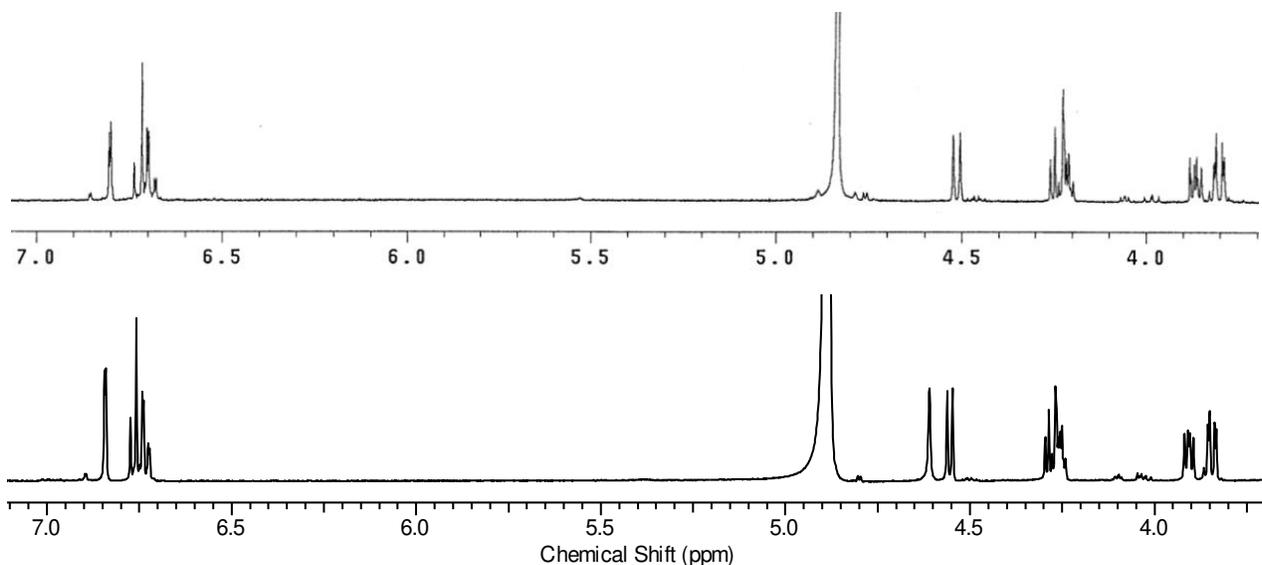


Figura 14. Espectros de ^1H RMN para o gloeosporiol obtido por Collado e colaboradores (acima)¹²⁶ e no presente trabalho (abaixo).

Considerando as dificuldades encontradas em termos de seletividade e purificação dos produtos, optamos pela não execução da síntese assimétrica do (-)-gloeosporiol (**114**), uma vez que até mesmo a determinação da razão enantiomérica do produto final seria dificultada, visto que os epímeros obtidos mostraram-se de difícil separação mesmo em equipamento de CLAE. Além disto, a impossibilidade de obtenção de uma amostra de pureza adequada restringiria também a determinação de um valor de pureza ótica confiável.

Assim, optamos pela síntese enantiosseletiva do análogo desóxi-gloeosporiol **129**, o qual também deve apresentar algum grau de atividade anti-oxidante, uma vez que sua estrutura mantém a hidroxila em posição *para* no anel aromático.

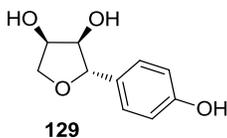
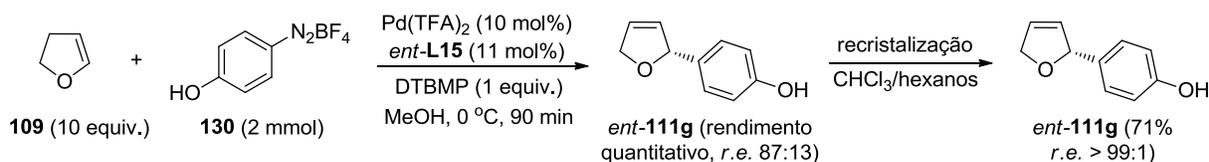


Figura 15. Análogo desóxi-gloeosporiol (**129**) proposto como alvo sintético para este trabalho.

Para tanto, o aduto primário *ent*-**111g** foi preparado através da reação de Heck-Matsuda utilizando o ligante *ent*-**L15**, a qual levou ao produto com rendimento

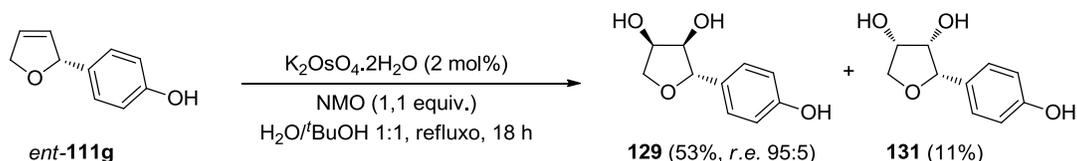
¹²⁶ Reproduzido da ref. 122, com permissão da editora Elsevier.

quantitativo e razão enantiomérica de 87:13 (Esquema 77). A saturação de uma solução de *ent-111g* em clorofórmio pela adição lenta de hexanos levou à cristalização do produto, o qual foi obtido com razão enantiomérica maior que 99:1 e rendimento isolado de 71% após esta etapa de enriquecimento enantiomérico.



Esquema 77. Preparação do aduto de Heck *ent-111g* com alta pureza enantiomérica.

O aduto *ent-111g* enantiomericamente puro foi então submetido à reação de diidroxilação com osmato de potássio nas mesmas condições previamente utilizadas (Esquema 78).



Esquema 78. Preparação do análogo desóxi-gloeosporiol **129** pela diidroxilação do aduto de Heck *ent-111g*.

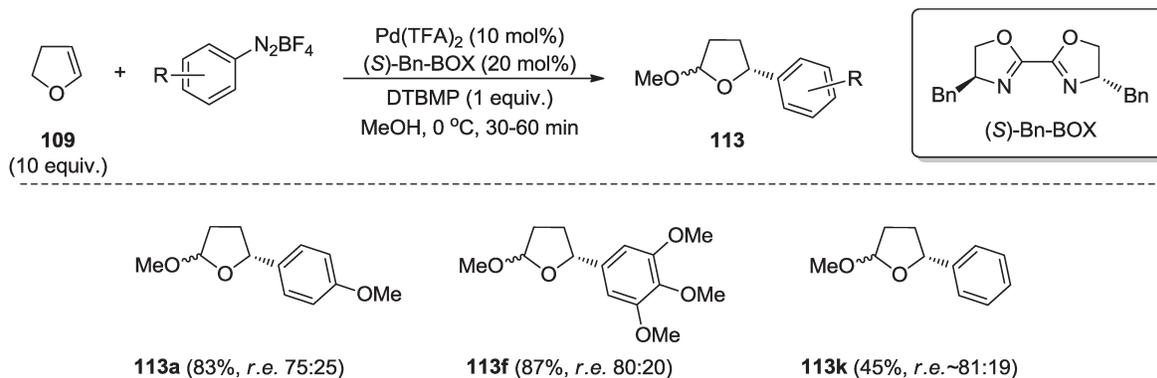
Embora a análise do bruto reacional por ^1H RMN não tenha permitido a determinação da razão diastereomérica da reação, os dois produtos foram isolados na proporção de 4,8:1, sendo o produto de interesse **129**, de stereoquímica relativa *trans-cis*, obtido com 53% de rendimento isolado e razão enantiomérica de 95:5, conforme determinado pela análise de CLAE utilizando coluna quiral.

A obtenção do produto **129** com razão enantiomérica levemente inferior a do material de partida poderia ser explicada pela racemização parcial de *ent-111g* no meio reacional seguida da diidroxilação pela sua face menos impedida para formação do diol de configuração *trans-cis* enantiomérico *ent-129*, ou ainda pela epimerização parcial do centro benzílico do diol minoritário **131** no meio reacional.

Apesar desta pequena perda na pureza enantiomérica, o análogo desóxi-gloeosporiol (**129**) pôde ser obtido com razão enantiomérica ainda elevada, através de uma rota sintética bastante concisa levando a um rendimento global de 38% para duas etapas a partir do 2,3-diidrofurano (**109**).

Estudos iniciais visando a transformação dos produtos obtidos utilizando ligantes do tipo BOX em derivados de maior aplicabilidade sintética

A utilização de ligantes do tipo BOX na reação modelo previamente estudada permitiu a obtenção dos acetais cíclicos **113a** com enantiosseletividades moderadas, demonstrando o potencial da utilização desta classe de ligantes para obtenção de produtos enantioenriquecidos diferentes daqueles observados nos protocolos convencionais para a reação Heck. Além disso, derivados de sais de diazônio eletronicamente mais ricos (**113f**) ou mais pobres (**113k**) também puderam ser obtidos com enantiosseletividades comparáveis, sugerindo um possível escopo mais amplo para a reação utilizando esta classe de ligantes (Esquema 79).



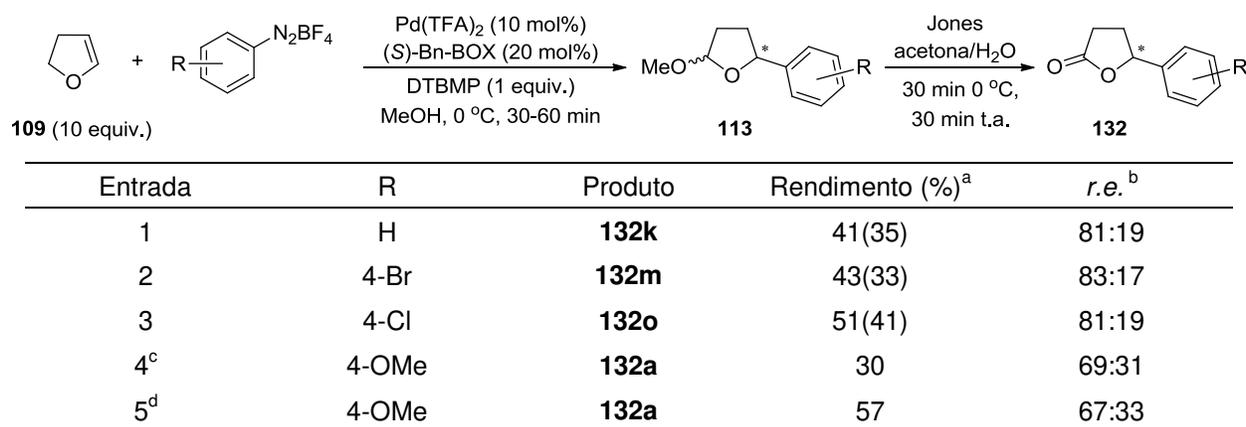
Esquema 79. Obtenção de acetais cíclicos através da arilação enantiosseletiva de **109** utilizando um ligante do tipo BOX. Rendimentos determinados por ¹H RMN e *r.e.* determinadas por CG/DIC utilizando coluna quiral.

No entanto, mesmo que esta metodologia fosse adicionalmente otimizada levando a razões enantioméricas mais altas, o seu potencial como ferramenta sintética ficaria em parte restrito, uma vez que esta não leva a um único produto, e sim a uma mistura de diastereoisômeros.

Por estas razões, optamos por avaliar a viabilidade de “acoplamento” desta reação a uma segunda transformação que permitisse a conversão dos acetais **113** em um produto único, mas que ainda apresentasse possibilidade de posterior funcionalização. Neste sentido, optamos por utilizar uma estratégia previamente empregada em nosso grupo de pesquisa para derivatização de arilacetais

regioisoméricos,²⁰ⁱ submetendo o bruto reacional da reação de Heck a uma oxidação de Jones para obtenção das respectivas lactonas **132** (Tabela 14).

Tabela 14. Obtenção de 5-aryl- γ -lactonas via reação de Heck-Mastuda seguida de oxidação de Jones.



a) Determinado pela análise de ¹H RMN do bruto reacional na presença de 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno como padrão interno. Os valores entre parênteses referem-se a rendimentos isolados.

b) Determinado por CG/DIC utilizando coluna quiral. c) Reação a 0 °C por 40 min. d) Reação nas condições descritas na ref 127.

A adaptação do procedimento experimental previamente utilizado permitiu a obtenção da lactona **132k**, com o substituinte fenila, com a mesma razão enantiomérica observada para o respectivo acetal cíclico **113k**, evidenciando a não racemização do centro benzílico de **113k** ou **132k** nestas condições (Entrada 1, Tabela 14). Da mesma maneira, as lactonas **132m** e **132o** puderam ser obtidas com enantiosseletividades comparáveis, dentro da faixa esperada para a reação de Heck-Matsuda (Entradas 2 e 3).

Os baixos rendimentos observados para estes três exemplos podem ser atribuídos, em parte, a superoxidação dos substratos, levando à formação dos cetoácidos acíclicos correspondentes, os quais foram observados na análise do bruto reacional por ¹H RMN em todos os casos. Ainda assim, os resultados obtidos demonstram a possibilidade de obtenção das lactonas **132k,m,o** sem prejuízo à razão enantiomérica da etapa de arilação, ao passo que os rendimentos poderiam ser melhorados com uma otimização mais cuidadosa das condições de oxidação.

A oxidação dos acetais **113a**, mesmo a temperatura mais baixa, ocorreu com racemização parcial do centro benzílico, indicada pela menor razão enantiomérica da lactona **132a** em relação aos acetais **113a** (Entrada 4, *r.e.*=69:31 *versus* 75:25, respectivamente). A utilização do protocolo de oxidação de Jones reportado por List e colaboradores para sistemas semelhantes, utilizando condições mais brandas,¹²⁷ também levou a racemização parcial do centro benzílico, embora tenha permitido a formação da lactona **132a** em maior rendimento (Entrada 5).

A hidrólise de **113a** utilizando ácido acético em tetraidrofurano aquoso¹²⁸ seguida de oxidação dos lactóis resultantes com PCC¹²⁹ ou PDC¹³⁰ levou a resultados semelhantes, enquanto a utilização do sistema BF₃/AmCPB¹³¹ levou à racemização completa do material.

A racemização do centro benzílico em todos estes casos pode ser atribuída à exposição do substrato a condições ácidas: para as oxidações mediadas por cromo, a conversão prévia dos acetais **113a** aos respectivos lactóis em meio ácido se faz necessária, enquanto que a oxidação com AmCPB procede através de um oxônio gerado pela ação do BF₃ como ácido de Lewis.

Da mesma maneira que estes reagentes ácidos ativam a porção “acetálica” do substrato, estes também podem promover a formação de um carbocátion benzílico via protonação ou complexação com o oxigênio endocíclico, levando a racemização do centro benzílico nos casos em que o carbocátion resultante é suficientemente estabilizado, como no caso do derivado *p*-metóxi-substituído.

Esta situação é semelhante à previamente observada durante a síntese do gloeosporiol e seu análogo (ver Esquema 76) e a epimerização de substratos parecidos na presença de ácidos de Lewis é de fato descrita na literatura, sendo proposto o mesmo mecanismo.¹²⁹

Outra evidência de que a racemização deve ocorrer durante a etapa de hidrólise, e não de oxidação em si, é que os precedentes anteriormente citados descrevem a

¹²⁷ Čorić, I.; Müller, S.; List, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17370.

¹²⁸ Clive, D. L. J.; Yu, M.; Sannigrahi, M., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4116.

¹²⁹ Xue, P.; Wang, L.-P.; Jiao, X.-Z.; Jiang, Y.-J.; Xiao, Q.; Luo, Z.-G.; Xie, P.; Liang, X.-T., *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2009**, *11*, 281.

¹³⁰ Mitra, S.; Gurrula, S. R.; Coleman, R. S., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8724.

¹³¹ Whisler, M. C.; Vaillancourt, L.; Beak, P., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2655.

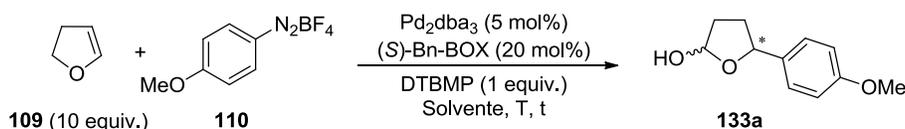
utilização de PDC e PCC para a oxidação de aril-lactóis com substituintes doadores em posição *para* sem problemas em relação à epimerização; nestes casos, no entanto, estes lactóis foram obtidos através de sequências sintéticas diferentes, não envolvendo a hidrólise de um acetal.

Assim, uma possível alternativa a fim de viabilizar a realização sequencial das reações de Heck e oxidação como ferramenta para a obtenção de lactonas enantioenriquecidas com substituintes doadores nas posições *orto* ou *para* do anel aromático seria a utilização de solventes aquosos na primeira transformação, o que deveria levar diretamente aos respectivos lactóis na reação de Heck, dispensando a problemática etapa de hidrólise ácida da mistura de acetais.

A utilização de solventes alcoólicos aquosos, no entanto, foi desde o início descartada, uma vez que a experiência prévia do nosso grupo de pesquisa indica que os acetais são formados preferencialmente em relação aos respectivos lactóis, mesmo que quantidades maiores de água em relação ao álcool utilizado estejam presentes no meio reacional. Assim, optou-se pela utilização de co-solventes não nucleofílicos, como dioxano e tetraidrofurano.

A mudança na “classe” de solventes motivou também a utilização de um precursor catalítico de paládio(0); ainda que a olefina pudesse atuar como redutor para um pré-catalisador de paládio(II), imaginou-se que a utilização de uma fonte de paládio no nível de oxidação “correto” poderia facilitar a formação das espécies cataliticamente ativas, sendo benéfica para a reação.

Um primeiro experimento foi realizado utilizando dioxano aquoso como solvente, não sendo observada evolução perceptível de nitrogênio a 0 °C. O banho de gelo foi então removido, e após mais 30 minutos de reação foi possível observar o consumo total do sal de diazônio pelo teste do β -naftol. A análise do bruto reacional por ^1H RMN na presença de um padrão interno, permitiu observar a formação dos lactóis diastereoméricos **133a** em apenas 34% de rendimento (Entrada 1, Tabela 15).

Tabela 15. Arilação de Heck-Matsuda enantiosseletiva em solventes aquosos


Entrada	Solvente	T	t (min)	133a (%) ^a	<i>r.e</i> ^b
1	Dioxano/H ₂ O 95:5	0 °C – t.a.	10+30	34	n.d.
2	THF/H ₂ O 95:5	0 °C – t.a.	10+30	71(71)	70:30
3	THF/H ₂ O 95:5	0 °C	90	79	75:25
4 ^c	THF/H ₂ O 95:5	0 °C	90	26	n.d.
5 ^c	THF/H ₂ O 95:5	t.a.	5	75	66:34
6 ^d	THF/H ₂ O 95:5	0 °C	90	70	74:26
7	THF	0 °C	300	37	n.d.

a) Determinado pela análise de ¹H RMN do bruto reacional utilizando 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno como padrão interno. Valores entre parênteses indicam rendimento isolado. b) Determinado por CG/DIC utilizando coluna quiral, após conversão na respectiva lactona via oxidação com o reagente de Fétizon. c) Reação utilizando apenas 2 equivalentes de **109**. d) Reação utilizando ZnCO₃ como base.

Um segundo experimento foi realizado em tetraidrofurano aquoso, para o qual um comportamento semelhante foi observado em relação à velocidade da reação a baixa temperatura. Neste caso, no entanto, a análise do bruto reacional por ¹H RMN indicou um rendimento consideravelmente maior, de 71%.

A purificação por cromatografia em coluna não permitiu a separação, sequer parcial, da mistura diastereoisomérica **133a**, que foi obtida com rendimento isolado combinado de 71%. A determinação da enantiosseletividade via análise por CG/DIC utilizando coluna quiral mostrou-se inviável para estes produtos, assim como não foi possível alcançar a separação dos diastereo- e enantiômeros através de CLAE.

Assim, optou-se por medir as razões enantioméricas para a lactona desejada **132a**. No entanto, para que os riscos de racemização fossem minimizados optou-se pela utilização do reagente de Fétizon, que opera sob condições reacionais estritamente neutras,¹³² e cuja utilização na oxidação de sistemas semelhantes também

¹³²Tojo, G., Fernández, M. Fétizon's Reagent: Silver Carbonate on Celite® em *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice*, 2006, pg. 281-288.

encontra um bom precedente na literatura.¹³³ Desta maneira pode-se determinar a razão enantiomérica referente à Entrada 2, que foi de 70:30.

Considerando este um resultado bastante promissor, realizou-se um novo experimento nestas mesmas condições, mantendo-se a reação a baixa temperatura por um período mais longo, o que permitiu a obtenção dos lactóis **132a** com rendimento e enantiosseletividade muito semelhante ao previamente observado para os acetais **113a** nas reações em metanol (Entrada 3).

A diminuição no número de equivalentes de olefina levou a uma queda no rendimento (Entrada 4), a qual pode ser revertida com o aumento da temperatura (Entrada 5). Neste caso, no entanto, a enantiosseletividade observada foi consideravelmente menor.

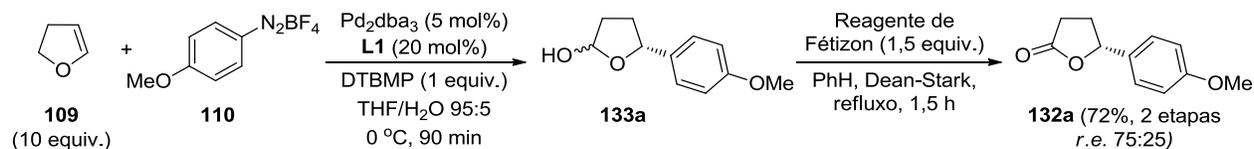
A utilização de ZnCO₃ como base, por sua vez, levou apenas a uma leve queda no rendimento (Entrada 6), em contraste do que foi previamente observado nas reações em metanol, quando o uso desta base levou ao produto racêmico.

Uma vez que tetraidrofurano é um solvente de natureza bastante higroscópica, investigou-se seu uso sem a adição de água “externa”. Neste caso, no entanto, foi observada uma reação muito mais lenta e um rendimento consideravelmente mais baixo, mesmo com o consumo total do sal de diazônio (Entrada 7).

Durante a execução destes experimentos, uma breve “otimização” da oxidação de Fétizon utilizando o bruto reacional da reação de Heck como material de partida foi realizada, indicando que os melhores rendimentos para esta última etapa eram obtidos com a utilização de 1,5 equivalentes do reagente em relação ao sal de arenodiazônio, mantendo-se o sistema sob refluxo de benzeno por 1,5 horas, com o auxílio de um aparato de Dean-Stark.

¹³³ Yamauchi, S.; Kinoshita, Y., *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2001**, *65*, 1669.

Desta maneira, a reação de Heck nas condições descritas na Entrada 3, seguida de submissão do bruto reacional à oxidação de Fétizon permitiu a obtenção da lactona **132a** com razão enantiomérica de 75:25 e 72% de rendimento isolado para as duas etapas.



Esquema 80. Obtenção da lactona **132a** enantiomericamente enriquecida pela reação de Heck-Matsuda em solvente aquoso seguida de oxidação de Fétizon.

Embora esta sequência de transformações tenha sido utilizada na preparação de apenas um exemplo até o momento, a reação de Heck-Matsuda em solventes aquosos apresenta-se como uma alternativa interessante, uma vez que abre a possibilidade da conversão direta dos lactóis obtidos em derivados sinteticamente mais atraentes sem prejuízo a razão enantiomérica da etapa de arilação.

Cabe mencionar que, além das lactonas, a mistura de lactóis também pode, em teoria, ser facilmente convertida ao respectivo diol pela redução com NaBH_4 ¹²⁷ aumentando as possibilidades de futuras aplicações sintéticas da transformação aqui preliminarmente investigada.

Conclusões

Nesta parte do trabalho, esforços foram direcionados para o desenvolvimento de uma metodologia para a arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano (**109**) via reação de Heck-Matsuda.

A avaliação de diferentes ligantes nitrogenados permitiu observar que a reatividade do sistema pode ser modulada: enquanto ligantes do tipo PyBOX levam aos adutos de Heck primários **111a**, ligantes do tipo BOX levam aos respectivos acetais cíclicos **113a**, oriundos da isomerização do aduto primário seguida de adição de metanol à dupla ligação. Observou-se também que ligantes de um ou outro tipo levam a produtos de configuração contrária, e uma possível racionalização para a estereoquímica observada foi proposta para ambos os casos, embora mais de um modelo possa ser construído para os ligantes do tipo PyBOX.

A utilização de **L15**, pertencente a esta última classe, foi alvo de uma investigação mais detalhada, e a otimização das condições reacionais permitiu que diversos adutos primários **111a-j** fossem obtidos com bons rendimentos e enantiosseletividades moderadas. A metodologia desenvolvida apresenta caráter complementar aos protocolos convencionais da reação de Heck, uma vez que atende bem a preparação de adutos eletronicamente mais ricos, raramente relatada na literatura. A elaboração de um dos adutos assim obtidos permitiu a síntese enantiosseletiva de um análogo desóxi do antioxidante natural (-)-gloeosporiol de maneira bastante direta.

Por fim, a transformação dos acetais **113a** em derivados de maior interesse sintético também foi brevemente investigada, e os resultados até então obtidos demonstram o potencial sintético da arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano (**109**) utilizando ligantes do tipo BOX, metodologia que, no entanto, ainda carece de otimização futura.

Cabe mencionar ainda que, embora os resultados obtidos não se comparem aos alcançados com os protocolos convencionais da reação de Heck, o mesmo se aplica para a praticidade experimental da metodologia desenvolvida, a qual é de execução muito mais simples.

CONCLUSÕES GERAIS E PERSPECTIVAS

Na primeira parte deste trabalho, a utilização da reação de Heck-Matsuda como etapa chave na preparação de derivados 2- e 3-arilpirrólicos foi demonstrada, com aplicação na síntese total do produto natural pentabromopseudilina (**15**) em 5 etapas e 28% de rendimento global.

Na segunda parte do trabalho, a metodologia inicialmente desenvolvida foi estendida para a obtenção de um intermediário chave na síntese total das marinoquinolinas, a qual foi completada pela reação de Pictet-Spengler com diferentes aldeídos. Neste contexto foram sintetizados quatro membros desta família de produtos naturais (marinoquinolinas A, B, C e E, **55a-c,e**) e nove análogos não naturais (**108a-i**) com rendimentos globais entre 14 e 33% para 6 etapas, os quais estão sendo avaliados quanto a sua potencial atividade antimalarial e antichagásica. Como perspectivas desta parte do trabalho tem-se a preparação de novos análogos para avaliação de atividade biológica.

Na terceira e última parte deste trabalho, esforços foram direcionados para a arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano (**109**) via reação de Heck-Matsuda. Enantiosseletividades moderadas foram observadas, e a escolha dos ligantes utilizados permitiu modular a regioseletividade da reação. Enquanto ligantes do tipo PyBOX levaram aos adutos primários de Heck **111**, ligantes do tipo BOX forneceram os respectivos acetais cíclicos **113**; ambos os tipos de produtos contêm grupos funcionais que permitem sua posterior funcionalização, aumentando sua versatilidade como blocos de construção.

Apesar das dificuldades até então encontradas e das enantiosseletividades apenas moderadas, o trabalho desenvolvido ilustra claramente o potencial da arilação de Heck-Matsuda enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano. Além disso, no que diz respeito à obtenção dos adutos primários do tipo **111**, pode-se dizer que a metodologia desenvolvida é complementar aos protocolos convencionais da reação de Heck, permitindo a obtenção de adutos eletronicamente ricos até então raramente preparados. Um dos adutos assim obtidos foi utilizado com sucesso na síntese enantiosseletiva de um análogo desóxi do anti-oxidante natural (-)-gloeosporiol, obtido com 38% de rendimento global e razão enantiomérica de 95:5 em apenas duas etapas a partir do 2,3-diidrofurano (**109**).

Como perspectivas desta parte do trabalho, tem-se a otimização do protocolo para obtenção dos acetais ou hemi-acetais cíclicos do tipo **113** ou **132**, bem como a sua conversão em derivados com potencial de aplicação sintética mais elevado.

PARTE EXPERIMENTAL

Considerações Gerais

Reações sensíveis ao ar ou à umidade foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio, utilizando-se vidraria seca em estufa e solventes recém destilados a partir do agente secante apropriado.

As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se cromatofolhas de sílica gel 60 com indicador de fluorescência F₂₅₄ sobre placa de alumínio (0,25 mm de espessura, Merck). Para visualização, as cromatoplasmas foram irradiadas com luz ultravioleta (254 nm) e/ou submersas em soluções reveladoras de ácido fosfomolibdico, permanganato de potássio ou vanilina e posteriormente aquecidas.

As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel (230-400 mesh) como fase estacionária e misturas de acetato de etila/hexanos como eluentes segundo os métodos descritos por Still,¹³⁴ salvo indicação em contrário. Os compostos **55a-d** foram purificados por cromatografia em coluna utilizando alumina neutra 150 mesh como fase estacionária.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13 (¹H e ¹³C RMN) foram obtidos utilizando-se CDCl₃, CD₃OD, (CD₃)₂CO ou DMSO-d₆ como solvente, em espectrômetros Bruker operando a 250, 400, 500 ou 600 MHz para o núcleo de hidrogênio.

Os dados de ¹H RMN foram descritos da seguinte forma: deslocamento químico (δ), multiplicidade, intensidade integrada e constante de acoplamento (*J*) em Hertz, quando apropriado. Os deslocamentos químicos foram descritos em parte por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal do tetrametilsilano nas análises realizadas em CDCl₃, e pelo sinal residual do solvente quando da utilização de outros solventes deuterados. As multiplicidades foram denotadas utilizando-se as seguintes abreviações: s (singleto), sl (sinal largo), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto), qt (quintupletto) e m (multipletto). Para descrição de multiplicidades complexas, a combinação das abreviações apropriadas foi utilizada (ex: ddt=dubleto de dubleto de tripletos). Em alguns casos foi utilizada a

¹³⁴ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

notação "ap." para designação de multiplicidade aparente, sendo reportado o valor da constante de acoplamento aproximada.

Os deslocamentos químicos (δ) observados nas análises de ^{13}C RMN foram descritos em ppm e referenciados utilizando-se o sinal do solvente deuterado em todos os casos.

A determinação de rendimentos através da análise de ^1H RMN dos brutos reacionais foi realizada da seguinte maneira: o bruto reacional foi inteiramente solubilizado no solvente deuterado adequado e uma quantidade conhecida de 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno ou estireno foi adicionada como padrão interno. Levou-se ao ultrassom até a homogeneização do meio e então transferiu-se uma alíquota da solução resultante para o tubo de RMN. A análise foi realizada utilizando-se $d^1=10$ s, garantindo a relaxação de todos os núcleos, e o rendimento foi determinado pela relação da integral de um ou mais sinais conhecidos do produto e a integral observada para os sinais conhecidos do padrão interno.

As análises de espectroscopia vibracional no infravermelho (IV) foram realizadas em um aparelho Bomem MB-100 (pastilhas de KBr ou filme sobre NaCl) com resolução de 4 cm^{-1} , ou em um aparelho Thermo Nicolet IR-200 utilizando-se a técnica de refletância total atenuada (RTA), com aplicação dos compostos puros sobre um porta-amostra de germânio e resolução de 8 cm^{-1} . As frequências de absorção máxima ($\nu_{\text{máx}}$) foram reportadas em cm^{-1} .

As análises de espectrometria de massa de alta resolução (EMAR) foram realizadas em um espectrômetro GCT Micromass Waters com fonte de ionização por impacto eletrônico (IIE) e detector do tipo tempo de voo, acoplado a um cromatógrafo gasoso, ou em um espectrômetro Waters Xevo Q-Tof de geometria híbrida quadrupolo-tempo de voo equipado com fonte de ionização do tipo *nano*ESI (ionização por eletrospray), com inserção da amostra via infusão direta.

As análises de cromatografia gasosa para determinação de razão enantiomérica foram realizadas em um cromatógrafo HP 6890 equipado com uma coluna Chirasil-Dex CB (25 m x 0,32 mm, filme de 0,25 μm) e um detector de ionização em chama (DIC). As análises foram conduzidas utilizando H_2 como gás de arraste e um dos métodos a seguir:

Método A: $T_{\text{inicial}}=100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 min; $1\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ até $150\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{final}}=150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Fluxo de $\text{H}_{2(\text{g})}$: $1,3\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. **Método B:** Isoterma a $125\text{ }^{\circ}\text{C}$. Fluxo de $\text{H}_{2(\text{g})}$: $1,1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. **Método C:** Isoterma a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Fluxo de $\text{H}_{2(\text{g})}$: $1,3\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$

As análises de cromatografia líquida de alta performance para determinação de razão enantiomérica foram realizadas em um cromatógrafo Waters e2695 equipado com um detector de arranjo de diodos (Waters e2998). As análises foram realizadas no modo isocrático utilizando colunas analíticas (25 cm x 4,6 mm). A descrição da coluna quiral, eluente, fluxo e comprimento de onda utilizados em cada análise pode ser encontrada junto ao cromatograma correspondente.

Os valores de rotação ótica ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$) foram medidos em um polarímetro Perkin Elmer 341, sendo a concentração da amostra descrita em g/100 mL.

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho *Unimelt* Thomas Hoover e não foram corrigidos.

Os sais de arenodiazônio foram preparados através de procedimentos descritos na literatura^{135,136} e purificados por sucessivas cristalizações a partir de soluções em acetona com éter etílico gelado, sendo posteriormente armazenados sob refrigeração e protegidos da luz.

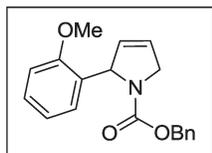
O enecarbamato **42** foi preparado de acordo com a literatura.⁴⁴ *N,N*-dialilamina, anidrido trifluoroacético, 2,4-lutidina e trietilamina foram destilados sob nitrogênio antes do uso. Brometo perbrometo de piridínio ($\text{py}\cdot\text{HBr}_3$) foi purificado por recristalização em ácido acético a quente. Os demais reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem purificação prévia.

¹³⁵ Dunker, M. F. W.; Starkey, E. B.; Jenkins, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 2308.

¹³⁶ Kolar, G. F. Z. *Naturforsch. Pt. B* **1972**, *B 27*, 1183.

Procedimentos experimentais e dados espectroscópicos para os compostos referentes ao Capítulo 1

2-(2-metoxifenil)-2,5-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de benzila (**41**)



A uma solução do enecarbamato **42** (390 mg, 1,92 mmol) em MeCN (10,6 mL) foram adicionados, nesta ordem, Pd(dba)₂ (36,8 mg, 64 μmol), NaOAc recém macerado (394 mg, 4,8 mmol) e o sal de arenodiazônio **43** (355,1 mg, 1,6 mmol). A mistura reacional foi submetida à agitação magnética vigorosa, a temperatura ambiente, observando-se uma rápida evolução de nitrogênio gasoso. Ao término do borbulhamento (aproximadamente 10 minutos), a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e submetida à purificação por cromatografia *flash* (20% AcOEt:hexanos), fornecendo 386 mg de **41** como um óleo amarelo (78% de rendimento).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): Presença de rotâmeros. δ 7,41-7,28 (m, 2H); 7,26-7,12 (m, 3H); 7,09 (dd, 1H, *J*=7,6 e 1,6); 6,96-6,77 (m, 3H); 6,01-5,90 (m, 1H); 5,89-5,67 (m, 2H); 5,13 e 4,99 (2 q ap., 2H); 4,41 (m, 2H); 3,84 e 3,71 (2 s, 3H).

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃): Presença de rotâmeros. δ 156,2, 156,0; 154,6; 154,1; 136,9; 136,6; 130,5; 130,1; 129,3; 128,3; 128,0; 127,8; 127,3; 127,1; 126,4; 125,8; 123,7; 123,5; 120,8; 110,6; 110,4; 66,6; 66,4; 63,2; 62,3; 55,4; 55,2; 54,1; 53,7.

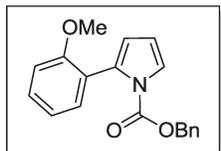
¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): δ 7,36-7,10 (m, 5H); 7,07 (dd, 1H, *J*=7,6 e 1,6); 6,99 (d, 1H, *J*=8,1); 6,91 (t, 1H, *J*=7,5); 5,94-5,77 (m, 3H); 5,03 (sl, 2H); 4,36 (m, 2H); 3,80 (s, 3H).

¹³C RMN (62,5 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): δ 155,7; 153,0; 136,5; 129,6; 129,5; 127,45; 127,39; 126,8; 126,4; 125,5; 123,7; 120,1; 111,1; 65,3; 62,0; 55,2; 53,2.

IV *v*_{máx} (RTA): 1706; 1412; 1357; 1243; 1107; 750; 695.

EMAR: Encontrado (IES+, *m*/*H*⁺): 310,1455; Calculado para C₁₉H₁₉NO₃/*H*⁺: 310,1443.

2-(2-metoxifenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de benzila (46)



A uma solução de **41** (371 mg, 1,2 mmol) em tolueno (12 mL), preparada em um tubo selado, foi adicionado DDQ (409 mg, 1,8 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi submetida à agitação magnética vigorosa a 110 °C por 6,5 horas, tempo após o qual a análise por CCD indicou consumo completo do material de partida. Após o resfriamento o bruto reacional foi filtrado em um leito de celite, o qual foi repetidamente lavado com CH₂Cl₂. O filtrado foi então concentrado sob pressão reduzida, fornecendo 354 mg de **46** como um óleo laranja (96% de rendimento). O produto bruto apresentou pureza suficiente (¹H RMN) para ser utilizado na próxima etapa reacional sem purificação adicional.

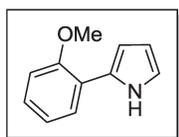
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (dd, 1H, *J*=3,3 e 1,8); 7,36-7,21 (m, 5H); 7,18-7,07 (m, 2H); 6,95 (td, 1H, *J*=7,0 e 0,9); 6,74 (d, 1H, *J*=8,4); 6,26 (t, 1H, *J*=3,3); 6,17 (dd, 1H, *J*=3,2 e 1,8); 5,18 (s, 2H); 3,55 (s, 3H).

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ 157,4; 150,7; 134,9; 131,6; 130,3; 129,2; 128,4; 128,3; 128,1; 123,5; 121,9; 120,2; 114,3; 111,1; 110,2; 68,4; 55,1.

IV *v*_{máx} (RTA): 1751; 1403; 1305; 1154; 752.

EMAR: Encontrado (IIE): 307,1204; Calculado para C₁₉H₁₇NO₃: 307,1208.

2-(2-metoxifenil)-1H-pirrol (28)



A uma solução de **46** (215 mg, 0,7 mmol) em MeOH (2,8 mL) foi adicionado NaOH (280 mg, 7 mmol) e a mistura reacional foi submetida a agitação magnética a temperatura ambiente por 20 minutos, tempo após o qual a análise por CCD indicou o consumo completo do material de partida. A mistura reacional foi transferida para um funil de separação, ao qual foi adicionada solução de NH₄Cl_(sat). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaCl_(sat), secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (20% AcOEt:hexanos), fornecendo 103,5 mg de **28** como um óleo incolor, o qual solidificou após resfriamento (85% de rendimento). Os dados

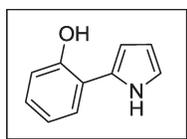
espectroscópicos obtidos para este composto são consistentes com os descritos na literatura.¹³⁷

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 9,79 (sl, 1H); 7,65 (dd, 1H, *J*=7,8 e 1,1); 7,14 (t, 1H, *J*=7,3); 6,96 (m, 2H); 6,84 (sl, 1H); 6,61 (sl, 1H); 6,28 (dd, 1H, *J*=5,6 e 2,7); 3,93 (s, 3H).

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ 154,7; 129,8; 126,7; 126,6; 121,5; 121,1; 117,8; 111,7; 108,8; 106,1; 55,7.

IV *v*_{máx} (RTA): 3444; 2925; 1492; 1235; 1113; 1024; 750; 721.

2-(1*H*-pirrol-2-il)fenol (**29**)³⁶



Uma mistura do metóxi-arilpirrol **28** (86,6 mg, 0,5 mmol) e Na₂S anidro (234 mg, 3 mmol) em NMP (2 mL) foi submetida à agitação magnética a 160 °C por 3 horas. Após o resfriamento, a mistura reacional foi vertida em uma solução de HCl 1 M e a mistura resultante transferida para um funil de separação, ao qual foi adicionado AcOEt. As fases foram separadas e a fase aquosa foi exaustivamente extraída com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaCl_(sat), secas sob MgSO₄ e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt:hexanos 30%), fornecendo 75,8 mg do pirrol **29** como um sólido azulado (95% de rendimento) de p.f. 94-95 °C. Os dados espectroscópicos obtidos para este composto são consistentes com os descritos na literatura.³⁷

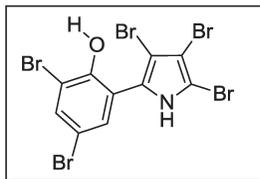
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 9,38 (sl, 1H); 7,53 (dd, 1H, *J*=7,7 e 1,6); 7,09 (td, 1H, *J*=7,6 e 1,6); 6,96 (td, 1H, *J*=7,6 e 0,9); 6,89 (dd, 1H, *J*=3,9 e 2,5); 6,82 (dd, 1H, *J*=8,0 e 0,8); 6,57 (m, 1H); 6,31 (dd, 1H, *J*=6,0 e 2,8); 4,23 (sl, 1H).

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ 150,9; 128,7; 127,2; 127,1; 121,4; 119,7; 118,5; 116,2; 109,2; 106,3.

IV *v*_{máx} (RTA): 3432; 1496; 1466; 1100; 1039; 750.

¹³⁷ Rieth, R. D.; Mankad, N. P.; Calimano, E.; Sadighi, J. P., *Org. Lett.* **2004**, 6, 3981.

Pentabromopseudilina (**15**)³⁶



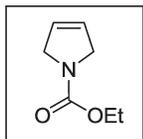
A uma solução de **29** (39,8 mg, 0,25 mmol) em etanol absoluto (6,3 mL) foi adicionado Pyr.HBr₃ (480 mg, 1,5 mmol) e a mistura reacional foi submetida à agitação magnética a temperatura ambiente por 72 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (20% AcOEt:hexanos), fornecendo 63,7 mg de **15** como um sólido roxo (46% de rendimento) com ponto de decomposição de aproximadamente 156 °C. Os dados espectroscópicos obtidos para este composto são consistentes com os descritos na literatura.³⁶

¹H RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ 12,60 (sl, 1H); 9,79 (sl, 1H); 7,80 (d, 2H, *J*=2,4); 7,40 (d, 2H, *J*=2,3).

¹³C RMN (62,5 MHz, DMSO-d₆): δ 151,6; 134,9; 133,0; 126,5; 122,0; 112,8; 110,4; 101,0; 100,3; 98,4.

IV *v*_{máx} (RTA): 3475, 3417, 1469, 1435, 1345, 1320, 1232, 1163, 1129, 999, 862, 752, 654.

2,5-diidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato de etila (**49**)



A uma solução de *N,N*-dialilamina (9,72 g, 100 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (150 mL) foi adicionada Et₃N (27,9 mL, 200 mmol). A mistura reacional foi resfriada a 0 °C em banho de gelo e 9,6 mL de cloroformato de etila foram adicionados lentamente. O banho de gelo foi retirado, e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente durante a noite. Após este período a mistura reacional foi transferida para um funil de separação e lavada sequencialmente com soluções aquosas de ácido cítrico 10%, NaHCO_{3(sat)} e NaCl_(sat). A fase orgânica foi seca sob MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, sendo o resíduo filtrado em um leito de sílica-gel, o qual foi repetidamente lavado com CH₂Cl₂. O filtrado foi então concentrado sob pressão reduzida, fornecendo 14,7 g da dialilamina *N*-protegida correspondente (87% de rendimento), a qual foi utilizada na próxima etapa reacional sem purificação adicional.

A uma solução da dialilamina *N*-protegida (13,5 g, 80 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (320 mL) foi adicionado o catalisador de Grubbs de primeira geração (658 mg, 0,8

mmol) e a mistura reacional foi submetida à agitação magnética a temperatura ambiente durante a noite. Após este período a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi filtrado em um leito de sílica-gel, o qual foi lavado repetidamente com CH_2Cl_2 . O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório para fornecer 11 g da 3-pirrolina **49** como um óleo escuro (97% de rendimento). O produto bruto apresentou pureza suficiente (^1H RMN) para ser utilizado na próxima etapa reacional sem purificação adicional.

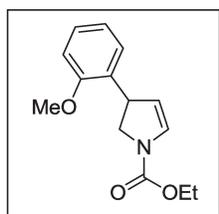
^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): Presença de rotâmeros. δ 5,79 (m, 2H); 4,17 (q ap., 6H, $J \sim 7,1$); 1,28 (t, 3H, $J = 7,1$).

^{13}C RMN (62,5 MHz, CDCl_3): Presença de rotâmeros. δ 154,8; 125,6; 125,5; 60,8; 53,1; 52,7; 14,7.

IV $v_{\text{máx}}$ (RTA): 1702; 1425; 1383; 1328; 1117; 672.

EMAR: Encontrado (IIE): 141,0794; Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$: 141,0790.

3-(2-metoxifenil)-2,3-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de etila (**48b**)



A uma solução de **49** (635 mg, 4,5 mmol) em 20 mL de uma mistura de $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1 v/v) foram adicionados, nesta ordem, o sal de diazônio **43** (665,9 mg, 3 mmol) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10,1 mg, 45 μmol). A mistura reacional foi submetida à agitação magnética vigorosa a temperatura ambiente, sendo observada uma rápida evolução de nitrogênio. Após o término do borbulhamento (aproximadamente 15 minutos), a mistura reacional foi transferida para um funil de separação, ao qual foram adicionados 15 mL de AcOEt . As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução de $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$, seca sob MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo o lactamol **50b** bruto, o qual foi utilizado na próxima etapa reacional sem purificação adicional.

O lactamol bruto foi dissolvido em 7,5 mL de tolueno anidro, a solução foi resfriada a 0 °C com banho de gelo, e então 1,73 mL de 2,4-lutidina (15 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi submetida à agitação magnética a 0 °C durante 15 minutos, e então 4,17 mL de uma solução de ATFA em tolueno anidro recém preparada (10% v/v, 3 mmol) foram adicionados gota a gota. Ao término da adição o banho de

gelo foi removido e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 3,5 horas, seguidas de 1 hora sob refluxo vigoroso a fim de garantir a conversão completa do intermediário trifluoroacetilado no enecarbamato desejado.

Após o resfriamento a reação foi encerrada pela adição de 15 mL de solução de $\text{Na}_2\text{CO}_3(\text{sat})$. A mistura resultante foi transferida para um funil de separação, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com hexanos. As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (15% AcOEt:hexanos), fornecendo 542 mg de **48b** como um óleo amarelo (73% de rendimento para as duas etapas).

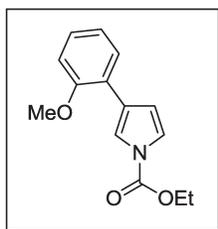
^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): Presença de rotâmeros. δ 7,27-7,10 (m, 2H); 6,97-6,65 (m, 3H); 5,14 (sl, 1H); 4,51 (m, 1H); 4,28-4,05 (m, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,65-3,41 (m, 1H); 1,26 (q ap., 3H, $J \sim 7,0$).

^{13}C RMN (62,5 MHz, CDCl_3): Presença de rotâmeros. δ 156,6; 152,9; 152,1; 132,0; 130,6; 129,8; 127,7; 127,3; 127,1; 120,4; 110,6; 110,4; 110,1; 61,2; 61,1; 55,2; 52,8; 41,2; 40,2; 14,6.

IV $v_{\text{máx}}$ (RTA): 1697; 1425; 1243; 1133; 910; 731.

EMAR: Encontrado (IIE): 247,1204; Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 247,1208.

3-(2-metoxifenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de etila (**53b**)



A uma solução de **48b** (494,6 mg, 2 mmol) em xileno (13 mL), preparada em um tubo selado, foi adicionado DDQ (681 mg, 3 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi submetida à agitação magnética vigorosa a 180 °C por 2,5 horas, tempo após o qual a análise por CCD indicou consumo completo do material de partida.

Após o resfriamento o bruto reacional foi filtrado em um leito de celite, o qual foi lavado repetidamente com CH_2Cl_2 . O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 407,3 mg de **53b** como um óleo amarelado (83% de rendimento). O produto bruto apresentou pureza suficiente (^1H RMN) para ser utilizado na próxima etapa reacional sem purificação adicional.

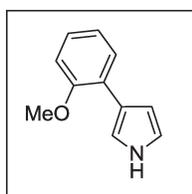
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (s, 1H); 7,50 (dd, 1H, *J*=7,5 e 1,2); 7,30 (t ap., 1H, *J*~2,8); 7,20 (td, 1H, *J*=7,7 e 1,3); 7,01-6,88 (m, 2H); 6,65 (dd, 1H, *J*=3,0 e 1,4); 4,40 (q, 2H, *J*=7,1); 3,87 (s, 3H); 1,38 (t, 3H, *J*=7,1).

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ 156,6; 150,5; 128,2; 127,6; 123,9; 122,9; 120,7; 119,8; 119,0; 112,5; 111,2; 63,4; 55,4; 14,3.

IV *v*_{máx} (RTA): 1732; 1406; 1338; 1264; 1215; 1020; 973; 753.

EMAR: Encontrado (IIE): 245,1069; Calculado para C₁₄H₁₅NO₃: 245,1052.

3-(2-metoxifenil)-1*H*-pirrol (47b)



A uma solução de **53b** (367,9 mg, 1,5 mmol) em MeOH (6 mL) foi adicionado NaOH (600 mg, 15 mmol) e a mistura reacional foi submetida à agitação magnética a temperatura ambiente por 1 hora, tempo após o qual a análise por CCD indicou o consumo total do material de partida. A mistura reacional foi transferida para um funil de separação, ao qual adicionou-se solução de NH₄Cl_(sat). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaCl_(sat), secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida, fornecendo 247 mg de **47b** como um óleo escuro (95% de rendimento). O produto bruto apresentou pureza suficiente (¹H RMN) para ser utilizado na próxima etapa reacional sem purificação adicional.

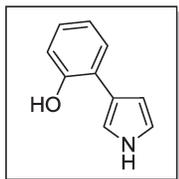
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (sl, 1H); 7,55 (dd, 1H, *J*=7,5 e 1,6); 7,34-7,30 (m, 1H); 7,16 (td, 1H, *J*=8,0 e 1,7); 7,01-6,90 (m, 2H); 6,80 (dd, 1H, *J*=5,2 e 2,7); 6,65-6,60 (m, 1H); 3,88 (s, 3H).

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ 156,2; 128,1; 126,4; 124,8; 121,0; 120,2; 118,2; 118,0; 111,4; 107,9; 55,4.

IV *v*_{máx} (RTA): 3399; 1241; 1025; 793; 749.

EMAR: Encontrado (IIE): 173,0835; Calculado para C₁₁H₁₁NO: 173,0841.

2-(1H-pirrol-3-il)fenol (**47a**)



Uma solução de **47b** (173,2 mg, 1 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (10 mL) foi resfriada a -78 °C (banho de CO₂/acetona) sob agitação magnética, e então foram lentamente adicionados 5 mL de uma solução 1M de BBr₃ em CH₂Cl₂ (5 mmol). Permitiu-se que a mistura reacional, ainda no banho refrigerante, lentamente atingisse 0 °C (aproximadamente 1 hora), e então retirou-se o banho. A mistura reacional foi então submetida à agitação magnética a temperatura ambiente por mais uma hora, tempo após o qual a análise por CCD indicou o consumo completo do material de partida.

A reação foi encerrada pela adição de 5 mL de H₂O a 0 °C, seguida por 15 minutos de agitação magnética a temperatura ambiente. Após este período, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída exaustivamente com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* (30% AcOEt:hexanos), fornecendo 114,8 mg de **47a** como um óleo escuro (72% de rendimento). Os dados espectroscópicos obtidos para este composto são consistentes com os descritos na literatura.¹³⁸

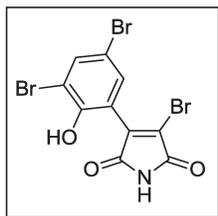
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 8,40 (sl, 1H); 7,36-7,29 (m, 1H); 7,16 (td, 1H, 7,7 e 1,7); 7,01 (dd, 1H, *J*=4,0 e 2,0); 6,97-6,87 (m, 3H); 6,43 (dd, 1H, *J*=4,2 e 2,6); 5,62 (s, 1H).

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ 152,6; 129,4; 127,7; 122,6; 120,5; 119,4 (2C); 116,4; 115,2; 108,3.

IV *v*_{máx} (RTA): 3408; 2921; 1453; 1289; 1079; 798; 752.

EMAR: Encontrado (IIE): 159,0680; Calculado para C₁₀H₉NO: 159,0684.

¹³⁸ Cadogan, J. I. G.; Clark, B. A. J.; Ford, D.; MacDonald, R. J.; MacPherson, A. D.; McNab, H.; Nicolson, I. S.; Reed, D.; Sommerville, C. C., *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5173.

3-bromo-4-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-1H-pirrol-2,5-diona (54)

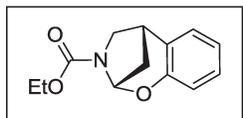
A uma solução de **47a** (39,8 mg, 0,25 mmol) em EtOH absoluto (5 mL), foi adicionado brometo perbrometo de piridínio (521 mg, 1,63 mmol). A mistura reacional foi submetida à agitação magnética a temperatura ambiente por 72 horas, protegida da luz. Após este período, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* (40% AcOEt:hexanos), fornecendo 70,4 mg de **54** como um sólido amarelo (66% de rendimento) com ponto de decomposição entre 208-210 °C.

¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,53 (s, 1H); 10,16 (s, 1H); 7,89 (d, 1H, *J*=2,4); 7,43 (d, 1H, *J*=2,4).

¹³C RMN (62,5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 169,0; 166,3; 151,0; 139,5; 136,1; 132,0; 128,6; 119,0; 112,7; 110,3

IV *v*_{máx} (RTA): 1720; 1457; 1279; 1135; 1034; 740; 689.

EMAR: Encontrado (IES+, *m*/*H*⁺): 423,7795; Calculado para C₁₀H₄Br₃NO₃/H⁺: 423,7820.

4,5-diidro-2,5-metanobenzo[*f*][1,3]oxazepino-3(2*H*)-carboxilato de etila (52)

A uma solução de **49** (169,4 mg, 1,2 mmol) em 5,3 mL de uma mistura de MeCN/H₂O (1:1 v/v) foram adicionados, nesta ordem, o sal de diazônio **44** (166,4 mg, 0,8 mmol) e Pd(OAc)₂ (9,0 mg, 40 μmol). A mistura reacional foi submetida à agitação magnética vigorosa a temperatura ambiente por 5 horas, sendo observada uma lenta evolução de nitrogênio. Após este período, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação, ao qual foram adicionados 4 mL de AcOEt. As fases foram separadas, e a fase orgânica foi lavada com solução de NaHCO_{3(sat)}, seca sob MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* (30% AcOEt:hexanos), fornecendo 179,2 mg de **52** como um sólido branco (96% de rendimento) de p.f. 78-79 °C.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): Presença de rotâmeros. δ 7,13 (t ap., 1H, *J*~8); 7,02 (dd, 1H, *J*=7,8 e 1,5); 6,89-6,76 (m, 2H); 6,05 (d, 0,5 H, *J*=3,3); 5,94 (d, 0,5 H, *J*=3,3); 4,32-

4,05 (m, 2H); 3,71 (t, 1H, $J=9,3$); 3,62-3,50 (m, 1H); 3,22 (t ap., 1H, $J\sim 3,5$); 2,25-2,01 (m, 2H); 1,31 (t, 1,5H, $J=7,0$); 1,22 (t, 1,5H, $J=7,0$).

^{13}C RMN (62,5 MHz, CDCl_3): Presença de rotâmeros. δ 154,6; 154,5; 151,8; 151,6; 128,5; 128,19; 128,15; 127,2; 127,1; 120,5; 120,3; 116,8; 116,4; 83,7; 83,3; 61,6; 61,3; 56,8; 56,7; 36,8; 35,9; 32,6; 32,0; 14,6; 14,5.

IV $\nu_{\text{máx}}$ (RTA): 1708; 1413; 1381; 1145; 1112; 1036; 755.

EMAR: Encontrado (IIE): 233,1047. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 233,1052.

Dados cristalográficos para os compostos 52 e 54

Os dados de difração de raios-X para os compostos **52** e **54** foram coletados em um difratômetro Bruker Kappa APEX II Duo utilizando radiação de Mo-K α ($\lambda=0,71073$ Å) proveniente de um tubo selado equipado com monocromador de grafite curvo. A temperatura da amostra foi mantida a 100 K durante a coleta com o auxílio de um equipamento Oxford Cryosystem operando com nitrogênio líquido. A redução dos dados foi realizada utilizando o software APEX II (Bruker). A determinação da estrutura e refinamento foram realizados utilizando o pacote de software SHELXTL (Bruker).

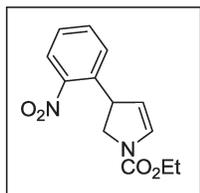
Composto 52: Os dados coletados a partir de um cristal incolor (0,44 × 0,30 × 0,09 mm) do composto de fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (233,26 g.mol $^{-1}$) foram integrados no grupo de espaço $\text{P2}_1/\text{n}$ ($Z = 4$ para a fórmula unitária), levando a um total de 21798 reflexões até o ângulo θ máximo de 27,48° (limite de resolução de 0,77 Å), das quais 2610 são independentes (redundância média de 8,352, completeza = 100,0%, $R_{\text{int}} = 2,62\%$, $R_{\sigma} = 1,45\%$) e 2227 (85,33%) são mais intensas que $2\sigma(F^2)$. As constantes finais da cela unitária são: $a = 5,9093(8)$ Å, $b = 17,443(2)$ Å, $c = 11,0474(15)$ Å e $\beta = 93,704(2)^\circ$ ($V = 1136,3(3)$ Å 3). O refinamento final por mínimos quadrados sobre F^2 utilizando a matriz completa com 155 variáveis convergiu para R_1 ($F^2 > 2\sigma(F^2)$) = 3,46% e $wR(F^2) = 9,17\%$ para todos os dados, com um índice de qualidade do ajuste (*goodness-of-fit*) igual a 1,008. O maior pico positivo no mapa de diferença eletrônica final foi de $\Delta\rho_{\text{máx}} = 0,3$ e $^{-}$ Å $^{-3}$ e o maior pico negativo foi de $\Delta\rho_{\text{min}} = -0,24$ e $^{-}$ Å $^{-3}$, com um desvio quadrático médio de 0,042 e $^{-}$ Å $^{-3}$. Com base no modelo final, a densidade calculada para o material é de 1,363 g.cm $^{-3}$ e $F(000) = 496$ e $^{-}$.

Composto 54: Os dados coletados a partir de um cristal amarelo ($0,19 \times 0,17 \times 0,11$ mm) do composto de fórmula $C_{10}H_4Br_3NO_3$ ($584,88 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) foram integrados no grupo de espaço $P2_1/n$ ($Z = 4$ para a fórmula unitária), levando a um total de 50328 reflexões até o ângulo θ máximo de $33,55^\circ$ (limite de resolução de $0,64 \text{ \AA}$), das quais 6930 são independentes (redundância média de 7,262, completeza = 99,8%, $R_{\text{int}} = 3,46\%$, $R_\sigma = 3,47\%$) e 5565 (80,30%) são mais intensas que $2\sigma(F^2)$. As constantes finais da cela unitária são: $a=6,7645(4) \text{ \AA}$, $b=26,1126(17) \text{ \AA}$, $c=10,3954(7) \text{ \AA}$ e $\beta=106,674(3)^\circ$ ($V = 1759,02(19) \text{ \AA}^3$). O refinamento final por mínimos quadrados sobre F^2 utilizando a matriz completa com 217 variáveis convergiu para $R_1 (F^2 > 2\sigma(F^2)) = 2,86\%$ e $wR(F^2) = 7,03\%$ para todos os dados, com um índice de qualidade do ajuste (*goodness-of-fit*) igual a 1,026. O maior pico positivo no mapa de diferença eletrônica final foi de $\Delta\rho_{\text{máx}} = 1,103 \text{ e}^- \text{ \AA}^{-3}$ e o maior pico negativo foi de $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.689 \text{ e}^- \text{ \AA}^{-3}$, com um desvio quadrático médio de $0,134 \text{ e}^- \text{ \AA}^{-3}$. Com base no modelo final, a densidade calculada para o material é de $2,209 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ e $F(000) = 1108 \text{ e}^-$.

Os dados cristalográficos para os compostos **52** e **54** foram depositados no *Cambridge Crystallographic Data Centre* sob os números de registro CCDC 865303 e CCDC 865302, respectivamente, e podem ser acessados sem custos no site da instituição (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/>).

Procedimentos experimentais e dados espectroscópicos para os compostos referentes ao Capítulo 2

3-(2-nitrofenil)-2,3-diidro-1H-pirrol-1-carboxilato de etila (69)



A uma mistura de 3-pirrolina **49** (6,23 g, 44,1 mmol) e H₂O (196 mL) foram adicionados, nesta ordem, Pd(OAc)₂ (264 mg, 4 mol%) e o sal de diazônio **70** (6,97 g, 29,4 mmol). A mistura reacional foi submetida à agitação magnética vigorosa a temperatura ambiente, sendo observada uma rápida evolução de nitrogênio gasoso. Ao término do borbulhamento (aproximadamente 30 minutos) a mistura reacional foi transferida para um funil de separação, ao qual foram adicionados 90 mL de solução de NaHCO_{3(sat)}. As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com AcOEt. As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida, fornecendo o lactamol bruto **101**, o qual foi utilizado na próxima etapa reacional sem purificação adicional.

O lactamol bruto foi dissolvido em 200 mL de tolueno anidro, seguido pela adição de 17 mL de 2,4-lutidina (147 mmol). A solução resultante foi resfriada à aproximadamente -50 °C (banho de acetona/CO₂) e então 40,9 mL de uma solução de ATFA em tolueno anidro recém preparada (10% v/v, 29,4 mmol) foram adicionados gota a gota, com o auxílio de uma bomba de seringa. Ao término da adição, permitiu-se que a mistura reacional atingisse lentamente a temperatura ambiente (sem a retirada do banho), e então manteve-se o sistema sob agitação magnética a temperatura ambiente durante a noite. Após este período, submeteu-se o sistema a refluxo vigoroso durante 25 minutos, a fim de garantir a conversão do intermediário trifluoroacetilado no enecarbamado desejado.

Após o resfriamento, foram adicionados a mistura reacional 90 mL de solução de NaHCO_{3(sat)}, mantendo-se sob agitação magnética a temperatura ambiente por mais 90 minutos. A mistura resultante foi então transferida para um funil de separação, as fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com hexanos. As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O

resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* (30% AcOEt:hexanos), fornecendo 4,96 g de **69** como um óleo amarelo (64% de rendimento para duas etapas).

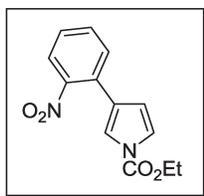
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): Mistura de rotâmeros. δ 7,92 (d, 1H, *J*=8,1); 7,60 (t, 1H, *J*=7,5); 7,48 (d, 1H, *J*=7,3); 7,40 (td, 1H, *J*=7,5 e 1,3); 6,95 (sl, 0,55H); 6,82 (sl, 0,45 H); 5,09 (sl, 1H); 4,62 (sl, 1H); 4,34 (t, 1H, *J*=11,5); 4,19 (m, 2H); 3,68 (m, 1H), 1,28 (m, 3H).

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃): Mistura de rotâmeros. δ 152,5; 151,7; 148,5; 138,1; 133,3; 132,1; 131,3; 129,1; 127,6; 124,2; 109,2; 108,9; 61,3; 53,3; 43,4; 42,3; 14,3.

IV *v*_{máx} (filme): 3099; 2976; 1703; 1527; 1466; 1425; 1345; 1130; 756; 745.

EMAR: Encontrado (IIE): 262,0921; Calculado para C₁₃H₁₄N₂O₄: 262,0954.

3-(2-nitrofenil)-1*H*-pirrol-1-carboxilato de etila (**105**)



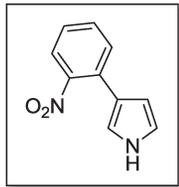
A uma solução de **69** (2,44 g, 9,3 mmol) em tolueno (93 mL), preparada em um tubo selado, foram adicionados 3,16 g de DDQ (13,9 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi submetida à agitação magnética vigorosa a 150 °C por 4 horas. Após o resfriamento o bruto reacional foi filtrado em um leito de sílica-gel, o qual foi lavado repetidamente com CH₂Cl₂. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer 2,33 g de **105** como um óleo laranja, o qual solidificou após resfriamento (96% de rendimento). O produto bruto apresentou pureza suficiente (¹H RMN) para ser utilizado na próxima etapa reacional sem purificação adicional.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (dd, 1H, *J*=8,0 e 1,0); 7,59-7,46 (m, 2H); 7,45-7,36 (m, 2H); 7,32 (dd, 1H, *J*=3,3 e 2,3); 6,30 (dd, 1H, *J*=3,3 e 1,5); 4,44 (q, 2 H, *J*=7,0); 1,42 (t, 3H, *J*=7,0).

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ 149,8; 148,9; 131,9; 131,0; 128,4; 127,6; 123,6; 123,0; 120,7; 118,0; 112,2; 63,7; 14,1.

IV *v*_{máx} (filme): 1754; 1528; 1407; 1350; 1272; 1256; 1223; 1023; 973; 769; 748.

EMAR: Encontrado (IIE): 260,0785; Calculado para C₁₃H₁₂N₂O₄: 260,0797.

3-(2-nitrofenil)-1H-pirrol (106)

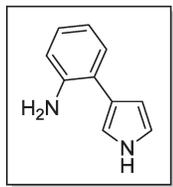
A uma solução de **105** (2,33 g, 8,95 mmol) em MeOH (60 mL) foram adicionados 1,79 g de NaOH (44,8 mmol) e a mistura reacional foi submetida à agitação magnética vigorosa a temperatura ambiente por 30 minutos. Após este período, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação, ao qual foi adicionada solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ até $\text{pH}=8$. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida, fornecendo 1,63 g de **106** como um óleo marrom (97% de rendimento). O produto bruto apresentou pureza suficiente (^1H RMN) para ser utilizado na próxima etapa reacional sem purificação adicional.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 8,36 (sl, 1H); 7,60 (d, 1H, $J=8,0$); 7,57-7,46 (m, 2H); 7,38-7,27 (m, 1H), 6,96 (d, 1H, $J=1,5$); 6,83 (m, 1H); 6,33 (m, 1H).

^{13}C RMN (62,5 MHz, CDCl_3): δ 149,1; 131,7; 131,0; 129,9; 126,4; 123,3; 119,2; 118,9; 116,9; 108,1.

IV $\nu_{\text{máx}}$ (filme): 3425; 1608; 1521; 1364; 1079; 852; 745.

EMAR: Encontrado (IIE): 188,0574; Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: 188,0586.

2-(1H-pirrol-3-il)anilina (68)

A uma solução de **106** (1,63 g, 8,66 mmol) em MeOH (87 mL) foram adicionados 92 mg de Pd/C 10% (1 mol% de Pd) e a mistura reacional foi purgada com $\text{H}_{2(\text{g})}$ por aproximadamente 10 minutos. Após este período manteve-se o sistema sob $\text{H}_{2(\text{g})}$ (1 atm) e agitação magnética por 2 horas a temperatura ambiente. A mistura reacional foi então filtrada em um leito de celite, o qual foi repetidamente lavado com MeOH. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* (35% AcOEt:hexanos), fornecendo 1,29 g de **68** como um óleo amarelo (94% de rendimento), o qual solidificou após resfriamento. Os dados espectroscópicos obtidos para este composto são consistentes com o descrito na literatura.¹³⁹

¹³⁹Gu, Z.; Zakarian, A., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4224.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (sl, 1H); 7,22 (dd, 1H, *J*=7,5 e 1,3); 7,04 (td, 1H, *J*=7,8 e 1,3); 6,87 (m, 1H); 6,82-6,67 (m, 3H); 6,39 (m, 1H); 3,89 (sl, 2H).

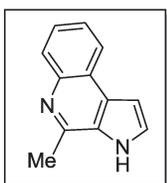
¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ 143,6; 129,8; 127,1; 122,3; 121,6; 118,6; 118,4; 116,1; 115,5; 108,4.

IV *v*_{máx} (KBr): 3405; 3359; 3326; 1613; 1499; 1451; 1298; 915; 767.

EMAR: Encontrado (IIE): 158,0844; Calculado para C₁₀H₁₀N₂: 158,0844.

Procedimento geral para a preparação das marinoquinolinas A, B, C e E (55a-c,e)

A uma solução de **68** (79,1 mg, 0,5 mmol) em CH₂Cl₂ (3,3 mL) preparada em um tubo selado foram adicionados, nesta ordem, 125 mg de MgSO₄, o aldeído apropriado (0,6 mmol) e 74,3 μL de CF₃COOH (1 mmol). O tubo foi selado e a mistura reacional foi submetida à agitação magnética vigorosa a 60 °C durante 3 horas. Após este período a mistura reacional foi filtrada em um leito de Celite, o qual foi repetidamente lavado com MeOH, e o filtrado foi então transferido para um funil de separação, ao qual foi adicionada solução de NaHCO_{3(sat)} até pH=9. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando alumina neutra 150 *mesh* como fase estacionária e misturas de AcOEt:hexanos como eluente.



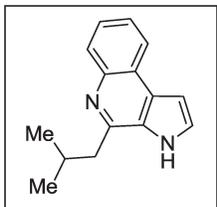
Marinoquinolina A (55a): Gradiente de 25 a 40% AcOEt:hexanos; obtido com 46% de rendimento como um sólido branco; p.f. 233-235 °C. Os dados espectroscópicos obtidos para este composto são consistentes com o descrito na literatura.⁵⁶

¹H RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ 11,18 (sl, 1H); 8,24-8,20 (m, 1H); 8,02-7,98 (m, 1H); 7,58 (d, 1H, *J*=2,5); 7,55-7,45 (m, 2H); 7,12 (d, 1H, *J*=3,0); 2,83 (s, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, (CD₃)₂CO): δ 146,9; 143,7; 129,8; 128,4; 127,2; 126,1; 125,7; 124,2; 123,7; 102,0; 21,2.

IV *v*_{máx} (KBr): 3438; 1587; 1532; 1480; 1399; 1364; 1198; 1137; 859; 794; 751.

EMAR: Encontrado (IIE): 182,0824; Calculado para C₁₂H₁₀N₂: 182,0844.



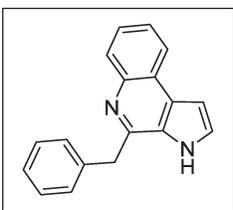
Marinoquinolina B (55b): 20% AcOEt:hexanos; obtido com 50% de rendimento como um sólido branco; p.f. 205-207 °C. Os dados espectroscópicos obtidos para este composto são consistentes com o descrito na literatura.⁵⁶

¹H RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ 11,16 (sl, 1H); 8,25-8,21 (m, 1H); 8,04-8,01 (m, 1H); 7,56 (t, 1H, *J*=2,5); 7,54-7,47 (m, 2H); 7,12 (dd, 1H, *J*=2,5 e 1,5); 3,07 (d, 2H, *J*=7,0); 2,45 (septupletto, 1H, *J*=7,0); 1,00 (d, 6H, *J*=6,5).

¹³C RMN (125 MHz, (CD₃)₂CO): δ 150,1; 143,7; 130,1; 129,9; 128,6; 127,0; 126,0; 125,6; 124,1; 123,7; 101,9; 44,1; 29,0; 23,0.

IV *v*_{máx} (KBr): 3433; 3083; 2954; 1588; 1534; 1482; 1362; 846; 752.

EMAR: Encontrado (IIE): 224,1306; Calculado para C₁₅H₁₆N₂: 224,1313.



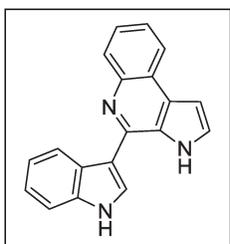
Marinoquinolina C (55c): 35% AcOEt:hexanos; obtido com 27% de rendimento como um sólido branco; p.f. 179-181 °C. Os dados espectroscópicos obtidos para este composto são consistentes com o descrito na literatura.⁵⁶

¹H RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ 11,05 (sl, 1H); 8,26-8,22 (m, 1H); 8,08-8,04 (m, 1H); 7,56-7,49 (m, 3H); 7,42 (d, 2H, *J*=7,0); 7,24 (t, 2H, *J*=7,0); 7,18-7,11 (m, 2H); 4,56 (s, 2H).

¹³C RMN (125 MHz, (CD₃)₂CO): δ 148,9; 143,7; 139,9; 130,2; 129,7; 129,28; 129,25; 129,1; 127,4; 127,0; 126,2; 125,9; 124,2; 123,7; 102,1; 41,6.

IV *v*_{máx} (KBr): 3435; 1588; 1478; 1363; 1125; 749; 724.

EMAR: Encontrado (IIE): 258,1153; Calculado para C₁₈H₁₄N₂: 258,1157.



Marinoquinolina E (55e): 45% AcOEt:hexanos; obtido com 26% de rendimento como um sólido opaco amarelado; p.f. 264-266 °C. Os dados espectroscópicos obtidos para este composto são consistentes com o descrito na literatura.⁵⁶

¹H RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ 10,96 (sl, 1H); 10,83 (sl, 1H); 8,78 (d, 1H, *J*=7,5); 8,27 (d, 1H, *J*=8,0); 8,24 (d, 1H, *J*=2,5); 8,17 (d, 1H, *J*=8,0); 7,62-7,47 (m, 4H); 7,28-7,17 (m, 3H).

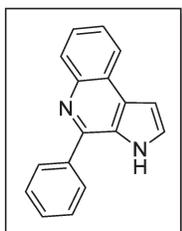
¹³C RMN (125 MHz, (CD₃)₂CO): δ 144,5; 144,1; 138,0; 130,1; 129,5; 128,1; 127,8; 127,3; 126,8; 126,3; 125,5; 123,7; 123,6; 123,3; 121,1; 115,3; 112,2; 102,2.

IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3451; 1577; 1383; 1241; 887; 761; 746.

EMAR: Encontrado (IES+, m/H⁺): 284,1195; Calculado para C₁₉H₁₃N₃/H⁺: 284,1188.

Procedimento geral para a preparação de análogos não-naturais das marinoquinolinas (108a-i)

A uma solução de **68** (79,1 mg, 0,5 mmol) em CH₂Cl₂ (3,3 mL) foram adicionados, nesta ordem, 125 mg de MgSO₄, o aldeído apropriado (0,6 mmol) e 74,3 μL de TFA (1 mmol). A mistura reacional foi submetida à agitação magnética vigorosa a temperatura ambiente por 6 horas. Após este período a mistura reacional foi filtrada em um leito de Celite, o qual foi repetidamente lavado com MeOH, e o filtrado foi então transferido para um funil de separação, ao qual foi adicionada solução de NaHCO_{3(sat)} até pH=9. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* utilizando misturas de AcOEt:*n*-hexano como eluente.



4-fenil-3H-pirrólo[2,3-c]quinolina (108a):

30% AcOEt:*n*-hexano; obtido com 55% de rendimento, como um sólido branco; p.f. 212-214 °C.

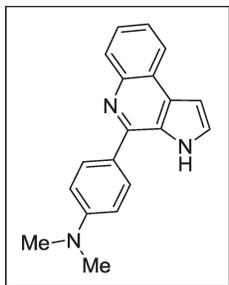
¹H RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ 11,09 (sl, 1H); 8,34-8,30 (m, 1H); 8,16-8,12 (m, 1H); 8,12-8,08 (m, 2H); 7,65 (t, 1H, *J*=2,5); 7,62-7,51 (m, 5H);

7,24 (dd, 1H, *J*=2,5 e 1,5).

¹³C RMN (125 MHz, (CD₃)₂CO): δ 148,1; 144,6; 140,5; 131,4; 131,0; 130,6; 130,30; 130,26; 129,0; 128,9; 127,3; 127,2; 125,0; 124,5; 102,9.

IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3434; 1583; 1473; 1359; 1131; 879; 767; 749; 695.

EMAR: Encontrado (IIE): 244,1014; Calculado para C₁₇H₁₂N₂: 244,1001.

***N,N*-dimetil-4-(3*H*-pirrolo[2,3-*c*]quinolin-4-il)anilina (108b):**

50% AcOEt:*n*-hexano; obtido com 62% de rendimento, como um sólido opaco avermelhado; p.f. 173-175 °C.

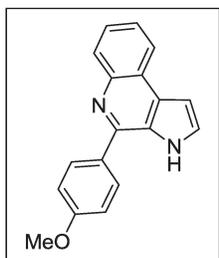
¹H RMN (600 MHz, (CD₃)₂CO): δ 11,05 (sl, 1H); 8,26 (dd, 1H, *J*=7,8 e 1,2); 8,09 (dd, 1H, *J*=7,8 e 0,6); 8,01 (d ap., 2H, *J*~9,0); 7,60 (d, 1H, *J*=2,4); 7,57-7,48 (m, 2H); 7,18 (d, 1H, *J*=2,4); 6,88 (d, 2H, *J*=8,4);

3,03 (s, 6H).

¹³C RMN (150 MHz, (CD₃)₂CO): δ 152,2; 147,7; 144,1; 130,4; 130,3; 129,9; 128,1; 127,7; 127,4; 126,3; 125,6; 124,0; 123,6; 112,9; 102,0; 40,4.

IV *v*_{máx} (KBr): 3434; 1608; 1523; 1478; 1362; 1193; 762; 746.

EMAR: Encontrado (IES⁺, m/H⁺): 288,1476; Calculado para C₁₉H₁₇N₃/H⁺: 288,1501.

**4-(4-metoxifenil)-3*H*-pirrolo[2,3-*c*]quinolina (108c):**

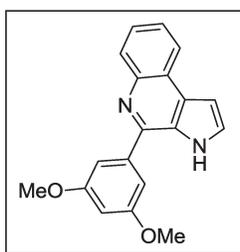
38% AcOEt:*n*-hexano; obtido com 45% de rendimento como um sólido amarronzado; p.f. 173-174 °C.

¹H RMN (600 MHz, (CD₃)₂CO): δ 11,09 (sl, 1H); 8,31-8,27 (m, 1H); 8,12-8,09 (m, 1H); 8,06 (d ap., 2H, *J*~9,0); 7,63 (t, 1H, *J*=3,0), 7,59-7,52 (m, 2H); 7,21 (dd, 1H, *J*=3,0 e 1,8); 7,14-7,10 (d ap., 2H, *J*~8,4); 3,89 (s, 3H).

¹³C RMN (150 MHz, (CD₃)₂CO): δ 160,6; 146,2; 143,1; 131,3; 130,0; 129,6; 129,3; 127,24; 127,15; 125,6; 125,2; 123,2; 122,8; 114,0; 101,2; 54,9.

IV *v*_{máx} (KBr): 3433; 1608; 1515; 1357; 1250; 1176; 1031; 828; 755; 740.

EMAR: Encontrado (IES⁺, m/H⁺): 275,1169; Calculado para C₁₈H₁₄N₂O/H⁺: 275,1184.

**4-(3,5-dimetoxifenil)-3*H*-pirrolo[2,3-*c*]quinolina (108d):**

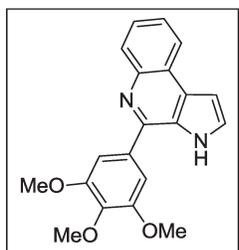
26% AcOEt:*n*-hexano; obtido com 58% de rendimento como um sólido amarelo; p.f. 183-184 °C.

