



ANDRÉ FRANCISCO PIVATO BIAJOLI

**ARILAÇÃO DIRETA DE COMPOSTOS HETEROAROMÁTICOS COM SAIS DE
ARENODIAZÔNIO**

CAMPINAS

2013



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

ANDRÉ FRANCISCO PIVATO BIAJOLI

**ARILAÇÃO DIRETA DE COMPOSTOS HETEROAROMÁTICOS COM SAIS DE
ARENODIAZÔNIO**

ORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA

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

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA POR ANDRÉ
FRANCISCO PIVATO BIAJOLI, E ORIENTADA PELO PROF.DR. CARLOS ROQUE DUARTE
CORREIA**

Assinatura do Orientador

CAMPINAS

2013

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR SIMONE LUCAS - CRB8/8144 -
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP**

B47a Biajoli, André Francisco Pivato (1978-).
 Arilação direta de compostos heteroaromáticos com
 sais de arenodiazônio / André Francisco Pivato Biajoli. –
 Campinas, SP: [s.n.], 2013.

 Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

 Tese (doutorado) - Universidade Estadual de
 Campinas, Instituto de Química.

 1. Arilação direta. 2. Sais de arenodiazônio.
 3. Paládio. 4. Heteroaromáticos. I. Correia, Carlos Roque
 Duarte. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto
 de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Direct arylation of heteroaromatic compounds with aryldiazonium salts

Palavras-chave em inglês:

Direct arylation
Diazonium salts
Palladium
Heteroaromatics

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Carlos Roque Duarte Correia [Orientador]
Anita Jocelyne Marsaioli
Paulo José Samenho Moran
Antonio Luiz Braga
Marcus Cesar Mandolesi Sá

Data de defesa: 24/04/2013

Programa de pós-graduação: Química

With every mistake we must surely be learning
(Harrison)

*À Marla,
Ao Gabriel,
A minha Família, portanto.*

AGRADECIMENTOS

- ao Prof. Roque, por manter as portas do laboratório sempre abertas para mim;
- ao Prof. Marcos Eberlin, por permitir que eu usufruísse da infraestrutura de seu laboratório *Thomson*;
- ao Prof. Fabio Augusto, meu orientador de iniciação científica e de mestrado, e que me ensinou uma das mais valiosas lições que alguém que se pretende cientista deve observar: *quem faz com pressa faz duas vezes*.
- ao pessoal de apoio do IQ, sempre tão cordato e atencioso comigo, meu obrigado pela ajuda;
- aos meus pais: ao passo que meus defeitos são minha culpa, minhas qualidades eu as credito a vocês;
- aos amigos. Felizmente vocês são muitos; não os citarei nominalmente com medo de me esquecer de alguém. Mas se você me chama de seu amigo, este agradecimento é para você;
- ao Gabriel, pequena obra de arte, em cujo sorriso desdentado eu encontro forças quando elas mais me faltam;
- finalmente, à Marla, esposa, amiga, companheira, mulher de aço: sem seu apoio eu dificilmente teria superado os obstáculos que surgiram por nossos caminhos e chegado até aqui.

André Francisco Pivato Biajoli

Curriculum Vitae

Formação Acadêmica/Titulação

- 2008 - 2013** Doutorado em Química.
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP.
Título: Arilação direta de compostos heteroaromáticos com sais de arenodiazônio
Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia.
Bolsista: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (09/2011 a 10/2013) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (03/2008 a 10/2010)
- 2006 - 2008** Mestrado em Química.
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP.
Título: Fibras para SPME (Microextração em Fase Sólida) recobertas com novos ormosils sol-gel
Orientador: Prof. Dr. Fabio Augusto
Bolsista: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
- 2002 - 2005** Bacharelado em Química.
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP.
- 1997-2000** Bacharelado em Comunicação Social (Jornalismo)
Pontifícia Universidade Católica de Campinas, PUCCAMP,
Campinas, SP
- 1993-1995** Técnico em Química
Escola Técnica Estadual "Conselheiro Antonio Prado", ETECAP,
Campinas, SP

Artigos completos publicados em periódicos

1. A. F. P. Biajoli, E. T. da Penha, C.R.D. Correia. Palladium catalysed regioselective arylation of indoles, benzofuran and benzothiophene with aryldiazonium salts. *RSC Adv.* **2012**, 2, 11930-11935.
2. E. T. da Penha, A. F. P. Biajoli, J. A. Forni, C. R. D. Correia. Expeditious synthesis of 3,4-dihydroisocoumarins and phthalides using the Heck Matsuda reaction. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6342-6345
3. A. F. P. Biajoli, F. Augusto. Solid phase microextraction fibers coated with sol-gel aminopropylsilica/polydimethylsiloxane: development and application to screening of beer headspace. *Anal. Sci.* **2008**, 24, 1141-1146.

Resumos publicados em anais de eventos

1. A. F. P. Biajoli, E. T. da Penha, C.R.D. Correia. Palladium catalysed regioselective arylation of indoles, benzofuran and benzothiophene with aryldiazonium salts. International Conference "Catalysis in Organic Synthesis", 2012, Moscou, Federação Russa.
2. F. de Azambuja, A. F. P. Biajoli, C. R. D. Correia. Synthesis of non-symmetric diarylmaleic anhydrides via Heck-Matsuda arylation: a new strategy toward combretastatin analogues. International Conference on Organic Synthesis, 2012, Melbourne, Australia.

3. A. F. P. Biajoli, F. Augusto. Fibras para Microextração em Fase Sólida (SPME) recobertas com sílicas sol-gel modificadas por grupos aminopropil. 30^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2007, Águas de Lindóia, SP.

Capítulo de livro publicado

A. F. P. Biajoli, R. G. C. Silva, F. Augusto, C. H. V. Fidelis, A. M. Oliveira. Chapter V: Extraction and Pre-Concentration Techniques for Chromatographic Analysis. In: Marco Aurelio Zezzi Arruda (Org.) *Trends in Sample Preparation*: Nova Science Publishers, 2006, v. , p. -.

RESUMO

Tetrafluoroboratos de arenodiazônio são compostos estáveis e de fácil preparo que têm sido largamente empregados na reação de Heck-Matsuda, permitindo o desenvolvimento de métodos rápidos, brandos e livres de fosfinas. No tocante à arilação direta de compostos (hetero)aromáticos, uma metodologia que emergiu na década de 2000 e que dispensa a necessidade de pré-funcionalização de ambos os parceiros de acoplamento, sais de arenodiazônio foram empregados com sucesso como fontes de radicais arílicos. Por outro lado, a arilação direta de (hetero)aromáticos com sais de arenodiazônio através da catálise por metais de transição havia sido relatada, até há pouco, em apenas um trabalho na literatura (de 1999), com os rendimentos obtidos sendo, na melhor das hipóteses, modestos. Isto posto, resta claro que o desenvolvimento de uma metodologia que explore sais de arenodiazônio em arilações diretas *catalisadas por metais de transição* seria um avanço importante na química destes sais. Com isso, no presente trabalho foi desenvolvida uma metodologia rápida e em condições brandas para a arilação de indóis, benzofurano e benzotiofeno empregando-se paládio como catalisador. A alta nucleofilicidade dos indóis, que tendem a reagir com sais de arenodiazônio formando compostos azo (corantes), pôde ser contornada, com os produtos monoarilados desejados sendo obtidos com altas regioseletividades e bons rendimentos. Também foi estudado o comportamento de outros heteroaromáticos, como furanos e o tiofeno, em arilações diretas com sais de arenodiazônio via paládio. Estudos mecanísticos forneceram evidências de que as reações apresentadas operam a partir de uma espécie altamente eletrofílica de arilpaládio catiônico que vem a ser atacada pelos compostos heteroaromáticos eletronicamente ricos.

ABSTRACT

Aryldiazonium tetrafluoroborates are stable, easy-to-prepare compounds that have been largely employed in Heck-Matsuda reactions, allowing the development of fast, mild and phosphine-free methods. Regarding direct arylations of (hetero)aromatic compounds, an area of research that emerged at the beginning of the current century, arildiazonium salts have been employed mainly as radical sources; on the other side, only one example in the literature (dating from 1999) presented arylations of heteroaromatic compounds with aryldiazonium salts in a non-radicalar, transition metal-catalyzed process, with poor yields being observed. With that in mind, it is clear that a methodology exploiting the full potential of aryldiazonium salts in a non-radicalar fashion is highly desirable. Therefore, in the present work a methodology for the direct arylation of indoles, benzofuran and benzothiophene employing palladium as catalyst is presented. The high nucleophilicity of indoles, that are prone to react with these salts to furnish azocompounds (dyes), could be surpassed, with the desired monoarylated products being obtained with both high yields and regioselectivity. The behaviour of 2-methylfuran and thiophene was also investigated. Mechanistically, evidences pointing to the formation of a highly electrophilic cationic arylpalladium species that is attacked by the electron-rich heterocycles are presented.

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AcOH - ácido acético

bpy - 2,2'-bipiridina

dba - dibenzilidenoacetona

DMA - *N,N*-dimetilacetamida

DMF - *N,N*-dimetilformamida

DMSO - dimetilsulfóxido

dppm - bis(difenilfosfino)metano

ESI - *electrospray ionization* (ionização por eletrospray)

EtOAc - acetato de etila

GC-MS - *gas chromatography/mass spectrometry* (cromatografia gasosa com detecção espectrométrica de massas)

IMes - 1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno

i-Pr₂O - éter diisopropílico

i-PrOH - álcool isopropílico

n-Bu₄NOAc - acetato de tetra *n*-butilamônio

NOESY - *nuclear Overhauser effect spectroscopy* (espectroscopia de efeito nuclear Overhauser)

o-Tol - *orto*-toluol

P(Cy)₃ - triciclohexilfosfina

Pd(OAc)₂ - acetato de paládio

Pd(TFA)₂ - trifluoroacetato de paládio

PEPPSI - dicloreto de [1,3-Bis(2,6-Diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paládio(II)

PhCN - benzonitrila

PivO⁻ - pivalato

PivOH - ácido piválico

POPd - diidrogênio diclorobis(di-*terc*-butilfosfinito-*kP*)paladato (2-)

PPh₃ - trifenilfosfina

RMN - ressonância magnética nuclear

t-BuOH - álcool *terc*-butílico

TFA - ácido trifluoroacético

THF - tetraidrofurano

LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1.** Síntese da estrona por Tietze et al , **4**
- Esquema 2.** Síntese da michelamina B por Hobbs et al, **6**
- Esquema 3.** Arilação direta de olefinas por Fujiwara e Moritani, **8**
- Esquema 4.** Formação de bifenila na presença de paládio estequiométrico, **8**
- Esquema 5.** Arilação direta do 1-metilindol com um sal de feniliodônio, **10**
- Esquema 6.** Mecanismo proposto por Sanford e colaboradores para a arilação direta de indóis com sais de ariliodônio, **11**
- Esquema 7.** Proposta mecanística de Joucla et al. X = Br (3-arilação) ou I (2-arilação), **13**
- Esquema 8.** Efeitos isotópicos observados por Sames e colaboradores, **15**
- Esquema 9.** Arilação direta do 5-clorotiofeno por Ueda et al, **16**
- Esquema 10.** Proposta mecanística de Ueda et al. para justificar a arilação do carbono 3 em tiofenos numa metodologia por eles apresentada, **17**
- Esquema 11.** Diferenças na regiosseletividade causadas pela mudança da fosfina empregada, **17**
- Esquema 12.** Mecanismo de CMD proposto pelo grupo de Fagnou, **19**
- Esquema 13.** Efeito cinético isotópico observado na arilação direta do benzotiofeno, **22**
- Esquema 14.** Ciclo catalítico proposto por Sanford e colaboradores, **23**
- Esquema 15.** Mecanismo proposto para a arilação radicalar de heteroarenos com sais de arenodiazônio, **25**
- Esquema 16.** Arilação direta do benzofurano com trifluoroacetatos de arenodiazônio, **27**
- Esquema 17.** Produto de acoplamento azo entre o tetrafluoroborato de 4-cianofenildiazônio e o metilindol (rendimento não calculado), **40**

- Esquema 18.** Produto lateral 31 e suas possíveis rotas de formação, **41**
- Esquema 19.** Representação do sistema bifásico para minimizar interações entre o sal de arenodiazônio e o produto/material de partida, **42**
- Esquema 20.** Arilação direta do 1,3 dimetilindol, **45**
- Esquema 19.** Tentativas de arilação do 1-metilindol e do 1,3 dimetilindol, com sais de arenodiazônio pobres em elétrons, **46**
- Esquema 20.** Tentativas do indol livre e do 1-metilpirrol, **47**
- Esquema 23.** Síntese do indol **62, 58**
- Esquema 24.** Síntese do indol **63, 59**
- Esquema 25.** Formação de compostos bifenílicos a partir de espécies de arilpaládio, **74**
- Esquema 26.** Tentativa de arilação de uma mistura de feniltiofenos com o tetrafluoroborato de 4-trifluorometilfenildiazônio. Mostrados os prováveis regioisômeros majoritários, **81**
- Esquema 27.** Proposta mecanística para arilações diretas de indóis com sais de arenodiazônio, **86**
- Esquema 28.** Tensão alílica em 93 como possível origem da migração do fragmento de arilpaládio, **87**
- Esquema 29.** Propostas mecanísticas para a origem de indóis arilados em C3, **88**
- Esquema 30.** Possível origem do produto **48, 88**
- Esquema 31.** Possível origem da diastereosseletividade na formação de **48, 90**
- Esquema 32.** Proposta mecanística para arilações diretas de benzofuranos com sais de arenodiazônio. O 2-metilfurano seguiria rota semelhante, **91**
- Esquema 33.** Provável origem da diastereosseletividade do produto **69, 92**
- Esquema 34.** Uma racionalização para a diferença observada nas diastereosseletividades de **48 e 69, 93**

- Esquema 35.** Exemplos selecionados da literatura mostrando substituições eletrofílicas aromáticas seletivas no carbono 3 do benzotiofeno, **93**
- Esquema 36.** Proposta mecanística para a arilação direta do benzotiofeno, **94**
- Esquema 37.** Geração de uma espécie eletrofílica de arilpaládio, **95**
- Esquema 38.** Possível origem das diferentes regioseletividades observadas para o tiofeno, **96**
- Esquema 39.** Proposta alternativa para a origem da regioseletividade observada com o tiofeno, **97**
- Esquema 40.** Comportamentos de tiofenos arilados frente a uma segunda arilação. Apenas um dos prováveis regioisômeros da arilação de **87** é mostrado, **98**
- Esquema 41.** Provável etapa lenta da arilação direta do benzotiofeno com sais de arenodiazônio, **101**
- Esquema 42.** Curva de Hammett relacionando os substituintes na posição *para* dos sais de arenodiazônio e as velocidades relativas de reação, **103**
- Esquema 43.** Dois caminhos reacionais para o paládio, sendo que um deles leva a um intermediário que não participa do ciclo catalítico, **119**
- Esquema 44.** Proposta mecanística para a reação em ácido acético, **121**
- Esquema 45.** Diferenças na reatividade do carbometoxiindol **57**, **122**

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Curva de Hammet construída por Sames et al. Retirada da referência 17, **15**
- Figura 2.** Benzofuranos arilados encontrados como metabólitos secundários no reino vegetal, **27**
- Figura 3.** Alguns indóis arilados com propriedades farmacológicas, **28**
- Figura 4.** Benzotiofenos arilados com propriedades farmacológicas, **29**
- Figura 5.** Diferenças de deslocamento químico dos hidrogênios azólicos, em indóis 2 e 3-arilados, **39**
- Figura 6.** Imagem de raio x de **35**, **45**
- Figura 7.** Produto de adição de metanol em **47**, **47**
- Figura 8.** Observação de **52**, seu regiosômero 3-arilado e o indol bisarilado correspondente (ver Tabela 11, entrada 7) em um cromatograma de GC-MS, **51**
- Figura 9.** Espectro de RMN de ^1H (250 MHz) mostrando a mistura do produto **54** e do contaminante t-butilado, **53**
- Figura 10.** Observação de **54** e de **56** e de seus regiosômeros 3-arilados por GC-EM, **55**
- Figura 11.** Subproduto de adição do metanol em **67**, **64**
- Figura 12.** Diferenças de deslocamento químico entre prótons ligados ao carbono 2 e ao carbono 3 de benzofuranos arilados, **64**
- Figura 13.** Diferenças entre RMN de ^1H de tiofenos arilados na posição 2 e na posição 3, **71**
- Figura 14.** Ampliação do cromatograma do bruto reacional da arilação do tiofeno com o tetrafluoroborato de fenildiazônio, **80**

Figura 15. Cromatograma de GC-MS da mistura de materiais de partida (superior) e das frações enriquecidas obtidos na arilação de feniltiofenos. São mostrados os prováveis produtos majoritários, **82**

Figura 16. Espectro de NOESY do produto **48**, **89**

Figura 17. Formação dos produtos em função do tempo para a reação de arilação direta de benzotiofenos, **102**

Figura 18. Provável efeito de estabilização exercido por grupos nitro. R pode ser N_2^+ (sal de arenodiazônio), H (nitrobenzeno) ou OMe (*p*-nitroanisol), **104**

Figura 19. Perfil reacional da arilação do 1-Boc indol **46**, **107**

Figura 20. Espectro de ESI(+)-MS da reação de arilação do 1-Boc indol **6** com o tetrafluoroborato de 4-trifluorometilfenildiazônio com 40 min, **108**

Figura 21. Espectro de MS/MS da espécie de 685 Da, **109**

Figura 22. Perfil reacional da arilação do benzofurano com o tetrafluoroborato de fenildiazônio por ESI(+)-MS, **110**

Figura 23. Espectro de ESI(+)-MS da reação de arilação do benzofurano com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio com 3,5 min, **111**

Figura 24. Espectro de MS/MS da espécie de 331 Da, **111**

Figura 25. Em destaque no espectro o íon de 359 Da, correspondente ao azocomposto protonado, **112**

Figura 26. Perfil reacional da arilação do benzotiofeno com o tetrafluoroborato de 4-clorofenildiazônio, **113**

Figura 27. Espectro de ESI(+)-MS da reação de arilação do benzotiofeno com o tetrafluoroborato de 4-clorofenildiazônio com 9 min, **114**

Figura 28. Espectro de MS/MS da espécie de 351 Da, **115**

Figura 29. Perfil da reação de arilação do metilindol **25** com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio em ácido acético por ESI(+)-MS.

As alíquotas reacionais foram dissolvidas em acetonitrila para serem injetadas no espectrômetro de massas, **116**

Figura 30. Ampliação do espectro de ESI(+)-MS em $t = 1$ min da figura 29, **117**

Figura 31. Perfil reacional da arilação do indol **25** em ácido acético mostrando algumas espécies de paládio observadas, **118**

Figura 32. Pico de 484 Da com padrão isotópico de paládio, **119**

Figura 33. Espectro de MS/MS do pico de 484 Da, **120**

Figura 34. Íons escolhidos para monitoramento por GC-MS, **140**

Figura 35. Exemplo de gráfico do aparecimento do produto em função do tempo reacional utilizado na construção da curva de Hammett, **141**

Figura 36. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **27**, **163**

Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **27**, **164**

Figura 38. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **30**, **165**

Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **30**, **166**

Figura 40. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **31**, **167**

Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **31**, **168**

Figura 42. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **32**, **169**

Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **32**, **170**

Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) do composto **33**, **171**

Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_2Cl_2) do composto **33**, **172**

Figura 46. Espectro de absorção no infravermelho do composto **33**, **173**

Figura 47. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **34**, **174**

Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **34**, **175**

Figura 49. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) do composto **35**, **176**

Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_2Cl_2) do composto **35**, **177**

Figura 51. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **37**, **178**

- Figura 52.** Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **37**, **179**
- Figura 53.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **47**, **180**
- Figura 54.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **47**, **181**
- Figura 55.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) do composto **48**, **182**
- Figura 56.** Espectro de NOESY do composto **48**, **183**
- Figura 57.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) do composto **52**, **184**
- Figura 58.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_2Cl_2) do composto **52**, **185**
- Figura 59.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **53**, **186**
- Figura 60.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **53**, **187**
- Figura 61.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **54**, **188**
- Figura 62.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **54**, **189**
- Figura 63.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **55**, **190**
- Figura 64.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **55**, **191**
- Figura 65.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) do composto **56**, **192**
- Figura 66.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **57**, **193**
- Figura 67.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **57**, **194**
- Figura 68.** Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CD_2Cl_2) do composto **58**, **195**
- Figura 69.** Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_2Cl_2) do composto **58**, **196**
- Figura 70.** Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CD_2Cl_2) do composto **59**, **197**
- Figura 71.** Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_2Cl_2) do composto **59**, **198**
- Figura 72.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **60**, **199**
- Figura 73.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **60**, **200**
- Figura 74.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **61**, **201**
- Figura 75.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **61**, **202**
- Figura 76.** Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **62**, **203**

- Figura 77.** Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **62**, 204
- Figura 78.** Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **63**, 205
- Figura 79.** Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **63**, 206
- Figura 80.** Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CD_2Cl_2) do composto **64**, 207
- Figura 81.** Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CD_2Cl_2) do composto **64**, 208
- Figura 82.** Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **65**, 209
- Figura 83.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **65**, 210
- Figura 84.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **66**, 211
- Figura 85.** Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **66**, 212
- Figura 86.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **67**, 213
- Figura 87.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **67**, 214
- Figura 88.** Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **68**, 215
- Figura 89.** Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **67**, 216
- Figura 90.** Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **69**, 217
- Figura 91.** Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **69**, 218
- Figura 92.** Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **71**, 219
- Figura 93.** Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **71**, 220
- Figura 94.** Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **72**, 221
- Figura 95.** Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **72**, 222
- Figura 96.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, C_6D_6) do composto **73**, 223
- Figura 97.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **74**, 224
- Figura 98.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) do composto **75**, 225
- Figura 99.** Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_2Cl_2) do composto **75**, 226
- Figura 100.** Espectro de absorção no infravermelho do composto **75**, 227
- Figura 101.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **76**, 228

- Figura 102.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **76**,
229
- Figura 103.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **77**, **230**
- Figura 104.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **77**,
231
- Figura 105.** Espectro de absorção no infravermelho do composto **77**, **232**
- Figura 106.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) do composto **78**,
233
- Figura 107.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_2Cl_2) do composto **78**,
234
- Figura 108.** Espectro de absorção no infravermelho do composto **78**, **235**
- Figura 109.** Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CD_2Cl_2) do composto **79**,
236
- Figura 110.** Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_2Cl_2) do composto **79**,
237
- Figura 111.** Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CD_2Cl_2) do composto **80**,
238
- Figura 112.** Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_2Cl_2) do composto **80**,
239
- Figura 113.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **81**, **240**
- Figura 114.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **81**,
241
- Figura 115.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **82**, **242**
- Figura 116.** Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **82**,
243
- Figura 117.** Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **83**, **244**

Figura 118. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **83**,
245

Figura 119. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **85**, **246**

Figura 120. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **85**,
247

Figura 121. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **86**, **248**

Figura 122. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **86**,
249

Figura 123. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **89**, **250**

Figura 124. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **89**,
251

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Escopo da arilação direta de indóis com sais de arenoiodônio, **10**
- Tabela 2.** Arilação direta de indóis livres em água por Joucla et al, **12**
- Tabela 3.** Estudo de grupos de proteção na arilação direta de indóis por Sames et al, **14**
- Tabela 4.** Arilação de heteroarenos por Fagnou et al, **20**
- Tabela 5.** Arilação de furanos com cloretos de arila, **21**
- Tabela 6.** Arilação direta de heterociclos com sais de arenodiazônio via geração de radicais, **24**
- Tabela 7.** Escopo da arilação direta de heteroarenos com sais de arenodiazônio via radical gerado por luz visível, **26**
- Tabela 8.** Arilação direta em C-2 do 1-metilindol 25 com tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio (26) em meio ácido, **38**
- Tabela 9.** Arilação direta em C2 do 1-metil indol com sais de arenodiazônio em um sistema bifásico, **43**
- Tabela 10.** Arilação direta do indol 46 com sais de arenodiazônio pobres em elétrons, **49**
- Tabela 11.** Tentativas de arilação do 1-acetilindol **51, 50**
- Tabela 12.** Tentativas de arilação do metil nitro indol **53, 54**
- Tabela 13.** Tentativas de arilação do metil carbometoxi indol **57, 57**
- Tabela 14.** Tentativas de arilação direta do indol **62, 59**
- Tabela 15.** Arilações do indol 63 com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio, **60**
- Tabela 16.** Arilação do benzofurano com sais de arenodiazônio, **63**
- Tabela 17.** Investigações adicionais na arilação direta do benzofurano com sais de arenodiazônio, **66**

Tabela 18. Tentativas de arilação direta do 2-metilfurano, **68**

Tabela 19. Arilação direta do benzotiofeno com sais de arenodiazônio, **70**

Tabela 20. Estudos visando à diminuição da carga de paládio na arilação direta do benzotiofeno, **72**

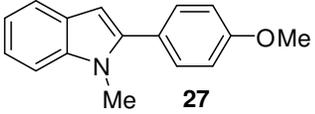
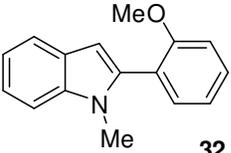
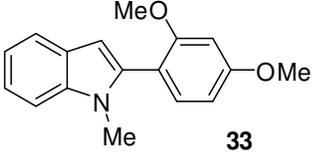
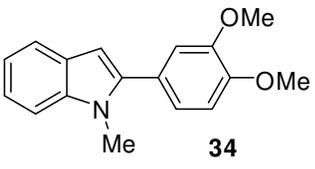
Tabela 21. Arilação do benzotiofeno com sais de arenodiazônio halogenados, **75**

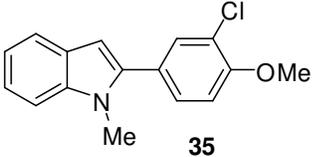
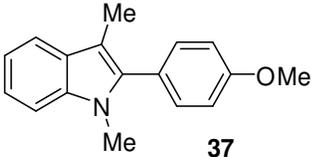
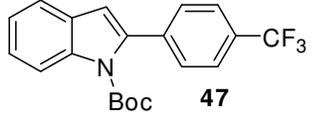
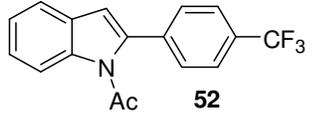
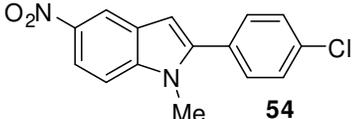
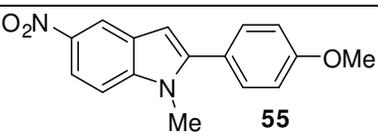
Tabela 22. Tentativas de arilação do produto **75, 76**

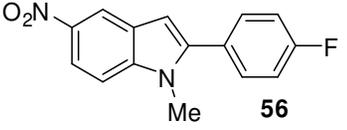
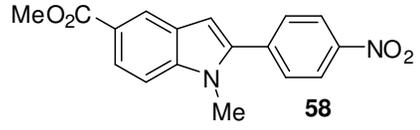
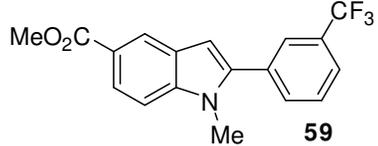
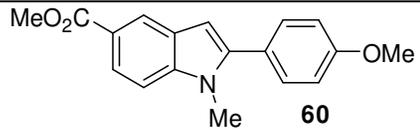
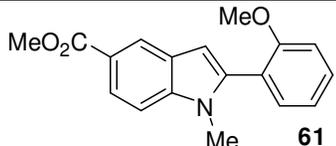
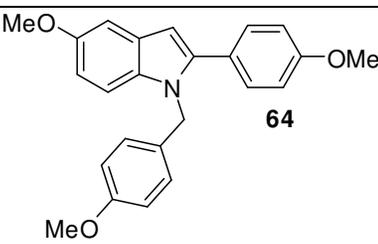
Tabela 23. Arilações do tiofeno com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio, **78**

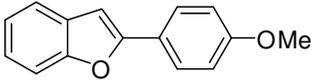
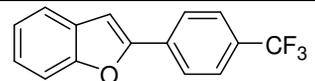
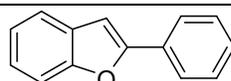
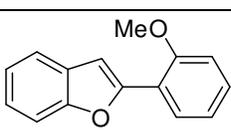
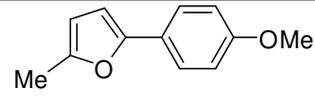
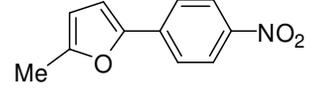
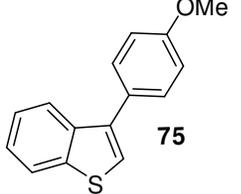
Tabela 24. Arilações do tiofeno com os tetrafluoroboratos de fenildiazônio e de 4-nitrofenildiazônio, **79**

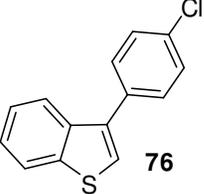
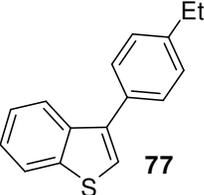
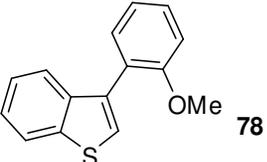
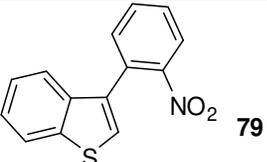
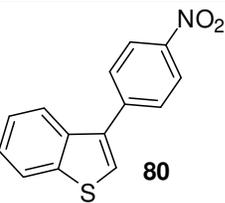
LISTA DE PRODUTOS (apenas aqueles obtidos em rendimentos superiores a 20 %)

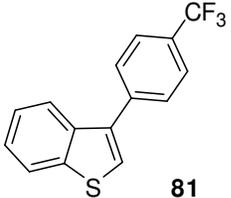
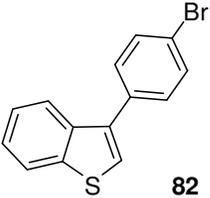
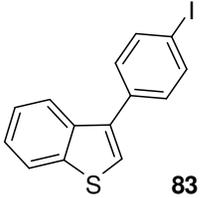
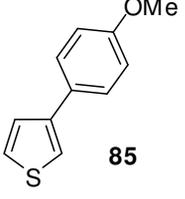
produto	rend. (%)	solvente	Pd(OAc)₂	heter.:sal	observações
 <p>27</p>	86	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O (40 °C)	10 mol %	1:2	-
 <p>32</p>	72	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O (40 °C)	10 mol %	1:2	-
 <p>33</p>	83	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O (40 °C)	10 mol %	1:2	-
 <p>34</p>	50	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O (40 °C)	10 mol %	1:2	-

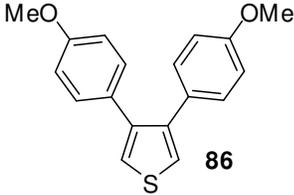
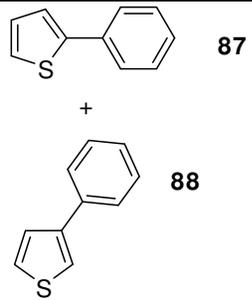
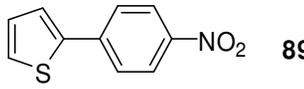
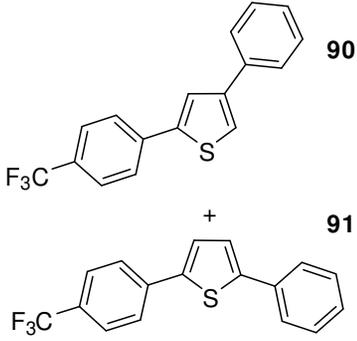
 <p>35</p>	30	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O (40 °C)	10 mol %	1:2	-
 <p>37</p>	43	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O (40 °C)	10 mol %	1:2	-
 <p>47</p>	71	<i>t</i> -BuOH (t.a.)	15 mol %	1:2	-
 <p>52</p>	38	AcOH (t.a.)	10 mol %	1:1	observada arilação em C3
 <p>54</p>	34	<i>i</i> -PrOH (refluxo)	15 mol %	1:2	observada arilação em C3
 <p>55</p>	20	<i>i</i> -PrOH (refluxo)	15 mol %	1:2	-

 <p>56</p>	38	<i>i</i> -PrOH (refluxo)	15 mol %	1:2	observada arilação em C3
 <p>58</p>	68	<i>i</i> -PrOH (40 °C)	15 mol %	1:2	observada arilação em C3
 <p>59</p>	58	<i>i</i> -PrOH (40 °C)	15 mol %	1:2	observada arilação em C3
 <p>60</p>	59	AcOH (t.a.)	10 mol %	1:1	-
 <p>61</p>	58	AcOH (t.a.)	10 mol %	1:1	-
 <p>64</p>	48	água/EtOAc	10 mol %	1:2	-

 65	61	MeOH (refluxo)	10 mol %	4:1	-
 66	65	MeOH (t.a.)	10 mol %	1:2	-
 67	67	MeOH (t.a.)	10 mol %	1:2	-
 68	40	MeOH (refluxo)	10 mol %	4:1	-
 71	68	MeOH (0 °C)	10 mol %	5:1	2-metilfurano recém-destilado
 72	25	MeOH (0 °C)	10 mol %	5:1	2-metilfurano recém-destilado
 75	70	EtOH (refluxo)	5 mol %	1:1,2	-

 <p>76</p>	85	MeOH (50 °C)	20 mol %	1:2	-
 <p>77</p>	88	MeOH (50 °C)	20 mol %	1:2	-
 <p>78</p>	64	MeOH (50 °C)	20 mol %	1:2	-
 <p>79</p>	43	MeOH (50 °C)	20 mol %	1:2	-
 <p>80</p>	63	MeOH (50 °C)	20 mol %	1:2	-

 <p>81</p>	76	MeOH (65 °C)	5 mol %	1:1,2	-
 <p>82</p>	74	MeOH (65 °C)	5 mol %	1:1,2	-
 <p>83</p>	25	MeOH (65 °C)	5 mol %	1:1,2	-
 <p>85</p>	43	MeOH (t.a.)	20 mol %	4:1	-

 <p>86</p>	64	MeOH (t.a.)	20 mol %	1:2	-
 <p>87 + 88</p>	23	MeOH (t.a.)	20 mol %	4:1	mistura aproximadamente equimolar
 <p>89</p>	80	MeOH (t.a.)	20 mol %	4:1	-
 <p>90 + 91</p>	33	MeOH (t.a.)	20 mol %	1:2	distribuição de produtos não calculada; utilizado o sal 4-CF ₃ PhN ₂ BF ₄ como eletrófilo

ÍNDICE

1. Introdução, **1**
 - 1.1 Acoplamentos cruzados, **3**
 - 1.2 A funcionalização direta de ligações C-H, **7**
 - 1.3 Da importância de compostos heteroaromáticos arilados: alguns exemplos, **27**
2. Objetivos, **31**
3. Estudos metodológicos, **35**
 - 3.1 Indóis, **37**
 - 3.2 Benzofurano, **61**
 - 3.3 2-metilfurano, **67**
 - 3.4 Benzotiofeno, **69**
 - 3.5 Tiofeno, **76**
4. Do mecanismo, **83**
 - 4.1 Considerações gerais, **85**
 - 4.2 Outras evidências em prol de uma S_EAr , **98**
 - 4.2.1 Adição de ligantes, **98**
 - 4.2.2 Estudos cinéticos, **100**
 - 4.2.3 Estudos mecanísticos por ESI-MS, **104**
 - 4.2.3.1 Breve apresentação da técnica, **104**
 - 4.2.3.2 Arilação do 1-Boc indol **46** com o tetrafluoroborato de 4-trifluorometilfenildiazônio em t-butanol, **106**
 - 4.2.3.3 Arilação do benzofurano com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio em metanol, **109**
 - 4.2.3.4 Arilação do benzotiofeno com o tetrafluoroborato de 4-clorofenildiazônio em t-butanol, **113**

4.2.3.5	Reações em ácido acético,	115
5.	Conclusões,	123
6.	Experimental,	129
6.1	Materiais e métodos,	131
6.2	Síntese dos materiais de partida não adquiridos comercialmente,	133
6.2.1	1-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -indol (53) e (1-metil-1 <i>H</i> -indol)carboxilato de metila (57),	133
6.2.2	Cloreto de 2-piridilsulfonila,	133
6.2.3	5-metoxi-1-(piridina-2-ilsulfonil)-1 <i>H</i> -indol (62),	134
6.2.4	1-clorometil-4-metoxibenzeno,	135
6.2.5	5-metoxi-1-(4-metoxibenzil)-1 <i>H</i> -indol (63),	135
6.2.6	Preparo dos sais de arenodiazônio,	136
6.3	Procedimentos para as arilações diretas,	136
6.4	Construção da curva de Hammett,	139
6.5	Acompanhamento reacional por ESI-MS,	142
6.6	Caracterização dos compostos obtidos,	143
7.	Apêndice: espectros de RMN e de IV,	161

1. Introdução

1.1 Acoplamentos cruzados

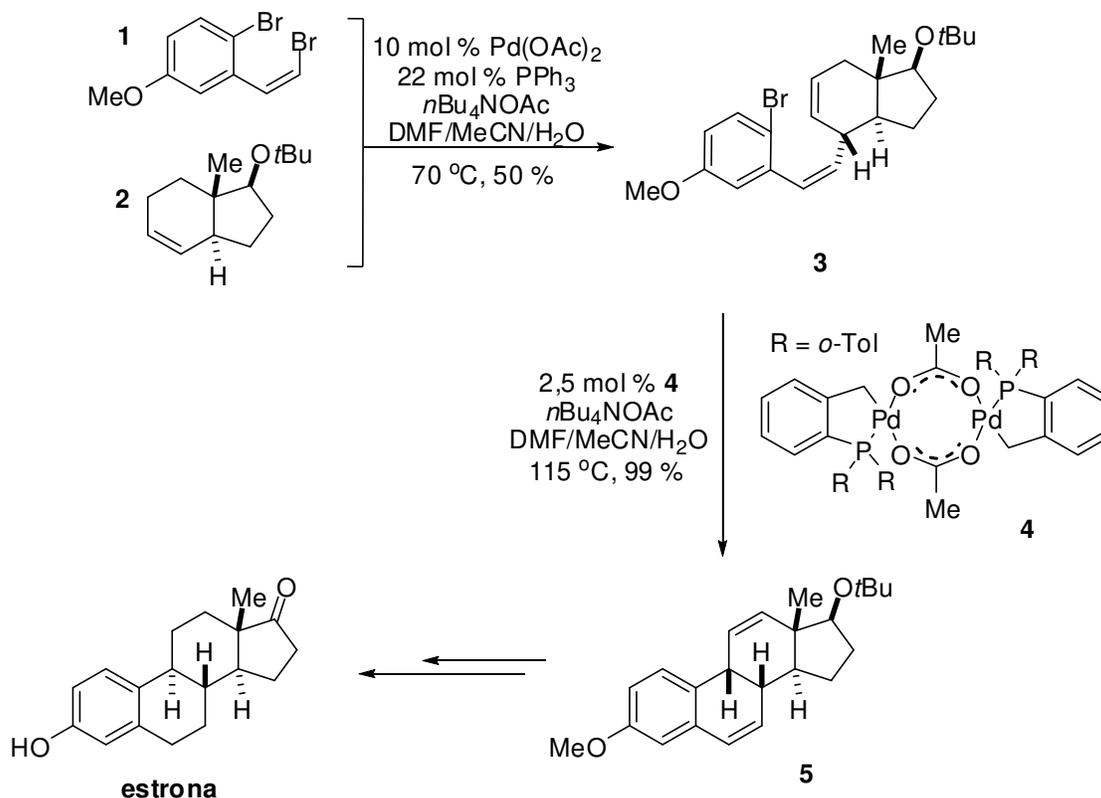
As reações de formação de ligações carbono-carbono catalisadas por metais de transição são uma ferramenta comum em laboratórios de síntese orgânica. Desenvolvidas nos anos 1970, reações como as de Heck, Suzuki, Stille, Sonogashira e Negishi juntaram-se às reações tradicionais de formação de ligações C-C para serem utilizadas em sínteses totais de moléculas complexas.¹ Estas reações, conhecidas como acoplamentos cruzados, possuem uma característica em comum: todas elas fazem uso de reações clássicas da química de organometálicos² – adições oxidativas e eliminações redutivas – para a obtenção dos produtos desejados.

A versatilidade destas reações alcançou níveis fantásticos em um tempo relativamente pequeno após suas descobertas. Um exemplo interessante da aplicabilidade da reação de Heck em sínteses totais foi mostrado por Tietze et al. em 1998 em uma síntese que, apesar de ter sido publicada já há 15 anos, merece menção:³ neste trabalho os autores utilizaram duas reações de Heck – uma intermolecular e outra intramolecular – para preparar o esteróide estrona (Esquema 1).

¹ E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 2002.

² R.H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, John Wiley & Sons, New York, 2005

³ L.F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971-8977

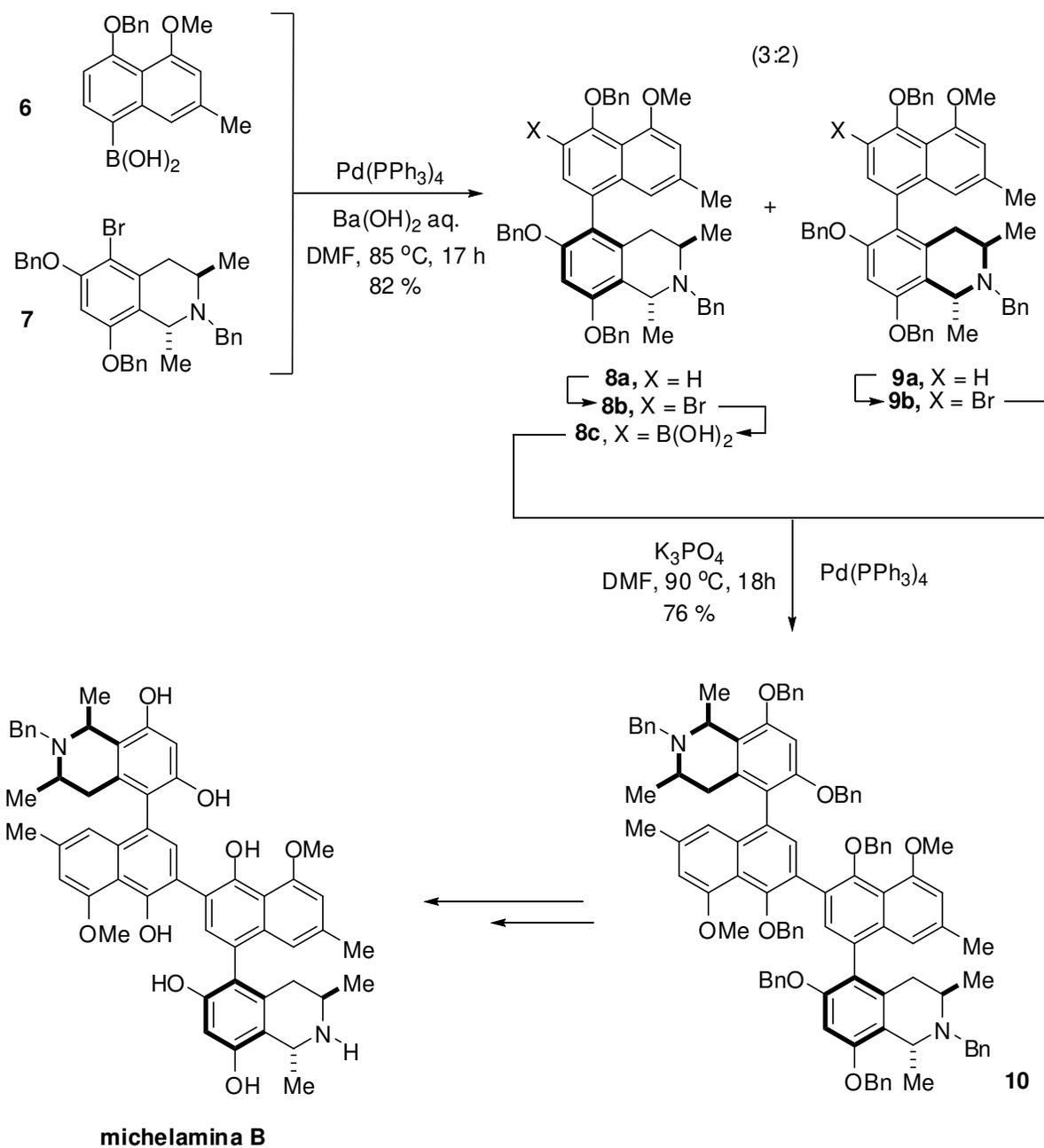


Esquema 1. Síntese da estrona por Tietze et al.³

O intermediário **3** foi preparado em 50 % de rendimento a partir de uma reação de Heck que funcionalizou seletivamente a porção olefínica do material de partida **1**, utilizando-se acetato de paládio na presença de trifenilfosfina e um sal de amônio quaternário; observou-se que a adição de água aumentou a velocidade da reação. A estereoquímica desejada para **3** foi atingida graças ao impedimento espacial proporcionado pelo grupo *t*-butila e pela metila angular de **2**, que forçaram uma aproximação da espécie de vinilpaládio derivada de **1** pela face inferior de **2**. A obtenção do precursor tetracíclico **5** em rendimento quantitativo foi possibilitada pelo emprego do catalisador **4**. As mesmas condições utilizadas para a obtenção de **3** também funcionaram para o preparo de **5**, mas o rendimento observado neste caso foi sensivelmente mais baixo e o tempo reacional muito maior (60 contra 4,5 h). Cabe ressaltar que a reação de obtenção de **5** foi totalmente estereosseletiva.

A literatura também apresenta aplicações da reação de Suzuki em sínteses totais. Em 1996, por exemplo, Hobbs et al. sintetizaram o alcalóide michelamina B através de reações de Suzuki consecutivas⁴ (Esquema 2): os autores prepararam o ácido borônico **6** e o brometo **7**, submetendo-os a um acoplamento de Suzuki com Pd(PPh₃)₄ como catalisador, obtendo uma mistura dos atropoisômeros **8a** e **9a** em um rendimento de 82 % e em uma proporção de 3:2 em favor de **8a**. Estes isômeros foram então separados por HPLC, sendo que **8a** foi levado ao ácido borônico **8c** através do brometo **8b**. Por sua vez, **9a** foi transformado no brometo **9b**; um novo acoplamento de Suzuki, então, foi realizado entre **8c** e **9b**, com o composto **10** sendo obtido em um excelente rendimento de 76 %. A remoção dos grupos protetores forneceu o produto final.

⁴ P. D. Hobbs, V. Upender, J. Liu, D.J. Pollart, D. Thomas, M.I. Dawson, *Chem. Comm.* **1996**, 923-924



Esquema 2. Síntese da michelamina B por Hobbs et al.⁴

1.2 A funcionalização direta de ligações C-H

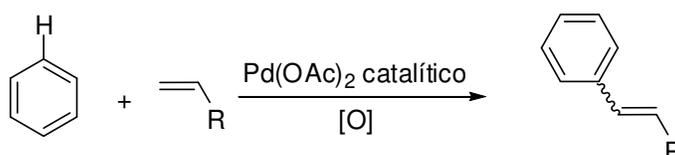
Como visto, acoplamentos cruzados são reações que alcançaram extrema versatilidade. Mais ainda, os dois exemplos selecionados são relativamente antigos (de 1996 e 1998) para ilustrar o fato de que, em apenas duas décadas depois de seu desenvolvimento, as reações de acoplamento cruzado já eram ferramentas poderosíssimas em sínteses totais de moléculas complexas.

Entretanto, toda metodologia apresenta suas desvantagens, e os acoplamentos cruzados não fogem a esta regra: como pôde ser visto nos Esquemas 1 e 2, foram necessárias funcionalizações dos materiais de partida para que os acoplamentos pudessem ocorrer, ou seja, a reação de Heck demandou a instalação de dois átomos de bromo antes de sua realização (**1**) e a reação de Suzuki não só fez uso destes halogênios (**7**, **8b** e **9b**) como também utilizou dois compostos contendo funções de boro (**6** e **8c**). A introdução destas funcionalidades nem sempre é fácil, não raro utilizando reagentes sensíveis à umidade e ao oxigênio, e incorre na geração de mais resíduos; além disso, as próprias reações de acoplamento cruzado geram quantidades estequiométricas de materiais que serão fatalmente descartados, como os halogênios necessários à adição oxidativa inicial, os resíduos de boro gerados nas reações de Suzuki, e materiais que podem ser extremamente tóxicos, como derivados de estanho formados como subprodutos nos acoplamentos de Stille.

Com isso, reações que não apresentam a necessidade de pré-funcionalização de um parceiro de acoplamento ou mesmo de ambos são extremamente desejáveis, podendo ser encontradas nos processos de funcionalização direta de ligações C-H.⁵

⁵ (a) D. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172-1175 (b) I.V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173-1193 (c) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740-4761 (d) J.J. Mousseau, A.B. Charette, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *46*-412-424

As funcionalizações diretas de ligações C-H são conhecidas ao menos desde o final da década de 1960, quando Fujiwara e Moritani descreveram a olefinação do benzeno na presença estequiométrica de acetato de paládio em ácido acético.⁶ Mais tarde, estes mesmos autores tornariam esta reação catalítica com relação ao paládio através do uso de um oxidante para regenerar a espécie de Pd(II) necessária ao início da reação:⁷



Esquema 3. Arilação direta de olefinas por Fujiwara e Moritani.⁷

Os mesmos autores também observaram que quantidades estequiométricas de paládio levavam à formação de bifenila na presença de benzeno e aditivos de prata em ácido acético⁸ (Esquema 4):



Esquema 4. Formação de bifenila na presença de paládio estequiométrico.⁸

Entretanto, causa surpresa o fato de que tantas evidências apontando para a possibilidade do desenvolvimento de reações de funcionalização direta tenham passado ao largo na literatura, com atenção muito maior sendo dada aos acoplamentos cruzados (cujos descobridores viriam a ser laureados com o Prêmio

⁶ (a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1119-1122 (b) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Azano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166-7169

⁷ (a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Synthesis* **1973** *9*, 524-533 (b) Y. Fujiwara, O. Maruyama, M. Yoshidomi, H. Taniguchi, *J. Org. Chem.* **1981** *46*, 851-855

⁸ Y. Fujiwara, I. Moritani, K. Ikegami, R. Tanaka, S. Teranishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1970** *43*, 863-867

Nobel de Química de 2010):⁹ Suzuki e Miyaura publicaram sua descoberta em 1979,¹⁰ com um artigo fazendo uso desta reação em uma síntese total já em 1981;¹¹ por outro lado, as funcionalizações diretas foram utilizadas mais esparsamente, com exemplos de reações intramoleculares sendo predominantes.¹² Foi somente na década de 2000 que houve uma explosão de publicações sobre o tema, explosão esta certamente impulsionada pelos preceitos da “Química Verde” que, entre outras coisas, propugnam a economia de átomos como um fator de primeira importância em processos sintéticos modernos.¹³ A seguir serão listados alguns exemplos de funcionalizações – mormente arilações – diretas de ligações C-H publicadas recentemente.

O grupo de M. Sanford relatou que sais de irídiônio são capazes de arilar seletivamente indóis na posição 2.¹⁴ Estudos iniciais mostraram o catalisador $\text{IMesPd}(\text{OAc})_2$ como aquele capaz de fornecer os melhores resultados (Esquema 5). Os autores chamaram a atenção para o fato de a reação completar-se à temperatura ambiente.

⁹ O Prêmio Nobel de Química de 2010 foi concedido a R. Heck, E. Negishi e A. Suzuki.

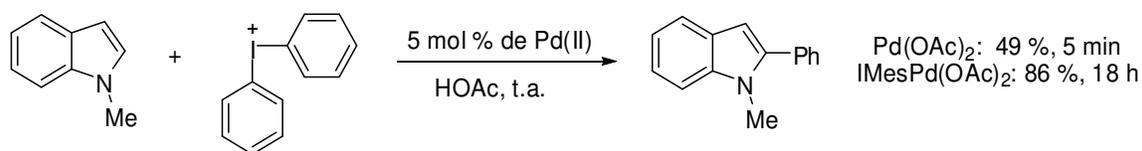
¹⁰ (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440 (b) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, 866-867

¹¹ R. Rossi, A. Carpita, M.G. Quirici, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2617-2673

¹² (a) G. Bringman, J.R. Jansen, H.P. Rink, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 913-915 (b) P.P. Deshpande, O.R. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6313-6316 (c) D.L. Boger, M. Patel, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1405-1415

¹³ (a) P.T. Anastas, M.M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002** *35*, 686-694 (b) M. Poliakov, J.M. Fitzpatrick, T.R. Farren, P.T. Anastas, *Science* **2002** *297*, 807-810 (c) M.O. Simon, C.J. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1415-1427 (d) R.A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437-1451 (e) P.J. Dunn, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1452-1461

¹⁴ N. Deprez, D. Kalyani, A. Krause, M. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4972-4973



Esquema 5. Arilação direta do 1-metilindol com um sal de feniliodônio.¹⁴

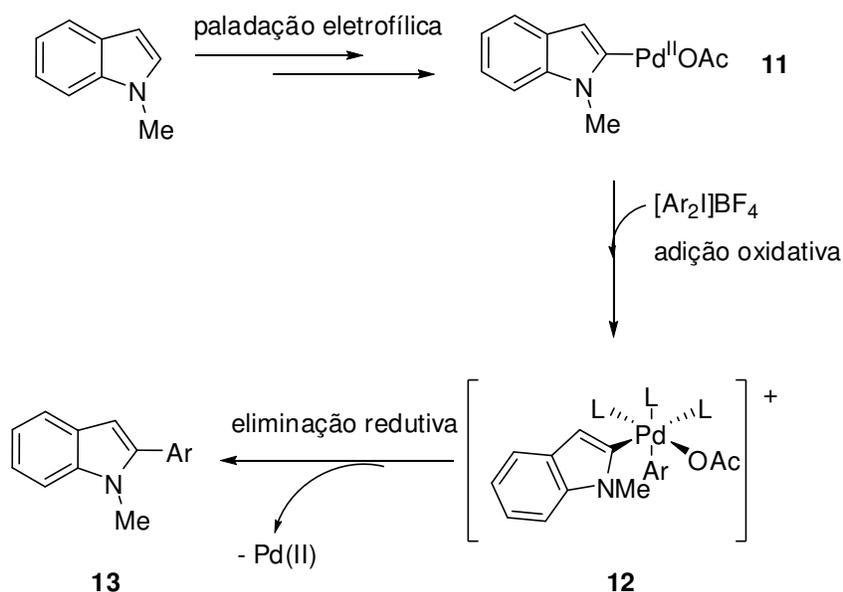
A natureza dos heterociclos foi então variada, obtendo-se bons rendimentos para compostos contendo grupos retiradores e doadores de elétrons (Tabela 1). Além disso, substratos com grupos NH livres foram tolerados. Também se variou a natureza dos sais de iodônio, observando-se bons resultados. Em todos os casos, a preferência pelo regioisômero 2-arilado foi total.

Tabela 1. Escopo da arilação direta de indóis com sais de arenoiodônio.¹⁴

produto	rendimento (%)	produto	rendimento (%)
	71		58
	74		70
	69		67
	80		90
	80		66

Do ponto de vista mecanístico, neste trabalho é proposta a atuação de um ciclo catalítico envolvendo espécies de Pd(II) e Pd(IV). Na ausência de ligantes

fosfina, como é o caso, o paládio torna-se eletrofílico, metalando facilmente o indol, um areno π -excessivo.¹⁵ Os autores sugerem que inicialmente a paladação ocorre em C3, mas há uma rápida migração, gerando uma espécie de indol 2-paladada (**11**). Após isso, uma adição oxidativa geraria o intermediário **12**, onde o paládio exibe um estado de oxidação +4, e uma eliminação reductiva liberaria o produto **13** (Esquema 6):



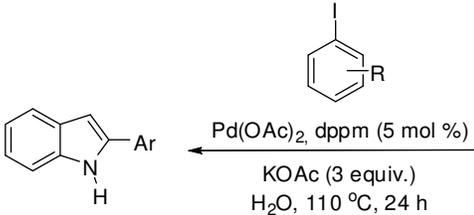
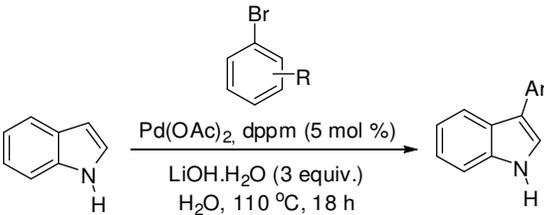
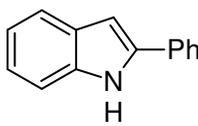
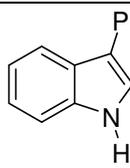
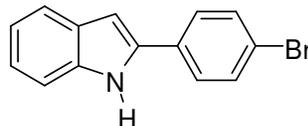
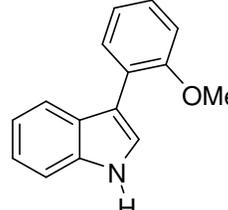
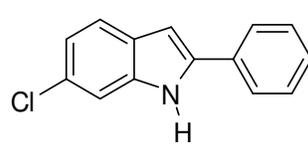
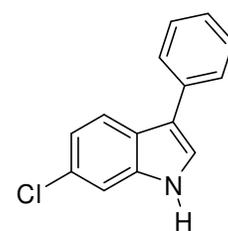
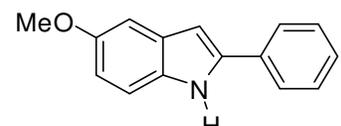
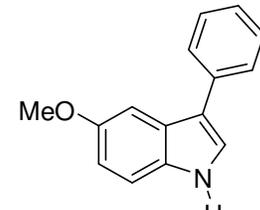
Esquema 6. Mecanismo proposto por Sanford e colaboradores para a arilação direta de indóis com sais de ariliodônio.¹⁴

Haleto de arila também são comumente empregados em arilações diretas: variando-se a natureza da base e do haleto empregados, Joucla et al. foram capazes de obter indóis livres arilados em C3 ou em C2 em bons rendimentos em meio aquoso (Tabela 2).¹⁶

¹⁵ S. Lakhdar, M. Werstermeyer, F. Terrier, R. Goumont, T. Boubaker, A.R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.*, **2006** *71*, 9088-9095

¹⁶ L. Joucla, N. Batail, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2929-2936

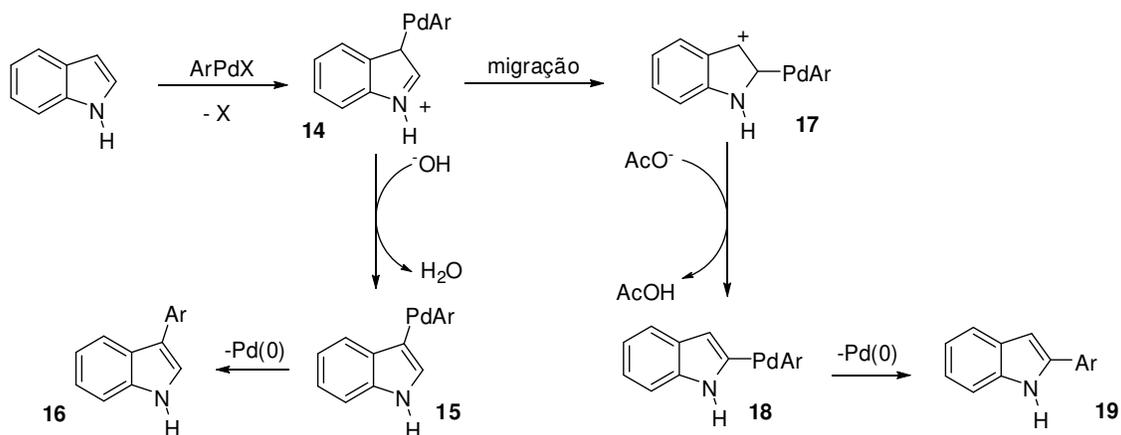
Tabela 2. Arilação direta de indóis livres em água por Joucla et al.¹⁶

			
produto	rendimento (%)	produto	rendimento (%) ^a
	75		74 (13)
	69		84 (12)
	69		69 (20)
	79		86 (11)

^aOs números entre parênteses correspondem ao rendimento do produto 2-arilado

Para os autores, o mecanismo operante é uma substituição eletrofílica aromática (S_EAr), com o isômero 2-arilado surgindo após uma migração de arilpaládio e o isômero 3-arilado sendo obtido por uma rearomatização rápida do intermediário **14** (Esquema 7), fornecendo **15**. A rápida rearomatização de **14** para **15** seria fruto da força da base empregada (^-OH); o acetato, como uma base mais

fraca, permitiria o surgimento de **17** para formar **18** via rearomatização. Os autores não deixam claro, contudo, a origem da diferença de reatividade entre brometos e iodetos de arila.

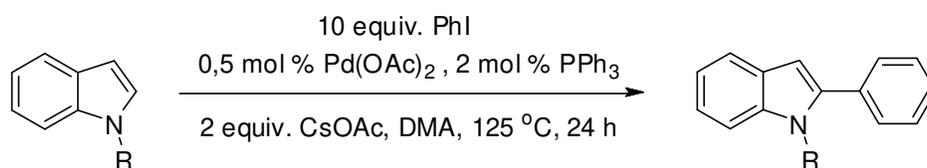


Esquema 7. Proposta mecanística de Joucla et al. X = Br (3-arilação) ou I (2-arilação).¹⁶

O mecanismo de S_EAr acima proposto está em plena consonância com observações realizadas por Sames e colaboradores:¹⁷ estes autores estudaram a arilação direta de indóis 1-substituídos com iodobenzeno na presença de acetato de paládio, trifenilfosfina e acetato de cério em DMA (Tabela 3). Observou-se que a presença de grupos retiradores de elétrons ligados ao nitrogênio ou incorrem em rendimentos menores (entrada 5) ou fazem com que a reação não ocorra (entrada 6), tornando clara a necessidade de densidade eletrônica no anel azólico para que a arilação possa ter lugar.

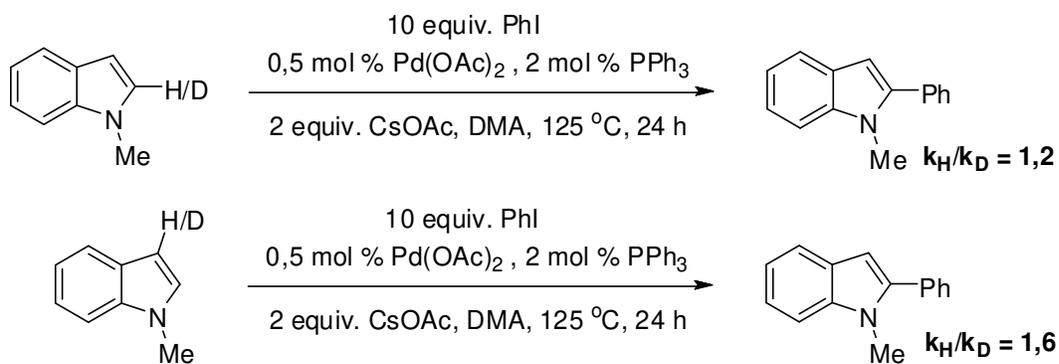
¹⁷ B.S. Lane, M.A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050-8057

Tabela 3. Estudo de grupos de proteção na arilação direta de indóis por Sames et al.¹⁷



entrada	R	rend. (%)
1	Me	88
2	Bn	81
3	Pr	92
4	Ph	68
5	4-CNPh	55
6	SO ₂ Ph, SO ₂ Me, Ac	0

Os autores realizaram estudos de substituição isotópica, observado um maior efeito cinético na posição 3, descartando, com isso, uma participação da ligação C2-H na etapa lenta desta reação (Esquema 8):



Esquema 8. Efeitos isotópicos observados por Sames e colaboradores.¹⁷

À luz destes fatos, construiu-se uma curva de Hammet com diferentes indóis substituídos (Figura 1). Todos os indóis utilizados puderam ser incluídos em uma reta de inclinação negativa, com exceção do nitroindol mostrado na mesma figura: a reação deste composto mostrou uma velocidade mais baixa do que aquela esperada; tal fato, contudo, não foi explicado pelos autores.

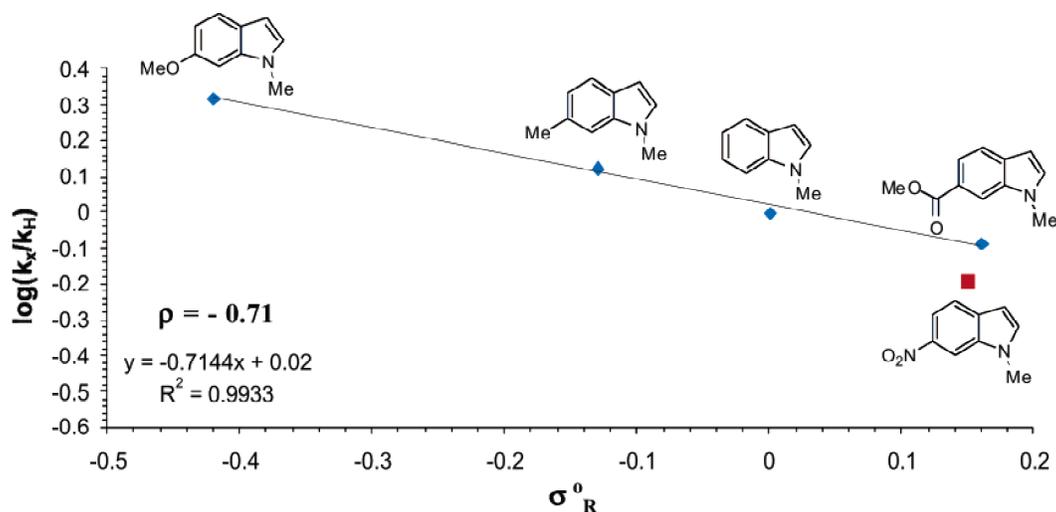
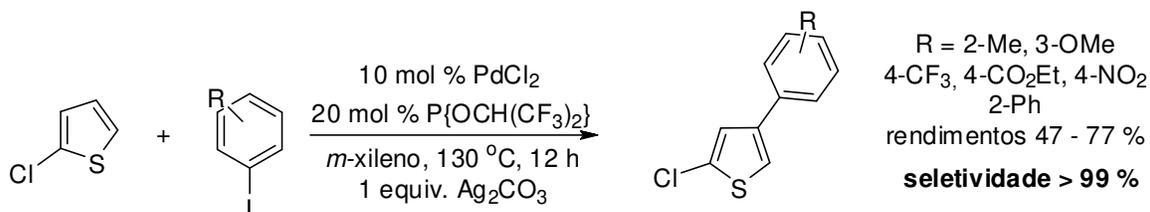


Figura 1. Curva de Hammet construída por Sames et al.¹⁷

Ueda et al. apresentaram um protocolo para a arilação de tiofenos com haletos de arila.¹⁸ Os autores ressaltaram que a arilação direta de tiofenos dá-se preferencialmente na posição 2,¹⁹ ao passo que o procedimento por eles descrito fornece majoritariamente tiofenos 3-arilados quando um ligante fosfina deficiente em elétrons é utilizado:

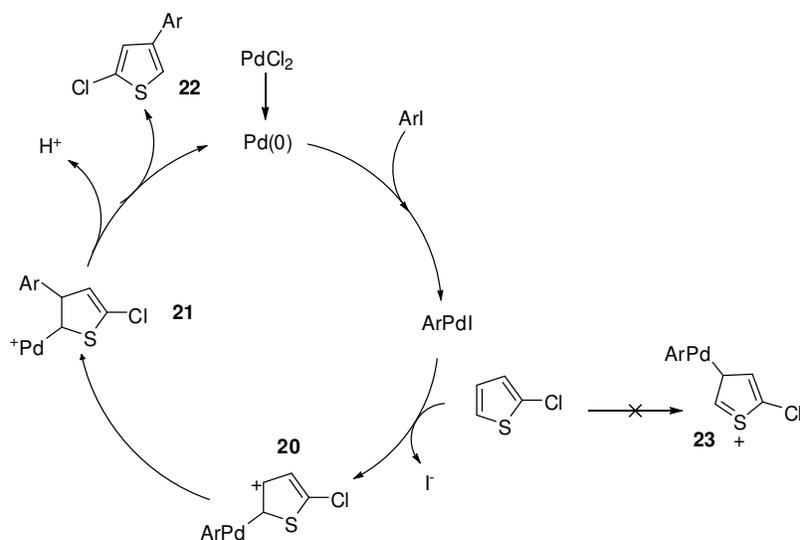


Esquema 9. Arilação direta do 5-clorotiofeno por Ueda et al.¹⁸

O mecanismo proposto pelos autores passa por uma migração de *arila* (Esquema 10): primeiramente, um ataque nucleofílico do tiofeno geraria o cátion alílico **20**, formado preferencialmente em relação ao episulfônio **23**. O intermediário **20** sofreria então a referida migração de arila para fornecer a espécie **21**, que após desprotonação regeneraria a espécie de paládio zerovalente e liberaria o produto **22**.

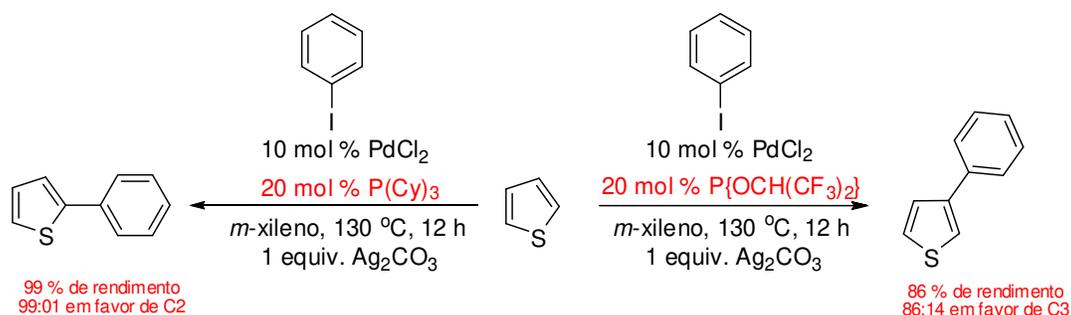
¹⁸ K. Ueda, S. Yanagisawa, J. Yamaguchi, K. Itami, *Ang. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8946-8949

¹⁹ Para arilações do tiofeno na posição 2, ver: (a) S. Bensaid, J. Roger, K. Beydoun, D. Roy, H. Doucet, *Synth. Comm.* **2011**, *41*, 3524-3531 (b) C.B. Bheeter, J.K. Bera, H. Doucet, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6407-6413 (c) L. Chen, J. Roger, C. Bruneau, P.H. Dixneuf, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2749-2760



Esquema 10. Proposta mecanística de Ueda et al. para justificar a arilação do carbono 3 em tiofenos numa metodologia por eles apresentada.¹⁸

Curiosamente, os autores observaram que, em se mudando a natureza eletrônica do ligante fosfina, a regioseletividade da reação é alterada drasticamente (Esquema 11), afirmando que se trata de uma evidência de mudança do mecanismo em função da fosfina utilizada:



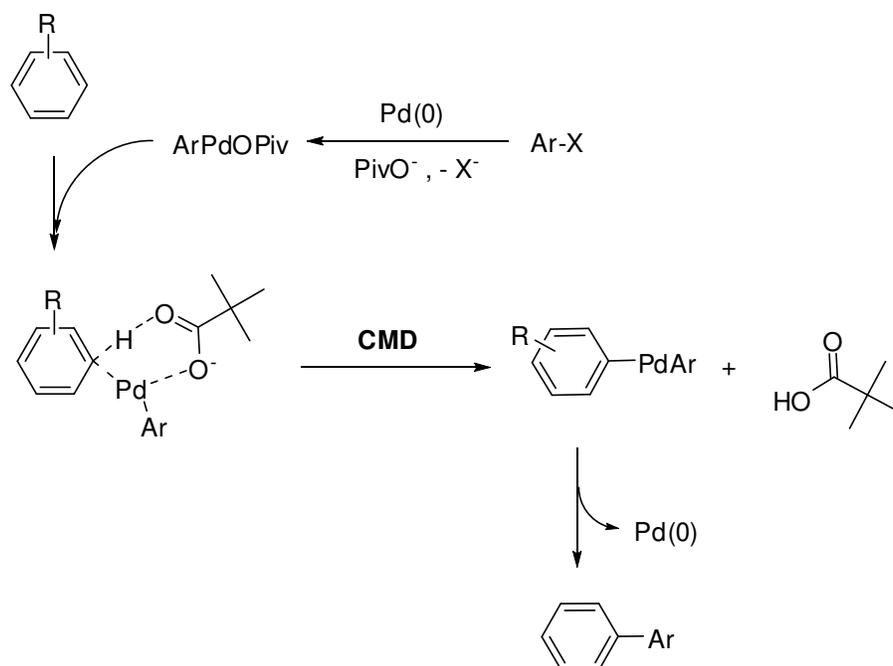
Esquema 11. Diferenças na regioseletividade causadas pela mudança da fosfina empregada.¹⁸

Um grupo de pesquisa que atuou fortemente na área de funcionalizações diretas foi o de Fagnou:²⁰ em oposição ao que foi dito até aqui no tocante aos mecanismos destas transformações, este grupo afirma que as funcionalizações diretas ocorrem por um mecanismo de metalação-desprotonação concertada (em inglês: CMD, *concerted metalation-deprotonation*). Segundo Fagnou, o que de fato ocorre é uma remoção do hidrogênio do composto aromático ao mesmo tempo em que o paládio liga-se ao carbono deste hidrogênio (Esquema 12). Esta desprotonação é auxiliada por uma base que vem coordenada com o átomo de paládio; para tanto, introduziu-se o uso de pivalatos,²¹ que, de fato, exercem efeitos positivos em várias reações apresentadas por este grupo. A proposta de CMD foi suportada por alguns cálculos publicados pelo grupo de Fagnou, onde se alega que a CMD é favorecida inclusive para compostos aromáticos eletronicamente ricos.²²

²⁰ O prof. Fagnou faleceu em 2009 vitimado pela gripe A.

²¹ M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496-16497

²² (a) S.I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848-10849 (b) S.I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 658-668

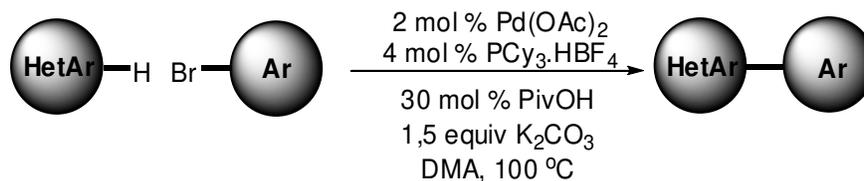


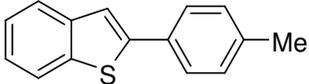
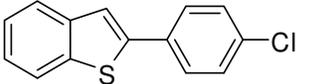
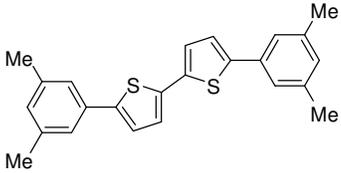
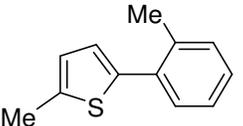
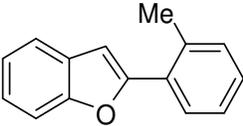
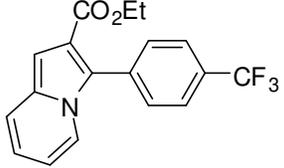
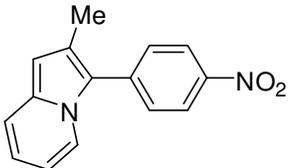
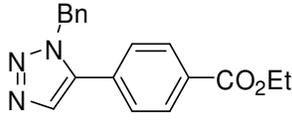
Esquema 12. Mecanismo de CMD proposto pelo grupo de Fagnou.²²

Com este mecanismo em mente, Fagnou foi capaz de publicar um extenso trabalho, no qual diferentes tipos de heteroarenos foram arilados de maneira direta com brometos de arila, sempre na presença de pivalatos atuando como esponja de prótons:²³

²³ B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1826-1834

Tabela 4. Arilação de heteroarenos por Fagnou et al.²³



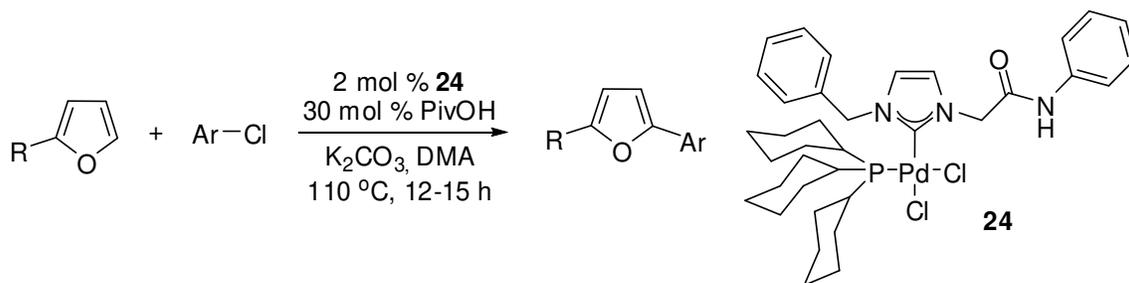
produto	rend. (%)	produto	rend. (%)
	91		63
	86		87
	29		82
	85		60

A proposta mecanística de Fagnou encontra guarida em um trabalho publicado por Ghosh e Lee:²⁴ estes autores utilizaram cloretos de arila - financeiramente vantajosos, porém pouco reativos²⁵ - na arilação direta de heterociclos como furanos. A utilização do catalisador **24** permitiu também que cloretos de arila estericamente impedidos pudessem ser utilizados (Tabela 5):

²⁴ D. Ghosh, H.M. Lee, *Org. Lett.* **2012** *14*, 5534-5537

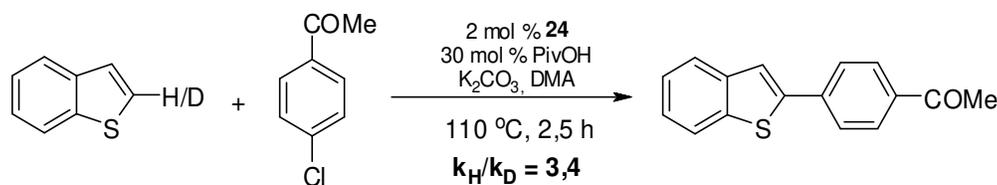
²⁵ A.F. Litke, G.C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002** *41*, 4176-4211

Tabela 5. Arilação de furanos com cloretos de arila.²⁴



produto	rend. (%)	produto	rend. (%)
	71		51
	77		84
	63		54
	63		72

Ao realizar estudos de marcação isotópica, os autores notaram um grande efeito cinético na reação do benzotiofeno deuterado na posição 2 com a *p*-cloroacetofenona (Esquema 13), indicando que a quebra da ligação C2-H está envolvida na etapa lenta da reação: um mecanismo de CMD, portanto, está provavelmente a operar nesta transformação.



Esquema 13. Efeito cinético isotópico observado na arilação direta do benzotiofeno.²⁴

Além dos clássicos haletos de arila mostrados aqui, outros eletrófilos já foram utilizados em arilações diretas catalisadas por metais de transição, como ácidos carboxílicos,²⁶ tosilatos,²⁷ organosilanos²⁸ e ariltrifluoroboratos de potássio.²⁹ Sais de arenodiazônio, compostos estáveis e de fácil preparo,³⁰ também foram utilizados em arilações diretas; entretanto, diferentemente do apresentado até aqui, estes eletrófilos foram empregados como fontes de radicais arílicos. Exemplo disso é o trabalho de Sanford e colaboradores, que acoplaram dois ciclos catalíticos: um deles, envolvendo rutênio, fornece o radical arila ao outro ciclo, mediado por paládio (Esquema 14).³¹

²⁶ J. Cornella, P. Lu, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5506-5509

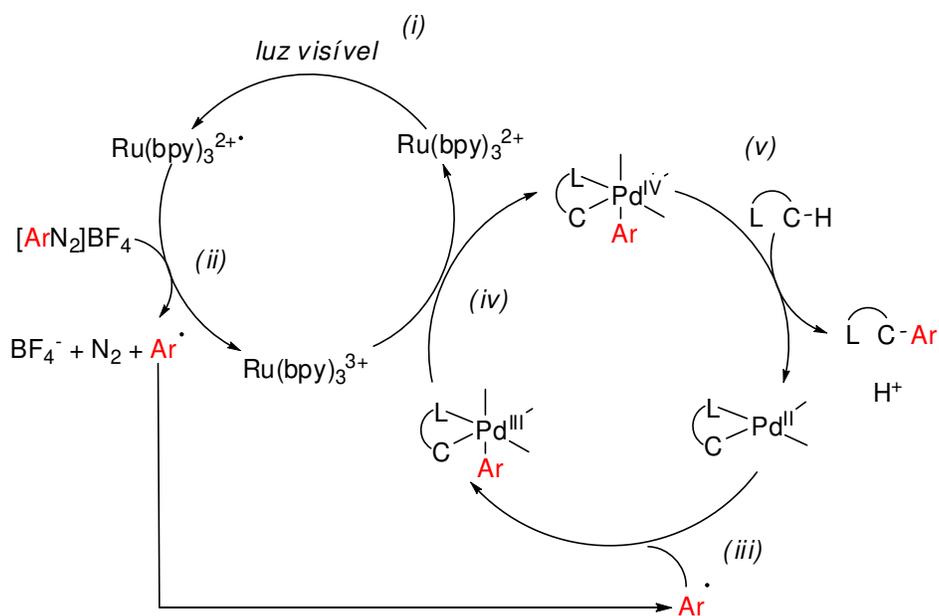
²⁷ L. Ackermann, A. Althammer, S. Fenner, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 207-210

²⁸ K. Funaki, T. Sato, S. Oi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6186-6189

²⁹ J. Zhao, Y. Zhang, K. Cheng, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7428-7431

³⁰ J.G. Taylor, A.V. Moro, C.R.D. Correia, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *8*, 1403-1428

³¹ D. Kalyani, K. McMurtrey, S. Neufeldt, M. Sanford. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18566.



Esquema 14. Ciclo catalítico proposto por Sanford e colaboradores.³¹

Um estudo inicial feito pelos autores mostrou que o emprego de carbonato de prata (10 mol %) é essencial para a reação. Também se deve chamar a atenção para a necessidade de um átomo coordenante na estrutura do material de partida para guiar o paládio com fins de se conseguir uma boa regioselectividade. Variando-se tanto o composto aromático quanto o sal de arenodiazônio, os autores mostraram exemplos com bons rendimentos e um amplo escopo de aplicação (Tabela 6).

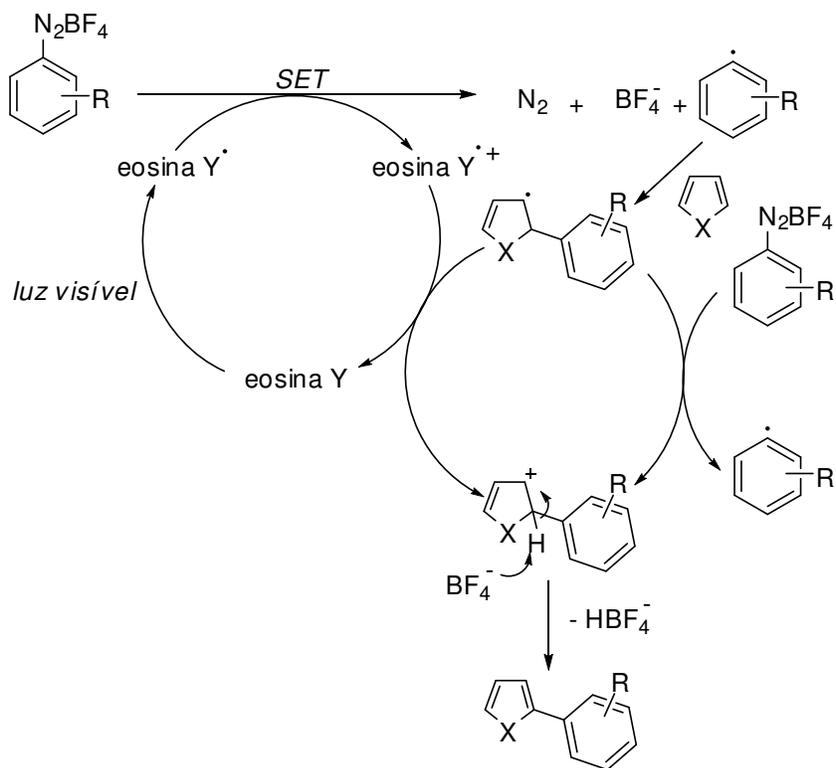
Tabela 6. Arilação direta de heterociclos com sais de arenodiazônio via geração de radicais.³¹

produto	rend. (%)	produto	rend. (%)
	76		74
	79		44
	49		50
	76		87

König e colaboradores também utilizaram sais de arenodiazônio para a arilação de heterociclos;³² neste trabalho, contudo, não se utilizou um catalisador metálico para a geração de radicais, mas sim uma molécula orgânica (eosina Y)

³² D. Hari, P. Schroll, B. König, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2958.

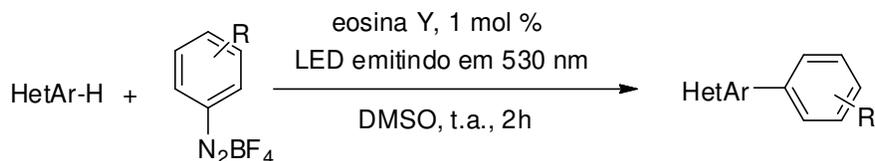
que, uma vez excitada pela luz visível, transfere um elétron para o sal de arenodiazônio, gerando um radical arílico e liberando nitrogênio. O radical arílico, por sua vez, ataca o heterociclo, dando origem ao produto (Esquema 15).

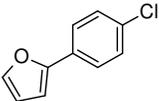
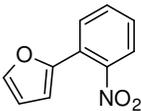
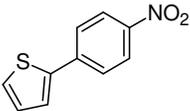
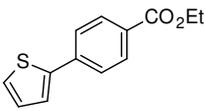
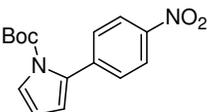
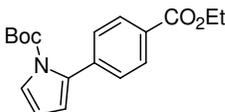
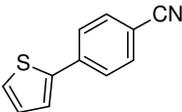
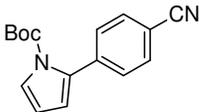


Esquema 15. Mecanismo proposto para a arilação radicalar de heteroarenos com sais de arenodiazônio.³²

É interessante notar que o escopo da reação é grande, com furano, benzotiofeno e pirróis sendo arilados com rendimentos satisfatórios à temperatura ambiente e com apenas 2 h de tempo reacional (Tabela 7). Entretanto, dada a natureza radicalar do processo, apenas sais de arenodiazônio com grupos retiradores de elétrons forneceram resultados satisfatórios.

