

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

PEDRO HENRIQUE VASCONCELOS VONTOBEL

**SÍNTESE DE COMPOSTOS BORILADOS ANÁLOGOS À
BEDEROCINA (REP8839) E AO RESVERATROL**

TESE DE DOUTORADO

ORIENTADORA: Dra. ANGÉLICA VENTURINI MORO
COORIENTADORA: Dra. JESSIE SOBIESKI DA COSTA

PORTO ALEGRE, DEZEMBRO DE 2023.

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

PEDRO HENRIQUE VASCONCELOS VONTOBEL

**SÍNTESE DE COMPOSTOS BORILADOS ANÁLOGOS À
BEDEROCINA (REP8839) E AO RESVERATROL**

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor em Química.

Orientadora: Dra. Angélica Venturini Moro

Coorientadora: Dra. Jessie Sobieski da Costa

Porto Alegre, dezembro de 2023.

CIP - Catalogação na Publicação

Vontobel, Pedro Henrique
Síntese de Compostos Borilados Análogos à
Bederocina (REP8839) e ao Resveratrol / Pedro Henrique
Vontobel. -- 2023.
324 f.
Orientadora: Angélica Moro.

Coorientadora: Jessie Sobieski da Costa.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Instituto de Química, Programa de
Pós-Graduação em Química, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Organoborados. 2. Benzoxaborol. 3. REP8839. 4.
Resveratrol. I. Moro, Angélica, orient. II. Costa,
Jessie Sobieski da, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Esta tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações, as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre (março/2019) e (novembro/2023), no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação da Professora Angélica Venturini Moro e coorientação da Professora Jessie Sobieski da Costa. A tese foi julgada adequada à obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

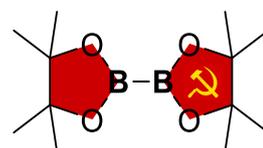
Prof. Dra. Juliana Christina Thomas Prof. Dr. Francisco Paulo dos Santos

Prof. Dra. Caroline Da Ros Montes Prof. Dra. Juliana Maria Forain Miolo
D'Oca Schneider

Prof. Dra. Angélica Venturini Moro Prof. Dra. Jessie Sobieski da Costa
(Orientadora) (Coorientadora)

Até que um metal nos separe

Éramos duas ^{11}B ixas que de alguma forma estranha se ligaram
Em volta de um mundo tão negativo quanto o oxigênio
Cada um com seu vazio existencial que a vida nos deixou
Mas nossa ligação estranha de alguma forma mostrava que não estávamos a sós.
Até o dia que um metal nos separou
Como há de suprir meu vazio sem você meu amigo.
Me sinto perdido no meio de tanta negatividade
Maldito metal.



Dedico esta tese a meu melhor amigo e dupla de laboratório Rodrigo Fuscaldo.

(in memoriam)

Me espera com uma cerveja bem gelada quando nos encontrarmos!

AGRADECIMENTOS

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) por ter sido o meu segundo lar ao longo de 11 anos. Obrigado pelo espaço que me acolheu, me permitiu ser homossexual e a construir e exercer minha identidade.

A minha orientadora Angélica, uma pessoa que vale paládio. Assim como esse precioso metal é capaz de realizar grandes transformações, você também é capaz de transformar teus alunos em cientistas melhores com tua competência, ética e dedicação com a profissão. Obrigado pelo acolhimento, amizade e orientação no meu doutorado.

A minha coorientadora Jessie, que sou incapaz de encaixar em um único elemento, pois todos poderiam ou não te descrever. Independentemente de qual deles seja, sei que sempre posso contar contigo. Obrigado pelas boas risadas e conselhos de vida ao longo desta jornada. Sigo no aguardo o convite para o nosso próximo cafezinho (ironia)!

Aos meus pais Maria Cristina e Décio Fernando pelo amor, inspiração e pelo apoio incondicional na minha educação. Obrigado por serem meus pilares.

As minhas ratas filhas Afrodite, Atena e Gaia pelo amor e carinho, vocês são meu maior orgulho!

Ao Alexandre pelo apoio em todos os momentos difíceis e desafiadores da pós-graduação. Guardo nossas memórias com muito carinho.

Ao Rodrigo Fuscaldo e Eduam Boeira, a formação original das LOBAS, e meus braços esquerdo e direito do laboratório. Obrigado pela amizade, parceria e competência no laboratório.

A professora Legna por me fazer reviver meu brilho nos olhos pela ciência. Obrigado por toda a cultura que aprendi contigo e pelos momentos divertidos e cheios de aprendizado nos experimentos.

Ao professor Francisco pelas maravilhosas aulas de RMN e ter despertado minha paixão pela área. Obrigado pelo auxílio nos experimentos de ressonância e pela paciência em esclarecer minhas dúvidas.

A Micaela e a Natali por sempre me acolherem em momentos difíceis e conturbados da pós-graduação, sempre com boas conversas e conselhos e o excelente chazinho na copa do LAMOCA.

Aos meus amigos do Ariel, Bruno, Lucas, Henrique e Samuel pelos momentos de descontração e boas risadas. Espero que ainda tenhamos muitos anos para beber e jogar juntos, e claro, que vocês melhorem no *LOL* para me carregarem.

As companheiras de vila e *Genshin Impact*, Aline e Victória pela amizade desde a graduação, pelo companheirismo em todos os momentos difíceis em que vocês sempre estavam ao meu lado.

Aos meus amigos da UFRGS, Aninha, Bruno, Carol pelos bons momentos de risadas e tragos na vila.

A Sarah pela amizade desde os tempos de colégio e por sempre estar disponível para me ouvir e me socorrer em momentos difíceis. Obrigado também pelo carinho e cuidado com as minhas filhas.

A Joyce, uma segunda mãe que a UFRGS me deu. Obrigado pelo carinho, pelas boas conversas no ressonância, e obviamente pela qualidade do teu trabalho nos espectros impecáveis que você faz.

A professora Irene pela amizade, pelos sorrisos e abraços reconfortantes que sempre me encheram de boas energias mesmo em momentos conturbados.

Ao professor Paulo, rei da Química Orgânica. Obrigado por ter despertado minha paixão pela Química e pela Química Orgânica.

Aos meus colegas de laboratório Douglas, Muso, Társis, José, Natalia, Eric, Mau, Débora, Hamilton, Lucas, Pedrinho, Manu, Bianca e Marcelo. E claro, a Camila pelo melhor café do LAMOCA!

Aos técnicos e funcionários terceirizados da UFRGS em especial ao Alan, Jorge e Zenaide.

Aos meus queridos(as) alunos(as) do PEAC por sempre adoçarem minha semana nas aulas. Em especial a Mariana Gaúna que hoje é minha colega de profissão, e uma grande pessoa e cientista.

Ao Instituto Espírita Dias da Cruz pelo acolhimento e formação moral.

Ao PPGQ-UFRGS e agências de fomento CAPES, CNPq e FAPERGS pela bolsa de doutorado e pelos auxílios financeiros nos projetos.

Psicologia de um vencido

*Eu, filho do carbono e do amoníaco,
Monstro de escuridão e rutilância,
Sofro, desde a epigênese da infância,
A influência má dos signos do zodíaco.*

*Produndissimamente hipocondríaco,
Este ambiente me causa repugnância...
Sobe-me à boca uma ânsia análoga à ânsia*

*Que se escapa da boca de um cardíaco.
Já o verme — este operário das ruínas —
Que o sangue podre das carnificinas
Come, e à vida em geral declara guerra,
Anda a espreitar meus olhos para roê-los,
E há de deixar-me apenas os cabelos,
Na frialdade inorgânica da terra!*

(Augusto dos Anjos, Eu – 1912)

RESUMO

O boro desempenha um papel essencial tanto na Síntese Orgânica quanto na Química Medicinal, representando um elemento versátil e estratégico no desenvolvimento de compostos biologicamente ativos. Na Síntese Orgânica, os organoborados são valiosos reagentes, utilizados especialmente em reações de acoplamento-cruzado na construção de moléculas complexas. Além disso, a capacidade do boro de modular propriedades químicas e biológicas em função de seu orbital p livre torna-o uma ferramenta valiosa na concepção de novos agentes terapêuticos na área de Química Medicinal.

Este trabalho foi centrado na síntese de diferentes classes de aldeídos organoborados (ácidos borônicos, ésteres borônicos e benzoxaboróis) e sua aplicação na obtenção de compostos borilados análogos ao antibacteriano bederocina (REP8839) e ao antioxidante resveratrol.

Para a síntese dos aldeídos contendo o benzoxaborol foi desenvolvido uma nova metodologia de oxidação, partindo-se de hidróxi-metil benzoxaboróis, e os oxidando a aldeído com Ácido *o*-Iodoxibenzóico (IBX).

Nos estudos acerca dos compostos borilados análogos a bederocina, foram sintetizados 2 fragmentos descritos na literatura: 2-aminopropil-quinolona e 2-aminopropil-quinazolinona. A síntese de ambos foi aprimorada, otimizando-se algumas das etapas intermediárias de suas rotas sintéticas. Além disso, preencheu-se uma lacuna da literatura no que se refere à caracterização espectroscópica da 2-aminopropil-quinolona e seus intermediários sintéticos

Para a síntese dos análogos borilados ao resveratrol, desenvolveu-se uma nova metodologia sintética para realizar a reação de Wittig com aldeídos contendo funções organoboradas em meio aquoso micelar ou bifásico. A falta de estereosseletividade da reação de Wittig foi contornada, acrescentando-se uma etapa adicional de isomerização com iodo molecular. Nesse estudo, obtiveram-se 21 compostos análogos ao resveratrol, contendo as funções ácido borônico, éster borônico e o núcleo benzoxaborol. Estudou-se também a interação de três desses compostos com a albumina do soro humano (HSA), evidenciando-se diferentes modos de interação com a proteína de acordo com a função organoborada presente.

ABSTRACT

Boron plays an essential role in both Organic Synthesis and Medicinal Chemistry, serving as a versatile and strategic element in the development of biologically active compounds. In Organic Synthesis, organoborates are valuable reagents, particularly employed in cross-coupling reactions for constructing complex molecules. Furthermore, boron's ability to modulate chemical and biological properties due to its vacant p orbital makes it a valuable tool in designing novel therapeutic agents in Medicinal Chemistry.

This work focused on the synthesis of different classes of organoboronic aldehydes (boronic acids, boronic esters, and benzoxaboroles) and their application in obtaining boron-containing compounds analogous to the antibacterial bedaquiline (REP8839) and the antioxidant resveratrol. For the synthesis of aldehydes containing the benzoxaborole moiety, a new oxidation methodology was developed starting from hydroxymethyl benzoxaboroles, oxidizing them to aldehydes using o-Iodoxybenzoic Acid (IBX).

In the studies regarding boron-containing compounds analogous to bedaquiline, two fragments described in the literature were synthesized: 2-aminopropyl-quinolone and 2-aminopropyl-quinazolinone. The synthesis of both was improved by optimizing some of the intermediate steps in their synthetic routes. Additionally, a literature gap was filled concerning the spectroscopic characterization of 2-aminopropyl-quinolone and its synthetic intermediates.

For the synthesis of boron-containing analogs of resveratrol, a new synthetic methodology was developed to conduct the Wittig reaction with aldehydes containing organoboron functionalities in micellar or biphasic aqueous media. The lack of stereoselectivity in the Wittig reaction was overcome by adding an additional step of molecular iodine isomerization. In this study, 21 compounds analogous to resveratrol, containing boronic acid, boronic ester functionalities, and the benzoxaborole core, were obtained. The interaction of three of these compounds with human serum albumin (HSA) was also studied, revealing different modes of interaction with the protein depending on the organoboron function present.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Primeiro fármaco aprovado pela FDA contendo boro.....	1
Figura 2. Fármacos aprovados pela FDA contendo boro.	2
Figura 3. Principais classes de compostos contendo boro.....	5
Figura 4. Exemplos de compostos orgânicos naturais contendo boro.	6
Figura 5. Exemplos selecionados de diazoborinas.....	7
Figura 6. Fármacos organoborados aprovados pelo FDA.....	8
Figura 7. Exemplos dos principais modos de interação	8
Figura 8. Gráfico de citações/publicações adaptado do <i>Web of Science</i>	9
Figura 9. Derivado organoborado da azitromicina.....	10
Figura 10. Estrutura química do benzoxaborol.	11
Figura 11. Modos de ligação entre benzoxaboróis e açúcares propostos por Hall et al. em 2008.....	16
Figura 12. Gráfico de citações/publicações adaptado do Web Of Science.	17
Figura 13. Modo de ação do tavaborol.	17
Figura 14. Estruturas do Epetraborol (AN3365) e Acoziborol (SCYX-7158). ..	18
Figura 15. Estrutura química da Bederocina e de seu hit.....	28
Figura 16. Compostos inicialmente estudados para atuarem como inibidores de Met-RS com base na estrutura do hit.....	28
Figura 17. Conectores estudados na otimização do composto lead.	29
Figura 18. Otimização da restrição conformacional da cadeia espaçadora. ...	30
Figura 19. Influência do padrão de substituição da quinolona.....	31
Figura 20. Otimização do fragmento lateral esquerdo.....	32
Figura 21. (a) Propostas de mecanismo de ação da REP8839. (b) Sobreposição das conformações de menor energia do composto lead e Met-AMP.....	34
Figura 22. Inibidores de Met-RS análogos da REP8839.....	35
Figura 23. Compostos modelo selecionados para discussão.....	39
Figura 24. Energia de dessolvatação do íon Na ⁺ para solventes orgânicos. .	50
Figura 25. Proposta qualitativa de coordenadas de reação.	54
Figura 26. Espectros de RMN ¹ H dos regioisômeros (a) 14a e (b) 14b em CDCl ₃ a 400 MHz.....	56
Figura 27. Expansão do mapa de contorno do espectro de HMBC ¹ H- ¹⁵ N (cnst13 = 2,0 Hz) do isômero (a) 14a e (b) 14b em CDCl ₃ a 400 MHz.....	57

Figura 28. Espectro de RMN ^1H de 16 em CD_3OD a 400 MHz.	58
Figura 29. (a) Espectro de RMN ^{13}C e (b-c) expansões do mapa de contorno do espectro de HSQC ^1H - ^{13}C de 16 em CDCl_3 a 100 e 400 MHz, respectivamente.	59
Figura 30. Expansões do mapa de contorno do espectro de COSY ^1H - ^1H de 16 em CDCl_3 a 400 MHz.	59
Figura 31. Expansões do mapa de contorno do espectro de HMBC ^1H - ^{13}C de 16 em CDCl_3 a 400 MHz.	60
Figura 32. Efeito da diluição no RMN ^1H em CD_3OD a 400 MHz do composto 16	61
Figura 33. (A) Pela Lei da Indução de Faraday, o campo magnético externo do espectrômetro (B_0) induz um sentido preferencial da corrente elétrica do sistema π do anel aromático, que, por sua vez, induz à formação de um campo magnético (B_e ou campo anisotrópico) oposto a B_0 . (B) O campo anisotrópico induzido no anel aromático produz zonas de blindagem (+) de núcleos localizados próximos à região interna do anel (região do cone azul) e zonas de desblindagem (-) nas regiões no plano externo do anel (região do plano vermelho). Esse modelo para explicar o deslocamento químico dos núcleos nessas regiões é conhecido como modelo do cone de blindagem ou modelo de Pople. (C) Proposta do efeito da blindagem anisotrópica nos hidrogênios aromáticos de quinolonas agregadas por interações do tipo π -stacking, baseada no modelo de Pople.....	62
Figura 34. Ampliação do espectro de ROESY ^1H - ^1H de 16 em CD_3OD	63
Figura 35. Expansão dos espectros de RMN ^2H e de RMN ^1H de 16 em CD_3OD	64
Figura 36. Diagrama (a) de energia potencial para as ligações C-H e C-D e (b) de energia potencial para a clivagem da ligação C-H e C-D.	66
Figura 37. Mapas de contorno dos espectros de (a) HSQC ^1H - ^{13}C e (b) HMBC ^1H - ^{13}C de 22 . Espectros de RMN ^{13}C de 22 , obtidos por meio da projeção interna dos sinais de ^{13}C das colunas dos hidrogênios (c) H8 e (d) H7 nos espectros bidimensionais.....	73
Figura 38. Proposta de complexo de ativação entre a quinazolinona e o aldeído, comparando-se com a imina formada no meio reacional.	76
Figura 39. Mapas de contorno dos espectros de (a) HSQC ^1H - ^{13}C e (b) HMBC ^1H - ^{13}C de 25	76

Figura 40. Estrutura química do resveratrol.....	82
Figura 41. Gráfico de citações/publicações adaptado do Web Of Science.	82
Figura 42. Principais metabólitos do resveratrol.....	83
Figura 43. Estruturas do DMU-212 e Tapinarof (VTAMA ®).	83
Figura 44. Inibidores de lipogênese análogos ao resveratrol contendo a função éster borônico.....	85
Figura 45. Inibidores de crescimento de células de câncer de mama análogos ao resveratrol contendo a função ácido borônico.....	86
Figura 46. Ligante da transtirretina humana análogo ao resveratrol contendo a função ácido borônico. Fonte: Raines et al.	87
Figura 47. Compostos selecionados para discussão.	91
Figura 48. Espectros de RMN ¹ H em CDCl ₃ de 27d a 400 MHz.	94
Figura 49. Espectros de RMN ¹³ C-APT em CDCl ₃ a 100 MHz de 27d	95
Figura 50. Espectros de RMN ¹ H em CDCl ₃ a 400 MHz do: (a) produto bruto da reação de Wittig antes e depois do tratamento com ZnCl ₂ ; (b) precipitado obtido após tratamento com ZnCl ₂	102
Figura 51. Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ a 400 MHz dos isômeros (a) Z e (b) E de 28 . Evidencia-se o efeito dos campos anisotrópicos dos anéis aromáticos no deslocamento químico dos hidrogênios olefínicos, e o efeito estereoeletrônico no valor de seus ³ J.....	103
Figura 52. Escopo da reação de Wittig para ésteres borônicos.	104
Figura 53. Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ dos subprodutos de protodeborilação.	105
Figura 54. Compostos com estereoquímica Z que foram passíveis de separação por cromatografia em coluna.....	110
Figura 55. Proposta de aduto de Lewis formado entre a curcumina e ácidos borônicos para revelação em placas de cromatografia em camada delgada.	111
Figura 56. Escopo de compostos para a reação de isomerização.	114
Figura 57. Substratos que foram exceção no escopo de isomerização.	115
Figura 58. Espectros de RMN ¹ H de 32b , 32f e 32h em CDCl ₃ a 400 MHz. .	116
Figura 59. Padrão de sinais esperado no espectro de RMN ¹ H do isótopo XX'	118

Figura 60. Estrutura da HSA, domínios I-III, subdomínios A-B PDB: 1UOR. Os sítios I e II representam os principais locais de interação de fármacos na proteína, sendo nomeados de sítio da warfarina e da benzodiazepina.....	121
Figura 61. Substratos modelo selecionados.....	122
Figura 62 (a-c) Espectros de fluorescência ($\lambda_{ex} = 270 \text{ nm}$) da HSA na presença dos compostos em concentrações de 1 a 30 μM em 10% v/v de DMSO em água e tampão Tris (pH = 7,6). (d-f) Padrão de decaimento da fluorescência da HSA em 330 nm com o aumento da concentração dos compostos. (g-i) Gráficos de Stern-Volmer (F_0/F vs $[Q]$) de supressão de fluorescência e (j-l) Gráficos de $\log((F_0-F)/F)$ vs $\log[Q]$ em duas temperaturas (25 °C e 37 °C) gerados a partir do decaimento da fluorescência da HSA em 330 nm.....	125
Figura 63. Diferença de solubilidade do ácido borônico (30 μM) em solução aquosa com tampão tris-HCl com 20% de DMSO na presença (esquerda) e ausência (direita) de HSA em 2,5 μM	127

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reatividade ácido-base de compostos contendo boro.	4
Esquema 2. Exemplos de reações de (1) redução de substratos carbonilados, (2) hidroboração e (3) acoplamento de Suzuki-Miyaura.....	5
Esquema 3. Vias de metabolismo do bortezomibe e do tavaborol.	9
Esquema 4. Acidez de Lewis e de Brønsted-Lowry dos benzoxaboróis.....	11
Esquema 5. Perfil de acidez do benzoxaborol e do ácido fenilborônico.	12
Esquema 6. Perfil de acidez de ésteres borônicos.....	12
Esquema 7. Primeira síntese do núcleo benzoxaborol.....	13
Esquema 8. Ciclização espontânea para formação do benzoxaborol.	13
Esquema 9. Principais metodologias de obtenção de benzoxaboróis.....	14
Esquema 10. Síntese de hidróxi-metil benzoxaboróis.....	15
Esquema 11. Modo de ligação entre benzoxaboróis e açúcares proposto por Hall et al. em 2006.....	16
Esquema 12. Exemplo de acoplamento de Suzuki com o benzoxaborol.	18
Esquema 13. Uso do benzoxaborol na síntese da vancomicina.	19
Esquema 14. Síntese de formil benzoxaboróis com PCC.	20
Esquema 15. Síntese de formil-benzoxaboróis com DMP.	20
Esquema 16. Síntese de formil benzoxaboróis utilizando Ni Raney.....	21
Esquema 17. Uso de grupos protetores na síntese de formil-benzoxaboróis. 22	
Esquema 18. Primeira reação de Wittig estudada com substrato contendo o núcleo benzoxaborol e uma ilida de fósforo estabilizada.	22
Esquema 19. Exemplo de reações de Wittig com substrato contendo o núcleo benzoxaborol e ilidas de fósforo não-estabilizadas.	23
Esquema 20. Exemplo de reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) com substrato contendo o núcleo benzoxaborol.....	23
Esquema 21. Otimização do fragmento lateral direito.	29
Esquema 22. Síntese dos hidróxi-metil benzoxaboróis.	41
Esquema 23. Síntese do 7-hidróxi-metil benzoxaborol.	42
Esquema 24. Proposta de mecanismo para a borilação de Miyaura catalisada por Pd(dppf)Cl ₂	43
Esquema 25. Rota sintética de Zhou para obtenção de formil-benzoxaboróis.44	
Esquema 26. Reação de borilação de Miyaura de bromo-benzaldeídos.	47

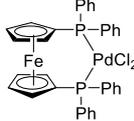
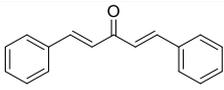
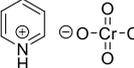
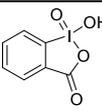
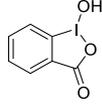
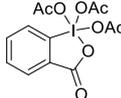
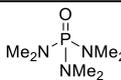
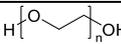
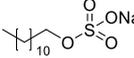
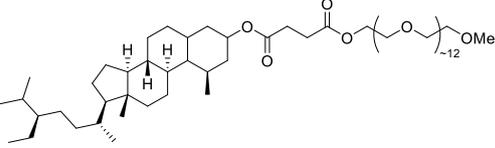
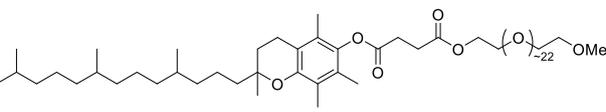
Esquema 27. Síntese do ácido p-formil fenilborônico.....	47
Esquema 28. Proposta de síntese para obtenção a 2-aminopropil-quinolona.	48
Esquema 29. Síntese da 2,4-dicloroquinolina.	48
Esquema 30. Proposta de etoxilação em EtOH com DMAP/Et ₃ N.	52
Esquema 31. Proposta de intermediários e contribuintes de ressonância para o ataque do íon etóxido nas posições (a) 2 e (b) 4 da 2,4-dicloroquinolina na ausência de íons metálicos.	53
Esquema 32. Proposta de seletividade da etoxilação da 2,4-quinolina na presença de íons metálicos coordenando ao nitrogênio quinolínico.	54
Esquema 33. Testes para as reações da 2,4-dicloroquinolina diretamente com 1,3-diaminopropano livre e protegido com Boc ₂ O.	55
Esquema 34. Aminoação do intermediário 14b com diaminopropano.	57
Esquema 35. Hidrólise de 15 em meio ácido.	58
Esquema 36. Proposta de mecanismo de troca H-D na posição 3.	64
Esquema 37. Proposta de mecanismo de troca H-D na posição 8.	65
Esquema 38. Rota sintética empregada por Samrin et al.	67
Esquema 39. Reação de ciclocondensação entre o ácido antranílico e a ureia.	68
Esquema 40. Reação de dicloração da 2,4-quinazolona.	68
Esquema 41. Síntese da 2-aminopropil-quinazolodiona 22	69
Esquema 42. Síntese do produto 2-morfolino substituído.	69
Esquema 43. Proposta de intermediários e contribuintes de ressonância para o ataque do íon hidróxido nas posições (a) 2 e (b) 4 da 2,4-dicloroquinazolona na ausência de íons metálicos.	70
Esquema 44. Nova proposta para obtenção da 2-aminopropil-quinazolinona.	70
Esquema 45. Síntese da 2-mercapto-4-quinazolona a partir da antranilamida.	71
Esquema 46. Reação de metilação da 2-mercapto-4-quinazolona.	72
Esquema 47. Síntese da 2-aminopropil-quinazolona.	72
Esquema 48. Aplicação de análogos ao resveratrol como sensores de açúcares.	84
Esquema 49. Síntese de análogos ao resveratrol contendo éster borônico....	86
Esquema 50. Síntese dos análogos ao resveratrol contendo ácido borônico.	87

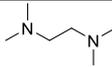
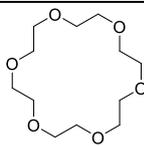
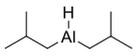
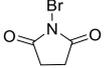
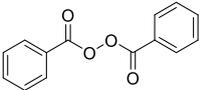
Esquema 51. Síntese dos análogos ao resveratrol contendo ácido borônico por meio da metodologia de Raines et al.	88
Esquema 52. Síntese dos análogos ao resveratrol contendo o benzoxaborol.	89
Esquema 53. Síntese dos sais de fosfônio.....	93
Esquema 54. Rota para obtenção do sal de fosfônio a partir do anisaldeído..	93
Esquema 55. Síntese do sal de fosfônio p-hidróxi-substituído.	94
Esquema 56. Síntese fosfanato.....	95
Esquema 57. Principais estratégias sintéticas de obtenção do resveratrol.	96
Esquema 58. Reação de Wittig.	98
Esquema 59. Remoção do OPPh ₃ com ZnCl ₂	101
Esquema 60. Proposta de mecanismo para explicar a diastereosseletividade da reação de Wittig para substratos orto-substituídos.	105
Esquema 61. Reação de Wittig para o 6-formil benzoxaborol.....	105
Esquema 62. Proposta de mecanismo de protodeborilação em meio básico de ácidos borônicos contendo grupo doador ou pouco retirador.	107
Esquema 63. Escopo da reação de Wittig para benzoxaboróis.	109
Esquema 64. Escopo da reação de Wittig para ácidos borônicos.....	109
Esquema 65. Metodologias estudadas para obtenção de ácidos borônicos a partir de seus ésteres borônicos.	110
Esquema 66. Proposta de mecanismo de isomerização.....	113
Esquema 67. Reação de Wittig com ilida de fósforo contendo hidroxila livre.	118
Esquema 68. Reação de demetilação com BCl ₃ em substrato contendo (a) a função éster borônico e (b) o núcleo benzoxaborol.	119
Esquema 69. Reação de HWE com substrato contendo éster borônico.	120

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudo das unidades farmacóforas da quinolona.	31
Tabela 2. Principais filtros de seleção de candidatos a fármacos.	38
Tabela 3. Propriedades físico-químicas simuladas pelo SwissAMDE para os compostos 12a-c	40
Tabela 4. Metodologias estudadas para obtenção do formil-benzoxaborol.	45
Tabela 5. Efeito do tamanho do éter de coroa e sua estequiometria na etoxilação regioseletiva da 2,4-dicloroquinolina.	49
Tabela 6. Efeito do solvente e temperatura na etoxilação regioseletiva da 2,4-dicloroquinolina.	51
Tabela 7. Aditivos alternativos testados na etoxilação da 2,4-dicloroquinolina.	51
Tabela 8. Metodologias estudadas para obtenção da 2-mercaptop-4-quinazolona a partir do ácido antranílico.	71
Tabela 9. Otimização da reação de aminação reductiva.	75
Tabela 10. Propriedades físico-químicas simuladas pelo SwissAMDE para os compostos 33b , 35a e 34c	91
Tabela 11. Propriedades físico-químicas simuladas pelo SwissAMDE para os compostos 36 , 37 e 38	92
Tabela 12. Otimização da reação de Wittig para ésteres borônicos.	99
Tabela 13. Otimização da reação de Wittig para os benzoxaboróis.	106
Tabela 14. Otimização da reação de isomerização.	112
Tabela 15. Condições estudadas para realizar as reações de forma one-pot.	115
Tabela 16. Constantes de Stern-Volmer (K_{sv}), constantes de ligação (K_b) e o número de sítios ligantes (n) para a interação dos compostos com a HSA. ...	124
Tabela 17. Parâmetros termodinâmicos para a interação com a HSA.	126

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Sigla	Nome	Estrutura
FDA	<i>U.S Food and Drug Administration</i>	-
MIC	Concentração Inibitória Mínima	-
K _i	Constante de Inibição	-
IC ₅₀	Concentração Inibitória Média	-
PdCl ₂ (dppf)	-	
dba	-	
PCC	Clorocromato de Piridínio	
IBX	Ácido <i>o</i> -Iodoxibenzóico	
IBA	Ácido <i>o</i> -Iodosobenzóico	
DMP	Periodinona de Dess-Martin	
HMPA	Hexametilfosforamida	
HSA	Albumina do Soro Humano	
PEG400	Polietilenoglicol	
SDS	Docecil Sulfato de Sódio	
SPGS-550M	Succinato de β -sitosterol-Metoxipolietilenoglicol	
TPGS-750M	Succinato de D- α -tocoferol-Metoxipolietilenoglicol	

TMEDA	Tetrametiletenodiamina	
15C5	15-Crown-5	
18C6	18-Crown-6	
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina	
DMAP	4-Dimetilaminopiridina	
NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de Sódio	
DIBAL	Hidreto de Diisobutilalumínio	
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida	
Bz ₂ O ₂	Peróxido de Benzoíla	
Rf	<i>Rate of Flow</i> (Fator de Retenção)	-

SUMÁRIO

<i>INTRODUÇÃO GERAL</i>	1
<i>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA GERAL</i>	3
O Boro e os Organoborados na Química Medicinal	4
Benzoxaborol	11
Transformações de Cadeia Lateral em Benzoxaboróis: Oxidações a Aldeído e Reações de Wittig	20
<i>OBJETIVOS GERAIS</i>	25
<i>Capítulo 1: Síntese de Análogos Borilados à Bederocina</i>	26
1.1 Introdução e Revisão Bibliográfica	27
1.2 Objetivos	36
1.3 Predição <i>in silico</i> das estruturas propostas	37
1.4 Resultados e Discussão	41
1.4.1 Síntese dos formil-benzoxaboróis	41
1.4.2 Síntese dos formil ésteres borônicos e ácidos borônicos	47
1.4.3 Síntese e caracterização do núcleo 2-aminopropil-quinolona	48
1.4.4 Síntese e caracterização do núcleo 2-aminopropil-quinazolinona	67
1.4.5 Síntese dos análogos à bederocina (REP8839)	74
1.4.6 Conclusões	78
<i>Capítulo 2: Síntese de Análogos Borilados ao Resveratrol</i>	81
2.1 Introdução e Revisão Bibliográfica	82
2.2 Objetivos	90
2.3 Racionalização <i>in silico</i> das estruturas propostas	91
2.4 Resultados e Discussão	93
2.4.1 Síntese dos sais de fosfônio e fosfonatos	93

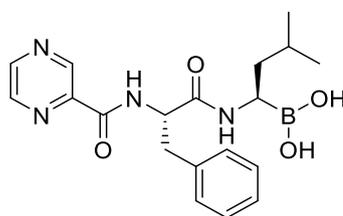
2.4.2 Síntese dos análogos borilados ao resveratrol	96
2.4.3 Interação dos compostos com albumina do soro humano (HSA)	121
2.5 Conclusão	128
3. <i>PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS</i>	131
4. <i>REFERÊNCIAS</i>	167
<i>ANEXOS</i>	179

INTRODUÇÃO GERAL

Os compostos heterocíclicos representam a maior e mais diversificada família de compostos orgânicos, destacando-se como uma classe de grande relevância na Química Orgânica, Química Medicinal e Bioquímica. Eles desempenham um papel fundamental em diversas aplicações industriais, incluindo as indústrias farmacêutica, agroquímica, de corantes e de polímeros, entre outras. Sua versatilidade e propriedades únicas fazem deles componentes essenciais no desenvolvimento de novos produtos e na expansão do conhecimento científico, tornando-se uma parte crucial do cenário da Química Orgânica contemporânea.

No vasto acervo de compostos heterocíclicos bioativos, aqueles que possuem nitrogênio, oxigênio e enxofre são amplamente documentados e estudados. Por outro lado, os compostos organoborados representam uma classe de compostos mais recente nesse cenário, carregando consigo um horizonte promissor de expectativas em termos de descobertas e aplicações.

Embora o boro, na forma de ácido bórico, seja usado como antisséptico desde o século XIX, seu uso no planejamento de novos candidatos a fármacos ainda é incipiente em Química Medicinal. No entanto, a indústria farmacêutica e um crescente número de grupos de pesquisa estão cada vez mais interessados na maneira como esse elemento pode influenciar a eficácia de fármacos. O primeiro composto organoborado comercializado como fármaco, o bortezomibe, foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2003 nos Estados Unidos como um anticâncer para o tratamento de mieloma múltiplo, marcando o início do uso efetivo do boro em Química Medicinal (Figura 1).



Bortezomib (Velcade®)

Figura 1. Primeiro fármaco aprovado pela FDA contendo boro.

Desde então, os estudos associados aos organoborados no contexto da Química Medicinal têm crescido substancialmente. Hoje, além do Bortezomibe, a FDA já aprovou outros quatro fármacos que contêm boro, marcando uma significativa evolução dessa classe de compostos na área de Química Medicinal. Esses medicamentos incluem o Tavaborol (Kerydin®), antifúngico utilizado no tratamento da onicomicose, o Ixazomib (Ninara®), anticâncer destinado ao tratamento do mieloma múltiplo, o Crisaborol (Eucrisa®), anti-inflamatório empregado no tratamento da dermatite atópica, e o Vaborbactam (Vabomere®), que atua como inibidor de β -lactamase para combater infecções urinárias (Figura 2). Essas aprovações demonstram o potencial e a crescente importância dos compostos organoborados no desenvolvimento de novos tratamentos medicinais.

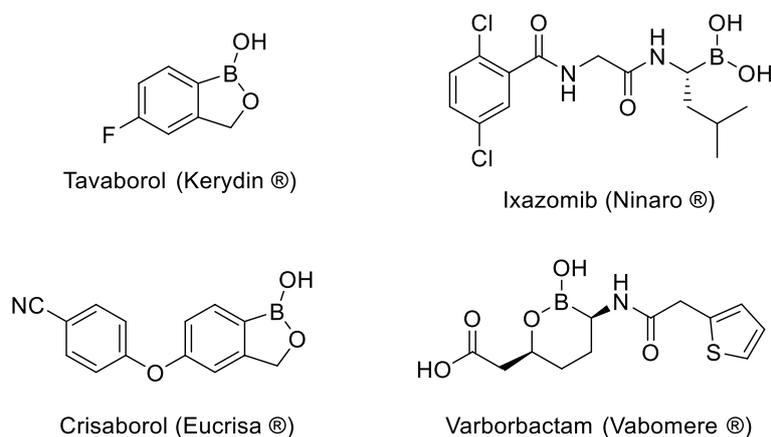


Figura 2. Fármacos aprovados pela FDA contendo boro.

Assim, este trabalho visa a contribuir cientificamente, explorando novas rotas sintéticas e metodologias de funcionalização em diferentes classes de organoborados, com o objetivo de obter compostos destinados à aplicação em Química Medicinal.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA GERAL

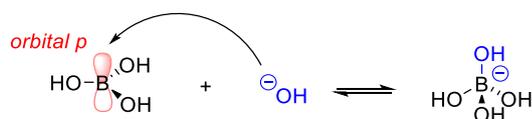
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA GERAL

O Boro e os Organoborados na Química Medicinal

O boro (das palavras persa *burah* e árabe *buraq* para bórax) é o quinto elemento da tabela periódica. O elemento foi reconhecido em 1808 por Joseph Louis Gay-Lussac e Louis Jaques Thénard, ambos franceses, e de forma independente pelo inglês Sir Humphry Davy. Todos eles, obtiveram o boro por meio da redução do ácido bórico com potássio, e Davy o nomeou de *Boracium*.

O boro não é encontrado livre na natureza, inclusive é considerado raro na crosta terrestre, representando 0,0001% de sua massa. O boro existe naturalmente na forma dos isótopos ^{10}B (19,9%) e ^{11}B (80,1%), com números de spin nuclear 3 e 3/2, respectivamente. O elemento é presente na natureza principalmente na forma de boratos como o bórax ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) e a kernita ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$). Hoje, os maiores depósitos de boro se encontram na Turquia, sendo responsáveis por 63% das reservas mundiais.¹

Sob ponto de vista químico, atualmente o boro é classificado como um ametal, sendo o único do grupo 13 na Tabela Periódica. O boro tipicamente forma compostos neutros trivalentes, com geometria trigonal e hibridização sp^2 , que atuam como ácidos de Lewis devido ao seu orbital p livre. Além disso, o boro pode formar compostos aniônicos tetravalentes que adotam geometria tetraédrica e hibridização sp^3 . O Esquema 1 exemplifica a reatividade ácido-base típica de compostos contendo boro trivalente.



Esquema 1. Reatividade ácido-base de compostos contendo boro.

O boro e os seus compostos inorgânicos são popularmente utilizados em diferentes áreas, destacando-se: o uso do ácido bórico (H_3BO_3) como inseticida ou antisséptico em colírios; bórax na fabricação de cerâmicas; o óxido bórico (B_2O_3) na fabricação de vidros de borossilicato (Pyrex); e o isótopo ^{10}B como sequestrador de nêutrons em reatores de energia nuclear.

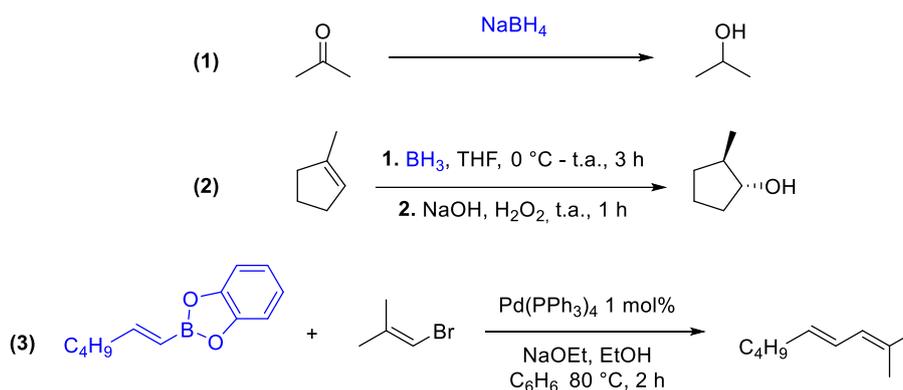
¹ ACS Symposium Series, 2016, 1236, 1236.

Os organoborados, por definição rigorosa, são compostos que contêm ao menos uma ligação carbono-boro, contudo há autores que os definem como compostos orgânicos que contêm boro. Eles podem ser classificados como: boranas, ácidos borínicos, ésteres borínicos, ácidos borônicos, ésteres borônicos, ésteres bóricos, boranamidas, boroidretos (são uma exceção, e não necessariamente apresentam ligação C-B), trifluorboratos etc. (Figura 3).²

BR_3	$\text{R}_2\text{B}(\text{OH})$	$\text{R}_2\text{B}(\text{OR})$	$\text{RB}(\text{OH})_2$
Boranas	Ácidos Borínicos	Ésteres Borínicos	Ácidos Borônicos
$\text{RB}(\text{OR})_2$	$\text{B}(\text{OH})_3$	$\text{B}(\text{OR})_3$	$\text{RB}(\text{NR}_2)_2$
Ésteres Borônicos (Boronatos)	Ácido Bórico	Ésteres Bóricos (Boratos)	Boranamidas
	$[\text{R}_3\text{BH}]^-$	$[\text{RF}_3]^-$	
	Boroidretos	Trifluorboratos	

Figura 3. Principais classes de compostos contendo boro.

Na Síntese Orgânica, os compostos contendo boro possuem notoriedade por estarem envolvidos em diversas transformações químicas importantes como: (1) reações de redução de substratos carbonilados e (2) hidroboração-oxidação de alcenos, desenvolvidas por Herbert C. Brown³, e (3) acoplamentos C-C de Suzuki-Miyaura, desenvolvidas por Akira Suzuki e Niro Miyaura⁴ (Esquema 2).



Esquema 2. Exemplos de reações de (1) redução de substratos carbonilados, (2) hidroboração e (3) acoplamento de Suzuki-Miyaura.

² Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine **2005**, Wiley.

³ (a) *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 122. (b) *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 247.

⁴ (a) *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437. (b) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, *19*, 866.

O pioneirismo de Brown na química de compostos organoborados, usando-o para reações de hidroboração de alcenos e alcinos, foi reconhecido com o Nobel de Química de 1979, em que o pesquisador dividiu o prêmio com Georg Wittig, que por sua vez foi pioneiro na química dos organofosforados. Já Suzuki foi agraciado com o Nobel de Química de 2010 em conjunto com Ei-ichi Negishi e Richard F. Heck por suas contribuições na síntese orgânica envolvendo reações de acoplamento cruzado utilizando organoborados como reagentes e paládio como catalisador.⁵

Em contramão ao destaque na Síntese Orgânica, na Química Medicinal os organoborados permaneceram adormecidos por décadas, mesmo se sabendo que compostos orgânicos contendo boro já eram isolados da natureza desde 1967 (Figura 4).⁶ A boromicina foi o primeiro deles, obtida de cepas da bactéria *Streptomyces antibioticus*, e apresenta atividade antibacteriana.^{7a} Outros poucos exemplos também são descritos na literatura: a aplosmamicina, em 1976^{7b,c}, isolada da bactéria *Streptomycetaceae*; a boroficina, em 1994, isolada da alga *Nostoc linckia*^{7d,e} o tartrolon B, em 1994, isolado da bactéria *Sorangium cellulosum*; e o AI-2, identificado em bactérias do tipo *Vibrio harveyi* em 1993^{7f}.

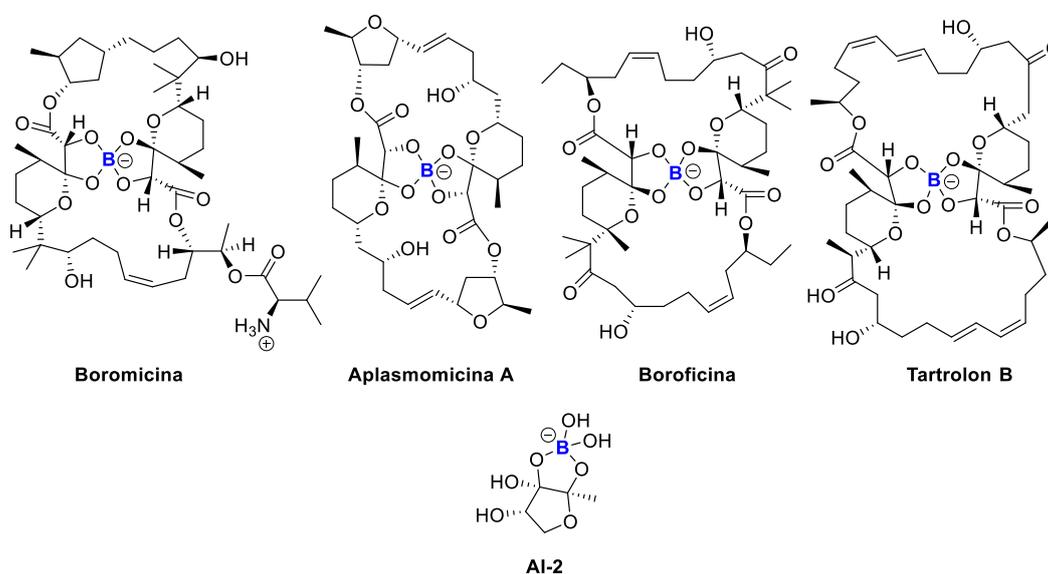


Figura 4. Exemplos de compostos orgânicos naturais contendo boro.

⁵ <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry>>, acessado em agosto de 2023.

⁶ *J. Nat. Prod. Res.* **2017**, 3, 147.

⁷ (a) *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 1533 (b) *J. Antibiot.* **1976**, 29, 1019 (c) *J. Antibiot.* **1977**, 30, 714 (d) *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3467 (e) *J. Antibiot.* **1995**, 48, 26 (f) *Mol Microbiol.* **1993**, 9, 773.

A negligência na investigação de compostos organoborados no contexto da Química Medicinal é atribuída a uma crença infundada a respeito da toxicidade do boro. A origem dessa desinformação remete ao prelúdio das pesquisas de compostos organoborados no contexto da Química Medicinal, período no qual se investigou a atividade antibacteriana de diazaborinas.⁸ Na série de diazaborinas estudadas, destacou-se o composto ICI 78911, que apresentou boa atividade contra infecções causadas por bactérias Gram-negativas, contudo, os ensaios toxicológicos em cães evidenciaram ulceração córnea nos animais. Anos mais tarde, Grassberger *et al.* especularam que a toxicidade de diazaborinas está associada ao átomo de boro, ainda que sem apresentar evidências que justifiquem tal hipótese. As publicações seguintes ao trabalho de Grassberger foram influenciadas por sua especulação, justificando-se a não investigação de organoborados na Química Medicinal devido à “toxicidade inerente de compostos contendo boro”.⁹

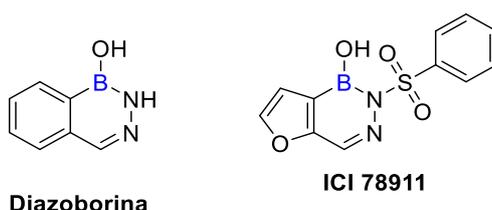


Figura 5. Exemplos selecionados de diazaborinas.

O tabu na pesquisa de compostos organoborados na Química Medicinal só foi vencido após a aprovação do bortezomibe (Velcade®) pela FDA em 2003 para o tratamento de mieloma múltiplo (Figura 6).¹⁰ A aprovação desse composto contendo a função ácido borônico colocou em xeque o dogma da “toxicidade do boro” propagado erroneamente a partir do trabalho de Grassberger. Desde essa desconstrução científica, foram aprovados pelo FDA: o tavaborol em 2014, para o tratamento de onicomicose; o ixazomibe em 2015, para o tratamento de mieloma múltiplo; o crisaborol em 2016, para o tratamento de dermatite atópica; e o vaborbactam em 2017, para o tratamento de infecção urinária (Figura 6).¹¹

⁸ *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 947.

⁹ *Biochem. Pharmacol.* **1998**, 1541.

¹⁰ *Future Med. Chem.* **2009**, 7, 1275.

¹¹ *Pharmaceuticals* **2022**, 15, 264.

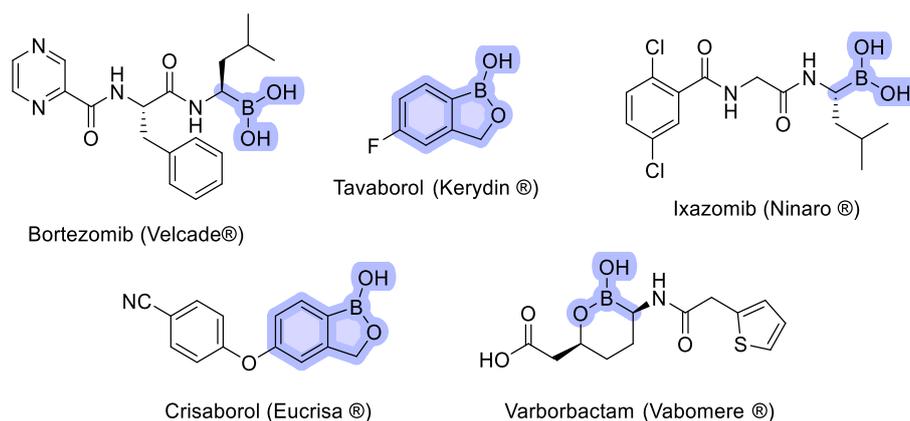


Figura 6. Fármacos organoborados aprovados pelo FDA.

A opulência do boro e dos organoborados na Química Medicinal deve-se principalmente aos diferentes meios de interação estabelecidos com os alvos biológicos, destacando-se a capacidade do boro de interagir de forma covalente e reversível com resíduos nucleofílicos de proteínas e carboidratos. Devido a sua acidez de Lewis em função de seu orbital p livre, o boro pode alternar entre as formas sp^2 (neutra/trigonal) e sp^3 (aniônica/tetragonal) de acordo com o alvo e o pH do meio (Figura 7). Além disso, os compostos organoborados podem interagir por meio de ligações de hidrogênio, interações eletrostáticas e se coordenando em diferentes metais.^{12,13}

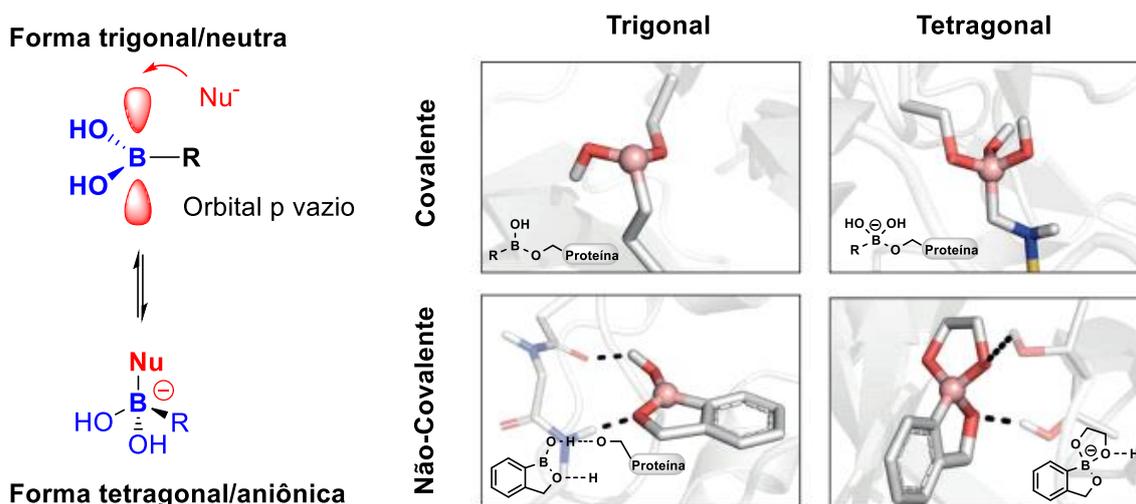
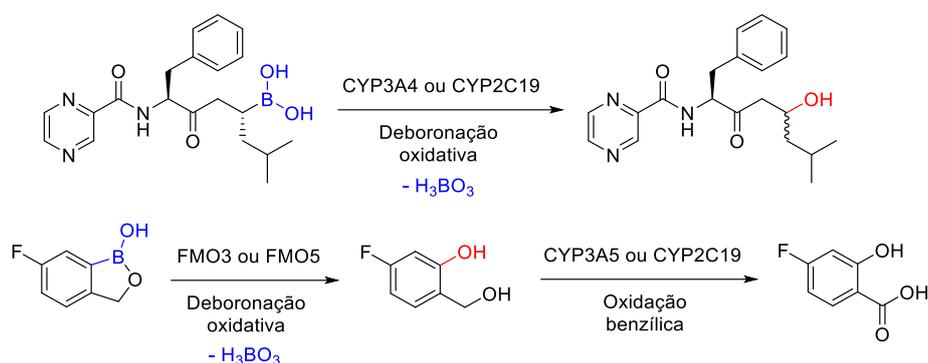


Figura 7. Exemplos dos principais modos de interação¹³

¹² *Nature Chemistry* **2017**, 9, 731.

¹³ *Chem. Commun.* **2021**, 57, 13629.

Outra característica interessante do boro na Química Medicinal, em dissonância com o trabalho de Grassberger, é a sua baixa toxicidade intrínseca. A principal via de degradação de organoborados no organismo humano dá-se via deborilação oxidativa produzindo ácido bórico (H_3BO_3), que apresenta toxicidade similar ao sal de cozinha (2,6 vs 3,0 g/kg em ratos).¹⁴ No Esquema 3, observam-se as vias de metabolismo por meio da deborilação oxidativa do bortezomibe e do tavaborol, promovidas pela flavina monooxigenase (FMO3 e FMO5) e citocromo P450 (CYP3A4 e CYP2C19).¹⁵



Esquema 3. Vias de metabolismo do bortezomibe e do tavaborol.

As características dos compostos organoborados descritas anteriormente reforçam seu enorme potencial na pesquisa e desenvolvimento de novos candidatos a fármacos. Nas últimas décadas observou-se um aumento no número de publicações e citações contendo o termo “boron” no *Web of Science* na categoria *Chemistry Medicinal*, evidenciando sua relevância.

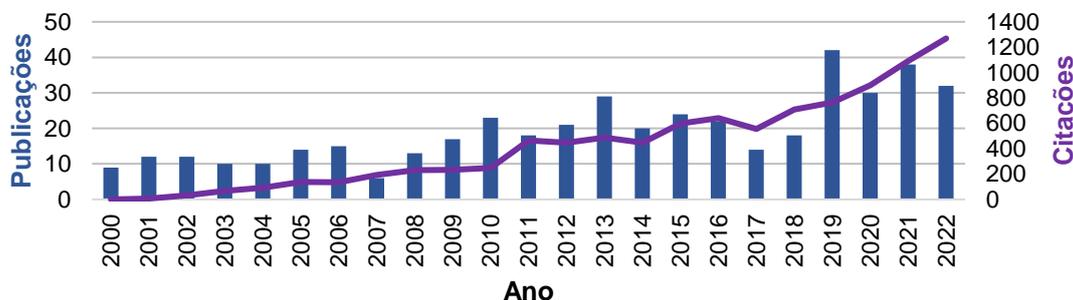


Figura 8. Gráfico de citações/publicações adaptado do *Web of Science*.

¹⁴ *Curr. Med. Chem.* **2019**, 26, 5005.

¹⁵ (a) *Drug Metab. Dispos.* **2005**, 33, 771. (b) Center for Drug Evaluation and Research, Application N° 204427Orig1s000.

Como consequência da expansão das pesquisas envolvendo o boro no contexto da Química Medicinal, diversos relatos aparecem na literatura descrevendo uma variedade de compostos organoborados que apresentam eficácia em diferentes áreas terapêuticas como antibacterianos, antifúngicos, antivirais, anticâncer, etc.¹⁶

Um exemplo representativo de estudo sobre aplicação terapêutica de organoborados em Química Medicinal é descrito na Figura 9. No caso, os pesquisadores obtiveram um análogo organoborado ao antibiótico Azitromicina que apresenta redução dos valores de concentração mínima inibitória (MIC) em 30 e 61 vezes comparativamente a sua predecessora para cepas de *S. pneumonia* e *E. faecium*.¹⁷

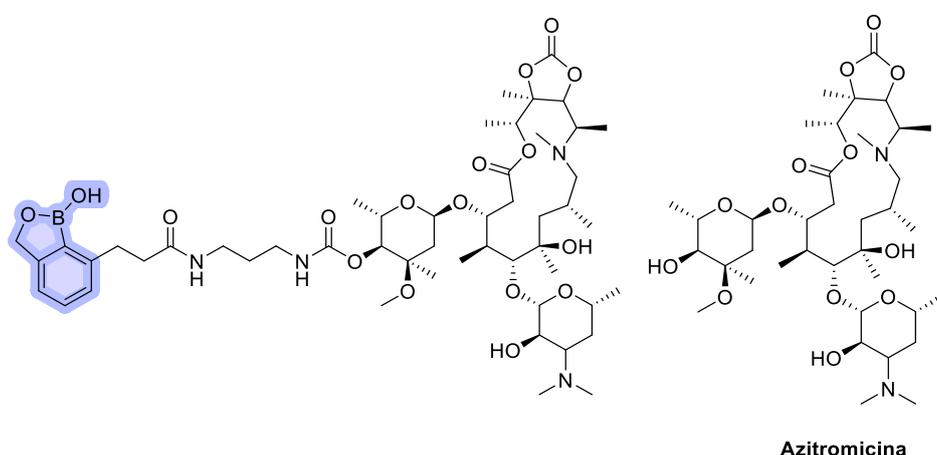


Figura 9. Derivado organoborado da azitromicina.

Apesar dos avanços na última década, a posição do boro dentro da Química Medicinal ainda é incipiente, sendo descrita por alguns autores como na fase da infância e, no entanto, os compostos organoborados têm se mostrado com excepcionais habilidades, despertando cada vez mais o interesse da comunidade científica. O boro oferece não somente a oportunidade de potencialização da atividade de muitos compostos conhecidamente bioativos, mas também a possibilidade de descoberta de novos modos de ação sobre alvos biológicos. Sendo assim, esse elemento representa uma alternativa a ser explorada além dos elementos mais usuais como C, H, N, O, P, S, Cl e F, abrindo um novo horizonte no processo de desenvolvimento de fármacos.

¹⁶ *Euro. J. Med. Chem.* **2019**, 179, 791.

¹⁷ *J. Antibiot. (Tokyo)* **2019**, 72, 22.

Benzoxaborol

Entre os compostos organoborados, os benzoxaboróis constituem uma importante classe de moléculas bioativas, conforme se pode observar na Figura 6, que ilustra os fármacos aprovados pela FDA (tavaborol e crisaborol) que contêm o átomo de boro. O núcleo benzoxaborol consiste em um anel benzênico fundido com o heterociclo oxaborol (Figura 10).

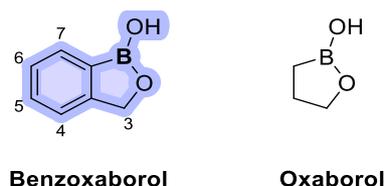
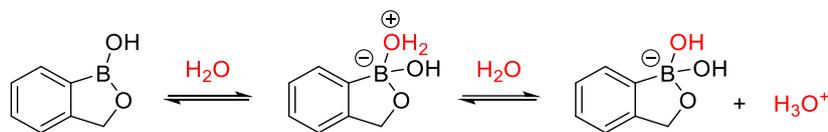


Figura 10. Estrutura química do benzoxaborol.

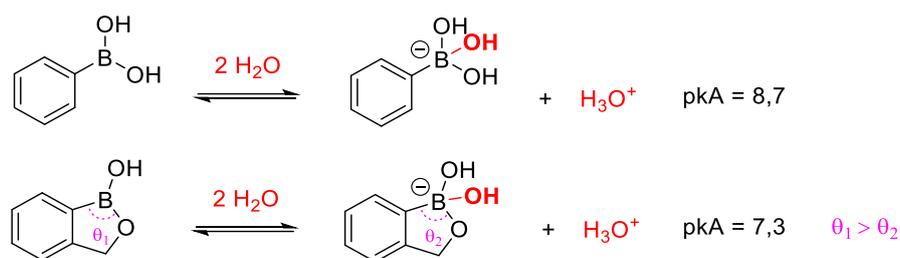
Os benzoxaboróis, em função da presença do boro e seu orbital p vazio, apresentam acidez de Lewis, e sequencialmente o aduto de Lewis exibe acidez de Brønsted-Lowry, por poder liberar um próton no meio (Esquema 4).



Esquema 4. Acidez de Lewis e de Brønsted-Lowry dos benzoxaboróis.

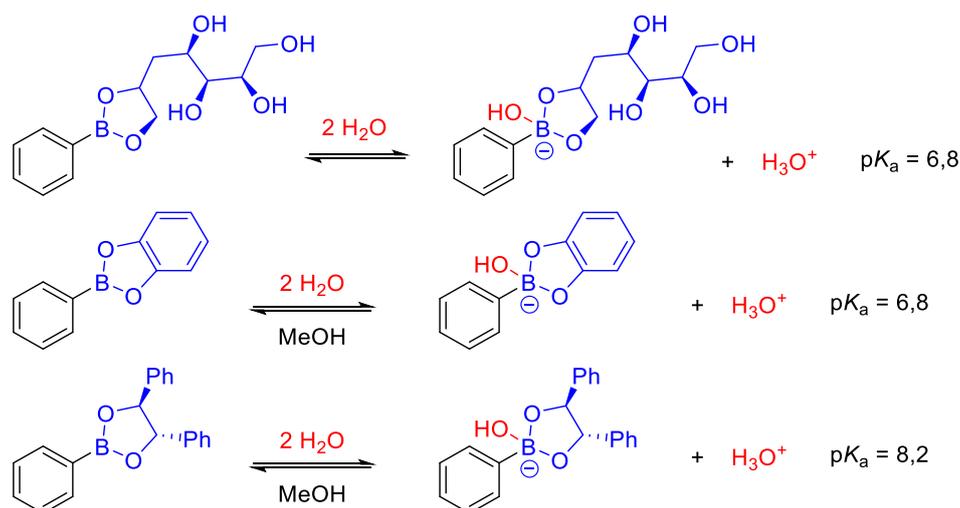
Outra característica interessante referente ao perfil da acidez do núcleo benzoxaborol é seu pK_a ligeiramente menor que seu parente ácido fenilborônico. O benzoxaborol apresenta pK_a de 7,3, enquanto o ácido fenilborônico, 8,7. A maior acidez do benzoxaborol é explicada como consequência da tensão anelar do anel de cinco membros do oxaborol, que é aliviada no aduto de Lewis, em que o boro está hibridizado em sp^3 , assim reduzindo o ângulo de ligação de $\sim 120^\circ$ para $\sim 109^\circ$ (Esquema 5). Como consequência disso, o benzoxaborol possui uma maior quantidade de espécies aniônicas no pH fisiológico, levando a uma maior solubilidade em meio aquoso fisiológico que os seus respectivos ácidos fenilborônicos.¹⁸

¹⁸ ACS Med. Chem. Lett. **2012**, 3, 48.



Esquema 5. Perfil de acidez do benzoxaborol e do ácido fenilborônico.

No que se refere ao comparativo da acidez de benzoxaboróis e de seus parentes ésteres fenilborônicos, não há um padrão claro que estabeleça uma hierarquia no comportamento ácido-básico. Hall *et al.* propõem que os ésteres borônicos cíclicos possuam maior acidez que seus respectivos ácidos borônicos por conta da diminuição da tensão angular do aduto de Lewis formado.¹⁹ Como exemplo, há o derivado do ácido fenilborônico esterificado com a glicose, que possui pK_a de 6,8 (Esquema 6). Thompson *et al.*, propõem por meio de cálculos de Teoria do Funcional da Densidade (DFT) que essa diferença de pK_a seja em função de fatores eletrônicos, ainda que sem os especificar.²⁰ Já comparando os valores de pK_a de ésteres borônicos simples com benzoxaboróis, Valenzuela *et al.* obtêm valores próximos ou inferiores de pK_a para os ésteres borônicos, comparativamente ao benzoxaborol ($pK_a = 8,2$) em água e metanol.²¹



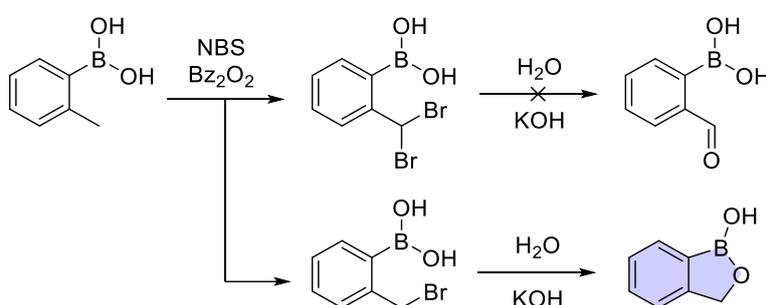
Esquema 6. Perfil de acidez de ésteres borônicos.

¹⁹ *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5684.

²⁰ *Eur. J. Pharm. Sci.* **2018**, 124, 10.

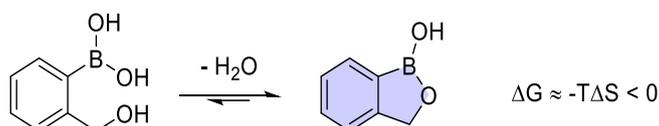
²¹ *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 15071.

A síntese do benzoxaborol foi relatada pela primeira vez em 1957 por Torssell, e por Snyder em 1958, que o descreveram como um derivado de ácido borônico não usual que apresenta grande resistência à protodeborilação, tanto em meios ácidos como em básicos.²² Os autores obtiveram o núcleo acidentalmente por meio da bromação do ácido 2-metil-fenilborônico com NBS, seguida de substituição nucleofílica do haleto benzílico com NaOH (Esquema 7). Originalmente a ideia dos autores era a síntese do ácido *o*-formil-fenilborônico. Na época a sua estrutura foi proposta como um ciclo monoidratado por análise elementar e, décadas mais tarde, em 1999, confirmada por difração de raios X.²³



Esquema 7. Primeira síntese do núcleo benzoxaborol.

Atualmente os principais métodos para síntese de benzoxaboróis descritos na literatura são baseados na ciclização espontânea de ácidos fenilborônicos 2-hidróxi-metil-substituídos (Esquema 8). Tal reação é governada termodinamicamente tanto pelo aumento de entropia associado à liberação de água, quanto pelo balanço neutro das entalpias de ligação (as ligações O-H e B-O são rompidas para formação de outras similares). Assim, há equilíbrio químico rápido entre as espécies organoboradas aberta e fechada, em que a segunda é a favorecida termodinamicamente.²⁴



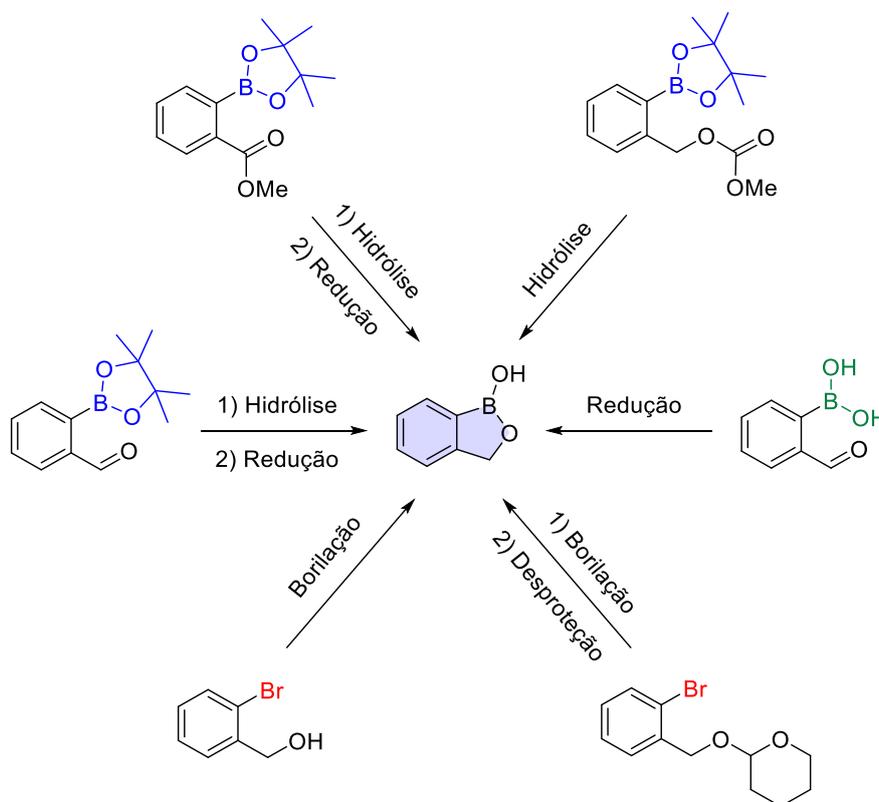
Esquema 8. Ciclização espontânea para formação do benzoxaborol.

²² *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 835.

²³ *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6705.

²⁴ *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 1097.

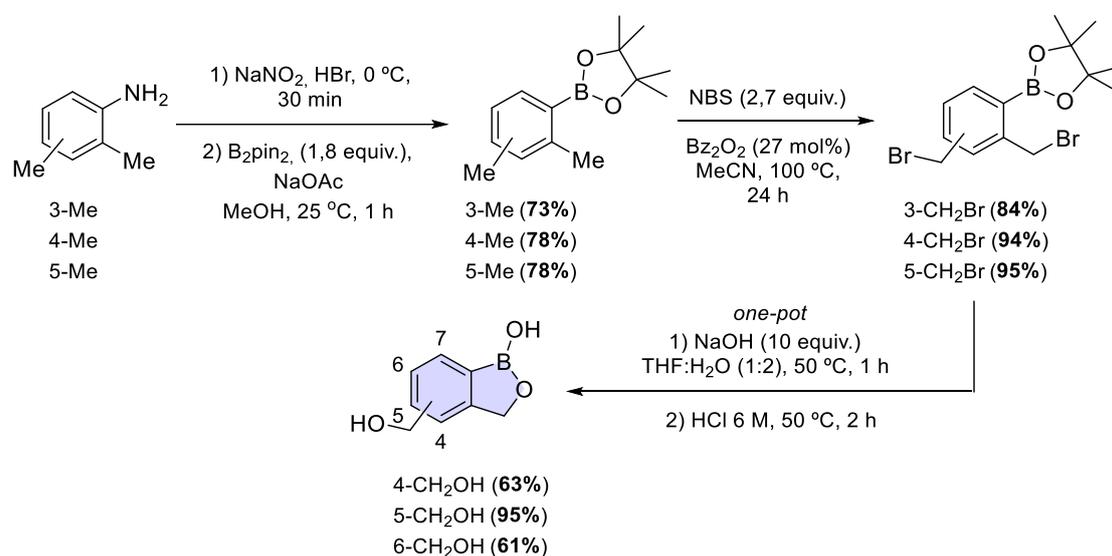
As metodologias mais usuais descritas na literatura para a obtenção de benzoxaboróis partem de três principais classes de materiais de partida: ésteres pinacol-borônicos, brometos arílicos e ácidos borônicos. Na primeira classe, de ésteres borônicos, as estratégias sintéticas baseiam-se na hidrólise ácida dos ésteres borônicos, levando à formação de ácidos borônicos, que em uma segunda etapa ciclizam com a porção vizinha contendo um grupo hidróxi-metil, que comumente é gerado por meio de reações de hidrólise de ésteres ou de redução de aldeídos e ésteres. Na classe de brometos arílicos, as estratégias baseiam-se na inserção do boro via reação de borilação com boratos (ex.: $B(OMe)_3$), que leva à formação de ácidos borônicos, que por sua vez ciclizam-se com um grupo vizinho hidróxi-metil, que pode estar livre ou protegido com DHP (di-hidropirano), e nesse último caso necessitando de desproteção. A partir de ácidos borônicos a síntese do benzoxaborol é obtida por meio da redução de aldeídos vizinhos, que leva à formação de um grupo lateral hidróxi-metil (Esquema 9).²⁵



Esquema 9. Principais metodologias de obtenção de benzoxaboróis.

²⁵ *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5224.

Nesse contexto, evidencia-se o trabalho publicado em nosso grupo de pesquisa no *European Journal of Organic Chemistry* em 2019, que descreve uma alternativa para a síntese de benzoxaboróis com substituintes nitro, amino e hidróxi-metil (Esquema 10).²⁶ No trabalho, a síntese foi realizada a partir de anilinas que são substratos comercialmente acessíveis, realizando-se a inserção do boro por intermédio de diazotação, seguida de borilação pelo emprego de B₂pin₂ como agente borilante. A etapa seguinte envolve a bromação benzílica utilizando NBS como fonte de bromo e Bz₂O₂ como iniciador radicalar. A obtenção dos benzoxaboróis se dá por meio da substituição nucleofílica dos haletos benzílicos com NaOH, e a hidrólise do éster borônico em meio ácido.



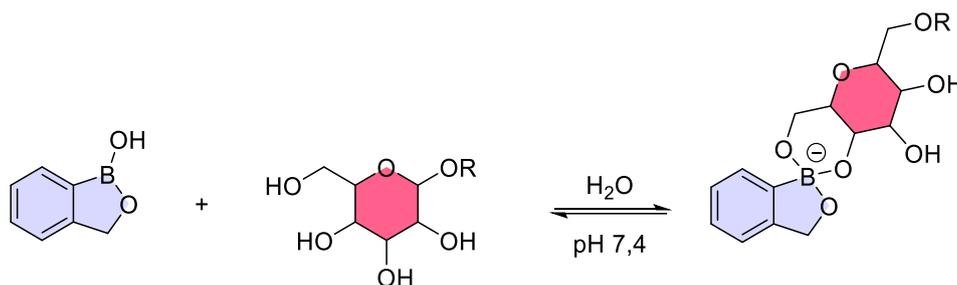
Esquema 10. Síntese de hidróxi-metil benzoxaboróis.

Embora o benzoxaborol tenha sido descrito entre 1957 e 1958, o interesse pelos pesquisadores por esse núcleo, entretanto, só foi despertado a partir de 2006, quando foi descrita por Hall *et al.* a excepcional capacidade do benzoxaborol de se ligar a *cis*-dióis, especialmente açúcares em água. Nesse trabalho, foi comprovado por meio da medida das constantes de associação ($K_{\text{ass.}}$) a afinidade superior do benzoxaborol ante o ácido fenilborônico com a frutose e a glicose, em que o primeiro possui valores de $K_{\text{ass.}}(\text{frutose}) = 606$ e $K_{\text{ass.}}(\text{glicose}) = 17$, e o segundo, $K_{\text{ass.}}(\text{frutose}) = 79$ e $K_{\text{ass.}}(\text{glicose}) = 0$.²⁷

²⁶ *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 128, 2050.

²⁷ *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 73, 4226.

Além disso, o modo no qual os açúcares se ligam ao núcleo benzoxaborólico é dito como incerto, sugerindo-se a formação de um anel de seis membros (Esquema 11).²⁷ Em uma publicação subsequente em 2008, os mesmos autores estudam o modo como os açúcares se ligam ao benzoxaborol, desta vez propondo a formação tanto de anéis de cinco membros com galactopiranosídeos como de seis membros com glicopiranosídeos, baseando-se em cálculos teóricos e experimentos de UV e RMN ¹H (Figura 11).²⁸



Esquema 11. Modo de ligação entre benzoxaboróis e açúcares proposto por Hall *et al.* em 2006.

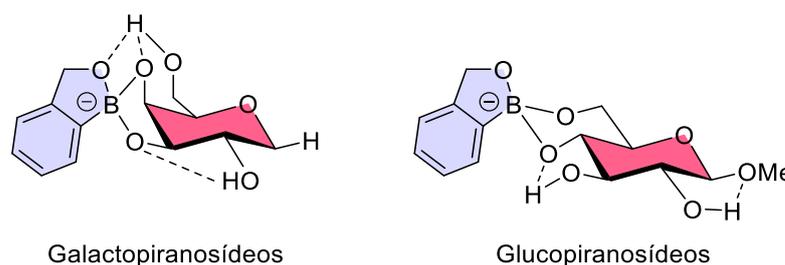


Figura 11. Modos de ligação entre benzoxaboróis e açúcares propostos por Hall *et al.* em 2008.

Desde a publicação de Hall *et al.*, os estudos associados ao benzoxaborol cresceram exponencialmente, e a vasta maioria dos derivados benzoxaborólicos foi descrita nos últimos quinze anos, destacando-se sua aplicação na Química Medicinal. O crescente interesse pela pesquisa envolvendo o núcleo benzoxaborol pode ser observado ao analisar o número de citações/publicações anuais associados ao termo “benzoxaborol” no Web Of Science (Figura 12).

²⁷ *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4226.

²⁸ *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 647.

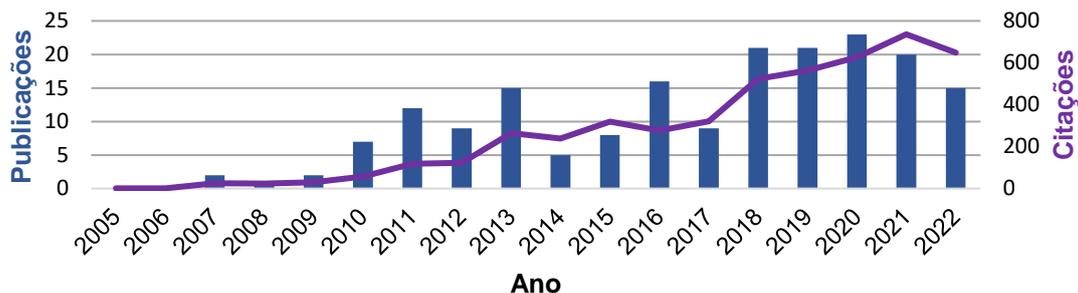


Figura 12. Gráfico de citações/publicações adaptado do Web Of Science.

O uso do benzoxaborol no design de novos candidatos a fármacos na área de Química Medicinal foi inspirado pelos trabalhos de Hall *et al.*, identificando-se o potencial desse núcleo de atuar em sítios biológicos que contenham açúcares ou derivados. Como exemplo, há o tavaborol, um antifúngico inibidor de leucina-tRNA sintetase, que é a proteína responsável pela ativação e o correto pareamento da leucina durante o processo de biossíntese proteica. No caso, o mecanismo de ação desse fármaco está associado à formação de um aduto do tipo espiro com as hidroxilas da adenosina terminal da leucina-tRNA. A espécie leucina-tRNA+tavaborol posteriormente se liga à leucina-tRNA sintetase, assim impedindo a entrada da leucina no ciclo de biossíntese proteica, causando a inibição no crescimento dos patógenos.²⁹

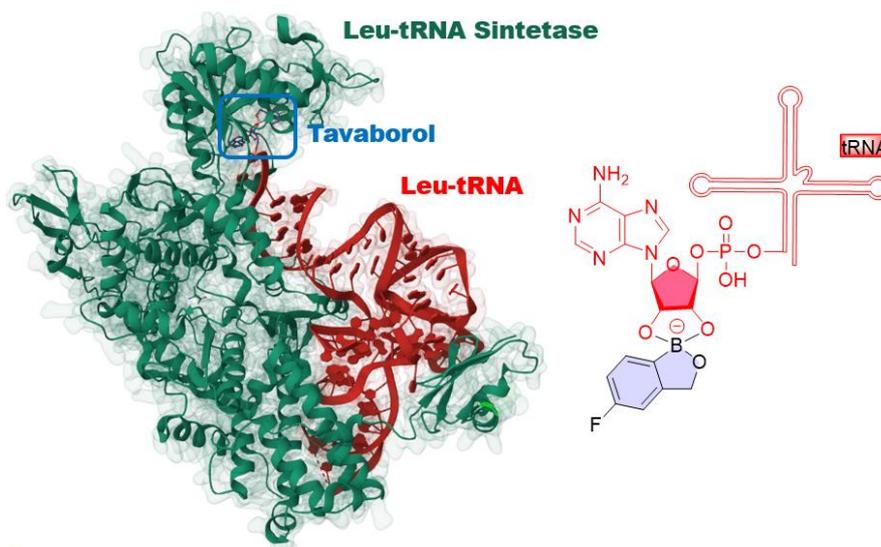


Figura 13. Modo de ação do tavaborol.

²⁹ *Science* **2007**, 316, 1759.

Outros exemplos de compostos notórios contendo o núcleo benzoxaborol são o epetraborol (AN3365) e o acoziborol (SCYX-7158) – Figura 14. O primeiro é um inibidor de leucina-tRNA sintetase, que foi estudado como antibacteriano, possuindo eficácia contra bactérias Gram-negativas como: *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, sendo descontinuado em fase clínica II.³⁰ Já o segundo segue em estudos de fase clínica II e III para o tratamento da doença do sono, apresentando eficácia em 95% do grupo de 208 pacientes estudados entre os anos de 2016 e 2019 nas Repúblicas do Congo e da Guiné.³¹

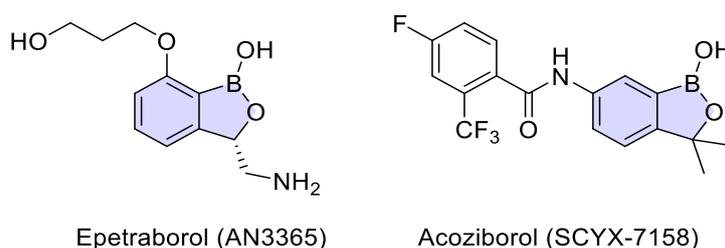
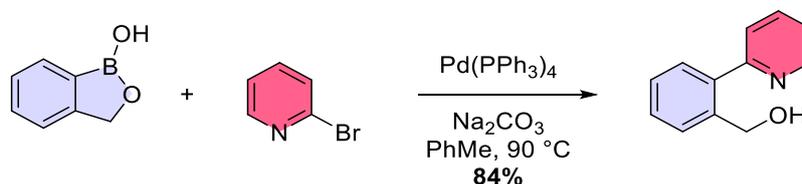


Figura 14. Estruturas do Epetraborol (AN3365) e Acoziborol (SCYX-7158).

Além da Química Medicinal, o benzoxaborol também é usado na Síntese Orgânica como um bloco de construção alternativo a ácidos e ésteres borônicos em reações de acoplamento de Suzuki (Esquema 12). O benzoxaborol possui menor tendência de protodeborilação, comparativamente a ácidos borônicos, e maior reatividade que ésteres borônicos para reações de Suzuki.³² Logo o seu uso é justificado como bloco de construção em sistemas reacionais complexos que necessitem mesclar essas duas tendências reacionais, como por exemplo, na síntese do antibiótico vancomicina (Esquema 13).³³



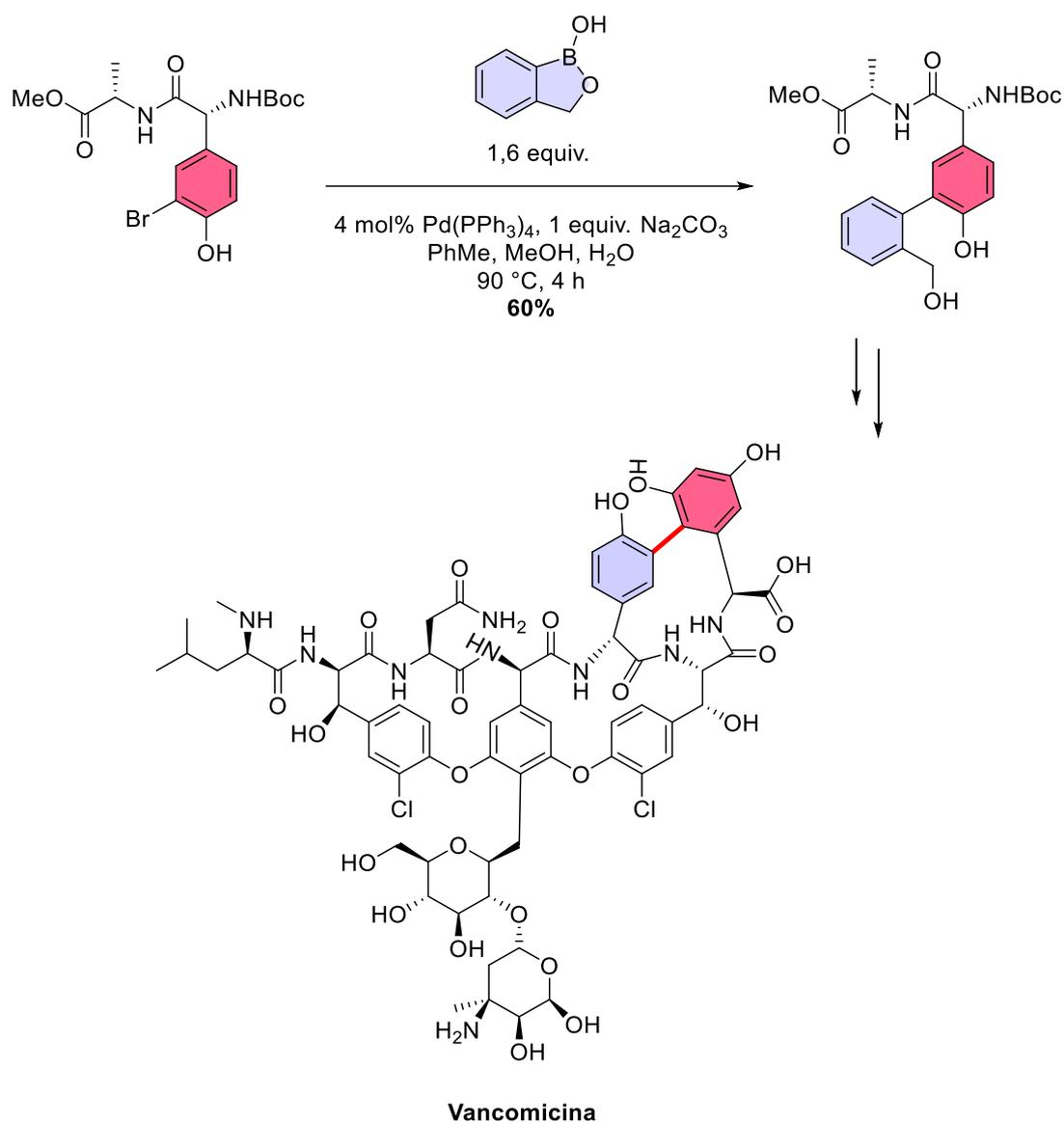
Esquema 12. Exemplo de acoplamento de Suzuki com o benzoxaborol.

³⁰ *Antimicrob Agents Chemother.* **2015**, 59, 289.

³¹ *Lancet Infect. Dis.* **2023**, 23, 463.

³² *Tetrahedron* **2007**, 63, 9401.

³³ *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 1, 123.



Esquema 13. Uso do benzoxaborol na síntese da vancomicina.

Além das aplicações discutidas anteriormente, os benzoxaboróis também são estudados na área de materiais poliméricos devido à formação de ligações reversíveis no átomo de boro, que podem conferir diferentes propriedades aos materiais como: autorreparação, comutação, aderência, liberação controlada de substâncias bioativas e propriedades sensoriais.³⁴

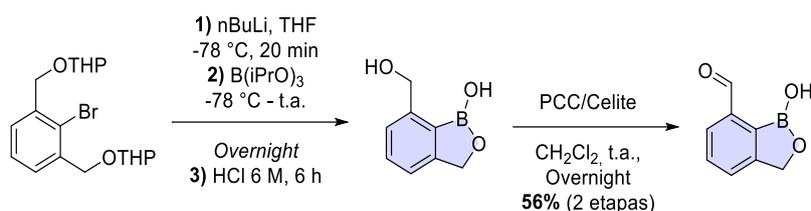
Essas múltiplas facetas tornam os benzoxaboróis componentes valiosos na busca por novas substâncias bioativas, blocos de construção e materiais com propriedades sob medida.

³⁴ *J. Mat. Chem. A*, **2021**, 9, 14630.

Transformações de Cadeia Lateral em Benzoxaboróis: Oxidações a Aldeído e Reações de Wittig

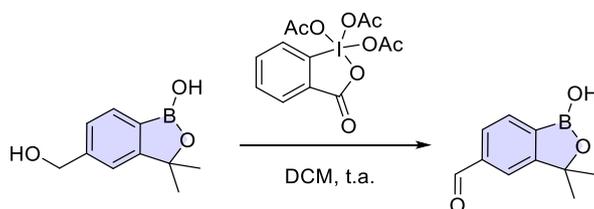
Em paradoxo com a ascensão da exploração das múltiplas aplicações do benzoxaborol, ainda são escassos os estudos sobre a compatibilidade desse núcleo em face das diferentes transformações de cadeia lateral. Nesse contexto, o foco desta revisão será em metodologias de obtenção de aldeídos e adutos de Wittig por meio de transformações de cadeia lateral em benzoxaboróis.

A metodologia mais usual de obtenção de formil-benzoxaboróis é partir do hidróxi-metil benzoxaborol, empregando PCC (clorocromato de piridínio) como agente oxidante. Desse modo, é descrito por Zhou *et al.* a síntese do isômero 7-substituído e que a metodologia pode ser estendida ao isômero 6-substituído (Esquema 14).³⁵ A mesma metodologia é descrita em outros trabalhos para os isômeros 5 e 6-formil, de forma a obtê-los na faixa de 54 a 61% de rendimento, respectivamente.³⁶



Esquema 14. Síntese de formil benzoxaboróis com PCC.

O uso de oxidantes alternativos ao PCC para a oxidação de hidróxi-metil benzoxaboróis ainda é pouco explorado na literatura, limitando-se a um exemplo, em que os autores obtêm o 5-formil-benzoxaborol utilizando DMP (periodinana de Dess-Martin) como oxidante (Esquema 15).³⁷



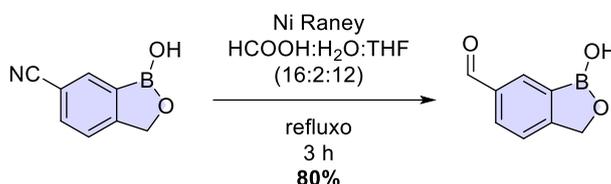
Esquema 15. Síntese de formil-benzoxaboróis com DMP.

³⁵ *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8738.

³⁶ (a) *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3553. (b) US20210323982A1.

³⁷ US8933018B2.

A síntese dos formil-benzoxaboróis de forma menos usual também pode ser feita a partir da redução seguida de hidrólise de ciano-benzoxaboróis com o uso do reagente de Ni Raney (Al/Ni). Por meio desta metodologia, Zhao *et al.*, obtêm o 6-formil-benzoxaborol com 80% de rendimento (Esquema 16).³⁸



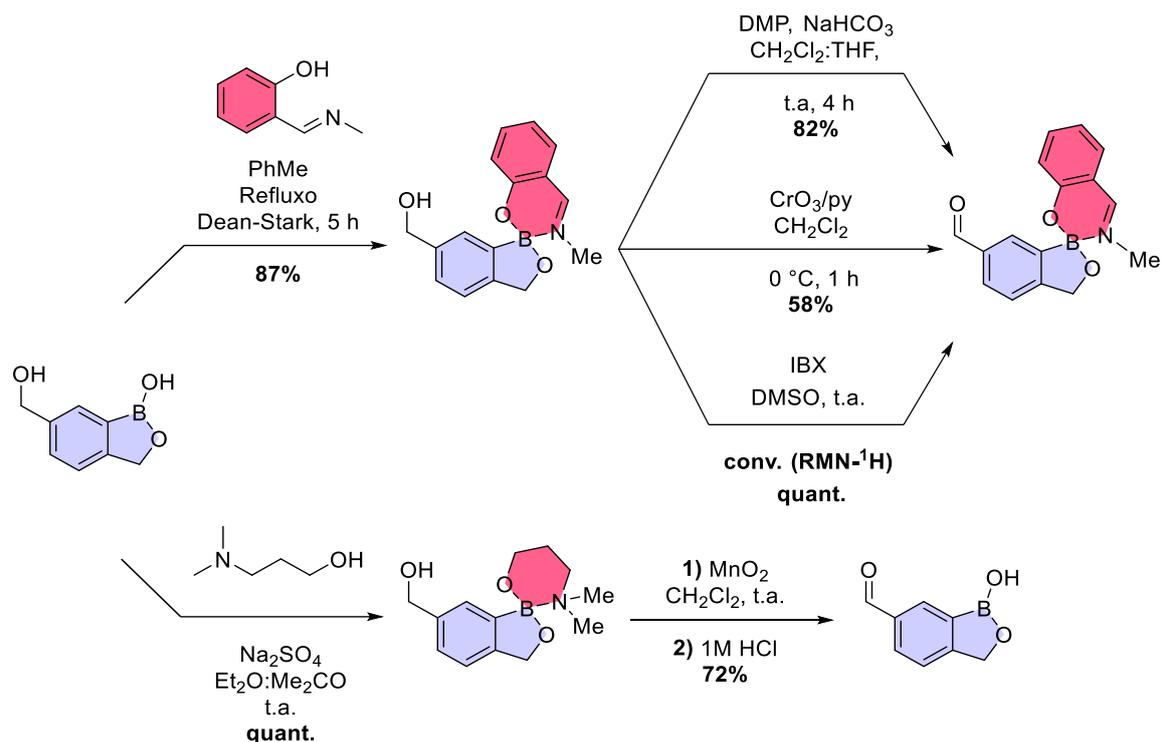
Esquema 16. Síntese de formil benzoxaboróis utilizando Ni Raney.

Em dissonância com as metodologias anteriores, Tomsho *et al.* relatam a síntese de grupos protetores baseados em aminoálcoois e iminofenóis para a proteção do benzoxaborol, devido à não reprodutibilidade de várias modificações de cadeia lateral relatadas na literatura.³⁹ O uso dos grupos protetores também possui uma segunda função: a de modular a solubilidade dos benzoxaboróis em solventes orgânicos, facilitando o uso de diferentes metodologias sintéticas que anteriormente eram limitadas pela baixa solubilidade do núcleo. Por intermédio do uso da salicil-imina como grupo protetor, os autores descrevem a obtenção do 6-formil-benzoxaborol por meio do uso de diferentes oxidantes como: reagente de Collins (CrO₃/py), DMP e IBX (ácido 2-iodoxibenzóico) (Esquema 17). Segundo os autores, a desproteção pode ser realizada em meio ácido utilizando HCl 1 M. Alternativamente, a proteção pode ser realizada com 3-*N,N*-(dimetil)-1-propanol e, nesse caso, é utilizado MnO₂ como oxidante, obtendo-se o 6-formil-benzoxaborol com 72% de rendimento.

No que diz respeito a reações de Wittig com substratos contendo o núcleo benzoxaborol, novamente há um acervo limitado de metodologias e escopo de substratos estudados. Nos exemplos disponíveis na literatura, observa-se o uso somente de ilidas de fósforo estabilizadas e não-estabilizadas, excluindo-se as ilidas semi-estabilizadas. A ampliação das metodologias para outros isômeros de posição dos materiais de partida também é limitada. Destaca-se também, a incoerência dos rendimentos apresentados entre as publicações.

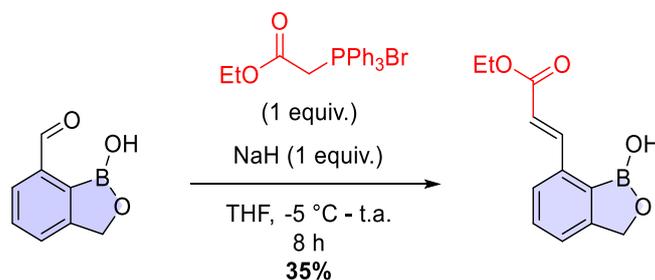
³⁸ *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 829.

³⁹ *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 6193.



Esquema 17. Uso de grupos protetores na síntese de formil-benzoxaboróis.

O primeiro exemplo de reação de Wittig com um substrato contendo o núcleo benzoxaborol foi descrito por Zhou *et al.*³⁵ No trabalho, os autores partem do 7-formil-benzoxaborol e de uma ilida de fósforo estabilizada, obtendo o aduto de Wittig com 35% de rendimento e estereoquímica *E* (Esquema 18). Em outros trabalhos subsequentes, contudo, há relatos diferentes em relação à eficiência da reação, descrevendo-se rendimentos na faixa de 67 a 93%.⁴⁰

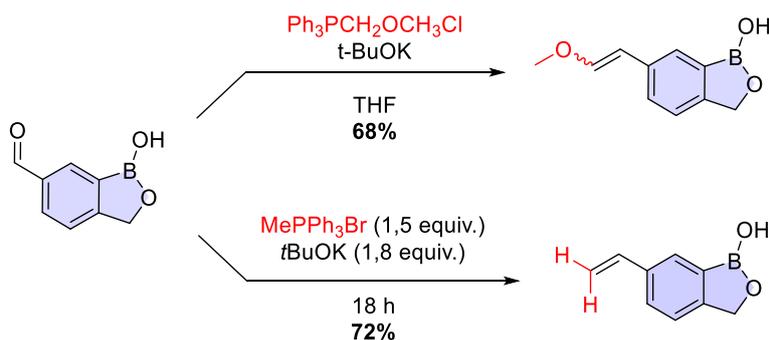


Esquema 18. Primeira reação de Wittig estudada com substrato contendo o núcleo benzoxaborol e uma ilida de fósforo estabilizada.

³⁵ *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8738.

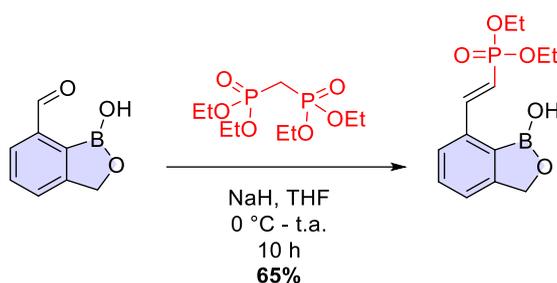
⁴⁰ (a) *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1276. (b) *J. Label Compd. Radiopharm* **2012**, *55*, 201. (c) WO2020186504A1.

Outros exemplos de reação de Wittig com o 6-formil-benzoxaborol e ilidas de fósforo não estabilizadas são encontrados na literatura. Kahne *et al.* em uma patente descrevem o uso de uma ilida de fósforo não estabilizada, obtendo o aduto de Wittig com rendimento de 65% e.⁴¹ Já Zhao *et al.* relatam a síntese de benzoxaboróis contendo alcenos terminais a partir da reação de Wittig com o sal de fosfônio MePPh₃Br, obtendo-se a olefina com 72% de rendimento (Esquema 19).³⁸



Esquema 19. Exemplo de reações de Wittig com substrato contendo o núcleo benzoxaborol e ilidas de fósforo não-estabilizadas.

A reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) para substratos com o núcleo benzoxaborol foi descrita por Zhang *et al.* para obtenção de fosfanatos α,β -insaturados a partir da reação entre o 7-formil-benzoxaborol e o fosfanato $\text{CH}_2[\text{P}(\text{O})(\text{Et})_2]_2$ com 65% de rendimento (Esquema 20).⁴²



Esquema 20. Exemplo de reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) com substrato contendo o núcleo benzoxaborol.

³⁸ *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 829.

⁴¹ WO2019140265A1.

⁴² *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 1299.

Dada a relevância do boro na Química Medicinal, este trabalho tem como objetivo o estudo de novas metodologias sintéticas para obtenção de análogos organoborados de moléculas com atividade biológica já estabelecida, como o antibiótico bederocina (REP8839) e o antioxidante resveratrol. Pretende-se obter esses compostos análogos por meio de reações de aminação redutiva e pela reação de Wittig, conforme será discutido nos capítulos seguintes.

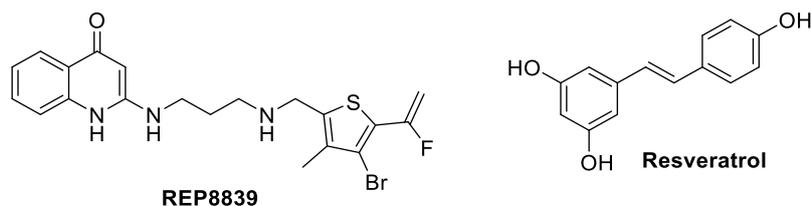
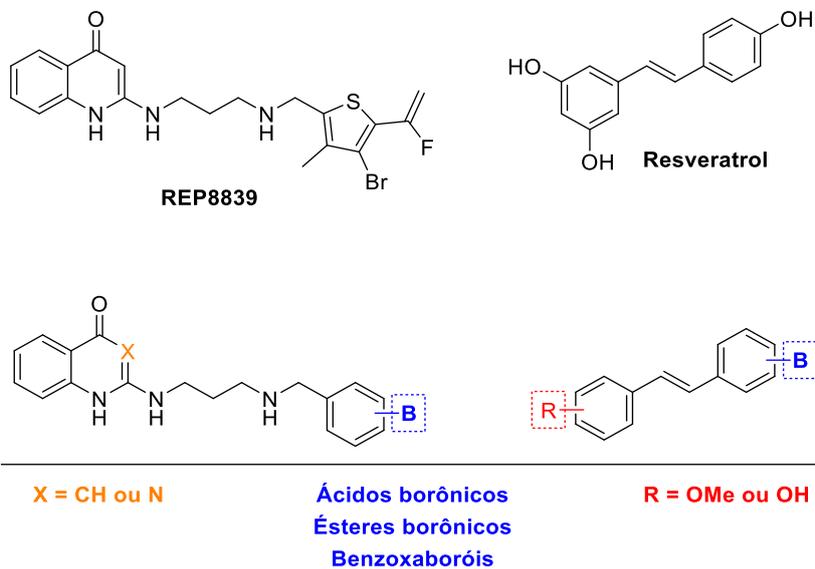


Figura 13. Estrutura da Bederocina (REP8839) e do Resveratrol.

OBJETIVOS GERAIS

Investigar metodologias sintéticas para obtenção de compostos borilados análogos ao antibiótico bederocina (REP8839) e o antioxidante resveratrol.



Para uma melhor organização os objetivos foram separados e melhor detalhados dentro de cada capítulo da tese: o primeiro, referente à síntese dos análogos borilados à bederocina, e o segundo, para a síntese dos análogos borilados ao resveratrol.

Capítulo 1:

Síntese de Análogos Borilados à Bederocina

CAPÍTULO 1:

SÍNTESE DE ANÁLOGOS BORILADOS À BEDEROCINA

1.1 Introdução e Revisão Bibliográfica

A bederocina (REP8839, Figura 15) é um inibidor seletivo da metionil-tRNA-sintetase (Met-RS) com atividade antibacteriana contra um amplo espectro de organismos Gram-positivos. Esse composto é um potente inibidor de MetRS de *S. aureus* ($K_i = 10$ pM), e bastante seletivo para essa enzima em comparação com as Met-RS mitocondriais e citoplasmáticas humanas. Apresenta também potente atividade contra patógenos clinicamente relevantes como *S. aureus* (incluindo cepas resistentes à vancomicina, linezolida e mupirocina) e cepas resistentes de *S. epidermidis*. Exibe também atividade contra outros patógenos Gram-positivos, como *S. pyogenes*, *E. faecium*, e *E. faecalis*. Nesta introdução será discutido o desenvolvimento da REP8839, seu mecanismo de ação nas Met-RS e estudos recentes da atividade contra outros patógenos.⁴³

Na busca por novos agentes antibacterianos, as enzimas aminoacil t-RNA sintetases (aaRS, grupo de enzimas envolvidas no processo de biossíntese proteica) representam um promissor alvo no processo de descoberta de fármacos. Nesse contexto, pesquisadores da companhia farmacêutica britânica *GlaxoSmithKline* realizaram o processo de *high throughput screen* (HTS) de todas as aaRSs e encontraram o composto *hit* (Figura 15) – a otimização desse *hit* levou à descoberta do REP8839 após anos de estudos.⁴⁴ Esse composto apresentou um IC_{50} de 350 nM para Met-RS de *S. aureus*, porém em ensaios antibacterianos *in vitro* contra os patógenos não apresentou atividade significativa.⁴⁵ Desde a descoberta desse composto promissor, o mesmo grupo de pesquisadores desenvolveu extensas séries de análogos com a finalidade de otimizar seu desempenho como antibacteriano. A seguir serão discutidas as otimizações estruturais do *hit* até a descoberta da REP8839. A otimização foi dividida em três fragmentos: laterais direito e esquerdo, e cadeia espaçadora (Figura 15).

⁴³ *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, 53, 86.

⁴⁴ *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1959.

⁴⁵ *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 409.

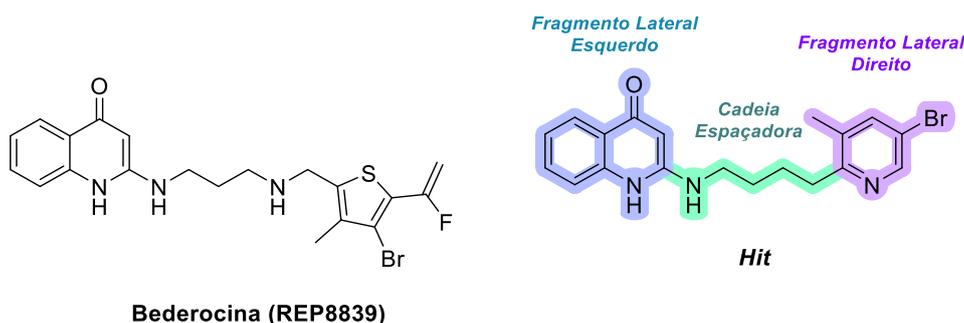


Figura 15. Estrutura química da Bederocina e de seu *hit*.

O primeiro trabalho publicado pelos pesquisadores da GSK relacionado à otimização do *hit* da REP8839 foi em 2002.⁴⁴ No estudo, é constatado por meio de relações estrutura-atividade que o fragmento quinolona exerce grande influência na inibição da Met-RS de *S. aureus*, e que o fragmento lateral direito e a cadeia espaçadora são potenciais pontos para realizar modificações estruturais iniciais no *hit*. Os autores relatam a síntese de três novos análogos ao *hit*, que apresentam excelente atividade na inibição de Met-RS de *S. aureus* com valores de IC₅₀ na faixa de 8-16 nM (Figura 16). O mesmo grupo de compostos também apresenta eficácia *in vitro* contra diferentes cepas de bactérias Gram-positivas como *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis* e *E. faecium*. Destaca-se que o composto **3** ainda apresenta excelente atividade *in vivo* em ratos inoculados com *S. aureus*, exibindo eficácia similar à da eritromicina utilizando uma dose duas vezes menor. Numa publicação subsequente em 2003, o composto **1** é tido como um *lead* na busca por antibacterianos inibidores de Met-RS, por conta de sua estrutura química ser mais versátil e acessível para modificações estruturais.⁴⁶

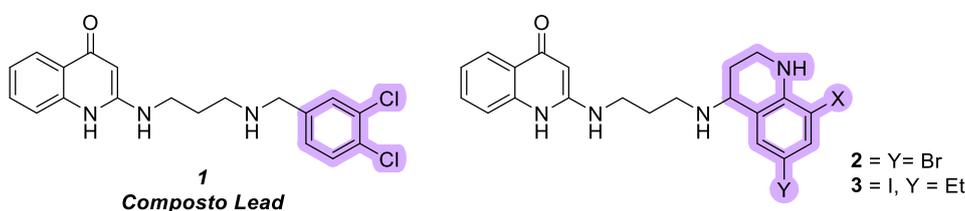


Figura 16. Compostos inicialmente estudados para atuarem como inibidores de Met-RS com base na estrutura do *hit*.

⁴⁴ *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1959.

⁴⁶ *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 665.

Fundamentados no conhecimento da atividade antibacteriana do composto *lead*, o mesmo grupo de pesquisadores da GSK passou a investigar diferentes modos de conexão entre o fragmento lateral direito e a cadeia espaçadora. Os conectores alternativos estudados (amida, éter e tioéter – Figura 17) não resultaram em atividade antibacteriana significativa.⁴⁶ Tal resultado confirma a necessidade da amina secundária presente no composto *lead* para que os análogos possuam atividade antibacteriana.

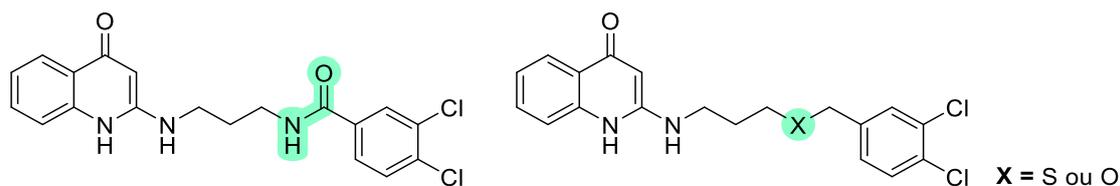
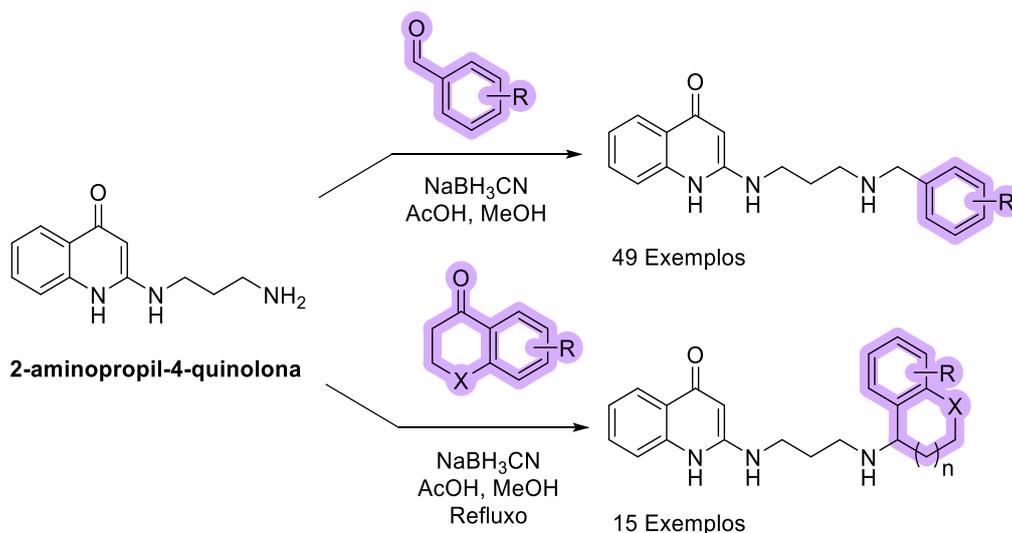


Figura 17. Conectores estudados na otimização do composto *lead*.

Além de estudar os conectores, o grupo de pesquisadores da GSK avaliou a influência de diferentes substituintes arílicos no fragmento lateral direito. A série de compostos estudada é obtida por meio da aminação reductiva entre o núcleo 2-aminopropil-4-quinolona e aldeídos arílicos ou derivados de cetonas bicíclicas (Esquema 21). Os compostos também não apresentaram inibição da Met-RS de ratos nas concentrações estudadas, indicando uma seletividade para as enzimas bacterianas em comparação com a de mamíferos.



Esquema 21. Otimização do fragmento lateral direito.

⁴⁶ *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 665.

Em 2003, o grupo de pesquisadores da GSK descreveu a influência da restrição conformacional na cadeia espaçadora do composto *lead* e a atividade diastereo- e enantio-seletiva dos ciclos na inibição da Met-RS de *S. aureus* e diretamente nas cepas das bactérias. Diferentes anéis foram avaliados, como o benzeno, isômeros e cicloalcanos (Figura 18). No estudo, observou-se que os anéis de seis membros, em geral, exibem efeito deletério na atividade antibacteriana. Já os anéis de quatro ou cinco membros apresentaram grandes diferenças nos valores de IC₅₀ e MIC em função da estereoquímica da cadeia espaçadora. O ciclopentano (1*S*, 2*R*) que apresentou os melhores resultados de atividade biológica foi posteriormente incorporado a outros análogos di- e tri-substituídos na porção fenila, obtendo-se os compostos **4** e **5** com melhor atividade.⁴⁷

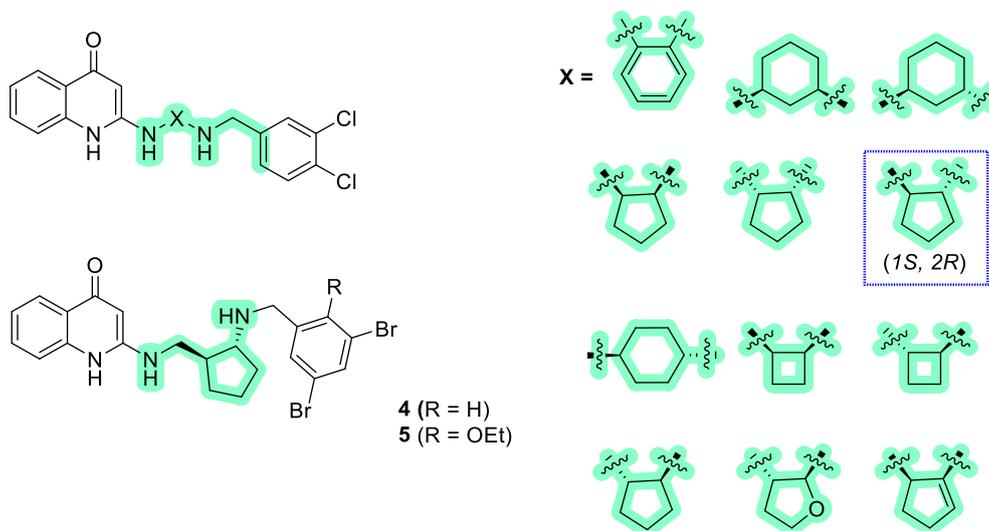


Figura 18. Otimização da restrição conformacional da cadeia espaçadora.

Independentemente dos estudos publicados pela GSK, Farhanullah et al., em 2006 relatam a influência de diferentes substituintes na cadeia espaçadora. Dentre a série de compostos estudados pelos autores, destacam-se os isômeros do núcleo quinolona, em que a 2-aminopropil-4-quinolona possui melhor capacidade de inibição da Met-RS de *S. aureus* em relação à 4-aminopropil-2-quinolona, além de possuir maior atividade antibacteriana contra diversas cepas de *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* e *E. faecium* (Figura 19).⁴⁸

⁴⁷ *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1265.

⁴⁸ *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7154.

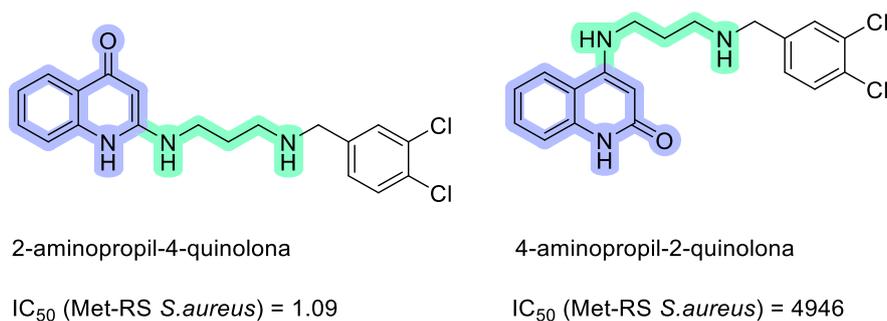


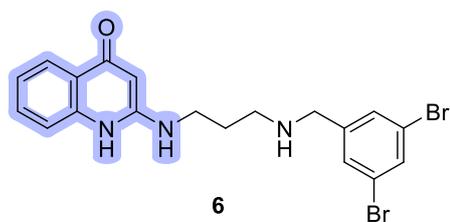
Figura 19. Influência do padrão de substituição da quinolona.

O último fragmento a ser estudado do composto *lead* pelos pesquisadores da GSK foi o lateral esquerdo, que contém o núcleo quinolona, em que se acreditava que era essencial para a atividade antibacteriana dos compostos até então estudados. Inicialmente os autores confirmaram os pontos farmacofóricos da quinolona sintetizando análogos e avaliando sua atividade contra a Met-RS de *S. aureus* conforme a Tabela 1. Por meio desses resultados verifica-se o papel chave do NH endocíclico na atividade contra Met-RS de *S. aureus*. Outros análogos foram posteriormente estudados, e os autores concluíram que a unidade NH-C-NH atua como farmacóforo no fragmento lateral esquerdo em heteroatomáticos bicíclicos – Figura 20. Tal conclusão foi sustentada com os compostos **8** e **9** contendo o anel tiofênico, em que **8** apresenta maior atividade que **9**, por possuir maior concentração do tautômero NH. Na série de compostos estudados também foi possível comparar a atividade de anéis heterocíclicos fundidos e isolados, em que os primeiros têm maior atividade.⁴⁹

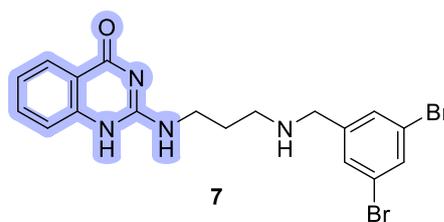
Tabela 1. Estudo das unidades farmacóforas da quinolona.

Entrada	Heterociclo	X	Y	IC ₅₀ Met-RS (<i>S. aureus</i>)
1		NH	-	<3
2		O	-	1000
3		CH	OH	1800
4		N	H	100

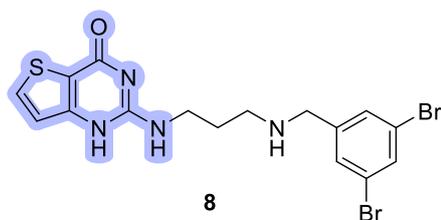
⁴⁹ *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3937.



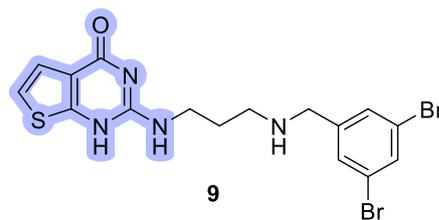
IC₅₀ (Met-RS, *S. Aureus*) < 3 nM
 MIC (*S. Aureus* Oxford) = 0,25 µg/mL



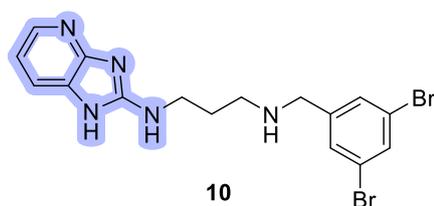
IC₅₀ (Met-RS, *S. Aureus*) = 8,1 nM
 MIC (*S. Aureus* Oxford) = 0,25 µg/mL



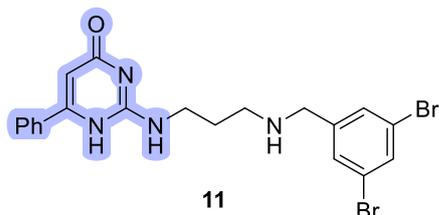
IC₅₀ (Met-RS, *S. Aureus*) = 3,9 nM
 MIC (*S. Aureus* Oxford) = 0,5 µg/mL



IC₅₀ (Met-RS, *S. Aureus*) = 150 nM
 MIC (*S. Aureus* Oxford) = 32 µg/mL



IC₅₀ (Met-RS, *S. Aureus*) = 5.0 nM
 MIC (*S. Aureus* Oxford) = 0,5 µg/mL



IC₅₀ (Met-RS, *S. Aureus*) > 1000 nM
 MIC (*S. Aureus* Oxford) > 64 µg/mL

Figura 20. Otimização do fragmento lateral esquerdo.

Em 2005 a REP8839 estreia na literatura como um grande potencial para agir como antibiótico tópico no tratamento de diferentes infecções bacterianas. Embora haja uma lacuna entre a série de compostos estudadas anteriormente pela GSK e a REP8839, os autores deixam claro que os estudos anteriores estão em consonância com o desenvolvimento desse novo antibiótico. No artigo, os autores evidenciam a excelente atividade da REP8839 contra os principais patógenos bacterianos associados a infecções de pele como *S. aureus* e *S. pyogenes*, incluindo suas diversas cepas resistentes a vários antibióticos. Além dos patógenos anteriores, a REP8839 também possui atividade contra outras bactérias clinicamente relevantes como *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis* e *E. faecium*, incluindo suas cepas resistentes.⁵⁰

⁵⁰ *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, 49, 4247.

Apesar de ser capaz de atuar contra bactérias Gram-positivas, a REP8839 não exibe atividade contra bactérias Gram-negativas devido à divergência evolucionária das enzimas Met-RS entre esses dois grupos de bactérias. A atividade da REP8839 também se mostrou dependente do pH do meio, exibindo melhor resultado em pH fisiológico. Outra característica apresentada pela REP8839 é sua grande tendência de se ligar às proteínas plasmáticas, diminuindo drasticamente sua atividade contra *S. aureus* na presença de soro humano – 0,04 µg/ml vs 8 µg/ml, para o MIC.⁵⁰

No mesmo ano de estreia da REP8839, os autores também investigaram de forma mais aprofundada o seu mecanismo de ação na Met-RS.⁵¹ No estudo conclui-se que a REP8839 atua no domínio catalítico da Met-RS, ligando-se simultaneamente nos sítios da metionina e do ATP, impedindo a formação do intermediário endógeno Met-AMP e, conseqüentemente, a síntese proteica (Figura 21a). A inibição da Met-RS pela REP8839 se dá de forma competitiva com a metionina, e não competitiva com o ATP, inclusive o segundo atua de forma sinérgica potencializando a REP8839 – os autores acreditam que o ATP estabiliza por meio de ligações de hidrogênio o complexo [REP8839--Met-RS].

Em 2006 Farhanullah *et al.*, propuseram que o composto *lead* (Figura 21b) atua como bioisómero do intermediário endógeno Met-AMP, tendo em vista a similaridade das conformações e posições dos grupos farmacofóricos de ambos (Figura 21b).⁴⁸

Em 2007 foi anunciado pela Replidyne que a REP8839 apresentou resultados satisfatórios para uso tópico em estudos de fase clínica I. Segundo a empresa, a REP8839 aparenta ser segura, bem tolerada e associada à baixa exposição sistêmica ou absorção na corrente sanguínea, o que é desejável para um tratamento com antibiótico tópico. Além disso, baseando-se nesses resultados a Replidyne anunciou que até o final de 2007 a REP8839 seria estudada em fase clínica II para o tratamento de impetigo em crianças. Apesar dos resultados promissores da REP8839 para aplicação como antibiótico de uso tópico, os estudos para sua aprovação como fármaco falharam na fase clínica II.

⁴⁹ *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3937.

⁵⁰ *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 4247.

⁵¹ *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 4253.

^a Replidyne adquiriu os direitos do programa de pesquisa de inibidores de Met-RS da GSK.

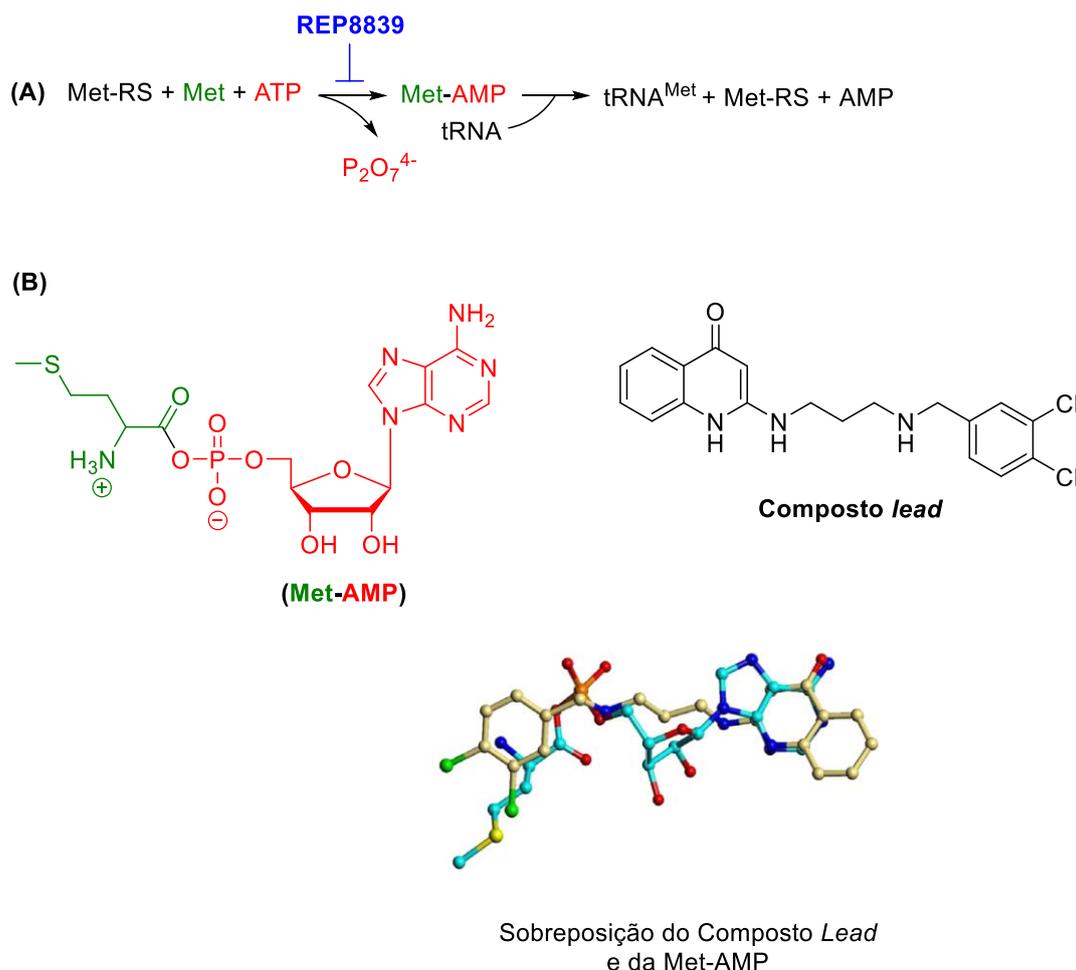


Figura 21. (a) Propostas de mecanismo de ação da REP8839. **(b)** Sobreposição das conformações de menor energia do composto lead e Met-AMP.

