



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE TOTAL DA COMBRETASTATINA D-2

Walter Raysth Martínez

Recife, 15 de março de 2010.



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

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE TOTAL DA COMBRETASTATINA D-2

Walter Raysth Martínez\*

Dissertação de mestrado apresentada ao curso de Pós Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito à obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes da Silva

Co-orientadora: Profa. Dra. Roberta Ayres de Oliveira

\*Bolsista CNPq

Recife, 15 de março de 2010.

Martínez, Walter Raysth.

Estudos visando a síntese total da  
combretastatina D-2 / Walter Raysth Martínez -  
Recife: O Autor, 2010.

x, 87 folhas. il. fig.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de  
Pernambuco. CCEN. Química, 2010.

Inclui bibliografia e anexo.

1. Química orgânica. 2. Síntese orgânica. 3. Produtos  
naturais. I. Título.

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

Aprovada:

Prof. Paulo Henrique Menezes da Silva  
(Orientador)  
Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Antonio Rodolfo de Faria  
Departamento de Ciências Farmacêuticas  
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Simone Maria da Cruz Gonçalves  
Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco

## "Estudos Visando a Síntese Total da Combretastatina D-2"

por

Walter Raysth Martinez

Departamento de Química Fundamental  
Centro de Ciências Exatas e da Natureza  
Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - PE - Brasil  
25 de Março de 2010

*A la otra mitad de mi vida...*

## AGRADECIMENTOS

O autor expressa seus agradecimentos:

A minha mãe, tia, irmãos e avó Lucélia pelo apoio e compreensão;

Ao Sr. Fernando, Dona Iracema e Fernandinha pelo apoio e companhia;

Ao Professor Paulo Henrique Menezes da Silva, pela orientação e pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa;

A meus amigos e colegas de laboratório: Juliana, André, Juliano, Natércia, Davisson, Everaldo, Éster, Arison, Túlio, Marcelo e Antônio, pela consideração e ajuda;

Aos integrantes da Central Analítica, especialmente a Ricardo e Eliete pela disposição em me ajudar sempre;

A Maurílio e Patrícia, membros da Secretaria de Pós Graduação em Química pela atenção;

Ao Prof. João Bosco Paraíso e a Profa. Rosa Maria Souto Maior, por terem me recepcionado quando da minha chegada ao DQF;

Ao CNPq pela bolsa concedida.

## SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

<b>δ</b>	Deslocamento químico
<b>Hz</b>	Hertz
<b>J</b>	Constante de acoplamento
<b>s</b>	Singleto
<b>d</b>	Dupletos
<b>t</b>	Tripletos
<b>q</b>	Quarteto
<b>m</b>	Multipletos
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
<b>RMN <sup>11</sup>B</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Boro
<b>RMN <sup>19</sup>F</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Flúor
<b>COSY</b>	Espectroscopia de Correlação Homonuclear
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
<b>HMBC</b>	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
<b>GC-MS</b>	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
<b>MS</b>	Espectrometria de massas
<b>M<sup>+</sup></b>	Íon molecular
<b>LRMS</b>	Espectroscopia de Massas de Baixa Resolução
<b>Py</b>	Piridina
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>THF</b>	Tetraidrofurano
<b>DEAD</b>	Dietil azodicarboxilato
<b>TBAF</b>	Fluoreto de tetra <i>n</i> -butilamônio
<b>TBS</b>	<i>t</i> -butil-dimetilsilano
<b>THP</b>	Tetraidropirano
<b>PTSA</b>	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
<b>ED<sub>50</sub></b>	Dose efetiva

## **RESUMO**

A Combretastatina D-2 é uma macrolactona isolada em 1989 da árvore sul africana *Combretum caffrum*. A partir de 77 Kg da casca foram obtidos 5,8 mg do produto natural - um rendimento de  $7,5 \times 10^{-6}$  %. Este composto exibiu atividade antineoplásica sobre células leucêmicas P-388 ao impedir a desmontagem dos microtúbulos durante a mitose celular.

O mecanismo de ação incomum tornou a Combretastatina D-2 um alvo de permanente investigação na farmacologia anticâncer. Assim, com o desejo de contribuir com as investigações sobre esta macrolactona, neste trabalho é proposta a investigação de uma nova estratégia de síntese para a preparação deste produto natural.

A estratégia sintética proposta foi baseada no acoplamento de dois fragmentos principais: A e B. O fragmento A consistiu em um composto de boro, sintetizado na forma de um ácido borônico ou um trifluoroborato de potássio em rendimentos globais moderados. Para a preparação do fragmento B, um fenol, foram envolvidas reações de acoplamento do tipo Sonogashira e reação de hidrogenação catalítica.

**Palavras-chave:** Combretastatina D-2, trifluoroboratos, reação de Sonogashira.

## ABSTRACT

Combretastatin D-2 is a macrolactone first isolated in 1989 from the bark of the South African *Combretum caffrum*. Starting from 77 Kg of the plant bark only 5,8 mg of the natural product were obtained - corresponding to a  $7,5 \times 10^{-6}$  % yield. The compound exhibited a high antineoplastic activity against murine leukemia P388 cells by avoiding the microtubule disassembling during cellular mitosis. With this uncommon way of action, Combretastatin D-2 became a permanent target in the anticancer pharmacology.

In this way, in order to contribute with the investigations about this macrolactone, this work proposes an investigation of a new strategy for the synthesis of this natural product.

The proposed synthetic strategy was based on the coupling of two main fragments: A and B. Fragment A was a boron compound, and it was synthesized as a boronic acid and a potassium trifluoroborate in moderate global yields. To achieve the synthesis of fragment B, a phenol, Sonogashira type reactions and catalytic hydrogenation of alkynes were used.

Keywords: Combretastatin D-2, trifluoroborates, Sonogashira coupling.

## ÍNDICE

	Página
Introdução	1
1. METODOLOGIAS USADAS NA SÍNTESE TOTAL DA COMBRETASTATINA D-2	4
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS SOBRE COMPOSTOS ORGANOBORÔNICOS	10
2.1 ÁCIDOS ORGANOBORÔNICOS	10
2.2 SÍNTESE DE ÁCIDOS ORGANOBORÔNICOS E TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS	12
2.3 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE ÁCIDOS ORGANOBORÔNICOS TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS	13
2.4 REAÇÕES DE INTERCONVERSÃO DE GRUPOS FUNCIONAIS EM TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS	18
2.5 REAÇÕES DE ACOPLAMENTO ENVOLVENDO TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS	20
2.6 REAÇÕES DE ADIÇÃO ENVOLVENDO TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS	22
3. REAÇÃO DE ACOPLAMENTO DE SONOGASHIRA	26
4. OBJETIVOS	28
5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	29
5.1. PLANEJAMENTO GERAL	29
5.2 ESTUDOS PARA A PREPARAÇÃO DO FRAGMENTO A	33
5.3. ESTUDOS PARA A PREPARAÇÃO DO FRAGMENTO B	40
6. CONCLUSÕES	56
7. PERSPECTIVAS	57
8. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	58
8.1 PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (E/Z) 2-METÓXI-5-(3-METÓXI-3-OXOPROP-1-ENIL)FENIL-BORÔNICO ( <b>47</b> ) POR MEIO DA REAÇÃO DE WITTIG	59
8.2 PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 2-METÓXI-5-(3-METÓXI-3-OXOPROPIL)FENIL-BORÔNICO ( <b>50</b> )	59
8.3 PREPARAÇÃO DO 5-FORMIL-2-METOXIFENILTRIFLUOROBORATO DE POTÁSSIO ( <b>48</b> )	60
8.4 PREPARAÇÃO DO (E)-2-METÓXI-5-(3-METÓXI-3-OXOPROP-1-ENIL)FENIL-TRIFLUOROBORATO DE POTÁSSIO ( <b>49</b> ) POR MEIO DA REAÇÃO DE WITTIG	61
8.5 PREPARAÇÃO DO 2-METÓXI-5-(3-METÓXI-3-OXOPROPIL)FENIL-TRIFLUOROBORATO DE POTÁSSIO ( <b>51</b> ) A PARTIR DE HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DE ( <b>49</b> )	61

8.6 PREPARAÇÃO DO ACETATO DE 4-IODOFENILA ( <b>53</b> ). ACETILAÇÃO DE 4-IODOFENOL ( <b>52</b> )	62
8.7 PREPARAÇÃO DO TETRAIDRO-2-(PROPINOXI)-2-H-PIRANO ( <b>63</b> )	63
8.8 PREPARAÇÃO DOS ACETATOS DE FENILA, 4-PROPINOXI SUSTITUIDOS ( <b>55</b> E <b>64</b> ) POR MEIO DA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO DE SONOGASHIRA	64
8.9 REPARAÇÃO DO 4-[3-(TETRAIDRO-2H-2-PIRANOXI)-PROP-1- INIL]FENOL ( <b>65</b> ). HIDRÓLISE BÁSICA DO GRUPAMENTO ACETILA EM ( <b>64</b> )	65
8.10 REPARAÇÃO DO ACETATO DE 4-(3-HIDROXI-PROP-1-INIL)FENILA ( <b>55</b> ) POR MEIO DA HIDRÓLISE ÁCIDA DO GRUPAMENTO TETRAIDRO- PIRANO EM ( <b>64</b> )	66
8.11 REPARAÇÃO DO (Z)-4-[3-(TETRAIDRO-2H-2-PIRANOXI)-PROP-1- ENIL]FENOL ( <b>66</b> ). HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DA TRIPLA LIGAÇÃO EM ( <b>65</b> ) ATÉ A <i>CIS</i> -OLEFINA CORRESPONDENTE	67
8.12 OBTENÇÃO DO ACETATO DE 4-(3-HIDROXI-PROPILE)FENILA ( <b>67</b> ) POR A HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DA TRIPLA LIGAÇÃO EM ( <b>55</b> )	68
9. REFERÊNCIAS	69
10. ANEXOS	74

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
<b>Figura 1.</b> Combretastinas da série A com atividade antineoplásica.	1
<b>Figura 2.</b> Combretastinas da série D com atividade antineoplásica.	2
<b>Figura 3.</b> Estrutura dos macrolídeos ( <b>9</b> ) e ( <b>17</b> ).	7
<b>Figura 4.</b> Atribuições dos sinais dos espectros de (a) RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) e (b) RMN $^{13}\text{C}$ (45 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do ácido ( <i>E</i> ) 2-metóxi-5-(3-metóxi-3-oxoprop-1-enil)fenil-borônico ( <b>47</b> ).	35
<b>Figura 5.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do ( <i>E</i> ) 2-metóxi-5-(3-metóxi-3-oxoprop-1-enil)fenil-trifluoroborato de potássio ( <b>49</b> ).	36
<b>Figura 6.</b> Atribuições dos sinais dos espectros de (a) RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) (b) RMN $^{13}\text{C}$ (45 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) para o ( <i>E</i> ) 2-metóxi-5-(3-metóxi-3-oxoprop-1-enil)fenil-trifluoroborato de potássio ( <b>49</b> ).	37
<b>Figura 7.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do 2-metóxi-5-(3-metóxi-3-oxopropil)fenil-trifluoroborato de potássio ( <b>51</b> ).	39
<b>Figura 8.</b> Atribuições dos sinais dos espectros de RMN $^{13}\text{C}$ (45 MHz) dos ésteres propionicos (a) ( <b>50</b> ) em $\text{CDCl}_3$ e (b) ( <b>51</b> ) em DMSO- $\text{d}_6$	40
<b>Figura 9.</b> Atribuições dos sinais dos espectros de (a) RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e (b) RMN $^{13}\text{C}$ (45 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do acetato de 4-iodofenila ( <b>53</b> ).	41
<b>Figura 10.</b> Atribuições dos sinais dos espectros de (a) RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e (b) RMN $^{13}\text{C}$ (45 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de ( <b>55</b> ).	44
<b>Figura 11.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) a atribuições para ( <b>64</b> ).	45
<b>Figura 12.</b> Atribuições dos sinais dos espectros de RMN $^{13}\text{C}$ (45 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para o composto ( <b>64</b> ).	46
<b>Figura 13.</b> Atribuições dos sinais dos espectros de (a) RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e (b) RMN $^{13}\text{C}$ (45 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para o composto ( <b>65</b> ).	48
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do ( <i>Z</i> )-4-[3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -2-piraniloxi)-prop-1-enil]fenol ( <b>66</b> ).	52
<b>Figura 15.</b> Espectro de COSY do ( <i>Z</i> )-4-[3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -2-piraniloxi)-prop-1-enil]fenol ( <b>66</b> ).	53
<b>Figura 16.</b> Atribuições para os sinais de RMN $^{13}\text{C}$ (45 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para o composto ( <b>66</b> ).	54
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do acetato de 4-(3-hidroxipropil)fenila ( <b>67</b> ).	55

<b>Figura 18.</b> Atribuições dos sinais no espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (45 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para o composto (67).	55
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto (47).	75
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto (47).	75
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN $^{11}\text{B}$ (96 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto (47).	76
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto (49).	76
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN $^{11}\text{B}$ (96 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto (49).	77
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN $^{19}\text{F}$ (282 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto (49).	77
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto (50).	78
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto (50).	78
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN $^{11}\text{B}$ (96 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto (50).	79
<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto (51).	79
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN $^{19}\text{F}$ (282 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto (51).	80
<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN $^{11}\text{B}$ (96 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto (51).	80
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto (53).	81
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto (53).	81
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto (55).	82
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto (55).	82
<b>Figura 35.</b> Espectro MS do composto (55).	83
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto (64).	83
<b>Figura 37.</b> Espectro MS do composto (64).	84
<b>Figura 38.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto (65).	84
<b>Figura 39.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto (65).	85
<b>Figura 40.</b> Espectro MS do composto (65).	85
<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto (66).	86
<b>Figura 42.</b> Espectro MS do composto (66).	86
<b>Figura 43.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto (67).	87
<b>Figura 44.</b> Espectro MS do composto (67).	87

## INTRODUÇÃO

O uso dos produtos naturais bioativos em forma de preparações para combater doenças por parte da humanidade data de centenas de anos atrás, entretanto, a aplicação destes como produtos isolados e caracterizados só iniciou-se no século XIX, período onde também se iniciou o desafio dos químicos de propor esquemas sintéticos capazes de reproduzir as mesmas moléculas de maneira eficiente.<sup>1</sup>

A primeira síntese total de um produto natural registrada foi a uréia em 1828 por Wöhler,<sup>1</sup> acontecimento que também marcou o desenvolvimento da química orgânica como ciência independente.

Os produtos naturais apresentam aos pesquisadores, estruturas de substâncias químicas singulares, que estão além da imaginação humana e servem de inspiração para a busca de novas estruturas. Dentro do vasto número de produtos naturais descritos, encontram-se uma série de compostos inibidores do crescimento de células cancerígenas, denominados combretastatinas, isoladas e caracterizadas por Petit e colaboradores<sup>2-6</sup> no final da década de 80, a partir da casca da árvore sul africana *Combretum caffrum*. Neste grupo de compostos destacam-se os *cis*-estilbenos designados como combretastatina A-1 e A-4 (Figura 1), as quais possuem uma ED<sub>50</sub> de 0,25 e  $3,4 \times 10^{-3} \mu\text{g mL}^{-1}$  respectivamente, sobre células leucêmicas P-388, através da inibição da polimerização de tubulina,<sup>7</sup> evitando deste modo a formação dos microtúbulos que são biopolímeros que participam na formação do fuso mitótico, interrompendo desta forma a mitose. Destes, o fosfato éster da combretastatina A-4, entrou atualmente na fase III de ensaios clínicos para o tratamento do câncer em humanos<sup>8</sup> (Figura 1).

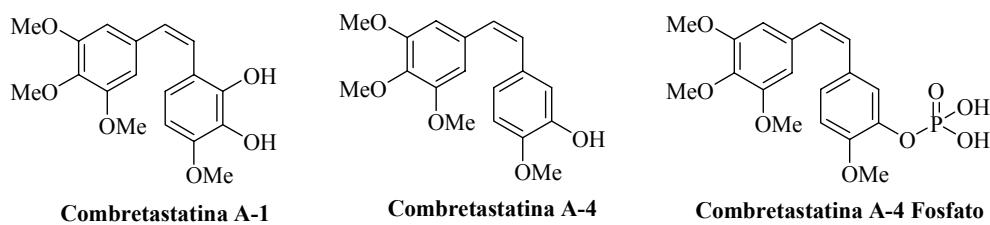


Figura 1. Combretastatinas da série A com atividade antineoplásica.

<sup>1</sup> Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 44-122.

<sup>2</sup> Pettit, G. R.; Cragg, G. M.; Singh, S. B. *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 386 – 391.

<sup>3</sup>Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Niven, M. L.; Hamel, E.; Schmidt, J. M. *J. Nat. Prod.*, **1987**, 50, 119–131..

<sup>4</sup>Pettit, G. R.; Singh, S. B. *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, 2390–2396.

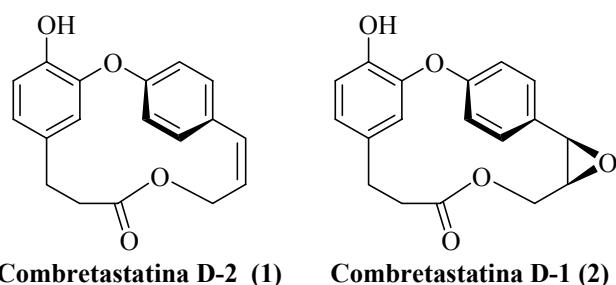
<sup>5</sup>Pettit, G. R.; Singh, S. B. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2797-2800.

<sup>6</sup>Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Niven, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 8539-8540.

<sup>7</sup>Pettit, G. R.; Lippert III, J. W.; Herald, D. L.; Hamel, E.; Pettit, R. K. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 969-974.

<sup>8</sup>Putey, A.; Popowycz, F.; Do, Q. T.; Bernard, P.; Talapatra,S. K; Kozielski, F.; Galmarini, C. M.; Joseph, B. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5916–5925.

Duas lactonas macrocíclicas de 15 membros, denominadas combretastatinas D-2 (**1**)<sup>5</sup> e D-1 (**2**)<sup>6</sup> (Figura 2), também foram isoladas de *C. caffrum*. A combretastatina D-1 (**2**) possui a estrutura de um epóxido incorporada ao anel, enquanto a combretastatina D-2 (**1**) contém a subunidade estrutural éter *cis*-estireno. Ambas revelaram a capacidade de inibir o crescimento de células leucêmicas P-388 correspondente a ED<sub>50</sub> 5,2 e 3,3 µg mL<sup>-1</sup>, respectivamente.<sup>5</sup>



**Figura 2.** Combretastatinas da série D com atividade antineoplásica.

As combretastatinas da série D apresentaram um modo de ação diferenciado durante a etapa de divisão celular em relação às da série A, já amplamente estudadas. A combretastatina D-2 (**1**), permite a polimerização de tubulinas e a formação dos microtúbulos, mas impede a desmontagem dos mesmos durante a divisão celular, causando distúrbios na dinâmica dos processos da célula e consequentemente sua morte.<sup>9</sup> Este interessante modo de ação, pouco comum entre a maioria dos agentes antimitóticos estudados, também é encontrado no Taxol®, importante fármaco de uso clínico para o tratamento de vários tipos de câncer.<sup>10,11</sup> Este fato tem motivado a continuidade das investigações orientadas a estabelecer o verdadeiro potencial farmacológico desta combretastatina, convertendo-a em um alvo atual para a síntese orgânica.<sup>12</sup>

A obtenção de produtos naturais em grandes quantidades é freqüentemente muito difícil e o isolamento da combretastatina D-2 (**1**) não é exceção. De 77 Kg de madeira da árvore, somente 5,8 mg ( $7,5 \times 10^{-6}$  %) do produto natural<sup>5</sup> foram obtidos, após várias separações cromatográficas em coluna com sílica gel, utilizando combinações de diferentes solventes.

A baixa percentagem em que é obtida a combretastatina da árvore constitui um problema de fornecimento para a realização dos testes farmacológicos. A síntese orgânica constitui um meio para a resolução deste problema, onde os principais objetivos são o aprimoramento das metodologias sintéticas já descritas e o desenvolvimento de novas e efetivas rotas sintéticas do

<sup>9</sup> Couladouros, E. A.; Li, T.; Moutsos, V. I.; Pitsinos, E. N.; Soufli I. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 2927–2928.

<sup>10</sup> Dewick, P.M. *Medicinal Natural Products*. John Wiley & Sons. USA, **2002**, p.206, 207.

<sup>11</sup> Xiaotian, L.; Wei-Shuo, F. *Medicinal chemistry of bioactive natural products*, John Wiley & Sons. USA, **2006**, p. 1-4.

<sup>12</sup> Pettit, G. R.; Quistorf, P. D.; Fry, J. A.; Herald, D. L.; Hamel, E.; Chapuis, J. C. *J. Nat. Prod.*, **2009**, 72, 876-883.

produto natural, que permitam prover suficiente material para garantir a continuidade de sua avaliação farmacobiológica e viabilizem o início da preparação de novos análogos estruturais deste agente antineoplásico e sua possível comercialização.

A síntese total da combretastatina D-2 (**1**) já foi descrita através de diversas metodologias,<sup>12,13-21</sup> todas elas têm procurado reduzir o número de etapas sintéticas e otimizar o rendimento do fechamento do anel de 15 membros desta macrolactona, mas nenhuma tem sido eficiente.

---

<sup>13</sup> Boger, D. L.; Sakya, S. M.; Yohannes, D. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4204–4207.

<sup>14</sup> Deshpande, V. H.; Gokhale, N. J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4213–4216.

<sup>15</sup> Gangakhedkar, K. K. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 1887–1896.

<sup>16</sup> Rychnovsky, S. D.; Hwang, K. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5414–5418.

<sup>17</sup> Rychnovsky, S. D.; Hwang, K. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8927–8930..

<sup>18</sup> Couladouros, E. A.; Soufli, I. C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4409–4412.

<sup>19</sup> Couladouros, E. A.; Soufli, I. C. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 9369–9372.

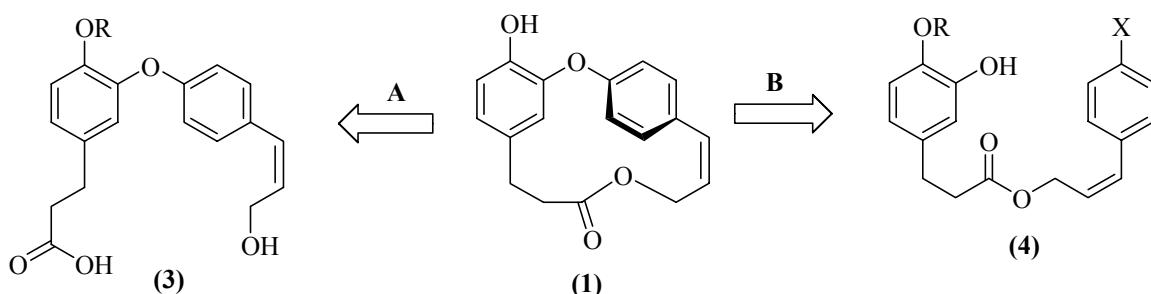
<sup>20</sup> Couladouros, E. A.; Soufli, I. C.; Moutsos, V. I.; Chadha, R. K. *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 33–43.

<sup>21</sup> Cousin, D.; Mann, J.; Nieuwenhuyzen, M.; van den Berg, H. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 54–62.

## 1. METODOLOGIAS USADAS NA SÍNTSESE TOTAL DA COMBRESTATINA D-2

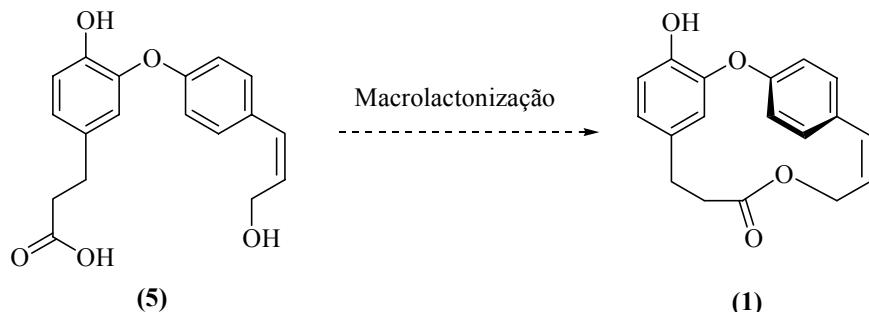
Basicamente, as estratégias para a síntese do anel de 15 membros da lactona de (**1**) fundamentam-se em dois métodos de ciclização intramolecular. A estratégia **A** tem como desafio a preparação de um diaril éter (**3**) para posteriormente ser macrolactonizado sob condições do Mitsunobu.<sup>22,23</sup> Na estratégia **B** o anel macrocíclico é gerado por uma reação intramolecular de tipo Ullmann<sup>24</sup> do álcool (**4**). A isovanilina e bromo ou iodo-benzenos devidamente substituídos na posição 4 são os substratos de partida geralmente utilizados para esta síntese (Esquema 1).

Esquema 1



Boger e colaboradores<sup>13</sup> assumiram o desafio inicial de sintetizar a combretastatina D-2 (**1**). O grupo fundamentou sua metodologia na estratégia **A** (Esquema 1) para a síntese do produto natural. Entretanto, a etapa de macrolactonização do éter diarílico (**5**) que geraria o anel de 15 membros da lactona (**1**) não foi bem sucedida (Esquema 2).

Esquema 2



Este fato obrigou os autores a estudar a possibilidade de utilizar a estratégia **B** como alternativa para conseguir a síntese da molécula alvo (**1**). Para isto, foi sintetizado o álcool precursor (**8**) (Esquema 3) por meio da esterificação entre o ácido 3-(3-hidróxi-4-metoxifenil)-

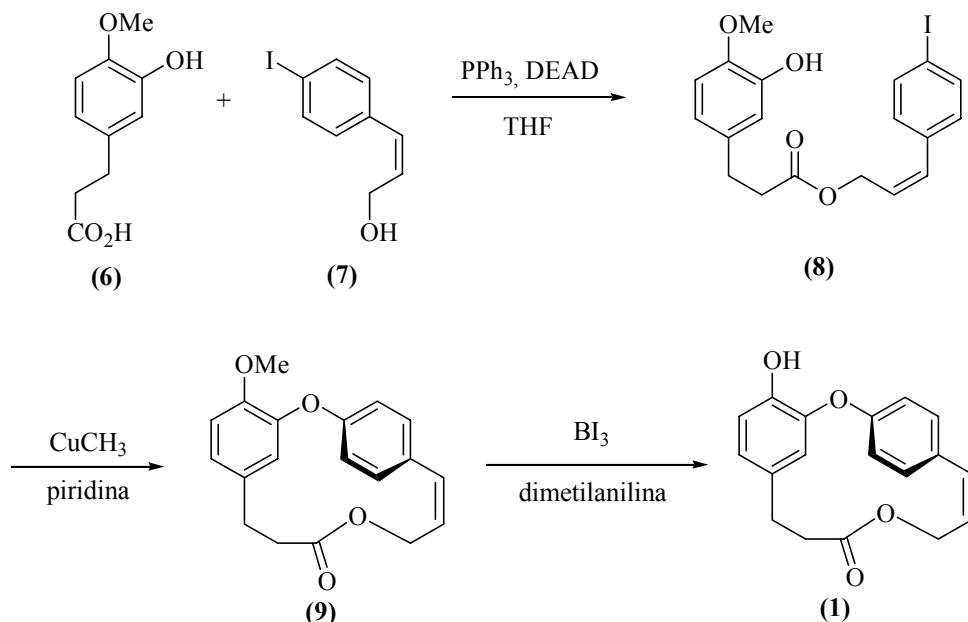
<sup>22</sup> Kurihara, T.; Nakajima, Y.; Mitsunobu, O. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 17, 2456-2458.

<sup>23</sup> Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1981**, 1-28.

<sup>24</sup> Boger, D. L.; Yohannes, D. J. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1763-1767.

propanóico (**6**) e o álcool (*Z*)-3-(4-iodofenil)-2-propenol (**7**), previamente sintetizados. O álcool precursor (**8**) foi em seguida ciclizado ao ser submetido a uma reação intramolecular do tipo Ullmann,<sup>24</sup> em alta diluição, para gerar o éter metílico da combretastatina D-2 (**9**). O produto natural (**1**) foi obtido depois da desmetilação do grupamento metoxílico em (**9**) com um rendimento global de 21% em 4 etapas.

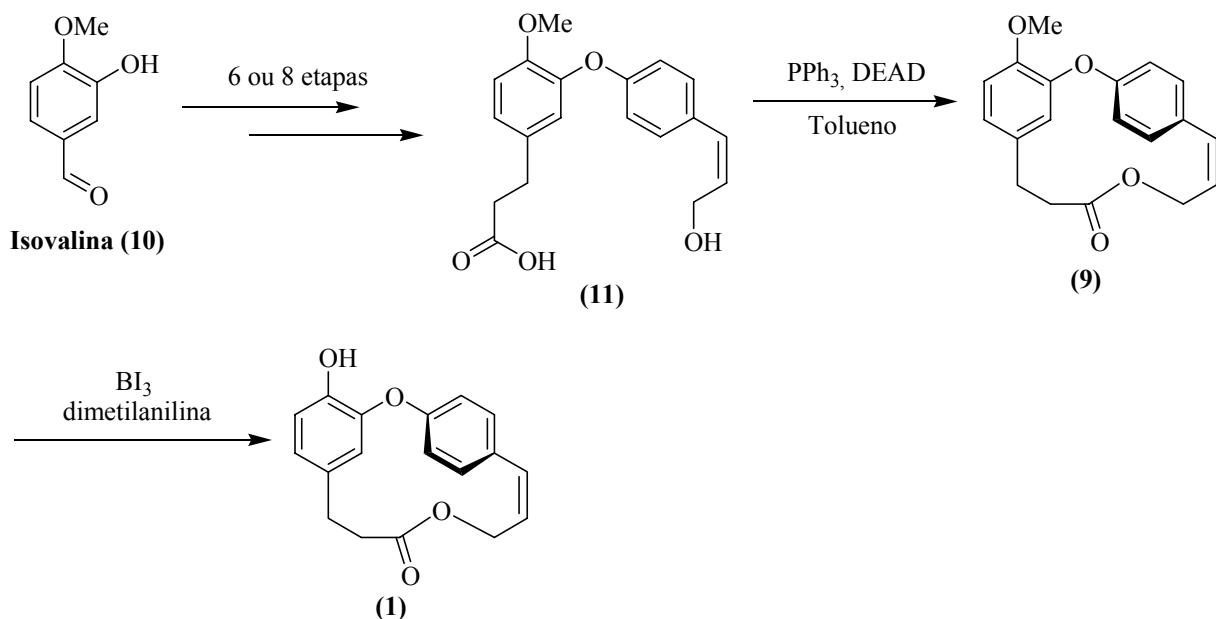
**Esquema 3**



Deshpande<sup>14</sup> e Gangakhedkar<sup>15</sup> descrevem a síntese da combretastatina D-2 (**1**) a partir da desmetilação do grupamento metoxílico da macrolactona (**9**) (Esquema 4). Estes autores conseguiram preparar a macrolactona (**9**) por meio da macrolactonização de Mitsunobu,<sup>25</sup> em alta diluição a partir do éter diarílico precursor (**11**) com rendimentos de apenas 20%. Os autores separadamente, e com metodologias bem diferenciadas, conseguiram preparar o éter diarílico precursor (**11**) a partir da isovanilina (**10**) como substrato comum, em 6 e 8 etapas, respectivamente.

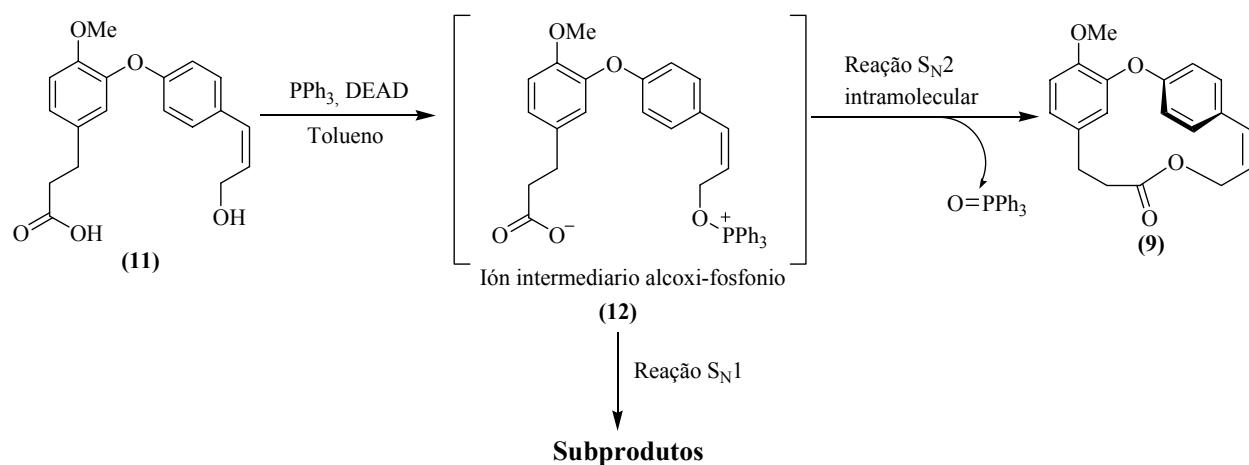
<sup>25</sup> Justus, K.; Steglich,W. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5781-5784.

**Esquema 4**



O baixo rendimento com que foi obtido o anel de 15 membros do éter metílico da combretastatina D-2 (**9**), pela macrolactonização via reação de Mitsunobu, pode ser explicado conforme Rychnovsky e Hwang.<sup>16</sup> O álcool alílico presente na molécula seria ativado pela trifenilfosfina e estaria propenso a sofrer reações do tipo  $S_N1$  devido a conjugação com o anel aromático. Essas reações seriam as responsáveis pelo baixo rendimento da ciclização, que acontece por meio de uma reação  $S_N2$  intramolecular (Esquema 5).

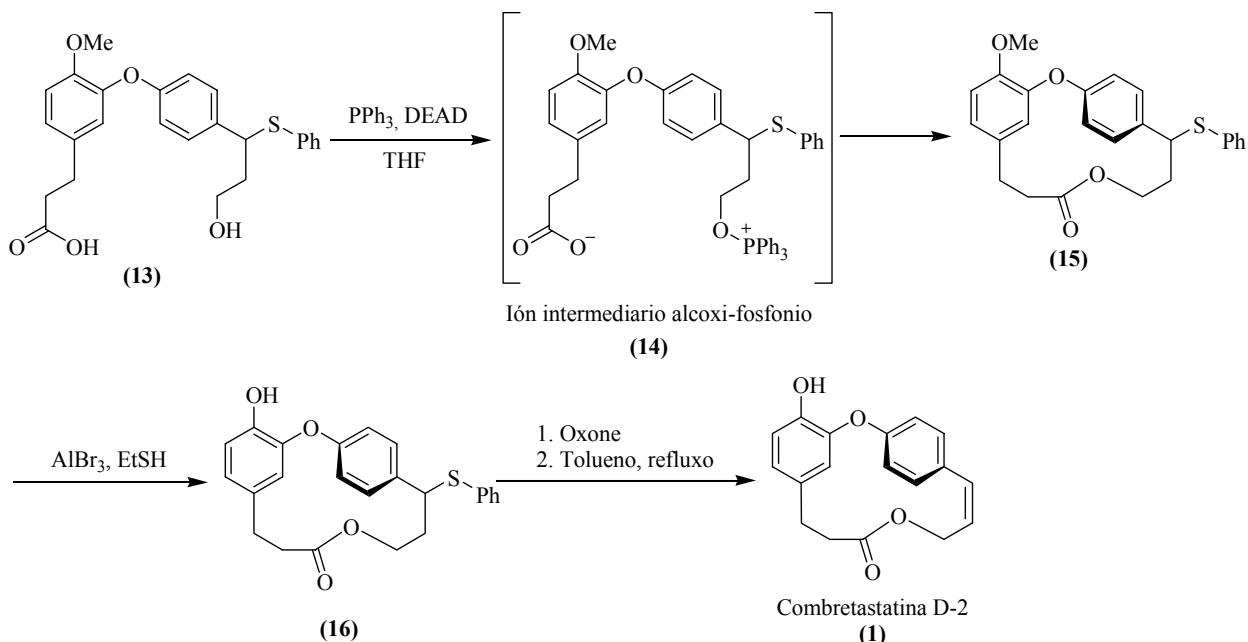
**Esquema 5**



O raciocínio anterior levou a Rychnovsky e Hwang<sup>16</sup> a proporem em sua metodologia o sulfeto de fenila (**13**) (Esquema 6) como precursor da ciclização, esperando que seu íon derivado alcoxi-fosfônio (**14**) fosse mais estável que (**12**) e levasse a reação de ciclização  $S_N2$ . Como foi previsto na estratégia destes pesquisadores, a ciclização de (**13**) para gerar a lactona (**15**) sob

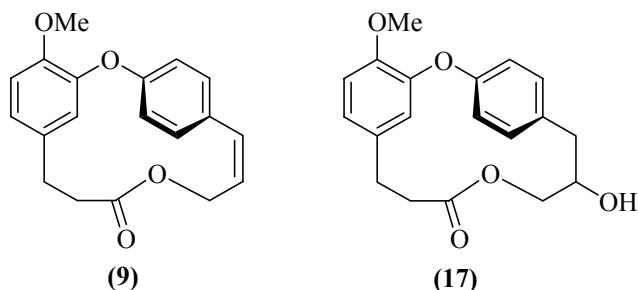
condições de Mitsunobu,<sup>25</sup> ocorreu em bons rendimentos (89%). A combretastatina D-2 (**1**) foi obtida após a oxidação do sulfeto (**16**) a seu respectivo sulfóxido, o qual foi eliminado termicamente (Esquema 6).

