



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

PREPARAÇÃO DE ARIL DERIVADOS HEMISSINTÉTICOS DO ÁCIDO LABD-8(17)-EN-15-ÓICO EMPREGANDO A REAÇÃO DE HECK-MATSUDA

Edvaldo Alves da Silva Júnior

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba como requisitos exigidos para a obtenção do título Mestre em Química.

1° Orientador: Prof^a. Dr^a. Juliana Alves Vale

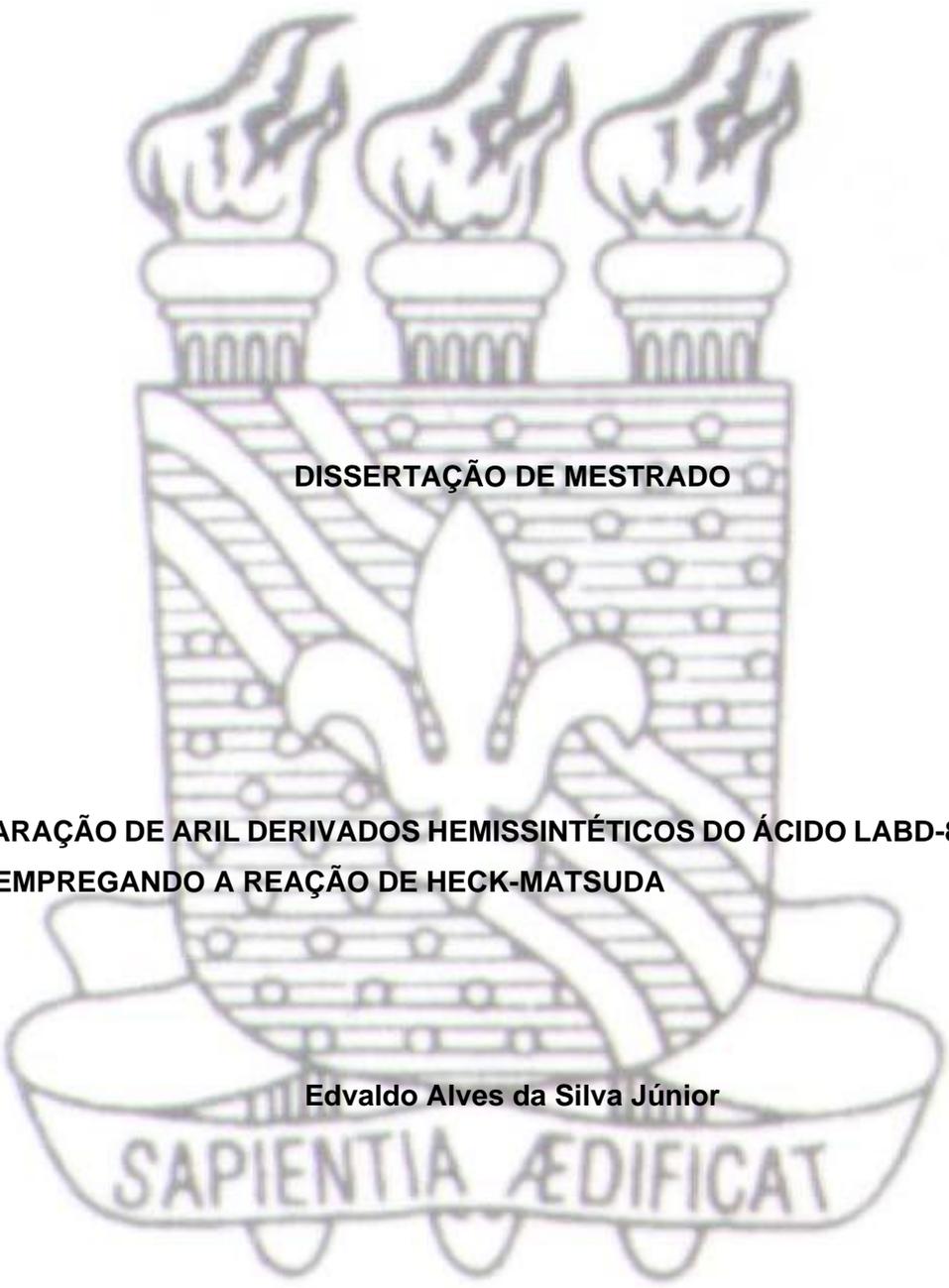
2° Orientador: Prof. Dr Jailton de Souza Ferrari

João Pessoa – PB

2015



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PREPARAÇÃO DE ARIL DERIVADOS HEMI-SINTÉTICOS DO ÁCIDO LABD-8(17)-EN-15-
ÓICO EMPREGANDO A REAÇÃO DE HECK-MATSUDA

Edvaldo Alves da Silva Júnior

SAPIENTIA ÆDIFICAT

João Pessoa – PB

2015

S586p Silva Júnior, Edvaldo Alves da.
Preparação de aril derivados hemissintéticos do ácido labd-
8(17)-en-15-óico empregando a reação de Heck-Matsuda /
Edvaldo Alves da Silva Júnior.- João Pessoa, 2015.
105f. : il.
Orientadores: Juliana Alves Vale, Jailton de Souza Ferrari
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN
1. Química. 2. Heck-Matsuda. 3. Hemissíntese. 4. Ácido
labdênico. 4. Aduto.

UFPB/BC

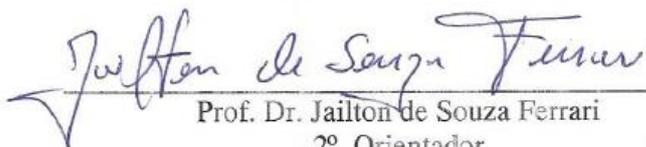
CDU: 54(043)

Preparação de Aril derivados hemissintético do ácido LABD-8(17)-EN-15-óico empregando a reação de Heck-Matsuda.

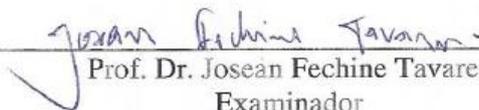
Dissertação de Mestrado apresentada pelo aluno Edvaldo Alves da Silva Júnior e aprovada pela banca examinadora em 29 de junho de 2015.



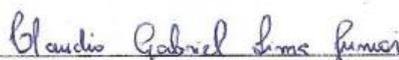
Prof. Dra. Juliana Alves Vale
Orientadora/Presidente



Prof. Dr. Jailton de Souza Ferrari
2º. Orientador



Prof. Dr. Joseán Fechine Tavares
Examinador



Prof. Dr. Cláudio Gabriel Lima Júnior
Examinador

*Dedico a minha amada esposa, por todo apoio que tem me dado todos esses anos.
E aos meus amados pais.*

*Ainda que eu tenha o dom de profecia e saiba todos os mistérios e todo o conhecimento, e tenha uma fé capaz de mover montanhas, mas não tiver amor, nada serei. **1 Coríntios 13:2***

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus, por todos os desafios vencidos e os que estão por vir, por cada passo dado na chegada até aqui. Algum dia, no momento oportuno, compreenderei que todos aqueles obstáculos enfrentados serviram como amadurecimento para me tornar o homem que busquei ser, muito Obrigado Senhor Jesus.

Ao Professor *Jailton de Souza Ferrari* que considero um excelente professor e orientador e, acima de tudo, um grande amigo, sempre auxiliando de uma forma bastante criativa nas incontáveis dúvidas que surgiram durante a realização deste trabalho e pela confiança dada, oportunidade, conhecimentos, contribuições acadêmicas e científicas que levarei por toda minha vida.

A Professora *Juliana Alves Vale*, que com carinho aceitou a tarefa de me orientar, por dedicar tanto seu tempo quanto recursos para esse trabalho.

A minha querida esposa Priscilla por esta sempre ao meu lado, por sempre me dar força para seguir em frente.

A minha querida irmã Josiely pelas inúmeras conversas, geralmente tomando uma cerveja.

Aos meus pais por sempre acreditarem nos meus objetivos.

A toda família LASOB, a João Batista, Poliane, André, Claudionor, Augusto, Luiz Fernando, Luan e João Marcos pelos incontáveis momentos de aprendizagem, descontração e apoio.

A todos os professores da Pós-Graduação, pela atenção, carinho e dedicação que tiveram comigo, com os quais aprendi grandes lições para a minha vida pessoal e profissional

Ao Professor Carlos do IFPB que se disponibilizou a levar minhas amostras para ser realizadas na UFPE.

PREPARAÇÃO DE ARIL DERIVADOS HEMISSINTÉTICOS DO ÁCIDO LABD-8(17)-EN-15-ÓICO EMPREGANDO A REAÇÃO DE HECK-MATSUDA

RESUMO

As reações catalisadas por Pd são uma das mais versáteis ferramentas da síntese orgânica moderna. Dentre suas variantes, a arilação de Heck-Matsuda tem se destacado como uma alternativa operacionalmente simples e eficiente na síntese total de produtos naturais e análogos de interesse biológico, mas escassamente disponível na natureza. Neste trabalho descrevemos a reação de arilação de Heck-Matsuda empregando o sistema olefínico do ácido labd-8(17)-en-15-óico **16** isolado do arbusto *M. nutans*. A semissíntese de derivados de produtos naturais tem sido empregada como uma estratégia ágil de acessar rapidamente moléculas estruturalmente relacionadas a produtos naturais através de uma rota curta. Dentro deste contexto, nosso trabalho tem visado uma “biblioteca” de aril derivados de diterpenos labdanos do tipo **63**. Para isto os sais de arenodiazônio **62a-o** foram postos a reagir com a olefina **16** ou seu respectivo éster **68** na presença de 5 mol% de Pd(OAc)₂ e NaOAc em MeOH, chegando a esse protocolo por meio de ensaios, que avaliou tanto a variação de temperatura, concentração da olefina, equivalentes e tipos de catalizador, tipo de solvente e bases. Os adutos de Heck do tipo **63a-c** e **69a-d** foram isolados via coluna cromatográfica e caracterizados por meio de análises de RMN tanto de H¹ como de C¹³. Um aspecto interessante deste estudo é que a arilação parece ser indiferente a natureza eletrônica (grupos doadores ou grupos retiradores de elétrons) do *para*-substituinte nos sais de arenodiazônio, no entanto, extremamente sensível a presença de *orto*-substituinte como no sal, a ponto de não transcorrer. Por fim, com este conjunto de resultados em mãos e com a ampliação da “biblioteca” de aril derivados de diterpenos do tipo labdanos em curso poderemos investigar um conjunto de atividades biológicas de interesse para estas substâncias.

Palavra-chave: Heck-Matsuda, hemissíntese, ácido labdênico, aduto.

ABSTRACT

The reactions catalyzed by Pd are one of the most versatile tools in modern organic synthesis. Among its variants, the arylation Heck-Matsuda has emerged as an operationally simple and efficient alternative in the total synthesis of natural and analogous products of biological interest, but sparsely available in nature. Here we describe the arylation reaction Heck-Matsuda employing the olefin system labd-8 (17)-en-15-oic acid **16** isolated bush *M. nutans*. The semisíntese derivatives of natural products has been employed as an agile strategy to quickly access structurally related molecules to natural products through a short route. In this context, our work has aimed at a "library" of labdane diterpenes aryl derivatives of type **63**. For this the arenediazonium salts **62a** it were reacted with the olefin **16** or **68** its corresponding ester in the presence of 5 mol% Pd (OAc)₂ and NaOAc in MeOH, reaching this protocol by tests that assessed both the variation in temperature, concentration of olefin equivalent and types of catalyst, solvent and base. Heck adducts of type **63a-e** and **69a-d** were isolated via chromatographic column and characterized by **NMR** analyzes of both ¹H and ¹³C. An interesting aspect of this study is that the arylation seems to be indifferent to electronic nature (donor groups or electron withdrawing groups) para-substituent in arenediazonium salts, however, extremely sensitive to the presence of ortho-substituent as in the salt, to the point not elapse. Finally, with this set of results in hand and with the expansion of "library" of aryl derivatives of labdanes type diterpenes in progress can investigate a set of biological activities of interest to these substances.

Keyword: Heck-Matsuda, hemi- synthesis, labdênico acid.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura da lejimalideos de A-D	3
Figura 2 – Mangiferina (2) e Neomangiferina (3).....	4
Figura 3 – Estrictina 4.....	6
Figura 4 - Estrutura do Taxol.....	8
Figura 5 - Imagem da <i>Taxus brevifolia</i> ^a	8
Figura 6: Estrutura da Bactina III.....	10
Figura 7 – (12) Ácido Oleanólico (13) Ácido Maslínico	12
Figura 8 – Terpenóides isolados a partir da <i>Moldenhawera nutans</i> e derivados hemissintéticos obtidos do ácido labdnênico 16	14
Figura 9 – Ácido junicédrico 14 e lapachol 15	15
Figura 10 - Ácido imbricatólico 32 e 33 Derivado do ácido imbricatólico.....	17
Figura 11 - Aminas utilizadas para Hemissíntese Abreviaturas.....	17
Figura 12 – Exemplos de reações de acoplamentos cruzados.....	21
Figura 13 – Representação de uma típica equação geral da reação de Heck-Mizoroki.....	23
Figura 14- Mecanismo neutro da Reação de Heck-Mizoroki.....	24
Figura 15 - Mecanismo catiônico da Reação de Heck-Mizoroki.....	25
Figura 16 – Reação de Heck-Matsuda com eteno.....	28
Figura 17 - Síntese de sais tetrafluorboratos de arenodiazônio.....	29
Figura 18 - Ciclo catalítico para Reação de Heck-Matsuda.....	31
Figura 19 – Ligantes quirais do tipo bisoxazolina.....	32
Figura 20 – Marinoquinolinas.....	33
Figura 21 – Ácido labdnênico.....	35
Figura 23 - Espectro de IV para o ácido labdnênico.....	36
Figura 24 - Espectro de RMN ¹ H do ácido labdnênico [300 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm)].....	38
Figura 25- Espectro de RMN ¹³ C (PND) de MN1 [75 MHz, CDCl ₃ , δ(ppm)].....	39
Figura 28 – Espectro de RMN ¹ H do aduto de Heck 63a [500 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm)].....	43
Figura 29 – Espectro de RMN ¹³ C do aduto de Heck 63a [125 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm)].....	44

Figura 30 – Correlações selecionadas do espectro de HMBC de 63a	44
Figura 31 – Os dois possíveis estereoisômeros geométricos para o aduto de Heck e as correlações observadas no espectro NOESY de 63a	46
Figura 32 – Espectro NOESY do aduto de Heck 63a	47
Figura 34 – Típico espectro de uma mistura do aduto de Heck do tipo 63 e a olefina 16 , para X= Cl, Br e I [500 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm)]......	55
Figura 35 – Espectro de RMN ¹ H do labdenoato de metila 68 [500 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm)].....	57
Figura 36 – Espectro de RMN ¹³ C do labdenoato de metila 68 [125 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm)]......	58
Figura 37 – Espectro de RMN ¹ H do aduto de Heck 69a [500 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm)]......	59

LISTA DE ESQUEMA

Esquema 1 – Hemissíntese de Neomangiferina	4
Esquema 2 - Síntese da Estrictina por Woodward (1954).....	7
Esquema 3 . Síntese total do taxol utilizando reação de Heck intramolecular como passo chave.....	9
Esquema 4 – Etapa final da hemissíntese do Taxol.....	11
Esquema 5 - Hemissíntese de derivados de diterpenos doladeno.....	11
Esquema 6 – Derivados que apresentaram atividade anti-HIV	13
Esquema 7 - Derivados do ácido junicédrico.....	16
Esquema 8 - Derivados do lapachol.....	16
Esquema 9 – Hemissíntese dos derivados híbridos de ácido junicédrico e lapachol.....	16
Esquema 10 – Hemissíntese de monoamidas e diamidas de dicarboxílico diterpenos labdano.....	18
Esquema 11 – Mecanismo de formação dos sais de tetrafluorboratos de arenodiazônio.....	30
Esquema 12 – Processo de síntese do herbicida Prosulfuron.....	32
Esquema 13 – Arilação de Heck-Matsuda empregando ligantes quirais.	33
Esquema 14 – Abordagem sintética de Correia para preparação da Marinoquinolina 46a	33
Esquema 15 - Protocolo para síntese de sais de arenodiazônio.....	40
Esquema 16 – Ensaio inicial da arilação de Heck-Matsuda da olefina 16	41
Esquema 17 – Formação da espécie corante a partir do teste do β -naftol...	42
Esquema 19 – Esterificação de Steglich do ácido labdênico 16	56
Esquema 20 – Proposta de ciclo catalítico para reação de Heck-Matsuda para 63 e 68	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do ácido labdênico 16	39
Tabela 2 - Sais de arenodiazônio sintetizados.....	45
Tabela 3 – Correspondências entre C e H assinaladas a partir do espectro HMQC do aduto de Heck 63a	45
Tabela 4 – Estudo da influência da quantidade de equivalentes da olefina 16 na reação de arilação de Heck-Matsuda.....	48
Tabela 5 – Estudo da influência do meio reacional na reação de arilação de Heck-Matsuda da olefina 16	49
Tabela 6 – Estudo da influência da temperatura na reação de arilação de Heck-Matsuda da olefina 16	50
Tabela 7 – Estudo da influência da natureza e da concentração do pré-catalisador na reação de arilação de Heck-Matsuda da olefina 16	51
Tabela 8 – Estudo da influência da natureza da base na reação de Heck-Matsuda da olefina 16	52
Tabela 9 – Estudo do escopo sintético do protocolo de arilação de Heck-Matsuda para a olefina 16	54
Tabela 10 – Estudo do escopo sintético do protocolo de arilação de Heck-Matsuda para a olefina 68	59

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO

1. HEMISSÍNTESE DE MOLÉCULAS NATURAIS E NÃO NATURAIS DE INTERESSE - HISTÓRICO, EVOLUÇÃO, CONQUISTAS E PERSPECTIVAS.....	1
1.1 - Exemplos do emprego da hemissíntese como estratégia sintética para obtenção de moléculas de destaque de interesse.....	6
1.2 - Alguns dos recentes exemplos do uso de hemissíntese na preparação de derivados de diterpenos labdânicos.....	12

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2. REAÇÕES DE ACOPLAMENTOS CRUZADOS CATALISADOS POR PALÁDIO – UMA MODERNA FERRAMENTA SINTÉTICA	19
2.1 A reação de acoplamento do tipo Heck-Mizoroki.....	21
3. A REAÇÃO DE HECK-MATSUDA.....	26
3.1 Recentes avanços e aplicações da arilação de Heck-Matsuda.....	29

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS	33
4.1. Objetivo Geral	33
4.2. Objetivos Específicos	33

RESULTADOS E DISCUSSÕES

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	35
5.1 Isolamento e confirmação estrutural da olefina 16, o ácido labdênico.....	35
5.2 Preparação dos tetrafluoroboratos de arenodiazônio.....	38
5.3 Estudo da reação de Heck-Matsuda com o ácido labdênico <u>16</u>.....	39
<i>5.3.1 Triagem inicial de condição reacional para a Heck-Matsuda com <u>16</u> e determinação estrutural do aduto de Heck formado.</i>	<i>39</i>
<i>5.3.2 Estudo da influência da quantidade (equivalentes) do ácido labdênico na reação de arilação de Heck-Matsuda.</i>	<i>45</i>
<i>5.3.3 Estudo da influência do meio reacional na reação de arilação de Heck-Matsuda.</i>	<i>46</i>
<i>5.2.4 Estudo da influência da temperatura na reação de arilação de Heck-Matsuda.</i>	<i>48</i>
<i>5.3.5 Estudo da influência da natureza e da concentração do pré-catalisador na reação de arilação de Heck-Matsuda.....</i>	<i>48</i>
<i>5.3.6 Estudo da influência da natureza da base na reação de arilação de Heck-Matsuda.....</i>	<i>50</i>
<i>5.3.7 Estudo do escopo do protocolo de arilação de Heck-Matsuda para o ácido labdênico <u>16</u>.</i>	<i>51</i>
5.4 Esterificação do ácido labdênico usando a reação de Steglich	54
5.4 Proposta de ciclo catalítico para a reação de Heck-Matsuda da olefina 16 e seu correspondente éster metílico, 68.....	58

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	61
--	-----------

PARTE EXPERIMENTAL

7 PARTE EXPERIMENTAL.....	63
7.2 Métodos Cromatográficos.....	63
7.3 Métodos Espectrométricos.....	64
7.4 Preparação da olefina <u>68</u>, o <i>labdenoato de metila</i>.	64
7.5 Reações de arilação de Heck-Matsuda para as olefinas <u>16</u> e <u>68</u> – <i>Procedimento Geral</i>	65
Anexo 1.....	66

INTRODUÇÃO

1. HEMISSIONESE DE MOLÉCULAS NATURAIS E NÃO NATURAIS DE INTERESSE - HISTÓRICO, EVOLUÇÃO, CONQUISTAS E PERSPECTIVAS.

Desde os tempos mais primitivos a busca na natureza pela cura, tratamento, remediação ou mesmo atenuação de doenças e enfermidades dos seres humanos tem se estabelecido como uma prática cultural, religiosa e/ou científica que varia nestes diferentes aspectos com forte dependência do contexto histórico que seja considerado de nossa civilização. Desta prática, a extração de princípios ativos de plantas, fungos, bactérias, organismos marinhos e mesmo de outros animais constitui o cerne de interesse químico do homem pelos conhecidos Produtos Naturais.¹

A despeito do destacado interesse nas atividades biológicas e medicinais de muitas substâncias extraídas de fontes naturais, observamos uma severa limitação na produção natural dessas substâncias. Neste em particular, uma estratégia que tem sido empregada pela comunidade científica de químicos, farmacêuticos, biólogos e congêneres é o uso da hemissíntese como ferramenta sintética na produção de quantidades aceitáveis e/ou necessárias de substâncias de interesse tanto para avaliações biológicas, como também já na etapa de produção final de uma molécula bioativa que se tornará fármaco/medicamento, mas que tem restrita produção natural. Neste último caso, na maior parte das vezes, a hemissíntese é empregada a partir de um produto natural estruturalmente semelhante a molécula alvo (fármaco ou candidato a fármaco), entretanto, com maior abundância em termo de massa, que a molécula de interesse e, justamente por isso, se preta como intermediário avançado na consecução da síntese total de moléculas de moléculas com ocorrência restrita.

Nos dias de hoje, existem vários grupos de pesquisa no mundo focados na busca de substâncias inéditas naturais, sintéticas e/ou hemissintéticas que possuam alguma atividade bioativa e/ou farmacológica. Uma linha de pesquisa muito comum, de destaque e inclusa nestes esforços de obtenção de moléculas bioativas tem sido tanto o isolamento como a síntese total de metabolitos secundários obtidos a partir de diversos organismos. Neste particular, a síntese total é realizada tanto para a confirmação estrutural do inédito produto natural de interesse como, também, para

¹ Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, Chichester , U.K. 2009.

obtenção de quantidades de massa razoáveis para inéditos testes de bioatividade. A título de exemplo, vale lembrar que alguns organismos marinhos levaram à descoberta dos iejimalídeos Figura 1, uma classe de macrolídeos² naturais, originalmente isolados a partir das espécies de *Eudistoma tunicados*, nativas de recifes de corais do IE Island (Iejima), perto de Okinawa, no Japão³. A síntese total do iejimalídeo **1a** foi desenvolvida em uma rota linear de quinze passos e um rendimento químico global de 19,5%.

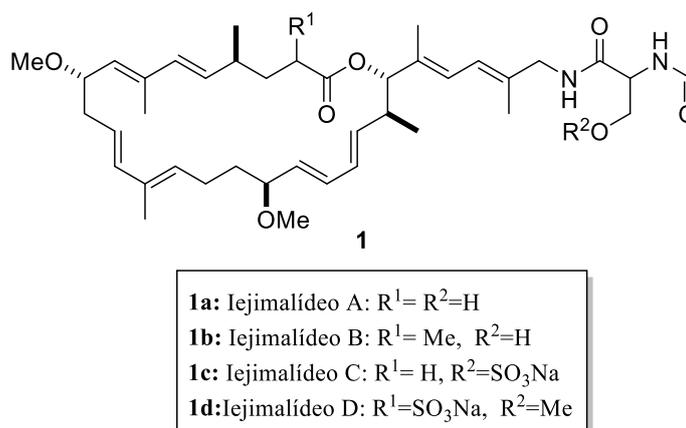


Figura 1 – Estrutura da iejimalídeos de A-D

A hemissíntese é, muitas vezes, uma estratégia de síntese química suplementar a síntese total e está inserida no conjunto de ações para o desenvolvimento de análogos de substâncias naturais em busca de uma maior bioatividade, ou melhor, ação farmacológica. Neste sentido, a hemissíntese permite a consecução de uma rota de síntese que fornece uma molécula estruturalmente mais complexa que a de origem natural (material de partida), sendo, em muitos casos, o procedimento mais viável economicamente e com um considerado ganho de tempo quando comparado com a síntese total do produto natural de interesse.

A mangiferina **2**, por exemplo, é um produto natural do tipo xantona (Figura 2) obtido da espécie *Gentiana asclepiadea* L e que apresenta um extenso número de atividades biológicas, tais como: antitrombótica, antialérgica, antitumoral,

² A designação macrolídeos adequa-se a estas estruturas, uma vez que elas são constituídas por um anel macrocíclico do tipo lactose, função éster endocíclica. As diferenças estruturais e denominações entre os compostos desta série de macrolídeos por sua vez levam em consideração tanto o número de átomos que constituem cada molécula como também os diferentes substituintes no arcabouço estrutural dos macrolídeos. Por exemplo, a eritromicina consiste de 14 átomos, no entanto, na azitromicina já são 15 átomos na estrutura.

³ Kikuchi, Y.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 797.

antioxidante, anti-inflamatória, etc.⁴ A hemissíntese do seu análogo neomangiferina **3** foi descrita em 2014 por Xiong e colaboradores⁵ com a utilização de grupos protetores, como indicado no Esquema 1.

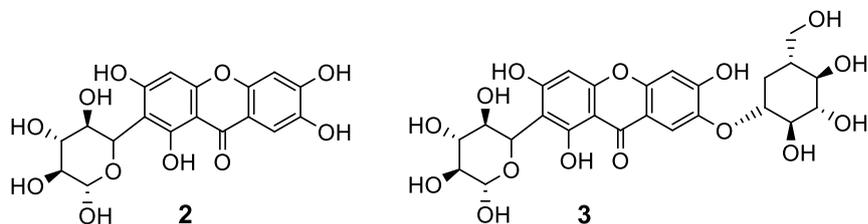
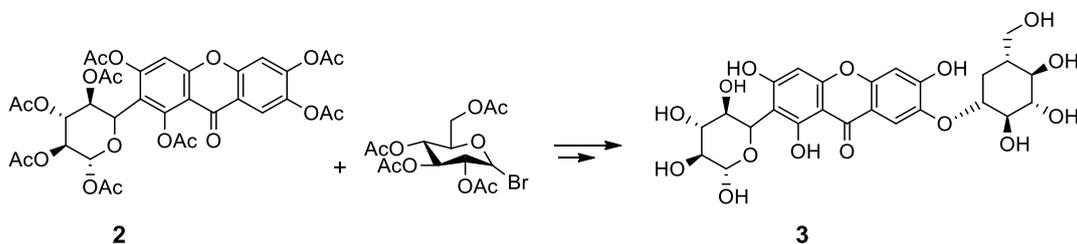


Figura 2 – Mangiferina 2 e neomangiferina 3.



Esquema 1 – Hemissíntese de neomangiferina 3.

A hemissíntese da neomangiferina **3** a partir de mangiferina **2** foi realizada, pela primeira vez, em seis passos e com um rendimento global de 47%, utilizando uma estratégia de proteção regioselectiva com base no método para a formação de ligação de 7-O-glicosídica em condições normais de temperatura e pressão. A eficiência e regioselectividade desta estratégia de proteção mostrou-se um método bastante prático para modificação estrutural de derivados de xantonas.

A determinação estrutural de substâncias químicas sempre foi uma das forças propulsoras para o desenvolvimento da química e, em particular, da Química Orgânica, tendo em vista que o conhecimento completo de todos os aspectos estruturais da molécula de uma substância de interesse é condição precípua no entendimento de muitas de suas propriedades e possíveis aplicações. Neste sentido, inúmeros químicos orgânicos no passado devotaram seus esforços na determinação estrutural de substâncias químicas, sobretudo, aquelas de origens naturais, os

⁴ Pinto M.; Sousa E.; Nascimento C. *Med. Chem.* **2005**, 12, 2517.

⁵ Xiong W., Danlin L., Maoheng N., Qing W., Xiangbao M., Zhongjun L. *Tetrahedron Lett* **2014**, 55, 3083.

conhecidos Produtos Naturais.⁶ Estas substâncias sempre representaram um significativo desafio intelectual no seu processo de elucidação estrutural e uma das estratégias mais contundentes de solução deste desafio tem sido tanto a síntese total ou a hemissíntese do Produto Natural investigado. Por outro lado, muito embora, nos dias de hoje, o emprego de métodos físicos modernos seja muito mais frequente, robusto, rápido e versátil não é incomum encontra-se uma diversidade de artigos que relatam a síntese total de Produtos Naturais de destacado interesse biológico com intuito tanto de obter maiores quantidades das substâncias de interesse como também atestar a atribuição estrutural correta conferida àquelas substâncias em seus respectivos artigos de divulgação da estrutura química com ou sem atividade biológica.

No que diz respeito a esta árdua atividade científica no passado, pode-se destacar nomes emblemáticos no processo de evolução e aplicação de técnicas de determinação estrutural de substâncias químicas que incluem tanto reações de degradação química como também a síntese ou hemissíntese total do composto investigado. Neste particular, nomes como Hermann Leuchs (1879-1945), Vladimir Prelog (1906-1998), Sir Robert Robinson (1886-1975), Heinrich Wieland (1877-1957) e Robert Burns Woodward (1917-1979) construíram ao longo de suas carreiras um prestativo legado a evolução da Química Orgânica no que tange, sobretudo, na aplicação de métodos sintéticos e de reações de degradação na determinação estrutural de substâncias de interesse. Leuchs e Robinson, por exemplo, contribuíram para a elucidação estrutural de uma das mais desafiadoras estruturas moleculares do seu tempo que se tratava da estricnina **4**,⁷ uma das moléculas mais complexas até então descobertas.

A proposta final para a estrutura real da estricnina veio a ser reconhecida entre 1946 e 1947,⁸ por Robinson quando publicou duas possíveis estruturas com base em todas as informações químicas conhecidas. Assim, a síntese de um produto natural (ou um intermediário chave que pode ser convertido no produto natural de interesse) por uma sequência de reações bem estabelecidas estava naquele momento sendo a evidência científica mais confiável para a proposição de uma estrutura molecular.

⁶ Pasto, D. J.; Johnson, C. R. *Organic Structure Determination*, Prentice-Hall, INC., Englewood Cliffs: New Jersey, **1969**.

⁷ Openshaw, H. T.; Robinson, R. *Nature* **1946**, *157*, 438.

⁸ Holmes, H. L.; Openshaw, H. T.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1946**, 908.

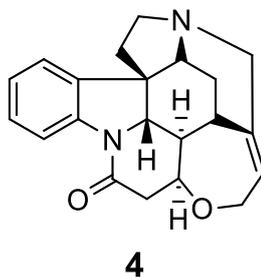
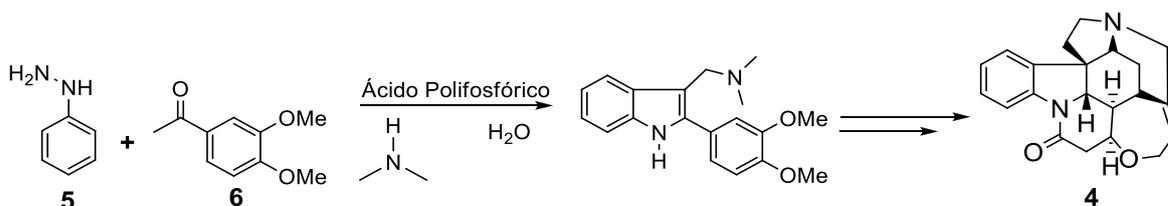


Figura 3 – Estrictina 4.

A comprovação da estrutura proposta por Robert Robinson só veio a ser corroborada em julho de 1947, quando então Robert B. Woodward de posse tanto de dados baseados em estudos de degradação química que levaram-no a obtenção de compostos conhecidos, bem como, de dados espectroscópicos no UV, conseguiu elucidar a estrutura da estricina por comparação direta destes dados com aqueles obtidos de amostras autênticas das substâncias conhecidas do estudo de degradação química e também do próprio produto natural previamente isolado.⁹ Curiosamente a configuração absoluta só veio ser definida dois anos após sua síntese total por cristalografia de raio-X. Woodward e colaboradores realizou a síntese total da estricina em 1954 utilizando como material de partida a fenil-hidrazina **5** e acetoveratrona **6**, esta síntese foi realizada em 29 etapas,¹⁰ Esquema 2.



Esquema 2 – Síntese da Estrictina por Woodward (1954).

A elucidação da estrutura molecular de produtos de origem natural através de métodos físicos amplificou as possibilidades da realização de novas sínteses totais

⁹ Woodward, R. B.; Brehm, W. J.; Nelson, A. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 2250.

¹⁰ Woodward, R. B., Michael P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenke. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749.

desses produtos com intuito, tanto de fortalecer de forma inequívoca a estrutura proposta, como também, muitas vezes, corrigi-las quando necessário. Ainda digno de nota é que Robson B. Woodward além da síntese total da estricnina, realizou várias outras sínteses totais de moléculas estruturalmente complexas, dentre as quais se pode destacar: quinina, colesterol, cortisona, ácido lisérgico, reserpina (alcaloide proveniente do arbusto *Rauwolfia serpentina*), cefalosporina, colchicina (alcaloide extremamente venenoso, que é extraído das plantas do gênero *Colchicum*), clorofila A e vitamina B₁₂.

