

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

**SÍNTESE DE OLEFINAS TRI- E TETRA-SUBSTITUÍDAS  
VIA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO CATALISADA POR  
PALÁDIO**

*Dissertação de Mestrado*

Carolina Menezes Nunes

Orientador: Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro

Porto Alegre, 12 de março de 2007.

*“O êxito consiste em alcançar algo que se deseja;  
a felicidade, em desejar o que se alcança.”*

Aos meus queridos e amados pais. Aos meus avós que me acolheram em sua casa, muito obrigada. Aos meus irmãos, Rafael e Fernando.

Ao meu amado, Juliano K. Gonçalves, pela força e dedicação.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para a realização desta dissertação. Em especial gostaria de agradecer:

Ao Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro pela dedicação e excelente orientação durante todo o trabalho.

Aos professores Günter Ebeling, Roberto Fernando de Souza, Valentin Costa, Paulo Schneider.

Aos professores Ângelo da Cunha Pinto, Antônio Luiz Braga e Jairton Dupont, por aceitarem fazer parte da banca examinadora desta dissertação.

A todos os professores e funcionários do Instituto de Química da UFRGS.

Ao CNPq pelo auxílio financeiro.

À colega Sabrina Nobre pelo apoio e amizade.

As colegas de laboratório Fernanda Bonella, Tatiana Michele e Daniela Steffens.

A Vanusa Lando, Priscila Silveira e Marcus Seferin.

Aos colegas do laboratório K102 e K110.

# TRABALHOS CIENTÍFICOS REALIZADOS DURANTE O PERÍODO

## 1. Trabalho completo em Anais de Congressos

- 1.1. Estratégias para síntese catalítica de compostos ariletílenos. 13 ° Congresso Brasileiro de Catálise e 3° Congresso de Catálise do Mercosul, 2005, Vol. 1, pág. 518-521, Foz do Iguaçu, Paraná.
- 1.2. Síntese de etilenos tri e tetra-substituídos via reação de acoplamento catalisada por paládio. 20° Simpósio Ibero-Americano de Catálise, 2006, CD, pág. 1-5, Gramado, Rio Grande do Sul.

## 2. Artigos

- 2.1. Nunes, C. M.; Steffens, D.; Monteiro, A. L. *Synlett*. **2007**, *1*, 103-106. Synthesis of Tri- and Tetrasubstituted Olefins by Palladium Cross-Coupling Reaction

<b>ÍNDICE DE EQUAÇÕES</b>	<b>iv</b>
<b>ÍNDICE DE ESQUEMAS</b>	<b>v</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>vii</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b>	<b>viii</b>
<b>GLOSSÁRIO</b>	<b>ix</b>
<b>RESUMO</b>	<b>x</b>
<b>RESUMO GRÁFICO</b>	<b>xi</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>xii</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 Objetivo.....	2
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>3</b>
2.1. Reações de Acoplamento.....	3
2.1.1. <i>Mecanismo de Reações de Acoplamento</i> .....	5
2.2. Reações de Bromação.....	6
2.3. Síntese de olefinas tri- e tetra-substituídas.....	8
<b>3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>19</b>
3.1. Materiais e reagentes.....	19
3.2. Métodos de Análise e Caracterização.....	19
3.3. Reação de Heck para síntese de arilolefinas.....	20
3.3.1. <i>Típica para o (E)-1, 2-difeniletano</i> .....	20
3.3.2. <i>Típica para o (E)-1-(p-nitrofenil)-2-feniletano</i> .....	21
3.4. Bromação de arilolefinas.....	21
3.4.1. <i>Típica para (E)-1, 2-difeniletano</i> .....	21
3.4.2. <i>Típica para (E)-1-(p-nitrofenil)-2-feniletano</i> .....	22
3.4.3. <i>Típica para triarilolefina: 1, 1, 2-trifeniletano</i> .....	22
3.4.4. <i>Típica para triarilolefina: (Z)-1-(p-nitrofenil)-1, 2-difeniletano</i> .....	23
3.4.5. <i>Típica para (E)-1-[4-(2-dimetilamino)etoxifenil]-1, 2-difeniletano</i> .....	24
3.5. Deidroalogenação de arilolefinas.....	25
3.5.1. <i>Típica para (E)-bromoestilbeno</i> .....	25

3.5.2. <i>Típica para (E)-1-bromo-1-(p-nitrofenil)-2-feniletano</i> .....	25
3.6. Síntese de ácidos arilborônicos.....	26
3.6.1. <i>Síntese do ácido borônico precursor do Tamoxifeno</i> .....	26
3.6.1.1. <i>Síntese do 1-bromo-4-[2-(dimetilamino)etoxi]benzeno</i> .....	27
3.6.1.2. <i>Síntese do Ácido 4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilborônico</i> .....	27
3.7. Síntese de tridroxiarilboratos de sódio.....	28
3.8. Síntese de olefinas tri- e tetra-substituídas via reação de acoplamento Suzuki.....	29
3.8.1. <i>Olefinas tri-substituída sintetizadas</i> .....	29
3.8.2. <i>Olefinas tetra-substituídas sintetizadas</i> .....	32
3.9. Síntese de olefinas tri- e tetra-substituídas via reação de acoplamento Negishi.....	33
3.9.1. <i>Reação de acoplamento Negishi com cloreto de etilzinco para síntese de olefina tri-substituída</i> .....	33
3.9.2. <i>Reação de acoplamento Negishi com cloreto de etilzinco para síntese de olefina tetra-substituída</i> .....	34
3.9.3. <i>Reação de acoplamento Negishi do (E)-bromoestilbeno com organozinco gerado in situ</i> .....	35
3.10. Reações de acoplamento Suzuki competitivas.....	36
3.10.1. <i>Reações Suzuki entre (E)-bromoestilbeno e diferentes ácidos arilborônicos</i> .....	36
3.10.2. <i>Reações Suzuki entre (E)-bromoestilbeno e diferentes tridroxiarilboratos de sódio</i> .....	36
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>38</b>
4.1. Síntese de olefinas tri- e tetra-substituídas via reação de acoplamento Suzuki.....	39
4.1.1. <i>Reação de Heck para síntese do (E)-1, 2-difeniletano e (E)-1-(p-nitrofenil)-2-feniletano</i> .....	39
4.1.2. <i>Bromação/Deidroalogenação</i> .....	40
4.1.3. <i>Otimização da reação Suzuki para o (E)-bromoestilbeno</i> .....	41
4.1.4. <i>Síntese de olefinas tri-substituídas via Suzuki</i> .....	44
4.1.5. <i>Síntese de olefinas tetra-substituídas via Suzuki</i> .....	47
4.2. Síntese de olefinas tri- e tetra-substituídas via reação de acoplamento Negishi.....	47

4.2.1. <i>Reação de acoplamento Negishi com cloreto de etilzinco para síntese de olefina tri-substituída</i> .....	47
4.2.2. <i>Reação de acoplamento Negishi com cloreto de etilzinco para síntese de olefina tetra-substituída</i> .....	50
4.2.3. <i>Reação de acoplamento Negishi do (E)-bromoestilbeno com organozinco gerado in situ</i> .....	51
4.3. Mecanismo de Acoplamento Suzuki, evidências.....	52
4.3.1. <i>Reações Suzuki entre (E)-bromoestilbeno com diferentes ácidos arilborônicos</i> .....	53
4.3.2. <i>Reações Suzuki entre (E)-bromoestilbeno com diferentes tridroxiarilboratos de sódio</i> .....	54
4.3.3. <i>Análises de espectrometria de massa com ionização por spray de elétrons (ESI-MS)</i> .....	55
4.4. Considerações Finais.....	59
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	<b>64</b>
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>65</b>
<b>7 ANEXOS</b> .....	<b>68</b>



## ÍNDICE DE EQUAÇÕES:

<b>Equação 1.....</b>	<b>6</b>
<b>Equação 2.....</b>	<b>6</b>
<b>Equação 3.....</b>	<b>8</b>
<b>Equação 4.....</b>	<b>10</b>
<b>Equação 5.....</b>	<b>12</b>
<b>Equação 6.....</b>	<b>17</b>
<b>Equação 7.....</b>	<b>22</b>
<b>Equação 8.....</b>	<b>23</b>
<b>Equação 9.....</b>	<b>24</b>
<b>Equação 10.....</b>	<b>27</b>
<b>Equação 11.....</b>	<b>33</b>
<b>Equação 12.....</b>	<b>34</b>
<b>Equação 13.....</b>	<b>43</b>
<b>Equação 14.....</b>	<b>46</b>
<b>Equação 15.....</b>	<b>49</b>
<b>Equação 16.....</b>	<b>58</b>
<b>Equação 17.....</b>	<b>58</b>

## ÍNDICE DE ESQUEMAS:

<b>Esquema 1.</b> Reação geral de acoplamento.....	3
<b>Esquema 2.</b> Mecanismo geral das reações de acoplamento.....	5
<b>Esquema 3.</b> Ataque anti do brometo ao íon bromônio.....	7
<b>Esquema 4.</b> Síntese de (Z)-4-Hidroxitamoxifeno através de protocolo McMurry.....	9
<b>Esquema 5.</b> Síntese não-estereosseletiva do Tamoxifeno.....	10
<b>Esquema 6.</b> Síntese do 1, 2-difenil-1-( <i>p</i> -metoxifenil)buteno.....	11
<b>Esquema 7.</b> Síntese do Panomifeno.....	12
<b>Esquema 8.</b> Mecanismo da reação de acoplamento em três componentes.....	13
<b>Esquema 9.</b> Síntese de olefinas tetra-substituídas via carbometalação/ acoplamento.....	14
<b>Esquema 10.</b> Etapas para formação do (Z)-Tamoxifeno a partir do triarilenol.....	14
<b>Esquema 11.</b> Síntese de olefinas tetra-substituídas via reação de acoplamento Kumada-Corriu.....	15
<b>Esquema 12.</b> Obtenção de olefinas tri-substituídas a partir de acoplamento Stille seguida por acoplamento Negishi.....	16
<b>Esquema 13.</b> Síntese de olefinas tri e tetra-substituída a partir de compostos ( <i>E</i> )-1,2-dibromo vinílicos.....	16
<b>Esquema 14.</b> Síntese de olefinas tetra-substituídas a partir do bromotrifeniletano via Suzuki.....	17
<b>Esquema 15.</b> Síntese de olefinas tri-e tetra-substituídas a partir de alcinos.....	18
<b>Esquema 16.</b> Reação de Heck para síntese de arilolefinas.....	20
<b>Esquema 17.</b> Bromação de arilolefinas.....	21
<b>Esquema 18.</b> Deidroalogenação de arilolefinas.....	25
<b>Esquema 19.</b> Síntese dos ácidos arilborônicos.....	26
<b>Esquema 20.</b> Síntese do Ácido 4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilborônico.....	27
<b>Esquema 21.</b> Síntese de tridroxiarilboronatos de sódio.....	28
<b>Esquema 22.</b> Síntese de olefinas tri-substituídas via Suzuki.....	29
<b>Esquema 23.</b> Síntese de olefinas tetra-substituídas via Suzuki.....	32
<b>Esquema 24.</b> Síntese de olefinas tri-substituídas via Negishi com organozinco gerado <i>in situ</i> .....	35

<b>Esquema 25.</b> Reação de Heck.....	39
<b>Esquema 26.</b> Bromação/deidroalogenação para o <i>trans</i> -estilbeno.....	40
<b>Esquema 27.</b> Bromação/deidroalogenação para o <i>trans-p</i> -nitroestilbeno.....	40
<b>Esquema 28.</b> Reações competitivas do ( <i>E</i> )-bromoestilbeno com $\alpha$ - e $\beta$ -bromoestireno.....	43
<b>Esquema 29.</b> Síntese do ( <i>E</i> )-1-( <i>p</i> -metoxifenil)-1, 2-difeniletano diretamente a partir do <i>meso</i> -1, 2-dibromo-1, 2-difeniletano.....	44
<b>Esquema 30.</b> Acoplamento Suzuki para ácidos alquilborônicos.....	46
<b>Esquema 31.</b> Síntese de olefinas tetra-substituídas.....	47
<b>Esquema 32.</b> Protocolo Negishi para síntese de olefina tri-substituída a partir de organozinco gerado <i>in situ</i> .....	52
<b>Esquema 33.</b> Caminhos propostos para etapa de transmetalção.....	54
<b>Esquema 34.</b> Reações Suzuki realizadas para análise no ESI-MS no modo negativo.....	57
<b>Esquema 35.</b> Síntese regiosseletiva do ( <i>Z</i> )-Tamoxifeno.....	60
<b>Esquema 36.</b> Desenvolvimento de novas moléculas tri- e tetra-substituídas a partir do <i>p</i> -nitroestilbeno.....	62
<b>Esquema 37.</b> Formação do <i>p</i> -estilbenol.....	63

## ÍNDICE DE FIGURAS:

<b>Figura 1.</b> Estrutura do (Z)-Tamoxifeno e similares.....	2
<b>Figura 2.</b> Estrutura do Panomifeno.....	11
<b>Figura 3.</b> Produtos formados pelo acoplamento em três componentes entre o 4-iodotolueno, 1-fenilpropino e o ácido fenilborônico.....	13
<b>Figura 4.</b> Metodologia proposta para síntese de olefinas tri- e tetra-substituídas.....	38
<b>Figura 5.</b> Efeito dos substituintes no ácido arilborônico <i>p</i> - $\text{XC}_6\text{H}_4\text{B}(\text{OH})_2$ (X= MeO, Me, H, Cl, $\text{CF}_3$ ).....	53
<b>Figura 6.</b> Esquema da transmetalção com ácido <i>p</i> -metoxifenilborônico.....	54
<b>Figura 7.</b> Efeito dos substituintes no tridroxiarilboronato <i>p</i> - $\text{XC}_6\text{H}_4\text{B}(\text{OH})_3^- \text{Na}^+$ (X= MeO, H, Cl).....	55
<b>Figura 8.</b> Estruturas detectadas nas análises de ESI-MS no modo negativo de reações de acoplamento cruzado Suzuki catalisadas por paládio.....	56

## ÍNDICE DE TABELAS:

<b>Tabela 1.</b> Otimização da reação Suzuki do ( <i>E</i> )-bromoestilbeno com ácido <i>p</i> -metoxifenilborônico.....	41
<b>Tabela 2.</b> Acoplamento Suzuki do ( <i>E</i> )-bromoestilbeno com diferentes ácidos arilborônicos.....	44
<b>Tabela 3.</b> Variação do catalisador no acoplamento Negishi do ( <i>E</i> )-bromoestilbeno.....	48
<b>Tabela 4.</b> Otimização da reação Negishi para o catalisador Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	49
<b>Tabela 5.</b> Otimização da reação Negishi para o bromotrifeneteno.....	50
<b>Tabela 6.</b> Análise por ESI-MS da reação Suzuki com diferentes compostos de boro.....	58

## **GLOSSÁRIO:**

Ar: arila

Bu: butila

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

*p*-toluil BINAP: 2, 2'-bis(di-*p*-toluilfosfino)-1,1'-bisnaftila

CG: cromatografia gasosa

CG-EM: cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

Cy: cicloexila

dba: dibenzilidenoacetona

DMA: dimetilacetamida

DMF: dimetilformamida

dppe: 1, 2-bis(difenilfosfino)etano

dppb: 1, 2-bis(difenilfosfino)butano

dppp: 1, 2-bis(difenilfosfino)propano

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

Et: etila

IV: espectroscopia de infravermelho

Me: metila

MeO: metoxila

RMN: ressonância magnética nuclear

Ph: fenila

THF: tetraidrofurano

X: halogênio

## RESUMO

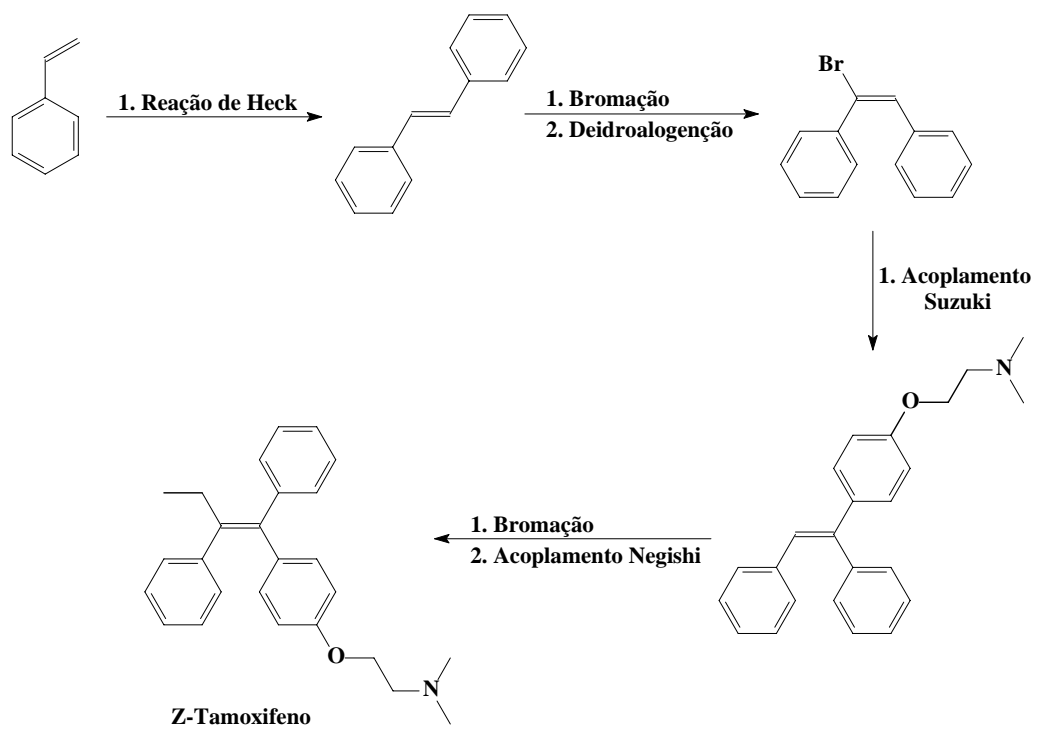
A síntese estereosseletiva de olefinas tri- e tetra-substituídas é um desafio para química orgânica. Especialmente porque em vários casos a atividade biológica depende da configuração da olefina, e a síntese destas não é simples. Como é o caso do Tamoxifeno, onde somente o isômero (*Z*) possui atividade antiestrogênica, sendo largamente usado no tratamento do câncer. Nesse trabalho desenvolveu-se uma metodologia de baixo custo e eficiente para síntese catalítica de olefinas tri- e tetra-substituídas.

Na primeira parte desse trabalho utilizou-se a reação de Heck para síntese do *trans*-estilbeno, material de partida. O *trans*-estilbeno foi convertido a (*E*)-bromoestilbeno por uma seqüência de reações de bromação/ deidroalogenação. Então, utilizou-se a reação de acoplamento Suzuki com ácidos arilborônicos, em temperatura ambiente e baixas quantidades de paládio (0,5mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>), para a formação de estruturas (*E*)-1-aryl-1, 2-difeniletanos com altos rendimentos (81-98%) e regioseletividade (*E:Z*=97:3). A bromação do trifeniletano gerou diretamente o bromotrifeniletano, sendo possível então, aplicar o mesmo protocolo Suzuki da síntese de olefinas tri-substituídas para a síntese de olefinas tetra-substituídas com altos rendimentos (88-90%).

Sob as mesmas condições da reação Suzuki não foi possível o acoplamento com ácidos alquilborônicos. Entretanto, o grupo alquila pode ser inserido à molécula através do protocolo Negishi com condições brandas de reação e rendimento de 90% para a reação do (*E*)-bromoestilbeno com cloreto de etilzinco. Também foi possível o acoplamento Negishi do (*E*)-bromoestilbeno com outros compostos organozinco, benzila ou butila, gerados *in situ*. Para síntese de olefinas tetra-substituídas a reação Negishi foi otimizada através do bromotrifeniletano e obteve-se a olefina 1, 2, 2-trifenil-1-buteno com 91% de rendimento.

Para a síntese do (*Z*)-Tamoxifeno o protocolo foi aplicado com sucesso e a olefina tetra-substituída foi sintetizada em seis etapas com rendimento global de 34%, a partir de estireno. A metodologia apresentada para síntese catalítica de olefinas tri- e tetra-substituídas possui condições brandas de reação e uma baixa concentração do precursor catalítico quando comparado com protocolos da literatura.

## RESUMO GRÁFICO





## ABSTRACT

The stereoselective synthesis of tri- and tetra-substituted olefins is a challenge to organic chemistry. In several cases, the biological activity depends on the olefin configuration, and their synthesis is not yet straightforward. For instance in the case of Tamoxifen, only the (*Z*)-isomer has antiestrogenic activity being extensively used in cancer treatment. In this work we have developed a low cost and efficient methodology for catalytic synthesis of tri- and tetra-substituted olefins.

Initially we employed a Heck reaction for the synthesis of *trans*-stilbene as start material. The latter was converted to (*E*)-bromostilbene by a bromination/dehydrobromination sequence. Thereafter, we used Suzuki cross-coupling reactions with arylboronic acids, at ambient temperature and with low loadings of Pd catalyst precursor, to afford selectively (*E*)-1-aryl-1,2-phenylethenes in high yields (81-98%). Bromination of triphenylethene afforded directly the bromotriphenylethene which also underwent coupling reactions with arylboronic acids under mild conditions to afford tetra-substituted olefins (88-90% yield).

Under the same conditions of cross-coupling the Suzuki reaction didn't occur for coupling with alkylboronic acids. However, the alkyl group could be introduced using a Pd-catalyzed Negishi coupling protocol under mild conditions and in 90% yield via the reaction of (*E*)-bromostilbene with ethylzinc chloride. Additionally, a Negishi coupling of (*E*)-bromostilbene was possible with others organozinc compounds, benzyl and butyl substituents, generated in situ. For the synthesis of tetra-substituted olefins a Negishi reaction was optimized by use bromotriphenylethene and afforded 1, 2, 2-triphenyl-1-butene as olefin in 91% yield.

For the synthesis of (*Z*)-Tamoxifen the protocol was applied with success and a tetra-substituted olefin was synthesized in six steps in a 34% global yield, starting from styrene. The synthetic methodology for catalytic synthesis of tri- and tetra-substituted olefins applied operate under mild conditions using low loadings of Pd catalyst precursor when we compare with the literature protocols.

# 1. INTRODUÇÃO

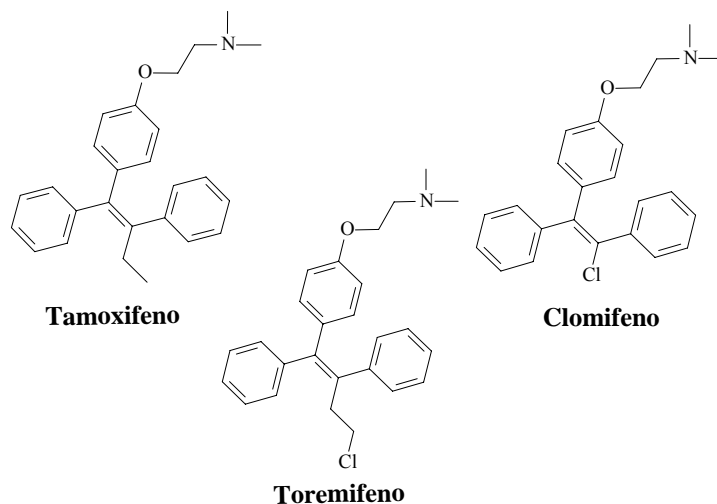
---

A síntese estereosseletiva de olefinas tri- e tetra-substituídas é um desafio para química orgânica. Especialmente porque em vários casos a atividade biológica depende da configuração da olefina, e a síntese destas não é simples. Como é o caso do Tamoxifeno, onde somente o isômero Z possui atividade antiestrogênica, sendo largamente usado no tratamento do câncer.

O (Z)-Tamoxifeno é uma medicação utilizada no tratamento de câncer de seio, por interferir na atividade do hormônio estrogênio, sendo modulador seletivo de receptores de estrogênio (SERM). Esse medicamento é recomendado para casos avançados de câncer e também para a sua prevenção em mulheres com grandes riscos de vir a desenvolver a doença. O Tamoxifeno está no mercado há cerca de 20 anos, comercialmente é vendido na forma de citrato como Novaldex<sup>®</sup>, e vem sendo estudado seu benefício no tratamento de outros tipos de câncer. Este serve como regulador do hormônio estrogênio, obtendo-se resultados muito favoráveis para pacientes num estágio inicial de câncer. O hormônio estrogênio promove o crescimento das células cancerígenas enquanto que o Tamoxifeno trabalha contra os efeitos desse hormônio nas células, ligando-se aos receptores de estrogênio (ER). Por isso, é chamado de “antiestrogênio”. Foi comprovado que além do tratamento contra o câncer o paciente também obtém outros benefícios, como: redução do nível do colesterol, dos efeitos da menopausa e da perda de cálcio dos ossos. Pesquisas recentes mostram que esse medicamento reduz o risco de ataque cardíaco e angina em mulheres que o utilizam.<sup>1,2</sup>

Outras moléculas com estrutura similar (Figura 1), tais como Toremifeno, Clomifeno e o Raloxifeno, vêm sendo pesquisadas cada vez mais pelo seu reconhecido potencial como fármaco. O Toremifeno foi liberado para o uso apenas para mulheres que possam vir a ter metastase, ele age como o Tamoxifeno, como modulador seletivo de receptores estrogênio, não deixando as células cancerígenas se desenvolverem. O Raloxifeno é um fármaco com ação no tratamento da osteoporose (perda de cálcio nos ossos) na fase pós-menopausa, porém essa droga ainda não foi liberada pela agência regulatória norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) para o uso, encontrando-se assim em estudo.<sup>3,4</sup> O Clomifeno

ajuda a regular os hormônios, sendo usado no tratamento de síndrome de ovários policísticos e no tratamento de outros problemas que interferem na fertilidade.



**Figura 1.** Estrutura do (Z)-Tamoxifeno e similares.

A síntese dos compostos citados tem sido muito estudada, pela importância dessas novas drogas para o tratamento de doenças graves, como o câncer. Cabe aqui ressaltar que para a maioria dessas moléculas, como é o caso da molécula do Tamoxifeno e do Toremifeno apenas um dos isômeros possui atividade biológica.<sup>3</sup> Contudo, ainda procura-se por uma rota sintética eficiente, com condições brandas de reação, bons rendimentos e regiosseletividade para esses compostos.