Experimentos de caracterização a resistência bacteriana para *S. aureus* indicam que as bactérias adquirem resistência a REP8839 de forma relativamente fácil, deslocando o valor de MIC de 0,06 $\mu\text{g/mL}$ para até 35 mg/mL . No entanto os valores de MIC das cepas com resistência ainda seguem bem abaixo da formulação tópica de 2% (20.000 $\mu\text{g/mL}$) utilizada nos testes clínicos. Uma particularidade interessante observada pelos autores é que as bactérias que desenvolviam variantes resistentes das enzimas Met-RS apresentavam atividade catalítica na biossíntese proteica comprometida, assim diminuindo a taxa de crescimento dos organismos. Nos experimentos também não foi observada resistência cruzada com outros antibióticos usuais, inertes a bactérias resistentes.⁴³

⁴³ *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, 53, 86.

O programa de pesquisa de inibidores de MetRS, originalmente da GSK, embora tenha falhado na aprovação da REP8839, deixou um legado e um novo espaço de descoberta na ciência, que ainda segue sendo preenchido.⁵¹ Atualmente muitos dos precursores e análogos da REP8839 são investigados com outras aplicações, evidenciando o papel promissor da Met-RS como alvo terapêutico e do esqueleto sintético deste grupo de compostos. A Figura 22 exemplifica alguns desses compostos. Destaca-se o composto CRS3123 que está em estudo na fase clínica II para o tratamento de infecções intestinais causadas por *C. difficile*.^{52a} Além disso, CRS3123 também exibe atividade contra os protozoários *P. falciparum* e *T. brucei*, principais causadores da malária e da doença do sono, respectivamente.^{52b} Os derivados da REP8839 também são estudados contra o protozoário *G. lamblia*, causador da giardíase, e na série avaliada o composto 1717 apresentou resultados promissores contra o patógeno.⁵³ Outros derivados da REP8839 foram investigados contra os protozoários causadores de leishmaniose, como *L. donovani*, e se destaca o composto DDD806905, que apesar de apresentar atividade contra a Met-RS de *L. donovani*, foi inativo em modelos animais.⁵⁴⁻⁵⁵

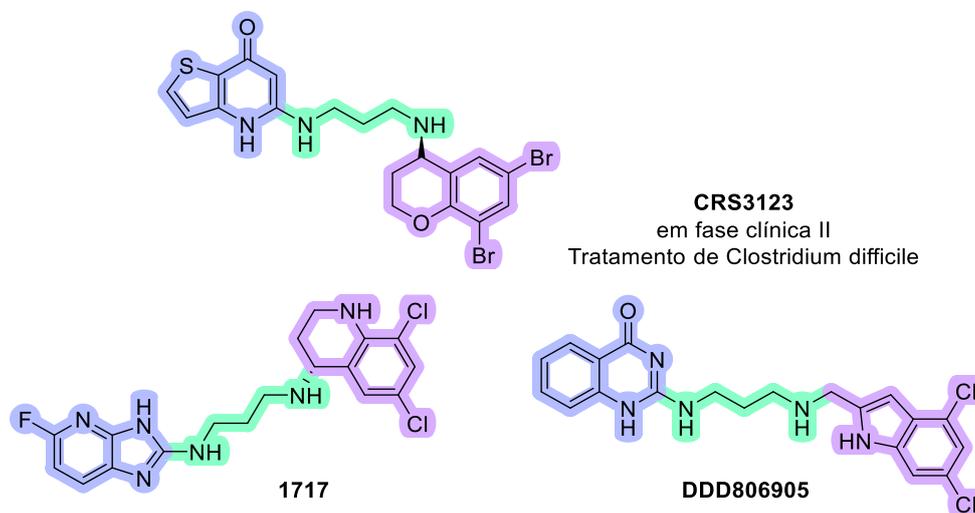


Figura 22. Inibidores de Met-RS análogos da REP8839.

⁵¹ *Agents Chemother.* **2005**, *49*, 4253.

⁵² **(a)** *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61*, 1. **(b)** *Nat. Rev. Microbiol.* **2020**, *18*, 286.

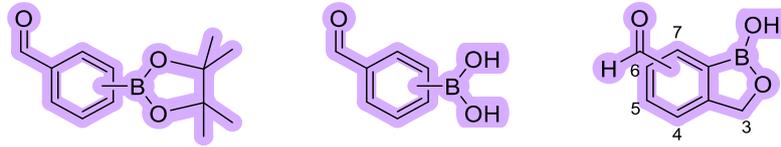
⁵³ **(a)** *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59*, 7128 **(b)** *J. Antimicrob. Chemother.* **2020**, *75*, 1218

⁵⁴ *ACS Infect. Dis.* **2017**, *3*, 718.

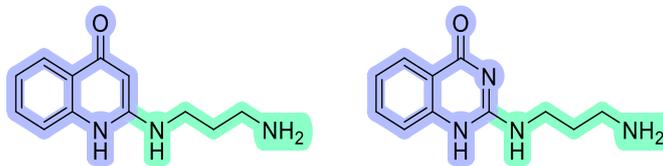
⁵⁵ **(a)** *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 1982. **(b)** *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59*, 1856.

1.2 Objetivos

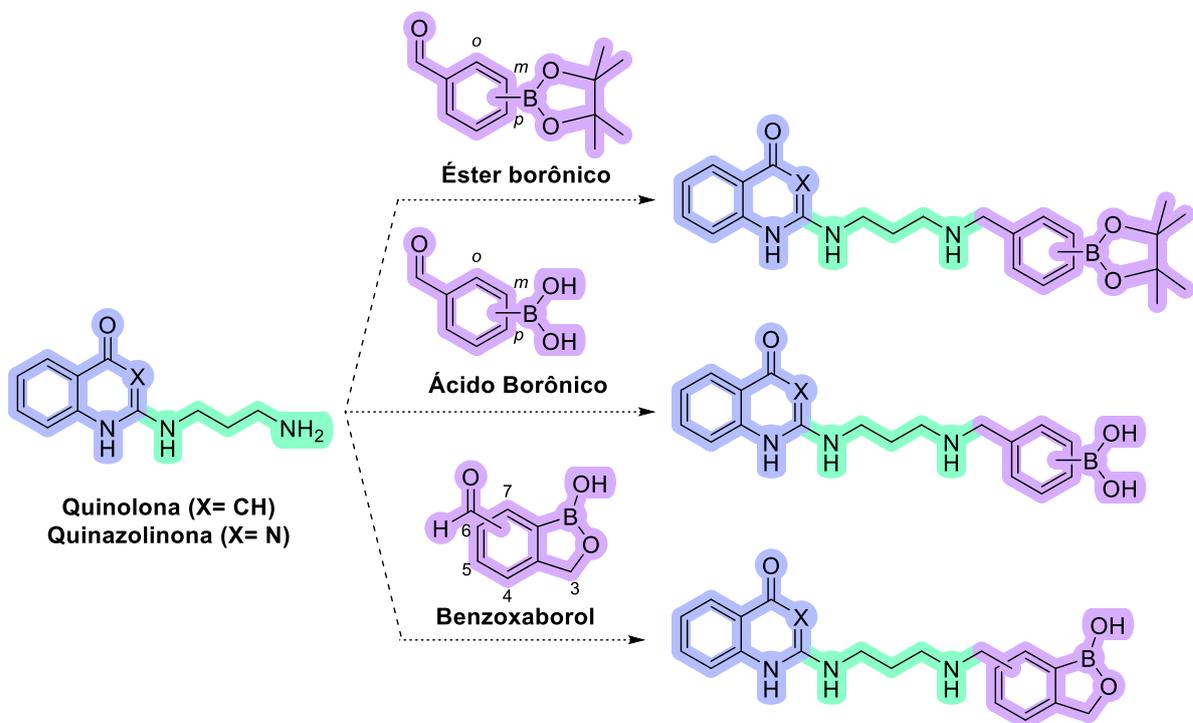
- Síntese dos aldeídos contendo o benzoxaborol e as funções ácido ou éster borônico serão previamente necessárias:



- Síntese dos heterociclos 2-aminopropil-quinolona e 2-aminopropil-quinazolinona serão previamente necessárias:



- Síntese de novos análogos da bederocina pela inclusão de fragmentos organoborados (ácidos borônicos, ésteres borônicos e benzoxaborol) no fragmento direito, por meio da reação de aminação reductiva:



- Avaliação da atividade antibacteriana dos compostos.

1.3 Predição *in silico* das estruturas propostas

Atualmente são registrados no *Chemical Abstracts Service* (CAS) cerca de 204 milhões de substâncias orgânicas, inorgânicas, polímeros, compostos de coordenação etc., relatados a partir de 1800. Apesar do elevado número de substâncias registradas no CAS, o espaço teórico de descoberta de substâncias bioativas baseados em moléculas orgânicas pequenas é deveras maior. De acordo com Reymound, estima-se que haja teoricamente cerca de 10^{60} moléculas orgânicas pequenas nessa região de descoberta.⁵⁶

Nesse contexto, há uma clara necessidade do uso de filtros de seleção prévios durante a racionalização e planejamento de compostos orgânicos com aplicação na área de Química Medicinal. O uso de filtros de seleção tem como objetivo minimizar o número de substâncias a serem sintetizadas e aplicadas durante um estudo, ao mesmo tempo garantir que essas entidades tenham uma maior probabilidade de seguirem em etapas mais avançadas no processo de descoberta de um fármaco.⁵⁷

A primeira proposta, e mais famosa, de filtro de seleção foi a de Cristopher Lipinski em 1997, denominada de “Regra dos 5”.⁵⁸ Lipinski identificou um padrão consistente com várias propriedades físico-químicas, incluindo o coeficiente de partição, a massa molar e o número de doadores e receptores de ligação de hidrogênio, que estavam presentes em aproximadamente 90% dos compostos orgânicos administrados por via oral que avançaram para os estudos de fase clínica II durante o desenvolvimento de novos fármacos. A faixa de valores observada para essas quatro propriedades são múltiplos de cinco, advindo então o nome “Regra dos 5” (Tabela 2). Tais faixas desses parâmetros físico-químicos estão relacionados com uma maior probabilidade de os compostos serem absorvidos via difusão passiva no intestino e, assim, exibirem uma maior biodisponibilidade oral. Desde a proposta da “Regra dos 5”, esse filtro vem sendo utilizado pela Pfizer e vários químicos medicinais no planejamento de compostos orgânicos para serem fármacos administrados por via oral. Atualmente há também outras derivações da “Regra dos 5” ponderando-se outras propriedades.

⁵⁶ <<https://www.cas.org/cas-data/cas-registry>>, acessado em agosto de 2023.

⁵⁷ *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 722.

⁵⁸ *Drug Discov. Today Technol.* **2004**, 1, 337.

Tabela 2. Principais filtros de seleção de candidatos a fármacos.

Regras (Empresa)	Parâmetros	Faixa de Valores
	\bar{M} (D)	≤ 500
Lipinski	Log P	-0,5 – 5,0
(Pfizer)	Nº doadores de Lig. H	≤ 5
	N de receptores de Lig. H	≤ 10
	\bar{M} (D)	160 – 480
Ghose	Log P	- 0,4 – 5,6
(Amgen)	Refratividade molar	40 – 130
	Nº de átomos	20 – 70
Veber	TPSA (Å^2)	≤ 140
(GSK)	Nº de Lig. Rotáveis	≤ 10
Egan	Log P	$\leq 5,88$
(Pharmacia)	TPSA (Å^2)	$\leq 131,6$
	\bar{M} (D)	200 – 600
	Log P	-2 – 5
Muegge	Nº doadores de Lig. H	≤ 5
(Bayer)	N de receptores de Lig. H.	≤ 10
	Nº de Lig. rotáveis	≤ 15
	Nº de heteroátomos	≤ 1
	Nº de anéis	≤ 7

TPSA (*topological polar surface área*; área de superfície polar topológica).

Os compostos planejados para síntese neste capítulo foram inicialmente avaliados perante a diferentes filtros de seleção de candidatos a fármacos para evidenciar a maior probabilidade de possuírem boa absorção gastrointestinal e seguirem em etapas mais avançadas no processo de desenvolvimento de um possível fármaco.⁵⁹ Para realizar a filtragem, utilizou-se o *software* SwissADME, por sua simplicidade e abrangência de resultados, e porque a linha de softwares da *Swiss Institute of Bioinformatics* é descrita como capaz de levar em conta substâncias organoboradas em suas simulações.⁶⁰⁻⁶¹

⁵⁹ *Asian J. of Pharma. Res. and Dev.* **2019**, 7, 62.

⁶⁰ *Sci. Rep.* **2017**, 7, 42717.

⁶¹ *Curr. Org. Chem.* **2018**, 22, 298.

Para discussão neste capítulo, escolheram-se os compostos **12a-c** como modelos, sendo que os demais possuem parâmetros físico-químicos com faixas similares de comportamento (Figura 23). A Tabela 3 resume os parâmetros físico-químicos simulados no SwissADME para os compostos modelo selecionados. Na tabela, observa-se por meio dos resultados obtidos que as três classes de compostos contendo as funções ácido e éster borônico, e o benzoxaborol se encontram dentro da faixa de valores estipulada pelos filtros de Lipinski, Ghose, Veber, Egan e Muegge. Logo, infere-se que os compostos que foram planejados neste projeto estão em uma zona de propriedades físico-químicas que possuem maior probabilidade de serem absorvidas no intestino, conferindo uma possível melhor biodisponibilidade oral, assim, aumentando as chances de os compostos seguirem em etapas mais avançadas no processo de desenvolvimento de um fármaco administrado por via oral.

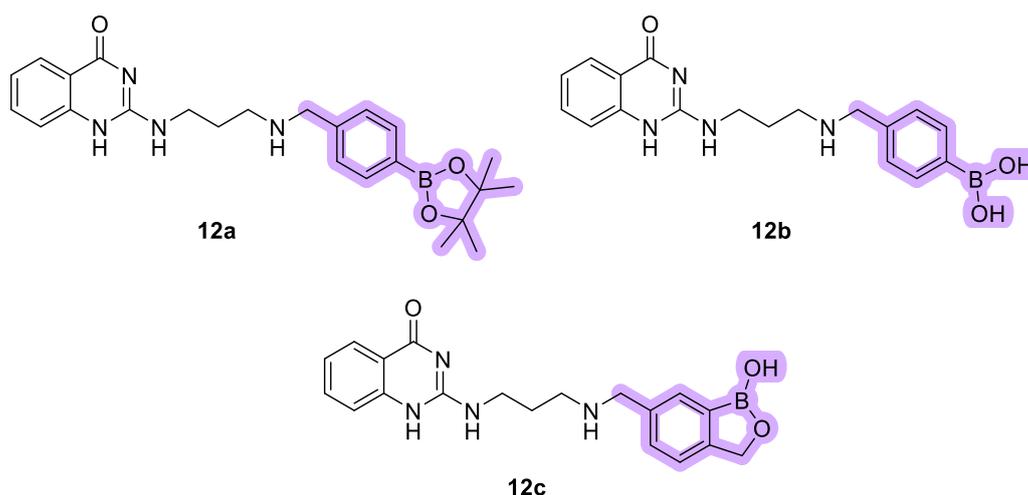


Figura 23. Compostos modelo selecionados para discussão.

Destaca-se que há autores que consideram os filtros de seleção como limitadores na criatividade dos cientistas durante o planejamento de fármacos.⁶² No presente trabalho consideraram-se os filtros como um auxílio para evidenciar uma maior probabilidade de as moléculas planejadas possuírem boa biodisponibilidade oral. Não se exclui o possível uso das estruturas planejadas por meio de outras vias de administração ou para outros contextos de aplicação que independem dos filtros de seleção utilizados.

⁶² <https://cen.acs.org/pharmaceuticals/drug-discovery/Wrestling-Lipinski-rule-5/101/i8>

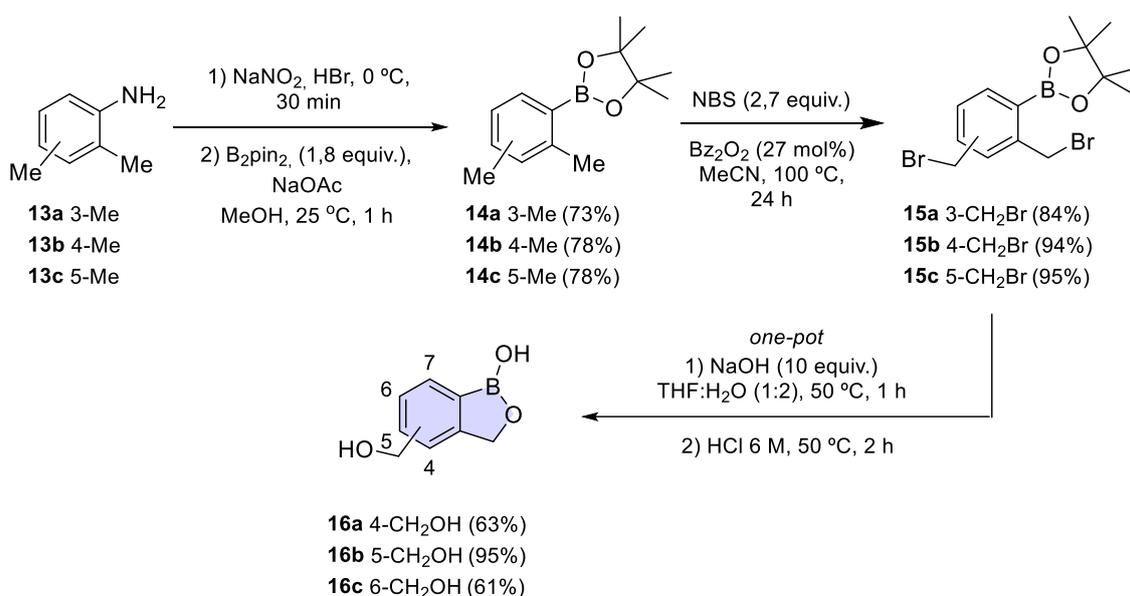
Tabela 3. Propriedades físico-químicas simuladas pelo SwissAMDE para os compostos **12a-c**.

Regras	Parâmetros	Faixa de Valores da Regra	Faixa de Valores simulada para 12a	Faixa de Valores simulada para 12b	Faixa de Valores Simulada para 12c
Lipinski	\bar{M} (D)	≤ 500	434,34	352.20	364.21
	Log P	-0,5 – 5,0	3.48	1.40	1.51
	Nº doadores de Lig. H	≤ 5	3	5	4
	N de receptores de Lig. H	≤ 10	5	5	5
Ghose	\bar{M} (D)	160 – 480	434,34	352.20	364.21
	Log P	- 0,4 – 5,6	3.48	1.40	1.51
	Refratividade molar	40 – 130	129.86	103.20	105.98
	Nº de átomos	20 – 70	63	47	48
Veber	TPSA (Å^2)	≤ 140	88.27	110.27	99.27
	Nº de Lig. Rotáveis	≤ 10	8	8	7
Egan	Log P	$\leq 5,88$	3.48	1.40	1.51
	TPSA (Å^2)	$\leq 131,6$	88.27	110.27	99.27
Muegge	\bar{M} (D)	200 – 600	434,34	352.20	364.21
	Log P	-2 – 5	3.48	1.40	1.51
	Nº doadores de Lig. H	≤ 5	3	5	4
	Nº de receptores de Lig. H.	≤ 10	5	5	5
	Nº de Lig. rotáveis	≤ 15	8	8	7
	Nº de heteroátomos	> 1	8	8	8
	Nº de anéis	≤ 7	4	3	4

1.4 Resultados e Discussão

1.4.1 Síntese dos formil-benzoxaboróis

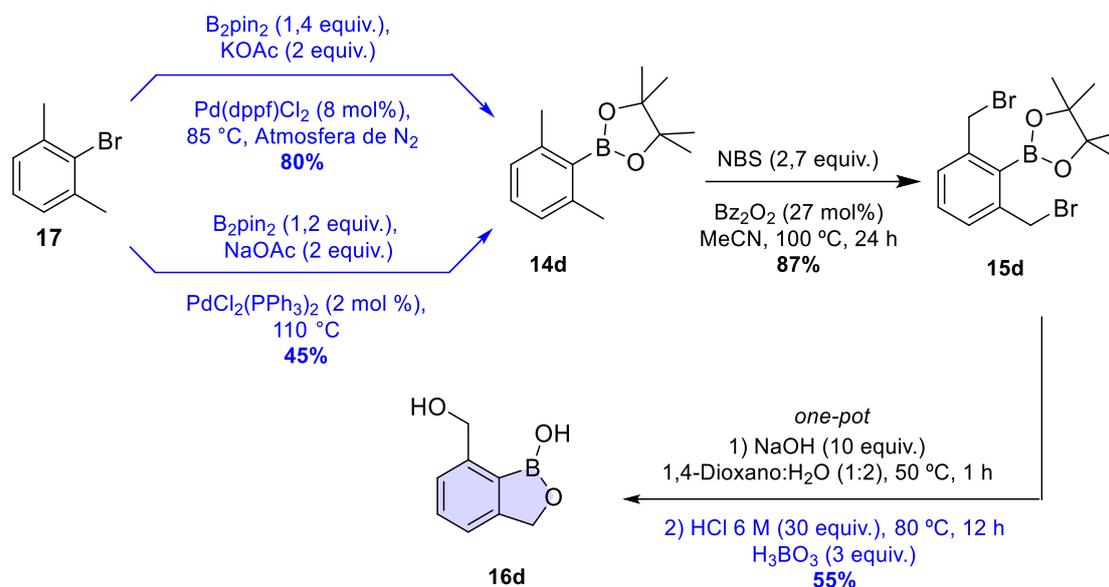
Planejou-se obter os formil-benzoxaboróis por intermédio da oxidação seletiva de seus respectivos álcoois benzílicos, que, por sua vez, podem ser sintetizados de acordo com uma rota previamente desenvolvida por nosso grupo de pesquisa (Esquema 22).²⁶ Por meio dessa rota, os isômeros 4, 5 e 6-hidróxi-metil substituídos podem ser obtidos partindo-se de dimetil-anilinas em três etapas reacionais, conforme o Esquema 3. A primeira etapa envolve a borilação das anilinas **13a-c** via diazotação seguida da borilação pelo emprego de B₂pin₂ como agente borilante, obtendo-se os produtos **14a-c** com rendimentos entre 73 e 78%. Após, realizou-se a bromação benzílica utilizando NBS como fonte de bromo e Bz₂O₂ como iniciador radicalar, obtendo-se os haletos benzílicos **15a-c** com rendimentos entre 84 e 95%. A última etapa é realizada de forma *one-pot*, envolvendo a substituição nucleofílica dos haletos benzílicos com NaOH e a hidrólise do éster borônico em meio ácido. O núcleo benzoxaborol é formado por meio da ciclização espontânea entre o álcool benzílico, formado na etapa de substituição, e o ácido borônico, na etapa de hidrólise, obtendo-se **16a-c** com rendimentos entre 63 e 95%.



Esquema 22. Síntese dos hidróxi-metil benzoxaboróis.

²⁶ Eur. J. Org. Chem. **2019**, 10, 2050.

A síntese do isômero 7-hidróxi-metil substituído possui algumas peculiaridades, diferenciando-se da síntese dos demais isômeros, devido ao impedimento estérico que as metilas nas posições 2 e 6 exercem na amina do material de partida (Esquema 23). Nesse caso, a inserção do boro na primeira etapa é realizada por meio da borilação de Miyaura do brometo arílico **17**, utilizando PdCl₂(dppf) como catalisador.⁶³ Alternativamente, a borilação de **17** pode ser realizada com PdCl₂(PPh₃)₂ na ausência de solventes orgânicos.⁶⁴ A sequência sintética após a borilação segue o caminho similar àquele empregado para os demais isômeros mostrados anteriormente, exceto a etapa de hidrólise ácida, que é realizada em temperatura de 80 °C, por 12 h, e utilizando H₃BO₃ como reagente de sacrifício para sequestrar o pinacol livre, que, no caso do isômero 7-substituído, tende a ficar quelado no boro.



Esquema 23. Síntese do 7-hidróxi-metil benzoxaborol.

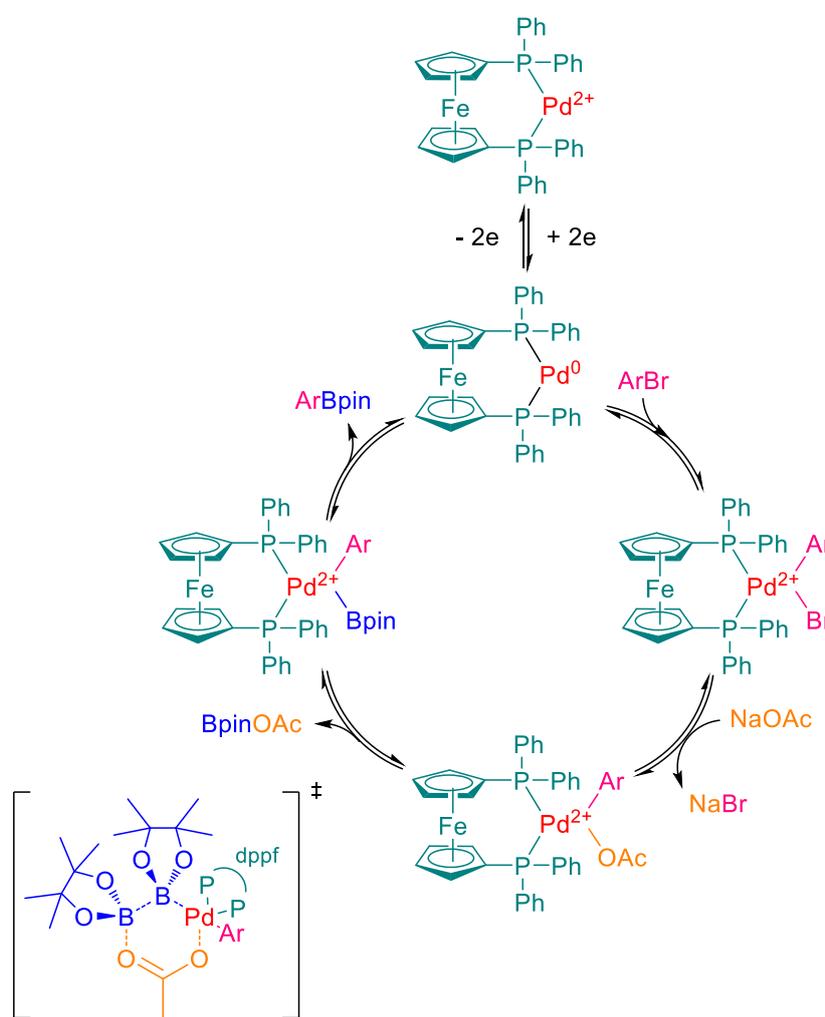
Na rota sintética utilizada, dá-se ênfase ao mecanismo da borilação de Miyaura catalisada por paládio utilizando dppf como ligante, pela peculiaridade do efeito desse ligante, que, por ser bidentado, restringe o modo de aproximação do haleto arílico com o paládio, levando à formação de um produto de adição oxidativa *cis* (Esquema 24).⁶⁵ Após, ocorre troca do ligante brometo por acetato.

⁶³ *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 131, 107.

⁶⁴ *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 977.

⁶⁵ *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 103.

O ligante acetóxi possui duas funções no sistema reacional. A primeira é a formação da ligação Pd-O, que é mais reativa que a Pd-Br, facilitando a etapa de transmetalção, devido ao paládio(II) ser um ácido de Pearson mole, e o acetóxi, uma base de Pearson dura.⁶⁶ A segunda função é a ativação da espécie de boro, que é oxofílica e é coordenada pelo oxigênio carbonílico, polarizando a ligação B-B, resultando em um estado de transição com um ciclo de seis membros, que posteriormente culmina na formação do intermediário PdBpin e libera pinBOAc. Na última etapa ocorre eliminação redutiva restaurando a espécie catalítica de paládio, e a formação do éster borônico desejado.⁶⁷

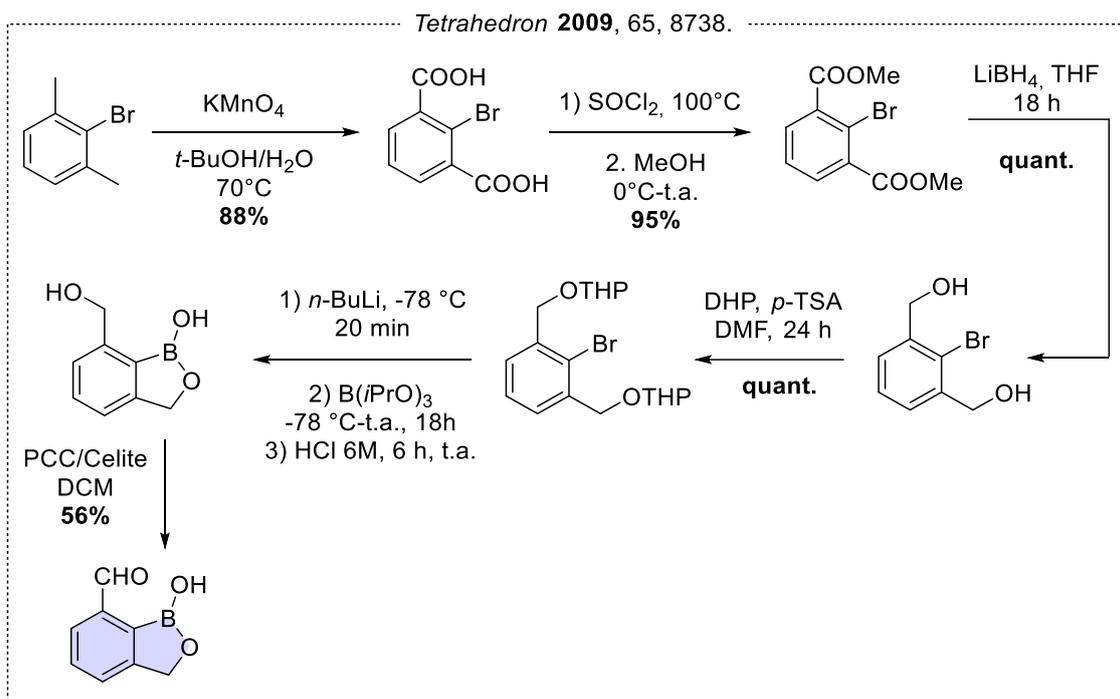


Esquema 24. Proposta de mecanismo para a borilação de Miyaura catalisada por Pd(dppf)Cl₂.

⁶⁶ *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.

⁶⁷ (a) *Science* **2016**, 352, 329 (b) *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 4401.

A metodologia mais usual na literatura para oxidação a aldeído dos hidróxi-metil benzoxaboróis é a descrita por Zhou *et al.*, que emprega PCC como agente oxidante (Esquema 25).³⁵ Anteriormente, em nosso grupo de pesquisa quando se utilizou a rota sintética de Zhou *et al.* para obter o 6-hidróxi-metil benzoxaborol, constatou-se a formação exclusiva do subproduto de protodeborilação na etapa de oxidação com PCC.



Esquema 25. Rota sintética de Zhou para obtenção de formil-benzoxaboróis.

Considerando o problema da protodeborilação, optou-se por investigar outras metodologias de oxidação de hidróxi-metil benzoxaboróis. Conforme já descrito anteriormente, são escassos os relatos na literatura para obtenção de formil-benzoxaboróis, restringindo-se majoritariamente ao uso de PCC ou ao uso de grupos protetores para o boro para tornar a reação compatível com outros oxidantes como IBX, DMP e MnO₂.³⁹

Abaixo são discutidos os diferentes protocolos estudados para obtenção dos formil-benzoxaboróis, tendo o 6-hidróxi-metil benzoxaborol como substrato modelo (Tabela 4).

³⁵ *Tetrahedron* **2009**, 65, 8738.

³⁹ *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 6193.

Tabela 4. Metodologias estudadas para obtenção do formil-benzoxaborol.



Entrada	Oxidante (Equiv.)	Solvente	T (°C)	t (h)	Rend. (%)
1	PCC (1,5)	CH ₂ Cl ₂	25	24	43 ^a
2	MnO ₂ (16)	CH ₂ Cl ₂	25	48	0
3	DMSO/(COCl) ₂ (1)	CH ₂ Cl ₂	-78-t.a.	1	0
4	NBS (1,1)	PEG 400	60	2	28 ^b
5	NBS (1,1)	PEG 400	60	24	38 ^b
6	NBS (1,1)	MeCN	60	24	23 ^b
7	IBX (3,0)	MeCN	80	1	95 ^c
8	IBX (1,5)	MeCN	80	1	95 ^c
9	IBX (1,5)	AcOEt	77	1	61 ^c

Rendimentos (a) após extração ácido-base (b) após cromatografia em coluna e (c) após filtração em algodão.

Conforme já discutido anteriormente, quando se empregou a rota sintética de Zhou para obtenção do 6-hidróxi-metil benzoxaborol e se tentou o oxidá-lo a aldeído com PCC, obteve-se exclusivamente o produto de protodeborilação.³⁵ Em uma segunda tentativa empregando PCC como agente oxidante com o 6-hidróxi-metil benzoxaborol advindo de nossa rota sintética, foi possível obter o aldeído desejado em 43% de rendimento após extração ácido-base (Entrada 1).²⁶ Propõe-se que a discrepância observada seja consequência da diferença na pureza do material de partida advindo de duas rotas sintéticas distintas.

Utilizando MnO₂ como agente oxidante, não foi possível obter o aldeído desejado, recuperando-se o material de partida (Entrada 2).³⁹ Já a oxidação de Swern, em que o DMSO é ativado com cloreto de oxalila (COCl)₂, na presença de Et₃N como base, não levou ao produto desejado (Entrada 3).⁶⁸

²⁶ *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 10, 2050.

³⁵ *Tetrahedron* **2009**, 65, 8738.

³⁹ *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 6193.

⁶⁸ *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9747.

Ainda na busca por metodologias alternativas mais brandas e eficazes para a obtenção dos formil benzoxaboróis, estudou-se o protocolo descrito por Shang *et al.*, que emprega NBS como agente oxidante de álcoois benzílicos utilizando PEG400 como solvente.⁶⁹ O uso do PEG400 seria vantajoso devido ao polímero solubilizar facilmente os benzoxaboróis a temperatura ambiente, e em princípio ser facilmente removido via extração. Usando essa condição foi possível obter o aldeído desejado com 28% de rendimento após purificação em cromatografia em coluna (Entrada 4). Objetivando aumentar esse rendimento, o tempo de reação foi estendido para 24 h, porém o rendimento aumentou para apenas 38% (Entrada 5). Devido à dificuldade de separar os substratos do PEG400, optou-se por realizar a reação em MeCN, contudo o rendimento foi de apenas 23% (Entrada 6).³⁸

As últimas metodologias avaliadas são baseadas no trabalho de Tomsho *et al.*, no qual os autores realizam a oxidação dos hidróxi-metil benzoxaboróis protegidos utilizando IBX em DMSO (Esquema 17).³⁹ Os autores relatam a obtenção do aldeído desejado com conversão quantitativa do material de partida, observada por RMN ¹H.

As reações empregando IBX como agente oxidante são comumente conduzidas em DMSO, porém já se é conhecido que elas também são compatíveis com outros solventes orgânicos sob aquecimento, inclusive com MeCN, que é removido mais facilmente do meio devido ao seu menor ponto de ebulição.⁷⁰ Utilizando, então, MeCN como solvente e 3 equivalentes de IBX, foi possível obter o aldeído desejado com 95% de rendimento. O produto puro foi obtido apenas filtrando os subprodutos e o IBX residual em algodão (Entrada 7). Posteriormente se reduziu os equivalentes de IBX empregados para 1,5 e o rendimento não foi afetado (Entrada 8). Na tentativa de tornar a metodologia estudada mais adequada aos princípios de Química Verde, empregou-se AcOEt como solvente na reação, contudo o rendimento foi reduzido para 61% (Entrada 9). A condição da Entrada 8, utilizando 1,5 equivalente de IBX em MeCN, 80 °C por 1 h, provou-se eficaz para os demais isômeros do hidróxi-metil benzoxaborol **8a-d**, obtendo-se os produtos de oxidação com 95% de rendimento.

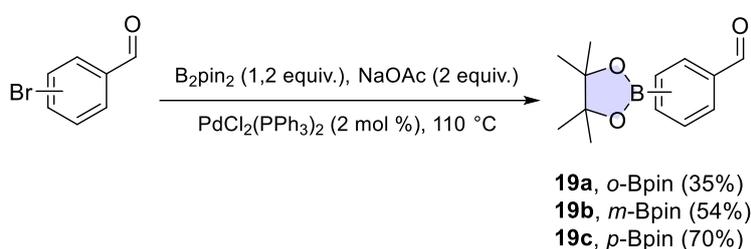
³⁹ *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6193.

⁶⁹ (a) *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1571. (b) *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 945.

⁷⁰ *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001.

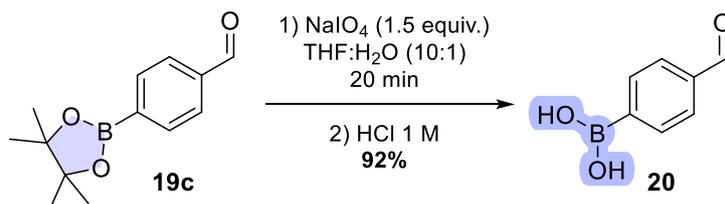
1.4.2 Síntese dos formil ésteres borônicos e ácidos borônicos

Os ésteres formil fenil pinacol-borônicos foram sintetizados via borilação de Miyaura de seus respectivos brometos arílicos. A metodologia escolhida foi inspirada no trabalho de Dzhevakov *et al.*, que utiliza $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ como catalisador e NaOAc como base, na ausência de solventes orgânicos.⁶⁴ A reação com o *p*-bromo-benzaldeído levou à formação do éster borônico desejado **19c** com 70% de rendimento, já na reação com isômeros *meta*- e *orto*-substituídos forneceu os produtos **19a-b** em rendimentos de 54% e 35%, respectivamente, possivelmente em função do efeito estérico (Esquema 26).



Esquema 26. Reação de borilação de Miyaura de bromo-benzaldeídos.

Aproveitando-se da síntese dos ésteres borônicos anteriores, empregou-se a metodologia de Yan *et al.* para obtenção de ácidos borônicos por meio da clivagem oxidativa do pinacol utilizando NaIO_4 (Esquema 27).⁷¹ Utilizando essa metodologia para o éster borônico **19c**, obteve-se seu respectivo ácido borônico **20** com 92% de rendimento sem necessidade de purificação por cromatografia.



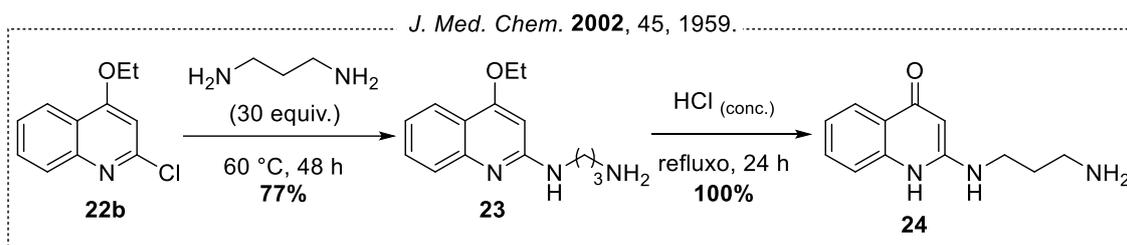
Esquema 27. Síntese do ácido *p*-formil fenilborônico.

⁶⁴ *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 977.

⁷¹ *Bioorganic. Med. Chem. Lett.* **2021**, 41, 127956.

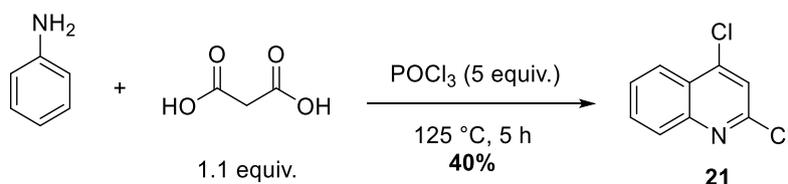
1.4.3 Síntese e caracterização do núcleo 2-aminopropil-quinolona

A síntese do núcleo 2-aminopropil-quinolona **24** foi planejada baseada no que já estava previamente descrito na literatura (Esquema 28).⁴⁴ A rota sintética parte do intermediário-chave **22b**, que pode ser obtido via etoxilação regioseletiva da 2,4-dicloroquinolona **21**. Posteriormente, é realizada a S_NAr com 1,3-diaminopropano, seguida de hidrólise em meio ácido com HCl concentrado, obtendo-se a quinolona de interesse **24**.



Esquema 28. Proposta de síntese para obtenção a 2-aminopropil-quinolona.

Inicialmente, a 2,4-dicloroquinolona **21** foi obtida conforme a literatura, envolvendo a ciclocondensação entre o ácido malônico e a anilina, sob refluxo em POCl₃.⁷² O rendimento foi de 40%, após purificação por cromatografia em coluna (Esquema 29).



Esquema 29. Síntese da 2,4-dicloroquinolona.

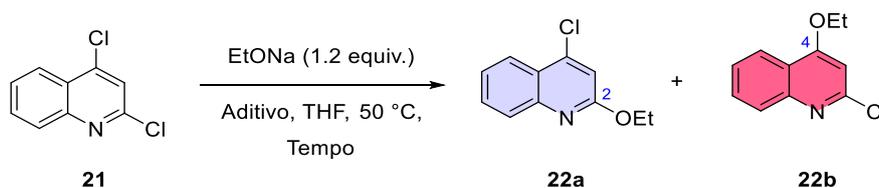
De posse da 2,4-dicloroquinolona **21**, estudou-se a sua etoxilação regioseletiva empregando EtONa. Cabe ressaltar que o estudo da funcionalização desse substrato para obtenção seletiva de 4-alcóxi-2-cloro-quinolinas é descrito na literatura, entretanto os procedimentos carecem de reprodutibilidade. Sendo assim, o acesso ao intermediário-chave **22b** mostrou-se um desafio.

⁴⁴ *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1959.

⁷² *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5419.

Inicialmente, buscando-se a obtenção regioseletiva de **22b**, inspirou-se no trabalho de Jarvest *et al.*, que introduziram o uso de 15-crown-5 (15C5) para aumentar a seletividade na síntese de uma 4-benzilóxi-2-cloro-quinolina, embora sem apresentar as condições reacionais empregadas, a estequiometria dos reagentes e o rendimento.⁴⁶ A adição do éter 15C5 como trapeador de íons sódio é justificada por evitar a complexação do íon ao nitrogênio quinolínico, que favorece o subproduto de S_NAr na posição 2. Avaliou-se, então, a influência dos éteres de coroa 15C5 e 18C6 na etoxilação regioseletiva da 2,4-dicloroquinolina (Tabela 5). Na ausência de um éter de coroa a reação é seletiva para o subproduto 2-substituído (Entrada 1), já na presença de 0,2 equivalente dos éteres de coroa observa-se um aumento da seletividade para o produto desejado 4-substituído (Entradas 2-3). O aumento da carga de 18C6 para 0,5 equivalente não exerceu influência na seletividade (Entrada 4).

Tabela 5. Efeito do tamanho do éter de coroa e sua estequiometria na etoxilação regioseletiva da 2,4-dicloroquinolina.



Entrada	Éter de coroa (equiv.)	t (h)	Sel. (22a:14b)	Rend. 22a (%) ^a	Rend. 22b (%) ^a
1	-	1	88:12	66	9
2	15C5 (20 mol%)	3	42:58	35	48
3	18C6 (20 mol%)	1	34:66	29	55
4	18C6 (50 mol%)	1	31:69	25	55

^aRendimentos isolados após cromatografia em coluna.

Após, estudou-se o efeito do solvente na reação (Tabela 6). Utilizando como solventes 1,4-dioxano e PhMe, observou-se uma queda notória no rendimento e seletividade para o isômero de interesse **22b** (Entradas 2-3). Já o uso de solventes como DMSO, MeCN e EtOH, notavelmente mais polares que THF, resultou em um aumento na seletividade de **22b** (Entradas 4-6).

⁴⁶ *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 665.

Ainda buscando melhorar a seletividade da reação realizou-se um teste a temperatura ambiente com etanol, por ser um solvente mais verde. Observou-se que a temperatura pouco influenciou na seletividade da reação, embora o parâmetro tenha influenciado drasticamente o tempo de conversão do material de partida, aumentando a duração da reação para 48 horas (Entrada 7).

Empregando DMF como solvente obteve-se o isômero de interesse **22b** com excelente rendimento e seletividade (Entrada 8), em comparação com os demais solventes estudados. Na ausência de 18C6, utilizando DMF como solvente, observou-se uma maior seletividade (Entrada 9) comparativamente à reação quando realizada em THF (Tabela 3 - Entrada 1). Tais resultados estão em conformidade com o trabalho de Okoshi *et al.*, no qual se avaliou computacionalmente as energias de dessolvatação iônica para diferentes classes de solventes orgânicos diante de determinados cátions.⁷³ Dentre as diferentes classes de solventes avaliadas pelos autores, observa-se a seguinte ordem na tendência de solvatação para íons Na⁺: éter < nitrila < DMSO < amidas. Sendo assim, o DMF, por possuir uma maior energia de dessolvatação, diante dos demais solventes, é capaz de trapear de forma mais eficiente os íons Na⁺ em conjunto com o 18C6, favorecendo a obtenção do isômero desejado **22b**. Tal fator também explica a boa seletividade da reação em DMF, mesmo na ausência de 18C6. A reação feita em DMF sob refluxo, em menor tempo reacional, levou à formação do produto de 2,4-dietoxilação (Entrada 10).

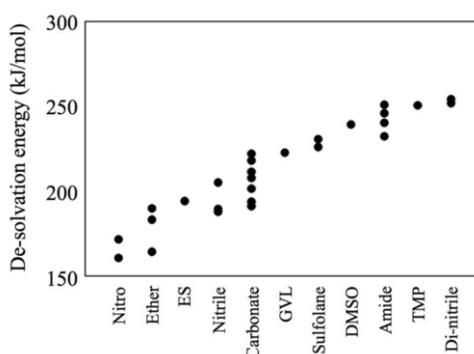
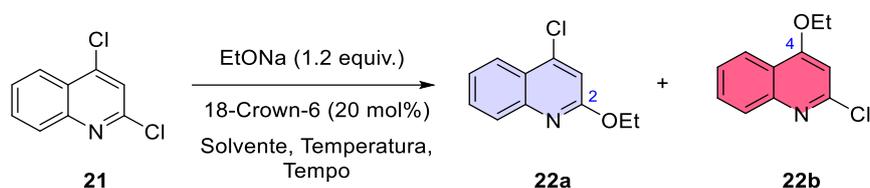


Figura 24. Energia de dessolvatação do íon Na⁺ para solventes orgânicos.⁷³

Por último, buscou-se o uso de aditivos alternativos para trapear os íons Na⁺ e, dessa maneira, facilitar a obtenção regioseletiva do isômero **22b**, devido ao custo dos éteres de coroa. Os resultados constam na Tabela 7.

⁷³ *J. Electrochem. Soc.* **2013**, *160*, A2160.

Tabela 6. Efeito do solvente e temperatura na etoxilação regioselectiva da 2,4-dicloroquinolina.

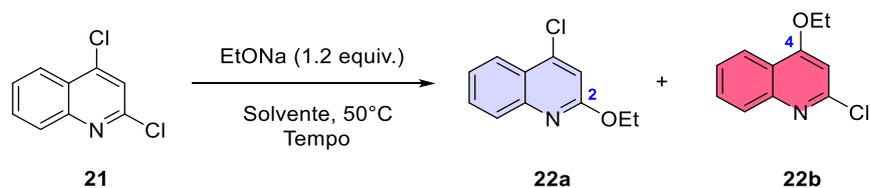


Entrada	Solvente	t (h)	T (°C)	Sel. (22a:22b)	Rend. 22a ^a (%)	Rend. 22b ^a (%)
1	THF	1	50	34:66	29	55
2	PhMe	2	50	55:45	30	24
3	Dioxano	2	50	47:53	35	40
4	DMSO	72	50	33:67	30	60
5	MeCN	2	50	29:71	20	49
6	EtOH	2	50	38:62	34	56
7	EtOH	48	25	35:65	28	52
8	DMF	48	50	15:85	14	81
9 ^b	DMF	72	50	32:68	21	44
10 ^{b,c}	DMF	48	150	31:69	21	46

^a Rendimentos isolados após purificação por cromatografia em coluna.

^b Não se empregou 18C6 como aditivo. ^c Ocorreu formação do produto de dietoxilação;

Tabela 7. Aditivos alternativos testados na etoxilação da 2,4-dicloroquinolina.



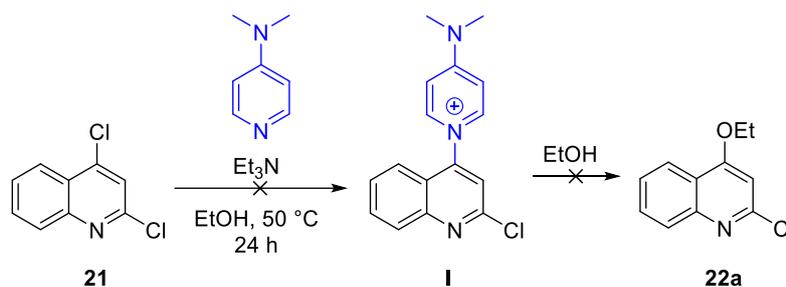
Ent.	Solvente	Aditivo (equiv.)	t (h)	Sel. 22a:22b	Rend. 22a ^a (%)	Rend. 22b ^a (%)
1	DMF	K ₂ CO ₃ (1)	3	29:71	10	24
2	MeCN	K ₂ CO ₃ (1)	3	50:50	28	28
3	THF	HMPA (1)	24	50:50	45	45
4	THF	TMEDA (1)	24	90:10	58	6

^a Rendimentos isolados após purificação por cromatografia em coluna.

Inicialmente avaliou-se o uso de K_2CO_3 em DMF, por já ter sido utilizado no trabalho de Vijayakumar *et al.*, que empregam essas condições na síntese de 4-alcóxi-quinolinas.⁷⁴ Porém ao reproduzir o protocolo, os resultados foram insatisfatórios tanto em DMF quanto em MeCN, ante as outras metodologias (Tabela 7 - Entradas 1 e 2).

A hexametilfosforamida (HMPA) e a tetrametiletenodiamina (TMEDA), são aditivos conhecidos na química de organometálicos, usualmente utilizados para coordenar cátions como Li^+ em reações empregando *n*-butil lítio. Sendo assim, racionalizou-se o seu emprego no sistema em estudo. Utilizando HMPA, observou-se a formação de ambos os isômeros, indicando que esse aditivo auxilia a obtenção seletiva do isômero 4-substituído (Entrada 3). Em contraste, ao utilizar o TMEDA não se observou nenhum efeito de favorecimento na seletividade da reação (Entrada 4).

Por fim, estudou-se a possibilidade de realizar a reação na ausência de Na^+ , utilizando o próprio etanol como nucleófilo na presença de DMAP/ Et_3N . Propôs-se que o nitrogênio piridínico do DMAP atacaria seletivamente a posição 4 da 2,4-dicloroquinolina, originando o intermediário I contendo um melhor grupo de saída para promover a reação (Esquema 30). A Et_3N teria a função de neutralizar o HCl formado durante a reação. Ao término do teste, entretanto, recuperou-se apenas o material de partida.

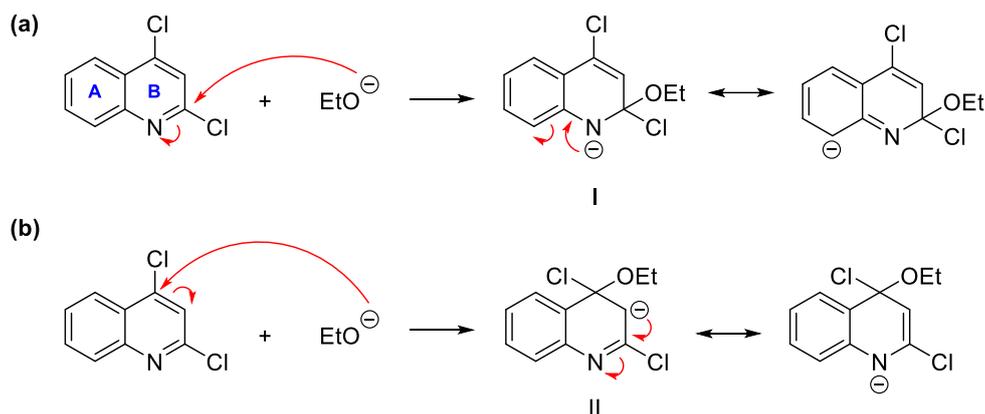


Esquema 30. Proposta de etoxilação em EtOH com DMAP/ Et_3N .

Dentre as diversas metodologias estudadas, a que a que melhor se adequou ao propósito de obtenção da 2-aminopropil-quinolona em maior escala, foi a que utiliza 18C6 como aditivo e etanol como solvente, por conta de sua fácil remoção do meio reacional comparativamente ao DMF.

⁷⁴ *Res. Chem. Intermed.* **2013**, 39, 4259.

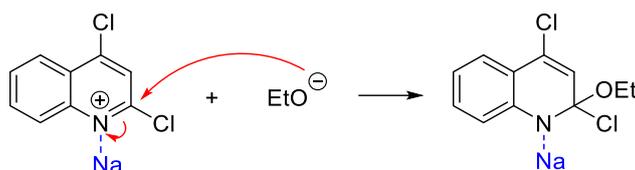
Considerando os resultados obtidos a partir da otimização da etoxilação regioseletiva da 2,4-dicloroquinolina, decidiu-se racionalizar a seletividade da reação na ausência de íons metálicos coordenando no nitrogênio quinolínico. As propostas foram feitas com base na análise da estabilidade dos intermediários formados a partir do ataque nucleofílico dos íons etóxido nas posições 2 e 4 da 2,4-dicloroquinolina (Esquema 31).



Esquema 31. Proposta de intermediários e contribuintes de ressonância para o ataque do íon etóxido nas posições **(a)** 2 e **(b)** 4 da 2,4-dicloroquinolina na ausência de íons metálicos.

O ataque do íon etóxido na posição 2 da 2,4-dicloroquinolina leva à formação do intermediário I. Nesse intermediário, o contribuinte de ressonância aparentemente mais importante é aquele com a carga negativa no nitrogênio, já que esse é um elemento mais eletronegativo que o carbono e estabiliza bem as cargas negativas. Porém uma possível combinação de orbitais no sistema pi levaria à ruptura da aromaticidade do anel A. Já quando o ataque do íon etóxido é na posição 4 da 2,4-dicloroquinolina, há a formação do intermediário II. Neste caso, há a possibilidade de combinação do orbital cheio (no nitrogênio) com o sistema pi vizinho no anel B, sem ruptura da aromaticidade do anel A.

Quando a reação foi realizada na presença de íons metálicos coordenados ao nitrogênio quinolínico, o estado energético da 2,4-dicloroquinolina é alterado, assim, aumentando a eletrofilicidade da posição 2 perante a posição 4 do material de partida (Esquema 32). Nesse caso ocorre favorecimento cinético da reação para o produto 2-substituído diante do 4-substituído, devido a um aumento da energia do orbital LUMO da posição 2.



Esquema 32. Proposta de seletividade da etoxilação da 2,4-quinolina na presença de íons metálicos coordenando ao nitrogênio quinolínico.

Com base no postulado de Hammond:

“Se dois estados, como, por exemplo, um estado de transição e um intermediário instável, ocorrem consecutivamente durante um processo de reação e possuem conteúdo energético quase igual, sua conversão mútua envolverá apenas uma pequena reorganização das estruturas moleculares.”⁷⁵”

pode-se aproximar a energia do estado de transição de reações endotérmicas e a energia dos intermediários reacionais, ou seja, prever a cinética de uma reação química a partir de fatores termodinâmicos. No caso estudado nesta tese observa-se uma seletividade para a posição 4 na reação de etoxilação da 2,4-dicloroquinolina na ausência de íons metálicos coordenados ao nitrogênio da quinolina. Esse resultado estaria em conformidade com o postulado de Hammond, uma vez que o intermediário resultante da etoxilação na posição 4 é mais estável em comparação com o formado na reação na posição 2. Portanto, o estado de transição da reação na posição 4 também possui uma energia mais baixa. Como resultado, a reação na posição 4 é cineticamente favorecida devido à sua menor energia de ativação em relação à reação na posição 2 (Figura 25).

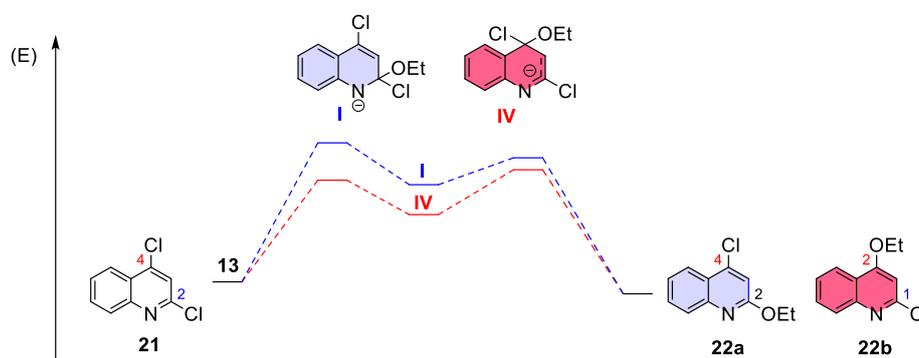
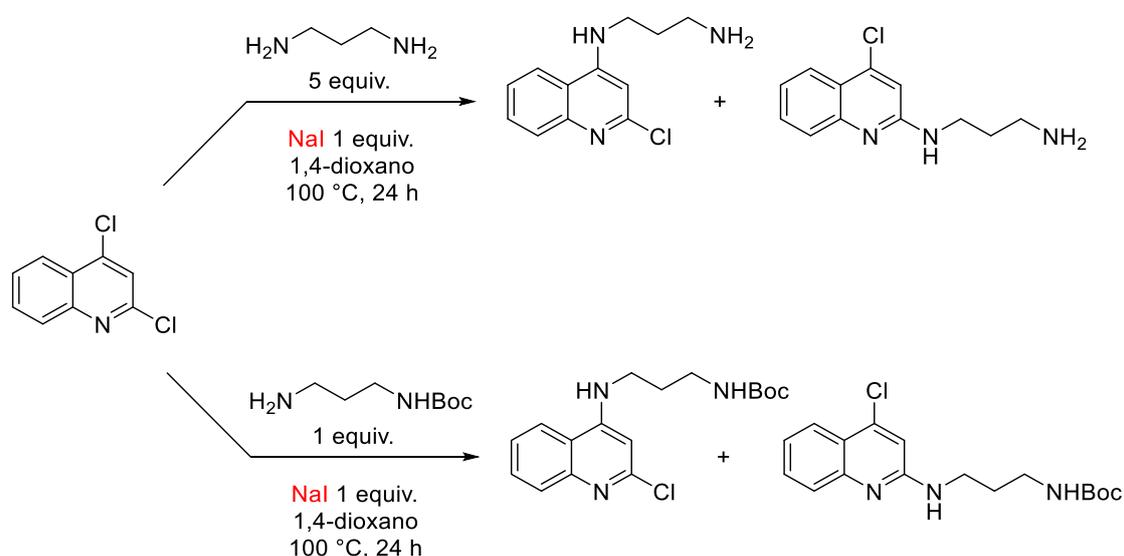


Figura 25. Proposta qualitativa de coordenadas de reação.

⁴⁴ *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 334.

Com base nos resultados anteriores que demonstraram a maior reatividade da posição 2 em comparação com a posição 4 da 2,4-dicloroquinolina na presença de íons metálicos, foi iniciado um estudo para investigar rotas sintéticas alternativas que pudessem aproveitar essa reatividade para a síntese da 2-aminopropil-quinolona. O objetivo era realizar diretamente a conexão do 1,3-diaminopropano na posição 2 da 2,4-dicloroquinolina.

Para realizar a conexão direta da 2,4-dicloroquinolina com o 1,3-diaminopropano utilizou-se NaI como fonte de íons Na^+ para complexar ao nitrogênio da quinolina e ativar a posição 2. Em um primeiro teste para a reação, utilizaram-se 5 equivalentes de 1,3-diaminopropano desprotegido, e em um segundo, usou-se a diamina monoprotetida com Boc_2O (Esquema 33).⁷⁶ Em ambos os casos se observou que o material de partida não foi totalmente consumido, e havia dois simplesos na região de 6~7 ppm no espectro de RMN ^1H , possivelmente correspondendo aos hidrogênios H3 dos produtos 2- e 4-amino-substituídos. A mistura de produtos obtida nos testes não foi passível de purificação por cromatografia em coluna.



Esquema 33. Testes para as reações da 2,4-dicloroquinolina diretamente com 1,3-diaminopropano livre e protegido com Boc_2O .

⁷⁶ *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5144

Considerando a possibilidade de obtenção dos regioisômeros **22a** e **22b** na reação de etoxilação da 2,4-dicloroquinolina, fez-se necessário um estudo complementar para correta atribuição dos espectros de RMN obtidos.

Embora **22a** e **22b** possuam diferentes valores de deslocamento químico (δ) referente a seus hidrogênios no espectro de RMN ^1H (Figura 26), tal distinção não é suficiente para correlacionar com acurácia as estruturas com seus respectivos espectros. Os espectros de RMN de ^{13}C também não são suficientes para inferir a distinção dos isômeros.

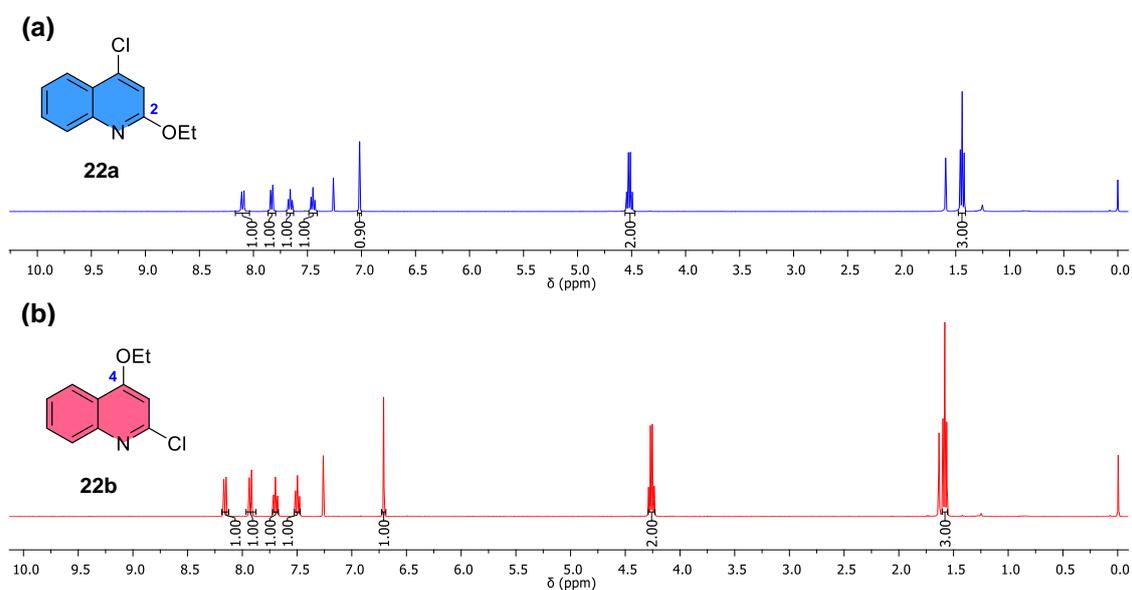


Figura 26. Espectros de RMN ^1H dos regioisômeros (a) **22a** e (b) **22b** em CDCl_3 a 400 MHz.

Para atribuir de forma inequívoca os espectros de RMN obtidos, empregou-se o experimento de HMBC ^1H - ^{15}N , que mede a correlação via ligação (^nJ) a longa distância entre os núcleos de ^1H e ^{15}N . Inicialmente foram adquiridos diferentes espectros variando o valor das constantes de modulação cnst13 em 0,5; 2,0 e 5,0 Hz que é um dos parâmetros associados à distância entre os núcleos a qual se quer visualizar o acoplamento no espectro de HMBC. Utilizando 2,0 Hz, foi possível obter a correlação ^4J entre os hidrogênios alifáticos (H9) e o nitrogênio quinolínic (N1) presente somente no isômero **22a** (Figura 27a). A análise, no entanto, quando foi realizada para o isômero **22b**, não apresentou a correlação (Figura 27b), assim permitindo a elucidação espectroscópica das estruturas **22a** e **22b** com exatidão.

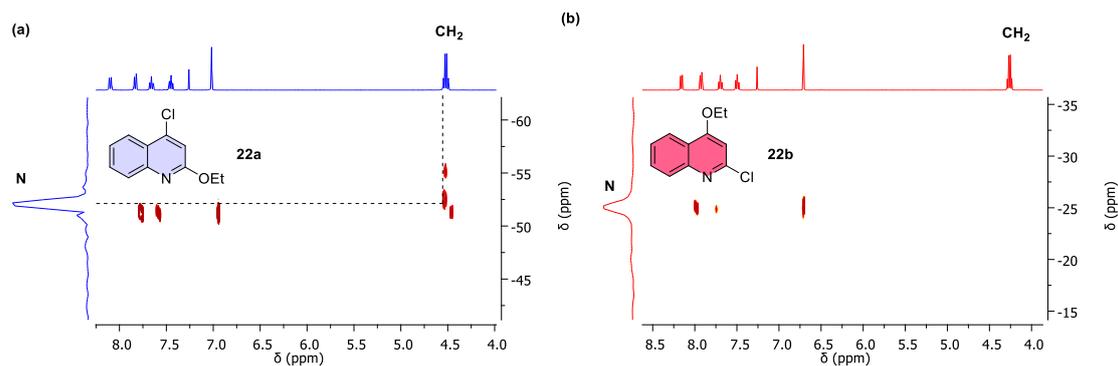
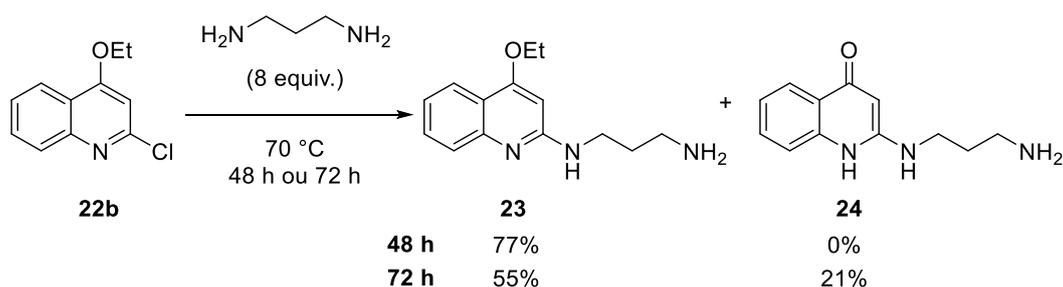


Figura 27. Expansão do mapa de contorno do espectro de HMBC ^1H - ^{15}N (cnst13 = 2,0 Hz) do isômero **(a) 22a** e **(b) 22b** em CDCl_3 a 400 MHz.

Sendo assim, foi possível distinguir com sucesso os regioisômeros por meio do experimento de HMBC ^1H - ^{15}N . A partir disso, a análise rotineira para caracterização do isômero de interesse foi a cromatografia em camada delgada, já que ambos os compostos apresentam fatores de retenção bastante distintos.

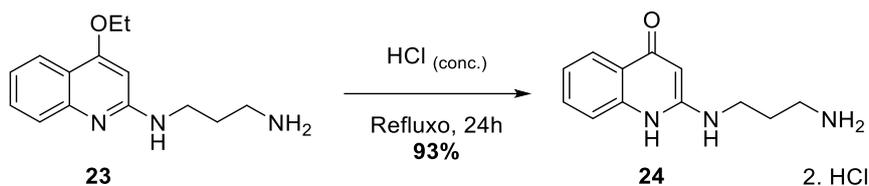
De posse do intermediário-chave **22b**, seguiu-se a rota sintética originalmente proposta, realizando-se a aminação com 1,3-diaminopropano, de forma a se obter o produto desejado **23** com rendimento de 77%, após purificação por cromatografia em coluna (Esquema 34).⁴⁴ Curiosamente, quando o tempo da reação foi estendido para 72 h, obteve-se um rendimento de 55% para **23** e 21% para o subproduto de hidrólise ácida **24**, possivelmente devido à liberação de HCl pela própria reação.



Esquema 34. Aaminação do intermediário **22b** com diaminopropano.

Na última etapa da rota, o intermediário **23** foi hidrolisado em meio ácido com HCl concentrado, obtendo-se a quinolona **24** com 93% de rendimento, sem a necessidade de purificação por cromatografia em coluna (Esquema 35).

⁴⁴ *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1959.



Esquema 35. Hidrólise de **24** em meio ácido.

Embora o fragmento **24** esteja presente no farmacóforo de inúmeras moléculas bioativas, como a bederocina (Figura 28), sua caracterização espectroscópica ainda possui vacâncias na literatura. Em uma primeira instância o espectro de RMN ^1H obtido para **24** difere do reportado por Jarvest *et al.* Os autores atribuem H-8 como um multiplete em vez de um singlete largo em 7,89 ppm (Figura 16).⁴⁴ A atribuição do sinal para o hidrogênio H8, bem como a estrutura química de **24**, foi confirmada com auxílio dos experimentos de RMN ^{13}C , COSY ^1H - ^{13}C e HSQC ^1H - ^{13}C e HMBC ^1H - ^{13}C , que são descritos a seguir.

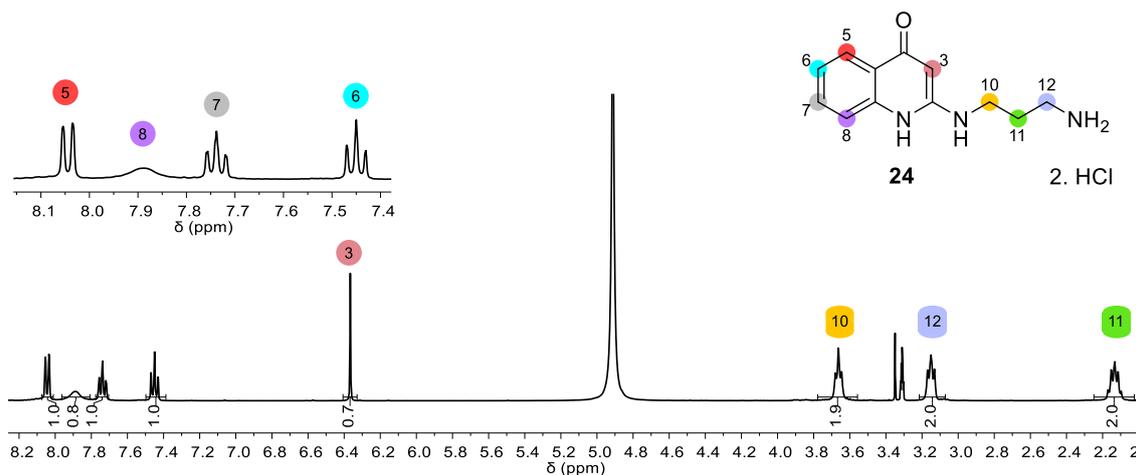


Figura 28. Espectro de RMN ^1H de **24** em CD_3OD a 400 MHz.

Por meio do espectro de RMN ^{13}C foi possível observar todos os carbonos da estrutura **24** (Figura 29a). Destaca-se que a visualização de C3 só foi possível com o aumento do tempo de relaxação para 20 s. Posteriormente, por intermédio do experimento de HSQC ^1H - ^{13}C (Figura 29b) que mede o acoplamento 1J via ligação entre os núcleos de ^1H e ^{13}C , atribuiu-se de forma relativa os sinais dos carbonos ligados diretamente aos hidrogênios, bem como se confirmou que o singlete largo em 7,89 ppm é, de fato, referente a um H de anel aromático.

⁴⁴ *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1959.

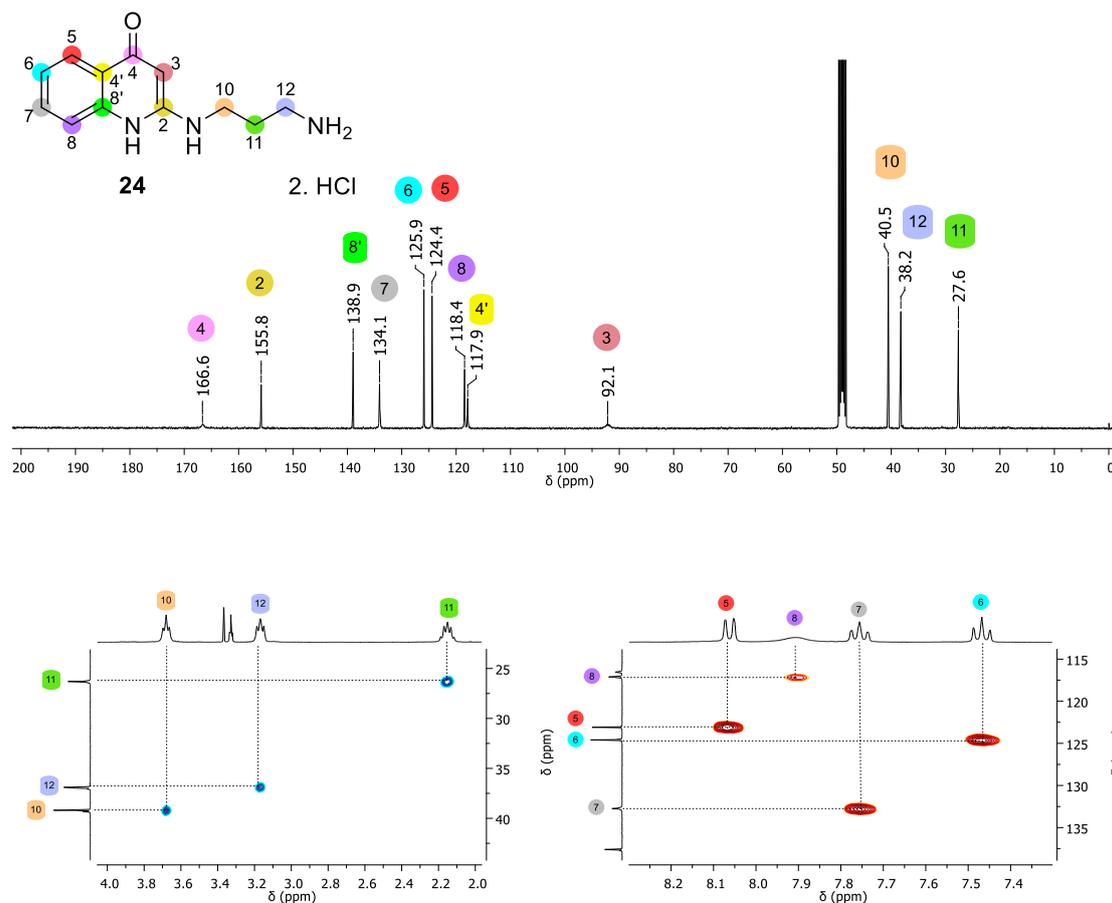


Figura 29. (a) Espectro de RMN ^{13}C e (b-c) expansões do mapa de contorno do espectro de HSQC ^1H - ^{13}C de **24** em CDCl_3 a 100 e 400 MHz, respectivamente.

Adicionalmente, foi adquirido o espectro de COSY ^1H - ^1H (Figura 30), que mede a correlação via ligação entre núcleos de ^1H que acoplam entre si, e destaca-se a correlação obtida referente ao acoplamento entre os hidrogênios H8 e H7, que justifica o dubleto observado para H7 no espectro de RMN ^1H .

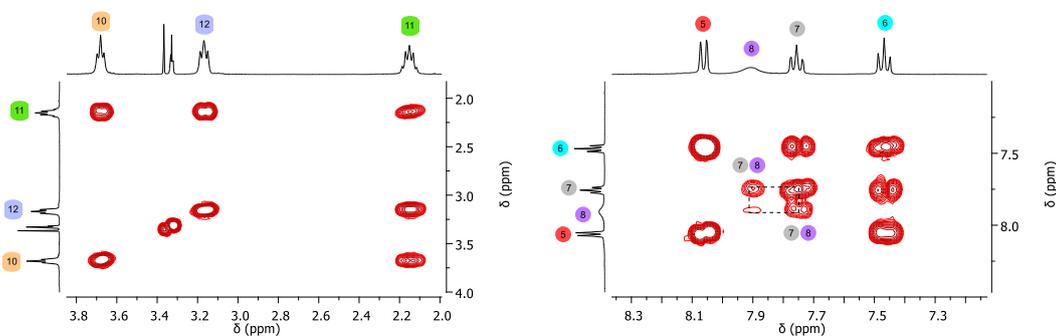


Figura 30. Expansões do mapa de contorno do espectro de COSY ^1H - ^1H de **24** em CDCl_3 a 400 MHz.

A atribuição absoluta dos sinais dos hidrogênios e carbonos foi realizada por meio dos experimentos anteriores em conjunto com o de HMBC ^1H - ^{13}C (Figura 31), que mede a correlação a longa distância via ligação (nJ) entre os núcleos de ^1H e ^{13}C . A sequência de pulsos do HMBC ^1H - ^{13}C nas condições padrão favorece a observação das correlações $^2J_{\text{C-H}}$ e $^3J_{\text{C-H}}$, sendo a segunda, geralmente, mais intensa que a primeira. Abaixo serão descritas as correlações mais significativas na atribuição dos sinais de carbono e hidrogênio de **24**.

A primeira correlação informativa obtida no HMBC ^1H - ^{13}C foi a 3J entre H10 e C2, que em conjunto com os espectros anteriores, permitiu atribuir todos os carbonos e hidrogênios alquílicos (10, 11 e 12), bem como o C2. O sinal característico de H3, o único singlete no RMN ^1H , permite realizar a atribuição de C3 diretamente pelo HSQC ^1H - ^{13}C . O conhecimento do sinal de H3 também permite a atribuição de C4 e C4' pelas correlações $^2J_{\text{C-H}}$ e $^3J_{\text{C-H}}$, respectivamente, observadas no HMBC ^1H - ^{13}C . A identificação do sinal de C4, por sua vez, permite atribuir o H5 pela correlação $^3J_{\text{C-H}}$, observada no HMBC ^1H - ^{13}C , e indiretamente por exclusão, permite atribuir também H8 pelos padrões de multiplicidade no RMN ^1H (os demais hidrogênios do sistema aromático são tripletos). Os carbonos C5 e C8 foram então atribuídos pela correlação $^1J_{\text{C-H}}$ no HSQC ^1H - ^{13}C . O carbono C8' pode ser atribuído por exclusão, levando em conta que seu sinal não possui correlação no HSQC ^1H - ^{13}C , e os demais carbonos C0 já foram atribuídos. Por meio do sinal de C8', atribuiu-se H7 pela correlação $^3J_{\text{C-H}}$ no ^1H - ^{13}C HMBC, e por exclusão H6 é o sinal remanescente. Os carbonos C6 e C7 foram, então, atribuídos pela correlação $^1J_{\text{C-H}}$ no HSQC ^1H - ^{13}C .

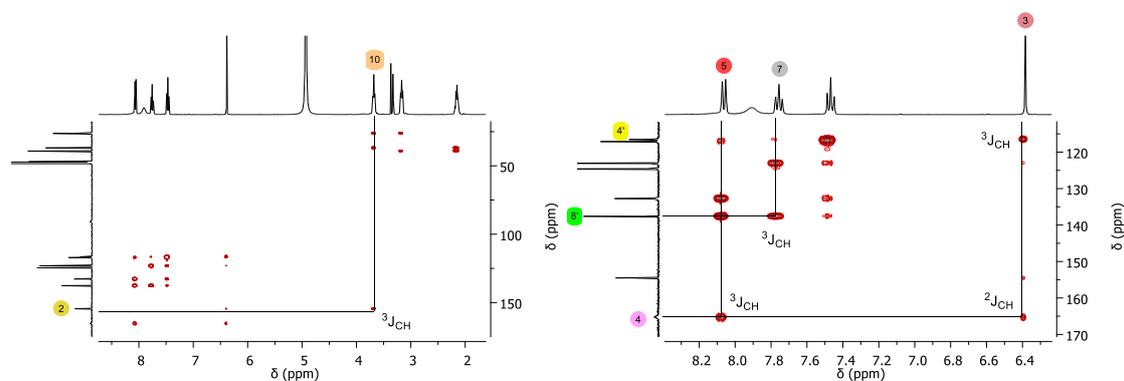


Figura 31. Expansões do mapa de contorno do espectro de HMBC ^1H - ^{13}C de **24** em CDCl_3 a 400 MHz.

Objetivando explicar o alargamento anômalo associado a H8 de **24**, estudou-se o efeito da diluição da amostra no espectro de RMN ^1H para avaliar se a causa seria devido a interações intermoleculares (entre as próprias moléculas de **24**) ou intramoleculares. Observou-se que em soluções mais diluídas H8 tende a assumir a forma de um dubleto distorcido (Figura 16), conforme relatado por Jarvest *et al.*, indicando a existência de interações intermoleculares que interferem no caminho de acoplamento spin-spin entre os hidrogênios H8 e H7.⁴⁴ Outro efeito observado no estudo da diluição da amostra foi a blindagem dos hidrogênios do sistema aromático em soluções concentradas (Figura 32). Tal efeito pode ser atribuído à formação de interações do tipo π -stacking, que orientam os hidrogênios aromáticos acima do plano dos anéis aromáticos vizinhos, na região do campo anisotrópico do anel que favorece a blindagem dos núcleos conforme o modelo clássico do cone de blindagem proposto por Pople (Figura 33). Ressalta-se que a proposta simplificada na Figura 22c se aplica também aos demais hidrogênios do sistema aromático não contemplados na ilustração. A interpretação do fenômeno observado segue a tendência do que já é descrito na literatura para outras quinolonas, como a ciprofloxacina, que também tende a estabelecer interações do tipo π -stacking em soluções concentradas.⁷⁷

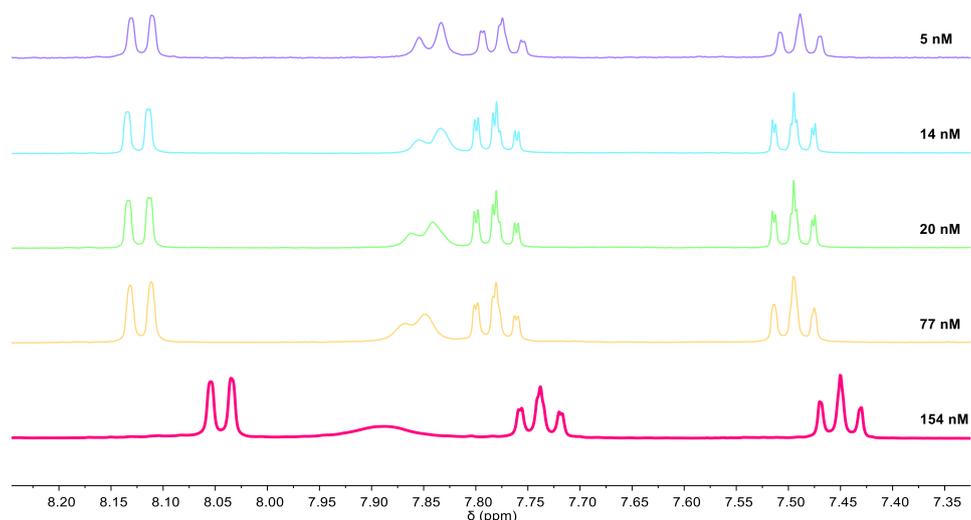


Figura 32. Efeito da diluição no RMN ^1H em CD_3OD a 400 MHz do composto **24**.

⁴⁴ *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1959.

⁷⁷ *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 6488.

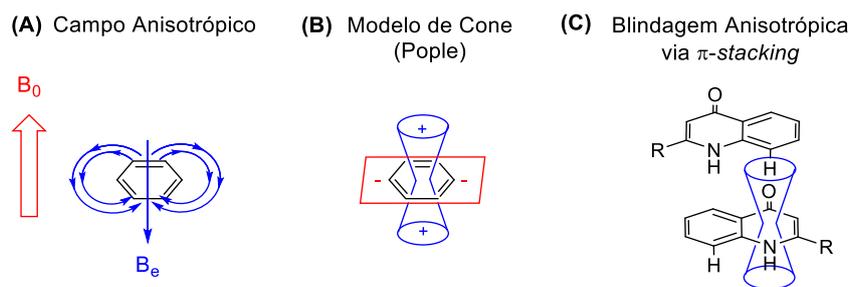


Figura 33. (A) Pela Lei da Indução de Faraday, o campo magnético externo do espectrômetro (B_0) induz um sentido preferencial da corrente elétrica do sistema π do anel aromático, que, por sua vez, induz à formação de um campo magnético (B_e ou campo anisotrópico) oposto a B_0 . **(B)** O campo anisotrópico induzido no anel aromático produz zonas de blindagem (+) de núcleos localizados próximos à região interna do anel (região do cone azul) e zonas de desblindagem (-) nas regiões no plano externo do anel (região do plano vermelho). Esse modelo para explicar o deslocamento químico dos núcleos nessas regiões é conhecido como modelo do cone de blindagem ou modelo de Pople. **(C)** Proposta do efeito da blindagem anisotrópica nos hidrogênios aromáticos de quinolonas agregadas por interações do tipo π -stacking, baseada no modelo de Pople.⁷⁸

Paralelo ao estudo do efeito da diluição no espectro de RMN ^1H de **24**, também se avaliou o efeito da temperatura, adquirindo-se o espectro de RMN ^1H do composto em diferentes temperaturas. Observou-se que aproximadamente abaixo de 35 °C o sinal de H8 coalesce na forma de um singlete alargado, indicando uma ruptura parcial das interações π -stacking acima dessa temperatura, favorecendo levemente a forma “livre” de **24** ante os agregados supramoleculares. Tal resultado confirma a influência das interações π -stacking no caminho de acoplamento spin-spin entre H8 e H7. À medida que a temperatura aumenta, favorecendo a forma “livre” de **24**, a média do sinal observado experimentalmente para H8 tende a assumir a forma de dubleto distorcido. Outra constatação do experimento foi a blindagem anisotrópica dos hidrogênios do sistema aromático nas temperaturas em que os agregados supramoleculares são favorecidos ($T < 35$ °C), conforme o modelo proposto na Figura 22c, em que as interações π -stacking orientam os hidrogênios do sistema aromático das moléculas agregadas de **24** para a região do cone de blindagem.

⁷⁸ *Org. Lett.* **2003**, 5, 605.

Adicionalmente, para comprovar a presença dos agregados supramoleculares de **24**, unidos por meio de interações do tipo π -stacking, realizou-se, inicialmente, o experimento de NOESY ^1H - ^1H , que mede os acoplamentos espaciais entre núcleos ^1H próximos espacialmente. No espectro de NOESY ^1H - ^1H obtido, não foi possível observar aos acoplamentos espaciais, que confirmariam a proposta dos agregados supramoleculares. Destaca-se que a não visualização dos acoplamentos espaciais no espectro de NOESY ^1H - ^1H não significa necessariamente a inexistência delas. Propõe-se que as correlações não foram observadas no espectro devido à faixa de mobilidade molecular associada ao estado de agregação supramolecular de **24** em solução.

Objetivando contornar as limitações do experimento NOESY ^1H - ^1H associadas à faixa de mobilidade molecular, estudou-se os acoplamentos espaciais entre os hidrogênios por ROESY ^1H - ^1H . No espectro de ROESY ^1H - ^1H obtido (Figura 34), destacam-se os acoplamentos espaciais entre os hidrogênios aromáticos da quinolona (em vermelho) e os hidrogênios alquílicos da cadeia propílica (em azul). Tais acoplamentos informam a proximidade espacial desses fragmentos de **24**, e isso é possível somente na forma de agregados supramoleculares. Na forma "livre" ou solvatada, o composto **24** não dispõe de conformações espaciais que justifiquem a proximidade espacial desses hidrogênios. Logo, esses resultados em conjunto com os experimentos descritos anteriormente (efeito da concentração temperatura no RMN ^1H), provam a existência dos agregados supramoleculares de **24** unidos por interações do tipo π -stacking, e seu efeito no deslocamento e multiplicidade do sinal de H8.

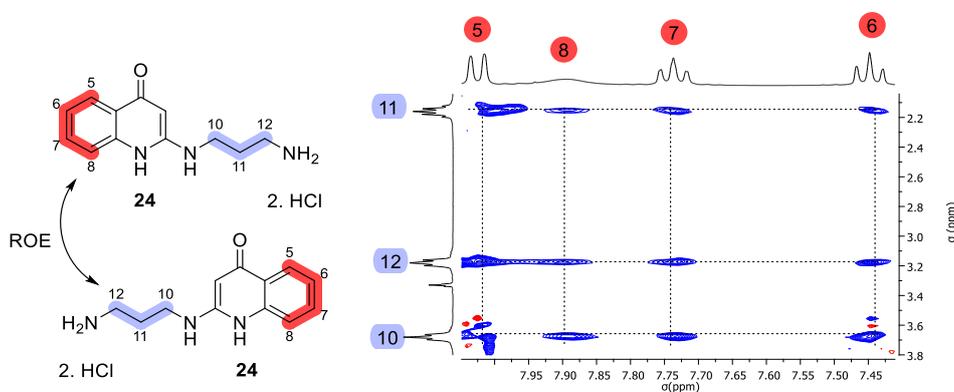


Figura 34. Ampliação do espectro de ROESY ^1H - ^1H de **24** em CD_3OD .

Outro fenômeno interessante observado no espectro de RMN ^1H de **24**, foram as integrais variáveis em função do tempo dos hidrogênios H3 e H8, indicando a possível troca isotópica H-D com o solvente deuterado do meio. Para confirmar a hipótese, realizou-se o espectro de RMN ^2H (Figura 35), que indicou a troca de ambos os hidrogênios e de H1 e H9 ligados aos nitrogênios da estrutura.

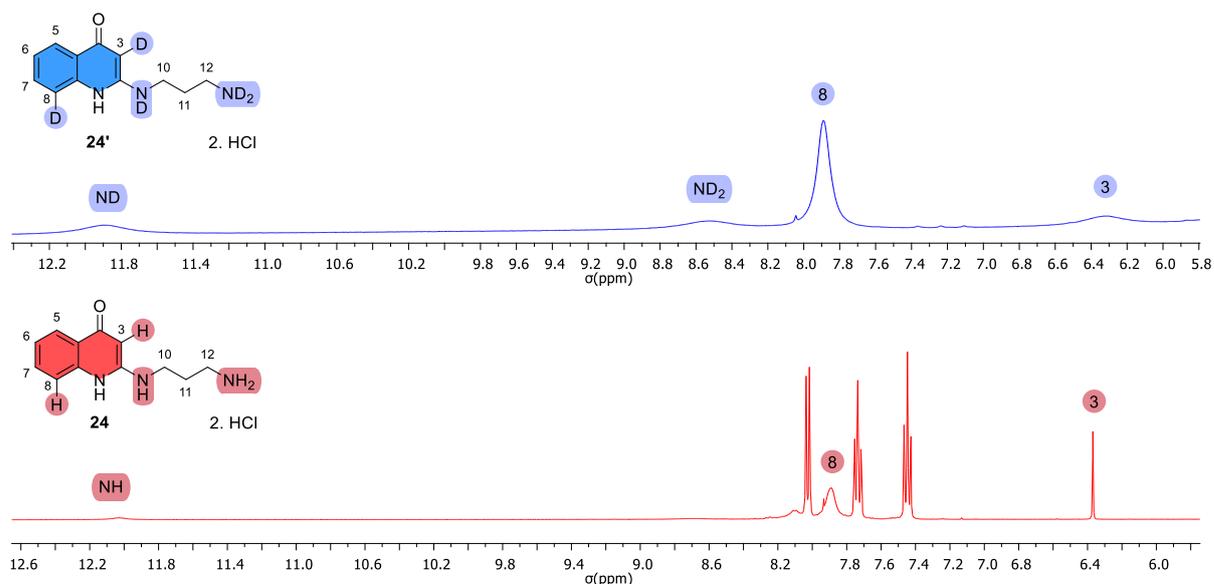
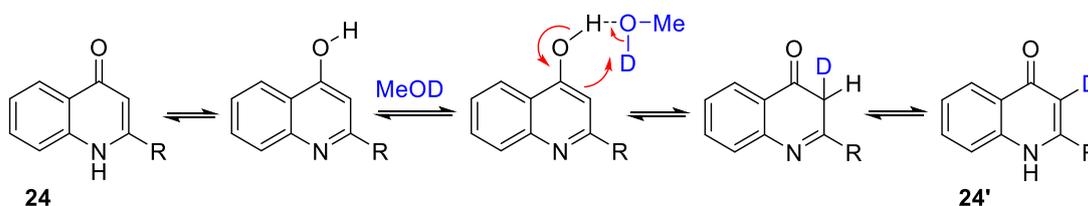


Figura 35. Expansão dos espectros de RMN ^2H e de RMN ^1H de **24** em CD_3OD .

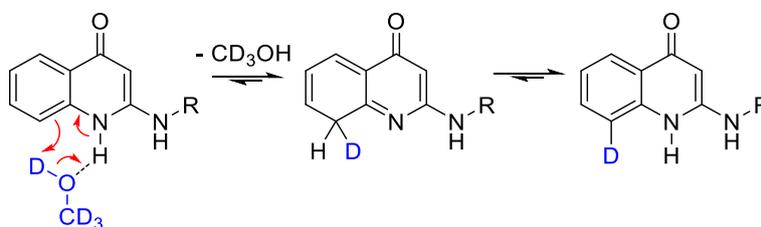
Para explicar a troca isotópica H-D na posição 3 de **24**, foi proposto o mecanismo ilustrado no Esquema 36, baseando-se no trabalho de Kurawasa *et al.*, que descrevem a reação para diversas 4-quinolonas 2-substituídas em meio ácido.⁷⁹ Na proposta, a quinolona protonada tautomeriza para a forma fenólica, e, posteriormente, ocorre a transferência de deutério do metanol- d_4 via $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$, e o produto **24'** é obtido após um novo equilíbrio tautomérico.



Esquema 36. Proposta de mecanismo de troca H-D na posição 3.

⁷⁹ *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 1821.

A troca isotópica H-D na posição 8 de **24** se provou inédita para essa classe de compostos, não havendo precedentes na literatura. Propõe-se que essa troca ocorra via S_EAr mediada pelo nitrogênio da quinolina, seguido de equilíbrio tautomérico conforme o Esquema 37.



Esquema 37. Proposta de mecanismo de troca H-D na posição 8.

O acúmulo preferencial da espécie deuterada em relação que contém ¹H de **24** pode ser explicado devido às distintas propriedades físico-químicas entre as ligações C-H e C-D, um fenômeno conhecido como efeito isotópico. Essa diferença nas propriedades decorre, principalmente, da maior massa reduzida (μ) do sistema vibracional C-D em comparação com o C-H. Como resultado, a energia de ponto zero (E_0) é menor na ligação C-D. Essas características podem ser matematicamente descritas pelas seguintes equações:

$$\mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$$

$$E_0 = \frac{h}{4\pi} \sqrt{\frac{K}{\mu}}$$

Em que, m_1 e m_2 correspondem à massa dos átomos que compõem a ligação, K a constante de força da ligação e h a constante de Planck ($6,63 \cdot 10^{-34}$ J·s).

A energia de ponto zero (E_0) que corresponde a energia mínima de um sistema vibracional em seu estado fundamental. Em um diagrama de energia potencial da ligação em função da distância interatômica, observa-se que a ligação C-D está localizada em um nível energético mais baixo em comparação a ligação C-H, devido a sua menor energia de ponto zero (Figura 36a). Isso implica que é necessário aplicar uma quantidade maior de energia para clivar a ligação C-D em comparação com a C-H (Figura 36b).

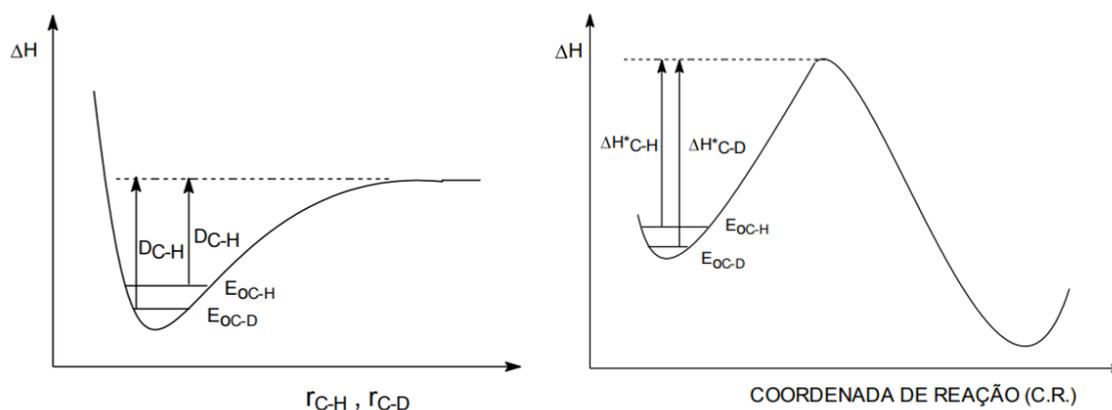


Figura 36. Diagrama **(a)** de energia potencial para as ligações C-H e C-D e **(b)** de energia potencial para a clivagem da ligação C-H e C-D.

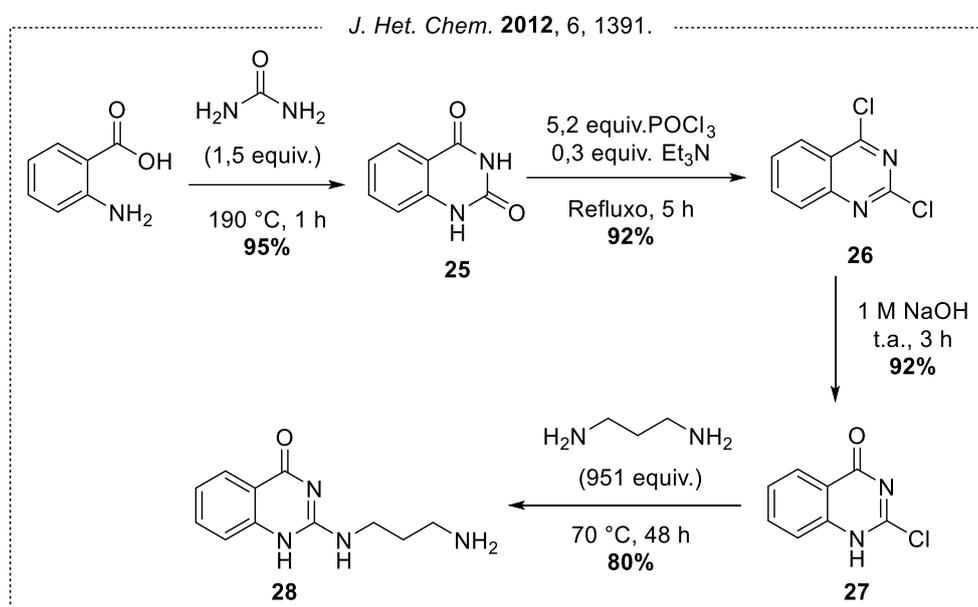
Sendo assim, o fenômeno observado para o composto estudado **24**, em que há uma predominância das espécies deuteradas ante as que contém ^1H no equilíbrio está em consonância com o esperado pelo efeito isotópico. As deuteracões de **24** nas posições C3 e C8 levam à formação de espécies de menor energia e, portanto, acabam por ser cineticamente e termodinamicamente favoráveis. No caso da espécie deuterada em C8, foi notado um acúmulo mais expressivo. Isso se deve a uma maior energia de ativação necessária para a conversão entre as espécies, por conta da exigência de romper a aromaticidade durante o processo de conversão. Por outro lado, na posição C3, o acúmulo da espécie deuterada é menos significativo, uma vez que a deuteracão ocorre por meio de uma tautomerização, o que resulta em uma exigência de energia de ativação menor.

Os resultados deste subcapítulo referentes à etoxilação regioseletiva da 2,4-dicloro-quinolina, à elucidação espectroscópica dos intermediários sintéticos e ao estudo das interações intermoleculares e trocas H-D da 2-aminopropil-quinolona foram publicados na revista *Magnetic Resonance in Chemistry* em abril de 2020, volume 58, páginas 295-304.⁸⁰

⁸⁰ *Magn. Resson. Chem.* **2020**, *58*, 295.

1.4.4 Síntese e caracterização do núcleo 2-aminopropil-quinazolinona

A primeira rota sintética proposta para obtenção do intermediário 2-aminopropil-4-quinolona **28** foi inspirada no trabalho de Samrin *et al.*, em que o composto foi preparado em quatro etapas a partir do ácido antranílico (Esquema 38).⁸¹ A primeira etapa é uma ciclocondensação entre a ureia e o ácido antranílico, formando o intermediário 2,4-quinazolodiona **25**, que posteriormente é clorado utilizando POCl₃ como fonte do haleto, originando a 2,4-dicloroquinazolona **26**. Após, foi realizada a substituição regioseletiva na posição 4 da 2,4-dicloroquinazolona com NaOH, seguida de S_NAr com 1,3-diaminopropano na posição 2, gerando a 2-aminopropil-quinazolinona **28**.

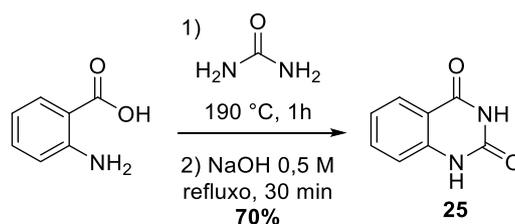


Esquema 38. Rota sintética empregada por Samrin *et al.*

Inicialmente, estudou-se a reação de ciclocondensação entre o ácido antranílico e a ureia para a formação da 2,3-quinazolodiona **25** (Esquema 39). A reação foi realizada fundindo os reagentes a 190 °C, utilizando excesso de ureia, e agitando o sistema com uma espátula de plástico por 1 h. O produto teve sua pureza melhorada quando se realizou tratamento com solução aquosa de NaOH 0,5 M, sob refluxo por 30 minutos.^{82a} Por fim, obteve-se a 2,4-quinazolodiona em rendimento de 70% sem a necessidade de purificação por cromatografia.

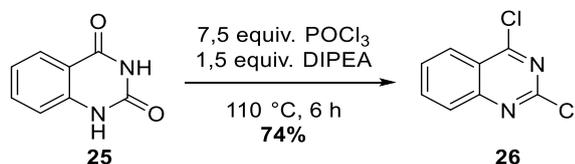
⁸¹ *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, 49, 1391.

⁸² (a) *Rus. J. Bioorganic. Chem.* **2015**, 41, 209.



Esquema 39. Reação de ciclocondensação entre o ácido antranílico e a ureia.

De posse de **25**, a reação com POCl_3 para levou à formação da 2,3-dicloro-quinazolina **26** (Esquema 40). Inicialmente, essa reação foi feita empregando Et_3N como base, na mesma proporção descrita por Samrin *et al.*, que relatam o uso de 0,3 equivalente.⁸¹ No entanto, não foi possível obter o produto de interesse **26**, e o material de partida foi recuperado inalterado. Então, optou-se pela busca de outros trabalhos descritos na literatura, como o de Prabhakar *et al.* e o de Shah *et al.*, que descrevem o uso de excesso das bases DIPEA ou Et_3N .⁸² Por intermédio da modificação empregada por Prabhakar *et al.*, obteve-se a 2,3-dicloro-quinazolina **26** com 74% de rendimento, empregando 1,5 equivalente de DIPEA (Esquema 40).



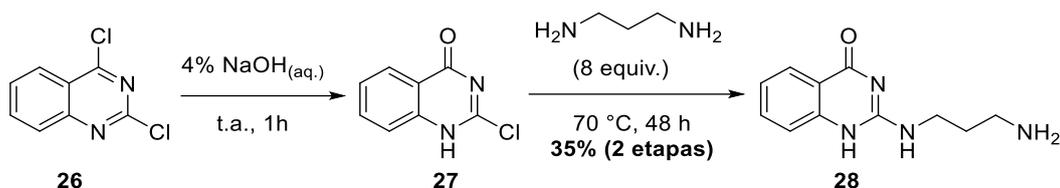
Esquema 40. Reação de dicloração da 2,4-quinazolona.

O próximo passo da rota é a mono substituição da 2,3-dicloro-quinazolina **26** na presença de NaOH . Por conta de sua instabilidade, o intermediário hidrolisado **27** foi reagido, em seguida, com a 1,3-diaminopropano para obtenção da 2-aminopropil-4-quinazolinona **28**, em 35% de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna (Esquema 41).⁸¹⁻⁸³ Embora o rendimento tenha sido considerado bom para duas etapas reacionais, a metodologia não foi reprodutiva, em razão de problemas de purificação e/ou instabilidade dos intermediários.

⁸¹ *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, 49, 1291.

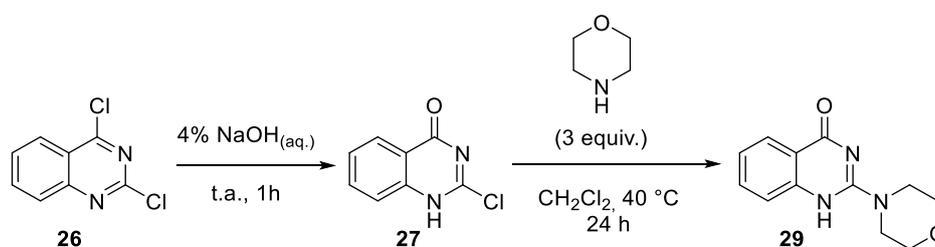
⁸² (a) *Russ. J. Bioorganic Chem.* **2015**, 41, 209 (b) *Heterocyclic Letters*, **2016**, 6.

⁸³ *Org. Lett.* **2015**, 17, 4930.



Esquema 41. Síntese da 2-aminopropil-quinazolodiona **28**.

Embora Samrin *et al.* descrevam a síntese completa da 2-aminopropil-quinazolona **28**, seu trabalho não propõe evidências espectroscópicas para comprovar a seletividade da etapa de substituição para a posição 4.⁸¹ Logo, em teoria, as reações discutidas no Esquema 41, poderiam levar à formação tanto do isômero 2-aminopropil-substituído quanto do 4-aminopropil-substituído. Para comprovar a seletividade da etapa de substituição, realizou-se um teste indireto utilizando a morfolina como amina, devido ao trabalho de Callingham *et al.*, em que os autores obtêm exclusivamente o produto 2-morfolino-substituído **29** por meio de outra rota sintética.⁸³ Por intermédio desse teste, foi possível observar por comparação dos espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C-APT a formação exclusiva do isômero 2-substituído. Logo se acredita que o produto obtido empregando a rota sintética de Samrin *et al.*, corresponde à 2-aminopropil-4-quinazolona **28** por meio da substituição seletiva na posição 4 da 2,4-dicloroquinazolona.

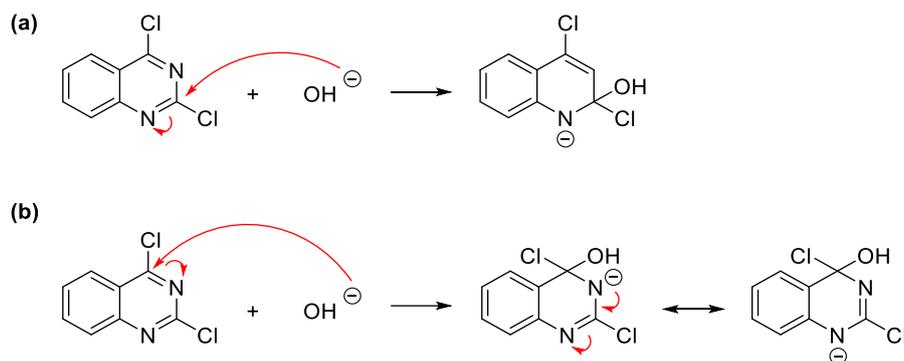


Esquema 42. Síntese do produto 2-morfolino substituído.

Para explicar a regioseletividade da etapa de monosubstituição em meio básico, recorreu-se ao mesmo raciocínio desenvolvido para a etoxilação da 2,4-dicloroquinolona. O intermediário mais estável formado após o ataque da hidroxila será aquele que possui menor energia de ativação para a reação e, portanto, aquele que possui maior preferência na reação (Esquema 43).

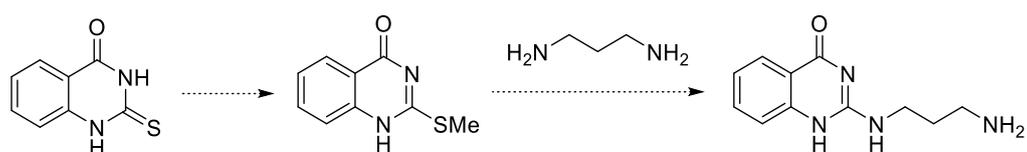
⁸¹ *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 1291.

⁸³ *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4930.



Esquema 43. Proposta de intermediários e contribuintes de ressonância para o ataque do íon hidróxido nas posições **(a)** 2 e **(b)** 4 da 2,4-dicloroquinazolina na ausência de íons metálicos.

Procurando superar as desvantagens associadas à reprodutibilidade e purificação, discutidas anteriormente, propôs-se uma rota sintética alternativa para obtenção do núcleo 2-aminopropil-quinazolinona. Nessa nova proposta, parte-se do intermediário-chave 2-mercapto-4-quinazolona, que pode ser obtido a partir do ácido antranílico ou da antranilamida. As etapas reacionais na rota sintética envolvem a monometilação da 2-mercapto-4-quinazolona na posição 2, seguida de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ na posição 2 com 1,3-diaminopropano (Esquema 44).⁵⁴ Chama-se atenção para o fato de a literatura dispor de vários protocolos experimentais para as etapas descritas acima, assim flexibilizando o método de preparação tanto dos intermediários quanto do produto desejado.



Esquema 44. Nova proposta para obtenção da 2-aminopropil-quinazolinona.

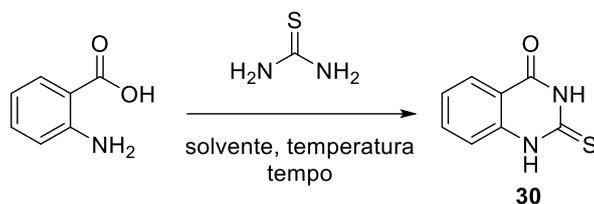
Inicialmente foram estudadas diferentes estratégias de obtenção da 2-mercapto-quinazolona **30** a partir da condensação do ácido antranílico com tioureia.⁸⁴⁻⁸⁵ As metodologias avaliadas levaram à formação apenas de traços do produto de interesse, obtendo-se misturas complexas (Tabela 8).⁵⁵

⁵⁴ *ACS Infect. Dis.* **2018**, 4, 954.

⁸⁴ *Can. J. Chem.* **2008**, 11, 1019.

⁸⁵ *Heterocycles* **2009**, 78, 1569.

Tabela 8. Metodologias estudadas para obtenção da 2-mercapto-4-quinazolona a partir do ácido antranílico.

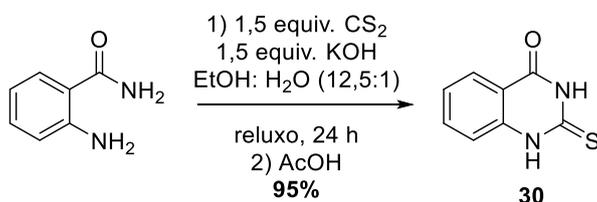


Entrada	Solvente	Tioureia (equiv.)	T (°C)	t (h)	Rend. (%)
1	PEG400	1	150	5	0
2 ^a	-	1,5	170	0,5	Traços
3 ^a	-	1,5	170	3	Traços
4 ^a	-	1,5	170	0,5	Traços
5 ^{a,c}	-	1	170	2	0

Reação realizada em (a) cápsula de porcelana e (b) em dedo frio. (c) Utilizou-se montmorilonita como aditivo.

Considerando a impossibilidade de obtenção do intermediário-chave 2-mercapto-4-quinazolona **30** a partir da ciclização entre o ácido antranílico e a tioureia, optou-se pelas metodologias que partem de antranilamida utilizando dissulfeto de carbono na ciclização.

Inicialmente empregou-se a metodologia descrita por Song *et al.*, para a ciclocondensação entre a antranilamida e o dissulfeto de carbono, utilizando 1 equivalente de CS₂ e 0,4 de KOH, obtendo-se o produto desejado com 14% de rendimento.⁸⁶ Ajustando os equivalentes de CS₂ e KOH para 1,5 conforme a metodologia de Chou *et al.*, foi possível obter a 2-mercapto-4-quinazolona **30** com 95% de rendimento após precipitação com ácido acético (Esquema 45).⁸⁷

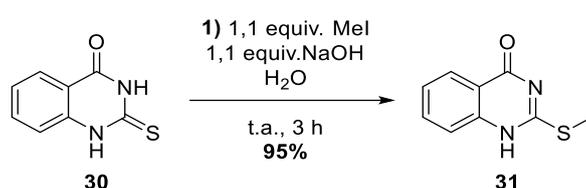


Esquema 45. Síntese da 2-mercapto-4-quinazolona a partir da antranilamida.

⁸⁶ *Chin. J. Chem.* **2017**, 35, 1633.

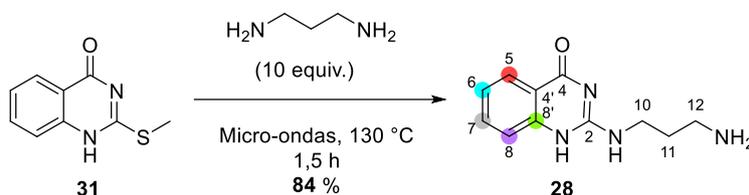
⁸⁷ *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 273.

A próxima etapa envolve a monometilação quimiosseletiva no enxofre da 2-mercaptoquinazolona. A metodologia descrita por Mertens *et al.*, que utiliza iodometano como reagente de alquilação e hidróxido de sódio como base em água, permitiu obter o produto desejado **31** com 95% de rendimento, sem necessidade de purificação por cromatografia em coluna (Esquema 46).⁸⁸ Destaca-se que a monometilação exclusiva na tionila pode ser comprovada pelo espectro de RMN ¹H de **31**, tendo em vista o deslocamento químico dos hidrogênios metilênicos em 2,57 ppm, que é característico aos análogos a tioéteres em comparação aos de éteres, que são mais desblindados.



Esquema 46. Reação de metilação da 2-mercapto-4-quinazolona.

Por último, foi feita a reação de substituição com o 1,3-diamonopropano sob aquecimento em micro-ondas, obtendo-se o produto desejado com 84% de rendimento sem necessidade de purificação por cromatografia (Esquema 47).⁸¹



Esquema 47. Síntese da 2-aminopropil-quinazolona.

Assim como na caracterização espectroscópica da quinolona **24**, discutida no subcapítulo anterior, a da quinazolinona **28** também apresenta algumas vacâncias, com ênfase para seu RMN ¹³C. No espectro de RMN ¹³C não foram observados os sinais dos carbonos C8' e C8, mesmo aumentando o tempo de relaxação e o número de *scans*. A ausência do carbono C8 no RMN de ¹³C é inesperada, tendo em vista que o sinal de ¹³C ligados diretamente a ¹H é intensificado devido à transferência de polarização por NOE.

⁸¹ ACS Infect. Dis. **2017**, 3, 718.

⁸⁸ J. Org. Chem. **2013**, 78, 8966.

Para a aquisição dos sinais de C8 e C8', recorreu-se aos espectros HSQC ^1H - ^{13}C e HMBC ^1H - ^{13}C , que informam os acoplamentos de C8 e C8' com os hidrogênios, conforme a Figura 37a-b. A ausência dos sinais de C8 e C8' no espectro de RMN ^{13}C não influencia a detecção dos acoplamentos dos espectros bidimensionais.

Os sinais de C8 e C8' foram obtidos posteriormente por meio da projeção interna das correlações de C8 e C8' destacadas nos espectros de HSQC ^1H - ^{13}C e HMBC ^1H - ^{13}C . Os espectros de RMN ^{13}C obtidos por essa abordagem apresentam apenas os carbonos que exibem correlação ou algum ruído na coluna selecionada para realizar a projeção (Figura 37c-d).⁸⁹ O assinalamento completo dos espectros da quinazolinona pode ser conferido nos anexos.

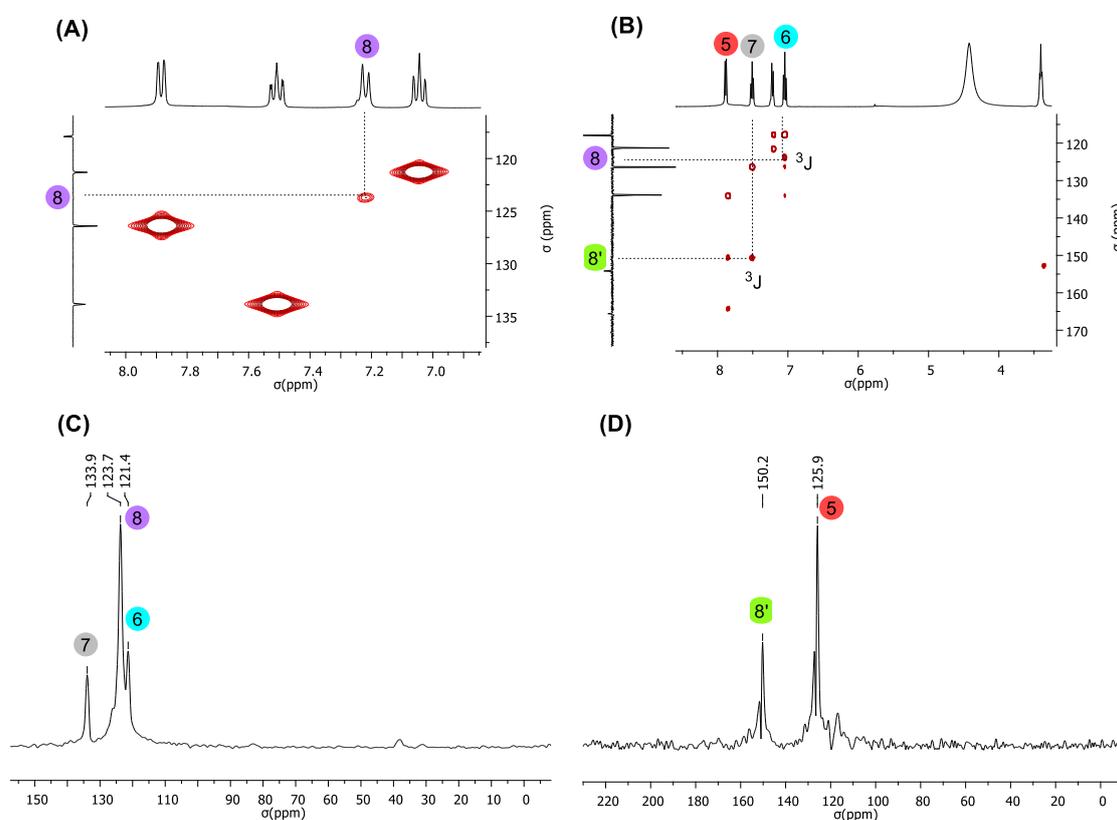


Figura 37. Mapas de contorno dos espectros de (a) HSQC ^1H - ^{13}C e (b) HMBC ^1H - ^{13}C de **28**. Espectros de RMN ^{13}C de **28**, obtidos por meio da projeção interna dos sinais de ^{13}C das colunas dos hidrogênios (c) H8 e (d) H7 nos espectros bidimensionais.

⁸⁹ *ChemSusChem*. **2017**, *10*, 4927.

1.4.5 Síntese dos análogos à bederocina (REP8839)

A reação de aminação redutiva para a síntese dos análogos à bederocina foi estudada utilizando-se como substratos modelo a 2-aminopropil-quinazolona **28** e o éster borônico **19c** em virtude de suas acessibilidades sintéticas e maior estabilidade do éster borônico ante os benzoxaboróis e ácidos borônicos, que, experimentalmente, possuem maior possibilidade de protodeborilação. Nas condições estudadas, a reação de aminação redutiva foi feita de forma direta, ou seja, gerando a imina no meio e a reduzindo à amina. Os métodos de redução estudados são descritos na Tabela 9.

Inicialmente, optou-se por usar NaBH₄ como agente redutor para a reação – Tabela 9, Entrada 1. Por intermédio de RMN ¹H, foi possível constatar a formação do produto de interesse **12a** em uma proporção de 36:19:45 para a quinazolinona inicial **28** e o álcool benzílico **32**, o qual foi produzido como subproduto de redução direta do aldeído livre no meio. Quando se trocou o método de tratamento de extração para apenas evaporação, o resultado foi uma mistura complexa de produtos (Entrada 2). Já ao se utilizar MgSO₄ como agente secante para favorecer a formação da imina, o resultado novamente foi uma mistura complexa de produtos (Entrada 3).

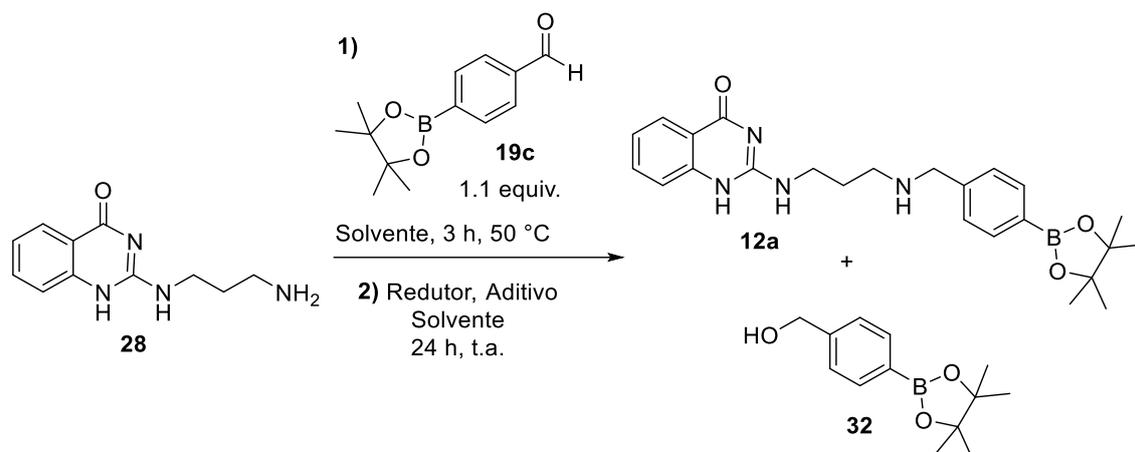
Com a intenção de favorecer a redução da imina ante a do aldeído, utilizou-se NaBH(OAc)₃, que é um agente redutor mais fraco comparativamente ao NaBH₄, porém mais seletivo para o íon imínio – Entradas 4-6. Dentre os solventes avaliados, o único compatível com a reação foi o metanol, levando à formação do produto de interesse em uma razão de 52:41:27 – Entrada 5.⁵⁴ Utilizando peneira molecular de 3 Å e metanol seco para favorecer a formação da imina, observou-se a formação de uma mistura complexa – Entrada 7.

Utilizando metóxido de sódio e ácido acético como aditivos, conforme a metodologia de Jarvest et al., observou-se a formação do produto de interesse, contudo com sinais duplicados no espectro de RMN, por conta da possível formação de adutos de Lewis entre o íon metóxido e o éster borônico.⁴⁴ Como consequência, não foi possível atribuir uma proporção entre os materiais de partida e o produto desejado (Entrada 8).

⁴⁴ *J. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1959.

⁵⁴ *ACS Infect. Dis.* **2017**, *10*, 718.

Tabela 9. Otimização da reação de aminação redutiva.