1.1 - Exemplos do emprego da hemissíntese como estratégia sintética para obtenção de moléculas de destacado interesse.

Um dos grandes feitos da hemissíntese como estratégia de síntese química na produção de substâncias bioativas foi a preparação do taxol **7**, substância que apresenta destacada atividade antileucêmica e antitumoral.¹¹ O taxol foi isolado, pela primeira vez, de uma árvore denominada *Taxus brevifolia* em 1971 nos Estados Unidos, também conhecida como teixo.¹²

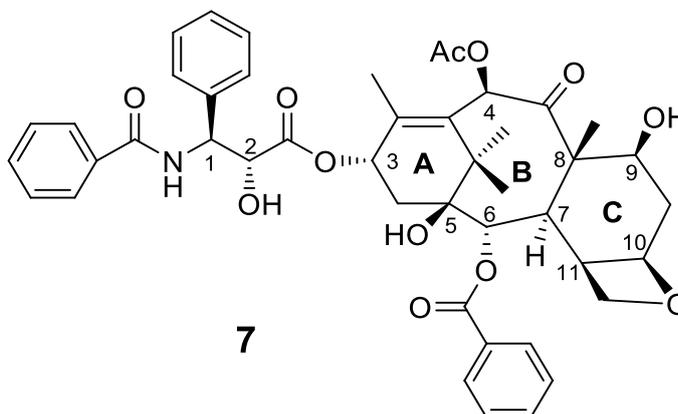


Figura 4 – Estrutura molecular do taxol **7**.

¹¹Bissery M. C, Nohynek G, Sanderink G. J, Lavelle F. *Anti-CancerDrugs* **1995**, 6, 339.

¹² Schiff P. B, Horwitz S. B, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1980**, 77, 1561



Fonte:

http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Taxus&lang=3, acessado em 27 de novembro de 2014.

Figura 5 - Imagem da *Taxus brevifolia*.

A configuração absoluta do Taxol foi determinada pela primeira vez em 1971 e atribuída com auxílio da análise por difração de raio-X do seu monocristal, o que permitiu determinar em sua estrutura onze centros assimétricos,¹³ Figura 4.

A fonte natural do Taxol, *Taxus brevifolia* (Figura 5), é atualmente ameaçada de extinção porque precisa de um intervalo de tempo relativamente longo para regeneração de suas cascas, parte do vegetal de onde é extraído o taxol em pequenas quantidades, além disso, a não recuperação das cascas acarreta, muitas vezes, na morte precoce do vegetal. A obtenção do taxol provem da extração árdua e extensiva a partir das cascas do teixo, de onde é possível extrair-se apenas 1 Kg a partir de 10 toneladas, uma prática que do ponto vista ambiental é bastante danoso.

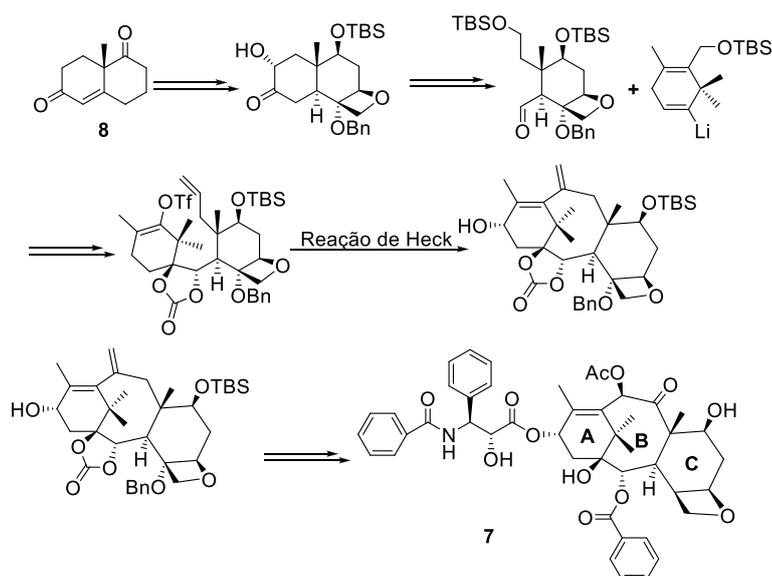
Tendo em mente que o rendimento proveniente da extração do taxol era potencialmente pequeno a necessidade de síntese química tornou-se premente na comunidade científica internacional. Aliado a isto, o caráter notavelmente original de sua estrutura motivou renomados químicos orgânicos sintéticos na conquista de sua síntese ao longo dos anos. As primeiras sínteses totais relatadas do taxol devem seus créditos aos grupos de dois químicos orgânicos sintéticos, o K. C. Nicolaou em 1995¹⁴ e o Robert A. Holton em 1994¹⁵ que, separadamente, encerraram esta árdua tarefa ao longo de vinte anos de trabalho dos seus respectivos grupos de pesquisa.

¹³ Wani M. C, Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggen, P.; McPhail, A. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325.

¹⁴ Nicolaou; K. C, Nantermet P. G, Ueno H, Guy R. K. Guy, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624.

¹⁵ Holton R. A, Somoza C, Kim H. B, Liang F, Biediger R. J, Boatman P. D, Shindo M, Smith C. C, Kim S, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597.

As rotas sintéticas para obtenção do taxol se diversificam tanto em estratégias como nas reações empregadas. Neste particular, a título de exemplo, pode-se citar a síntese de Danishefsky que elegantemente fez uso de uma reação intramolecular de Heck como etapa chave na construção do arcabouço estrutural do taxol a partir da cetona de Wieland-Miescher **8**. Esta última serviu como matriz para fornecer os anéis C e D adequadamente funcionalizado para consecução de sua síntese total,¹⁶ Esquema 3.



Esquema 3 – Síntese total do taxol utilizando reação de Heck intramolecular como passo chave.

As sínteses totais descritas para o taxol são bastante extensas envolvendo muitos passos sintéticos e várias etapas de purificação que incluem o isolamento dos intermediários, bem como, a elaboração do produto final. Além disso, boa parte dos reagentes são bastante caros e devendo ser usado muitas vezes em atmosfera inerte o que torna significativamente dispendioso o processo de produção. Em decorrência disto a maior parte destas sínteses possuem rendimentos globais muito baixos o que torna inviável as suas aplicações em escala industrial para produção de taxol.

Tendo em vista a necessidade e importância de obtenção de quantidades suficientes de taxol para o tratamento de milhares de pessoas outras alternativas de

¹⁶ Danishefsky S. J., Masters J. J., Young W. B., Link J. T., Snyder L. B., Magee T. V. Magee, D. K. Jung, R C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2843.

produção desta substância de interesse foram e são progressivamente implementadas. Nesta linha, um método viável para produção do Taxol usando uma fonte natural abundante e com rendimento elevado sem causar danos ao meio ambiente é a produção de estrutura da baccina III **9**, produzida por meio de cultura de fungos endofíticos¹⁷ *Taxus wallichiana* e isolados em quantidades de vários gramas. Esta espécie de fungo é tipicamente encontrada nas montanhas de Taihang na China e essa descoberta representou um avanço significativo para produção do taxol em larga escala, bem como, na proteção ambiental do teixo.¹⁸

A espécie *Taxus baccata*, o teixo europeu, tem sido uma das fontes naturais onde mais frequentemente tem-se realizado estudos biossintéticos sobre o taxol. Além disso, a baccina III **9** muito frequentemente tem sido obtida das folhas da *Taxus baccata* e com ela em mãos elabora-se o produto final de interesse, o taxol, através de um processo hemissintético destacado no Esquema 4.

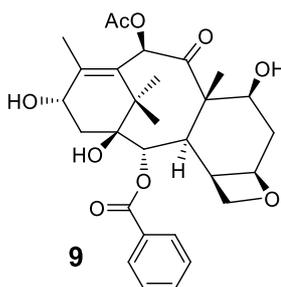
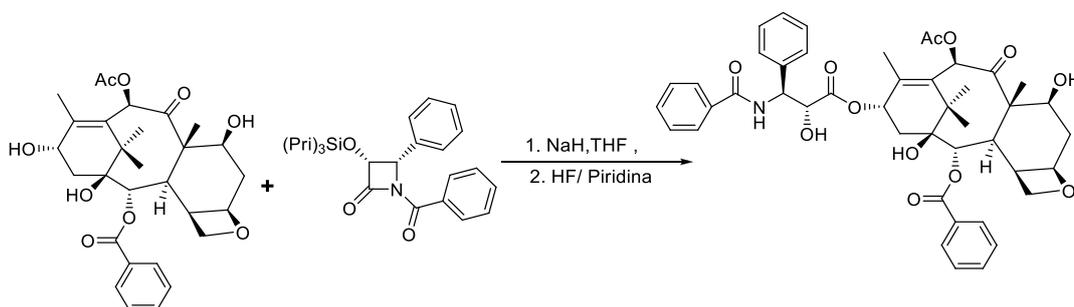


Figura 6 – Estrutura molecular da baccina III **9**.



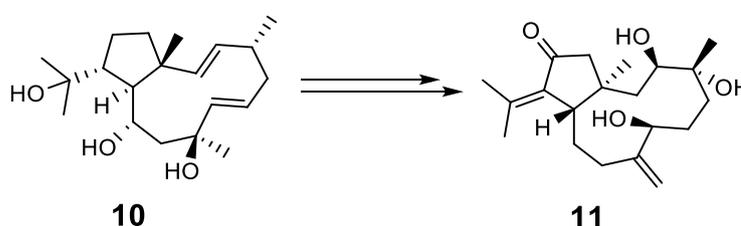
Esquema 4 – Etapa final da hemissíntese do Taxol.

¹⁷ **Endofítico:** São fungos ou bactérias que vivem no interior das plantas e que também podem ser encontradas em suas partes aéreas sem causar dano aparente a seus hospedeiros. Cafêu, M. C.; Silva, G. H.; Teles, H. L.; Bolzani, V. S.; Araújo, A. R.; Young, M. C.M.; Pfenning, L. H.; *Quim. Nova* **2005**,28,991.

¹⁸ Zaiyou J.; Li M.; Guifang X.; Xiuren Z. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2013**, 40, 1297.

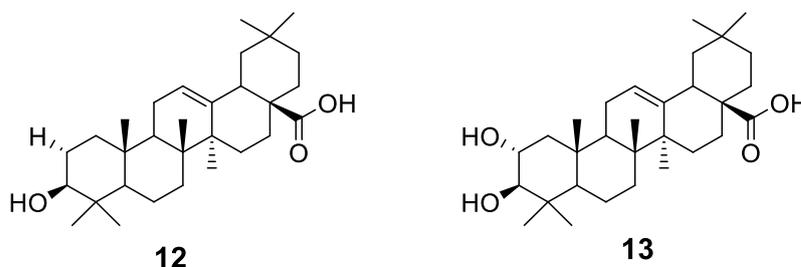
O uso da hemissíntese como ferramenta para solucionar uma questão tão importante como a produção do taxol, tornou ainda mais claro a dimensão e importância do conhecimento da química orgânica para produção de análogos derivados de produtos naturais de destacado interesse biológico.

Além dos taxol, existem outros diterpenos de outras classes que expressam o potencial ainda a ser explorada desta família de terpenos. Dentre eles, um bom exemplo, é o diterpeno dolabelano **10** isolado a partir de *E. laciniata* que junto com seu derivado hemissintético oxigenado **11** apresentaram *in vitro* elevada atividade anti-HIV e baixa citotoxicidade,¹⁹ Esquema 5.



Esquema 5 – Hemissíntese de derivados de diterpenos doladeno

Ainda sobre investigação de derivados de produtos naturais com atividade biológica de interesse como, por exemplo, atividade antiviral, vale a pena destacar, o recente emprego como material de partida de resíduos orgânicos sólidos e líquidos provenientes da moagem do processo de produção de azeite.²⁰ Estes resíduos são reconhecidamente enriquecidos dos triterpenos pentacíclicos ácido oleanólico **12** e o ácido maslínico **13**.



¹⁹ Pardo-Vargas, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 4381.

²⁰ Guan, T.; Li, Y.; Sun, H.; Tang, X.; Qian, Y. *Planta Med.* **2009**, *75*, 1141.

Figura 7 – Ácido oleanólico 12 e ácido maslínico 13

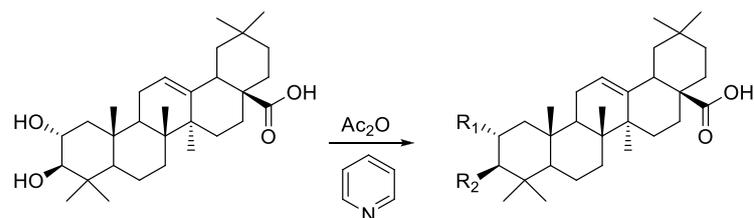
Para os dois triterpenos pentacíclicos ora mencionados já se tinha registrado informações sobre suas atividades terapêuticas, inclusive, já presente em algumas formulações como, por exemplo, cosméticos, sobretudo, por sua ação anti-inflamatória com é o caso do ácido maslínico.²¹ Um atributo farmacológico importante associado, por sua vez, ao ácido oleanólico é a ação hepatoprotetora. Neste sentido, já tem sido demonstrado que o ácido oleanólico não é só eficaz em proteger o fígado de lesão hepática aguda quimicamente induzida, mas também, em protegê-lo de fibrose e cirrose associadas a doenças crônicas. Em decorrência disto, a ação hepatoprotetora de ácido oleanólico tem permitido a sua utilização em medicamentos de uso oral para o tratamento em seres humanos de doenças hepáticas, e, destacadamente, contra as hepatites virais.²²

Quanto aos derivados dos ácidos oleanólico e maslínico obtidos por hemissíntese, tanto empregando condições reacionais convencionais em solução, quanto com o emprego de síntese em fase sólida, pode-se destacar o interesse em determinar o potencial bioativo destes derivados, sobretudo, a ação antiviral frente HIV-protease. Em linha com este interesse, a atividade anti-HIV foi averiguada por meio da inibição da HIV-protease e mensurada via técnica de microscopia de fluorescência, FRET. Abaixo são indicados os derivados descritos com as maiores atividades antivirais.²³

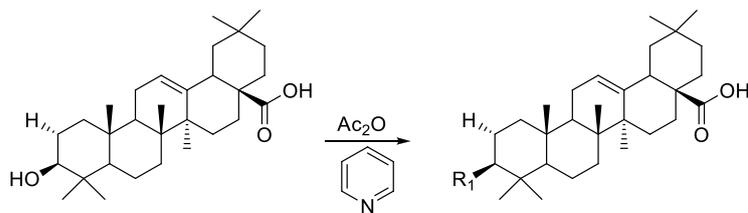
²¹ Huang, L.; Guan, T.; Qian, Y.; Huang, M.; Li, Y.; Sun, H. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *672*, 169.

²² Lui, J. J. *Ethnopharmacol.* **1995**, *49*, 57.

²³ Parra, A.; Martin-Fonseca, S.; Rivas, F.; Reyes-Zurita, F. J.; O'Donnell, M. M.; Martinez, A.; Gramados, A. G.; Lupiañez, J. A.; Albericio, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 278.



R₁= H;butanoil; hexanoil; 3,3-dimeilglutaril, glutaril
R₂=H, Butanil, ftaloil, glutaril



R₁= H;Acetil; hexanoil; 3,3-dimeilglutaril, glutaril

Esquema 6 – Derivados que apresentaram atividade anti-HIV

1.2 - Alguns dos recentes exemplos do uso de hemissíntese na preparação de derivados de diterpenos labdânicos.

Os diterpenos labdânicos compreendem uma das maiores classes de diterpenos e a sua síntese tem sido alvo de interesse por conta das bioatividades (antimicrobiana, citotóxica, antifúngica, etc) que alguns deles apresentam.^{24, 25} Neste particular, no Brasil não tem sido diferente, e alguns grupos de pesquisa tem se dedicado a hemissíntese de derivados de diterpenos labdânicos como, por exemplo, Rodrigues-Filho e colaboradores²⁶ na Universidade Federal de São Carlos nos estudos sobre hidroxilação de diterpenos labdânicos isolados de *Araucaria angustifolia* e, também, o grupo de David na Universidade Federal da Bahia com a hemissíntese de derivados do ácido labdênico **16** para estudos de atividade antimicrobiana.²⁷ Neste último exemplo, David e colaboradores isolaram alguns

²⁴Para alguns exemplos ver: (a) Catalan, L. E.; Marin, K. C.; Altamirano, H. C.; Fritis, M. C.; Chamy, M. C. *Molecules* **2007**, *12*, 2605. (b) Chernov, S. V.; Shults, E. E.; Shakirov, M. M. Bagrjanskaja, I. Y.; Gatilov, Y. V.; Tolstikov, G. A. *Arkivoc* **2003**, (xiii), 172. (c) Rodilla, J. M. L.; Diez, D.; Urones, J. G.; Rocha, P. M. *Molecules* **2004**, *9*, 300. (d) Kalpoutzakis, E.; Aligiannis, N.; Mitaku, S.; Chinou, I.; Harvala, C.; Skaltsounis, A.-L. *Z. Naturforsch* **2001**, *56c*, 49.

²⁵ Schramm, A.; Ebrahimi, S. N.; Raith, M.; Zaugg, J.; Rueda, D. C.; Hering, S.; Hamburger, M. *Phytochemistry*, **2013**, *96*, 318.

²⁶ Rodrigues-Filho, E.; Magnani, R. F.; Xie, W.; Mirocha, C. J.; Pathre, S. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 266.

²⁷ David, J. P.; Ferrari J.; David J. M.; Guimares A. G.; Lima F. W. M.; Souza G. L. S. *J. Bra. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1585.

terpenóides (Figura 8) a partir da *Moldenhawera nutans*, tendo sido o diterpeno labdânico **16** obtido em quantidades bastante razoáveis, 42 g, a partir do extrato metanólico do caule deste arbusto endêmico das restingas ao norte do município de Salvador/BA.²⁸

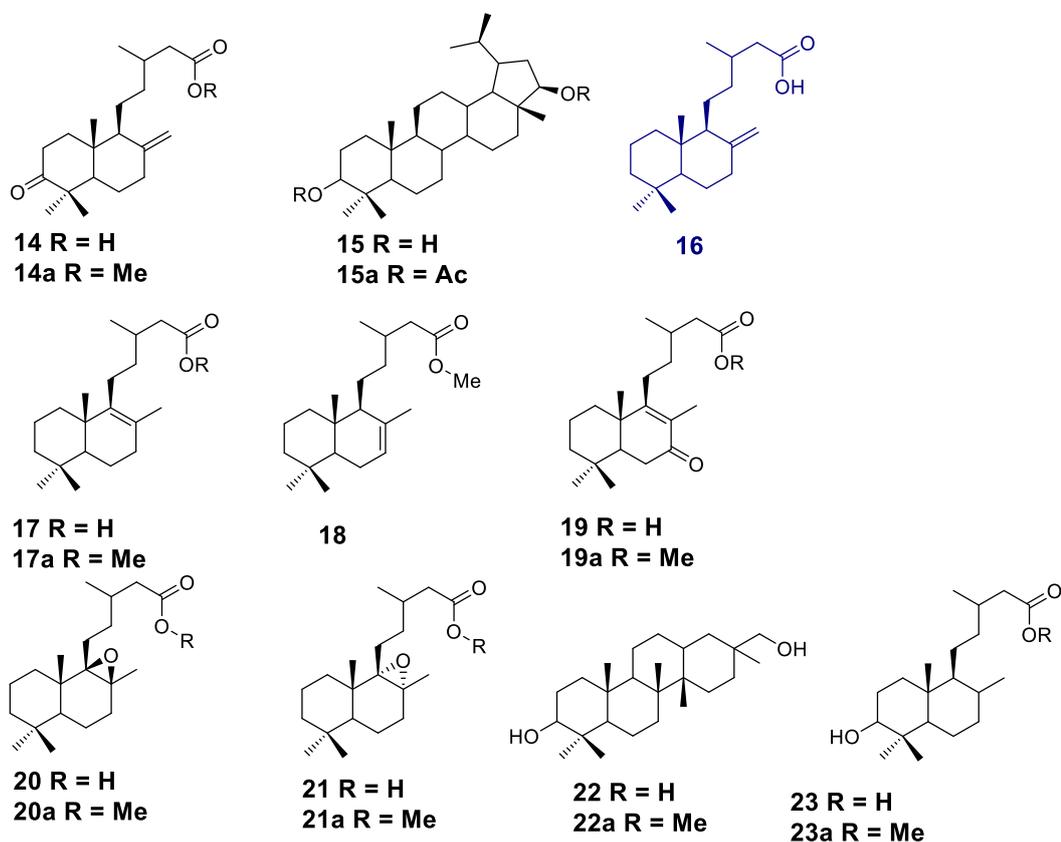


Figura 8 – Terpenóides isolados a partir da *Moldenhawera nutans* e derivados hemissintéticos obtidos do ácido labdnênico **16**.

O ácido labdênico **16** é também conhecido como ácido labd-8(20)-en-15-óico e é uma olefina natural que já foi isolada de outras espécies vegetais, tais como: *Cistus symphytifolius*,²⁹ *Cistus palinhae*.³⁰ No entanto, a sua obtenção a partir de *Moldenhawera nutans* na quantidade de vários gramas identificou esta espécie como uma excelente fonte deste produto natural, tanto para estudos sintéticos, como biológicos.

No que diz respeito ainda ao uso de labdanos na hemissíntese de derivados biologicamente ativos, podem-se destacar os recentes esforços de Schmeda-

²⁸ Queiroz, L. P. de; Lewis, G. P.; Allkin, R. *Kew Bulletin*, **1999**, *54*, 817.

²⁹ Calabuig, M. T.; Cortes, M.; Francisco, C. G.; Hernandez, R.; Suarez, E. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2255.

³⁰ De Pascual Teresa, J.; Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Nunez, L.; Basabe, P. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 2805.

Hirschmann e colaboradores³¹ demonstrando que diterpenos labdânicos podem ser eficientes materiais de partida no preparo hemissintético de moléculas com atividade gastroprotetora. Em um destes trabalhos, reportado em 2011, fez-se uso de diterpenos labdênicos como material de partida para a formação de um inédito híbrido molecular (derivado hemissintético) a partir do ácido junicédrico **24** e o bastante conhecido lapachol **25**.³² Neste trabalho é descrito tanto a preparação do próprio híbrido molecular e derivados, como também examina a ação gastroprotetora destes compostos em camundongos. Além disso, avaliou-se também a citotoxicidade destes compostos frente a células humanas, tais como: fibroblastos normais do pulmão, adenocarcinoma epitelial e carcinoma hepatocelular.

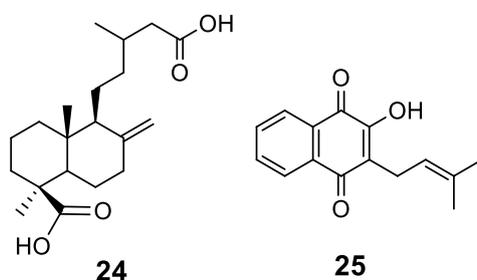
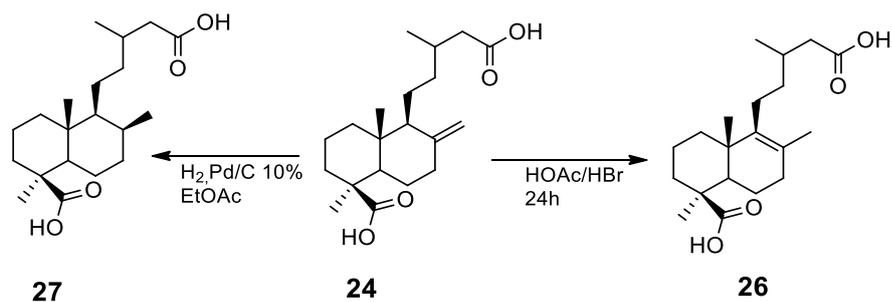


Figura 9 – Ácido junicédrico **24** e lapachol **25**.

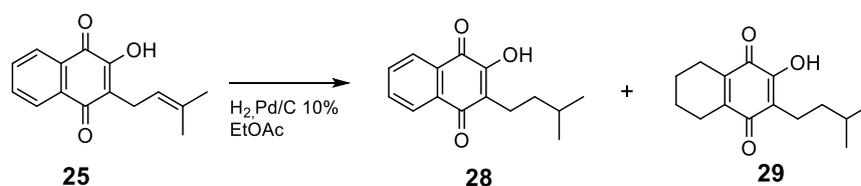
Anterior a preparação do híbrido molecular, o ácido junicédrico passou consecutivamente por uma reação de saponificação e oxidação a partir de uma mistura de diterpenos labdanos isolados de *Araucaria araucana*. A isomerização da ligação dupla de **24** a **26** foi alcançada por tratamento do ácido junicédrico, em ácido acético com HBr, Esquema 7. Por outro lado, a redução da ligação dupla foi conduzida por hidrogenação catalítica fornecendo o intermediário **27** (Esquema 7). O lapachol, por sua vez, sofreu uma hidrogenação catalítica catalisada por Pd suportado em carvão para obter-se os derivados **28** e **29**, Esquema 8.

³¹ Schmeda-Hirschmann, G.; Astudillo, L.; Rodríguez, J.A.; Theoduloz, C.; Yáñez, T. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *101*, 271.

³² Pertino, M. W.; Theoduloz, C.; Palenzuela, J. A.; del Mar Afonso, M.; Yesilada, E.; Monsalve, F.; González, P.; Droguett, D.; Schmeda-Hirschmann, G. *Molecules* **2011**, *16*, 8614.

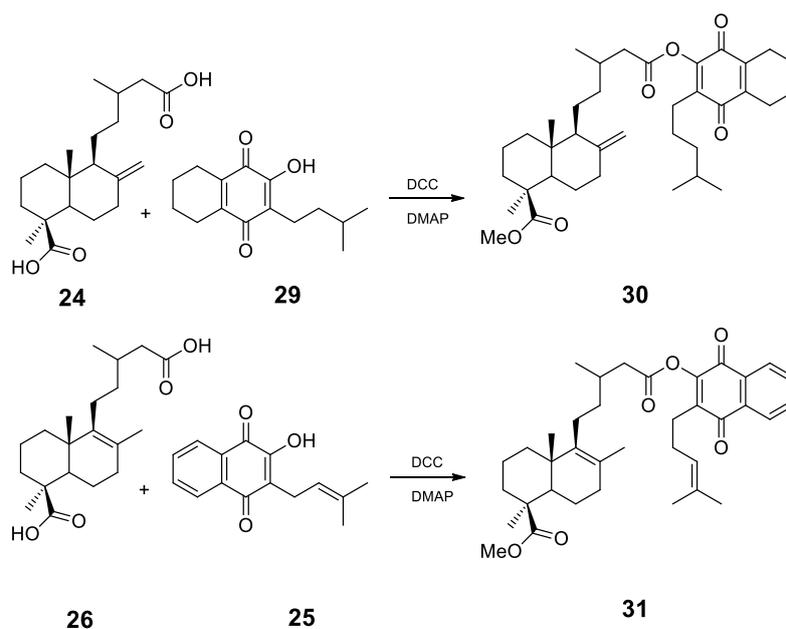


Esquema 7 – Derivados do ácido junicédrico 24.



Esquema 8 – Derivados do lapachol 25.

Como podemos notar o ácido junicédrico possui dois grupos ácidos. No entanto, apenas o grupo ácido que não está ligado diretamente a parte cíclica é suficientemente reativo para formar ésteres ou amidas, quando o diácido é tratada com N, N-diciclo-hexilcarbodimida (DCC) / dimetilaminopiridina (DMAP) e com álcoois ou aminas. Usando estas condições os autores descreveram a obtenção com sucesso dos derivados híbridos a partir dos intermediários **24** e **25**.



Esquema 9 – Hemissíntese dos híbridos do ácido junicédrico 24 e do lapachol 25.

Entre os doze derivados inéditos que foram sintetizados destacaram-se **30** e **31**, os quais apresentaram maior atividade gastroprotetora para a série. Ainda nesta linha e, provavelmente, inspirados pelos resultados prévios com outros hemiderivados de diterpenos labdanos, Schmeda-Hirschmann e colaboradores elaboraram novas amidas de diterpenos labdânicos que apresentaram um eficiente aumento do efeito gastroprotetor e baixa citotoxicidade. A hemissíntese destas novas amidas de diterpenos labdânicos foi realizada a partir do ácido imbricatólico **32**, um labdano obtido em boas quantidades da resina da árvore *Araucária araucana*.³³

O material de partida, ácido imbricatólico **32**, foi inicialmente oxidado via o método de Jones ao ácido labd-8(17)-en-15,19-dióico **24** (ácido junicédrico) e, após isto, promoveu a isomerização (*exo* para *endo*) fornecendo o intermediário **33**, por fim, a partir deste intermediário e do ácido junicédrico **24**, concluiu-se a síntese das novas amidas labdânicas hemissintéticas, Esquema 10.

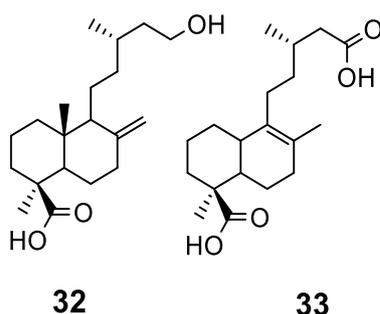


Figura 10 – Ácido imbricatólico **32** e **33** derivado do ácido imbricatólico.

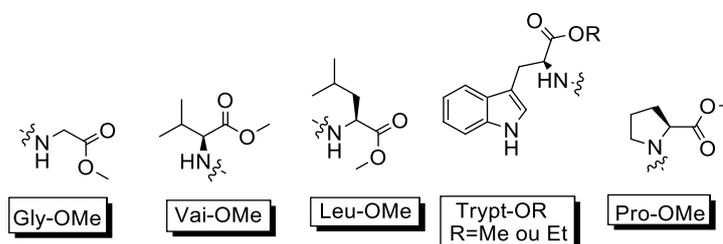
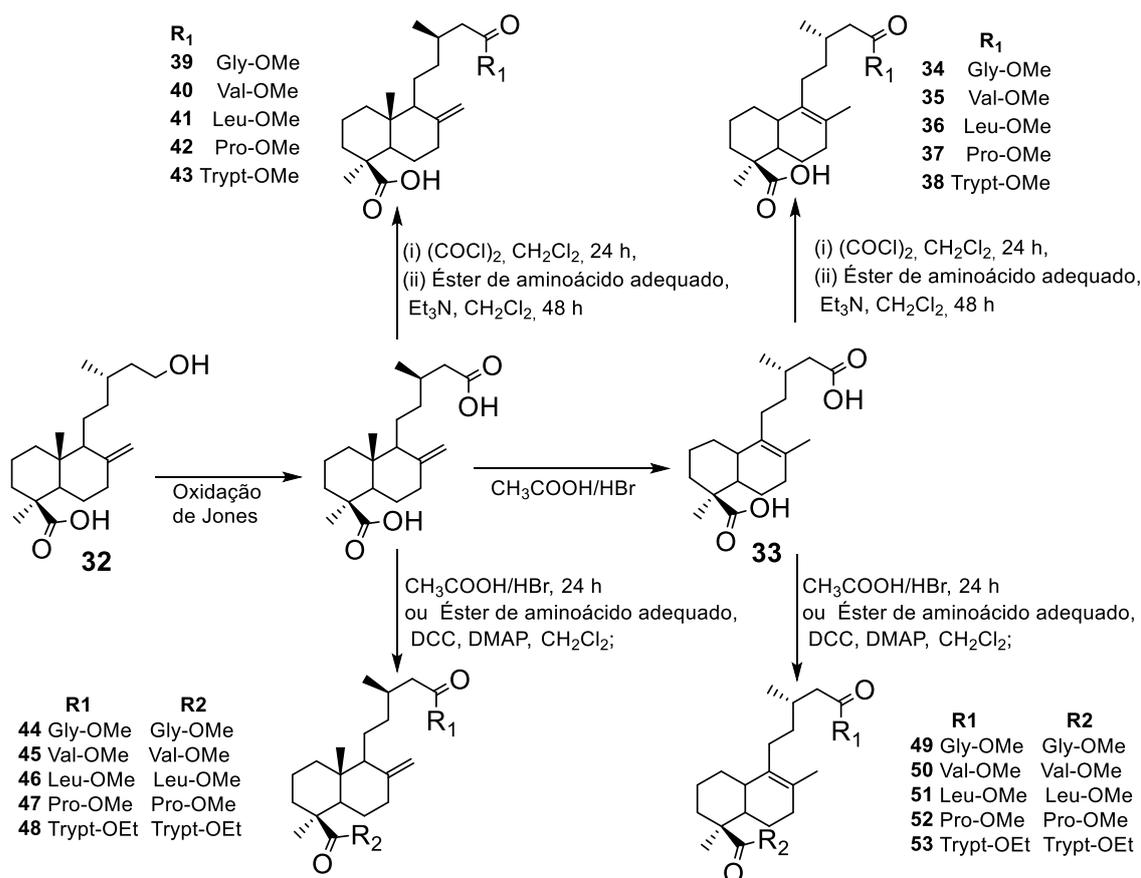


Figura 11 – Aminas utilizadas para hemissíntese.

³³Schmeda-Hirschmann, G.; Rodríguez, J. A.; Theoduloz, C. *Planta Med.* **2011**, *77*, 340.



Esquema 10 – Hemissíntese de monoamidas e diamidas de diterpenos lábdanos dicarboxílicos.

Estas novas amidas tiveram as suas ações gastroprotetoras avaliadas empregando o modelo de lesões gástricas induzidas em ratos, bem como, as suas citotoxicidades verificadas em células normais do tipo fibroblastos de pulmão humano e em linhagens de células tumorais do tipo AGS (adenocarcinoma gástrico) e HepG2 (hepatócitos). Dentre os derivados hemissintéticos descritos, os que apresentaram melhor relação entre ação gastroprotera e baixa citotoxicidade foram tanto o éster **33**, como as diamidas **38** e **43**, tornando-os como os mais promissores desta série para estudos farmacológicos posteriores, segundo Schmeda-Hirschmann e colaboradores.

***FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA:
Acoplamentos Cruzados***

2. REAÇÕES DE ACOPLAMENTOS CRUZADOS CATALISADOS POR PALÁDIO – UMA MODERNA FERRAMENTA SINTÉTICA

A formação de ligação do tipo carbono-carbono tem sido desde os primórdios da síntese orgânica alvo de intenso interesse tanto na pesquisa como na indústria química tendo em vista as imensas possibilidades de construção de um grande número de moléculas a partir do uso controlado desta ferramenta sintética. Nos dias de hoje, dentre as mais populares ferramentas sintéticas que são hábeis na formação de ligação do tipo carbono-carbono destaca-se as reações de acoplamento cruzado. Esta família de reações tem possibilitado, muitas vezes, através de protocolos rápidos e curtos a formação de ligação do tipo C—C de modo bastante eficiente.^{34,35}

Até início da década de setenta do século passado ainda não havia uma maneira simples e direta de promover esse tipo de ligação e o seu surgimento e inserção no arsenal de reações disponíveis ao químico sintético deu-se a partir dos estudos de processos catalíticos com metais de transição, destacadamente níquel, realizados inicialmente por Kumada (Japão) e Corriu (França) de modo simultâneo e independente.³⁶ Ainda neste contexto, embora sem interesse direto neste tipo de reação, mas sim em homoacoplamentos, Yamamoto e colaboradores³⁷ ajudaram grandemente nas primeiras propostas mecanísticas para este tipo de reações que foi proposta por Kumada a partir da comparação dos seus próprios dados com aqueles relatados por Yamamoto.

O grupo de Kumada também verificou diversos metais de transição naquela época, tendo o níquel se destacado por promover o acoplamento cruzado entre compostos insaturados de forma mais seletiva e com rendimentos razoáveis. A continuidade dos esforços por outros pesquisadores no desenvolvimento desta família de reações ainda na década de setenta do século passado culminou com o acoplamento cruzado de Murahashi envolvendo organolítios e haletos de vinila.³⁸ O destaque nesta reação foi o uso, pela primeira vez, de paládio tanto na versão empregando quantidade estequiométrica quanto na versão empregando quantidade catalítica (5 mol%, neste estudo). Este achado abriu uma janela de inovação e

³⁴ Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213.

³⁵ Miyaoura, N, Suzuki A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

³⁶ (a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374; (b) Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144a.

³⁷ Uchino, M.; Yamamoto, A.; Ikeda, S. *J. Organomet. Chem.* **1970**, *24*, C63.

³⁸ Yamamura, M.; Moritami, I.; Murahashi, S. –I. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39.

desenvolvimento que influenciou fortemente o desenvolvimento de outras reações congêneres desta família de reações catalisadas por paládio. Algumas destas reações são elencadas na Figura 12 abaixo.

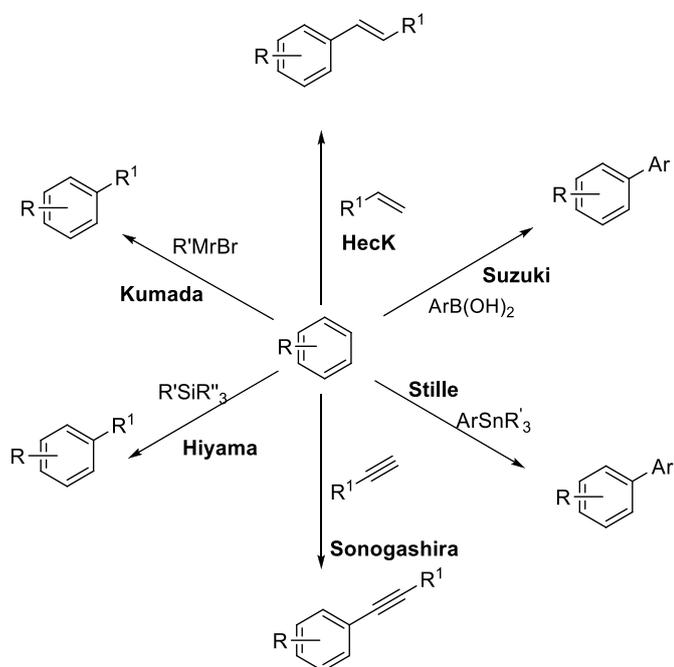


Figura 12 – Exemplos de reações de acoplamentos cruzados.

No que diz respeito a reação de Heck-Mizoroki, alguns dos primeiros experimentos ocorreram no final da década de sessenta do século passado empregando reagentes de mercúrio e paládio. Richard F. Heck³⁹ nos Estados Unidos e Tsutomu Mizoroki⁴⁰ no Japão trabalharam quase que simultaneamente e independentemente no desenvolvimento de catalizadores de paládio para formação de ligação do tipo carbono-carbono em um tipo de acoplamento organometálico cruzado que veio a ser denominado mais tarde de reação de Heck-Mizoroki em homenagem as suas contribuições. Os primeiros esforços de Heck no estudo deste acoplamento ocorreram quando ele ainda trabalhava na indústria *Hercules Research* e deu-se investigando a reação entre haletos de difenilmercúrio(II) e tetracloropaládio(II) de lítio a qual forneceu paládio metálico de cor preta, estireno

³⁹ (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5531; (b) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5518; (c) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5535.

⁴⁰ Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.

(80%) e estilbeno (10%).⁴¹ Com a falência da indústria química onde trabalhava, Heck migrou para a carreira acadêmica e com a ideia em mente de sua experiência prévia na indústria colaborou profundamente no desenvolvimento e no estabelecimento dos acoplamentos organometálicos cruzados como ferramentas sintéticas úteis tanto a indústria como a academia.

Os acoplamentos organometálicos cruzados catalisados por paládio têm prestado grande contribuição a sociedade moderna pela elaboração sintética de um grande número de compostos orgânicos de interesse que partem deste a produção de fármacos como, por exemplo, o *eliptran* da Pfizer, ou a produção de agroquímicos como, por exemplo, a *boscalida* da BASF ou o *prosulfuron* da Novartis, até a síntese de insumos tecnológicos,⁴² tais como isolantes orgânicos e OLEDs (diodos orgânicos emissores de luz). A larga aplicabilidade destes acoplamentos teve sua importância reconhecida frente a comunidade científica internacional quando no ano de 2010 os cientistas Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki foram escolhidos e laureados como destacados colaboradores no desenvolvimento desta família de reações no prêmio Nobel de Química daquele ano.

2.1 A reação de acoplamento do tipo Heck-Mizoroki

A reação de Heck-Mizoroki é uma das mais importantes reações de acoplamentos organometálicos cruzados na formação de ligação do tipo carbono-carbono e isto se deve pela sua grande utilidade na indústria de química fina que envolve tanto a síntese de fármacos quanto de agroquímicos. Além disso, esta reação apresenta uma excepcional quimioseletividade na maior parte dos casos, bem como, tolerância a um diverso número de grupos funcionais orgânicos o que expande em muito sua versatilidade sintética.

A reação de Heck normalmente envolve o acoplamento de haletos (e/ou pseudo-haletos) de arila com olefinas como mostrado na Figura 13. Inúmeras fontes de Pd²⁺ são utilizadas como pré-catalisador, como, por exemplo, Pd(OAc)₂, PdCl₂(PPh₃)₂ ou PdCl₂CH₃CN que são geralmente preferidos em associação com ligantes, tais como estabilizantes fosfinas ou carbenos.⁴³

⁴¹ Brocksom, T. J.; Alves, L. de C.; Wulf, G. D.; Desiderá, A. L.; Oliveira, K. T. de *Química Nova na Escola* **2010**, *32*, 233.

⁴² Xu, S.; Kim, E. H.; Wei, A.; Negishi, E.-I. *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2014**, *15*, 044201.

⁴³ Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.

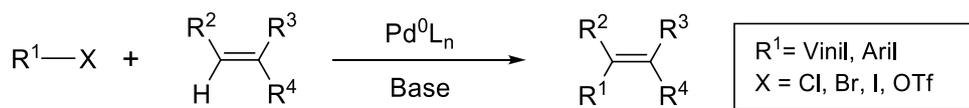


Figura 13 – Representação de uma típica equação geral da reação de Heck-Mizoroki

Desde sua descoberta, a reação de Heck-Mizoroki tem sido ampliada para a utilização de vários substratos, com diferentes grupamentos X. A natureza desse grupamento, bem como, as condições de reação, definem se a espécie de paládio envolvida no mecanismo da reação é neutra ou catiônica. De maneira simplificada, o ciclo catalítico para a reação de arilação de Heck apresenta quatro etapas principais: adição oxidativa, inserção migratória ou carbopaladação, β -eliminação *syn* e eliminação redutiva. A adição oxidativa é a etapa em que o paládio se insere na ligação Ar-X e o seu número de oxidação passa de zero a +2. Após a coordenação da dupla ligação à espécie de paládio, ocorre a inserção migratória que é a etapa em que a nova ligação C-C é formada, geralmente, de maneira concertada. Após a formação dessa ligação em sistemas acíclicos, ocorre uma rotação interna da ligação, posicionando um hidrogênio *syn* ao paládio. Dessa forma, acontece a β -eliminação *syn* de hidropaládio e formação do aduto de Heck. Por fim, a eliminação redutiva é a etapa em que uma base ou o próprio solvente promove a abstração de um próton da espécie HPdXL₂, levando a redução da espécie de Pd(II) a Pd(0) e regenerando a espécie ativa de paládio ao ciclo catalítico. No mecanismo neutro há normalmente o envolvimento de cloretos, iodetos e brometos de arila ou vinila, Figura 14.⁴⁴

⁴⁴Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2.

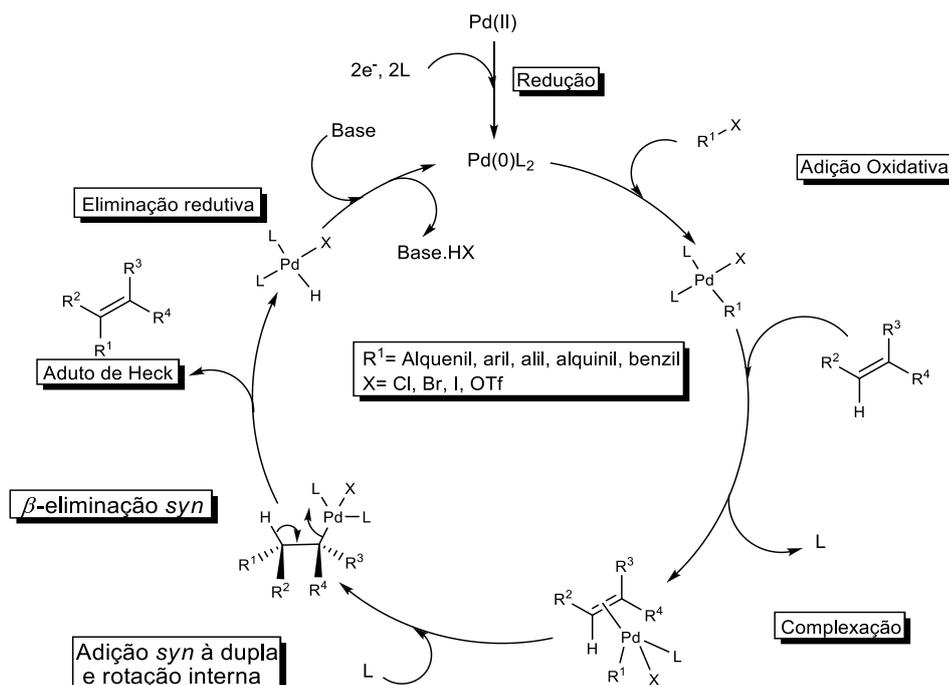


Figura 14 – Mecanismo neutro da Reação de Heck-Mizoroki.

O passo do ciclo catalítico que define o tipo de mecanismo para a Heck-Mizoroki dar-se na etapa de coordenação/inserção da olefina quando é necessário desvencilhar-se um dos ligantes da esfera de coordenação do paládio para a consecução da interação com a olefina. Neste momento, se o ligante que é deslocado é do tipo neutro como, por exemplo, fosfinas, o complexo formado será neutro definindo o *mecanismo neutro*. Por outro lado, caso o ligante deslocado seja do tipo aniônico como, por exemplo, haletos, o complexo formado será catiônico definindo o *mecanismo catiônico* (polar). O mecanismo neutro pode ainda ser convertido no mecanismo catiônico pela adição de espécies fortemente complexantes e sequestradoras de haletos, tais como sais de prata, tálio e titânio⁴⁵. Quanto a reação de Heck-Mizoroki via mecanismo neutro é digno de nota ainda destacar a necessidade de ligantes estabilizadores do paládio zerovalente como fosfinas, e, o típico empregado, de iodetos ou brometos de arila como componentes eletrofílicos. Ademais a presença de substituintes doadores de elétrons nos componentes eletrofílicos (haletos de vinila ou de arila) tendem a inibir a adição oxidativa da espécie cataliticamente ativa, paládio zerovalente.⁴⁶ Por isso a execução desta reação via

⁴⁵Negishi E., Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis. Vol. 1 & 2. 2002.

⁴⁶Jutnad, A.; Mosleh, A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1810.

mecanismo neutro requer, muitas vezes, condições bem enérgicas com intuito de minimizar a formação de subprodutos e, em casos mais severos, até mesmo a desativação do catalisador.

A utilização de fosfinas quirais como ligantes nas reações de Heck-Mizoroki via mecanismo neutro tem proporcionado a realização de uma diversidade de abordagens empregando esta reação de modo estereosseletivo.^{47,48} Por outro lado, embora esses ligantes de fosfina possuam um alto valor agregado, tanto decorrente de seus custos de produção, como do potencial de aplicação em química fina, a alta toxicidade associada e a necessidade do emprego de atmosfera inerte quando do uso destes ligantes tem desestimulado as suas aplicações em prol de outras metodologias ambientalmente benignas.

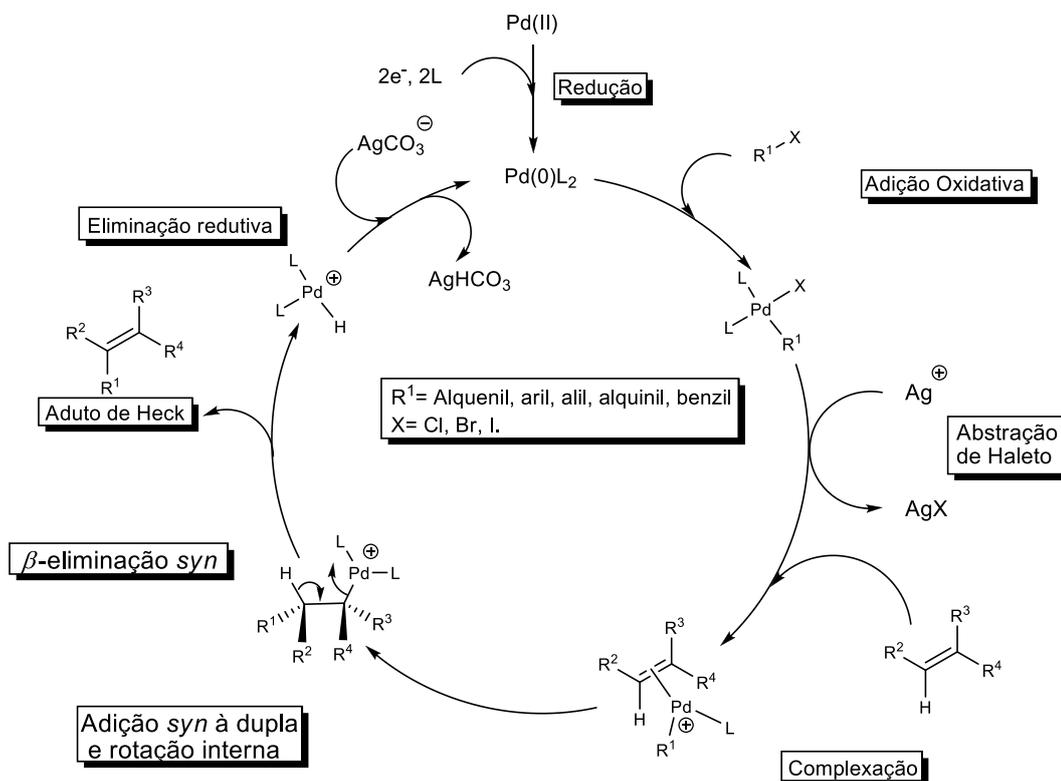


Figura 15 - Mecanismo catiônico da Reação de Heck-Mizoroki

A reação de Heck quando emprega, por exemplo, triflato, sal de arenodiazônio ou sal de diariliodônio como componente eletrófilico procede diretamente via

⁴⁷ Olivier, L.; Masahiko, H.; Martine, K.; Norbert, S.; Andreas, P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 16.

⁴⁸ Hu, J.; Hirao, H.; Li, Y.; Zhou, J. *Ang. Chem. Int.* **2013**, 52, 8676.

mecanismo catiônico, sem a necessidade de uso de aditivos. Acredita-se que isto ocorra porque a ligação Pd-X é muito frágil e se ioniza facilmente após a adição oxidativa, dando origem à espécie catiônica do paládio, Figura 15. Nesta linha, uma alternativa que tem sido bastante apropriada para resolver uma parte das dificuldades que são tipicamente associadas ao emprego da reação de Heck tradicional (uso de ligantes tóxicos do tipo fosfina, condições anidras e altas temperaturas) é o emprego de agentes arilantes alternativos como sais de arenodiazônio, sais de diariliodônio, anidros de ácidos, etc. Nestas circunstâncias é possível, em muitos casos, a consecução da reação de Heck sem a presença de ligantes sensíveis ao ar e à umidade e sem catalisadores especiais, mais caros e difíceis de manipular, tornando essa reação mais acessível para sua utilização tanto em meio acadêmico quanto industrial.

3. A REAÇÃO DE HECK-MATSUDA

Matsuda e Kikukawa foram os primeiros a utilizar sais de arenodiazônio como fonte eletrofílica para a reação de Heck.⁴⁹ Em seus trabalhos, mostraram o emprego de vários sais de arenodiazônio em condições bastante brandas e com um curto período de tempo quando comparados a estes parâmetros na reação tradicional de Heck, Figura 16. Em decorrência disto esta variação da reação tem sido largamente reconhecida como reação de arilação de Heck-Matsuda e o seu uso tem se amplificado em sínteses de produtos naturais, moléculas biologicamente ativas e de interesse tecnológico.

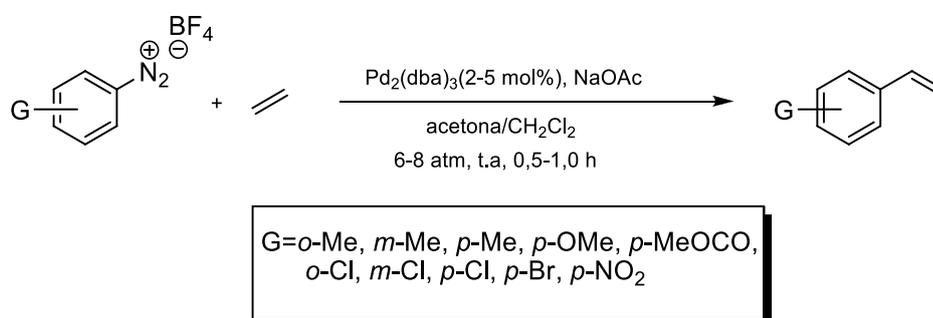


Figura 16 – Reação de Heck-Matsuda com eteno.

A arilação de Heck-Matsuda dispensa o uso de atmosfera inerte, o aquecimento vigoroso do sistema reacional, o emprego de ligantes do tipo fosfina e a adição de sais de amônio quaternário ou de prata. Os eletrófilos empregados nesta transformação são, em geral, obtidos a partir de derivados de anilina o que os torna mais baratos que os equivalentes haletos empregados na condição tradicional de Heck. Além disso, os bons rendimentos obtidos desde os primeiros experimentos realizados por Matsuda até aqueles que são realizados nos dias de hoje por diversos grupos de pesquisa têm validado a facilidade de manipulação das condições brandas desta reação com sais de arenodiazônio, sendo possível em alguns casos mesmo o uso de água como solvente.⁵⁰ No entanto, tipicamente a arilação de Heck-Matsuda

⁴⁹ a) Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, 159; b) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Terao, N. *Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 2609; c) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Tetrahedron* **1981**, 37, 31.

⁵⁰ Salabert, J.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A.; Cívicos, J. F.; Nájera, C. *Tetrahedron* **2013**, 69, 2655.

transcorre em meio alcoólico ou em acetonitrila empregando Pd(OAc)₂ ou Pd₂dba₃ como fontes de paládio, pré-catalisadores.

Quanto aos aspectos históricos, os sais de arenodiazônio foram descobertos em 1858 pelo alemão Peter Griess. Os sais do tipo tetrafluorborato de arenodiazônio, particularmente, apresentam grande estabilidade térmica, podendo ser armazenado por vários meses em geladeira, sem nenhum cuidado adicional e ser manuseado de forma natural como qualquer outro reagente. Além disso, seu custo é relativamente baixo levando em conta que a sua preparação dar-se, principalmente, a partir de derivados de anilina.

A síntese dos sais tetrafluorborato de arenodiazônio envolve diazotação do derivado de anilina com nitrito de sódio em presença de HCl/NaBF₄ como indicado na equação geral mostrada na Figura 17. Esta reação transcorre a baixa temperatura, -5 °C, e o mecanismo reacional mais bem aceito para esta transformação é mostrado no Esquema 11.

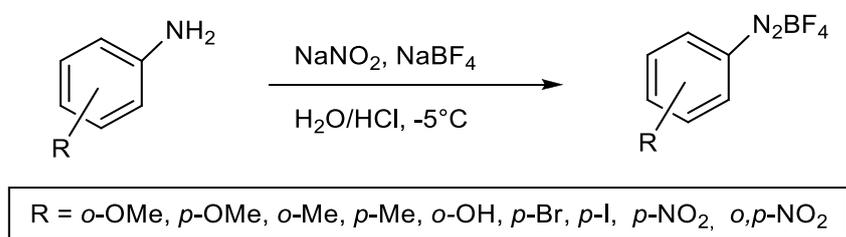
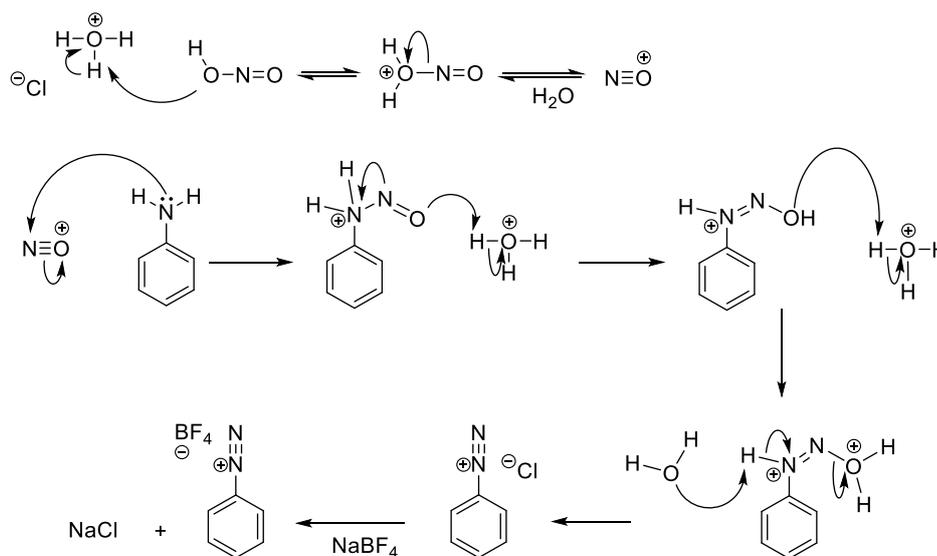


Figura 17 - Síntese de sais tetrafluorboratos de arenodiazônio.



Esquema 11 – Mecanismo de formação dos sais de tetrafluorboratos de arenodiazônio

O ciclo catalítico para esta reação guarda, naturalmente, forte semelhança com o ciclo catiônico mostrado na Figura 15. Esta transformação também possui quatro passos fundamentais: adição oxidativa, inserção migratória ou carbopaladação, *syn* β -eliminação e a eliminação redutiva, como indicado na Figura 18.

Ao término da adição oxidativa entre a espécie de Pd(0) e sais de arenodiazônio, existe a formação de um complexo do tipo arildiazênio de paládio, já isolado e caracterizado.⁵¹ Em seguida a extrusão de nitrogênio molecular induzindo a formação de um complexo catiônico de paládio(II). Isto ocorre devido a ligação se Pd-N₂ ser facilmente ionizada após a adição oxidativa conduzindo a formação de espécies catiônicas de paládio. A carbopaladação, na sequência do ciclo catalítico, o átomo de paládio, coordenativamente insaturado e eletronicamente deficiente, se liga ao carbono da olefina com maior densidade de carga negativa.

⁵¹ Yamashita, R.; Kikukawa, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Organometal. Chem.* **1980**, *201*, 463.

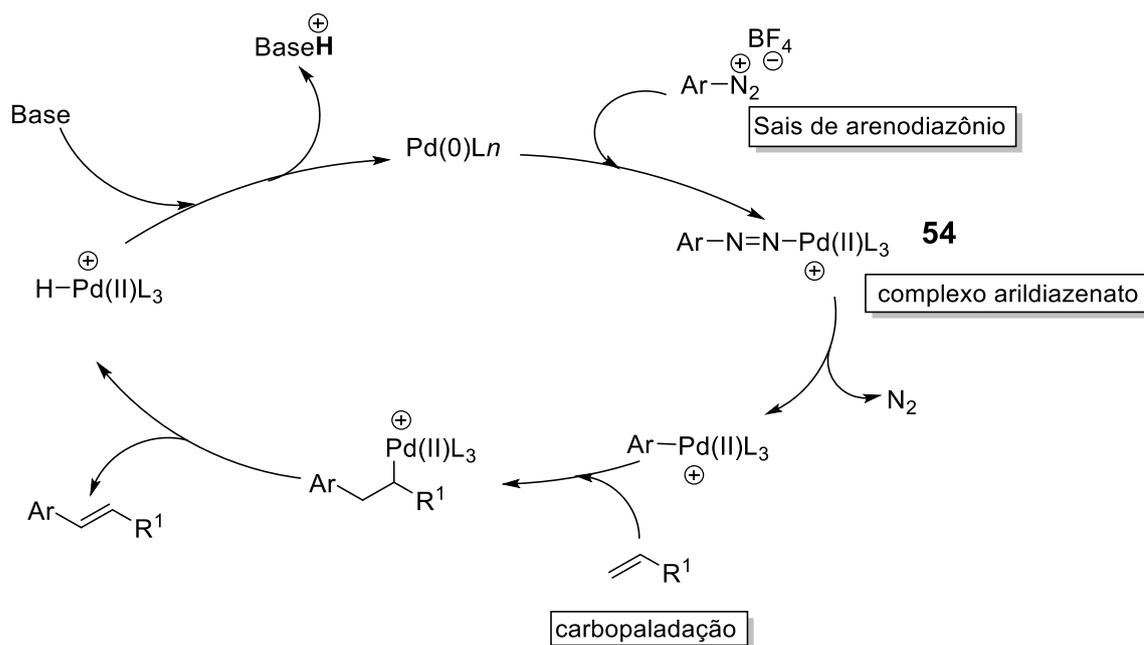


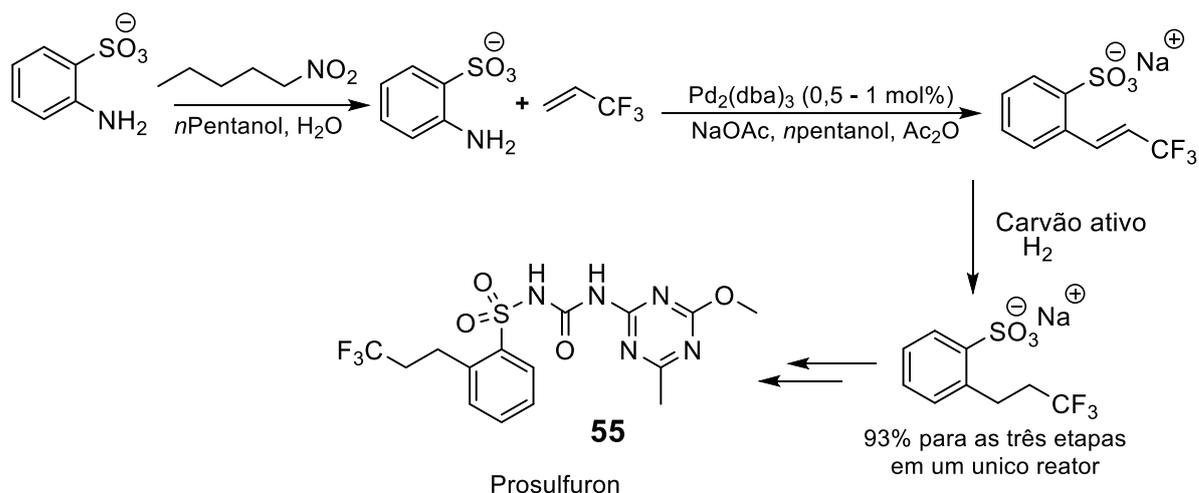
Figura 18 - Ciclo catalítico para Reação de Heck-Matsuda

Muito recentemente, estudos sobre o mecanismo da reação de arilação de Heck-Matsuda monitorado por espectrometria de massas tem reforçado o ciclo catalítico acima proposto. Além disso, tem também sido comprovada a formação de complexos do tipo **54** nesta transformação.⁵²

3.1 Recentes avanços e aplicações da arilação de Heck-Matsuda

Uma aplicação de destaque do emprego desta transformação é a síntese do herbicida *Prosulfuron* **55** realizada pela empresa Syngenta (antiga Novartis Agro S.A.). Este processo lança mão de uma sequência de três transformações químicas consecutivas (diazotação, arilação de Heck-Matsuda e hidrogenação catalítica) realizadas em um único reator para a preparação de **55**, com rendimento global de 93% em escala de multitoneladas.

⁵² Felpin, F. X.; Nassar-Hardy, L.; Le Callonnec, F.; Fouquet, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2815.



Esquema 12 – Processo de síntese do herbicida *Prosulfuron* **55**.

Em 2012, o grupo de Correia e colaboradores,⁵³ reportou um dos primeiros protocolos sintéticos da versão assimétrica da arilação de Heck-Matsuda empregando ligantes quirais, Figura 19. Este achado em conjunção com trabalhos de outros pesquisadores expandiu mais uma vez as fronteiras de aplicação da Heck-Matsuda colocando-a em condições de aplicação em um campo antes bastante restrito a versão tradicional da reação de Heck-Mizoroki.

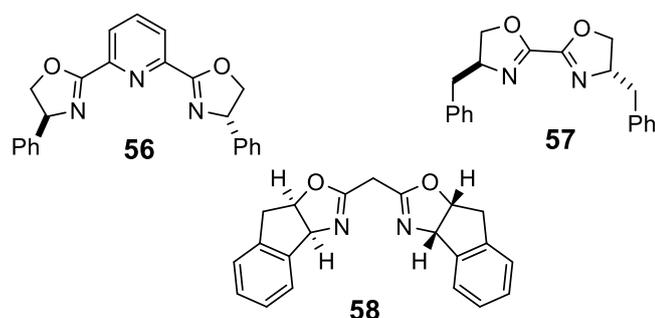


Figura 19 – Ligantes quirais do tipo bisoxazolina

Neste protocolo, descrito por Correia e colaboradores, promove-se a reação de arilação assimétrica de Heck-Matsuda em condições aeróbicas utilizando cerca de 20 mol% de um dos ligantes quirais **56-58** para síntese de **59**, Esquema 13.

⁵³ Oliveira, C. C.; Angnes, R. A.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4373.



Esquema 13 – Arilação de Heck-Matsuda empregando ligantes quirais.

Outro recente exemplo do emprego da arilação de Heck-Matsuda também descrito por Correia é o uso desta transformação como passo chave nas sínteses totais de marinoquinolinas A, B e C **60**. Na abordagem sintética para preparo destas três substâncias com destacada atividade antimalárica o grupo de Correia fez uso da Heck-Matsuda em conjunção com a reação de Pictet-Spengler.⁵⁴

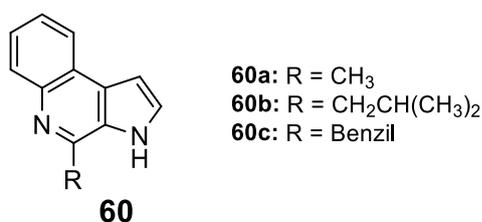
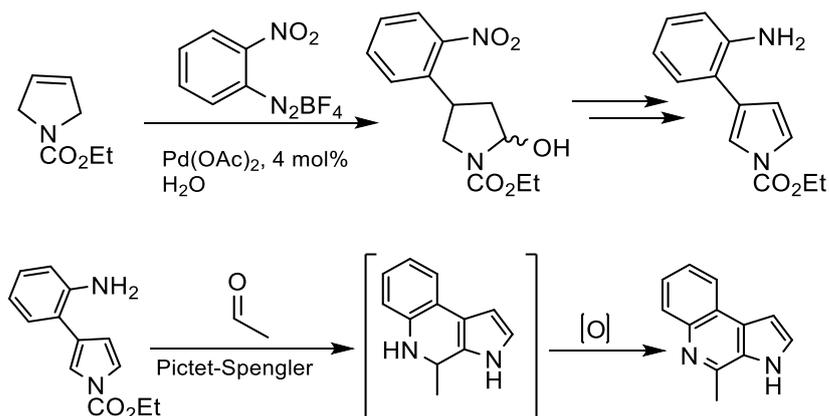


Figura 20 – Marinoquinolinas



Esquema 14 – Abordagem sintética a partir do grupo de Correia na síntese da Marinoquinolina **46a**.