¹H RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ 11,18 (sl, 1H); 8,33-8,28 (m, 1H); 8,16-8,11 (m, 1H); 7,64 (t ap., 1H, *J*~2,5); 7,61 (m, 2H); 7,23 (dd, 1H, *J*=3,0 e 2,0); 7,19 (d, 2H, *J*=2,0); 6,63 (t, 1H, *J*=2,5); 3,87 (s, 6H).

¹³C RMN (125 MHz, (CD₃)₂CO): δ 162,1; 147,4; 143,7; 141,7; 130,6; 130,2; 128,2; 126,5; 126,4; 124,3; 123,8; 107,4; 102,1; 101,8; 55,7.

IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3328; 1593; 1583; 1460; 1422; 1349; 1200; 1156; 1067; 836; 752.

EMAR: Encontrado (IES+, m/H⁺): 305,1309; Calculado para C₁₉H₁₆N₂O₂/H⁺: 305,1290.



4-(3,4,5-trimetoxifenil)-3H-pirrolo[2,3-c]quinolina (108e):

Precipitado da mistura reacional pela adição de hexanos; obtido com 63% de rendimento como um sólido amarelo; p.f. 199-201 °C.

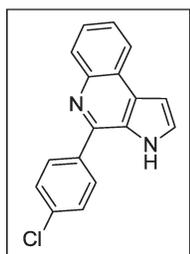
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 8,60-8,55 (m, 1H); 8,26-8,22 (m, 1H); 8,21 (d, 1H, $J=2,8$); 7,88 ((qt)d, 2H, $J=7,6$ e 1,6); 7,56 (d, 1H, $J=2,8$);

7,34 (s, 2H); 4,00 (s, 6H); 3,93 (s, 3H).

¹³C RMN (62,5 MHz, CD₃OD): δ 155,5; 144,9; 142,8; 139,3; 136,1; 134,5; 130,9; 129,4; 126,7; 125,8; 125,4; 123,0; 121,5; 108,3; 105,1; 61,3; 57,0.

IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3428; 1673; 1511; 1477; 1413; 1200; 1129; 763; 720.

EMAR: Encontrado (IES+, m/H⁺): 355,1396; Calculado para C₂₀H₁₈N₂O₃/H⁺: 355,1396.



4-(4-clorofenil)-3H-pirrolo[2,3-c]quinolina (108f):

17% AcOEt:*n*-hexano; obtido com 53% de rendimento como um sólido opaco amarelo; p.f. 182-184 °C.

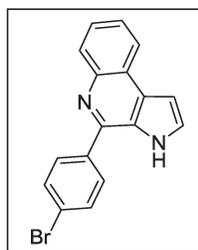
¹H RMN (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ 11,15 (sl, 1H); 8,35-8,30 (m, 1H); 8,15-8,09 (m, 3H); 7,67 (t, 1H, $J=2,5$); 7,64-7,56 (m, 4H); 7,25 (dd, 1H, $J=3,0$

e 2,0).

¹³C RMN (125 MHz, (CD₃)₂CO): δ 146,0; 143,8; 138,5; 135,4; 131,2; 130,7; 130,5; 129,7; 128,4; 128,0; 126,7; 126,6; 124,3; 123,8; 102,3.

IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3572; 1476; 1407; 1125; 1093; 889; 794; 759; 743.

EMAR: Encontrado (IIE): 278,0599; Calculado para C₁₇H₁₁ClN₂: 278,0611.



4-(4-bromofenil)-3H-pirrolo[2,3-c]quinolina (108g):

15% AcOEt:*n*-hexano; obtido com 51% de rendimento como um sólido opaco amarelo; p.f. 168-170 °C.

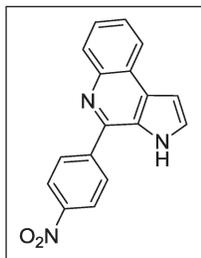
¹H RMN (600 MHz, (CD₃)₂CO): δ 11,16 (sl, 1H); 8,34-8,30 (m, 1H); 8,15-8,11 (m, 1H); 8,04 (d ap., 2H, $J\sim 8,4$); 7,76 (d ap., 2H, $J\sim 8,4$); 7,55

(t, 1H, $J=2,4$); 7,62-7,57 (m, 2H); 7,25 (dd, 1H, $J=3,0$ e 1,8).

^{13}C RMN (150 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 145,2; 142,9; 138,0; 131,8; 130,6; 129,7; 129,6; 127,6; 127,1; 125,84; 125,75; 123,4; 123,0; 122,8; 101,4.

IV $v_{\text{máx}}$ (KBr): 3563; 1476; 1404; 1124; 1006; 794; 743.

EMAR: Encontrado (IES+, m/H⁺): 323,0172; Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{BrN}_2/\text{H}^+$: 323,0184.



4-(4-nitrofenil)-3H-pirrolo[2,3-c]quinolina (108h):

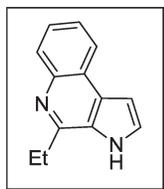
25% AcOEt:*n*-hexano; obtido com 43% de rendimento como um sólido amarelo; p.f. 220-221 °C.

^1H RMN (600 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 11,33 (sl, 1H); 8,41 (d ap., 2H, $J \sim 9,0$); 8,37-8,33 (m, 3H); 8,18-8,14 (m, 1H); 7,70 (t, 1H, $J=3,0$); 7,65-7,60 (m, 2H); 7,28 (dd, 1H, $J=3,0$ e 1,8).

^{13}C RMN (150 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 149,0; 145,8; 144,9; 143,7; 130,9; 130,8; 130,7; 128,9; 128,0; 127,1; 127,0; 124,6; 124,5; 123,9; 102,4.

IV $v_{\text{máx}}$ (KBr): 3430; 1513; 1474; 1344; 1106; 862; 850; 764; 736.

EMAR: Encontrado (IES+, m/H⁺): 290,0944; Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2/\text{H}^+$: 290,0930.



4-etil-3H-pirrolo[2,3-c]quinolina (108i):

65% AcOEt:*n*-hexano dopado com 1% de NEt_3 ; obtido com 44% de rendimento como um sólido opaco amarelo; p.f. 185-186 °C.

^1H RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 11,12 (sl, 1H); 8,24-8,20 (m, 1H); 8,04-8,00 (m, 1H); 7,56 (t, 1H, $J=3,0$); 7,54-7,47 (m, 2H); 7,12 (dd, 1H, $J=3,0$ e 2,0); 3,21 (q, 2H, $J=7,5$); 1,45 (t, 3H, $J=7,5$).

^{13}C RMN (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 151,5; 143,7; 130,0; 129,0; 128,6; 126,9; 126,0; 125,6; 124,1; 123,7; 102,0; 28,1; 12,6.

IV $v_{\text{máx}}$ (KBr): 3428; 3088; 2969; 1588; 1482; 1364; 1195; 752.

EMAR: Encontrado (IES+, m/H⁺): 197,1086; Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2/\text{H}^+$: 197,1079.

Protocolo utilizado nos ensaios biológicos para avaliação de atividade antiproliferativa dos compostos sintetizados

A atividade antiproliferativa dos compostos **55a**, **68** e **108** foi avaliada em linhagens tumorais humanas de mama (MCF-7), ovário (OVCAR-03), ovário expressando fenótipo de resistência a múltiplos fármacos (NCI-ADR/RES), pulmão (NCI-H460), rim (786-0) e leucemia (K562), e em uma linhagem não tumoral (HaCat-queratinócito humano), mantidas em meio de cultura RPMI 1640 suplementado com 5% de soro fetal bovino a 37°C e 5% CO₂.

Para o experimento, as células foram incubadas em placas de 96 compartimentos (100 µL/compartimento) e após 24 horas foram expostas às amostras nas concentrações de 0,25, 2,5, 25 e 250 µg/mL, a 37 °C, por 48 horas (a doxorrubicina foi utilizada como quimioterápico de referência e avaliada nas concentrações de 0,025, 0,25, 2,5 e 25 µg/mL). Após este período as células foram fixadas com ácido tricloroacético 50% e o crescimento celular determinado por quantificação espectrométrica (540 nm) do conteúdo protéico através do método da sulforrodamina B.¹⁴⁰

Para cada linhagem foi construída uma curva concentração-porcentagem de crescimento e calculadas as concentrações necessárias para inibir o crescimento em 50% (GI₅₀ - growth inhibition 50%), através de regressão não-linear, utilizando o software ORIGIN 8,0[®] (OriginLab Corporation).¹⁴¹

¹⁴⁰ Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M., *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757.

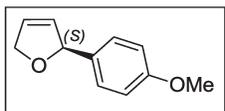
¹⁴¹ Shoemaker, R. H., *Nat. Rev. Cancer* **2006**, *6*, 813.

Procedimentos experimentais e dados espectroscópicos para os compostos referentes ao Capítulo 3

Procedimento geral para obtenção dos adutos de Heck primários enantioenriquecidos 113a-n

A uma solução de Pd(TFA)₂ (33,2 mg, 0,1 mmol, 10 mol%) em 5 mL de MeOH foram adicionados 43,3 mg do ligante PyBOX (0,11 mmol, 11 mol%) e a mistura resultante foi submetida a agitação magnética a 60 °C durante 5 minutos em banho de óleo pré-aquecido. Ao final deste período a solução foi resfriada à temperatura ambiente e então foram adicionados, nesta ordem, 755 µL de 2,3-diidrofurano (10 mmol) e 205,4 mg de DTBMP (1 mmol), agitando-se vigorosamente até a dissolução da DTBMP. A solução resultante foi resfriada a 0 °C em banho de gelo e 1 mmol sal de diazônio apropriado foi adicionado, lavando-se as paredes do balão com mais 1,7 mL de MeOH. A mistura resultante foi submetida à vigorosa agitação magnética a 0 °C até o consumo completo do sal de diazônio (verificado pelo teste do β-naftol). Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o produto foi extraído do resíduo obtido através de sucessivas lavagens com uma solução de EtOAc:hexanos (1:1 v/v, 5x10 mL), sendo o extrato orgânico filtrado em um leito de sílica-gel sob pressão de ar comprimido. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi submetido à purificação por cromatografia *flash*.

A estereoquímica absoluta do aduto **111a** foi determinada pela comparação do sinal da rotação ótica observada com o descrito na literatura. A estereoquímica dos demais compostos foi inferida por analogia.

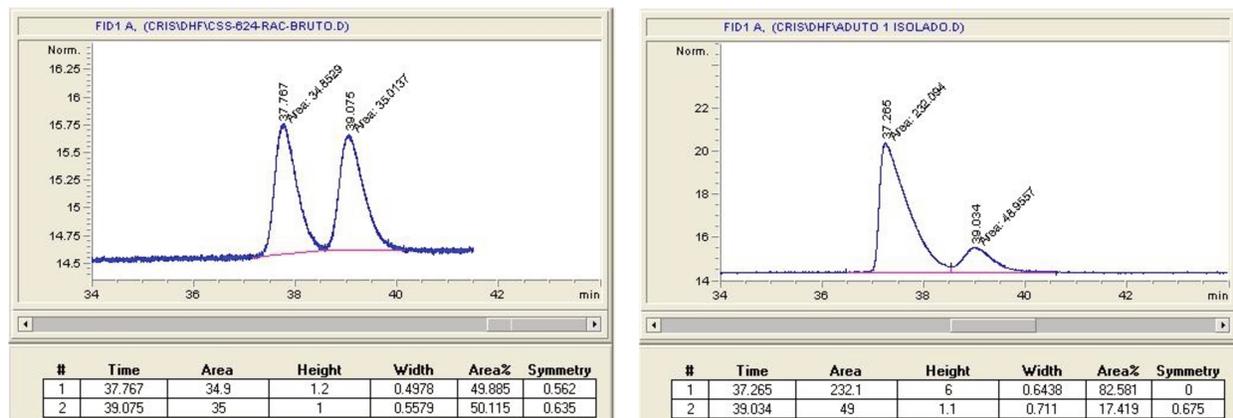


(S)-2-(4-metoxifenil)-2,5-diidrofurano (111a): 12% AcOEt:hexanos; obtido com 71% de rendimento como um óleo amarelado com *r.e.* = 83:17. A estereoquímica absoluta do enantiômero majoritário foi

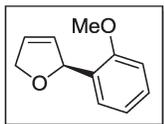
determinada pela comparação do sinal da rotação ótica observada ($[\alpha]_D^{20}$ -128 ($c=1,27$, CHCl₃)) com o descrito na literatura ($[\alpha]_D^{20}$ -114 ($c\sim 1$, CHCl₃) para *e.e.*=66% em favor do isômero S).⁸⁰ Os dados espectroscópicos obtidos para este composto são consistentes com o descrito na literatura.^{85a}

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7,22 (d ap., 2H, *J*=8,5); 6,88 (d ap., 2H, *J*=8,8); 6,09-5,99 (m, 1H); 5,92-5,81 (m, 1H); 5,79-5,69 (m, 1H); 4,85 (dddd, 1H, *J*=12,8; 6,0; 2,3 e 1,8); 4,73 (dddd, 1H, *J*=12,8; 4,0; 2,5 e 1,8); 3,80 (s, 3H).

¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ 159,2; 134,0; 129,9; 127,7; 126,5; 113,8; 87,4; 75,4; 55,1.



CG/DIC (Método B): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).

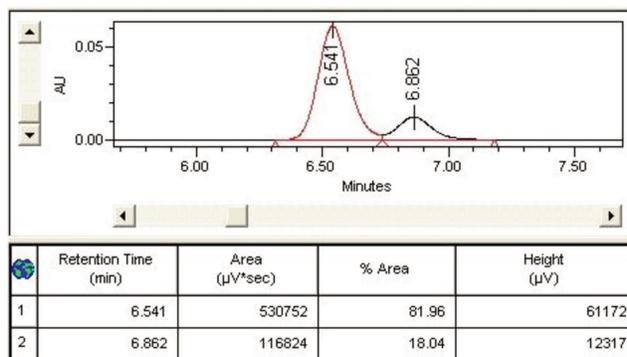
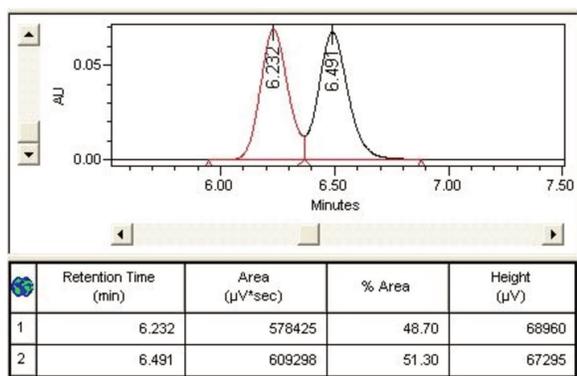


(S)-2-(2-metoxifenil)-2,5-dihidrofurano (111b): 4,5% AcOEt:hexanos; obtido com 50% de rendimento como um óleo amarelado com *r.e.* = 82:18. Os dados espectroscópicos obtidos para este composto são consistentes com o descrito na literatura.⁹⁷

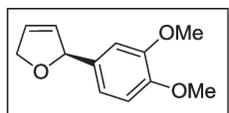
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (dd, 1H, *J*=7,5 e 1,3); 7,23 (t ap., 1H, *J*~7,5); 6,94 (t, 1H, *J*=7,5); 6,85 (d, 1H, *J*=8,2); 6,16-6,11 (m, 1H); 6,01-5,96 (m, 1H); 5,96-5,91 (m, 1H); 4,85 (ddt, 1H, *J*=13,0; 6,5 e 2,0); 4,77 (d(qt) ap., 1H, *J*~13,0 e 2,0); 3,84 (s, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 156,1; 130,5; 129,4; 128,4; 126,4; 125,8; 120,6; 110,2; 82,4; 75,5; 55,3.

EMAR: Encontrado (IES+, *m*/H⁺): 177,0900; Calculado para C₁₁H₁₂O₂/H⁺: 177,0916.



CLAE (Chiralpak AD, 99:1 $n_{\text{hex}}:\text{PrOH}$, 1 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 226 nm): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).

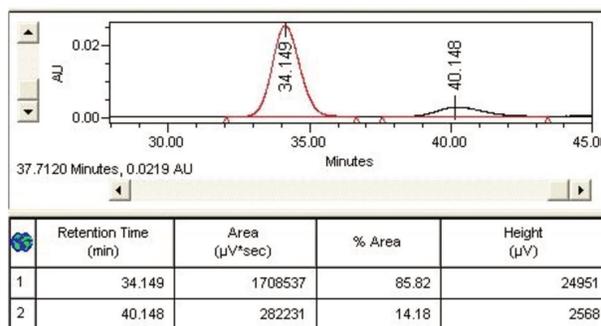
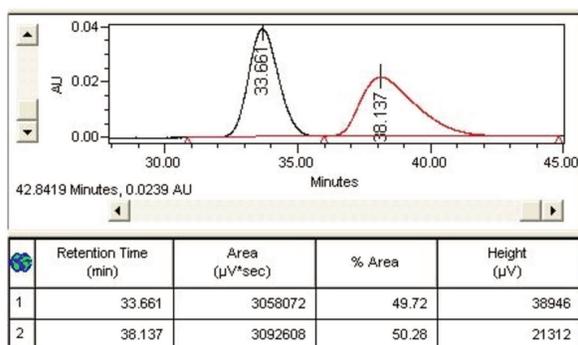


(S)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2,5-diidrofurano (111c): 22% AcOEt: hexanos; obtido com 80% de rendimento como um óleo amarelado, o qual solidificou após refrigeração, com *r.e.* = 86:14.

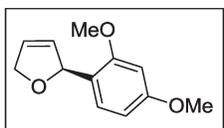
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 6,89-6,81 (m, 3H); 6,08-6,03 (m, 1H); 5,91-5,86 (m, 1H); 5,77-5,72 (m, 1H); 4,86 (ddt, 1H, $J=13,0$; 6,0 e 2,0); 4,75 (dddd, 1H, $J=13,0$; 4,0; 2,5 e 1,5); 3,88 (s, 3H); 3,87 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 149,1; 148,8; 134,5; 129,9; 126,9; 118,9; 111,0; 109,7; 87,7; 75,6; 55,9; 55,8.

EMAR: Encontrado (IES^+ , m/H^+): 207,1024; Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3/\text{H}^+$: 207,1021.



CLAE (Chiralpak AD, 99:1 $n_{\text{hex}}:\text{PrOH}$, 1,23 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 226 nm): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).

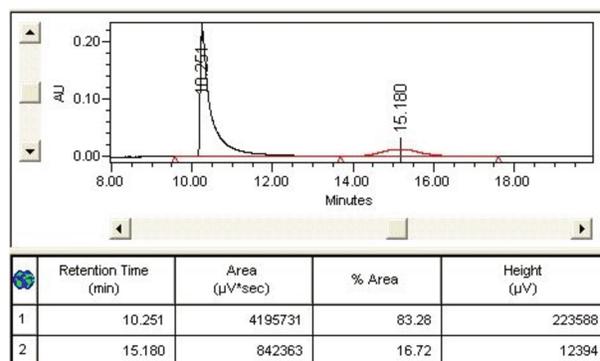
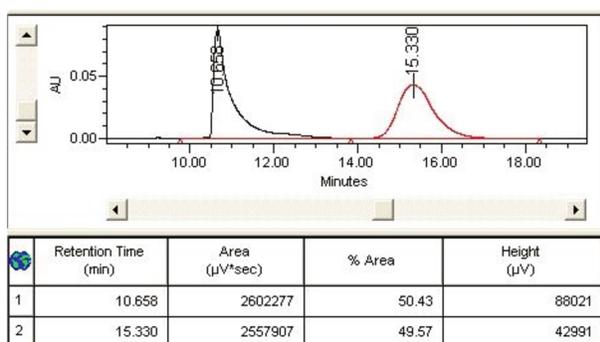


(S)-2-(2,4-dimetoxifenil)-2,5-diidrofurano (111d): 8% AcOEt: hexanos; obtido com 76% de rendimento como um óleo incolor com *r.e.* = 83:17.

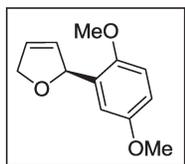
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,20 (d, 1H, *J*=8,5); 6,51-6,42 (m, 2H); 6,11-6,06 (m, 1H); 5,99-5,91 (m, 2H); 4,82 (ddt, 1H, *J*=12,5; 6,0 e 1,5); 4,74 (d(qt) ap., 1H, *J*~12,5 e 1,5); 3,83 (s, 3H); 3,79 (s, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 160,4; 157,5; 129,5; 127,4; 126,1; 123,0; 104,2; 98,4; 82,1; 75,3; 55,39; 55,37.

EMAR: Encontrado (IES+, *m/H*⁺): 207,1020; Calculado para C₁₂H₁₄O₃/H⁺: 207,1021.



CLAE (Chiralpak OD, 98:2 *n*_{hex}:*i*PrOH, 1 mL.min⁻¹, 226 nm): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).

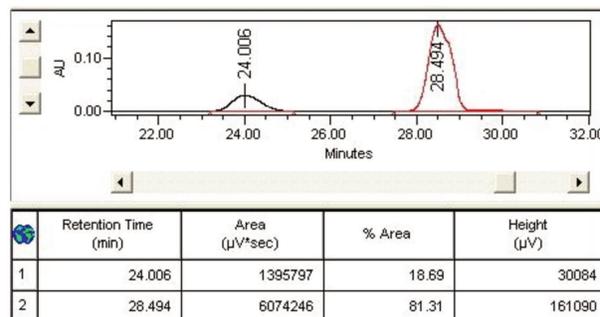
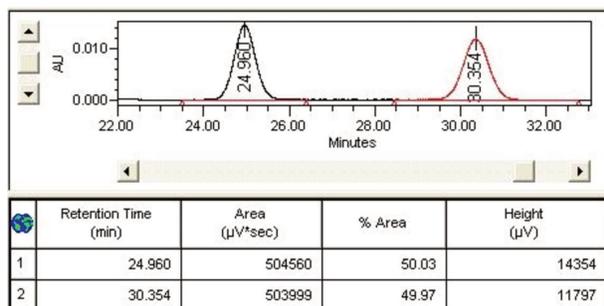


(S)-2-(2,5-dimetoxifenil)-2,5-diidrofurano (111e): 6% AcOEt:hexanos; obtido com 49% de rendimento como um óleo incolor com *r.e.* = 81:19.

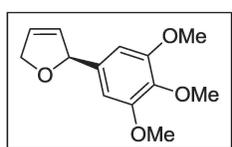
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 6,95 (d, 1H, *J*=3,0); 6,80 (d, 1H, *J*=9,0); 6,76 (dd, 1H, *J*=9,0 e 3,0); 6,11-6,07 (m, 1H); 6,00-5,96 (m, 1H); 6,06-6,02 (m, 1H); 4,86 (ddt, 1H, *J*=12,6; 6,0 e 1,8); 4,78 (d(qt), 1H, *J*=12,6 e 1,8); 3,81 (s, 3H); 3,76 (s, 3H).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 153,9; 150,3; 131,8; 129,4; 125,8; 112,7; 112,5; 111,3; 82,5; 75,5; 55,9; 55,7.

EMAR: Encontrado (IES+, *m/H*⁺): 207,1000; Calculado para C₁₂H₁₄O₃/H⁺: 207,1021.



CLAE (Chiralpak AD, 99:1 n hex:PrOH, 0,5 mL.min⁻¹, 226 nm): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).

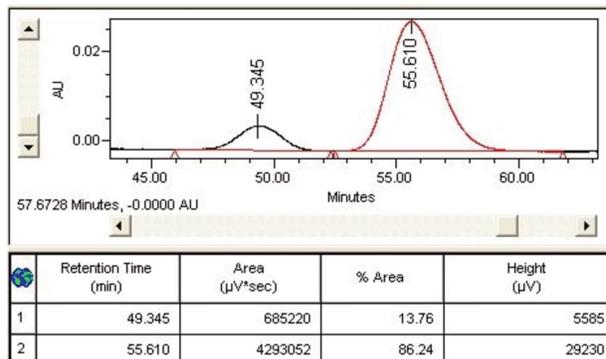
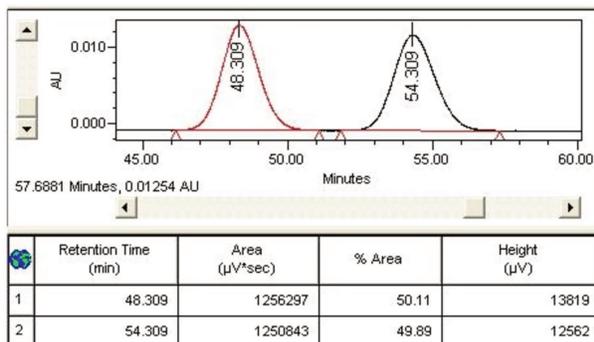


(S)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,5-diidrofurano (111f): 22% AcOEt: hexanos; obtido com 73% de rendimento como um óleo amarelado com *r.e.* = 86:14.

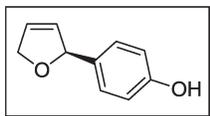
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6,54 (s, 2H); 6,09-6,04 (m, 1H); 5,92-5,87 (m, 1H); 5,75-5,70 (m, 1H); 4,87 (ddt, 1H, *J*=12,5; 6,0 e 2,0); 4,76 (dddd, 1H, *J*=12,5; 4,0; 2,5 e 1,5); 3,87 (s, 6H); 3,83 (s, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 153,4; 137,59; 137,55; 129,7; 127,1; 103,4; 88,0; 75,7; 60,8; 56,1.

EMAR: Encontrado (IES⁺, *m*/*H*⁺): 237,1120; Calculado para C₁₃H₁₆O₄/*H*⁺: 237,1127.



CLAE (Chiralpak AD, 99:1 n hex:PrOH, 1 mL.min⁻¹, 226 nm): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).

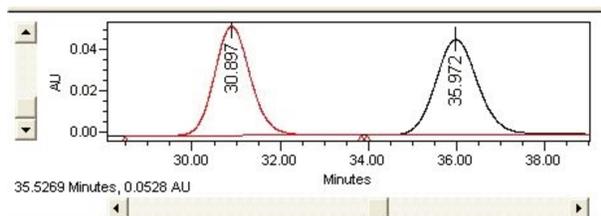


(S)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,5-diidrofurano (111g): 23% AcOEt: hexanos; obtido com 99% de rendimento como um sólido branco de p.f. 127-128 com *r.e.* = 88:12.

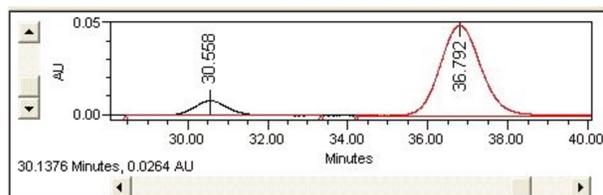
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 7,16 (d, 2H, *J*=8,4); 6,76 (d, 2H, *J*=8,4); 6,06-6,03 (m, 1H); 5,87-5,84 (m, 1H); 5,76-5,72 (m, 1H); 5,22 (s, 1H); 4,85 (dddd, 1H, *J*=13,2; 6,0; 2,4 e 1,8); 4,74 (dddd, 1H, *J*=13,2; 4,2; 2,4 e 1,8).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 155,7; 133,5; 129,8; 128,2; 126,6; 115,4; 87,6; 75,4.

EMAR: Encontrado (IES+, *m/H*⁺): 163,0767; Calculado para C₁₀H₁₀O₂/H⁺: 163,0759.

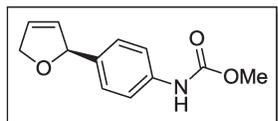


Retention Time (min)	Area (μV*sec)	% Area	Height (μV)
1	3018375	49.23	52874
2	3112813	50.77	46181



Retention Time (min)	Area (μV*sec)	% Area	Height (μV)
1	461965	11.65	7897
2	3501811	88.35	49212

CLAE (Chiralpal AD, 95:5 *n*hex:*i*PrOH, 1 mL.min⁻¹, 226 nm): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).

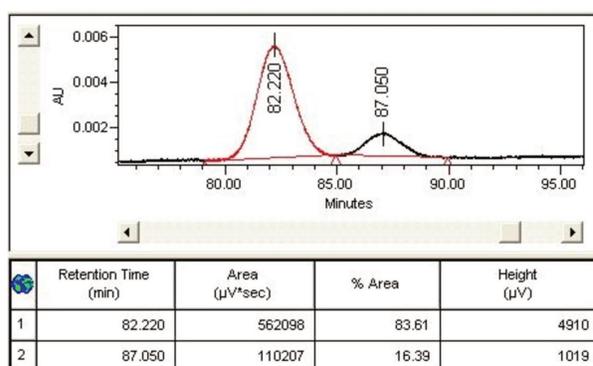
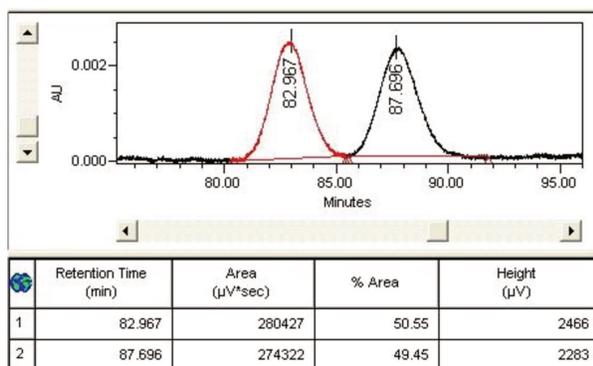


(S)-4-(2,5-diidrofuran-2-il)fenil)carbamato de metila (111h): 20% AcOEt:hexanos; obtido com 83% de rendimento como um óleo amarelado com *r.e.* = 84:16.

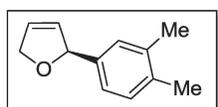
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (d, 2H, *J*=7,2); 7,24 (d, 2H, *J*=8,4); 6,70 (sl, 1H); 6,06-6,01 (m, 1H); 5,88-5,83 (m, 1H); 5,77-5,72 (m, 1H); 4,85 (ddt, 1H, *J*=12,6; 6,0 e 1,8); 4,75 (dddd, 1H, *J*=12,6; 4,2; 2,4 e 1,8); 3,76 (s, 3H).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 154,0; 137,5; 137,1; 129,9; 127,3; 126,8; 118,7; 87,5; 75,7; 52,3; 29,7.

EMAR: Encontrado (IES+, *m/H*⁺): 220,0957; Calculado para C₁₂H₁₃NO₃/H⁺: 220,0974.



CLAE (Chiralpak AD, 95:5 n hex:PrOH, 0,5 mL.min⁻¹, 240 nm): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).

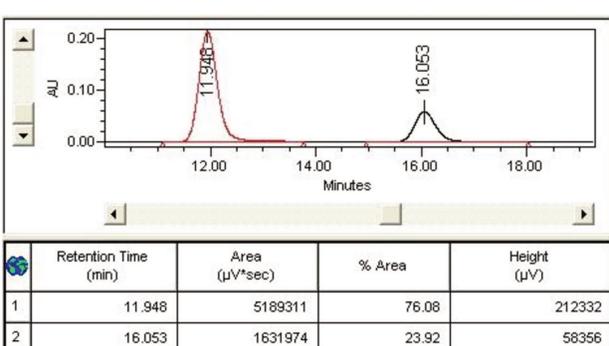
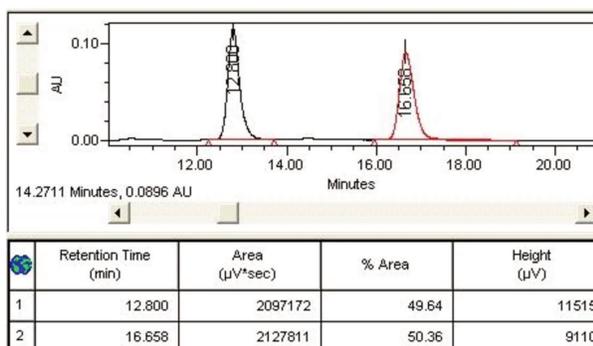


(S)-2-(3,4-dimetilfenil)-2,5-diidrofurano (111i): 3% AcOEt:hexanos; obtido com 46% de rendimento como um sólido branco de p.f. 46-47 °C com *r.e.* = 76:24.

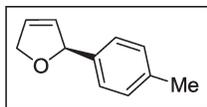
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 7,10 (d, 1H, *J*=7,8); 7,06 (s, 1H); 7,03 (dd, 1H, *J*=7,8 e 1,8); 6,04-6,00 (m, 1H); 5,89-5,85 (m, 1H); 5,76-5,71 (m, 1H); 4,86 (dddd, 1H, *J*=12,6; 6,0; 2,4 e 1,8); 4,75 (dddd, 1H, *J*=12,6; 4,2; 2,4 e 1,8); 2,26 (s, 3H); 2,24 (s, 3H).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 139,4; 136,7; 136,2; 130,1; 129,7; 127,7; 126,5; 123,9; 87,7; 75,6; 19,8; 19,5.

EMAR: Encontrado (IES⁺, *m*/*H*⁺): 175,1133; Calculado para C₁₂H₁₄O/*H*⁺: 175,1123.



CLAE (Chiralpak AD, 99:1 n hex:PrOH, 0,5 mL.min⁻¹, 226 nm): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).

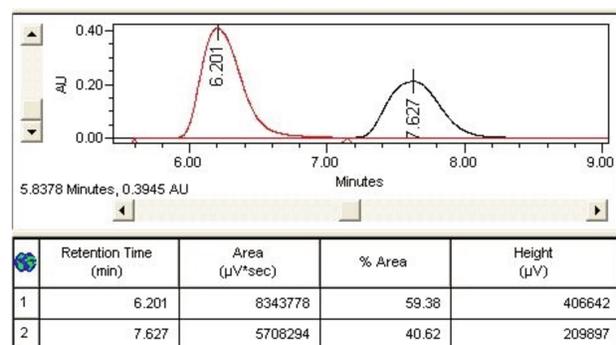
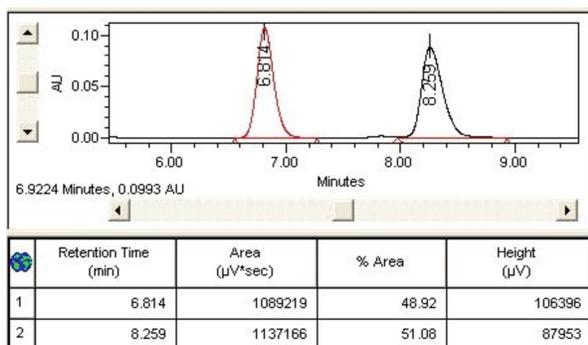


(S)-2-(4-metilfenil)-2,5-diidrofurano (111j): 4% AcOEt:hexanos; obtido com 49% de rendimento como um óleo incolor com *r.e.* = 59:41.

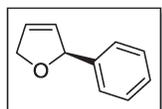
O composto parece volatilizar a temperatura ambiente sob pressões menores de 3 mmHg. Os dados espectroscópicos obtidos para este composto são consistentes com o descrito na literatura.¹²⁴

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,19 (d, 2H, *J*=8,5); 7,15 (d, 2H, *J*=8,0); 6,05-6,01 (m, 1H); 5,99-5,85 (m, 1H); 5,78-5,74 (m, 1H); 4,86 (ddt, 1H, *J*=13,0; 6,0 e 2,0); 4,75 (d(qt) ap., 1H, *J*=13,0 e 2,5); 2,34 (s, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 139,0; 137,5; 130,0; 129,2; 126,6; 126,4; 87,7; 75,7; 21,1.

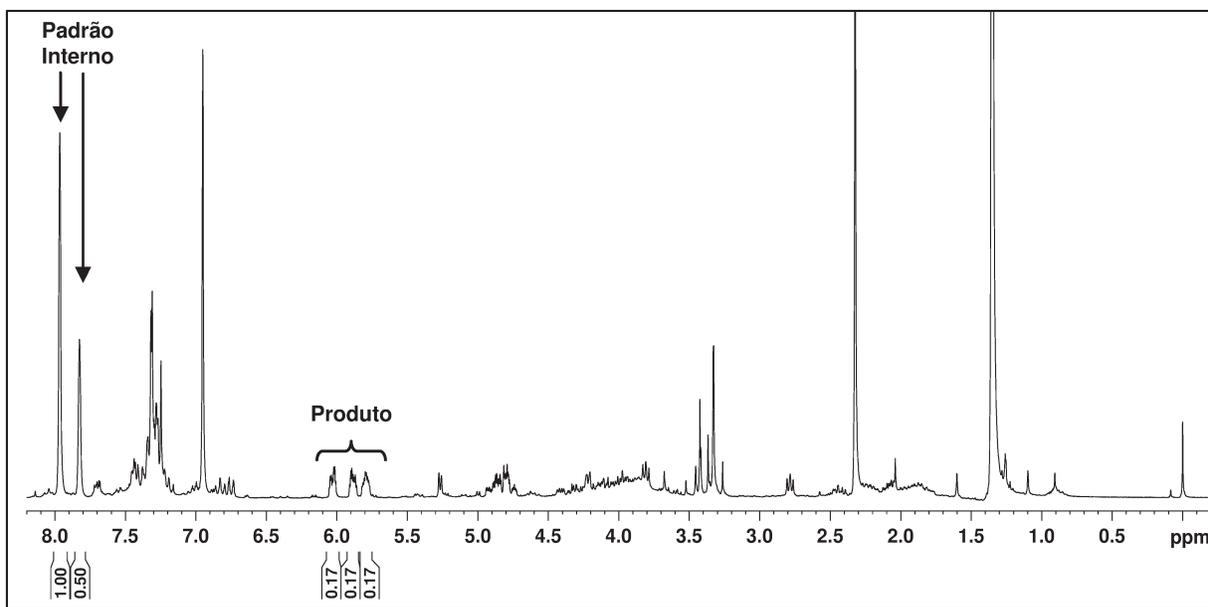


CLAE (AD Chiralpak, 99:1 ⁿhex:PrOH, 1 mL.min⁻¹, 226 nm): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).

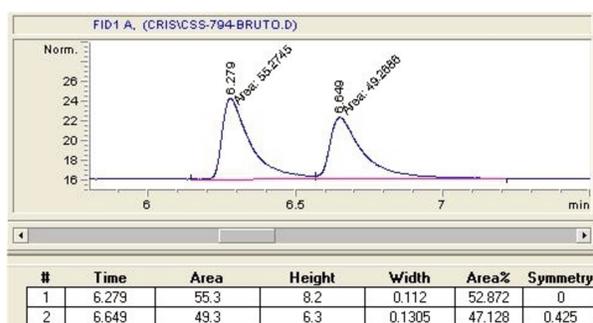
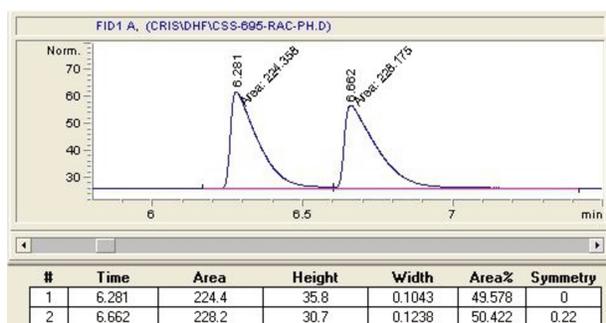


(S)-2-fenil-2,5-diidrofurano (111k): Produto obtido com rendimento de aproximadamente 17% estimado a partir da análise de ¹H RMN do bruto reacional na presença de 0,5 equivalentes de 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno como padrão interno. O valor do rendimento foi obtido pela

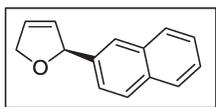
comparação da integração dos multipletos característicos do produto¹²⁴ com a integração de um dos singletos referentes ao padrão interno. Devido ao baixo rendimento o produto não foi isolado. A razão enantiomérica para este produto (53:47) foi determinada a partir da análise de CG do bruto reacional.



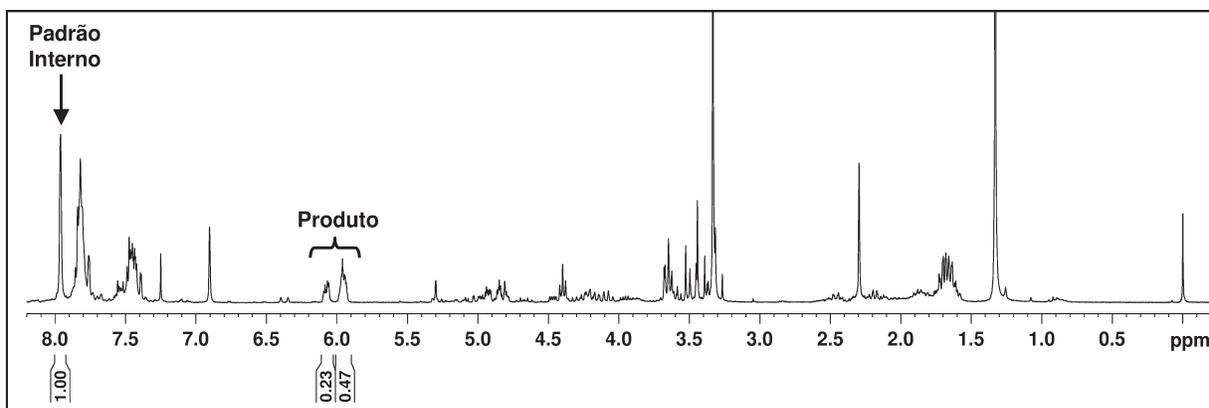
Espectro de ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) do bruto reacional na presença de 0,5 equivalentes de 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno utilizado para estimar o rendimento de **111k**.



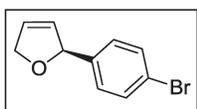
CG/DIC (Método C): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).



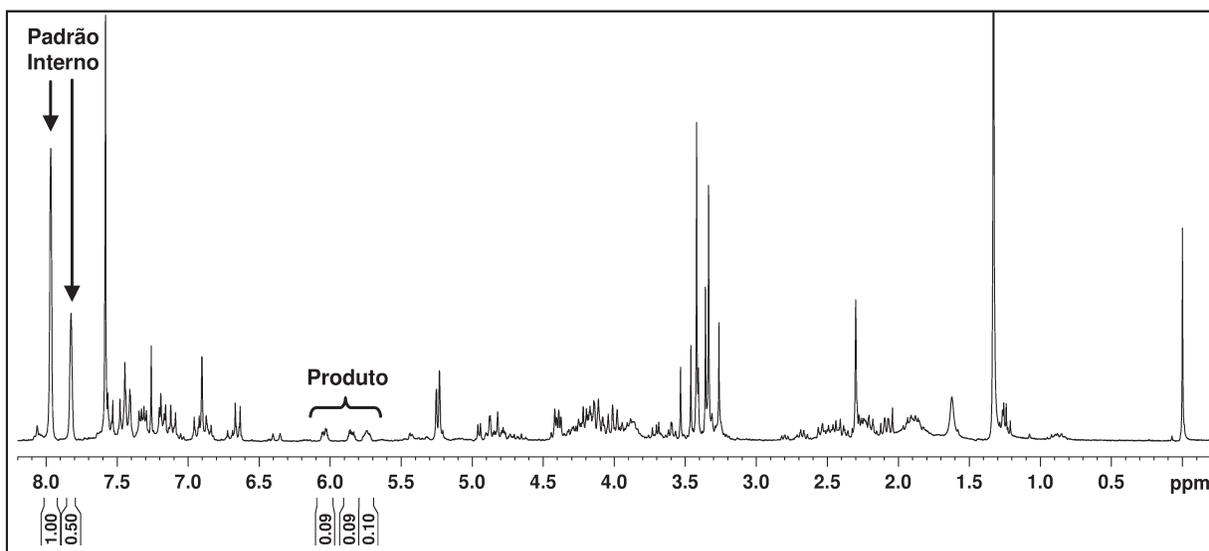
(S)-2-(naftalen-2-il)-2,5-diidrofurano (111): Produto obtido com rendimento de aproximadamente 23% estimado a partir da análise de ^1H RMN do bruto reacional na presença de 0,5 equivalentes de 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno como padrão interno. O valor do rendimento foi obtido pela comparação da integração dos multipletos característicos do produto⁹⁷ com a integração de um dos singletos referentes ao padrão interno. Devido ao baixo rendimento o produto não foi isolado e a razão enantiomérica não foi determinada.



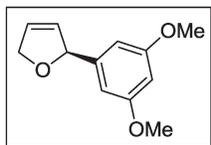
Espectro de ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) do bruto reacional na presença de 0,5 equivalentes de 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno utilizado para estimar o rendimento de **111**.



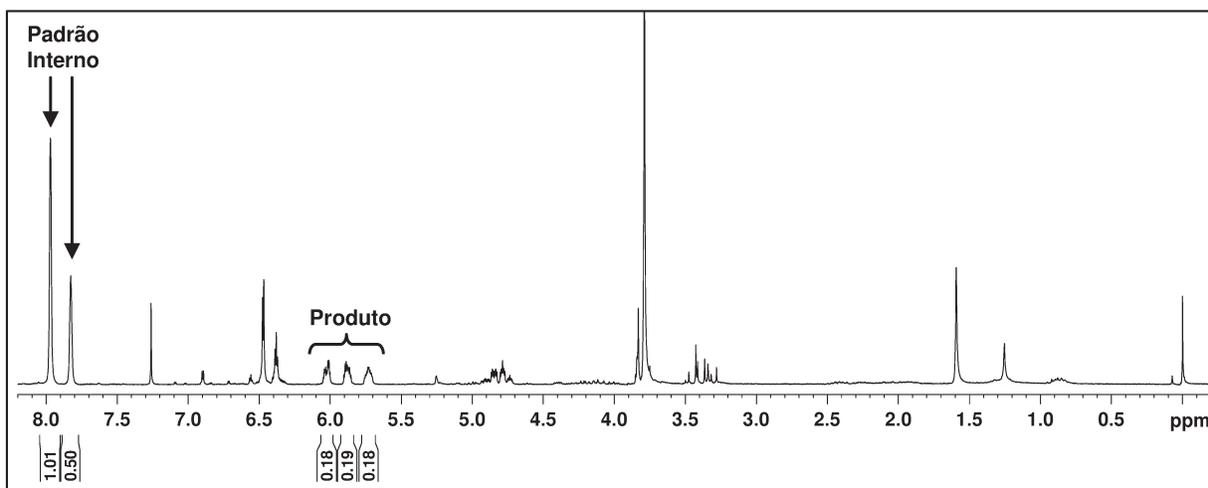
(S)-2-(4-bromofenil)-2,5-diidrofurano (111m): Produto obtido com rendimento de aproximadamente 9% estimado a partir da análise de ^1H RMN do bruto reacional na presença de 0,5 equivalentes de 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)-benzeno como padrão interno. O valor do rendimento foi obtido pela comparação da integração dos multipletos característicos do produto¹²⁴ com a integração dos singletos referentes ao padrão interno. Devido ao baixo rendimento o composto não foi isolado e a razão enantiomérica não foi determinada.



Espectro de ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) do bruto reacional na presença de 0,5 equivalentes de 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno utilizado para estimar o rendimento de **111m**.



(S)-2-(3,5-dimetoxifenil)-2,5-diidrofurano (111n): Produto obtido com rendimento de aproximadamente 18% estimado a partir da análise de ^1H RMN do bruto reacional na presença de 0,5 equivalentes de 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno como padrão interno. O valor do rendimento foi obtido pela comparação da integração dos multipletos característicos do produto¹⁴² com a integração dos singletos referentes ao padrão interno. Devido ao baixo rendimento o composto não foi isolado e a razão enantiomérica não foi determinada.



Espectro de ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) do bruto reacional na presença de 0,5 equivalentes de 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno utilizado para estimar o rendimento de **111n**.

Preparação de *rac*-113c

A uma solução de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45,8 mg, 0,05 mmol, 1 mol%) em 33,5 mL de MeCN foram adicionados, nesta ordem, 1,62 g de NaOAc recém macerado (20 mmol); 755 μL de 2,3-diidrofurano (10 mmol) e 1,26 g de tetrafluoroborato de 3,4-dimetóxi-benzenodiazônio (5 mmol). A mistura reacional foi mantida à agitação magnética a temperatura ambiente por 5 minutos, sendo observada rápida evolução de nitrogênio gasoso. Ao término do borbulhamento a mistura reacional foi filtrada em um leito de sílica-gel, o qual foi repetidamente lavado com uma mistura de AcOEt:hexanos (1:1 v/v). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por

¹⁴² Lipshutz, B. H.; Ghorai, S., *Org. Lett.* **2008**, *11*, 705.

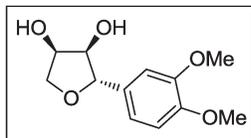
cromatografia *flash* (20% AcOEt:hexanos) para fornecer 887,1 mg de *rac*-**111c** (86% de rendimento) como um óleo amarelado que solidifica sob refrigeração.

Diidroxilação do aduto *rac*-**113c**¹²⁴

A uma solução do aduto *rac*-**113c** (1,31 g, 6,35 mmol) em 67 mL de uma mistura de H₂O:^tBuOH (1:1 v/v) foram adicionados, nesta ordem, 46,8 mg de K₂OsO₄·2H₂O (0,127 mmol, 2 mol%) e 953 mg de NMO·2H₂O (7,05 mmol) e a mistura resultante foi refluxada sob agitação magnética durante 18 horas. Após o resfriamento a reação foi encerrada pela adição de solução de Na₂SO_{3(sat)}, seguida de 1 hora de agitação magnética a temperatura ambiente. Após este período a mistura resultante foi transferida para um funil de separação e diluída com CH₂Cl₂. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução de NaCl_(sat), secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A análise de ¹H RMN de uma alíquota do resíduo obtido indicou *r.d.*=3,5:1.

O resíduo obtido foi purificado por 3 iterações de cromatografia líquida de média pressão em equipamento Büchi equipado com detector de absorção de ultravioleta, utilizando uma coluna de 230 x 15mm, fluxo de 15 mL·min⁻¹ e um gradiente linear de 0 a 5% de MeOH em CHCl₃ ao longo de 1 hora, com detecção em 235 nm.

A aplicação deste método de separação levou à eluição inicial do diastereoisômero minoritário (±)-**126** puro (estereoquímica relativa *cis-cis*), seguido de frações contendo a mistura diastereomérica e finalmente frações contendo o isômero majoritário (±)-**125** puro (estereoquímica relativa *trans-cis*). As frações contendo os diastereoisômeros puros foram reservadas e as frações contendo a mistura diastereoisomérica foram concentradas sob pressão reduzida e submetidas à nova separação cromatográfica. O procedimento foi repetido, e as frações contendo os diastereoisômeros puros provenientes das três separações cromatográficas sequenciais foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida, fornecendo 990 mg de (±)-**125** e 274 mg de (±)-**126** (83% de rendimento combinado para os dois diastereoisômeros).



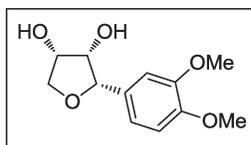
(2S*,3R*,4R*)-2-(3,5-dimetoxifenil)tetraidrofuran-3,4-diol ((±)-125, diastereoisômero majoritário): Obtido em 65% de rendimento como um sólido branco de p.f. 97-98 °C.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6,94-6,90 (m, 2H); 6,85 (d, 1H, *J*=8,0); 4,61 (d, 1H, *J*=7,5); 4,37-4,31 (m, 2H); 3,98-3,89 (m, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 2,74-2,67 (m, 2H).

2D NOESY (500 MHz, CDCl₃): não observa-se correlação entre o hidrogênio benzílico e os hidrogênios α-hidroxila, permitindo a atribuição da estereoquímica relativa 2,3-*trans*, 3,4-*cis* (vide espectro, pg. 279)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 149,1; 148,7; 132,2; 118,2; 111,1; 108,8; 83,1; 78,2; 73,4; 71,0; 55,93; 55,87.

EMAR: Encontrado (IES+, *m*/Na⁺): 263,0901; Calculado para C₁₂H₁₆O₅/Na⁺: 263,0895.



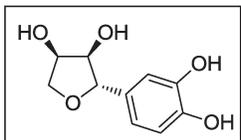
(2S*,3S*,4S*)-2-(3,5-dimetoxifenil)tetraidrofuran-3,4-diol ((±)-126, diastereoisômero minoritário): Obtido em 18% de rendimento como um sólido branco de p.f. 105-106 °C.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6,94 (sl, 1H); 6,92-6,76 (m, 2H); 4,94 (d, 1H, *J*=4,5); 4,54-4,46 (m, 1H); 4,25 (dd ap., 1H, *J*=9,5 e 4,5); 4,08 (dd, 1H, *J*=9,5 e 6,5); 3,96 (dd, 1H, *J*=9,5 e 5,5); 3,90 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 2,69 (d, 1H, *J*=7,5); 1,83 (d, 1H, *J*=4,5).

2D NOESY (500 MHz, CDCl₃): observa-se correlação entre o hidrogênio benzílico e os dois hidrogênios α-hidroxila, permitindo a atribuição da estereoquímica relativa 2,3-*cis*, 3,4-*cis* (vide espectro, pg. 282).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 149,2; 148,9; 128,8; 119,0; 111,2; 110,0; 83,1; 72,9; 72,8; 72,7; 55,90; 55,91.

(±)-gloeosporiol ((±)-114)



A uma solução de (±)-**125** (91,4 mg, 0,38 mmol) em 2,5 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C (banho de acetona/CO₂) foram adicionados 1,9 mL de solução de BBr₃ 1M em heptano (1,9 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a -78 °C durante duas horas e então permitiu-se que o sistema lentamente atingisse a temperatura ambiente. Ao final de 5 horas (tempo total de reação) o sistema foi resfriado a 0 °C e a reação foi encerrada pela adição de 1

mL de H₂O. A mistura resultante foi transferida para um funil de separação, as fases foram separadas e a fase aquosa foi exaustivamente extraída com AcOEt. As fases orgânicas foram combinadas, secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida.

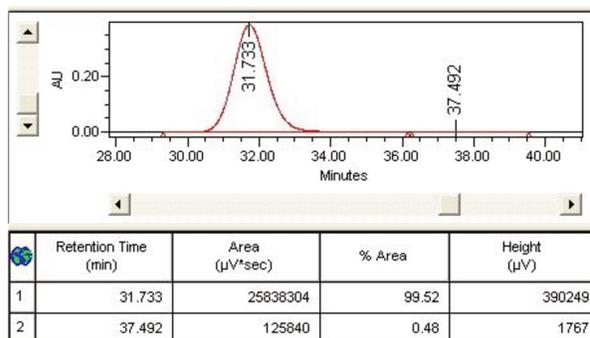
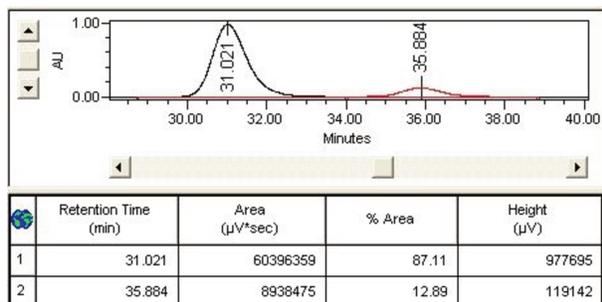
O resíduo obtido foi submetido à cromatografia *flash* (12,5% MeOH:CHCl₃), mas uma boa separação não pôde ser alcançada. Inicialmente foram eluídas frações enriquecidas no diastereoisômero minoritário (±)-*epi*-**114** (configuração relativa *cis-cis*), seguidas de frações enriquecidas no diastereoisômero majoritário (±)-**114** (de configuração relativa *trans-cis*). As frações enriquecidas em (±)-**114** foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida, fornecendo 54,2 mg de uma mistura de proporção 9:1 entre o (±)-gloeosporiol e seu epímero em C2 como um óleo incolor (67% de rendimento). Os dados espectroscópicos obtidos para o produto majoritário são consistentes com o descrito na literatura para o gloeosporiol.¹²²

H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 6,81 (d, 1H, *J*=1,5); 6,75-6,68 (m, 2H); 4,58 (sl, 1H); 4,52 (d, 1H, *J*=7,5); 4,28-4,20 (m, 2H); 3,87 (dd, 1H, *J*=7,5 e 5,0); 3,81 (dd, 1H, *J*=9,0 e 2,5).

¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 146,3; 146,1; 133,3; 119,0; 116,1; 114,5; 84,5; 79,7; 74,2; 72,4.

Análogo desóxi do (-)-gloeosporiol (129)

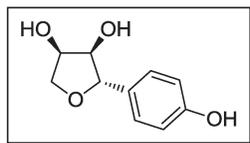
O aduto de Heck *ent*-**113c** foi preparado segundo o procedimento previamente descrito para **113c** utilizando-se o ligante PyBOX de configuração absoluta contrária (*ent*-**L15**). Uma reação na escala de 2 mmol forneceu *ent*-**113c** com *r.e.*=87:13 e rendimento quantitativo. O produto foi recristalizado de solução de CHCl₃ pela adição lenta de hexano, fornecendo 230,9 mg de *ent*-**113c** com *r.e.*>99:1 (71% de rendimento para a recristalização).



CLAE (AD Chiralpak, 95:5 *n*hex:*i*PrOH, 1 mL.min⁻¹, 226 nm): Produto purificado por cromatografia *flash* (esq.), produto recristalizado (dir.).

A uma solução de **ent-113c** (145,8 mg, 0,523 mmol, *r.e.*>99:1) em 5,6 mL de uma mistura de H₂O:*t*BuOH (1:1 v:v) foram adicionados, nesta ordem, 3,9 mg de K₂OsO₄.2H₂O (0,011 mmol, 2 mol%) e 77,9 mg de NMO.2H₂O (0,58 mmol). A mistura resultante foi refluxada sob agitação magnética durante 18 horas. Após o resfriamento a reação foi encerrada pela adição de solução de Na₂SO₃(sat), seguida de 1 hora de agitação magnética a temperatura ambiente. Após este período a mistura resultante foi transferida para um funil de separação e diluída com AcOEt. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução de NaCl_(sat), secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida.

O resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* (10% MeOH:CHCl₃) levando à eluição inicial do diastereoisômero minoritário **131** (configuração relativa *cis-cis*) seguida da eluição do diastereoisômero de interesse **129** (configuração relativa *trans-cis*).



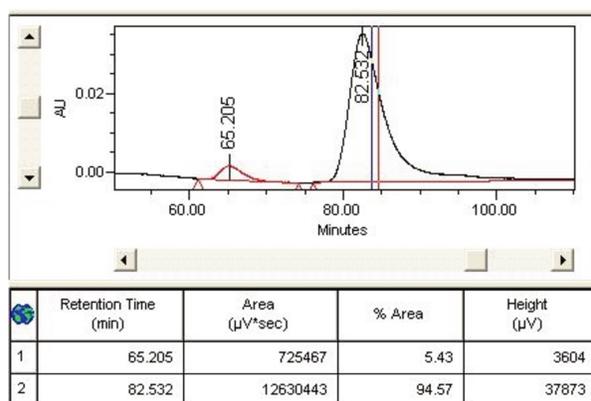
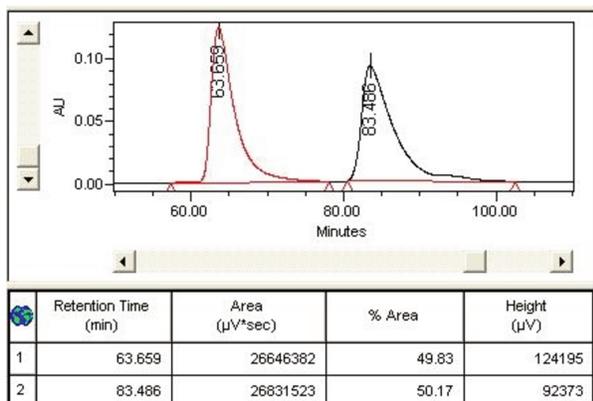
(2S,3R,4R)-2-(3,4-dimetoxifenil)tetrahydrofuran-3,4-diol (129, diastereoisômero majoritário): Obtido em 53% de rendimento (54,5 mg) como um sólido branco de p.f. 112-113 °C e *r.e.*=95:5.

¹H RMN (600 MHz, CD₃OD): δ 7,20 (d ap., 2H, *J*=8,4); 6,77 (d ap., 2H, *J*=8,4); 4,58 (d, 1H, *J*=7,2); 4,27 (dd, 1H, *J*=9,6 e 4,8); 4,23 (td ap., 1H, *J*~4,8 e 3,0); 3,89 (dd, 1H, *J*=7,8 e 5,4); 3,83 (dd, 1H, *J*=9,6 e 3,0).

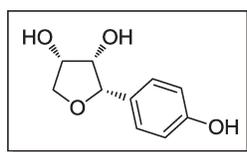
2D NOESY (400 MHz, CD₃OD): não observa-se correlação entre o hidrogênio benzílico e os hidrogênios α -hidroxila, permitindo a atribuição da estereoquímica relativa 2,3-*trans*, 3,4-*cis* (vide espectro, pg. 287).

¹³C RMN (150 MHz, CD₃OD): δ 156,8; 131,1; 127,3; 114,7; 82,9; 78,3; 72,9; 71,0.

EMAR: Encontrado (IES+, *m*/Na⁺): 219,0650; Calculado para C₁₀H₁₂O₄/Na⁺: 219,0633.



CLAE (AD Chiralpak, 92:8 *n*hex:PrOH, 1 mL.min⁻¹, 226 nm): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).



(2S,3S,4S)-2-(3,4-dimetoxifenil)tetraidrofuran-3,4-diol (131, diastereoisômero minoritário): Obtido em 11% de rendimento (11,3 mg) como um sólido branco de p.f. 136-137 °C.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,21 (d ap., 2H, *J*=8,4); 6,75 (d ap., 2H, *J*=8,4); 4,82 (d, 1H, *J*=3,6); 4,48 (td, 1H, *J*=7,2 e 4,8); 4,08 (dd, 1H, *J*=4,8 e 4,0); 4,00 (dd, 1H, *J*=8,4 e 7,2), 3,83 (dd, 1H, *J*=8,4 e 6,8).

2D NOESY (400 MHz, CD₃OD): observa-se correlação entre o hidrogênio benzílico e os dois hidrogênios α -hidroxila, permitindo a atribuição da estereoquímica relativa 2,3-*cis*, 3,4-*cis* (vide espectro, pg. 290).

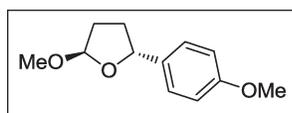
¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 156,6; 128,6; 128,4; 114,2; 83,6; 72,8; 72,2; 71,1.

(5R)-2-metoxi-5-(4-metoxifenil)tetraidrofurano (113a)

A uma solução de Pd(TFA)₂ (33,2 mg, 0,1 mmol, 10 mol%) em 5 mL de MeOH foram adicionados 64,1 mg do ligante (*S*)-Bn-BOX (0,2 mmol, 20 mol%) e a mistura resultante foi submetida a agitação magnética a 60 °C durante 5 minutos em banho de óleo pré-aquecido. Ao final deste período a solução foi resfriada à temperatura

ambiente e então foram adicionados, nesta ordem, 755 μL de 2,3-diidrofurano (**109**, 10 mmol) e 205,4 mg de DTBMP (1 mmol), agitando-se vigorosamente até a dissolução da DTBMP. A solução resultante foi resfriada a 0 °C em banho de gelo e foram adicionados 222,0 mg de tetrafluoroborato de *p*-metóxi-benzenodiazônio (**110**, 1 mmol), lavando-se as paredes do balão com mais 1,7 mL de MeOH. A mistura resultante foi submetida à vigorosa agitação magnética a 0 °C por 30 minutos, tempo após o qual foi verificado o consumo completo do sal de diazônio (teste do β -naftol). Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o produto foi extraído do resíduo obtido através de sucessivas lavagens com uma solução de EtOAc:hexanos (1:1 v/v, 5x10 mL), sendo o extrato orgânico filtrado em um leito de sílica-gel sob pressão de ar comprimido. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* (10% AcOEt:hexanos), sendo inicialmente recolhidas frações contendo o aduto majoritário *trans*-**113a** puro, seguidas de frações contendo a mistura diastereoisomérica, e finalmente frações contendo o aduto minoritário *cis*-**113a** puro. A massa total obtida foi de 166,4 mg, representando um rendimento combinado de 80% para a mistura diastereoisomérica.

A estereoquímica absoluta do aduto **113a** foi inferida por analogia com a estereoquímica do composto **113k**, posteriormente obtido nas mesmas condições reacionais.



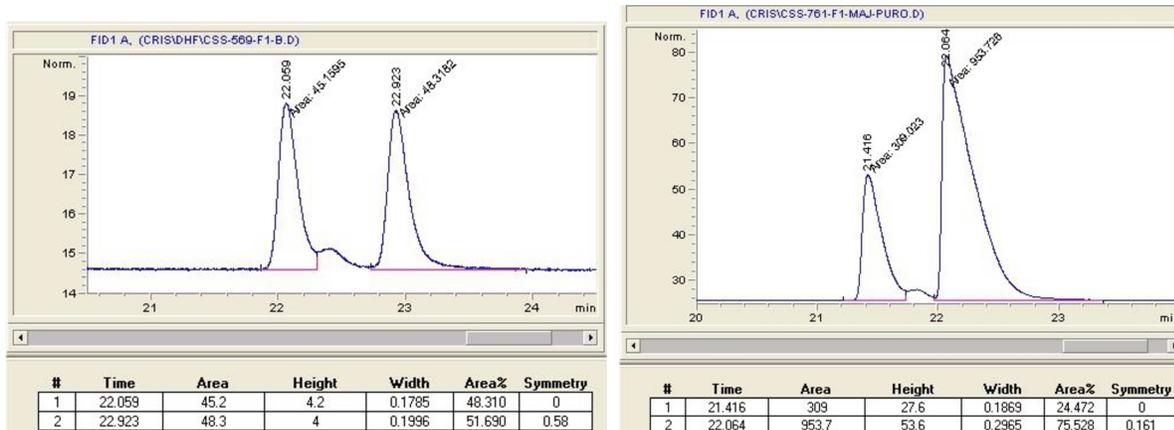
(2R,5R)-2-metóxi-5-(4-metoxifenil)tetraidrofurano (*trans*-**113a**, diastereoisômero majoritário): Obtido como um óleo incolor com *r.e.* = 75:25.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,26 (d ap., 2H, $J=9,0$); 6,87 (d ap., 2H, $J=9,0$); 5,21 (dd, 1H, $J=5,5$ e 2,0); 5,02 (t, 1H, $J=7,5$); 3,79 (s, 3H); 3,40 (s, 3H); 2,40-2,30 (m, 1H); 2,25-2,15 (m, 1H); 1,99-1,90 (m, 1H); 1,79-1,69 (m, 1H).

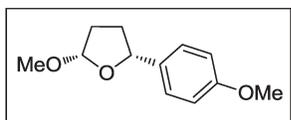
2D NOESY (600 MHz, CDCl_3): observa-se correlação entre os hidrogênios da metoxila do acetal com o hidrogênio benzílico, bem como entre o hidrogênio acetálico e os hidrogênios *orto* do anel aromático, permitindo a atribuição da estereoquímica relativa *trans* (vide espectro, pg. 294)

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 159,1; 134,4; 127,3; 113,8; 105,5; 79,1; 55,3; 54,9; 32,7; 32,6.

EMAR: Encontrado (IES+, m/Na^+): 231,1000; Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3/\text{Na}^+$: 231,0997.



CG/DIC (Método A): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).



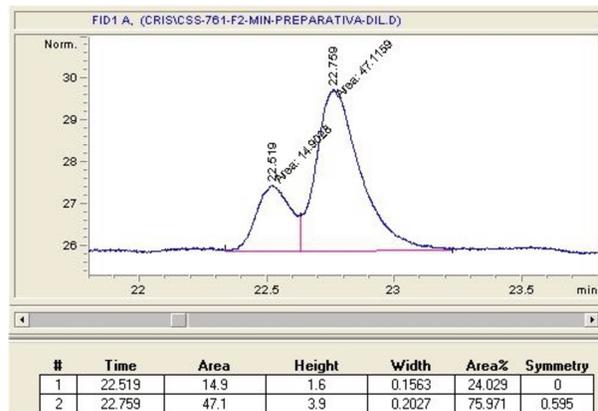
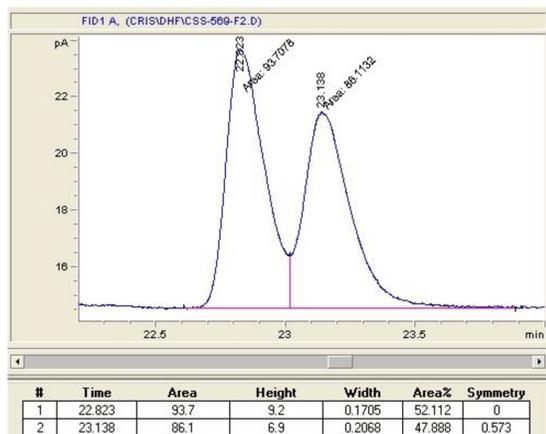
(2*S*,5*R*)-2-metóxi-5-(4-metoxifenil)tetraidrofurano (cis-113a, diastereoisômero minoritário): Obtido como um óleo incolor com *r.e.* = 76:24.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,31 (d ap., 2H, $J=8,4$); 6,88 (d ap., 2H, $J=8,8$); 5,07 (d, 1H, $J=4,0$); 4,97 (dd, 1H, $J=9,6$ e 6,8); 3,81 (s, 3H); 3,43 (s, 3H); 2,28-2,16 (m, 1H); 2,15-1,91 (m, 3H).

2D NOESY (600 MHz, CDCl_3): não observa-se correlação entre os hidrogênios da metoxila do acetal com o hidrogênio benzílico, permitindo a atribuição da estereoquímica relativa *cis* (vide espectro, pg. 297).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 159,0; 135,2; 127,8; 113,8; 105,3; 82,7; 55,3; 54,8; 34,0; 32,9.

EMAR: Encontrado (IES+, m/Na^+): 231,1015; Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3/\text{Na}^+$: 231,0997.

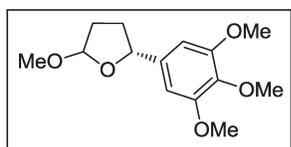


CG/DIC (Método A): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).

Preparação dos demais adutos metoxilados (113f e 113k):

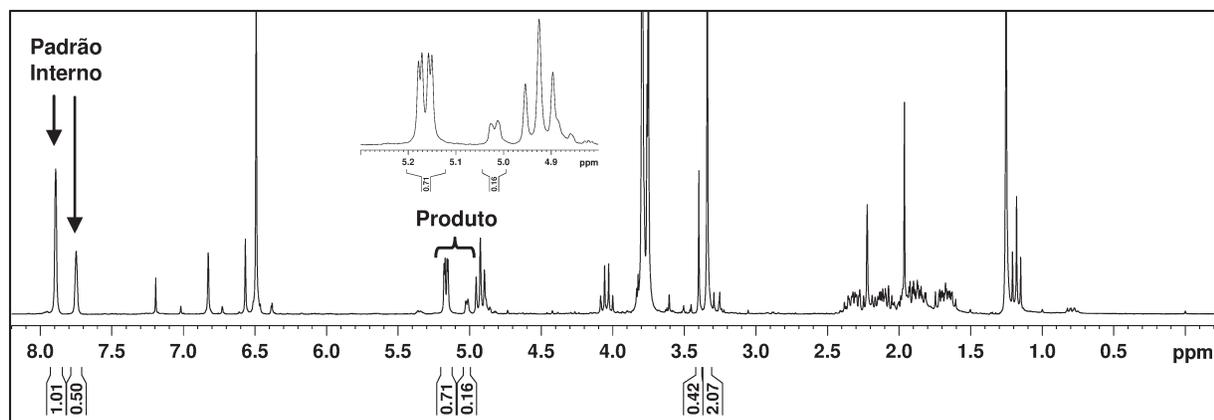
Os adutos metoxilados **113f** e **113k** foram preparados através do procedimento descrito para **113a** utilizando o sal de diazônio apropriado. Em ambos os casos o rendimento total da reação de Heck foi estimado pela integração dos sinais característicos dos produtos do tipo **113** no espectro de ^1H RMN do bruto reacional adquirido na presença de 0,5 equivalentes de 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno como padrão interno.

A estereoquímica absoluta do centro benzílico dos adutos **113k** foi determinada através da conversão na lactona **132k** e comparação do sinal da rotação ótica medida com valores descritos na literatura (ver preparação de **132k** na página 187). A estereoquímica absoluta em **113f** foi inferida por analogia.

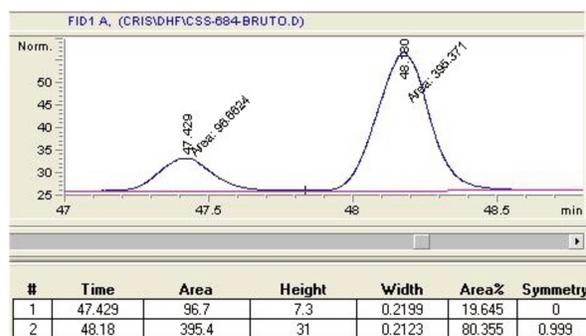
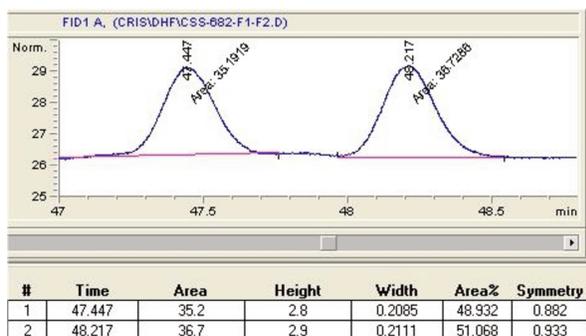


(5*R*)-2-metóxi-5-(3,4,5-trimetoxifenil)tetraidrofurano (**113f**):

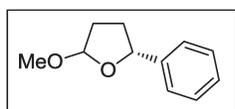
Mistura de acetais obtida com rendimento combinado de aproximadamente 87% estimado a partir da análise de ^1H RMN do bruto reacional. Os produtos não foram isolados, e a enantiosseletividade da reação foi determinada pela integração dos sinais referentes ao diastereoisômero majoritário na análise por cromatografia gasosa com coluna quiral.



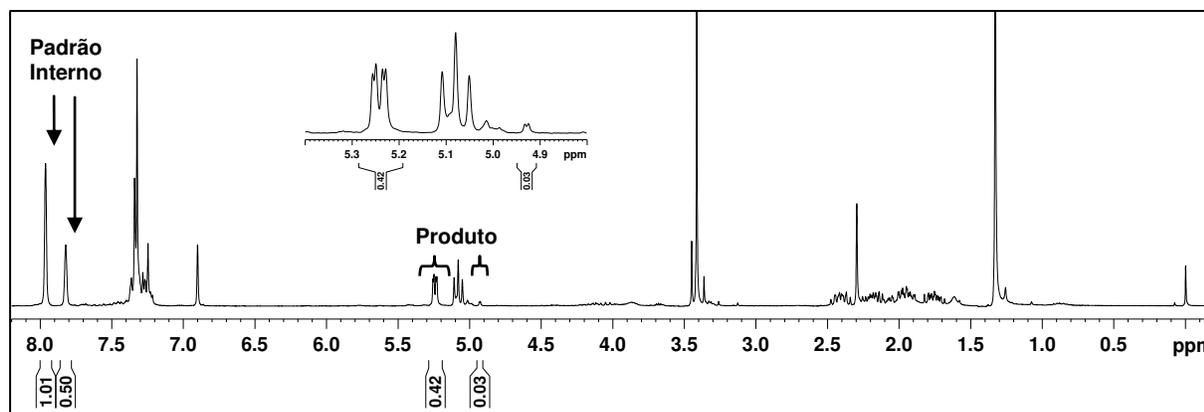
Espectro de ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) do bruto reacional na presença de 0,5 equivalentes de 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzo utilizado para estimar o rendimento de **113f**.



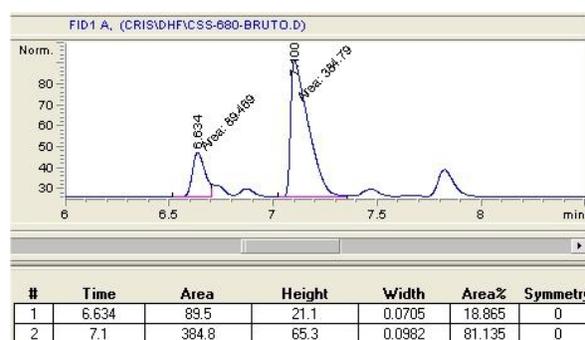
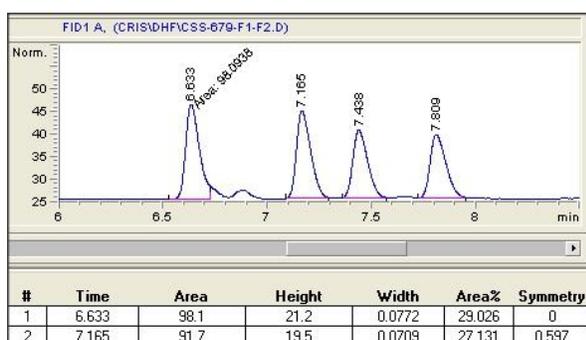
CG/DIC (Método A): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.). Integração dos sinais referentes aos diastereoisômero majoritário.



(5R)-2-metóxi-5-feniltetraidrofurano (113k): Mistura de acetais obtida com rendimento combinado de aproximadamente 45% estimado a partir da análise de ^1H RMN do bruto reacional.



Espectro de ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) do bruto reacional na presença de 0,5 equivalentes de 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzo utilizado para estimar o rendimento de **113k**.



CG/DIC (Método A): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.). Integração dos sinais referentes aos diastereoisômero majoritário.

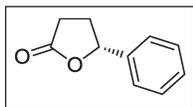
Preparação das lactonas enantiomericamente enriquecidas **132k**, **132m** e **132o**

Reação de Heck-Matsuda: A uma solução de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (33,2 mg, 0,1 mmol, 10 mol%) em 5 mL de MeOH foram adicionados 64,1 mg do ligante (*S*)-Bn-BOX (0,2 mmol, 20 mol%) e a mistura resultante foi submetida a agitação magnética a 60 °C durante 5 minutos em banho de óleo pré-aquecido. Ao final deste período a solução foi resfriada à temperatura ambiente e então foram adicionados, nesta ordem, 755 μL de 2,3-diidrofurano (10 mmol) e 205,4 mg de DTBMP (1 mmol), agitando-se vigorosamente até a dissolução da DTBMP. A solução resultante foi resfriada a 0 °C em banho de gelo e 1 mmol do sal de diazônio apropriado foi adicionado, lavando-se as paredes do balão com mais 1,7 mL de MeOH. A mistura resultante foi submetida à vigorosa agitação magnética a 0 °C até o consumo completo do sal de diazônio (verificado pelo teste do β -naftol). Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o produto foi extraído

do resíduo obtido através de sucessivas lavagens com uma solução de EtOAc:hexanos (1:1 v/v, 5x10 mL), sendo o extrato orgânico filtrado em um leito de sílica-gel sob pressão de ar comprimido. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo obtido foi utilizado na próxima etapa reacional sem purificação.

Preparação do Reagente de Jones:²¹ⁱ A um béquer de 100 mL (A) contendo 25 g de CrO₃ macerado foram adicionados 25 mL de H₂SO₄ sob agitação manual constante (bastão de vidro). Ao término da adição observou-se a presença de CrO₃ não dissolvido no fundo da suspensão viscosa formada. A mistura bruta foi então lentamente transferida para um béquer de 250 mL (B) contendo 75 mL de H₂O (Cuidado, reação altamente exotérmica). A solução laranja obtida no béquer B foi utilizada para dissolver o CrO₃ restante no béquer A.

