UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Insumos Farmacêuticos

Síntese de 2-aril e 2,5-diarilfuranos funcionalizados: potenciais sondas fluorescentes

Giancarlo Di Vaccari Botteselle

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

São Paulo
2009

Giancarlo Di Vaccari Botteselle

Síntese de 2-aril e 2,5-diarilfuranos funcionalizados:
potenciais sondas fluorescentes

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani
orientador/presidente

_____
1º. examinador

_____
2º. examinador

São Paulo, _____ de _____.

Aos meus pais, Renato e Marta, por todo apoio
e pelo imenso esforço em me proporcionar, sempre,
uma educação de qualidade. Meus eternos agradecimentos.
Dedico a vocês esta dissertação.

À minha esposa Franciele e à minha flilha Raffaella,
pela compreensão, carinho e principalmente
pelo apoio incondicional em todos os momentos.
Vocês são a minha maior inspiração e incentivo
para sempre continuar lutando.
Esta conquista também é de vocês

Agradecimentos

À FAPESP pela bolsa concedida.

Ao prof. Hélio A. Stefani pela orientação, oportunidades e apoio em situações adversas.

Ao Rodrigo Cella pela amizade, oportunidade e todo apoio prestado desde a minha iniciação científica e até o início da minha caminhada em São Paulo.

Aos colegas de trabalho que passaram pelo laboratório durante estes anos: Minéia, Jesus, Fernando, Rafael, Pedro, Thomas, Pedrinho (Raphael), Carlos, Thiago, Diego, Mônica, Flávio, Karina e Kemila, pela amizade, excelente convivência e a troca de aprendizado constante. Em especial ao Adriano (Biro-Biro), pelos conhecimentos concedidos e todo apoio, dentro e fora do laboratório.

Ao Diogo pela aprendizagem adquirida e principalmente pela amizade e pelos cafés da manhã, com muita descontração e discussão sobre futebol, em especial sobre o Grêmio.

Ao prof. Rodrigo L. O. R. Cunha (Peta), pela contribuição a minha qualificação/dissertação e pelos seus conhecimentos concedidos. Ainda, pela amizade construída durante o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Perin e à Raquel, meus primeiros professores de iniciação científica, a quem devo muito pelo aprendizado e pelos trabalhos desenvolvidos, mas principalmente pela amizade.

Aos professores e funcionários do departamento de química da Unijuí, que prestaram todo apoio e incentivo para realização deste mestrado.

Aos colegas e amigos do laboratório do professor Diogo, em especial a Ana e o Hugo.

Aos colegas e amigos do laboratório do professor João V. Comasseto e do professor Leandro H. Andrade, em especial o Piovan e a Thaís.

Aos funionários da secretaria de pós-graduação e do departamento de farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP.

Aos que moraram comigo e me ajudaram de alguma forma, em especial o Bento, o Felipe (Chips), a Fabi e o Márcio.

Aos meus avós pelo carinho, incentivo e apoio em todos os momentos de dificuldades.

Aos meus irmãos, Bianca e Lorenzo, pelo carinho e por acreditarem e torcerem por mim.

A todos da minha família que não foram citados, mas que sempre me incentivaram e me deram força para continuar estudando.

A todos os amigos que ficaram fora desta lista, mas que de alguma forma contribuíram com este trabalho.

“Se você é capaz de tremer de indignação
a cada vez que se comete uma injustiça
no mundo,então somos companheiros”
Che Guevara.

Sumário

Lista de Tabelas e Figuras..... ix

Lista de Abreviaturas e Siglas..... xi

Resumo..... xv

Abstract..... xvii

1. INTRODUÇÃO..... 01

1.1 Sondas Fluorescentes..... 04

1.1.1 O fenômeno de fluorescência..... 04

1.1.1.1 Rendimento quântico..... 06

1.1.1.2 Transferência de energia de fluorescência por ressonância.... 07

1.1.2 Conjugação química de biomoléculas..... 08

1.1.2.1 Modificação de aminoácidos, peptídeos e proteínas..... 09

1.1.3 Acúmulo intracelular de sonda fluorescentes..... 11

1.2 Principais rotas sintéticas para preparação de compostos 2-aril e 2,5-diarilfuranos e tiofenos..... 14

1.2.1 Síntese de compostos 2,5-diarilfuranos e tiofenos..... 14

1.2.2 Compostos 2-arilfuranos e tiofenos via reações de acoplamento catalisadas por paládio..... 20

1.3 Reações de Suzuki-Miyaura envolvendo espécies orgânicas de telúrio e organotrifluoroboratos de potássio..... 26

2. OBJETIVOS..... 29

3. MATERIAIS E MÉTODOS..... 30

3.1 Materiais 30

3.1.1 Reagentes e solventes..... 30

3.1.2 Equipamentos..... 31

3.2 Métodos..... 32

3.2.1 Procedimento para preparação do 2,5-bis(butiltelanil)furano (**1**)... 32

3.2.2 Procedimento geral para preparação dos ariltrifluoroboratos de potássio..... 32

3.2.3 Procedimento geral para preparação dos 2,5-bis(aril)furanos (**3a-i**)..... 33

3.2.4 Procedimento para preparação do 2,5-bis(butiltelanil)tiofeno (**4**)... 35

3.2.5 Procedimento geral para preparação dos 2,5-bis(aril)tiofenos (**5a-i**)..... 36

3.2.6 Procedimento para preparação do 2-(butiltelanil)furano (**6**)..... 37

3.2.7 Procedimento geral para preparação dos 2-arilfuranos (**7a-i**)..... 38

3.2.8 Procedimento para preparação do 2-(butiltelanil)tiofeno (**8**)..... 39

3.2.9 Procedimento geral para preparação dos 2-ariltiofenos (**9a-i**)..... 40

3.2.10 Procedimento para preparação do 2-(butiltelanil)-5-(4-metoxifenil)furano (**10**)..... 42

3.2.11 Procedimento para preparação do 2-(3-aminofenil)-5-(4-metoxifenil)furano 3-AFA (**11**)..... 43

3.2.12 Procedimento geral para preparação dos produtos **13a-l**..... 44

3.2.13 Medidas de absorção e fluorescência..... 50

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS..... 51

4.1 Síntese de compostos 2-aril e 2,5-diarilfuranos e tiofenos..... 51

4.1.1 Síntese do 2,5-difenilfurano **3a**..... 51

4.1.2 Síntese dos compostos 2,5-bis(aril)furanos **3a-i** 55

4.1.3 Síntese dos compostos 2,5-bis(aril)tiofenos **5a-i**..... 60

4.1.4 Síntese dos compostos 2-arilfuranos **7a-i** 62

4.1.5 Síntese dos compostos 2-ariltiofenos **9a-i**..... 64

4.1.6 Proposta mecanística para reação de acoplamento cruzado tipo Suzuki-Miyaura..... 66

4.1.7 Estudo da reação paralela de homo-acoplamento dos sais de ariltrifluoroborato de potássio ($ArBF_3K$)..... 67

4.2 Síntese de compostos 2,5-diarilfuranos assimétricos funcionalizados para conjugação com biomoléculas..... 71

4.2.1 Síntese do 2-(butiltelanil)-5-(4-metoxifenil)furano **10**..... 72

4.2.2 Síntese do 2-(3-aminofenil)-5-(4-metoxifenil)furano 3-AFA **11**..... 74

*4.3 Estudo da conjugação fluorescente do 3-AFA **11** com biomoléculas de interesse e suas caracterizações fluorescentes*..... 76

4.3.1 Conjugação do 3-AFA **11** e L-aminoácidos..... 77

4.3.1.1 Conjugação usando um reagente de fósforo (DECP)..... 77

4.3.1.2 Conjugação usando uma carbodiimida (DIC) e um aditivo (HOBt)..... 80

4.3.2 Mecanismo para reação de formação da ligação amida..... 86

4.3.3 Discussão da análise de RMN ^{1}H dos compostos *N*-Boc-Ala-3-AFA **13b** e 3-AFA **11**..... 87

4.3.4 Caracterizações das propriedades fotofísicas dos compostos sintetizados..... 90

4.3.4.1 Caracterizações de fluorescência da sonda 3-AFA **11** e dos aminoácidos conjugados **13a-l**..... 91

4.4 *Acúmulo intracelular da nova sonda fluorescente 3-AFA **11***..... 98

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES..... 101

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 103

7. ESPECTROS SELECIONADOS..... 110

8. ANEXOS..... 140

8.1 Artigos publicados 140

8.2 Monitoria..... 140

8.3 Outros..... 140

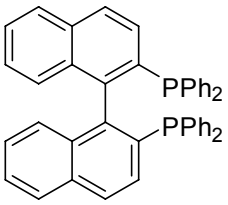
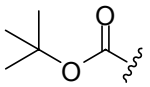
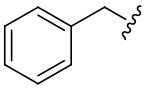
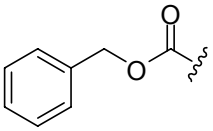
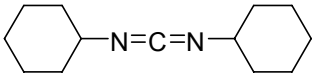
Lista de Tabelas e Figuras

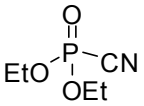
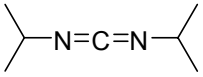
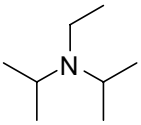
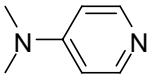
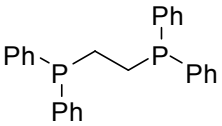
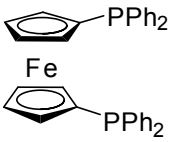
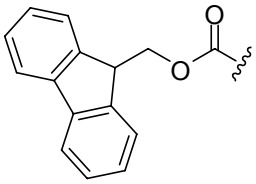
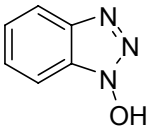
Tabela 1. - Estudo da condição reacional ideal de acoplamento entre o 2,5-bis-(butiltelanil)furano **1** e o feniltrifluoroborato de potássio **2a**, para formação do 2,5-difenilfurano **3a**, catalisado por paládio..... 53
Tabela 2. - Síntese dos compostos 2,5-bis(aril)furanos **3a-i**..... 56
Tabela 3. - Determinação dos subprodutos biarílicos **51a-e** derivados da reação paralela de homo-acoplamento dos ariltrifluoroboratos de potássio **2a-e**..... 59
Tabela 4. - Síntese dos compostos 2,5-bis(aril)tiofenos **5a-i**..... 61
Tabela 5. - Síntese dos compostos 2-arilfuranos **7a-i**..... 63
Tabela 6. - Síntese dos compostos 2-ariltiofenos **9a-i**..... 65
Tabela 7. - Rendimento dos aminoácidos conjugados **13a-l**..... 83
Tabela 8. - Comparação dos rendimentos dos produtos, quando utilizado 1,0 e 2,0 equivalentes molares de aminoácido (AA)..... 85
Tabela 9. - Coeficientes de absortividade molar (Ɛ)..... 98

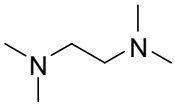
Figura 1. - Antibióticos poliéteres..... 02
Figura 2. - Anti-histamínicos derivados do tiofeno..... 02
Figura 3. - Sondas fluorescentes..... 03
Figura 4. - Furamidina **21**..... 03
Figura5. - Diagrama de Jablonski..... 05
Figura 6. - Espectros de excitação e emissão do quinino..... 06
Figura 7. - Exemplo de um processo FRET..... 07
Figura 8. - Derivado da rodamina como quimio-sensor intracelular de íons Hg^{2+}..... 12
Figura 9. - Derivados da furamidina **21**..... 13
Figura 10. - Compostos 2,5-diarilfuranos com aplicações biológicas..... 18
Figura 11. - Estruturas de oligotiofenos e tiofenos multiarilados 19
Figura 12. - Espectro de RMN ^1H do 4,4'-difluorobifenil **51c** em $CDCl_3$ a 300 MHz..... 70
Figura 13. - Compostos 2,5-diarilfuranos assimétricos funcionalizados... 71

Figura 14. - Estrutura do dietilcianofosfonato (DECP) **55**..... 77
Figura 15. Espectro de RMN ^{1}H do subproduto **56** em $CDCl_3$ a 300 MHz..... 79
Figura 16. - Estrutura da diisopropilcarbodiimida (DIC) **62**..... 82
Figura 17. - Espectro de RMN ^{1}H do composto *N*-Boc-Ala-3-AFA **13b** em $CDCl_3$ a 300 MHz..... 88
Figura 18. - Espectro de RMN ^{1}H do 3-AFA **11** em $CDCl_3$ a 300 MHz..... 89
Figura 19. - Transições eletrônicas possíveis em moléculas..... 91
Figura 20. - Compostos caracterizados 3-AFA **11** e aminoácidos conjugados **13a-l**..... 91
Figura 21. - Espectros eletrônicos em λ_{exc} = 320 nm e λ_{em} ~ 400 nm do composto *N*-Boc-Ala-3-AFA **13b**..... 92
Figura 22. - Espectros de excitação e emissão da sonda 3-AFA **11**..... 93
Figura 23. - Dependência da intensidade de emissão de 3-AFA **11** (Fur) com o λ_{exc}..... 93
Figura 24. - Fotoestabilidade de 3-AFA **11**..... 94
Figura 25. - Comparação entre os espectros de excitação e de emissão de 3-AFA **11** (em vermelho) e de *N*-Boc-*N*-Tos-Arg-3-AFA **13g** (em azul)..... 95
Figura 26. - Estrutura da lisina modificada ($^{\alpha}$Dnp-Lys($^{\varepsilon}$Dnp)-OH) **66**..... 96
Figura 27. - Espectro eletrônico de absorção da lisina moificada **66** (linha laranja) comparado com espectros eletrônicos de absorção e emissão da sonda 3-AFA **11** (linha preta e azul, respectivamente)..... 97
Figura 28. - Análises de microscopia confocal da marcação celular da sonda 3-AFA **11**..... 99

Lista de Abreviaturas e Siglas

AA		Aminoácido
Ala		Alanina
Ar		Grupamento arila
$ArBF_3K$		Ariltrifluoroborato de potássio
Arg		Arginina
BINAP		2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafitil
Boc		*terc*-Butoxicarbonila
Bn		Benzila
n-Bu		Butila
Cbz		Benziloxicarbonila
CG/MS		Cromatógrafo gasoso acoplado a espectrometro de massas
CCD		Cromatografia em camada delgada
Cys		Cisteína
d		Dubleto
dd		Duplo dubleto
DCC		N,N'-Diciclohexilcarbodiimida

DECP		Dietilcianofosfonato
DIC		N,N'-Diisopropilcarbodiimida
DIPEA		Diisopropiletilamina
DMAP		4-(dimetilamino)piridina
DMF		Dimetilformamida
DMSO		Dimetilsulfóxido
dppe		1,2-bis(difenilfosfino)etano
dppf		1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
eq.		Equivalente
Fmoc		9-Fluorenilmetoxicarbonila
FRET		Fluorescence ressonance energy transfer
Glu		Ácido glutâmico
Gly		Glicina
HOBt		1-Hidroxibenzotriazol
Hz		Hertz

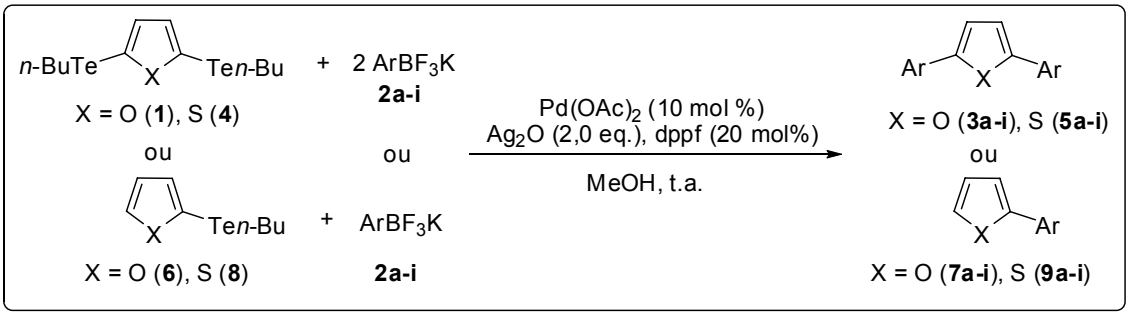
J		Constante de acoplamento
Leu		Leucina
m		Multipleto
Met		Metionina
Phe		Fenilalanina
Pro		Prolina
ppm		Partes por milhão
R		Grupamento orgânico
RMN ^{1}H		Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ^{13}C		Ressonância magnética de carbono 13
s		Singleto
Ser		Serina
T		Tripleto
t-Bu		*terc*-Butila
THF		Tetrahidrofurano
TMEDA		*N*,*N*-Tetrametiletilenodiamina
TMS		Trimetilsilano
Val		Valina
δ		Deslocamento químico
λ_{em}		Comprimento de onda de emissão
λ_{ex}		Comprimento de onda de excitação

λ_{max}	Comprimento de onda máximo
ε	Coeficiente de absortividade molar

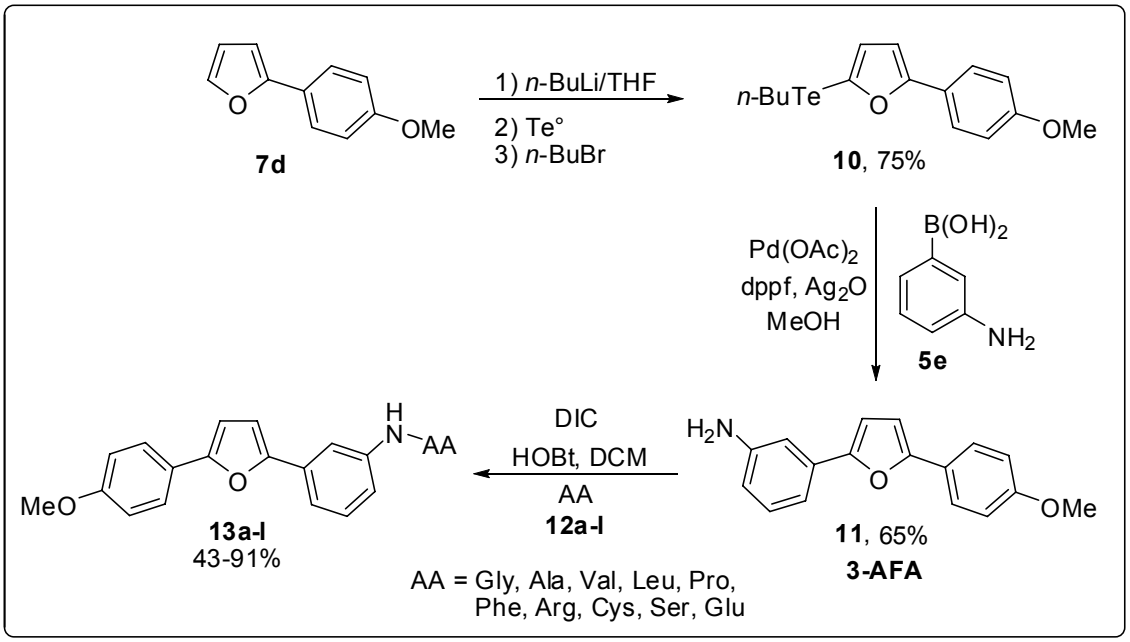
Resumo

Botteselle, G. V. "**Síntese de 2-aril e 2,5-diarilfuranos funcionalizados: potenciais sondas fluorescentes**". 2009. 140 p. Dissertação – Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Área de Insumos Farmacêuticos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo.

A utilização de sondas fluorescentes para marcação ou detecção de biomoléculas de interesse em processos biológicos distintos, vem recebendo grande atenção em pesquisas biomédicas, de análises clínicas e biologia celular. Em geral, estas sondas fluorescentes são constituídas por moléculas orgânicas pequenas, as quais apresentam características fluorescentes e capacidade de conjugar-se com estas biomoléculas. Desta forma, esta dissertação descreve inicialmente a síntese de compostos 2-aril ou 2,5-diarilfuranos e tiofenos (**3**, **5**, **7** e **9a-i**), a partir de espécies orgânicas de telúrio (**1**, **4**, **6** e **8**) e sais de ariltrifluoroboratos de potássio (**2a-i**), via reação de acoplamento cruzado tipo Suzuki-Miyaura, sob catálise de paládio.



Em seguida, descreve a síntese de um derivado 2,5-diarilfurano assimétrico, o 2-(3-aminofenil)-5-(4-metoxifenil)furano **11**, o qual apresenta propriedades químicas e luminescentes adequadas para atuar como uma nova e promissora sonda fluorescente em processos de marcação ou detecção biológica. A síntese desta nova sonda, também chamada de **3-AFA** (**3**-**A**nilil**F**urano**A**nisol), foi realizada a partir da reação de acoplamento cruzado tipo Suzuki-Miyaura, sob catálise de paládio, entre o ácido (3-aminofenil) borônico **5e** e o 2-(butiltelanil)-5-(4-metoxifenil)furano **10** em 65 % de rendimento. Esta nova sonda 3-AFA **11** foi conjugada com uma série de L-aminoácidos **12a-l**, a partir de uma reação de acoplamento peptídico para formação dos respectivos produtos **13a-l** em rendimentos satisfatórios. Estes produtos conjugados **13a-l**, apresentam potencial para marcação fluorescente de enzimas proteolíticas de interesse.



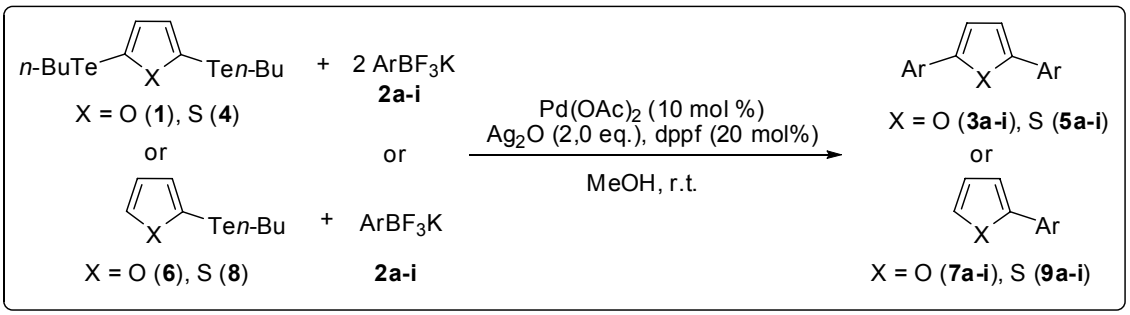
Adicionalmente, foram caracterizadas propriedades fotofísicas importantes desta nova sonda 3-AFA **11**, entre as quais seus espectros eletrônicos de absorção e emissão de fluorescência, que obtiveram valores de λ_{ex} a 320 nm e λ_{em} a 400 nm, respectivamente. Por fim, foi testado o potencial de acúmulo intracelular da sonda 3-AFA **11** em sistemas celulares tais como: eritrócitos infectados com *Plasmodium chabaudi* e amastigotas de *Leishmania L. amazonensis*, sendo possível observar em todos os casos a marcação fluorescente dos respectivos parasitas.

Palavras-chave: 2-Aril/2,5-diarilfuranos. Organotelúrio/Organoboro. Suzuki-Miyaura. Aminoácidos conjugados. Sondas Fluorescentes.