⁵⁴Schwalm, C. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4836.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

O objetivo geral do presente trabalho está centrado em uma investigação sistemática da reação de arilação de Heck-Matsuda em uma olefina natural conhecida como ácido labdênico **16** visando a produção de inéditos aril-labdanos hemissintéticos. Nesta investigação fez-se uso de vários sais de arenodiazônio como agentes arilantes, contendo substituintes tanto doadores quanto retiradores de elétrons, bem como, neutros com diferentes padrões de substituição no anel aromático.

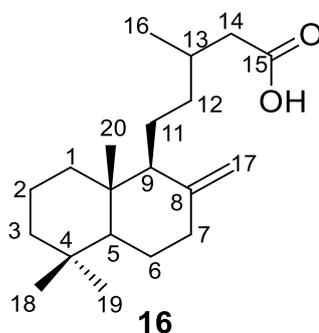


Figura 21 – Ácido labdênico 16.

4.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar diferentes tetrafluorboratos de arenodiazônio para uso como agentes arilantes na reação de Heck-Matsuda;
- Investigar ao longo do estudo os seguintes parâmetros reacionais: tipo e quantidade de catalisador de paládio, tempo de reação, tipo de solvente, temperatura, concentração da olefina, tipo de base, proporção estequiométrica olefina/sal, aditivos.
- Preparar aril derivados hemissintéticos do ácido labdênico (*adutos de Heck*) disponíveis para posterior investigação de atividade biológica.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Isolamento e confirmação estrutural da olefina **16**, o ácido labdênico.

O ácido labdênico **16** (olefina do tipo não ativada) empregado neste trabalho foi cedido pelo Professor Doutor Jailton de S. Ferrari em um dos seus trabalhos anteriores, este ácido foi isolado da fase hexânica do extrato metanólico das cascas do caule de *Moldenhawera nutans* com rendimentos satisfatórios (27%, m/m em relação ao extrato MeOH), conforme procedimento já reportado na literatura.⁵⁵ A autenticidade estrutural do ácido labdênico **16** obtido nesta etapa foi atestada por análise via métodos físicos espectrópicos do material obtido.

O ácido labdênico **16** foi obtido como um óleo amarelo claro cujo espectro na região do IV (KBr) exibiu, dentre outras bandas, absorção em 1708 cm^{-1} , bem como, em 1643 e 887 cm^{-1} que são coerentes, respectivamente, tanto com o sinal do grupo carboxílico como para a porção *exo*-metileno de **16**, Figura 23.

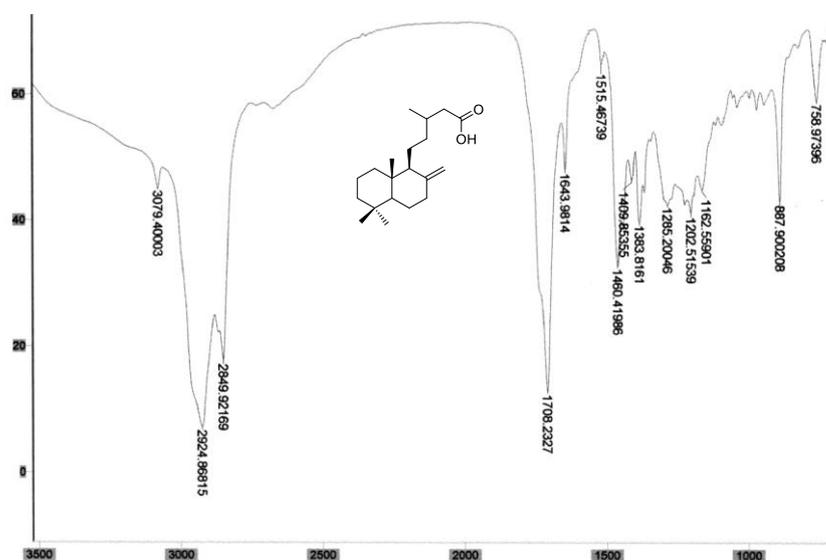


Figura 23 - Espectro de IV (KBr) para o ácido labdênico **16**.

⁵⁵ (a) Ferrari, J. Terpenos isolados de *Moldenhawera nutans* e semi-síntese de derivados diterpênicos labdênicos, **2003**, p. 41. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal da Bahia. (b) David, J. P.; Ferrari, J.; David, J. M.; Guimares, A. G.; Lima, F. W. M.; Souza, G. L. S. J. *Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1585.

O espectro de RMN de ^1H de **16** (ver Figura 24) apresentou três sinais de grupos metílicos ligados a carbonos terciários (δ 0,86; 0,80; 0,67) e um sinal de grupo metílico ligado a carbono secundário (δ 0,99, *d*, 6,6 Hz). Além disso, foi também possível observar neste espectro dois sinais de hidrogênios olefínicos em δ 4,80 (*s*) atribuído a **Ha** e em δ 4,47 (*s*) atribuído a **Hb** que corroboraram a presença do grupo exo-metileno na estrutura.

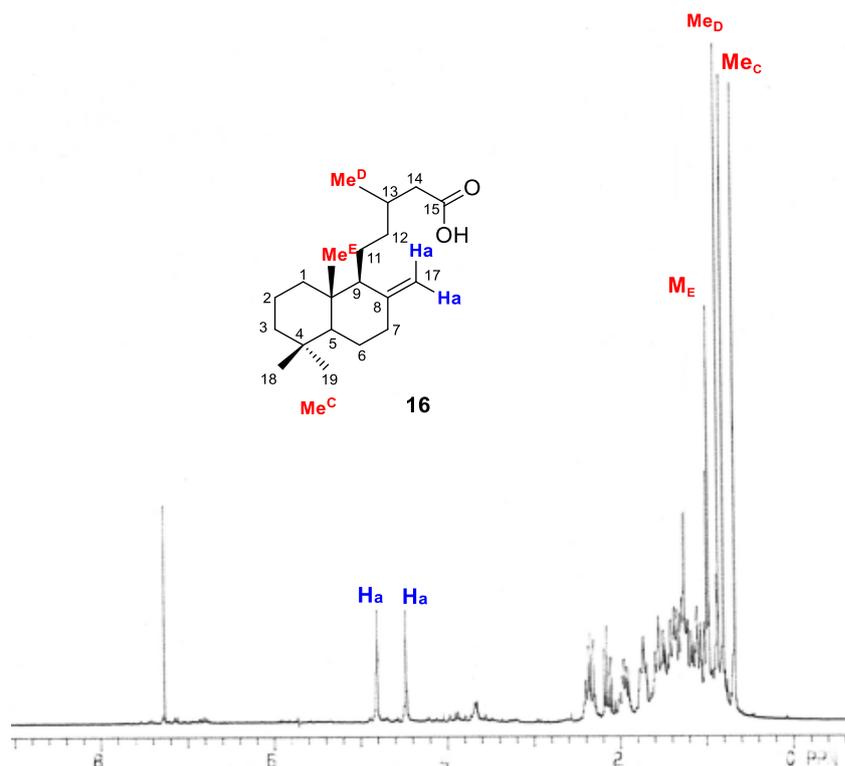


Figura 24 – Espectro de RMN ^1H do ácido labdênico [300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)].

O espectro de RMN de ^{13}C de **16** (ver Figura 25) apresentou um total de vinte sinais de carbono. A análise conjunta destes dados com o experimento de RMN ^{13}C permitiu atribuir os vinte sinais observados a quatro grupos metílicos, oito grupos metilênicos, três grupos metínicos, dois carbonos olefínicos sendo um deles do tipo exo-metileno (δ 106,26)⁵⁶⁻⁵⁷ e três outros de carbonos não hidrogenado, inclusive, o de um grupo carboxílico (δ 179,61).

⁵⁶ Calderon, J. S.; Quijano, L.; Gomez-Garibay, F.; Moran, M.; Rios, T. *Phytochemistry*, **1987**, 26, 2639.

⁵⁷ Itokawa, H.; Morita, H.; Takeya, K.; Motidome, M., *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 2682.

A configuração absoluta do ácido labdênico **16**, por sua vez, foi assumida ser da série *normal* (série-5 α ,10 β) dos labdanos, por conta do valor positivo de sua rotação óptica específica $[\alpha]_D^{25} + 25,4^\circ$ que está em linha com dados já reportados para esta série.⁵⁸

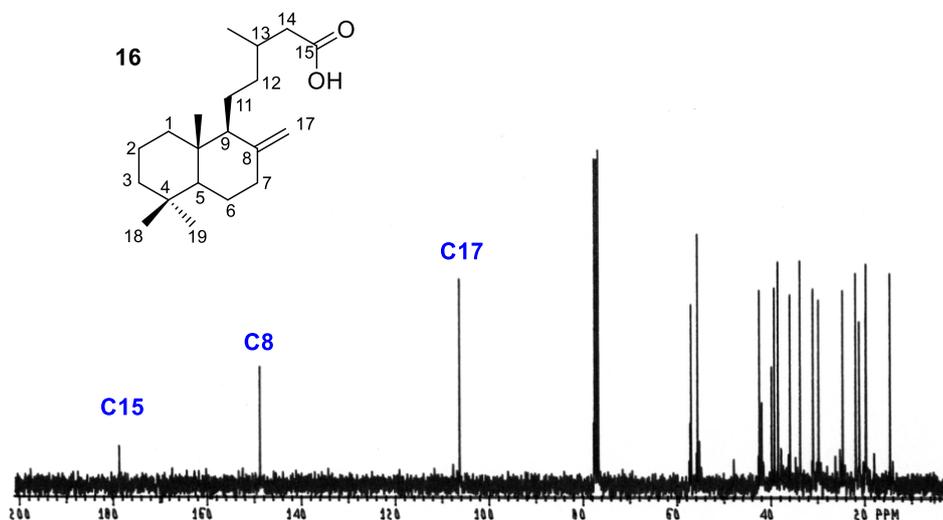


Figura 25- Espectro de RMN ^{13}C (PND) de MN1 [75 MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$]

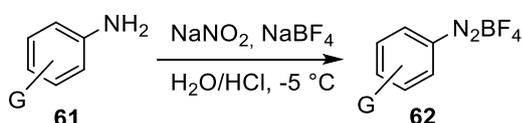
Tabela 1 – Sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do ácido labdênico **16**.

Carbono	$\delta(\text{ppm})$	Carbono	$\delta(\text{ppm})$
C1	35,66	C11	20,75
C2	19,32	C12	42,09
C3	39,52	C13	33,53
C4	33,39	C14	38,94
C5	55,44	C15	179,61
C6	24,35	C16	19,58
C7	38,26	C17	106,26
C8	148,19	C18	21,63
C9	56,80	C19	30,52
C10	41,74	C20	14,36

⁵⁸ (a) David, J. P.; David, J. M.; Yang, S.-W.; Cordell, G. A. *Phytochemistry*, **1999**, *50*, 443; (b) Dentali, S. J.; Hoffmann, J. J.; Jolad, S. D.; Timmermann, B. N. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3025.

5.2 Preparação dos tetrafluoroboratos de arenodiazônio

Os sais de arenodiazônio foram preparados conforme metodologia padrão descrita na literatura.⁵⁹ Em uma solução da amina aromática **61** em H₂O/HCl foi adicionada uma solução de nitrito de sódio (NaNO₂) em água a -10 °C, mantendo-se a temperatura interna abaixo de -5 °C (Esquema 11). Em seguida, foi adicionada em uma única porção, uma solução de tetrafluorborato de sódio (NaBF₄) em água para promover a precipitação do sal desejado. Todos os sais de arenodiazônio **62** preparados foram purificados por recristalização a partir de acetona/éter dietílico.



61a G = o-OMe	62a G = o-OMe
61b G = p-OMe	62b G = p-OMe
61c G = o-OH	62c G = o-OH
61d G = p-Br	62d G = p-Br
61e G = p-Cl	62e G = p-Cl
61f G = p-F	62f G = p-F
61g G = p-Me	62g G = p-Me
61h G = o-CF ₃	62h G = o-CF ₃
61i G = o-OMe, p-OMe	62i G = o-OMe, p-OMe
61j G = o-Cl, p-Cl	62j G = o-Cl, p-Cl
61k G = m-Br	62k G = m-Br
61l G = p-I	62l G = p-I
61m G = o-Me	62m G = o-Me
61n G = p-NO ₂	62n G = p-NO ₂
61o G = o-NO ₂ ; p-NO ₂	62o G = o-NO ₂ ; p-NO ₂

Esquema 15 - Protocolo para síntese de sais de arenodiazônio **61**.

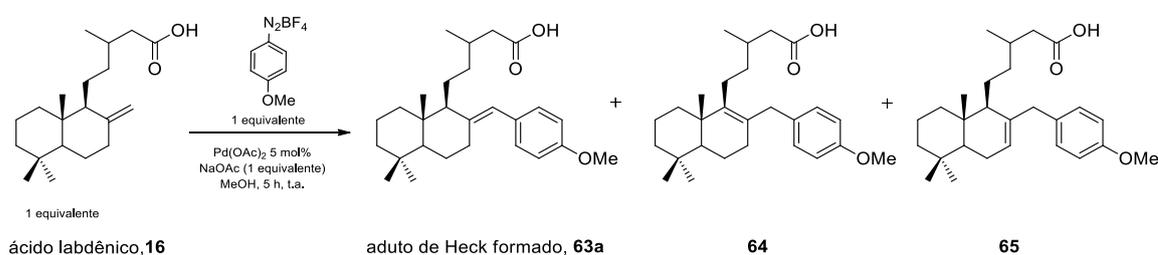
⁵⁹ Os sais de arenodiazônio foram preparados através da reação de Shiemann, e os pontos de fusão comparados com o relatado na literatura: Roe, A. *Org. Reactions* **1949**, *105*, 193.

5.3 Estudo da reação de Heck-Matsuda com o ácido labdênico **16**

5.3.1 Triagem inicial de condição reacional para a Heck-Matsuda com **16** e determinação estrutural do aduto de Heck formado.

Com intuito de verificar a exequibilidade de formação de derivados do tipo aril-labdanos hemissintéticos a partir do ácido labdênico **16**, decidiu-se estudar previamente a reação de Heck-Matsuda sob condições reacionais assemelhadas às aquelas já relatadas na literatura com sucesso para outros sistemas olefínicos. Neste sentido, as condições já descritas por Correia e colaboradores tanto para olefinas em N-heterociclos,⁶⁰ como para olefinas em sistemas carbonílicos α,β -insaturados,⁶¹ foram as preteridas nesta fase inicial do trabalho. Nestas condições, fez-se uso então de Pd(OAc)₂ a 5 mol% como pré-catalisador em metanol, empregando-se um equivalente de NaOAc (base) sob condições aeróbicas (Esquema 16). O sal escolhido foi o tetrafluorborato de 4-metoxibenzenodiazônio **62a**, primeiro em decorrência de sua reconhecida termoestabilidade e segundo porque a introdução de um grupo aril com um substituinte doador de elétrons via a Heck tradicional é menos eficiente e, desta forma, a eficiência da Heck-Matsuda frente à olefina **16** já seria posta a prova neste aspecto de imediato.

Conforme indicado no Esquema 16, tínhamos a ideia inicial que poderiam ser formados, ao menos, três possíveis estereoisômeros a partir da arilação de Heck-Matsuda da olefina **16** com o sal **62a**. Contudo, a reação mostrou-se bastante seletiva formando exclusivamente o aduto de Heck **63a** em 57% de rendimento químico após condução do experimento ao longo de 5 h, sob agitação magnética e a temperatura ambiente.

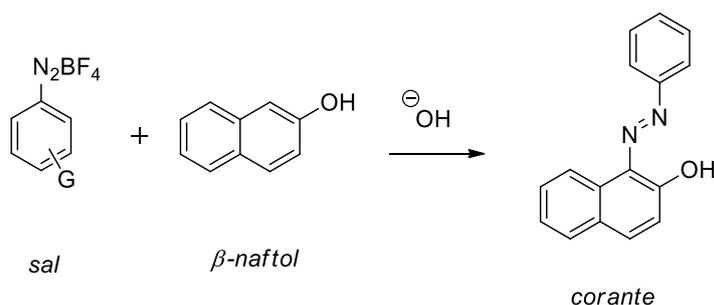


Esquema 16 – Ensaio inicial da arilação de Heck-Matsuda da olefina **16**

⁶⁰ Pastre, J. C.; Roque, C. R. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1657.

⁶¹ (a) Pastre, J. C.; Roque, C. R. D. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1217. (b) Taylor, J. G.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 857.

Esta reação foi acompanhada a cada 15 minutos pela análise da cromatoplaça de CCD (cromatografia de camada delgada). Esta verificação periódica nos permitiu acompanhar o consumo da olefina **16** ao longo das cinco horas que foram necessárias para o consumo completo deste reagente. Além disso, também empregamos um método bastante prático para verificarmos o consumo do sal de arenodiazônio ao longo da reação. Para isso, utilizamos o teste do β -naftol⁶² que reage facilmente com sais de diazônio formando corantes de forte tom castanho (ou laranja avermelhado) da classe dos azo compostos,⁶³ Esquema 17. A atenuação da cor do corante ao longo do tempo em que uma nova alíquota da mistura reacional é analisada, ou mesmo, o seu completo desaparecimento são indicativos do consumo do sal na reação estudada. Tanto nesta reação, bem como, nas demais arilações de Heck-Matsuda de **16**, relacionadas a este trabalho, empregamos ambas as técnicas ora citadas para acompanhar e inferir o tempo reacional.



Esquema 17 – Formação da espécie corante a partir do teste do β -naftol

O aduto de Heck **63a** foi purificado a partir do bruto reacional via coluna cromatográfica (CC) do tipo “flash” e eluída com hexano/Et₂O – 3:2 para fornecer um óleo amarelo claro caracterizado por métodos físicos espectrométricos.

No que tange a etapa de caracterização estrutural do aduto de Heck **63a**, o espectro de RMN de ¹H diferencia-se, principalmente, a partir do material de partida pelo desaparecimento de um dos sinais relativos aos hidrogênios olefínicos ligados ao C-17, comparar Figura 24 (página 38) e Figura 28 (página 43), remanescendo um

⁶² Ver parte experimental para maior detalhamento.

⁶³ Os azo-compostos constituem a maior família de corantes disponíveis comercialmente, para maiores detalhes consultar: Zollinger, H. *Color Chemistry. Syntheses, Properties, and Applications of Organic Dyes and Pigments*, 3ª ed.; Wiley-VCH Verlag: Zurich, 2003.

singleto em δ 5,99 (1H) atribuído ao hidrogênio olefínico da ligação dupla conjugada com anel aromático. Aliado a isto, o aparecimento do par de dubletos na região de hidrogênios aromáticos em δ 6,83 (2H, $J = 6,85$ Hz) e δ 7,09 (2H, $J = 7,11$ Hz), típico do padrão de *para*-dissubstituição do grupo aril, bem como, o singleto em δ 3,80 (3H) atribuído aos hidrogênios da metoxila aromática, consubstanciaram a proposta de estrutura molecular para o aduto **63a**. A ausência de sinais relativos a hidrogênios benzílicos que deveriam ser esperados para os outros dois possíveis estereoisômeros, **64** e **65**, apontados no Esquema 16, nos permitiu descartar a formação destes compostos, reforçando também nossa atribuição estrutural.

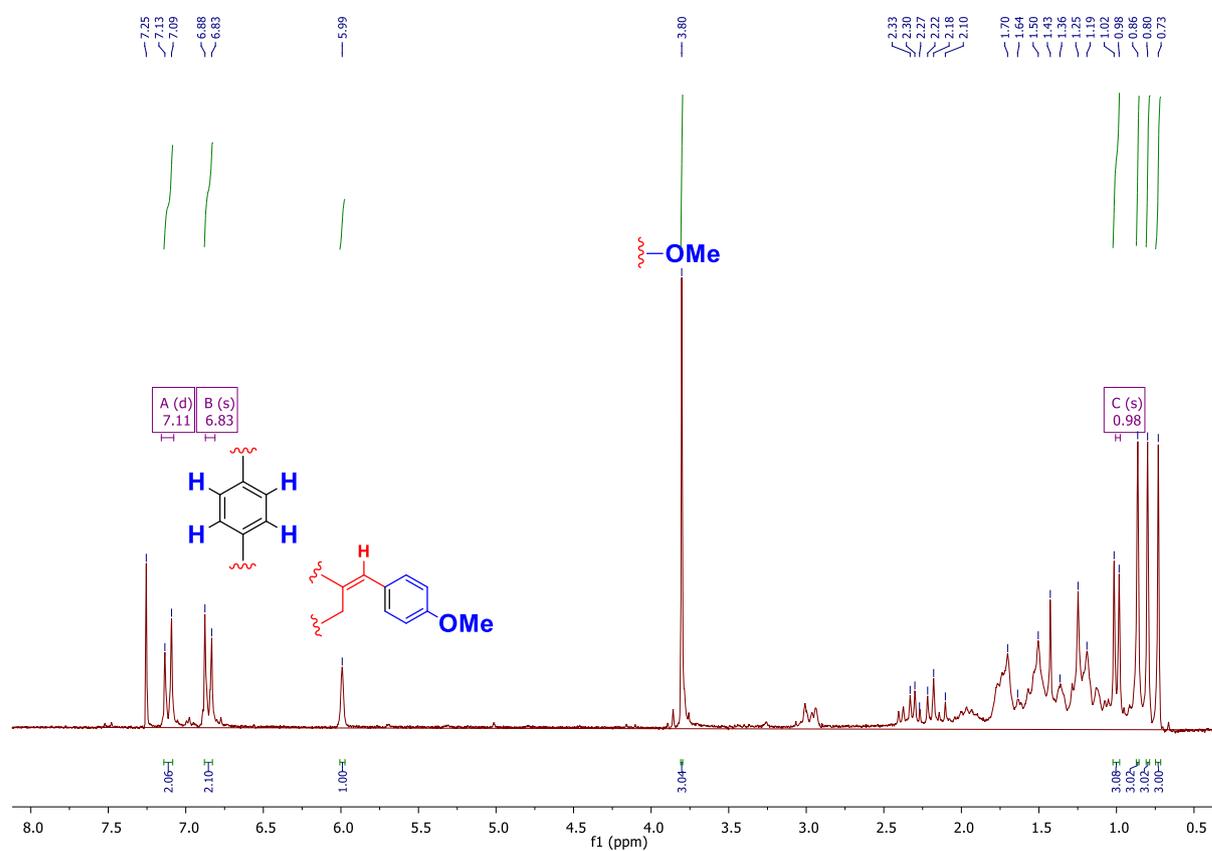


Figura 28 – Espectro de RMN ^1H do aduto de Heck **63a** [500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)].

O espectro de RMN de ^{13}C do aduto **63a** apresentou sinais em δ 129, δ 131, δ 113 e δ 157 atribuídos aos carbonos aromáticos C-21, C-22/C-22', C-23/C-23' e C-24. Ademais, estes dados, junto aos sinais em δ 120 e δ 140, assinalados aos carbonos olefínicos C-17 e C-8, foram bastante coerentes com modo de inserção da

porção aril ao arcabouço estrutural do labdano **16**, o que consolidou também a proposta estrutural para **63a**.

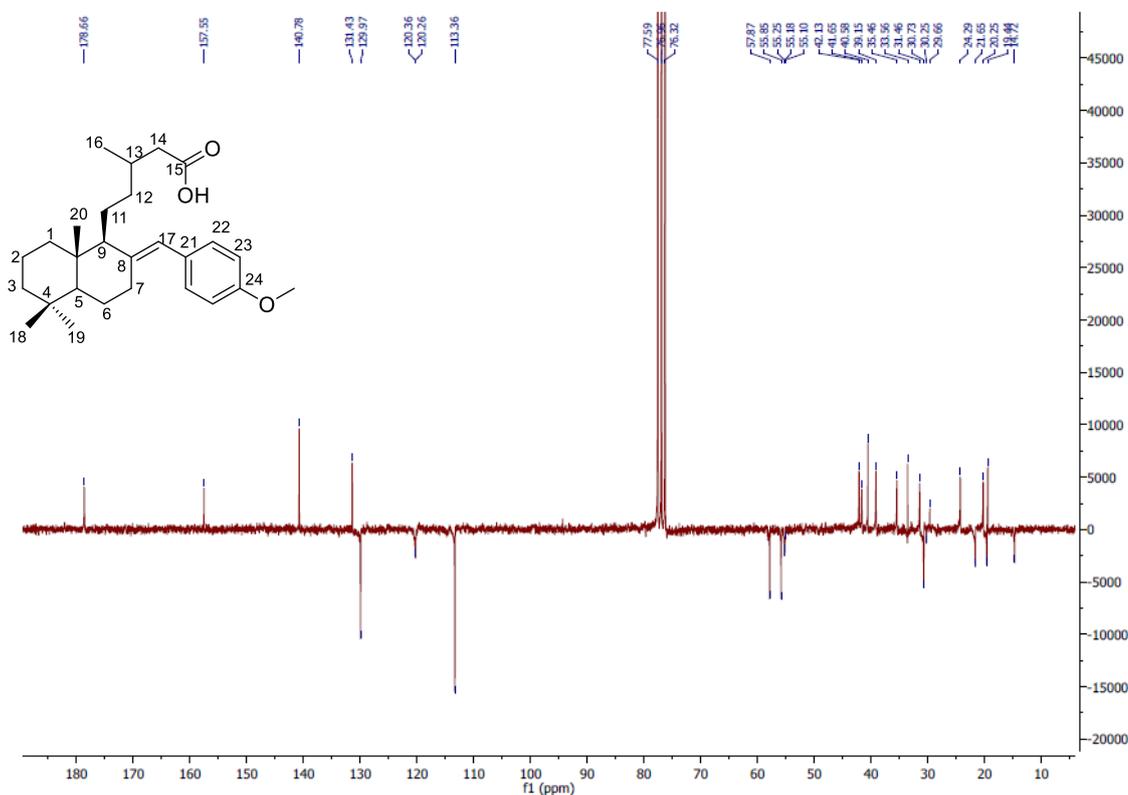


Figura 29 – Espectro de RMN ^{13}C (APT) do aduto de Heck **63a** [125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)].

Adicionalmente, a atribuição inequívoca dos deslocamentos químicos bem como da conectividade indubitável dos carbonos do esqueleto labdano com o grupo aril de **63a** foi possível através de experimentos de HMQC e HMBC,⁶⁴ respectivamente. Algumas das correlações heteronucleares a longa distância que permitiram estabelecer esta conectividade foram os acoplamentos entre o hidrogênio olefínico em C-17 com o carbono *orto* do grupo arila, como também com o carbono do grupo metileno em C-11, destacadas na Figura 30.

⁶⁴ Os espectros de HMQC e HMBC estão nos Anexos desta dissertação nas páginas 75 e 76, respectivamente.

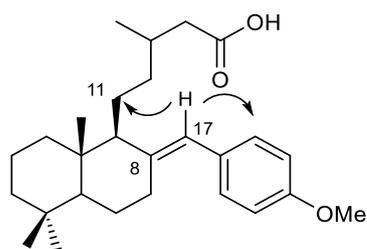


Figura 30 – Correlações selecionadas do espectro de HMBC de **63a**.

Como já mencionado anteriormente, o espectro de HMQC nos permitiu atribuir inequivocamente os deslocamentos químicos relativos aos hidrogênios de **63a** e o resultado desta inferência esta compilado na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3 – Correlação entre C e H assinaladas a partir do espectro HMQC do aduto de Heck **63a**.

Carbono		$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
C1	CH ₂	35,45	1,55
C2	CH ₂	19,44	1,43
C3	CH ₂	40,58	1,50
C4	C	33,56	-
C5	CH	57,87	0,98
C6	CH ₂	24,29	1,96
C7	CH ₂	39,15	2,30
C8	C	140,78	-
C9	CH	55,25	1,70
C10	C	41,65	-
C11	CH ₂	20,25	1,50
C12	CH ₂	42,13	1,19
C13	CH	33,56	1,93
C14	CH ₂	38,94	2,10-2,18 <i>d</i>
C15	C	178,66	-
C16	CH ₃	19,48	0,98 <i>d</i>
C17	CH	120,26	6
C18	CH ₃	21,63	0,73 <i>s</i>
C19	CH ₃	30,52	0,73 <i>s</i>
C20	CH ₃	14,36	0,99
C21	C	129,97	-

C22	CH	133,50	6,83-6,88 <i>d</i>
C23	CH	130,02	7,09-7,13 <i>d</i>
C24	C	157,95	-
	OCH ₃	55,85	3,80 <i>s</i>

Embora tenhamos considerado, desde o primeiro momento, que a geometria da ligação dupla no aduto de Heck **63a** seja do tipo *E*, consideramos prudente confirmar esta designação estereoquímica por meio de experimento de ressonância magnética nuclear do tipo NOESY, Figura 32. Neste sentido, os sinais de correlação espacial observados para o hidrogênio olefínico em C-17 (1H, singlete, 6,00 ppm) e os hidrogênios do grupo metileno em C-11 (2H, multipletto, 1,50 ppm), bem como, com o hidrogênio aromático em *orto* corroboraram a nossa asserção estereoquímica inicial para o isômero *E*, Figura 31. Ademais, a não observação de correlação espacial entre o hidrogênio olefínico em C-17 e os hidrogênios do grupo metileno em C-7 (2H, multipletto, 2,30 ppm),⁶⁵ como seria de se esperar para o isômero *Z* **63a'**, é também coerente com nossa atribuição.

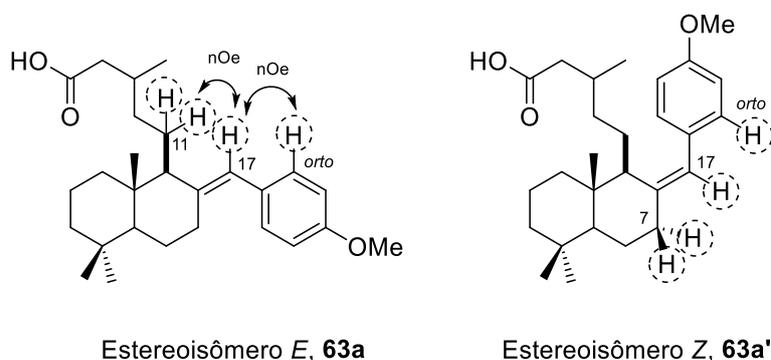


Figura 31 – Os dois possíveis estereoisômeros geométricos para o aduto de Heck e as correlações observadas no espectro NOESY de **63a**.

⁶⁵ A atribuição dos deslocamentos químicos tanto para os hidrogênios do grupo metileno em C-11 quanto em C-17 foi realizada por experimento de HMQC, conforme a correspondência de sinais assinalada na Tabela 3, página 45.

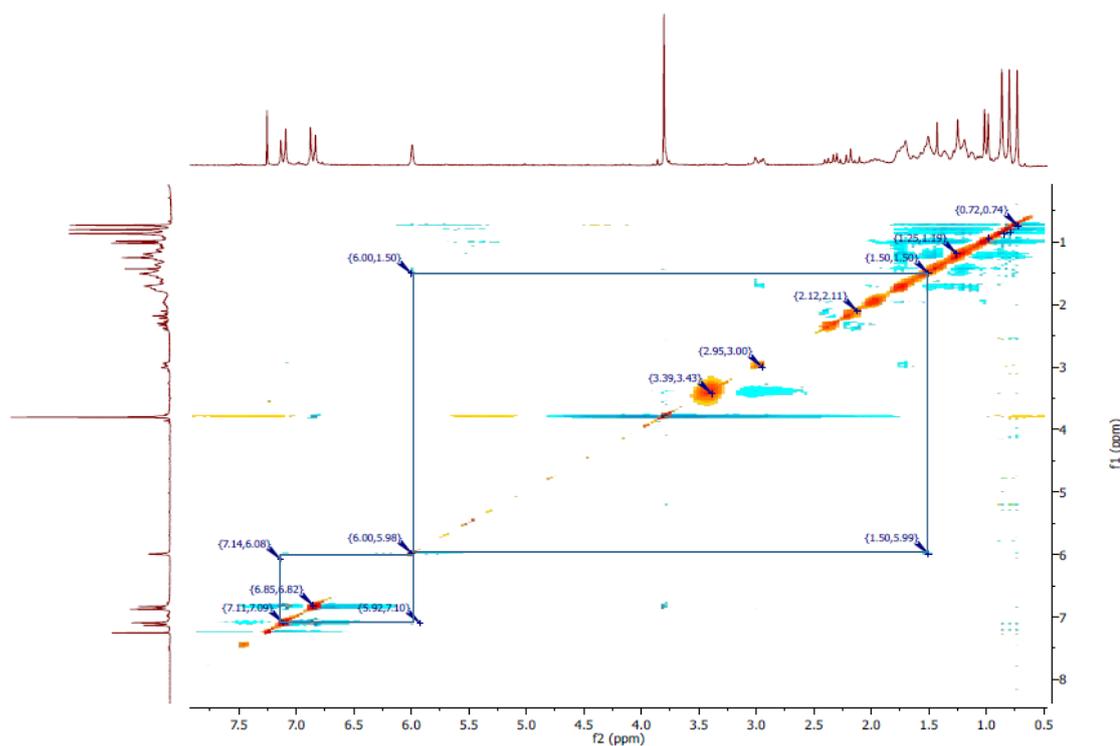


Figura 32 – Espectro NOESY do aduto de Heck **63a**.

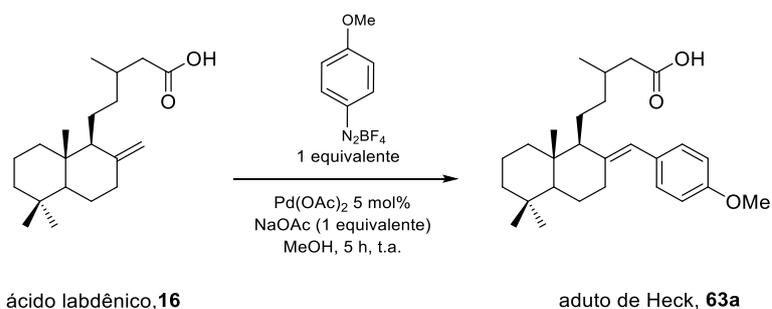
5.3.2 Estudo da influência da quantidade (equivalentes) do ácido labdênico na reação de arilação de Heck-Matsuda.