Oxidação de Jones: O resíduo obtido na etapa anterior foi dissolvido em 20 mL de uma solução 3:1 v/v acetona/H₂O e a solução resultante foi resfriada a 0 °C. Após 5 minutos sob agitação magnética nesta temperatura foram adicionados 2,2 mL de uma solução de reagente de Jones preparada segundo procedimento descrito abaixo. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a 0° C durante 30 minutos, seguidos por mais 30 minutos a temperatura ambiente. Após este período a reação foi encerrada pela adição de 10 mL de ⁱPrOH e agitação a temperatura ambiente por mais 10 minutos. Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e a suspensão resultante foi transferida para um funil de separação, diluindo-se com 40 mL de AcOEt. As fases foram separadas e a fase orgânica foi sequencialmente lavada com solução de NaCl_(sat) (3x20 mL), seca sob MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi submetido à purificação por cromatografia *flash*. A estereoquímica absoluta da lactona **132k** foi determinada pela comparação do sinal da rotação ótica observada com o descrito na literatura. A estereoquímica dos demais compostos foi inferida por analogia.

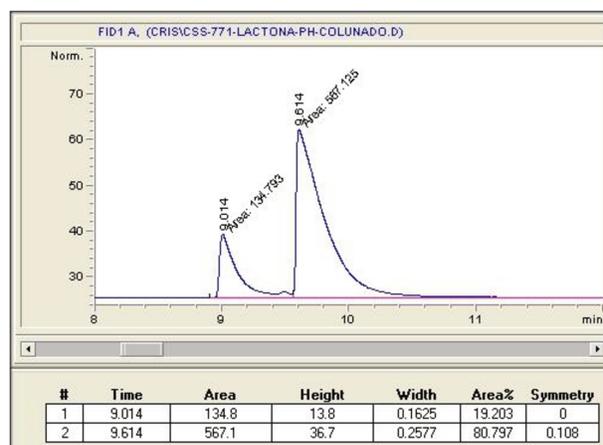
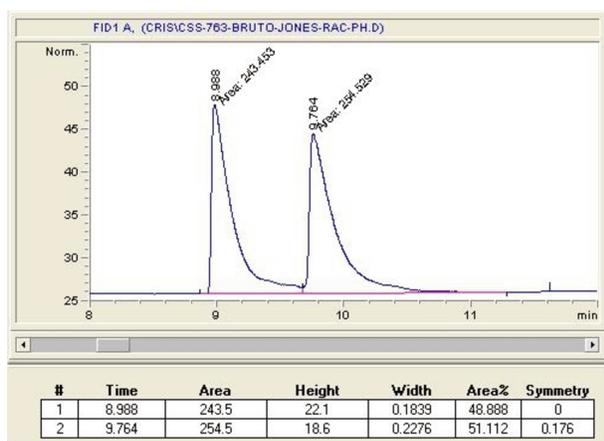


(R)-5-fenildiidrofuran-2(3H)-ona (132k): 18% AcOEt:hexanos; obtido com 35% de rendimento como um óleo amarelado com *r.e.* = 81:19. A estereoquímica absoluta do enantiômero majoritário foi determinada pela comparação do sinal da rotação ótica observada ($[\alpha]_D^{20} +19$ (*c*=0,42, CHCl₃)) com o

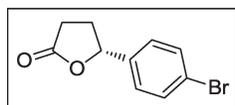
descrito na literatura ($[\alpha]_D^{26} +30$ ($c \sim 0,5$, CHCl_3) para $e.e.=97\%$ em favor do isômero R).¹⁴³ Os demais dados espectroscópicos obtidos para este composto são consistentes com o descrito na literatura.¹⁴⁴

¹H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,43-7,37 (m, 2H); 7,37-7,31 (m, 3H); 5,54-5,49 (m, 1H); 2,71-2,62 (m, 3H); 2,26-2,14 (m, 1H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 176,8; 139,4; 128,7; 128,4; 125,2; 81,2; 30,9; 28,9.



CG/DIC (Método B): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).



(*R*)-5-(4-bromofenil)diidrofuran-2(3*H*)-ona (132m): 30% AcOEt: hexanos; obtido com 33% de rendimento como um sólido branco de p.f. 103-104 com $r.e. = 83:17$. Os dados espectroscópicos obtidos

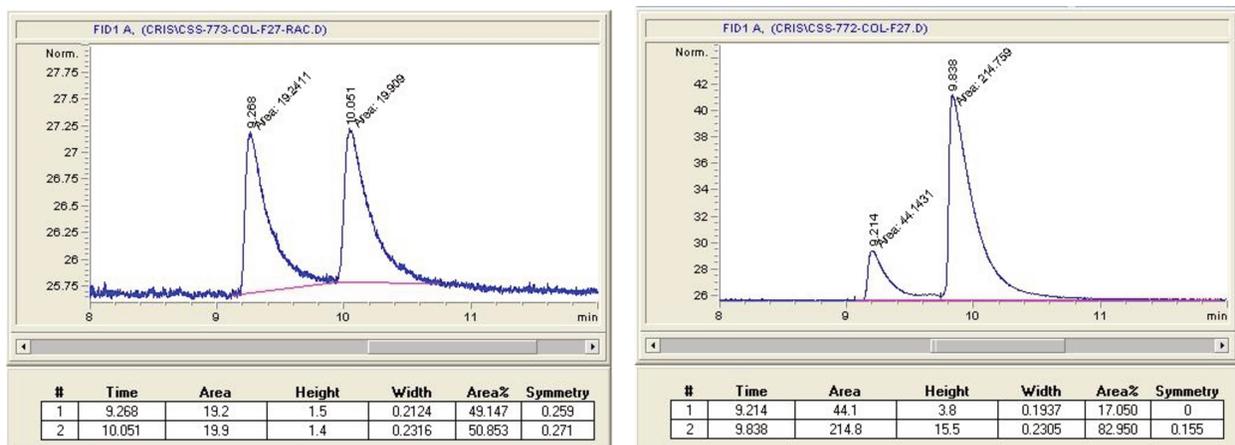
para este composto são consistentes com o descrito na literatura.¹⁴⁴

¹H RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 7,53 (d, 2H, $J=8,5$); 7,21 (d, 2H, $J=8,3$); 5,51-5,41 (m, 1H); 2,75-2,58 (m, 3H); 2,26-2,03 (m, 1H).

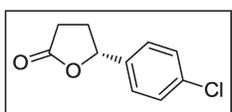
¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl_3): δ 176,5; 138,4; 131,9; 126,9; 122,4; 80,4; 30,9; 28,8.

¹⁴³ Matsumura, Y.; Ogura, K.; Kouchi, Y.; Iwasaki, F.; Onomura, O., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3789.

¹⁴⁴ Dohi, T.; Takenaga, N.; Goto, A.; Maruyama, A.; Kita, Y., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3129.



CG/DIC (Método B): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).



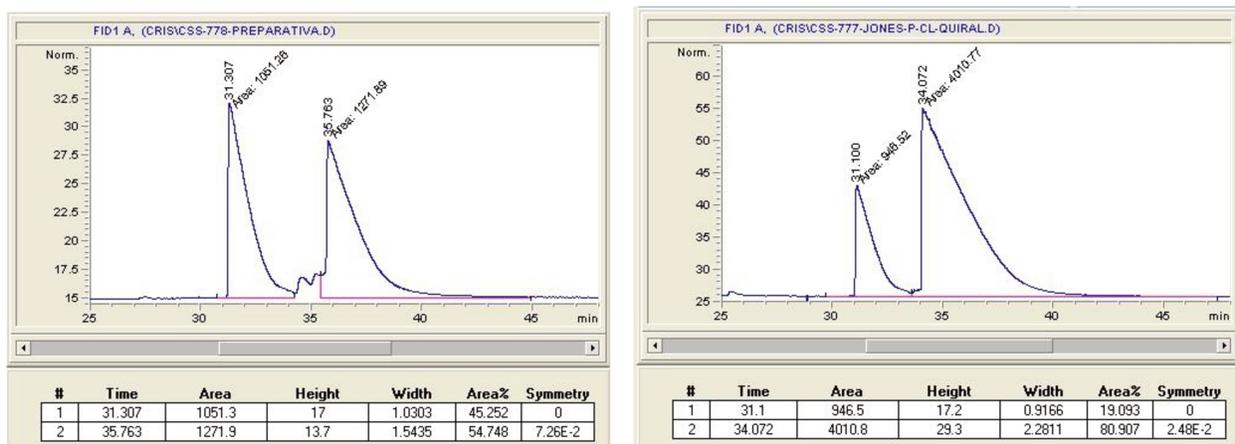
(R)-5-(4-clorofenil)diidrofuran-2(3H)-ona (132o) 30% AcOEt:

hexanos; obtido com 41% de rendimento como um sólido branco de p.f. 66-67 com *r.e.* = 81:19. Os dados espectroscópicos obtidos para

este composto são consistentes com o descrito na literatura.¹⁴⁵

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (d ap., 2H, *J*~8,5); 7,31-7,23 (m, 2H); 5,52-5,43 (m, 1H); 2,74-2,58 (m, 3H); 2,26-2,04 (m, 1H).

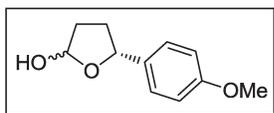
¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ 176,5; 137,8; 134,3; 128,9; 126,6; 80,4; 30,9; 28,8.



CG/DIC (Método B): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).

¹⁴⁵ Starodubtseva, E. V.; Turova, O. V.; Vinogradov, M. G.; Gorshkova, L. S.; Ferapontov, V. A.; Struchkova, M. I., *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11713.

Arilação enantiosseletiva do 2,3-diidrofurano via reação de Heck-Matsuda em meio aquoso: preparação do (5*R*)-5-(4-metoxifenil)tetraidrofuran-2-ol (**133a**)



A uma solução de Pd₂(dba)₃ (22,9 mg, 0,025 mmol, 5 mol%) em 2,5 mL de uma mistura 95:5 THF:H₂O foram adicionados 32,0 mg do ligante (*S*)-Bn-BOX (0,1 mmol, 20 mol%) e a mistura resultante foi submetida a agitação magnética a 60 °C durante 5 minutos em banho de óleo pré-aquecido. Ao final deste período a solução foi resfriada à temperatura ambiente e então foram adicionados, nesta ordem, 380 µL de 2,3-diidrofurano (5 mmol) e 102,7 mg de DTBMP (0,5 mmol), agitando-se vigorosamente até a dissolução da DTBMP. A solução resultante foi resfriada a 0 °C em banho de gelo e 0,5 mmol do sal de diazônio apropriado foram adicionados, lavando-se as paredes do balão com mais 0,85 mL da solução de THF:H₂O. A mistura resultante foi submetida à vigorosa agitação magnética a 0 °C até o consumo completo do sal de diazônio (verificado pelo teste do β-naftol). Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o produto foi extraído do resíduo obtido através de sucessivas lavagens com uma solução de EtOAc:hexanos (1:1 v/v, 5x10 mL), sendo o extrato orgânico filtrado em um leito de sílica-gel sob pressão de ar comprimido. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia *flash* (30% AcOEt:hexanos), fornecendo 68,5 mg da mistura diastereoisomérica de acetais **133a** como um óleo incolor (71% de rendimento).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, mistura de diastereoisômeros): δ 7,35 (d, *J*=8,5); 7,23 (d, *J*=8,5); 6,90-6,84 (m); 5,75-5,70 (m); 5,61-5,56 (m); 5,19 (t, *J*=7,5); 4,98-4,93 (m); 3,80 (2s); 3,36 (d, *J*=2,5); 3,29-3,24 (m); 2,46-2,36 (m); 2,28-2,14 (m); 2,12-2,00 (m); 1,98-1,89 (m); 1,82-1,72 (m).

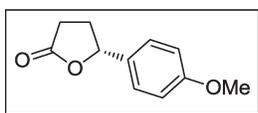
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 159,1; 159,0; 134,7; 134,2; 127,7; 127,0; 113,8; 98,8; 98,4; 82,7; 79,4; 55,3; 34,5; 33,2; 32,7; 32,6.

Arilação de Heck-Matsuda + Oxidação de Fétizon: preparação da (*R*)-5-(4-metoxifenil)diidrofuran-2(3*H*)-ona (**132a**)

Reação de Heck-Matsuda: Realizada segundo procedimento descrito para preparação de **132a**, excluindo-se a etapa de purificação cromatográfica. O resíduo obtido foi utilizado na próxima etapa reacional sem purificação adicional.

Oxidação de Fétizon: O resíduo obtido na etapa anterior foi dissolvido em 3,4 mL de benzeno e à solução resultante foram adicionados 430 mg (0,75 mmol) do reagente de Fétizon preparado conforme procedimento descrito abaixo. O sistema foi então protegido da luz e equipado com um Dean-Stark e condensador de refluxo. À mistura reacional foi adicionada uma quantidade adicional de benzeno correspondente ao volume do Dean-Stark e o sistema foi então submetido a um refluxo vigoroso durante 1,5 horas. Após o resfriamento a mistura reacional foi filtrada em um leito de celite, o qual foi repetidamente lavado com hexano. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo obtido submetido à purificação por cromatografia *flash*.

Preparação do reagente de Fétizon:¹⁴⁶ 30 g de Celite foram lavados com 200 mL de uma solução de HCl_(conc.):MeOH 1:9 v/v e posteriormente rinsados com H₂O até pH=7, com o auxílio de um funil de Buchner. Esta Celite purificada foi então adicionada a uma solução de AgNO₃ (34 g, 200 mmol) em 200 mL de H₂O sob agitação mecânica, resultando em uma suspensão homogênea. Uma solução de Na₂CO₃ (11,13 g, 105 mmol) em 300 mL de H₂O foi lentamente adicionada à suspensão anterior e após o término da adição a agitação mecânica foi continuada por mais 10 minutos. Ao final deste período o precipitado amarelo-esverdeado foi filtrado e seco sob alto vácuo durante 8 horas. A água residual foi removida através de destilação azeotrópica por sucessivas adições de benzeno seguidas de rotaevaporação e períodos sob alto vácuo. Depois de seco o material foi armazenado protegido da luz e sob refrigeração. O material obtido deve conter aproximadamente 1,74 mmol de Ag₂CO₃ por grama.



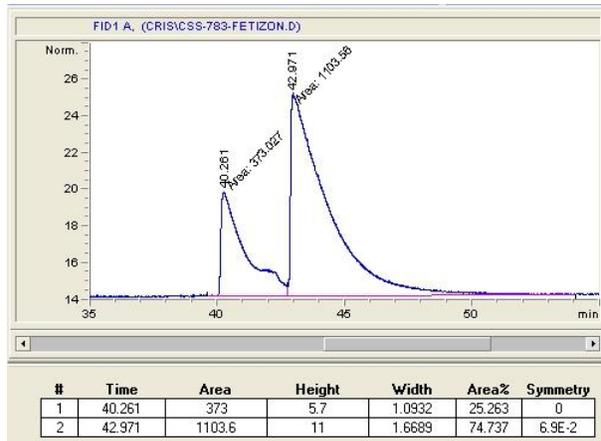
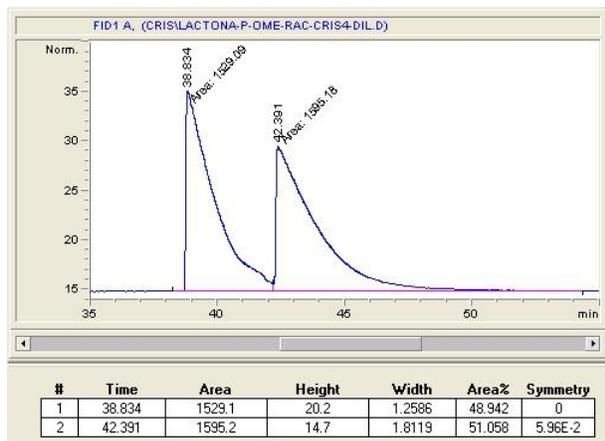
(R)-5-(4-metoxifenil)diidrofuran-2(3H)-ona: 30% AcOEt:hexanos; obtido com 72% de rendimento como um sólido branco de p.f. 47-49 °C com *r.e.* = 75:25. Os dados espectroscópicos obtidos para

este composto são consistentes com o descrito na literatura.¹⁴⁴

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7,26 (d ap., 2H, *J*=8,5); 6,92 (d ap., 2H, *J*=8,8); 5,51-5,40 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 2,71-2,52 (m, 3H); 2,31-2,11 (m, 1H).

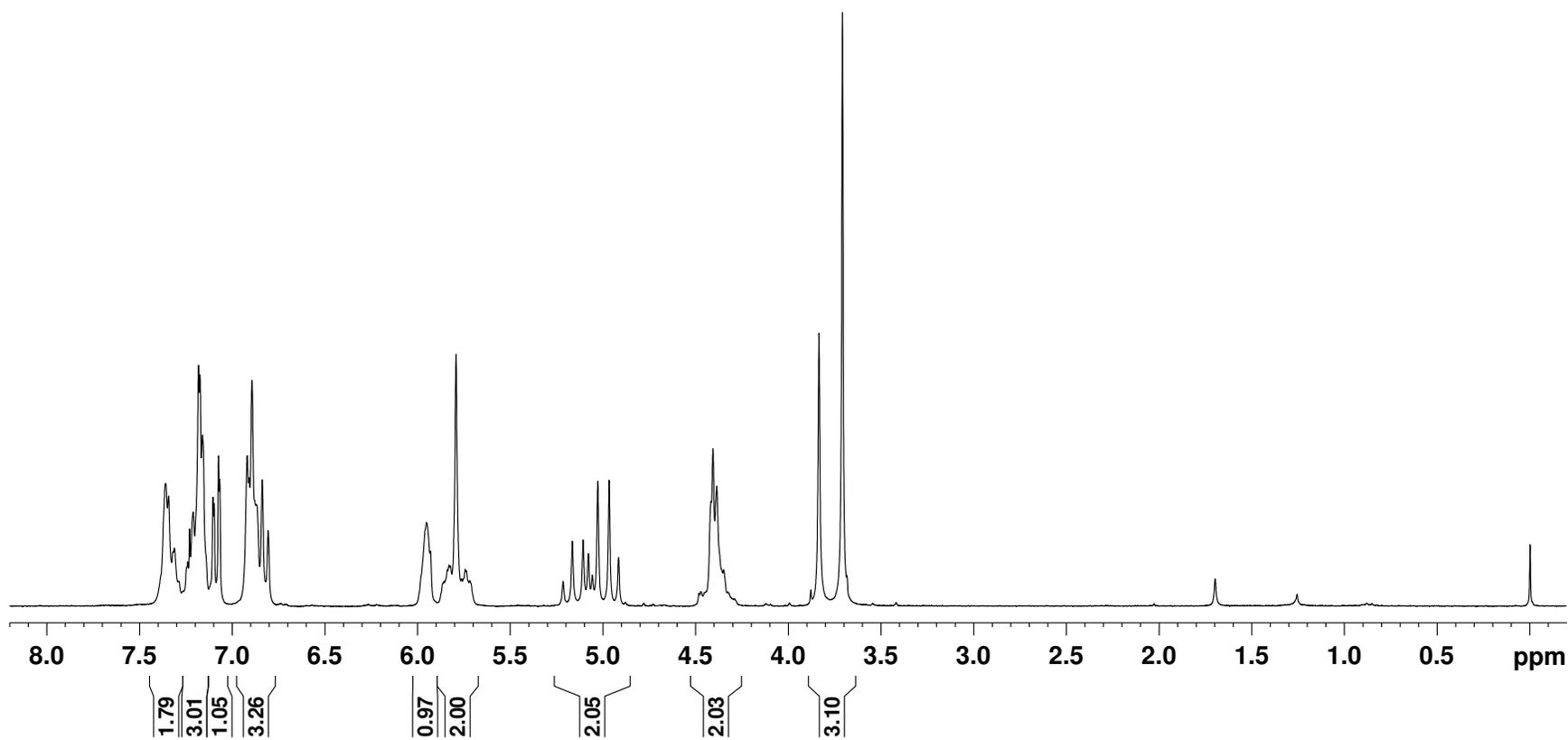
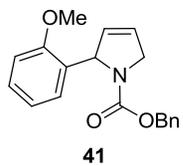
¹³C RMN (62,5 MHz, CDCl₃): δ 176,9; 159,8; 131,2; 126,9; 114,1; 81,3; 55,3; 30,9; 29,2.

¹⁴⁶ Fetizon, M.; Balogh, V.; Golfier, M., *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1339.

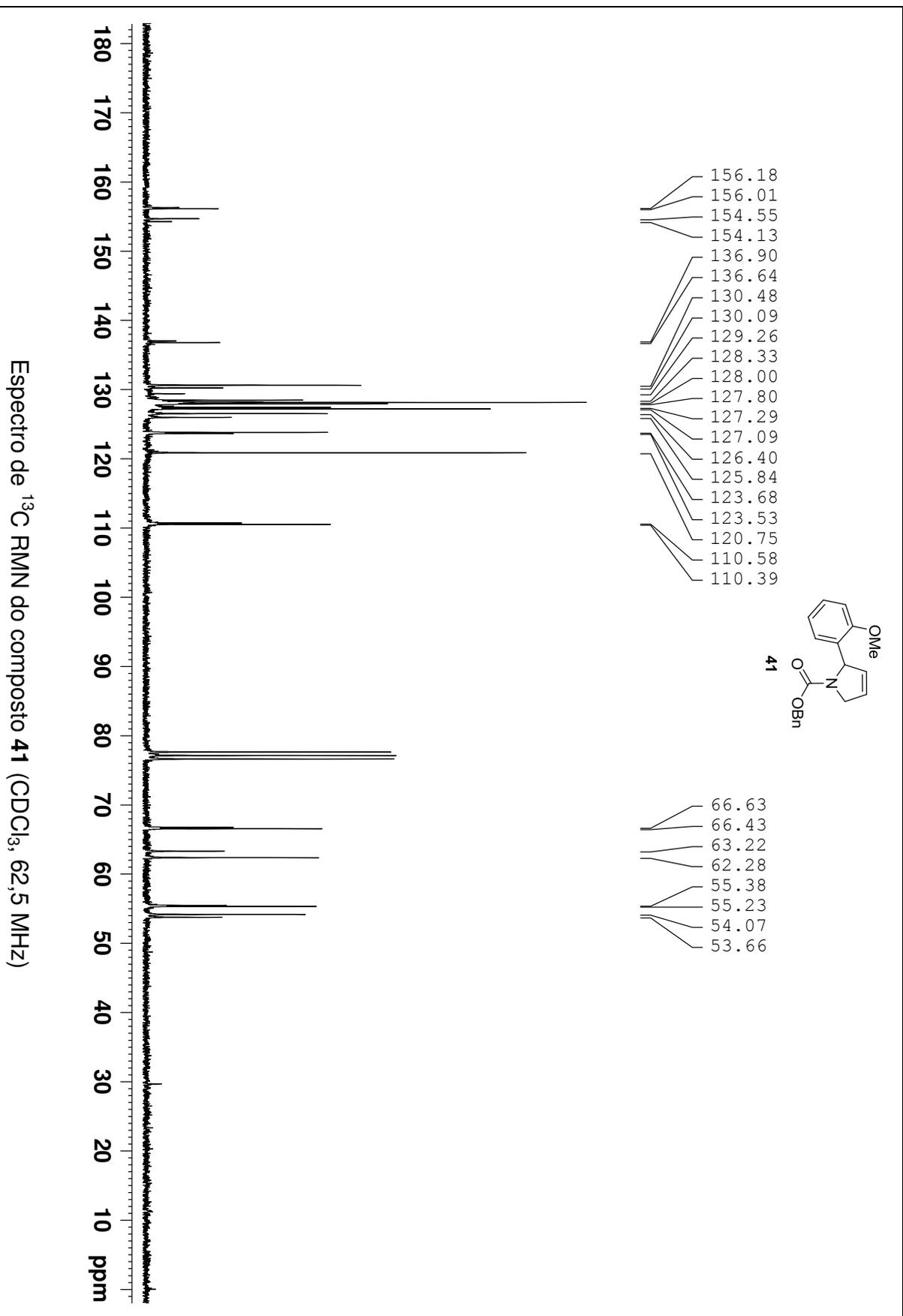


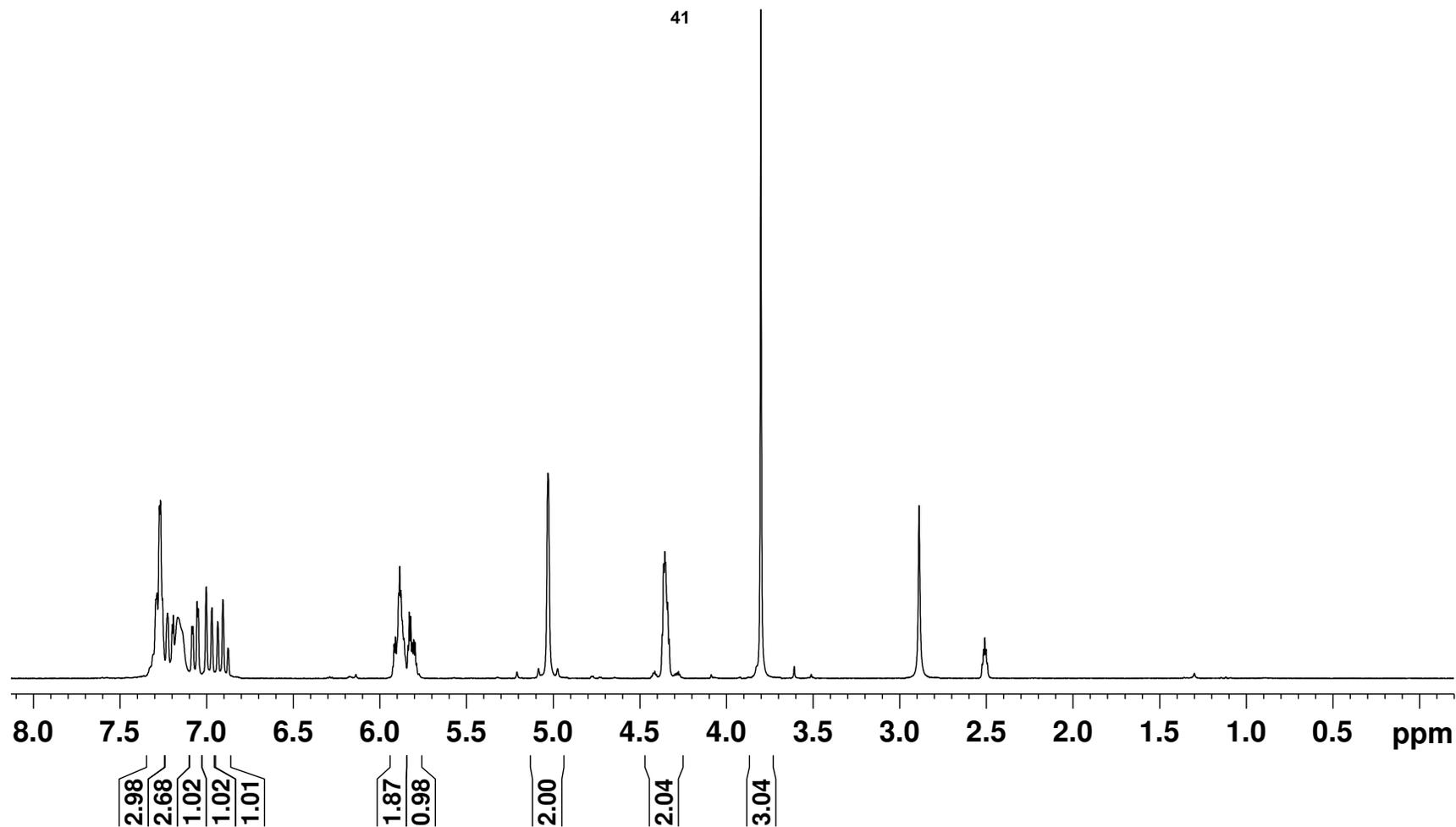
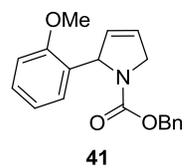
CG/DIC (Método B): Padrão racêmico (esq.), amostra enantioenriquecida (dir.).

**APÊNDICE: ESPECTROS DE RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^1H E ^{13}C**

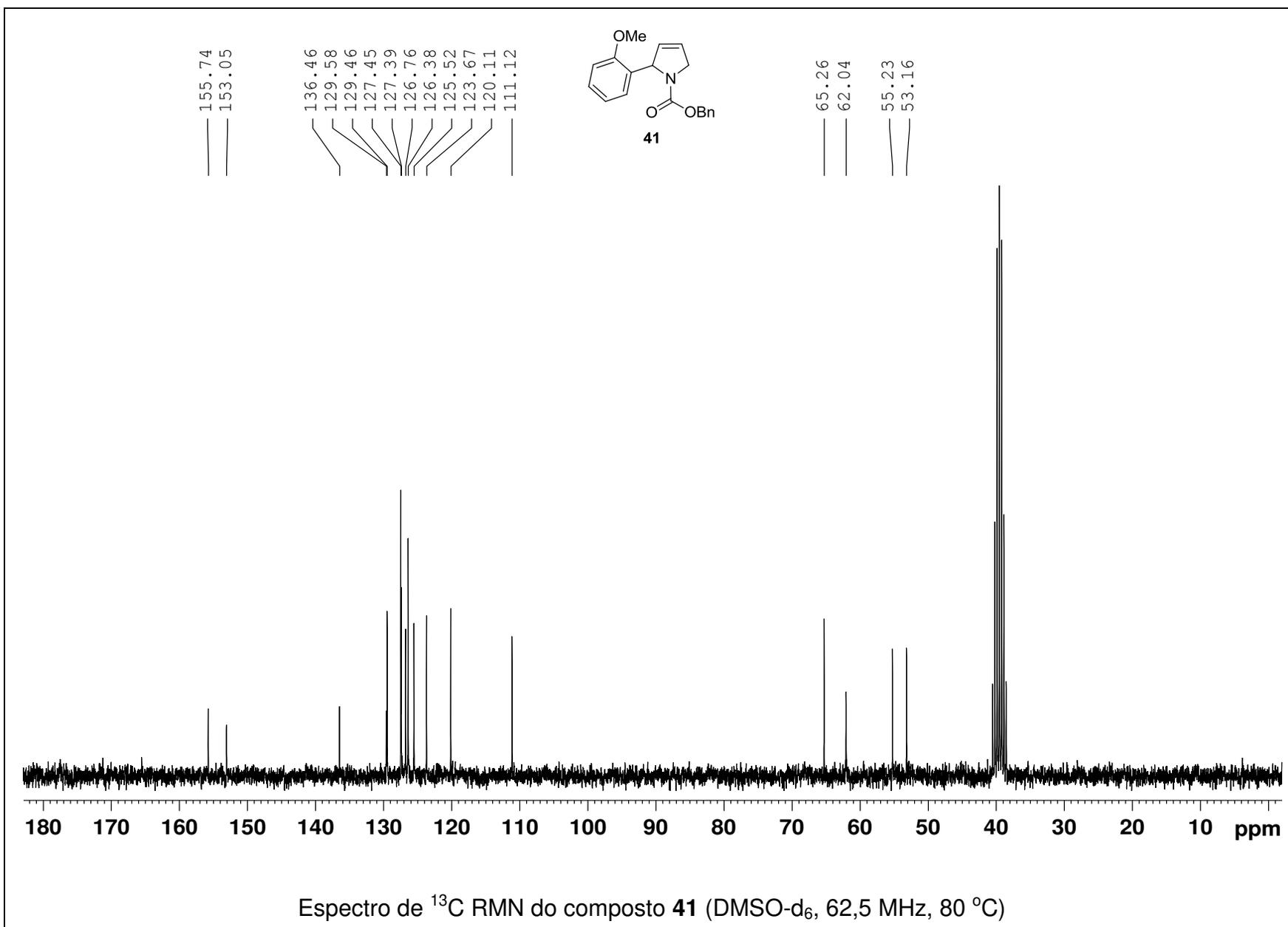


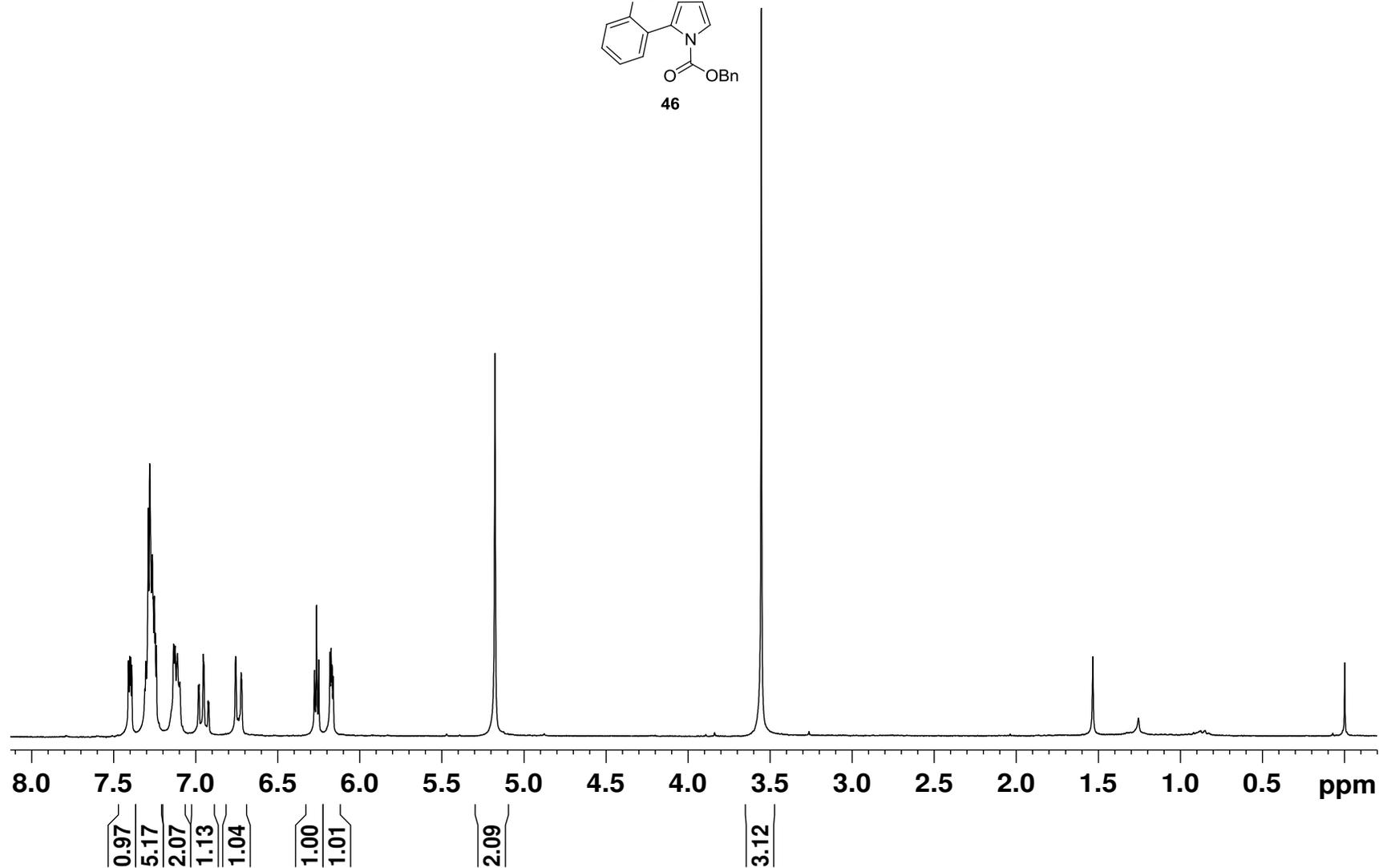
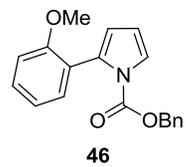
Espectro de ^1H RMN do composto **41** (CDCl_3 , 250 MHz)



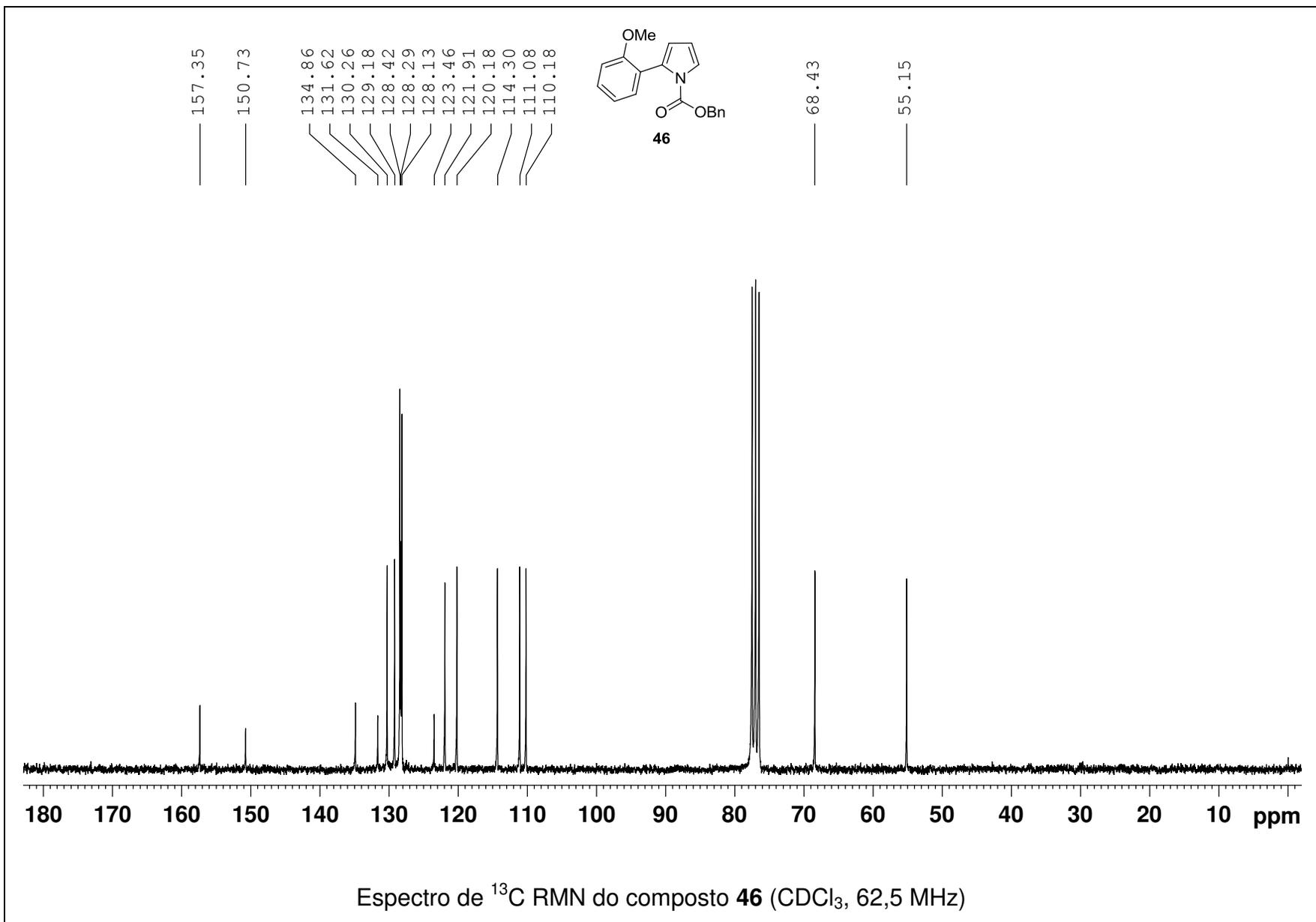


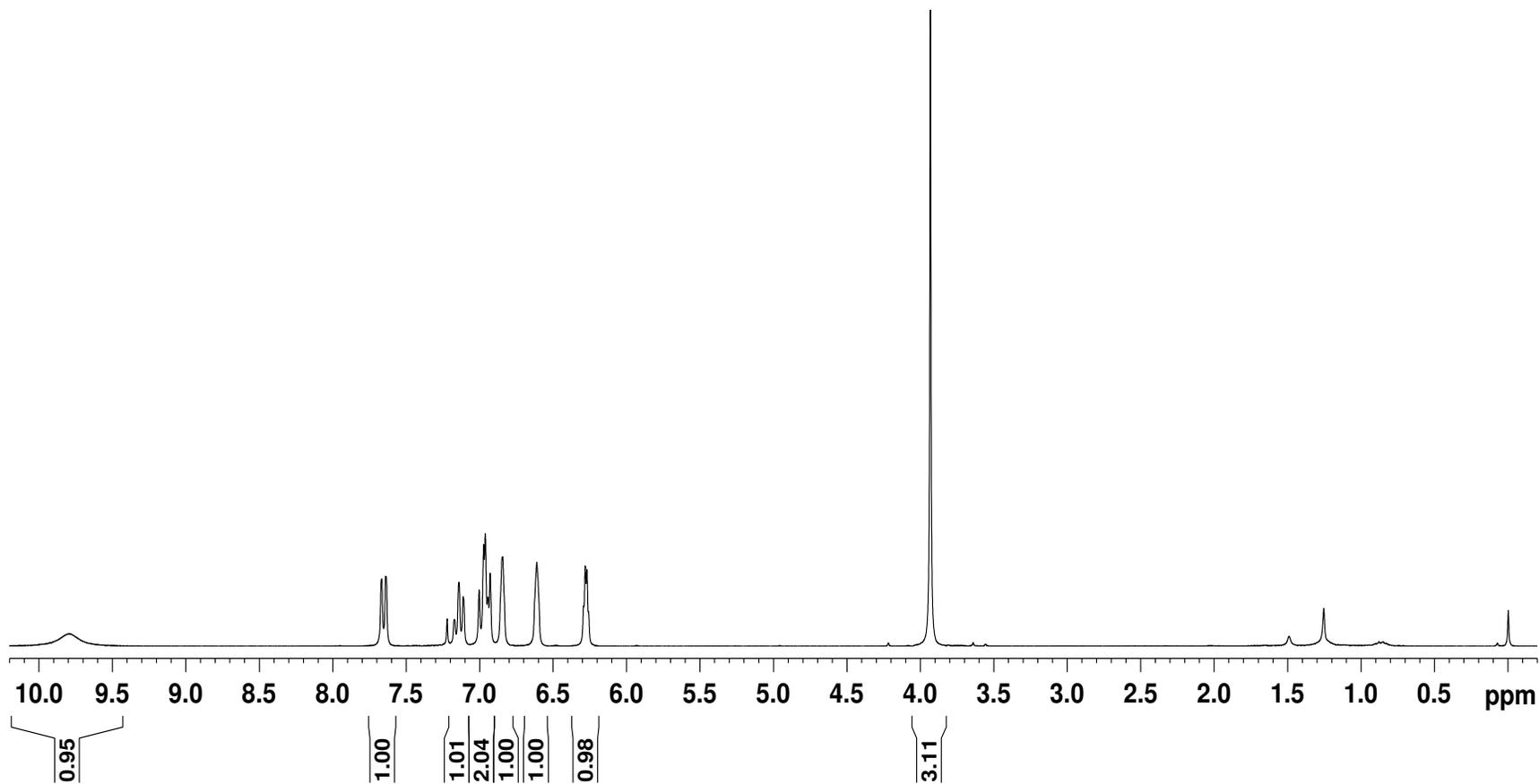
Espectro de ^1H RMN do composto **41** (DMSO- d_6 , 250 MHz, 80 °C)



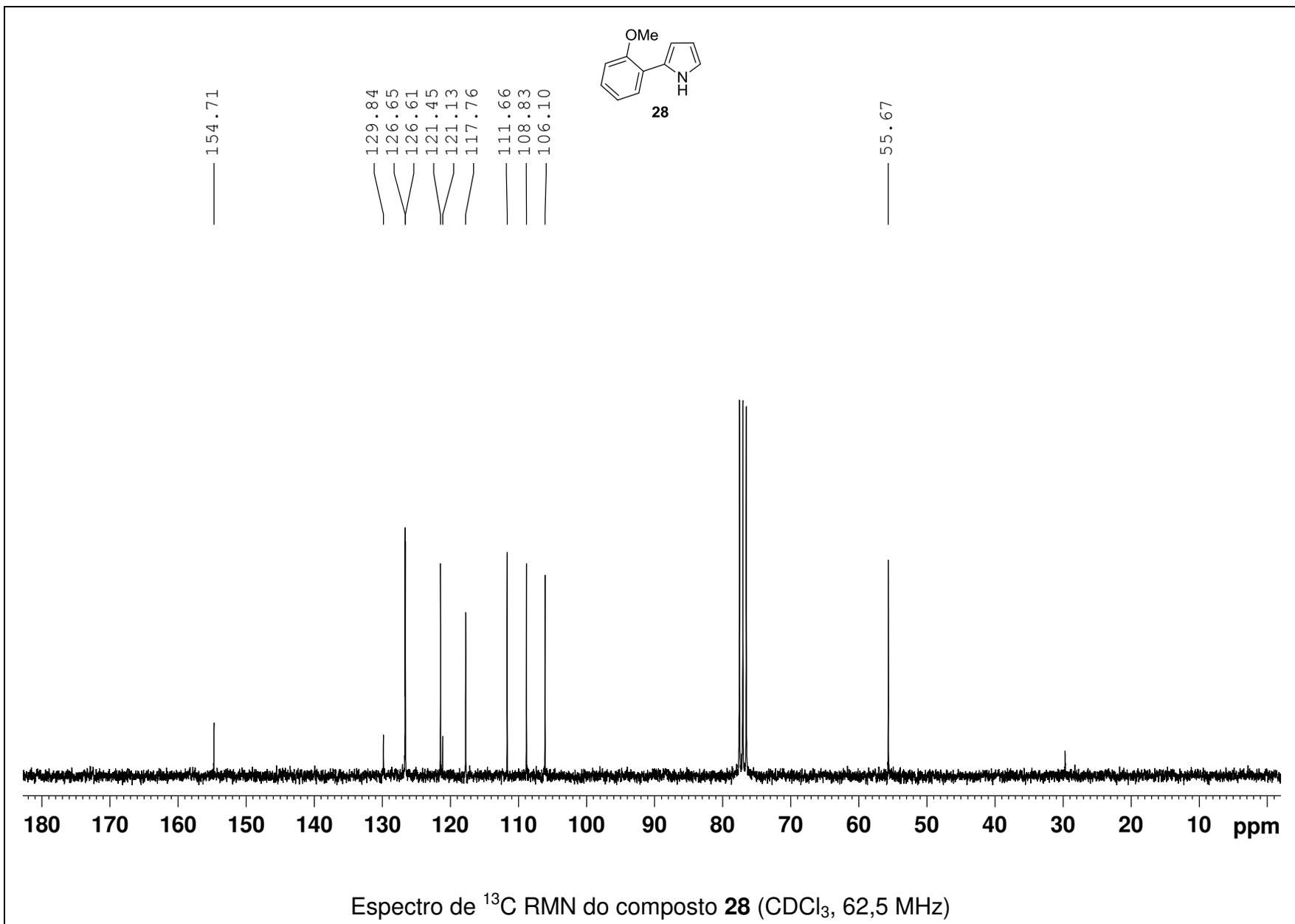


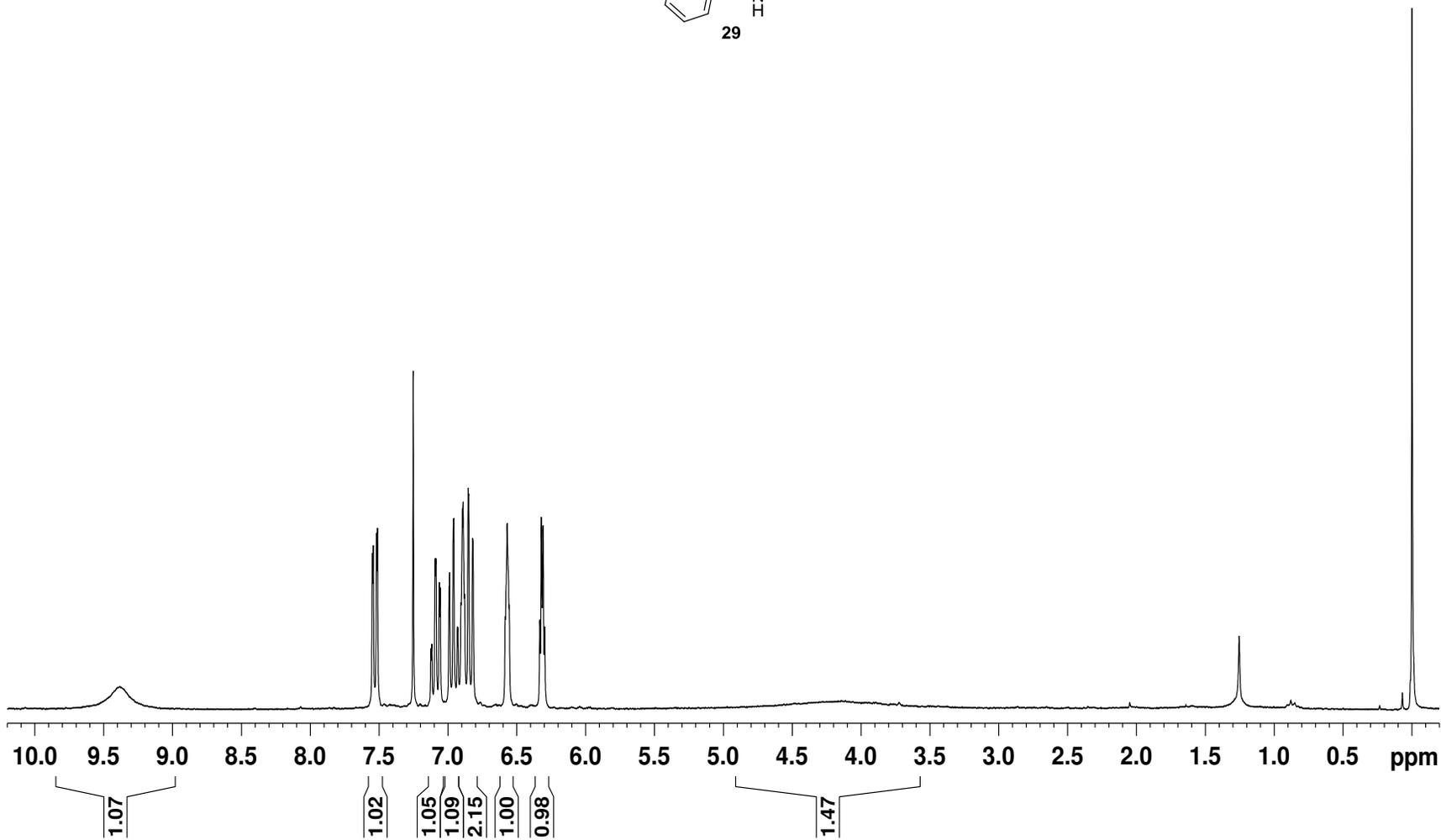
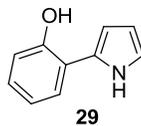
Espectro de ^1H RMN do composto **46** (CDCl_3 , 250 MHz)



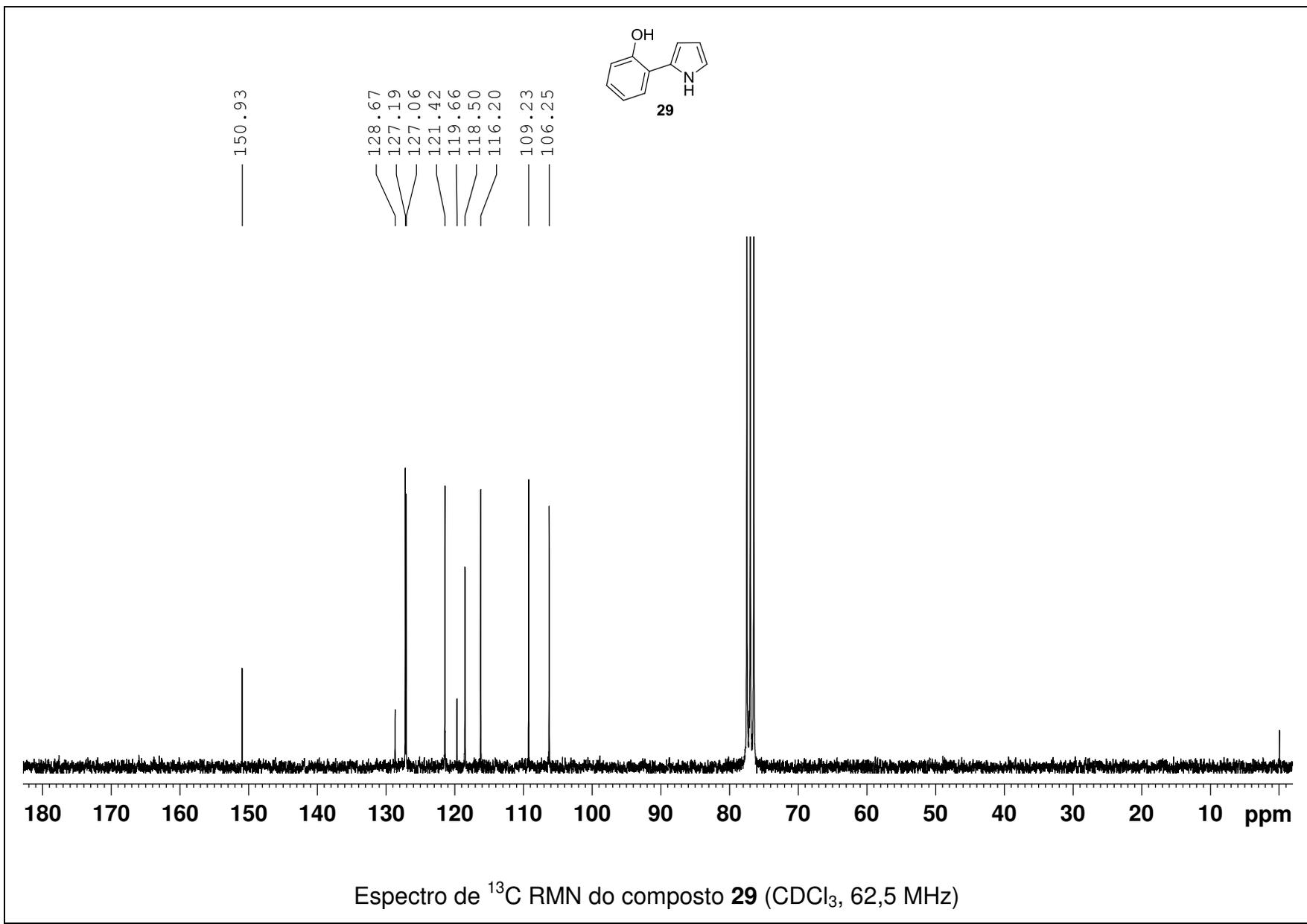


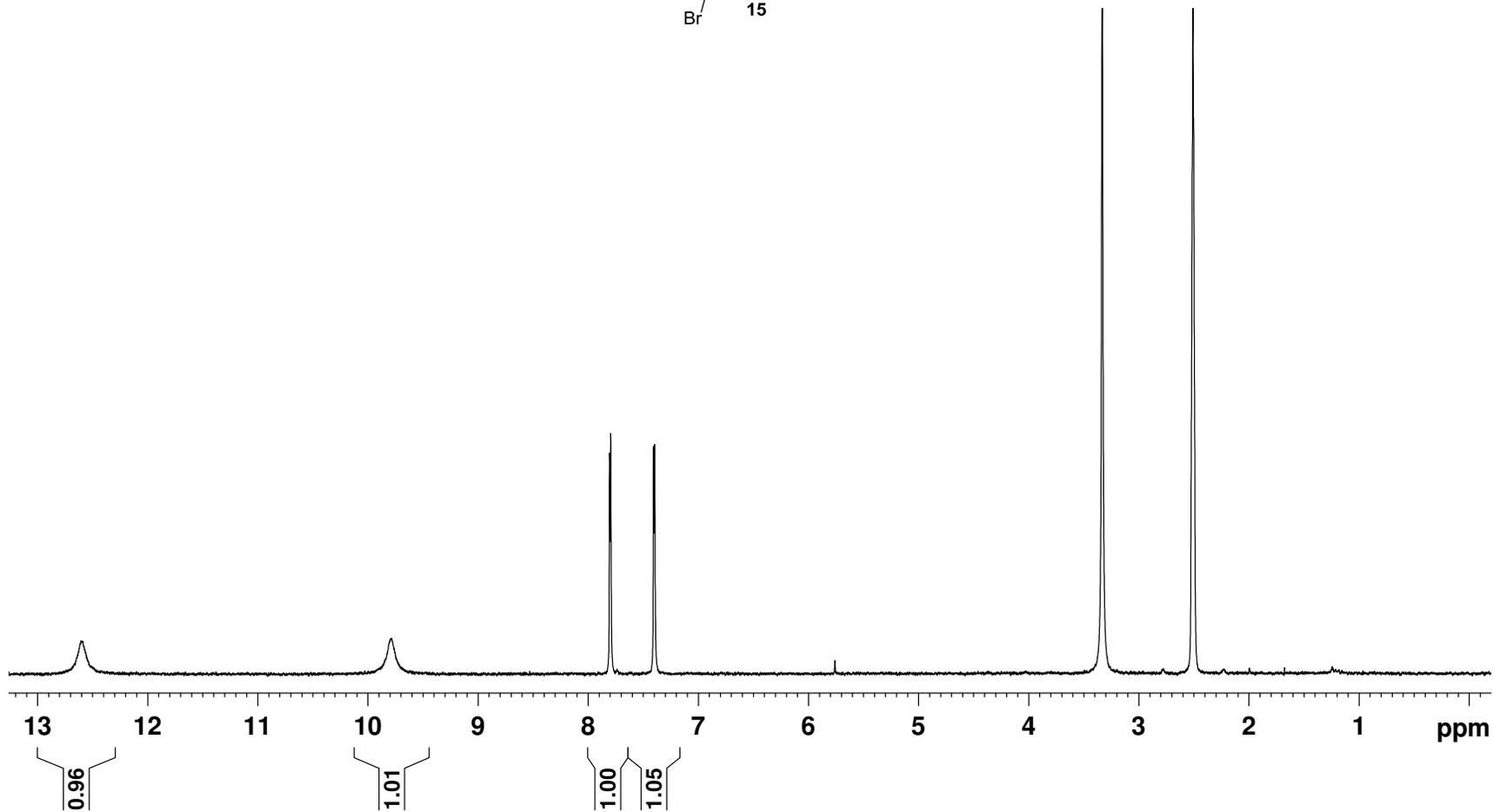
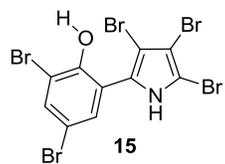
Espectro de ^1H RMN do composto **28** (CDCl_3 , 250 MHz)



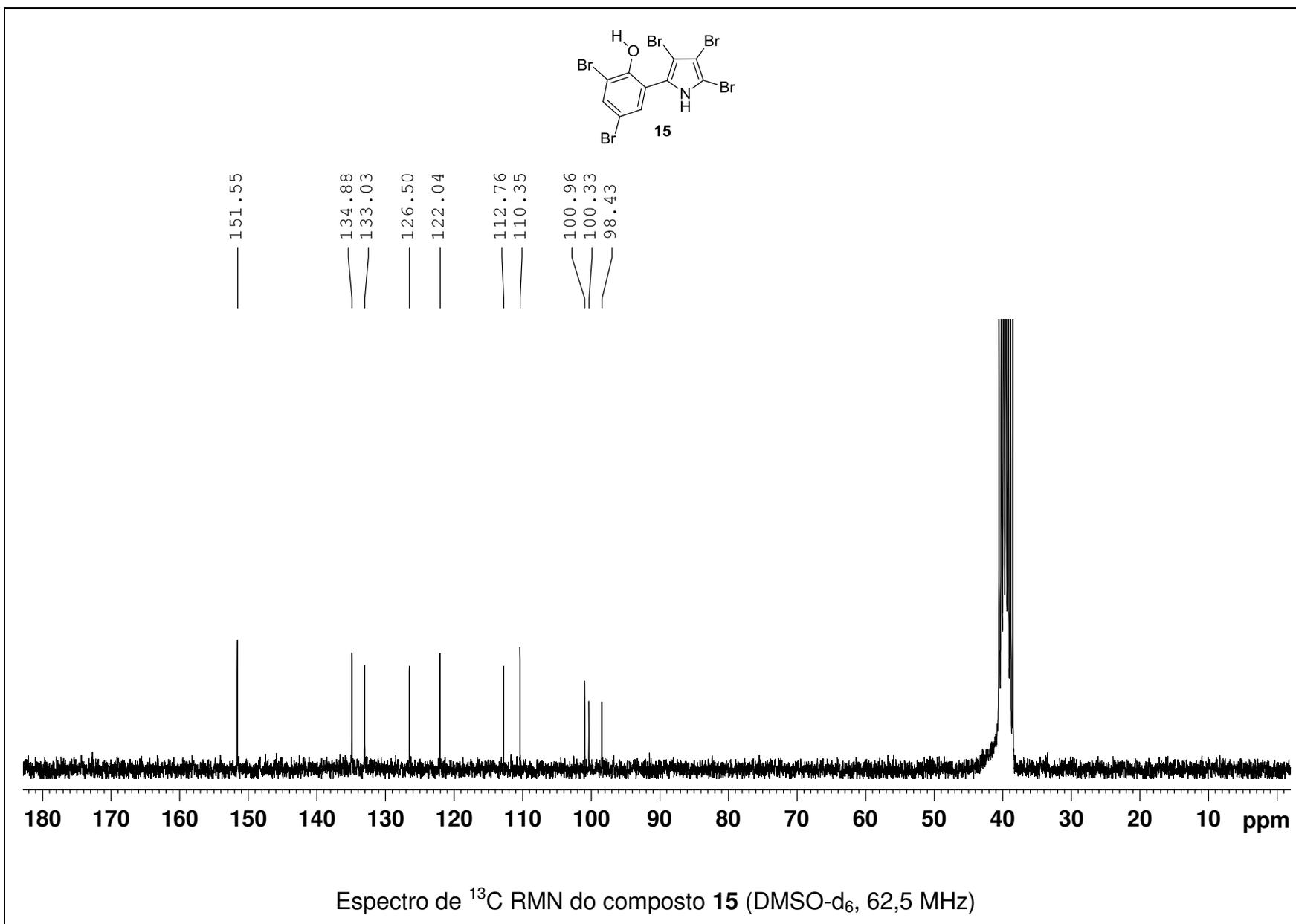


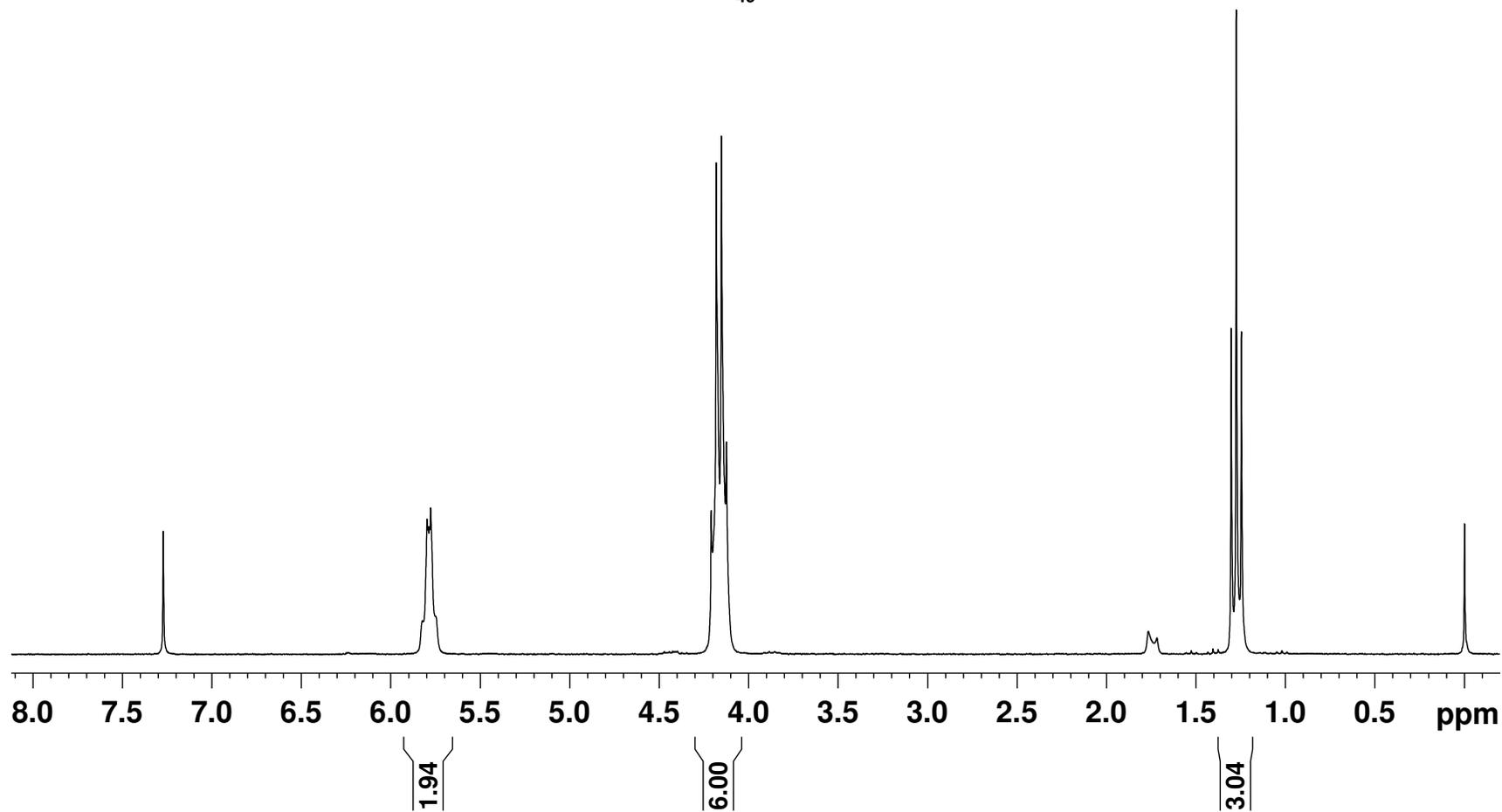
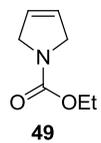
Espectro de ^1H RMN do composto **29** (CDCl_3 , 250 MHz)



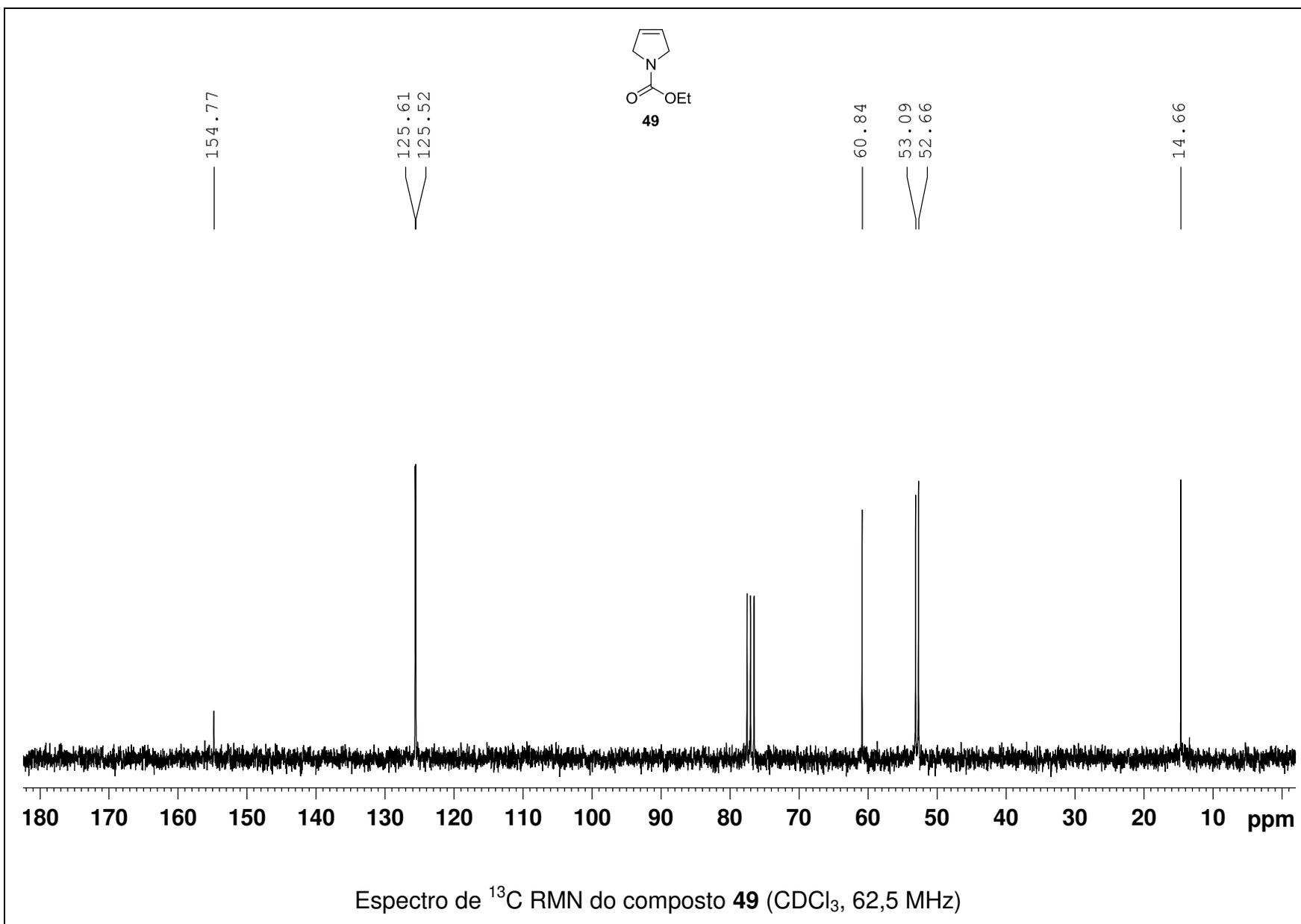


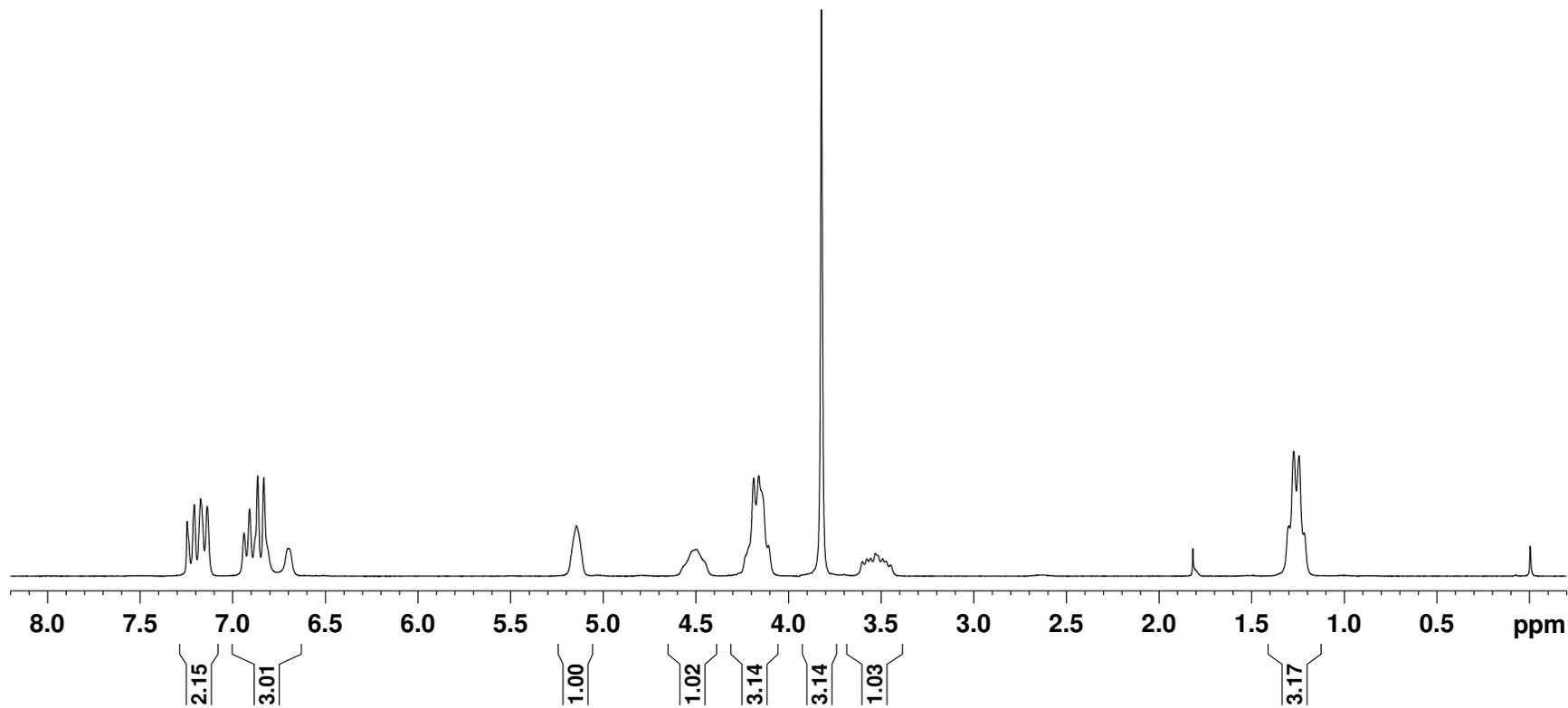
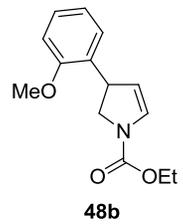
Espectro de ¹H RMN do composto **15** (DMSO-d₆, 250 MHz)



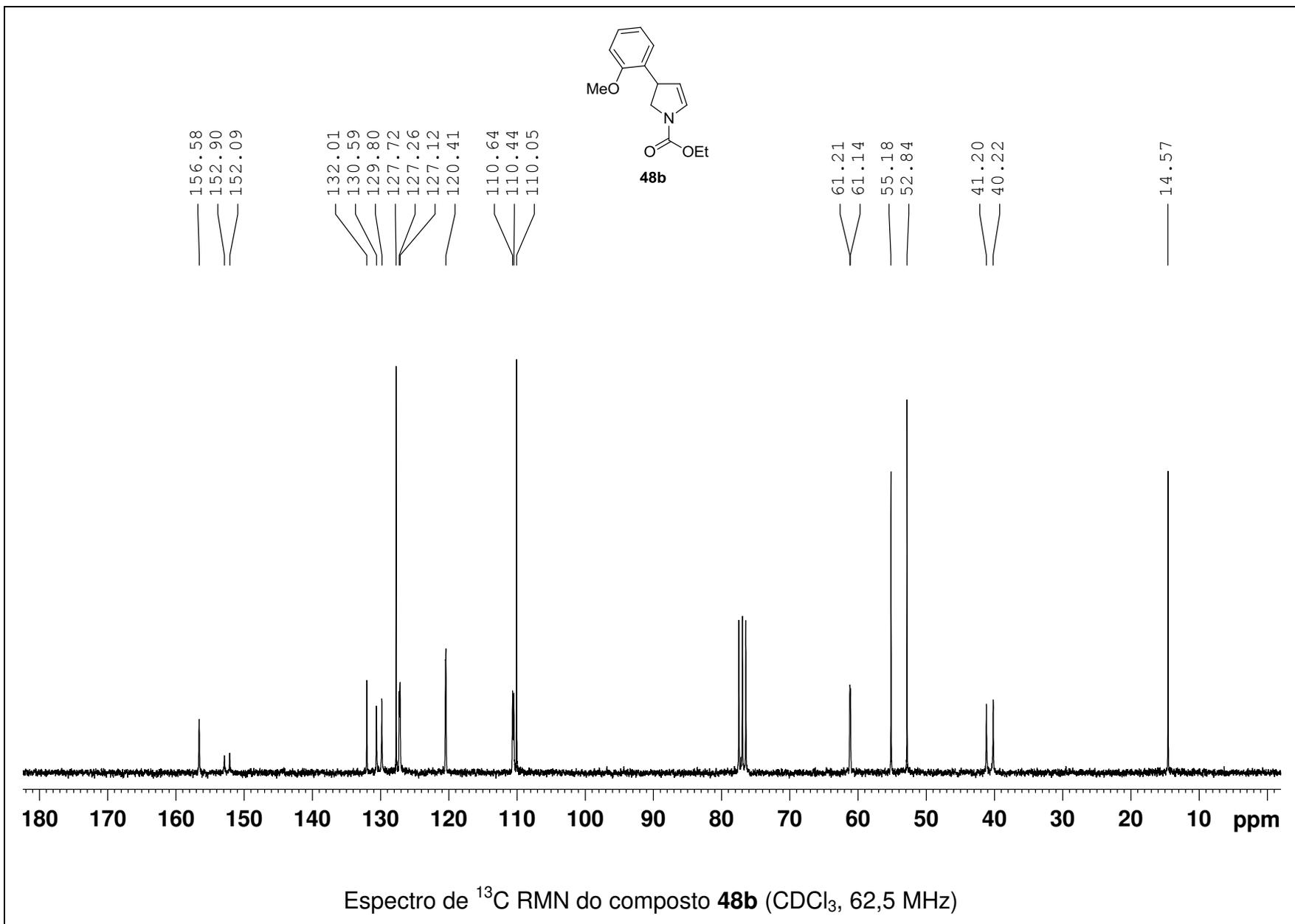


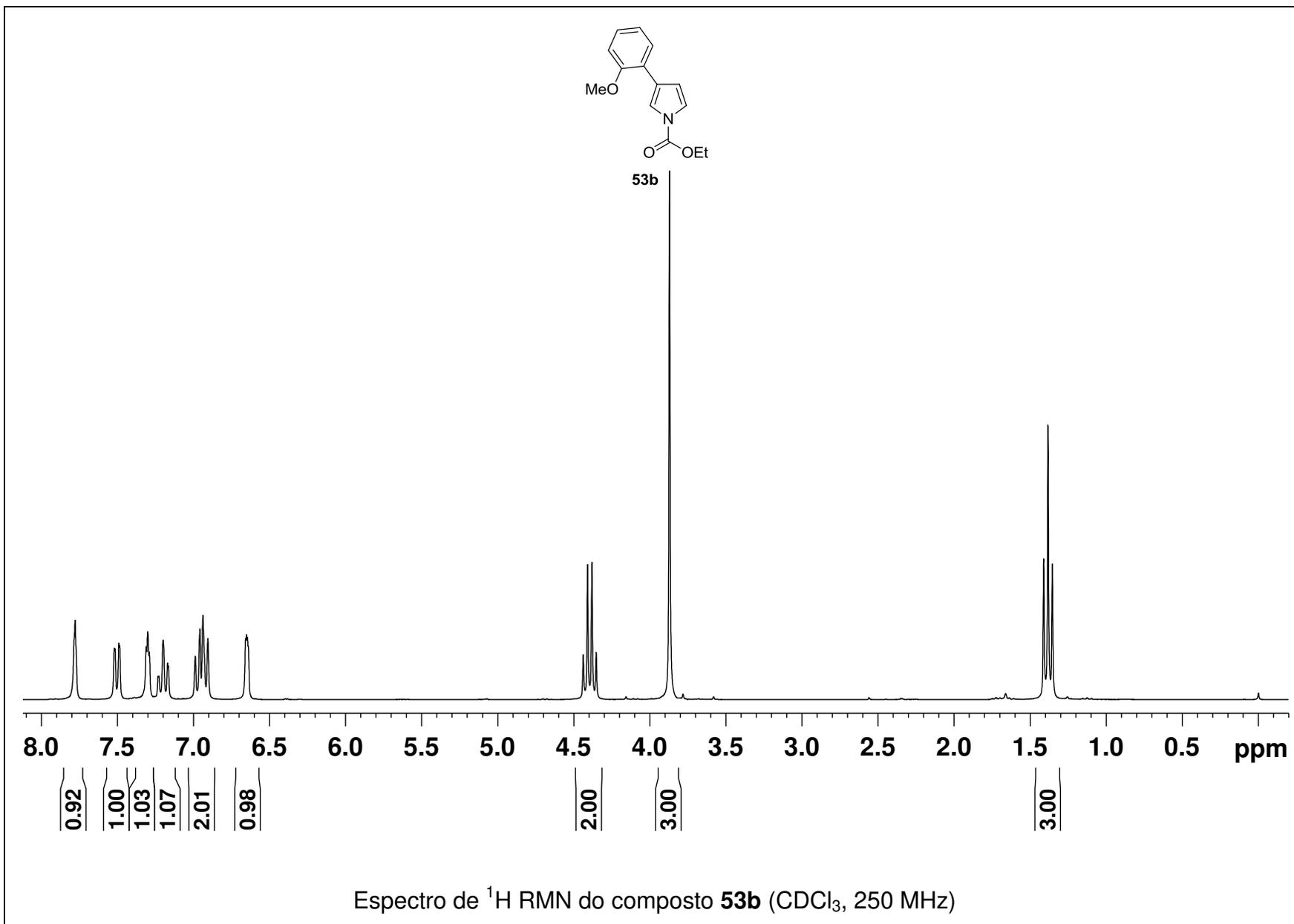
Espectro de ^1H RMN do composto **49** (CDCl_3 , 250 MHz)