**Esquema 6**



O sulfeto de fenila (**13**) foi obtido por acoplamento de tipo Ullmann em um rendimento de 94%. A combretastatina D-2 (**1**) por esta metodologia foi preparada em 13 etapas e com um rendimento global de 36%.

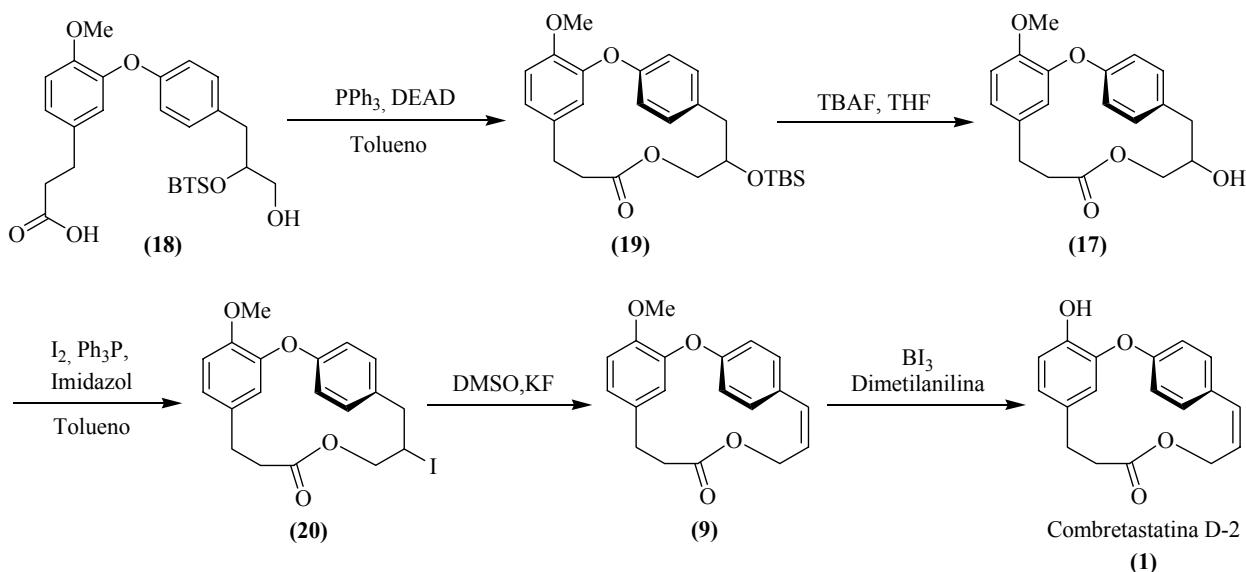
Cálculos teóricos realizados por Couladouros e Soufli<sup>18-20</sup> utilizando Monte Carlo para (**9**) e sua análoga hidroxilada (**17**) mostraram que a energia torsional para estes macrolídeos é de 45 e 17 KJ mol<sup>-1</sup> respectivamente, ou seja, a diferença da energia torsional medida foi de 28 KJ mol<sup>-1</sup> a favor de (**17**). Este fato demonstra a elevada energia torsional presente em (**9**) (Figura 3).



**Figura 3.** Estrutura dos macrolídeos (**9**) e (**17**).

Baseados neste estudo computacional, os autores preparam o ácido carboxílico (**18**) como precursor da etapa de macrolactonização devido a este requerer menor demanda energética durante a ciclização.<sup>18-20</sup> Seguindo o protocolo de Mitsunobu<sup>25</sup>, o ácido carboxílico (**18**) foi ciclizado seguido da remoção do grupo protetor TBS, para levar a hidróxi-macrolactona (**17**). Esta última foi convertida a iodeto (**20**) seguida de uma reação de eliminação e demetilação para levar a combretastatina D-2 (**1**) (Esquema 7).

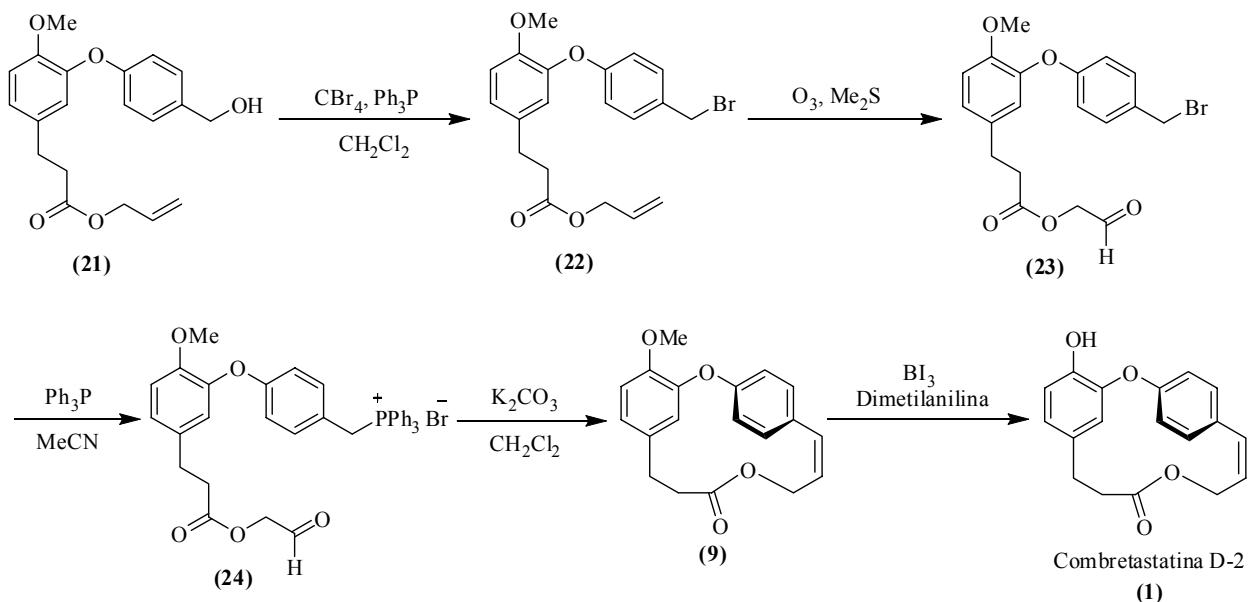
**Esquema 7**



O rendimento global com que foi obtida a macrolactona alvo (**1**) foi de 6% considerando as 12 etapas que constituem esta rota sintética.

A reação de Wittig, em sua versão intramolecular, faz parte da abordagem feita por Mann e colaboradores<sup>21</sup> para a síntese do anel lactônico de 15 membros do produto natural (**1**). Mann preparou após várias etapas o brometo (**22**), utilizando  $\text{CBr}_4$  e  $\text{Ph}_3\text{P}$  a partir do álcool (**21**) previamente preparado (Esquema 8). A ozonólise de (**22**) levou ao aldeído (**23**) que foi convertido ao sal de fosfônio (**24**). Este participou de uma reação intramolecular de Wittig após de ser tratado com carbonato de potássio em diclorometano para gerar o éter metílico da combretastatina D-2 (**9**) com apenas 30% de rendimento. O composto (**9**) então foi convertido na combretastatina D-2 (**1**), utilizando  $\text{Bi}_3$  e dimetilanilina, como foi proposto inicialmente na metodologia de Boger.<sup>13</sup>

**Esquema 8**



Esta revisão bibliográfica ilustra o grande desafio que tem sido para os químicos orgânicos a síntese total da combretastatina D-2 (**1**). Embora exista um número importante de publicações que descrevem sua síntese desde a década de 90 até hoje, ainda não existem rotas sintéticas eficientes que viabilizem a avaliação do verdadeiro espectro farmacológico deste metabólito secundário.

Assim, um novo esquema sintético para a preparação da combretastatina D-2 (**1**) torna-se necessário. Com esse propósito tem-se delineado o seguinte trabalho de pesquisa, onde serão descritas duas novas metodologias para a síntese total da combretastatina D-2 (**1**).

## 2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS SOBRE COMPOSTOS DE ORGANOBORO

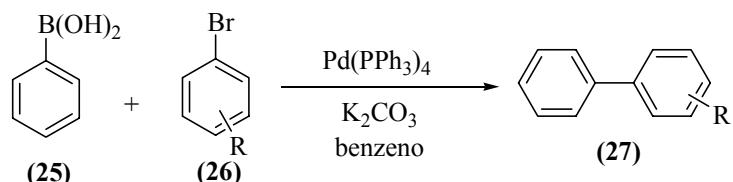
### 2.1 ÁCIDOS ORGANOBORÔNICOS

Os compostos de boro são atualmente bastante conhecidos devido a sua versatilidade na formação de novas ligações carbono-carbono.<sup>26</sup> Esse fato deve-se principalmente a algumas características dos compostos de organoboro, se comparados a outros compostos organometálicos:

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

Os primeiros resultados de importância sintética sobre reações de acoplamento carbono-carbono utilizando compostos organoborônicos foram descritos pelo grupo de Suzuki.<sup>27</sup> O Esquema 9 mostra um exemplo desta reação atualmente conhecida como reação de Suzuki-Miyaura, onde o acoplamento entre um ácido borônico (**25**) e um haleto (**26**) é catalisada por um sal de paládio.

Esquema 9



A reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura representa uma das mais importantes metodologias em síntese orgânica desenvolvidas no século 20.<sup>28</sup> Uma boa demonstração deste fato é a atual comercialização de uma grande variedade de ácidos borônicos.

Novos catalisadores e metodologias tornaram a reação mais abrangente e, atualmente, a reação pode ser realizada não somente com compostos arílicos, mas também com alquílicos, alquinílicos e alquinílicos.

<sup>26</sup> Mikhailov, B em *Organoboron Compounds in Organic Synthesis* Routledge, 1<sup>a</sup> Ed. 1984.

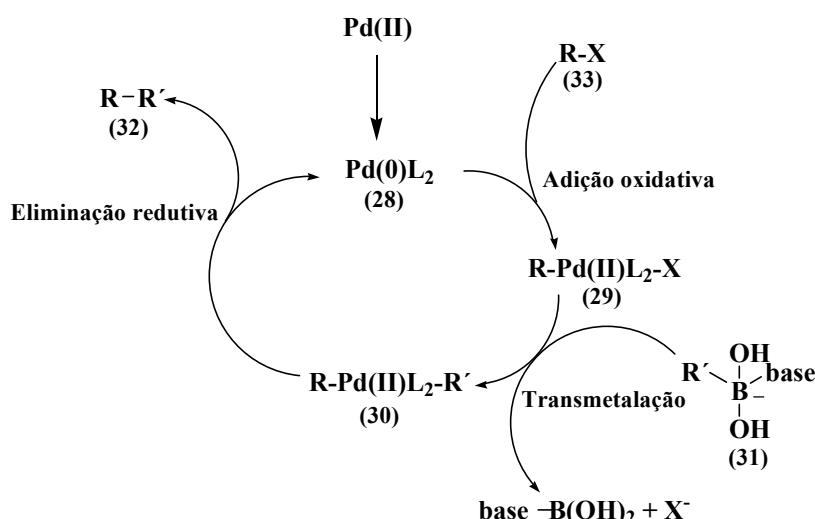
<sup>27</sup> Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 3437-3440.

<sup>28</sup> Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457-2483..

Desde a sua descoberta, diversas modificações na metodologia original foram descritas, dentre estas podem ser destacadas melhorias no sistema catalisador/ligante,<sup>29-31</sup> solventes<sup>32</sup> e diferentes condições experimentais.<sup>33</sup> Curiosamente, poucos esforços foram realizados para melhorias no principal componente da reação, o reagente de boro.

Como se ilustra no Esquema 10, a reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura descreve-se como um processo de catálise cíclica<sup>34</sup> que inicia com uma reação de adição oxidativa do catalisador de Pd (0) (**28**) ao haleto (**33**) para a formação do intermediário de organo-paládio (II) (**29**). A reação do ácido borônico com uma base leva ao intermediário tetraédrico (**31**), o qual transmetala um substituinte R' ao centro de Pd (II) em (**29**) para gerar o complexo de Pd (II) (**30**) que possui os dois grupos, R e R', a serem acoplados. Finalmente, o ciclo se fecha com uma reação de eliminação redutiva que leva ao produto de acoplamento (**32**) e regenera a espécie Pd (0) (**28**) que funciona como catalisador do processo.

**Esquema 10**



Este tipo de acoplamento exige a ativação do ácido borônico por uma base para provocar a quaternização do átomo de boro e dar lugar a complexos “ate” (**31**) (Esquema 10). Essa quaternização aumenta a polarização da ligação carbono-boro provocando um aumento da nucleofilia dos grupos unidos a este, facilitando a reação de transmetalação.

<sup>29</sup> Fu, G. C.; Littke, A. F.; Dai, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4020-4028.

<sup>30</sup> Buchwald, S. L.; Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 4685-4696.

<sup>31</sup> Nolan, S. P.; Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4101-4111.

<sup>32</sup> Dupont, J.; De Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3667-3692.

<sup>33</sup> Leadbeater, N. E.; Arvela, R. K.; Mack, T. L.; Kormos, C. M. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *2*, 217-220.

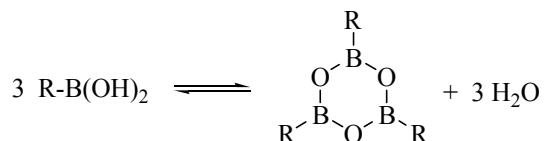
<sup>34</sup> Laue, T.; Plangnes, A. *Named Organic Reactions*, John Wiley & Sons, New York, **2000**, p. 261-263.

## 2.2 SÍNTSE DE ÁCIDOS ORGANOBORÔNICOS E TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS

Embora os compostos de boro sejam substratos importantes em síntese orgânica, principalmente por sua grande versatilidade metodológica, são também conhecidas algumas limitações destes tipos compostos. Assim, as organoboranas são limitadas às condições de hidroboração utilizadas para a sua preparação e geralmente não toleram grupos funcionais. Adicionalmente, estes compostos oxidam-se facilmente quando em contato com o ar, o que torna o seu manuseio e purificação mais difíceis.

Os ácidos borônicos são conhecidos pela dificuldade de sua purificação e certa incerteza na sua estequiométrica. Essa incerteza vem do fato de que diversos ácidos borônicos podem formar anidridos cíclicos (boroxinas) em uma reação de equilíbrio (Esquema 11).

**Esquema 11**



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

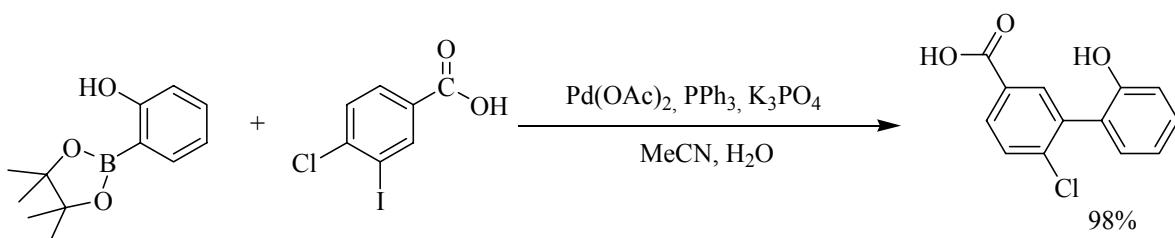
A utilização de ésteres borônicos<sup>35</sup> pode resolver estes problemas, mas a um certo custo. Os ésteres borônicos do pinacol<sup>36,37</sup> existem na forma de espécies monoméricas sendo possível, portanto, ajustar a estequiometria da reação. No entanto, o custo elevado dos álcoois utilizados, bem como o decréscimo na economia de átomos torna este método pouco atrativo (Esquema 12).

<sup>35</sup> Liu, J.; Fitzgerald, A. E.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2951-2954.

<sup>36</sup> Lightfoot, A. P.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 3167-3172.

<sup>37</sup> Lightfoot, A. P.; Maw, G.; Thirsk, C.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 7645-7648.

**Esquema 12**



Encontram-se descritos na literatura numerosas metodologias para a síntese de ácidos organoborônicos, sendo estes precursores dos trifluoroboratos orgânicos. Os trifluoroboratos orgânicos entretanto, possuem algumas vantagens se comparados com os ácidos borônicos. Os trifluoroboratos orgânicos podem ser preparados a partir de materiais de baixo custo e são estáveis ao ar, podendo ser estocados por longos períodos sem apresentar degradação.

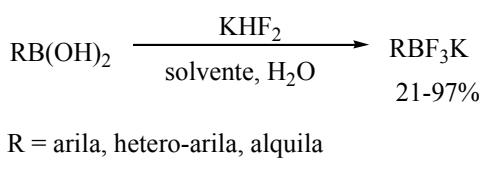
Esta versatilidade destes compostos fez com que eles se tornassem candidatos naturais para a utilização em reações de acoplamento do tipo Suzuki-Miyaura.

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

### 2.3 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE ÁCIDOS ORGANOBORÔNICOS TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS

Em 1995, Vedejs e colaboradores descreveram a utilização de  $\text{KHF}_2$  para a preparação de trifluoroboratos orgânicos.<sup>38,39</sup> Desde então, estes compostos podem ser obtidos a partir do simples tratamento de ácidos borônicos correspondentes com uma solução aquosa de  $\text{KHF}_2$  (Esquema 13).

**Esquema 13**



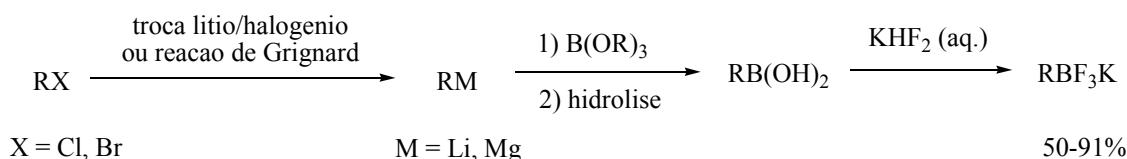
O isolamento e a purificação de trifluoroboratos orgânicos são muitas vezes bastante facilitados utilizando-se este procedimento. Geralmente, após a remoção do solvente o sólido obtido é purificado através de uma lavagem simples com acetona quente e éter etílico.

<sup>38</sup> Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3020–3027.

<sup>39</sup> Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1875-1883.

Os ácidos organoborônicos precursores podem ser preparados a partir da utilização de diversas metodologias descritas na literatura, sendo a reação de compostos de organolítio ou organomagnésio com trialquilboratos um dos métodos clássicos para a síntese destes compostos.<sup>40,41</sup> A metodologia é bastante versátil pois o tratamento posterior do ácido borônico obtido com KHF<sub>2</sub> também pode levar ao trifluoroborato orgânico correspondente<sup>42-44</sup> (Esquema 14).

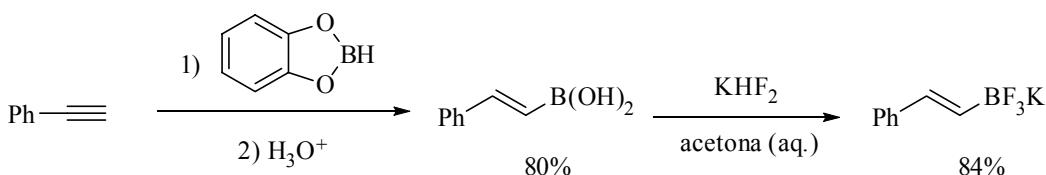
**Esquema 14**



As reações de hidroboração de alquenos permitem obter alquilboratos de forma, régio e estereoseletiva. Neste tipo de reação, o regiosímero formado corresponde a adição anti-Markovnikov com adição *syn* a dupla ligação. A velocidade da reação é afetada por fatores eletrônicos e estéricos, sendo estes últimos os mais predominantes. Assim, em um substrato contendo diferentes insturações, apenas uma delas pode sofrer hidroboração em um elevado grau de seletividade.<sup>45</sup>

A reação de hidroboração de alquinos<sup>46</sup> e alquenos<sup>47</sup> utilizando-se catecol borana seguida de hidrólise ou tratamento com KHF<sub>2</sub> pode levar, respectivamente, aos ácidos borônicos e trifluoroboratos alquenílicos e alquílicos em bons rendimentos (Esquema 15).

**Esquema 15**



<sup>40</sup> Matteson, D. S. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1859-1885.

<sup>41</sup> Harvey, J. E.; Kenworthy, M. N.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2467-2471.

<sup>42</sup> Brown, H. C. *Organic Synthesis Via Boranes*; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, **1997**; Vol. 1.

<sup>43</sup> Brown, H. C.; Zaldiewicz, M. *Organic Syntheses Via Boranes*; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, **2001**; Vol. 2.

<sup>44</sup> Suzuki, A.; Brown, H. C. *Organic Syntheses Via Boranes*; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, **2003**; Vol. 3.

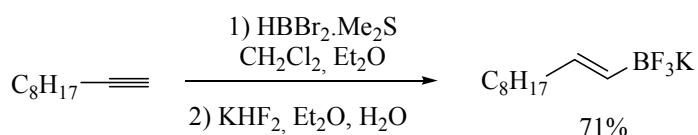
<sup>45</sup> Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefski, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4544-4568.

<sup>46</sup> Petasis, N. A.; Yudin, A. K.; Zavialov, I. A.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Synlett*, **1997**, 606-609.

<sup>47</sup> Molander, G. A.; Yun, C. S.; Ribagorda, M.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5534-5539.

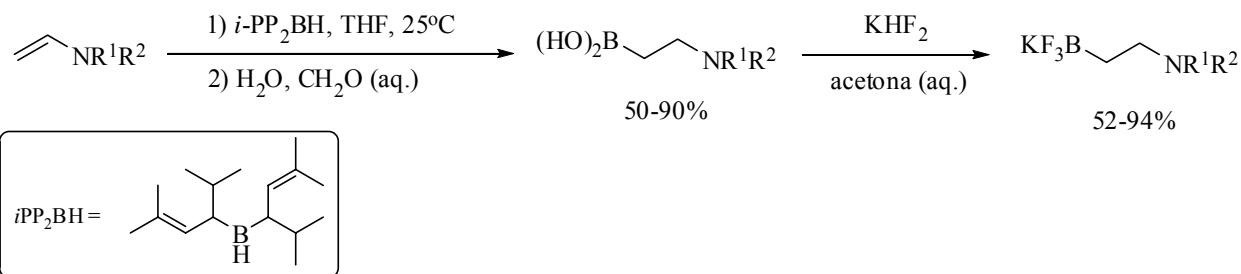
Os trifluoroboratos vinílicos também podem ser obtidos a partir da utilização de dialoboranas em bons rendimentos (Esquema 16).<sup>48</sup>

**Esquema 16**



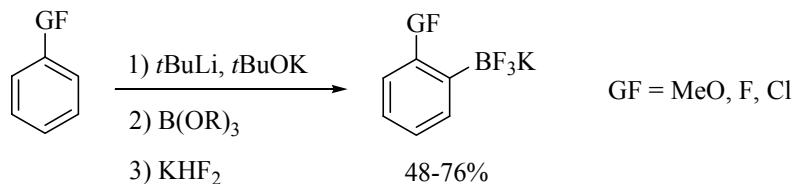
As boranas dialquílicas também podem ser utilizadas na reação. A reação de hidroboração baseada no procedimento descrito por Snieckus<sup>49</sup> seguido da hidrólise e posterior adição de KHF<sub>2</sub>, leva aos ácidos borônicos e trifluoroboratos orgânicos funcionalizados em bons rendimentos (Esquema 17).<sup>50,51</sup>

**Esquema 17**



A preparação de trifluoroboratos orgânicos também pode ser realizada através de metodologias envolvendo reações de desprotonação. Por exemplo, diversos trifluoroboratos orgânicos podem ser obtidos através da reação de *orto*-litiação de compostos aromáticos<sup>38</sup> (Esquema 18).

**Esquema 18**



<sup>48</sup> Molander, G. A.; Bernardi, C. R. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 8424-8429.

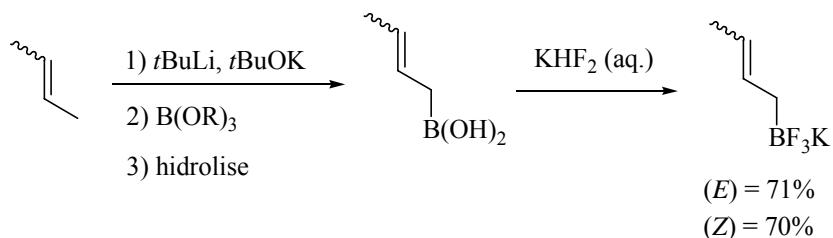
<sup>49</sup> Kalinin, A. V.; Scherer, S.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 3399-3404.

<sup>50</sup> Molander, G. A.; Vargas, F. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 203-206.

<sup>51</sup> Molander, G. A; Sandrock, D. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1597-1600.

Similarmente, ácidos borônicos e trifluoroboratos contendo o grupamento crotila podem ser preparados através da desprotonação com base seguida da adição do borato.<sup>52</sup> Subsequente reação de hidrólise leva ao ácido borônico, o qual após tratamento com KHF<sub>2</sub> leva ao trifluoroborato crotílico correspondente com retenção da geometria da dupla ligação (Esquema 19).

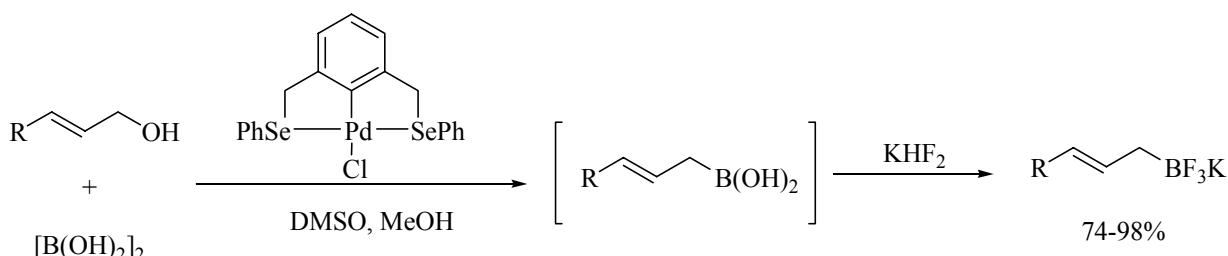
**Esquema 19**



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

A transformação de álcoois alílicos nos trifluoroboratos correspondentes pode ser realizada através da reação do ácido diborônico na presença do complexo de selênio-paládio.<sup>53</sup> Os ácidos borônicos alílicos são formados *in situ* e devido a não serem estáveis são tratados com KHF<sub>2</sub> para levar aos trifluoroboratos alílicos desejados (Esquema 20).

**Esquema 20**



Os ésteres alkenil-borônicos também podem ser ciclopropanados através da reação com diazometano catalisada por Pd(OAc)<sub>2</sub> seguido de tratamento com KHF<sub>2</sub> para levar aos trifluoroboratos ciclopripânicos em bons rendimentos e de maneira estereosseletiva.<sup>54</sup> Quando ésteres borônicos com geometria *E* foram utilizados, somente o isômero *trans* do trifluoroborato

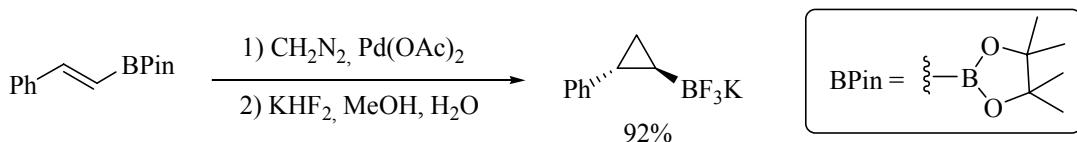
<sup>52</sup> Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4289-4292.

<sup>53</sup> Olsson, V. J.; Sebelius, S.; Selander, N.; Szabo, K. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4588-4589.

<sup>54</sup> Fang, G.-H.; Yan, Z.-J.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 357-360.

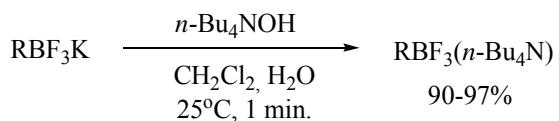
ciclopropânico correspondente foi observado. Da mesma maneira, quando ésteres borônicos de geometria *Z* foram utilizados, somente o isômero *cis* foi observado (Esquema 21).

**Esquema 21**



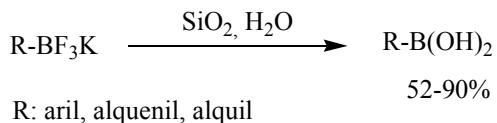
Os trifluoroboratos orgânicos também podem ser tratados com hidróxido de tetra *n*-butilamônio para levar aos trifluoroboratos de amônio correspondentes em excelentes rendimentos.<sup>55</sup> A utilização deste contra-íon aumenta a solubilidade dos trifluoroboratos orgânicos tanto em solventes polares como apolares (Esquema 22).

**Esquema 22**



Finalmente, os trifluoroboratos, também podem ser facilmente hidrolisados aos seus respectivos ácidos borônicos. Várias metodologias já descrevem esta hidrólise,<sup>56,57</sup> a mais recente é baseada na utilização de sílica gel e água<sup>58</sup> (Esquema 23). Neste contexto os trifloroboratos podem ser definidos como grupos de proteção para ácidos borônicos.

**Esquema 23**



A utilização de trifluoroboratos em síntese orgânica levou a uma grande demanda pela preparação de organotrifluoroboratos mais funcionalizados. Devido à dificuldade de preparação destes compostos através de rotas convencionais (a partir dos ácidos borônicos correspondentes),

<sup>55</sup> Quach, T. D.; Batey, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 9099-9103.

<sup>56</sup> Kabalka, G. W.; Coltuclu, V. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6271-6272.

<sup>57</sup> Yuen, A.; Hutton, C. A. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7899-7903.

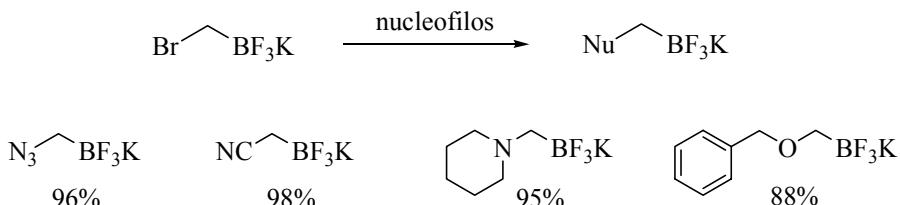
<sup>58</sup> Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N.; Canturk, B.; Pan, P.; Kennedy L. E. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 7364-7369.

as reações de funcionalização e interconversão de grupos funcionais de trifluoroboratos orgânicos tem sido extensivamente estudadas. A seguir serão discutidos alguns exemplos.

## 2.4 REAÇÕES DE INTERCONVERSÃO DE GRUPOS FUNCIONAIS EM TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS

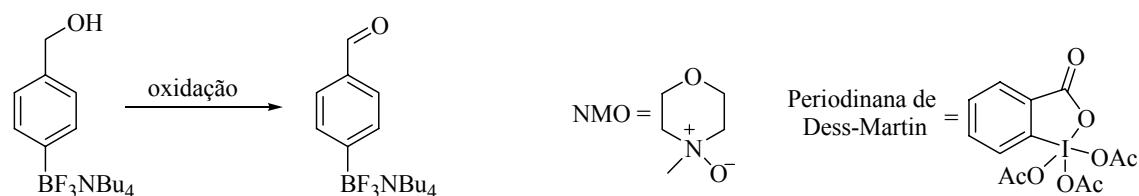
A reação de substituição nucleofílica envolvendo trifluoroboratos orgânicos é um caminho bastante rápido e simples para a interconversão de grupos funcionais em bons rendimentos. Diversos exemplos foram descritos recentemente.<sup>59</sup> Alguns são mostrados no Esquema 24.

**Esquema 24**



As metodologias baseadas na reação de oxidação de álcoois<sup>60,61</sup> também foram realizadas com sucesso em trifluoroboratos. Os aldeídos desejados foram obtidos em bons rendimentos utilizando-se condições convencionais de oxidação (Esquema 25).

**Esquema 25**



Método 1: TPAP, NMO (1 mol%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25°C, 20h (91%)      TPAP =  $[\text{RuO}_4]^\cdot [\text{N}(\text{n-Pr})_4]^+$

Método 2: Periodinana de Dess-Martin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C, 18h (90%)

Método 3:  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78°C a 0°C (86%)

A reação de conversão de trifluoroboratos contendo um alqueno como funcionalidade ao epóxido correspondente também foi realizada<sup>62</sup> e levou ao produto desejado em bom rendimento (Esquema 26).

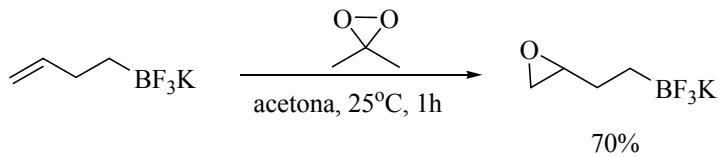
<sup>59</sup> Molander, G. A.; Ham, J. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2031-2034.

<sup>60</sup> Molander, G. A.; Ribagorda, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 11148-11149.

<sup>61</sup> Molander, G. A.; Petrillo, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 9634-9635.

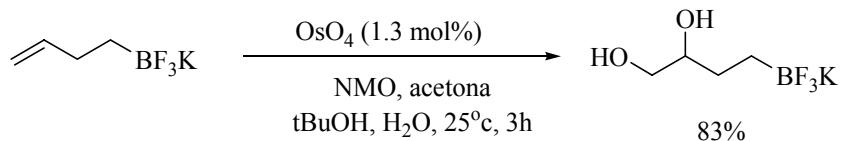
<sup>62</sup> Molander, G. A.; Ribagorda, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 11148-11149.

**Esquema 26**



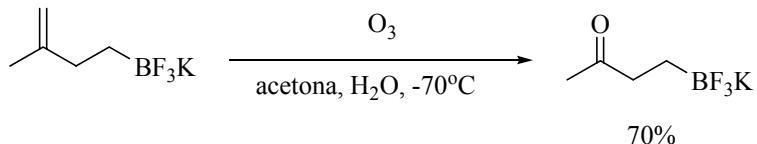
Outros agentes oxidantes também podem ser utilizados. Quando  $\text{OsO}_4$  foi utilizado,<sup>63</sup> os dióis correspondentes foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 27).

**Esquema 27**



Trifluoroboratos orgânicos contendo uma cetona ou aldeído como funcionalidade podem ser obtidos a partir da reação de oxidação dos alquenos apropriados utilizando-se ozônio.<sup>64</sup> O composto carbonílico foi obtido em bom rendimento (Esquema 28).

**Esquema 28**



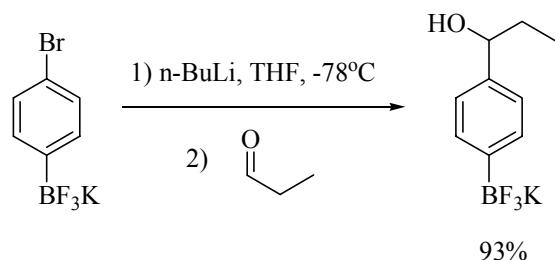
A reação de troca lítio/halogênio é uma reação bastante versátil para a introdução de grupos funcionais em compostos aromáticos. A reação de troca lítio/halogênio envolvendo trifluoroboratos<sup>65</sup> foi realizada com sucesso e diversos eletrófilos podem ser adicionados à reação. Um exemplo é dado no Esquema 29:

<sup>63</sup> Molander, G. A.; Figueira, R. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 75-78.

<sup>64</sup> Molander, G.A.; Copper, D. J. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 3558-3560.

<sup>65</sup> Molander, G. A.; Ellis, N. M. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 7491-7493.

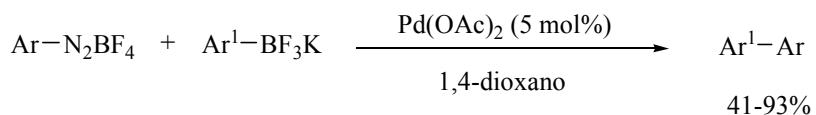
**Esquema 29**



## 2.5 REAÇÕES DE ACOPLAMENTO ENVOLVENDO TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS

Sem dúvida a maior aplicação dos trifluoroboratos orgânicos é a reação de acoplamento do tipo Suzuki-Miyaura. A primeira metodologia descrevendo a reação de acoplamento envolvendo trifluoroboratos foi descrita em 1994.<sup>66</sup> A reação foi baseada no acoplamento de tetrafluoroboratos de areno-diazônio e trifluoroboratos de arila catalisada por  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Os compostos biarílicos desejados foram obtidos em rendimentos moderados a excelentes (Esquema 30).