Tendo em mente que a reação de arilação de Heck-Matsuda foi exequível frente a olefina natural não ativada **16** (ácido labdênico), decidimos a partir deste ponto do trabalho investigar a otimização das condições reacionais com intuito de melhorar sua performance e aplicar o protocolo a um maior número de sais de arenodiazônio. Neste sentido, partimos pelo estudo da influência da quantidade de equivalentes da olefina **16** sobre o processo de arilação. Nesta etapa mantivemos a quantidade de 1 equivalente do sal de arenodiazônio **62a**, concentração de 5 mol% do pré-catalisador Pd(OAc)₂, 1 equivalente da base NaOAc e agitação magnética a temperatura ambiente por cinco horas,⁶⁶ conforme já indicado inicialmente no Esquema 16 (página 41).

⁶⁶ O tempo de reação foi mantido porque a quantidade de sal de arenodiazônio empregado foi o mesmo que nos estudos iniciais e, igualmente àquela situação, o teste do β-naftol indicou neste tempo o consumo total do sal. A avaliação por CCD do consumo de olefina, evidentemente, sempre apontou a presença de olefina mesmo ao fim do consumo do sal, como era de se esperar considerando o excesso empregado deste reagente.

Os dados experimentais observados a partir deste estudo indicam que um excesso da olefina acima de 1,3 equivalentes (entradas 3-5, Tabela 4) não promovem melhoria no rendimento, mas sim o seu decréscimo. Por outro lado, o uso de 1,2 equivalentes da olefina (entrada 2, Tabela 4) contraposto ao uso de 1 equivalente (entrada 1, Tabela 4) eleva o rendimento químico obtido para o aduto de Heck **63a** a patamares bastante razoáveis, 79% de rendimento após purificação cromatográfica. Ademais, vale a pena também ressaltar, que nestas condições o excesso de olefina empregado e/ou a quantidade dela não reagida na transformação, em boa parte dos casos, pode ser recuperada no processo de purificação cromatográfica.

Tabela 4 – Estudo da influência da quantidade de equivalentes da olefina **16** na reação de arilação de Heck-Matsuda



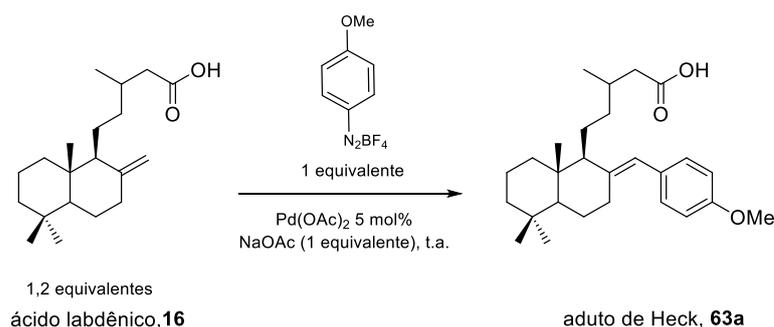
Entrada	Equivalentes de 16	63a (%)
1	1,0	57
2	1,2	79
3	1,3	58
4	1,4	45
5	1,5	53

5.3.3 Estudo da influência do meio reacional na reação de arilação de Heck-Matsuda.

Em continuidade ao processo de otimização da reação de arilação de Heck-Matsuda da olefina **16** partimos para o estudo da influência do meio reacional nesta reação. Para isto um conjunto de solventes e combinação de solventes foram avaliados, mantendo agitação magnética a temperatura ambiente, empregando 1,2 equivalentes de **16**, 1 equivalente do sal tetrafluorborato de 4-metoxibenzenodiazônio

63a, concentração de 5 mol% de Pd(OAc)₂ e 1 equivalente da base NaOAc, conforme indicado Tabela 5.

Tabela 5 – Estudo da influência do meio reacional na reação de arilação de Heck-Matsuda da olefina **16**.



Entrada	Solvente/Combinação de Solvente	Tempo (h)	63a (%)
1	MeOH	7h	79
2	EtOH	5h	52
3	CH ₃ CN	5h	-
4	CH ₃ CN:H ₂ O (1:1) ^a	5h	-
5	CH ₃ CN:PhCN (1:1) ^a	5h	-

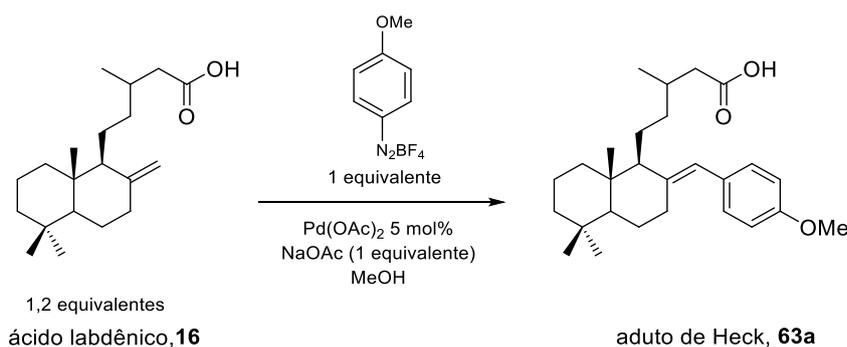
^a Proporção dos solventes em volume/volume.

A análise dos resultados advindos da Tabela 5 nos indicaram que o uso de acetonitrila, tanto pura (entrada 3), quanto em combinação aquosa (entrada 4) ou com outra nitrila coordenante (entrada 5), desfavorece em todos os casos a consecução da arilação de Heck-Matsuda da olefina **16**. Nossa percepção, neste momento, é que a baixa solubilidade de **16** em meio nitrílico possa estar relacionado a esta observação. De outro modo, o uso de solventes alcóolicos mantém o processo de arilação, destacadamente o MeOH que se manteve, após este estudo, como nosso solvente de escolha.

5.3.4 Estudo da influência da temperatura na reação de arilação de Heck-Matsuda.

Tendo estabelecido o solvente de escolha para a arilação de Heck-Matsuda da olefina **16** decidimos também investigar condições de aquecimento com intuito de diminuir o tempo reacional e ampliar o rendimento. Para isso, realizamos um estudo desta reação aquecendo-a em banho de óleo com temperatura estabilizada e sobre forte agitação magnética, Tabela 6. Podemos notar, a partir destes dados, que o aumento de temperatura não favoreceu a reação, promovendo decréscimo no rendimento. Deste modo, a melhor condição de temperatura para a realização da reação de Heck-Matsuda da olefina **16** foi mantida como a temperatura ambiente.

Tabela 6 – Estudo da influência da temperatura na reação de arilação de Heck-Matsuda da olefina **16**.



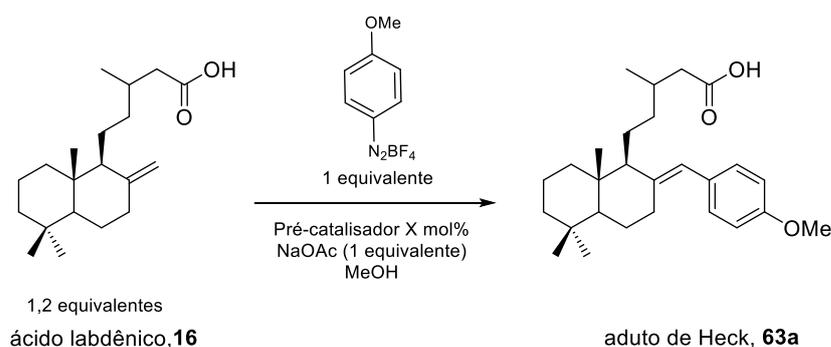
Entrada	Temperatura (°C)	Tempo (h)	63a (%)
1	25	5	79
2	40	4	64
3	60	4	60

5.3.5 Estudo da influência da natureza e da concentração do pré-catalisador na reação de arilação de Heck-Matsuda.

O rendimento de 79% para o aduto de Heck **63a** a partir da olefina **16**, apesar de bastante razoável, com as condições empregadas, nos induziu a inferir sobre o possível efeito da mudança da natureza (tipo) de pré-catalisador (fonte de Pd) empregado na arilação, bem como, sobre a ação da concentração do mesmo sobre

fatores de eficiência da reação, tais como: tempo reacional e rendimento químico obtido. Os resultados desta investigação estão expressos na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7 – Estudo da influência da natureza e da concentração do pré-catalisador na reação de arilação de Heck-Matsuda da olefina **16**.



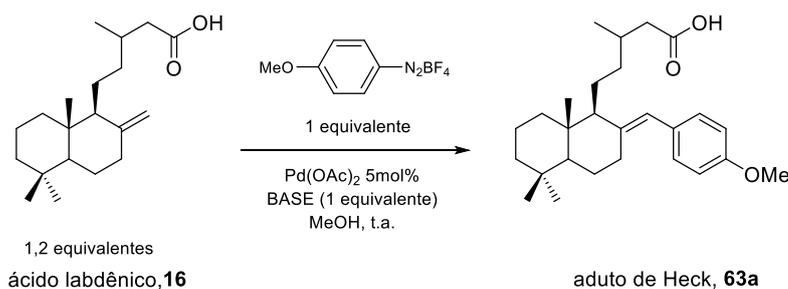
Entrada	Pré-catalisador / Concentração	Tempo (h)	63a (%)
1	Pd(OAc) ₂ 2,5 mol%	8	-
2	Pd(OAc) ₂ 5 mol%	5	79%
3	Pd(OAc) ₂ 10 mol%	5	83%
4	PdCl ₂ 5 mol%	8	43%
5	Pd ₂ (dba) ₃ 5 mol%	9	-

Avaliação da arilação de Heck-Matsuda de **16** empregando outras fontes de paládio de uso trivial em reações de acoplamento cruzado, como o PdCl₂ (entrada 4) e o Pd₂(dba)₃ (entrada 5), não foram mais eficientes que o Pd(OAc)₂ (entrada 2-3), quando avaliados a mesma concentração. Variação da concentração para mais (entrada 3) e para menos (entrada 1) do pré-catalisador de escolha, Pd(OAc)₂, levou a reação a uma discreta melhora no rendimento usando-se 10 mol% de Pd(OAc)₂, enquanto que com o emprego de 2,5 mol% de Pd(OAc)₂ a transformação não transcorreu. Deste modo, mantivemos a escolha do emprego de 5 mol% Pd(OAc)₂ nas arilações de Heck-Matsuda de **16**, tendo em vista que o acréscimo de rendimento com 10 mol% não foi tão significativo (dentro da margem de erro de 5%) e que o custo do pré-catalisador induz a um uso sempre racional do mesmo.

5.3.6 Estudo da influência da natureza da base na reação de arilação de Heck-Matsuda

A última etapa do estudo sistemático da reação de arilação de Heck-Matsuda da olefina **16** (ácido labdênico) consistiu na investigação da influência da natureza da base nesta reação. Para isso, mantendo as condições de concentração de 5 mol% de Pd(OAc)₂, 1,2 equivalentes de **16**, 1 equivalente do sal tetrafluorborato de 4-metoxibenzenodiazônio **63**, MeOH como solvente e agitação magnética a temperatura ambiente para a reação, investigamos um conjunto de bases, tanto de natureza inorgânica, quanto orgânica. O resultado desta investigação está sumarizado na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8 – Estudo da influência da natureza da base na reação de Heck-Matsuda da olefina **16**.



Entrada	Base ^a	Tempo (h)	63a (%)
1	NaOAc	5h	79
2	K ₂ CO ₃	5h	39
3	TBAB	5h	-
4	NaHCO ₃	5h	74
5	ZnCO ₃	2h	54
6	Et ₃ N	3h	43
7	2,6-diisopropilpiridina	12	-
8	sem base	5h	-

^a Em cada experimento foi empregado 1 equivalente da correspondente base.

O uso de bases de natureza orgânica (entradas 6-7) que foram testadas a partir da hipótese de sua maior solubilidade no meio reacional, provou serem ineficientes no processo de arilação de **16**, impossibilitando a reação (entrada 7) ou diminuindo o

seu rendimento (entrada 6). Por outro lado, bases de natureza inorgânica (entradas 1-5) provaram serem mais eficientes para o processo de arilação fornecendo rendimentos e moderados a bons. O destaque neste ponto ficou por conta da performance o acetato de sódio (NaOAc) que tal qual observado em outros trabalhos de Heck-Matsuda,⁶⁷ mostrou-se de fato a base de escolha para nosso protocolo sintético. Nossa percepção, no momento, é que o NaOAc prevaleça sobre as demais bases em decorrência da possível inserção do íon acetato na esfera de coordenação do paládio. Nesta hipótese, o acetato poderia atuar como uma base mais efetiva através de uma neutralização intramolecular do hidropaládio (ainda complexado a olefina), levando a formação de Pd(0), impedindo a sua reinserção à ligação dupla e, assim, otimizando o ciclo catalítico. Ademais, a presença de base provou-se importante para a consecução desta transformação, prova disto foi a não observação de formação do aduto **63a** sem o emprego de nenhuma base (entrada 8).

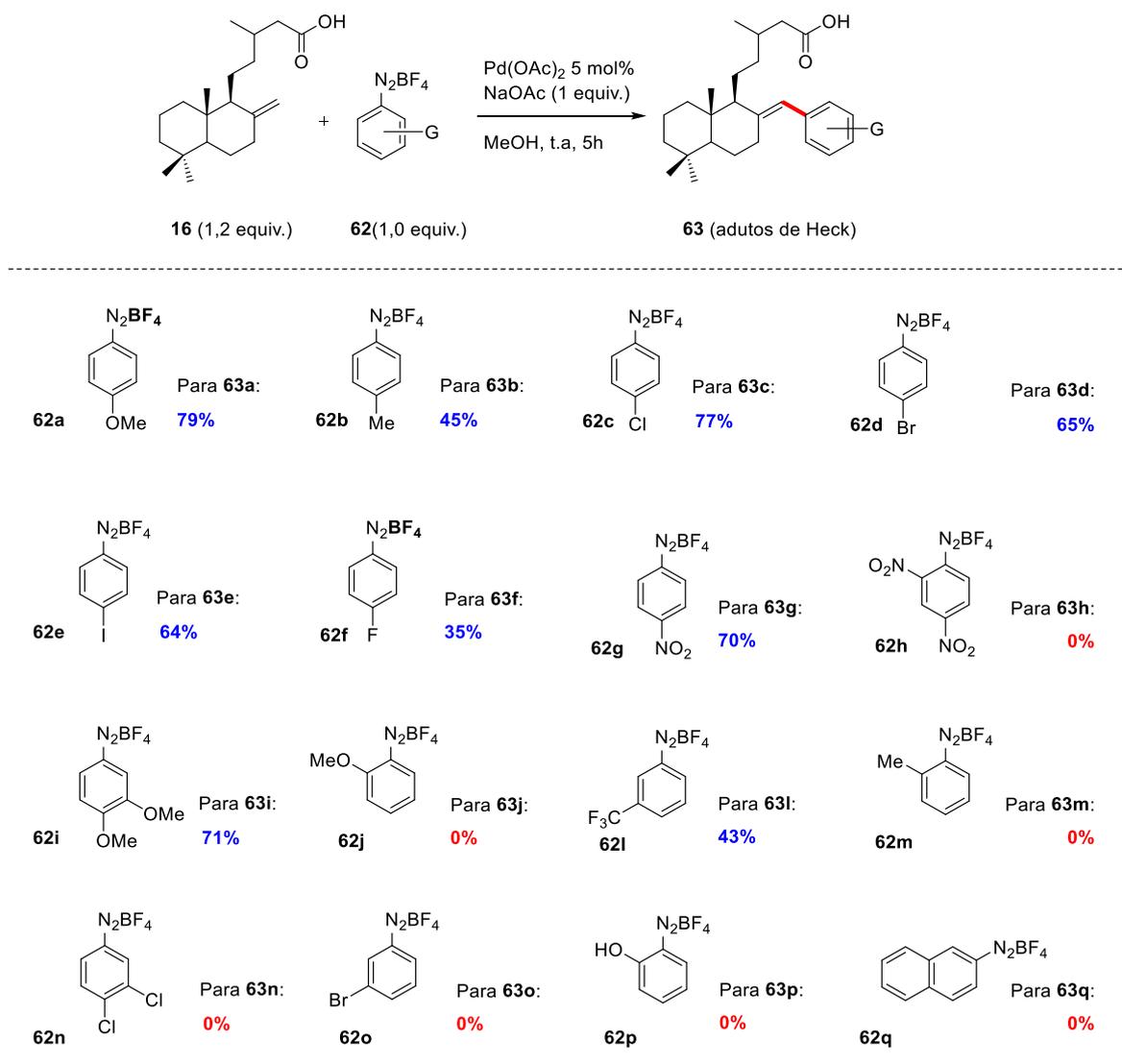
5.3.7 Estudo do escopo do protocolo de arilação de Heck-Matsuda para o ácido labdênico **16**.

Com o intuito de avaliar a abrangência do protocolo sintético, outros sais de arenodiazônio foram empregados para o acoplamento de Heck-Matsuda com a olefina natural **16** (Tabela 9). Os melhores resultados foram obtidos com sais de arenodiazônio *para*-substituído independentemente da natureza eletrônica do substituinte G, conforme pode se ver para os adutos **63a-g** (*para*-substituídos) com rendimentos que variaram de 35-79%. Aparentemente quando se trata de sais *meta*, *para*-substituídos a reação de arilação é sensível a natureza eletrônica dos substituintes, tendo em vista que para o sal **62i** (com substituintes doadores de elétrons) observou-se a formação do aduto **63i**, enquanto para o sal **62n** (com substituintes retiradores de elétrons) não observou-se a formação de **63n**. No entanto, esta última observação é apenas preliminar e um conjunto de outros sais *meta*, *para*-substituídos com substituintes de natureza eletrônica diversa precisam ainda serem avaliados mais a frente. Digno de nota ainda neste estudo do escopo sintético, é a marcada sensibilidade estérica do processo de arilação de Heck-Matsuda da olefina **16** para com sais arenodiazônio *orto*-substituídos, em nenhum dos casos a reação

⁶⁷ Consultar as referências indicadas nas notas 60-61 para maior detalhamento.

transcorreu com este padrão de substituição do sal. Observação esta que sugere, neste primeiro momento, que o volume estérico de *orto*-substituintes iniba a etapa de inserção migratória/carbopaladação da espécie aril-paládio complexada à olefina, fato que colapsaria o ciclo catalítico inviabilizando o acoplamento.

Tabela 9 – Estudo do escopo sintético do protocolo de arilação de Heck-Matsuda da olefina **16.**



Uma dificuldade experimental recorrente neste nosso trabalho foi a purificação dos adutos de Heck *para*-substituídos com halogênios, nestes casos, recorrentemente os R_f em CCD, tanto do produto, como da olefina de partida, coincidiam mesmo depois de vários eluentes terem sido testados com intuito de separá-los. Em consequência disto, fomos inábeis em conseguir remover completamente traços da olefina **16** do produto final, ficando evidente, algumas vezes, sinais desta substância no espectro de RMN ¹H/¹³C de alguns de nossos adutos halogenados. Este fato é exemplificado no espectro selecionado abaixo, com alguns sinais selecionados, Figura 34.

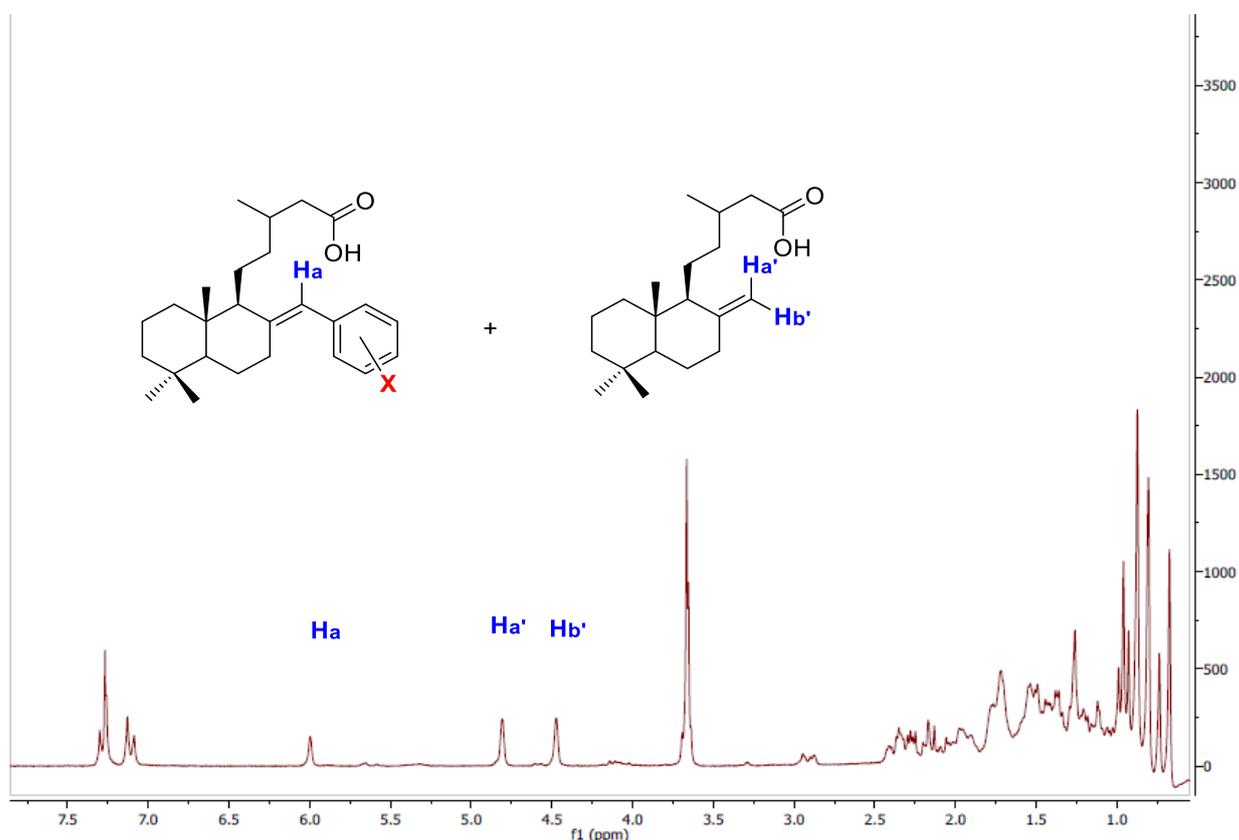


Figura 34 – Típico espectro de uma mistura do aduto de Heck do tipo **63** e a olefina **16**, para **X= Cl, Br e I** [500 MHz, CDCl₃, δ (ppm)].

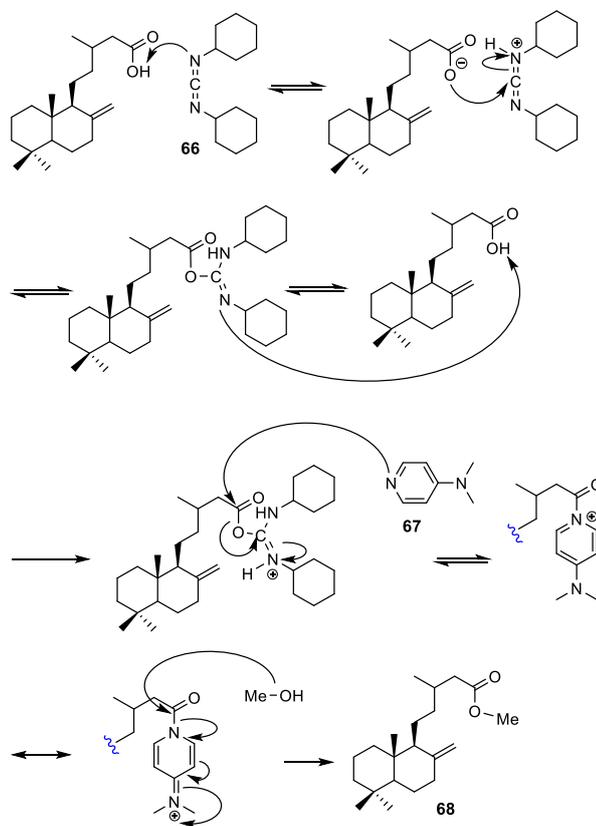
Frente a estes percalços, decidimos substituir o adsorvente da coluna de separação (CC) de gel de sílica para alumina neutra, com isso obtivemos melhores resultados de separação para os adutos halogenados *para*-substituídos. Entretanto, para os adutos *meta,para*-substituídos não houve avanços significativos. Diante desta dificuldade, imaginamos que a diminuição da polaridade da olefina poderia favorecer

um processo de separação cromatográfica mais eficiente e, a partir desta observação, promovemos a esterificação de **16** ao seu correspondente éster metílico.

5.4 Esterificação do ácido labdênico usando a reação de Steglich

Com intuito de promover a esterificação de **16**, escolhemos o método de Steglich, preponderantemente, porque a reação transcorre sob condições brandas e não ácidas o que é bastante importante no sentido de não favorecer a isomerização da ligação dupla exocíclica de **16**. Nesta esterificação faz-se uso de DCC como agente de acoplamento e DMAP como catalisador, conforme indicado no mecanismo sugerido no Esquema 9.

Para esta reação empregou-se 0,5 mmol (1 equiv.) do ácido labdênico **16** (1 equivalente), 0,5 mmol (1 equiv.) de DCC **66** e 0,5 mmol (1 equiv.) de DMAP **67** em metanol que serviu, tanto como reagente, como solvente. A reação foi iniciada a 0°C até alcançar a t.a. na qual foi mantida por 24h, ao fim deste período o produto esperado foi obtido em 72% de rendimento químico.



Esquema 19 – Esterificação de Steglich do ácido labdênico **16**.

No Esquema 19 temos uma proposta de mecanismo plausível e demasiadamente simples para a esterificação do ácido labdênico com o metanol. Inicialmente o DCC **66** consiste na desprotonação do ácido labdênico **16** por um dos seus nitrogênios para formar o carboxilado **16a**, posteriormente ataca o carbono eletrofílico do DCC que está com um seu nitrogênio carregado positivamente **66a** dando origem ao composto O-acilisouréia **66b**, após uma nova protonação do intermediário **66b**. O DMAP **67** atua como um nucleófilo mais forte, que o álcool, reage preferencialmente com a O-acilisouréia, formando uma amida bastante reativa, a qual sofre um ataque nucleofílico do álcool (metanol), gerando o éster desejado e eliminando o catalisador. O andamento da reação pode ser observado pelo aparecimento da diciclohexil-uréia (DHU), um precipitado fino e pouco solúvel, que é produto de conversão do DCC.

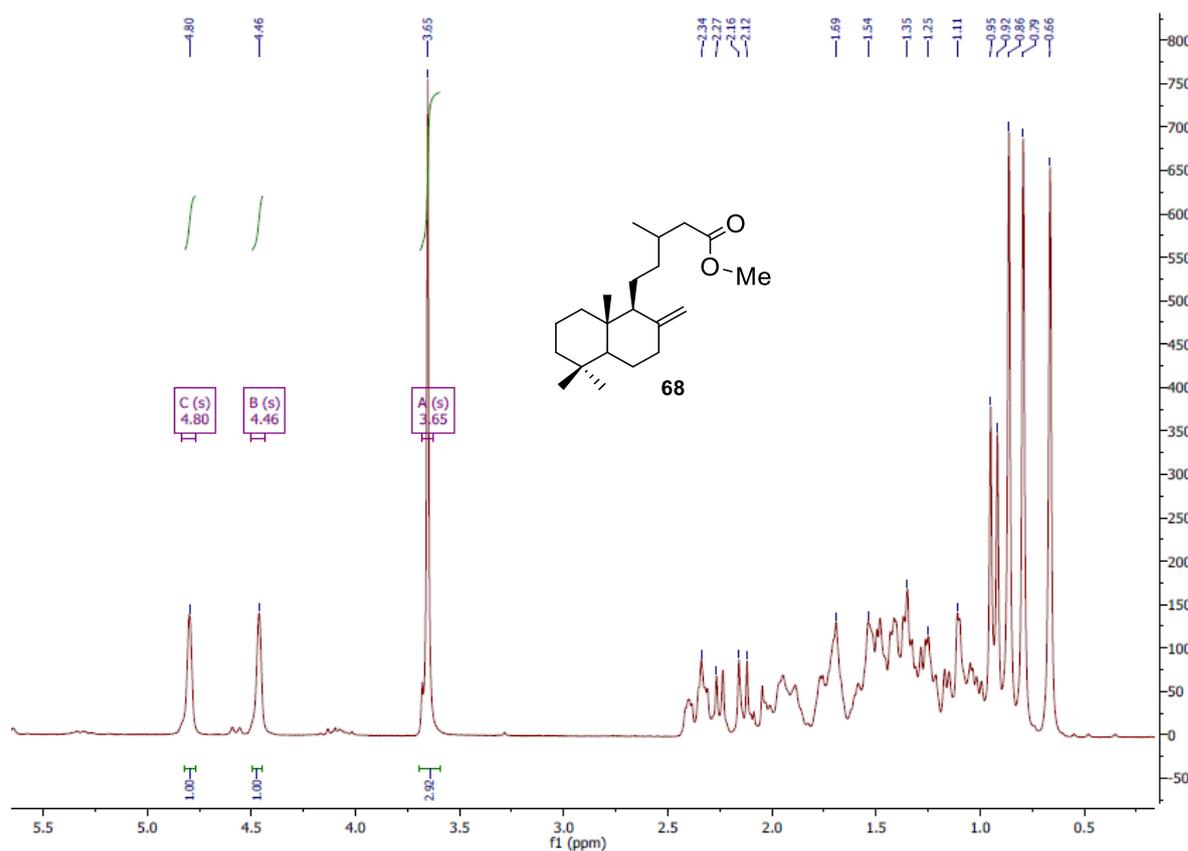
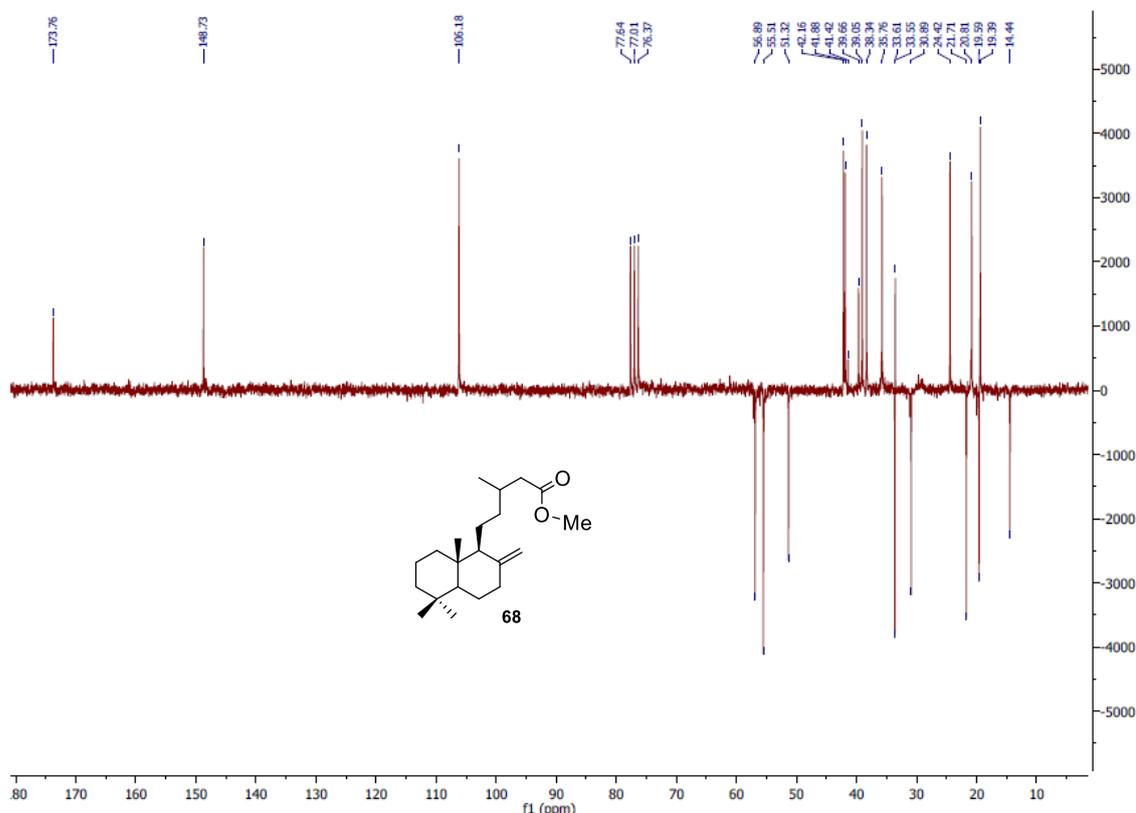


Figura 35 – Espectro de RMN ^1H do labdenoato de metila **68** [500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)].

O espectro de RMN ^1H (Figura 35) do labdenoato de metila **68** apresentou um singleto em δ 3,92 integrando para três hidrogênios que juntamente ao sinal em



δ 51,52 no espectro de RMN ^{13}C (Figura 36), atribuído ao carbono do grupo metoxílico, nos permitiu inferir que a esterificação transcorreu com sucesso.