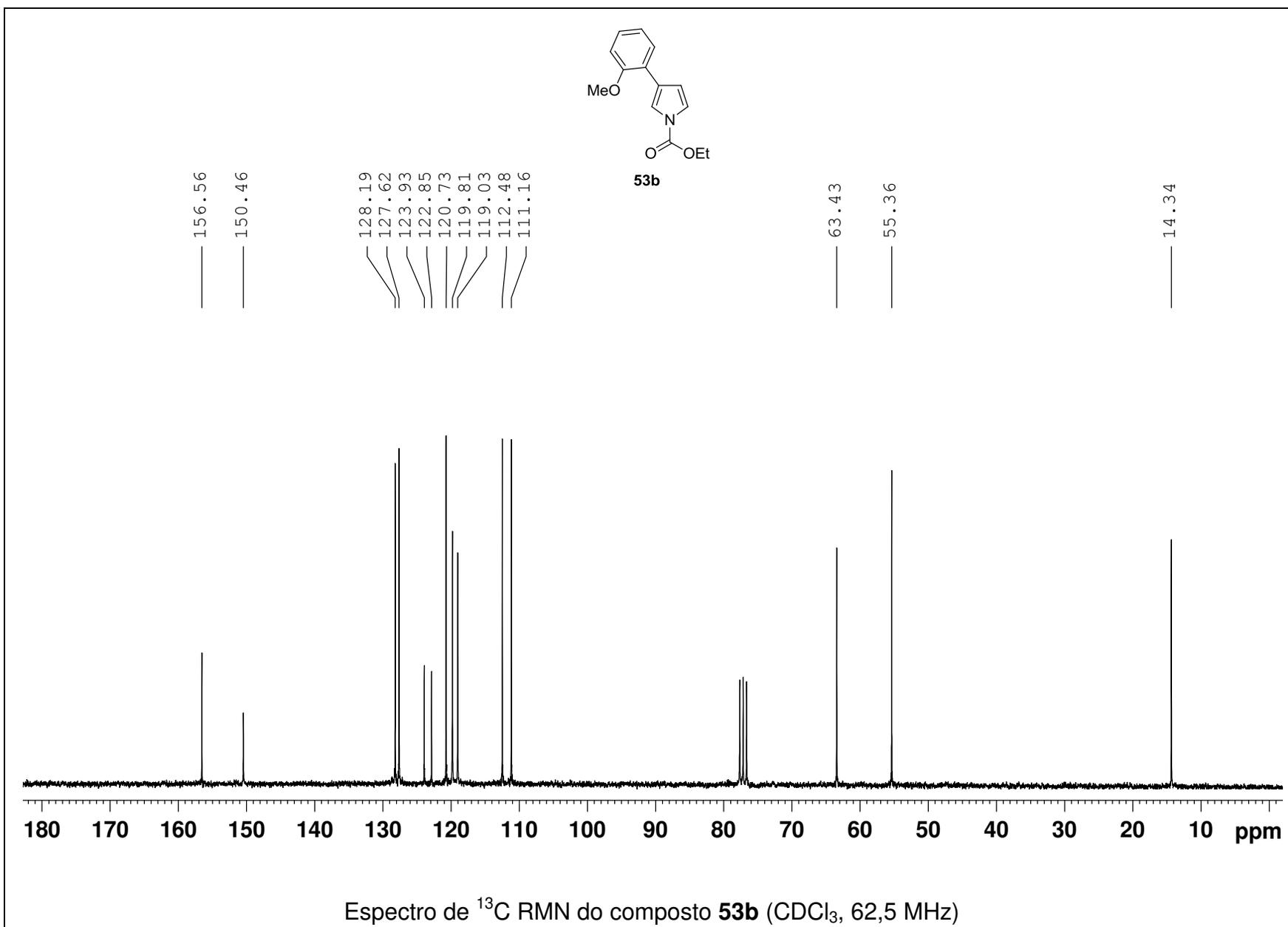


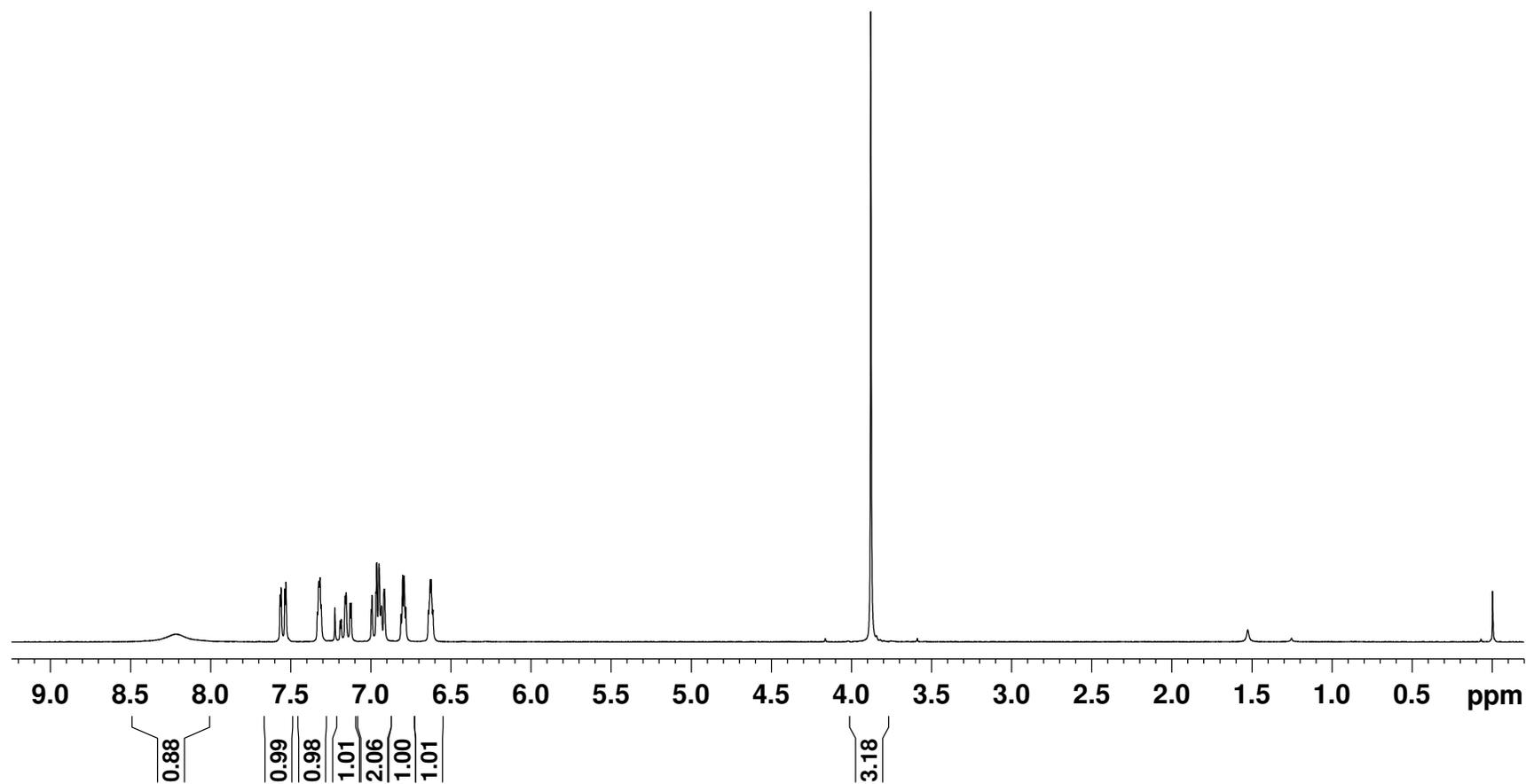
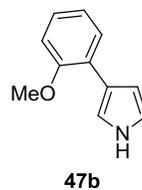


Espectro de ¹H RMN do composto **48b** (CDCl₃, 250 MHz)

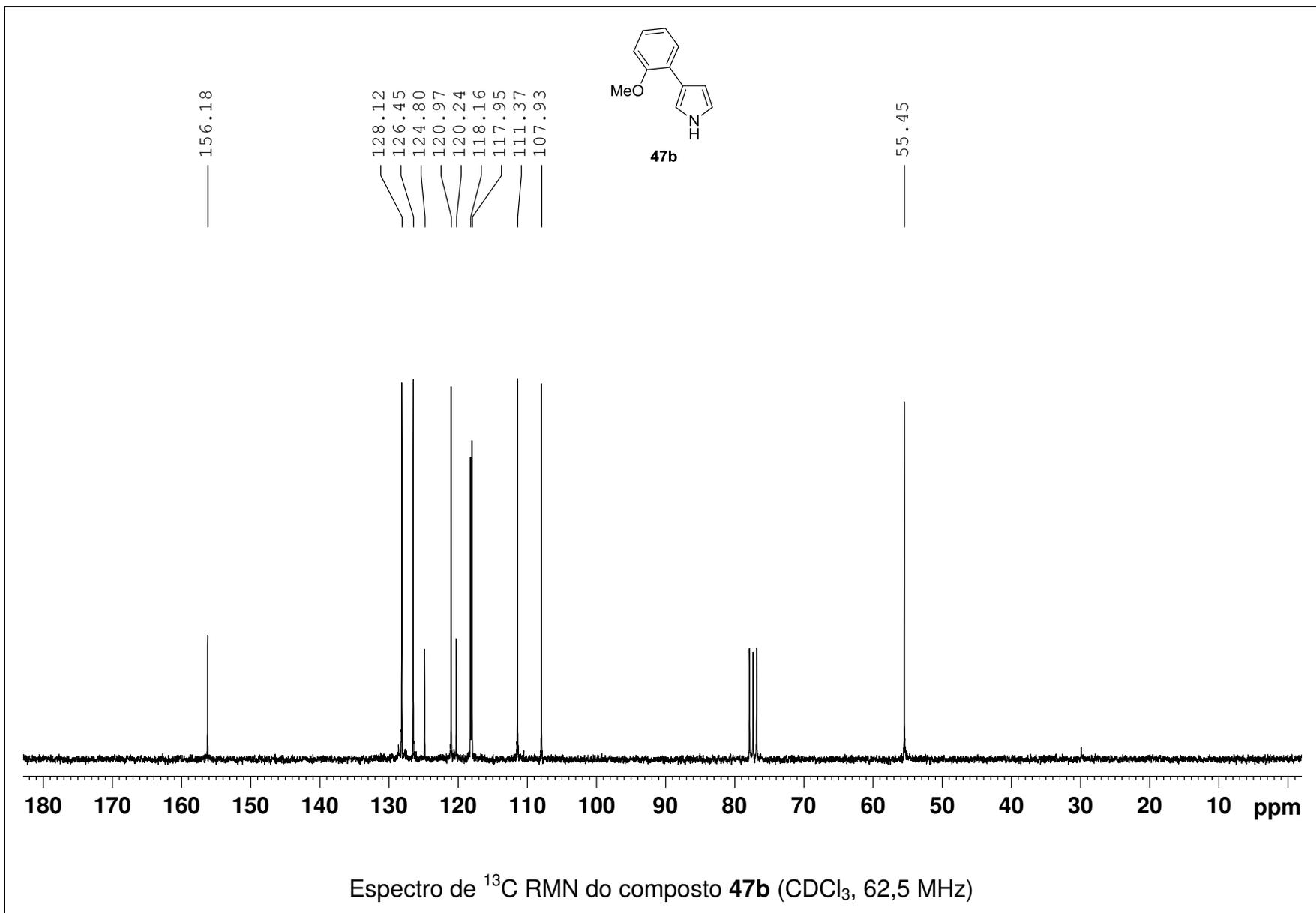


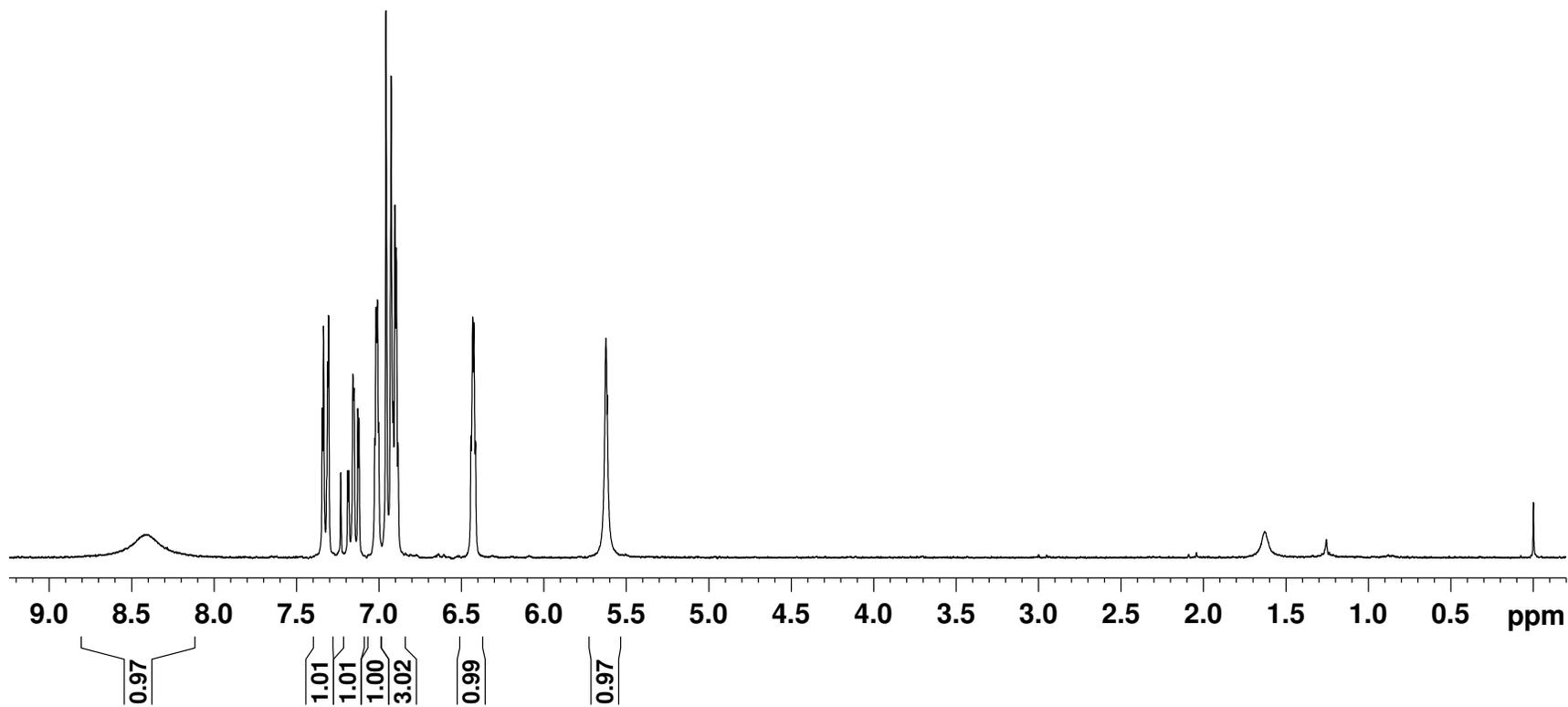
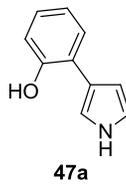




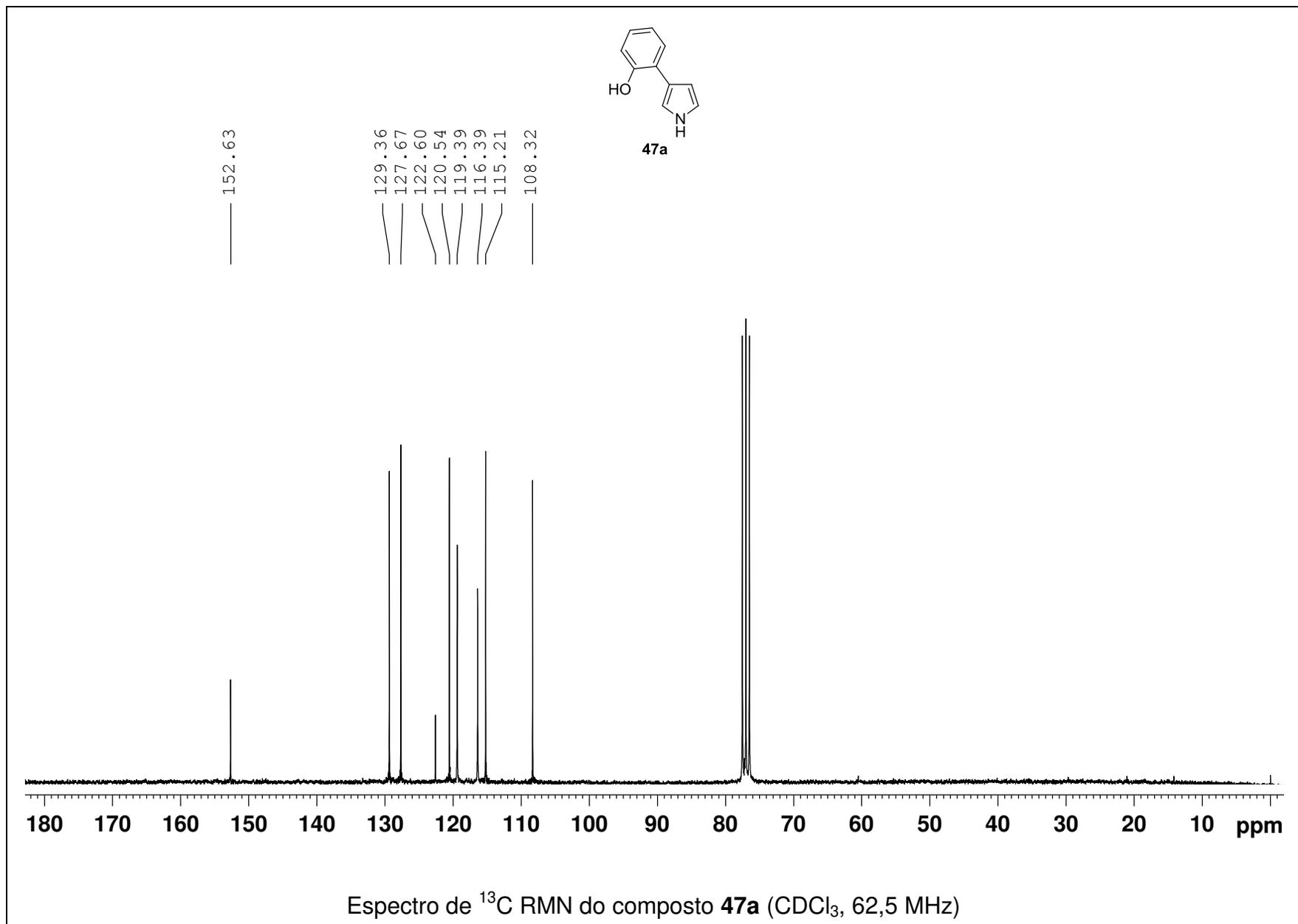


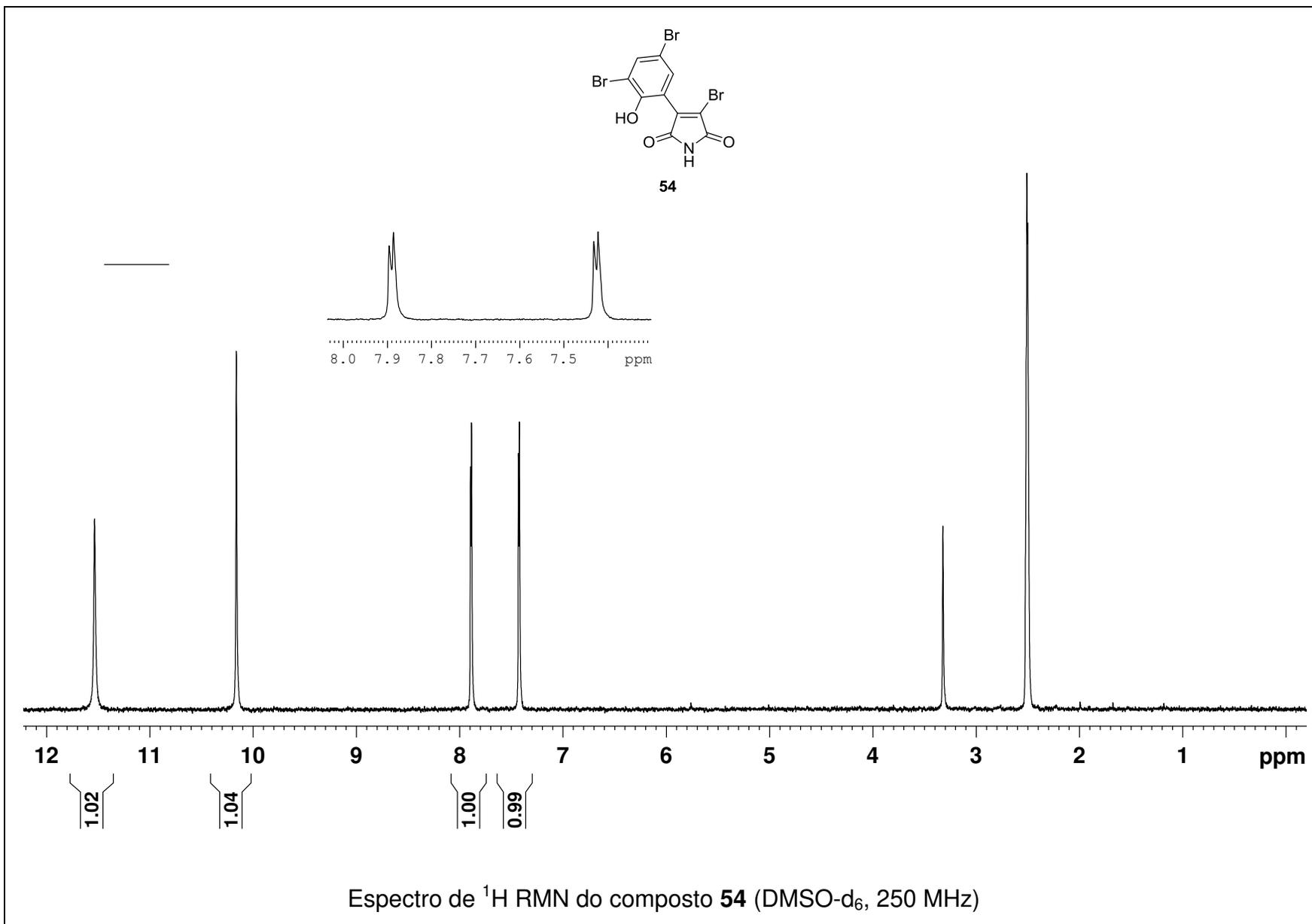
Espectro de ^1H RMN do composto **47b** (CDCl_3 , 250 MHz)



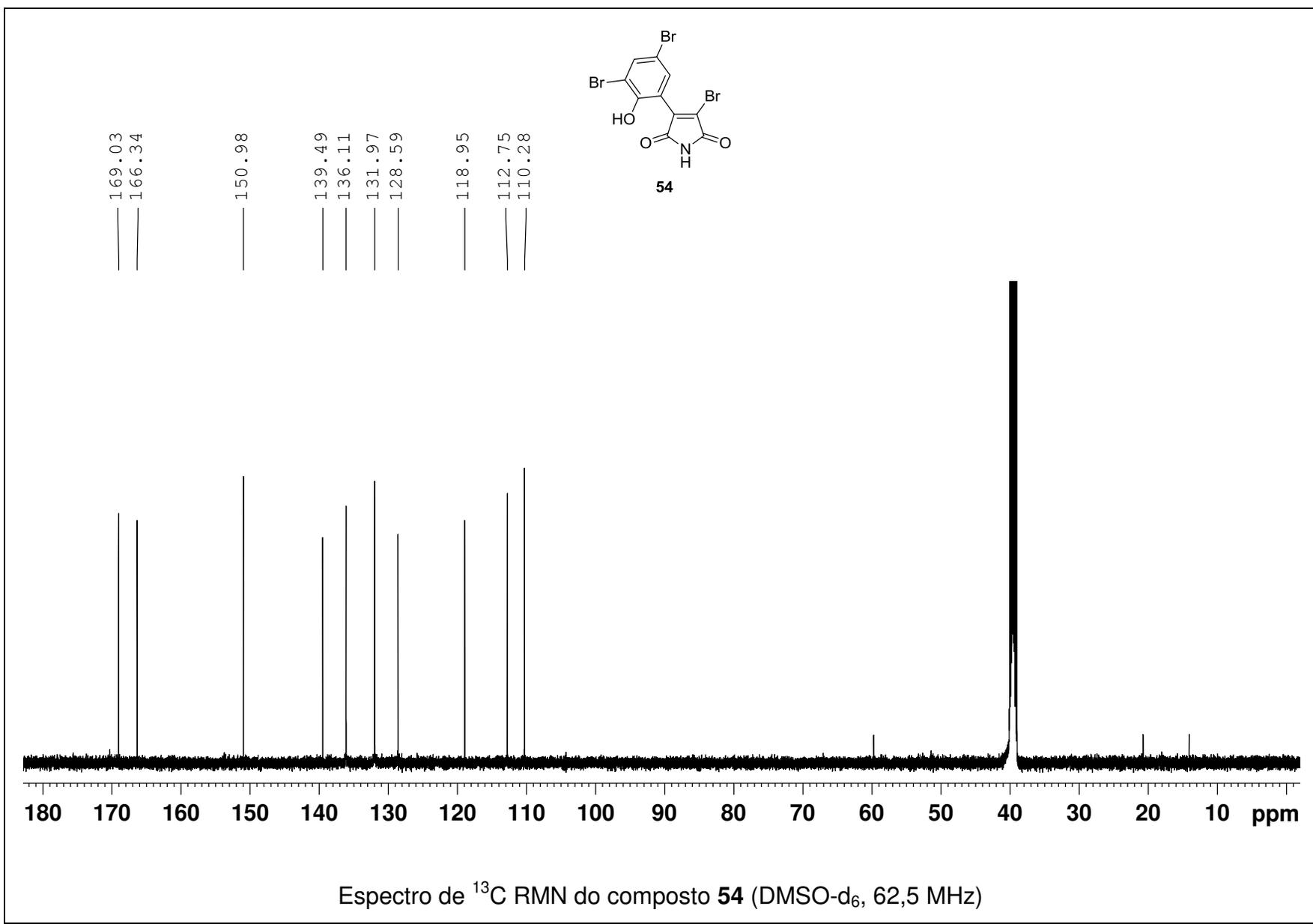


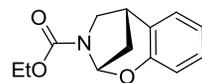
Espectro de ^1H RMN do composto **47a** (CDCl_3 , 250 MHz)



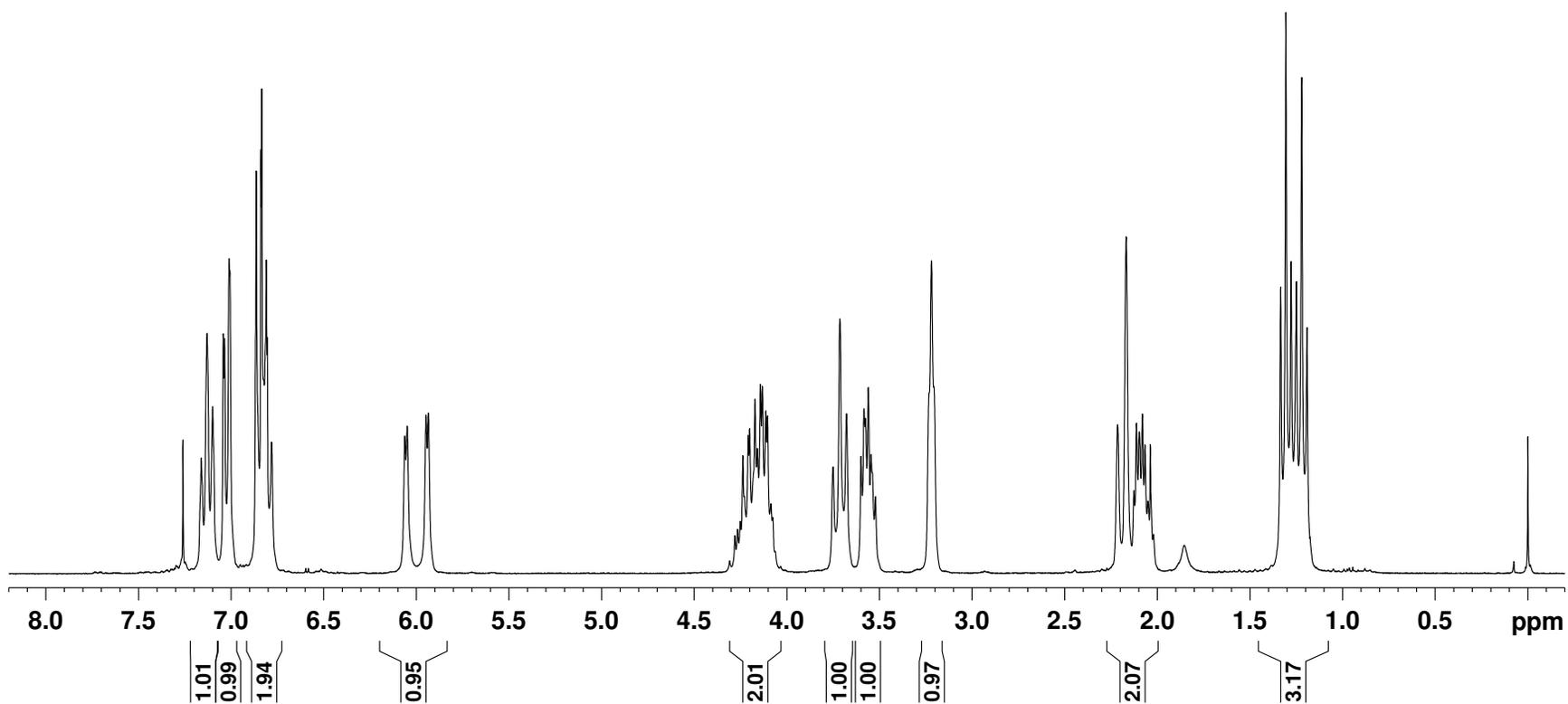


220

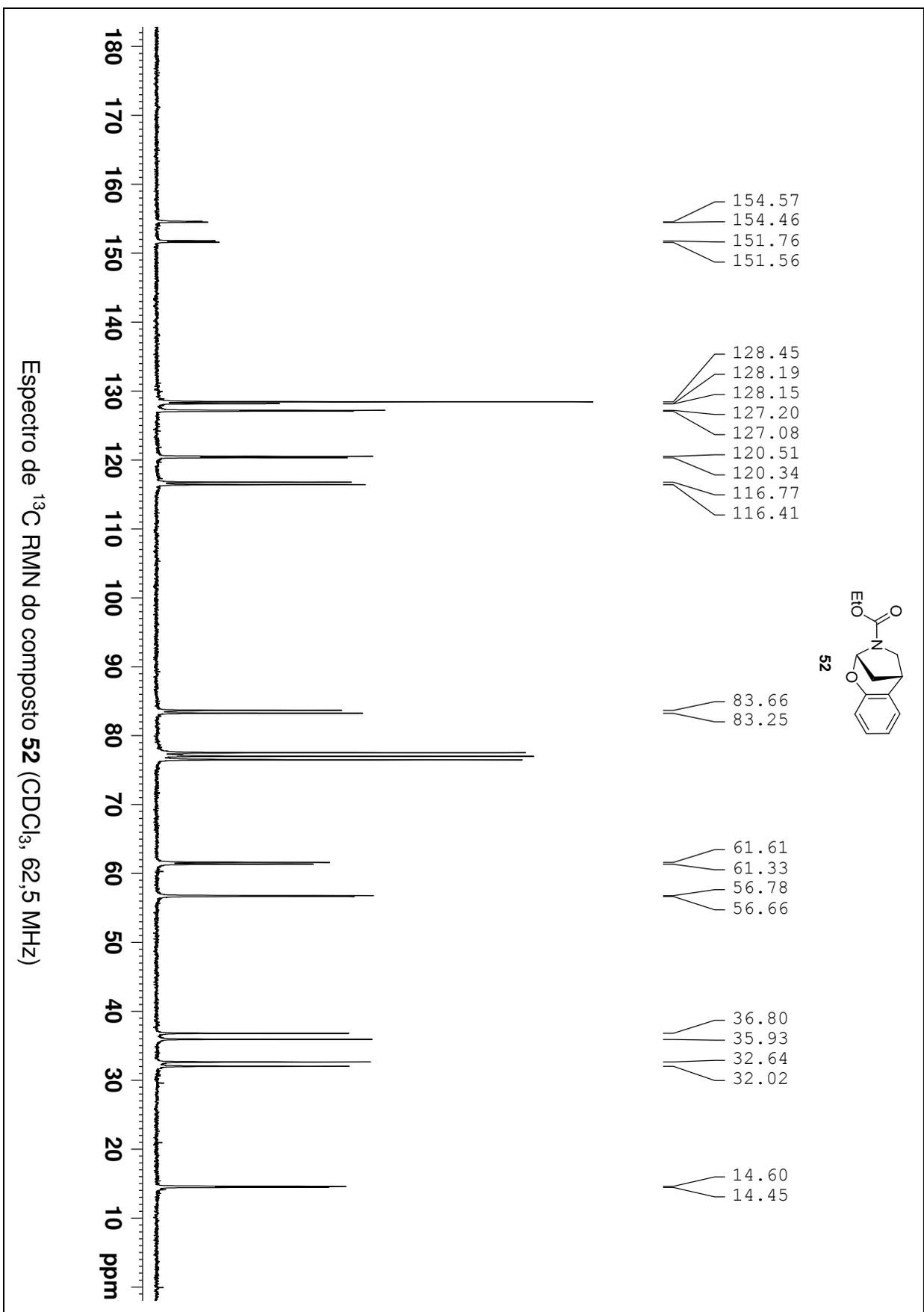


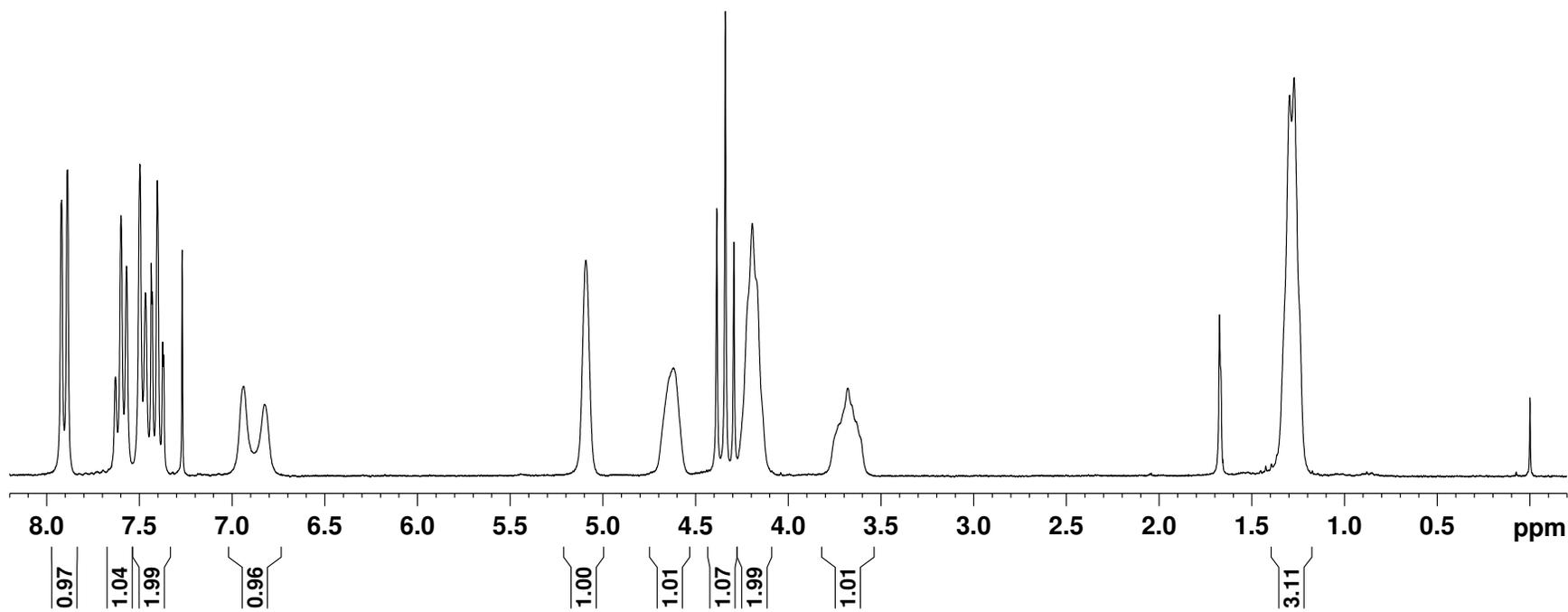
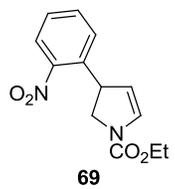


52

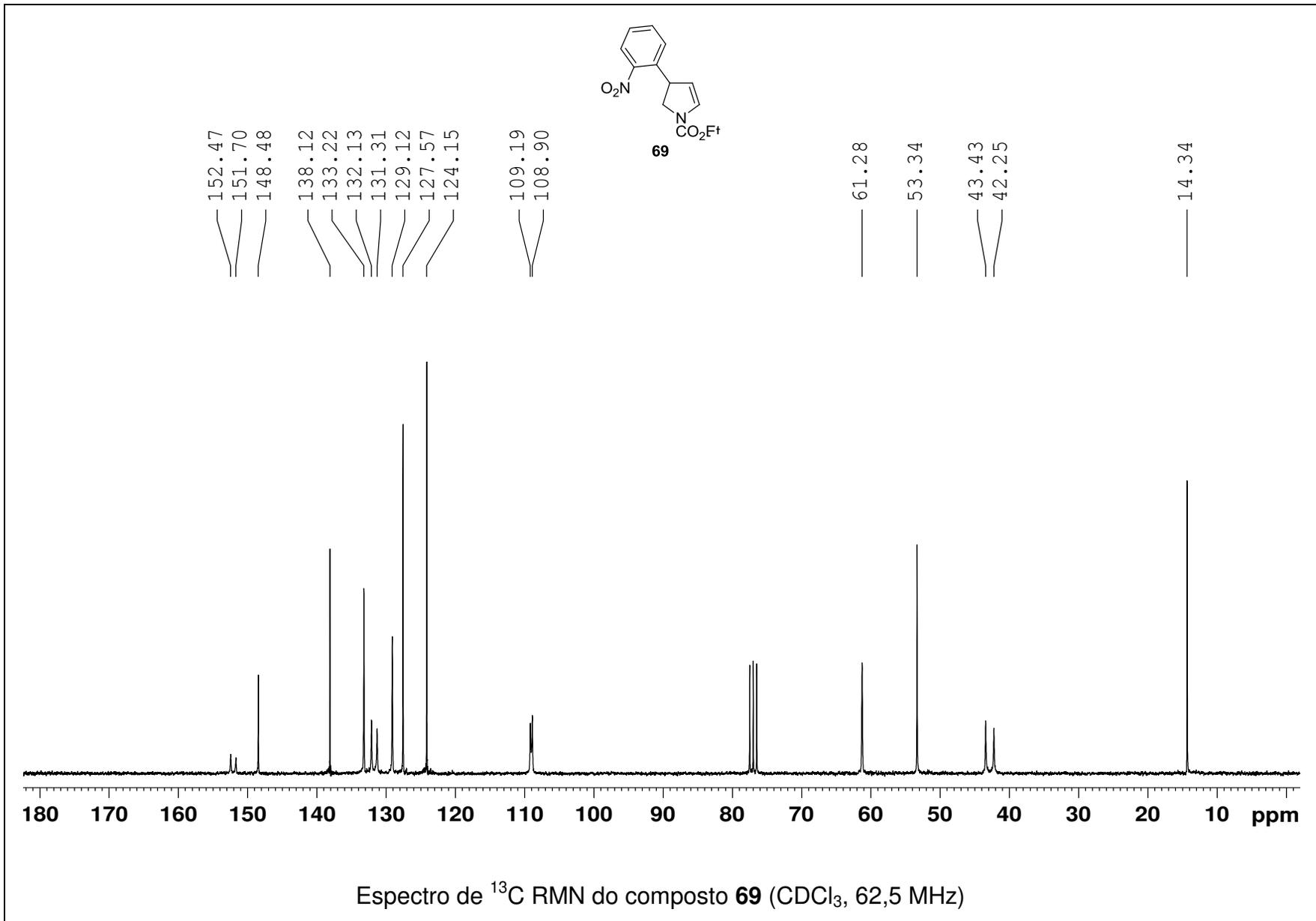


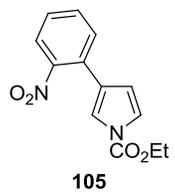
Espectro de ^1H RMN do composto **52** (CDCl_3 , 250 MHz)



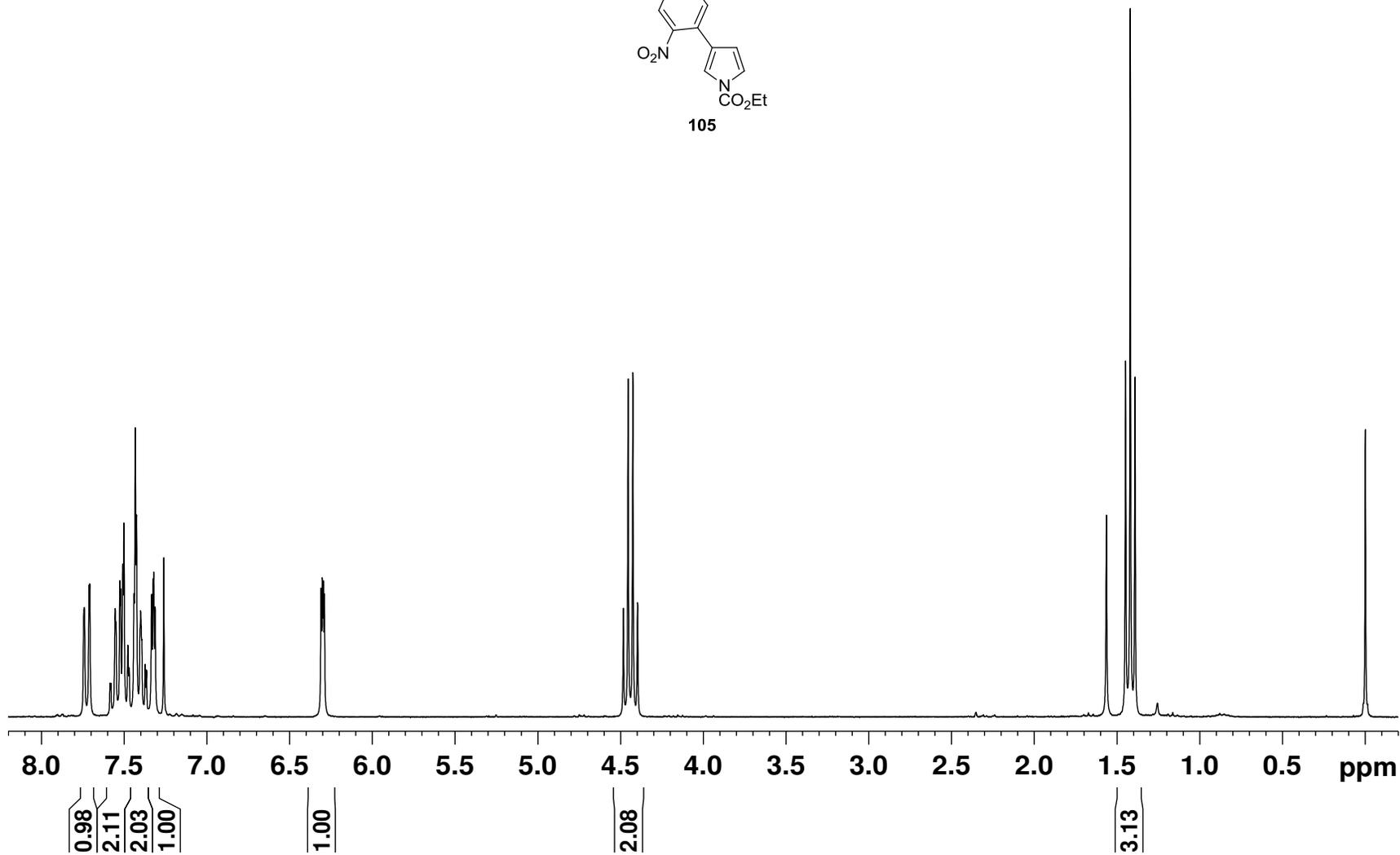


Espectro de ^1H RMN do composto **69** (CDCl_3 , 250 MHz)

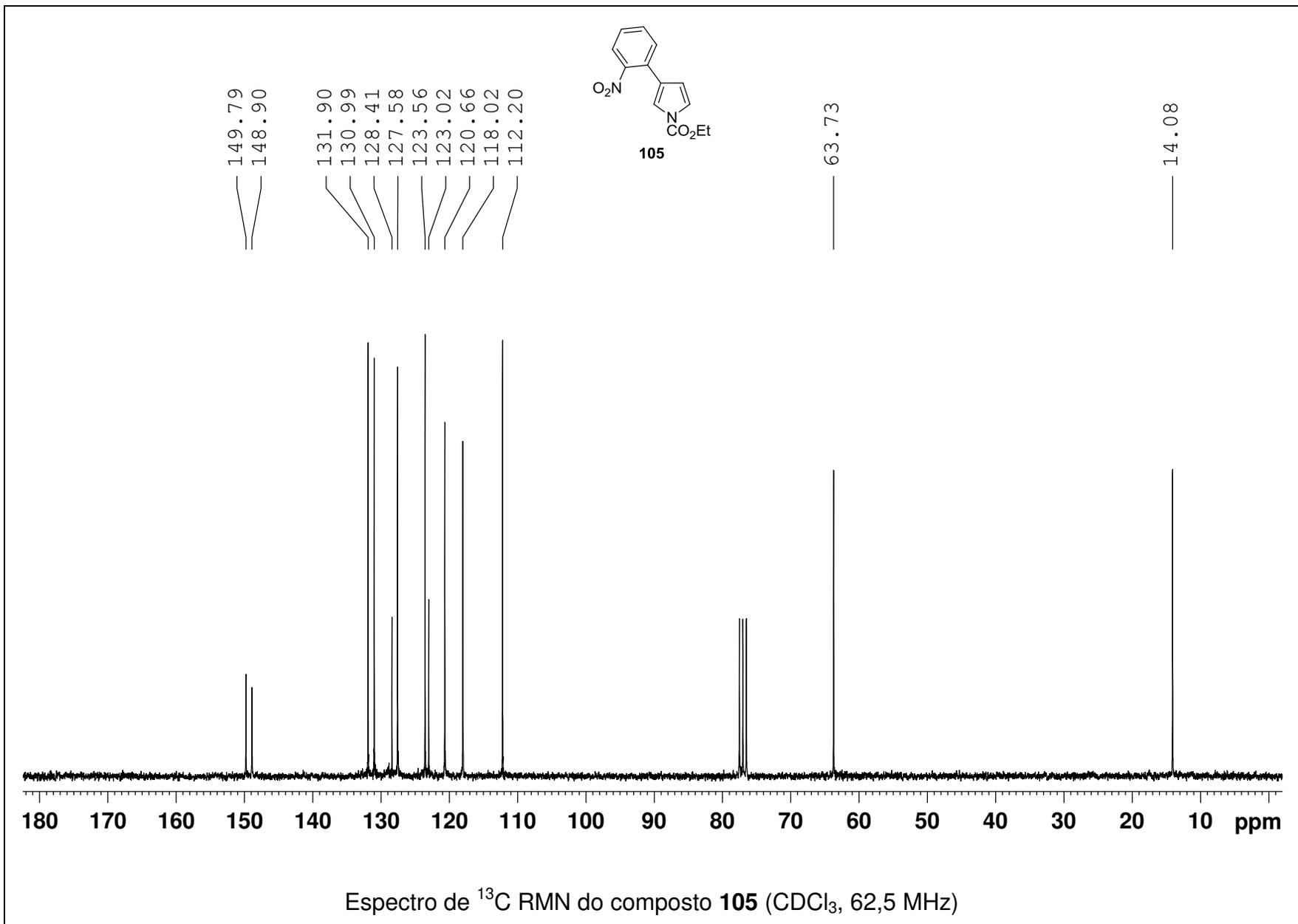


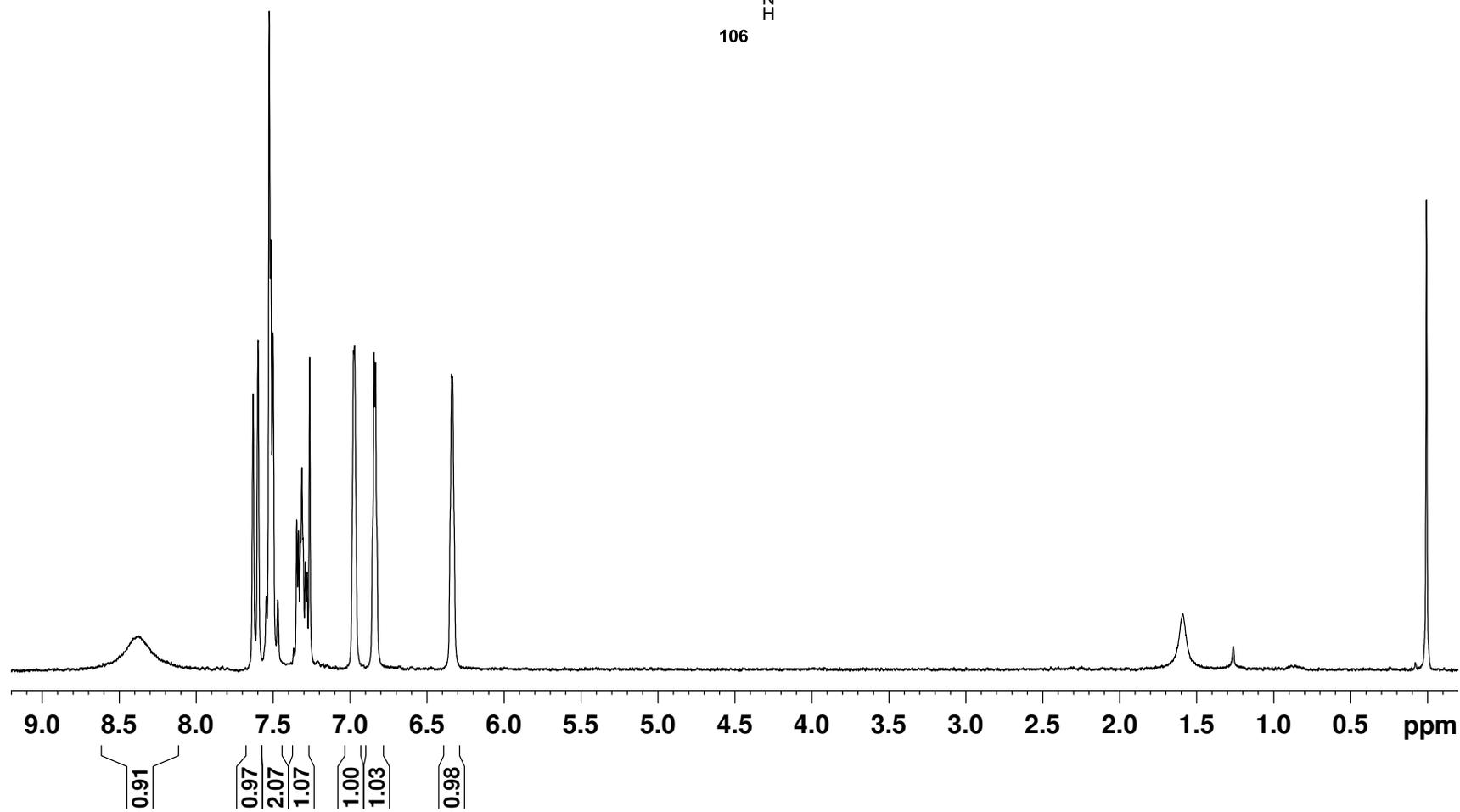
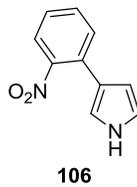


225

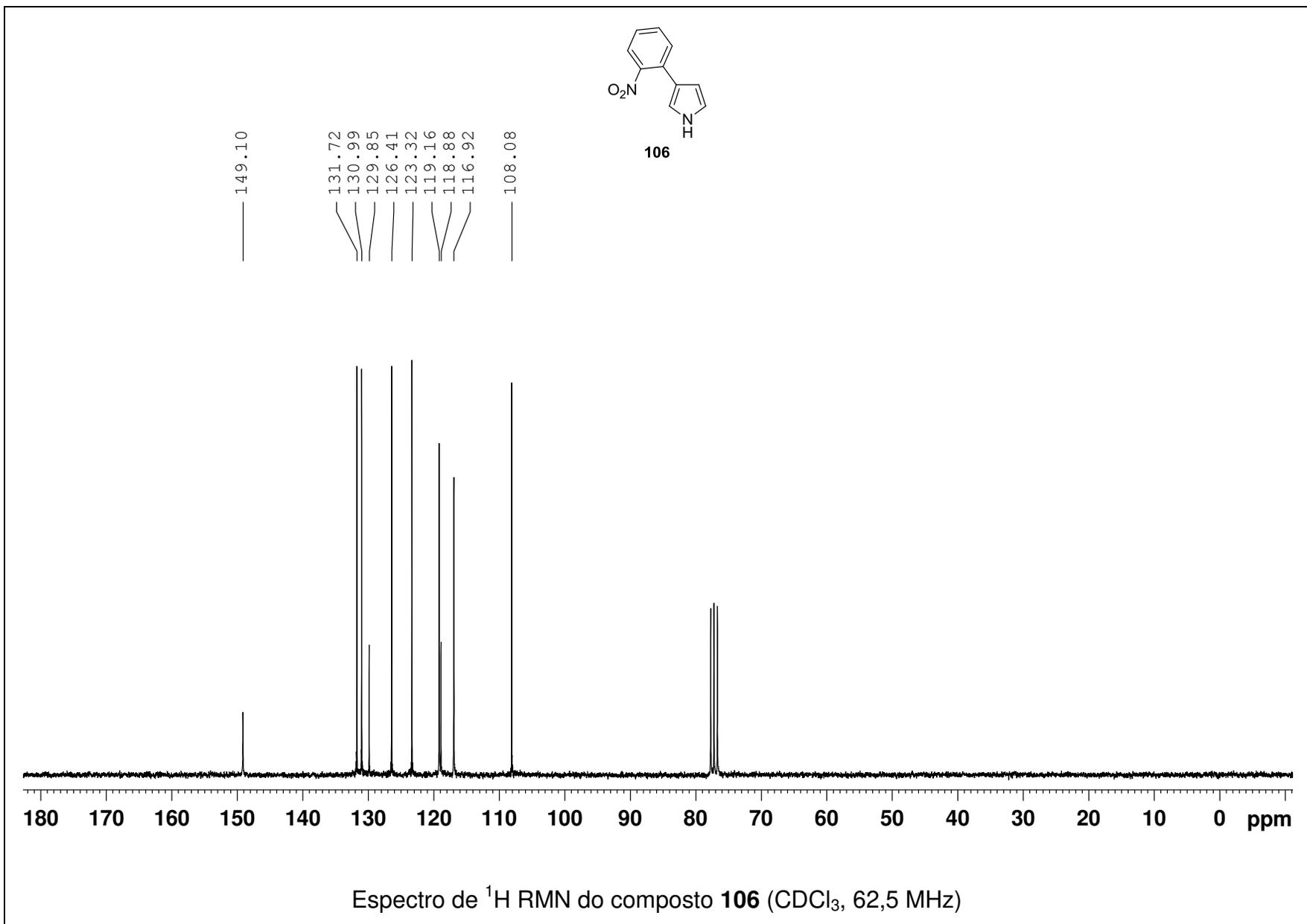


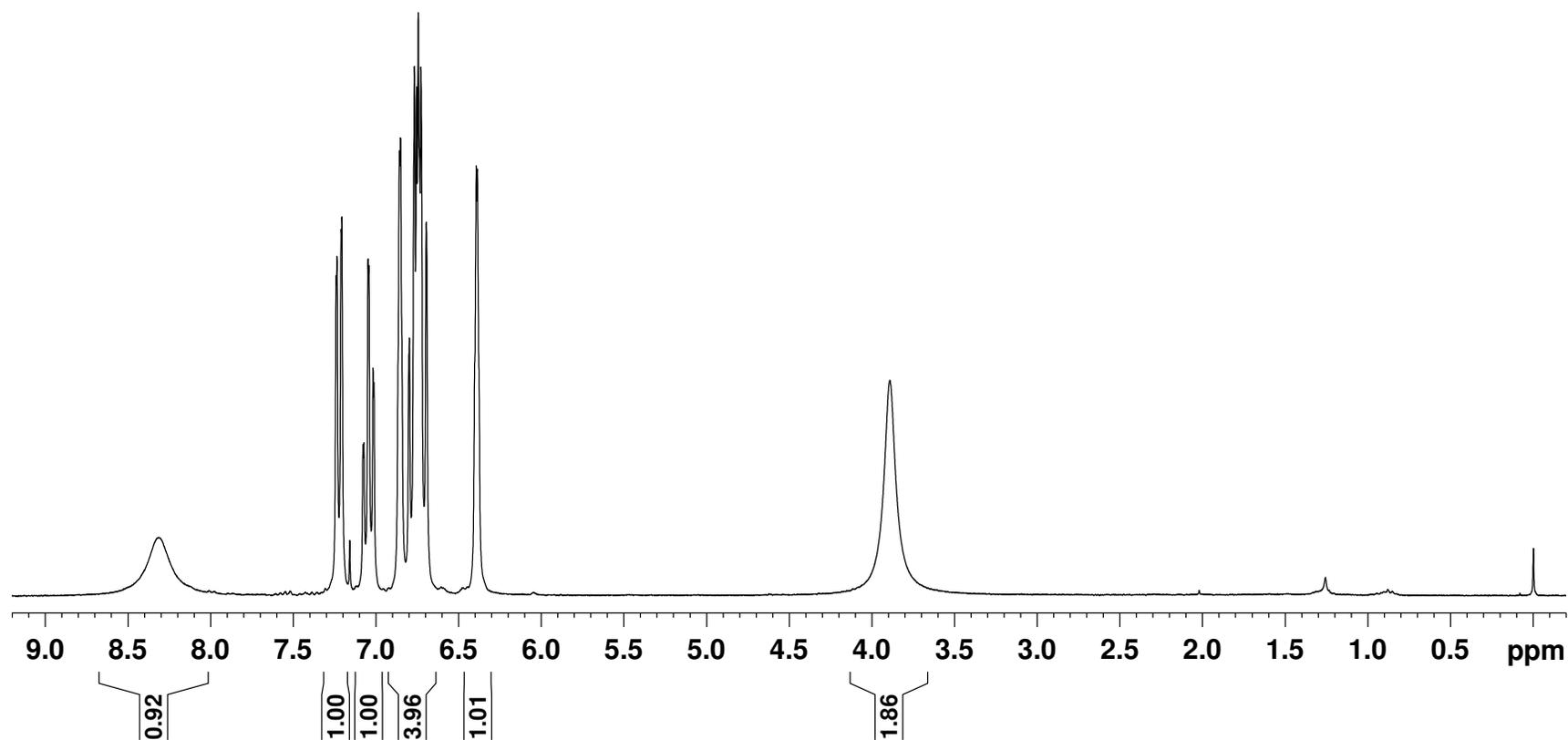
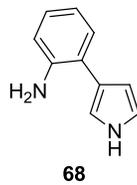
Espectro de ^1H RMN do composto **105** (CDCl_3 , 250 MHz)





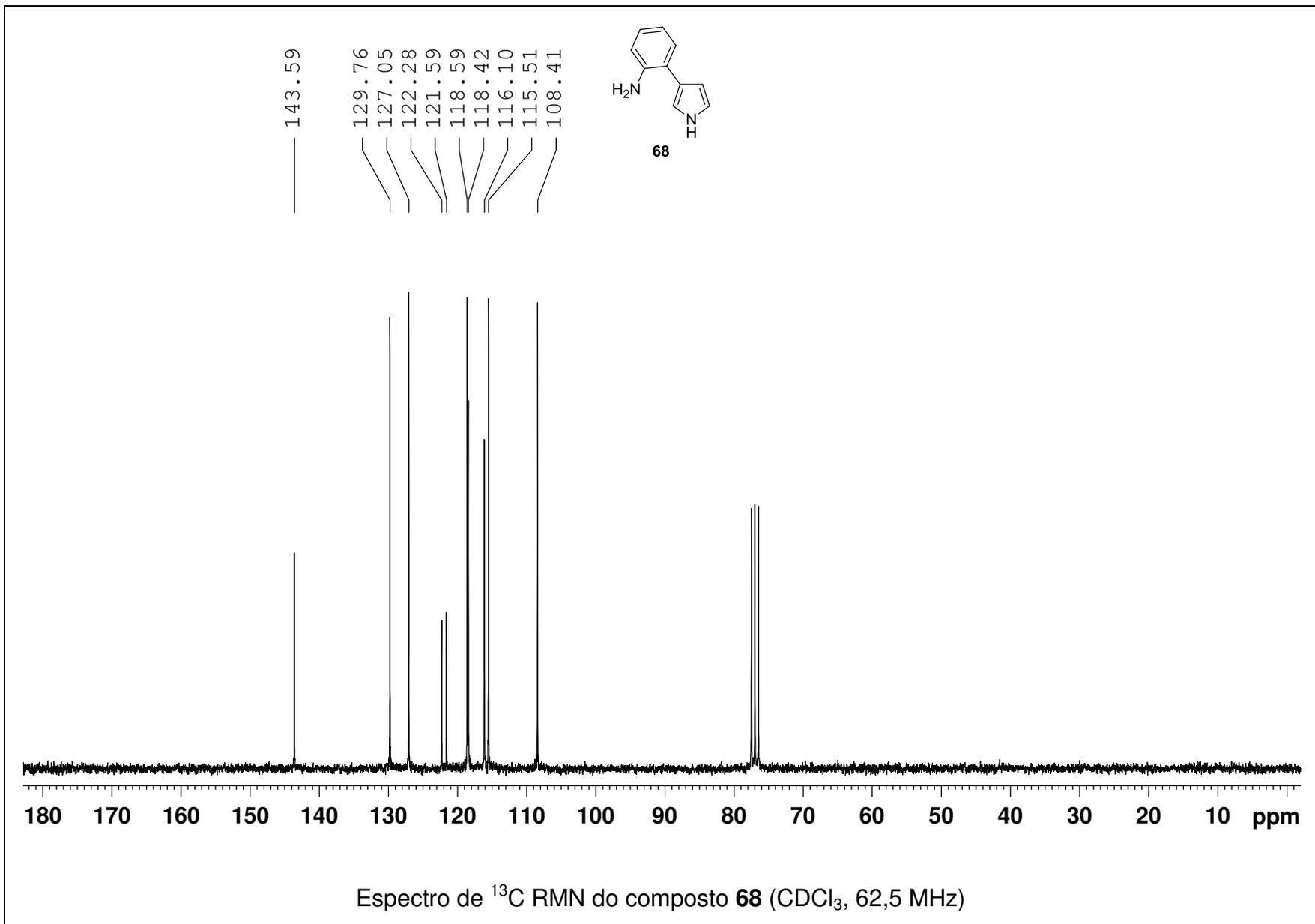
Espectro de ^1H RMN do composto **106** (CDCl_3 , 250 MHz)

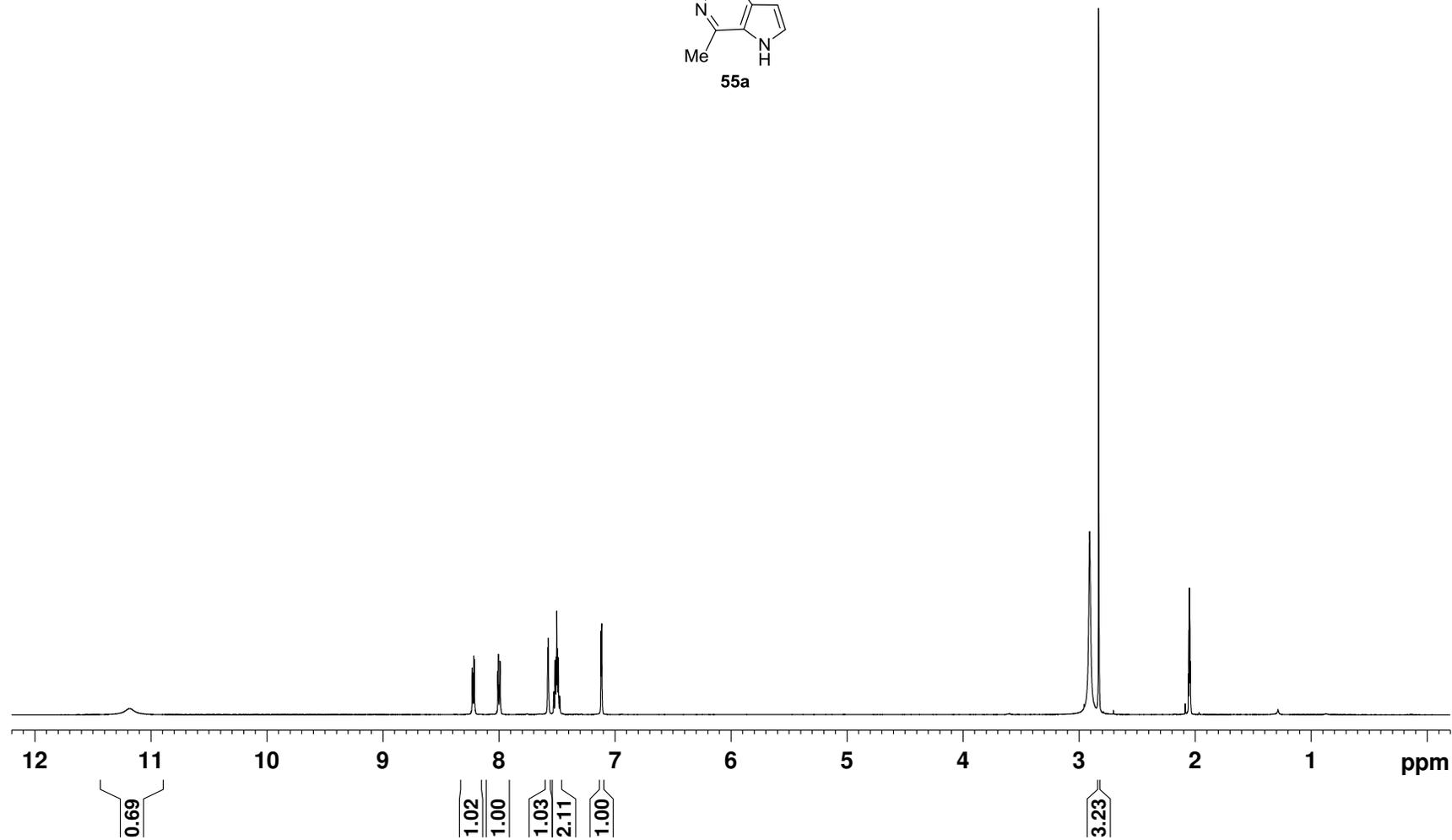
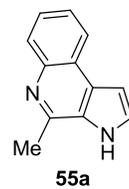




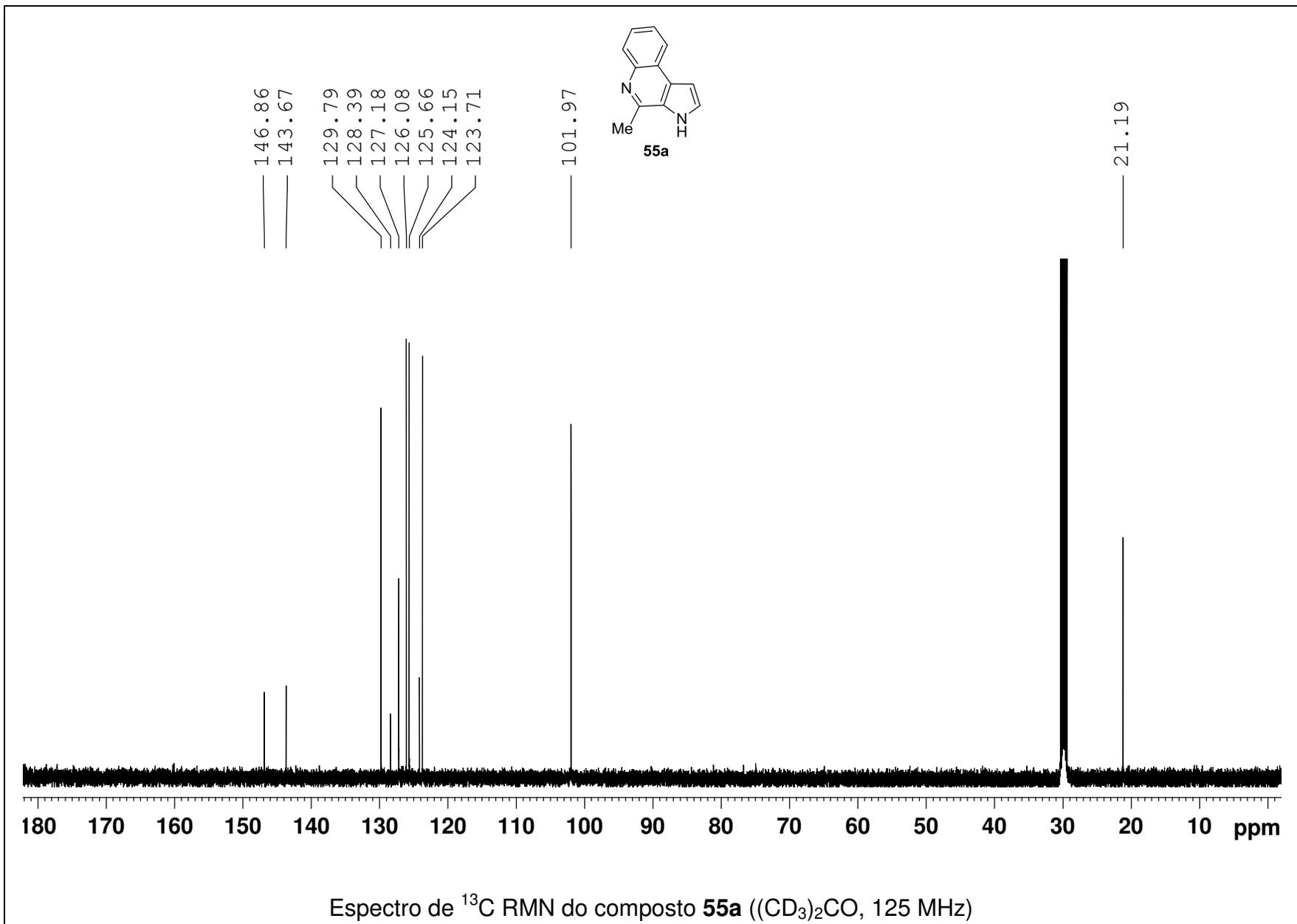
Espectro de ^1H RMN do composto **68** (CDCl_3 , 250 MHz)

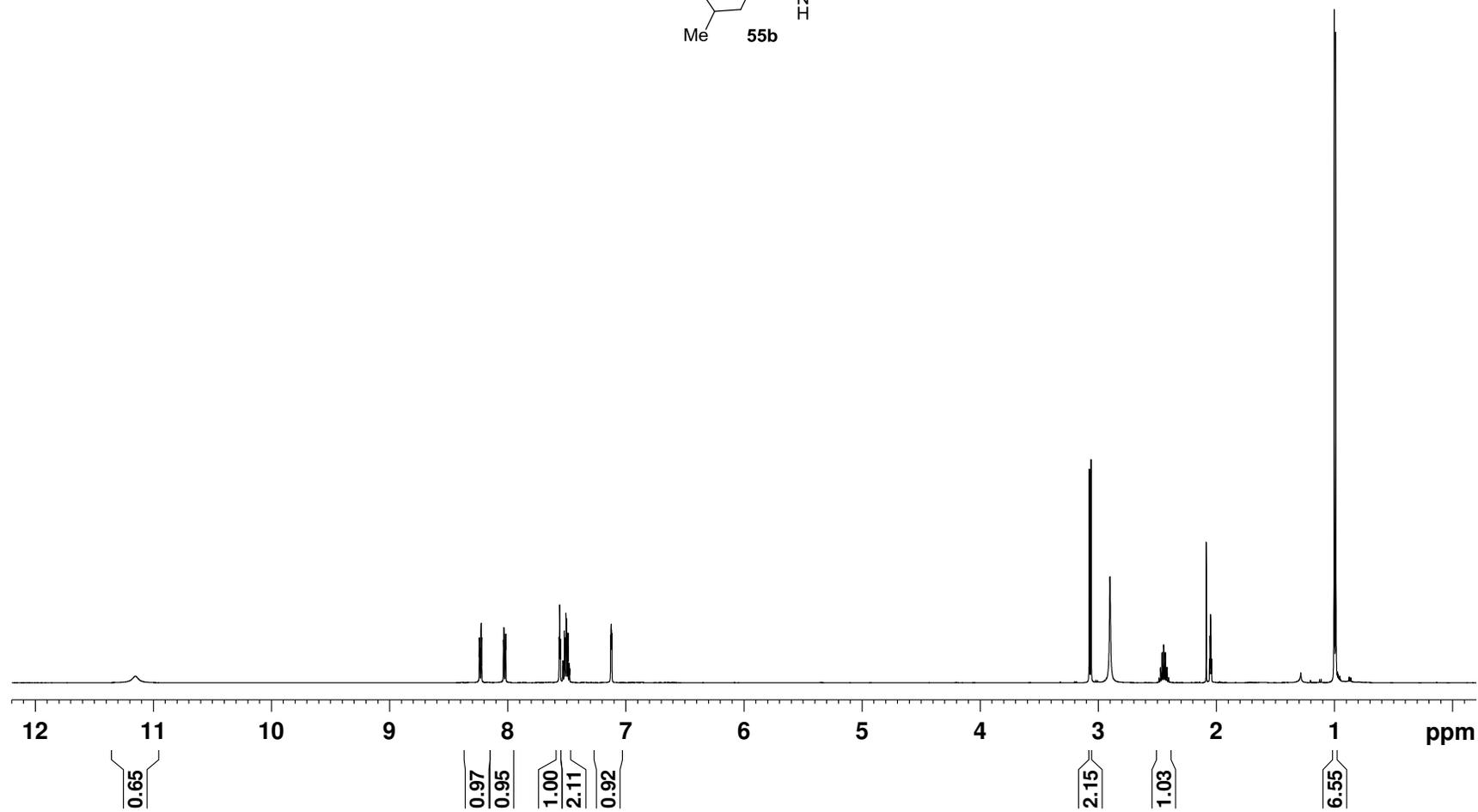
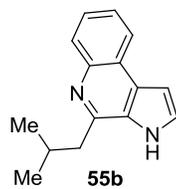
230