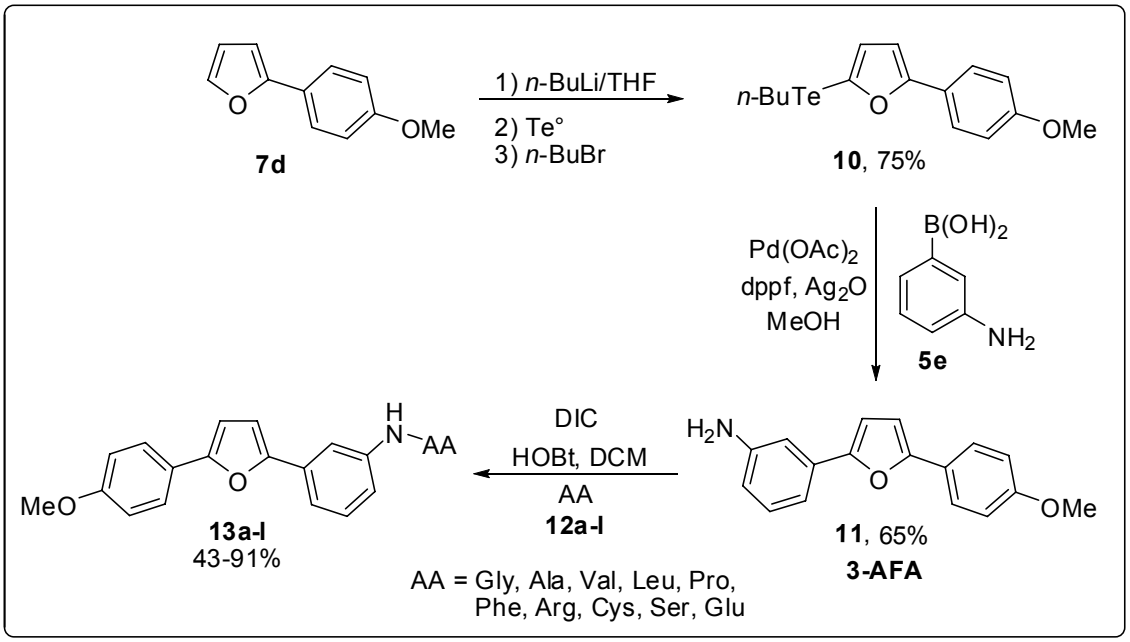
Abstract

Botteselle, G. V. "**Synthesis of functionalized 2-aryl and 2,5-diarylfurans: potential fluorescent probes**" 2009. 140p. Dissertation – Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Área de Insumos Farmacêuticos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

The use of fluorescent probes for labeling or detection of biomolecules of interest in different biological processes, has received much attention in biomedical, clinical testing and cell biology research. In general, these fluorescent probes are composed of small organic molecules, which have fluorescent features and ability to combine with these biomolecules. Thus, this work initially describes the synthesis of 2-aryl or 2,5-diarylfurans and thiophenes (**3**, **5**, **7** and **9a-i**) from organic species of tellurium (**1**, **4**, **6** and **8**) and potassium organotrifluoroborate salts (**2a-i**) by palladium catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction.



After describe the synthesis of a unsymmetrical 2,5-diarylfuran derivative, the 2-(3-aminophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)furan **11**, which presents chemical and luminescent properties appropriate to act as a promising new fluorescent probes in processes of marking or biological detection. The synthesis of this new probe, also called **3-AFA** (**3**-**A**nilyl**F**uran**A**nisole), was performed from palladium catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction, between (3-aminophenyl) boronic acid **5e** and 2-(butyltellanyl)-5-(4-metoxyphenyl)furan **10** in 65 % yields. This new probe 3-AFA **11** was combined with a series of L-amino acids **12a-l** from a peptidic coupling reaction to obtain their products **13a-l** in satisfactory yield. These combined products **13a-l** show a potential for fluorescent marking of proteolitic enzymes.



Additionally, important photo physical properties of this new probe 3-AFA **11** were characterized. These include their electronic spectra of absorption and fluorescence emission, who obtained values of λ_{ex} to 320 nm and λ_{em} to 400 nm, respectively. Finally, we tested the potential of probe 3-AFA **11**for intracellular accumulation in cellular systems such as: erythrocytes infected with *Plasmodium chabaudi* and amastigotes of *Leishmania L. amazonensis*, in all cases the fluorescent uptake cellular of their parasites can be observed.

Keywords: 2-Aryl/2,5-diarylfurans. Organotellurium/Organoboron. Suzuki-Miyaura. Combined amino acids. Fluorescent probes.

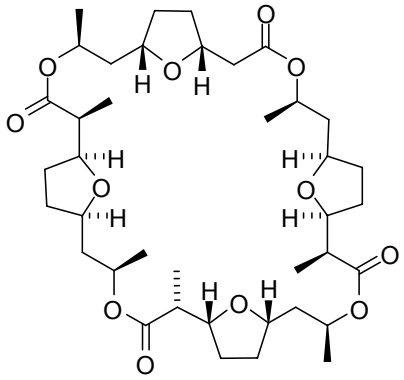
1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos constituem o maior grupo dos compostos orgânicos e um dos mais importantes. Dos mais de 40 milhões de compostos químicos registrados recentemente, cerca da metade possuem um sistema heterocíclico em sua estrutura. Eles não são importantes apenas por sua abundância na natureza, mas sobre tudo pela significância química, biológica e técnológica. Dos compostos heterocíclicos, muitos estão presentes em produtos naturais essênciais para a vida, tais como vitaminas, hormônios, antibióticos e alcalóides, e ainda constituem-se em inúmeros produtos farmacêuticos de elevado grau de importância e aplicabilidade (EICHER, HAUPTMANN, 2003).

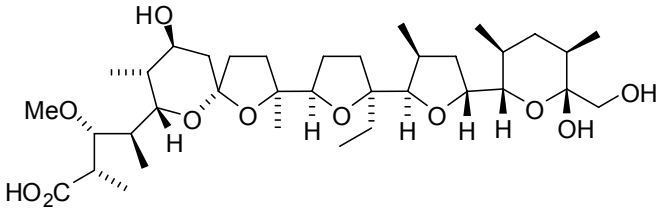
No entanto, muitos destes compostos heterocíclicos e produtos naturais não são possíveis de serem isolados ou obtidos em larga escala de fontes naturais. De modo que, a ferramenta mais utilizada para obtenção destes compostos é a química orgânica sintética, onde através de um amplo leque de reações e metodologias é possível sintetizarmos milhares de intermediários e produtos de interesse químico e biológico.

Dentre os heterocíclicos mais importantes e interessantes estão os heterocíclicos aromáticos, principalmente contendo um heteroátomo de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, em geral os mais comuns. Entre os heterocíclicos aromáticos, os mais simples são o furano, o tiofeno e o pirrol, os quais estão presentes em muitos produtos farmaceuticamente ativos.

Como exemplo, antibióticos poliéteres como a nonactina **14** e monensina **15** (Figura 1) são construídos por unidades de tetraidrofuranos, os quais são produzidos pela redução de derivados do furano. Estes antibióticos poliéteres fazem parte da classe dos antibióticos macrolídeos, devido á capacidade de facilitar o transporte de íons através de membranas celulares, também conhecidos como ionóforos (EICHER, HAUPTMANN, 2003).



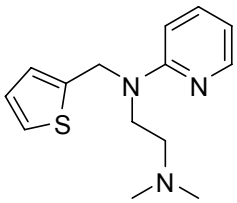
Nonactina **14**



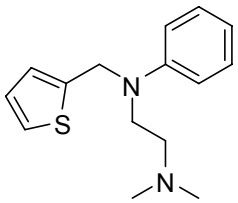
Monensina **15**

Figura 1. Antibióticos poliéteres.

Segundo KATRITZKY, (1984) a atividade clínica mais importante de drogas contendo unidades de tiofeno, são os anti-histamínicos, tais como o metapirileno **16** e o metafenileno **17** (Figura 2). Eles atuam como inibidores da liberação ou ação da histamina, a qual é responsável por respostas alérgicas na pele, nariz e olhos, além de causar vasodilatação e edemas. Esta atividade clínica foi um sucesso para a época, uma vez que imediatamente após a segunda guerra mundial, os tiofenos e seus análogos foram novamente disponibilizados comercialmente, levando a uma explosão de pesquisas biológicas com esta classe de compostos.



Metapirileno **16**



Metafenileno **17**

Figura 2. Anti-histamínicos derivados do tiofeno.

Além desta vasta aplicabilidade, muitos compostos heterocíclicos bastantes conhecidos, tais como os derivados da fluoresceína **18**, rodamina **19** e cumarina (AMCA ou ácido (7-amino-4-metil) cumarin-3-acético) **20** (Figura 3), têm atraído enorme interesse químico e biológico como sondas fluorescentes

em processos de marcação de biomoléculas de interesse (GONÇALVES, 2009).

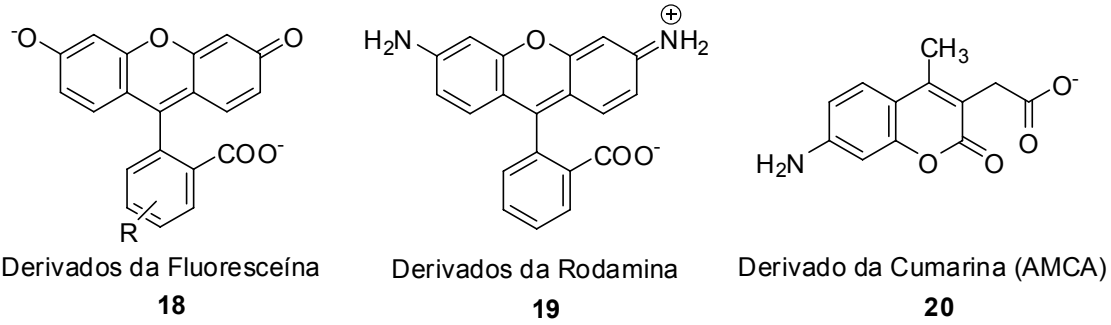


Figura 3. Sondas fluorescentes.

Uma sonda fluorescente, geralmente necessita dispor em sua estrutura, grupos com sensibilidade de detecção, por força de algumas propriedades atômicas ou químicas intrínsecas, tais como fluorescência, caráter cromogênico visível, radioatividade ou bioafinidade com outra proteína. Ainda, para ser designada como sonda ou marcador, deve apresentar uma porção ou unidade química capaz de conjugar com grupos funcionais de biomoléculas como proteínas, ácidos nucléicos, aminoácidos e outros (HERMANSON, 1996).

A fluorescência de uma molécula, em resumo, é a capacidade que esta tem de absorver fótons de energia a um determinado comprimento de onda e emitir energia ou luz a um comprimento de onda diferente.

O núcleo heterocíclico 2,5-diarilfurano, o qual é um dos principais alvos de estudos deste trabalho, apresentam prévias descrições como sondas fluorescentes (DYKSTRA *et al.*, 1995). Estes compostos são em geral derivados da furamidina **21** (Figura 4).

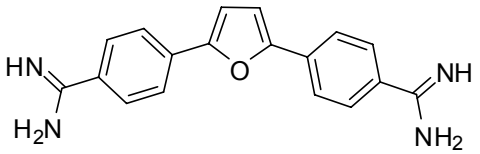


Figura 4. Furamidina **21**.

Devido ao interesse em sintetizar compostos derivados das unidades heterocíclicas 2-aril e 2,5-diarilfuranos funcionalizados, capazes de atuarem como sondas fluorescentes em processos de sinalização ou marcação de biomoléculas ou sistemas celulares de interesse, foram discutidos a seguir alguns conceitos relevantes para melhor compreensão do tema. Entre estes conceitos, está o fenômeno de fluorescência, a conjugação ou modificação química de biomoléculas, a marcação de enzimas proteolíticas e o acúmulo celular de uma sonda fluorescente, bem como as principais vias sintéticas para preparação de compostos arílicos de furano e tiofeno.

1.1 Sondas fluorescentes

Muitos compostos fluorescentes vêm sendo utilizados para detecção de biomoléculas em sistemas biológicos diversos. Este processo de detecção, ou também chamado de marcação ou sinalização fluorescente, geralmente é realizado por moléculas orgânicas específicas, conhecidas como sondas fluorescentes.

Assim, para melhor compreendemos como atuam estas sondas fluorescentes, a seguir são relatados conceitos e artigos científicos descritos na literatura relacionados com o assunto. Num primeiro momento faz-se necessário a fundamentação sobre o fenômeno de fluorescência.

1.1.1 O fenômeno de fluorescência segundo LAKOWICZ (1999)

O fenômeno de luminescência é a emissão de luz de uma determinada substância, através de estados de transição excitados eletronicamente. Dependendo da natureza do estado excitado, a luminescência pode ser dividida em fenômenos de fluorescência ou fosforescência.

Basicamente o fenômeno de fluorescência ocorre quando uma determinada molécula ao absorver radiação, é excitada eletronicamente de seu estado de menor energia (singleto fundamental) á estado de transição de maior energia (estado excitado). A molécula estando no seu estado excitado, ao retornar rapidamente para seu estado fundamental, emite fótons provenientes da transição entre seus estados singletos. A taxa de emissão de fluorescência

em geral é de $10^8 s^{-1}$, enquanto o tempo de meia vida é aproximadamente de 10 x 10^{-9}s. O tempo de meia vida de um fluoróforo é a diferença de tempo do seu estado de excitação para o seu retorno ao estado fundamental. Muitos fluoróforos possuem tempo de meia vida muito baixo, na faixa de subnanosegundos, e isto faz com que as medidas de emissão sejam dificultadas em alguns casos.

Já a emissão de fosforescência ocorre pela emissão de luz de um estado tripleto de excitação. Onde a transição de seu estado singleto excitado para o fundamental é proibida, passando antes por um estado tripleto, para depois retornar ao estado fundamental. Conseqüentemente a sua taxa de emissão é mais lenta e o tempo de meia vida é tipicamente de milisegundos a segundos.

O processo que ocorre entre a absorção e emissão de luz é resumido através de um diagrama de Jablonski (Figura 5). Os estados eletrônicos singletos fundamental, primeiro e segundo são mostrados como S_0 ,S_1 e S_2 respectivamente. As transições entre os estados são representados pelas setas verticais.

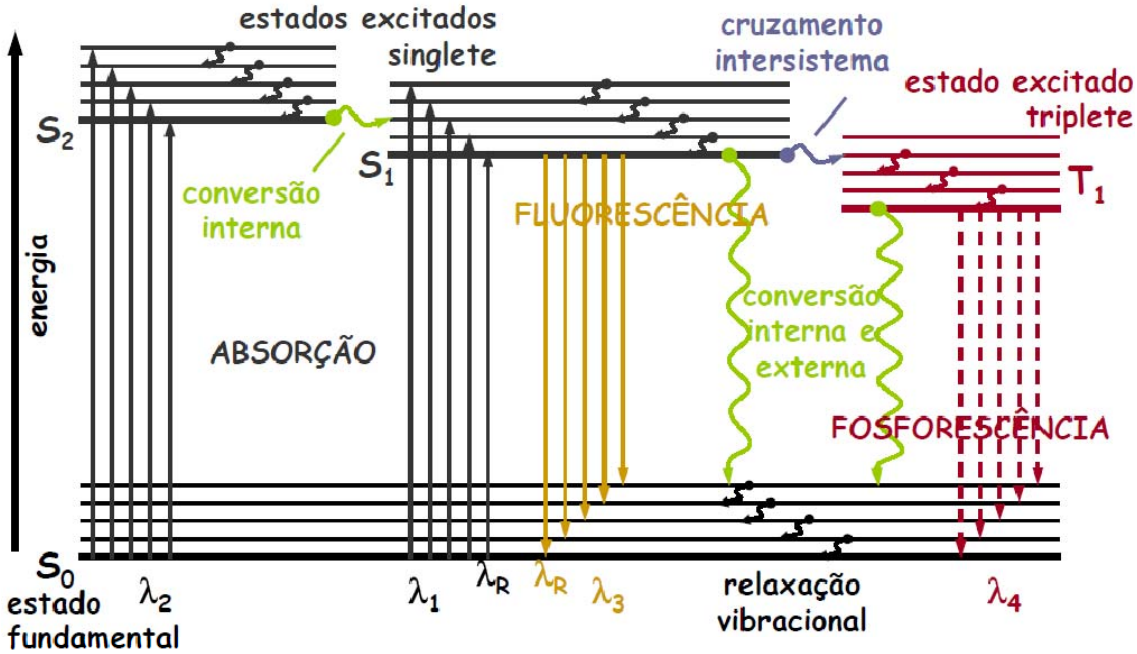


Figura 5. Diagrama de Jablonski

Os dados espectrais de fluorescência são apresentados como espectros de emissão. O espectro de emissão de fluorescência é a relação de intensidade de fluorescência versus o comprimento de onda no qual é emitido.

Pela análise do diagrama de Jablonski, observa-se que a energia de emissão é geralmente menor do que a energia de excitação. Assim, a fluorescência ocorre geralmente em energias mais baixas ou em maiores comprimentos de onda. Desta maneira, o espectro de excitação de uma determinada substância, como o quinino, ocorre em comprimento de onda menor do que o espectro de emissão deste composto (Figura 6).

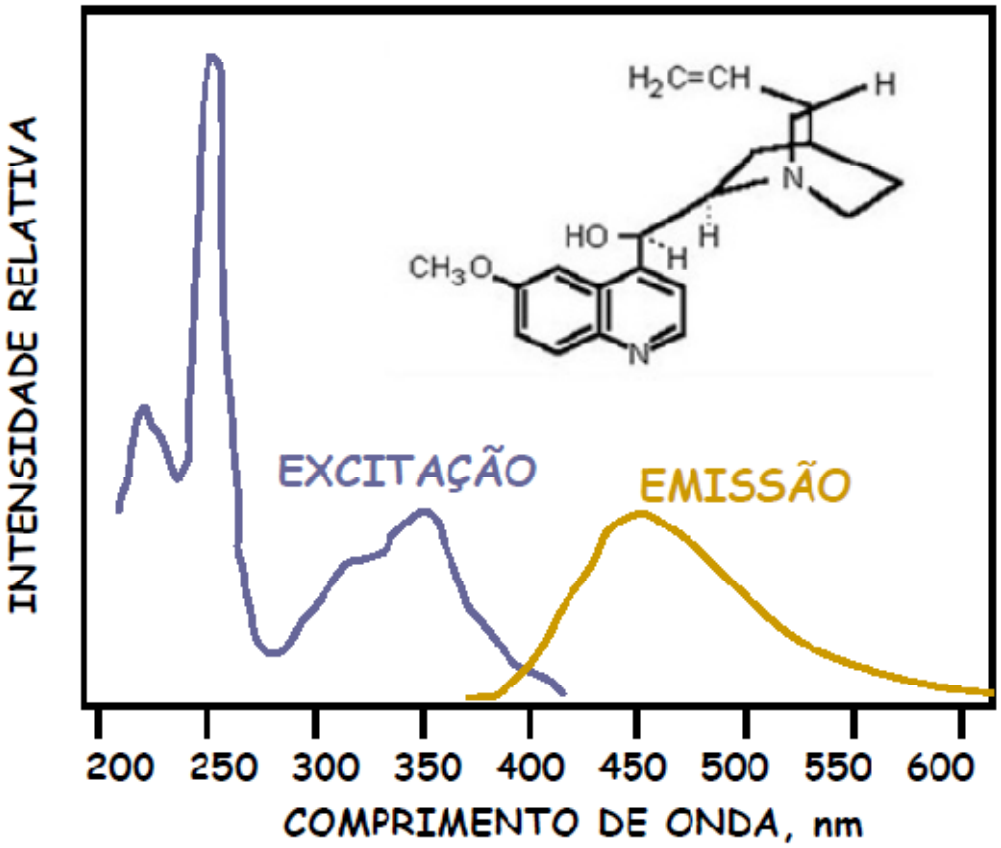


Figura 6. Espectros de excitação e emissão do quinino

1.1.1.1 Rendimento quântico

Uma medida importante da caracterização luminescente de um determinado composto é o rendimento quântico de fluorescência (ϕ_F). Esta é uma das principais medidas de um fluoróforo. Por definição é a razão do número de fótons emitidos pelo número de fótons absorvidos:

ϕ_F = Nº de fótons emitidos/Nº de fótons absorvidos.

Assim, uma substância com um valor de rendimento quântico alto, apresenta um excelente espectro de emissão e por conseqüência um elevado valor de intensidade de fluorescência.

1.1.1.2 Transferência de energia de fluorescência por ressonância (FRET)

Este processo de FRET (Fluorescence Ressonance Energy Transfer) ocorre sempre que o espectro de emissão de um fluoróforo, chamado de doador, sobrepõe-se ao espectro de absorção de outra molécula, chamada de receptor. Esta técnica é muito utilizada para fluoróforos (doadores) com baixo comprimento de onda de emissão. Estes podem transferir energia para outra molécula (receptora), que depois de excitada por esta energia, terá seu espectro de emissão em comprimentos de onda diferentes (Figura 7).

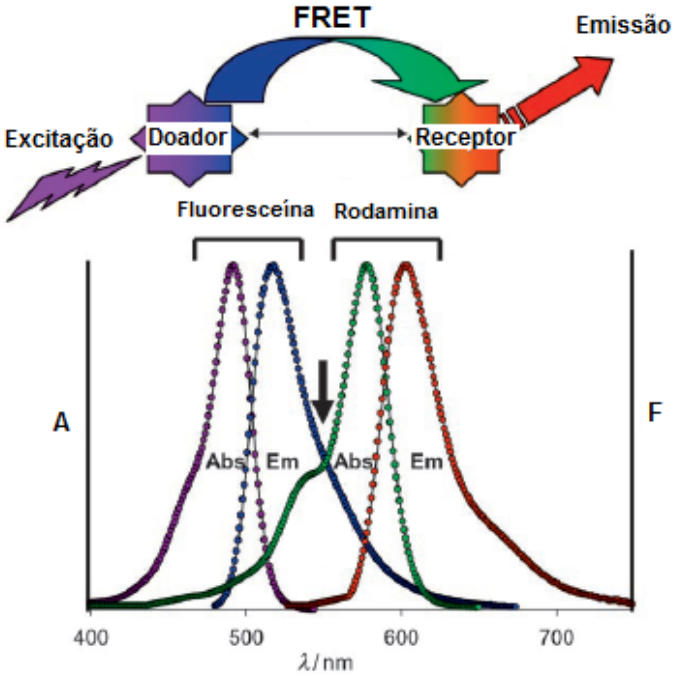


Figura 7. Exemplo de um processo FRET: Molécula doadora excitada (fluoresceína) transfere energia para molécula receptora (rodamina). A seta indica a sobreposição dos espectros de emissão (Em) da fluoresceína e absorção (Abs) da rodamina.

Em um artigo de revisão SAPSFORD, BERTI e MEDINTZ (2006), descreveram inúmeras moléculas usadas como FRET em processos de conjugação ou modificação de biomoléculas, bem como uma introdução básica sobre o assunto.

1.1.2 Conjugação química de biomoléculas

Além de apresentar características marcantes de fluorescência, as sondas devem ser capazes de conjugar-se com biomoléculas ou estruturas a serem detectadas. Segundo HERMANSON (1996) as técnicas de conjugação ou modificação química de moléculas alvo dependem exclusivamente de duas variáveis: a reatividade dos grupos funcionais presentes nos reagentes de acoplamento ou de derivatização e o grupo funcional presente na molécula alvo a ser modificada. Ambos os grupos funcionais devem ser compatíveis quimicamente, senão a conjugação ou derivatização torna-se impossível. O mecanismo básico pelo qual, o reagente de derivatização ou a sonda vai acoplar com o grupo funcional da molécula alvo, deve ser conhecido e estudado, para que se possa planejar com inteligência a estratégia de modificação ou conjugação.

Os grupos funcionais alvos são encontrados geralmente em moléculas biológicas de interesse, tais como aminoácidos, proteínas, açúcares, carboidratos, polissacarídeos, ácidos nucléicos, lipídeos entre outras estruturas orgânicas complexas.