Na literatura, estudos recentes envolvem principalmente reações de acoplamento catalisadas por metais de transição que são ferramentas indispensáveis na química orgânica sintética e têm sido intensamente estudadas por representarem métodos versáteis de formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo.<sup>5</sup>

### 1.1. OBJETIVO:

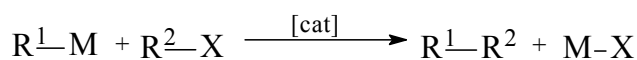
O presente trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de uma metodologia eficiente e simples para síntese catalítica de olefinas tri- e tetra-substituídas utilizando-se estireno, composto industrial e barato, como substrato base. Para isso propõem-se uma rota sintética com etapas de bromação/ deidroalogenação e reações de acoplamento para síntese total e regiosseletiva do (Z)-Tamoxifeno. Para síntese catalítica dessas substâncias são utilizadas reações de acoplamento Suzuki e Negishi. Além disso, nesse trabalho realizou-se um estudo da natureza dos compostos de boro na reação Suzuki.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

---

### 2.1. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO:

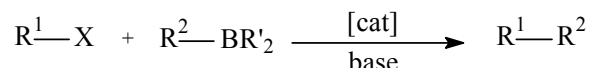
As reações de acoplamento são muito utilizadas por ser um método direto e geral para a formação de ligações carbono-carbono. Essas reações podem ser descritas de uma maneira geral como mostrado no Esquema 1 abaixo, onde reage um composto organometálico e um haleto orgânico. Na equação, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são grupos carbono (aril, alquênil, vinil, alquil), X é um átomo de halogênio ou heteroátomo relacionado como grupo de saída e M um metal.<sup>6</sup> Os acoplamentos diferenciam-se pelo composto organometálico utilizado.



**Esquema 1.** Reação geral de acoplamento.

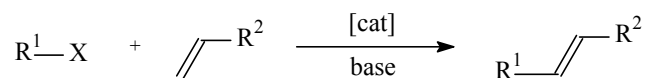
São conhecidas diversas reações de acoplamento, como: acoplamento Suzuki, acoplamento de Heck, acoplamento de Negishi, acoplamento de Stille, acoplamento de Sonogashira, acoplamento de Kumada-Corriu. Abaixo, estão apresentadas as reações de acoplamento de uma maneira geral, mostrando que cada uma se diferencia pelo composto organometálico usado.

- Acoplamento Suzuki: entre um haleto orgânico e um organoboro.



As reações de acoplamento Suzuki possuem como vantagens a flexibilidade dos ácidos borônicos quanto aos diferentes grupos funcionais agregados à molécula, além do uso de condições brandas de reação, obtendo-se produtos com bons rendimentos e seletividade. Essas reações são usadas em geral com pequenas quantidades de catalisadores de paládio ou níquel, com ou sem ligantes. Suas limitações estão na toxicidade dos complexos de níquel e a dificuldade de purificação dos ácidos borônicos.

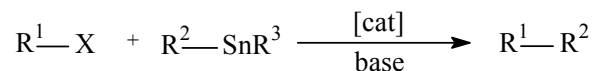
- Acoplamento Heck: entre um haleto orgânico e olefinas.



O acoplamento Heck também possui bons rendimentos e seletividade, sendo possível a utilização de diversos alcenos funcionalizados. Essa reação é usada somente com

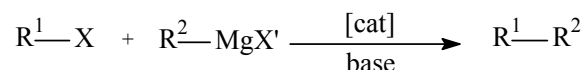
paládio como catalisador para acoplamento de haletos vinílicos e em geral não há necessidade de um complexo paládio-ligante muito sofisticado.

- Acoplamento Stille: entre um haleto orgânico um organoestanho.



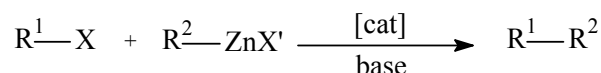
As reações Stille possuem excelente compatibilidade dos grupos funcionais sendo que o sistema catalítico e produtos são estáveis ao ar e a umidade. Para uma escala industrial as reações de acoplamento Stille são inviáveis pelos resíduos tóxicos de estanho gerados e o custo dos compostos organoestanho.

- Acoplamento Kumada-Corriu: entre um haleto orgânico e um organomagnésio.



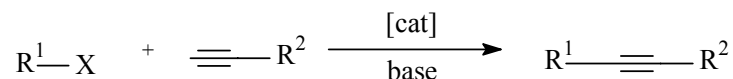
Catalisadores de paládio e níquel podem ser usados para reações com compostos organomagnésio e é desnecessário um complexo paládio-ligante muito sofisticado. Essas reações também apresentam bons rendimentos e seletividade, sendo que o reagente de Grignard é facilmente preparado em laboratório. Porém, o acoplamento Kumada apresenta sensibilidade ao ar, baixa versatilidade de grupos funcionais e grande quantidade de resíduos de magnésio que necessitam de tratamento apropriado.

- Acoplamento Negishi: entre um haleto orgânico e um organozinco.



Para a reação Negishi diversos compostos organozinco podem ser utilizados, com estruturas funcionalizadas contendo grupos aril, alquil e alquínil; esses compostos podem ser preparados *in situ*. Basicamente são usados catalisadores de paládio obtendo-se produtos com bons rendimentos e seletividade. Uma limitação dessas reações é a sensibilidade à água, além disso, resíduos de zinco devem ter tratamento específico.

- Acoplamento Sonogashira: entre um haleto orgânico e um alcino.

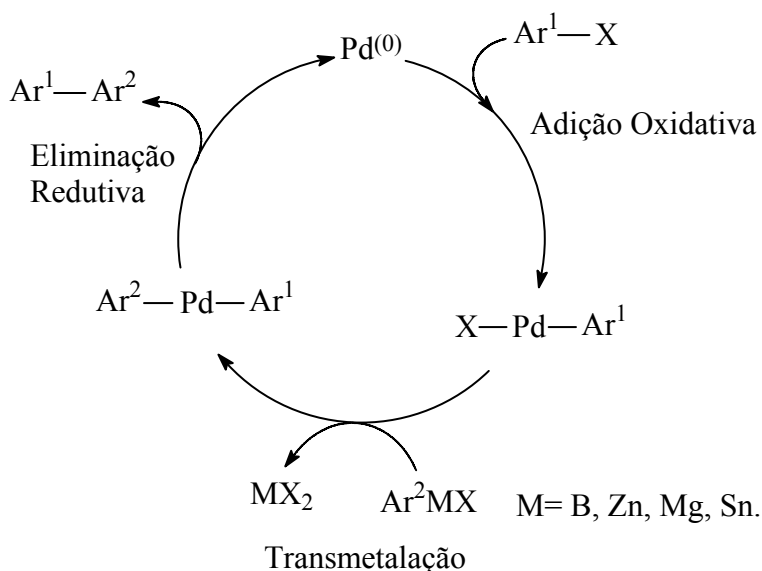


A reação Sonogashira é usada com catalisadores de paládio, tem uma boa flexibilidade quanto aos grupos funcionais usados e ainda apresenta reduzida formação de

resíduos organometálicos. Para seu uso em escala industrial necessita de medidas de segurança para os alcinos.<sup>7</sup>

### 2.1.1. Mecanismo de Reações de Acoplamento

O ciclo catalítico geral para diversas reações de acoplamento carbono-carbono envolve uma seqüência de três etapas: adição oxidativa, transmetalção e eliminação redutiva. Estas reações de acoplamento empregam, como precursores catalíticos, complexos de metais de transição, haletos e triflatos como eletrófilos e fragmentos organometálicos como nucleófilos. O mecanismo geral normalmente postulado para reações de acoplamento está exemplificado no Esquema 2; para reação Suzuki o organometálico corresponde a um organoboro.



**Esquema 2.** Mecanismo geral das reações de acoplamento.

Quando se utiliza um precursor catalítico divalente este deve ser reduzido ao estado de oxidação zero para que o ciclo catalítico se inicie, este é o caso do  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , que é amplamente usado como precursor catalítico. O ciclo catalítico inicia-se pela adição oxidativa do haleto de arila ao metal, de modo que o estado de oxidação do mesmo passe de  $\text{Pd}^{(0)}$  para  $\text{Pd}^{(II)}$ , sendo freqüentemente a etapa determinante da reação. Em seguida, ocorre a etapa de transmetalção,<sup>8</sup> a qual ainda não é bem elucidada. Alguns autores dizem que o nucleófilo transfere diretamente um fragmento carbônico para o complexo metálico. O ácido de Lewis formado da união do haleto com o nucleófilo reage com a base presente no meio formando sais e um complexo biarila de  $\text{Pd}^{(II)}$  (Eq. 1). Outros pesquisadores sugerem

que a base reage primeiramente com o ácido arilborônico formando um complexo tipo “ate”,  $\text{Ar}^{\prime}\text{B}(\text{OH})_3.\text{base}$ , além de capturar o halogênio proveniente do intermediário da etapa de adição oxidativa (Eq. 2).<sup>9, 10</sup>



A última etapa do ciclo é a eliminação redutiva; os grupos de saída (coordenados ao Pd) devem estar em posição *cis* para a formação de uma nova ligação carbono-carbono, e o metal retorna ao estado de oxidação zero, dando início a um novo ciclo catalítico.

O ciclo catalítico para as reações de acoplamento Negishi também segue as etapas descritas no Esquema 2 (adição oxidativa, transmetalção, eliminação redutiva), no entanto para essas reações com zinco não há a necessidade da base no meio catalítico. Já para as reações Suzuki, há a dependência da base para que a reação ocorra. O mecanismo para explicar a função da base nessas reações ainda não está esclarecido, mas acredita-se que esta atua na etapa de transmetalção do ciclo catalítico, reagindo com o ácido arilborônico, além de basificar o meio reacional. Esse fato será um dos estudos realizado nesse trabalho, para isso reações Suzuki com diferentes ácidos arilborônicos e espécies arilboratos serão testadas.

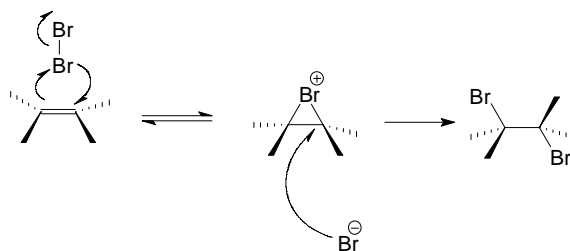
## 2.2. REAÇÕES DE BROMAÇÃO:

As reações de bromação são de muita importância para a química orgânica pela formação de aductos bromados utilizados como intermediários em síntese orgânica. Além disso, haletos orgânicos (ex.: brometos de arila ou alquila) são potenciais substratos em todas as reações de acoplamento para a formação de ligações carbono-carbono. Para a síntese do Tamoxifeno, proposta nesse trabalho, estava previsto o uso de intermediários dibromados e monobromados, abrindo mão de reações de bromação de etilenos di- e tri-substituídos. Existem muitos estudos para reações de bromação, investigando diferentes solventes e diferentes “fontes” de bromo pela influência desses na regioquímica do produto.

Um estudo comparando diferentes solventes e “fontes” de bromo foi realizado na adição de bromo ao *cis*-1, 2-difeniletano (ou *cis*-estilbeno) mostrando a formação dos produtos *meso* e *d,l*-1,2-dibromo-1,2-difeniletano. Um experimento com diclorometano e

bromo molecular mostrou a formação do dibromado *meso* e *d,l* numa proporção de 1:1, já a utilização de tribrometo de piridina ( $C_5H_6N^+Br_3^-$ ) leva à formação de 83% do dibromado, *d,l* preferencialmente, dada pelo ataque *anti* ao *cis*-estilbeno. Usando ácido acético glacial como solvente na reação de bromação, a formação dos diastereoisômeros *meso* e *d,l* se dá numa proporção de 1:3 no uso de bromo molecular e 1:8 no uso de tribromato de piridina.

Esses resultados mostram que com bromo molecular em solvente polar prótico como ácido acético, ocorre preferencialmente um ataque *anti*, enquanto que num solvente como diclorometano, que é aprótico, ocorre a formação de ambos os produtos numa proporção 1:1. Já com tribrometo de piridina como “fonte” de bromo ocorre majoritariamente a formação do produto racêmico *d,l*, em ambos solventes. Esse estudo ainda descreve que para o *trans*-estilbeno ocorre preferencialmente à adição *anti* para uma reação em diclorometano com bromo molecular formando o aducto *meso*-1,2-dibromo-1,2-difeniletano, e que a adição *syn* formaria a mistura racêmica.<sup>11</sup> A estereoquímica *anti* na reação de bromação é explicada pela formação do íon bromônio cíclico como mostrado no Esquema 3. A bromação do *trans*-estilbeno leva ao produto dibromado *meso* [(R, S)- e (S, R)-1,2-dibromo-1,2-difeniletano]; enquanto que a bromação do *cis*-estilbeno leva ao dibromado racêmico, par *d,l*, [(R,R)- e (S,S)-1,2-dibromo-1,2-difeniletano] também preferencialmente pelo ataque *anti*.



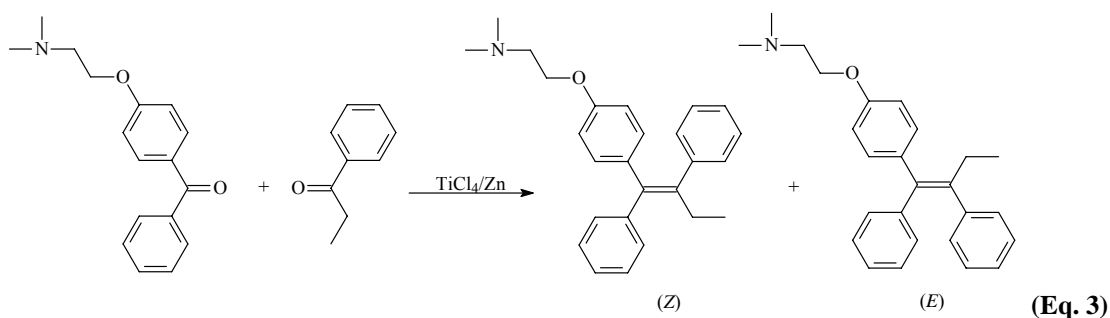
**Esquema 3.** Ataque anti do brometo ao íon bromônio.

Para a bromação de triariletilenos, Smith<sup>12</sup> sugere que existe a formação do produto monobromado e não dibromado como esperado; isso ocorre pela subsequente deidrogenação no próprio meio reacional da bromação. O fato é que o produto dibromado é tão instável que perde HBr facilmente em temperatura ambiente, formando, assim, 1-bromo-1,2-diariletilenos, substrato importante em reações de acoplamento para síntese de tetraariletilenos.



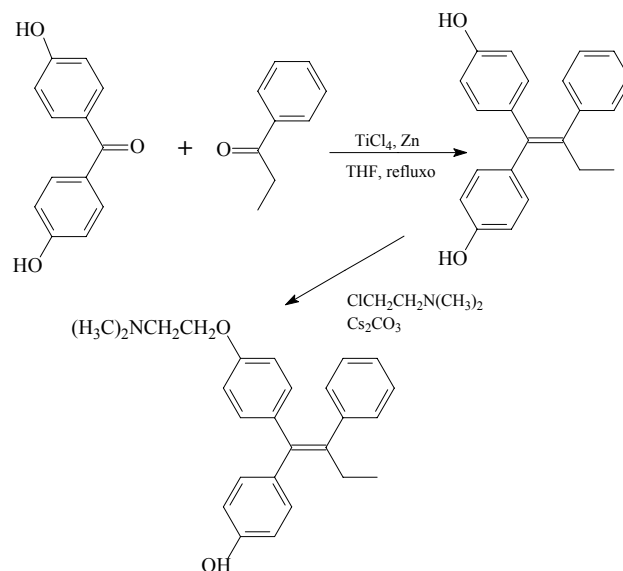
### 2.3. SÍNTESE DE OLEFINAS TRI E TETRA-SUBSTITUÍDAS:

A síntese industrial do (*Z*)-Tamoxifeno é realizada através da reação de McMurry<sup>13</sup>, onde ocorre a condensação de duas cetonas, a propilfenona com a benzofenona substituída em posição *para* pelo grupo 2-(dimetilamino)etoxi na presença de cloreto de titânio e zinco. O rendimento da reação é de 88%, no entanto é necessária a separação dos dois isômeros formados já que apenas o isômero *Z* apresenta atividade antiestrogênica; o isômero *E* apresenta atividade estrogênica favorecendo o crescimento das células cancerígenas (Equação 3).



Um trabalho recente, de Yu e Forman,<sup>1</sup> descreve a reação de McMurry como um método simples e eficiente também para a síntese do (*Z*)-4-Hidroxitamoxifeno, metabólito ativo do (*Z*)-Tamoxifeno, o qual possui maior afinidade como receptor de estrogênio no organismo humano.

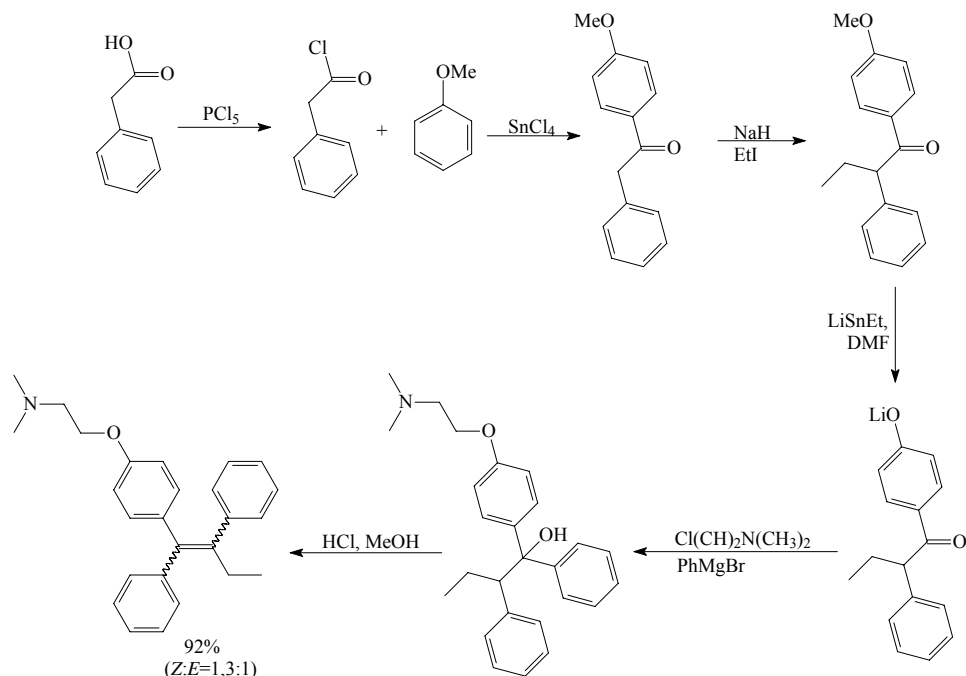
Na metodologia apresentada reagem a 4,4'-dihidroxibenzofenona com a propilfenona sob as condições da reação de McMurry, usando-se cloreto de titânio e zinco metálico em tetraidrofurano como solvente. Após obtenção do triariletileno, este reage com cloreto de 2-(dimetilamino)etano em presença de carbonato de céσιο como base para a introdução do grupo amina na molécula de 1,1'-di(hidroxiifenil)-2-fenilbuteno-1 (Esquema 4). Esta alquilação não é seletiva, ocorrendo também a formação do produto dialquilado, o qual é separado do produto desejado. E, além disso, por esse método existe a formação de uma mistura dos isômeros (*Z/E*) na proporção de 1:1, os quais são separados por cristalização seletiva. Outros dois artigos publicados por Detsi<sup>14</sup> e Guatheir<sup>3</sup> também mostram a síntese do (*Z*)-4-Hidroxitamoxifeno através da reação de McMurry.



**Esquema 4.** Síntese de (*Z*)-4-Hidroxitamoxifeno através de protocolo McMurry.

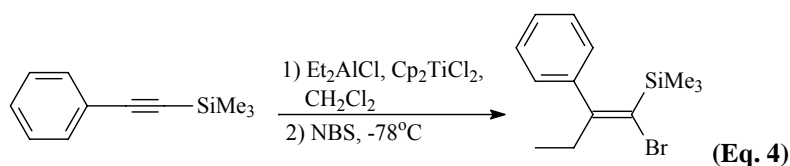
Além da reação de McMurry usada industrialmente para síntese do Tamoxifeno existem outras rotas de síntese para esta droga através de reações de síntese orgânica como a rota seguida por Robertson e Katzenellebogen<sup>15</sup> onde através de seis etapas os autores conseguiram sintetizar o Tamoxifeno de forma não-estereosseletiva.

Na primeira etapa ocorre uma acilação de Friedel-Crafts onde o ácido fenilacético reage com  $\text{PCl}_5$  formando o cloreto ácido que em presença de  $\text{SnCl}_4$  gera o referente íon acílio, o qual reage com o anisol formando a cetona correspondente com 78% de rendimento. A próxima etapa mostra a abstração do hidrogênio ligado ao carbono  $\alpha$  a carbonila com hidreto de sódio promovendo a formação do íon enolato que em seguida é tratado com iodeto de etila para alquilação da molécula. Seguidamente ocorre a desmetilação usando  $\text{LiSEt}$  (etantiolato de lítio) em DMF e o intermediário reage com 2-(dimetilamino)cloroetano. Então, a cetona é tratada com um reagente de Grignard,  $\text{PhMgBr}$ , formando um álcool terciário; e finalmente a desidratação do álcool com  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  leva a formação da ligação dupla da molécula, porém se obtém ambos isômeros (Esquema 5). A rota mostra a formação dos isômeros (*E*) e (*Z*)-Tamoxifeno com 92% de rendimento numa proporção de 1,3:1.



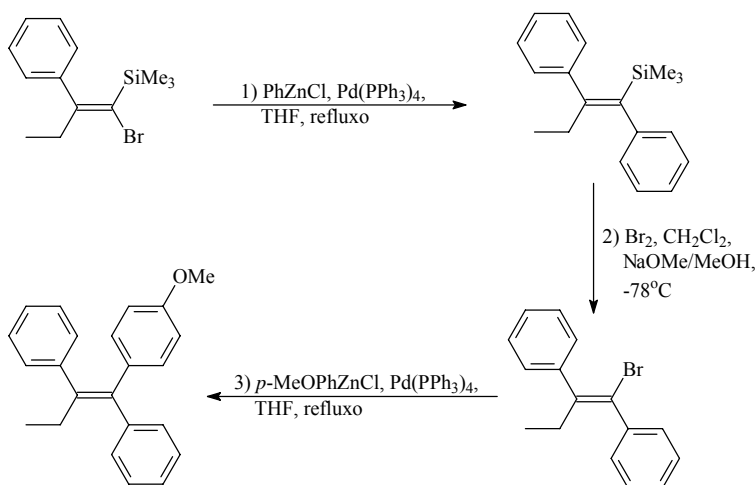
**Esquema 5.** Síntese não-estereosseletiva do Tamoxifeno.

A primeira rota sintética estereosseletiva para o Tamoxifeno foi apresentada via carbometalação de alquínilsilanos por Miller e Al-Hassan.<sup>16</sup> A carbometalação, que é a etapa inicial, é a responsável por manter a estereoquímica necessária para síntese seletiva do (Z)-Tamoxifeno. O feniltrimetilsilano acetileno sofre carbometalação com cloreto de dietilalúminio-cloreto de titanoceno produzindo o intermediário organometálico que é tratado com NBS (N-bromosuccinimida) em baixas temperaturas formando o alceno 1-bromo-1-(trimetilsilano)-2-fenilbuteno (Equação 4). As evidências sugerem que o mecanismo para a estereoquímica encontrada ocorra devido de razões estéricas.



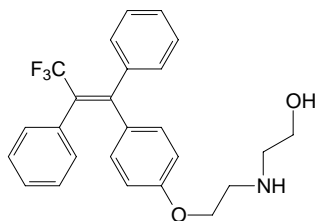
Na etapa seguinte ocorre a entrada do segundo grupo arila, por acoplamento Negishi em presença de paládio como catalisador e com cloreto de fenilzinco em THF. Após o grupo trimetilsilano é substituído por bromo através de uma reação de bromação, e novamente faz-se uso de um acoplamento Negishi para a entrada da terceira arila (grupo *p*-metoxifenil) (Esquema 6). Para a síntese completa ainda são realizadas mais duas etapas com o 1, 2-difenil-1-(*p*-metoxi)fenilbuteno para a transformação do grupo metoxila no grupo 2-(dimetilamino)etoxila correspondente à molécula do (Z)-Tamoxifeno. Ocorre a

desmetilação do 1, 2-difenil-1-(*p*-metoxifenil)buteno com NaSEt em DMF, seguido da reação com 2-(dimetilamino)cloroetano; a purificação do produto é realizada através de uma extração ácido-base. O isômero *Z* é obtido com um rendimento de 60%. Apesar de a síntese ser estereosseletiva, utiliza-se um alquinilsilano como substrato inicial que são compostos caros para uso industrial e requerem medidas de segurança.

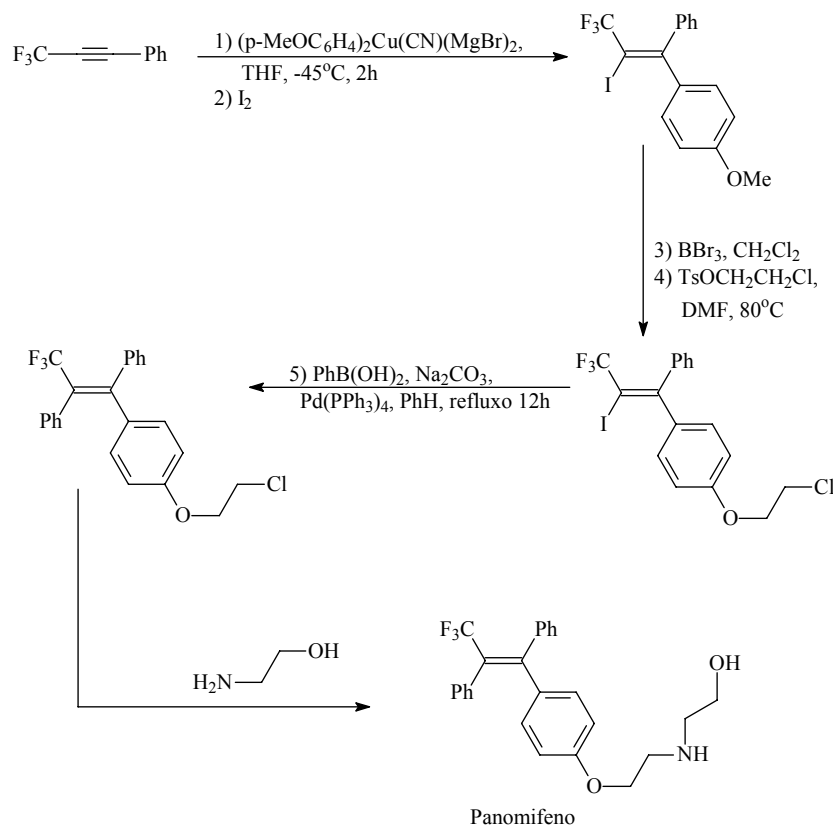


**Esquema 6.** Síntese do 1, 2-difenil-1-(*p*-metoxifenil)buteno.

O desenvolvimento de novas drogas e a pesquisa de novas rotas sintéticas para a fabricação de medicamentos com comprovada atividade farmacológica é crescente. O Panomifeno (Figura 2) tem uma estrutura similar ao Tamoxifeno e a síntese patenteada dessa olefina envolve a deidrogenação do correspondente alceno com diclorodiciano-benzoquinona, sendo uma reação não-estereosseletiva. Uma síntese para essa olefina tetra-substituída foi proposta a partir de alcinos fluoralquilados sob reação de acoplamento com compostos organocuprosos em cinco etapas (Esquema 7).<sup>17</sup>

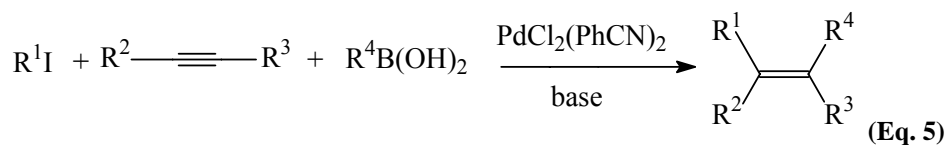


**Figura 2.** Estrutura do Panomifeno.



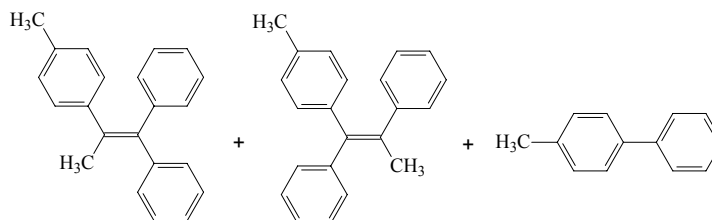
**Esquema 7.** Síntese do Panomifeno.