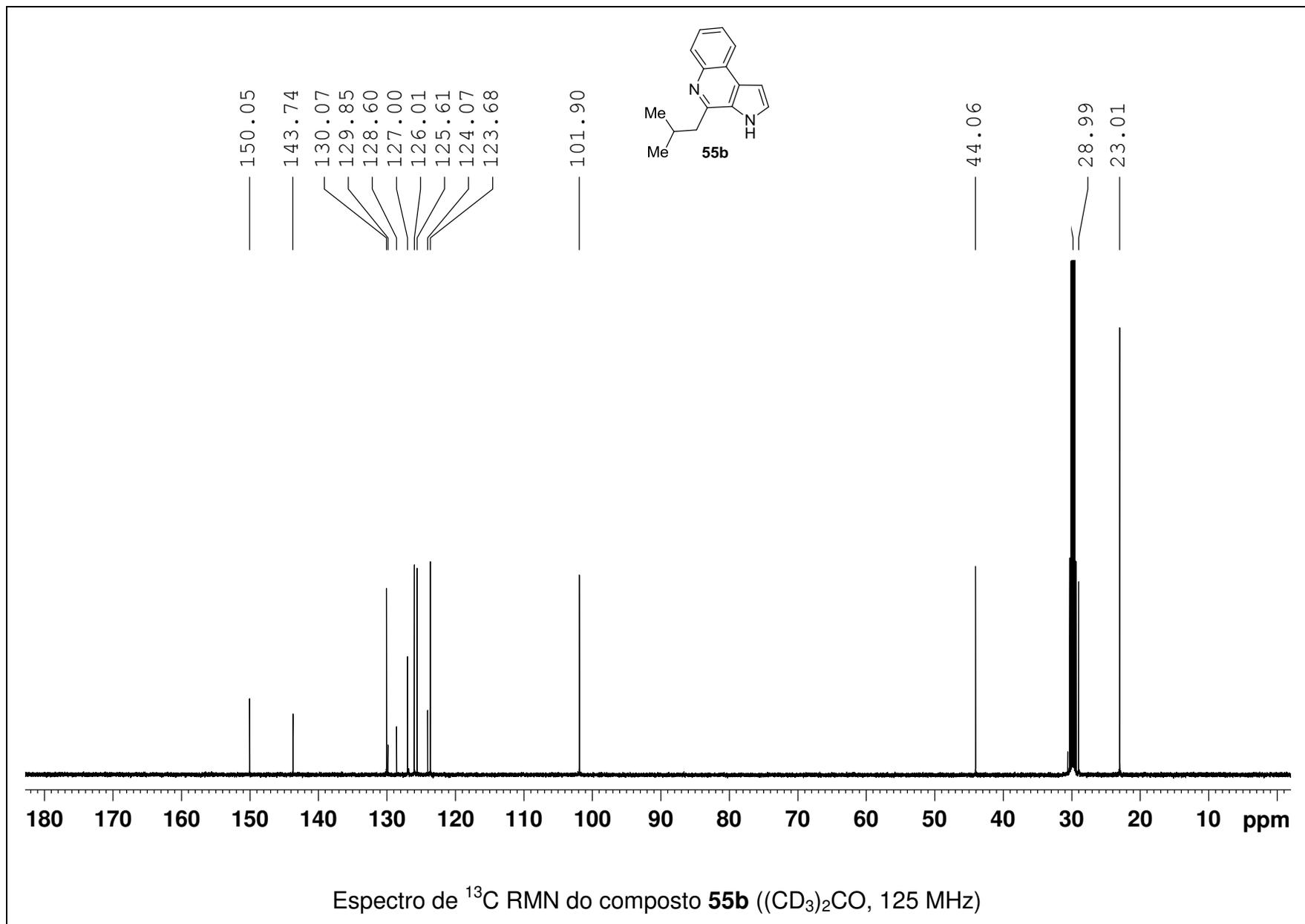


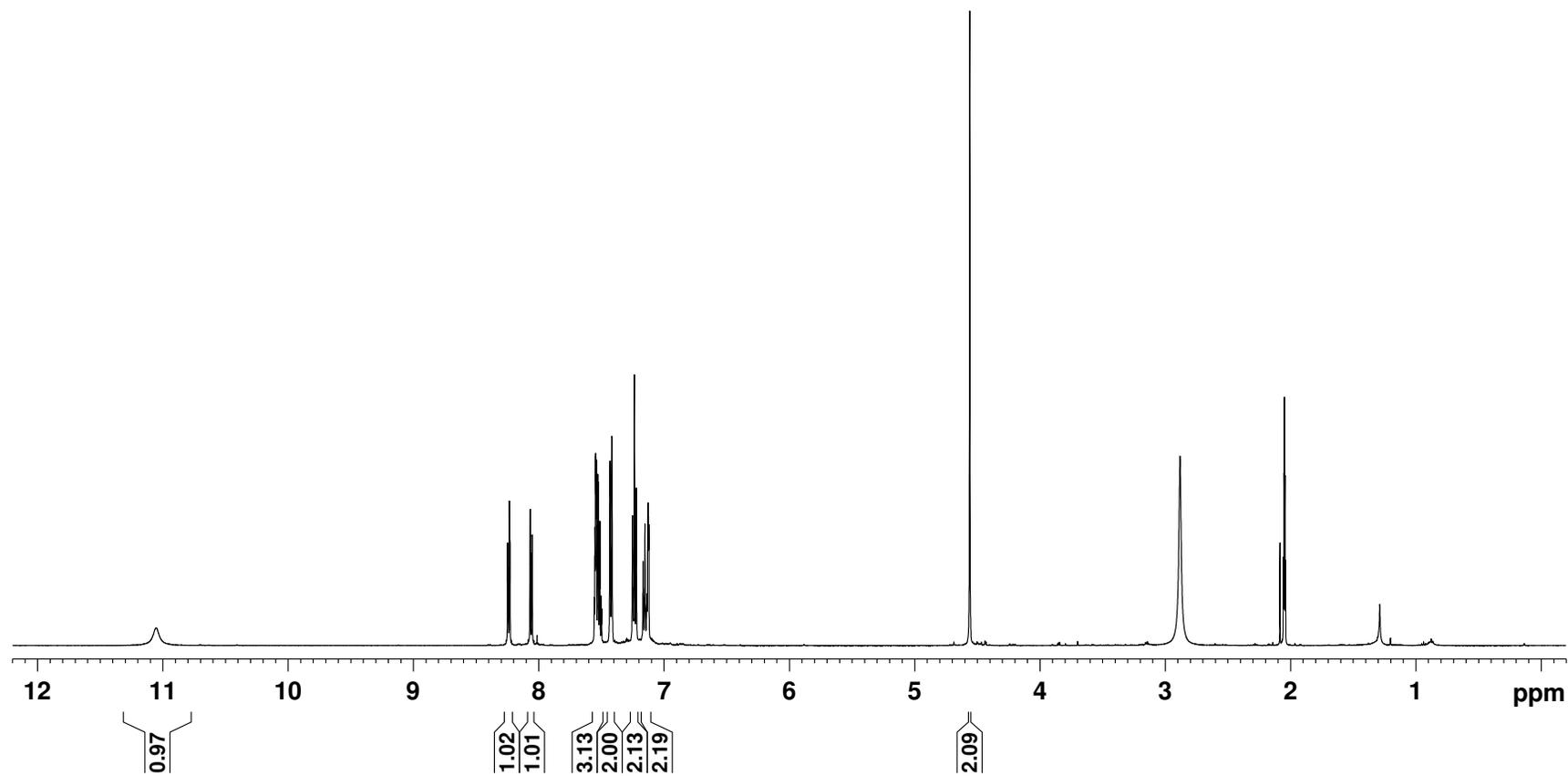
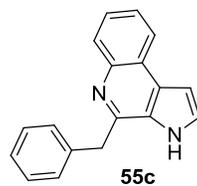
Espectro de ^1H RMN do composto **55a** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 MHz)



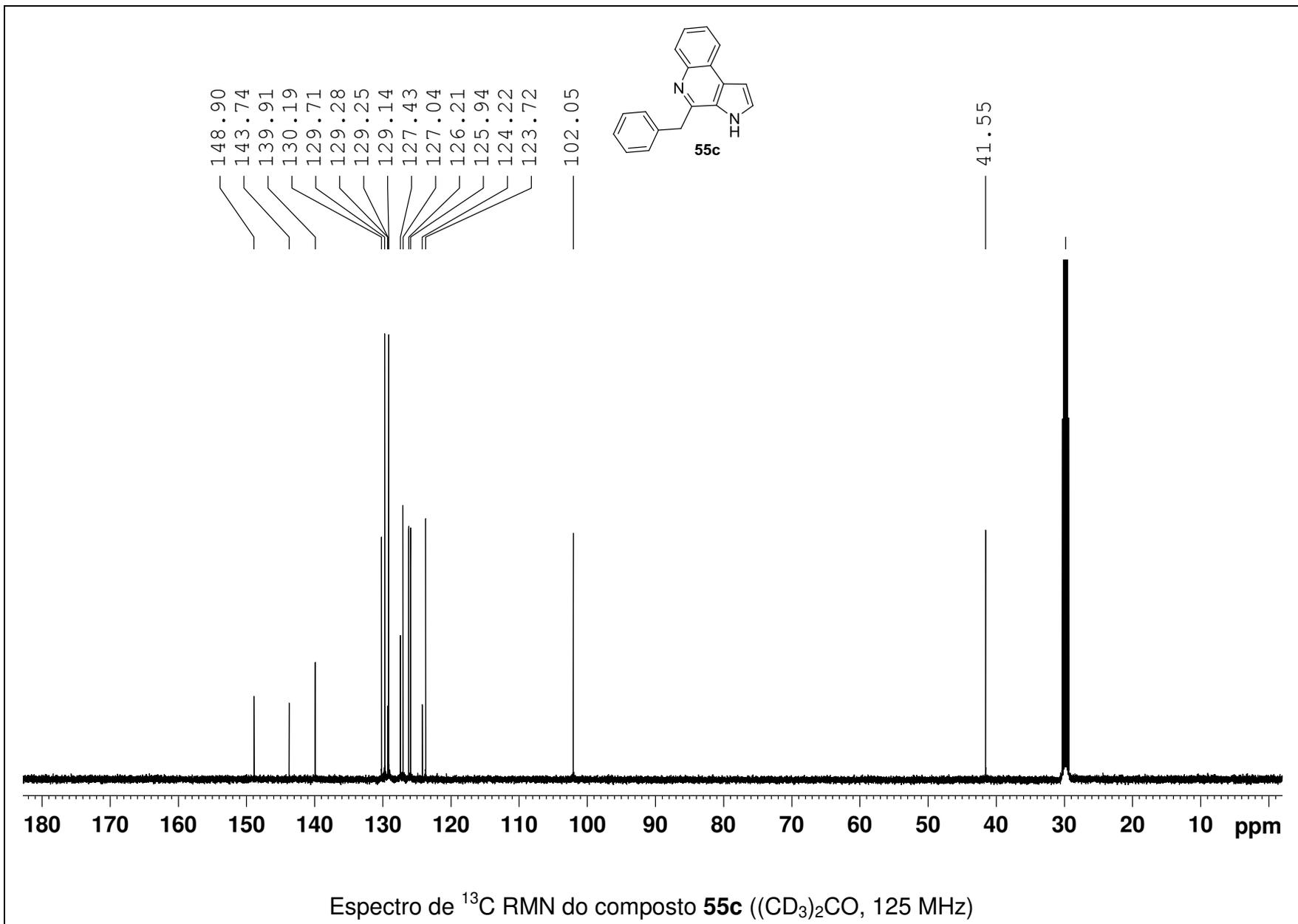


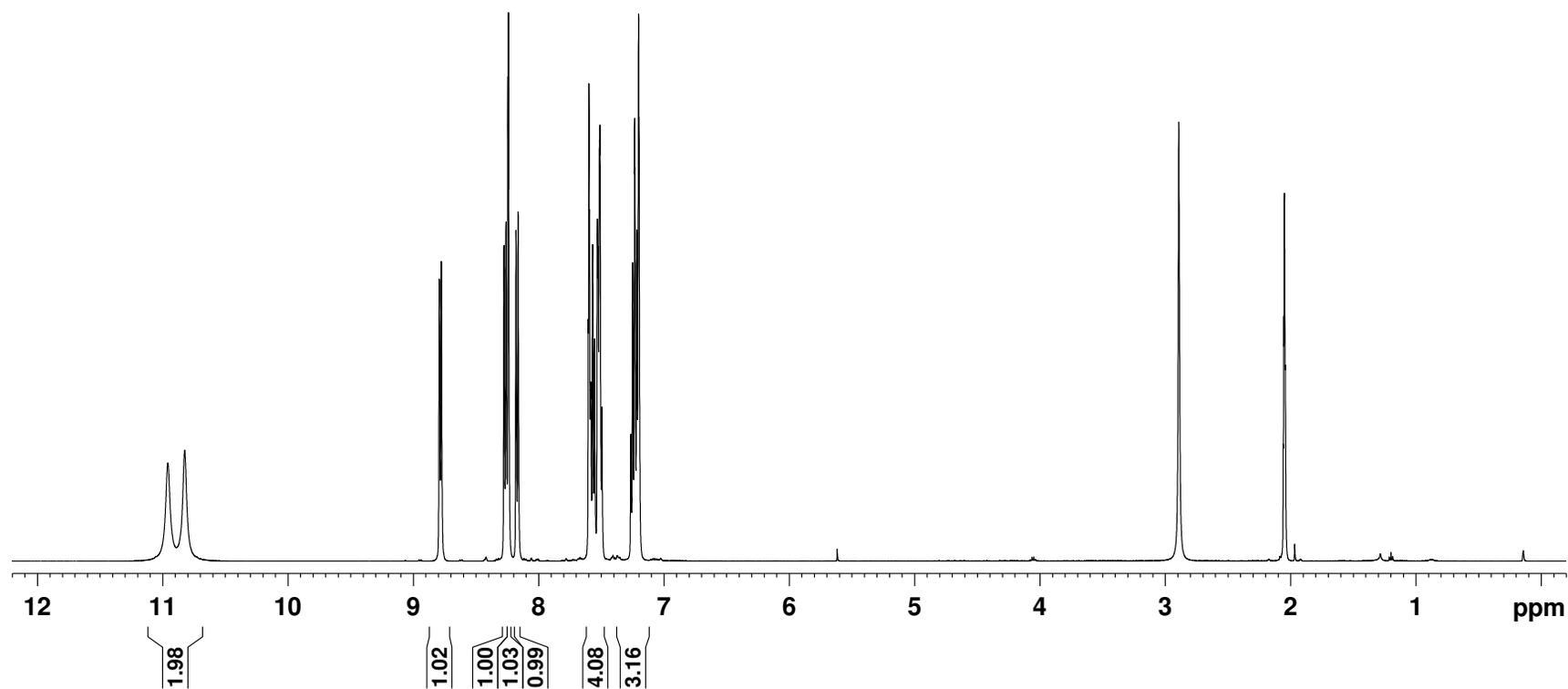
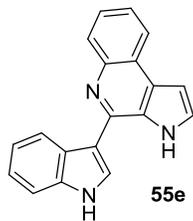
Espectro de ^1H RMN do composto **55b** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 MHz)



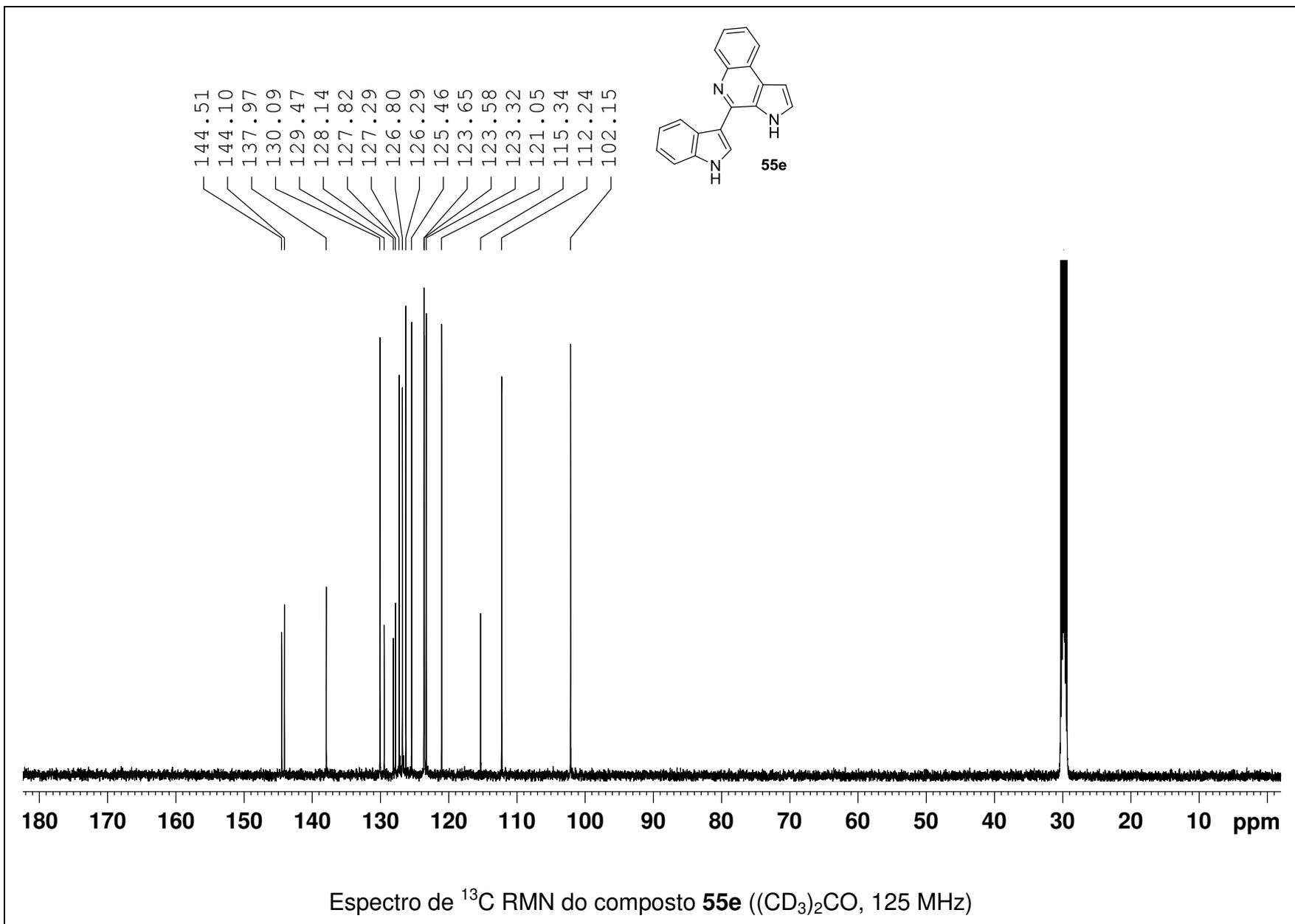


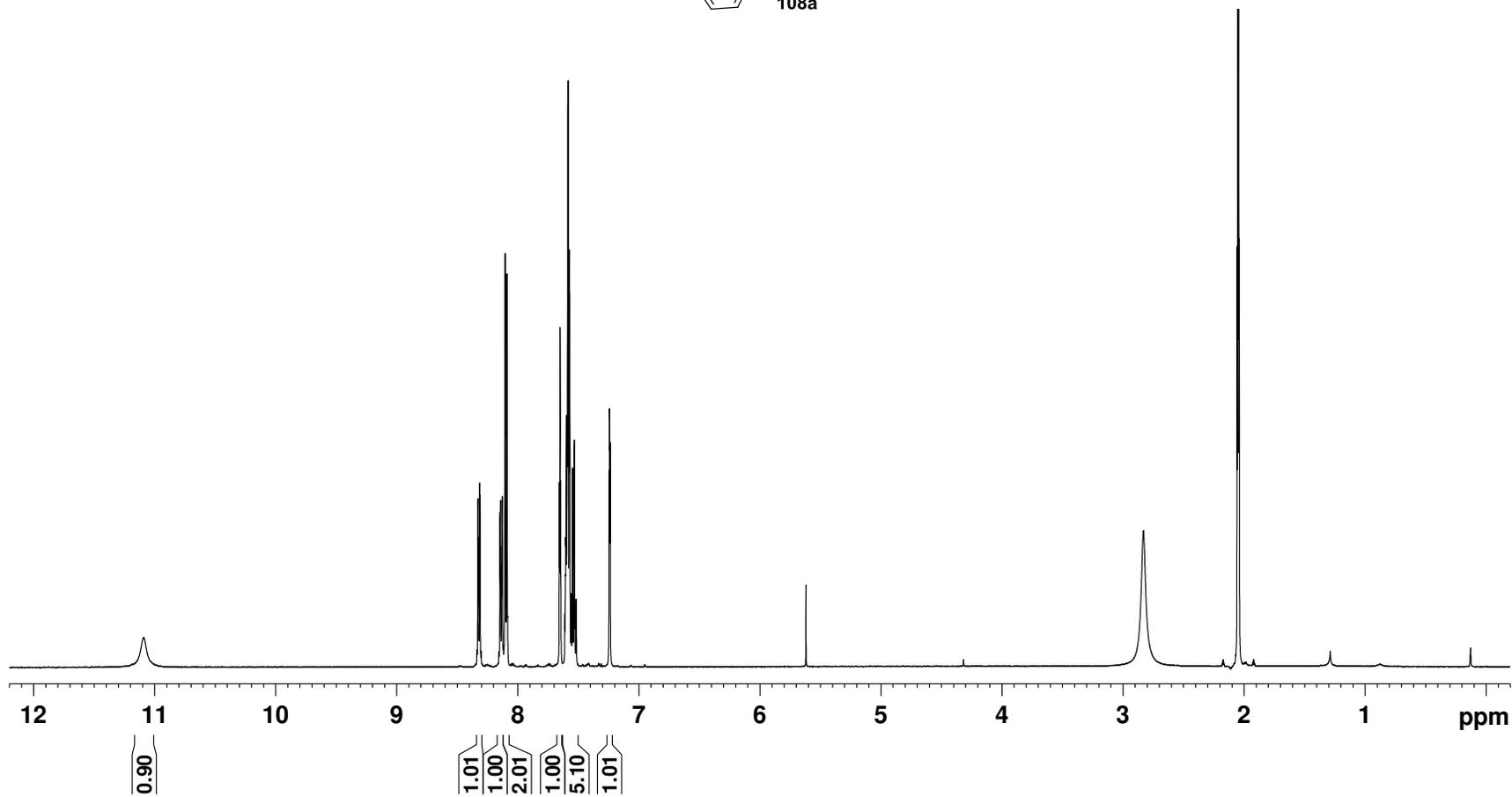
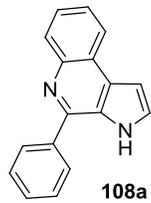
Espectro de ^1H RMN do composto **55c** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 MHz)



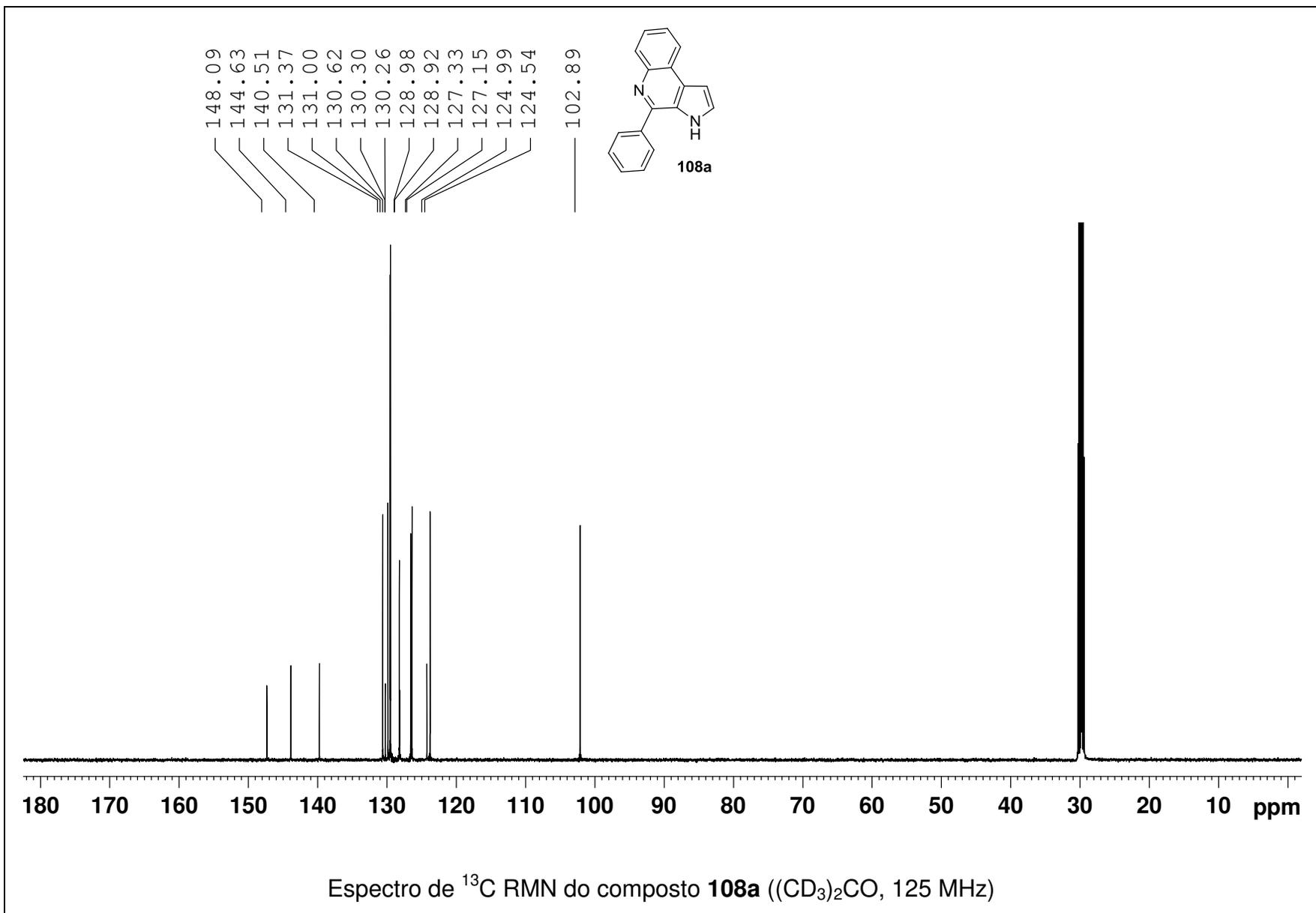


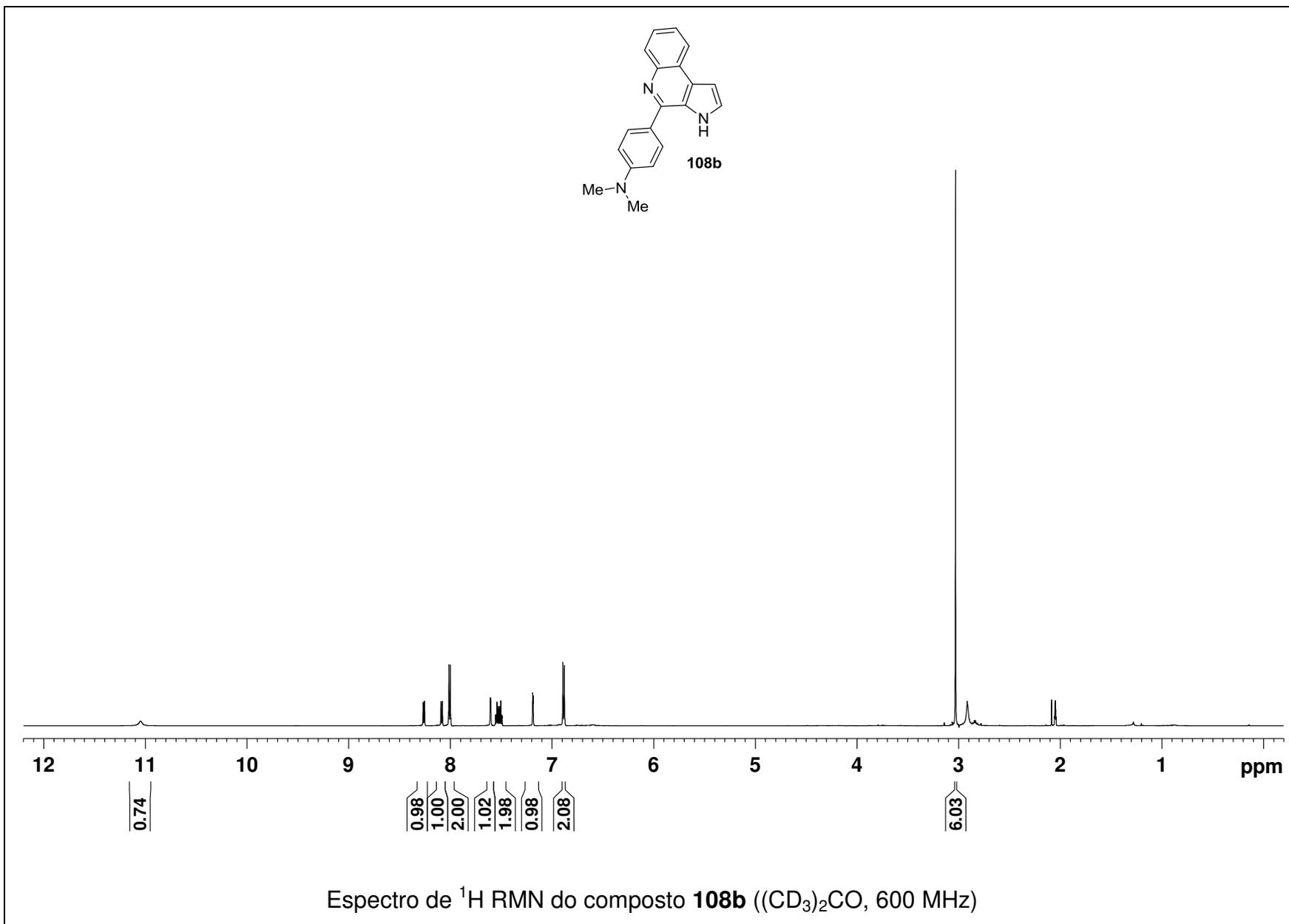
Espectro de ^1H RMN do composto **55e** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 MHz)

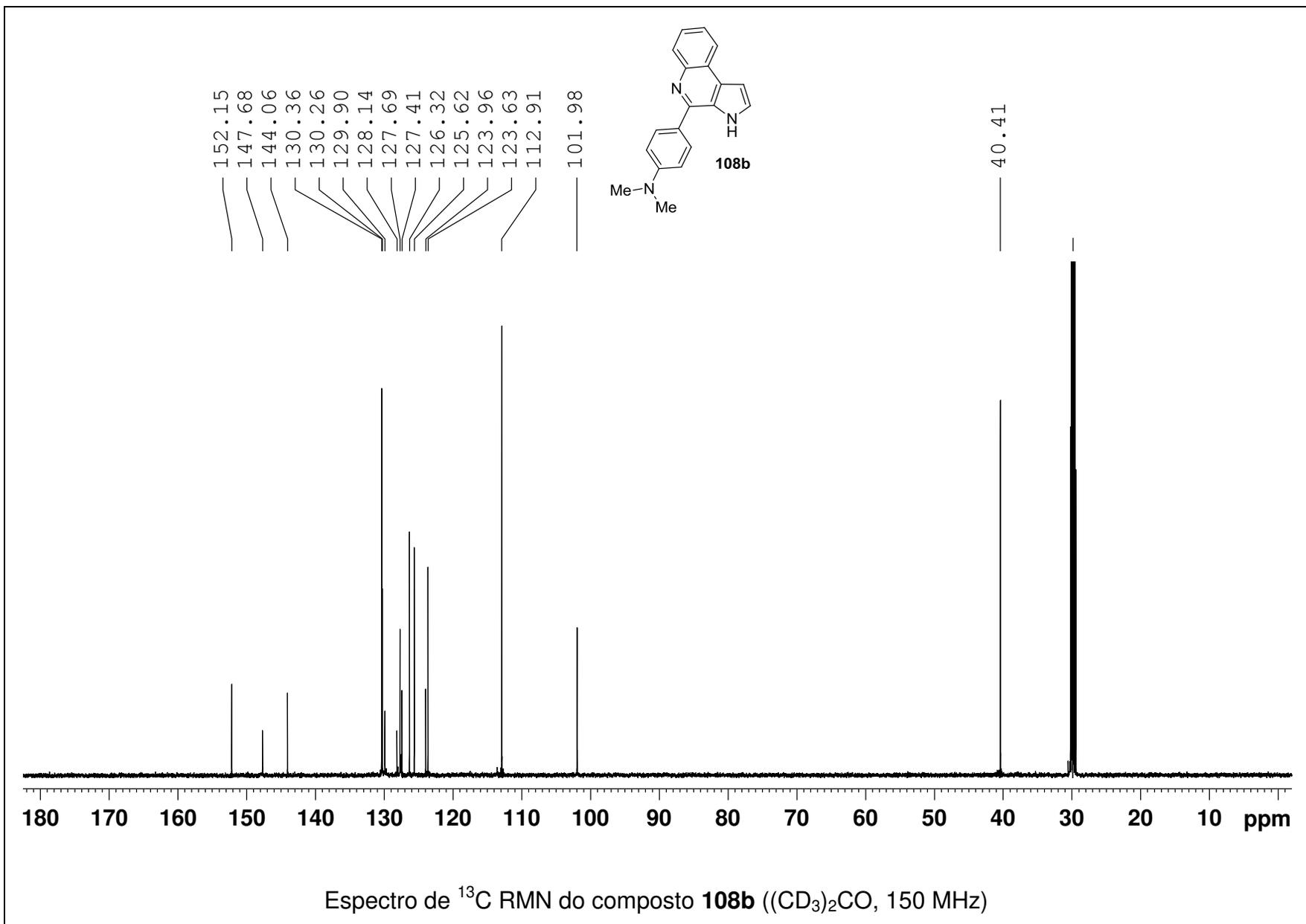


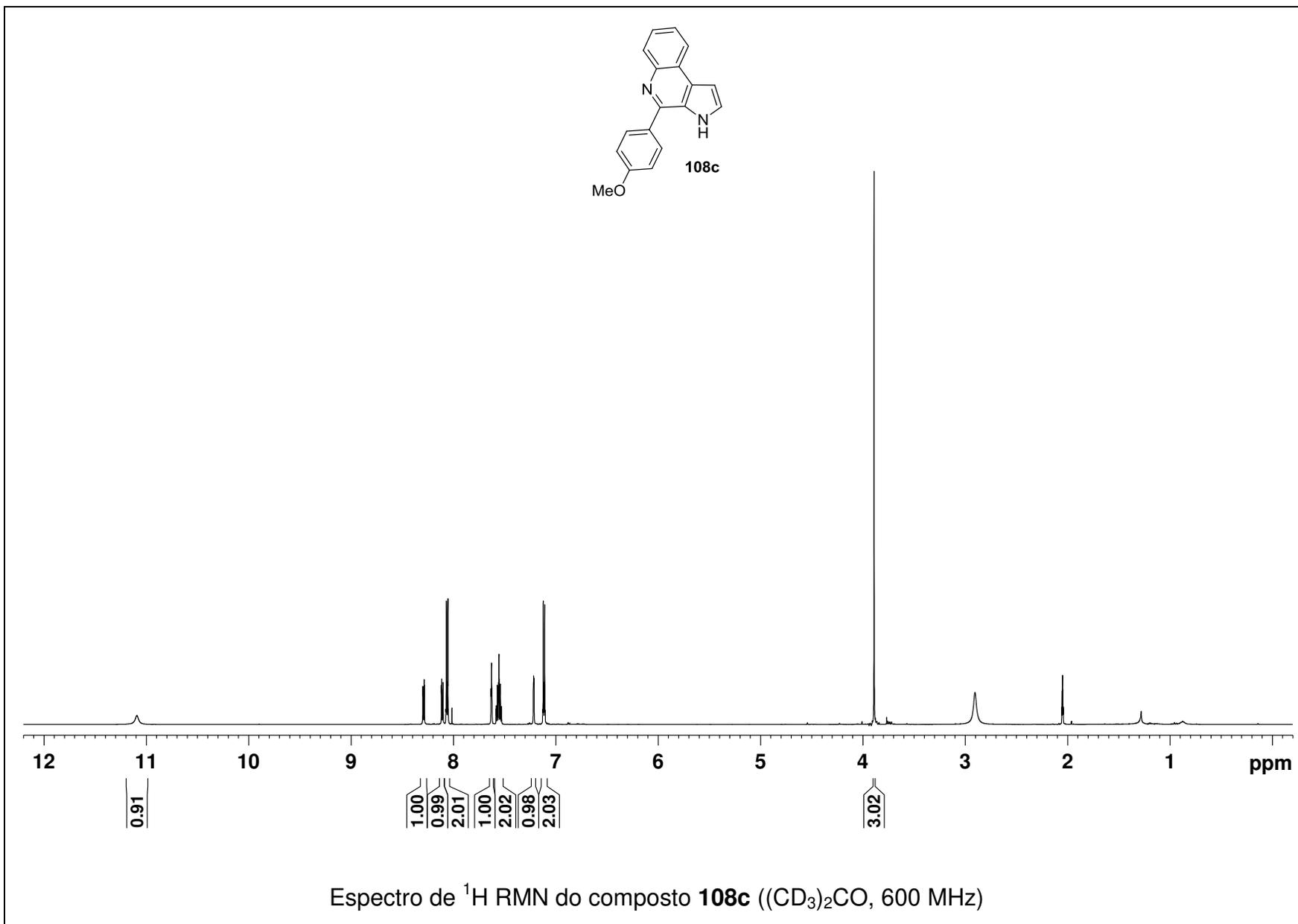


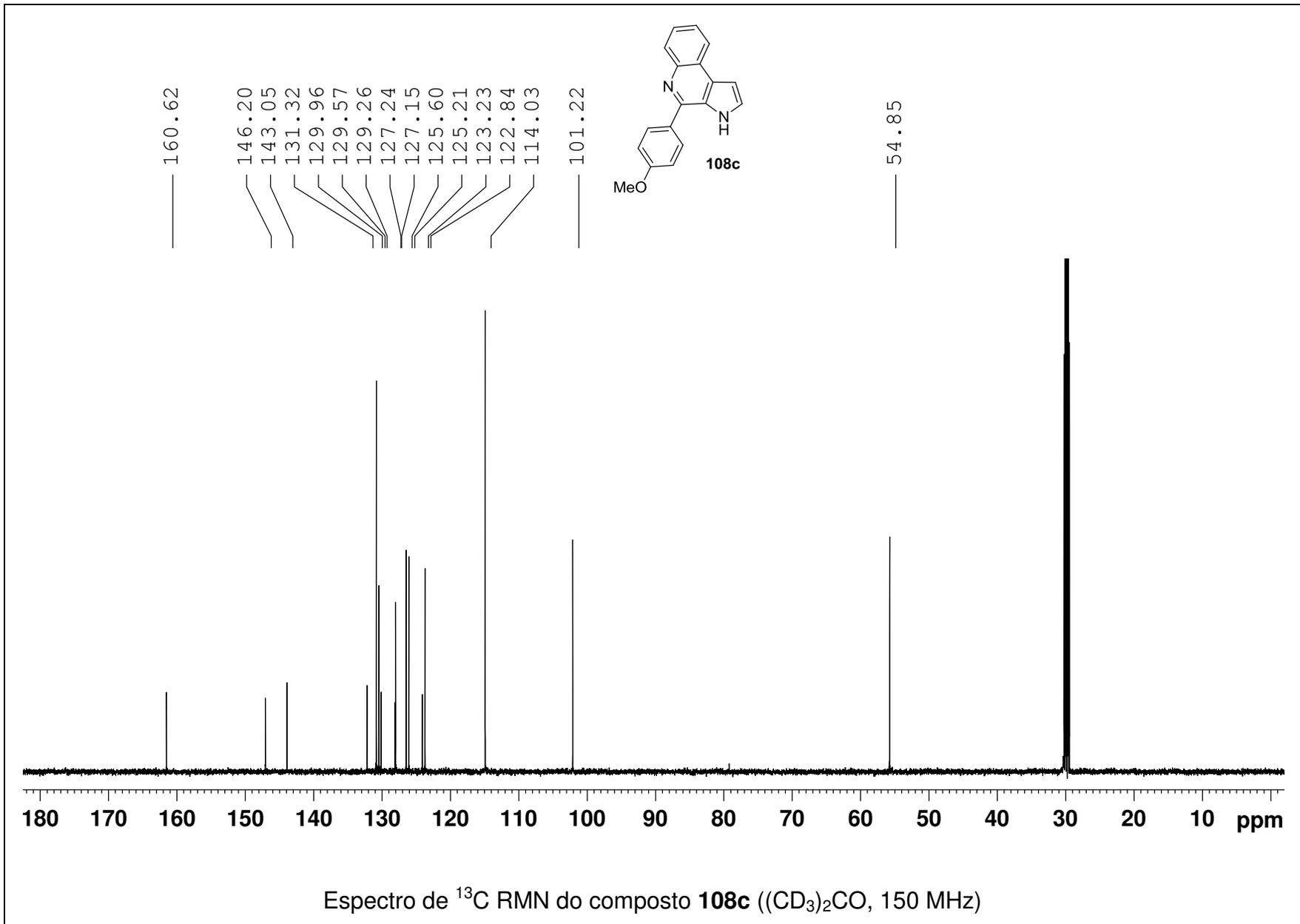
Espectro de ^1H RMN do composto **108a** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 MHz)

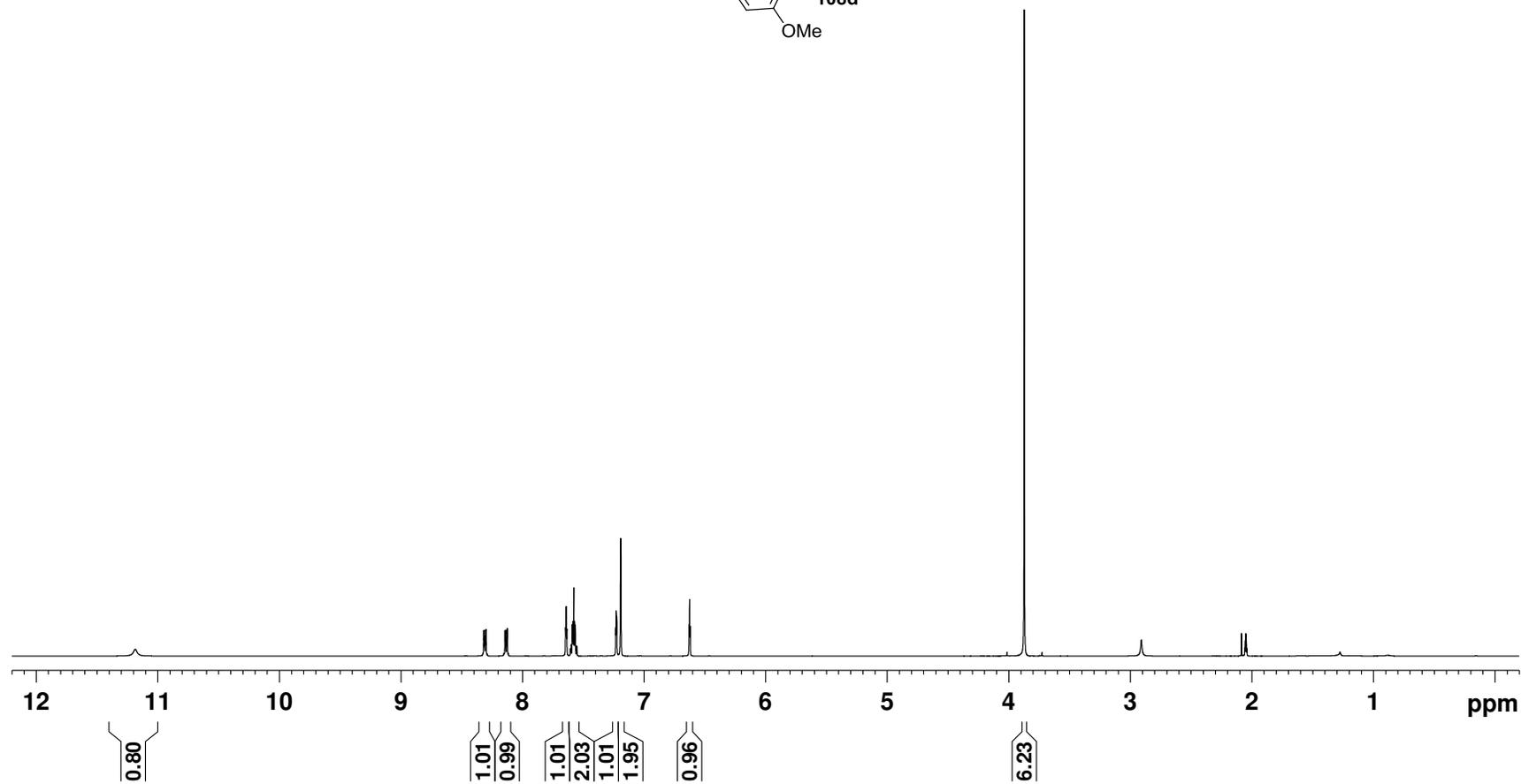
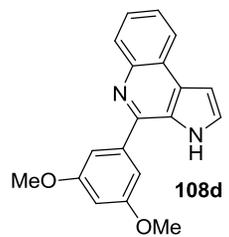




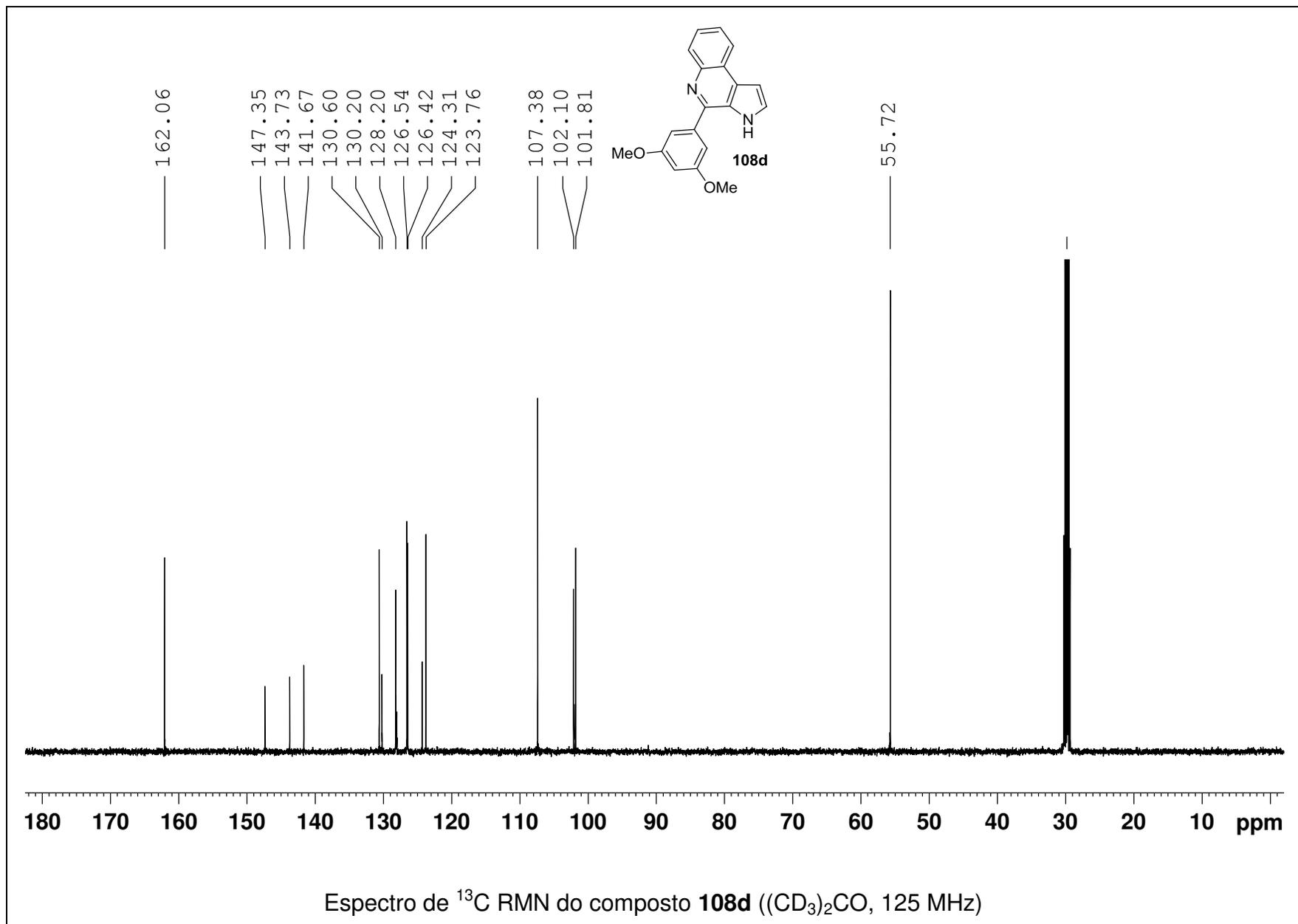


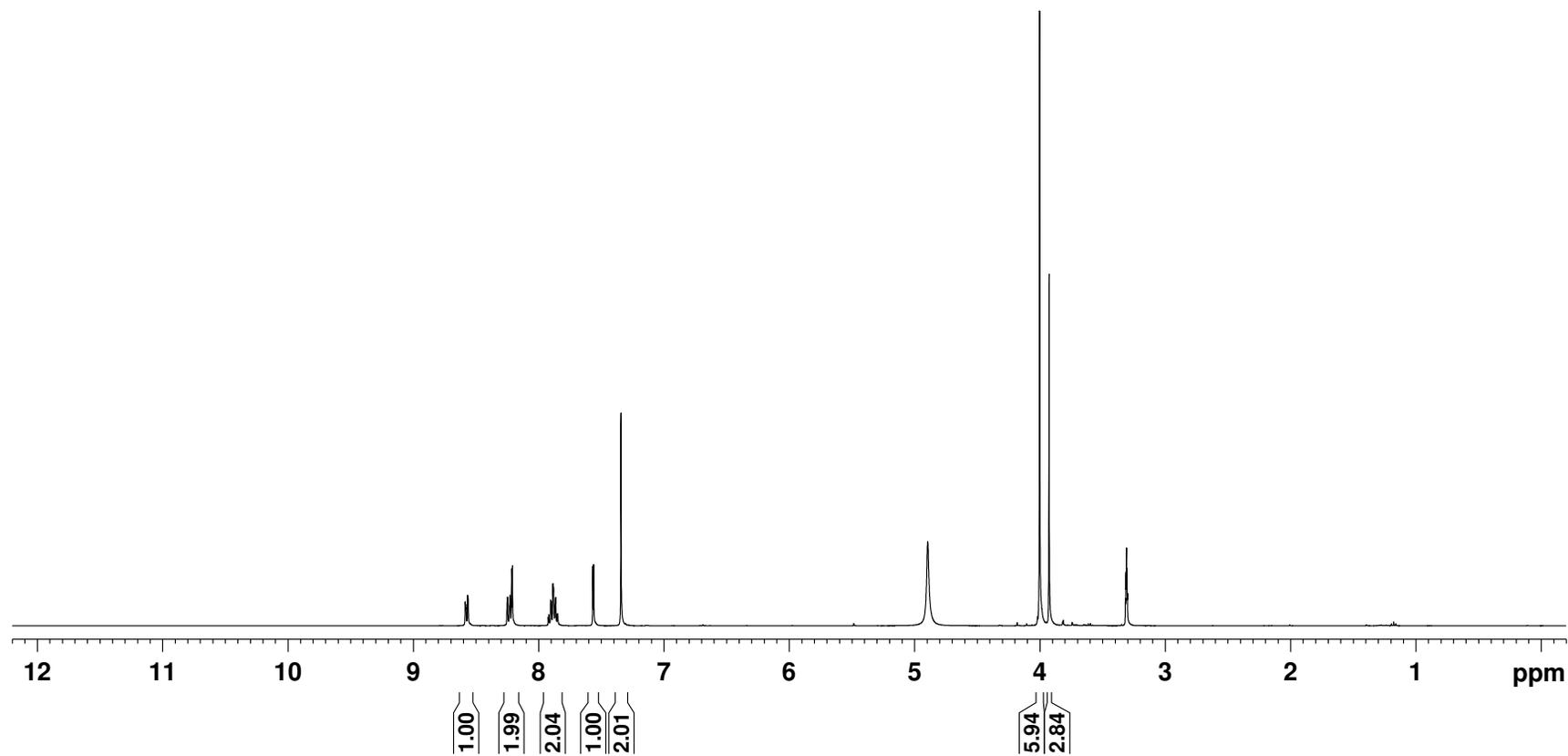
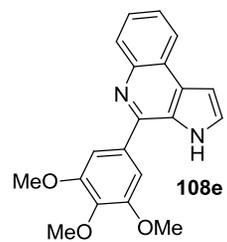




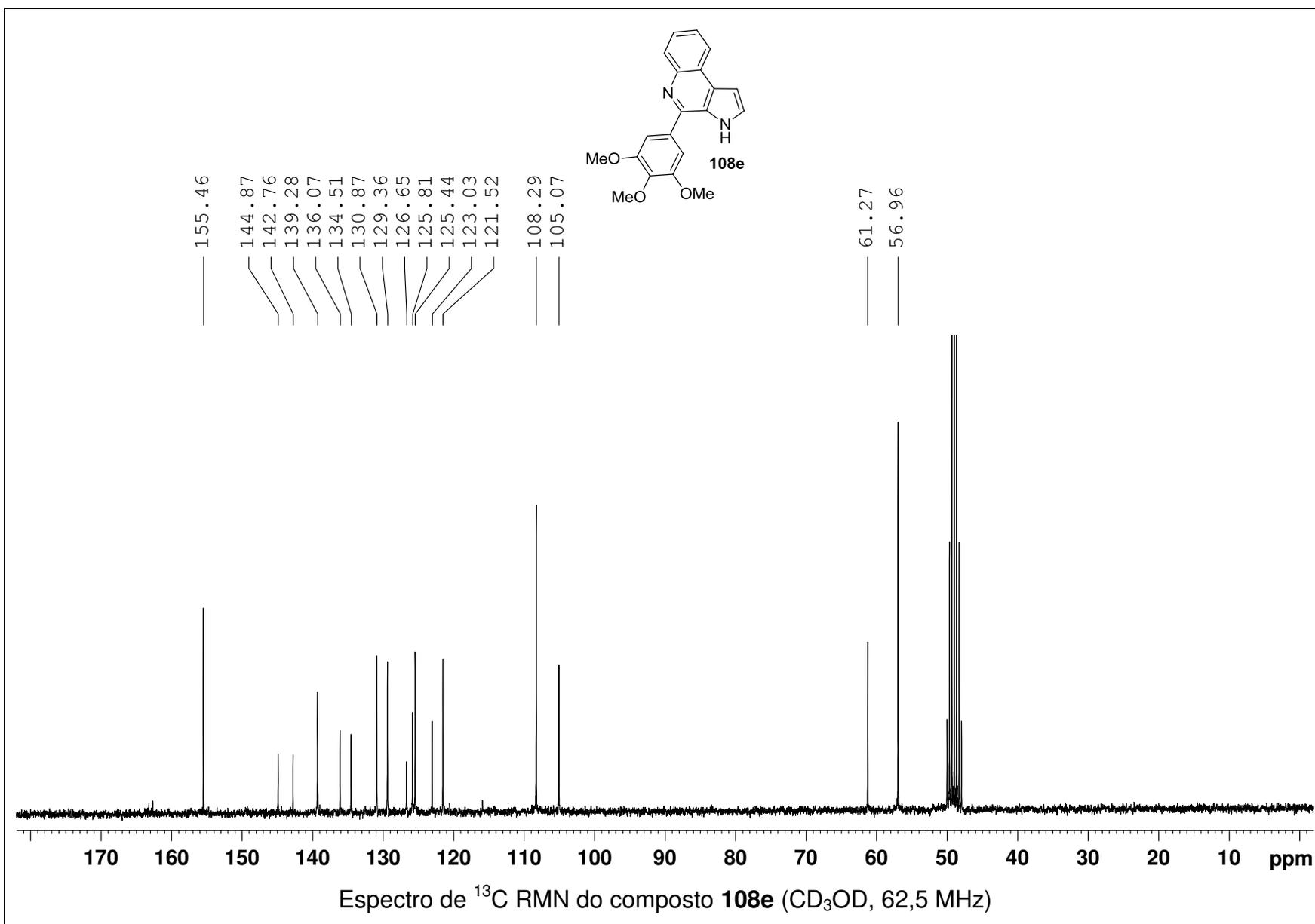


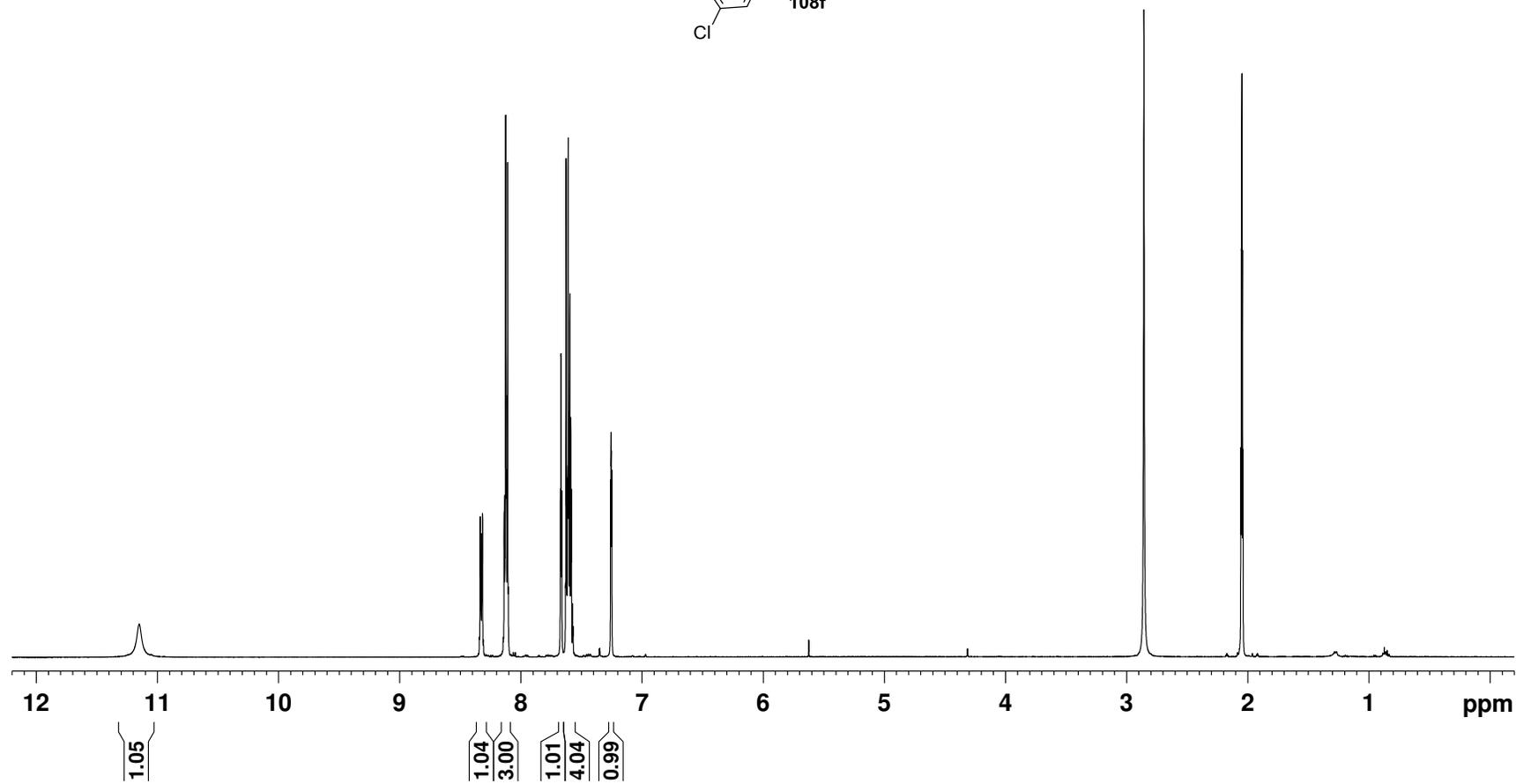
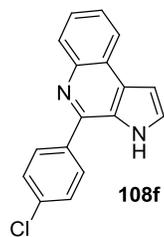
Espectro de ^1H RMN do composto **108d** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 MHz)





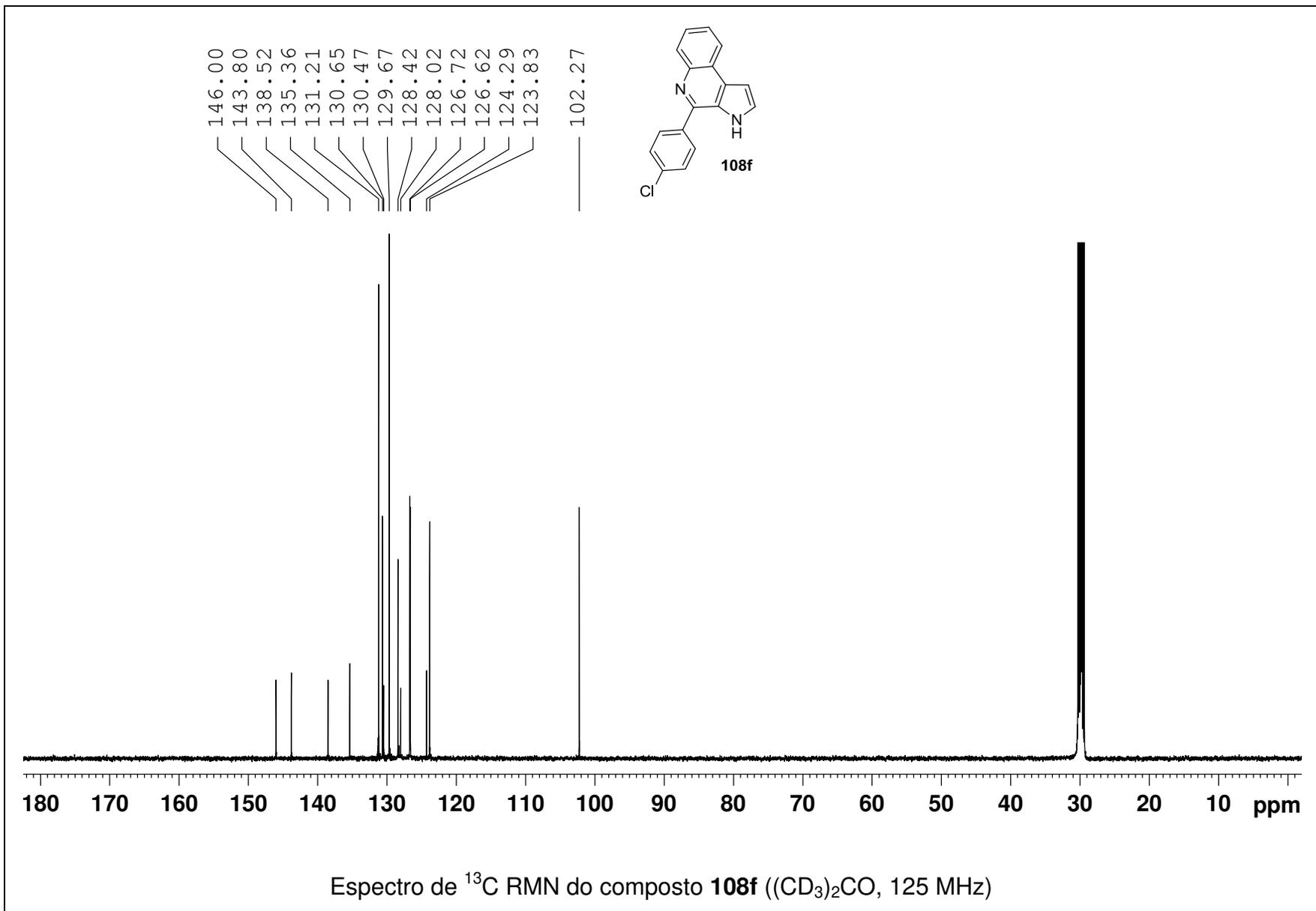
Espectro de ^1H RMN do composto **108e** (CD_3OD , 400 MHz)

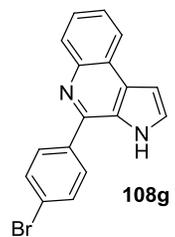




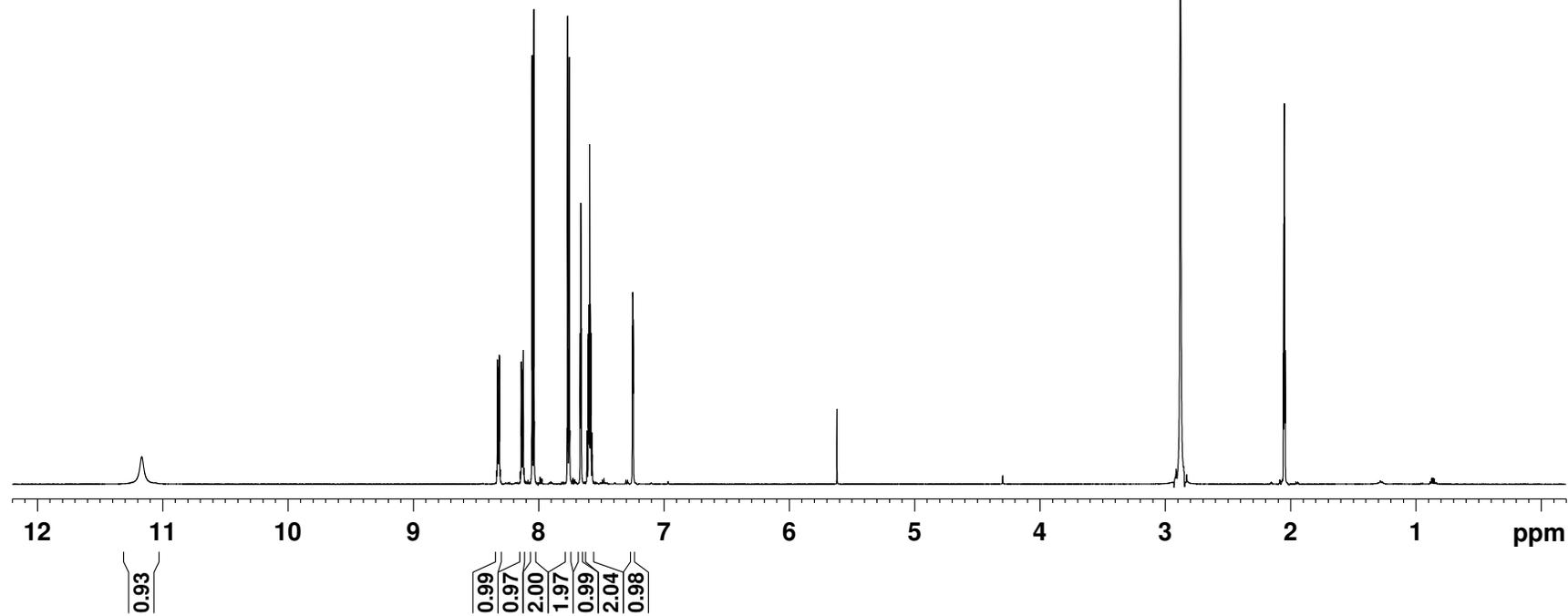
Espectro de ^1H RMN do composto **108f** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 MHz)

250

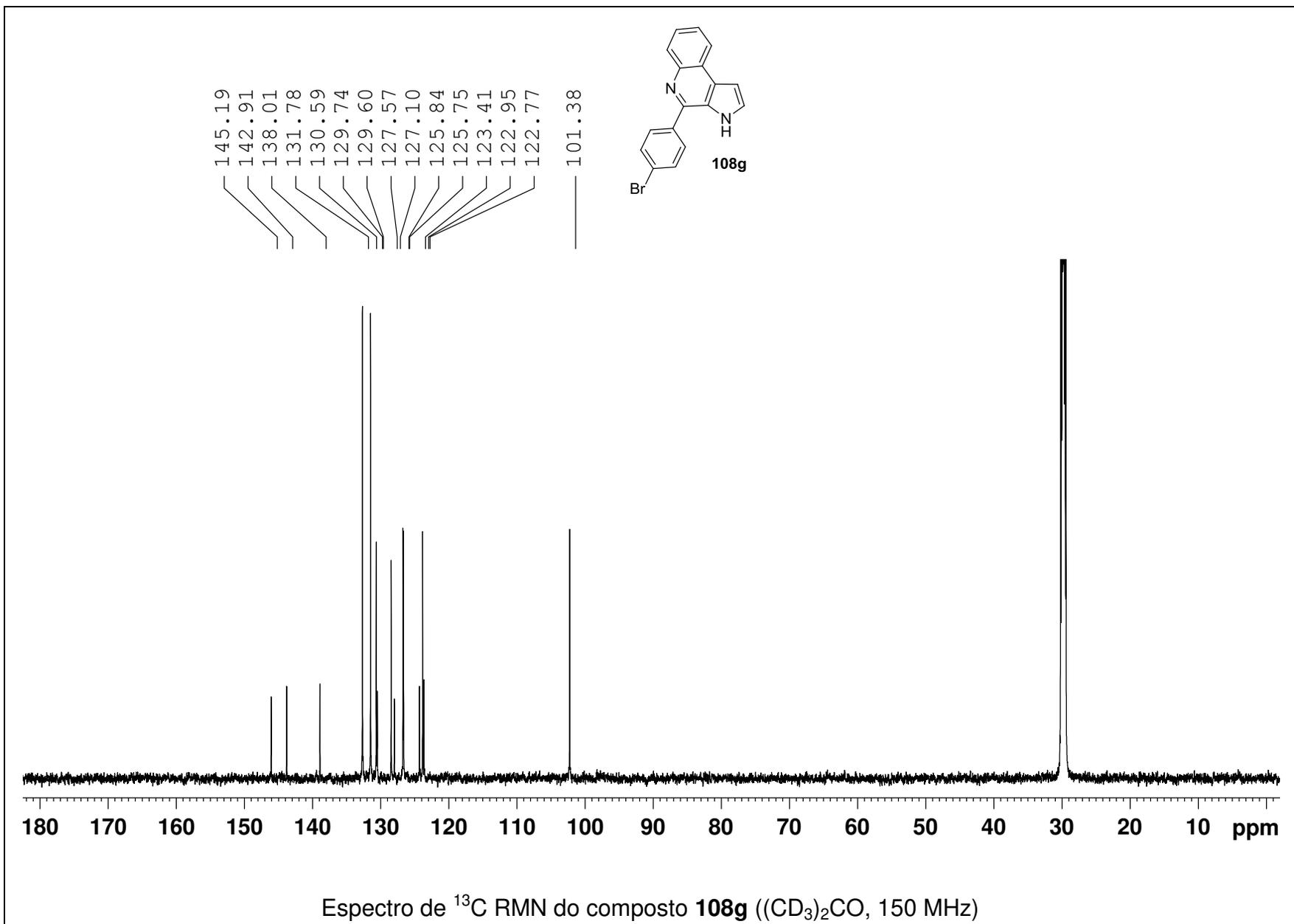


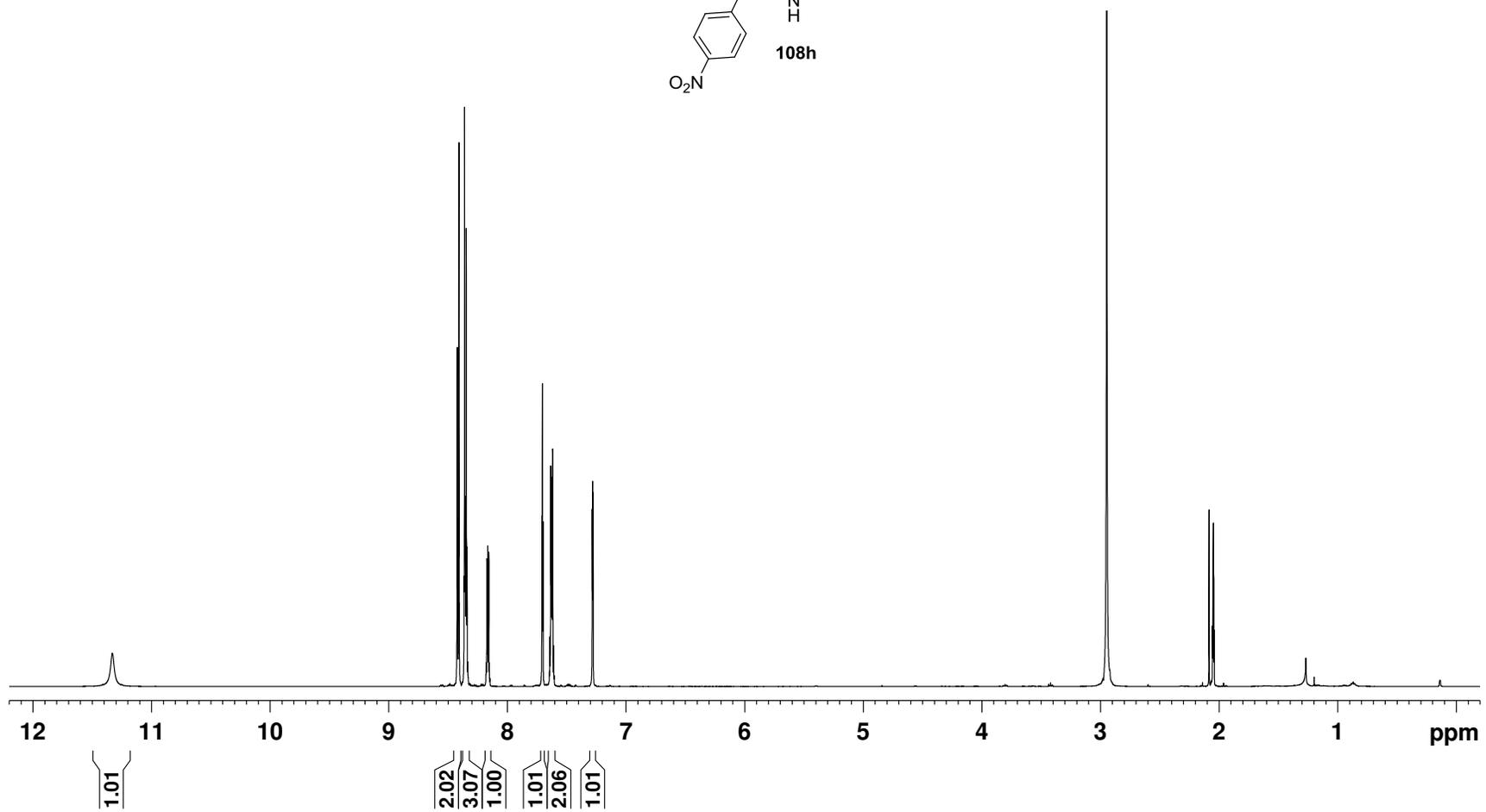
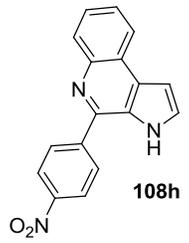


251

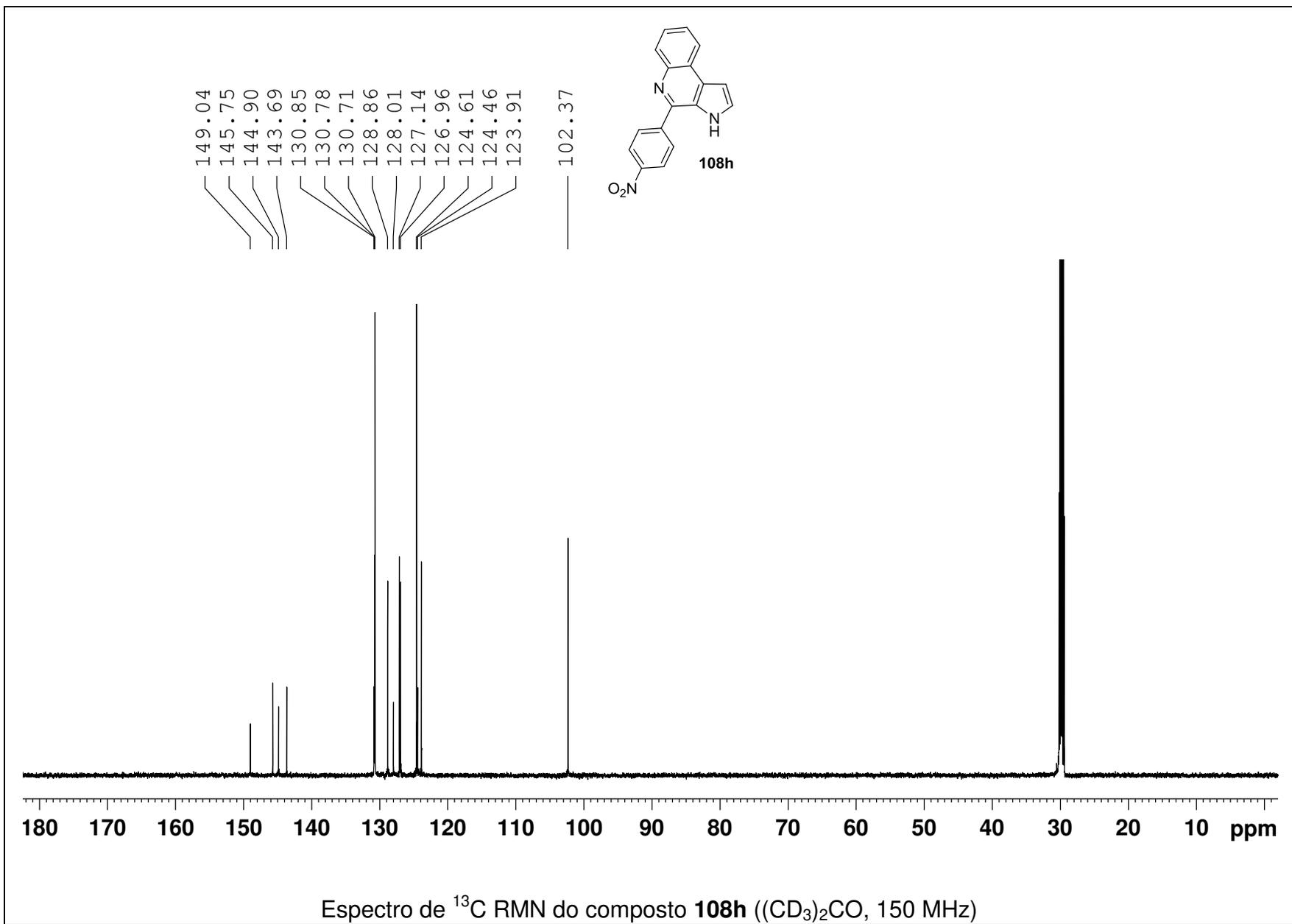


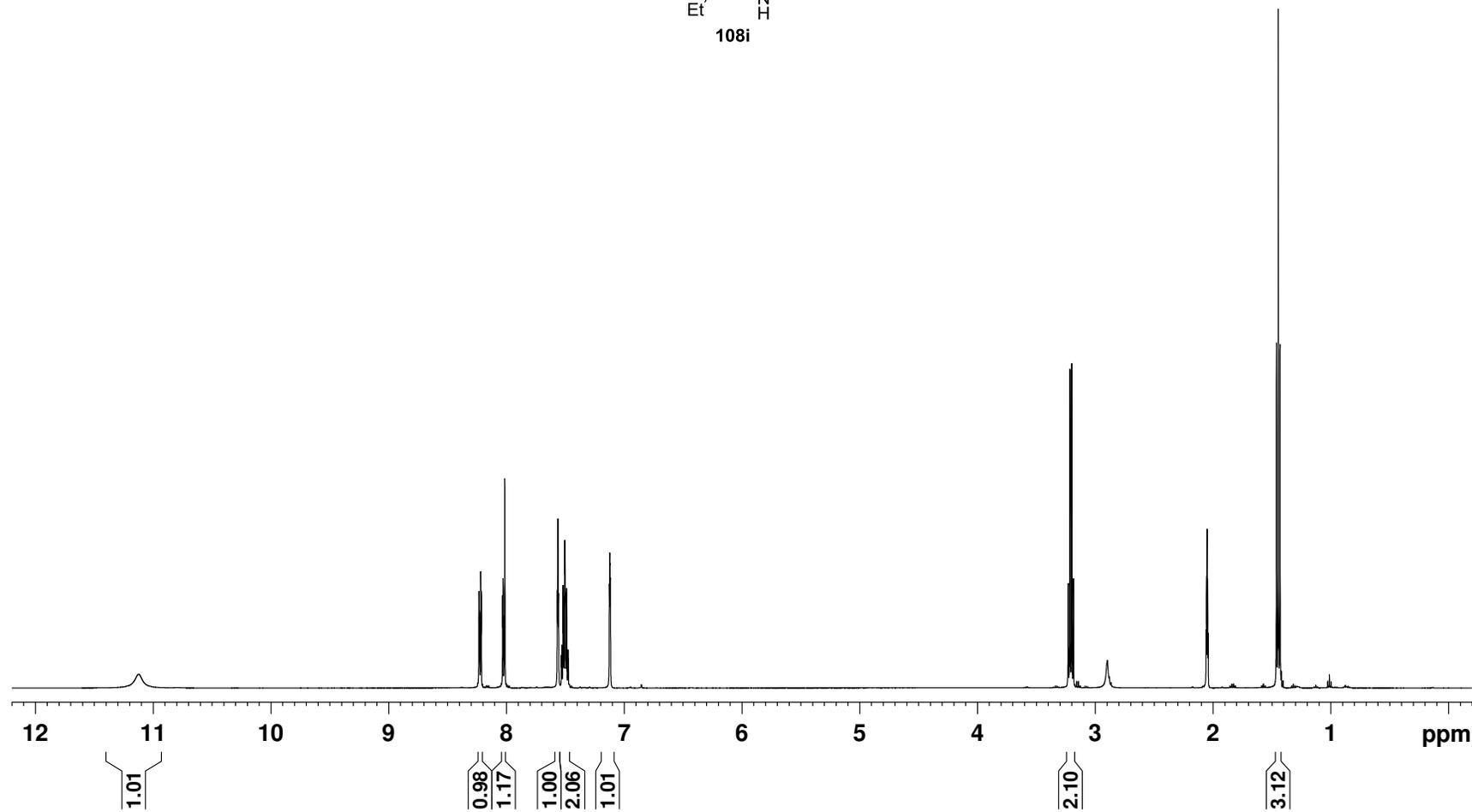
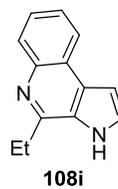
Espectro de ^1H RMN do composto **108g** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 600 MHz)