Tabela 7. Escopo da arilação direta de heteroarenos com sais de arenodiazônio via radical gerado por luz visível.³²

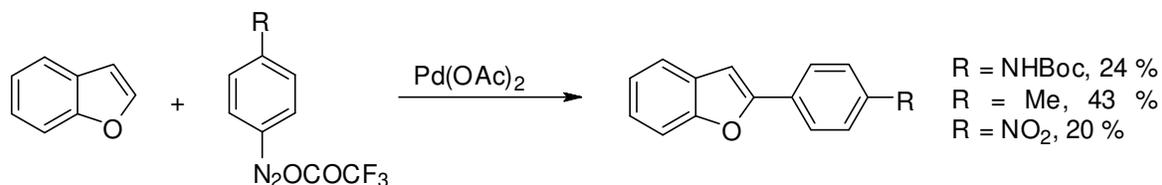


produto	rend. (%)	produto	rend. (%)
	74		86
	70		60
	61		51
	52		55

Até recentemente, o único exemplo da literatura que fazia uso de sais de arenodiazônio em arilações diretas não radicalares era o trabalho de Colas e Goldner:³³ estes autores prepararam trifluoroacetatos de arenodiazônio e utilizaram o benzofurano para testar a qualidade destes sais. Entretanto, apenas três exemplos - com rendimentos baixos - foram apresentados (Esquema 16). Além disso, é

³³ (a) C. Colas, M. Goldner, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 6, 1357-1366 (b) A publicação de parte do trabalho da tese ora apresentada supriu este vazio: A.F.P. Biajoli, E.T. da Penha, C.R.D. Correia, *RSC Advances* **2012**, 2, 11930-11935

curioso notar que estes autores visualizaram o benzofurano como uma olefina, deixando de notar o potencial das reações estudadas.



Esquema 16. Arilação direta do benzofurano com trifluoroacetatos de arenodiazônio.^{33(a)}

1.3 Da importância de compostos heteroaromáticos arilados: alguns exemplos

Muitos compostos heteroaromáticos apresentam propriedades farmacológicas interessantes. Por exemplo, uma vasta gama de benzofuranos arilados pode ser encontrada em plantas³⁴ (figura 2):

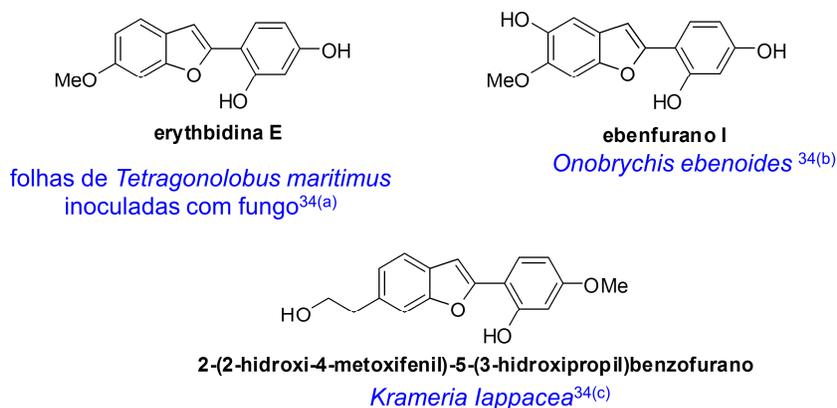


Figura 2. Benzofuranos arilados encontrados como metabólitos secundários no reino vegetal.

³⁴ (a) J. L. Ingham, P. W. Dewick, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 535-538 (b) M. Halabalaki *et al.*, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1934-1937 (c) Lisa Baumgartner *et al.*, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1779-1786

Há fármacos no mercado que possuem o indol como núcleo principal: este é o caso do acetato de basedoxifeno, lançado no mercado em 2011 para combater a osteoporose pós-menopausa.³⁵ Além disso, há outros indóis arilados que apresentaram propriedades interessantes em estudos relativamente recentes³⁶ (figura 3):

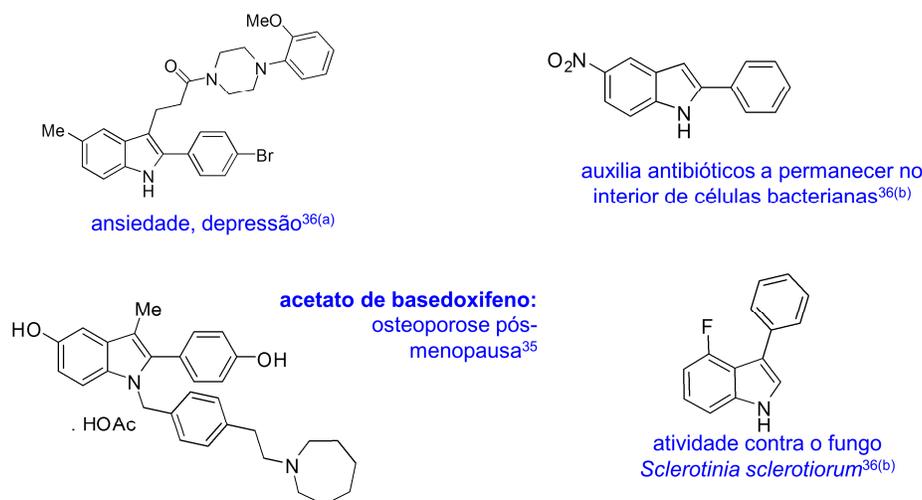


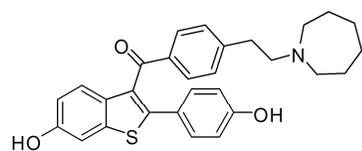
Figura 3. Alguns indóis arilados com propriedades farmacológicas.

Benzotiofenos também podem possuir propriedades interessantes: por exemplo, o raloxifeno também é utilizado para combater a osteoporose após a menopausa,³⁴ ao passo que um benzotiofeno arilado na posição 3 apresentou atividade contra certos tipos de câncer em um estudo de 2007³⁷ (figura 4):

³⁵ S. T. Duggan, K. McKeage, *Drugs* **2011**, *71*, 2193-2212

³⁶ (a) L. Cooper *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Let* **2001**, *11*, 1233-1236 (b) T. Leboho, J. P. Michael *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Let*. **2009**, *19*, 4948-4951

³⁷ J. J. Hollick *et al*, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1958-1972



raloxifeno: também para combater osteoporose pós-menopausa³⁵

agente anticâncer³⁷

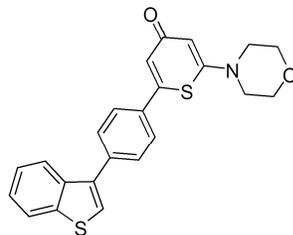


Figura 4. Benzotiofenos arilados com propriedades farmacológicas.

2. Objetivos

Como visto acima, há muitas metodologias eficientes para a arilação direta de heterociclos, compostos evidentemente interessantes do ponto de vista farmacêutico. Algumas possuem vantagens, como tempo curto de reação e amplo escopo de aplicação; por outro lado, muitas metodologias requerem condições e tempos longos de reação. Levando-se em conta a vasta experiência do nosso grupo de pesquisa com sais de arenodiazônio,³⁸ comprovada pelo grande número de moléculas preparadas cujas sínteses apresentam arilações de Heck-Matsuda como etapas-chave, decidimos investigar a arilação direta de heterociclos com sais de arenodiazônio por *vias não radicalares*, visto que, até então, existia apenas um exemplo desta reação na literatura.³³

À luz destes fatos, o objetivo do presente trabalho foi desenvolver metodologias de arilações diretas não radicalares de compostos heteroaromáticos com sais de arenodiazônio e investigar o mecanismo operante nestas transformações.

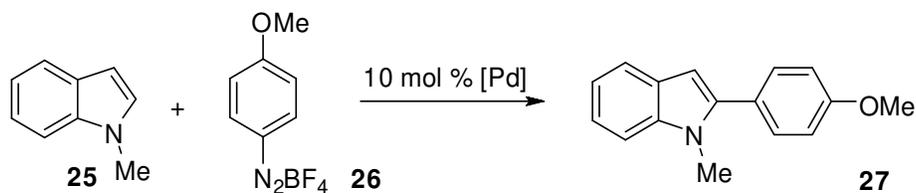
³⁸ (a) J.G. Taylor, C.R.D. Correia, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 857-869 (b) P. Prediger, L. Barbosa and C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7737-7749 (c) C.C. Oliveira, E.A.F. Santos, J.H.B. Nunes, C.R.D. Correia, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8182-8190 (d) C.S. Schwalm, I.B.D. Castro, J. Ferrari, F.L. de Oliveira, R. Aparicio, C.R.D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1660-1663

3. Estudios metodológicos

3.1 Indóis

As investigações tiveram início com a arilação do 1-metilindol (**25**) com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio (**26**) para a obtenção do indol 2-arilado **27**. As primeiras tentativas de arilação direta foram realizadas em ácido acético e seus derivados (Tabela 8).

Tabela 8. Arilação direta em C-2 do 1-metilindol 25 com tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio (26) em meio ácido.



entrada	solvente	catalisador	t (h)	rend. (%) ^a
1	AcOH	Pd(OAc) ₂	1,3	53
2	AcOH ^b	Pd(OAc) ₂	0,7	51
3	MeCN/AcOH	Pd(OAc) ₂	0,7	21
4	CH ₂ ClCO ₂ H	Pd(OAc) ₂	0,5	27
5	CH ₂ ClCO ₂ H/AcOH	Pd(OAc) ₂	0,5	33
6	TFA	Pd(OAc) ₂	1,3	-
7	AcOH/PhCN (90/10)	Pd(OAc) ₂	1	43
8	AcOH	Pd(TFA) ₂	0,7	50
9	AcOH	PEPPSI	3	-
10	AcOH	Pd ₂ (dba) ₃	24	13
11	AcOH	POPd	3,5	-

^aDeterminado por RMN de ¹H ^bUtilizados 2 equivalentes de sal de arenodiazônio

Como demonstrado na Tabela 6, um rendimento máximo de 53% foi obtido quando **25** foi tratado com 1 equivalente do sal de diazônio **26** na presença de 10 mol % de acetato de paládio à temperatura ambiente (entrada 1). Outros solventes, como os ácidos trifluoacético e cloroacético, forneceram o produto em menores rendimentos (entradas 2-6), com o mesmo ocorrendo com uma mistura de ácido acético e benzonitrila (90:10, entrada 7); com relação ao catalisador, POPd, PEPPSI e Pd₂(dba)₃ não fizeram com que a reação ocorresse. Por sua vez, o catalisador trifluoroacetato de paládio possibilitou a obtenção de **27** em 50 % de rendimento (entrada 8); entretanto, dado o fato de o preço do acetato de paládio ser menor, estabeleceu-se este catalisador como o ideal para a presente reação. No tocante à regioselectividade, apenas o produto arilado em C2 foi observado: como estão blindados pela forma canônica de imínio, os hidrogênios ligados ao carbono 3 de indóis ressonam em campos mais altos³⁹ que os hidrogênios ligados ao carbono 2, sendo bastante simples a elucidação estrutural deste tipo de composto (figura 5).

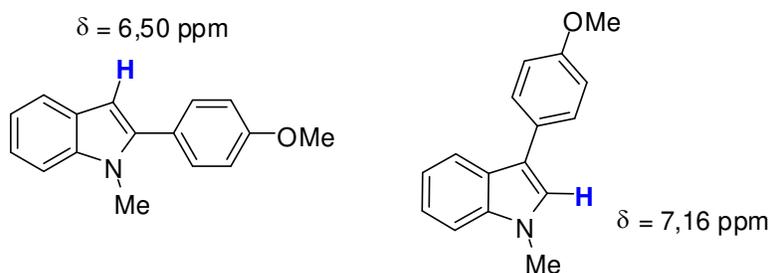
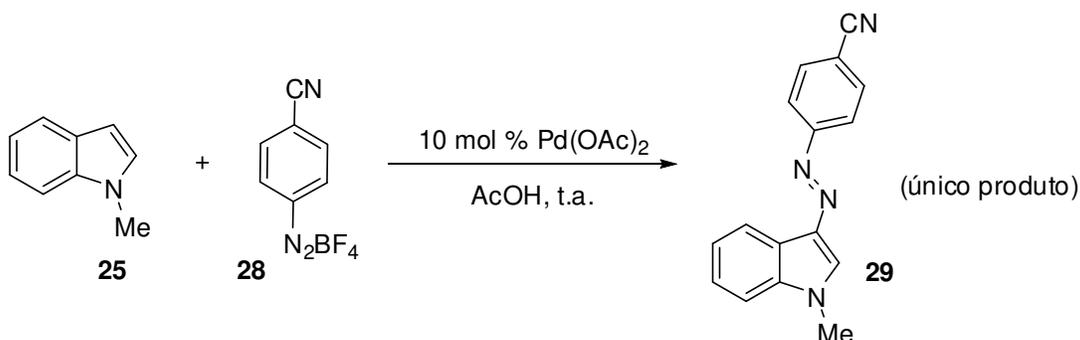


Figura 5. Diferenças de deslocamento químico dos hidrogênios azólicos em indóis 2 e 3-arilados.

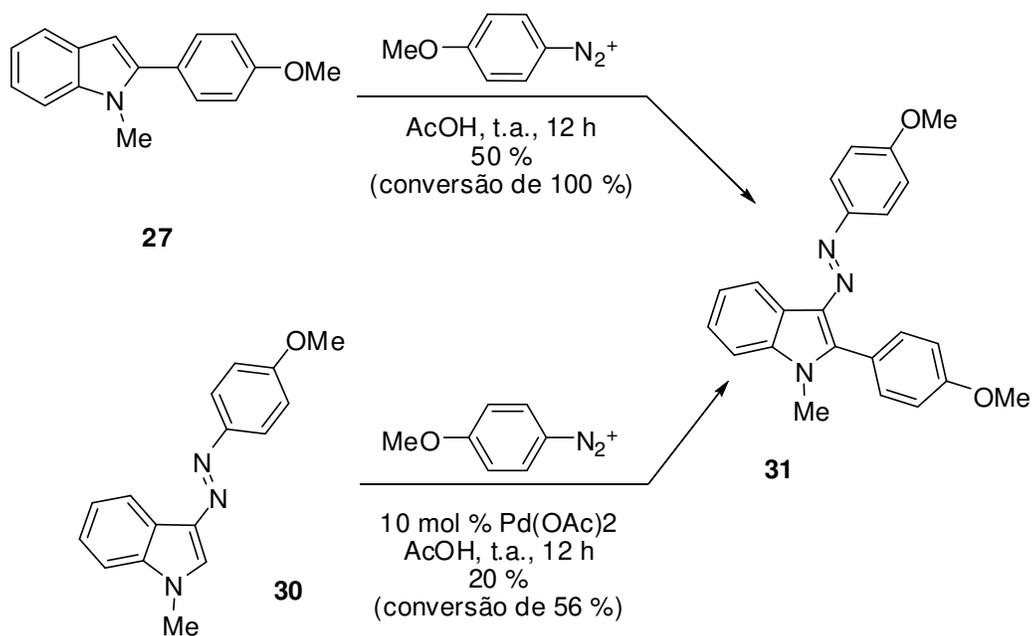
³⁹ R.J. Philips, N.P. Grimster, M.J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172-8174

Tentou-se também arilar o indol **25** com o tetrafluoroborato de 4-cianofenildiazônio **28**, mas apenas o produto originário do acoplamento azo entre o sal de arenodiazônio (**29**) e o material de partida foi observado:



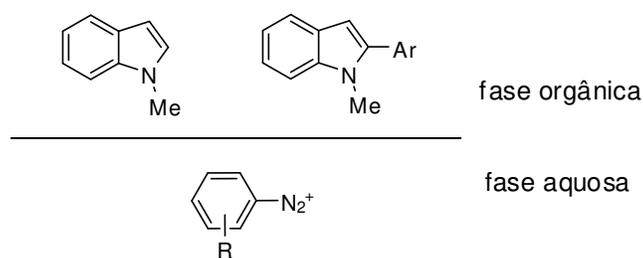
Esquema 17. Produto de acoplamento azo entre o tetrafluoroborato de 4-cianofenildiazônio e o metilindol (rendimento não calculado).

Durante estas investigações iniciais, foi possível detectar por ESI-MS a formação do subproduto **31**, originado de um acoplamento azo entre o arilindol **27** e moléculas de arildiazônio restantes no meio reacional ou, alternativamente, proveniente da arilação do azocomposto **30**, por sua vez originado de um acoplamento azo entre o indol **25** e o sal de diazônio **26**. Dois experimentos mostraram que **31** pode, de fato, originar-se de ambas as rotas mencionadas; entretanto, dados o rendimento e a conversão da reação de arilação do azocomposto **30**, é mais provável que um ataque nucleofílico de **27** seja responsável pela maior parte de **31** (Esquema 18).



Esquema 18. Produto lateral 31 e suas possíveis rotas de formação.

A formação de **31**, mesmo nas melhores condições apresentadas na Tabela 8, ficou em torno dos 30 %; claramente, se este subproduto pudesse ser evitado, seria possível a obtenção de **27** em rendimentos sensivelmente melhores. Com isso, a arilação do indol **25** com o sal de diazônio **26** foi testada em um sistema heterogêneo água/éter isopropílico: imaginou-se que tanto o **25** quanto o produto **27**, solubilizados na fase orgânica, ficariam separados do sal de arenodiazônio **26**, que apresenta boa solubilidade em água; assim, um eventual acoplamento azo seria desfavorecido (Esquema 19).



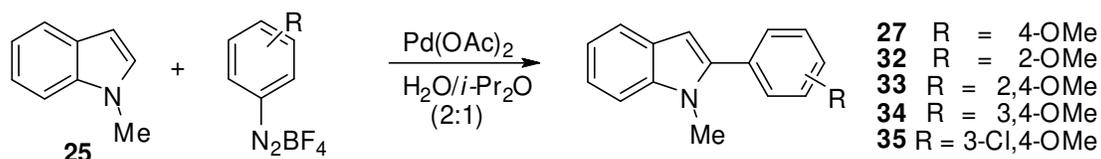
Esquema 19. Representação do sistema bifásico para minimizar interações entre o sal de arenodiazônio e o produto/material de partida.

Esta premissa provou-se verdadeira quando o aril indol **27** pôde ser obtido em rendimentos bastante superiores após um processo de otimização das condições reacionais (Tabela 9): inicialmente, o tratamento de **25** com um equivalente do sal de arenodiazônio **26** em água/éter isopropílico na presença de 20 mol % de acetato de paládio à temperatura ambiente forneceu apenas traços de **27** (entrada 1); um aumento da temperatura para 80 °C proporcionou um razoável rendimento de 68% (entrada 2). Um abaixamento da temperatura para 50 °C resultou em um pior rendimento (entrada 3), ao passo que a utilização de dois equivalentes do sal de arenodiazônio sob estas condições melhorou-o sensivelmente (76 %, entrada 4). A temperatura foi então aumentada para 60 °C, observando-se uma ligeira piora no rendimento (71 %, entrada 5), e a utilização de 20 mol % de um catalisador de transferência de fase (brometo de tetraoctilamônio) aumentou drasticamente o tempo de reação ao mesmo tempo em que o rendimento foi diminuído (20 %, entrada 6).

Após mais testes, condições ótimas foram encontradas, correspondendo a uma temperatura de 40 °C, 2 equivalentes do sal de arenodiazônio e 5 ou 10 mol % de acetato de paládio (entradas 8 e 9). Uma maior redução na carga de catalisador ainda forneceu um rendimento satisfatório (entrada 11).

Outros sais de arenodiazônio eletronicamente ricos e com maior impedimento espacial foram testados, obtendo-se os produtos **32** e **33** em 72 e 83% de rendimento respectivamente (entradas 12 e 13). Também foram investigados sais de arenodiazônio simultaneamente funcionalizados com grupos retiradores e doadores de elétrons para se obter os produtos **34** e **35** em rendimentos de 50 e 30 % (entradas 14 e 15). Cumpre ressaltar que, apesar de doar densidade eletrônica para o anel aromático, o grupo metoxila age como retirador de elétrons (por indução) em relação a substituintes em posição *meta*,⁴⁰ com isso, o grupo diazo do sal tetrafluoroborato de 3,4-dimetoxifenildiazônio é significativamente mais eletrofílico do que o mesmo grupo do sal de diazônio **26**. Assim, o fato de **34** ter sido obtido em menor rendimento se comparado a **33** pode ser atribuído a uma maior formação de compostos diazo do tipo mostrado no Esquema 15. O baixo rendimento obtido para o composto **35** pode, similarmente, ser atribuído aos acoplamentos azo acima mencionados, dada a natureza retiradora de elétrons do cloro.

Tabela 9. Arilação direta em C2 do 1-metil indol com sais de arenodiazônio em um sistema bifásico.



entrada	R	T (°C)	[Pd] (mol %)	t (h)	rend. (%)
1	4-OMe	r.t.	20	12	traços
2	4-OMe	80	20	0,3	68 ^a

⁴⁰ C. Hansch, A. Leo, R.W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195

Tabela 9 (continuação)

3	4-OMe	50	20	0,25	54 ^a
4	4-OMe	50 ^c	20	2	76 ^a
5	4-OMe	60 ^c	20	1	71 ^a
6	4-OMe	60 ^{c, d}	20	1	20 ^a
7	4-OMe	40 ^c	20	3	77 ^a
8	4-OMe	40^c	10	1,5	86^a
9	4-OMe	40^c	5	3	80^a
10	4-OMe	40 ^c	-	2,5	0
11	4-OMe	40 ^c	2,5	12	68 ^a
12	2-OMe	40 ^c	10	1	72 ^b
13	2,4- OMe	40 ^c	10	2,7	83 ^b
14	3,4-OMe	40 ^c	10	12	50 ^b
15	3-Cl,4-OMe	40 ^c	10	12	30 ^b

^aDeterminado por RMN de ¹H ^bIsolado ^c2 equivalentes de sal de arenodiazônio foram empregados ^dUtilizou-se 20 mol % de brometo de tetraoctilamônio

A regioquímica dos produtos foi confirmada também por difração de raios-x, uma vez que se conseguiu obter um monocristal do produto **35**:

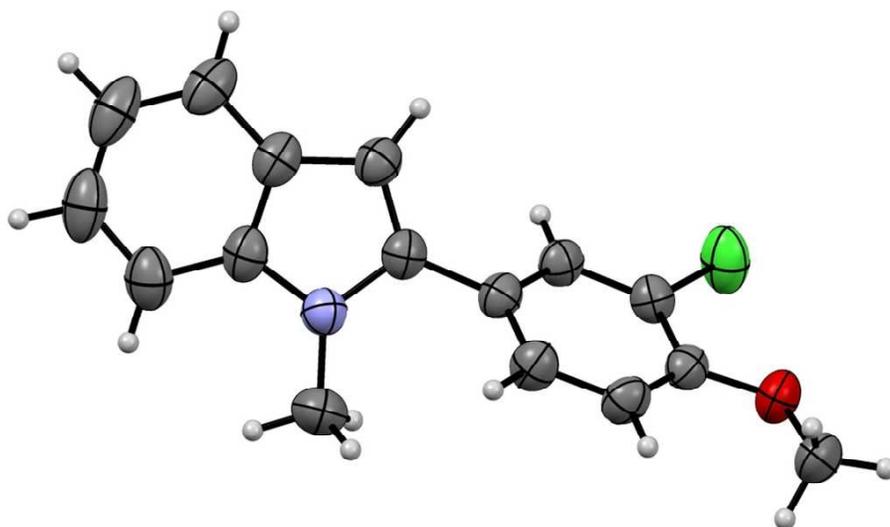
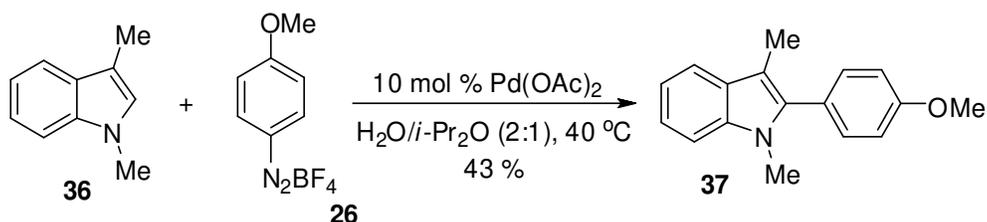


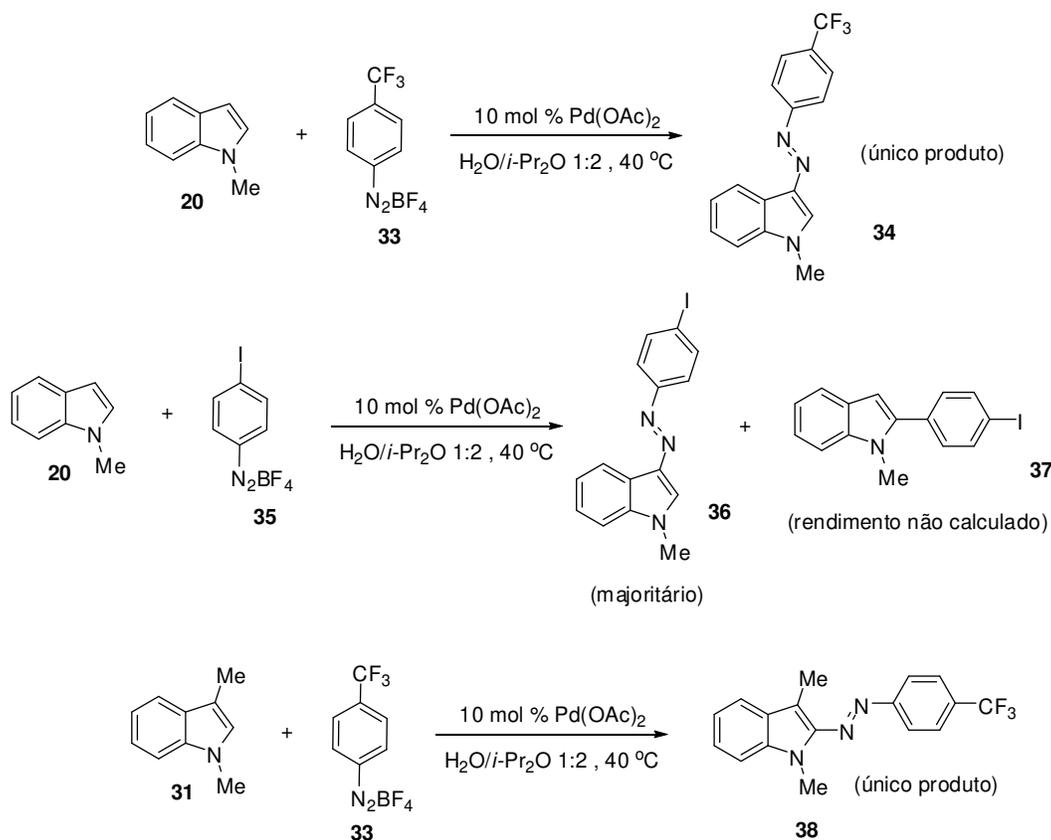
Figura 6. Imagem de raio x de **35**.

Além do 1-metilindol, fez-se um teste com o 1,3-dimetilindol (**36**) e o sal **26** (Esquema 20), obtendo-se o produto **37** com um rendimento de 43 %. O rendimento menor para a obtenção de **37**, se comparado com **27** (tabela 9, entrada 8), deve-se provavelmente à maior nucleofilicidade do 1,3 dimetilindol que, em virtude da presença de um grupo alquila ligado ao carbono 3, forma o produto de acoplamento azo com o sal de arenodiazônio mais facilmente.



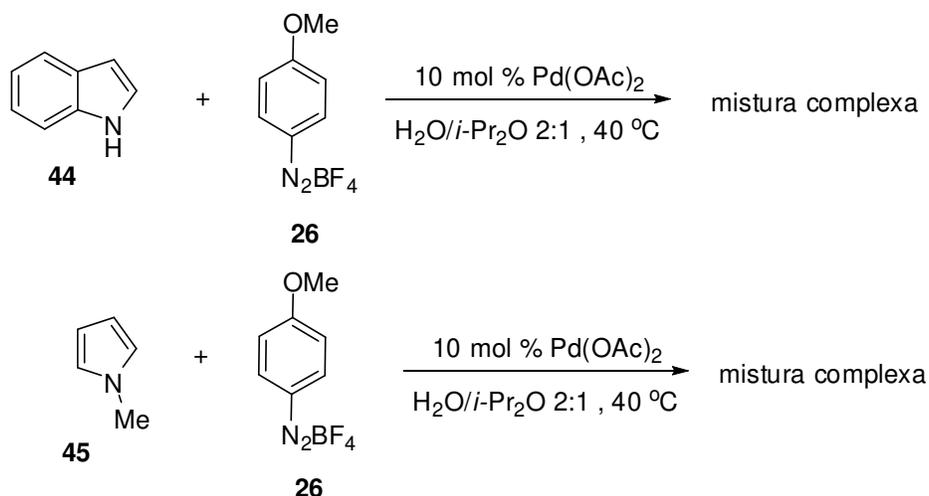
Esquema 20. Arilação direta do 1,3 dimetilindol.

As condições estabelecidas na Tabela 9 não se mostraram aplicáveis a sais de arenodiazônio eletronicamente pobres devido à formação de azocompostos em grande quantidade (Esquema 21):



Esquema 21. Tentativas de arilação do 1-metilindol e do 1,3 dimetilindol com sais de arenodiazônio pobres em elétrons.

Foram realizados alguns testes com o indol livre e com o metilpirrol nas condições bifásicas. Em ambos os casos, apenas misturas complexas foram observadas, com os produtos desejados não tendo sido observados sequer por GC-MS (Esquema 22). O insucesso na obtenção dos produtos desejados pode ser atribuído, no caso do indol, a uma complexação do nitrogênio livre com o paládio, tornando este catalisador menos reativo; no caso do pirrol, a mistura reacional adquiriu imediatamente uma forte coloração vermelha, indicando a formação, em grande extensão, do azocomposto correspondente. Como o pirrol é mais solúvel em água do que o metilindol, o sistema bifásico empregado não foi suficiente para evitar um maior contato entre o sal de arenodiazônio e o material de partida.



Esquema 192. Tentativas de arilação do indol livre e do 1-metilpirrol.

Para se estender o escopo destas arilações diretas a sais de diazônio pobres em elétrons, optou-se por uma diminuição da nucleofilicidade do indol através da proteção de seu nitrogênio com o grupo *t*-butoxicarbonil (Boc). Tentativas iniciais de se arilar o 1-Boc indol **46** com 2 equivalentes do tetrafluoroborato de 4-trifluorometilfenildiazônio **38** no sistema bifásico água/éter isopropílico falharam (Tabela 10, entrada 1); por outro lado, quando a arilação foi feita em refluxo de metanol, o aril indol **47** foi obtido em 45 % depois de apenas 5 minutos (entrada 2). Uma diminuição na temperatura resultou em um rendimento mais baixo (entrada 3); curiosamente, neste caso observou-se o produto **48** em grande extensão (figura 7).⁴¹

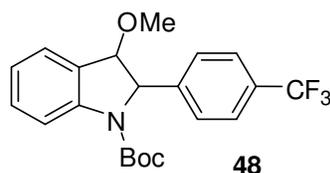
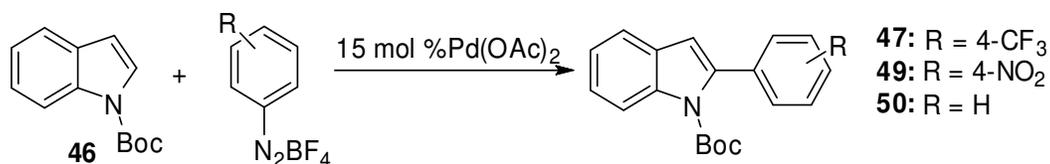


Figura 7. Produto de adição de metanol em **47**.

⁴¹ A observação deste produto tem grandes implicações do ponto de vista mecanístico; ver a seção 4.1.

A utilização de *t*-butanol como solvente não só evitou a adição acima mencionada como melhorou o rendimento da arilação: **47** foi obtido em 71 % à temperatura ambiente (entrada 4); uma pequena diminuição do rendimento foi observada quando a reação foi efetuada sob refluxo (65%, entrada 5). Utilizando-se estas condições ótimas, tentou-se arilar o indol **46** com outros sais de arenodiazônio, como os tetrafluoroboratos de 4-nitrofenildiazônio e fenildiazônio, visando-se à obtenção dos produtos **49** e **50**. De maneira surpreendente, nenhum dos produtos desejados pôde ser obtido, apesar do material de partida ter sido consumido (entradas 6, 7 e 8).

Tabela 10. Arilação direta do indol **46** com sais de arenodiazônio pobres em elétrons.



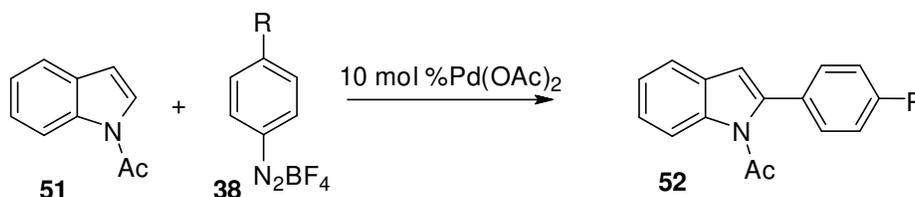
entrada	T (°C)	R ^a	solvente	t (h)	rend. (%) ^b
1	40	4-CF ₃	H ₂ O/ <i>i</i> -Pr ₂ O	12	-
2	refluxo	4-CF ₃	MeOH	0,1	45
3	t.a.	4-CF ₃	MeOH	0,5	38
4	t.a.	4-CF ₃	<i>t</i> -BuOH	10	71
5	refluxo	4-CF ₃	<i>t</i> -BuOH	1	65
6	t.a.	4-NO ₂	<i>t</i> -BuOH	1	-
7	refluxo	4-NO ₂	<i>t</i> -BuOH	1	-
8	t.a.	H	<i>t</i> -BuOH	1	-

^aUtilizados 2 equiv. de sal de arenodiazônio ^bDeterminado por RMN de ¹H

Tendo em vista o comportamento desapontador do indol **46**, optou-se por proteger o nitrogênio do indol com um grupo acetila. O 1-acetilindol **51** preparado foi, então, submetido a diversas condições de arilação com o sal **38** (Tabela 11): diferentemente do 1-Boc indol, aqui o produto **52** pôde ser obtido – ainda que em rendimentos baixos – no sistema bifásico água/IPE sob um aquecimento de 40 °C (entradas 1 e 2). De maneira curiosa, quando a reação foi feita somente em água,

sem adição do solvente orgânico, o consumo do material de partida foi total, com um rendimento significativamente melhor (11 contra 29 %). A utilização de água sob temperatura ambiente forneceu **52** em 22 %, com conversão incompleta (entrada 3). Solventes alcoólicos também foram utilizados: ao passo que o emprego de metanol à temperatura ambiente forneceu **52** em 32 % de rendimento (com 100 % de conversão, entrada 4), o uso de *t*-butanol, em flagrante contraste com o visto para o 1-Boc indol, não resultou em qualquer conversão (entrada 5).

Tabela 11. Tentativas de arilação do 1-acetilindol **51**.



entrada	sal ^a	T(°C)	t (h)	solvente	conv. ^b	rend. (%) ^{b,c}
1	4-CF ₃	40	2	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	59	11
2	4-CF ₃	40	2	água	100	29
3	4-CF ₃	t.a.	4	água	88	22
4	4-CF ₃	t.a.	0,5	MeOH	100	32
5	4-CF ₃	t.a.	1	<i>t</i> -BuOH	0	-
6	4-CF ₃	t.a.	12	AcOH	100	38
7	4-CF ₃	40	2,5	AcOH	100	38 ^d
8	4-CF ₃	85	0,3	AcOH	84	12
9	4-I	40	3	AcOH	0	-

^a2 equivalentes utilizados ^bCalculado por RMN de ¹H ^cBaseado na conversão

^d3-arilado e bisarilado observados (rendimentos não calculados)

A retomada de ácido acético como solvente propiciou 100 % de conversão: à temperatura ambiente, **52** pôde ser obtido em 38 % de rendimento (entrada 6); sob um aquecimento de 40 °C, o rendimento foi o mesmo (entrada 7). Neste caso, pela primeira vez neste trabalho, observou-se a formação de um regioisômero arilado em C3 e do indol diarilado correspondente (figura 8), os quais foram detectados por GC-MS (não foram quantificados). Aquecimento de 85 °C resultou não só em uma diminuição da conversão como também em uma piora no rendimento (entrada 8). Finalmente, tentou-se utilizar o tetrafluoroborato de 4-iodofenildiazônio nas mesmas condições da entrada 7, mas, curiosamente, não houve qualquer conversão (entrada 9).

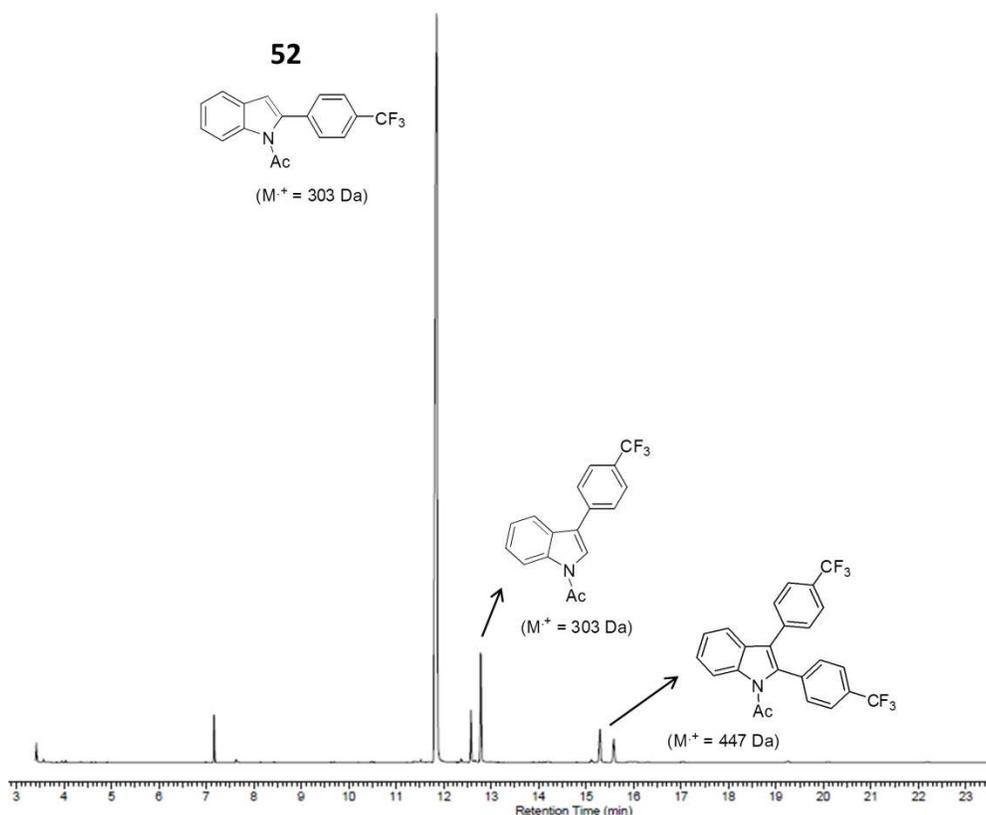


Figura 8. Observação de **52**, seu regioisômero 3-arilado e o indol bisarilado correspondente (ver Tabela 11, entrada 7) em um cromatograma de GC-MS.

A dificuldade em se obter condições reacionais de bom escopo na arilação direta de indóis com grupos protetores retiradores de elétrons fez com que indóis com diferentes substituintes no anel benzênico passassem a ser investigados: o primeiro indol substituído a ser testado foi o 1-metil-5-nitro indol **53**. Primeiramente, testou-se o sistema bifásico previamente descrito, mas tentativas com os tetrafluoroboratos de 4-clorofenildiazônio e de 4-metoxifenildiazônio foram infrutíferas (Tabela 12, entradas 1 e 2). Após, diferentes condições foram exploradas com o sal clorado acima citado: a utilização de *t*-butanol e 15 mol % de acetato de paládio à temperatura ambiente também não forneceu o produto de acoplamento **54** (entrada 3); por outro lado, quando a mesma reação foi efetuada sob refluxo de *t*-butanol, obteve-se **54** em aproximadamente 47 % de rendimento juntamente com uma quantidade apreciável, não separável do produto desejado por cromatografia em coluna, do 1-metil5-nitroindol *t*-butilado (entrada 4, ver também figura 9).

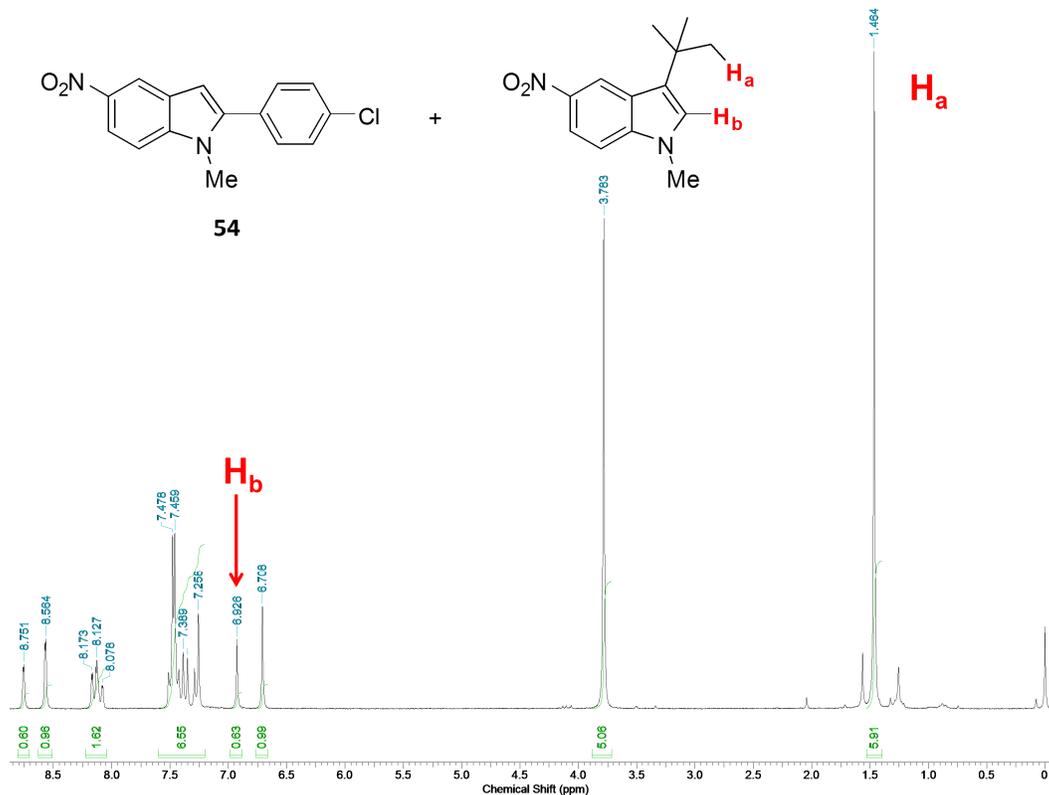
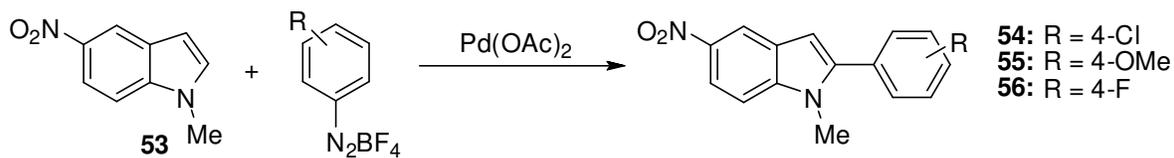


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz) mostrando a mistura do produto **54** e do contaminante *t*-butilado.

Refluxo de isopropanol, com o sal de arenodiazônio novamente em excesso, forneceu o produto **54** em 34 % de rendimento (entrada 5). Quando estas condições foram utilizadas com o sal tetrafluoroborato de 4-fluorfenildiazônio, o produto **56** foi obtido em 38 % de rendimento (entrada 6). A utilização do tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio nestas condições forneceu **55** em apenas 20 % de rendimento (entrada 7). A exemplo do ocorrido com o 1-acetil indol (ver figura 8), aqui também foram observadas arilações em C3 em extensão considerável para alguns casos (ver entradas 5 e 6 da tabela 12 e figura 10).

Tabela 12. Tentativas de arilação do metil nitro indol **53**.



entrada	sal ^a	T(°C)	solvente	t (h)	[Pd] (mol %)	rend. (%) ^b
1	4-Cl	40	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	12	10	-
2	4-OMe	40	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	12	10	-
3	4-Cl	t.a.	<i>t</i> -BuOH	5	15	-
4	4-Cl	refluxo	<i>t</i> -BuOH	3	15	44 ^c
5	4-Cl	refluxo	<i>i</i> -PrOH	1,5	15	34 ^d
6	4-F	refluxo	<i>i</i> -PrOH	1	15	38 ^e
7	4-OMe	refluxo	<i>i</i> -PrOH	1	15	20
8	4-OMe	65	AcOH	4	10	-
9	4-OMe	t.a.	AcOH	12	10	-

^a2 equivalentes utilizados, à exceção das entradas 8 e 9, onde utilizou-se 1 equivalente

^bIsolado ^cContaminado com produto de *t*-butilação no carbono 3 do indol

^dRegiosseletividade de 88:12 em favor da 2-arilação ^eRegiosseletividade de 71:29 em favor da 2-arilação

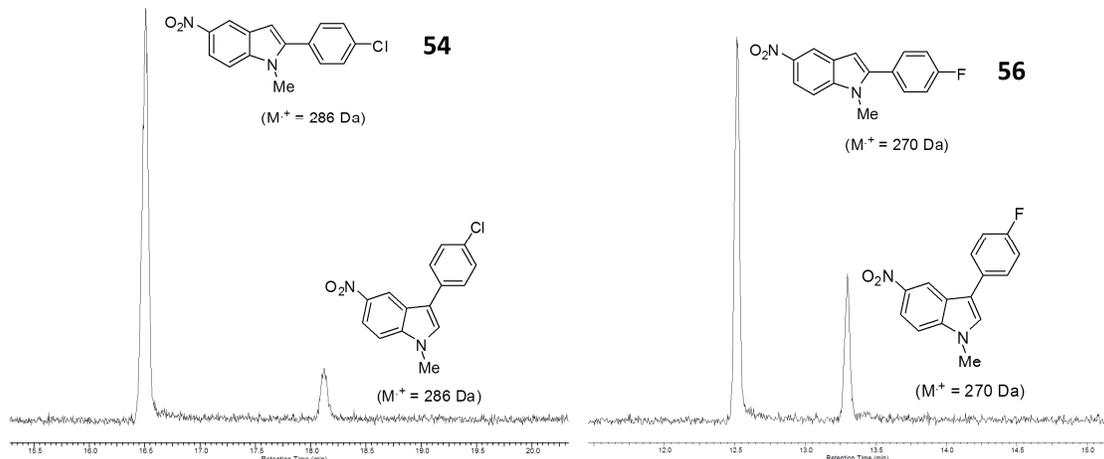


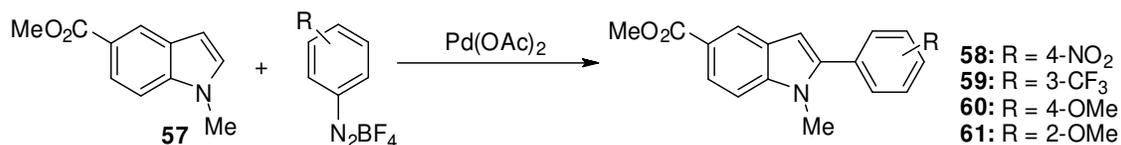
Figura 10. Observação de **54** e de **56** e de seus regiosômeros 3-arilados por GC-MS.

Tentou-se, também, arilar **53** com o sal de diazônio **26** em ácido acético (entradas 8 e 9), sem quaisquer traços do produto desejado sendo observados. Em todas as reações com este indol não houve consumo total do material de partida, denotando a dificuldade deste substrato em sofrer arilações diretas com sais de arenodiazônio.

Outro indol substituído estudado foi o 1-metil-5-carbometoxi indol **57**. A primeira tentativa de arilação deste indol foi feita com o sal tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazônio em isopropanol com 15 mol % de acetato de paládio a 82 °C, obtendo-se o produto **58** com rendimento de 21 % (Tabela 13, entrada 1). A diminuição da temperatura da reação para 40 °C proporcionou um significativo aumento no rendimento, com **58** sendo obtido em 68 % (entrada 3). Empregou-se também nestas condições o tetrafluoroborato de 3-trifluorometilfenildiazônio, obtendo-se **59** em 58 % de rendimento (entrada 4). Os tetrafluoroboratos de 4-metoxifenildiazônio e 2-nitrofenildiazônio não forneceram os produtos de arilação direta correspondentes (entradas 5 e 6) em isopropanol; por outro lado, o produto **60** pôde ser obtido quando a reação foi efetuada em ácido acético (entradas 7 e 8):

sob temperatura ambiente, o rendimento foi de 59 %, com uma conversão de 78 % depois de 45 min de reação (entrada 7). Nas mesmas condições, o material de partida foi totalmente consumido em 180 min; entretanto, observou-se uma piora no rendimento, que foi de 41 % (entrada 8). Esta piora pode ser explicada pela formação, em maior quantidade, do produto de acoplamento azo entre **60** e íons arenodiazônio (de maneira semelhante àquela mostrada no Esquema 16), em virtude do maior tempo disponível para que tal acoplamento ocorresse. O tetrafluoroborato de 2-metoxifenildiazônio também pôde ser utilizado nestas condições, fornecendo **61** em 58 % de rendimento, com conversão total do material de partida (entrada 9); por sua vez, com o tetrafluoroborato de 2,4-dimetoxifenildiazônio não se observou o produto desejado (entrada 10). Vale lembrar que os produtos **58** e **59** foram obtidos como misturas de regioisômeros.

Tabela 13. Tentativas de arilação do metil carbometoxi indol **57**^a

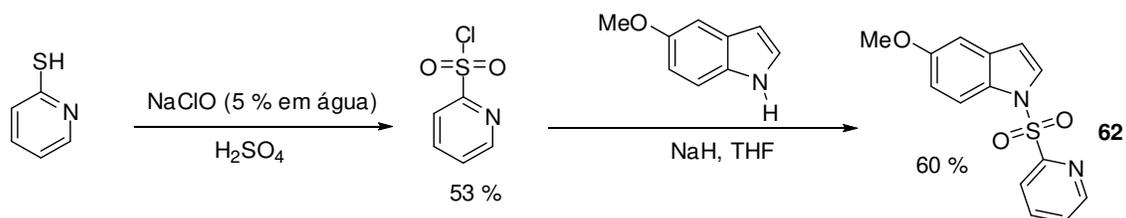


entrada	sal ^b	solvente	T(°C)	t (h)	conv. (%)	rend. (%)
1	4-NO ₂	<i>i</i> -PrOH	refluxo	1	100	21 ^{e,f}
2	4- NO ₂	<i>i</i> -PrOH	60	1	100	59 ^e
3	4- NO ₂	<i>i</i> -PrOH	40	1	100	68 ^{e,f}
4	3-CF ₃	<i>i</i> -PrOH	40	3,5	^c	58 ^{e,g}
5	4-OMe	<i>i</i> -PrOH	40	1,6	0	-
6	2-NO ₂	<i>i</i> -PrOH	40	2	0	-
7	4-OMe	AcOH	t.a.	0,8	78 ^d	59 ^d
8	4-OMe	AcOH	t.a.	3	100 ^d	41 ^d
9	2-OMe	AcOH	t.a.	3	100 ^d	58 ^d
10	2,4-OMe	AcOH	t.a.	12	^c	-

^aAs reações em isopropanol utilizaram 15 mol % de Pd(OAc)₂, ao passo que as reações com ácido acético foram feitas com 10 mol % do mesmo catalisador ^b2 equivalentes em isopropanol e 1 equivalente em ácido acético ^cNão calculada, mas não houve consumo total do material de partida ^dDeterminado por RMN de ¹H ^eisolado ^fRegiosseletividade de 95:5 em favor da 2-arilação ^gRegiosseletividade de 98,5:1,5 em favor da 2-arilação

Além de indóis funcionalizados com grupos retiradores de elétrons, estudou-se o comportamento do indol metoxilado na posição 5, principalmente porque, caso este composto pudesse ser empregado com sucesso, uma rota rápida para a

obtenção de compostos similares ao acetato de basoxifeno (ver figura 3) poderia ser desenvolvida. Com isso, foi preparado o 1-(2-piridilsulfonil)-5-metoxiindol **62** (Esquema 23):

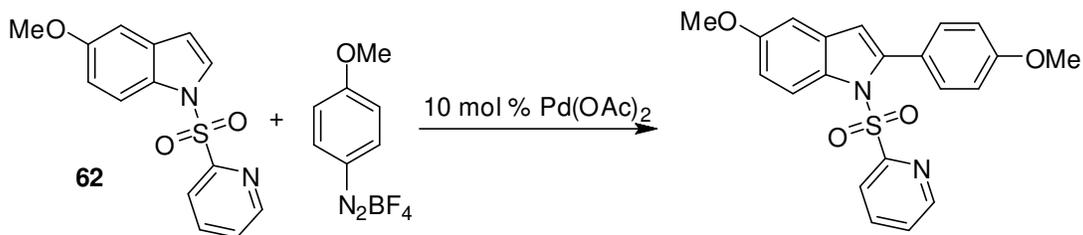


Esquema 23. Síntese do indol **62**.

A instalação deste grupo protetor deveu-se a dois motivos: primeiramente, um grupo fortemente retirador de elétrons poderia diminuir a nucleofilicidade deste indol em reações de acoplamento azo, portanto minimizando a formação de subprodutos indesejáveis; além disso, relatos na literatura⁴² dão conta de que o grupo 2-piridilsulfonil é capaz de atuar como um ponto de ancoragem para o paládio. Apesar destas premissas serem razoáveis em um primeiro exame, o indol **62** não reagiu com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio em nenhuma das condições testadas (Tabela 14).

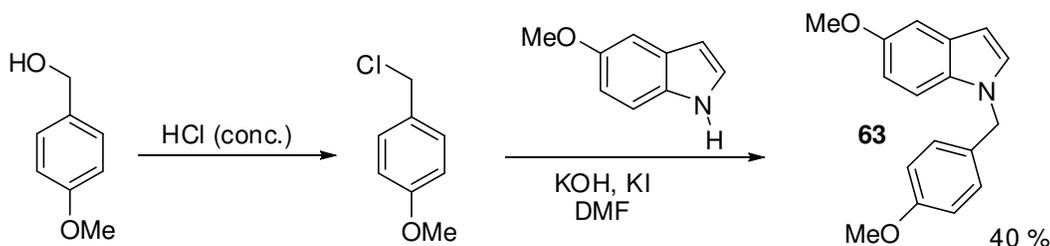
⁴² A. García-Rúbia, B. Urones, R.G. Arrayás, J.C. Carretero, Chem. Eur. J. **2010**, *16*, 9676-9685

Tabela 14. Tentativas de arilação direta do indol **62**.



entrada	solvente	eq _{sal}	T(°C)	t (h)	rend. (%)
1	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	2	40	12	-
2	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	2	85	0,5	-
3	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	2	50	12	-
4	AcOH	1	t.a.	48	-

Ante os maus resultados observados na tabela 14, optou-se por proteger o 5-metoxiindol com o grupo *p*-metoxibenzil (PMB, Esquema 24) para tentativas que, se bem sucedidas, dariam também acesso a um intermediário estruturalmente bastante próximo ao acetato de basoxifeno (figura 3).

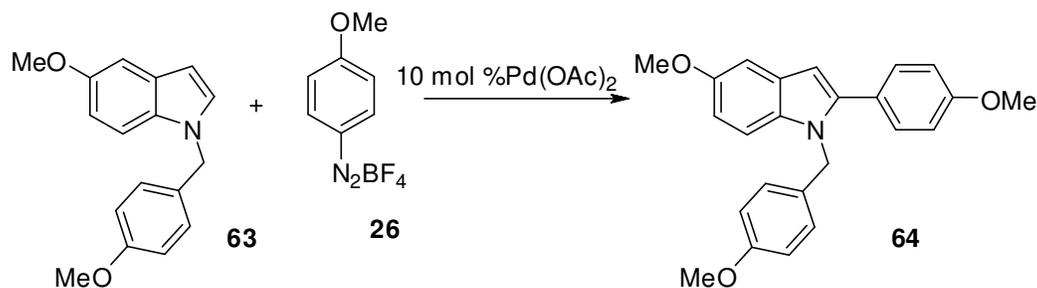


Esquema 24. Síntese do indol **63**.

Como se trata de um indol eletronicamente muito rico, esperava-se que os rendimentos observados para o produto **64** fossem baixos, dada a maior

probabilidade de ocorrência de um acoplamento azo. Surpreendentemente, obteve-se este produto em um rendimento moderado de 48 % (com conversão de 90 %) utilizando-se um sistema bifásico água/acetato de etila (o material de partida não se mostrou solúvel em éter diisopropílico), 10 mol % de acetato de paládio e aquecimento de 85 °C (Tabela 15, entrada 1). A mesma reação, realizada sob aquecimento mais brando (40 °C), forneceu **64** em apenas 29 % de rendimento (entrada 2), ao passo que em ácido acético e à temperatura ambiente este composto foi observado em 41 %, com conversão total do material de partida (entrada 3).

Tabela 15. Arilações do indol **63** com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio



entrada	sal ^a	T(°C)	t (h)	solvente	conversão ^b	rend. (%) ^a
1	4-OMe	85	1	água/EtOAc	90	48
2	4-OMe	40	12	água/EtOAc	n.d.	29
3	4-OMe	t.a.	1	AcOH	100	41

^aDeterminado por RMN de ¹H

Em resumo, conseguiu-se arilar o 1-metilindol com sais de arenodiazônio ricos em elétrons valendo-se de um sistema bifásico; para a utilização de sais eletronicamente pobres, foram testados grupos protetores retiradores de elétrons, como Boc ou acetil, ou substituintes como nitro e carbometoxi, com rendimentos

moderados tendo sido observados. Na maioria dos casos descritos, a seletividade em favor de uma arilação na posição 2 foi total, exceção feita a alguns indóis (**46**, **54**, **56**, **58** e **59**), em que se observaram proporções variadas (mas nunca superiores a 30 %) do regioisômero 3-arilado correspondente.

3.2 Benzofurano

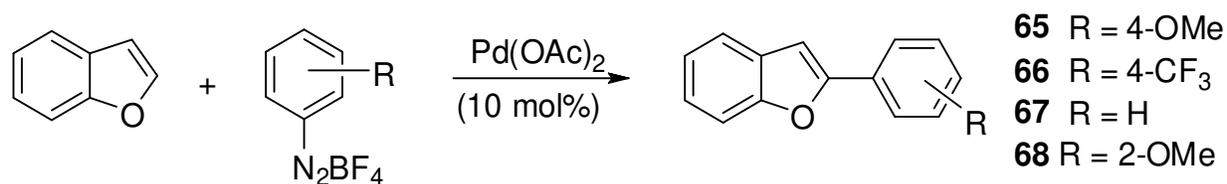
A primeira tentativa de arilação do benzofurano foi feita no sistema bifásico água/éter isopropílico com o sal de arenodiazônio **26** nas mesmas condições otimizadas para o *N*-metilindol : a 40 °C, mesmo após agitação por mais de 15 h, apenas traços do benzofurano arilado **65** foram observados (dados não mostrados). Com alterações na estequiometria da reação (4 equivalentes de benzofurano) e na temperatura (levada a 85 °C) foi possível obter-se **59** em 61 % de rendimento após 105 minutos (entrada 2, tabela 16) utilizando-se 5 mol % de acetato de paládio. O uso de excesso do sal de arenodiazônio **26** nas mesmas condições fez com que o rendimento baixasse (entrada 4). O sal tetrafluoroborato de 4-trifluorometilarenodiazônio forneceu o benzofurano arilado **65** em 43 % de rendimento ao ser tratado com excesso de benzofurano (entrada 3). Reações feitas na presença de aditivos (acetato de sódio, entrada 5, e K₂CO₃/ácido píválico, entrada 6) resultaram em apenas traços de **65**.

Mesmo com estes resultados promissores, decidiu-se testar a arilação do benzofurano em metanol, uma vez que a baixa nucleofilicidade deste heterociclo em relação ao 1-metilindol **25** evitaria a formação de compostos azo semelhantes ao exibido no Esquema 16.⁴³ De fato, o tratamento do sal de arenodiazônio **26** com 4 equivalentes do benzofurano sob refluxo de metanol permitiu a obtenção de **65**

⁴³ Esta premissa não se provou totalmente verdadeira, uma vez que o referido azocomposto foi, sim, observado: ver seção 4.2.3.3

em 61 % de rendimento (entrada 7) com o uso de 10 mol % de acetato de paládio. Inversão da estequiometria, com excesso do sal de arenodiazônio, fez com que o rendimento piorasse (33 %, entrada 8). O sal tetrafluoroborato de 2-metoxifenildiazônio, também eletronicamente rico, forneceu o produto **68** em modestos 40 %, provavelmente por fatores espaciais associados à presença de um grupo volumoso na posição *orto* do anel benzênico (entrada 9). Sais de arenodiazônio pobres em elétrons apresentaram melhor comportamento quando a reação de arilação foi feita à temperatura ambiente e com excesso dos respectivos sais: o produto **66** foi obtido em 67% (entrada 11, comparar com entrada 10); **67** pode ser preparado com 65 % de rendimento (entrada 13, comparar com entrada 12). Em resumo, as arilações do benzofurano necessitam de duas condições diferentes: sais de arenodiazônio pobres em elétrons podem ser utilizados em excesso de 2 equivalentes à temperatura ambiente, ao passo que sais de arenodiazônio ricos em elétrons requerem excesso de benzofurano (4 equivalentes) e refluxo de metanol para funcionarem de maneira satisfatória. Uma reação efetuada na ausência de paládio não forneceu qualquer traço do produto de arilação desejado após 180 min, tempo que corresponde ao dobro daquele necessário para que o sal de arenodiazônio seja consumido na presença de paládio (entrada 14).

Tabela 16. Arilação do benzofurano com sais de arenodiazônio.



entrada	sal (equiv.)	[Pd] (mol %)	T (°C)	t (h)	solvente	rend. (%)
1	4-OMe (2)	Pd(OAc) ₂ (10)	40	1,7	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	-
2	4-OMe (0,25)	Pd(OAc) ₂ (5)	85	1,7	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	61 ^a
3	4-CF ₃ (0,25)	Pd(OAc) ₂ (5)	85	0,07	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	43 ^b
4	4-OMe (2)	Pd(OAc) ₂ (5)	85	3	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	51 ^a
5	4-OMe (2)	Pd(OAc) ₂ (10)	85	2,4	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	traços ^c
6	4-OMe (2)	Pd(OAc) ₂ (10)	85	1,7	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	traços ^d
7	4-OMe (0,25)	Pd(OAc) ₂ (10)	refluxo	1,5	MeOH	61 ^a
8	4-OMe (2)	Pd(OAc) ₂ (10)	refluxo	1,5	MeOH	33 ^a
9	2-OMe (0,25)	Pd(OAc) ₂ (10)	refluxo	1	MeOH	40 ^a
10	4-CF ₃ (0,25)	Pd(OAc) ₂ (10)	t.a.	2	MeOH	52 ^a
11	4-CF ₃ (2)	Pd(OAc) ₂ (10)	t.a.	1,4	MeOH	65 ^b
12	H (0,25)	Pd(OAc) ₂ (10)	t.a.	2	MeOH	49 ^a
13	H (2)	Pd(OAc) ₂ (10)	t.a.	1,5	MeOH	67 ^b
14	4-OMe (0,25)	-	refluxo	3	MeOH	-

^aDeterminado por RMN de ¹H ^bIsolado ^cexperimento realizado com 3 equivalentes de NaOAc ^dExperimento realizado com 1,5 equivalente de K₂CO₃ e 30 mol % de ácido píválico

De maneira similar ao ocorrido com o 1-Boc indol, a reação entre o benzofurano e o tetrafluoroborato de fenildiazônio apresentou o composto metoxilado **69** como subproduto (figura 11).⁴⁴

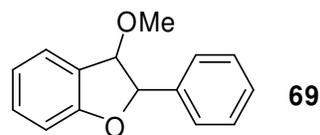


Figura 11. Subproduto de adição do metanol em **67**.

Vale ressaltar que a regioseletividade desta reação foi alta, com apenas o produto arilado em C2 sendo detectado: a exemplo dos indóis, a atribuição da regioquímica dos produtos obtidos é fácil, dada a gritante diferença de deslocamento entre os prótons ligados aos carbonos 2 e 3 do benzofurano.⁴⁵

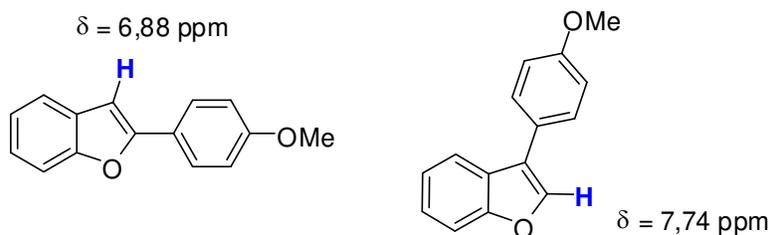


Figura 12. Diferenças de deslocamento químico entre prótons ligados ao carbono 2 e ao carbono 3 de benzofuranos arilados.

Os resultados da tabela 16 constam de trabalho publicado recentemente pelo grupo de pesquisa do Prof. Carlos Roque.^{33(b)} Testes adicionais foram feitos após esta publicação, procurando-se melhorar tanto os rendimentos quanto a carga de paládio. Inicialmente, investigou-se o trifluoroacetato de paládio em reações em metanol entre o benzofurano e os tetrafluoroboratos de 4-trifluorometil e 4-

⁴⁴ Este composto também é mecanisticamente importante. Ver seção 4.1.

⁴⁵ M.J. Moure, R.S. Martin, E. Dominguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3220-3224

metoxifenildiazônio. Os resultados observados foram notavelmente piores (entradas 1 e 2, tabela 17; comparar com as entradas 11 e 7 da tabela 16). No sistema bifásico, outras temperaturas foram investigadas com o intuito de se encontrar um ponto de partida para a diminuição da carga de paládio (originalmente em 5 %). Como se vê na tabela 17, temperaturas de 65 e 100 °C resultaram em uma piora do rendimento para a obtenção de **65** (entradas 3 e 4, comparar com entrada 2 da tabela 16). Também se variou a temperatura reacional com metanol como solvente, observando-se um rendimento significativamente mais baixo com uma temperatura maior (entrada 5, comparar com a entrada 7 da tabela 17). Outro aspecto explorado foi a adição de ligantes para se estabilizar o catalisador de paládio; a adição de 20 mol % de biperidina na reação entre o benzofurano e o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio em metanol fez com que, mesmo após 10 horas, o sal de arenodiazônio não tivesse sido consumido, quando então foi observado um rendimento de apenas 28 % (entrada 6, comparar com a entrada 7 da tabela 16). O uso de 6 equivalentes de 1,3 propanodiol no sistema bifásico para a obtenção de **65** praticamente não influenciou no rendimento (entrada 7, comparar com entrada 2 da tabela 16), muito embora o tempo reacional tenha aproximadamente dobrado. Uma reação no sistema bifásico água/IPE foi realizada sob atmosfera de CO com o intuito de se reduzir o paládio mais rapidamente e de se adicionar um ligante para este metal. Curiosamente, houve imediata precipitação de Pd *black* e, após o tempo necessário para o consumo de sal de arenodiazônio na reação feita na ausência de CO, apenas traços do produto desejado foram observados (entrada 9, comparar com entrada 2 da tabela 16). Em se substituindo o éter isopropílico por benzonitrila – na tentativa de se manter o paládio coordenado por este solvente, comumente utilizado em reações de Heck-Matsuda⁴⁶ – ainda na presença de CO

⁴⁶ A.V. Moro, F.S.P. Cardoso, C.R.D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5668-5671

observou-se, também, somente traços do produto **65** mesmo após a reação ser deixada sob agitação durante a noite (entrada 9). Deve-se ressaltar que, neste último caso, o escurecimento da reação foi muito mais lento se comparado com a reação da entrada 8.

Tabela 17. Investigações adicionais na arilação direta do benzofurano com sais de arenodiazônio

entrada	sal (equiv.)	[Pd] (mol %)	T (°C)	t (h)	solvente	rend. (%) ^b
1	4-CF ₃ (2)	Pd(TFA) ₂ (10)	t.a.	0,5	MeOH	34 ^b
2	4-OMe (0,25)	Pd(TFA) ₂ (10)	refluxo	0,7	MeOH	25 ^b
3	4-OMe (0,25)	Pd(OAc) ₂ (5)	refluxo	3	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	44
4	4-OMe (0,25)	Pd(OAc) ₂ (5)	100 ^a	1,5	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	50
5	4-OMe (0,25)	Pd(OAc) ₂ (10)	100 ^a	0,7	MeOH	38
6	4-OMe (0,25)	Pd(OAc) ₂ (10)	refluxo ^e	10	MeOH	28
7	4-OMe (0,25)	Pd(OAc) ₂ (5)	85 ^f	4	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	57
8	4-OMe (0,25)	Pd(OAc) ₂ (5)	85 ^{a,g}	1,7	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	traços
9	4-OMe (0,25)	Pd(OAc) ₂ (5)	85 ^{a,g}	12	água/PhCN	traços

^aRealizada em tubo selado ^bIsolado ^cExperimento realizado com 3 equivalentes de NaOAc

^dExperimento realizado com 1,5 equivalente de K₂CO₃ e 30 mol % de ácido píválico

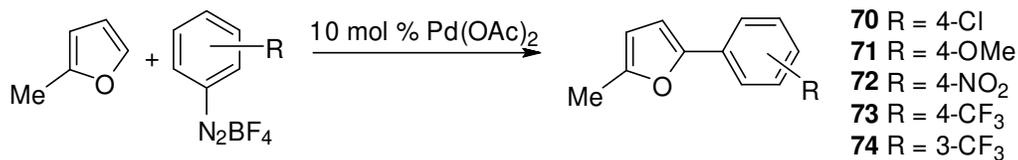
^eAdicionados 20 mol % de biperidina ^fAdicionados 6 equivalentes de 1,3-propanodiol

^gRealizada sob atmosfera de CO

3.3 2-metilfurano

Com o 2-metilfurano, inicialmente utilizou-se o tetrafluoroborato de 4-clorofenildiazônio: tratando-se este sal com 10 mol % de acetato de paládio e 5 equivalentes de 2-metilfurano em metanol ou ácido acético, obteve-se sempre o produto **70** em rendimentos muito baixos (tabela 18, entradas 1 e 2), com o mesmo ocorrendo quando o sal de arenodiazônio foi utilizado em excesso (entrada 3). O emprego do tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio, entretanto, propiciou resultados melhores: uma reação em metanol sob temperatura ambiente, também com excesso de metilfurano e 10 mol % de acetato de paládio, possibilitou a obtenção de **71** em 21 % de rendimento. A utilização do sistema bifásico água/IPE sob temperatura ambiente propiciou um rendimento de 38 % (entrada 5), ao passo que um rendimento de apenas 18 % foi observado em ácido acético (entrada 6). A utilização de banho de gelo, surpreendentemente, possibilitou a obtenção de **71** em 56 % de rendimento (entrada 7). A utilização de 2-metilfurano recém-destilado melhorou este rendimento, com este produto sendo isolado em 68 % (entrada 8). A utilização de excesso do sal de arenodiazônio fez com que a reação praticamente não ocorresse (entrada 9). Nas condições com excesso de metilfurano foram testados também sais com grupos retiradores de elétrons: o tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazônio proporcionou um rendimento baixo para **72** (entrada 10); além disso, tanto o tetrafluoroborato de 4-trifluorometilfenildiazônio quanto seu análogo 3-substituído forneceram os produtos desejados em rendimentos muito baixos (**73** e **74**, entradas 11 e 12). Novamente, a causa mais provável para estes baixos rendimentos é a formação de produtos azo em grandes quantidades, dada a natureza eletronicamente pobre destes sais de arenodiazônio.

Tabela 18. Tentativas de arilação direta do 2-metilfurano



entrada	sal (equiv.)	T (°C)	t (min)	solvente	rend. (%) ^a
1	4-Cl (0,2)	t.a.	140	MeOH	2
2	4-Cl (0,2)	t.a.	30	AcOH	7
3	4-Cl (2)	t.a.	150	MeOH	traços
4	4-OMe (0,2)	t.a.	35	MeOH	21
5	4-OMe (0,2)	t.a.	45	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	38
6	4-OMe (0,2)	40	45	AcOH	16
7	4-OMe (0,2)	0 ^b	4	MeOH	56
8	4-OMe (0,2)	0 ^{b,c}	4	MeOH	68
9	4-OMe (2)	0 ^{b,c}	60 ^d	MeOH	5
10	4-NO ₂ (0,2)	0 ^{b,c}	15	MeOH	25
11	4-CF ₃ (0,2)	0 ^{b,c}	60 ^d	MeOH	4
12	3-CF ₃ (0,2)	0 ^{b,c}	60 ^d	MeOH	10

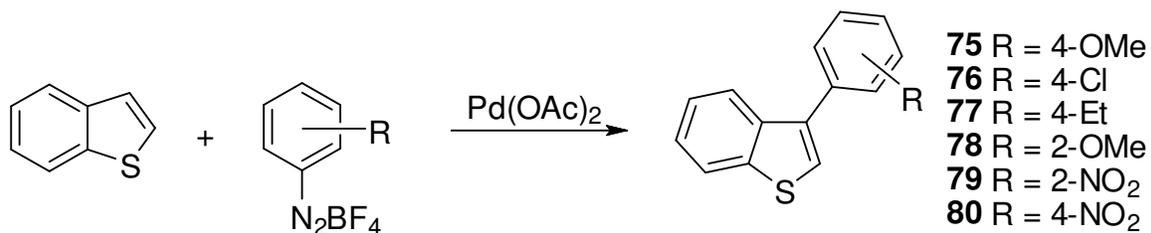
^aIsolado ^bRealizada em banho de gelo ^cUtilizou-se metilfurano recém-destilado

^dTempo arbitrário

3.4 Benzotiofeno

Para arilações com o benzotiofeno, metanol foi o solvente escolhido, uma vez que nem o sistema bifásico água/éter isopropílico tampouco ácido acético (tabela 19, entradas 1-3) forneceram os produtos de arilação desejados. Com isso, em um teste inicial, tratou-se o sal de arenodiazônio **26** com 1 equivalente de benzotiofeno na presença de 10 mol % de acetato de paládio em metanol a 85 °C em tubo selado, obtendo-se o benzotiofeno arilado **75** em um rendimento de 20 % (Tabela 12, entrada 4). A mesma reação feita na presença de 20 mol % de acetato de paládio proporcionou um rendimento ligeiramente melhor (30 %, entrada 5). Efetuando-se esta reação em refluxo de metanol (65 °C) pôde-se obter **75** em 61 % de rendimento (entrada 6); uma redução da temperatura para 50 °C possibilitou ainda o isolamento de **75** em um bom rendimento de 74 % (entrada 7). O emprego de 2 equivalentes de sal de arenodiazônio forneceu aproximadamente o mesmo rendimento (75 %, entrada 8). Tentou-se abaixar a carga de paládio para 10 mol %, observando-se um drástico aumento no tempo reacional (aproximadamente 4 h para 18 h) e uma concomitante queda no rendimento (55 %), ainda que o material de partida não tenha sido de todo consumido (entrada 9). Com isso, a carga de 20 mol % de acetato de paládio foi mantida, com diferentes sais de arenodiazônio fornecendo rendimentos de moderados a bons (entradas 12 e 14 a 17). A reação entre o benzotiofeno e o tetrafluoroborato de 4-clorofenildiazônio foi também realizada na ausência de catalisador de paládio, não tendo sido observado o produto após o tempo necessário para que a mesma reação catalisada se completasse (entrada 13).

Tabela 19. Arilação direta do benzotiofeno com sais de arenodiazônio.



entrada	sal (equiv.)	t (h)	T (°C)	[Pd] (mol %)	solvente	rend. (%) ^a
1	4-OMe (2)	2	40	10	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	-
2	4-OMe (2)	12	85 ^b	10	água/ <i>i</i> -Pr ₂ O	traços
3	4-OMe (2)	2	120 ^b	10	AcOH	traços
4	4-OMe (1)	4	85 ^b	10	MeOH	< 20
5	4-OMe (1)	4	85 ^b	20	MeOH	30
6	4-OMe (0,5)	0,8	refluxo	20	MeOH	61
7	4-OMe (0,5)	3	50	20	MeOH	74
8	4-OMe (2)	4	50	20	MeOH	75
9	4-OMe (2)	12	50	10	MeOH	55
10	4-OMe (2)	2,3	50	20	MeCN	-
11	4-OMe (2)	3	refluxo	10	MeOH	68
12	4-Cl (2)	1	50	20	MeOH	85
13	4-Cl (2)	3	50	0	MeOH	-
14	4-Et (2)	3	50	20	MeOH	88
15	2-OMe(2)	1,3	50	20	MeOH	64

Tabela 19 (continuação)

16	2-NO ₂ (2)	5	50	20	MeOH	43
17	4-NO ₂ (2)	0,5	50	20	MeOH	63

^aIsolado ^bRealizada em tubo selado

No tocante à regioquímica desta transformação, cabe assinalar que os produtos obtidos, ao contrário do observado para os indóis e benzofurano, foram os arilados em C3, com total regioseletividade (figura 13).

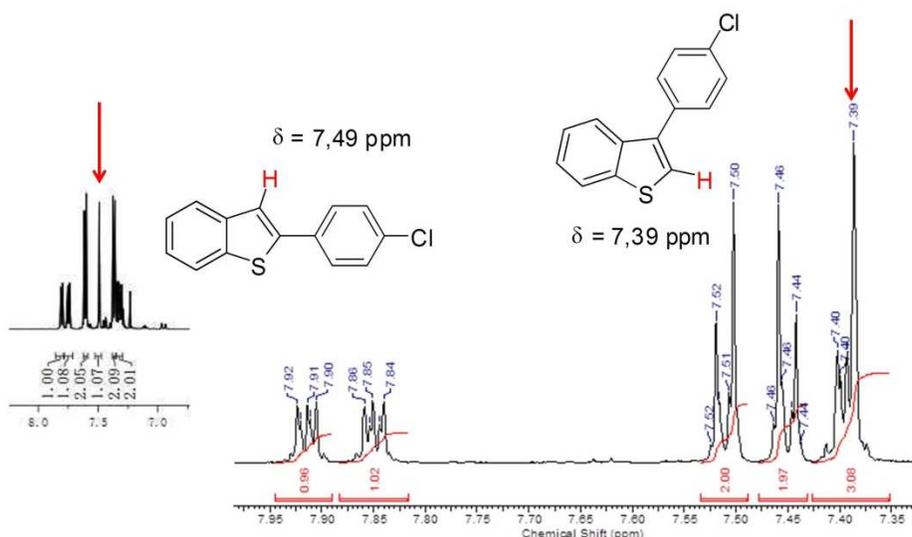
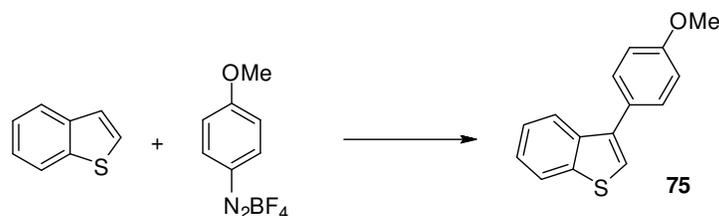


Figura 13. Diferenças entre RMN de ¹H de tiofenos arilados na posição 2 e na posição 3.

Os resultados mostrados na tabela 19 foram aqueles publicados no já mencionado artigo do grupo do Prof. Carlos Roque. Assim como para o benzofurano, aqui também se tentou otimizar a carga de paládio. Os resultados obtidos nesta reotimização estão sumarizados na tabela 20:

Tabela 20. Estudos visando à diminuição da carga de paládio na arilação direta do benzotiofeno



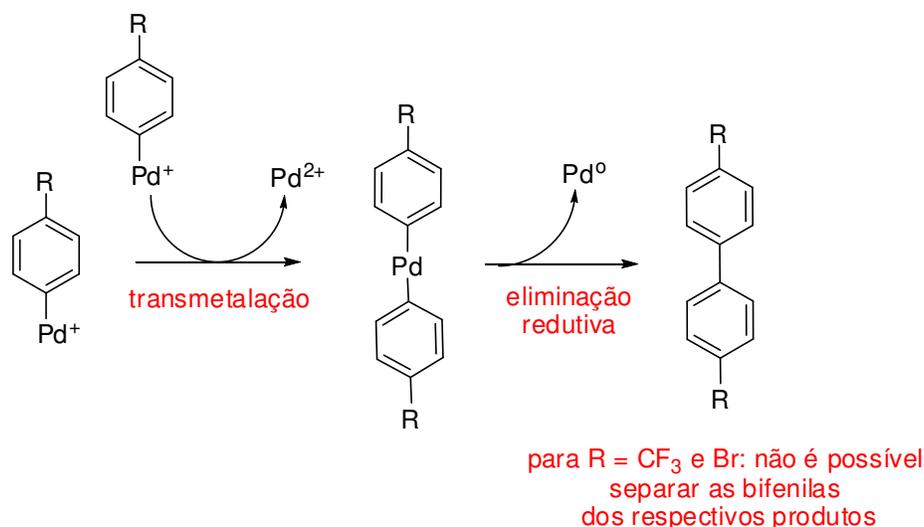
Entrada	equiv. _{sal}	t (h)	T (°C)	[Pd] (mol %)	solvente	rend. (%) ^a
1	2	3	refluxo	Pd(BF ₄) ₂ .(MeCN) ₄ (10)	MeOH	50
2	2	3	refluxo	PdBr ₂ (10)	MeOH	-
3	2	3	refluxo	Pd(TFA) ₂ (10)	MeOH	56
4	2	1,5	refluxo	Pd(OAc) ₂ (10)	EtOH	65
5	1,2	1	refluxo	Pd(OAc) ₂ (10)	EtOH	68
6	1,2	2,5	refluxo	Pd(OAc) ₂ (5)	EtOH	70
7	1,2	5	refluxo	Pd(OAc) ₂ (2,5)	EtOH	48

^aIsolado

Como uma carga de 10 mol % de acetato de paládio já havia sido testada anteriormente (ver entrada 9 da tabela 19), o rendimento ali mostrado, bem como as condições de sua obtenção, foram tomados como pontos de referência para esta reotimização. Primeiramente, procurou-se mudar o catalisador: (tetrakisacetoneitrila)tetrafluoroborato de paládio, nas condições da entrada 9 da tabela 18, forneceu **75** em 50 % de rendimento (tabela 20, entrada 1); o uso de brometo de paládio não possibilitou a formação de sequer traços de **75** (entrada 2),

ao passo que trifluoroacetato de paládio proporcionou praticamente o mesmo rendimento observado antes (56 %, entrada 3). Ante estas observações, decidiu-se por manter o acetato de paládio como catalisador de escolha. O próximo passo foi a utilização de etanol, de maneira a se poder utilizar um sistema aberto em maior temperatura: a utilização de 10 mol % de acetato de paládio, com 2 equivalentes do tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio sob refluxo de etanol possibilitou o isolamento de **75** em um bom rendimento de 65 % (entrada 4). Diminuindo-se a quantidade de sal de diazônio para 1,2 equivalente, pode-se isolar **75** em 68 % (entrada 5), ao passo que uma diminuição da carga de acetato de paládio para 5 mol % (um quarto do valor inicial) forneceu o produto desejado em um rendimento isolado de 70 % (entrada 6). Uma maior diminuição da carga de paládio, desta vez para 2,5 mol %, não se mostrou benéfica (entrada 7), motivo pelo qual ficou estabelecida uma carga de 5 mol % como a ideal.

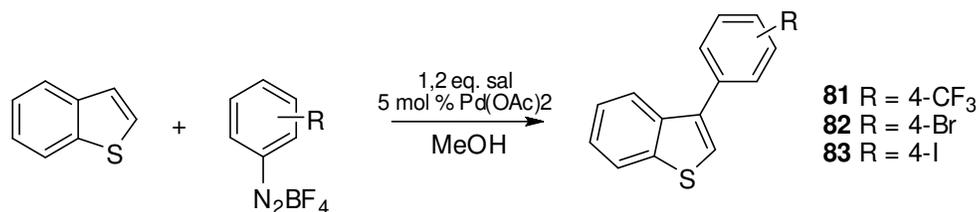
Tamanha diminuição na carga de paládio trouxe uma vantagem adicional: como os produtos de arilação do benzotiofeno são bastante apolares, a purificação por cromatografia em coluna de alguns compostos mostrou-se impossível, dado que eles não são separáveis das bifenilas que se originam do sal de arenodiazônio (Esquema 25). Uma vez que a velocidade de formação destas bifenilas é, em última análise, função da concentração de Pd(0) no meio reacional, uma drástica diminuição da carga de paládio poderia suprimir a formação destes subprodutos – e foi o que de fato ocorreu, com os tetrafluoroboratos de 4-trifluorometil e 4-bromofenildiazônio podendo ser utilizados nestas condições sem maiores problemas.



Esquema 25. Formação de compostos bifenílicos a partir de espécies de arilpaládio.

Entretanto, houve uma dificuldade adicional que precisou ser contornada: sais muito pobres em elétrons, como o tetrafluoroborato de 4-trifluorometilfenildiazônio, costumam degradar-se rapidamente sob altas temperaturas em solventes nucleofílicos. Como a condição ótima mostrada na tabela 19 envolve refluxo de etanol, optou-se por utilizar o próprio metanol a temperaturas menores. Uma primeira tentativa foi feita a 40 °C, com o produto correspondente **81** sendo obtido em 71 % de rendimento (tabela 21, entrada 1). Procurando-se diminuir o tempo reacional, a temperatura foi aumentada para 65 °C: não só este foi menor, mas o rendimento apresentou uma ligeira melhora: 76 % (entrada 2). Estas condições foram então aplicadas com o tetrafluoroborato de 4-bromofenildiazônio, e **82** foi isolado em um rendimento de 74 % (entrada 3). Por outro lado, o tetrafluoroborato de 4-iodofenildiazônio forneceu **83** em um rendimento baixo (25 %, entrada 4).

Tabela 21. Arilação do benzotiofeno com sais de arenodiazônio halogenados.