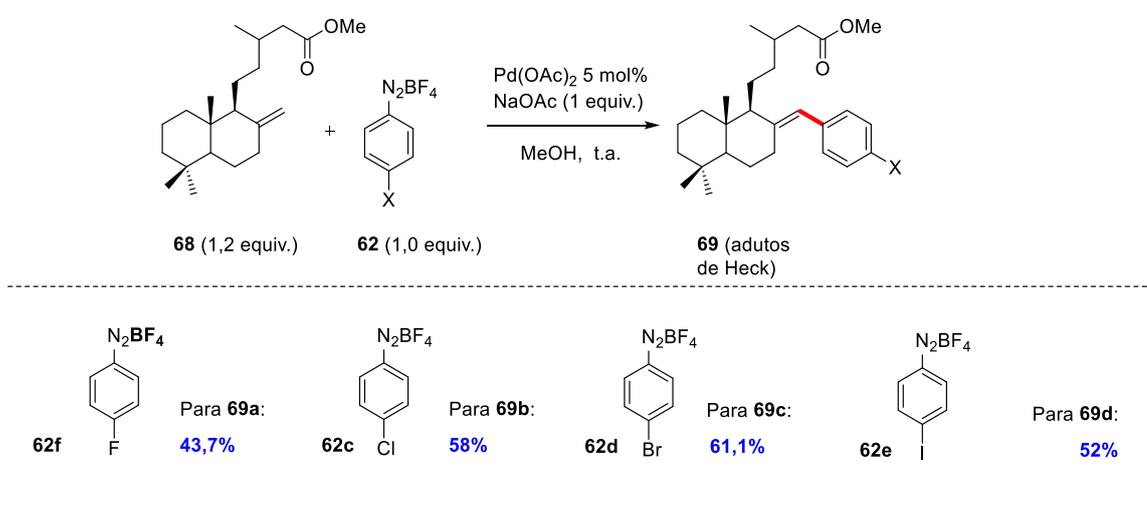
Figura 36 – Espectro de RMN ^{13}C do labdenoato de metila **68** [125 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)].

Com éster metílico **68** da olefina natural em mãos, o qual também é um produto natural,⁶⁸ voltamos a nossa atenção na síntese de novos adutos Heck-Matsuda utilizando o mesmo protocolo sintético estabelecido para a olefina **16**, ver Tabela 10. Como esperado, a reação de arilação transcorreu quando se fez uso de **68** e o sal *p*-fluorbenzenodiazônio **62f**, tendo sido obtido o corresponde aduto de Heck **69a** em 35% de rendimento químico. Digno de nota ainda é que o espectro de RMN de ^1H de **69a** exibe a absorção do hidrogênio olefínico em torno de 5,0 ppm, enquanto que os demais adutos de Heck esta mesma absorção é tipicamente observada em

⁶⁸ Cocker, J. D.; Halsall, T. G. *J. Chem. Soc.* **1956**, *11*, 4262.

torno de 6,0 ppm. Esta diferença, muito provavelmente, está relacionada ao pronunciado efeito retirador de elétrons do flúor que diminui a densidade de elétrons no anel aromático e na dupla conjugada onde o hidrogênio olefínico encontra-se ligado. Esta menor densidade eletrônica pode então afetar o efeito anisotrópico típico de sistemas eletrônicos de nuvem π , desprotegendo menos o hidrogênio olefínico em **69**.

Tabela 10 – Estudo do escopo sintético do protocolo de arilação de Heck-Matsuda para a olefina **68**.



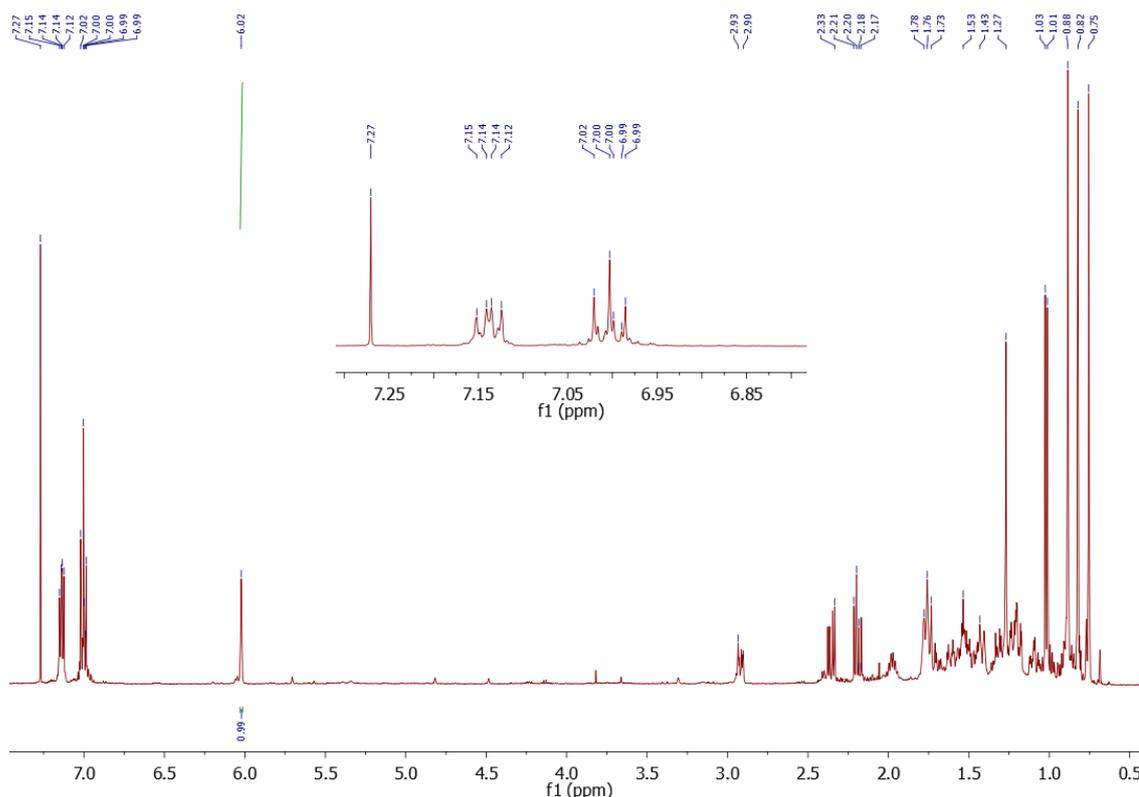
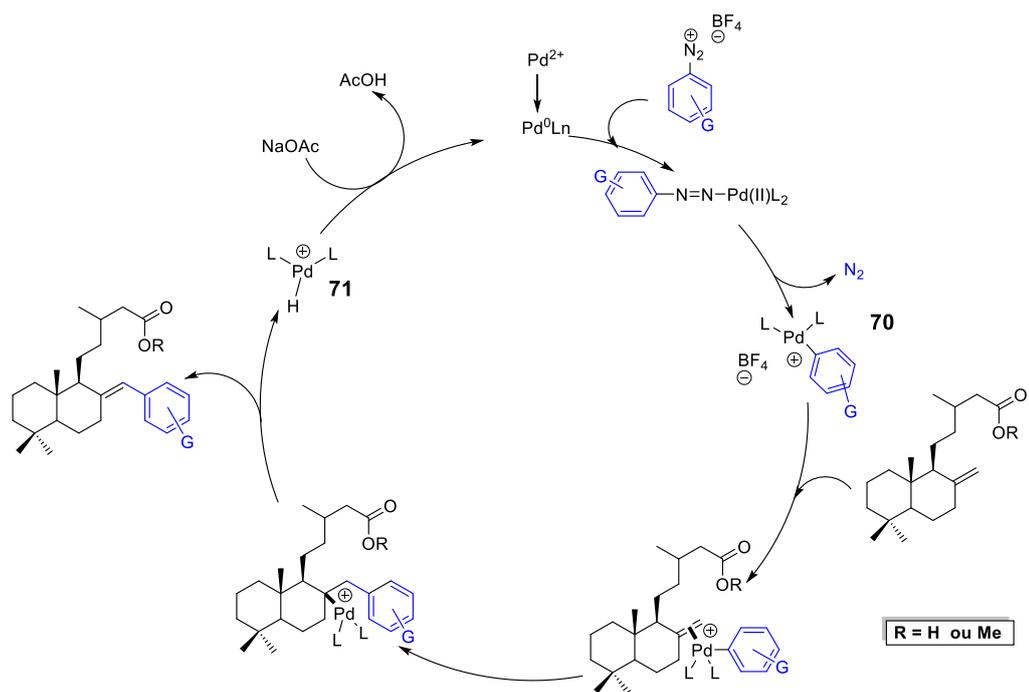


Figura 37 – Espectro de RMN ^1H do aduto de Heck **69a** [500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)].

5.4 Proposta de ciclo catalítico para a reação de Heck-Matsuda da olefina **16** e seu correspondente éster metílico, **68**.

O mecanismo para reação de arilação do ácido labdênico **16** empregando sais de arenodiazônio **61b** é apresentado no Esquema 20. De início dar-se a adição oxidativa do Pd (0) ao sal arenodiazônio **61b** para forma-se um complexo catiônico **70** após a perda do nitrogênio. Em seguida, esse complexo catiônico **70** coordena-se a o ácido labdênico **16** e, após isto, ocorre a etapa de inserção migratória na ligação Pd-C quando o paládio se liga a posição com maior densidade eletrônica na olefina. Por fim, a eliminação *syn* de hidreto de paládio resulta na formação dos adutos de Heck do tipo **63**, o produto desejado no protocolo sintético. Quanto ao hidropaládio **71**, reage com a base no meio reacional, que no nosso caso é o acetato de sódio, reduzindo a espécie de Pd(2+) para Pd (0), espécie cataliticamente ativa.



Esquema 20 – Proposta de ciclo catalítico para reação de Heck-Matsuda para **63** e **68**

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Até o momento obtivemos um conjunto de resultados que reforça a exequibilidade da reação de arilação de Heck-Matsuda na olefina natural e não ativada presente no ácido labdênico **16** como um método prático e eficiente na preparação de aril-labdanos do tipo **63** (Tabela 9, página 54) e **69** (Tabela 10, página 59). Neste método utilizou-se diferentes sais arenodiazônio **62** com substituintes neutros, doadores e retiradores de elétrons em diferentes posições o que permitiu concluir que a reação destes sais com a olefina **16** é independente da natureza eletrônica do substituinte, mas muito sensível a posição de substituição, a ponto de não ocorrer nenhuma arilação em **16** com sais *orto*-substituídos. Por outro lado, diversos adutos de Heck do tipo **63** e/ou **69** *meta*-, *meta*-, *para*- ou *para*-substituídos foram preparados e tiveram a configuração da dupla ligação atribuída como *E* a partir dos estudos de RMN com experimento NOESY para o aduto **63a**.

Quanto às perspectivas, a ideia no momento é de posse dos adutos de Heck do tipo **63** e **69** mãos, estabelecer parceria(s) de estudo(s), tanto de atividade biológica, quanto farmacológica, com intuito de investigar as potencialidades deste conjunto de aril-labdanos hemissintéticos.

PARTE EXPERIMENTAL

7 PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes utilizados foram de grau P.A., das marcas Sigma-Aldrich, Vetec e Tedia e usados sem purificação prévia. O ácido labdênico **16** empregado como material de partida (olefina) nas arilações de Heck-Matsuda foi isolado da fase hexânica do extrato metanólico das cascas do caule de *Moldenhawera nutans* com rendimentos satisfatórios (27%, m/m em relação ao extrato MeOH), conforme procedimento já reportado na literatura.⁶⁹

Os sais de tetrafluorborato de arenodiazônio foram preparados conforme metodologia padrão descrita na literatura⁷⁰ e purificados por sucessivas recristalizações utilizando acetona e éter etílico gelado como solventes, sendo posteriormente armazenados sob refrigeração e protegidos da luz.

7.2 Métodos Cromatográficos

As reações foram acompanhadas através de cromatografia em camada delgada comparativa (CCDC) e os produtos, após isolamento, purificados por colunas cromatográficas, CC.

As colunas cromatográficas “flash” (CC) foram realizadas utilizando-se gel de sílica Aldrich (230-400 mesh).⁷¹ Os eluentes empregados são descritos nas respectivas preparações.

As análises em cromatografia de camada delgada comparativa (CCDC) foram feitas em placas de gel de sílica suportada em alumínio 60F₂₅₄/0,2 mm Merck. Os métodos de revelação adotados nas CCDC (cromatografia de camada delgada comparativa) consistiram de irradiação com luz UV (254 e 366 nm) e/ou borrifamento com solução etanólica de ácido fosfomolibidínico 5% com posterior aquecimento a cerca de 120 °C.

⁶⁹ (a) Ferrari, J. Terpenos isolados de *Moldenhawera nutans* e semi-síntese de derivados diterpênicos labdânicos, **2003**, p. 41. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal da Bahia. (b) David, J. P.; Ferrari, J.; David, J. M.; Guimares, A. G.; Lima, F. W. M.; Souza, G. L. S. J. *Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1585.

⁷⁰Os sais de arenodiazônio foram preparados através da reação de Shiemann, e os pontos de fusão comparados com o relatado na literatura: Roe, A. *OrganicReactions*, **1949**, *105*, 193.

⁷¹Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. *Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

7.3 Métodos Espectrométricos

Os espectros de IV foram registrados em um aparelho IR Prestige-21 FTIR, Shimadzu, na região compreendida entre 4000 a 400 cm^{-1} , utilizando-se pastilhas de KBr ou janelas de NaCl (em filme).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) foram adquiridos nos aparelhos Varian Mercury Spectra AC20 operando 200 MHz e/ou Varian Inova 500 operando a 500 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) e as constantes de acoplamentos (J) são expressos em ppm e em hertz, respectivamente. Os espectros foram referenciados pelo resíduo do solvente protonado, como indicado a seguir para o $\text{CDCl}_3 - \text{CHCl}_3$ (δ_{H} 7,27), como padrão interno. Os espectros são tabulados, quando for o caso, na ordem número de núcleos, multiplicidade (s, singleto; sl, sinal largo; d, dubleto; dd, duplo dubleto; dl, dubleto largo; m, multipletto) e constante de acoplamento em Hz.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN ^{13}C e ^1H) foram adquiridos em parceria com o **NUCAL** - Núcleo de Caracterização e Análise da Universidade Federal da Paraíba e a Central Analítica da Universidade Federal de Pernambuco - **UFPE**.

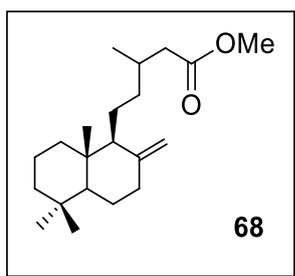
Os nomes das estruturas foram atribuídos utilizando o programa *ChemBioDraw Ultra 11.0*.

7.4 Preparação da olefina **68**, o *labdenoato de metila*.

Em um balão de fundo redondo com capacidade de 25 mL e carregado com barra de agitação magnética revestida de teflon, pesou-se 153,1 mg (0,5 mmol) do ácido labdênico **16**. Após isso, dissolveu-se o substrato com 5 mL de MeOH e resfriou-se a solução obtida a 0 °C (banho de gelo). Em seguida, adicionou-se 93,70 mg (0,5 mmol) de DCC e 55,0 mg (0,5 mol) de DMAP. A mistura reacional assim obtida foi deixada, sob agitação magnética, alcançar espontaneamente a temperatura ambiente ao longo de 1 h e, após isto, mantida a esta temperatura por um período de 24 horas. Ao término deste período, os voláteis foram removidos sob vácuo e suspendeu-se o material bruto em CH_2Cl_2 (15 mL), o precipitado originado nesta etapa foi coletado em filtro e a fase líquida lavada sequencialmente com solução de HCl diluída (2x10 mL) e com solução saturada de NaHCO_3 (2x10 mL). A fase orgânica coletada foi tratada com

NaSO₄ anidro, filtrada e concentrada em rota-evaporador. Purificação do material bruto via CC “flash” eluida em gradiente Hexano/EtOAc (100:0 → 98:2 → 96:4) forneceu 122mg de um óleo incolor e viscoso caracterizado como a olefina **68** em 90% de rendimento químico.

3-metil-5-((1S, 8aS)-5,5,8a-trimetil-2-metileno deca-naftalen-1-il)-pentanoato de metila (68**):**

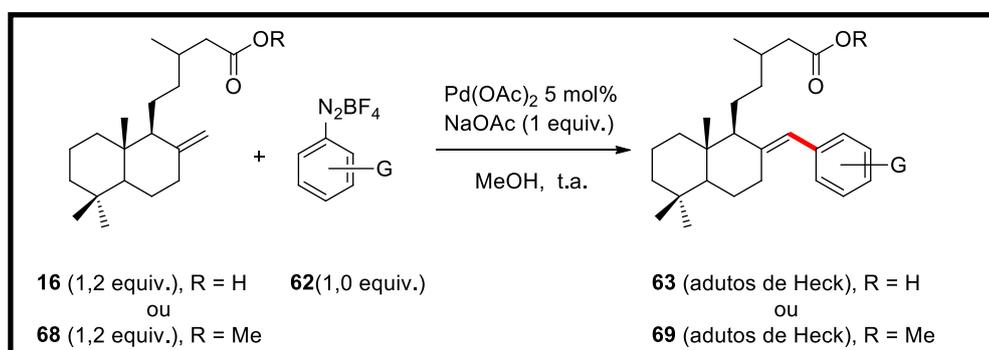


Rendimento: 90%, obtido como um óleo viscoso incolor a partir de CC (hexano/AcOEt) – (100:0 → 98:2 → 96:4)

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 2,10-2,18 (d, 2H, J = 2,18 Hz); 4,80 (s, 1H,); 4,46 (s, 1H); 3,65 (s, 3H, s, J = 3,65MHz) 1,69 (s, 1H)

RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃): 173,7; 148,7; 106,1; 56,8; 55,1; 51,3; 42,1; 41,8; 41,4; 40,5; 39,1; 35,2; 33,5; 31,4; 30,6; 29,6; 24,2, 21,6; 20,1; 19,5; 19,4; 14,7.

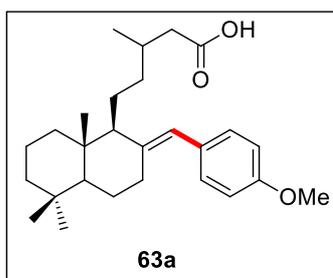
7.5 Reações de arilação de Heck-Matsuda para as olefinas **16 e **68** – Procedimento Geral.**



Em um tubo de ensaio (com dimensões 13x100 mm) carregado com uma pequena barra de agitação magnética revestida de teflon, adicionou-se 300 μmol (1,2 equivalentes) da olefina **16** (ácido labdênico) ou da olefina **68** (labdenoato de metila).

Em seguida, dissolveu-se o substrato de escolha em 5 mL de MeOH P.A. e adicionou-se, nesta sequência e sob suave agitação magnética, 2,8 mg (12,5 μmol – 5 mol%) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 21 mg (250 μmol – 1 equivalente) e, por fim, 250 μmol (1 equivalente) do sal tetrafluorborato de arenodiazônio **63** (ArN_2BF_4). A mistura reacional assim obtida foi mantida sob vigorosa agitação magnética a temperatura ambiente (t.a.) até o consumo completo do sal **63** ter sido verificado pelo teste do β -naftol, bem como, a análise de CCD apontar a formação do produto. Após isto, o bruto reacional foi filtrado sob um curto leito de sílica com auxílio de AcOEt e após remoção dos voláteis em rota-evaporador o material bruto foi purificado por CC “flash” (2x15 cm) eluída com gradiente de hexano/AcOEt para fornecer adutos de Heck do tipo **63** (ver Tabela 9 na página 54, para rendimentos) ou do tipo **69** (ver Tabela 10 na página 59, para rendimentos).

Ácido 5-((1S, 8aS)-2-((E)-4-metoxibenzilideno)-5,5,8a-trimetildecanaftalen-1-il)-3-metilpentanóico (63a**):**



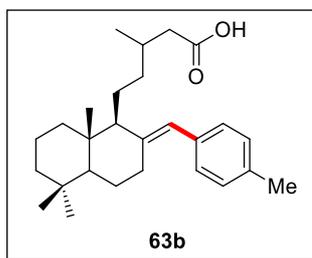
Rendimento: 79%, obtido como um óleo amarelo claro a partir de CC (hexano/AcOEt – 5:1)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,10-2,18 (d, 2H, $J = 2,18$ Hz); 5,99 (s, 1H); 3,8 (s, 3H); 6,88 (d, 2H, $J = 6,85$ Hz); 7,09 (d, 2H, $J = 7,11$ Hz); 3,80 (s, 3H, $J = 3,85$ Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 33,5; 39,1; 55,8; 120,2; 129,9; 130,0; 133,5; 155,9; 178,6.

IV (KBr) 2926; 1705; 1508; 1462; 1246; 1172; 887 cm^{-1} .

Ácido 3-metil-5-((1S, 8aS)-5,5,8a-trimetil-2-((E)-4-metilbenzilideno)-decahydronaphthalen-1-il)-pentanóico (63b):



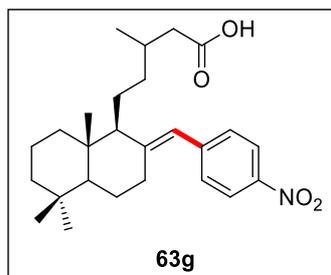
Rendimento: 45%, obtido como um óleo incolor a partir de CC (hexano/AcOEt – 10:1 → 5:1)

RMN ¹H (500 MHz CDCl₃) 2,10-2,18 δ (*d*, 2H, *J* = 2,18 Hz); 2,20 (s, 3H) 5,99 (s, 1H); 6,88 δ (*d*, 2H, *J* = 6,85Hz); 7,09 δ (*d*, 2H, *J* = 7,11 Hz); 3,80 δ (s, 3H,)

RMN ¹³C (125 MHz CDCl₃) δ 33,5; 39,1; 55,8; 120,2; 129,9; 130,0; 133,5; 1557,9; 178,6

IV (KBr) 2926 , 1705, 1508 , 1462 ,1246 , 1172 , 887 cm⁻¹.

Ácido 3-metil-5-((1S, 8aS)-5,5,8a-trimetil-2 - ((E) -4-nitrobenzilideno)-deca-hidro-naftalen-1-il)-pentanóico (63g):



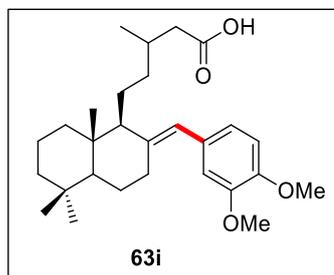
Rendimento: 70%, obtido como um óleo amarelo intenso a partir de CC (hexano/AcOEt – 10:1 → 5:1)

RMN ¹H (500 MHz CDCl₃) 2,10-2,18 δ (*d*, 2H, *J* = 2,18 Hz); 2,20 (s, 3H) 5,99 δ (s, 1H); 6,88 δ (*d*, 2H, *J* = 6,85Hz); 7,09 δ (*d*, 2H, *J* = 7,11 Hz); 3,80 δ (s, 3H)

RMN ¹³C (125 MHz CDCl₃) δ 33,5; 39,1; 55,8; 120,2; 129,9; 130,0; 133,5; 155,7.

IV (KBr) 2926, 2846, 1705, 1519, 1344, 1110, 650 cm⁻¹

Ácido 5-((1S,8aS)-2-((E)-3,4-dimetoxibenzilideno)-5,5,8a-trimetildecahidro-naftalen-1-il)-3-metilpentanóico (63i):

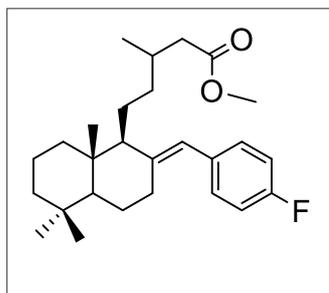


Rendimento: 71%, obtido como um óleo amarelo claro a partir de CC (hexano/AcOEt – 5:1)

RMN ¹H (250 MHz CDCl₃) δ 6,95 (d, 2H, *J* = 6,95 Hz); 6,81 (d, 1H, *J* = 6,83 Hz); 6,76 (d, 2H, *J* = 6,76 Hz); 6,00 (s, 1H); 3,95 (d, 3H *J* = 3,94 Hz); 1,72 (m)

RMN ¹³C (62,5 MHz CDCl₃) δ 178,6; 148,3; 147; 141,0; 131,7; 121,0; 112,2; 110,7; 57,8; 55,8; 42,06; 41,60; 40,5 ; 39,1; 35,2; 33,5; 31,4; 30,6; 29,6; 24,2, 21,6; 20,1; 19,5; 19,4; 14,7.

5 - ((1S, 8aS) -2 - ((E) -4-fluorbenzilideno) -5,5,8a-trimetildecahidronaftalen-1-il) - 3-metilpentanoato de Metila (69a)



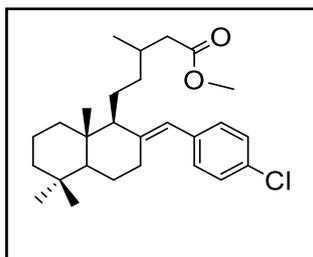
Rendimento: 43%, obtido como um óleo incolor a partir de CC (hexano/AcOEt – 5:1)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 2,10-2,18 δ (d, 2H, *J* = 2,18 Hz); 6,02 δ (s, 1H); 3,8 δ (s, 3H); 7,12 δ (, 2H, *J* = 6,85Hz); 7,14 δ (m, *J* = 7,11 Hz); 3,80 δ (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 178,6; 160; 142; 135; 130; 119; 114; 57,5; 55,1; 51,3; 42,1; 41,8; 41,4; 40,5 ; 39,1; 35,2; 33,5; 31,4; 30,6; 29,6; 24,2, 21,6; 20,1; 19,5; 19,4; 14,7.

IV (KBr) 2927, 2826, 1705, 1508, 1462, 1246, 1172, 1091 , 833, 759 cm⁻¹

5-((1S, 8aS)-2-((E)-4-clorobenzilideno)-5,5,8a-trimetildecahidronaftalen-1-il)-3-metil pentanoato de Metila (69b):



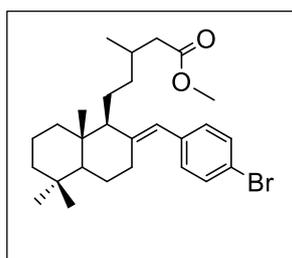
Rendimento: 58%, obtido como um óleo incolor a partir de CC (hexano/AcOEt – 5:1)

RMN ¹H (500 MHz CDCl₃) 2,10-2,18 δ (d, 2H, J = 2,18 Hz); 5,99 (s, 1H); 3,8 (s, 3H); 6,88 (d, 2H, J = 6,85Hz); 7,09 (d, 2H, J = 7,11 Hz); 3,80 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz CDCl₃) δ 33,5; 39,1; 55,8; 120,2; 129,9; 130,0; 133,5; 1557,9; 178,6

IV (KBr) 2924, 1705, 1508, 1460,1294, 1172, 939, 833 cm⁻¹.

5-((1S, 8aS)-2-((E)-4-bromobenzilideno)-5,5,8a-trimetildecahidronaftalen-1-il)-3-metilpentanoato de Metila (69c):



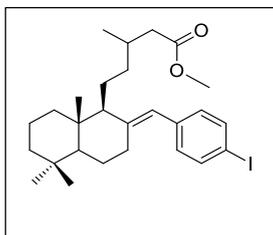
Rendimento: 61%, obtido como um óleo incolor a partir de CC (hexano/AcOEt – 5:1)

RMN ¹H (500 MHz CDCl₃) 2,10-2,18 δ (d, 2H, J = 2,18 Hz); 5,99 (s, 1H); 3,8 (s, 3H); 6,88 (d, 2H, J = 6,85Hz); 7,09 (d, 2H, J = 7,11 Hz); 3,80 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz CDCl₃) δ 33,5; 39,1; 55,8; 120,2; 129,9; 130,0; 133,5; 1557,9; 178,6

IV (KBr) 2927, 2826, 1705, 1508, 1462,1246, 1172, 1091, 833, 759 cm⁻¹

5-((1S, 8aS)-2-((E)-4-Iodobenzilideno)-5,5,8a-trimetildecahidronaftalen-1-il)-3-metilpentanoato de Metila (68d):



Rendimento: 52%, obtido como um óleo avermelhado a partir de CC (hexano/AcOEt – 5:1)

RMN ¹H (500 MHz CDCl₃) 2,10-2,18 δ (d, 2H, J = 2,18 Hz); 5,99 (s, 1H); 3,8 (s, 3H); 6,88 (d, 2H, J = 6,85Hz); 7,09 (d, 2H, J = 7,11 Hz); 3,80 (s, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz CDCl₃) δ 33,5; 39,1; 55,8; 120,2; 129,9; 130,0; 133,5; 1557,9; 178,6

Anexo 1

Espectros selecionados

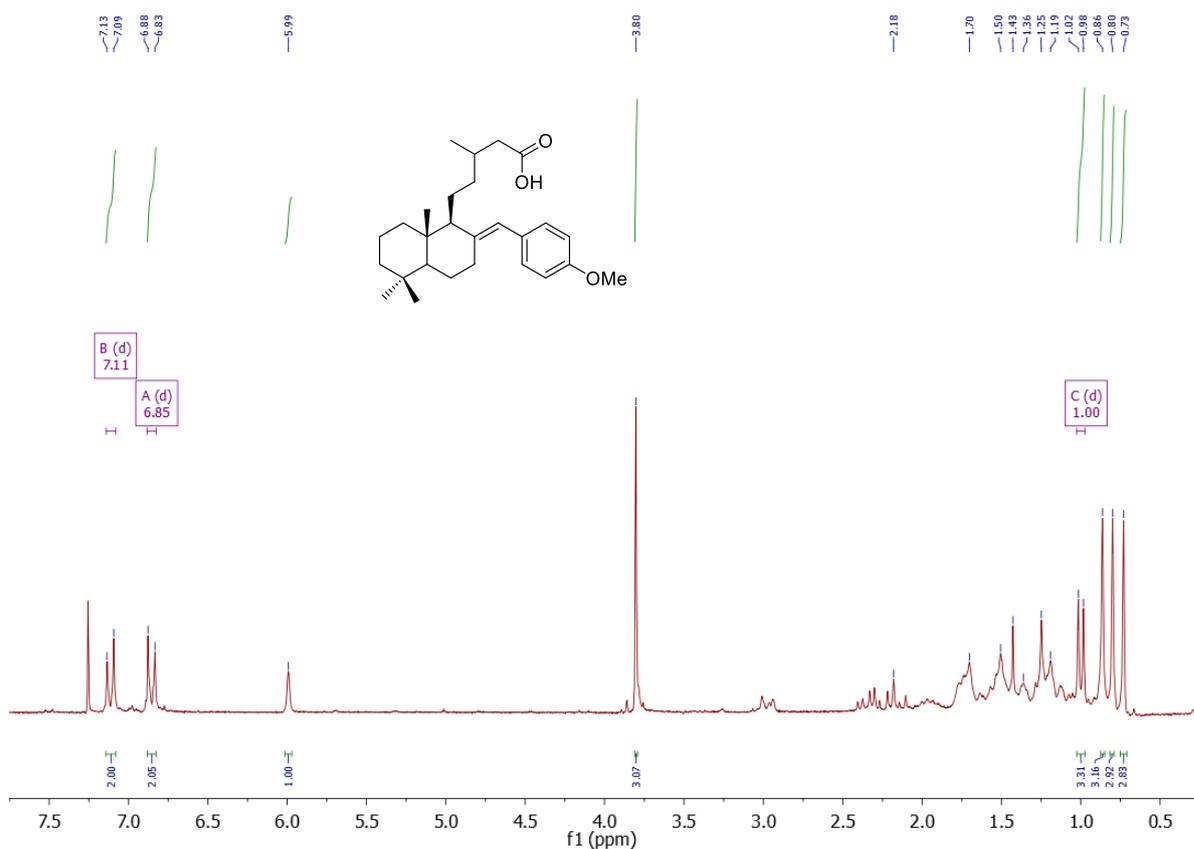


Figura I - Espectro de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **63a**