No intuito da síntese específica do (*Z*)-Tamoxifeno com alta regioseletividade e rendimento, nota-se a crescente busca pelo desenvolvimento de métodos para síntese de olefinas tri e tetra-substituídas; e para isso tem se buscado a utilização das reações de acoplamento cruzado. Zhou e Larock<sup>18</sup> apresentaram um acoplamento em três componentes, catalisada por Paládio, como uma rota regio e estereosseletiva para a formação de olefinas tetra-substituídas. Os três componentes que reagem são um iodeto de arila, um ácido arilborônico e um alcino di-substituído. Na síntese descrita a reação envolve a adição *cis* do grupo arila vindo do iodeto de arila, enquanto que o grupo arila do ácido arilborônico se adiciona na outra ponta do alcino (Equação 5).



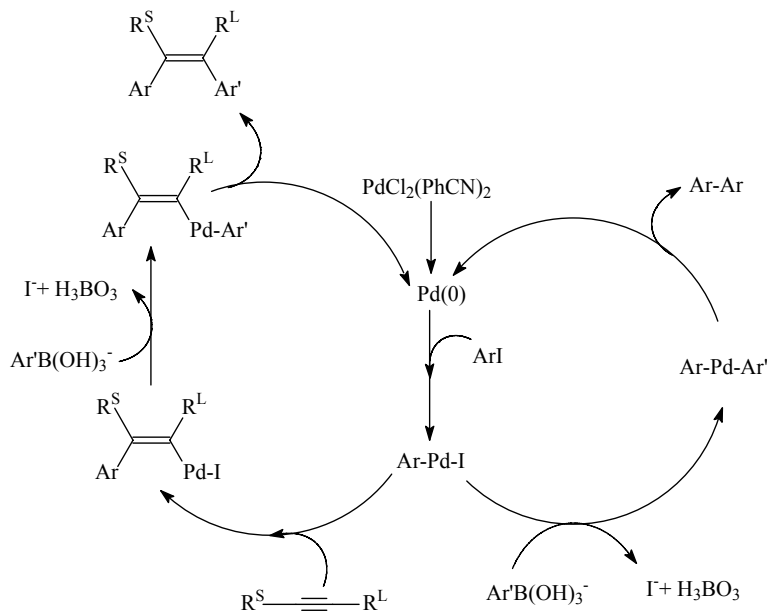
A reação envolvendo o 4-iodotolueno, 1-fenilpropino e o ácido fenilborônico, usando 5mol% de PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> e carbonato de potássio como base, em dimetilformamida, teve um rendimento de apenas 36% das olefinas tetra-substituídas e a formação do

acoplamento entre o iodotolueno e o ácido fenilborônico (bifenila substituída) (Figura 3). Os produtos da reação dependem da otimização da condição reacional e dos substratos envolvidos; para o Tamoxifeno o autor descreve a reação em três componentes com 68% de rendimento.



**Figura 3.** Produtos formados pelo acoplamento em três componentes entre o 4-iodotolueno, 1-fenilpropino e o ácido fenilborônico.

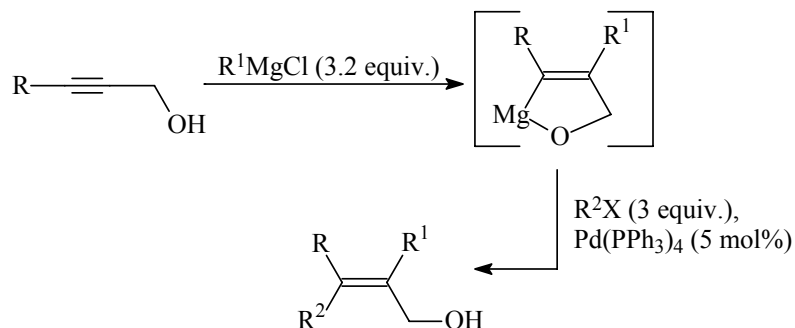
O mecanismo descrito sugere que a carbometalação com o alcino tem de ser mais rápida que a transmetalração com o ácido fenilborônico para não ocorrer majoritariamente a formação da biarila. O autor descreve o mecanismo como mostrado no Esquema 8 onde observa-se dois ciclos catalíticos, num tem-se a formação da biarila (Ar-Ar') e no outro ciclo tem-se a formação da molécula tetra-substituída a partir da carbometalação com o alcino seguida do acoplamento com o ácido arilborônico.



**Esquema 8.** Mecanismo da reação de acoplamento em três componentes.

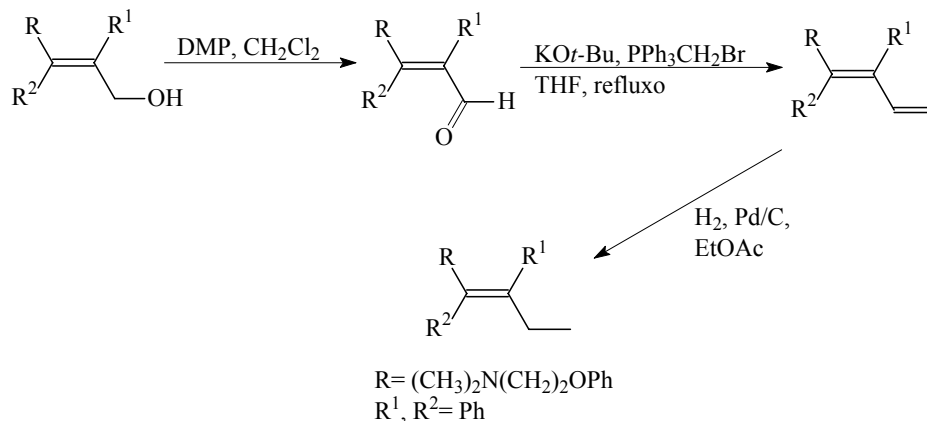
Também utilizando alcinos como precursores para o Tamoxifeno, foi descrita, por Tessier,<sup>19</sup> uma estratégia sintética envolvendo a adição de um reagente de Grignard a um

álcool propargílico seguida de acoplamento com haletos de arila ou vinila, catalisada por Paládio para síntese de alcenos tetra-substituídos. Neste método o álcool propargílico é preparado pela reação de Sonogashira e há a formação do álcool alílico tri-substituído mostrado no Esquema 9.



**Esquema 9.** Síntese de olefinas tetra-substituídas via carbometalação/ acoplamento.

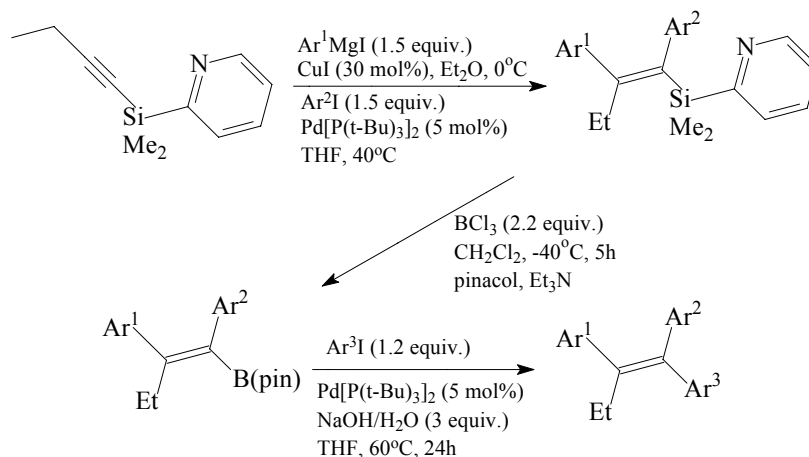
Para a síntese da olefina tetra-substituída é necessária a oxidação do álcool a aldeído, este é convertido em dieno. É então, hidrogenado seletivamente na vinila monossubstituída obtendo-se, assim, o (Z)-Tamoxifeno com 69% de rendimento. A síntese total foi realizada em cinco etapas; o Esquema 10 mostra as etapas de oxidação, reação de Wittig para formação do alceno e a hidrogenação com Pd/C para formação do grupo etila.



**Esquema 10.** Etapas para formação do (Z)-Tamoxifeno a partir do triarilenol.

A droga clinicamente utilizada mais importante contra o câncer do seio teve sua síntese descrita como regio e estereosseletiva a partir de um acoplamento Kumada-Corriu por Itami e Kamei<sup>20</sup> para síntese do Tamoxifeno. Primeiramente ocorre a carbometalação do organomagnésio ao 1-butinildimetil(2-piridina)silano com conseqüente entrada da primeira arila.

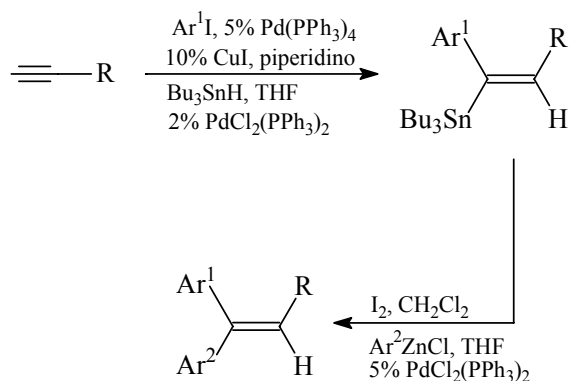
O grupo arila seguinte é introduzido sob protocolo Kumada-Corriu com iodeto de arila em presença de paládio. Nota-se a grande quantidade do catalisador de paládio, 5 mol%, usada nessa reação de acoplamento. Na etapa subsequente ocorre a substituição do grupo silano por um grupo boro, pela reação de borodesilação. Assim, o terceiro grupo arila é introduzido por acoplamento Suzuki utilizando-se também um iodeto de arila (Esquema 11). A síntese para o (Z)-Tamoxifeno é realizada obtendo-se este com rendimento de 95% da última etapa e numa regioseletividade de Z:E = 95:5. A regioseletividade é controlada por uma coordenação do magnésio adicionado à molécula na carbometalação com o nitrogênio do grupo piridila, apenas observado para o grupo 2-piridilsilano pelo forte efeito direcional (efeito de proximidade complexo-induzido). Assim, explicam-se o porquê da não ocorrência da adição com grupos 3-piridila, 4-piridila e fenilsilanos. Constatou-se, também, que o uso de PhMgBr, PhMgCl, ou Ph<sub>2</sub>Mg no lugar de PhMgI na etapa de carbometalação resulta em uma baixa eficiência da adição do Grignard.



**Esquema 11.** Síntese de olefinas tetra-substituídas via reação de acoplamento Kumada-Corriu.

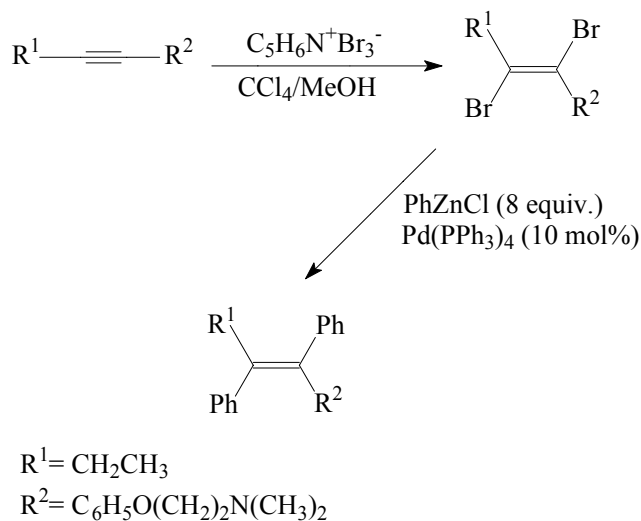
O acoplamento Stille foi usado por Liron e Gevais<sup>21</sup> na obtenção de olefinas tri-substituídas utilizando paládio como catalisador. Na primeira etapa ocorre a formação do vinilestano; o primeiro grupamento arila é adicionado à molécula através da reação do alcino com iodeto de arila com paládio como catalisador e iodeto de cobre como co-catalisador, o qual facilita a etapa de transmetalização e é determinante para o sucesso da reação. A hidroestanação ocorrida se dá de forma *syn*, o que determina a regioquímica do produto formado. Seguidamente ocorre uma iododestanação, substituição do estanho por iodo, e, por último, a entrada da segunda arila através de protocolo Negishi utilizando-se um organozinco (Esquema 12).





**Esquema 12.** Obtenção de olefinas tri-substituídas a partir de acoplamento Stille seguida por acoplamento Negishi.

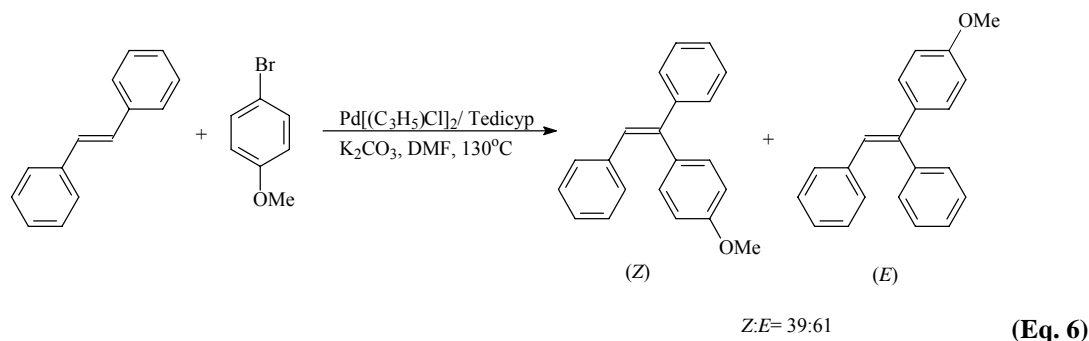
Pilli e Robello<sup>22</sup> mostraram a síntese de olefinas tri e tetra-substituída a partir de compostos (*E*)-1, 2-dibromo vinílicos, preparado através da bromação de alcinos, e subsequente duplo acoplamento Negishi com cloreto de fenilzinco catalisadas por paládio. Nessa síntese a quantidade do catalisador de paládio utilizada é de 10mol%. A síntese do Tamoxifeno foi realizada a partir do 4-iodofenol, gerando o (*E*)-1,2-dibromo-1-[4-(2-dimetilamino)etoxi]fenil-1-buteno (dibromado vinílico correspondente), em sete etapas com uma rendimento global de 30%, sendo que obteve-se a mistura *Z:E* do Tamoxifeno numa proporção de 2,3:1 (Esquema 13).



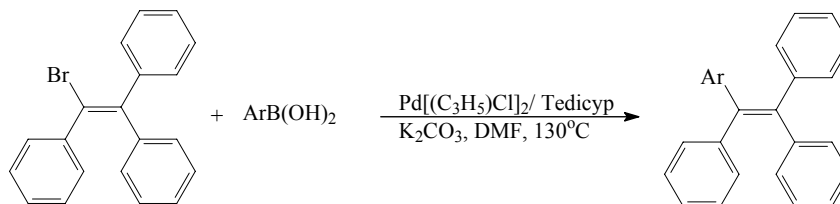
**Esquema 13.** Síntese de olefinas tri e tetra-substituídas a partir de compostos (*E*)-1,2-dibromo vinílicos.

A síntese de alcenos poli-substituídos foi descrita via reação de Heck ou Suzuki por Berthiol, Doucet e Santelli<sup>23</sup> na presença de um catalisador de paládio-tetrafosforado. O catalisador usado nas reações foi o  $Pd[(C_3H_5)Cl]_2$  com a fosfina Tedicyp (*cis,cis,cis*-1, 2, 3,

4-tetrakis(diphenylphosphanylmethyl)-cyclopentane). As reações de Heck apresentadas para a síntese de olefinas di-substituídas e tri-substituídas com carbonato de potássio em dimetilformamida à 130°C apresentaram bons rendimentos e seletividade. Na síntese de olefinas tri-substituídas via reação de Heck do *trans*-estilbeno com *p*-bromoanisol há a formação dos isômeros *Z*:*E*= 39:61 (Equação 6).

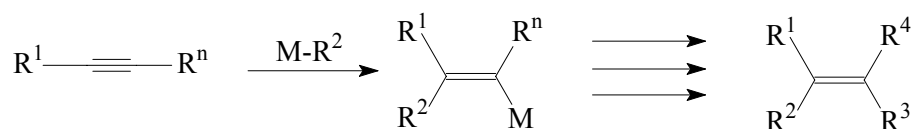


Esse mesmo protocolo de Heck não pode ser aplicado para síntese de olefinas tetra-substituídas a partir do trifeniletano. Então, o autor descreve a síntese de olefinas tetra-substituídas por acoplamento Suzuki a partir do bromotrifeniletano com ácidos arilborônicos nas mesmas condições da reação de Heck apresentada, ou seja, com altas temperaturas e um precursor catalítico complexo (Esquema 14.).



**Esquema 14.** Síntese de olefinas tetra-substituídas a partir do bromotrifeniletano via Suzuki.

Estruturas como o (*Z*)-Tamoxifeno possuem tamanha importância biológica que a pesquisa científica desenvolvida para esses compostos é crescente, os artigos mostram a busca de métodos cada vez mais seletivos, com bons rendimentos e condições brandas de reação. Nessa revisão bibliográfica foram citados alguns dos muitos artigos existentes para a síntese de olefinas tri- e tetra-substituídas, no entanto, a maioria dos artigos mostra a síntese desses compostos a partir de alcinos (Esquema 15), compostos caros para síntese industrial; e na maioria das vezes são usadas grandes quantidades de catalisador e temperaturas altas de reação. Além disso, são obtidos ambos os isômeros numa proporção de 1:1; já em sistemas estereosseletivos são usadas reações de carbometalação com compostos silício e estanho.



$R^n$  = grupos Si, Sn

$R^1, R^2, R^3, R^4$  = arila, alquila

**Esquema 15.** Síntese de olefinas tri-e tetra-substituídas a partir de alcinos.

O que se busca com esse trabalho é desenvolver uma metodologia eficiente partindo de uma olefina, estireno, que use sistemas catalíticos simples e com pequena concentração de paládio, seletiva para síntese de olefinas tri- e tetra-substituídas. E então, aplicar esse protocolo para a síntese total do (Z)-Tamoxifeno.

## 3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

---

### 3.1. MATERIAIS E REAGENTES:

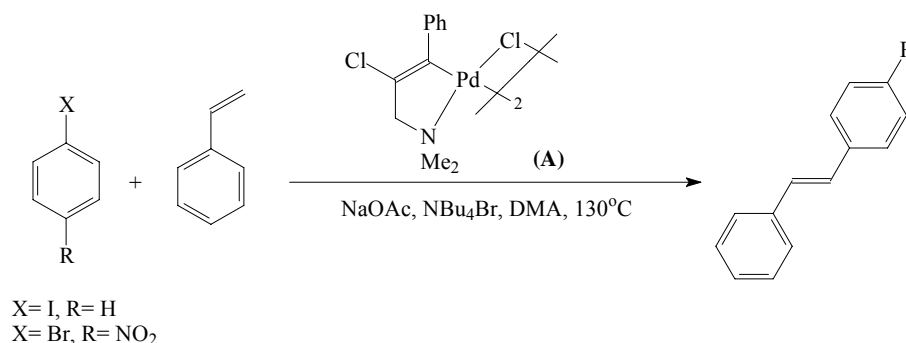
As reações de acoplamento foram realizadas sob atmosfera inerte com o uso de linha de vácuo–argônio e a técnica de tubo Schlenk visando à exclusão de oxigênio e umidade durante o processo. Para essas reações foi utilizada uma mistura de solventes, metanol e tetraidrofurano (THF), sendo que o metanol foi degaseificado e o THF seco antes de sua utilização. Essa mistura foi realizada sempre numa proporção 1:1. O iodobenzeno utilizado na reação de Heck foi adquirido (Acros) e utilizado sem purificação. O estireno (Aldrich) foi seco e destilado sob vácuo imediatamente antes de sua utilização. Os ácidos borônicos empregados nas reações foram preparados segundo a literatura.<sup>24</sup> Quaisquer exceções serão mencionadas ao longo do texto.

### 3.2. MÉTODOS DE ANÁLISE E CARACTERIZAÇÃO:

As análises cromatográficas foram realizadas usando um cromatógrafo gasoso HP-5890, com detector de ionização de chama, equipado com uma coluna DB-17 (30m x 0,32mm x 0,25µm), tendo como gás de arraste o N<sub>2</sub> e com a seguinte programação de temperatura: 100°C (1min), taxa de aquecimento de 15°C/min até 250°C (9min), com pressão de N<sub>2</sub> de 10 psi. Ou com um aparelho Agilent-6820, equipado com uma coluna HP-5MS (30m x 0,32mm x 0,25µm) nas mesmas condições já relatadas. Os produtos foram quantificados, utilizando o undecano ou tetradecano como padrões internos e o fator de resposta foi calculado baseado na literatura.<sup>25</sup> As análises de espectrometria de massas foram realizadas em um Shimadzu CGEM-QP5050 por impacto eletrônico (70eV). As análises espectroscópicas na região do infravermelho foram realizadas em um espectrômetro Shimadzu FTIR-8300. Os espectros de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram realizados em aparelho Varian XL300. As análises de ponto de fusão foram realizadas no aparelho Büchi B-545. Todos os experimentos de espectrometria de massas com ionização por *spray* de elétrons (ESI-MS) foram realizados usando Q-Tof (Micromass) no modo negativo. O espectro ESI-MS foi adquirido usando uma voltagem no capilar ESI de 3kV e uma voltagem de cone de 10V. Uma amostra (uma alíquota de 10µL da mistura

reacional foi adicionada a 0,5-1mL de metanol ou acetonitrila/água (1:1)) foi introduzida usando um fluxo de 5µL/min. As reações realizadas para análise no ESI-MS seguiram o procedimento descrito na seção 3.8. A reação foi realizada numa escala de 0,25mmol do (*E*)-bromoestilbeno, com ácido fenilborônico, com fenilborônico pinacol éster e também com tridroxifenilborato de sódio.

### 3.3. REAÇÃO DE HECK PARA SÍNTESE DE ARILOLEFINAS:<sup>26</sup>



**Esquema 16.** Reação de Heck para síntese de arilolefinas.

#### 3.3.1. Típica para o (*E*)-1, 2-difeniletano

Em um frasco de Schlenk foi adicionado acetato de sódio (154mmol; 12,6g), brometo de *n*-tetrabutylamônio (22mmol; 7,1g) (previamente fundido) e então, foram colocados sob vácuo por alguns minutos. Em seguida, sob atmosfera inerte, foram juntados ao sistema 50mL de DMA (dimetilacetamida), iodobenzeno (110mmol; 12,3mL), estireno (132mmol; 15,1mL) e o paladaciclo (A) (0,11mmol; 37mg) em solução de DMA. O sistema reacional foi colocado em refluxo à 130°C, sob atmosfera de argônio; após duas horas de reação adicionou-se ao sistema trietilamina. A reação permaneceu 24 horas sob refluxo, então esta foi resfriada a temperatura ambiente e ocorreu a precipitação do produto. O *trans*-estilbeno formado foi filtrado e lavado com água sendo, posteriormente, recristalizado em hexano obtendo-se 17,6 gramas do produto (rendimento de 89%).

⇒ (*E*)- 1, 2-difeniletano ou *trans*-estilbeno: sólido branco, PF= 121.2-123.5°C (PF<sub>literatura</sub>= 124-125°C).<sup>27</sup> RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10 (s, 2H), 7.25 (t, J= 7.35Hz, 2H), 7.34 (t, J= 7.35Hz, 4H), 7.50 (d, J= 7.20Hz, 4H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 126.5, 127.6, 128.6, 137.3. IV (nujol) ν (cm<sup>-1</sup>): 2925, 2854, 1495, 1460, 1377, 963, 765, 692. CG-EM

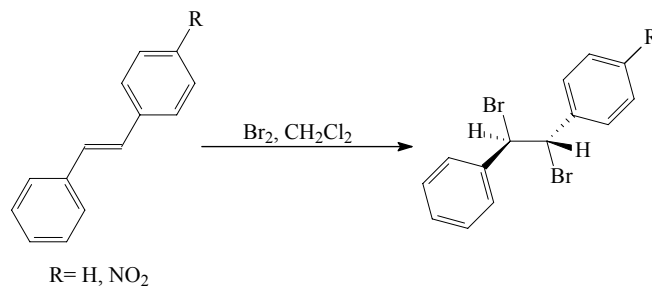
(IE, 70 eV) m/z (%): 180 (100, M<sup>+</sup>), 179 (99), 165 (57), 89 (42), 51 (35), 76 (33), 63 (20), 77 (17).

### 3.3.2. Típica para o (E)-1-(p-nitrofenil)-2-fenileteno

Para a síntese do (E)-1-(p-nitrofenil)-2-fenileteno foi realizada a reação de Heck do estireno com p-bromonitrobenzeno numa escala de 20mmol nas mesmas condições reacionais do acoplamento descrito para o *trans*-estilbeno (secção 3.3.1); o produto foi recristalizado em tolueno obtendo-se 4,1gramas do produto (rendimento de 91%).

⇒ (E)-1-(p-nitrofenil)-2-fenileteno: sólido amarelo, PF= 155°C (PF<sub>literatura</sub>= 157 °C).<sup>28</sup> RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.12 (d, J= 16.5Hz, 1H), 7.24 (d, J= 16.5Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 3H), 7.54 (d, J= 6.90Hz, 2H), 7.61 (d, J= 8.70Hz, 2H), 8.20 (d, J= 8.70Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 124.1, 126.2, 126.8, 127.0, 128.8, 128.9, 133.2, 136.1, 143.8, 146.7. CG-EM (IE, 70 eV) m/z (%): 225 (52, M<sup>+</sup>), 178 (100), 152 (30), 179 (28), 76 (28), 89 (23), 51 (23), 178 (20).

## 3.4. BROMAÇÃO DE ARILOLEFINAS:



Esquema 17. Bromação de arilolefinas.