Entada	Redutor (Equiv.)	Aditivo (Quantidade)	Solvente	Razão 28:12a:32
1 ^a	NaBH ₄ (1,5)	-	MeOH	19:36:45
2 ^b	NaBH ₄ (1,5)	-	MeOH	nd
3 ^a	NaBH ₄ (1,5)	MgSO ₄ (1,5 equiv.)	MeOH	nd
4 ^a	NaBH(OAc) ₃ (1,5)	-	MeCN	nd
5 ^a	NaBH(OAc) ₃ (1,5)	-	MeOH	52:21:27
6 ^a	NaBH(OAc) ₃ (1,5)	-	THF	nd
7 ^a	NaBH(OAc) ₃ (1,5)	3 Å MS (10% m/v)	MeOH	nd
8 ^a	NaBH(OAc) ₃ (1,5)	MeONa (0,5 equiv.) AcOH (1,0 equiv.)	MeOH	d
9 ^a	HCOOH (2,0)	BF ₃ .Et ₂ O (1 mol%)	MeCN	nd

Razão estipulada pela proporção dos sinais metilênicos do produto de aminação redutiva (**12a**), subproduto de redução do aldeído (**32**) e do material de partida (**28**) no espectro de RMN ¹H. Tratamento após reação: (a) extração com AcOEt/NaCl_(aq.); (b) rotaevaporação; (c) os reagentes e aditivos foram adicionados simultaneamente, em um tubo selado, e mantidos sob aquecimento a 85 °C por 5 h; (d) razão não definida devido à duplicidade de sinais ocasionada pela formação de adutos de Lewis entre o éster borônico e os íons metóxido (nd) não determinado.

Para explicar a baixa seletividade observada utilizando-se NaBH(OAc)₃ como agente redutor, propõe-se que ocorra ativação da carbonila do aldeído por meio de ligações de hidrogênio com a quinazolinona (Figura 38). Como consequência, o complexo formado entre o aldeído e a quinazolinona passa a ter reatividade similar ao íon imínio (formado pela condensação do aldeído e a amina primária da quinazolinona) diante da redução com NaBH(OAc)₃.

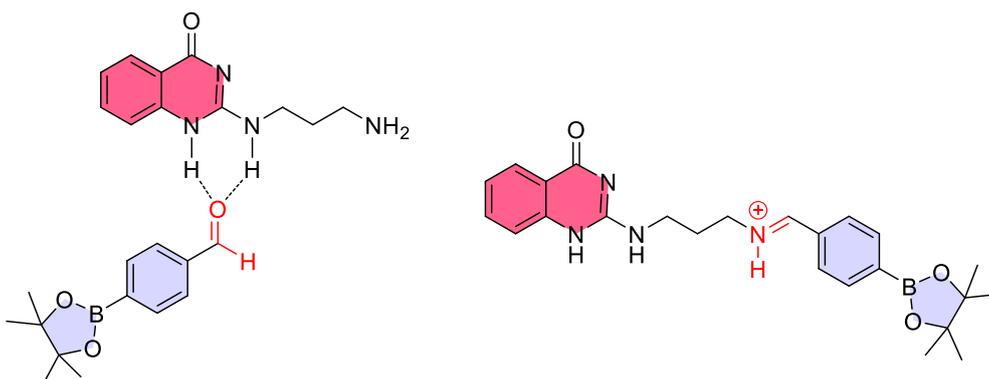


Figura 38. Proposta de complexo de ativação entre a quinazolinona e o aldeído, comparando-se com a imina formada no meio reacional.

A última metodologia testada foi a do trabalho de Luo *et al.*, que utilizam ácido fórmico como agente redutor e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como aditivo ácido para favorecer o equilíbrio na formação da imina na etapa inicial da reação.⁹⁰ No trabalho dos autores, foi descrito que, na presença $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, o equilíbrio é deslocado em 94% no sentido da imina, mas apenas em 27% quando na ausência do aditivo. Embora a metodologia estudada por Luo *et al.* tenha tolerado a função éster borônico, na reação feita se formou uma mistura complexa (Entrada 9).

A resolução dos espectros das misturas obtidas nas reações anteriores deu-se com auxílio de técnicas bidimensionais (Figura 39). O espectro de HSQC ^1H - ^{13}C informa os carbonos diretamente ligados aos hidrogênios benzílicos. Posteriormente, no mapa de contorno de HMBC ^1H - ^{13}C confirmou-se o produto **12a** por meio da correlação ^3J entre os ^1H benzílicos e o CH_2 da cadeia propílica.

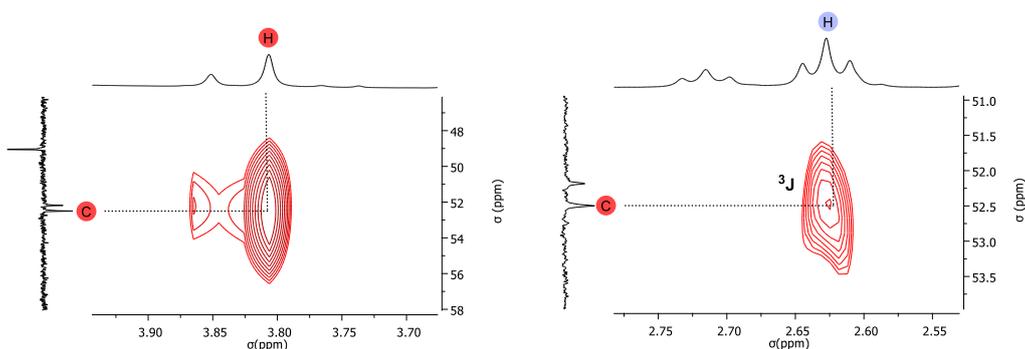


Figura 39. Mapas de contorno dos espectros de (a) HSQC ^1H - ^{13}C e (b) HMBC ^1H - ^{13}C de **12a**.

⁹⁰ *Green Chem.* **2021**, 23, 5205.

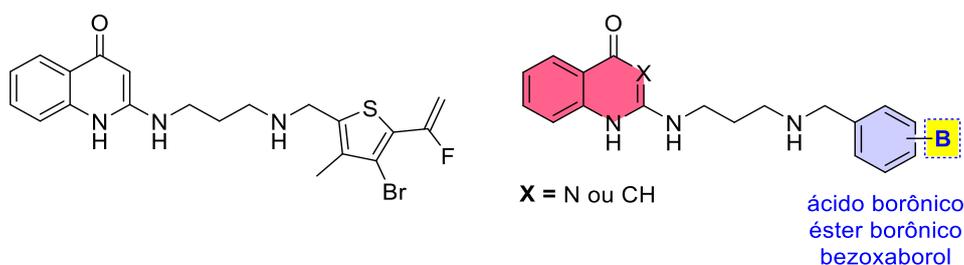
Apesar de comprovada a formação do produto de aminação reductiva **12a**, a sua purificação não foi exitosa por conta das características físico-químicas serem incompatíveis com as técnicas disponíveis em laboratório. A seguir, são discutidas as tentativas de purificação do composto **12a**.

Inicialmente, tentou-se realizar a purificação de **12a** por lavagem com diferentes solventes, contudo a semelhança de solubilidade com o material de partida **12a** impossibilitou essa estratégia, assim como recristalizações. Extrações ácido-base também não foram frutíferas em virtude do caráter anfótero do produto, que permanecia misturado ao material de partida. As purificações por cromatografia utilizando sílica ou alumina neutra, variando a mistura de eluentes, também não resultaram na separação do material de partida e do produto – ambos permaneceram aderidos às fases estacionárias. Utilizando a estratégia de Hitosugi *et al.*, na qual houve impregnação de sílica com ácido bórico para purificação de organoborados, também não resultou em uma separação do material de partida e do produto de interesse.⁹¹

⁹¹ *Chem Lett.* **2012**, *41*, 972.

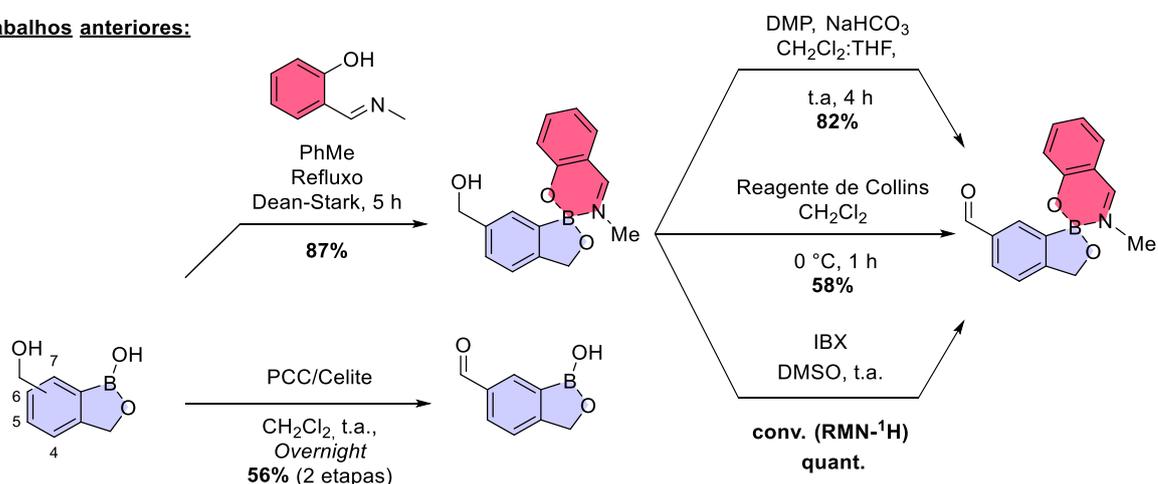
1.4.6 Conclusões

Neste capítulo do trabalho, foram sintetizados aldeídos contendo diferentes funções organoboradas (éster e ácido borônico) e o núcleo benzoxaborol, que foram utilizados nos estudos da síntese de análogos do antibiótico bederocina (REP8839).

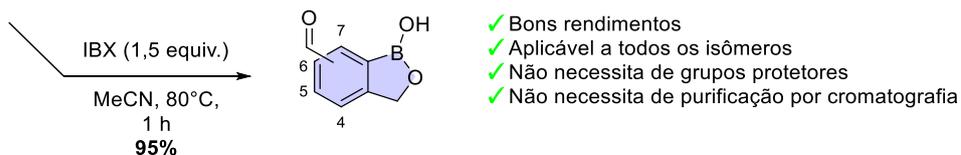


A metodologia de oxidação com IBX para a síntese dos aldeídos contendo o núcleo benzoxaborol é inédita para essa classe de moléculas. No contexto das metodologias de obtenção de formil-benzoxaboróis, até então descritas, a que foi relatada neste trabalho se provou superior, por conta dos seus melhores rendimentos, tolerância a demais isômeros, simplicidade e por não necessitar de purificação por cromatografia em coluna e de grupos protetores para o boro.

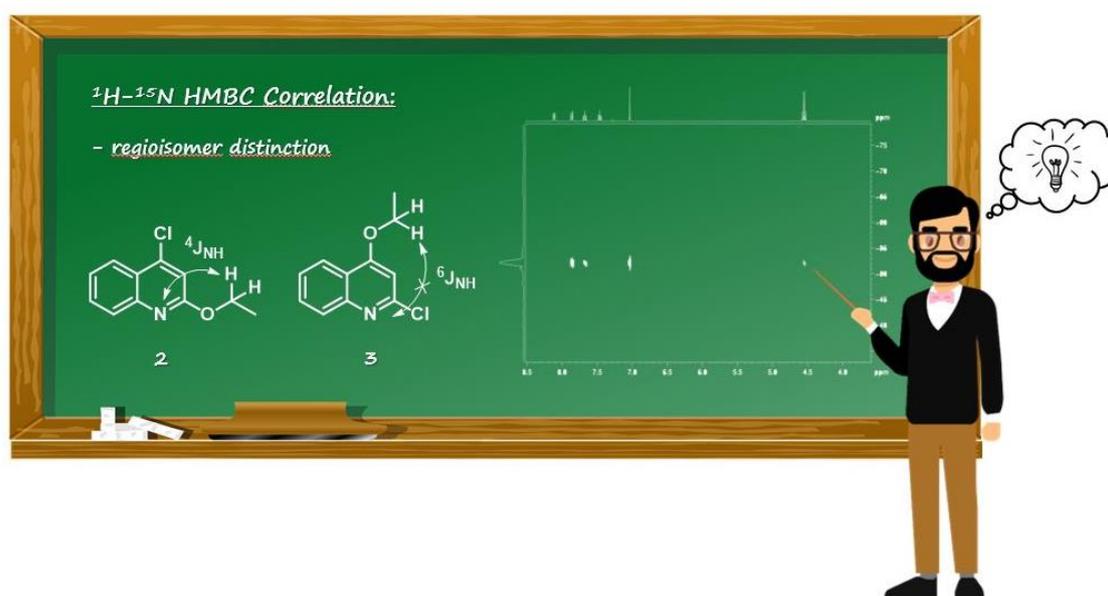
Trabalhos anteriores:



Trabalho atual:



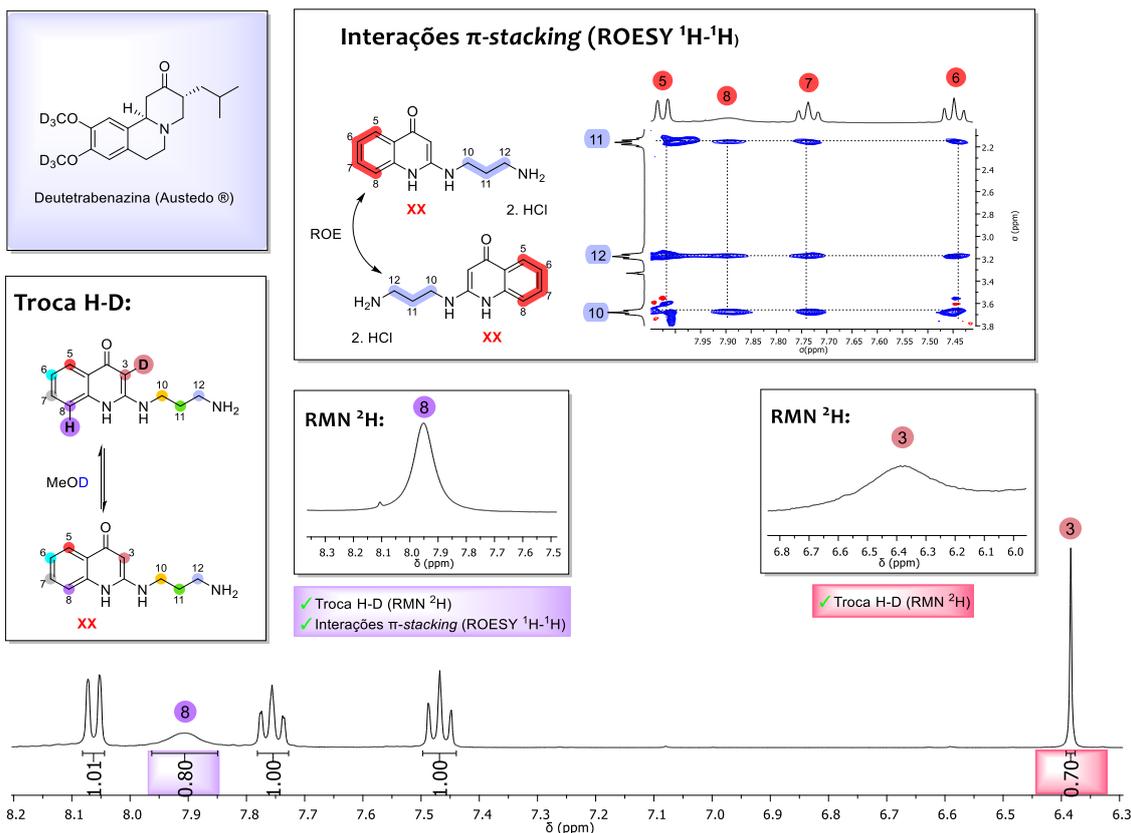
Durante a realização do trabalho, constataram-se poucos estudos sobre a obtenção do núcleo 2-aminopropil-quinolona, com ênfase em seu intermediário sintético 4-etóxi-2-cloro-quinolona **22b** (2 na figura abaixo) e na sua distinção espectroscópica de seu regioisômero **22a**. Neste trabalho, estudaram-se diferentes condições reacionais para favorecer a síntese regioseletiva do isômero de interesse **22b** (3 na figura abaixo). Por intermédio de técnicas bidimensionais, como HMBC ^1H - ^{15}N , foi possível obter correlações a longa distância, que permitem atribuir os espectros aos respectivos isômeros de forma inequívoca.



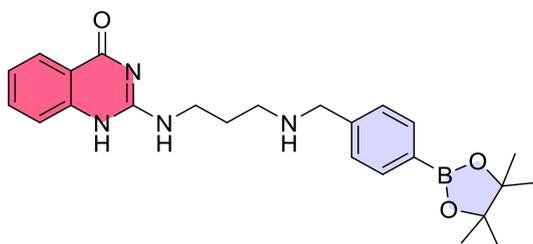
Outra constatação interessante realizada ao longo da primeira parte deste trabalho foram as anomalias nos espectros de RMN ^1H do núcleo 2-aminopropil-quinolona, que, posteriormente, provou-se estarem relacionadas com interações do tipo π -stacking e com trocas H-D nas posições 3 e 8 dos anéis. Acredita-se que esse tipo de conhecimento de padrão de deuteração em moléculas poderá colaborar com a pesquisa e popularização de novos fármacos contendo deutério, ramo que está em ascensão desde a aprovação da deutetrabenazina (Austedo®) em 2017 pela FDA para a doença de Huntington e discinesia tardia. Esses resultados em conjunto aos descritos no parágrafo acima foram publicados na revista *Magnetic Resonance in Chemistry*.⁶²

⁶² *Magn. Res. Chem.* **2020**, 58, 295.

⁶³ *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 5276



A obtenção de um derivado da bederocina (REP8839) contendo a função éster borônico foi observada por diferentes técnicas de RMN, embora se tenha falhado em sua purificação. Atribuiu-se a falha às características físico-químicas antagônicas entre o núcleo quinazolinona (que possui um caráter tipicamente básico) e o éster borônico (um ácido de Lewis), que impossibilitaram a utilização das técnicas de purificação executáveis na infraestrutura do laboratório – extrações, precipitações/cristalizações e cromatografia em fase normal (sílica, sílica modificada com H₃BO₃ e alumina).



Capítulo 2:
Síntese de Análogos Borilados ao Resveratrol

CAPÍTULO 2:

SÍNTESE DE ANÁLOGOS BORILADOS AO RESVERATROL

2.1 Introdução e Revisão Bibliográfica

O resveratrol é um polifenol de origem natural encontrado na casca e na semente de uvas vermelhas ou pretas – por isso é presente no vinho. Além disso, amoras, mirtilo, cramberry e amendoim possuem o composto. Ele foi isolado da natureza pela primeira vez em 1939 da planta *Veratrum grandiflorum*.⁹²

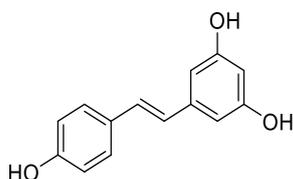


Figura 40. Estrutura química do resveratrol.

Quase 60 anos após sua descoberta, o resveratrol ganhou atenção da comunidade científica com a publicação de um artigo descrevendo sua atividade pleiotrópica relacionada à prevenção do câncer e outras doenças.⁹³ Desde então as publicações a seu respeito cresceram exponencialmente, havendo milhares de trabalhos ligados a esse composto (Figura 41). Hoje são numerosos os produtos contendo resveratrol vendidos com a premissa de prolongamento da vida, bem como uma variedade de outros benefícios para a saúde, com ênfase na sua capacidade anticâncer e antioxidante. O resveratrol, além disso, possui propriedades anti-inflamatórias, antidiabéticas, neuroprotetoras, entre outras.⁹⁴

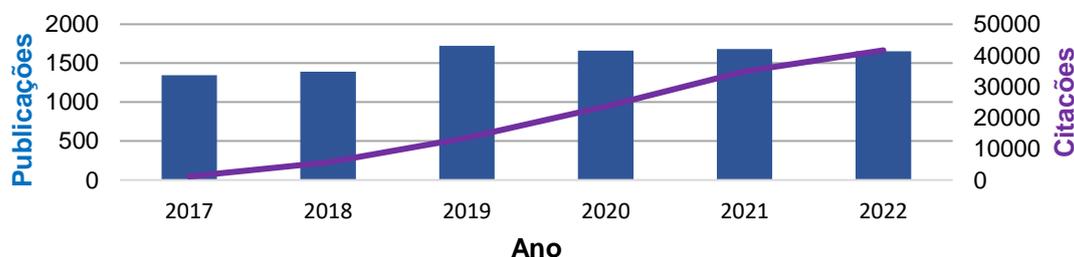


Figura 41. Gráfico de citações/publicações adaptado do Web Of Science.

⁹² *J. Chem. Soc. Jpn.* **1939**, 60, 1090.

⁹³ *Science* **1997**, 275, 218.

⁹⁴ (a) *Biomed. & Pharmacother.* **2021**, 143, 112164. (b) *NPJ Precis. Oncol.* **2017**, 1, 35.

Mesmo com diversas propriedades terapêuticas positivas, o resveratrol apresenta uma baixa biodisponibilidade, sendo rapidamente metabolizado pelo fígado e excretado pela urina, assim limitando suas aplicações. O resveratrol, analogamente a vários fenóis, sofre metabolismo de fase II nos hepatócitos pelas enzimas UGT (UDP-glucoroniltransferase) e SULT (sulfoniltransferase), formando adutos com ácido glucorônico e sulfatos (Figura 42).⁹⁵

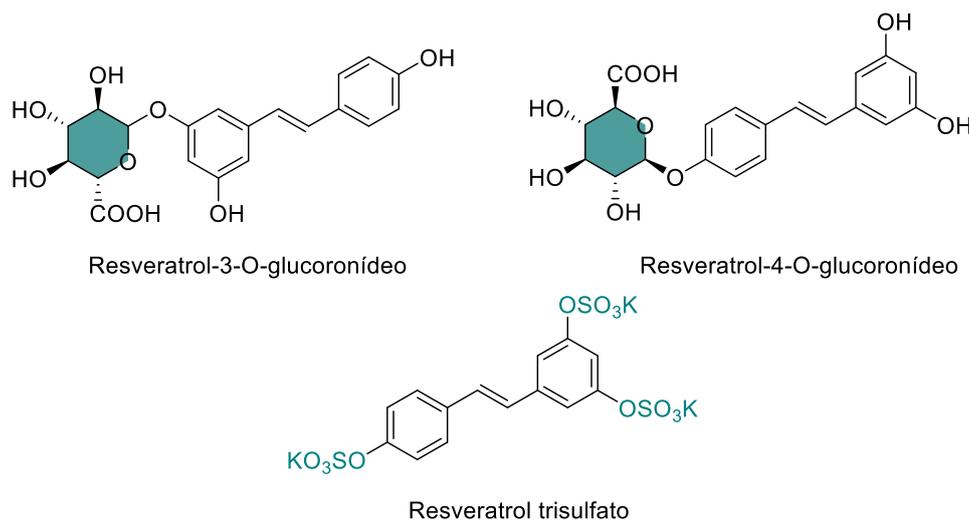


Figura 42. Principais metabólitos do resveratrol.

A fama do resveratrol levou ao estudo da síntese e aplicação de extensas séries de análogos estruturais seus, objetivando a obtenção de estruturas com maior viabilidade de aplicação terapêutica. Nesse contexto, destacam-se dois compostos: o DMU-212, pela sua excelente atividade anticâncer, superior a seu predecessor; e o Tapinarof, um creme para o tratamento de psoríase aprovado em 2022 pela FDA (Figura 43).⁹⁶⁻⁹⁷

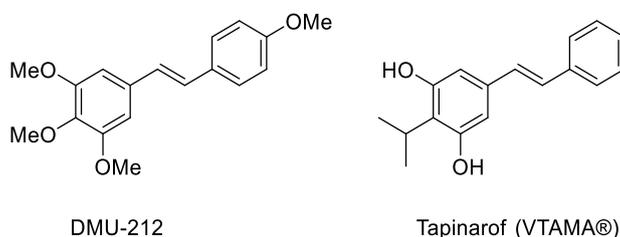


Figura 43. Estruturas do DMU-212 e Tapinarof (VTAMA®).

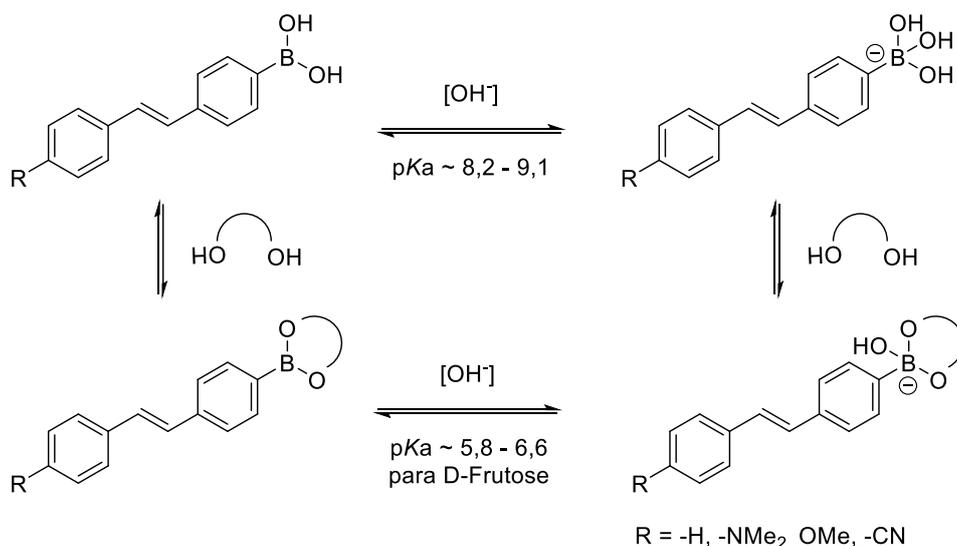
⁹⁵ *Pharmacogn J.* **2020**, *12*, 1779.

⁹⁶ (a) *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2008**, *63*, 27. (b) *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2586.

⁹⁷ (a) *J. Am. Acad. Dermatol.* **2021**, *84*, 1059. (b) *Dermatologic Therapy.* **2022**, *35*, e15931.

Dentre as séries de análogos ao resveratrol descritas na literatura, são poucos os exemplos que contêm funções organoboradas incorporadas. A seguir são descritas a obtenção e aplicação desses compostos.

Os primeiros exemplos de análogos ao resveratrol contendo boro foram descritos por Lakowicz *et al.* como sensores de açúcares, como glicose, frutose e galactose.⁹⁸ Na presença dos açúcares é observado no espectro de absorção no UV-Vis um deslocamento hipsocrômico de 50 nm paralelo a um aumento da intensidade do sinal para os análogos metóxi e dimetil-amino *p*-substituídos. Em contraste com o exemplo anterior, no caso do análogo *p*-ciano-substituído, foi observado um deslocamento batocrômico de 35 nm paralelo a uma diminuição da intensidade do sinal. Os autores atribuem esse comportamento a uma troca do estado neutro para o estado aniônico do boro, na presença de açúcares, que formam adutos de Lewis com os análogos do resveratrol (Esquema 48). Esse perfil de comportamento no espectro de absorção de UV-Vis também é visto em meio básico e é justificado pela troca de hibridização do boro.⁶⁵



Esquema 48. Aplicação de análogos ao resveratrol como sensores de açúcares.

A síntese dos compostos é realizada por meio da reação de Wittig entre benzaldeídos *p*-substituídos e derivados *p*-substituídos do brometo de trifenilfosfônio contendo a função ácido borônico. Os autores não informam as condições da reação, nem seus rendimentos e métodos de purificação.

⁹⁸ *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 6834.

A primeira publicação relatando uma aplicação terapêutica de um análogo ao resveratrol contendo boro foi de Yang *et al.* em 2011, em que os autores estudam a inibição de lipogênese por ésteres pinacol-borônicos. Nos ensaios de inibição foram utilizados a mistura de diastereoisômeros *E:Z* dos compostos que foram sintetizados (Figura 44). Na série estudada, destacou-se o composto BF102 por apresentar efeito inibitório na expressão de genes lipogênicos em células hepáticas de ratos. Além disso, o BF102 inibe a biossíntese do colesterol nos hepatócitos por meio da supressão dos genes HMG-CoA. Os autores também não observaram nenhum efeito tóxico significativo em ratos.⁹⁹

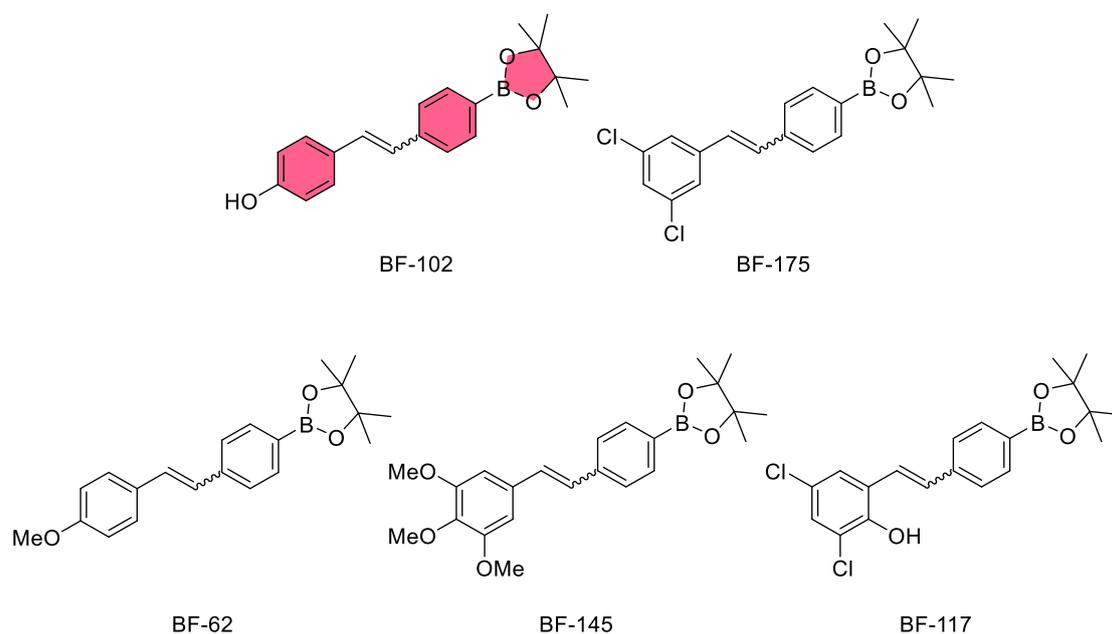
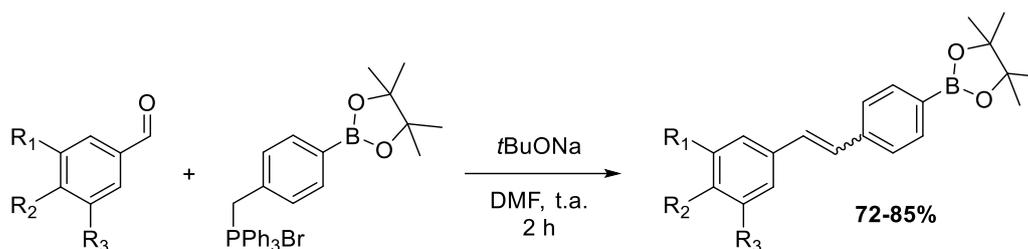


Figura 44. Inibidores de lipogênese análogos ao resveratrol contendo a função éster borônico.

A síntese dos compostos é realizada por meio da reação de Wittig entre benzaldeídos substituídos e o derivado *p*-substituído do brometo de trifenilfosfônio contendo a função éster borônico (Esquema 49). Os adutos de Wittig foram obtidos com rendimentos de 72-82%, contudo, sem informar a seletividade entre os diastereoisômeros *E:Z*. No caso do composto BF102, no *Support Information*, é informada a obtenção do isômero *E* com rendimento de 29% e razão *E:Z* >99:1, após separação por cromatografia em coluna.

⁹⁹ *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 5638.



Esquema 49. Síntese de análogos ao resveratrol contendo éster borônico.

Na pesquisa em terapias para o câncer, Brown *et al.* relatam a síntese de análogos ao resveratrol contendo ácido borônico e sua aplicação na inibição do crescimento de células de câncer de mama da linhagem MCF-7 (Figura 45). Os autores observaram que o análogo *trans*-4 possui atividade aproximadamente 4 vezes maior que o *cis*-4, e 2,5 vezes que o próprio resveratrol. Além disso, o mecanismo de inibição do crescimento das células do composto *trans*-4 se difere do resveratrol, já que o primeiro interfere na fase G₁ do ciclo celular, enquanto o último na fase S.¹⁰⁰

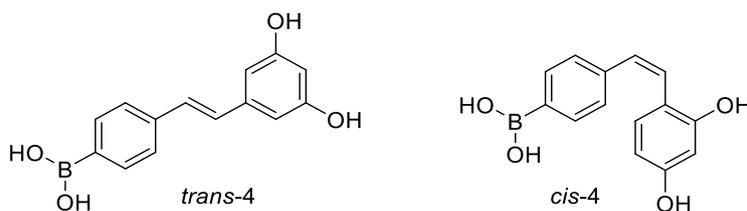
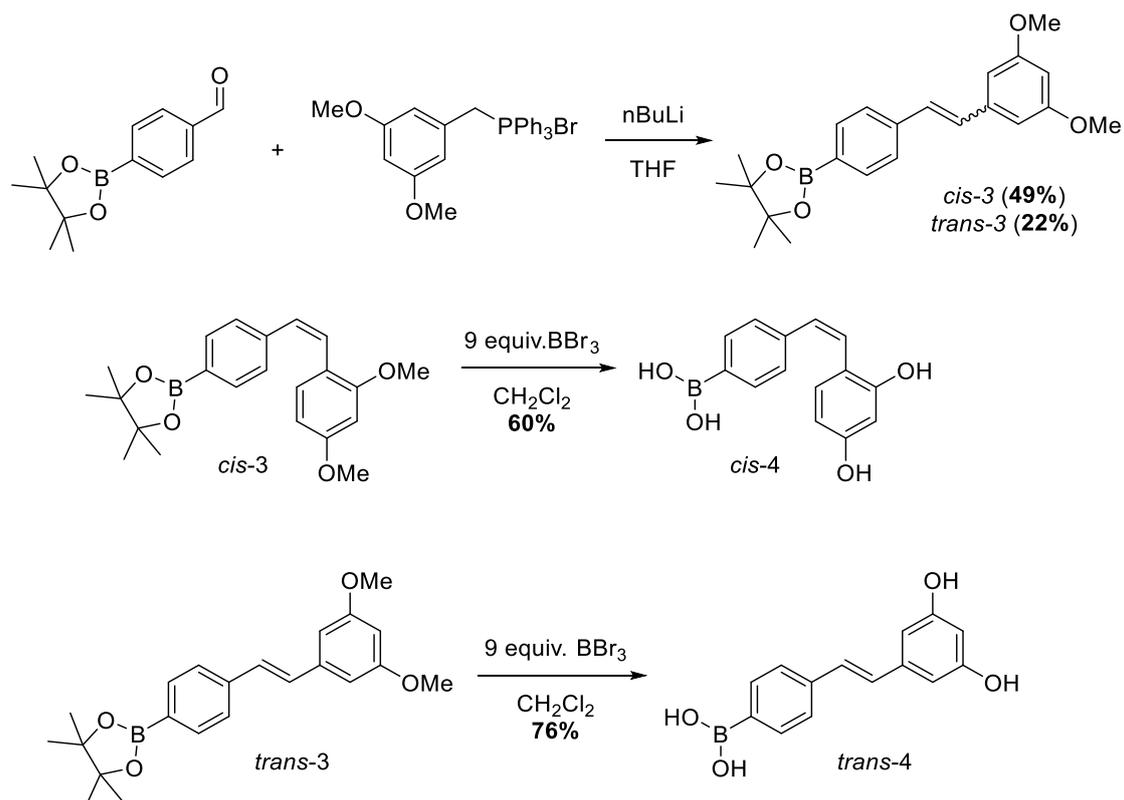


Figura 45. Inibidores de crescimento de células de câncer de mama análogos ao resveratrol contendo a função ácido borônico.

A síntese dos compostos *trans*-4 e *cis*-4 é realizada por meio da reação de Wittig com o aldeído *p*-substituído com éster pinacol-borônico e o brometo de trifetilfosfônio 3,5-dimetóxi-substituído (Esquema 50). A mistura de diastereoisômeros é separada por cromatografia em coluna, e os autores obtêm 49% de rendimento para o isômero *Z* e 22% para o *E*. Na etapa seguinte é realizada a desmetilação dos éteres com BBr₃, e sequencialmente o meio ácido hidrolisa o éster borônico, formando o ácido borônico. Os produtos *cis*-4 e *trans*-4 são obtidos com rendimentos de 60 e 76%, respectivamente.

¹⁰⁰ *Cancer Biol. Ther.* **2012**, 13, 925.



Esquema 50. Síntese dos análogos ao resveratrol contendo ácido borônico.

O *trans*-4 e seus análogos também foram estudados como ligantes da transtirretina humana, inibindo sua agregação, evitando a formação de fibrilas que causam amiloidoses. Na publicação, Raines *et al.*, propõem que a interação com a transtirretina seja de forma covalente, por intermédio da formação de um aduto entre a serina-117 da proteína e a porção do ácido borônico.¹⁰¹

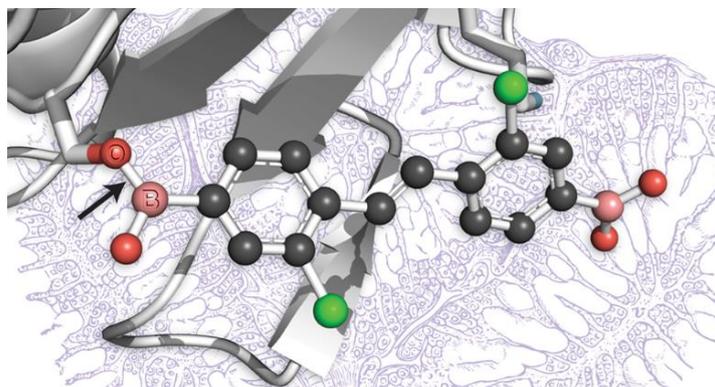
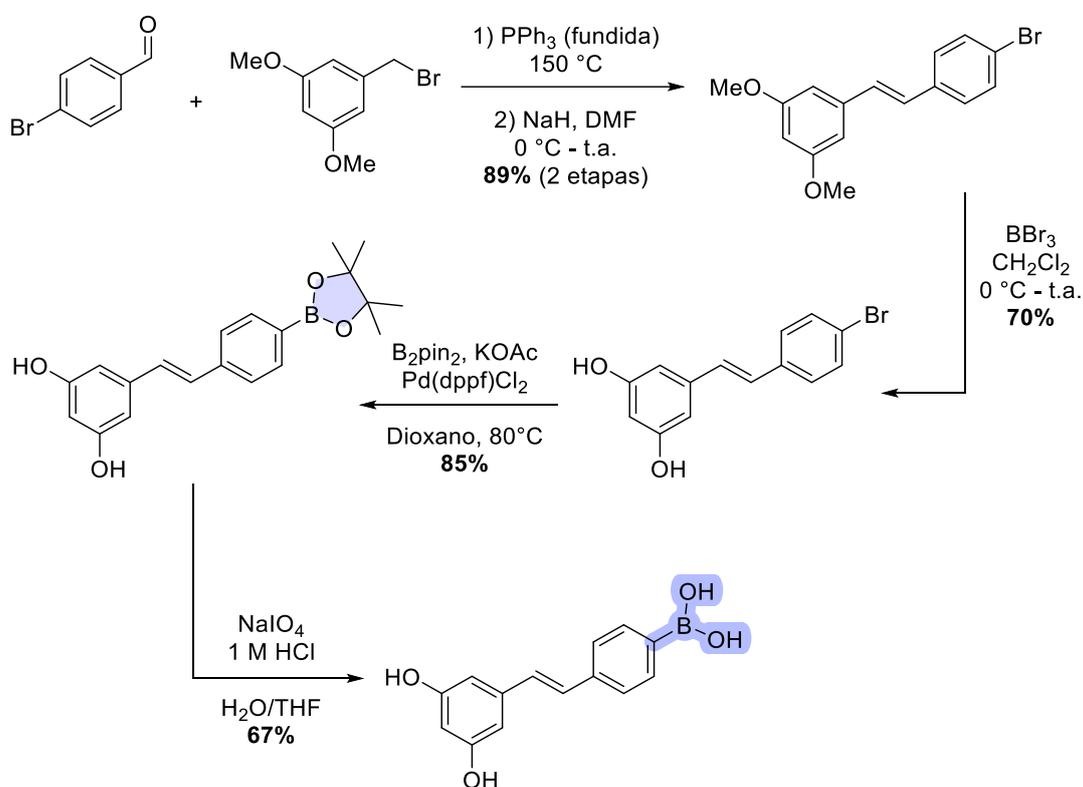


Figura 46. Ligante da transtirretina humana análogo ao resveratrol contendo a função ácido borônico. Fonte: Raines *et al.*¹⁰¹

¹⁰¹ *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 7820.

No trabalho de Raines *et al.*, a síntese dos ligantes organoborados difere-se dos trabalhos anteriores, pois nesse caso o boro é inserido após a reação de Wittig (Esquema 51).¹⁰¹ A primeira etapa da estratégia sintética dos autores é a reação de Wittig entre o *p*-bromo-benzaldeído e o sal de fosfônio gerado *in situ* a partir do respectivo haleto benzílico e da trifenilfosfina, obtendo-se o aduto de Wittig com 89% de rendimento. Posteriormente, é realizada a demetilação do éter com BBr₃, e o fenol é obtido com 70% de rendimento. O boro é inserido por meio da borilação de Miyaura catalisada por Pd(dppf)Cl₂, levando à formação do éster borônico com 85% de rendimento. A última etapa é a obtenção do ácido borônico por meio da clivagem oxidativa do éster borônico com NaIO₄, em que os autores o obtêm com 76% de rendimento.

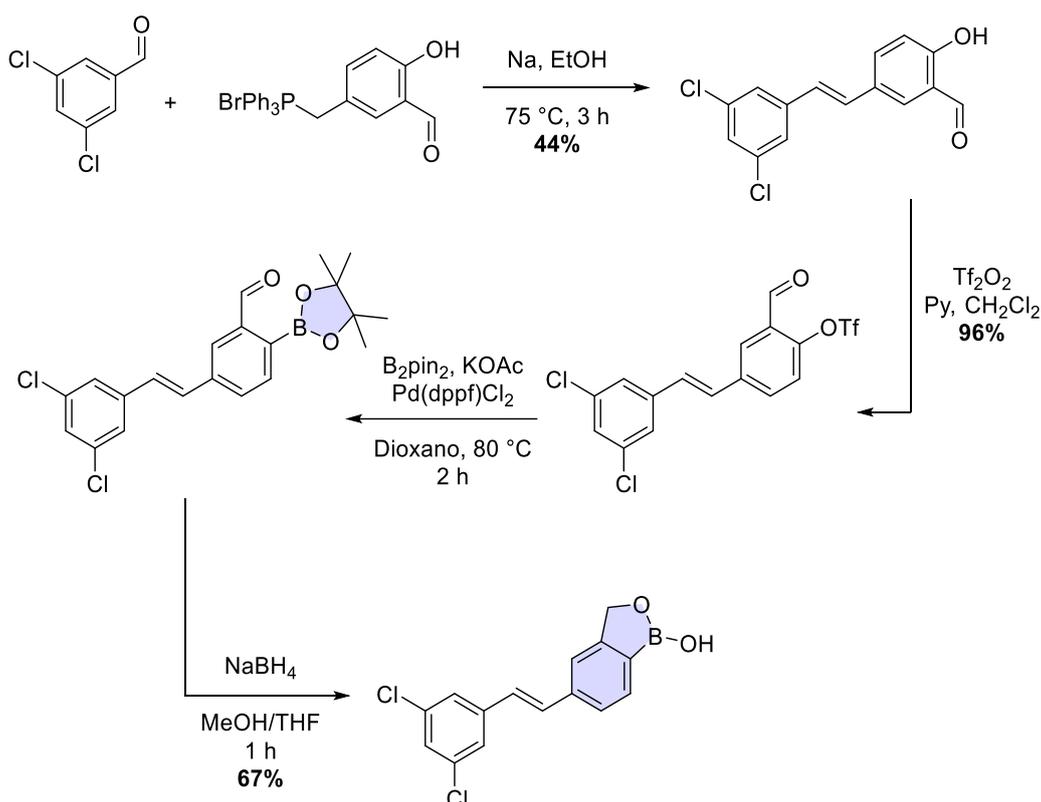


Esquema 51. Síntese dos análogos ao resveratrol contendo ácido borônico por meio da metodologia de Raines *et al.*

Destaca-se que os autores não informam a razão diastereoisomérica que obtiveram após a reação de Wittig na primeira etapa. Esse tipo de reação geralmente não leva à formação exclusiva de um isômero.

¹⁰¹ *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 7820.

Dentre os análogos organoborados do resveratrol, há uma patente depositada em 2020 por Li *et al.*, que descreve a aplicação de derivados que possuem o núcleo benzoxaborol como agentes anticâncer.¹⁰² A estratégia sintética utilizada pelos autores, assim como a de Raines *et al.*, envolve a inserção do boro após a reação de Wittig, para posteriormente formar o anel oxaborólico (Esquema 52). A primeira etapa da rota sintética é a reação de Wittig, utilizando EtONa gerada *in situ* como base, de forma a se obter o aduto de Wittig com 44% de rendimento. As próximas etapas são a obtenção do triflato a partir do ácido tríflico, seguida da borilação de Miyaura catalisada por Pd(dppf)Cl₂, de forma a se obter o éster borônico, que é utilizado para formação do benzoxaborol por meio da redução do grupo *orto*-formil com NaBH₄, seguida de hidrólise em meio ácido com HCl, obtendo-se o produto final com 67% de rendimento.

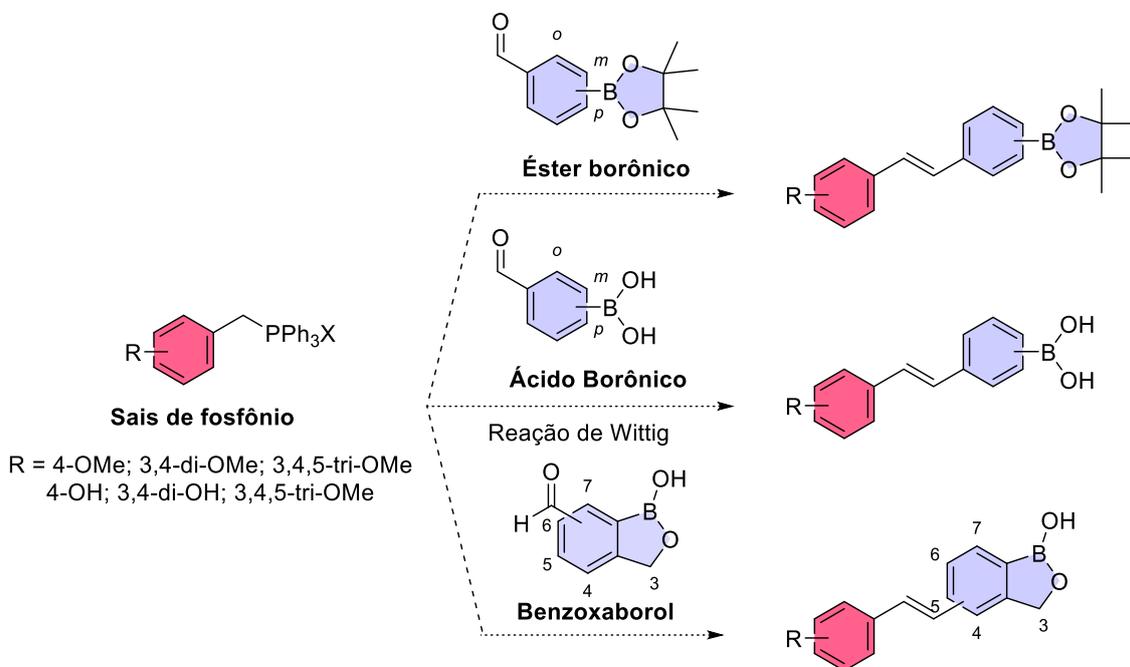


Esquema 52. Síntese dos análogos ao resveratrol contendo o benzoxaborol.

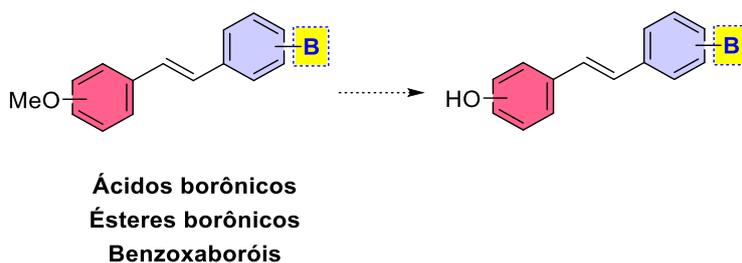
¹⁰² WO2021207352A1.

2.2 Objetivos

- Síntese via reação de Wittig ou Horner–Wadsworth–Emmons (HWE) de análogos organoborados ao resveratrol que contenham o benzoxaborol ou as funções ácido ou éster borônico:



- Conciliar a síntese dos análogos ao resveratrol com alguns dos princípios da Química Verde.
- Realizar a desmetilação de compostos selecionados:



- Avaliação de possíveis aplicações terapêuticas como atividade antioxidante e interação com DNA e Albumina do Soro Humano (HSA).

2.3 Racionalização *in silico* das estruturas propostas

Assim como no início do Capítulo 1, os compostos abordados neste capítulo foram analisados perante os diferentes filtros de seleção de candidatos a fármacos. O objetivo novamente foi identificar compostos com maior probabilidade de apresentar uma boa absorção gastrointestinal e biodisponibilidade oral, tornando-os possivelmente mais adequados a etapas mais avançadas no desenvolvimento de potenciais fármacos. Mais uma vez, foi utilizado o software SwissADME para realizar as simulações.⁶⁰

Abaixo, são descritos os compostos utilizados como modelos para essa análise (Figura 47). As Tabelas 10 e 11 resumem os parâmetros físico-químicos simulados para esses compostos.

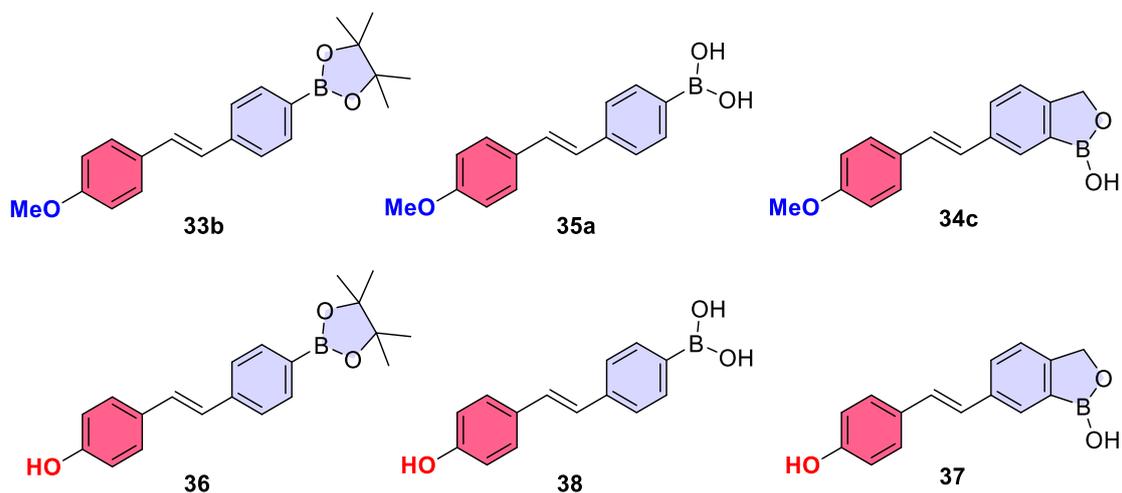


Figura 47. Compostos selecionados para discussão.

Nas tabelas, observa-se que as três classes de compostos contendo as funções ácido borônico, éster borônico, e o benzoxaborol, incluindo-se as versões metoxilada e não metoxilada, estão na faixa de valores estipulada pelos filtros de seleção utilizados. Logo, infere-se que os compostos planejados estão em uma zona de propriedades físico-químicas que possuem uma maior probabilidade de possuírem boa biodisponibilidade oral, assim aumentando as chances de seguirem em etapas mais avançadas no processo de desenvolvimento de um fármaco.

⁶⁰ *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 42717.

Tabela 10. Propriedades físico-químicas simuladas pelo *SwissAMDE* para os compostos **33b**, **35a** e **34c**.

Regras	Parâmetros	Faixa de Valores da Regra	Faixa de Valores simulada para 33	Faixa de Valores simulada para 35	Faixa de Valores Simulada para 34
Lipinski	\bar{M} (D)	≤ 500	336,23	254,09	266,10
	Log P	-0,5 – 5,0	5,15	3,07	3,18
	Nº doadores de Lig. H	≤ 5	0	2	1
	N de receptores de Lig. H	≤ 10	3	3	3
Ghose	\bar{M} (D)	160 – 480	336,23	254,09	266,10
	Log P	- 0,4 – 5,6	5,15	3,07	3,18
	Refratividade molar	40 – 130	104,78	78,13	80,90
	Nº de átomos	20 – 70	50	34	35
Veber	TPSA (Å ²)	≤ 140	27,69	49,69	38,69
	Nº de Lig. Rotáveis	≤ 10	4	4	3
Egan	Log P	$\leq 5,88$	5,15	3,07	3,18
	TPSA (Å ²)	$\leq 131,6$	27,69	49,69	38,69
Muegge	\bar{M} (D)	200 – 600	336,23	254,09	266,10
	Log P	-2 – 5	5,15	3,07	3,18
	Nº doadores de Lig. H	≤ 5	0	2	1
	Nº de receptores de Lig. H.	≤ 10	3	3	3
	Nº de Lig. rotáveis	≤ 15	4	4	3
	Nº de heteroátomos	> 1	4	4	4
	Nº de anéis	≤ 7	2	2	3

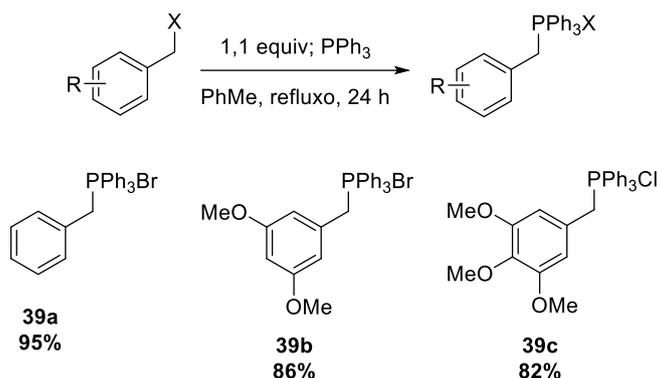
Tabela 11. Propriedades físico-químicas simuladas pelo SwissAMDE para os compostos **36**, **38** e **37**.

Regras	Parâmetros	Faixa de Valores da Regra	Faixa de Valores simulada para 36	Faixa de Valores simulada para 38	Faixa de Valores Simulada para 37
Lipinski	\bar{M} (D)	≤ 500	322,21	240,06	252,07
	Log P	-0,5 – 5,0	4,82	2,74	2,85
	Nº doadores de Lig. H	≤ 5	1	3	2
	N de receptores de Lig. H	≤ 10	3	3	3
Ghose	\bar{M} (D)	160 – 480	322,21	240,06	252,07
	Log P	- 0,4 – 5,6	4,82	2,74	2,85
	Refratividade molar	40 – 130	100,31	73,66	76,44
	Nº de átomos	20 – 70	47	31	
Veber	TPSA (Å ²)	≤ 140	38,69	60,69	49,69
	Nº de Lig. Rotáveis	≤ 10	3	3	2
Egan	Log P	$\leq 5,88$	4,82	2,74	2,85
	TPSA (Å ²)	$\leq 131,6$	38,69	60,69	49,69
Muegge	\bar{M} (D)	200 – 600	322,31	240,06	252,07
	Log P	-2 – 5	4,82	2,74	2,85
	Nº doadores de Lig. H	≤ 5	1	3	2
	Nº de receptores de Lig. H.	≤ 10	3	3	3
	Nº de Lig. rotáveis	≤ 15	3	3	2
	Nº de heteroátomos	> 1	4	4	4
	Nº de anéis	≤ 7	3	2	3

2.4 Resultados e Discussão

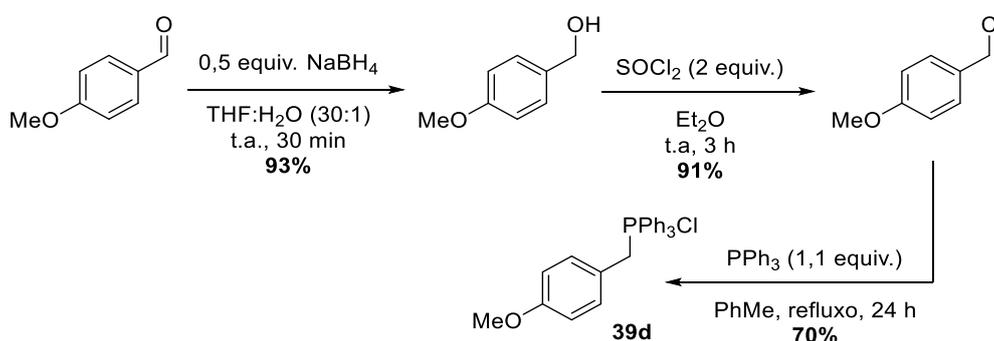
2.4.1 Síntese dos sais de fosfônio e fosfonatos.

A síntese dos sais de fosfônio benzílicos contendo trifenilfosfina seguiu a metodologia usual, reagindo os haletos de benzila em tolueno, sob refluxo, na presença de trifenilfosfina (Esquema 53). Por intermédio dessa metodologia, obtiveram-se os sais de fosfônio **39a-c** com bons rendimentos (82-95%).¹⁰³



Esquema 53. Síntese dos sais de fosfônio.

A rota sintética para obtenção do sal de fosfônio benzílico *p*-metóxi-substituído difere-se da do material de partida inicial utilizado, já que não se possuía seu cloreto benzílico (Esquema 54). Nesse caso, partiu-se do *p*-anisaldeído, reduzindo-o a álcool utilizando NaBH₄ como agente redutor. A rota segue pela cloração do álcool benzílico com SOCl₂, e o haleto formado sofre SN com trifenilfosfina, resultando em **39d** com 70% de rendimento.¹⁰³⁻¹⁰⁵



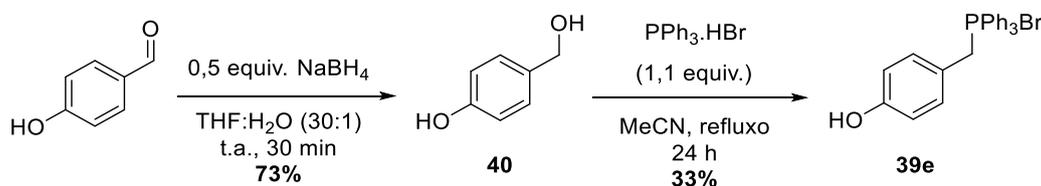
Esquema 54. Rota para obtenção do sal de fosfônio a partir do anisalaldeído.

¹⁰³ *Chem. Commun.* **2019**, 55, 12707.

¹⁰⁴ *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 307.

¹⁰⁵ *Org. Lett.* **2017**, 19, 2050.

Já o sal de fosfônio *p*-hidróxi-substituído foi obtido por meio da redução do *p*-hidróxi-benzaldeído com NaBH₄, seguida de substituição entre o álcool benzílico **40** e o hidrobrometo de trifenilfosfina, obtendo-se o produto **39e** com 33% de rendimento (Esquema 55). O hidrobrometo de trifenilfosfina foi obtido reagindo-se a trifenilfosfina com HBr concentrado.¹⁰⁶



Esquema 55. Síntese do sal de fosfônio *p*-hidróxi-substituído.

A síntese dos sais de fosfônio foi confirmada por meio de RMN ¹H pelo acoplamento ²J entre o ³¹P e os hidrogênios benzílicos que são visualizados na forma de um duplete (Figura 48). A observação dos acoplamentos entre ¹H-³¹P é facilitada pelo número de spin do fósforo (I = 1/2), que facilita a transferência de magnetização entre os núcleos. Ademais, a abundância isotópica do ³¹P, que é de 100%, também colabora para o fenômeno.

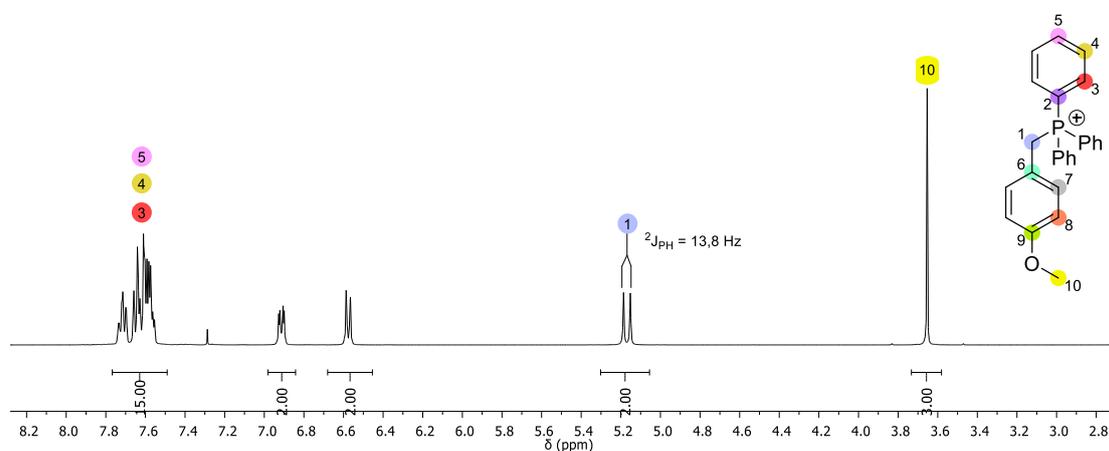


Figura 48. Espectros de RMN ¹H em CDCl₃ de **39d** a 400 MHz.

Observou-se também o acoplamento entre os núcleos de ³¹P e ¹³C na forma de ¹J, ²J, ³J e ⁴J, resultando em diversos dupletos observados no espectro de RMN ¹³C (Figura 49). As intensidades dos acoplamentos são dependentes do caráter s dos carbonos, assim como da distância de ligações entre os núcleos.

¹⁰⁶ *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6303.

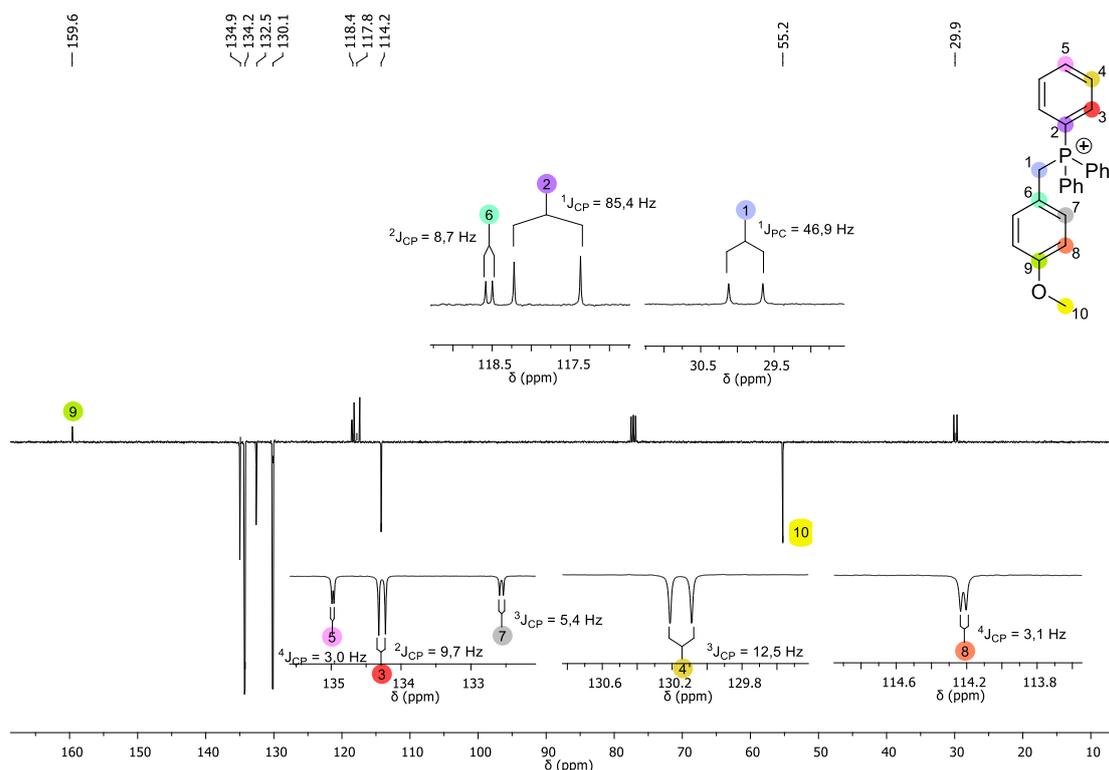
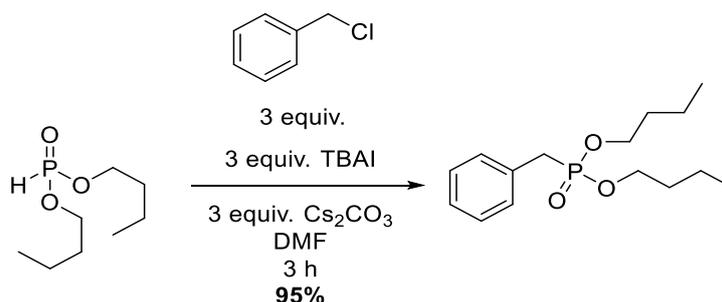


Figura 49. Espectros de RMN ^{13}C -APT em CDCl_3 a 100 MHz de **39d**.

Para avaliação da reação de HWE sintetizou-se um exemplo de fosfonato (Esquema 56). Na síntese partiu-se do fosfonato de dibutila e o reagiu com excesso de cloreto de benzila na presença de TBAI e Cs_2CO_3 em DMF, e obteve-se o produto de interesse com 95% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna.¹⁰⁷



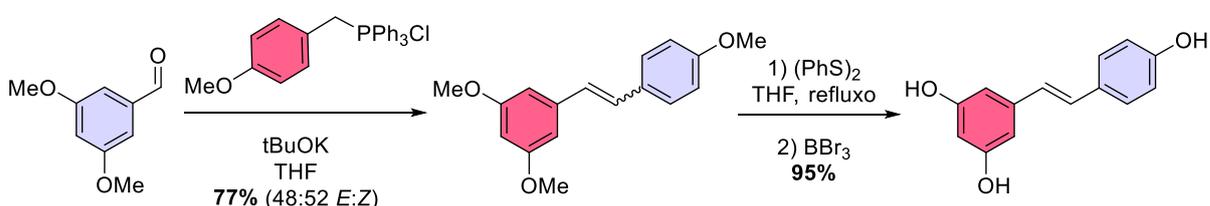
Esquema 56. Síntese do fosfonato de dibutila.

¹⁰⁷ *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8617.

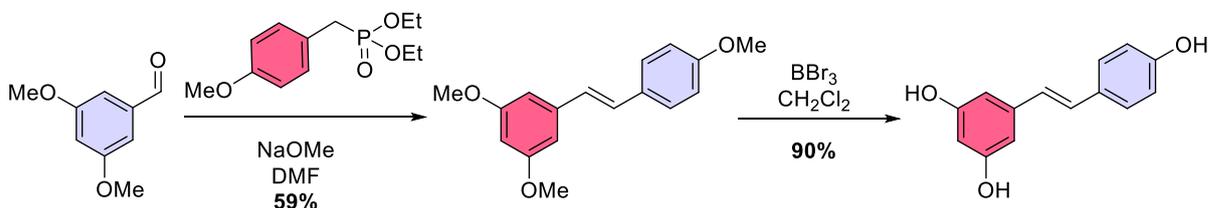
2.4.2 Síntese dos análogos borilados ao resveratrol

A síntese do resveratrol e de seus análogos tem atraído significativa atenção na pesquisa em Síntese Orgânica, devido às suas notáveis propriedades antioxidantes e aos potenciais benefícios para a saúde associados a esses compostos. A etapa-chave na síntese dessas substâncias é a construção da ligação dupla característica dos alcenos. No contexto da síntese do resveratrol e, três dos métodos sintéticos mais frequentemente empregados são as reações de Wittig, Horner-Wadsworth-Emmons e Heck (Esquema 57).¹⁰⁸

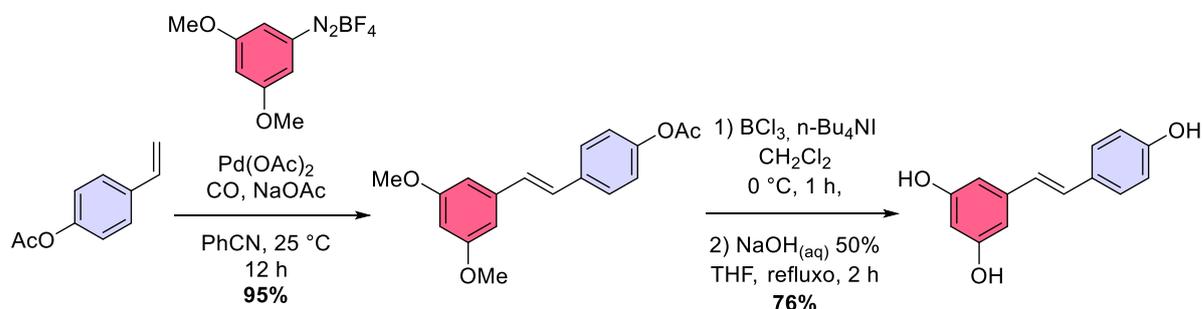
a) Reação de Wittig:



b) Reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE):



c) Reação de Heck:



Esquema 57. Principais estratégias sintéticas de obtenção do resveratrol.

¹⁰⁸ *Mini-Rev. Org, Chem.* 2020, 17, 546.

A reação de Wittig é um método clássico de síntese que converte aldeídos ou cetonas em alcenos usando um reagente de Wittig, como um sal de fosfônio. Para produzir resveratrol, um aldeído aromático reage com o sal de fosfônio, formando um precursor do resveratrol que posteriormente passa por reações adicionais para gerar o composto desejado. No entanto, essa reação não controla bem a estereosseletividade, resultando na formação de ambos os isômeros *E* e *Z*. Além disso, a reação de Wittig tem baixa economia atômica por conta da geração de subprodutos não aproveitados, como óxidos de fosfina.

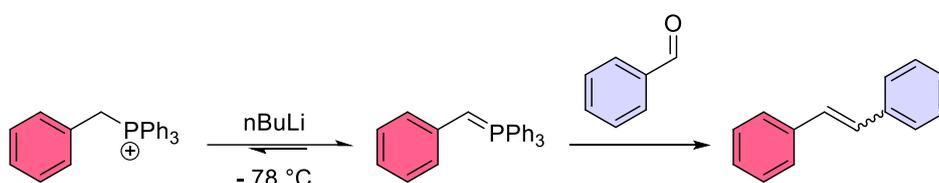
A reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) é outra estratégia amplamente utilizada na síntese de resveratrol. Ela envolve a reação de um aldeído com um reagente de Horner-Wadsworth-Emmons, que contém um grupo fosfonato, resultando na formação do alceno correspondente. Essa reação é conhecida por sua seletividade e capacidade de controlar a estereoquímica do produto, tornando-a valiosa na síntese do resveratrol e seus análogos.

Por fim, a reação de Heck é um método relevante na síntese do resveratrol e seus análogos, permitindo o acoplamento de haleto de arila ou seus análogos, como sais de diazônio, com alcenos insaturados, sob a influência da catálise de paládio. Uma das principais vantagens desse método, semelhante à HWE, é o controle da estereosseletividade da reação, favorecendo a formação do isômero *E*, além de proporcionar altos rendimentos. No entanto, é importante ressaltar que uma desvantagem desse processo está relacionada ao custo dos catalisadores de paládio.

Esses métodos sintéticos destacam-se como estratégias fundamentais na síntese do resveratrol, proporcionando diferentes abordagens para a obtenção eficaz desse importante composto polifenólico. Cada método tem suas vantagens específicas, permitindo aos químicos escolherem a abordagem mais adequada às suas necessidades de pesquisa e aplicações.

No contexto deste trabalho, optou-se por estudar a síntese dos análogos borilados ao resveratrol por meio reações de Wittig e HWE, tendo em vista que a síntese dos aldeídos necessários foi estudada anteriormente. Além disso, a reação de Heck representaria um grande desafio ao controle da seletividade da reação, pois os fragmentos organoborados são suscetíveis a realizarem adição oxidativa e a formarem adutos de Suzuki.

Na reação de Wittig nas condições mais clássicas, utiliza-se *n*-butil-lítio como base para reagir com o sal de fosfônio, resultando na formação de uma ilida de fósforo no meio. Essa ilida de fósforo, então, reage com um aldeído em solventes orgânicos, normalmente THF ou tolueno, para produzir um alceno, conforme é representado no Esquema 58. Outras bases, como *t*BuOK, NaHMDS, NaH, podem ser alternativamente empregadas, variando-se os cátions, para conduzir a reação de Wittig. Vale ressaltar que a formação da ilida de fósforo geralmente ocorre em baixas temperaturas e em solvente seco, o que pode ser atribuído à sua suscetibilidade à protonação.



Esquema 58. Reação de Wittig.

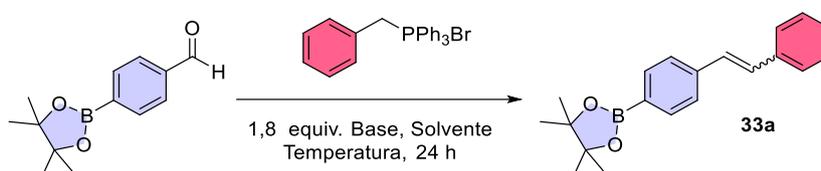
Esses substratos podem apresentar limitações, como solubilidade reduzida, especialmente no caso de benzoxaboróis e ácidos borônicos. Além disso, eles têm a tendência de formar adutos de Lewis ou adutos de substituição com algumas das bases utilizadas. Em situações desfavoráveis, esses substratos podem sofrer protodeborilação, dependendo do pH do meio reacional.

Além do desafio intrínseco de conciliar a reação de Wittig com substratos organoborados, buscou-se realizar as reações em meio aquoso, já que a água é um solvente inócuo e compatível com as espécies organoboradas estudadas. Embora a água possa atuar como fonte prótica para protonação de ilidas de fósforo, existem relatos na literatura de seu uso em reações de Wittig e de HWE envolvendo ilidas de fósforo estabilizadas ou semi-estabilizadas.¹⁰⁹ As reações normalmente são realizadas com o uso de soluções saturadas com sais inorgânicos, sistemas bifásicos com solventes orgânicos ou com surfactantes. Sugere-se que nesses casos a reação de Wittig seja cineticamente favorável perante a protonação das ilidas de fósforo.

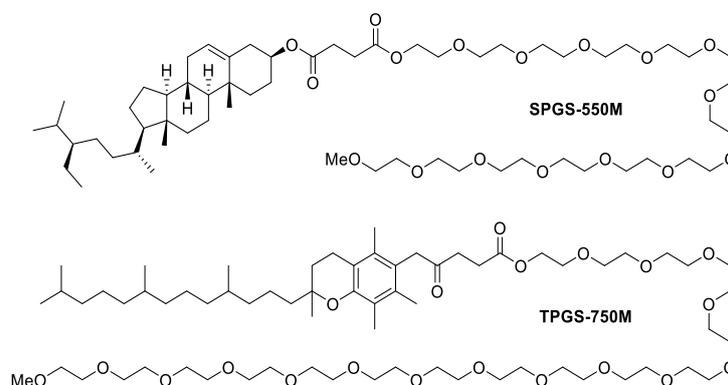
¹⁰⁹ *J. Chem. Res.* **2014**, 38, 453.

Para se encontrar a melhor condição para a reação de Wittig, escolheu-se o éster borônico **19c** como substrato modelo, por conta de sua acessibilidade sintética. Os resultados dos estudos constam na Tabela 12.

Tabela 12. Otimização da reação de Wittig para ésteres borônicos.



Entrada	Base	T (°C)	Solvente	Sel. ^a (E:Z)	Rend. ^b (%)
1 ^c	NaOH	100	CHCl ₃ /H ₂ O (2:1)	36:64	63
2	NaOH	100	H ₂ O/LiCl 1,4 M	33:67	39
3	NaOH	100	H ₂ O	36:64	67
4 ^c	NaOH	100	EtOH	46:56	47
5	NaOH	100	H ₂ O/ SDS 10%	41:59	37
6	NaOH	100	H ₂ O/ SPGS-550M 2%	40:60	57
7	NaOH	100	H₂O/ TPGS-750M 2%	48:52	89
8 ^d	NaOH	100	H ₂ O/ TPGS-750-M 2%	46:54	47
9	NaOH	25	H ₂ O/ TPGS-750-M 2%	53:47	42
10	NaOH	60	H ₂ O/ TPGS-750-M 2%	47:53	45
11	K ₂ CO ₃	100	H ₂ O/ TPGS-750-M 2%	46:54	63
12	Et ₃ N	100	H ₂ O/ TPGS-750-M 2%	46:54	67
13	DIPEA	100	H ₂ O/ TPGS-750-M 2%	42:58	37



- (a) Razão *E:Z* estipulada pela proporção dos sinais das metilas do Bpin no espectro de RMN ¹H.
 (b) Rendimentos isolados após tratamento com ZnCl₂ e purificação por cromatografia em coluna.
 (c) Reação realizada em tubo selado; (d) utilizou-se 1,1 equivalente do sal de fosfônio.

As primeiras condições avaliadas são baseadas nos trabalhos de Ismail *et al.* e Zhang *et al.*, que fazem a reação de Wittig em sistema bifásico $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ e em solução 1,5 M de LiCl em água, respectivamente.¹¹⁰⁻¹¹¹ Por meio dessas metodologias, a mistura de adutos de Wittig **33a** foi obtida em rendimentos de 63% e 39% - Tabela 12, Entradas 1-2. Já a reação feita apenas em água produziu a mistura de isômeros com rendimento de 67%, eliminando a necessidade do uso de CHCl_3 (Entrada 3). Utilizando etanol como um solvente alternativo o rendimento da reação foi de 47% (Entrada 4).

Inspirado no trabalho de Orsini *et al.*, em que se utiliza dodecil-sulfato de sódio (SDS) como surfactante em água em reações de Wittig com ilidas estabilizadas, passou-se a investigar o uso de surfactantes.¹¹² Utilizando o SDS, obtiveram-se os estereoisômeros com rendimento de 37%, com leve favorecimento do isômero Z (Entrada 5).

Após, investigou-se o uso de surfactantes planejados especificamente para reações orgânicas, como o SPGS-550M e TPGS-750M, que são derivados do β -sitoesterol e da vitamina E, respectivamente.¹¹³ As características-chave desses surfactantes incluem sua capacidade de formar micelas em água, conferindo um ambiente hidrofóbico para reagentes orgânicos insolúveis em água, em tamanho ideal para que as reações orgânicas ocorram no seu interior. Utilizando SPGS-550M obteve-se a mistura de diastereoisômeros com 57% de rendimento, já com TPGS-750M o rendimento aumentou para 89% (Entradas 6-7). Acredita-se que o tamanho das micelas exerça um papel notório no desempenho da reação. O TPGS-750M por ter um tamanho de micela maior (50-100 nm) que o SPGS-550M (40-60 nm), possivelmente acomoda melhor os reagentes volumosos da reação, como a ilida de fósforo.

Posteriormente, avaliou-se o efeito da estequiometria do sal de fosfônio e da temperatura da reação. Ao diminuir a quantidade do sal de fosfônio para 1,1 equivalente, houve uma queda no rendimento da reação para 47% (Entrada 8). Ademais, em temperaturas menores, a 60 e 25°C, observou-se um efeito deletério na reação, e os rendimentos foram de 42 e 45% (Entradas 9-10).

¹¹⁰ *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2543.

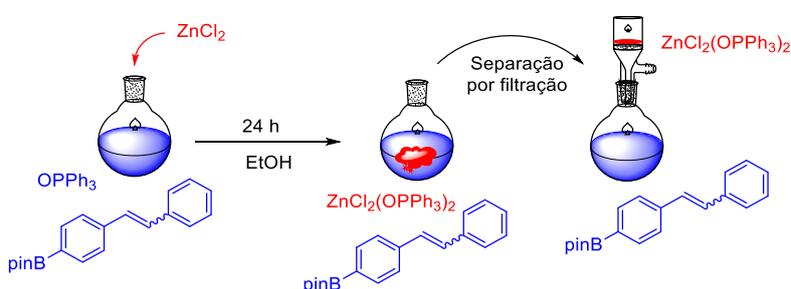
¹¹¹ *Bioorg. Chem.* **2016**, *64*, 97

¹¹² *Synlett* **2006**, *11*, 1717.

¹¹³ (a) *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4349. (b) *Chem. - A. Eur. J.* **2018**, *24*, 6672.

Por último, avaliou-se o uso de bases alternativas ao NaOH, considerando que posteriormente espécies mais reativas de boro, como o benzoxaborol e o ácido borônico serão estudadas. Estas possuem maior tendência de protodeborilarem em meios muito básicos. Utilizando K_2CO_3 e Et_3N , chegou-se a rendimentos de 63 e 67%, já utilizando DIPEA, que é uma base com um maior impedimento estérico o rendimento caiu para 37% (Entradas 11-13).

A reação de Wittig possui o inconveniente de levar à formação de óxidos de fosfina como subprodutos durante a formação da ligação C-C. Esses óxidos, por vezes, possuem o inconveniente de dificultar a purificação por cromatografia em coluna. Na reação estudada, o óxido formado é o $OPPh_3$. Para a separação do $OPPh_3$, tratou-se, então, o produto bruto conforme o protocolo desenvolvido por Weix *et al.*, que utiliza $ZnCl_2$ em etanol para precipitar o óxido na forma de complexo $ZnCl_2(OPPh_3)_2$, e se remove esse por filtração (Esquema 59).¹¹⁴ Após esse tratamento, a mistura de estereoisômeros **33a** foi purificada por cromatografia em coluna, resultando, nesse caso, na separação dos estereoisômeros *E* e *Z* do restante do sal de fosfônio.



Esquema 59. Remoção do $OPPh_3$ com $ZnCl_2$.

A fim de verificar se, após o tratamento com $ZnCl_2$, o produto não estava se complexando ao zinco junto à fase sólida, ou se decompondo, verificaram-se os espectros de RMN 1H do produto bruto da reação de Wittig antes e depois do tratamento (Figura 50a) e do precipitado (Figura 50b). Observou-se que, após o tratamento, ocorreu subtração dos sinais na região dos aromáticos, indicando a remoção do $OPPh_3$. No espectro também é possível visualizar os sinais da mistura dos isômeros *E:Z* e o sal de fosfônio. A análise do precipitado formado mostrou apenas o complexo ($ZnCl_2(OPPh_3)_2$).

¹¹⁴ *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9931.

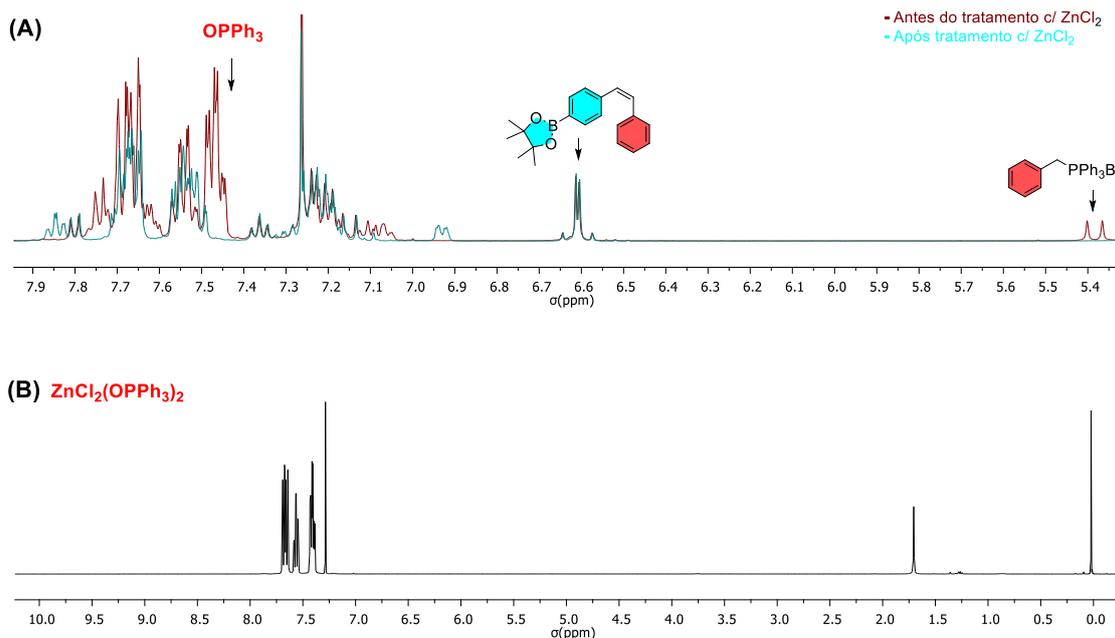


Figura 50. Espectros de RMN ¹H em CDCl₃ a 400 MHz do: **(a)** produto bruto da reação de Wittig antes e depois do tratamento com ZnCl₂; **(b)** precipitado obtido após tratamento com ZnCl₂.

A diferenciação dos diastereoisômeros *E:Z* foi realizada por meio dos espectros de RMN ¹H, tendo em vista o deslocamento químico dos hidrogênios olefínicos e suas constantes de acoplamento (Figura 51).

Os hidrogênios olefínicos do isômero *Z* apresentam menor deslocamento químico no espectro de RMN ¹H em relação ao *E*, tal diferença é consequência da orientação espacial dos hidrogênios em relação aos anéis aromáticos. Cada um dos hidrogênios do isômero *Z* está sujeito ao efeito da zona de desblindagem (-) do campo anisotrópico de apenas um anel aromático, resultando em uma menor desblindagem, comparativamente ao isômero *E*, em que os hidrogênios estão sujeitos ao efeito da zona de desblindagem de ambos os anéis aromáticos.

Já a constante de acoplamento ³*J* dos hidrogênios olefínicos do isômero *E* apresenta valor maior (16,4 Hz) ante o *Z* (12,3 Hz) devido à transmissão de polarização de spins entre os núcleos ser favorecida por conta do paralelismo entre os orbitais σ_{C-H} e σ*_{C-H}. Os valores também estão de acordo com a relação de Karplus, em que ângulo diedro de 180° entre os dois hidrogênios olefínicos do isômero *E* corresponde a um maior valor de ³*J* comparativamente ao isômero *Z*, que possui ângulo diedro de 0°

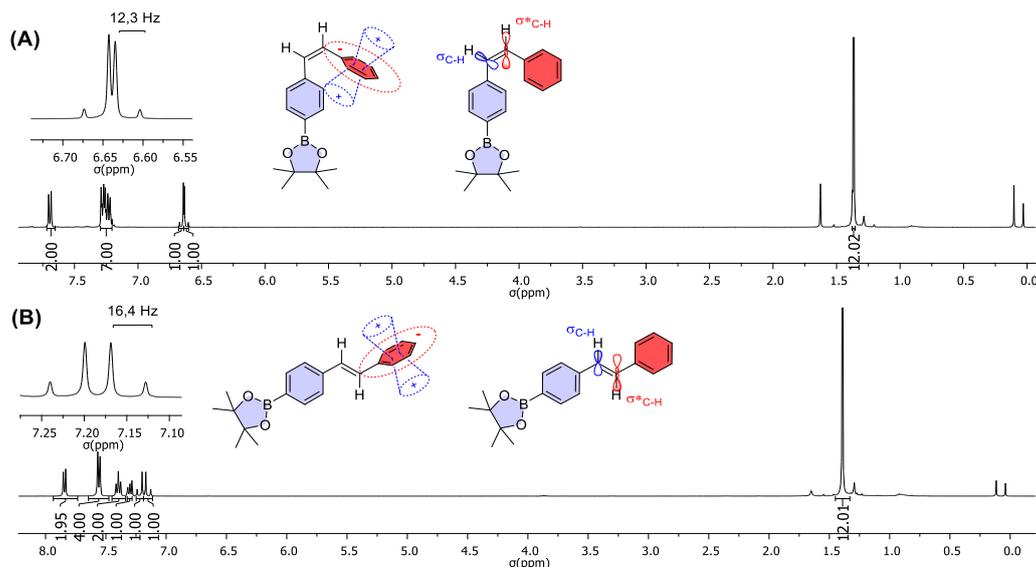
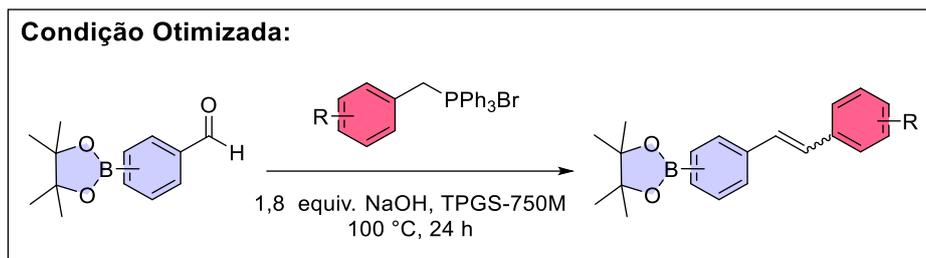


Figura 51. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 400 MHz dos isômeros (a) *Z* e (b) *E* de **33a**. Evidencia-se o efeito dos campos anisotrópicos dos anéis aromáticos no deslocamento químico dos hidrogênios olefínicos, e o efeito estereoeletrônico no valor de seus 3J .

Na sequência, o escopo da metodologia foi ampliado para outros ésteres borônicos e sais de fosfônio utilizando as condições da Tabela 12, Entrada 7. Variou-se a posição do éster borônico em *para*-, *meta*- e *orto*-, e utilizaram-se sais de fosfônio contendo metoxilas nas posições *para*-, 3,5-dissubstituído e 3,4,5-trissubstituído. Os rendimentos e razões *E:Z* são expostos na Figura 52.

Não houve seletividade em favor de um dos isômeros quando os aldeídos eram *meta*- ou *para*-substituídos. Já para os aldeídos *orto*-substituídos, notou-se que a diastereosseletividade da reação foi influenciada, favorecendo-se a formação do alceno *E*. Para explicar essa observação experimental, propôs-se o mecanismo descrito no Esquema 60. A adição da ilida de fósforo ao aldeído pode ocorrer reversivelmente de duas formas distintas, de acordo com a face de aproximação da carbonila. A etapa de adição para formação do isômero *E* é mais lenta comparativamente à do *Z*, pois há uma forte repulsão eletrônica entre o substituinte *orto* e a trifenilfosfina. Contudo, a segunda etapa, que é a formação irreversível do anel oxafosfaetano, ocorre mais rapidamente para formação do isômero *E*, pois nesse caso não há repulsão entre os dois sistemas arílicos. Logo, o equilíbrio da etapa inicial é deslocado no sentido do produto termodinâmico, ou seja, o isômero *E*.



Escopo de ésteres borônicos:

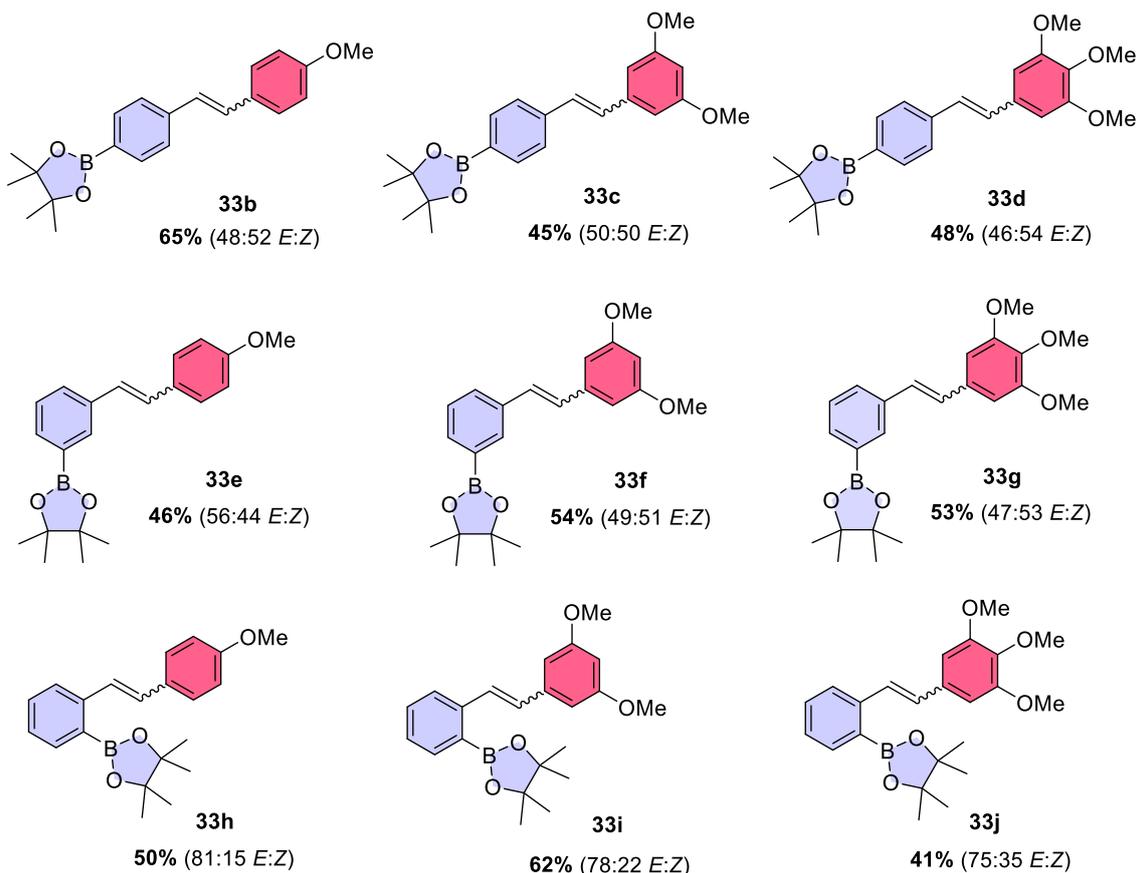
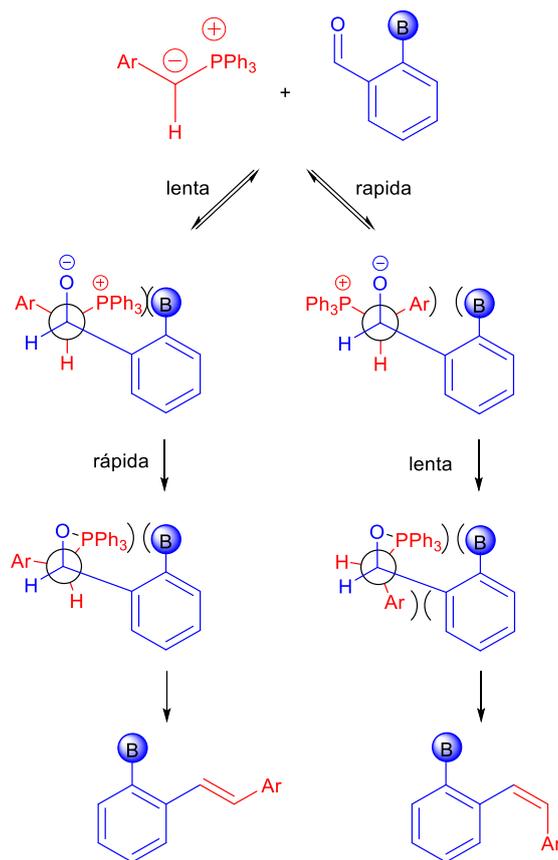
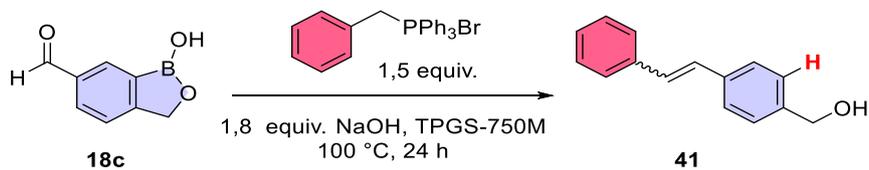


Figura 52. Escopo da reação de Wittig para ésteres borônicos.

A seguir, tentou-se ampliar a metodologia desenvolvida para aldeídos contendo o núcleo benzoxaborol. A reação, quando realizada com o 6-formil benzoxaborol, levou à formação exclusiva do subproduto de protodeborilação (Esquema 61). No espectro de RMN-¹H, observou-se o padrão de sinais dos produtos de protodeborilação *E* e *Z*, por meio dos acoplamentos entre os hidrogênios metilênicos e o da hidroxila (Figura 53). Logo, fez-se necessário adaptar a metodologia para o núcleo benzoxaborólico. A Tabela 13 informa as condições estudadas para essa finalidade.



Esquema 60. Proposta de mecanismo para explicar a diastereosseletividade da reação de Wittig para substratos *ortho*-substituídos.



Esquema 61. Reação de Wittig para o 6-formil benzoxaborol.

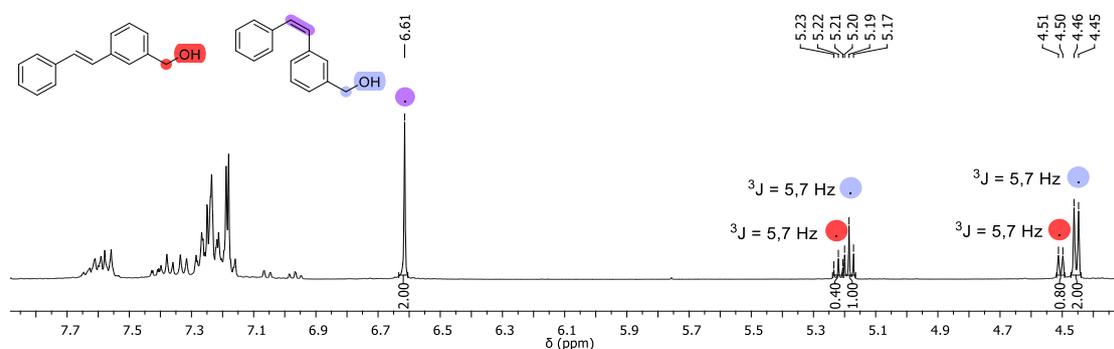
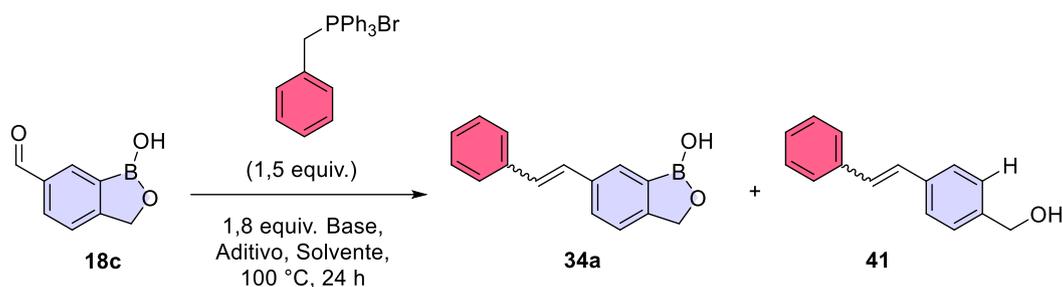


Figura 53. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 dos subprodutos de protodeborilação.

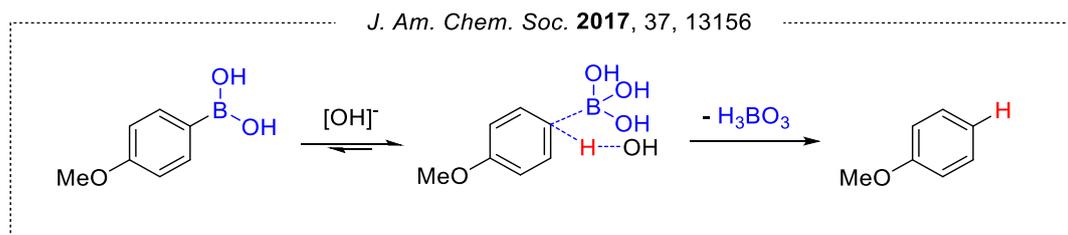
Tabela 13. Otimização da reação de Wittig para os benzoxaboróis.


Entrada	Base	Aditivo (Equiv.)	Solvente	Sel. ^a (18c:34a:41)
1	NaOH	-	H ₂ O/TPGS-750M 2%	0:0:100
2	Et ₃ N	-	H ₂ O/TPGS-750M 2%	0:0:100
3	NaOH	CsF (2)	H ₂ O/TPGS-750M 2%	0:39:61
4	NaOH	CsF (10)	H ₂ O/TPGS-750M 2%	0:36:64
5	NaOH	-	H ₂ O/TPGS-750M 2% (PhMe 20% v/v)	0:57:43
6	NaOH	-	H ₂ O/TPGS-750M 2% (AcOEt 20% v/v)	56:44:0
7	NaOH	CsF (2)	H ₂ O/TPGS-750M 2% (PhMe 20% v/v)	10:75:15
8	NaOH	-	CHCl ₃ : H ₂ O (2:1)	0:65:35
9	NaOH	-	AcOEt: H ₂ O (2:1)	35:65:0
10 ^b	NaOH	-	PhMe: H ₂ O (2:1)	14:86:0
11	NaOH	-	PhMe: H ₂ O (1:2)	0:0:100

(a) Seletividade calculada a partir dos sinais dos hidrogênios metilênicos dos benzoxaboróis **34a**, dos produtos de protodeborilação **41**, e do aldeído de partida **18c** no RMN ¹H. (b) O produto foi isolado por cromatografia após tratamento com ZnCl₂, sendo obtido com 24% de rendimento.

A reação de protodeborilação de ácidos borônicos arílicos, segundo Jones *et al.*, pode ocorrer em meios ácidos e básicos.¹¹⁵ Além do pH do meio, a reação tem correlação com o caráter doador/retirador dos substituintes do anel aromático. No presente trabalho, destaca-se a proposta de mecanismo para protodeborilação, em meio básico, para ácidos borônicos contendo grupos doadores ou pouco retiradores de elétrons (Esquema 62).

¹¹⁵ *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *37*, 13156.



Esquema 62. Proposta de mecanismo de protodeborilação em meio básico de ácidos borônicos contendo grupo doador ou pouco retirador.

Considerando o meio fortemente básico como uma possível causa de protodeborilação, alterou-se a base da reação para Et_3N , contudo foi obtido somente o produto de protodeborilação (Tabela 13, Entrada 2).

Baseando-se nos trabalhos de Wang *et al.* e Maison *et al.*, que utilizam fluoreto de céσιο para proteger ácidos borônicos e benzoxaboróis em reações do tipo *click*, mediadas por cobre(I), empregou-se CsF nas proporções de 2 e 10 equivalentes (Entradas 3-4).¹¹⁶ Foi observada a formação do aduto de Wittig contendo o núcleo benzoxaborol na proporção de aproximadamente 40:60 (**34a:41**), em ambos os testes, indicando que o flúor desempenha papel de protetor do boro na reação. Acredita-se que o flúor forme um aduto de Lewis com o boro, estabilizando-o na forma de um sal.

Outras abordagens utilizando cossolventes orgânicos em conjunto com o surfactante TPGS-750M foram realizadas. De acordo com a pesquisa desenvolvida por Lipshutz *et al.*, a inclusão de solventes orgânicos em sistemas micelares aquosos que contêm TPGS-750M tem o efeito de aumentar o tamanho das micelas.¹¹⁷ Em algumas situações, o tamanho das micelas pode até dobrar em comparação com o sistema sem a presença do solvente.

Usando tolueno como cossolvente foi possível obter o produto desejado em proporção de 57:43 em relação ao subproduto de protodeborilação (**34a:41**) – Entrada 5. Já empregando acetato de etila como cossolvente, o material de partida não foi totalmente consumido e não houve protodeborilação, observando-se a proporção de 44:56 (**34a:18c**) entre o aldeído inicial e o produto desejado – Entrada 6.

¹¹⁶ (a) *Chem Commun.* **2009**, 32, 5251. (b) *Synthesis (Stuttg).* **2011**, 24, 4059.

¹¹⁷ *Org. Lett.* **2017**, 19, 194.

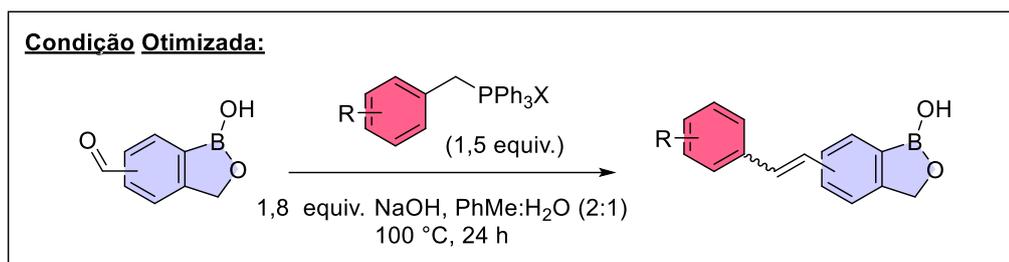
Combinando o uso de tolueno como cossolvente e fluoreto de céσιο como aditivo, resultou em um efeito sinérgico, que aumentou a proporção do produto desejado **34a** para 75:15 em relação ao subproduto de protodeborilação **41**, e uma queda para 10% do aldeído de partida **18c** – Entrada 7.

Por último, estudaram-se diferentes sistemas bifásicos, utilizando água e outros solventes orgânicos, como clorofórmio, tolueno e acetato de etila (Entradas 8-11). Na melhor condição, usando PhMe:H₂O (2:1) foi possível obter o produto desejado **34a** em proporção de 86:14 do material de partida **18c** e, posteriormente, isolá-lo com 24% de rendimento. A inversão da proporção de solvente PhMe:H₂O para 1:2 resultou na formação exclusiva do subproduto de protodeborilação **41**.

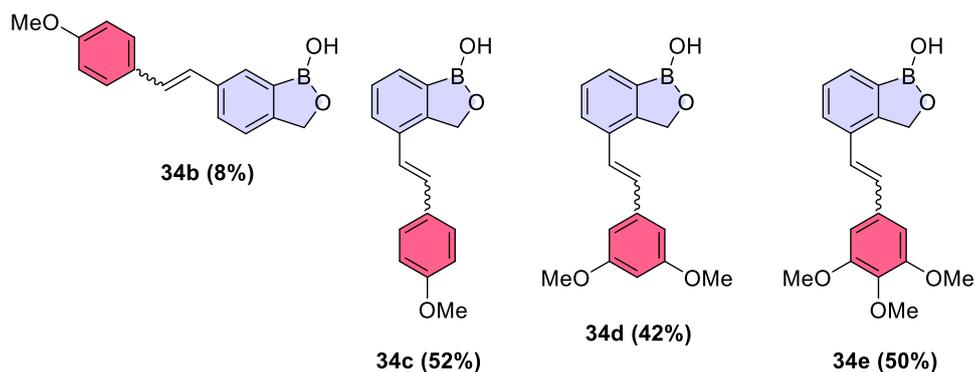
Destaca-se que, assim como no tratamento após a reação de Wittig com ésteres borônicos, utilizou-se ZnCl₂ para precipitar o óxido de trifenilfosfina na forma de ZnCl₂(OPPh₃)₂, e para remover esse por filtração. No tratamento, não se observou a perda do produto de interesse por complexação no zinco.

O escopo da nova condição estudada foi ampliado para outros aldeídos contendo o núcleo benzoxaborol utilizando as condições da Tabela 13, Entrada 10 (Esquema 63). Dessa forma, obtiveram-se os produtos de Wittig mono-, di- e tri-metóxi-substituídos com rendimentos na faixa de 8 a 52%. A proporção exata dos diastereoisômeros *E:Z* não foi definida devido à sobreposição parcial dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN ¹H.

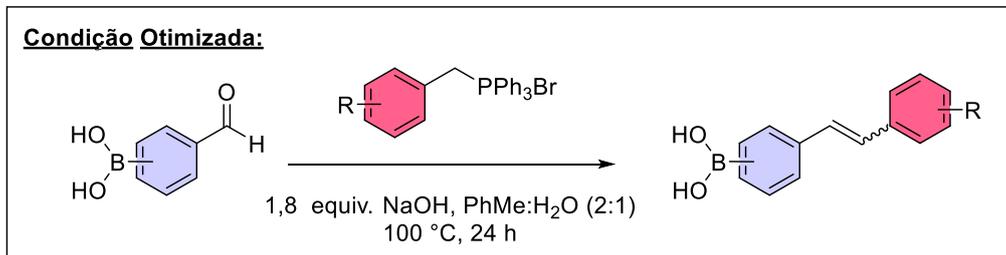
Por fim, aplicou-se a condição de reação aos aldeídos que continham a função ácido borônico, os quais são mais reativos e apresentam uma maior propensão à protodeborilação em comparação aos ésteres borônicos e aos benzoxaboróis (Esquema 64). Por meio dessa condição, foram obtidos produtos com grupos metóxi-substituídos, sendo mono-, di- e tri-metóxi-substituídos, mantendo a função ácido borônico, com rendimentos variando entre 22% e 28%. Nesse caso, não se procedeu ao tratamento utilizando ZnCl₂ para remover o óxido de trifenilfosfina, por conta da formação de complexos entre as hidroxilas presentes no ácido borônico e o zinco. A purificação dos produtos foi realizada diretamente por meio de cromatografia em coluna. Não foi possível determinar a proporção exata dos diastereoisômeros *E:Z* tendo em vista a sobreposição parcial dos sinais de hidrogênio nos espectros de RMN ¹H.



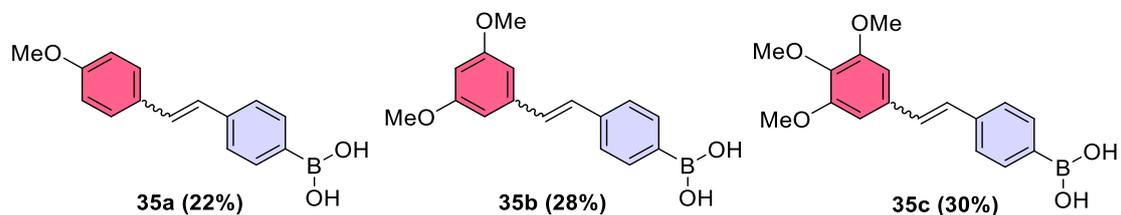
Escopo de benzoxaboróis



Esquema 63. Escopo da reação de Wittig para benzoxaboróis.



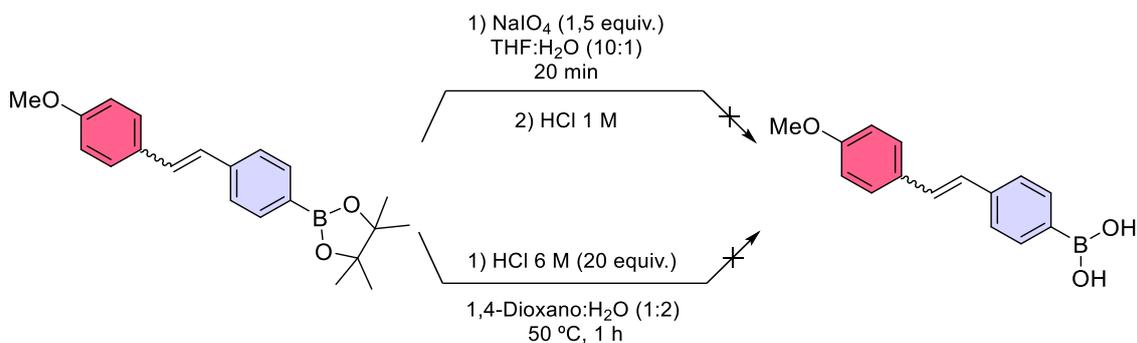
Escopo de ácidos borônicos



Esquema 64. Escopo da reação de Wittig para ácidos borônicos.

Considerando os baixos rendimentos da reação para ácidos borônicos, buscou-se obtê-los diretamente a partir da hidrólise de seus respectivos ésteres borônicos. A seguir são discutidas as metodologias estudadas para tal objetivo.

Na primeira metodologia, utilizou-se periodato de sódio (NaIO_4), porém não se obteve o ácido borônico de interesse, observando-se sinais na região de aldeídos no espectro de RMN ^1H , indicando uma clivagem oxidativa da ligação dupla.⁷¹ Também se tentou realizar hidrólise ácida do éster borônico, entretanto se recuperou o material de partida (Esquema 65).



Esquema 65. Metodologias estudadas para obtenção de ácidos borônicos a partir de seus ésteres borônicos.

Destaca-se que na etapa de purificação por cromatografia em coluna da mistura de diastereoisômeros da reação de Wittig e do sal de fosfônio residual foi possível realizar a separação dos diastereoisômeros de alguns produtos. A Figura 54 exemplifica os compostos de Wittig com estereoquímica *Z* que foram isolados por cromatografia em coluna. Os demais exemplos obtidos na forma de uma mistura de diastereoisômeros *E* e *Z* foram isomerizados para a forma *E*, conforme será discutido a seguir.

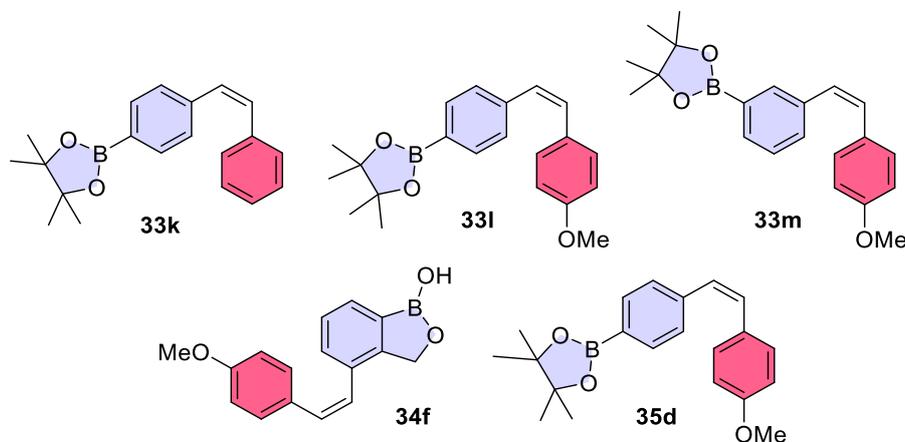


Figura 54. Compostos com estereoquímica *Z* que foram passíveis de separação por cromatografia em coluna.

Outra característica de muitos dos compostos sintetizados é a tendência de não aparecerem nitidamente na placa de cromatografia em camada delgada sob luz ultravioleta nos comprimentos de 254 nm e 400 nm. Utilizando como revelador KMnO_4 e I_2 também não se obteve uma boa revelação. Para garantir a devida identificação dos compostos nas frações recolhidas durante o processo de purificação por cromatografia em coluna, utilizou-se curcumina como agente revelador, conforme relatado por Lawrence *et al.*, que a empregam na revelação de ácidos borônicos.¹¹⁸ Na presença de uma solução etanólica de curcumina e sob aquecimento, as substâncias contendo boro aparecem com cor alaranjada após alguns minutos. Segundo Lawrence *et al.*, ocorre a formação de um aduto de Lewis entre o boro de ácidos borônicos e a β -hidroxila da curcumina e sua carbonila, resultando em um anel de seis membros (Figura 55). A proposta se adequa a explicar a revelação dos benzoxaboróis, contudo para ésteres borônicos propõe-se que haja apenas a formação da ligação do boro com a β -hidroxila da curcumina.

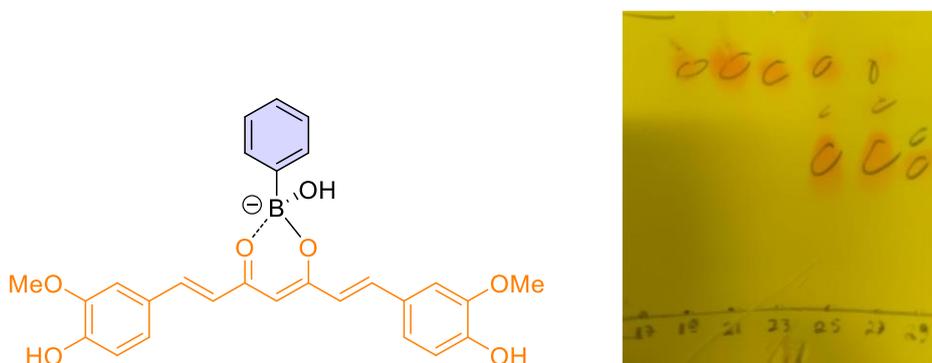
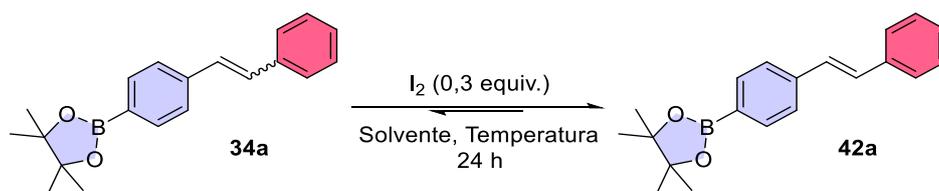


Figura 55. Proposta de aduto de Lewis formado entre a curcumina e ácidos borônicos para revelação em placas de cromatografia em camada delgada.

Após a obtenção dos análogos borilados ao resveratrol na forma de uma mistura de diastereoisômeros, estudaram-se diferentes condições de isomerização para a forma *E*. Baseou-se no método de Ismail *et al.*, no qual há isomerização de estilbenos com I_2 em hexano sob refluxo.¹¹¹ Estudou-se a isomerização do éster borônico **34a**, em diferentes solventes e temperaturas e na presença de luz ultravioleta em diferentes comprimentos de onda (Tabela 14).

¹¹¹ *Bioorg. Chem.* **2016**, 64, 97.

¹¹⁸ *Anal. Methods* **2012**, 4, 2215.

Tabela 14. Otimização da reação de isomerização.


Entrada	Solvente	T (°C)	Razão		Rend. ^a (%)
			<i>E:Z</i> inicial	<i>E:Z</i> final ^b	
1	CH ₂ Cl ₂	40	45:55	45:55	72
2	CHCl ₃	60	45:55	50:50	70
3	ClCH ₂ CH ₂ Cl	85	45:55	86:14	79
4 ^c	ClCH ₂ CH ₂ Cl	100	45:55	≥ 95:05	82
5	H ₂ O	100	45:55	≥ 95:05	82
6 ^c	EtOH	100	45:55	92:08	95
7 ^c	AcOEt	100	45:55	≥ 95:05	86
8	H ₂ O/ TPGS-750M 2%	100	45:55	91:09	84
9 ^{d,e}	CHCl ₃	25	45:55	45:55	95
10 ^{d,f}	CHCl ₃	25	45:55	45:55	95

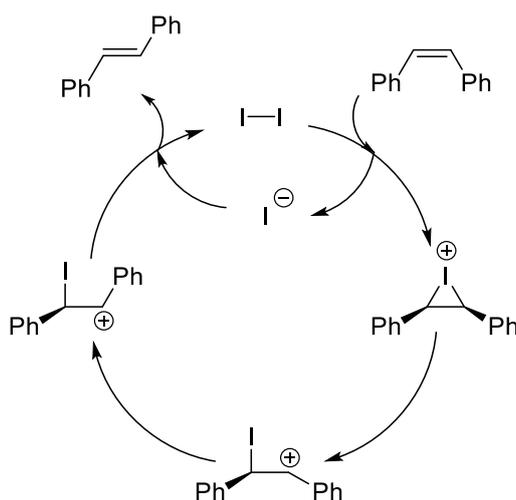
(a) Rendimentos sem purificação por cromatografia em coluna. (b) A razão diastereoisomérica *E:Z* foi determinada por RMN ¹H a partir dos sinais das metilas do Bpin no espectro de RMN ¹H. (c) Reação feita em tubo selado. (d) Reação realizada em tubo de quartzo, na ausência de I₂. (e) Irradiou-se a reação com luz UV 254 nm. (f) Irradiou-se a reação com luz UV 400 nm.

Nas condições avaliadas, foi observada uma forte dependência da temperatura no desempenho da reação quando essa foi alterada de 40 para 85 °C, utilizando uma série de solventes halogenados em ordem crescente de ponto de ebulição (diclorometano < clorofórmio < dicloroetano) – Entradas 1-3. Quanto maior a temperatura da reação, maior a razão do isômero *E*. A reação a 100 °C, em dicloroetano, levou à formação do isômero *E* em proporção ≥95:5 (*E:Z*) – Entrada 4. Alterando o solvente para outros ambientalmente mais amigáveis, como etanol, acetato de etila e água na presença de TPGS-750M, obteve-se o isômero *E* em razões diastereoisoméricas e rendimentos próximos (Entradas 5-8). Destaca-se que os produtos são obtidos em boa pureza sem necessidade de purificação por cromatografia.

Alternativamente, tentou-se realizar a isomerização apenas com luz UV 254 nm e 400 nm em tubo de quartzo (Entradas 9-10). Porém, observou-se por RMN ^1H que a mistura de isômeros inicial permaneceu inalterada.

Considerou-se a melhor condição de isomerização a reação em acetato de etila, devido ao solvente solubilizar a maioria dos compostos estudados e ter levado a bom rendimento e razão diastereoisomérica. O escopo da metodologia foi de forma bem-sucedida aplicada à maioria dos adutos de Wittig, contendo as funções éster borônico, ácido borônico e o benzoxaborol (Figura 56).

Propõe-se que a isomerização inicia com a formação do íon iodônio, por meio da adição eletrofílica entre o I_2 e o alceno (Esquema 66). Na sequência há a ruptura de uma das ligações C-I, que confere uma livre rotação na ligação C-C, originalmente restrita, favorecendo o rotâmero mais estável, que, ao sofrer eliminação, forma o estereoisômero termodinâmico *E*.



Esquema 66. Proposta de mecanismo de isomerização.

As exceções à metodologia foram os compostos **34d** e **35b**, que não foram obtidos exclusivamente na forma *E* (Figura 57). Atribuiu-se o resultado a uma limitação intrínseca dos substratos ante a reação de isomerização promovida pelo I_2 . A ausência de grupos doadores de elétrons para o carbocátion intermediário reduz seu tempo de vida, dificultando a livre rotação da ligação C-C para favorecer a forma *E* ao término da reação. Os substratos **34d** e **35b**, por não possuírem substituintes bons doadores de elétrons para o carbocátion intermediário, não favorecerem a obtenção exclusiva do estereoisômero *E*.