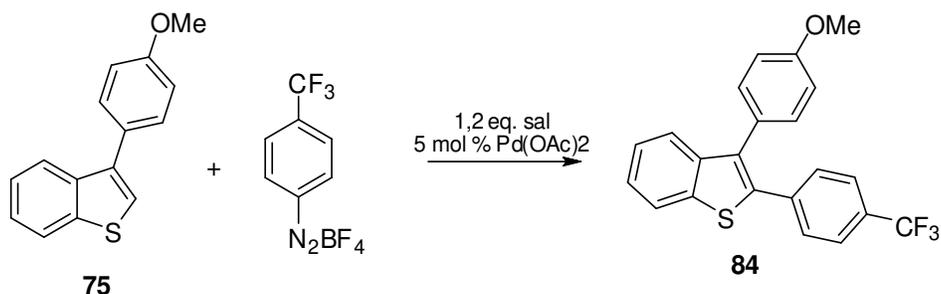


Entrada	sal	t (h)	T (°C)	rend. (%) ^a
1	4-CF ₃	4	40	71
2	4-CF ₃	2	65 ^b	76
3	4-Br	3	65 ^b	74
4	4-I	3	65 ^b	25

^aIsolado ^bTemperatura do banho

Tentou-se também efetuar uma arilação do produto **75**: Foram feitas duas tentativas utilizando-se este produto e o tetrafluoroborato de 4-trifluorometilfenildiazônio: utilizando-se 1,2 equivalente deste sal e 5 mol % de acetato de paládio, foram observados apenas traços do produto desejado **84** tanto em refluxo de etanol quanto em metanol sob aquecimento de 45 °C (Tabela 22).

Tabela 22. Tentativas de arilação do produto **75**.



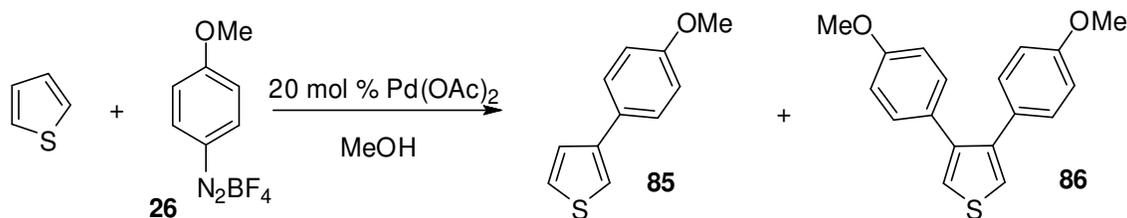
entrada	t (h)	T (°C)	solvente	rend. (%)
1	0,3	79	EtOH	traços
2	4	45	MeOH	traços

3.5 Tiofeno

Tentativas de arilação do tiofeno tiveram início com as condições estabelecidas como ótimas para o benzotiofeno na tabela 19 (entrada 7). Assim, inicialmente foram utilizados 2 equivalentes do tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio, 20 mol % de acetato de paládio e aquecimento de 50 °C em metanol. Surpreendentemente, apenas o tiofeno bisarilado **86** foi obtido, em um rendimento de 38 % (Tabela 23, entrada 1). Para se tentar preparar o tiofeno monoarilado **85**, passou-se então a se utilizar excesso do heterociclo: nas mesmas condições da entrada 1, mas com 1,2 equivalente de tiofeno, pôde-se isolar **85** em 17 % de rendimento juntamente com 23 % de **86** (entrada 2). O emprego de 5 equivalentes de tiofeno melhorou a seletividade (entrada 3), com o tiofeno monoarilado **85** sendo obtido em 40 % de rendimento ao lado de 9 % de **86**. A mesma estequiometria à temperatura ambiente forneceu apenas **85** com um rendimento de 43 % (entrada 4). Com 10 equivalentes de tiofeno e novamente sob aquecimento de 50 °C, apenas o composto monoarilado **85** foi observado, sendo

isolado em 32 % de rendimento (entrada 5). Tentou-se então otimizar a obtenção do tiofeno bisarilado correspondente: à temperatura ambiente e com 2 equivalentes do sal de arenodiazônio, **86** foi isolado em 64 % de rendimento (entrada 6). Em se aumentando a quantidade de sal de diazônio para 4 equivalentes pôde-se isolar **86** em 41 % de rendimento (entrada 7). Deve-se ressaltar que, com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio, o produto monoarilado foi obtido com a arilação ocorrendo exclusivamente em 3, ao passo que o tiofeno bisarilado correspondente foi isolado em sua totalidade como o regioisômero 3,4 diarilado.

Tabela 23. Arilações do tiofeno com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio.



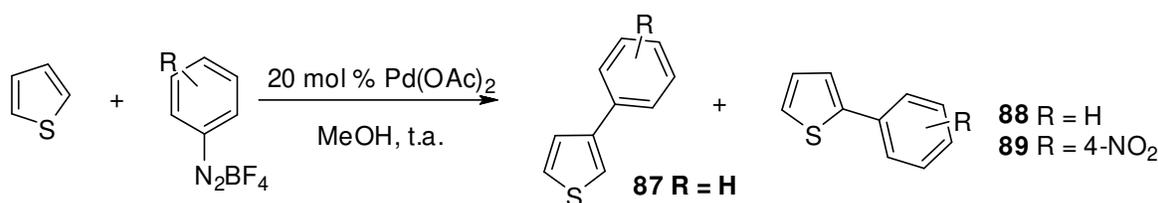
entrada	equiv. _{sal}	T (°C)	t (h)	rend. (%) ^a	
				85	86
1	2	50	1,3	-	38
2	0,83	50	0,3	17	23
3	0,25	50	0,3	40	9
4	0,25	t.a.	1	43	-
5	0,1	50	2,5 ^b	32	-
6	2	t.a.	1	-	64
7	4	t.a.	2,5	-	41

^aIsolado ^bNão houve consumo total do sal de arenodiazônio

Curiosamente, arilações com os tetrafluoroboratos de fenildiazônio e de 4-nitrofenildiazônio levaram a resultados bastante diferentes no tocante à regioseletividade: o produto derivado do tetrafluoroborato de fenildiazônio, obtido em apenas 23 % de rendimento nas condições ótimas de monoarilação, foi isolado como uma mistura quase equimolar dos regioisômeros 2 e 3 arilados (**87** e **88**, tabela 24, entrada 1 e figura 8). Por sua vez, o emprego de um sal eletronicamente pobre fez com que a seletividade da reação se invertesse em comparação àquela observada para a obtenção de **85** - aqui, apenas o regioisômero arilado na posição 2

foi observado (**89**, entrada 2), e as condições de diarilação forneceram somente o produto monoarilado (entrada 4). Também se tentou obter **89** em uma reação realizada na ausência de catalisador de paládio, com o produto desejado sendo isolado em 23 % de rendimento após dois dias de agitação, descartando-se, com isso, uma participação significativa de radicais na escala de tempo destas transformações (entrada 3).

Tabela 24. Arilações do tiofeno com os tetrafluoroboratos de fenildiazônio e de 4-nitrofenildiazônio.



entrada	equiv. _{sal}	t (min)	rend. (%) ^a
1	Ph (0,25)	45	23 ^b
2	NO ₂ (0,25)	5	80 ^c
3	NO ₂ (0,25)	2 dias	23 ^{c,d}
4	NO ₂ (2)	75	31 ^c

^aIsolado ^bMistura de produtos 2 e 3-arilados (53:47)

^cApenas o composto monoarilado em 2 foi observado

^dExperimento realizado sem adição de paládio

O estabelecimento do regiosômero principal presente na mistura de feniltiofenos não pôde ser determinado, uma vez que não foi possível a separação dos respectivos compostos por cromatografia em coluna; além disso, o bruto

reacional continha a bifenila correspondente, fato que impossibilitou a correta atribuição das proporções destes regioisômeros. .

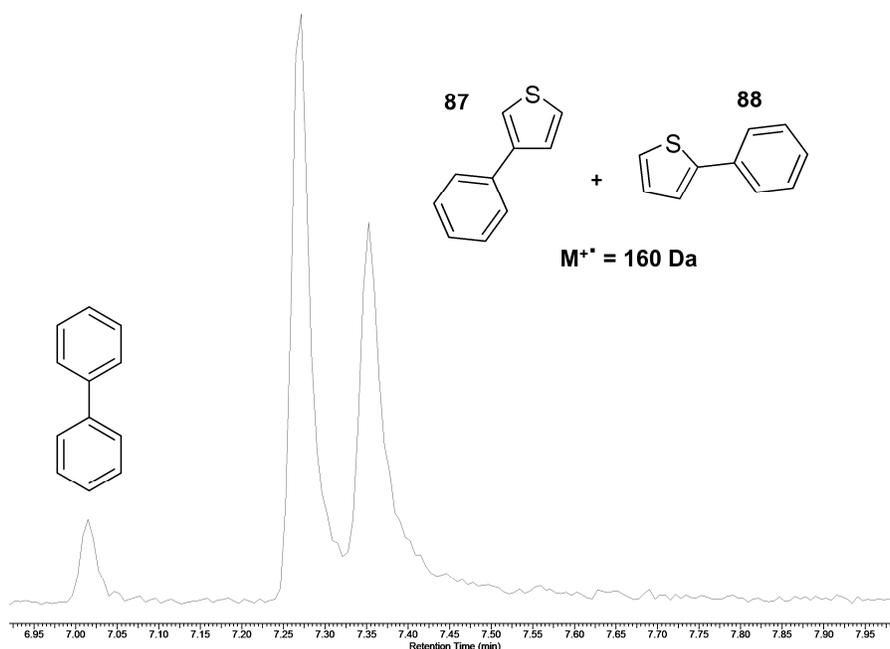
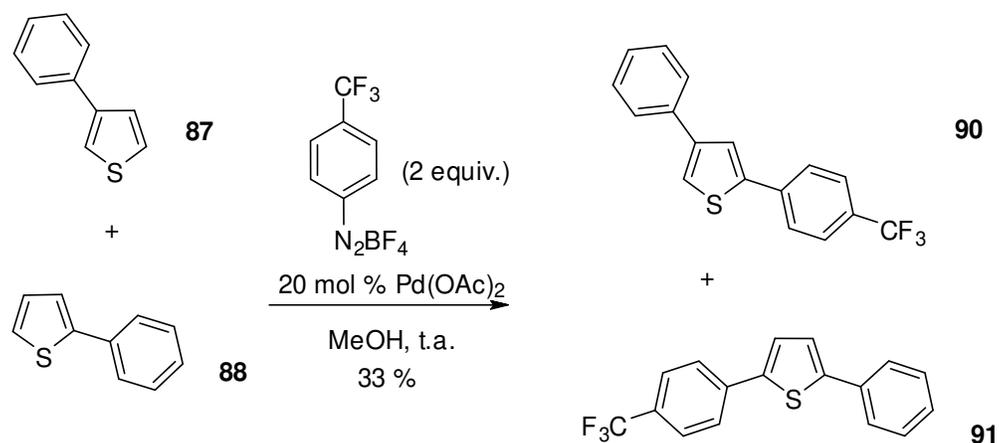


Figura 14. Ampliação do cromatograma do bruto reacional da arilação do tiofeno com o tetrafluoroborato de fenildiazônio.

Uma tentativa de obtenção de tiofenos bisarilados assimétricos foi feita com uma mistura de feniltiofenos (enriquecida em um dos isômeros após purificação por cromatografia em coluna) utilizando-se 2 equivalentes do tetrafluoroborato de 4-trifluorometilfenildiazônio e 20 mol % de acetato de paládio em metanol à temperatura ambiente (Esquema 26). Observou-se uma conversão total de ambos os materiais de partida, obtendo-se uma mistura de regioisômeros em um rendimento isolado de 33 % (condições não otimizadas).



Esquema 26. Tentativa de arilação de uma mistura de feniltiofenos com o tetrafluoroborato de 4-trifluorometilfenildiazônio. Mostrados os prováveis regioisômeros majoritários.

Embora não tenha sido possível a separação destes produtos por cromatografia em coluna, frações enriquecidas puderam ser coletadas. A figura 15 mostra cromatogramas destas frações, denotando que ambos os materiais de partida foram convertidos para os respectivos produtos. Deve-se notar a presença de dois picos menores (destacados por setas) com o mesmo valor de M^+ que os picos principais (304 Da), representando regioisômeros minoritários.

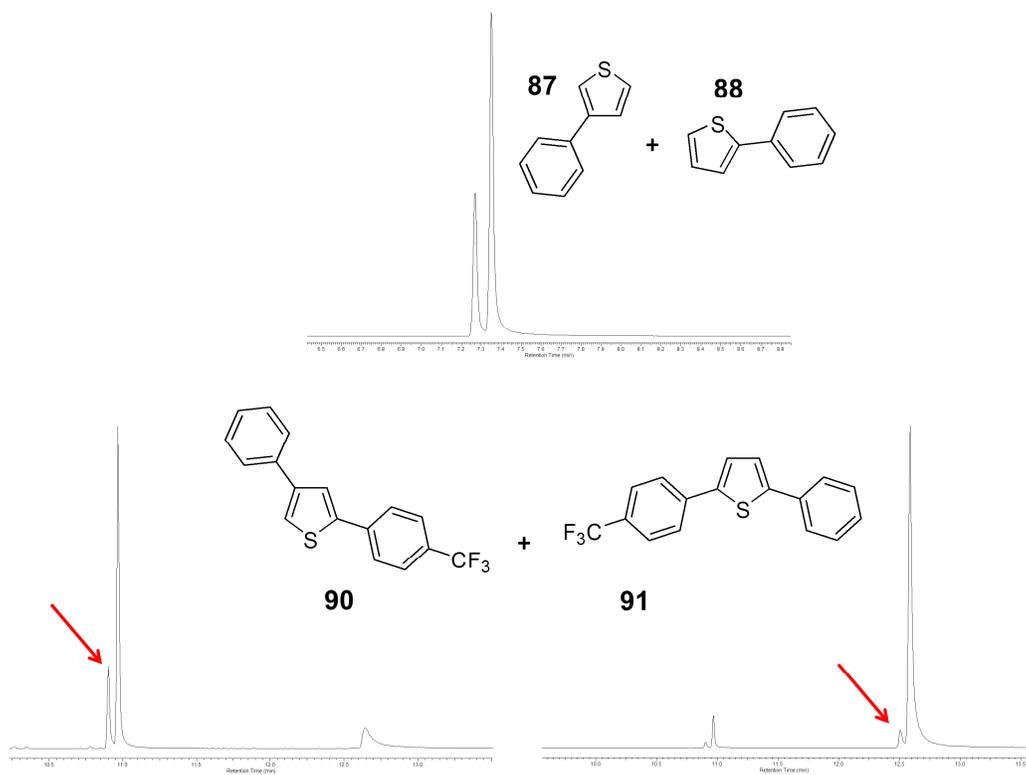


Figura 15. Cromatograma de GC-MS da mistura de materiais de partida (superior) e das frações enriquecidas obtidos na arilação de feniltiofenos. São mostrados os prováveis produtos majoritários.

4. Do mecanismo

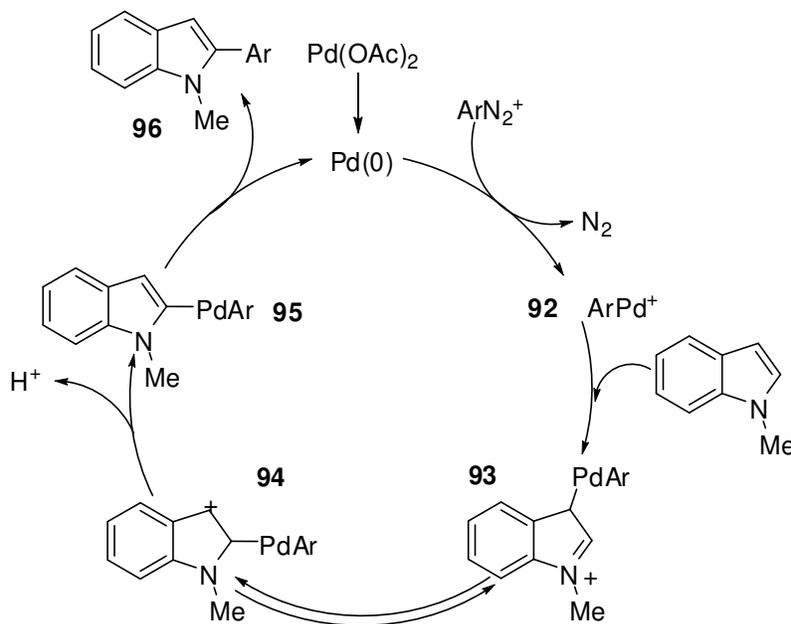
4.1 Considerações gerais

À parte a reação em ácido acético mostrada na Tabela 8, pôde-se observar que a reatividade dos substratos empregados parece ser função da nucleofilicidade dos mesmos:⁴⁷ tomando-se os indóis, tem-se que o 1-metilindol, que não possui grupos retiradores de elétrons, sofreu arilações no sistema bifásico em temperaturas brandas (40 °C, Tabela 2); por outro lado, o 1-metil-5-nitroindol **53** não respondeu às condições bifásicas, necessitando de maior aquecimento em sistemas homogêneos para sofrer arilações em alguma extensão (Tabela 9). O 1-metil-5-carbometoxiindol **57** também necessitou de aquecimento – ainda que brando – em sistemas homogêneos para sofrer arilações a contento. Por sua vez, o benzofurano, com uma nucleofilicidade intermediária entre o 1-metil indol **25** e o benzotiofeno, sofreu arilações no sistema água/éter isopropílico apenas quando o sistema foi levado a refluxo de éter isopropílico (80 °C) ou quando um sistema homogêneo foi empregado. Finalmente, o benzotiofeno, aquele que apresenta a menor nucleofilicidade relativa, não sofreu arilação no sistema água/éter isopropílico mesmo sob refluxo, respondendo apenas em sistemas homogêneos. Estas observações indicam a existência de uma reação do tipo eletrofílica aromática, com uma espécie catiônica de aril paládio atuando como eletrófilo e o heterociclo como nucleófilo, com posteriores rearomatização e eliminação redutiva levando aos produtos observados.

Indóis. Assim, para os indóis, um mecanismo é proposto no Esquema 27: inicialmente, o paládio(II) é reduzido a paládio(0), seguindo-se uma adição oxidativa no sal de diazônio e gerando uma espécie catiônica **92** cuja eletrofilicidade é aumentada pela ausência de ligantes como fosfinas. Há então um

⁴⁷ H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 990-1010.

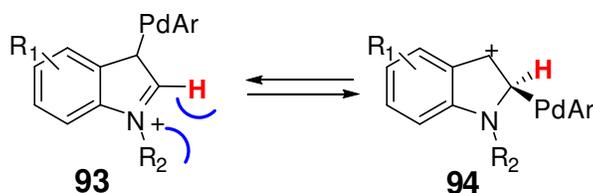
ataque nucleofílico por parte do indol, gerando o intermediário **93**. Uma vez que as reações com indóis favoreceram total ou parcialmente produtos arilados em C2, um equilíbrio entre os cátions **93** e **94** é proposto - precedentes para este fenômeno já foram relatados anteriormente.^{16, 17, 29, 39} Uma rearomatização seguida de eliminação redutiva geraria o produto **96** e Pd(0).



Esquema 27. Proposta mecanística para arilações diretas de indóis com sais de arenodiazônio.

Embora a migração de um fragmento de arilpaládio (como de **93** para **94**) seja constantemente invocada na literatura, a força motriz por trás deste fenômeno não é esclarecida. Uma explicação razoável, no entanto, pode ser encontrada no alívio da tensão alílica existente em **93** (Esquema 28): como mesmo em seu estado de oxidação +2 o paládio ainda pode comportar-se como doador de elétrons,¹ o imínio **93** poderia interagir com os orbitais *d* do metal para gerar o cátion benzílico **94**, onde a tensão alílica entre o substituinte R₂ e o hidrogênio em destaque seria

aliviada. Apesar de menos estável que **93**, **94** responderia pela formação do produto majoritário, em um ilustrativo exemplo do princípio de Curtin-Hammet.⁴⁸

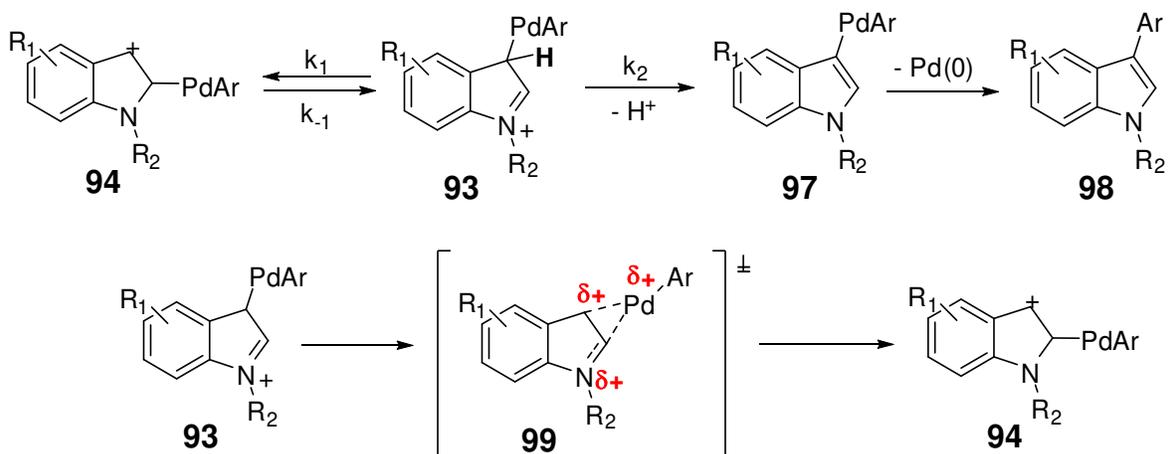


Esquema 28. Tensão alílica em **93** como possível origem da migração do fragmento de arilpaládio.

A observação de indóis arilados em C3 deu-se em sistemas em que tanto o indol quando o sal de diazônio são eletronicamente pobres (ver tabela 11, entrada 7, e tabela 12, entradas 5 e 6): este fato pode ser explicado pela maior acidez do próton mostrado em destaque no Esquema 29, fazendo com que uma parte do intermediário **93** se rearomatize antes da migração da espécie de arilpaládio para C2. Com isso, ao invés da formação de **94**, obter-se-ia o intermediário **97**, que sofreria eliminação redutiva para a formação do produto 3-arilado **98**.

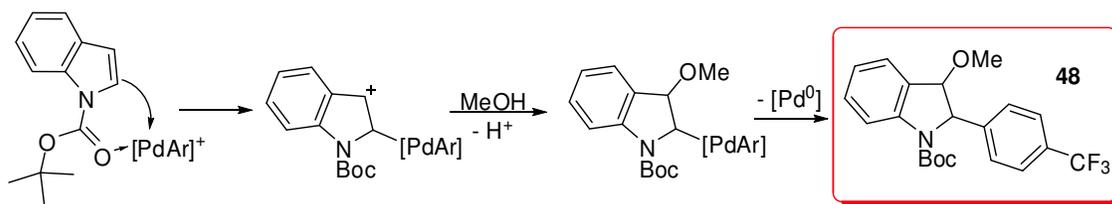
Alternativamente, a formação de uma carga parcial positiva no átomo de paládio durante a migração deste para a posição 2 pode explicar a observação do regioisômero 3-arilado: quando o grupo arila é eletronicamente rico, o paládio torna-se capaz de acomodar esta carga parcial positiva, fazendo com que o estado de transição **99** possua uma barreira que pode ser transposta com relativa facilidade; por outro lado, quando o anel benzênico possui grupos retiradores de elétrons, o átomo de metal torna-se incapaz de acomodar a incipiente carga positiva, fazendo com que **99** apresente uma barreira energética demasiado alta para ser transposta e gerando, assim, os produtos arilados na posição 3.

⁴⁸ J. I. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, 83, 84-134



Esquema 29. Propostas mecanísticas para a origem de indóis arilados em C3.

Uma evidência fortíssima para o mecanismo proposto no Esquema 27 é encontrada no isolamento do produto **48** (figura 7). Neste caso, a pré-coordenação da espécie catiônica de arilpaládio na carbonila favoreceria o ataque eletrofílico em C2, contrariamente ao ataque em C3 nos indóis proposto no Esquema 27 (vale lembrar que precedentes de direcionamento de espécies catiônicas de arilpaládio por grupos carbonila já foram relatados em nosso grupo de pesquisa do Prof. Carlos Roque).^{38(b)} O cátion benzílico então gerado sofreria uma reação de solvólise seguida de eliminação redutiva, fornecendo o produto exibido no Esquema 30.



Esquema 30. Possível origem do produto **48**

A presença da metoxila em C3 foi estabelecida a partir de uma análise de NOESY (correlação H-H através do espaço) do produto **42**. Como é mostrado na figura 16, os prótons H_a do grupo Boc apresentam correlação não só com H_d , mas

também com os prótons H_i e H_f do anel aromático instalado em C2, permitindo a elucidação da regioquímica de **48**.

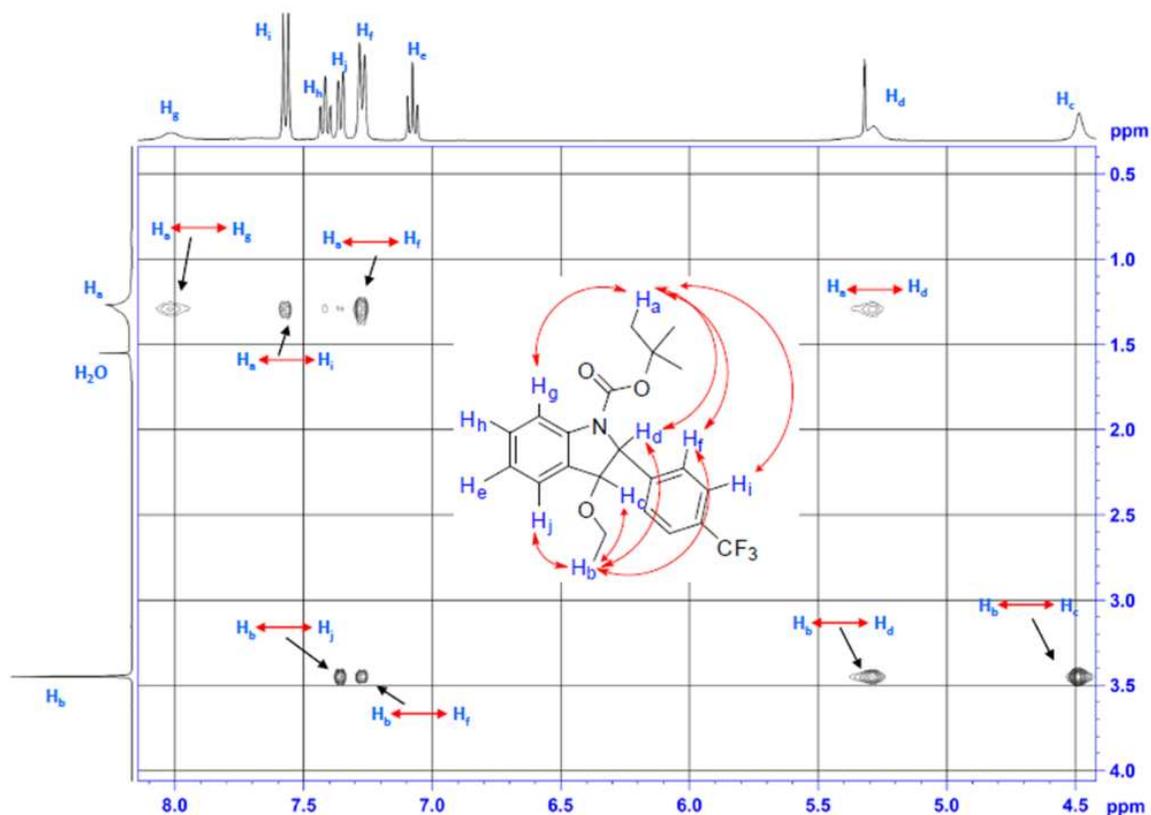
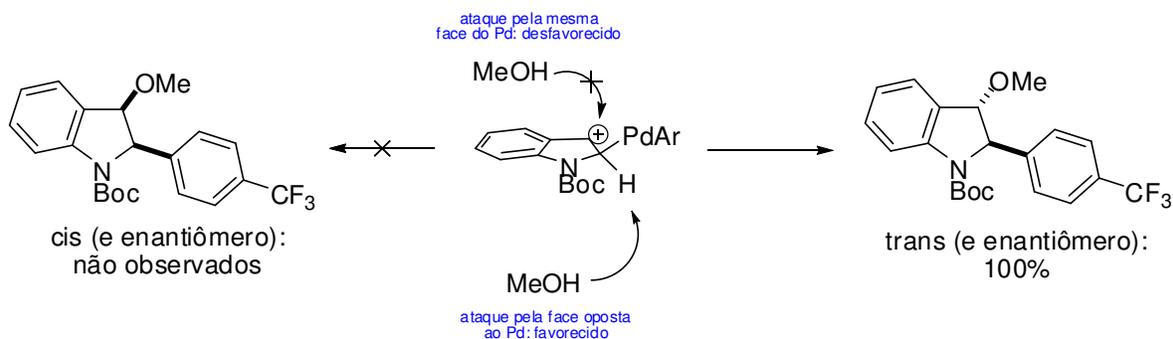


Figura 16. Espectro de NOESY do produto **48**.

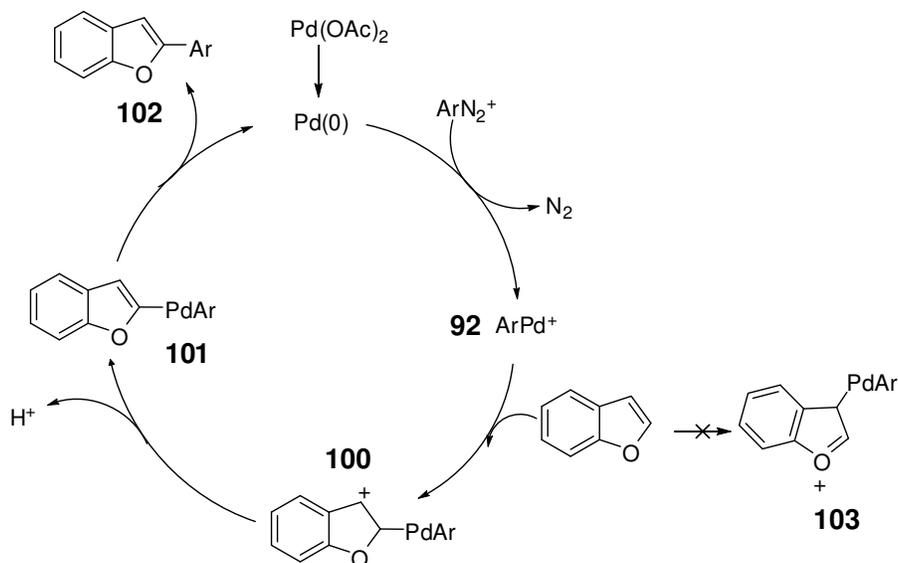
É interessante notar que o composto **48** foi obtido como um único diastereoisômero, dado que apenas um pico de 393 Da foi observado via análise de GC-MS: provavelmente, **48** foi obtido sua forma *trans*, dado o impedimento espacial exercido pelo arilpaládio em C2.



Esquema 31. Possível origem da diastereosseletividade na formação de **48**

Benzofurano e metilfurano. Benzofuranos reagem com eletrófilos costumeiramente na posição 2, dando origem a cátions benzílicos como intermediários.⁴⁹ Assim, no presente caso, uma reação entre o benzofurano e a espécie catiônica de arilpaládio dá origem ao intermediário **100**, que, após rearomatização, fornece **101**. Uma eliminação redutiva libera o produto arilado e regenera a espécie zerovalente de paládio. Deve-se ressaltar que o intermediário **103** não é formado devido à alta eletronegatividade do oxigênio, fazendo com que este cátion oxônio apresente uma energia muito alta.

⁴⁹ A. R. Katritzky, C.W. Rees (org.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 4, Elsevier, 1997

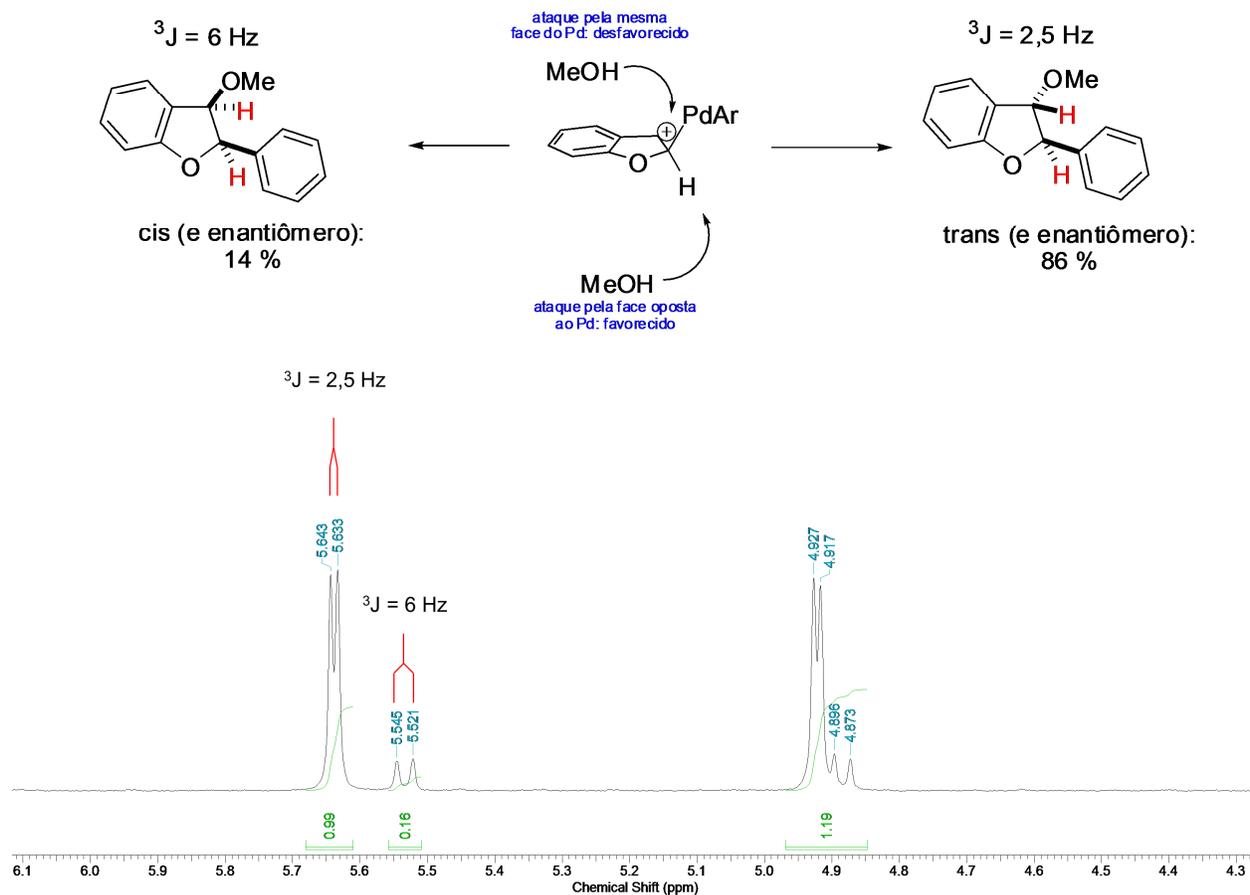


Esquema 32. Proposta mecanística para arilações diretas de benzofuranos com sais de arenodiazônio. O 2-metilfurano seguiria rota semelhante.

Como dito anteriormente, também em uma reação do benzofurano pôde-se observar a adição de solvente a um produto de arilação (figura 6): **69**, provavelmente, é oriundo da interceptação do intermediário **100** do Esquema 30 por uma molécula de metanol. Neste caso, diferentemente do observado para **48**, observou-se uma mistura diastereoisomérica na proporção de 86:14 em favor do isômero *trans*. Aqui, o diastereoisômero majoritário pôde ser determinado avaliando-se a magnitude das respectivas constantes de acoplamento vicinais entre os hidrogênios carbinólicos: na literatura é conhecido o fato de que, em 2,3 diidrobzofuranos, hidrogênios em relação *cis* apresentam uma constante de acoplamento maior em comparação a hidrogênios em uma relação *trans*.⁵⁰ Para os compostos *cis*, J_{vicinal} fica em torno de 6 Hz, ao passo que para seus análogos *trans* este mesmo parâmetro é próximo de 2 Hz. Observando-se o espectro de RMN de ^1H de **69** (ver ampliação no Esquema 33), vê-se que o isômero majoritário

⁵⁰ S.P Pappas, R.D. Zehr, J.E. Alexander, *J. Heterocyclic Chem.* **1970**, 7, 1215-1217

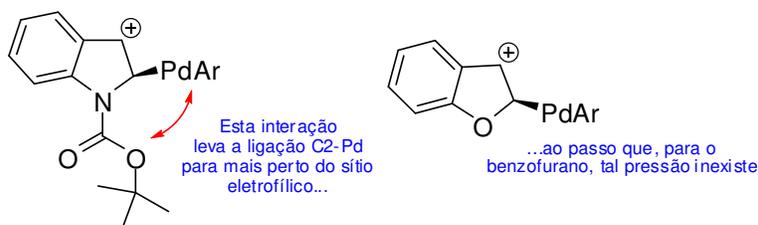
apresenta um duplete em 6,64 ppm (com $^3J = 2,5$ Hz, correspondente ao composto *trans*), ao passo que o isômero minoritário mostra um duplete com 6 Hz de acoplamento vicinal (correspondente ao composto *cis*) em 5,53 ppm.



Esquema 33. Provável origem da diastereosseletividade do produto **69**.

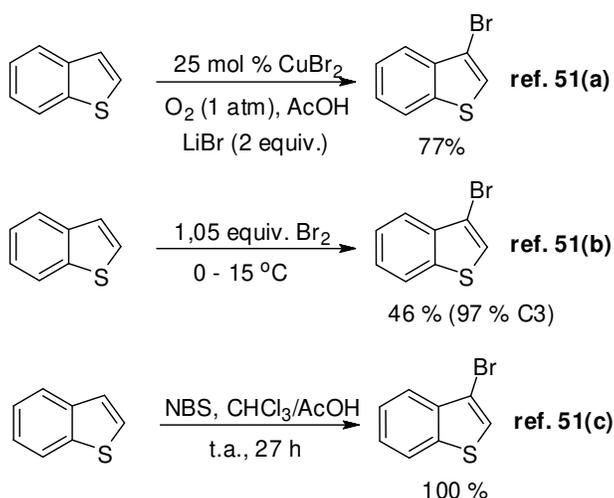
A diferença de diastereosseletividade na formação de **48** e **69** pode ser atribuída ao grupo Boc do indol: este pode fazer com que a ligação C2-Pd fique mais próxima de C3, tornando uma aproximação pelo mesmo lado do paládio extremamente desfavorável; por outro lado, o benzofurano, obviamente, não apresenta este tipo de pressão na ligação C2-Pd, resultando em uma aproximação

pelo mesmo lado do Pd não tão desfavorável se comparada àquela do 1-Boc indol (Esquema 34).



Esquema 34. Uma racionalização para a diferença observada nas diastereosseletividades de **48** e **69**.

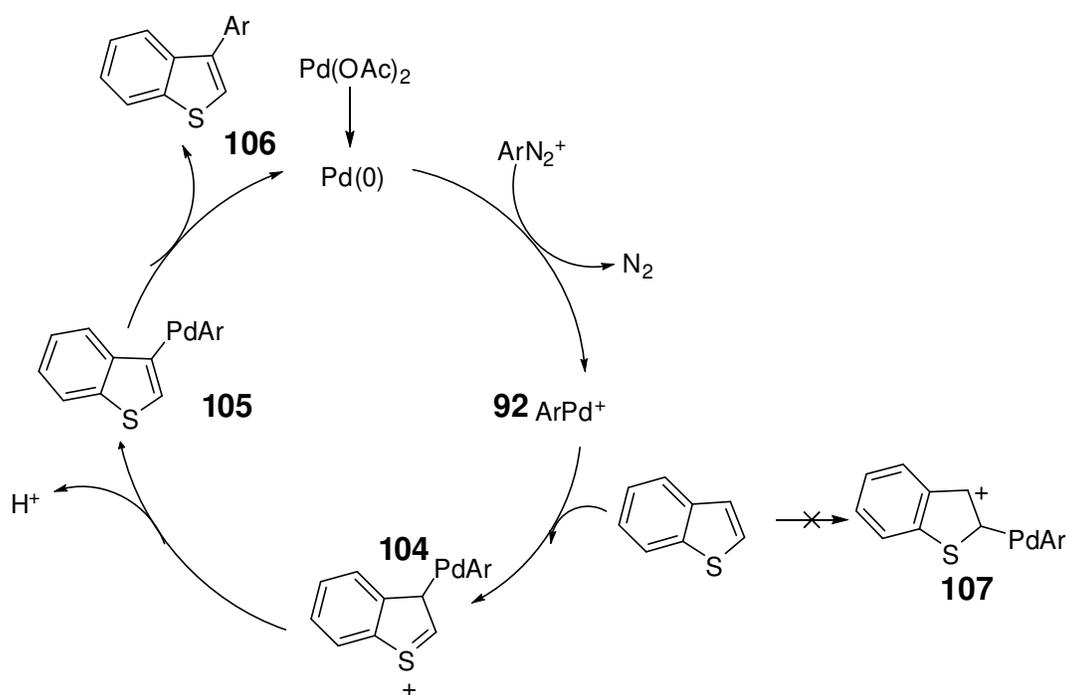
Benzotiofeno. Há precedentes na literatura que relatam reações de benzotiofenos com espécies eletrofílicas de bromo (moles, portanto) exclusivamente na posição 3 (Esquema 35):⁵¹



Esquema 35. Exemplos seleccionados da literatura mostrando substituições eletrofílicas aromáticas seletivas no carbono 3 do benzotiofeno

⁵¹ (a) L. Yang, Z. Lu, S.S. Stahl, *Chem. Comm.* **2009**, 6460-6462 (b) U. Berens, U. Englert, S. Geysler, J. Runsink. Al. Salzer, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2100-2009 (c) J.F.D. Chabert, L. Joucla, E. David, M. Lemaire, *Tetrahedron* **2004**, 60, 3221-3230

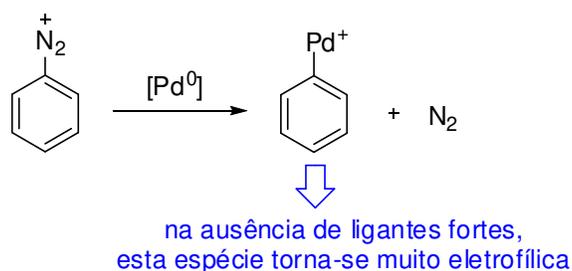
Como o paládio bivalente é uma espécie mole,⁵² a arilação do benzotiofeno exclusivamente em C3 parece satisfatoriamente justificada: após a adição oxidativa, **92** sofre um ataque nucleofílico do benzotiofeno para gerar o intermediário **104**; **105** é então formado após rearomatização, com uma posterior eliminação redutiva fornecendo o produto **106** e regenerando a espécie zerovalente de paládio. A ausência de uma migração para o carbono 2, a exemplo do que ocorre com os indóis, pode ser explicada pela inexistência de uma tensão alílica em **104** e pelo fato de este cátion estar sendo estabilizado por um átomo de enxofre, menos eletronegativo do que um átomo de nitrogênio, desfavorecendo um ataque do paládio em C2.



Esquema 36. Proposta mecanística para a arilação direta do benzotiofeno.

⁵² J. Huheey, E. Keiter, R. Keiter, *Anorganische Chemie*, de Gruyter, Berlin, 2003

Tiofeno. Tiofenos reagem com eletrófilos comumente na posição 2.⁵³ No presente trabalho, este composto apresentou um comportamento peculiar, ou seja, a regioselectividade de sua arilação variou de acordo com a natureza eletrônica do sal de arenodiazônio empregado (ver tabelas 23 e 24). Embora, em um primeiro momento, esta observação seja surpreendente, alguns precedentes apresentados na introdução deste trabalho ajudam a esclarecer este fenômeno: há alguns paralelos entre a arilação de tiofenos em C3 relatada por Ueda (Esquema 10) e a reação apresentada no presente trabalho. Primeiramente, Ueda utiliza sais de prata para remover o iodeto da esfera de coordenação do paládio, gerando uma espécie eletrofílica de arilpaládio. Em segundo lugar, o ligante fosfina empregado é um bom aceptor π , dada a natureza altamente retiradora de elétrons da porção 1,1,1-3,3,3-hexafluoropropóxido deste composto. Ora, no presente trabalho, acredita-se que a etapa inicial das arilações diretas é uma adição oxidativa no sal de arenodiazônio, gerando, também, uma espécie altamente eletrofílica de arilpaládio:

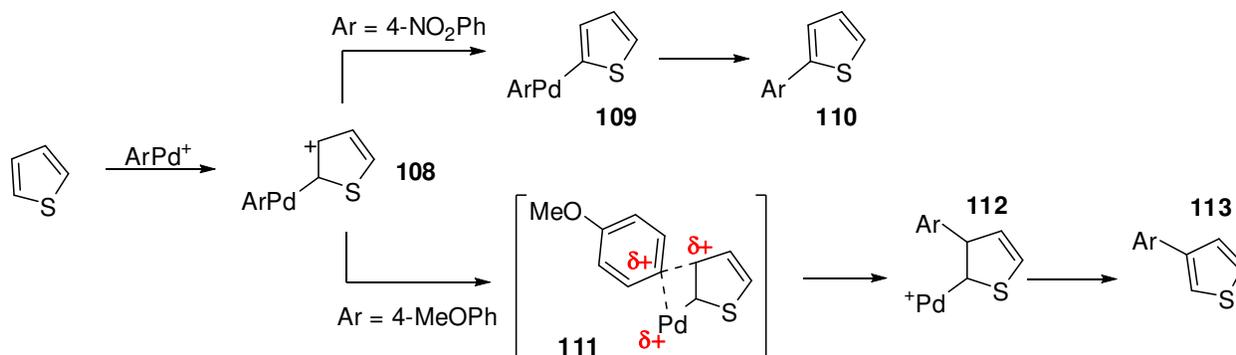


Esquema 37. Geração de uma espécie eletrofílica de arilpaládio.

Assim, não é descabida a idéia de que os resultados apresentados neste texto sejam fruto de um mecanismo similar àquele descrito no Esquema 10 da

⁵³ Ver, por exemplo, reações de Vilsmeier com tiofenos: (a) F. Yang, X. Xu, Y.H. Gong, W.N. Qiu, P. Audebert, J. Tong, *Tetrahedron* **2007**, 63, 9188-9194. (b) Z. Polivka, R. Savcek, M. Protiva, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1989**, 54, 2443-2469, (c) P.R. Kumar, S. Raju, P.S. Goud, P. Hegde, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1221-1230.

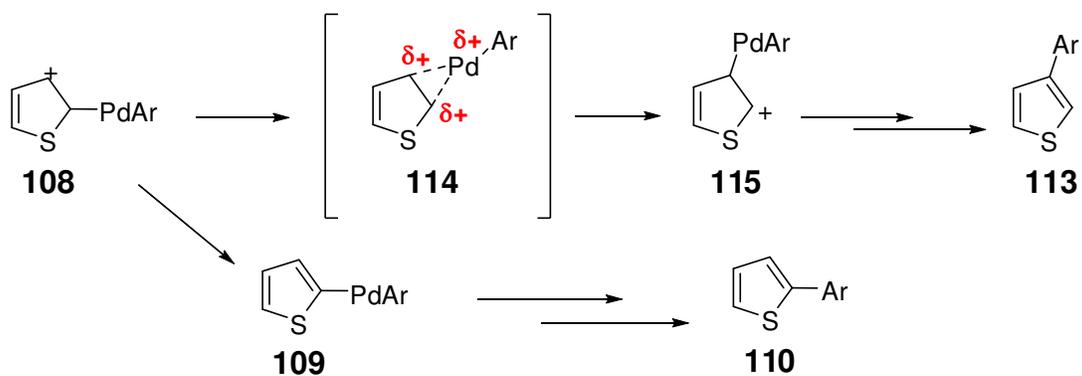
introdução. A diferença de regioseletividade poderia então ser explicada em termos da capacidade de migração da arila (Esquema 38):



Esquema 38. Possível origem das diferentes regioseletividades observadas para o tiofeno.

Como se vê na proposta do Esquema acima, quando $\text{Ar} = 4\text{-NO}_2\text{Ph}$, a energia de um estado de transição do tipo **111** torna-se muito alta, fazendo com que **108** gere **109** e, finalmente, **110**; por outro lado, um grupo doador de elétrons resultaria em um estado de transição (**111**) menos energético, formando **112**, que daria origem ao regioisômero arilado no carbono 3 (**113**). Esta proposta encamparia o fato de que com $\text{Ar} = \text{Ph}$ observa-se uma mistura praticamente equimolar dos dois possíveis regioisômeros, denotando uma situação intermediária entre estes dois extremos.

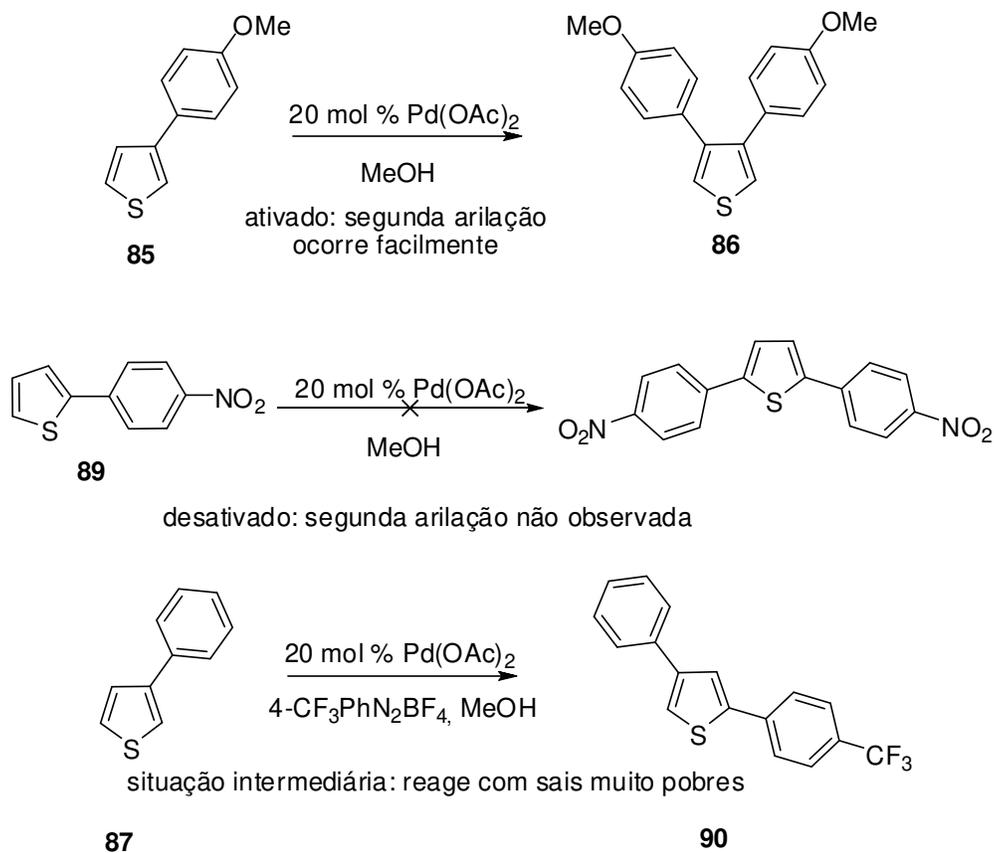
Entretanto, não pode ser descartado um mecanismo de migração do paládio similar àquele proposto para os indóis. Com isso, as diferenças de regioseletividade seriam originárias da capacidade do paládio em acomodar uma carga parcial positiva durante sua migração, conforme mostrado no Esquema 39:



Esquema 39. Proposta alternativa para a origem da regioseletividade observada com o tiofeno.

Conforme mostrado acima, um ataque nucleofílico do tiofeno no arilpaládio catiônico geraria **108**. Se o grupo arila for eletronicamente rico, o estado de transição **114** tem uma barreira de ativação facilmente transponível, gerando-se assim o intermediário **115** e, finalmente, o produto **113**. Por outro lado, se a arila ligada ao paládio for eletronicamente pobre, o estado de transição **114** torna-se muito energético, fazendo com que o intermediário **109** seja gerado para dar origem ao produto **110**. Para o caso de uma arila não substituída, uma competição entre as duas possíveis rotas seria possível, gerando a mistura quase equimolar observada experimentalmente.

Outra evidência em favor de um mecanismo de $S_{E}Ar$ para os tiofenos é a facilidade com que se obteve o composto bisarilado **86** e a impossibilidade de o composto **89** sofrer uma segunda arilação (ver tabelas 23 e 24). Além disso, os compostos **87** e **88** foram capazes de sofrer uma segunda arilação em uma reação com o tetrafluoroborato de 4-trifluorometilfenildiazônio:



Esquema 40. Comportamentos de tiofenos arilados frente a uma segunda arilação. Apenas um dos prováveis regioisômeros da arilação de **87** é mostrado.

4.2 Outras evidências em prol de uma S_EAr

4.2.1 Adição de ligantes

É fato corriqueiro na literatura a adição de ligantes – sejam eles fosfinas ou compostos nitrogenados – para a estabilização do catalisador metálico e para uma varredura das melhores condições necessárias ao funcionamento de uma reação. Assim, como visto na introdução deste texto, Tietze,³ Hobbs,⁴ Joucla¹⁶ e Ueda¹⁸ utilizaram fosfinas para otimizar suas reações. Obviamente, a adição de ligantes altera as propriedades eletrônicas do centro metálico, tornando-o, não raro, menos

eletrofílico (especialmente quando ligantes fortemente doadores são utilizados, como fosfinas eletronicamente ricas).

Como demonstrado acima, o mecanismo mais provável para explicar as transformações observadas neste trabalho é uma substituição eletrofílica aromática, em que uma espécie catiônica de arilpaládio é atacada por um heteroareno eletronicamente rico. Ora, a adição de ligantes com fins de se estabilizar o catalisador de paládio e o arilpaládio catiônico torna, fatalmente, estes intermediários menos eletrofílicos, destarte diminuindo sensivelmente a velocidade da reação. Este fato pôde ser observado em várias situações neste trabalho, quando

- o catalisador de transferência de fase brometo de tetraoctilamônio foi utilizado no sistema bifásico com o 1-metilindol (tabela 15, entrada 6);
 - protegeu-se o metoxiindol 5 com o grupo 2-piridilsulfonil (tabela 14);
 - realizou-se reações com o benzofurano em sistema bifásico na presença de bases como acetato e pivalato (tabela 15, entradas 4 e 5);
 - tentou-se arilar o benzofurano sob atmosfera de CO (tabela 16, entrada 9);
 - tentou-se arilar o benzofurano na presença de 2,2'-bipiridina (tabela 16, entrada 6)
- e
- utilizou-se brometo de paládio para se tentar arilar o benzotiofeno (tabela 19, entrada 2).

Os exemplos citados na literatura que fazem uso de ligantes precisam, não raro, de algumas horas para fazer com que as citadas reações se completem. Este fato não é um grande problema quando o eletrófilo utilizado é um iodeto ou um brometo de arila, que, em tese, podem ficar horas a fio em refluxo a mais de 100

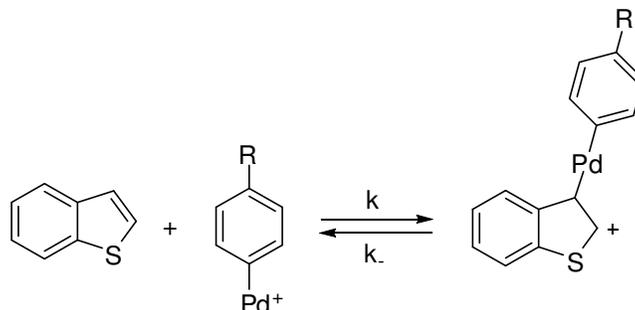
°C, mas no caso dos tetrafluoroboratos de arenodiazônio a figura é outra: em que pese sua grande estabilidade, principalmente se comparados aos cloretos de arenodiazônio,⁵⁴ os tetrafluoroboratos aqui utilizados não resistem longos tempos sob refluxo em altas temperaturas (uma das saídas para se acelerar uma reação que seja lenta devido à presença de ligantes), sob pena de processos de dediazotação (extrusão de N₂ por outras maneiras que não a desejada adição oxidativa) ocorrerem em grande quantidade, prejudicando os rendimentos observados. Desta maneira, uma espécie muito eletrofílica de paládio é requerida nos casos aqui descritos, o que incorre, necessariamente, na ausência de ligantes.

4.2.2. Estudos cinéticos

Outra evidência em prol de um mecanismo de substituição eletrofílica aromática foi obtida analisando-se as velocidades relativas da arilação do benzotiofeno em função dos substituintes presentes na posição *para* do sal de arenodiazônio. Sabe-se que para a maioria das reações de substituição eletrofílica aromática a etapa determinante da velocidade da reação é a quebra da aromaticidade do nucleófilo para a formação do intermediário de Wheland.⁵⁵ No caso deste trabalho, então, o equilíbrio mostrado no Esquema 41 provavelmente é a etapa lenta da reação de arilação direta:

⁵⁴ H. Zollinger, *Diazo Chemistry I*, VCH, Weinheim, 1994

⁵⁵ F.A. Carrol, *Perspectives on Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 2010



Esquema 41. Provável etapa lenta da arilação direta do benzotiofeno com sais de arenodiazônio.

A equação de Hammett, uma relação linear de energias livres, tem a seguinte forma:

$$\log \frac{k}{k_0} = \sigma \rho$$

Aplicando-se esta equação à reação mostrada na Tabela 19, tem-se que k_0 é a constante de velocidade da reação em que R é igual a H e k é a constante de velocidade das reações em que R é diferente de H. Os parâmetros σ e ρ refletem, respectivamente, a natureza eletrônica dos substituintes R e a magnitude com que a reação estudada é afetada pela natureza eletrônica destes substituintes; portanto, se a arilação direta do benzotiofeno com sais de arenodiazônio ora apresentada é, de fato, uma substituição eletrofílica aromática, deve-se esperar a obtenção de uma reta de inclinação ρ onde $\log(k/k_0)$ é uma função de σ . As velocidades relativas foram obtidas através de GC-MS (figura 17):

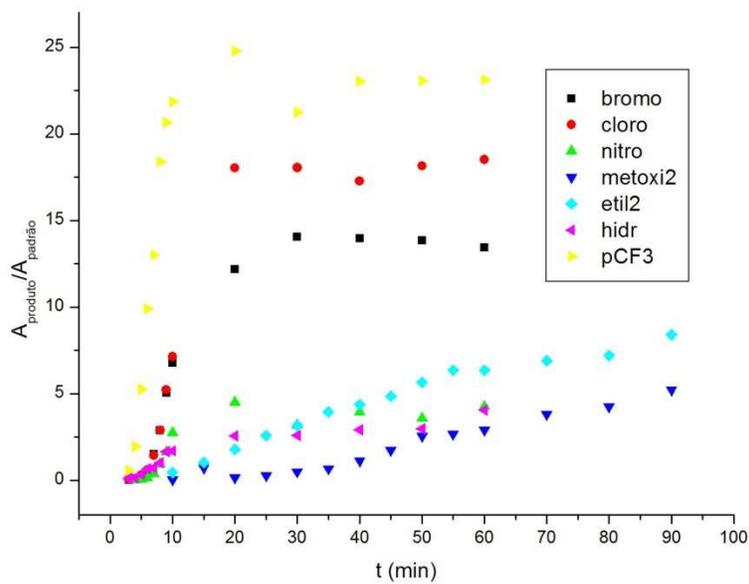
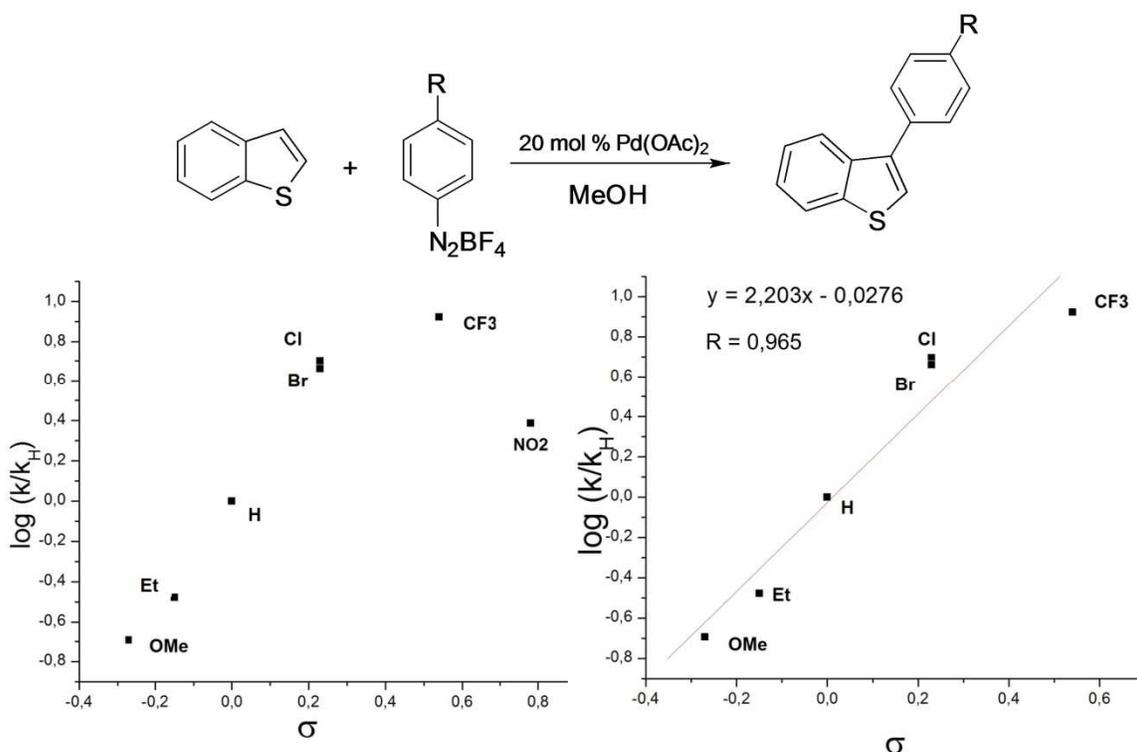


Figura 17. Formação dos produtos em função do tempo para a reação de arilação direta de benzotiofenos.

De fato, o que se observa é uma reta com boa linearidade (0,965 , valor não mostrado no gráfico à direita) quando se remove o tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazônio do gráfico à esquerda (Esquema 42). O comportamento da reação em função dos substituintes R está de acordo com o esperado: o substituinte OMe, doador de elétrons, resulta em uma reação significativamente mais lenta do que aquela do substituinte CF₃, extremamente retirador de elétrons do anel benzênico. Quando R é hidrogênio observa-se uma situação intermediária.



Esquema 42. Curva de Hammett relacionando os substituintes na posição *para* dos sais de arenodiazônio e as velocidades relativas de reação.

O fato de o grupo *p*-NO₂ não se encaixar na linearidade observada pode ser explicado a partir do efeito coordenante que este substituinte exerce em relação ao paládio. Um estudo recentemente publicado⁵⁶ mostrou através de cálculos que o grupo nitro é capaz de interagir fortemente com espécies de Pd(II), estabilizando-as. Desta forma, uma interação do tipo mostrado na figura 18 não pode ser descartada: o grupo nitro do sal de arenodiazônio - ou de seus eventuais subprodutos originados via decomposição radicalar (nitrobenzeno e nitroanisol, no caso de reações em metanol) -, ao se coordenar com o paládio, diminui consideravelmente a eletrofilicidade deste metal, dando origem a uma velocidade de reação inesperadamente baixa.

⁵⁶ N. Susperregui, K. Miqueu, J. Sotiropoulos, F. Callonec, E. Fouquet, F. Felpin, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7210.

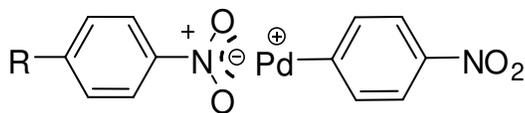


Figura 18. Provável efeito de estabilização exercido por grupos nitro. R pode ser N_2^+ (sal de arenodiazônio), H (nitrobenzeno) ou OMe (*p*-nitroanisol)

4.2.3 Estudos mecanísticos por ESI/MS

4.2.3.1 Breve apresentação da técnica

A Espectrometria de Massas (MS) é considerada umas das mais importantes ferramentas analíticas, sendo amplamente utilizada em diversas áreas da ciência.⁵⁷ Os métodos mais tradicionais são as técnicas de ionização por elétrons (EI) ou ionização química (CI). Embora bastante populares, elas são aplicáveis somente a analitos voláteis e termoestáveis – excluindo, portanto, substâncias de massa molecular elevada ou termolábeis. Neste sentido, a implementação das técnicas de ionização a pressão atmosférica (API-MS) foi um enorme avanço: técnicas como APCI (atmospheric pressure chemical ionization), APPI (atmospheric pressure photoionization) e ESI (*electrospray ionization*) são capazes de transferir ao espectrômetro de massas, de maneira íntegra, espécies que seriam degradadas ou não ionizadas por EI e CI.

A suavidade com que as técnicas de API geram e transferem íons para o espectrômetro de massas faz com que elas sejam excelentes ferramentas para o estudo do mecanismo de reações orgânicas: não só substratos e produtos são facilmente analisados, mas intermediários reativos são passíveis de observação via API, possibilitando o monitoramento de inúmeras transformações orgânicas, como

⁵⁷ F. W. McLafferty, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 18088-18089

acilação de Friedel-Crafts,⁵⁸ cicloadição de Diels-Alder,⁵⁹ reação de Wittig,⁶⁰ reação de Reformatsky,⁶¹ Baylis-Hillman,⁶² Matsuda-Heck,⁶³ entre outras. Dentre as técnicas de API, ESI é a mais utilizada para o estudo de mecanismos.⁶⁴

Em ESI, moléculas de baixo ou alto peso molecular, alta polaridade e complexidade estrutural são facilmente ionizadas e analisadas por espectrometria de massas. Nesta técnica, as espécies do analito são ionizadas em solução e transferidas para fase gasosa como entidades isoladas, geralmente na forma de moléculas protonadas ou cátions (modo positivo), ou ainda moléculas desprotonadas ou ânions (modo negativo). No processo de ionização por electrospray, uma solução da amostra em pH levemente ácido ou básico (ou neutra de um sal) é submetida a um spray eletrolítico sob pressão atmosférica. Um fino spray se forma (cone de Taylor) na presença de um campo elétrico de +4000V (ou -4000V). O contra-íon é oxidado (ou reduzido) e formam-se gotas com excesso de carga positiva ou negativa. O solvente evapora, e o volume das gotas é reduzido, dando origem a um aumento na repulsão entre os íons de mesma carga. Formam-se então gotas contendo apenas um íon (modelo CRM) ou os íons evaporam (são “ejetados”) das gotas para fase gasosa (modelo IEM de evaporação de íons).

⁵⁸ M. Speranza, C. Sparapani, *Radiochim. Acta* **1981**, 28, 87-92.

⁵⁹ (a) M. N. Eberlin, R. G. Cooks, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9226-9233. (b) M. N. Eberlin, *Int. J. Mass Spectrom.* **2004**, 235, 263-278. (c) L. W. Castle, M. L. Gross, *Org. Mass Spectrom.* **1989**, 24, 637-646.

⁶⁰ (a) C. L. Johlman, C. F. Ijames, C. L. Wilkins, T. H. Morton, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2628-2629. (b) R. C. Lum, J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7823-7832.

⁶¹ L. W. Castle, R. N. Hayes, M. L. Gross, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1990**, 2, 267-271.

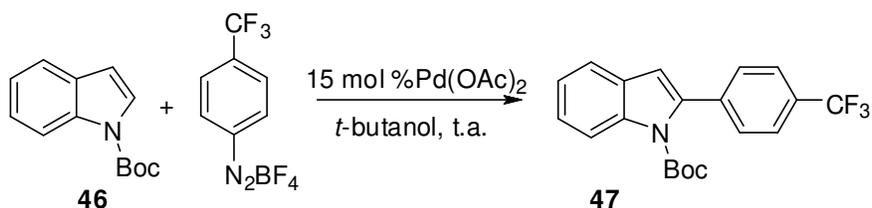
⁶² G. W. Amarante, H. M. S. Milagre, B. G. Vaz, B. R. V. Ferreira, M. N. Eberlin, F. Coelho, *J. Org. Chem.* **2008**, 74, 3031-3037.

⁶³ A. A. Sabino, A. H. L. Machado, C. R. D. Correia, M. N. Eberlin, *Angew Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2514-2518.

⁶⁴ F. Coelho, M. N. Eberlin, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5370-5372

Com isso, a técnica de ionização por *electrospray* foi utilizada para se analisar por espectrometria de massas as reações do 1-Boc indol **46**, do benzofurano e do benzotiofeno com sais de arenodiazônio. Os resultados são mostrados na seção a seguir:

4.2.3.2 Arilação do 1-Boc indol **46** com o tetrafluoroborato de 4-trifluorometilfenildiazônio em *t*-butanol



O perfil desta reação é mostrado na figura 19. É interessante notar que os sinais referentes às massas de 173 e 433 Da, relativos a moléculas do sal de diazônio, desaparecem com 80 minutos de reação, indicando o término da mesma. Deve-se também notar que a observação de uma espécie contendo paládio dá-se apenas com 20 minutos de reação, quando um sinal de 685 Da é observado (na figura ele se torna visível aos 40 minutos).

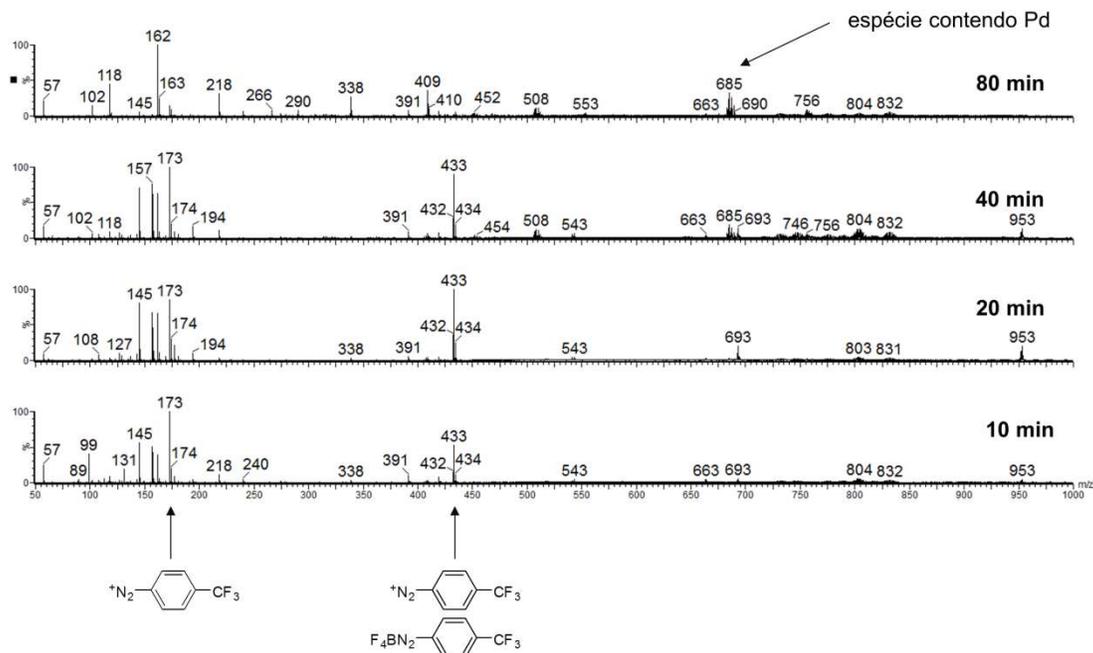


Figura 19. Perfil reacional da arilação do 1-Boc indol **46**

Este íon contendo paládio aparece com 20 min de reação em uma abundância muito pequena; no entanto, com 40 min de reação esta cresce consideravelmente. A razão m/z deste íon confere com o intermediário mostrado na figura 20: trata-se do cátion benzílico originado da substituição eletrofílica aromática mostrada na figura 4 com uma molécula do material de partida servindo como ligante para o paládio. Também foram retiradas amostras nos tempos de 80 e 120 minutos, com nenhuma outra espécie importante sendo detectada.

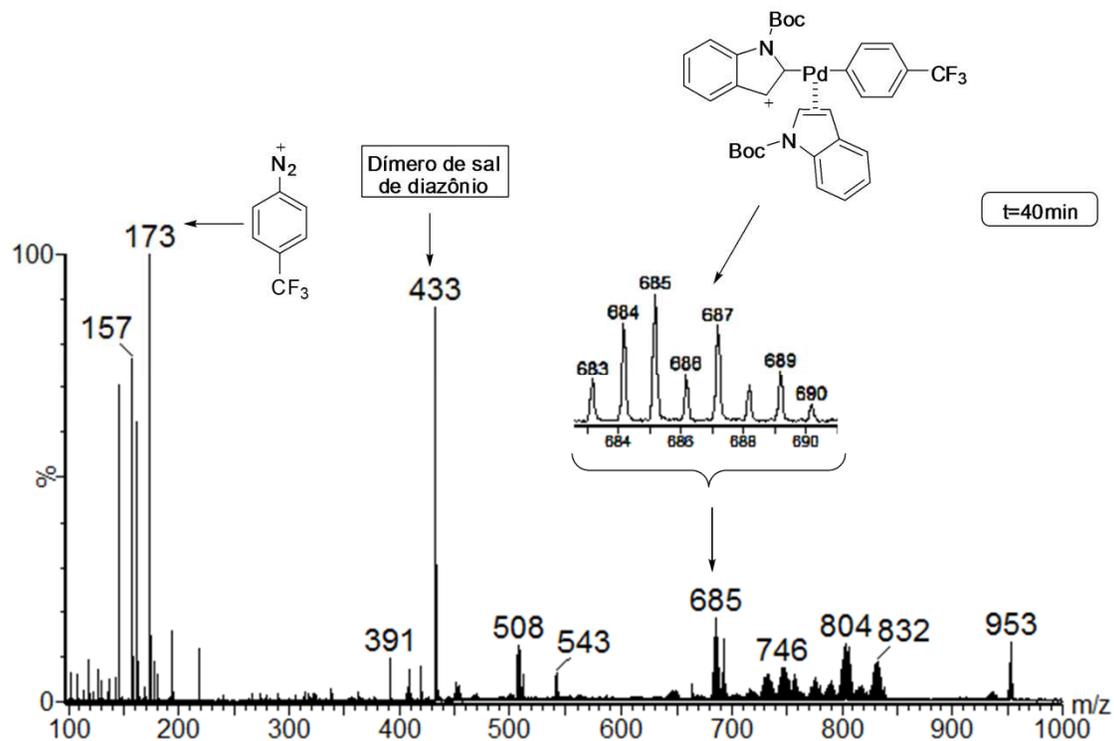


Figura 20. Espectro de ESI(+)-MS da reação de arilação do 1-Boc indol **6** com o tetrafluoroborato de 4-trifluorometilfenildiazônio com 40 min.

O espectro de MS/MS da espécie de 685 Da é mostrado abaixo (figura 21). Há perdas de isobutileno (56 Da), típicas do grupo Boc, assim como a perda de 217 Da, um valor de m/z correspondente ao do 1-Boc indol **46**.

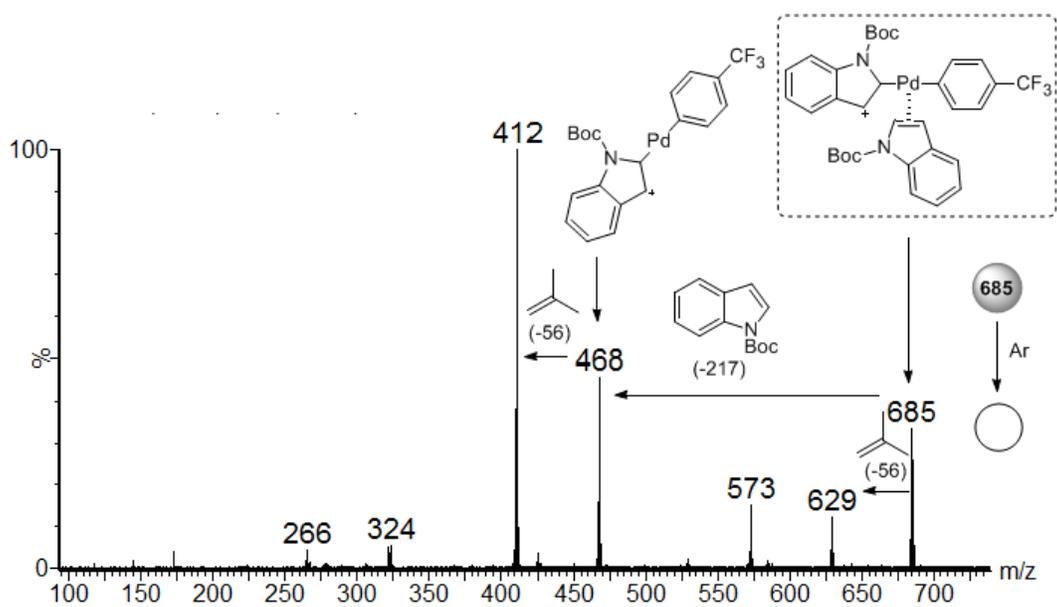
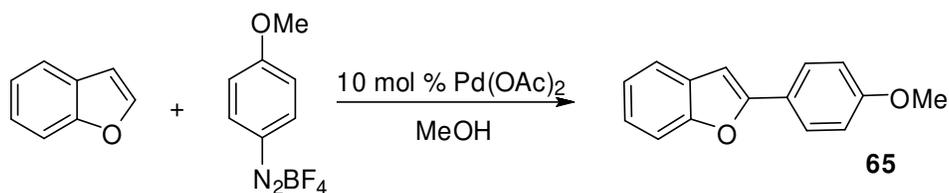


Figura 21. Espectro de MS/MS da espécie de 685 Da.

4.2.3.3 Arilação do benzofurano com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio em metanol



A análise desta reação por ESI no modo positivo mostra, já no tempo de 3,5 min, espécies de paládio (de 331 e 449 Da), cuja abundância diminui sensivelmente com 35 minutos, sugerindo o final da reação (figura 22). No tempo de 60 minutos a reação já está completa, uma vez que os sinais correspondentes aos intermediários de paládio virtualmente desapareceram. É interessante notar que já no início da reação há a formação de um azocomposto arilado (sinal de 359 Da).

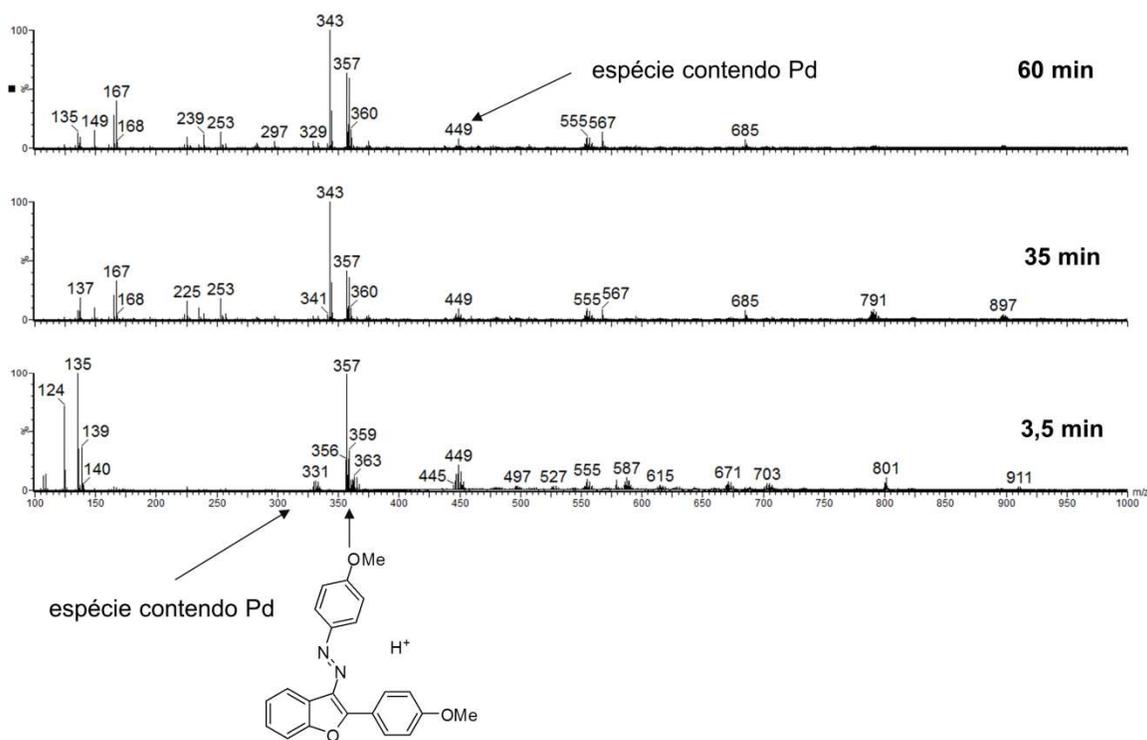


Figura 22. Perfil reacional da arilação do benzofurano com o tetrafluoroborato de fenildiazônio por ESI(+)-MS.

Uma ampliação do espectro correspondente ao tempo de 3,5 minutos é mostrada na figura 16. A espécie de 331 Da corresponde ao cátion benzílico originário do ataque do benzofurano na espécie catiônica de arilpaládio (**99** no Esquema 30). Esta mesma espécie aparece coordenada a uma molécula de metanol, fornecendo o íon de 363 Da. Deve-se notar os padrões isotópicos destes íons, que confirmam a presença de um átomo de paládio na estrutura destes. Outra espécie interessante é o íon de 449 Da, provavelmente originário da coordenação de uma molécula de benzofurano no átomo de paládio da espécie de 331 Da. Por sua vez, o produto já é detectável, em sua forma protonada, como um íon de 225 Da.

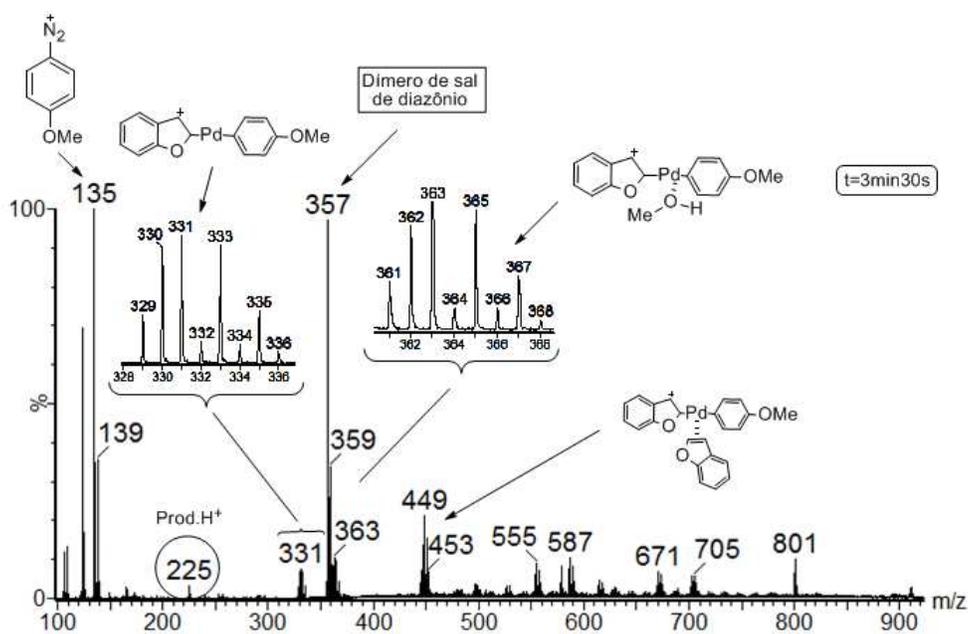


Figura 23. Espectro de ESI(+)-MS da reação de arilação do benzofurano com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio com 3,5 min.

O espectro de MS/MS da espécie de 331 Da mostra uma perda de 106 Da, correspondente a um átomo de paládio, provavelmente via eliminação reductiva, formando o cátion benzílico arilado correspondente (figura 24).

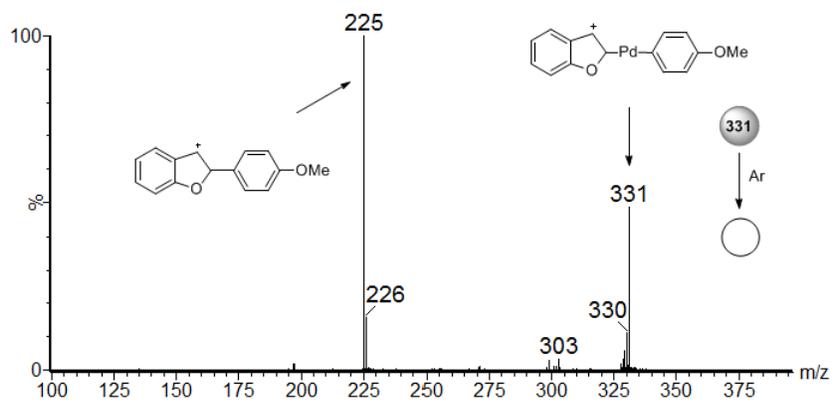


Figura 24. Espectro de MS/MS da espécie de 331 Da.

Como dito acima, aos 30 minutos a reação aproxima-se de seu fim: há o desaparecimento dos íons de 331 e 363 Da e uma visível diminuição da abundância da espécie de 449 Da. Além disso, surge um íon de grande abundância, com 343 Da, correspondente à associação entre um próton, uma molécula do produto e uma molécula de benzofurano. A abundância do íon de 359 Da também deve ser levada em conta: sua formação reduz consideravelmente o rendimento da reação.