### 3.4.1. Típica para (E)-1, 2-difenileteno

Em um balão de 50mL foi adicionado o *trans*-estilbeno (13,4mmol; 2,4g) e diclorometano (15mL), essa mistura foi agitada, resfriada com banho de gelo (0°C) e mantida no escuro; só então se adicionou uma solução de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL) com 1,2 equivalentes de bromo molecular lentamente através de funil de adição. A reação foi acompanhada por cromatografia, ocorrendo o desaparecimento do sinal do substrato; o produto precipita na solução. Então, o excesso de bromo foi removido pela adição de uma solução aquosa de bissulfito de sódio 10%. O sólido formado, 1, 2-dibromo-1, 2-

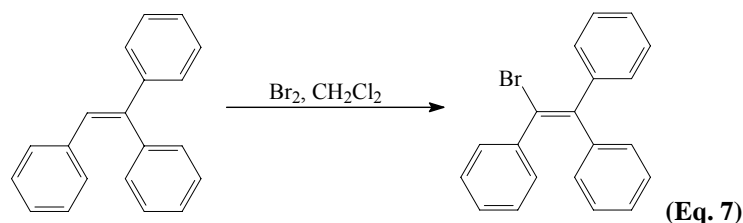
difeniletano, na reação foi filtrado com funil de Buchner, lavado com metanol gelado e seco sob pressão reduzida. Foram obtidos 3 gramas de produto dibromado (rendimento de 66%).  
⇒ **meso-1, 2-dibromo-1, 2-difeniletano**: sólido branco, PF= 233-235°C (PF<sub>literatura</sub>= 237-239°C).<sup>29</sup> IV (nujol)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2925, 2854, 1460, 1377, 763, 692.

### 3.4.2. Típica para (E)-1-(p-nitrofenil)-2-feniletano

No caso da síntese do 1, 2-dibromo-1-(p-nitrofenil)-2-feniletano a reação de bromação foi realizada da mesma forma que para o *trans*-estilbeno (secção 3.4.1) numa escala de 13,3mmol; porém como o produto dibromado não precipita na solução, fez-se a separação das fases após a adição da solução de bissulfito de sódio. Então, fez-se lavagem com solução aquosa saturada de NaCl (2x5mL) e colocou-se MgSO<sub>4</sub>, agente secante. Após a filtração, o solvente foi evaporado na linha de vácuo dando um sólido amarelo. O sólido foi recristalizado em metanol e foram obtidos 3,8 gramas do produto dibromado (rendimento de 73%).

⇒ **erythro-1, 2-dibromo-1-(p-nitrofenil)-2-feniletano**: sólido amarelo cristalino, PF= 204°C (PF<sub>literatura</sub>= 204-205 °C).<sup>30</sup> RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.42 (d, J= 11.4Hz, 1H), 5.51 (d, J= 11.4Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.69 (d, J= 8.7Hz, 2H), 8.29 (d, J= 8.7Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  53.6, 55.0, 124.0, 127.9, 128.9, 129.4, 139.0, 146.8, 147.9.

### 3.4.3. Típica para triarilolefina: 1, 1, 2-trifeniletano

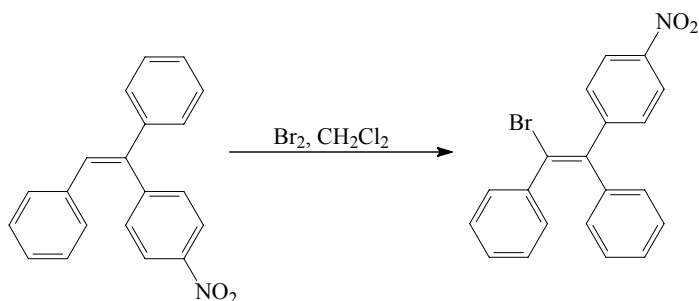


Em um balão de 50mL adicionou-se o 1, 1, 2-trifeniletano (1,97mmol; 506mg) e 15mL de diclorometano, essa mistura foi agitada, resfriada com banho de gelo e mantida no escuro, só então se adicionou uma solução de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL) com 1,2 equivalentes de bromo molecular lentamente através de funil de adição. A reação foi acompanhada por cromatografia, ocorrendo o desaparecimento do sinal do substrato, e a formação direta do produto monobromado. Então, o excesso de bromo foi removido pela adição de uma

solução aquosa de bissulfito de sódio 10%. A fase orgânica foi separada por funil de separação e lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (2x5mL) e seca com MgSO<sub>4</sub>. Após a filtração, o solvente foi evaporado na linha de vácuo dando um sólido, 1-bromo-1, 2, 2- trifenileteno com rendimento de 92%, 603mg.

⇒ **1-bromo-1, 2, 2-trifenileteno**: sólido amarelo, PF= 109.8°C (PF<sub>literatura</sub>= 116-118°C).<sup>31</sup> RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.99-7.01 (m, 2H), 7.02-7.11(m, 3H), 7.19-7.22 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.41-7.42 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) 122.3, 127.2, 127.8, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 129.7, 130.5, 130.5, 141.2, 141.2, 143.7, 144.0. IV(nujol) v (cm<sup>-1</sup>) 2925, 2854, 1460, 1443, 1377, 742, 694. CG-EM (IE, 70 eV) m/z (%): 334 (21, M<sup>+</sup>), 126 (100), 255 (97), 51 (62), 113 (61), 120 (61), 253 (48), 252 (43), 239 (42).

#### 3.4.4. Típica para triarilolefina: (Z)-1-(p-nitrofenil)-1, 2-difenileteno



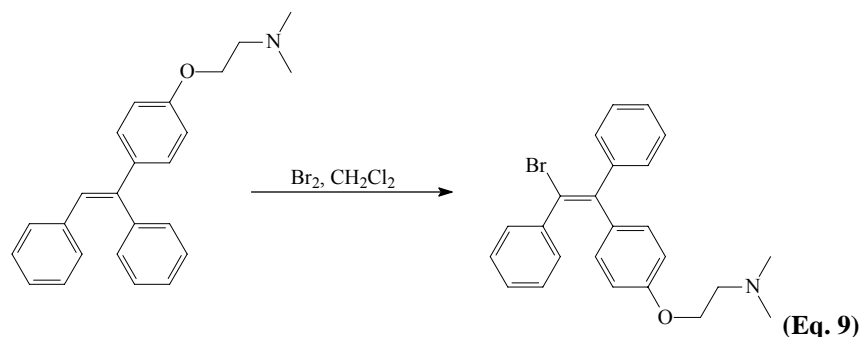
(Eq. 8)

O mesmo procedimento da secção 3.4.3 foi adotado para a bromação do (Z)-1-(p-nitrofenil)-1, 2-difenileteno numa escala de 0,58mmol e obteve-se 148,5mg do produto monobromado purificado por coluna de sílica gel flash em cicloexano/ acetato de etila, rendimento de 67%.

⇒ **(Z)-1-bromo-2-(p-nitrofenil)-1, 2-difenileteno**: sólido amarelo, PF= 103.7°C, RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.69-7.34 (m, 9H), 7.47 (d, J= 9Hz, 2H), 7.84 (d, J= 9Hz, 1H), 8.16 (d, J= 9Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 123.4, 123.9, 127.9, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 128.8, 129.1, 129.8, 130.4, 130.5, 130.9, 131.4, 140.1, 140.5, 141.8, 147.2, 148.1, 150.4. CG-EM (IE, 70 eV) m/z (%): 379 (26, M<sup>+</sup>), 252 (100), 253 (98), 126 (95), 300 (68), 113 (58), 125 (40), 254 (35), 51 (33).



### 3.4.5. Típica para (*E*)-1-[4-(2-dimetilamino)etoxifenil]-1, 2-difenileno

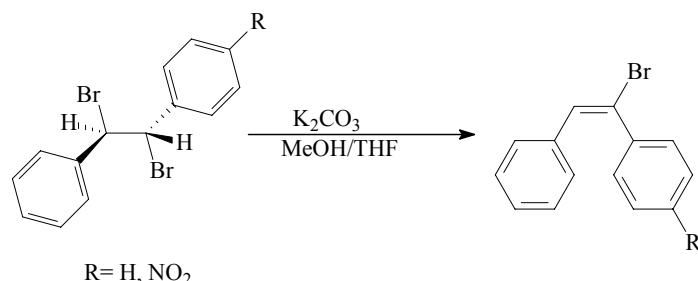


Em um balão de 100mL adicionou-se o (*E*)-1-[4-(2-dimetilamino)etoxifenil]-1, 2-difenileno (1,61mmol; 554mg) e 20mL de diclorometano, essa mistura foi agitada, resfriada com banho de gelo e mantida no escuro, só então se adicionou uma solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) com 1,2 equivalentes de bromo molecular lentamente através de funil de adição. A reação foi acompanhada por CG-EM sendo que a amostra é basificada antes de injetar (condição cromatográfica: 200°C-1min, 15°C/min até 280°C-40min, temp. injetor=280°C, fluxo =1.5mL/min e split= 30). Após uma noite sob agitação, o excesso de bromo foi removido pela adição de uma solução aquosa de bissulfito de sódio 10% (30mL) e a solução foi basificada com solução de KOH 10% (até pH=12-13) antes da extração para garantir que o produto estivesse na forma de amina e não na forma de sal. Assim, a fase orgânica (contendo o produto) foi separada por funil de separação e lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (2x5mL) e seca com  $\text{MgSO}_4$ . Após a filtração, o solvente foi evaporado na linha de vácuo dando um sólido amarelo, que é a mistura dos isômeros (*E*) e (*Z*)-1-bromo-2-[4-(2-dimetilamina)etoxifenil]-1, 2-difenileno numa proporção de 2:1; obteve-se 673mg de produto monobromado, rendimento de 98%.

⇒ (*E*)- e (*Z*)-1-bromo-2-[4-(2-dimetilamino)etoxifenil]-1, 2-difenileno: Mistura dos isômeros numa proporção de *E*:*Z* = 2:1, sólido amarelo, RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.29 (isômero majoritário, s, 6H), 2.35 (isômero minoritário, s, 6H), 2.66 (isômero majoritário, t,  $J= 5.7\text{Hz}$ , 2H), 2.75 (isômero minoritário, t,  $J= 5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.94 (isômero majoritário, t,  $J= 5.7\text{Hz}$ , 2H), 4.09 (isômero minoritário, t,  $J= 5.7\text{Hz}$ , 2H), 6.62 (d,  $J= 8.7\text{Hz}$ , 2H), 6.84 (d,  $J= 8.7\text{Hz}$ , 2H), 6.90- 6.96 (m, 2H), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 5H), 7.28-7.38 (m, 11H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  46.1, 58.5, 58.5, 66.1, 67.0, 114.1, 114.3, 121.3, 121.7, 127.2, 127.7, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 129.8, 130.6, 130.7, 131.2, 131.9, 133.7,

136.5, 141.6, 141.7, 143.3, 143.4, 144.3, 157.9, 158.4. CG-EM (IE, 70 eV) m/z (%): 420 (33, M<sup>+</sup>), 252 (100), 253 (49), 178 (42), 239 (37), 250 (36), 126 (36), 422 (32), 163 (22).

### 3.5. DEIDROALOGENAÇÃO DE ARILOLEFINAS:



Esquema 18. Deidroalogenação de arilolefinas.

#### 3.5.1. Típica para (*E*)-bromoestilbeno

Em um balão de 100mL foram adicionados 1, 2-dibromo-1, 2-difeniletano (8,8mmol; 3,0g), carbonato de potássio (17,6mmol; 2,4g) e THF (tetraidrofurano) (30mL) e metanol (30mL). Então, o sistema foi colocado sob agitação durante 24 horas, em temperatura ambiente. Então, o meio reacional foi filtrado e o solvente evaporado. O produto foi solubilizado em hexano e filtrado para outro balão, a fim de retirar impurezas inorgânicas. Por fim, o solvente foi retirado na linha sob vácuo, obtendo-se um óleo amarelo, 2 gramas (rendimento 88%).

⇒ (*E*)-1-bromo-1, 2-difeniletano ou (*E*)-bromoestilbeno: óleo amarelo<sup>30</sup>, RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.94-6.98 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 123.3, 127.4, 128.2, 128.6, 128.8, 129.2, 133.0, 136.0, 139.5. IV (filme) ν (cm<sup>-1</sup>) 3057, 3025, 1597, 1576, 1495, 1445, 754, 707. CG-EM (IE, 70 eV) m/z (%): 259 (33, M<sup>+</sup>), 178 (100), 179 (85), 89 (80), 76 (53), 258 (30), 176 (21), 63 (18).

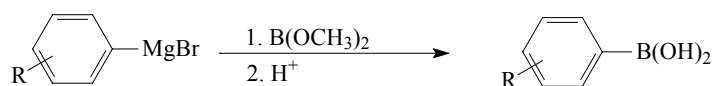
#### 3.5.2. Típica para (*E*)-1-bromo-1-(*p*-nitrofenil)-2-feniletano

Para o (*E*)-1-bromo-1-(*p*-nitrofenil)-2-feniletano o procedimento foi idêntico ao descrito na secção 3.5.1, utilizando o 1, 2-dibromo-1-(*p*-nitrofenil)-2-feniletano em uma escala de 2,6mmol, sendo que ao final da reação o meio reacional foi filtrado, o solvente foi evaporado sob vácuo e, então o produto foi novamente dissolvido em éter etílico e filtrado

para outro balão. Finalmente o éter foi evaporado e precipitou um sólido amarelo, 690mg, rendimento de 87% .

⇒ **(E)-1-bromo-1-(p-nitrofenil)-2-fenileteno**: sólido amarelo, PF= 50.6°C. RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.93-6.98 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.52 (d, J= 8.7Hz, 2H), 8.15 (d, J= 8.7Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 119.7, 123.8, 128.2, 128.5, 128.6, 130.5, 135.9, 135.4, 145.7, 147.5. CG-EM (IE, 70eV) m/z (%): 303 (25, M<sup>+</sup>), 178 (100), 76 (52), 176 (52), 224 (45), 165 (41), 177 (38), 88 (36), 152 (32).

### 3.6. SÍNTESE DE ÁCIDOS ARILBORÔNICOS:<sup>24</sup>



R= H, Me, OMe, CF<sub>3</sub>, Cl

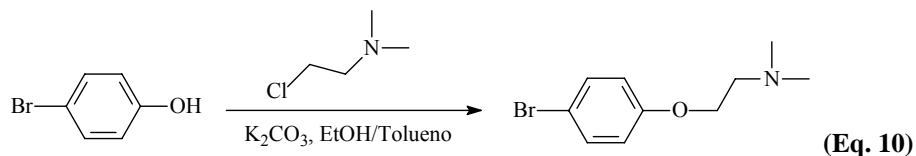
**Esquema 19.** Síntese dos ácidos arilborônicos.

Colocou-se o bromoareno desejado (100mmol), o magnésio (109mmol) em Schlenk, fez-se vácuo-argônio, e adicionou-se THF seco (100mL). Deixou-se reagir, sob aquecimento e refluxo, até que não houvesse mais consumo do magnésio. Essa solução de reagente de Grignard foi adicionada lentamente ao trimetilborato (110mmol) dissolvido em THF seco (100mL), previamente resfriado a -70°C sob atmosfera de argônio. Deixou-se a mistura atingir lentamente a temperatura ambiente e então esta permaneceu sob agitação durante uma noite. Adicionou-se, então, uma solução aquosa de ácido sulfúrico, a 10 %, até o pH ficar entre 2 e 3.

O THF foi retirado no rota-evaporador e, depois, adicionou-se uma solução aquosa de KOH 10% até que o pH ficasse entre 12 e 13 havendo a precipitação de Mg(OH)<sub>2</sub>. Filtrou-se o Mg(OH)<sub>2</sub> e retirou-se o metanol, sob vácuo. A seguir, o pH foi modificado com uma solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a 10 %, até ficar entre 2 e 3. Aqueceu-se a solução até quase ebulição, e depois esta foi resfriada a temperatura ambiente. O ácido arilborônico cristalizou na solução e foi separado por filtração do líquido residual. Os rendimentos obtidos para os ácidos arilborônicos variaram de 40-60% e, também, foi realizado o ponto de fusão de cada um e comparado com a literatura.

### 3.6.1. Síntese do ácido borônico precursor do Tamoxifeno

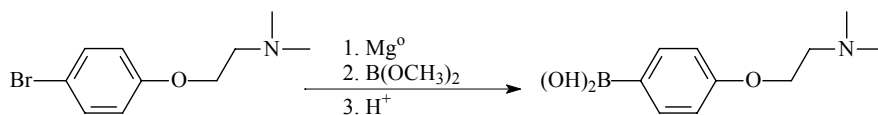
#### 3.6.1.1. Síntese do 1-bromo-4-[2-(dimetilamino)etoxi]benzeno



Em um balão foram adicionados o 4-bromofenol (40mmol), o cloridrato de 2-(dimetilamino)cloroetano (48mmol) e o carbonato de potássio (160mmol). Então, foi adicionada uma mistura de etanol/tolueno 1:1 (200mL), e deixou-se sob agitação por alguns minutos. Então, o sistema foi colocado sob refluxo por 5 horas, com aquecimento de 80°C e agitação. Ocorre a precipitação de KCl e a formação do produto. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa podendo-se notar o total consumo do 4-bromofenol, reagente limitante da reação. Após conversão completa a solução é filtrada para retirada de KCl, e evaporada na linha sob vácuo. O produto, um óleo escuro pela oxidação da amina, é purificado com o uso de uma coluna de alumina, obtendo-se 8 gramas (rendimento de 83%). O rendimento dessa reação varia de 62-83%.

⇒ **1-bromo-4-[2-(dimetilamino)etoxi]benzeno:** óleo, RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.33 (s, 6H), 2.71 (t, J= 5.7Hz, 2H), 4.02 (t, J= 5.7Hz, 2H), 6.81 (d, sistema AB, J= 9Hz, 2H), 7.36 (d, sistema AB, J= 9Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 45.8, 58.1, 66.1, 112.8, 116.3, 132.1, 157.9. IV (filme) ν (cm<sup>-1</sup>) 2821, 2772, 1591, 1578, 1497, 822. CG-EM (EI, 70eV) m/z (%): 243 (8, M<sup>+</sup>), 58-100, 59-27, 56-21, 63-15, 50-13, 76-10, 75-10, 72-10.

#### 3.6.1.2. Síntese do Ácido 4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilborônico



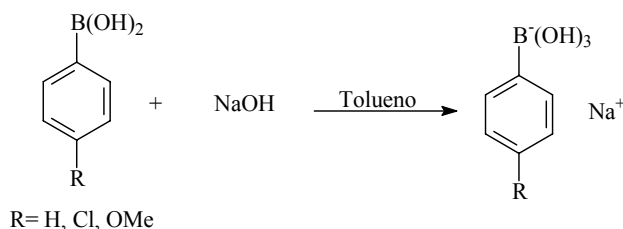
**Esquema 20.** Síntese do Ácido 4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilborônico.

Em um Schlenk adicionou-se o bromado (20mmol), 1-bromo-4-[(2-dimetilamino)etoxi]benzeno, o magnésio (30mmol), e deixou-se sob vácuo por alguns minutos para retirada de umidade. Então, sob argônio, foi adicionado THF seco (20mL) e deixou-se reagir, sob aquecimento e refluxo, até que não houvesse mais consumo do magnésio. Este reagente de Grignard foi adicionado lentamente ao trimetilborato (24mmol) dissolvido em THF seco (20mL), previamente resfriado a -70°C sob atmosfera de argônio;

após a total adição do Grignard a mistura permaneceu sob agitação por mais 2 horas a frio. Então, deixou-se a mistura atingir lentamente a temperatura ambiente e esta permaneceu sob agitação durante uma noite. Então, adicionou-se ácido clorídrico (1N; 50mL), nesse ponto o ácido arilborônico estará na fase aquosa sob a forma de sal de amônio, então as impurezas são retiradas pela lavagem com éter etílico (30mL). Após, adiciona-se trietilamina (5mL) à fase aquosa e a mistura resultante foi extraída com éter etílico (2x30mL). As frações orgânicas extraídas foram juntadas, secas com MgSO<sub>4</sub> e evaporadas na linha sob vácuo. A solidificação do produto foi realizada pela lavagem com uma pequena porção de acetona (3mL) e colocação do produto no freezer por 24 horas. O sólido branco foi seco sob vácuo obtendo-se 1,6 gramas de produto; rendimento de 36%.

⇒ **Ácido 4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilborônico:** sólido branco, PF = 234,1°C. RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.31 (s, 6H), 2.76 (t, J= 5.7Hz, 2H), 3.40 (s, OH), 4.09 (t, 2H J= 5.7Hz, 2H), 6.89 (d, sistema AB, J= 9Hz, 2H), 7.72 (d, sistema AB, J= 9Hz, 2H). IV (nujol) v (cm<sup>-1</sup>) 3430, 1601, 1220, 1171, 807.

### 3.7. SÍNTESE DE TRIDROXIARILBORATOS DE SÓDIO:



**Esquema 21.** Síntese de tridroxiarilboratos de sódio.

Os tridroxiarilboratos de sódio foram sintetizados a partir dos ácidos arilborônicos de acordo com a literatura<sup>32</sup>, sendo que os produtos foram obtidos com rendimentos de 17-66%.

⇒ **Tridroxifenilborato de sódio:** RMN <sup>1</sup>H (300MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.10 (t, J= 7Hz, 1H), 7.17 (t, J= 7Hz, 2H), 7.43 (d, J= 7Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, ref. CDCl<sub>3</sub>) δ 125.7, 127.3, 131.2.

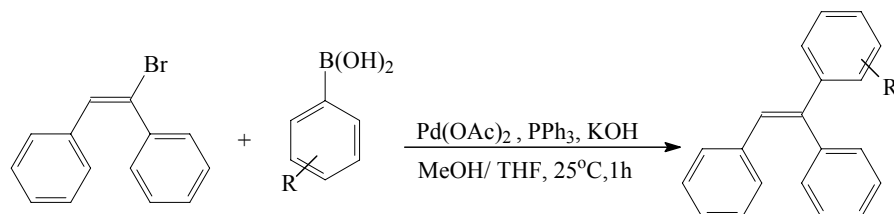
⇒ **Tridroxi *p*-metoxifenilborato de sódio:** RMN <sup>1</sup>H (300MHz, D<sub>2</sub>O) δ 3.84 (s, 3H), 6.95 (d, J= 8.4Hz), 7.53 (d, J= 8.4Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, ref. CDCl<sub>3</sub>) δ 55.2, 112.8, 132.5, 157.0.

⇒ **Tridroxi *p*-clorofenilborato de sódio**: RMN <sup>1</sup>H (300MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.19 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J= 7.6Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, ref. CDCl<sub>3</sub>) δ 129.8, 134.0, 135.8.

### 3.8. SÍNTESE DE OLEFINAS TRI- E TETRA-SUBSTITUÍDAS VIA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO SUZUKI:

Em um tubo de Schlenk adicionou-se Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,5mol%; 1,1mg) e PPh<sub>3</sub> (1mol%; 2,6mg), em seguida o substrato, (*E*)-bromoestilbeno (1mmol; 259mg), 1,2equivalentes do ácido arilborônico desejado. Então, fez-se vácuo-argônio e ao reator foram adicionados uma mistura de metanol/THF 1:1 (5mL) e a base, hidróxido de potássio (2mmol; 112mg). O sistema foi agitado sob temperatura ambiente (25°C) por 1 hora e analisado por cromatografia gasosa. A solução foi adicionada ao éter etílico (30mL) em funil de separação, e foi lavada com uma solução de NaOH (1M, 10mL) e uma solução saturada de NaCl (2x5mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna de sílica em cicloexano. Essa reação também foi realizada numa escala de 0,25mmol com adição de undecano (padrão) (10mg) para otimização; variando-se o tempo de reação e a quantidade de catalisador (Pd(OAc)<sub>2</sub>) adicionado como mostrado no capítulo 4.

#### 3.8.1. Olefinas tri-substituídas sintetizadas



**Esquema 22.** Síntese de olefinas tri-substituídas via Suzuki.

Foram sintetizados diferentes olefinas tri-substituídas usando o (*E*)-bromoestilbeno como substrato e ácidos arilborônicos com o procedimento descrito acima. O (*E*)-1-[4-(2-dimetilamino)etoxifenil]-1, 2-difeniletano foi sintetizado a partir do acoplamento com o ácido 4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilborônico descrito no capítulo 3.6. Para a síntese do (*Z*)-1-(*p*-nitrofenil)-1, 2-difeniletano o substrato usado foi o 1-bromo-1-(*p*-nitrofenil)-2-feniletano descrito no capítulo 3.5. As olefinas tri-substituídas foram obtidas com

rendimentos de 81-98%. Na seqüência estão os produtos sintetizados e suas caracterizações.

⇒ **1, 1, 2-trifeniletano**: sólido branco, PF= 68.6°C (PF<sub>literatura</sub>= 67-69°C).<sup>33</sup> RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.96 (s, 1H), 7.01-7.33 (m, 15H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 126.7, 127.4, 127.5, 127.6, 127.9, 128.2, 128.6, 129.5, 130.3, 137.3, 140.3, 142.5, 143.4. IV (nujol) ν (cm<sup>-1</sup>) 2924, 2854, 1463, 1377, 760, 695. CG-EM (IE, 70 eV) m/z (%): 256 (100, M<sup>+</sup>), 178 (89), 120 (71), 126 (60), 179 (50), 113 (46), 51 (42), 165 (38), 255 (26). ESI-MS APCI<sup>+</sup> (m/z): 255.1169 ([M<sup>+</sup>], calcd: 255.1174).

⇒ **(E)-1-(4-metoxifenil)-1, 2-difeniletano**: óleo,<sup>34</sup> RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.77 (s, 3H), 6.82 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.88(s, 1H), 7.00-7.32 (m, 12H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.2, 113.5, 126.4, 126.5, 127.3, 127.9, 128.5, 128.7, 129.4, 130.3, 136.0, 137.5, 140.5, 142.1, 159.2. IV (filme) ν (cm<sup>-1</sup>) 3054, 3021, 1604, 1573, 1500, 1462, 1443, 1288, 1248, 1179, 1035, 824. CG-EM (IE, 70 eV) m/z (%): 286 (100, M<sup>+</sup>), 165 (37), 119 (34), 126 (26), 178 (24), 113 (22), 287 (19), 91 (150), 101 (14).

⇒ **(E)-1-(4-clorofenil)-1, 2-difeniletano**: sólido branco, PF= 61.6°C (PF<sub>literatura</sub>=60.5-62.5°C).<sup>35</sup> RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.93 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 3H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.24-7.25 (m, 3H), 7.31-7.33 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 127.2, 127.8, 128.2, 128.5, 128.7, 129.0, 129.1, 129.7, 130.5, 133.5, 137.3, 140.1, 141.6, 142.1. IV (nujol) ν (cm<sup>-1</sup>) 2924, 2854, 1463, 1377, 823, 756, 702. CG-EM (EI, 70eV) m/z (%): 290 (100, M<sup>+</sup>), 126 (96), 113 (54), 177 (48), 119 (42), 253 (36), 252 (33), 254 (32), 292 (31).