A tecnologia de bioconjugação, através da conjugação química, está sendo bastante aplicada em sistemas reacionais para criar novos produtos conjugados, com atividades peculiares em processos biológicos. Moléculas modificadas ou conjugadas têm sido usadas para a purificação, detecção e localização de componentes celulares, bem como no tratamento de doenças.

1.1.2.1 Modificação de aminoácidos, peptídeos e proteínas

As moléculas de proteínas são os alvos mais comuns em técnicas de modificação ou conjugação química, também chamada de bioconjugação.

Como as proteínas são mediadores de algumas atividades e funções específicas em organismos vivos, elas podem ser usadas *in vivo* ou *in vitro* para efetuar algumas tarefas. Uma proteína pode naturalmente, ligar-se a uma molécula alvo específica, possibilitando medir ou quantificar esta molécula. Para isto a proteína necessita apresentar algumas propriedades de detectabilidade. Porém, uma vez que uma proteína não apresente estas propriedades, elas podem e são freqüentemente modificadas, para conter uma unidade química ou biológica que seja capaz de fornecer tais propriedades de detecção (HERMANSON, 1996).

A detecção, marcação ou monitoramento de uma molécula biológica pelo uso apropriado de determinadas proteínas modificadas são uma das principais áreas de aplicação da conjugação ou modificação química. A habilidade de produzir uma proteína marcada, capaz de ligar-se a outra molécula de interesse, pode fornecer o componente chave para pesquisas biológicas, diagnósticos clínicos e atividades terapêuticas humanas.

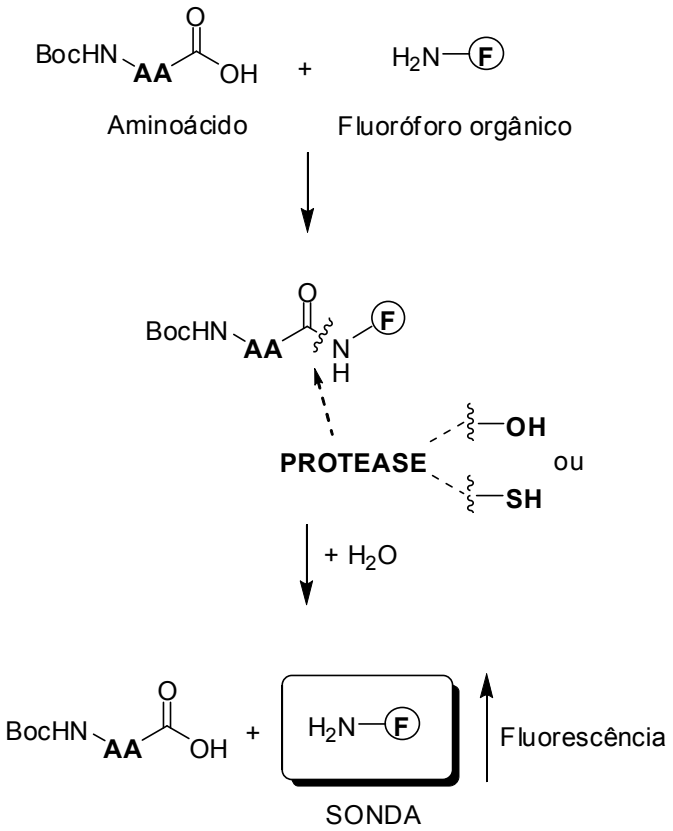
Proteínas e peptídeos são compostos por aminoácidos polimerizados, ou seja, por ligações peptídicas de uma sequência de aminoácidos. Sendo assim, os aminoácidos são os grupos responsáveis por modificações de proteínas e peptídeos, usados para o monitoramento ou marcação de uma molécula biológica alvo.

Os aminoácidos apresentam dois grupos bastante reativos, o grupo amino (NH_2) e o grupo carboxila (CO_2H), ligados a um carbono central da estrutura, e ainda uma cadeia lateral ligada a este carbono. Através destes grupos altamente reativos (NH_2 e CO_2H) é possível conjugar uma infinidade de grupos funcionais aos aminoácidos. Isto possibilita conjugar grupos capazes de aumentar ou proporcionar propriedades de detecção de uma proteína.

No entanto, as possíveis interações desta proteína com uma molécula biológica alvo, depende muito da cadeia lateral presente nos aminoácidos. O ideal é que este aminoácido da proteína modificada apresente uma cadeia lateral com grupos funcionais reativos ou polares, tais como a arginina e o ácido glutâmico, possibilitando futuras interações com moléculas ou estruturas alvos.

Um exemplo bastante conhecido é a marcação de uma determinada enzima proteolítica, através de um aminoácido conjugado com um fluoróforo

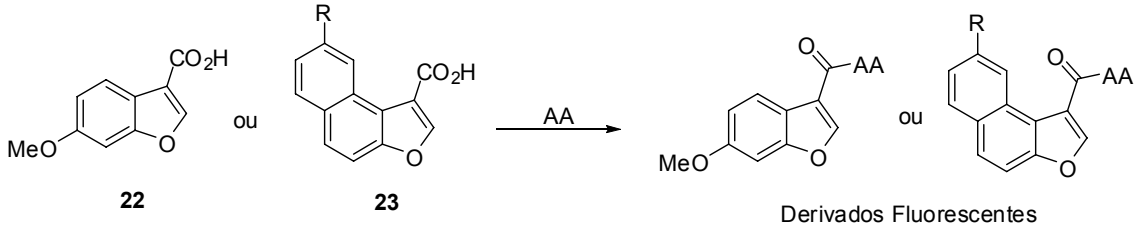
orgânico. Esta marcação ocorre pela clivagem da ligação peptídica do aminoácido conjugado, por grupos reativos tais como hidroxila ou sulfidrila, presentes em cadeias laterais da protease a ser detectada. No momento da clivagem da ligação peptídica, ocorre a liberação do fluoróforo orgânico (sonda), o qual emite fluorescência possibilitando a detecção da protease no sistema desejado, conforme mostra o Esquema 1.



Esquema 1. Marcação fluorescente de uma protease.

Por tanto, o estudo de modificações ou conjugações químicas de proteínas ou aminoácidos, vem sendo bastante aplicado e descrito na literatura atual. Entre os diversos trabalhos descritos, podemos destacar alguns, em 2006 PILOTO e colaboradores descreveram o uso de benzofuranos e naftofuranos como promissores marcadores fluorescentes para biomoléculas. Os autores usaram o grupo carboxílico dos derivados do benzofurano **22** e naftofurano **23**, na derivatização de aminoácidos representativos de características diferentes, tais como apolares alifáticos (valina e alanina) ou

aromático (fenilalanina), básico (lisina), polares neutros (glicina e serina) e ácidos (ácido aspártico e glutâmico) (Esquema 2).



Esquema 2. Exemplo de derivatização de aminoácidos.

Outros inúmeros trabalhos sobre marcação fluorescente de biomoléculas, através de sondas orgânicas podem ser encontrados num artigo de revisão segundo GONÇALVES, (2009). Nesta revisão a autora descreve diferentes fluoróforos baseados em compostos heterocíclicos contendo heteroátomos de oxigênio, enxofre e nitrogênio, bem como as características destes fluoróforos em diferentes comprimentos de onda de emissão.

1.1.3 Acúmulo intracelular de sondas fluorescentes

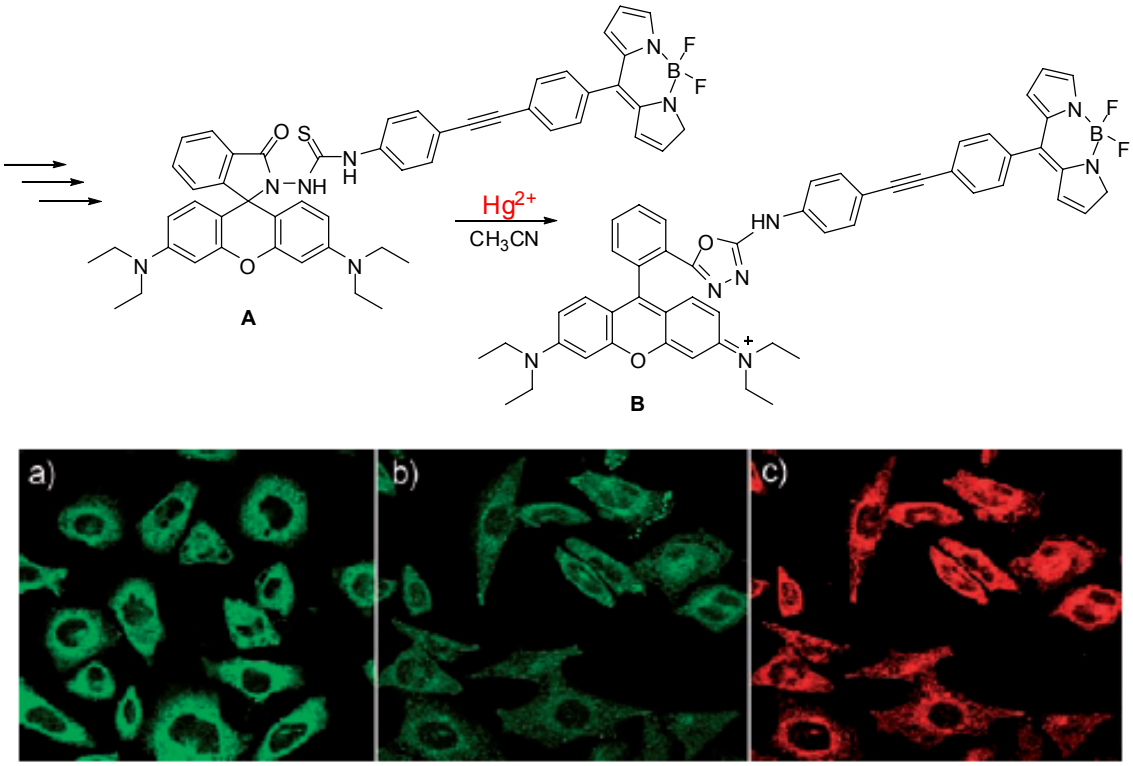
A aplicação de bioimagens para sondas fluorescentes, de moléculas orgânicas pequenas, é uma das suas principais utilidades na biologia moderna. Isto pode fornecer informações dinâmicas da localização e quantificação de biomoléculas de interesse (NAGNO, TERAI, 2008).

O acúmulo intracelular de sondas fluorescentes pode gerar bioimagens essenciais quanto à localização, quantificação e comportamento conformacional de muitos parasitas ou substâncias cancerígenas, presentes em determinadas células vivas. A partir destas bioimagens fluorescentes é possível realizar estudos capazes de identificar e tratar doenças causadas por estas transformações celulares em organismos vivos.

Em 2008, ZHANG, XIAO e QIAN descreveram um derivado da rodamina (**A**) como um quimio-sensor intracelular de íons Hg^{2+}. Estes íons passam facilmente por membranas celulares e causam sérios danos no sistema

nervoso central e endócrino. Assim, a obtenção de imagens dos íons Hg^{2+} em células vivas é essencial para elucidar os efeitos biológicos que estes causam.

A detecção destes íons Hg^{2+} foi obtida pelo acúmulo intracelular da rodamina **A** em células vivas de câncer de mama. Quando na presença de Hg^{2+}, a estrutura **A** incubada na célula, é transformada em **B**, ocasionando uma diferença de λ_{em} de fluorescência, sendo possível diferenciar estas duas estruturas (verde = **A** e vermelho = **B**) e determinar a presença dos íons Hg^{2+} na célula (Figura 8).



Imagens de microscopia confocal de fluorescência de células vivas (câncer de mama) em λ_{ex} = 488 nm. a) Células incubadas com **A** em λ_{em} = 514 nm; b) e c) células incubadas com **A** e íons Hg^{2+} em λ_{em} = 514 e 589 nm respectivamente.

Figura 8. Derivado da rodamina como quimio-sensor intracelular de íons Hg^{2+}.

A título de exemplo de compostos derivados 2,5-diarilfuranos como agentes modificadores de biomoléculas, temos os diamino 2,5-diarilfuranos, em geral estruturas derivadas da modificação química da furamidina **21** (Figura 9). Em estudos recentes, estas estruturas apresentaram algumas atividades

biológicas, tais como sondas fluorescentes (DYKSTRA *et al.*, 1995), agentes antimicrobiais (STEPHENS *et al.*, 2001) e inibidores da fosfodiesterase IV (PDE IV) (PIERRE *et al.*, 1999).

Pelo fato de serem compostos dicationicos, quando protonados ou em meio biológico, estabelecem interações intermoleculares tipo íon-íon, com biomoléculas aniônicas. Como exemplo, acumula-se em sistemas celulares pela interação com moléculas de DNA, as quais possuem cargas negativas em sua estrutura química (grupos fosfatos), para desempenharem atividades biológicas importantes, tais como detecção, distribuição e atividade anti-tripanossomal de tripanossomas africanas responsáveis por doenças degenerativas graves (MATHIS *et al.*, 2007; BOYKIN *et al.*, 1998; WANG *et al.*, 2000).

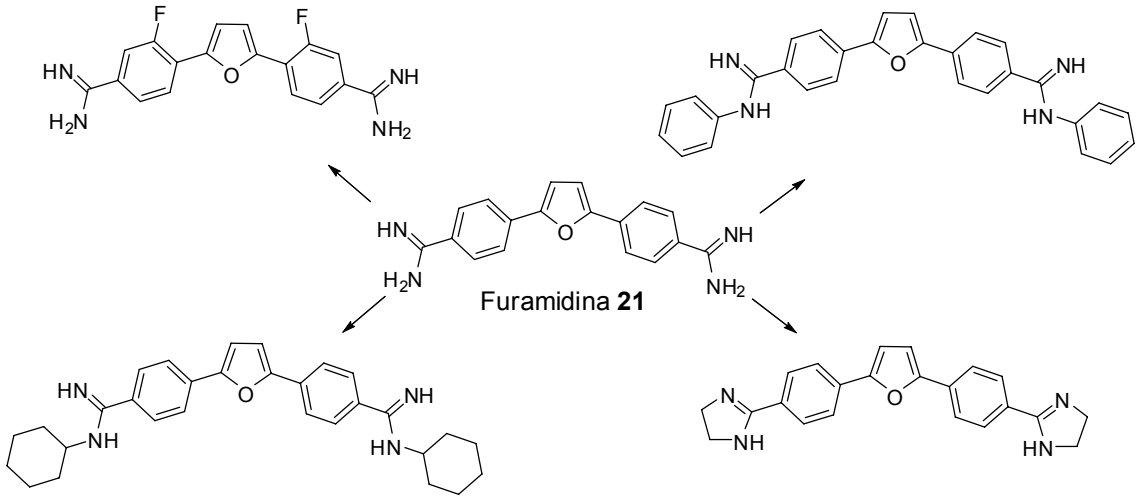


Figura 9. Derivados da furamidina **21**.

Tendo visto algumas aplicações biológicas importantes e o interesse na obtenção de produtos derivados da unidade 2,5-diarilfurano, a seguir é descrito as principais rotas sintéticas para preparação desta classe de compostos, bem como de compostos 2-arilfuranos e análogos de enxofre.

1.2 Principais rotas sintéticas para preparação de compostos 2-aril e 2,5-diarilfuranos e tiofenos

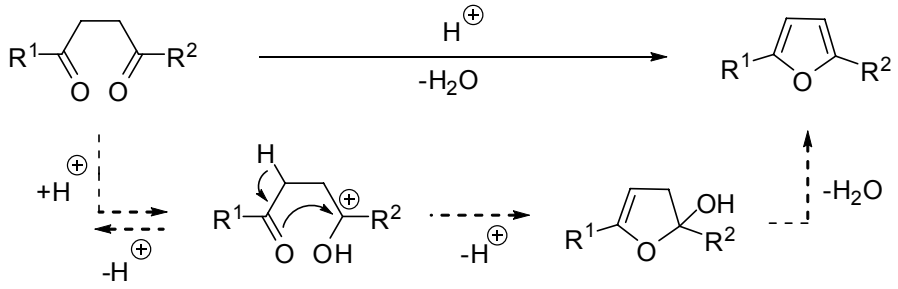
A partir de uma revisão dos artigos publicados na literatura, foram descritas abaixo, as principais rotas sintéticas para preparação de compostos 2-aril e 2,5-diarilfuranos, bem como dos derivados do tiofeno. Num primeiro momento foi relatada a preparação dos 2,5-diarilfuranos, a partir de metodologias sintéticas diversas. Em seguida, foi relatada a preparação de compostos 2-arilfuranos e tiofenos, via reações de acoplamento, catalisadas por paládio.

1.2.1 Síntese de compostos 2,5-diarilfuranos e tiofenos

A obtenção de derivados 2,5-diarilfuranos, para fins biológicos, tem sido desenvolvida gradualmente. Como observado na literatura, os interesses destes derivados do furano, alteram-se com o passar dos anos. Nos primeiros trabalhos, os alvos de pesquisas estavam voltados apenas em metodologias sintéticas para a obtenção desta classe de compostos. No entanto, ao longo dos anos, o interesse passa a ser, não apenas na síntese, mas principalmente na busca de aplicações biológicas.

Dentre as metodologias sintéticas clássicas descritas para a formação de derivados 2,5-diarilfuranos, encontram-se a ciclização de alquinil cetonas e de compostos 1,4-dicarbonilicos, também conhecida como a síntese de Paal-Knorr.

A síntese de Paal-Knorr é um dos métodos mais importantes para a preparação de compostos derivados do furano. A reação ocorre pela ciclização de compostos 1,4-dicarbonílicos, em especial as 1,4-dicetonas, sob catálise ácida com ácido sulfúrico, ácido polifosfórico, cloreto de zinco, anidrido acético ou DMSO, promovendo uma ciclodesidratação, para formação do respectivo derivado do furano 2,5-disubstiuído (Esquema 3) (EICHER, HAUPTMANN, 2003).



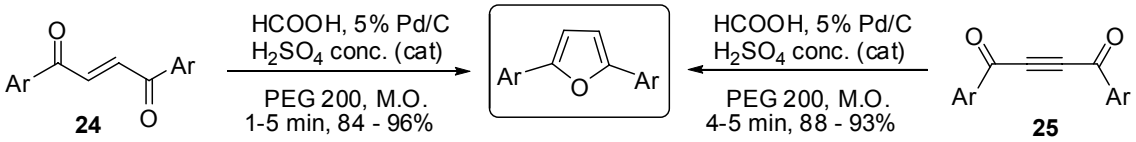
Esquema 3. Síntese de Paal-Knorr.

No ano de 1884, PAAL publicou a primeira furanização de 1,4-dicetonas, utilizando anidrido acético como reagente de ciclodesidratação. Três anos depois, DIETRICH e PAAL (1887) fazem o uso de cloreto de zinco como reagente de ciclodesidratação. Anos mais tarde, já no século XX, NOWLIN, (1950) descreve o uso do ácido polifosfórico como sendo mais eficiente do que o anidrido acético, o cloreto de zinco e outros reagentes de ciclodesidratação das 1,4-dicetonas. Entre os composos sintetizados, estavam o 2,5-difenilfurano **3a**, 2,5-(4-toluil)furano **3b**, 2,5-bis-(4-bromofenil)furano e 2,5-bis(4-clorofenil)furano, em excelentes rendimentos.

Em 1995, AMARNATH e AMARNATH realizaram novos estudos experimentais para evidenciar o mecanismo de reação da síntese de Paal-Knorr. O estudo foi realizado através da identificação dos intermediários formados, envolvidos na reação de ciclização catalisada por ácido de diversas 1,4-dicetonas, para formação dos produtos 2,5-diarilfuranos. Vale destacar, novamente a obtenção dos compostos 2,5-difenilfurano **3a,** 2,5-bis(4-metilfenil)furano **3b**, e 2,5-bis(4-metoxifenil)furano **3d**, a partir de respectivas 1,4-dicetonas, utilizadas nos estudos mecanísticos.

RAO e JOTHILINGAM (2003) descreveram a síntese de compostos 2,5-diarilfuranos a partir de 1,4-dicetonas insaturadas, que segundo os autores são mais disponíveis e geram, *in situ*, facilmente as 1,4-dicetonas tradicionais. O mecanismo geral da reação ocorre pela hidrogenação/ciclodesidratação de 2-buteno-1,4-dionas **24** ou 2-butino-1,4-dionas **25**, usando ácido fórmico na presença de quantidades catalíticas de Pd/C (5%), sob irradiação de microondas em curtos tempos reacionais.

O mais interessante desta reação, é que o ácido fórmico a elevadas temperaturas, decompõe-se a hidrogênio e dióxido de carbono, e o hidrogênio gerado é utilizado para a hidrogenação, através do metal, das duplas e triplas ligações dos substratos. Ainda, o ácido fórmico serve como catalisador da ciclodesidratação das 1,4-dicetonas aos derivados do furano. Esta dupla função do ácido fórmico faz com que as duas etapas reacionais ocorram em um único frasco reacional, em rendimentos isolados satisfatórios (Esquema 4).

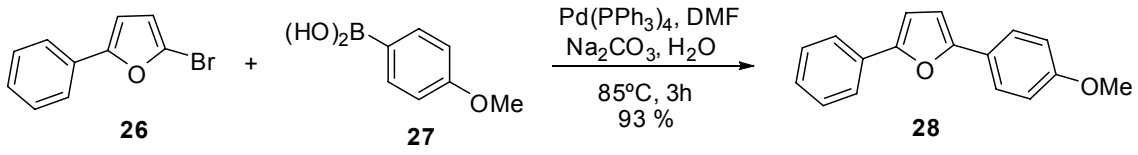


Ar = Ph (**3a**); 4-Cl-C_6H_4; 4-Br-C_6H_4; 4-Me-C_6H_4 (**3b**); 4-OMe-C_6H_4 (**3d**); 4-Cl-3-MeC_6H_4

Esquema 4. Síntese de Paal-Knoor a partir de 1,4-dicetonas insaturadas.

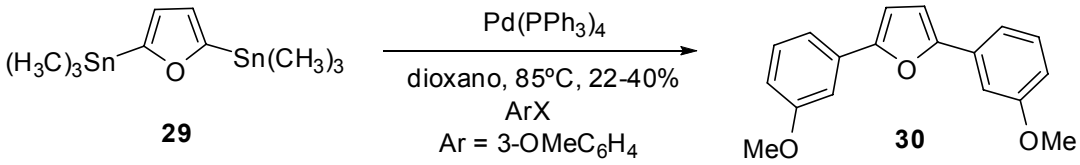
Em 2001, JEEVANANDAM, NARKUNAN e LING, utilizaram alquinil cetonas para a ciclização de 3,3'-bisfuranos de interesse. Dependendo do catalisador de paládio empregado, a ciclização pode ser regiosseletiva para formação dos 3,3'-bisfuranos ou levar a compostos 2,5-diarilfuranos, bem como a mistura destes.

Além destas metodologias sintéticas clássicas, as reações de acoplamento cruzado também vêm sendo utilizadas para a síntese de 2,5-diarilfuranos. Uma das etapas finais do trabalho de VACHAL e TOTH (2004) envolve o acoplamento cruzado tipo Suzuki-Miyaura entre o 5-bromo-2-fenilfurano **26** e o ácido (4-metoxifenil) borônico **27**, sob catálise de paládio, para formação de um composto 2,5-diarilfurano assimétrico **28** (Esquema 5). Neste trabalho, também foram preparados análogos tiofênicos e pirrólicos do composto **28**.



Esquema 5. Acoplamento de Suzuki-Miyaura para síntese de compostos 2,5-diarilfuranos assimétricos.