**Esquema 30**



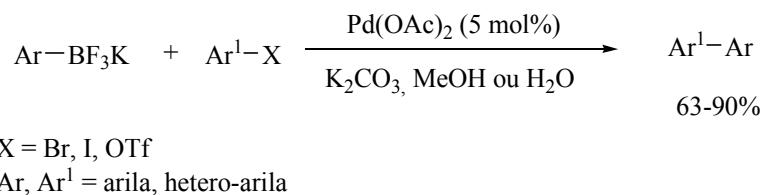
Posteriormente, a reação foi estendida para halogenos e triflatos de arila e hetero-arila. Foram obtidos excelentes rendimentos quando halogenos de arila contendo grupos doadores foram utilizados.<sup>67,68</sup> Entretanto, quando grupos retiradores de elétrons foram utilizados, uma grande quantidade do produto de homo-acoplamento do trifluoroborato arílico utilizado foi observada. Esse problema foi resolvido a partir da utilização de ligantes contendo o grupamento fosfina (Esquema 31).

<sup>66</sup> Darses, S.; Genet, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4393-4396.

<sup>67</sup> Molander, G. A.; Biolatto, B. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 1867-1870.

<sup>68</sup> Molander, G. A.; Petrillo, D. E.; Landzberg, N. R.; Roana, J. C.; Biolatto, B. *Synlett*, **2005**, 1763-1766.

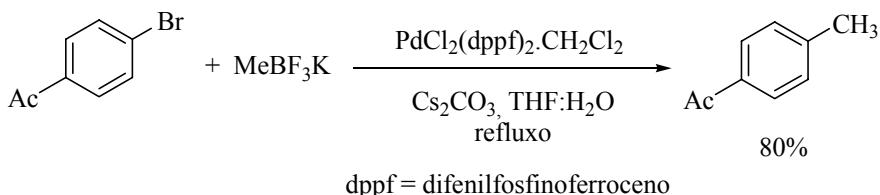
**Esquema 31**



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

A reação de alquilação de haletos de arila e hetero-arila também foi realizada a partir da reação de acoplamento cruzado de haletos de arila e trifluoroboratos alquílicos utilizando-se  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$  como catalisador (Esquema 32).<sup>69</sup>

**Esquema 32**

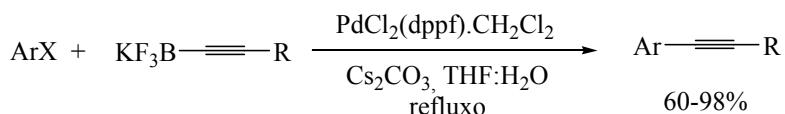


A reação também foi realizada utilizando-se triflatos. Os triflatos de arila levaram a melhores rendimentos quando comparados aos haletos de arila e os melhores rendimentos foram observados utilizando-se substratos substituídos na posição *para*, provavelmente devido a efeitos estéricos. A reação mostrou-se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

De maneira similar, acetilenos arílicos e hetero-arílicos podem ser preparados a partir da reação de trifluoroboratos acetilénicos e brometos de arila e hetero-arila contendo várias funcionalidades (Esquema 33).<sup>70</sup>

<sup>69</sup> Molander, G. A.; Yun, C.-S.; Ribagorda, M.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5534-5539.  
<sup>70</sup> Molander, G. A.; Katona, B.W.; Machrouhi, F. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 8416-8423.

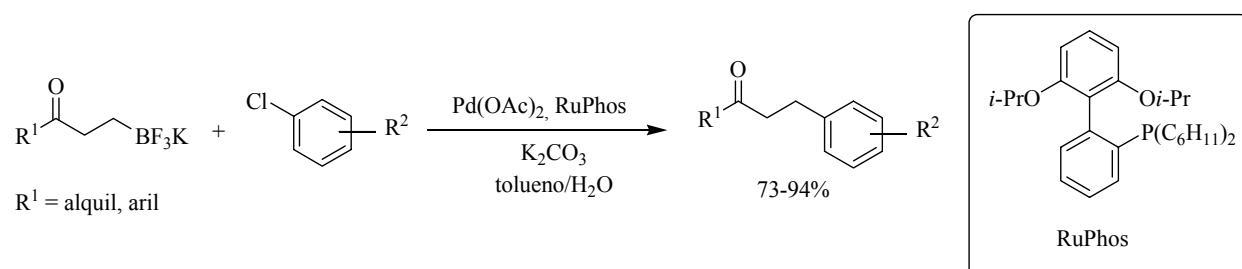
**Esquema 33**



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

Vários enolatos derivados de trifluoroboratos foram preparados em bons rendimentos a partir das cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas correspondentes. Esses reagentes de boro foram efetivos para a reação de acoplamento com vários cloretos de arila e hetero-arila (Esquema 34).<sup>71</sup>

**Esquema 34**



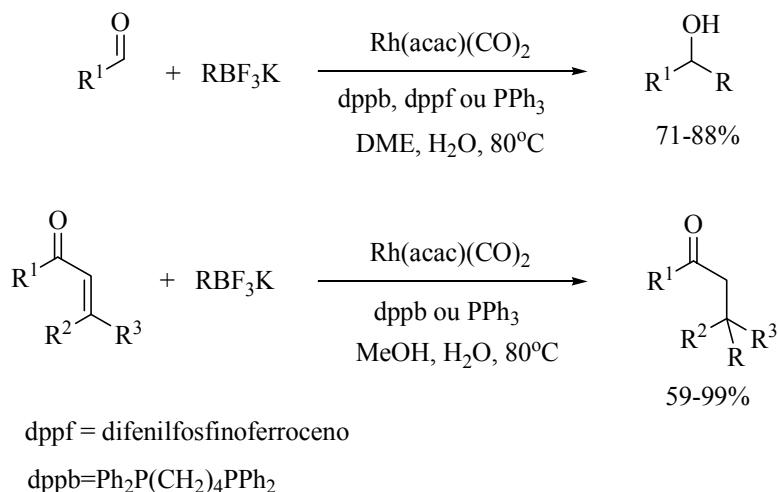
## 2.6 REAÇÕES DE ADIÇÃO ENVOLVENDO TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS

A reação de adição a aldeídos, cetonas e ésteres também foi explorada. As reações de adição do tipo 1,2 e 1,4 de trifluoroboratos orgânicos a compostos carbonílicos levou aos produtos desejados em bons rendimentos. Batey e colaboradores demonstraram que trifluoroboratos orgânicos podem ser utilizados em reações de adição 1,2 e 1,4 catalisadas por sais de ródio em bons rendimentos (Esquema 35).<sup>72</sup>

<sup>71</sup>Molander, G. A.; Jean-Gerard, L. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1297-1303.

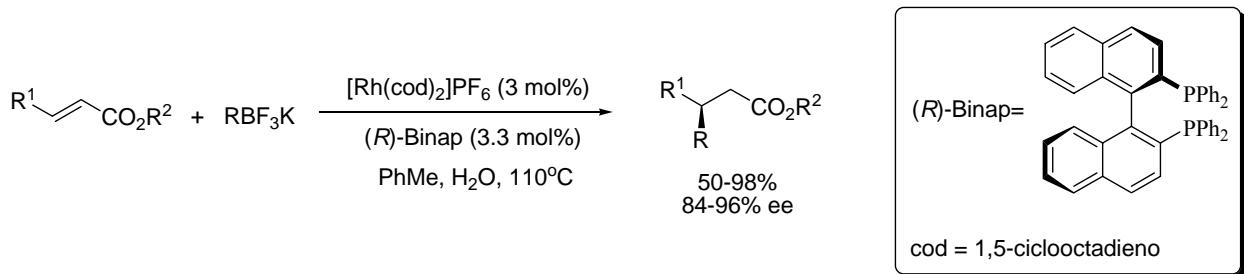
<sup>72</sup>Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1683-1686.

**Esquema 35**



Na presença de ligantes fosfínico, versões assimétricas da reação também foram desenvolvidas. Genet e colaboradores<sup>73</sup> foram os primeiros a descrever a adição de Michael assimétrica de trifluoroboratos orgânicos a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados (Esquema 36).

**Esquema 36**



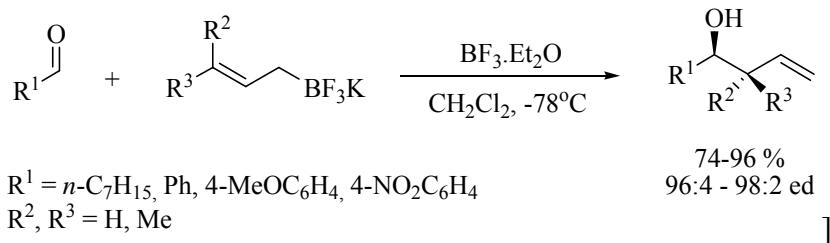
Os produtos desejados foram obtidos em bons rendimentos e excessos enantioméricos.

A adição de organometálicos alílicos e crotílicos a compostos carbonílicos é também uma reação muito importante em síntese orgânica e em química combinatória. Batey e colaboradores foram os primeiros a descrever a reação de adição de trifluoroboratos alílicos e crotílicos a aldeídos catalisada por ácidos de Lewis. Os álcoois homo-alílicos foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 37).<sup>74</sup>

<sup>73</sup> Navarre, L.; Pucheaule, M.; Darses, S.; Genet, J.-P. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4247-4250.

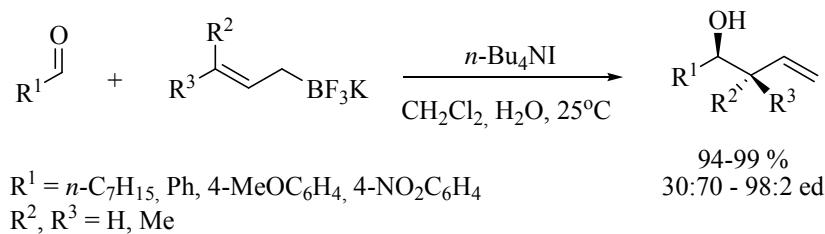
<sup>74</sup> Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V.; Lough, A. J. *Synthesis*, **2000**, 990-998.

**Esquema 37**



A reação de alilação também pode ser realizada em sistemas bifásicos na presença de um catalisador de transferência de fase (PTC) sem a necessidade da utilização de um ácido de Lewis para promover a reação (Esquema 38).<sup>75</sup>

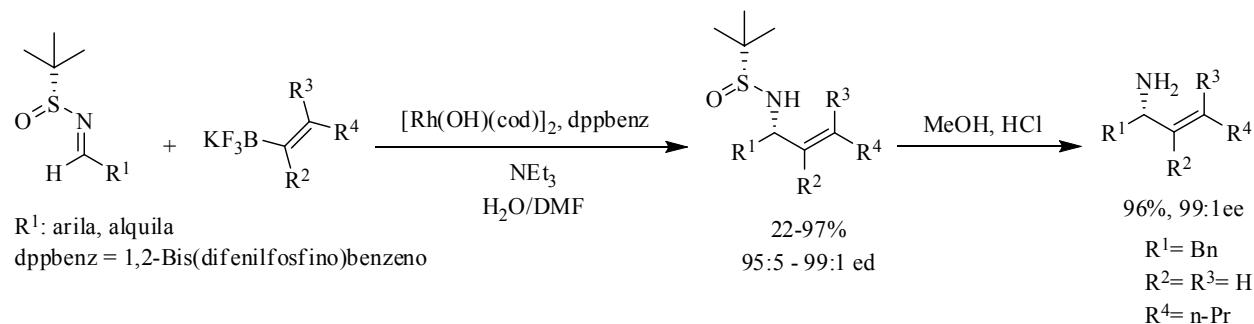
**Esquema 38**



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

A adição assimétrica de alqueniltrifluoroboratos a *N*-*tert*-butanosulfenil iminas é um método eficiente para a obtenção de aminas alílicas em bons rendimentos e excessos enantioméricos (Esquema 39).<sup>76</sup>

**Esquema 39**

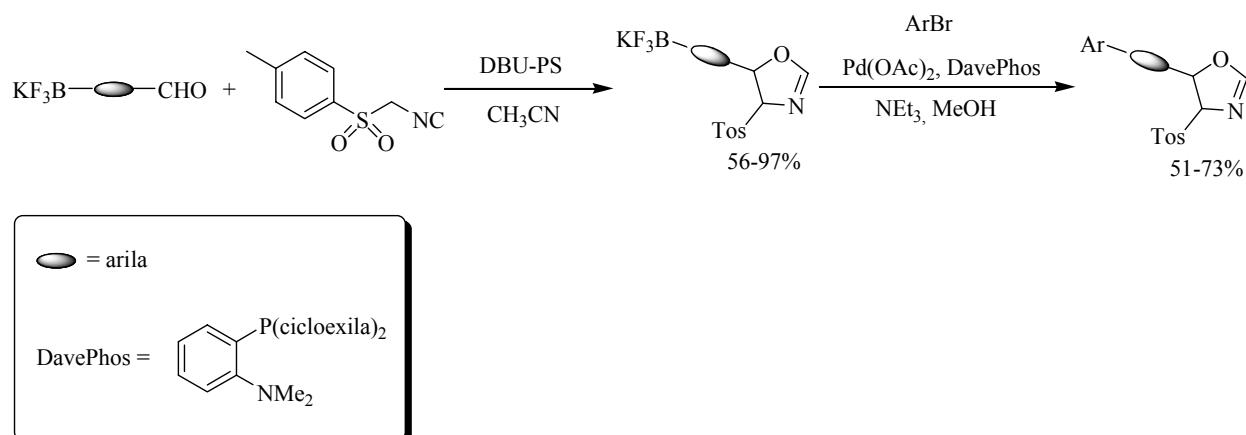


<sup>75</sup> Thadani, A. N.; Batey, R. A. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3827-3830.

<sup>76</sup> Brak, K.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 3850-3851.

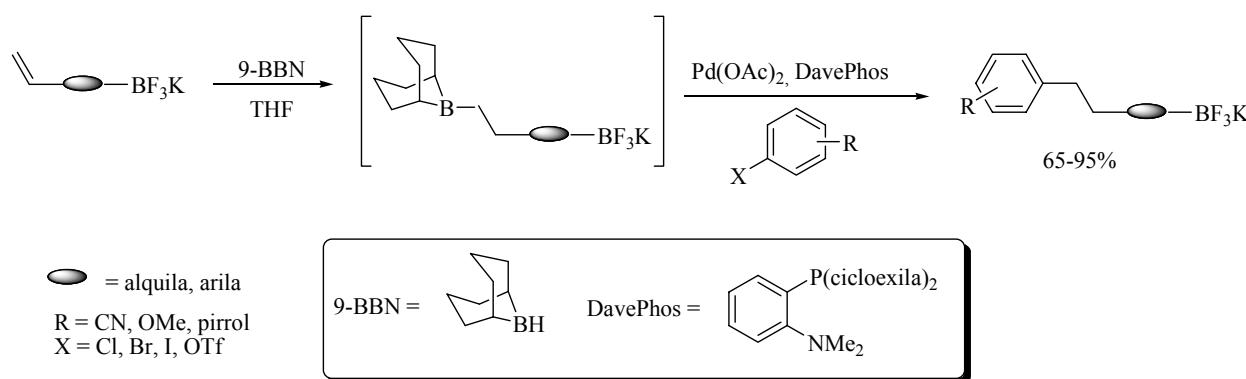
A condensação de trifluoroboratos de formil-arila substituídos com *p*-toluenosulfonilmethylisocianeto permite a formação de trifluoroboratos contendo como funcionalidade um anel oxazolinílico (Esquema 40). O posterior acoplamento destes organotrfiuoroboratos com brometos de arila substituídos por meio da reação de Suzuki-Miyaura levou a síntese de oxazolinas funcionalizadas.<sup>77</sup>

**Esquema 40**



Recentemente, foi descrita uma nova metodologia baseada na hidroboração de trifluoroboratos orgânicos seguido de acoplamento<sup>78</sup> (Esquema 41).

**Esquema 41**



A reação levou aos produtos desejados em bons rendimentos. Diversos substratos contendo o grupo funcional -BF<sub>3</sub>K foram preparados e posteriormente acoplados a outros substratos.

<sup>77</sup> Molander, G. A.; Ayala, W. F.; Jean-Gerard, L. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3830-3833.

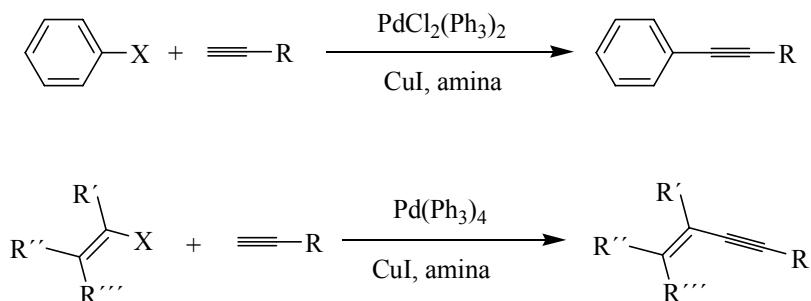
<sup>78</sup> Molander, G. A.; Sandrock, D. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 15792-15793.

### 3. REAÇÃO DE ACOPLAMENTO DE SONOGASHIRA

A reação de acoplamento de Sonogashira é outra representante importante do grupo de reações de acoplamento carbono-carbono catalisadas com complexos de paládio em síntese orgânica. Esta reação de acoplamento tem sido aplicada na estratégia sintética para obter uma grande variedade de compostos orgânicos, especialmente de produtos naturais e em química supramolecular, assim como em ciência dos materiais.<sup>79</sup>

A reação de acoplamento de Sonogashira é uma ferramenta sintética apropriada para gerar ligações entre carbonos  $sp^2$  e  $sp$ , permitindo preparar arilacetilenos<sup>80</sup> e eninos<sup>81</sup> conjugados, como se ilustra no Esquema 42, onde se acoplam acetilenos terminais com halogenos de arila ou vinila em presença de Pd (0) como catalisador, e cobre (I) como co-catalisador, e uma amina como base.

Esquema 42



A reação pode ser utilizada em etapas sintéticas contendo intermediários de elevada complexidade sendo tolerante a diversos grupos funcionais. Por exemplo, o acoplamento de Sonogashira faz parte da estratégia que leva a síntese total do alcalóide indólico aspidofitino (**37**) (Esquema 43).<sup>82</sup> Nesta metodologia o alquino terminal (**35**) é acoplado com o 2-iodoindol (**34**) para levar ao composto precursor (**36**), o qual após várias modificações sintéticas levou ao alcalóide desejado (**37**).

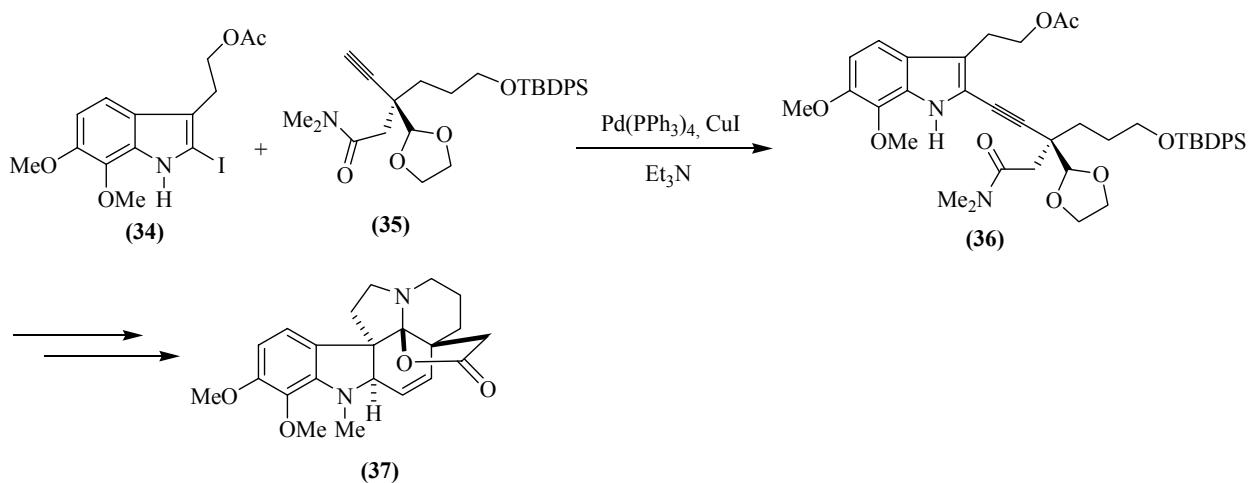
<sup>79</sup> Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 874-922.

<sup>80</sup> Takahashi, K.; Kuroyama, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Synthesis*, **1980**, 627-630

<sup>81</sup> Nakatsuji, H.; Ueno, K.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2131-2134.

<sup>82</sup> Sumi, S.; Matsumoto, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1891-1893.

**Esquema 43**



## **4. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL**

Este trabalho tem como objetivo principal o estudo da viabilidade da utilização de ácidos borônicos e trifluoroboratos orgânicos, bem como a utilização de diferentes metodologias na síntese de blocos estruturais da lactona combretastatina D-2.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Sintetizar o fragmento A a partir do ácido 5-formil-2-metoxiborônico e do sal 5-formil-2-metoxifeniltrifluoroborato de potássio.

Sintetizar o fragmento B a partir da implementação da reação de acoplamento de Sonogashira e da hidrogenação catalítica de alquinos.

## 5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

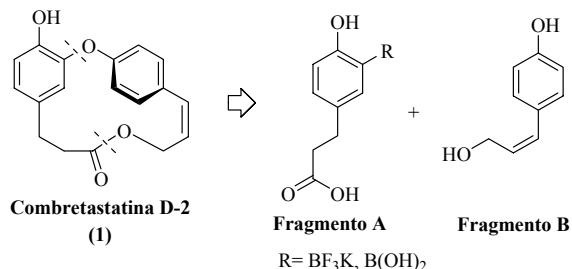
O mecanismo antimitótico particular da combretastatina D-2 (**1**) tornou este produto natural e seus análogos um alvo sintético atrativo para muitos pesquisadores. Esse interesse pode ser evidenciado pelo número de publicações relacionadas a síntese destes compostos.<sup>12,13-21</sup> Embora as metodologias existentes permitam a síntese da molécula alvo, os resultados obtidos até agora não são totalmente satisfatórios, sendo ainda pertinente explorar novas rotas sintéticas que permitam a obtenção do produto natural.

Assim, com o propósito de contribuir com as investigações sobre esta macrolactona a seguir serão descritos dois novos esquemas sintéticos que permitirão a preparação da combretastatina D-2 (**1**) e cujos resultados preliminares serão discutidos a seguir.

### 5.1 PLANEJAMENTO GERAL

O esquema retrosintético para a molécula-alvo está baseado em duas desconexões para levar a dois fragmentos principais denominados A e B (Esquema 44) os quais poderiam ser preparados a partir de metodologias descritas na literatura.

Esquema 44



O fragmento A é um ácido carboxílico, que possui incorporado em sua estrutura a função de um trifluoroborato de potássio ou de um ácido borônico. O fragmento B possui um alqueno Z, que poderia ser preparado a partir de uma reação de hidrogenação estereoseletiva<sup>83</sup> do alquino correspondente, obtido a partir de uma reação de acoplamento de Sonogashira.<sup>84</sup>

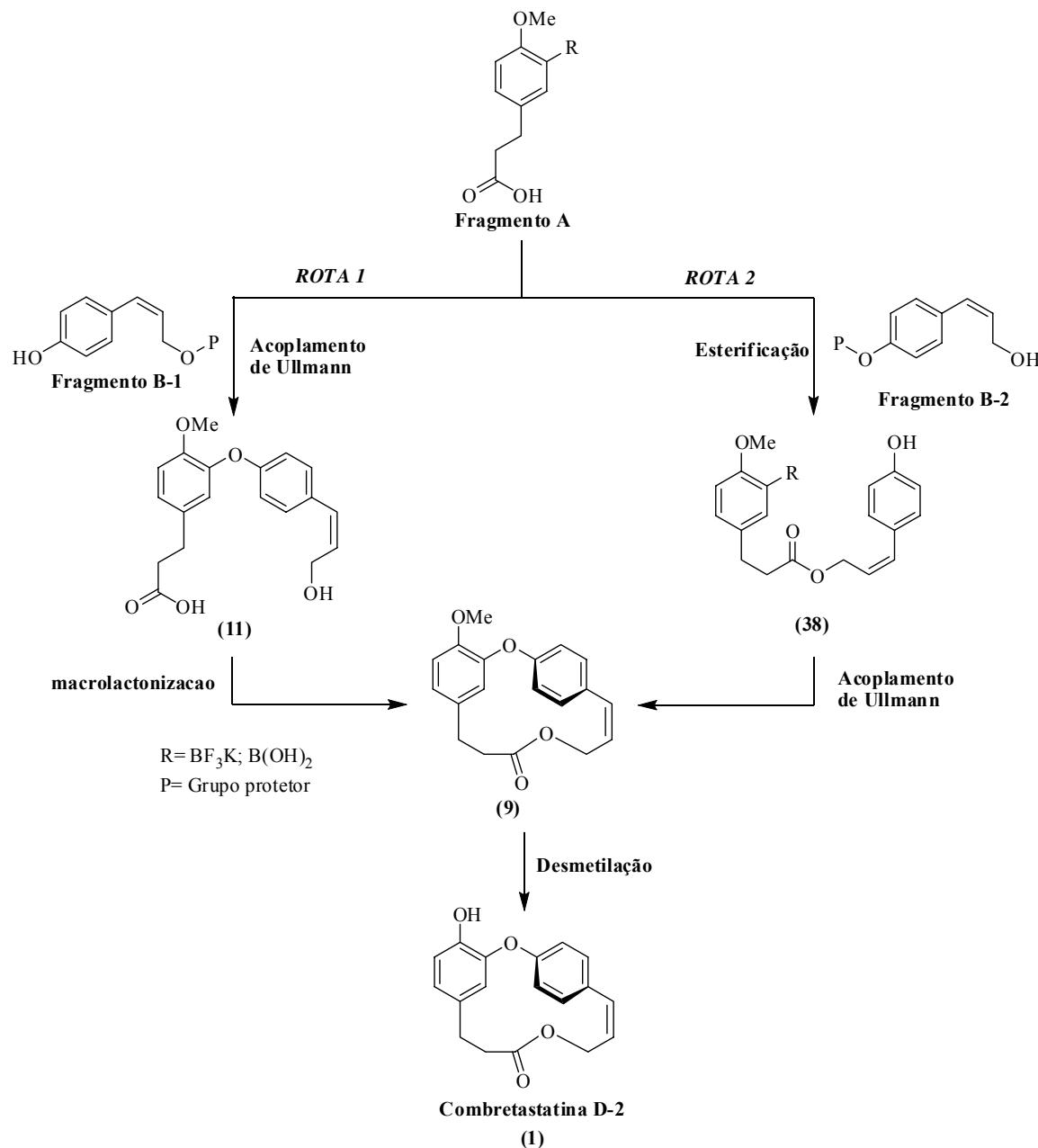
O desafio sintético para a síntese da Combretastatina D-2 (**1**) consiste na melhor estratégia para a junção dos fragmentos A e B os quais poderiam ser unidos através de duas formas

<sup>83</sup> Corlay, H.; Motherwell, W. B.; Pennell, A.; Shipman, M.; Slawin, A.; Williams, D. J. *Tetrahedron, Tetrahedron*, **1996**, 52, 4883-4902.

<sup>84</sup> Ltitjens, H.; Scammells, P. J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6581-6584.

diferentes (Esquema 45). Assim, duas estratégias convergentes, denominadas Rota 1 e Rota 2, poderiam ser seguidas objetivando a síntese da molécula-alvo.

**Esquema 45**

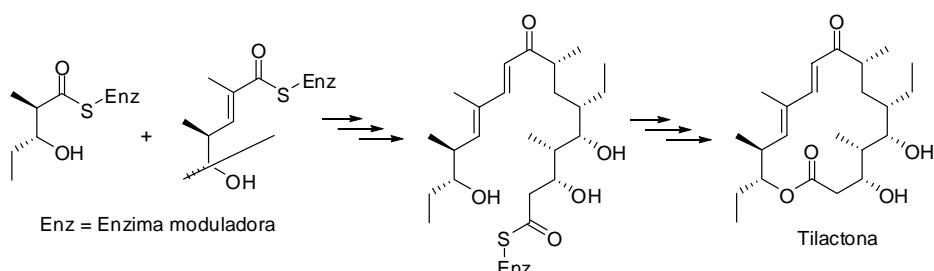


A Rota 1 sugere a construção do anel de 15 membros da molécula-alvo a partir de uma reação de macrolactonização. Como discutido anteriormente, vários autores<sup>13-15</sup> já descreveram esta reação por meio da ativação do grupamento hidroxila em (11) a partir da metodologia proposta por Mitsonobu.<sup>25</sup> Entretanto, o produto desejado (9) foi obtido em baixos rendimentos e levou a formação de subprodutos como consequência de reações de tipo  $\text{S}_{\text{N}}1$ .<sup>16</sup>

Este problema poderia ser evitado a partir da utilização de uma nova estratégia de lactonização que consistiria em gerar o anel da lactona alvo (**1**) através da ativação do ácido carboxílico ao invés da hidroxila.

Esta estratégia de macrolactonização já encontra exemplos descritos na literatura a partir da formação de intermediários tioéster, caminho biosintético para a síntese de muitos macrolídeos.<sup>85-88</sup> Como exemplo, pode-se destacar a produção do policetídeo tilactona a partir de cultura bacteriana (Esquema 46).<sup>89</sup> Portanto, não é surpresa que esta estratégia possa também ser utilizada como ferramenta sintética para a obtenção de macrolactonas em laboratório.

**Esquema 46**



Da mesma forma que as rotas biosintéticas de macrolídeos, Corey e Nicolaou<sup>90,91</sup> desenvolveram um método de lactonização baseado na formação inicial de um intermediário 2-tioéster-piridina (**40**) obtido a partir da condensação entre o dissulfeto de bipiridina e o hidróxiácido correspondente (**39**) na presença de trifenilfosfina (Esquema 47). A transferência interna de um próton entre os grupos hidroxila e piridina, gera um intermediário dipolar (**41**) no qual a carbonila e o grupamento hidroxila encontram-se ativados levando a uma macrolactonização dirigida eletrostaticamente.

<sup>85</sup> Dewick, P.M. *Medicinal Natural Products*. John Wiley & Sons. USA, **2002**, p.92-111.

<sup>86</sup> Khosla, C. *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2577-2590.

<sup>87</sup> Katz, L. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2557-2576

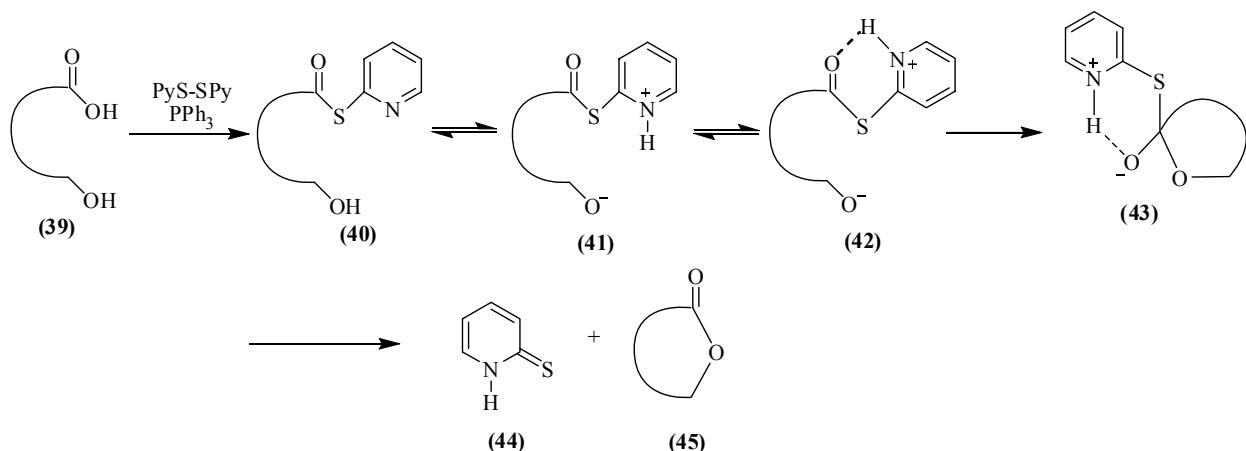
<sup>88</sup> Staunton, J.; Weissman, K. J. *Nat. Prod. Rep.*, **2001**, 18, 380-416.

<sup>89</sup> Yue, S.; Duncan, J. S.; Yamamoto, Y.; Hutchinson, C. R. *J. Am Chem. Soc.*, **1987**, 109, 1253-1255.

<sup>90</sup> Corey, E. J.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5614-5616.

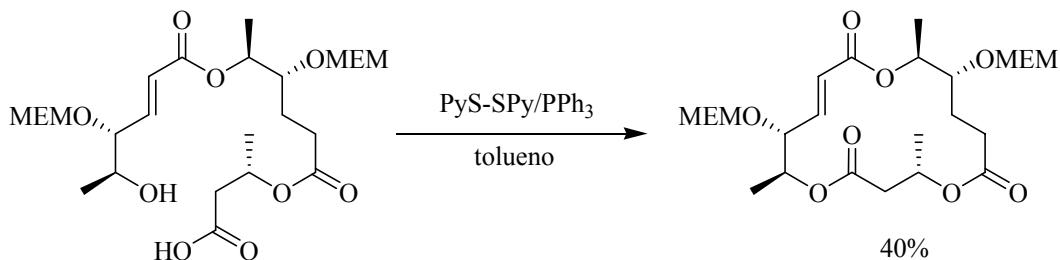
<sup>91</sup> Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 911-939.

**Esquema 47**



A metodologia de lactonização de Corey-Nicolaou, já mostrou seu potencial em um número significativo de sínteses totais de produtos naturais. Como exemplo, pode-se destacar a etapa de lactonização na síntese do macroselídeo A<sup>92</sup> (Esquema 48), onde somente esta metodologia<sup>90</sup> obteve sucesso onde metodologias como Yamaguchi<sup>93</sup>, Keck<sup>94</sup>, e Mitsonobu<sup>25</sup> falharam.

**Esquema 48**



Portanto, a utilização desta metodologia, permitiria a síntese do anel de 15 membros da combretastatina D-2 (**1**) em condições suaves e poderia levar a um aumento do rendimento global da rota sintética.

A estratégia sintética denominada Rota 2 (Esquema 45) poderia ser baseada na esterificação dos fragmentos A e B para levar ao éster (**38**), o qual possui em sua estrutura um fenol e a função de um ácido borônico (ou trifluoroborato de potássio). A posterior reação de acoplamento intramolecular de Ullmann<sup>24</sup> poderia levar a formação do anel lactônico da combretastatina D-2 (**1**).

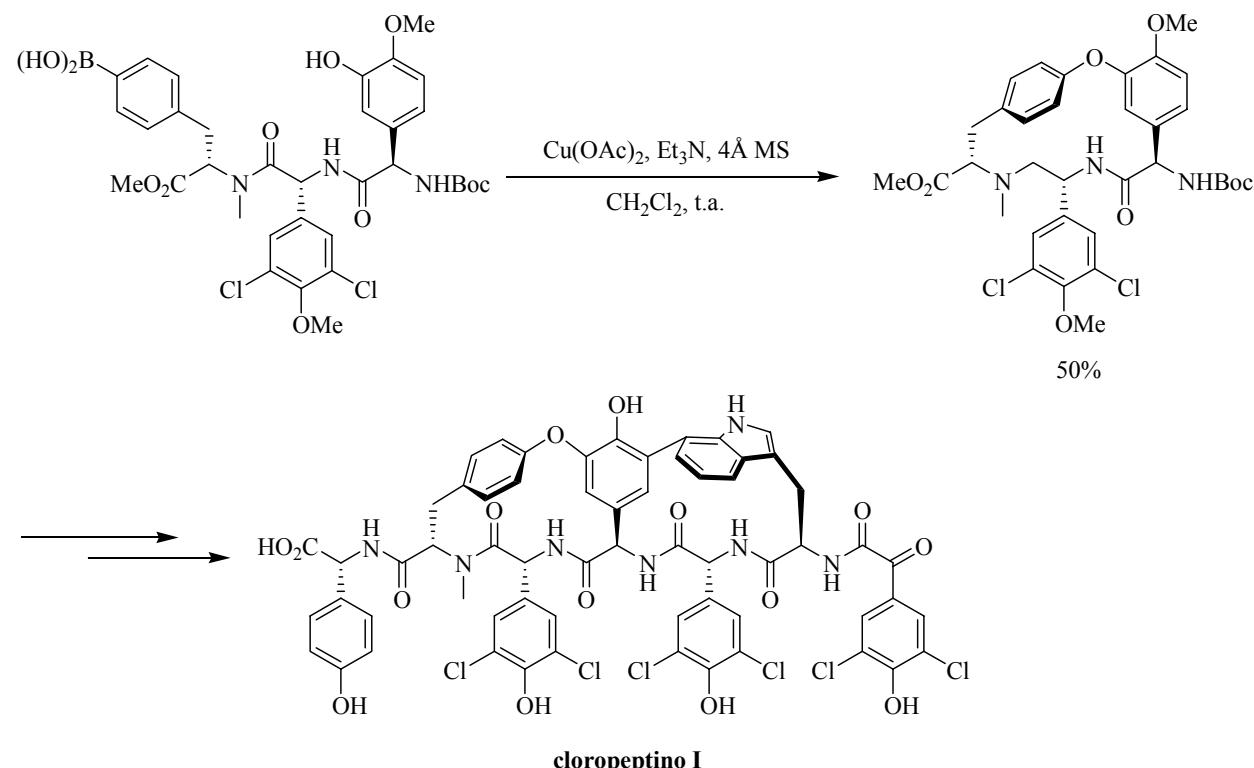
<sup>92</sup> Kusaka, S.; Dohi, S.; Doi, T.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 8857-8859.