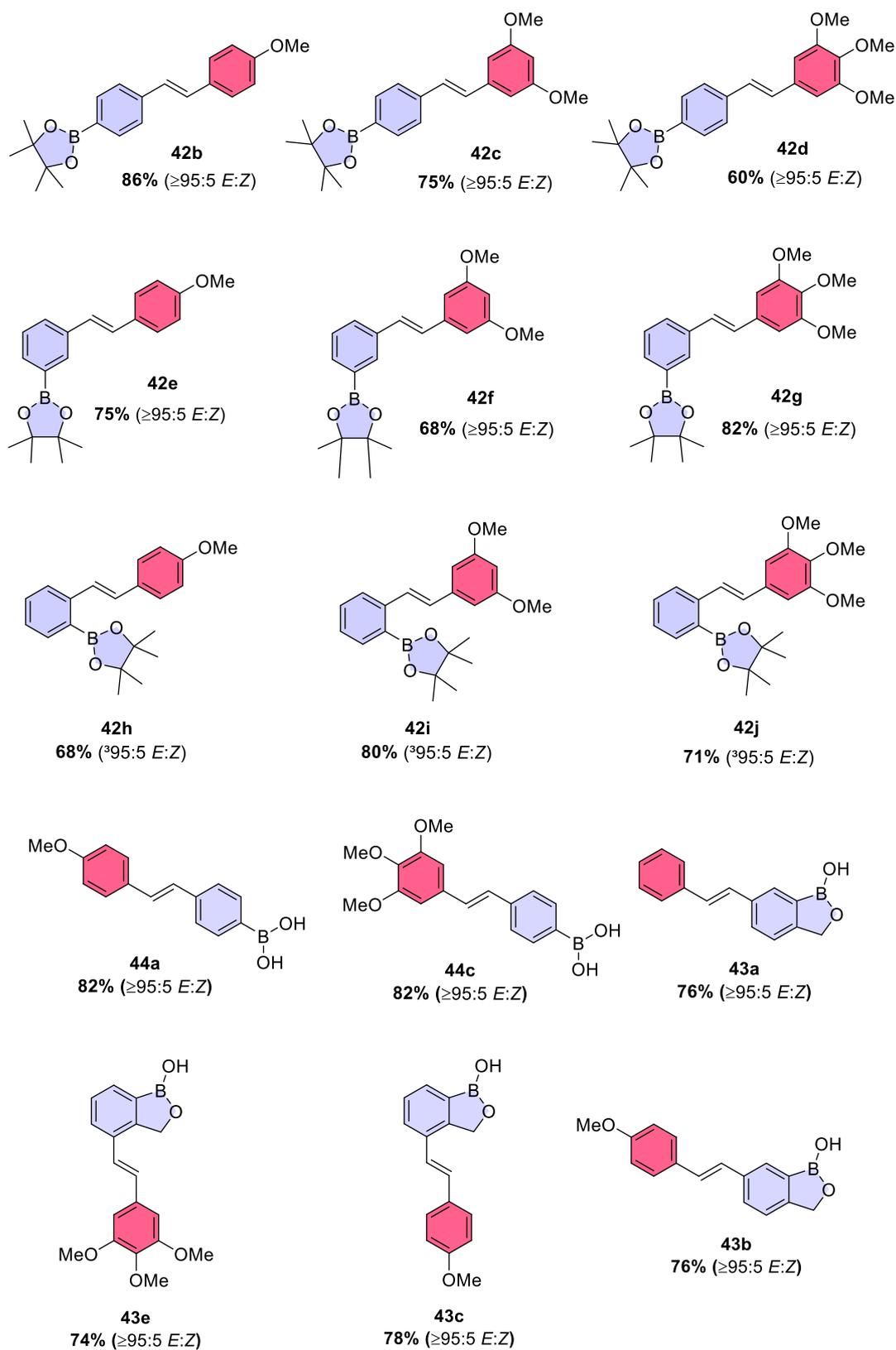


Figura 56. Escopo de compostos para a reação de isomerização.

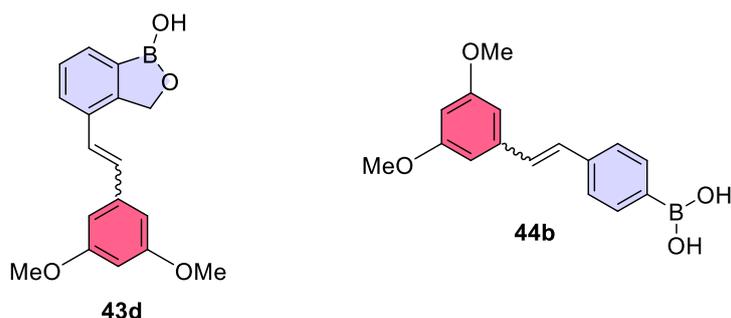
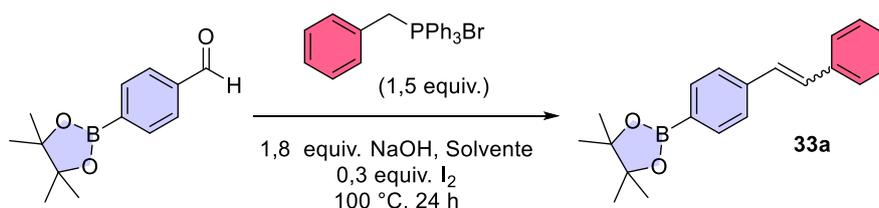


Figura 57. Substratos que foram exceção no escopo de isomerização.

Considerando as reações de Wittig e de isomerização estudadas, buscou-se realizá-las de forma *one-pot* (Tabela 15). Na primeira tentativa, realizou-se a reação de Wittig em TPGS-750M a 100 °C com a adição de I₂, contudo ao término do período de 24 h obteve-se o aduto de Wittig na forma de uma mistura de diastereoisômeros (Entrada 1). Alternativamente, a reação foi realizada utilizando tolueno e água como solventes, e o resultado foi semelhante ao anterior (Entrada 2). Conjecturou-se que o óxido de trifenilfosfina ou o sal de fosfônio pudessem interferir na reação de isomerização. Realizaram-se mais dois testes, adicionando ZnCl₂ aos sistemas avaliados anteriormente, e novamente obteve-se apenas a mistura de isômeros (Entradas 3-4).

Tabela 15. Condições estudadas para realizar as reações de forma *one-pot*.



Entrada	Solvente	Aditivo (Equiv.)	Sel. ^a (<i>E:Z</i>)
1	H ₂ O/TPGS-750-M 2%	-	46:54
2	PhMe:H ₂ O (2:1)	-	42:58
3	H ₂ O/TPGS-750-M 2%	ZnCl ₂ (3)	49:51
4	PhMe:H ₂ O (2:1)	ZnCl ₂ (3)	41:59

(a) A razão diastereoisomérica *E:Z* foi determinada por RMN ¹H a partir dos sinais das metilas do Bpin no espectro de RMN ¹H.

Destaca-se que para os compostos sintetizados verificaram-se três padrões de acoplamento nos sinais dos hidrogênios olefínicos nos espectros de RMN ^1H , de acordo com a substituição nos anéis aromáticos. A título de exemplo para discussão, escolheram-se os compostos **42b**, **42f** e **42h** (Figuras 58).

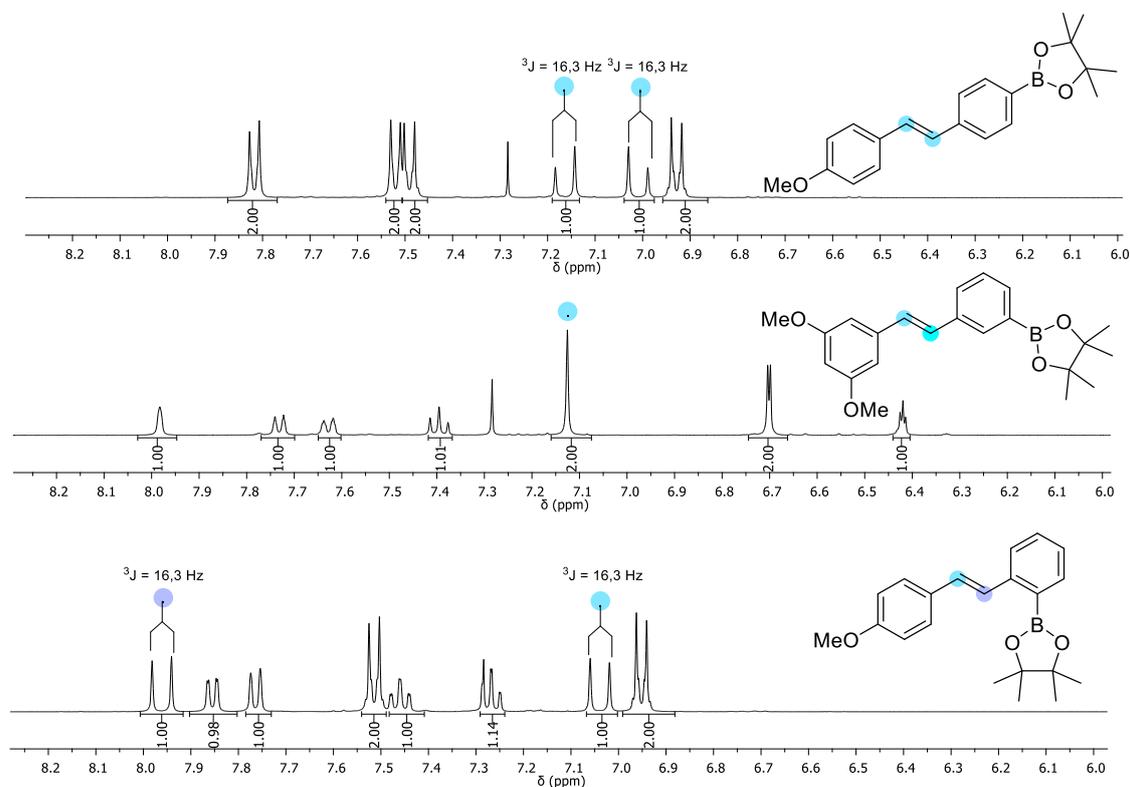


Figura 58. Espectros de RMN ^1H de **42b**, **42f** e **42h** em CDCl_3 a 400 MHz.

A constante de acoplamento J em ressonância magnética nuclear é um parâmetro importante que descreve a interação entre os núcleos de uma molécula. Ela fornece informações valiosas sobre a estrutura molecular, a conectividade dos átomos e a dinâmica das moléculas. Em rigor, dentro da área de Espectroscopia, calcula-se o valor de J quando a razão entre a diferença de frequência de absorção entre dois núcleos ($\Delta \nu = \nu_1 - \nu_2$) e a constante de acoplamento (J) é maior ou igual a 6 ($\Delta \nu/J \geq 6$). Nos casos em que a razão foge da regra, há efeitos de segunda ordem, em que os sinais do acoplamento entre os núcleos não seguem o triângulo de Pascal, necessitando-se de análises computacionais para o cálculo do valor de J . Quando $\Delta \nu/J$ for mais próximo de 1, a tendência de o sistema apresentar efeitos de segunda ordem é maior.

Embora a determinação precisa da constante de acoplamento (J) seja fundamental na área da Espectroscopia para descrever a interação entre núcleos e compreender aspectos estruturais ou dinâmicos de moléculas, na Síntese Orgânica existe uma certa flexibilidade quanto ao cálculo. Isso ocorre porque, para moléculas previamente conhecidas ou devidamente caracterizadas, o valor calculado de J , mesmo que não corresponda a um sistema de primeira ordem, ainda serve como um guia para orientar o químico sintético na confirmação da obtenção do composto desejado. Neste trabalho optou-se por calcular todos os valores de J , independentemente de representarem um sistema de spins de segunda ordem, pois, ainda que carreguem um certo erro em seu significado físico, eles ainda servem como uma referência para o químico sintético confirmar a obtenção do composto desejado, devidamente caracterizado.

Outro ponto a destacar é a notação estenográfica para descrever o acoplamento entre sistemas de spin diferentes, cada categoria de próton quimicamente distinto é representada por uma letra maiúscula, como A, B, C etc. Prótons pertencentes ao mesmo grupo, quando há dois ou mais deles, são diferenciados por subscritos, como A₂ ou B₂. Prótons com deslocamentos químicos semelhantes são designados por letras próximas no alfabeto, como A, B e C, enquanto prótons com deslocamentos químicos significativamente diferentes são representados por letras bem afastadas no alfabeto, como X, Y e Z em comparação com A, B e C.

Nos espectros de RMN ¹H dos compostos **42b**, **42f** e **42h**, observam-se três tipos de sistemas de spin para os ¹H olefínicos: AA, AB e AX. No composto **42b** há o padrão AA, em que os ¹H olefínicos possuem valores de deslocamento químico (δ) próximos, e $\Delta \nu/J < 6$, ocasionando efeitos de segunda ordem, conforme é observado nos dupletos distorcidos pelo efeito telhado. Já em **42f** observam-se os ¹H olefínicos com padrão AA, em que se comportam como quimicamente equivalentes, observando-se um simpleto com valor de integral para dois núcleos. Por último, os sinais dos ¹H olefínicos de **42h** apresentam padrão AX devido a uma grande diferença de deslocamento químico dos núcleos, em função da proximidade de um deles com o boro do éster borônico, assim não se observando efeitos de segunda ordem, pois $\Delta \nu/J \geq 6$, e os dupletos não apresentam distorção no espectro de RMN.

Alternativamente para confirmar a estereoquímica do composto **42f**, buscaram-se os sinais satélites referentes ao isótopo **42f'** (Figura 59), em que um dos carbonos olefínicos possui um carbono ^{13}C e o outro ^{12}C . Nessa situação, há o acoplamento satélite ^1J entre o ^1H e ^{13}C . Por conta da uma ruptura da simetria do sistema olefínico ocasionada pela presença de diferentes isótopos de carbono, pode-se observar um segundo desdobramento do sinal satélite em função do acoplamento entre os hidrogênios olefínicos, assim possibilitando atribuir a estereoquímica da estrutura com base no valor deste J . Devido à baixa abundância isotópica do ^{13}C (1,08%), para se observar os sinais satélites nos espectros de RMN ^1H , necessita-se de amostras concentradas. No espectro de RMN ^1H de **42f** não se observou o sinal tendo em vista a baixa concentração da amostra. A estereoquímica nesse caso é atribuída com base no deslocamento químico do sinal dos hidrogênios olefínicos, que é característica de olefinas do tipo *E*, e pela diferença de sinais do espectro de RMN antes e depois da isomerização com I_2 .

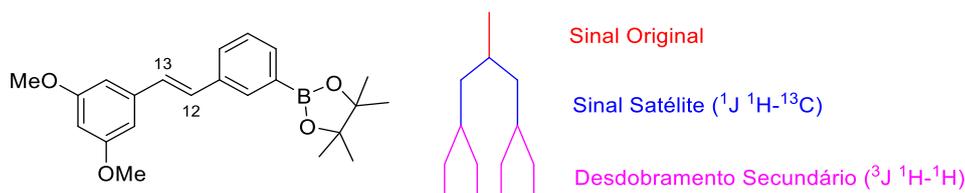
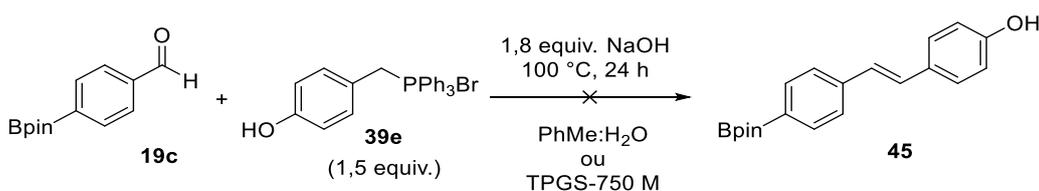


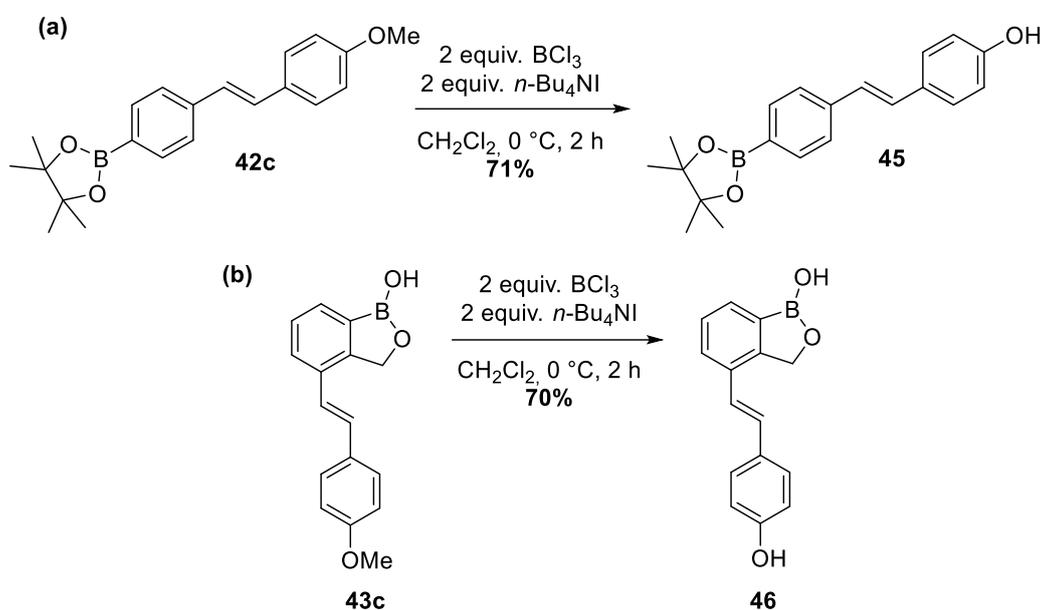
Figura 59. Padrão de sinais esperado no espectro de RMN ^1H do isótopo **42f'**.

Além das espécies metoxiladas análogas ao resveratrol, buscou-se obter também as espécies com as hidroxilas livres. A primeira estratégia para síntese dessa classe de compostos foi por meio da reação de Wittig do aldeído **19c** com o sal de fosfônio **39e** contendo uma hidroxila livre. A reação quando realizada tanto em TPGS-750 M quanto em $\text{PhMe}:\text{H}_2\text{O}$ não levou à formação do produto desejado, recuperando-se os materiais de partida (Esquema 67).



Esquema 67. Reação de Wittig com ilida de fósforo contendo hidroxila livre.

Devido à incompatibilidade da metodologia desenvolvida para a reação de Wittig com um sal de fosfônio contendo uma hidroxila livre, decidiu-se obter os análogos hidroxilados do resveratrol a partir dos compostos metoxilados previamente sintetizados, utilizando uma reação de desmetilação. A primeira metodologia avaliada utilizou AlCl_3 e piridina em tolueno sob refluxo, contudo o material de partida não foi consumido no processo.¹¹⁹ Em uma segunda tentativa utilizando 2 equivalentes de BCl_3 e $n\text{Bu}_4\text{NI}$ em diclorometano a 0°C , obteve-se o produto de desmetilação com 71% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna (Esquema 68a).¹²⁰ A metodologia também foi viável para o alceno com o fragmento benzoxaborólico, obtendo-se o produto de demetilação com 70% de rendimento (Esquema 68b).



Esquema 68. Reação de demetilação com BCl_3 em substrato contendo (a) a função éster borônico e (b) o núcleo benzoxaborol.

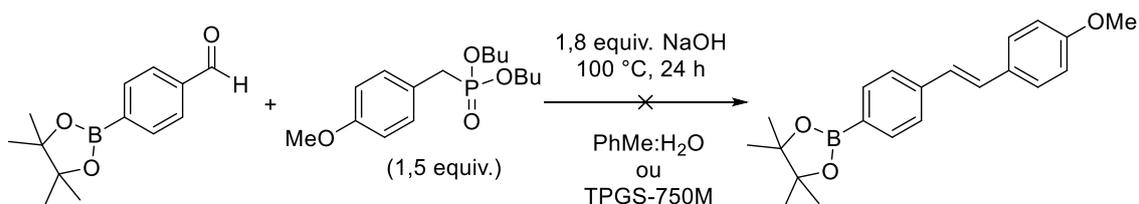
Alternativamente à metodologia de Wittig desenvolvida, planejou-se a síntese dos análogos borilados ao resveratrol por meio da reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE). A vantagem dessa metodologia seria a provável seletividade maior para o isômero *E*, podendo-se evitar a necessidade de uma

¹¹⁹ *Forensic Sci. Int.* **2012**, 223, 306.

¹²⁰ *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9719.

etapa extra de isomerização com I₂ na rota sintética. Além disso, as reações de HWE são compatíveis tanto em meio aquoso, quanto em meio bifásico.

A reação de HWE foi estudada utilizando o éster borônico **19c** substrato modelo (Esquema 69). Observou-se que tanto em TPGS-750M quanto em PhMe:H₂O não houve consumo dos materiais de partida, sendo esses recuperados ao término da reação.



Esquema 69. Reação de HWE com substrato contendo éster borônico.

2.4.3 Interação dos compostos com albumina do soro humano (HSA)

A albumina do soro é a proteína mais abundante encontrada no plasma do sangue de vertebrados, sendo que a sua concentração em humanos é na faixa de 35-50 mg/mL. A albumina possui uma variedade de funções fisiológicas, sendo responsável por 80% da pressão osmótica do sangue e pelo transporte de compostos endógenos como ácidos graxos, hormônios, aminoácidos, ácidos biliares, metabólitos tóxicos (ex.: bilirrubina) e metais. Além disso, a albumina se liga a diversos compostos exógenos como fármacos, afetando sua atividade, meia-vida e biodisponibilidade. Curiosamente, acredita-se que a albumina atue também como uma espécie de antioxidante por (1) proteger de oxidação os substratos a ela ligados e (2) limitar a atividade redox de metais também a ela ligados, assim, evitando a produção de radicais livres.¹²¹

A albumina do soro humano (HSA – *human serum albumin*) é uma proteína de cadeia única não glicosilada, que possui 585 aminoácidos e massa molecular de 66.348 Da. Por análise cristalográfica, é proposto que a HSA seja composta de três domínios homólogos de α -hélice numerados de I a III, que são divididos em subdomínios A e B (Figura 60).

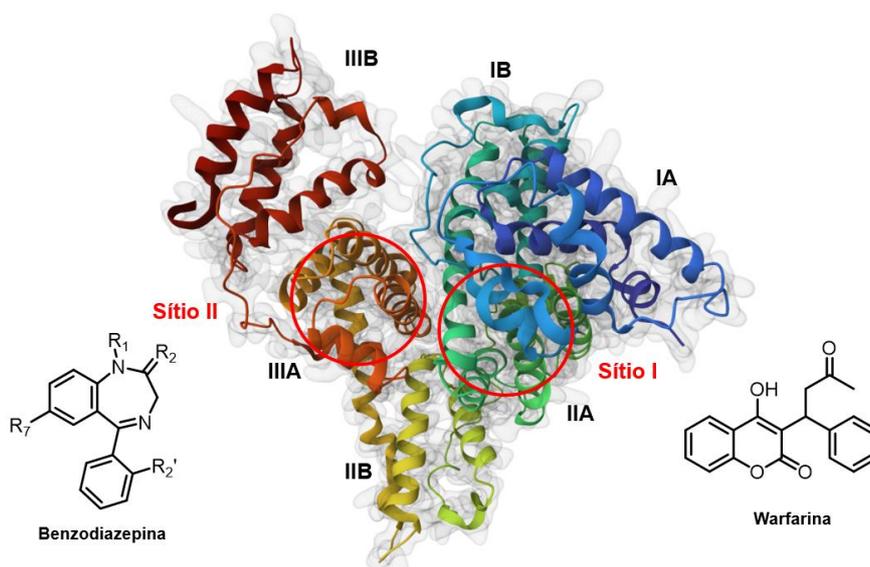


Figura 60. Estrutura da HSA, domínios I-III, subdomínios A-B PDB: 1UOR. Os sítios I e II representam os principais locais de interação de fármacos na proteína, sendo nomeados de sítio da warfarina e da benzodiazepina.

¹²¹ *Front Physiol.* 2014, 5, 299.

Os estudos pioneiros de Sudlow em 1975 e 1976 demonstraram por meio de deslocamento de sondas fluorescentes a presença de dois sítios específicos de interação na HSA: o sítio I e o II, nomeados de sítios de ligação da warfarina e benzodiazepina, respectivamente (Figura 60).¹²² Geralmente o sítio I possui a tendência de se ligar a substratos contendo ácido carboxílicos ou a heterociclos volumosos contendo carga negativa no centro da estrutura. Também é descrito que o sítio I possui uma ampla região flexível capaz de acomodar um amplo espectro de ligantes, inclusive múltiplos simultaneamente. Já o sítio II, é uma cavidade majoritariamente hidrofóbica, possuindo apenas uma pequena região polar contendo os resíduos de tirosina-411 e arginina-410. Tal característica confere ao sítio II a tendência de se ligar geralmente a estruturas contendo ácidos carboxílicos em uma das extremidades, separada dos fragmentos hidrofóbicos.¹²³

Nesta sessão, estudou-se a interação da HSA com três diferentes classes de compostos sintetizadas anteriormente, contendo as funções éster borônico, ácido borônico e o benzoxaborol (Figura 61). Os estudos foram feitos por meio da supressão da fluorescência intrínseca da proteína, que possui máximo de emissão em 332 – 350 nm. A fluorescência da HSA é em sua maioria atribuída ao resíduo único de triptofano-217, ainda que outros resíduos de tirosina e fenilalanina também tenham contribuição minoritária.¹²⁴ A interação de um substrato com a HSA pode interferir na fluorescência intrínseca da proteína por meio de modificações conformacionais em sua estrutura, podendo-se por meio de modelos matemáticos entender a natureza química ou física da interação.

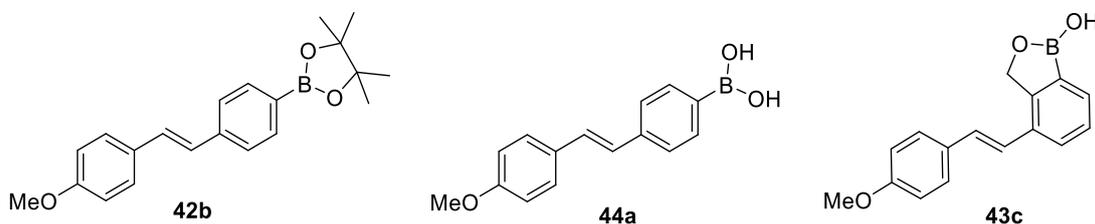


Figura 61. Substratos modelo selecionados.

¹²² (a) *Mol. Pharmacol.* **1975**, 11, 824. (b) *Mol Pharmacol.* **1976**, 12, 1052.

¹²³ *Biochimica et Biophysica Acta*, **2013**, 1830, 5435.

¹²⁴ *J. Mol. Struct.*, **2020**, 1221, 128805.

Um dos modelos matemáticos escolhidos para compreender as interações da HSA com os compostos é o de Stern-Volmer, descrito abaixo:

$$\frac{F_0}{F} = k_q \tau_0 [Q] + 1 = K_{sv} [Q] + 1 \text{ (Equação de Stern – Volmer)}$$

Em que F_0 e F são a intensidade de fluorescência na ausência e na presença do supressor, K_{sv} é a constante de Stern-Volmer, $[Q]$ é a concentração do supressor, k_q é a taxa de supressão de fluorescência e τ_0 é o tempo de meia vida de fluorescência da proteína na ausência do supressor.

Para calcular os valores das constantes de Stern-Volmer, foram feitos os espectros de fluorescência fixando-se a concentração da HSA em 2,5 μM e a concentração dos compostos modelo variando entre 1 e 30 μM , em meio aquoso tamponado com Tris-HCl (pH = 7,4) e 10% v/v de DMSO. As medidas foram feitas em triplicatas nas temperaturas de 25 e 37 $^\circ\text{C}$, excitando os sistemas em 270 nm, obtendo-se o máximo de emissão de fluorescência da HSA em 330 nm.

Nos espectros de fluorescência adquiridos, observa-se uma diminuição gradativa da fluorescência intrínseca da HSA em 330 nm conforme o aumento da concentração dos compostos estudados (Figura 62a-c). Observou-se um padrão de decaimento linear da fluorescência com o incremento do ácido borônico, enquanto na presença do éster borônico e do benzoxaborol o padrão de decaimento foi exponencial (Figura 62d-f). Curiosamente também foi observado que os compostos contendo o benzoxaborol e o éster borônico possuem máximo de emissão de fluorescência nas regiões de 379 e 435 nm, respectivamente. O padrão de emissão de fluorescência dos compostos é similar na ausência da HSA, indicando que o fenômeno observado não decorre de nenhuma interação dos compostos com a proteína.

A partir dos espectros adquiridos construíram-se os gráficos de Stern-Volmer tendo no eixo y a razão $\frac{F_0}{F}$ e no eixo x a concentração dos compostos $[Q]$ (Figura 62g-i). Por meio da equação da reta obtida via regressão linear dos pontos é possível obter o valor de K_{sv} que corresponde ao coeficiente angular da equação. Os valores de K_{sv} calculados para os compostos em 25 e 37 $^\circ\text{C}$ são descritos na Tabela 16.

Os valores de K_{sv} obtidos nas temperaturas de 25 e 37 °C indicam uma relação inversamente proporcional para o ácido borônico, sugerindo um possível mecanismo de supressão de fluorescência estático, ou seja, há formação de um aduto entre a HSA e o ácido borônico que ocasiona o fenômeno. Já para os valores de K_{sv} referentes ao benzoxaborol e o éster borônico, observa-se uma relação diretamente proporcional com a temperatura, sugerindo um mecanismo de supressão de fluorescência dinâmico, por meio de colisões moleculares.¹²⁵

Com espectros de fluorescência anteriores também foi possível calcular da constante de ligação (K_b) e o número de sítios ligantes (n) para a interação dos compostos com a HSA, a partir da equação abaixo:

$$\log\left(\frac{F_0 - F}{F}\right) = \log K_b + n \log [Q]$$

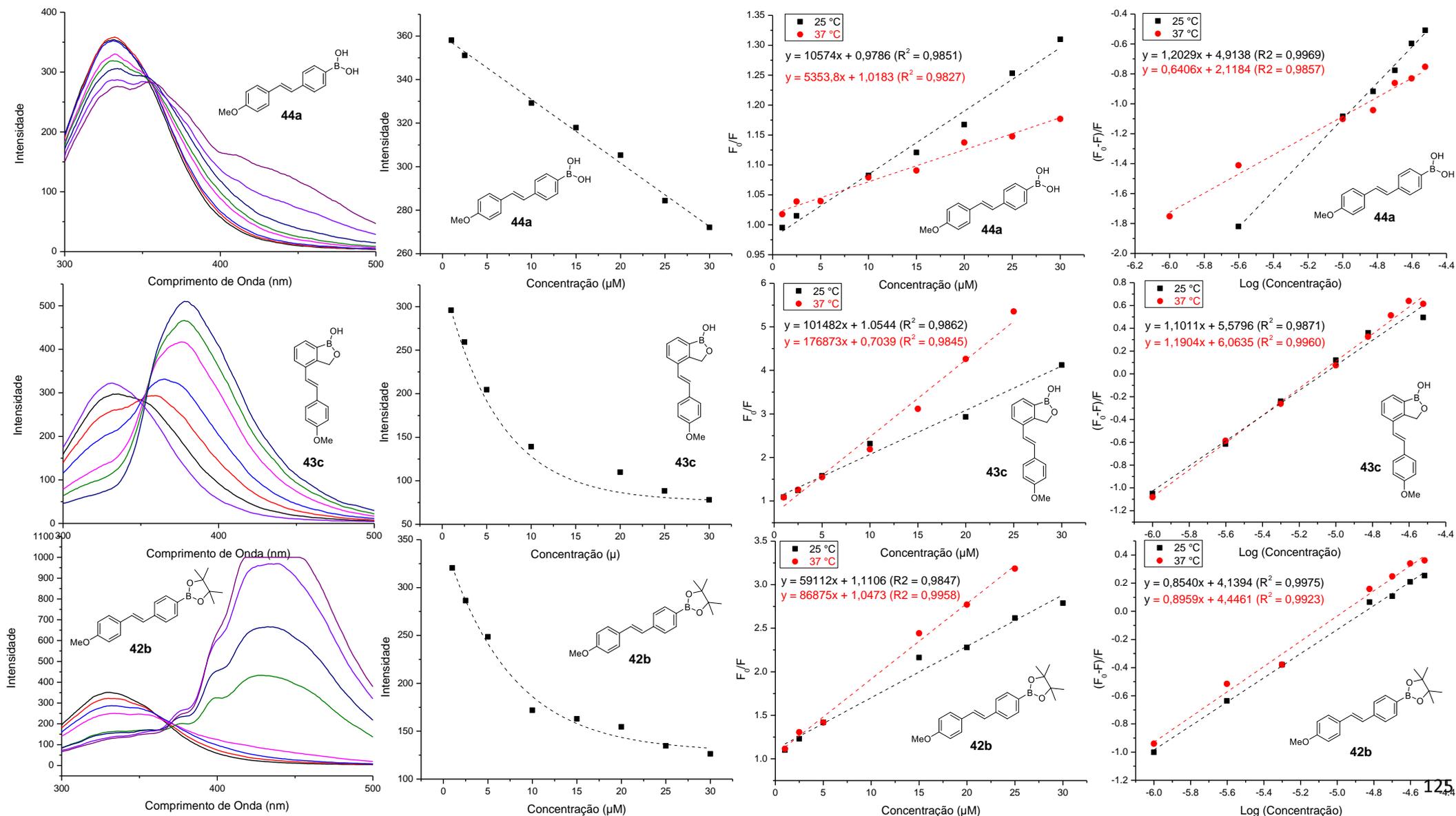
Por meio da equação acima, construiu-se o gráfico tendo no eixo y a resultante de $\log\left(\frac{F_0 - F}{F}\right)$ e no eixo x a concentração dos compostos $[Q]$ (Figura62j-l). Por intermédio da equação da reta obtida via regressão linear dos pontos é possível obter o valor de n , que corresponde ao coeficiente angular da equação, e o valor de K_b , extraído do antilog do coeficiente linear da equação. Os valores de n e K_b calculados para os compostos em 25 e 37 °C constam na Tabela 16.

Tabela 16. Constantes de Stern-Volmer (K_{sv}), constantes de ligação (K_b) e o número de sítios ligantes (n) para a interação dos compostos com a HSA.

Molécula	T (°C)	K_{sv} (M ⁻¹)	R ²	K_b (M ⁻¹)	n	R ²
44a	25	$1,05 \times 10^4$	0,985	$8,20 \times 10^4$	1,2	0,997
44a	37	$5,35 \times 10^3$	0,983	$1,51 \times 10^2$	0,6	0,986
43c	25	$1,01 \times 10^5$	0,986	$1,39 \times 10^5$	1,1	0,987
43c	27	$1,77 \times 10^5$	0,984	$1,15 \times 10^6$	1,2	0,996
42b	25	$5,91 \times 10^4$	0,984	$1,53 \times 10^4$	0,85	0,998
42b	37	$8,69 \times 10^4$	0,996	$3,11 \times 10^4$	0,9	0,992

¹²⁵ J. Chem. Educ. 1992, 69, 5, 424.

Figura 62 (a-c) Espectros de fluorescência ($\lambda_{ex} = 270 \text{ nm}$) da HSA na presença dos compostos em concentrações de 1 a 30 μM em 10% v/v de DMSO em água e tampão Tris-HCl (pH = 7,4). **(d-f)** Padrão de decaimento da fluorescência da HSA em 330 nm com o aumento da concentração dos compostos. **(g-i)** Gráficos de Stern-Volmer (F_0/F vs $[Q]$) de supressão de fluorescência e **(j-l)** Gráficos de $\log((F_0-F)/F)$ vs $\log[Q]$ em duas temperaturas (25 °C e 37 °C) gerados a partir do decaimento da fluorescência da HSA em 330 nm.



Observou-se que os compostos estudados tendem a interagir com apenas um sítio de ligação (n) da HSA nas temperaturas de 25 e 37 °C. As constantes de ligação com a HSA indicam que o benzoxaborol possui maior afinidade com a proteína em face do ácido borônico e do éster borônico. A temperatura ocasionou um aumento na constante de ligação (K_b) no caso do benzoxaborol e do éster borônico, indicando que a associação com a proteína é um evento endotérmico. Já para o ácido borônico o aumento da temperatura ocasionou uma diminuição na constante de ligação (K_b), assim, indicando um evento exotérmico.

Para entender a termodinâmica por trás da interação dos compostos com a HSA, calculou-se a variação de entalpia (ΔH), entropia (ΔS) e a energia livre de Gibbs (ΔG) a partir das equações abaixo:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$\Delta G = -RT\ln K_b$$

$$\ln\left(\frac{K_{bT_2}}{K_{bT_1}}\right) = \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}\right) \frac{\Delta H}{R} \quad (\text{Equação de Vant'Hoff})$$

Em que os valores de K_{bT_2} e K_{bT_1} correspondem às constantes de ligação nas temperaturas T_2 (310 K) e T_1 (298 K); R é a constante universal dos gases com valor de 8,314 J/mol.K; e n é o número de sítios ligantes. Os valores calculados de ΔG , ΔH e ΔS (Tabela 17) fornecem indícios da força motriz que governa a associação dos compostos com a HSA, e o modo como ela ocorre.¹²⁶

Tabela 17. Parâmetros termodinâmicos para a interação com a HSA.

Molécula	T (°C)	ΔG (kJ/mol)	ΔH (kJ/mol)	ΔS (J·mol ⁻¹ ·K ⁻¹)
44a	25	-28,0	-5,82	74,5
44a	37	-12,9	-	22,9
43c	25	-29,3	1,96	105,1
43c	27	-35,9	-	122,4
42b	25	-23,8	0,65	82,1
42b	37	-26,6	-	83,3

¹²⁶ Dalton Trans. 2017, 46, 12865.

Ross *et al.* sugerem três modos de interação predominantes de acordo com os valores dos parâmetros termodinâmicos: interações hidrofóbicas ($\Delta H > 0$ e $\Delta S > 0$), interações de van der Waals ou ligações de hidrogênio ($\Delta H < 0$ e $\Delta S < 0$) e forças eletrostáticas ($\Delta H < 0$ e $\Delta S > 0$).¹²⁷

Para o benzoxaborol e o éster borônico, os parâmetros termodinâmicos informam que a força motriz de associação entre a HSA e o éster borônico ou o benzoxaborol está relacionada com um aumento da entropia do sistema. Os valores de ΔH para ambos indicam uma associação endotérmica com a HSA, o que está de acordo com a influência da temperatura nas constantes de ligação (K_b) – Tabela 17. Segundo a proposta de Ross, o modo de interação predominante entre a HSA e o benzoxaborol ou o éster borônico é por meio de interações hidrofóbicas.

No caso do ácido borônico, a associação com a HSA é governada tanto pelo caráter exotérmico da reação quanto pelo aumento da entropia. O valor de ΔH obtido indica uma associação exotérmica, o que está de acordo com o efeito da temperatura nas constantes de ligação (K_b) – Tabela 17. Segundo a proposta de Ross, o modo de interação predominante entre a HSA e o ácido borônico é por meio de forças eletrostáticas.

Durante a realização das medidas de supressão de fluorescência da HSA na presença dos compostos, notou-se a influência da proteína na solubilidade do ácido borônico. Na ausência da proteína na solução, observou-se o turvamento do sistema, indicando a precipitação do composto no meio (Figura 63). A capacidade de a HSA solubilizar e transportar substâncias orgânicas justifica o observado.¹²⁸



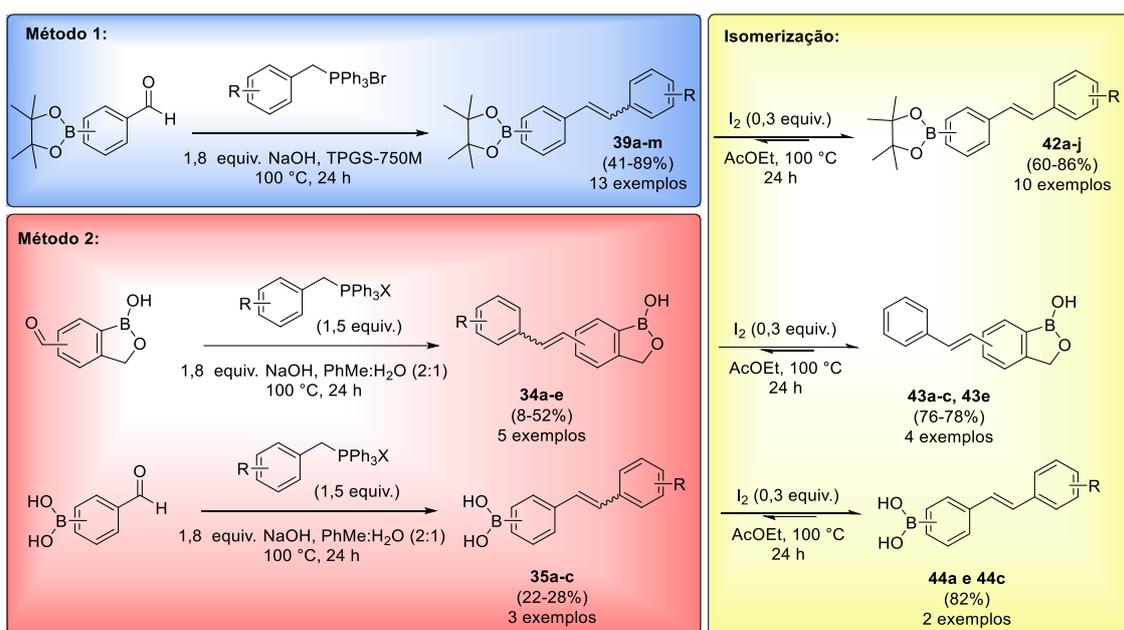
Figura 63. Diferença de solubilidade do ácido borônico (30 μM) em solução aquosa com tampão tris-HCl com 20% de DMSO na presença (esquerda) e ausência (direita) de HSA em 2,5 μM .

¹²⁷ *Biochemistry*. **1981**, 20, 3096.

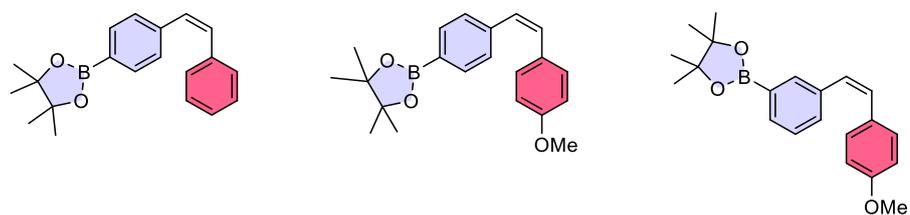
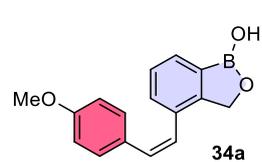
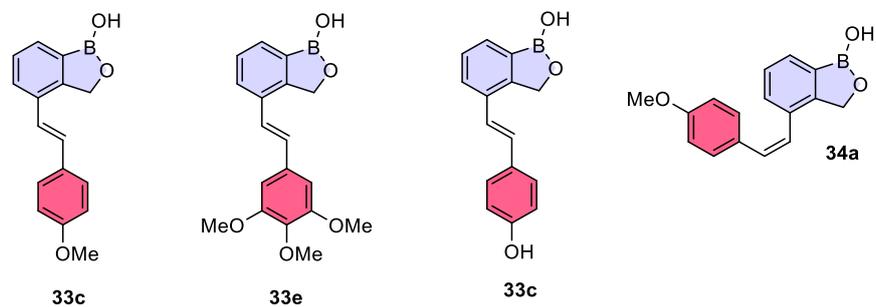
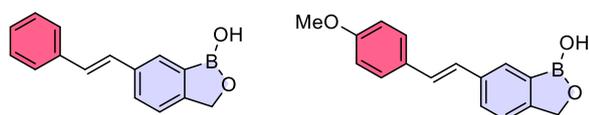
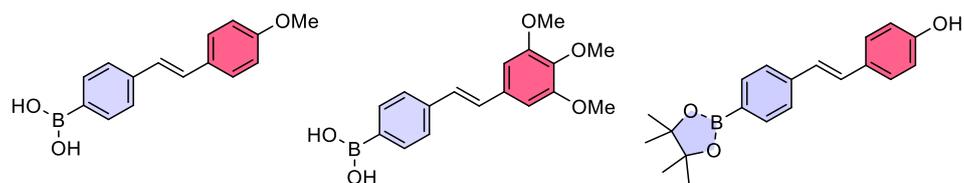
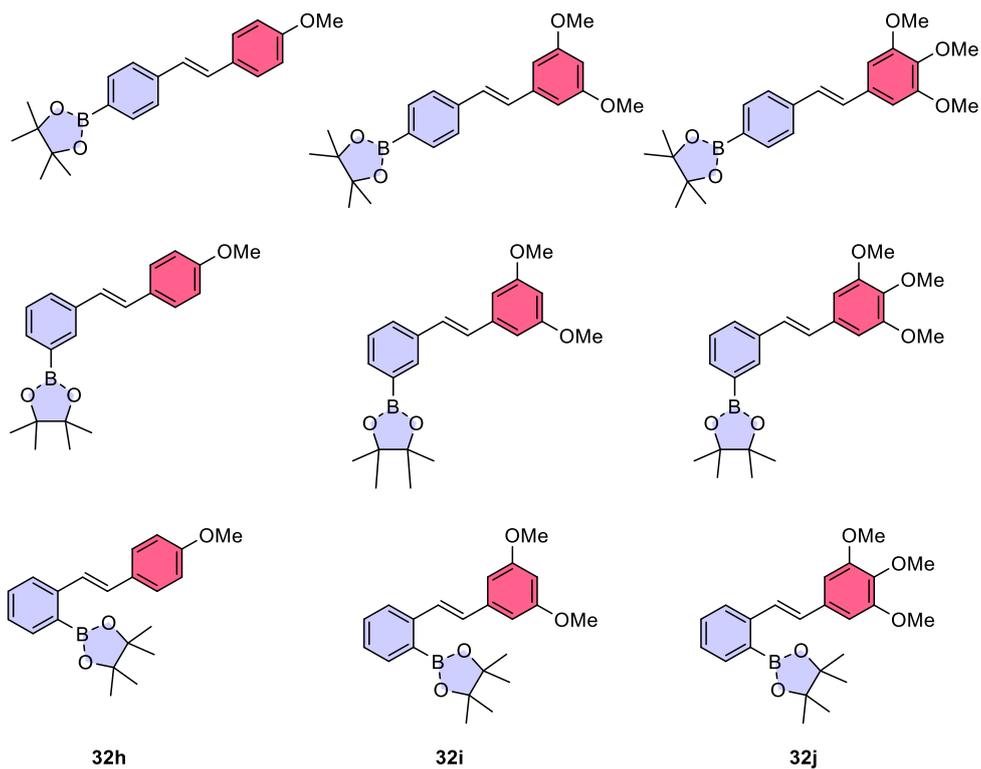
¹²⁸ *Biochem Biophys Rep*. **2019**, 12, 100670.

2.5 Conclusão

Neste capítulo do trabalho, utilizaram-se aldeídos que contêm as funções organoboradas éster e ácido borônico e o núcleo benzoxaborol para a síntese de análogos ao resveratrol. Desenvolveu-se uma nova metodologia para a reação de Wittig com espécies organoboradas, realizando-se as reações em água e TPGS-750 M ou em água e tolueno. A mistura de estereoisômeros obtida pela reação de Wittig foi posteriormente isomerizada para a forma *E* utilizando I_2 . Alguns exemplos de compostos com estereoquímica *Z* foram isolados por cromatografia em coluna. Além disso, selecionaram-se alguns desses compostos para realizar desmetilação para obtenção de exemplos com as hidroxilas livres. Ao total foram sintetizados 21 compostos organoborados análogos ao resveratrol.



Dentre os compostos obtidos, selecionaram-se **42b**, **43c** e **44a** para estudar o seu modo de interação com a albumina do soro humano (HSA). No ensaio de supressão de fluorescência intrínseca da HSA pelo modelo de Ross, observou-se que os compostos contendo o núcleo benzoxaborol e a função éster borônico interagem com a proteína por meio do efeito hidrofóbico, já o composto contendo a função ácido borônico interage por meio de forças eletrostáticas.



Miayura Nosso

*Boro nosso que estás no céu
Santificado seja nosso B_2pin_2
Venha nós a vossa borilação
Seja feita a vossa reação
Assim no artigo como no laboratório*

*O B_2pin_2 de cada dia nos dai hoje
Perdoai o seu custo
Assim como nós perdoamos
Sua baixa economia atômica,
Não nos deixemos cair em purificações
Nos livrarmos da protodeborilação
Amém.*

(Pedro Henrique V. Vontobel)

3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Equipamentos

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram obtidos em diferentes soluções de CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$, CD_3OD e D_2O em um espectrômetro Bruker Avance III 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) são reportados em partes por milhão (ppm), utilizando como referência os núcleos dos próprios solventes não deuterados residuais para os espectros de RMN ^1H e os núcleos dos próprios solventes deuterados para os espectros de RMN ^{13}C , segundo determinação prévia na literatura. As multiplicidades são denotadas como s (simpleto), sl (simpleto largo), d (duplete), dd (duplo duplete), ddd (duplo duplete de duplete), t (triplete), td (triplete de duplete), q (quarteto), qn (quinteto), m (multiplete); e as constantes de acoplamento (J) são expressas em Hz. Os sinais dos carbonos ligados diretamente ao átomo de boro (C-B) não foram detectados, devido à alteração de seu tempo de relaxação T1 pelo efeito quadrupolar do boro.¹²⁹

As reações em micro-ondas foram realizadas no equipamento modelo MARS 6® (CEM Corporation), utilizando reatores modelo Xpress.

Reagentes e Materiais

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram obtidos comercialmente e utilizados diretamente, sem purificação. O catalisador $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ e o IBX foram preparados de acordo com a literatura.¹³⁰⁻¹³¹

As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas em folhas de alumínio cobertas com 0,2 mm de sílica gel 60 F254 com indicador UV. A revelação das placas deu-se em solução ácida de KMnO_4 , ou em solução alcoólica de curcumina/açafrão e/ou luz ultravioleta nos comprimentos de onda 254 e 365 nm.¹¹⁸ As purificações por cromatografia em coluna foram feitas com sílica gel grau técnico (230 – 400 mesh, 60 Å, 40 – 63 μm), como fase estacionária, e solventes industriais como fase móvel.

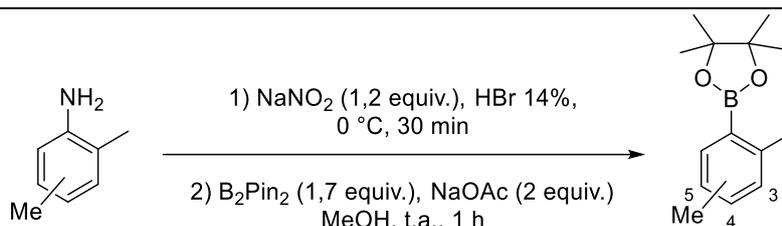
¹¹⁸ *Anal. Methods* **2012**, *4*, 2215.

¹²⁹ *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1979**, *12*, 227.

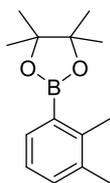
¹³⁰ *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

¹³¹ *Química Nova.* 1991, 212.

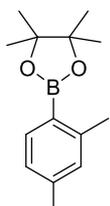
3.1 Diazotação/borilação de anilinas.

**Procedimento Experimental:**

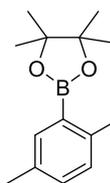
Em um balão reacional contendo uma mistura de anilina (2 mmol), HBr 14% (4 mL) e MeOH (4 mL), resfriada a 0 °C em banho de gelo e sal, adicionou-se lentamente uma solução de NaNO_2 (2,4 mmol) em água (1,6 mL), cuidando-se para a temperatura não ultrapassar 0 °C. A reação permaneceu em agitação magnética durante 30 minutos a 0 °C. Ao término do período, a solução reacional foi adicionada em pequenas porções em outro balão reacional contendo B_2Pin_2 (3,4 mmol), NaOAc (4 mmol) e MeOH (8 mL), em agitação magnética à temperatura ambiente. O sistema reacional permaneceu em agitação durante 1 h a temperatura ambiente. Após, o excesso de metanol foi removido em rotaevaporador, e adicionaram-se 20 mL de água destilada. O produto foi, então, extraído em um funil de separação com CH_2Cl_2 (3x 20 mL), e as fases orgânicas foram unidas. A combinação foi então seca com Na_2SO_4 e filtrada em algodão. O solvente foi removido no rotaevaporador, e o produto purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente Hex:AcOEt (99:01).

Caracterizações**3.1.1 2-(2,3-dimetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (14a)**

Óleo laranja. Rendimento: 73%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,21 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,13 – 7,04 (m, 1H); 2,47 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); 1,35 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 143,2; 136,6; 133,6; 132,4; 125,0; 83,6; 25,0; 20,6; 18,6; (sinal C-B não observado). Rf (SiO_2) = 0,62 empregando uma mistura Hex:AcOEt (95:05) como eluente e UV 254 nm como revelador.

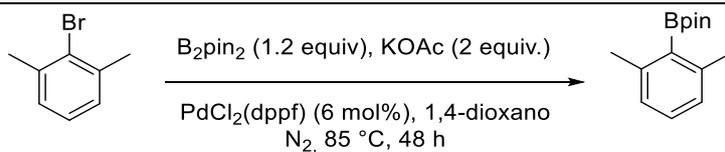
3.1.2 2-(2,4-dimetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (14b)

Óleo laranja. Rendimento: 78%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,02 – 6,95 (m, 2H); 2,50 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 1,33 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 145,1; 141,0; 136,2; 130,9; 125,7; 83,4; 25,0; 22,3; 21,6; (sinal C-B não observado). Rf (SiO_2) = 0,74 empregando uma mistura Hex:AcOEt (95:05) como eluente e UV 254 nm como revelador.

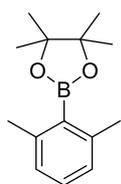
3.1.3 2-(2,5-dimetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (14c)

Óleo laranja. Rendimento 78%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,13 (dd, $J = 7,7; 1,5$ Hz, 1H); 7,06 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 2,49 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 1,34 (s, 12H); (C-B não observado). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 141,8; 136,5; 134,0; 131,7; 129,9; 83,5; 25,0; 21,8; 20,9; (sinal C-B não observado). Rf (SiO_2) = 0,85 empregando uma mistura Hex:AcOEt (95:05) como eluente e UV 254 nm como revelador.

3.2 Borilação de Miyaura do 2-bromo-1,6-dimetil-benzeno.

**Procedimento Experimental:**

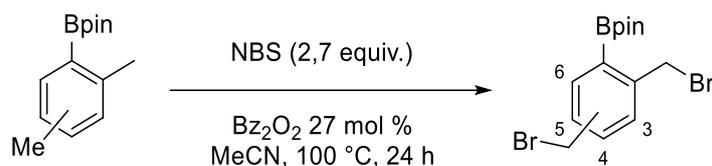
Em uma ampola de vidro com tampa de rosca contendo a 2-bromo-1,6-dimetil-benzeno (2 mmol), KOAc (4 mmol) e PdCl₂(dppf) (0,12 mmol) sob atmosfera inerte, adicionou-se 1,4-dioxano (10 mL) previamente deaerado. O sistema reacional permaneceu em agitação a 85 °C por 48 h. Ao término do período, o excesso de 1,4-dioxano foi removido à pressão reduzida, e adicionou-se 10 mL de água destilada. O produto foi então extraído em um funil de separação com CH₂Cl₂ (3x10 mL), e as fases orgânicas unidas. A combinação foi então seca com Na₂SO₄ e filtrada em algodão. O solvente foi removido no rotaevaporador e o produto foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente Hex:AcOEt (99:01).

Caracterização:**5.2.1 2-(2,6-dimetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (14d)**

Sólido branco. Rendimento 80%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 6,94 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,40 (s, 6H); 1,39 (s, 12H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 141,8; 129,3; 126,5; 83,7; 25,1; 22,3; (sinal C-B não observado). R_f (SiO₂) = 0,52 empregando uma mistura

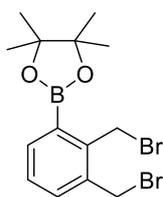
Hex:AcOEt (95:05) como eluente e UV 254 nm como revelador.

3.3 Bromação benzílica dos ésteres borônicos

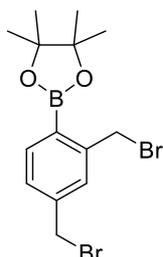


Procedimento Experimental:

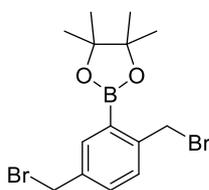
Em uma ampola de vidro com tampa de rosca purgada em atmosfera inerte adicionou-se o arilboronato de partida (1 mmol), MeCN deaerada (10 mL), NBS (2,7 mmol), Bz₂O₂ (0,27 mmol), e o sistema permaneceu em agitação magnética a 100 °C durante 24 h. Ao término do período, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e o excesso de MeCN foi removido no rotaevaporador. Adicionou-se a suspensão hexano (25 mL), e a fase líquida foi decantada. A solução contendo o produto foi lavada em um funil de separação com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3x 25 mL). A fase orgânica foi posteriormente seca com Na₂SO₄ e filtrada em algodão. O solvente foi removido no rotaevaporador e em bomba de alto vácuo, e o produto utilizado sem necessidade de purificação por cromatografia em coluna.

Caracterizações:**3.3.1 2-(2,3-bis(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (15a)**

Óleo âmbar. Rendimento 84%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (dd, $J = 7,5; 1,4$ Hz, 1H); 7,42 (dd, $J = 7,5; 1,4$ Hz, 1H); 7,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 5,17 (s, 2H); 4,67 (s, 2H); 1,37 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 142,9; 137,3; 136,8; 133,7; 128,3; 84,0; 30,5; 28,8; 24,8; (sinal C-B não observado).

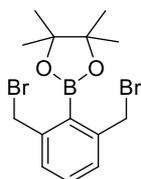
3.3.2 2-(2,4-bis(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (15b)

Óleo âmbar. Rendimento 94%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,40 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 7,30 (dd, $J = 7,7; 1,6$ Hz, 1H); 4,89 (s, 2H); 4,46 (s, 2H); 1,36 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 145,0; 141,0; 137,2; 130,6; 128,2; 84,1; 33,4; 32,8; 25,0; (sinal C-B não observado).

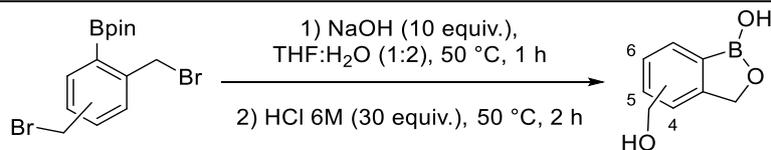
3.3.1 2-(2,5-bis(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (15c)

Óleo âmbar. Rendimento 95%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H); 7,44 (dd, $J = 7,9; 2,1$ Hz, 1H); 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 4,89 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 1,37 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 144,6; 137,2; 137,0; 132,1; 130,8; 84,2;

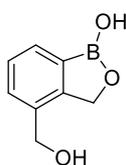
33,3; 33,0; 25,0 (sinal C-B não observado).

3.3.1 2-(2,6-bis(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (15d)

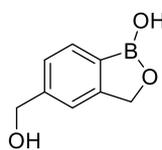
Sólido amarelado; Rendimento 91%; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 – 7,27 (m, 3H); 4,82 (s, 4H); 1,47 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 144,3; 130,6; 130,0; 84,4; 34,1; 25,3; (sinal C-B não observado).

3.4 Síntese dos (hidróxi-metil)-benzoxaboróis.**Procedimento Experimental:**

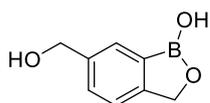
Em um balão reacional contendo uma solução do arilboronato de partida (0,25 mmol) em THF (0,35 mL), adicionou-se uma solução de NaOH (2,5 mmol) em água (0,65 mL), e a reação permaneceu em agitação magnética a 50 °C durante 1 h. Após, adicionou-se lentamente HCl 6 M (1,25 mL), e o sistema reacional permaneceu em agitação magnética a 50 °C por mais 2 h. Ao término do período, o produto foi extraído em um funil de separação com AcOEt (3x10 mL) e as fases orgânicas foram unidas. A combinação foi então seca com Na₂SO₄ e filtrada em algodão. O solvente foi removido no rotaevaporador, e o excesso de pinacol foi retirado por destilação por arraste a vapor com água (3x 2 mL). O produto foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente um gradiente de 0-5% de MeOH em CH₂Cl₂.

Caracterizações:**3.4.1 4-(hidroximetil)benzo[*c*][1,2]oxaborol-1(3*H*)-ol (16a)**

Sólido branco. Rendimento 63% (após 2 etapas). RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 5,05 (s, 2H); 4,60 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 153,3; 135,9; 130,4; 130,3; 128,5; 71,5; 62,9; (sinal C-B não observado). Rf (SiO_2) = 0,30 empregando mistura DCM:MeOH (95:05) como eluente e solução de KMnO_4 e Curcumina/Açafrão, e UV 254 nm como agentes reveladores.

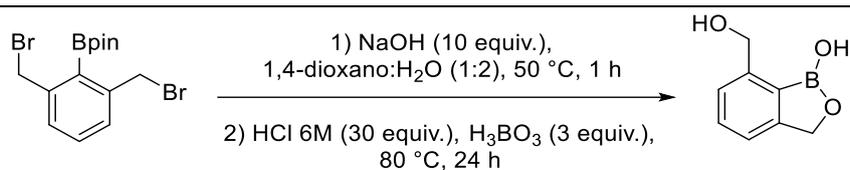
3.4.2 5-(hidroximetil)benzo[*c*][1,2]oxaborol-1(3*H*)-ol (16b)

Sólido branco. Rendimento 95% (após 2 etapas). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (sl, 1H); 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,28 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 5,23 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H); 4,96 (s, 2H); 4,55 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ 154,1; 145,4; 130,2; 125,2; 119,0; 69,9; 63,0 (sinal C-B não observado). Rf (SiO_2) = 0,20 empregando mistura DCM:MeOH (95:05) como eluente e solução de KMnO_4 e Curcumina/Açafrão, e UV 254 nm como agentes reveladores.

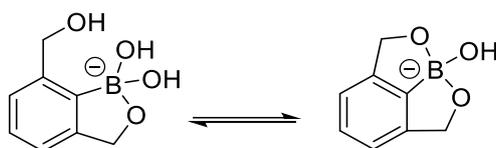
3.4.3 6-(hidroximetil)benzo[*c*][1,2]oxaborol-1(3*H*)-ol (16c)

Sólido branco. Rendimento: 61% (após 2 etapas). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,54 (s, 1H); 7,37 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,26 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 4,96 (s, 2H); 4,53 (s, 2H). RMN ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 154,5; 141,6; 131,1; 129,8; 122,1; 72,2; 65,2; (sinal C-B não observado). Rf (SiO_2) = 0,35 empregando mistura DCM:MeOH (95:05) como eluente e solução de KMnO_4 e Curcumina/Açafrão, e UV 254 nm como agentes reveladores.

3.5 Síntese do 7-hidróxi-metil benzoxaborol

**Procedimento Experimental:**

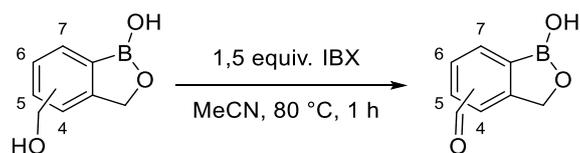
Em um balão reacional contendo uma solução do arilboronato de partida (0,25 mmol) em 1,4-dioxano (0,35 mL), adicionou-se uma solução de NaOH (2,5 mmol) em água (0,65 mL), e a reação permaneceu em agitação magnética a 50 °C durante 1 h. Após, adicionou-se lentamente HCl 6 M (1,25 mL) e H₃BO₃ (0,75 mmol), e o sistema reacional permaneceu em agitação a 80 °C por mais 24 h. Ao término do período, o produto foi extraído em um funil de separação com AcOEt (3x 10 mL), e as fases orgânicas unidas. A combinação foi então seca com Na₂SO₄ e filtrada em algodão. O solvente foi removido no rotaevaporador, e o excesso de pinacol foi retirado por destilação por arraste a vapor com água (3x 2 mL). O produto foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente um gradiente de 0-5% de MeOH em CH₂Cl₂.

Caracterização:3.5.1 7-(hidroximetil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (**16d**)

Sólido branco. Rendimento 55%. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 7,51 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,34 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 4,94 (sl, 4H). RMN ¹³C NMR (75 MHz, D₂O+NaOH) δ 147,9; 146,7; 141,0; 140,2; 129,5; 128,7; 127,7; 126,9; 124,3; 120,0; 67,9; 67,2; 63,9; 63,1; (sinal C-B não observado).⁸⁹ R_f (SiO₂) = 0,33 empregando uma mistura DCM:MeOH (95:05) como eluente e solução de KMnO₄, Curcumina/Açafrão como agente revelador.

⁸⁹ Observa-se o equilíbrio entre a forma de aduto de Lewis e a neutra.

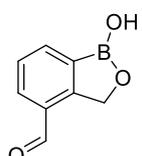
3.6 Síntese dos formil-benzoxaboróis



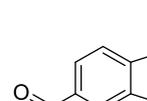
Procedimento Experimental:

Em um balão reacional, contendo o benzoxaborol (1 mmol) suspenso em MeCN, adicionou-se IBX e o sistema permaneceu em agitação a 80 °C por 1 h. Após, a suspensão foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada em uma coluna com algodão e extraída com AcOEt (3x 1 mL). O solvente foi removido no rotaevaporador, e o produto utilizado sem necessidade de purificação.

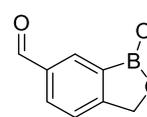
Caracterizações:**3.6.1 1-Hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-4-carbaldeído (18a).**


 Sólido amarelado. Rendimento 95%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,08 (s, 1H); 9,39 (s, 1H); 8,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 8,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,62 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 5,22 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 193,7; 154,0; 136,3; 135,3; 130,3; 127,9; 70,7; (sinal C-B não observado).

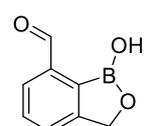
3.6.2 1-Hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-5-carbaldeído (18b).


 Sólido amarelado. Rendimento 95%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,08 (s, 1H); 9,48 (s, 1H); 7,95 – 7,91 (m, 2H); 7,87 (dd, *J* = 7,7; 0,8 Hz, 1H); 5,09 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 193,6; 154,4; 137,8; 131,2; 128,1; 122,4; 70,0.

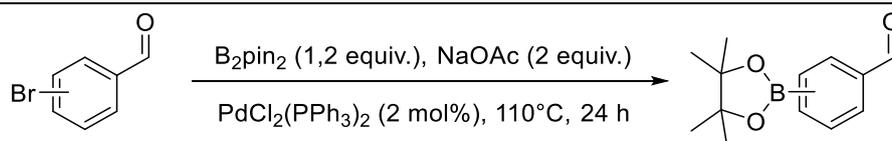
3.6.3 1-Hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-6-carbaldeído (18c).


 Sólido amarelado. Rendimento 95%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,06 (s, 1H); 9,46 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,01 (dd, *J* = 7,9; 1,6 Hz, 1H); 7,63 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 5,09 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 193,2; 160,3; 135,4; 132,4; 131,6; 122,4; 70,2; (sinal C-B não observado).

3.6.4 1-Hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-7-carbaldeído (18d).


 Sólido amarelado. Rendimento 95%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,38 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 7,86 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,68 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 5,12 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 193,6; 155,1; 138,7; 131,3; 127,4; 126,2; 70,4; (sinal C-B não observado).

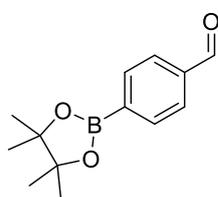
3.7 Síntese dos formil ésteres borônicos



Procedimento Experimental:

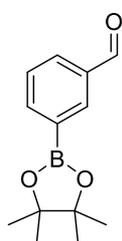
Em um Becker adicionou-se aldeído (1 mmol), B_2pin_2 (1,2 mmol), NaOAc (2,0 mmol) e o $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,02 mmol), e a mistura sólida foi macerada e homogeneizada com auxílio de um bastão de vidro. A mistura foi adicionada em um balão reacional e o sistema fundido a $110^\circ C$ permaneceu sob agitação magnética por 24 h com o balão aberto, devido a possível formação de gás hidrogênio.¹³² Após, a reação foi resfriada e adicionou-se 5 mL de água destilada, e 10 mL de AcOEt, a mistura líquida foi separada da fase sólida, e a fase orgânica separada da aquosa com um funil de extração. Por fim a fase orgânica foi seca em $MgSO_4$ e filtrada em algodão. O solvente foi removido no rotaevaporador e o produto purificado por cromatografia em coluna em sílica utilizando um gradiente de 99:1 a 90:10 de uma solução Hex:AcOEt como eluente.

¹³² *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, 773

Caracterizações**3.7.1 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldeído (19c)**

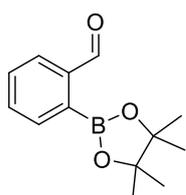
Sólido amarelo. Rendimento 70%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,04 (s, 1H); 7,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 1,35 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 192,8; 138,2; 135,3; 128,8; 84,5; 25,0 (sinal C-B não observado). Rf (SiO_2) =

0,40 empregando uma mistura Hex:AcOEt (95:5) como eluente e solução de Curcumina/Açafrão e luz UV 254 nm como reveladores.

3.7.2 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldeído (19b)

Sólido amarelo. Rendimento 54%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,07 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,08 (dt, $J = 7,5; 1,4$ Hz, 1H); 8,01 (dt, $J = 7,5; 1,4$ Hz, 1H); 7,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 1,39 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 192,7; 140,8; 137,4; 135,9; 131,4; 128,6; 84,4; 25,0 (sinal C-B não observado). Rf (SiO_2) = 0,35 empregando uma mistura

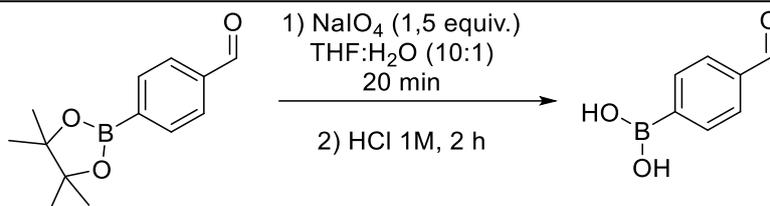
Hex:AcOEt (95:5) como eluente e solução de Curcumina/Açafrão e luz UV 254 nm como reveladores.

3.7.3 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldeído (19a)

Sólido amarelo. Rendimento 35%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,57 (s, 1H); 8,01 – 7,96 (m, 1H); 7,90 – 7,86 (m, 1H); 7,64 – 7,56 (m, 2H); 1,42 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 194,8; 141,4; 135,6; 133,1; 130,9; 128,1; 84,7; 25,0 (sinal C-B não

observado). Rf (SiO_2) = 0,33 empregando uma mistura Hex:AcOEt (95:5) como eluente e solução de Curcumina/Açafrão e luz UV 254 nm como reveladores.

3.8 Síntese dos formil ácidos borônicos

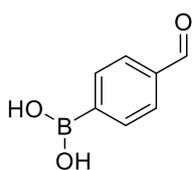


Procedimento Experimental:

Em um balão reacional solubilizou-se o aldeído (1 mmol) em THF (8 mL) e água (0,8 mL), e após adicionou-se o NaIO₄ (1,5 mmol). O sistema ficou em agitação magnética a temperatura ambiente por 20 min, e após acresceu-se HCl 1 M (2,5 mL) e a reação ficou em agitação por mais 2 h a temperatura ambiente. Ao término do período, adicionou-se 5 mL de água e o produto foi extraído 3x 10 mL de DCM com auxílio de um funil de extração, e as fases orgânicas foram unidas. O conjunto foi seco com MgSO₄ e filtrado em algodão. O solvente foi evaporado em rotaevaporador, e o produto utilizado sem necessidade de purificação por cromatografia em coluna.

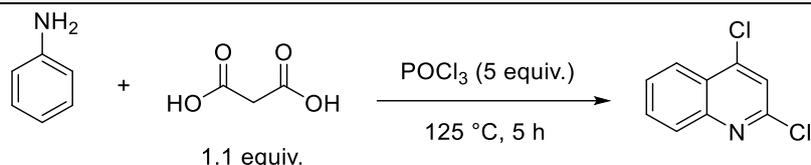
Caracterização:

3.8.1 Ácido (4-formil) fenilborônico (20)



Sólido marrom claro. Rendimento 92%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,03 (s, 1H); 8,36 (sl, 2H); 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 193,5; 137,2; 134,6; 128,4 (sinal C-B não observado).

3.9 Síntese da 2,4-dicloroquinolina.

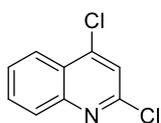


Procedimento Experimental:

Em um balão reacional foram adicionados respectivamente o ácido malônico (33,0 mmol) e POCl₃ (150,0 mmol). O sistema foi resfriado com banho de gelo a 0 °C, e adicionou-se gota-gota a anilina (30,0 mmol). A seguir, o balão foi acoplado a um condensador, e a mistura reacional foi aquecida a 125 °C, permanecendo sob agitação magnética por 5 h. Ao término do período, o conteúdo da reação foi resfriado a temperatura ambiente e adicionado gota-gota em um Erlenmeyer contendo água destilada (90 mL), resfriada a 0 °C em banho de gelo. A seguir, neutralizou-se o pH da mistura heterogênea com K₂CO₃ e NH₄OH. O produto foi extraído em um funil de separação com CH₂Cl₂ (3x 60 mL) e as fases orgânicas unidas. O conjunto foi seco com Na₂SO₄ e filtrado em algodão. O solvente foi removido em rotaevaporador, e o produto purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente Hex:AcOEt (90:10).

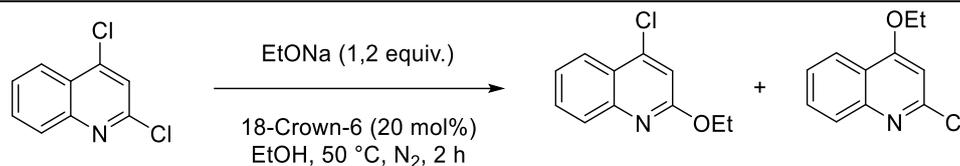
Caracterização:

3.9.1. 2,4-dicloroquinolina (21):

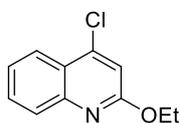


Sólido amarelado. Rendimento: 40%. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,19 - 8,15 (m, 1H); 8,02 (ddd, *J* = 8,4; 1,3; 0,6 Hz, 1H); 7,78 (ddd, *J* = 8,4; 7,0; 1,5 Hz, 1H); 7,64 (ddd, *J* = 8,3; 7,0, 1,3 Hz, 1H); 7,49 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 149,9; 148,2; 144,5; 131,6; 129,1; 128,0; 125,3; 124,3; 122,1. R_f (SiO₂) = 0,60 empregando uma mistura de Hex:AcOEt (90:10) como eluente e luz UV 254 nm como revelador.

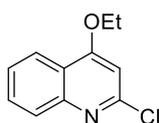
3.10 Etoilação regioseletiva da 2,4-dicloroquinolina.

**Procedimento Experimental:**

Em um balão reacional foram adicionados a 2,4-dicloroquinolina (1 mmol), etóxido de sódio (1,2 mmol) e 18C6 (0,2 mmol). O sistema foi então purgado sob atmosfera inerte, fechado com um septo, e acrescido de EtOH seco (1,5 mL) com auxílio de uma seringa com agulha metálica. A reação permaneceu sob agitação magnética a 50 °C sob atmosfera de N₂ por 2 h. Ao término do período, o sistema foi resfriado, e o solvente removido no rotaevaporador, e o produto purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente Hex:AcOEt (99:01).

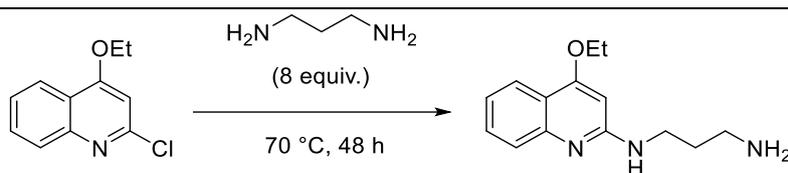
Caracterizações:**3.10.1 4-cloro-2-etoxiquinolina (22a):**

Sólido branco. Rendimento: 34%. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,12 (dd, *J* = 8,3; 1,3 Hz, 1H); 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,66 (ddd, *J* = 8,4; 7,0; 1,3 Hz, 1H); 7,45 (ddd, *J* = 8,3; 7,0; 1,2 Hz, 1H); 7,02 (s, 1H); 4,52 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H); 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 161,7; 147,2; 143,7; 130,5; 127,7; 124,7; 124,1; 123,4; 113,2; 62,2; 14,6. R_f (SiO₂) = 0,70 empregando uma mistura de Hex:AcOEt (95:05) como eluente e luz UV 254 nm como revelador.

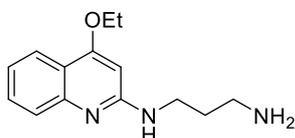
3.10.2 2-cloro-4-etoxiquinolina (22b):

Sólido branco; Rendimento: 56%. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,16 (dd, *J* = 8,3; 1,1 Hz, 1H); 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,70 (ddd, *J* = 8,7; 7,0; 1,1 Hz, 1H); 7,50 (ddd, *J* = 8,4; 7,0; 0,9 Hz, 1H); 6,71 (s, 1H); 4,26 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 1,58 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 163,1; 151,7; 148,2; 130,9; 128,1; 126,0; 122,2; 120,5; 101,7; 64,9; 14,5. R_f (SiO₂) = 0,33 empregando uma mistura de Hex:AcOEt (95:05) como eluente e luz UV 254 nm como revelador.

3.11 Aminoação da 2-cloro-4-etoxiquinolina.

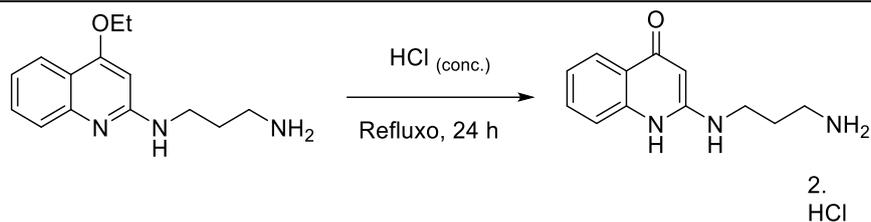
**Procedimento Experimental:**

Em um balão reacional foram adicionados a 2-cloro-4-etoxiquinolina (1 mmol) e 1,3-diaminopropano (8 mmol), e a mistura foi aquecida a 70 °C e permaneceu em agitação magnética por 48 h. Ao término do período, o sistema foi resfriado, e o excesso de 1,3-diaminopropano foi removido em alto vácuo com aquecimento em banho de óleo a 40 °C. O produto posteriormente foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel empregando como mistura eluente DCM:MeOH:NH₄OH (90:10:1).

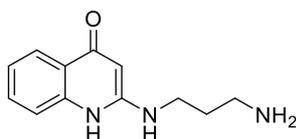
Caracterização:**3.11.1 N¹-(4-etoxiquinolín-2-il)propano-1,3-diamina (23):**

Sólido amarelado. Rendimento: 77%. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,90 (dd, *J* = 8,4; 1,3 Hz, 1H); 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,45 (ddd, *J* = 8,4; 7,0; 1,5 Hz, 1H); 7,12 (ddd, *J* = 8,0; 7,0; 1,1 Hz, 1H); 6,11 (s, 1H); 4,17 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 3,52 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,77 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 1,81 (qn, *J* = 6,8 Hz, 2H); 1,51 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). RMN ¹³C (CD₃OD, 400 MHz) δ 163,0; 160,7; 149,7; 130,8; 125,4; 122,7; 122,1; 119,0; 91,4; 65,0; 39,6; 39,3; 33,3; 14,8. R_f (SiO₂) = 0,26 empregando uma mistura de DCM:MeOH:NH₄OH (90:10:1) como eluente e solução de ninidrina como revelador.

3.12 Hidrólise ácida da 4-etoxi-quinolina.

**Procedimento Experimental:**

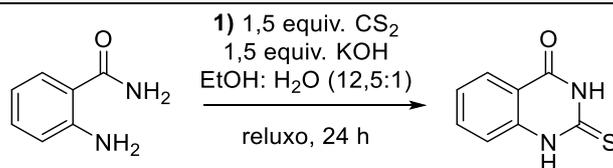
Em um balão reacional foram adicionados a quinolina (1 mmol) e HCl concentrado (10 mL). O balão reacional foi acoplado a um condensador, e a reação permaneceu em agitação magnética sob refluxo por 24 h. Ao término do período, a reação foi resfriada, e o excesso de HCl gasoso removido em trompa d'água. A solução aquosa ácida foi removida em rotaevaporador, utilizando solução saturada de NaHCO₃ no quebra bolhas para trapear o HCl residual. Ao final, o produto foi concentrado em alto vácuo e utilizado sem necessidade de purificação por cromatografia em coluna.

Caracterização:**3.12.1 2-((3-aminopropil)amino)quinolin-4-(1H)-ona (24):**

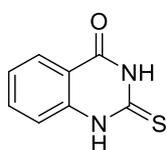
Sólido amarelado. Rendimento: 93%. RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,74 (ddd, *J* = 8,2; 7,5; 1,1 Hz, 1H); 7,45 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H);

6,37 (s, 1H); 3,66 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H); 3,15 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H); 2,13 (qn, *J* = 6,9 Hz, 2H). RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) δ 166,6; 155,8; 138,9; 134,1; 125,9; 124,4; 118,4; 117,9; 92,1; 40,5; 38,2; 27,6. RMN ²H (CD₃OD, 60 MHz) δ 11,97; 8,57; 7,95; 6,38.

3.13 Síntese da 2-mercapto-2-quinazolona.

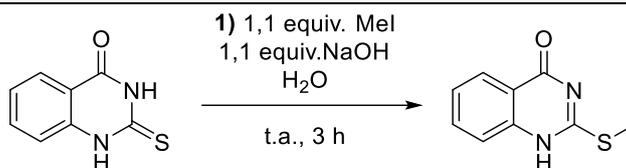
**Procedimento Experimental:**

Em um balão reacional contendo uma solução de KOH (15 mmol) em etanol (10 mL), foi adicionado CS₂ (15 mmol), e a suspensão amarelada formada (etil xantato de sódio) permaneceu em agitação magnética por 30 min a 25-30 °C. Após, foi adicionado em sucessão a antranilamida (10 mmol), EtOH (10 mL) e H₂O (1 mL). O balão reacional foi então acoplado a um condensador, e a reação permaneceu em agitação em refluxo a 90 °C por 24 h. Ao término do período, a reação foi resfriada a 0 °C em banho de gelo, diluída em H₂O (12 mL) e o produto precipitado após a adição gota a gota de ácido acético glacial (3,5 mL). A suspensão permaneceu em repouso na geladeira por 24 h. Após o período, o sólido branco foi filtrado em funil de Büchner, lavado com H₂O (10 mL), secado na estufa a 50 °C por 3 h, raspado e por último seco em bomba de alto vácuo. O procedimento deve ser realizado todo em capela de exaustão devido a reação liberar H₂S que é tóxico e possui forte odor pútrido.

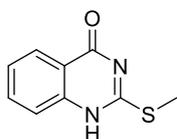
Caracterização:**3.13.1 2-Mercapto-2-Quinazolona (30):**

Sólido branco. Rendimento: 95%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,54 (s, 2H); 7,90 (dd, *J* = 8,2; 1,1 Hz, 1H); 7,69 (ddd, *J* = 8,2; 7,2; 1,5 Hz, 1H); 7,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,28 (ddd, *J* = 8,1; 7,3; 1,1 Hz, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174,7; 160,1; 140,9; 135,8; 127,2; 124,8; 116,6; 116,3.

3.14 Monometilação da 2-mercapto-4-quinazolona.

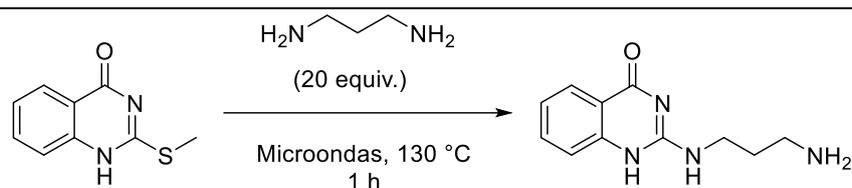
**Procedimento Experimental:**

Em um balão reacional a 2-mercapto-4-quinazolona (5 mmol) foi solubilizada em H₂O (30 mL) contendo NaOH (5,5 mmol). Após, adicionou-se gota a gota MeI (5,5 mmol) a solução. A reação permaneceu em agitação magnética a temperatura ambiente por 3 h, ocorrendo turvação da solução ao longo do tempo. Ao término do período, o produto foi filtrado em funil de Büchner, lavado com H₂O gelada (12 mL), seco em estufa a 50 °C por 3 h, raspado e por último seco em bomba de alto vácuo.

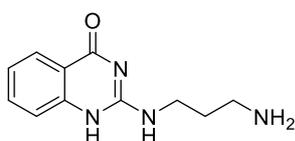
Caracterização:**3.14.1 2-(Metiltio)Quinazolin-4(1H)-ona (31):**

Sólido branco. Rendimento 95%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,58 (s, 1H); 8,03 (dd, *J* = 8,2; 1,2 Hz, 1H); 7,76 (ddd, *J* = 8,2; 7,3; 1,5 Hz, 1H); 7,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,42 (ddd, *J* = 8,1; 7,3; 1,2 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161,2; 156,3; 148,5; 134,6; 126,1; 126,0; 125,6; 119,9; 12,8.

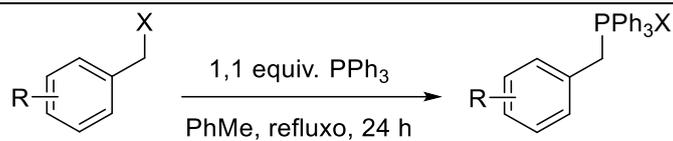
3.15 Síntese da 2-aminopropil-4-quinazolona

**Procedimento Experimental:**

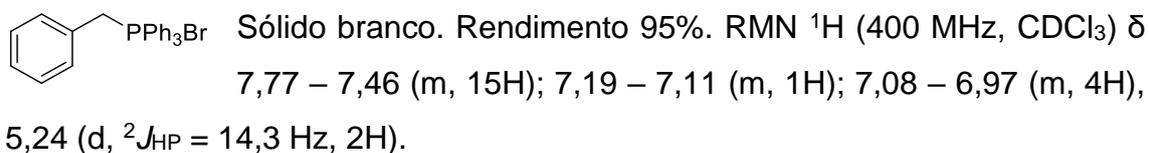
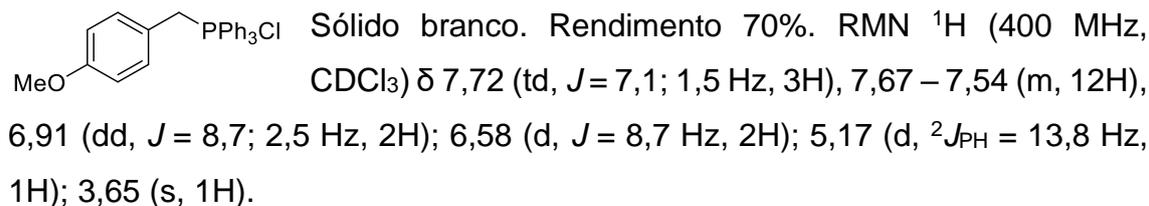
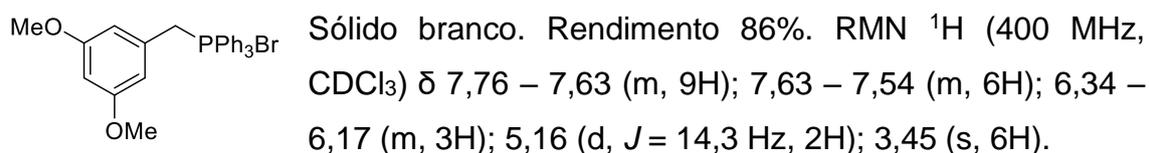
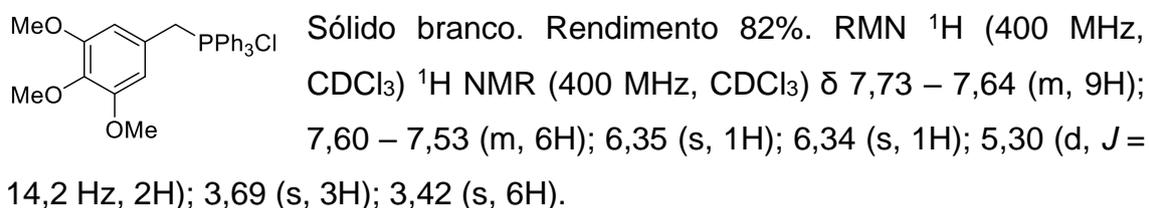
Em um reator próprio para microondas (Xpress) adicionou-se o material de partida (1 mmol) e o 1,3-diaminopropano (20 mmol). Após a reação foi realizada sob aquecimento no microondas MARS 6 ® a 130 °C por 1 h. Ao término do período, o reator foi aberto e o produto permaneceu aberto na capela de exaustão para liberação do excesso de metanotiol durante a noite. A solução foi transferida para um balão reacional e o restante do excesso de metanotiol foi removido em trompa d'água dentro de uma capela de exaustão devido a toxicidade e ao forte odor pútrido do subproduto. Posteriormente o excesso de 1,3-diaminopropano foi removido em alto vácuo com aquecimento em banho de óleo a 40 °C. O sólido branco formado, foi triturado e agitado por 30 min em CH₂Cl₂ (10 mL). Após, o sólido foi filtrado em funil de Büchner, lavado com Et₂O (3x 10 mL), raspado e seco em alto vácuo.

Caracterização:**3.15.1 2-((3-aminopropil)amino)quinazolin-4(1H)-ona (28):**

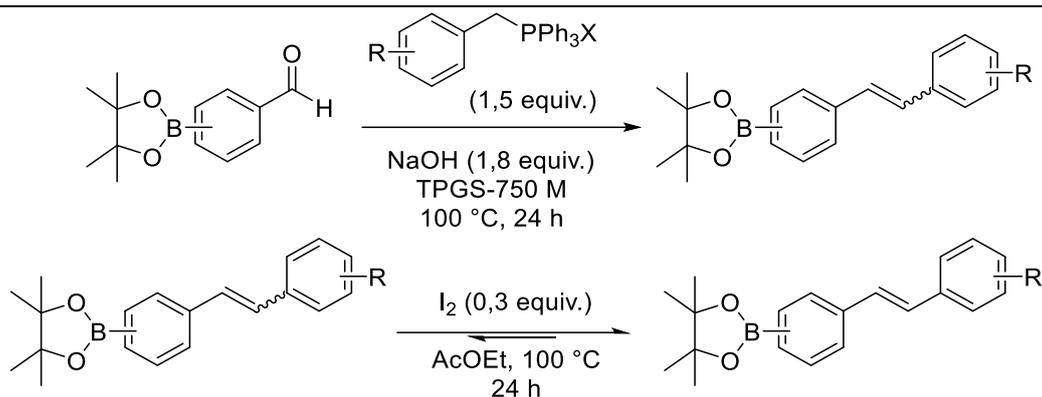
Sólido branco. Rendimento 84%. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,88 (dd, *J* = 7,7; 1,4 Hz, 1H); 7,51 (ddd, *J* = 8,3; 7,7; 1,4 Hz, 1H); 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,04 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 3,40 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); 2,72 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H); 1,71 (qn, *J* = 6,4 Hz, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,2; 153,8; 133,4; 126,0; 120,9; 117,5; 38,2; 37,6; 31,2.

3.16 Síntese dos sais de fosfônio**Procedimento Experimental:**

Em um balão reacional, solubilizou-se o haleto benzílico (10 mmol) em tolueno (25 mL) e adicionou-se a trifetilfosfina (11 mmol). Acoplou-se ao balão um condensador, e a reação permaneceu sob agitação magnética em refluxo por 24 horas. Após, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente, e a suspensão filtrada em funil de Büchner, o sólido lavado com 3x10 mL de éter etílico, raspado e seco cuidadosamente em bomba de alto vácuo.

Caracterizações:**3.16.1 Benzilbromotrifetil- λ^5 -fosfano (39a)****3.16.2 Cloro(4-metoxibenzil)trifetil- λ^5 -fosfano (39d)****3.16.3 Bromo(3,5-dimetoxibenzil)trifetil- λ^5 -fosfano (39b)****3.16.4 Cloro(3,4,5-trimetoxibenzil)trifetil- λ^5 -fosfano (39c)**

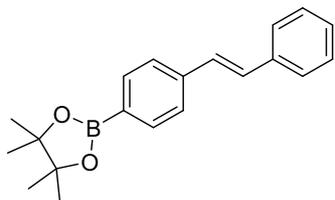
3.17 Reação de Wittig e Isomerização com ésteres borônicos

**Procedimento Experimental:**

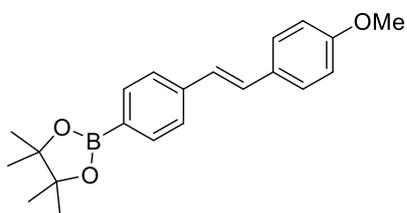
Em uma ampola de vidro com tampa de rosca contendo TPGS-750-M (2 mL) e NaOH (1,5 mmol), adicionou-se o aldeído (1 mmol) e o sal de fosfônio (1,5 mmol). A reação permaneceu sob agitação magnética a 100 °C por 24 h. Após o sistema foi resfriado e adicionou-se 4 mL de água deionizada, e o produto foi extraído em CH₂Cl₂ (3x 10 mL) com auxílio de um funil de separação, e as fases orgânicas unidas. A combinação foi então seca com NaSO₄, filtrada em algodão e o solvente rotaevaporado.

Em um balão reacional, o bruto reacional anterior foi solubilizado em EtOH ou AcOEt (2,5 mL) e acresceu-se ZnCl₂ (3 mmol) e a mistura ficou sob agitação magnética a temperatura ambiente por 24 horas. O sólido em suspensão (ZnCl₂(OPPh₃)₂) foi filtrado com algodão, e o produto extraído com 3x 1 mL de EtOH ou AcOEt. A fase líquida foi posteriormente evaporada e purificada por cromatografia em coluna utilizando sílica gel e um gradiente de eluente variando de 99:1 a 50:50 Hex:AcOEt.

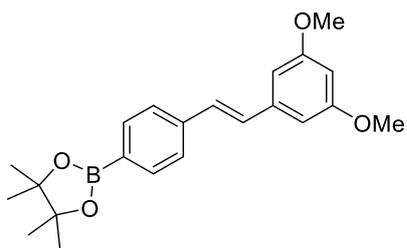
Ao final, os estereoisômeros *E:Z* foram solubilizados em AcOEt (2,5 mL) e adicionando-se I₂ (0,3 mmol). A reação ficou sob agitação magnética a 100 °C por 24 horas em uma ampola de vidro com tampa de rosca. Após o sistema foi resfriado e adicionou-se 7,5 mL de AcOEt, e a solução foi lavada com 3x 10 mL de tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃) com auxílio de um funil de extração. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada em algodão e o solvente rotaevaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel e um gradiente de eluente variando de 99:1 a 50:50 Hex:AcOEt.

Caracterizações dos Isômeros E:**3.17.1 (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-stirilfenil)-1,3,2-dioxaborolano (42a)**

Sólido amarelo claro. Rendimento global 77%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,53 (d, $J = 7,7$ Hz, 4H); 7,37 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,30 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,20 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 7,12 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 1,37 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 140,1; 137,3; 135,3; 129,8; 128,8; 128,7; 127,9; 126,8; 125,9; 83,9; 25,0 (sinal C-B não observado).

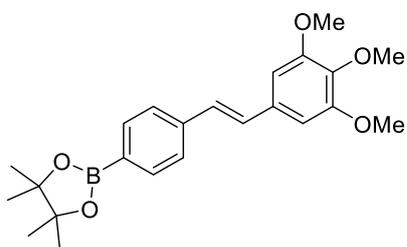
3.17.2 (E)-2-(4-(4-metoxistiril)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (42b)

Sólido branco. Rendimento global 56%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,16 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H); 7,01 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H); 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 3,86 (s, 3H); 1,38 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 159,5; 140,4; 135,2; 130,0; 129,2; 127,9; 126,5; 125,6; 114,2; 83,8; 55,4; 24,9 (sinal C-B não observado).

3.17.3 (E)-2-(4-(3,5-dimetoxistiril)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (42c)

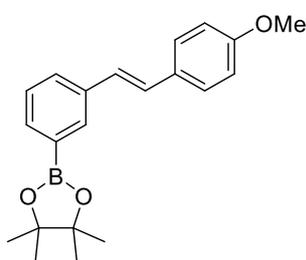
Óleo transparente. Rendimento global 34%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,13 (s, 2H), 6,71 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 6,44 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,86 (s, 6H), 1,39 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 161,1; 139,9; 139,3; 135,3; 138,0; 129,7; 129,2; 126,0; 104,7; 100,4; 83,9; 55,5; 25,0 (sinal C-B não observado).

3.17.4 (*E*)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(3,4,5-trimetoxistiril)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (42d)



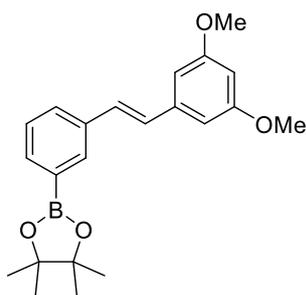
Sólido branco. Rendimento global 29%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 1.38 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 153,5; 140,0; 135,3; 133,2; 129,7; 128,2; 125,8; 103,6; 83,9; 61,1; 56,2; 24,9 (sinal C-B não observado).

3.17.5 (*E*)-2-(3-(4-metoxistiril)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (42e)



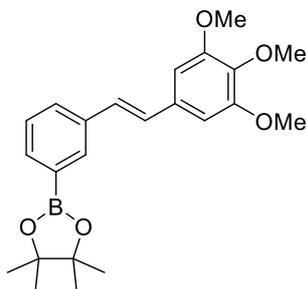
Óleo transparente. Rendimento global 35%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (s, 1H); 7,69 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,46 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,13 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 7,00 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 6,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 3,83 (s, 3H); 1,37 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 159,4; 137,1; 133,7; 132,7; 130,3; 129,2; 128,3; 128,2; 127,8; 126,6; 114,2; 84,0; 55,4; 25,0 (sinal C-B não observado).

3.17.6 (*E*)-2-(3-(3,5-dimetoxistiril)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (42f)



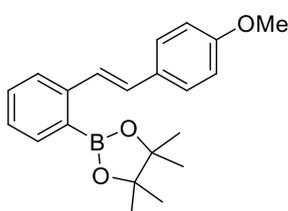
Óleo transparente. Rendimento global 37%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H); 7,71 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,10 (s, 2H); 6,68 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H); 6,40 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H); 3,83 (s, 6H); 1,37 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 161,1; 139,6; 136,6; 134,2; 133,1; 129,5; 129,2; 128,8; 128,3; 104,6; 100,2; 84,1; 55,5; 25,0 (sinal C-B não observado).

3.17.7 (*E*)-4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(3,4,5-trimetoxistiril)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (42g)



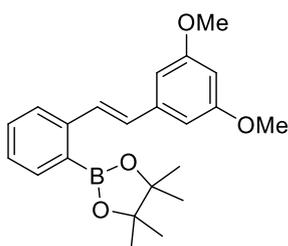
Sólido branco. Rendimento global 43%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H); 7,71 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,60 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,37 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,10 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H); 7,04 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H); 6,75 (s, 2H); 3,92 (s, 6H); 3,87 (s, 3H); 1,37 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 153,4; 136,5; 134,0; 133,2; 129,2; 128,6; 128,2; 128,1; 103,5; 83,9; 61,0; 56,1; 24,9 (sinal C-B não observado).

3.17.8 (*E*)-2-(2-(4-metoxistiril)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (42h)

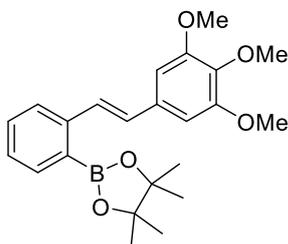


Óleo transparente. Rendimento global 34%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H); 7,83 (dd, $J = 7,6$; 1,2 Hz, 1H); 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,44 (td, $J = 7,6$; 1,2 Hz, 1H); 7,24 (td, $J = 7,6$; 1,1 Hz, 1H); 7,02 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H); 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,40 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 159,1; 143,8; 137,9; 136,2; 131,0; 131,0; 128,8; 127,8; 127,7; 126,3; 124,3; 114,1; 83,7; 55,3; 25,0 (sinal C-B não observado).

3.17.9 (*E*)-2-(2-(3,5-dimetoxistiril)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (42i)



Óleo transparente. Rendimento global 50%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 7,7$, 0,9 Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,45 (td, $J = 7,7$, 1,3 Hz, 1H), 7,27 (td, $J = 7,7$, 0,9 Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 6,42 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,86 (s, 6H), 1,40 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 160,9; 143,2; 140,1; 136,3; 131,1; 130,3; 129,1; 126,8; 124,4; 104,5; 100,2; 83,7; 55,3; 25,0 (sinal C-B não observado).

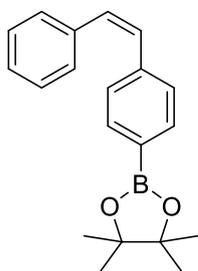
3.18.10 (*E*)-4,4,5,5-tetrametil-2-(2-(3,4,5-trimetoxistiril)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (**42j**)

Sólido branco. Rendimento global 29%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 7.7$, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.44 (td, $J = 7.7$, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (td, $J = 7.7$, 0.8 Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 1.39 (s, 12H).

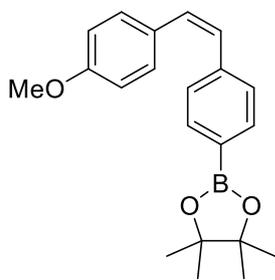
RMN ^{13}C (100 Mhz, CDCl_3) δ 153,3; 143,2; 137,7; 136,4; 133,9; 131,1; 129,4; 128,8; 126,6; 124,2; 103,5; 83,7; 61,0; 56,0; 25,1.

Caracterizações dos Isômeros Z:

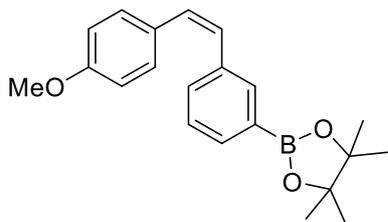
Compostos isolados por cromatografia em coluna após o tratamento com $ZnCl_2$.

3.18.11 (Z)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-stirilfenil)-1,3,2-dioxaborolano (33k)

Sólido branco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,19 – 7,10 (m, 7H); 6,55 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H); 6,52 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H); 1,26 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 Mhz, $CDCl_3$) δ 140,2; 137,1; 134,7; 131,0; 130,2; 128,9; 128,2; 128,2; 127,2; 83,8; 24,9 (sinal C-B não observado).

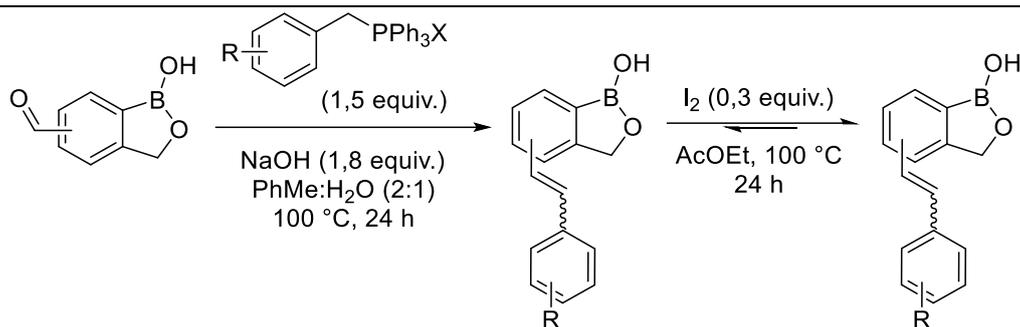
3.18.12 (Z)-2-(4-(4-metoxistiril)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (33l)

Sólido branco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,31 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,58 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H); 6,53 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H); 3,81 (s, 3H), 1,37 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 Mhz, $CDCl_3$) δ 158,8; 140,6; 134,7; 130,4; 130,2; 129,5; 128,6; 128,1; 113,6; 83,8; 55,2; 24,9 (sinal C-B não observado).

3.18.13 (Z)-2-(3-(4-metoxistiril)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (33m)

Sólido branco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (s, 1H); 7,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,52 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 1,34 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 Mhz, $CDCl_3$) δ 158,6; 137,0; 135,5; 133,3; 131,4; 130,2; 129,8; 129,7; 128,7; 127,5; 113,5; 83,8; 55,2; 24,7 (sinal C-B não observado).

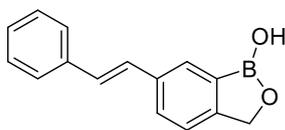
3.18 Reação de Wittig e Isomerização com benzoxaboróis

**Procedimento Experimental:**

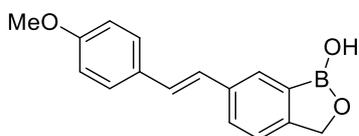
Em uma ampola de vidro com tampa de rosca contendo o aldeído (0,5 mmol) e o sal de fosfônio (0,75 mmol) suspensos em PhMe (4 mL), adicionou-se uma solução de NaOH (0,9 mmol) em água (2 mL). A reação permaneceu sob agitação magnética a 100 °C por 24 h. Após, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e adicionou-se 2 mL de uma solução aquosa de HCl 1 M, e o produto foi extraído em AcOEt (3x 10 mL) com um funil de separação e as fases orgânicas foram unidas. A combinação foi seca em Na₂SO₄, filtrada em algodão e o solvente rotaevaporado.

Em um balão reacional, o bruto reacional anterior foi solubilizado em EtOH ou AcOEt (2,5 mL) e acresceu-se ZnCl₂ (3 mmol) e a mistura ficou sob agitação magnética a temperatura ambiente por 24 horas. O sólido em suspensão (ZnCl₂(OPPh₃)₂) foi filtrado em um funil com papel filtro, e o produto extraído com 3x 1 mL de EtOH ou AcOEt. A fase líquida foi posteriormente evaporada e purificada por cromatografia em coluna utilizando sílica gel e um gradiente de eluente variando de 99:1 a 50:50 Hex:AcOEt.

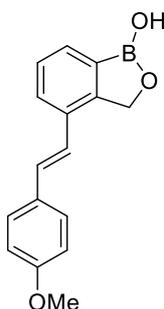
Ao final, os estereoisômeros *E:Z* foram solubilizados em AcOEt (2,5 mL) e adicionando-se I₂ (0,3 mmol). A reação ficou sob agitação magnética a 100 °C por 24 horas em uma ampola de vidro com tampa de rosca. Após o sistema foi resfriado e adicionou-se 7,5 mL de acetato de etila, e a solução foi lavada com 3x 10 mL de tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃) com auxílio de um funil de separação. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada em algodão e o solvente rotaevaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel e como eluente um gradiente de 99:1 a 50:50 de Hex:AcOEt.

Caracterização dos isômeros E:**3.18.1 (E)-6-stirilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (43a)**

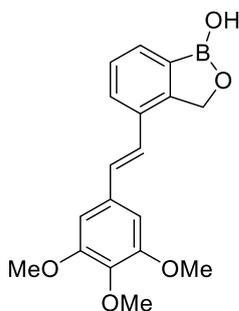
Sólido branco. Rendimento global 18%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,24 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,74 (dd, $J = 8,0$; 1,2 Hz, 1H); 7,62 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,44 – 7,21 (m, 6H); 5,00 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 153,4; 137,1; 135,8; 129,0; 128,7; 128,6; 128,5; 128,0; 127,6; 126,5; 121,7; 69,9 (sinal C-B não observado).

3.18.2 (E)-6-(4-metoxystiril)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (43b)

Sólido branco. Rendimento global 6%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,70 (dd, $J = 8,0$; 1,4 Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,20 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H); 7,15 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H); 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 5,00 (s, 2H); 3,78 (s, 3H) (sinal C-B não observado).

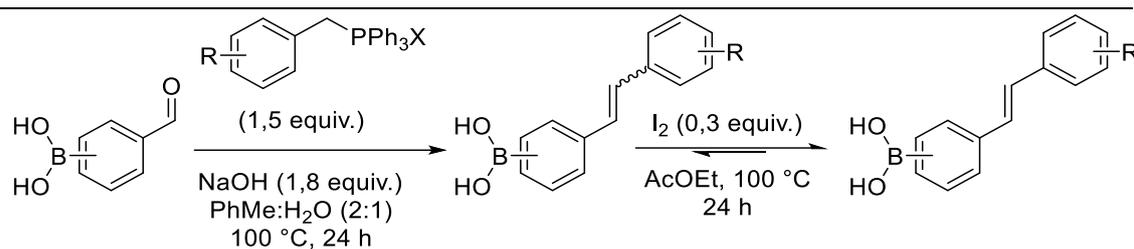
3.18.3 (E)-4-(4-metoxistiril)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (43c)

Sólido branco. Rendimento global 41%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,22 (s, 1H); 7,75 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,38 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,13 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H); 7,04 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H); 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 5,20 (s, 2H); 3,79 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,6; 151,8; 131,6; 130,3; 130,1; 129,7; 128,5; 128,0; 127,7; 123,0; 114,6; 70,3; 55,6 (sinal C-B não observado).

3.18.4 (E)-4-(3,4,5-trimetilstil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (43e)

Sólido branco. Rendimento global 37%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 1H); 7,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,17 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 7,09 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 6,98 (s, 2H); 5,25 (s, 2H) 3,85 (s, 6H); 3,68 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 153,1; 151,5; 137,5; 132,8; 131,0; 130,5; 129,6; 127,9; 127,6; 124,6; 104,2; 70,1; 60,1; 56,0 (sinal C-B não observado).

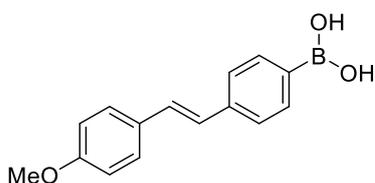
3.19 Reação de Wittig e Isomerização com ácidos borônicos

**Procedimento Experimental:**

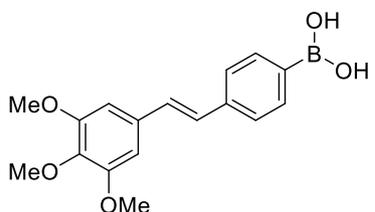
Em uma ampola de vidro com tampa de rosca contendo o aldeído (0,5 mmol) e o sal de fosfônio (0,75 mmol) suspensos em PhMe (4 mL), adicionou-se uma solução de NaOH (0,9 mmol) em água (2 mL). A reação permaneceu sob agitação magnética a 100 °C por 24 h. Após, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e adicionou-se 2 mL de uma solução aquosa de HCl 1 M, e o produto foi extraído em AcOEt (3x 10 mL) com um funil de separação e as fases orgânicas foram unidas. A combinação foi seca em Na₂SO₄, filtrada em algodão e o solvente rotaevaporado.

Em um balão reacional, o bruto reacional anterior foi solubilizado em EtOH ou AcOEt (2,5 mL) e acresceu-se ZnCl₂ (3 mmol) e a mistura ficou sob agitação magnética a temperatura ambiente por 24 horas. O sólido em suspensão (ZnCl₂(OPPh₃)₂) foi filtrado em um funil com papel filtro, e o produto extraído com 3x 1 mL de EtOH ou AcOEt. A fase líquida foi posteriormente evaporada e purificada por cromatografia em coluna utilizando sílica gel e um gradiente de eluente variando de 99:1 a 50:50 Hex:AcOEt.

Ao final, os estereoisômeros *E:Z* foram solubilizados em AcOEt (2,5 mL) e adicionando-se I₂ (0,3 mmol). A reação ficou sob agitação magnética a 100 °C por 24 horas em uma ampola de vidro com tampa de rosca. Após o sistema foi resfriado e adicionou-se 7,5 mL de acetato de etila, e a solução foi lavada com 3x 10 mL de tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃) com auxílio de um funil de separação. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada em algodão e o solvente rotaevaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel e como eluente um gradiente de 99:1 a 50:50 de Hex:AcOEt.

Caracterização**3.19.1 Ácido (*E*)-(4-(4-metoxistiril)fenil) borônico (44a)**

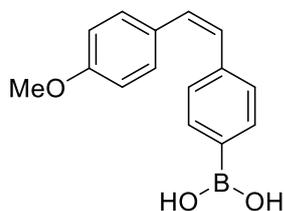
Sólido amarelado. Rendimento global 23%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (s, 2H); 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,60 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,30 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 7,14 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 7,00 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 3,83 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,5; 139,4; 135,0; 130,1; 129,0; 128,3; 126,6; 125,6; 114,7; 55,6 (sinal C-B não observado).

3.19.2 Ácido (*E*)-(4-(3,4,5-trimetoxistiril)fenil)borônico (44c)

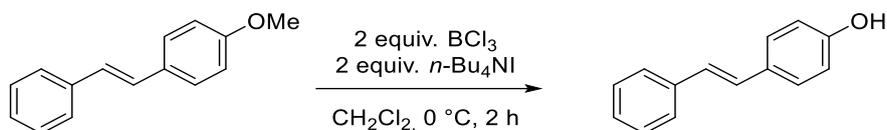
Sólido amarelado. Rendimento global 30%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,24 (s, 2H); 6,95 (s, 2H); 3,84 (s, 6H); 3,68 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 153,5; 139,1; 137,8; 135,1; 133,2; 129,5; 128,3; 125,8; 104,4; 60,6; 56,3 (sinal C-B não observado).

Caracterização dos isômeros *Z*:

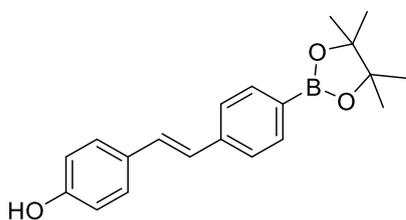
Compostos isolados por cromatografia em coluna após o tratamento com ZnCl_2 .

3.19.3 Ácido (*Z*)-(4-(4-metoxistiril)fenil)borônico (35d)

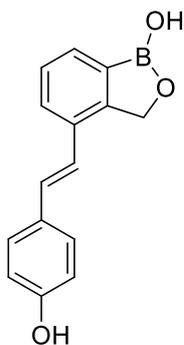
Sólido amarelado. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (s, $J = 7,1$ Hz, 1H); 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,57 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H); 6,52 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H); 3,73 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,9; 139,3; 134,6; 130,4; 130,3; 129,5; 128,9; 127,9; 114,2; 55,6 (sinal C-B não observado).

3.20 Reação de desmetilação de análogos borilados ao resveratrol**Procedimento Experimental:**

Em uma ampola de vidro com tampa de rosca sob atmosfera inerte de argônio adicionou-se o alceno (0,2 mmol) e o TBAI (0,4 mmol) e o sistema ficou em alto vácuo por 20 minutos. Após, adicionou-se diclorometano seco (1 mL) e resfriou-se o sistema em banho de gelo a $0\text{ }^\circ\text{C}$, adicionando-se gota a gota BCl_3 (0,4 mmol). A mistura ficou em agitação magnética por 1 hora, permitindo-se que a reação chegasse lentamente à temperatura ambiente. Ao término do período, adicionou-se água (10 mL) e extraiu-se o produto em AcOEt (3x10 mL) com um funil de separação e as fases orgânicas foram unidas. A combinação foi seca em Na_2SO_4 , filtrada em algodão e o solvente rotaevaporado.

Caracterização**3.20.1 (E)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)stiril)fenol (45)**

Sólido amarelado. Rendimento 72%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,68 (s, 1H); 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 16,4 Hz, 1H); 7,03 (d, J = 16,4 Hz, 1H); 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 1,30 (s, 12H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,0; 140,9; 135,3; 130,2; 128,6; 128,3; 125,9; 125,2; 116,1; 84,0; 25,2 (sinal C-B não observado).

3.20.2 (E)-4-(4-hydroxistiril)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (46)

Sólido amarelado. Rendimento 70%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,65 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 7,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,37 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 7,08 (d, J = 16,4 Hz, 1H); 6,96 (d, J = 16,4 Hz, 1H); 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 5,19 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,0; 151,6; 131,8; 130,6; 129,5; 128,6; 128,6; 128,0; 127,5; 122,0; 116,0; 70,31 (sinal C-B não observado).

3.21 Procedimento Geral para Análise da Interação dos Compostos com a Albumina do Soro Humano (HSA)

As medidas de emissão de fluorescência foram feitas em um fluorímetro Cary Eclipse, utilizando cubetas de quartzo. As amostras foram excitadas em 270 nm e a janela espectral foi de 300 a 500 nm. A concentração de HSA nas amostras medidas foi fixa em 2,5 μM , variando-se a concentração dos supressores em 1; 2,5; 5; 10; 15; 20; 25 e 30 μM . As amostras foram preparadas adicionando uma solução de HSA em tampão Tris-HCl (pH= 7,4) a outra do supressor em DMSO, conforme a Tabela abaixo.

[Supressor] (μM)	Volume Supressor (mL)	Volume [HSA] 2,75 μM (mL)
10	0,2	1,8
25	0,2	1,8
50	0,2	1,8
100	0,2	1,8
150	0,2	1,8
200	0,2	1,8
250	0,2	1,8
300	0,2	1,8

Após o preparo das amostras, elas foram incubadas em banho maria por 24 horas a 25 °C ou a 37 °C. Os valores de intensidade de fluorescência foram medidos em triplicatas para cada concentração nas temperaturas de 25 e 37 °C, utilizando-se a mediana dos valores para realizar os cálculos de interação com a HSA.

4. REFERÊNCIAS

- (1) DeFrancesco, H.; Dudley, J.; Coca, A. Boron Chemistry: An Overview. In *ACS Symposium Series*; **2016**; Vol. 1236, pp 1–25.
- (2) Hall, D. G. Structure, Properties, and Preparation of Boronic Acid Derivatives. Overview of Their Reactions and Applications. In *Boronic Acids*; Wiley, **2005**; pp 1–99.
- (3) (a) Chaikin, S. W.; Brown, W. G. Reduction of Aldehydes, Ketones and Acid Chlorides by Sodium Borohydride. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71* (1), 122–125. (b) Brown H. C.; Zweifel A. Stereospecific Cis Hydration of the Double Bond in Cyclic Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*(1), 247.
- (4) (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A New Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkenyl or 1-Alkynyl Halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20* (36), 3437–3440. (b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 19, 866-867.
- (5) <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry>.
- (6) Dembitsky, V. M.; Glorizova, T. A. Naturally Occurring Boron Containing Compounds and Their Biological Activities. *J. Nat. Prod. Resour* **2017**, *3* (2), 147–154.
- (7) (a) Hütter, R.; Keller-Schien, W.; Knüsel, F.; Prelog, V.; Rodgers, G. C.; Suter, P.; Vogel, G.; Voser, W.; Zähler, H. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen. 57. Mitteilung. Boromycin. *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50* (6), 1533–1539. (b) Okami Y, Okazaki T, Kitahara T, Umezawa H. Studies on marine microorganisms. V. A new antibiotic, aplasmomycin, produced by a streptomycete isolated from shallow sea mud. *J Antibiot (Tokyo)*. **1976**, *29*(10), 1019-1025. (c) Nakamura H, Iitaka Y, Kitahara T, Okazaki T, Okami Y. Structure of aplasmomycin. *J Antibiot (Tokyo)*. **1977**, *30*(9), 714-719. (d) Hemscheidt, T.; Puglisi, M. P.; Larsen, L. K.; Patterson, G. M. L.; Moore, R. E.; Rios, J. L.; Clardy, J. Structure and biosynthesis of borophycin, a new boeseken complex of boric acid from a marine strain of the blue-green alga *Nostoc linckia*. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 12, 3467–3471. (e) Irschik H, Schummer D, Gerth K, Höfle G, Reichenbach H. The tartrolons, new boron-containing antibiotics from a myxobacterium, *Sorangium cellulosum*. *J Antibiot (Tokyo)*. **1995**, *48*(1), 26-30. (f) Bassler BL, Wright M, Showalter RE, Silverman MR. Intercellular signalling in *Vibrio harveyi*: sequence and function of genes regulating expression of luminescence. *Mol Microbiol.* **1993**, *9*(4), 773-786.
- (8) Grassberger, M. A.; Turnowsky, F.; Hildebrandt, J. Preparation and Antibacterial Activities of New 1,2,3-Diazaborine Derivatives and Analogs. *J. Med. Chem.* **1984**, *27* (8), 947–953.
- (9) Baldock, C.; De Boer, G. J.; Rafferty, J. B.; Stuitje, A. R.; Rice, D. W. Mechanism of Action of Diazaborines. *Biochemical Pharmacology*. **1998**, pp 1541–1549.
- (10) Kane, R. C.; Bross, P. F.; Farrell, A. T.; Pazdur, R. Velcade®: U.S. FDA Approval for the Treatment of Multiple Myeloma Progressing on Prior Therapy. *Oncologist* **2003**, *8* (6),

- 508–513.
- (11) Messner, K.; Vuong, B.; Tranmer, G. K. The Boron Advantage: The Evolution and Diversification of Boron's Applications in Medicinal Chemistry. *Pharmaceuticals.*, 2022, 15(3), 264.
 - (12) Diaz, D. B.; Yudin, A. K. The Versatility of Boron in Biological Target Engagement. *Nat. Chem.* **2017**, 9 (8), 731–742.
 - (13) Chatterjee, S.; Tripathi, N. M.; Bandyopadhyay, A. The Modern Role of Boron as a 'Magic Element' in Biomedical Science: Chemistry Perspective. *Chem. Commun.* **2021**, 57 (100), 13629–13640.
 - (14) Soriano-Ursúa, M. A.; Farfán-García, E. D.; Geninatti-Crich, S. Turning Fear of Boron Toxicity into Boron-Containing Drug Design. *Curr. Med. Chem.* **2019**, 26 (26), 5005–5018.
 - (15) (a) Pekol, T.; Daniels, J. S.; Labutti, J.; Parsons, I.; Nix, D.; Baronas, E.; Hsieh, F.; Gan, L. S.; Miwa, G. Human Metabolism of the Proteasome Inhibitor Bortezomib: Identification of Circulating Metabolites. *Drug Metab. Dispos.* **2005**, 33 (6), 771–777. (b) Center for Drug Evaluation and Research, Application N° 204427Orig1s000.
 - (16) Felipe, G.; Fernandes, S.; Alexander, W.; Leandro, J.; Santos, D. European Journal of Medicinal Chemistry Boron in Drug Design : Recent Advances in the Development of New Therapeutic Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 179, 791–804.
 - (17) Tevyashova, A. N.; Korolev, A. M.; Mirchink, E. P.; Isakova, E. B.; Osterman, I. A. Synthesis and Evaluation of Biological Activity of Benzoxaborole Derivatives of Azithromycin. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2019**, 72 (1), 22–33.
 - (18) Tomsho, J. W.; Pal, A.; Hall, D. G.; Benkovic, S. J. Ring Structure and Aromatic Substituent Effects on the p K a of the Benzoxaborole Pharmacophore. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3 (1), 48–52.
 - (19) Martin, A. R.; Vasseur, J. J.; Smietana, M. Boron and Nucleic Acid Chemistries: Merging the Best of Both Worlds. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (13), 5684–5713.
 - (20) Lopalco, A.; Stella, V. J.; Thompson, W. H. Origins, and Formulation Implications, of the PKa Difference between Boronic Acids and Their Esters: A Density Functional Theory Study. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2018**, 124, 10–16.
 - (21) Valenzuela, S. A.; Howard, J. R.; Park, H. M.; Darbha, S.; Anslyn, E. V. ¹¹B NMR Spectroscopy: Structural Analysis of the Acidity and Reactivity of Phenyl Boronic Acid-Diol Condensations. *J. Org. Chem.* **2022**, 87 (22), 15071–15076.
 - (22) Snyder, H. R.; Reedy, A. J.; Lennarz, W. J. Synthesis of Aromatic Boronic Acids. Aldehyde Boronic Acids and a Boronic Acid Analog of Tyrosine 1. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80 (4), 835–838.
 - (23) Zhdankin, V. V.; Persichini, P. J.; Zhang, L.; Fix, S.; Kiprof, P. Synthesis and Structure of Benzoboroxoles: Novel Organoboron Heterocycles. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (37), 6705–6708.
 - (24) Vshyvenko, S.; Clapson, M. L.; Suzuki, I.; Hall, D. G. Characterization of the Dynamic Equilibrium between Closed and Open Forms of the Benzoxaborole Pharmacophore. *ACS*

- Med. Chem. Lett.* **2016**, 7 (12), 1097–1101.
- (25) Adamczyk-woz, A.; Borys, K. M.; Sporzyn, A. Recent Developments in the Chemistry and Biological Applications of Benzoxaboroles. **2015**, 115, 11, 5224–5247.
- (26) Fuscaldo, R. S.; Vontobel, P. H. V.; Boeira, E. O.; Moro, A. V.; Costa, J. S. da. Synthesis of Amino- and Hydroxymethyl Benzoxaboroles: Prominent Scaffolds for Further Functionalization. *European J. Org. Chem.* **2019**, 2019 (10), 2050–2055.
- (27) Dowlut, M.; Hall, D. G. An Improved Class of Sugar-Binding Boronic Acids, Soluble and Capable of Complexing Glycosides in Neutral Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (13), 4226–4227.
- (28) Bérubé, M.; Dowlut, M.; Hall, D. G. Benzoboroxoles as Efficient Glycopyranoside-Binding Agents in Physiological Conditions: Structure and Selectivity of Complex Formation. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (17), 6471–6479.
- (29) Rock, F. L.; Mao, W.; Yaremchuk, A.; Tukalo, M.; Crépin, T.; Zhou, H.; Zhang, Y.-K.; Hernandez, V.; Akama, T.; Baker, S. J.; Plattner, J. J.; Shapiro, L.; Martinis, S. A.; Benkovic, S. J.; Cusack, S.; Alley, M. R. K. An Antifungal Agent Inhibits an Aminoacyl-TRNA Synthetase by Trapping TRNA in the Editing Site. *Science (80-.)*. **2007**, 316 (5832), 1759–1761.
- (30) O'Dwyer, K.; Spivak, A. T.; Ingraham, K.; Min, S.; Holmes, D. J.; Jakielaszek, C.; Rittenhouse, S.; Kwan, A. L.; Livi, G. P.; Sathe, G.; Thomas, E.; Van Horn, S.; Miller, L. A.; Twynholm, M.; Tomayko, J.; Dalessandro, M.; Caltabiano, M.; Scangarella-Oman, N. E.; Brown, J. R. Bacterial Resistance to Leucyl-TRNA Synthetase Inhibitor GSK2251052 Develops during Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, 59 (1), 289–298.
- (31) Betu Kumeso, V. K.; Kalonji, W. M.; Rembry, S.; Valverde Mordt, O.; Ngolo Tete, D.; Prêtre, A.; Delhomme, S.; Ilunga Wa Kyhi, M.; Camara, M.; Catusse, J.; Schneitter, S.; Nusbaumer, M.; Mwamba Miaka, E.; Mahenzi Mbembo, H.; Makaya Mayawula, J.; Layba Camara, M.; Akwaso Massa, F.; Kaninda Badibabi, L.; Kasongo Bonama, A.; Kavunga Lukula, P.; Mutanda Kalonji, S.; Mariero Philemon, P.; Mokilifi Nganyonyi, R.; Embana Mankiara, H.; Asuka Akongo Nguba, A.; Kobo Muanza, V.; Mulenge Nasandhel, E.; Fifi Nzeza Bambuwu, A.; Scherrer, B.; Strub-Wourgaft, N.; Tarral, A. Efficacy and Safety of Acoziborole in Patients with Human African Trypanosomiasis Caused by *Trypanosoma Brucei* Gambiense: A Multicentre, Open-Label, Single-Arm, Phase 2/3 Trial. *Lancet Infect. Dis.* **2023**, 23 (4), 463–470.
- (32) Gunasekera, D. S.; Gerold, D. J.; Aalderks, N. S.; Chandra, J. S.; Maanu, C. A.; Kiprof, P.; Zhdankin, V. V.; Reddy, M. V. R. Practical Synthesis and Applications of Benzoboroxoles. *Tetrahedron* **2007**, 63 (38), 9401–9405.
- (33) Brown, A. G.; Crimmin, M. J.; Edwards, P. D. Application of the Suzuki Biphenyl Synthesis to the Natural Products Biphenomycin and Vancomycin. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, No. 1, 123–130.
- (34) Cho, S.; Hwang, S. Y.; Oh, D. X.; Park, J. Recent Progress in Self-Healing Polymers and

- Hydrogels Based on Reversible Dynamic B-O Bonds: Boronic/Boronate Esters, Borax, and Benzoxaborole. *J. Mater. Chem. A* **2021**, 9 (26), 14630–14655.
- (35) Ye, L.; Ding, D.; Feng, Y.; Xie, D.; Wu, P.; Guo, H.; Meng, Q.; Zhou, H. Convenient and Versatile Synthesis of Formyl-Substituted Benzoxaboroles. *Tetrahedron* **2009**, 65(42), 8738-8744.
- (36) (a) Qiao, Z.; Wang, Q.; Zhang, F.; Wang, Z.; Bowling, T.; Nare, B.; Jacobs, R. T.; Zhang, J.; Ding, D.; Liu, Y.; Zhou, H. Chalcone–Benzoxaborole Hybrid Molecules as Potent Antitrypanosomal Agents. *J. Med. Chem.* **2012**, 55 (7), 3553–3557. (b) Barth, M; Contal, S.; Junien, J.L; Massardier, C. Montalbetti, C. (2021) Inhibitors of the YAP/TAZ-TEAD Interaction And Their Use in the Treatment of Cancer (US20210323982A1) United States.
- (37) Glinka, T.; Higuchi, R.; Hecker, S.; Eastman, B.; Rodny, O. (2015) Boron Containing Polybasic Bacterial Efflux Pump Inhibitors and Therapeutic Uses Thereof (US8933018B2) United States.
- (38) Gunasekara, R. W.; Zhao, Y. A General Method for Selective Recognition of Monosaccharides and Oligosaccharides in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (2), 829–835.
- (39) Gamrat, J. M.; Mancini, G.; Burke, S. J.; Colandrea, R. C.; Sadowski, N. R.; Figula, B. C.; Tomsho, J. W. Protection of the Benzoxaborole Moiety: Synthesis and Functionalization of Zwitterionic Benzoxaborole Complexes. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (11), 6193–6201.
- (40) (a) Ding, D.; Meng, Q.; Gao, G.; Zhao, Y.; Wang, Q.; Nare, B.; Jacobs, R.; Rock, F.; Alley, M. R. K.; Plattner, J. J.; Chen, G.; Li, D.; Zhou, H. Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationship of Trypanosoma Brucei Leucyl-TRNA Synthetase Inhibitors as Antitrypanosomal Agents. *J. Med. Chem.* **2011**, 54 (5), 1276–1287. (b) Zhang, Y.-K., Plattner, J.J., Easom, E.E., Liu, L., Retz, D.M., Ge, M. and Zhou, H.-H. Benzoxaborole antimalarial agents. Part 3: design and syntheses of (carboxy-¹³C-3,3-²H₂)-labeled and (3-¹⁴C)-labeled 7-(2-carboxyethyl)-1,3-dihydro-1-hydroxy-2,1-benzoxaboroles. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2012**, 55, 201-205. (c) Zhou, H.; LI Z.; Zhang, J.; Zhu, M. (2020) A New Type of Antitumor Compounds: Derivatives Of 7-Propanamide Substituted Benzoxaborole (WO2020186504A1) World Intellectual Propriety.
- (41) Kahne, D. E.; Baidin, V. (2019) tRNA Synthetase inhibitors (WO2019140265A1) WO2019140265A1
- (42) Zhang, Y.-K.; Plattner, J. J.; Freund, Y. R.; Easom, E. E.; Zhou, Y.; Ye, L.; Zhou, H.; Waterson, D.; Gamo, F.-J.; Sanz, L. M.; Ge, M.; Li, Z.; Li, L.; Wang, H.; Cui, H. Benzoxaborole Antimalarial Agents. Part 2: Discovery of Fluoro-Substituted 7-(2-Carboxyethyl)-1,3-Dihydro-1-Hydroxy-2,1-Benzoxaboroles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22 (3), 1299–1307.
- (43) Green, L. S.; Bullard, J. M.; Ribble, W.; Dean, F.; Ayers, D. F.; Ochsner, U. A.; Janjic, N.; Jarvis, T. C. Inhibition of Methionyl-TRNA Synthetase by REP8839 and Effects of Resistance Mutations on Enzyme Activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, 53 (1), 86–94.