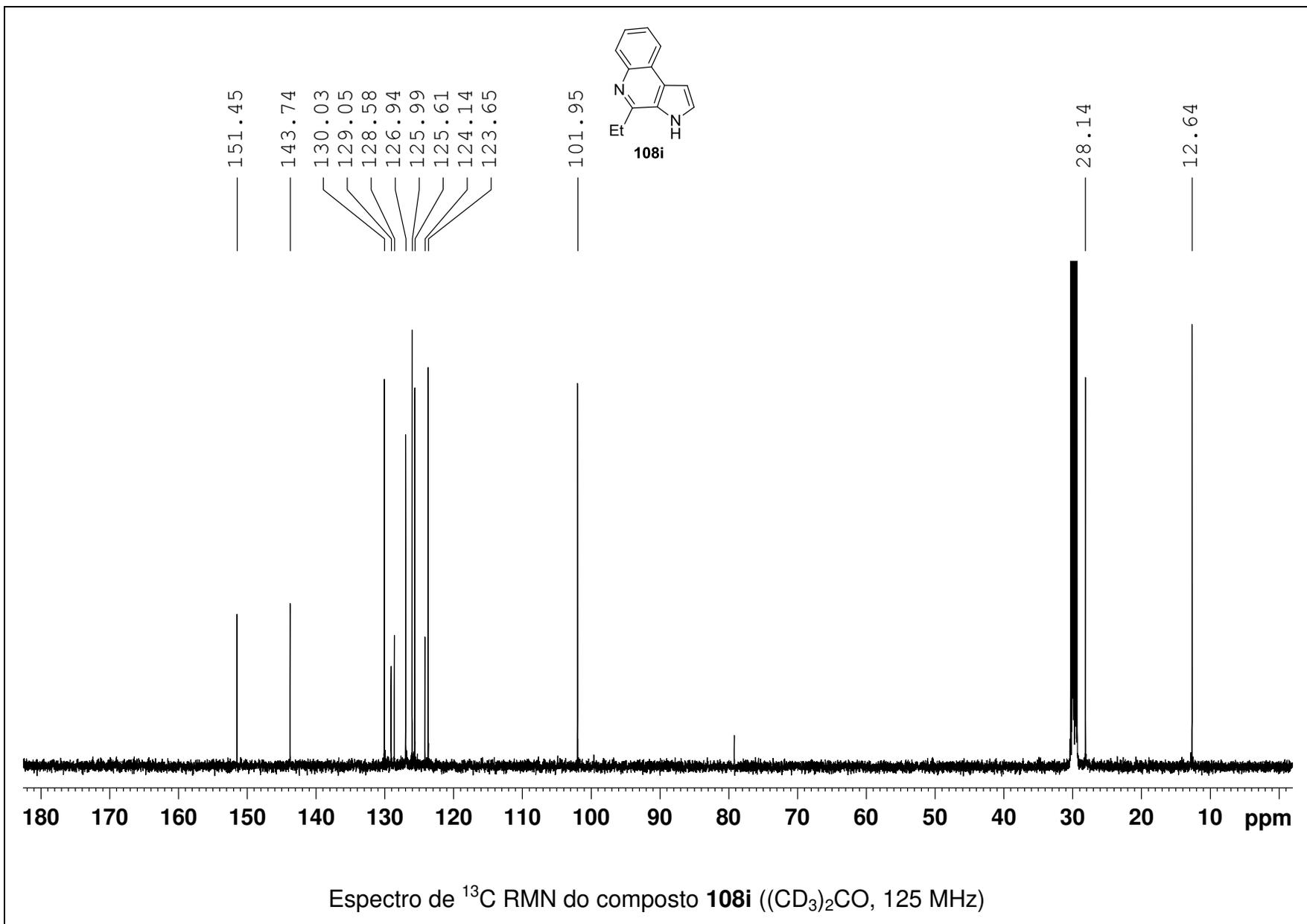


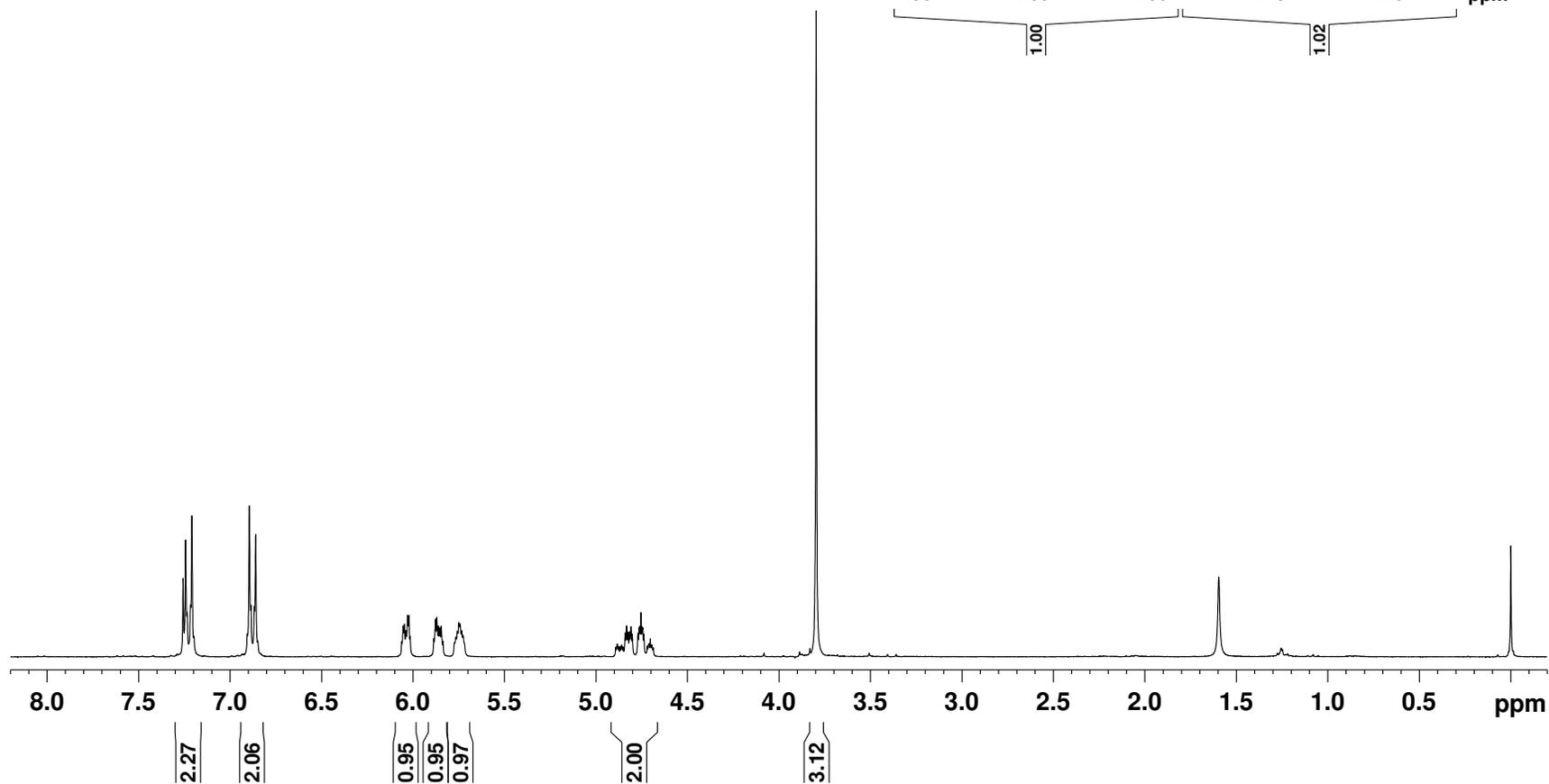
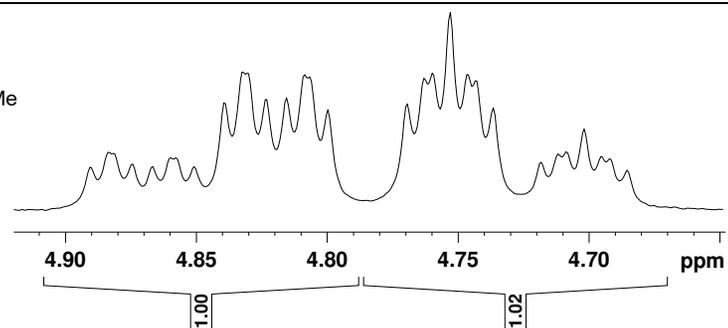
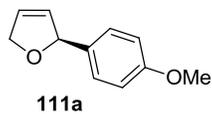
Espectro de ¹H RMN do composto **108h** ((CD₃)₂CO, 600 MHz)



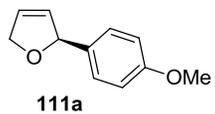


Espectro de ^1H RMN do composto **108i** ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 MHz)

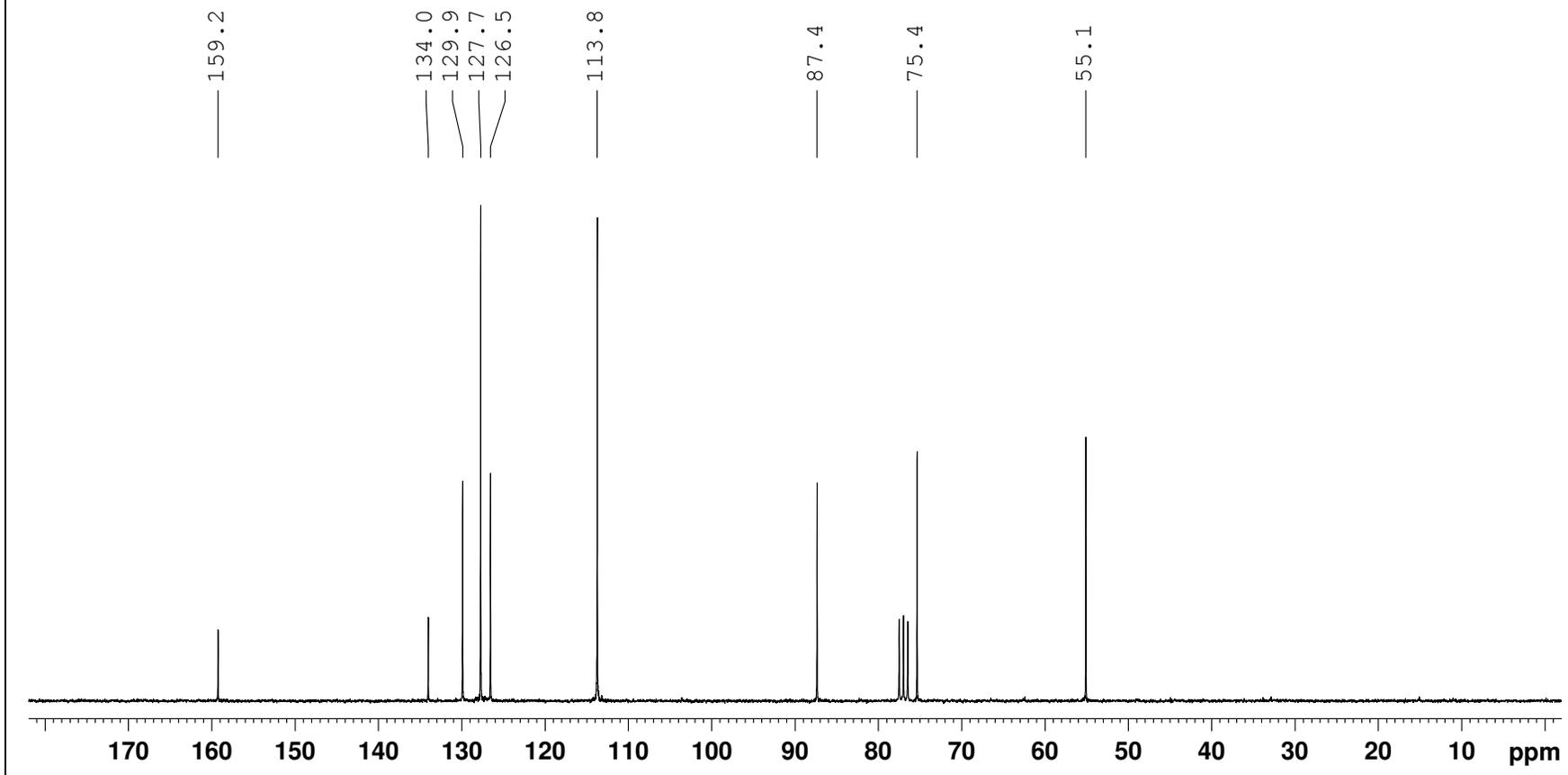




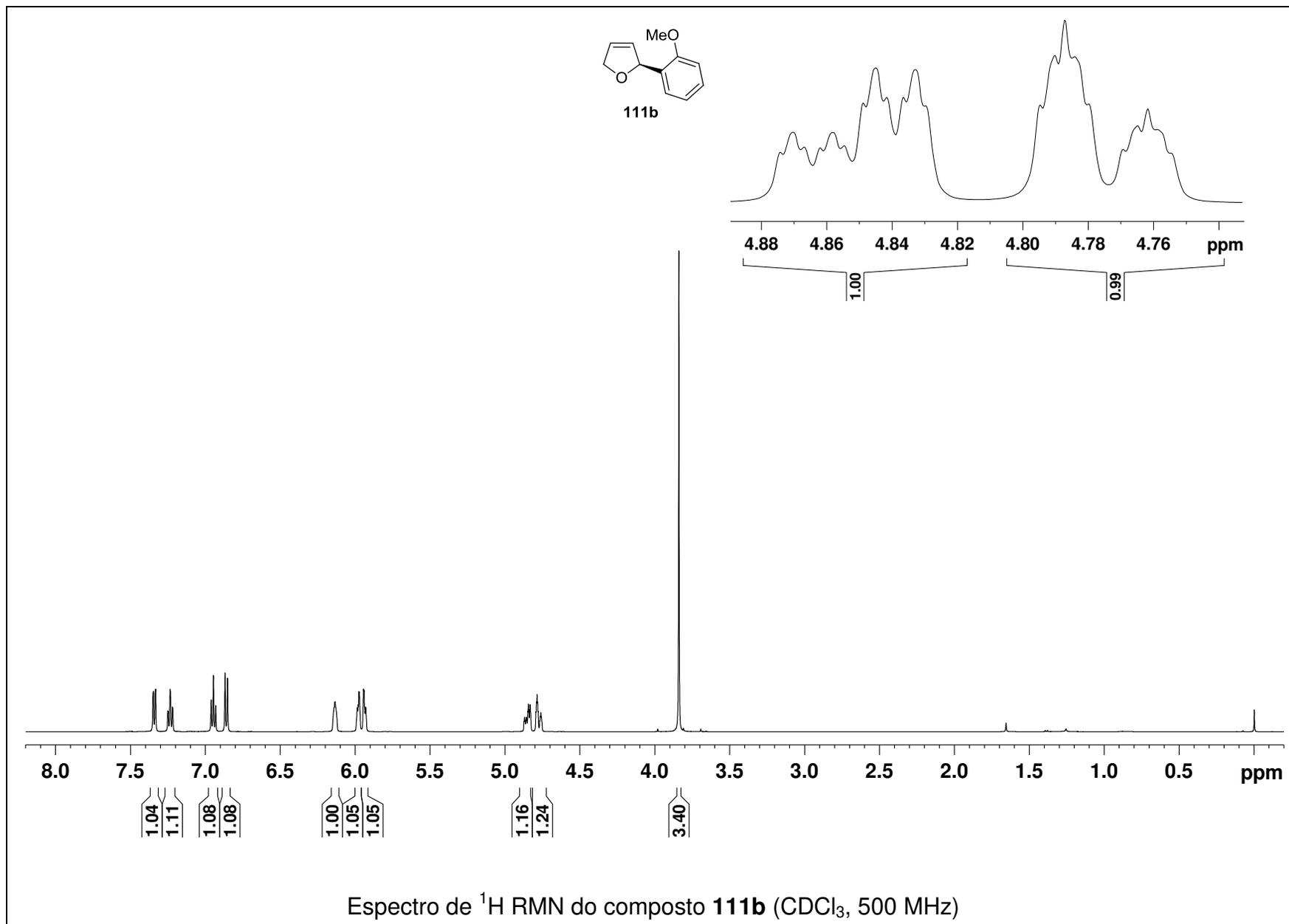
Espectro de ^1H RMN do composto **111a** (CDCl_3 , 250 MHz)

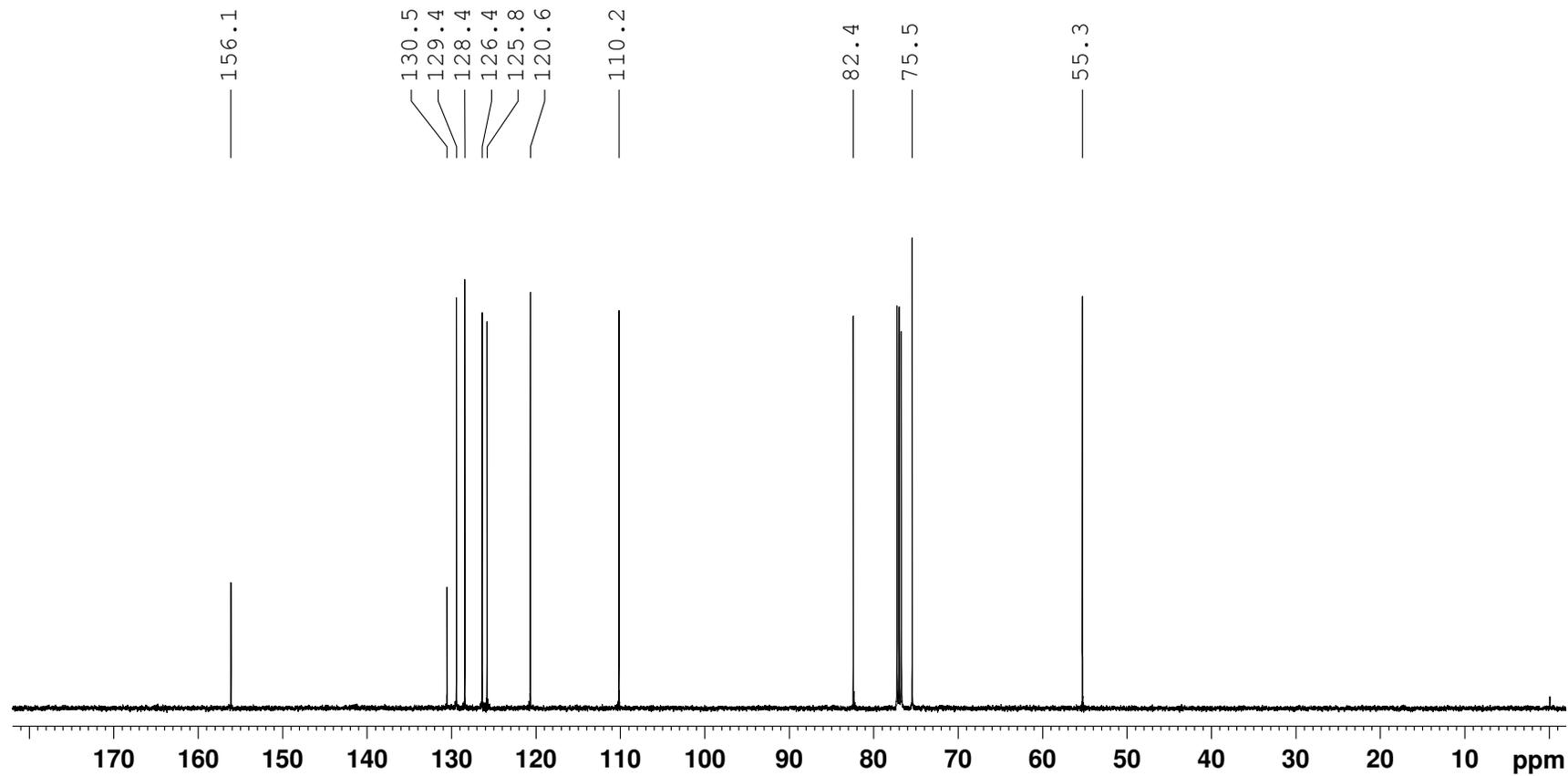
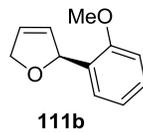


258

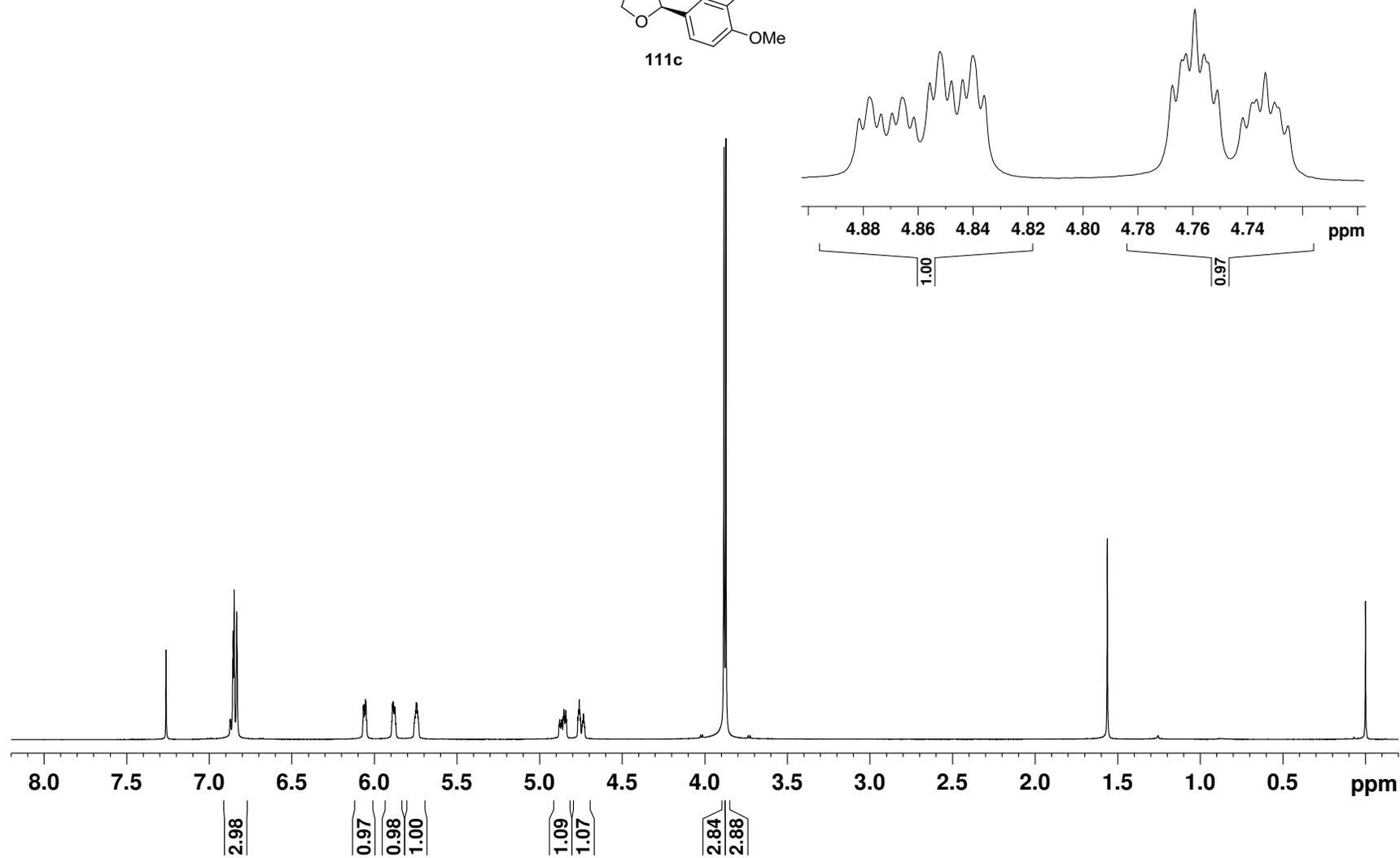
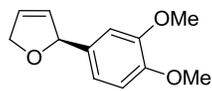


Espectro de ^{13}C RMN do composto **111a** (CDCl_3 , 62,5 MHz)

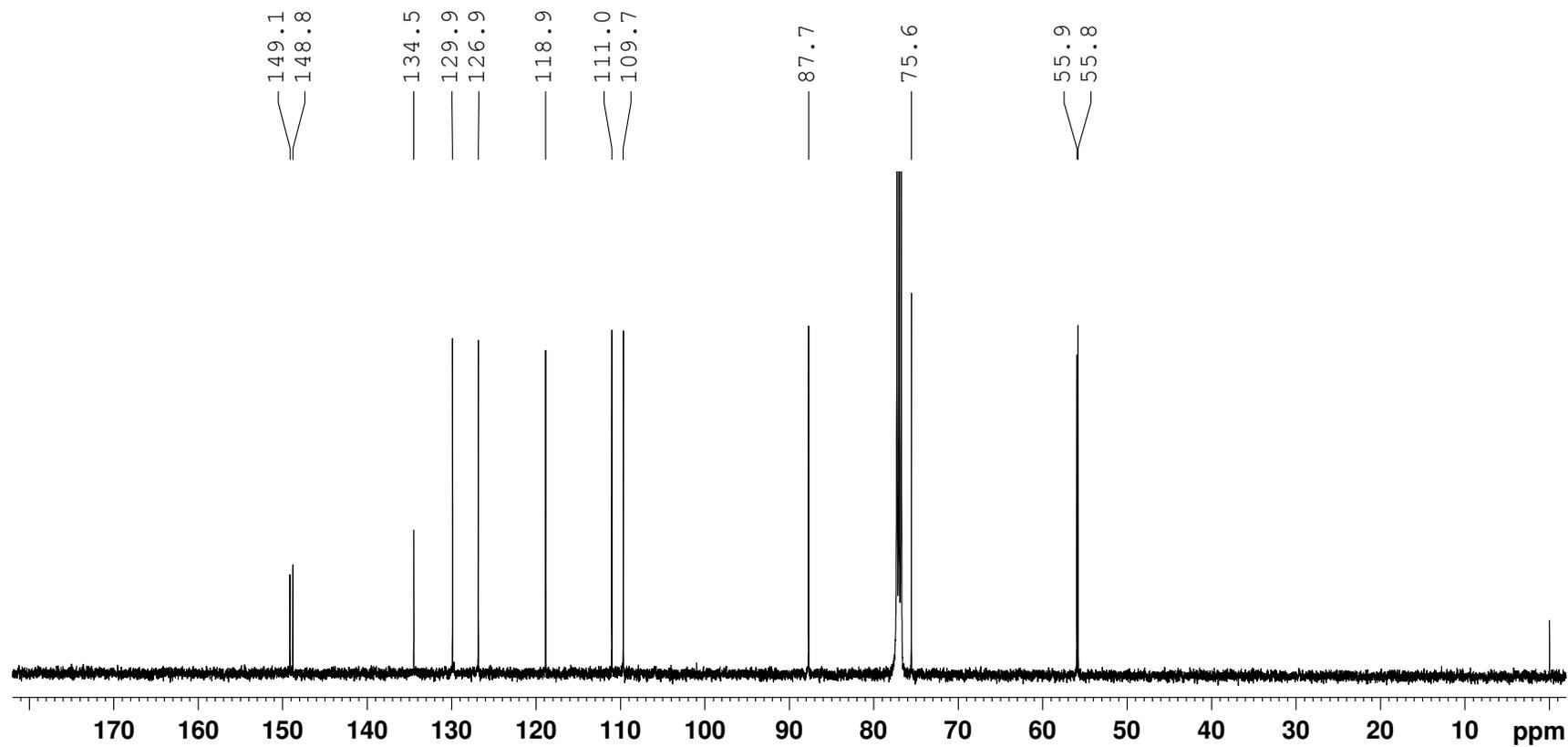
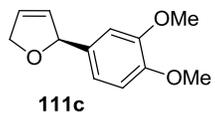




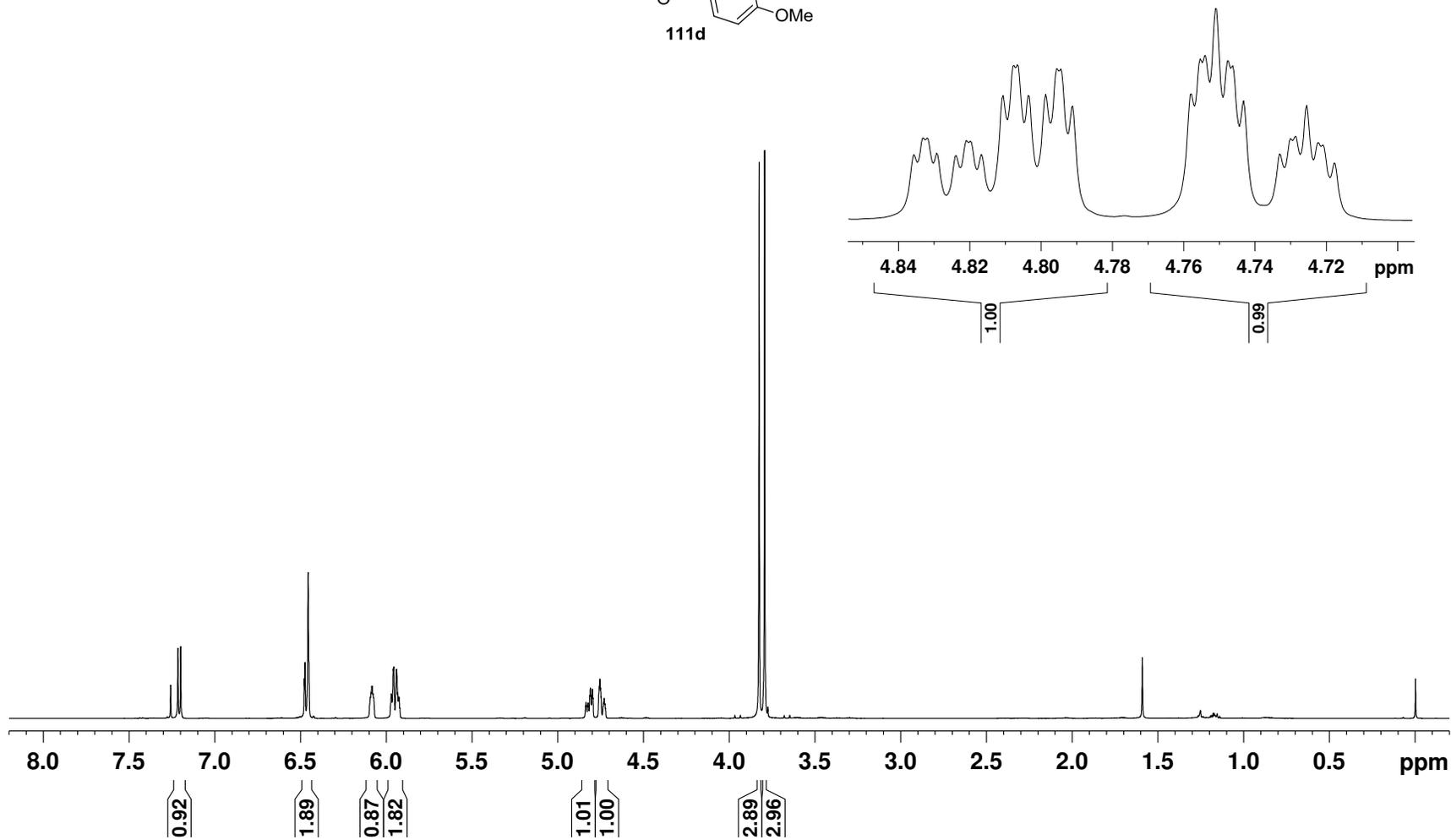
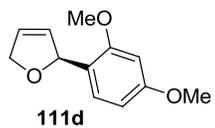
Espectro de ^{13}C RMN do composto **111b** (CDCl_3 , 125 MHz)



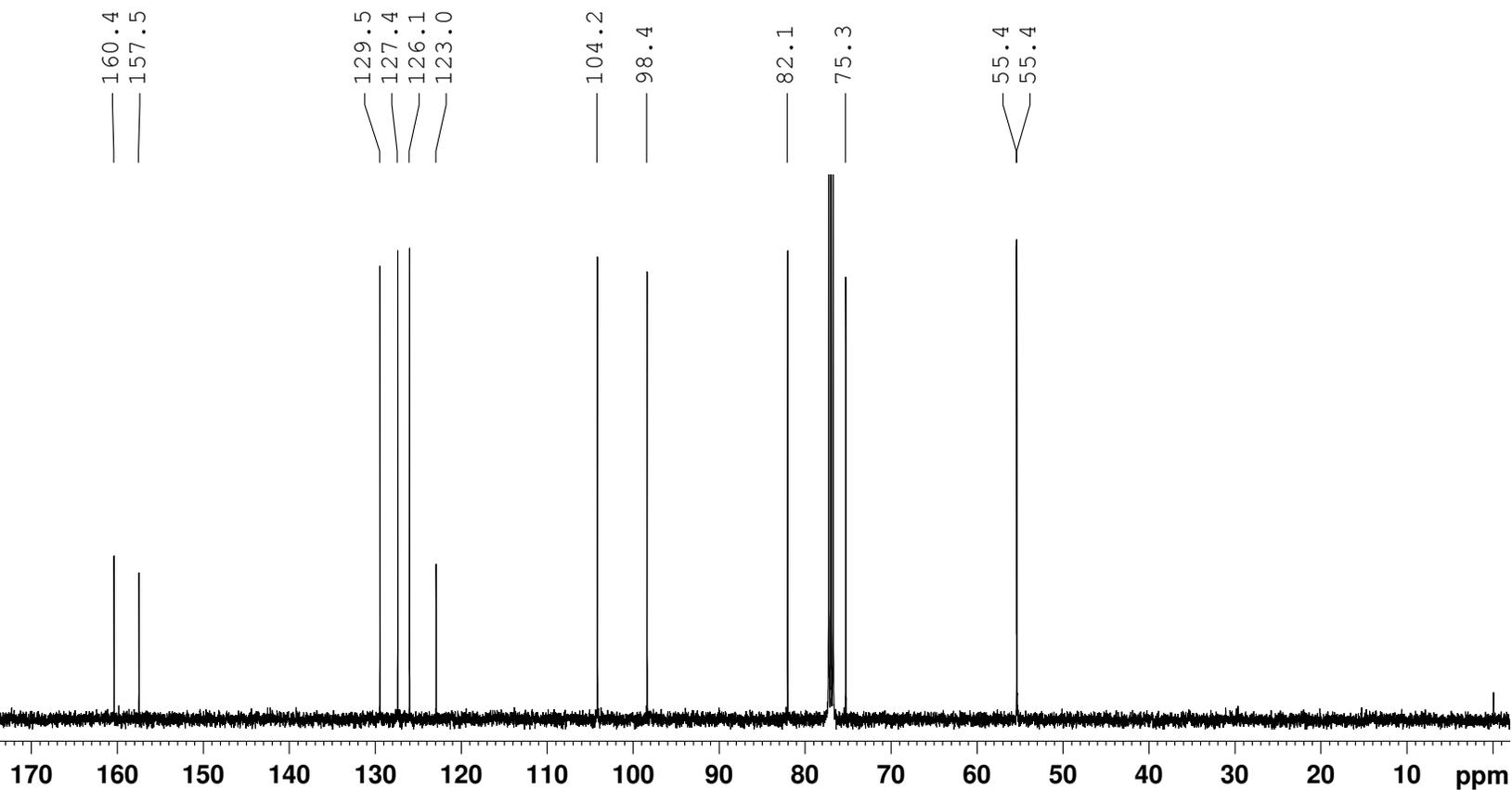
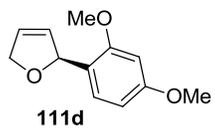
Espectro de ^1H RMN do composto **111c** (CDCl_3 , 500 MHz)



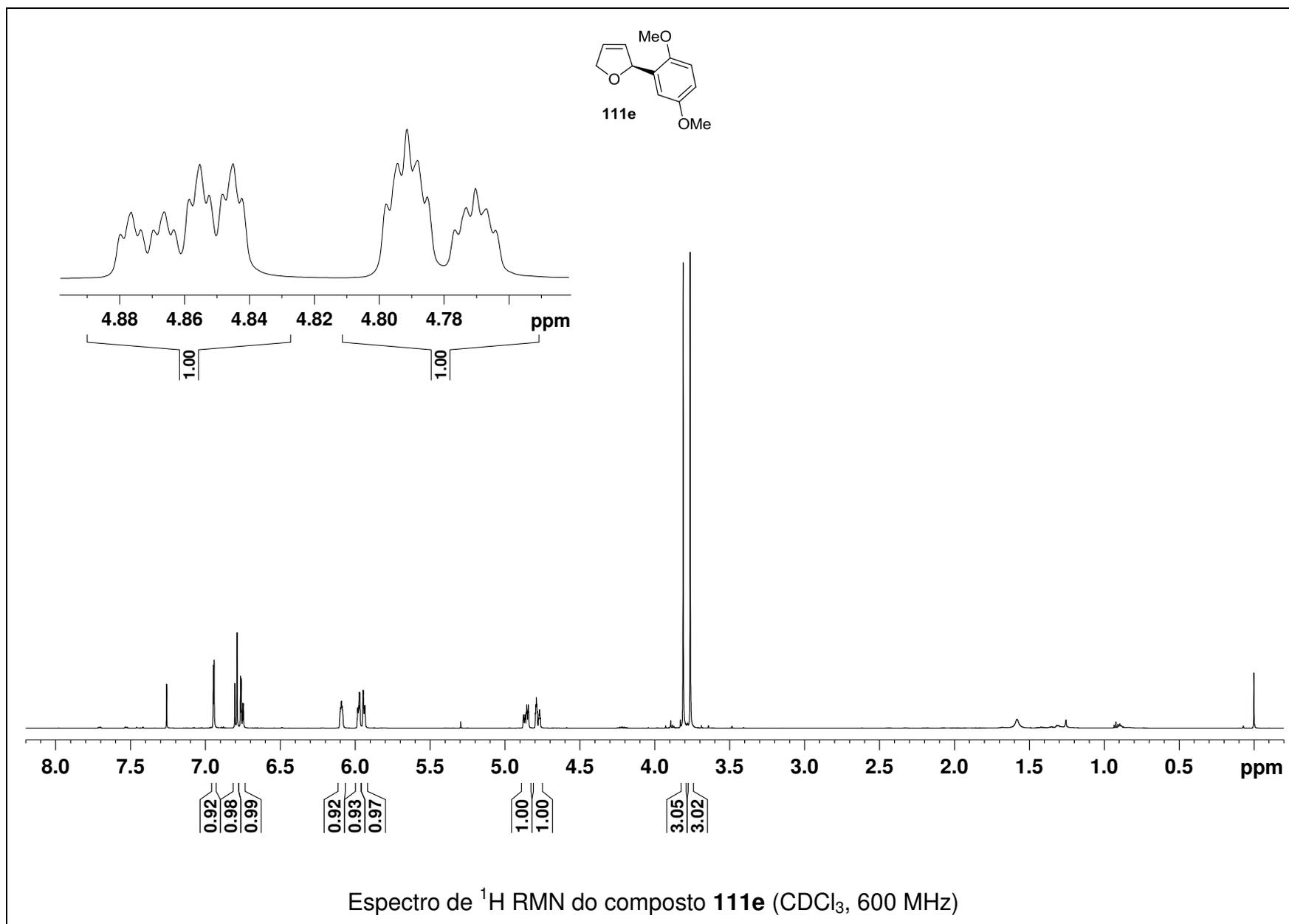
Espectro de ^{13}C RMN do composto **111c** (CDCl_3 , 125 MHz)

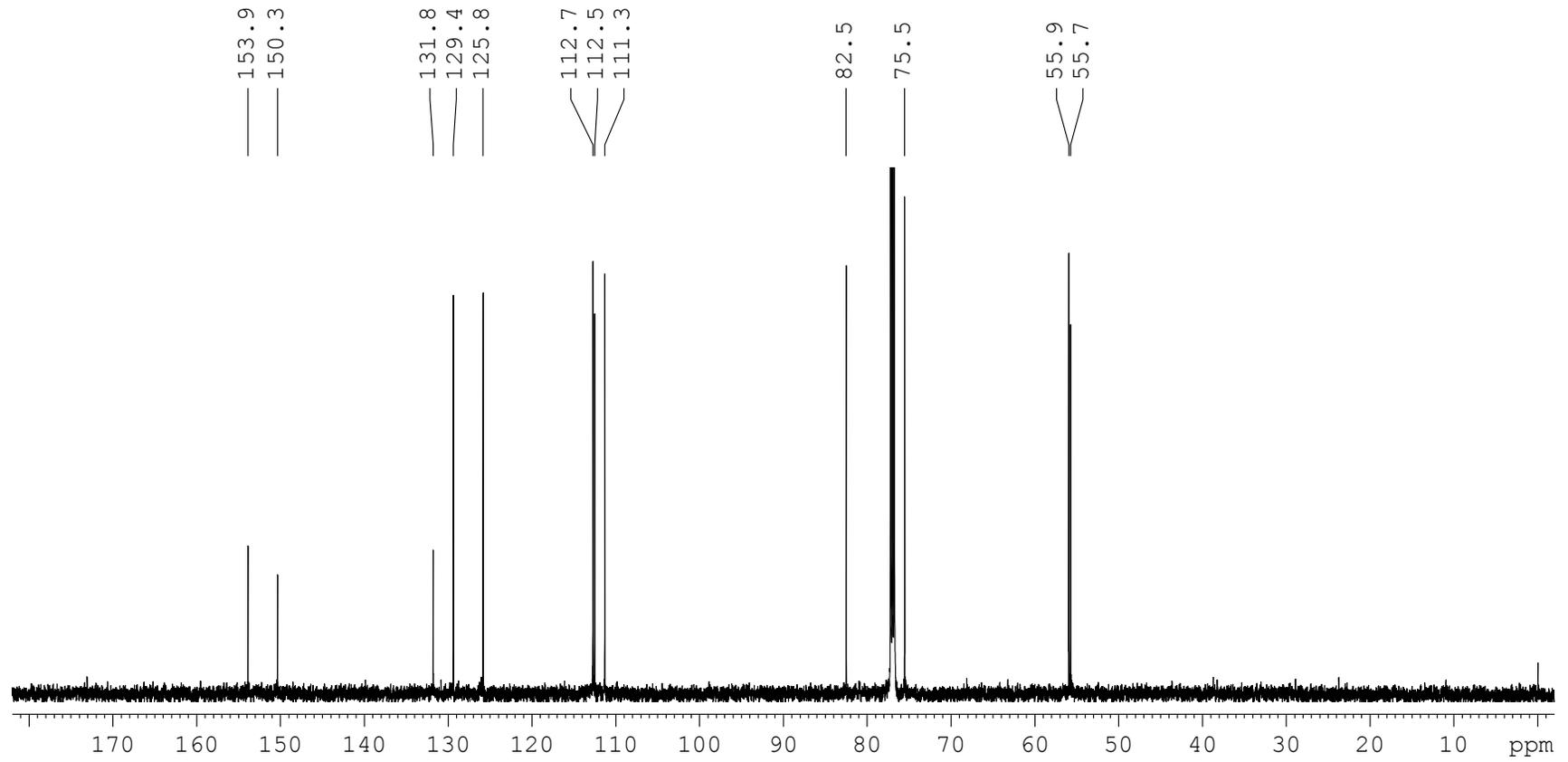
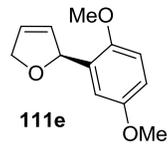


Espectro de ^1H RMN do composto **111d** (CDCl_3 , 500 MHz)

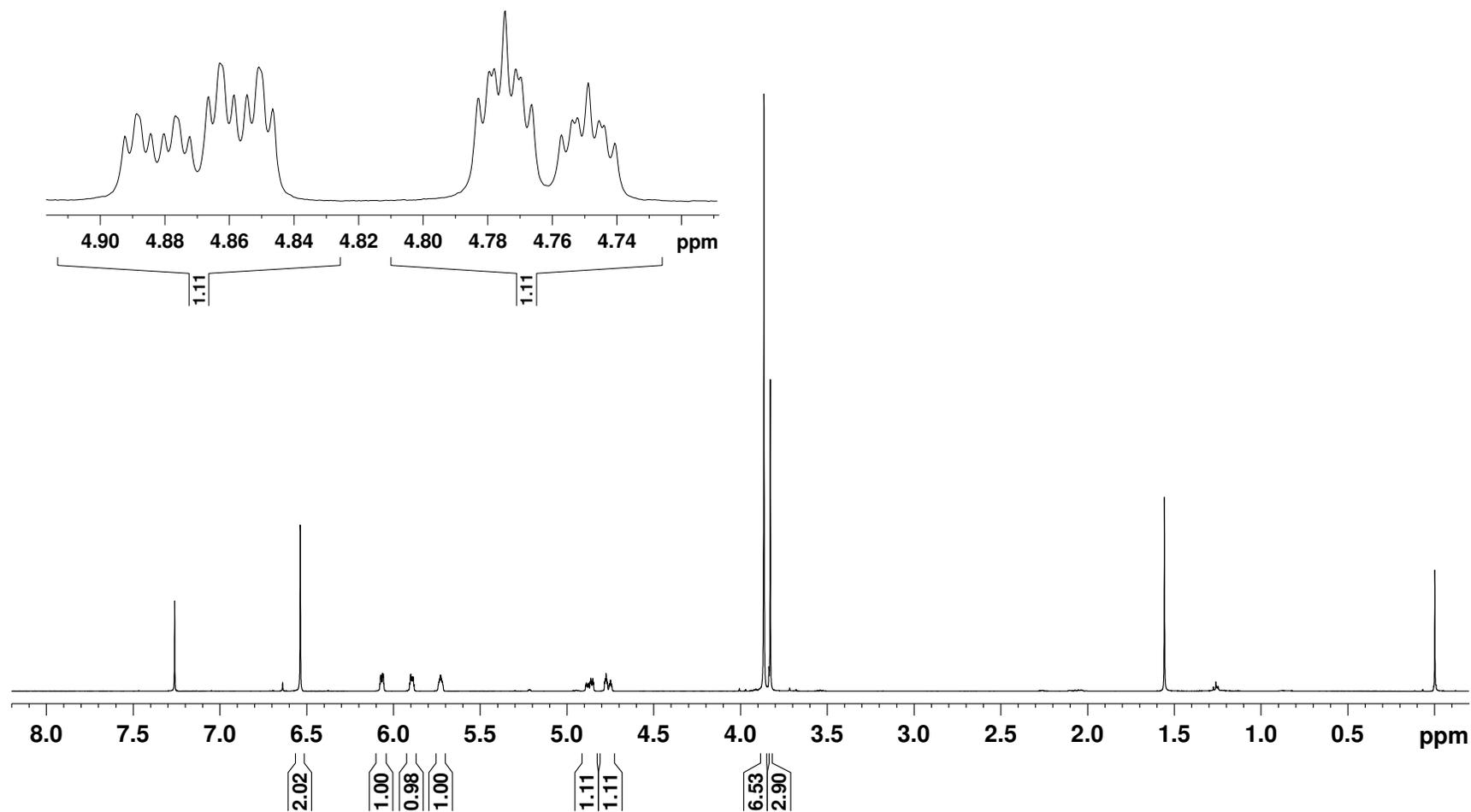
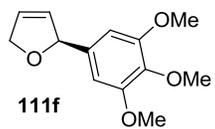


Espectro de ^{13}C RMN do composto **111d** (CDCl_3 , 125 MHz)

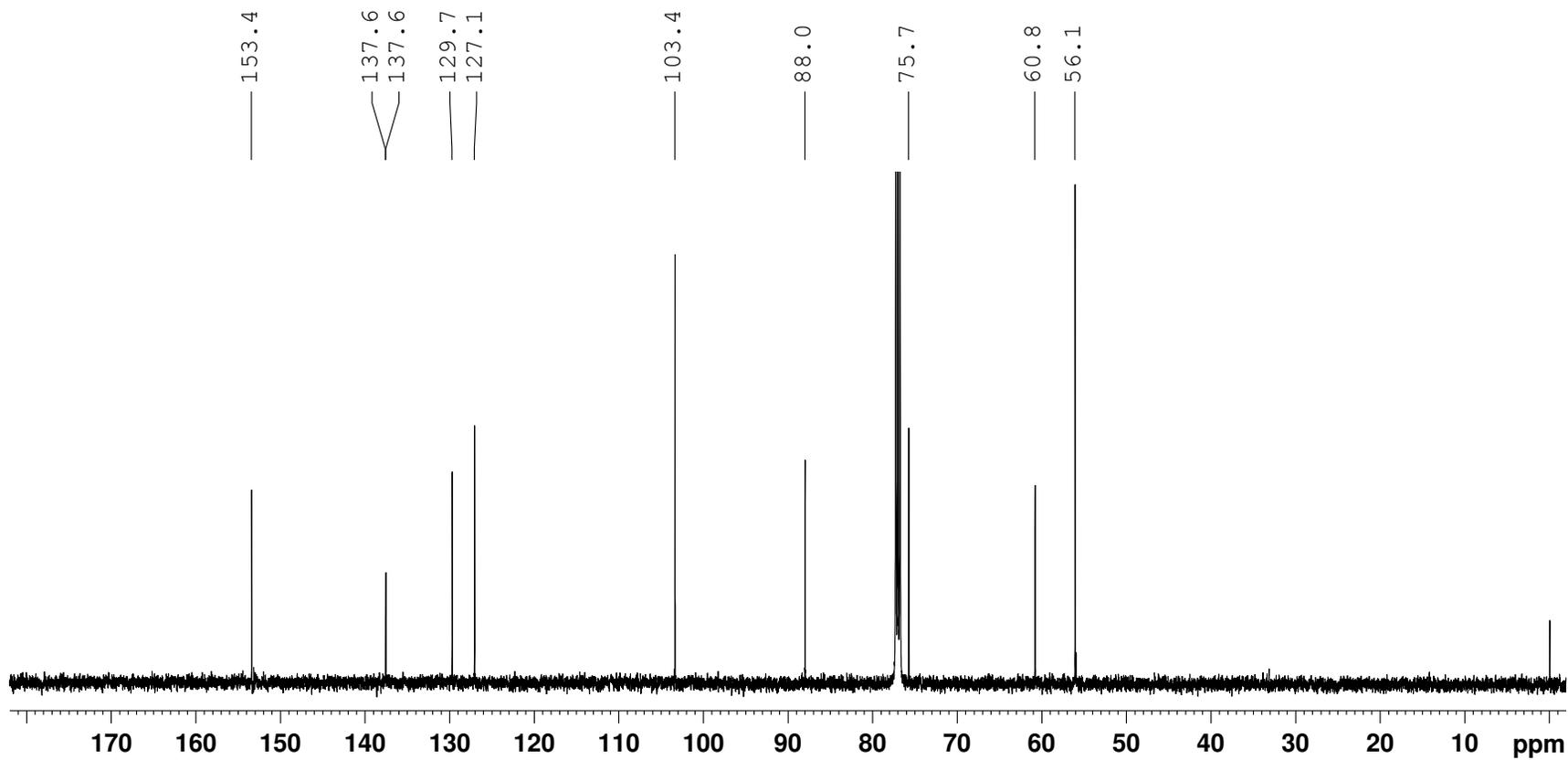
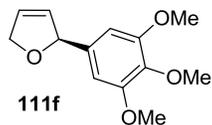




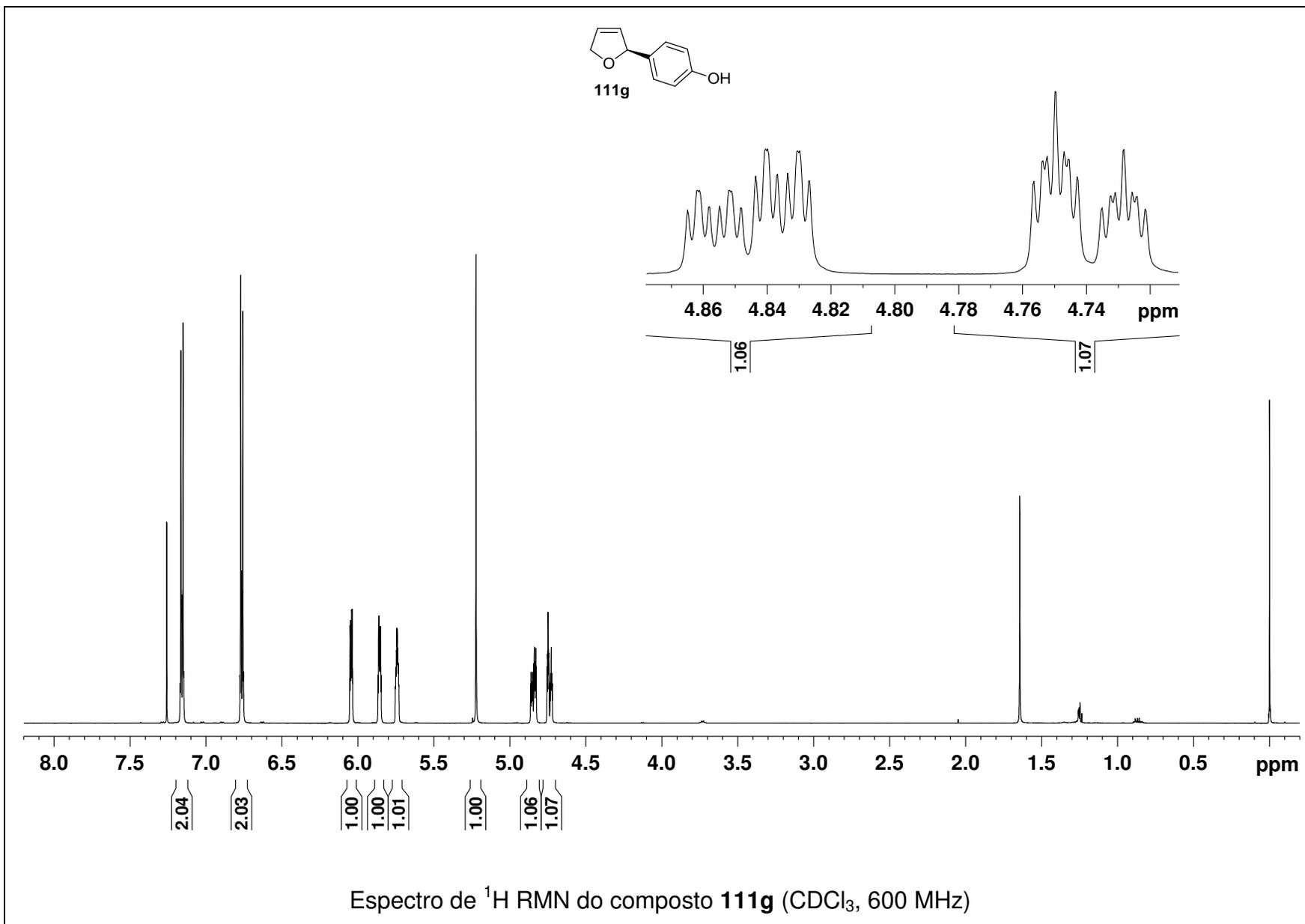
Espectro de ^{13}C RMN do composto **111e** (CDCl_3 , 150 MHz)



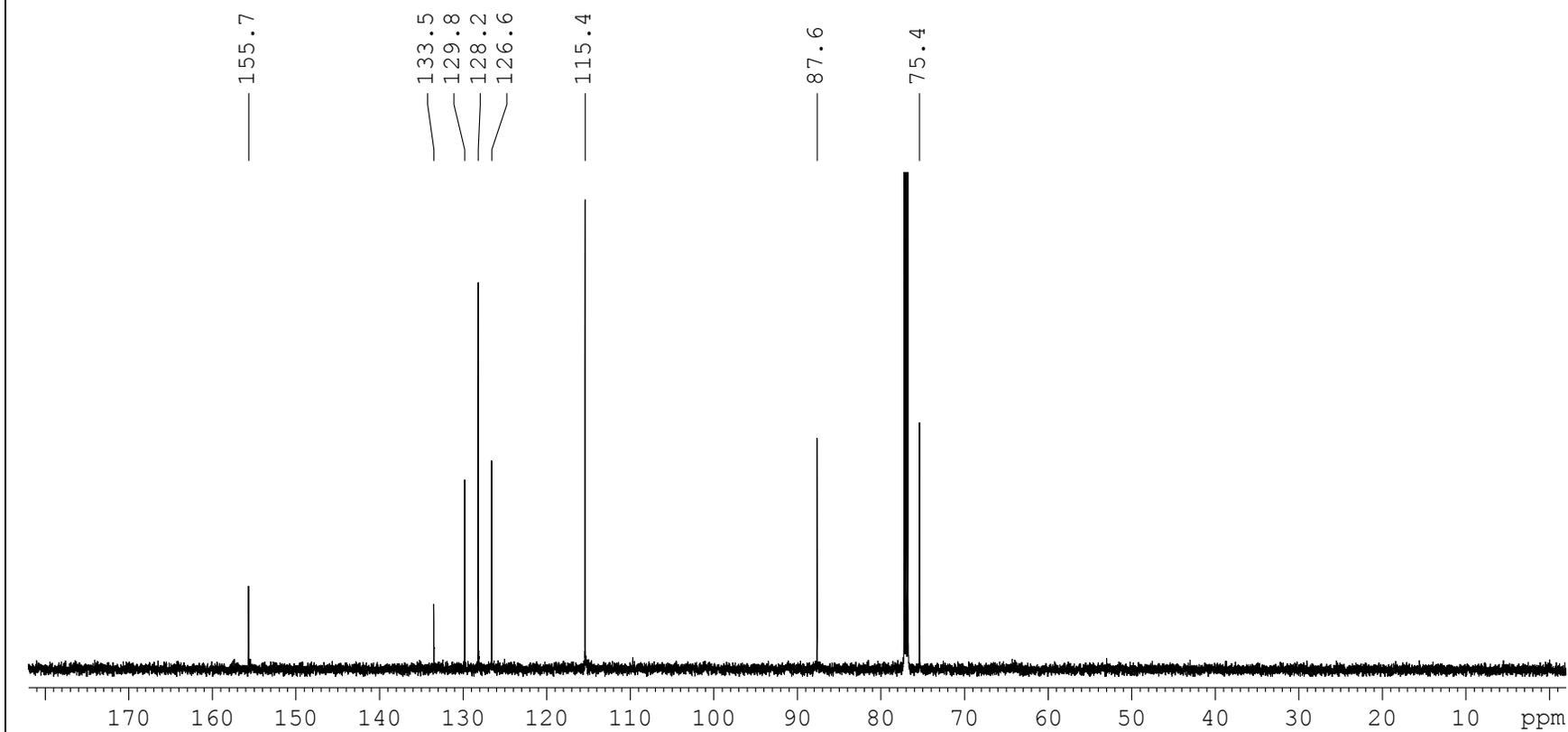
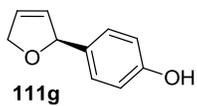
Espectro de ^1H RMN do composto **111f** (CDCl_3 , 500 MHz)



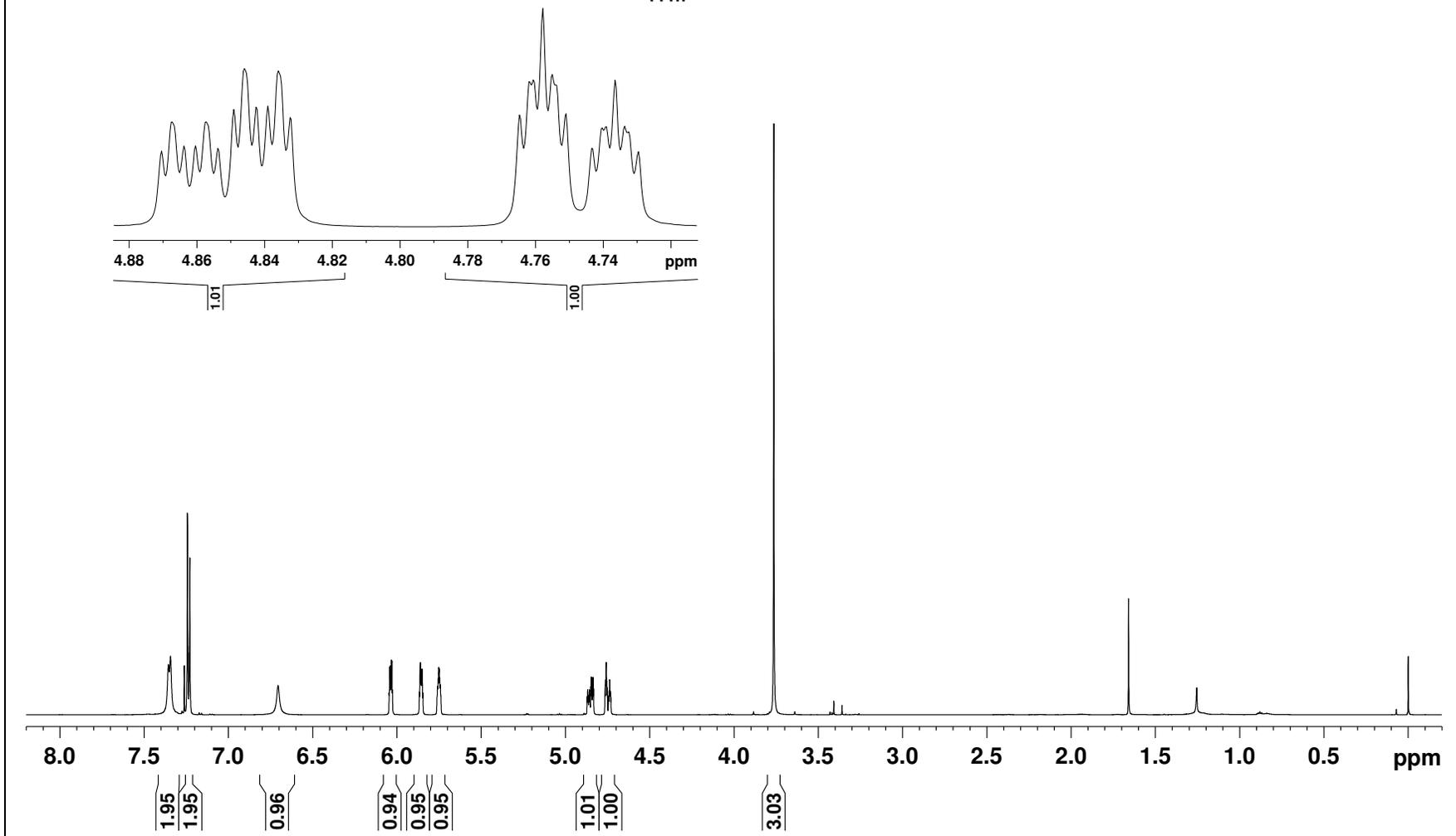
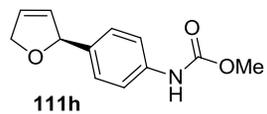
Espectro de ^{13}C RMN do composto **111f** (CDCl_3 , 125 MHz)



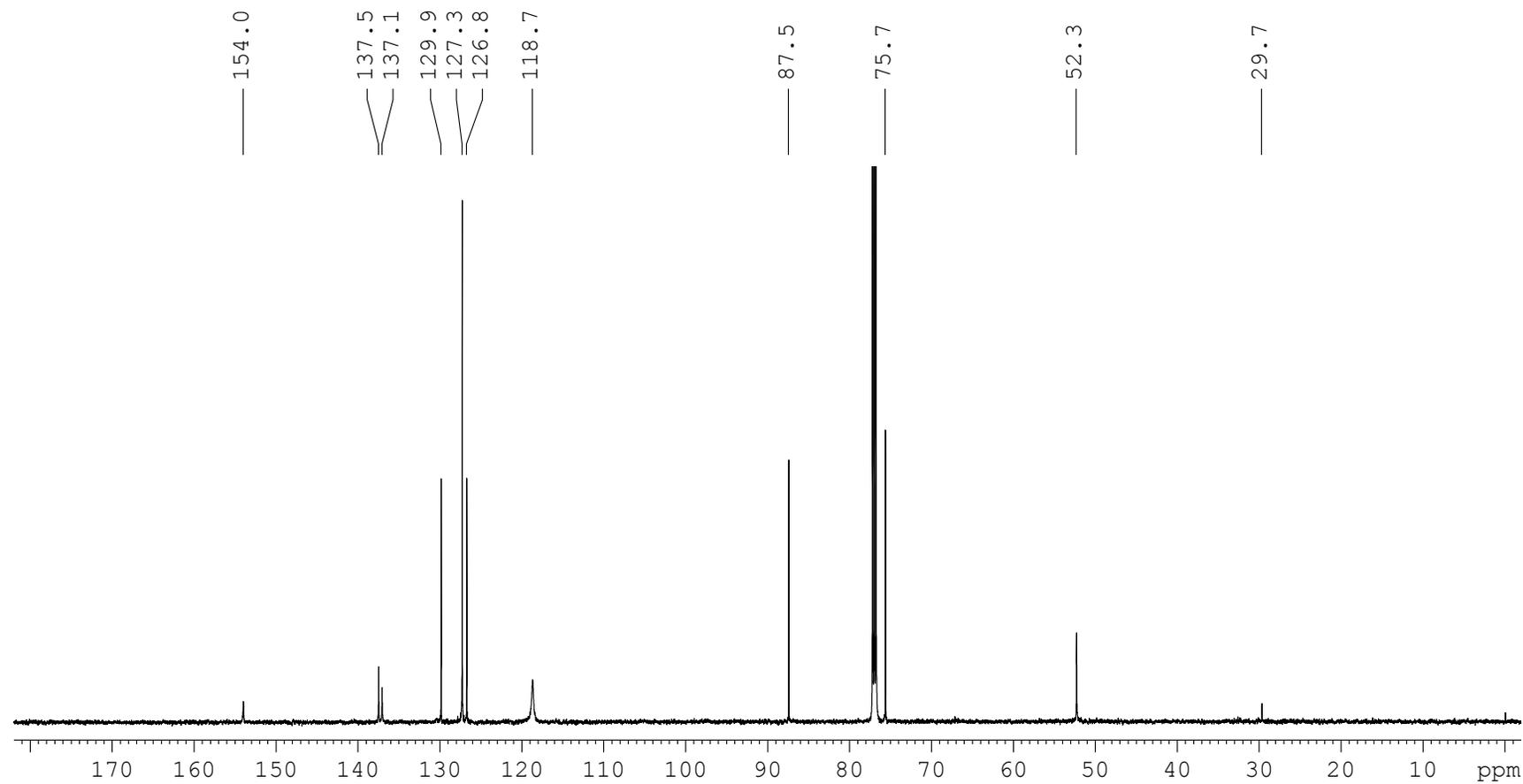
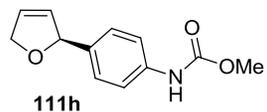
270



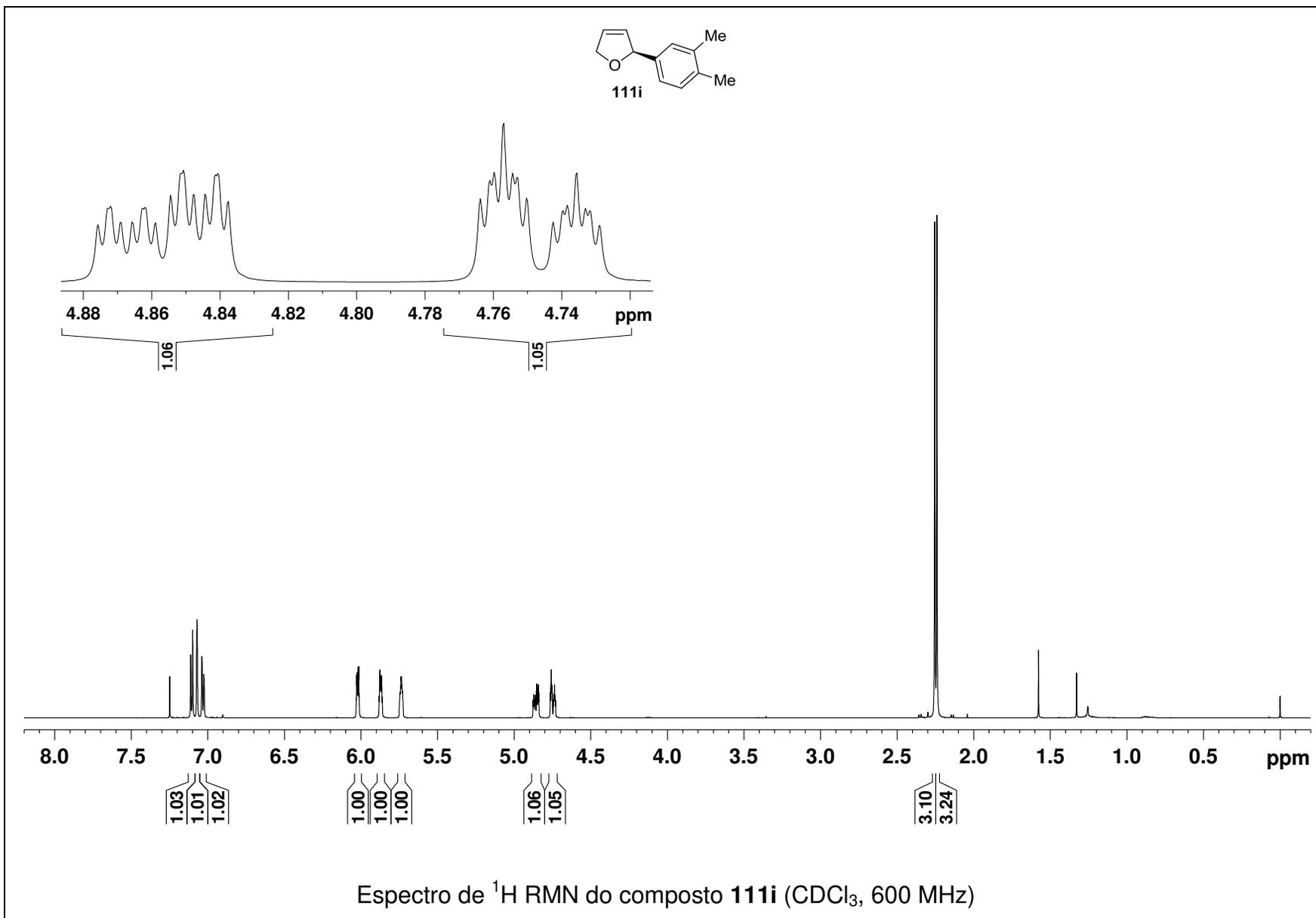
Espectro de ^{13}C RMN do composto **111g** (CDCl_3 , 150 MHz)

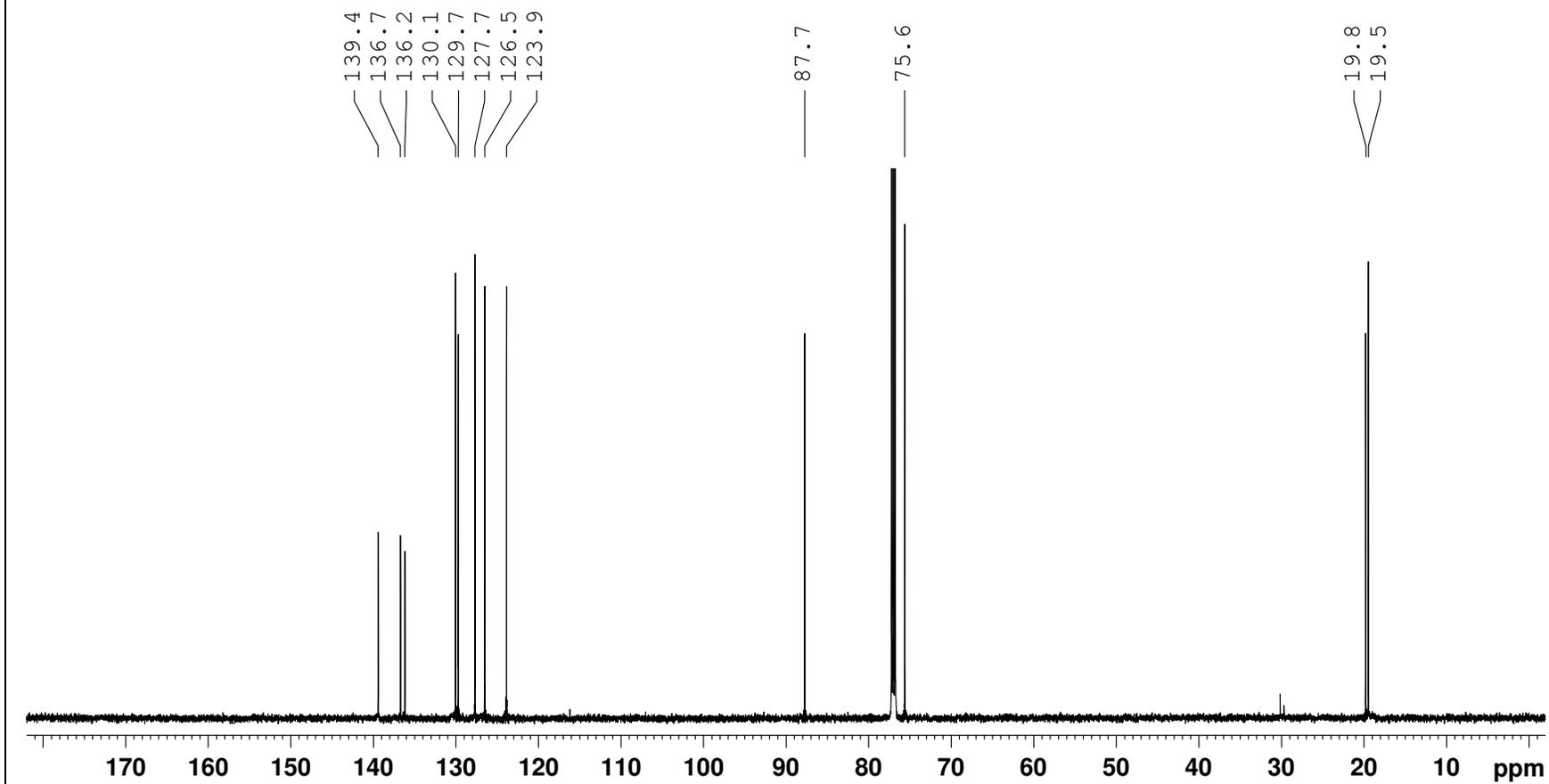
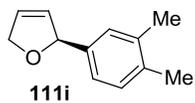


Espectro de ¹H RMN do composto **111h** (CDCl₃, 600 MHz)

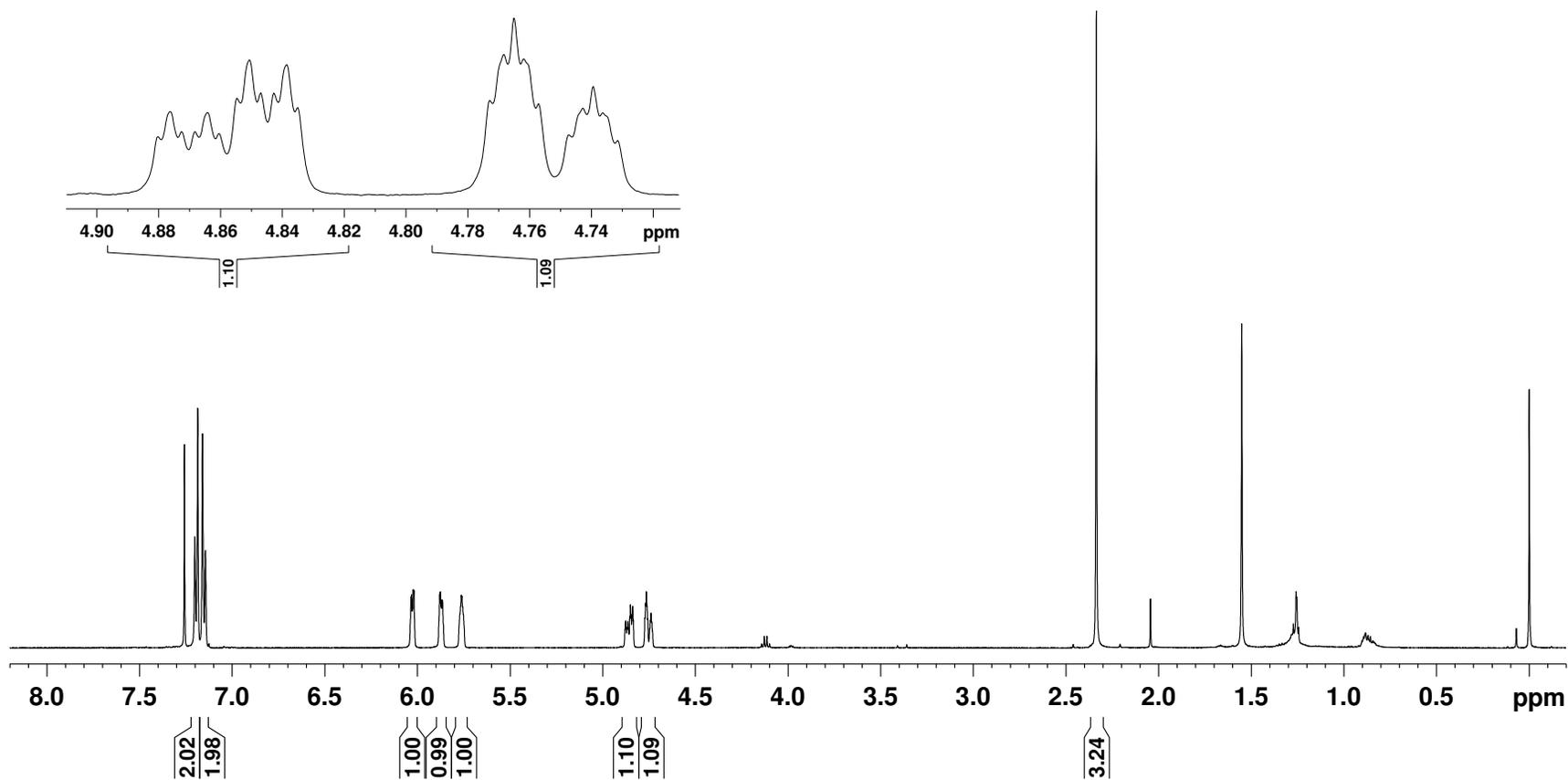
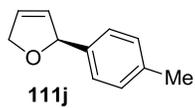


Espectro de ^{13}C RMN do composto **111h** (CDCl_3 , 150 MHz)