⇒ **(E)-1-(2-metilfenil)-1, 2-difeniletano**: sólido branco, PF= 60.9°C. RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.11 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 7.12-7.29 (m, 14H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.5, 125.6, 126.7, 127.4, 128.0, 128.2, 129.4, 129.9, 130.0, 130.2, 130.4, 136.2, 137.3, 140.2, 142.9, 144.0. IV (nujol) ν (cm<sup>-1</sup>) 2924, 2854, 1460, 1377, 726, 696. CG-EM (EI, 70eV) m/z (%): 270 (78, M<sup>+</sup>), 179 (100), 178 (72), 125 (47), 119 (43), 192 (43), 91 (36), 255 (23), 191 (23).

⇒ **(E)-1-(4-metilfenil)-1, 2-difeniletano**: sólido branco, PF= 75.3°C (PF<sub>literatura</sub>= 74-75°C).<sup>34</sup> RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.34 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.07-7.14 (m, 5H), 7.18-7.23 (m, 4H), 7.29-7.31 (m, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.1,

126.6, 127.3, 127.5, 127.0, 128.6, 128.9, 129.5, 130.3, 137.3, 137.5, 140.5, 140.6, 142.5. IV (nujol)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2925, 2854, 1463, 1377, 838, 754, 695. CG-EM (EI, 70eV)  $m/z$  (%): 270 (100,  $M^+$ ), 126 (71), 178 (59), 120 (58), 255 (41), 113 (31), 51 (26), 253 (24), 179 (24).

$\Rightarrow$  **(E)-1-(2-trifluorometilfenil)-1, 2-difeniletano**: sólido branco, PF= 53.9°C. RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.63 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 10H), 7.30 (d,  $J= 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.36-7.64 (m, 2H), 7.72 (d,  $J= 7.8\text{Hz}$ , 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  124.3(q,  $J= 250\text{Hz}$ ), 126.4 (q,  $J= 5.5\text{Hz}$ ), 127.0, 127.2, 127.3, 128.0, 128.1, 129.4, 130.0, 131.3, 131.4, 131.4, 131.9, 136.9, 139.4, 139.7, 143.1. IV (nujol)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2925, 2854, 1307, 1164, 1133, 873, 753, 695. CG-EM (EI, 70eV)  $m/z$  (%): 324 (100,  $M^+$ ), 141 (57), 283 (44), 126 (41), 179 (42), 178 (35), 119 (28), 51 (25), 325 (22).

$\Rightarrow$  **(E)-1-(3-trifluorometilfenil)-1, 2-difeniletano**: sólido branco, PF= 75.1°C. RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (s, 1H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.11-7.24 (m, 5H), 7.32-7.36 (m, 3H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.61-7.62 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  124.1 (d,  $J= 2\text{Hz}$ ), 124.1 (d,  $J= 3\text{Hz}$ ), 124.1 (q,  $J= 272\text{Hz}$ ), 127.2, 127.8, 128.0, 128.6, 128.9, 129.6, 130.3, 131.0, 136.8, 139.5, 141.3, 144.3. IV (nujol)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2925, 2854, 1442, 1332, 1118, 789, 756, 726, 699. CG-EM (EI, 70eV)  $m/z$  (%): 324 (100,  $M^+$ ), 178 (43), 126 (40), 179 (31), 151 (27), 119 (25), 325 (19), 283 (19), 51 (17).

$\Rightarrow$  **(E)-1-(4-trifluorometilfenil)-1, 2-difeniletano**: óleo,<sup>34</sup> RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.97 (s, 1H), 7.00-7.11 (m, 4H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 4H), 7.35 (d, sistema AB,  $J= 8.1\text{Hz}$ ), 7.48 (d, sistema AB,  $J= 8.1\text{Hz}$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  124.2 (q,  $J= 272\text{Hz}$ ), 125.1 (q,  $J= 3.3\text{Hz}$ ), 127.3, 127.8, 128.0 (q,  $J= 19\text{Hz}$ ), 128.1, 128.9, 129.7, 130.0, 130.3, 130.9, 136.8, 139.6, 141.3, 146.9. IV (filme)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3081, 3058, 3023, 1614, 1576, 1491, 1445, 1411, 1325, 1217, 1167, 1126, 1067, 1015, 846, 825, 758, 696. CG-EM (EI, 70eV)  $m/z$  (%): 324 (100,  $M^+$ ), 325 (21), 178 (18), 309 (17), 283 (16), 179 (16), 252 (15), 253 (14), 126 (13).

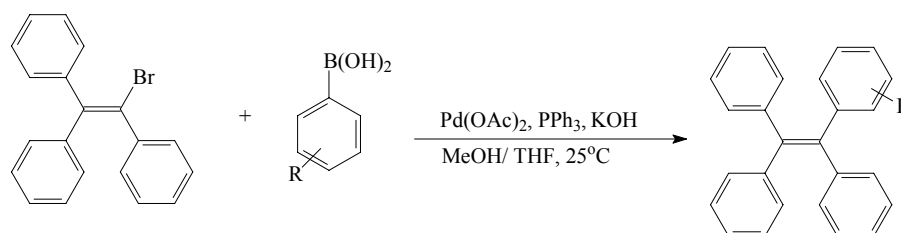
$\Rightarrow$  **(E)-1-[4-(2-dimetilamino)etoxifenil]-1, 2-difeniletano**: óleo, RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.32 (s, 6H), 2.71(t,  $J= 6\text{Hz}$ , 2H), 4.05 (t,  $J= 6\text{Hz}$ , 2H), 6.84 (s, 1H), 6.87-7.31 (m, 14H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.8, 58.2, 65.9, 114.1, 126.3, 126.4, 127.3, 127.8, 128.5, 128.6, 129.3, 130.3, 135.9, 137.5, 140.4, 142.0, 158.4. IV (nujol)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3055, 3022, 2944, 2865, 2820, 2771, 1604, 1574, 1508, 1445, 1244, 756, 696. CG-EM (EI, 70eV)



m/z (%): 343 (68, M<sup>+</sup>), 178 (100), 165 (91), 252 (89), 239 (88), 253 (67), 179 (57), 215 (54), 176 (52).

⇒ **(Z)-1-(p-nitrofenil)-1, 2-difeniletano**: sólido amarelo, PF= 156°C. RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.99-7.03 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.15-7.17 (m, 4H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 4H), 8.16 (d, J= 8.7Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 123.8, 127.4, 127.6, 128.1, 128.3, 128.5, 129.5, 130.2, 131.5, 136.4, 140.5, 142.1, 147.0, 147.7. CG-EM (IE, 70 eV) m/z (%): 301 (100, M<sup>+</sup>), 126(39), 252(32), 253(30), 179(24), 119(24), 302(23), 239(22), 178(22).

### 3.8.2. Olefinas tetra-substituídas sintetizadas



**Esquema 23.** Síntese de olefinas tetra-substituídas via Suzuki.

Para a síntese de olefinas tetra-substituídas foi usado o 1-bromo-1, 2, 2-trifeniletano como substrato sendo o procedimento idêntico ao descrito no capítulo 3.8, porém com 16h de reação. A reação foi realizada numa escala de 1mmol com os ácidos fenilborônico e *p*-metoxifenilborônico, obtendo-se os produtos com rendimento de 88% e 90%, respectivamente.

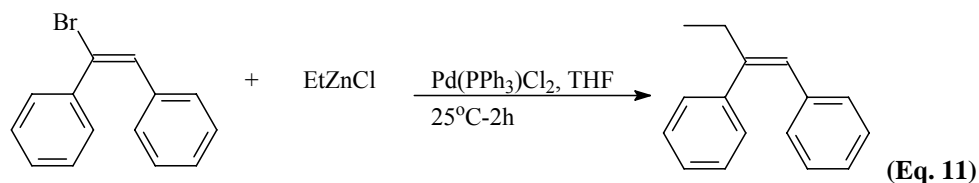
⇒ **1, 1, 2, 2-tetrafeniletano**: sólido branco, PF = 215.9°C (PF<sub>literatura</sub> = 210-222°C).<sup>36</sup> RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.01-7.11 (m, 20H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 126.4, 127.6, 131.3, 140.9, 143.7. IV (nujol) ν (cm<sup>-1</sup>) 2925, 2854, 1461, 1377, 746, 699. CG-EM (EI, 70eV) m/z (%): 332 (100, M<sup>+</sup>), 253 (37), 151(32), 333 (26), 126 (25), 252 (24), 254(23), 255(17), 157 (16).

⇒ **1-(4-metoxifenil)-1, 2, 2-trifeniletano**: sólido branco, PF = 138.5°C (PF<sub>literatura</sub> = 139-140°C).<sup>37</sup> RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.73 (s, 3H), 6.63 (d, J= 8.70Hz, 2H), 6.89-7.21 (m, 17H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.7, 55.1, 113.0, 126.2, 126.3, 127.6, 127.7, 127.8, 130.8, 131.3, 132.5, 133.0, 136.1, 140.0, 144.0, 158.0. IV (nujol) ν (cm<sup>-1</sup>) 2924,

2854, 1607, 1508, 1462, 1377, 1246, 1174, 1039. CG-EM (EI, 70eV) m/z (%): 362 (100, M<sup>+</sup>), 44 (48), 144 (42), 51 (35), 91 (34), 150 (34), 239 (32), 77 (32), 115 (31).

### 3.9. SÍNTESE DE OLEFINAS TRI- E TETRA-SUBSTITUÍDAS VIA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO NEGISHI:

#### 3.9.1. Reação de acoplamento Negishi com cloreto de etilzinco para síntese de olefina tri-substituída

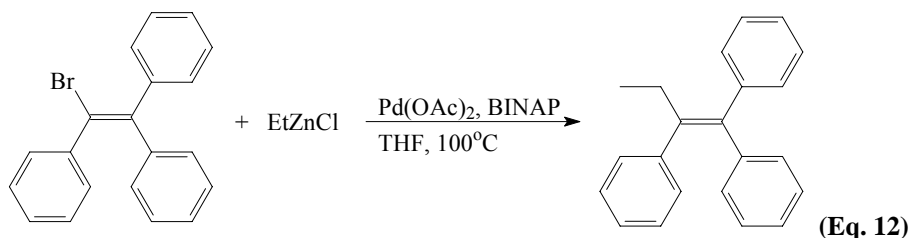


Primeiramente uma solução de cloreto de etilzinco foi preparada, onde cloreto de zinco (2mmol; 273mg) foi adicionado a um tubo tipo Schlenk e submetido a vácuo por alguns minutos, após deixou-se sob atmosfera inerte e adicionou-se THF seco (3mL). Essa solução de cloreto de zinco em THF ficou sob agitação por uns 10 minutos e só então se adicionou o dietilzinco (2mmol; 2mL de uma solução 1M em hexano) sob agitação. A solução, que tem 4mmol de EtZnCl em 5mL, foi agitada por 1 hora antes do seu uso. Em outro tubo de Schlenk, sob atmosfera inerte, foram adicionados, o substrato, o (*E*)-bromoestilbeno (1,5mmol; 389mg), THF seco (5mL), e 1,25equivalentes da solução de cloreto de etilzinco (2,3mL) seguido do catalisador Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mol%; 0,015mmol 10,5mg). O sistema foi agitado sob temperatura ambiente (25°C) por 2h e analisado por cromatografia gasosa. Para a extração o solvente foi evaporado, sob pressão reduzida, e o material bruto foi purificado por coluna de sílica em hexano. O produto foi obtido com rendimento de 90%; 281mg. Essa reação também foi realizada numa escala de 0,25mmol com adição de undecano (padrão) (10mg), para otimização como mostrado no capítulo 4, sendo que o procedimento foi idêntico ao descrito acima.

⇒ (**Z**)-**1, 2-difenil-1-buteno**: sólido branco, PF= 170.77°C. RMN <sup>1</sup>H (300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 2.50 (q, J= 7.4, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.90-7.4 (m 10H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.9, 33.5, 125.1, 126.0, 126.8, 127.8, 128.4, 128.5, 129.0, 137.5, 141.5, 144.9. IV (nujol) ν (cm<sup>-1</sup>) 3079, 3056, 3023, 2967, 2931, 2873, 1599, 1494, 1445, 756, 697. CG-EM (IE, 70 eV) m/z (%): 208 (52, M<sup>+</sup>), 115 (100), 91(41), 178(40), 179(38),

129(28), 193(26), 89(25). Foi realizado também um experimento cycle-NOE onde se verificou que realmente se trata do isômero Z, que contém os grupamentos fenilas em posição *cis*, espectro consta em anexo.

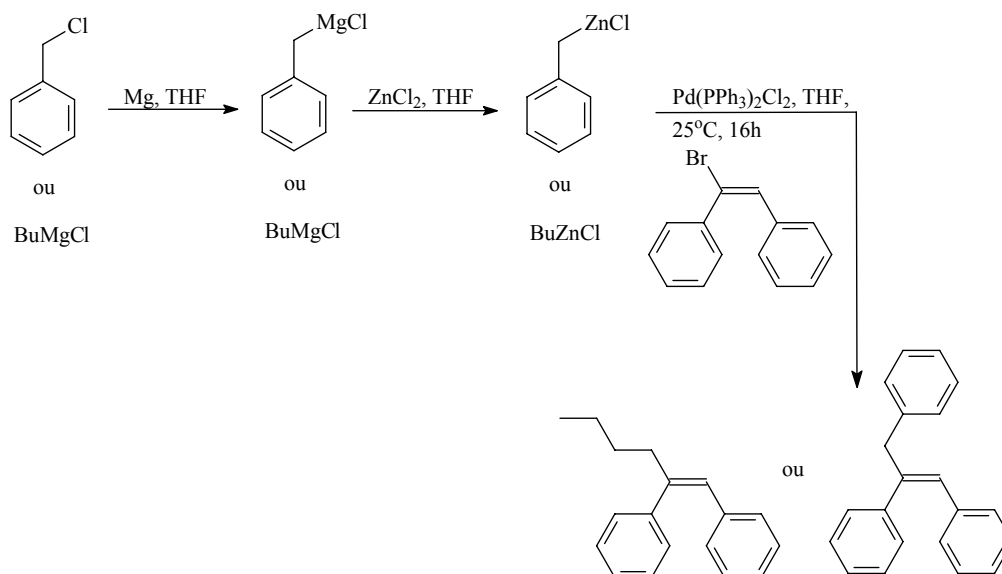
### 3.9.2. Reação de acoplamento Negishi com cloreto de etilzinco para síntese de olefina tetra-substituída



A solução de cloreto de etilzinco foi preparada, como descrito anteriormente na secção 3.9.1. Em um tubo de Schlenk, foram adicionados Pd(OAc)<sub>2</sub> (2mol%; 0,005mmol; 1,1mg), BINAP (2, 2'- bis(difenilfosfina)-1, 1'-bisnafitil) (2mol%; 0,005mmol; 3,1mg), o substrato, 1-bromo-1, 2, 2-trifenileteno (0,25mmol; 84mg), o fez-se vácuo-argônio e adicionou-se o 1,25 equivalentes da solução de cloreto de etilzinco (0,4mL) e THF seco (3mL), O sistema foi agitado a 100°C por 16 horas (uma noite) e analisado por cromatografia gasosa. Para o isolamento o solvente foi evaporado, sob pressão reduzida, e o material bruto foi purificado por coluna de sílica em cicloexano. O produto foi obtido com rendimento de 91%; 69,4mg. Essa reação foi realizada com diferentes fosfinas para otimização como mostrado no capítulo 4, sendo que o procedimento foi idêntico ao descrito acima.

⇒ **1, 1, 2-trifenil-1-buteno**: sólido branco, PF = 77.8°C (PF<sub>literatura</sub> = 78-79°C).<sup>18(a)</sup> RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 2.48 (q, J= 7.5, 2H), 6.86-7.34 (m, 15H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.5, 29.0, 125.7, 126.1, 126.6, 127.3, 127.8, 128.1, 129.4, 129.6, 130.7, 138.8, 142.1, 142.2, 142.9, 143.5. IV(nujol) ν (cm<sup>-1</sup>) 2952, 2925, 2854, 1461, 1376, 760, 700. CG-EM (EI, 70eV) m/z (%): 284 (43, M<sup>+</sup>), 78 (100), 77 (57), 51 (52), 91 (47), 191 (47), 39 (41), 165(39).

### 3.9.3. Reação de acoplamento Negishi do (*E*)-bromoestilbeno com organozinco gerado *in situ*



**Esquema 24.** Síntese de olefinas tri-substituídas via Negishi com organozinco gerado *in situ*.

Para a síntese do (*Z*)-1, 2-difenil-1-hexeno primeiramente foi preparado o reagente de Grignard com cloreto de butila. Em um frasco Schlenk, sob atmosfera inerte, foi adicionado o BuCl (2mmol; 0,2mL), 1,2equivalentes de magnésio (2,2mmol; 0,053g) e 4mL de THF seco. Então, colocou-se o Schlenk sob aquecimento e refluxo, até que não houvesse mais consumo do magnésio, a solução fica com uma coloração cinza na formação de BuMgCl. Este reagente de Grignard foi resfriado à temperatura ambiente e foi adicionado lentamente, sob argônio, a uma solução de cloreto de zinco (2mmol; 0,2726g) em THF seco (3mL) que ficou sob agitação por alguns minutos. Nessa adição ocorre a precipitação de MgCl<sub>2</sub> e a formação do reagente organozinco (BuZnCl) necessário para reação Negishi. Essa solução foi filtrada sob argônio, e diretamente usada na reação. A reação foi preparada da seguinte forma: em outro tubo Schlenk foi adicionado o substrato, (*E*)-bromoestilbeno (0,5mmol; 0,1294g), o catalisador Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mol%; 0,005mmol; 3,5mg) e a solução de THF contendo o cloreto de butilzinco (BuZnCl) preparada anteriormente. A reação ficou sob agitação à temperatura ambiente (25°C) por 16 horas e foi analisada por cromatografia gasosa. Para a extração o solvente foi evaporado, sob pressão reduzida, e o material bruto foi purificado por coluna de sílica em cicloexano. O produto foi obtido com rendimento de 60%; 71,1mg. Para a síntese do (*Z*)-1, 2-difenil-3-

fenil-1-propene foi realizado o mesmo procedimento com o cloreto de benzila (PhCH<sub>2</sub>Cl). O produto foi obtido com rendimento de 89%; 124,2mg.

⇒ **(Z)-1, 2-difenil-1-hexeno:** óleo incolor.<sup>38</sup> RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, J= 7Hz, 3H), 1.33- 1.43 (m, 4H), 2.48 (t, J= 7Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 7.03-7.30 (m, 8H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.9, 22.3, 30.1, 40.4, 126.0, 126.1, 126.7, 127.8, 128.4, 128.5, 128.9, 137.5, 141.4, 143.5. CG-EM (EI, 70eV) m/z (%): 236 (26, M<sup>+</sup>), 115 (100), 41 (68), 91 (51), 116 (35), 178 (35), 39 (34), 179 (33), 43 (27).

⇒ **(Z)-1, 2-difenil-3-fenil-1-propene:** sólido branco. PF = 63°C (PF<sub>literatura</sub> = 65°C).<sup>39</sup> RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.77 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.90-7.25 (m, 15H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 46.9, 126.2, 126.3, 126.9, 127.8, 128.1, 128.2, 128.4, 128.6, 129.0, 129.2, 137.1, 139.10 141.0, 142.1. CG-EM (EI, 70eV) m/z (%): 270 (90, M<sup>+</sup>), 178 (100), 192 (91), 179 (76), 91(46), 191 (39), 115 (32), 51 (26), 193 (21).

### 3.10. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO SUZUKI COMPETITIVAS:

#### 3.10.1. Reações Suzuki entre (E)-bromoestilbeno e diferentes ácidos arilborônicos

Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera inerte, adicionou-se o substrato, o (E)-1-bromo-1,2-difeniletano (0,025mmol; 6,5mg) e os ácidos arilborônicos (0,025mmol de cada): ácido fenilborônico (3mg), ácido 4-metoxifenilborônico (3,8mg) e ácido 4-metilfenilborônico (3,4mg). Na seqüência adicionou-se uma mistura de metanol/THF 1:1 (3mL), KOH (0,05mmol 2,8mg), e tetradecano (10mg). Em seguida foi adicionado 57µL de uma solução de Pd(OAc)<sub>2</sub> e PPh<sub>3</sub> em metanol/THF (M= 2,2x10<sup>-3</sup>mmol/mL), para obter-se uma concentração de 0,5mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> e 1mol% de PPh<sub>3</sub>. O sistema foi agitado em temperatura ambiente (25°C) por 10 minutos e analisada por cromatografia gasosa. O mesmo procedimento foi realizado utilizando-se o ácido fenilborônico, o ácido 4-clorofenilborônico e o ácido 4-trifluormetilfenilborônico.

#### 3.10.2. Reações Suzuki entre (E)-bromoestilbeno e diferentes tridroxiarilboratos de sódio

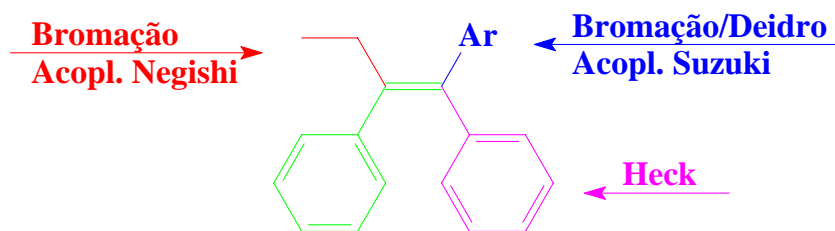
Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera inerte, adicionou-se o substrato, o (E)-1-bromo-1,2-difeniletano (0,025mmol; 6,5mg) e os tridroxiarilboratos de sódio sintetizados (capítulo 3.7) (0,025mmol de cada): tridroxifenilborato de sódio (4,1mg), tridroxip-metoxifenilborato de sódio (4,8mg). Na seqüência adicionou-se uma mistura de

metanol/THF 1:1 (3mL) e tetradecano (10mg). Em seguida foi adicionado 57 $\mu$ L de uma solução de Pd(OAc)<sub>2</sub> e PPh<sub>3</sub> em metanol/THF (M= 2,2x10<sup>-3</sup>mmol/mL), para obter-se uma concentração de 0,5mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> e 1mol% de PPh<sub>3</sub>. O sistema foi agitado em temperatura ambiente (25°C) por 10 minutos e analisada por cromatografia gasosa. O mesmo procedimento foi realizado utilizando-se o tridroxifenilborato de sódio (4,1mg) e o tridroxip-clorofenilborato de sódio (4,9mg).

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As reações Suzuki catalisadas por paládio apresentam-se como um dos métodos mais eficientes para a formação de ligações carbono-carbono a partir de um composto organoboro e um haleto orgânico.<sup>40</sup> Um protocolo simples e eficiente para a obtenção de ariletilenos foi desenvolvido anteriormente em nosso laboratório, baseado em acoplamento catalisado por complexos de paládio. Obteve-se os ariletilenos com excelentes rendimentos, a partir da reação entre ácidos arilborônicos e 1, 2-dibromoetano.<sup>41</sup>

No presente trabalho foi desenvolvida uma nova rota sintética para olefinas tri- e tetra-substituídas resultando assim em uma metodologia inédita para a síntese de compostos com estrutura como a do Tamoxifeno, e similares. A parte inicial da síntese consistiu na reação de Heck com estireno como substrato de partida, que é produto industrial e de baixo custo obtido a partir da deidrogênese do etilbenzeno, produto da indústria petroquímica. Após, foram realizadas sucessivas reações de bromação/ deidroalogenação/ acoplamento Suzuki e Negishi para síntese dos compostos desejados. Os resultados obtidos são mostrados a seguir, sendo que as reações de acoplamento foram todas otimizadas, para o uso das menores quantidades possíveis de catalisadores de paládio e baixas temperaturas de reação. Além disso, foi realizado um estudo da natureza dos compostos organoboros usados na reação Suzuki.



**Figura 4.** Metodologia proposta para síntese de olefinas tri- e tetra-substituídas.

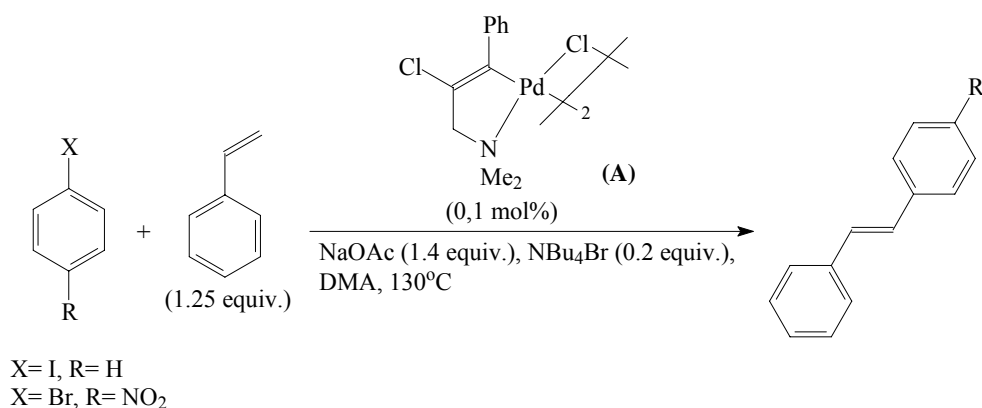
Para síntese catalítica dessas substâncias são utilizadas reações de acoplamento Suzuki e Negishi. A preferência pelas reações de acoplamento Suzuki sobre outras reações de acoplamento também catalisadas por paládio não é por acaso. Dentre as várias vantagens estão condições brandas de reação e a disponibilidade comercial de diversos ácidos borônicos, que são estáveis ao ar e menos prejudiciais ao meio ambiente do que outros reagentes organometálicos; além de tolerar uma variedade de grupos funcionais no material

de partida. Outro protocolo que também pode ser utilizado com vantagens é o Negishi; neste caso ocorre o acoplamento do substrato com dietilzinco, que apesar de instável ao ar não é tóxico. Além disso, as reações Negishi apresentam bons rendimentos e seletividade, sendo que o organozinco pode ser preparado *in situ*.

#### 4.1. SÍNTESE DE OLEFINAS TRI- E TETRA-SUBSTITUÍDAS VIA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO SUZUKI:

##### 4.1.1. Reação de Heck para síntese do (*E*)-1, 2-difenileteno e (*E*)-1-(*p*-nitrofenil)-2-fenileteno

Para a síntese das olefinas tri-substituídas a etapa inicial consistiu na síntese catalítica do *trans*-estilbeno, via acoplamento Heck do estireno com iodobenzeno catalisada pelo paladaciclo (**A**) (Esquema 25). O sistema catalítico baseado no paladaciclo (**A**) foi desenvolvido por Dupont e colaboradores.<sup>26</sup> Esta síntese foi realizada numa escala de 22 gramas do iodobenzeno e numa temperatura de 130°C, obtendo-se aproximadamente 20 gramas do *trans*-estilbeno que precipita na reação quando esta volta à temperatura ambiente. O produto é obtido com rendimento isolado de 100% (*E:Z*= 92:8), depois de filtrado e lavado com etanol; podendo ser usado diretamente na reação de bromação/deidroalogenação para otimização da reação Suzuki. Após uma recristalização em hexano se obtém o isômero *trans* puro com rendimento de 77-89%.