- (44) Jarvest, R. L.; Berge, J. M.; Berry, V.; Boyd, H. F.; Brown, M. J.; Elder, J. S.; Forrest, A. K.; Fosberry, A. P.; Gentry, D. R.; Hibbs, M. J.; Jaworski, D. D.; O'Hanlon, P. J.; Pope, A. J.; Rittenhouse, S.; Sheppard, R. J.; Slater-Radosti, C.; Worby, A. Nanomolar Inhibitors of Staphylococcus a Ureus Methionyl TRNA Synthetase with Potent Antibacterial Activity against Gram-Positive Pathogens. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (10), 1959–1962.
- (45) Critchley, I. A.; Ochsner, U. A. Recent Advances in the Preclinical Evaluation of the Topical Antibacterial Agent REP8839. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12* (4), 409–417.
- (46) Jarvest, R. L.; Berge, J. M.; Brown, M. J.; Brown, P.; Elder, J. S.; Forrest, A. K.; Houge-Frydrych, C. S. V.; O'Hanlon, P. J.; McNair, D. J.; Rittenhouse, S.; Sheppard, R. J. Optimisation of Aryl Substitution Leading to Potent Methionyl TRNA Synthetase Inhibitors with Excellent Gram-Positive Antibacterial Activity. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (4), 665–668.
- (47) Jarvest, R. L.; Berge, J. M.; Brown, P.; Houge-Frydrych, C. S. V.; O'Hanlon, P. J.; McNair, D. J.; Pope, A. J.; Rittenhouse, S. Conformational Restriction of Methionyl TRNA Synthetase Inhibitors Leading to Analogues with Potent Inhibition and Excellent Gram-Positive Antibacterial Activity. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (7), 1265–1268.
- (48) Farhanullah; Kim, S. Y.; Yoon, E. J.; Choi, E. C.; Kim, S.; Kang, T.; Samrin, F.; Puri, S.; Lee, J. Design and Synthesis of Quinolones as Methionyl-TRNA Synthetase Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* **2006**, *14* (21), 7154–7159.
- (49) Jarvest, R. L.; Armstrong, S. A.; Berge, J. M.; Brown, P.; Elder, J. S.; Brown, M. J.; Copley, R. C. B.; Forrest, A. K.; Hamprecht, D. W.; O'Hanlon, P. J.; Mitchell, D. J.; Rittenhouse, S.; Witty, D. R. Definition of the Heterocyclic Pharmacophore of Bacterial Methionyl TRNA Synthetase Inhibitors: Potent Antibacterially Active Non-Quinolone Analogues. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (15), 3937–3941.
- (50) Critchley, I. A.; Young, C. L.; Stone, K. C.; Ochsner, U. A.; Guiles, J.; Tarasow, T.; Janjic, N. Antibacterial Activity of REP8839, a New Antibiotic for Topical Use. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49* (10), 4247–4252.
- (51) Ochsner, U. A.; Young, C. L.; Stone, K. C.; Dean, F. B.; Janjic, N.; Critchley, I. A. Mode of Action and Biochemical Characterization of REP8839, a Novel Inhibitor of Methionyl-TRNA Synthetase. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49* (10), 4253–4262.
- (52) (a) Nayak, S. U.; Griffiss, J. M.; Blumer, J.; O'Riordan, M. A.; Gray, W.; McKenzie, R.; Jurao, R. A.; An, A. T.; Le, M.; Bell, S. J.; Ochsner, U. A.; Jarvis, T. C.; Janjic, N.; Zenilman, J. M. Safety, Tolerability, Systemic Exposure, and Metabolism of CRS3123, a Methionyl-TRNA Synthetase Inhibitor Developed for Treatment of Clostridium Difficile, in a Phase 1 Study. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61* (8), 1–12. (b) Theuretzbacher U, Bush K, Harbarth S, Paul M, Rex JH, Tacconelli E, Thwaites GE. Critical analysis of antibacterial agents in clinical development. *Nat Rev Microbiol.* **2020**, *18*(5), 286-298.
- (53) (a) Ranade, R. M.; Zhang, Z.; Gillespie, J. R.; Shibata, S.; Verlinde, C. L. M. J.; Hol, W. G. J.; Fan, E.; Buckner, F. S. Inhibitors of Methionyl-TRNA Synthetase Have Potent Activity against Giardia Intestinalis Trophozoites. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59* (11),

- 7128–7131. (b) Michaels SA, Shih HW, Zhang B, Navaluna ED, Zhang Z, Ranade RM, Gillespie JR, Merritt EA, Fan E, Buckner FS, Paredes AR, Ojo KK. Methionyl-tRNA synthetase inhibitor has potent in vivo activity in a novel Giardia lamblia luciferase murine infection model. *J Antimicrob Chemother.* **2020**, 75(5), 1218-1227
- (54) Torrie, L. S.; Brand, S.; Robinson, D. A.; Ko, E. J.; Stojanovski, L.; Simeons, F. R. C.; Wyllie, S.; Thomas, J.; Ellis, L.; Osuna-cabello, M.; Epemolu, O.; Nu, A.; Riley, J.; Maclean, L.; Manthri, S.; Read, K. D.; Gilbert, I. H.; Fairlamb, A. H.; Rycker, M. De. Chemical Validation of Methionyl-TRNA Synthetase as a Druggable Target in Leishmania Donovanii. **2017**, 718–727.
- (55) (a) Shibata, S.; Gillespie, J. R.; Kelley, A. M.; Napuli, A. J.; Zhang, Z.; Kovzun, K. V.; Pefley, R. M.; Lam, J.; Zucker, F. H.; Van Voorhis, W. C.; Merritt, E. A.; Hol, W. G. J.; Verlinde, C. L. M. J.; Fan, E.; Buckner, F. S. Selective Inhibitors of Methionyl-TRNA Synthetase Have Potent Activity against Trypanosoma Brucei Infection in Mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, 55 (5), 1982–1989. (b) Hussain T, Yogavel M, Sharma A. Inhibition of protein synthesis and malaria parasite development by drug targeting of methionyl-tRNA synthetases. *Antimicrob Agents Chemother.* **2015**, 59(4), 1856-1867
- (56) <https://www.cas.org/cas-data/cas-registry>.
- (57) Reymond, J.-L. The Chemical Space Project. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48 (3), 722–730.
- (58) Lipinski, C. A. Lead- and Drug-like Compounds: The Rule-of-Five Revolution. *Drug Discov. Today Technol.* **2004**, 1 (4), 337–341.
- (59) Deore, A. B.; Dhumane, J. R.; Wagh, R.; Sonawane, R. The Stages of Drug Discovery and Development Process. *Asian J. Pharm. Res. Dev.* **2019**, 7 (6), 62–67.
- (60) Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. SwissADME: A Free Web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Drug-Likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Sci. Rep.* **2017**, 7 (1), 42717.
- (61) Andrade-Jorge, E.; Garcia-Avila, A. K.; Ocampo-Nestor, A. L.; Trujillo-Ferrara, J. G.; Soriano-Ursua, M. A. Advances of Bioinformatics Applied to Development and Evaluation of Boron-Containing Compounds. *Curr. Org. Chem.* **2018**, 22 (3), 298–306.
- (62) <https://cen.acs.org/pharmaceuticals/drug-discovery/Wrestling-Lipinski-rule-5/101/i8>.
- (63) Liang, Q.; Chen, Y.; Yu, K.; Chen, C.; Zhang, S.; Wang, A.; Wang, W.; Wu, H.; Liu, X.; Wang, B.; Wang, L.; Hu, Z.; Wang, W.; Ren, T.; Zhang, S.; Liu, Q.; Yun, C.-H.; Liu, J. Discovery of N-(3-(5-((3-Acrylamido-4-(Morpholine-4-Carbonyl)Phenyl)Amino)-1-Methyl-6-Oxo-1,6-Dihydropyridin-3-Yl)-2-Methylphenyl)-4-(Tert-Butyl)Benzamide (CHMFL-BTK-01) as a Highly Selective Irreversible Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 131, 107–125.
- (64) Dzhevakov, P. B.; Topchiy, M. A.; Zharkova, D. A.; Morozov, O. S.; Asachenko, A. F.; Nechaev, M. S. Miyaura Borylation and One-Pot Two-Step Homocoupling of Aryl Chlorides and Bromides under Solvent-Free Conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358 (6), 977–983.

- (65) Barroso, S.; Joksch, M.; Puylaert, P.; Tin, S.; Bell, S. J.; Donnellan, L.; Duguid, S.; Muir, C.; Zhao, P.; Farina, V.; Tran, D. N.; de Vries, J. G. Improvement in the Palladium-Catalyzed Miyaura Borylation Reaction by Optimization of the Base: Scope and Mechanistic Study. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (1), 103–109.
- (66) Pearson, R. G. Hard and Soft Acids and Bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (22), 3533–3539.
- (67) (a) Thomas, A. A.; Denmark, S. E. Pre-Transmetalation Intermediates in the Suzuki-Miyaura Reaction Revealed: The Missing Link. *Science* (80-.). **2016**, *352* (6283), 329–332. (b) Thomas, A. A.; Zahrt, A. F.; Delaney, C. P.; Denmark, S. E. Elucidating the Role of the Boronic Esters in the Suzuki–Miyaura Reaction: Structural, Kinetic, and Computational Investigations. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12, 4401–4416.
- (68) Beijani, J.; Chemla, F.; Audouin, M. N-Tritylproline: An Efficient Building Block for the Stereoselective Synthesis of Proline-Derived Amino Alcohols. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (25), 9747–9752.
- (69) (a) Adimurthy, S.; Patoliya, P. U. N - Bromosuccinimide: A Facile Reagent for the Oxidation of Benzylic Alcohols to Aldehydes. **2007**, 7911. (b) Fan, J.-C., Shang, Z.-C., Liang, J., Liu, X.-H. and Liu, Y. The oxidation of alcohols to aldehydes and ketones with N-bromosuccinimide in polyethylene glycol: an experimental and theoretical study. *J. Phys. Org. Chem.*, **2008**, *21*, 945-953.
- (70) Wagh, R. B.; Nagarkar, J. M. An Efficient and Sustainable Protocol for Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59* (37), 3443–3447.
- (71) Yan, Y.-H.; Li, Z.-F.; Ning, X.-L.; Deng, J.; Yu, J.-L.; Luo, Y.; Wang, Z.; Li, G.; Li, G.-B.; Xiao, Y.-C. Discovery of 3-Aryl Substituted Benzoxaboroles as Broad-Spectrum Inhibitors of Serine- and Metallo- β -Lactamases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *41*, 127956.
- (72) Naik, M.; Humnabadkar, V.; Tantry, S. J.; Panda, M.; Narayan, A.; Guptha, S.; Panduga, V.; Manjrekar, P.; Jena, L. kumar; Koushik, K.; Shanbhag, G.; Jatheendranath, S.; Manjunatha, M. R.; Gorai, G.; Bathula, C.; Rudrapatna, S.; Achar, V.; Sharma, S.; Ambady, A.; Hegde, N.; Mahadevaswamy, J.; Kaur, P.; Sambandamurthy, V. K.; Awasthy, D.; Narayan, C.; Ravishankar, S.; Madhavapeddi, P.; Reddy, J.; Prabhakar, K.; Saralaya, R.; Chatterji, M.; Whiteaker, J.; McLaughlin, B.; Chiarelli, L. R.; Riccardi, G.; Pasca, M. R.; Binda, C.; Neres, J.; Dhar, N.; Signorino-Gelo, F.; McKinney, J. D.; Ramachandran, V.; Shandil, R.; Tommasi, R.; Iyer, P. S.; Narayanan, S.; Hosagrahara, V.; Kavanagh, S.; Dinesh, N.; Ghorpade, S. R. 4-Aminoquinolone Piperidine Amides: Noncovalent Inhibitors of DprE1 with Long Residence Time and Potent Antimycobacterial Activity. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (12), 5419–5434.
- (73) Okoshi, M.; Yamada, Y.; Yamada, A.; Nakai, H. Theoretical Analysis on De-Solvation of Lithium, Sodium, and Magnesium Cations to Organic Electrolyte Solvents. *J. Electrochem. Soc.* **2013**, *160* (11), A2160–A2165.
- (74) Rajesh, K.; Palakshi Reddy, B.; Sarveswari, S.; Vijayakumar, V. Regioselective Synthesis and Biological Evaluation of Novel Bis(2-Chloroquinolines). *Res. Chem. Intermed.* **2013**,

- 39 (9), 4259–4267.
- (75) Hammond, G. S. A Correlation of Reaction Rates. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77* (2), 334–338.
- (76) Tripathi, R. P.; Verma, S. S.; Pandey, J.; Agarwal, K. C.; Chaturvedi, V.; Manju, Y. K.; Srivastva, A. K.; Gaikwad, A.; Sinha, S. Search of Antitubercular Activities in Tetrahydroacridines: Synthesis and Biological Evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16* (19), 5144–5147.
- (77) Turcu, I.; Bogdan, M. Size Dependence of Molecular Self-Assembling in Stacked Aggregates. 1. NMR Investigation of Ciprofloxacin Self-Association. *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116* (22), 6488–6498.
- (78) Wannere, C. S.; Schleyer, P. von R. How Do Ring Currents Affect ¹H NMR Chemical Shifts? *Org. Lett.* **2003**, *5* (5), 605–608.
- (79) Kurasawa, Y.; Yoshida, K.; Yamazaki, N.; Sasaki, K.; Zamami, Y.; Min, Z.; Togi, A.; Ito, H.; Kaji, E.; Fukaya, H. Quinolone Analogs 16: A Facile D-H Exchange for 3-H Proton of 2-Substituted 4-Quinolones in Acidic Media. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51* (6), 1821–1829.
- (80) Vasconcelos Vontobel, P. H.; dos Santos Fuscaldo, R.; dos Santos, F. P.; Sobieski da Costa, J. Regioselective Preparation and NMR Spectroscopy Study of 2-Chloro-4-Ethoxy-Quinoline for the Synthesis of 2-((3-Aminopropyl)Amino)Quinolin-4(1 H)-One. *Magn. Reson. Chem.* **2020**, *58* (4), 295–304.
- (81) Samrin, F.; Sharma, A.; Khan, I. A.; Puri, S. Synthesis and Antibacterial Activity of New Diaryldiamines. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49* (6), 1391–1397.
- (82) (a) Shah, D. R.; Lakum, H. P.; Chikhaliya, K. H. Synthesis and in Vitro Antimicrobial Evaluation of Piperazine Substituted Quinazoline-Based Thiourea/Thiazolidinone/Chalcone Hybrids. *Russ. J. Bioorganic Chem.* **2015**, *41* (2), 209–222. (b) Prabhakar, V.; Sudhakar Babu, K.; Ramanjaneyulu, K.; Prasad, S. S. Palladium Catalyzed Suzuki Couplingreaction For Synthesis Of Novel Di Substituted Quinazoline-Sulphonamide Derivatives And Their Biological *Heterocyclic Letters*, **2016**, *6*(4), 775-793.
- (83) Callingham, M.; Blum, F.; Pavé, G. One-Step Synthesis of 2-Chloropyrimidin-4-OL Derivatives: An Unusual Reactivity of Thiophosgene. *Org. Lett.* **2015**, *17* (19), 4930–4932.
- (84) Roopan, S. M.; Maiyalagan, T.; Khan, F. N. Solvent-Free Syntheses of Some Quinazolin-4(3H)-Ones Derivatives. *Can. J. Chem.* **2008**, *86* (11), 1019–1025.
- (85) Nikpour, F.; Mozafari, R.; Paibast, T. A Facile and Convenient Method to the One-Pot Synthesis of 2-Mercapto-4(3H)-Quinazolinones. *Heterocycles* **2009**, *78* (6), 1569.
- (86) Song, P.; Cui, F.; Li, N.; Xin, J.; Ma, Q.; Meng, X.; Wang, C.; Cao, Q.; Gu, Y.; Ke, Y.; Zhang, Q.; Liu, H. Synthesis, Cytotoxic Activity Evaluation of Novel 1,2,3-Triazole Linked Quinazoline Derivatives. *Chinese J. Chem.* **2017**, *35* (10), 1633–1639.
- (87) Chou, S. Y.; Yin, W. K.; Chung, Y. S.; Chang, L. S.; Liu, C. W.; Chen, S. F.; Shih, K. S. Kilogram-Scale Synthesis of a Highly Selective A1-Adrenoceptor Antagonist (DL-028A). *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6* (3), 273–278.

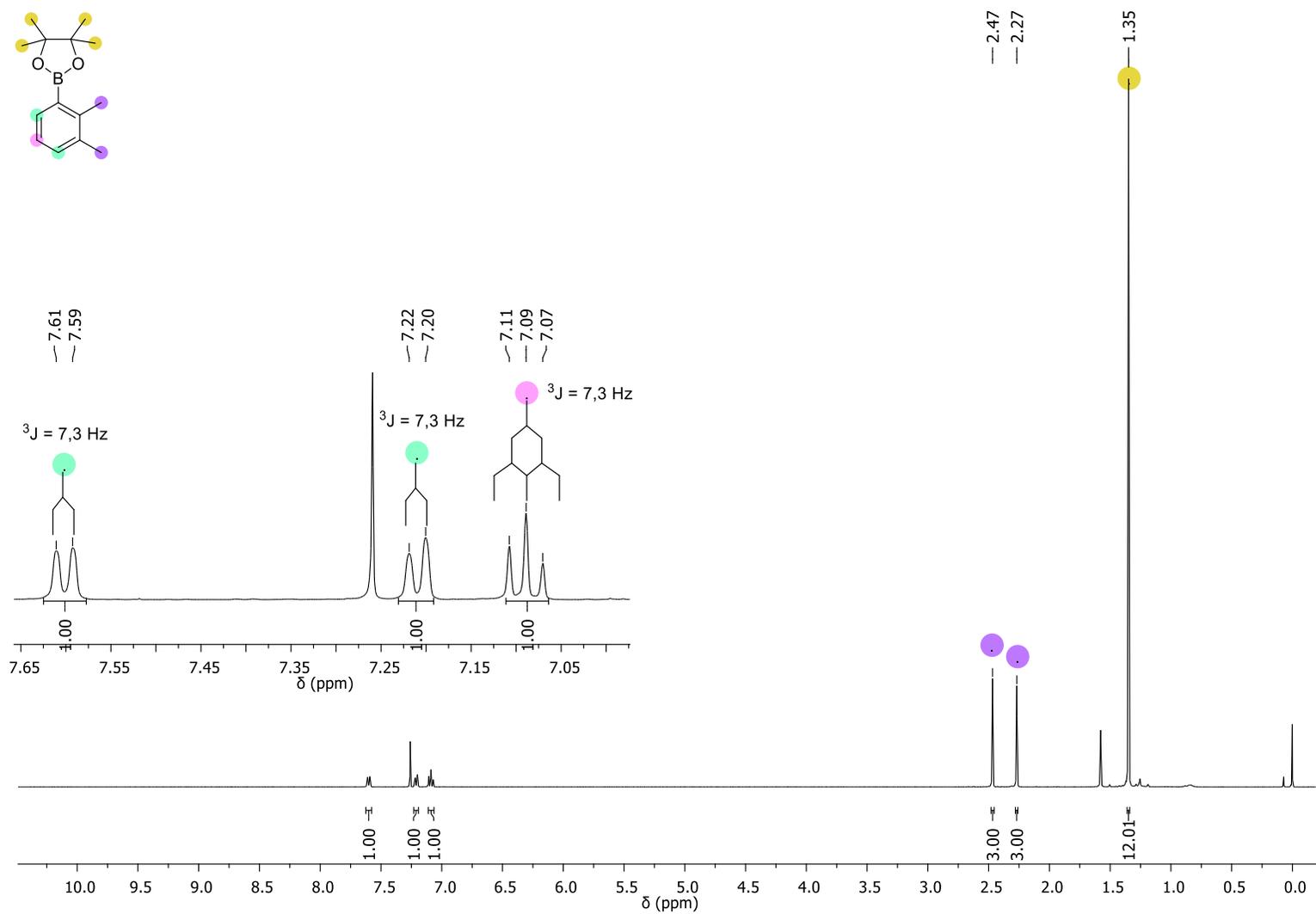
- (88) Mertens, M. D.; Pietsch, M.; Schnakenburg, G.; Gütschow, M. Regioselective Sulfonylation and N- to O-Sulfonyl Migration of Quinazolin-4(3H)-Ones and Analogous Thienopyrimidin-4(3H)-Ones. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (18), 8966–8979.
- (89) Simon, N. M.; Zanatta, M.; dos Santos, F. P.; Corvo, M. C.; Cabrita, E. J.; Dupont, J. Carbon Dioxide Capture by Aqueous Ionic Liquid Solutions. *ChemSusChem* **2017**, *10* (24), 4927–4933.
- (90) Luo, Z.; Pan, Y.; Yao, Z.; Yang, J.; Zhang, X.; Liu, X.; Xu, L.; Fan, Q. H. BF₃·Et₂O as a Metal-Free Catalyst for Direct Reductive Amination of Aldehydes with Amines Using Formic Acid as a Reductant. *Green Chem.* **2021**, *23* (14), 5205–5211.
- (91) Hitosugi, S.; Tanimoto, D.; Nakanishi, W.; Isobe, H. A Facile Chromatographic Method for Purification of Pinacol Boronic Esters. *Chem. Lett.* **2012**, *41* (9), 972–973.
- (92) M, T. Resveratrol, a New Phenolic Compound, from *Veratrum Grandiflorum*. *J. Chem. Soc. Jpn* **1939**, *60*, 1090–1100.
- (93) Jang, M.; Cai, L.; Udeani, G. O.; Slowing, K. V.; Thomas, C. F.; Beecher, C. W. W.; Fong, H. H. S.; Farnsworth, N. R.; Kinghorn, A. D.; Mehta, R. G.; Moon, R. C.; Pezzuto, J. M. Cancer Chemopreventive Activity of Resveratrol, a Natural Product Derived from Grapes. *Science* **1997**, *275* (5297), 218–220.
- (94) (a) Zhang, L.-X.; Li, C.-X.; Kakar, M. U.; Khan, M. S.; Wu, P.-F.; Amir, R. M.; Dai, D.-F.; Naveed, M.; Li, Q.-Y.; Saeed, M.; Shen, J.-Q.; Rajput, S. A.; Li, J.-H. Resveratrol (RV): A Pharmacological Review and Call for Further Research. *Biomed. Pharmacother.* **2021**, *143*, 112164. (b) Berman AY, Motechin RA, Wiesenfeld MY, Holz MK. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials. *NPJ Precis Oncol.* **2017**, *1*:35.
- (95) Saad, N. M.; Sekar, M.; Gan, S. H.; Lum, P. T.; Vaijanathappa, J.; Ravi, S. Resveratrol: Latest Scientific Evidences of Its Chemical, Biological Activities and Therapeutic Potentials. *Pharmacogn. J.* **2020**, *12* (6s), 1779–1791.
- (96) (a) Ma, Z.; Molavi, O.; Haddadi, A.; Lai, R.; Gossage, R. A.; Lavasanifar, A. Resveratrol Analog Trans 3,4,5,4'-Tetramethoxystilbene (DMU-212) Mediates Anti-Tumor Effects via Mechanism Different from That of Resveratrol. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2008**, *63* (1), 27–35. (b) Androutsopoulos VP, Ruparella KC, Papakyriakou A, Filippakis H, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Anticancer effects of the metabolic products of the resveratrol analogue, DMU-212: structural requirements for potency. *Eur J Med Chem.* **2011**, *46*(6), 2586-95.
- (97) (a) Bissonnette, R.; Stein Gold, L.; Rubenstein, D. S.; Tallman, A. M.; Armstrong, A. Tapinarof in the Treatment of Psoriasis: A Review of the Unique Mechanism of Action of a Novel Therapeutic Aryl Hydrocarbon Receptor–Modulating Agent. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2021**, *84* (4), 1059–1067. (b) Nogueira S, Rodrigues MA, Vender R, Torres T. Tapinarof for the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther.* **2022**, *35*(12), e15931.
- (98) DiCesare, N.; Lakowicz, J. R. Spectral Properties of Fluorophores Combining the Boronic Acid Group with Electron Donor or Withdrawing Groups. Implication in the Development of Fluorescence Probes for Saccharides. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105* (28), 6834–6840.

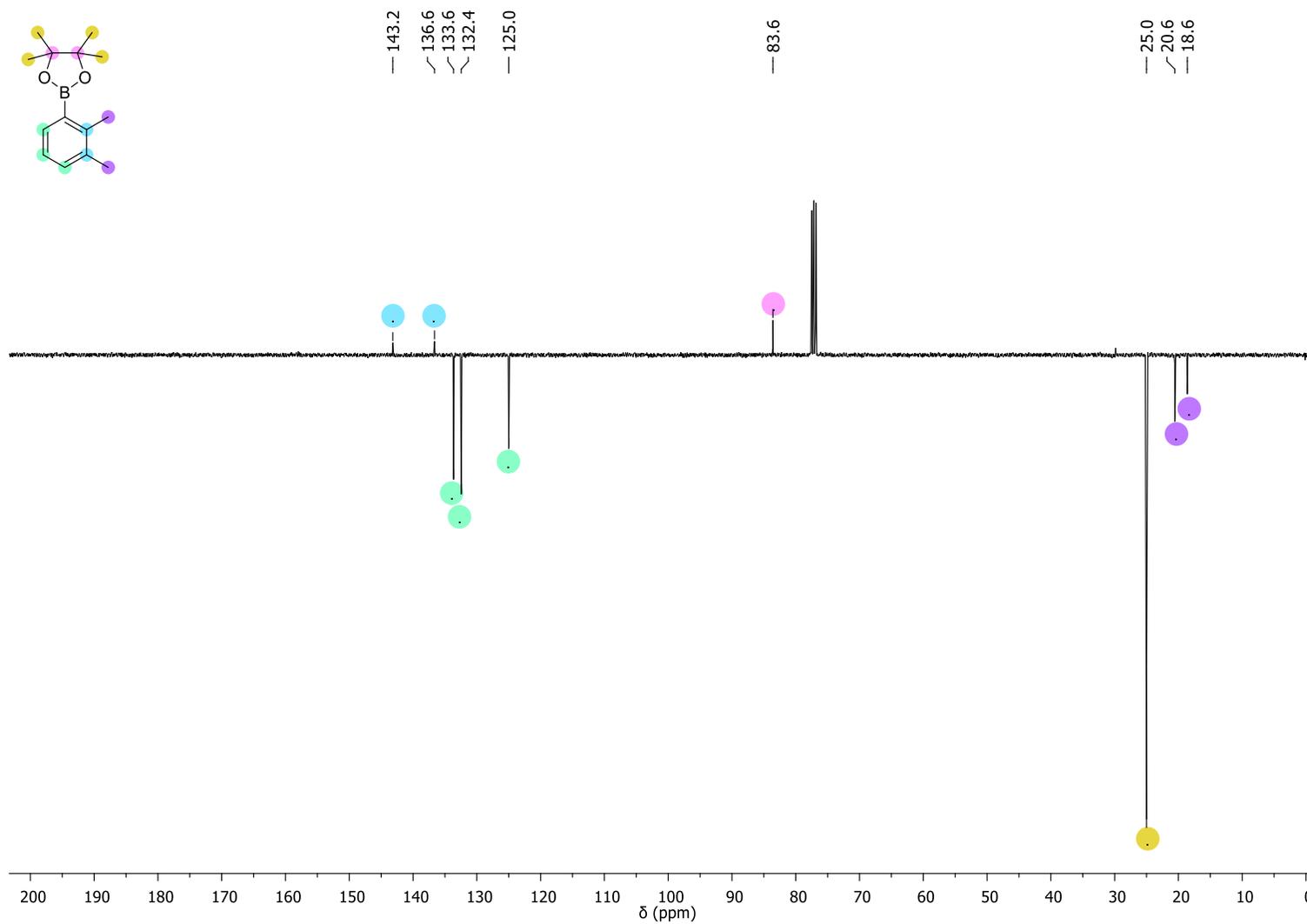
- (99) Das, B. C.; Zhao, X.; Tang, X. Y.; Yang, F. Design, Synthesis and Biological Study of Pinacolyl Boronate-Substituted Stilbenes as Novel Lipogenic Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (18), 5638–5641.
- (100) Yenugonda, V. M.; Kong, Y.; Deb, T. B.; Yang, Y.; Riggins, R. B.; Brown, M. L. *Trans*-Resveratrol Boronic Acid Exhibits Enhanced Anti-Proliferative Activity on Estrogen-Dependent MCF-7 Breast Cancer Cells. *Cancer Biol. Ther.* **2012**, *13* (10), 925–934.
- (101) Smith, T. P.; Windsor, I. W.; Forest, K. T.; Raines, R. T. Stilbene Boronic Acids Form a Covalent Bond with Human Transthyretin and Inhibit Its Aggregation. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (18), 7820–7834.
- (102) WO2021207352A1.
- (103) Yang, X.; Kong, W. Y.; Gao, J. N.; Cheng, L.; Li, N. N.; Li, M.; Li, H. T.; Fan, J.; Gao, J. M.; Ouyang, Q.; Xie, J. B. Rhodium Catalyzed C-C Bond Cleavage/Coupling of 2-(Azetidin-3-Ylidene)Acetates and Analogs. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (84), 12707–12710.
- (104) Zeynizadeh, B.; Behyar, T. Wet THF as a Suitable Solvent for a Mild and Convenient Reduction of Carbonyl Compounds with NaBH₄. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78* (2), 307–315.
- (105) Green, R. A.; Jolley, K. E.; Al-Hadedi, A. A. M.; Pletcher, D.; Harrowven, D. C.; De Frutos, O.; Mateos, C.; Klauber, D. J.; Rincón, J. A.; Brown, R. C. D. Electrochemical Deprotection of Para-Methoxybenzyl Ethers in a Flow Electrolysis Cell. *Org. Lett.* **2017**, *19* (8), 2050–2053.
- (106) McNulty, J.; McLeod, D. A Scalable Process for the Synthesis of (E)-Pterostilbene Involving Aqueous Wittig Olefination Chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (47), 6303–6306.
- (107) Cohen, R. J.; Fox, D. L.; Eubank, J. F.; Salvatore, R. N. Mild and Efficient Cs₂CO₃-Promoted Synthesis of Phosphonates. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (47), 8617–8621.
- (108) Huang, H.; Liu, R.; Ou, W. A Mini Review on the Chemical Synthesis of Resveratrol. *Mini. Rev. Org. Chem.* **2020**, *17* (5), 546–558.
- (109) Jasem, Y. Al; El-Esawi, R.; Thiemann, T. Wittig- and Horner–Wadsworth–Emmons-Olefination Reactions with Stabilised and Semi-Stabilised Phosphoranes and Phosphonates under Non-Classical Conditions. *J. Chem. Res.* **2014**, *38* (8), 453–463.
- (110) Wu, J.; Li, D.; Zhang, D. Aqueous Wittig Reactions of Aldehydes with In Situ Formed Semistabilized Phosphorus Ylides. *Synth. Commun.* **2005**, *35* (19), 2543–2551.
- (111) Ismail, T.; Shafi, S.; Srinivas, J.; Sarkar, D.; Qurishi, Y.; Khazir, J.; Alam, M. S.; Kumar, H. M. S. Synthesis and Tyrosinase Inhibition Activity of *Trans*-Stilbene Derivatives. *Bioorg. Chem.* **2016**, *64*, 97–102.
- (112) Orsini, F.; Sello, G.; Fumagalli, T. One-Pot Wittig Reactions in Water and in the Presence of a Surfactant. *Synlett* **2006**, *2006* (11), 1717–1718.
- (113) (a) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Abela, A. R.; Moser, R.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy, A.; Gaston, R. D.; Gadwood, R. C. TPGS-750-M: A Second-Generation Amphiphile for Metal-Catalyzed Cross-Couplings in Water at Room Temperature. *J. Org.*

- Chem.* **2011**, 76 (11), 4379–4391. (b) B. H. Lipshutz, S. Ghorai, M. Cortes-Clerget, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 6672-6695.
- (114) Batesky, D. C.; Goldfogel, M. J.; Weix, D. J. Removal of Triphenylphosphine Oxide by Precipitation with Zinc Chloride in Polar Solvents. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (19), 9931–9936.
- (115) Cox, P. A.; Reid, M.; Leach, A. G.; Campbell, A. D.; King, E. J.; Lloyd-Jones, G. C. Base-Catalyzed Aryl-B(OH)₂ Protodeboronation Revisited: From Concerted Proton Transfer to Liberation of a Transient Aryl Anion. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (37), 13156–13165.
- (116) (a) Jin, S.; Choudhary, G.; Cheng, Y.; Dai, C.; Li, M.; Wang, B. Fluoride Protects Boronic Acids in the Copper(i)-Mediated Click Reaction. *Chem. Commun.* **2009**, No. 35, 5251–5253. (b) Wienhold, F.; Claes, D.; Graczyk, K.; Maison, W. Synthesis of Functionalized Benzoboroxoles for the Construction of Boronolactins. *Synthesis* **2011**, 24, 4059-4067.
- (117) Gabriel, C. M.; Lee, N. R.; Bigorne, F.; Klumphu, P.; Parmentier, M.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. Effects of Co-Solvents on Reactions Run under Micellar Catalysis Conditions. *Org. Lett.* **2017**, 19 (1), 194–197.
- (118) Lawrence, K.; Flower, S. E.; Kociok-Kohn, G.; Frost, C. G.; James, T. D. A Simple and Effective Colorimetric Technique for the Detection of Boronic Acids and Their Derivatives. *Anal. Methods* **2012**, 4 (8), 2215.
- (119) Gallagher, R.; Shimmon, R.; McDonagh, A. M. Synthesis and Impurity Profiling of MDMA Prepared from Commonly Available Starting Materials. *Forensic Sci. Int.* **2012**, 223 (1–3), 306–313.
- (120) Brooks, P. R.; Wirtz, M. C.; Vetelino, M. G.; Rescek, D. M.; Woodworth, G. F.; Morgan, B. P.; Coe, J. W. Boron Trichloride/Tetra- n -Butylammonium Iodide: A Mild, Selective Combination Reagent for the Cleavage of Primary Alkyl Aryl Ethers. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 (26), 9719–9721.
- (121) Merlot, A. M.; Kalinowski, D. S.; Richardson, D. R. Unraveling the Mysteries of Serum Albumin-More than Just a Serum Protein. *Front. Physiol.* **2014**, 5 (August), 1–7.
- (122) (a) G. Sudlow, D. J. B.; D. N. W. The Characterization of Two Specific Drug Binding Sites on Human Serum Albumin. *Mol. Pharmacol.* **1975**, 11 (6), 824–832. (b) Sudlow G, Birkett DJ, Wade DN. Further characterization of specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol Pharmacol.* **1976**, 12(6), 1052-61
- (123) Yamasaki, K.; Chuang, V. T. G.; Maruyama, T.; Otagiri, M. Albumin-Drug Interaction and Its Clinical Implication. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* **2013**, 1830 (12), 5435–5443.
- (124) Starosta, R.; Santos, F. C.; de Almeida, R. F. M. Human and Bovine Serum Albumin Time-Resolved Fluorescence: Tryptophan and Tyrosine Contributions, Effect of DMSO and Rotational Diffusion. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1221, 128805.
- (125) Fraiji, L. K.; Hayes, D. M.; Werner, T. C. Static and Dynamic Fluorescence Quenching Experiments for the Physical Chemistry Laboratory. *J. Chem. Educ.* **1992**, 69 (5), 424.
- (126) Colina-Vegas, L.; Luna-Dulcey, L.; Plutín, A. M.; Castellano, E. E.; Cominetti, M. R.; Batista, A. A. Half Sandwich Ru(II)-Acylthiourea Complexes: DNA/HSA-Binding, Anti-

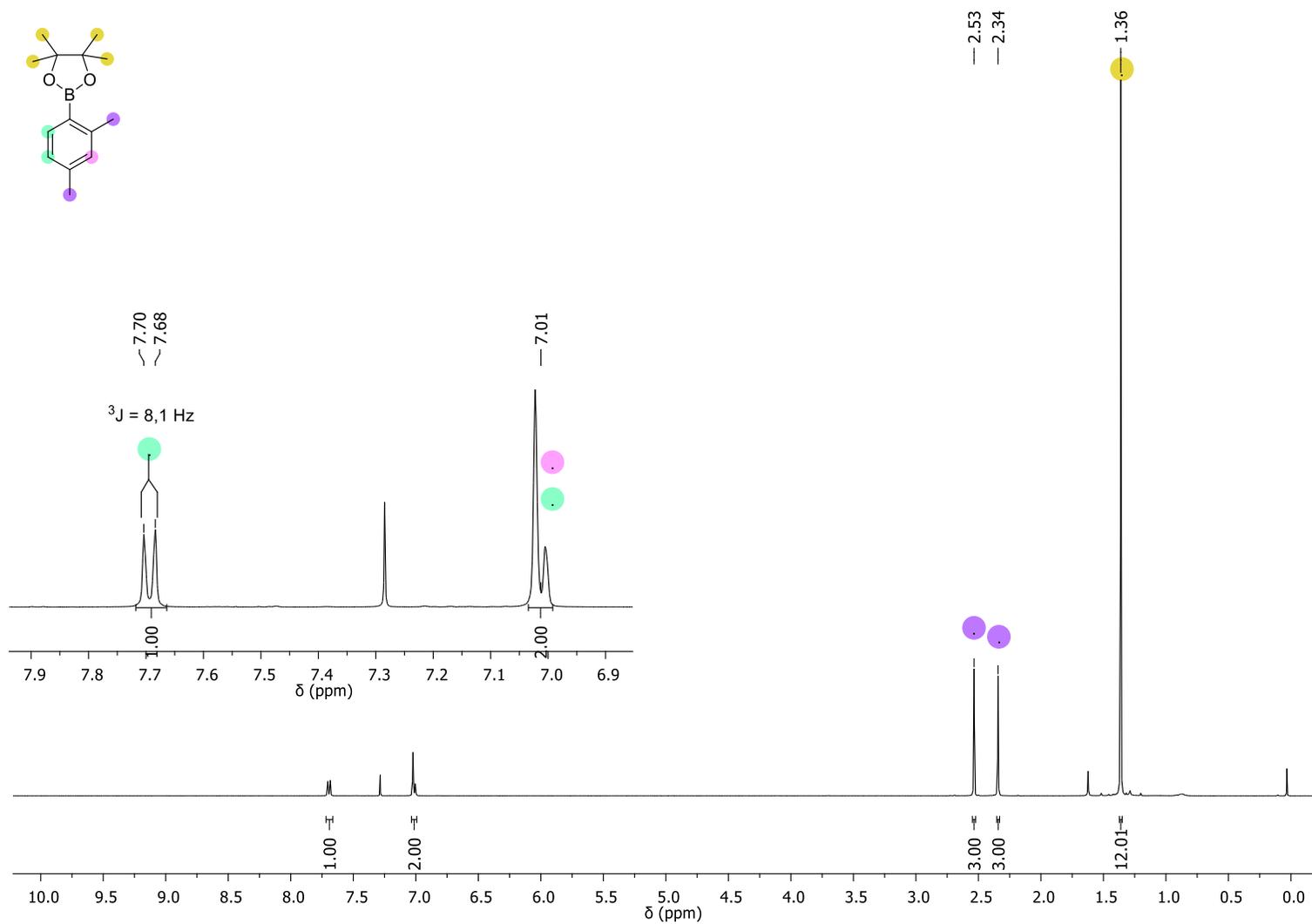
- Migration and Cell Death in a Human Breast Tumor Cell Line. *Dalt. Trans.* **2017**, *46* (38), 12865–12875.
- (127) Ross, P. D.; Subramanian, S. Thermodynamics of Protein Association Reactions: Forces Contributing to Stability. *Biochemistry* **1981**, *20* (11), 3096–3102.
- (128) Salem, A. A.; Lotfy, M.; Amin, A.; Ghattas, M. A. Characterization of Human Serum Albumin's Interactions with Safranal and Crocin Using Multi-Spectroscopic and Molecular Docking Techniques. *Biochem. Biophys. Reports* **2019**, *20* (May), 100670.
- (129) Wrackmeyer, B. Carbon-13 NMR Spectroscopy of Boron Compounds. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1979**, *12* (4), 227–259.
- (130) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. A User-Friendly Entry to 2-Iodoxybenzoic Acid (IBX). *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (12), 4537–4538.
- (131) Barbiéri, R. S.; Massabni, A. C.; Bellato, C. R. Método Rápido, Simples e Eficiente de Preparação de Catalisadores: Tetraquis (Trifenilfosfina)Paládio (0) e Tetraquis(Trifenilfosfina)Platina (0). *Química Nova*. **1991**, pp 212–215.
- (132) Merritt, J. M.; Borkar, I.; Buser, J. Y.; Brewer, A. C.; Campos, O.; Fleming, J.; Hansen, C.; Humenik, A.; Jeffery, S.; Kokitkar, P. B.; Kolis, S. P.; Forst, M. B.; Lambertus, G. R.; Martinelli, J. R.; McCartan, C.; Moursy, H.; Murphy, D.; Murray, M. M.; O'Donnell, K.; O'Sullivan, R.; Richardson, G. A.; Xia, H. Hydrogen Evolution from Telescoped Miyaura Borylation and Suzuki Couplings Utilizing Diboron Reagents: Process Safety and Hazard Considerations. *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26* (3), 773–784.

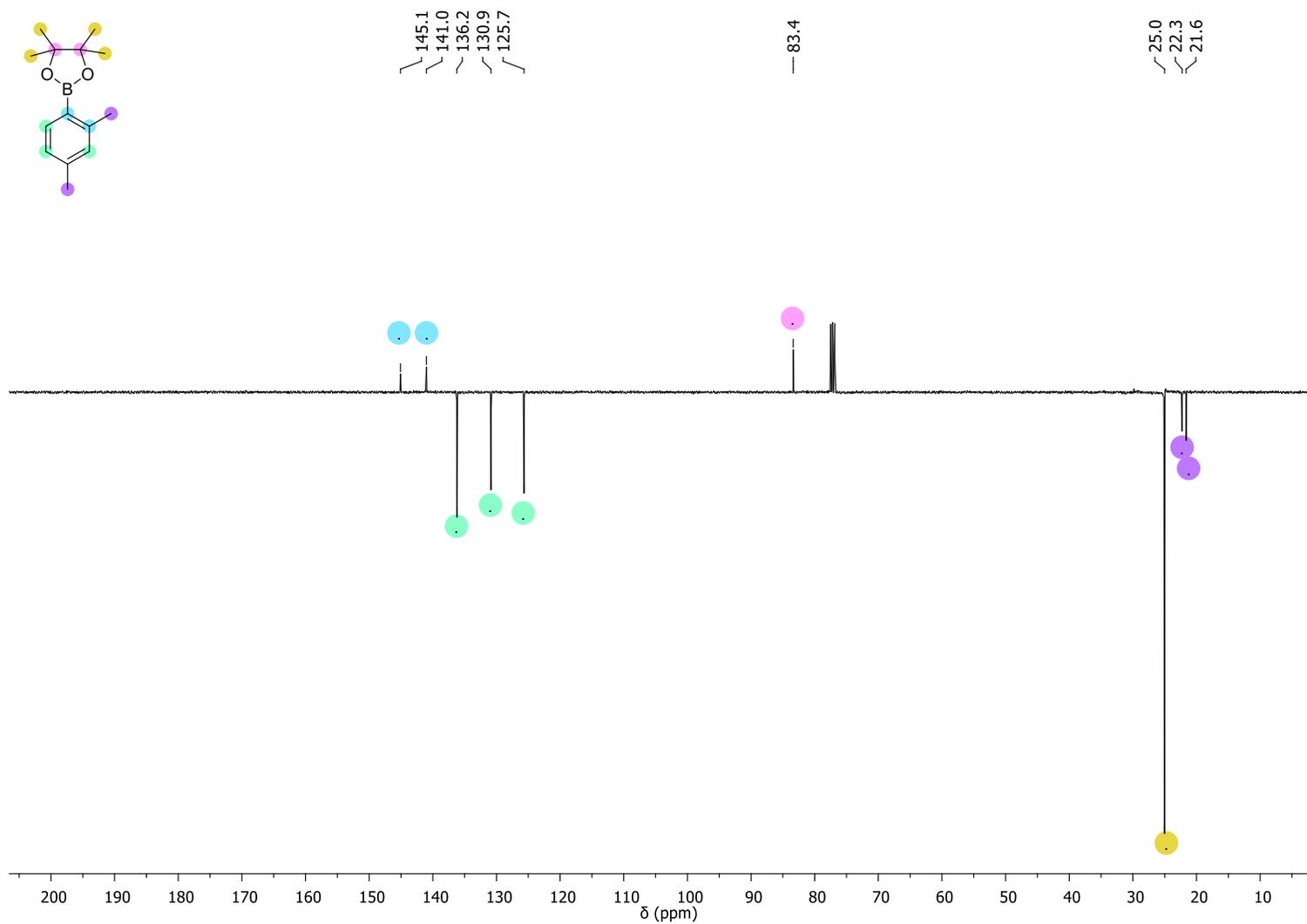
ANEXOS

Espectro de RMN ^1H do composto **14a** em CDCl_3 a 400 MHz.

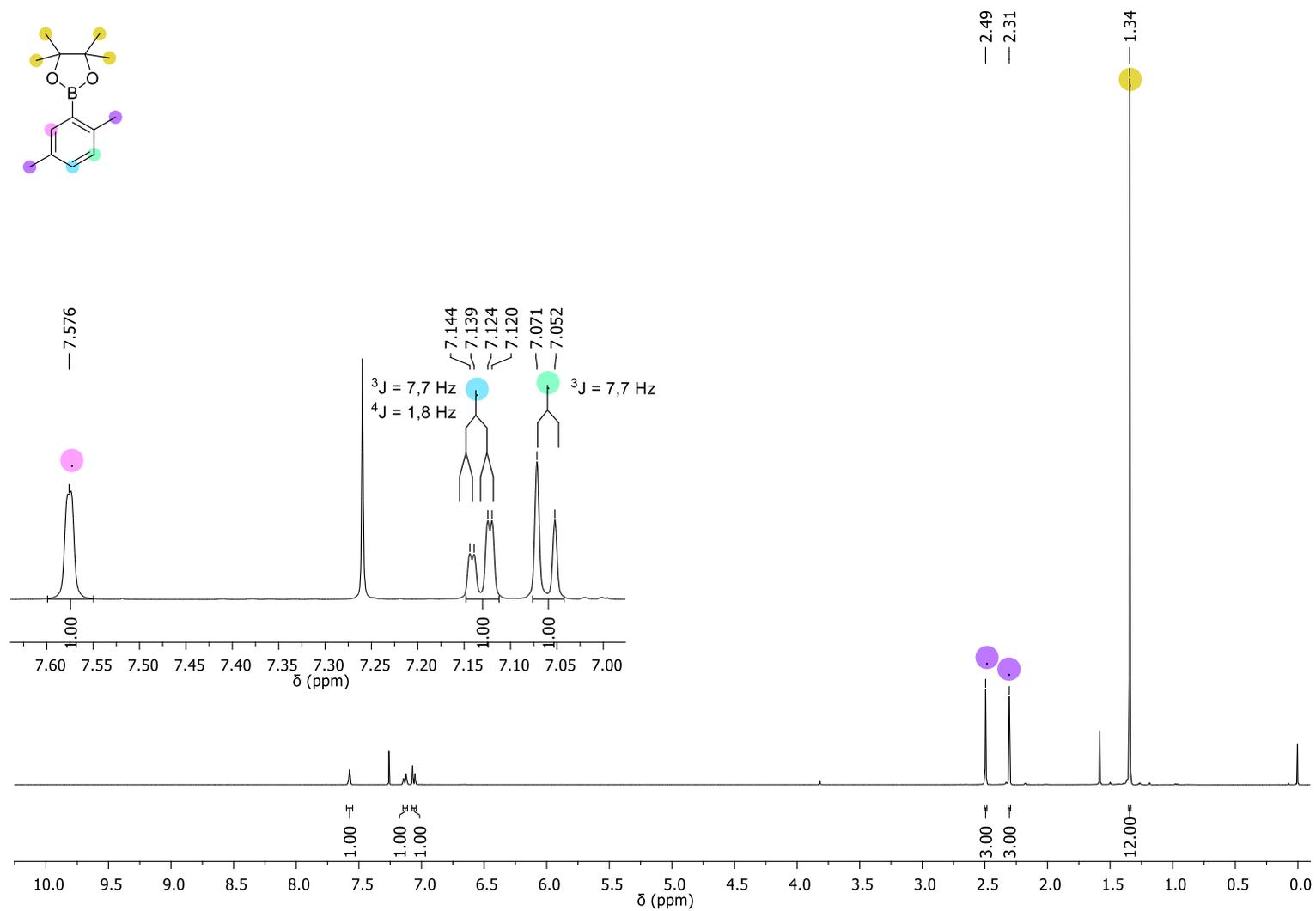


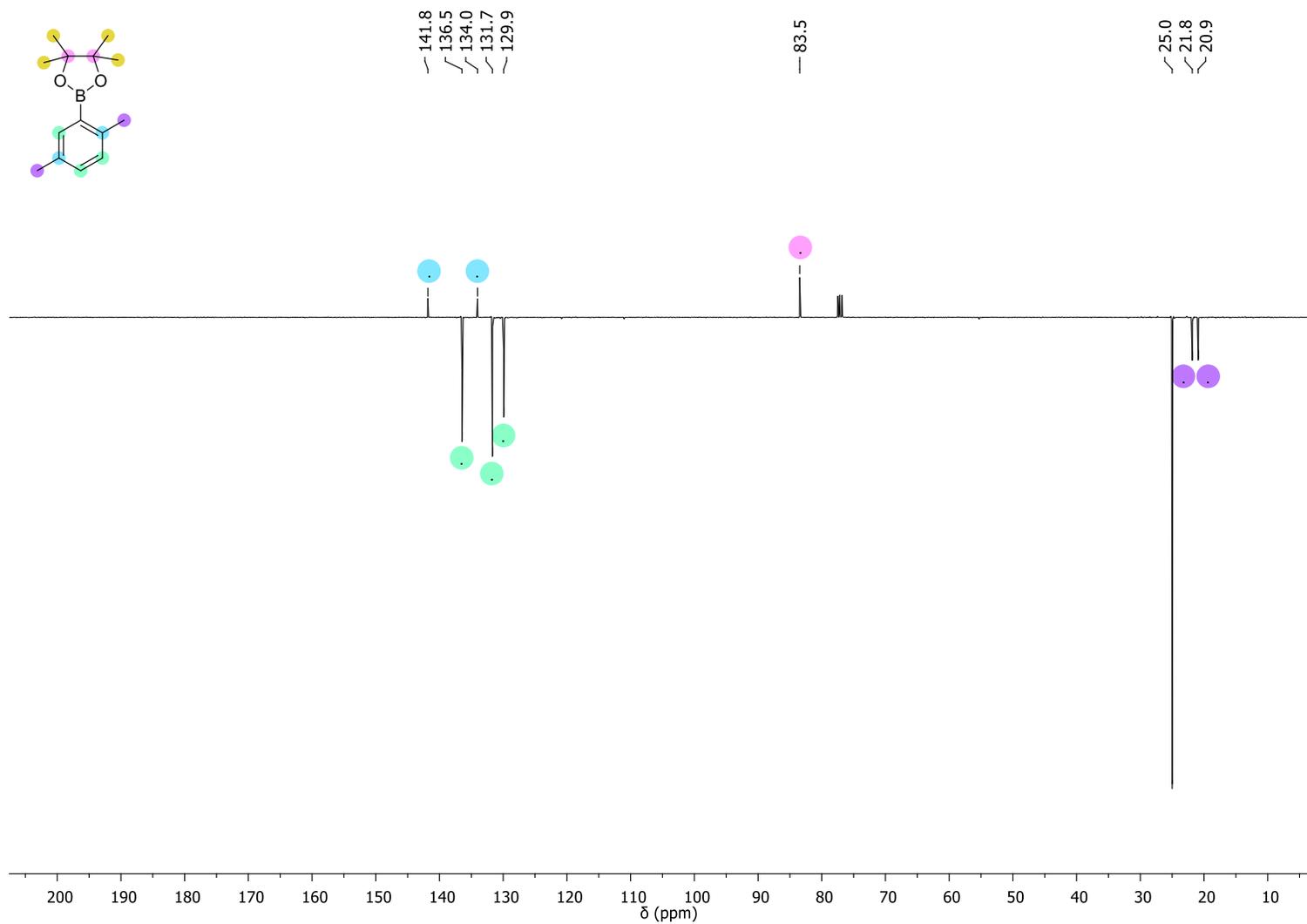
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **14a** em CDCl_3 a 100 MHz.

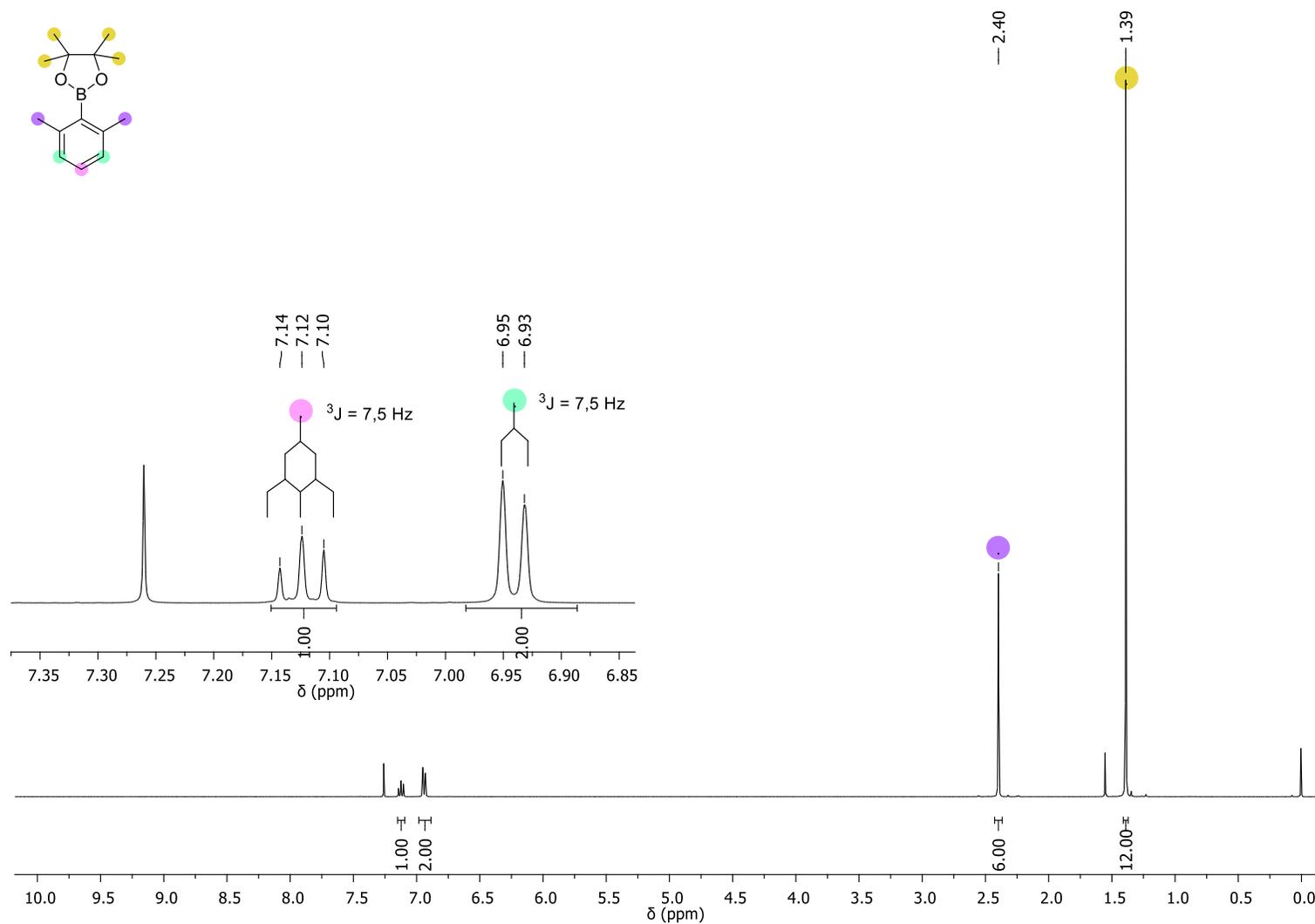
Espectro de RMN ^1H do composto **14b** em CDCl_3 a 400 MHz.

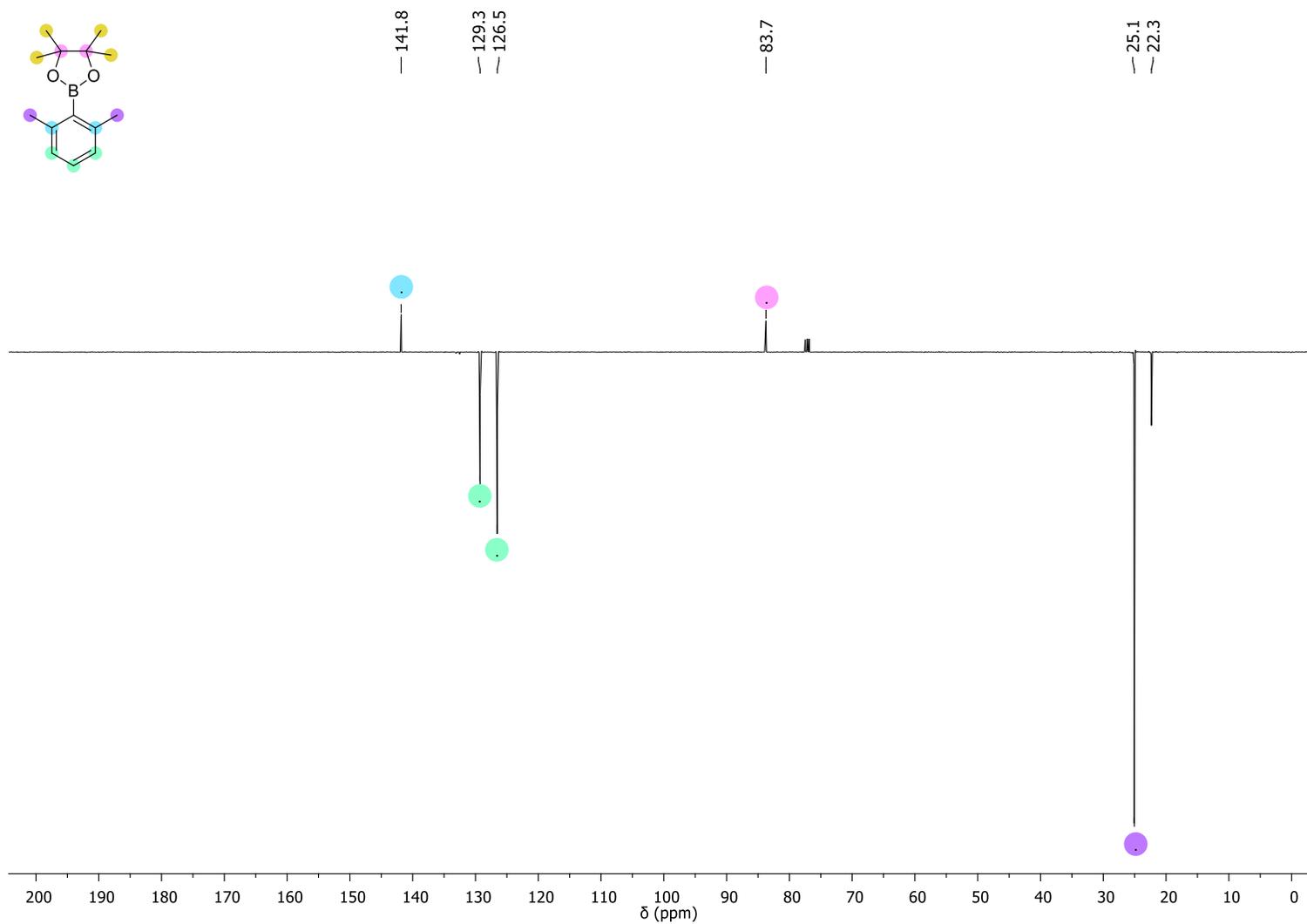


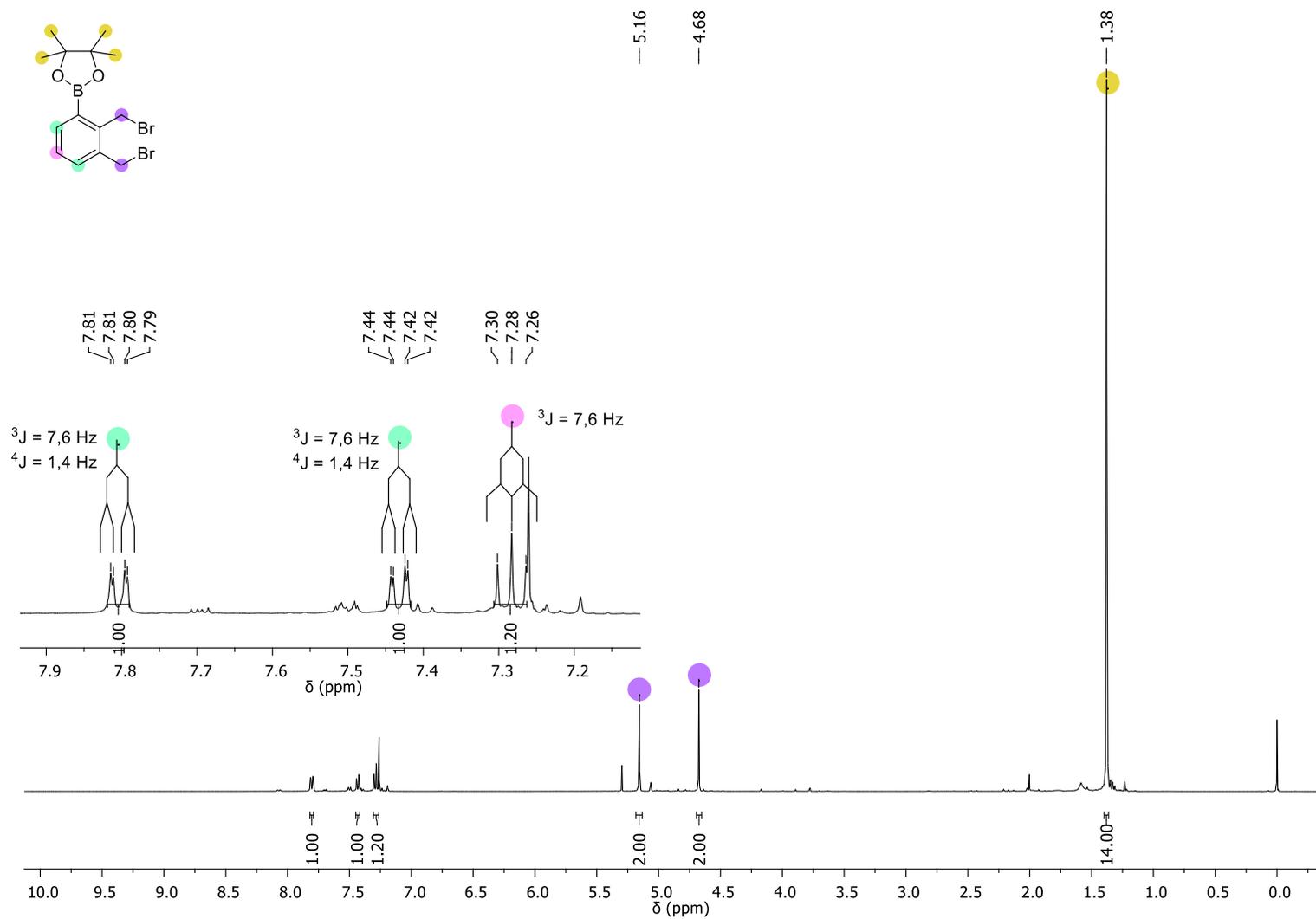
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **14b** em CDCl_3 a 100 MHz.

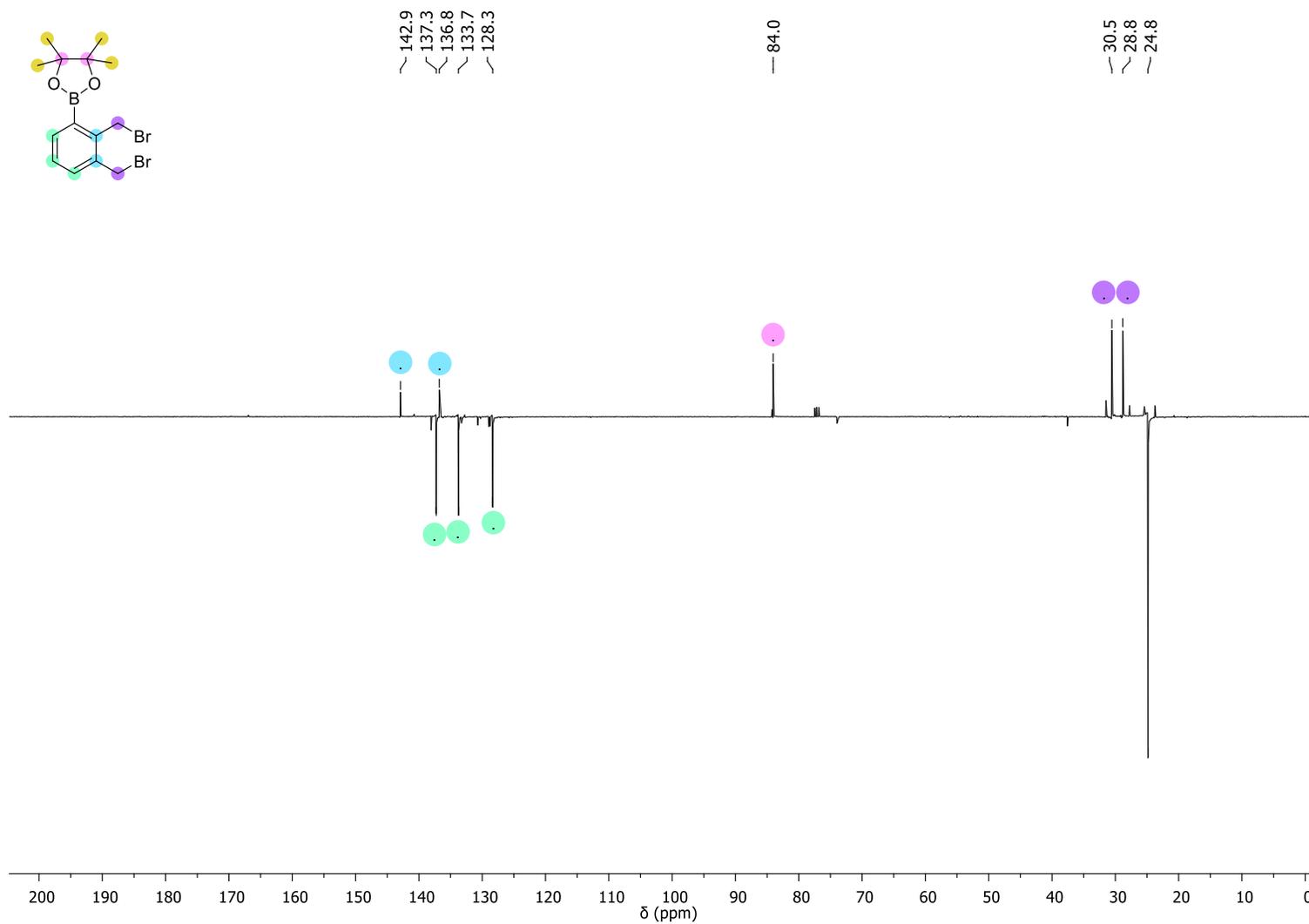
Espectro de RMN ^1H do composto **14c** em CDCl_3 a 400 MHz.

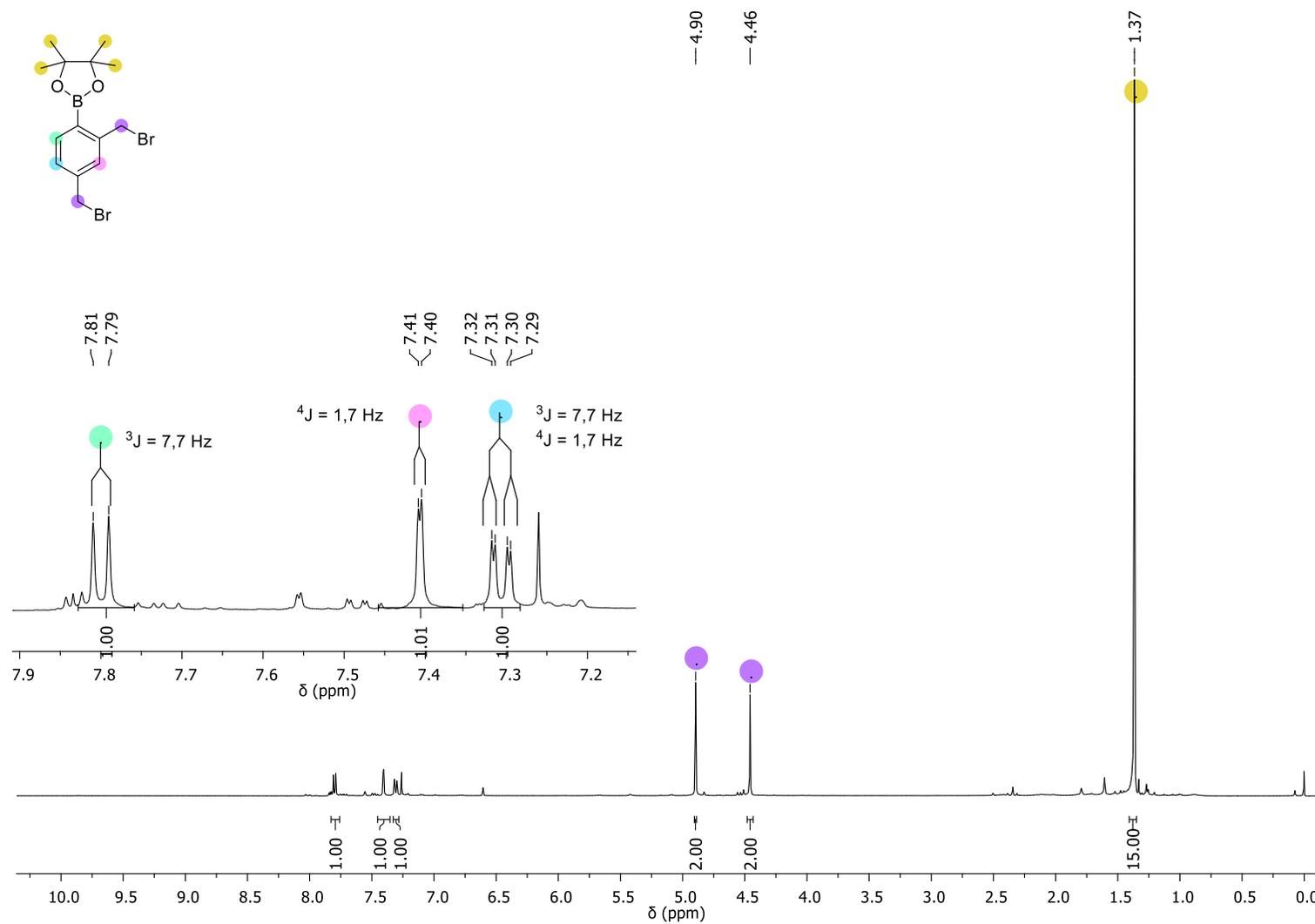
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **14c** em CDCl_3 a 100 MHz.

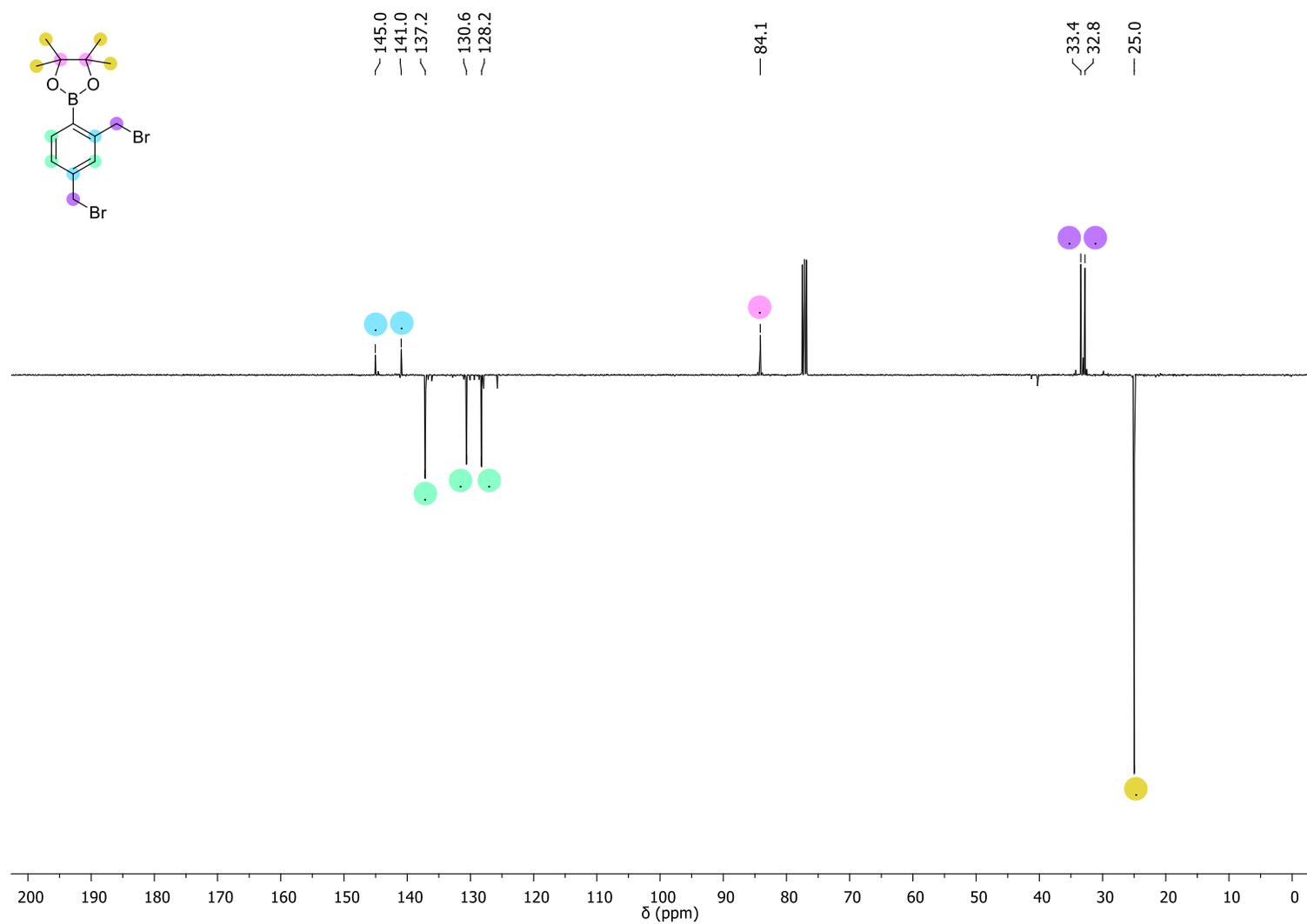
Espectro de RMN ^1H do composto **14d** em CDCl_3 a 400 MHz.

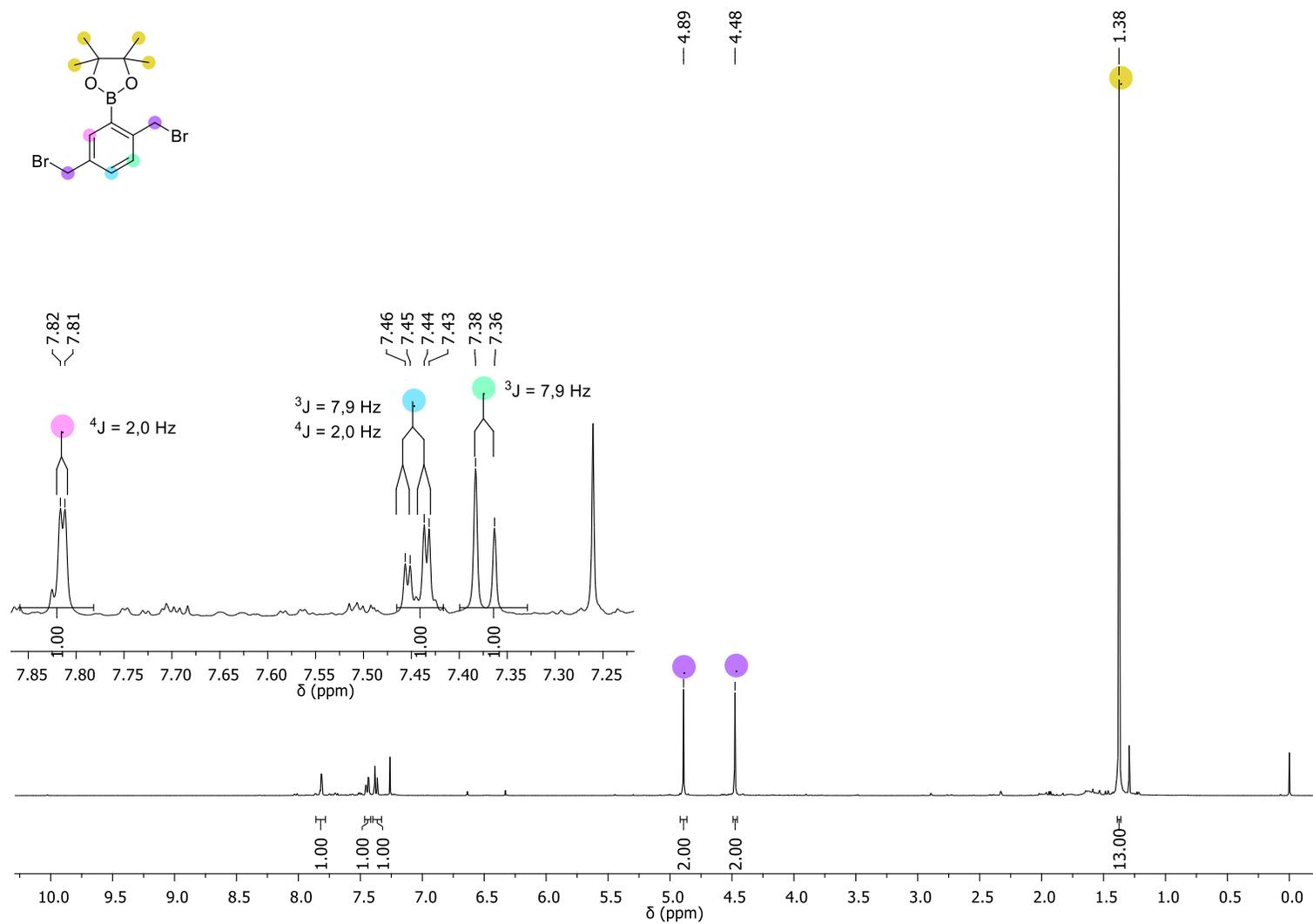
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **14d** em CDCl_3 a 100 MHz.

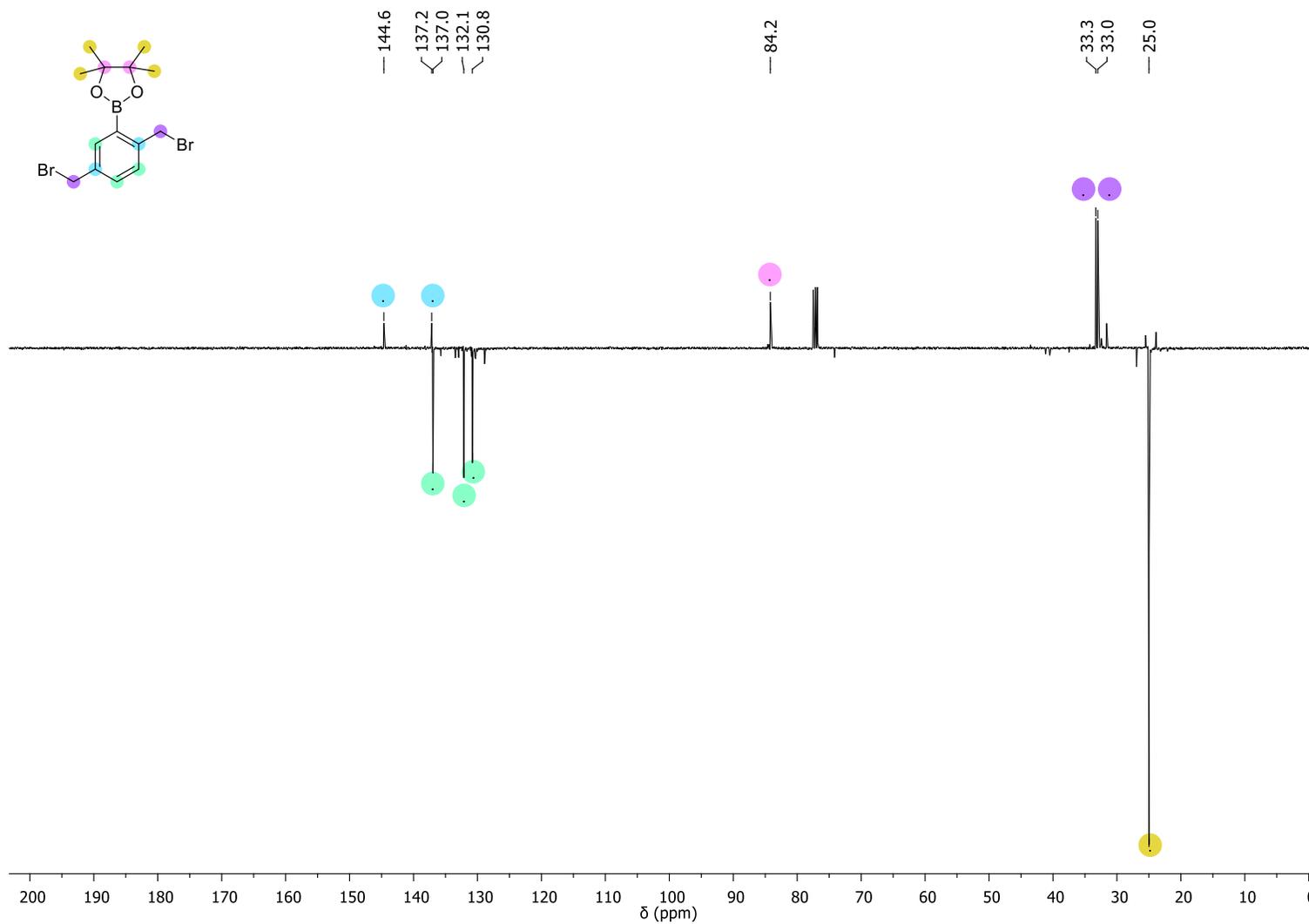
Espectro de RMN ^1H do composto 15a em CDCl_3 a 400 MHz.

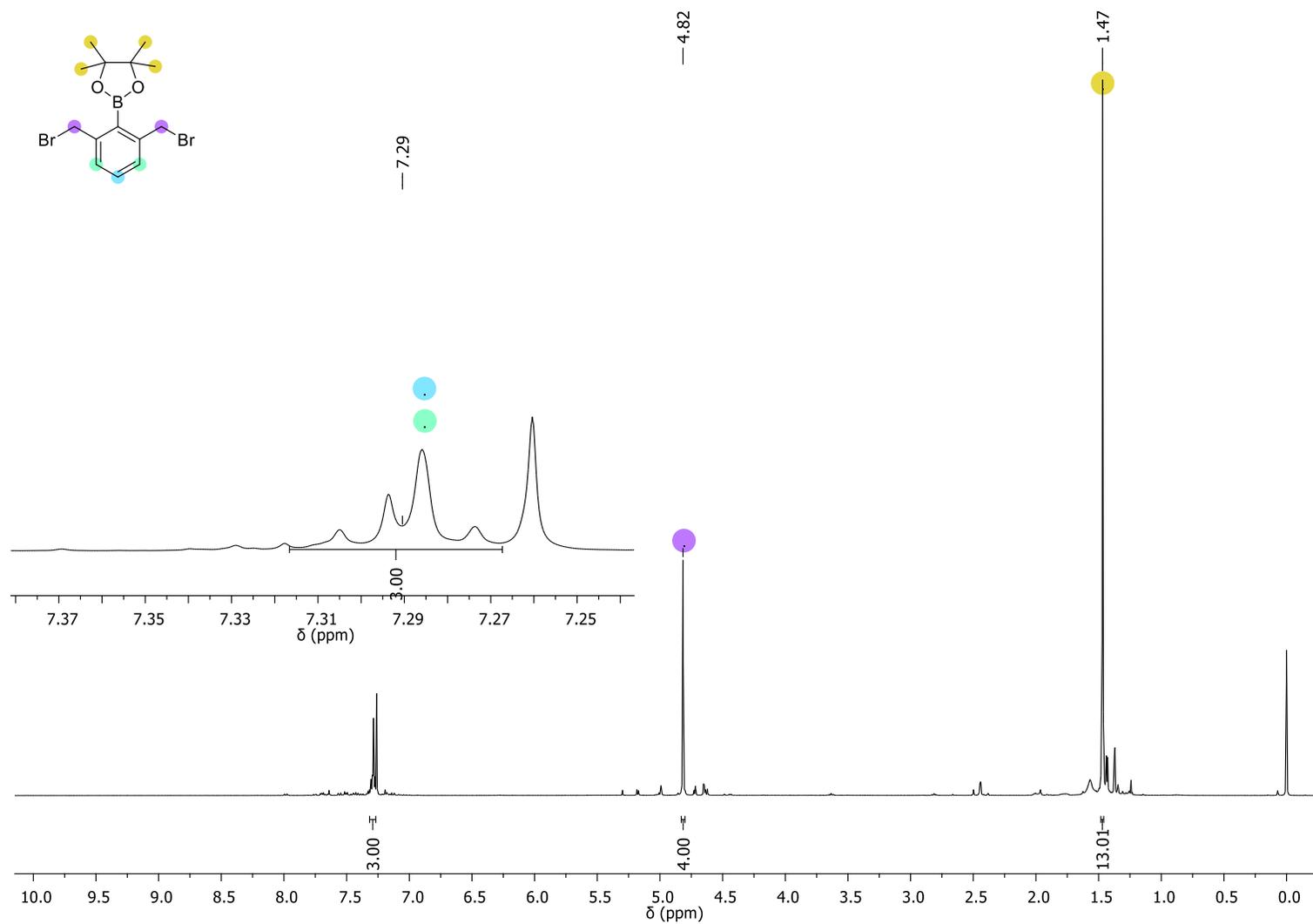
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **15a** em CDCl_3 a 100 MHz.

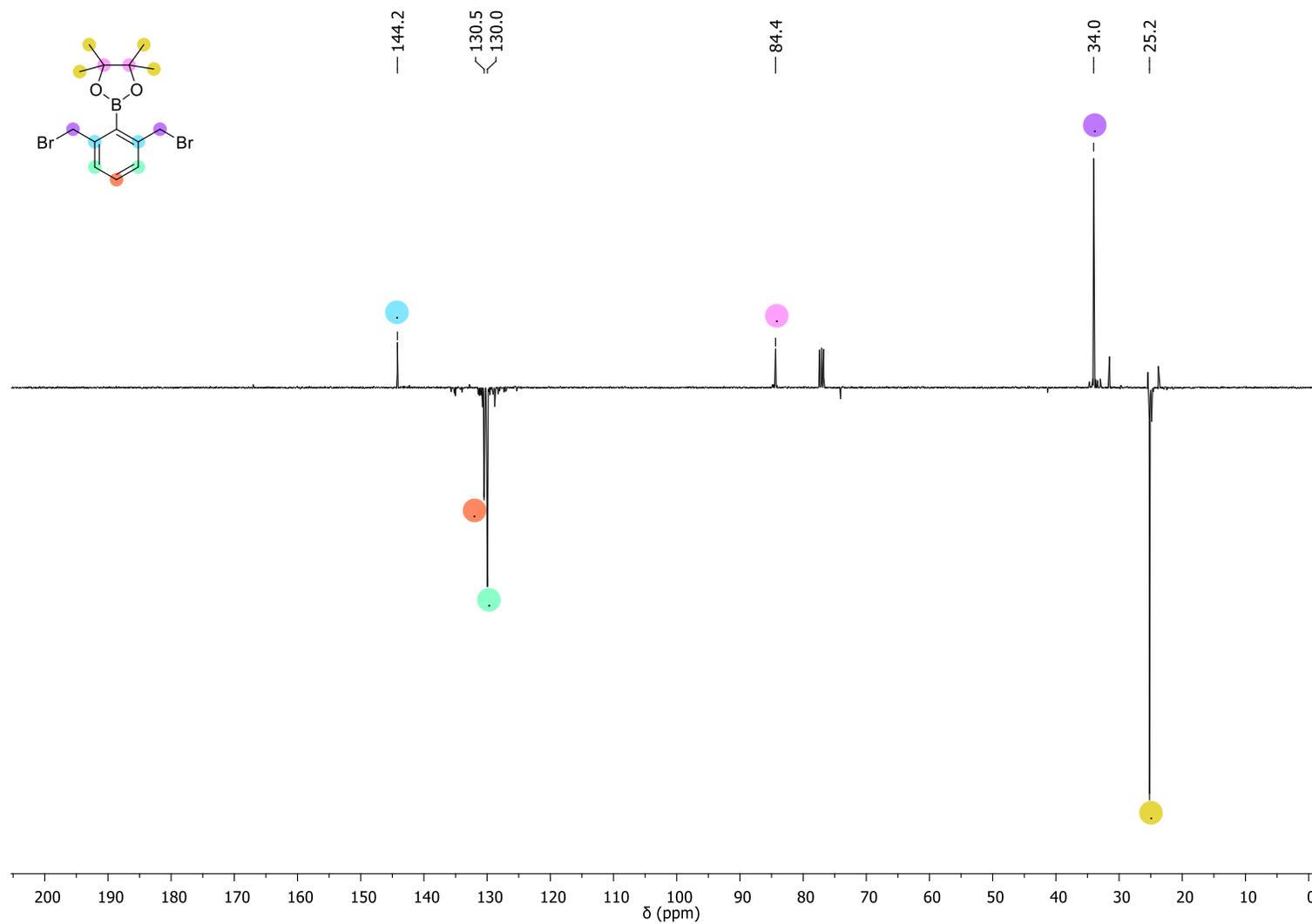
Espectro de RMN ^1H do composto **15b** em CDCl_3 a 400 MHz.

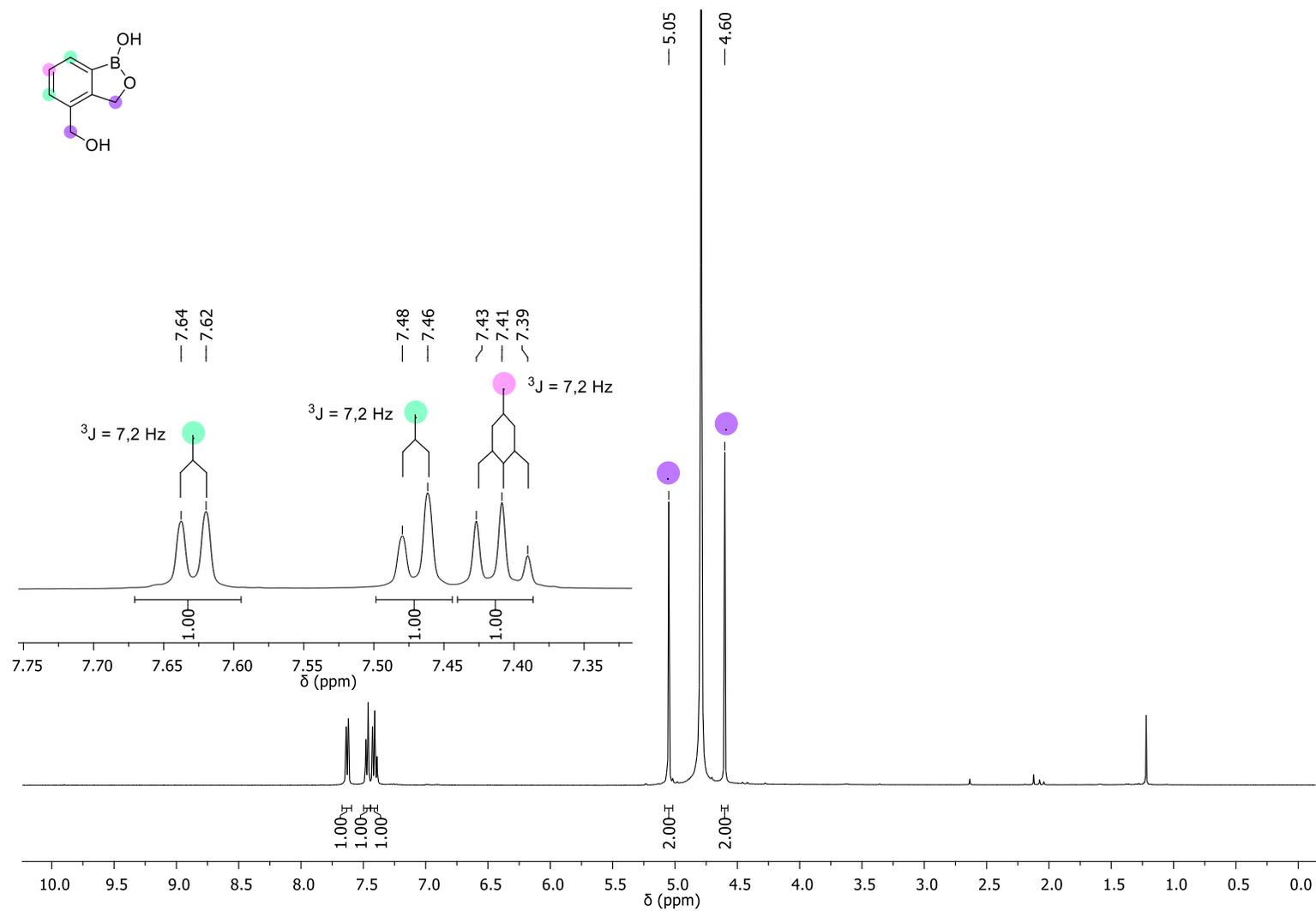
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **15b** em CDCl_3 a 100 MHz.

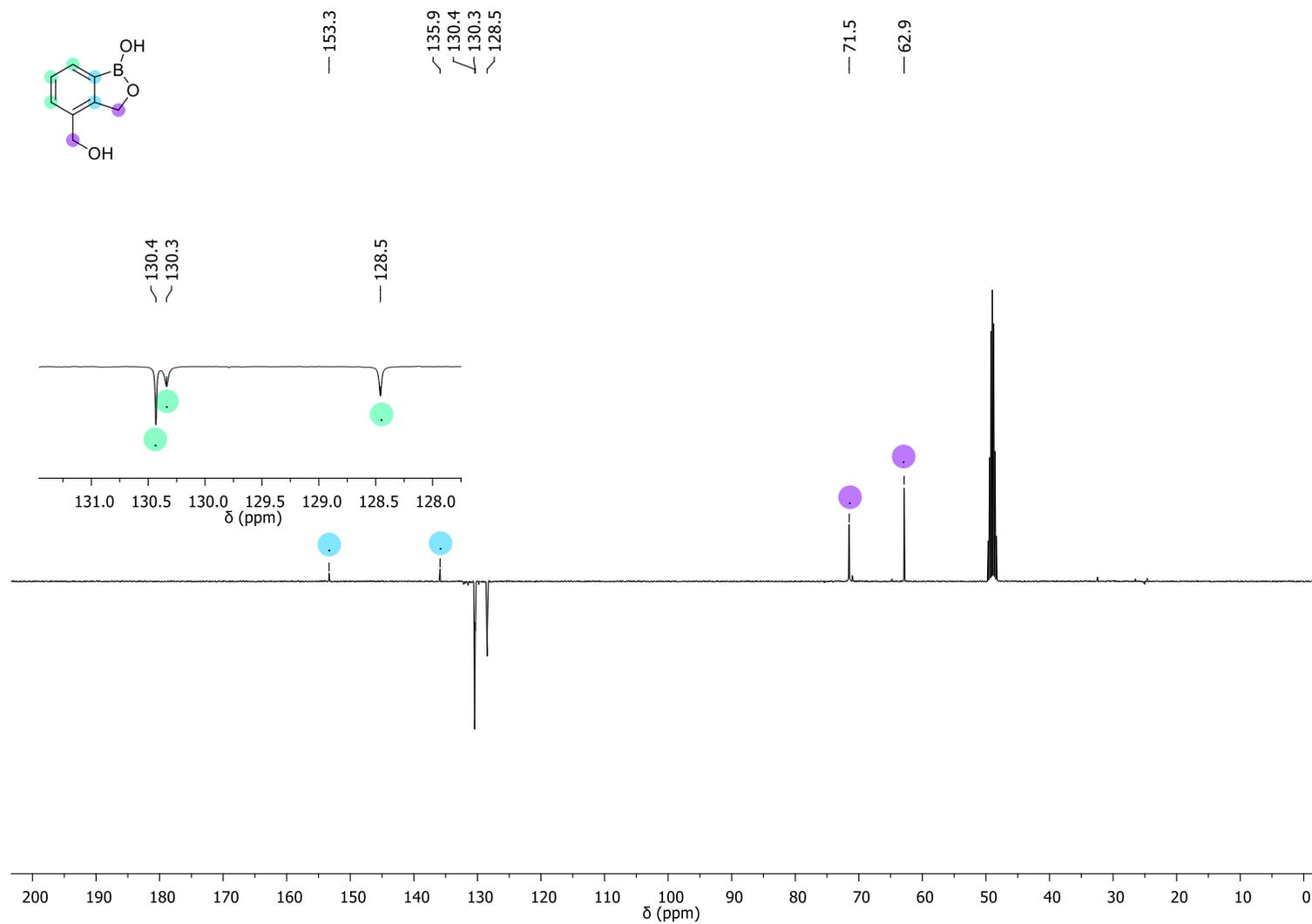
Espectro de RMN ^1H do composto **15c** em CDCl_3 a 400 MHz.

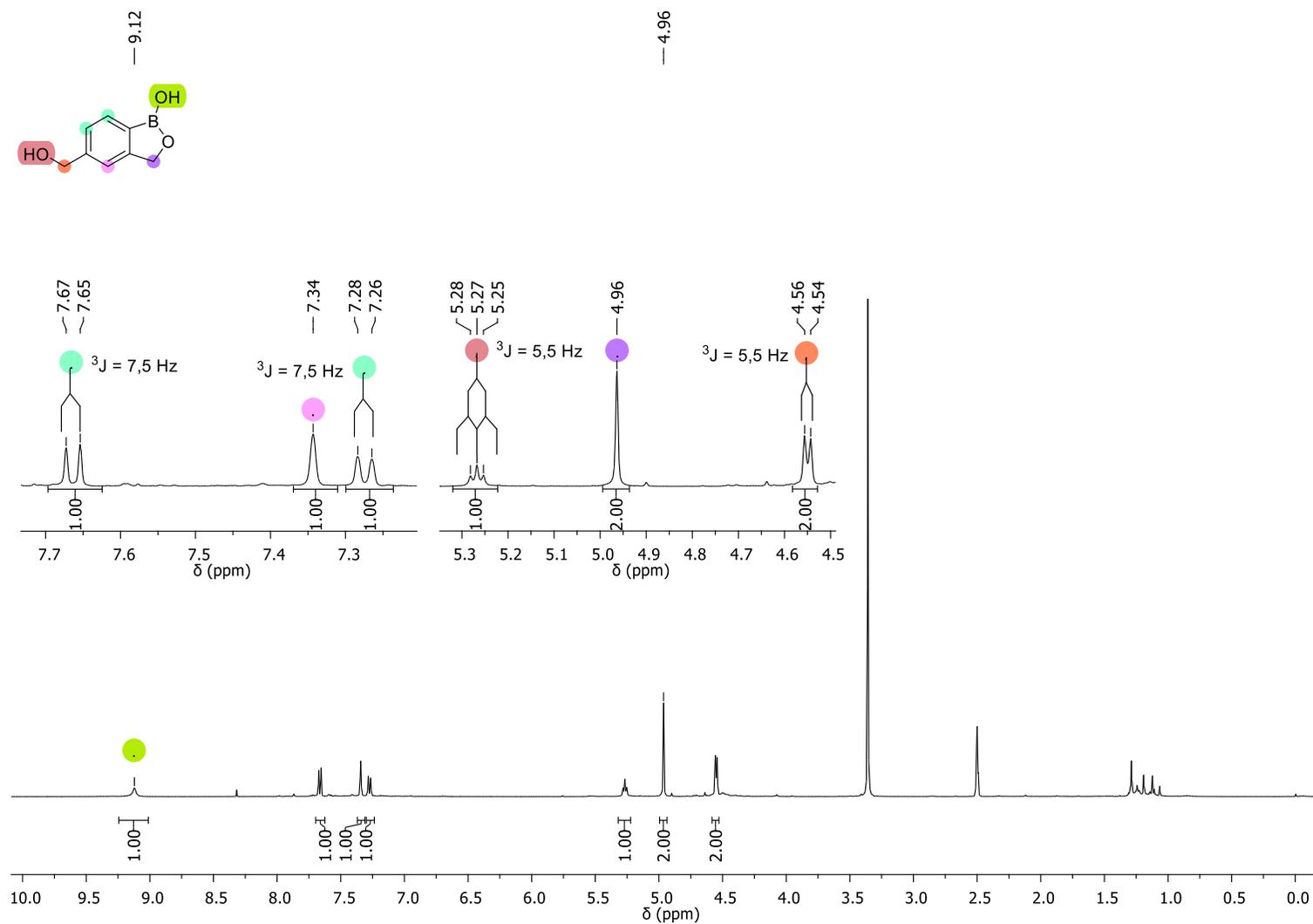
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **15c** em CDCl_3 a 100 MHz.

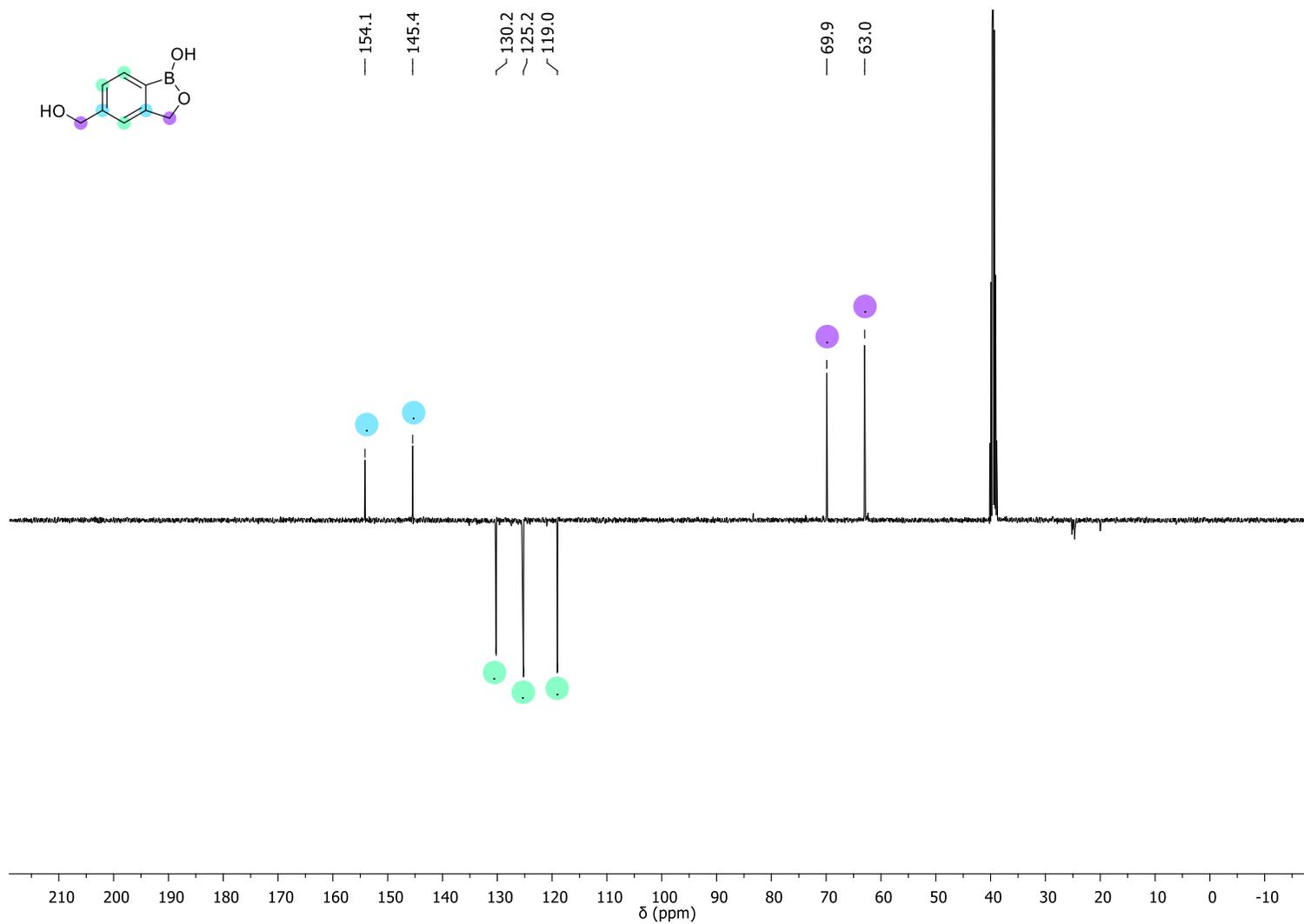
Espectro de RMN ^1H do composto **15d** em CDCl_3 a 400 MHz.

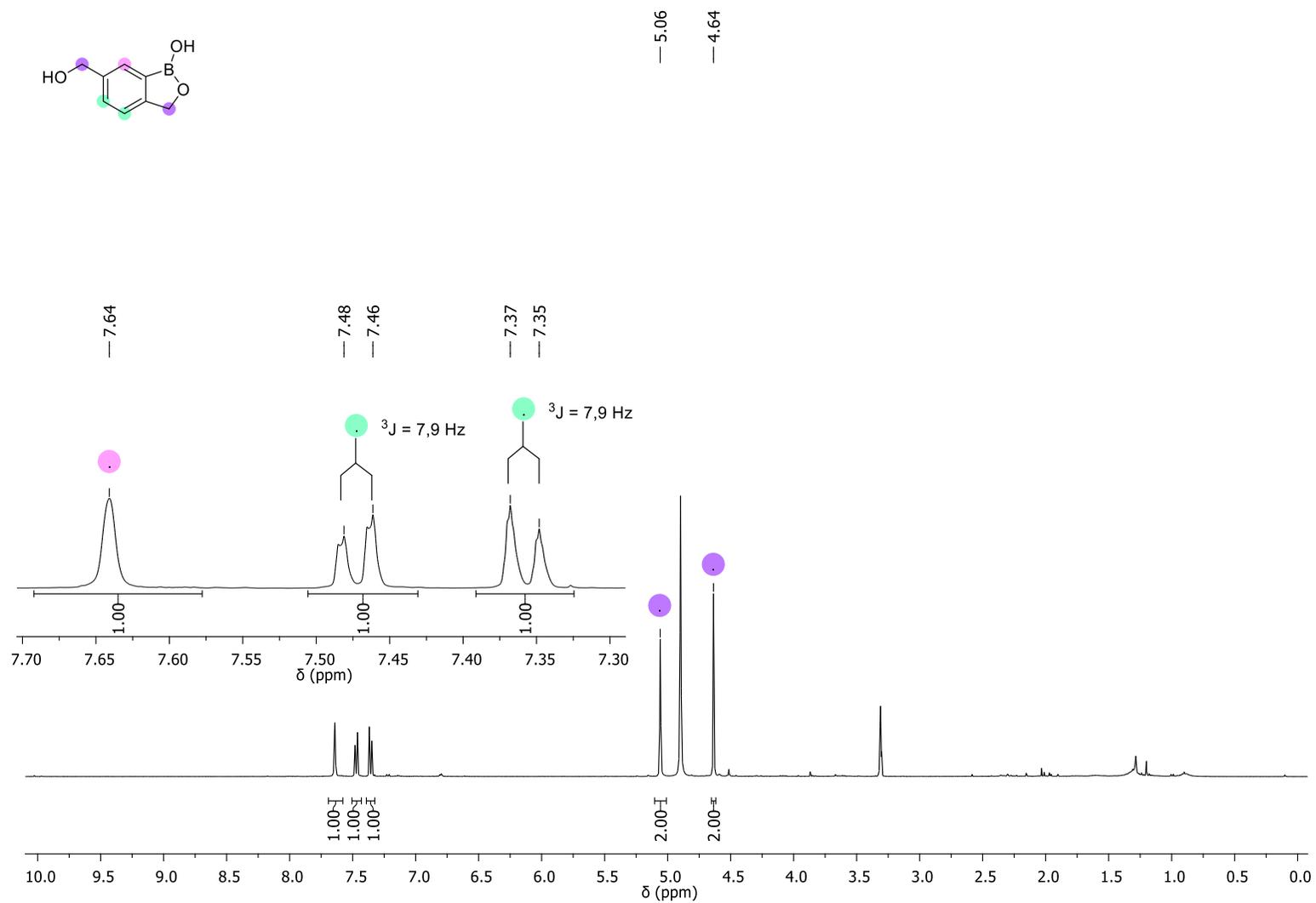
Espectro de RMN ¹³C-APT do composto **15d** em CDCl₃ a 100 MHz.

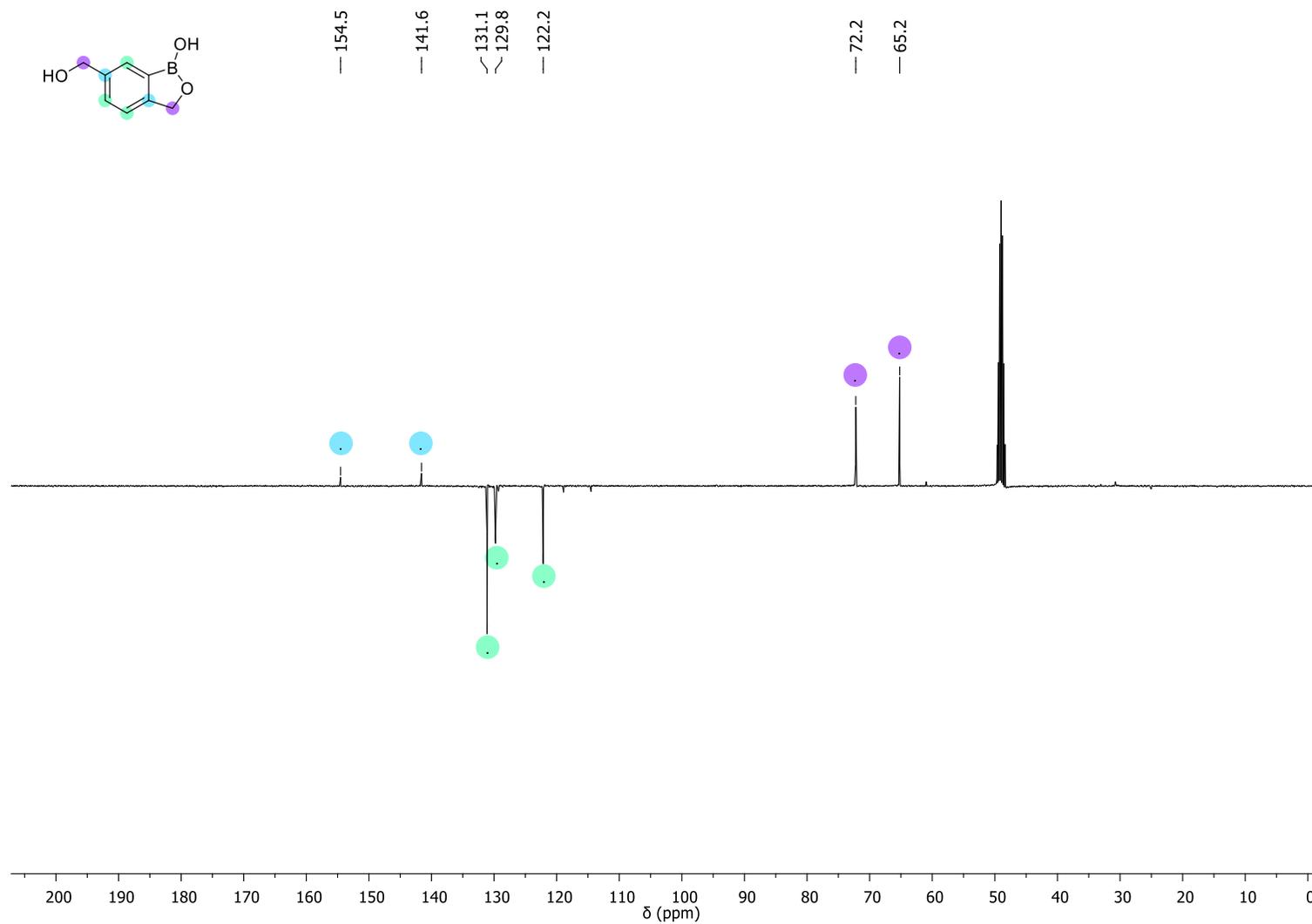
Espectro de RMN ^1H do composto **16a** em D_2O a 400 MHz.

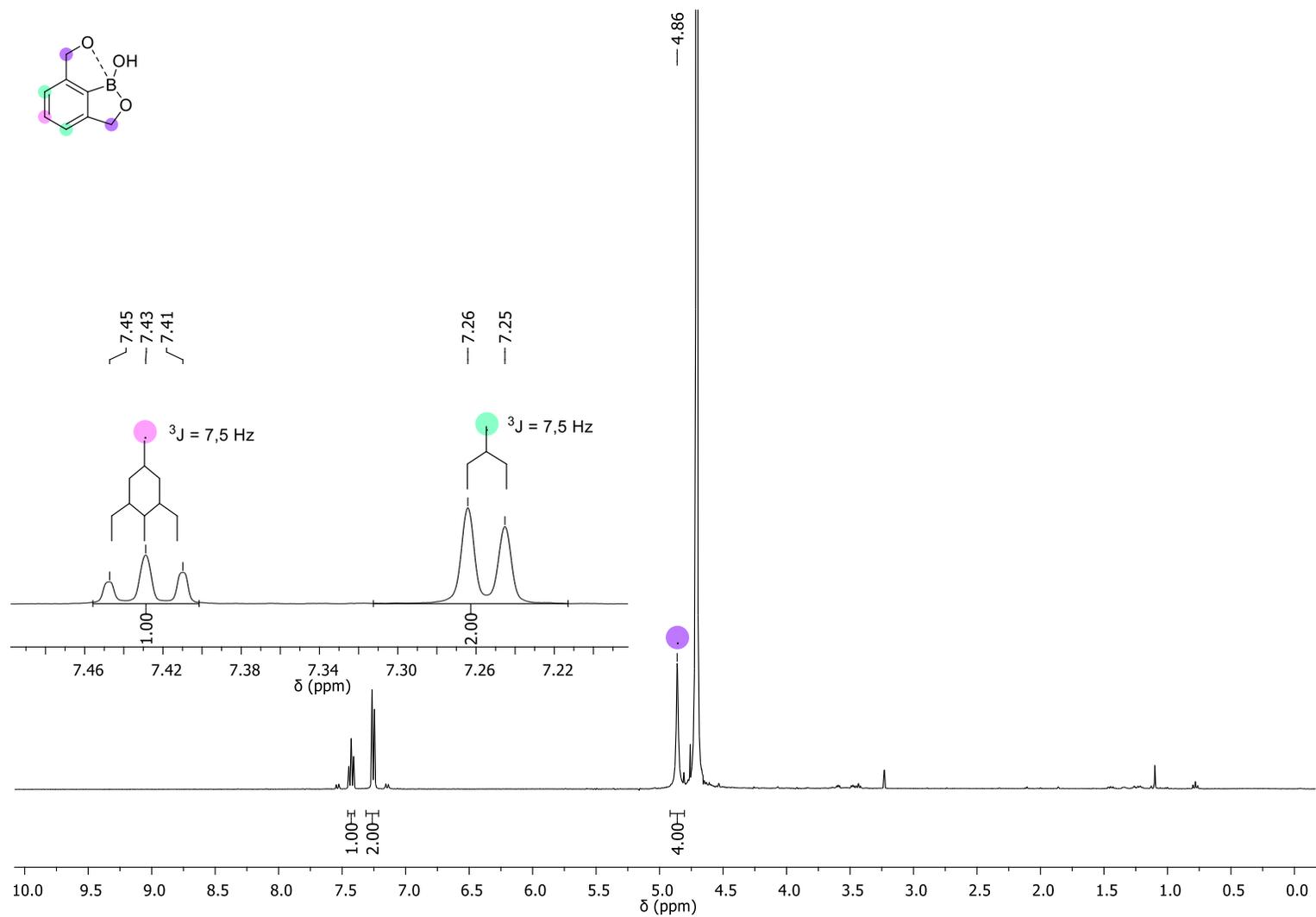
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **16a** em CD_3OD a 100 MHz.