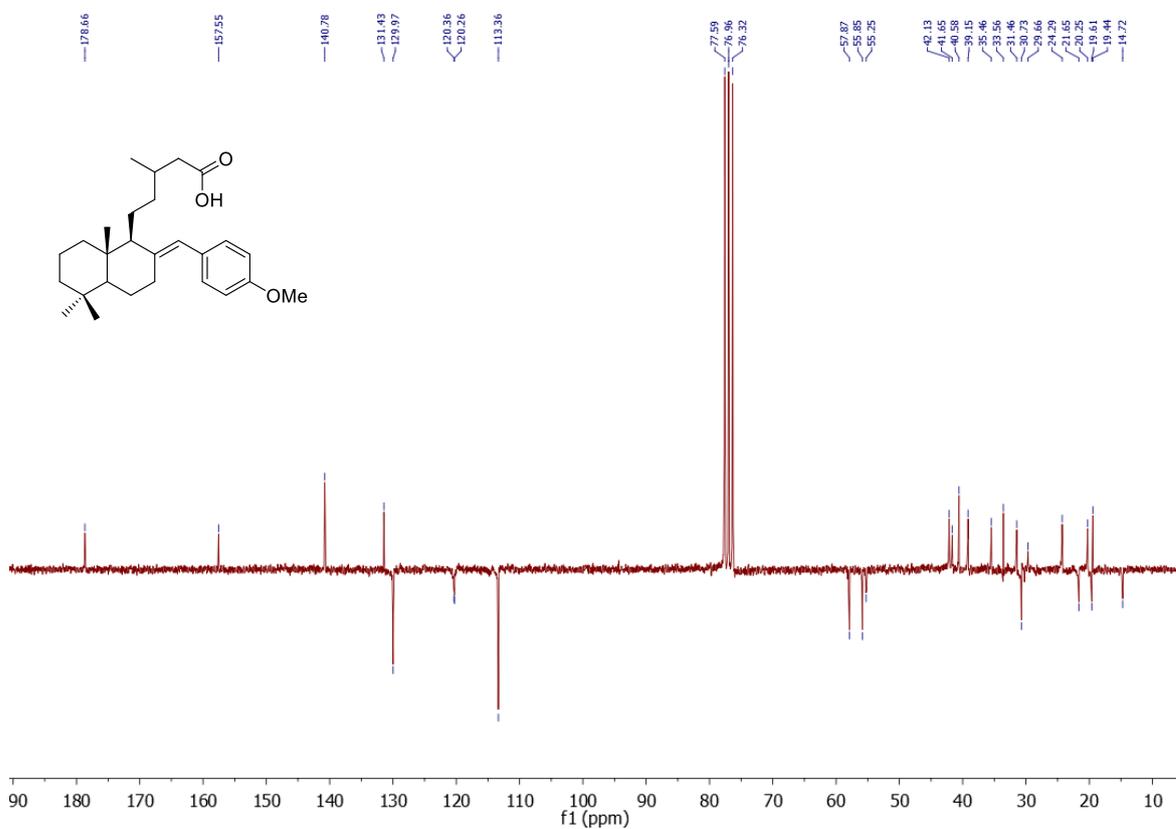


Figura II – Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **63a**

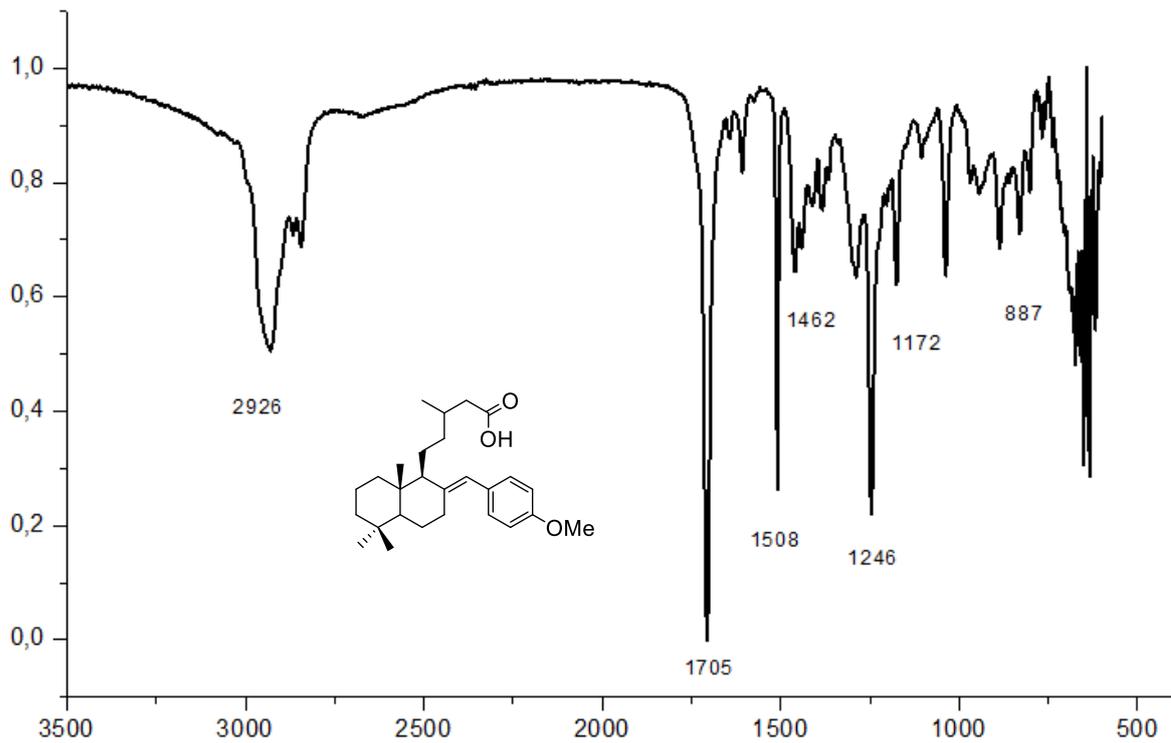


Figura III – Espectro de IV (KBr) do adulto de Heck **63^a**

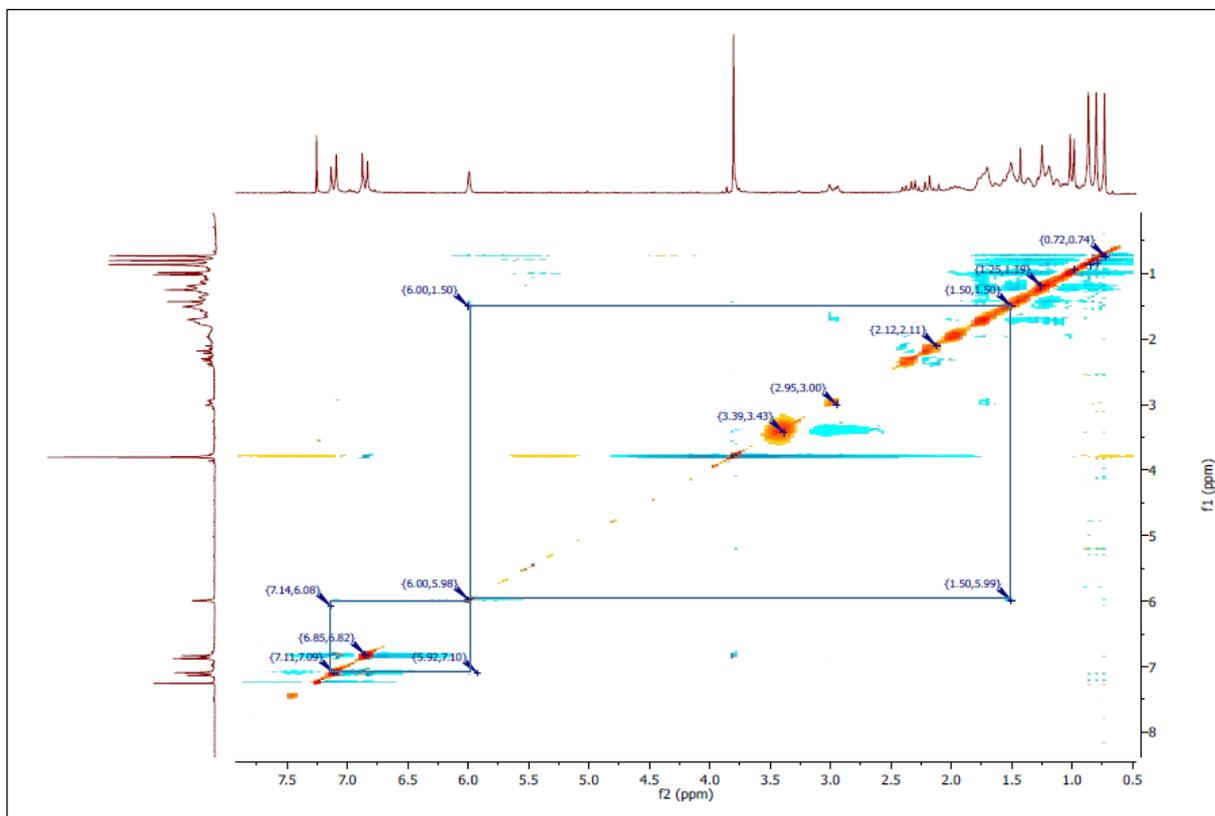


Figura IV – NOESY do adulto de Heck **63^a**

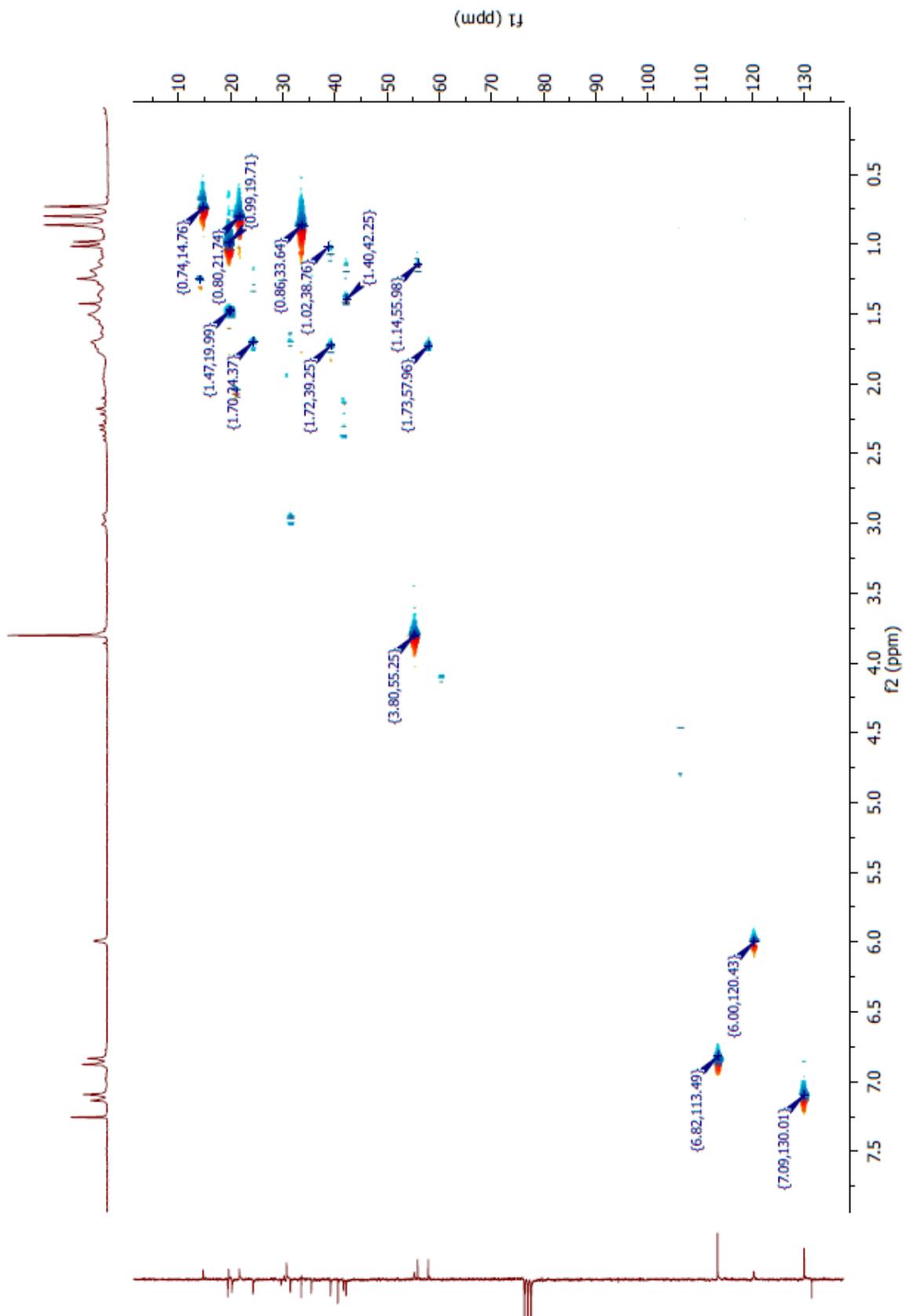


Figura V – HMQC do adulto de Heck 63a

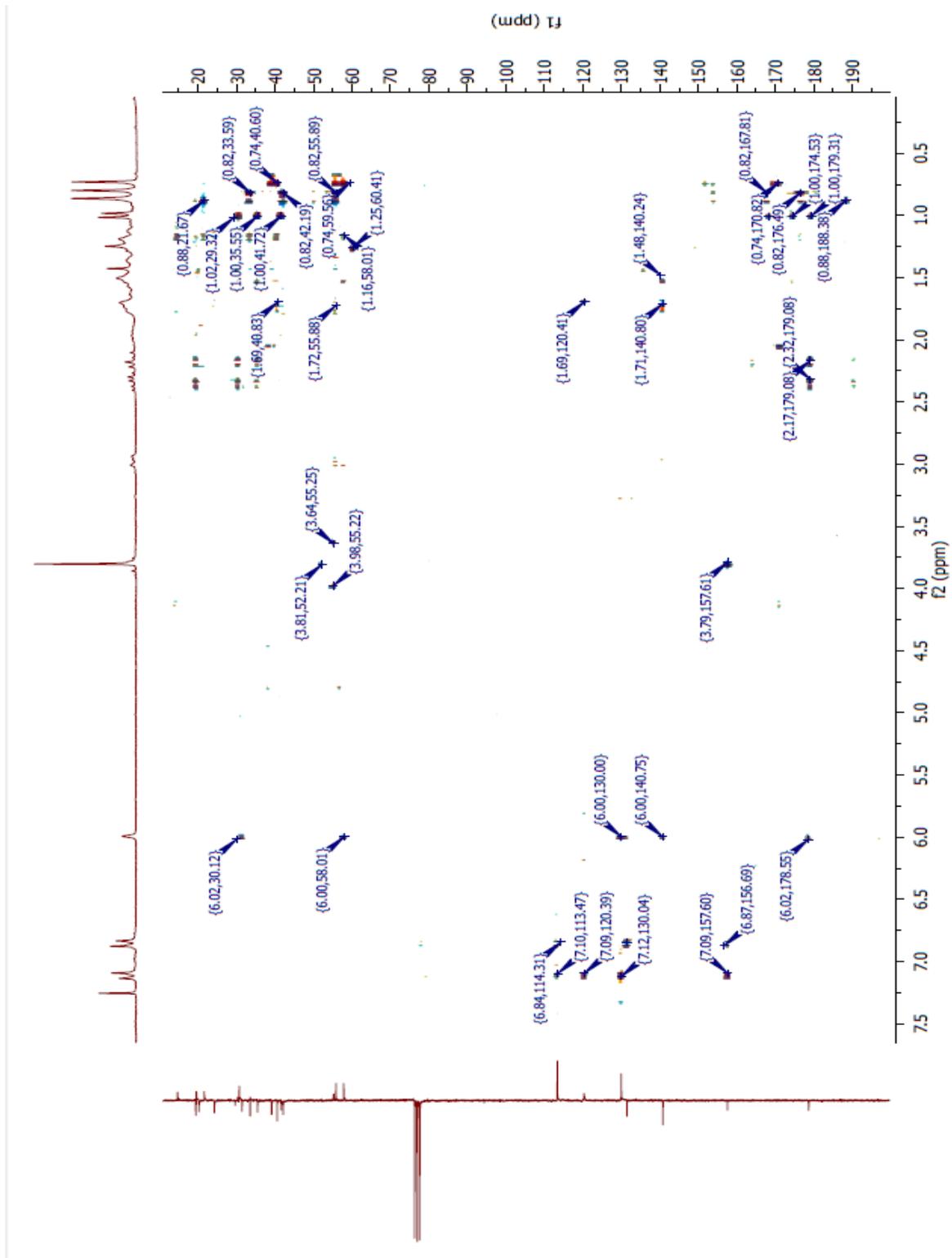


Figura VI – HMBC do adulto de Heck 63a

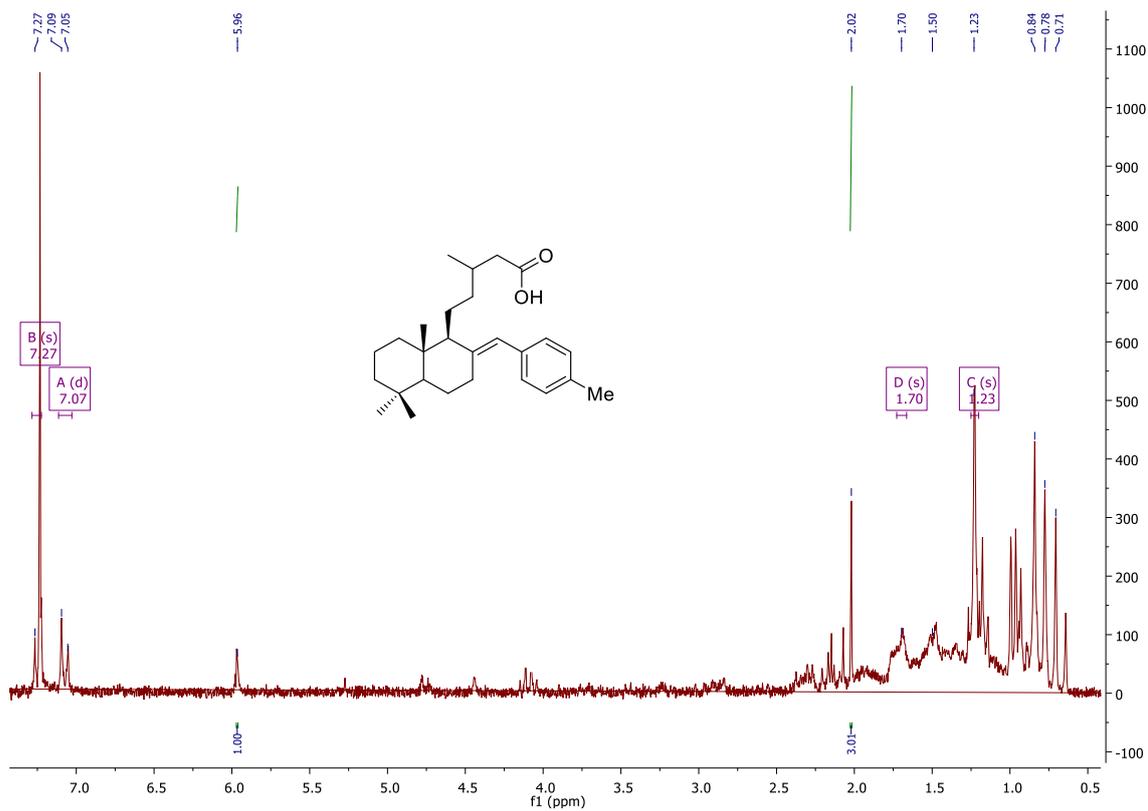


Figura VII - Espectro de RMN ¹H (500MHz, CDCl₃) do aduto de Heck **63b**

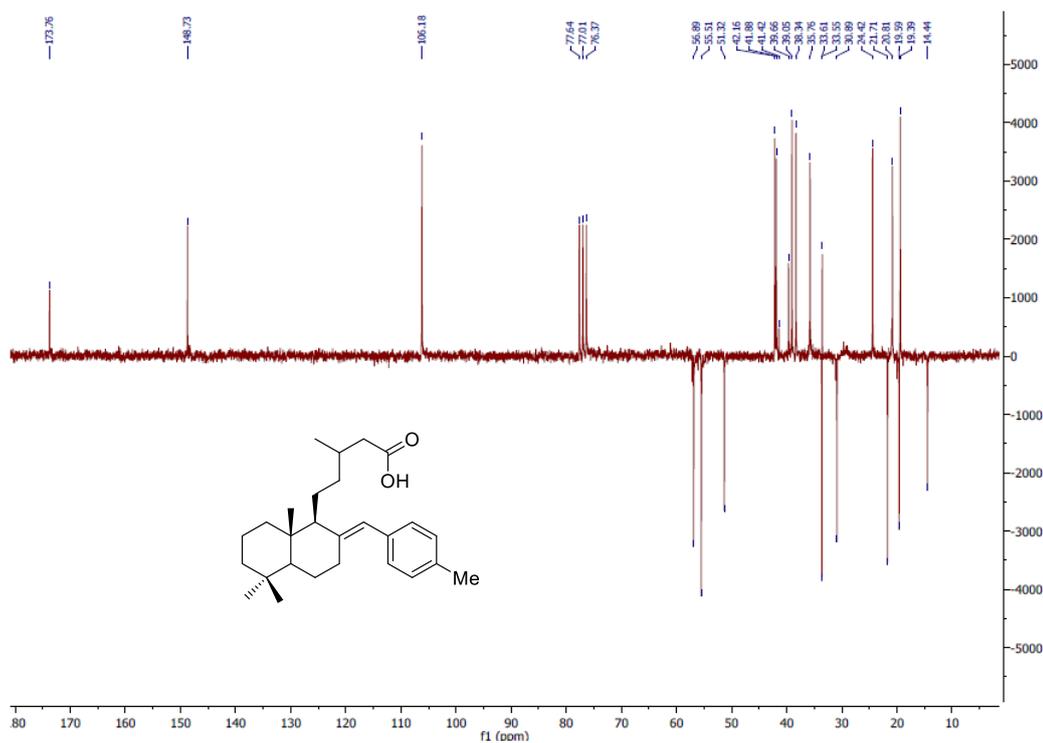


Figura VIII – Espectro de RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) do aduto de Heck **63b**

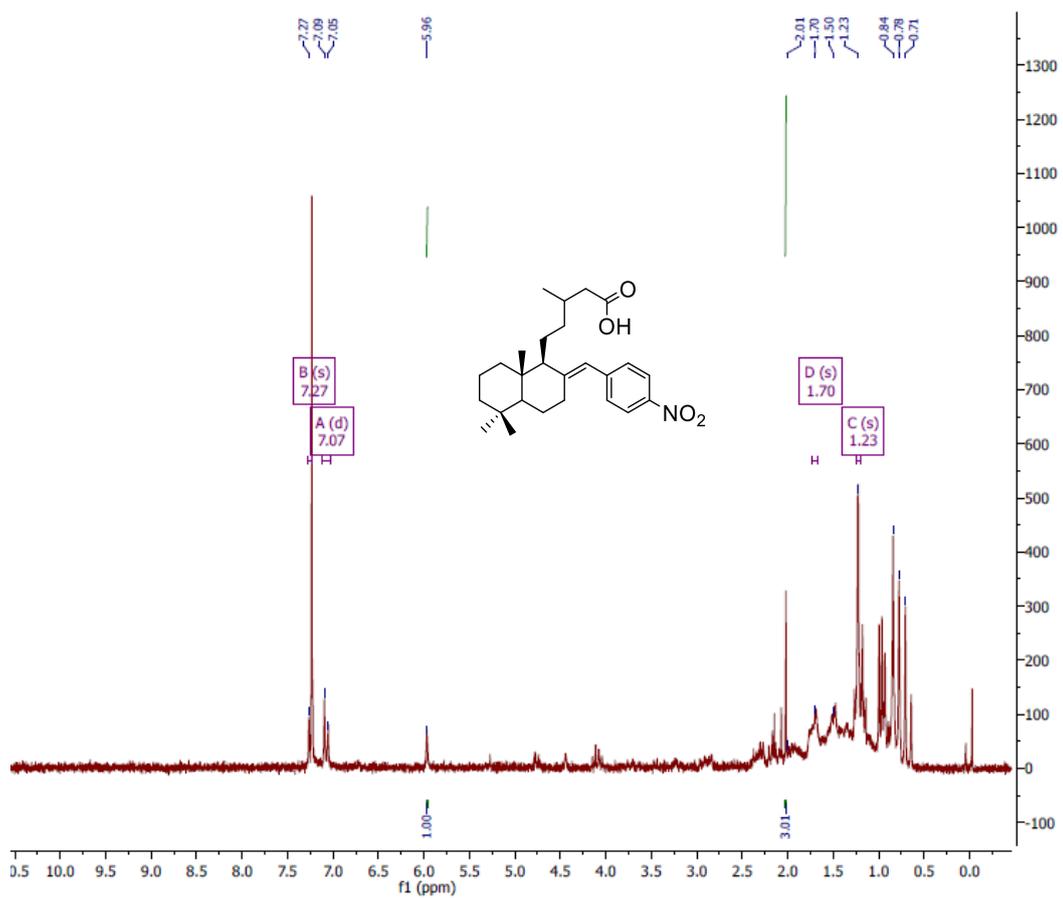


Figura VX – Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) do adulto de Heck 63g

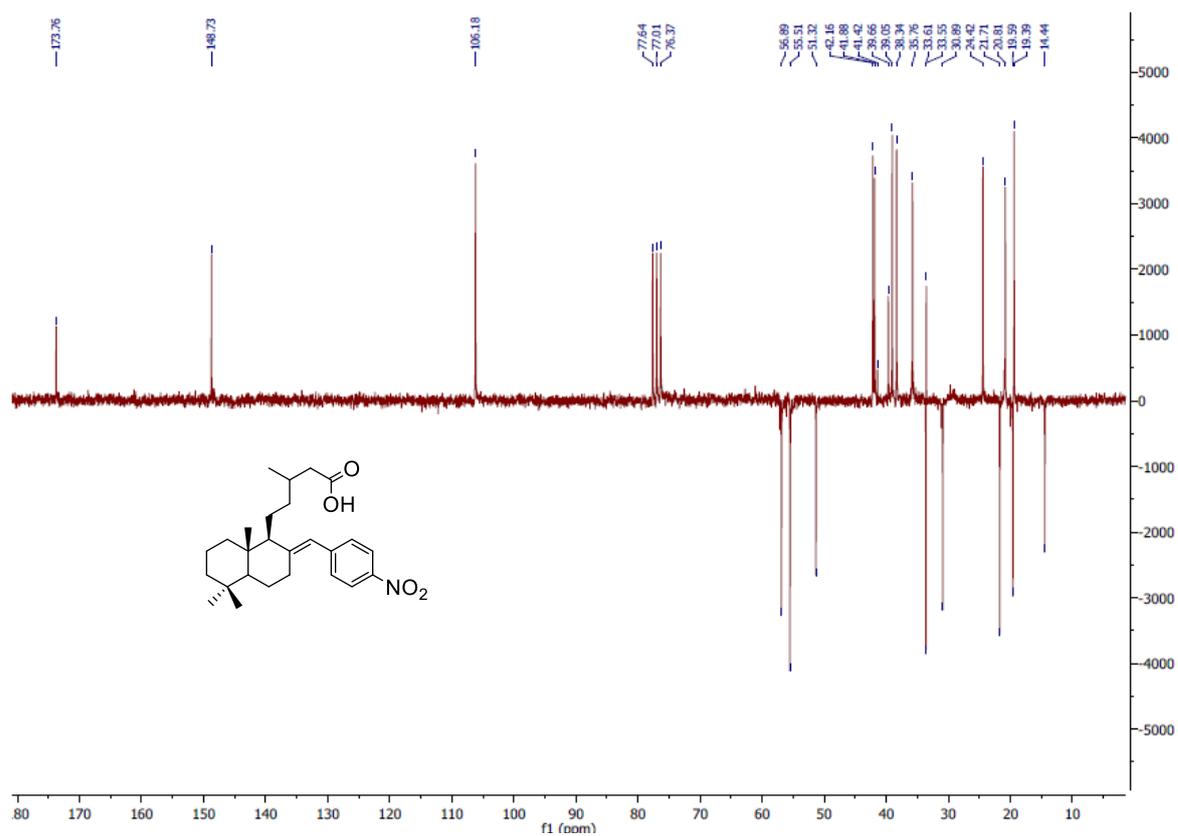


Figura X – Espectro de RMN ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3) do adulto de Heck **63g**

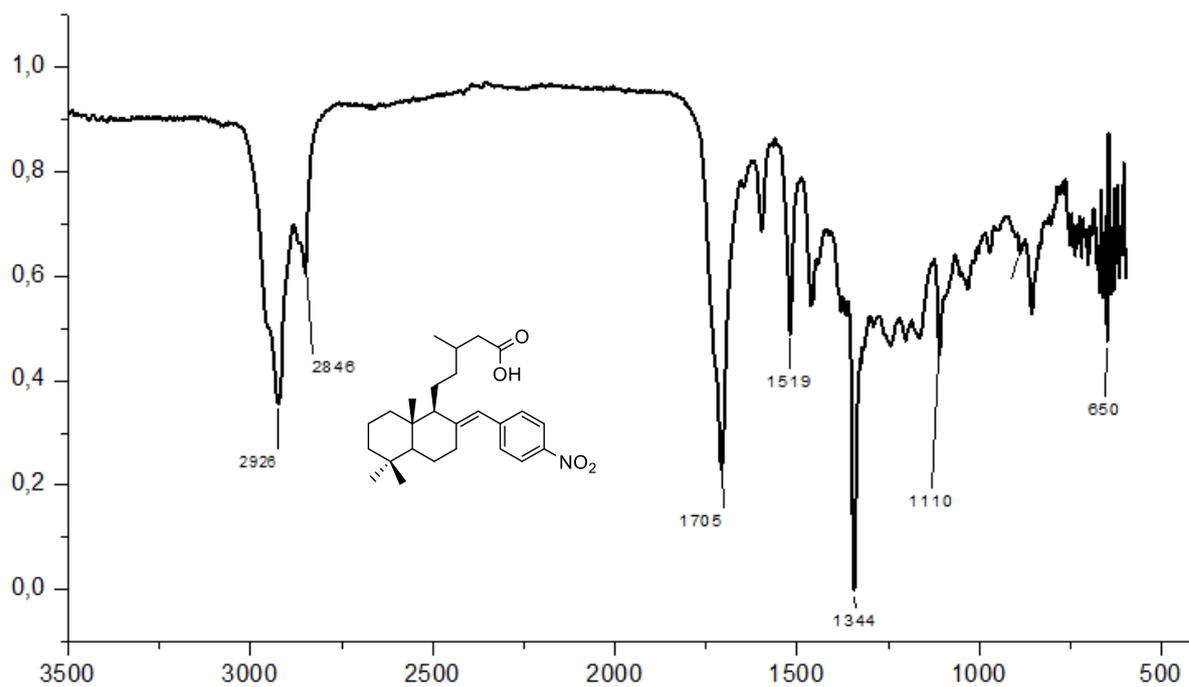


Figura XI – Espectro de IV (KBr) do adulto de Heck **63g**

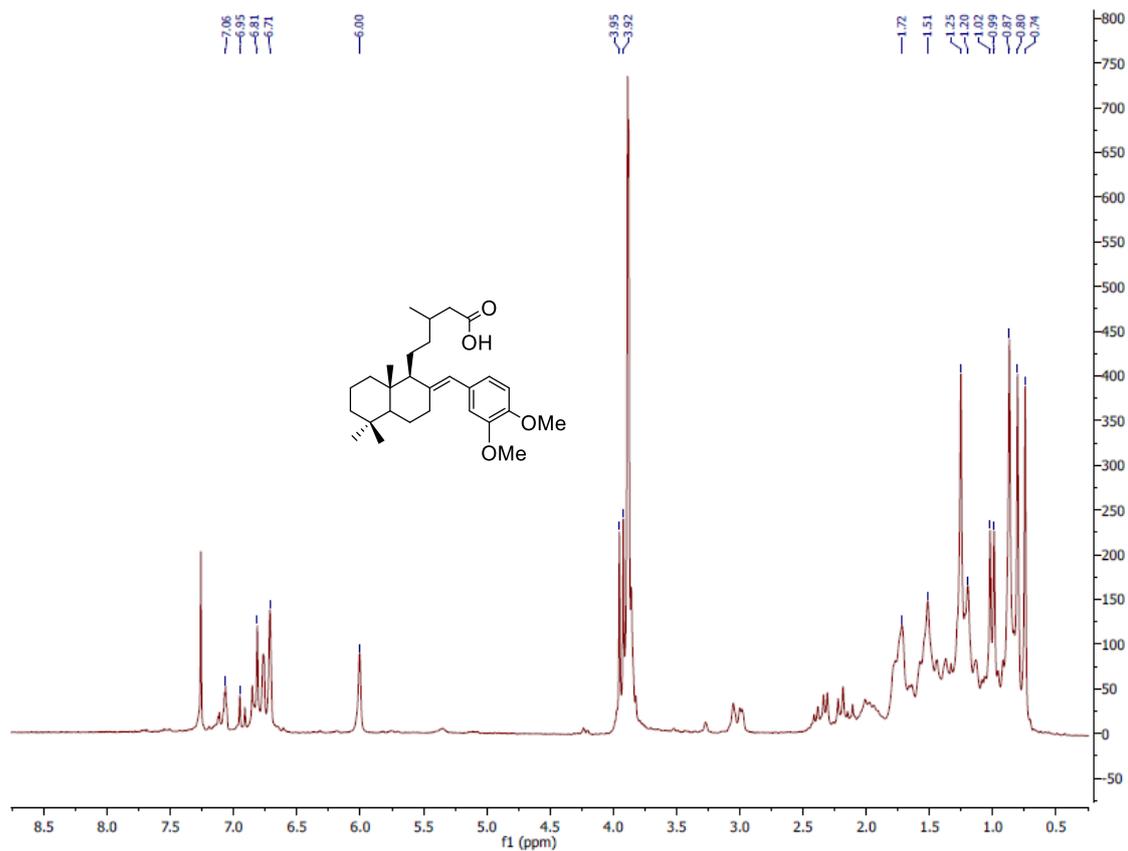


Figura XII – Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) do adulto de Heck **63i**