Já em 2006, OLIVEIRA e colaboradores além de sintetizar compostos 2-aril e 2,5-diarilfuranos, avaliaram a citotoxicidade contra linhas de células de câncer humano. Dentre os compostos sintetizados, o 2,5-bis(3-metoxifenil)furano **30** mostrou melhor seletividade para células de câncer, do que os derivados de tetraidrofurano utilizados como protótipos. A síntese do composto **30** e demais derivados foi realizada através do acoplamento de Stille, entre o furilestanho 2,5-disubstituído **29** e haletos aromáticos correspondentes, catalisados por paládio. (Esquema 6).



Esquema 6. Acoplamento de Stille para síntese de compostos 2,5-diarilfuranos simétricos.

Adicionalmente, outros trabalhos demonstram atividades biológicas importantes de furanos bis-arílicos. Em 1995 KUMAR e BOYKIN identificaram o composto **31** como potencial inibidor da fosfodiesterase PDE4, os quais são usados no tratamento de doenças inflamatórias como a asma. Em seguida, PERRIER *et al.*, (1999) sintetizou um derivado do furano 2,5-disubstituído **32**, com maior potencial inibidor da PDE4. Já em 2005, ZIMMERMANN, LIEBL e ANGERER sintetizaram os compostos **33** e **34**, com afinidade de ligar-se seletivamente a receptores estrógenos, os quais apresentam importante papel na iniciação e progressão do câncer de mama (Figura 10).

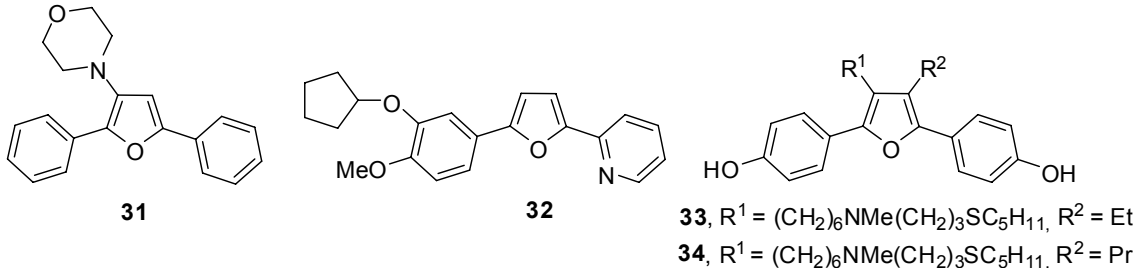
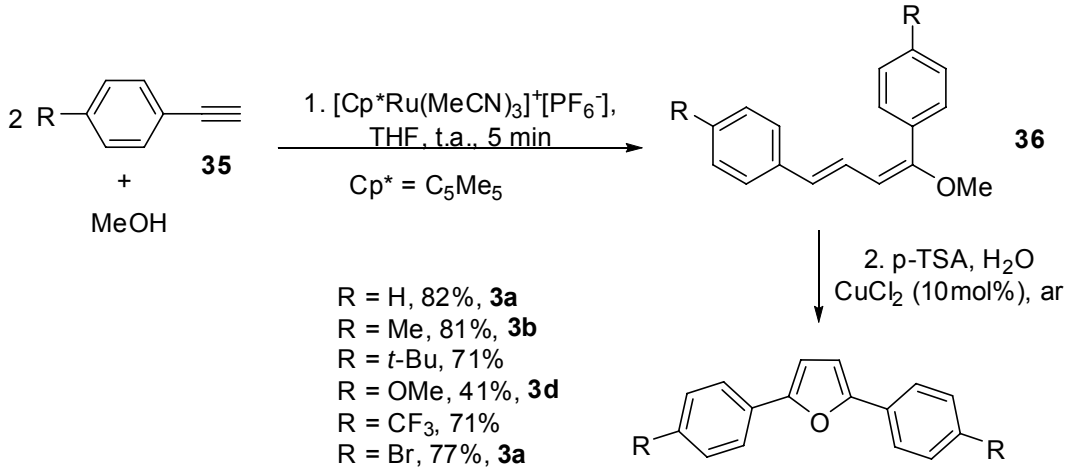


Figura 10. Compostos 2,5-diarilfuranos com aplicações biológicas.

Finalmente no presente ano, ZHANG *et al.*, (2009) sintetizou uma série de compostos 2,5-diarilfuranos a partir de alquinos terminais **35**, em um único recipiente de reação, em uma síntese seqüencial, onde: 1º) ocorre uma "clic" dimerização, sob catálise de rutênio(II), de alquinos terminais para produzir estereoseletivamente 1,3-dienil éteres **36** e 2º) a ciclização, catalisada por Cu(II), de cetonas insaturadas geradas *in situ*, para formação dos respectivos 2,5-diarilfuranos (Esquema 7).



Esquema 7. Síntese seqüencial catalisada por Ru(II) e Cu(II) para obtenção de uma série de 2,5-diarilfuranos.

Da mesma forma que os compostos derivados do furano, os 2,5-diariltiofenos foram sintetizados no final do século XIX por KAPF e PAAL (1888). Os produtos foram obtidos a partir de 1,4-dicetonas, pela síntese de Paal-Knorr, a qual leva o nome de um dos autores do trabalho.

Já em 1952, FOYE e CAMPAIGNE descreveram uma nova metodologia de síntese para a obtenção de 2,5-diariltiofenos. A reação envolve a síntese padrão de tionas usando diariletanos, em bons rendimentos.

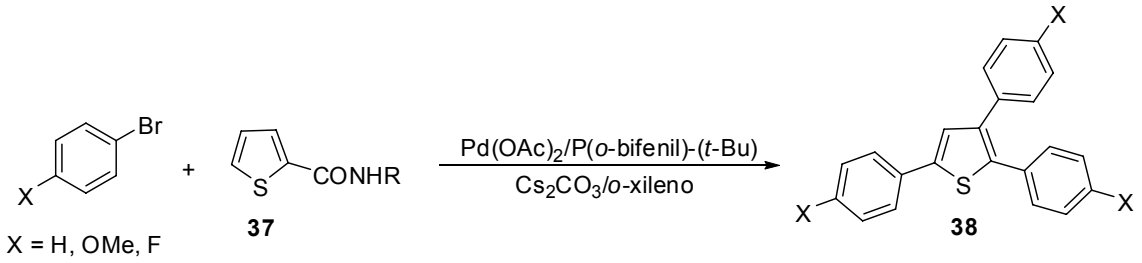
Recentemente, oligotiofenos e tiofenos multiarilados (Figura 11), estão sendo alvo de inúmeras pesquisas tecnológicas. Estes derivados arílicos de tiofenos são conhecidos como semicondutores orgânicos, com aplicação em transistores, laseres, emissão de luz por diiodos e células solares (FICHOU, 1999).

Oligotiofenos Tiofenos multiarilados

Figura 11. Estruturas de oligotiofenos e tiofenos multiarilados.

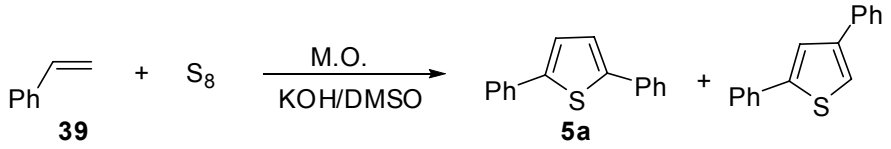
Diferentes métodos são descritos para a obtenção de tiofenos multi-substituídos por unidades arílicas. VACHAL e TOTH (2004) utilizaram a reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura, para a síntese de 2,5-diariltiofenos assimétricos, por método similar aos análogos de furano, visto no Esquema 5 desta seção.

Em 2002, OKAZAWA e colaboradores, descreveram a multiarilação do tiofeno **38**, pela descarbonilação de 2-tiofenocarboxiaminas **37** na presença de derivados do bromobenzeno, sob catálise de paládio, conforme o Esquema 8.



Esquema 8. Síntese de tiofenos multi-arilados.

Já em 2006, GUSAROVA e colaboradores desenvolveram um novo método para a síntese do 2,5-difeniltiofeno **5a**, a partir de enxofre elementar e do fenilestireno **39**, sob irradiação de microondas na presença de base. No entanto, a reação não foi seletiva, uma vez que foi observada também, a formação do produto 2,4-disubstituído (Esquema 14).



Esquema 9. Síntese de bis-ariltiofenos a partir de enxofre elementar.

Estas últimas sínteses mostradas nos Esquemas **8** e **9** apresentam metodologias sintéticas bastantes desconhecidas, sendo que os autores não realizaram nenhum experimento para determinação de prováveis espécies intermediárias. Além do mais, não foi proposto nenhum possível mecanismo para as respectivas reações.

Visto as principais rotas sintéticas para obtenção de compostos derivados do furano e tiofeno bis-arílicos, a seguir são relatadas algumas metodologias sintéticas para a preparação de compostos 2-arilfuranos e tiofenos. Estas unidades orgânicas apresentam uma série de aplicações químicas e biológicas, entre as quais vale destacar que são utilizadas como material de partida, para a preparação de compostos 2,5-diarilfuranos e tiofenos mostrados anteriormente.

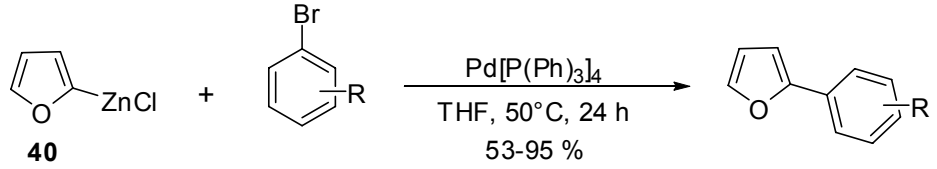
1.2.2 Compostos 2-arilfuranos e tiofenos via reações de acoplamento catalisadas por paládio

Muitas metodologias sintéticas estão descritas para a obtenção de compostos arilfuranos e tiofenos na literatura. No entanto, a seguir foram revisados os principais trabalhos envolvendo as diversas reações de acoplamento, especificamente catalisadas por paládio, para a preparação de compostos 2-arilfuranos e tiofenos.

Durante as últimas décadas, inúmeras reações e estudos do uso de catalisadores de paládio em síntese orgânica foram realizados. Estes catalisadores tornaram-se ferramentas indispensáveis em síntese orgânica, especialmente nas reações de acoplamento tipo Heck, Negishi, Suzuki-Miyaura, Stille e Sonogashira.

Segundo BUSSOLARI, REHBORN, (1999) as unidades arilfurano e ariltiofeno constituem uma variedade de compostos farmaceuticamente ativos. Dentre suas atividades farmacêuticas, tem sido mostrado a atuarem como inibidores de lipoxigenases (SUMMERS *et al.*, 1990) e como agentes anti-histamínicos (PELOSI, YU, 1993).

PETLER e colaboradores no ano de 1987 foram alguns dos primeiros pesquisadores a sintetizar compostos 2-arilfuranos, sob catálise de paládio, através do acoplamento cruzado de Negishi entre compostos de organozinco e haletos aromáticos. Neste caso, o acoplamento foi entre o cloreto de 2-furilzinco **40** e uma série de brometos aromáticos, catalisados por tetraquis(trifenilfosfina)paládio $Pd(PPh_3)_4$ em rendimentos satisfatórios (Esquema 10).

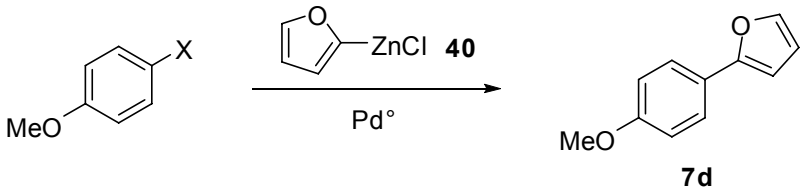


R = H, 4-Me, 3-Me, 4-OMe, 3-OMe, 4-NO_2

Esquema 10. Acoplamento de Negishi a partir do cloreto de 2-furilzinco **40**.

Em 1991 ROTH e FULLER descreveram o uso de aril fluorosulfonatos ($ArOSO_2F$), como uma alternativa para o uso de reagentes de ariltriflatos, os quais tinham sido utilizados um ano antes por ARCADI, *et al.*, (1990), em reações de acoplamento catalisadas por paládio, na presença do cloreto de 2-furilzinco **40**. Neste trabalho, os autores fizeram uma comparação das metodologias da época entre os rendimentos obtidos do composto 2-

anisolfurano **7d**, quando utilizado os reagentes derivados do anisol fluorosulfonato, triflato e bromo (Esquema 11).

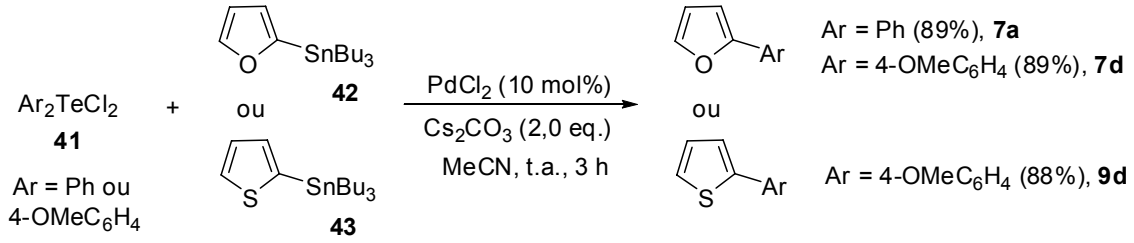


X = OSO_2F (54 %), OSO_2CF_3 (41 %), Br(69 %)

Esquema 11. Síntese do anisolfurano **7d** a partir do acoplamento de Negishi, entre o cloreto de 2-furilzinco **40** e um arilfluorosulfonato.

Outra metodologia sintética de acoplamento, sob catálise de paládio, para a obtenção de derivados 2-arilfuranos e tiofenos, é a reação de Stille. Em geral, estas reações são realizadas a partir de um reagente de organoestanho e haletos aromáticos diversos.

No entanto, KANG, LEE e RYU (1999) utilizaram espécies orgânicas de telúrio como eletrófilos nas reações de Stille, ao invés de haletos aromáticos convencionais. As reações foram realizadas a partir de teluretos diarílicos clorados **41** e compostos de organoestanho derivados do furano **42** e do tiofeno **43**, sob catálise de $PdCl_2$, na presença de Cs_2CO_3 em acetonitrila (MeCN), sendo que os produtos **7a**, **7d** e **9d** foram obtidos em ótimos rendimentos, conforme o Esquema 12.



Esquema 12. Acoplamento de Stille entre espécies orgânicas de telúrio e 2-furil/tiofenil estananas.

Anos mais tarde LI e colaboradores (2005), em estudos para obtenção de compostos biarílicos, sintetizou o composto 2-fenilfurano **7a** em 98% de rendimento isolado, a partir da 2-furilestanana **42** e do bromobenzeno. O autor ressalta que o sistema catalítico foi bastante eficiente, utilizando uma mistura de $Pd(OAc)_2$ (3 mol%) e DABCO (trietilenediamino) (6 mol%) como catalisador, além do Bu_4NF (fluoreto de tetrabutilamônio) como base em dioxano a 80 °C. Ainda, sob este sistema catalítico foram sintetizados o (4-nitrofenil)furano e o (4-nitrofenil)tiofeno em 100 % de rendimento.

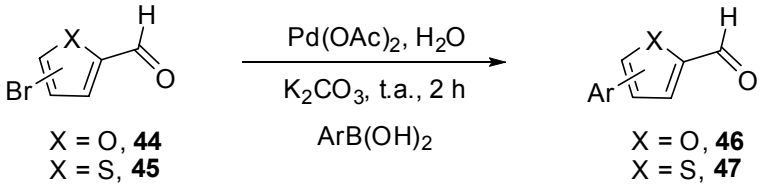
No entanto, devido sua alta toxicidade, o uso de reagentes de estanho tem sido diminuído a fim de evitar a sua liberação no meio ambiente. Desta maneira, outras metodologias de acoplamento, como a reação de Suzuki-Miyaura, que utiliza reagentes de boro (ácidos borônicos os mais comuns) ao invés de estanho, vêm sendo amplamente estudada e aplicada para a formação de compostos biarílicos.

Prova disto é que um ano mais tarde o próprio LI *et al.*, (2006) desenvolveu a síntese de uma série de compostos biarílicos, substituindo os reagentes de organoestanho por derivados de ácidos borônicos, sob o mesmo sistema catalítico ($Pd(OAc)_2$/DABCO), como uma alternativa sintética para evitar o uso destes reagentes.

Com relação às reações de Suzuki-Miyaura, é possível encontrar na literatura, inúmeros artigos científicos referentes á obtenção de derivados 2-arilfuranos e tiofenos catalisados por paládio.

Como exemplo, em 1999 BUSSOLARI e REHBORN descreveram a síntese de uma série de compostos 5-aril-2-furfuraldeídos **46** e 5-aril tiofeno-2-carboxialdeídos **47**, a partir de ácidos borônicos arilicos e do 5-bromofurfuraldeído **44** ou do bromotiofeno-2-carboxialdeído **45**, através da reação de Suzuki-Miyaura, na presença de água, a temperatura ambiente e em baixos tempos reacionais. O interessante deste trabalho foi a formação de uma nova ligação C-C, sem que o grupo aldeído dos substratos **44** ou **45** tenham sido afetados por reações secundárias possíveis (Esquema 13).

Adicionalmente, estes compostos são exemplos interessantes de arilfuranos e tiofenos, uma vez que o grupo aldeído intacto, pode ser funcionalizado. Neste trabalho, também foram sintetizados os compostos fenilfurano **7a** e feniltiofeno **9a** em 45 e 50% de rendimento respectivamente.



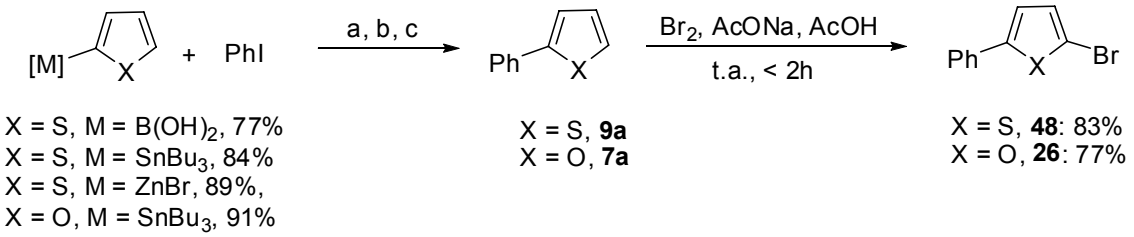
Esquema 13. Um exemplo de acoplamento tipo Suzuki-Miyaura.

O exemplo citado acima é uma exceção quanto à síntese de compostos 2-arilfuranos e tiofenos em série. Em geral, os inúmeros artigos científicos descrevem apenas a obtenção de um ou dois compostos 2-arilfurano ou tiofeno, sendo que na grande maioria dos trabalhos, o objetivo principal está sempre direcionado para a obtenção de compostos biarílicos.

Estes inúmeros artigos podem ser encontrados em uma revisão da literatura publicada em 2002 por HASSAN e colaboradores, intitulada como "*Formação da ligação Ar-Ar, um século depois da descoberta da reação de Ullmann*". Nesta revisão é possível encontrar também diferentes reações de acoplamento, bem como catalisadores de níquel e cobre, para a formação de compostos biarílicos e heterobiarílicos.

De 2002 pra cá, muitos artigos ainda foram publicados neste contexto. Mudam-se os metais de transição, ligantes, bases ou substratos, porém os produtos desejados continuam de modo geral, os mesmos derivados biarílicos.

Em 2004 VACHAL e TOTH investigaram a síntese do 2-feniltiofeno **9a**, através de materiais de partida comercialmente disponíveis, para reações de Suzuki, Stille e Negishi com iodobenzeno. Os rendimentos foram comparáveis, em 77%, 84% e 89% respectivamente. Numa etapa seguinte do trabalho, foi realizada a bromação na posição 5 do 2-feniltiofeno **9a**, para formação do composto funcionalizado 5-bromo-2-feniltiofeno **48**. A metodologia de Stille também foi estendida para obtenção do 2-fenilfurano **7a** em 91% de rendimento, e subseqüente bromação para formação do 5-bromo-2-fenilfurano **26** (Esquema 14).

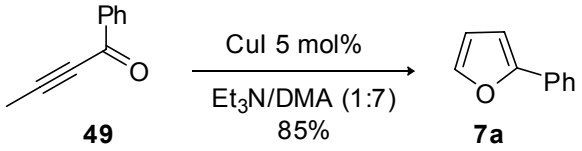


a) (Suzuki): 10 mol% $Pd(Ph_3P)_4$, Na_2CO_3, H_2O, DMF, 85ºC, 2h; b) (Stille): 5 mol% $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$, THF, 85ºC, 3h; c) (Negishi): 10 mol% $Pd(Ph_3P)_4$, THF, t.a., 3h.

Esquema 14. Síntese de compostos 2-fenilfurano e tiofeno funcionalizados a partir de reações de Suzuki, Stille e Negishi.

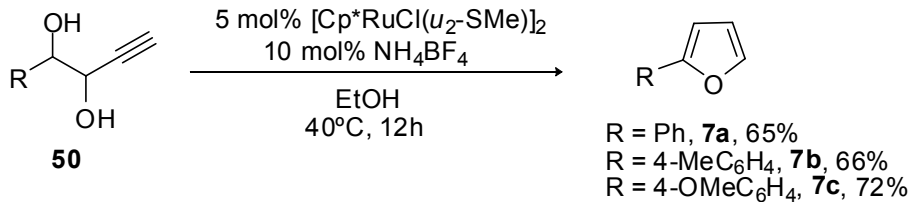
Além das reações de acoplamento, existem outros métodos clássicos para a obtenção de compostos derivados do furano. Como por exemplo, as ciclizações mostradas a seguir.

Em 2002, GEVORGYAN e KEL'IN, sintetizaram uma série de derivados do furano 2-mono e 2,5-disubstituídos, pela cicloisomerização de alquinil cetonas catlisadas por CuI, em Et_3N/DMA (*N,N*-dimetilacetamida). Entre estes compostos, foi sintetizado o 2-fenilfurano **7a** a partir da fenilalquinil cetona **49** em 85 % de rendimento, conforme o Esquema 15.



Esquema 15. Ciclização de alquinil cetonas.

Recentemente, YADA, MIYAKE, NISHIBAYASHI, (2008) sintetizaram uma série de compostos 2-arilfuranos, através da ciclização de 3-butino-1,2-diois **50** catalisados por rutênio. Entre esta série de compostos, o 2-fenilfurano **7a**, o 2-(4-metilfenil)furano **7b** e o 2-anisolfurano **7d**, foram obtidos em 65, 66 e 72% de rendimento respectivamente (Essquema 16).



Esquema 16. Ciclização de 3-butino-1,2-diois.

1.3 Reações de Suzuki-Miyaura envolvendo espécies orgânicas de telúrio e organotrifluoroborato de potássio

Tendo visto uma variedade de reações orgânicas para obtenção de compostos heterobiarílicos, em especial a partir de reações de acoplamento, catalisadas por paládio. A seguir é descrito uma breve revisão/introdução das reações de Suzuki-Miyaura, envolvendo espécies orgânicas de telúrio e organotrifluoroboratos de potássio, para o acoplamento de estruturas insaturadas de interesse.

A formação de ligações carbono-carbono sp^2 é um alvo importante em química orgânica sintética. Este tipo de ligação está presente em importantes intermediários sintéticos e na construção de moléculas de alta complexidade. O grupo que incorpora reações de acoplamento cruzado de alquenos (HECK, 1985), compostos organoboro (SUZUKI, 1999), aminas (WOLFE *et al.*, 1998) ou compostos organoestanho (STILLE, 1986) estão entre os mais vantajosos em síntese orgânica para formação deste tipo de ligação carbono-carbono (DIEDERICH, STANG, 1998).