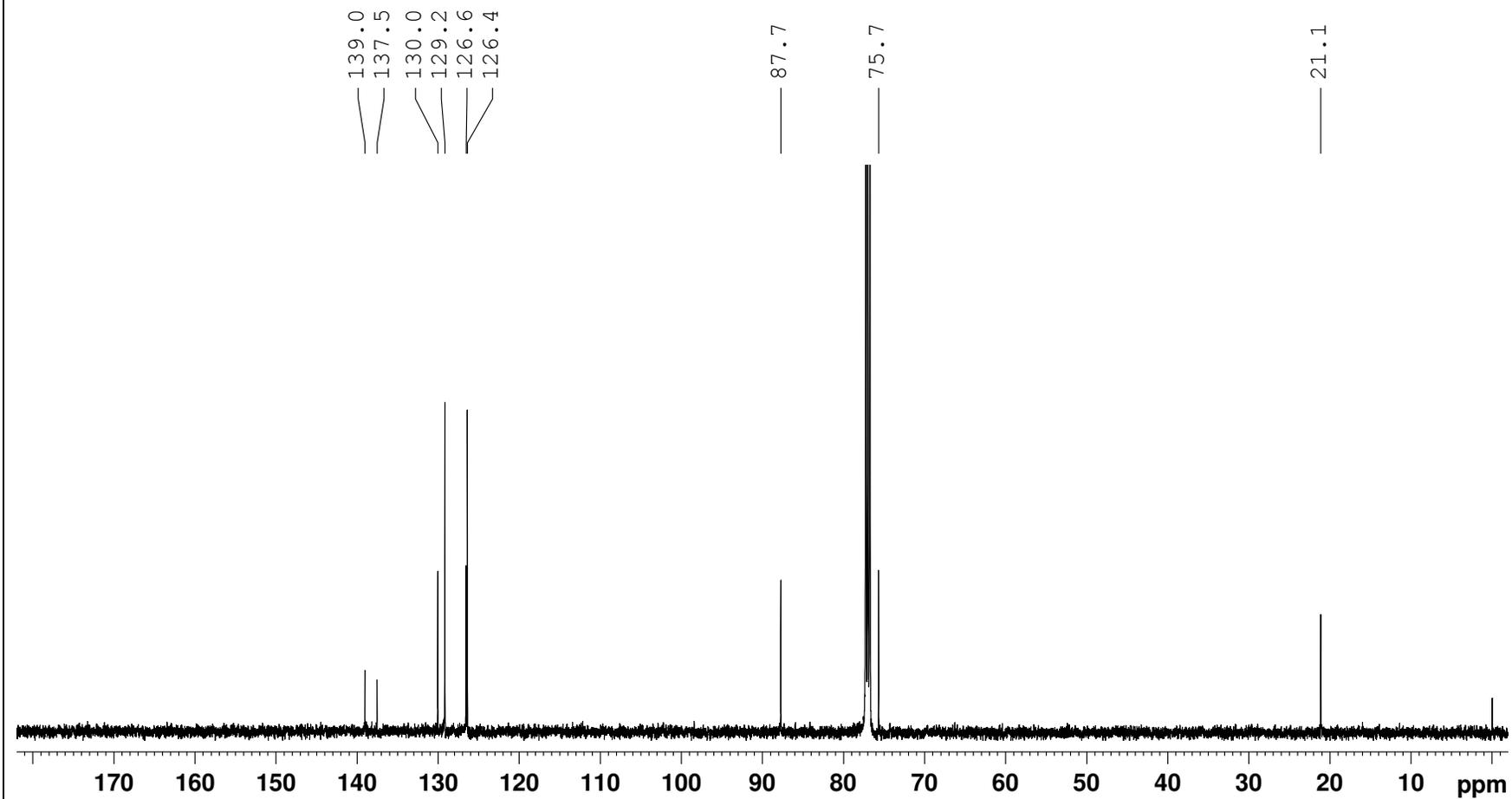
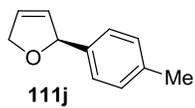




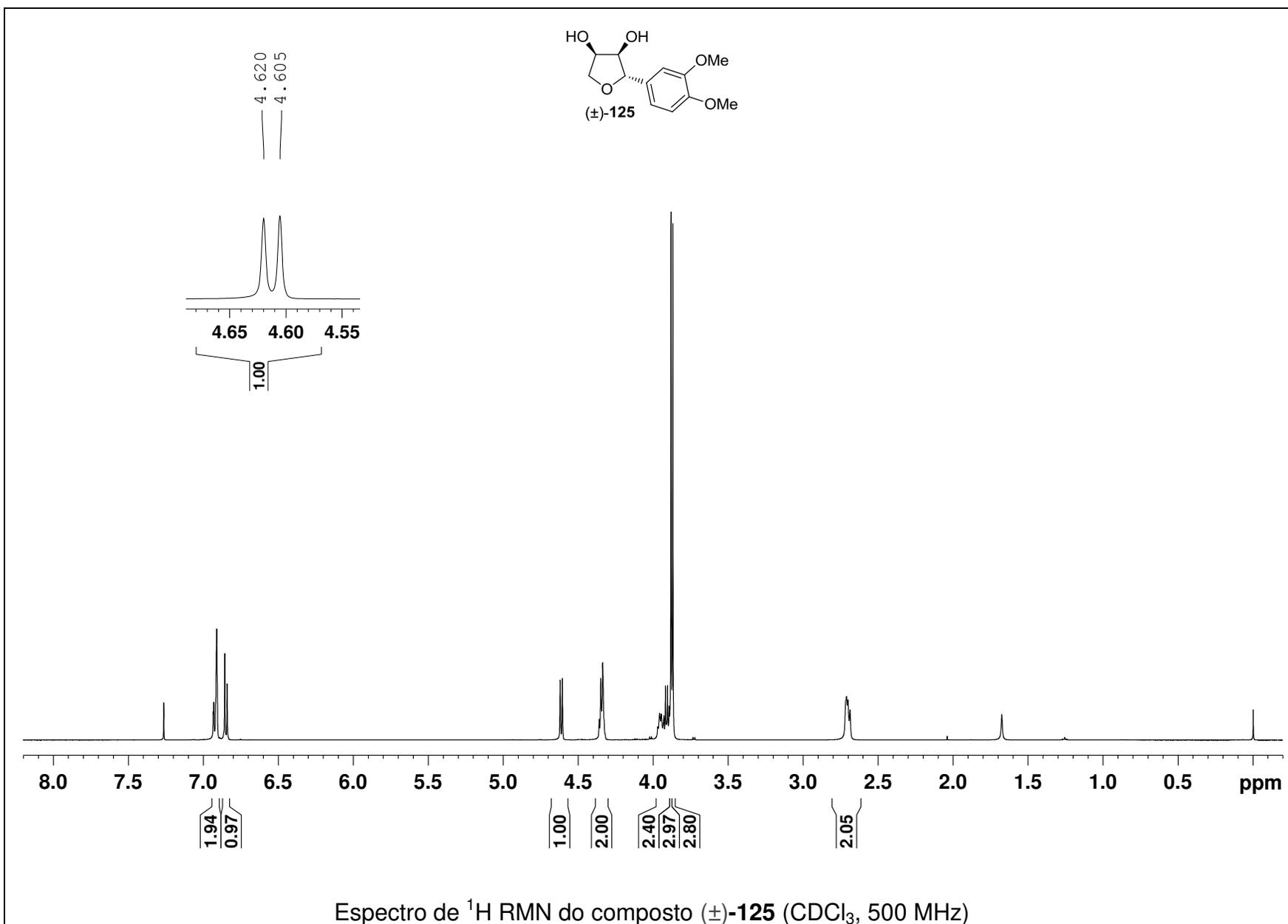
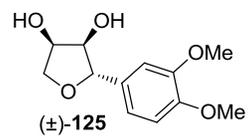
Espectro de ^{13}C RMN do composto 111i (CDCl_3 , 150 MHz)



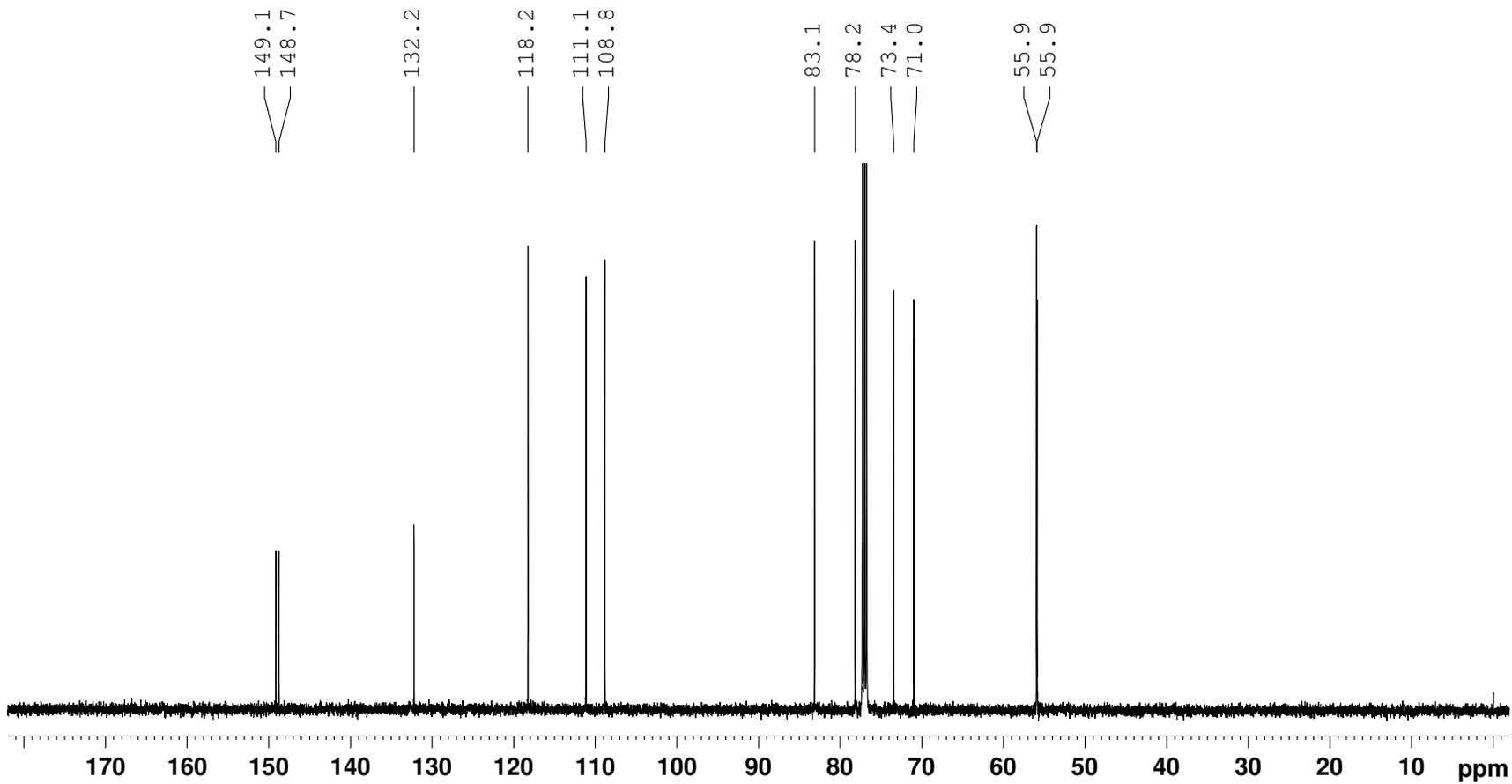
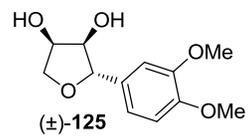
Espectro de ^1H RMN do composto **111j** (CDCl_3 , 500 MHz)



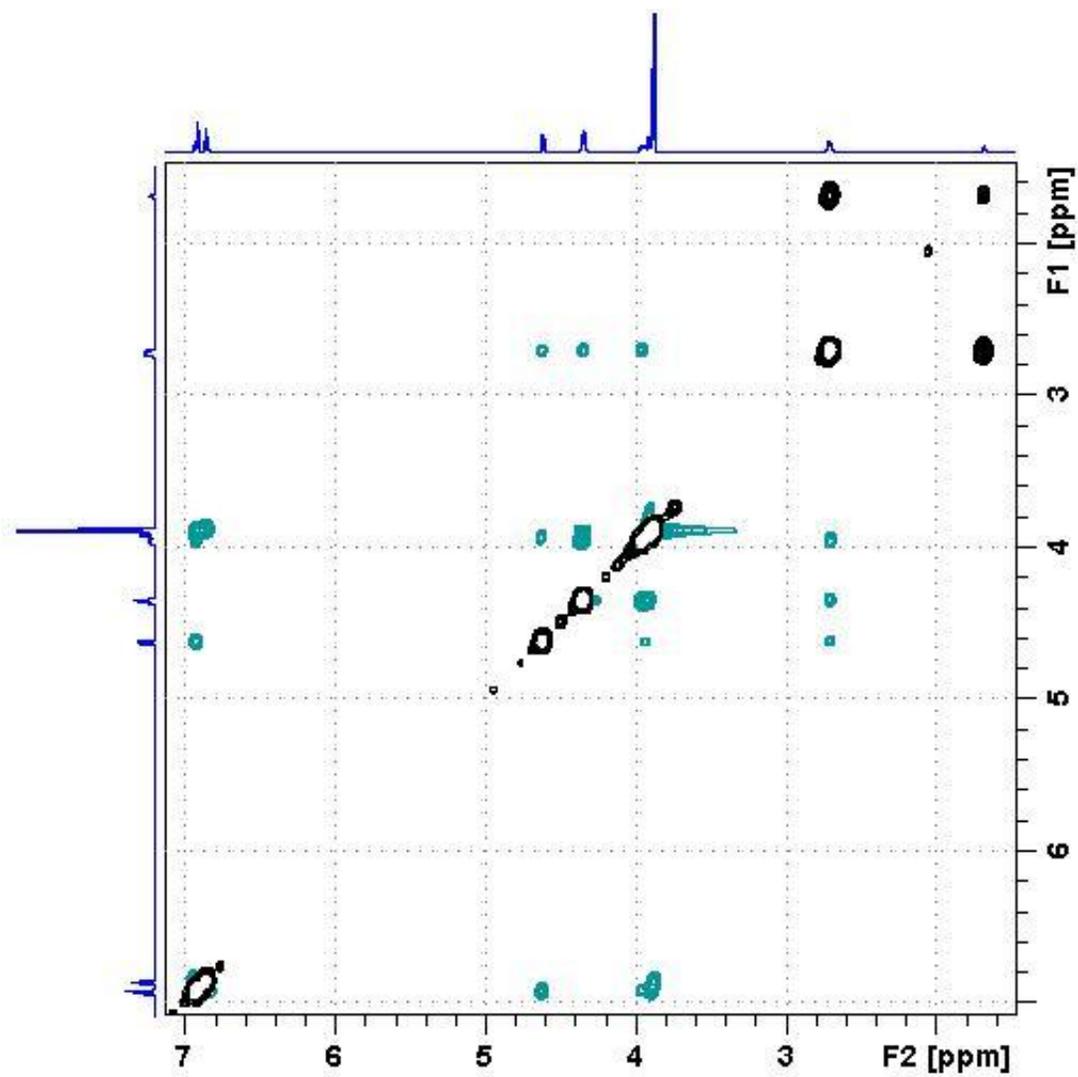
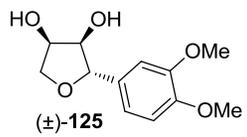
Espectro de ^{13}C RMN do composto **111j** (CDCl_3 , 125 MHz)



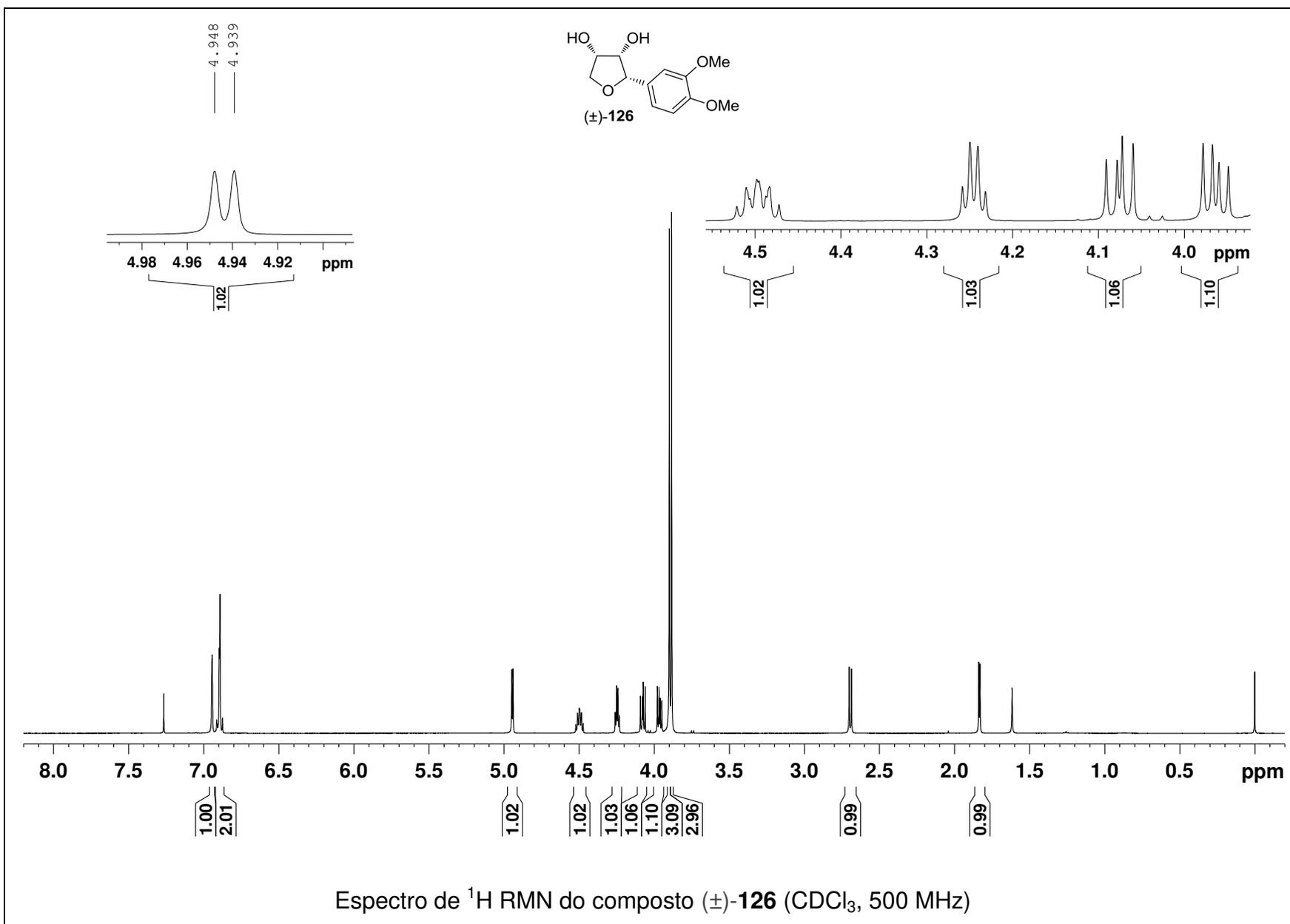
Espectro de ¹H RMN do composto (±)-125 (CDCl₃, 500 MHz)

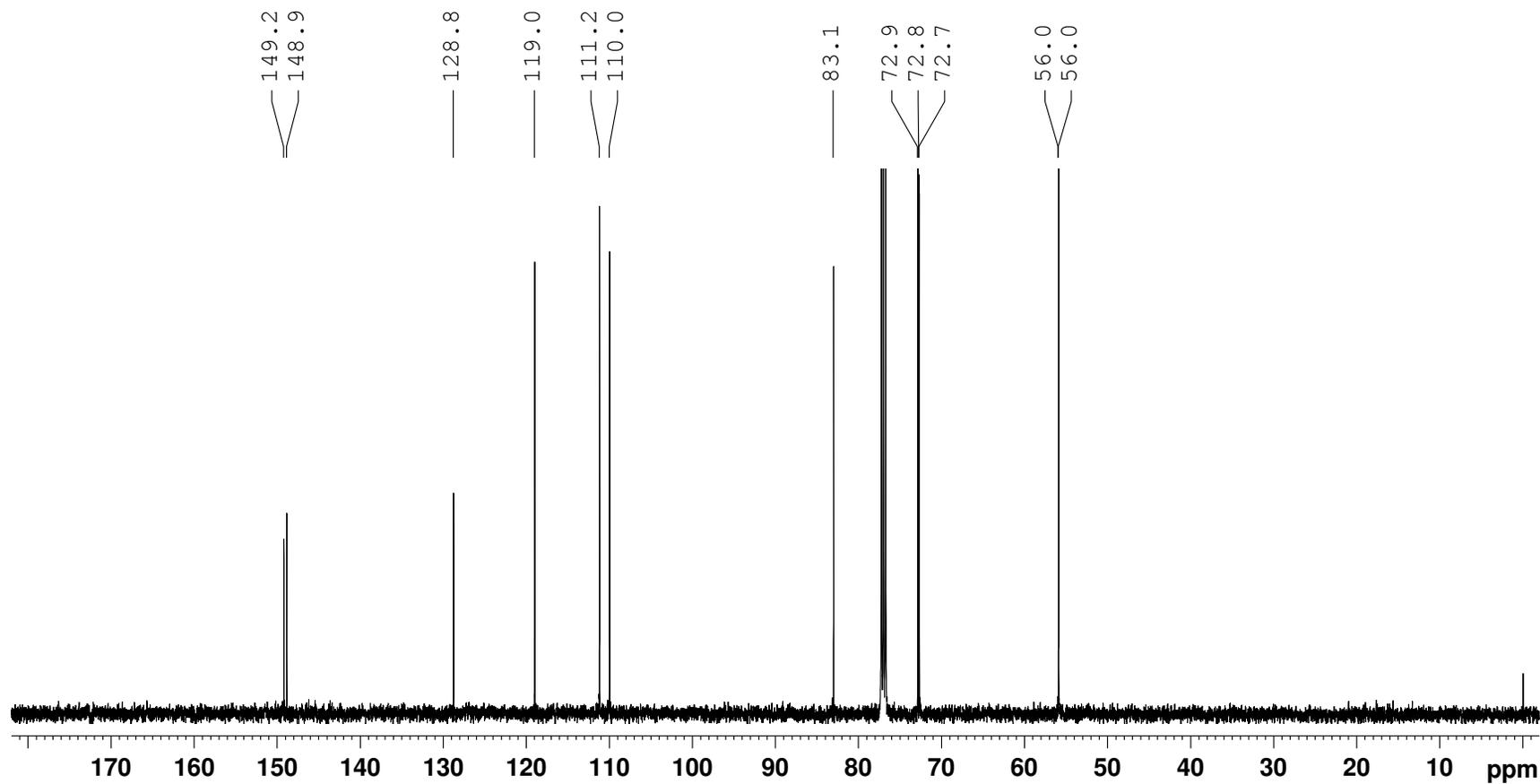
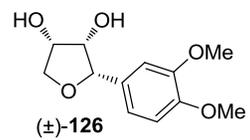


Espectro de ^{13}C RMN do composto (±)-125 (CDCl_3 , 125 MHz)

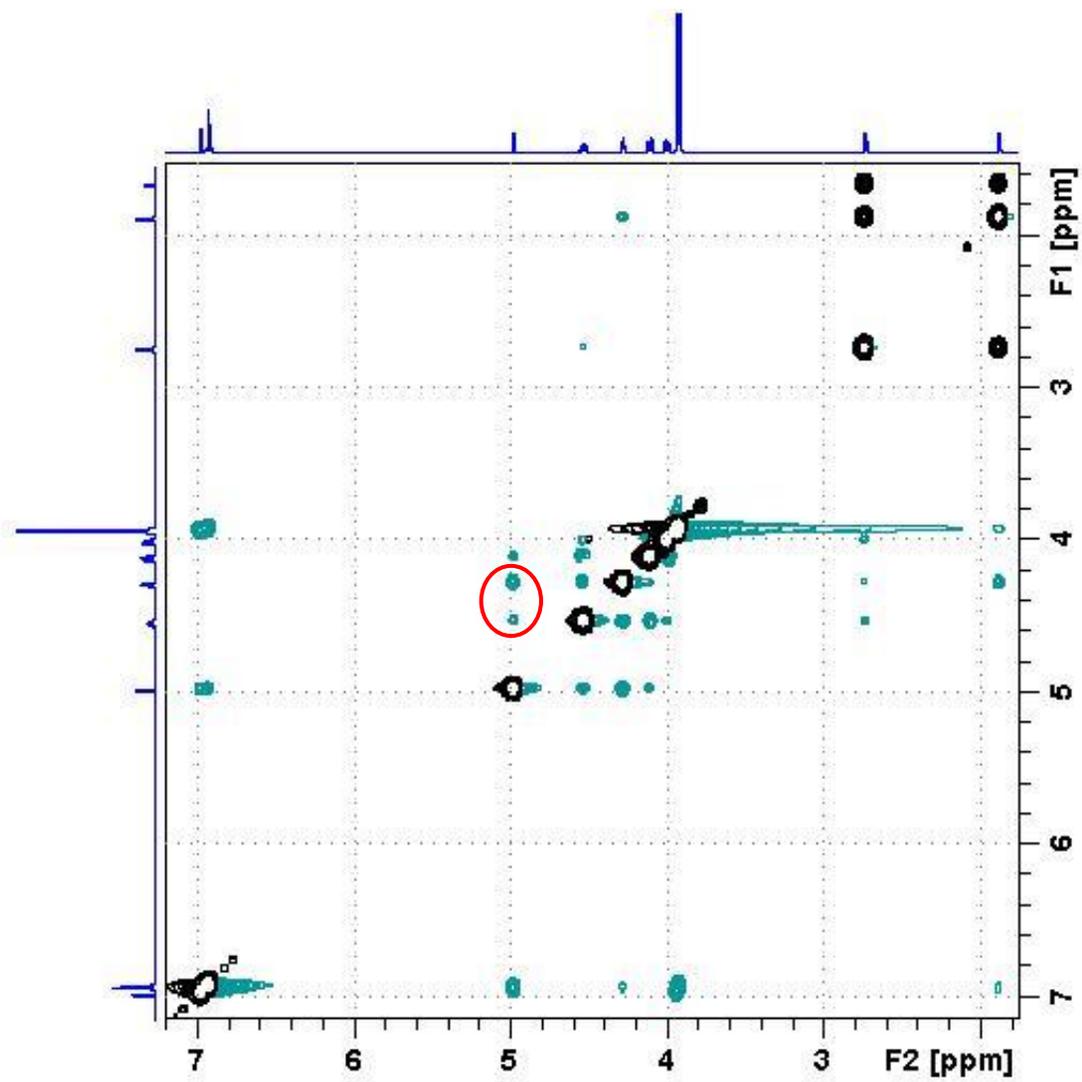
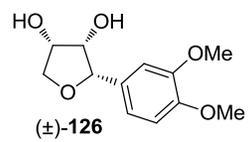


Espectro de 2D NOESY do composto (±)-125 (CDCl₃, 500 MHz)

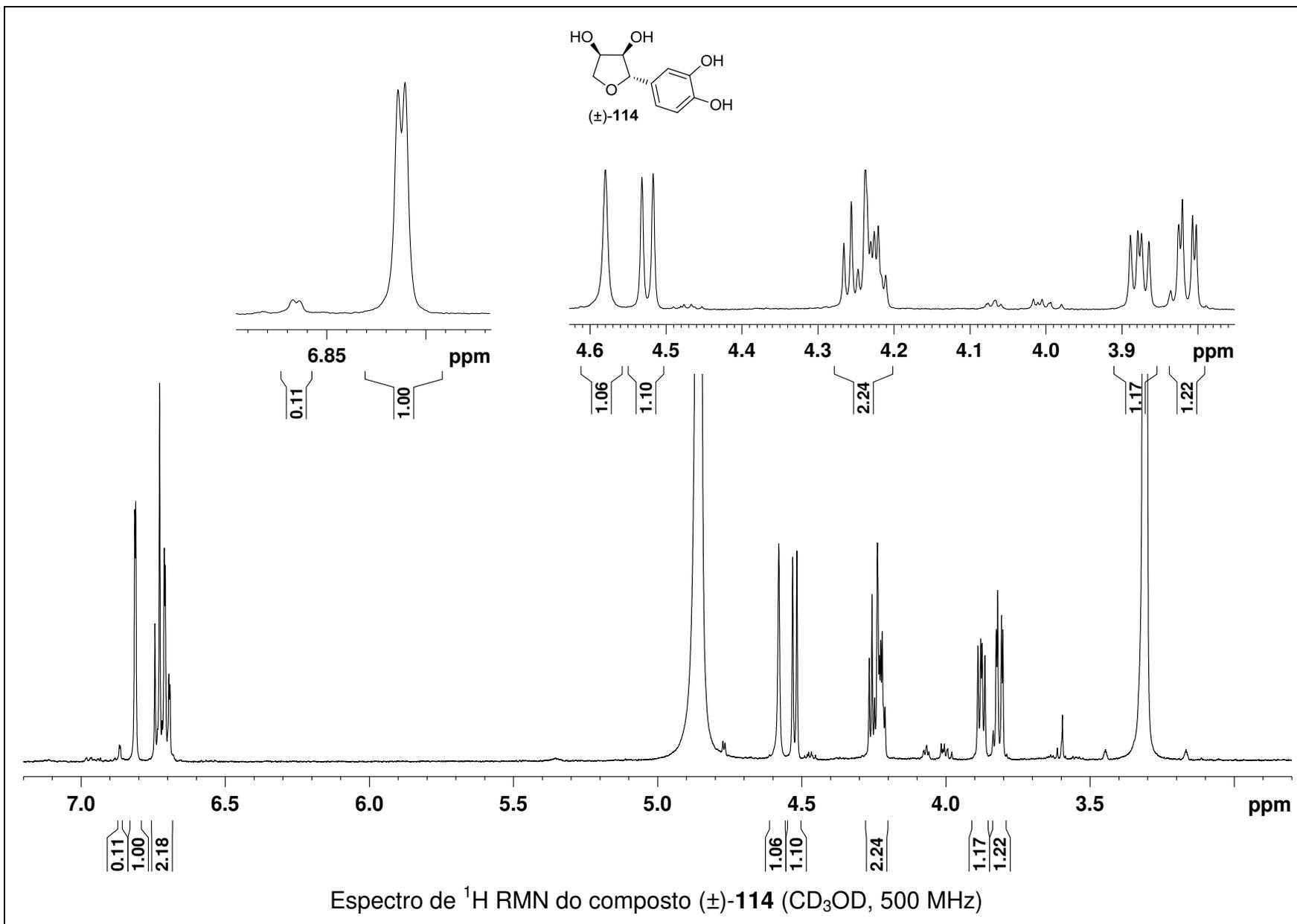


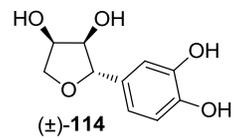


Espectro de ^{13}C RMN do composto (±)-126 (CDCl_3 , 125 MHz)



Espectro de 2D NOESY do composto (±)-126 (CDCl₃, 500 MHz)





146.3
146.1

133.3

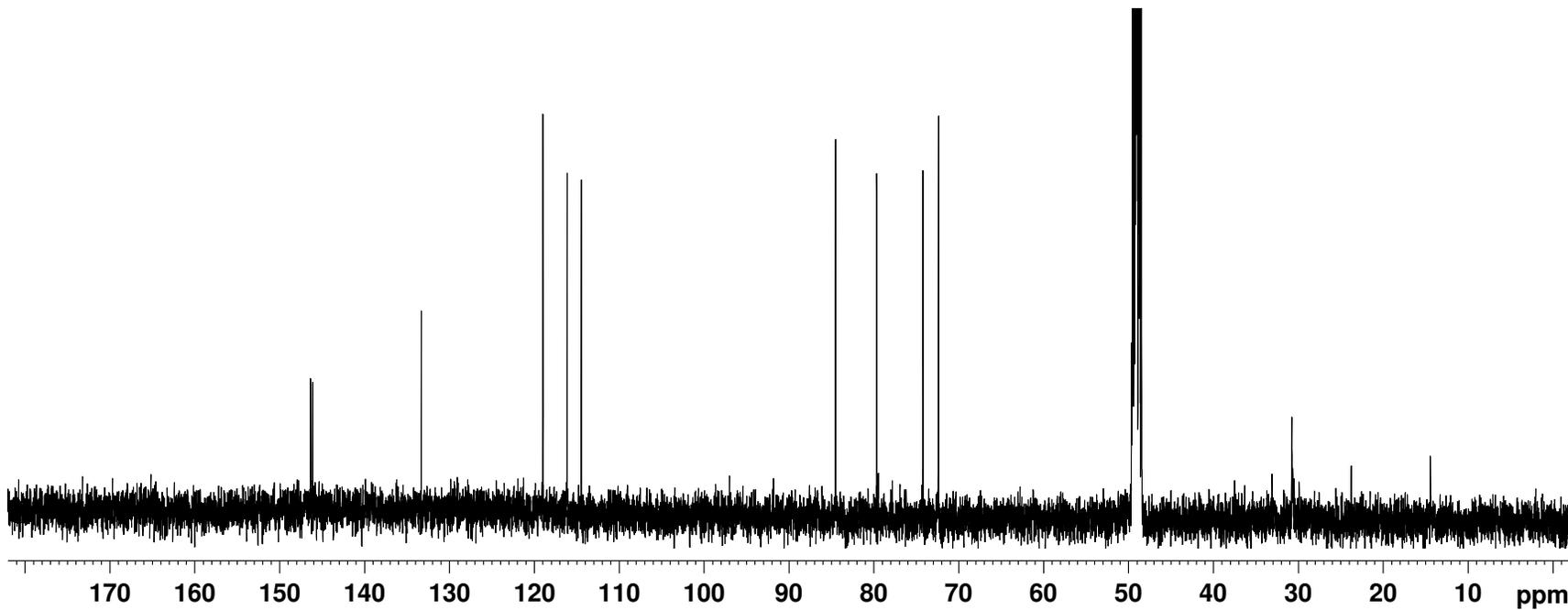
119.0
116.1
114.5

84.5

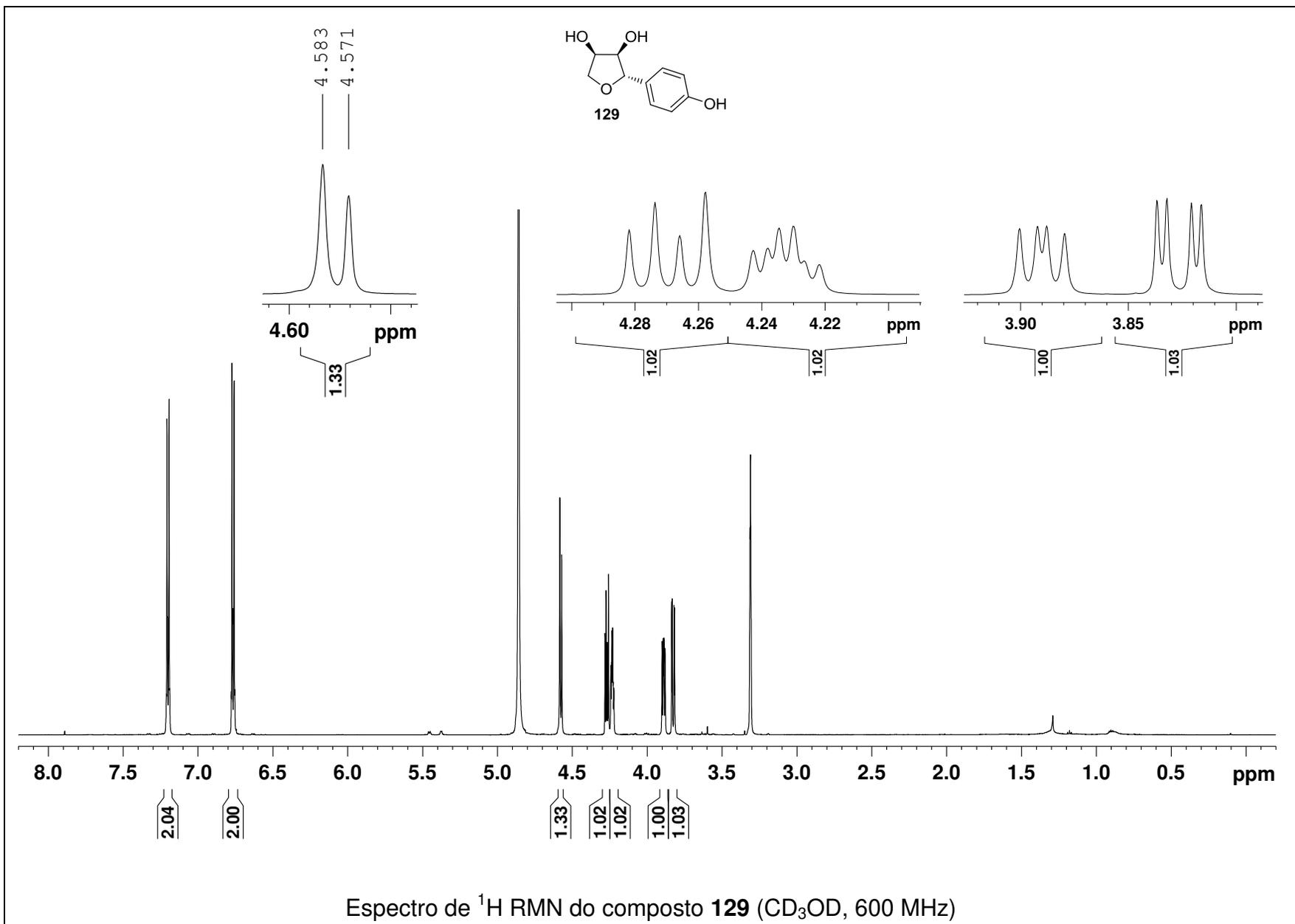
79.7

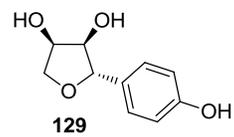
74.2

72.4

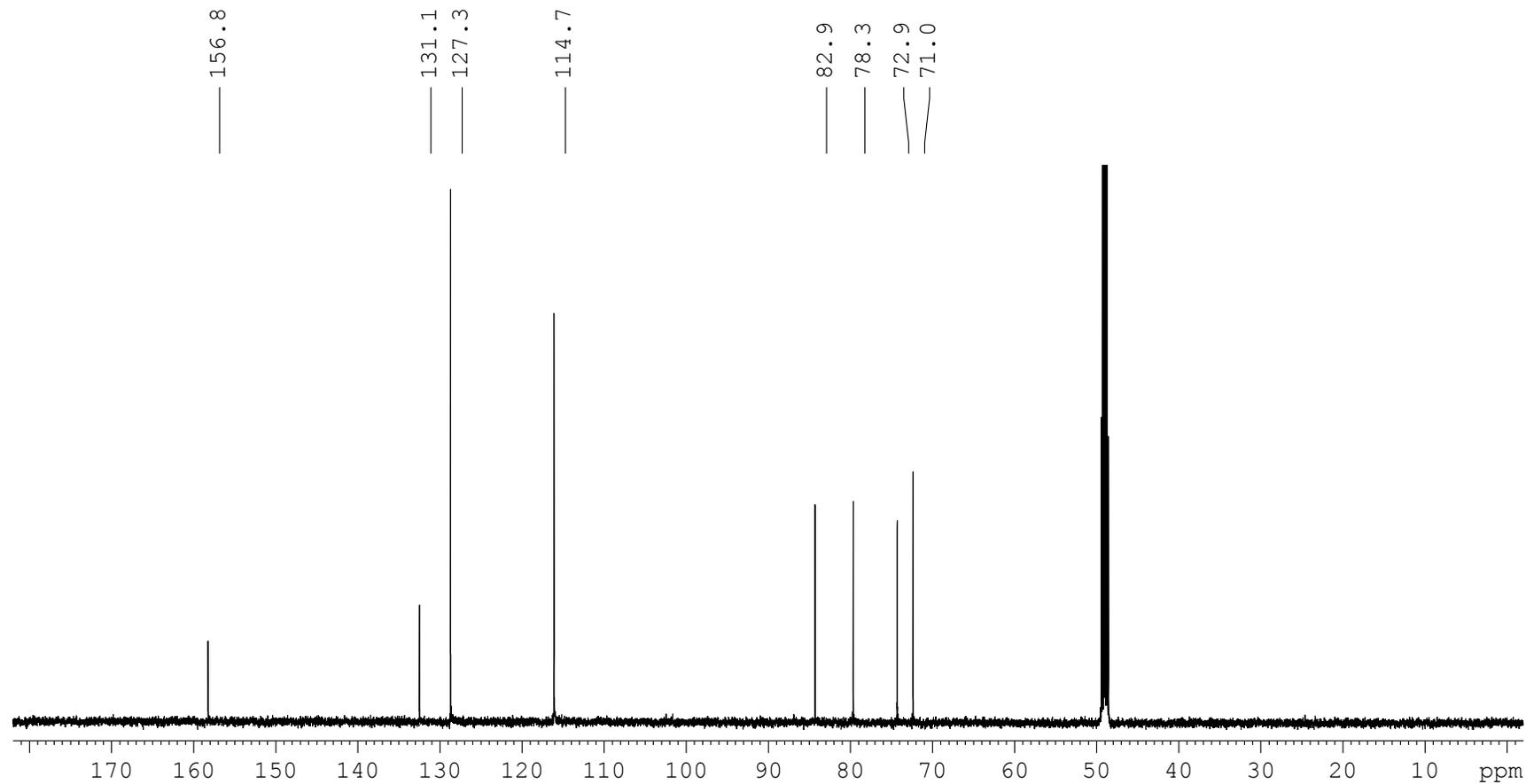


Espectro de ^{13}C RMN do composto (±)-114 (CD_3OD , 125 MHz)

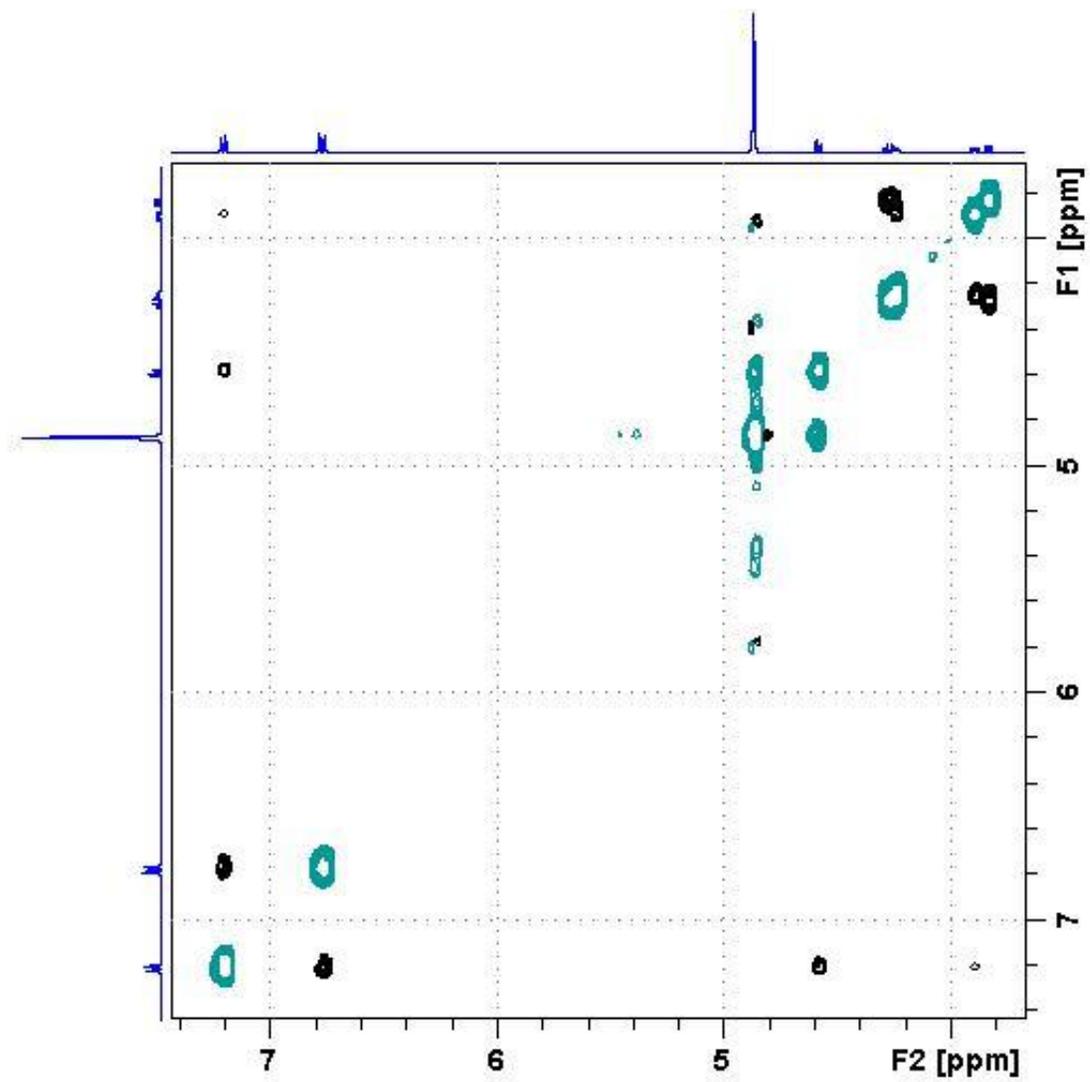
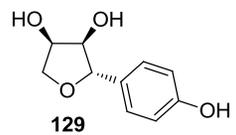




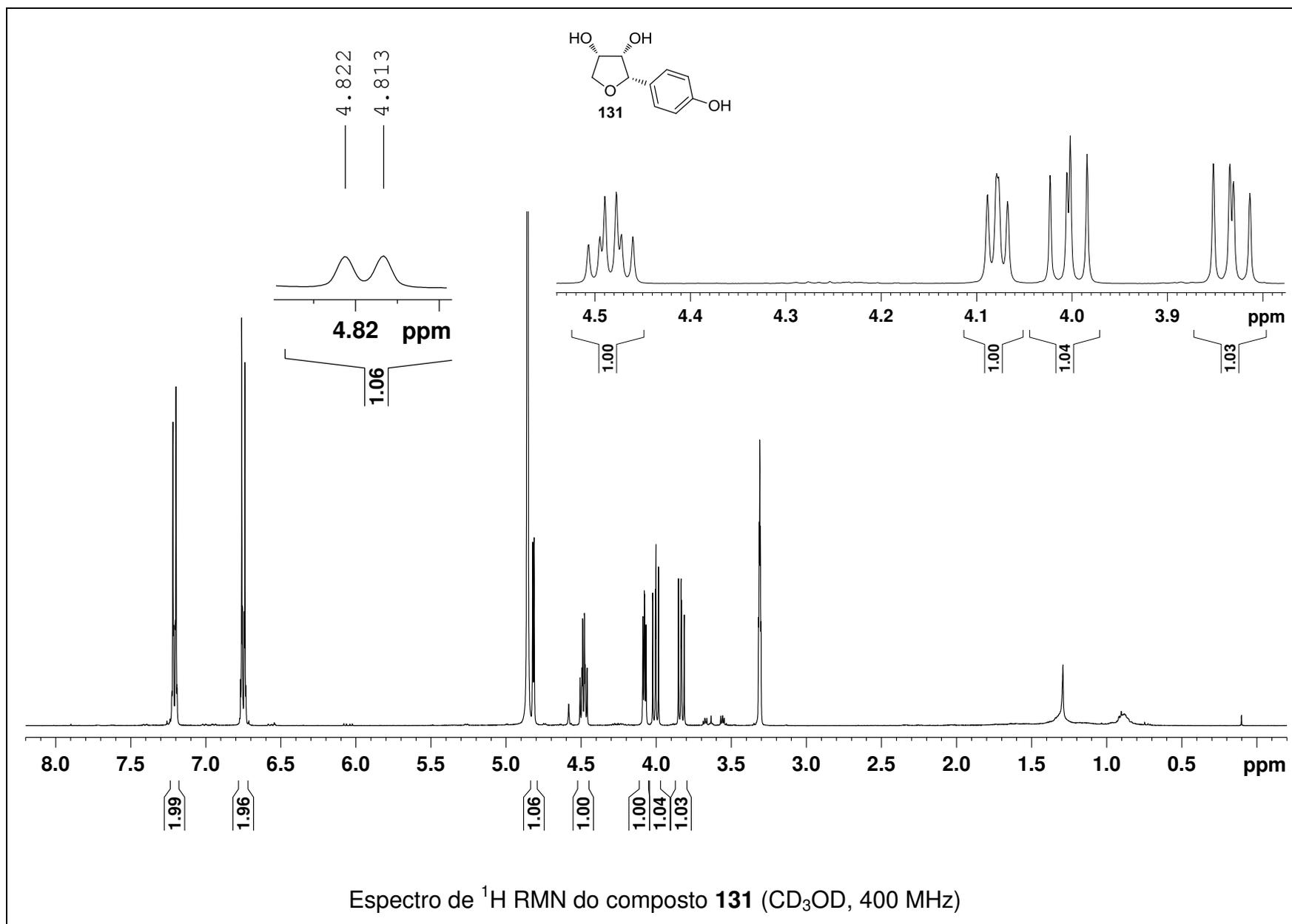
286

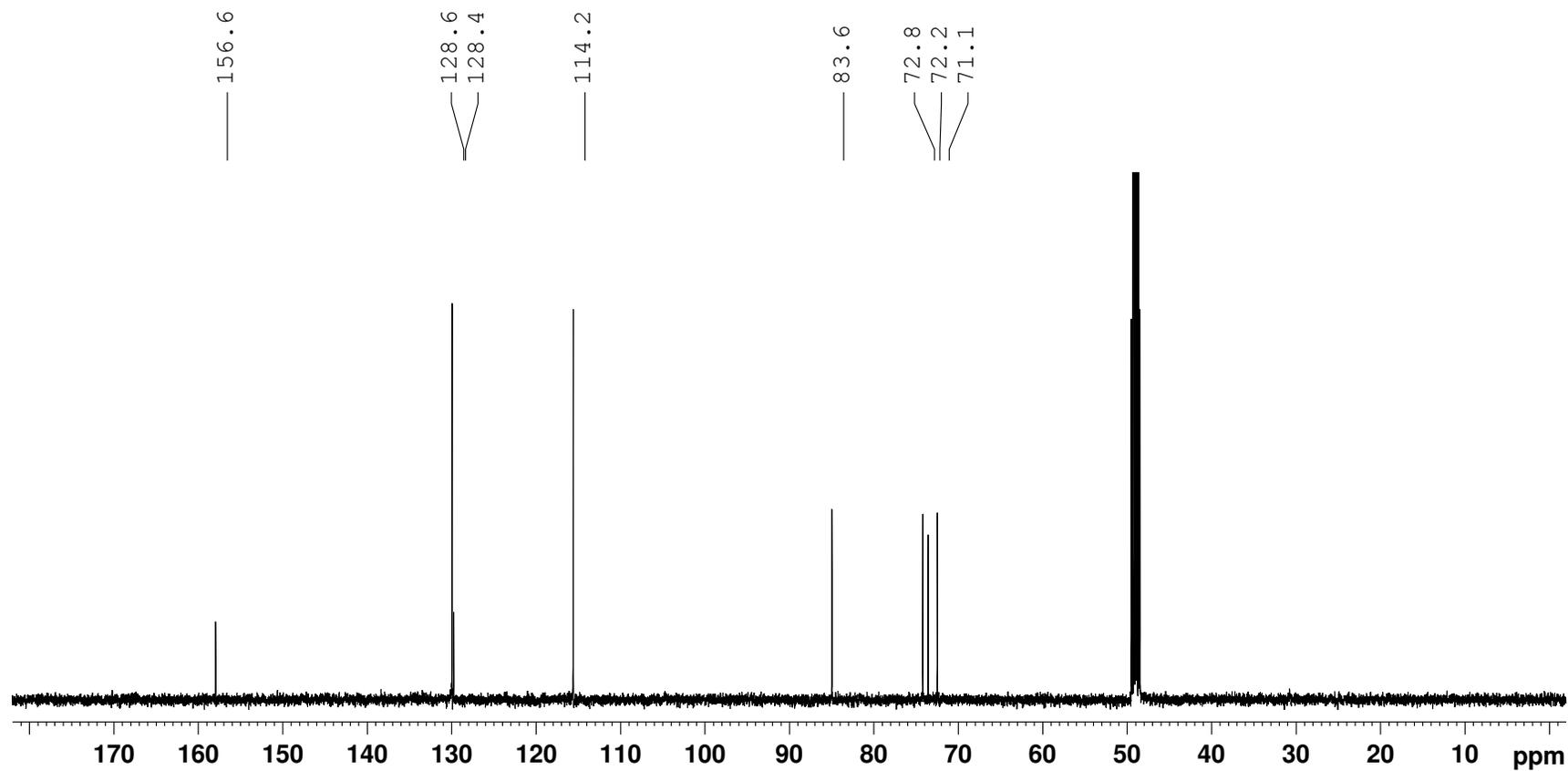
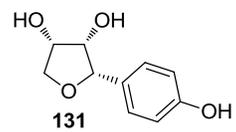


Espectro de ^{13}C RMN do composto **129** (CD_3OD , 150 MHz)

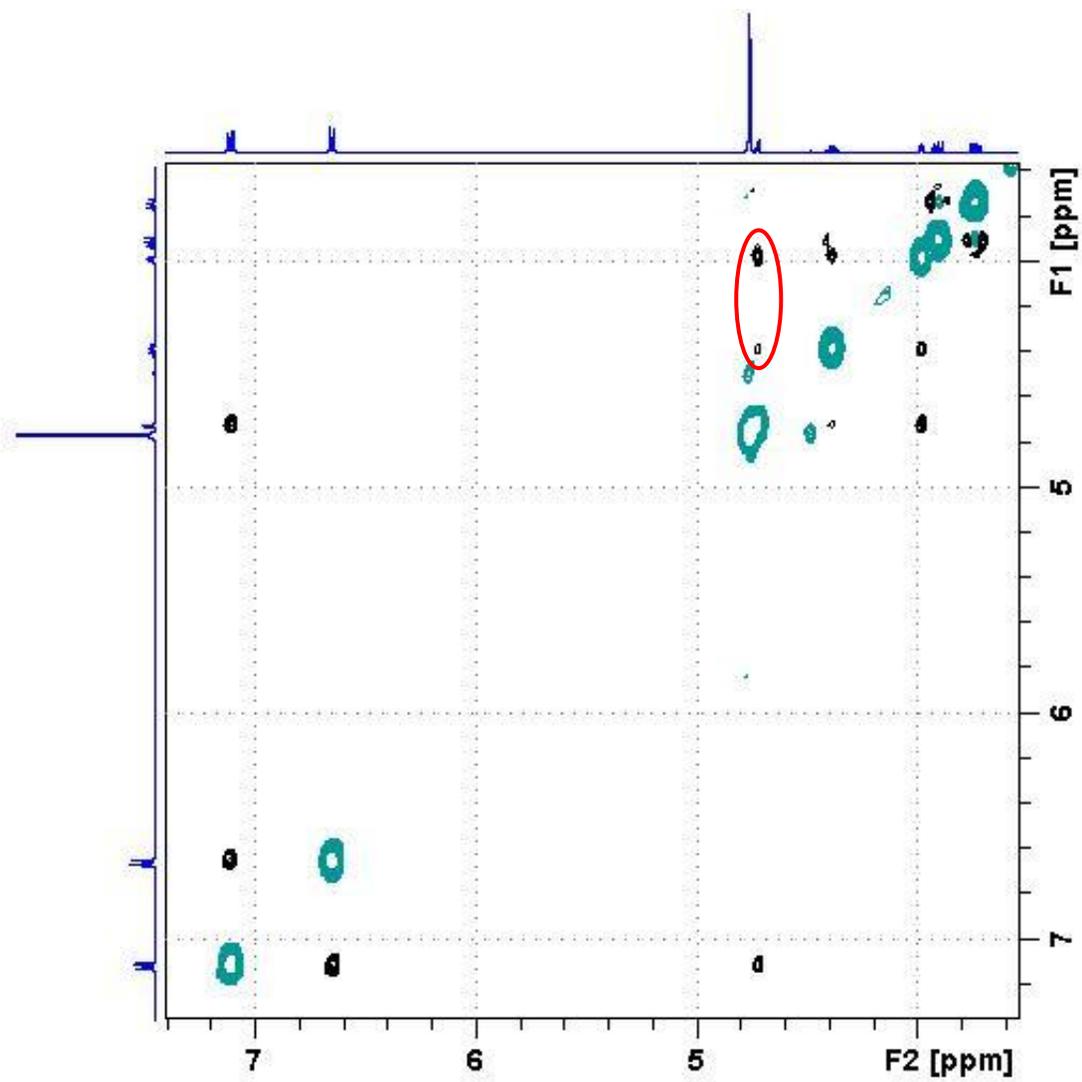
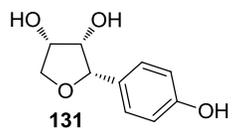


Espectro de 2D NOESY do composto **129** (CD₃OD, 400 MHz)

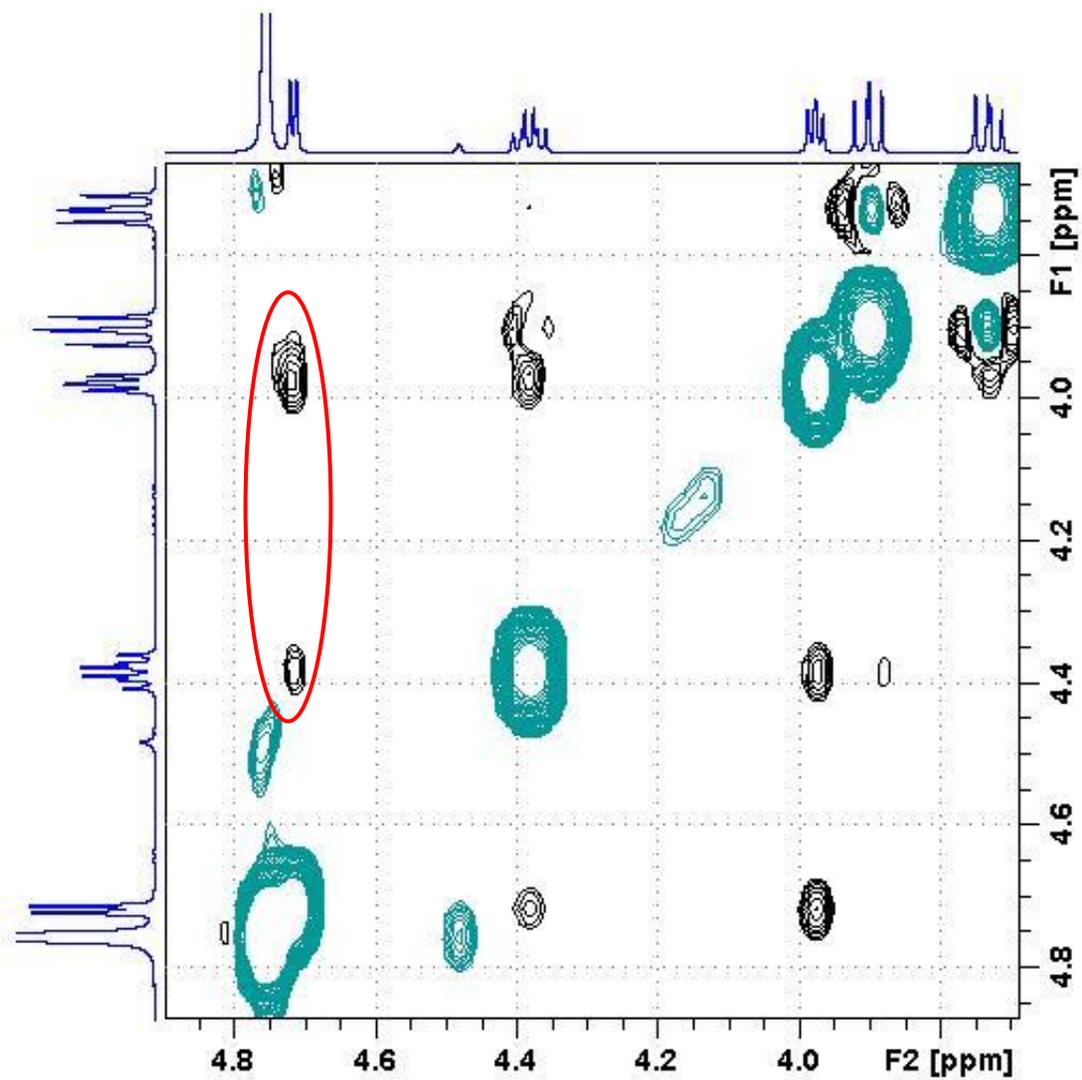
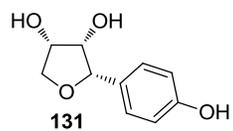




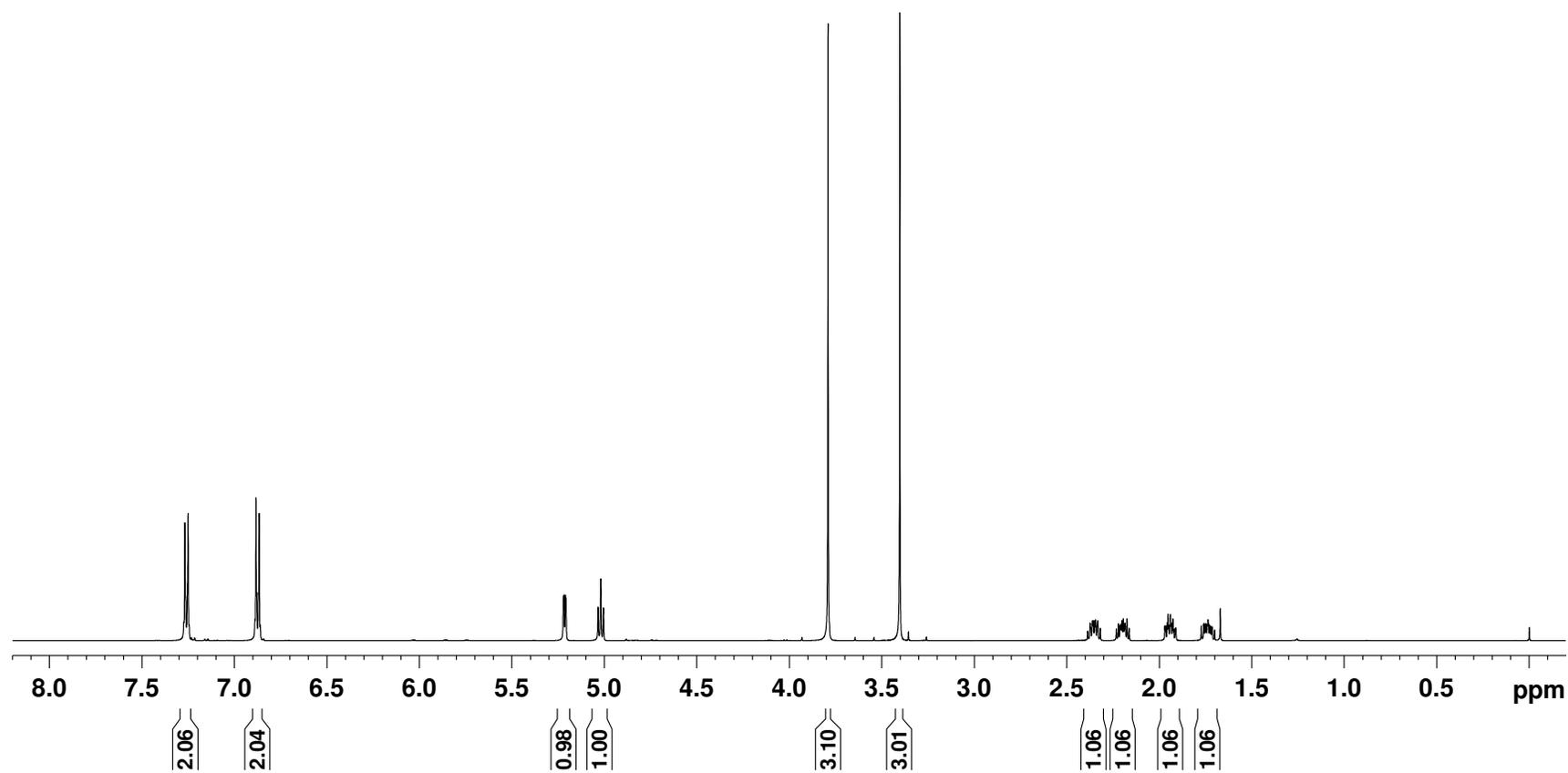
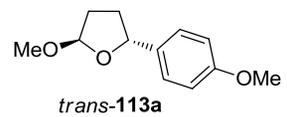
Espectro de ^{13}C RMN do composto **131** (CD_3OD , 125 MHz)



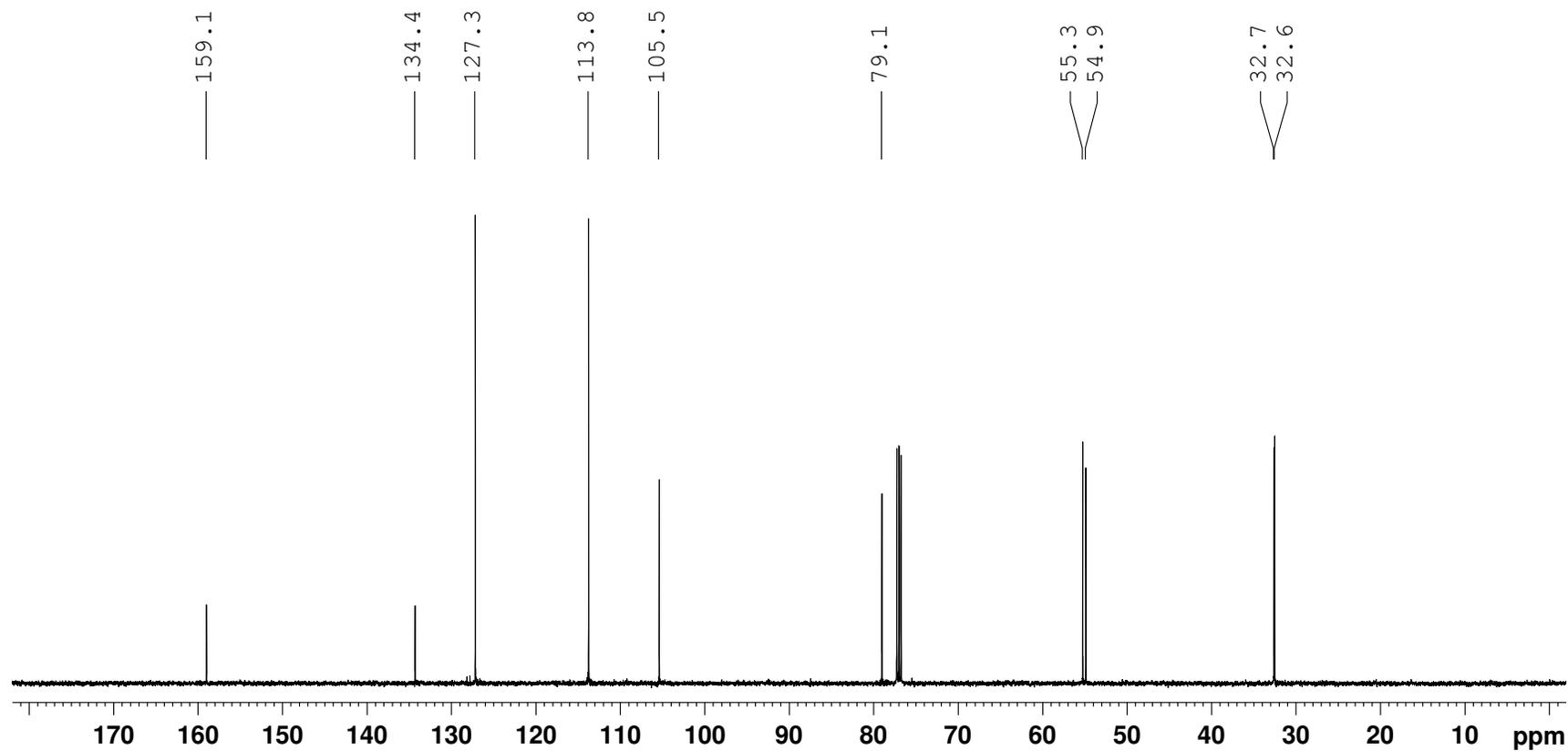
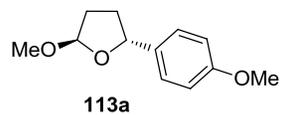
Espectro de 2D NOESY do composto **131** (CD₃OD, 400 MHz)



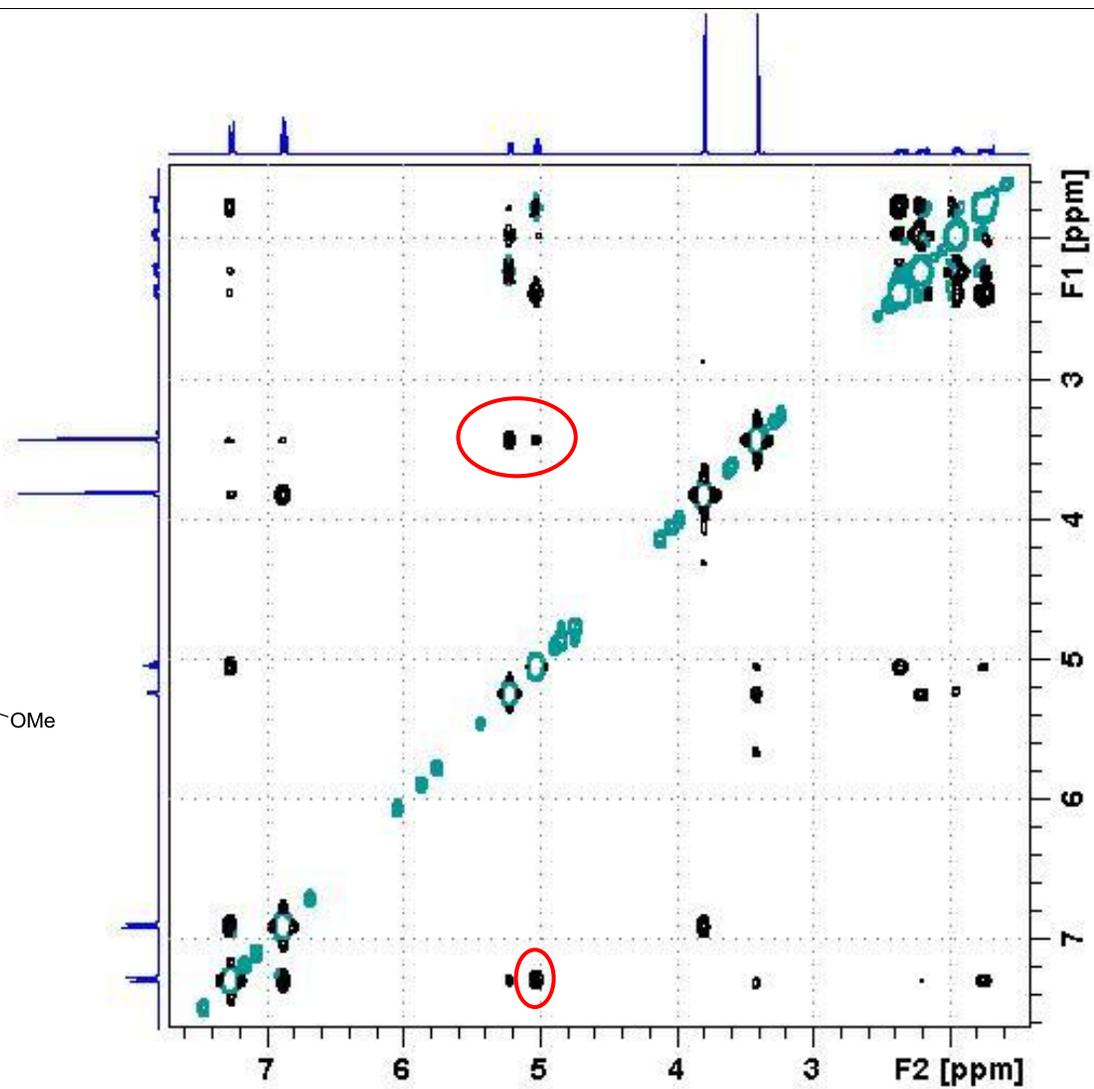
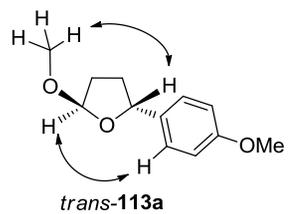
Expansão do espectro de 2D NOESY do composto **131** (CD₃OD, 400 MHz)



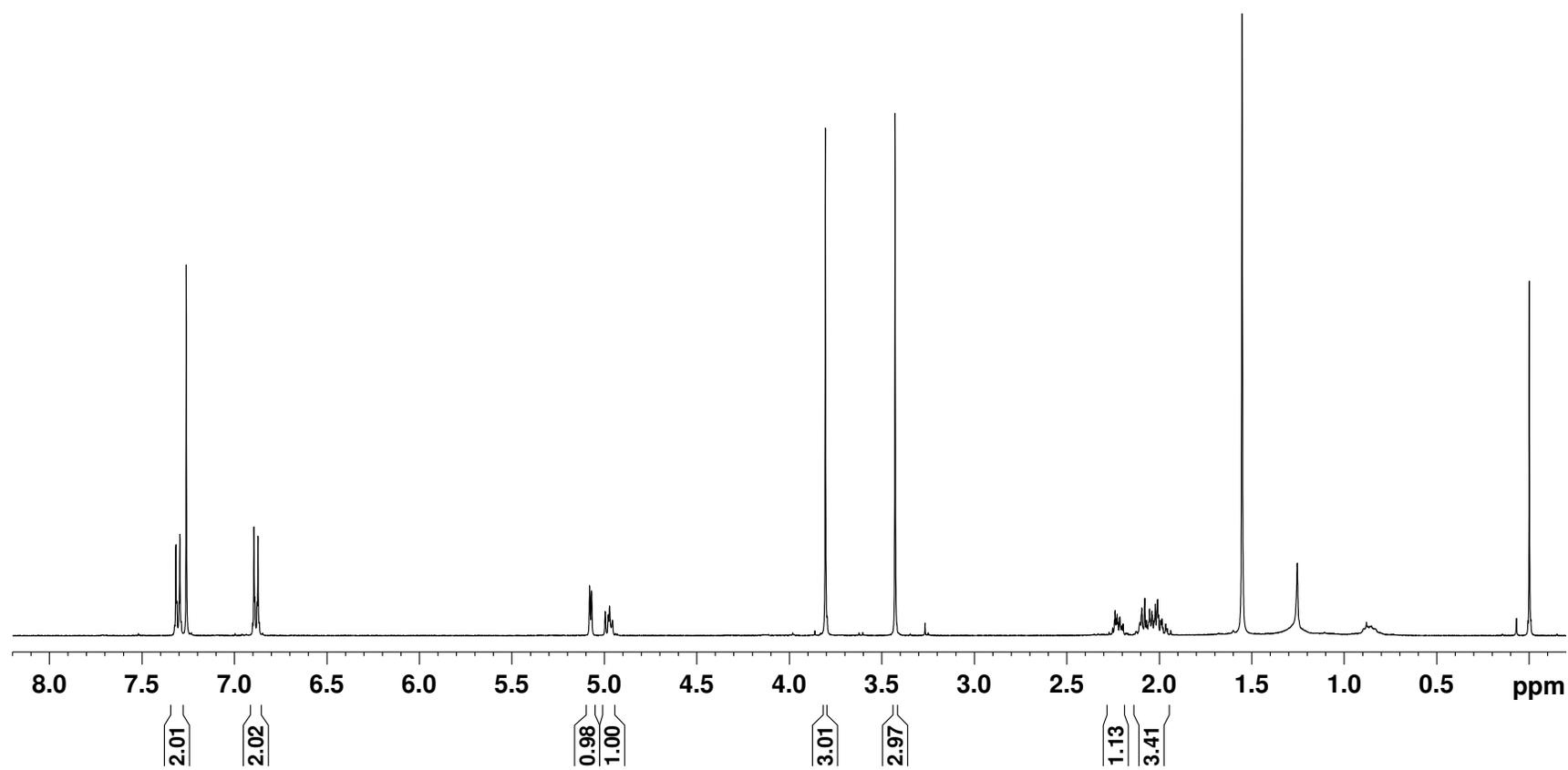
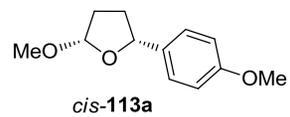
Espectro de ^1H RMN do composto *trans*-113a (CDCl_3 , 500 MHz)



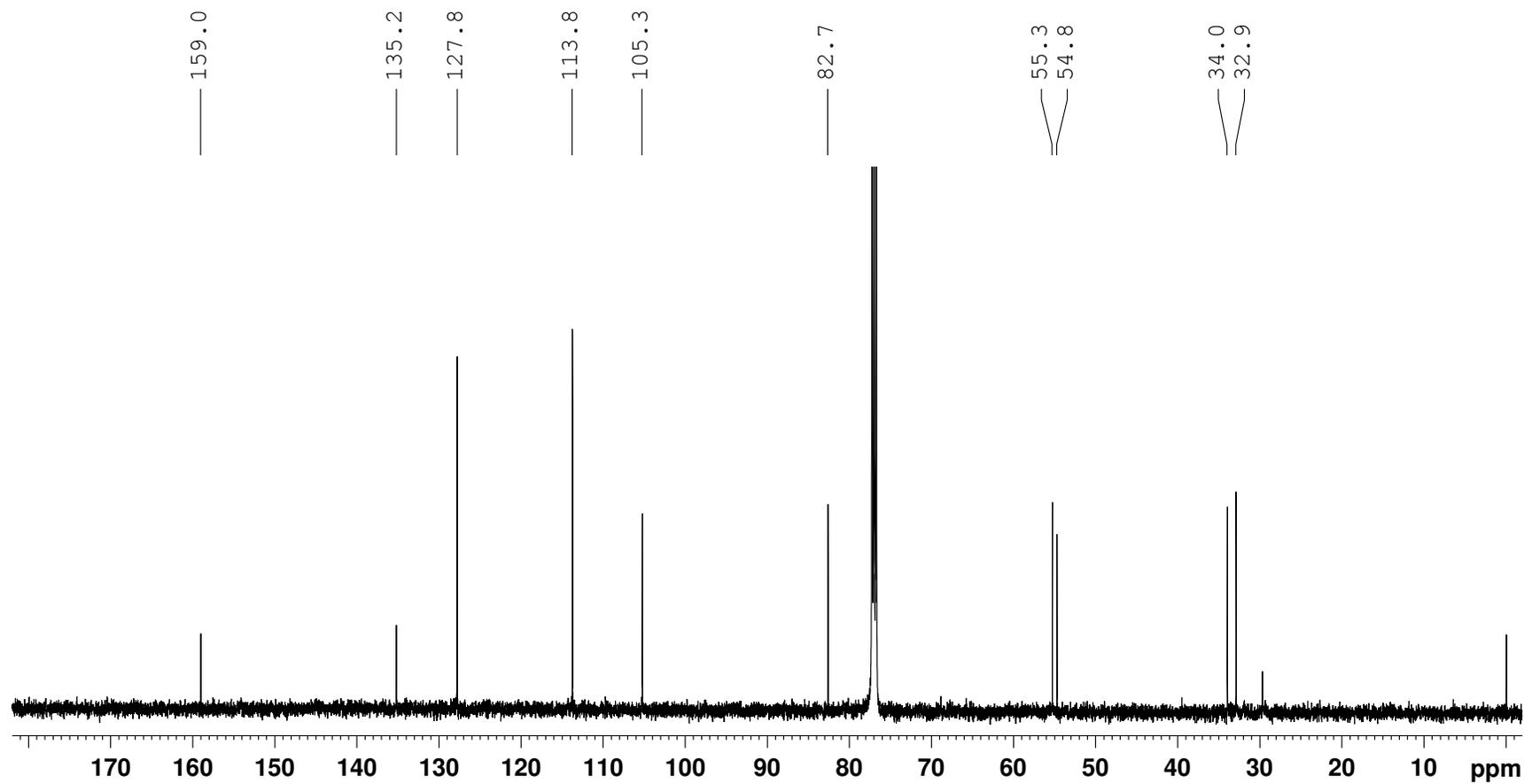
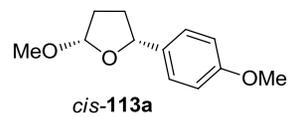
Espectro de ^{13}C RMN do composto *trans*-113a (CDCl_3 , 125 MHz)