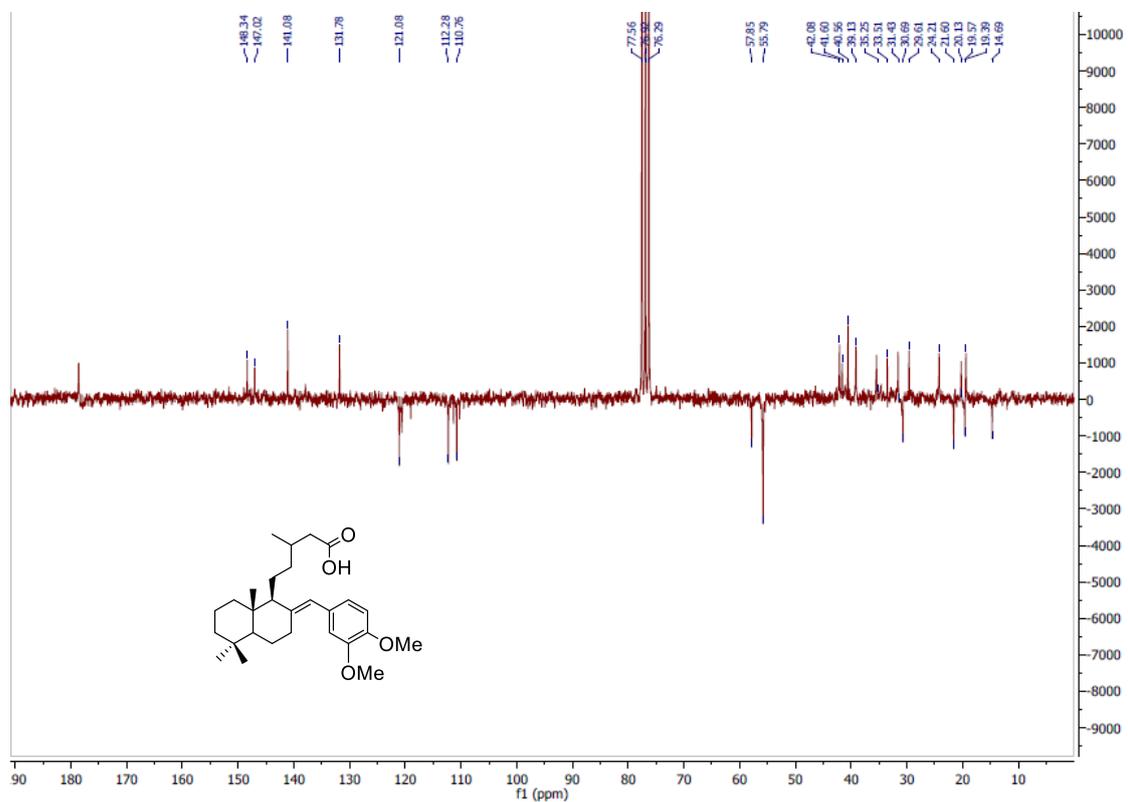


Figura XIII – Espectro de RMN ^{13}C (62,5MHz, CDCl_3) do adulto de Heck **63i**

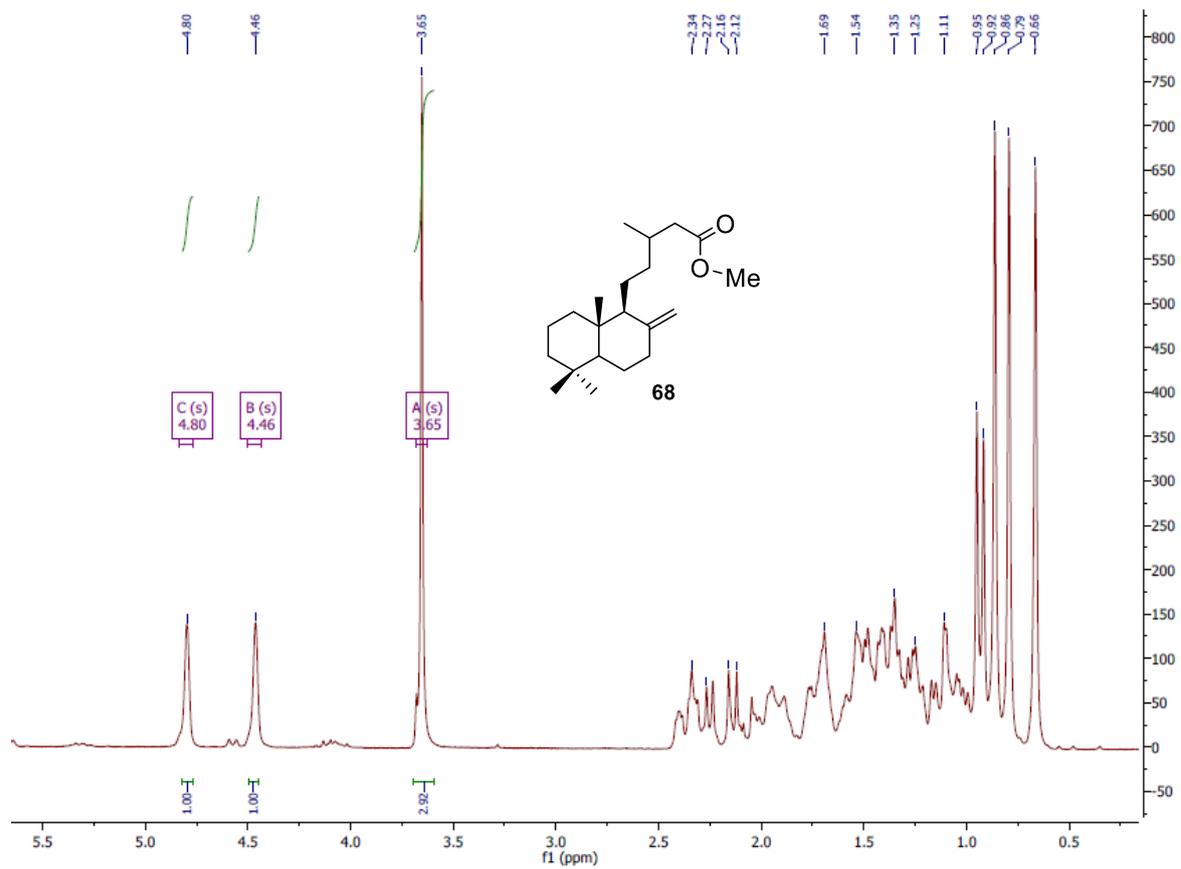


Figura XV - Espectro de RMN ¹H (500MHz , CDCl₃) do Labdenoato de Metila

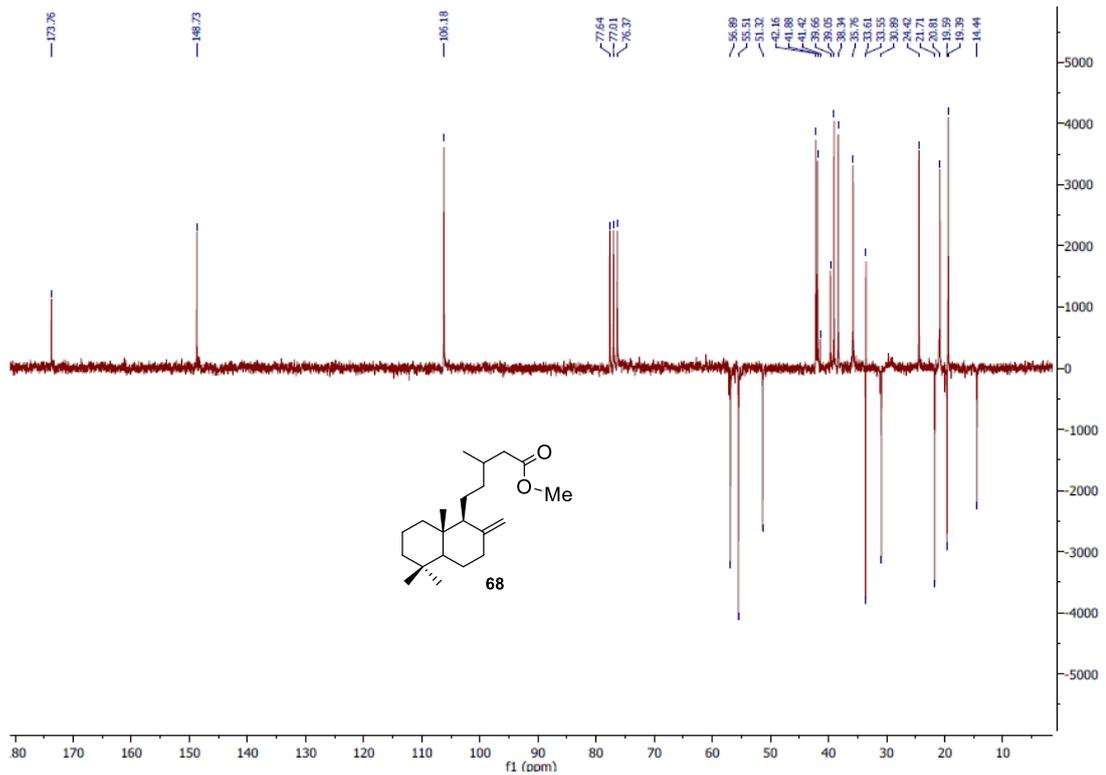


Figura XVI – Espectro de RMN ¹³C (125MHz) do labdenoato de metila **68**

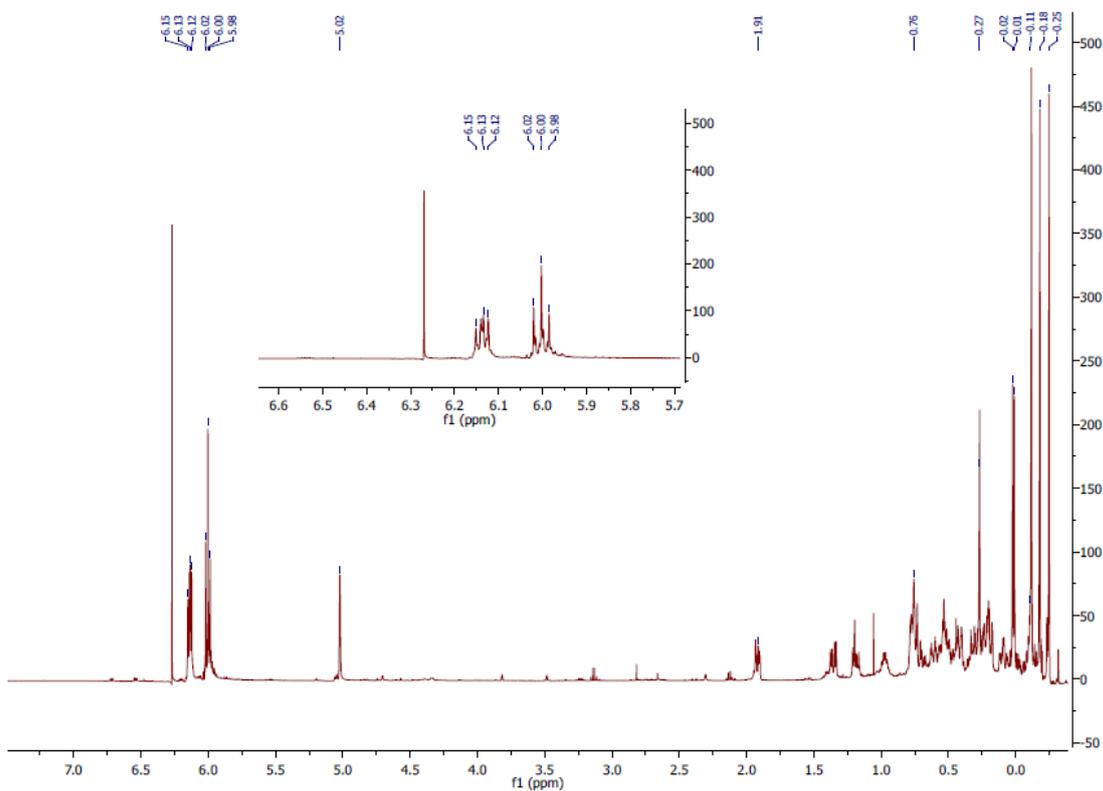


Figura XVII - Espectro de RMN ¹H (500MHz , CDCl₃) do adulto de Heck **68a**

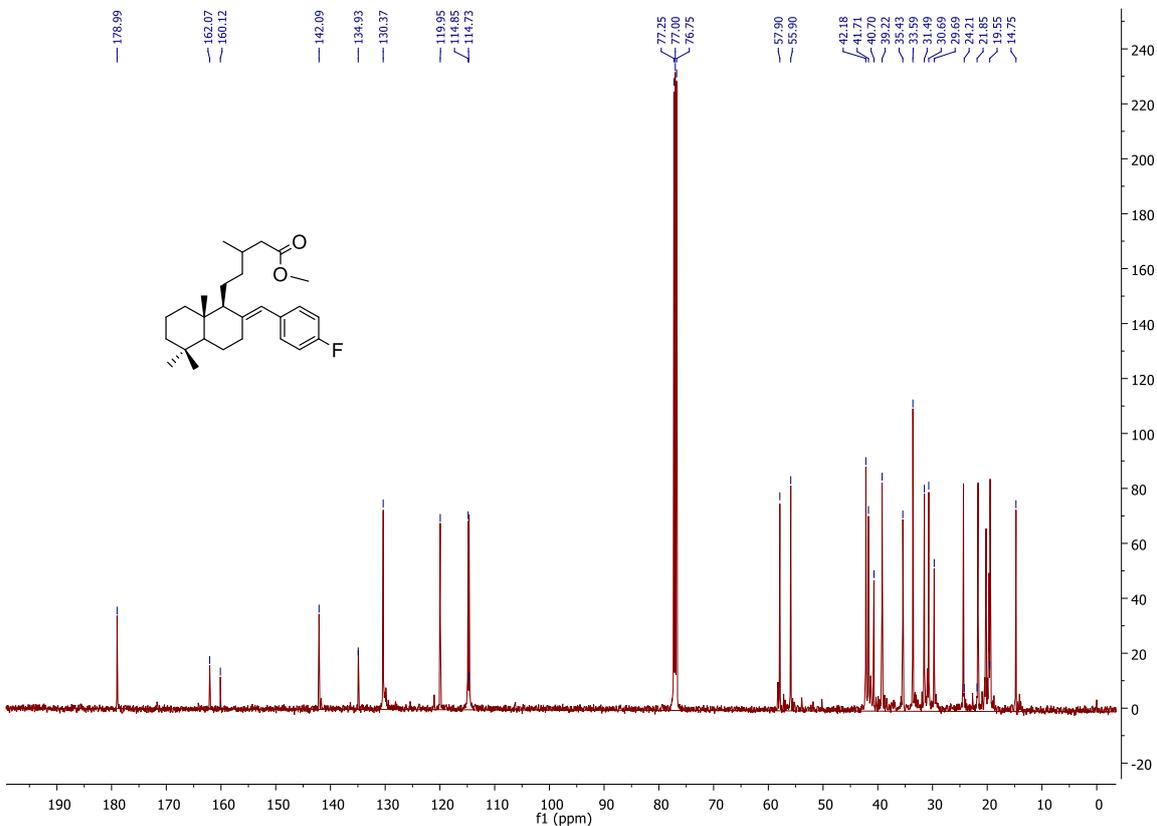


Figura XVII – Espectro de RMN ¹³C (62,5MHz, CDCl₃) do adulto de Heck **68a**

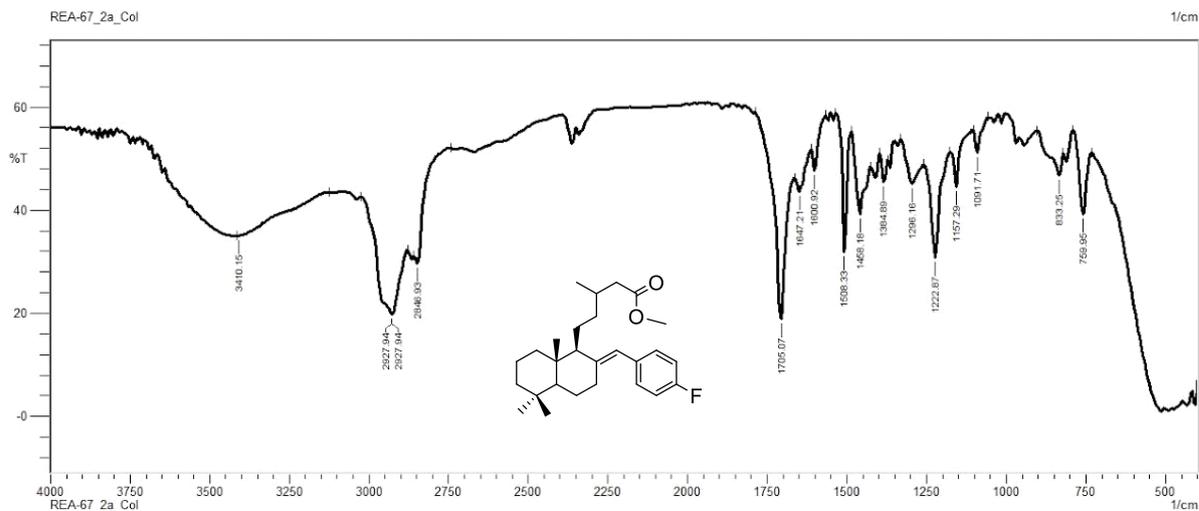


Figura XVX – Espectro de IV (KBr) do adulto de Heck 68a

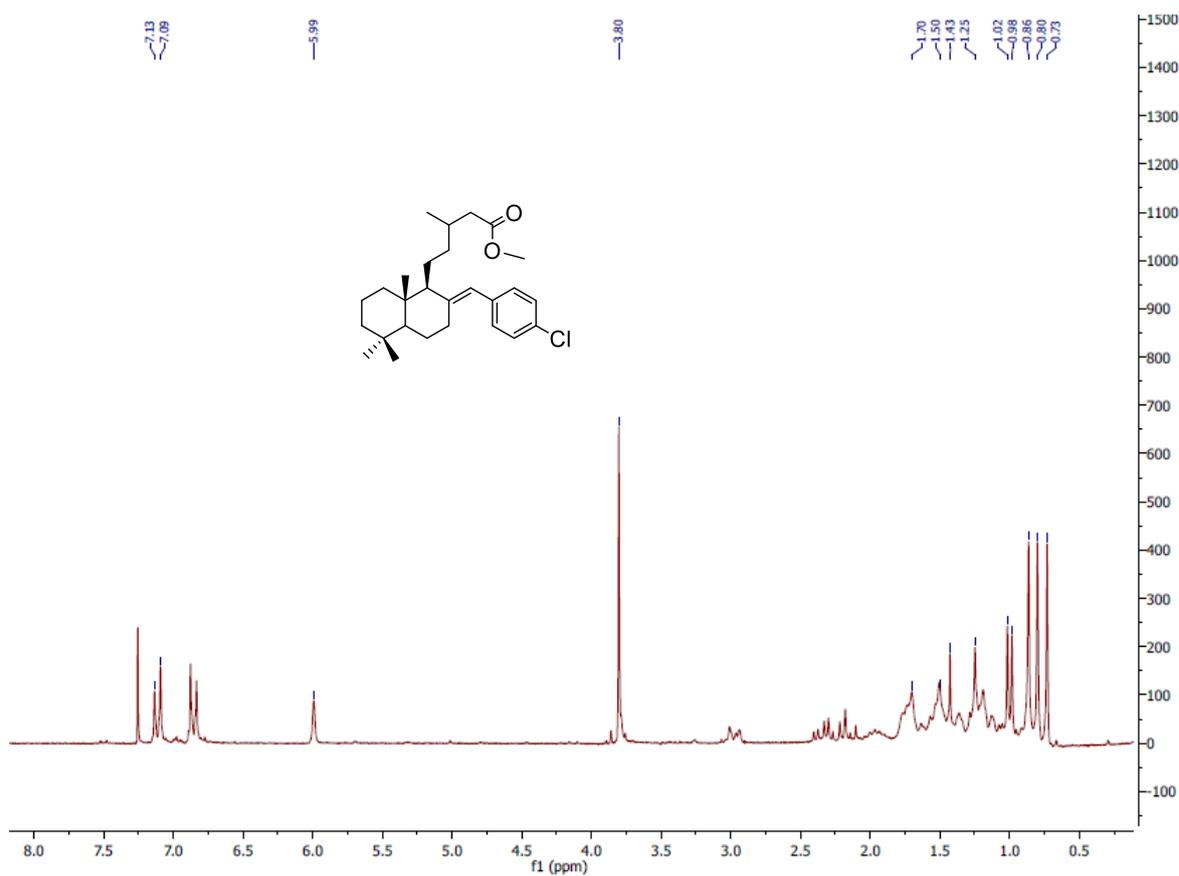


Figura XX - Espectro de RMN ¹H (500MHz, CDCl₃) do adulto de Heck 68b

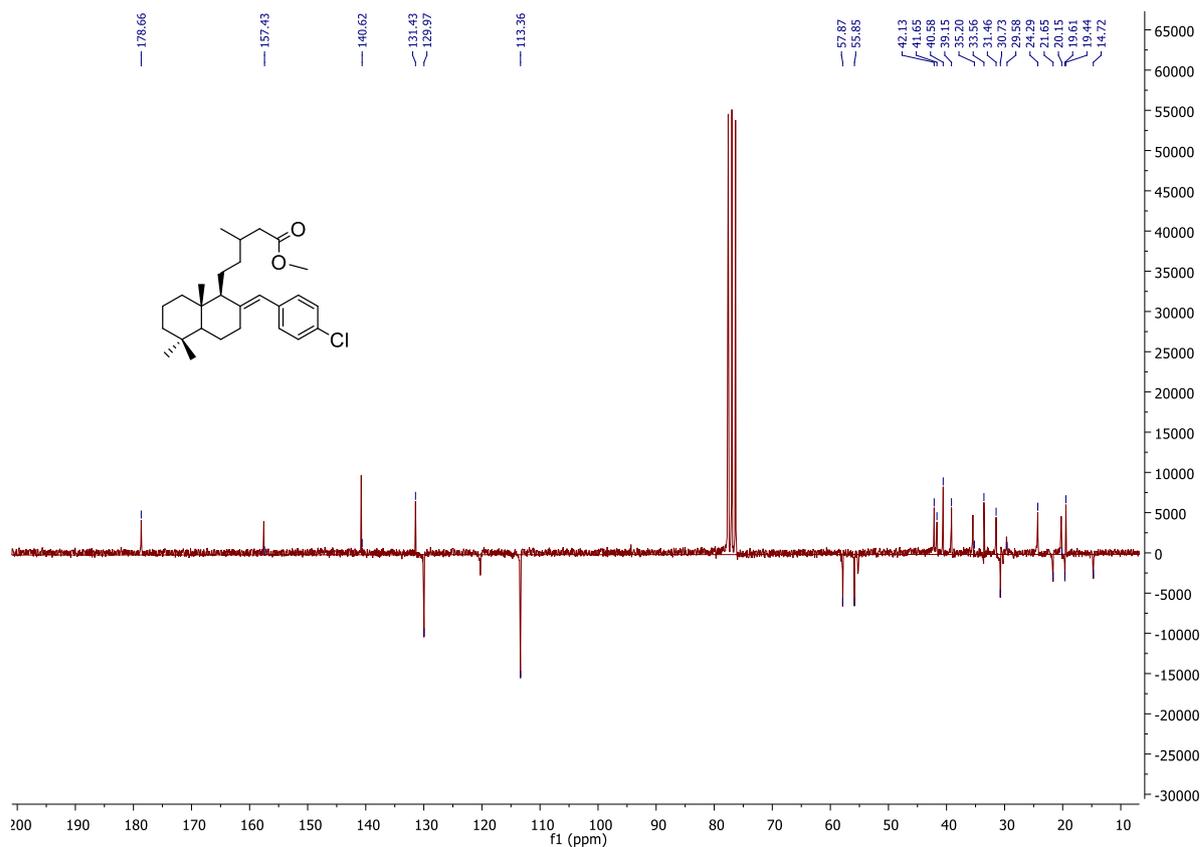


Figura XXI – Espectro de RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3) do adulto de Heck **68b**

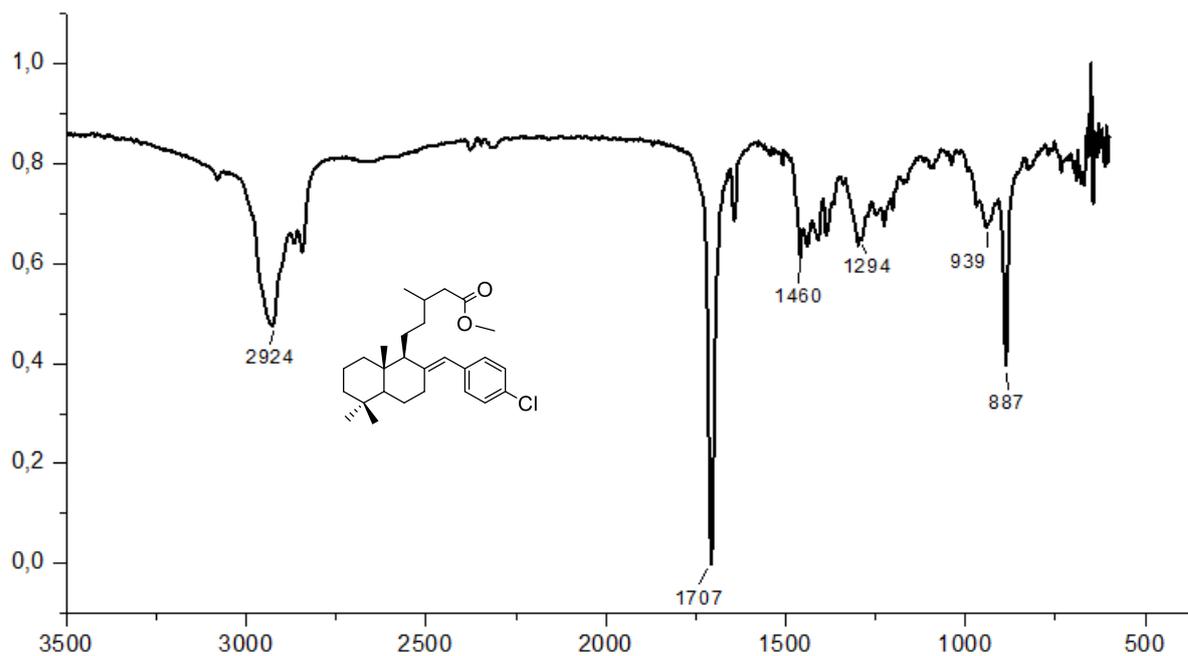


Figura XXII – Espectro de IV (KBr) do adulto de Heck **68b**

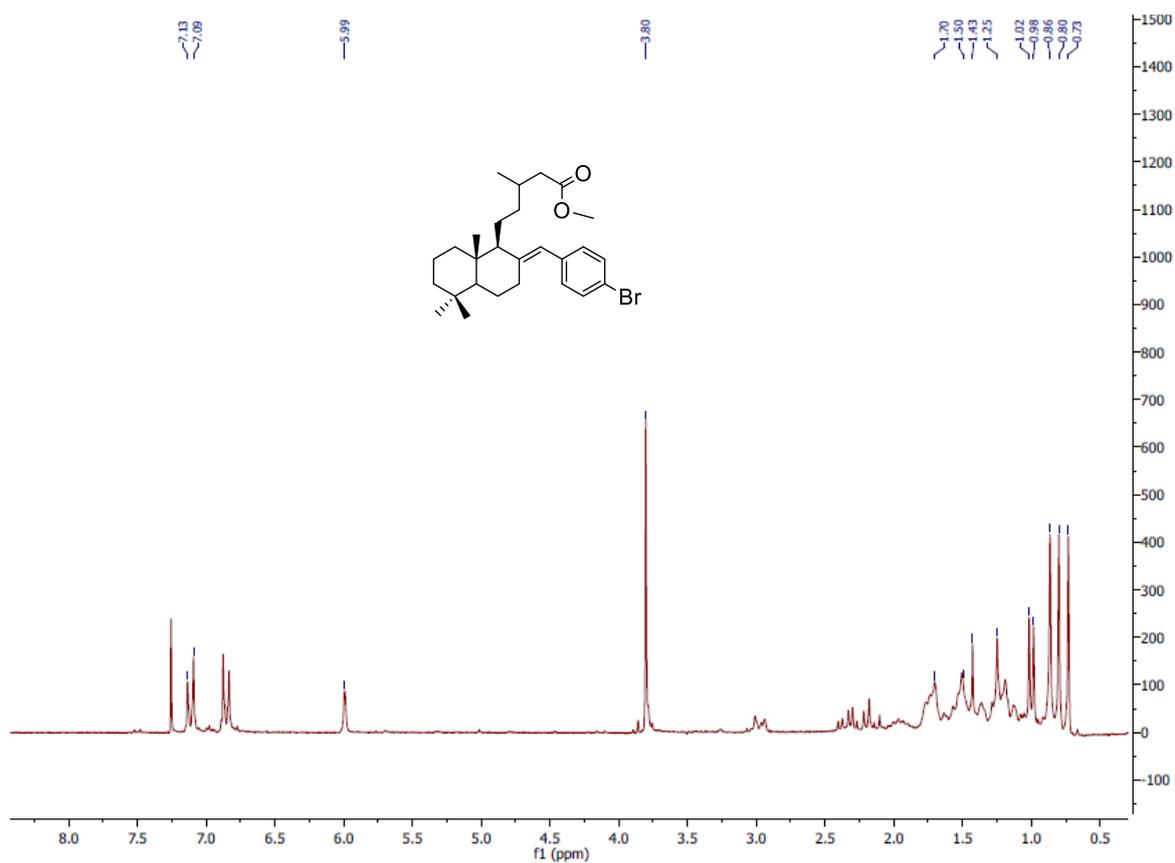


Figura XXIII - Espectro de RMN ¹H (500MHz , CDCl₃) do adulto de Heck **68c**

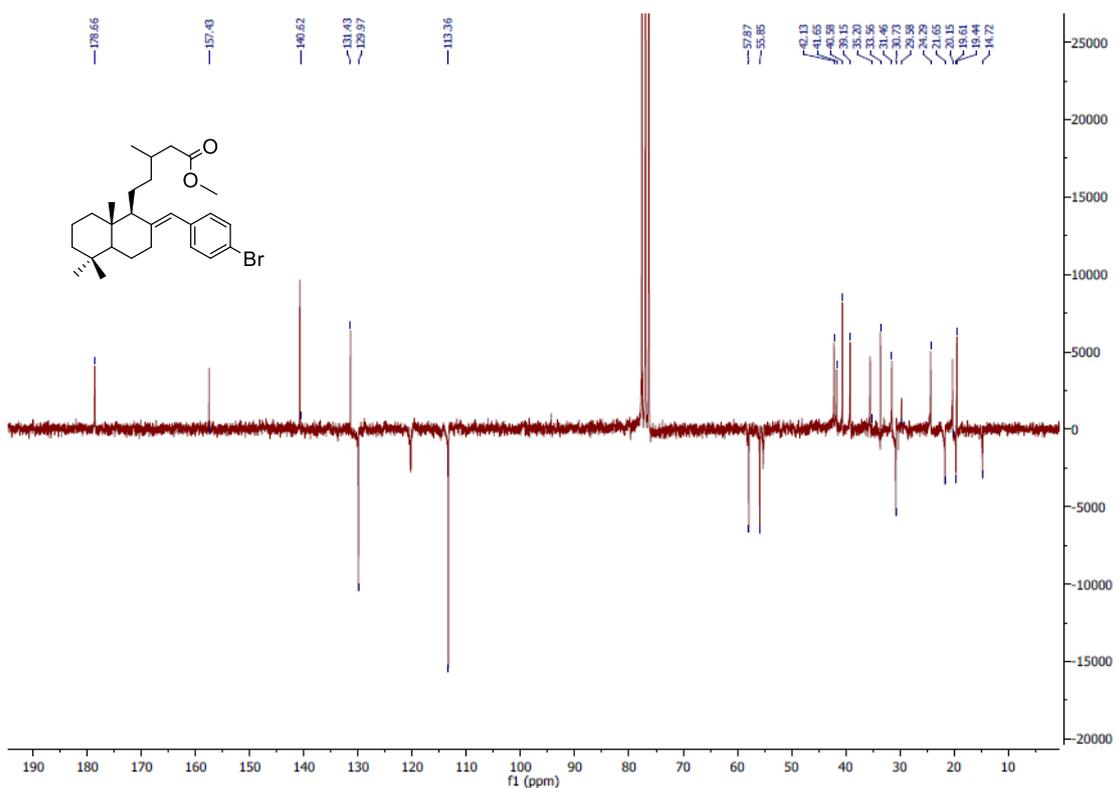


Figura XXIV – Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do adulto de Heck **68c**

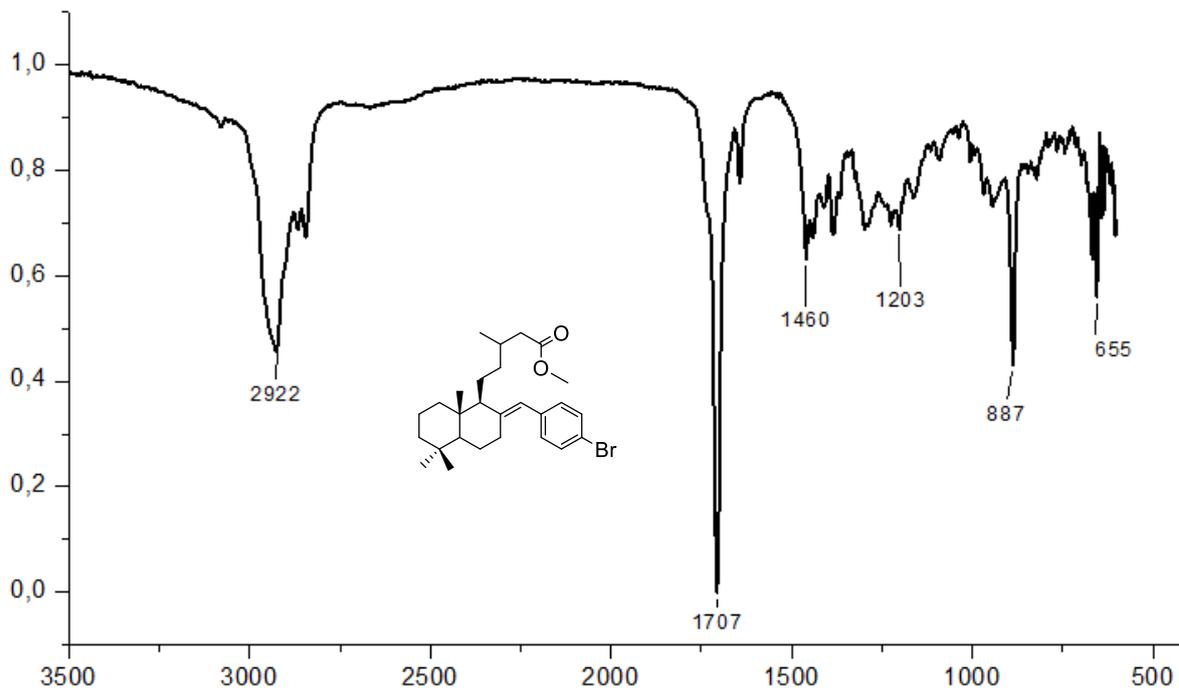


Figura XXVI – Espectro de IV (KBr) do adulto de Heck **63g**