A reação de acoplamento catalisada por paládio entre haletos orgânicos ou triflatos com organoboranas, sob condições básicas, é conhecida como Suzuki-Miyaura e é um método versátil para formação de ligações carbono-carbono. Está reação é particularmente importante porque os compostos de boro apresentam vantagens em relação a outros organometálicos, incluindo acessibilidade e facilidade de extração do produto, alta compatibilidade com grupos funcionais, disponibilidade dos reagentes via hidroboração e transmetalação, toxicidade mínima, sendo que seus resíduos não causam danos ao meio ambiente.

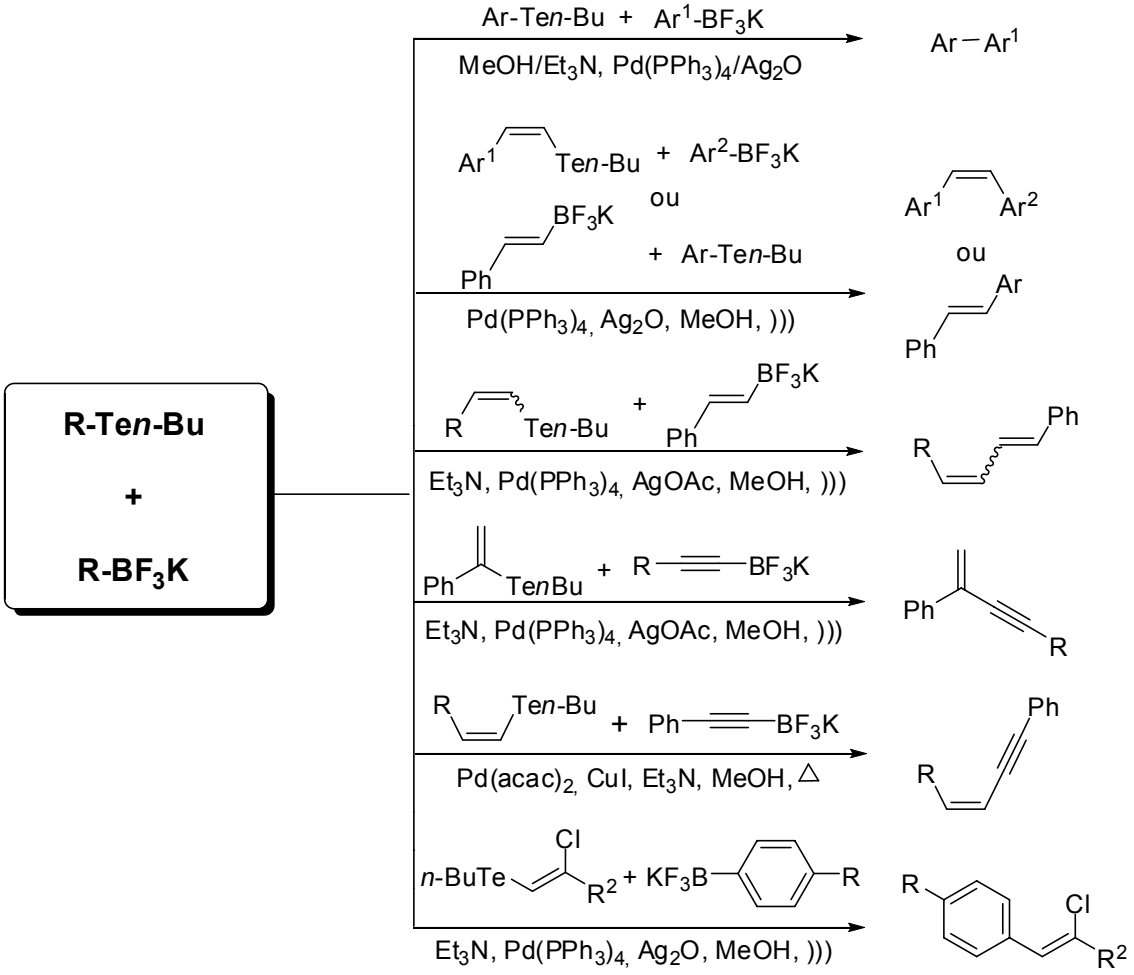
Dentre os compostos de organoboro, os mais empregados nas reações de acoplamento estão os ácidos e ésteres borônicos. Porém estes compostos apresentam alguns problemas, tais como: baixa estabilidade, alto custo de alguns reagentes, difícil determinação da estequiometria da reação, entre outros. Desta maneira, para contornar estes problemas, os compostos de organoboro tradicionais têm sido substituídos por sais de organotrifluoroborato de potássio (RBF_3K) (DARSES, GENET, 2003; MOLANDER, FIGUEROA, 2005; STEFANI, CELLA, VIEIRA, 2007), pois estes sais apresentam muitas vantagens, tais como: alta estabilidade, não são higroscópicos, são sólidos cristalinos que podem ser facilmente purificados por recristalização, os reagentes empregados na sua preparação possuem baixo custo, são mais nucleofílicos e seus subprodutos inorgânicos são ambientalmente amigáveis e facilmente removidos no “workup” da reação.

No ano de 1995, VEDEJS e colaboradores descreveram uma metodologia bastante conveniente e viável para a preparação de organotrifluoroboratos de potássio, a partir de um sal extremamente simples, de baixo custo e disponível comercialmente, o hidrogênio difluoreto de potássio (KHF_2). Desde então, os sais de organotrifluoroborato vem sendo muito utilizados por diversos grupos de pesquisa, pois até então a preparação destes compostos empregavam o uso de dihaloboranas (RBX_2), compostos altamente instáveis e de difícil manipulação (DARSES, GENET, 2003; MOLANDER, FIGUEROA, 2005; STEFANI, CELLA, VIEIRA, 2007).

Nesta última década, a química de organotelúrio tem sido extensivamente explorada e muitos métodos envolvendo compostos de telúrio foram desenvolvidos (COMASSETO *et al.*, 1997; PETRAGNANI, STEFANI, 2007). Dentre estes métodos, reagentes de organotelúrio, foram amplamente utilizados como eletrófilos (ZENI, BRAGA, STEFANI, 2003 c) em diversas reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais, tais como Sonogashira (ZENI, COMASSETO, 1999; ZENI *et al.*, 2002; BRAGA, *et al.*, 2002 e 2003 a), Negishi (ZENI *et al.*, 2004) e Heck (BRAGA *et al.*, 2003 b).

Recentemente, nosso grupo de pesquisa tem mostrado que espécies orgânicas insaturadas de telúrio reagem muito bem com sais de oragnotrifluoroborato de potássio, via reação de acoplamento tipo Suzuki-Miyaura, para formação de diferentes compostos e tipos de ligações carbono-

carbono de interesse sintético (ALVES *et al.*, 2009; STEFANI *et al.*, 2005 e 2008; CELLA, *et al.*, 2006 a, b e c; GUADAGNIN *et al.*, 2008; SINGH *et al.*, 2008). Estes trabalhos citados acima, desenvolvidos pelo nosso laboratório, estão resumidos no Esquema 17, onde ´podemos observar a síntese de uma variedade de compostos químicos de interesse, obtidos a partir de reações de Suzuki-Miyaura utilizando reagentes orgânicos de telúrio e organotrifluoroboratos.



Esquema 17. Reações de Suzuki-Miyaura entre espécies orgânicas de telúrio e orgatrifluoroboratos de potássio.

2. OBJETIVOS

Com base nas discussões da literatura, descritas na introdução, sobre os métodos sintéticos e aplicações dos compostos derivados 2-aril e 2,5-diarilfuranos, os objetivos gerais do projeto foram:

1) Sintetizar uma série de compostos 2-arilfuranos e 2,5-diarilfuranos simétricos, através da reação de acoplamento cruzado tipo Suzuki-Miyaura, sob catálise de paládio, envolvendo espécies orgânicas de telúrio e ariltrifluoroboratos de potássio;
2) A partir dos compostos 2-arilfuranos sintetizados, preparar teluretos do tipo 2-(aril)-5-(butiltelanil)furano, para o acoplamento com ariltrifluoroboratos de potássio e obtenção de uma série de compostos 2,5-diarilfuranos assimétricos;
3) Dos compostos 2,5-diarilfuranos assimétricos, preparar compostos contendo grupos funcionais amino (NH_2) e/ou carboxila (CO_2H), para a conjugação com aminoácidos de interesse. Estas conjugações podem oferecer estudos prévios dos produtos sintetizados, para possíveis interações com proteínas e outras moléculas de interesse biológico;
4) Caracterização de fluorescência dos compostos 2,5-diarilfuranos, conjugados com aminoácidos, para determinação do potencial como sondas fluorescentes em processos biológicos específicos.

Analisado os objetivos gerais, propomos estender estes estudos de compostos derivados do furano, para compostos análogos de enxofre 2-aril e 2,5-diariltiofenos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

3.1.1 Reagentes e solventes

Os reagentes utilizados, obtidos de fonte comercial sem prévia purificação, foram os seguintes: acetona p.a., acetato de paládio ($Pd(OAc)_2$), ácido (3-aminofenil) borônico (**2e**), *n*-bromobutano, *n*-butilitio (*n*-BuLi), carbonato de césio (Cs_2CO_3), carbonato de potássio (K_2CO_3), cloreto de paládio ($PdCl_2$), cloreto de paládio 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno ($Pd(dppf)Cl_2$), clorofórmio deuterado ($CDCl_3$), dietilcianofosfonato (DECP), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafitil (BINAP), 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), diisopropilcarbodiimida (DIC), dimetilsulfóxido (DMSO), éter etílico p.a., furano, hidreto de cálcio (CaH), hidrogênio difluoreto de potássio (KHF_2), iodeto de cobre (CuI), óxido de prata (Ag_2O), peneira molecular, sódio metálico, sulfato de magnésio ($MgSO_4$), telúrio elementar (Te°), tiofeno, trifenilfosfina (PPh_3), (4-carboxifenil)trifluoroborato de potássio (**2f**), (4-fluorofenil)trifluoroborato de potássio (**2c**), (4-metilfenil)trifluoroborato de potássio (**2b**), (piridin-3-il)trifluoroborato de potássio (**2h**), (tiofen-2-il)trifluoroborato de potássio (**2i**), [3,5-bis(trifluorometil)fenil]trifluoroborato de potássio (**2g**), tri-(2-furil)fosfina, trimetilborato ($B(OMe)_3$), tri(*o*-tolil)fosfina.

Além destes reagentes, ainda foram utilizados os seguintes aminoácidos *N*-protegidos: *N*-Boc-*L*-glicina (**12a**), *N*-Boc- *L* -alanina (**12b**), *N*-Boc- *L* -valina (**12c**), *N*-Boc-*L*-leucina (**12d**), *N*-Boc-*L*-prolina (**12e**), *N*-Boc-*L*-fenilalanina (**12f**), *N*-Boc-*N*-Tos-*L*-arginina (**12g**), *N*-Cbz-(SBn)-*L*-cisteína (**12h**), *N*-Boc-*L*-metionina (**12i**), *N*-Boc-(OBz)-*L*-serina (**12j**) e *N*-Fmoc-(O*t*-Bu) ácido *L*-glutâmico (**12l**).

Os solventes utilizados foram purificados e secos conforme PERRIN, ARMAREGO, (1980).

O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando benzofenona como indicador e destilado antes do uso. Metanol foi refluxado sob magnésio/iodo e

em seguida destilado para remoção da água e armazenado sob peneira molecular 4A. Diclorometano e dimetilformamida (DMF) foram tratados sob CaH e agitação magnética por 2 horas, e em seguida destilados sob pressão reduzida e armazenados sob peneira molecular.

Diisopropiletilamina (DIPEA), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), piridina e trietilamina foram tratadas conforme PERRIN, ARMAREGO, (1980).

As placas de cromatografia em camada delgada de sílica gel UV_{254} (0,20 mm), foram obtidas comercialmente. Para o método de revelação dos produtos obtidos, foi utilizado cuba contendo iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Soluções saturadas de cloreto de amônio e bicarbonato de sódio foram utilizadas para extração de diversos produtos.

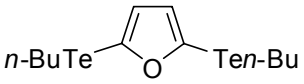
Para produtos purificados por cromatografia em coluna “flash”, foi utilizado coluna de vidro, sílica gel 60 (230-400 mesh) e um sistema de solvente adequado como eluente.

3.1.2 Equipamentos

- Os espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C foram medidos em um espectrômetro Bruker DPX 300 a 300 e 75 MHz, respectivamente;
- Os espectros de massa foram obtidos a CI 70 eV em um aparelho Shimadzu GCMS-QP5050;
- As análises de fluorescência foram realizadas em um aparelho modelo F-2500 FL Spectrophotometer, Hitachi High Technologies America, Inc;
- Os valores de ponto de fusão foram determinados em aparelho Büchi B-545, não aferidos;
- As análises de cromatografia gasosa foram realizadas em um aparelho Agilent 6890 Series;
- Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foi utilizado rotaevaporador Büchi Vac® V-511;
- As rotações ópticas foram medidas em um aparelho Jasco DIP-370 Digital Polarimeter.

3.2 Métodos

3.2.1 Procedimento para preparação do 2,5-bis(butiltelanil)furano (1)



Preparado segundo ZENI *et al.,* (2003 a).

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, munido de condensador de refluxo, foi adicionado *n*-BuLi (50 mmol; 2,5 M em hexano; 20 mL) a uma solução de furano (20 mmol; 1,36 g; 1,45 mL) em THF (100 mL) e TMEDA (50 mmol; 5,80 g; 7,53 mL) a temperatura ambiente. O sistema foi refluxado por 1 hora e resfriado a temperatura ambiente. Telúrio elementar (50 mmol; 6,38 g) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada até consumir todo o telúrio. O sistema foi resfriado a 0 °C e adicionado *n*-bromobutano (50 mmol; 6,85 g, 5.37 mL). Em seguida a mistura foi agitada durante 6 horas á temperatura ambiente. A reação foi finalizada com uma solução saturada de NH_4Cl (50 mL) e extraída com acetato de etila (3X50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$ e concentradas a vácuo. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel flash e eluida em hexano.

O produto foi obtido como um líquido avermelhado, em 60% de rendimento (5,222 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6,66 (s, 2H); 2,81 (t, *J* = 7,47 Hz, 4H); 1,73 (qui, *J* = 7,50 Hz, 4H); 1,40 (sex, *J* = 7,40 Hz, 4H); 0,90 (t, *J* = 7,31 Hz); MS *m/z* (%): 438 (23), 436 (25), 434 (17), 379 (10), 377 (7), 254 (15), 252 (12), 196 (11), 168 (18), 166 (17), 57 (100), 55 (24).

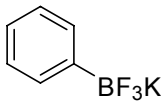
3.2.2 Procedimento geral para preparação dos ariltrifluoroboratos de potássio

De acordo com MOLANDER, BIOLATTO, (2002 e 2003).

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, munido de condensador de refluxo e funil de adição, foi adicionada uma solução de brometo de arila (30 mmol) em THF (50 mL) a uma suspensão de magnésio (35 mmol, 0,85 g) e um cristal de iodo. O sistema foi agitado por 2 horas a temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado $B(OMe)_3$ (45 mmol, 5,04 mL) á – 40 °C e agitado por 2 horas. Uma solução KHF_2 (120 mmol, 9.37 g) em

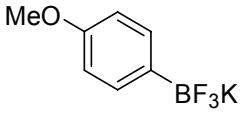
30 mL de água foi adicionada a mistura reacional á -40 °C e em seguida aquecida a temperatura ambiente e agitada por 4 horas. Todo solvente foi removido sob pressão reduzida. O sólido acinzentado resultante foi lavado com acetona (100 mL) a quente e filtrado. O filtrado foi concentrado até 15% do seu volume total e foi adicionado éter etílico (40 mL) para efetuar a recristalização do produto.

Feniltrifluoroborato de potássio (2a)



O produto foi obtido como um sólido branco em 83% de rendimento; ^{1}H RMN (300 MHz, D_2O) δ (ppm) 7,51-7,49 (m, 2H); 7,34-7,33 (m, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, D_2O) δ (ppm) 134,0 (2C); 130,9; 130,7 (2C); 130,5.

(4-Metoxifenil)trifluoroborato de potássio (2d)



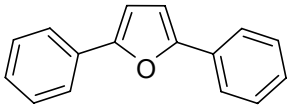
O produto foi obtido como um sólido branco em 74% de rendimento; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,19 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 6,62 (d, J = 6,80 Hz, 2H); 3,64 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, Acetona-d_6) δ (ppm) 158,9; 133,5 (2C); 122,1; 112,8 (2C); 55,1.

3.2.3 Procedimento geral para preparação dos 2,5-bis(aril)furanos (3a-i)

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados o 2,5-bis(butiltelanil)furano **1** (0,5 mmol; 0,218 g; 1,0 eq.), óxido de prata (1 mmol; 0,232 g; 2,0 eq.), dppf (20 mol%; 0,056 g) e acetato de paládio (II) (10 mol%; 0,011 g) em metanol seco (4 mL). Em seguida foi adicionado o sal de ariltrifluoroborato de potássio (1,1 mmol; 2,1 eq.) e a reação foi agitada a temperatura ambiente até consumir o material de partida, acompanhada por CCD. A mistura reacional foi filtrada em Celite® e o filtrado foi extraído com acetato de etila (10 mL) e uma solução saturada de NH_4Cl (3X10 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e o solvente removido sob pressão reduzida. A

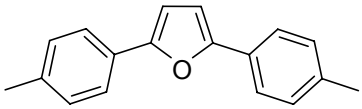
purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel flash e eluida em hexano.

2,5-Difenilfurano (3a)



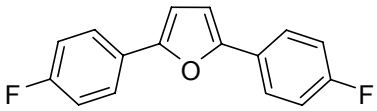
Este composto foi preparado a partir do feniltrifluoroborato de potássio (1,1 mmol; 0,202 g), em 73% de rendimento (0,080 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,76 (dd, J^1 = 8,22 Hz, J^2 = 1,23 Hz, 4H); 7,41 (t, J = 7,89 Hz, 4H); 7,25 (t, J = 7,23 Hz, 2H); 6,73 (s, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 153,3 (2C); 130,7 (2C); 128,7 (4C); 127,3 (2C); 123,7 (4C); 107,2 (2C); MS *m/z* (%): 221(17), 220 (100), 191 (15), 165 (5), 115 (37), 110 (14), 105 (16), 89 (7), 77 (24), 63 (6), 51 (8), 41 (3).

2,5-bis(4-Metilfenil)furano (3b)



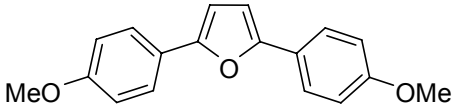
Este composto foi preparado a partir do (4-metilfenil)trifluoroborato de potássio (1,1 mmol, 0,218 g), em 60% de rendimento (0,074 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.63 (d, J = 7,8 Hz, 4H); 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 4H); 6,66 (s, 2H); 3,37 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 153,2 (2C); 137,1 (2C); 129,4 (4C); 128,2 (2C); 123,6 (4C); 106,5 (2C); 21,3 (2C); MS *m/z* (%): 249 (22), 248 (100), 247 (9), 233 (2), 219 (2), 205 (7), 189 (2), 178 (1), 165 (1), 147 (1), 129 (16), 124 (21), 108 (4), 91 (17), 77 (4), 65 (6), 41 (1,3).

2,5-bis(4-Fluorfenil)furano (3c)



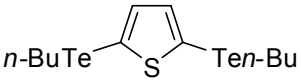
Este composto foi preparado a partir do (4-fluorofenil)trifluoroborato de potássio (1,1 mmol, 0,222 g), em 55% de rendimento (0,070 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,61 (dd, J^1 = 7,78, J^2 = 5,49 Hz, 4H); 7,09 (t, J = 6,03 Hz, 4H); 6,57 (s, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 160,5 (2C); 152,5 (2C); 127,1 (2C); 125,4 (4C); 115,9 (2C); 115,6 (2C); 106,9 (2C); MS *m/z* (%): 257 (19), 256 (100), 227 (17), 207 (6), 133 (43), 128 (29), 123 (30), 104 (8), 95 (29), 94 (8), 75 (7).

2,5-bis(4-metoxifenil)furano (3d)



Este composto foi preparado a partir do (4-metoxifenil)trifluoroborato de potássio (1,1 mmol, 0,235 g), em 55% de rendimento (0,077 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,68 (d, *J* = 7,95 Hz, 4H); 6,96 (d, *J* = 7,83 Hz, 4H); 6,60 (s, 2H); 3,87 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 158,9 (2C); 152,8 (2C); 125,0 (4C); 124,0 (2C); 114,2 (4C); 105,6 (2C); 55,4 (2C); MS *m/z* (%): 280 (100), 265 (93), 194 (10), 140 (31), 77 (5), 43 (4).

3.2.4 Procedimento para preparação do 2,5-bis(butiltelanil)tiofeno (4)



Preparado segundo ZENI *et al.,* (2003 b).

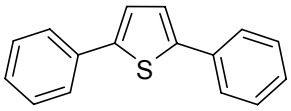
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, munido de condensador de refluxo, foi adicionado *n*-BuLi (50 mmol; 2,5 M em hexano; 20 mL) a uma solução de tiofeno (20 mmol; 1,68 g; 1,45 mL) em hexano (100 mL) e TMEDA (50 mmol; 5,80 g; 7,53 mL) a temperatura ambiente. O sistema foi refluxado por 1 hora e resfriado a temperatura ambiente. Telúrio elementar (50 mmol; 6,38 g) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada até consumir todo o telúrio. O sistema foi resfriado a 0 °C e adicionado *n*-bromobutano (50 mmol; 6,85 g, 5.37 mL). Em seguida a mistura foi agitada durante 6 horas á temperatura ambiente. A reação foi finalizada com uma solução saturada de NH_4Cl (50 mL) e extraída com acetato de etila (3X50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$ e concentradas a vácuo. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel flash e eluida em hexano.

O produto foi obtido como um líquido amarelo em 80% de rendimento (7,219 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,17 (s, 2H); 2,82 (t, *J* = 7,47 Hz, 4H); 1,76 (qui, *J* = 7,56 Hz, 4H); 1,39 (sex, *J* = 7,41 Hz, 4H); 0,90 (t, *J* = 7,29 Hz); MS *m/z* (%): 452 (18), 450 (11), 393 (10), 281 (18), 213 (24), 211 (25), 209 (28), 208 (26), 207 (100), 96 (27), 82 (40), 57 (70), 41 (88).

3.2.5 Procedimento geral para preparação dos 2,5-bis(aril)tiofenos (5a-i)

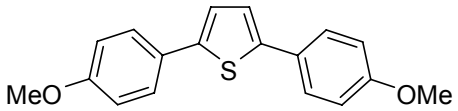
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados o 2,5-bis(butiltelanil)tiofeno (**4**) (0,5 mmol; 0,226 g; 1,0 eq.), óxido de prata (1 mmol; 0,232 g; 2,0 eq.), dppf (20 mol%; 0,056 g) e acetato de paládio (10 mol%; 0,011 g) em metanol seco (4 mL). Após foi adicionado o sal de ariltrifluoroborato de potássio (1,1 mmol; 2,1 eq.) e a reação foi agitada a temperatura ambiente até consumir o material de partida, acompanhada por CCD. A mistura reacional foi filtrada em Celite® e o filtrado foi extraído com acetato de etila (10 mL) e uma solução saturada de NH_4Cl (3X10 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel flash e eluida em hexano.