<sup>93</sup> Dhimitruka, L.; SantaLucia, J. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 47-50.

<sup>94</sup> Bodem, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2394-2395.

A reação de acoplamento intramolecular de Ullmann, como processo de macrociclagem envolvendo ácidos borônicos, já foi validada por Snapper e Hoveyda<sup>95</sup> na síntese do agente natural anti-HIV cloropeptino I (Esquema 49). A aplicação de trifluoroboratos de potássio como substratos nesta reação não foram ainda descritos na literatura.

**Esquema 49**



## 5.2 ESTUDO PARA A PREPARAÇÃO DO FRAGMENTO A

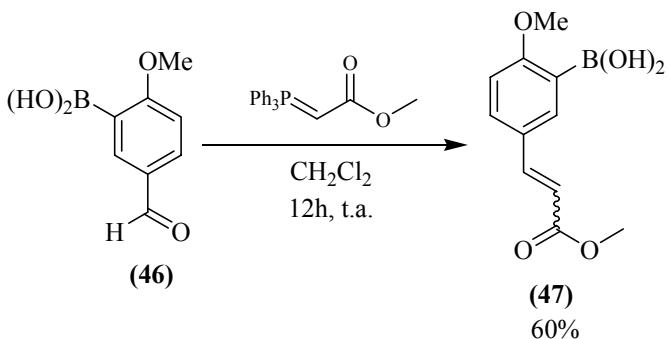
Os estudos para a síntese total da combretastatina D-2 (**1**) iniciaram-se com a preparação do fragmento A (Esquema 44). Para isso, foi utilizado como precursor o ácido 5-formil-2-metoxiborônico e o sal 5-formil-2-metoxifeniltrifluoroborato de potássio.

Inicialmente, a carbonila presente no ácido borônico (**46**) foi convertida a uma ligação dupla C=C através da reação de Wittig<sup>96</sup> com a ilida estabilizada metil(trifenilfosforanilideno)acetato ( $Ph_3P=CHCO_2Me$ ) (Esquema 50).

<sup>95</sup> Deng, H.; Jung, J.-K.; Liu, T.; Kuntz, K. W.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9032-9034.

<sup>96</sup> Chang, M. Y.; Lina, C. Y.; Sunb, P. P., *J. Chin. Chem. Soc.*, **2005**, *52*, 1061-1067.

## **Esquema 50**

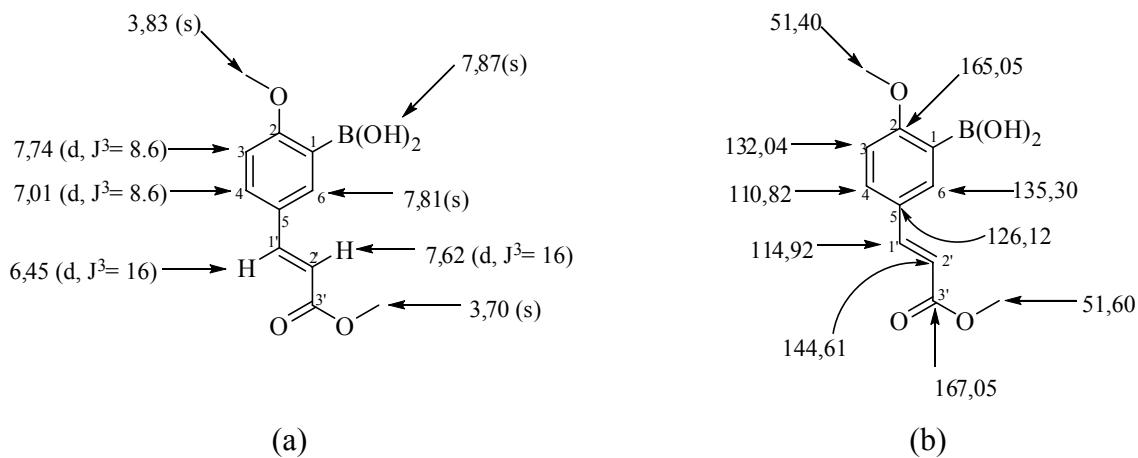


O produto desejado, o ácido 2-metóxi-5-(3-metóxi-3-oxoprop-1-enil)fenil-borônico (**47**), foi obtido como uma mistura *E/Z* na proporção de 5:1 na forma de um sólido branco, em 60% de rendimento.

A caracterização do alqueno (**47**) resultante foi realizada através de seus espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{11}\text{B}$ . No espectro de RMN  $^1\text{H}$  foram observados sinais bem definidos na forma de dubletos (*d*) correspondentes aos dois prótons vinílicos em 7,62 (2'H) (Figura 4) e 6,45 ppm (1'H) acoplando com uma constante vicinal de 16 Hz, característica para prótons *trans*-vinílicos. Também, foi possível caracterizar a presença do isômero *cis* em menor proporção devido aos sinais correspondentes a seus prótons vinílicos como dubletos (*d*) em 6,94 e 5,85 ppm acoplando com uma constante vicinal de 12,6 Hz, característica.

Na região aromática do espectro podem ser observados os sinais correspondentes aos três prótons ligados ao anel aromático. O próton 6-H como um singlete (*s*) em 7,81 ppm e os prótons 3-H e 4-H ressonam como dubletes (*d*) com uma constante de acoplamento vicinal de 8,6 Hz em 7,74 e 7,01 ppm, respectivamente. O singlete (*s*) localizado em 7,87 ppm foi atribuído aos prótons das hidroxilas ligadas ao átomo de boro.

A atribuição dos deslocamentos químicos de cada um dos carbonos no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de (47), foi realizada em concordância com os resultados dos experimentos de correlação heteronuclear HSQC e HMBC e os resultados podem ser observados na Figura 4.

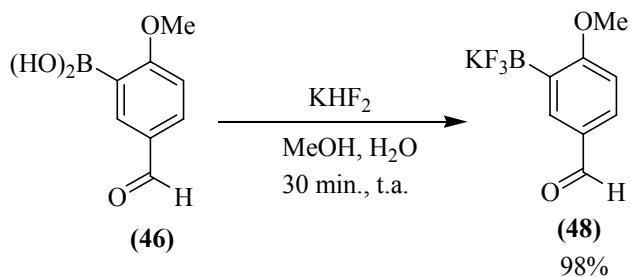


**Figura 4.** Atribuições dos sinais dos espectros de (a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) e (b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do ácido (*E*) 2-metóxi-5-(3-metóxi-3-oxoprop-1-enil)fenil-borônico (**47**).

Devido ao efeito de relaxação quadrupolar do átomo de  $^{11}\text{B}$ , o sinal do carbono ligado a este átomo foi suprimido. Este efeito deve ser considerado na análise espectroscópica de compostos derivados de boro.<sup>97</sup> A presença do boro na molécula foi constatada pela presença de seu sinal característico no espectro de RMN  $^{11}\text{B}$  em 11,54 ppm.

A simplicidade metodológica com que se podem preparar trifluoroboratos de arila, a partir da adição de  $\text{KHF}_2$  aos ácidos borônicos correspondentes,<sup>38</sup> fez com que obrigatoriamente estes substratos fossem considerados nesta investigação, aumentando assim, as possibilidades metodológicas para obtenção do fragmento A (Esquema 44). Neste sentido, o 5-formil-2-metoxifeniltrifluoroborato de potássio (**48**) foi preparado de acordo com o Esquema 51.

#### Esquema 51



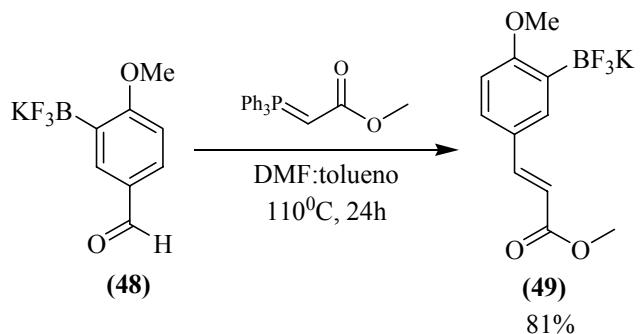
O trifluoroborato orgânico (**48**) foi então convertido ao alqueno (**49**) a partir da reação Wittig a partir de metodologia descrita na literatura<sup>98,99</sup> (Esquema 52).

<sup>97</sup> Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hithcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460-2470.

<sup>98</sup> Molander, G. A.; Figueira, R. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6135-6140.

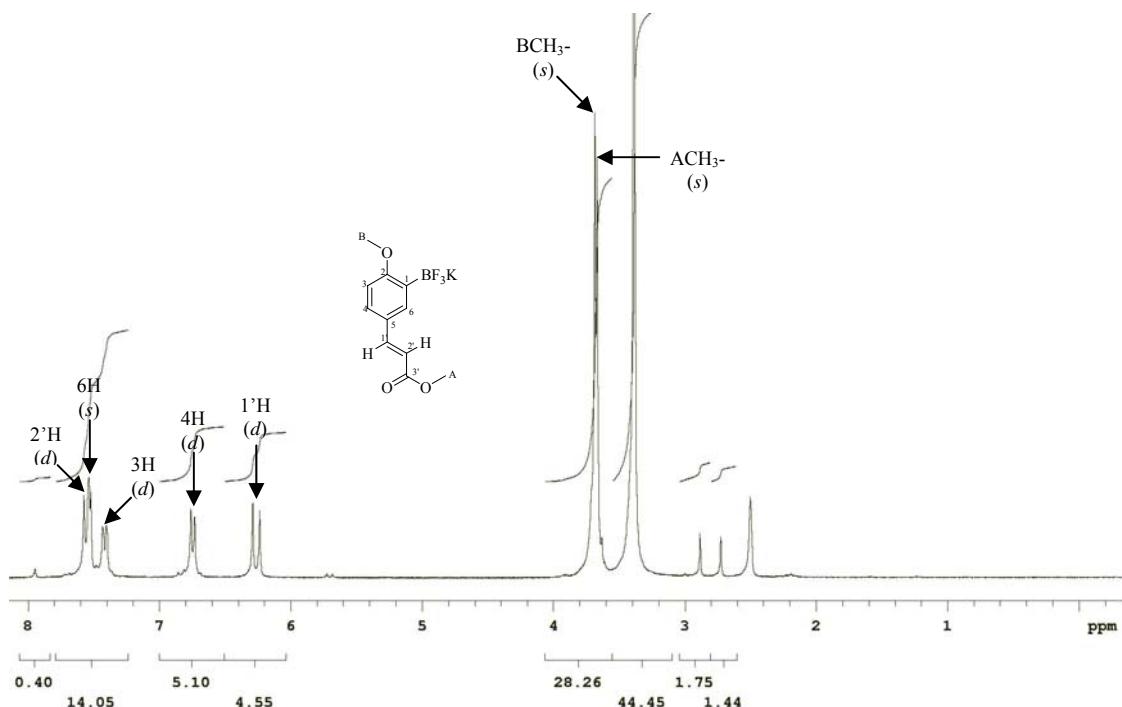
<sup>99</sup> Molander, G. A.; Oliveira, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 1266-1268.

## **Esquema 52**



O trifluoroborato orgânico (**49**) foi obtido como um único isômero, na forma de um sólido branco com um rendimento de 81%, sendo caracterizado por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$  e  $^{19}\text{F}$ .

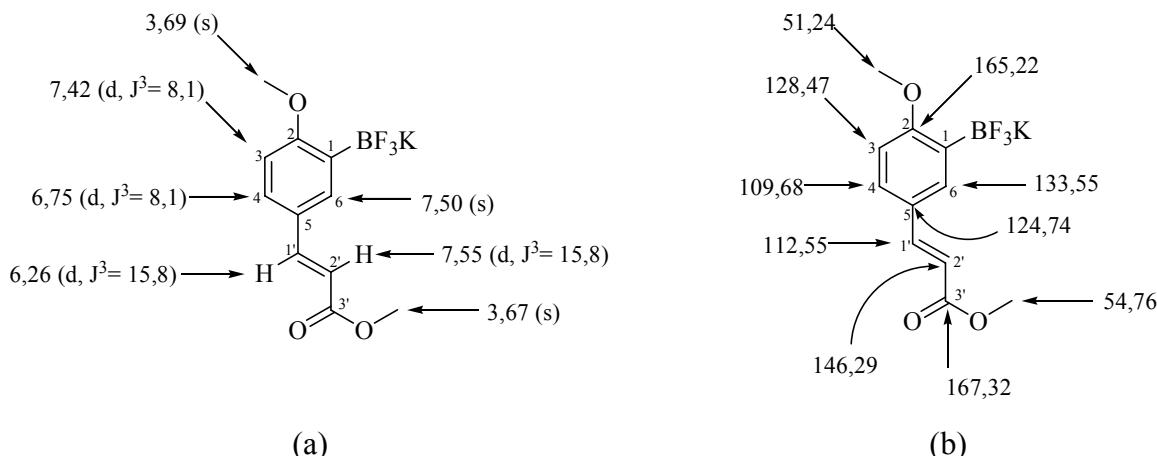
Com base nos sinais de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 5) foi estabelecida a formação de um dos dois isômeros possíveis. Assim, foram identificados os sinais dos prótons vinílicos no espectro como dubletos (*d*) em 7,55 (2'H) e 6,26 ppm (1'H), com constante de acoplamento vicinal de 15,8 Hz, característica para prótons *trans*-vinílicos. Nesta mesma região encontram-se os sinais pertencentes aos três prótons do anel aromático. Assim, o singuleto (*s*) localizado em 7,50 ppm foi atribuído ao próton 6-H e os prótons 3-H e 4-H como dubletos (*d*) em 7,42 e 6,45 ppm, respectivamente, acoplando com uma constante vicinal de 8,1 Hz.



**Figura 5.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do (*E*)-2-metóxi-5-(3-metóxi-3-oxoprop-1-enil)fenil-trifluoroborato de potássio (**49**).

A presença de flúor e boro na molécula foi confirmada a partir dos respectivos sinais nos espectros de RMN de  $^{19}\text{F}$  e  $^{11}\text{B}$ , em -137,79 e -14,56 ppm, respectivamente.

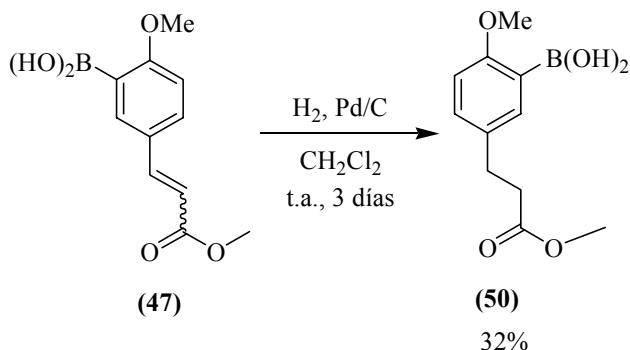
Um estudo do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  foi realizado com a finalidade de atribuir os deslocamentos a cada um dos átomos de carbono presentes na molécula do trifluoroborato de potássio (**49**). Desse modo, técnicas bidimensionais de correlação heteronucleares HSQC e HMBC foram utilizadas para auxiliar esta análise (Figura 6).



**Figura 6.** Atribuições dos sinais dos espectros de (a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) (b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) para o (*E*)-2-metóxi-5-(3-metóxi-3-oxoprop-1-enil)fenil-trifluoroborato de potássio (**49**).

Uma vez preparados e caracterizados, os ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados (**47**) e (**49**), foram submetidos a reação de hidrogenação utilizando Pd/C como catalisador.<sup>100,101</sup> Inicialmente a reação foi realizada empregando-se o ácido borônico (**47**) utilizando-se diclorometano como solvente (Esquema 53).

### Esquema 53



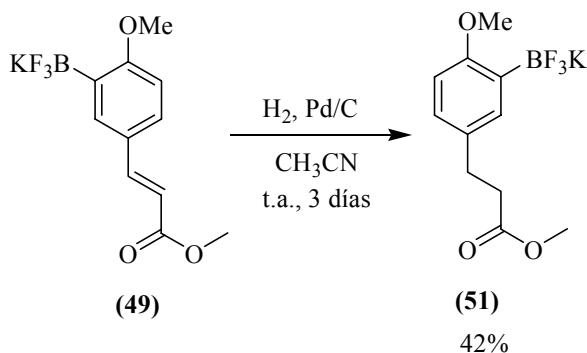
<sup>100</sup> Molander, G. A.; Ham, J.; Canturk, B. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 821-824.

<sup>101</sup> Chattopadhyay, S. K.; Bandyopadhyay, A.; Pal, B. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 3655-3659.

O produto foi obtido em baixo rendimento, possivelmente devido a baixa reatividade do catalisador de paládio empregado.

A metodologia foi também aplicada ao trifluoroborato orgânico (**49**), só que desta vez utilizando acetonitrila como solvente (Esquema 54).

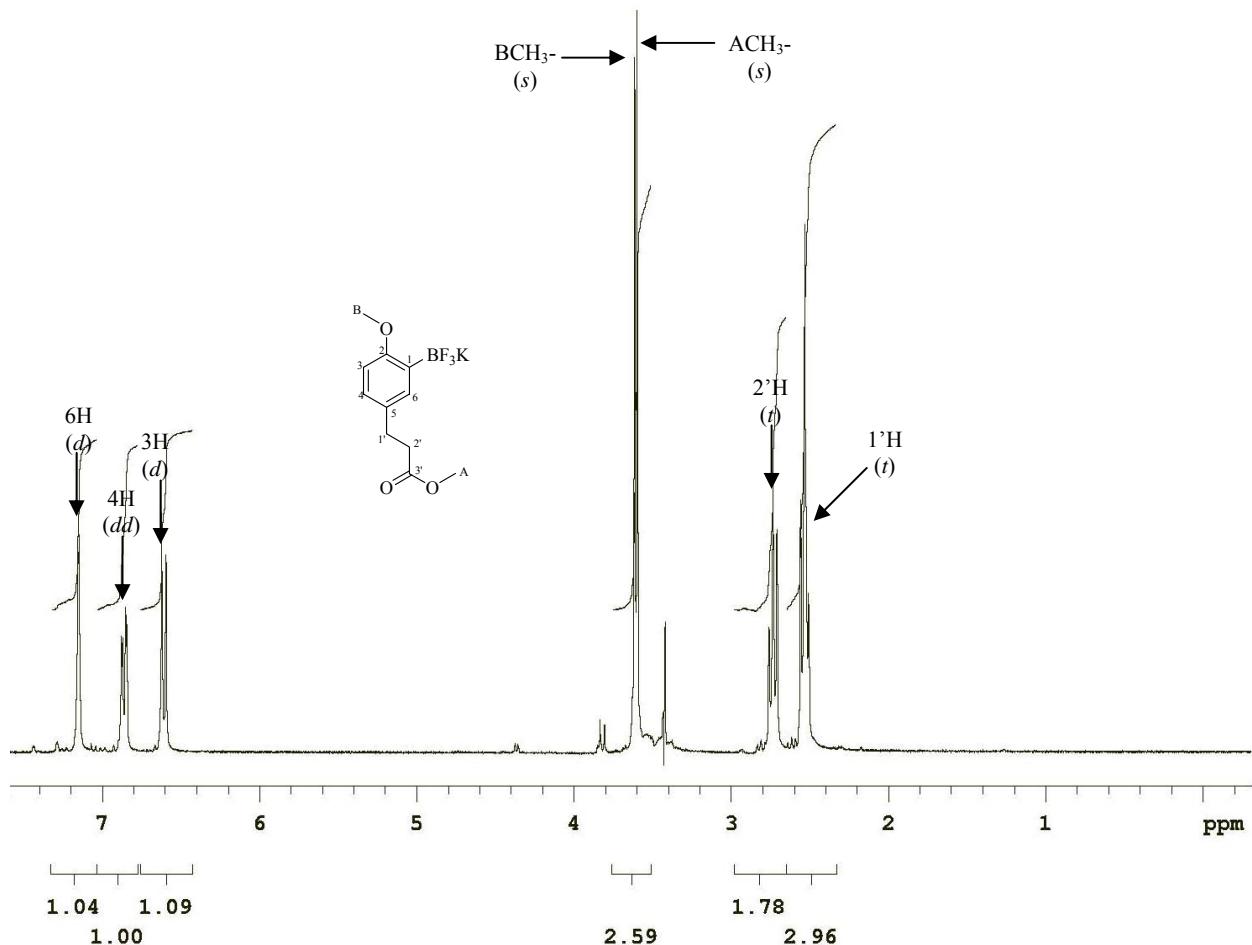
**Esquema 54**



O produto desejado foi obtido em baixo rendimento, novamente devido a uma baixa reatividade do catalisador.

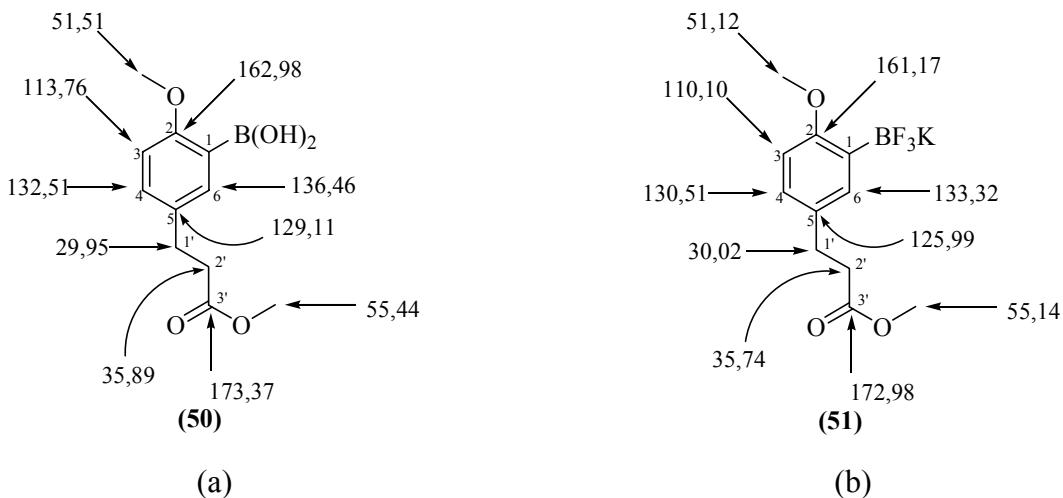
Apesar dos baixos rendimentos, a hidrogenação da dupla ligação C=C em (**47**) e (**49**), foi confirmada a partir da análise detalhada dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . A primeira particularidade que evidenciou a reação de hidrogenação foi o desaparecimento dos sinais dos prótons vinílicos nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  de ambos compostos. Além disto, foi observado o aparecimento de novos sinais em campo alto correspondentes aos prótons metilênicos formados.

Por exemplo, no caso do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (**51**), se observam os sinais dos dois prótons metilênicos resultantes da reação de hidrogenação, ressonando em campo alto como triplétos (*t*) em 2,73 (2'H) e 2,53 ppm (1'H), com uma constante de acoplamento vicinal de 7,7 Hz. Neste mesmo espectro na região aromática é possível distinguir com claridade os sinais gerados pelos prótons do anel aromático. O primeiro deles denominado 4-H, na forma de um duplo dóbuloto (*dd*) devido ao acoplamento vicinal com o próton 3-H ( $^3J_{4\text{H}-3\text{H}} = 8,4$  Hz), e a quatro ligações com o próton 6-H ( $^4J_{4\text{H}-6\text{H}} = 2,4$  Hz). Os prótons 3-H e 6-H ressonam como dóbletes (*d*) em 6,61 ( $^3J_{4\text{H}-3\text{H}} = 8,4$  Hz) e 7,15 ppm ( $^4J_{4\text{H}-6\text{H}} = 2,4$  Hz), respectivamente. Na Figura 7 é reproduzido o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (**51**) onde são indicadas as atribuições correspondentes a cada um dos sinais gerados pelos prótons da molécula. A mesma análise foi realizada com o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto (**50**).



**Figura 7.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) do 2-metóxi-5-(3-metóxi-3-oxopropil)feniltrifluoroborato de potássio (**51**).

Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos (**50**) e (**51**) também revelaram o desaparecimento dos sinais correspondentes aos carbonos vinílicos do precursor e o aparecimento de dois novos sinais em campo alto correspondentes aos carbonos metilênicos formados. No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (**51**), estes novos carbonos localizam-se em 35,74 (2'C) e 30,02 ppm (1'C) e em 29,95 (1'C) e 35,89 ppm (2'C) no caso do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (**50**). Na Figura 8 são indicadas as atribuições feitas dos sinais dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos (**50**) e (**51**) aos seus carbonos correspondentes.



**Figura 8.** Atribuições dos sinais dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) dos ésteres propionicos (a) (50) em  $\text{CDCl}_3$  e (b) (51) em  $\text{DMSO-d}_6$

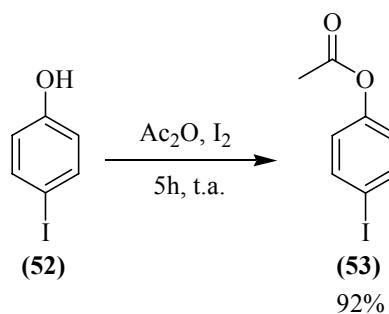
Os espectros de RMN  $^{11}\text{B}$  dos compostos (50) e (51) permitiram estabelecer a presença do átomo de boro ao registrarem-se seus sinais em 7,017e -14,37 ppm, respectivamente. A presença de flúor em (51) foi também confirmada ao registrar-se seu sinal em -137,09 ppm no espectro de RMN  $^{19}\text{F}$ .

Ao comparar os rendimentos obtidos nas reações de olefinação de Wittig e da hidrogenação catalítica de alquenos, dos ácidos borônicos e trifluoroboratos de potássio, pode-se concluir que estes últimos foram os melhores substratos por apresentarem rendimentos moderadamente maiores em cada uma das etapas citadas.

### 5.3 ESTUDO PARA A PREPARAÇÃO DO FRAGMENTO B

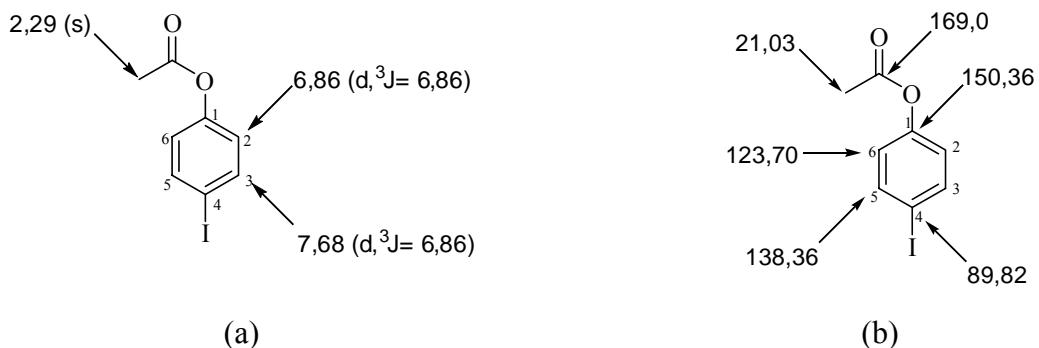
Os estudos para a síntese do fragmento B foram iniciados com a acetilação<sup>102</sup> do 4-iodofenol (52) para levar ao acetato correspondente (53) em ótimo rendimento (Esquema 55).

**Esquema 55**



<sup>102</sup> Phukan, P., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4785-4787.

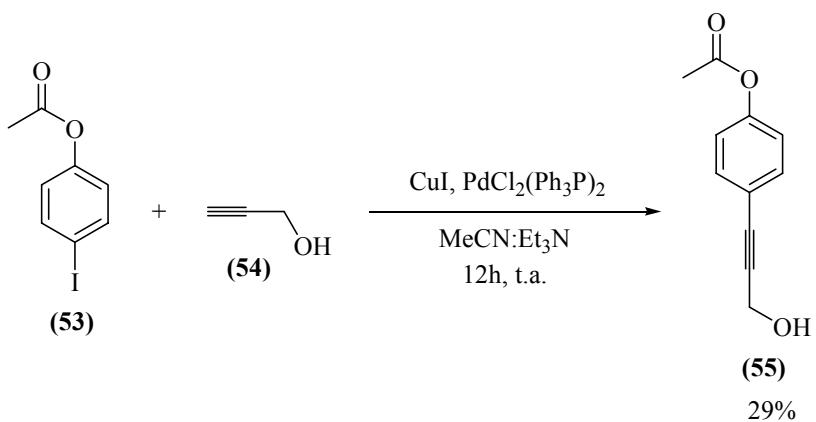
O composto (**53**) foi purificado através de cromatografia em coluna e caracterizado através de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Figura 9).



**Figura 9.** Atribuições dos sinais dos espectros de (a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e (b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do acetato de 4-iodofenila (**53**).

O composto (**53**) foi então utilizado para a síntese dos alquinos precursores na preparação dos fragmentos B-1 e B-2 (Esquema 45) através de uma reação de acoplamento de Sonogashira.<sup>79</sup> Inicialmente, a reação foi realizada utilizando-se o acetato de 4-iodofenila (**53**) e o álcool propargílico (**54**) utilizando  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  como catalisador<sup>103</sup> (Esquema 56).

### **Esquema 56**



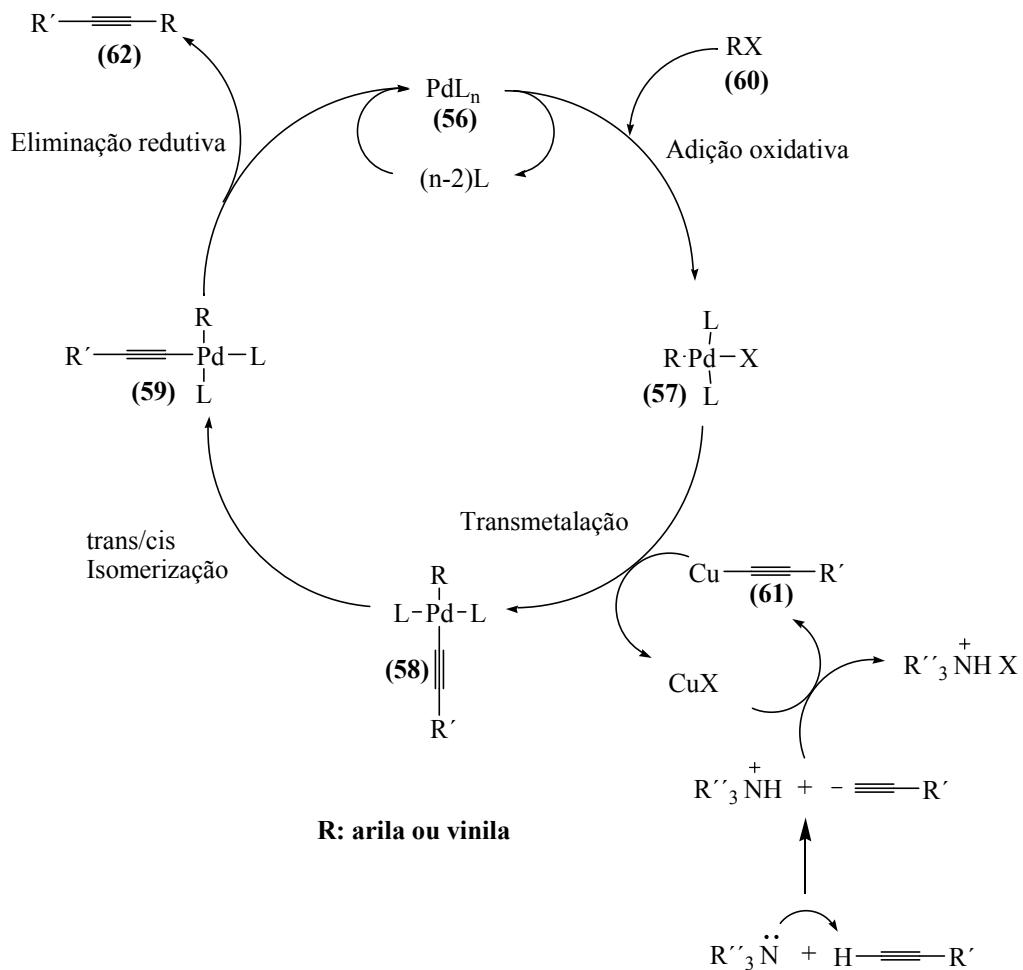
O produto da reação (55) foi obtido em baixo rendimento, devido a formação de subprodutos de homo-acoplamento e de *O*-arilação sofridas pelo álcool propargílico.

O mecanismo desta reação (Esquema 57) propõe a formação *in situ* de um acetileto de cobre (**61**) o qual sofre reação de transmetalation com o complexo  $R(L_2)Pd(II)-X$  (**57**), formado a partir da adição oxidativa do Pd (0) em  $R-X$  (**60**), gerando o complexo (**58**), que depois de sofrer

<sup>103</sup> Ltijens, H.; Scammells, P. J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6581-6584.

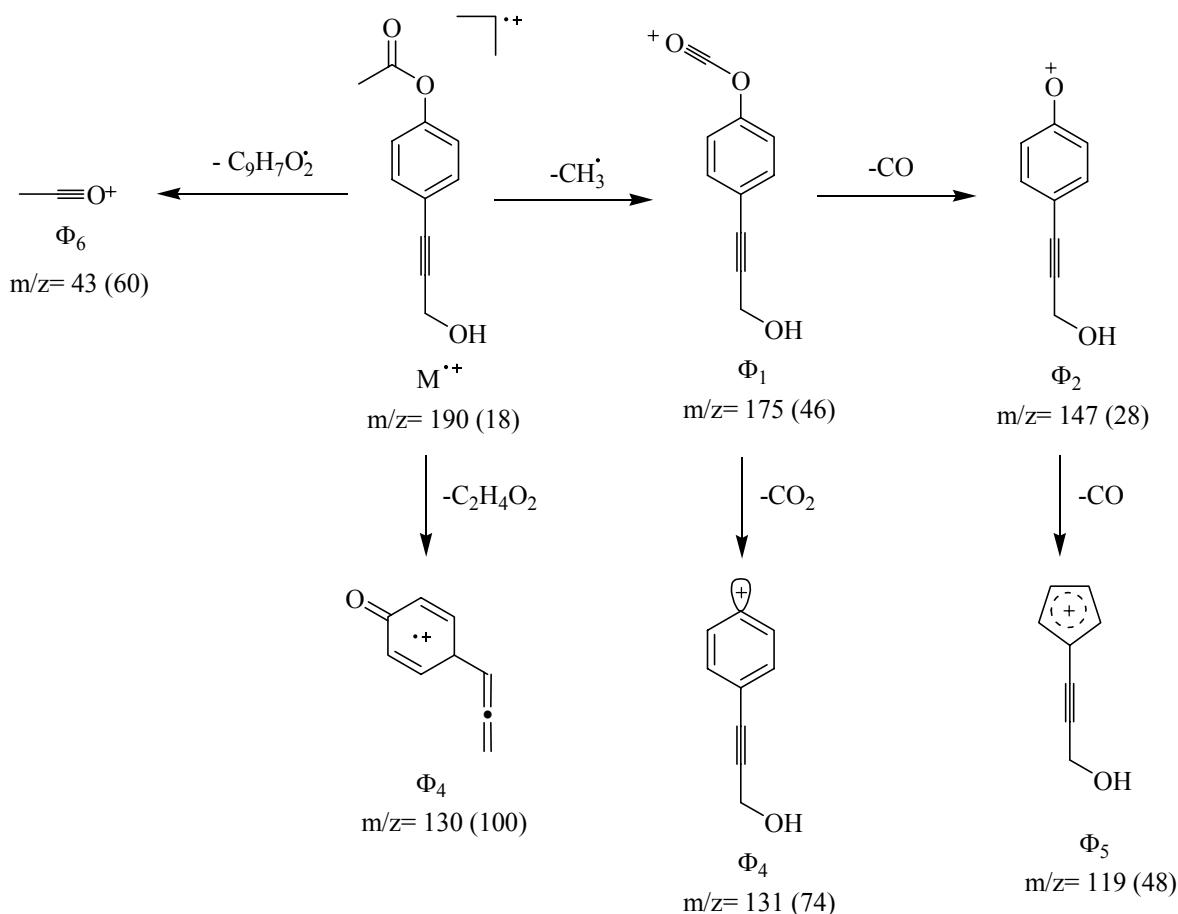
uma isomerização *trans/cis* gera o produto de acoplamento (**62**) por eliminação redutiva e o catalisador é regenerando.<sup>79</sup>

**Esquema 57**



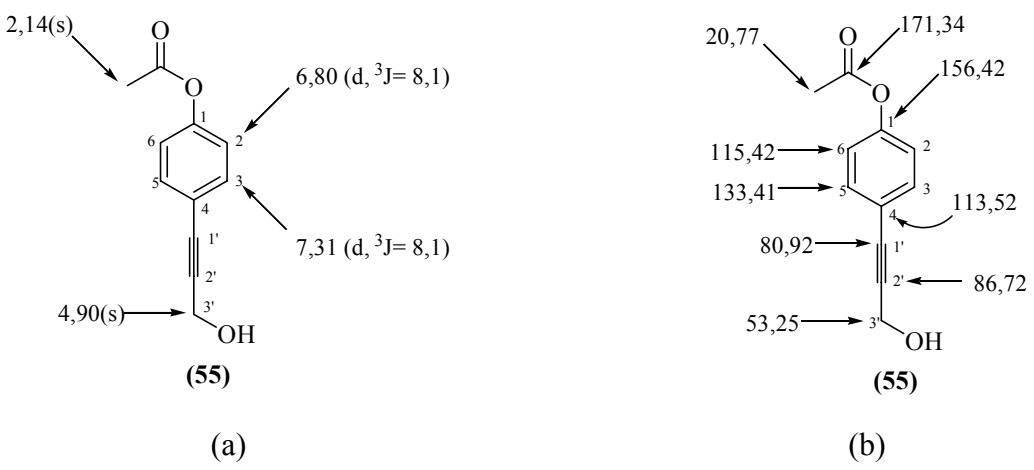
O composto (**55**) foi caracterizado por espectrometria de massas e por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O espectro de massas de (**55**) registra o pico do íon molecular com relação massa-carga ( $m/z$ ) de 190, correspondente a fórmula condensada ( $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$ ) do composto esperado. O íon pico de base  $\Phi_4$  ( $m/z$  130), possivelmente se forma pela perda de uma molécula de ácido acético a partir do íon molecular. O possível padrão de fragmentação para este íon molecular é mostrado no Esquema 58.