**Esquema 25.** Reação de Heck.

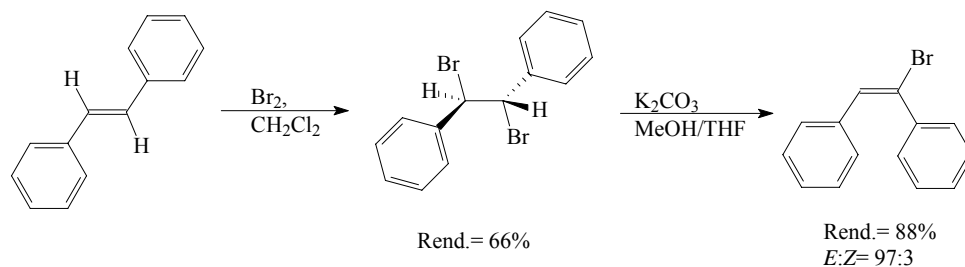
O mesmo sistema catalítico foi usado na síntese do (*E*)-1-(*p*-nitrofenil)-2-fenileteno, obtendo-se o produto com um rendimento de 100% e regiosseletividade de *E:Z*=95:5 a



partir do *p*-bromonitrobenzeno. Essa reação foi realizada numa escala de 20mmol e o produto foi recristalizado em tolueno obtendo-se o produto puro com rendimento de 91%.

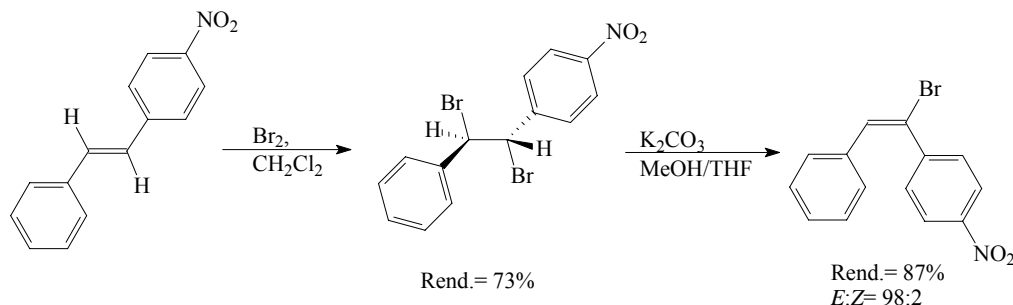
#### 4.1.2. Bromação/Deidroalogenação

A etapa subsequente para esta síntese é a reação de bromação seguida de deidroalogenação do *trans*-estilbeno como mostrado no Esquema 26. Na bromação do *trans*-estilbeno obtém-se o *meso*-1, 2-dibromo-1, 2-difeniletano com rendimento de 59-66% e a partir da deidroalogenação do dibromado tem-se a formação de um óleo amarelo, o (*E*)-1-bromo-1, 2-difenileteno, obtido com rendimento isolado de 70-88%. É importante notar que o produto da reação de bromação do *trans*-estilbeno é majoritariamente o *meso*-1, 2-dibromo-1, 2-difeniletano o qual na deidroalogenação forma o (*E*)-bromoestilbeno.<sup>30</sup> A regioseletividade do (*E*)-bromoestilbeno encontrada foi de *E*:*Z*= 97: 3.



**Esquema 26.** Bromação/deidroalogenação para o *trans*-estilbeno.

Também foi realizada a bromação do (*E*)-1-(*p*-nitrofenil)-2-fenileteno obtendo-se o *erythro*-1, 2-dibromo-1-(*p*-nitrofenil)-2-feniletano com rendimento de 58-73%. A partir do dibromado foi realizada a deidroalogenação obtendo-se o (*E*)-1-bromo-1-(*p*-nitrofenil)-2-fenileteno com rendimento isolado de 73-87%, com regioseletividade de *E*:*Z*= 98:2.



**Esquema 27.** Bromação/deidroalogenação para o *trans*-*p*-nitroestilbeno.

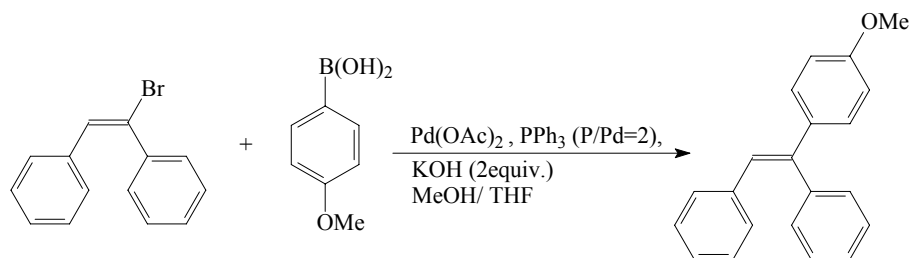
O monobromado formado possui o bromo no carbono ligado ao grupo *p*-nitrofenila preferencialmente como descrito na literatura,<sup>30</sup> pela influência do grupo nitro, onde na

etapa de deidroalogenação ocorre a perda do hidrogênio mais ácido, ligado ao carbono contendo o grupo *p*-nitrofenila.

#### 4.1.3. Otimização da reação Suzuki para o (*E*)-bromoestilbeno

A fim de sintetizar olefinas tri-substituídas utilizou-se o acoplamento Suzuki do (*E*)-bromoestilbeno com ácidos arilborônicos para a formação da ligação carbono-carbono, adicionando um novo grupamento arila à molécula do estilbeno. Para essa reação de acoplamento testou-se o uso de um sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> e KOH em meio metanol/THF, já otimizado para brometo de vinila em um trabalho anterior no nosso laboratório.<sup>41</sup> O sistema apresentou excelentes resultados para o acoplamento do (*E*)-bromoestilbeno com o ácido *p*-metoxifenilborônico. A Tabela 1 abaixo apresenta os resultados para essa reação variando-se a quantidade de catalisador.

**Tabela 1.** Otimização da reação Suzuki do (*E*)-bromoestilbeno com ácido *p*-metoxifenilborônico.<sup>a</sup>



Experimento:	Catalisador (%):	Temp. (°C):	Conversão (%): <sup>c, d</sup>	Rendimento (%): <sup>c, d</sup>
1	2	80	100	83
2	2	25	100	91
3	1	25	100	90
4	0,5	25	100	77
5	0,5	25	100	99
6	0,05	25	99	98
7	0,01	25	74	70
8 <sup>b</sup>	2	25	92	83
9 <sup>b</sup>	0,05	25	72	70

<sup>a</sup> Condições reacionais: 0,25mmol de (*E*)-bromoestilbeno; 1,2 equiv. ácido arilborônico; 2 equiv. de KOH; Pd(OAc)<sub>2</sub>; PPh<sub>3</sub> (P/Pd= 2); 3 mL de THF seco/ MeOH degaseificado; 1 hora. <sup>b</sup> Resultados sem adição de PPh<sub>3</sub>.

<sup>c</sup> Dados cromatográficos de rendimento e conversão com adição de padrão interno (tetradecano). <sup>d</sup> Os resultados são a média de dois experimentos.

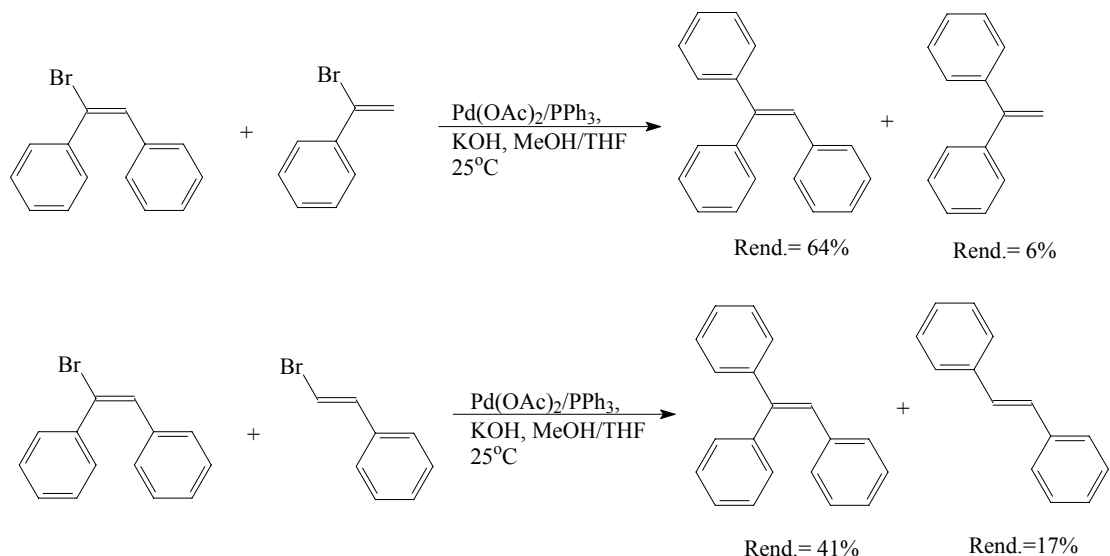
O Experimento 1 mostra uma conversão total com apenas uma hora de reação, na condição de 2mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> e 80°C. Testou-se, então, a mesma quantidade de catalisador a uma temperatura de 25°C (temperatura ambiente) e pelos bons resultados encontrados variou-se a quantidade de catalisador de 1mol% a 0,01mol%. Os resultados até 0,05mol% são excelentes obtendo-se 99% de conversão, no entanto para síntese das olefinas tri-substituídas trabalhou-se com 0,5mol% de acetato de paládio.

Nesse protocolo Suzuki também há a formação do homoacoplamento através do ácido *para*-metoxifenilborônico que é adicionado em excesso; a bifenila com grupamentos metoxi na posição *para* aparece numa quantidade de 1 a 4%, sendo que com 2mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> há a maior formação do homoacoplamento (4% em relação aos produtos). A regioseletividade se mantém a mesma do substrato (*E*)-bromoestilbeno.

Também foram realizados testes sem a adição da fosfina (Experimentos 8 e 9) e através dos resultados observou-se que o produto do acoplamento também ocorre sem o ligante trifenilfosfina. Porém, maiores tempos de reação e quantidades de paládio são necessários para a reação sem ligante, assim escolhemos seguir os estudos usando o sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub> como precursor catalítico.

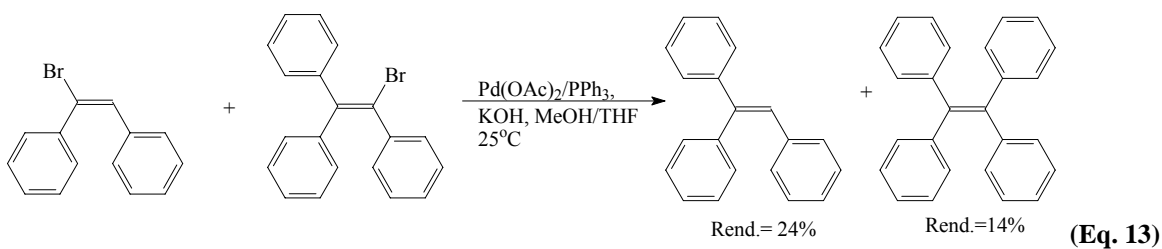
Os resultados para o protocolo Suzuki com o (*E*)-bromoestilbeno mostram que menores temperaturas e quantidades de precursor catalítico são necessárias para o acoplamento do (*E*)-bromoestilbeno com ácidos arilborônicos se comparado ao sistema desenvolvido anteriormente no nosso laboratório para brometos de vinila,<sup>41</sup> isso pode ser explicado pela maior reatividade do (*E*)-bromoestilbeno quando comparado com  $\alpha$ - e  $\beta$ -bromoestireno. Reações competitivas foram realizadas com o (*E*)-bromoestilbeno e o  $\alpha$ - e  $\beta$ -bromoestireno numa escala de 0,5mmol na condição otimizada de 0,5mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> (P/Pd=2), KOH (2mmol), MeOH/THF (3mL), com ácido fenilborônico (0,5mmol) para verificar essa maior reatividade. Pelos resultados obtidos (Esquema 28) o (*E*)-bromoestilbeno apresentou-se 10,6 vezes mais reativo que  $\alpha$ -bromoestireno, já para a reação com o  $\beta$ -bromoestireno, o (*E*)-bromoestilbeno apresentou-se 2,4 vezes mais reativo. Em ambos os casos o efeito eletrônico é o que determina sua maior reatividade, pelo fato do (*E*)-bromoestilbeno ter mais uma fenila conjugada, o que enfraquece a ligação carbonobromo e facilita a etapa de transmetalção no ciclo catalítico. No entanto, para o  $\beta$ -

bromoestireno essa maior reatividade é menos pronunciada, pois este possui menor impedimento estérico comparado com (*E*)-bromoestilbeno.



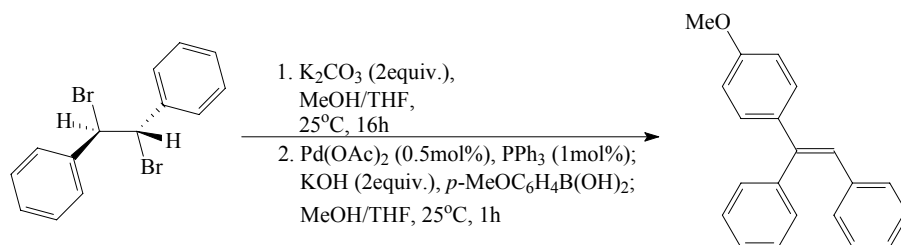
**Esquema 28.** Reações competitivas do (*E*)-bromoestilbeno com  $\alpha$ - e  $\beta$ -bromoestireno.

Numa comparação com o bromotrifeniletano, ainda tem-se uma maior reatividade para o (*E*)-bromoestilbeno, mas menos pronunciada do que nos outros casos pelo maior impedimento estérico do bromotrifeniletano. O (*E*)-bromoestilbeno apresentou-se 1,7 vezes mais reativo que o bromotrifeniletano. (Equação 13).



No intuito de simplificar o sistema de deidroalogenação/ acoplamento Suzuki, conseguiu-se desenvolver um protocolo “one pot” para síntese de olefinas tri-substituídas. Nesse sistema usa-se diretamente o dibromado, *meso*-1, 2-dibromo-1, 2-difeniletano na reação (Esquema 29). Primeiramente ocorre a etapa de didroalogenação onde é adicionado em um frasco Schlenk o dibromado, o  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e MeOH/THF. Essa mistura é agitada por uma noite em temperatura ambiente e filtrada; então é adicionado os reagentes para acoplamento Suzuki (ácido *p*-metoxifenilborônico,  $\text{Pd(OAc)}_2$ ,  $\text{PPh}_3$ , e  $\text{KOH}$ ) na condição otimizada para síntese de olefinas tri-substituídas. O (*E*)-1-(*p*-metoxifenil)-1, 2-difeniletano

foi obtido com 87% de rendimento, com regiosseletividade de *E:Z*= 98:2 pelo protocolo descrito acima.

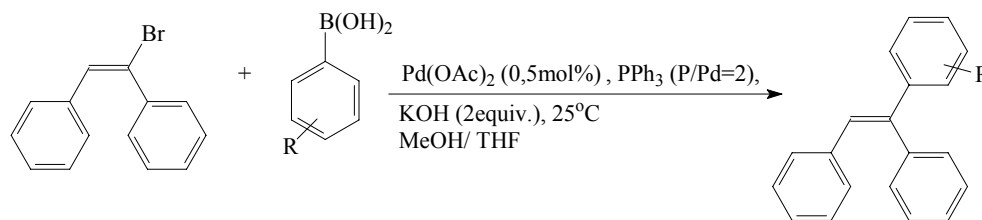


**Esquema 29.** Síntese do (*E*)-1-(*p*-metoxifenil)-1, 2-difeniletano diretamente a partir do *meso*-1, 2-dibromo-1, 2-difeniletano.

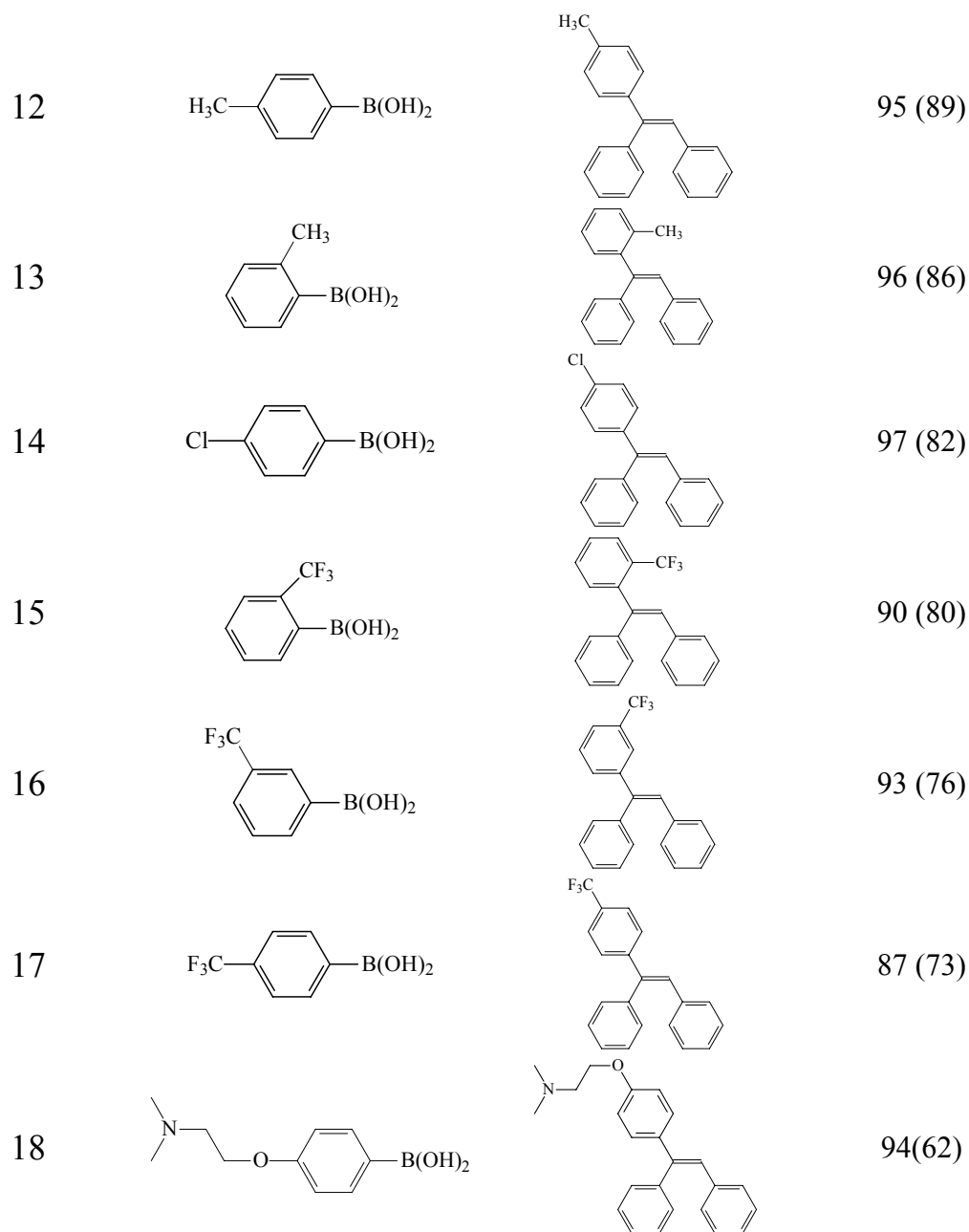
#### 4.1.4. Síntese de olefinas tri-substituídas via Suzuki

A partir do (*E*)-bromoestilbeno foram sintetizadas olefinas tri-substituídas, pela variação dos ácidos arilborônicos utilizados o protocolo Suzuki otimizado (secção 4.1.3). Os resultados para reação Suzuki na síntese de olefinas tri-substituídas encontram-se na Tabela 2. O esquema da tabela apresenta de modo genérico a reação de acoplamento Suzuki realizada e as condições reacionais. Nota-se a simplicidade e eficiência do sistema catalítico pelo uso de apenas 0,5mol% de acetato de paládio e condições brandas de reação (temperatura ambiente), isso ocorre pela alta reatividade do (*E*)-bromoestilbeno.

**Tabela 2.** Acoplamento Suzuki do (*E*)-bromoestilbeno com diferentes ácidos arilborônicos.



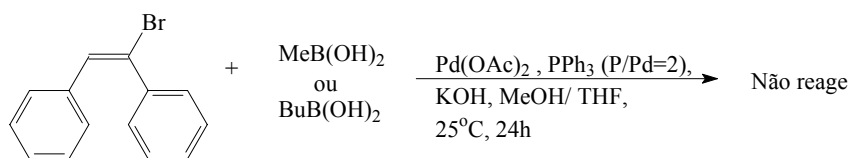
Experimento: <sup>a</sup>	Ácido Arilborônico:	Produto:	Rendimento Isolado (%):
10			94 (92)
11			98 (86)



<sup>a</sup> Condições reacionais: 1mmol de bromoestilbeno, 1.2 equiv. ácido arilborônico, 2 equiv. de KOH, 0,5mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 1mol% de PPh<sub>3</sub> (P/Pd=2), 5 mL de THF seco/ MeOH degaseificado, 1 hora, 25°C. ( )  
Rendimento pós-coluna de sílica em cicloexano.

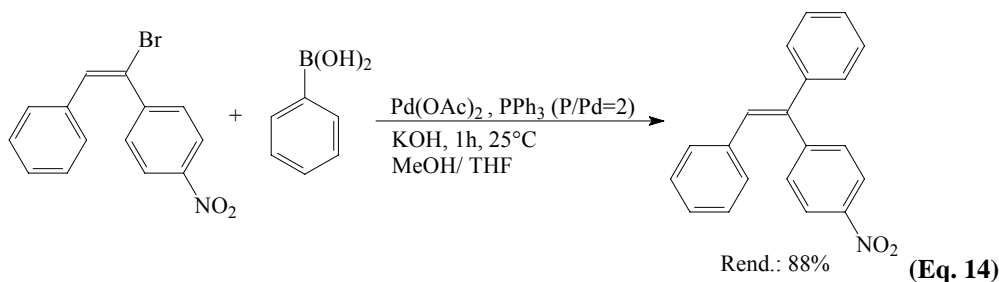
A regioseletividade dos produtos se mantém a mesma (*E:Z*= 97:3) do substrato. Os rendimentos se referem aos produtos isolados pós-extração em éter etílico, e os rendimentos entre parênteses são destes purificados por coluna de sílica em cicloexano. As reações com ácidos arilborônicos contendo grupos elétron-retiradores necessitaram de mais tempo de reação (16 horas) para conversão total (Experimentos 14-17).

Devido à importância de ariltilenos como o Tamoxifeno, contendo um grupo etila ligado à ligação dupla, também foi investigada a reação de acoplamento do bromoestilbeno com ácidos alquilborônicos. Sob as mesmas condições da reação Suzuki apresentada anteriormente, não houve conversão do material de partida no uso dos ácidos metilborônico e butilborônico (Esquema 30). Algum produto do acoplamento (10%) foi obtido com o aumento da temperatura reacional para 100°C e 4mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>, mas o produto de redução, estilbeno, foi majoritário (90%). Realmente, sistemas para reações de acoplamento Suzuki de haletos de arila com ácidos alquilborônicos são pouco encontradas na literatura.<sup>42</sup> Então, resolveu-se inserir o grupo alquila através da reação de acoplamento cruzado catalisado por paládio do (*E*)-bromoestilbeno com cloretos de alquilzinco, como será mostrado no capítulo 4.2.



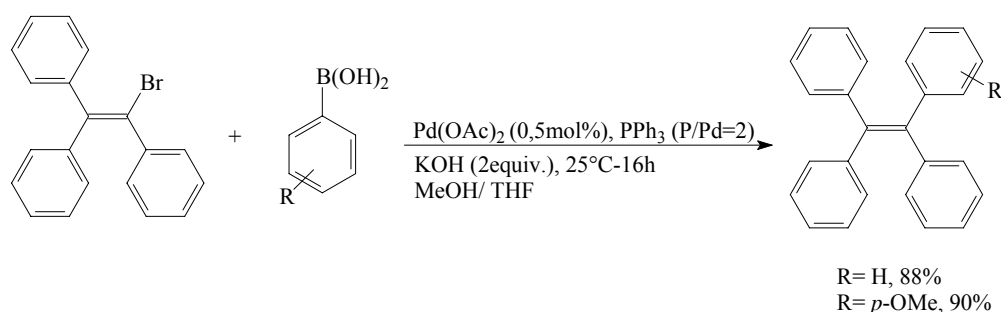
**Esquema 30.** Acoplamento Suzuki para ácidos alquilborônicos.

Além do (*E*)-bromoestilbeno também se utilizou o (*E*)-1-bromo-1-(*p*-nitrofenil)-2-fenileteno no protocolo otimizado do acoplamento Suzuki para a síntese da olefina tri-substituída (*Z*)-1-(*p*-nitrofenil)-1, 2-difenileteno (Equação 14), a qual foi obtida com rendimentos de 81-88%, essa reação ainda está sendo otimizada. Também existe a formação de bifenila de 2-4% em relação aos produtos. A reação foi realizada numa escala de 1mmol do (*E*)-1-bromo-1-(4-nitrofenil)-2-fenileteno; 1,2 equiv. do ácido fenilborônico; 2 equiv. de KOH; 0,5mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>; 1mol% de PPh<sub>3</sub> (P/Pd=2); 5 mL de THF seco/ MeOH degaseificado; 1 hora; 25°C.



#### 4.1.5. Síntese de olefinas tetra-substituídas via Suzuki

Primeiramente foi sintetizado o 1-bromo-1, 2, 2-trifeniletano, a partir da bromação do 1, 1, 2-trifeniletano realizada segundo o protocolo de bromação de arilolefinas apresentado na parte experimental (capítulo 3). No caso da bromação de olefinas tri-substituídas não é necessária a etapa de deidroalogenação, pois ocorre, a subsequente eliminação de HBr durante a reação de bromação, formando a olefina monobromada. A partir da triarilolefina monobromada se realizou a síntese de olefinas tetra-substituídas, através do mesmo protocolo de acoplamento Suzuki utilizado na formação das olefinas tri-substituídas, como mostrado no Esquema 31. Os produtos sintetizados foram o 1, 1, 2, 2-tetrafeniletano, pelo uso do ácido fenilborônico e o 1-(*p*-metoxifenil)-1, 2, 2-trifeniletano, pelo uso do ácido *para*-metoxifenilborônico. Os rendimentos para essas reações foram de 88% e 90%, respectivamente.



Esquema 31. Síntese de olefinas tetra-substituídas.