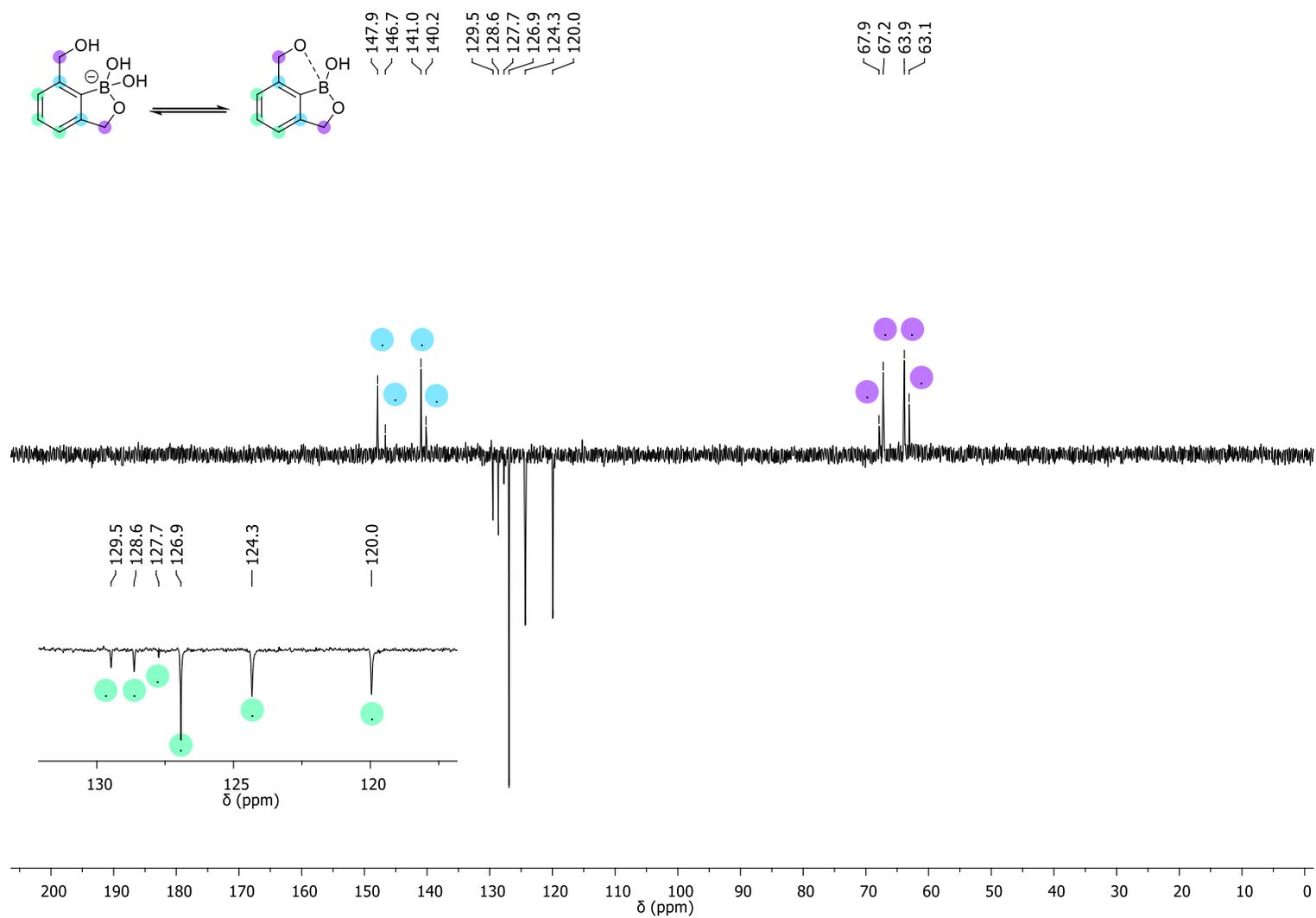
Espectro de RMN ^1H do composto **16b** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

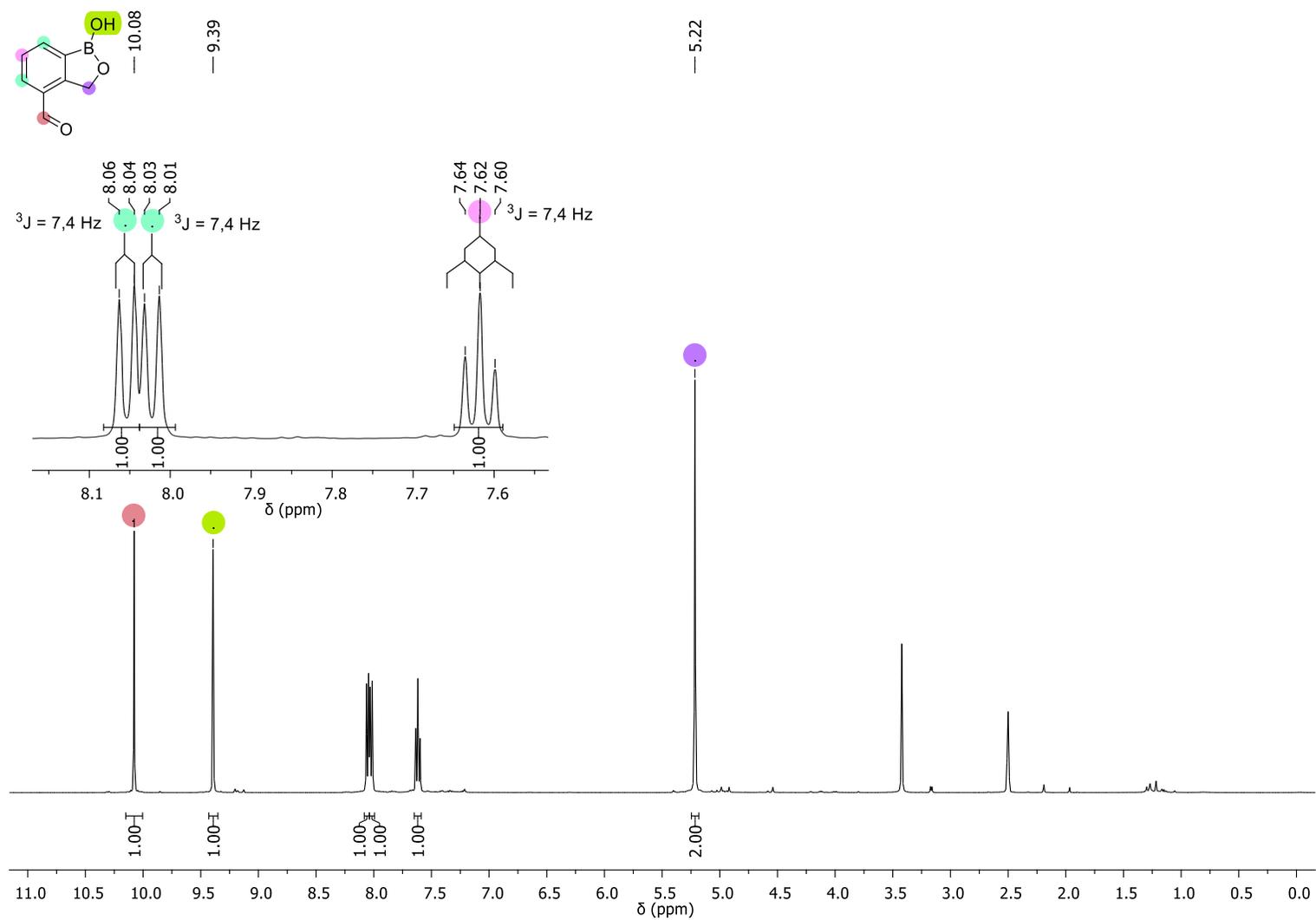
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **16b** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

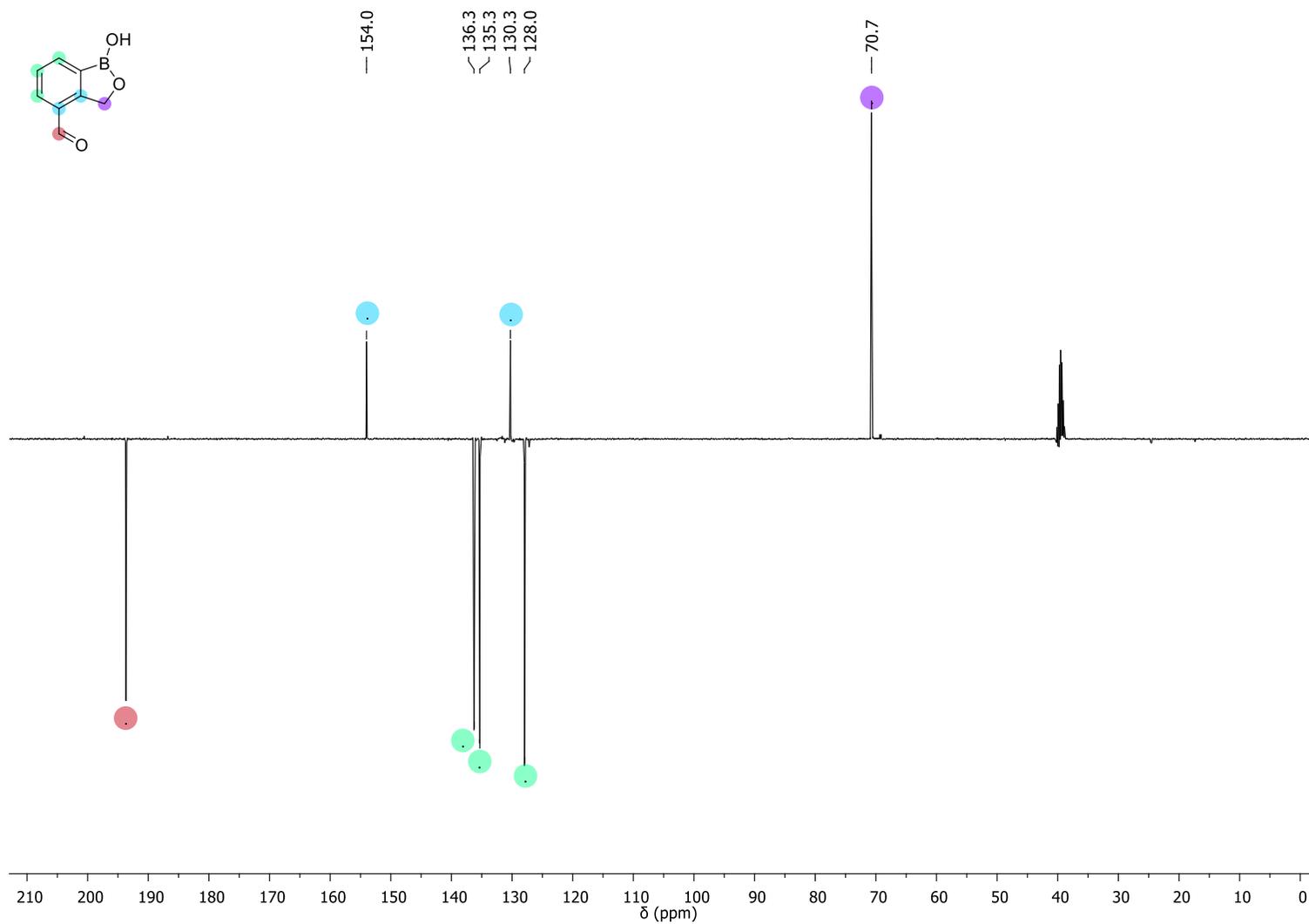
Espectro de RMN ¹H do composto **16c** em CD₃OD a 400 MHz.

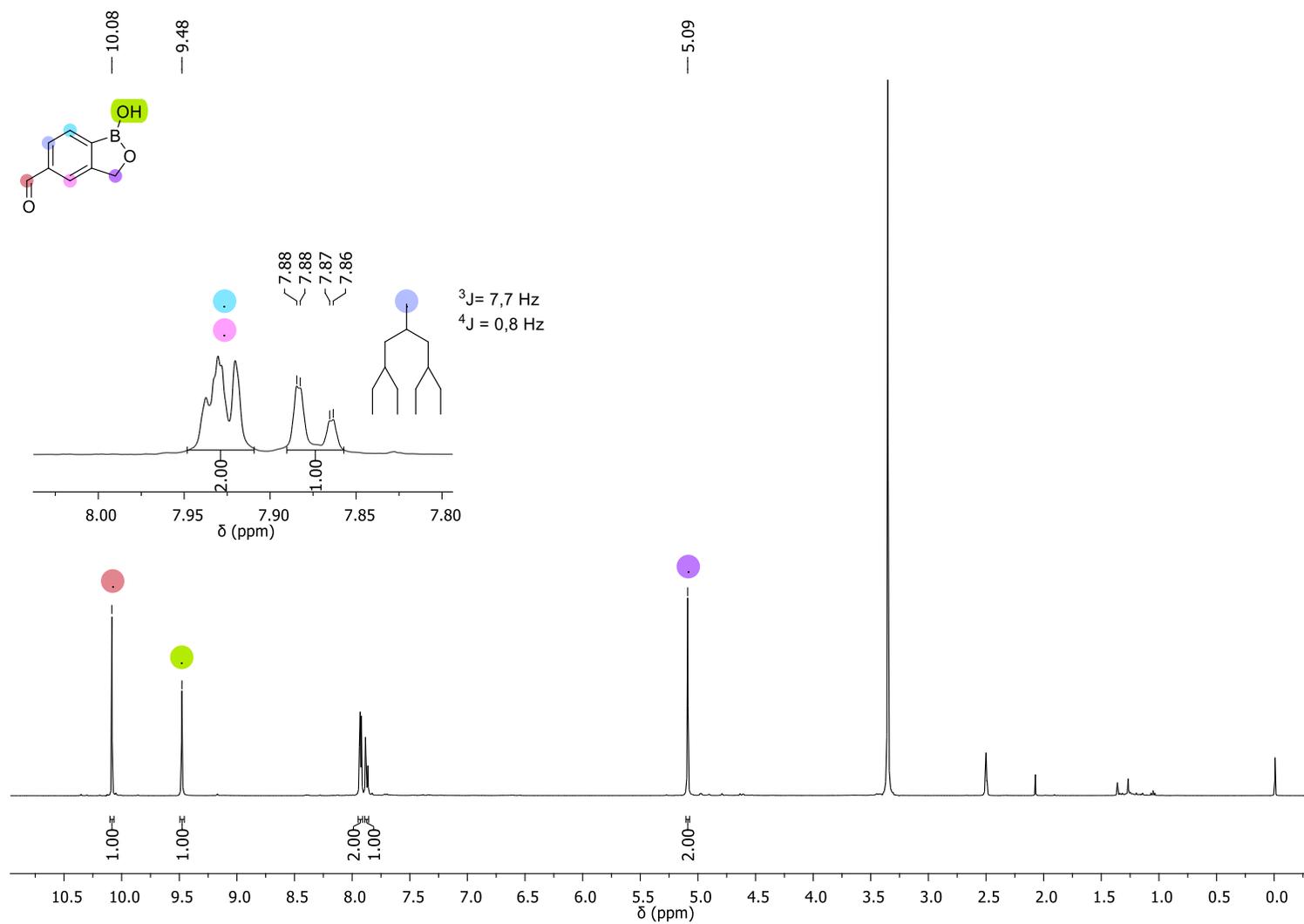
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **16c** em CD_3OD a 100 MHz.

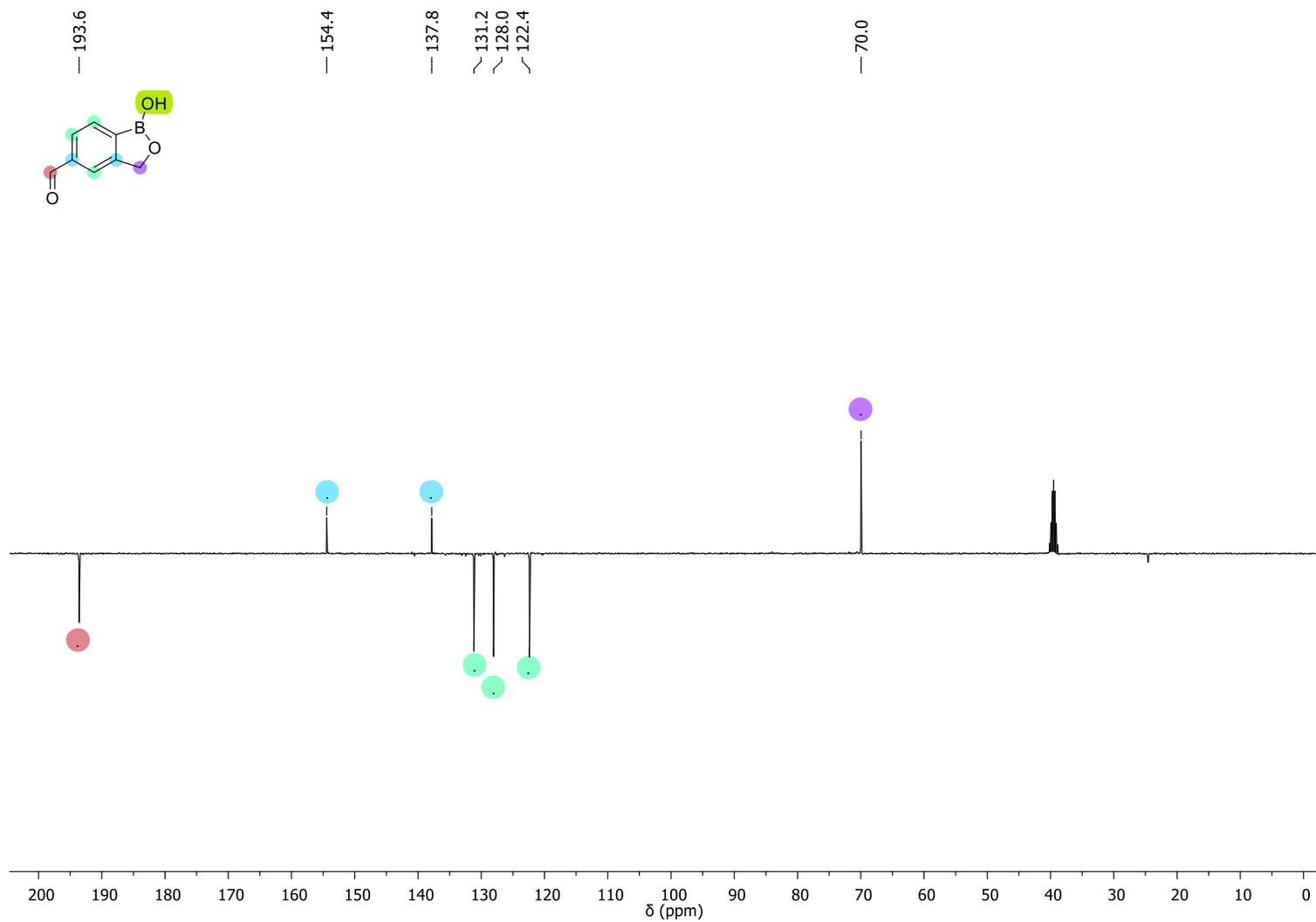
Espectro de RMN ^1H do composto **16d** em D_2O a 400 MHz.

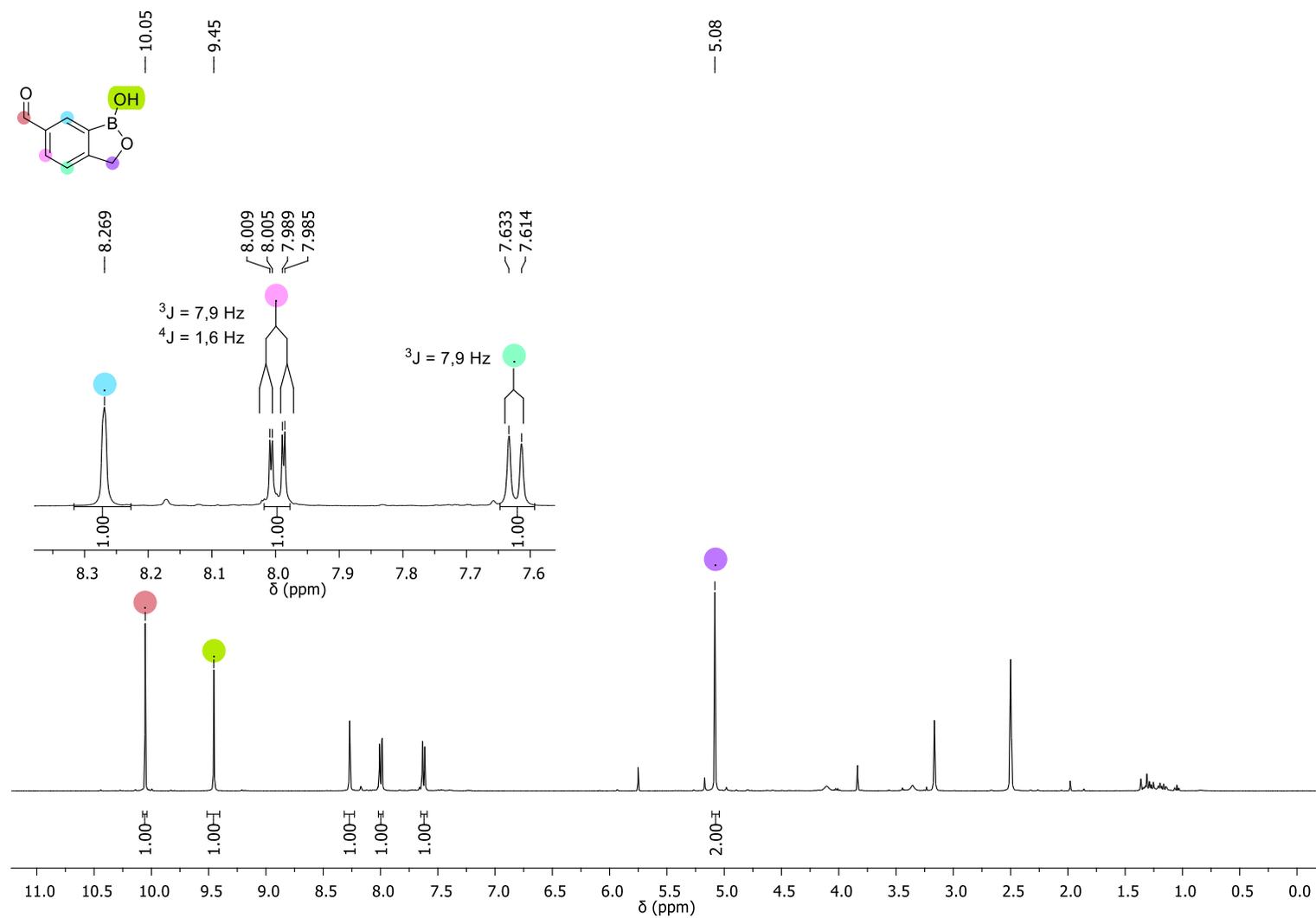
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **16d** em $\text{D}_2\text{O} + \text{NaOH}$ a 100 MHz.

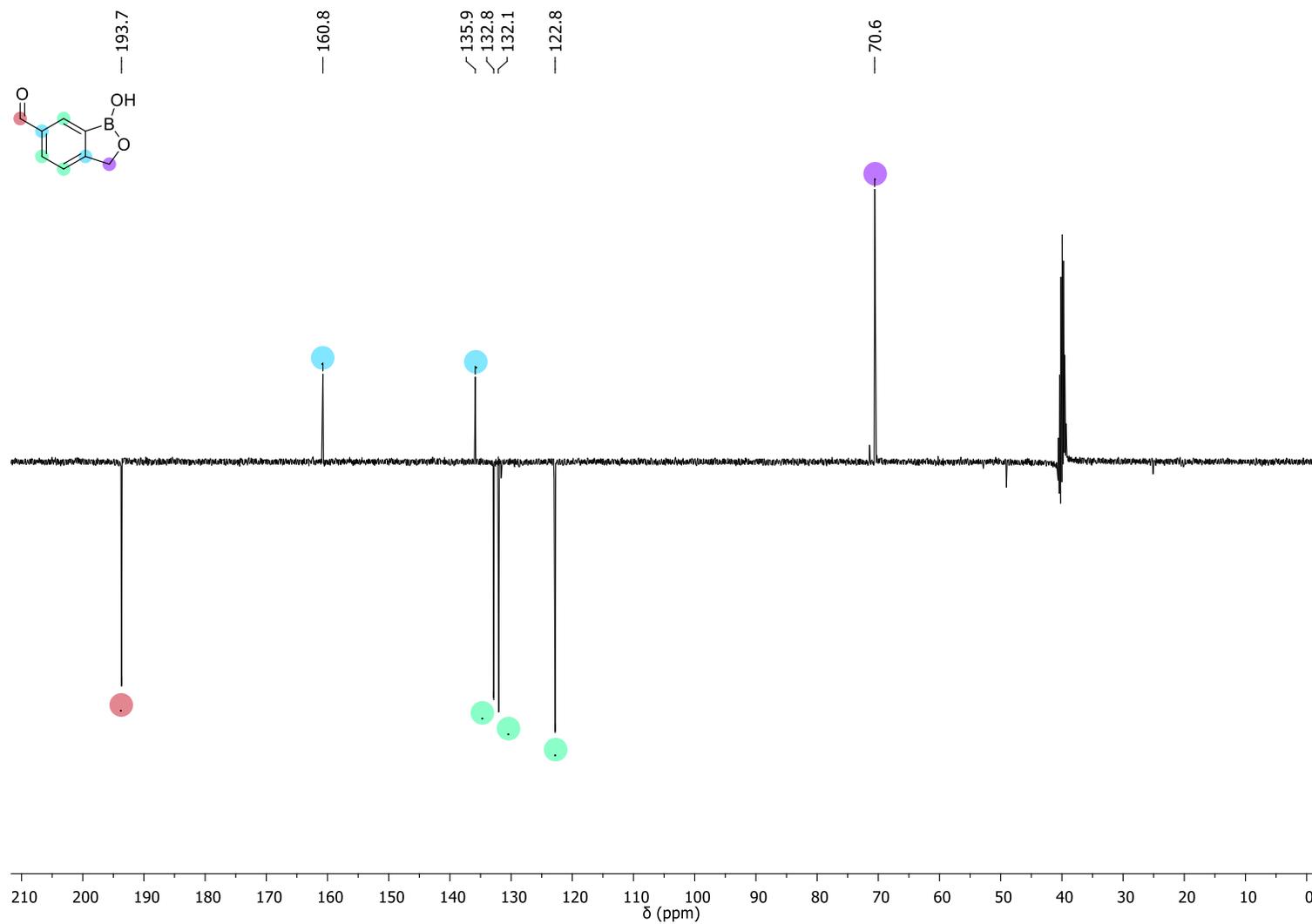
Espectro de RMN ^1H do composto **18a** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **18a** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

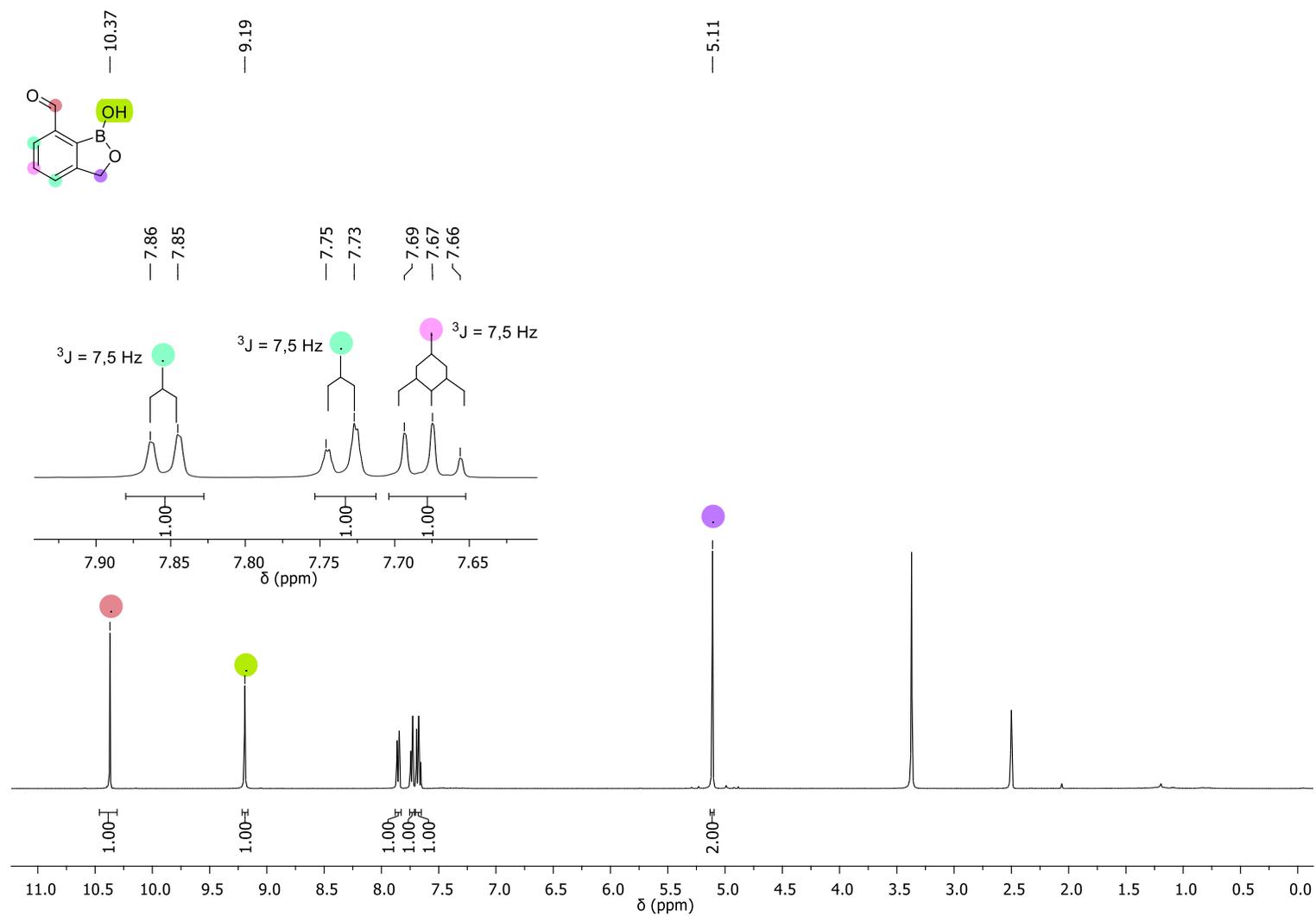
Espectro de RMN ^1H do composto **18b** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

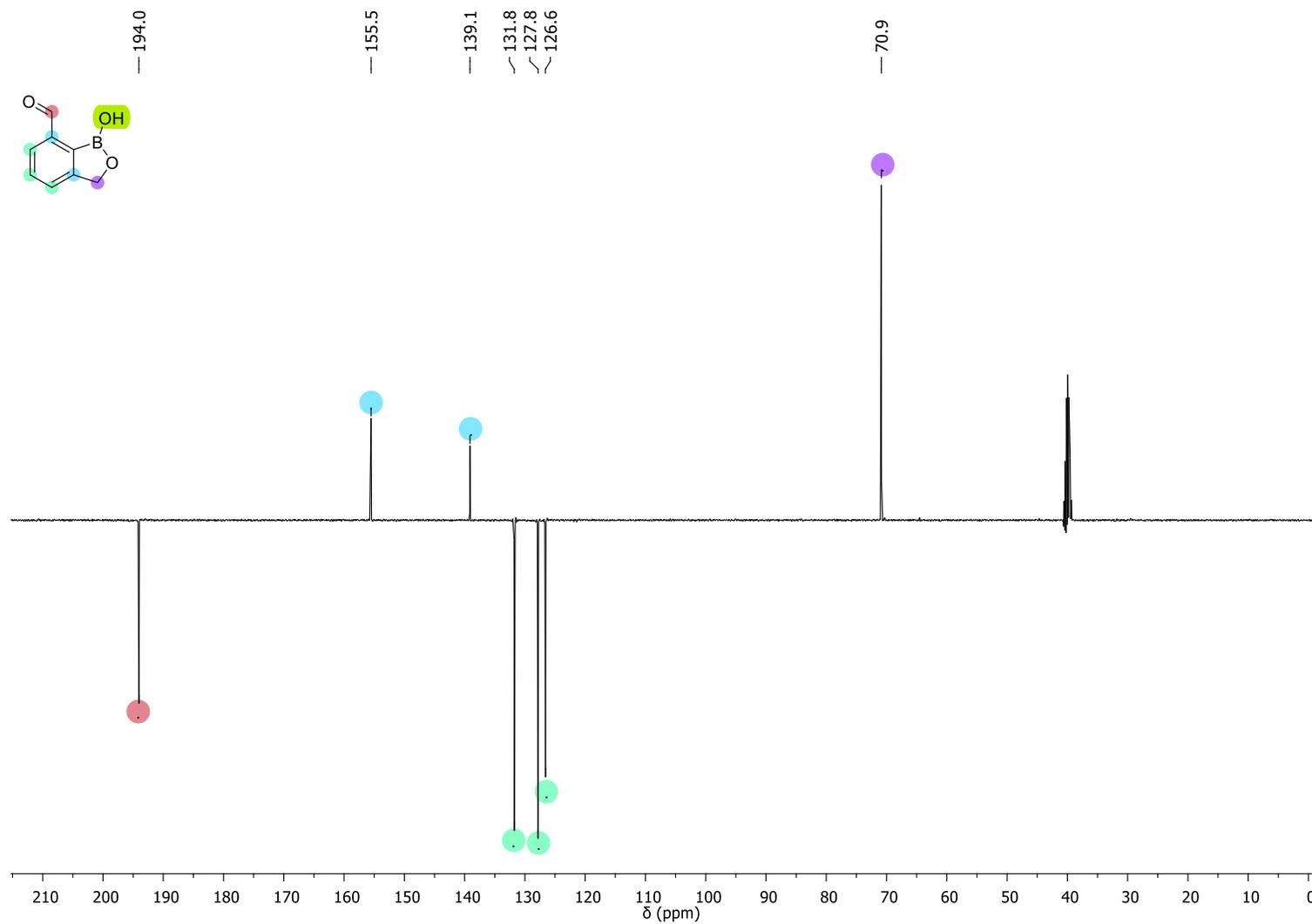
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **18b** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

Espectro de RMN ^1H do composto **18c** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

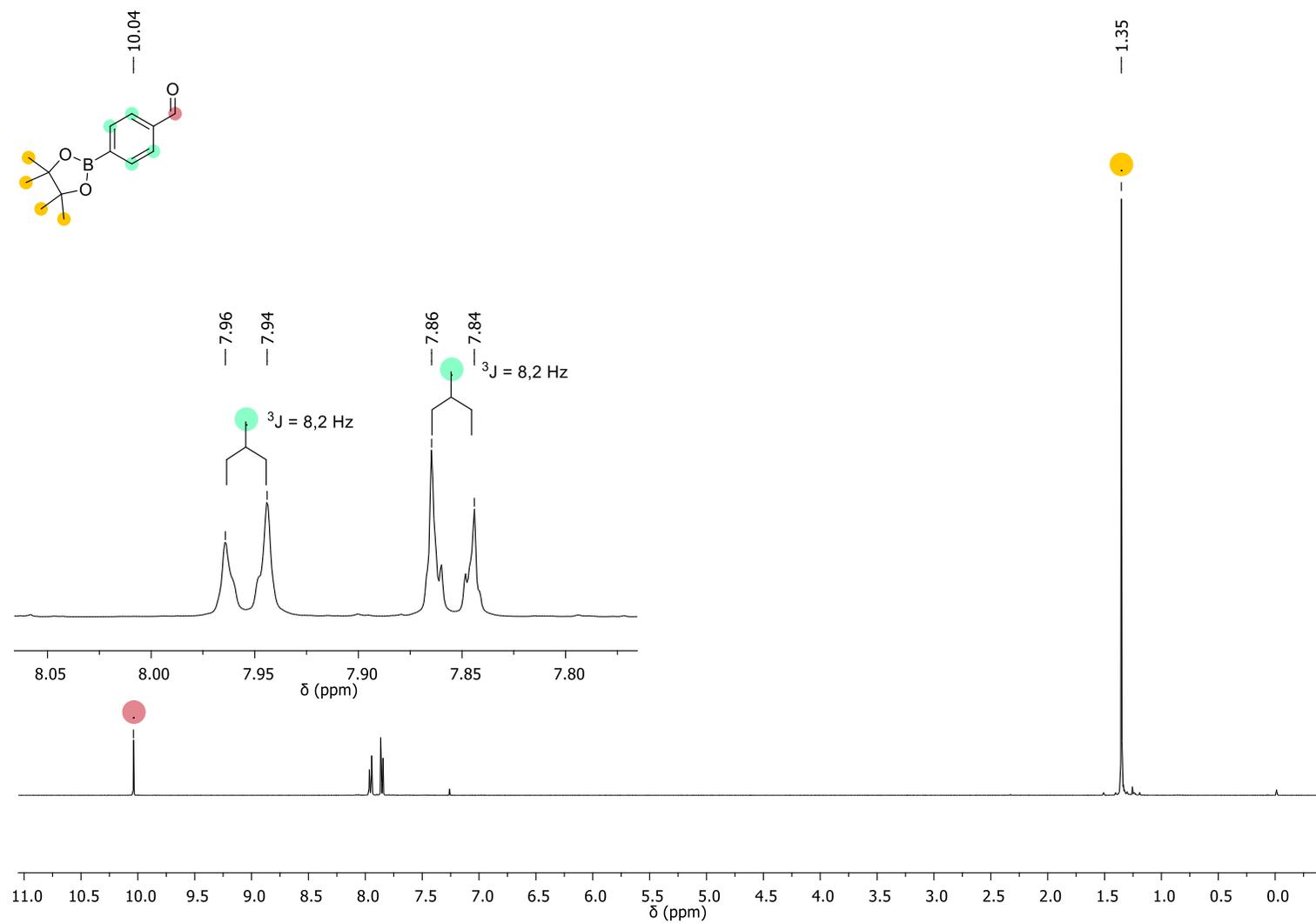


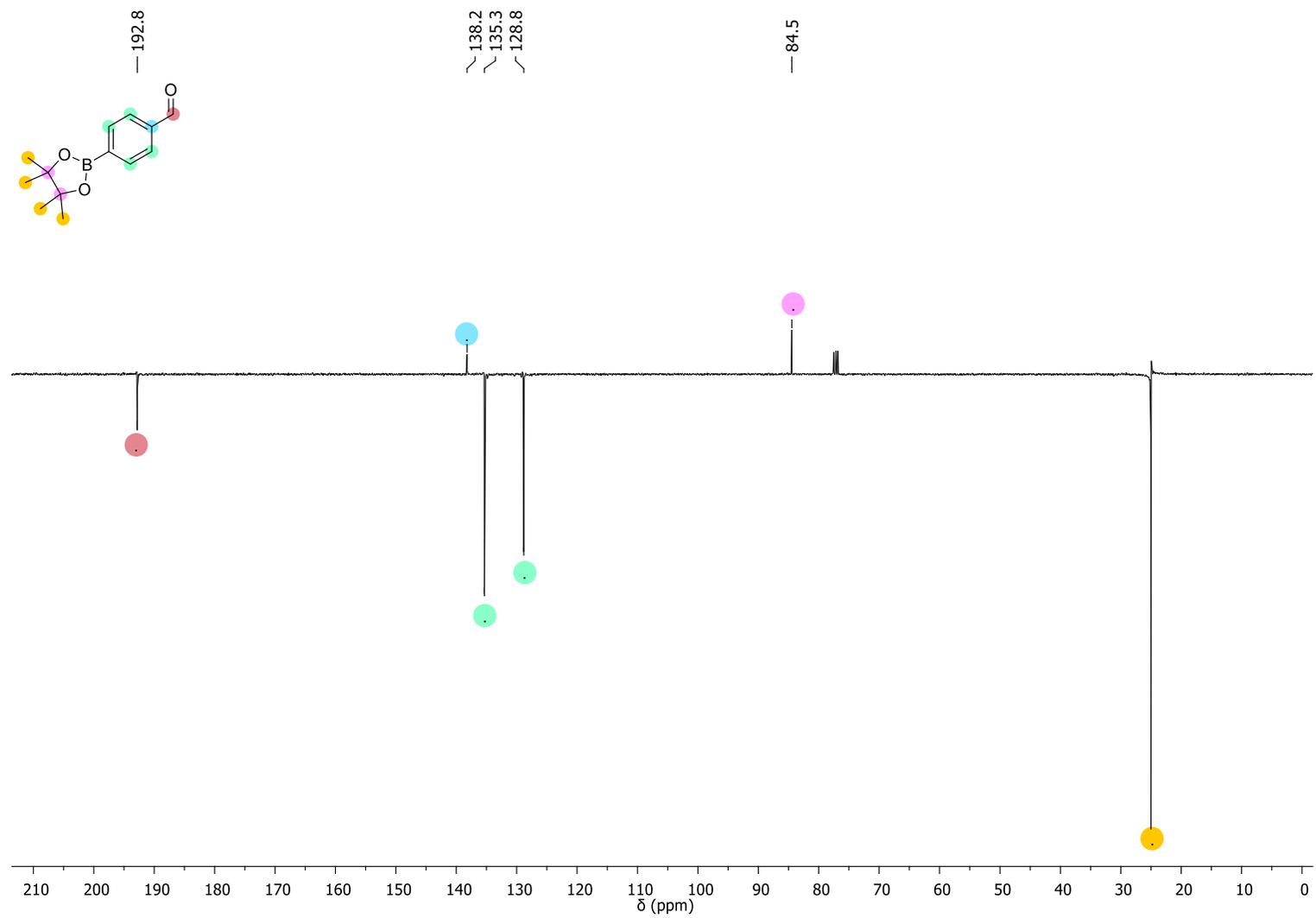
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **18c** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

Espectro de RMN ^1H do composto **18d** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

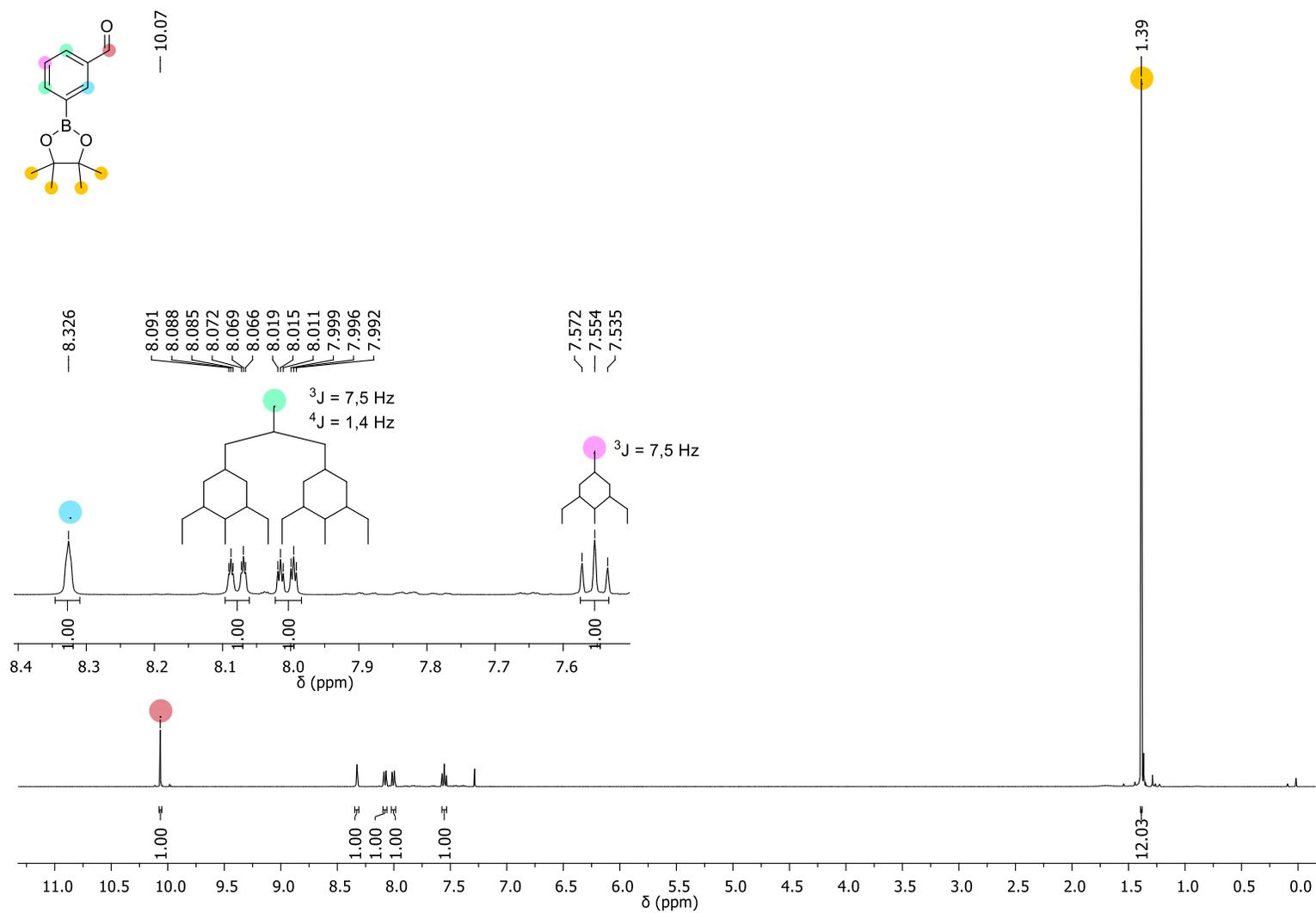


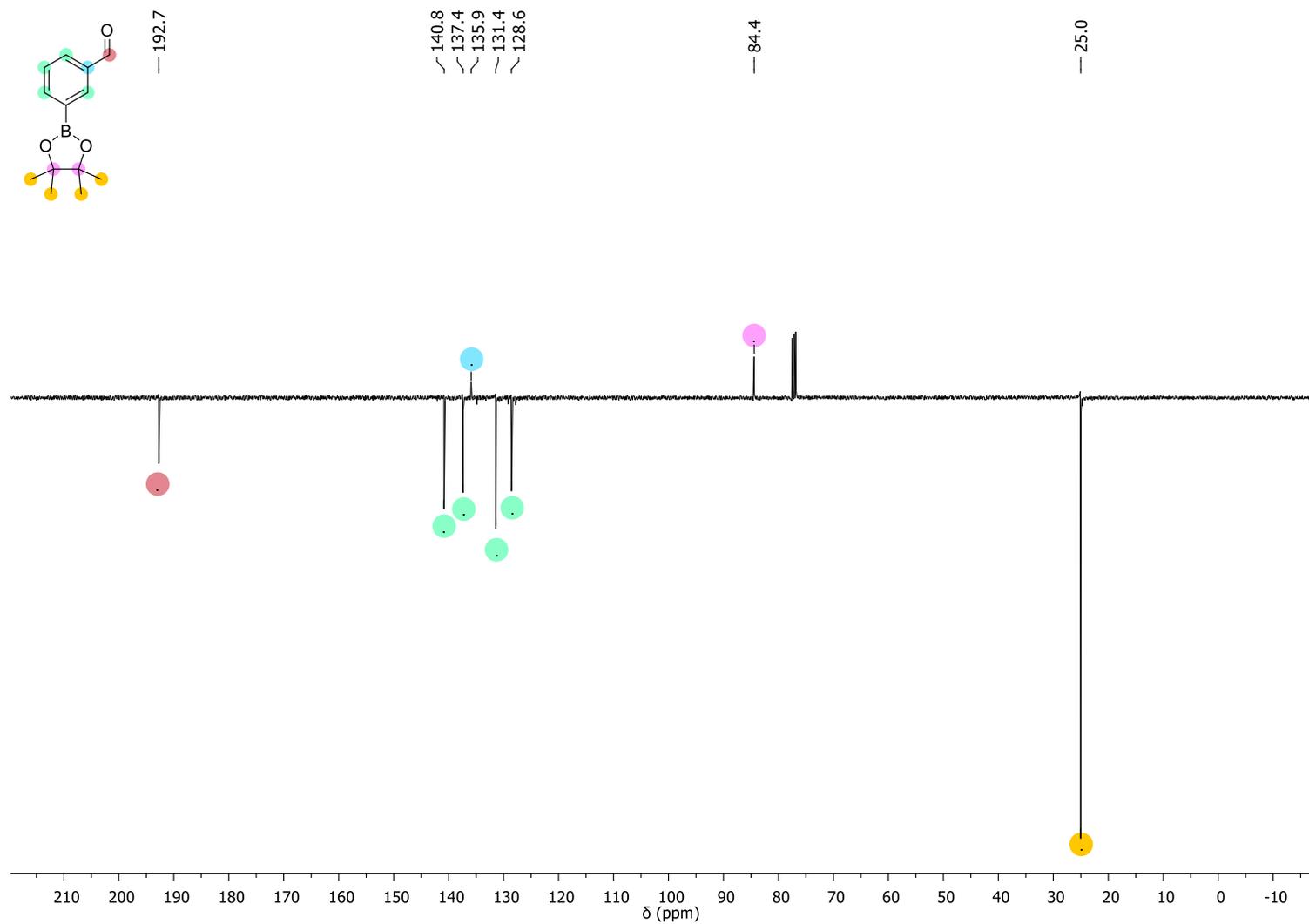
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **18d** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

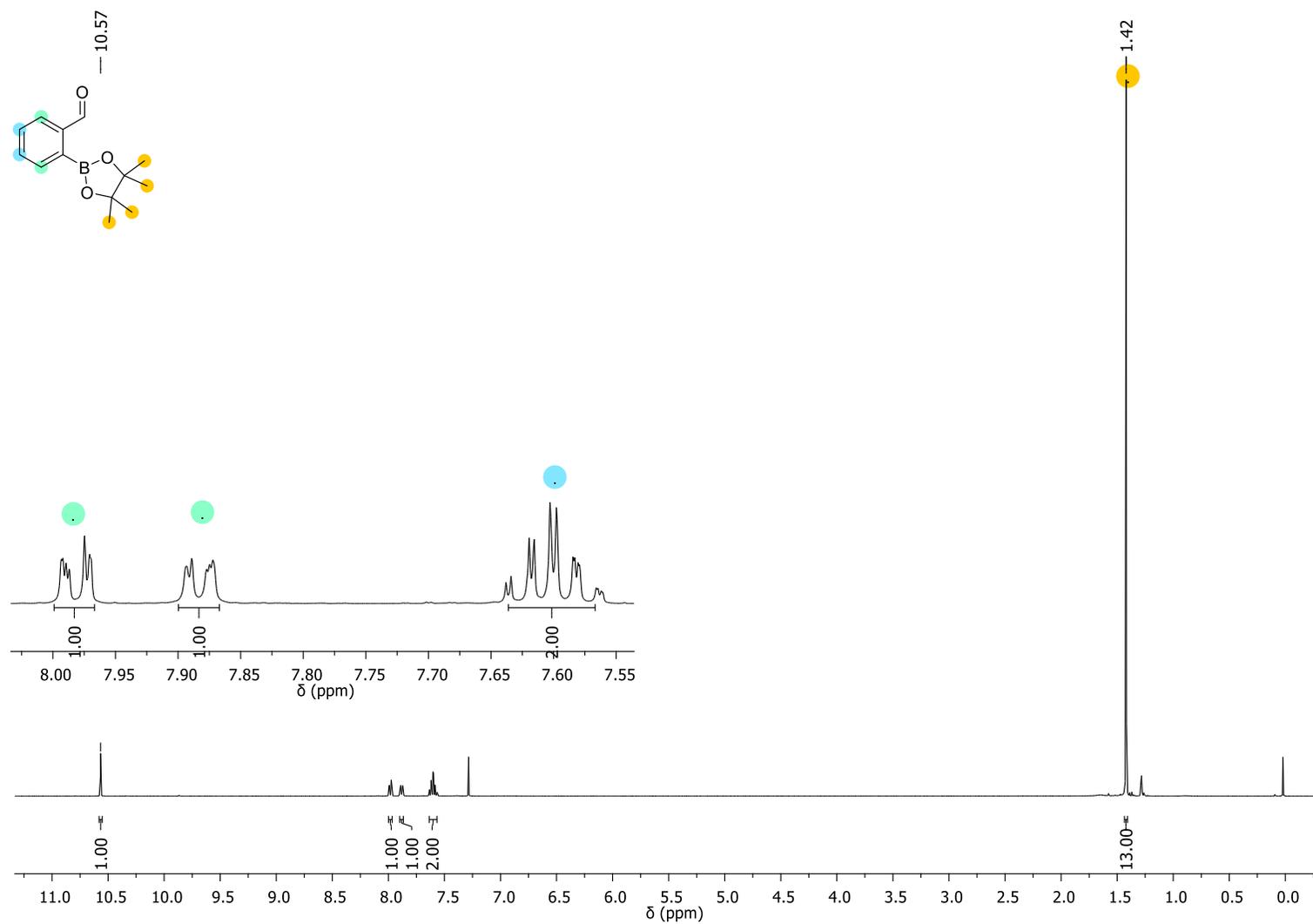
Espectro de RMN ^1H do composto **19c** em CDCl_3 a 400 MHz.

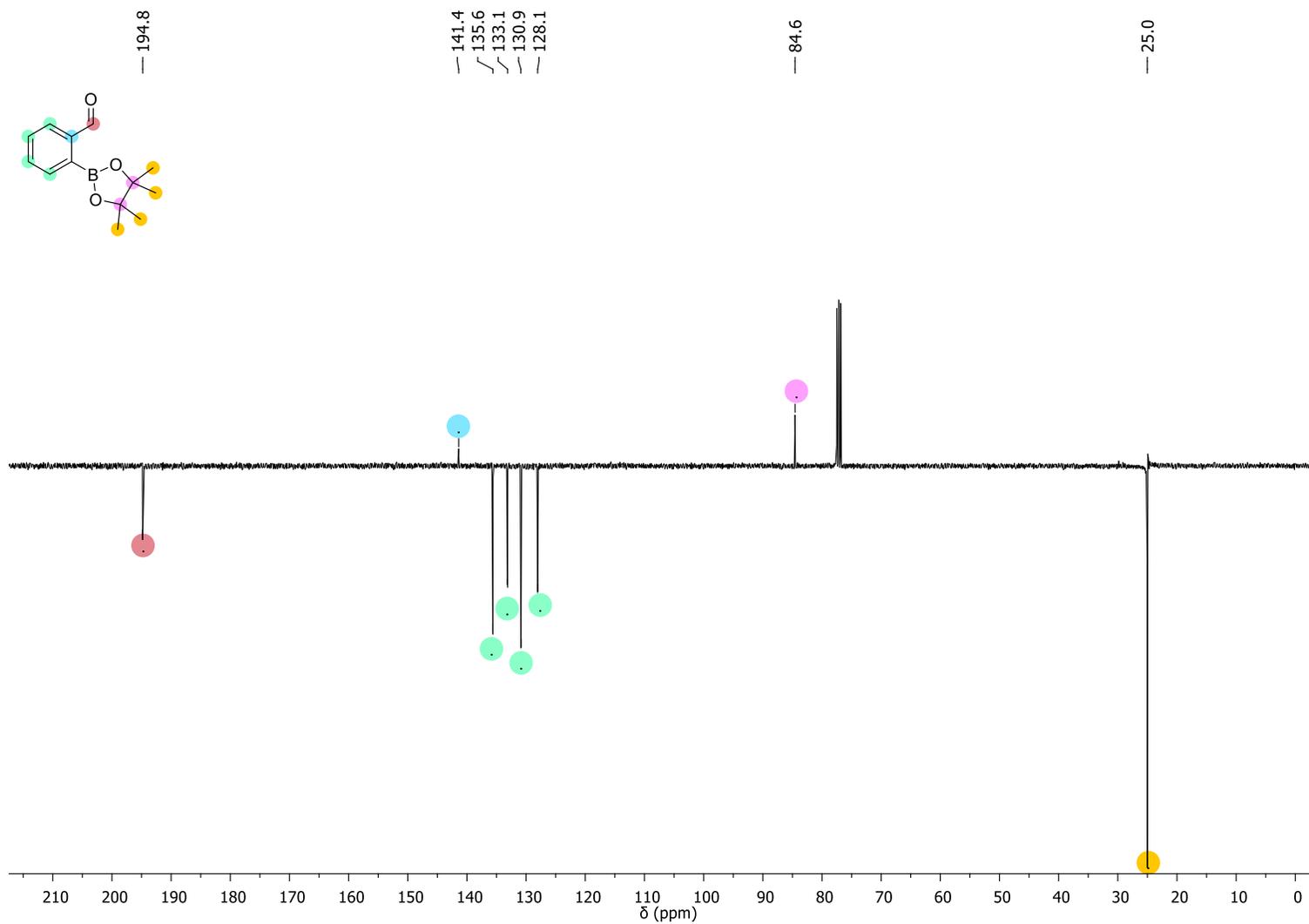


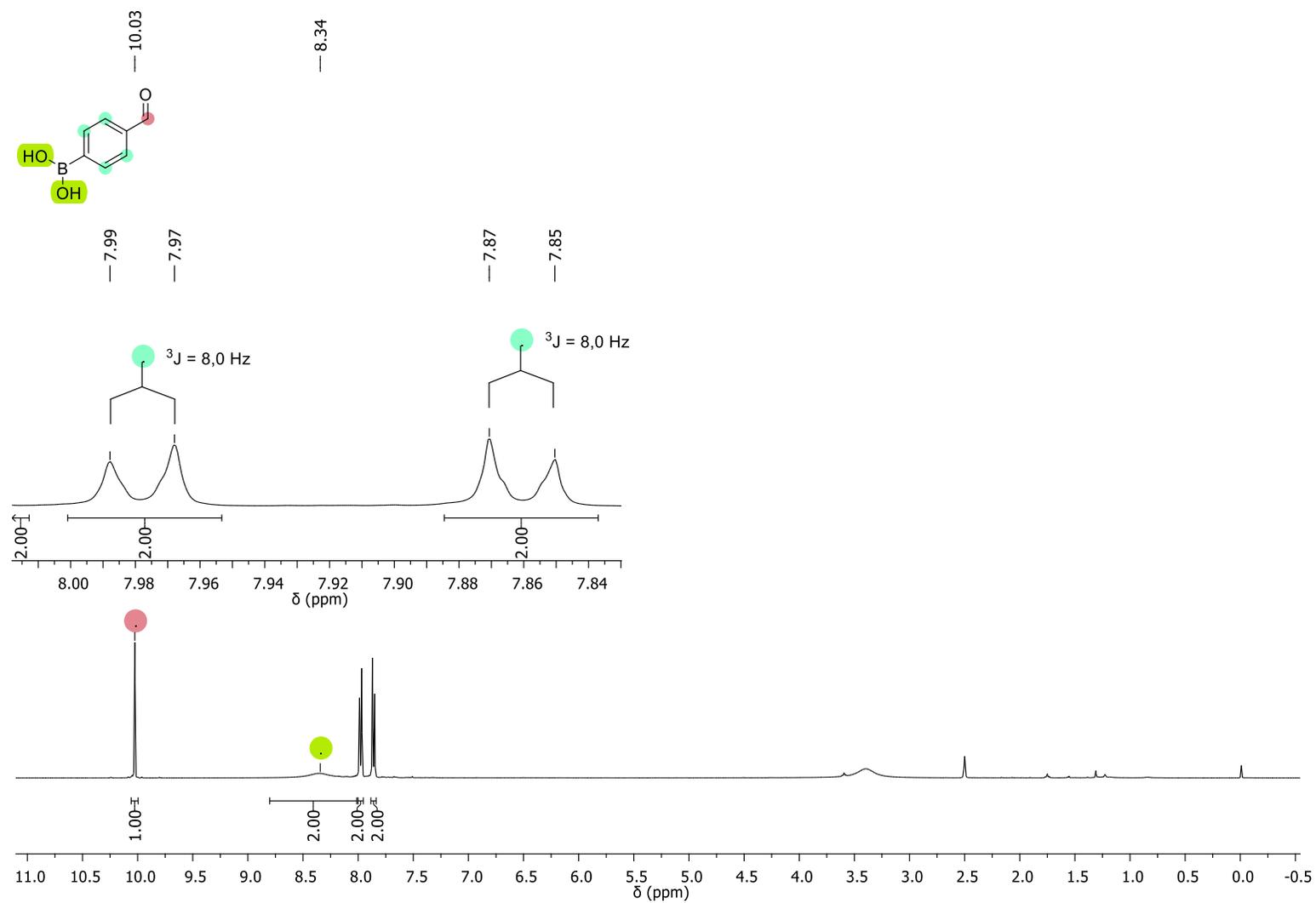
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **19c** em CDCl_3 a 100 MHz.

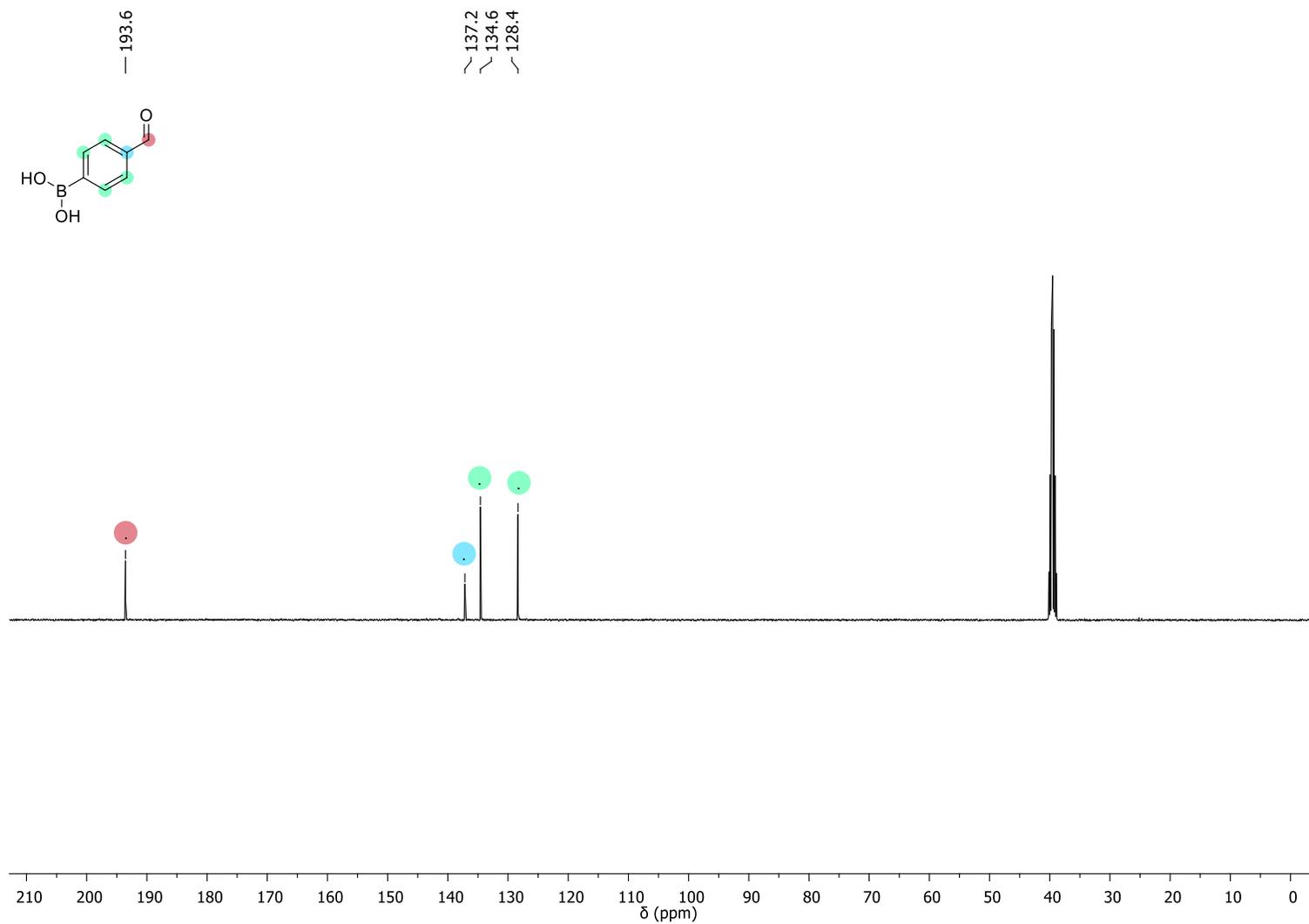
Espectro de RMN ^1H do composto **19b** em CDCl_3 a 400 MHz.

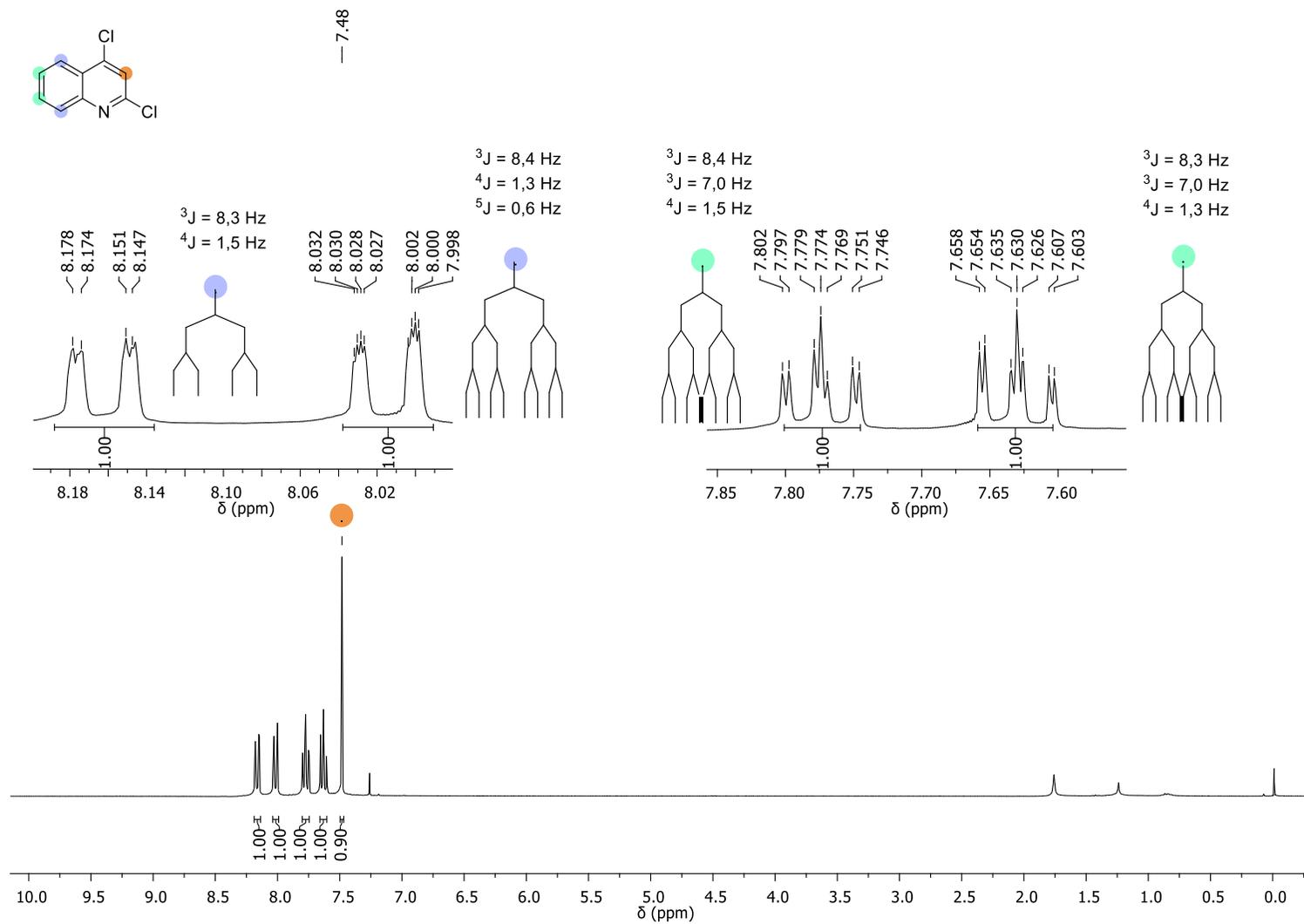
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **19b** em CDCl_3 a 100 MHz.

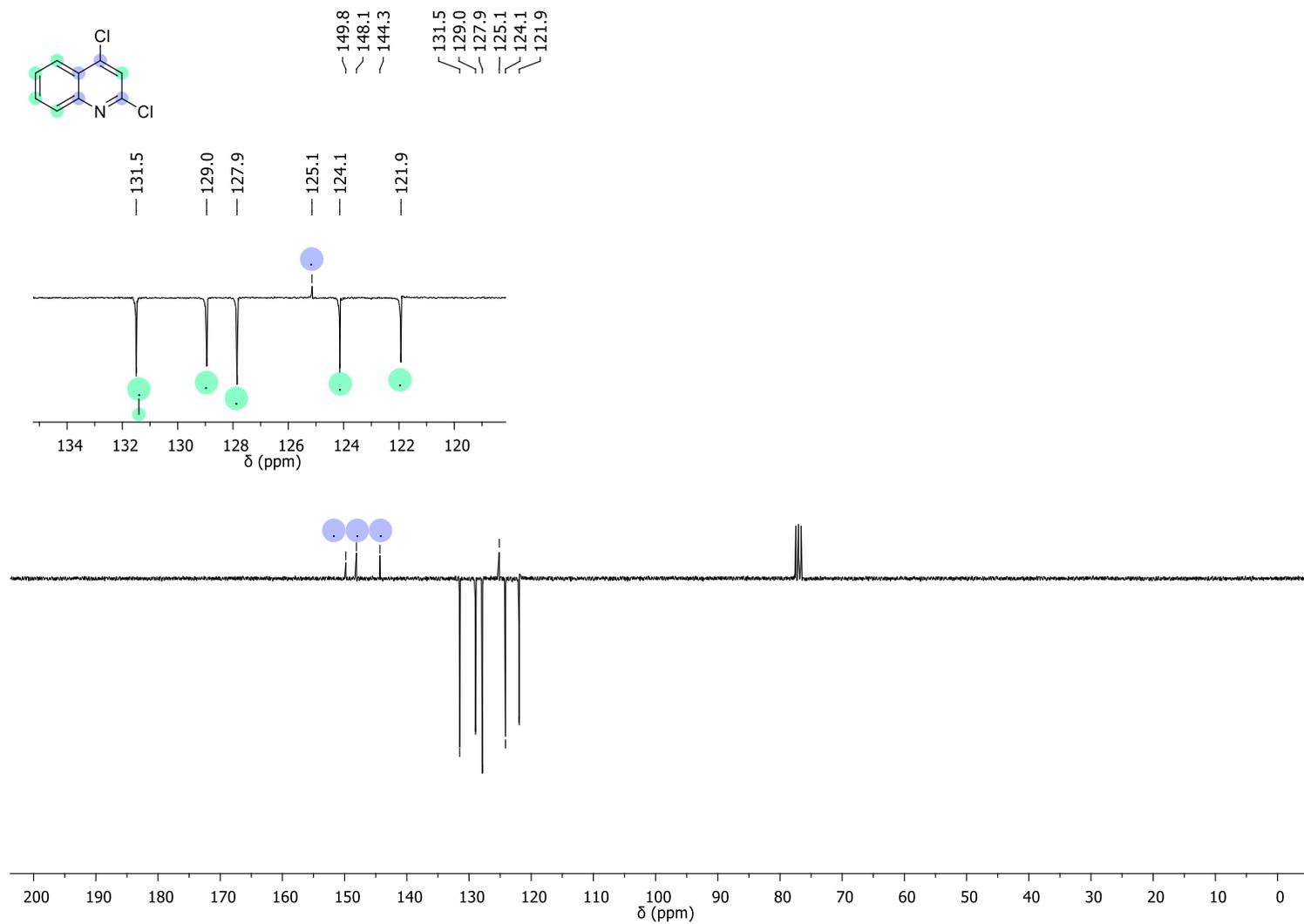
Espectro de RMN ^1H do composto **19a** em CDCl_3 a 400 MHz.

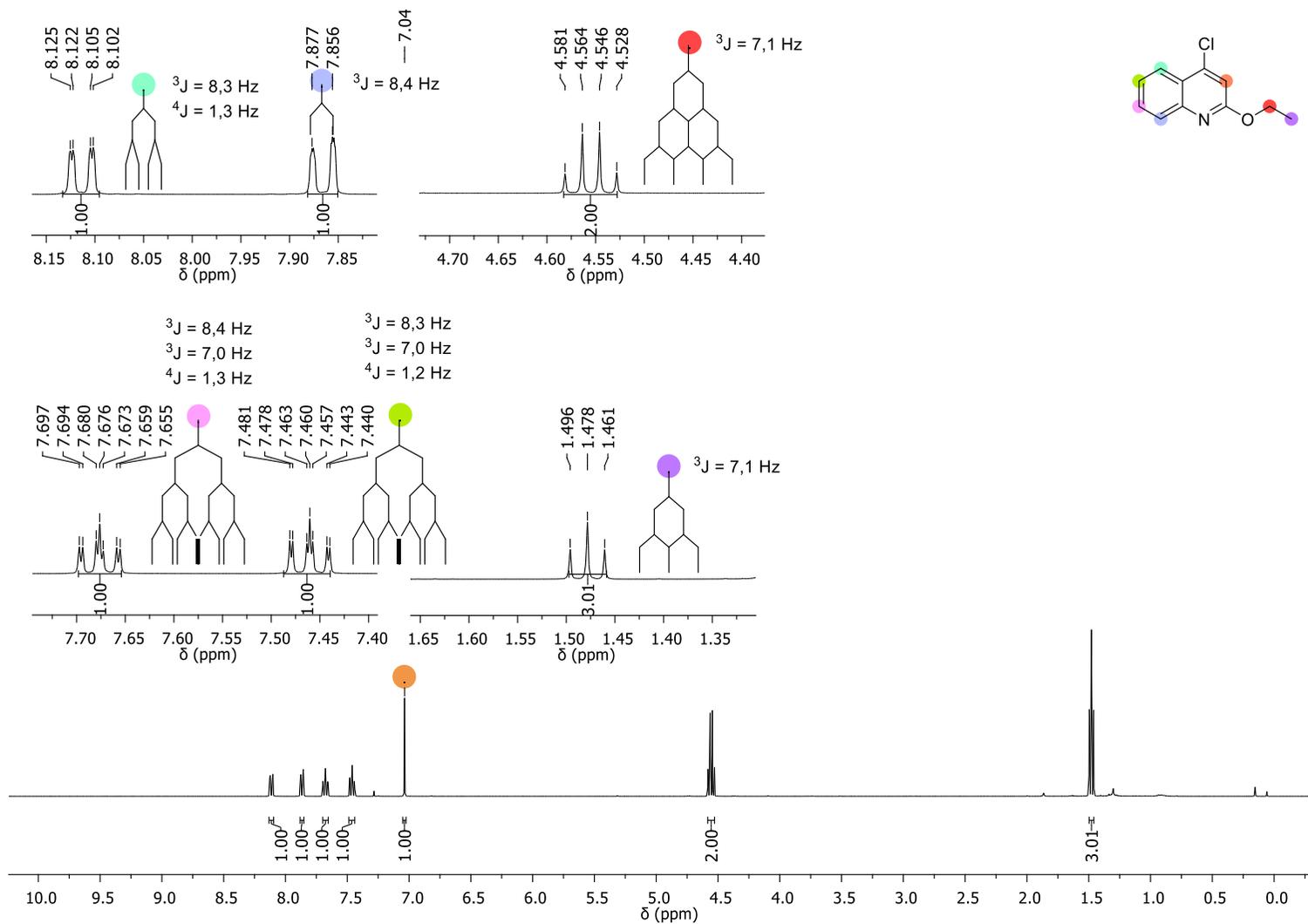
Espectro de RMN ¹³C-APT do composto **19a** em CDCl₃ a 100 MHz.

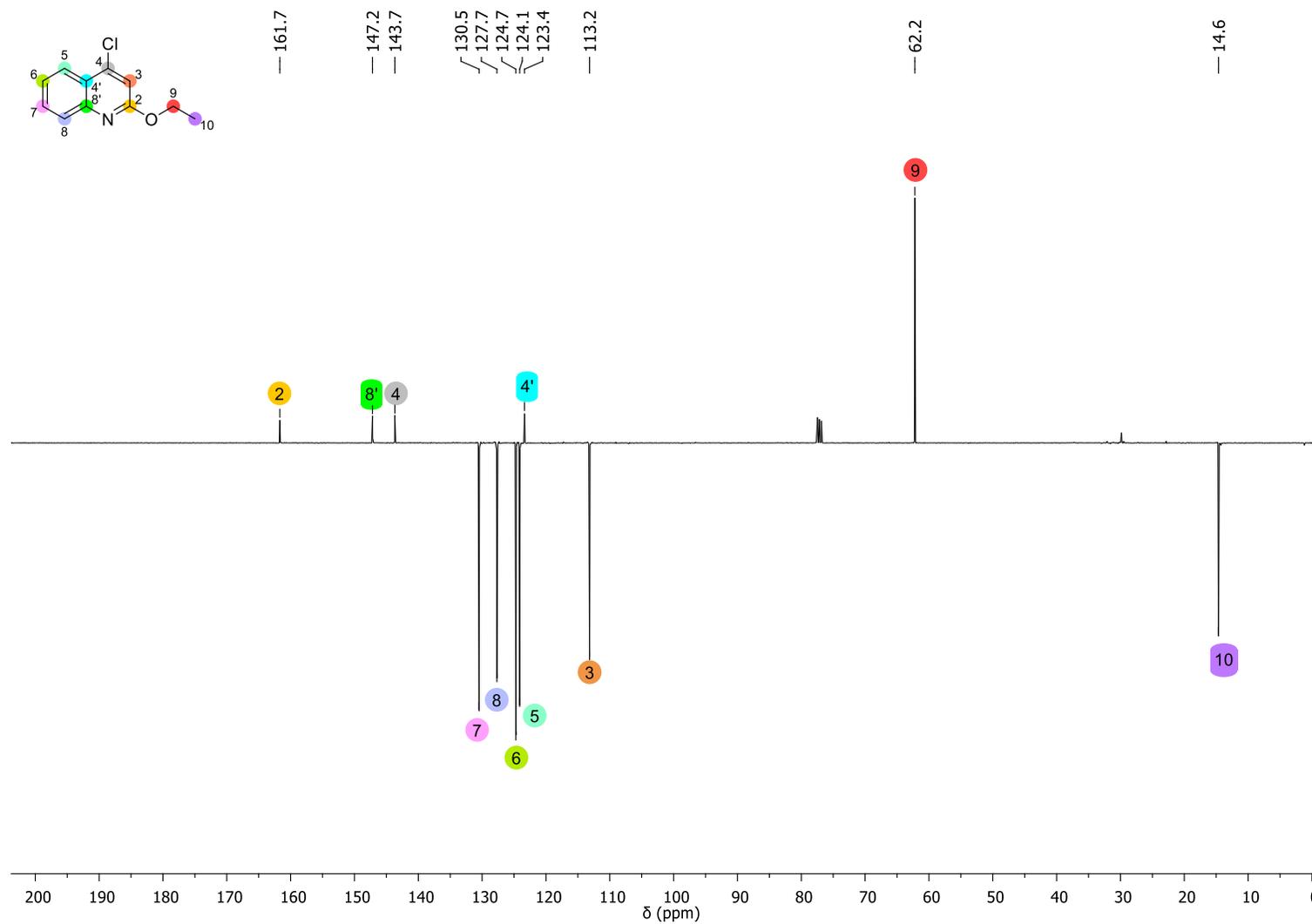
Espectro de RMN ¹H do composto **20a** em DMSO-*d*₆ a 400 MHz.

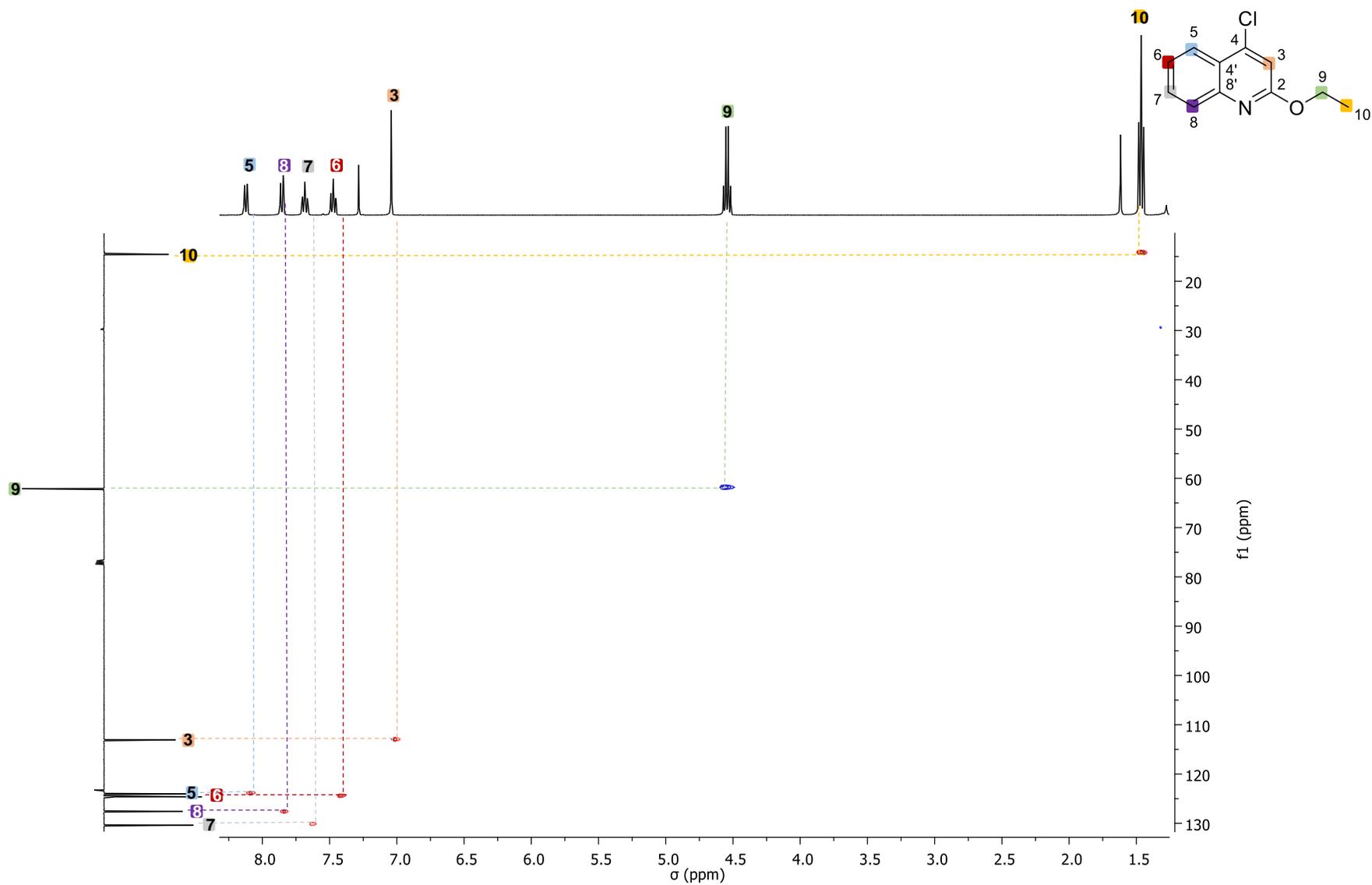
Espectro de RMN ¹³C-APT do composto **20a** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

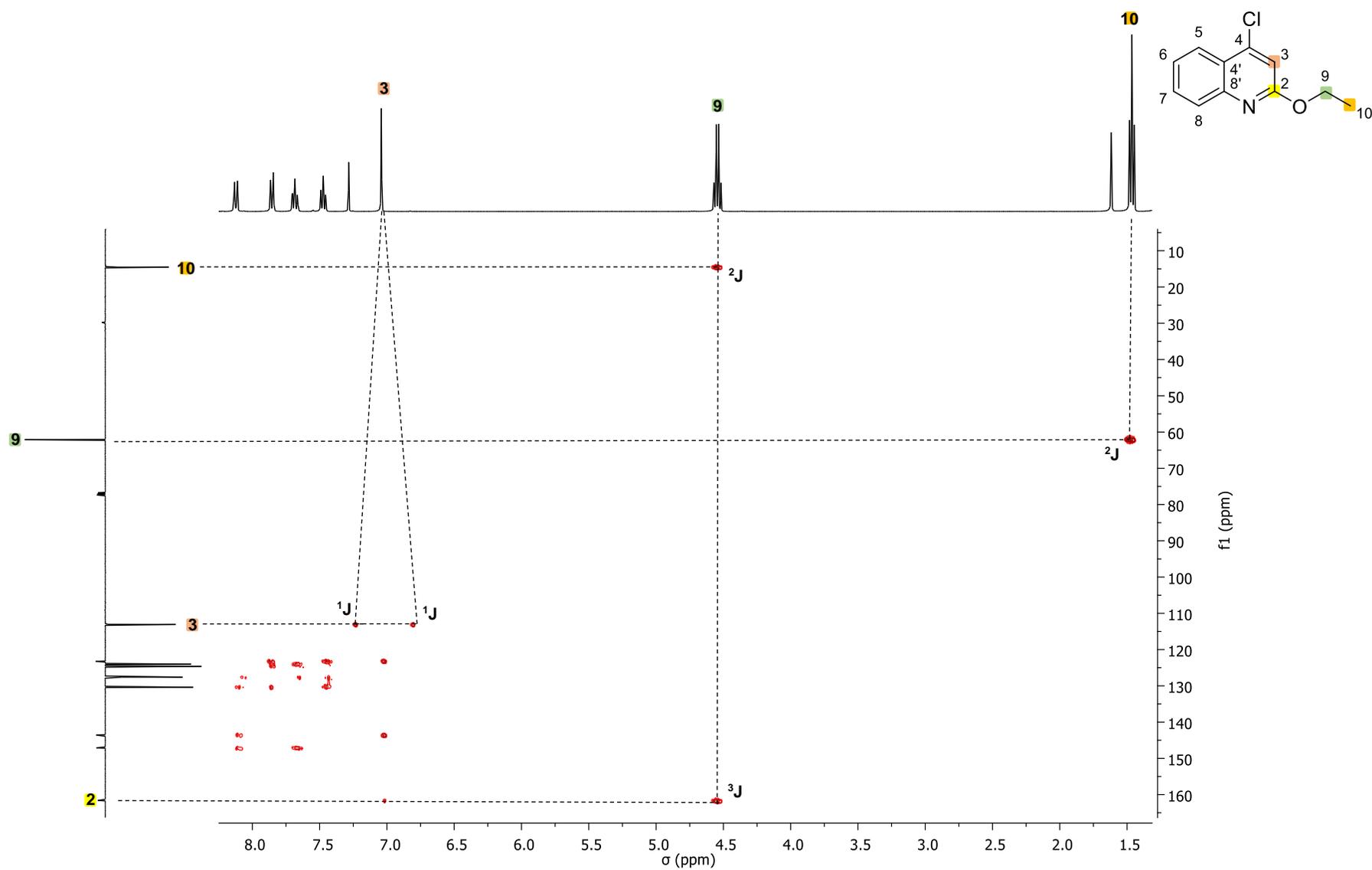
Espectro de RMN ^1H do composto **21** em CDCl_3 a 400 MHz.

Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **21** em CDCl_3 a 100 MHz.

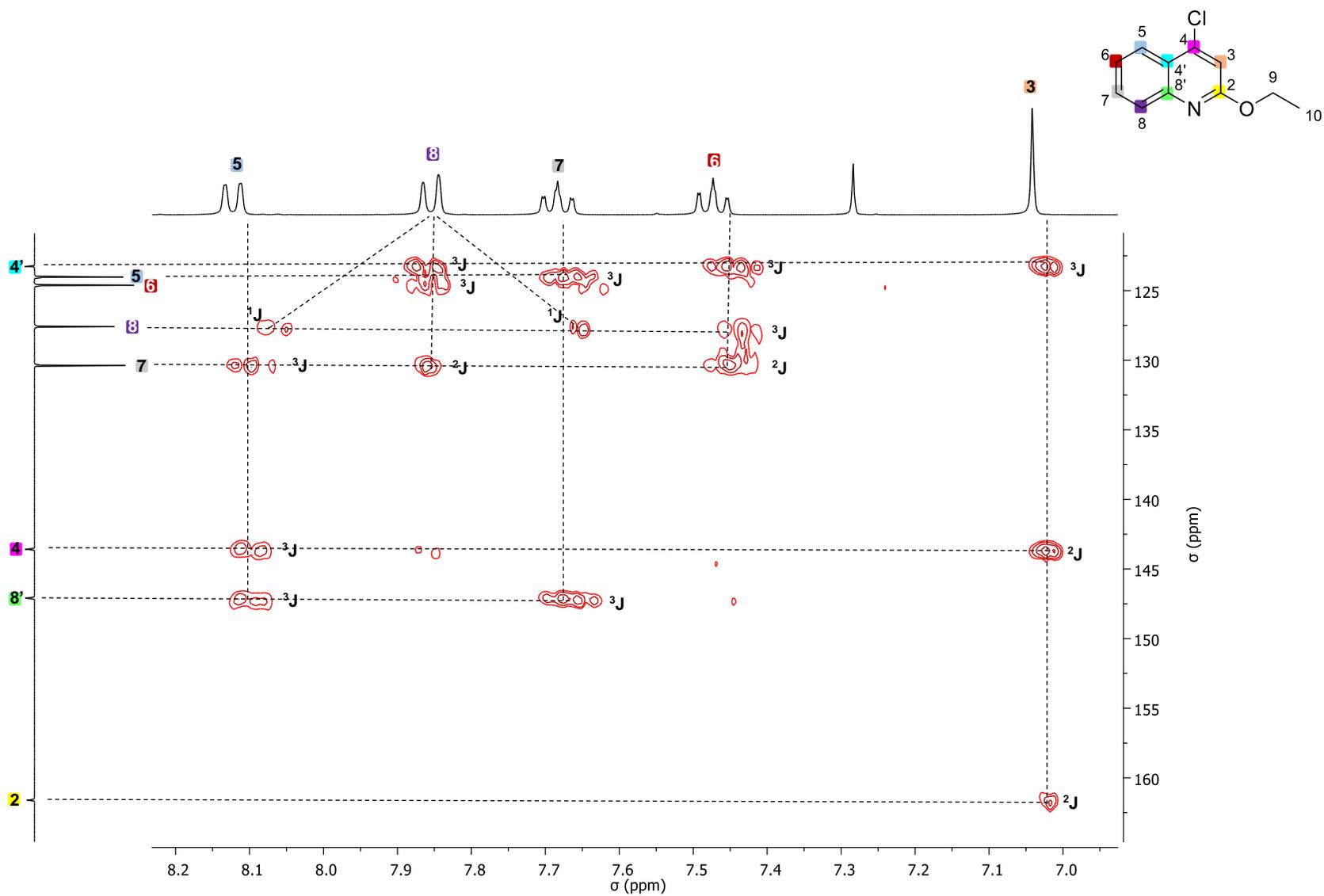
Espectro de RMN ^1H do composto **22a** em CDCl_3 a 400 MHz.

Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **22a** em CDCl_3 a 100 MHz.

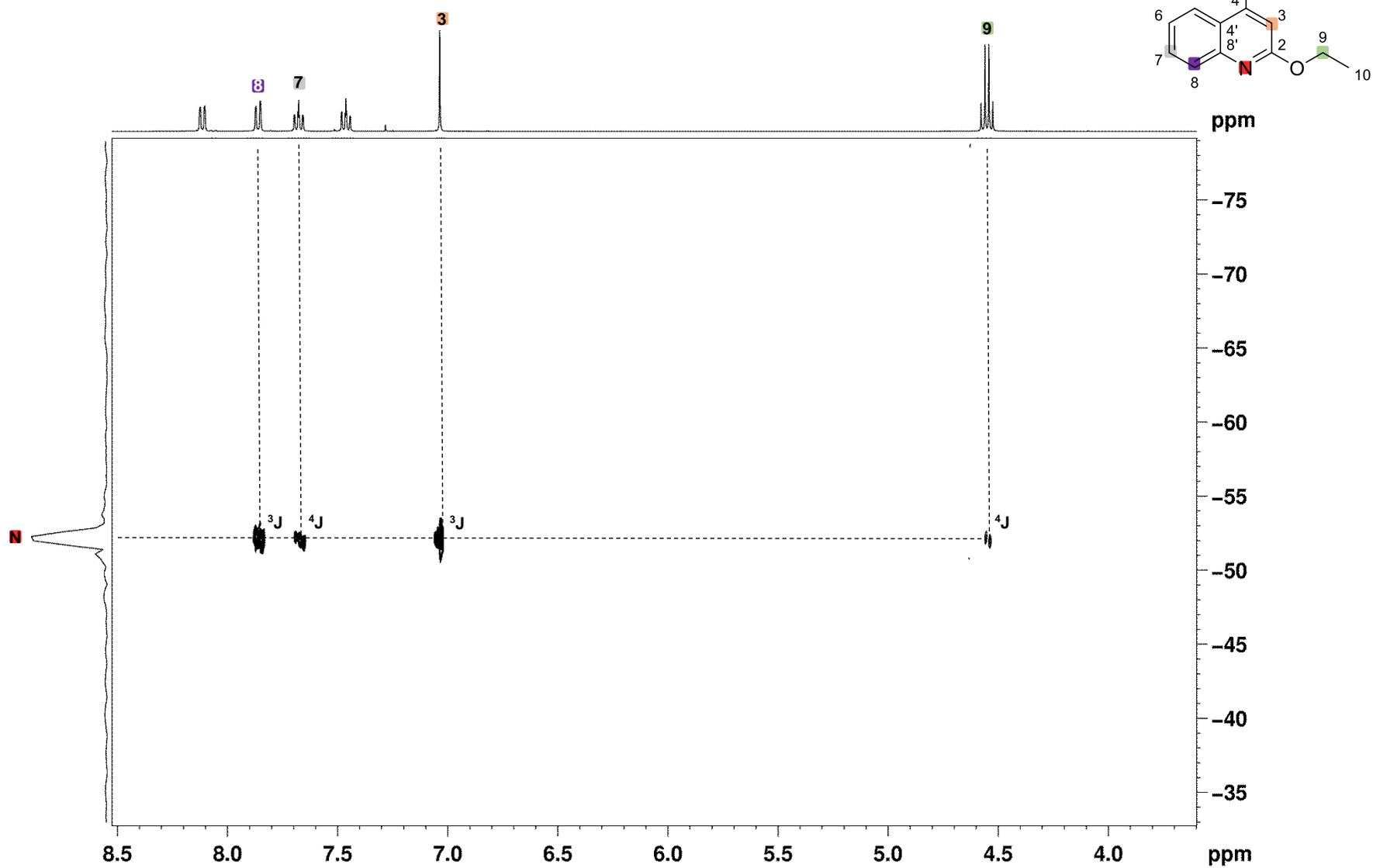
Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C do composto **22a** em CDCl_3 a 400 MHz em CDCl_3 .



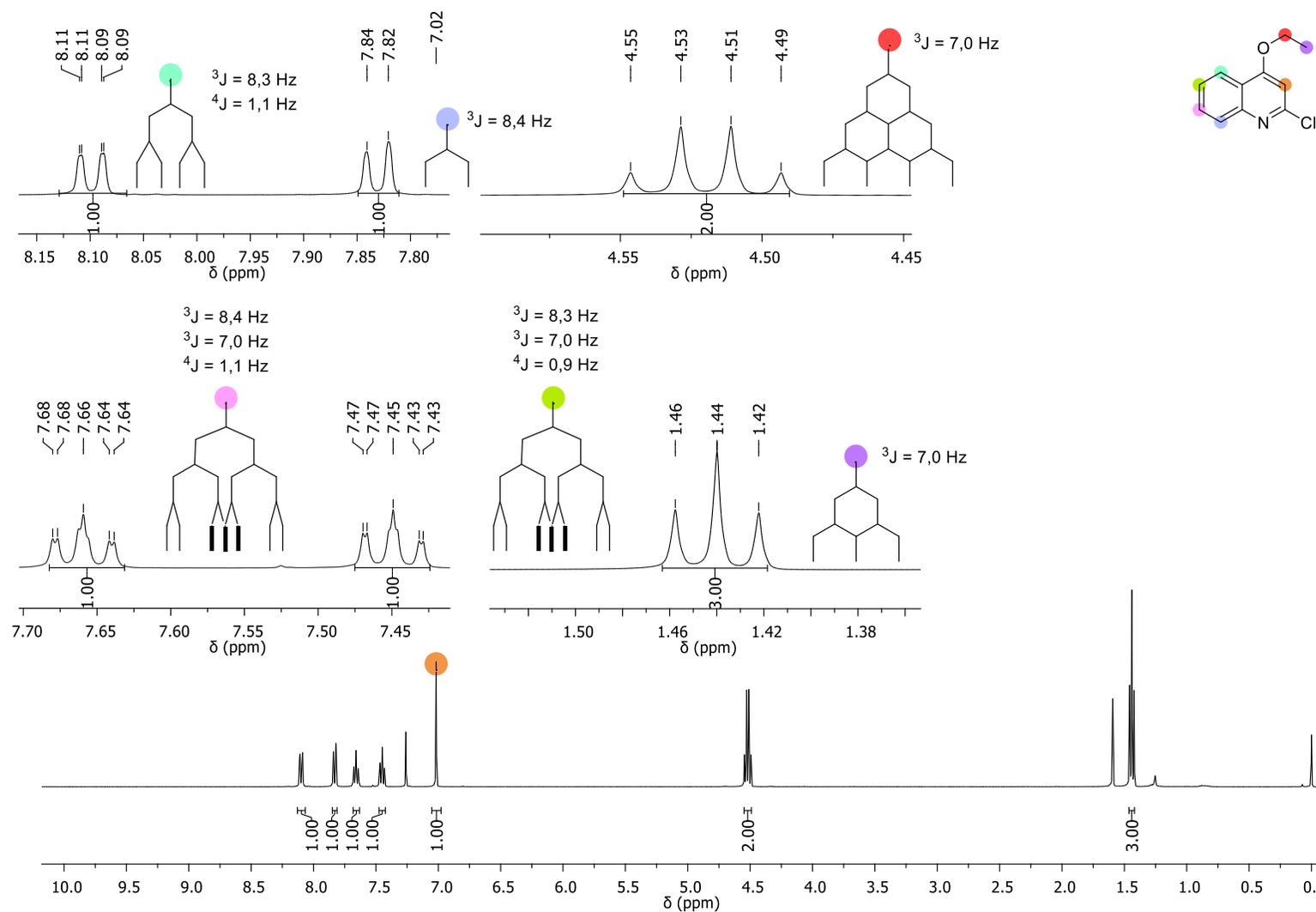
Espectro de RMN HMBC ^1H - ^{13}C (cnst13 = 8 Hz) do composto **22a** em CDCl_3 a 400 MHz em CDCl_3 .



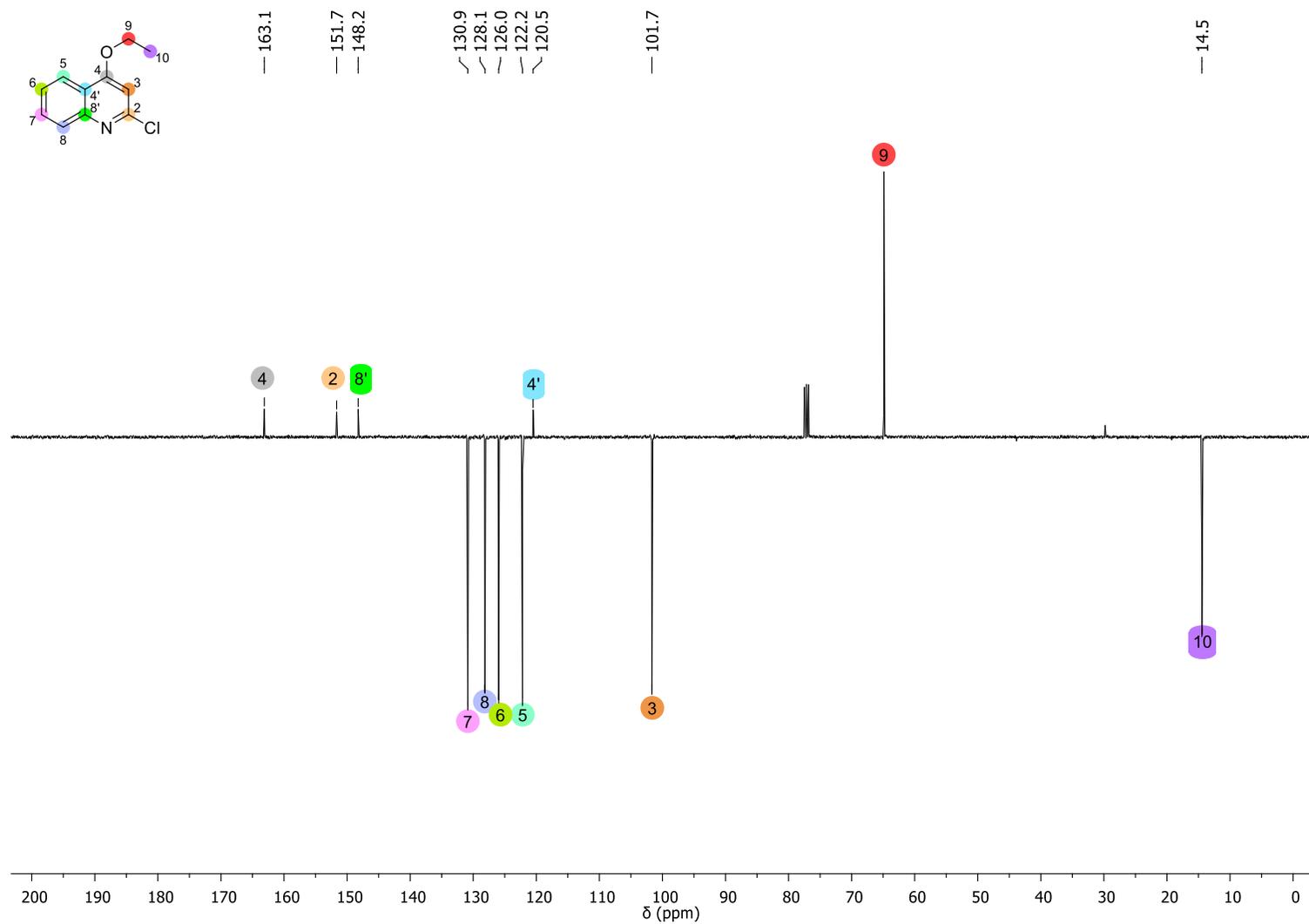
Expansão do espectro de RMN HMBC ^1H - ^{13}C do composto **22a** em CDCl_3 a 400 MHz em CDCl_3 .

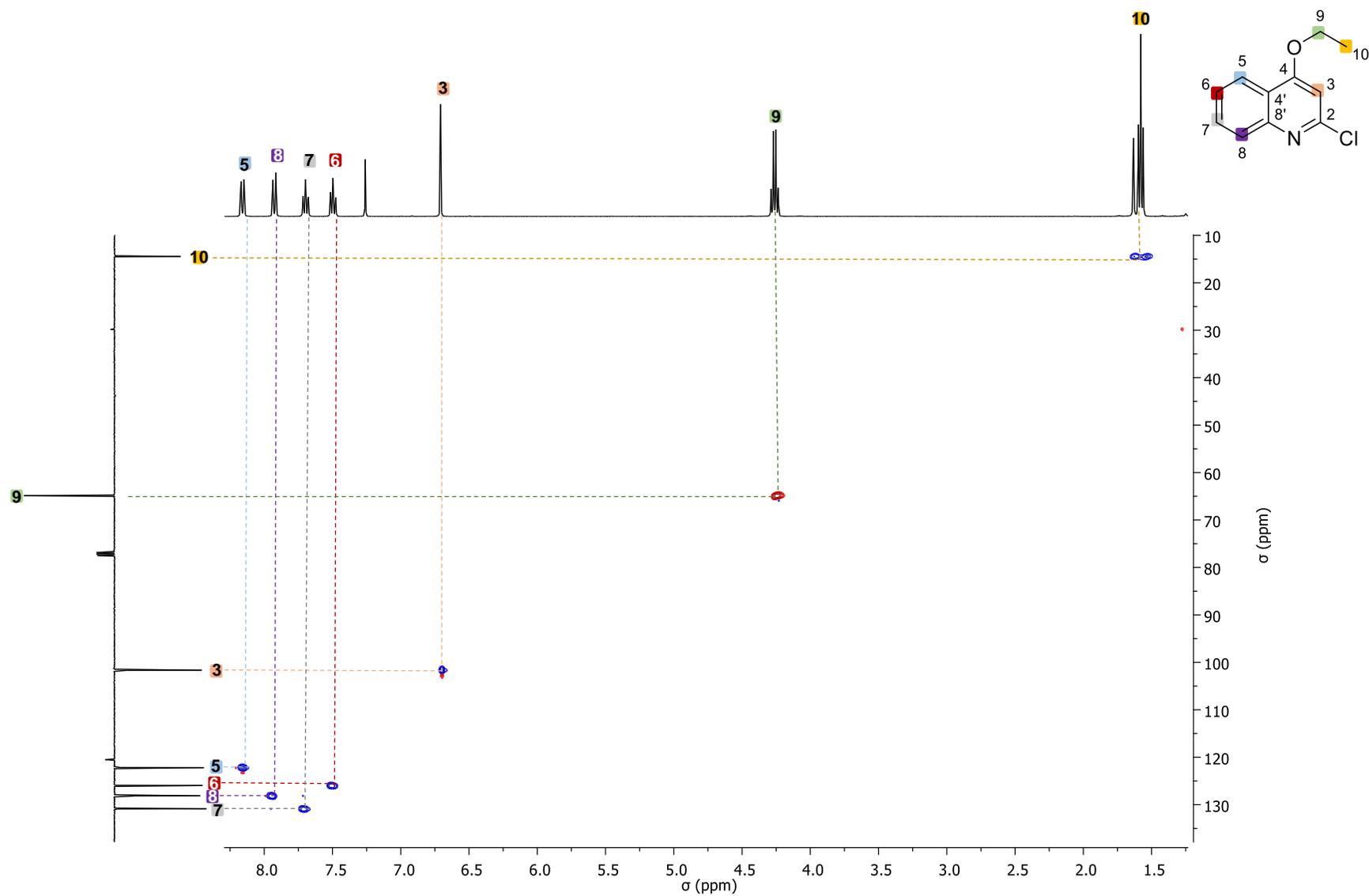


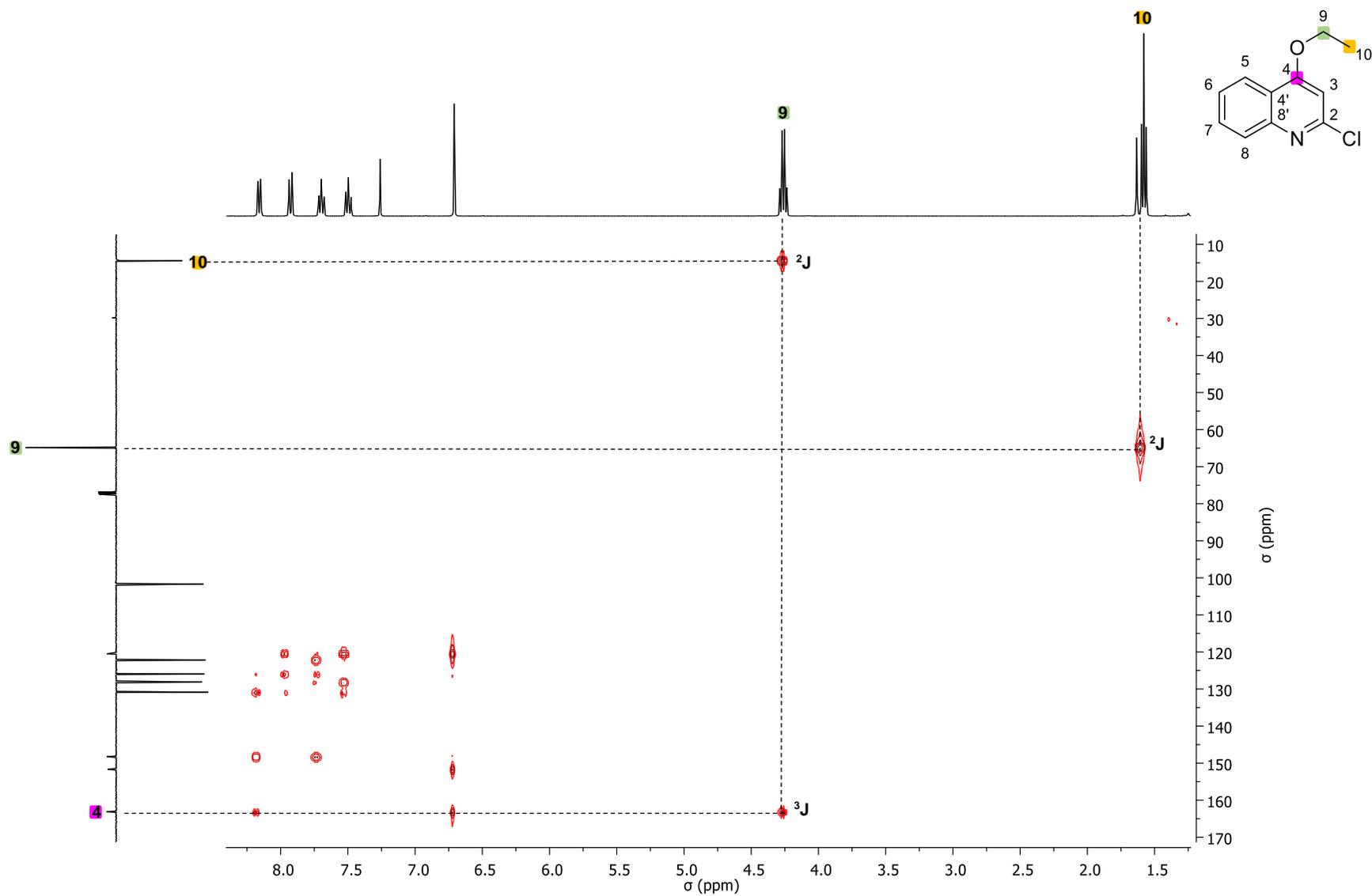
Expansão do espectro de RMN HMBC ^1H - ^{15}N (cnst13 = 2 Hz) do composto **22a** em CDCl_3 a 400 MHz.

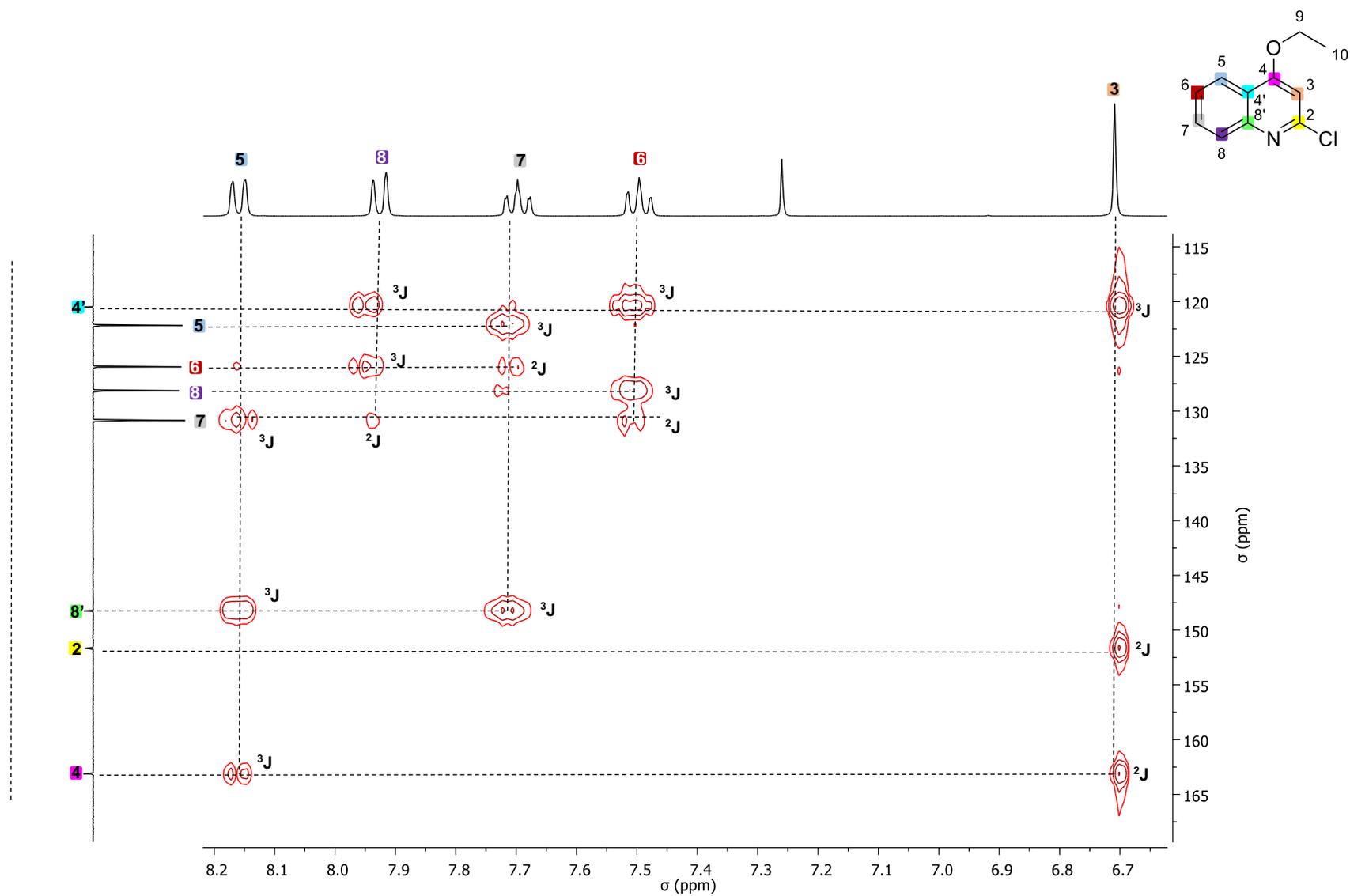


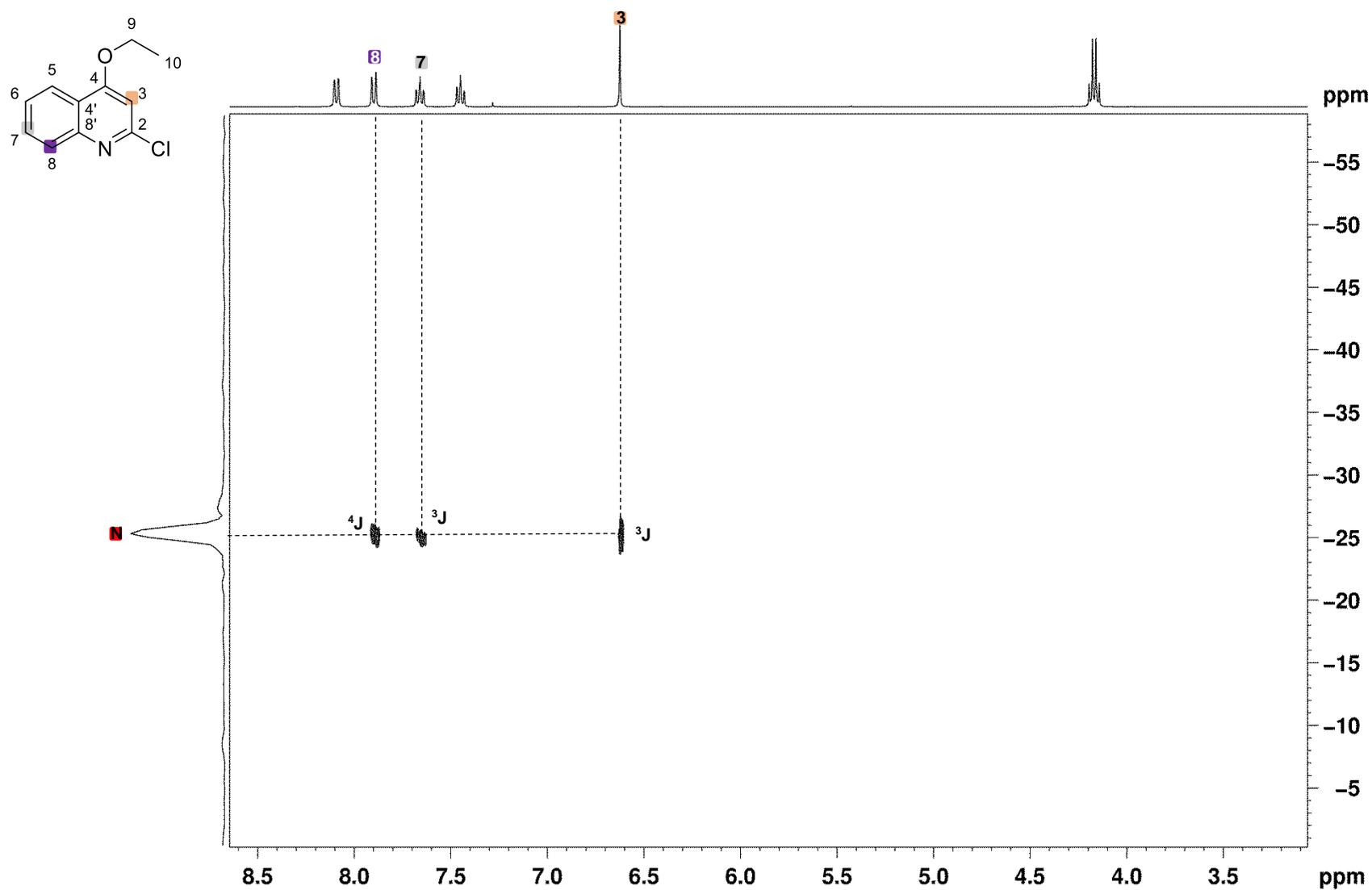
Espectro de RMN ^1H do composto **22b** em CDCl_3 a 400 MHz.

Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **22b** em CDCl_3 a 100 MHz.

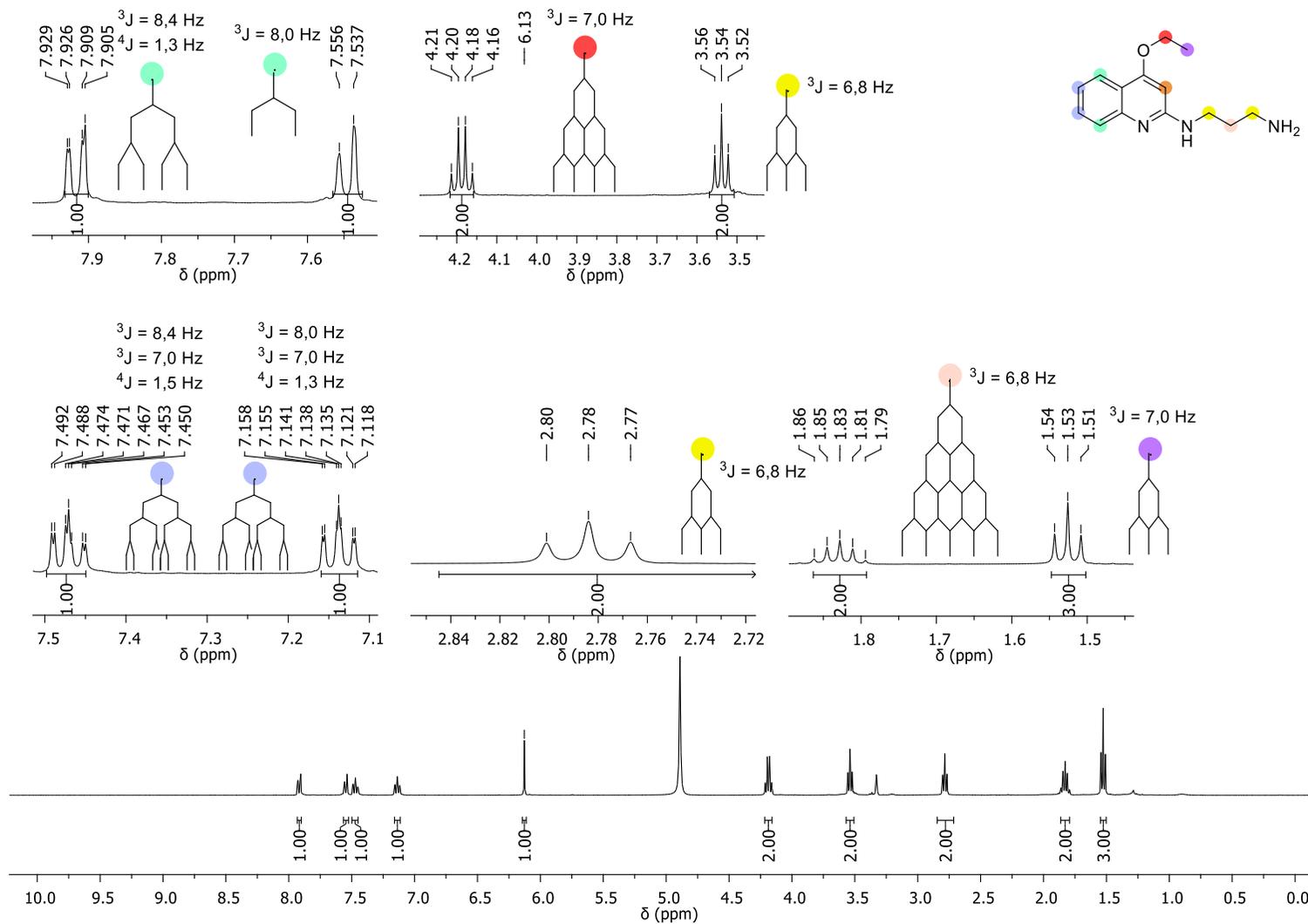


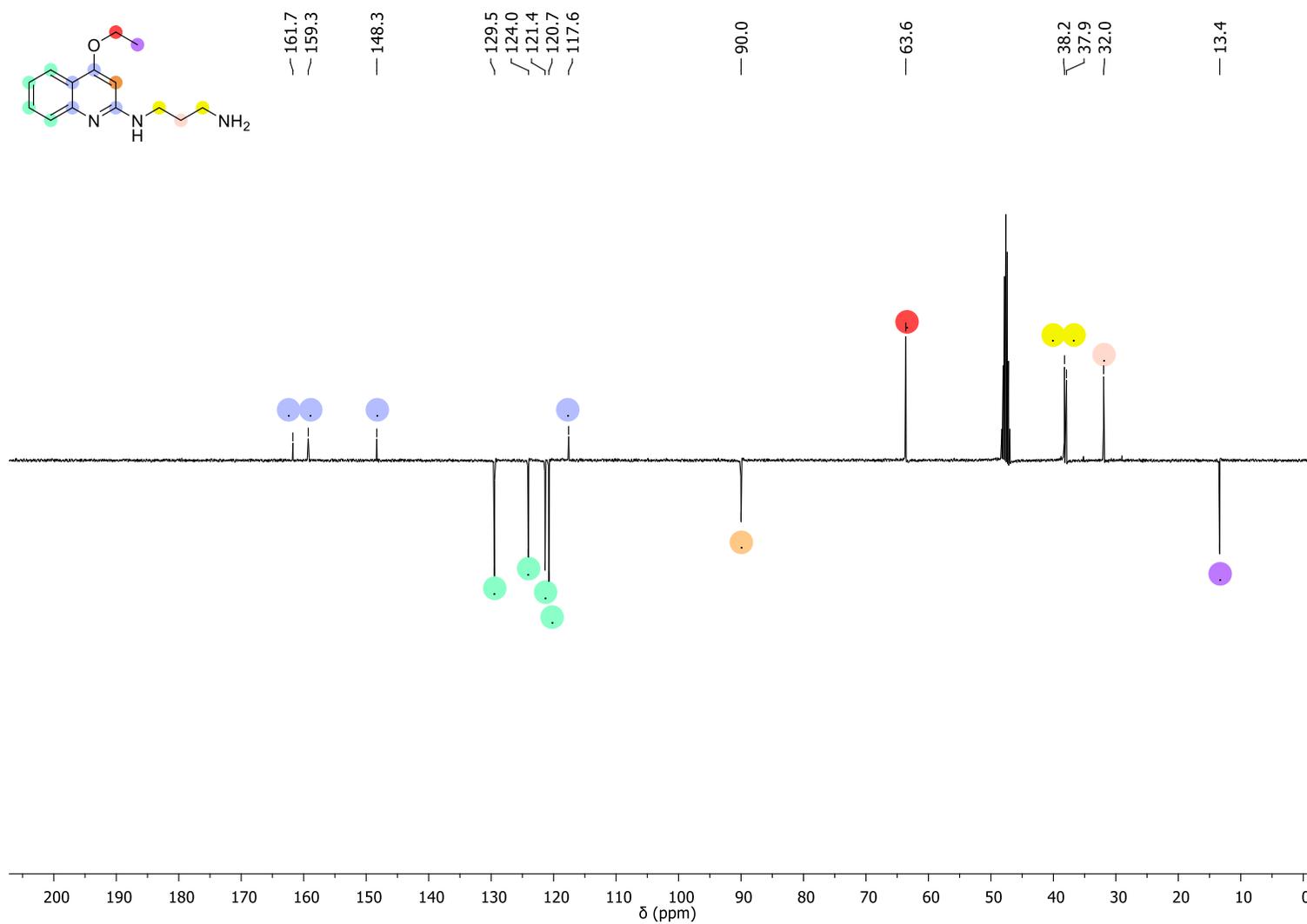


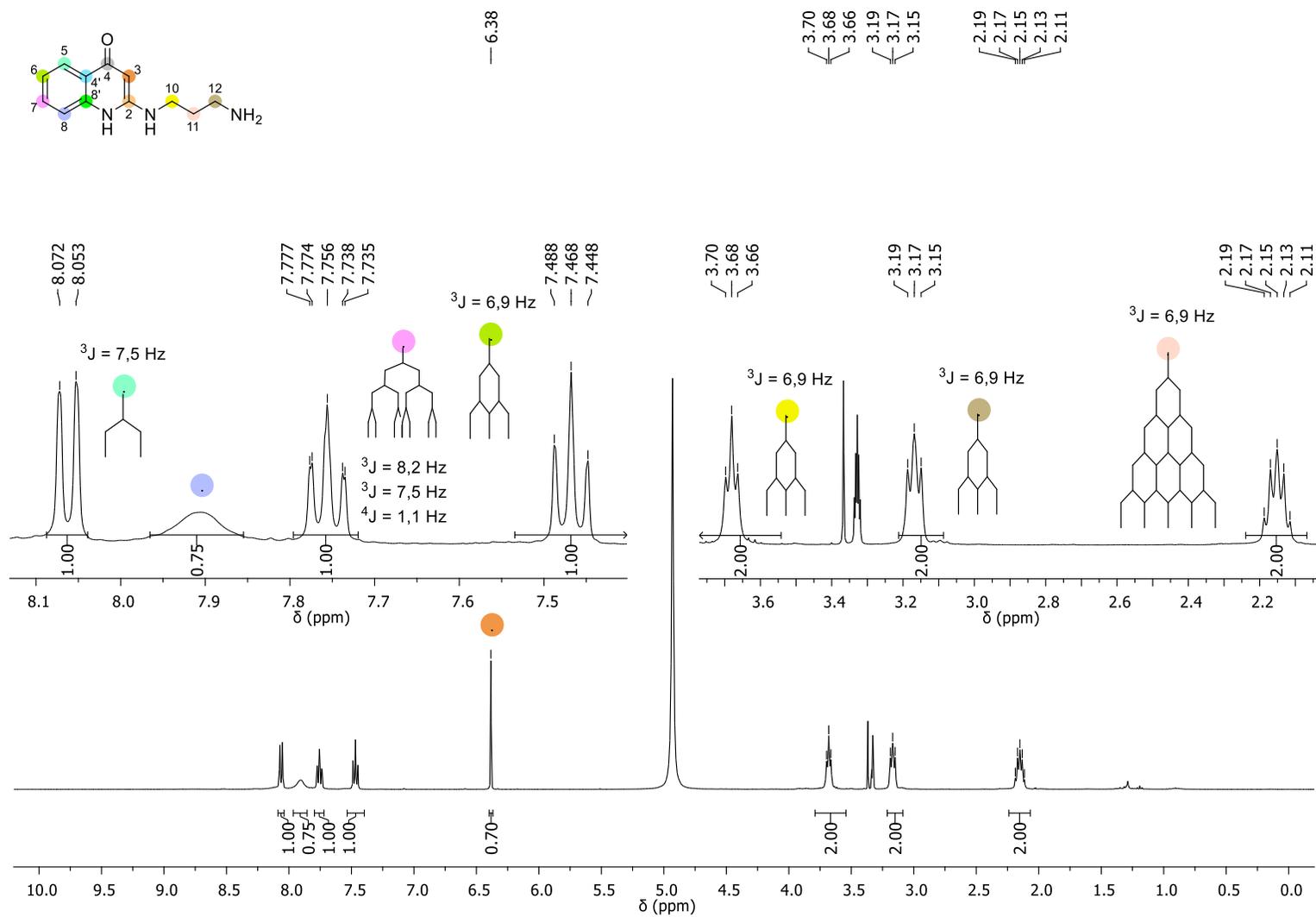
Expansão do espectro de RMN HMBC ^1H - ^{13}C do composto **22b** em CDCl_3 a 400 MHz.