**Esquema 58**



A principal evidência que indica o acoplamento entre (**53**) e (**54**) é obtida a partir da análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  do composto (**55**). Observa-se o aparecimento dos sinais correspondentes aos dois carbonos *sp* do fragmento propargílico em campo intermediário no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de (**55**) em 80,92 (1'-C) e 86,72 (2'-C) ppm. Adicionalmente, em campo intermediário do espectro de RMN  $^1\text{H}$ , em 4,90 ppm observa-se o sinal na forma de singlet (*s*) devido aos prótons metilênicos do fragmento propargila, ligado ao anel aromático.

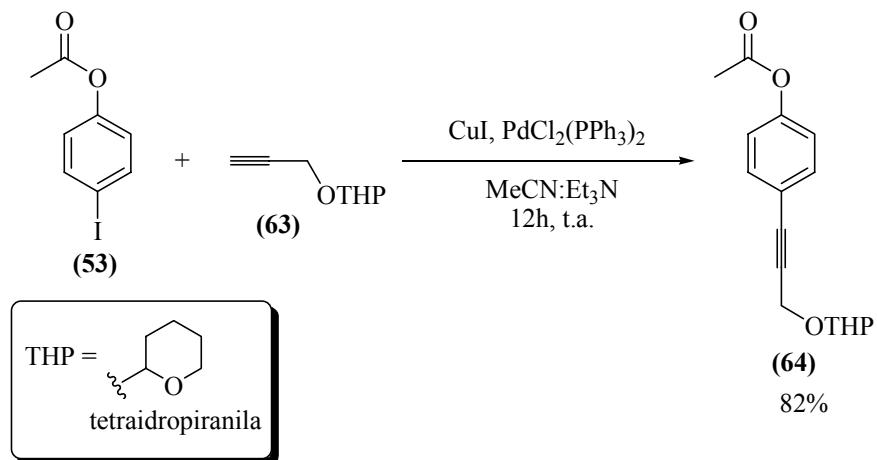
Os prótons aromáticos deste composto ressonam como um sistema de spins AX, característico de um anel 1,4-disubstituído. Devido a isso, os sinais dos prótons 2-H/6-H são observados em 6,80 ppm na forma de díngulo (*d*,  $^3J = 8,1$  Hz). O mesmo acontece com os sinais dos prótons 3-H/5-H que aparecem em 7,31 ppm, também como díngulo (*d*,  $^3J = 8,1$ ). A metila do grupamento acetila encontra-se registrada como um singlet (*s*) em 2,14 ppm. Na Figura 10 são resumidas as atribuições realizadas de cada um dos sinais dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto (**55**).



**Figura 10.** Atribuições dos sinais dos espectros de (a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e (b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (55).

Com o objetivo de obter melhores rendimentos na reação de acoplamento de Sonogashira,<sup>103</sup> optou-se pela proteção do grupamento hidroxila no álcool propargílico (54) utilizando para isso o diidro-4*H*-pirano<sup>104</sup> (DHP) para o posterior acoplamento com (53) (Esquema 59).

#### Esquema 59

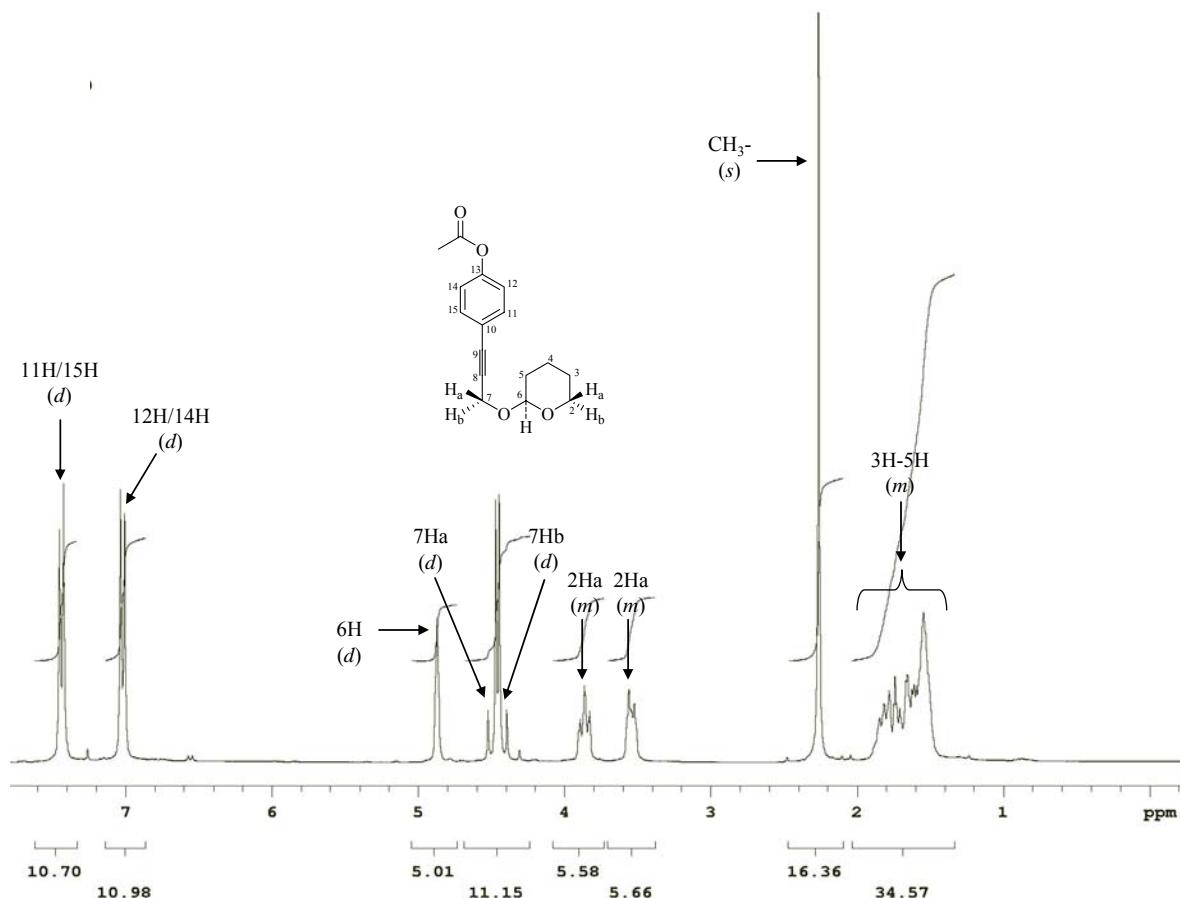


O alquino (64) foi isolado como um óleo viscoso amarelo em 82% de rendimento e sua estrutura foi confirmada a partir de seus espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Assim, no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 11) são observados os prótons do anel do grupamento tetraidropiranila em campo alto e intermediário do espectro. Os prótons ( $7-\text{H}_a$  e  $7-\text{H}_b$ ) do carbono metilênico propargílico, que agora são diastereotópicos, como consequência do carbono assimétrico (6-C) presente no grupamento tetraidropiranila, aparecem como dubletos ( $d$ )

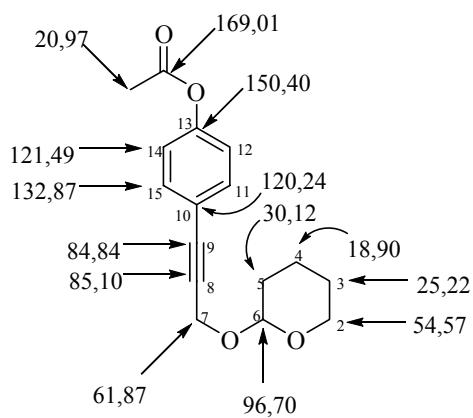
<sup>104</sup> VanBoom, J.H.; Herschied, J. H. M. *Synthesis*, **1973**, 169.

em 4,48 e 4,40 ppm com uma constante de acoplamento geminal de 15,8 Hz. Na região aromática do espectro podem ser observados os sinais dos prótons do anel aromático na forma de dubletes (*d*) em 7,42 (11-H/15-H) e 7,01 ppm (12-H/14-H), com uma constante de acoplamento vicinal de 8,4 Hz (Figura 11).



**Figura 11.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) a atribuições para (64).

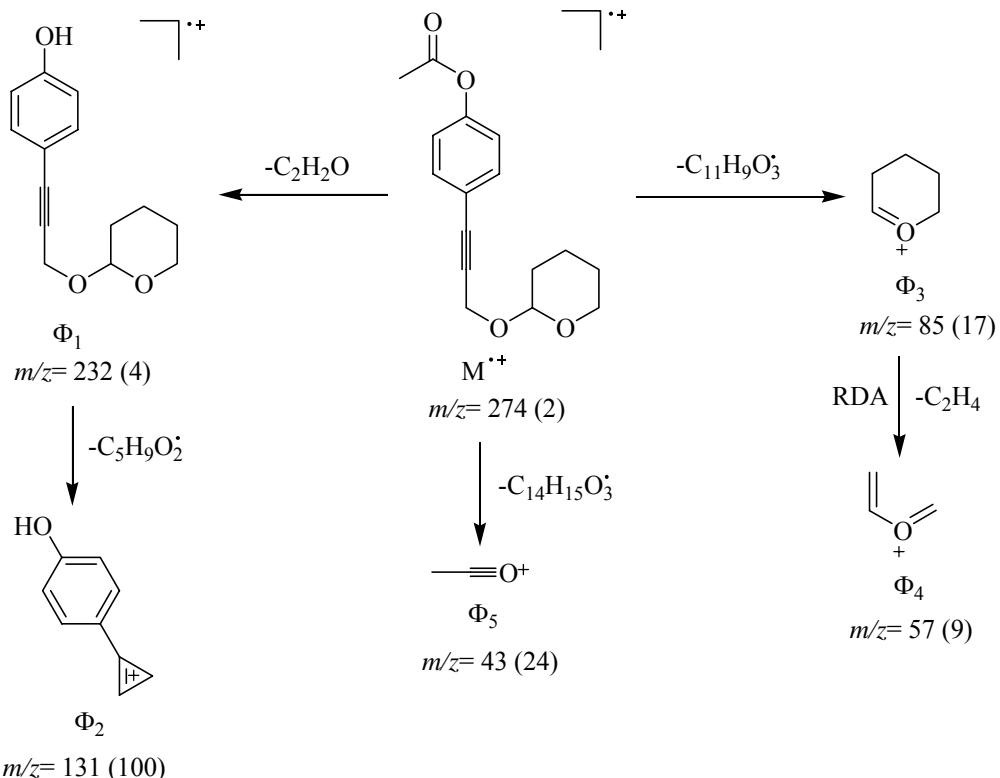
Em campo intermediário do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de (64) aparecem os sinais dos dois carbonos *sp*, em 85,10 (8-C) e 84,84 ppm (9-C), pertencentes a porção propargílica da molécula. Na Figura 12 são resumidas as atribuições realizadas dos sinais registrados no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de (64).



**Figura 12.** Atribuições dos sinais dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto (64).

O espectro de massas de (64) registra o íon molecular de baixa intensidade ( $m/z$  274) correspondente a sua fórmula condensada ( $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ). A principal fragmentação do íon molecular consiste na perda sucessiva de uma molécula de ceteno e de um radical 2-tetraidropiranoxila, gerando os fragmentos correspondentes  $\Phi_1$  ( $m/z$  232) e  $\Phi_2$  ( $m/z$  131), sendo este último, o pico de base. No Esquema 60 é apresentada uma possível rota de fragmentação para este íon molecular.

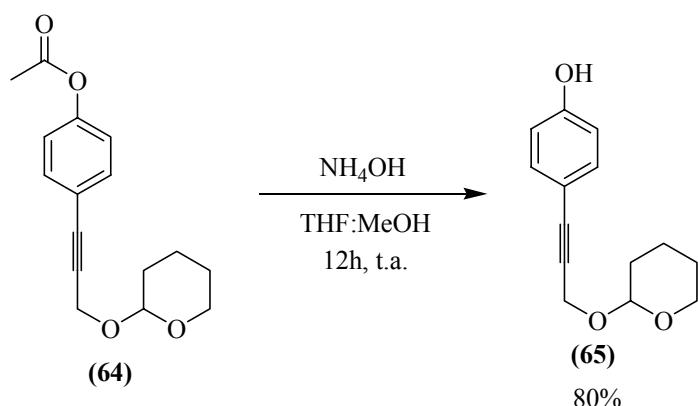
**Esquema 60**



Uma vez obtido e devidamente caracterizado o composto (**64**), realizou-se a remoção de forma seletiva dos grupamentos acila ou tetraidropiranila com o objetivo de observar qual seria a melhor opção a ser utilizada nas etapas subsequentes da síntese.

Inicialmente, o composto (**64**) foi tratado com NH<sub>4</sub>OH em THF:MeOH<sup>105</sup> visando remover o grupamento acetila de maneira seletiva, para levar ao fenol (**65**) desejado em 80% de rendimento (Esquema 61).

**Esquema 61**

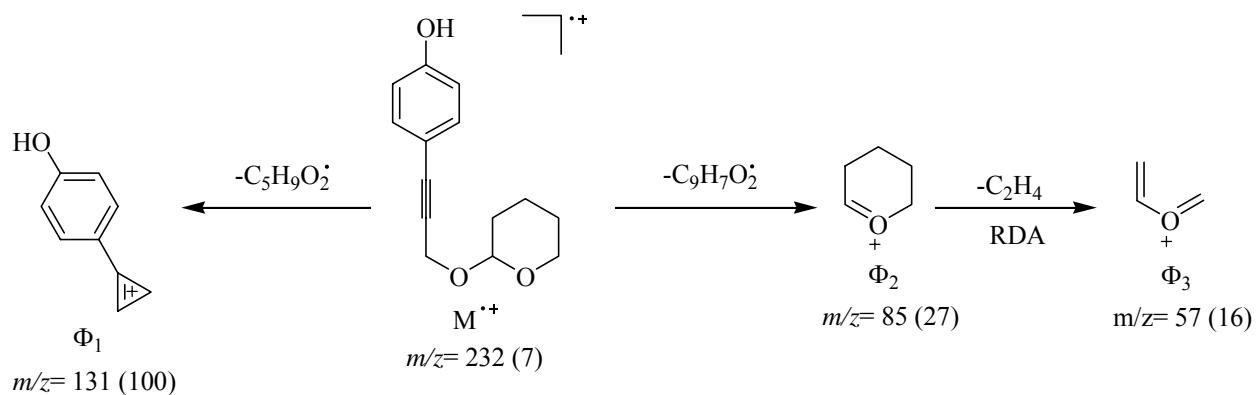


A caracterização estrutural deste composto foi realizada por espectrometria de massas e por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

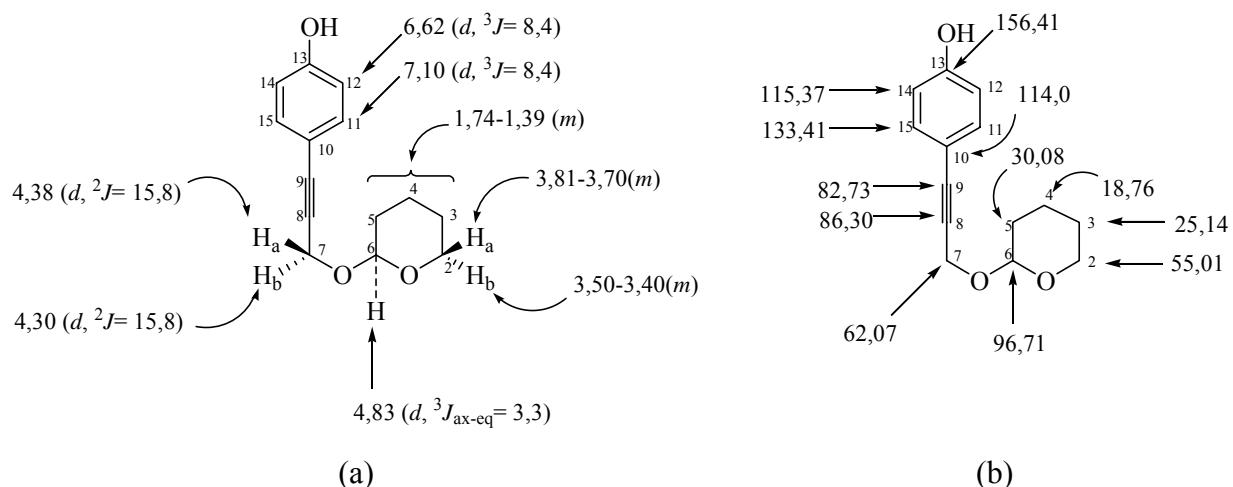
O espectro de massas de (**65**) registra o pico do íon molecular com relação carga massa (*m/z*) de 232, correspondente a fórmula condensada (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>) do composto esperado. A possível perda de um radical 2-tetrahidropiranoxila a partir do íon molecular geraria o íon pico de base **Φ<sub>1</sub>** (*m/z* 131) (Esquema 62). A clivagem α ao oxigênio do grupo tetrahidropirano é outro processo que se observa na fragmentação do íon molecular para formar o cátion **Φ<sub>2</sub>** (*m/z* 85) que ao sofrer uma reação do tipo *retro-Diels-Alder* (RDA) gera o fragmento **Φ<sub>3</sub>** (*m/z* 57).

<sup>105</sup> Haslam, E.; Makinson, K.; Naumann, M. O.; Cunningham, J., *J. Chem. Soc.*, **1964**, 2137-2146.

**Esquema 62**



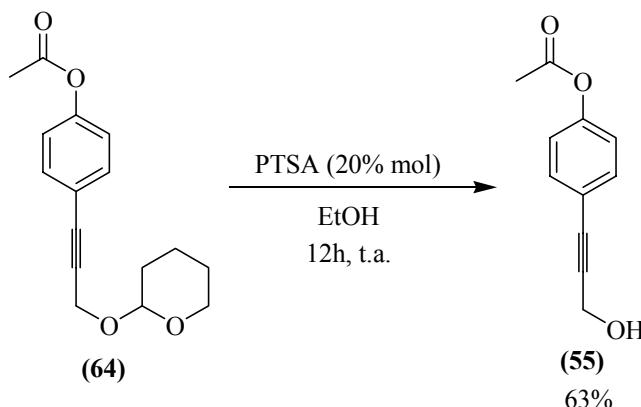
A estrutura do composto (**65**) foi confirmada pela análise detalhada de seus espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN  $^1\text{H}$  pode-se observar o desaparecimento dos prótons metilênicos do grupamento acetila que no composto precursor (**65**) ressonam como singlete (*s*) em 2,23 ppm. Da mesma forma no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , desaparecem os sinais dos carbonos pertencentes ao grupamento acetila, indicando isto que o grupamento acetila foi removido como planejado. Os sinais dos prótons e carbonos pertencentes ao anel aromático e pirânico, como também os prótons metilênicos do fragmento propargílico, encontram-se registrados, respectivamente, nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Na Figura 13 são resumidas as atribuições de cada um destes sinais.



**Figura 13.** Atribuições dos sinais dos espectros de (a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e (b) RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto (**65**).

A hidrólise ácida do grupamento tetraidropiranila (THP) em (**64**) foi realizada utilizando-se quantidades catalíticas do ácido *p*-toluensulfônico (PTSA) em etanol<sup>106</sup> (Esquema 63) para levar a formação do alquino (**55**) em um rendimento global de 52%, superior ao obtido em sua preparação direta através da reação descrita no Esquema 56.

**Esquema 63**

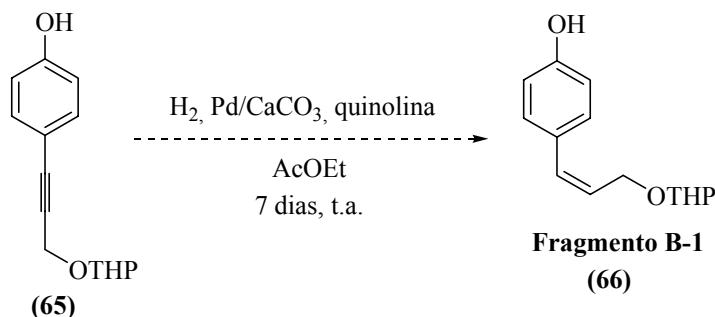


Os dados espectroscópicos (MS, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) coincidem com os anteriormente descritos para o composto (**55**).

As sínteses dos alquinos (**55**) e (**65**) foram realizadas com o objetivo de submetê-los a um processo de adição *syn* de hidrogênio para levar aos alquenos com a estereoquímica *Z* desejada existente nos fragmentos B-2 e B-1 (Esquema 45).

Inicialmente, tentou-se realizar a reação de hidrogenação da tripla ligação em (**65**) na tentativa de obter o alqueno *Z*-(**66**) (Fragmento B-1) utilizando-se o catalisador de Lindlar<sup>107</sup> (Pd/CaCO<sub>3</sub>, quinolina) (Esquema 64).

**Esquema 64**



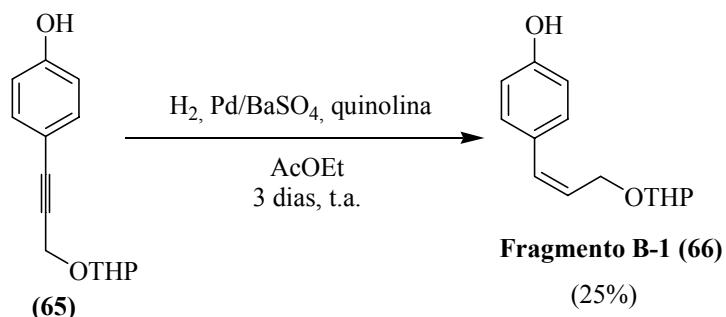
<sup>106</sup> Gala, D.; Steinmann, M.; Jaret, R.S. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4488 – 4490.

<sup>107</sup> Fürstner, A.; Rumbo, A. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2608-2611.

A análise por GC-MS do produto bruto da reação obtido após o sistema reacional permanecer sete dias sob atmosfera de hidrogênio sob agitação constante, permitiu concluir que não existiu nenhuma modificação estrutural do acetileno (**65**), podendo-se recuperar a totalidade do substrato a hidrogenar.

A pouca reatividade que o acetileno (**65**) apresentou em relação à hidrogenação através do catalisador de Lindlar levou ao estudo de outro sistema catalítico com um maior potencial de hidrogenação. Estudos realizados sobre catalisadores de paládio suportados em carbonato de cálcio (catalisador de Lindlar) e sobre sulfato de bário revelaram que este último tem maior capacidade de hidrogenação que o sistema catalítico de Lindlar.<sup>108</sup> Assim, uma nova tentativa para hidrogenar de maneira estereosseletiva o alquino (**65**) foi realizada, desta vez empregando o sistema catalítico Pd/BaSO<sub>4</sub> e quinolina<sup>109</sup> (Esquema 65).

**Esquema 65**

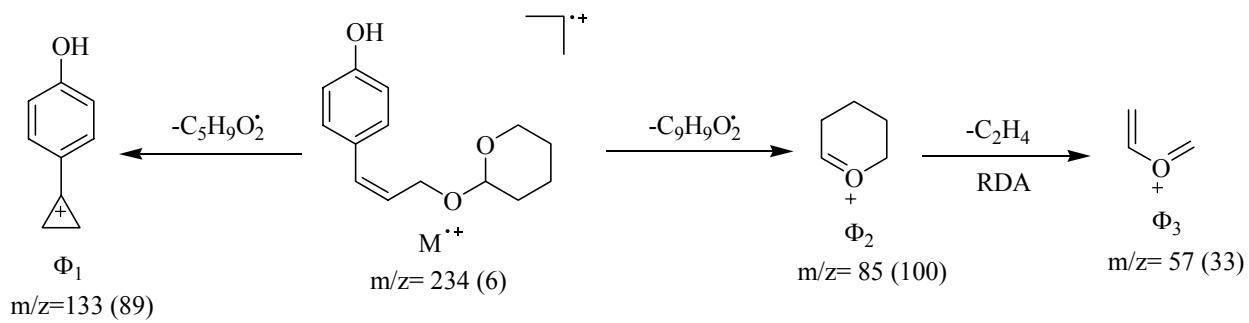


A reação foi monitorada através de GC-MS podendo-se estabelecer o consumo do acetileno (**65**) após três dias de reação a partir do desaparecimento do pico correspondente ao material de partida e pelo aparecimento de um pico cromatográfico que registra em seu espectro de massa o íon molecular com uma relação carga massa (*m/z*) de 234, que coincide com o peso molecular de (**66**). Foi possível também associar o íon pico de base do espectro ao cátion tetraidropiranílico  $\Phi_2$  (*m/z* 85) que resulta da clivagem  $\alpha$  ao oxigênio do grupo tetraidropirano (Esquema 66).

**Esquema 66**

<sup>108</sup> Ulan, J. G.; Kuo, E.; Maier, W. F. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3126-3132.

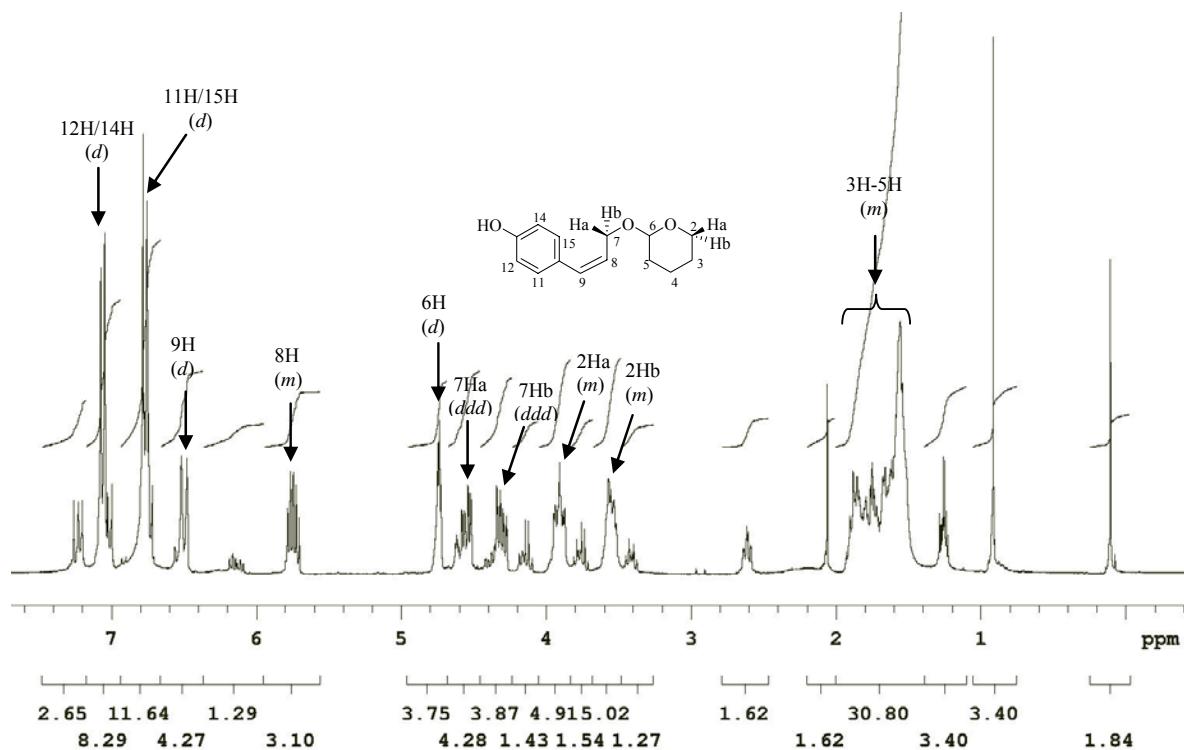
<sup>109</sup> Corlay, H.; Motherwell, W. B.; Pennell, A.; Shipman, M.; Slawin, A.; Williams, D. J. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 4883-4902.



O alqueno Z-(**66**) foi isolado na forma de um óleo amarelado e em baixo rendimento (25%) tendo a sua estrutura confirmada através de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

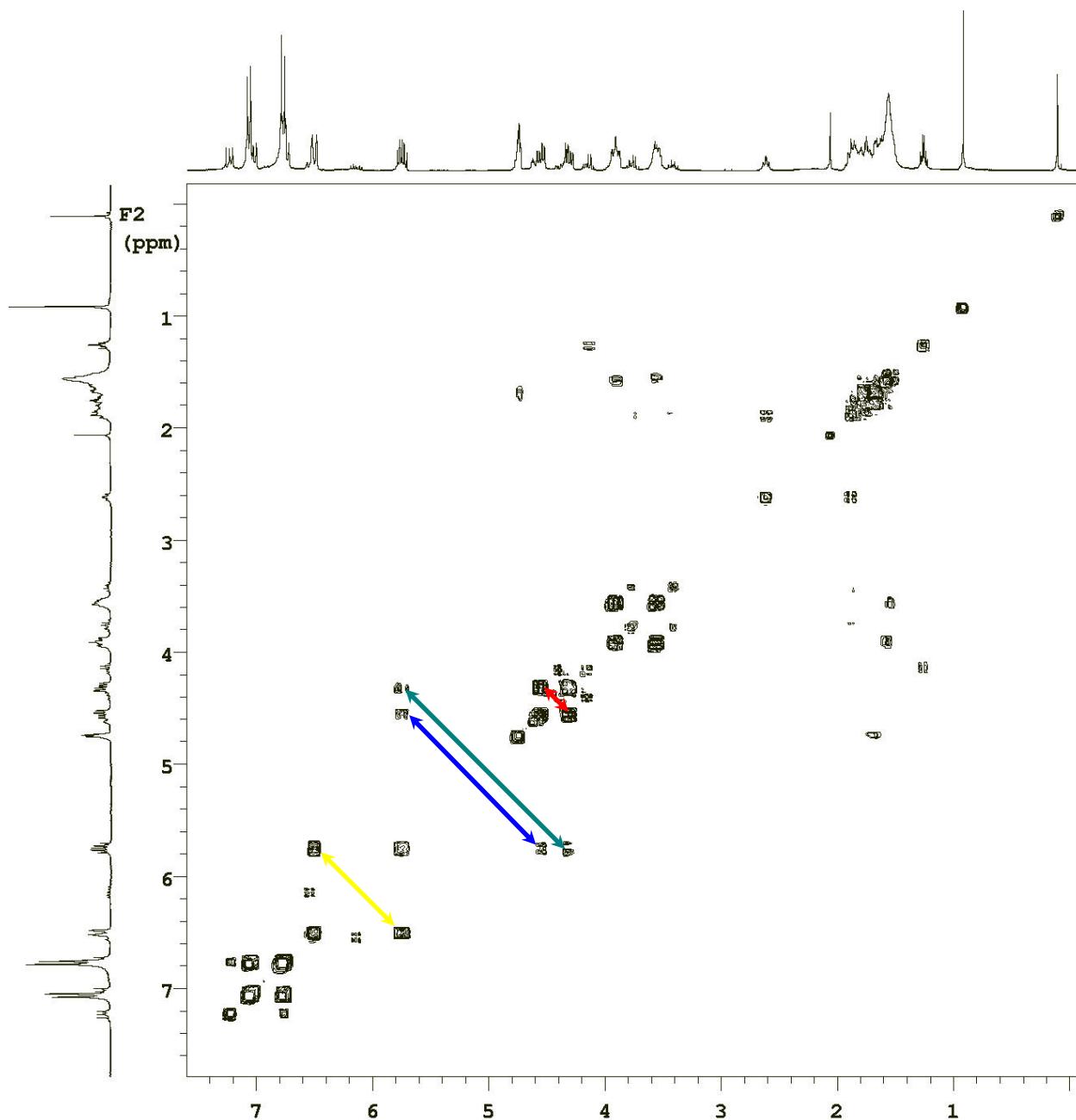
No espectro RMN  $^1\text{H}$  os sinais dos prótons vinílicos denominados 8-H e 9-H, aparecem como um multiplet (*m*) em 5,78-5,70 ppm e dubbleto (*d*) em 6,50 ppm, respectivamente. A constante de acoplamento vicinal entre estes hidrogênios apresenta um valor de 11,7 Hz, a qual confirma que a disposição espacial entre os prótons vinílicos é Z.

Os prótons metilênicos denominados 7-H<sub>a</sub> e 7-H<sub>b</sub>, pertencentes ao grupamento alílico da molécula são diastereotópicos e ressonam separadamente como um triplo dubbleto (*ddd*) em 4,55 e 4,31 ppm, com um valor de constante de acoplamento geminal de 12,9 Hz, vicinal com o próton 8-H de 6,2 Hz e de longa distância a quatro ligações com o próton 9-H igual a 1,8 Hz. Os sinais dos prótons do anel aromático são observados na forma de dubbletos (*d*) em 7,06 ppm (11H/15H) e 6,77 ppm (12H/14H) com uma constante de acoplamento vicinal de 8,4 Hz. Em campo alto e intermediário do espectro aparecem os sinais característicos dos prótons do grupamento tetraidropiranila (Figura 14).



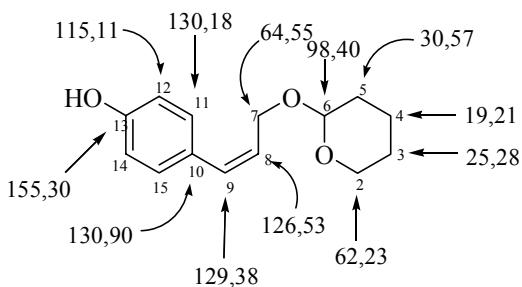
**Figura 14.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (*Z*)-4-[3-(tetrahidro-2H-2-piranoloxi)-prop-1-enil]fenol (**66**).

Os acoplamentos dos núcleos de hidrogênio na molécula (**66**) são mais claramente observados no espectro COSY (Figura 15), onde podem ser evidenciadas as correlações entre o próton vinílico 8-H com os prótons metilênicos 7- $H_a$  e 7- $H_b$  (linhas destacada em azul e verde), a correlação vicinal entre os prótons vinílicos 8-H e 9-H (linha destacada em amarelo), como também a correlação geminal entre os prótons metilênicos 7- $H_a$  e 7- $H_b$  (linha destacada em vermelho), entre outras.



**Figura 15.** Espectro de COSY do (*Z*)-4-[3-(tetrahidro-2*H*-2-piranoloxi)-prop-1-enil]fenol (**66**).

A análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de (**66**) está em concordância com a estrutura proposta onde são observados os carbonos vinílicos, 8-C (126,53 ppm) e 9-C (129,38 ppm), como também o carbono metilênico 7-C (64, 55 ppm) que formam o fragmento alílico da molécula (Figura 16).