## 4.2. SÍNTESE DE OLEFINAS TRI- E TETRA-SUBSTITUÍDAS VIA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO NEGISHI:

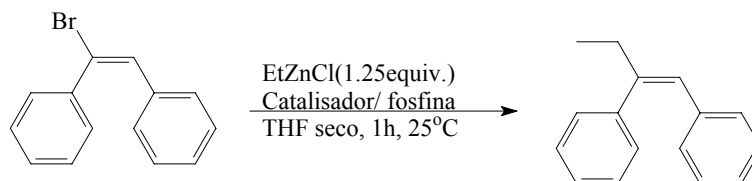
### 4.2.1. Reação de acoplamento Negishi com cloreto de etilzinco para síntese de olefina tri-substituída

Para a formação da molécula do (*Z*)-Tamoxifeno, além do acoplamento com o grupo fenila *para* substituído realizado através de acoplamento Suzuki como mostrado anteriormente, seria necessário realizar o acoplamento do grupo etila à molécula. Para tanto, fez-se uso do acoplamento Negishi catalisado por Paládio. Primeiramente testamos o acoplamento ao (*E*)-1-bromo-1, 2-difeniletano com diferentes catalisadores e fosfinas, obtendo-se o (*Z*)-1, 2-difenil-1-buteno. Os experimentos foram realizados com 1 hora de reação à temperatura ambiente e usando 1mol% de catalisador. O cloreto de etilzinco usado



na reação é gerado a partir do dietilzinco adicionado a uma solução de cloreto de zinco em THF. Os resultados são apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3.** Variação do catalisador no acoplamento Negishi do (*E*)-bromoestilbeno.<sup>a</sup>



Exp.:	Catalisador:	Conv. (%):	Rend.(%):	Seletividade (%):
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	31	3	10
2	Pd(dba) <sub>2</sub>	9	5	55
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> /PPh <sub>3</sub>	45	41	91
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> /PCy <sub>3</sub>	46	34	74
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> /P( <i>o</i> -toluil) <sub>3</sub>	35	21	60
6 <sup>b</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> /dppf	77	73	95
7	Pd(Cl) <sub>2</sub> dppf	85	68	80
8	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	65	64	98

<sup>a</sup> Condições reacionais: 0,25mmol de bromoestilbeno, 1,25 equiv. EtZnCl, 4mL de THF seco, 1mol% catalisador, 1 hora, 25°C, para experimentos com fosfina: monodentada 2mol% (P/Pd=2), bidentada 1mol%, rendimentos cromatográfico. <sup>b</sup> média de dois experimentos.

Os Experimentos 1 e 2 mostram a necessidade da fosfina na reação de acoplamento Negishi. O sistema Pd(OAc)<sub>2</sub> com dppf como fosfina e Pd(Cl)<sub>2</sub>dppf (Experimentos 6 e 7) apresentaram melhores resultados. Porém, também um resultado excelente, foi apresentado no uso de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como catalisador; este apresentou uma maior seletividade, além de ser mais barato. Desse modo, otimizou-se o tempo e a quantidade de catalisador (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para a reação Negishi do (*E*)-bromoestilbeno com cloreto de etilzinco.

Na Tabela 4, a seguir, estão apresentadas as reações realizadas para otimização do precursor catalítico: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

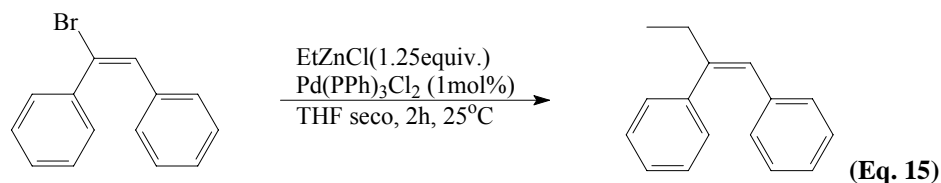
**Tabela 4.** Otimização da reação Negishi para o catalisador Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.<sup>a</sup>

Experimento:	Concentração (mol %):	Tempo (h):	Conversão (%):	Rendimento (%):
9	3	48	100	100 (70)
10	1	5	100	100
11	1	2	100	100 (90)
8	1	1	65	64
12	0,5	24	42	42

<sup>a</sup> Condições reacionais: 0,25mmol de bromoestilbeno, 1.25 equiv. EtZnCl, 4mL de THF seco, 25°C, rendimentos cromatográfico. <sup>1</sup> Rendimento isolado após coluna de sílica cicloexano.

Um resultado excelente foi obtido com apenas 1mol% de catalisador e duas horas de reação em temperatura ambiente (Experimento 11). Numa menor concentração de paládio não há conversão total, mesmo com um maior tempo de reação (24h) (Experimento 12). Desse modo, o sistema de 1mol% de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> em duas horas de reação foi o utilizado no acoplamento Negishi para o (*E*)-bromoestilbeno. A regioseletividade manteve-se a mesma do substrato (*E*)-bromoestilbeno.

A Equação 15 apresenta a condição reacional otimizada para a síntese do (*Z*)-1, 2-difenil-1-buteno via reação Negishi do (*E*)-bromoestilbeno com cloreto de etilzinco.



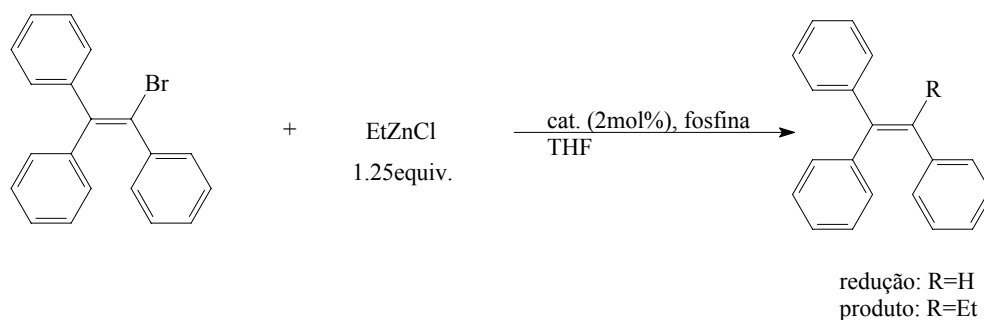
Um experimento cycle-NOE foi realizado para verificar se realmente o produto da etilação, 1, 2-difenil-1-buteno, era o isômero *Z*, ou seja, se os grupos fenilas se encontravam em posição *cis*. O experimento mostra que o H olefínico tem interação com os H do grupo etila, tanto com CH<sub>3</sub> como com CH<sub>2</sub>, assim descartando a possibilidade de ser o (*E*)-1, 2-difenil-1-buteno. Caso o composto fosse o isômero *E*, ou seja, com as fenilas em posição *trans*, o grupo etila não teria nenhuma interação com o H da olefina.

⇒ NOE irradiado em 6.53ppm (CH olefina) NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.63 (CH<sub>3</sub>, I= 2.63), 1.02 (CH<sub>2</sub>, I= 5.60), 7.02 (CH aromático, I= 5.22). O espectro do experimento cycle-NOE realizado encontra-se em anexo.

#### 4.2.2. Reação de acoplamento Negishi com cloreto de etilzinco para síntese de olefina tetra-substituída

Sabendo da importância de olefinas tetra-substituídas como o Tamoxifeno contendo o grupo etila ligado a dupla ligação, também testamos o acoplamento Negishi para a olefina bromada tri-substituída. Experimentos com o mesmo protocolo usado para molécula (*E*)-bromoestilbeno mostraram resultados não satisfatórios, então se iniciou uma otimização para essa reação, buscando um precursor catalítico e uma fosfina adequada (Tabela 5).

**Tabela 5.** Otimização da reação Negishi para o bromotrifenileteno.<sup>a</sup>



Exp.:	Catalisador:	Temp. (°C):	Conv. (%):	Seletividade:	
				Acoplamento (%):	Redução (%):
13	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	94	51	49
14	Pd(OAc) <sub>2</sub> /PCy <sub>3</sub>	25	76	46	54
15	Pd(OAc) <sub>2</sub> /dppf	25	33	84	16
16	Pd(OAc) <sub>2</sub> / <i>p</i> -toluol BINAP	25	24	90	10
17	Pd(OAc) <sub>2</sub> / BINAP	25	24	81	19
18	Pd(OAc) <sub>2</sub> /dppf	100	100	69	31
19	Pd(OAc) <sub>2</sub> /dppe	100	53	55	45
20	Pd(OAc) <sub>2</sub> /dppp	100	99	95	5
21	Pd(OAc) <sub>2</sub> /dppb	100	100	92	8

22	Pd(OAc) <sub>2</sub> / <i>p</i> -toluol BINAP	100	100	90 (88)	10
23	Pd(OAc) <sub>2</sub> / BINAP	100	100	97 (91)	3

<sup>a</sup> Condições reacionais: 0,25mmol de 1-bromo-1, 2, 2-trifeniletano; Pd (2 mol%; 0,005mmol); fosfina: monodentada 4mol% (P/Pd=2), bidentada 2mol%; 0,3mmol EtZnCl; 16h. <sup>(1)</sup> Rendimento isolado após coluna de sílica com cicloexano.

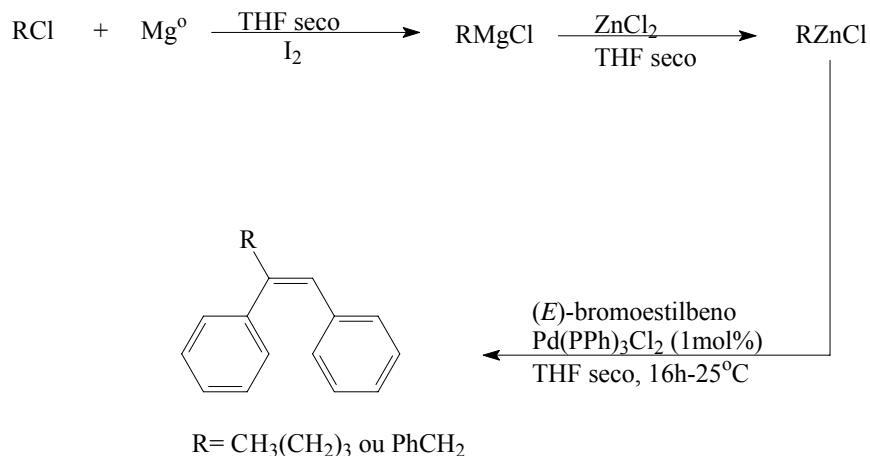
No uso do precursor catalítico Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, baixa seletividade foi observada para a reação do bromotrifenetano com cloreto de etilzinco; o produto reduzido (trifeniletano) foi obtido na mesma proporção do produto de acoplamento (Tabela 5, Experimento 13). A seletividade para o produto de acoplamento é aumentada pelo uso de fosfinas bidentadas ao invés de monodentadas (Experimento 13-17), mas, como baixas atividades foram observadas, se fez necessário o aumento da temperatura para 100°C a fim de se conseguir maior conversão (Experimento 18-23). Assim, o uso de BINAP (2, 2'-bis(difenilfosfina)-1, 1'-bisnafitil) como ligante, 2mol% do precursor catalítico de paládio, à 100°C, converteu completamente bromotrifenetano à 1, 1, 2-trifenil-1-buteno com 97% de rendimento isolado (Experimento 23).

#### **4.2.3. Reação de acoplamento Negishi do (*E*)-bromoestilbeno com organozinco gerado *in situ***

A fim de desenvolver um método eficiente para acoplamento Negishi com diferentes grupos (alquila ou arila), que não somente o grupo etila (cloreto de etilzinco), os quais não são disponíveis comercialmente, realizou-se a síntese desses organozinco *in situ* que foi diretamente usado na reação Negishi. Esse procedimento foi realizado para o cloreto de benzila (PhCH<sub>2</sub>Cl) e também para o cloreto de butila (BuCl).

A partir destes fez-se o reagente de Grignard referente (PhCH<sub>2</sub>MgCl e BuMgCl) que foi adicionado a uma solução de cloreto de zinco em THF formando o organozinco cloreto de benzilzinco e cloreto de butilzinco, também há a formação de cloreto de magnésio que precipita na solução. Conforme o procedimento descrito na secção 3.9.3., essa solução foi filtrada e usada diretamente na reação de acoplamento na condição otimizada para o (*E*)-bromoestilbeno (Esquema 32). Após uma noite (16 horas) obteve-se o (*Z*)-1, 2-difenil-3-fenil-1-propeno, referente à reação com cloreto de benzila, com

rendimento de 89% após purificação, nesse caso há também a formação de álcool benzílico e difeniletano do excesso de cloreto benzilzinco que é colocado na reação. A partir do cloreto de butila obtreuve-se o (Z)-1, 2-difenil-1-hexeno com rendimento de 60% pós purificação por coluna de sílica gel em ciclohexano.



**Esquema 32.** Protocolo Negishi para síntese de olefina tri-substituída a partir de organozinco gerado *in situ*.

#### 4.3. MECANISMO ACOPLAMENTO SUZUKI, EVIDÊNCIAS:

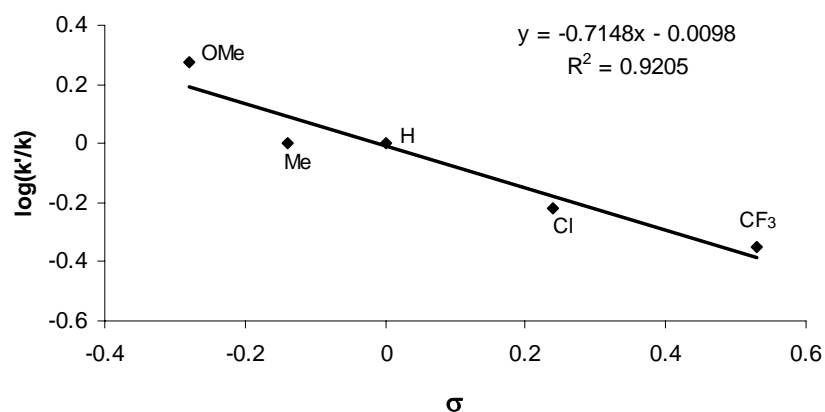
O ciclo catalítico das reações de acoplamento inicia-se pela formação de Pd<sup>(0)</sup> através da redução do Pd<sup>(II)</sup> do precursor catalítico. Essa redução de Pd<sup>(II)</sup> à Pd<sup>(0)</sup> pode ocorrer através da oxidação da fosfina<sup>43</sup>; ou através da transmetalção com o ácido arilborônico usado nas reações Suzuki, formando então, o produto de homoacoplamento (biarila); ou então, no caso das reações Negishi através da transmetalção com o reagente organozinco, cloreto de etilzinco, formando butano. Após tem-se a etapa de adição oxidativa, onde há a adição do haleto de arila (ou alquila) de forma a oxidar o paládio de Pd<sup>(0)</sup> à Pd<sup>(II)</sup>.

Na etapa seguinte, etapa de transmetalção,<sup>8, 9</sup> ainda não se tem uma elucidação completa do que ocorre, mas caminhos são propostos por alguns autores,<sup>44</sup> sendo que nesse capítulo veremos essas propostas e experimentos que comprovam o fato da base primeiramente reagir com os ácidos borônicos formando espécies boratos, as quais atuam na etapa de transmetalção. Por fim, tem-se a eliminação redutiva, onde há a formação da ligação carbono-carbono gerando a molécula de acoplamento entre o haleto orgânico e o

ácido borônico (Suzuki) ou o organozinco (Negishi), onde o metal retorna ao estado de oxidação zero.

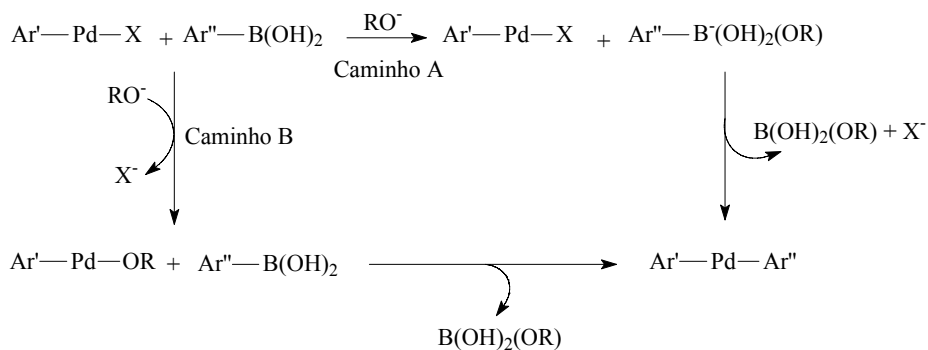
#### 4.3.1. Reações Suzuki entre (*E*)-bromoestilbeno com diferentes ácidos arilborônicos

As reações competitivas do (*E*)-bromoestilbeno com diferentes ácidos arilborônicos foram realizadas para um estudo do efeito eletrônico do substituinte no ácido arilborônico usado na reação. Um gráfico da reatividade relativa do substituinte no ácido arilborônico versus a constante  $\sigma$  (parâmetro de Hammet) mostrou o efeito eletrônico do substituinte no ácido arilborônico (Figura 5). Os ácidos arilborônicos contendo grupos elétron-doadores na posição *para* são mais reativos e a correlação mostra um valor de  $\rho = -0,71$ . O efeito observado vai ao mesmo sentido que o obtido para acoplamento Suzuki catalisado por paládio de ácidos arilborônicos com brometo de vinila.<sup>41</sup> Entretanto, o efeito é menos pronunciado ( $\rho = -0,71$  para (*E*)-bromoestilbeno contra  $\rho = -1,26$  para bromados vinílicos). A correlação de Hammet observada para este caso pode ser explicada pelo aumento da nucleofilicidade, quando a capacidade do grupo elétron-doador *para* substituído aumenta.



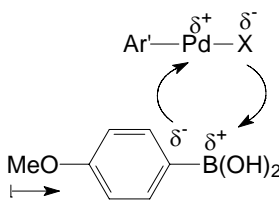
**Figura 5.** Efeito dos substituintes no ácido arilborônico  $p\text{-XC}_6\text{H}_4\text{B(OH)}_2$  (X= MeO, Me, H, Cl, CF<sub>3</sub>).

O mecanismo da etapa de transmetalção ocorrida no ciclo catalítico para as reações de acoplamento é menos entendida do que a etapa de adição oxidativa e de eliminação redutiva. Dois caminhos são propostos para reações de acoplamento cruzado com compostos organoboro em soluções alcalinas (Esquema 33).<sup>44</sup>



**Esquema 33.** Caminhos propostos para etapa de transmetalção.

No caminho A como mostrado no Esquema 33 inicialmente a base reage com o ácido arilborônico formando espécies organoborato; já no caminho B a base troca diretamente com o haleto na esfera de coordenação do complexo de paládio gerando complexos alcoxo- ou hidroxopd<sup>(II)</sup>. Grupos elétron-doadores na posição *para* de ácidos fenilborônicos são mais reativos, pois facilitam a etapa de transmetalção pelo aumento da nucleofilicidade no anel aromático tanto para o caminho A ou B (Figura 6).

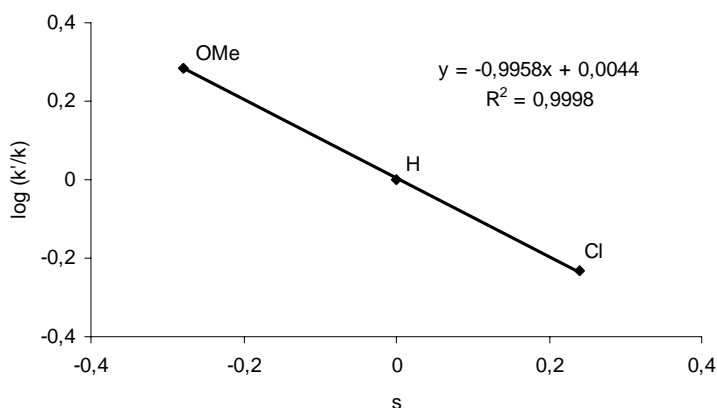


**Figura 6.** Esquema da transmetalção com ácido *p*-metoxifenilborônico.

#### 4.3.2. Reações Suzuki entre (*E*)-bromoestilbeno e diferentes tridroxiarilboratos de sódio

Nas reações Suzuki acredita-se que a base adicionada tem a função de não só neutralizar o meio, mas também reagir primeiramente com os ácidos arilborônicos formando espécies organoboratos que atuam na etapa de transmetalção do ciclo catalítico. Dessa forma, para uma pesquisa mais aprofundada, foram sintetizados compostos tridroxiarilboratos de sódio conforme a literatura,<sup>32</sup> que utilizou-se na reação Suzuki para investigação do mecanismo (secção 4.4.3) e efeito eletrônico. Os tridroxiarilboratos de sódio foram sintetizados com rendimento de 17-66%. A reação Suzuki do (*E*)-bromoestilbeno com o tridroxifenilborato de sódio, na condição otimizada, sem base, ocorre da mesma forma que a reação Suzuki do (*E*)-bromoestilbeno com o ácido arilborônico, formando o produto trifenileno.

Para o estudo do efeito eletrônico do substituinte no tridroxiarilborato de sódio usado na reação foram realizadas reações competitivas do (*E*)-bromoestilbeno com diferentes tridroxiarilboratos de sódio. Dessa forma, podendo comparar se o comportamento encontrado seria semelhante ao encontrado para os ácidos arilborônicos (secção 4.4.1). Um gráfico da reatividade relativa do substituinte no tridroxiarilborato de sódio versus a constante  $\sigma$  (parâmetro de Hammet) mostrou o efeito eletrônico do substituinte no tridroxiarilborato de sódio (Figura 7). Os tridroxiarilborato de sódio contendo grupos elétron-doadores na posição *para* são mais reativos e a correlação mostra um valor de  $\rho = -0,99$ . O efeito está no mesmo sentido que o encontrado para os ácidos arilborônicos.



**Figura 7.** Efeito dos substituintes no tridroxiarilborato  $p\text{-XC}_6\text{H}_4\text{B(OH)}_3\text{Na}^+$  (X= MeO, H, Cl).

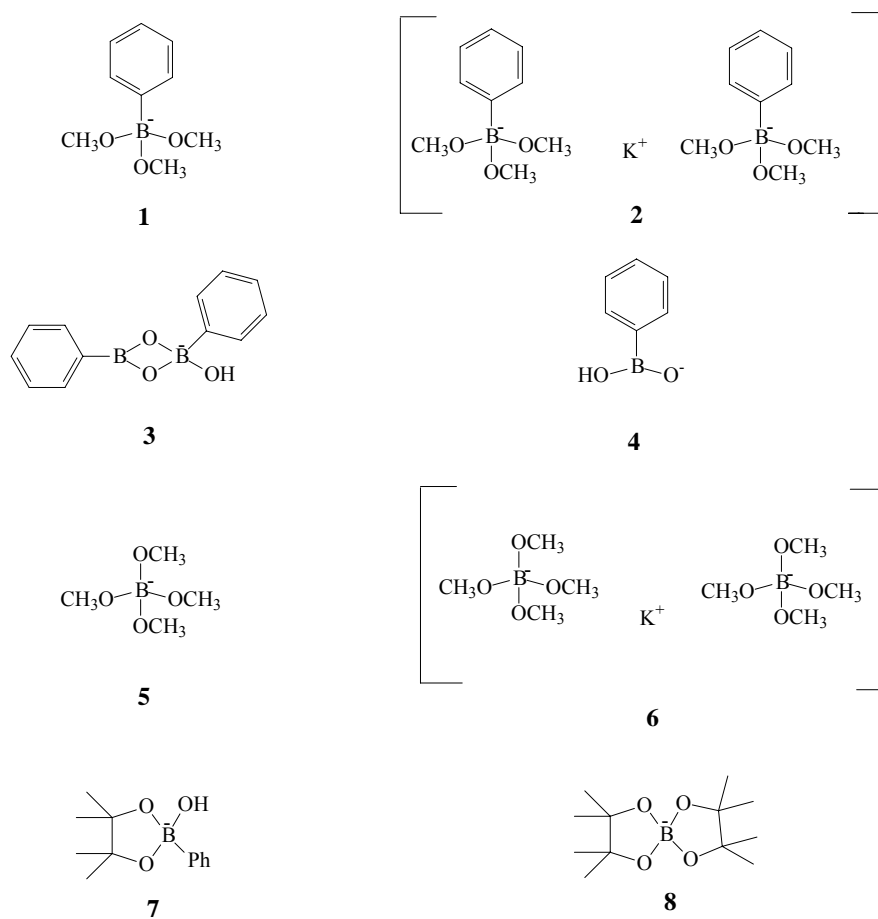
#### 4.3.3. Análises de espectrometria de massa com ionização por spray de elétrons (ESI-MS):

A espectrometria de massas com ionização por eletrospray (ESI-MS) é uma poderosa ferramenta para identificação de intermediários das reações com organometálicos, também podendo ser aplicada para detecção de intermediários de reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio.<sup>45</sup> Entretanto, esses estudos são focados na identificação de intermediários de paládio. No presente trabalho foi aplicado o ESI-MS no modo negativo para detectar espécies de boro.

As reações realizadas para análise no ESI-MS seguiram o procedimento descrito na seção 3.2. A reação foi realizada numa escala de 0,25mmol do (*E*)-bromoestilbeno com o ácido fenilborônico. As análises foram realizadas no meio da reação e no fim desta, com



conversão total. A Figura 8 apresenta as espécies de boro detectadas para a reação do (*E*)-bromoestilbeno com o ácido fenilborônico. As espécies **1**, **2**, **3** e **4** foram detectadas durante a reação do bromoestilbeno com ácido fenilborônico. As espécies **5** e **6** foram detectadas após conversão completa na reação do bromoestilbeno com o ácido fenilborônico.



**Figura 8.** Estruturas detectadas nas análises de ESI-MS no modo negativo de reações de acoplamento cruzado Suzuki catalisadas por paládio.

As soluções da mistura reacional em metanol foram monitoradas pelo ESI-MS(-) de alta resolução, o qual mostrou a presença do trimetoxifenilborato **1** e o dímero ligado a potássio **2** (proporção **1** : **2** = 7 :1). Um dímero similar foi observado pelo ESI-MS(-) de soluções de ariltrifluorborato  $\{[\text{ArBF}_3]_2\text{K}^+\}$ .<sup>45g</sup> Apesar de essas análises indicarem a presença de espécies de boro, isso não quer dizer que existem boratos metilados sob a condição reacional. De fato, isso tem mostrado que a diluição em metanol pode produzir íons metilados no experimento de ESI.<sup>45b</sup> Verifica-se, também, que quando a amostra é diluída em etanol obtém-se o correspondente trietoxifenilborato. Por outro lado, quando a reação é diluída em acetonitrila/água, um ânion de fórmula molecular  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{B}_2\text{O}_3$  **3** e um

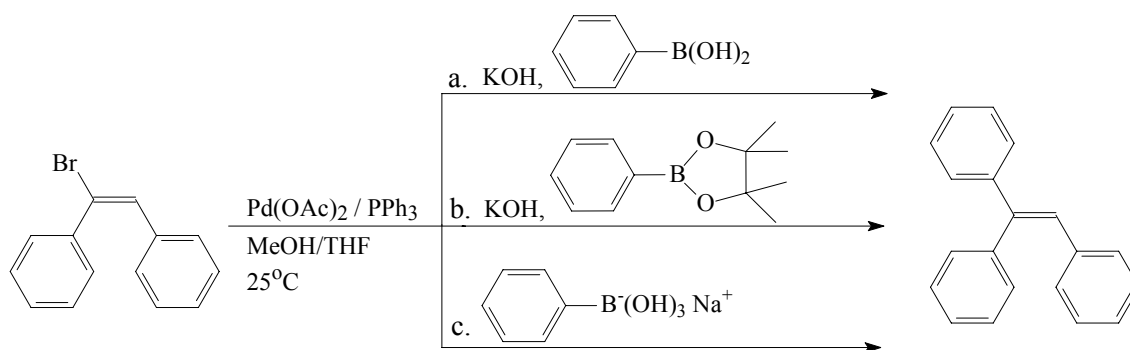
ânion fenilboronato **4** são observados (proporção **3** : **4** = 9 : 1). A análise por ESI-MS-MS-(-) do ânion mostrado tem uma única fragmentação do ânion fenilboronato **4** com a eliminação de OBPh neutro, vindo do íon molecular. Propusemos uma estrutura na forma de dímero contendo borato-boronato **3**. Ao final da reação  $\text{Br}^-$ , borato **5**  $[(\text{CH}_3\text{O})_4\text{B}^-]$  e o dímero **6**  $[(\text{CH}_3\text{O})_4]_2^- \cdot \text{K}^+$  são observados.