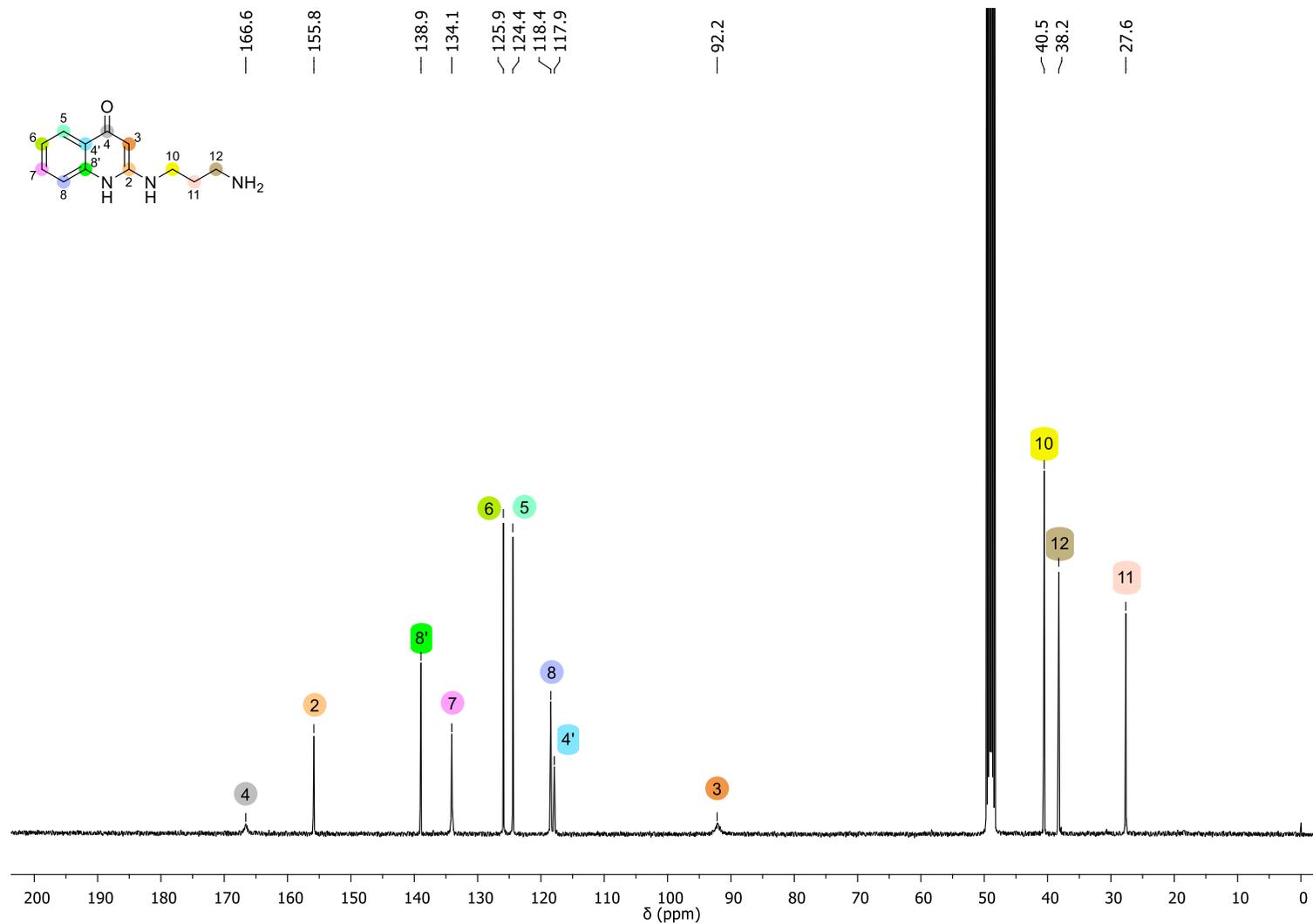


Expansão do espectro de RMN HMBC ^1H - ^{15}N (cnst13 = 2 Hz) do composto **22b** em CDCl_3 a 400 MHz.

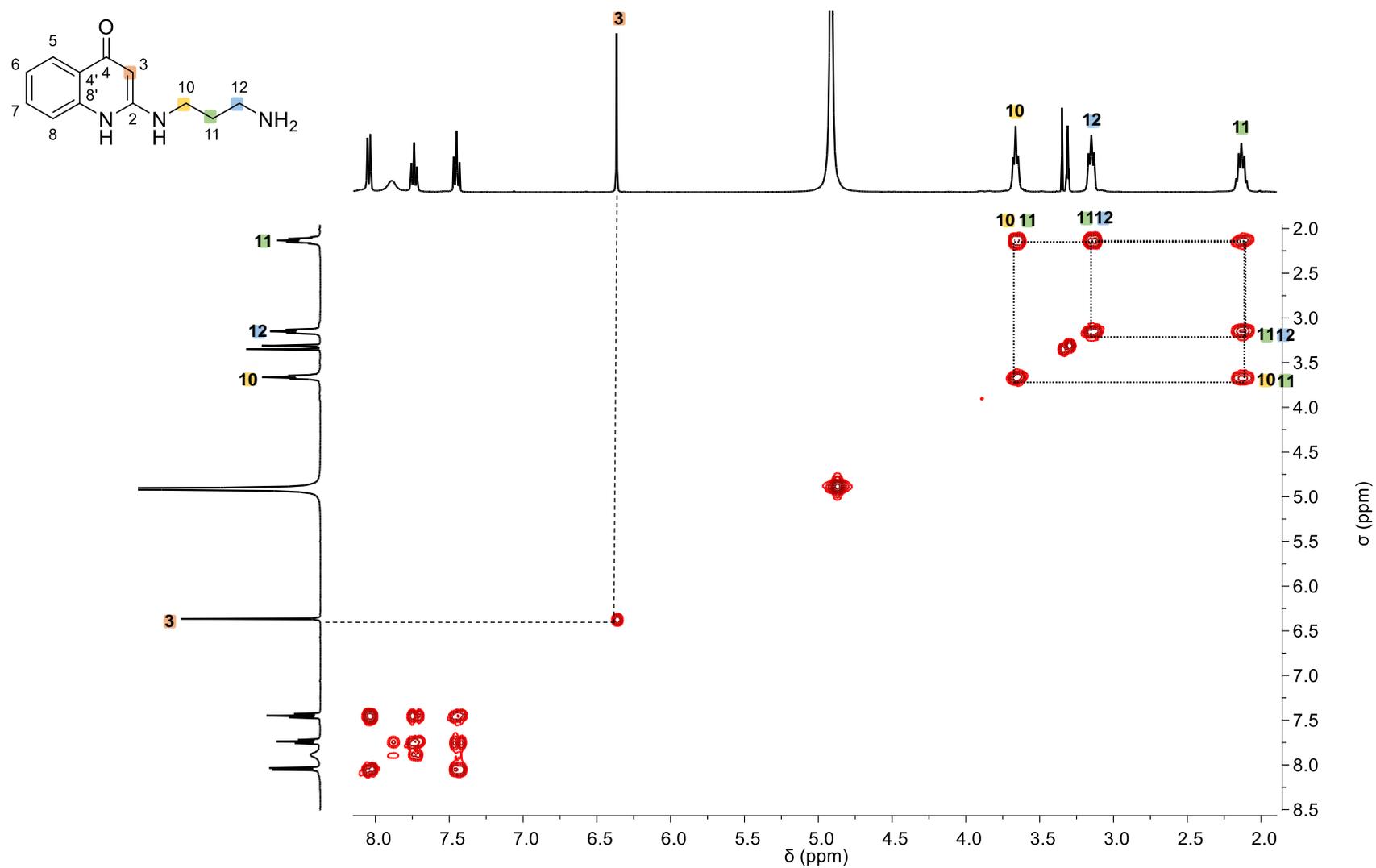
Espectro de RMN ^1H do composto **23** em CD_3OD a 400 MHz.

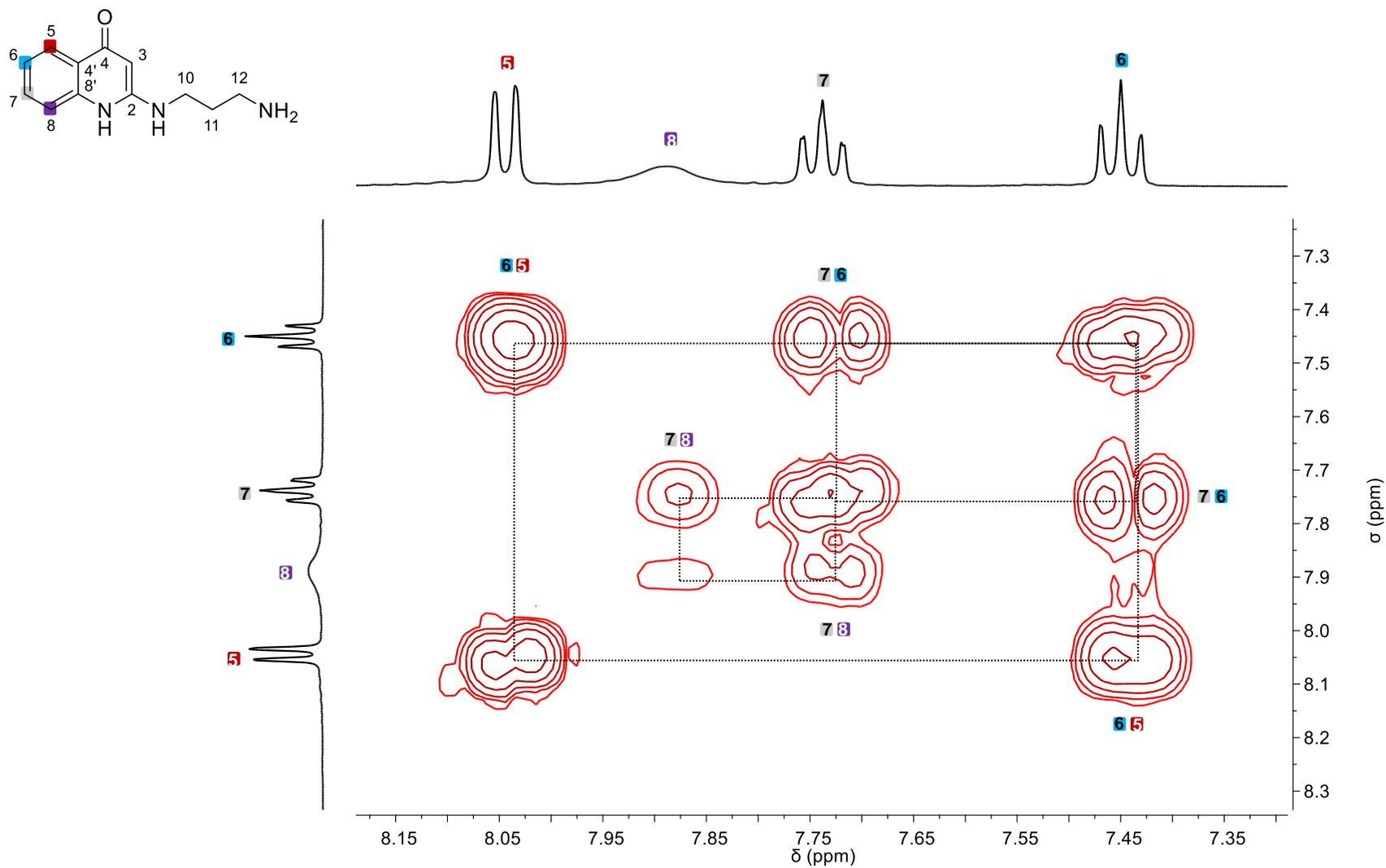
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **23** em CD_3OD a 400 MHz.

Espectro de RMN ^1H do composto **24** em CD_3OD a 400 MHz.

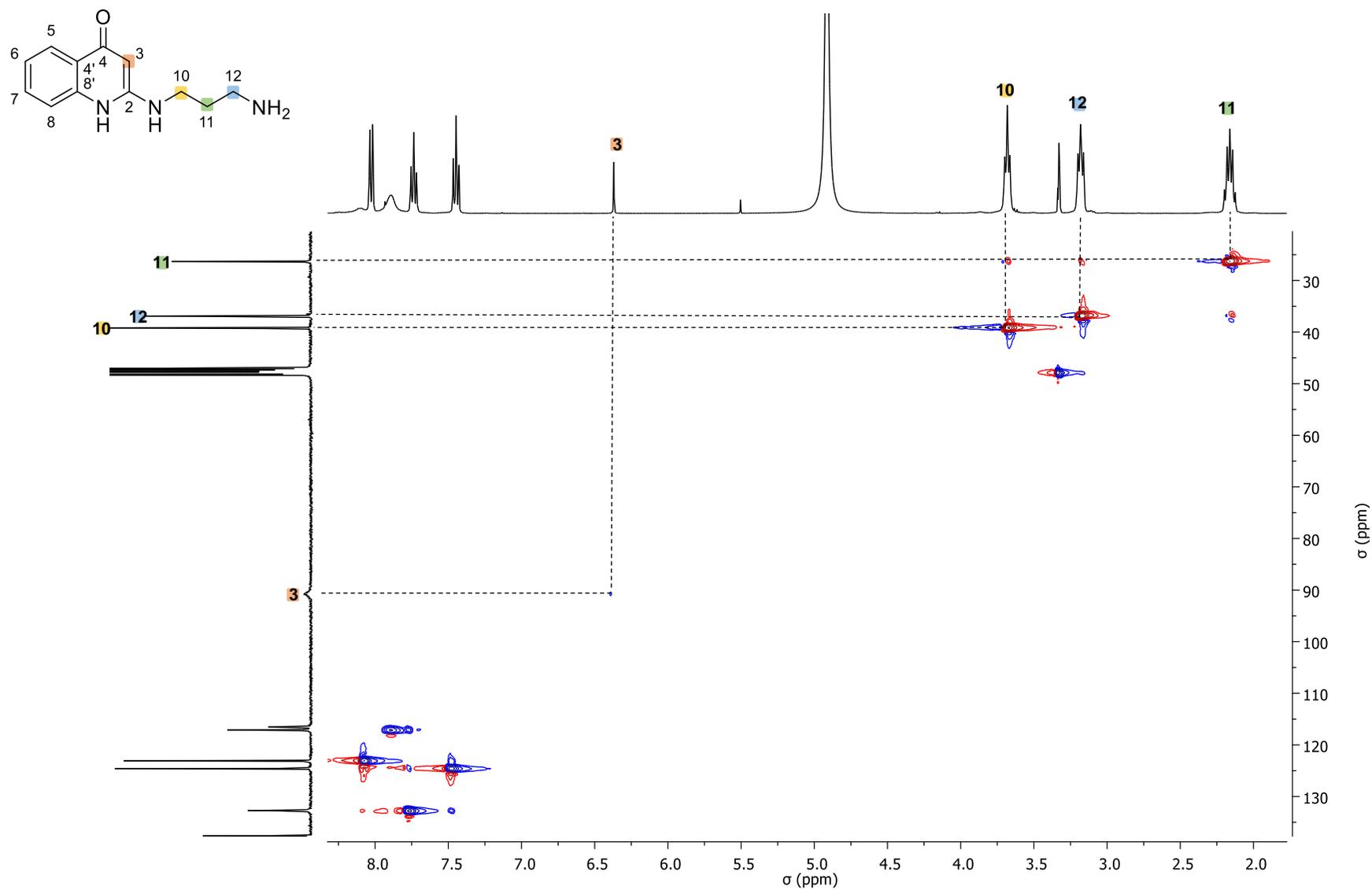


Espectro de RMN ^{13}C ($d_1 = 20\text{s}$) do composto **24** em CD_3OD a 400 MHz.

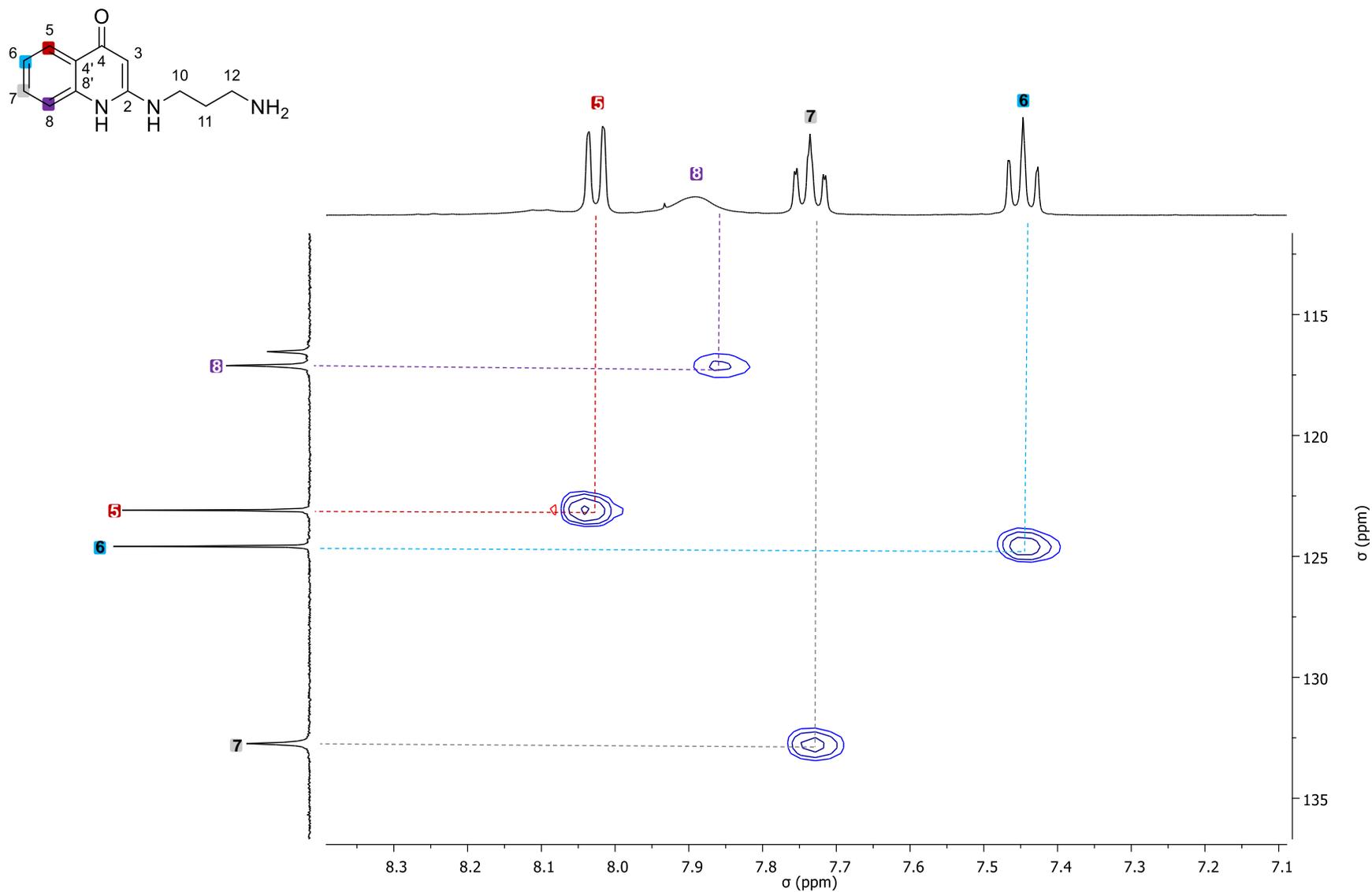




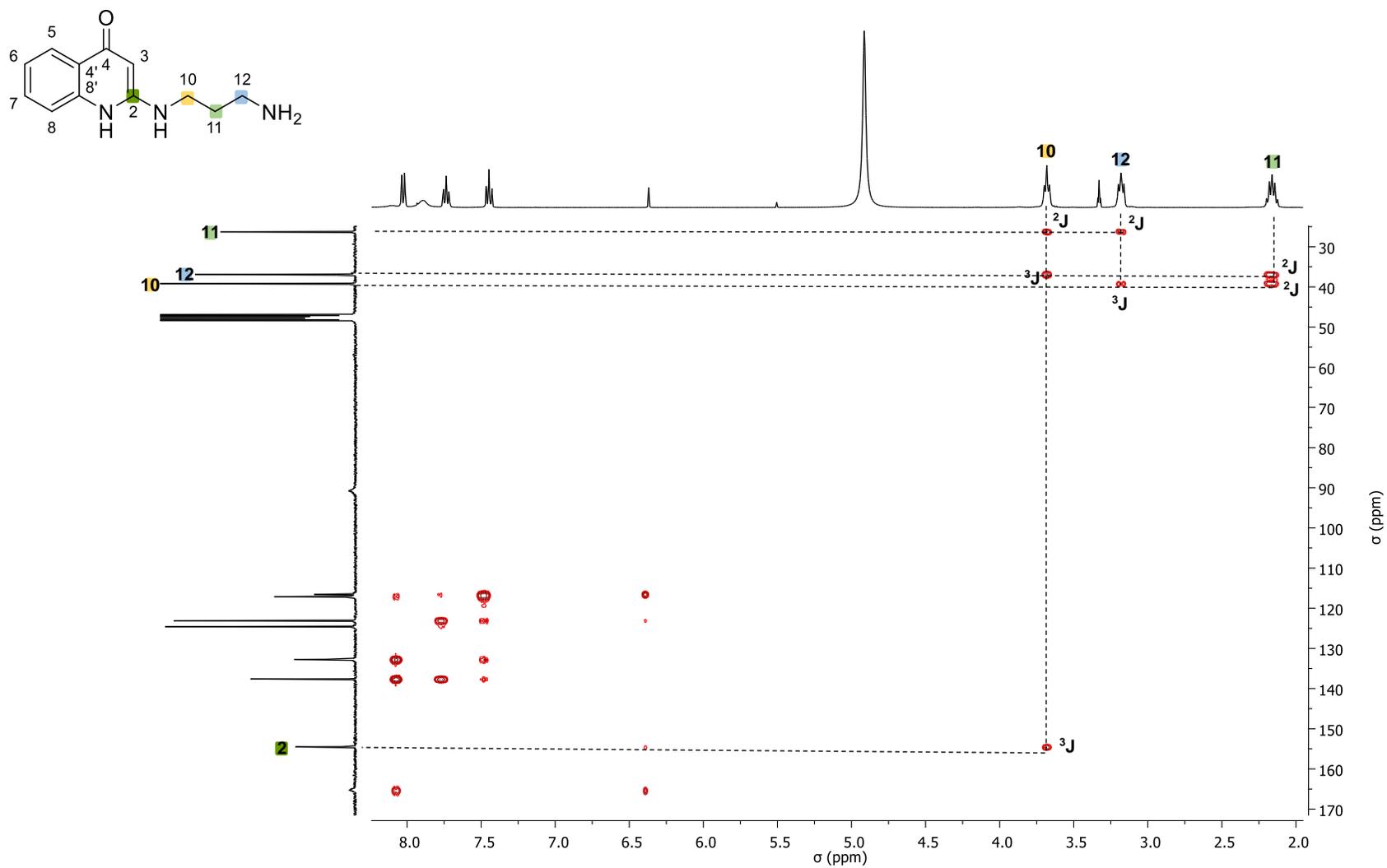
Expansão do espectro de RMN COSY ^1H - ^1H em CD_3OD do composto **24** a 400 MHz.



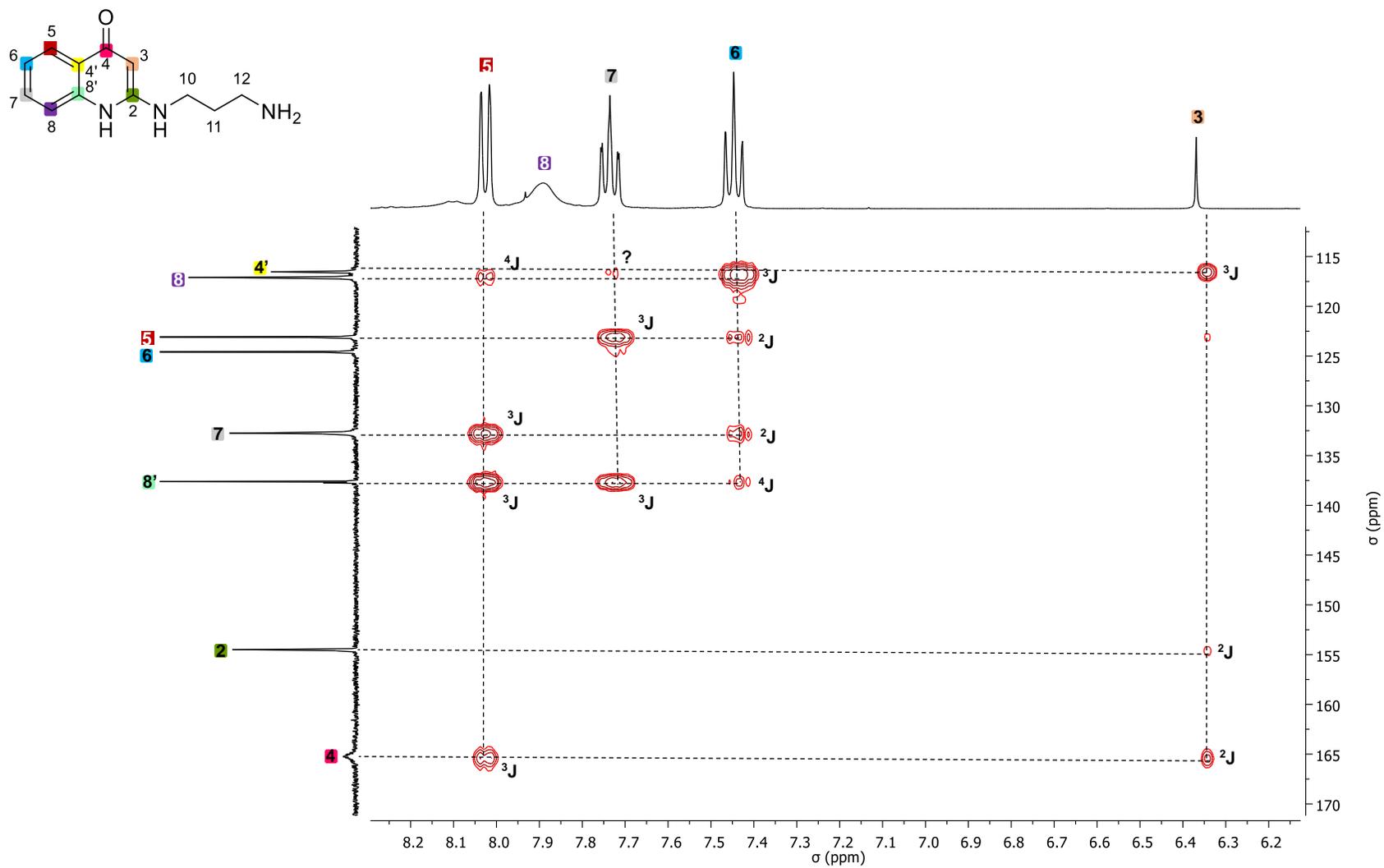
Espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C ($d_1 = 20\text{s}$, $\text{cnst}2 = 2\text{ Hz}$) do composto **24** em CD_3OD a 400 MHz.

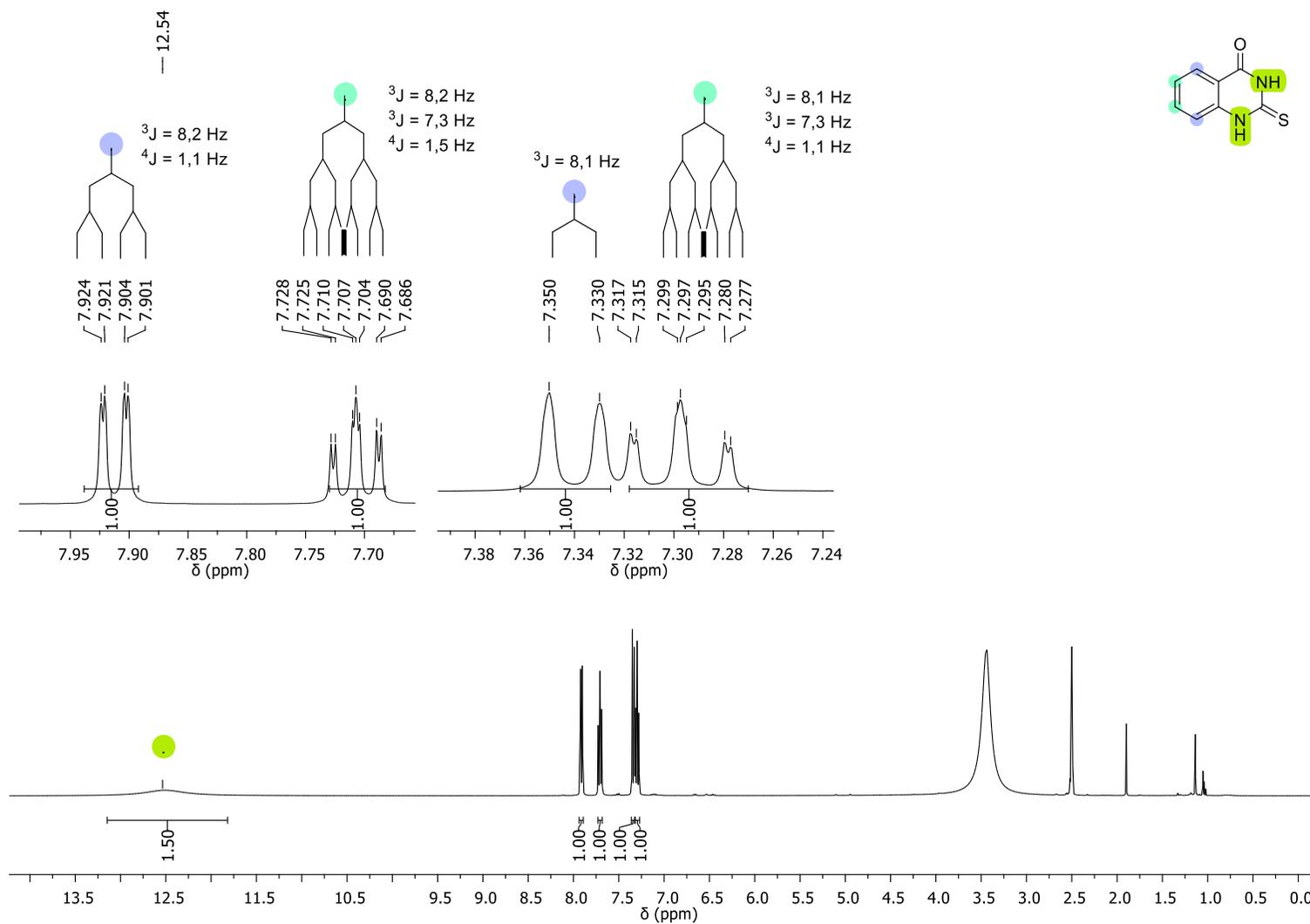


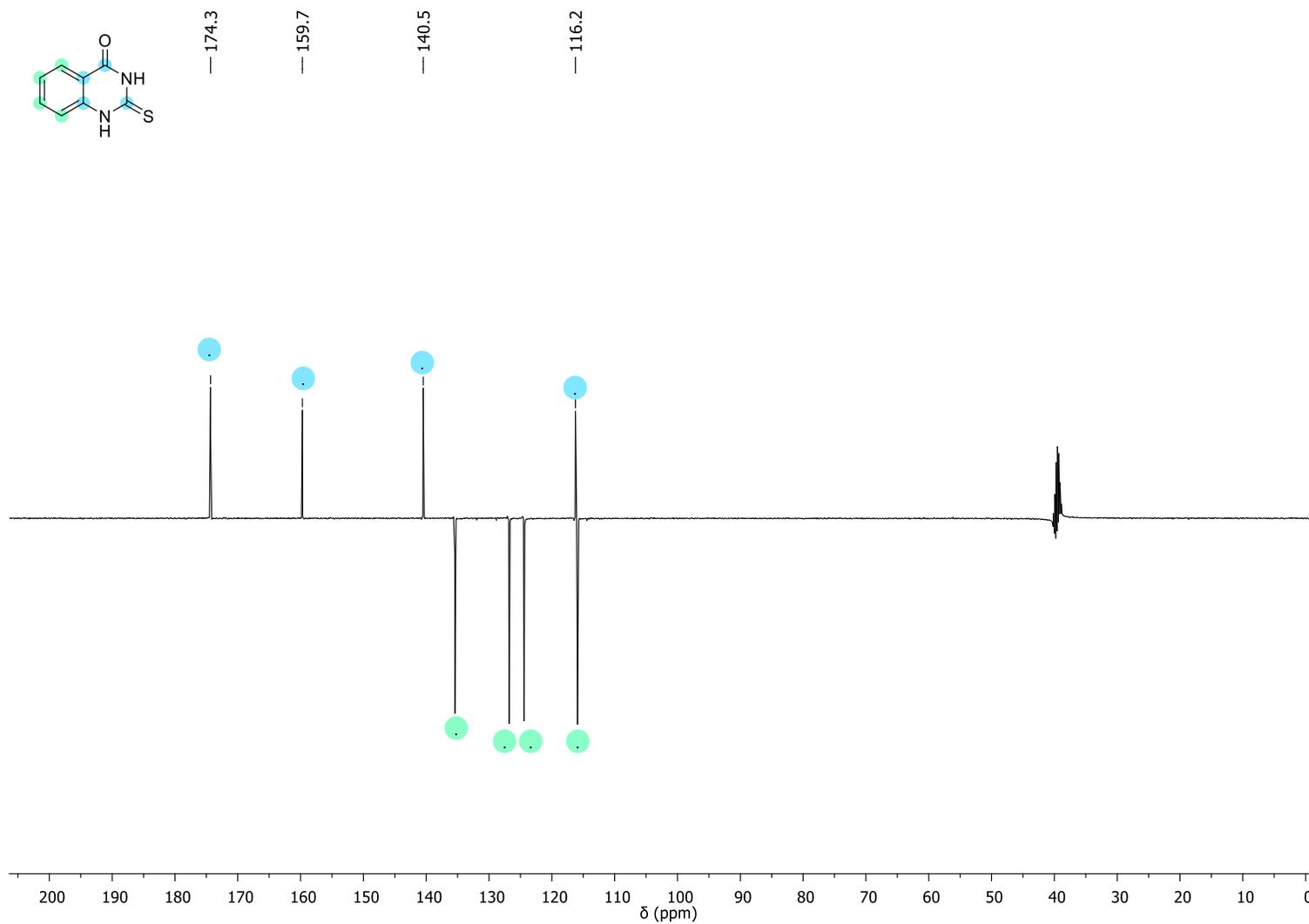
Expansão do espectro de RMN HSQC ^1H - ^{13}C do composto **24** em CD_3OD a 400 MHz.



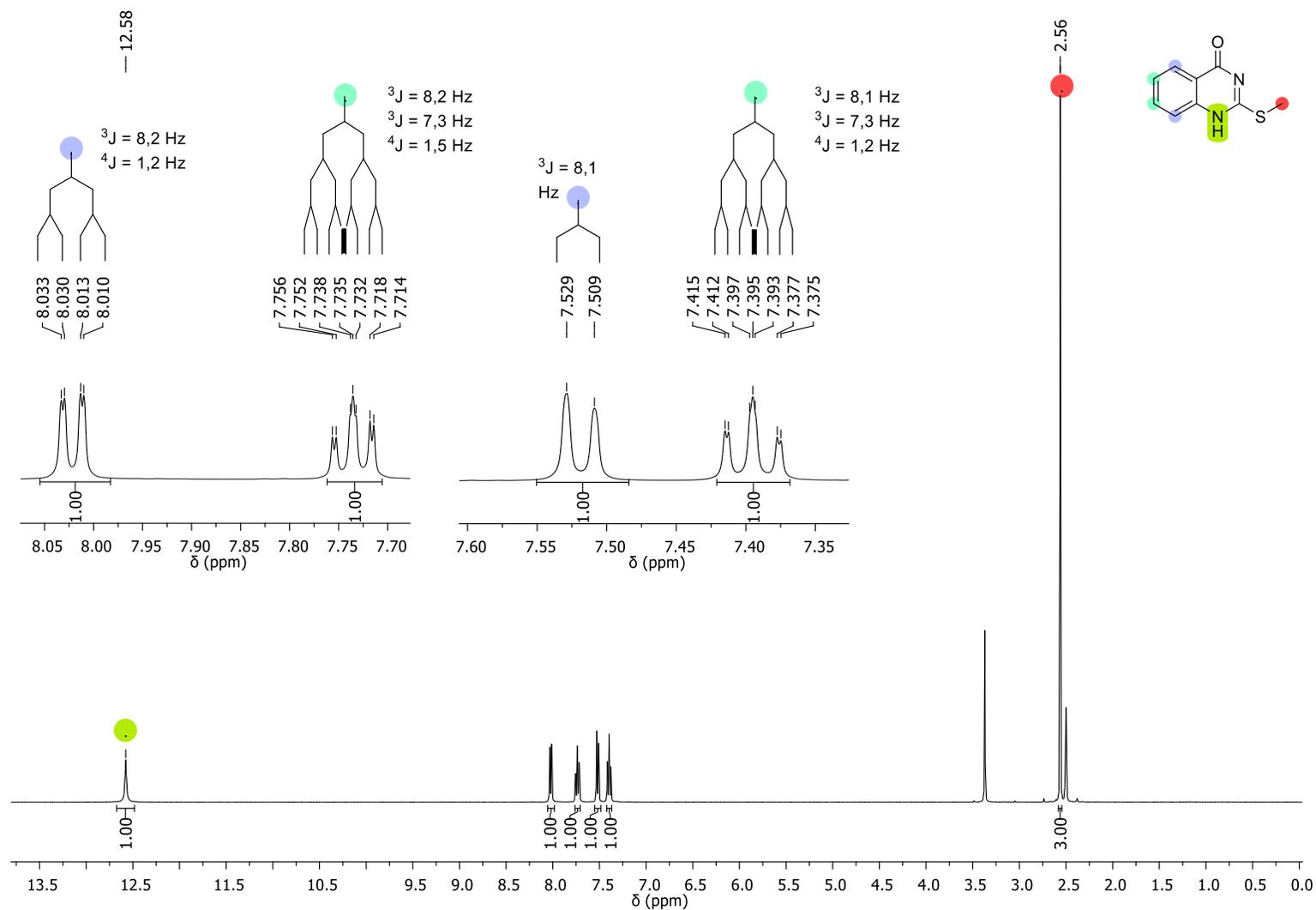
Espectro de RMN HMBC ^1H - ^{13}C ($d_1 = 20\text{s}$, $\text{cnst13} = 8\text{ Hz}$) do composto **24** em CD_3OD a 400 MHz, com ajuste de fase (xfbm).

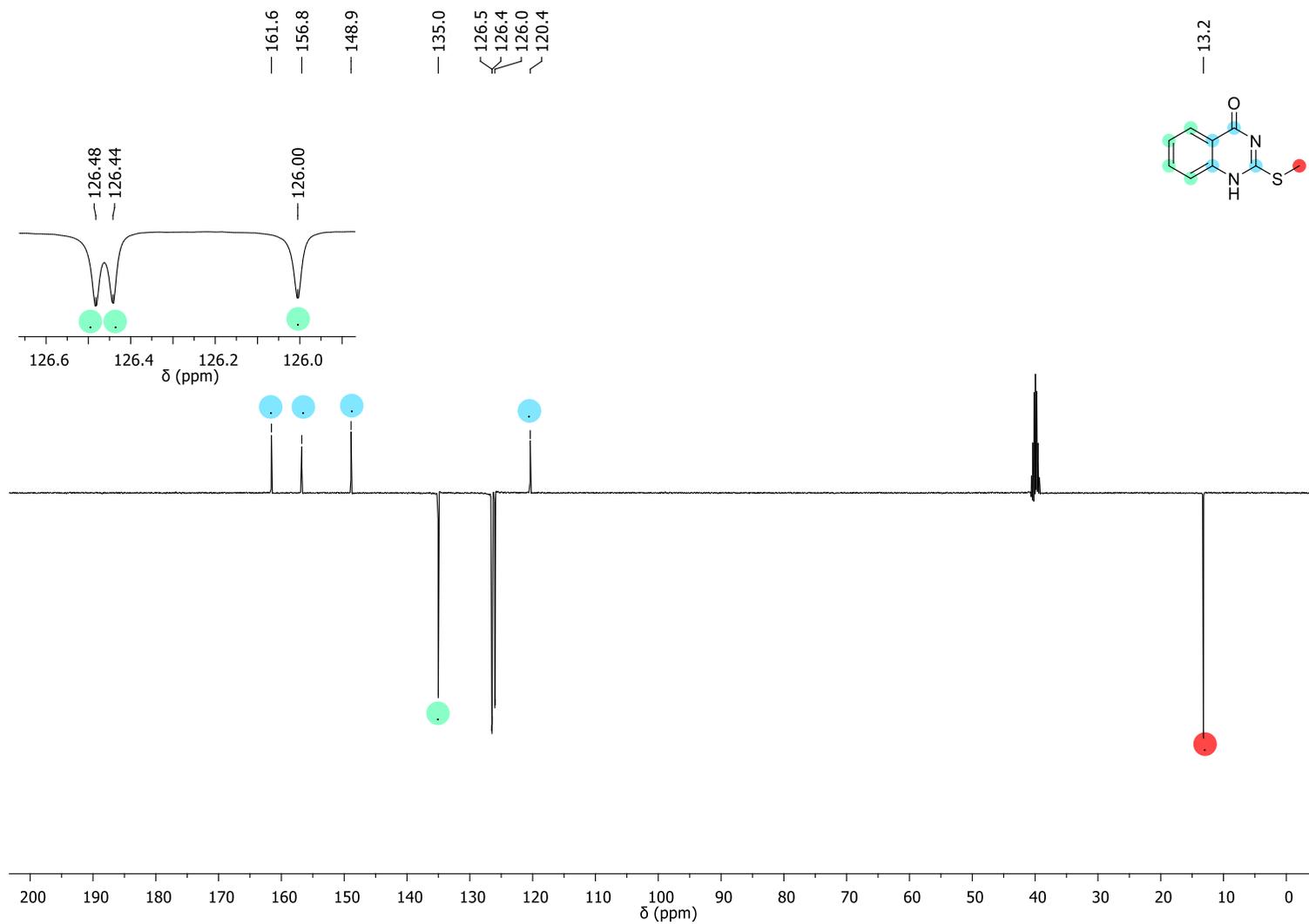
Expansão do espectro de RMN HMBC ^1H - ^{13}C do composto **24** em CD_3OD a 400 MHz.

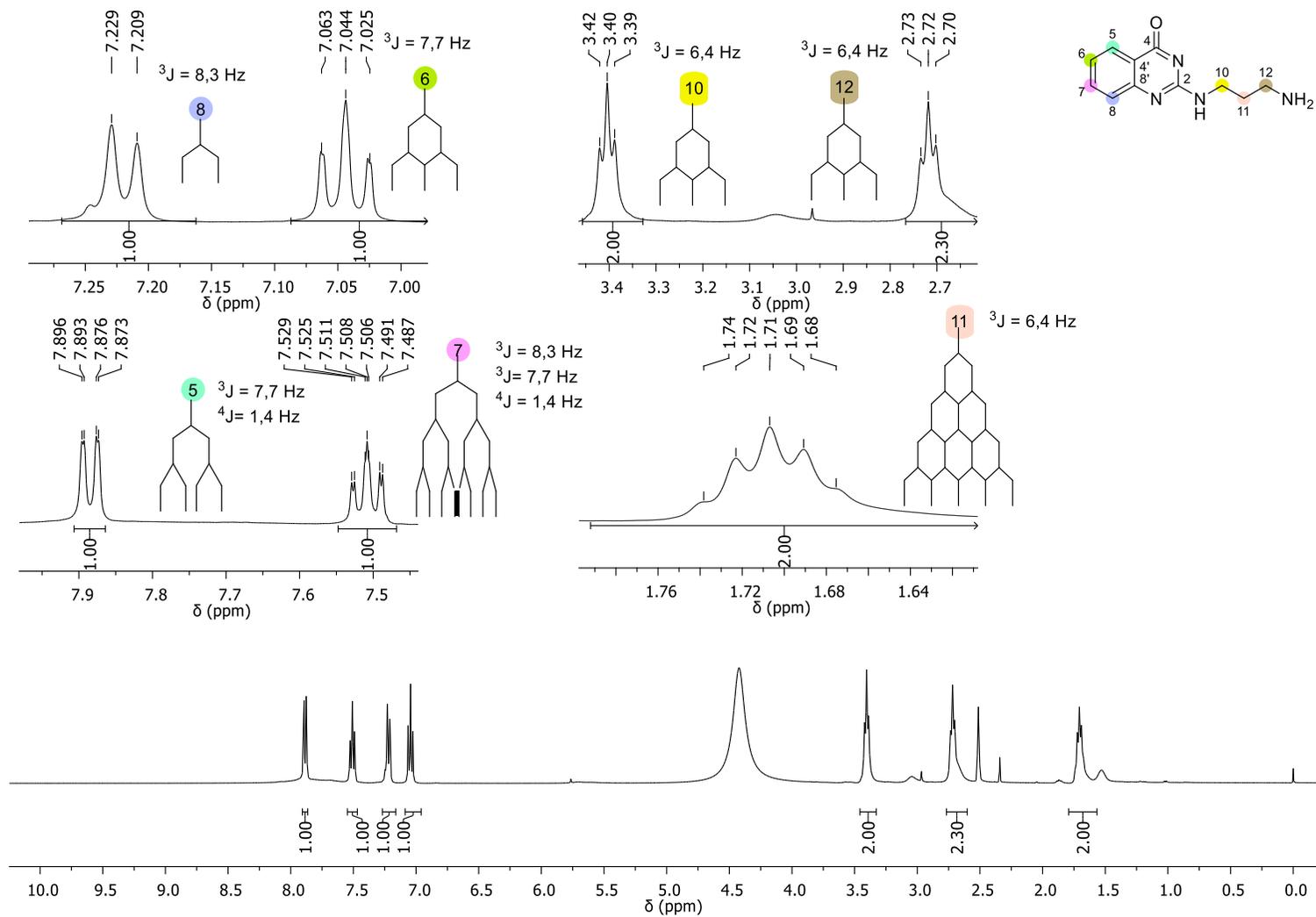
Espectro de RMN ^1H do composto **30** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

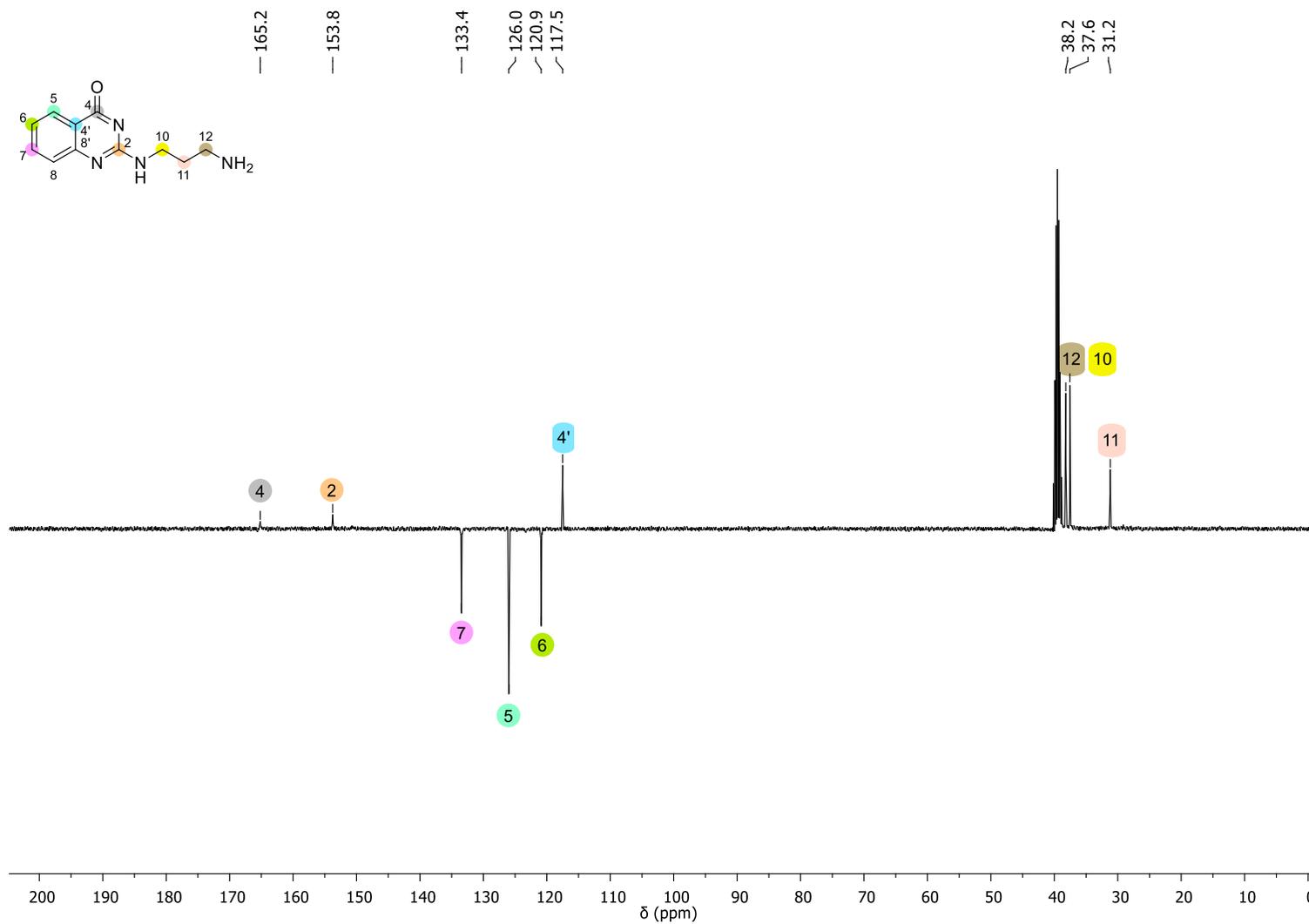


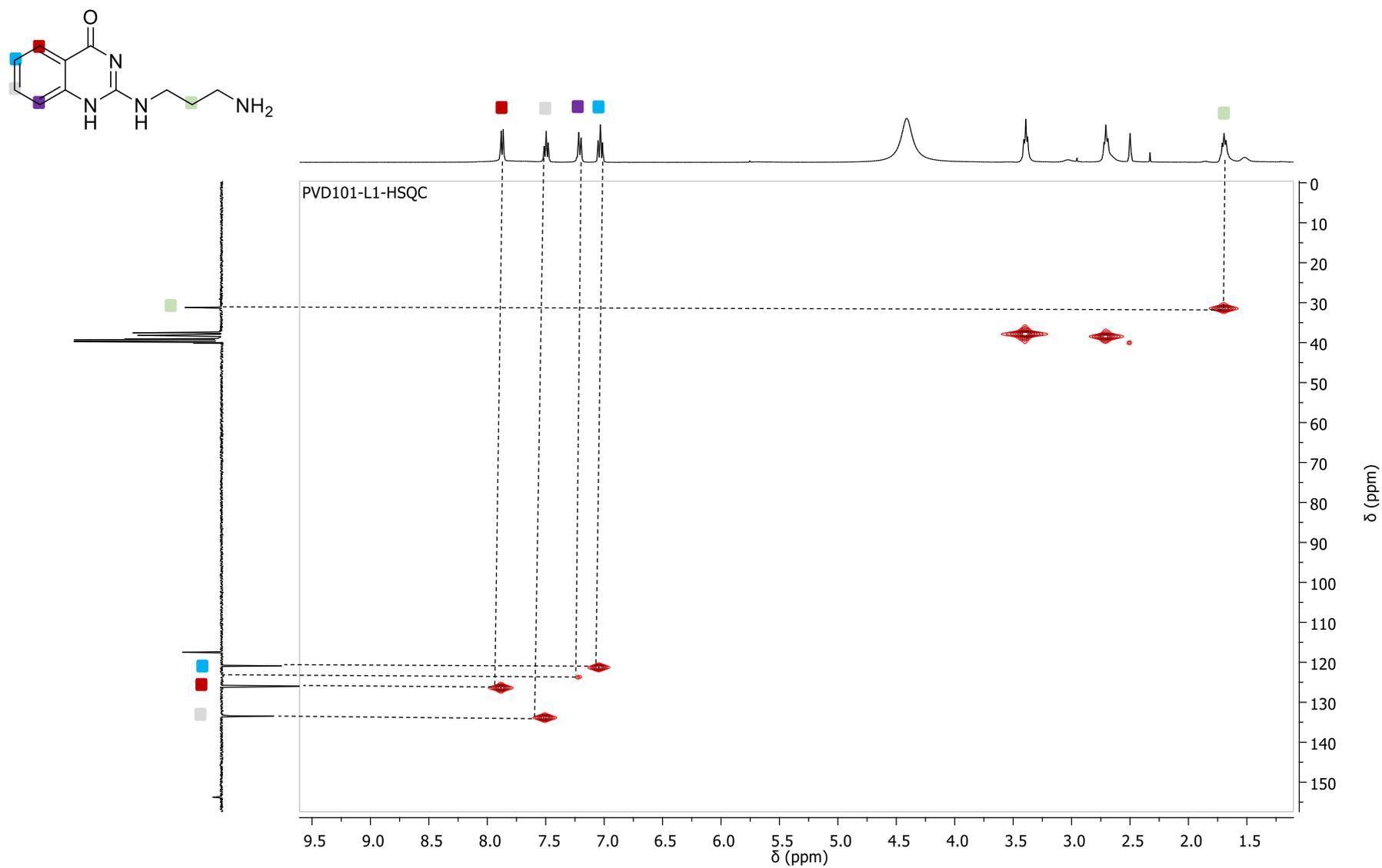
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **30** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

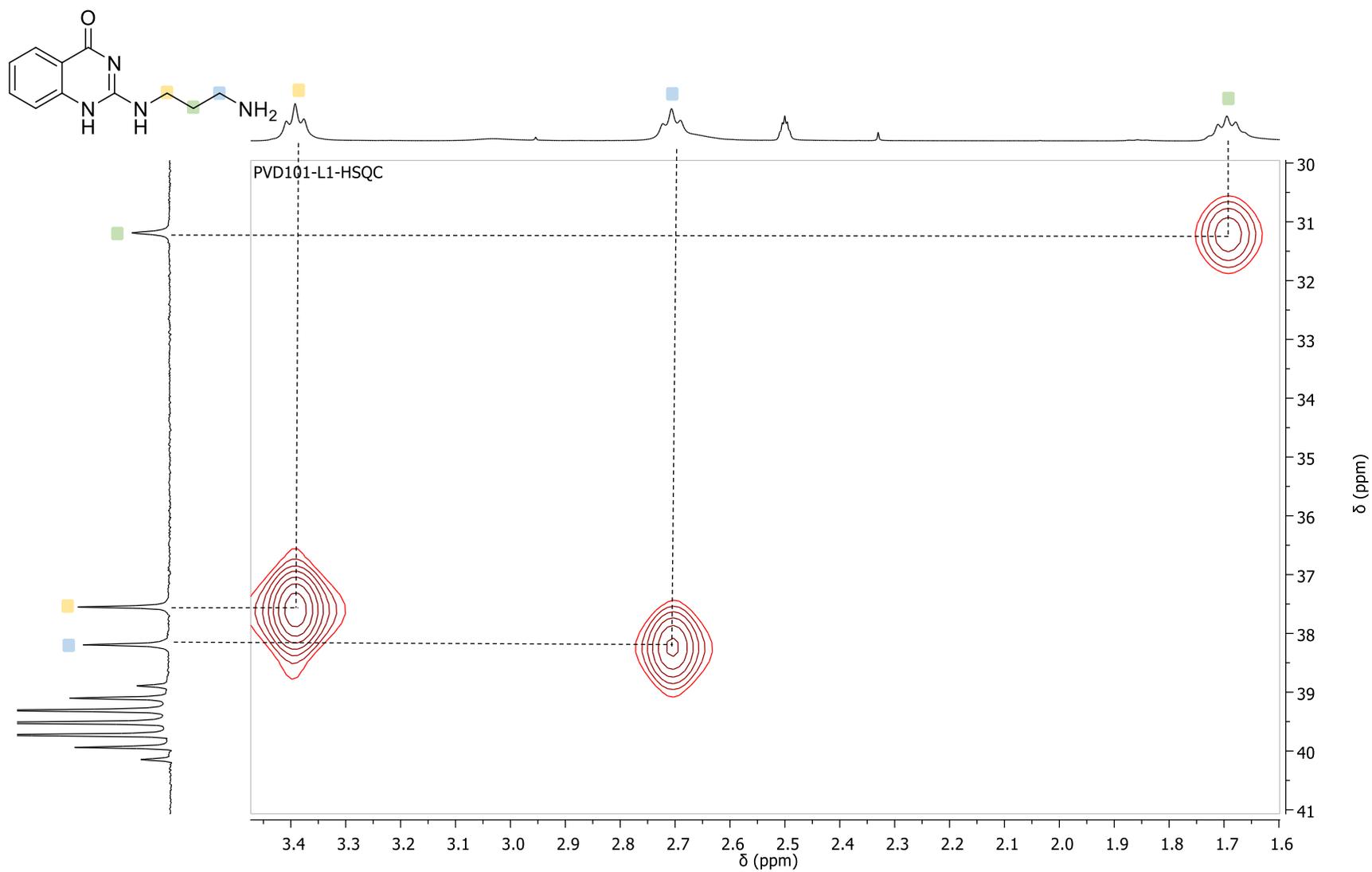
Espectro de RMN ^1H do composto **31** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **31** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

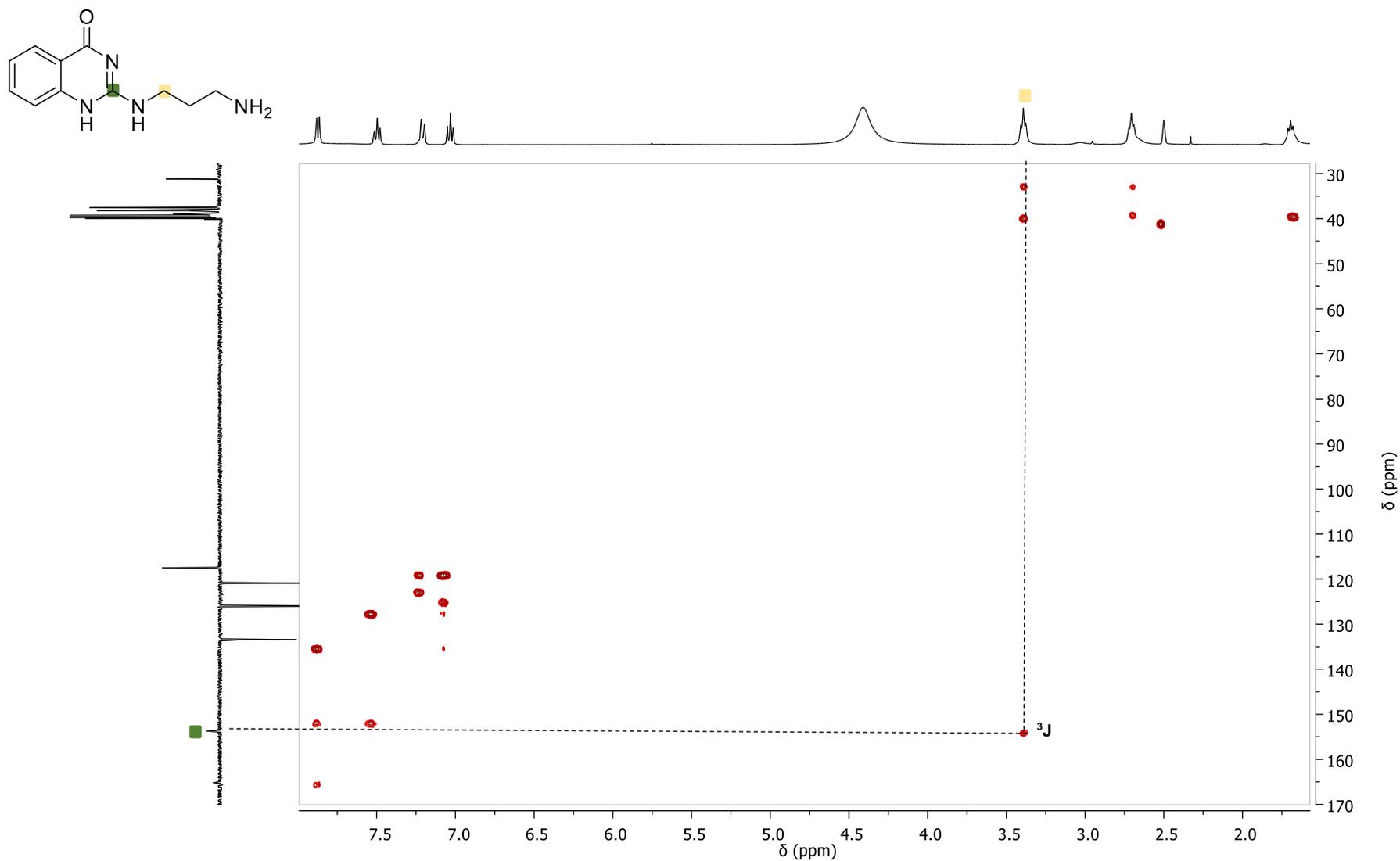
Espectro de RMN ^1H do composto **28** em $\text{DMSO}-d_6$ a 400 MHz.

Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **28** em $\text{DMSO}-d_6$ a 100 MHz.

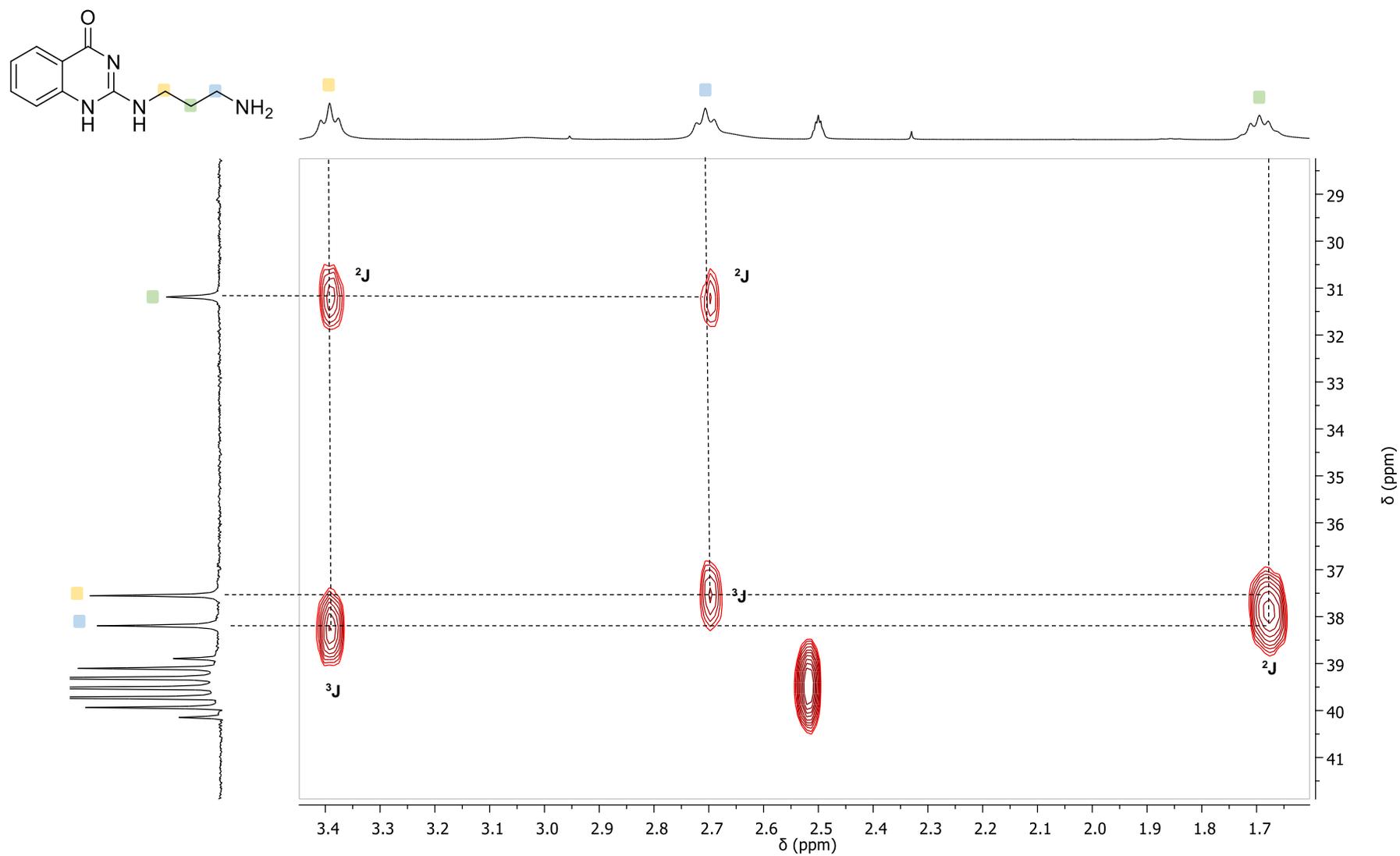




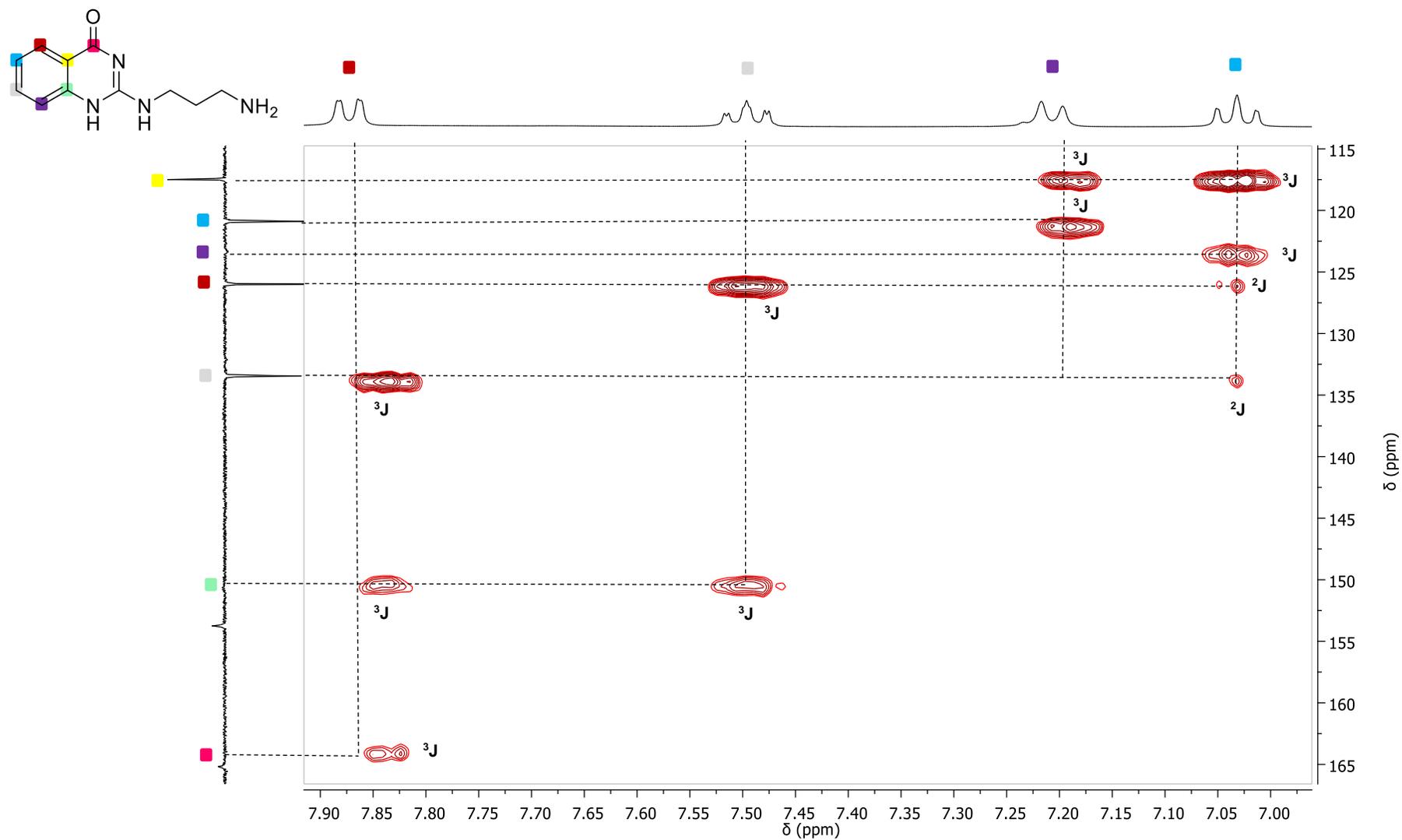
Expansão do espectro de ^1H - ^{13}C -HSQC do composto **28** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.



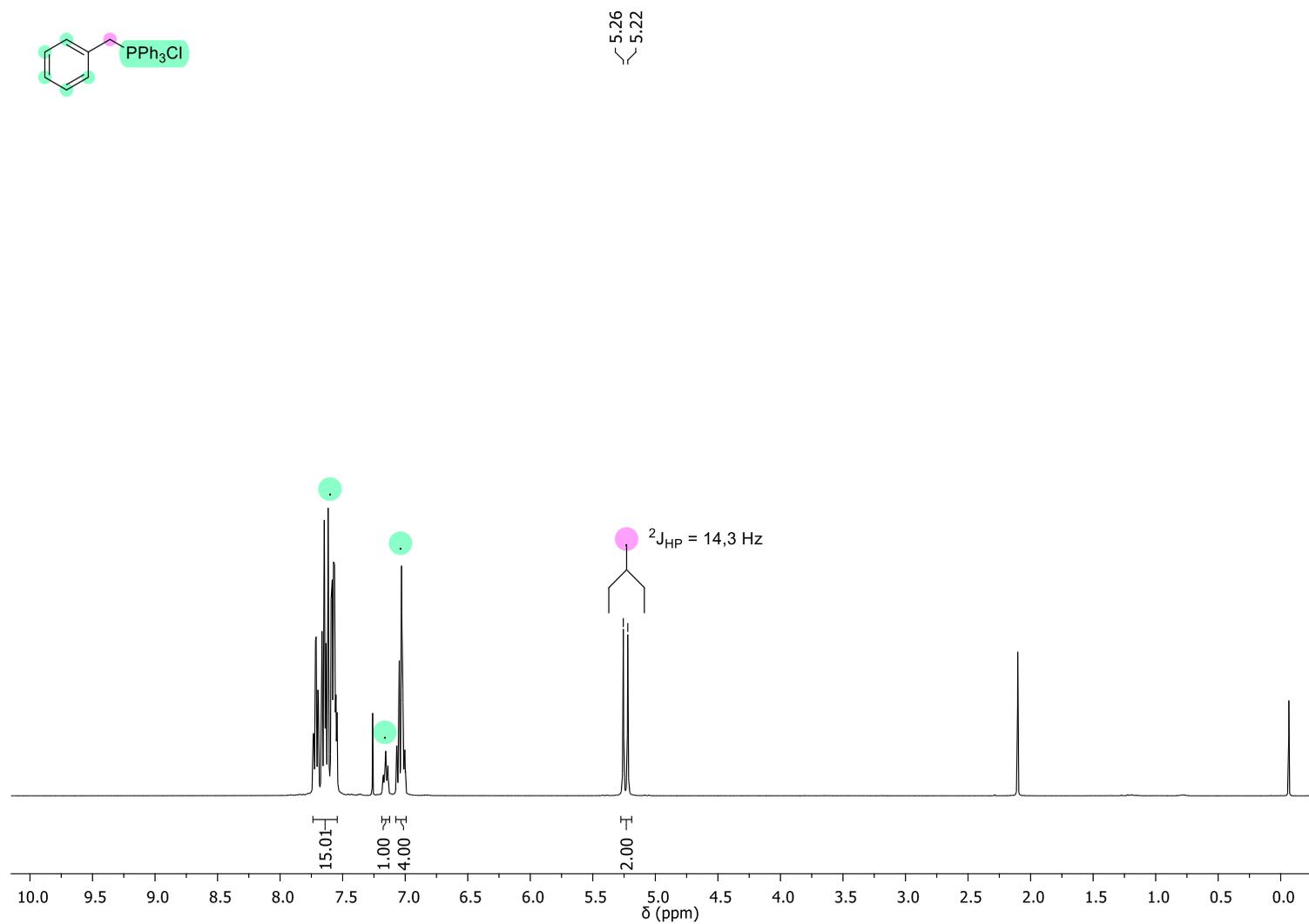
Espectro de ^1H - ^{13}C -HMBC (cnst13 = 8 Hz) do composto **28** em $\text{DMSO}-d_6$ a 400 MHz.

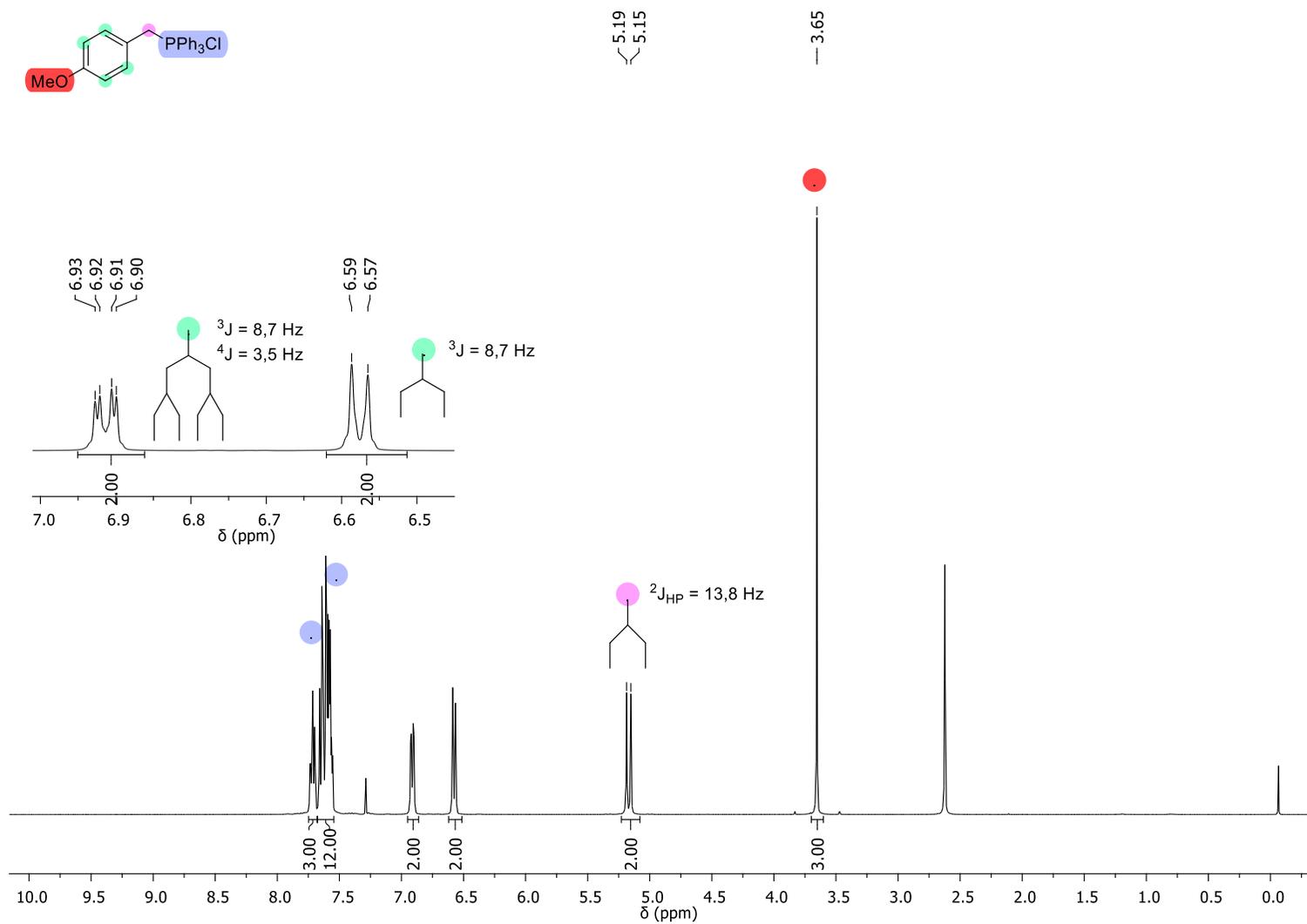


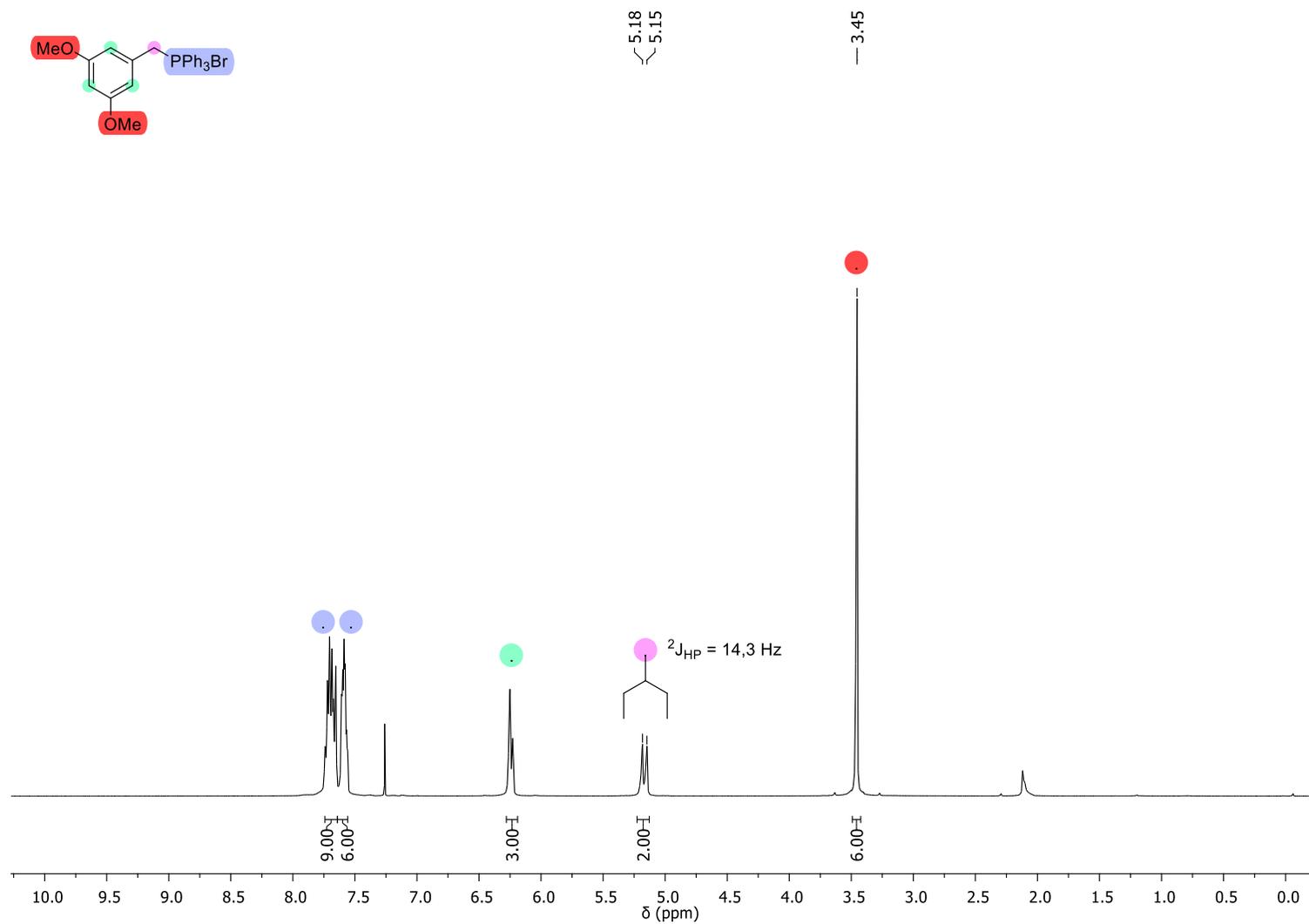
Expansão do espectro de ^1H - ^{13}C -HMBC (cnst13 = 8 Hz) do composto **28** em $\text{DMSO}-d_6$ a 400 MHz.

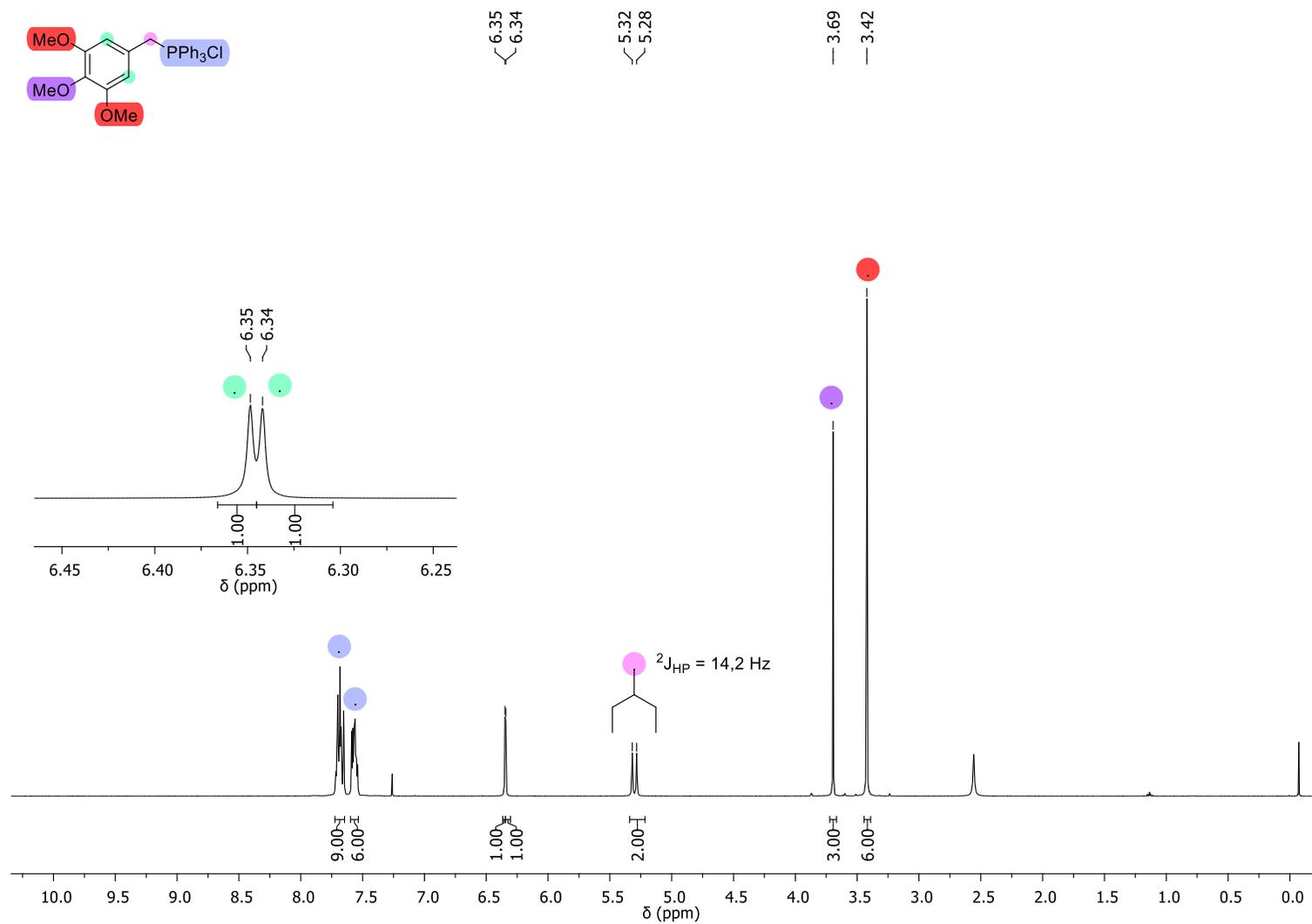


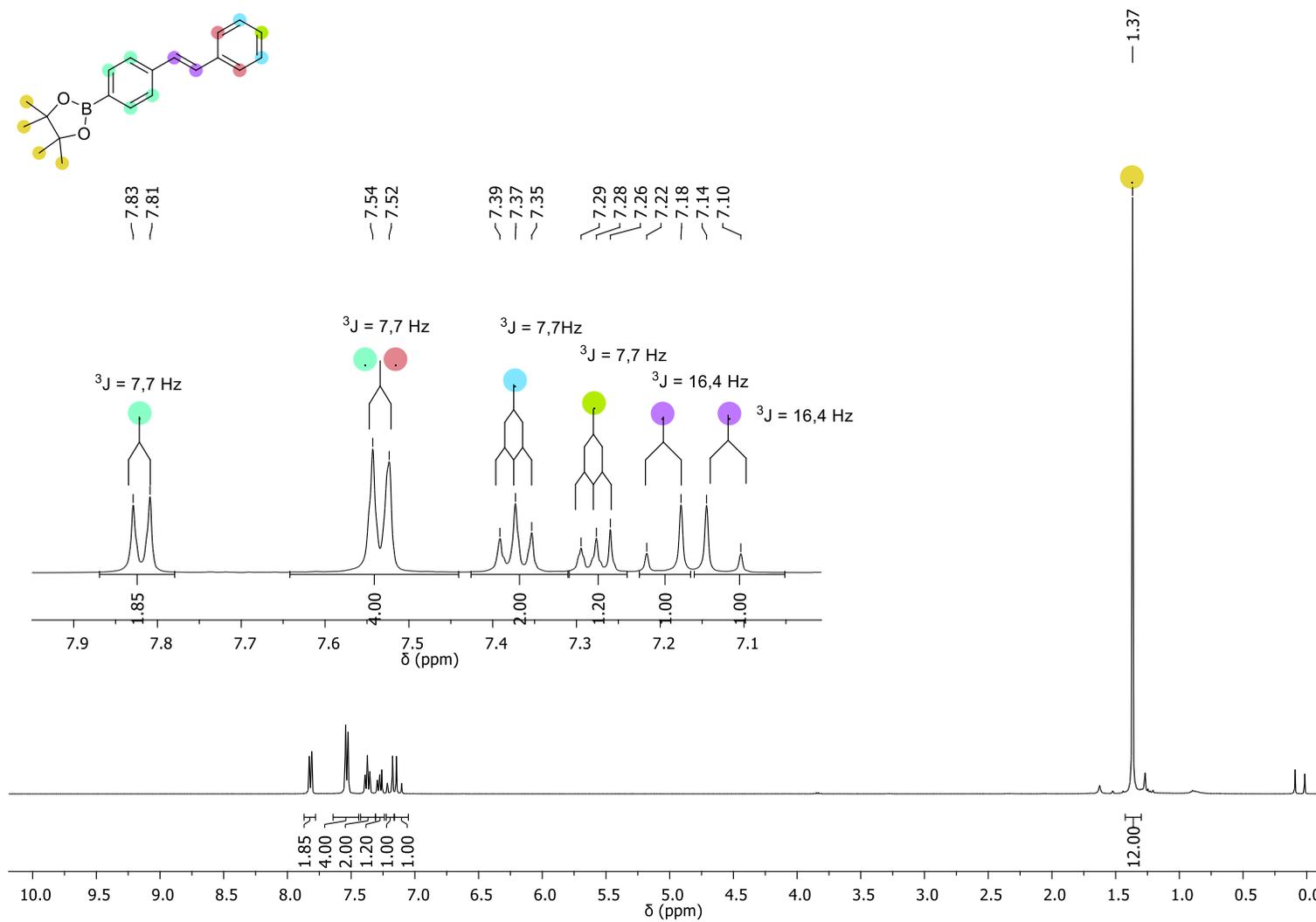
Expansão do espectro de ^1H - ^{13}C -HMBC (cnst13 = 8 Hz) do composto **28** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

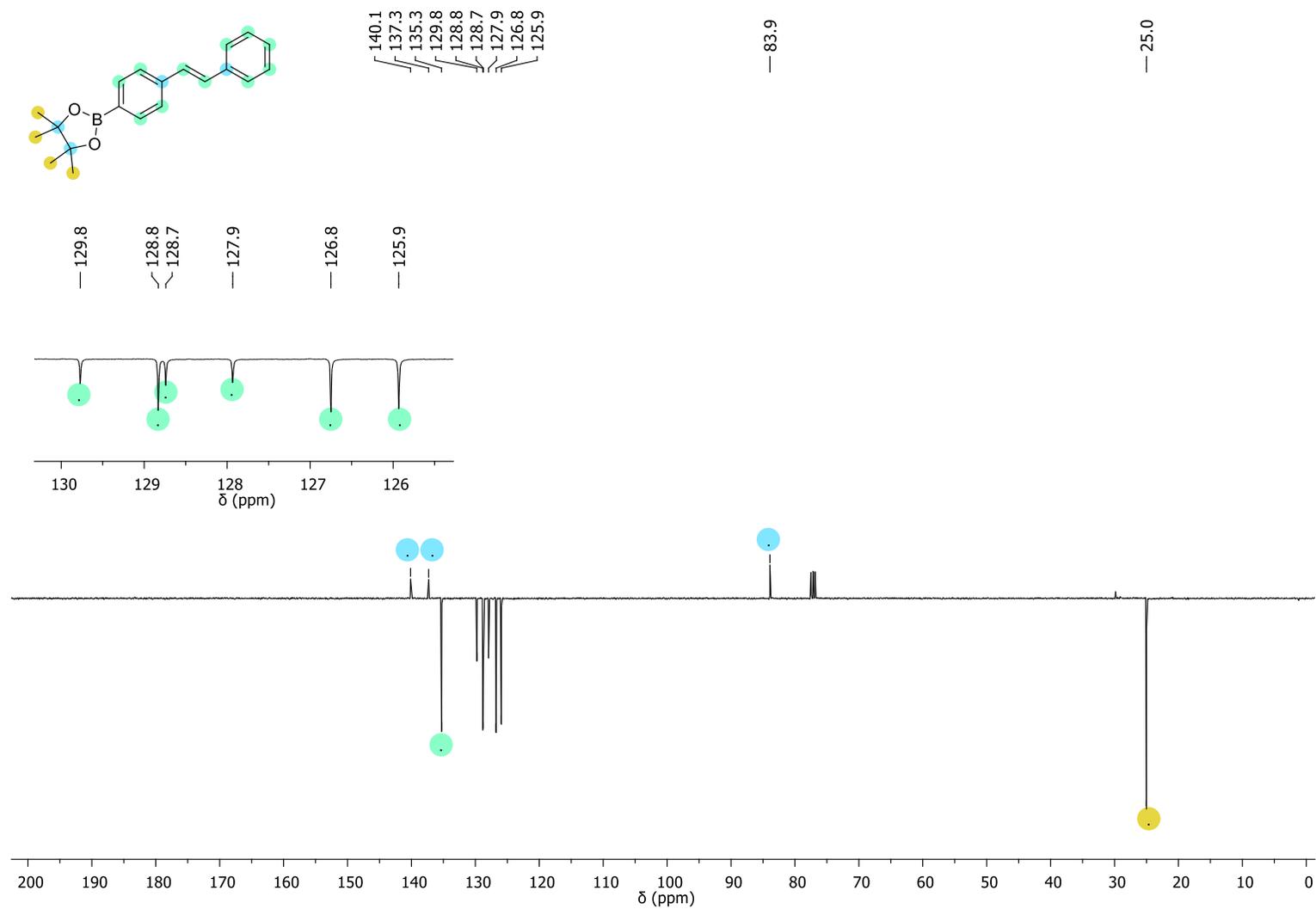
Espectro de RMN ^1H do composto **39a** em CDCl_3 a 400 MHz.

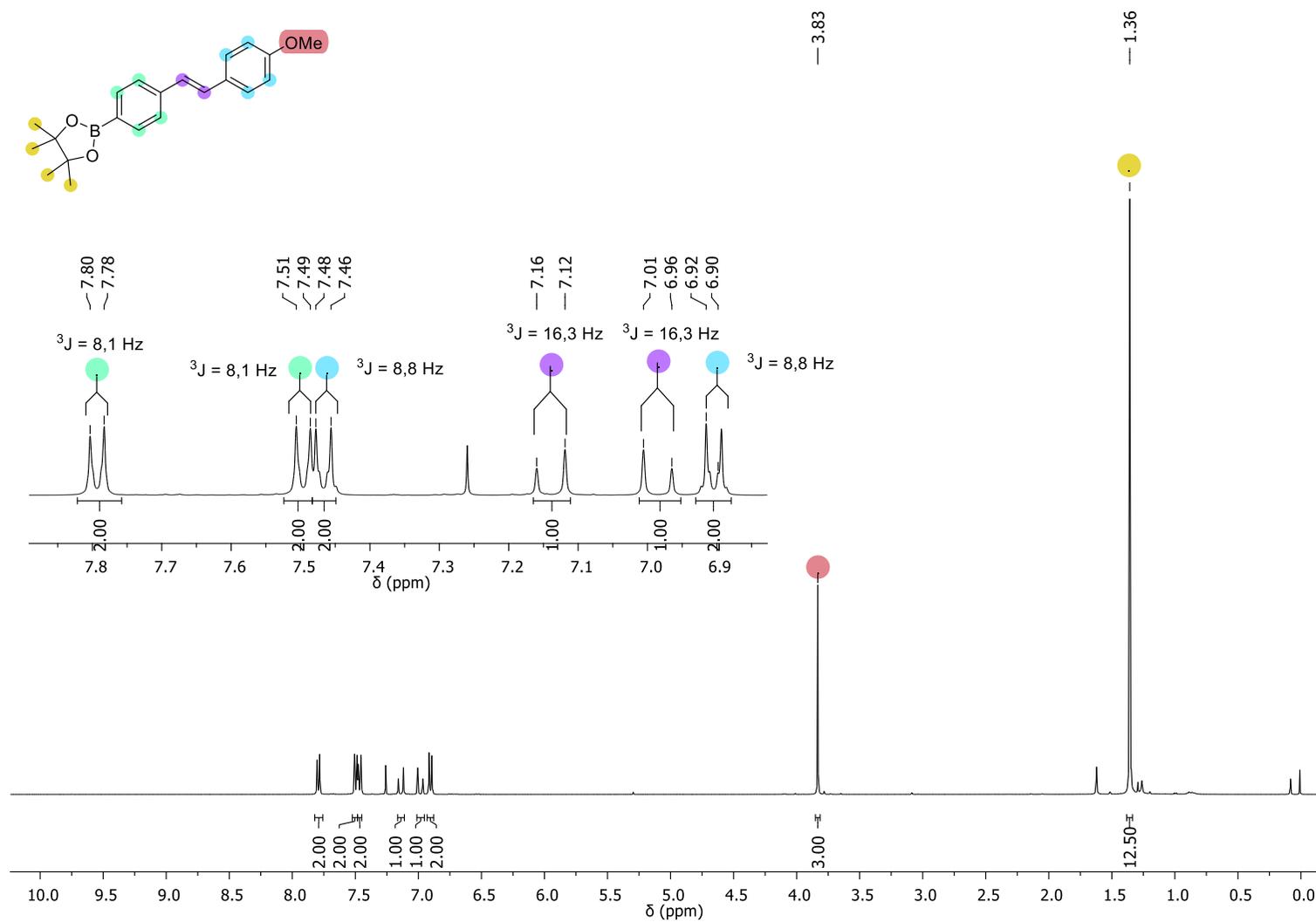
Espectro de RMN ^1H do composto **39d** em CDCl_3 a 400 MHz.

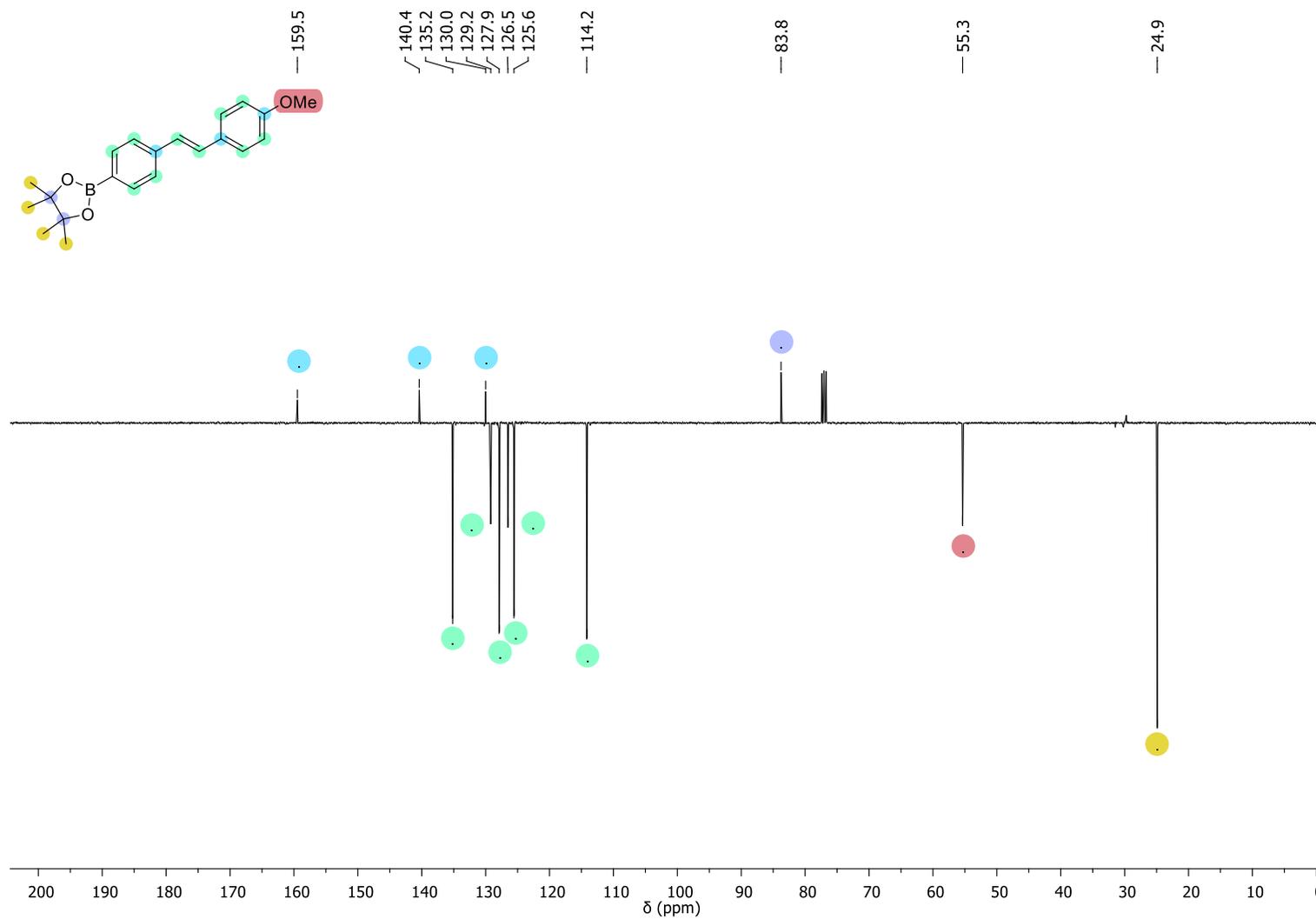
Espectro de RMN ^1H do composto **39b** em CDCl_3 a 400 MHz.

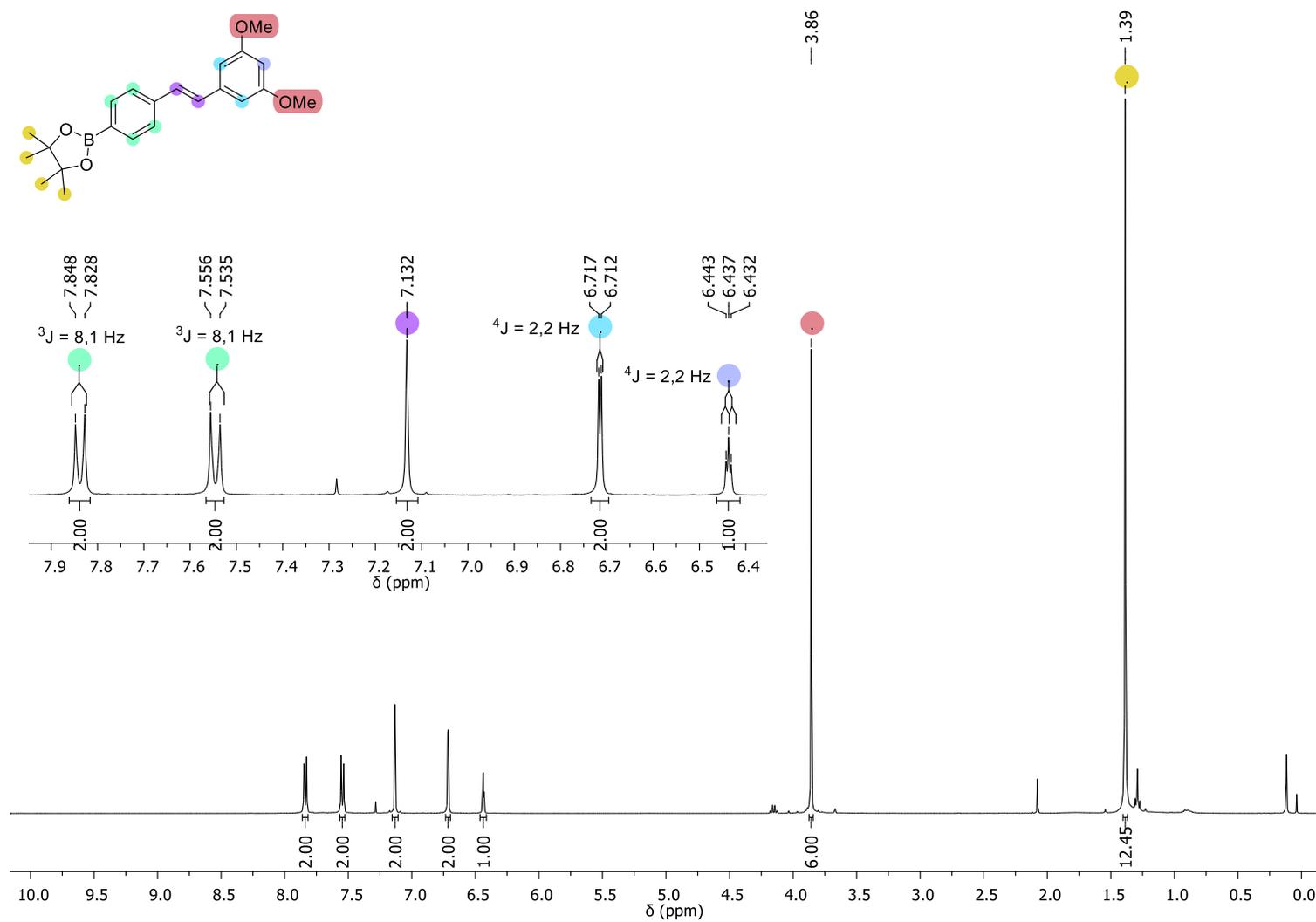
Espectro de RMN ^1H do composto **39c** em CDCl_3 a 400 MHz.

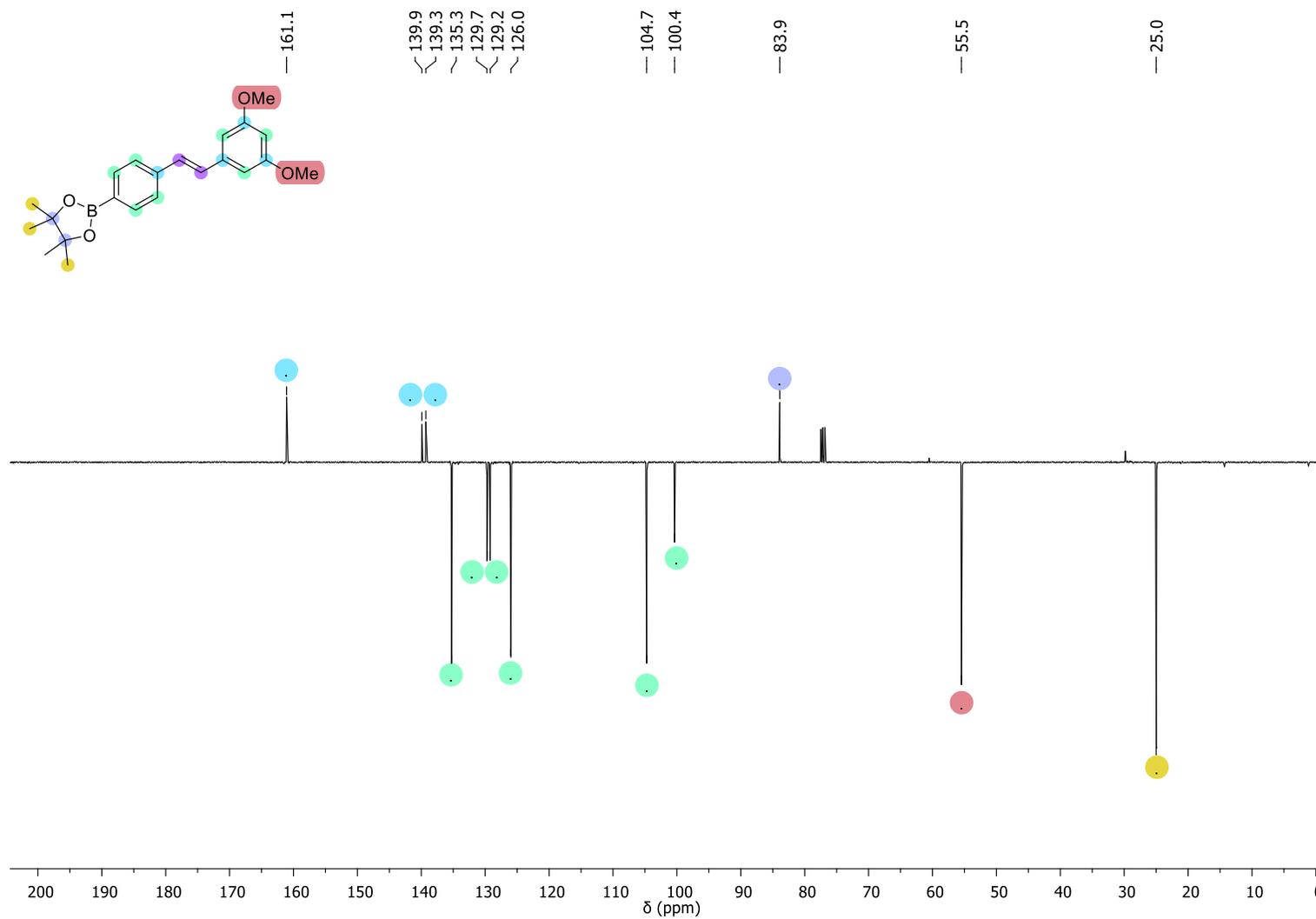
Espectro de RMN ^1H do composto **42a** em CDCl_3 a 400 MHz.

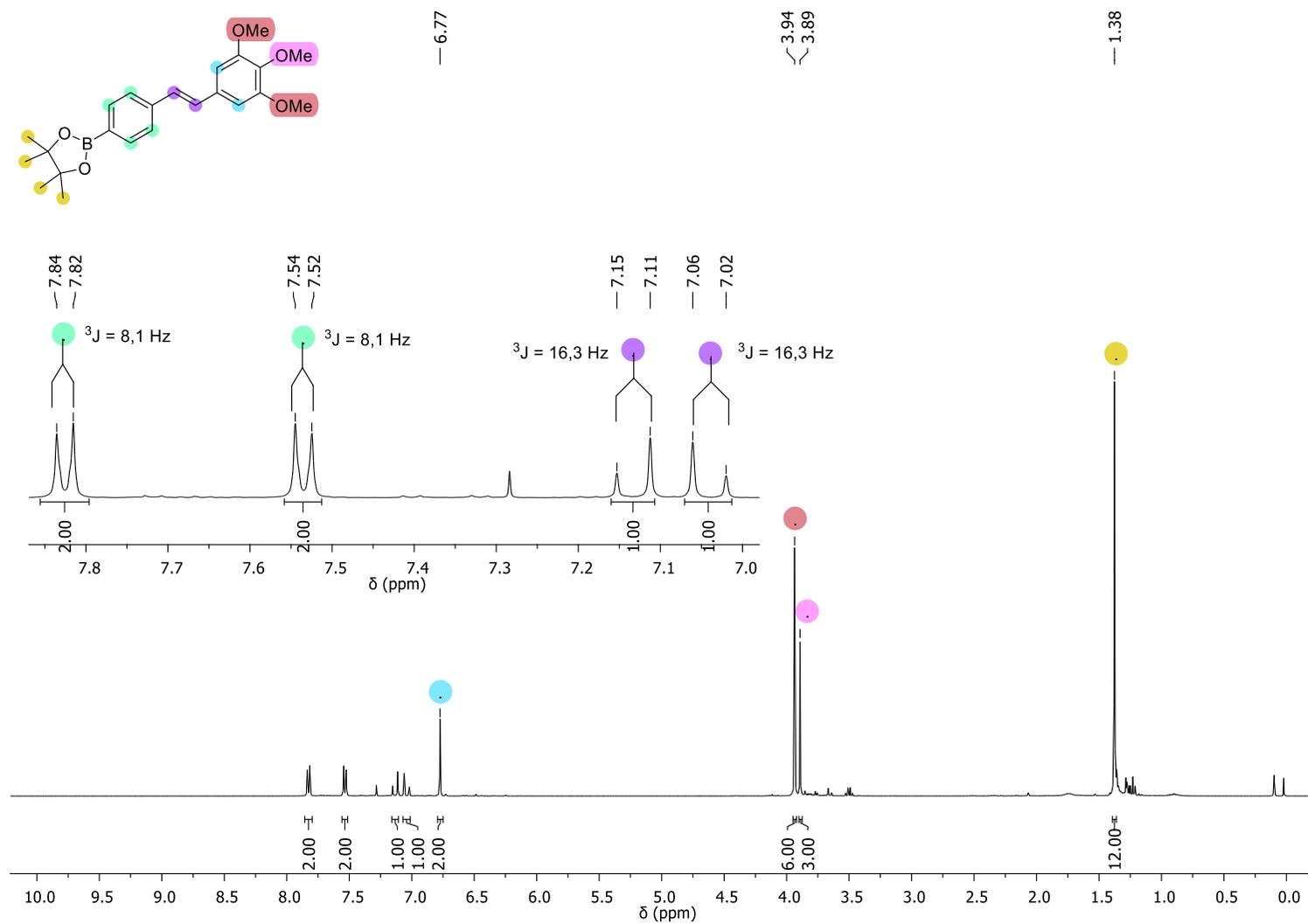
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **42a** em CDCl_3 a 100 MHz.

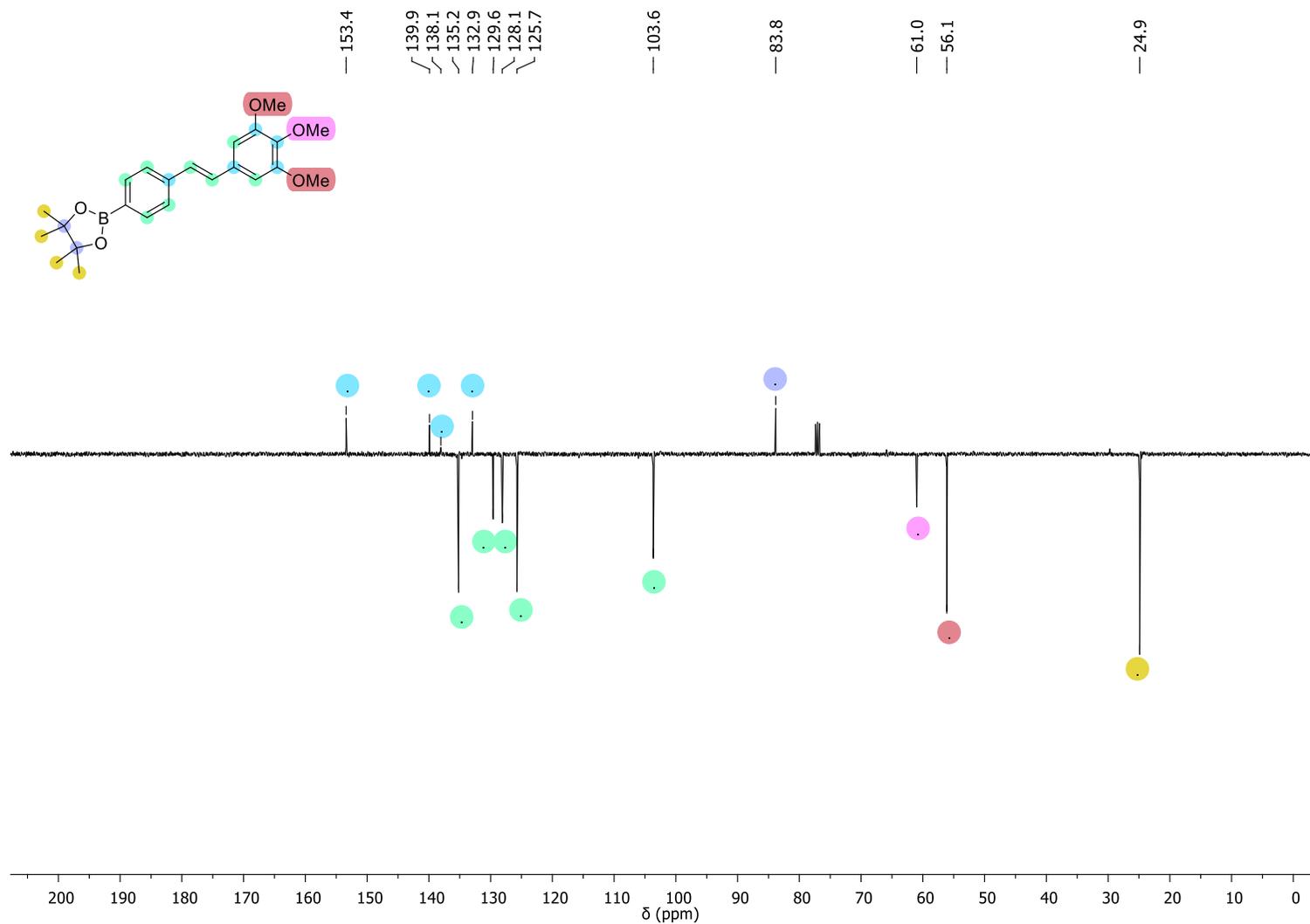
Espectro de RMN ^1H do composto **42b** em CDCl_3 a 400 MHz.

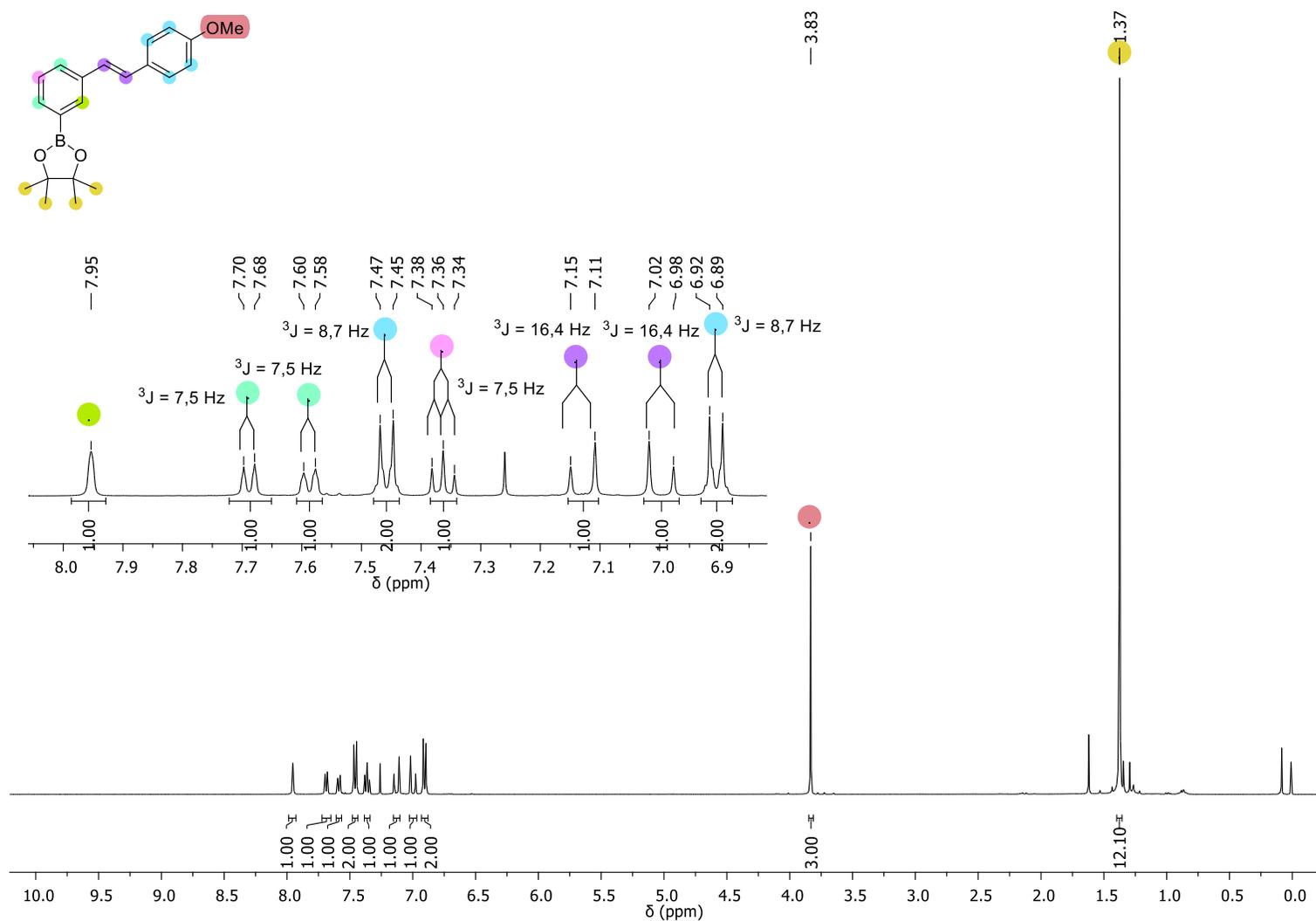
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **42b** em CDCl_3 a 100 MHz.