2,5-difeniltiofeno (5a)



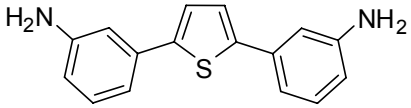
Este composto foi preparado a partir do feniltrifluoroborato de potássio (1,1 mmol, 0,202 g), em 45% de rendimento (0,053 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,65-7,59 (m, 4H); 7,39 (t, *J* = 7,26 Hz, 4H); 7,31-7,24 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 143,7 (2C); 134,4 (2C); 129,0 (4C); 127,5 (2C); 124,6 (2C); MS *m/z* (%): 238 (7), 237 (15), 236 (100), 235 (10), 221 (1), 202 (11), 189 (2), 134 (5), 121 (16), 118 (22), 115 (6), 101 (5), 89 (4), 77 (6), 63 (3), 51 (3).

2,5-bis(4-metoxifenil)tiofeno (5d)



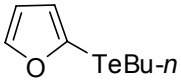
Este composto foi preparado a partir do (4-metoxifenil)trifluoroborato de potássio (1,1 mmol, 0,235 g), em 55% de rendimento (0,081 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,53 (d, *J* = 8,73 Hz, 4H); 7,13 (s, 2H); 6,91 (d, *J* = 8,76 Hz, 4H); 3,83 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 159,1 (2C); 142,6 (2C); 127,4 (2C); 126,8 (4C); 122,9 (2C); 114,2 (4C); 55,4 (2C); MS *m/z* (%): 296 (100), 281 (77), 266 (8), 210 (15), 148 (40), 127 (17), 77 (2).

2,5-bis(3-aminofenil)tiofeno (5e)



Este composto foi preparado a partir do ácido (3-aminofenil) borônico (1,1 mmol, 0,150 g), em 50% rendimento (0,066 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm) 7,23 (s, 2H); 7,18 (t, *J* = 7,64 Hz, 2H); 7,05 (d, *J* = 7,53 Hz, 2H); 6,96 (s, 2H); 6,62 (d, *J* = 7,77 Hz, 2H); 3,74 (sl, 4H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 149,7 (2C); 143,4 (2C); 134,6 (2C); 130,1 (2C); 124,2 (2C); 113,9 (2C); 113,3 (2C); 110,9 (2C); MS *m/z* (%): 270 (10), 268 (90, 266 (5), 214 (8), 213 (3), 212 (7), 187 (0,5), 169 (0,5), 163 (3), 149 (8), 85 (5), 84 (49), 83 (10), 82 (6), 57 (21), 43 (100), 42 (14), 41 (35).

3.2.6 Procedimento para preparação do 2-(butiltelanil)furano (6)



Preparado segundo ZENI *et al.,* (2001 a).

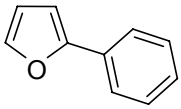
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, munido de condensador de refluxo, foi adicionado lentamente *n*-BuLi (20 mmol; 2,5 M em hexano; 8 mL) a uma solução de furano (20 mmol; 1,36 g; 2,71 mL) e THF (100 mL) a temperatura de -78 °C. O sistema reacional foi agitado por 30 minutos a esta temperatura. Em seguida, foi adicionado telúrio elementar (20 mmol; 2,54 g) a -40 °C em uma porção e o sistema agitado por 1 hora a esta temperatura. Após foi adicionado *n*-bromobutano (25 mmol; 3,43 g; 2,69 mL) a -10 °C e agitado a temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi finalizada com uma solução saturada de NH_4Cl (50 mL) e extraída com acetato de etila (3X50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$ e concentradas a vácuo. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel flash e eluida em hexano.

O produto foi obtido como um líquido amarelo em 93% de rendimento (4,680 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ(ppm) 7,58 (d, *J* = 4,77 Hz, 1H); 6,75 (d, *J* = 3,12 Hz, 1H); 6,36-6,32 (m, 1H); 2,77 (t, *J* = 7,41 Hz, 2H); 1,72 (qui, *J* = 7,53 Hz, 2H); 1,38 (sex, *J* = 7,44 Hz, 2H); 0,91 (t, *J* = 7,03 Hz, 3H); MS *m/z* (%): 254 (52), 252 (47), 250 (29), 196 (33), 166 (18), 68 (59), 57 (64), 41 (100).

3.2.7 Procedimento geral para preparação dos 2-arilfuranos (7a-i)

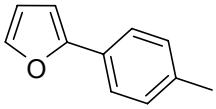
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados o 2-(butiltelanil)furano **6** (0,5 mmol; 0,126 g; 1,0 eq.), óxido de prata (1 mmol; 0,232 g; 2,0 eq.), dppf (20 mol%; 0,056 g) e acetato de paládio (II) (10 mol%; 0,011 g) em metanol seco (4 mL). Em seguida foi adicionado o sal de ariltrifluoroborato de potássio (0,55 mmol, 1.1 equiv.) e a reação agitada a temperatura ambiente até consumir o material de partida, sendo acompanhada por CCD. A mistura reacional foi filtrada em Celite® o filtrado extraído com acetato de etila (10 mL) e uma solução saturada de NH_4Cl (3X10 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel flash e eluida em hexano.

2-Fenilfurano (7a)



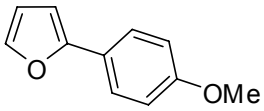
Este composto foi preparado a partir do feniltrifluoroborato de potássio (0,55 mmol; 0,101 g), em 68% de rendimento (0,049 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,68 (d, *J* = 7,80 Hz, 2H); 7,41 (d, *J* = 3,03 Hz, 1H); 7,38-7,34 (m, 2H); 7,25 (t, *J* = 7,53 Hz, 1H); 6,65 (d, *J* = 3,33 Hz, 1H); 6,47 (dd, *J* = 3,00 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 154,0; 142,1; 130,9; 128,7 (2C); 127,3; 127,2 (2C); 11,6; 105,0.

2-(4-Metilfenil)furano (7b)



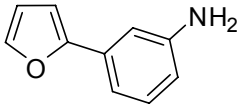
Este composto foi preparado a partir do (4-metilfenil)trifluoroborato de potássio (0,55 mmol; 0,109 g), em 55% de rendimento (0,043 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,62-7,49 (m, 3H); 7,19-7,17 (m, 2H); 6,91-6,76 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); MS *m/z* (%): 182 (100), 181 (27), 167 (50), 152 (11), 128 (4), 115 (7), 89 (23), 82 (17), 63 (5), 51 (3).

2-(4-Metoxifenil)furano (7d)



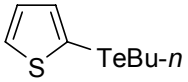
Este composto foi preparado a partir do (4-metoxifenil)trifluoroborato de potássio (0,55 mmol, 0,096 g), em 65% de rendimento (0,057 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,63 (d, *J* = 8,79Hz, 2H); 7,45 (d, *J* = 0,96 Hz, 1H); 6,94 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H); 6,54 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H); 6,47 (dd, J^1 = 3,21 Hz, J^2 = 1,8 Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 159,0; 154,1; 141,4; 125,2 (2C); 124,1; 114,1 (2C); 111,5; 103,4; 55,3; MS *m/z* (%): 174 (78), 159 (67), 131 (16), 77 (14), 43 (100).

2-(3-Aminofenil)furano (7e)



Este composto foi preparado a partir do ácido (3-aminofenil) borônico (0,55 mmol, 0,087 g), em 50% de rendimento (0,040 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,55 (d, *J* = 1.35 Hz, 1H); 7,28 (t, *J* = 7,74 Hz, 1H); 7,19 (d, *J* = 7,77 Hz, 1H); 7,13 (d, *J* = 1,74 Hz, 1H); 6,71 (d, *J* = 3,18 Hz, 1H); 6,69-6,68 (m, 1H); 6,56 (dd, *J* = 3,28 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 154,1; 146,7; 141,9; 131,8; 129,6; 114,5; 114,3; 111,6; 110,3; 105,0; MS *m/z* (%): 160 (11), 159 (100), 131 (11), 130 (64), 115 (1,2), 103 (11), 89 (1,1), 77 (13), 65 (15), 51 (6), 41 (1,2).

3.2.8 Procedimento para preparação do 2-(butiltelanil)tiofeno (8)



Preparado segundo ZENI *et al.,* (2001 b).

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, munido de condensador de refluxo, foi adicionado lentamente *n*-BuLi (30 mmol; 2,5 M em hexano; 12 mL) á uma solução de tiofeno (30 mmol; 2,52 g; 2,40 mL) e THF (120 mL) á temperatura de -78 °C. O sistema reacional foi agitado por 30 minutos a esta temperatura. Em seguida, foi adicionado telúrio elementar (30 mmol; 3,84 g) a -40 °C em uma porção e agitada por 1 hora a esta temperatura. Após foi adicionado *n*-bromobutano (45 mmol; 6,17 g; 4,83 mL) a -10°C e agitado a temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi finalizada com uma solução saturada de NH_4Cl (50 mL) e extraída com acetato de etila (3X50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$ e

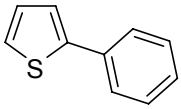
concentradas a vácuo. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel flash e eluida em hexano.

O produto foi obtido como um líquido amarelo em 80% de rendimento (4,282 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,44 (d, *J* = 4,11Hz, 1H); 7,40 (d, *J* = 3,33 Hz, 1H); 6,96 (dd, J^1 = 5,16 Hz, J^2 = 3,45 Hz, 1H); 2,82 (t, *J* = 7,44 Hz, 2H); 1,77 (qui, J = 7,62 Hz, 2H); 1,41 (sex, *J* = 7,47 Hz, 2H); 0,91 (t, *J* = 7,32 Hz, 3H); MS *m/z* (%): 270 (25), 268 (24), 266 (15), 207 (12), 84 (100), 57 (37), 41 (45).

3.2.9 Procedimento geral para preparação dos 2-ariltiofenos (9a-i)

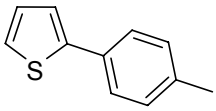
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados o 2-(butiltelanil)tiofeno **8** (0,5 mmol; 0,134 g; 1,0 eq.), óxido de prata (1 mmol; 0,232 g; 2,0 equiv.), dppf (20 mol%; 0,056 g) e acetato de paládio (II) (10 mol%; 0,011 g) em metanol seco (4 mL). Em seguida foi adicionado o sal de ariltrifluoroborato de potássio (0,55 mmol; 1,1 equiv.) e a reação agitada a temperatura ambiente até consumir o material de partida, sendo acompanhada por CCD. A mistura reacional foi filtrada em celite e o filtrado extraído com acetato de etila (10 mL) e uma solução saturada de NH_4Cl (3X10 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel flash e eluida em hexano.

2-Feniltiofeno (9a)



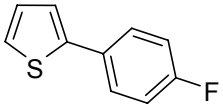
Este composto foi preparado a partir do feniltrifluoroborato de potássio (0,55 mmol, 0,101 g), em 55% de rendimento (0,044 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,57 (d, *J* = 6,96 Hz, 2H); 7,43-7,21 (m, 4H); 7,04 (dd, J^1 = 3,66 Hz, J^2 = 5,00 Hz, 1H); 6,97 (dd, J^1 = 3,66 Hz, J^2 = 5,01 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 144,5; 141,3; 134,5; 128,9 (2C); 127,3 (2C); 126,0; 124,8; 123,1; MS *m/z* (%): 162 (9), 161 (24), 160 (100), 129 (2,5), 128 (22), 127 (5), 126 (3), 116 (21), 115 (57), 102 (9), 89 (18), 63 (10), 51 (9).

2-(4-Metilfenil)tiofeno (9b)



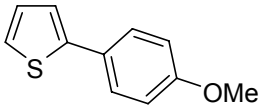
Este composto foi preparado a partir do (4-metilfenil)trifluoroborato de potássio (0,55 mmol, 0,109 g), em 64% de rendimento (0,056 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,63-7,46 (m, 3H); 7,25-6,99 (m, 4H), 2,37 (d, *J* = 7,95 Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 144,6; 131,7; 129,6; 129,4 (2C); 127,9; 126,9; 126,8; 125,9 (2C); 21,1; MS *m/z* (%): 176 (7), 175 (19), 174 (100), 171 (8), 159 (2), 158 (2,3), 141 (14), 139 (4), 129 (16), 128 (14), 127 (7), 115 (12), 102 (2,5), 87 (11), 86 (15), 74 (12), 63 (6), 45 (9).

2-(4-Fluorfenil)tiofeno (9c)



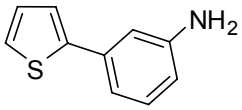
Este composto foi preparado a partir do (4-fluorofenil)trifluoroborato de potássio (0,55 mmol, 0,111 g), em 56% de rendimento (0,050 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,59-7,47 (m, 1H); 7,27-7,11 (m, 5H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 164,1; 144,5; 128,7; 128,6 (2C); 128,5; 128,0; 127,7; 115,9 (2C); MS *m/z* (%): 180 (7), 179 (15), 178 (100), 166 (23), 146 (16), 134 (14), 133 (47), 121 (7), 120 (8), 107 (7), 89 (12), 83 (7), 58 (6), 57 (5), 45 (8).

2-(4-Metoxifenil)tiofeno (9d)



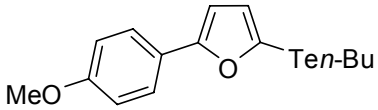
Este composto foi preparado a partir do (4-metoxifenil)trifluoroborato de potássio (0,55 mmol, 0,096 g), em 60% de rendimento (0,057 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,23-7,17 (m, 2H); 7,52 (d, *J* = 8,73 Hz, 2H); 7,03-7,01 (m, 1H); 6,89 (d, *J* = 8,73 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 159,2; 144,4; 127,9; 127,3; 127,2 (2C); 123,8; 122,1; 114,3 (2C); 55,4; MS *m/z* (%): 190 (98), 175 (100), 147 (48), 77 (10), 45 (17).

2-(3-Aminofenil)tiofeno (9e)



Este composto foi preparado a partir do ácido (3-aminofenil) borônico (0,55 mmol, 0,087 g), em 71% de rendimento (0,062 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,25-7,22 (m, 2H); 7,14 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H); 6,98-7,05 (m, 2H); 6,91 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 6,58 (dd, *J* = 7,80, 2,02 Hz, 1H); 3,69 (s, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 146,8; 144,7; 135,4; 129,9; 127,9; 124,6; 123,0; 116,6; 114,4; 112,6; MS *m/z* (%): 177 (5), 176 (12), 175 (100), 174 (3), 173 (4), 130 (16), 115 (8), 103 (5), 88 (7), 87 (8), 65 (6), 45 (6).

3.2.10 Procedimento para preparação do 2-(butiltelanil)-5-(4-metoxifenil)furano (10)

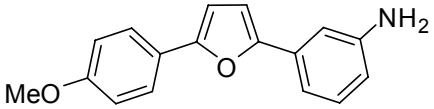


Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, munido de condensador de refluxo, foi adicionado lentamente *n*-BuLi (5,5 mmol; 2,5 M em hexano; 2,20 mL; 1,1 eq.) á uma solução de 2-(4-metoxifenil)furano **7d** (5,0 mmol; 0,522 g; 1,0 eq.) e THF (25 mL) a temperatura de -78 °C. O sistema reacional foi agitado por 3 horas a esta temperatura. Em seguida foi adicionado Telúrio elementar (5,5 mmol; 0,702 g; 1,1 eq.) a -40 ºC e o sistema agitado por 3 horas a esta temperatura. Após foi adicionado *n*-Bromobutano (5,5 mmol; 0,753 g; 0,59 mL; 1,1 eq.) a -10 °C e a mistura agitada a temperatura ambiente por 6 horas. A reação foi finalizada com uma solução saturada de NH_4Cl (20 mL) e extraída com acetato de etila (3X20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com $MgSO_4$ e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna flash de sílica gel e eluida em hexano.

O produto foi obtido de forma inédita, como um líquido avermelhado, em 75% de rendimento (1,341 g); ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,61 (d, *J* = 8,58 Hz, 2H); 6,91 (d, *J* = 8,58 Hz, 2H); 6,79 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,79 (t, *J* = 7,40 Hz, 2H); 1,77 (m, 2H); 1,39 (m, 2H); 0,88 (t, *J* = 7,30 Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 160,0; 159,3; 141,4; 127,9; 125,3 (2C); 123,5; 115,1 (2C); 105,5; 55,3; 33,9; 24,8; 13,4; 10,3; MS *m/z* (%): 360 (33), 358 (26), 356 (20), 303 (36), 301 (34), 299 (21), 275 (14), 273 (9), 271 (8), 187 (6), 175 (10), 174 (78), 159 (11), 146 (13), 145 (100), 130 (10), 115 (6), 102

(22), 92 (4), 77 (7), 76 (7), 63 (5), 55 (4), 41 (9); IR (cm^{-1}): 3375, 2975, 2940, 2875, 2815, 1610, 1505, 1470, 1390, 1290, 1250, 1185, 1030, 1005, 920, 815, 790, 615, 520; ESI MS *m/z* calculado para [M + Na^+] 383,0267, encontrado 383,0243 (100).

3.2.11 Procedimento para preparação do 2-(3-aminofenil)-5-(4-metoxifenil)furano 3-AFA (11)



Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados o 2-(butiltelanil)-5-(4-metoxifenil)furano **10** (5,0 mmol; 1,79 g; 1,0 eq.), óxido de prata (10 mmol; 2,32 g; 2,0 eq.), dppf (20 mol%, 0,56 g) e acetato de paládio (20 mol%, 0,11 g) em metanol seco (4 mL). Em seguida foi adicionado o ácido (3-aminofenil) borônico (5,5 mmol; 0,75 g; 1,1 eq.) e a reação agitada a temperatura ambiente por 6 horas. A mistura reacional foi filtrada em celite e o filtrado extraído com acetato de etila (20 mL) e uma solução saturada de NH_4Cl (3X20 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel flash em uma solução de acetato de etila/hexano (25:75).

O produto foi obtido de forma inédita, em 65% de rendimento (0,861 g), como um sólido amarelo, P.F. = 150,5-151,8 ºC dec.; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,67 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H); 7,21-7,08 (m, 3H); 6,94 (d, *J* = 8,76 Hz, 2H); 6,67 (d, *J* = 3,36 Hz, 1H); 6,61 (s, 1H); 6,58 (d, *J* = 3,21 Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); 1,61 (sl, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 159,0; 153,3; 152,8; 146,6; 131,9; 129,6; 125,2 (2C); 124,0; 114,3; 114,2 (2C); 114,1; 110,1; 107,2; 105,6; 55.4; MS *m/z* (%): 266 (18), 265 (100), 251 (13), 250 (69), 237 (4), 222 (7), 204 (1), 194 (3), 176 (2), 165 (3), 145 (2), 133 (24), 125 (3), 111 (16), 97 (6), 84 (3), 65 (4), 44 (14); IR (cm^{-1}): 3435, 3350, 2970, 2940, 2870, 2815, 1620, 1605, 1500, 1485, 1385, 1295, 1250, 1190, 1020, 930, 915, 850, 840, 780, 700, 610; ESI MS *m/z* calculado para [M + H^+] 266,1181, encontrado 266,1173 (100).

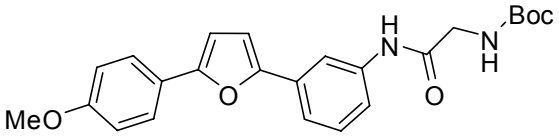
3.2.12 Procedimento geral para preparação dos produtos 13a-l

Método similar á ANDERSON *et al.,* (2008).

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados o aminoácido *N*-protegido (0,5 mmol; 2,0 eq.), HOBt (0,5 mmol; 67,5 mg; 2,0 eq.) e DIC (0,5 mmol; 63,1 mg; 0,08 mL; 2,0 eq.) em THF (5 mL). Em seguida, o sistema reacional foi resfriado em banho de gelo e agitado por 1 hora. Após este tempo, foi adicionado o 2-(3-aminofenil)-5-(4-metoxifenil)furano (**11**) (0,25 mmol; 66,3 mg; 1,0 eq.) e a mistura reacional agitada por 20 horas á temperatura ambiente. A reação foi extraída com solução aquosa de HCl 1 M (15 mL), solução aquosa 5% de $NaHCO_3$ (15 mL) e água (15 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e o solvente removido sob pressão reduzida. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica de sílica gel flash e eluida em mistura de acetato de etila/ciclohexano (30:70).

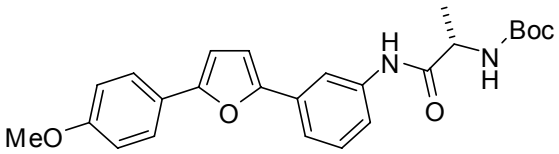
Os produtos **13a-l** descritos abaixo foram obtidos de forma inédita. As análises de infravermelho (IR) foram realizadas apenas dos produtos representativos *N*-Boc-Ala-3-AFA **13b** e *N*-Boc-Phe-3-AFA **13f**.

2-(3-(5-(4-metoxifenil)furan-2-il)fenilamino)-2-oxoetilcarbamato de *terc*-butila ou *N*-Boc-Gly-3-AFA (13a)



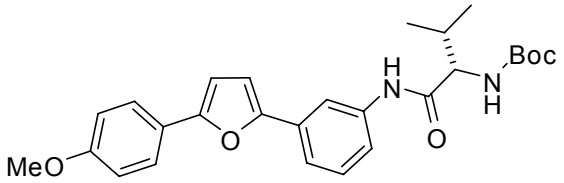
Este composto foi preparado a partir da *N*-Boc-*L*-glicina (0,5 mmol; 87,5 mg), em 81% de rendimento (0,085 g), como um sólido amarelo claro, p.f. = 153-155 °C, não aferido; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,36 (sl, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,72 (d, *J* = 8,73 Hz, 2H); 7,53-7,47 (m, 2H); 7,38 (t, *J* = 7,80 Hz, 1H); 6,99 (d, *J* = 8,76 Hz, 2H); 6,77 (d, *J* = 3,45 Hz, 1H); 6,64 (d, *J* = 3,48 Hz, 1H); 5,41 (sl, 1H); 4,02 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 1,55 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 168,0; 159,2; 156,5; 153,7; 152,1; 138,0; 131,7; 129,4; 125,2 (2C); 123,8; 119,7; 118,7; 115,0; 114,2 (2C); 107,8; 105,7; 80,7; 55,3; 45,6; 28,3 (3C); ESI MS *m/z* calculado para [M + Na^+] 445,1740, encontrado 445,1735 (100).

1-(3-(5-(4-metoxifenil)furan-2-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butila ou *N*-Boc-Ala-3-AFA (13b)



Este composto foi preparado a partir da *N*-Boc-*L*-alanina (0,5 mmol; 94,5 mg), em 63% de rendimento (0,069 g), como um sólido amarelo, p.f. = 155-156 °C, não aferido; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,56 (sl, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,66 (d, *J* = 8,70 Hz, 2H); 7,45-7,39 (m, 2H); 7,31 (t, *J* = 7,80 Hz, 1H); 6,93 (d, *J* = 8,70 Hz, 2H); 6,70 (d, *J* = 3,30 Hz, 1H); 6,56 (d, *J* = 3,60 Hz, 1H); 5,10 (d, *J* = 6,90 Hz, 1H); 4,37-4,35 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 1,48 (s, 9H); 1,44 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171,1; 159,1; 156,2; 153,5; 152,2; 138,3; 131,6; 129,2; 125,2 (2C); 123,8; 119,5; 118,5; 114,7; 114,2 (2C); 107,8; 105,7; 80,8; 55,3; 50,9; 28,3 (3C); 17,7; IR (cm^{-1}): 3330, 3325, 3005, 2950, 2875, 2810, 1685, 1670, 1605, 1590, 1530, 1500, 1435, 1380, 1315, 1250, 1180, 1100, 1065, 1050, 1025, 960, 870, 820, 780, 690, 650, 600; ESI MS *m/z* calculado para [M + Na^{+}] 459,1896, encontrado 459.1902 (100); $[\alpha]_D^{22}$ = - 36,4 (C = 0,7; CH_2Cl_2).