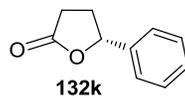
Espectro de 2D NOESY do composto *trans*-113a (CDCl₃, 400 MHz)



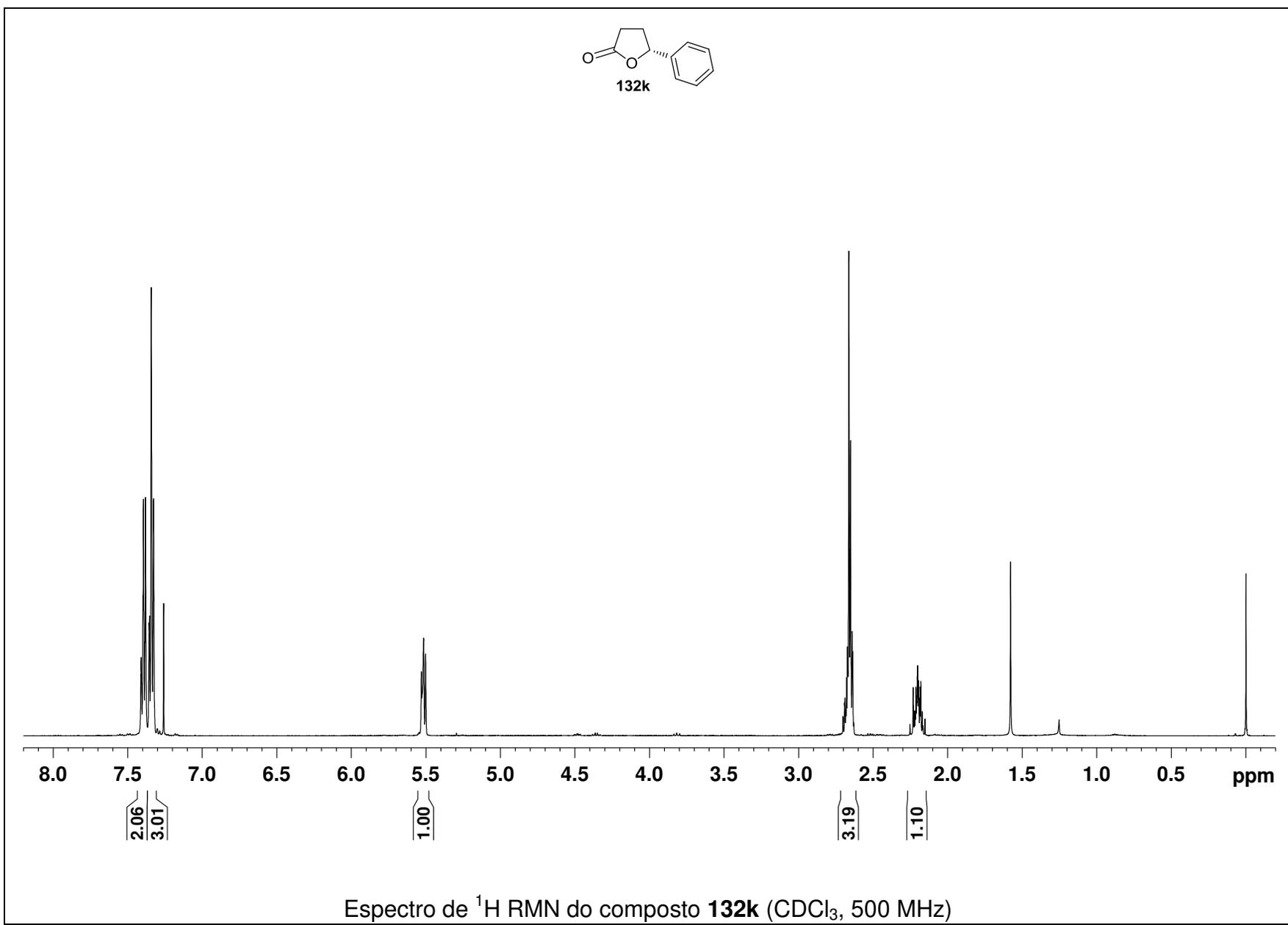
Espectro de ^1H RMN do composto *cis*-113a (CDCl_3 , 400 MHz)

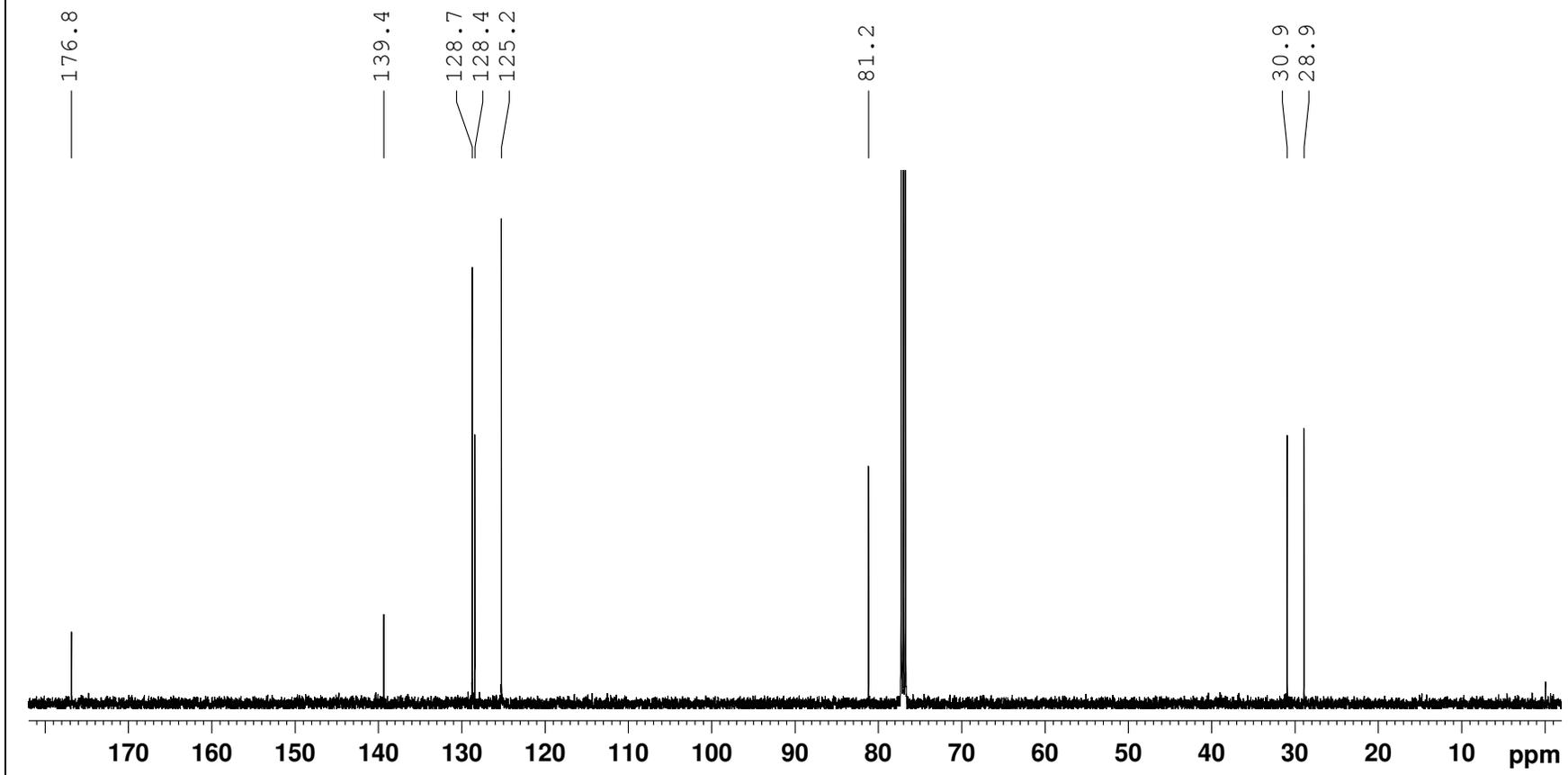
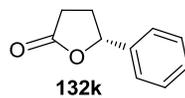


Espectro de ^{13}C RMN do composto *cis*-113a (CDCl_3 , 125 MHz)

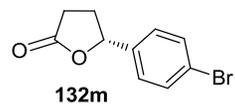


298

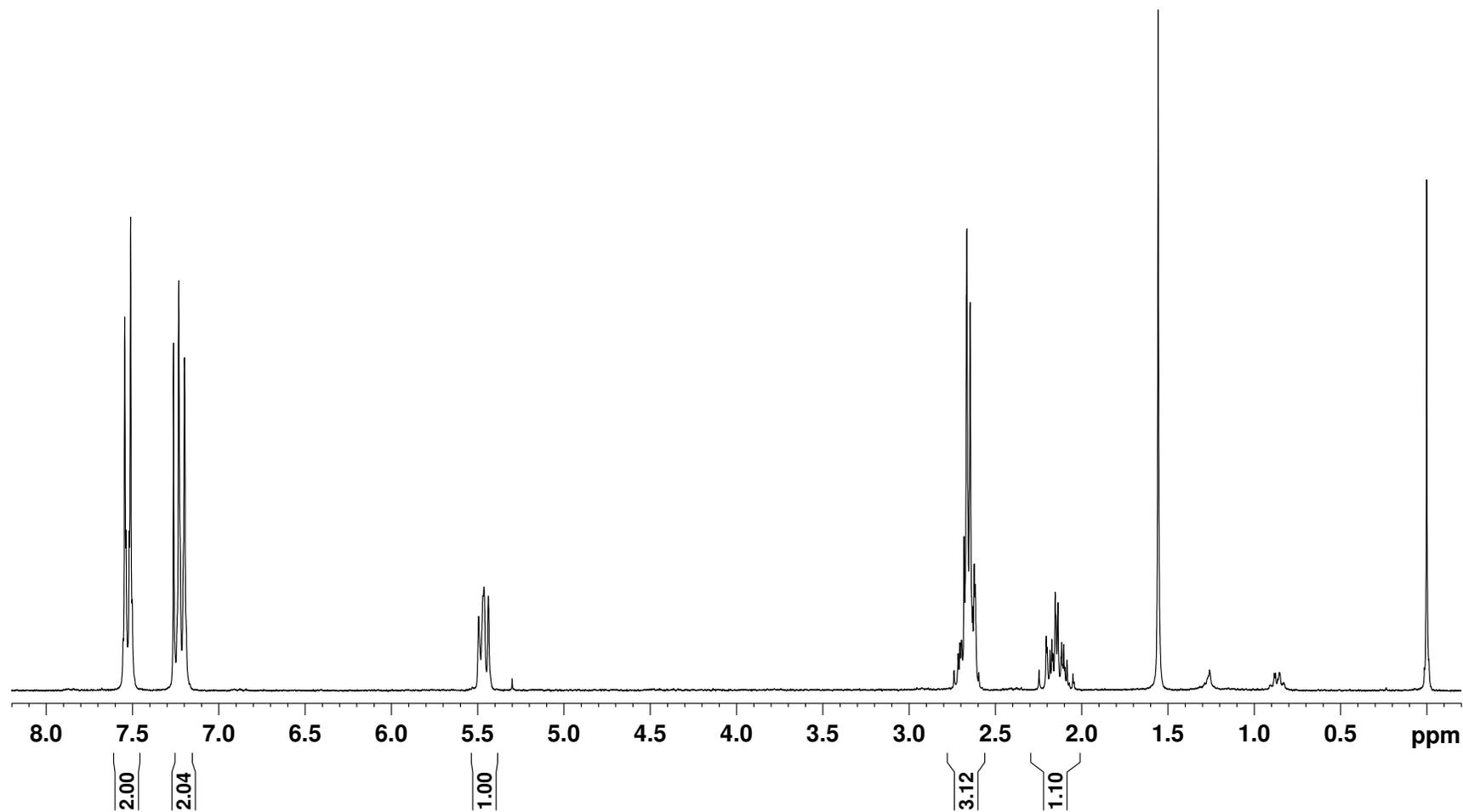




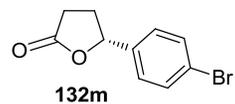
Espectro de ^{13}C RMN do composto **132k** (CDCl_3 , 125 MHz)



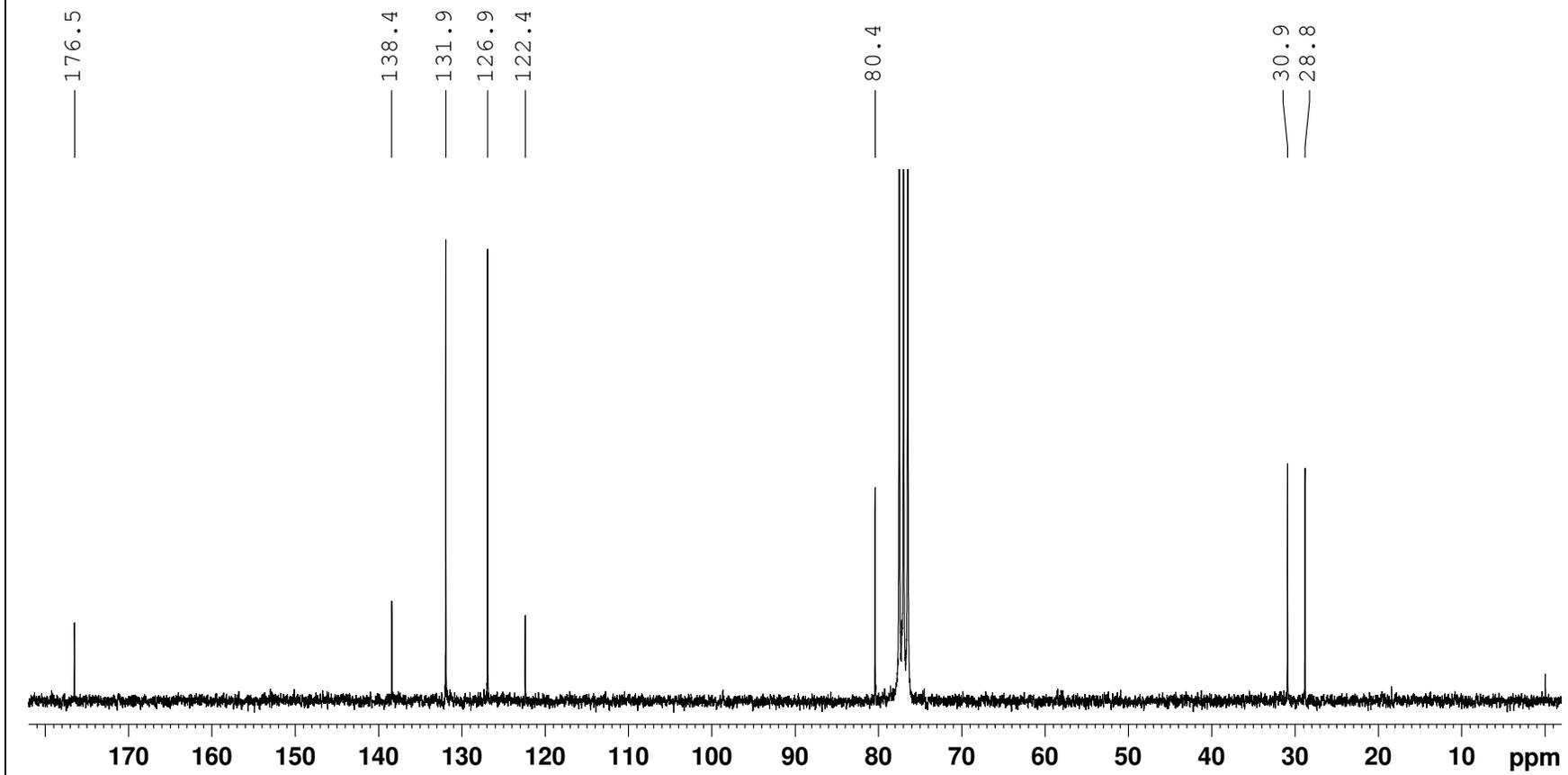
300



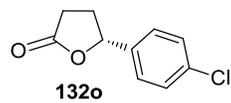
Espectro de ^1H RMN do composto **132m** (CDCl_3 , 250 MHz)



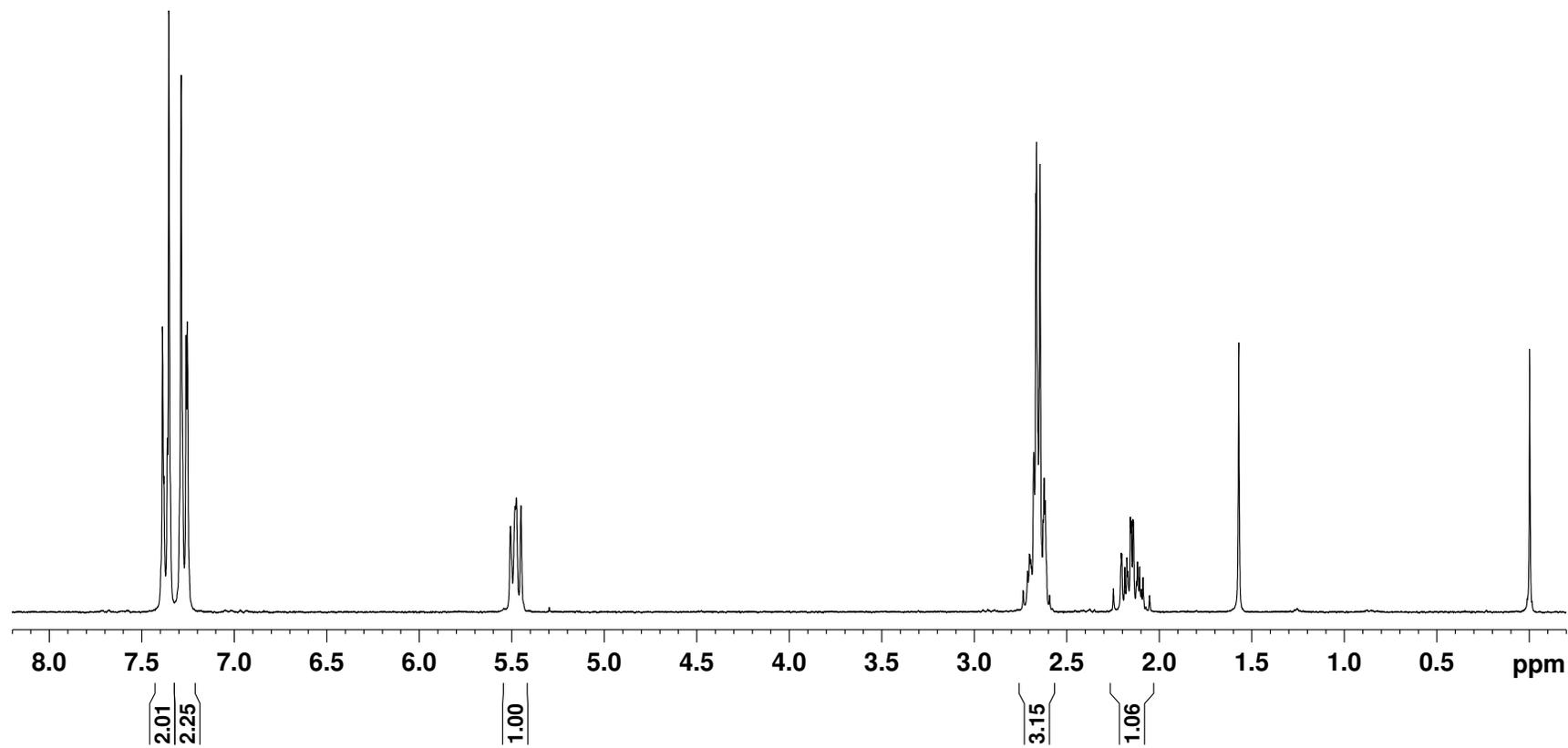
301



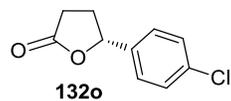
Espectro de ^{13}C RMN do composto **132m** (CDCl_3 , 62,5 MHz)



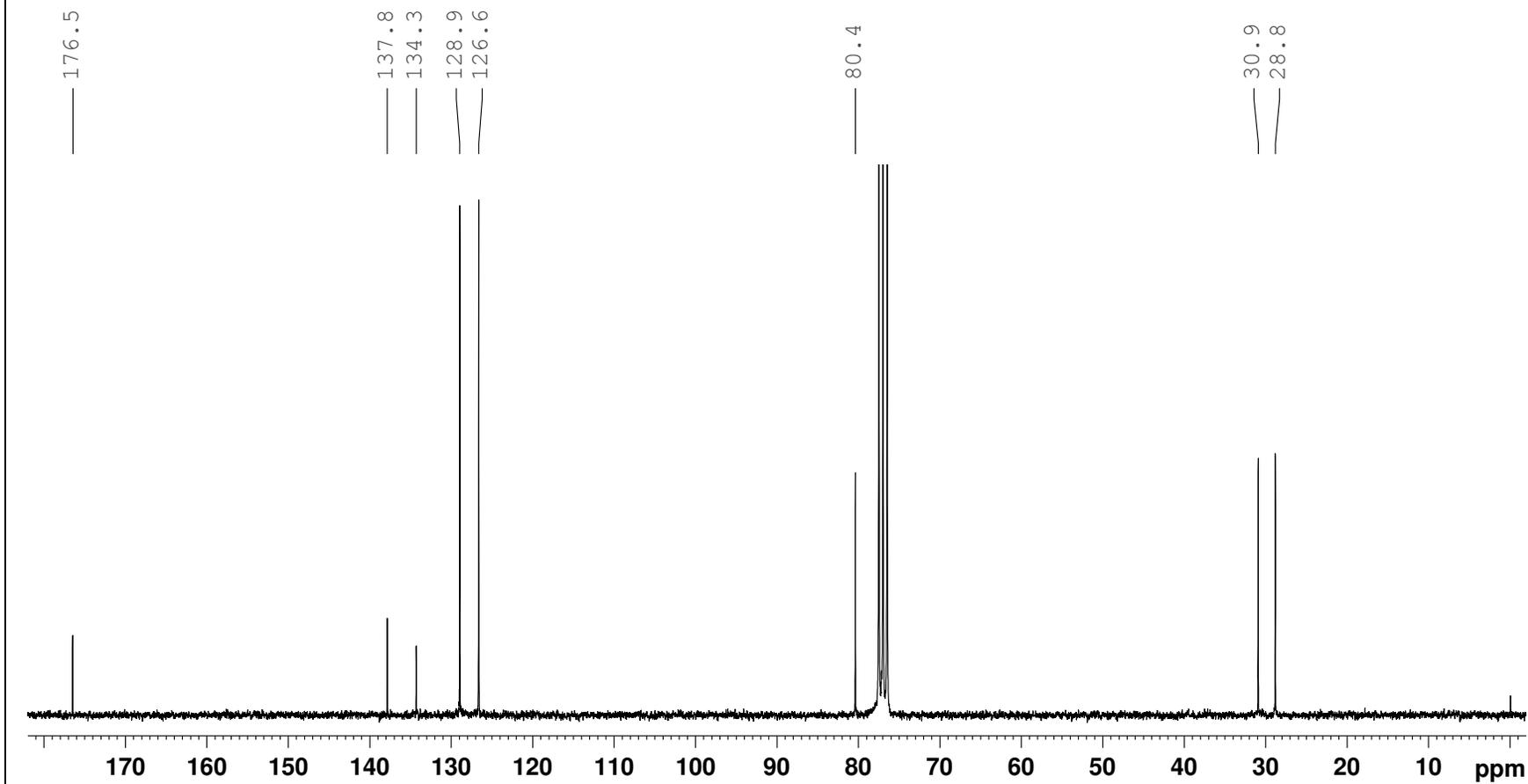
302



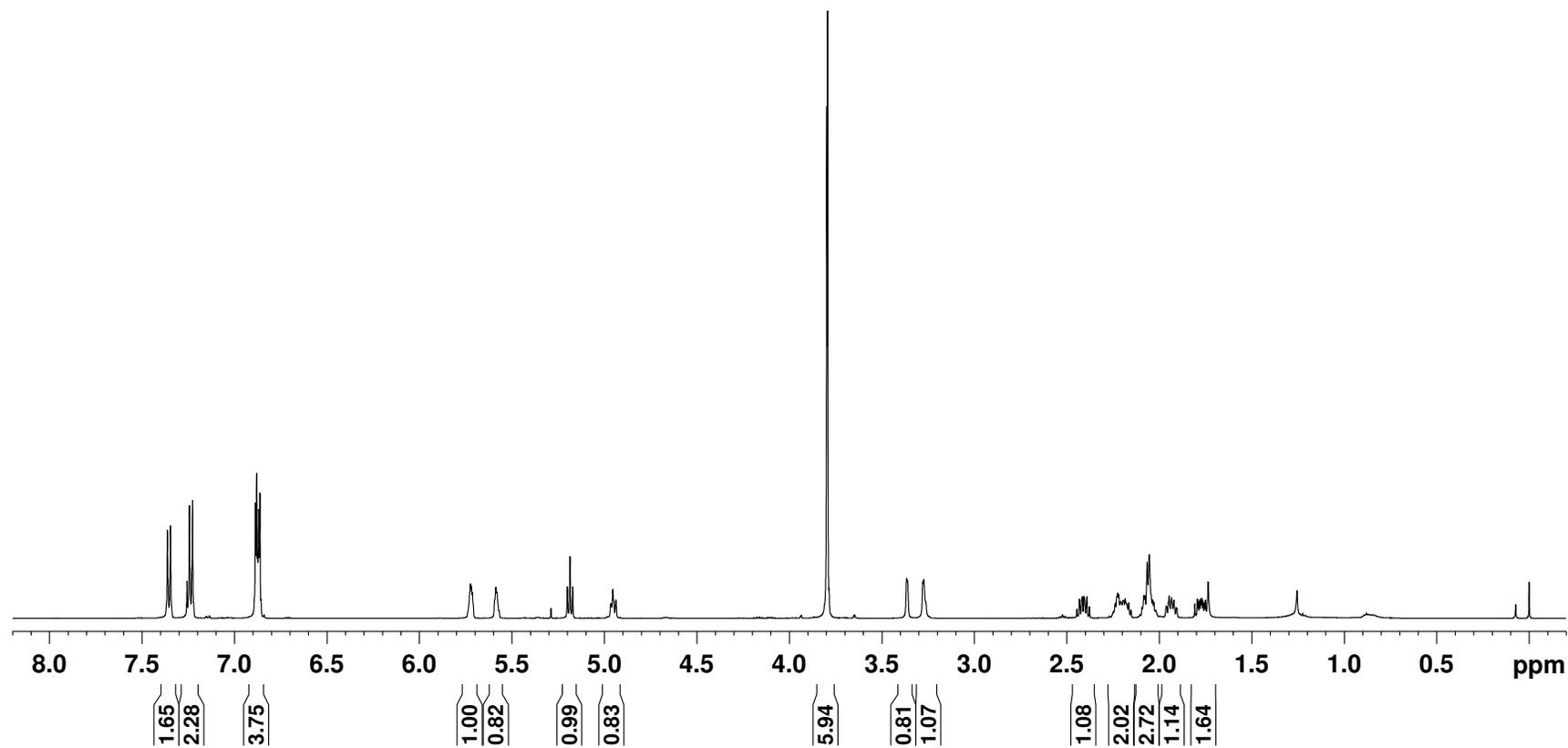
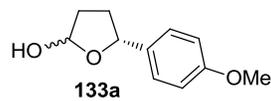
Espectro de ^1H RMN do composto **132o** (CDCl_3 , 250 MHz)



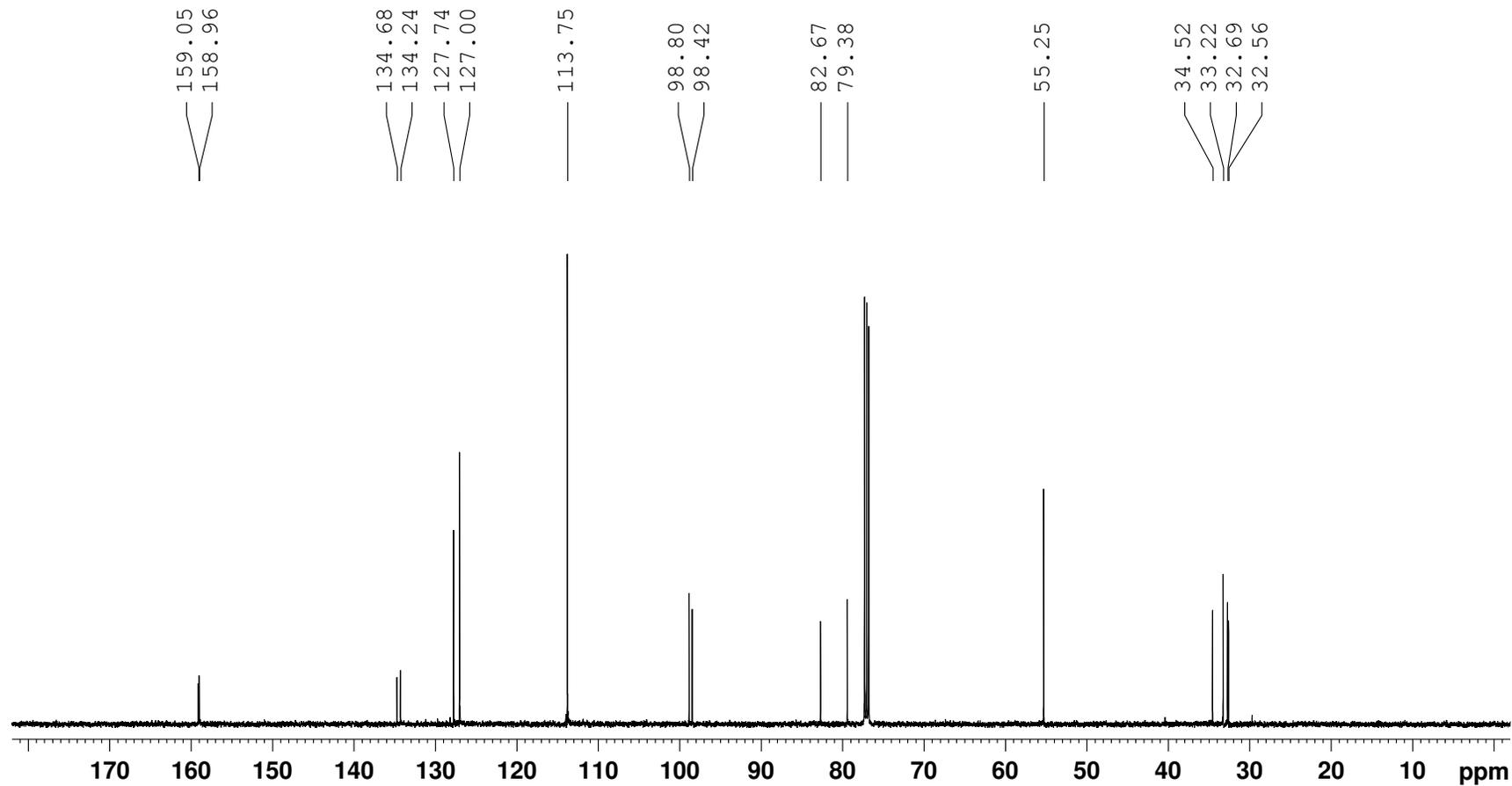
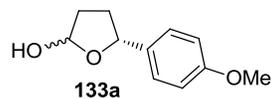
303



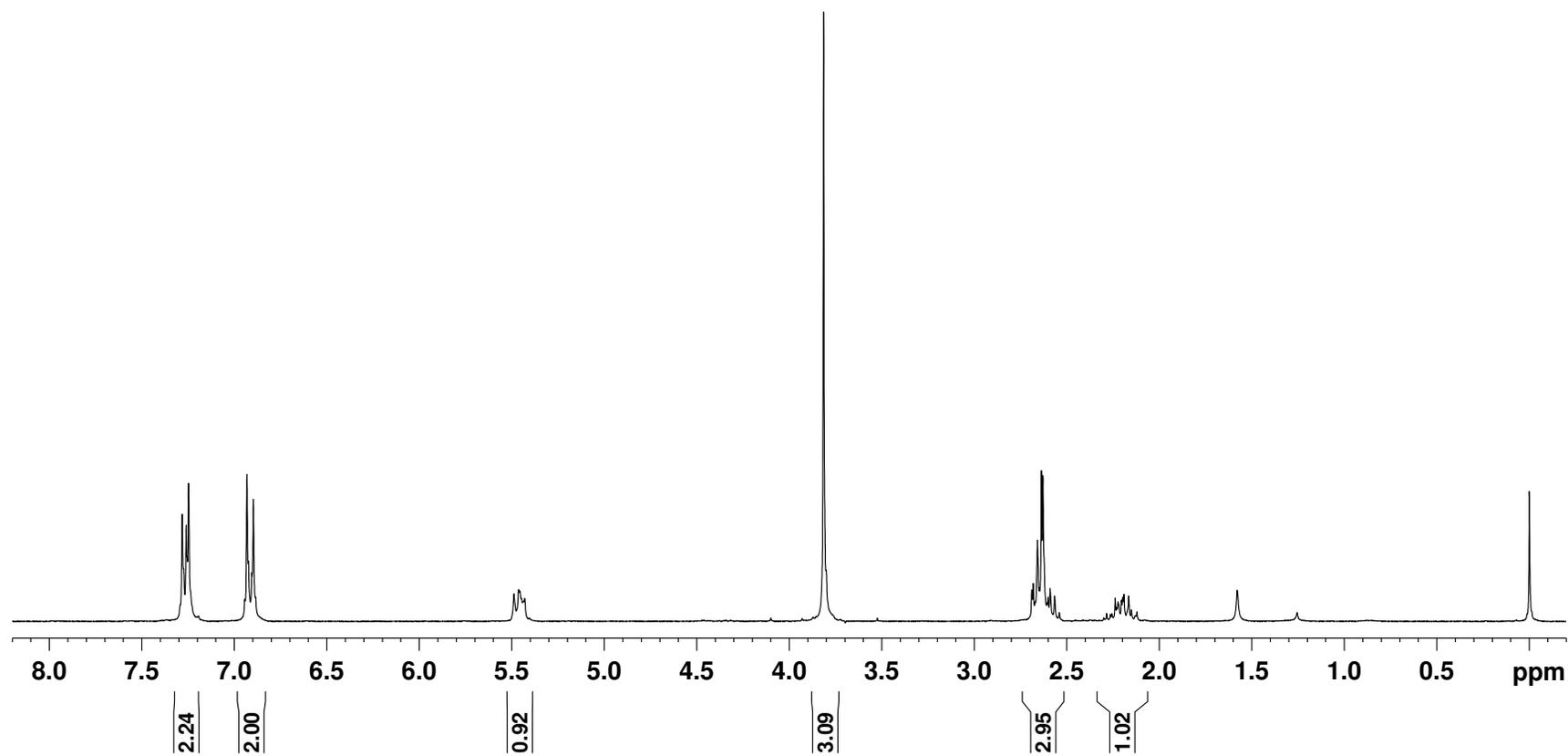
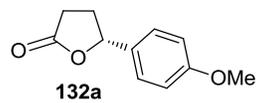
Espectro de ^{13}C RMN do composto **132o** (CDCl_3 , 62,5 MHz)



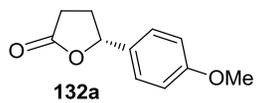
Espectro de ^1H RMN do composto **133a** (Mistura de diastereoisômeros, CDCl_3 , 500 MHz)



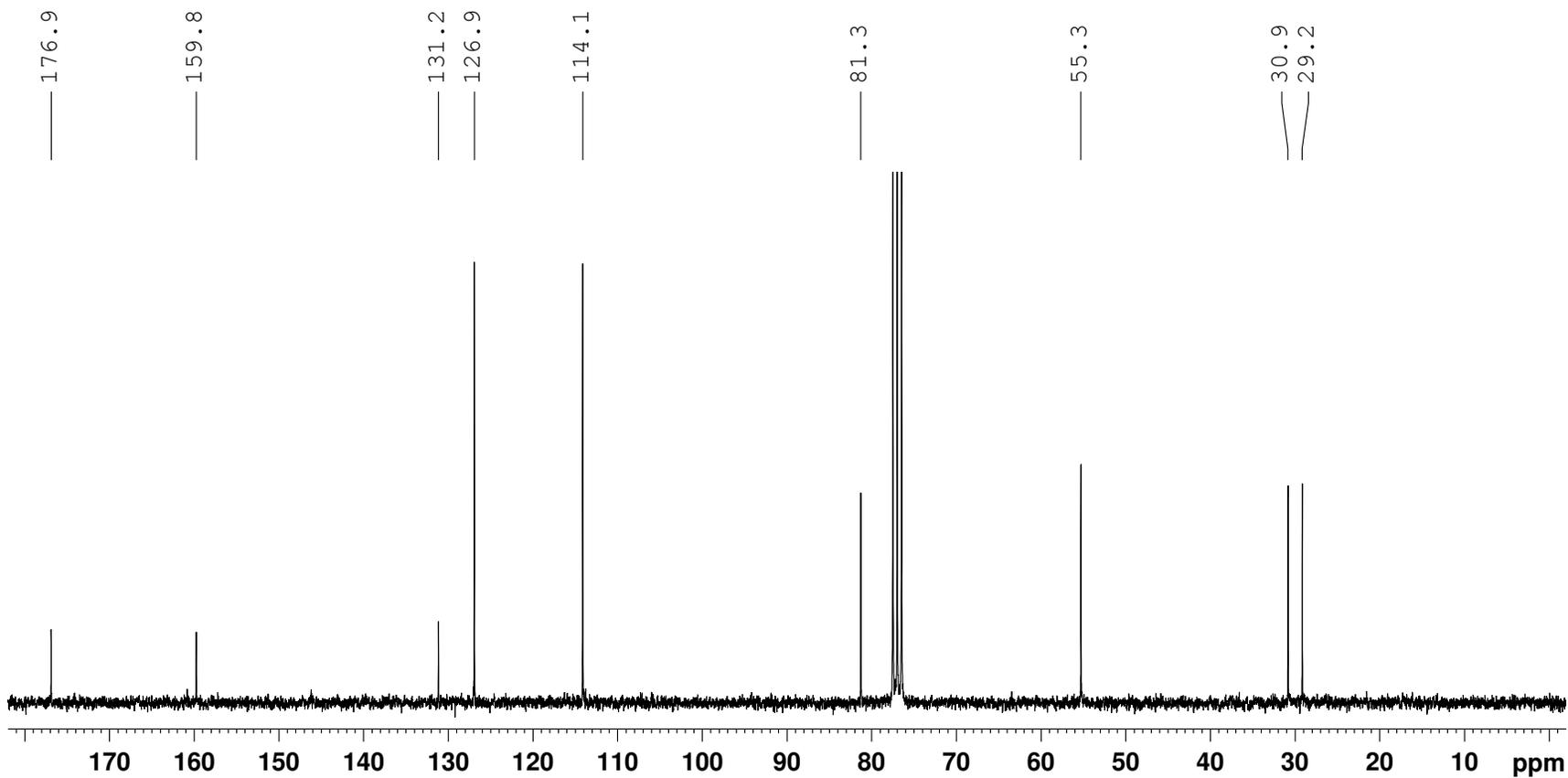
Espectro de ^{13}C RMN do composto **133a** (Mistura de diastereoisômeros, CDCl_3 , 125 MHz)



Espectro de ^1H RMN do composto **132a** (CDCl_3 , 250 MHz)



307



Espectro de ^{13}C RMN do composto **132a** (CDCl_3 , 62,5 MHz)

APÊNDICE: PUBLICAÇÕES DERIVADAS DESTE TRABALHO

(Reproduzidas com permissão da Editora Elsevier)



Synthesis of pentabromopseudilin and other arylpyrrole derivatives via Heck arylations

Cristiane S. Schwalm^a, Ilton B.D. de Castro^a, Jailton Ferrari^b, Fábio L. de Oliveira^a, Ricardo Aparicio^a, Carlos Roque D. Correia^{a,*}

^a Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, 13084-917 Campinas, São Paulo, Brazil

^b Departamento de Química, CCEN, Universidade Federal da Paraíba, 58051-970 João Pessoa, Paraíba, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 December 2011

Revised 18 January 2012

Accepted 20 January 2012

Available online 28 January 2012

Keywords:

Heck–Matsuda

Pentabromopseudilin

Arylpyrrole

ABSTRACT

Pentabromopseudilin and other 2 and 3-arylpyrrole derivatives were synthesized through the Heck–Matsuda reaction involving endocyclic enecarbamates and *N*-protected 3-pyrrolines, respectively. The overall processes permitted an easy and efficient access to these structural motifs present in several bioactive compounds. Attempts to synthesize the compound isopentabromopseudilin led to a tribromo aryl maleimide. We hypothesize that this latter compound is the putative product arising from the unusual thermal instability of isopentabromopseudilin.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

The arylpyrrole unit is a widespread structural motif among biologically active compounds. For example, it is present on the structures of two commercial compounds, Chlorfenapyr (**1**),¹ a potent pro-insecticide, and Fludioxonil (**2**), an antifungal antibiotic used for seed treatment (Fig. 1). The latter compound was designed based on the natural product pyrrolnitrin (**3**), isolated from *Pseudomonas* sp., which displays excellent antifungal activity but unsuccessful field performance.²

Among the natural arylpyrrole compounds we also find pentabromopseudilin (**4**), a compound first isolated from *Pseudomonas bromoutilis* in 1966^{3,4} and later from *Chromobacteria*,⁵ *Alteromonas luteoviolaceus*,⁶ and *Pseudoalteromonas* sp.⁷ This interesting polybrominated natural product displays a variety of in vitro biological activities such as antibiotic, antitumor, antifungal, and phytotoxic,⁸ including remarkable inhibition of human lipoxygenases⁹ and myosin-dependent processes.^{10–12} It's also worth mentioning that pentabromopseudilin also displays a high in vitro activity against MRSA (IC₅₀ = 0.1 μM).⁷

Several syntheses of pentabromopseudilin (**4**) have been reported, and all of them share as a common feature the construction of the pyrrole nucleus from an aliphatic intermediate already containing the aromatic substituent.^{6,9,12–14} Herein, we disclose a new strategy to the synthesis of this class of compounds, by attaching

the aromatic substituent to a pre-formed pyrroline scaffold through an efficient Heck–Matsuda (HM) reaction.

The HM reaction, which employs arenediazonium salts as arylating agents, presents several advantages over conventional protocols, such as its practicality as an easy to perform protocol, and as a phosphine-free and air tolerant process. The more reactive nature of the arylating agent usually implies in shorter reaction times and milder reaction conditions, making this a greener and more practical alternative for the arylation of olefins.^{15–17}

Previous studies from our group have already demonstrated that both 2 and 3-aryl dihydropyrroles could be obtained from the Heck–Matsuda reactions involving enecarbamates and *N*-protected 3-pyrrolines, respectively (Scheme 1).^{18–20} These structures represent direct precursors to arylpyrroles, and could be transformed in these aromatic derivatives in a straightforward manner.

Herein we describe the construction of both 2 and 3-arylpyrrole cores, the application of this methodology in the total synthesis of

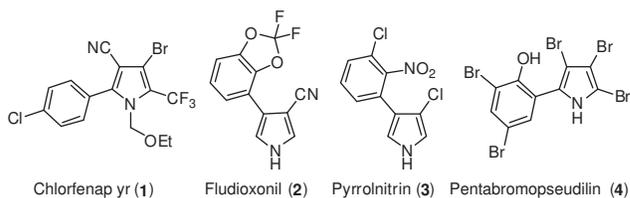
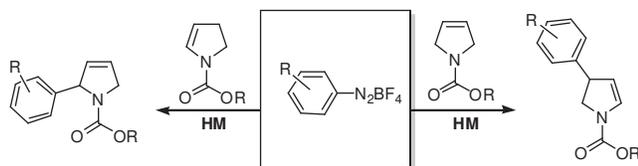


Figure 1. Biologically active arylpyrroles.

* Corresponding author. Tel.: +55 19 3521 0000.

E-mail address: roque@iqm.unicamp.br (C.R.D. Correia)



Scheme 1. Preparation of aryl dihydropyrroles by HM reaction.

pentabromopseudilin (**4**), as well as in studies toward its 3-arylated regioisomer, isopentabromopseudilin (see compound **19** ahead).

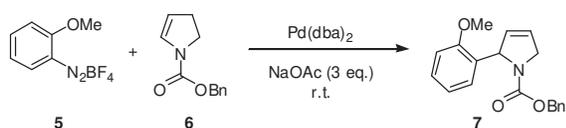
Results and discussion

Aiming at the synthesis of the 2-arylprrrole natural product **4**, we first investigated the Heck–Matsuda reaction between enecarbamate **6**²¹ and the *ortho*-methoxy benzenediazonium salt **5** (Scheme 2).

Based on our own previous results, we initiated this study employing Pd(dba)₂ as the catalyst and 3 equiv of NaOAc as the base, in acetonitrile as the solvent.¹⁸ Firstly, we investigated the stoichiometry of the reaction to find out that the use of 1.5 equiv of the olefin led to improved yields of the desired 2-arylprrrole **7** (entries 1–3, Table 1). Larger excesses of the olefin did not lead to improvements in yields (entry 4).

Secondly, we tested benzonitrile as the solvent, since it proved to be beneficial in many other Heck–Matsuda reactions.^{22–24} In benzonitrile the reaction took place very quickly, but only decomposition of the starting materials was observed (entry 5). Performing the reaction at lower temperature led to lower yields (entry 6). The use of PhCN as an additive in CH₃CN did not bring any improvement in yields when compared to CH₃CN alone (entry 7). Finally, we observed that using freshly macerated NaOAc as the base resulted in cleaner and faster reactions (entries 8–9). In these cases, only a slight excess of the olefin (1.2 equiv) was necessary to obtain good yields of the desired Heck adduct **7** after just 10 min (78% isolated yield). It is worth mentioning that no isomerized Heck adducts were detected in any of these experiments.

As pentabromopseudilin (**4**) bears a free phenol in its structure, we also prepared the *o*-hydroxybenzenediazonium tetrafluoroborate (see compound **14** ahead) and reacted it with enecarbamate



Scheme 2. Preparation of **7** by means of the HM reaction.

Table 1
Optimization of HM reaction conditions for preparation of **7**

Entry	5 (equiv)	6 (equiv)	Pd(dba) ₂ (mol %)	Solvent	Yield 7 (%)
1	1.5	1	4	CH ₃ CN	46–47
2	1.5	1	8	CH ₃ CN	43–46
3	1	1.5	4	CH ₃ CN	67
4	1	2	4	CH ₃ CN	66
5	1	1.5	4	PhCN	Decomp.
6 ^a	1	1.5	4	PhCN	43
7 ^b	1	1.5	4	PhCN/ CH ₃ CN	61
8 ^c	1	1.5	4	CH ₃ CN	71–73
9 ^c	1	1.2	4	CH ₃ CN	78

^a Reaction performed at 0 °C.

^b PhCN used as an additive, 10% v/v.

^c Freshly macerated NaOAc employed.

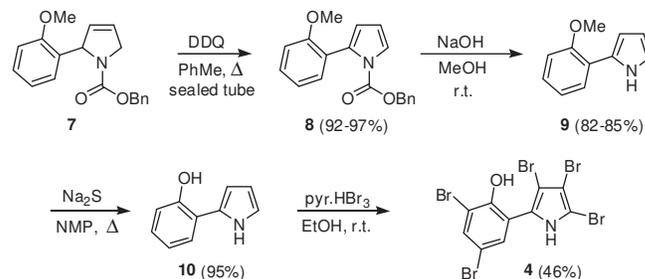
6 under the same conditions described in entry 8 of Table 1. Unfortunately, no conversion was observed either in acetonitrile (at rt or under heating) or in benzonitrile.

With the desired Heck adduct **7** in hand, it was subjected to aromatization with DDQ in toluene, leading to the corresponding arylpyrrole **8** in high yields (Scheme 3). A simple filtration of arylpyrrole **8** on a short pad of silica gel provided the desired product with enough purity to be used in the next step without further purification. Compound **8** was then deprotected under basic conditions to afford the free pyrrole compound **9** in an 85% isolated yield.

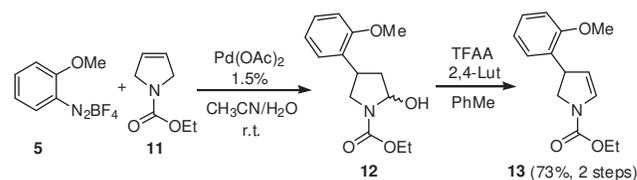
Compound **9** is a known intermediate in the synthesis of pentabromopseudilin (**4**), and we were able to successfully perform its conversion into the final product through demethylation and bromination procedures as described in the literature.¹⁴ Overall, we have accomplished a new total synthesis of pentabromopseudilin in a 28% overall yield, over 5 steps.

Using a similar strategy, we moved toward the total synthesis of the 3-aryl compound isopentabromopseudilin (**19**). Initially, we performed the Heck–Matsuda reaction between *ortho*-methoxy benzenediazonium salt **5** and 3-pyrroline **11**, available from the ring closing metathesis reaction of the appropriated *N*-protected diallylamine.²⁰

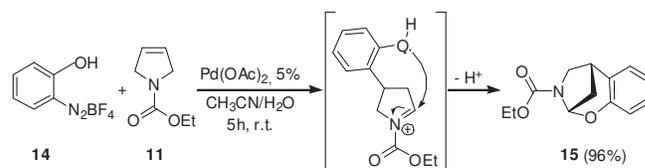
To carry out the arylation of 3-pyrroline **11**, we used a procedure described previously by us, using Pd(OAc)₂ as the pre-catalyst in a mixture of acetonitrile and water as the solvent.²⁰ Under these conditions the reaction went to completion in only 15 min. The crude reaction product was then subjected to dehydration leading to the desired arylated enecarbamate **13** in a 73% isolated yield (Scheme 4).



Scheme 3. Synthesis of pentabromopseudilin (**4**) from Heck adduct **7**.



Scheme 4. Preparation of **13** through a HM/dehydration sequence.



Scheme 5. Formation of the unprecedented tricycle **15** under HM reaction.

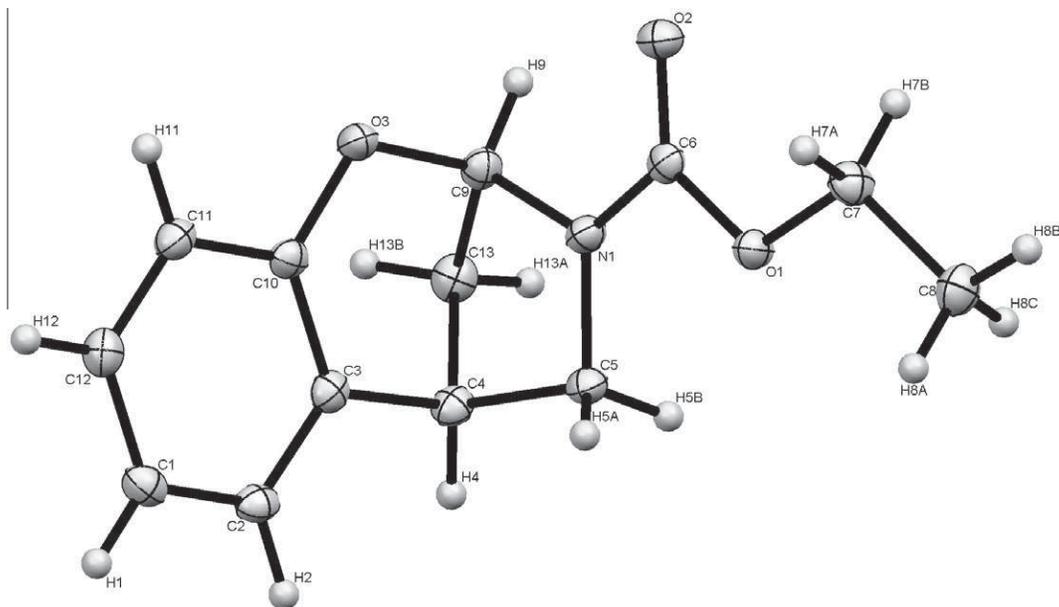


Figure 2. Ortep diagram for tricyclic compound **15**. Displacement ellipsoids are drawn at 50% probability level. H atoms are shown as small spheres of arbitrary radius.

In spite of the formation of lactamol **12** in the process—due to the acidification of the reaction medium—its intermediacy in the overall process is beneficial, since previous attempts to drive the reaction to the endocyclic enecarbamate in this kind of transformation proved to be troublesome.^{19,20} This difficulty is probably related to the high reactivity of the enecarbamate product under the Heck–Matsuda conditions, leading to undesired byproducts and diarylated compounds, for instance.

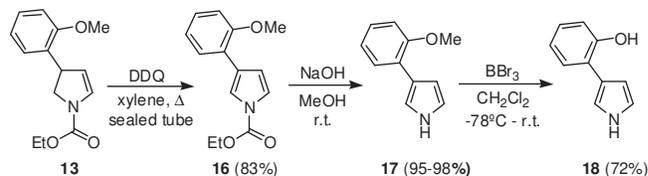
Interestingly, when the *o*-hydroxyl benzenediazonium salt **14** was subjected to the Heck–Matsuda reaction (5 mol % of Pd, 5 h) the tricyclic compound **15** was obtained in a 96% isolated yield (Scheme 5). This curious compound results from the intramolecular attack of the free phenol group onto the transient *N*-acyliminium ion formed in the course of reaction.

This new tricyclic compound, an unusually thermostable *N*,*O*-acetal, was fully characterized by spectroscopic methods and its structure was confirmed by X-ray crystallography (Fig. 2 see details in the supplementary data).

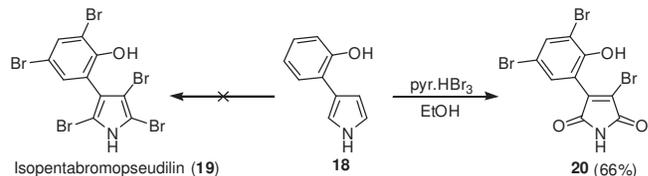
Continuing our efforts toward the synthesis of isopentabromopseudilin (**19**), the Heck adduct **13** was then subjected to aromatization employing DDQ in xylene (Scheme 6), leading to the 3-arylpyrrole derivative **16** in ~83% yield.²⁵ As before, the reaction was very clean and a simple filtration on a short pad of silica gel afforded compound **16** with enough purity to be used in the next step without further purification.

The *N*-carboethoxy arylpyrrole **16** was then deprotected under basic conditions to afford the arylpyrrole **17** in excellent yield and purity, after a simple extractive work-up. Demethylation of arylpyrrole **17** proved challenging, and after much experimentation, we found out that the use of 5 equiv of BBr_3 as the demethylating agent leads to the desired phenol derivative **18** in a 72% isolated yield.

For the completion of the synthesis of isopentabromopseudilin (**19**), a final bromination step was required. With this objective in mind several reaction conditions employing Pyr.HBr₃ and tribromoisoisocyanuric acid (TBICA) as bromination agents were evaluated.²⁶ However, under all conditions tested only the maleimide derivative **20** was obtained, probably due to a very facile pyrrole oxidation after bromination of the putative intermediates, or from the direct oxidation of the rather unstable isopentabromopseudilin (Scheme 7).²⁷



Scheme 6. Preparation of arylpyrrole **18** from Heck adduct **13**.



Scheme 7. Attempted preparation of isopentabromopseudilin (**19**).

In view of this unexpected result, the brominated aryl maleimide **20** was fully characterized by spectroscopic methods. We were able to obtain a single crystal derived from co-crystallization of maleimide **20** with the pyr.HBr. The structure of this complex was elucidated by X-ray diffraction, and is shown below (Fig. 3 see details in the supplementary data).

Conclusion

This work illustrates the viability of the HM reaction as a key step in the synthesis of a variety of valuable arylpyrrole derivatives. The versatility of this approach was demonstrated by the effective synthesis of both 2 and 3-arylpyrroles. Moreover, a new total synthesis of the natural product pentabromopseudilin (**4**) was also developed. An attempted synthesis of isopentabromopseudilin (**19**) led to the exclusive formation of an interesting tribromo arylmaleimide. Isopentabromopseudilin is reported as an unstable compound which decomposes spontaneously.²⁷ We hypothesize that maleimide **20** is the main oxidation product resulting from the decay of isopentabromopseudilin.

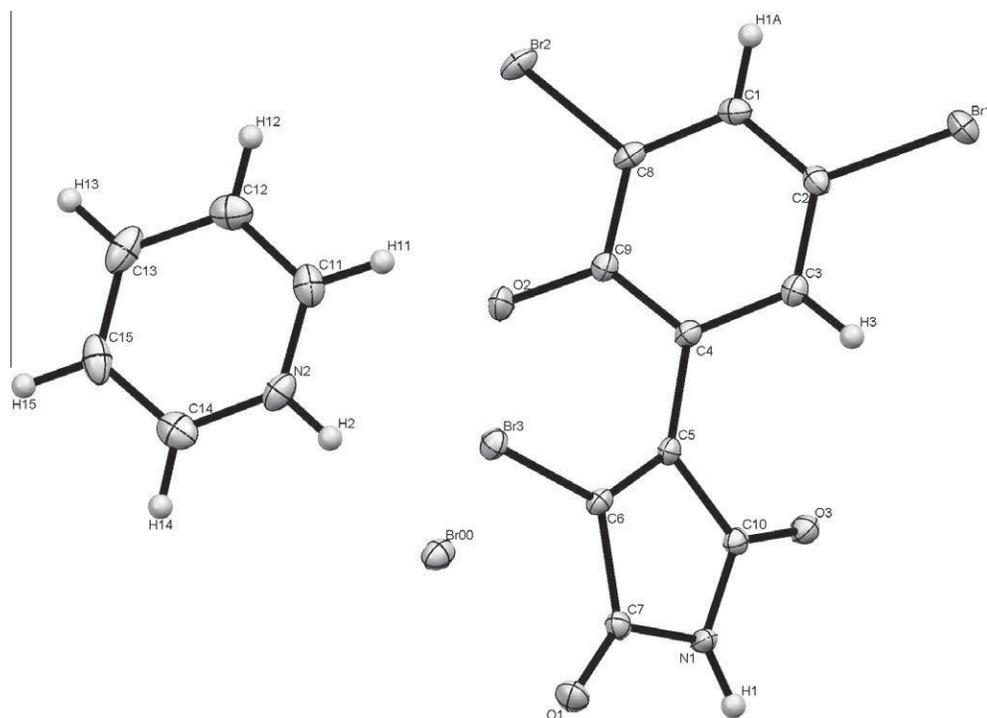


Figure 3. Ortep diagram for a co-crystal of compound **20** with pyr.HBr. Displacement ellipsoids are drawn at 50% probability level. H atoms are shown as small spheres of arbitrary radius.

Acknowledgments

The authors thank the Brazilian National Research Council (CNPq) and the Research Supporting Foundation of the State of São Paulo (FAPESP) for fellowships and financial support.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.tetlet.2012.01.086.

References and notes

- Zhao, Y.; Li, Y. Q.; Ou, X. M.; Zhang, P. X.; Huang, Z. Q.; Bi, F. C.; Huang, R. Q.; Wang, Q. M. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10176.
- Kim, B. S.; Hwang, B. K. *J. Phytopathol.* **2007**, *155*, 641.
- Burkhold, P. R.; Pfister, R. M.; Leitz, F. H. *Appl. Microbiol.* **1966**, *14*, 649.
- Lovell, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4510.
- Andersen, R. J.; Wolfe, M. S.; Faulkner, D. J. *Mar. Biol.* **1974**, *27*, 281.
- Laatsch, H.; Pudleiner, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, *1989*, 863.
- Feher, D.; Barlow, R.; McAtee, J.; Hemscheidt, T. K. *J. Nat. Prod.* **1963**, *2010*, 73.
- Laatsch, H.; Renneberg, B.; Hanefeld, U.; Kellner, M.; Pudleiner, H.; Hamprecht, G.; Kraemer, H. P.; Anke, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 537.
- Ohri, R. V.; Radosevich, A. T.; Hrovat, K. J.; Musich, C.; Huang, D.; Holman, T. R.; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2501.
- Fedorov, R.; Bohl, M.; Tsiavaliaris, G.; Hartmann, F. K.; Taft, M. H.; Baruch, P.; Brenner, B.; Martin, R.; Knolker, H. J.; Gutzeit, H. O.; Manstein, D. J. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2009**, *16*, 80.
- Preller, M.; Chinthapudi, K.; Martin, R.; Knolker, H. J.; Manstein, D. J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3675.
- Martin, R.; Jager, A.; Bohl, M.; Richter, S.; Fedorov, R.; Manstein, D. J.; Gutzeit, H. O.; Knolker, H. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8042.
- Hanessian, S.; Kaltenbronn, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4509.
- Xu, Z. R.; Lu, X. Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5031.
- Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622.
- Taylor, J. G.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1403.
- Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Le Callonnec, F.; Fouquet, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2815.
- Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1553.
- Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2000**, 1037.
- de Oca, A.; Correia, C. R. D. *Arkivoc* **2003**, 390.
- Oliveira, D. F.; Miranda, P.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646.
- Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3642.
- Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5668.
- Prediger, P.; Barbosa, L. F.; Genisson, Y.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7737.
- During the course of this work a similar approach was employed for the synthesis of arylfuran derivatives: Schmidt, B.; Geissler, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4814.
- de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *Synthesis* **2006**, *2006*, 221.
- Hanefeld, U.; Laatsch, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 865.



Divergent total synthesis of the natural antimalarial marinoquinolines A, B, C, E and unnatural analogues

Cristiane Storck Schwalm, Carlos Roque D. Correia *

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, 13084-917 Campinas, São Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 June 2012

Revised 23 June 2012

Accepted 26 June 2012

Available online 2 July 2012

Keywords:

Marinoquinolines

Antimalarial

Heck–Matsuda reactions

Pictet–Spengler

ABSTRACT

A new synthetic route to marinoquinolines was developed, allowing the synthesis of several structurally related compounds from a common key intermediate. Four natural marinoquinolines (A, B, C and E) and nine unnatural new analogues were prepared by this strategy, which features a Heck–Matsuda reaction in pure water and the Pictet–Spengler reaction as key steps.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

The 3*H*-pyrrolo[2,3-*c*]quinoline system is a rather rare structural motif among natural products and was first reported in marinoquinoline A (**1a**), a strong inhibitor of acetylcholinesterase (IC₅₀ = 4.9 μM) isolated from the marine gliding bacteria *Rapidi-thrix thailandica*, in 2006 (Fig. 1).^{1,2} More recently, along with marinoquinoline A, five other derivatives — the marinoquinolines B–F (**1b–f**) — were isolated from *Ohtaekwangia kribbensis*.³ All of these compounds displayed moderate cytotoxicity against four different cancer cell lines, as well as promising activities against resistant *Plasmodium falciparum* K1 (IC₅₀ ranging from 1.7 to 15 μM). The other two known natural products displaying this interesting motif are the trigonoine B (**2**), isolated from the leaves of *Trigonostemon lili*,⁴ and aplidiopsamine A (**3**), isolated from *Aplidiopsis confluata*.⁵ This latter compound also displays high antimalarial activity, with IC₅₀ values of 1.65 and 1.47 μM for chloroquine resistant and sensitive *Plasmodium falciparum* strains, respectively, while exhibiting minimal toxicity toward human cells.

As these natural products display a 4-substituted pyrroloquinoline moiety, a synthetic strategy allowing for a late introduction of the highly variable 4-substituent is desirable. This strategy could lead to a variety of structurally diverse analogues from a common precursor in a rapid fashion, which is an important feature for future biological activity studies.

Among the reported synthetic strategies available for the construction of the pyrroloquinoline system are the cyclization of

3-quinolyl hydrazone derivatives,^{7–9} and the palladium catalyzed annulations of amino halogenated quinolines.¹⁰ Both strategies require the use of appropriate substituted starting materials for the synthesis of the desired compound. Molina and co-workers described the preparation of 4-substituted 3*H*-pyrrolo[2,3-*c*]quinoline-2-carboxylates through the condensation of ethyl azidoacetate with the appropriate 4-formylquinoline, available from *o*-(1-methylethenyl)aniline by acylation, cyclization, and formylation.¹¹ More recently, Yao and co-workers accomplished the total synthesis of marinoquinolines A, B, and C through the condensation of TosMIC and an α,β -unsaturated ester under basic conditions to prepare the pyrrole moiety and a Morgan–Walls reaction with the appropriate aryl chloride to construct the substituted quinoline ring as the key steps.¹² However, in these two approaches at least three reaction steps are required to complete the synthesis of each different compound after the introduction of the appropriate substituent.

Herein we describe a novel and concise divergent total synthesis of marinoquinoline derivatives by means of the Pictet–Spengler reaction of the key arylpyrrole derivative **4** with the appropriate aldehyde, followed by in situ aromatization (Scheme 1). The arylpyrrole **4** is derived from the nitro compound **5**, which was prepared via the Heck–Matsuda reaction between the *N*-protected 3-pyrroline **6** and the aryldiazonium salt **7** as the key step, a strategy previously developed in our research group.¹³

Results and discussion

Aiming at the synthesis of the 3-arylpyrrole intermediate **5**, we first performed the Heck–Matsuda reaction between 3-pyrroline **6** and the *ortho*-nitro benzenediazonium salt **7**. Surprisingly, when

* Corresponding author. Tel.: +55 19 3521 3086.

E-mail address: roque@iqm.unicamp.br (Carlos Roque D. Correia).

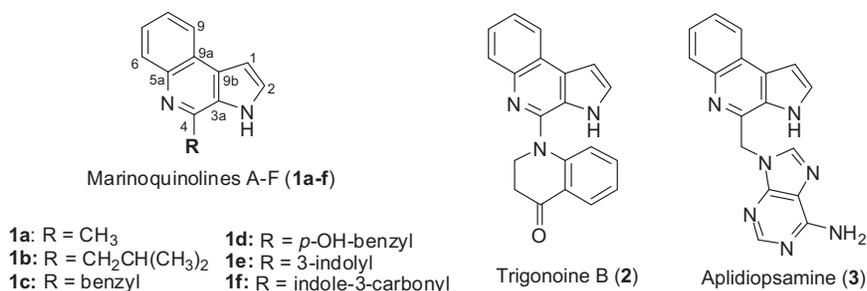
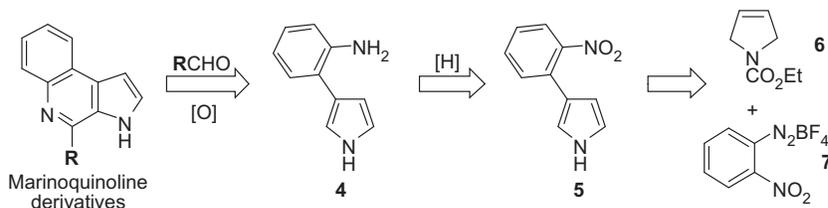
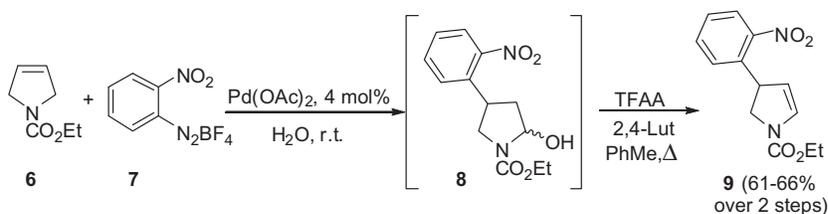


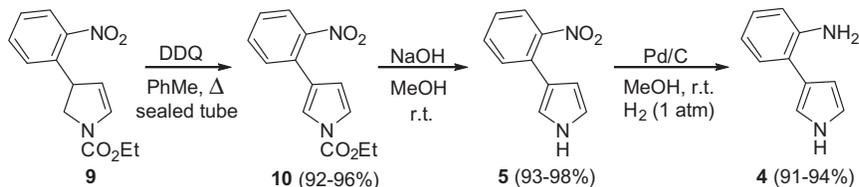
Figure 1. 3*H*-pyrrolo[2,3-*c*]quinoline containing natural products.⁶



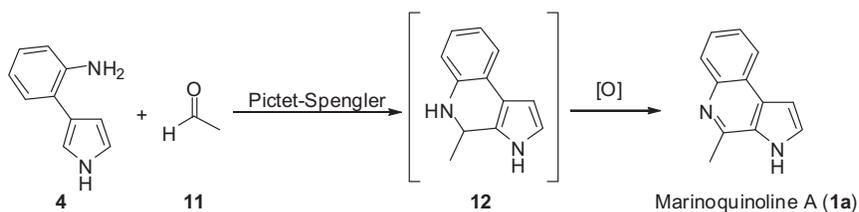
Scheme 1. Retrosynthetic analysis.



Scheme 2. Synthesis of enecarbamate **9** by the HM reaction.



Scheme 3. Conversion of **9** into the pyrrolylaniline **4**.



Scheme 4. Preparation of marinoquinoline A through a Pictet–Spengler reaction followed by in situ aromatization.

the conditions already described by us for the reaction of **6** with another aryldiazonium salts were employed – Pd(OAc)₂ as the palladium source in acetonitrile and water as the solvent¹³ – only decomposition products were observed. Remarkably, the use of pure water as solvent led to complete conversion and formation of lactamol **8**,¹⁴ which was immediately dehydrated to afford the desired aryl enecarbamate **9** in 61–66% yield for the two steps (Scheme 2).

The 4-aryl enecarbamate **9** was subjected to aromatization with DDQ in toluene, leading to the corresponding arylpyrrole **10** in high yields (92–96%, Scheme 3). The 3-arylpyrrole **10** was then deprotected under basic methanolic conditions to afford the free arylpyrrole **5** in excellent yields, which was then reduced in the presence of Pd/C and H₂ leading to the key intermediate **4** in high yields with an overall yield of ~83% from enecarbamate **9**.¹⁵

Table 1

Pictet–Spengler conditions tested for the reaction between pyrrolylaniline **4** and acetaldehyde

Entry	Conditions ^a	Conversion. (%) ^b	1a (%) ^b
1	TFA (2 equiv), MgSO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , rt, 6 h	66	25
2	AlCl ₃ 10%, THF, benzotriazole, rt, 10 h	24	5
3	<i>p</i> -TSA 10%, toluene, 140 °C, 6 h	32	11
4 ^c	TFA (2 equiv), MgSO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , rt, 18 h	89	27
5	TFA (2 equiv), MgSO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , 60 °C, 3 h	100	50

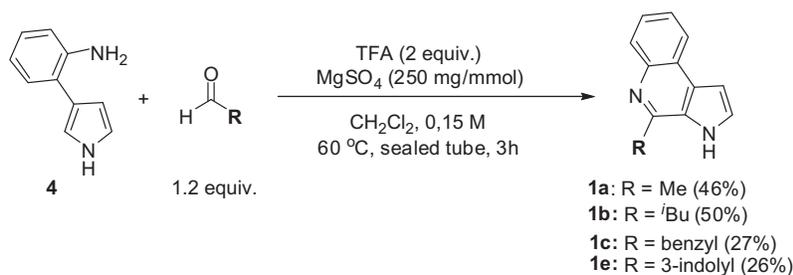
^a All reactions performed using 1.2 equiv of acetaldehyde.

^b Determined by ¹H NMR of the crude reaction mixture, using styrene as the internal standard.

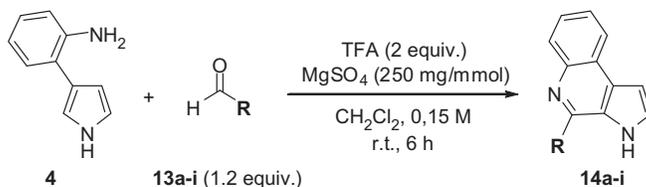
^c 17% of the non-aromatized primary adduct **12** also observed.

It is worth mentioning that in the latter three step sequence compounds **10** and **5** were employed in their crude form. Only compound **4** was subjected to chromatographic purification at the end of the sequence. By this synthetic route we were able to prepare up to 3 grams of the pyrrolylaniline **4** without any observable decrease in yields.

With pyrrolylaniline **4** in hand, the steps required for the synthesis of marinoquinolines were the Pictet–Spengler reaction with the appropriate aldehyde followed by aromatization. In this particular case, we envisioned that both transformations could be achieved in a single reaction step, since the in situ aromatization of the Pictet–Spengler adduct is often described when arylamines are involved.^{16–24}

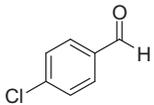
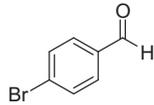
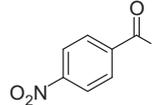
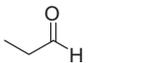
**Scheme 5.** Synthesis of the natural marinoquinolines A, B, C and E.**Table 2**

Pictet–Spengler reactions of **4** with different aldehydes



Entry	Aldehyde	Product	Yield ^a (%)
1	13a	14a	55
2	13b	14b	62
3	13c	14c	45
4	13d	14d	58
5	13e	14e	63

Table 2 (continued)

Entry	Aldehyde	Product	Yield ^a (%)
6	13f 	14f	53
7	13g 	14g	51
8	13h 	14h	43
9	13i 	14i	44

^a Isolated yields after column chromatography. Complete conversion observed in all the cases, except for entry 9.

Firstly, we investigated the preparation of marinoquinoline A, through the reaction of the pyrrolylaniline **4** with acetaldehyde (**11**, Scheme 4).

For this transformation we initially employed different Pictet–Spengler reaction conditions (Table 1, entries 1–3). The direct formation of the expected marinoquinoline A (**1a**) was indeed observed, but in all the cases the starting material was not totally consumed. In the best case, the product **1a** was formed in 25% yield with only 66% conversion (entry 1).

Since the use of the TFA/CH₂Cl₂ system appeared to be the most promising, we performed other experiments under similar conditions. In the first case, we increased the reaction time, but complete conversion was not achieved even after 16 h of reaction (entry 4). Next we submitted the reaction mixture to moderate heating, using a sealed tube (entry 5). In this case, the total consumption of the starting material was observed. After 3 h the desired product was formed in 50% yield (determined by ¹H NMR) and isolated in 46% yield after column chromatography. Several other minor modifications such as changes in the concentration, time, or stoichiometry of the reaction did not lead to any improvement in the observed yields.

With these results in hand, we extended the conditions described in entry 5 for the preparation of marinoquinolines B, C, and E, all derived from the reaction of pyrrolylaniline **4** with commercially available aldehydes (Scheme 5). Although all these natural products could be indeed prepared, they were isolated only in modest to moderate yields.

The vast majority of the examples of the Pictet–Spengler reaction involves the employment of aromatic aldehydes as electrophiles. Therefore, we investigated the reaction of the pyrrolylaniline **4** with benzaldehyde (**13a**). In this case, complete conversion of the pyrrolylaniline was achieved with no need for heating. Under these milder conditions using TFA and MgSO₄ in CH₂Cl₂ at room temperature the corresponding marinoquinoline **14a** was obtained in 55% isolated yield (Table 2, entry 1).

Several substituted benzaldehydes were subjected to the same reaction conditions. Both electron donating and withdrawing groups in the benzaldehyde were tolerated, leading to the corresponding marinoquinolines in moderate yields (entries 1–8, Table 2). Propionaldehyde (**13i**) was also employed under this condition, but as observed previously with acetaldehyde, complete conversion of **4** was not achieved in this case (entry 9).

Conclusions

This work describes a new synthetic route for natural and unnatural marinoquinolines, featuring a Heck–Matsuda arylation in pure water and the Pictet–Spengler reaction as the key steps. Through the present approach, four natural marinoquinolines (A, B, C, and E) and nine unnatural analogues were prepared in a rapid and straightforward fashion, with overall yields ranging from 14 to 33% over a total of 6 steps.

Acknowledgments

The authors thank the Brazilian National Research Council (CNPq), the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) and the Research Supporting Foundation of the State of São Paulo (FAPESP) for fellowships and financial support.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.06.115>.

References and notes

- Sangnoi, Y.; Sakulkeo, O.; Yuenyongsawad, S.; Kanjana-opas, A.; Ingkaninan, K.; Plubrukarn, A.; Suwanborirux, K. *Mar. Drugs* **2008**, *6*, 578.
- Kanjana-opas, A.; Panphon, S.; Fun, H.-K.; Chantrapromma, S. *Acta Cryst. E* **2006**, *62*, o2728.
- Okanya, P. W.; Mohr, K. I.; Gerth, K.; Jansen, R.; Müller, R. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 603.
- Li, S.-F.; Di, Y.-T.; He, H.-P.; Zhang, Y.; Wang, Y.-H.; Yin, J.-L.; Tan, C.-J.; Li, S.-L.; Hao, X.-J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3186.
- Carroll, A. R.; Duffy, S.; Avery, V. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8291.
- Numbering of the structure according to ChemBioDraw Ultra 12.0 software.
- Atkinson, C. M.; Mattocks, A. R. *J. Chem. Soc.* **1957**, 3722.
- Parrick, J.; Wilcox, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 2121.
- Govindachari, T.; Sudarsan, V.; Rajappa, S. *Tetrahedron* **1961**, *16*, 1.
- Van Baelen, G.; Lemiere, G. L. F.; Dommissie, R. A.; Maes, B. U. W. *Arkivoc* **2009**, 174.
- Molina, P.; Alajarin, M.; Sanchezandrade, P. *Synthesis* **1993**, 225.
- Ni, L.; Li, Z.; Wu, F.; Xu, J.; Wu, X.; Kong, L.; Yao, H. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1271.
- Schwalm, C. S.; de Castro, I. B. D.; Ferrari, J.; de Oliveira, F. L.; Aparicio, R.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1660; For reviews on the Heck–Matsuda reaction, see: (a) Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622; (b) Taylor, J. G.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1403; (c) Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Le Callonnec, F.;

- Fouquet, E. *Tetrahedron* **2011**, 67, 2815.
14. de Oca, A.; Correia, C. R. D. *Arkivoc* **2003**, 390.
 15. In Ref.¹² an attempted reduction of the nitro compound 5 into the amino derivative 4 is described. The authors report that many standard reduction conditions such as Fe/NH₄Cl, Fe/HOAc, H₂/Pd-C and SnCl₂ failed to give the desired product 5. In the present work, however, this reduction reaction was performed uneventfully in the presence of Pd/C (1 mol % Pd) and 1 atm of H₂ gas to afford 5 in excellent yield.
 16. Kundu, B.; Sawant, D.; Chhabra, R. *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 317.
 17. Duggineni, S.; Sawant, D.; Saha, B.; Kundu, B. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3228.
 18. Sharma, S.; Saha, B.; Sawant, D.; Kundu, B. *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 783.
 19. David, E.; Pellet-Rostaing, E.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8999.
 20. Saha, B.; Sharma, S.; Sawant, D.; Kundu, B. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8676.
 21. Agarwal, P. K.; Sharma, S. K.; Sawant, D.; Kundu, B. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1153.
 22. Mandadapu, A. K.; Saifuddin, M.; Agarwal, P. K.; Kundu, B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2796.
 23. Sharma, S.; Kundu, B. *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 720.
 24. Verma, A. K.; Jha, R. R.; Sankar, V. K.; Aggarwal, T.; Singh, R. P.; Chandra, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6998.