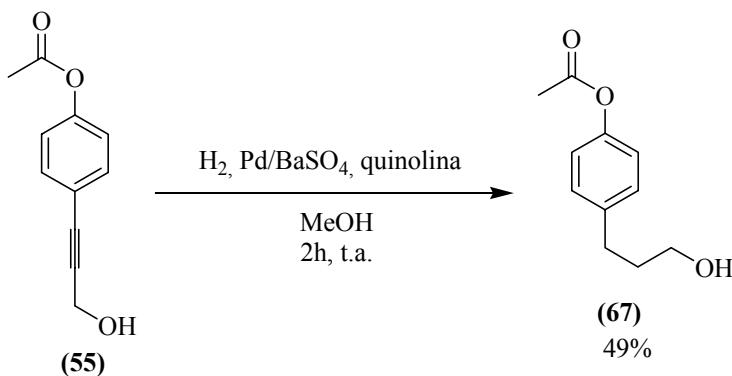


**Figura 16.** Atribuições para os sinais de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto (66).

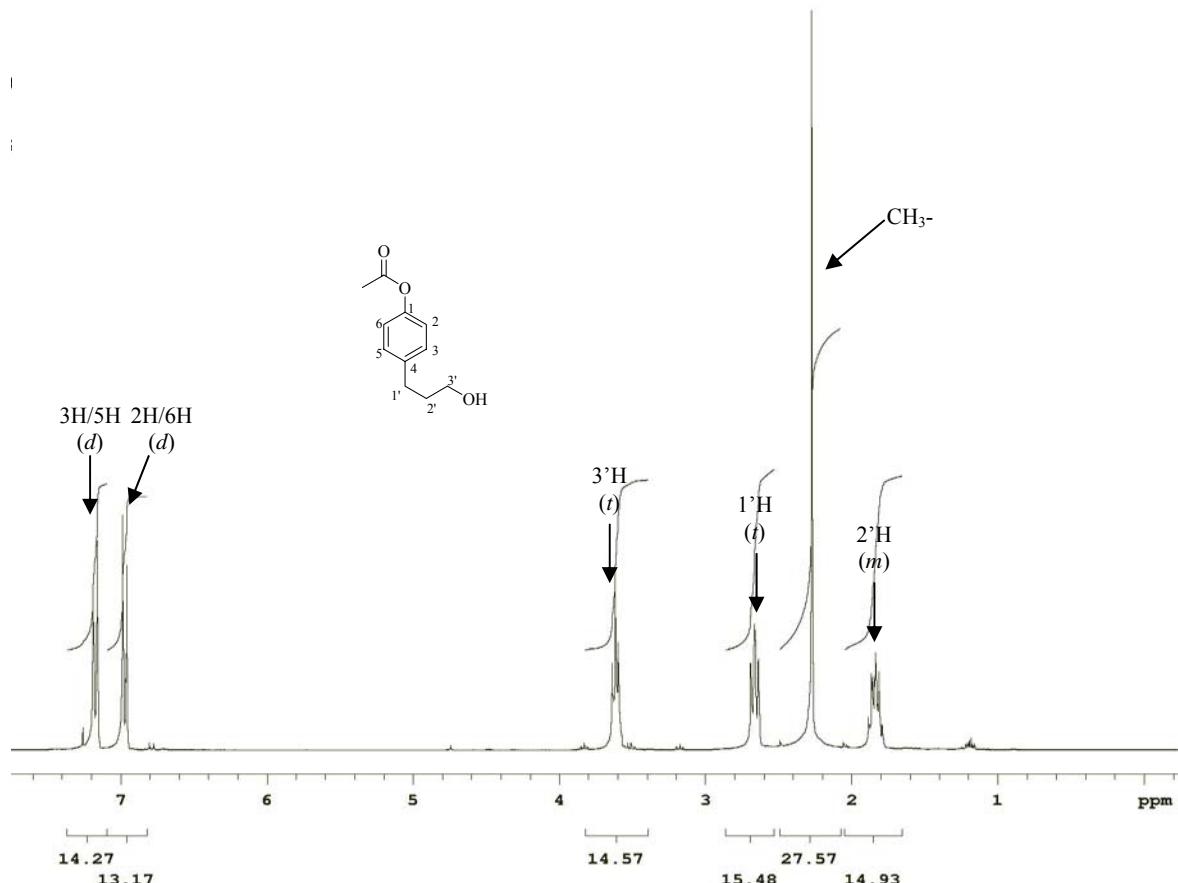
Com a caracterização de (66) tentou-se realizar a reação de hidrogenação controlada da tripla ligação do alquino (55) objetivando a obtenção da respectiva *cis*-olefina, correspondente ao fragmento B-2 (Esquema 45). Tendo como referência a experiência anterior, decidiu-se neste caso manter o mesmo sistema catalítico e utilizar metanol como solvente. Ao final de duas horas de reação o produto bruto resultante foi analisado por GC-MS. Esta análise permitiu estabelecer o consumo do acetileno (55) no tempo de reação indicado, mas não foram encontrados indícios da formação do fragmento B-2.

A partir da análise do espectro de massas do produto obtido na reação pode-se observar o íon molecular de relação massa carga ( $m/z$ ) igual a 194, dois unidades acima do valor esperado para o fragmento B-2. Esta observação foi o indício de que a reação de hidrogenação não se deteve no alqueno desejado e prosseguiu até a saturação da tripla ligação de (55) (Esquema 67).

**Esquema 67**



O composto (67) foi obtido em um rendimento de 49% e a sua estrutura foi confirmada pela análise de seu espectro de RMN  $^1\text{H}$ , onde foram observados dois triplets em 2,66 ppm ( $^3J = 7,65$  Hz) e 3,62 ppm ( $^3J = 6,45$  Hz) e um multiplet em 1,89-1,79 ppm. Com valores de integrais que forneceram uma relação para dois prótons entre eles, o que indica a formação de três grupos metilênicos como consequência da hidrogenação completa da tripla ligação em (55) (Figura 17).



A análise do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  revalida as conclusões anteriores ao registrar-se em campo alto e intermediário os sinais dos três carbonos saturados do grupamento 3-hidróxi-propílico presente na estrutura de (67), em 61,78 ( $3'$ -C), 33,94 ( $2'$ -C) e 31,26 ( $1'$ -C) ppm. Também são registrados neste espectro os sinais dos carbonos correspondentes ao anel aromático e ao grupamento acetila (Figura 18).

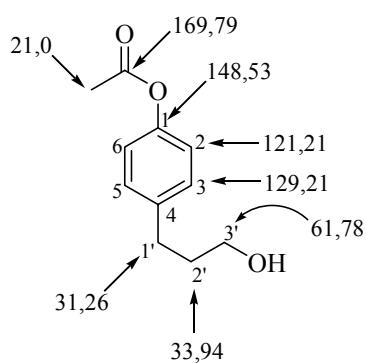


Figura 18. Atribuições dos sinais no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para o composto (67).

## **6. CONCLUSÕES**

Os resultados obtidos no presente estudo objetivando a síntese total da macrolactona combretastatina D-2 (**1**) podem ser resumidos nas seguintes conclusões:

- 1) A síntese do fragmento A na forma de trifluoroborato de potássio (**51**) e ácido borônico (**50**) foi realizada com rendimentos globais de 34 e 19%, respectivamente. Desta forma, o 5-formiltrifluoroborato de potássio (**48**) mostrou ser um melhor substrato para a preparação do fragmento A.
- 2) As metodologias de acoplamento de Sonogashira para a preparação de fenilacetilenos e a reação de hidrogenação catalítica estereoseletiva destes, podem ser utilizadas na preparação dos fragmentos B-1 e B-2.

## **7. PERSPECTIVAS**

- 1) Estudar mais detalhadamente a influência da quantidade de catalisador, temperatura e natureza do solvente na reação de hidrogenação de fenilacetilenos internos, com o propósito de obter condições reacionais que permitam a preparação dos fragmentos B-1 e B-2 em melhores rendimentos globais.
- 2) Otimizar as etapas que compõem a metodologia de preparação do fragmento A.
- 3) Realizar o acoplamento dos fragmentos A e B-1 (ou B-2) na tentativa de síntese do anel lactônico de 15 membros correspondente ao produto natural combretastatina D-2 (**1**).
- 4) Ampliar os alcances sintéticos da metodologia proposta realizando sínteses de derivados estruturais da combretastatina D-2 (**1**) e propiciar o estudo de suas atividades biológicas, especialmente sobre células tumorais.
- 5) Aproveitar a geração de (**67**) na preparação da diidro-combretastatina D-2.

## 8. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Os reagentes utilizados nas reações descritas neste trabalho foram de grau de síntese, das marcas Aldrich, Acros Organics e Frontier Scientific.

Os solventes utilizados nas reações, e como eluentes nas purificações por cromatografia em coluna, foram das marcas Dinâmica e Cinética. Alguns destes solventes foram purificados de acordo com os métodos usuais.<sup>110</sup> O diclorometano (DCM) e a *N,N*-dimetilformamida (DMF) foram destilados de hidreto de cálcio (CaH<sub>2</sub>). A trietilamina (Et<sub>3</sub>N) foi destilada de KOH. O tolueno foi refluxado e destilado de sódio metálico.

Quando indicado, as reações foram monitoradas por cromatografia em camada fina usando placas de sílica gel 60, com espessura 0,25 mm, sobre placa de alumínio com indicador de fluorescência GF<sub>254</sub> Merck. Para a revelação das placas, utilizou-se luz ultravioleta e solução de vanilina.

As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel (60-230 Mesh) como fase estacionária e uma mistura hexano/acetato de etila como eluente, com aumento gradual da polaridade, para os compostos que assim permitiram.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H (300 MHz), <sup>13</sup>C (75 MHz), <sup>19</sup>F (282 MHz) e <sup>11</sup>B (96 MHz) foram registrados em um aparelho Varian Unity Plus 300 MHz. Os valores das constantes de acoplamento (*J*) foram registrados em hertz (Hz). Os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do CDCl<sub>3</sub> (7,258 ppm) e dimetilsulfóxido (2,54 ppm) no caso do espectro de próton, e em relação ao pico central do CDCl<sub>3</sub> (77,0 ppm) e dimetilsulfóxido (40,45 ppm) no caso do espectro de carbono.

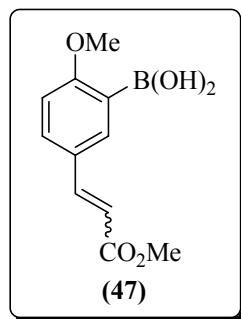
No caso dos espectros de <sup>19</sup>F, os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão em relação ao ácido trifluoroacético (0,0 ppm) utilizado como referência externa. Para os espectros de <sup>11</sup>B, os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão em relação ao BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (0,0 ppm) utilizado como referência externa.

Os espectros de massas de baixa resolução foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu GC-17A acoplado ao detector seletivo de massas Shimadzu GCMS-QP5050, operado com energia de ionização de 70 eV, hélio 5,0 como gás de arraste e uma coluna VB-5 de 30m e 0,25μm de espessura do filme.

---

<sup>110</sup> Perrin, D. L.; Amadorego, W. L.; Perrin, D. R. "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press, Oxford, 1966.

## **8.1 PREPARAÇÃO DO ÁCIDO (E/Z) 2-METÓXI-5-(3-METÓXI-3-OXOPROP-1-ENIL)FENIL-BORÔNICO (47) POR MEIO DA REAÇÃO DE WITTIG<sup>96</sup>**

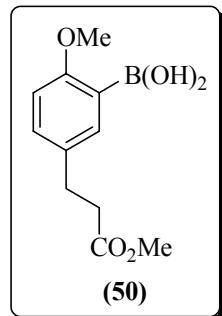


Em um balão de 50 mL contendo uma solução do ácido 5-formil-2-metoxifenilborônico (**46**) (2,87 mmol, 0,96 g) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) foi adicionado a ilida estabilizada metil(trifenilfosforanilideno)acetato (Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Me) (2,22 mmol, 0,4 g). A mistura foi agitada durante 12 horas. Após este período, o solvente foi removido e o sólido residual purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetato de etila (4:1). O produto desejado (**47**) foi isolado como um sólido branco. Rendimento: 0,31 g (60%).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ 7,87 (s, 2H); 7,81 (s, 1H); 7,74 (d, *J*<sup>3</sup>= 8,6 Hz, 1H); 7,61 (d, *J*<sup>3</sup>= 16 Hz, 1H); 7,01 (d, *J*<sup>3</sup>= 8,6 Hz, 1H); 6,45 (d, *J*<sup>3</sup>= 16 Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,70 (s, 3H);

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ 167,05; 165,05; 144,61; 135,30; 132,04; 126,12; 123,13; 114,92; 110,82; 55,60; 51,40; **RMN <sup>11</sup>B (96 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ -11,54.

## **8.2 PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 2-METÓXI-5-(3-METÓXI-3-OXOPROPIL)FENIL-BORÔNICO (50).<sup>101</sup>**

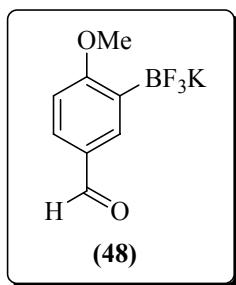


Em um balão fundo redondo de 50 mL contendo uma solução do ácido (*E/Z*) 2-metóxi-5-(3-metóxi-3-oxoprop-1-enil)fenil-borônico (**47**) (1,31 mmol, 0,31 g) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) foram adicionados 0,062 g de Pd/C (10% de paládio). O ar presente no sistema foi removido sob vácuo e a mistura reacional mantida sob atmosfera de hidrogênio por 3 dias. Após este período, o

solvente foi removido e o sólido residual purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetato de etila (10:1). O produto desejado (**50**) foi isolado como um sólido amarelado. Rendimento: 0,1 g (32%).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,65 (d,  $J^4=2,1$ , 1H); 7,08 (d,  $J^3=8,1$ , 1H); 6,79 (dd,  $J^3=8,1$  Hz,  $J^4=2,1$  Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,73 (s, 3H) 2,86 (q,  $J^3=7,1$  Hz, 2H); 2,60-2,53 (m, 2H); **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 173,37; 162,98; 136,46; 132,51; 129,11; 113,76; 55,44; 51,51; 35,89; 29,95; **RMN  $^{11}\text{B}$  (96 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ 7,017.

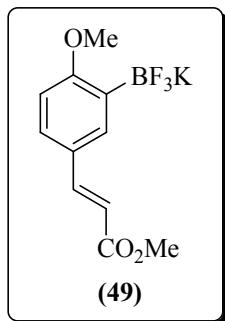
### 8.3 PREPARAÇÃO DO 5-FORMIL-2-METOXIFENILTRIFLUOROBORATO DE POTÁSSIO (**48**)<sup>38</sup>



Em um balão fundo redondo de 125 mL, dissolveu-se o ácido 5-formil-2-metoxiborônico (**46**) (4,24 mmol, 1,0 g) em metanol (15 mL). Em seguida, foi adicionada lentamente e sob agitação, uma solução aquosa de KHF<sub>2</sub> (2,4 mol·L<sup>-1</sup>, 7 mL) utilizando-se um funil de adição. A mistura foi agitada durante 30 minutos. Neste tempo formou-se um sólido branco correspondente ao produto desejado (**48**). O sólido branco foi isolado por filtração e lavado com éter etílico (3 x 10 mL) e seco sob alto vácuo durante 12 horas. Rendimento: 1,0 g (98%).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ 9,78 (s, 1H); 7,87 (d,  $J^4=2,5$  Hz, 1H); 7,66 (dd,  $J^3=8,7$  Hz,  $J^4=2,5$  Hz, 1H); 6,91 (d,  $J^3=8,7$  Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ 192,2; 168,1; 137,8 (br); 135,1; 131,0; 128,5; 109,6; 55,1; **RMN  $^{19}\text{F}$**  (282 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -138,2; **RMN  $^{11}\text{B}$  (96 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ 7,23.

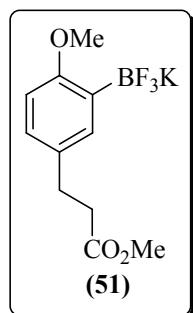
#### **8.4 PREPARAÇÃO DO (E) 2-METÓXI-5-(3-METÓXI-3-OXOPROP-1-ENIL)FENIL-TRIFLUOROBORATO DE POTÁSSIO (49) POR MEIO DA REAÇÃO DE WITTIG<sup>98</sup>**



Em um balão de 50 mL contendo uma mistura DMF-tolueno (1:1) (6 mL) foram adicionados o formil-aryl-trifluoroborato de potássio (**48**) (2,1 mmol, 0,5 g) e a ilida estabilizada metil(trifenilfosforanilideno)acetato ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ) (2,5 mmol, 0,83 g). A mistura foi então aquecida a 110 °C durante 24 horas sob agitação constante. Após este período, os solventes foram removidos sob vácuo. O sólido residual foi então lavado com diclorometano (3 x 20 mL) e coletado por filtração para levar ao produto desejado (**49**) na forma de sólido branco após secagem sob alto vácuo. Rendimento: 0,5 g (81%).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  7,55 (*d*,  $J^3 = 15,8$  Hz, 1H); 7,54 (*s*, 1H); 7,42 (*d*,  $J^3 = 8,1$  Hz, 1H); 6,75 (*d*,  $J^3 = 8,1$  Hz, 1H); 6,26 (*d*,  $J^3 = 15,8$  Hz, 1H); 3,69 (*s*, 3H); 3,67 (*s*, 3H); **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  167,32; 165,22; 146,29; 133,55; 128,47; 124,74; 112,55; 109,68; 54,76; 51,24; **RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  -137,79; **RMN  $^{11}\text{B}$  (96 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  -14,56.

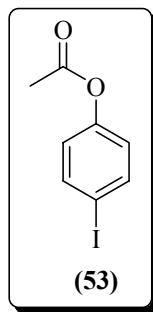
#### **8.5 PREPARAÇÃO DO 2-METÓXI-5-(3-METÓXI-3-OXOPROPIL)FENIL-TRIFLUOROBORATO DE POTÁSSIO (51) A PARTIR DE HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DE (49)<sup>100</sup>**



Em um balão fundo redondo de 25 mL contendo uma solução de (*E*)-2-metóxi-5-(3-metóxi-3-oxoprop-1-enil)fenil-trifluoroborato de potássio (**49**) (1,62 mmol; 0,48 g) em CH<sub>3</sub>CN (10 mL) foram adicionados 0,1 g de Pd/C (10% de paládio). O ar presente no balão foi removido sob vácuo e a mistura reacional mantida sob atmosfera de hidrogênio por 3 dias. Após este período, o solvente foi removido sob vácuo e o sólido residual foi dissolvido em acetona quente. As impurezas insolúveis em acetona foram removidas por filtração em celite e a solução orgânica resultante concentrada em um rotaevaporador até o ponto próximo da saturação quando foi adicionado éter etílico (20 mL) até não ser mais observada precipitação. O sólido branco (**51**) foi coletado por filtração e secado por alto vácuo. Rendimento: 0,2 g (42%).

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

## 8.6 PREPARAÇÃO DO ACETATO DE 4-IODOFENILA (53). ACETILAÇÃO DE 4-IODOFENOL (52)<sup>102</sup>



Em um balão fundo redondo de 50 mL contendo uma solução de 4-iodofenol (**52**) (4,55 mmol, 1 g) e iodo (0,40 mmol, 0,1 g) sob agitação adicionou-se anidrido acético (5,29 mmol, 0,5 mL). A mistura foi agitada durante 5 horas a temperatura ambiente. Após este período, adicionou-se uma solução saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 mL) e em seguida a reação foi neutralizada pela adição de uma solução de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 5 mL). O produto foi extraído com acetato de etila (2 x 20 mL) e a fase orgânica lavada com solução saturada de cloreto de sódio (50 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO<sub>4</sub> e solvente removido em rotaevaporador. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetato

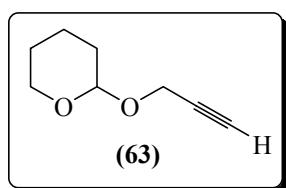
de etila (40:1). O composto (**53**) isolado apresentou-se como um óleo incolor. Rendimento: 1,1 g (92%).

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,68 (d, *J*<sup>3</sup> = 8,7 Hz, 2H); 6,86 (d, *J*<sup>3</sup>=8,7 Hz, 2H); 2,29 (*s*, 3H);

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 169,0; 150,36; 138,86 (2C); 123,70 (2C); 89,82; 21,03.

**LR/MS - *m/z* (intens. relativa):** 262(28) [M<sup>•+</sup>], 220(100), 93(53), 65(58), 63(44), 43(76).

## 8.7 PREPARAÇÃO DO TETRAHIDRO-2-(PROPINILOXI)-2-*H*-PIRANO (**63**)<sup>104</sup>



Em um balão fundo redondo de 100 mL contendo uma suspensão de Amberlyst *H-15* (1,22 g) e 2,3-diidro-4*H*-pirano (DHP) (57,94 mmol, 4,87 g) em hexano (10 mL) adicionou-se lentamente uma solução do álcool propargílico (**54**) (48,2 mmol, 2,7 g) em hexano (5 mL) utilizando um funil de adição. A mistura reacional foi agitada por 2 horas, após este período, a resina foi filtrada e o solvente removido. O composto desejado (**63**) foi destilado do óleo residual sob alto vácuo (80°C/ 25mmHg). Rendimento: 6,1 g (90%).

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 4,73-4,70 (*m*, 1H); 4,26 (*dd*, *J*=2,7 Hz, *J*=1,2 Hz, 2H); 3,65-

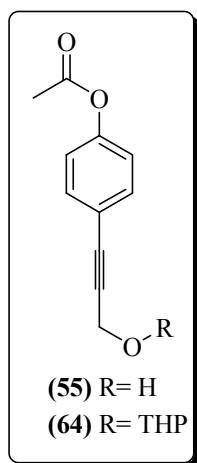
3,60(*m*, 2H); 2,39 (*dt*, *J*= 7,2 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1H); 1,62-1,60 (*m*, 2H); 1,56-1,50 (*m*, 4H). **RMN**

**<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 18,90; 25,33; 30,1; 53,88; 61,87; 73,93; 79,68; 96,71.

**LR/MS - *m/z* (intens. relativa):** 140(2) [M<sup>•+</sup>], 101(7), 86(9), 85(100), 83(18), 82(21), 81(17),

69(13), 67(21). 57(42), 56(66), 55(50), 53(22), 43(30), 41(81), 40(15).

## 8.8 PREPARAÇÃO DOS ACETATOS DE FENILA, 4-PROPINOXI SUSTITUIDOS (55 E 64) POR MEIO DA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO DE SONOGASHIRA<sup>84</sup>



**Acetato de 4-(3-hidroxi-prop-1-inil)fenila (55).** Em um de balão fundo redondo de 100 mL sob atmosfera de argônio contendo 3 mL de uma solução de trietilamina em CH<sub>3</sub>CN (1:1) foram adicionados CuI (30,53 mg, 6% mol) e PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (74,92 mg, 4% mol). Após 5 minutos foi adicionado 0,70 g (2,67 mmol) de acetato de 4-iodofenila (53) com o auxílio de uma seringa. A mistura resultante foi agitada por 2 minutos e após este período foi adicionado o álcool propargílico (54) (0,23 g, 1,64 mmol). A mistura reacional foi agitada por 12 horas sob atmosfera de argônio. Finalizado este período, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila (20 mL) e adicionou-se solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido. O óleo residual foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetato de etila (2:1). Obteve-se um óleo viscoso amarelo correspondente ao produto desejado (55). Rendimento: 0,15 g (29%).

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,31 (*d*, *J*<sup>3</sup> = 8,1 Hz, 2H); 6,80 (*d*, *J*<sup>3</sup> = 8,1 Hz, 2H); 4,90 (*s*, 2H); 2,14 (*s*, 3H); **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 171,34; 156,73; 133,52 (2C); 115,42 (2C); 113,41; 86,72; 53,25; 20,77.

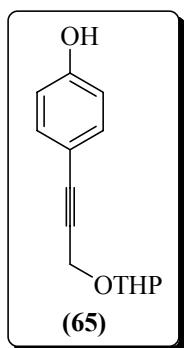
**LR/MS - *m/z* (intens. relativa):** 190(18) [M<sup>+</sup>], 175(46), 131(74), 130(100), 119(48), 102(48), 91(22), 77(32), 65(20), 43(60), 51(24).

**Acetato de 4-[(tetrahidro-2*H*-2-piraniloxi)-prop-1-inil]fenila (64).** Em um de balão fundo redondo de 100 mL sob atmosfera de argônio contendo 3 mL de uma solução de trietilamina em CH<sub>3</sub>CN (1:1) foram adicionados CuI (43,61 mg, 6% mol) e PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (107

mg, 4% mol). Apos 5 minutos foi adicionado 1,0 g (3,82 mmol) de acetato de 4-iodofenila (**53**) com o auxílio de uma seringa. A mistura resultante foi agitada por 2 minutos e após este período foi adicionado o acetileno tetrahidro-2-(propiniloxi)-2-H-pirano (**63**) (0,70 g, 5 mmol). A mistura reacional foi agitada por 12 horas sob atmosfera de argônio. Finalizado este período, a mistura reacional foi diluida com acetato de etila (20 mL) e adicionou-se solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL). A fase orgânica foi separada, secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido. O óleo residual foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetato de etila (40:1). obteve-se um óleo viscoso amarelo correspondente ao produto desejado (**64**). Rendimento: 0,82 g (82%).

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,42 (d, *J*<sup>3</sup> = 8,4 Hz, 2H); 7,01 (d, *J*<sup>3</sup> = 8,4 Hz, 2H); 4,86 (d, *J*<sup>3</sup> = 3,3 Hz, 1H); 4,48 (d, *J*<sup>2</sup> = 15,8 Hz, 1H); 4,40 (d, *J*<sup>2</sup> = 15,8 Hz, 1H); 3,88 – 3,81 (m, 1H); 3,55 – 3,50 (m, 1H); 2,23 (s, 3H); 1,9 – 1,45 (m, 6H); **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 169,01; 150,40; 132,87 (2C); 121,49 (2C); 120,24; 96,70; 85,10; 84,84; 61,87; 54,57; 30,12; 25,22; 20,97; 18,90.  
**LR/MS - m/z (intens. relativa):** 274(2) [M<sup>•+</sup>], 232(4), 173(8), 131(100), 102(10), 85(17), 77(9), 67(8), 57(9), 43(24).

## 8.9 PREPARAÇÃO DO 4-[3-(TETRAHIDRO-2H-2-PIRANILOXI)-PROP-1-INIL]FENOL (**65**). HIDRÓLISE BÁSICA DO GRUPAMENTO ACETILA EM (**64**)<sup>105</sup>



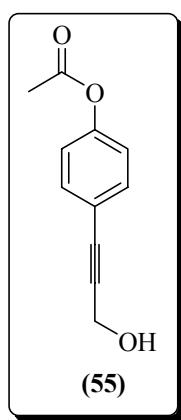
Em um balão fundo redondo de 100 mL contendo uma solução do acetato de 4-[(tetrahidro-2H-2-piraniloxyl)-prop-1-inil]fenila (**64**) (1,1 mmol, 0,3 g) em uma mistura de MeOH/THF (6 mL) (1:1) foi adicionado 3 mL de uma solução de NH<sub>4</sub>OH (25% de NH<sub>3</sub>). A mistura reacional foi agitada por 12 horas a temperatura ambiente e após este período tratada com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) e extraída com acetato de etila (3x 20 mL). A fase orgânica foi secada em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente removido. O óleo residual foi purificado por cromatografia em

coluna, utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetato de etila (5:1). O composto (**65**) foi isolado como um óleo incolor. Rendimento: 0,2 g (80%).

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,10 (d, *J*<sup>3</sup> = 8,4 Hz, 2H); 6,62 (d, *J*<sup>3</sup> = 8,4 Hz, 2H); 4,83 (d, *J*<sup>3</sup> = 3,3 Hz, 1H); 4,38 (d, *J*<sup>2</sup> = 15,8 Hz, 1H); 4,30 (d, *J*<sup>2</sup> = 15,8 Hz, 1H); 3,50 – 3,40 (m, 1H); 3,81 – 3,70 (m, 1H); 2,59 (s, 1H); 1,74 – 1,39 (m, 6H); **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 156,41; 133,41(2C); 155,37 (2C); 114,0; 96,71; 86,30; 82,73; 62,07; 55,01; 30,08; 25,14; 18,76.

**LR/MS - m/z (intens. relativa):** 232(7) [M<sup>+</sup>], 132(82), 131(100), 85(27), 77(24), 57(16).

## 8.10 REPARAÇÃO DO ACETATO DE 4-(3-HIDROXI-PROP-1-INIL)FENILA (**55**) POR MEIO DA HIDRÓLISE ÁCIDA DO GRUPAMENTO TETRAHIDRO-PIRANO EM (**64**)<sup>106</sup>

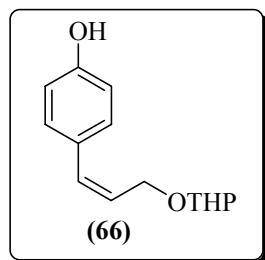


Em um balão fundo redondo de 100 mL contendo uma solução do acetato de 4-[(tetrahidro-2H-2-piraniloxi)-prop-1-inil]fenila (**64**) (5,47 mmol, 1,5 g) em etanol (20 mL) foi adicionado ácido *p*-toluensulfônico monohidratado (PTSA) (0,36 mmol, 0,069 g) (20% mol). A mistura reacional foi agitada por 12 horas a temperatura ambiente. Após este período, a reação foi neutralizada com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 20 mL). A fase orgânica foi secada sob MgSO<sub>4</sub>, filtrada e solvente evaporado. O óleo residual foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetato de etila (2:1). Rendimento: 0,66 g (63%).

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,31 (d, *J*<sup>3</sup> = 8,1 Hz, 2H); 6,80 (d, *J*<sup>3</sup> = 8,1 Hz, 2H); 4,90 (s, 2H); 2,14 (s, 3H); **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 171,34; 156,73; 133,52 (2C); 115,42 (2C); 113,41; 86,72; 53,25; 20,77.

**LR/MS -  $m/z$  (intens. relativa):** 190(18) [ $M^{+}$ ], 175(46), 131(74), 130(100), 119(48), 102(48), 91(22), 77(32), 65(20), 43(60), 51(24).

### **8.11 PREPARAÇÃO DO (Z)-4-[3-(TETRAHIDRO-2H-2-PIRANILOXI)-PROP-1-ENIL]FENOL (66). HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DA TRIPLA LIGAÇÃO EM (65) ATÉ A CIS-OLEFINA CORRESPONDENTE<sup>109</sup>**

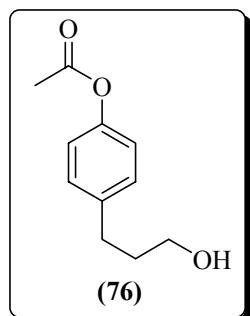


Em um balão fundo redondo de 50 mL foram adicionados 0,15 g de Pd/BaSO<sub>4</sub> (5% de paládio) e quinolina (0,85 mmol, 0,1 mL) e acetato de etila (6 mL). Em seguida foi adicionado (0,86 mmol, 0,2 g) de 4-[3-(tetrahidro-2H-2-piranioxi)-prop-1-inil]fenol (**65**). O ar presente no sistema foi removido sob vácuo e a mistura reacional mantida sob atmosfera de hidrogênio por 3 dias. Após este período, o catalisador foi removido por filtração em celite e o solvente evaporado. O óleo residual foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetato de etila (2:1). O composto (**66**) foi isolado como um óleo amarelo. Rendimento: 50 mg (25%).

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,06 (d,  $J^3 = 8,4$  Hz, 2H); 6,77 (d,  $J^3 = 8,4$  Hz, 2H); 6,50 (d,  $J^3 = 11,7$  Hz, 1H); 5,78 – 5,70 (m, 1H); 4,74 (d,  $J^3 = 3,3$  Hz, 1H); 4,55 (ddd,  $J^2 = 12,9$  Hz,  $J^3 = 6,2$  Hz,  $J^4 = 1,8$  Hz, 1H); 4,31 (ddd,  $J^2 = 12,9$  Hz,  $J^3 = 6,2$  Hz,  $J^4 = 1,8$  Hz, 1H); 3,95 – 3,87 (m, 1H); 3,60 – 3,20 (m, 1H); 1,93 – 1,54 (m, 6H); **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 155,30; 130,90; 130,18 (2C); 129,38; 126,53; 115,11 (2C); 64,55; 62,23; 30,57; 25,28; 19,21.

**LR/MS -  $m/z$  (intens. relativa):** 234(6) [ $M^{+}$ ], 134(73), 133(89), 105(30), 85(100), 77(23), 67(42), 57(33), 43(40).

## **8.12 OBTENÇÃO DO ACETATO DE 4-(3-HIDROXI-PROPIL)FENILA (67) POR A HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DA TRIPLA LIGAÇÃO EM $55^{\circ}\text{C}$**



Em um balão fundo redondo de 50 mL foram adicionados Pd/BaSO<sub>4</sub> (5% de paládio) (0,03g), de quinolina (2,71 mmol, 0,32 mL) e metanol (10 mL). Em seguida, foi adicionado o acetato de 4-(3-hidróxi-prop-1-inil)fenila (**55**) (2,68 mmol, 0,51 g). O ar presente no sistema de reação foi removido sob vácuo e a mistura reacional mantida sob atmosfera de hidrogênio por 2 horas. Após este período o catalisador foi removido por filtração em celite e o solvente evaporado. O óleo residual foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetato de etila (2:1). O composto (**67**) foi isolado na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 0,25 g (49%).

**RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,18 (d, J<sup>3</sup> = 8,7 Hz, 2H); 6,97 (d, J<sup>3</sup> = 8,7 Hz, 2H); 3,62 (t, J3 = 6,45 Hz, 2H); 2,66 (t, J3 = 7,65 Hz, 2H); 2,27 (s, 3H); 1,89 - 1,79 (m, 2H); **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 169,79; 148,53; 139,37; 129,21 (2C); 121,21 (2C); 61,78; 33,94; 31,26; 21,00.

**LR/MS - m/z (intens. relativa):** 194(6) [M<sup>•+</sup>], 152(67), 134(43), 133(33), 107(101), 91(12), 77(24), 65(8), 43(33)

## 9. REFERÊNCIAS

1. Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 44-122.
2. Pettit, G. R.; Cragg, G. M.; Singh, S. B. *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 386 – 391.
3. Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Niven, M. L.; Hamel, E.; Schmidt, J. M. *J. Nat. Prod.*, **1987**, 50, 119–131.
4. Pettit, G. R.; Singh, S. B. *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, 2390–2396.
5. Pettit, G. R.; Singh, S. B. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2797-2800.
6. Pettit, G. R.; Singh, S. B.; Niven, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 8539-8540.
7. Pettit, G. R.; Lippert III, J. W.; Herald, D. L.; Hamel, E.; Pettit, R. K. *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63, 969-974.
8. Putey, A.; Popowycz, F.; Do, Q. T.; Bernard, P.; Talapatra, S. K; Kozielski, F.; Galmarini, C. M.; Joseph, B. *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 5916–5925.
9. Couladouros, E. A.; Li, T.; Moutsos, V. I.; Pitsinos, E. N.; Soufli I. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 2927–2928.
10. Dewick, P.M. *Medicinal Natural Products*. John Wiley & Sons. USA, **2002**, p.206, 207.
11. Xiaotian, L.; Wei-Shuo, F. *Medicinal chemistry of bioactive natural products*, John Wiley & Sons. USA, **2006**, p. 1-4.
12. Pettit, G. R.; Quistorf, P. D.; Fry, J. A.; Herald, D. L.; Hamel, E.; Chapuis, J. C. *J. Nat. Prod.*, **2009**, 72, 876-883.
13. Boger, D. L.; Sakya, S. M.; Yohannes, D. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4204–4207.
14. Deshpande, V. H.; Gokhale, N. J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4213–4216.
15. Gangakhedkar, K. K. *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 1887–1896.
16. Rychnovsky, S. D.; Hwang, K. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5414–5418.
17. Rychnovsky, S. D.; Hwang, K. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8927–8930.
18. Couladouros, E. A.; Soufli, I. C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4409–4412.
19. Couladouros, E. A.; Soufli, I. C. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 9369–9372.
20. Couladouros, E. A.; Soufli, I. C.; Moutsos, V. I.; Chadha, R. K. *Chem. Eur. J.*, **1998**, 4, 33–43.
21. Cousin, D.; Mann, J.; Nieuwenhuyzen, M.; van den Berg, H. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 54–62.
22. Kurihara, T.; Nakajima, Y.; Mitsunobu, O. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 17, 2456-2458.
23. Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1981**, 1-28.

24. Boger, D. L.; Yohannes, D. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1763-1767.
25. Justus, K.; Steglich, W. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5781-5784.
26. Mikhailov, B em *Organoboron Compounds in Organic Synthesis* Routledge, 1a Ed. **1984**.
27. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 3437-3440.
28. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457-2483.
29. Fu, G. C.; Littke, A. F.; Dai, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4020-4028.
30. Buchwald, S. L.; Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 4685-4696.
31. Nolan, S. P.; Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4101- 4111.
32. Dupont, J.; De Souza, R. F.; Suarez, P. A. *Z. Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3667-3692.
33. Leadbeater, N. E.; Arvela, R. K.; Mack, T. L.; Kormos, C. M. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *2*, 217-220.
34. Laue, T.; Plangnes, A. *Named Organic Reactions*, John Wiley & Sons, New York, **2000**, p. 261-263.
35. Liu, J.; Fitzgerald, A. E.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2951-2954.
36. Lightfoot, A. P.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 3167-3172.
37. Lightfoot, A. P.; Maw, G.; Thirsk, C.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 7645-7648.
38. Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3020-3027.
39. Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1875-1883.
40. Matteson, D. S. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1859-1885.
41. Harvey, J. E.; Kenworthy, M. N.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2467-2471.
42. Brown, H. C. *Organic Synthesis Via Boranes*; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, **1997**; Vol. I.
43. Brown, H. C.; Zaldiewicz, M. *Organic Syntheses Via Boranes*; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, **2001**; Vol. 2.
44. Suzuki, A.; Brown, H. C. *Organic Syntheses Via Boranes*; Aldrich Chemical: Milwaukee, WI, **2003**; Vol. 3.
45. Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefski, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4544-4568.
46. Petasis, N. A.; Yudin, A. K.; Zavialov, I. A.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Synlett*, **1997**, 606-609.