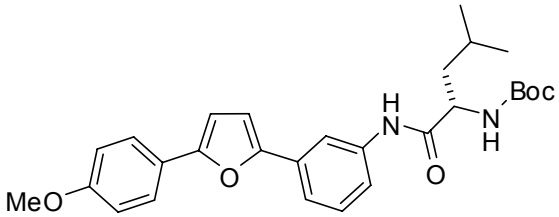
1-(3-(5-(4-metoxifenil)furan-2-il)fenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *terc*-butila ou *N*-Boc-Val-3-AFA (13c)



Este composto foi preparado a partir da *N*-Boc-*L*-valina (0,5 mmol; 108,5 mg), em 86% de rendimento (0,100 g), como um sólido amarelo claro, p.f. = 172-174 °C, não aferido; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,78 (sl, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,59 (d, *J* = 8,37 Hz, 2H); 7,32-7,30 (m, 2H); 7,19-7,16 (m, 1H); 6,88 (d, *J* = 8,60 Hz, 2H); 6,57 (d, *J* = 3,40 Hz, 1H); 6,48 (d, *J* = 3,42 Hz, 1H); 5,46 (d, J = 8,64 Hz, 1H); 4,17-4,15 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 2,20-2,19 (m, 1H); 1,41 (t, *J* = 11,0 Hz, 9H); 1,04 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170,8; 159,0; 156,6; 153,4; 152,2; 138,1; 131,5; 129,1; 125,2 (2C); 123,9; 119,4; 118,4; 114,8; 114,1 (2C); 107,7; 105,7; 80,4; 61,2; 55,3; 30,9; 28,4 (3C); 19,4

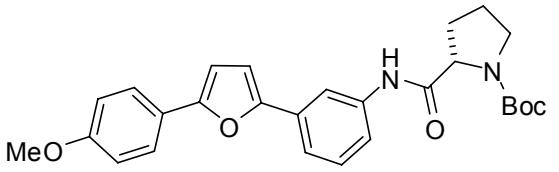
(2C); ESI MS *m/z* calculado para [M + Na^+] 487,2209, encontrado 487,2205 (100); $[\alpha]_D^{22}$ = - 24,7 (*c* 1,0; CH_2Cl_2).

1-(3-(5-(4-metoxifenil)furan-2-il)fenilamino)-1-oxopentan-2-ilcarbamato de *terc*-butila ou *N*-Boc-Leu-3-AFA (13d)



Este composto foi preparado a partir da *N*-Boc-*L*-leucina (0,5 mmol; 115,5 mg), em 79% de rendimento (0,094 g), como um sólido amarelo, p.f. = 92-94 °C, não aferido; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.51 (sl, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,62 (d, *J* = 8,85 Hz, 2H); 7,40-7,37 (m, 2H); 7,25 (t, *J* = 7,86 Hz, 1H); 6,90 (d, *J* = 8,88 Hz, 2H); 6,66 (d, *J* = 3,42 Hz, 1H); 6,53 (d, *J* = 3,45 Hz, 1H); 5,02 (d, *J* = 8,10 Hz, 1H); 4,26-4,24 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 1,78-1,69 (m, 2H); 1,59-1,54 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 0,96-0,93 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171,2; 158,9; 156,5; 153,3; 152,1; 138,2; 131,2; 129,0; 125,1 (2C); 123,7; 119,2; 118,3; 114,6; 114,0 (2C); 107,6; 105,5; 80,0; 55,2; 54,5; 40,8; 28,2 (3C); 26,8; 23,8 (2C); ESI MS *m/z* calculado para [M + Na^+] 501,2366, encontrado 501,2363 (100); $[\alpha]_D^{22}$ = - 24,1 (*c* 1,0; CH_2Cl_2).

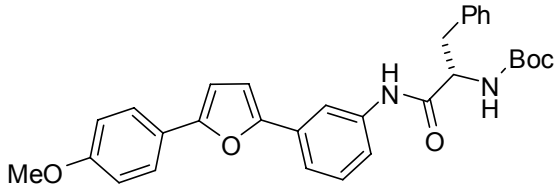
2-(3-(5-(4-metoxifenil)furan-2-il)fenilcarbomoil)pirolidina-1-carboxilato de *terc*-butila ou *N*-Boc-Pro-3-AFA (13e)



Este composto foi preparado a partir da *N*-Boc-*L*-prolina (0,5 mmol; 107,5 mg), em 91% de rendimento (0,105 g), como um sólido amarelo claro, p.f. = 188-190 °C, não aferido; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9,56 (sl, 1H); 7,67 (d, *J* = 8,82 Hz, 2H); 7,46-7,41 (m, 2H); 7,32 (t, *J* = 7,74 Hz, 1H); 6,94 (d, *J* = 8,85 Hz, 2H); 6,72 (d, *J* = 3,39 Hz, 1H); 6,59 (d, *J* = 3,42 Hz, 1H); 4,50-4,48 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,48-3,46 (m, 2H); 1,97-1,95 (m, 2H); 1,66-1,64 (m, 2H); 1,37 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170,0; 158,9; 156,0; 153,3; 152,1; 138,5; 131,4; 129,0; 125,0 (2C); 123,6; 119,0; 118,1; 114,4; 114,0 (2C); 107,5;

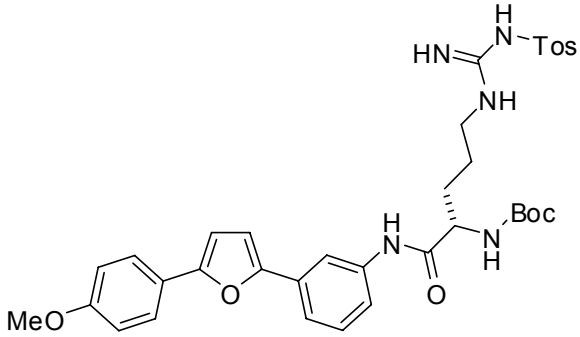
105,5; 80,8; 60,4; 55,1; 47,0; 29,5; 28,2 (3C); 24,4; ESI MS *m/z* calculado para [M + Na^+] 485,2053, encontrado 485,2056 (100); $[\alpha]_D^{22}$ = - 60,2 (*c* 0,6; CH_2Cl_2).

1-(3-(5-(4-metoxifenil)furan-2-il)fenilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilcarbamato de *terc*-butila ou *N*-Boc-Phe-3-AFA (13f)



Este composto foi preparado a partir da *N*-Boc-*L*-fenilalanina (0,5 mmol; 132,5 mg), em 73% de rendimento (0,093 g), como um sólido amarelo claro, p.f. = 165-167 °C, não aferido; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,00 (sl, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,63 (d, *J* = 8,85 Hz, 2H); 7,31-7,24 (m, 8H); 6,91 (d, *J* = 8,88 Hz, 2H); 6,65 (d, *J* = 3,30 Hz, 1H); 6,54 (d, 3,42 Hz, 1H); 5,24 (sl, 1H); 4,52-4,51 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,14 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H); 1,41 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 169,8; 159,1; 155,8; 153,6; 152,1; 137,7; 136,6; 131,6; 129,3 (2C); 129,2; 128,8 (2C); 127,1; 125,2 (2C); 123,8; 119,7; 118,7; 115,0; 114,2 (2C); 107,8; 105,7; 80,7; 55,3; 54,9; 38,5; 28,3 (3C); IR (cm^{-1}): 3310, 2970, 2930, 2840, 2815, 1680, 1650, 1610, 1550, 1510, 1500, 1415, 1385, 1350, 1290, 1250, 1180, 1020, 840, 790, 750, 700, 610, 600; ESI MS *m/z* calculado para [M + Na^+] 535,2209, encontrado 535,2194 (100); $[\alpha]_D^{22}$ = - 3,39 (*c* 1,0; CH_2Cl_2).

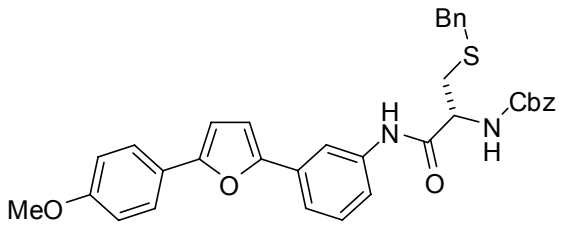
1-(3-(5-(4-metoxifenil)furan-2-il)fenilamino)-1-oxo-5-(3-tosilguanidino) pentan-2-ilcarbamato de *terc*-butila ou *N*-Boc-*N*-Tos-Arg-3-AFA (13g)



Este composto foi preparado a partir da *N*-Boc-*N*-Tos-*L*-arginina (0,5 mmol; 214,0 mg), em 55% de rendimento (0,093 g), como um sólido amarelo; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9,15 (sl, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,80 (d, *J* = 7,83 Hz, 2H); 7,64 (d, *J* = 8,82 Hz, 2H); 7,53 (s, 1H); 7,44-7,42 (m, 2H); 7,29-7,24 (m, 1H); 7,19 (d, *J* = 8,07 Hz, 2H); 6,89 (d, *J* = 8,88 Hz, 2H); 6,67 (d, *J* = 3,39 Hz, 1H); 6,54 (d, *J*

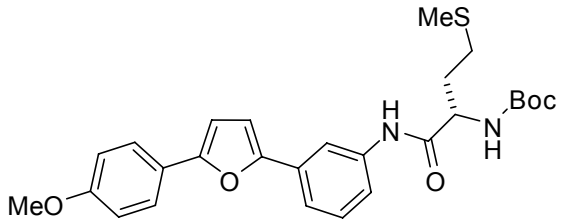
= 3,42 Hz, 1H); 5,75 (sl, 1H); 4,50 (sl, 1H); 4,20-4,11 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,27 (t, *J* = 7,41 Hz, 2H); 1,90 (s, 1H); 1,71-1,61 (m, 2H); 1,12 (d, *J* = 6,48 Hz, 9H); 0,97-0,90 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171,6; 159,1; 157,1; 156,3; 153,5; 152,2; 142,3; 140,4; 138,4; 131,5; 129,3 (2C); 126,0 (2C); 125,2 (2C); 123,7; 119,5; 119,0; 115,3; 114,2 (2C); 107,8; 105,7; 80,2; 55,3; 55,0; 42,1; 28,6; 28,3 (3C); 23,3; 21,4; ESI MS *m/z* calculado para [M + Na^+] 698,2625, encontrado 698,2510 (100); $[\alpha]_D^{22}$ = - 11,6 (*c* 0,4; CH_2Cl_2).

3-(benziltio)-1-(3-(5-(4-metoxifenil)furan-2-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de benzila ou *N*-Cbz-(SBn)-Cys-3-AFA (13h)



Este composto foi preparado a partir da *N*-Cbz-(SBn)-*L*-cisteína (0,5 mmol; 172,5 mg), em 50% de rendimento (0,074 g), como um sólido laranja, p.f. = 139-141 °C, não aferido; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,15 (sl, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,66 (d, *J* = 8,76 Hz, 2H); 7,46 (d, *J* = 7,50 Hz, 1H); 7,31-7,22 (m, 12H); 6,92 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H); 6,71 (d, *J* = 3,45 Hz, 1H); 6,58 (d, *J* = 3,45 Hz, 1H); 5,66 (d, *J* = 7,26 Hz, 1H); 5,14 (s, 2H); 4,41-4,40 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,77 (s, 2H); 3,03-2,96 (m, 1H); 2,87-2,80 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171,0; 168,5; 159,3; 153.7; 152,1; 137,9; 137,6; 136,0; 131,7; 129,4; 129,0; 128,9; 128,7; 128,6 (2C); 128,3 (2C); 128,1; 127,4; 127,3; 125,9 (2C); 123,8; 120,0; 118,7; 115,0; 114,2 (2C); 108,0; 105,7; 67,2; 55,3; 52,7; 36,7; 33,6; ESI MS *m/z* calculado para [M + Na^+] 615,1920, encontrado 615,1912 (100); $[\alpha]_D^{22}$ = - 7,08 (*c* 1,0; CH_2Cl_2).

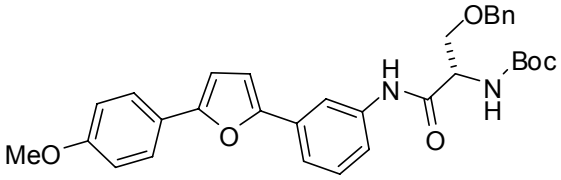
1-(3-(5-(4-metoxifenil)furan-2-il)fenilamino)-4-(metiltio)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de *terc*-butila ou *N*-Boc-Met-3-AFA (13i)



Este composto foi preparado a partir da *N*-Boc-*L*-metionina (0,5 mmol; 124,5 mg), em 89% de rendimento (0,110 g), como um sólido amarelo

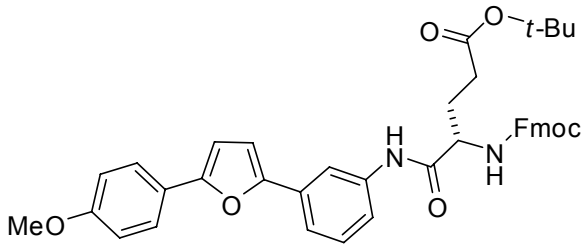
claro, p.f. = 79-81 °C, não aferido; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,79 (sl, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,40-7,38 (m, 2H); 7,26-7,23 (m, 1H); 6,90 (d, *J* = 8,58 Hz, 2H); 6,63 (d, *J* = 3,42 Hz, 1H); 6,52 (d, *J* = 3,45 Hz, 1H); 5,53 (sl, 1H); 4,52-4,51 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 2,63 (t, *J* = 7,10 Hz, 2H); 2,28-2,02 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 1,45 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170,1; 159,1; 156,2; 153,6; 152,1; 138,1; 131,7; 129,3; 125,2 (2C); 123,8; 119,7; 118,5; 114,8; 114,2 (2C); 107,8; 105,7; 80,7; 55,3; 54,3; 31,2; 30,4; 28,3 (3C); 15,4; ESI MS *m/z* calculado para [M + Na^+] 519,1930, encontrado 519,1926 (100); $[\alpha]_D^{22}$ = - 2,13 (*c* 0,5; CH_2Cl_2).

3-(benziloxi)-1-(3-(5-(4-metoxifenil)furan-2-il)fenilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butila ou *N*-Boc-(OBn)-Ser-3-AFA (13j)



Este composto foi preparado a partir da *N*-Boc-(OBn)-*L*-serina (0,5 mmol; mg), em 85% de rendimento (0,115 g), como um sólido amarelo claro, p.f. = 110-112 °C, não aferido; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,49 (sl, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,68 (d, *J* = 8,70 Hz, 2H); 7,48 (d, *J* = 7,41 Hz, 1H); 7,38-7,27 (m, 7H); 6,95 (d, *J* = 8,70 Hz, 2H); 6,71 (d, *J* = 3,42 Hz, 1H); 6,61 (d, *J* = 3,42 Hz, 1H); 5,56 (sl, 1H); 4,64 (s, 2H), 4,47-4,45 (m, 1H); 4,05-4,00 (m, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,73-3,67 (m, 1H); 1,49 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 168,7; 159,2; 155,7; 153,7; 152,2; 138,0; 137,3; 131,7; 129,4; 128,6 (2C); 128,2; 128,0 (2C); 125,3 (2C); 123,8; 119,7; 118,6; 114,8; 114,2 (2C); 107,9; 105,7; 80,6; 73,7; 69,8; 55,4; 54,4; 28,3 (3C); ESI MS *m/z* calculado para [M + Na^+] 565,2315, encontrado 565,2296 (100); $[\alpha]_D^{22}$ = - 7,82 (*c* 1,0; CH_2Cl_2).

4-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-5-(3-(5-(4-metoxifenil)furan-2-il)fenilamino)-5-oxopentanoato de *terc*-butila ou *N*-Fmoc-(O-*t*Bu)Glu-3-AFA (13l)



Este composto foi preparado a partir do *N*-Fmoc-(O*t*-Bu) *L*-ácido

glutâmico (0,5 mmol; 212,5 mg), em 43% de rendimento (0,072 g), como um sólido marrom; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,71 (sl, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,75 (d, *J* = 7,41 Hz, 2H); 7,68 (d, *J* = 8,70 Hz, 2H); 7,61-7,58 (m, 2H); 7,50-7,29 (m, 7H); 5,95 (sl, 1H); 4,44 (d, *J* = 7,14 Hz, 2H); 4,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H); 4,14-4,11 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,43-2,06 (m, 4H); 1,49 (s, 9h); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 173,3; 169,8; 159,1; 156,6; 153,6; 152,1; 143,7 (2C); 141,3 (2C); 138,1; 131,7; 129,4; 127,8 (2C); 127,1 (2C); 125,3 (2C); 125,1 (2C); 123,8; 120,0 (2C); 119,7; 118,6; 114,9; 114,2 (2C); 107,9; 105,7; 81,5; 67,3; 55,3; 55,0; 47,1; 31,9; 28,3; 28,1 (3C); ESI MS *m/z* calculado para [M + Na^+] 695,2734, encontrado 695,2717 (100); $[\alpha]_D^{22}$ = - 10,8 (*c* 0,4; CH_2Cl_2).

3.2.13 Medidas de absorção e fluorescência

As medidas de absorção e fluorescência foram realizadas em fluorímetro disponibilizado pelo laboratório do professor Dr. Luiz Juliano do Departamento de Biofísica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

As soluções dos produtos analisados foram feitas em metanol anidro e analisadas em cubetas de quartzo. O branco do solvente (metanol) foi realizado a fim de identificar qualquer possível interferência do solvente (Gráfico 1).

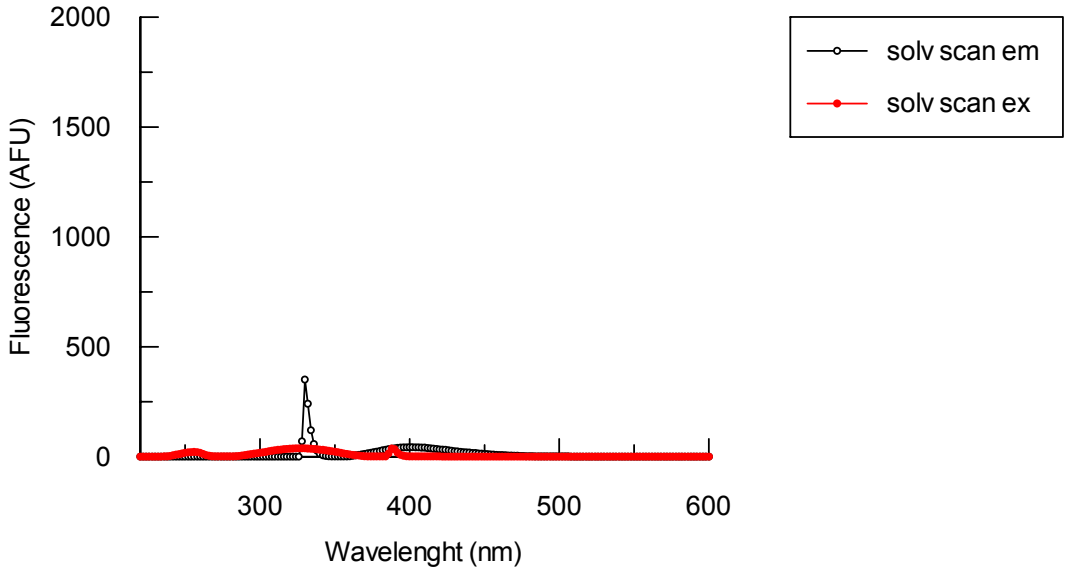


Gráfico 1. Análise do branco do solvente (metanol)

4. APRESENTAÇÂO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

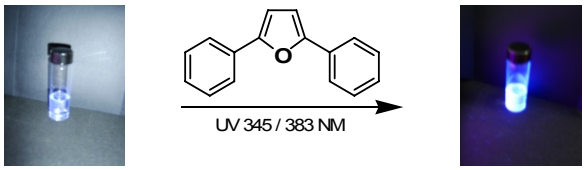
4.1 Síntese de compostos 2-aril e 2,5-diarilfuranos e tiofenos

Este trabalho já foi descrito e brevemente discutido em artigo publicado segundo BOTTESELLE *et al.*, (2008). No entanto, o detalhamento e compreensão de alguns aspectos químicos são importantes, conforme relatado a seguir.

4.1.1 Síntese do 2,5-difenilfurano 3a

O nosso grupo de pesquisa vem, nos últimos anos, atuando intensamente no desenvolvimento de reações de acoplamento cruzado tipo Suzuki-Miyaura entre sais de organotrifluoroboratos de potássio e espécies orgânicas de telúrio, para formação de ligações C-C sp^2 entre estruturas de interesse (ALVES *et al.*, 2009; STEFANI *et al.*, 2005 e 2008; CELLA, *et al.*, 2006 a, b e c; GUADAGNIN *et al.*, 2008; SINGH *et al.*, 2008).

Durante o desenvolvimento de um destes trabalhos, envolvendo espécies arilicas de telúrio e ariltrifluoroboratos de potássio, catalisada por paládio (CELLA, *et al.*, 2006 c), foi observada a formação de um subproduto, o 2,5-difenilfurano **3a**, com prováveis características luminescentes, observadas ao emitir luz UV através de uma lâmpada de UV utilizada para análise de CCD (Esquema 18).



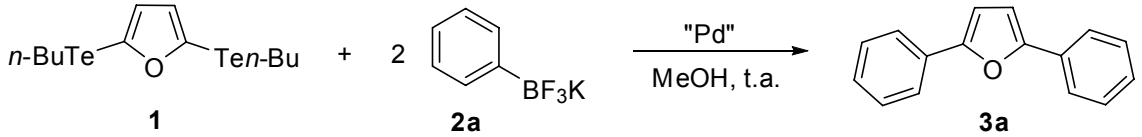
Esquema 18. Emissão de luz UV ao 2,5-difenilfurano **3a**.

Devido a observação feita, foi analisada a perspectiva de desenvolver uma nova rota sintética para o composto 2,5-difenilfurano **3a**. Na literatura, foram encontrados alguns métodos para a síntese deste composto, entre os

quais, a reação de acoplamento de Stille (VACHAL, *et al*., 2004; KUMAR, *et al*., 1999), a síntese de Paal-Knorr (AMARNATH, *et al.,* 1995), a ciclização de cetonas acetilênicas (JEEVANANDAM, *et al.,* 2001) e ainda a transformação, utilizando irradiação de microondas, de buteno e butinodionas (RAO, *et al.,* 2003).

Desta maneira, propusemos a síntese do 2,5-difenilfurano **3a**, via reação de acoplamento cruzado tipo Suzuki-Miyaura, a partir de uma espécie orgânica de telúrio, o 2,5-bis(butiltelanil)furano **1**, e dois equivalentes molares do feniltrifluoroborato de potássio **2a**, sob catálise de paládio. Inicialmente, foi desenvolvido um estudo para determinação da melhor condição reacional de acoplamento cruzado. Para tanto, foram realizados diversos testes reacionais, de acordo com CELLA *et al.*, (2006 c), sendo testado uma variedade de catalisadores de paládio, ligantes, bases e aditivos, conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Estudo da condição reacional ideal de acoplamento entre o 2,5-bis-(butiltelanil)furano **1** e o feniltrifluoroborato de potássio **2a**, para formação do 2,5-difenilfurano **3a**, catalisado por paládio.