Então, foi examinada a reação do bromoestilbeno com o fenilborônico pinacol éster, para verificar se estruturas semelhantes eram detectadas. A espécie **7** foi detectada durante a reação do bromoestilbeno com fenilborônico pinacol éster, já a espécie **8** foi detectada após conversão total da reação. Os experimentos ESI-MS-(-) mostram somente uma espécie aniônica durante a reação, o pinacolborato **7** e o diéster **8** com íon bromo ao final da reação.

As massas teóricas das estruturas mostradas estão relacionadas abaixo, com a massa encontrada no experimento ESI-MS:

**1**,  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{BO}_3$  : 181.1049 (teórico 181.1036); **2**,  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{B}_2\text{KO}_6$ : 401.1635 (teórico 401.1709); **3**,  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{B}_2\text{O}_3$ : 225.0884 (teórico 225.0894); **4**,  $\text{C}_6\text{H}_6\text{BO}_2$ : 121.0471 (teórico 121.0461); **5**,  $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{BO}_4$ : 135.0841 (teórico 135.0829); **6**,  $\text{C}_8\text{H}_{24}\text{B}_2\text{KO}_8$ : 309.1239 (teórico 309.1294); **7**,  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BO}_3$ : 221.1342 (teórico 221.1349); **8**,  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{BO}_4$ : 243.1731 (teórico 243.1768).

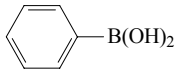
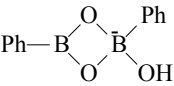
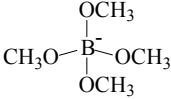
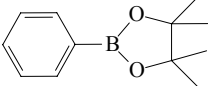
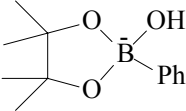
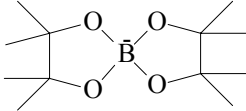
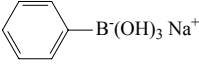
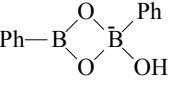
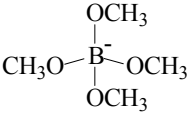
Com os dados apresentados pelas análises da reação Suzuki com ácido fenilborônico e fenilborônico pinacol éster, resolveu-se testar a reação do bromoestilbeno com o tridroxifenilborato de sódio, sem adição de base, para comprovar a formação dessas espécies na reação e o fato de essas espécies serem as responsáveis pela etapa de transmetalção no ciclo catalítico. O Esquema 34, abaixo mostra as reações realizadas para análise no ESI-MS. Todas as reações levam ao produto trifeniletano com conversão completa.



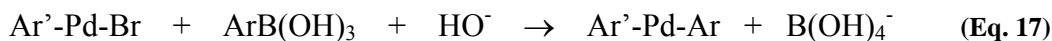
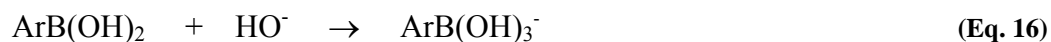
**Esquema 34.** Reações Suzuki realizadas para análise no ESI-MS no modo negativo.

Para a reação com o tridroxifenilborato de sódio o que se observa durante a reação são estruturas semelhantes ou até as mesmas que para a reação com o ácido fenilborônico. Foi constada a presença das espécies de boro: **1**, **3**, **4**, **5** e também a presença de uma estrutura  $[\text{PhB}^-(\text{OCH}_3)_3]_2\text{Na}^+$  (**9**,  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{B}_2\text{O}_6\text{Na}$ : 385.2007 (teórico 385.1970)). Na tabela 6, abaixo, está apresentada de forma resumida os dados encontrados com as análises realizadas no ESI-MS.

**Tabela 6.** Análise por ESI-MS da reação Suzuki com diferentes compostos de boro.

Organoboro:	Espécies detectadas durante a reação:	Espécies detectadas após conversão completa:
	$\text{Ph B}(\text{OCH}_3)_3^-$  $[\text{PhB}(\text{OCH}_3)_3]_2\text{K}^+$ $\text{PhB}(\text{OH})\text{O}^-$	 $[\text{B}(\text{OCH}_3)_4]_2\text{K}^+$ $\text{Br}^-$
		
	$\text{Ph B}(\text{OCH}_3)_3^-$  $[\text{PhB}(\text{OCH}_3)_3]_2\text{Na}^+$ $\text{PhB}(\text{OH})\text{O}^-$	 $\text{Br}^-$

Em suma, foram investigadas por ESI-MS(-) as reações com ácido fenilborônico (ou fenilborônico pinacol éster) com KOH numa mistura de MeOH/THF e também a reação diretamente com o tridroxifenilborato de sódio. As espécies de boro encontradas são as mesmas observadas durante a reação de acoplamento cruzado. Esses fatos sugerem que a base inicialmente reage com o ácido arilborônico para formar espécies arilboratos (Equação 16), as quais são empregadas no processo de transmetalção.



Sob a condição otimizada de dois equivalentes de base necessária, pode-se racionalizar que o segundo equivalente seria usado para neutralizar as espécies borônicas formadas na etapa da transmetalção (Equação 17). Para reação Suzuki do bromoestilbeno com ácido fenilborônico sem a adição da base ocorre pouca formação do produto. Então, conclui-se que a espécie ativa na etapa de transmetalção são os arilboratos formados. Estudos para determinar intermediários catalíticos usando ESI-MS estão sob investigação no nosso laboratório.

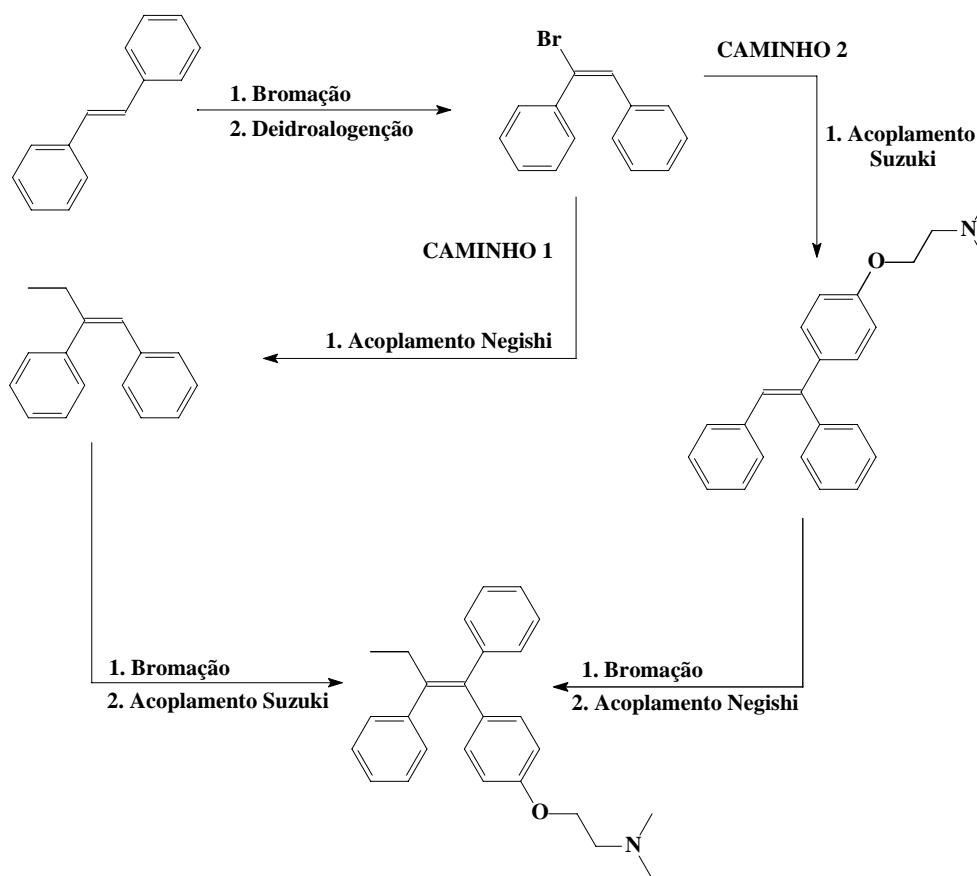
#### 4.4. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Ao longo desse trabalho foram desenvolvidas e otimizadas reações para síntese do (Z)-Tamoxifeno. Essas reações apresentadas correspondem a etapas para síntese total desse modulador seletivo de receptores de estrogênio. A rota sintética consistiu em uma reação de Heck e seqüências de reações de bromação/ deidroalogenação e reações de acoplamento Suzuki e Negishi para síntese geral de olefinas tri e tetra-substituídas, em especial para a síntese do (Z)-Tamoxifeno a partir de estireno, reagente industrial e barato.

A etapa inicial foi a síntese do *trans*-estilbeno a partir do estireno e iodobenzeno por reação de Heck. A reação de bromação e subsequente deidroalogenação foram realizadas com sucesso, obtendo-se o (*E*)-bromoestilbeno. A partir do (*E*)-bromoestilbeno duas rotas poderiam ser utilizadas para levar a síntese total do (Z)-Tamoxifeno. O **Caminho 1** mostrado no **Esquema 1** foi desenvolvido pela reação do (*E*)-bromoestilbeno em protocolo Negishi formando o (Z)-1, 2-difenil-1-buteno, assim agregando o grupo etila à molécula. A etapa seguinte para esse caminho seria a bromação do (Z)-1, 2-difenil-1-buteno para subsequente acoplamento, por protocolo Suzuki, do último grupo fenila *para* substituído, *p*-[2-(dimetilamino)etoxi]fenila. Essa reação de bromação foi testada com diferentes fontes de bromo e solventes ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Br}_2$ ,  $\text{CS}_2/\text{Br}_2$ ,  $\text{EtOH}/\text{C}_5\text{H}_6\text{N}^+\text{Br}_3^-$ , vapor de  $\text{Br}_2$ ), mas ocorreu a bromação não seletiva do (Z)-1, 2-difenil-1-buteno sendo observado diversos produtos.

Então, optou-se pelo **Caminho 2** mostrado no **Esquema 35**, onde primeiro foi colocado o grupo fenila contendo o *para* substituinte 2-(dimetilamino)etoxila por protocolo Suzuki, para posterior bromação e então, a reação de acoplamento com grupo alquila (etila) através de protocolo Negishi. Na reação de bromação da olefina tri-substituída ocorre a inversão de configuração obtendo-se as fenilas em posição *trans* necessário para síntese do

isômero *Z*. Desse modo, a última etapa para a síntese do (*Z*)-Tamoxifeno seria a reação de etilação. Essa rota sintética foi realizada, sendo que o (*E*)-1-[4-(2-dimetilamino)etoxi]fenil-1,2-difeniletano foi sintetizado e caracterizado como descrito nesse trabalho na secção 3.8.1. A etapa seguinte, bromação, também foi realizada e o produto monobromado foi obtido e caracterizado como descrito na secção 3.4.5. Entretanto, obteve-se na etapa de bromação os dois isômeros, visto por RMN. A reação de etilação da mistura, (*E*)- e (*Z*)-1-bromo-2-(4-(2-dimetilamino)etoxifenil)-1, 2-difeniletano, foi testada através de acoplamento Negishi na condição otimizada para molécula bromada tri-substituída, (Pd(OAc)<sub>2</sub> (2mol%)/*p*-toluol BINAP, EtZnCl, 100°C) obtendo-se o Tamoxifeno. Porém no uso de 100°C obteve-se os isômeros numa proporção de quase 1:1, já no uso de 30°C conseguiu-se obter o Tamoxifeno numa regosseletividade de *Z*:*E*= 2.4:1 com rendimento de 72% pós-coluna de sílica. A síntese do (*Z*)-Tamoxifeno pode ser realizada em 6 etapas a partir de estireno com um rendimento global de 34%.

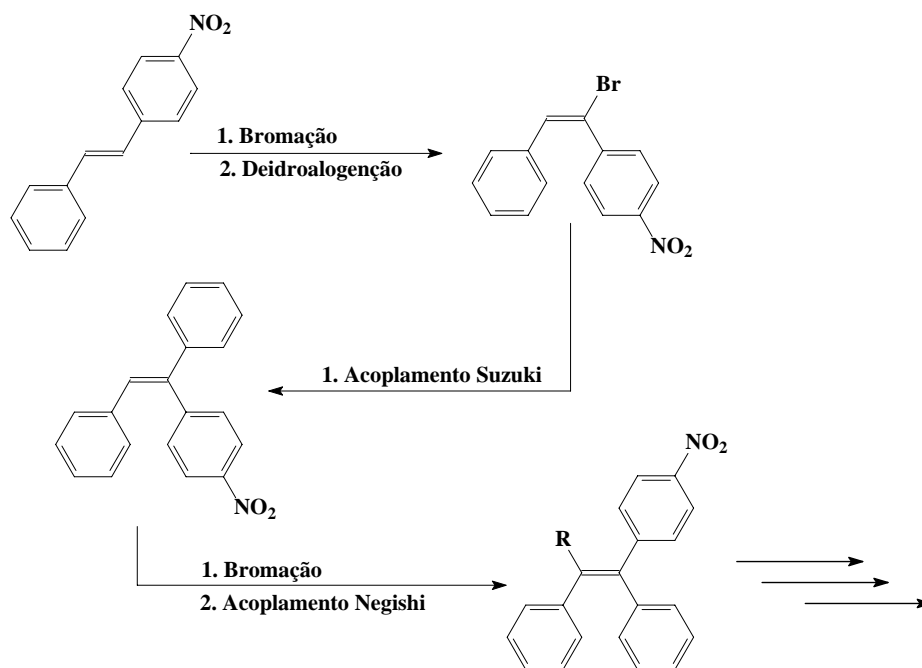


**Esquema 35.** Síntese regiosseletiva do (*Z*)-Tamoxifeno.

A caracterização do Tamoxifeno encontra-se descrita abaixo sendo que a identificação dos isômeros foi realizada pela comparação com o (*Z*)-Tamoxifeno extraído do remédio Novaldex<sup>@</sup> e pelos dados encontrados na literatura<sup>22</sup> referente à mistura do *Z* e *E* isômero.

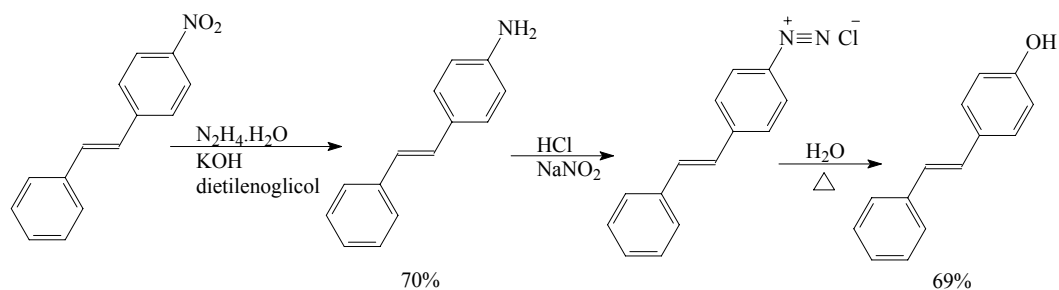
⇒ (*Z*)- e (*E*)-Tamoxifeno: RMN <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (*Z* isômero, t, J= 7.3Hz, 3H), 0.95 (*E* isômero, t, J= 7.3Hz, 3H), 2.29 (*Z* isômero, s, 6H), 2.36 (*E* isômero, s, 6H), 2.42-2.50 (*Z* e *E* isômeros, m, 4H), 2.65 (*Z* isômero, t, J= 5.7Hz, 2H), 2.75 (*E* isômero, t, J= 5.7Hz, 2H), 3.93 (*Z* isômero, t, J= 5.7Hz, 2H), 4.09 (*E* isômero, t, J= 5.7Hz, 2H), 6.56 (*Z* isômero, d, J= 9Hz, 2H), 6.77 (*Z* isômero, d, J= 9Hz, 2H), 6.89- 7.37 (*Z* e *E* isômero, m, 10H). RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.9, 29.3, 46.1, 58.5, 65.9, 113.6, 126.3, 126.8, 128.1, 128.3, 129.7, 130.0, 132.1, 135.8, 138.5, 141.6, 142.7, 144.1, 157.0.

Usando as mesmas condições reacionais para síntese do *trans*-estilbeno, mas com o *p*-bromonitrobenzeno, sintetizamos o (*E*)-1-(*p*-nitrofenil)-2-feniletano. Este foi submetido à reação de bromação/ deidroalogenação fornecendo o (*E*)-1-bromo-1-(*p*-nitrofenil)-2-feniletano, que reagiu sob protocolo Suzuki com ácido fenilborônico obtendo-se o (*Z*)-1-(*p*-nitrofenil)-1, 2-difeniletano como mostrado no **Esquema 36**. A subsequente bromação da molécula (*Z*)-1-(*p*-nitrofenil)-1, 2-difeniletano para posterior realização do acoplamento Negishi foi realizada com sucesso obtendo-se o (*Z*)-1-bromo-2-(*p*-nitrofenil)-1, 2-difeniletano como descrito no procedimento experimental. A redução quimiosseletiva do grupo nitro possibilita o desenvolvimento de novas moléculas tri- e tetra-substituídas.



**Esquema 36.** Desenvolvimento de novas moléculas tri- e tetra-substituídas a partir do *p*-nitroestilbeno.

Também existe a possibilidade de o grupo nitro ser reduzido à amina, que então, é transformado em sal de diazônio levando ao grupo fenol após aquecimento em presença de água. Dessa forma facilmente convertido ao grupo 2-(dimetilamino)etoxila quando reagido com cloridrato de 2-(dimetilamino)cloroetano. Experimentos para teste da redução quimiosseletiva do grupo nitro, ou seja, sem a redução da ligação dupla da olefina, foram realizados com o (*E*)-*p*-nitroestilbeno, que foi convertido a (*E*)-*p*-aminaestilbeno com 70% de rendimento (recristalizado em etanol). O protocolo<sup>46</sup> usado envolve hidrazina monohidratada (N<sub>2</sub>H<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O) como agente redutor, em dietilenoglicol (C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>) e com adição de hidróxido de potássio. O grupo amina foi reagido com HCl/NaNO<sub>2</sub> para a formação do sal de diazônio que quando aquecido em presença de água forma o referente fenol. A caracterização dos produtos está em curso, sendo que o *p*-estilbenol foi obtido com rendimento de 69% e detectado por CG-EM.



**Esquema 37.** Formação do *p*-estilbenol.

A rota para chegar ao grupo 2-(dimetilamino)etoxila ligado à fenila da molécula será primeiramente testada para a olefina *p*-nitroestilbeno antes de utiliza-la na olefina precursora do (*E*)-Tamoxifeno. Também, a partir da olefina substituída com o grupo amina novas moléculas poderão ser sintetizadas. Este trabalho está em curso pelo nosso grupo de pesquisa. Os resultados até aqui obtidos evidenciam o sucesso da rota sintética escolhida para síntese regioseletiva do (*Z*)-Tamoxifeno.



## 5. CONCLUSÃO

---

Os resultados aqui apresentados mostram o desenvolvimento de sistemas catalíticos eficientes a base de paládio para síntese de olefinas tri- e tetra-substituídas. Para a reação de acoplamento Suzuki, foi desenvolvido um sistema catalítico simples que opera em condições brandas de reação [Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,5 mol%), PPh<sub>3</sub>, 25°C, 1 h]. O mesmo protocolo Suzuki pode ser aplicado com sucesso para síntese regioseletiva de olefinas tri- e tetra-substituídas. Reações competitivas do substrato (*E*)-bromoestilbeno mostraram que este possui uma maior reatividade em relação a outros bromados vinílicos, isso devido ao somatório de efeitos estéricos e eletrônicos da estrutura como descrito nesse trabalho.

O acoplamento do (*E*)-bromoestilbeno com grupo alquila foi possível através de um protocolo Negishi com organozinco. A reação do (*E*)-bromoestilbeno com alquilzinco foi realizada com sucesso para síntese de olefinas tri- e tetra-substituídas. Um protocolo com Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mol%) e temperatura ambiente foi usado para síntese de olefinas tri-substituídas; para olefinas tetra-substituídas usou-se Pd(OAc)<sub>2</sub>/BINAP. Também foi possível a reação Negishi a partir de um organozinco gerado *in situ* a partir de um reagente de Grignard.

Reações competitivas e análises de ESI-MS das reações com ácido fenilborônico (ou fenilborônico pinacol éster) com KOH numa mistura de MeOH/THF e também a reação diretamente com o tridroxifenilborato de sódio mostraram que as espécies de boro envolvidas no ciclo catalítico ativa são arilboratos (ArB(OH)<sub>3</sub><sup>-</sup>).

Além dos resultados para síntese de olefinas tri- e tetra-substituídas, com alto rendimento e seletividade num protocolo simples e eficiente, é evidente a formulação de uma rota inédita para síntese do (*Z*)-Tamoxifeno a partir de estireno, material comercial e de baixo custo. A rota sintética apresentada possui condições mais brandas de reação e baixa concentração de catalisador quando comparado com a literatura. O (*Z*)-Tamoxifeno pode ser sintetizado com rendimento global de 34% em seis etapas a partir de estireno. A aplicação industrial dessas reações é de grande potencial, principalmente pelo uso de baixas concentrações de catalisador e pelo uso de ácidos arilborônicos, que são organometálicos estáveis ao ar e água, e de disponibilidade em termos de grupos funcionais.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- <sup>1</sup> Yu, D.; Forman, B. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9489.
- <sup>2</sup> Cancer Facts and Figures. *American Cancer Society.* **1997**.
- <sup>3</sup> Guatheir, S.; Mailhot, J.; Labrie, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3890.
- <sup>4</sup> Rubin, V. N.; Ruenitz, P. C.; Boudinot, F. D.; Boyd, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1579.
- <sup>5</sup> Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisinger, C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23.
- <sup>6</sup> Negishi E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 34.
- <sup>7</sup> Cobert, J.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.
- <sup>8</sup> Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Organometallics* **2004**, *23*, 4317.
- <sup>9</sup> Sumimoto, M.; Iwane, N.; Takahama, T.; Sakaki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10457.
- <sup>10</sup> Canary, J. W.; Aliprantis, A. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.
- <sup>11</sup> Amburgey-Peters, J. C.; Haynes, L. *J. Chem. Educ.* **2005**, *7*, 1051.
- <sup>12</sup> Smith, W. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 187.
- <sup>13</sup> McMurry, J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513.
- <sup>14</sup> Detsi, A.; Koufaki, M.; Calogeropoulou, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4608.
- <sup>15</sup> Robertson, D. W.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2387.
- <sup>16</sup> Miller, R. Bryan; Al-Hassan, Mohammed I. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2121.
- <sup>17</sup> Konno, T.; Daitoh, T.; Noiri, A.; Chae, J.; Ishihara, T.; Yakamanaka, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 933.
- <sup>18</sup> (a) Zhou, C.; Emrich, D. E.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3765. (b) Zhou, C.; Emrich, D. E.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1579.
- <sup>19</sup> Tessier, P. E.; Penwell, A. J.; Souza, F. E. S.; Fallis, A. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2989.
- <sup>20</sup> Itami, K.; Kamei, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14671.
- <sup>21</sup> Liron, F.; Gevais, M.; Peyrat, J.; Alami, M.; Brion, J. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2789.
- <sup>22</sup> Pilli, R. A.; Robello, L. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 938.
- <sup>23</sup> Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1091.
- <sup>24</sup> Bean, F. R.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4415.
- <sup>25</sup> Tranchat, J. *Manuel Pratique de chromatographie in Phase Gaseuse*. Masson: Paris, **1982**.

- 
- <sup>26</sup> Consorti, C. S.; Zanini, M. L.; Leal, S.; Ebeling, G.; Dupont, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 983.
- <sup>27</sup> Burckles, R. E.; Miller, J. L.; Thurmaier, R. J. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 888.
- <sup>28</sup> (a) Anderson, C. M.; Cole, L. G.; Gilbert, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1263. (b) Huang, M.; Liang, L. *Organometallics* **2004**, *23*, 2813.
- <sup>29</sup> Btcher, T. S.; Zho, F.; Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 169.
- <sup>30</sup> Avraamides, J.; Parker, A. J. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 1705.
- <sup>31</sup> Smith, W. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 187.
- <sup>32</sup> Cammidge, A. N.; Goddard, V. H. M.; Gopee, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4071.
- <sup>33</sup> Rossi, R. A.; Córscico, E. F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6427.
- <sup>34</sup> Wu, M.; Wei, L.; Lin, C.; Leou, S.; Wei, L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7839.
- <sup>35</sup> Curtin, D. Y.; Harris, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2716.
- <sup>36</sup> Ortin, Y.; Grealis, J.; Scully, C.; Müller-Bunz, H.; Manning, A. R.; McGlinchey, M. J. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4683.
- <sup>37</sup> Kitamura, T.; Kobayashi, S.; Taniguchi, H.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5003.
- <sup>38</sup> Crandall, J. K.; Collongesib, F. *J. Org. Chem.* **1976**, *26*, 4089.
- <sup>39</sup> Hoppe, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, *2*, 219.
- <sup>40</sup> Diederich, F.; Stang, P. J., Ed. *Metal-catalysed Cross-coupling Reactions*. Wiley-VCH: Weinheim. **1999**.
- <sup>41</sup> Lando, V. R.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2891.
- <sup>42</sup> (a) Steinhuebel, D.; Baxter, J. M.; Palucki, M.; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10124. (b) Kondolff, I.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3813. (c) Najera, C.; Gil-Molto, J.; Karlstrom, S. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1798.
- <sup>43</sup> Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **1992**, 2177.
- <sup>44</sup> Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298.
- <sup>45</sup> (a) Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985. (b) Aramendia, M. A.; Lafont, F.; Moreno-Manas, M.; Pleixats, R.; Roglands, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3592. (c) Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2514. (d) Raminelli, C.; Pechtl, M. H. G.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **2004**, *23*, 3990. (e) Chevrin, C.; Le Bras, J.; Henin, F.; Muzart, J.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Pleixats, R. *Organometallics* **2004**,

---

23, 4796. (f) Pla-Quintana A. P.; Roglans, A. *Arkivoc* **2005**, 51. (g) Cella, R.; Cunha, R. L. O. R.; Reis, A. E. S.; Pimenta, D. C.; Klitzke, C. F.; Stefani, H. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 244.

<sup>46</sup> Minlon, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2802.



## *7. ANEXOS*