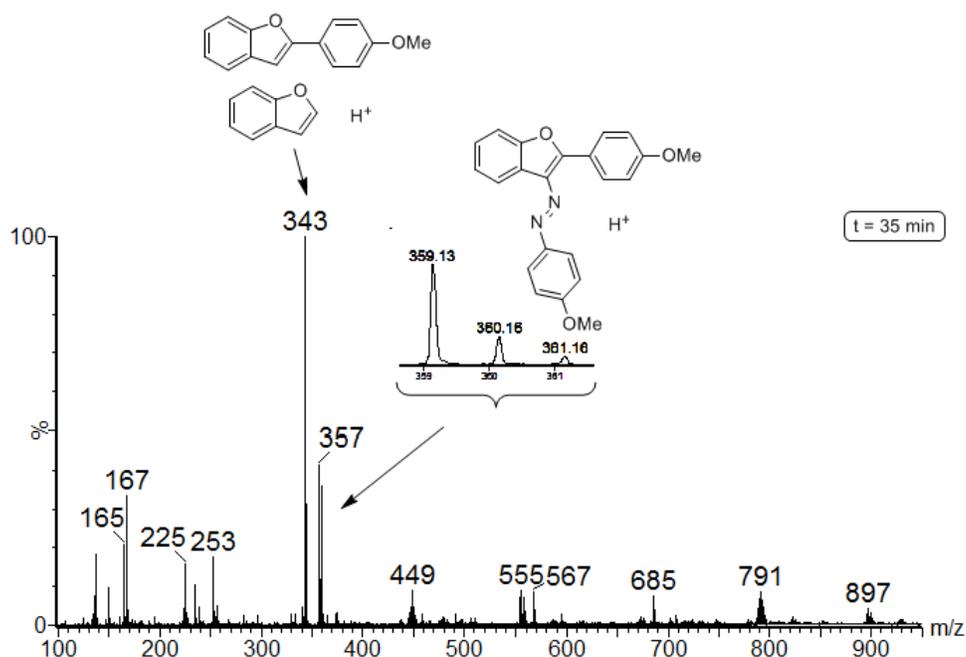
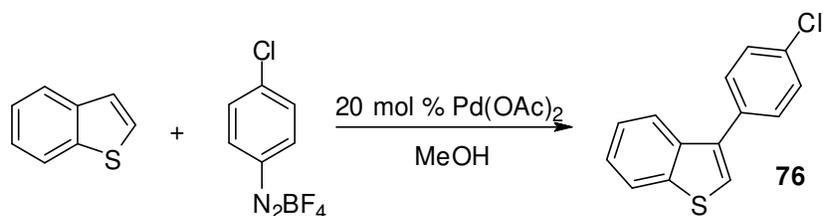


Figura 25. Em destaque no espectro o íon de 359 Da, correspondente ao azocomposto protonado.

4.2.3.4 Arilação do benzotiofeno com o tetrafluoroborato de 4-clorofenildiazônio em metanol



Esta reação também foi monitorada no modo positivo. Com um tempo de 2,5 min, apenas o grupo arenodiazônio e seus agregados foram observados. Aos 9 minutos de reação, espécies contendo paládio são detectadas, ao passo que com 25 minutos estas espécies desaparecem (figura 26).

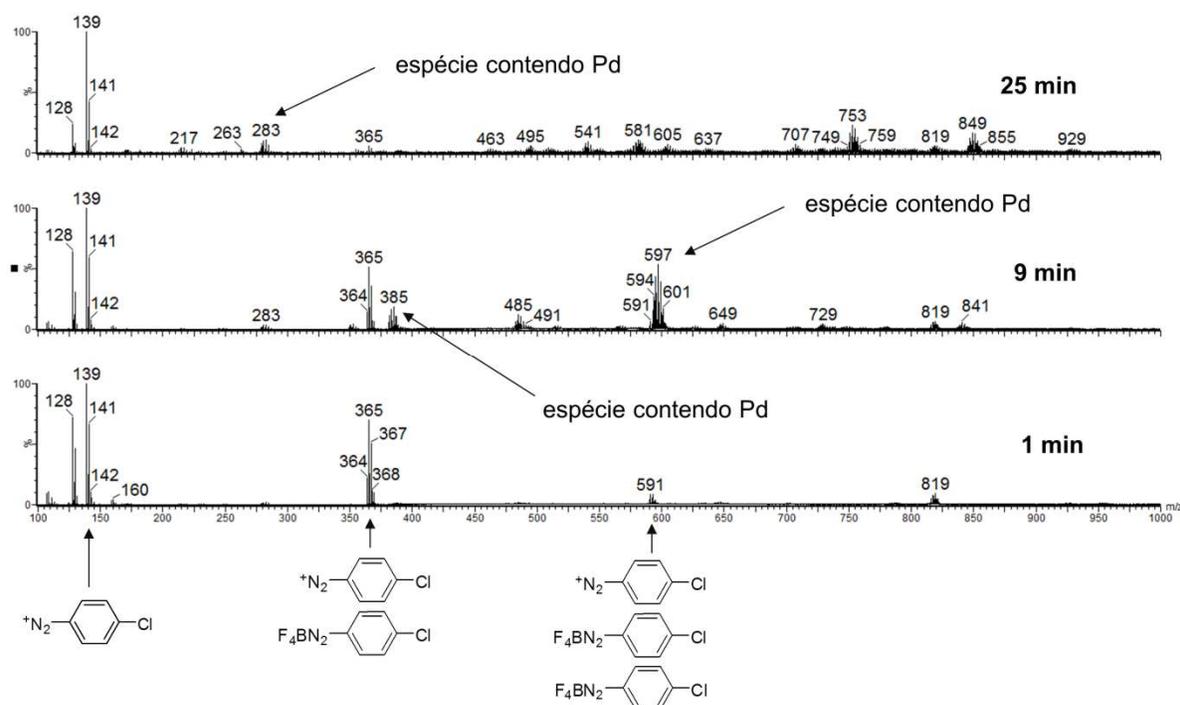


Figura 26. Perfil reacional da arilação do benzotiofeno com o tetrafluoroborato de 4-clorofenildiazônio.

A figura 27 mostra as espécies de paládio observadas com 9 minutos: ao lado do íon de 283 Da, produto da adição oxidativa do paládio no sal de arenodiazônio, foram observadas espécies de 351, 385 e 597 Da: estes íons contêm uma unidade (similar ao intermediário 103 proposto no Esquema 33) originária de um ataque nucleofílico do benzotiofeno no paládio da espécie catiônica de arilpaládio. Ao passo que o íon de 351 Da corresponde a esta unidade sem nenhum ligante, a espécie de 385 Da traz consigo uma molécula de metanol e a de 597 Da uma molécula de produto.

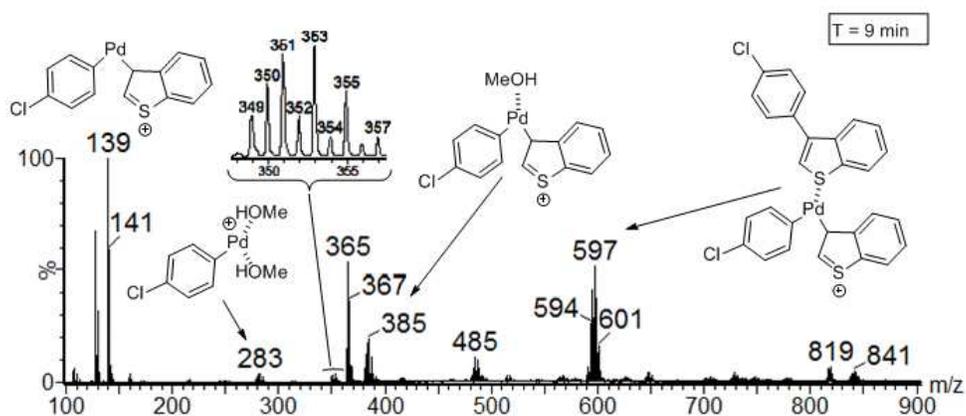


Figura 27. Espectro de ESI(+)-MS da reação de arilação do benzotiofeno com o tetrafluoroborato de 4-clorofenildiazônio com 9 min.

A fragmentação da espécie de 351 Da mostra perdas de HCl (36 Da) e de Pd (106 Da) (figura 28). Com 25 minutos todas as espécies contendo paládio desapareceram do espectro, denotando o final da reação.

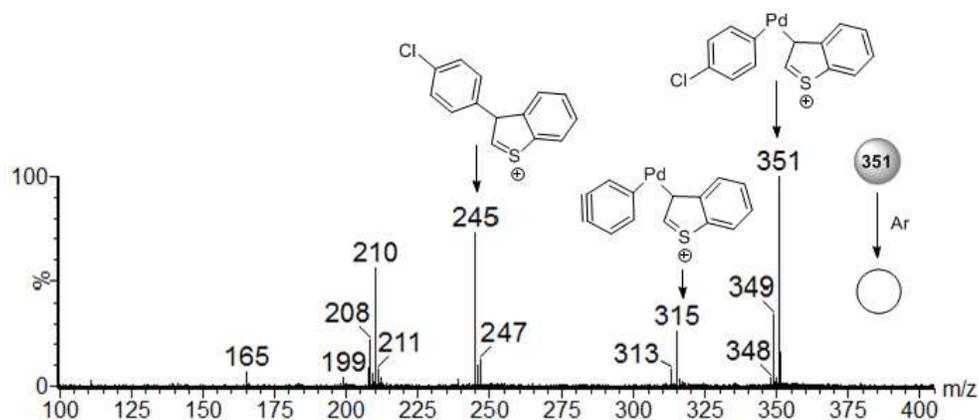


Figura 28. Espectro de MS/MS da espécie de 351 Da.

4.2.3.5 Reações em ácido acético.

Toda a discussão mecanística feita até aqui se baseou em observações feitas a partir de reações cujos solventes *não* eram ácidos orgânicos. Para as reações de arilação direta exibidas na tabela 8 (efetuadas em ácido acético ou outros ácidos orgânicos), há evidências apontando para outro tipo de mecanismo que não uma substituição eletrofílica aromática. A figura 29 mostra um perfil reacional obtido por ESI-MS da reação descrita na tabela 8, entrada 1:

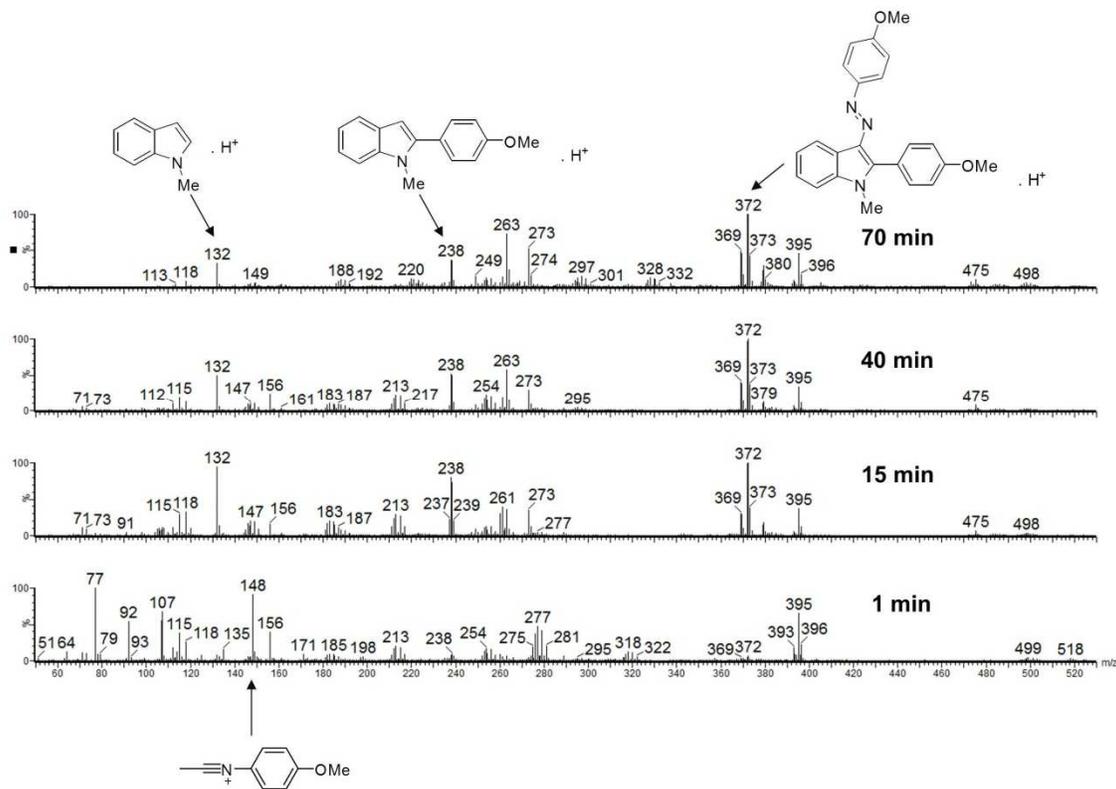


Figura 29. Perfil da reação de arilação do metilindol **25** com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio em ácido acético por ESI(+)-MS. As alíquotas reacionais foram dissolvidas em acetonitrila para serem injetadas no espectrômetro de massas.

Além da observação dos íons correspondentes ao material de partida, ao produto **27**, ao azocomposto **37** e ao produto de ataque da acetonitrila no cátion fenílico originário do sal de arenodiazônio, também foram observadas algumas espécies contendo paládio, como mostra a figura 30 abaixo:

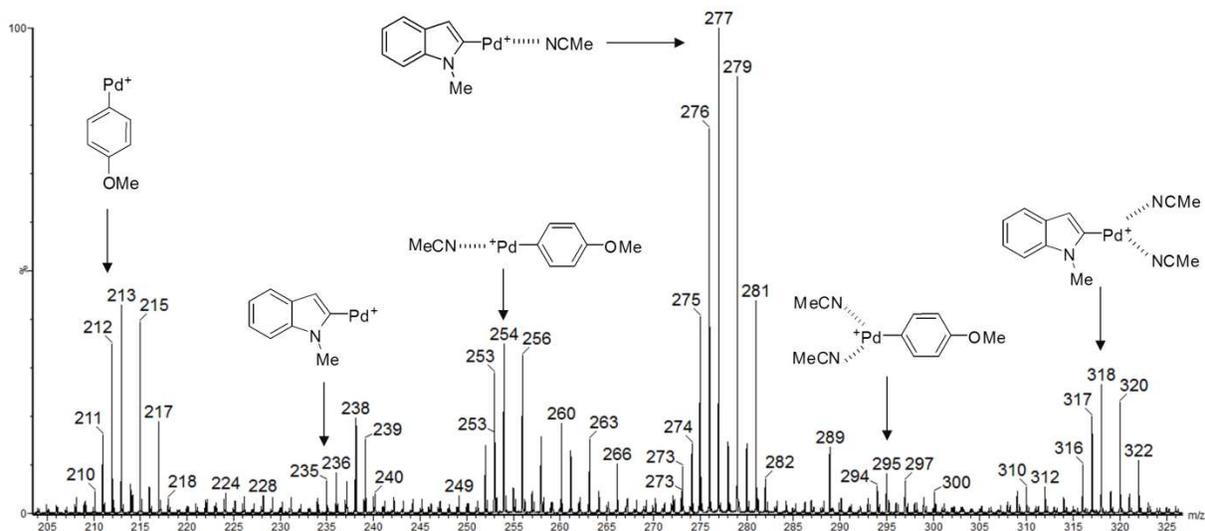


Figura 30. Ampliação do espectro de ESI(+)-MS em $t = 1$ min da figura 29.

Como se vê na figura acima, o produto de adição oxidativa de paládio zerovalente na molécula de arenodiazônio aparece em sinais de 212, 254 e 295 Da (nestes dois últimos com moléculas de acetonitrila associadas). Entretanto, o mais interessante é a presença de espécies paladadas de indol representadas pelos íons de 236, 277 e 318 Da, observadas já com 1 minuto de reação. Quando se toma esta ampliação para todos os tempos reacionais, percebe-se que as espécies de indol paladado são praticamente consumidas com 15 minutos de reação (com destaque para o virtual desaparecimento do intermediário de 277 Da), ao passo que os picos correspondentes ao anisol paladado podem ser vistos ainda com 70 minutos de reação (figura 31).

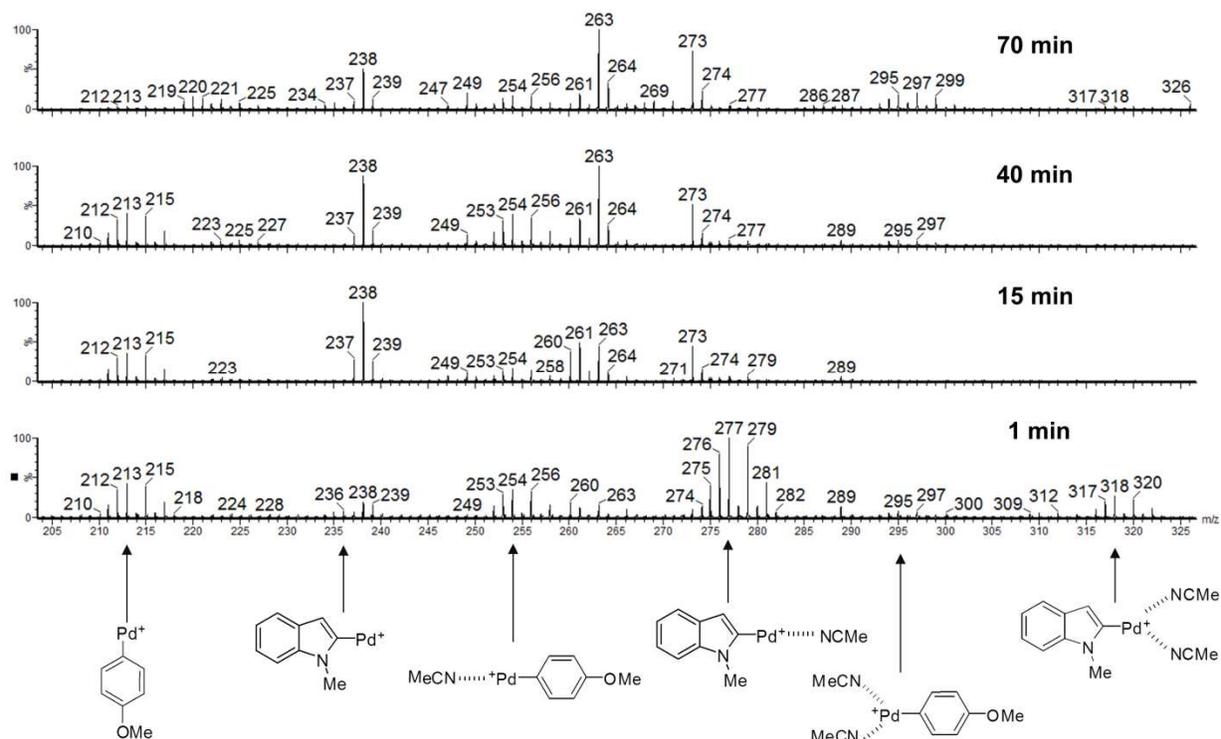
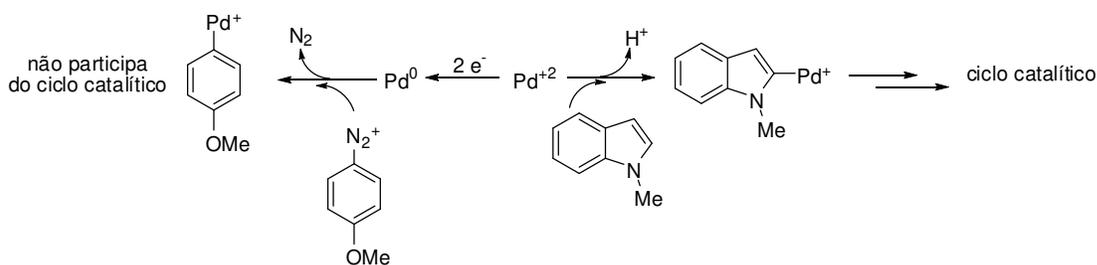


Figura 31. Perfil reacional da arilação do indol **25** em ácido acético mostrando algumas espécies de paládio observadas.

O desaparecimento dos picos das espécies paladadas de indol, associado à permanência dos picos correspondentes ao anisol paladado até o final da reação, sugere que a adição oxidativa de Pd(0) nas moléculas de arenodiazônio é uma reação que não integra o ciclo catalítico operante (Esquema 43), indicando outro mecanismo que não uma S_EAr :



Esquema 43. Dois caminhos reacionais para o paládio, sendo que um deles leva a um intermediário que não participa do ciclo catalítico.

Além destes sinais que correspondem a espécies de paládio, há um outro conjunto de íons, de abundância relativa muito menor, que também contém paládio e que reforça a idéia de um mecanismo diverso nestas reações em ácido acético:

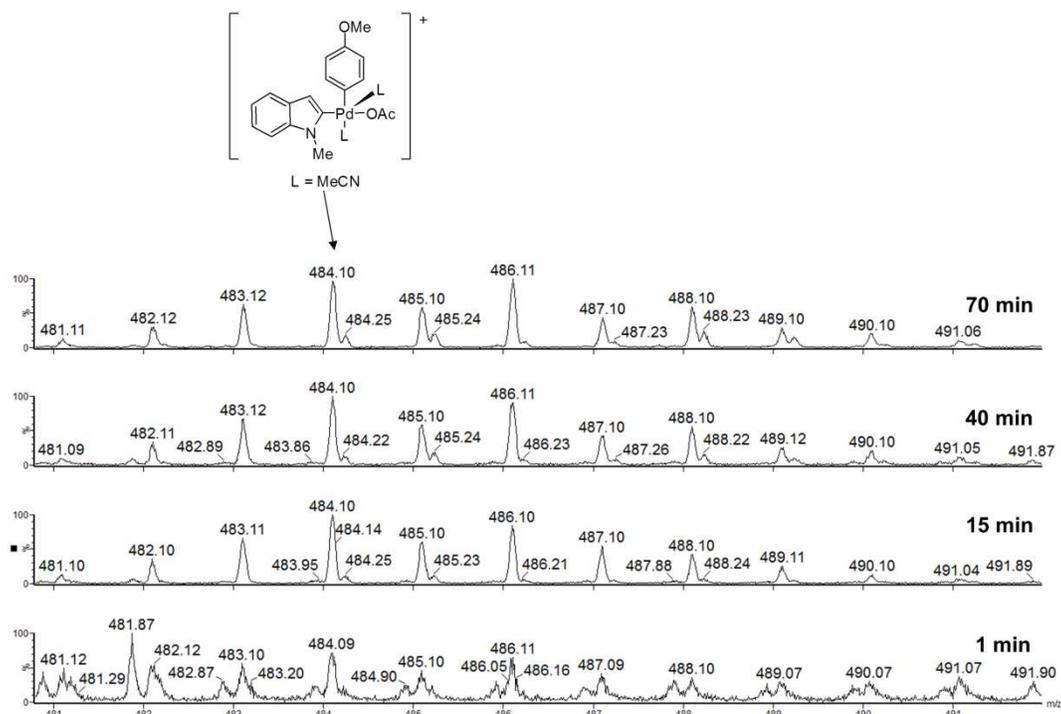


Figura 32. Intermediário de 484 Da com padrão isotópico de paládio

O íon de 484 Da mostrado na figura 32 pode ser atribuído a uma espécie de Pd(IV) originária da adição oxidativa de uma espécie de Pd(II) no sal de

arenodiazônio: compostos de Pd(IV) podem ser preparados a partir da reação de complexos de Pd(II) com agentes oxidantes.⁶⁵ Como sais de arenodiazônio podem ser classificados como bons oxidantes, dada a força termodinâmica favorecendo a extrusão de nitrogênio gasoso, as espécies paladadas de indol mostradas na figura 23 poderiam agir como redutores, dando origem a um complexo de Pd(IV). O espectro de MS/MS do íon de 484 Da é mostrado na figura 33: há perdas neutras de 41 (acetonitrila), 107 (radical fenílico), 106 (Pd) e 237 (produto **27**) que estão em consonância com a estrutura proposta.

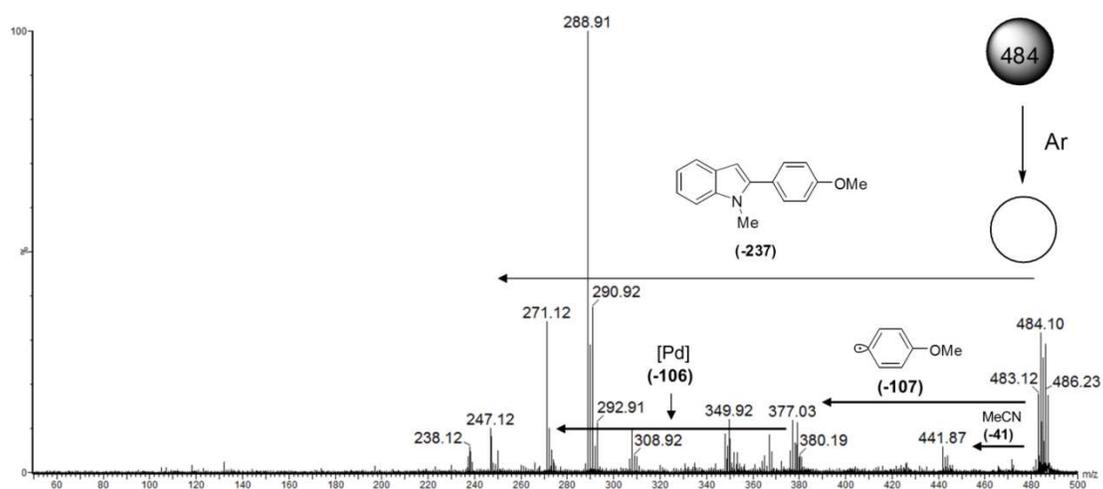
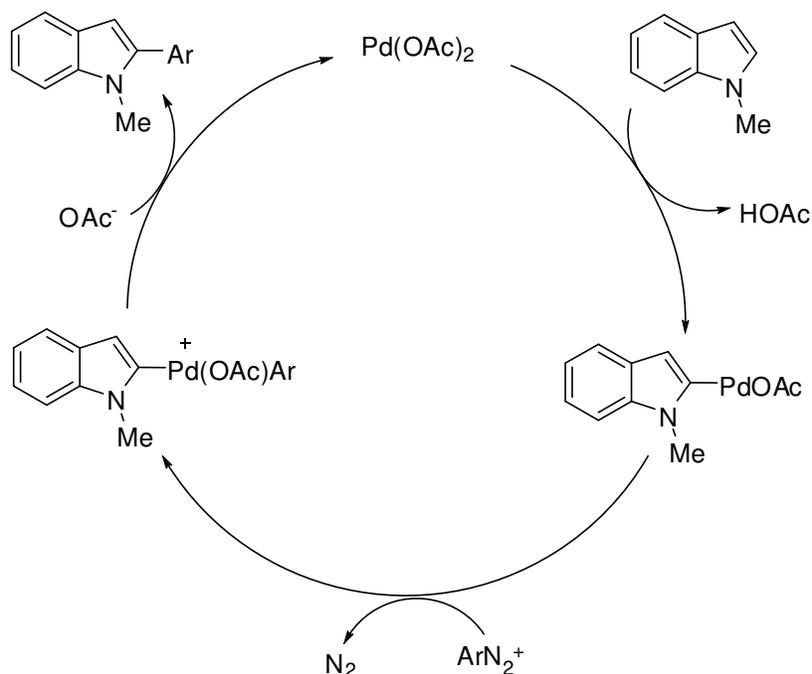


Figura 33. Espectro de MS/MS do íon de 484 Da.

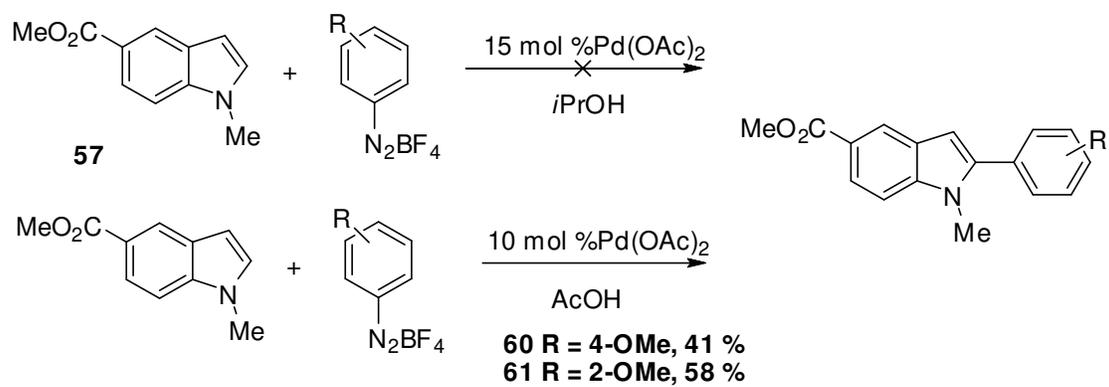
Ante o apresentado até aqui, o mecanismo das arilações diretas em ácido acético poderia ser aquele mostrado no Esquema 44: primeiramente, haveria uma etapa de CMD com a paladação do indol; após, este indol paladado realizaria uma adição oxidativa no sal de arenodiazônio, gerando um intermediário de Pd(IV). Eliminação redutiva liberaria o produto, regenerando a espécie de Pd(II) inicial.

⁶⁵ A.J. Hickman, M. Sanford, *Nature* **2012** 484, 177-185



Esquema 44. Proposta mecanística para a reação em ácido acético

Claramente, mais experimentos se fazem necessários para a confirmação de um mecanismo como o mostrado no Esquema 44. Ainda assim, há outra observação que deve ser mencionada: o carbometoxiindol **57** não reagiu com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio em solventes alcoólicos, ao passo que em ácido acético o produto **60** pôde ser obtido em um rendimento moderado de 41 % à temperatura ambiente. Um outro sal eletronicamente rico, o tetrafluoroborato de 2-metoxifenildiazônio, possibilitou o isolamento de **61** em 58 % também e ácido acético e à temperatura ambiente. Estes fatos são indícios de que os mecanismos em sistemas alcoólicos/bifásicos e em ácido acético são distintos. Em uma S_EAr, o carbometoxiindol não é nucleofílico o suficiente para atacar uma espécie de arilpaládio relativamente rica em elétrons; por outro lado, um mecanismo como o proposto no Esquema 44 poderia explicar a obtenção dos produtos **60** e **61**:



Esquema 45. Diferenças na reatividade do carbometoxiindol **57**.

5. Conclusões

As arilações do 1-metilindol, benzofurano e benzotiofeno foram efetuadas com rendimentos que variaram de razoáveis a bons. Uma das limitações impostas pelo indol é sua alta nucleofilicidade, que leva à formação de azocompostos. Para se contornar esta limitação, um sistema bifásico foi desenvolvido; ainda assim, apenas sais de arenodiazônio eletronicamente ricos puderam ser empregados. Tentativas de arilação com sais de arenodiazônio pobres em elétrons foram realizadas através da proteção do nitrogênio com grupos retiradores de elétrons (Boc e acetila), mas o escopo desta transformação foi surpreendentemente baixo (apenas o tetrafluoroborato de 4-trifluorometilfenildiazônio pode ser utilizado com sucesso).

O uso de indóis com grupos retiradores de elétrons, como o 1-metil-5-nitroindol e o 1-metil-5-carbometoxiindol, teve como objetivo minimizar a formação de azocompostos, além da óbvia expansão do escopo. A observação, depois de muita experimentação, de rendimentos apenas moderados não pode ser considerada totalmente desapontadora, uma vez que ela está em consonância com um dos mecanismos propostos no presente trabalho ($S_{E}Ar$): indóis desativados não são nucleofílicos o suficiente para atacar a espécie catiônica de arilpaládio.

O benzofurano, por sua vez, também vem para corroborar o mecanismo de $S_{E}Ar$: sais de arenodiazônio ricos em elétrons requerem uma grande quantidade do eletrófilo (4 equivalentes de benzofurano) e aquecimento para reagirem, ao passo que sais pobres em elétrons arilam o benzofurano à temperatura ambiente e com apenas um equivalente do heterociclo. Os rendimentos com o benzofurano são moderados provavelmente pela formação dos azocompostos correspondentes. O 2-metilfurano, eletronicamente mais rico que o benzofurano, pôde ser utilizado apenas com o tetrafluoroborato de 4-metoxidiazônio, um sal eletronicamente rico: sais pobres em elétrons forneceram os produtos desejados em rendimentos baixos.

No tocante ao benzotiofeno, há que se citar sua excelente regioselectividade para a arilação em C3. A carga inicial alta de paládio (20 mol %) deveu-se ao envenenamento deste catalisador pelo enxofre; tentativas subsequentes foram bem sucedidas para baixar esta carga, que pôde chegar a 5 mol %. Se comparado ao 1-metilindol e ao benzofurano, o benzotiofeno foi o heterociclo que proporcionou os melhores rendimentos. Este fato pode ser explicado pela baixa nucleofilicidade deste composto, minimizando a formação de azocompostos. O tiofeno, por sua vez, não teve o mesmo comportamento do benzotiofeno, sendo arilado apenas em baixos rendimentos. Chamam a atenção, contudo, as drásticas alterações de regioselectividade que advêm da natureza eletrônica do sal de arenodiazônio testado. Estas observações, certamente, abrem portas para investigações futuras.

Deve-se ter também em mente que as metodologias aqui apresentadas, se não apresentaram um amplo escopo, têm vantagens a partir de outro ponto de vista: elas são rápidas, operacionalmente simples e fazem uso de um eletrófilo de baixo custo (sais de arenodiazônio): enquanto muitos trabalhos demandam ausência de oxigênio, eletrófilos caros, ligantes fosfina, longos tempos reacionais e aquecimentos não raro acima de 100 °C, os procedimentos aqui descritos resumiram-se a misturar os reagentes num frasco reacional sob atmosfera aberta, adicionar um solvente não tratado e aquecer o sistema brandamente por, no máximo, algumas poucas horas.

Quanto ao aspecto mecanístico das presentes transformações, já na introdução deste texto pôde-se ver que há duas correntes: há quem acredite que as arilações diretas aconteçam de maneira semelhante à reação de Friedel-Crafts e há quem defenda um mecanismo de desprotonação-metalacão concertada (CMD). A conclusão a que o presente trabalho inevitavelmente chega é que não há um mecanismo unificado para todas as arilações diretas. Ao passo que no sistema

bifásico e em solventes alcoólicos todas as observações indicaram para uma S_EAr - conforme asseverado, entre outros fatos, pelos estudos de espectrometria de massas e também pelos estudos cinéticos -, as reações em ácido acético parecem operar por um caminho que, provavelmente, passa por um intermediário de Pd(IV). Como já dito anteriormente, outras investigações são necessárias para se afirmar categoricamente este fato, mas a possibilidade de se associar sais de arenodiazônio a compostos de paládio de alta valência abre, naturalmente, novos caminhos de pesquisa.

Finalmente, como já dito na referência 33(b), uma versão do presente trabalho foi publicado em *RSC Advances*.

6. Experimental

6.1 Materiais e métodos

Os reagentes e solventes utilizados no presente trabalho, inclusive os catalisadores de paládio, foram obtidos comercialmente, exceto quando mencionado. As reações envolvendo condições anidras foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio, em balão previamente seco (estufa anidra a 160 °C por no mínimo 4 horas) e flambado. A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia “flash”, utilizando-se sílica-gel Aldrich (230 - 400 mesh), com os respectivos sistemas de eluição sendo relatados junto aos dados espectroscópicos de cada composto. O acompanhamento reacional foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD), em cromatofolhas com sílica gel 60 F254 suportadas em placas de alumínio Merck (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm). A visualização dos compostos foi feita em lâmpada de UV, com reveladores de ácido fosfomolibdico 5 % em etanol e vanilina em etanol.

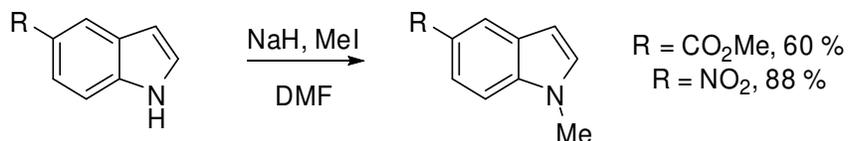
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C) e experimentos de NOESY foram adquiridos nos aparelhos Avance DPX 250 MHz (5,87 T), Bruker Avance III 400 MHz (9,40 T), Bruker Avance III 500 MHz (11,7 T) ou Bruker Avance III 600 MHz (14,09T). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal do tetrametilsilano (em análises feitas em clorofórmio deuterado) ou pelo solvente residual (em análises feitas em diclorometano e benzeno deuterados). As abreviações para a multiplicidade dos sinais de RMN obtidos são as seguintes: s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete, dd = duplo duplete, ddd = duplo duplo duplete. A determinação dos rendimentos por RMN de ^1H foi feita utilizando-se 1-bromo-3,5-

bis(trifluorometil)benzeno ou estireno como padrão interno: aos brutos reacionais a se analisar foram adicionadas quantidades conhecidas do padrão interno, com posterior homogeneização e retirada de uma alíquota para análise por RMN. A determinação do rendimento é feita comparando-se a integral de um sinal do padrão interno com a integral de um sinal conhecido do produto em análise.

Espectros de massas de alta resolução foram adquiridos em um CG/MS GCT Premier - Waters (ionização por elétrons - EI) ou em um Xevo Q-Tof Waters (ionização por eletrospray - ESI). Análises de absorção no infravermelho foram adquiridas em um aparelho MB100 Bomem (filme em cristal de NaCl ou pastilha de KBr contendo 1% de amostra) ou em um aparelho Thermo Nicolet IR200 (modo ATR – amostra pura ou solução) sobre cristal de germânio. As análises de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas de baixa resolução foram realizadas em um aparelho Agilent 7890A GC System equipado com uma coluna HP-5 MS (30m x 0,25mm x 0,25 μ m) acoplado a um detector espectrométrico de massas Agilent 5975C (quadrupolo). Os dados de difração de Raio-X foram coletados em um difratômetro Bruker Kappa APEX II Duo usando radiação de Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) a partir de um tubo selado foco-ajustado com um monocromador de grafite curvo. A temperatura da aquisição de dados foi mantida a 298 K. A redução dos dados e refinamento da célula foi realizada com o software APEX II (Bruker) e a determinação e refinamento estrutural, com o software *SHELXL97*.

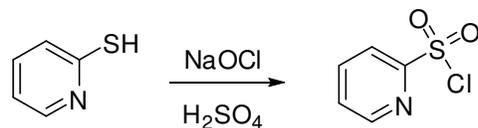
6.2 Síntese dos materiais de partida não adquiridos comercialmente

6.2.1 1-metil-5-nitro-1H-indol (53) e (1-metil-1H-indol)carboxilato de metila (57)⁶⁶



A uma solução do indol (2,5 mmol) em DMF seco (6 mL), adicionou-se NaH (60 % em disperso em óleo mineral, 120 mg, 3 mmol) sob atmosfera de nitrogênio a 0 °C. A mistura reacional foi então agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, sendo novamente resfriada a 0 °C . Adicionou-se então iodometano (3,00 mmol, 426 mg, 190 μL) de maneira lenta; a solução foi levada à temperatura ambiente e deixada sob agitação durante a noite. Após, adicionou-se água, e a fração orgânica foi extraída com éter etílico, seca com sulfato de magnésio, filtrada e purificada por cromatografia *flash*.

6.2.2 Cloreto de 2-piridilsulfonila⁶⁷



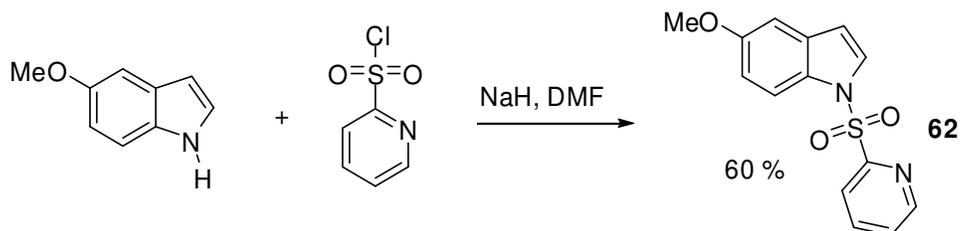
2-mercaptopiridina (1,13 g, 10,2 mmol) foi dissolvida em ácido sulfúrico concentrado (51 mL) para a formação de uma solução amarela, que foi resfriada a -

⁶⁶ M. Wang, M. Gao, K. D. Miller, G. W. Sledge, G. D. Hutchins, Q. H. Zheng, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 245-249

⁶⁷ J. Mun, A. A. Jabbar, N. S. Devi, S. Yin et al., *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 6738-6750

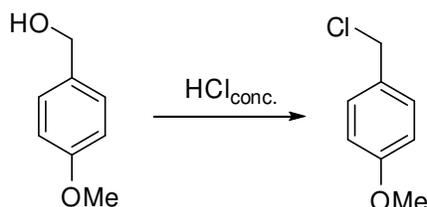
15°C. Uma solução aquosa de NaClO (5 %, 268 mL, 178,5 mmol de NaClO) foi adicionada lentamente à solução sob vigorosa agitação, de modo que a temperatura da mesma não passasse dos 10 °C. A solução foi agitada por 1 h a 0 °C, quando 100 mL de água foram lentamente adicionados. A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 200 mL). As frações orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio e concentradas sob vácuo para a obtenção de um óleo amarelo (955 mg, 53 % de rendimento).

6.2.3 5-metoxi-1-(piridina-2-ilsulfonil)-1H-indol (62)⁴²



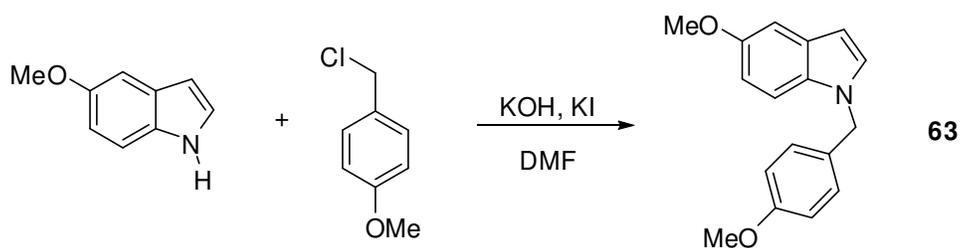
Uma mistura de 5-metoxi-1H-indol (500 mg, 3,4 mmol) e hidreto de sódio (60 % disperso em óleo mineral, 4,76 mmol, 190 mg) foi agitada em 8 mL de THF seco a 0 °C por 30 minutos. Após, cloreto de 2-piridilsulfonila (5,10 mmol, 903 mg) foi adicionado lentamente, com a mistura reacional sendo mantida sob agitação à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi interrompida adicionando-se 5 mL de solução saturada de cloreto de amônio, com a fase orgânica sendo extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fração orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e purificada por cromatografia *flash* para fornecer 585 mg de um sólido branco (60 % de rendimento).

6.2.4 1-clorometil-4-metoxibenzeno⁶⁸



Em um frasco foram adicionados 13,8 g (0,1 mol) de 4-metoxifenilmetanol e 25 mL de ácido clorídrico concentrado. Depois de vigorosa agitação por 15 minutos, o conteúdo do frasco foi transferido para um funil de separação, com a camada inferior (correspondente ao produto) sendo separada e seca com 2 g de cloreto de cálcio por 30 minutos. Remoção do CaCl_2 por filtração forneceu o produto, que não foi purificado para a próxima etapa.

6.2.5 5-metoxi-1-(4-metoxibenzil)-1H-indol (63)⁶⁹



A uma solução do 5-metoxi-1H-indol (400 mg, 2,72 mmol) em DMF seco (4 mL) foram adicionados KOH (300 mg, 3,50 mmol) e KI (450 mg, 2,72 mmol). Após agitação à temperatura ambiente por 30 minutos, a reação foi resfriada a 0 °C, quando o cloreto de alquila (468 mg, 3 mmol) foi adicionado, com a agitação sendo mantida por outros 30 minutos. A reação foi terminada com adição de água e

⁶⁸ K.Rorig, J. D. Johnston, R. W. Hamilton, T. J. Telinski, *Org. Synth.* **1956**, 36, 50

⁶⁹ M.J. Lai, C.C. Kuo, T.K. Yeh et al., *ChemMedChem* **2009**, 4, 588-593

extraída com diclorometano, sendo seca com sulfato de magnésio. Purificação por cromatografia *flash* forneceu o produto, um sólido branco, em 40 % de rendimento.

6.2.6 Preparo dos sais de arenodiazônio

Em um erlenmeyer, foram adicionados a anilina (10 mmol), água (5 mL) e HBF_4 (4,4 mL, 20 mmol). Após 15 minutos, sob forte agitação, o sistema foi resfriado a 0 °C e uma solução de nitrito de sódio (1,37 g, 20 mmol) em água (2 mL) foi adicionada lentamente, mantendo a temperatura abaixo de 0 °C. Após a adição de toda a solução de nitrito de sódio, a reação foi agitada vigorosamente por 30 minutos. O sólido formado foi filtrado em funil de Büchner e lavado com éter etílico, sendo dissolvido em acetona, com esta solução sendo filtrada. Ao filtrado adicionou-se éter etílico gelado, levando à precipitação do sal de arenodiazônio. Este foi redissolvido em acetona, com a solução sendo filtrada novamente e o sal de arenodiazônio recristalizado com éter etílico gelado. Este processo de recristalização foi repetido mais duas vezes. O sal foi finalmente filtrado e seco em bomba de alto vácuo.

6.3 Procedimentos para as arilações diretas

Arilação do 1-metilindol em ácido acético. Em um balão de fundo redondo equipado com uma barra de agitação, adicionou-se o indol (29 mg, 0,22 mmol), o sal de diazônio (0,22 mmol), acetato de paládio (5 mg, 0,022 mmol) e 1 mL de ácido acético. A mistura foi agitada à temperatura ambiente até o consumo do sal de arenodiazônio, que foi monitorado pela sua reação com β -naftol (presença do sal de arenodiazônio forma um composto diazo de forte coloração vermelha). Quando a reação se completou, o ácido acético foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto

reacional dissolvido em acetato de etila. Esta solução foi então filtrada em celite, lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, seca com sulfato de magnésio, filtrada e cromatografada em sílica gel para fornecer o arilindol correspondente.

Arilação do 1-metilindol em água/éter diisopropílico. Em um balão de fundo redondo equipado com uma barra de agitação e um condensador de refluxo, adicionou-se o indol (29 mg, 0,22 mmol), o sal de diazônio (0,44 mmol), acetato de paládio (5 mg, 0,022 mmol), 4 mL de água e 2 mL de éter diisopropílico. A mistura foi agitada sob aquecimento de 40 °C até o completo consumo do material de partida, quando então a reação foi filtrada em celite utilizando-se acetato de etila como eluente. Esta solução orgânica foi então lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, seca com sulfato de magnésio, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e cromatografada em sílica gel para fornecer os arilindóis correspondentes.

Arilações dos indóis em solventes alcoólicos. Em um balão de fundo redondo equipado com uma barra de agitação, adicionou-se o indol (0,22 mmol), o sal de diazônio (0,44 mmol), acetato de paládio e 1 mL do solvente alcoólico correspondente. A mistura foi agitada à temperatura apropriada até o consumo do material de partida, quando então ela foi filtrada em celite com acetato de etila como eluente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, seca com sulfato de magnésio, filtrada e cromatografada em sílica gel para fornecer o arilindol correspondente.

Arilação do benzofurano no sistema bifásico. Procedimento idêntico ao utilizado para o 1-metilindol, com exceção da estequiometria e da temperatura:

benzofurano (207 mg, 1,76 mmol, 4 equiv.) e sal de diazônio (0,44 mmol). As reações foram feitas sob aquecimento de 85 °C.

Arilação do benzofurano em methanol com sais de arenodiazônio eletronicamente ricos. A um balão de fundo redondo equipado com uma barra de agitação e condensador de refluxo foram adicionados o benzofurano (103 mg, 0,88 mmol, 4 equiv.), o sal de arenodiazônio (0,22 mmol, 1 equiv.), acetato de paládio (5 mg, 0,022 mmol) e metanol (1 mL). A mistura foi mantida sob refluxo até o completo consumo do sal de arenodiazônio. A reação foi então filtrada em celite com acetato de etila como eluente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, seca com sulfato de magnésio, filtrada e cromatografada em sílica gel para fornecer o arilbenzofurano correspondente.

Arilação do benzofurano em methanol com sais de arenodiazônio eletronicamente pobres. A um balão de fundo redondo equipado com uma barra de agitação e condensador de refluxo foram adicionados o benzofurano (26 mg, 0,22 mmol, 1 equiv.), o sal de arenodiazônio (0,44 mmol, 2 equiv.), acetato de paládio (5 mg, 0,022 mmol) e metanol (1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente até o completo consumo do material de partida. A reação foi então filtrada em celite com acetato de etila como eluente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, seca com sulfato de magnésio, filtrada e cromatografada em sílica gel para fornecer o arilbenzofurano correspondente.

Arilação do benzotiofeno. A um balão de fundo redondo equipado com uma barra de agitação e condensador de refluxo foram adicionados o benzotiofeno (29 mg, 0,22 mmol, 1 equiv.), o sal de arenodiazônio (0,44 mmol, 2 equiv.), acetato de paládio (10 mg, 0,044 mmol) e metanol (1 mL). A mistura foi agitada sob aquecimento de 50 °C até o completo consumo do material de partida. A reação foi

então filtrada em celite com acetato de etila como eluente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, seca com sulfato de magnésio, filtrada e cromatografada em sílica gel para fornecer o arilbenzofurano correspondente.

Arilações do tiofeno, 2-metilfurano e otimizações das condições de arilação do benzofurano e do benzotiofeno. Todos estes procedimentos são semelhantes ao descrito para o benzotiofeno acima, sempre com o reagente limitante sendo mantido a uma concentração de $0,22 \text{ mmol L}^{-1}$.

6.4 Construção da curva de Hammet

As reações foram realizadas da maneira acima descrita para o benzotiofeno (duplicando-se a escala). A cada reação montada foram adicionados 30 mg de 4-cloronitrobenzeno como padrão interno. A tempos predeterminados foram retiradas alíquotas de $2 \mu\text{L}$ das reações com um pipetador automático, com estas alíquotas sendo filtradas em sílica com 5 mL de acetato de etila como eluente. As análises das alíquotas foram feitas via GC-MS (ver seção 6.1).

As condições cromatográficas utilizadas foram otimizadas para cada composto. O modo de detecção utilizado foi o SIM (*selected ion monitoring*, monitoramento de íon selecionado), com os seguintes íons (em Da) sendo escolhidos:

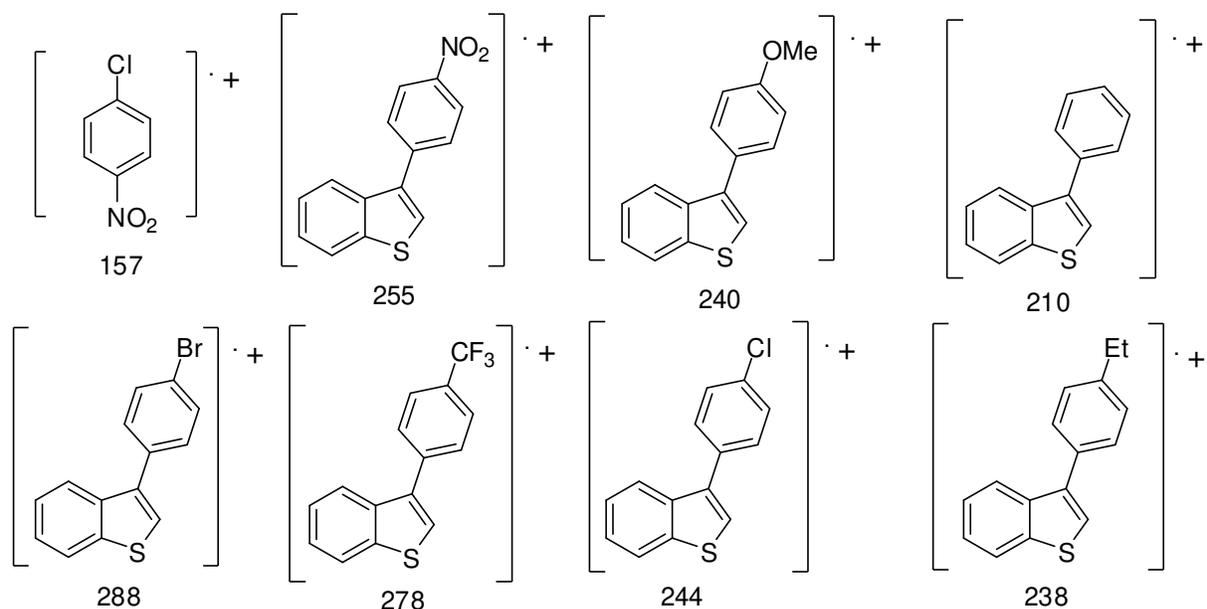


Figura 34. Íons escolhidos para monitoramento por GC-MS.

Os experimentos foram realizados em duplicata, e cada corrida cromatográfica foi feita também em duplicata. Através da inclusão em um gráfico da razão das áreas dos picos do produto e do padrão interno em função do tempo, obteve-se uma curva da forma mostrada na figura 35. Como a velocidade inicial de uma reação bimolecular é aproximadamente constante,⁷⁰ plotou-se a inclinação da reta mostrada na figura 35 em função do parâmetro σ_p do grupo CF_3 . O mesmo procedimento foi feito com os demais produtos, obtendo-se assim a curva de Hammet mostrada no Esquema 40.

⁷⁰ D.A. McQuarrie, J.D. Simon, *Physical Chemistry: a Molecular Approach*, University Science Books, Sausalito, 1997

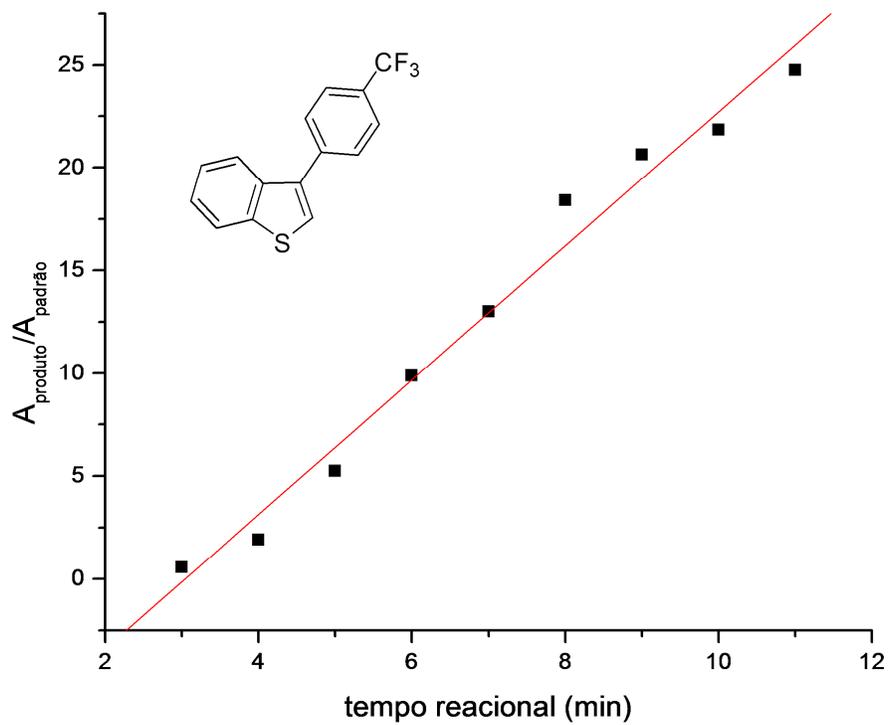


Figura 35. Exemplo de gráfico do aparecimento do produto em função do tempo reacional utilizado na construção da curva de Hammet.

6.5 Acompanhamento reacional por ESI-MS

Todos os experimentos foram executados em um espectrômetro *tandem Waters Synapt G1 HDMS* (high definition mass spectrometer, Manchester, UK) equipado com fonte de ionização ESI em modo positivo. Para condições típicas de ionização por *electrospray* (ESI), as amostras foram diretamente injetadas na fonte de ESI utilizando-se uma bomba de seringa a um fluxo de 10 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. As condições de voltagem foram: voltagem de capilar = 3000 eV; cone = 30 eV; temperature da fonte = 100°C; temperature de desolvatação = 100°C. As espécies catiônicas foram submetidas a dissociação induzida por colisão (CID) com argônio utilizando energias de colisão variando entre 5 e 45 eV.

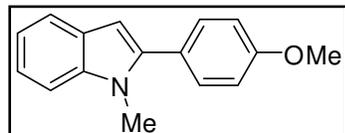
A análise das reações por ESI-MS foi feita da seguinte forma:

(a) reações em solventes alcoólicos (metanol e *t*-butanol): em tempos pré-determinados, tomou-se uma alíquota de 1 μL do meio reacional, dissolvendo-se a mesma em 1 mL de metanol (contendo 0,1 % em volume de ácido fórmico). Após homogeneização, a amostra foi injetada.

(b) reações em ácido acético: em tempos pré-determinados, tomou-se uma alíquota de 1 μL do meio reacional, dissolvendo-se a mesma em 1 mL de acetonitrila (contendo 0,1 % em volume de ácido fórmico). Após homogeneização, a amostra foi injetada.

6.6 Caracterização dos compostos obtidos

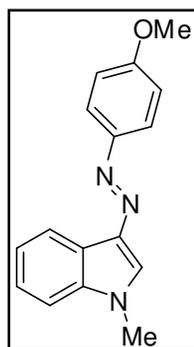
2-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-indol (27)



Sólido branco cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁷¹ R_f 0,27 (10% acetato de etila/hexanos). RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3):

7,62 (d, 1H, $^3J = 7,5$ Hz), 7,43 (d, 2H, $^3J = 10$ Hz), 7,34 (d, 1H, $^3J = 7,5$ Hz), 7,26 - 7,10 (m, 2H), 7,00 (d, 2H, $^3J = 10$ Hz), 6,50 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (s, 3H). RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): 159,4 , 141,4 , 138,1 , 130,6 , 128,0 , 125,3 , 121,4 , 120,3 , 119,8 , 114,0 , 109,5 , 101,0 , 55,4 , 31,0.

(E)- 3-[(4-metoxifenil)diazenil]-1-metil-1H-indol (30)



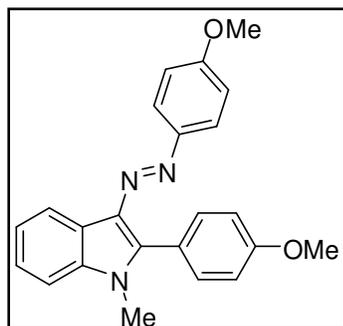
Sólido amarelo cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁷² R_f 0,36 (25 % acetato de etila/hexanos). RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 8,55 (d, 1H, $^3J = 6,0$ Hz), 7,85 (d, 2H, $^3J = 9,0$ Hz), 7,81 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,00 (d, 2H, $^3J = 9,0$ Hz), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H) . RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): 160,4 , 148,2 , 137,3 , 135,3 , 133,5 , 123,8 , 123,2 ,

123,3 , 122,6 , 119,7 , 114,1 , 109,3 , 55,5 , 33,4.

⁷¹ L. Wang, W. Yi, C. Cai., Chem. Comm. **2011**, 47, 806-808

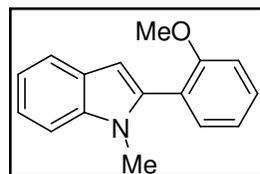
⁷² H.A. Albar, A.S. Shawali, M.A. Abdaliah, Can. J. Chem. **1993**, 71, 2144-2149

(E)-2-(4-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)diazenil]-1-metil-1H-indol (31)



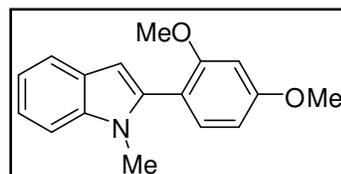
Sólido amarelo não descrito na literatura. P.F.: 179-181°C. R_f 0,24 (15 % acetato de etila/hexanos) RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,66 (d, 1H, $^3J = 7,0$ Hz), 7,76 (d, 2H, $^3J = 9,0$ Hz), 7,58 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz), 7,39-7,31 (m, 3H), 7,07 (d, 2H, $^3J = 9,0$ Hz), 6,94 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz), 3,91 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): 160,1 , 160,0 , 148,7 , 145,3 , 137,4 , 133,0 , 132,2 , 123,7 , 123,3 , 123,2 , 122,9 , 122,1 , 119,0 , 113,9 , 113,6 , 109,4 , 55,5 , 55,4 , 31,5. EMAR (ESI+): valor calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2.\text{H}]^+$: 372,1712 Da; encontrado: 372,1736 Da

2-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol (32).



Óleo incolor cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁷³ R_f 0,24 (2,5 % acetato de etila/hexanos). RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): 7,63 (d, 1H, $^3J = 7,9$ Hz), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 7,24 - 6,96 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,58 (s, 3H). RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): 157,5 , 138,5 , 137,6 , 132,5 , 130,1 , 128,0 , 122,0 , 121,3 , 120,7 , 120,4 , 119,4 , 110,8 , 109,3 , 101,7 , 55,5 , 30,7.

2-(2,4-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indol (33)

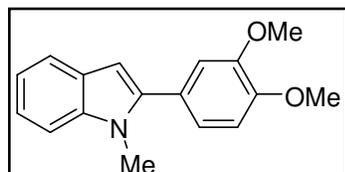


Sólido branco não descrito na literatura. P.F. 123-125 °C. R_f 0,30 (10% acetato de etila/hexanos). RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2): 7,58 (d, 1H, $^3J = 7,9$ Hz), 7,34 (d, 1H, $^3J = 8,2$ Hz), 7,28 (d, 1H, $^3J = 10$ Hz), 7,19 (dd, 1H, $^3J_1 = ^3J_2 = 5,0$ Hz), 7,08 (dd, 1H, $^3J_1 = ^3J_2 = 5,0$ Hz), 6,61 - 6,60 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H),

⁷³ L. Wang, W. Yi, C.Cai, *Chem. Comm.* **2011**, 47, 806-808

3,54 (s, 3H). RMN de ^{13}C (126 MHz, CD_2Cl_2): 162,3 , 159,2 , 139,2 , 138,1 , 133,5 , 128,5 , 121,5 , 120,5 , 119,8 , 115,0 , 109,8 , 105,2 , 101,8 , 99,0 , 56,0 , 56,0 , 31,0. IV (KBr) 3452, 3050, 3013, 2997, 1610, 1470, 1304, 1207, 1158. EMAR (IE): valor calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2]^+$: 267,1259 Da; encontrado: 267,1250 Da.

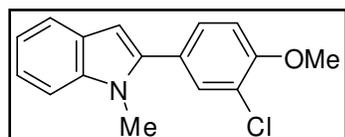
2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-1H-indol (34)



Sólido branco cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁷⁴ R_f 0,27 (15 % acetato de etila/hexanos) RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz):

7,62 (d, 1H, $^3J = 7,8$ Hz), 7,35 (d, 1H, $^3J = 8,3$ Hz), 7,24-6,95 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz): 149,0 , 148,8 , 141,5 , 138,1 , 127,9 , 125,5 , 121,9 , 121,5 , 120,3 , 119,8 , 112,7 , 111,1 , 109,5 , 101,1 , 55,97 , 31,1.

2-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-metil-1H-indol (35)

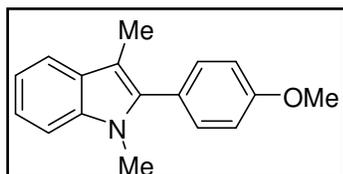


Sólido branco não descrito na literatura. P.F. 115-116 °C. R_f 0,27 (5 % acetato de etila/hexanos) RMN de ^1H (CD_2Cl_2 , 500 MHz): 7,58 (d, 1H, $^3J = 8,0$ Hz), 7,54 (d, 1H,

$^3J = 2,5$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $^3J_1 = 10$ Hz; $^3J_2 = 2,5$ Hz), 7,36 (d, 1H, $^3J = 8,0$ Hz), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,62 (d, 1H, $^3J = 8,5$ Hz), 6,50 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,72 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CD_2Cl_2 , 125 MHz): 155,5 , 140,6 , 138,9 , 131,5 , 129,4 , 128,5 , 126,7 , 122,9 , 122,2 , 120,8 , 120,3 , 112,6 , 110,2 , 101,9 , 56,8 , 31,6. EMBR (IE): 271 (M^+), 256, 220, 192, 178, 165, 135.

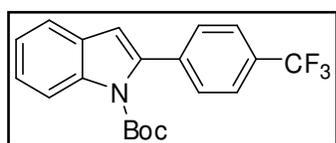
⁷⁴ P.G. Alsabeh, R.J. Lundgren, L.E. Longobardi, M. Stradiotto, *Chem. Comm.* **2011**, 47, 6936-6938

2-(4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1H-indol (37)



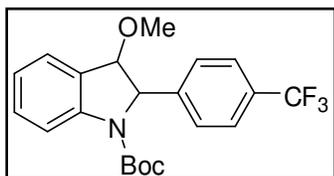
Sólido branco cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁷⁵ $R_f = 0,28$ (6,5 % acetato de etila/hexanos) RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 7,58 (d, 1H, $^3J = 7,8$ Hz), 7,33-7,14 (m, 6H), 7,02 (d, 2H, $^3J = 8,8$ Hz), 3,88 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5 MHz): 159,3 , 137,5 , 137,1 , 131,8 , 128,4 , 124,4 , 121,5 , 119,0 , 118,6 , 113,8 , 109,1 , 108,2 , 55,3 , 30,8 , 9,3.

2-4-(trifluorometilfenil)-1H-indol carboxilato de *t*-butila (47).



Sólido branco cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁷⁶ $R_f 0,37$ (20% diclorometano/hexanos). RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): 8,22 (d, 1H, $^3J = 8,2$ Hz), 7,66 (d, 2H, $^3J = 8,2$ Hz), 7,61 - 7,50 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 1,33 (s, 9H). RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): 149,9 , 138,8 , 138,6 , 137,6 , 129,6 (q, $^2J_{CF} = 31,3$ Hz) , 129,0 , 124,9 , 124,7 , 124,1 (q, $^1J_{CF} = 270$ Hz) , 123,2 , 120,7 , 115,4 , 111,0 , 83,9 , 27,8.

2-4-(trifluorometilfenil)-3-metoxi-2,3-diidro-1H-indol carboxilato de *t*-butila (48).



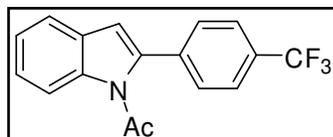
Um óleo amarelo-escuro que se decompõe em alguns dias mesmo guardado no *freezer*. $R_f 0,25$ (30 % hexanos/diclorometano). RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2): 8,02 (sinal largo, presença de rotâmeros, 1H), 7,57 (d, 2H, $^3J = 8,0$ Hz), 7,42 (t, 1H, $^3J = 12$ Hz), 7,36 (d, 1H, $^3J = 8,0$ Hz), 7,27 (d, 2H, $^3J = 8,0$ Hz), 7,08 (t, 1H, 3J

⁷⁵ X. Zeng, R. Kinjo, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 942-945

⁷⁶ S.E. Denmark, J.D. Baird. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3649-3652

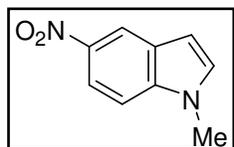
= 8,0 Hz), 5,28 (sinal largo, presença de rotâmeros, 1H), 4,49 (sinal largo, presença de rotâmeros, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,27 (sinal largo, 9H). EMBR (IE): 393,1 , 361,2 , 337,1 , 320,1, 306,0, 278,1, 261,1. EMAR (ESI): valor calculado para $[C_{21}H_{22}F_3NO_3Na]^+$: 416,1450; encontrado 416,1479.

1-acetil-2-(4-trifluorometilfenil)-1H-indol (52)



Sólido branco não descrito na literatura. P.F. 109-110 °C. R_f 0,28 (5 % acetato de etila/hexanos). RMN de 1H (CD_2Cl_2 , 500 MHz): 8,26 (d, 1H, $^3J = 8,5$ Hz), 7,74 (d, 1H, $^3J = 8,0$ Hz), 7,64 (d, 2H, $^3J = 8,0$ Hz), 7,61 (d, 1H, $^3J = 7,5$ Hz), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 2,17 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CD_2Cl_2 , 125 MHz): 171,3 , 139,0 , 138,5 , 138,4 , 130,7 (q, $^2J_{CF} = 32,5$ Hz) , 129,7 , 129,6 , 126,2 (q, $^3J_{CF} = 3,6$ Hz) , 126,0 , 124,7 (q, $^1J_{CF} = 270$ Hz) , 124,3 , 121,3 , 116,2 , 113,2 , 28,4. EMAR (IE): valor calculado para $[C_{17}H_{12}F_3NO]^+$: 303,0871 Da; valor encontrado: 303,0863 Da.

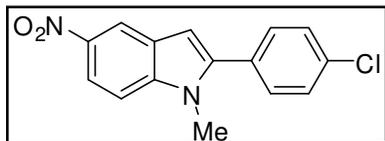
1-metil-5-nitro-1H-indol (53)



Sólido amarelo cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁷⁷ RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,57 (d, 1H, $^4J = 2$ Hz), 8,12 (d, 1H, $^3J = 4$ Hz), 7,33 (d, 1H, $^3J = 9$ Hz), 7,20 (d, 1H, $^3J = 3$ Hz), 6,66 (d, 1H, $^3J = 3$ Hz), 3,86 (s, 3H). RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 141,5 , 139,4 , 132,0 , 127,6 , 118,1 , 117,2 , 109,0 , 103,8 , 33,3.

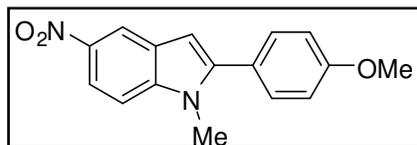
⁷⁷ G.L. Tolnai, S. Ganss, J.P. Brand, J. Wasser, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 112-115

2-(4-clorofenil)-1-metil-5-nitro-1H-indol (54)



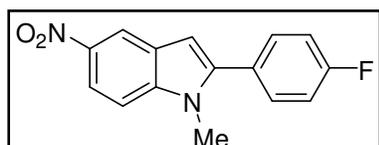
Sólido amarelo não descrito na literatura. R_f 0,21 (10 % acetato de etila/hexanos). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,58 (d, 1H, $^4J = 2,0$ Hz), 8,16 (dd, 1H, $^3J = 9,0$ Hz; $^4J = 2,5$ Hz), 7,49 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz), 7,45 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz), 7,38 (d, 1H, $^3J = 9,0$ Hz), 6,71 (s, 1H), 3,79 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): 143,4 , 141,9 , 141,0 , 135,0 , 130,6 , 129,9 , 129,1 , 127,0 , 117,7 , 117,5 , 109,5 , 104,1 , 31,6. EMBR (IE): 286 (M^+), 242, 240, 204, 190. EMBR (IE): 286 (M^+), 240, 228, 204, 190, 178. EMAR (ESI+): valor calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2.\text{H}]^+$: 287,0587 Da; encontrado: 287,0598 Da.

2-(4-metoxifenil)-1-metil-5-nitro-1H-indol (55)



Sólido amarelo não descrito na literatura. P.F.: 190-192 °C. $R_f = 0,47$ (25 % acetato de etila/hexanos). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,56 (d, 1H, $^4J = 2,5$ Hz), 8,14 (dd, 1H, $^3J = 5,0$ Hz; $^4J = 2,0$ Hz), 7,43 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz), 7,35 (d, 1H, $^3J = 9,0$ Hz), 7,03 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz), 6,66 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): 160,1 , 144,7 , 141,8 , 140,8 , 130,7 , 127,2 , 123,8 , 117,4 , 117,1 , 114,2 , 109,3 , 103,2 , 54,4 , 31,5. EMBR (IE): 282 (M^+), 267, 236, 221, 207, 191. EMAR (ESI+): valor calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3.\text{H}]^+$: 283,1083 Da; encontrado: 283,1080 Da.

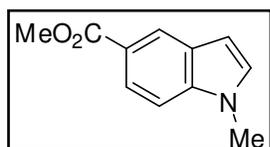
2-(4-fluorofenil)-1-metil-5-nitro-1H-indol (56)



Sólido amarelo não descrito na literatura. R_f 0,5 (25 % acetato de etila/hexanos). RMN de ^1H (CD_2Cl_2 , 250 MHz): 8,57 (d, 1H, $^4J = 2,3$ Hz), 8,14 (dd, 1H, $^3J = 10$

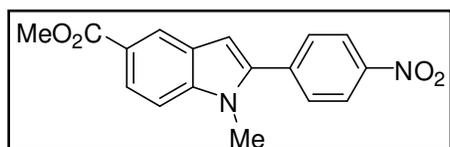
Hz; $^4J = 2,5$ Hz), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,43 (d, 2H, $^3J = 9,0$ Hz), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,77 (s, 3H). EMBR (IE): 270 (M^+), 240, 224, 208, 196, 183.

1-metil-1H-indol carboxilato de metila (57)



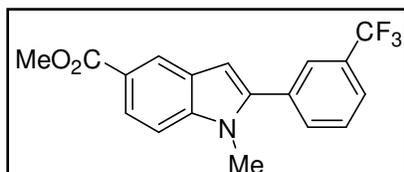
Sólido amarelo cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁷⁸ RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): 8,39 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H, $^3J = 8,8$ Hz; $^4J = 1,5$ Hz), 7,31 (d, 1H, $^3J = 8,5$ Hz), 7,10 (d, 1H, $^3J = 3,0$ Hz), 6,58 (d, 1H, $^3J = 3,0$ Hz), 3,93 (s, 3H), 3,81 (s, 3H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 500 MHz): 168,3 , 139,1 , 130,2 , 128,0 , 123,9 , 122,9 , 121,4 , 108,8 , 102,7 , 51,8 , 33,0.

2-(4-nitrofenil)-1-metil-1H-indol-5-carboxilato de metila (58)



Sólido amarelo não descrito na literatura. R_f 0,36 (20 % acetato de etila/hexanos). RMN de 1H (CD_2Cl_2 , 250 MHz): 8,37 (d, 2H, $^3J = 8,7$ Hz), 8,32 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H, $^3J = 7,5$ Hz; $^4J = 1,5$ Hz), 7,31 (d, 2H, $^3J = 8,7$ Hz), 7,44 (d, 2H, $^3J = 8,7$ Hz), 6,82 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CD_2Cl_2 , 62,5 MHz): 168,2 , 148,0 , 142,0 , 141,2 , 139,2 , 130,4 , 127,8 , 124,4 , 124,2 , 123,1 , 110,2 , 105,5 , 52,3 , 32,3. EMBR (IE): 310 (M^+), 279, 264, 251, 233, 221, 204, 190. EMAR (ESI+): valor calculado para $[C_{18}H_{14}N_2O_4.H]^+$: 311,1032 Da; encontrado: 311,1001 Da.

2-(3-trifluorometilfenil)-1-metil-1H-indol-5-carboxilato de metila (59)

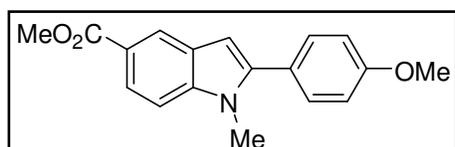


Sólido branco não descrito na literatura. R_f 0,25 (10 % acetato de etila/hexanos). RMN de 1H (CD_2Cl_2 , 250 MHz): 8,38 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, $^3J = 7,5$ Hz; $^4J = 1,5$

⁷⁸ J. Kim, H. Kim, S. Chang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3924-3927

Hz), 7,81-7,62 (m, 4H), 7,42 (d, 1H, $^3J = 8,8$ Hz), 6,73 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CD_2Cl_2 , 62,5 MHz): 168,3 , 142,0 , 141,52 , 133,7 , 133,2 , 131,5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32,4$ Hz) , 129,8 , 127,94 , 126,6 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3,7$ Hz) , 125,4 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3,6$ Hz) , 124,7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 271$ Hz) , 124,0 , 123,9 , 122,8 , 110,1 , 104,3 , 52,3 , 32,0. EMBR (IE): 333 (M^+), 302, 274, 253, 233, 204, 190. EMAR (ESI+): valor calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2.\text{H}]^+$: 334,1055 Da; encontrado: 334,1043 Da.

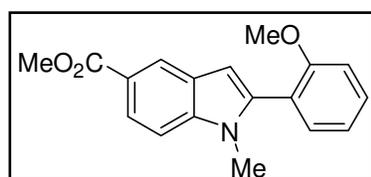
2-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-5-carboxilato de metila (60)



Sólido branco não descrito na literatura. P.F.: 118-120 °C. R_f 0,28 (10 % acetato de etila/hexanos).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,38 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, $^3J = 8,5$ Hz; $^4J = 2,0$ Hz), 7,43 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz), 7,35 (d, 1H, $^3J = 8,5$ Hz), 7,01 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz), 6,58 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): 168,2 , 159,7 , 142,8 , 140,5 , 130,6 , 127,5 , 124,5 , 123,2 , 122,8 , 114,1 , 109,1 , 102,3 , 55,4 , 51,8 , 31,3. EMBR (IE): 295 (M^+), 280, 264, 236, 221, 207, 192. EMAR (ESI+): valor calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3.\text{H}]^+$: 295,1287 Da; encontrado: 295,1265 Da.

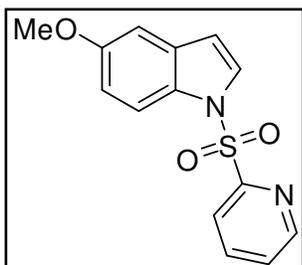
2-(2-metoxifenil)-1-metil-1H-indol-5-carboxilato de metila (61)



Óleo incolor não descrito na literatura. $R_f = 0,38$ (15 % acetato de etila em hexanos). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 7,93 (dd, 1H, $^3J = 10,5$ Hz; $^4J = 1,5$ Hz), 7,44 (ddd, 1H, $^3J_1 = ^3J_2 = 8$ Hz; $^4J = 1,5$ Hz), 7,35 (m, 2H), 7,06 (dd, 1H, $^3J_1 = 7,5$ Hz; $^3J_2 = 7$ Hz), 7,01 (d, 1H, $^3J = 8,5$ Hz), 6,58 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): 168,4 , 157,4 , 140,1 , 140,0 , 132,5 , 130,4 , 127,4 , 123,4 , 122,7 , 121,3 , 121,3 , 120,8 , 110,8 , 109,0 , 103,2 , 54,4 ,

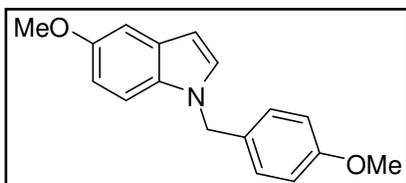
51,7 , 30,9. EMBR (IE): 295 (M^+), 280, 264, 236, 220, 202, 192. EMAR (ESI+): valor calculado para $[C_{18}H_{17}NO_3.H]^+$: 295,1287 Da; encontrado: 295,1269 Da.

5-metoxi-1-(piridina-2-ilsulfonil)-1H-indol (62)



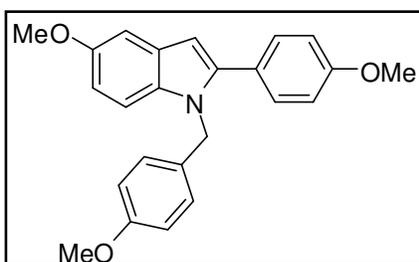
Sólido branco cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁷⁹ R_f 0,28 (30 % acetato de etila/hexanos) RMN de 1H (250 MHz, $CDCl_3$): 8,56 (d, 1H, $^3J = 4,5$ Hz), 8,07 (d, 1H, $^3J = 8,0$ Hz), 7,89 – 7,81 (m, 2H), 7,61 (d, 1H, $^3J = 3,7$ Hz), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 6,97 (d, 1H, $^3J = 2,3$ Hz), 6,89 (dd, 1H, $^3J_1 = 12,5$ Hz; $^3J_2 = 2,5$ Hz), 6,60 (d, 1H, $^3J = 3,5$ Hz). RMN de ^{13}C (62,5 MHz, $CDCl_3$): 156,5 , 155,3 , 150,4 , 138,0 , 131,7 , 129,6 , 128,0 , 127,4 , 122,2 , 114,5 , 113,5 , 108,9 , 103,6 , 55,6.

5-metoxi-1-(4-metoxibenzil)-1H-indol (63)



Sólido branco não descrito na literatura. P.F.: 75-76 °C. R_f 0,25 (8 % acetato de etila/hexanos). RMN de 1H (250 MHz, $CDCl_3$): 7,17-7,02 (m, 5H), 6,84-6,79 (m, 3H), 6,43 (s, 1H, $^3J = 3,0$ Hz), 5,18 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). RMN de ^{13}C (62,5 MHz, $CDCl_3$): 159,0 , 154,0 , 131,6 , 129,6 , 129,1 , 128,6 , 128,1 , 114,1 , 111,9 , 110,4 , 102,6 , 101,0 , 55,8 , 55,2 , 49,7.

5-metoxi-1-(4-metoxibenzil)-2-(4-metoxifenil)-1H-indol (64)

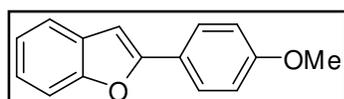


Óleo incolor não descrito na literatura. R_f 0,27 (10 % acetato de etila/hexanos). RMN de 1H (CD_2Cl_2 , 600 MHz): 7,38 (d, 2H, $^3J = 9,0$ Hz), 7,08-7,06 (m, 3H), 6,95 (d, 2H, $^3J = 9,0$ Hz), 6,89 (d, 2H, $^3J = 9,0$ Hz),

⁷⁹ A. García-Rúbia, B. Urones, R.G. Arrayás, J.C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9676-9685

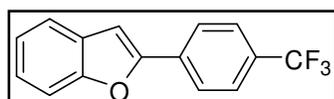
6,78 (d, 2H, $^3J = 9,0$ Hz), 6,75 (dd, 1H, $^3J_1 = 9,0$ Hz; $^3J_2 = 2,4$ Hz), 6,48 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CD_2Cl_2 , 150 MHz): 160,2, 159,4, 155,0, 142,8, 133,5, 131,0, 130,9, 129,4, 127,7, 125,7, 114,5, 111,9, 111,7, 102,6, 101,83, 56,20, 55,86, 55,73, 47,63. EMAR (ESI+): valor calculado para $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4.\text{H}]^+$: 311,1032 Da; encontrado: 311,1001 Da.

2-4-(metoxifenil)benzofurano (65)



Sólido branco cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁸⁰ R_f 0,30 (2.5% acetato de etila/hexanos). RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): 7,80 (d, 2H, $^3J = 8,8$ Hz), 7,66 - 7,44 (m, 2H), 7,36 - 7,15 (m, 2H), 6,97 (d, 2H, $^3J = 8,8$ Hz), 6,88 (s, 1H), 3,86 (s, 3H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 160,0, 156,0, 154,7, 129,5, 126,4, 123,7, 123,3, 122,8, 121,6, 114,3, 111,0, 99,7, 55,4.

2-4-(trifluorometil)benzofurano (66)

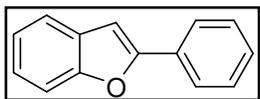


Sólido branco cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁸¹ $R_f = 0,54$ (hexanos). RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): 7,96 (d, 2H, $^3J = 8,2$ Hz), 7,69 (d, 2H, $^3J = 8,2$ Hz), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,36 - 7,22 (m, 2H), 7,13 (s, 1H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 155,1, 154,2, 133,7, 130,12 (q, $^2J_{CF} = 33$ Hz), 128,8, 125,8 (q, $^3J_{CF} = 4,4$ Hz), 125,1, 125,0, 124,1 (q, $^1J_{CF} = 271$ Hz), 123,3, 121,3, 111,4, 103,3.

⁸⁰ S. Ghosh, J. Das. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1112-1116

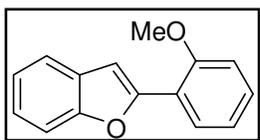
⁸¹ R. Cano, M. Yus, D.J. Ramón. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1393-1400

2-fenilbenzofurano (67)



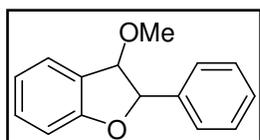
Sólido branco cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁸² R_f 0,31 (hexanos). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, $^3J = 7,5$ Hz), 7,52 (d, 1H, $^3J = 8,2$ Hz, 1H), 7,44 (t, 2H, $^3J = 7,7$ Hz), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,02 (s, 1H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 156,0 , 155,0 , 130,6 , 129,3 , 128,8 , 128,6 , 125,0 , 124,3 , 123,0 , 121,0 , 111,2 , 101,3.

2-2-(metoxifenil)benzofurano (68)



Óleo incolor cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁸³ R_f 0,31 (7,5 % clorofórmio/hexanos). RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): 8,10 - 8,06 (m, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,37 - 7,22 (m, 4H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): 159,9 , 152,2 , 129,8 , 129,2 , 127,1 , 124,1 , 122,6 , 121,0 , 119,4 , 111,0 , 110,8 , 106,3 , 55,5.

3-metoxi-2-phenil-2,3-diidrobenzofurano (69)

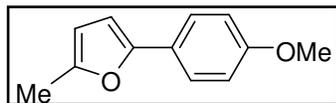


Sólido branco não descrito na literatura (obtido como uma mistura de diastereoisômeros; 86:14 em favor do trans). RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3 , diastereoisômero *trans*): 7,42 - 7,30 (m, 7H), 7,03 - 6,99 (m, 2H), 5,64 (d, 1H, $^3J = 2,5$ Hz), 4,92 (d, 1H, $^3J = 2,5$ Hz), 3,49 (s, 3H). RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3 , diastereoisômero *trans*): 160,8 , 139,8 , 130,9 , 128,7 , 128,0 , 126,5 , 125,3 , 124,8 , 120,9 , 110,4 , 88,6 , 88,1 , 55,5. EMBR (IE): 226 (M^+), 194, 165, 139.

⁸² J.M. Becht, A. Gissot, A. Wagner, C. Mioskowski. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 3209-3215

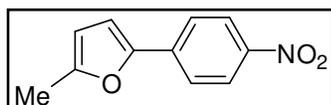
⁸³ N. Takeda, O. Miyata, T. Naito. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1491-1509

2-(4-metoxifenil)-5-metilfurano (71)



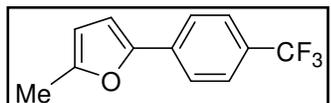
Sólido amarelo cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁸⁴ R_f 0,43 (5 % acetato de etila em hexanos) RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 7,58 (d, 2H, ³J = 8,7 Hz), 6,92 (d, 2H, ³J = 8,7 Hz), 6,42 (d, 1H, ³J = 3,0 Hz), 6,05 (d, 1H, ³J = 2 Hz), 3,84 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5 MHz): 158,6 , 152,3 , 151,1 , 124,7 , 124,3 , 114,0 , 107,5 , 104,2 , 55,2 , 13,6.

2-(4-nitrofenil)-5-metilfurano (72)



Sólido descrito na literatura, mas sem dados espectroscópicos apresentados.⁸⁵ P.F.: 112-113 R_f 0,25 (2,5 % acetato de etila/hexanos) RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz): 8,22 (d, 2H, ³J = 9,0 Hz), 7,73 (d, 2H, ³J = 9,0 Hz), 6,77 (d, 1H, ³J = 3,5 Hz), 6,47 (d, 1H, ³J = 3,5 Hz), 2,41 (s, 3H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz): 154,6 , 150,1 , 145,9 , 136,7 , 124,32 , 123,2 , 110,2 , 108,8 , 13,8. EMAR (IE): valor calculado para [C₁₁H₉NO₃]⁺ : 203,0582 Da; valor encontrado: 203,0605 Da.