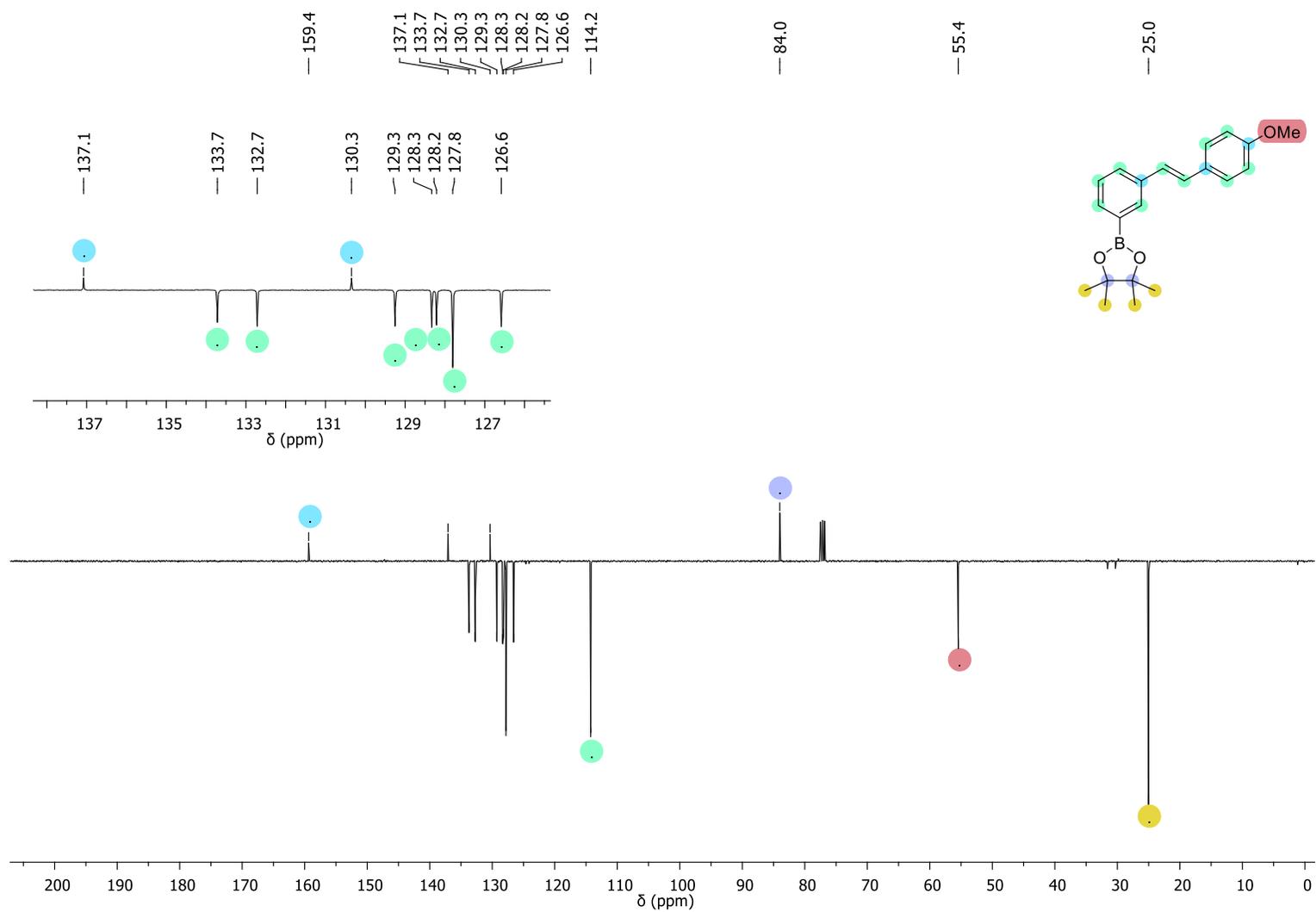
Espectro de RMN ^1H do composto **42c** em CDCl_3 a 400 MHz.

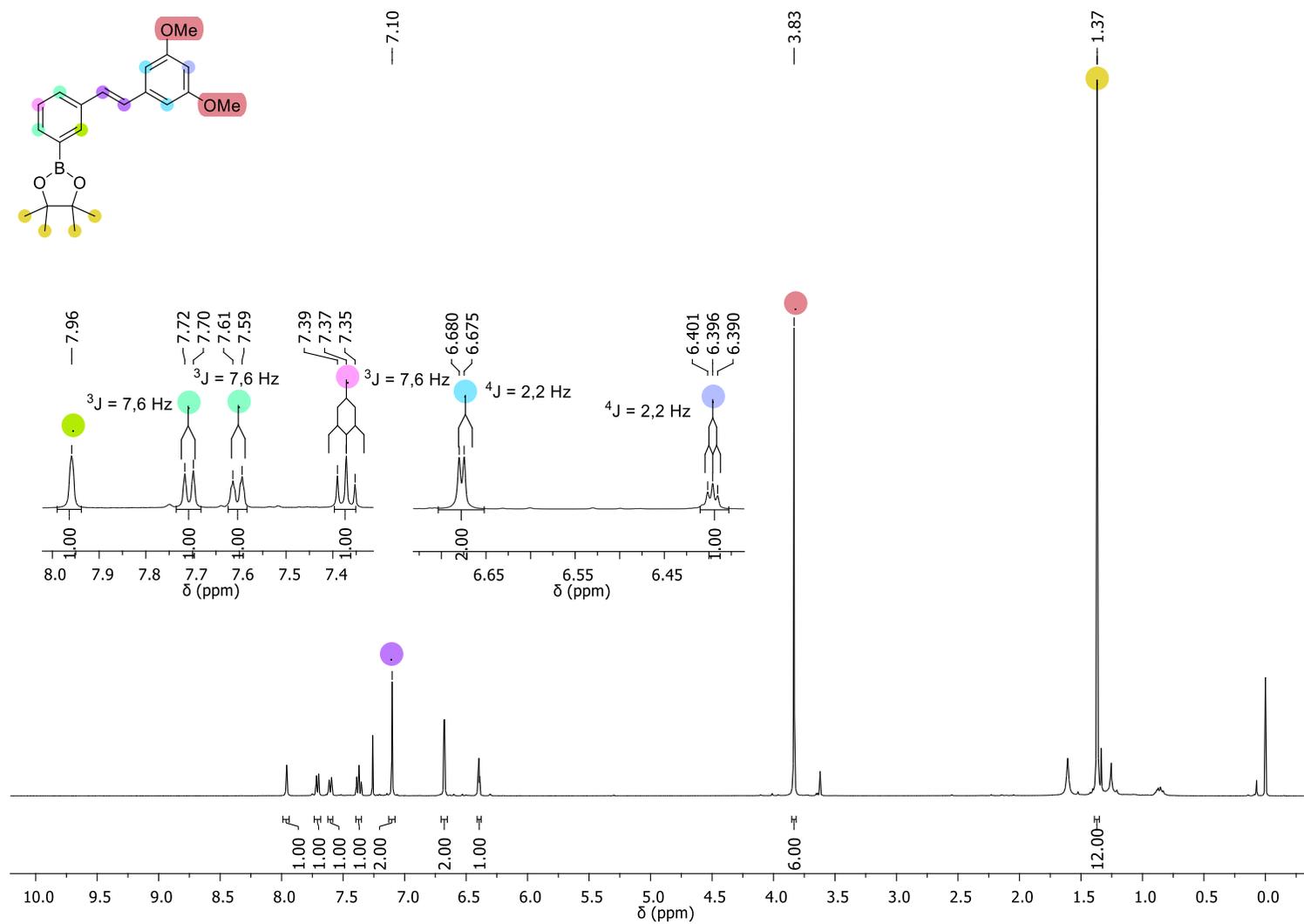
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **42c** em CDCl_3 a 100 MHz.

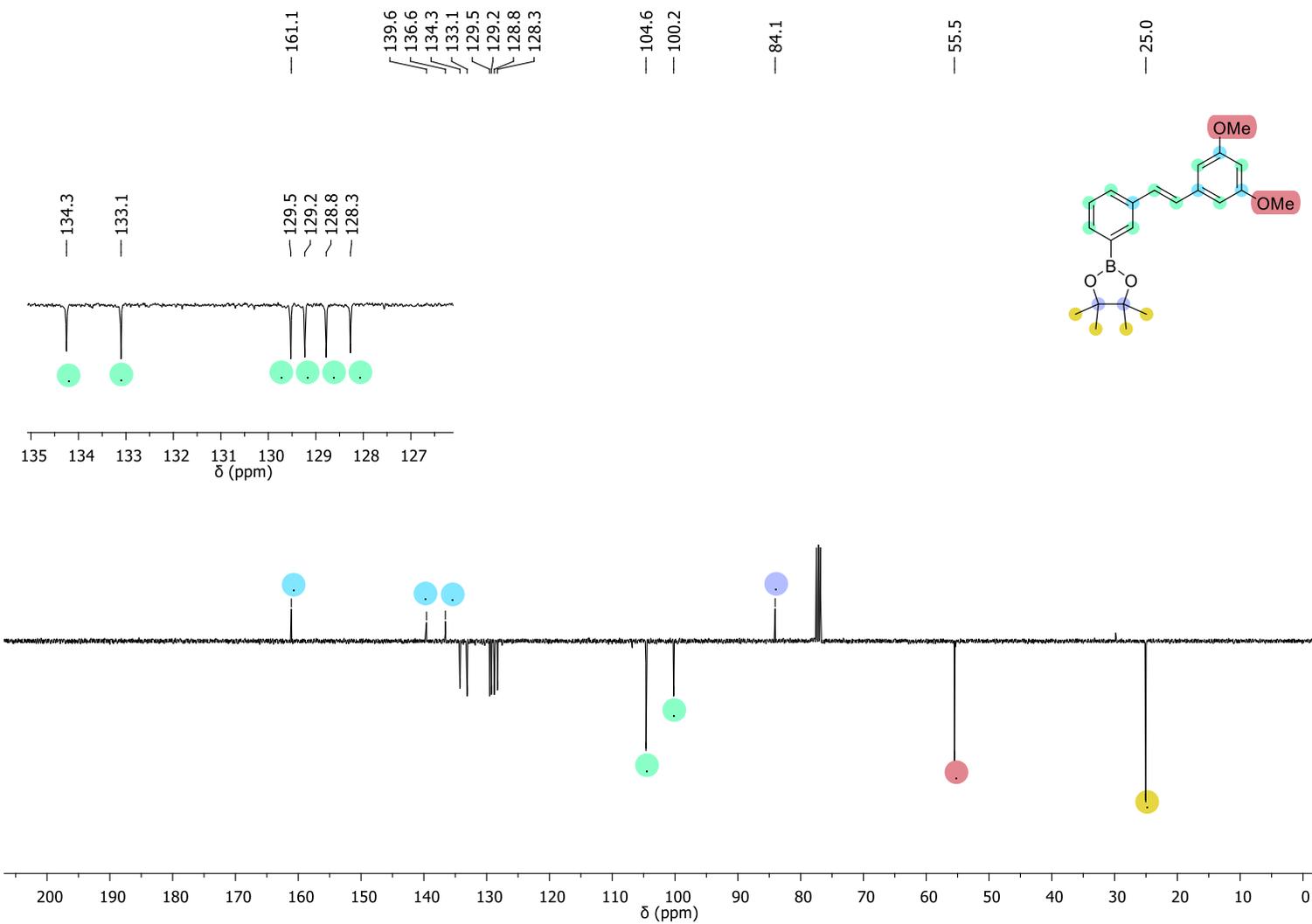
Espectro de RMN ^1H do composto **42d** em CDCl_3 a 400 MHz.

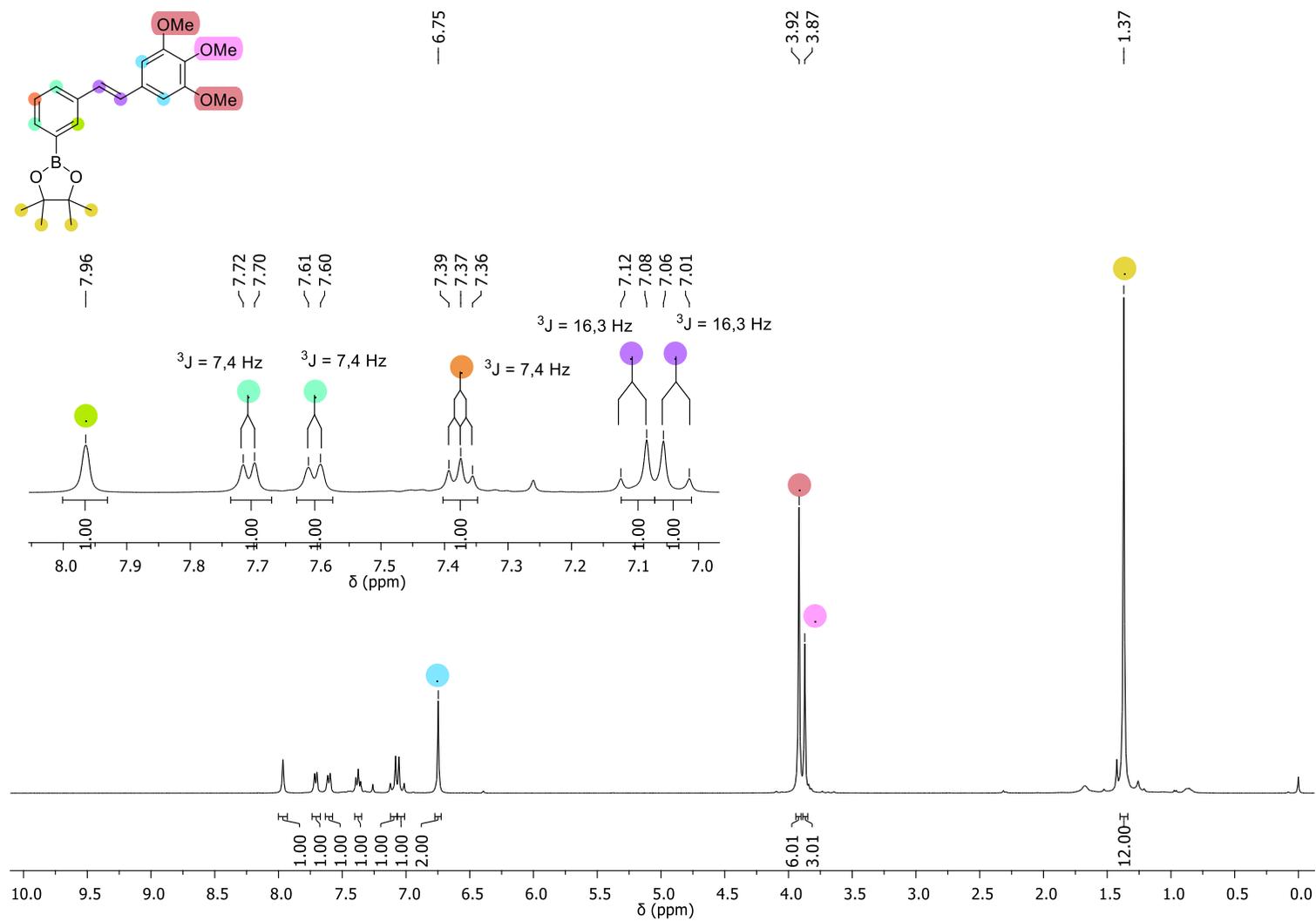
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **42d** em CDCl_3 a 100 MHz.

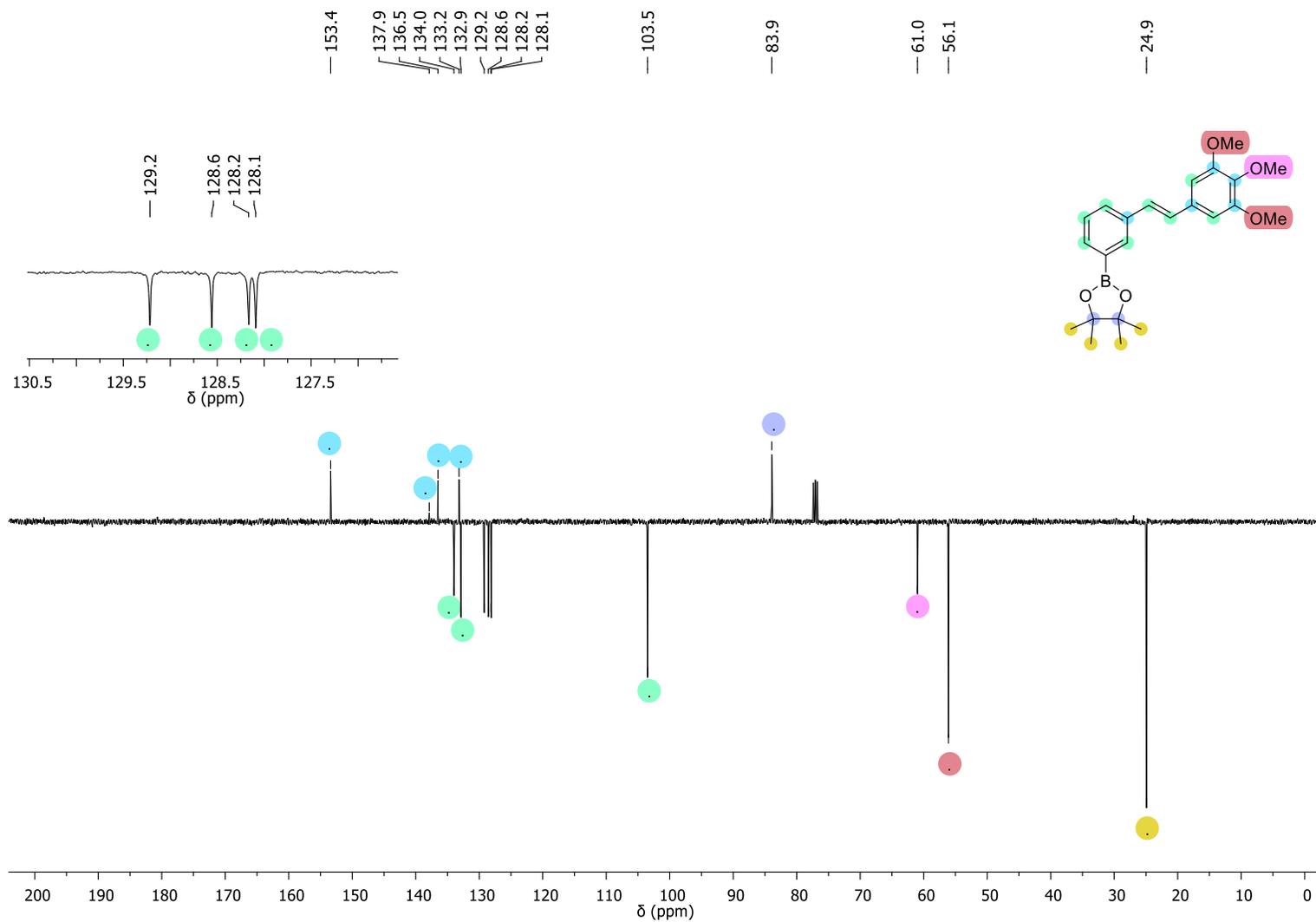
Espectro de RMN ^1H do composto **42e** em CDCl_3 a 400 MHz.

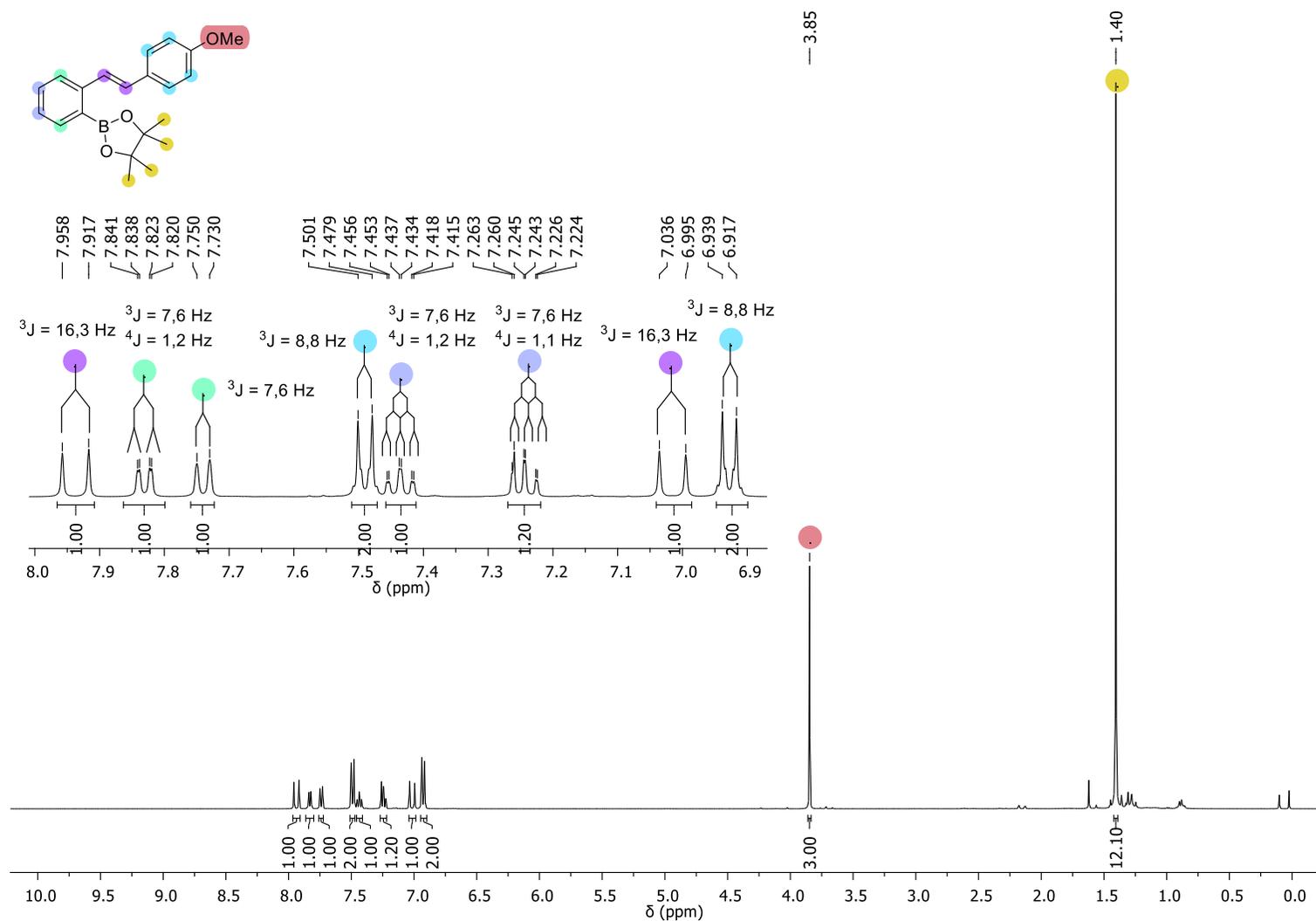
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **42e** em CDCl_3 a 100 MHz.

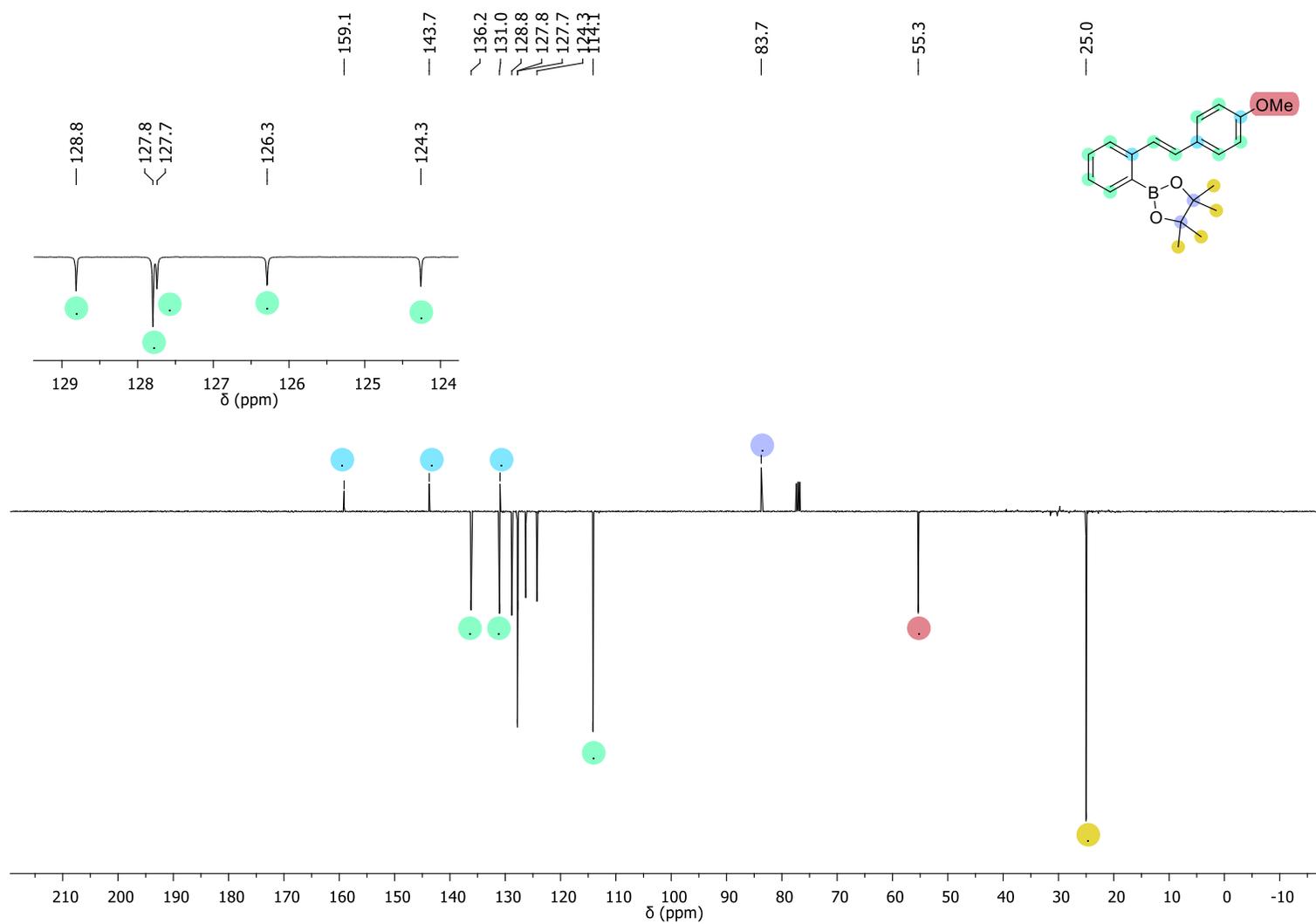
Espectro de RMN ^1H do composto **42f** em CDCl_3 a 400 MHz.

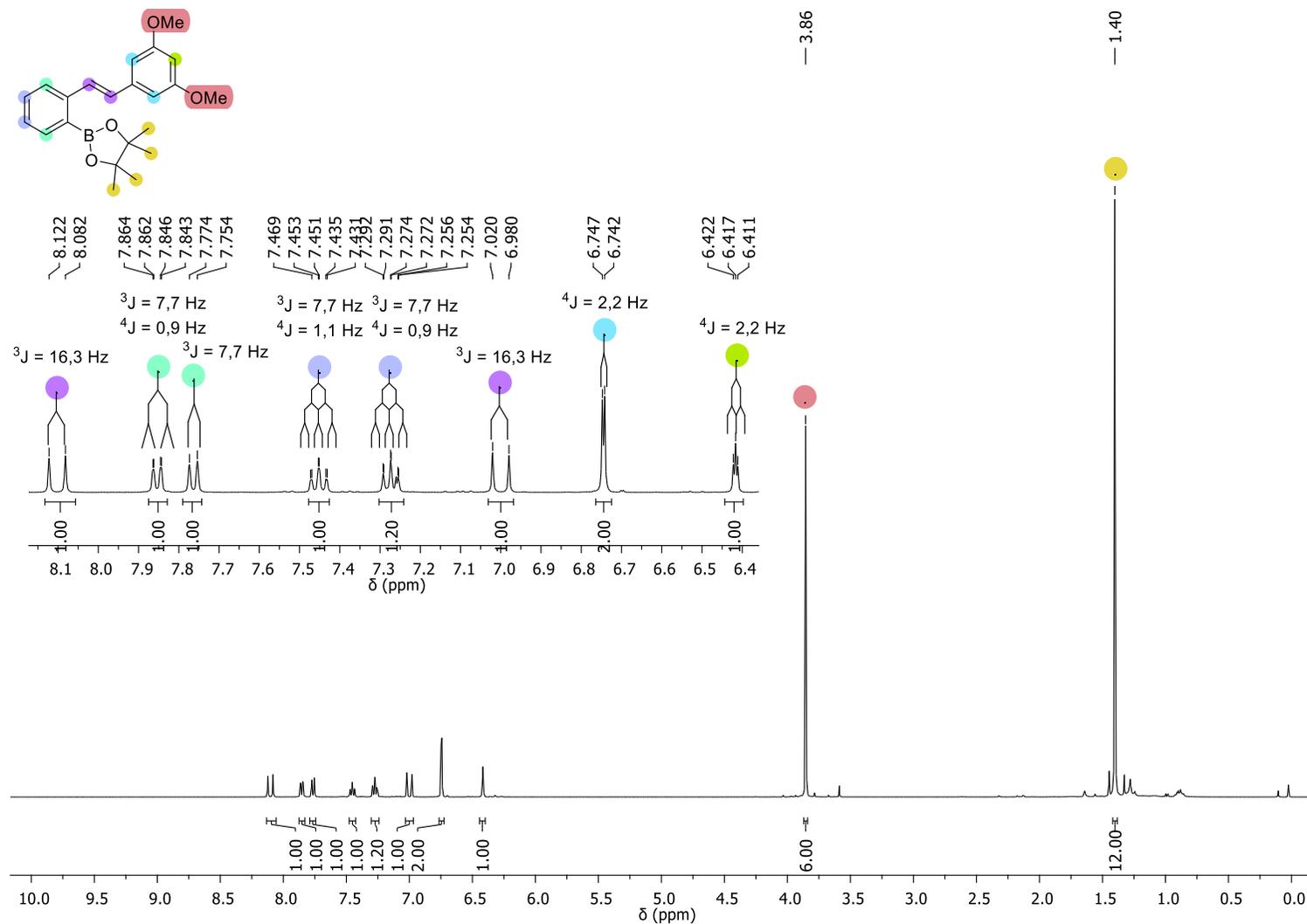
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **42f** em CDCl_3 a 100 MHz.

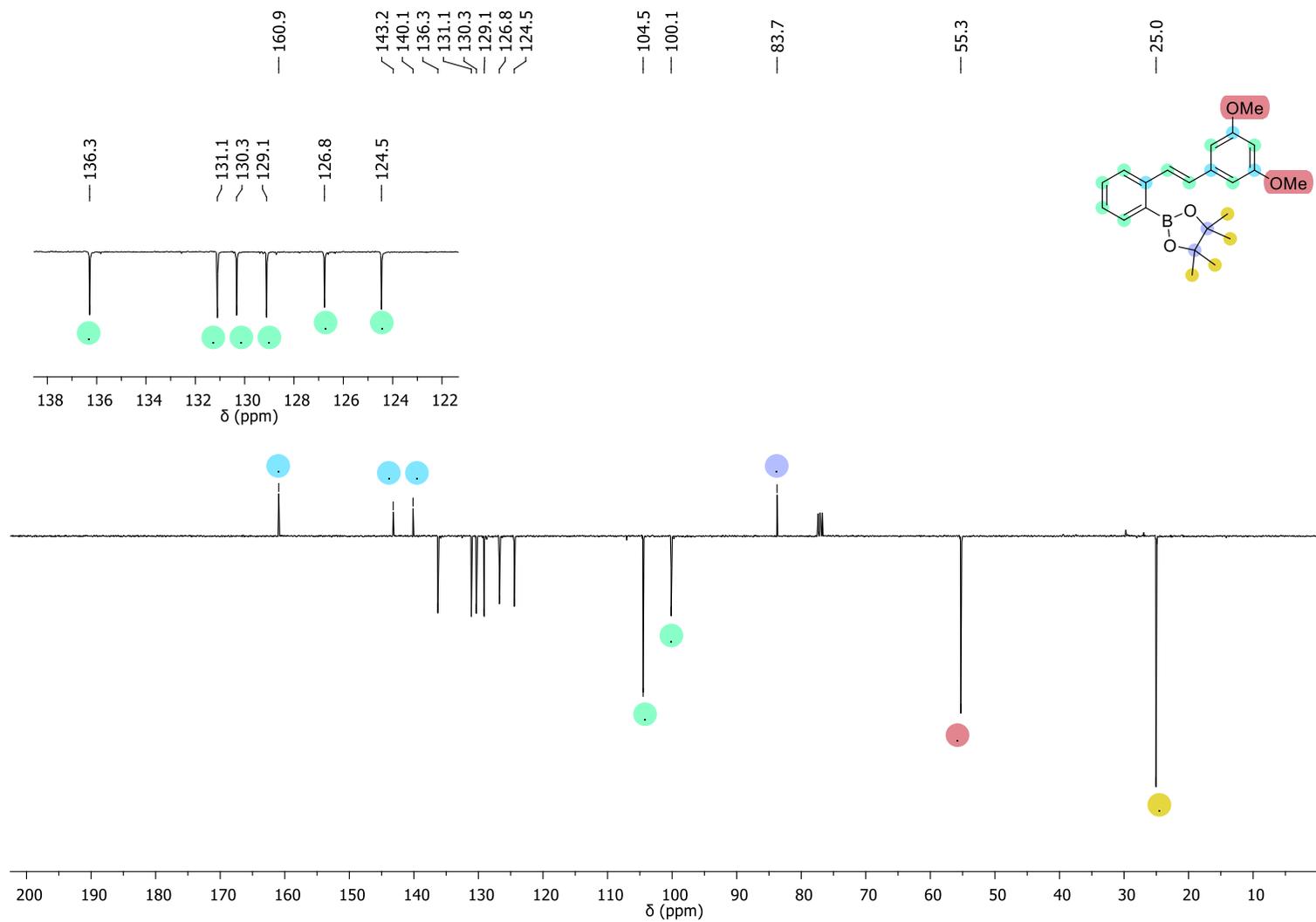
Espectro de RMN ^1H do composto **42g** em CDCl_3 a 400 MHz.

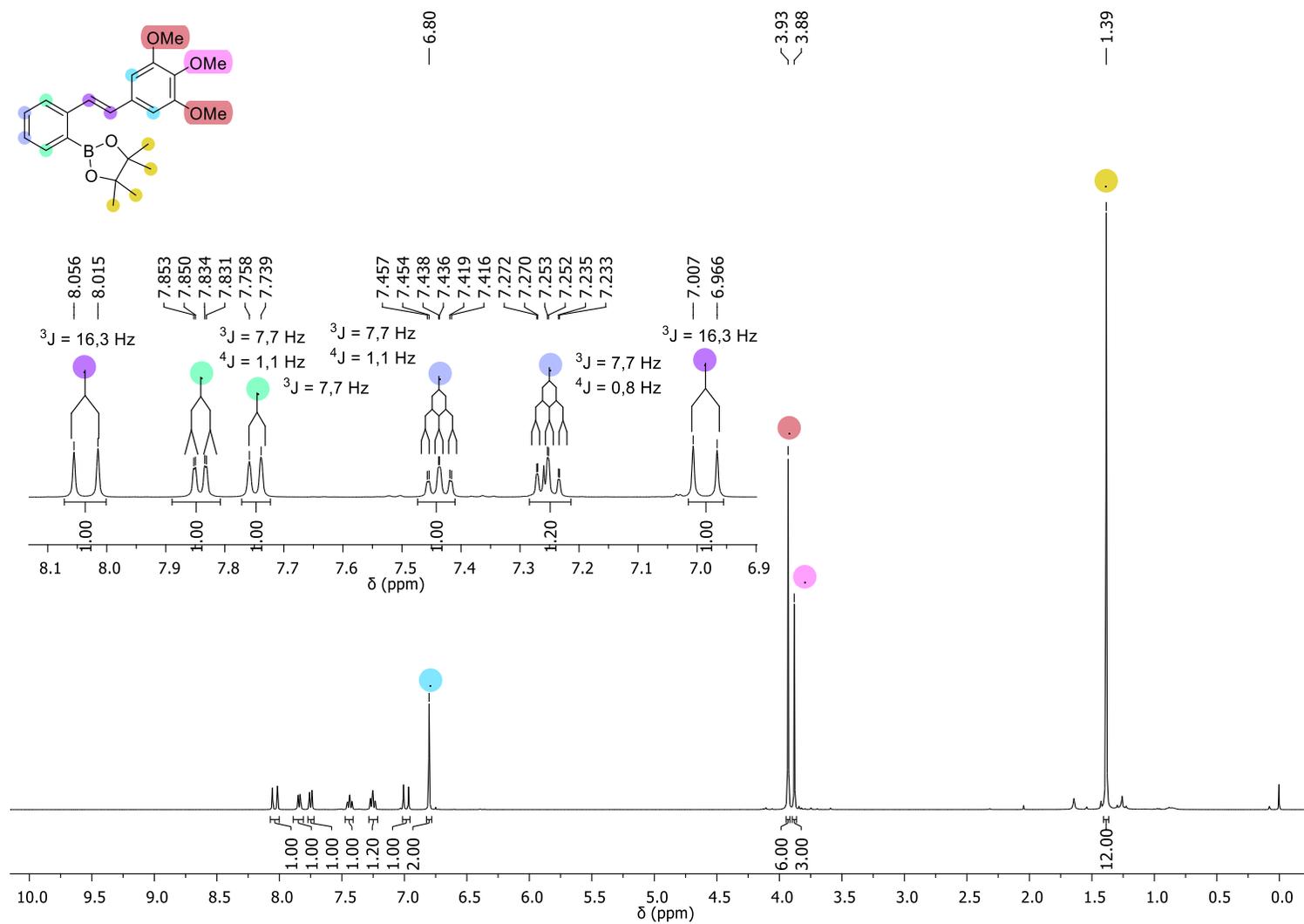
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **42g** em CDCl_3 a 100 MHz.

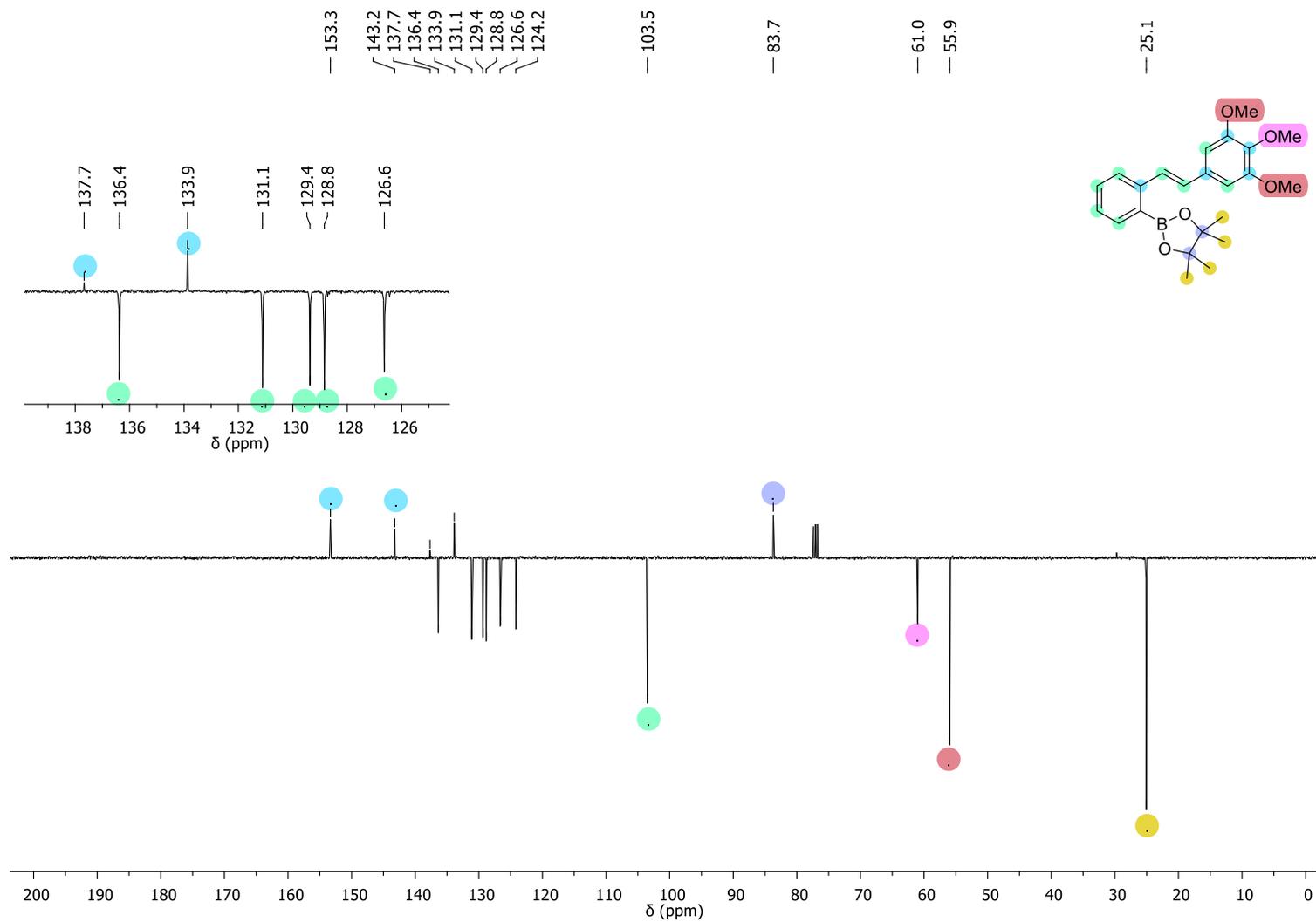
Espectro de RMN ^1H do composto **42h** em CDCl_3 a 400 MHz.

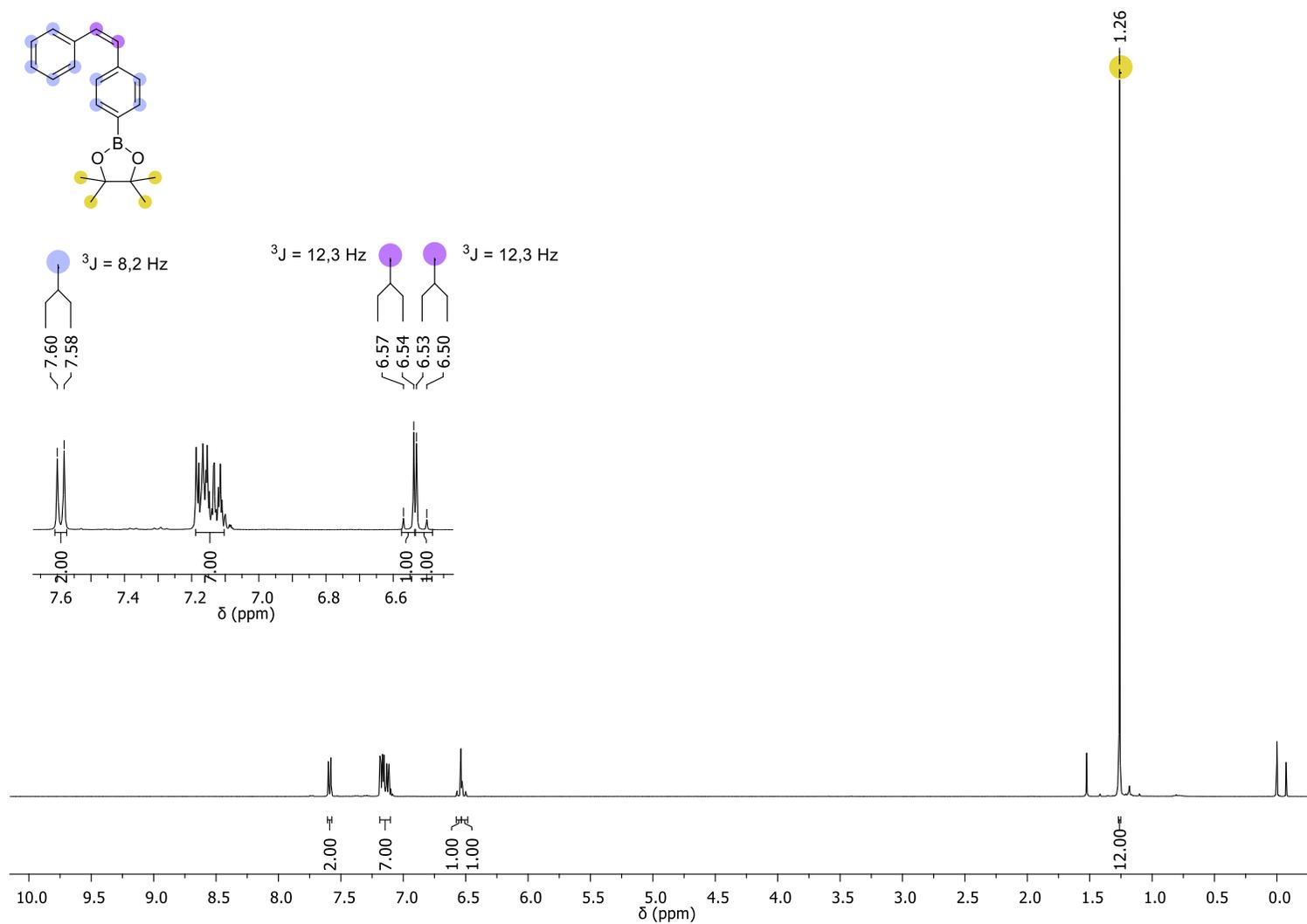
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **42h** em CDCl_3 a 100 MHz.

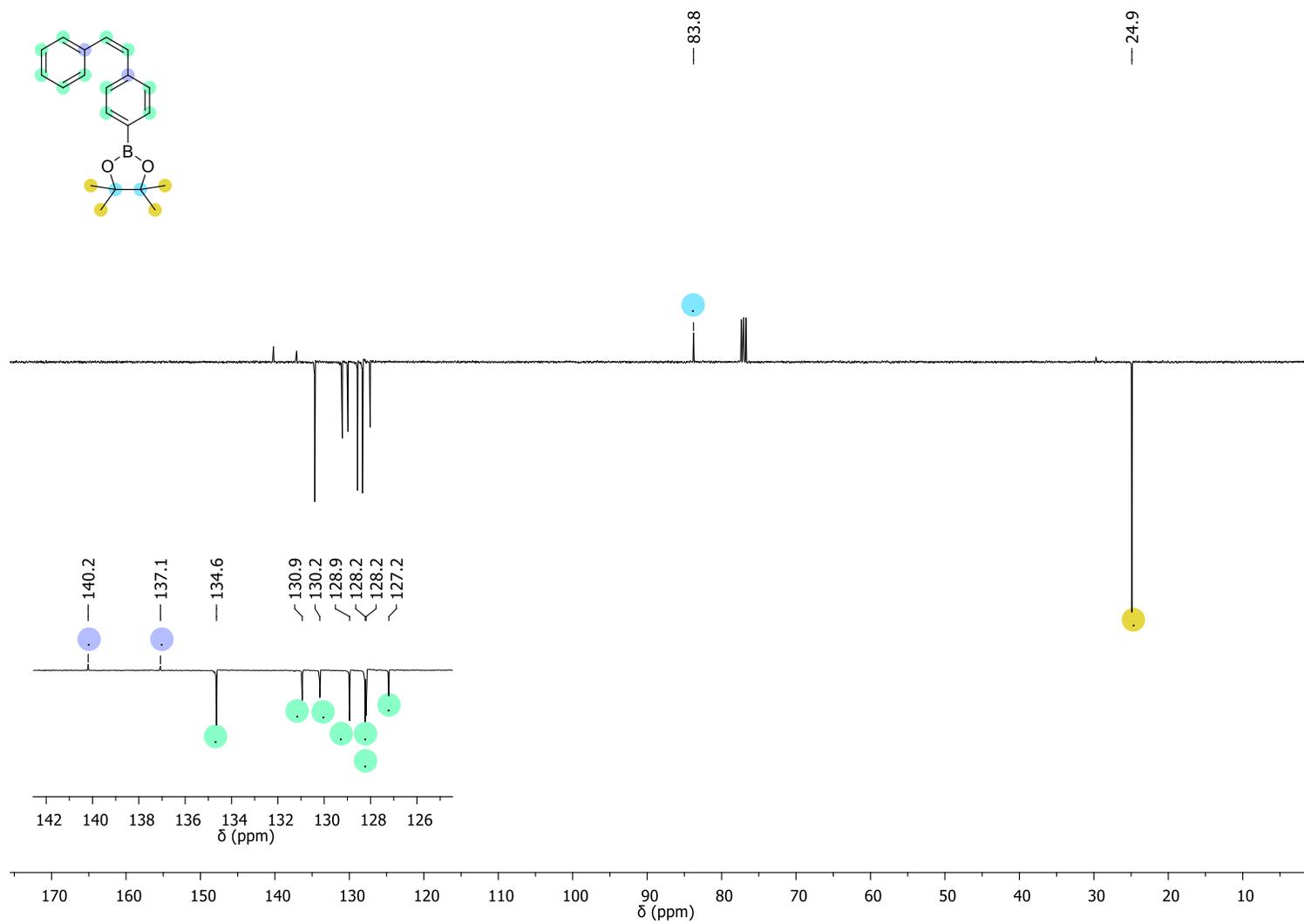
Espectro de RMN ^1H do composto 42i em CDCl_3 a 400 MHz.

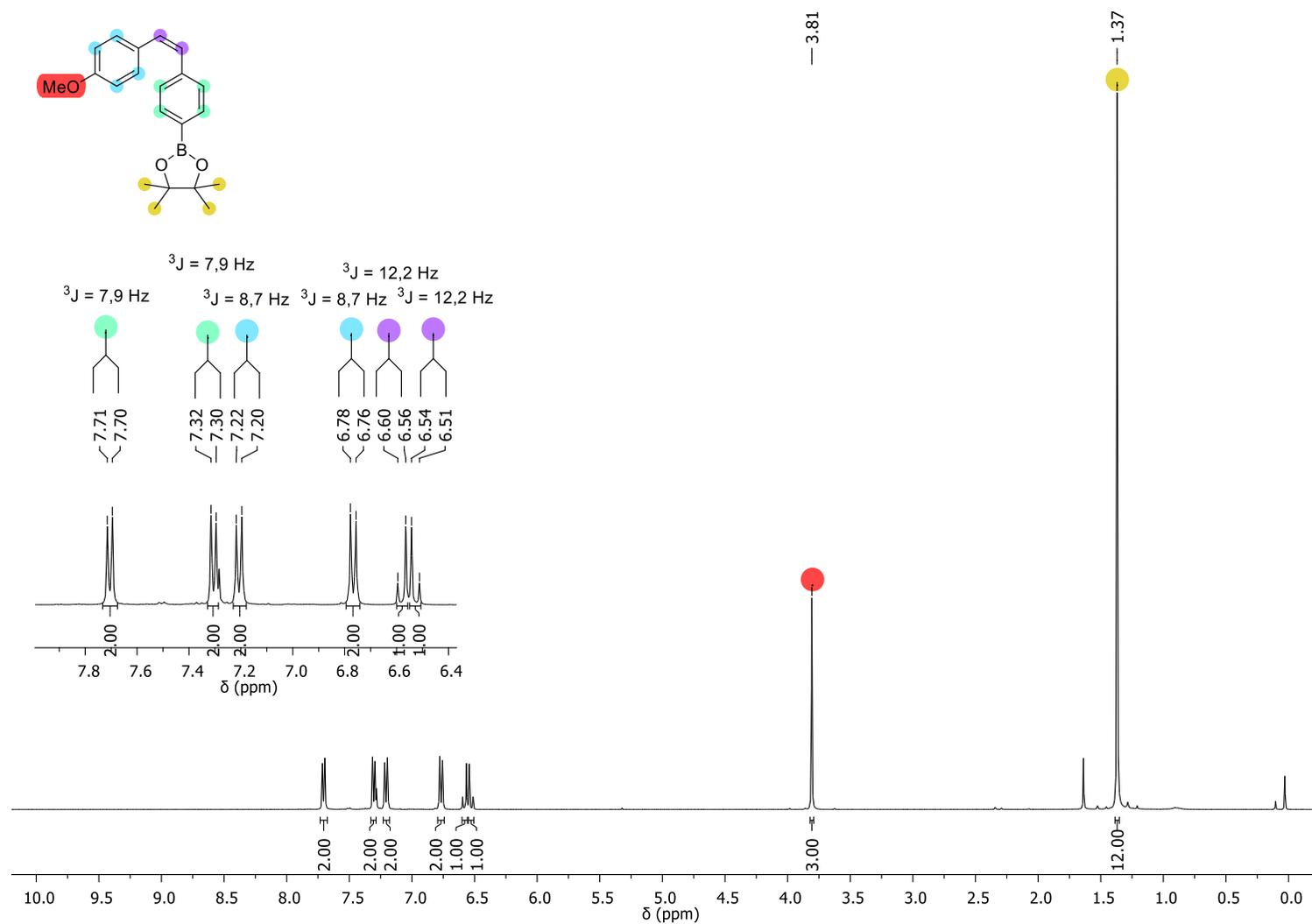
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **42i** em CDCl_3 a 100 MHz.

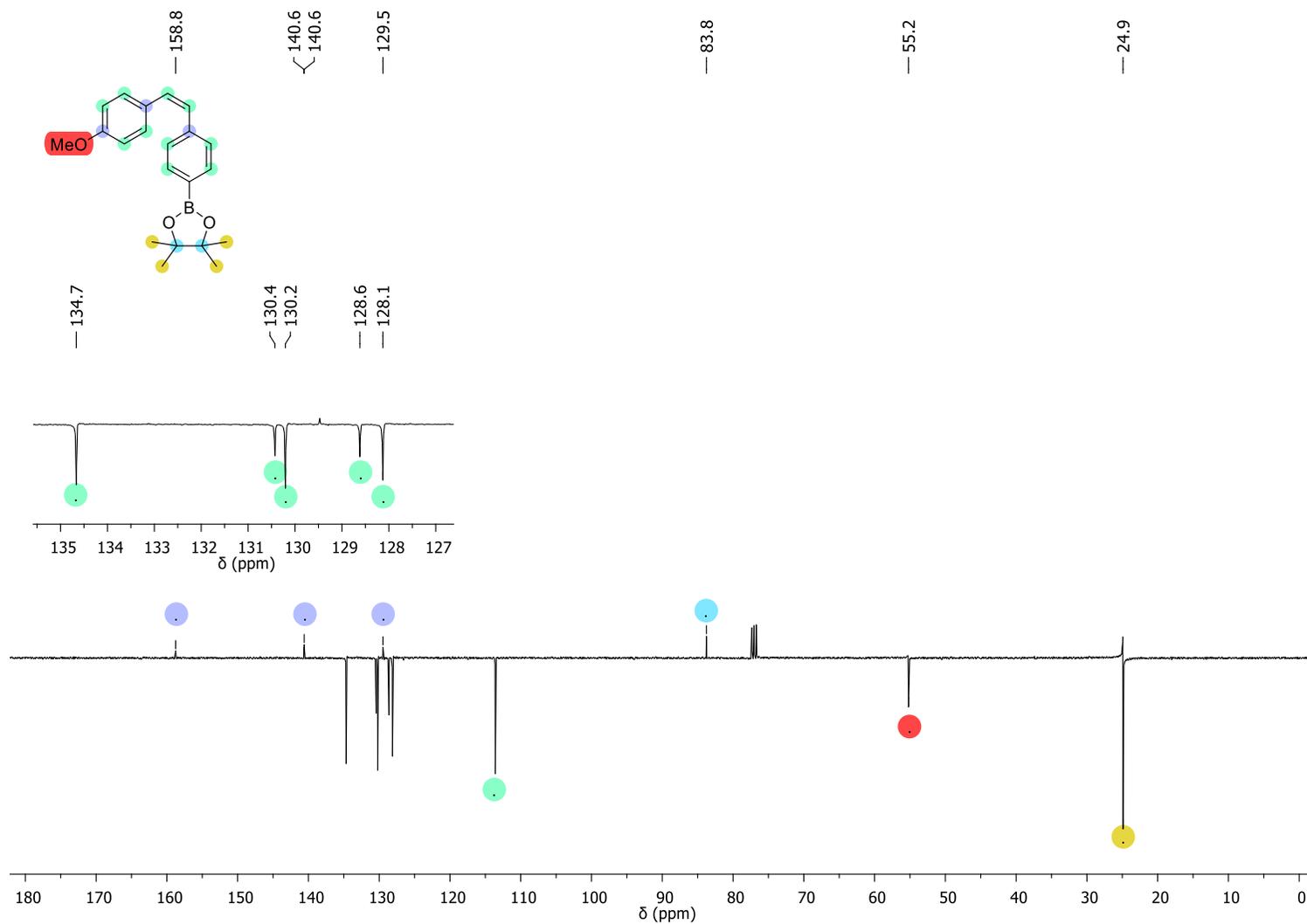
Espectro de RMN ^1H do composto **42j** em CDCl_3 a 400 MHz.

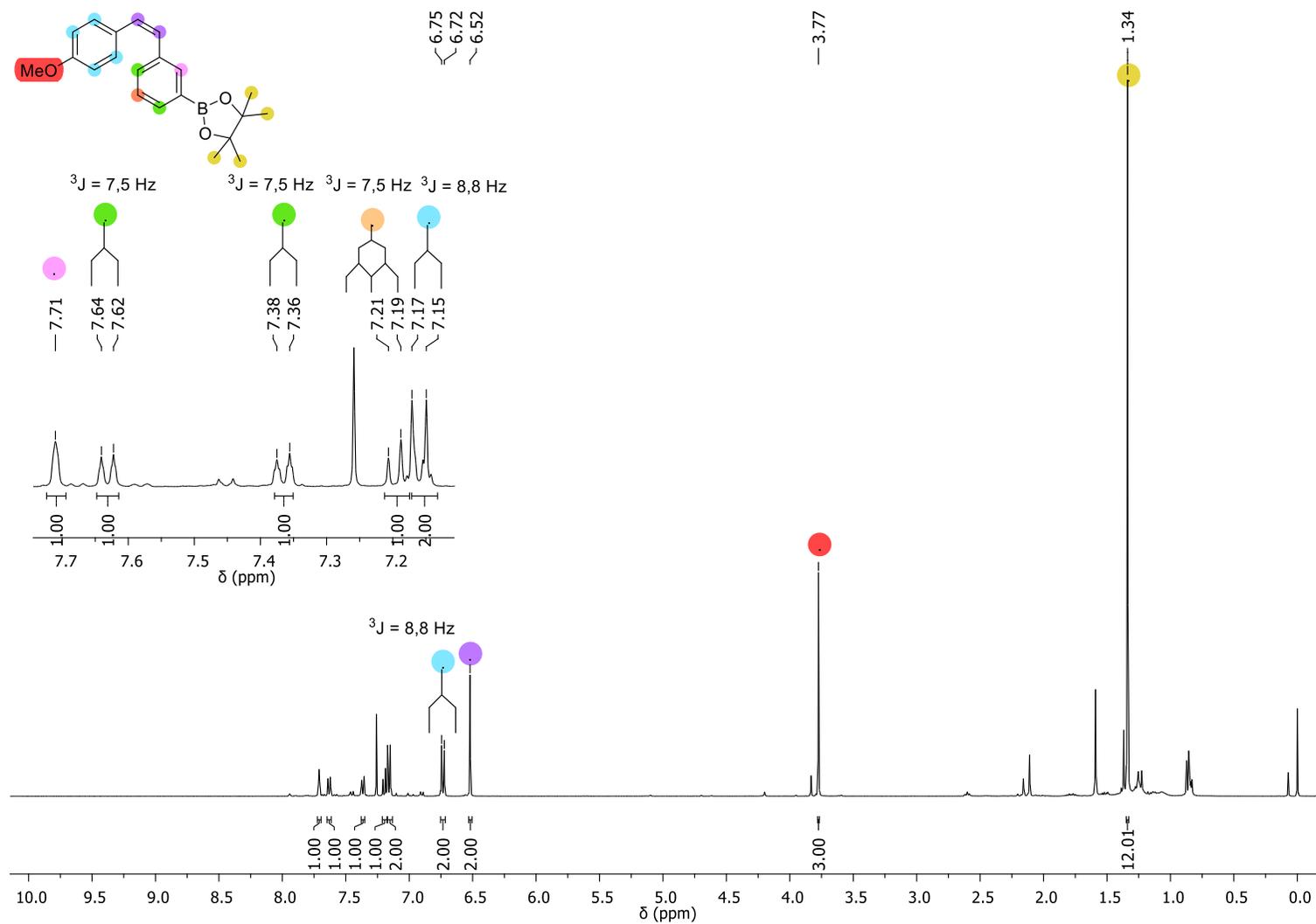
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **42j** em CDCl_3 a 100 MHz.

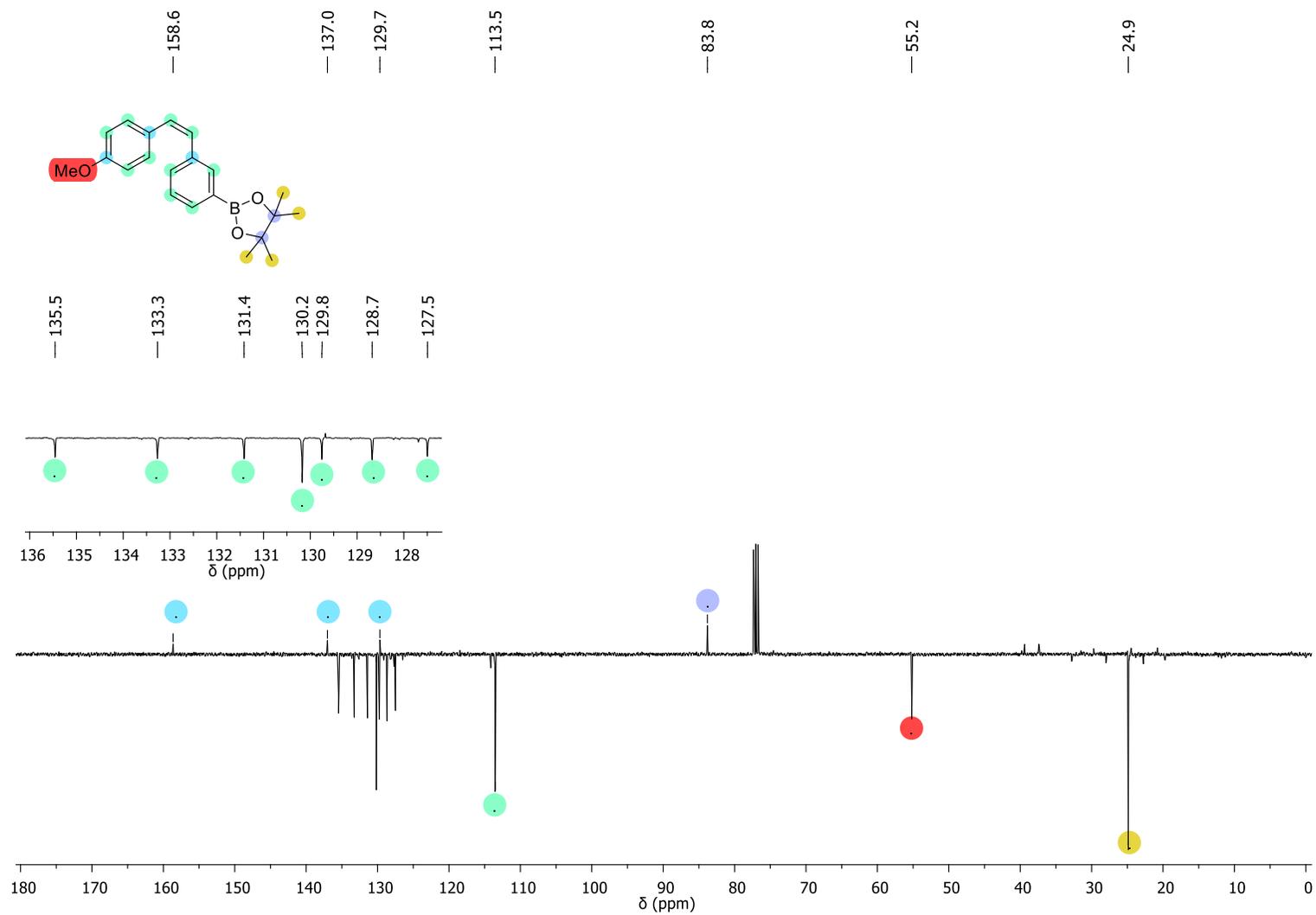
Espectro de RMN ^1H do composto **33k** em CDCl_3 a 400 MHz.

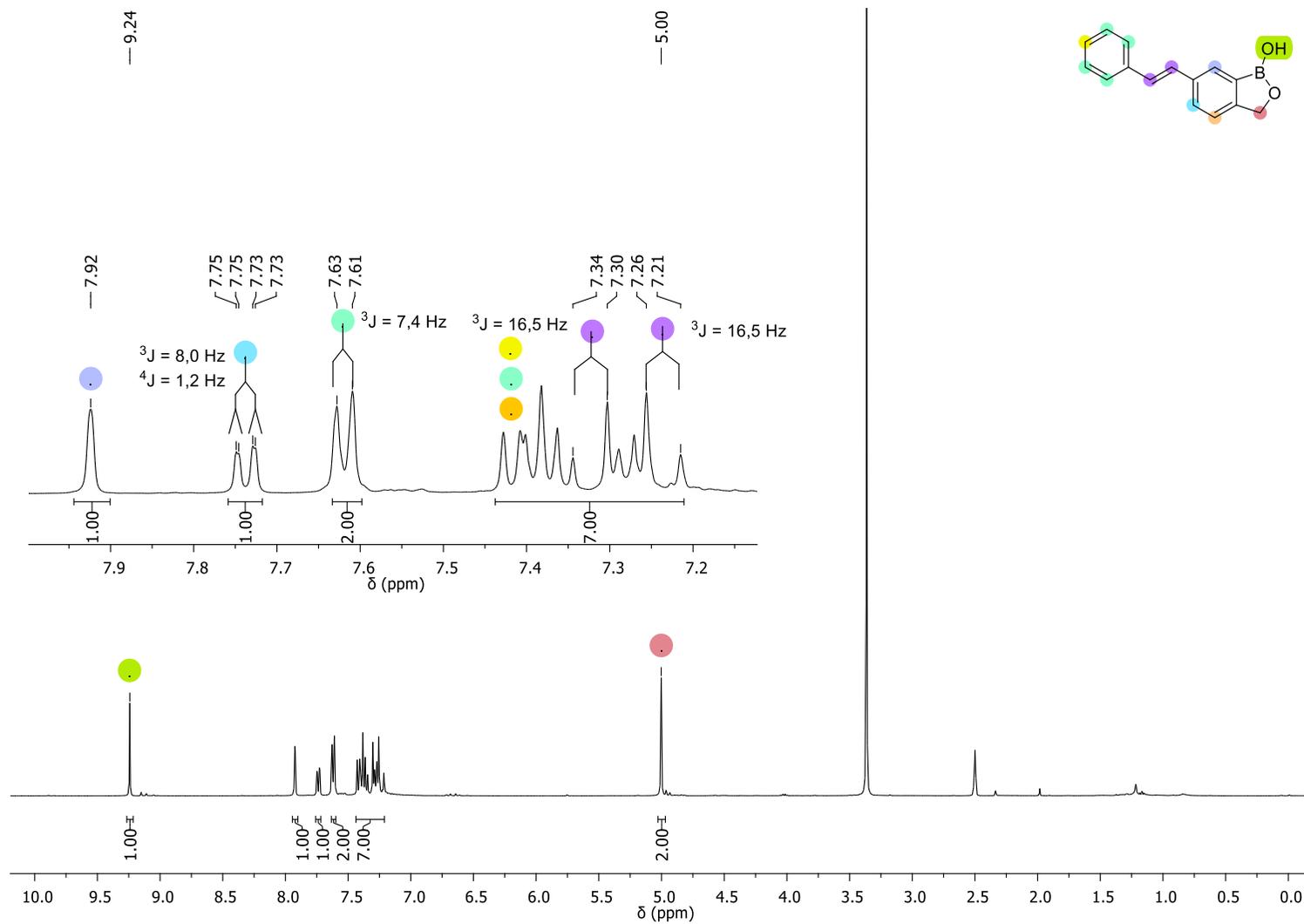
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **33k** em CDCl_3 a 100 MHz.

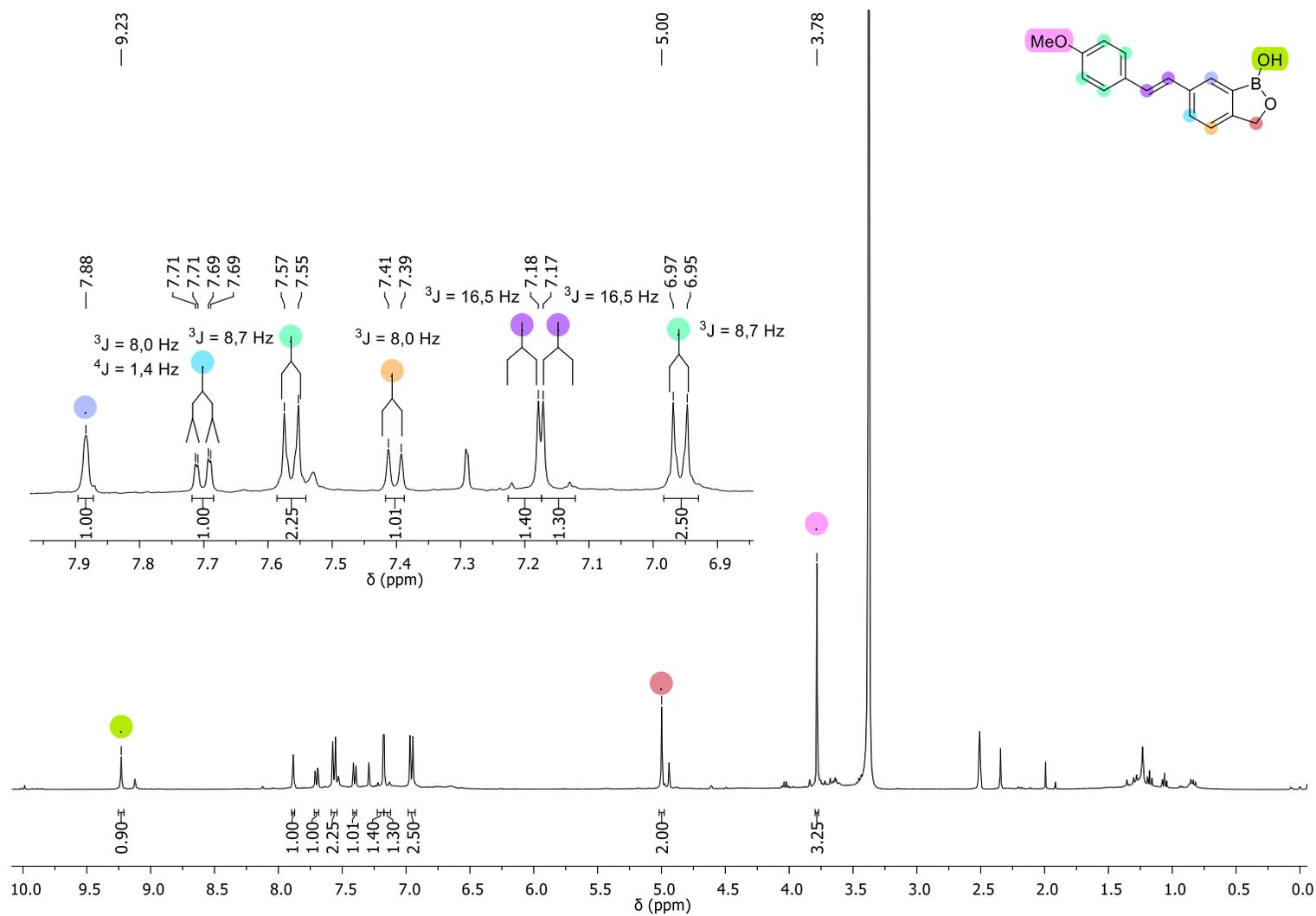
Espectro de RMN ^1H do composto **33I** em CDCl_3 a 400 MHz.

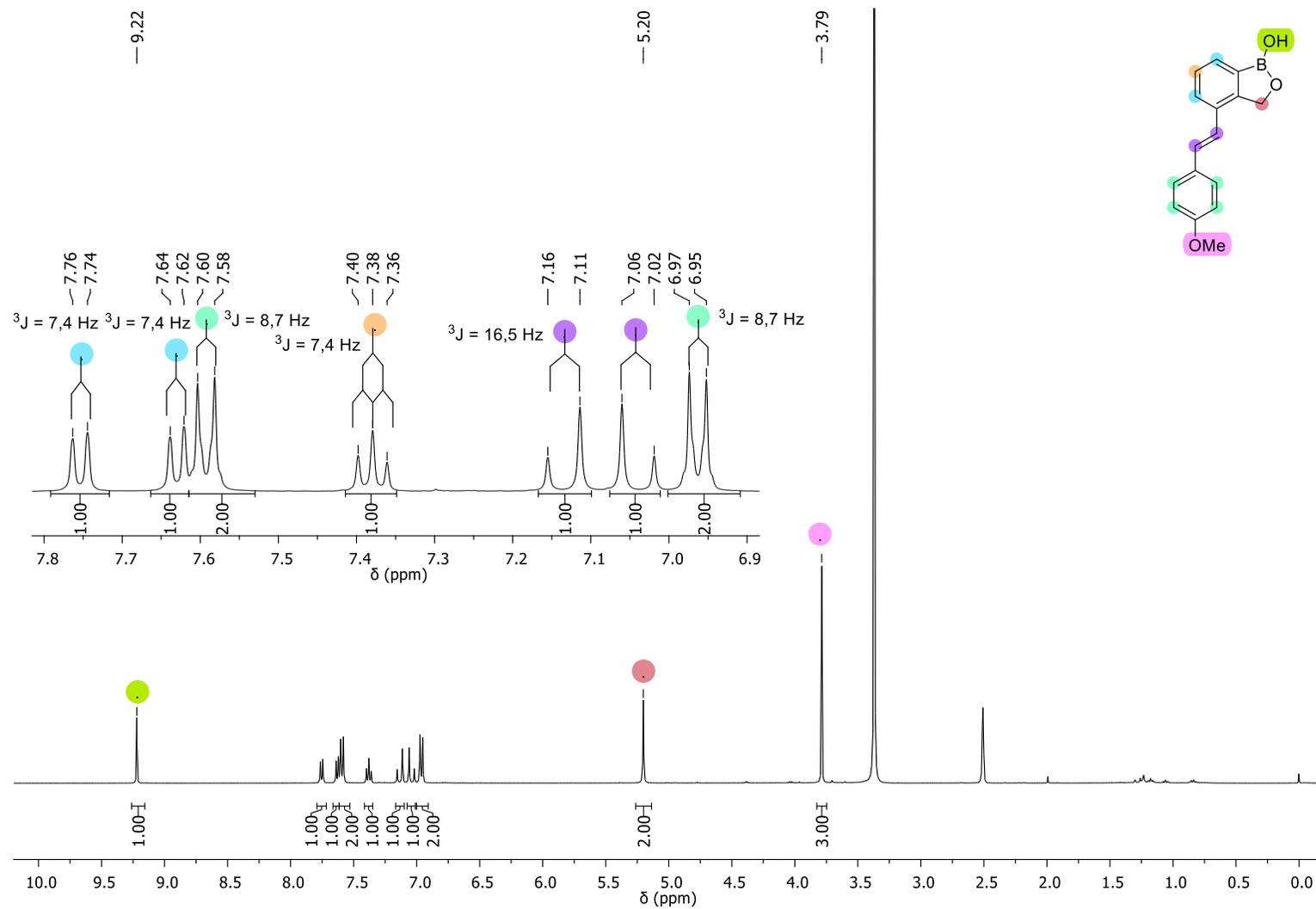
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **33I** em CDCl_3 a 100 MHz.

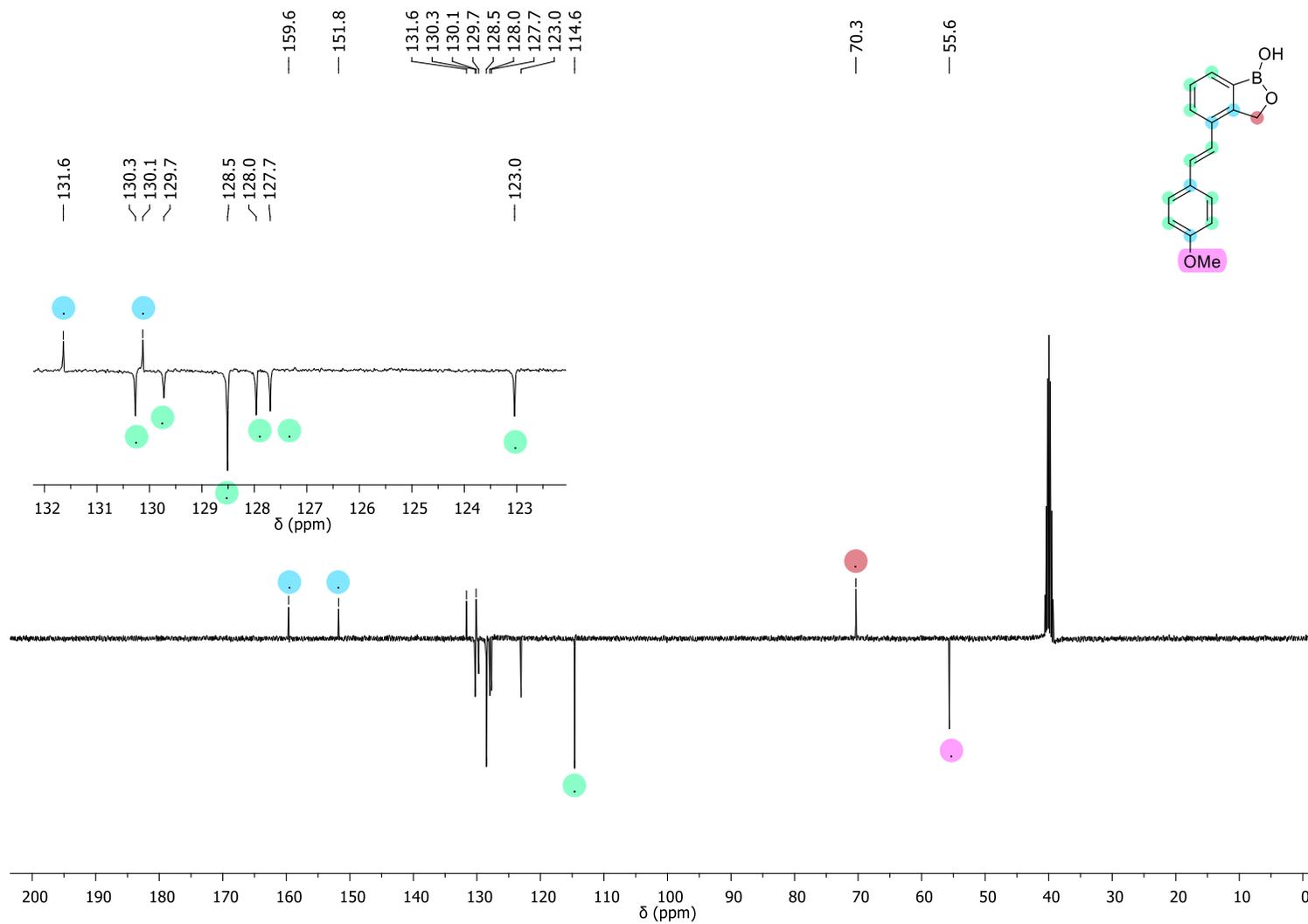
Espectro de RMN ^1H do composto **33m** em CDCl_3 a 400 MHz.

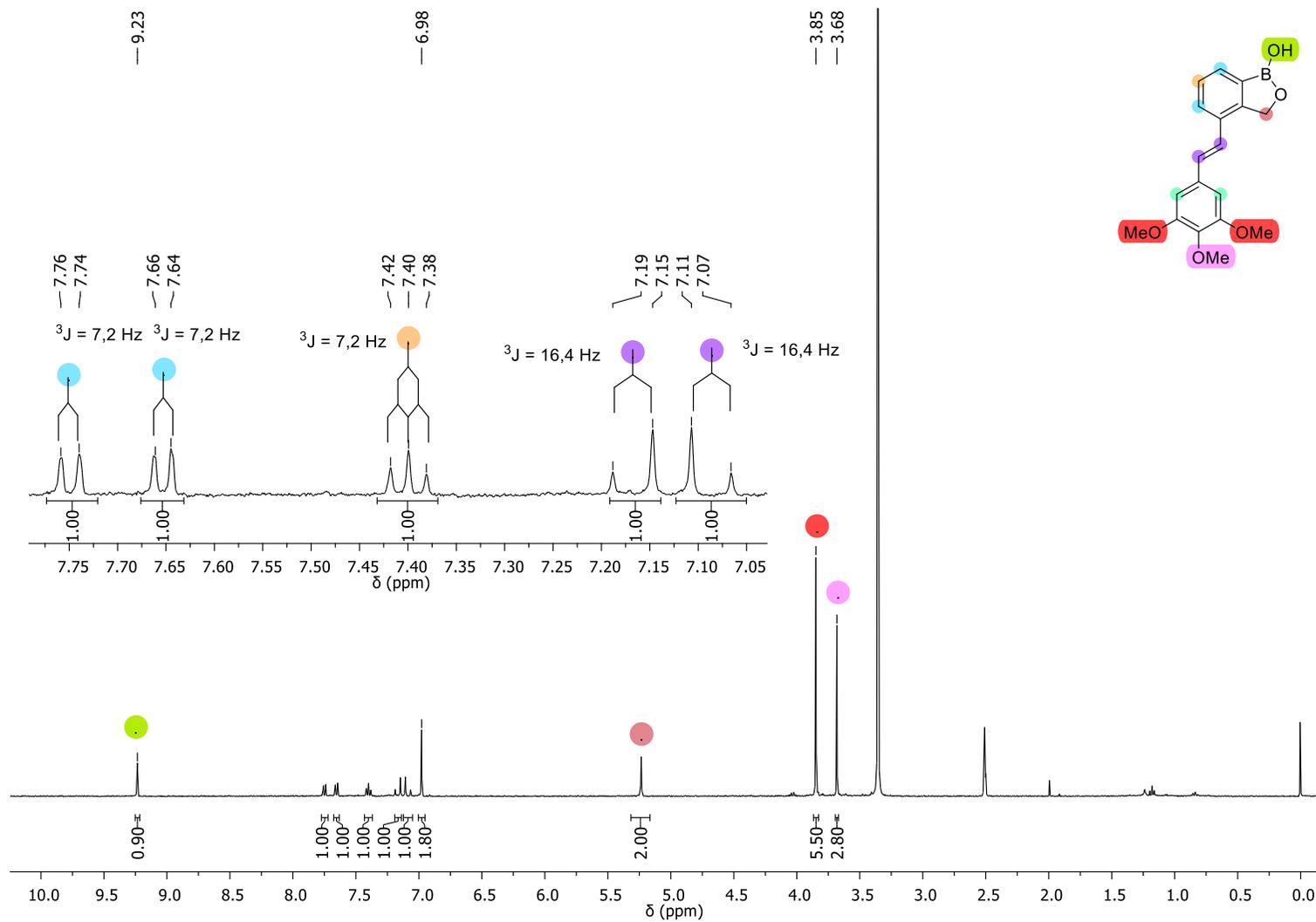
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **33m** em CDCl_3 a 100 MHz.

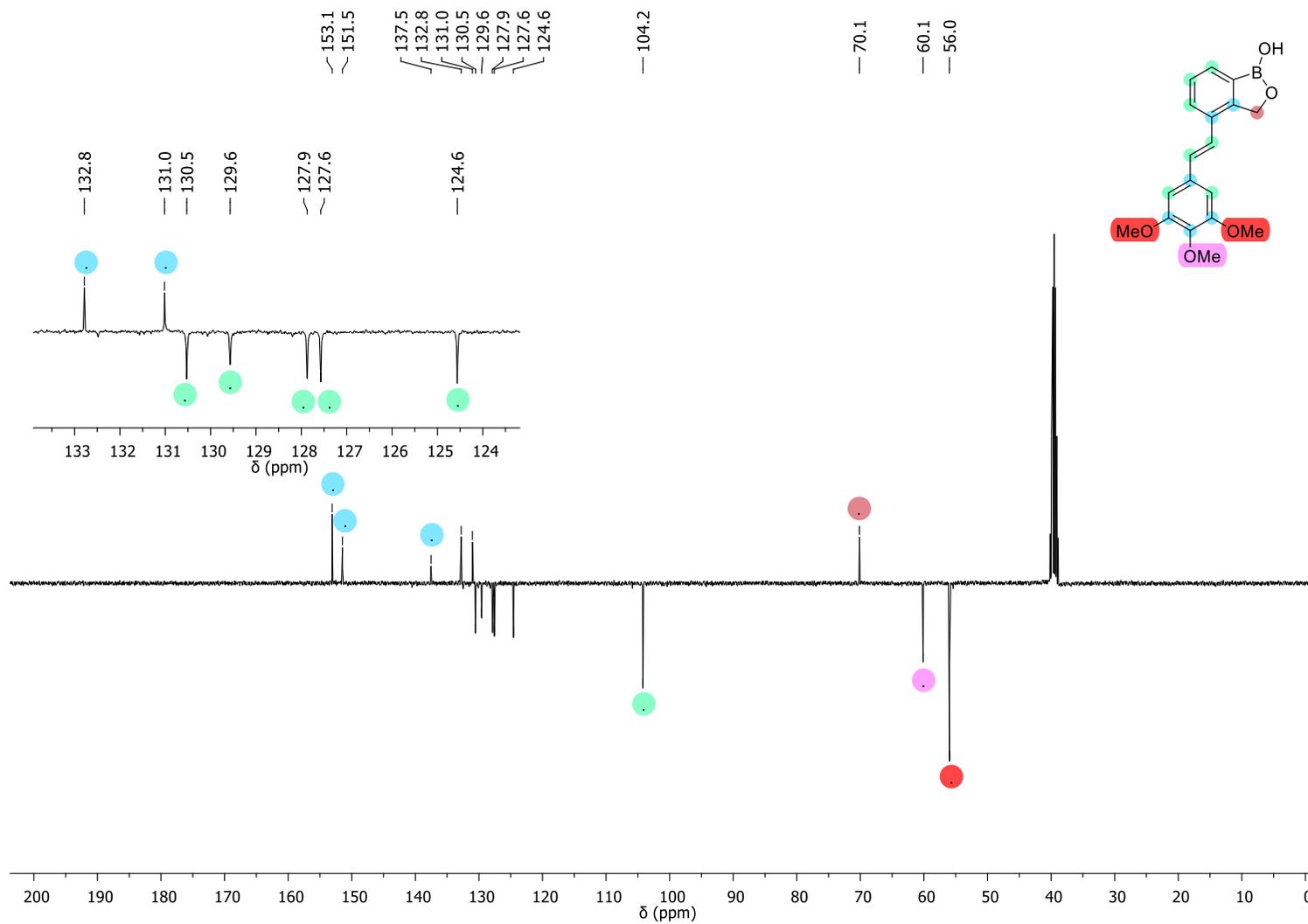
Espectro de RMN ^1H do composto **43a** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

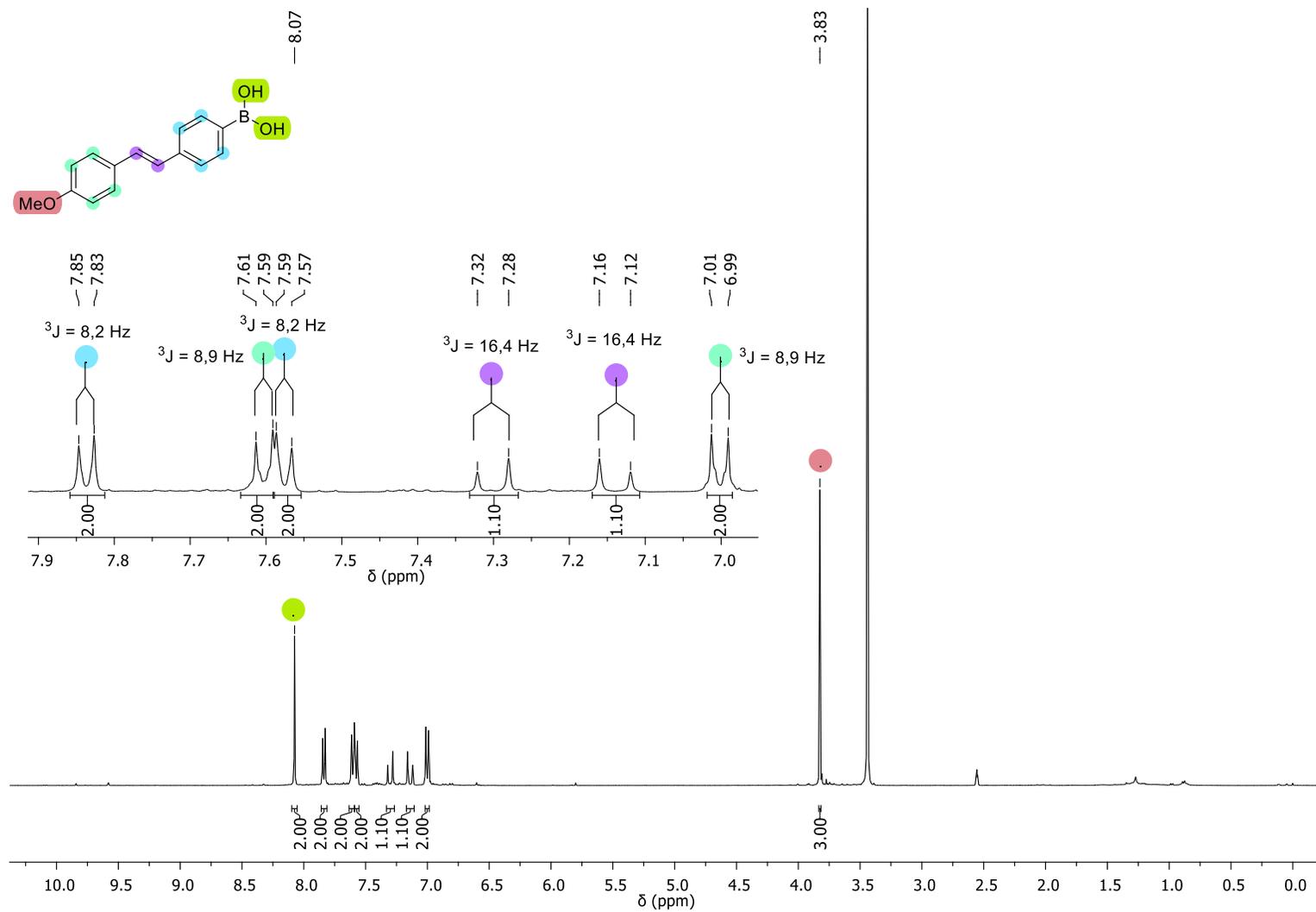
Espectro de RMN ^1H do composto **43b** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

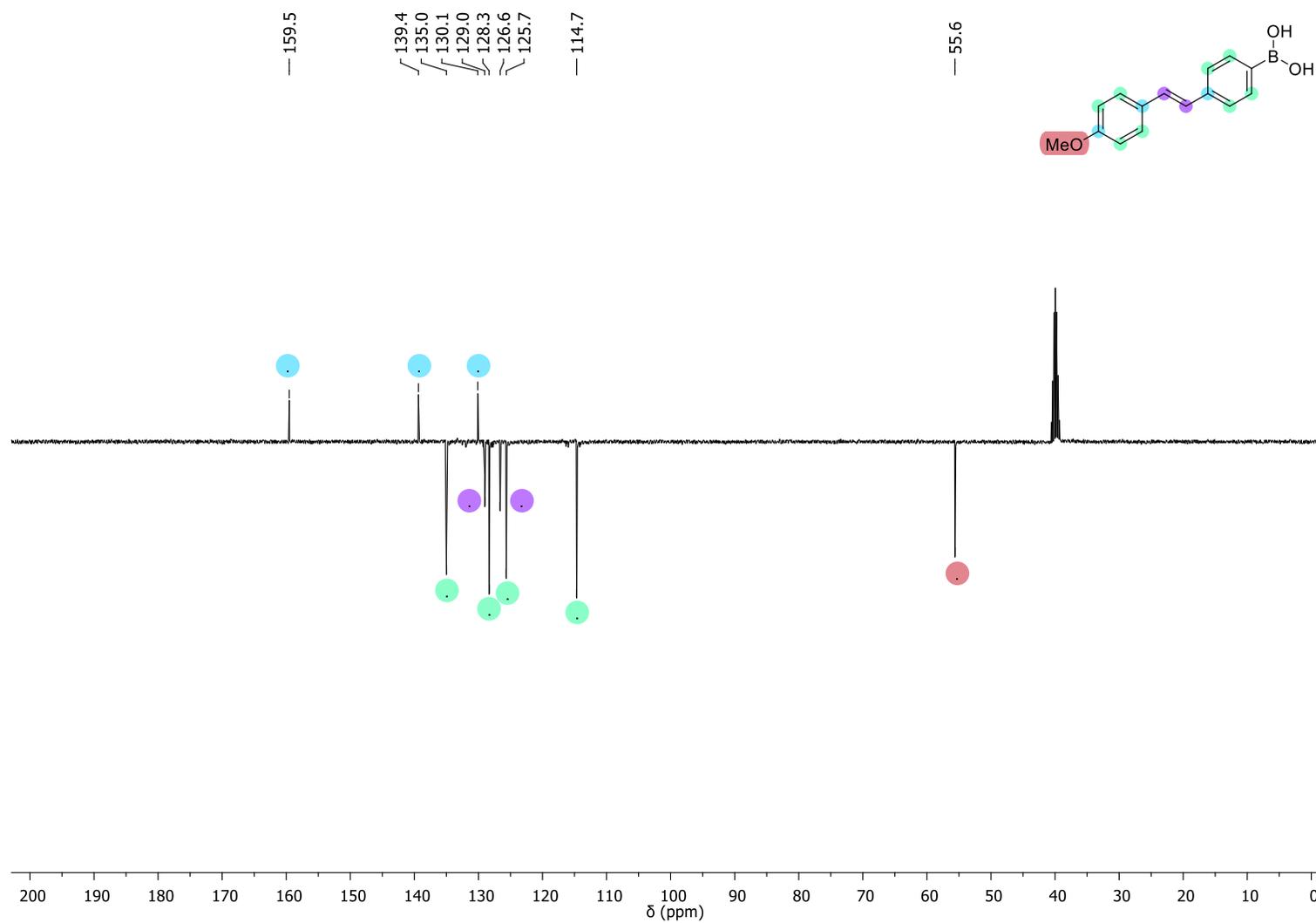
Espectro de RMN ^1H do composto **43c** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

Espectro de RMN ¹³C-APT do composto **43c** em DMSO-*d*₆ a 100 MHz.

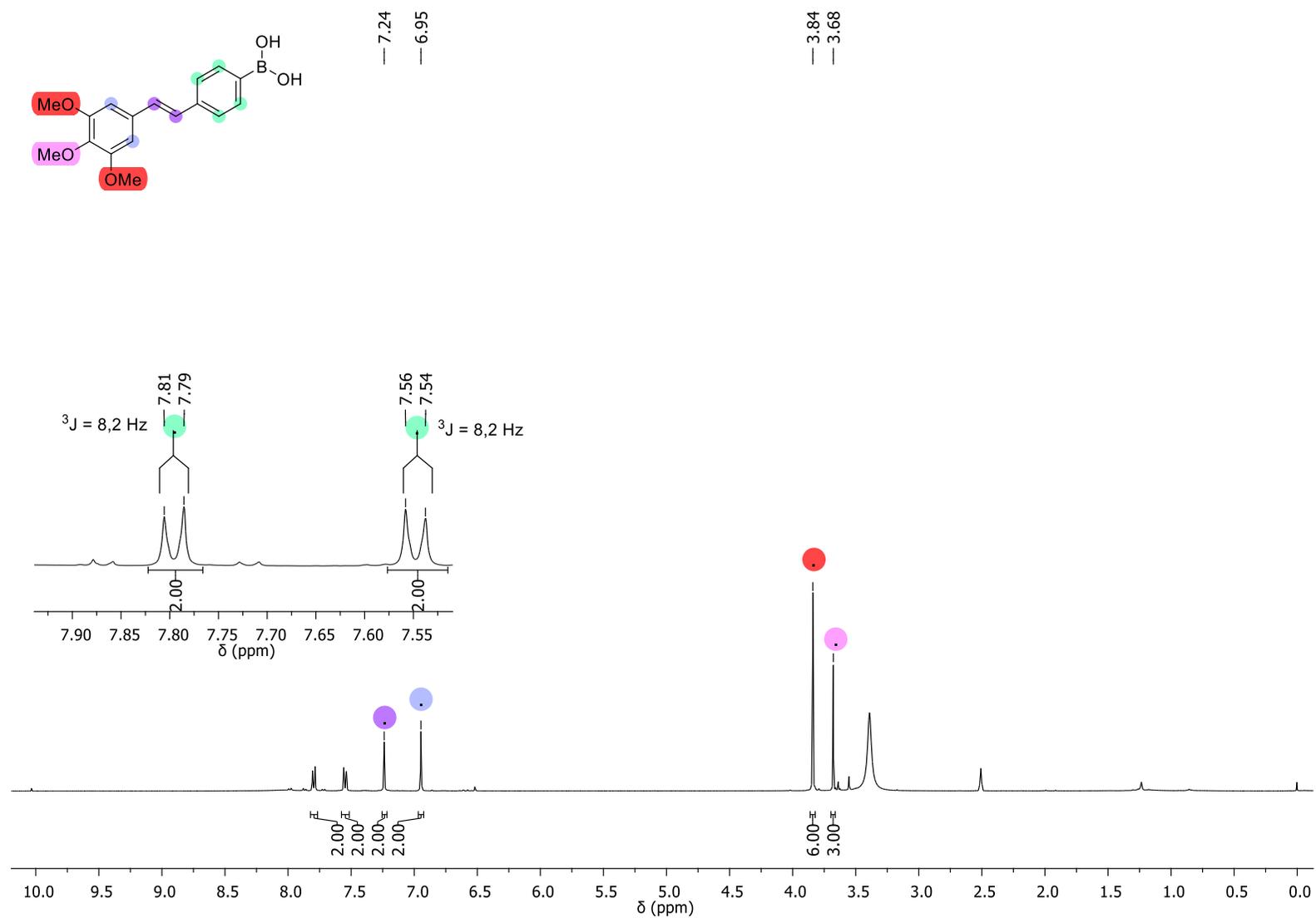
Espectro de RMN ^1H do composto **43e** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

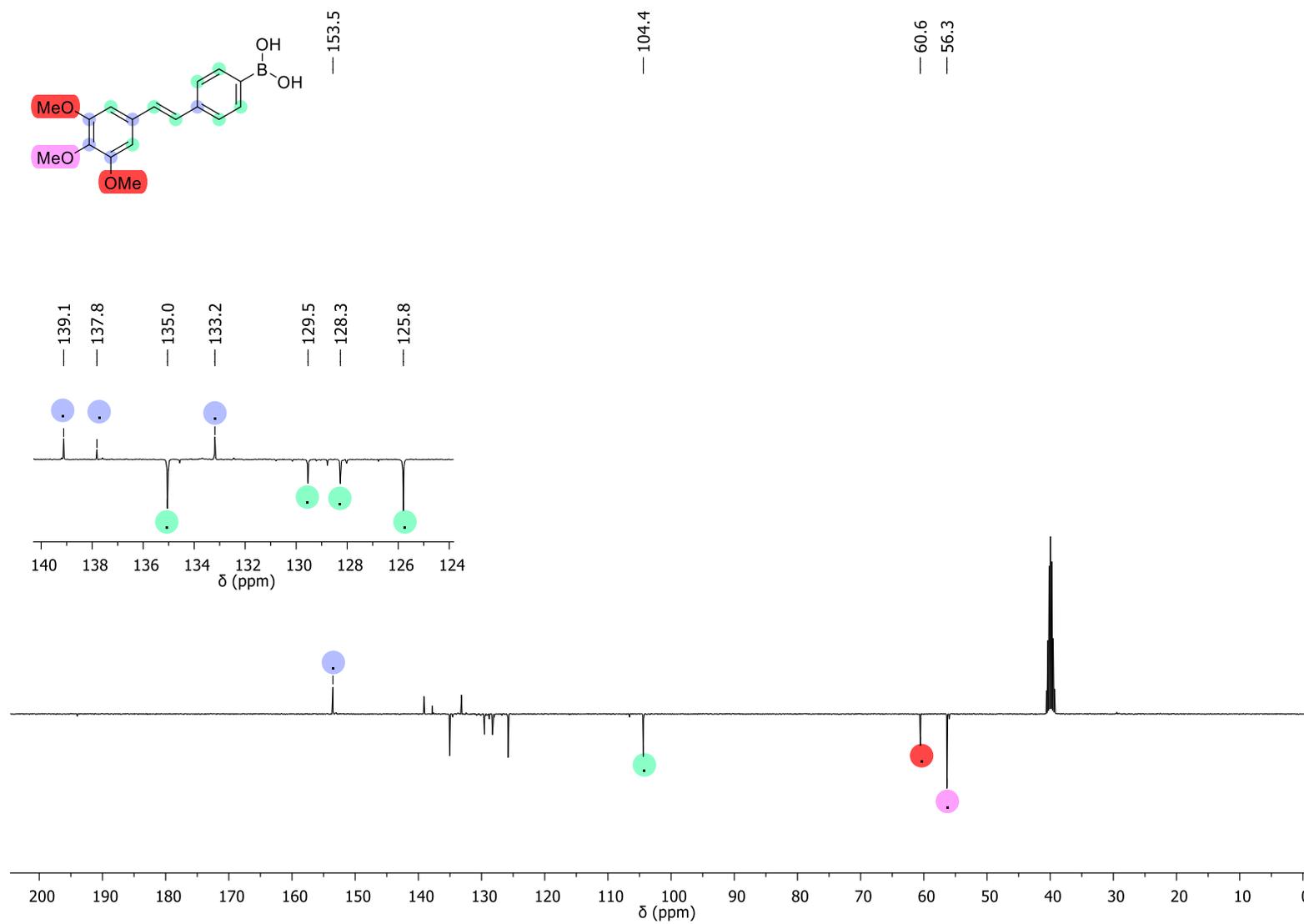
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **43e** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

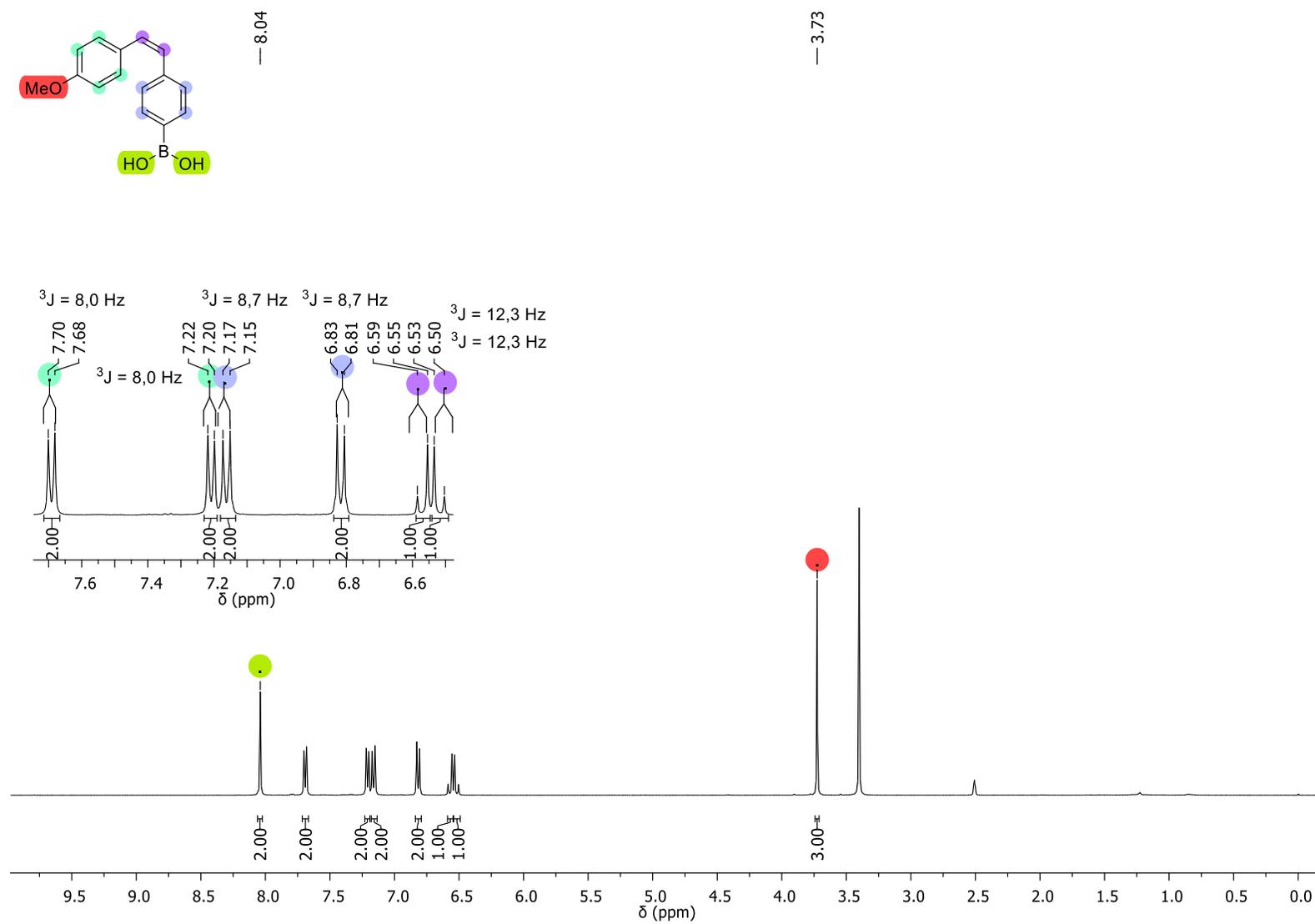
Espectro de RMN ^1H do composto **44a** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

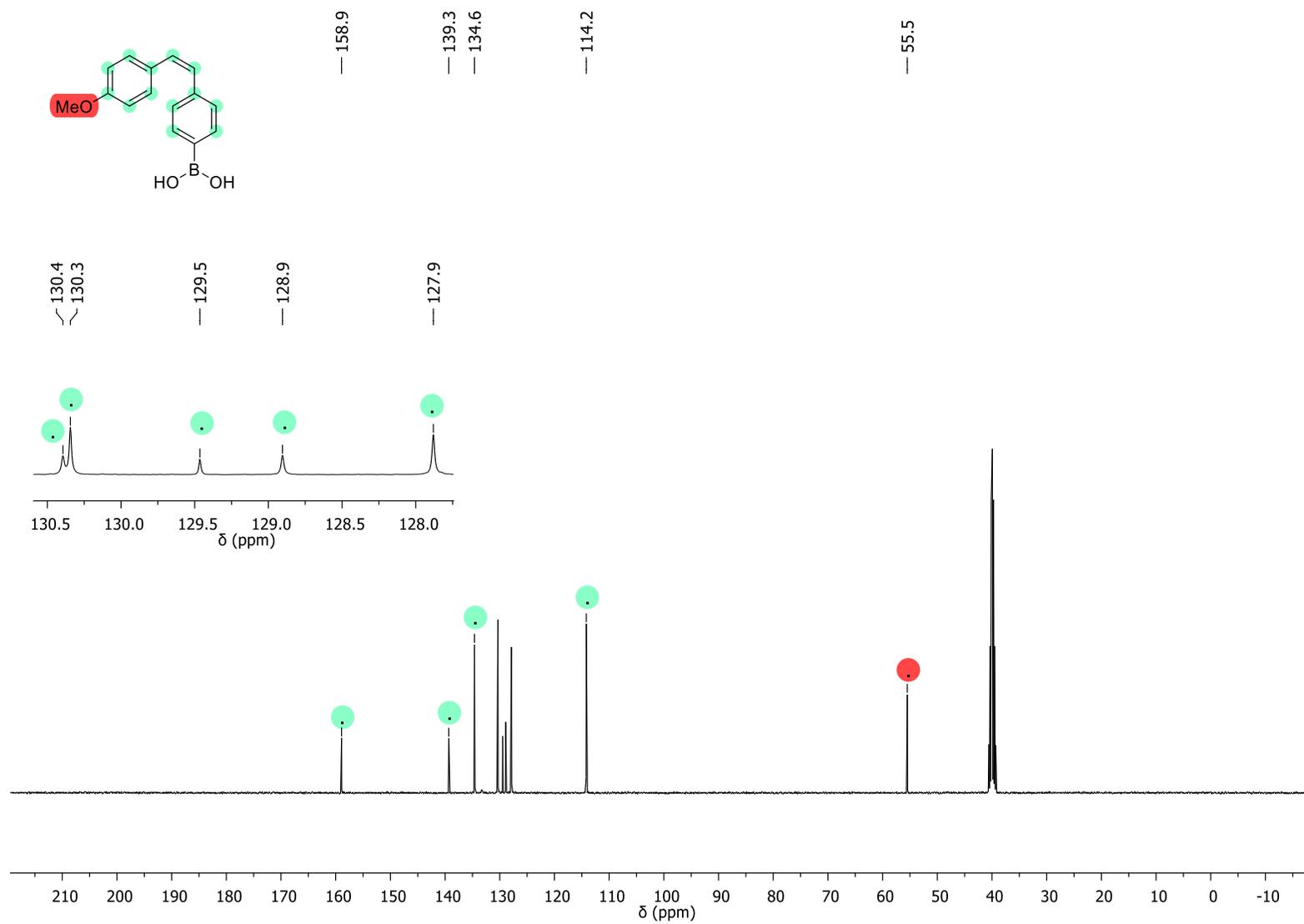


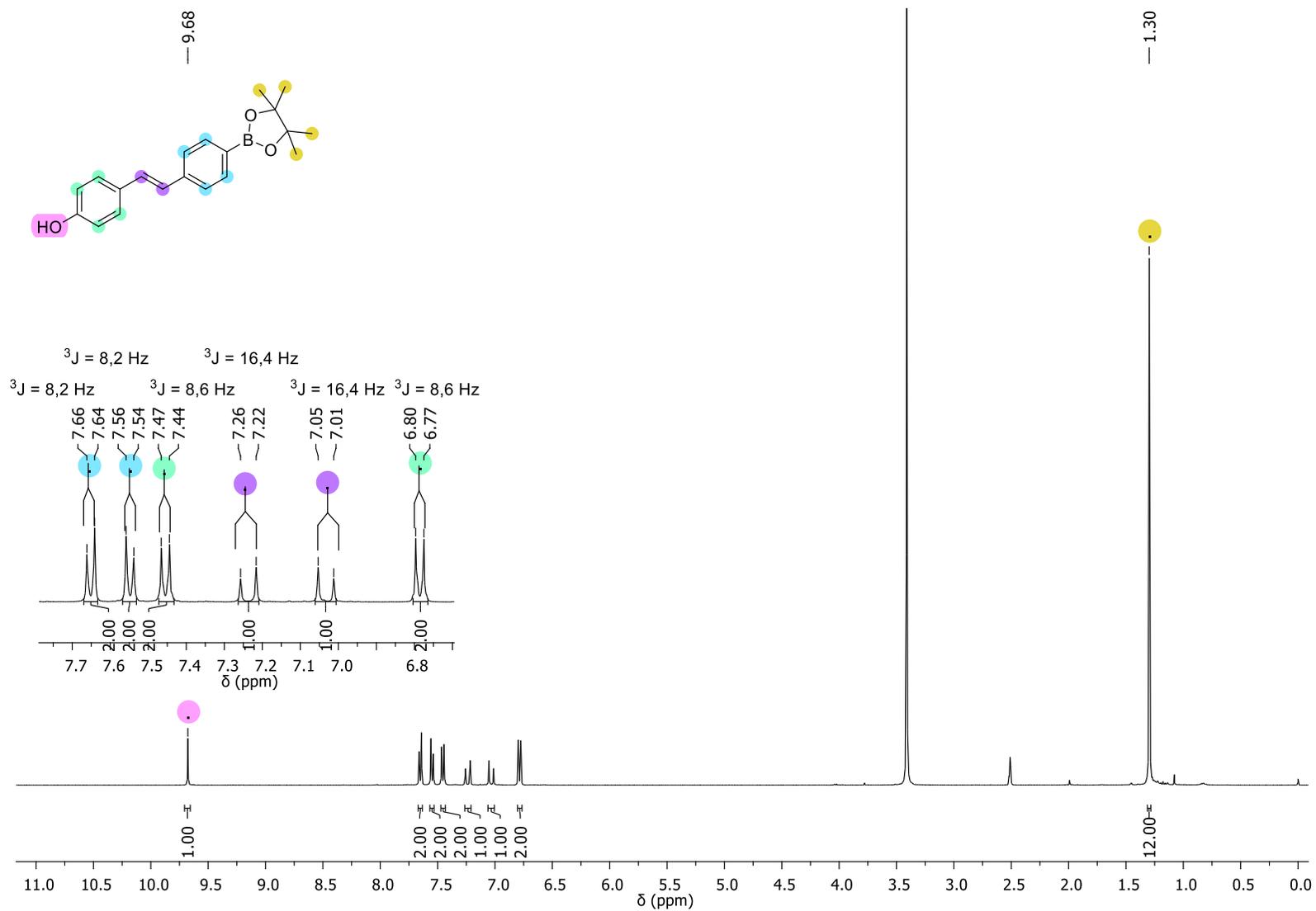
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **44a** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

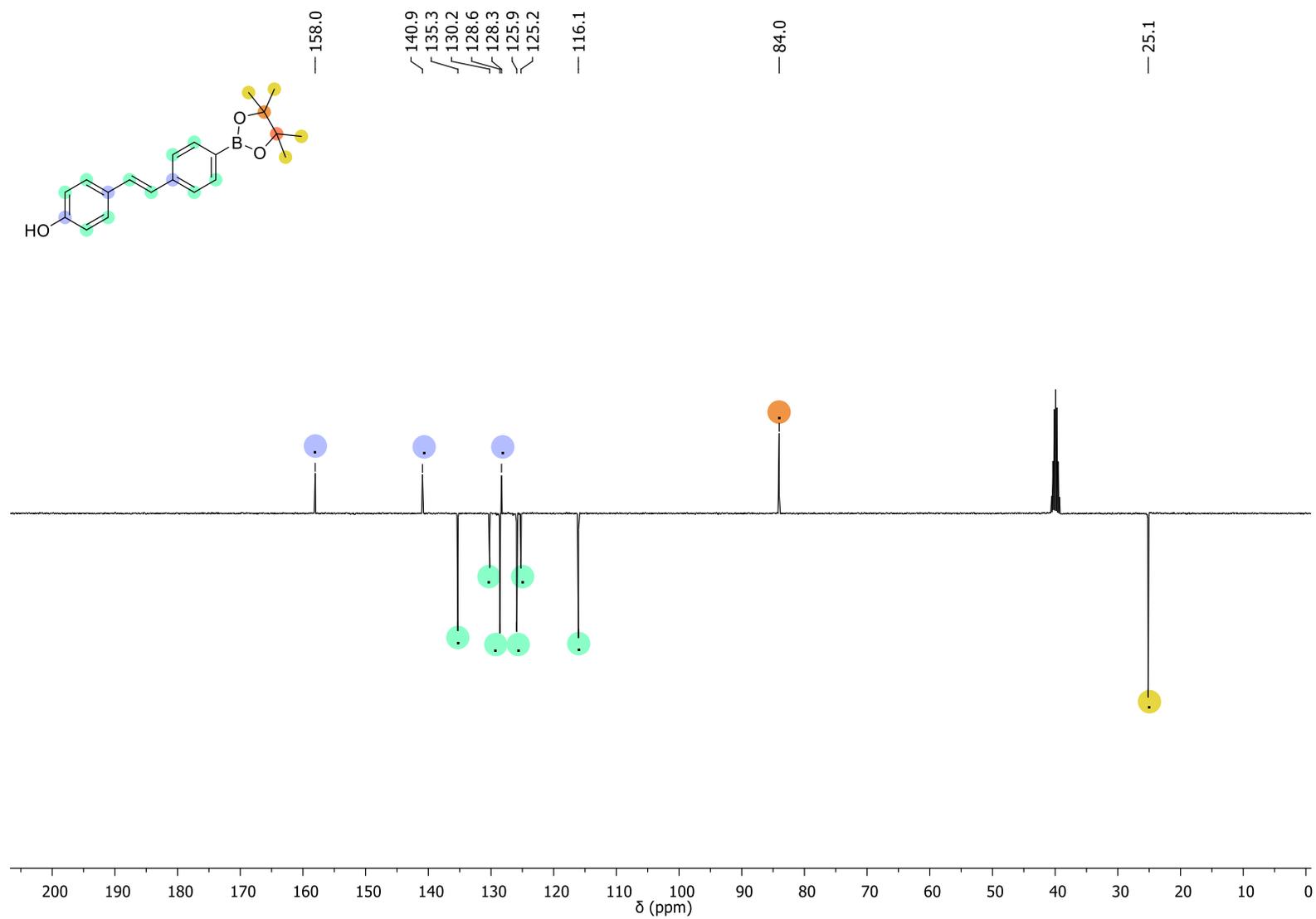
Espectro de RMN ^1H do composto **44c** em DMSO- d_6 a 400 MHz.

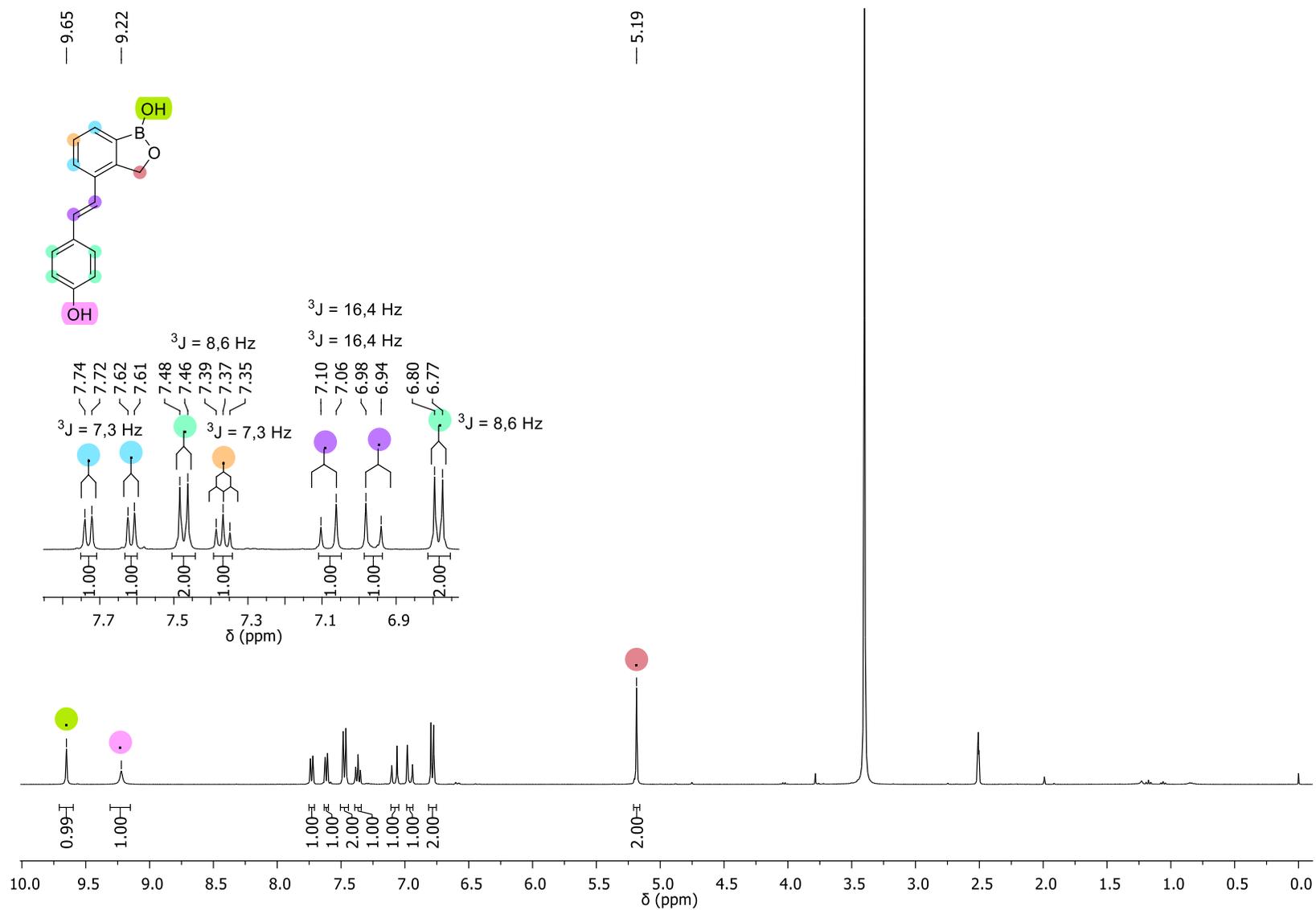
Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **44c** em DMSO- d_6 a 100 MHz.

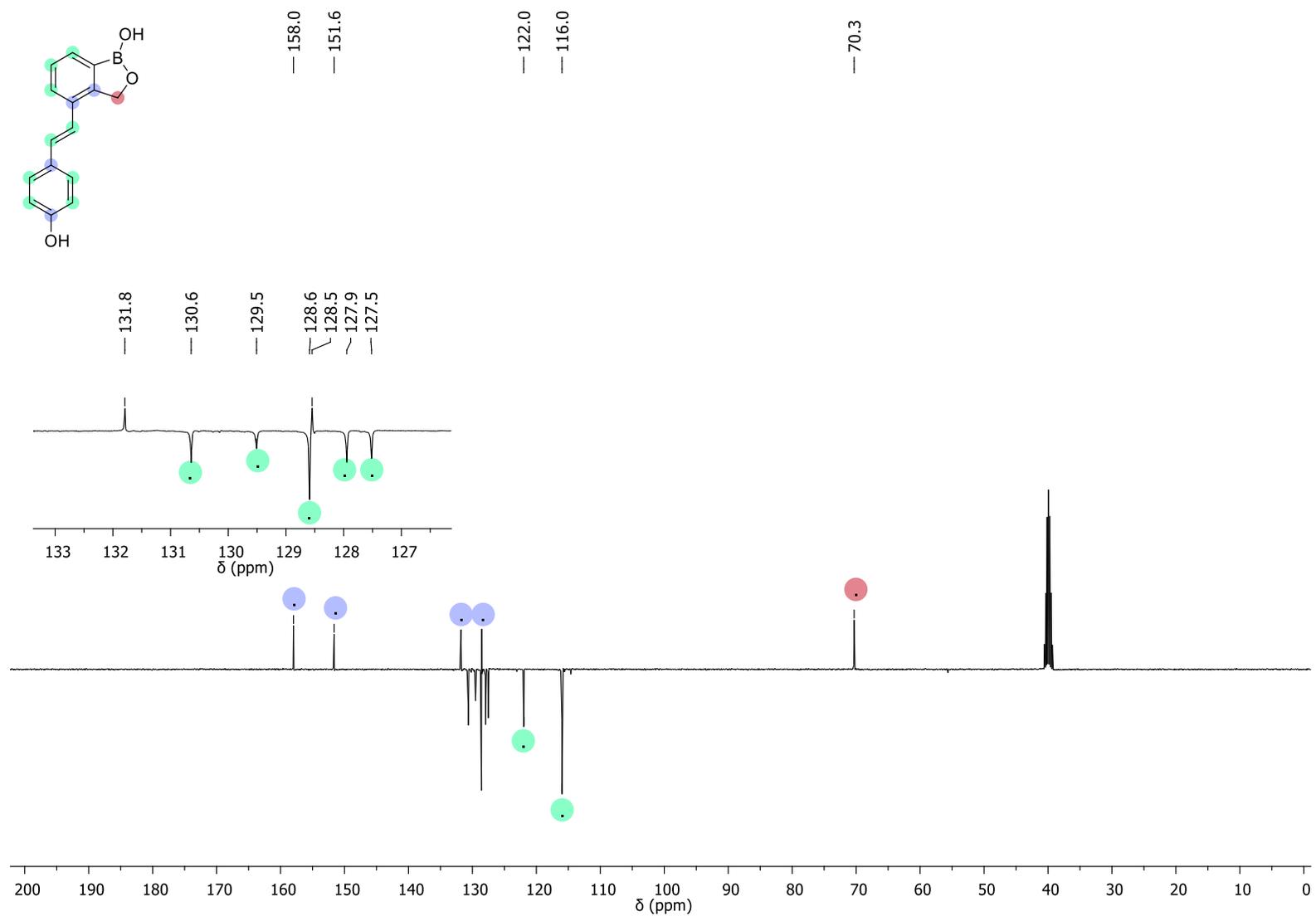
Espectro de RMN ^1H do composto **35d** em $\text{DMSO}-d_6$ a 400 MHz.

Espectro de RMN ^{13}C do composto **35d** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

Espectro de RMN ^1H do composto 45 em DMSO- d_6 a 400 MHz.

Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **45** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

Espectro de RMN ^1H do composto **46** em $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

Espectro de RMN ^{13}C -APT do composto **46** em $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.