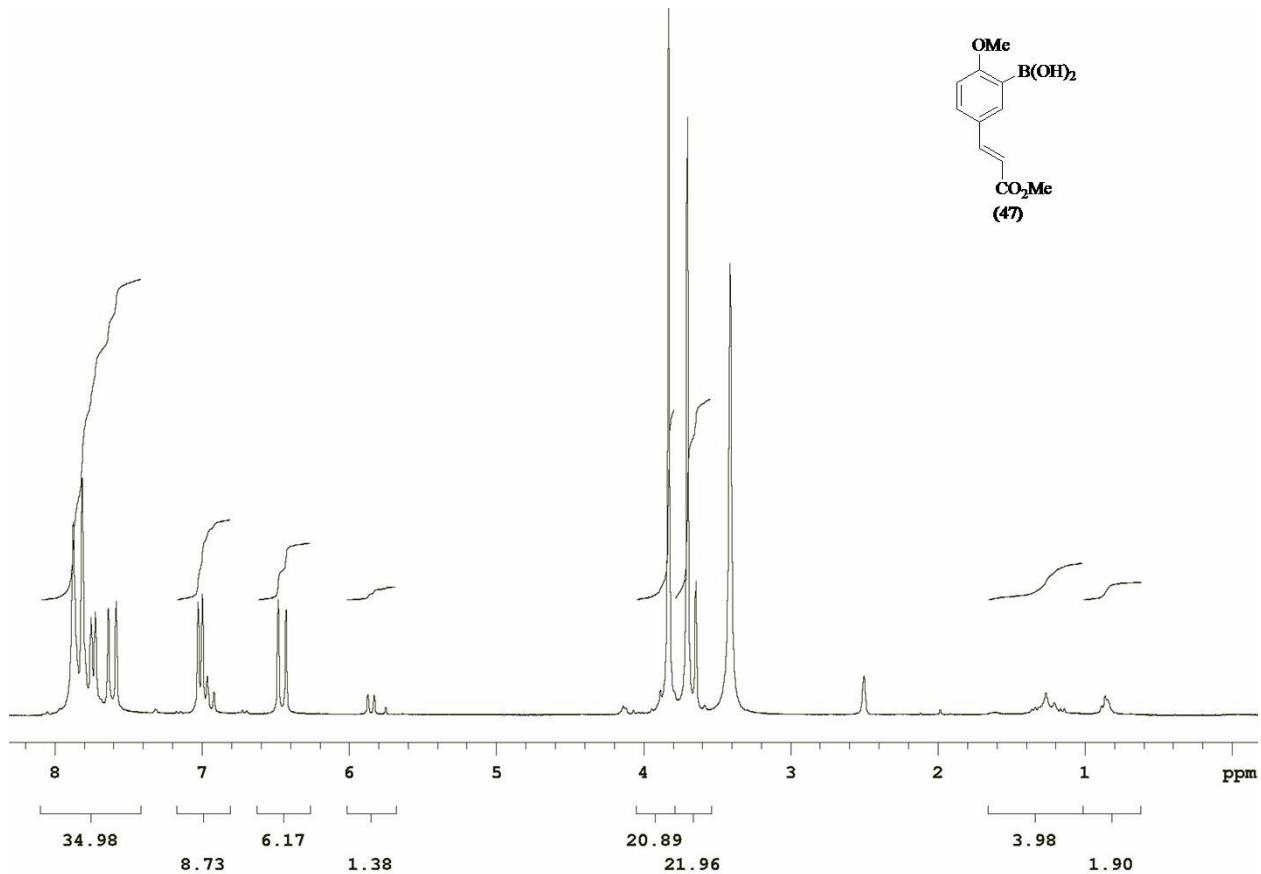
47. Molander, G. A.; Yun, C. S.; Ribagorda, M.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5534-5539.
48. Molander, G. A.; Bernardi, C. R. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8424-8429.
49. Kalinin, A. V.; Scherer, S.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3399-3404.
50. Molander, G. A.; Vargas, F. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 203-206.
51. Molander, G. A.; Sandrock, D. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1597-1600.
52. Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4289-4292.
53. Olsson, V. J.; Sebelius, S.; Selander, N.; Szabo, K. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4588-4589.
54. Fang, G.-H.; Yan, Z.-J.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 357-360.
55. Quach, T. D.; Batey, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 9099-9103.
56. Kabalka, G. W.; Coltuclu, V. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 6271-6272.
57. Yuen, A.; Hutton, C. A. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7899-7903.
58. Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N.; Canturk, B.; Pan, P.; Kennedy L. E. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 7364-7369.
59. Molander, G. A.; Ham, J. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2031-2034.
60. Molander, G. A.; Ribagorda, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11148-11149.
61. Molander, G. A.; Petrillo, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9634-9635.
62. Molander, G. A.; Ribagorda, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11148-11149.
63. Molander, G. A.; Figueroa, R. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 75-78.
64. Molander, G. A.; Copper, D. J. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3558-3560.
65. Molander, G. A.; Ellis, N. M. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7491-7493.
66. Darses, S.; Genet, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4393-4396.
67. Molander, G. A.; Biolatto, B. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1867-1870.
68. Molander, G. A.; Petrillo, D. E.; Landzberg, N. R.; Roana, J. C.; Biolatto, B. *Synlett*, **2005**, 1763-1766.
69. Molander, G. A.; Yun, C.-S.; Ribagorda, M.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5534-5539.
70. Molander, G. A.; Katona, B.W.; Machrouhi, F. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8416-8423.
71. Molander, G. A.; Jean-Gerard, L. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1297-1303.
72. Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1683-1686.
73. Navarre, L.; Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J.-P. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4247-4250.
74. Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V.; Lough, A. J. *Synthesis*, **2000**, 990-998.

75. Thadani, A. N.; Batey, R. A. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3827-3830.
76. Brak, K.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3850-3851.
77. Molander, G. A.; Ayala, W. F.; Jean-Gerard, L. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3830-3833.
78. Molander, G. A.; Sandrock, D. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 15792-15793.
79. Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 874-922.
80. Takahashi, K.; Kuroyama, Y.; Sonogashira, K.; Hagiwara, N. *Synthesis*, **1980**, 627-630.
81. Nakatsuji, H.; Ueno, K.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2131-2134.
82. Sumi, S.; Matsumoto, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1891-1893.
83. Corlay, H.; Motherwell, W. B.; Pennell, A.; Shipman, M.; Slawin, A.; Williams, D. J. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4883-4902.
84. Ltijens, H.; Scammells, P. J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6581-6584.
85. Dewick, P.M. *Medicinal Natural Products*. John Wiley & Sons. USA, **2002**, p.92-111.
86. Khosla, C. *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2577-2590.
87. Katz, L. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2557-2576.
88. Staunton, J.; Weissman, K. *J. Nat. Prod. Rep.*, **2001**, *18*, 380-416.
89. Yue, S.; Duncan, J. S.; Yamamoto, Y.; Hutchinson, C. R. *J. Am Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1253-1255.
90. Corey, E. J.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5614-5616.
91. Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 911-939.
92. Kusaka, S.; Dohi, S.; Doi, T.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8857-8859.
93. Dhimitruka, L.; SantaLucia, J. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 47-50
94. Bodem, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2394-2395
95. Deng, H.; Jung, J.-K.; Liu, T.; Kuntz, K. W.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9032-9034.
96. Chang, M. Y.; Lina, C. Y.; Sunb, P. P., *J. Chin. Chem. Soc.*, **2005**, *52*, 1061-1067.
97. Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hithcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460-2470.
98. Molander, G. A.; Figueroa, R. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6135-6140.
99. Molander, G. A.; Oliveira, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 1266-1268.
100. Molander, G. A.; Ham, J.; Canturk, B. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 821-824
101. Chattopadhyay, S. K.; Bandyopadhyay, A.; Pal, B. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 3655-3659.
102. Phukan, P., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4785-4787.
103. Ltijens, H.; Scammells, P. J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6581-6584.
104. VanBoom, J.H.; Herschied, J. H. M. *Synthesis*, **1973**, 169.

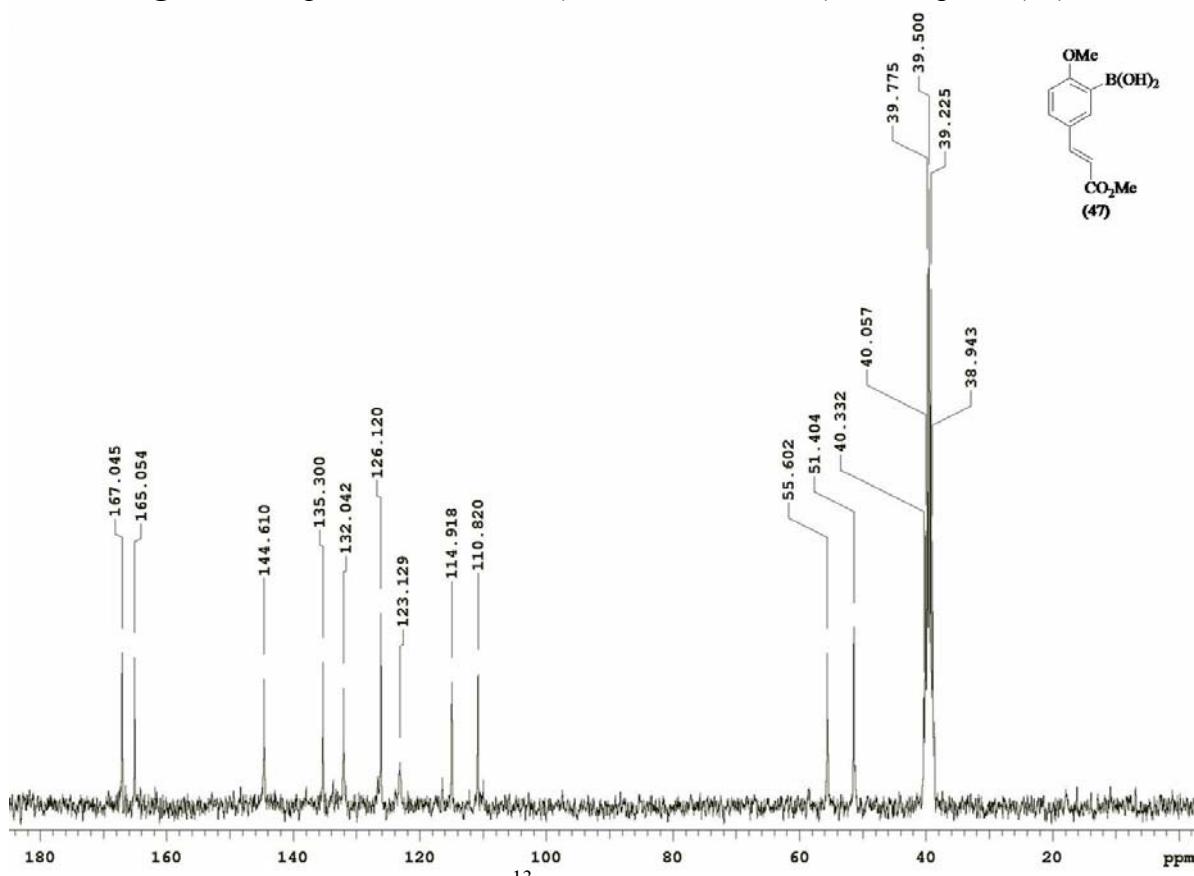
105. Haslam, E.; Makinson, K.; Naumann, M. O.; Cunningham, J., *J. Chem. Soc.*, **1964**, 2137-2146.
106. Gala, D.; Steinmann, M.; Jaret, R.S. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4488 – 4490.
107. Fürstner, A.; Rumbo, A. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2608-2611.
108. Ulan, J. G.; Kuo, E.; Maier, W. F. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3126-3132.
109. Corlay, H.; Motherwell, W. B.; Pennell, A.; Shipman, M.; Slawin, A.; Williams, D. J. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4883-4902.
110. Perrin, D. L.; Amadorego, W. L.; Perrin, D. R. “*Purification of Laboratory Chemicals*”, Pergamon Press, Oxford, **1966**.

## **ANEXOS**

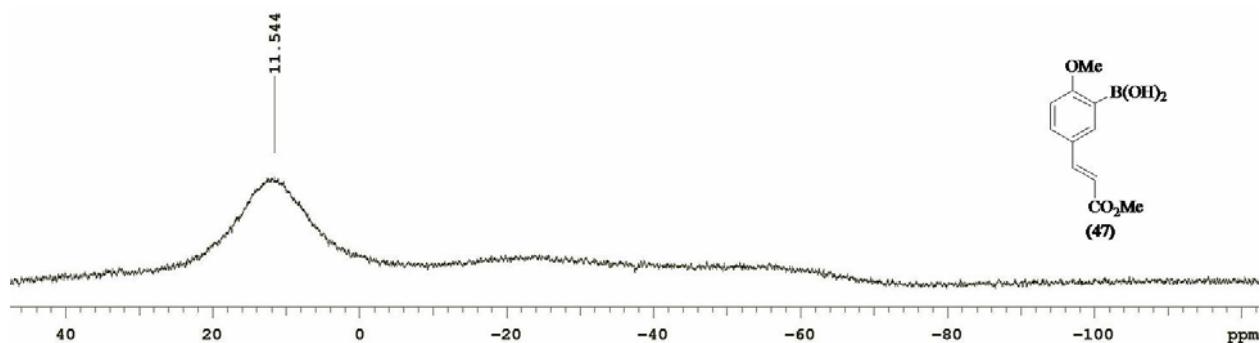
## **ESPECTROS SELECCIONADOS**



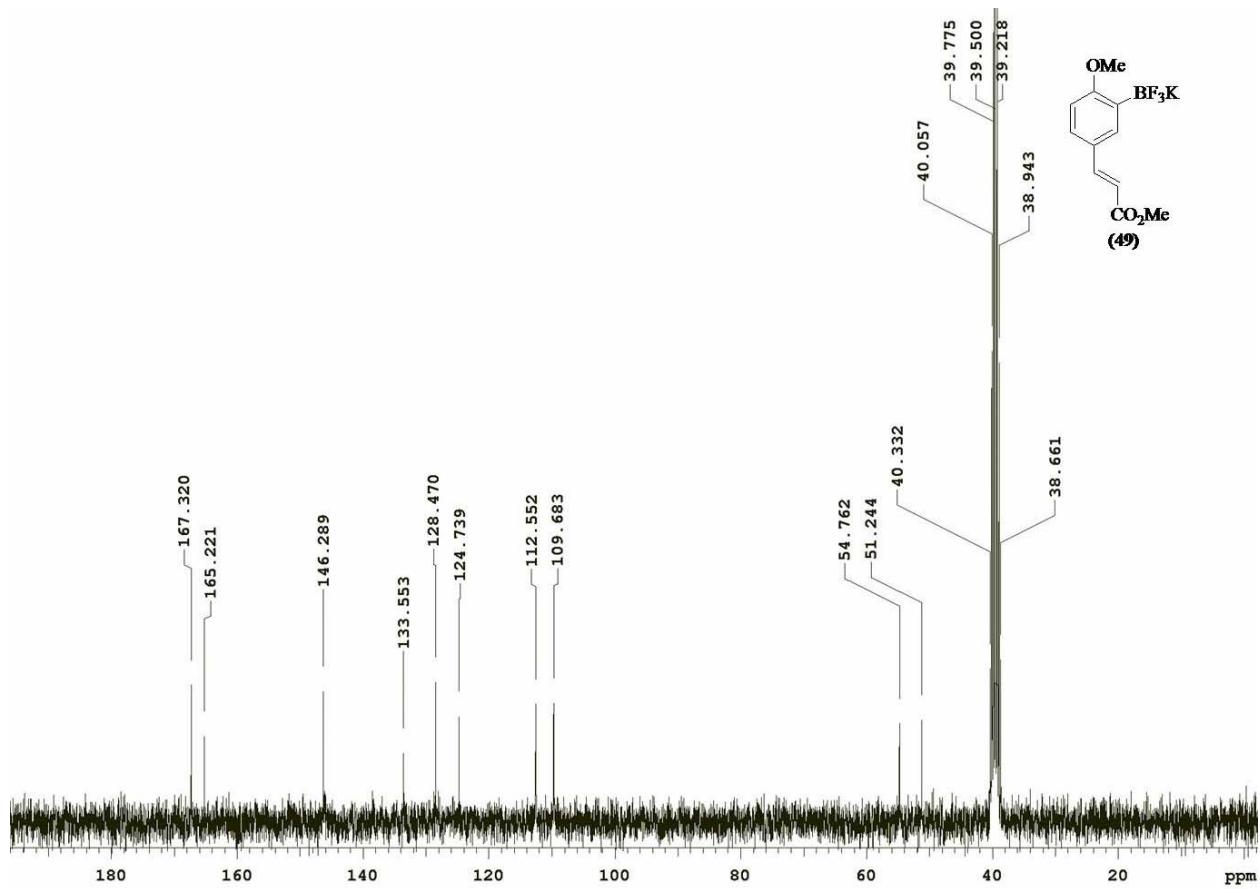
**Figura 19.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto (47).



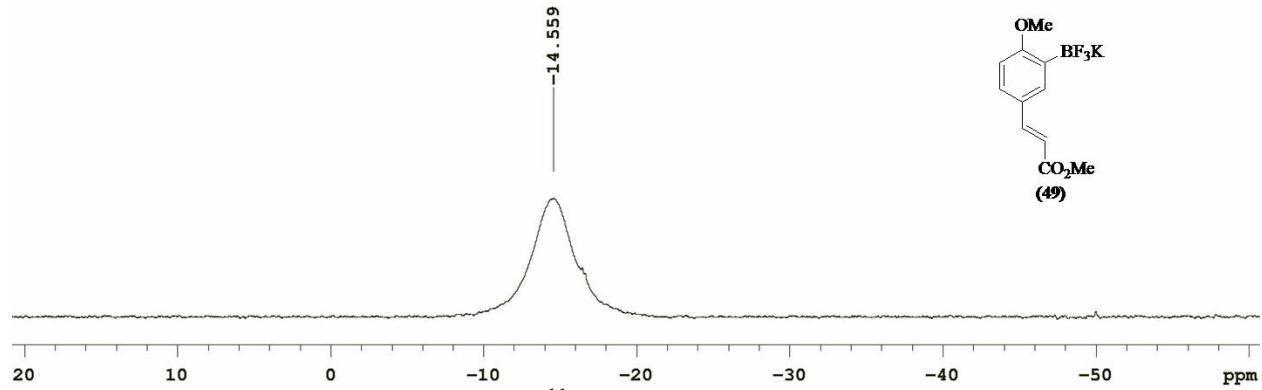
**Figura 20.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) do composto (47).



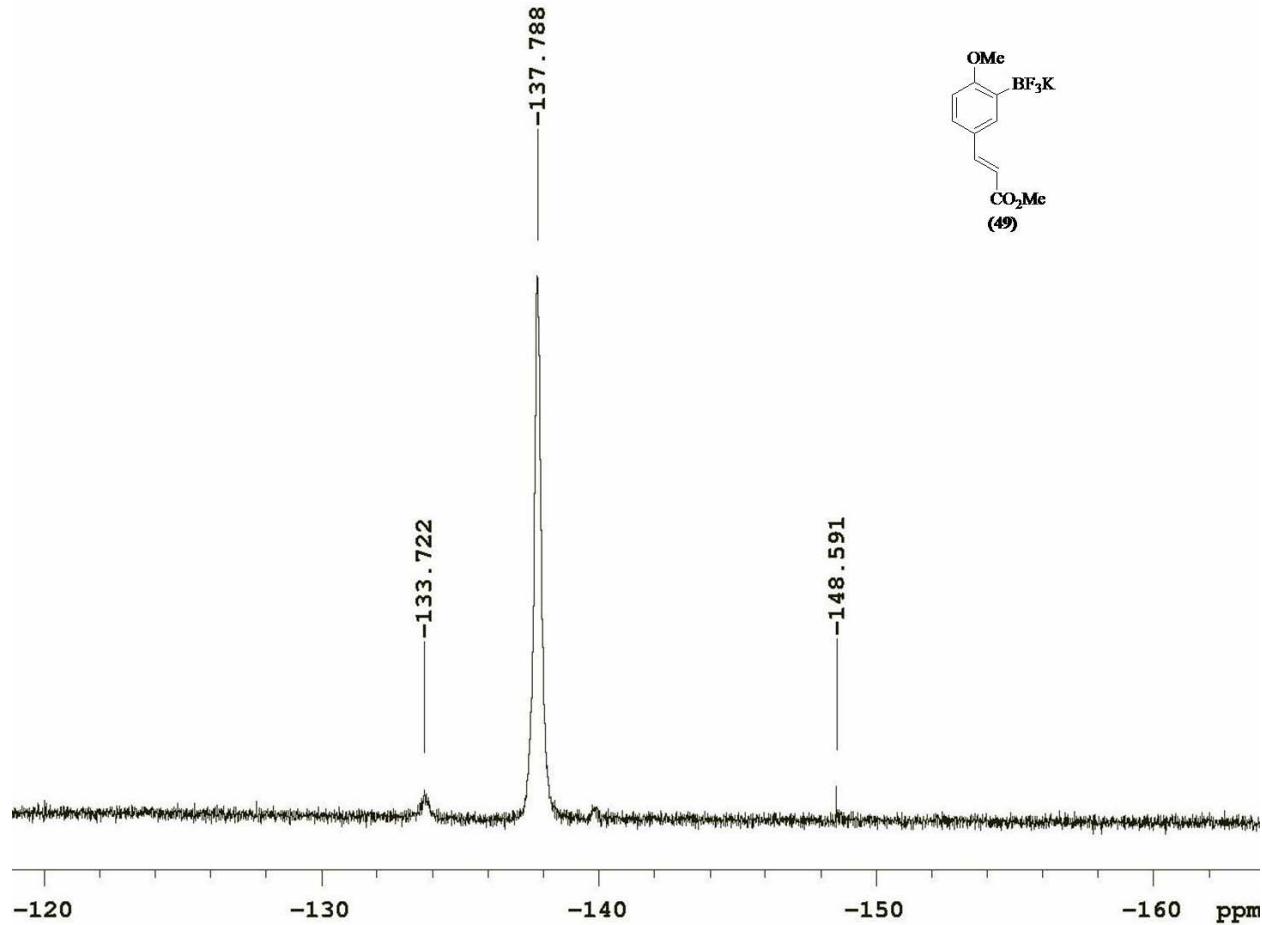
**Figura 21.** Espectro de RMN  $^{11}\text{B}$  (96 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto (47).



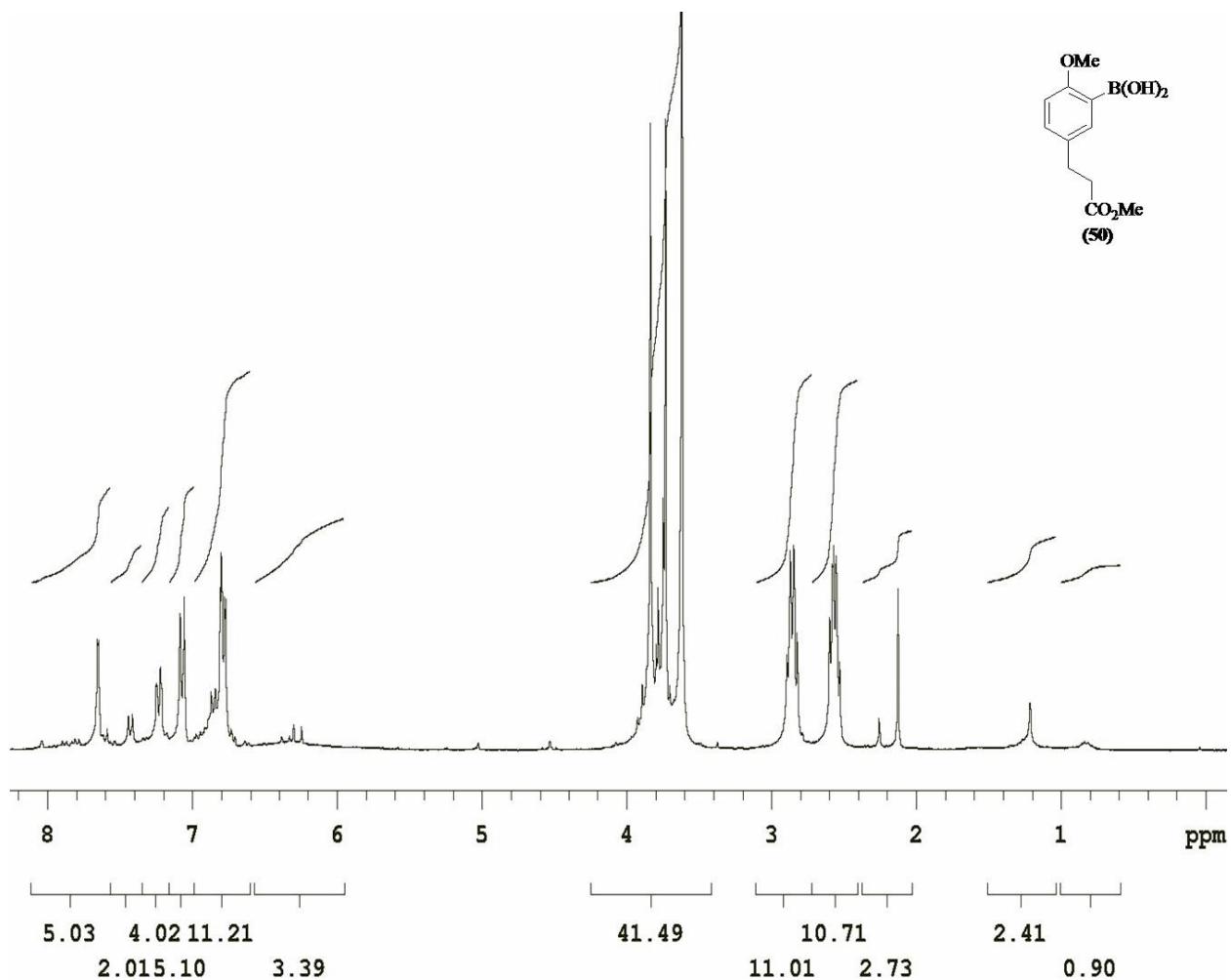
**Figura 22.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto (49).



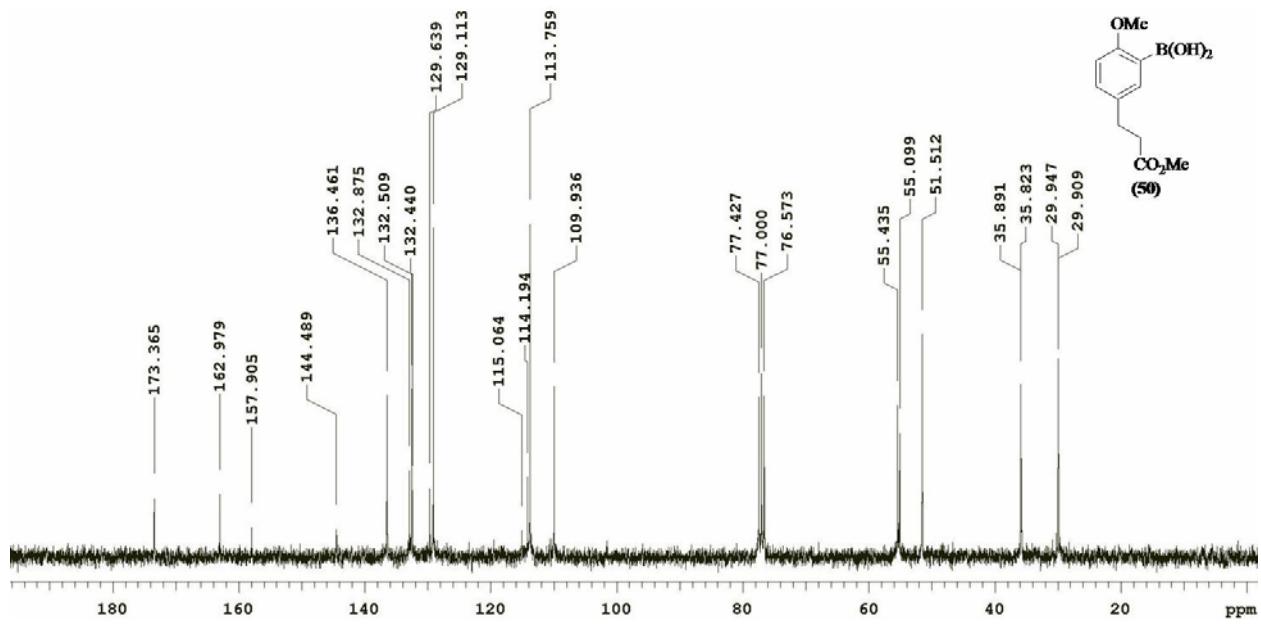
**Figura 23.** Espectro de RMN  $^{11}\text{B}$  (96 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto (49).



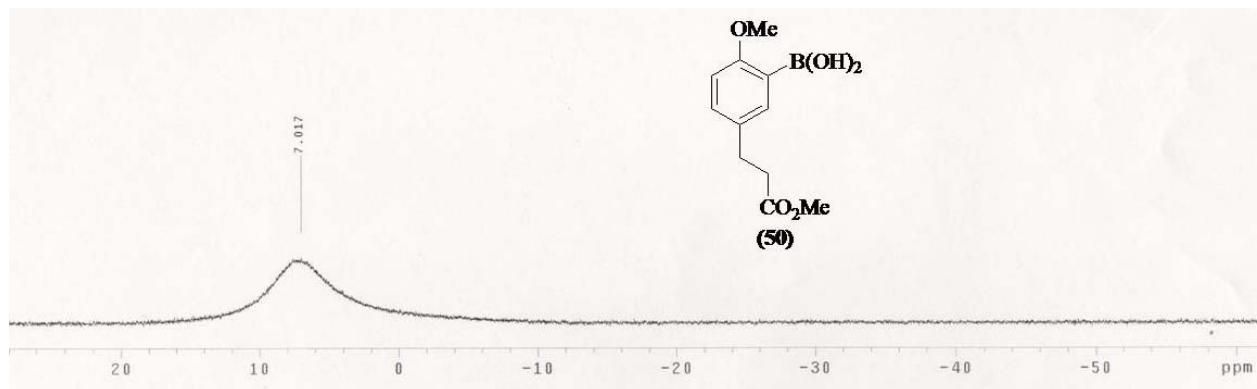
**Figura 24.** Espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto (49).



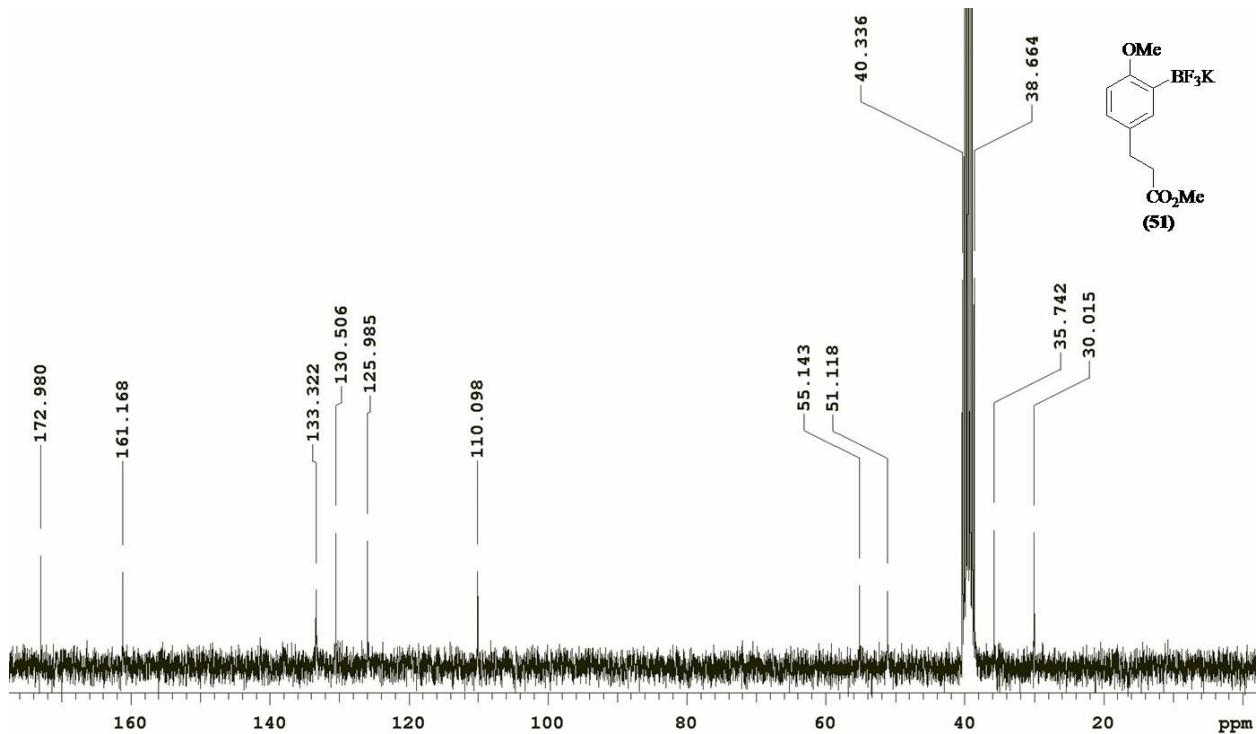
**Figura 25.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **(50)**.



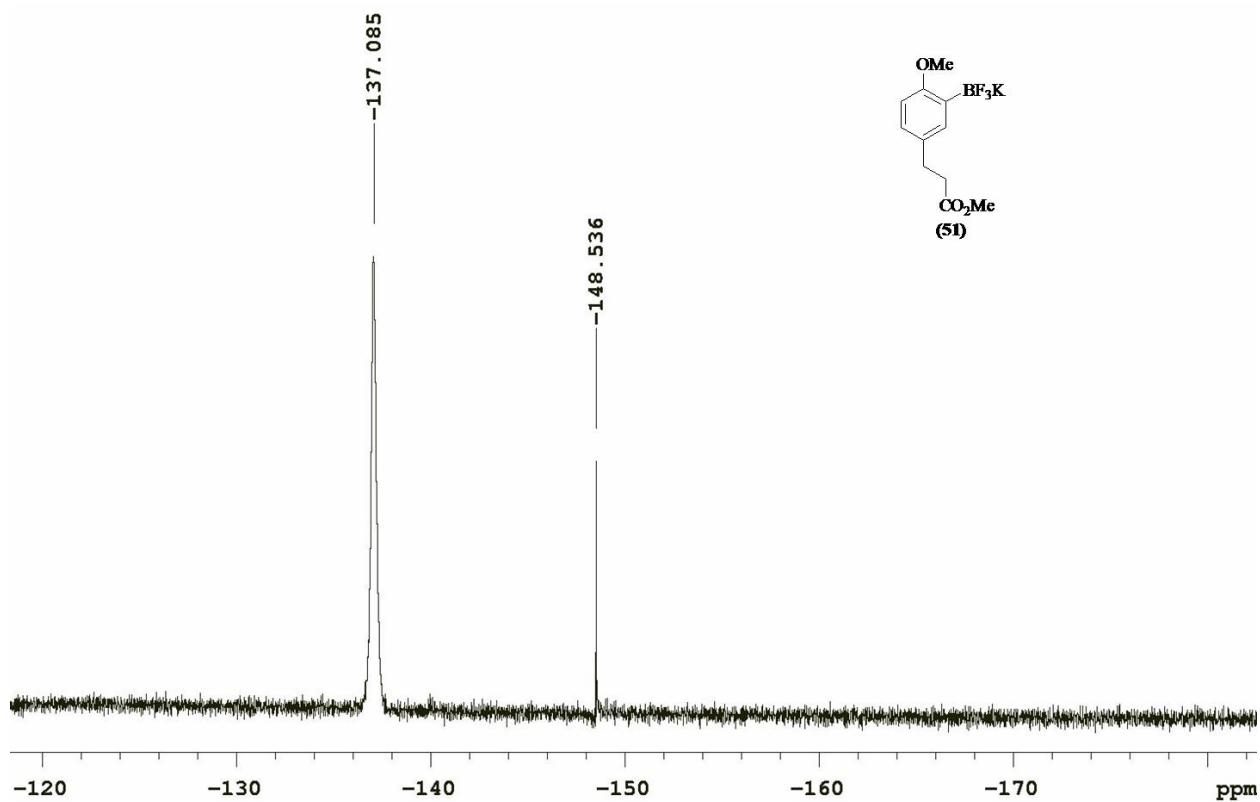
**Figura 26.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **(50)**.



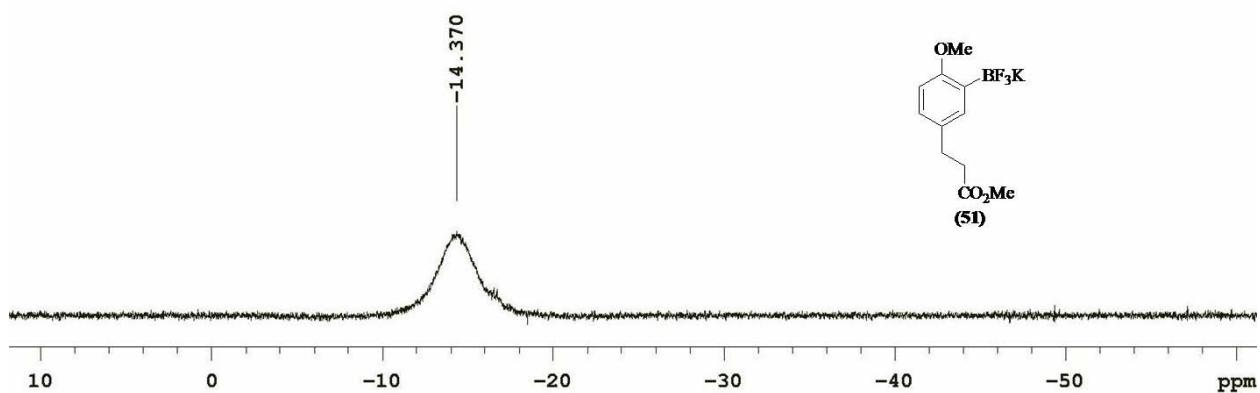
**Figura 27.** Espectro de RMN  $^{11}\text{B}$  (96 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (50).