2-(4-trifluorometilfenil)-5-metilfurano (73)



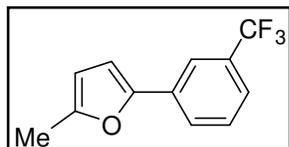
Sólido branco cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁸⁶ R_f 0,62 (hexanos) RMN de ¹H (C₆D₆, 500 MHz): 7,40 (d, 2H, ³J = 8,0 Hz), 7,34 (d, 2H, ³J = 8,5 Hz), 6,32 (d, 1H, ³J = 3,0 Hz), 5,79 (d, 1H, ³J = 3,5 Hz), 1,98 (s, 3H).

⁸⁴ H. Chochois, M. Sauthier, E. Maerten, Y. Castanet, A. Mortreux, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11740-11746

⁸⁵ G. Wang, Z. Guan, R. Tang, Y. He, *Synth. Comm.* **2010**, *40*, 370-377

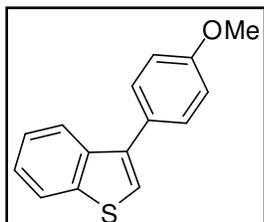
⁸⁶ E.T. Nadris, A. Lazareva, O. Daugulis, *J. Org. Chem.* **2010**, *76*, 471-483

2-(3-trifluorometilfenil)-5-metilfurano (74)



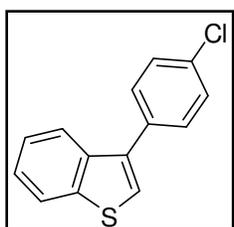
Sólido branco não descrito na literatura. R_f 0,68 (hexanos)
RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, $^3J = 6,5$ Hz), 7,48-7,45 (m, 2H), 6,62 (d, 1H, $^3J = 3,0$ Hz), 6,08 (d, 1H, $^3J = 4,0$ Hz). EMBR (IE): 226 (M^+), 207, 183, 173, 145, 129, 113.

3-4-(metoxifenil)benzo[b]tiofeno (75)



Óleo incolor reportado previamente, mas não completamente caracterizado.⁸⁷ R_f 0,22 (hexanos). RMN de ^1H (250 MHz, CD_2Cl_2): 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,56 (d, 2H, $^3J = 10$ Hz), 7,44 - 7,39 (m, 3H), 7,06 (d, 2H, $^3J = 7,5$ Hz), 3,89 (s, 3 H). RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_2Cl_2): 159,9, 141,3, 138,6, 138,2, 130,3, 128,9, 124,9, 124,5, 123,5, 12,4, 123,2, 114,7, 55,9. IV: 3100, 3055, 2840, 2041, 1798, 1530, 1495, 1302, 1287, 1250. EMAR (IE): valor calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{OS}]^+$: 240,0608 Da; valor encontrado: 240,0601 Da.

3-4-(clorofenil)benzo[b]tiofeno (76)

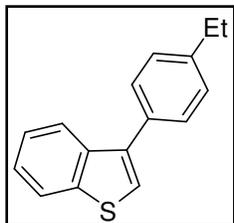


Óleo incolor cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁸⁸ R_f 0,45 (hexanos). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,52 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz), 7,45 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz), 7,43 - 7,35 (m, 3H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 122,6, 123,0, 123,8, 124,5, 124,6, 128,9, 129,9, 133,5, 134,4, 136,8, 137,6, 140,7

⁸⁷ K. Kobayashi, D. Nakai, S. Fukamadi, H. Konishi. *Heterocycles*, **2010**, *81*, 1703

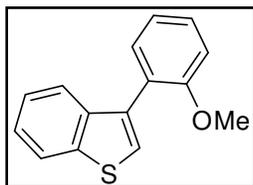
⁸⁸ K. Kobayashi, D. Nakamura, K. Miyamoto. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **2007**, *80*, 1780

3-4-(etilfenil)benzo[b]tiofeno (77)



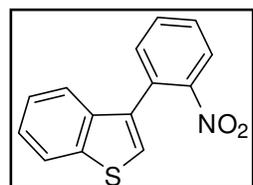
Óleo incolor não descrito na literatura. R_f 0,28 (hexanos). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) 7,93 - 7,90 (m, 2H), 7,51 (d, 2H, $^3J = 8,0$ Hz), 7,42 - 7,35 (m, 3H), 7,32 (d, 1H, $^3J = 8,2$ Hz), 2,73 (q, 2H, $^3J = 7,6$ Hz), 1,31 (t, 3H, $^3J = 7,6$ Hz). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 143,7 , 140,7 , 138,1 , 138,0 , 133,4 , 128,6 , 128,2 , 124,3 , 124,2 , 123,0 , 122,9 , 28,6 , 15,5. IV: 3062, 3023, 2963, 2870, 1530, 1494, 1455, 1425, 1060, 1020, 827, 760, 733. HRMS (IE): valor calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{S}]^+$: 238,0816 Da; valor encontrado: 238,0816 Da.

3-2-(metoxifenil)benzo[b]tiofeno (78)



Óleo incolor previamente descrito, mas sem dados espectroscópicos disponíveis.⁸⁹ R_f 0,24 (2 % acetato de etila/hexanos). RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) 7,93 - 7,91 (m, 1H), 7,60 - 7,58 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 5H), 7,09 - 7,06 (m, 2H), 3,78 (s, 3H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_2Cl_2): 157,8 , 140,3 , 139,3 , 135,1 , 131,9 , 129,8 , 125,1 , 124,7 , 124,5 , 124,1 , 123,1 , 121,1 , 111,7 , 55,9. IV: 3053, 3002, 2958, 2834, 1600, 1581, 1527, 1476, 1460, 1429, 1245, 1020. HRMS (IE): valor calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{OS}]^+$: 240,0608 Da; valor encontrado: 240,0610 Da.

3-2-(nitrofenil)benzo[b]tiofeno (79)

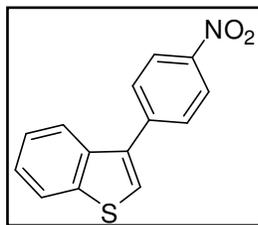


Óleo amarelo não descrito na literatura. R_f 0,18 (2 % EtOAc/). RMN de ^1H (CD_2Cl_2 , 250 MHz): 8,04 (dd, 1H, $^3J = 8,2$ Hz; $^4J = 1,2$ Hz), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,65-7,54 (m,

⁸⁹ L. Benati, G. Martelli, P. Spagnolo, M. Tiecco. *J. Chem. Soc. B*, **1969**, 4, 472

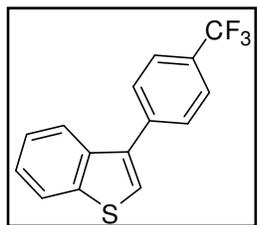
2H), 7,44-7,35 (m, 4H). RMN de ^{13}C (CD_2Cl_2 , 62,5 MHz): 149,6 , 139,7 , 138,0 , 133,0 , 132,8 , 132,8 , 130,1 , 129,0 , 124,7 , 124,6 , 124,6 , 124,4 , 122,9 , 121,8. EMBR (IE): 255 (M^+), 226, 208, 195, 183, 165. EMAR (IE): valor calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}]^+$: 255,0354 Da; encontrado: 255,0338 Da.

3-4-(nitrofenil)benzo[b]tiofeno (80)



Sólido amarelo não descrito na literatura. P.F. 101-102 °C. $R_f = 0,30$ (10 % CHCl_3 em hexanos). RMN de ^1H (CD_2Cl_2 , 250 MHz): 8,34 (d, 2H, $^3J = 9,0$ Hz), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,79 (d, 2H, $^3J = 9,0$ Hz), 7,61 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H). RMN de ^{13}C (CD_2Cl_2 , 62,5 MHz): 147,73 , 143,13 , 141,41 , 137,66 , 136,37 , 129,89 , 126,58 , 125,49 , 124,62 , 123,69 , 122,95. EMAR (ESI+): valor calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S.H}]^+$: 256,0432 Da; encontrado: 256,0424 Da.

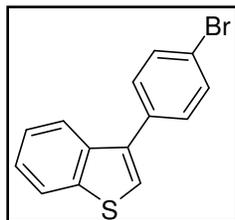
3-4-(trifluorometilfenil)benzo[b]tiofeno (81)



Óleo incolor cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁹⁰ R_f 0,55 (hexanos) RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 7,92-7,90 (m, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,72 (d, 2H, $^3J = 8,0$ Hz), 7,66 (d, 2H, $^3J = 8,0$ Hz), 7,43 (s, 1H), 7,40-7,38 (m, 2H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): 140,7 , 139,5 , 137,4 , 136,6 , 129,6 (q, $^2J = 32,4$ Hz), 128,9 , 124,6 (q, $^3J = 3,8$ Hz) , 124,7 , 124,7 , 124,6 , 124,2 (q, $^1J = 270,6$ Hz) , 123,0 , 122,5.

⁹⁰ K. Funaki, T. Sato, S. Oi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6186-6189

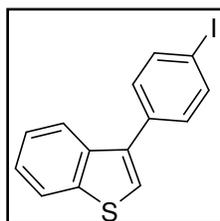
3-4-(bromofenil)benzo[b]tiofeno (82)



Óleo incolor cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁹⁰ R_f 0,45 (hexanos) RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 7,91-7,89 (m, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,59 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz), 7,43 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz), 7,39-7,37 (m, 3H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): 140,7 , 137,5 , 136,8 , 134,8 , 131,9 , 130,2 , 124,5 , 124,5 , 123,8 , 123,0 , 122,6 , 121,6.

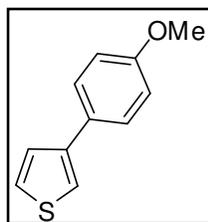
3-(4-iodofenil)benzo[b]tiofeno (83)



Óleo incolor não descrito na literatura. R_f 0,48 (hexanos). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 7,92-7,90 (m, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,81 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz), 7,40-7,38 (m, 3H), 7,32 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): 140,7 , 137,8 , 137,5 , 136,9

, 135,5 , 130,5 , 124,6 , 124,5 , 123,8 , 123,0 , 122,6 , 93,1.

3-(4-metoxifenil)tiofeno (85)

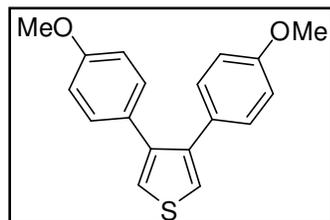


Sólido branco cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁹¹ R_f 0,12 (hexanos) RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz): 7,55 (d, 2H, $^3J = 8,7$ Hz), 7,37-7,36 (m, 3H), 6,95 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz), 3,85 (s, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5

MHz): 158,8 , 142,0 , 128,7 , 127,5 , 126,2 , 126,0 , 118,9 , 114,2 , 55,3.

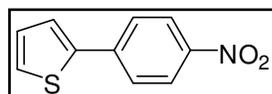
⁹¹ I. Peñafiel, I.M. Pastor, M. Yus, M.A. Esteruelas, M. Oliván, E. Oñate, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7174-7181

3,4-bis(4-metoxifenil)tiofeno (86)



Sólido branco cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁹² $R_f = 0,20$ (hexanos) RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 7,23 (s, 2H), 7,12 (d, 4H, $^3J = 8,5$ Hz), 6,80 (d, 4H, $^3J = 8,5$ Hz), 3,80 (s, 6H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): 158,6 , 141,3 , 130,1 , 129,2 , 123,0 , 113,6 , 55,2.

2-(4-nitrofenil)tiofeno (89)



Sólido amarelo cujos dados espectroscópicos estão de acordo com aqueles descritos na literatura.⁹³ R_f 0,38 (8 % acetato de etila/ hexanos) RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,24 (d, 2H, $^3J = 9,0$ Hz), 7,74 (d, 2H, $^3J = 9,0$ Hz), 7,48 (d, 1H, $^3J = 3,5$ Hz), 7,44 (d, 1H, $^3J = 4,5$ Hz), 7,15 (dd, 1H, $^3J_1 = 4,5$ Hz; $^3J_2 = 3,5$ Hz). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz): 146,6 , 141,6 , 140,6 , 128,7 , 127,7 , 126,0 , 125,7 , 124,4.

⁹² P. Wang, J. Min, J.C. Nwachukwu et al., *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 2324-2341

⁹³ D.P. Hari, P. Schroll, B. König, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2958-2961

7. Apêndice: Espectros de RMN e de IV

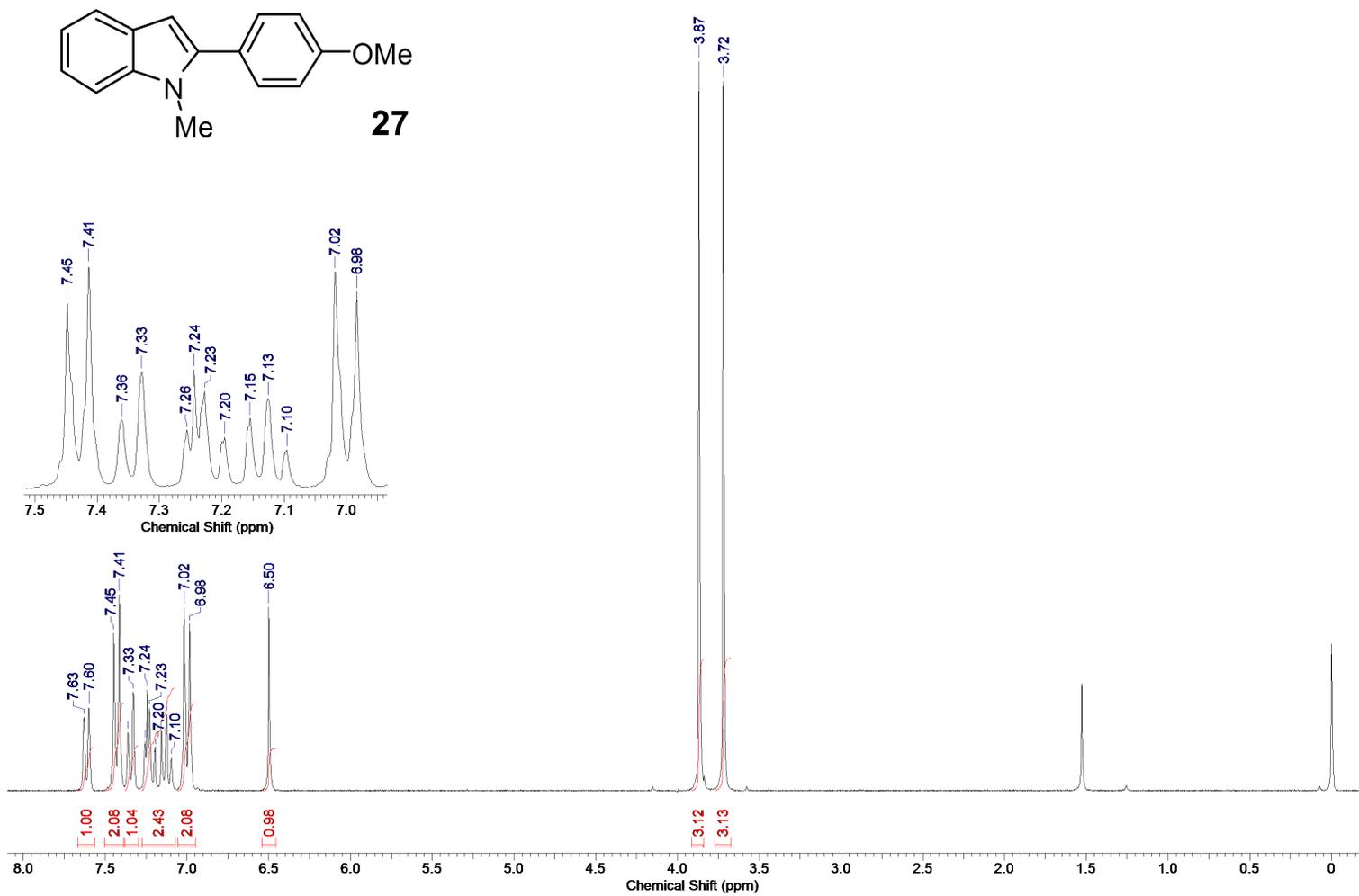


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **27**.

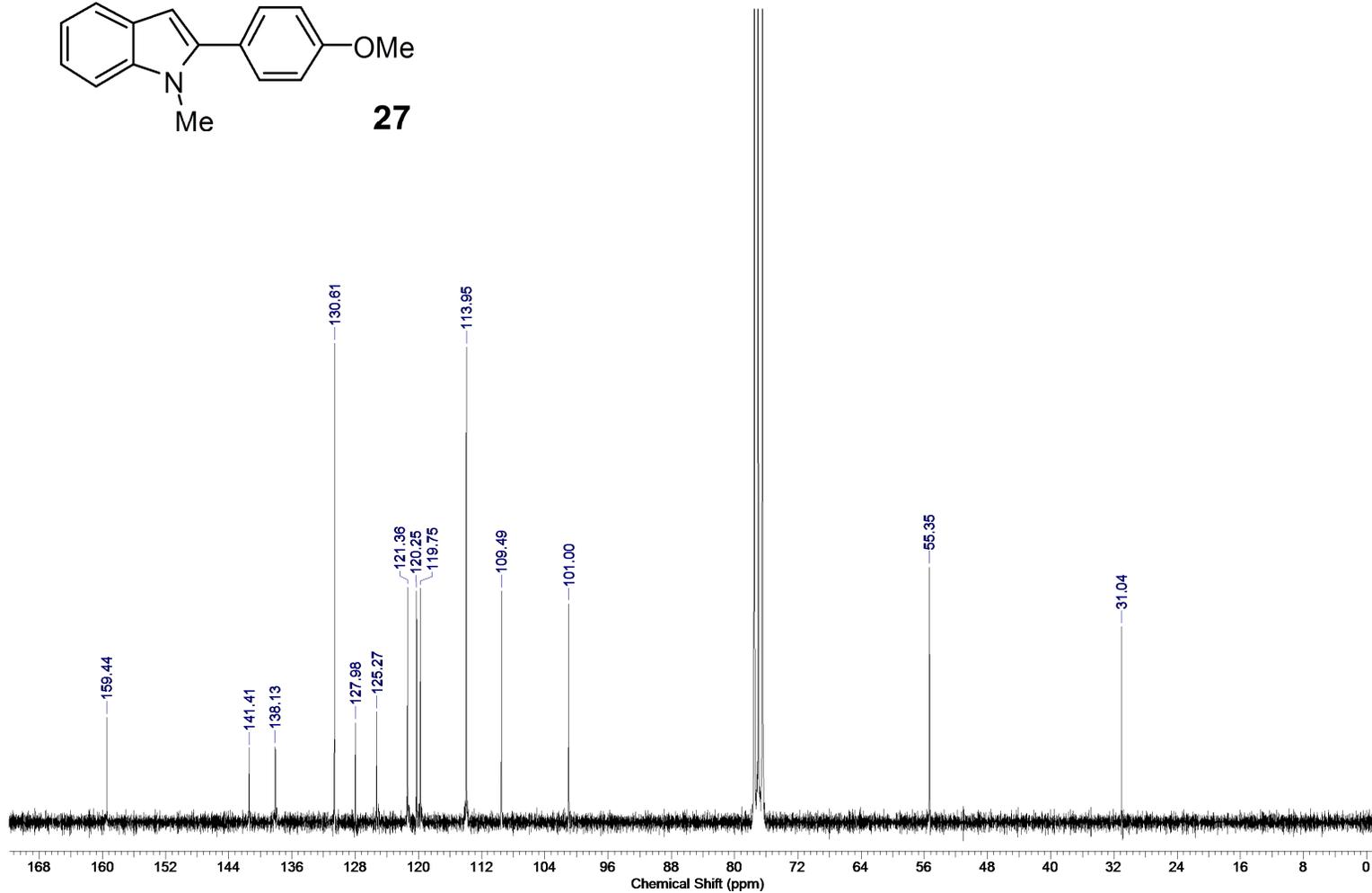
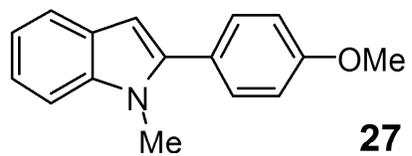


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **27**.

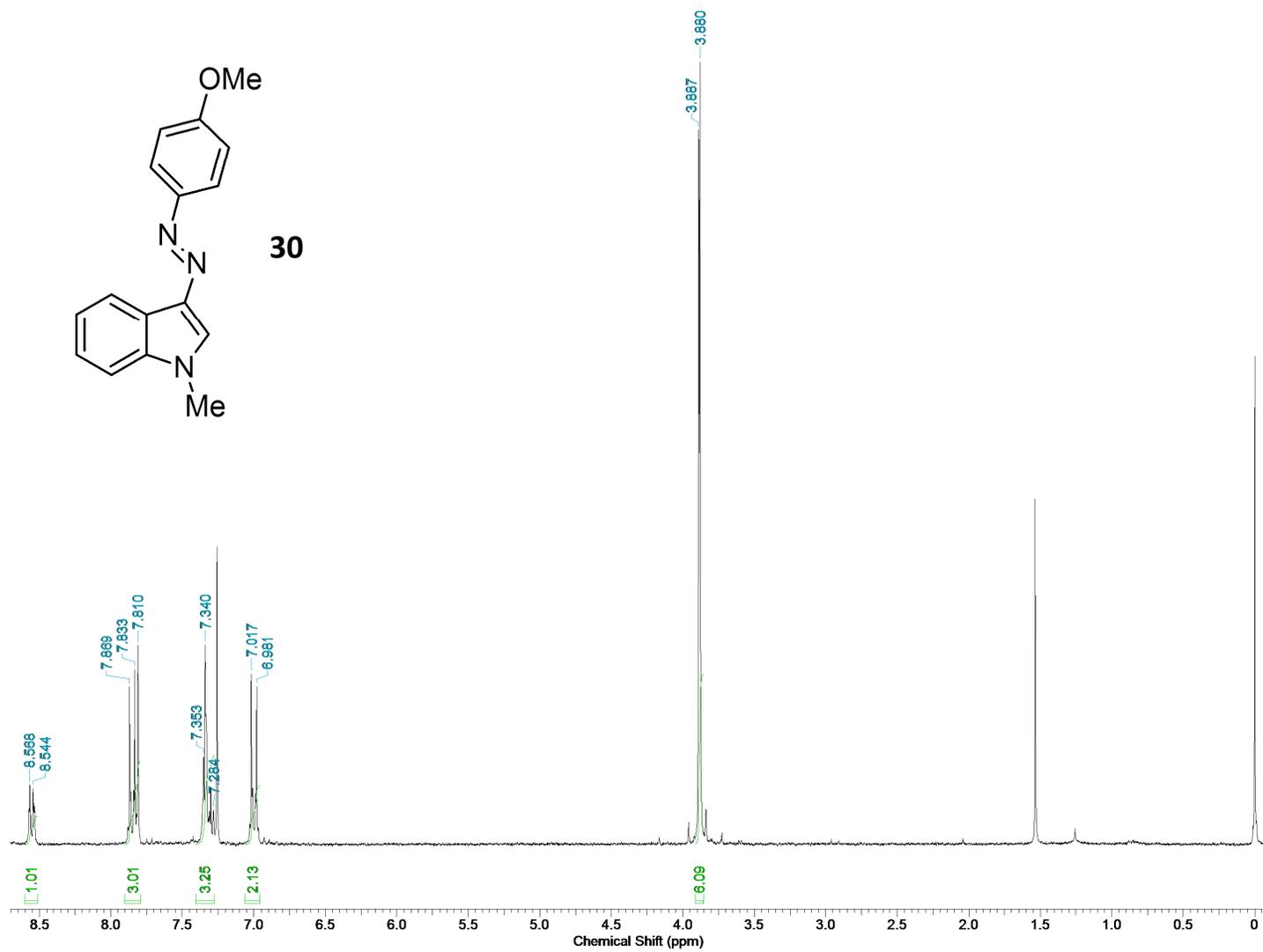


Figura 38. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **30**.

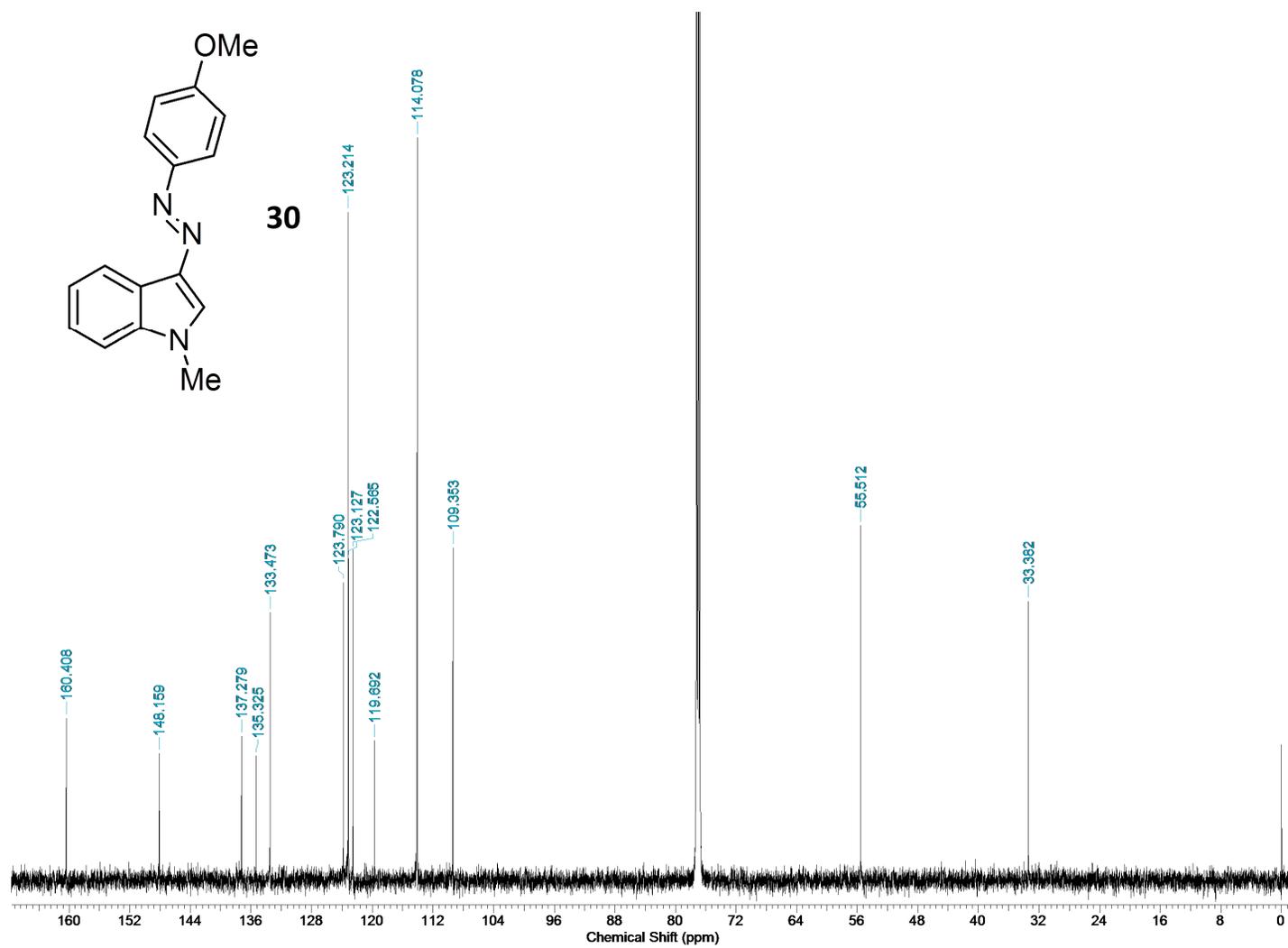


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **30**.

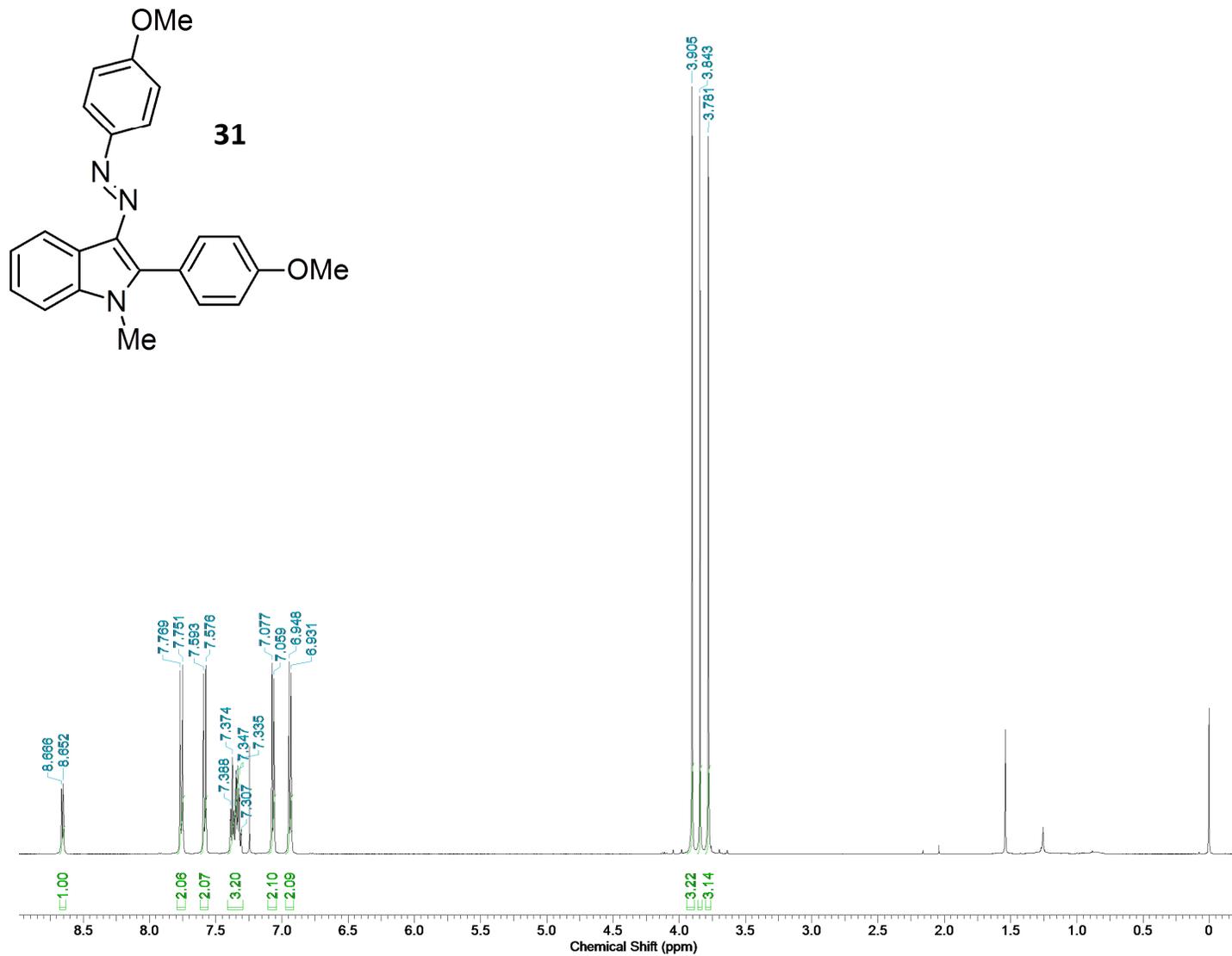


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **31**.

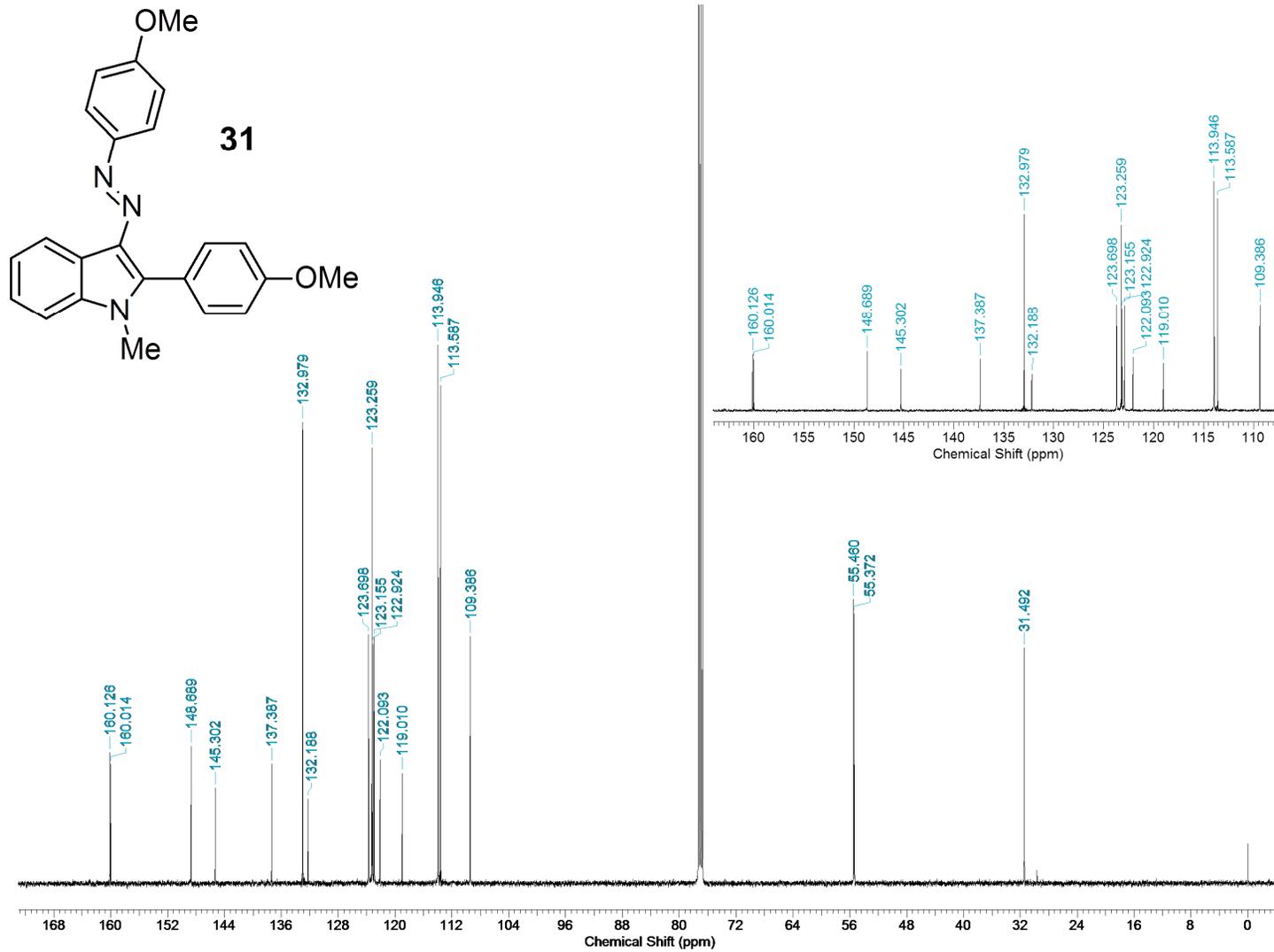


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **31**.

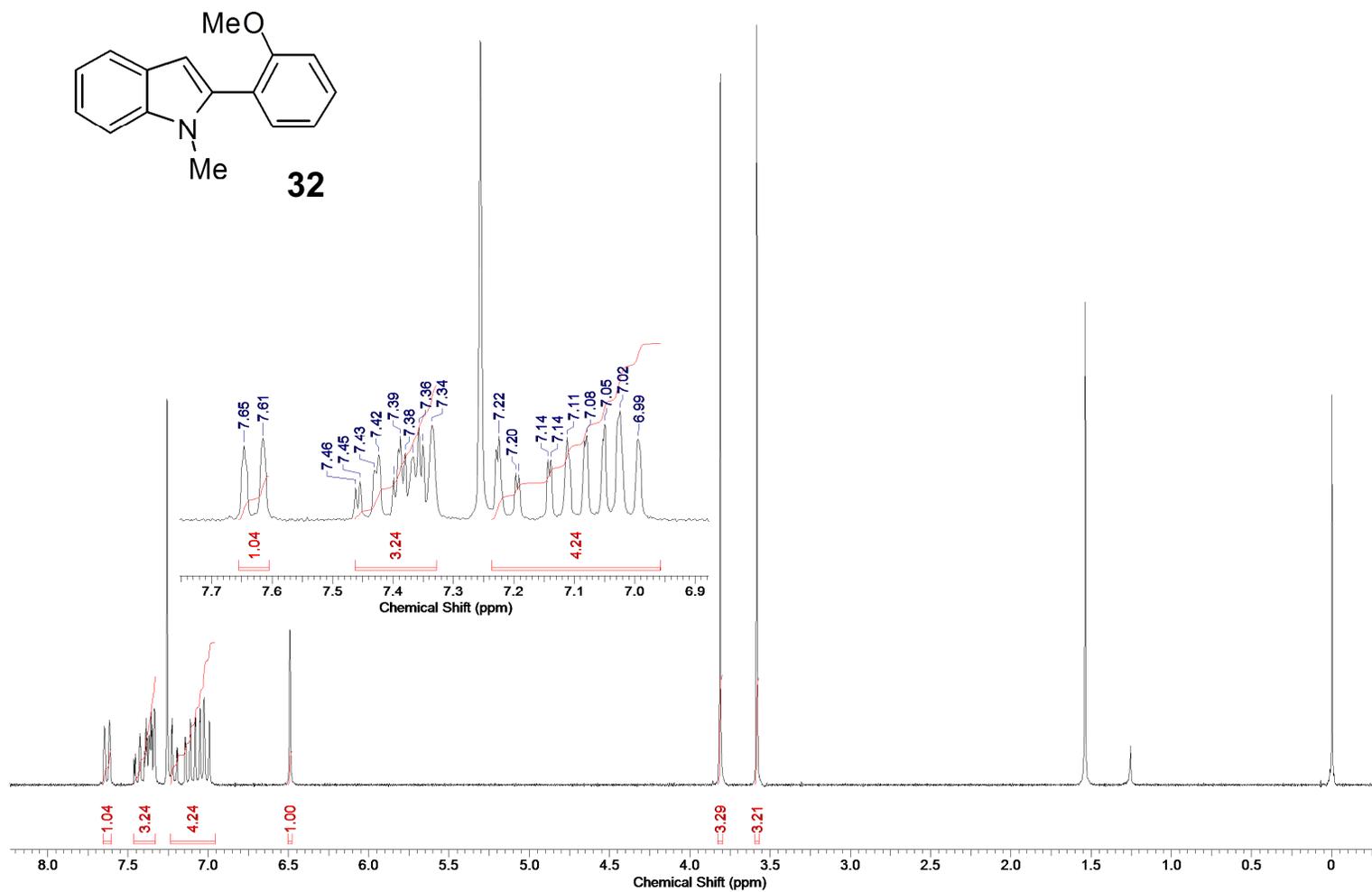


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **32**.

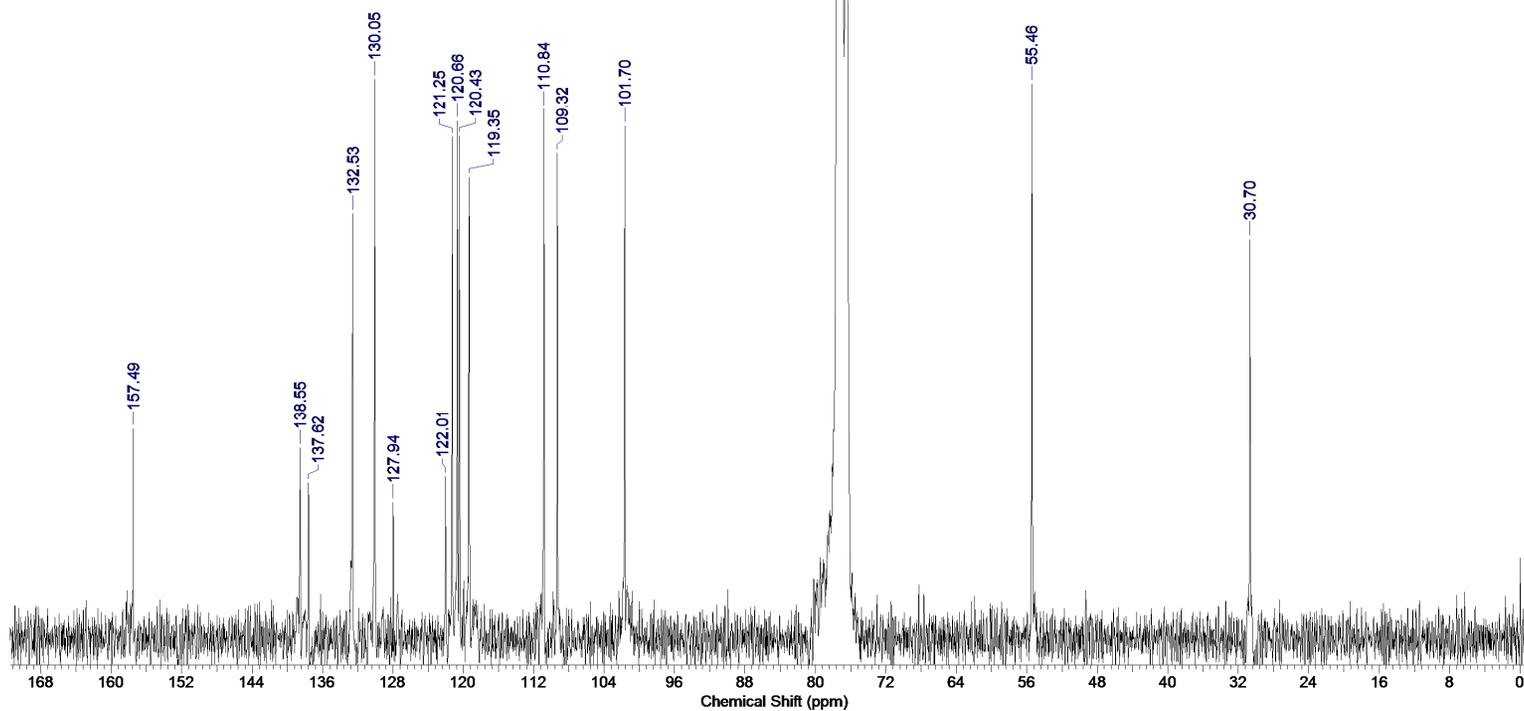
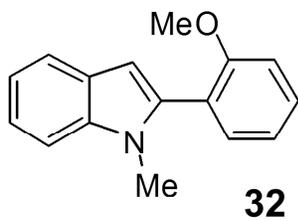


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **32**.

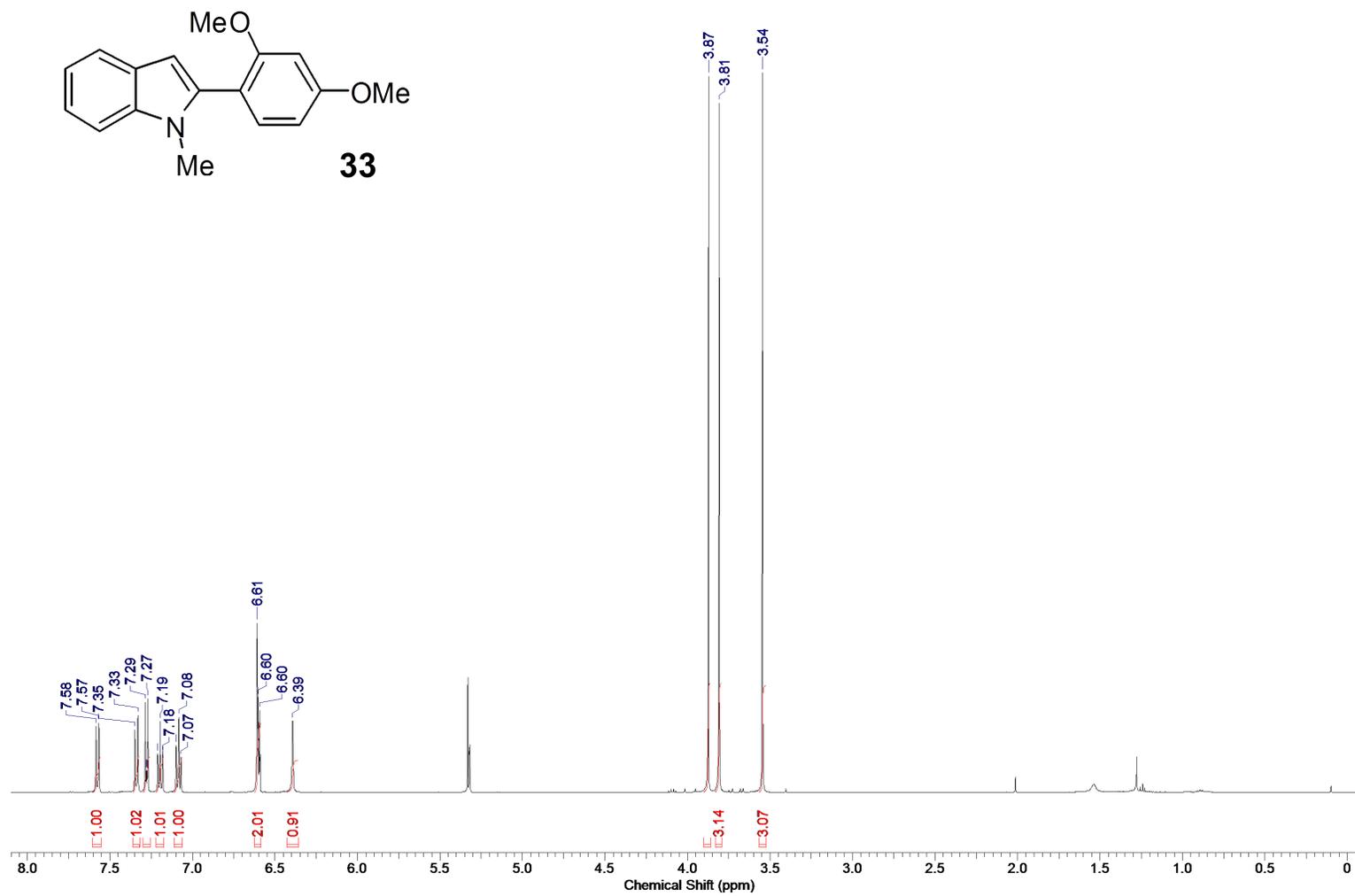


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) do composto **33**.

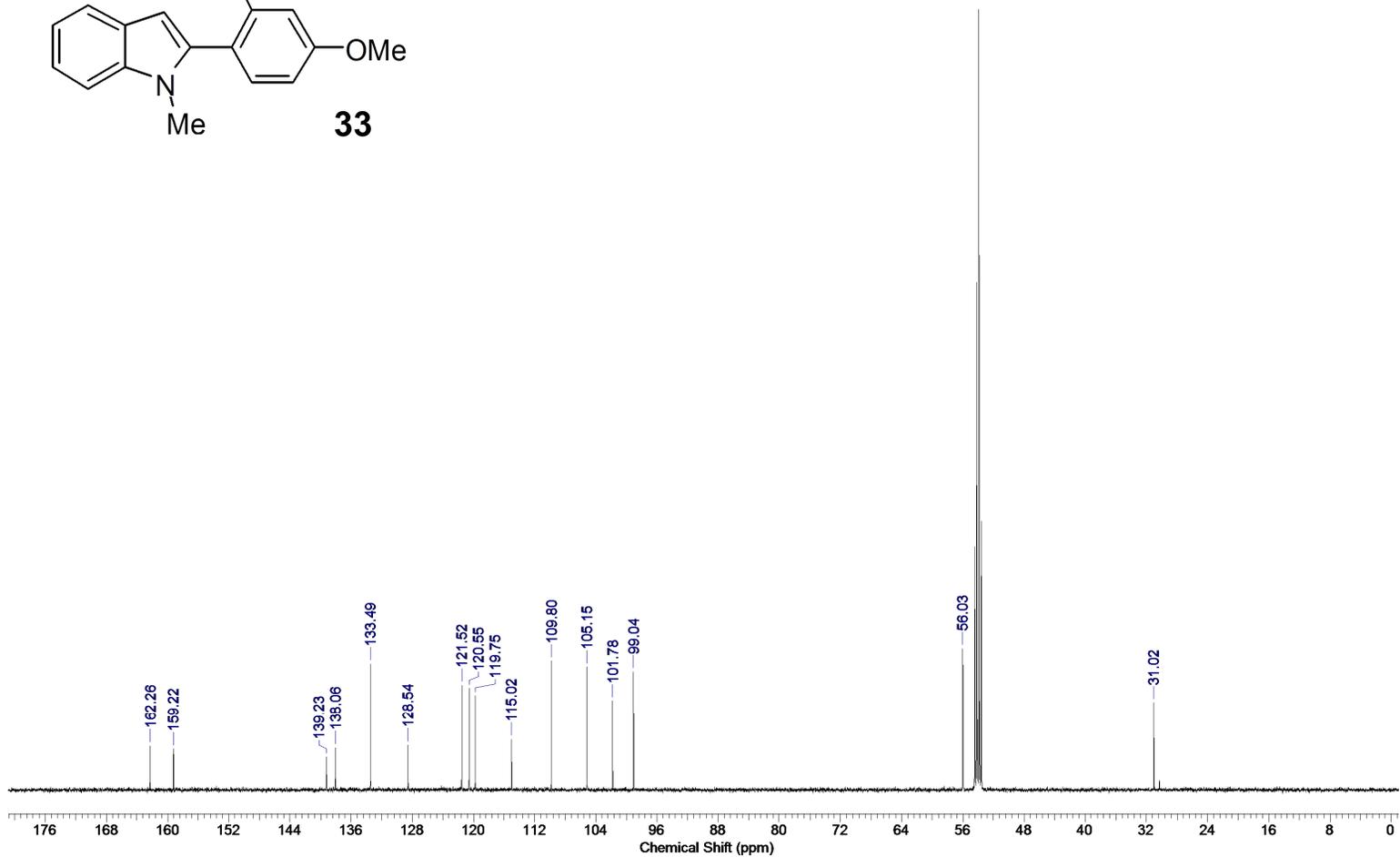
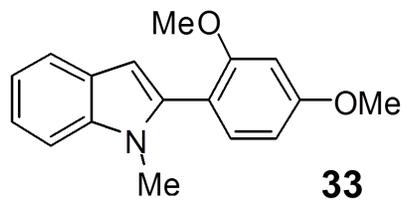


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_2Cl_2) do composto **33**.

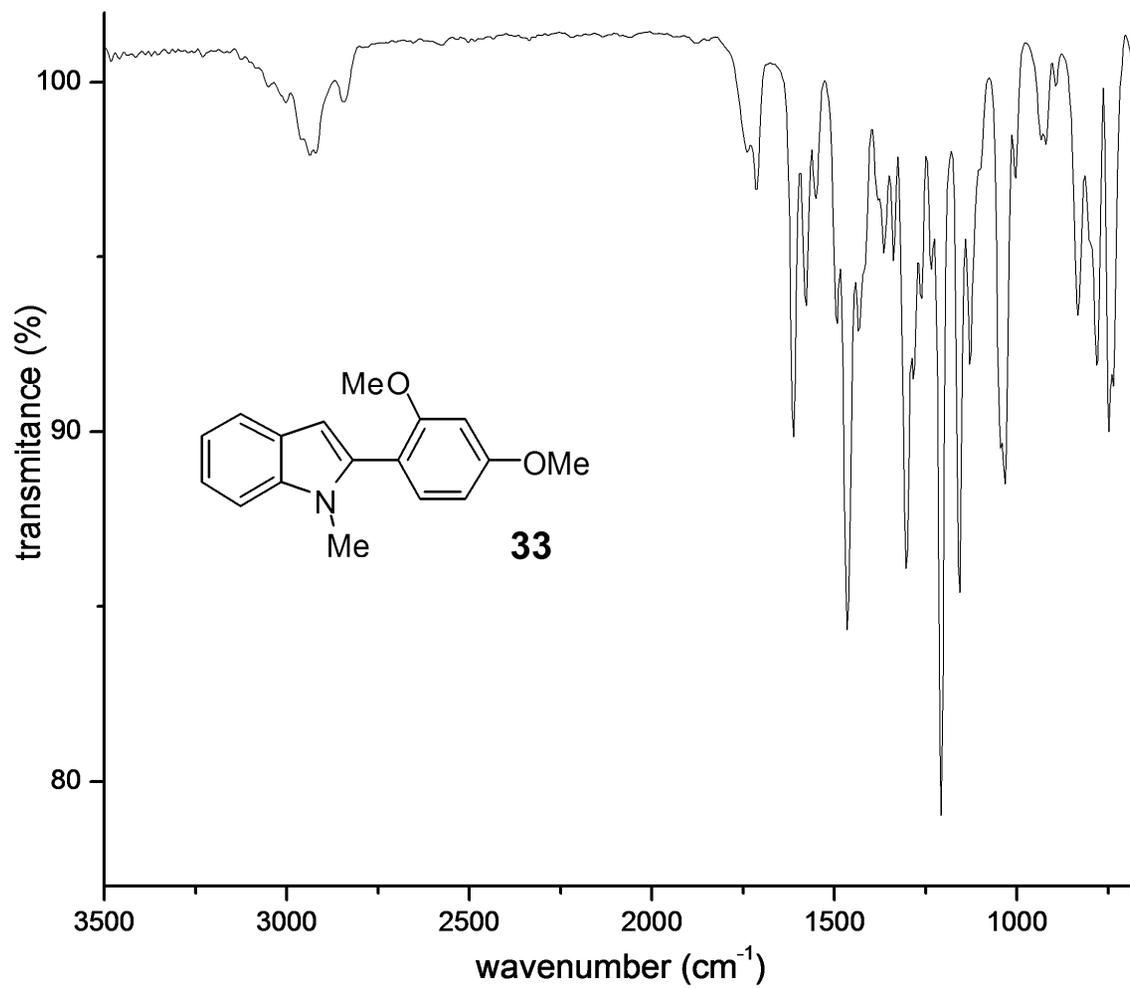


Figura 46. Espectro de absorção no infravermelho do composto **33**.

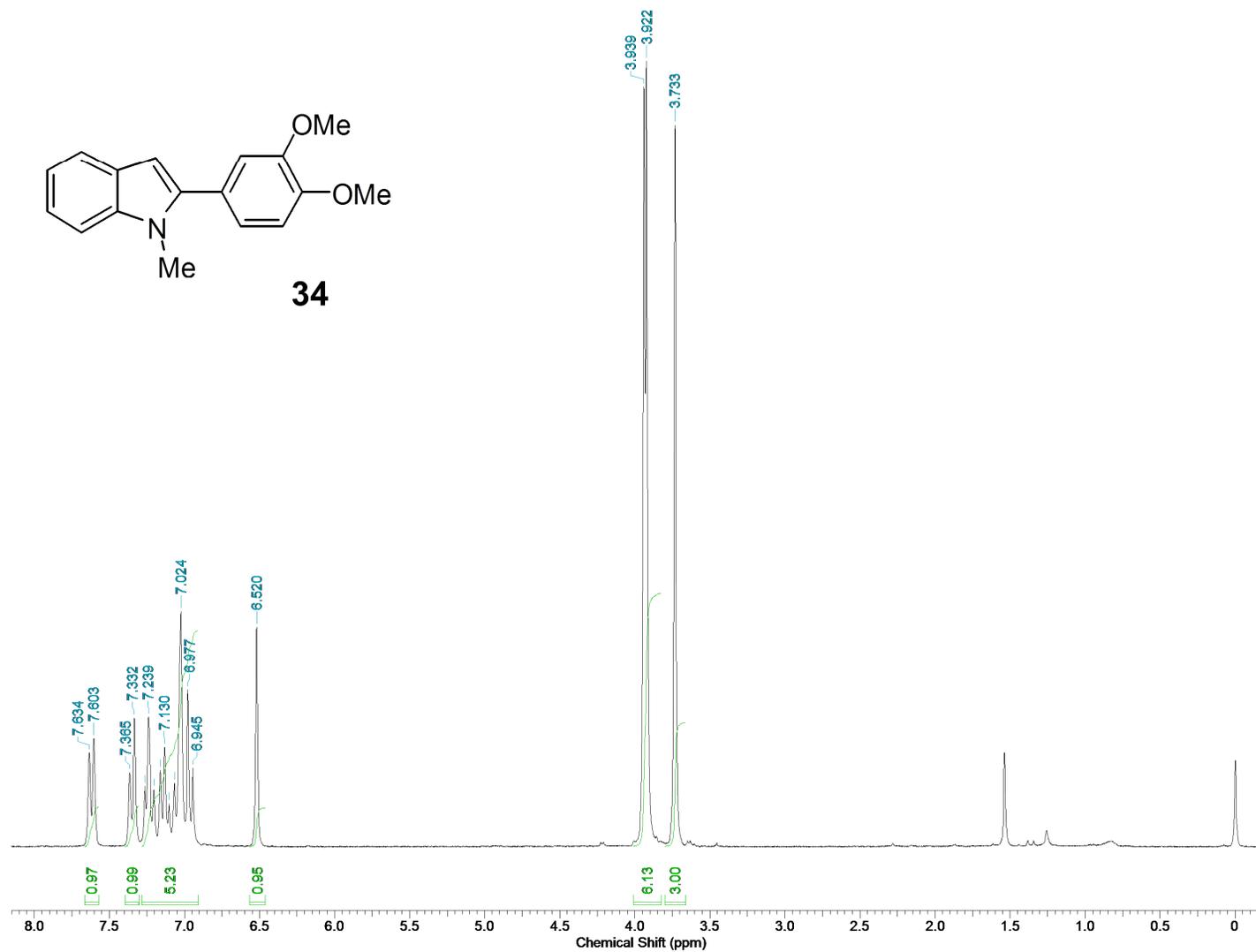


Figura 47. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **34**.

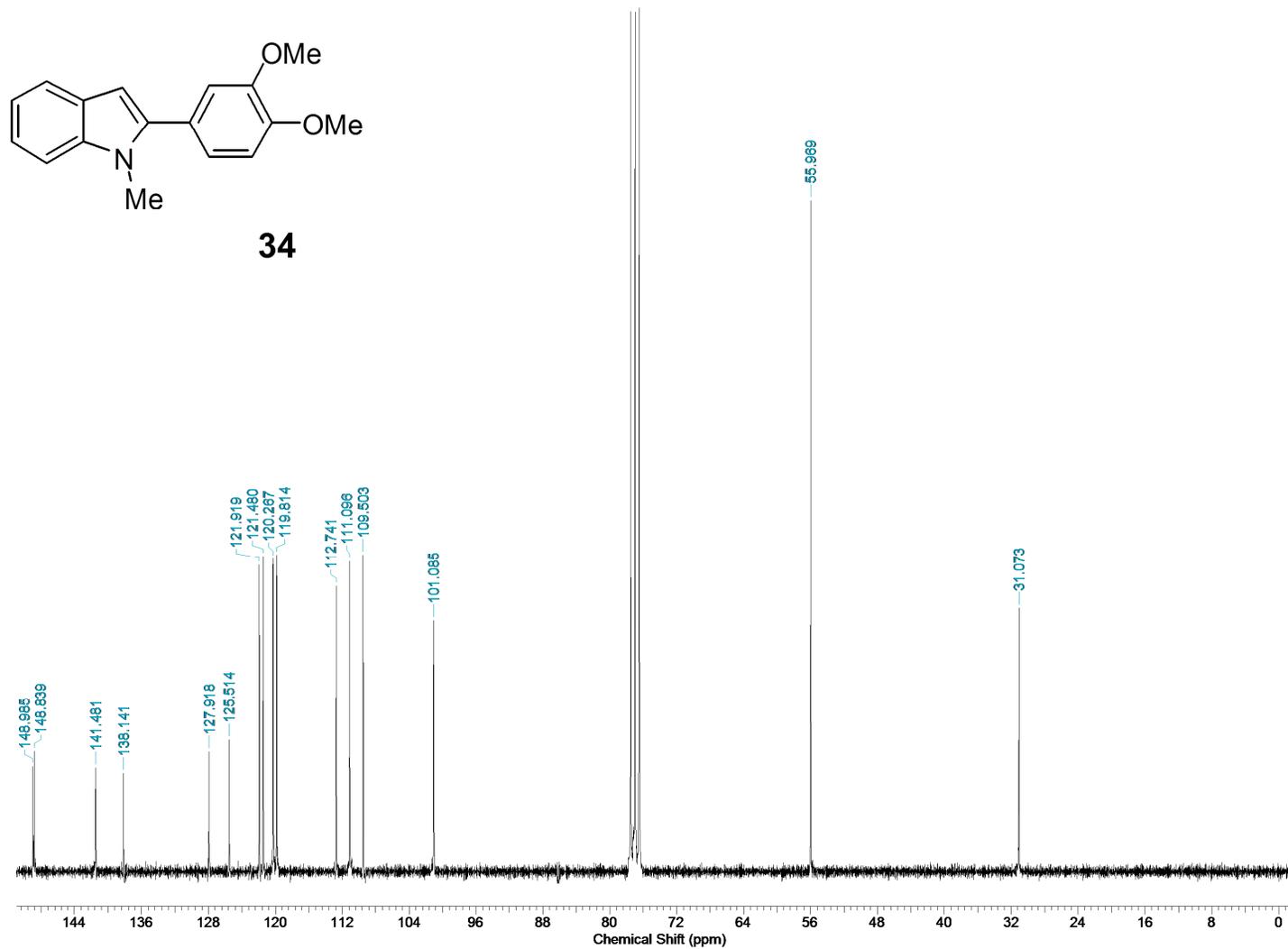


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **34**.

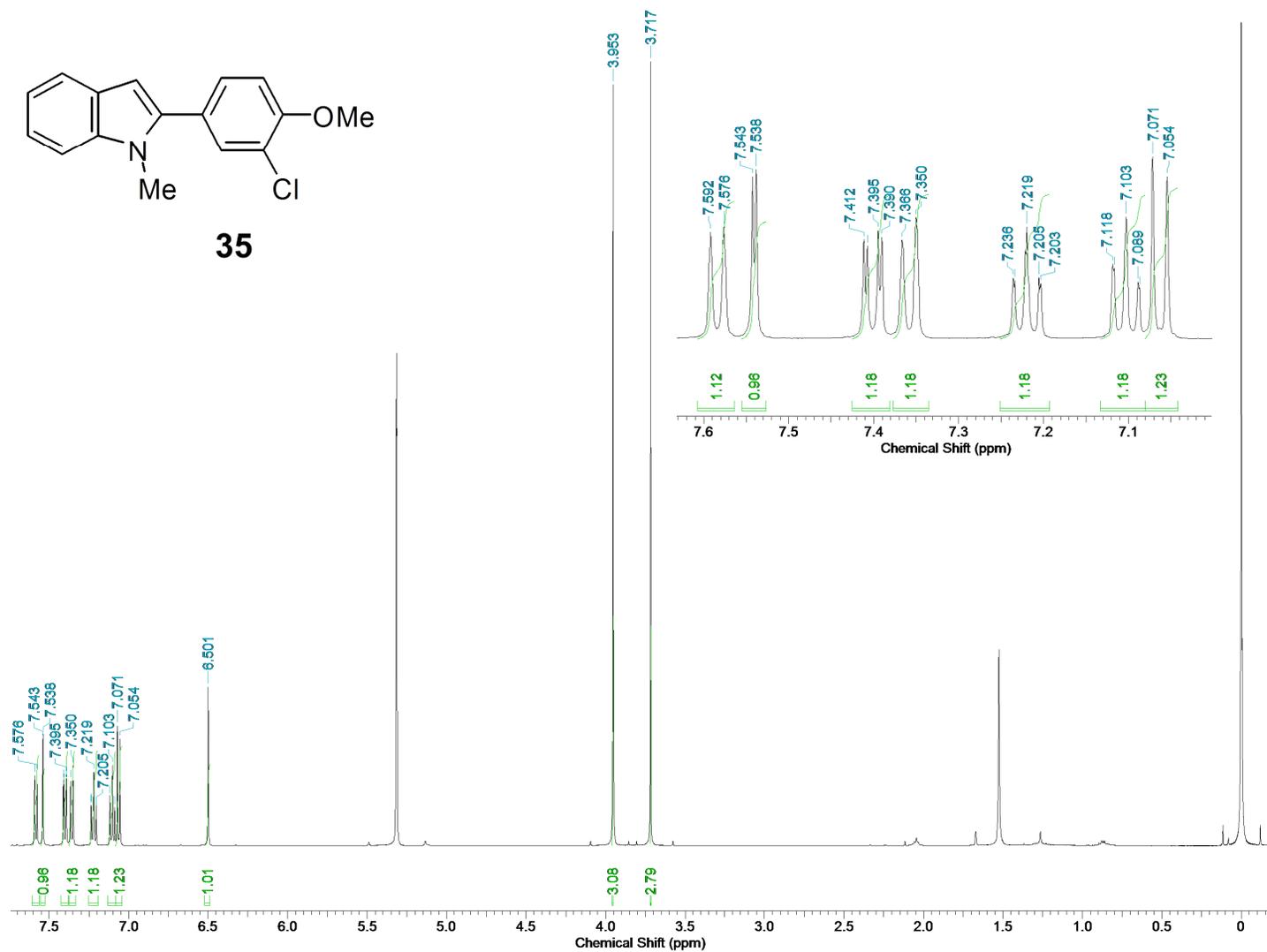


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) do composto **35**.

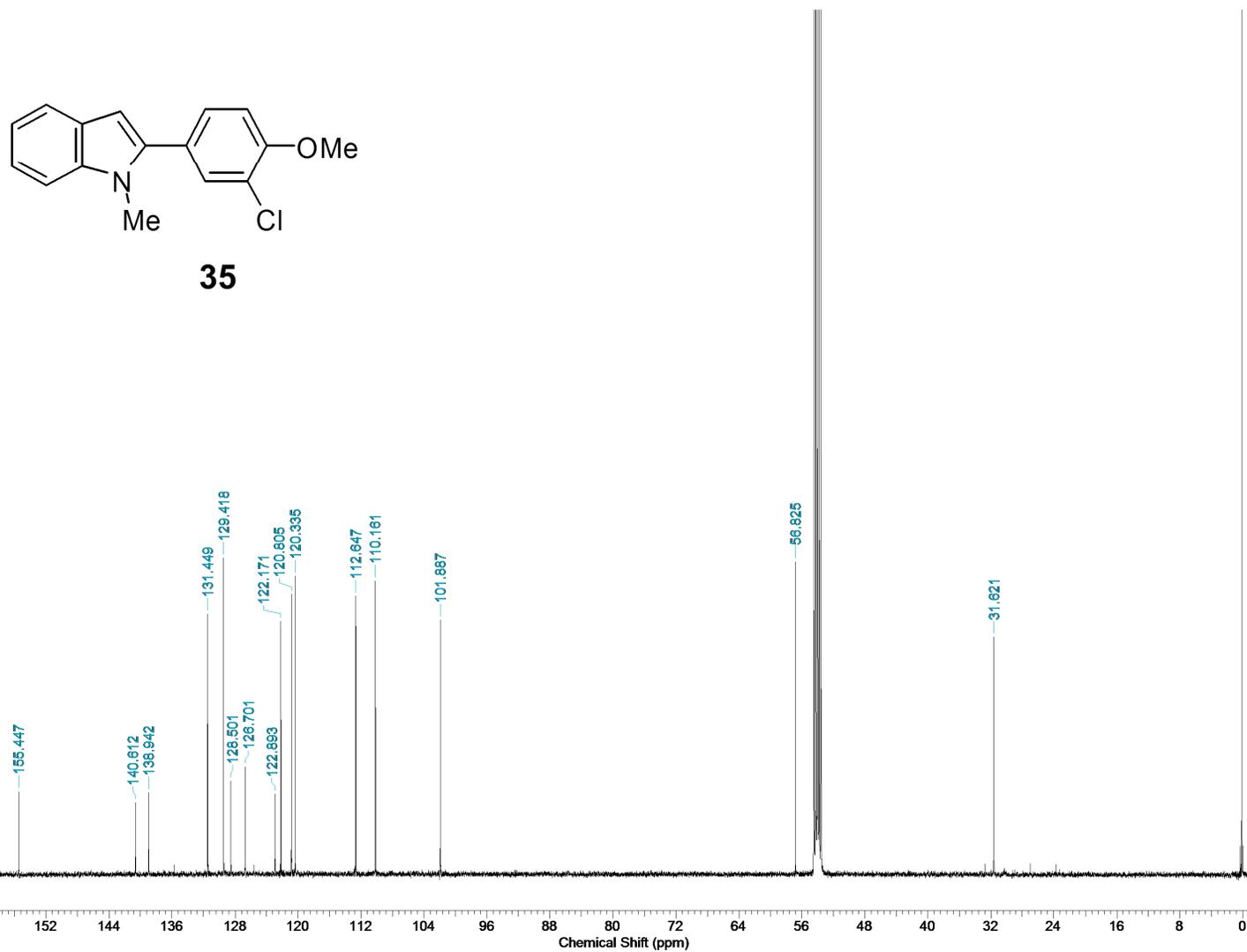


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_2Cl_2) do composto **35**.

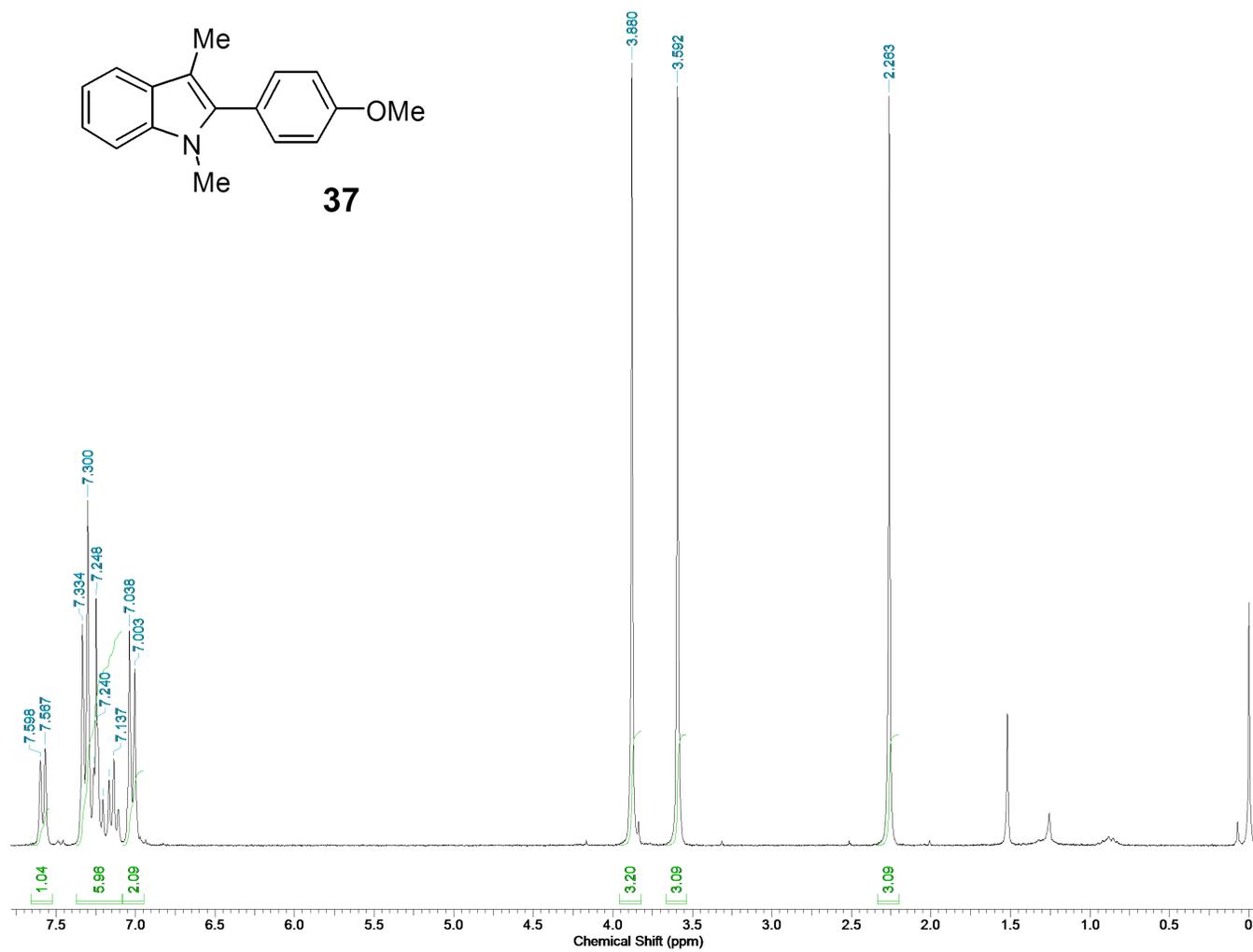


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **37**

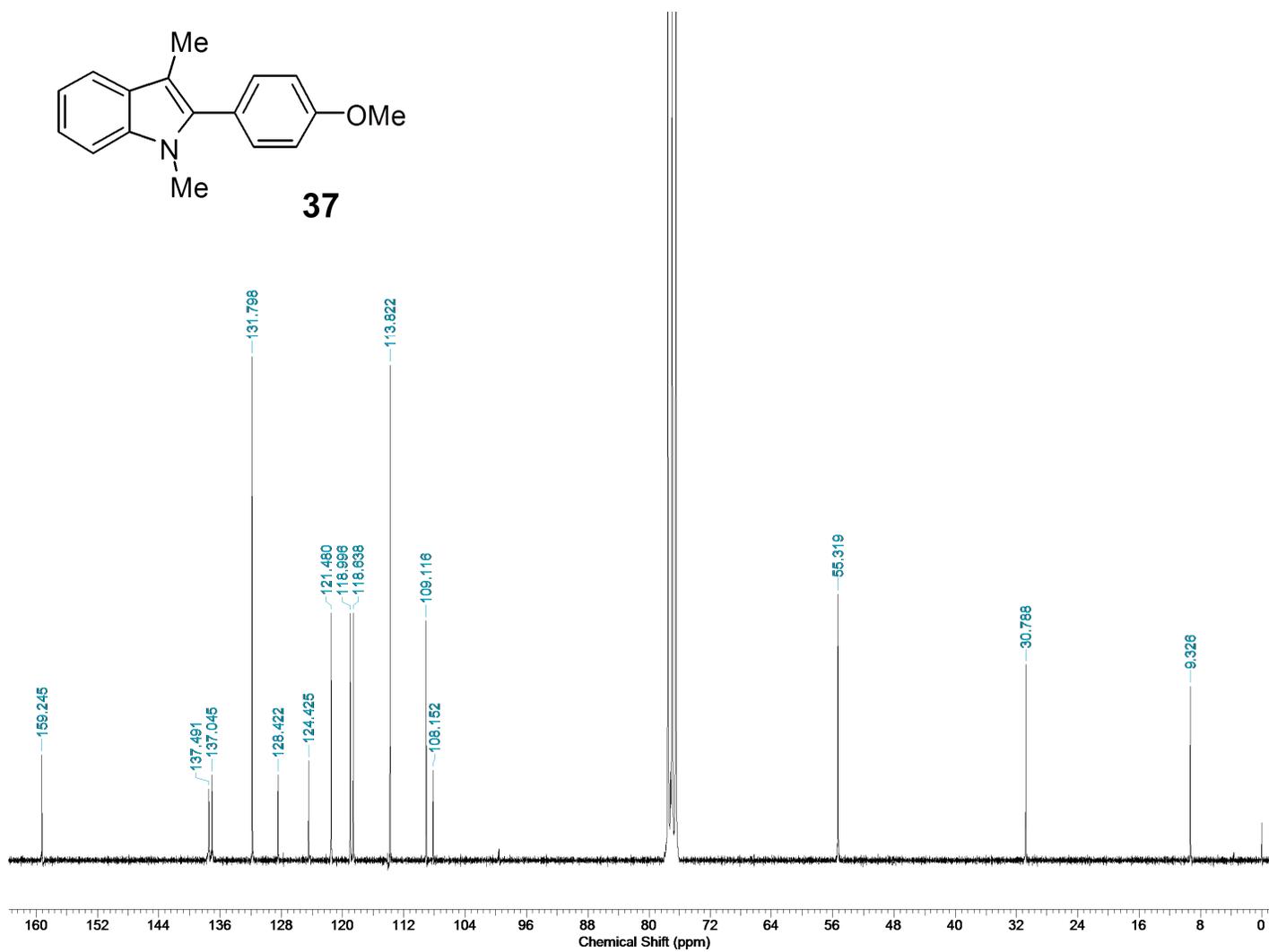


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **37**.

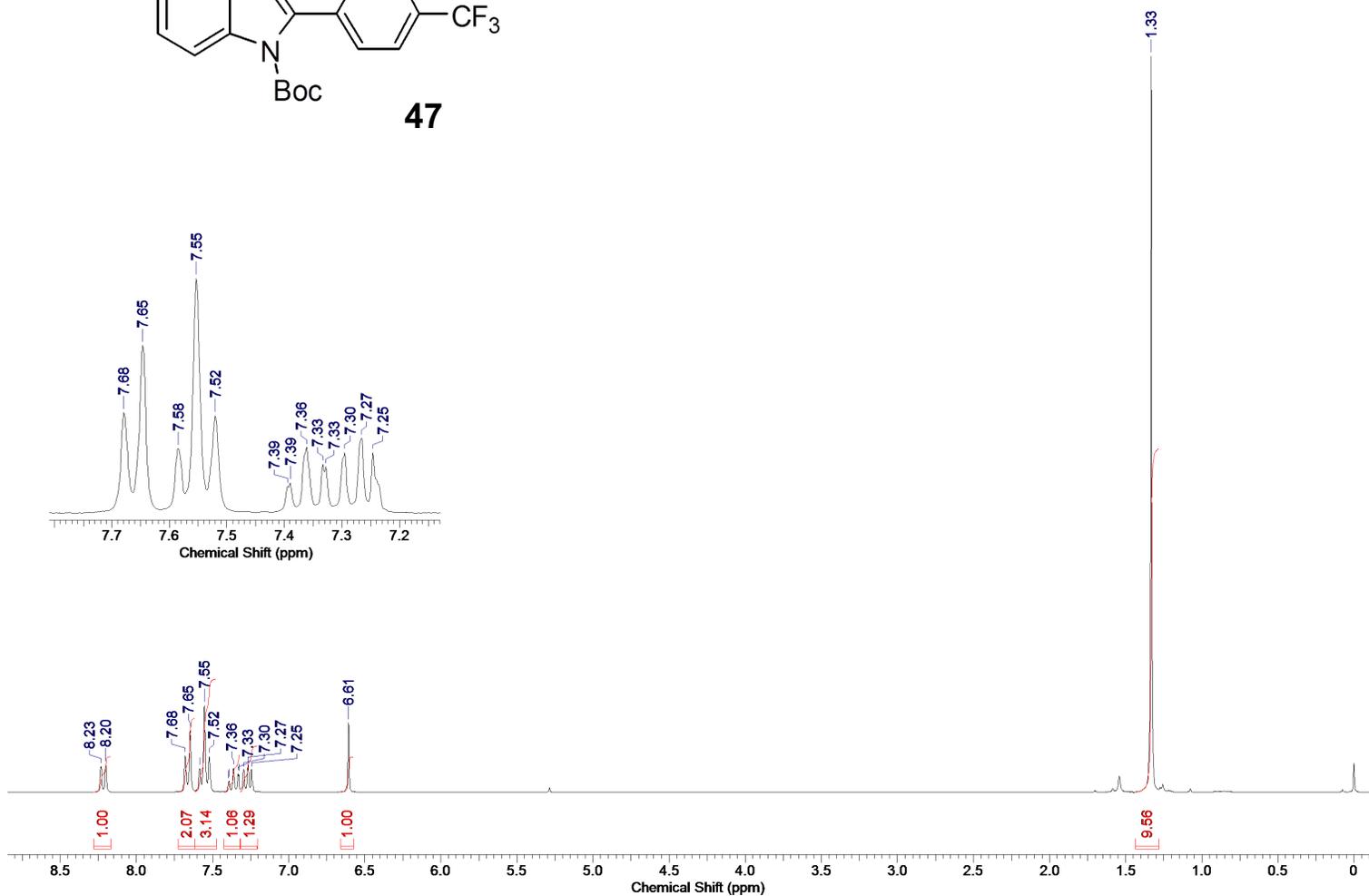
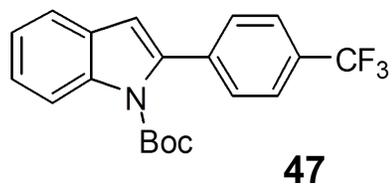


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **47**.

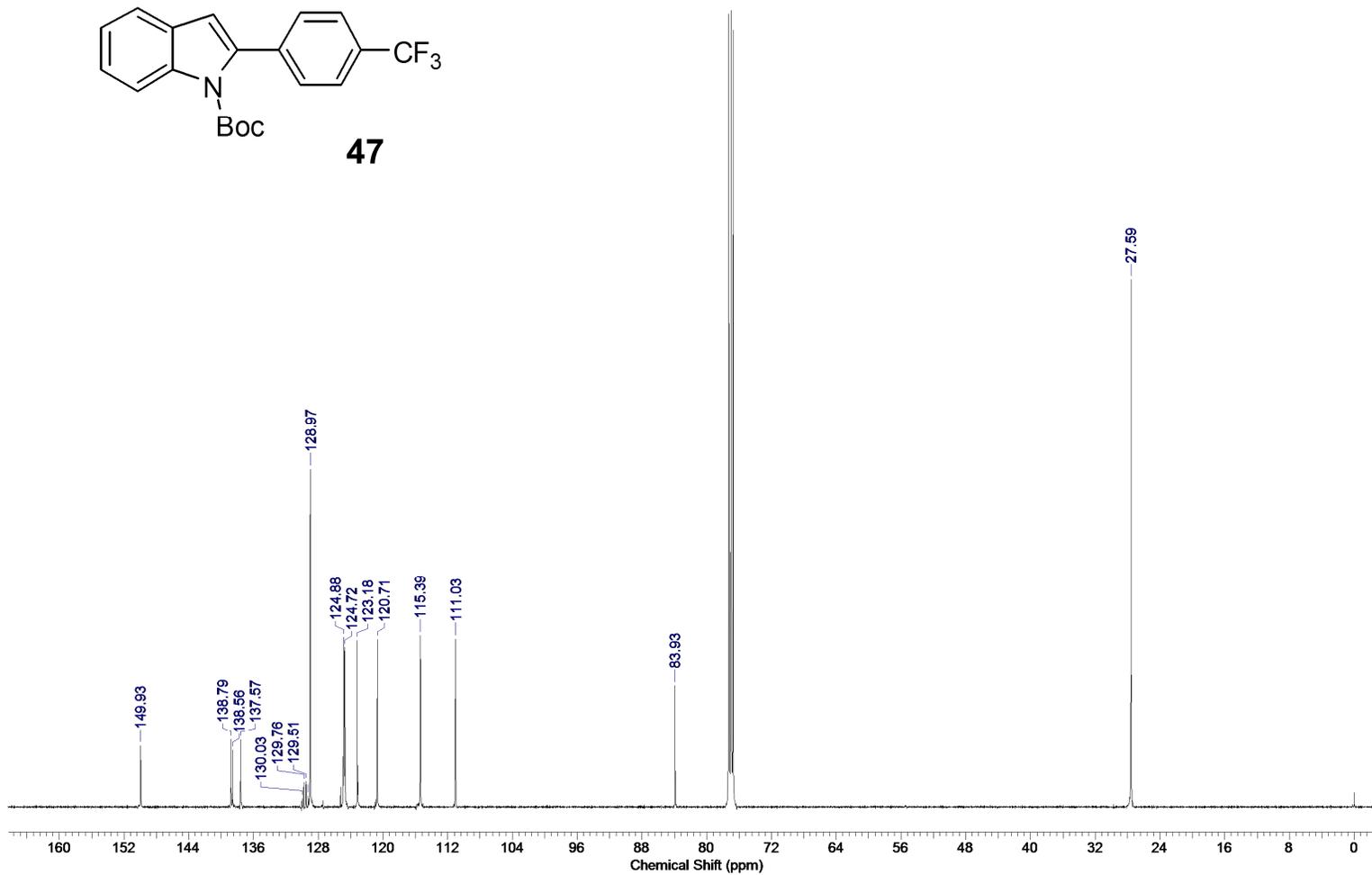
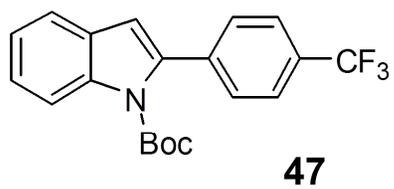


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **47**.

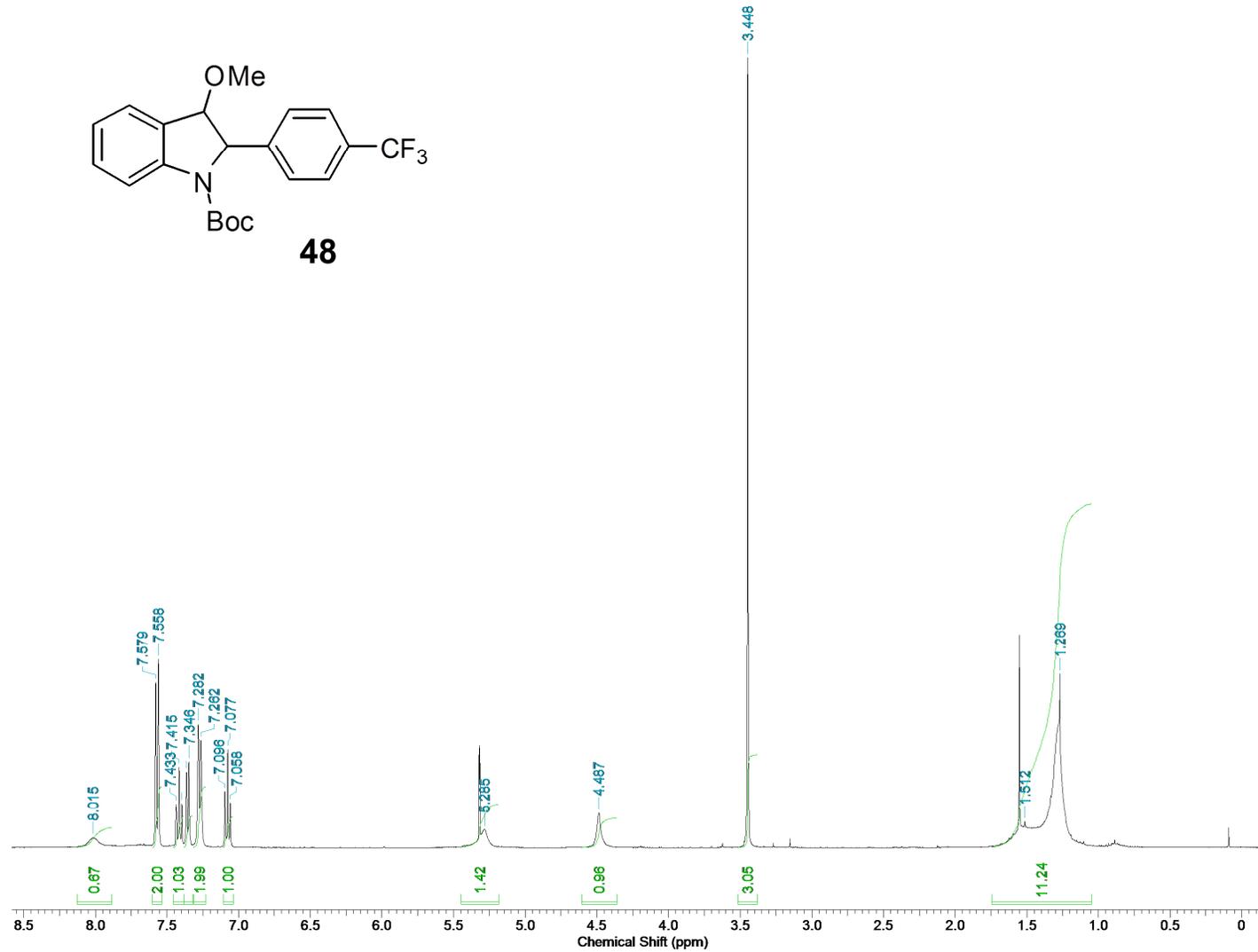


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) do composto **48**.

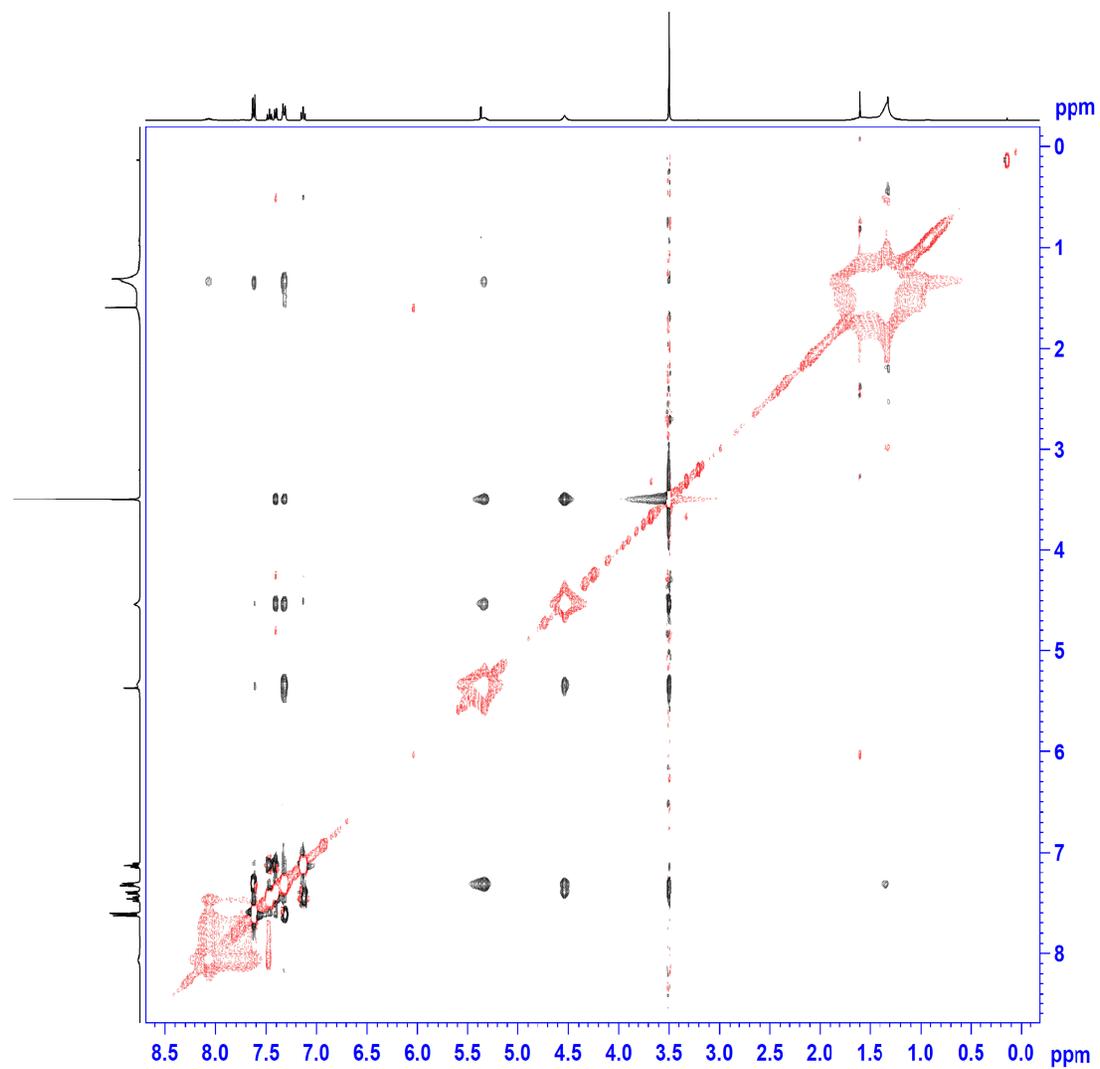


Figura 56. Espectro de NOESY do composto **48**.

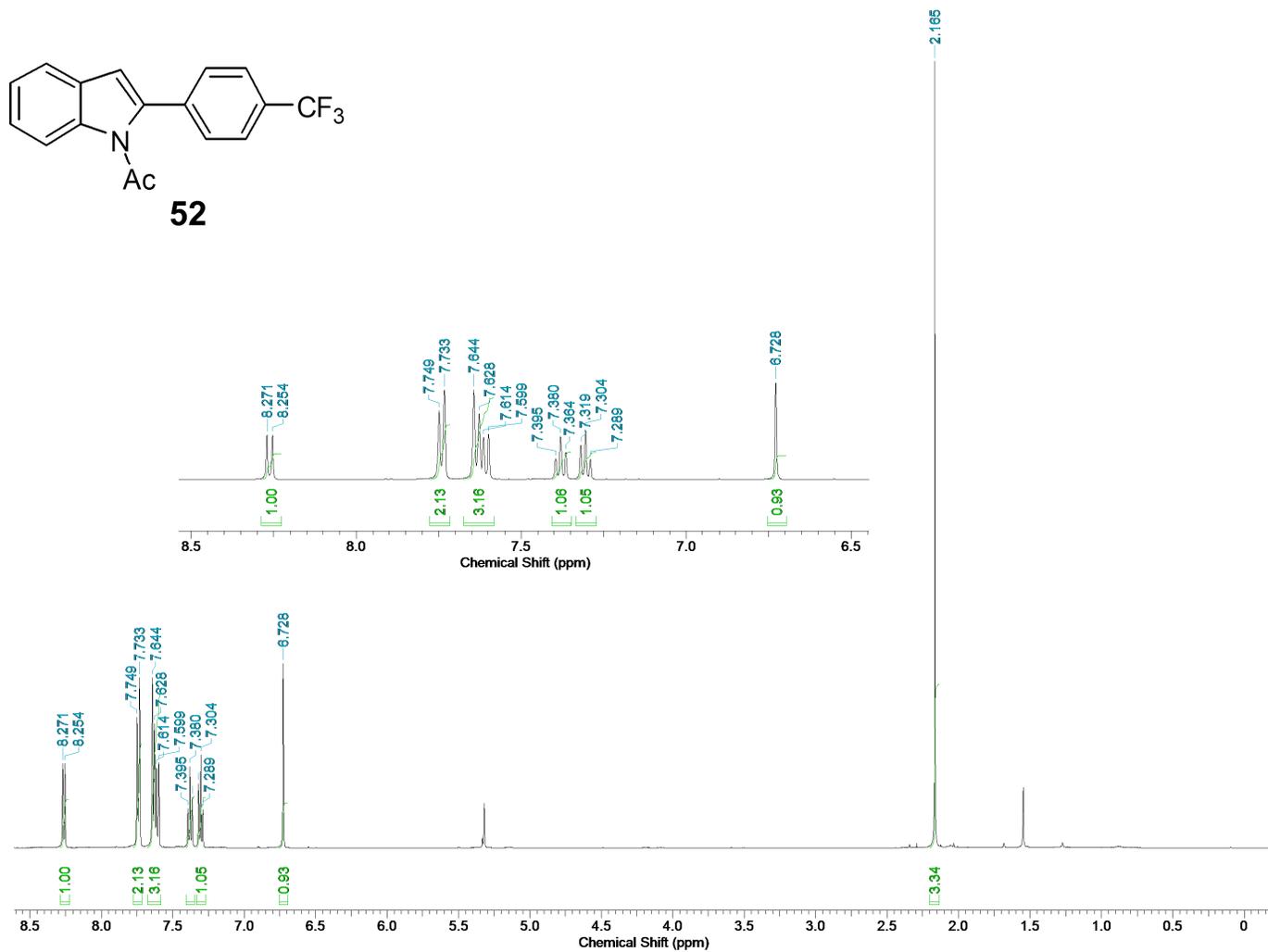


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) do composto **52**.

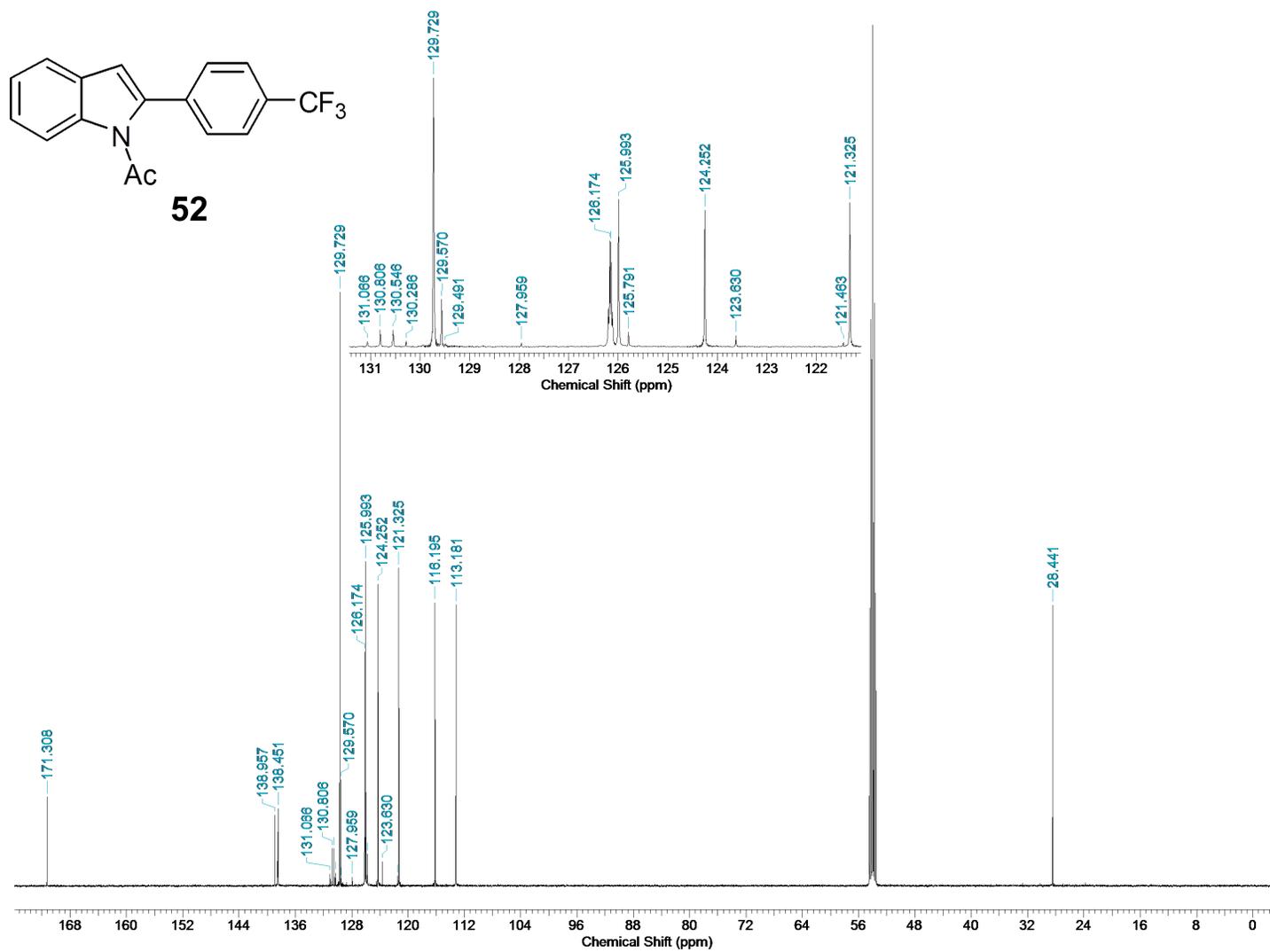


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_2Cl_2) do composto **52**.

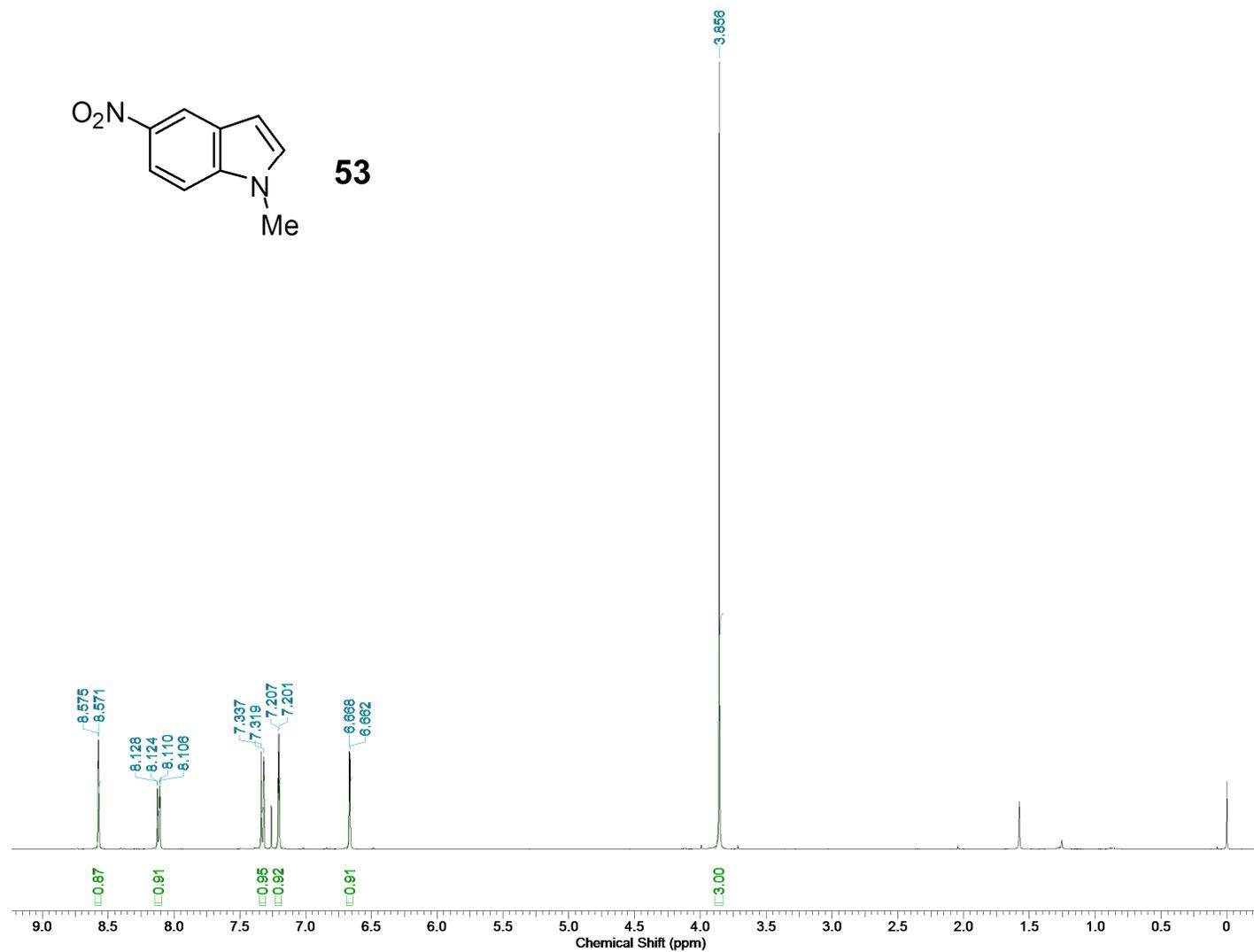


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **53**.

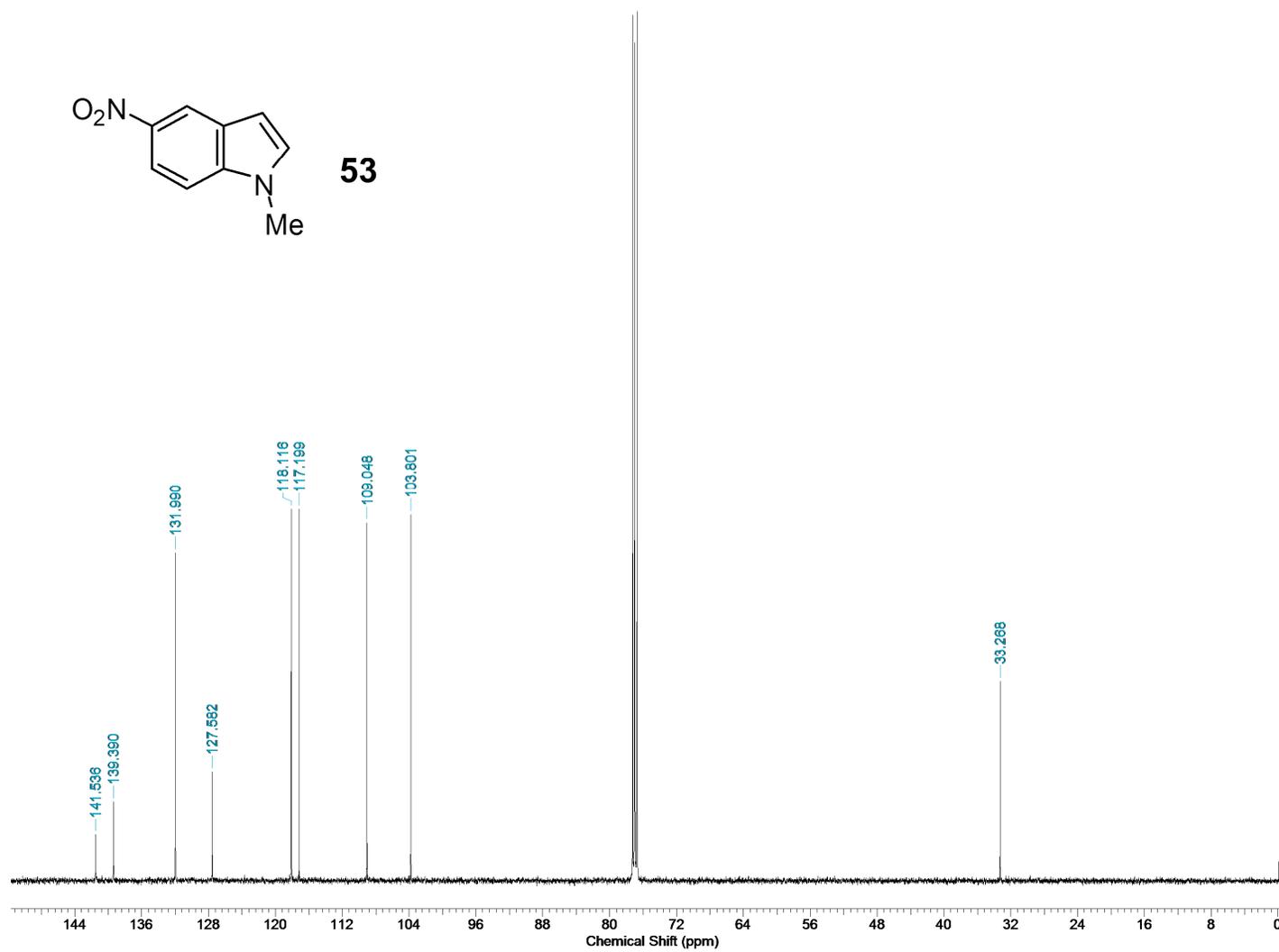


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **53**.

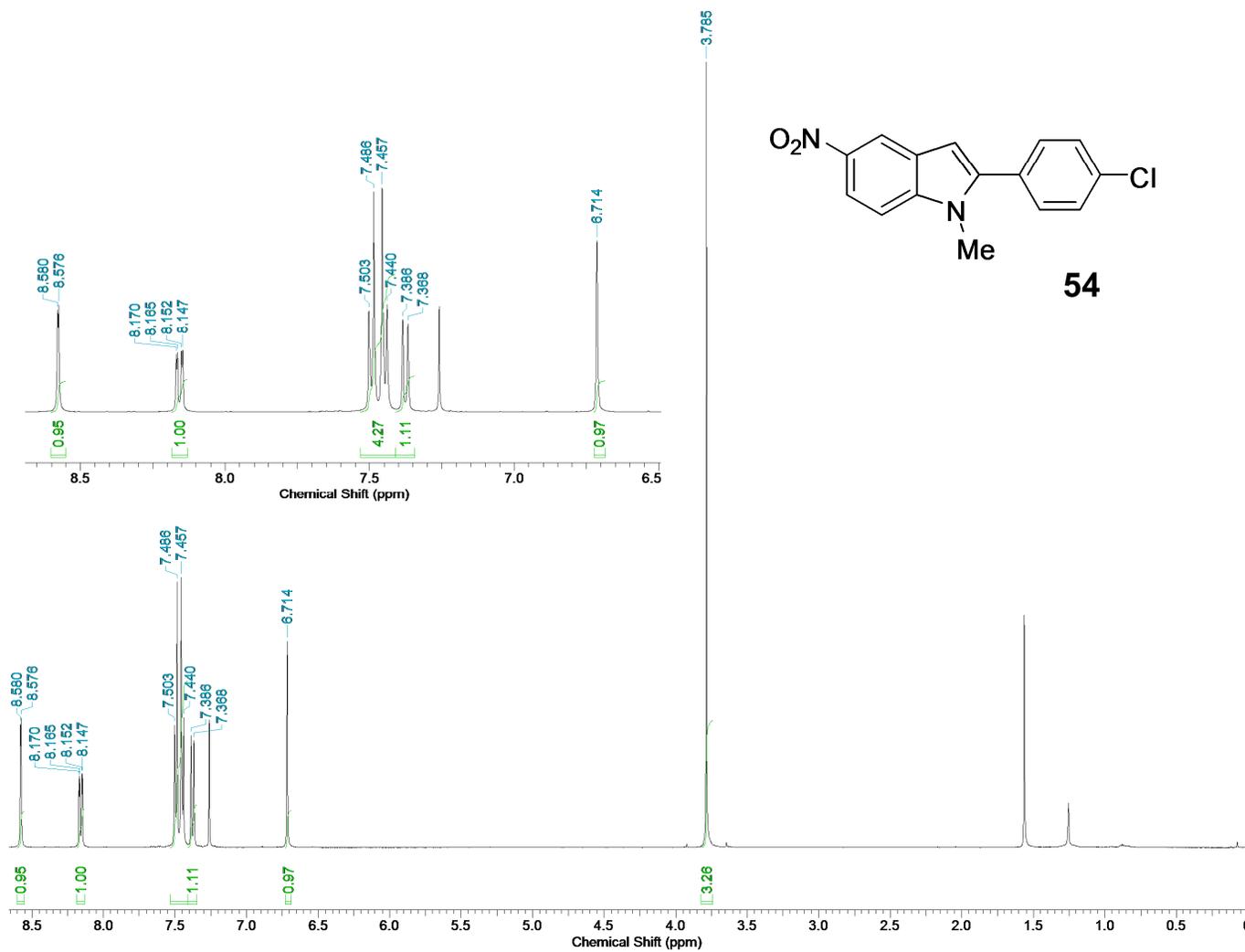


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **54**

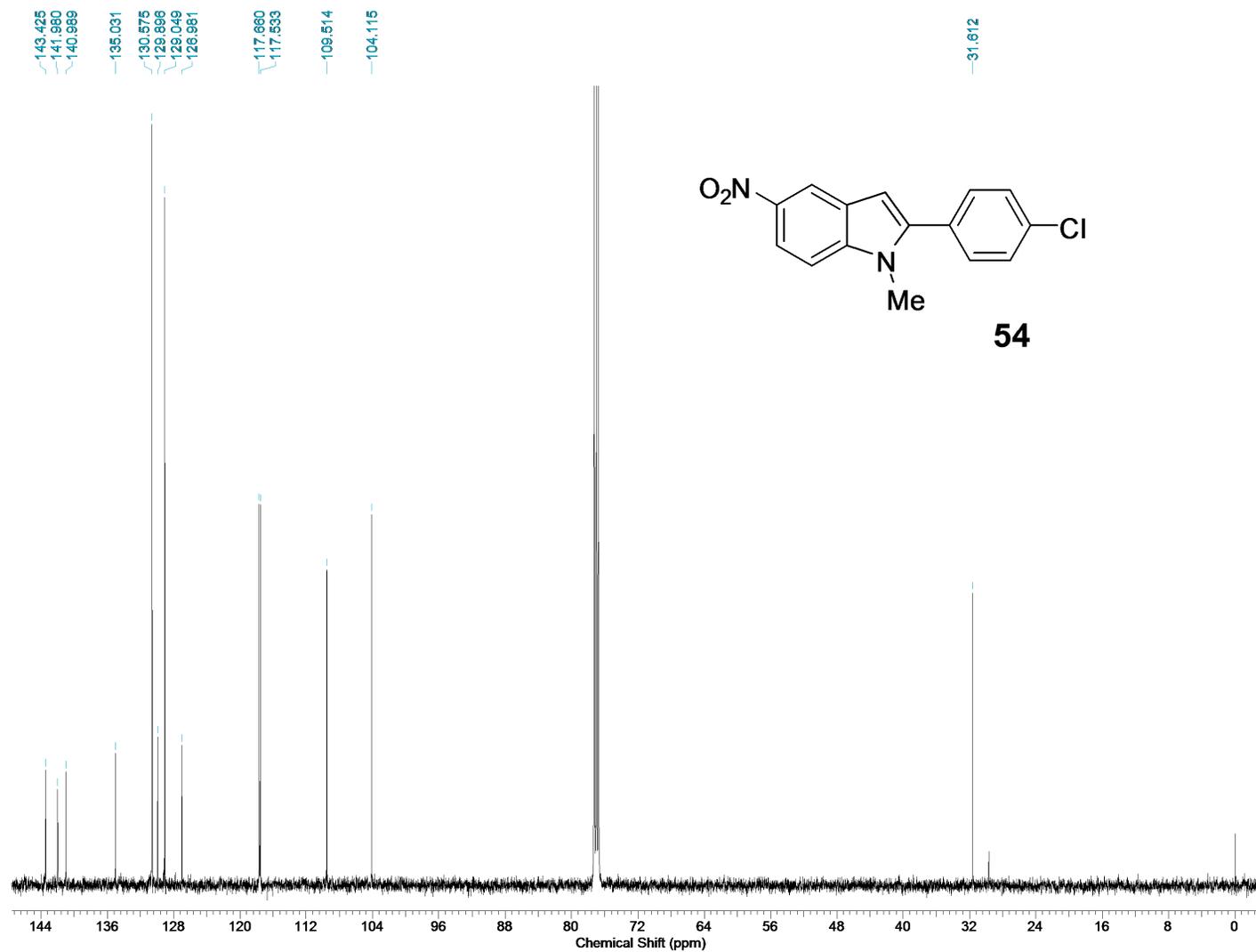


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **54**.

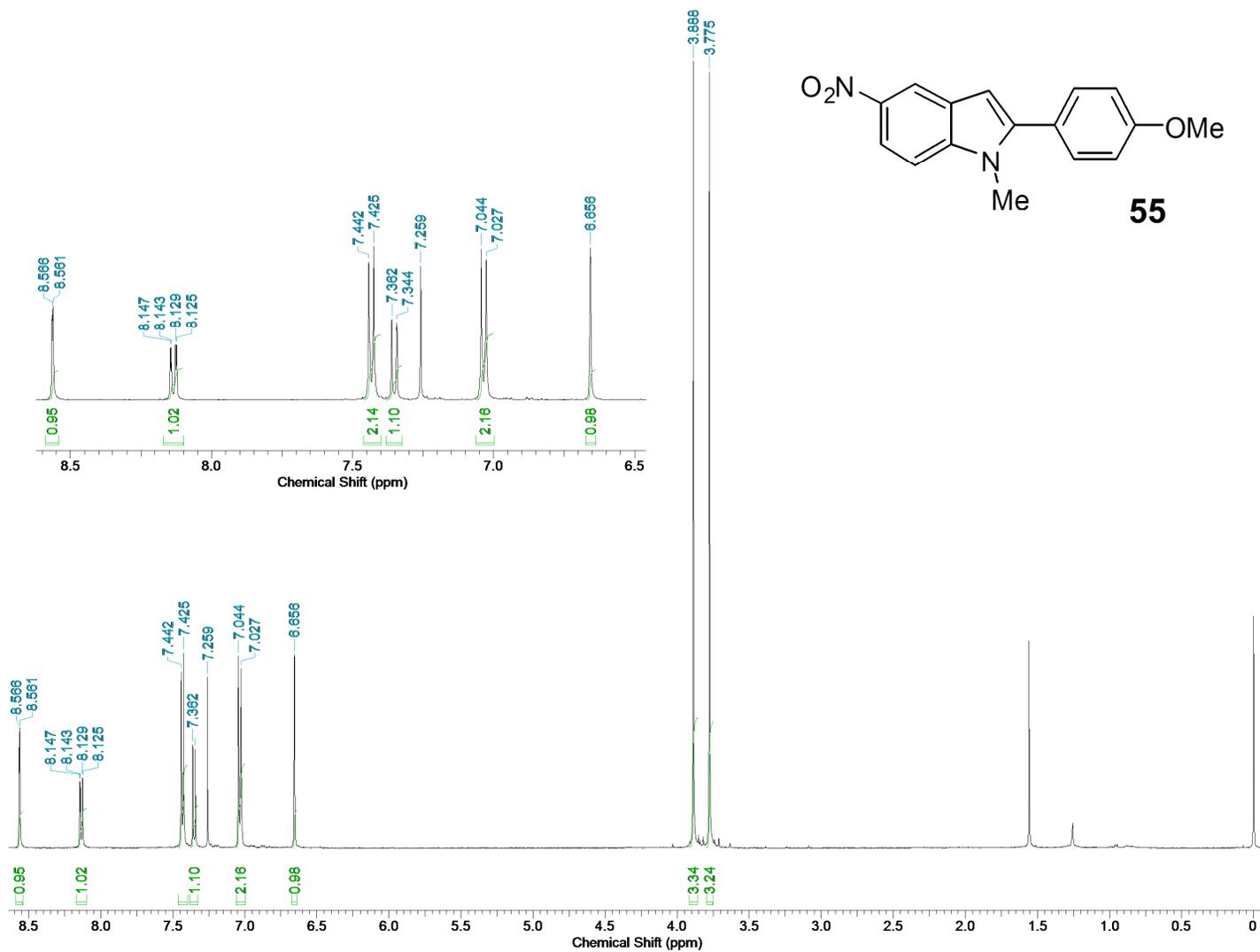


Figura 63. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **55**.

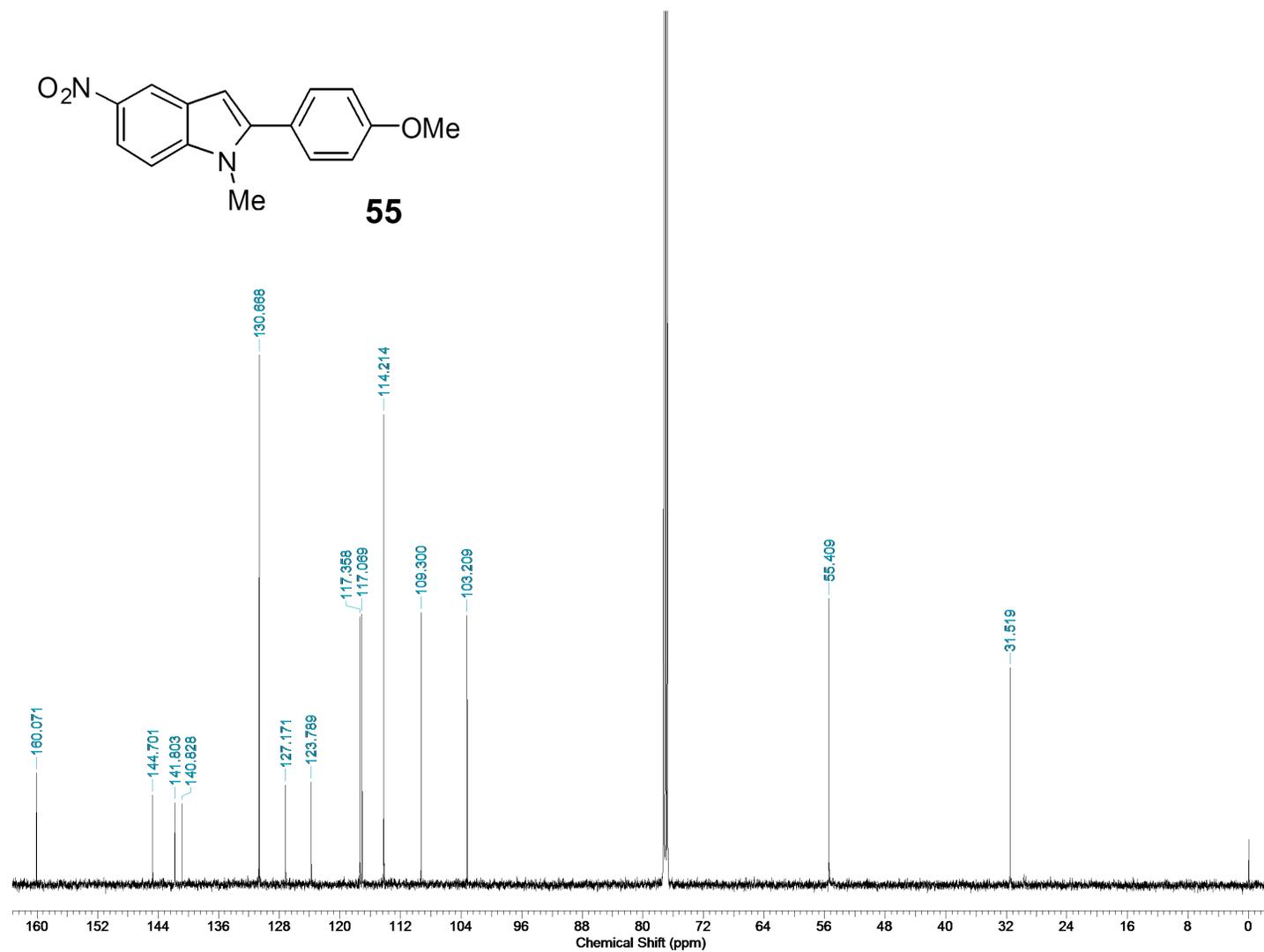


Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **55**.

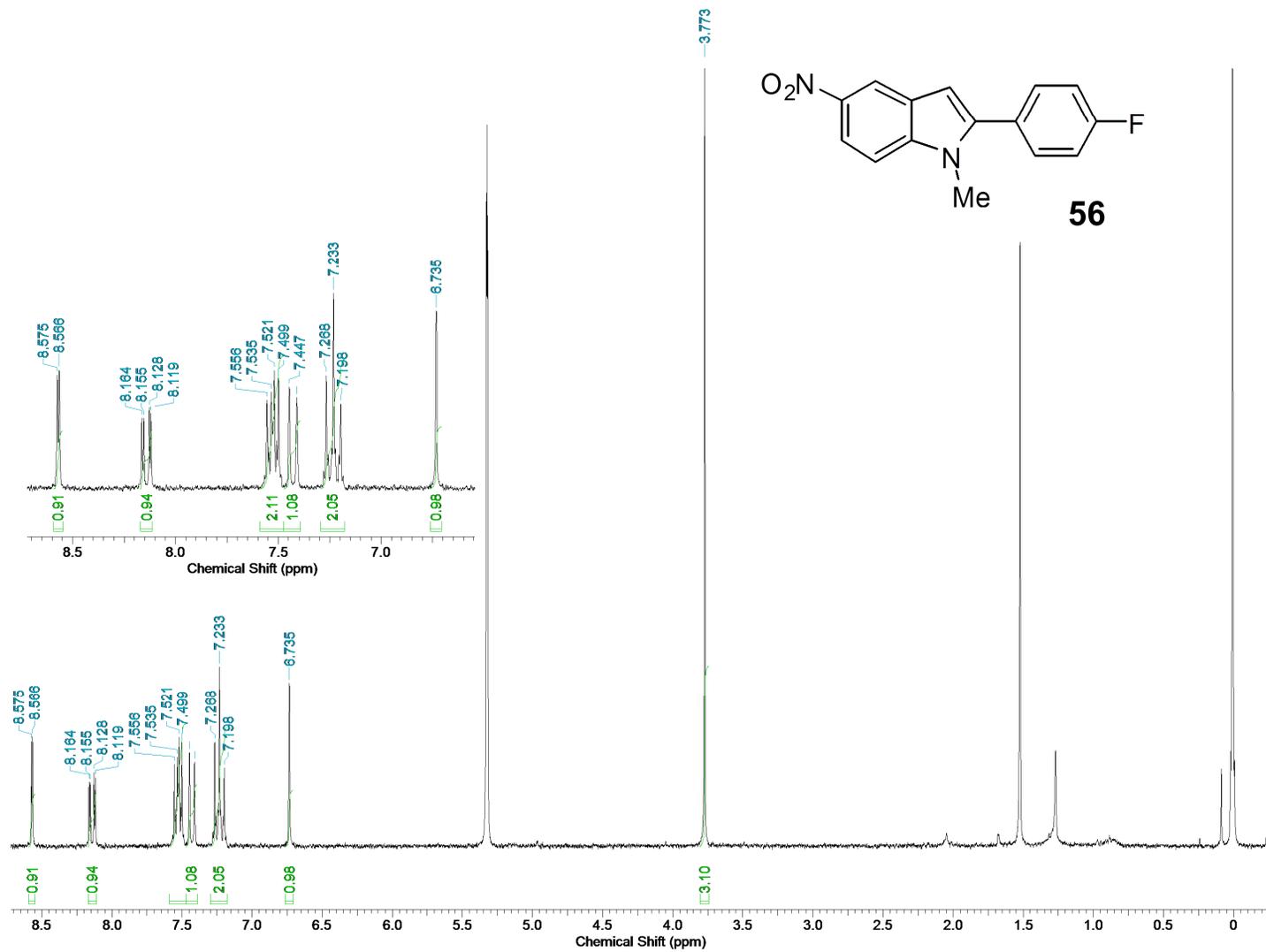


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) do composto **56**.

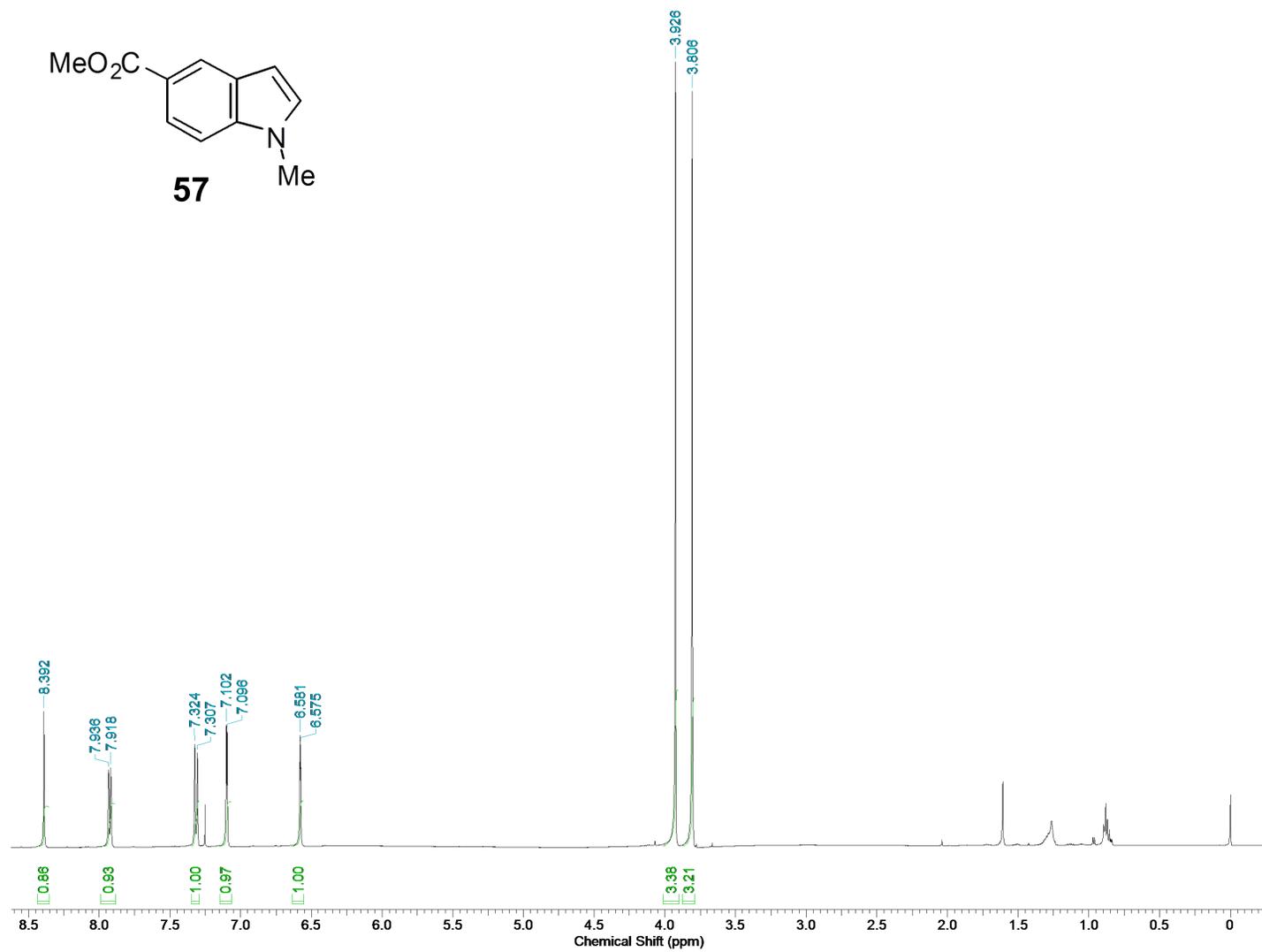


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **57**.

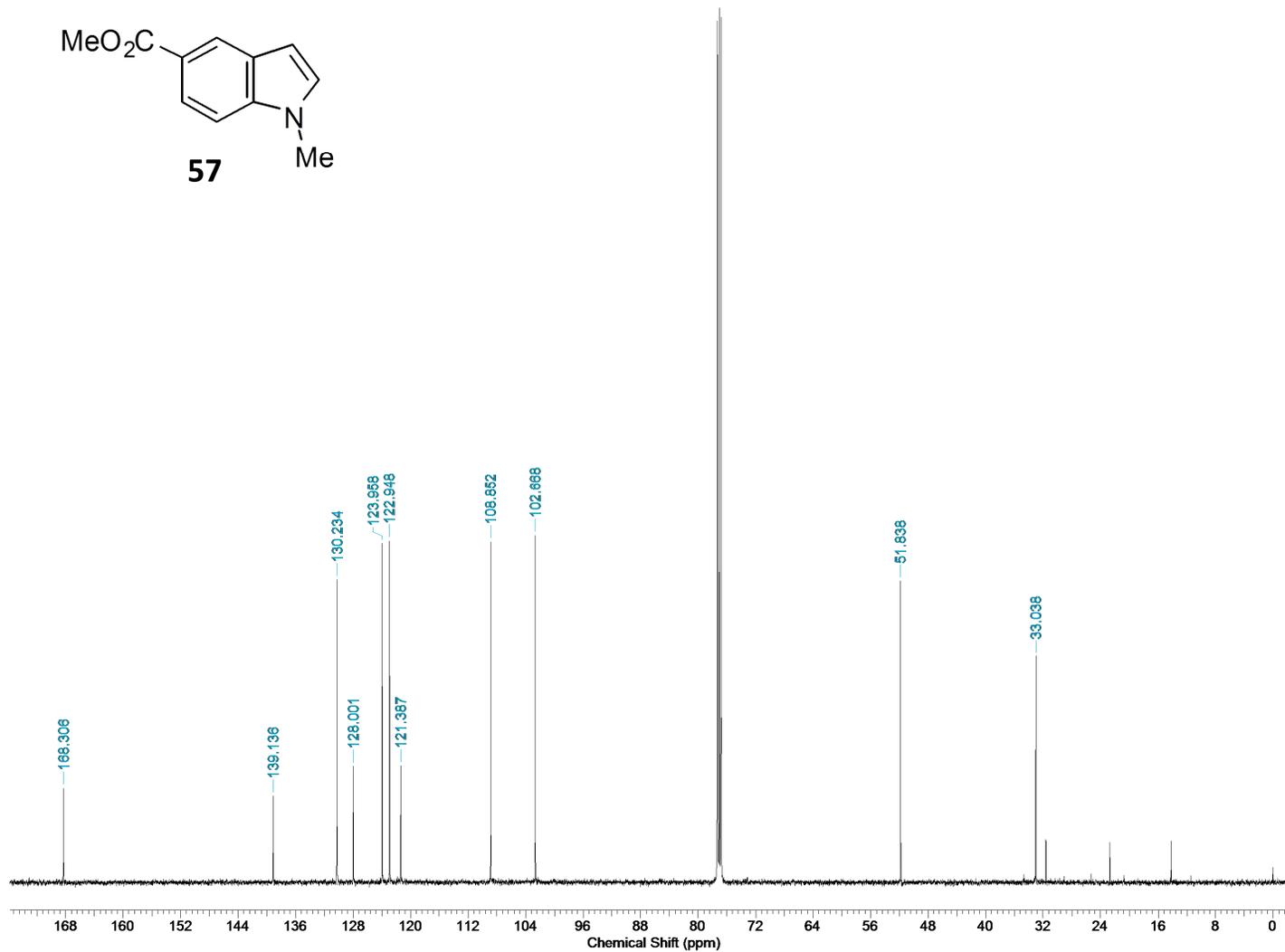


Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **57**.

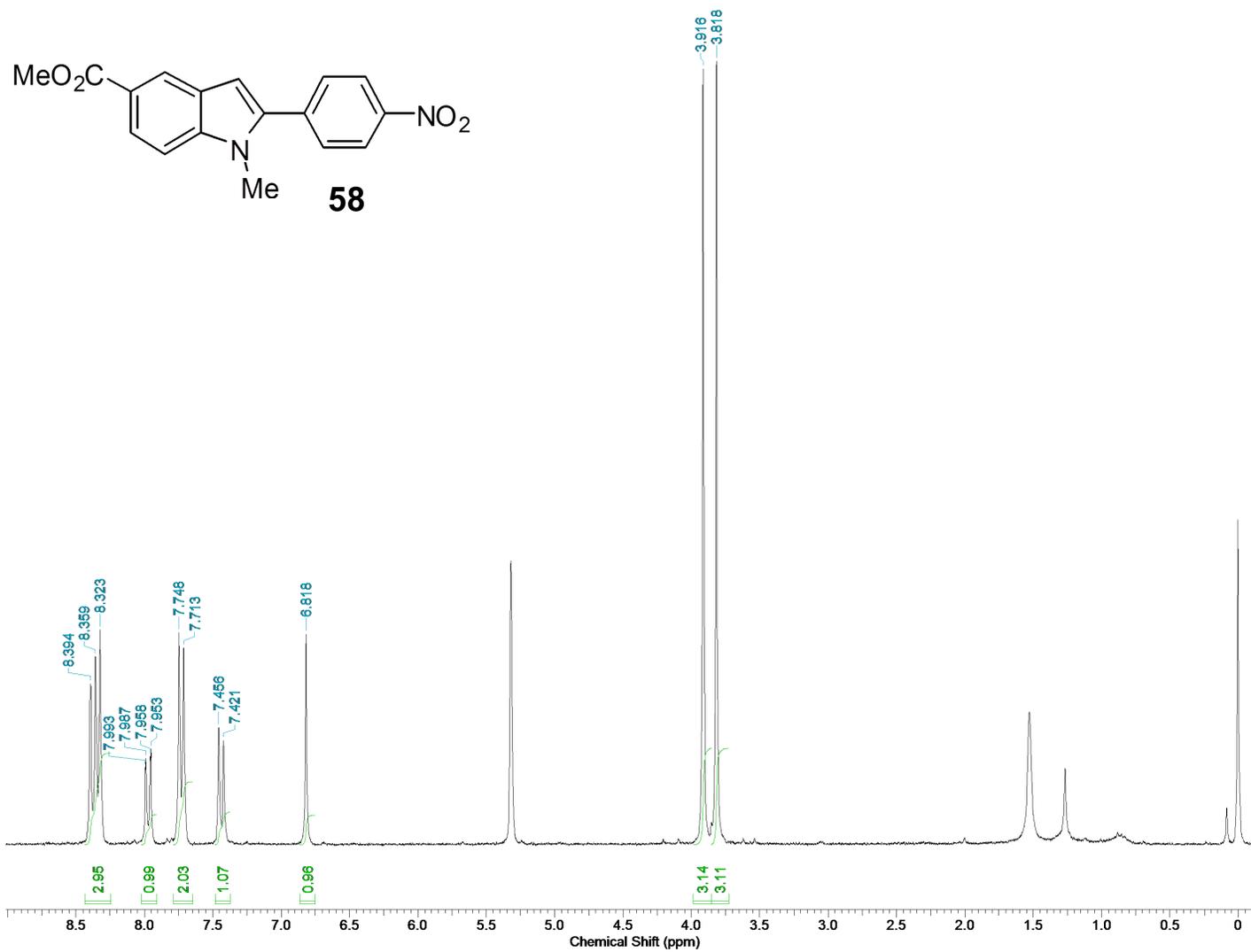


Figura 68. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CD₂Cl₂) do composto **58**.

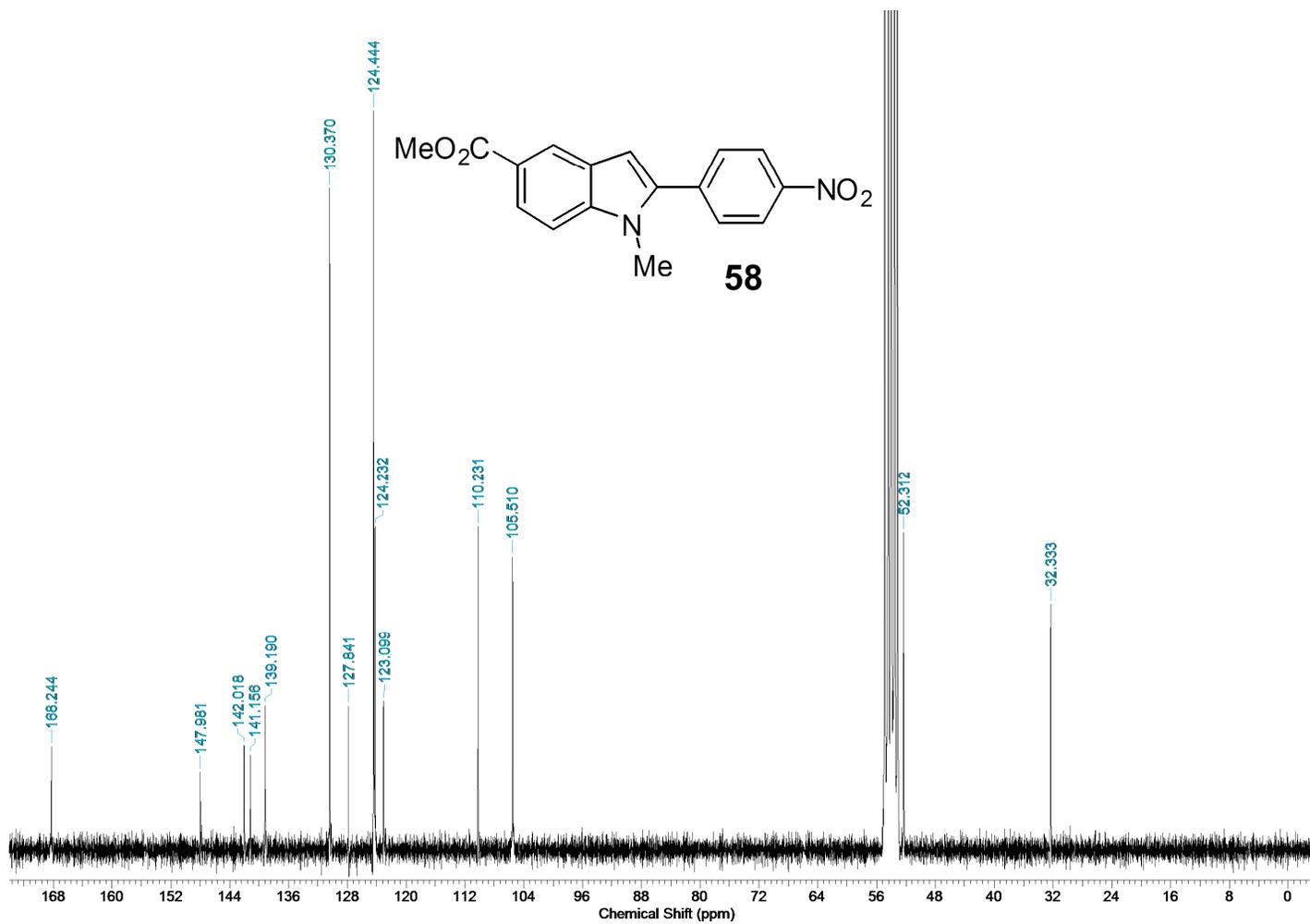


Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_2Cl_2) do composto **58**.

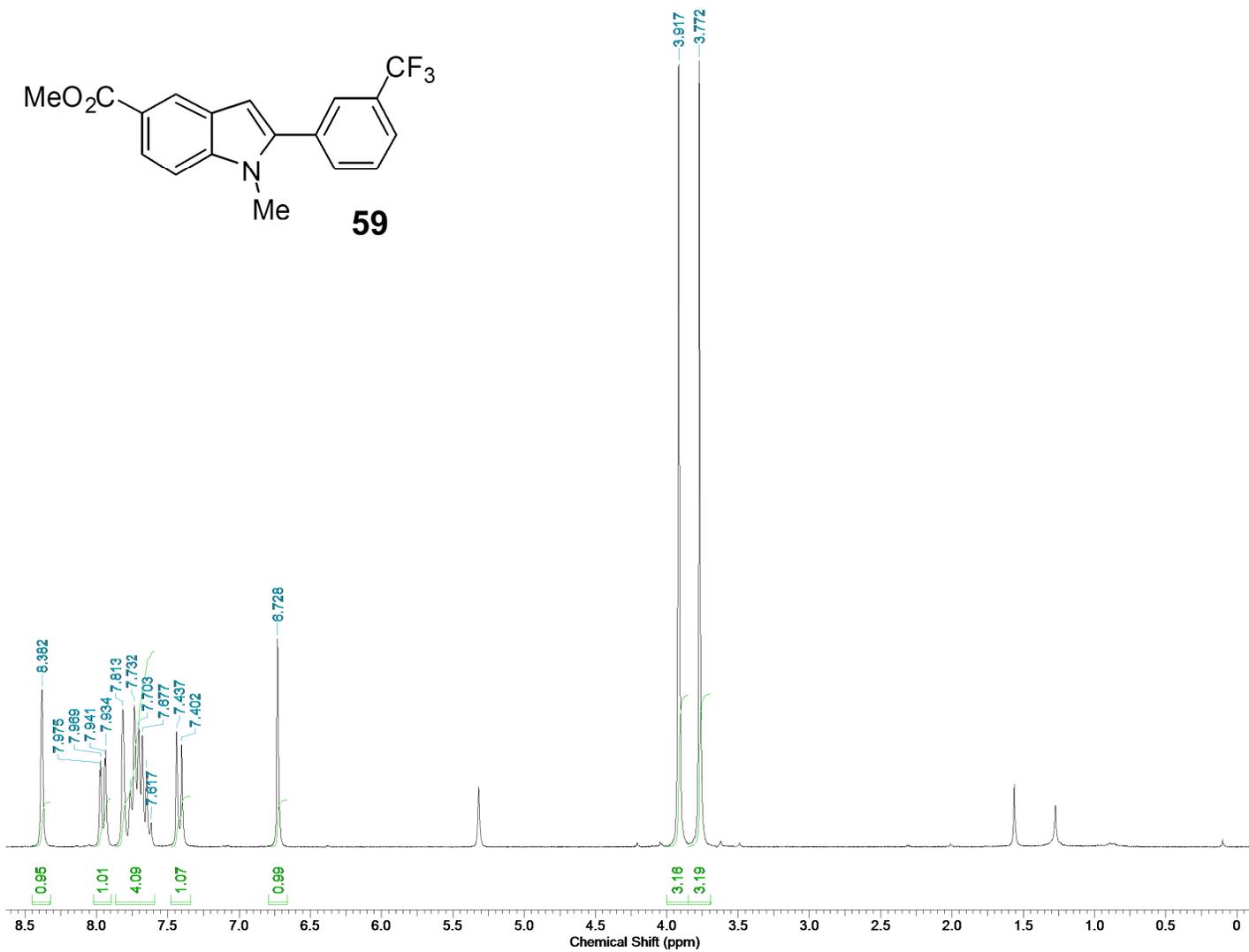


Figura 70. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CD₂Cl₂) do composto **59**.

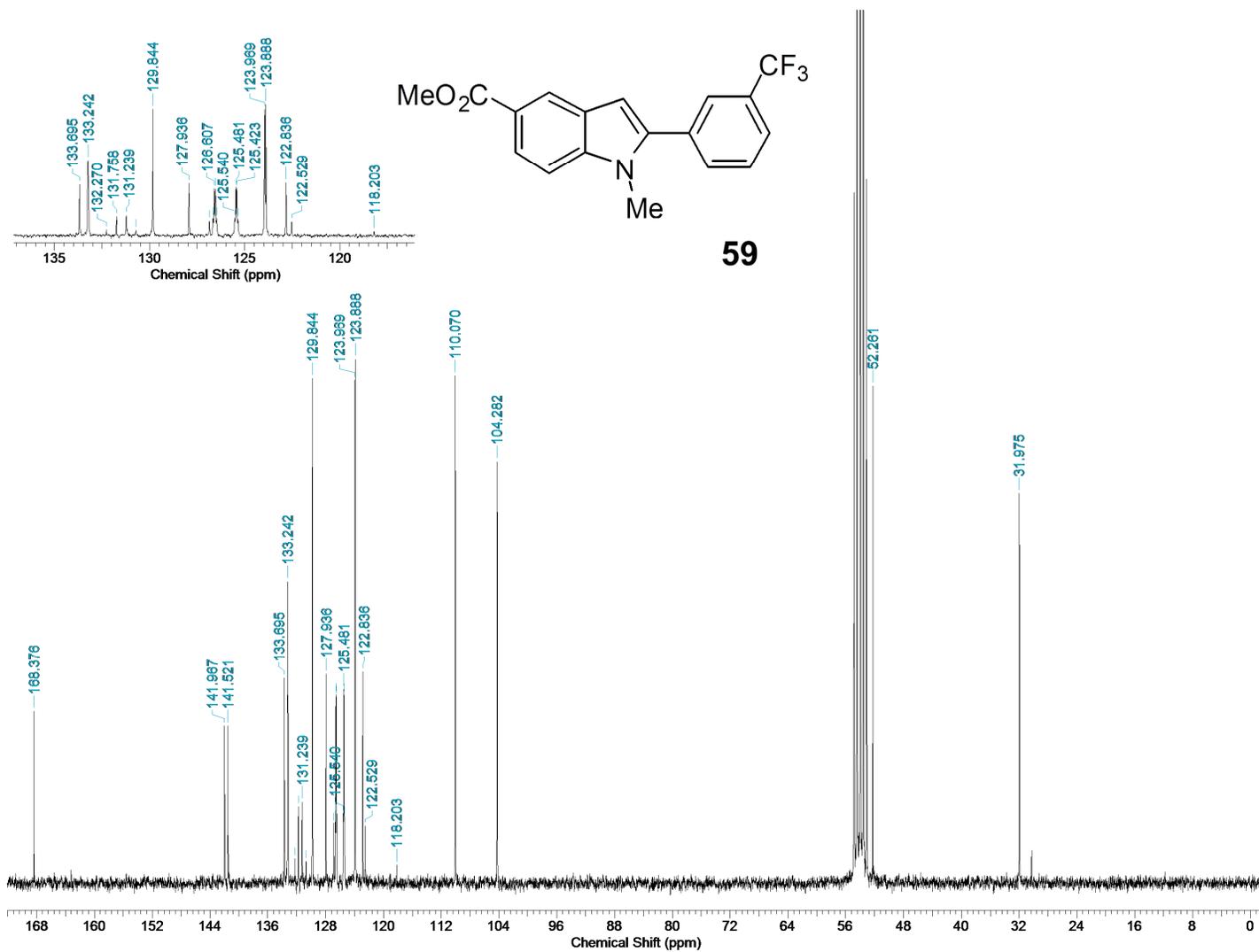


Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_2Cl_2) do composto **59**.

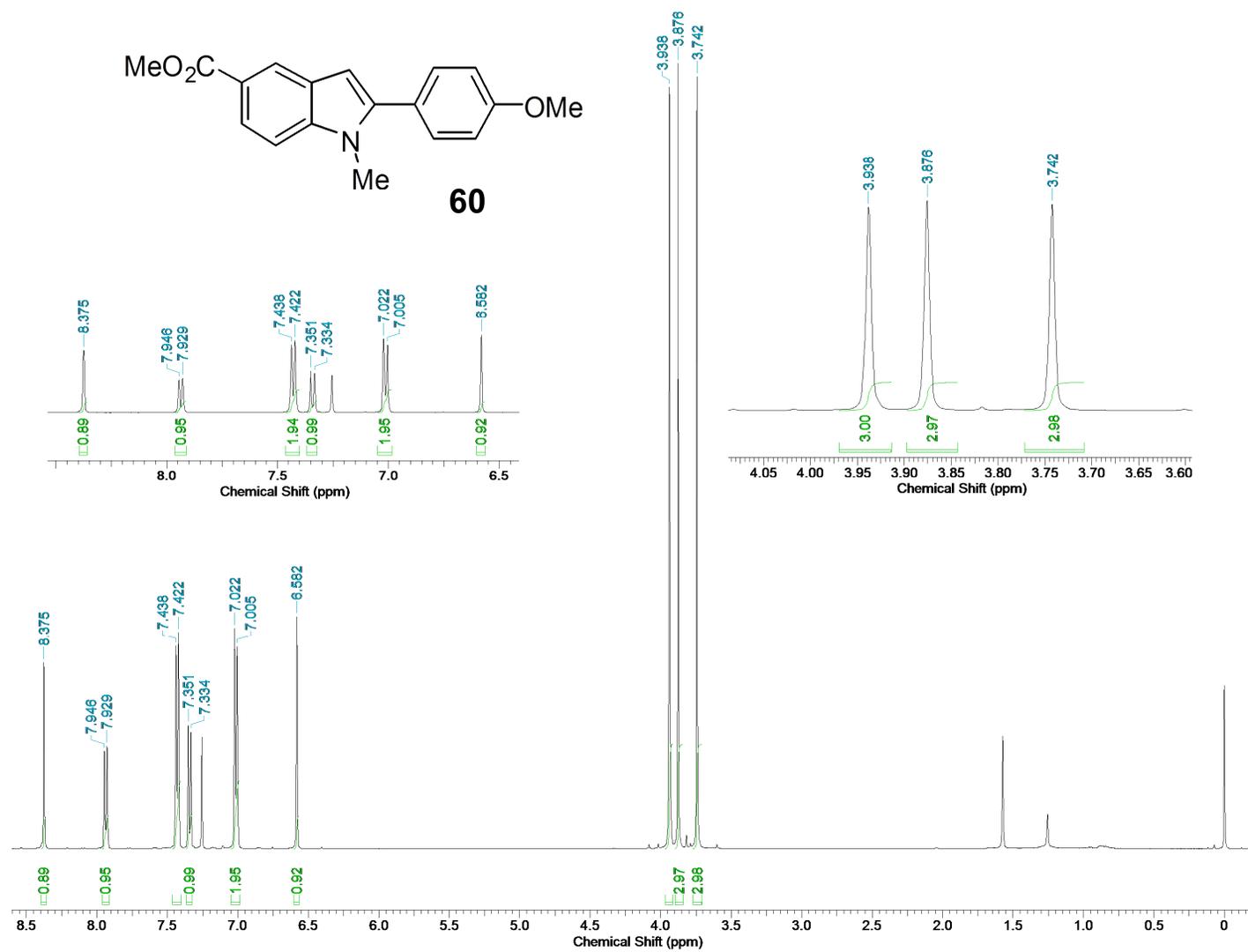


Figura 72. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **60**.

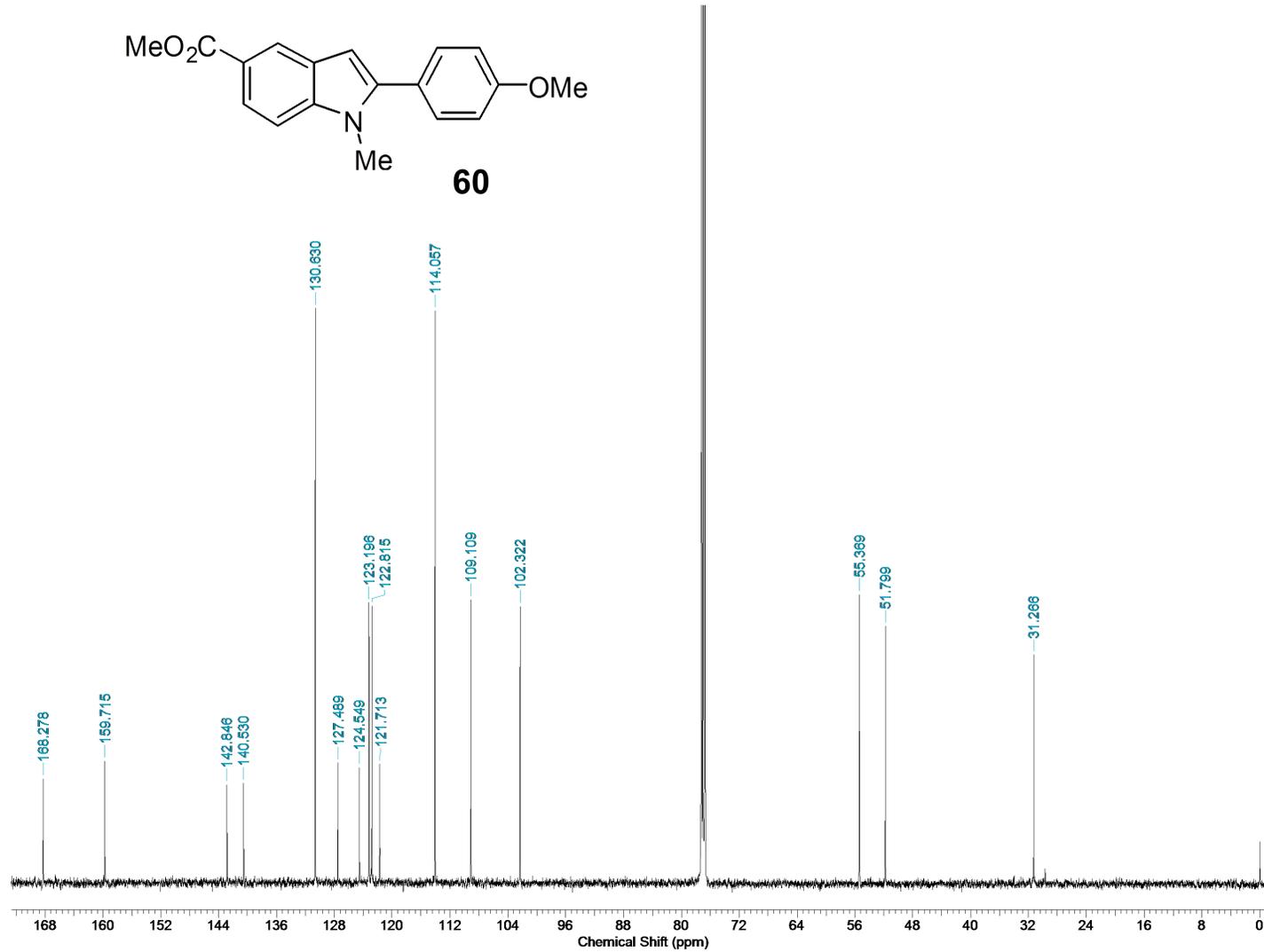


Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **60**.

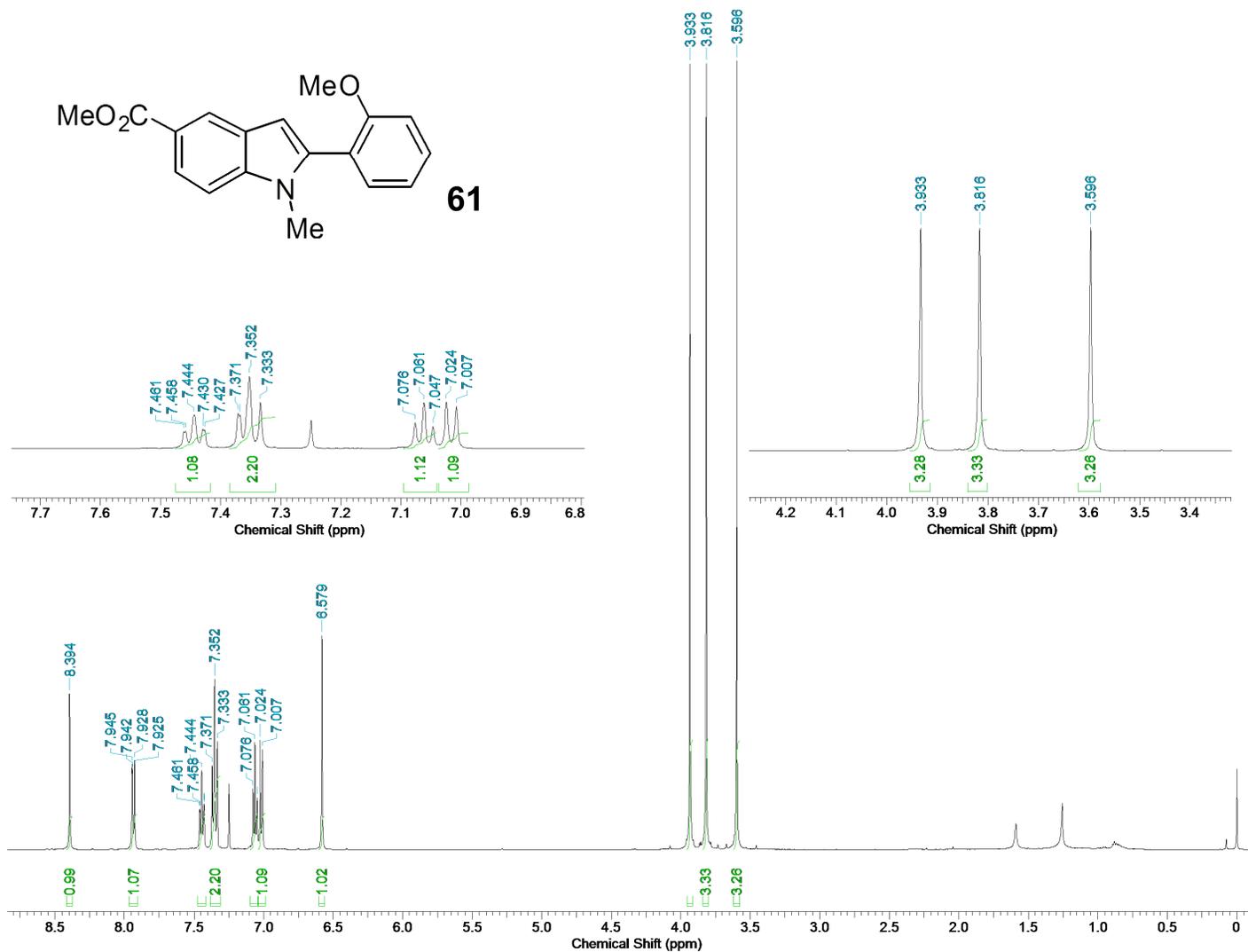


Figura 74. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **61**.

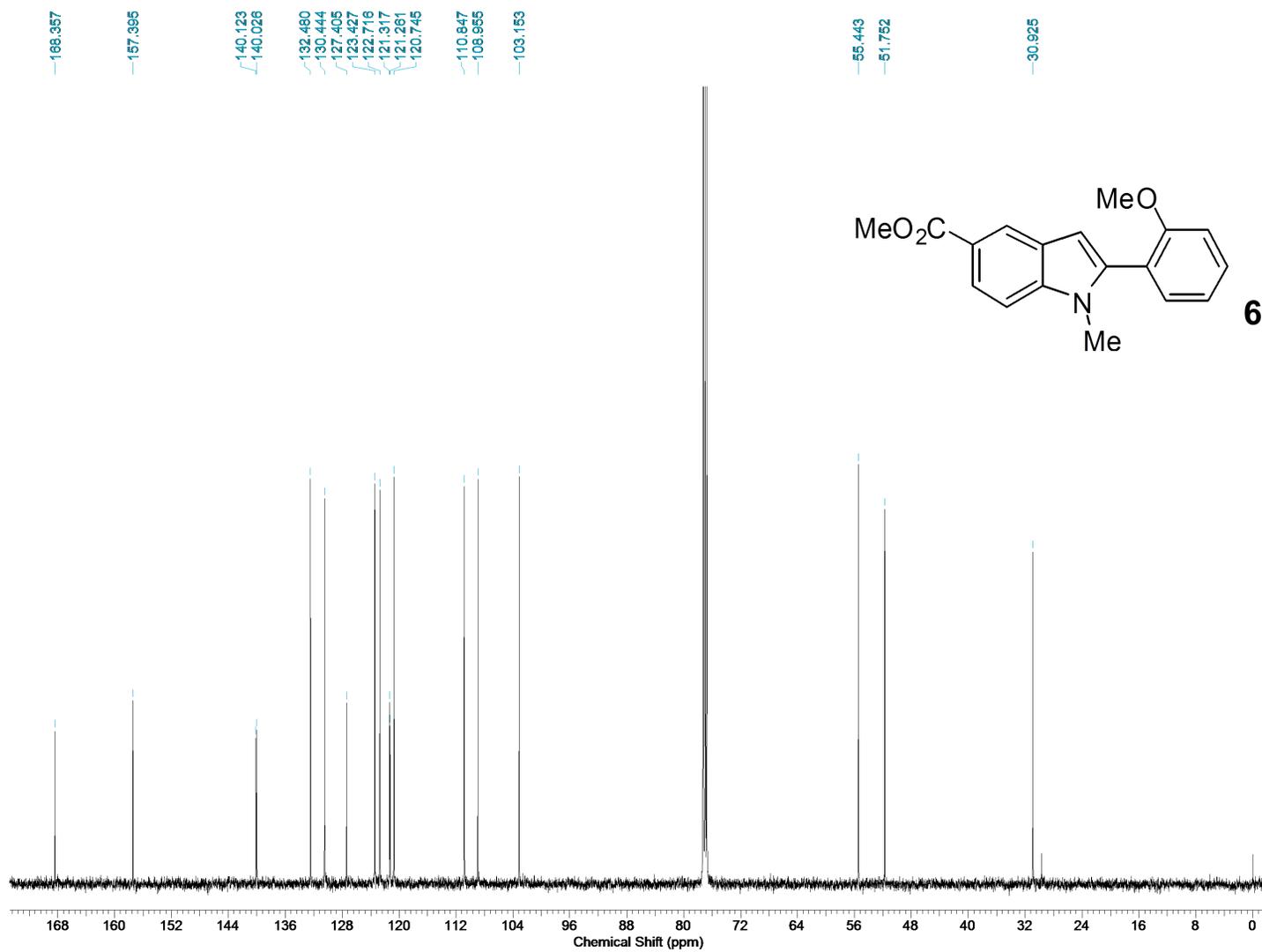


Figura 75. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **61**.

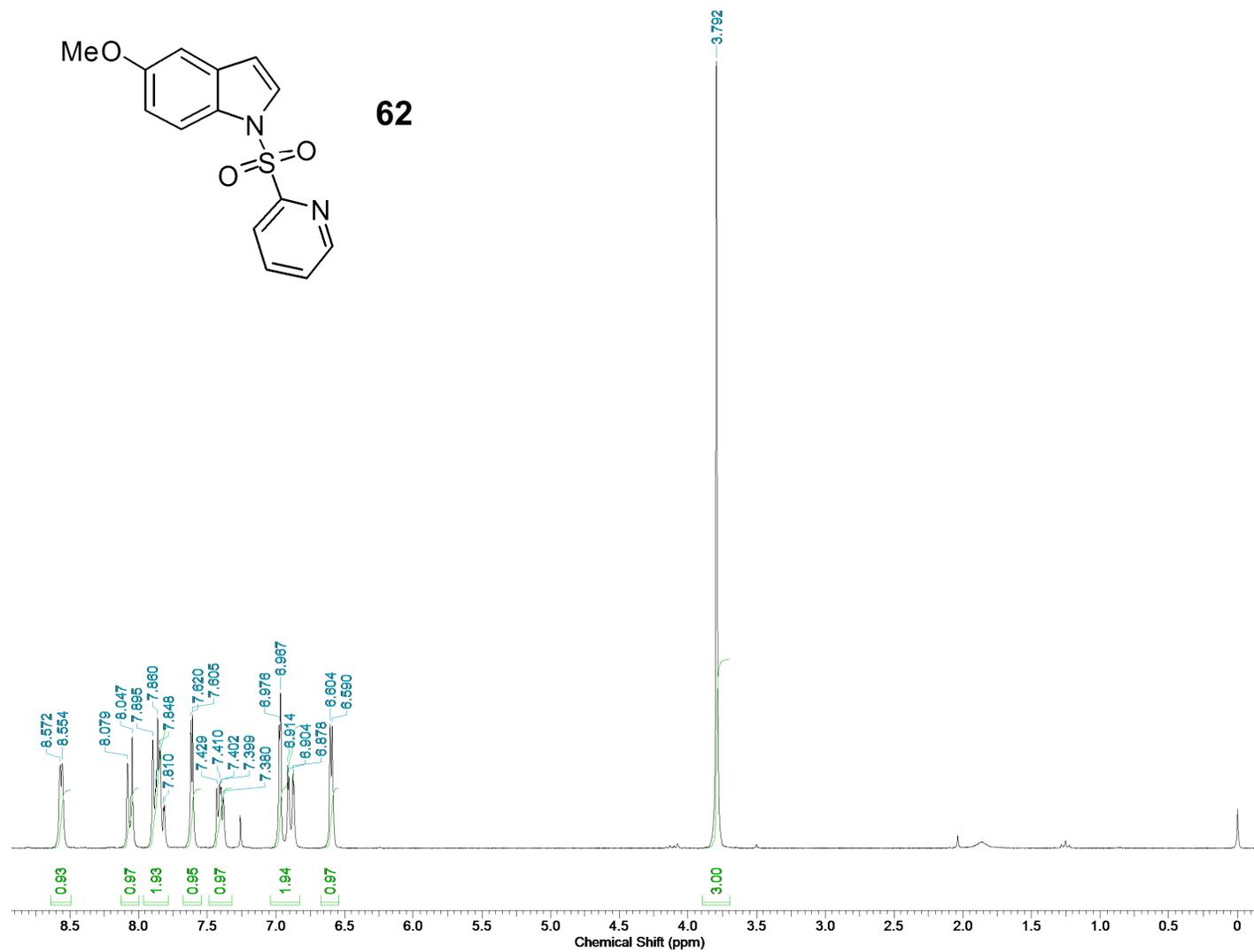


Figura 76. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **62**.

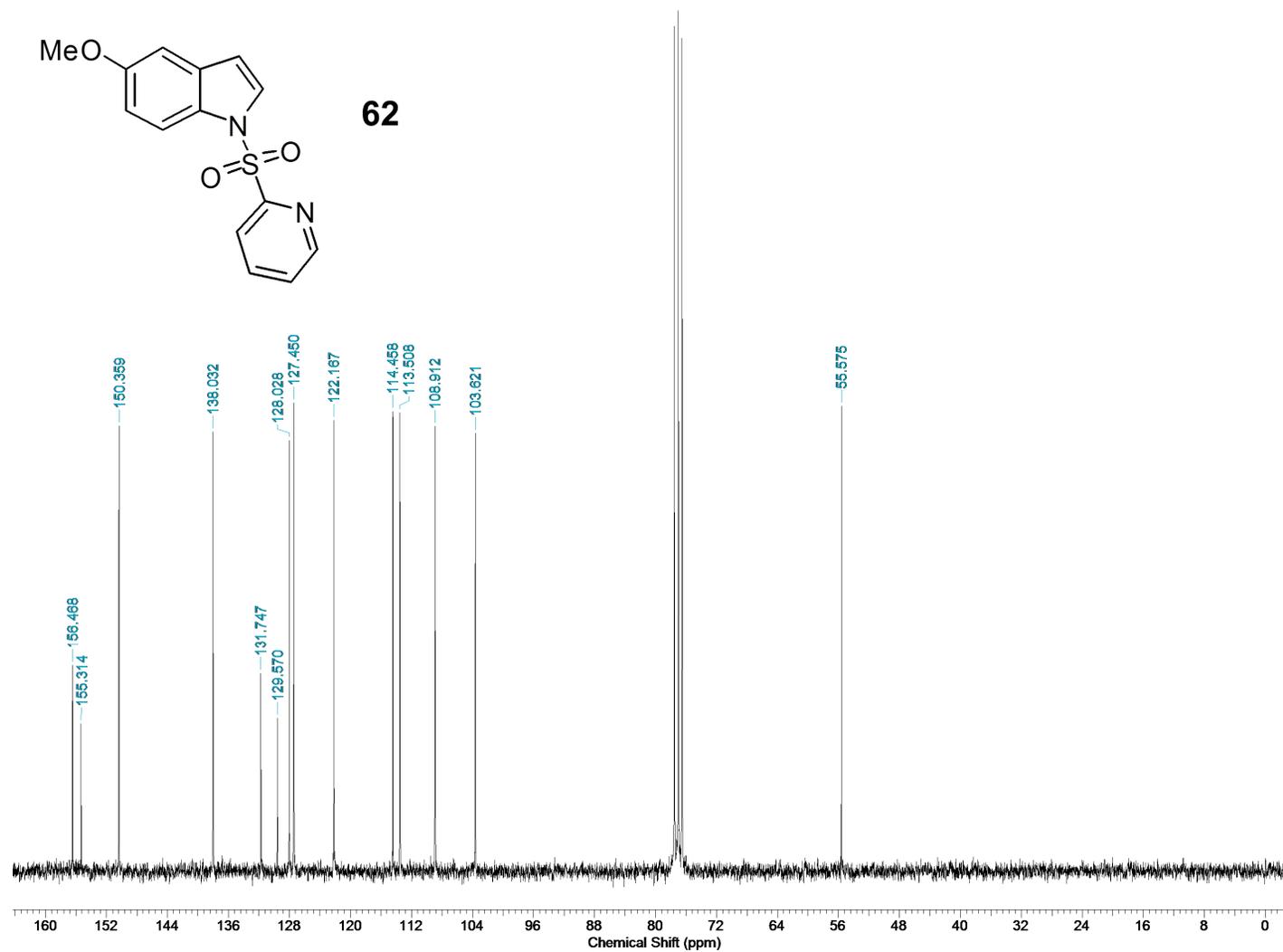


Figura 77. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **62**.

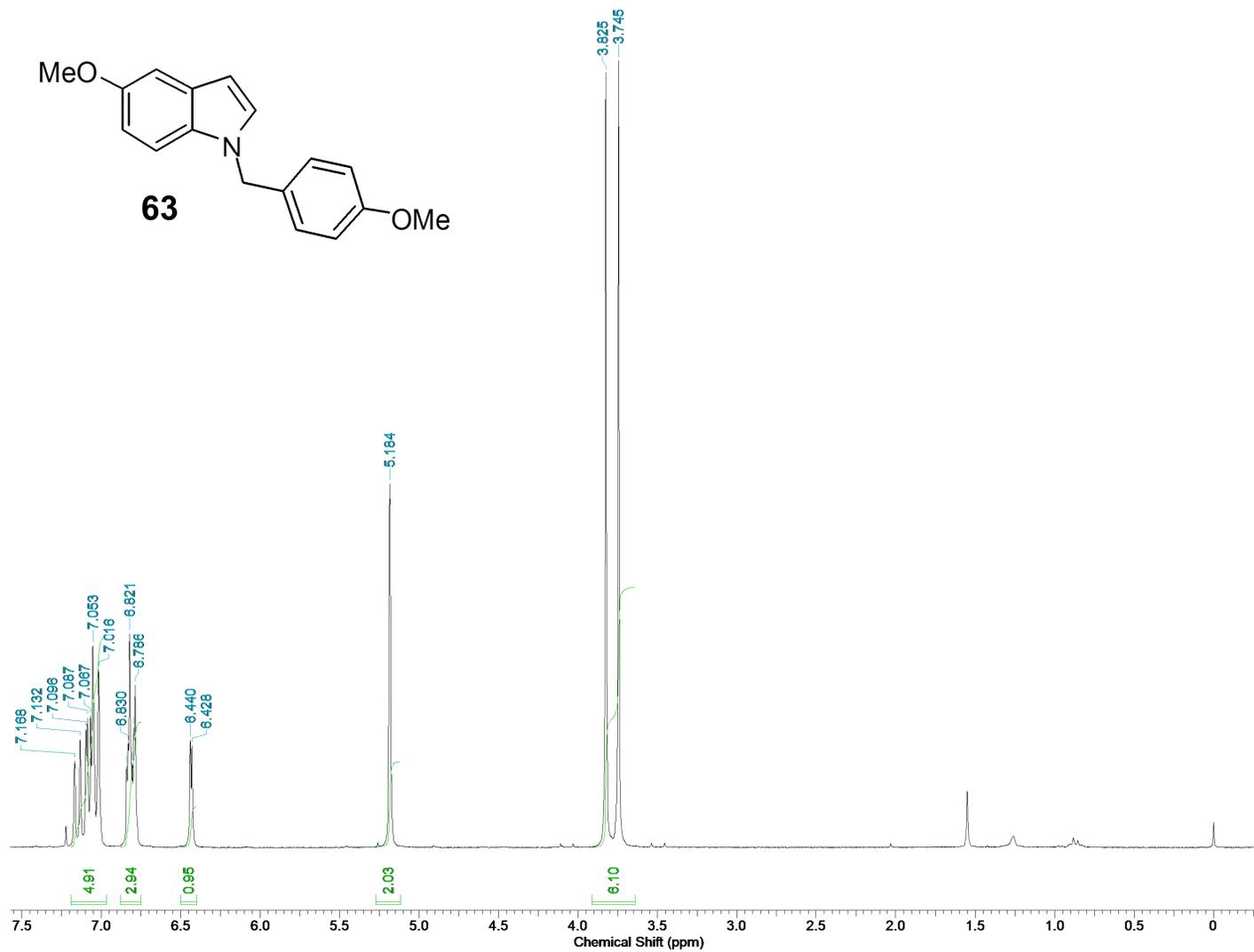


Figura 78. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **63**.