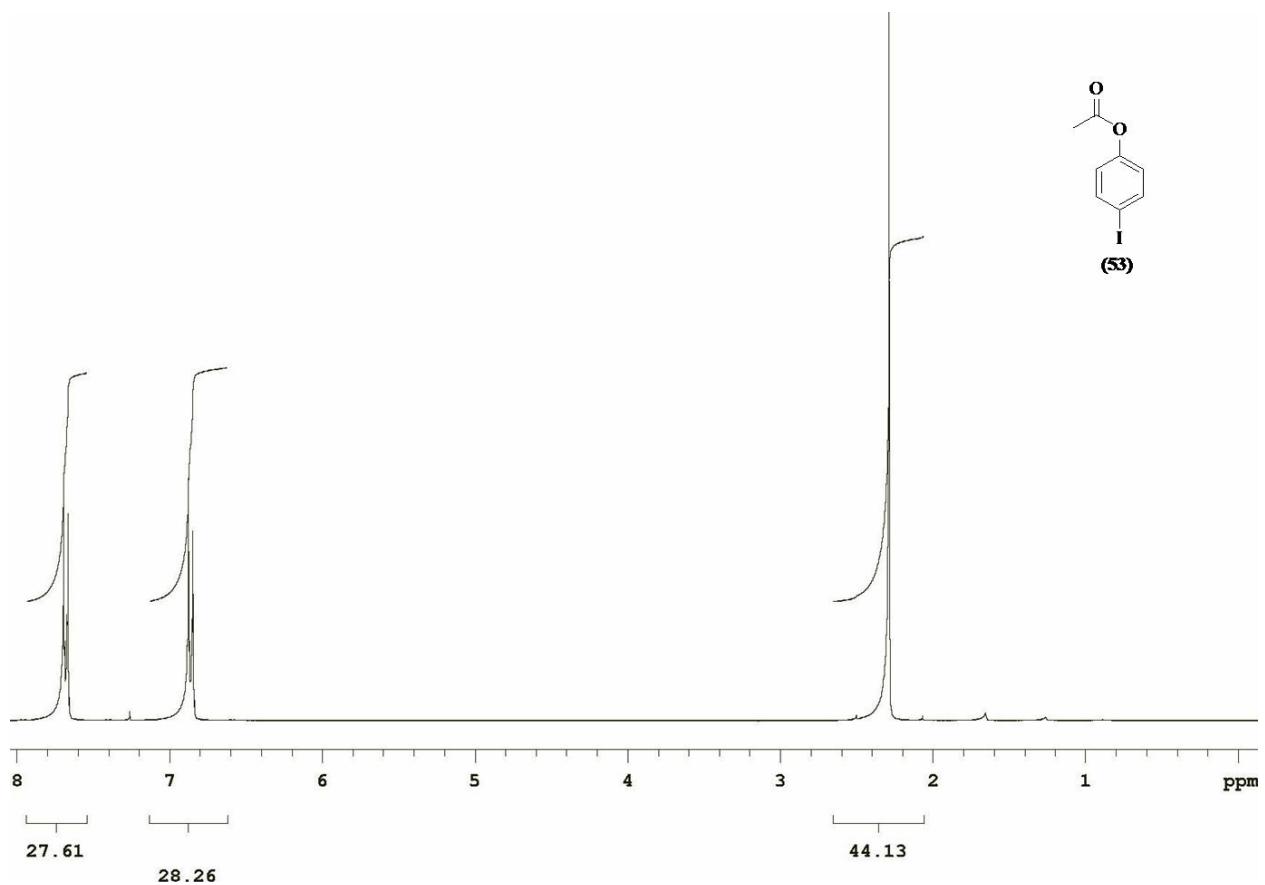
**Figura 28.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto (51).



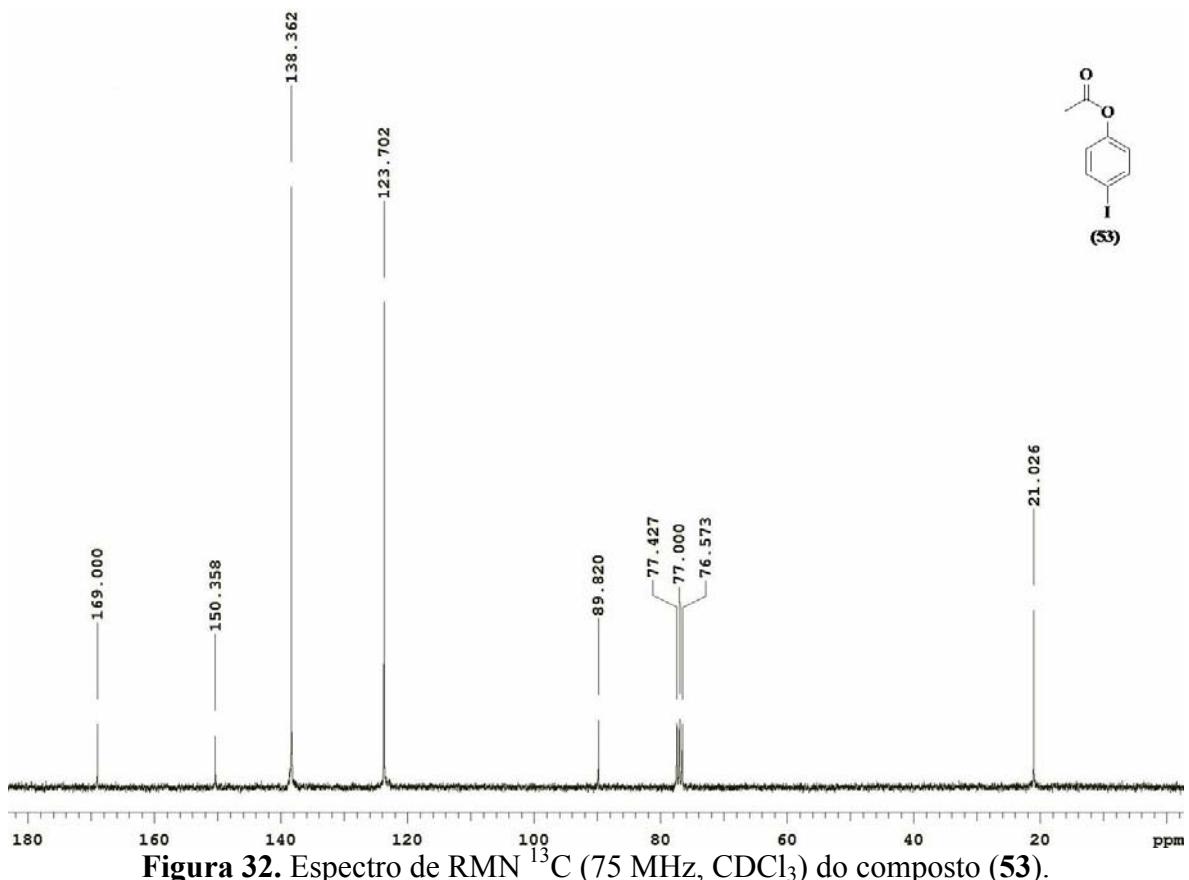
**Figura 29.** Espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **(51)**.



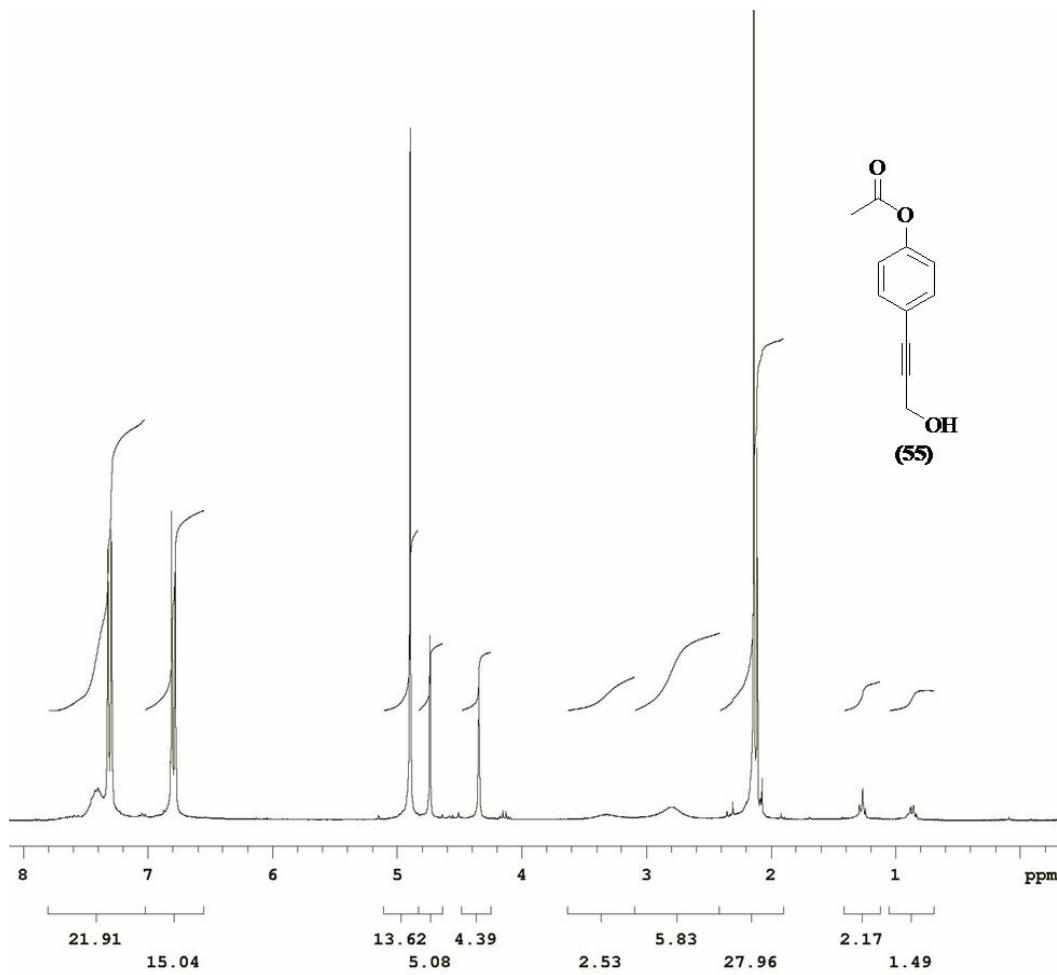
**Figura 30.** Espectro de RMN  $^{11}\text{B}$  (96 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **(51)**.



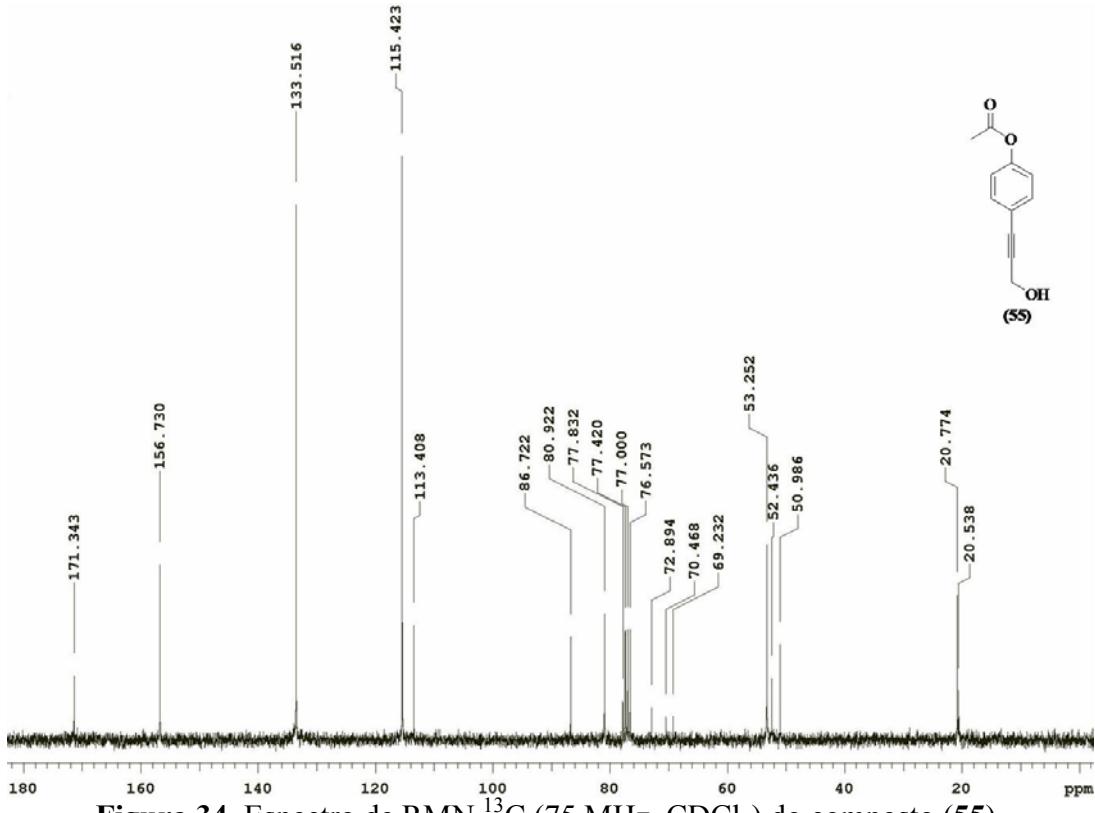
**Figura 31.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (53).



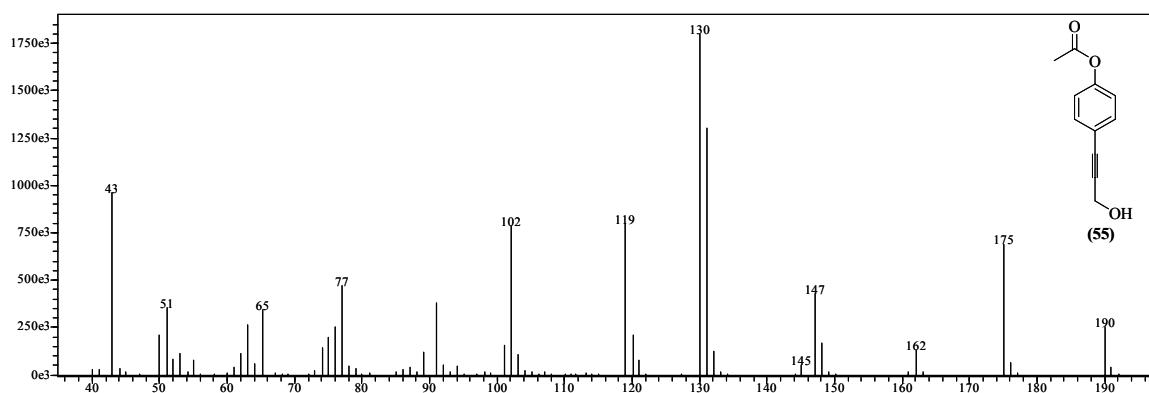
**Figura 32.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (53).



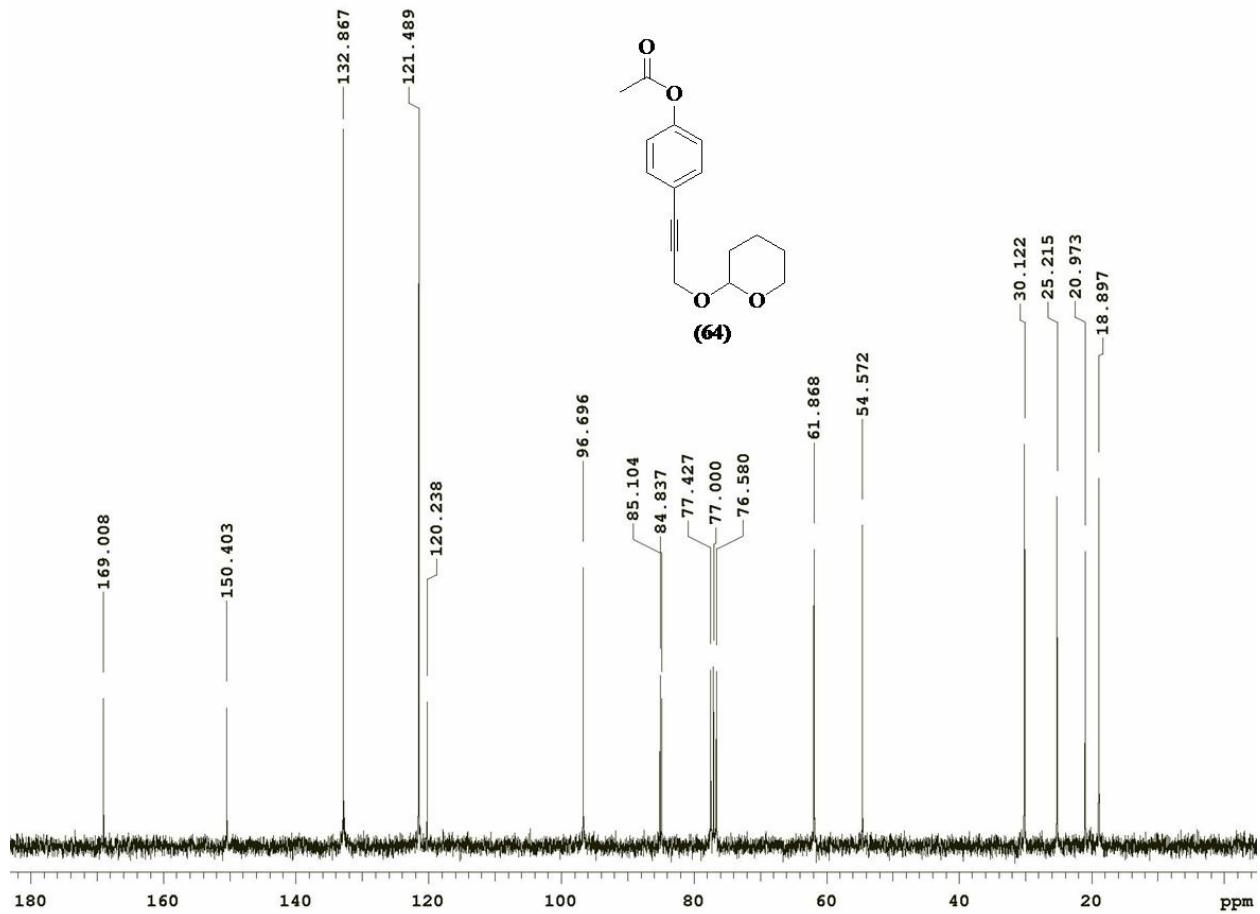
**Figura 33.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (55).



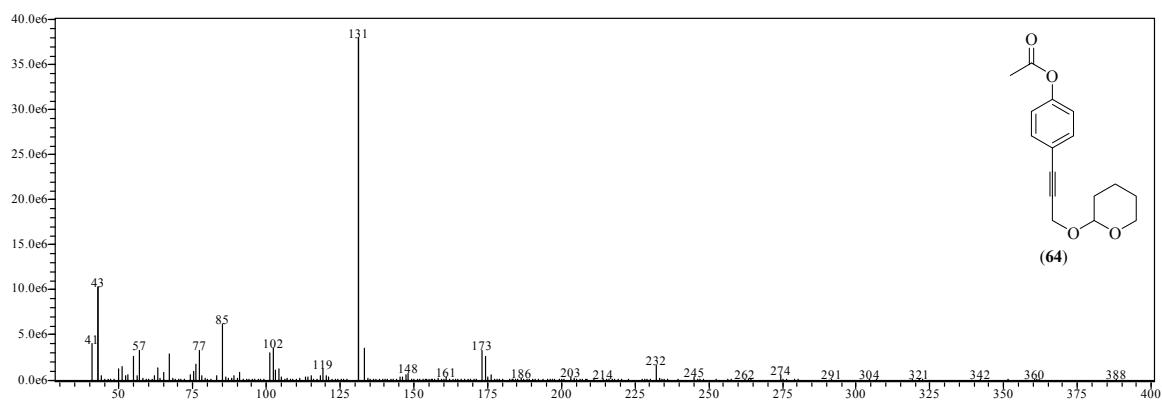
**Figura 34.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (55).



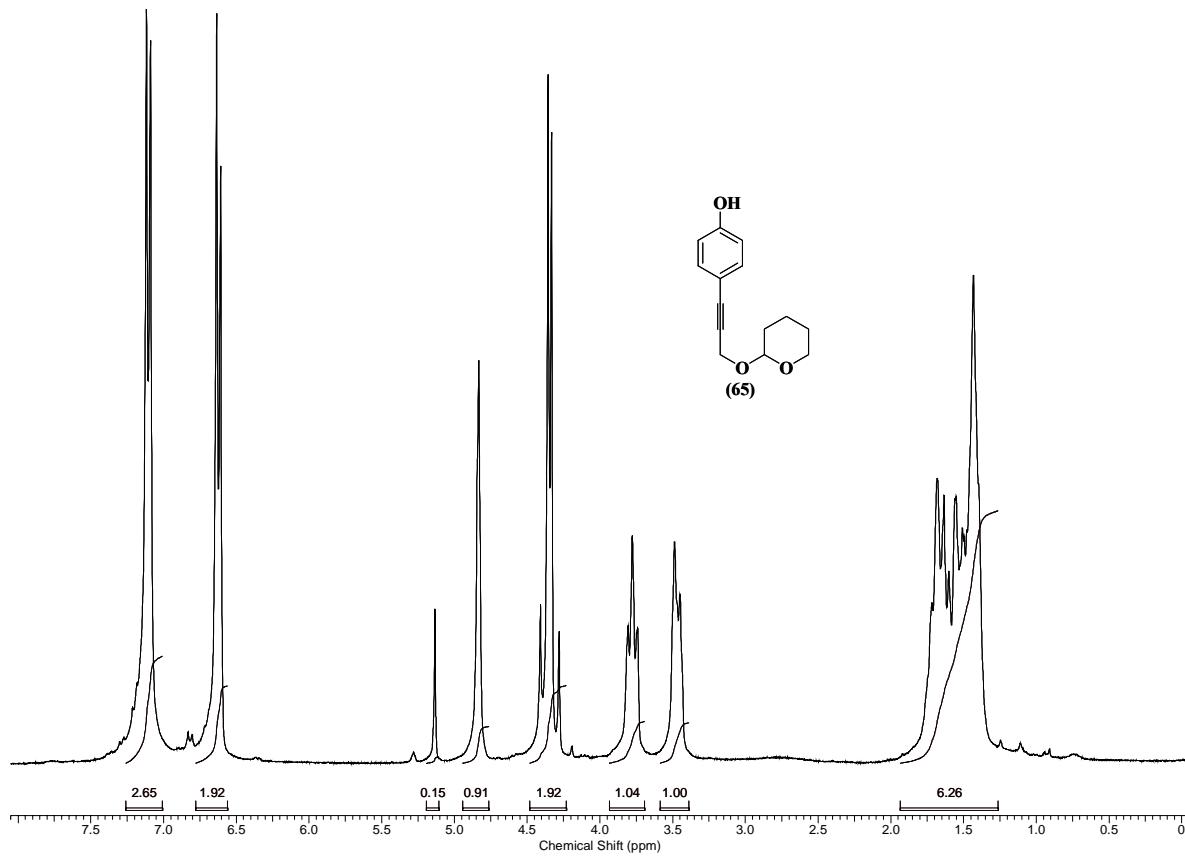
**Figura 35.** Espectro MS do composto (55).



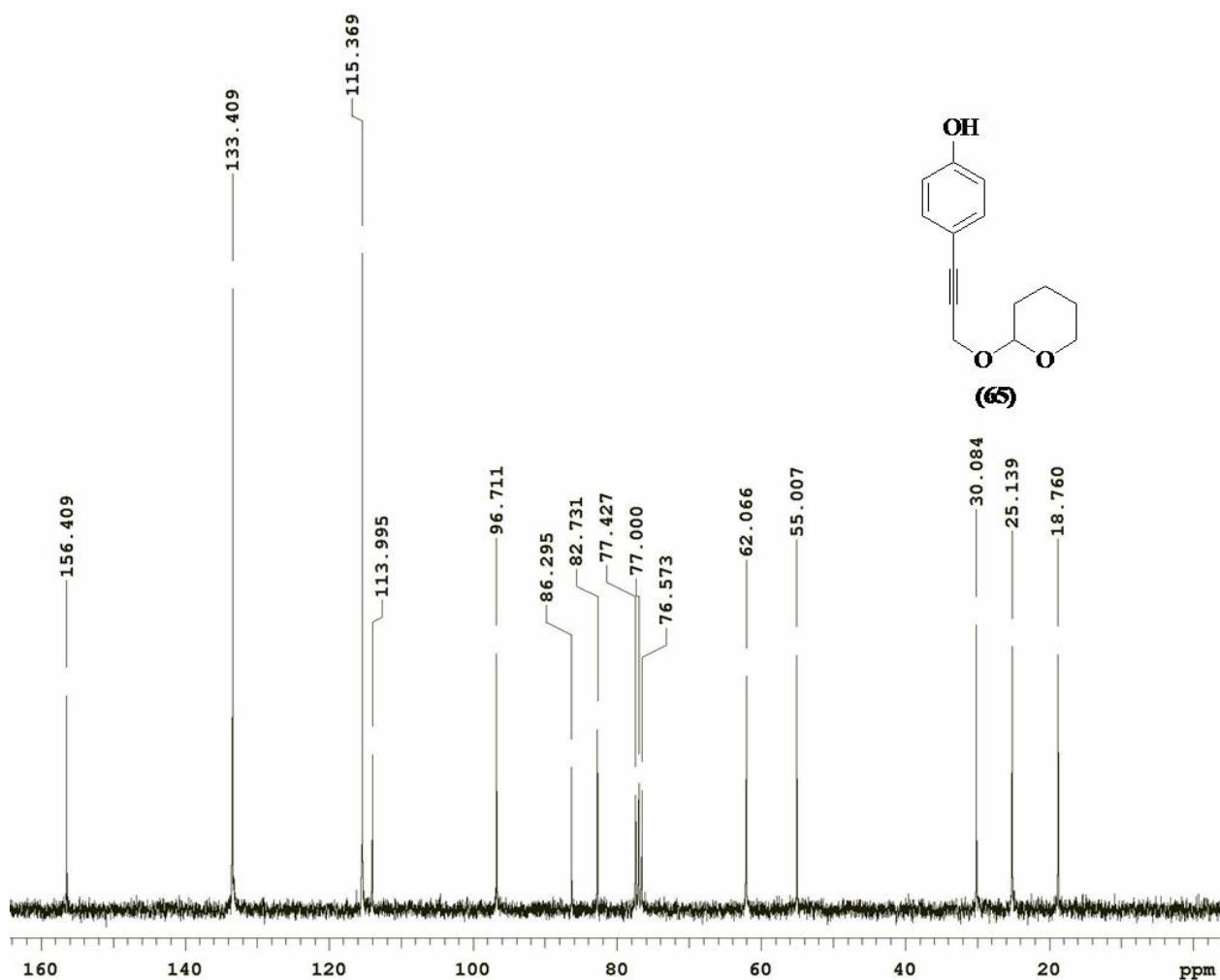
**Figura 36.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (64).



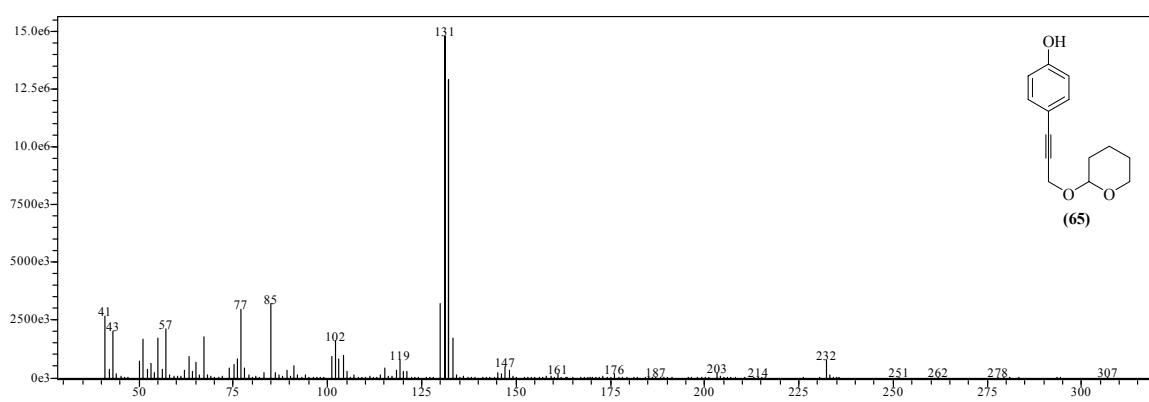
**Figura 37.** Espectro MS do composto **(64)**.



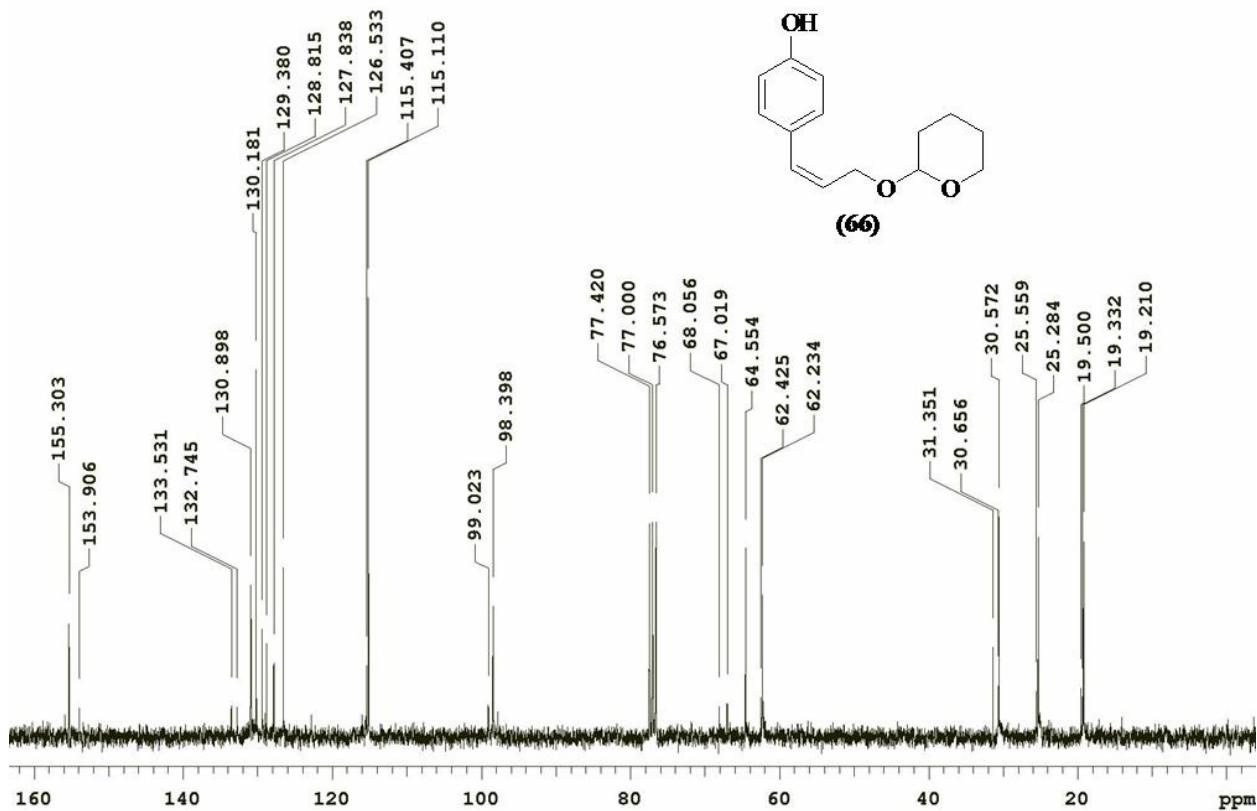
**Figura 38.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **(65)**.



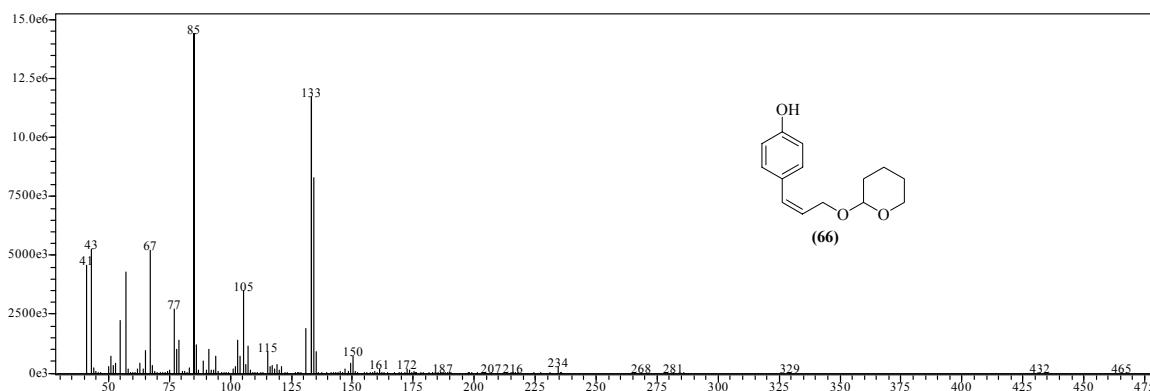
**Figura 39.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (65).



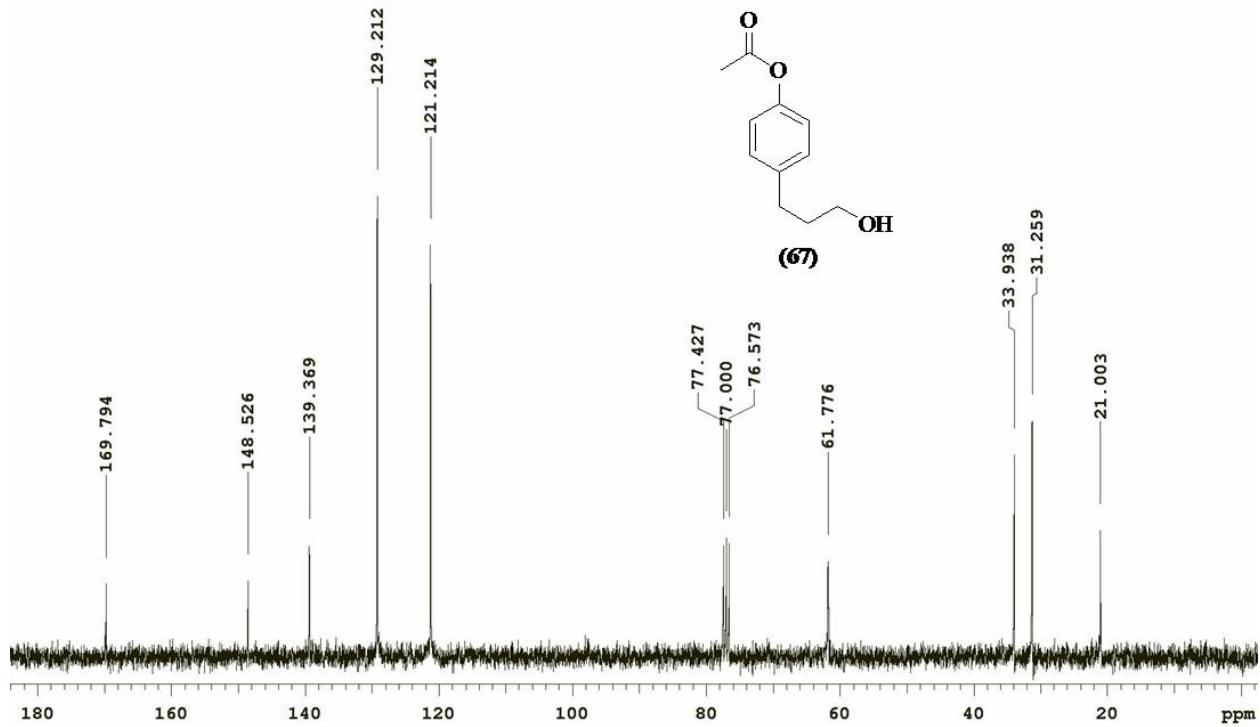
**Figura 40.** Espectro MS do composto (65).



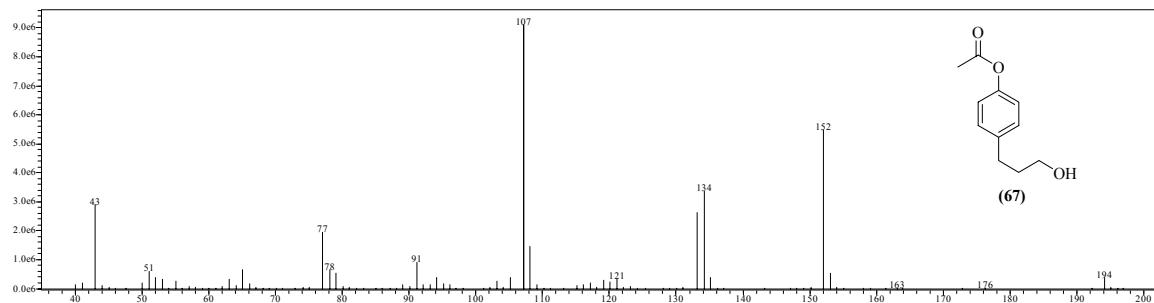
**Figura 41.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (66).



**Figura 42.** Espectro MS do composto (66).



**Figura 43.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (67).



**Figura 44.** Espectro MS do composto (67).