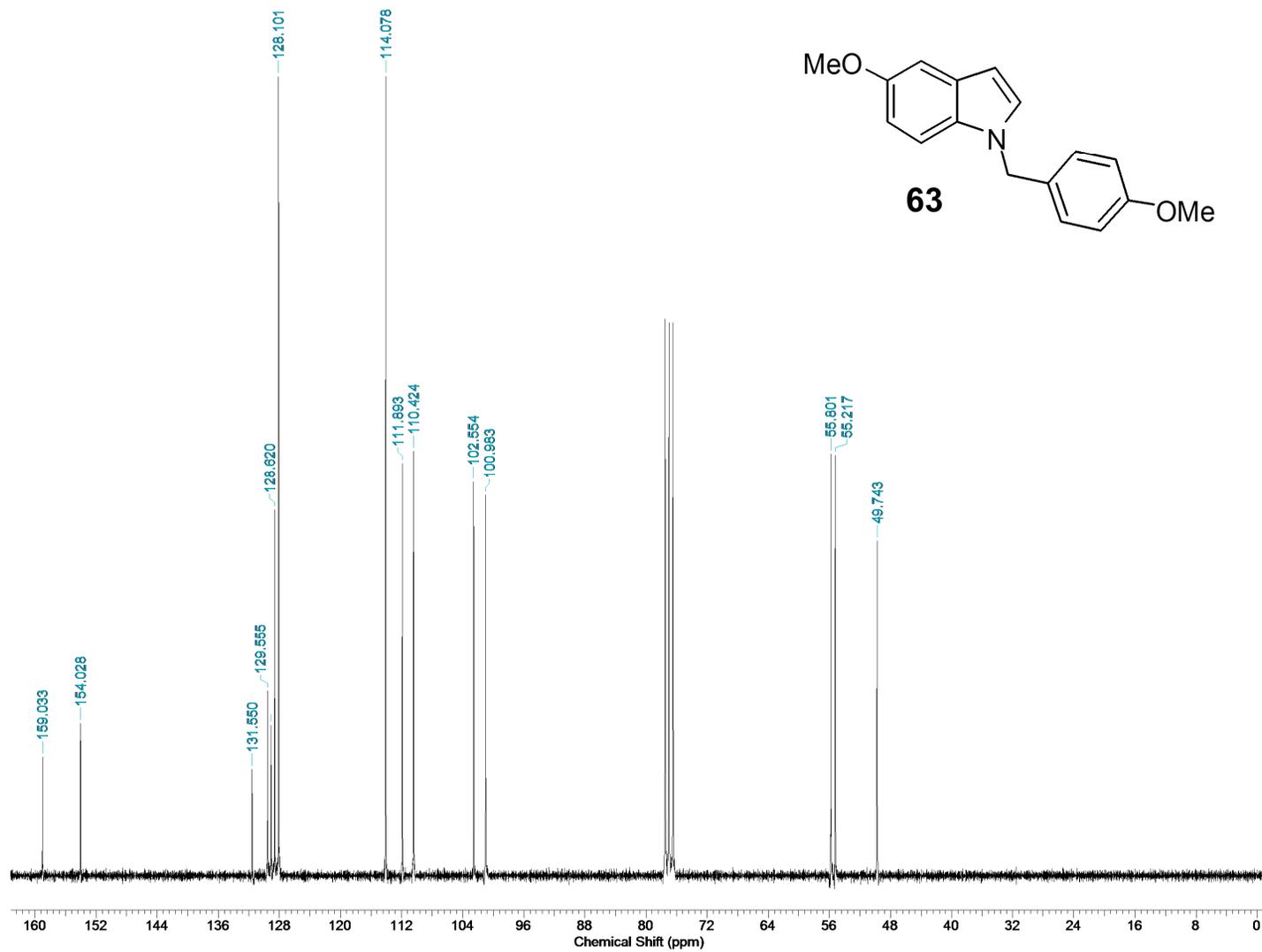


Figura 79. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **63**.

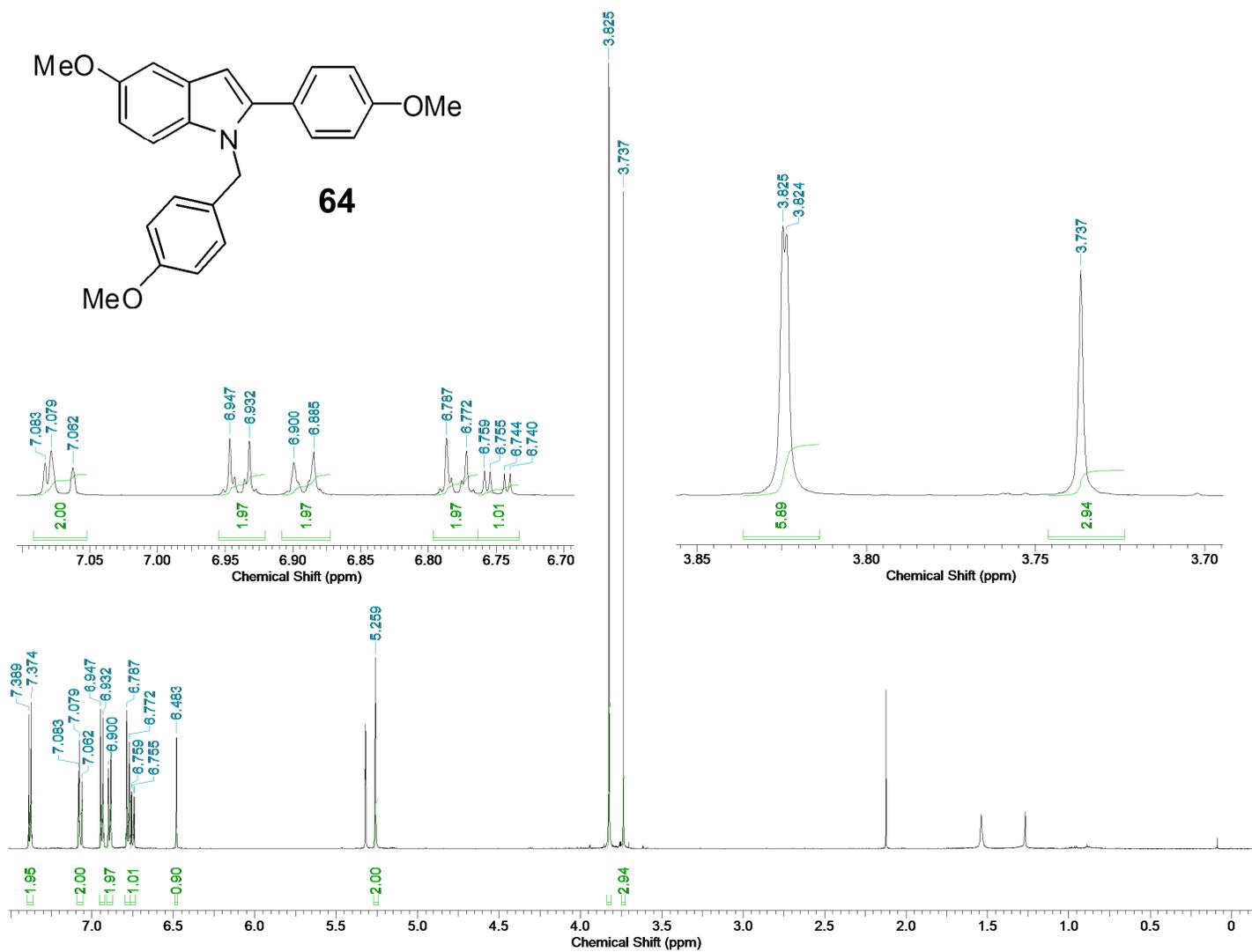


Figura 80. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CD₂Cl₂) do composto **64**.

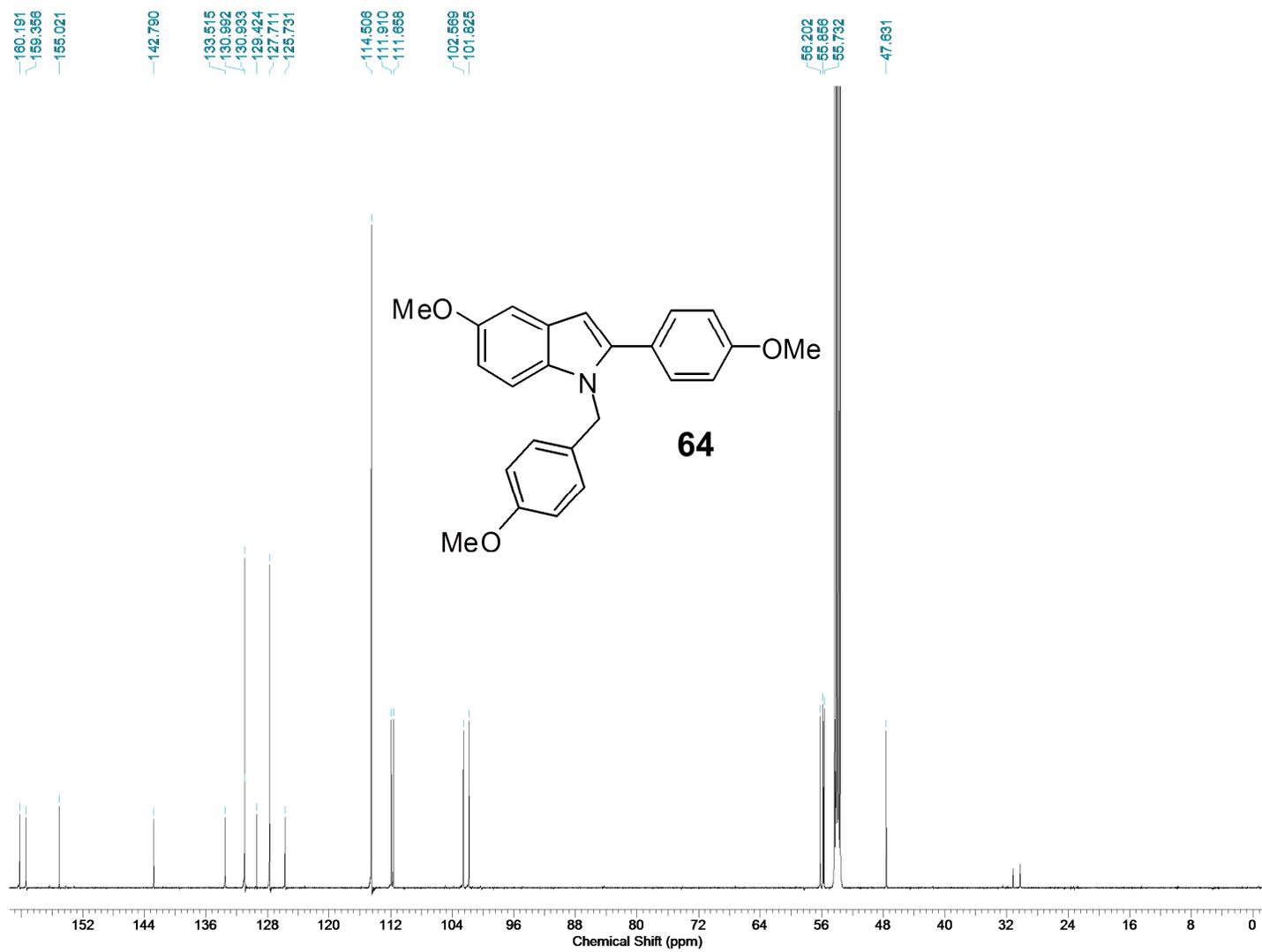


Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CD_2Cl_2) do composto **64**.

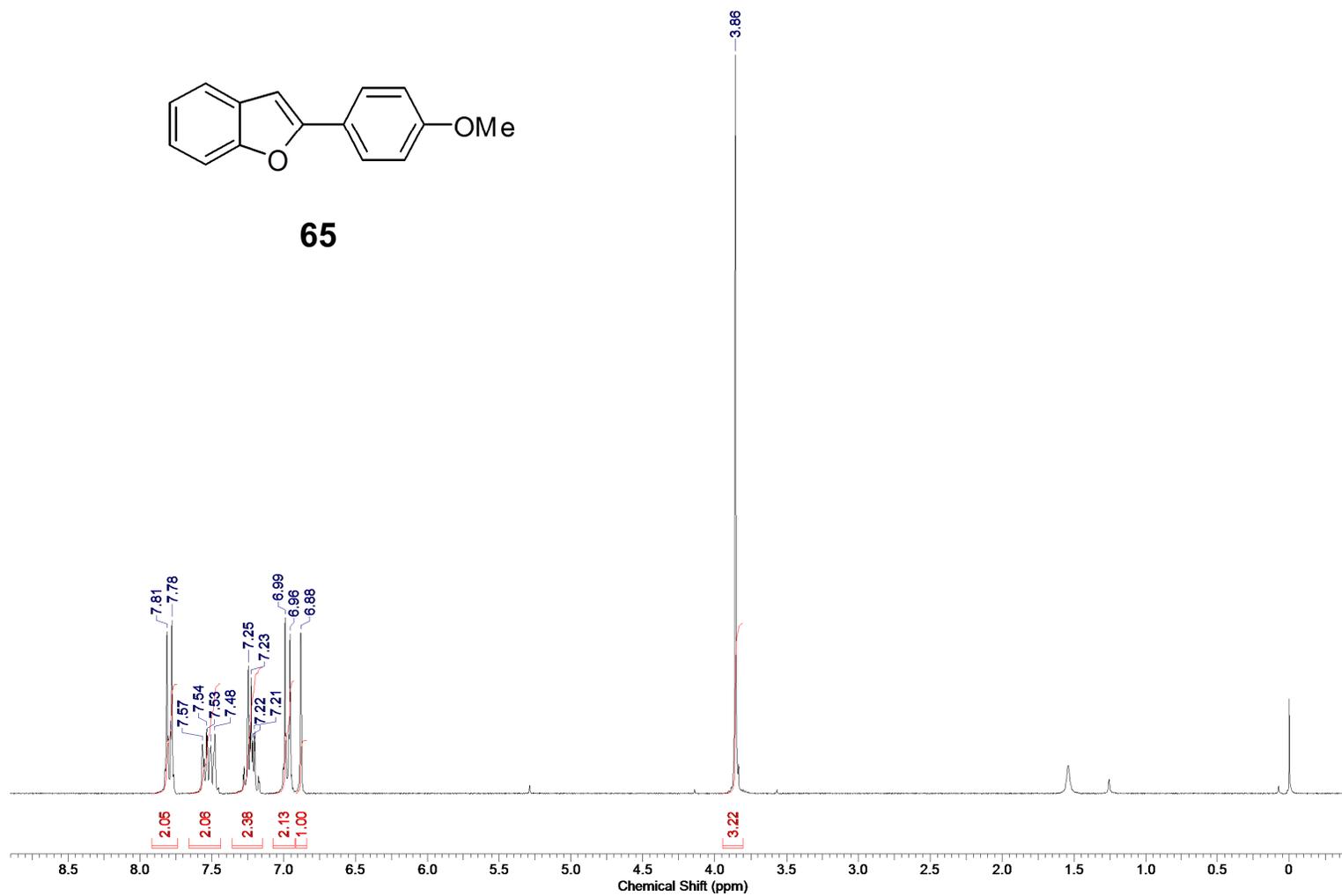
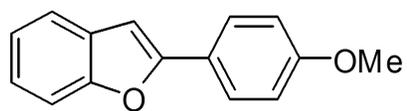


Figura 82. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **65**.



65

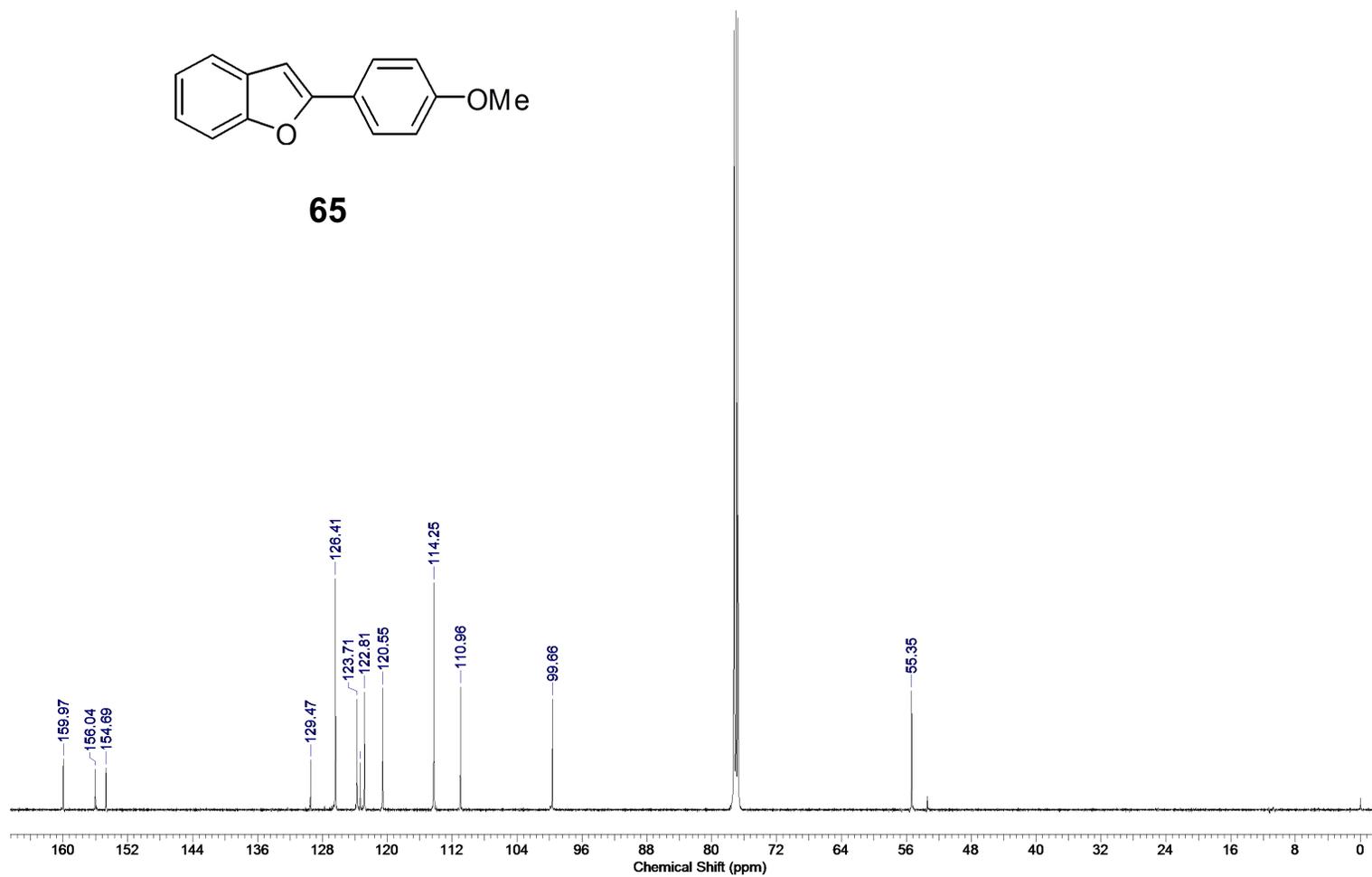
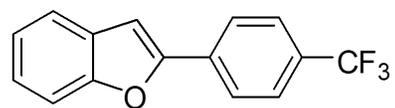


Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **65**.



66

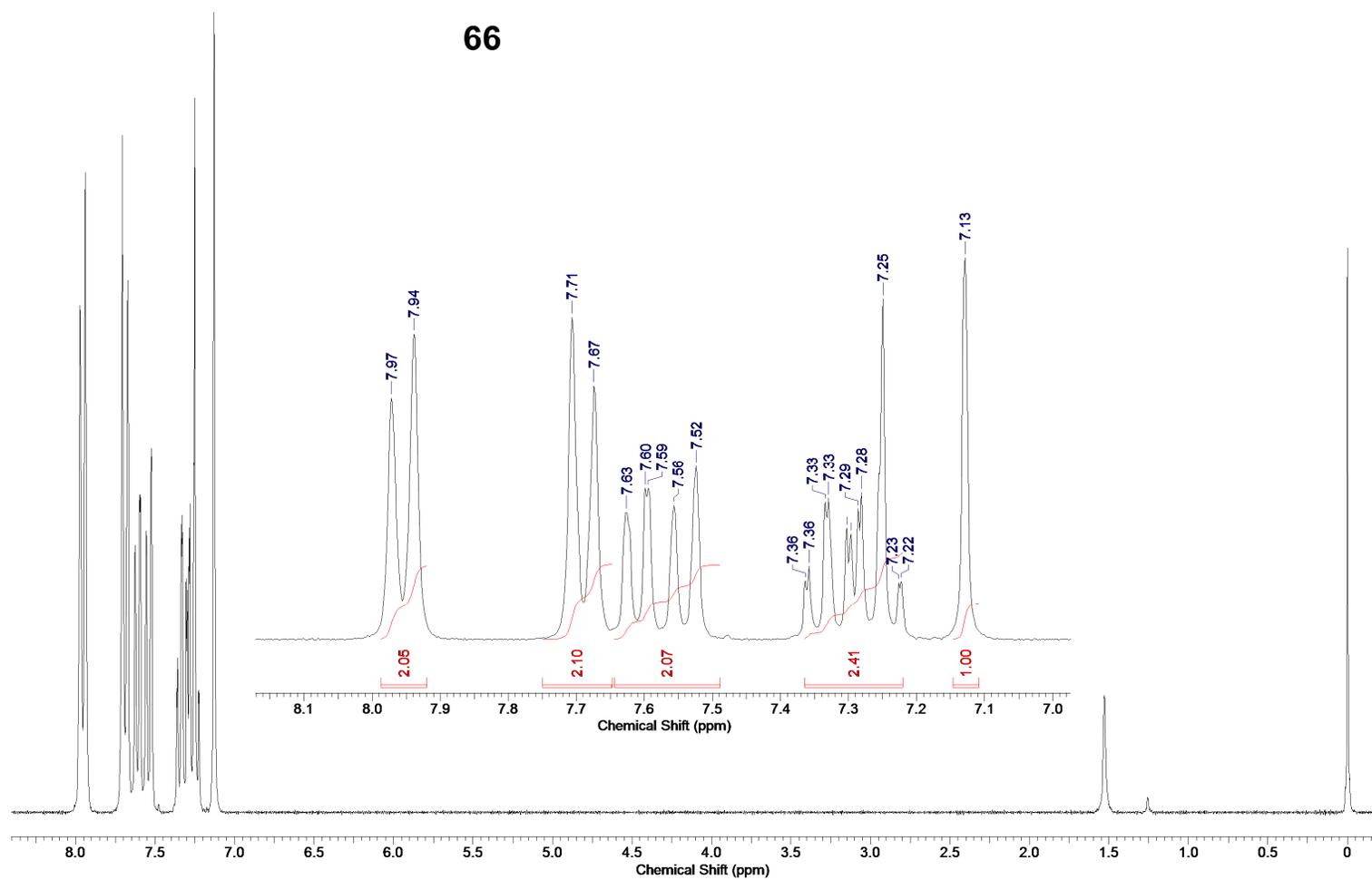


Figura 84. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **66**.

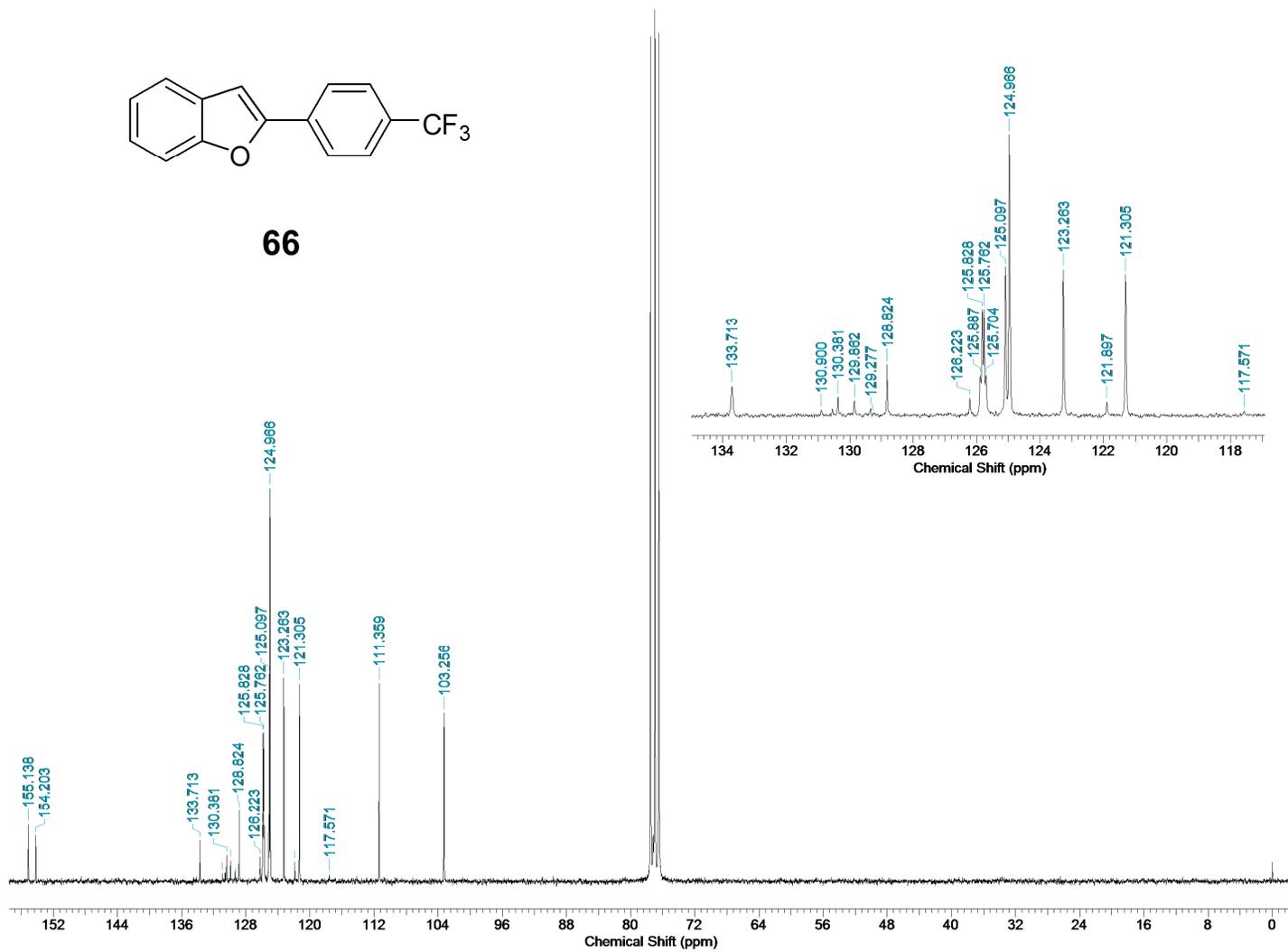


Figura 85. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **66**.

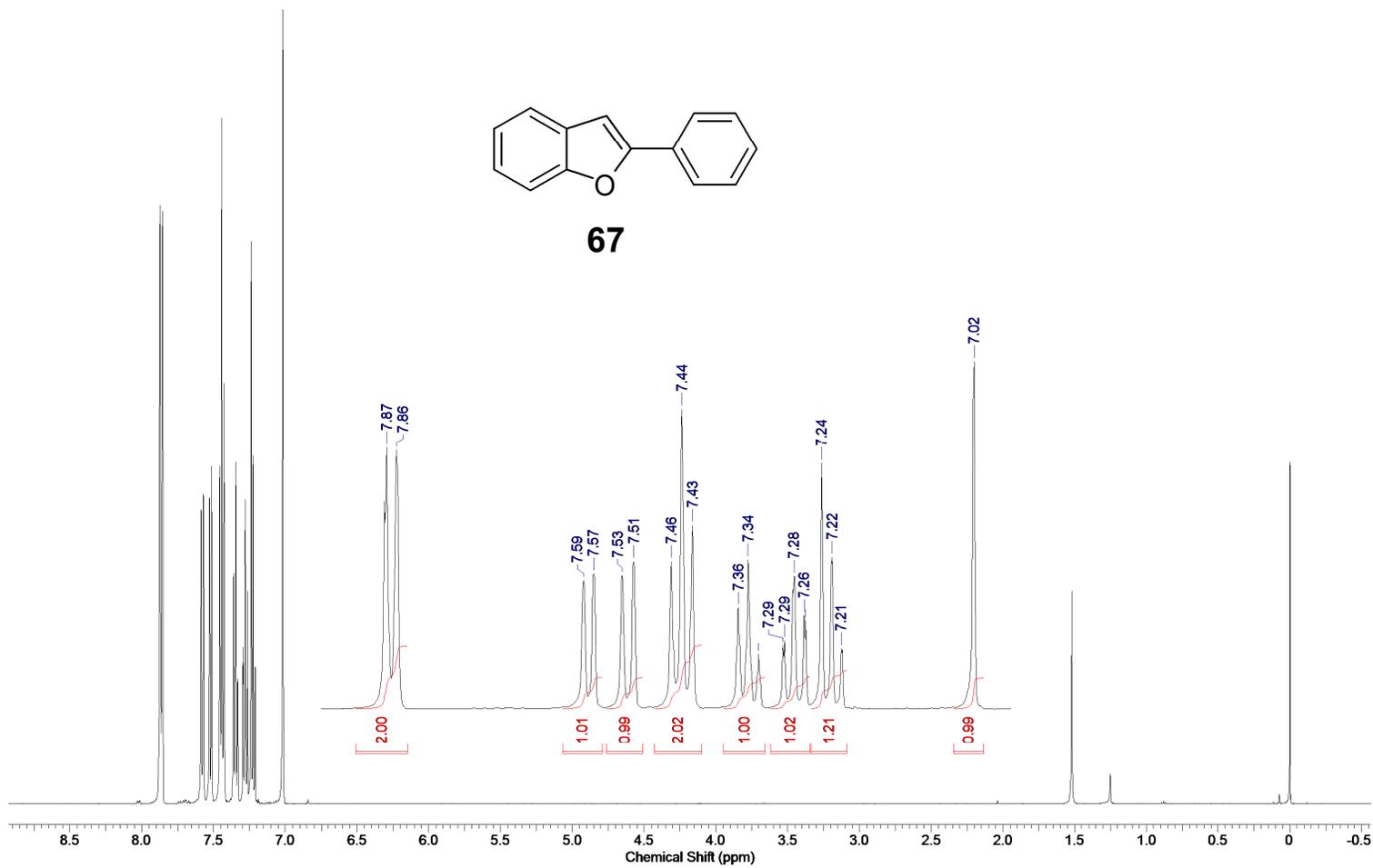


Figura 86. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **67**.

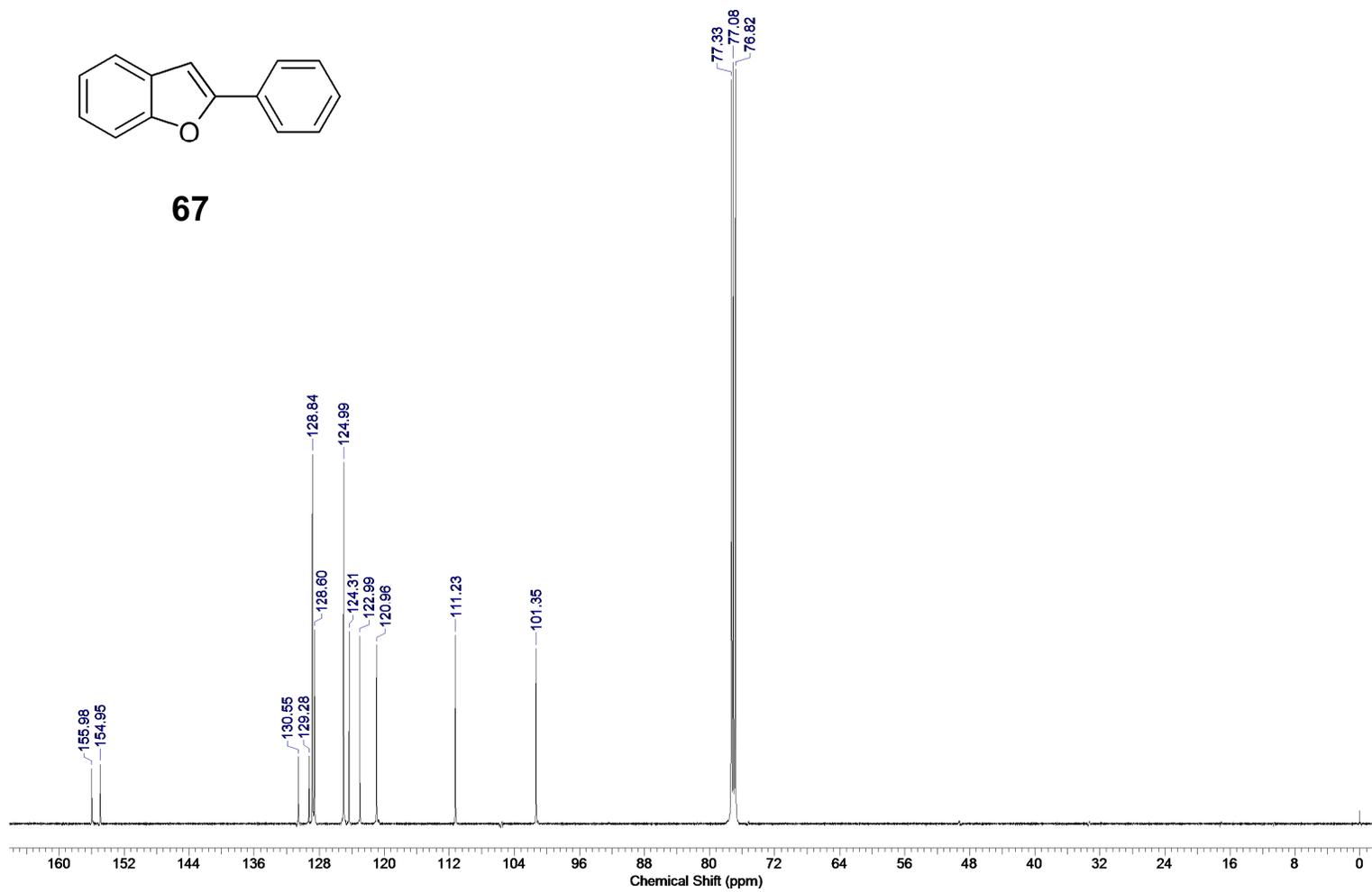


Figura 87. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **67**.

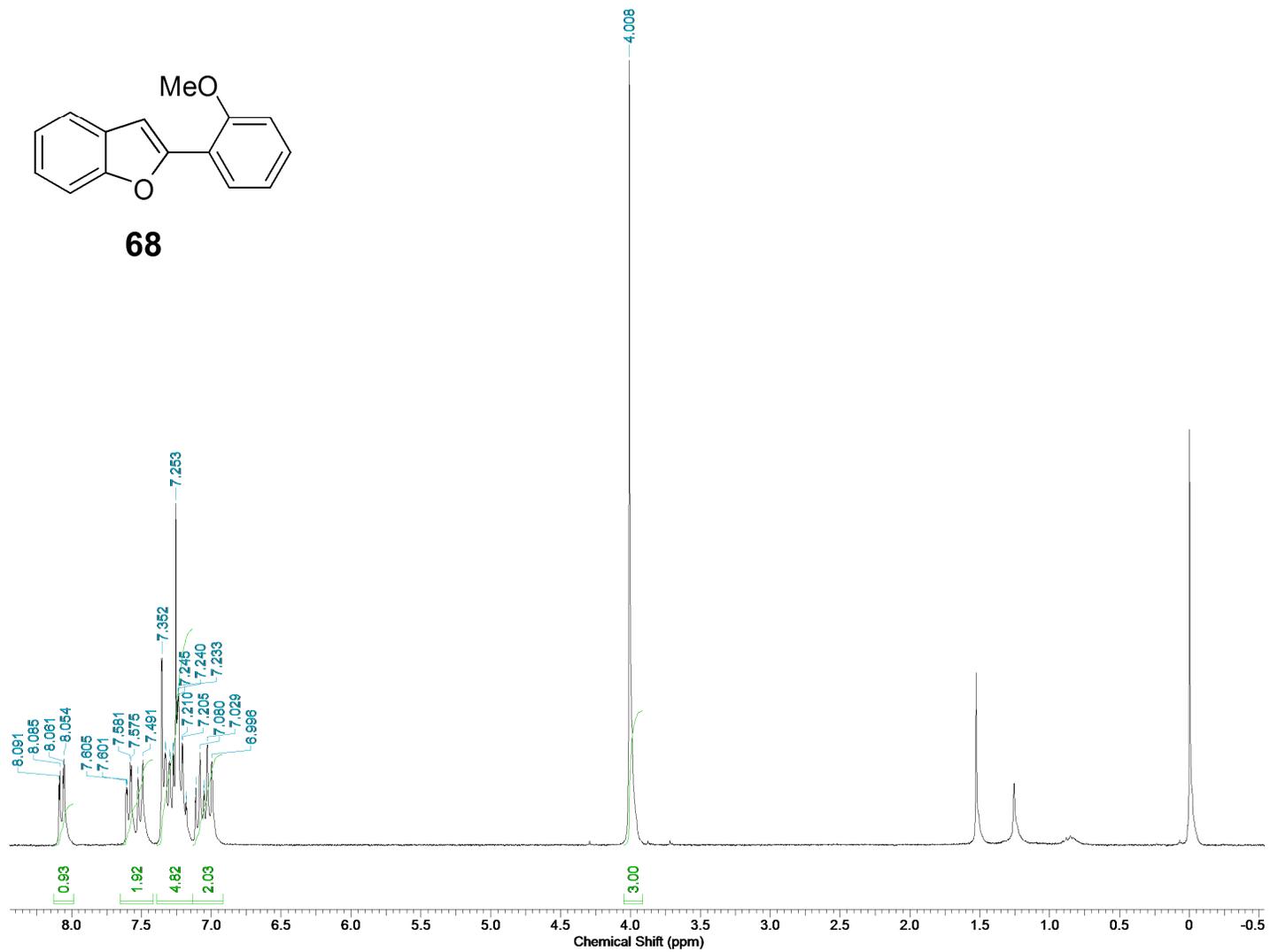


Figura 88. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **68**.

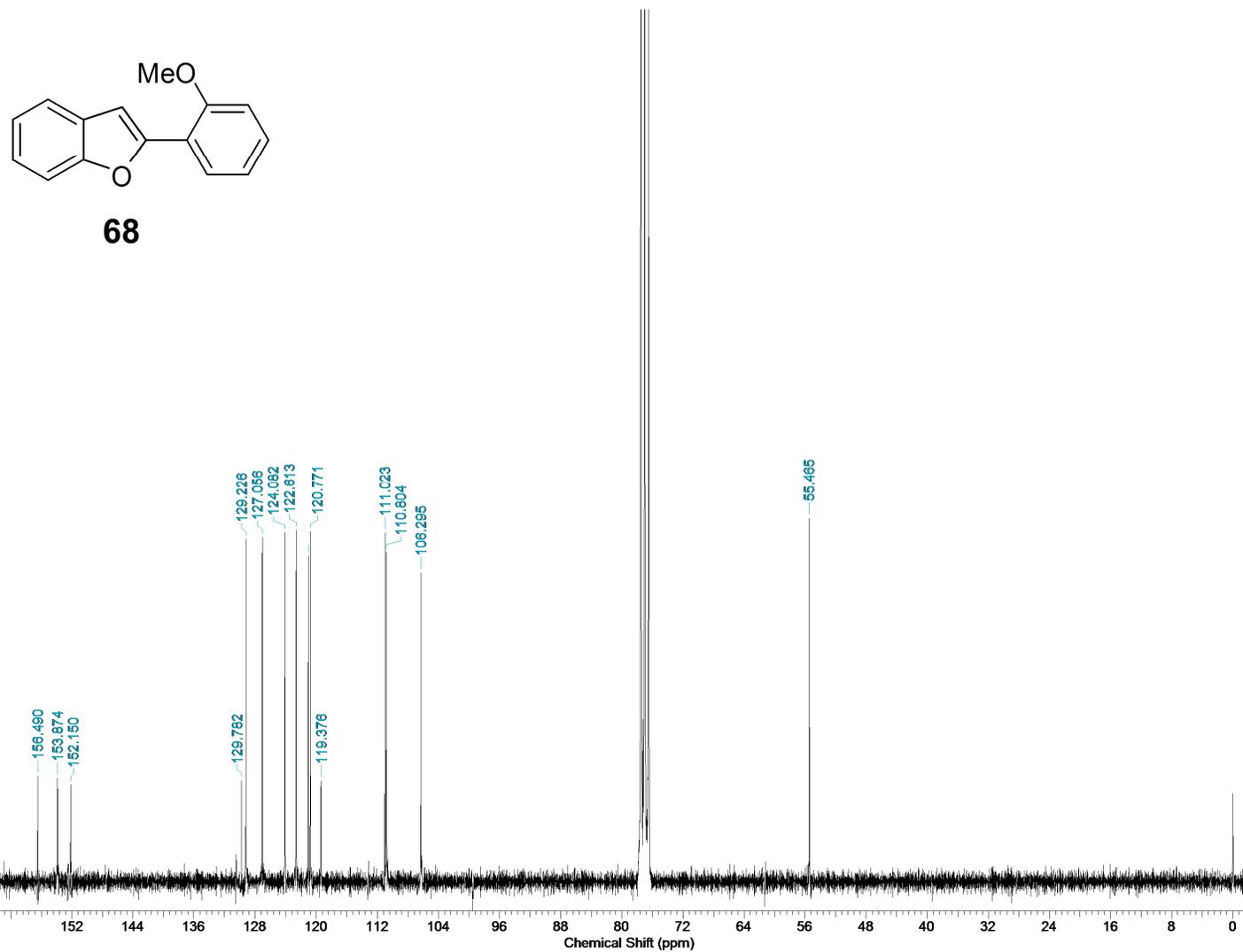


Figura 89. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **67**.

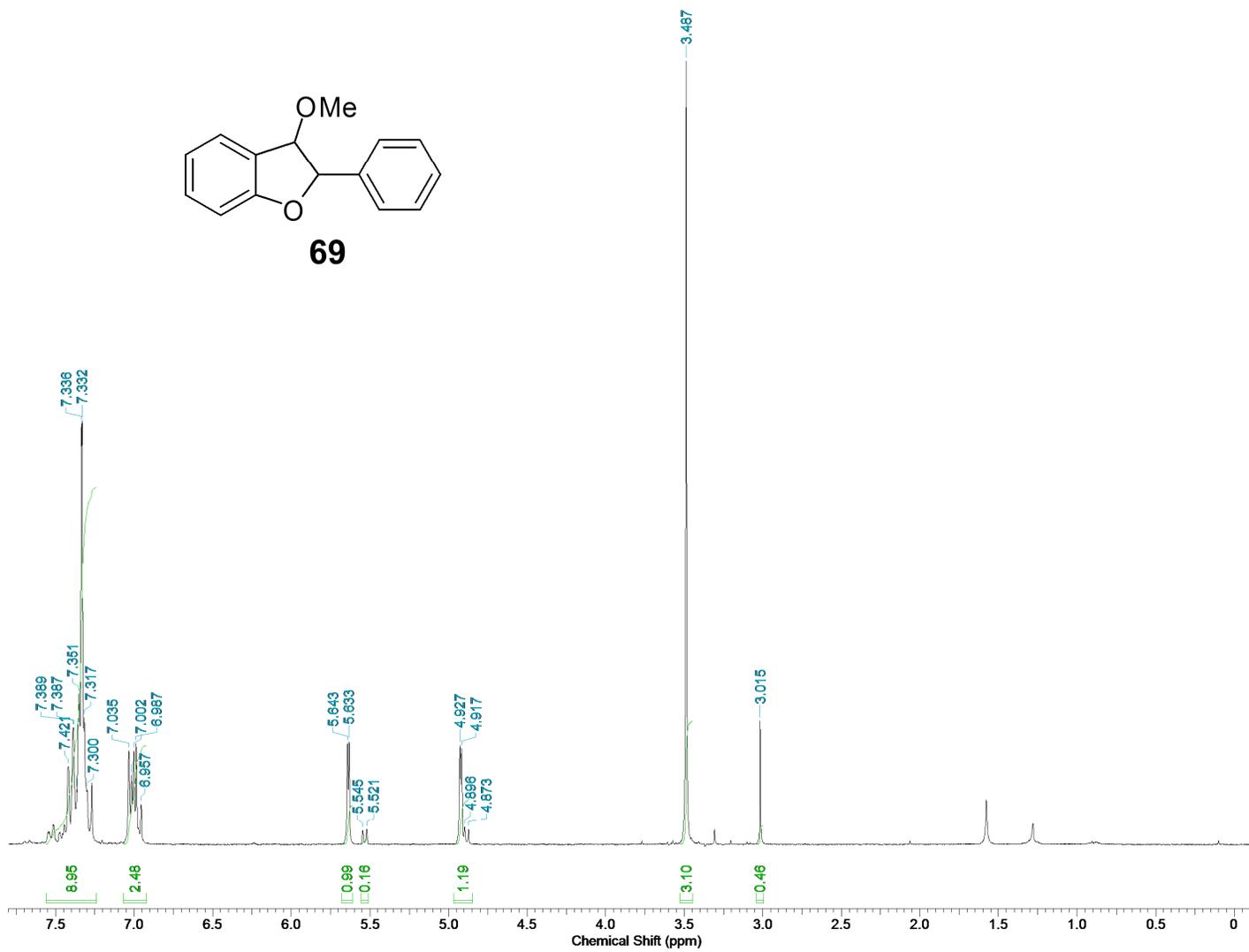


Figura 90. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **69**.

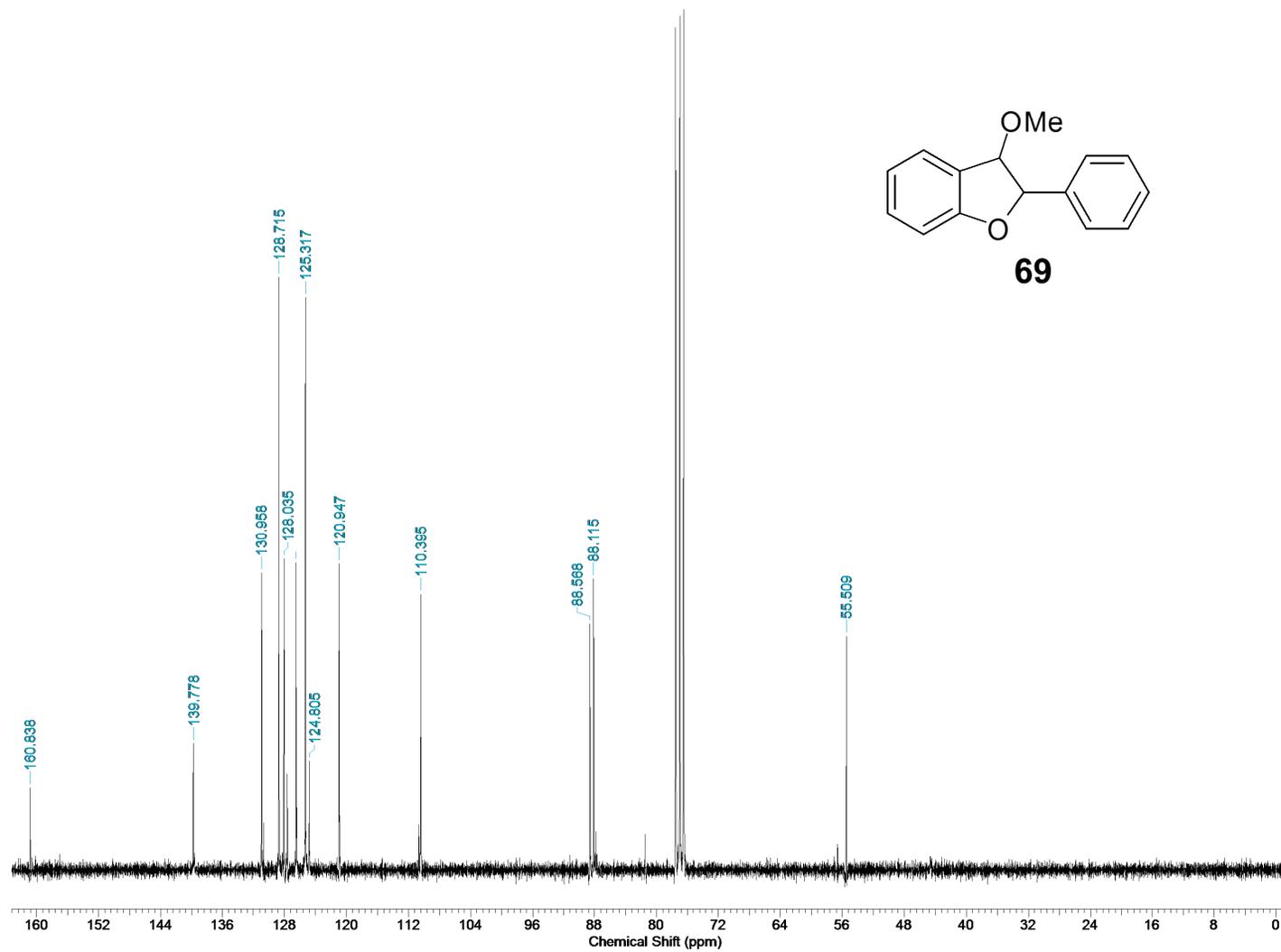
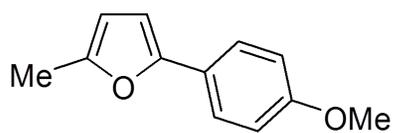


Figura 91. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **69**.



71

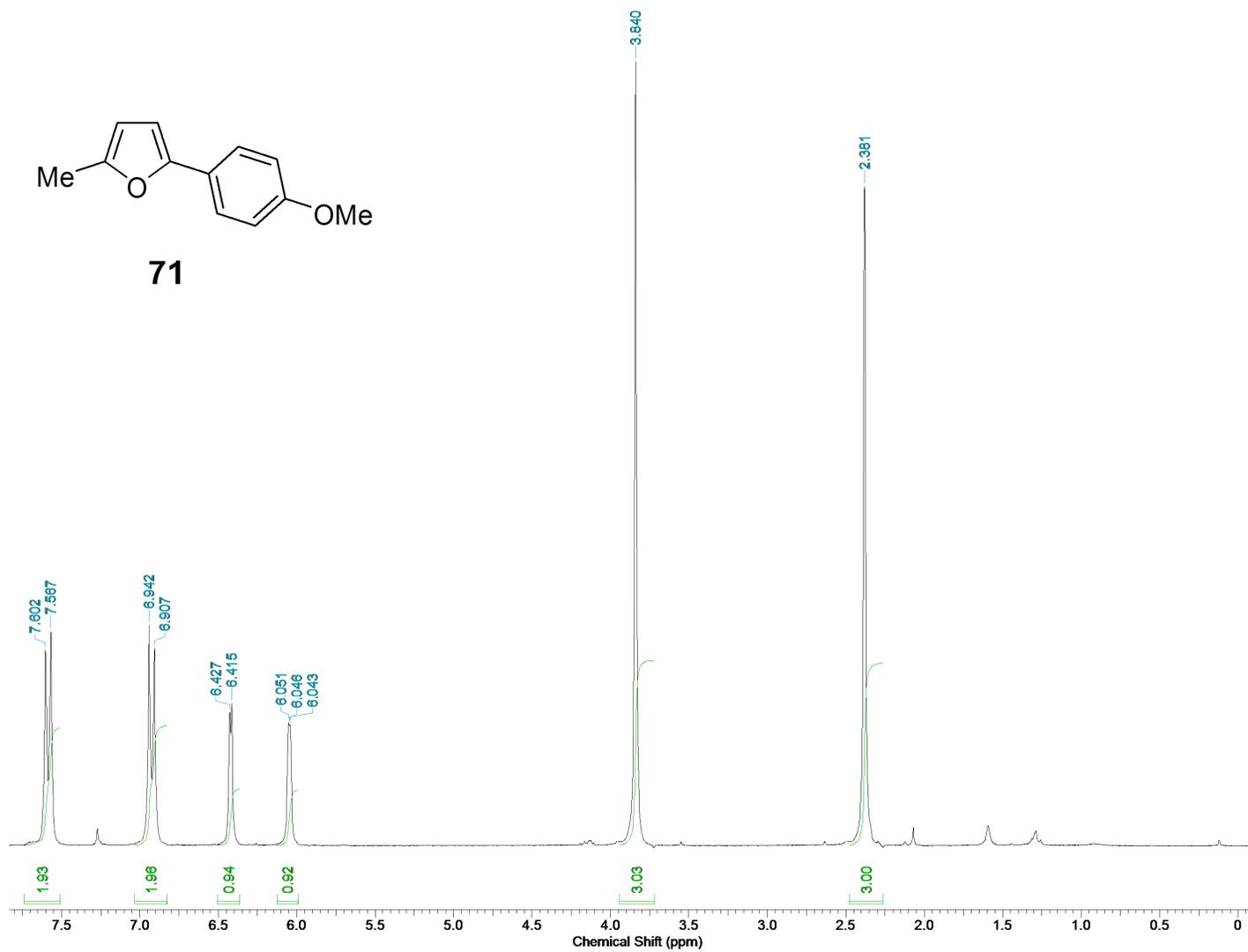


Figura 92. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 71.

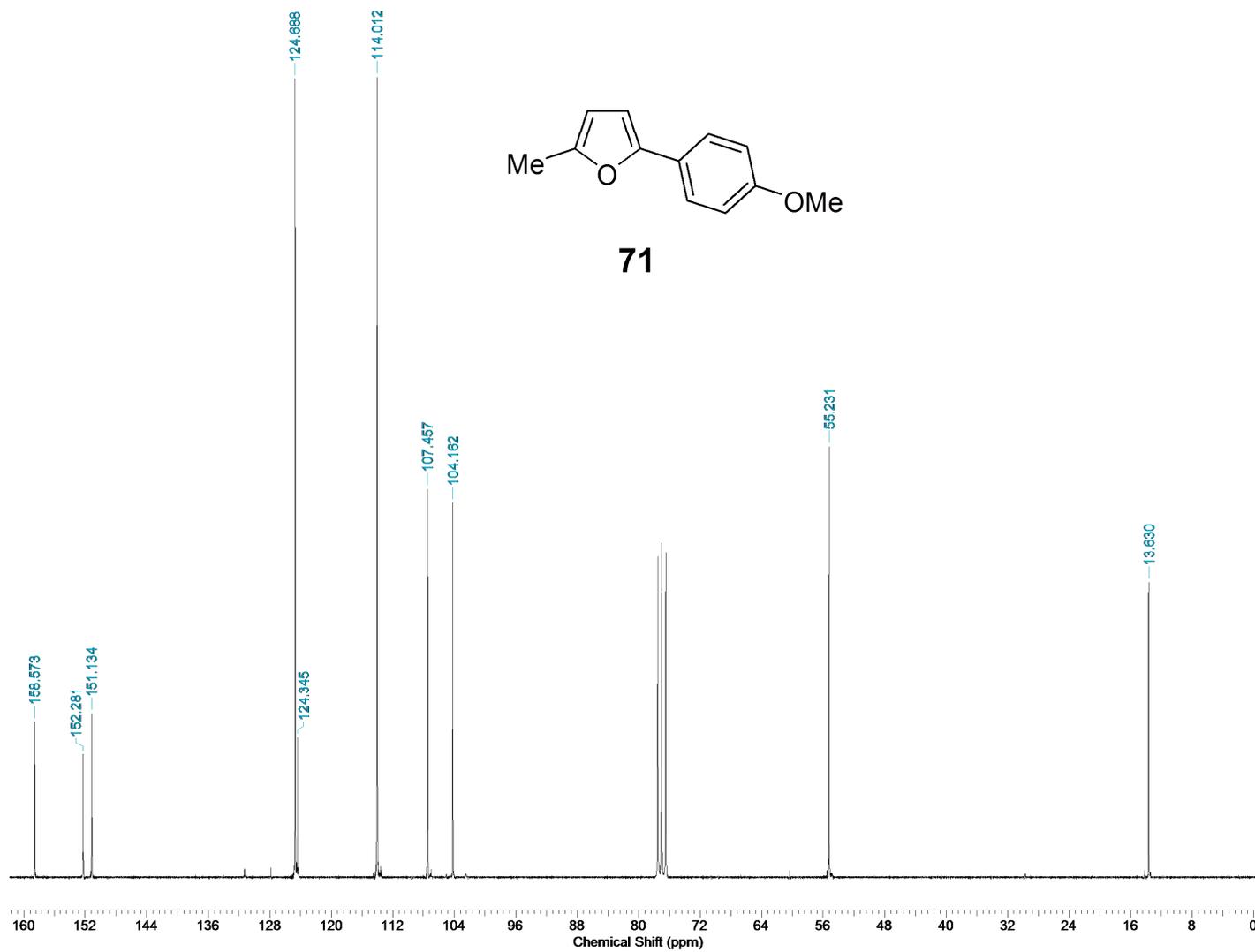
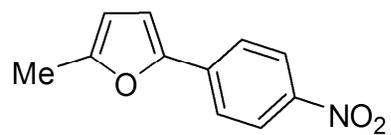


Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **71**.



72

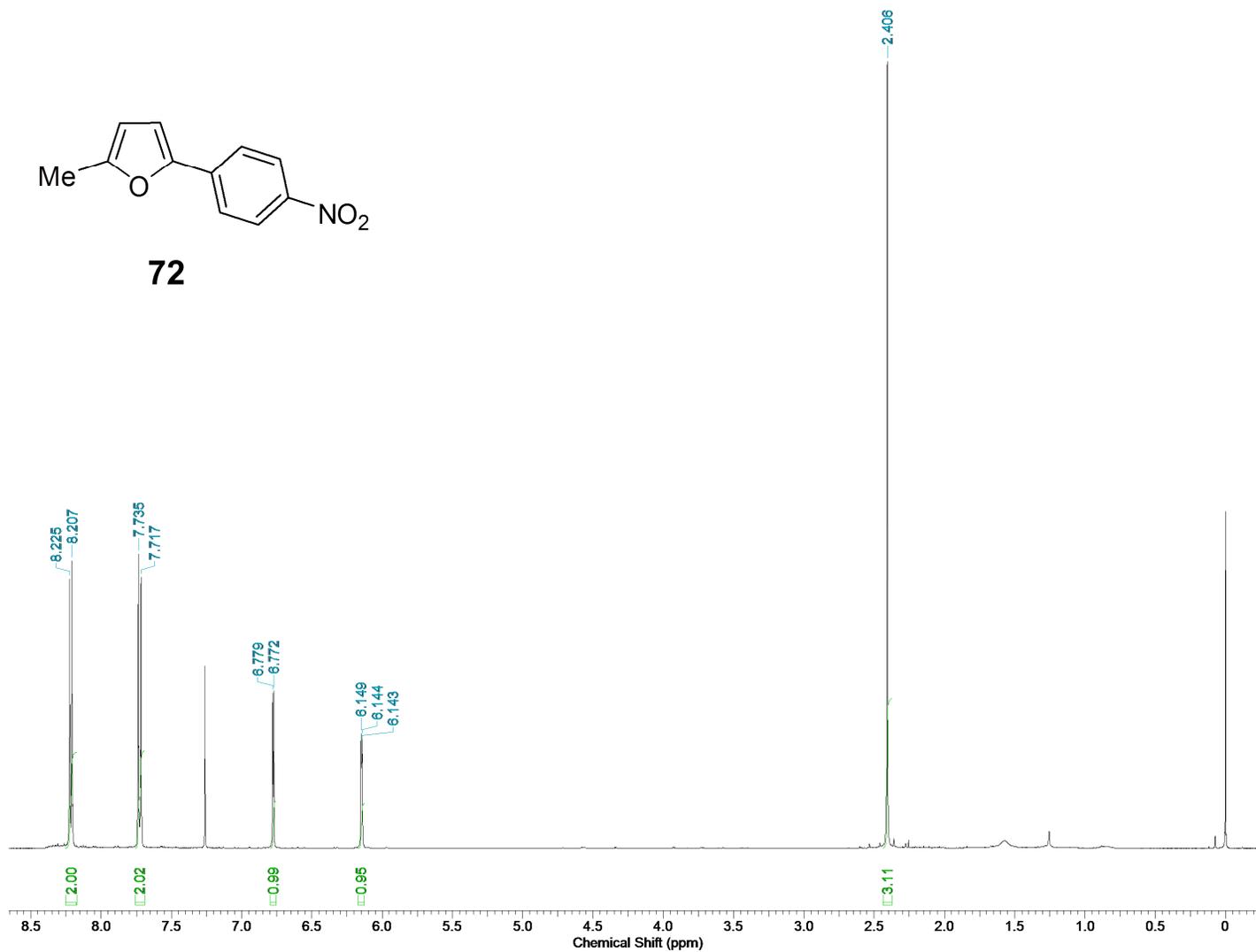


Figura 94. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **72**.

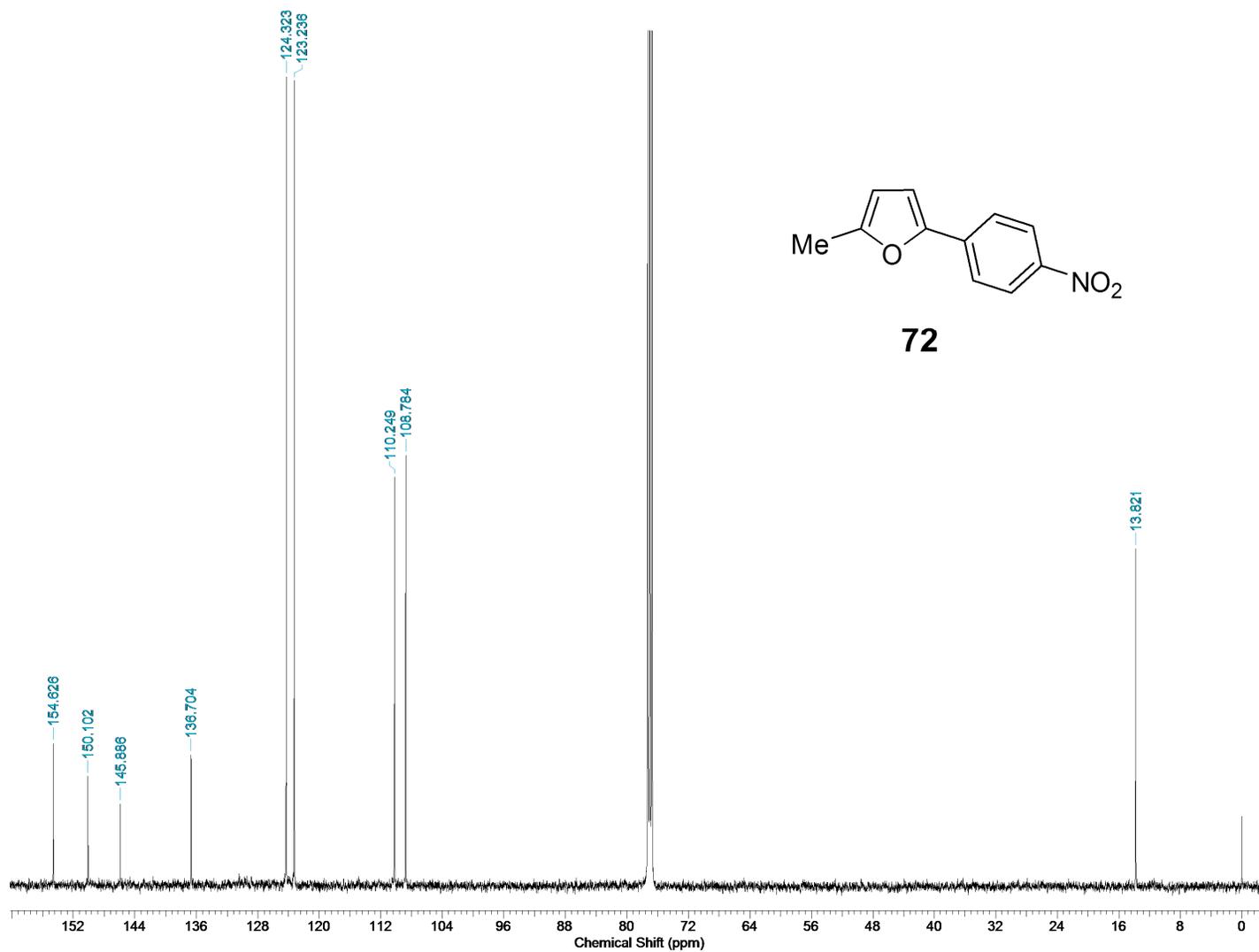


Figura 95. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) do composto **72**.

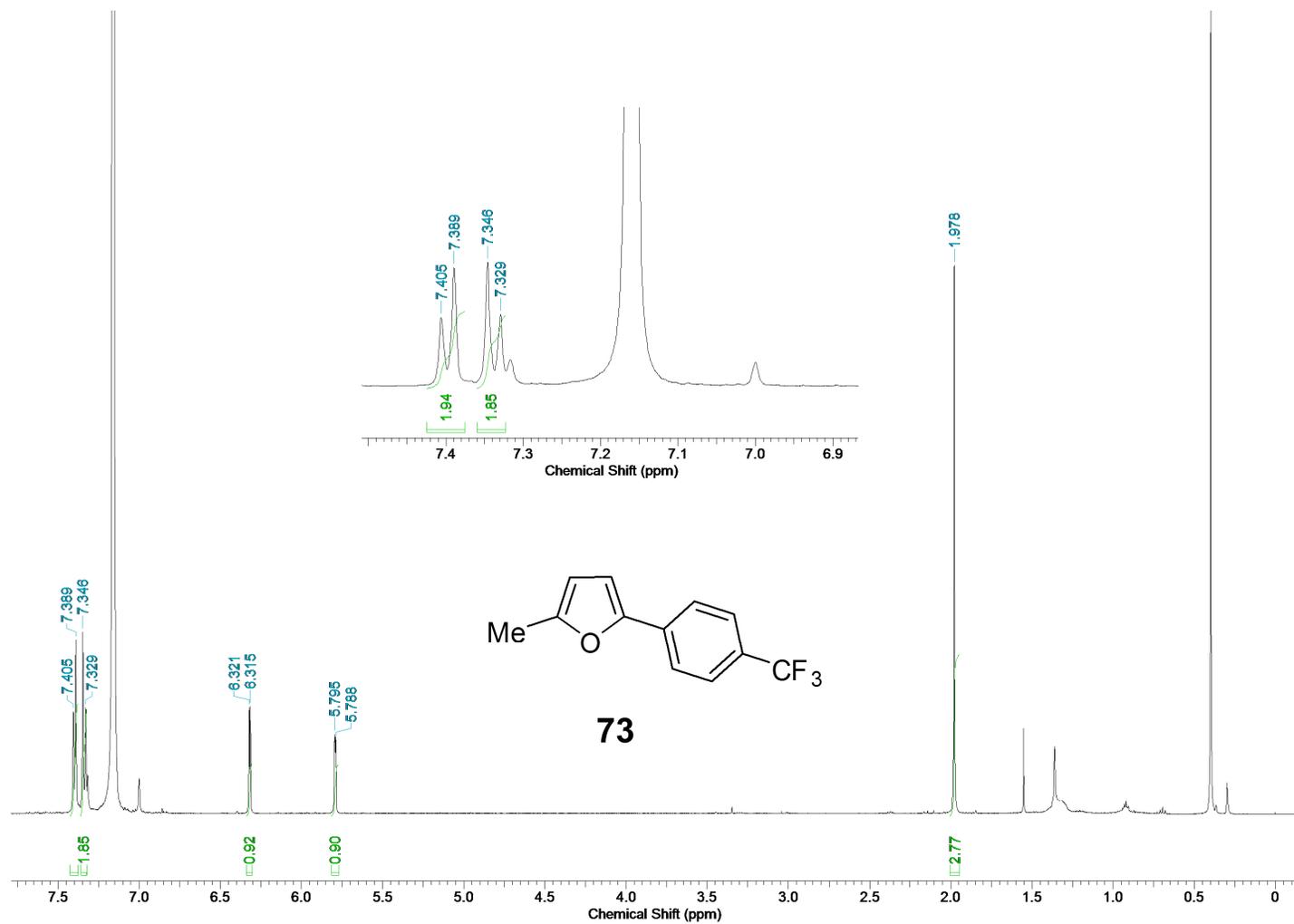


Figura 96. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, C_6D_6) do composto **73**.

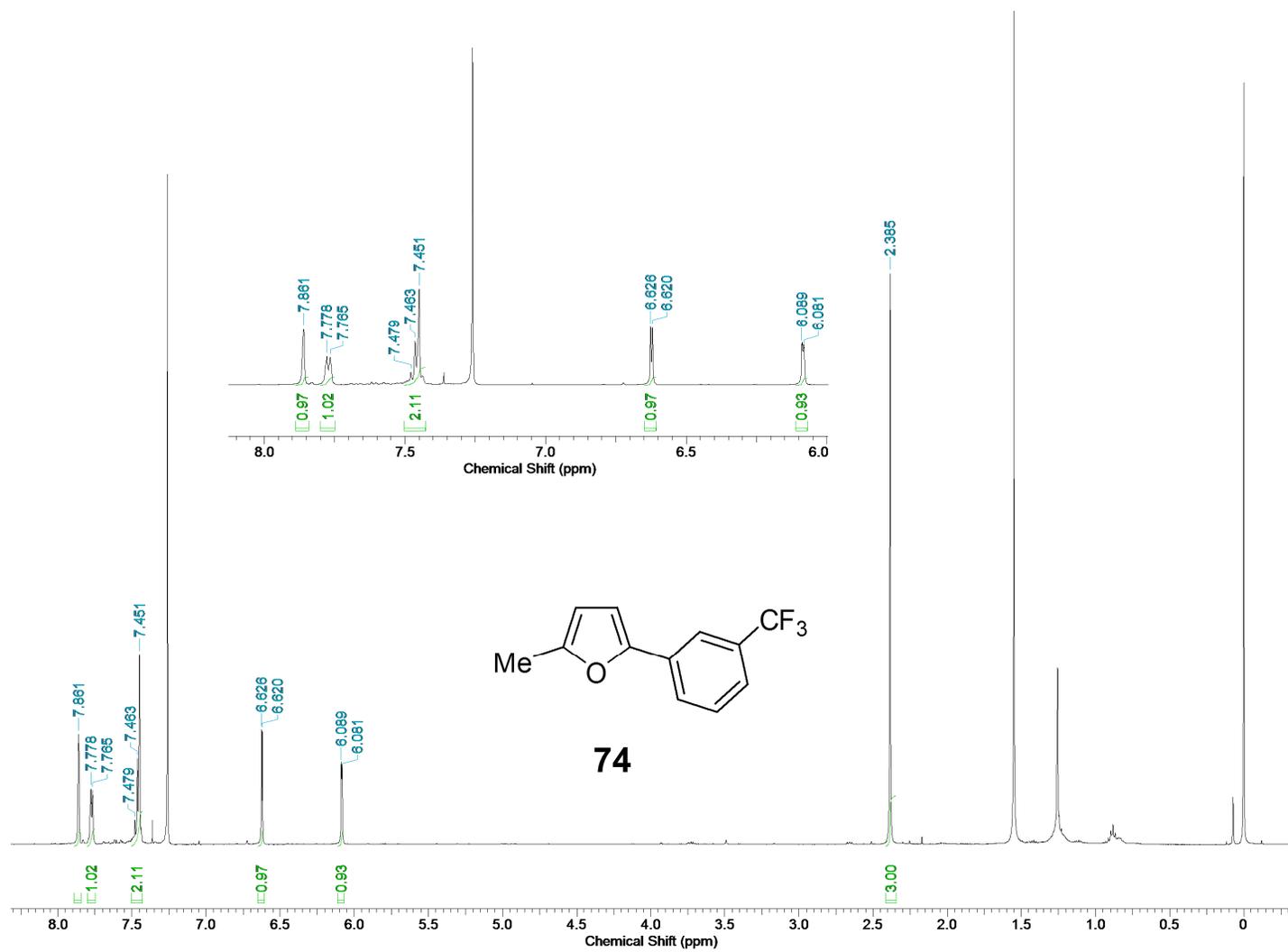


Figura 97. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **74**.

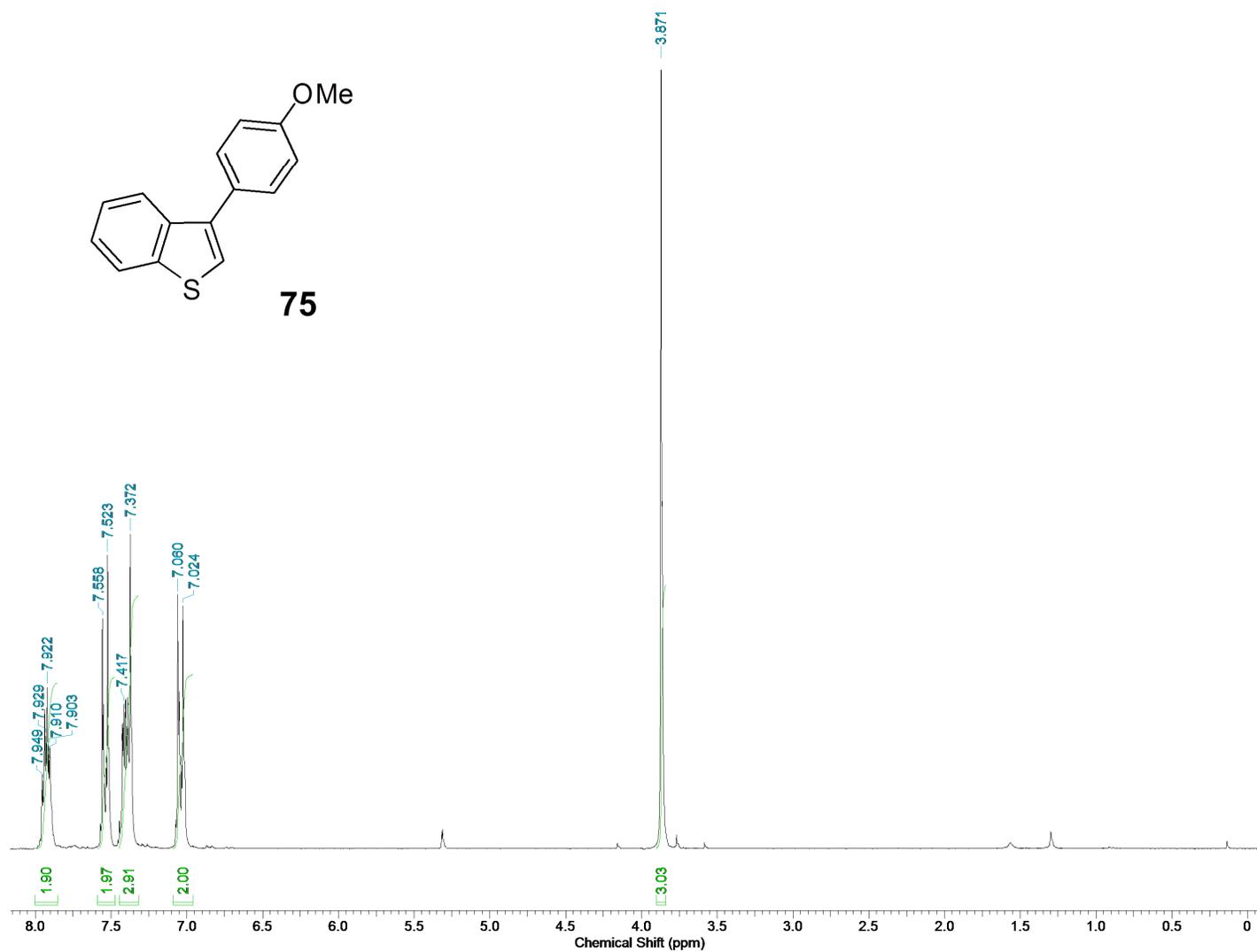


Figura 98. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) do composto **75**.

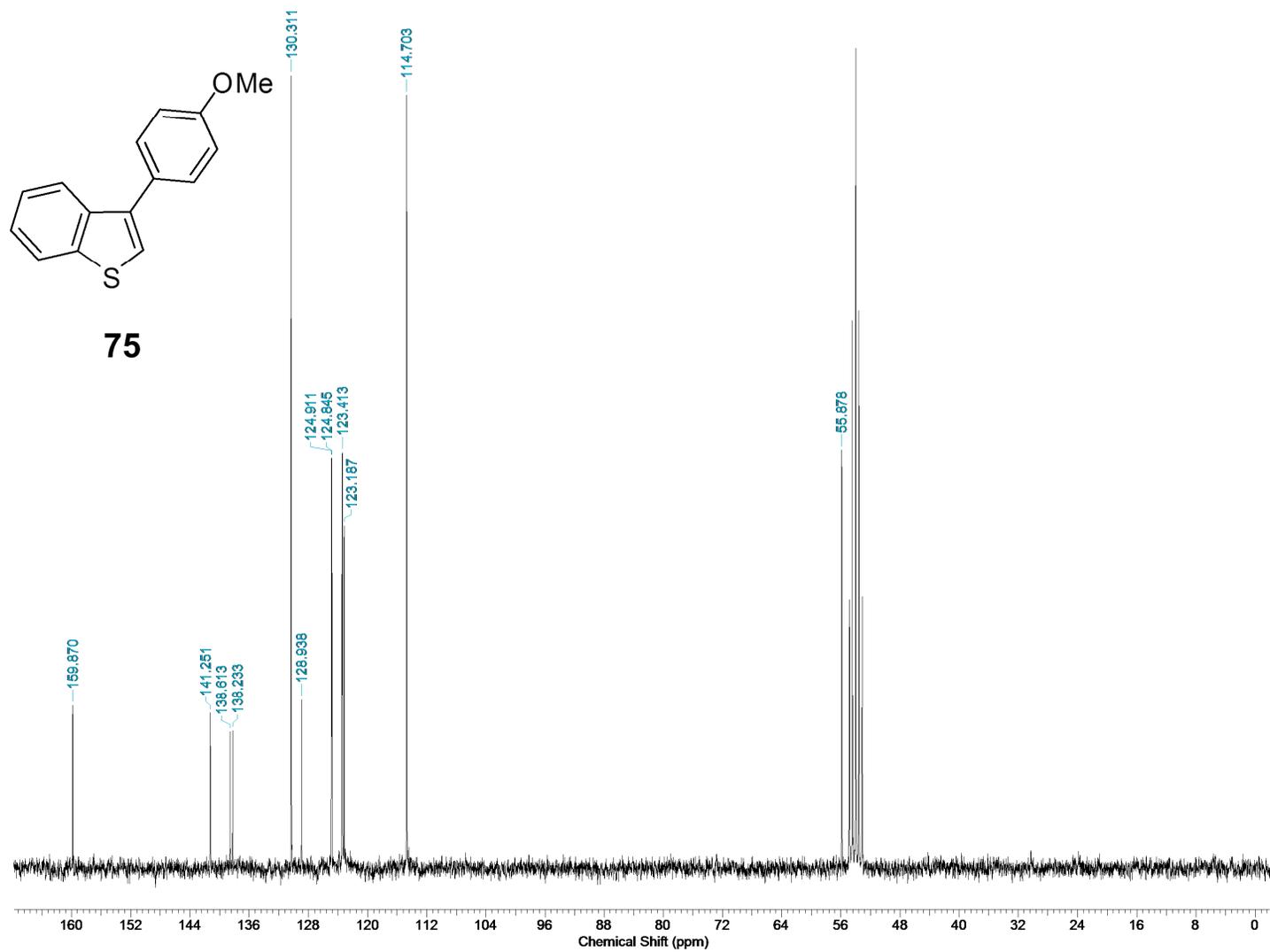


Figura 99. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_2Cl_2) do composto **75**.

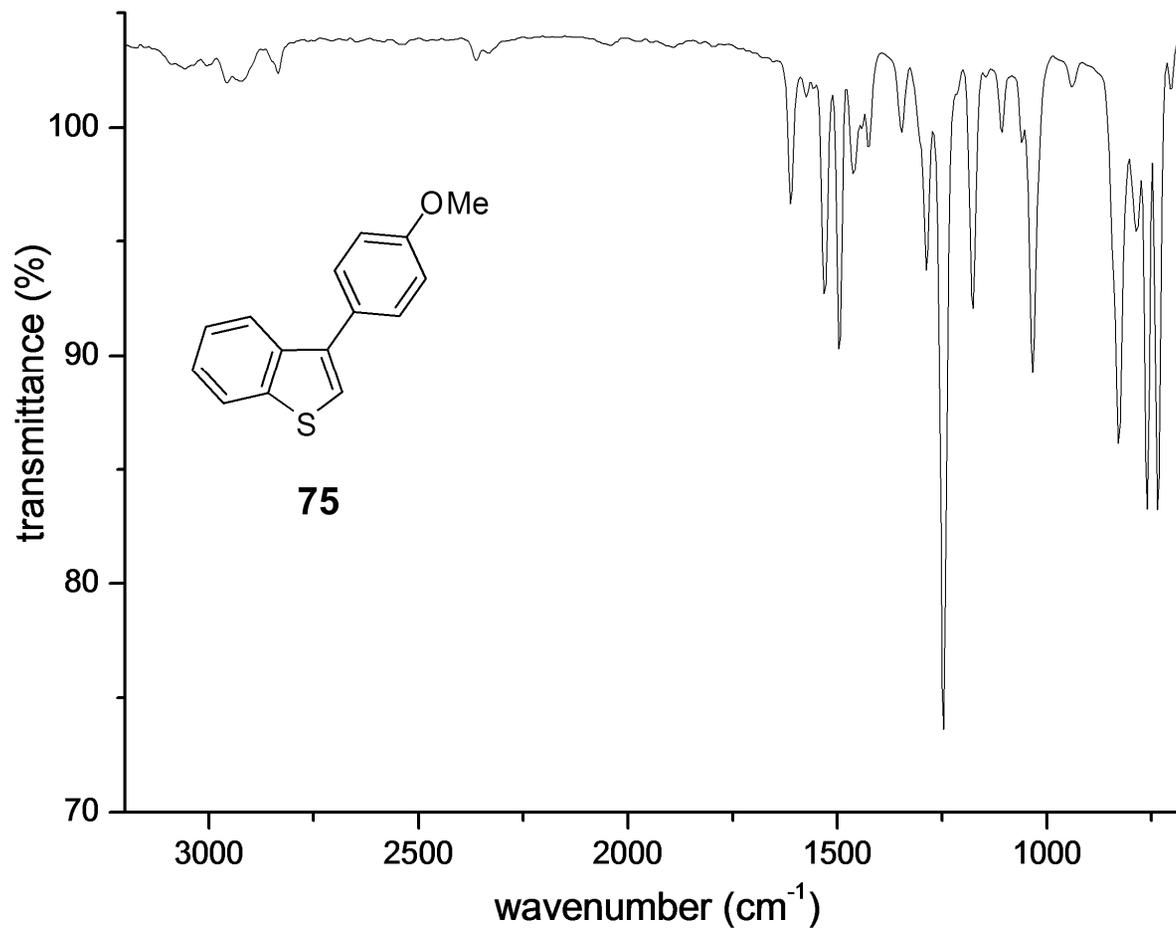


Figura 100. Espectro de absorção no infravermelho do composto **75**.

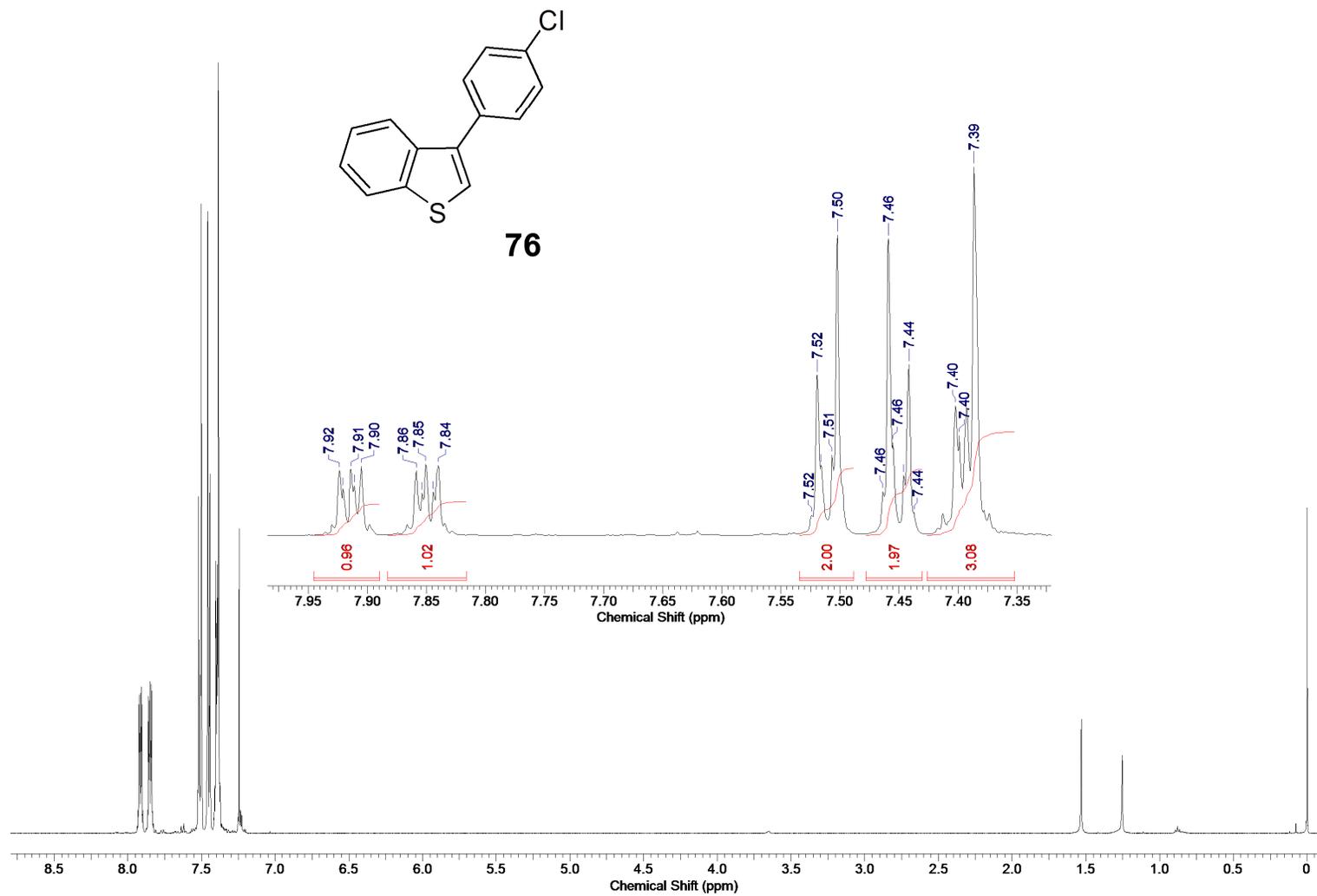


Figura 101. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **76**.

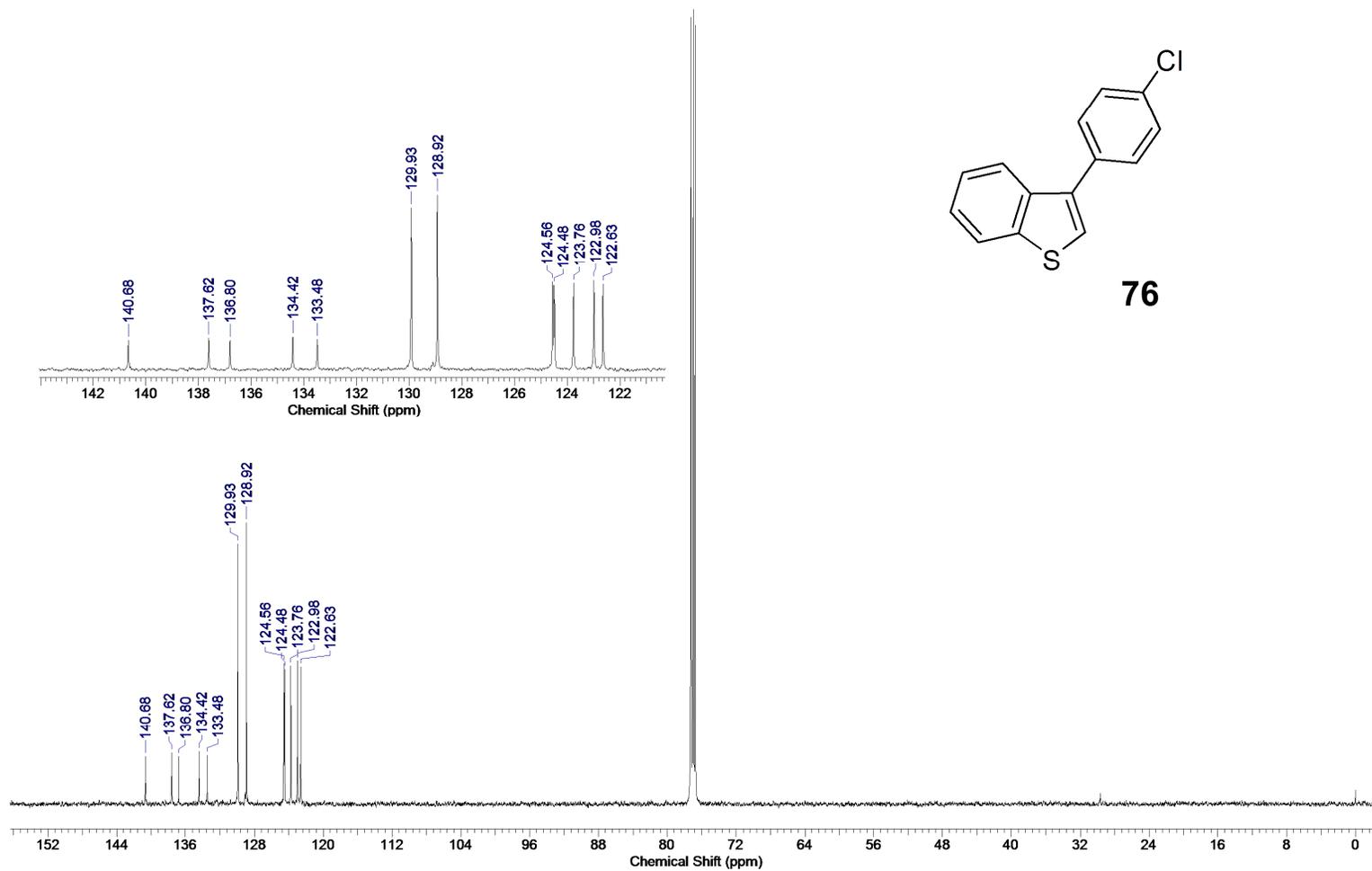


Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **76**.

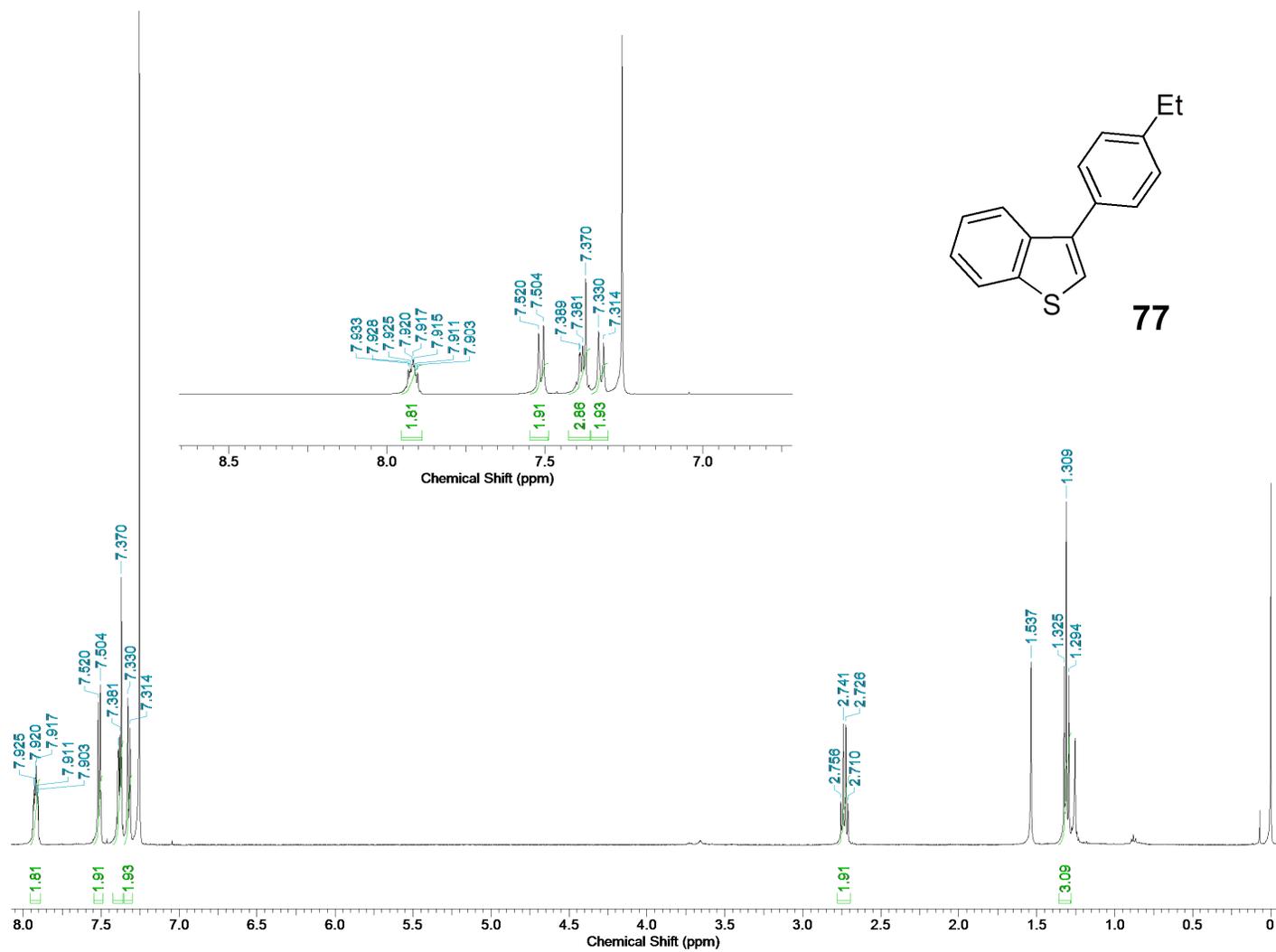


Figura 103. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **77**

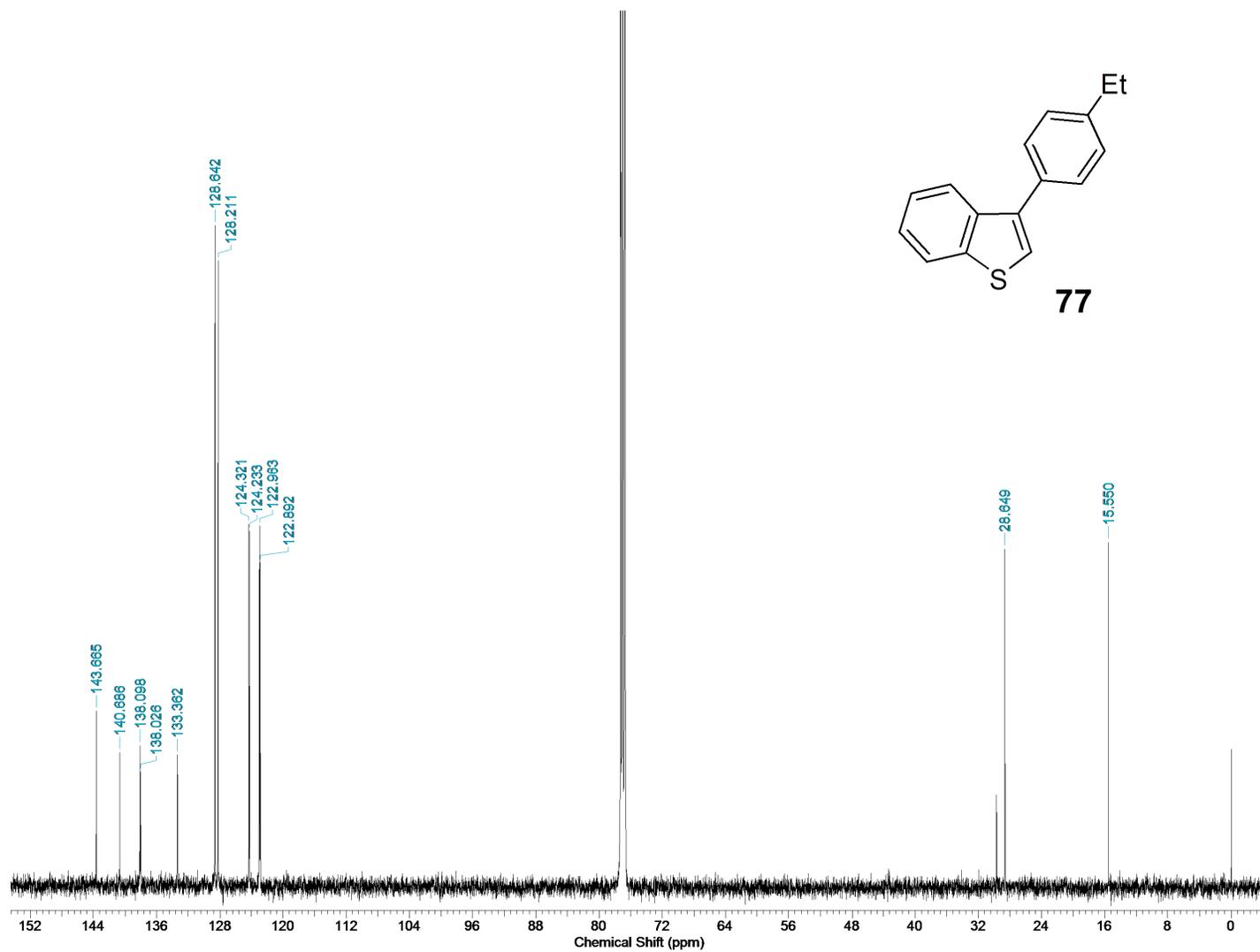


Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **77**.

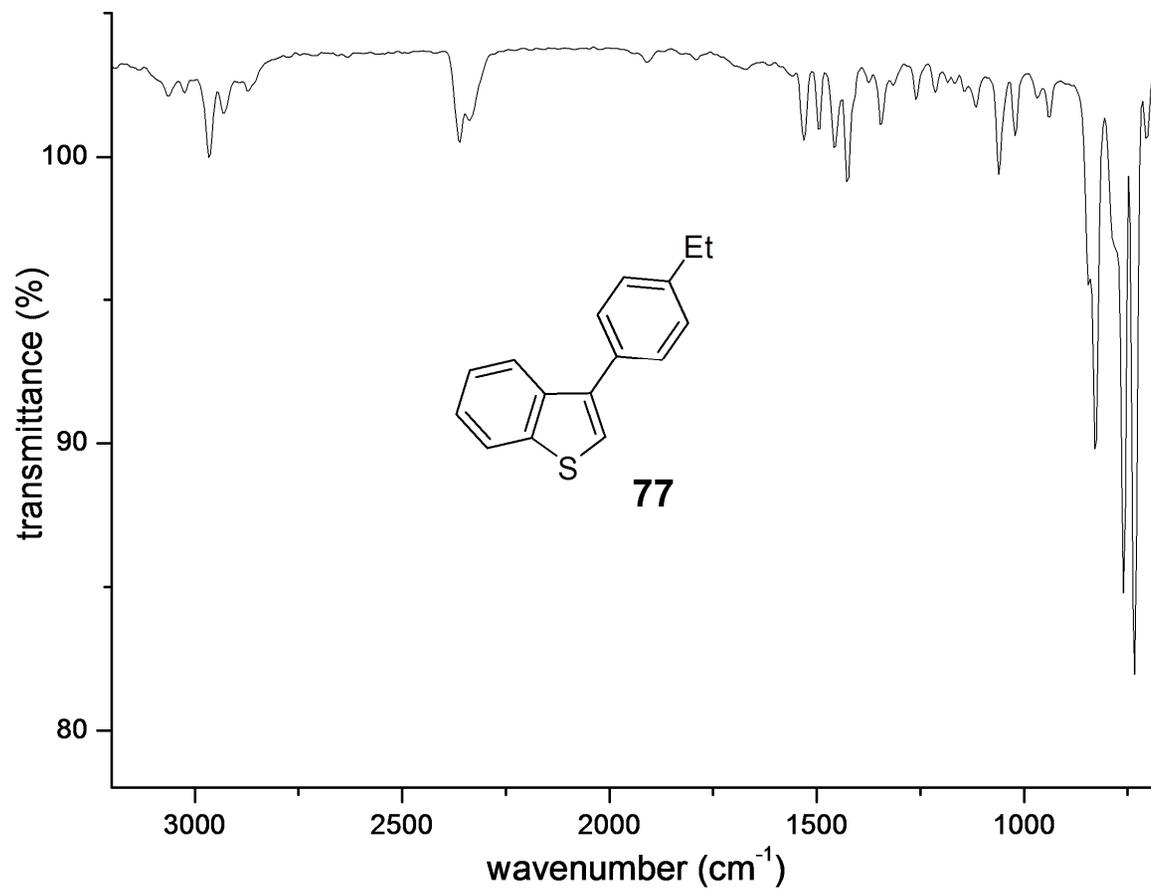


Figura 105. Espectro de absorção no infravermelho do composto **77**.

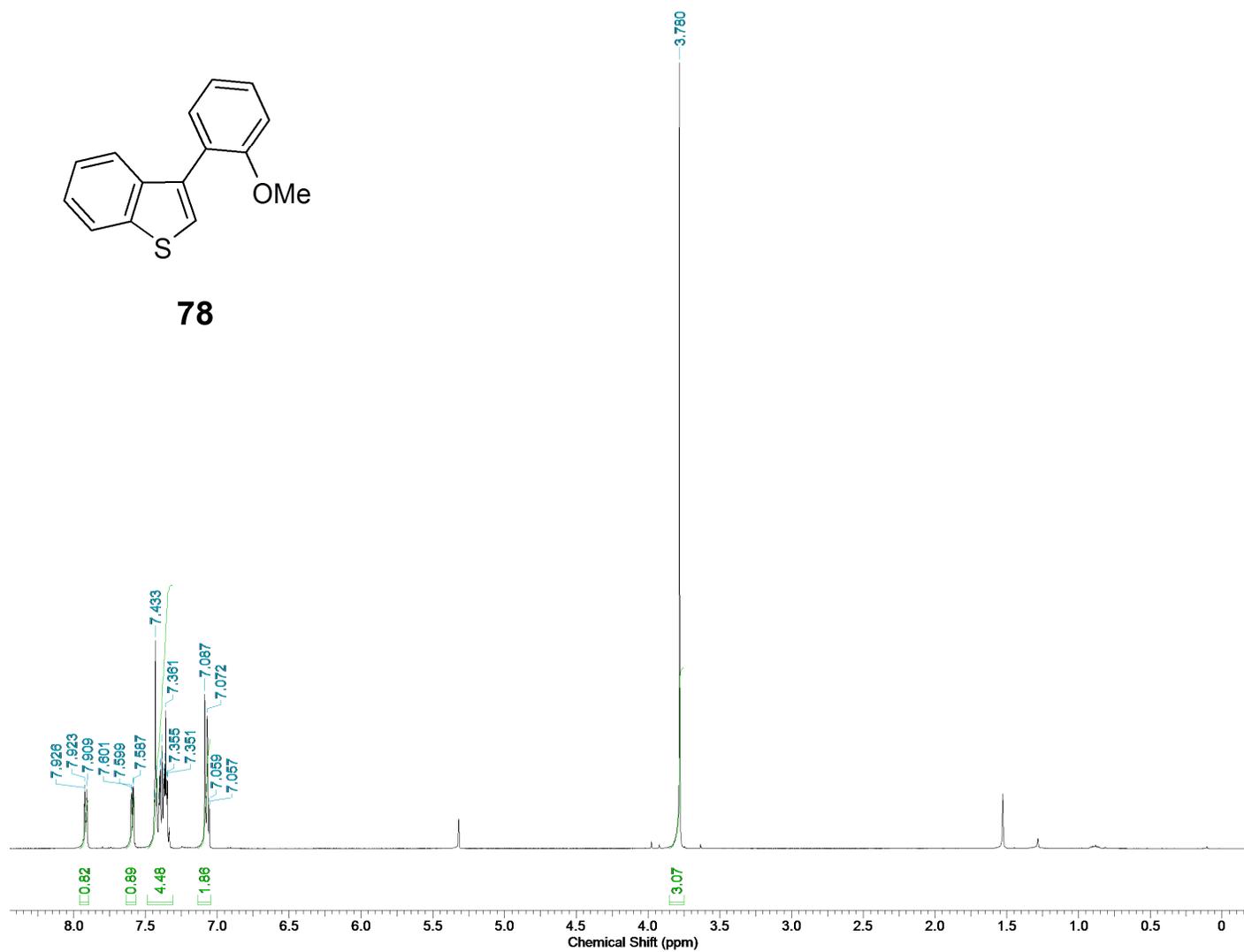


Figura 106. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) do composto **78**.



78

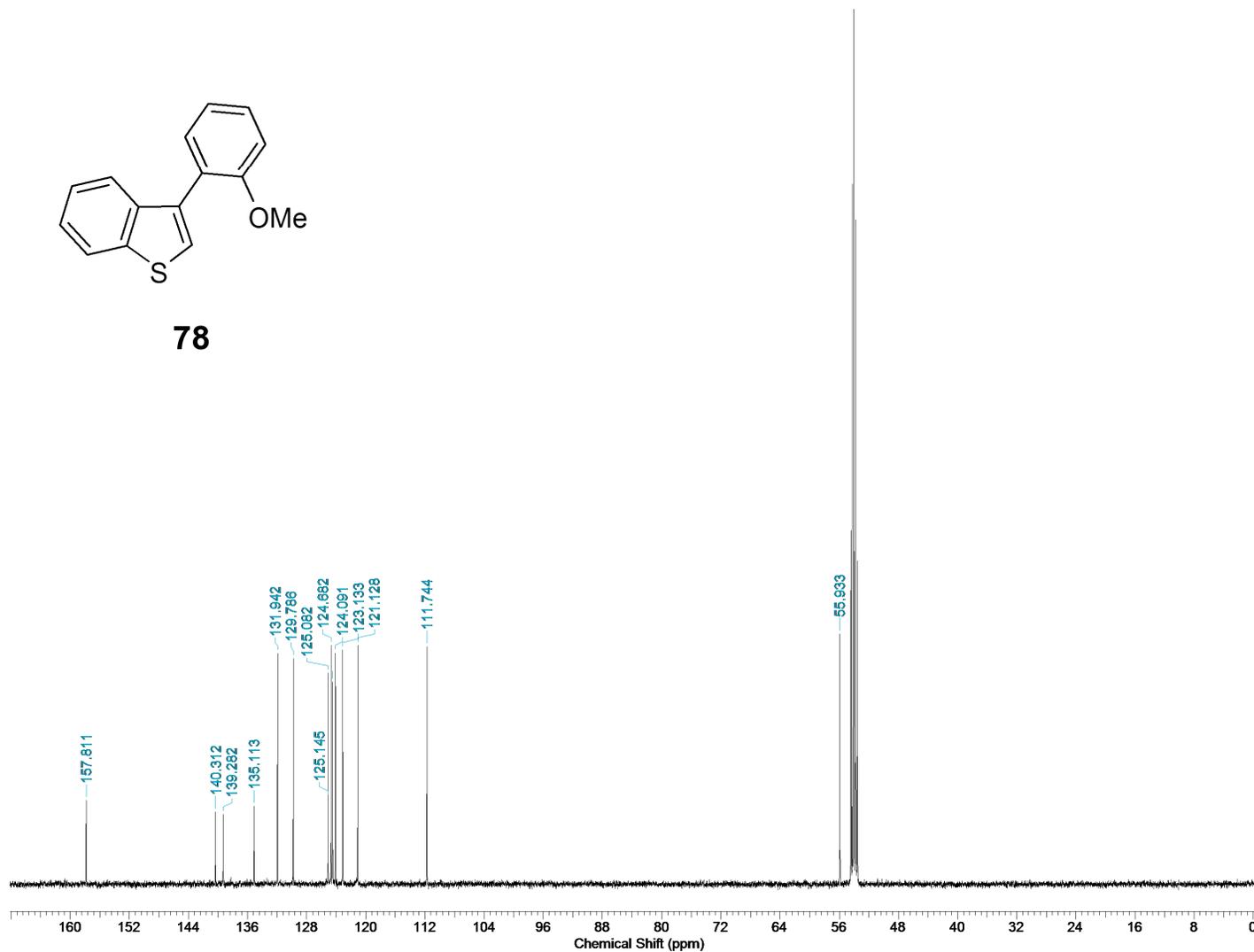


Figura 107. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CD_2Cl_2) do composto **78**.

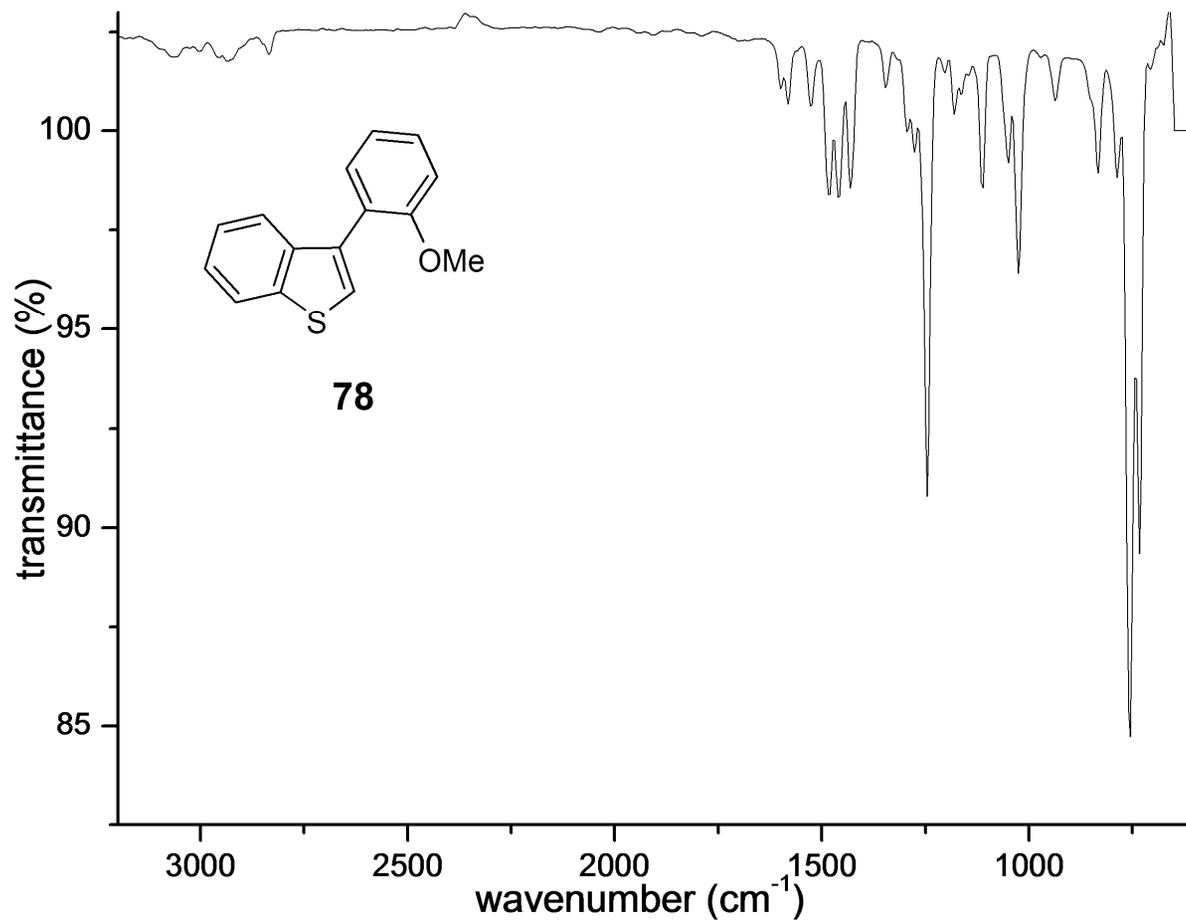


Figura 108. Espectro de absorção no infravermelho do composto **78**.

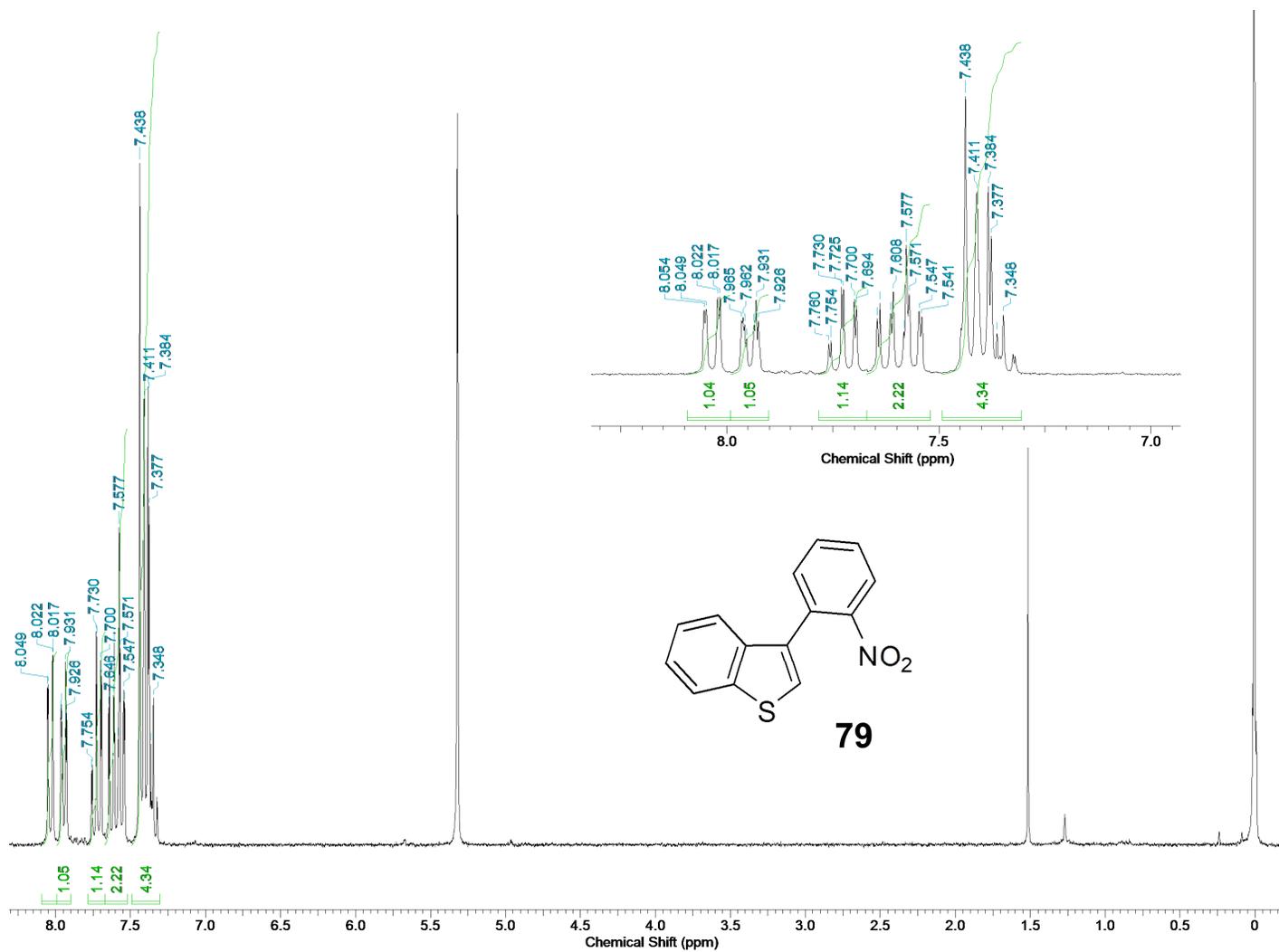


Figura 109. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CD_2Cl_2) do composto **79**.

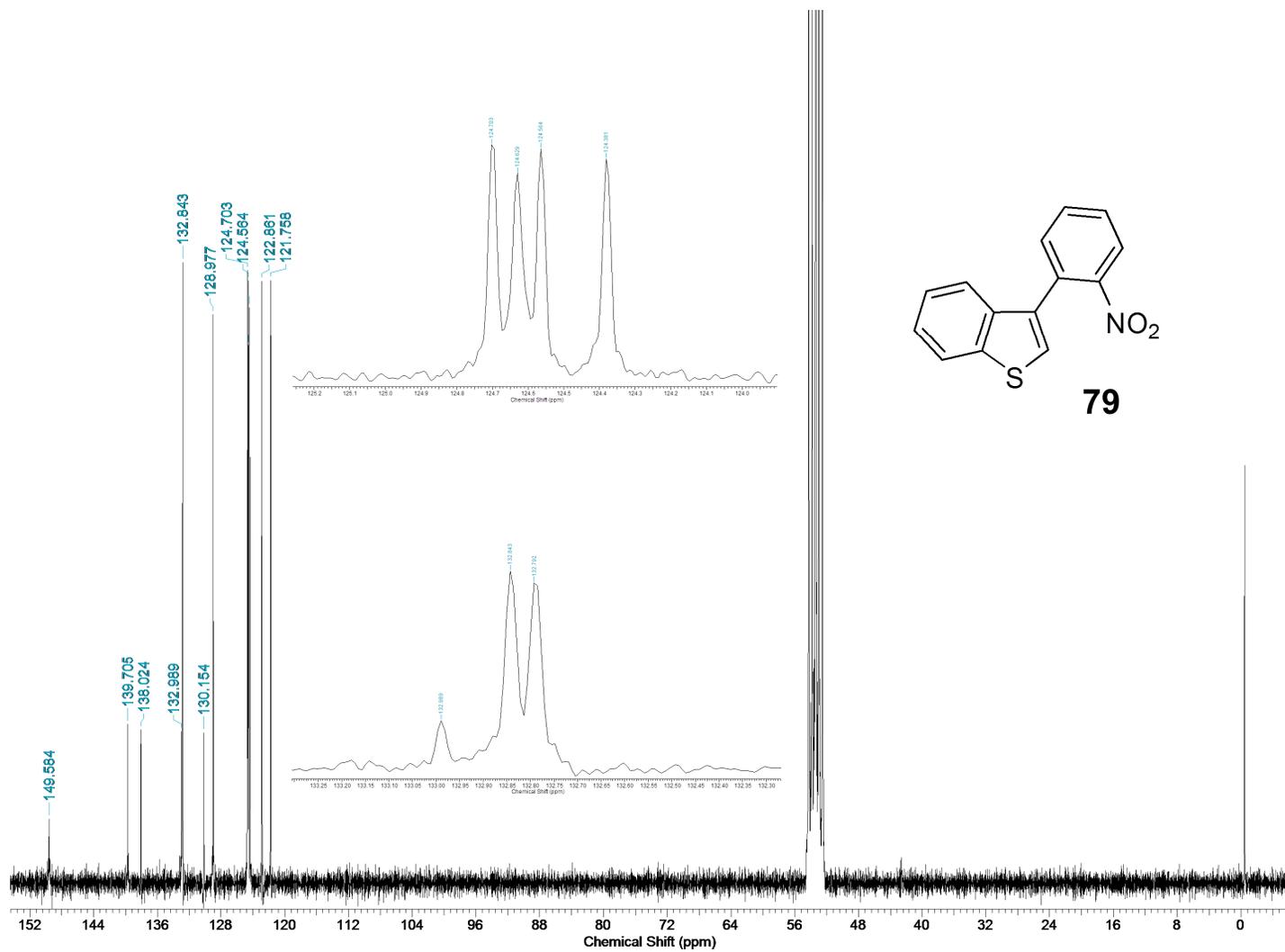


Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_2Cl_2) do composto **79**.

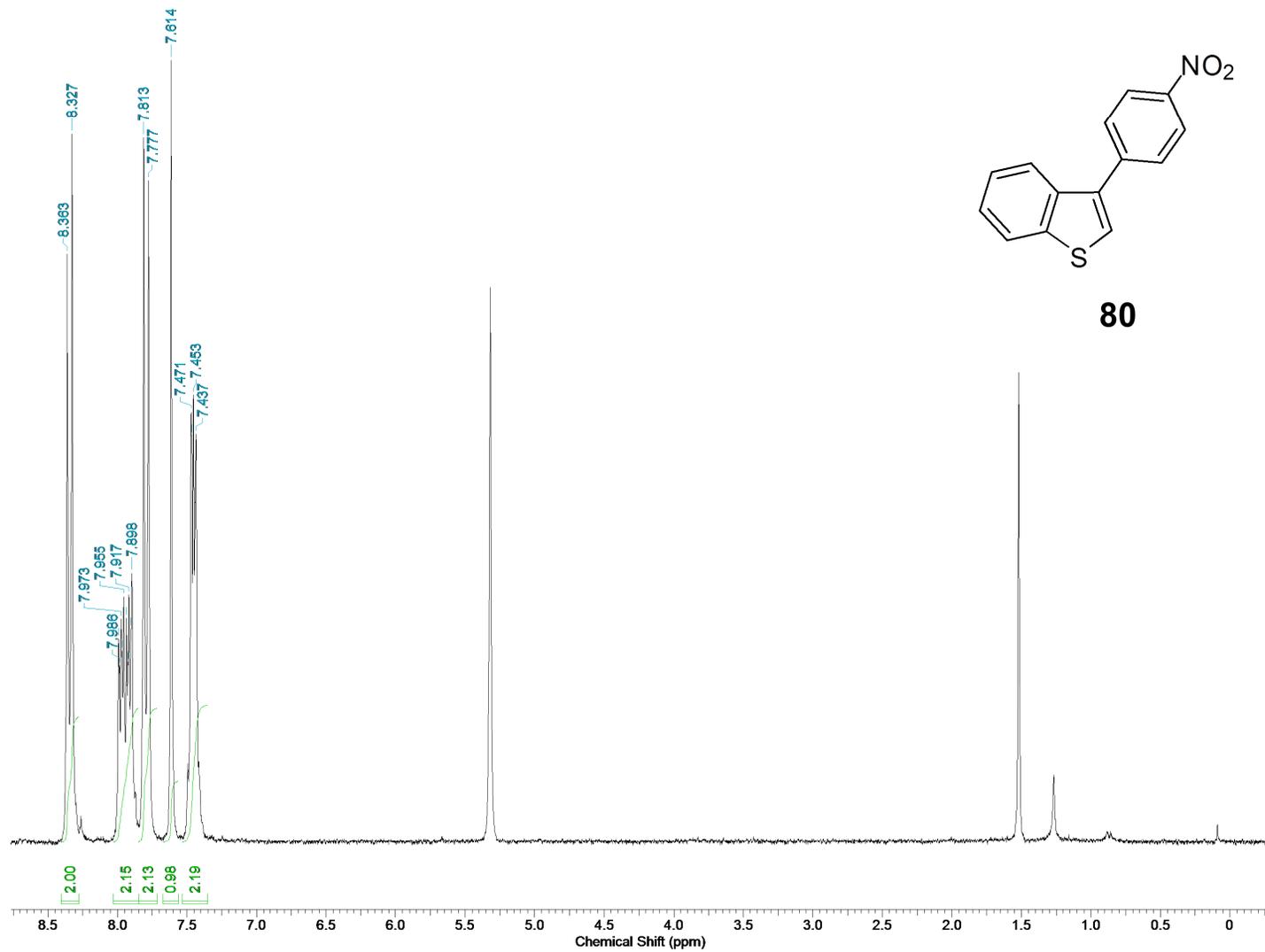


Figura 111. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CD_2Cl_2) do composto **80**.

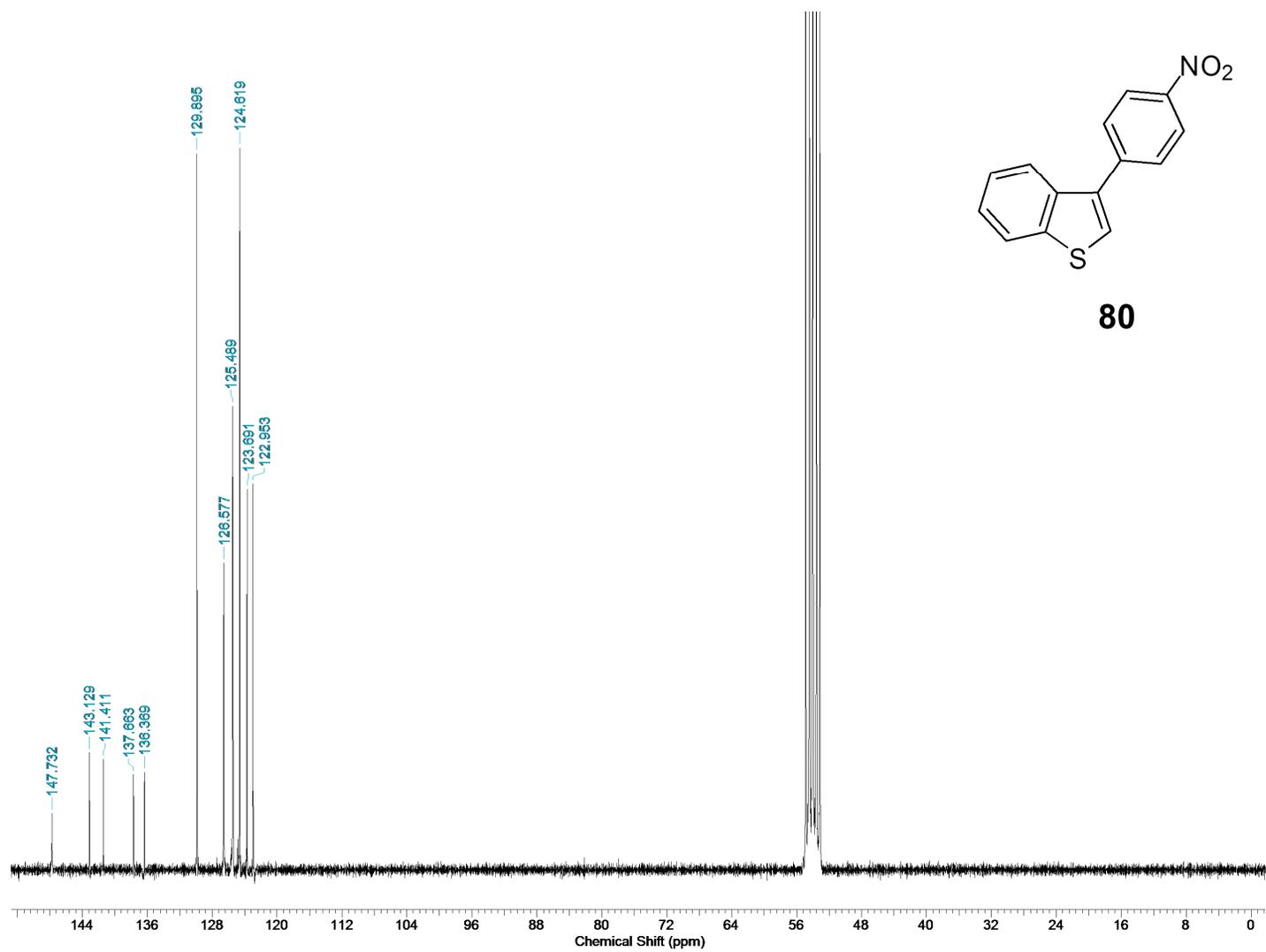


Figura 112. Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CD_2Cl_2) do composto **80**.

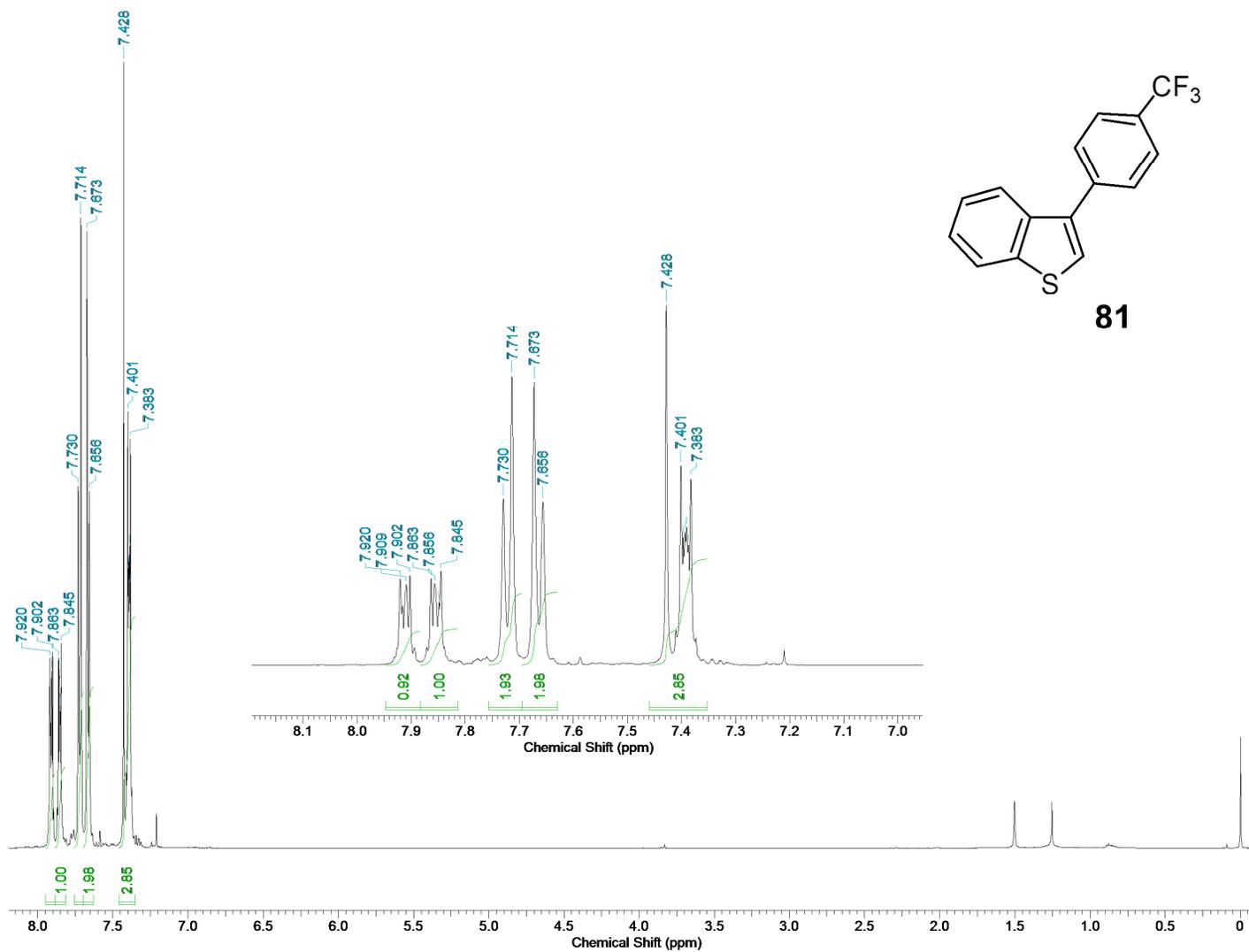


Figura 113. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **81**.

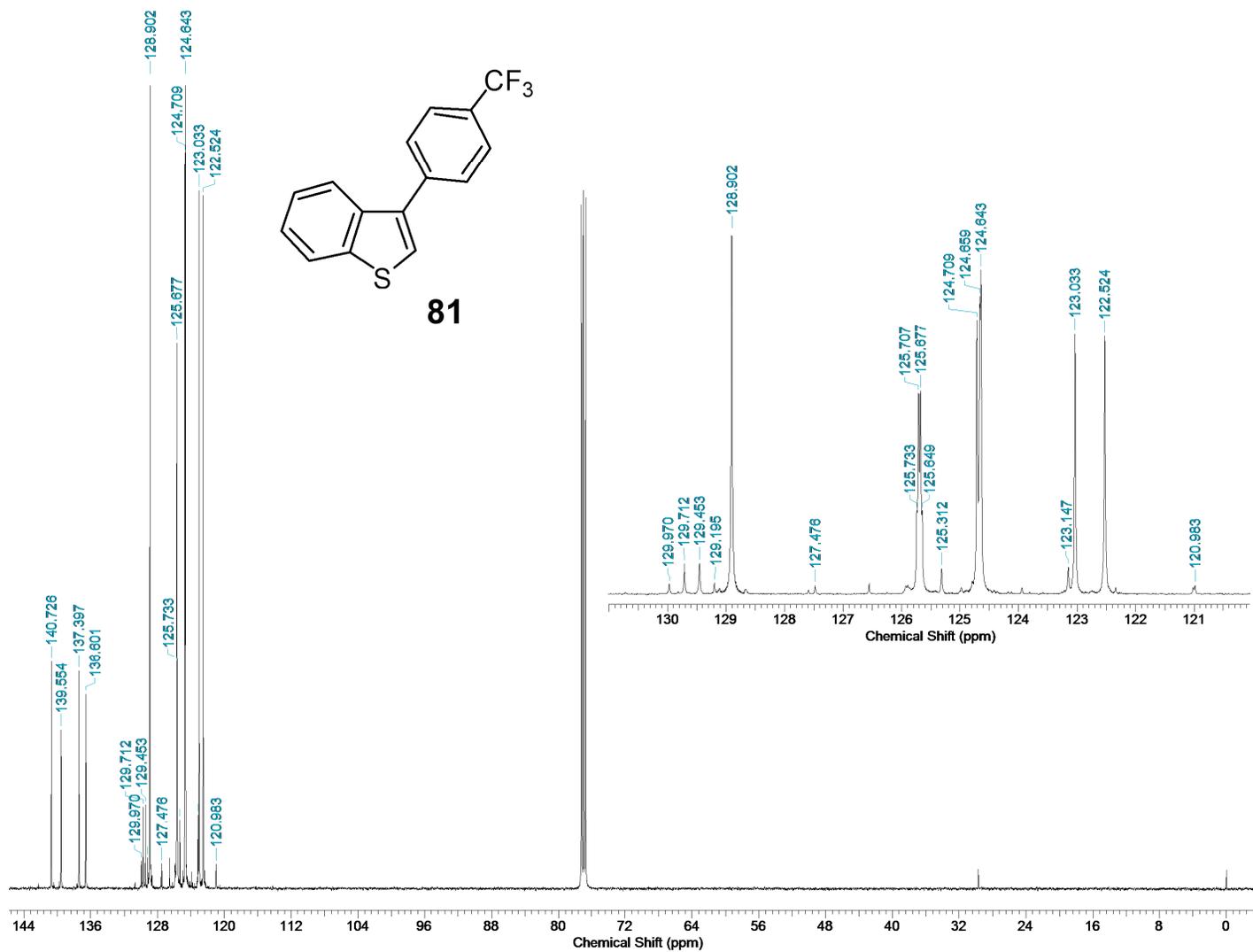


Figura 114. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **81**.

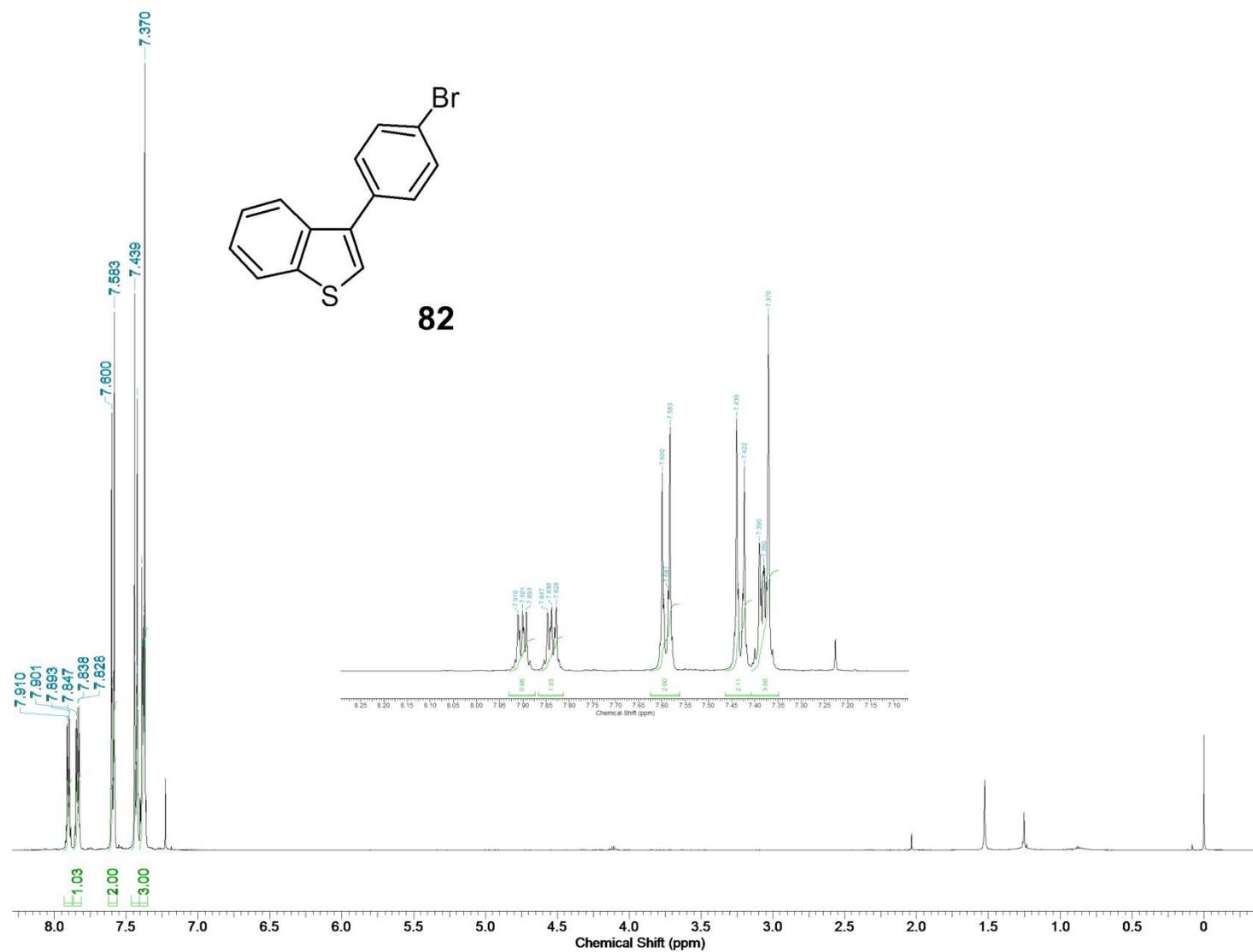


Figura 115. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **82**.

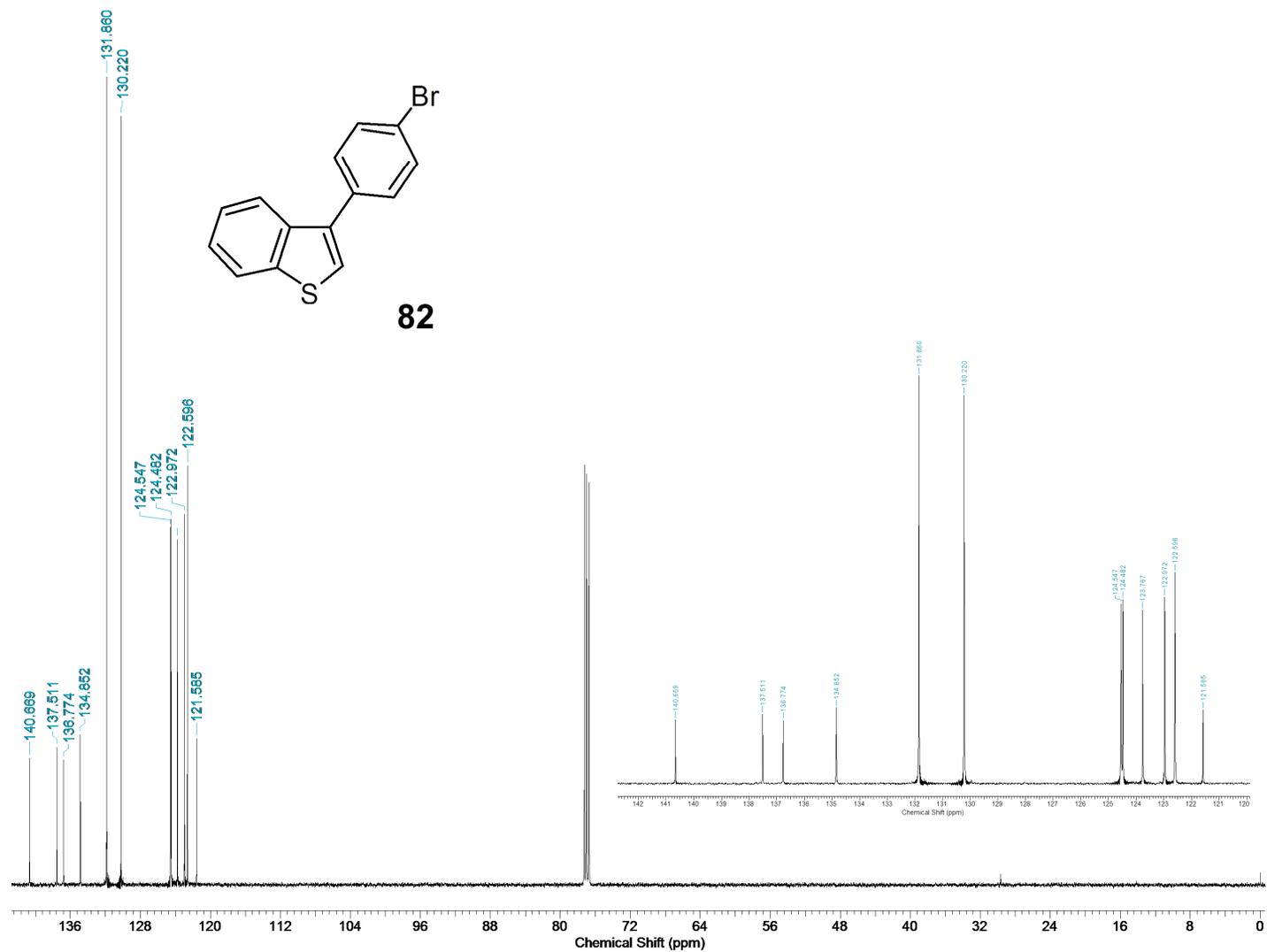


Figura 116. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **82**.

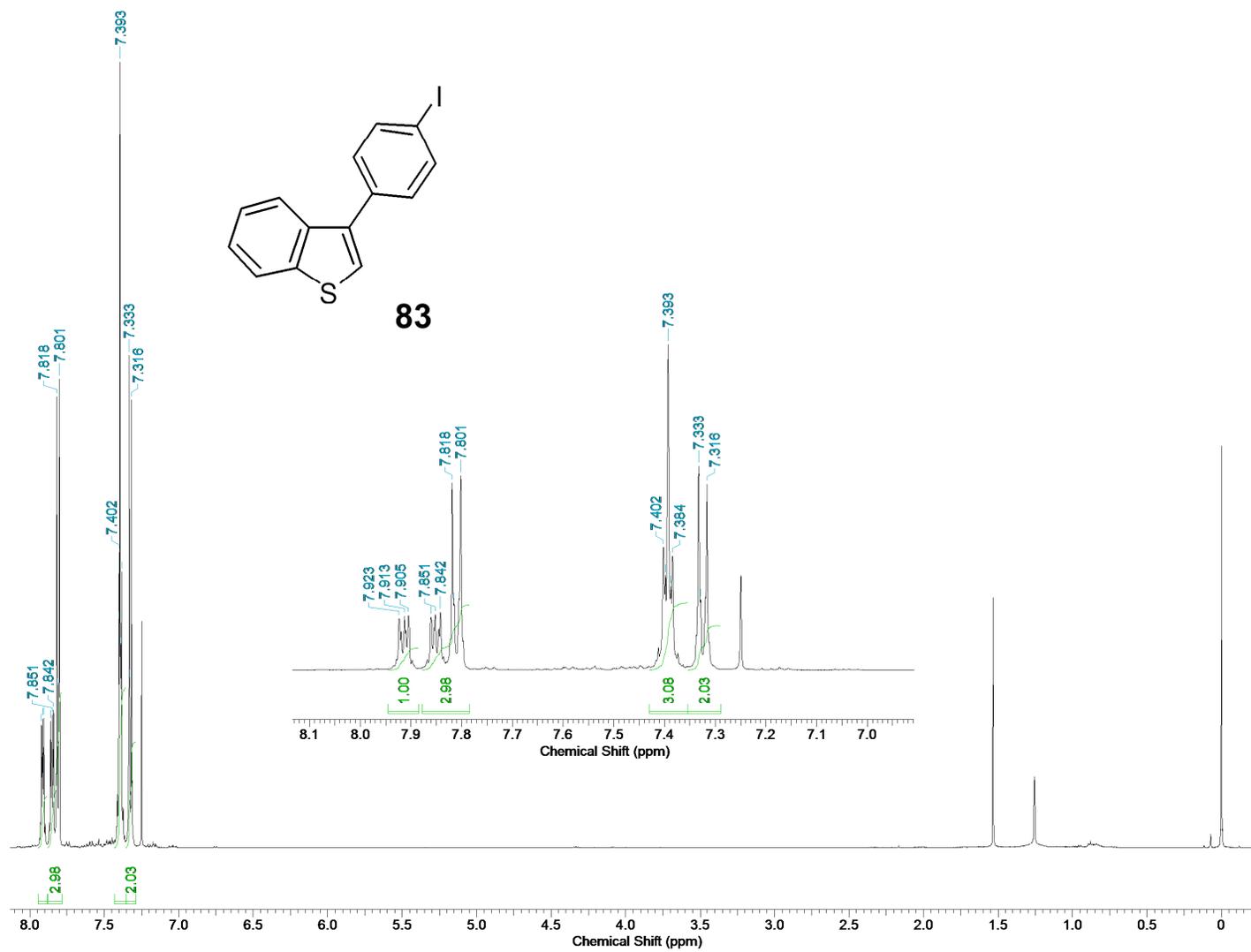


Figura 117. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **83**.

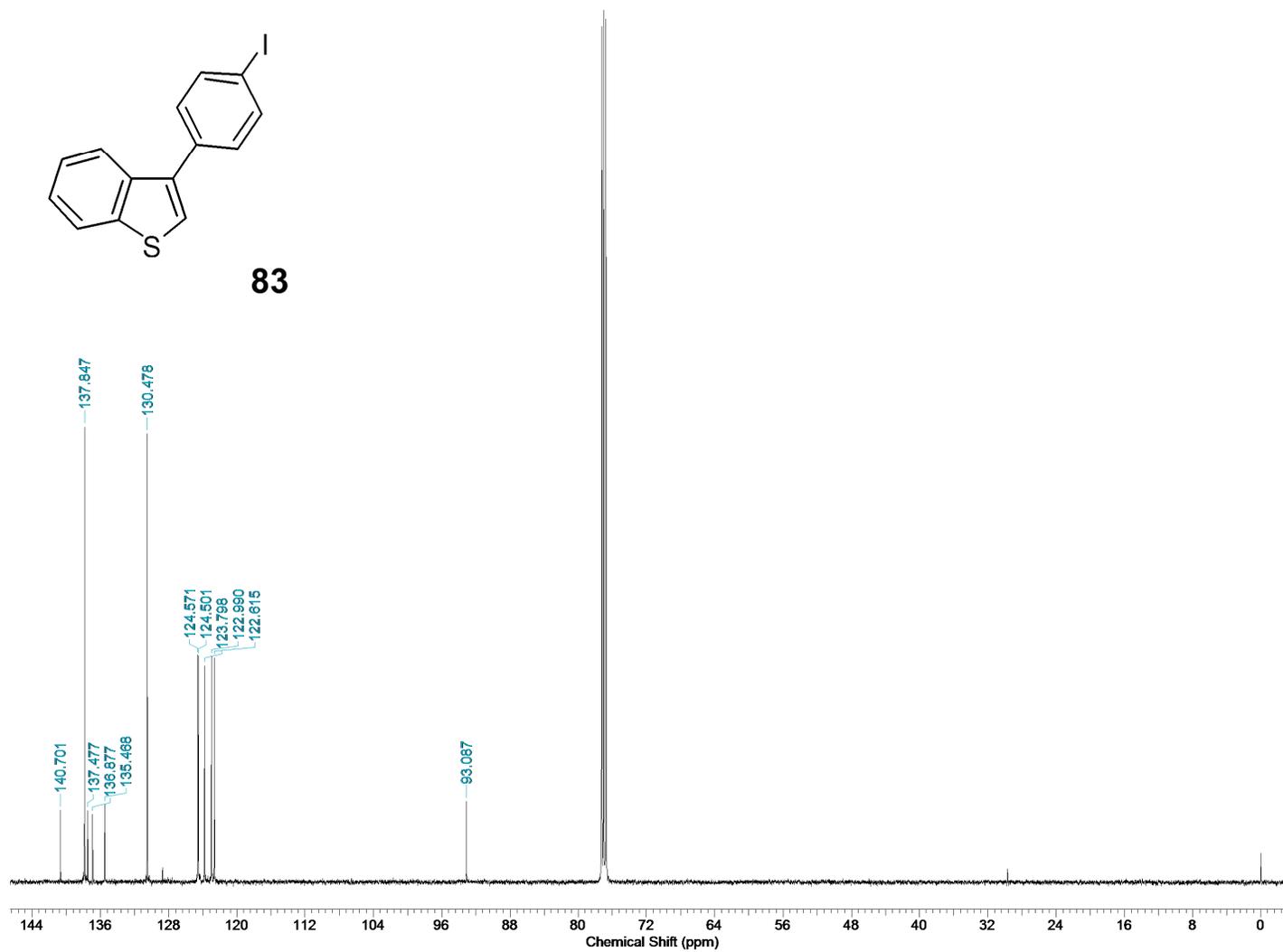


Figura 118. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **83**.

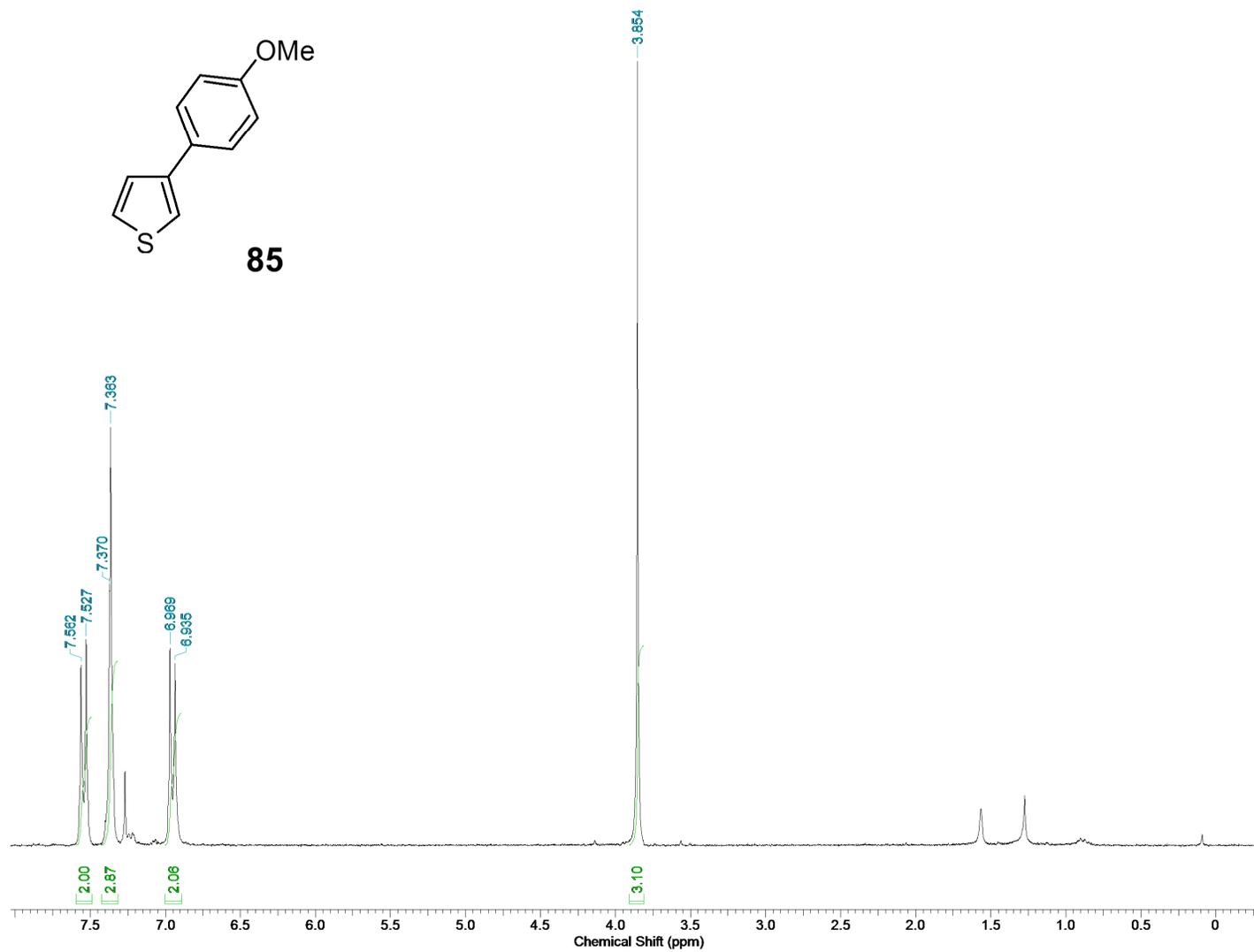


Figura 119. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **85**.

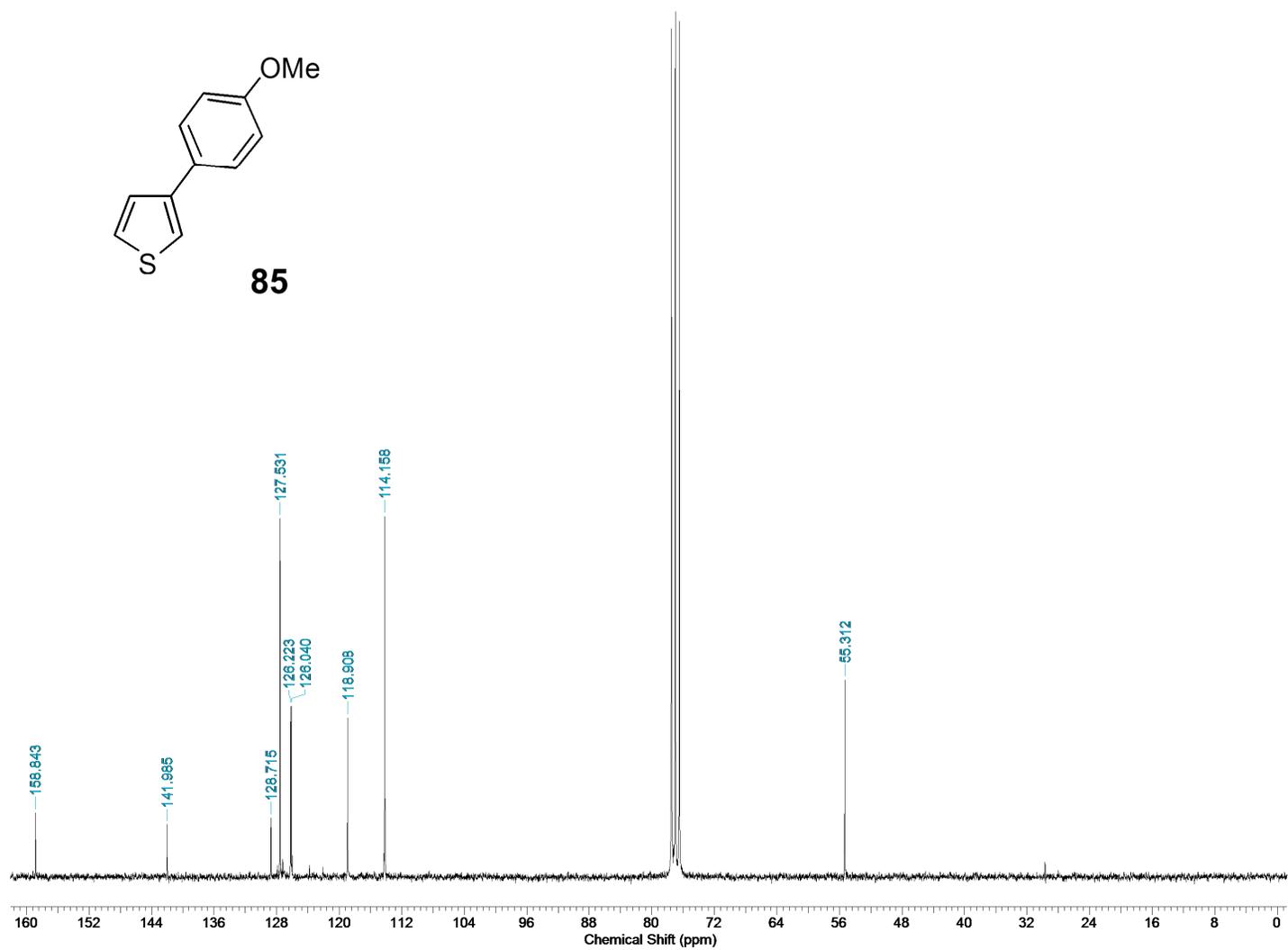


Figura 120. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **85**.

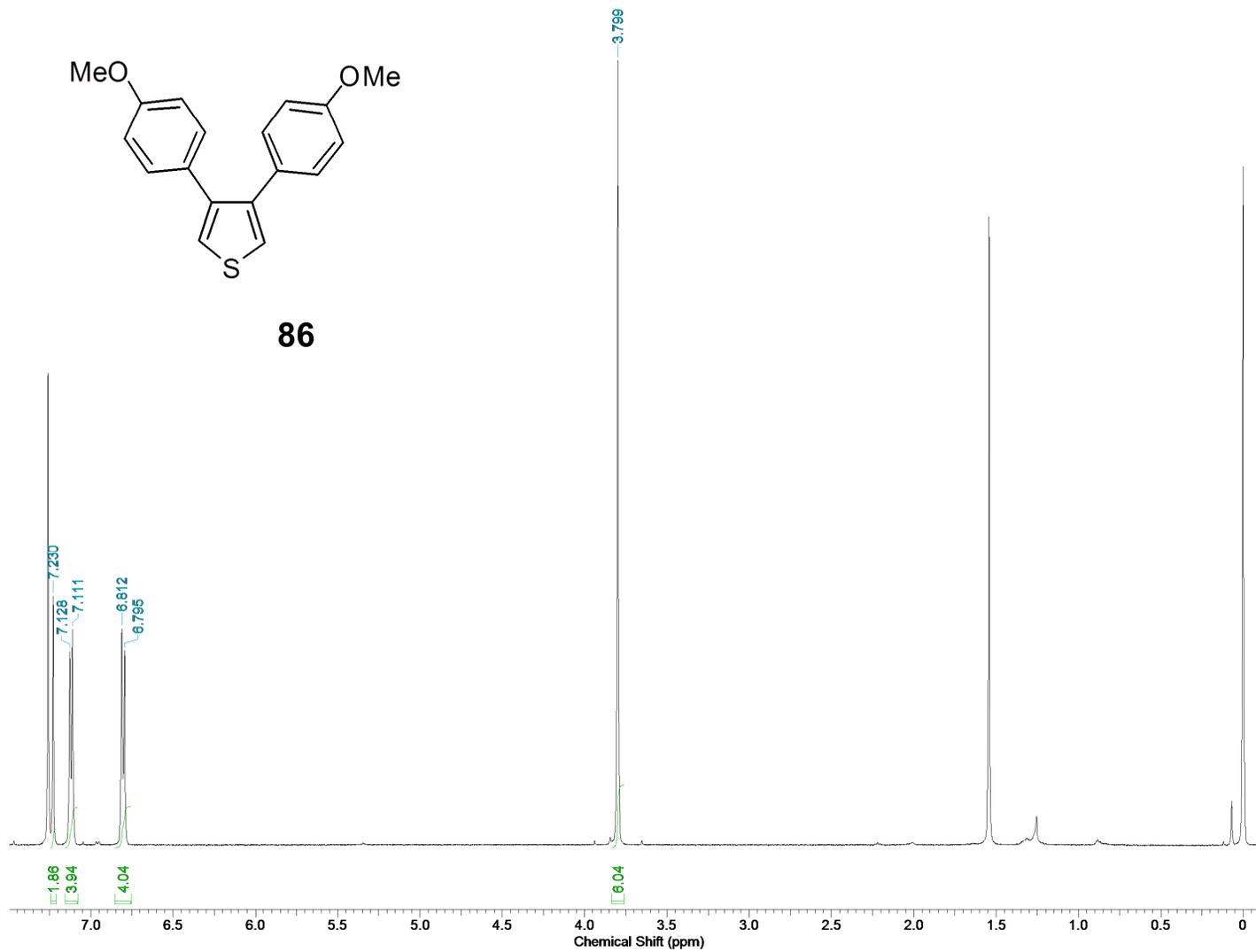


Figura 121. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **86**.

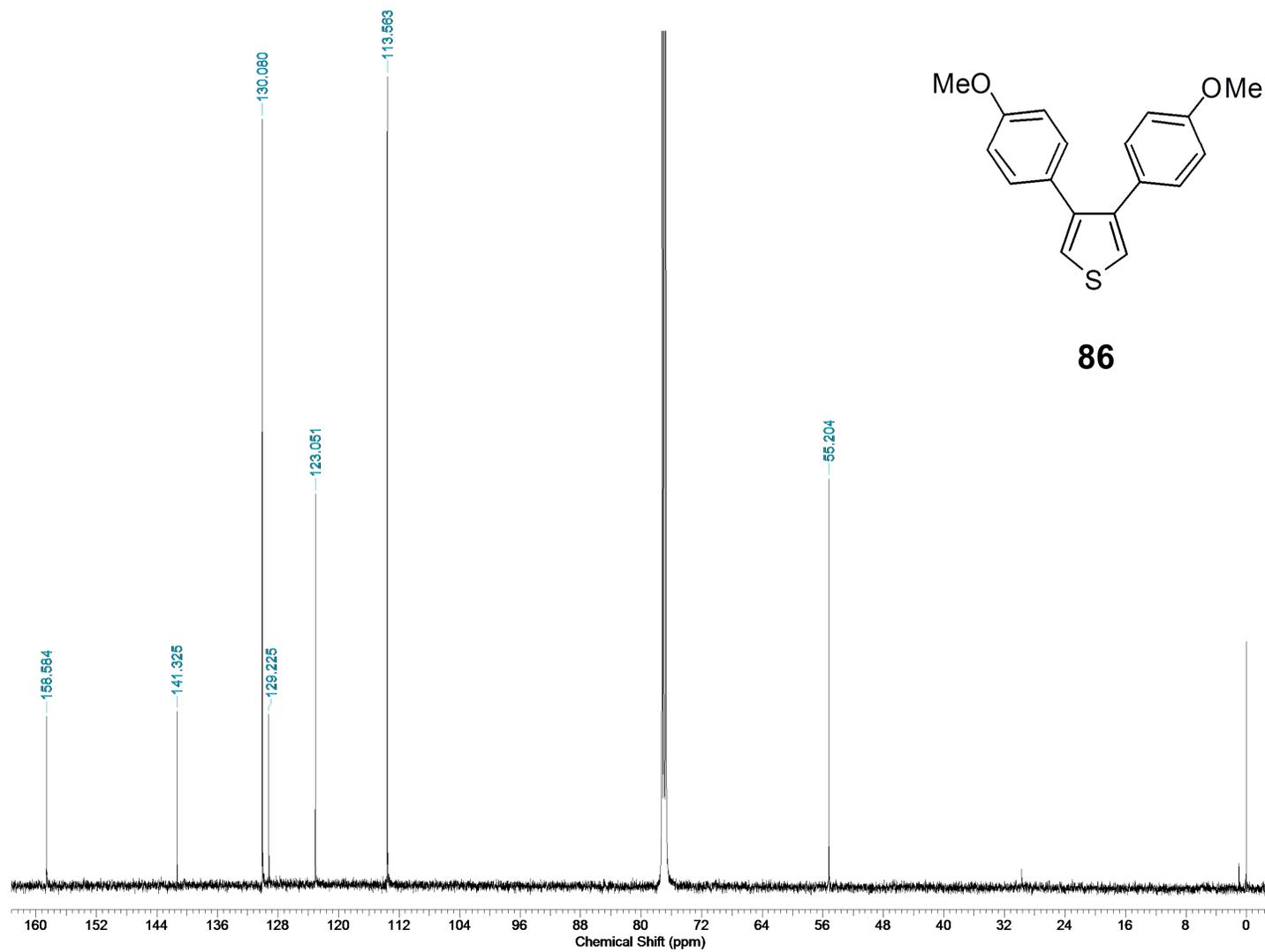


Figura 122. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **86**.

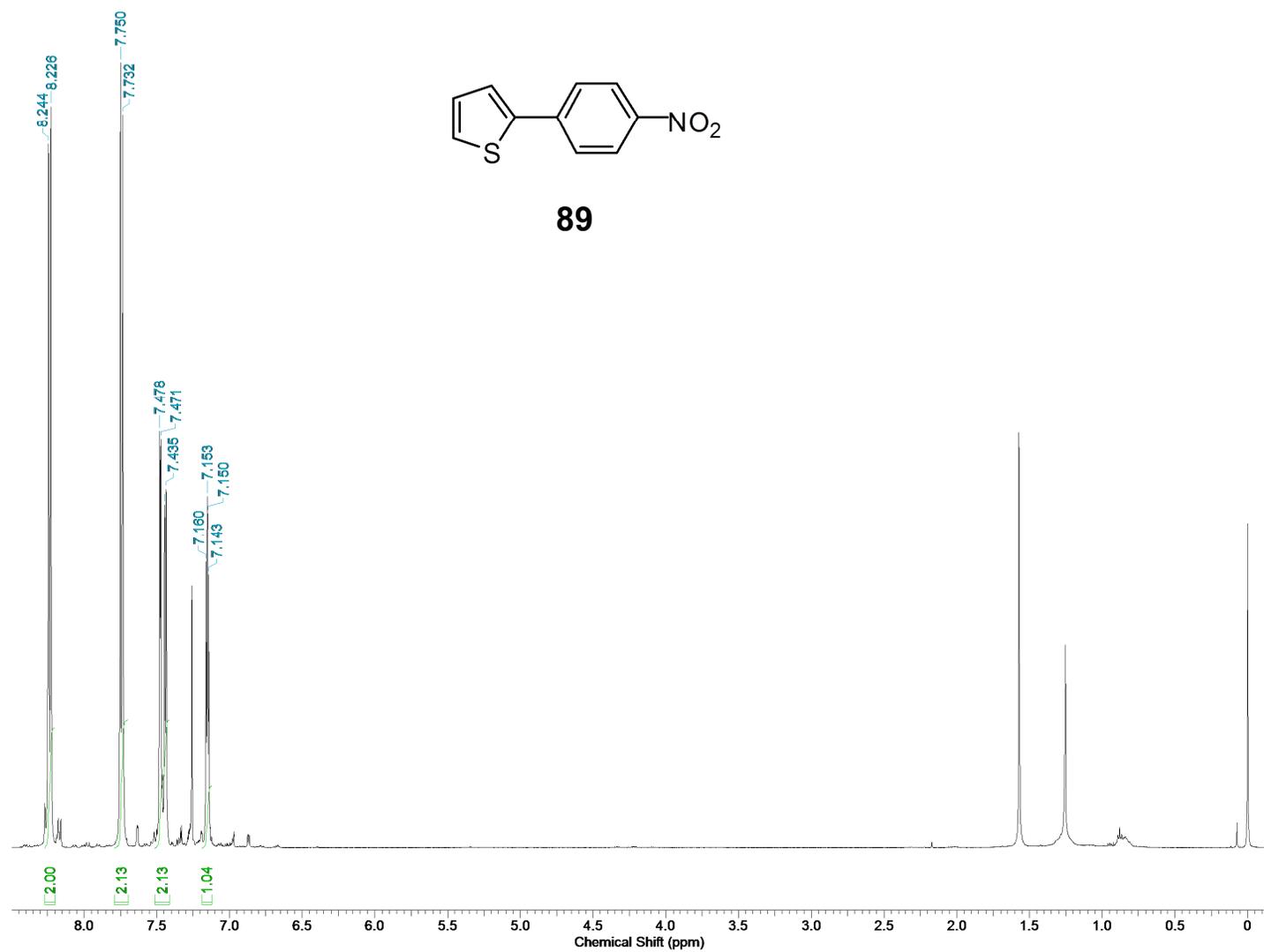


Figura 123. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **89**.

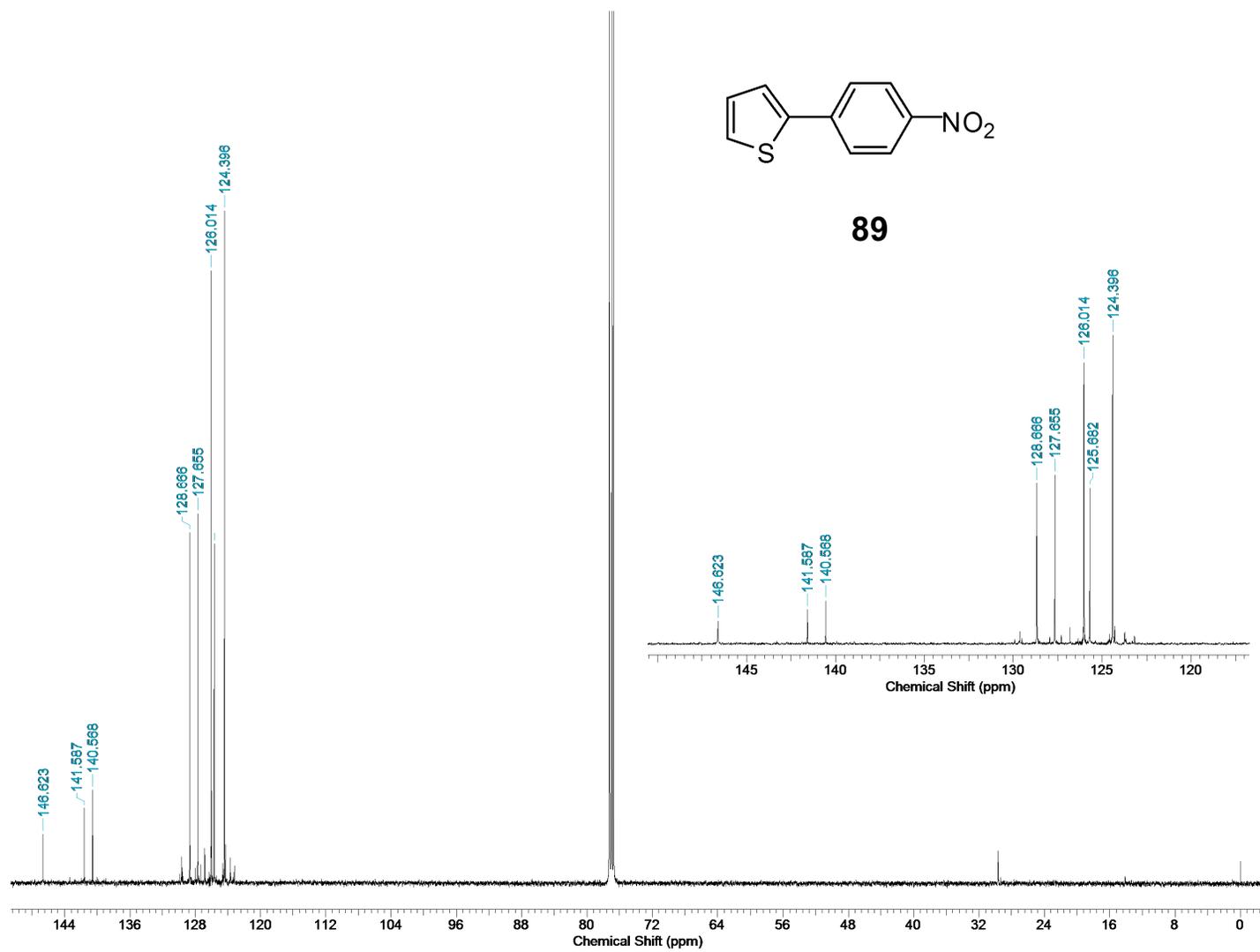


Figura 124. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **89**.