Linha	Catalisador (mol%)	Ligante (mol%)	Aditivo (2,0 eq.)	Base (eq.)	Rend. (%)[a]
1	$Pd(OAc)_2$ (10)	-	Ag_2O	-	34
2	$PdCl_2$ (10)	-	Ag_2O	-	36
3	$Pd(PPh_3)_4$ (10)	-	Ag_2O	-	38
4	$Pd(dppf)Cl_2$ (10)	-	Ag_2O	-	48
5	$PdCl_2$ (10)	PPh_3 (40)	Ag_2O	-	48
6	$Pd(OAc)_2$ (10)	PPh_3 (40)	Ag_2O	-	50
7	$Pd(OAc)_2$ (10)	BINAP (20)	Ag_2O	-	45
8	$Pd(OAc)_2$ (10)	Tri(*o*-tolil)fosfina (20)	Ag_2O	-	50
9	$Pd(OAc)_2$ (10)	Tri(2-furil)fosfina (20)	Ag_2O	-	53
10	$Pd(OAc)_2$ (10)	dppe (20)	Ag_2O	-	55
11	$Pd(OAc)_2$ (10)	dppf (20)	Ag_2O	-	73
12	$Pd(OAc)_2$ (10)	dppf (20)	-	-	-
13	$Pd(OAc)_2$ (20)	dppf (20)	Ag_2O	-	75
14	$Pd(OAc)_2$ (5)	dppf (20)	Ag_2O	-	50
15	$Pd(OAc)_2$(1)	dppf (20)	Ag_2O	-	30
16	$Pd(OAc)_2$(10)	dppf (20)	AgOAc	-	-
17	$Pd(OAc)_2$ (10)	dppf (20)	CuI	-	-
18	$Pd(OAc)_2$ (10)	dppf (20)	Ag_2O	Et_3N (3)	-
19	$Pd(OAc)_2$ (10)	dppf (20)	Ag_2O	K_2CO_3 (3)	-
20	$Pd(OAc)_2$ (10)	dppf (20)	Ag_2O	Cs_2CO_3 (3)	-
21	$Pd(OAc)_2$ (10)	dppf (20)	Ag_2O	DIPEA (3)	45
22	$Pd(OAc)_2$ (10)	dppf (20)	Ag_2O	DMAP (3)	-
23	$Pd(OAc)_2$ (10)	dppf (20)	Ag_2O	Piridina (3)	-

[a] Rendimento isolado do 2,5-difenilfurano **3a**.

O uso de óxido de prata (Ag_2O) como aditivo é essencial para que a reação de acoplamento cruzado ocorra. Quando a reação foi realizada na ausência de Ag_2O, não foi observada a formação do produto e todo material de partida foi recuperado (Tabela 1, linha 12). Também foram testados acetato de prata (AgOAc) e iodeto de cobre (CuI) como aditivos, porém em ambos os casos não foi observado a formação do produto (Tabela 1, linhas 16 e 17).

Catalisadores de paládio, tais como, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_4$ e $Pd(dppf)Cl_2$, na presença de Ag_2O, foram testados e o produto desejado **3a** foi obtido em rendimentos insatisfatórios (Tabela 1, linhas 1, 2, 3 e 4). Diante destes resultados, foi testado o uso de trifenilfosfina (PPh_3) como ligante nas reações com os catalisadores de $PdCl_2$ e $Pd(OAc)_2$. Em ambos os casos foi observado uma melhora no rendimento da reação, com uma ligeira vantagem do $Pd(OAc)_2$ (Tabela 1, linhas 5 e 6).

Com isto, foi definido o $Pd(OAc)_2$ como catalisador da reação e outros ligantes, como BINAP, tri(o-tolil)fosfina, tri(2-furil)fosfina, dppe e dppf foram testados. Em todos os exemplos foi observada a formação do produto **3a**. No entanto, quando utilizado dppf como ligante o rendimento da reação foi superior aos demais (Tabela 1, linhas 6-11).

Tendo em mãos o catalisador e o ligante ideal, foram testadas algumas bases, como Et_3N, K_2CO_3, Cs_2CO_3, DMAP, DIPEA e piridina, as quais geralmente são utilizadas em reações de acoplamento para facilitar a etapa de transmetalação. Entre as bases testadas, apenas quando utilizada DIPEA, foi obtido o produto de acoplamento cruzado **3a** em rendimento isolado insatisfatório (Tabela 1, linha 21). Com as demais bases, a reação não ocorreu e o material de partida foi todo recuperado (Tabela 1, linhas 18, 19, 20, 22 e 23).

Definido o melhor sistema de reagentes, foi determinada a porcentagem molar adequada de catalisador para a reação. A estequiometria padrão de $Pd(OAc)_2$ utilizado nos testes reacionais foi de 10 mol%. No entanto, quando utilizado, sob as mesmas condições reacionais, $Pd(OAc)_2$ com estequiometria de 5 e 1 mol%, o rendimento da reação diminuiu consideravelmente de 73 para 50 e 30% respectivamente (Tabela 1, linhas 14 e 15). Em seguida foi testada a reação com 20 mol% de $Pd(OAc)_2$, sendo observado um aumento no rendimento da reação de 73 para 75% (Tabela 1, linha 13), porém um

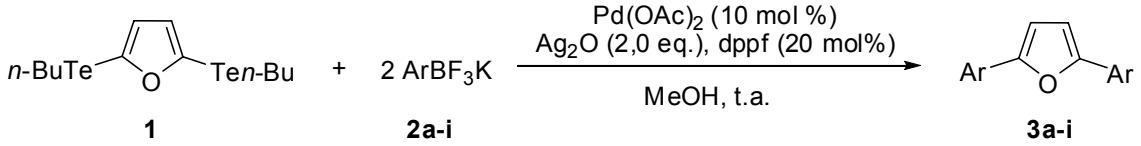
acréscimo insignificante, visto que a quantidade de catalisador foi dobrada em relação a condição padrão. A determinação das quantidades estequiométricas de catalisadores organometálicos em reações orgânicas são medidas experimentais importantes do ponto de vista econômico e principalmente ambiental.

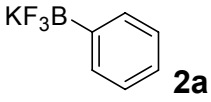
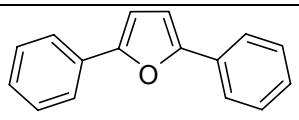
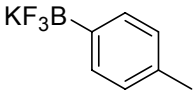
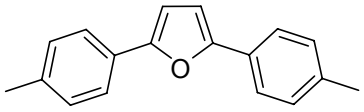
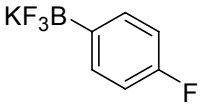
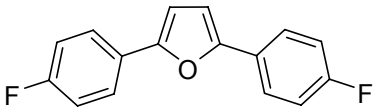
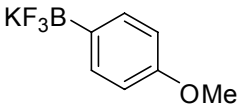
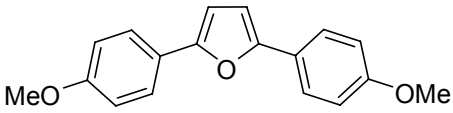
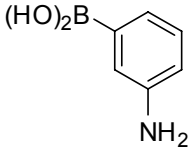
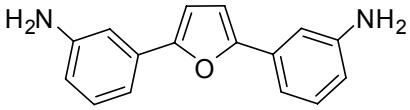
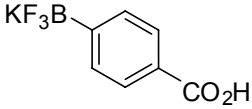
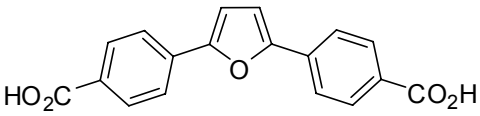
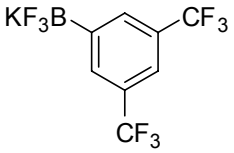
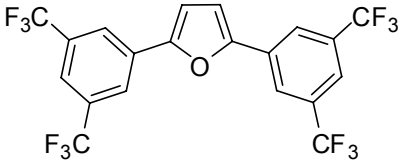
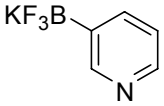
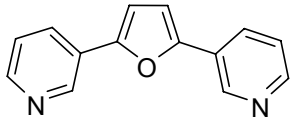
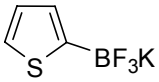
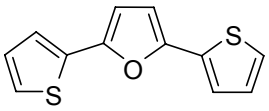
Por fim, ao analisarmos a Tabela 1, foi definido que a melhor condição reacional de acoplamento foi quando utilizado $Pd(OAc)_2$ (10 mol%) como catalisador, 1,1'-bis-(difenilfosfina)ferroceno (dppf) (20 mol%) como ligante, Ag_2O (2,0 eq.) como aditivo, por 1,5 h de agitação magnética a temperatura ambiente, em 73% de rendimento (Tabela 1, linha 11). A reação foi realizada em metanol, de acordo com resultados descritos por CELLA *et al.*, (2006c).

4.1.2 Síntese dos compostos 2,5-bis(aril)furanos 3a-i

As condições de acoplamento descritas no item 4.1.1, foram aplicadas a uma variedade de ariltrifluoroboratos de potássio **2a-i**, para tentarmos sintetizar uma série de compostos 2,5-bis(aril)furanos **3a-i**, conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2. Síntese dos compostos 2,5-bis(aril)furanos **3a-i**.



Linha	$ArBF_3K$	Produto	Rend. (%)[a]
1	 **2a**	 **3a**	73[b]
2	 **2b**	 **3b**	60[c]
3	 **2c**	 **3c**	55[b]
4	 **2d**	 **3d**	55[c]
5	 **2e**	 **3e**	35[c]
6	 **2f**	 **3f**	n.r.
7	 **2g**	 **3g**	n.r.
8	 **2h**	 **3h**	n.r.
9	 **2i**	 **3i**	n.r.

[a] Rendimento isolado, [b] Tempo de reação: 1.5 h, [c] Tempo de reação: 2 h.

Ao observarmos a Tabela 2, quando empregados ariltrifluoroboratos, tais como (4-metilfenil)trifluoroborato de potássio **2b**, (4-fluorofenil)trifluoroborato de potássio **2c** e (4-metoxifenil)trifluoroborato de potássio **2d**, na reação de acoplamento com o telureto **1**, os respectivos produtos **3b-d** foram obtidos em rendimentos moderados de 55 a 60% (Tabela 2, linhas 2-4). No entanto,

quando utilizado o (4-carboxifenil)trifluoroborato de potássio **2f**, [3,5-bis(trifluorometil)fenil]trifluoroborato de potássio **2g**, (piridin-3-il)trifluoroborato de potássio **2h** e (tiofen-2-il)trifluoroborato de potássio **2i** as reações de acoplamento não ocorreram e o telureto de partida foi totalmente recuperado (Tabela 2, linhas 6-9). Para a síntese do composto **3e**, foi utilizado o ácido (3-aminofenil) borônico **2e** análogo dos ariltrifluoroboratos, em rendimento insatisfatório de 35% do produto isolado (Tabela 2, linha 5).

De acordo com os resultados apresentados acima, propomos um estudo dos efeitos dos grupos substituintes na reatividade dos ariltrifluoroboratos **2a-i**.

Grupos substituintes retiradores de elétrons de um anel aromático, diminuem a densidade eletrônica do sistema. Por tanto, quando compostos ariltrifluoroboratos, que contenham grupos substituintes altamente retiradores de elétrons como carboxila ($-CO_2H$) e trifluorometila ($-CF_3$), a densidade eletrônica do sistema aromático diminui, bem como a nucleofilicidade e a reatividade destes. Assim, quando utilizado os aritrifluoroboratos **2f** e **2g**, os respectivos produtos **3f** e **3g** não foram obtidos e o material de partida foi totalmente recuperado (Tabela 2, linhas 6 e 7).

No entanto, grupos substituintes elétron-doadores ativam eletronicamente um sistema aromático e por conseqüência a nucleofilicidade e reatividade de um ariltrifluoroborato de potássio. Desta maneira, quando utilizados os substratos **2b**, **2d** e **2e**, contendo grupos doadores de elétrons como metila, metoxila e amino respectivamente, os produtos das reações **3b**, **3d** e **3e** foram obtidos e isolados em rendimentos de 60, 55 e 35% respectivamente (Tabela 2, linhas 2, 4 e 5). Com relação ao grupamento amino, este é substituinte ativador de sistemas aromáticos por efeitos mesoméricos, porém estes efeitos são mais acentuados quando o substituinte está localizado nas posições *orto* ou *para* do anel aromático. No caso do ácido (3-aminofenil) borônico **2e**, o substituinte amino está localizado na posição *meta* do anel, nesta posição o substituinte amino é menos ativante e conseqüentemente o ácido borônico **2e** torna-se menos reativo, o que pode explicar o baixo rendimento (35%) do produto **3e**.

Para substituintes de flúor na posição *para* do anel, o sistema aromático também é ativado eletronicamente, isto porque o efeito mesomérico do átomo de flúor é mais acentuado do que o efeito desativante devido a

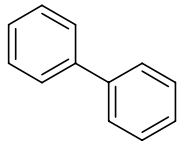
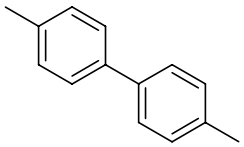
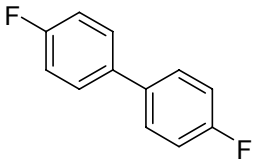
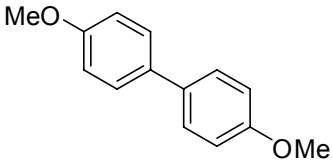
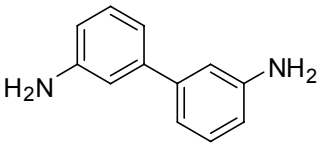
eletronegatividade deste. Assim, quando utilizado o (4-fluorofenil)trifluoroborato **2c**, o produto desejado **3c** foi obtido em 55% de rendimento (Tabela 2, linha 3).

Quando utilizados os derivados piridila e tiofenila heteroariltrifluoroboratos de potássio **2h** e **2i** respectivamente, não foi observado a formação dos produtos desejados **3h** e **3i**, sendo o telureto de partida totalmente recuperado (Tabela 2, linhas 8 e 9).

Os efeitos dos substituintes explicam em parte a reatividade dos substratos de boro frente a formação dos produtos desejados. No entanto, os rendimentos moderados dos produtos obtidos **3a-e**, também podem ser explicados pela observação feita quanto a formação de subprodutos biarílicos, derivados da reação paralela de homo-acoplamento entre os ariltrifluoroboratos de potássio.

Assim, quando realizadas as reações de acoplamento cruzado entre o telureto **1** e os ariltrifluoroboratos **2a-e** respectivamente, foi identificado por CG/MS e CCD a formação dos subprodutos biarílicos **51a-e** em todas estas reações. Devido à interferência destes subprodutos nas reações de acoplamento cruzado, estes foram isolados e quantificados em coluna cromatográfica e seus dados espectrométricos analisados por CG/MS, conforme a Tabela 3.

Tabela 3. Determinação dos subprodutos biarílicos **51a-e** derivados da reação paralela de homo-acoplamento dos ariltrifluoroboratos de potássio **2a-e**.

Linha	Subproduto	Rend. %[a]	MS *m/z* (%)
1	 **51a**	15	155(13), 154(100), 128(5), 115(6), 102(3), 89(2), 76(22), 63(7), 51(8), 43(14).
2	 **51b**	20	183(15), 182(100), 181(26), 167(48), 166(15), 165(36), 91(13), 90(21), 89(21), 82(14), 77(7), 76(14), 63(5), 51(4), 40(4).
3	 **51c**	19	191(13), 190(100), 189(33), 188(21), 171(3), 170(11), 169(8), 168(6), 95(12), 85(10), 82(7), 57(3).
4	 **51d**	15	216(1), 215(5), 214(52), 199(40), 171(13), 156(6), 107(6), 88(5), 70(10), 61(10), 43(100).
5	 **51e**	10	185(15), 184(100), 167(8), 139(4), 115(3), 92(16), 91(13), 77(9), 65(9), 51(3), 41(2).

[a] Rendimento isolado.

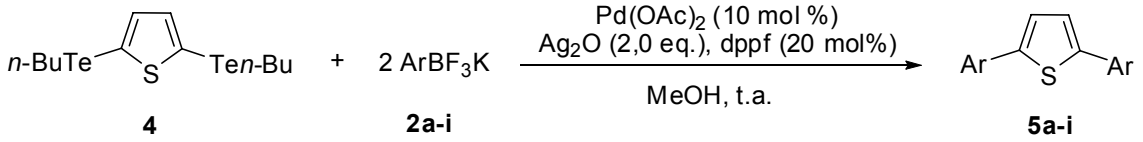
Pela porcentagem dos subprodutos biarílicos formados **51a-e**, concluímos que os ariltrifluoroboratos de potássio **2a-e** são parcialmente consumidos pela reação de homo-acoplamento, ficando menos disponíveis para reação de acoplamento cruzado de interesse.

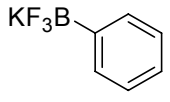
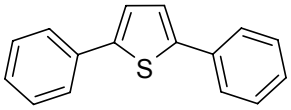
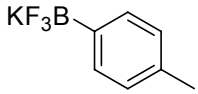
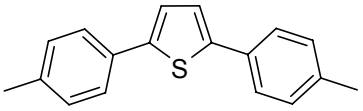
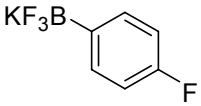
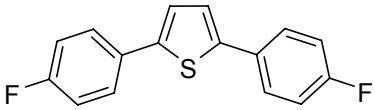
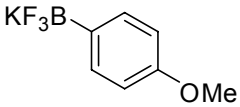
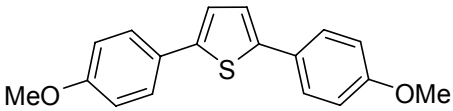
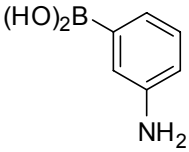
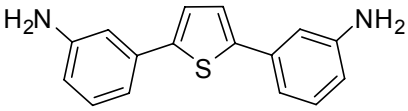
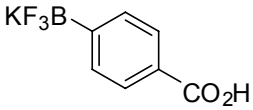
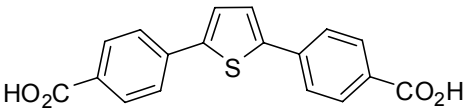
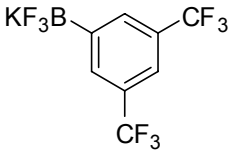
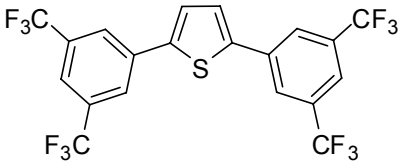
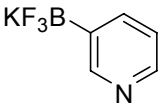
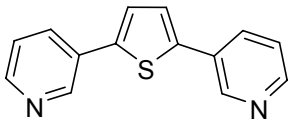
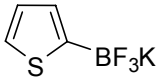
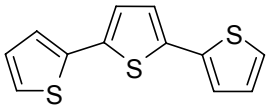
Demais detalhes e estudos sobre a reação paralela de homo-acoplamento e a formação dos subprodutos biarílicos, também são descritos no item 4.1.7.

4.1.3 Síntese dos compostos 2,5-bis(aril)tiofenos 5a-i

A partir dos resultados obtidos com a síntese de compostos 2,5-bis(aril)furanos, estendemos a metodologia de síntese, para os compostos análogos de enxofre 2,5-bis(aril)tiofenos. O telureto de partida **4** foi submetido a reação de acoplamento cruzado tipo Suzuki-Miyaura com os ariltrifluoroboratos de potássio **2a-i** para obtenção dos compostos 2,5-bis(aril)tiofenos **5a-i**, conforme a Tabela 4.

Tabela 4. Síntese dos compostos 2,5-bis(aril)tiofenos **5a-i**.



Linha	$ArBF_3K$	Produto	Rend. (%)[a]
1	 **2a**	 **5a**	45[c]
2	 **2b**	 **5b**	15[c]
3	 **2c**	 **5c**	32[c]
4	 **2d**	 **5d**	55[b]
5	 **2e**	 **5e**	50[c]
6	 **2f**	 **5f**	n.r.
7	 **2g**	 **5g**	n.r.
8	 **2h**	 **5h**	n.r.
9	 **2i**	 **5i**	n.r.

[a] Rendimento isolado, [b] Tempo de reação: 1.5 h, [c] Tempo de reação: 2 h.

No entanto, as reações só ocorreram quando utilizados os substratos **2a-e**, para formação dos produtos **5a-e**, em rendimentos insatisfatórios de 15 a 55% (Tabela 4, linhas 1-5).

A reatividade dos ariltrifluoroboratos de potássio **2a-i** frente ao telureto **4**, pode ser explicada, em parte, pelo efeito dos substituintes arílicos de sua estrutura. Estes efeitos já foram discutidos no item 4.1.2 na formação dos produtos análogos do furano **3a-e** e como ocorrido neste item, as reações de acoplamento cruzado, só foram efetivas quando utilizado os ariltrifluoroboratos **2a-e**, obtendo os compostos **5a-e**.

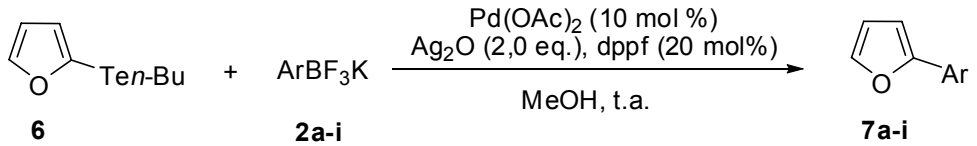
Os baixos rendimentos dos produtos obtidos **5a-e**, também foram decorrentes à formação dos subprodutos biarílicos **51a-e** derivados da reação paralela de homo-acoplamento dos sais **2a-e**. A porcentagem dos subprodutos isolados **51a-e**, foi de 20 a 30% em cada reação.

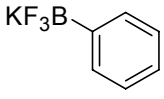
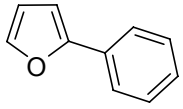
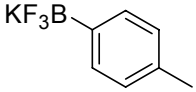
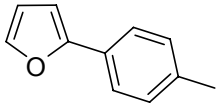
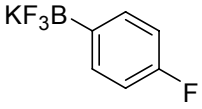
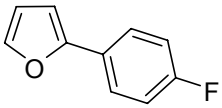
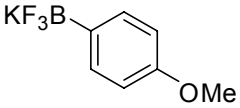
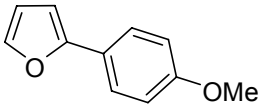
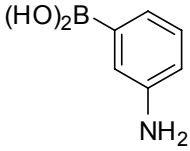
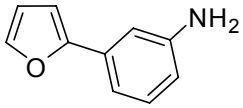
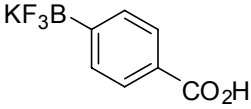
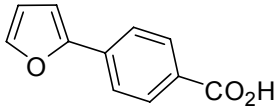
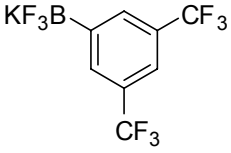
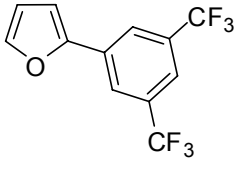
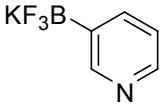
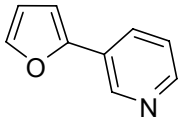
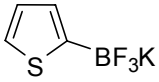
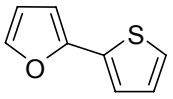
4.1.4 Síntese dos compostos 2-arilfuranos 7a-i

A unidade arilfurano constitui uma variedade de compostos farmaceuticamente ativos. Os métodos sintéticos mais conhecidos para obtenção de compostos 2-arilfuranos são: a) através das reações de acoplamento cruzado tipo Suzuki-Miyaura, Negishi e Stille, entre haletos aromáticos e compostos organometálicos ou de organoboro (VACHAL, TOTH, 2004) e b) pela cicloisomerização de alquinilcetonas catalisadas por metais, segundo KEL'IN, GEVORGYAN, (2001). Em geral, os produtos obtidos apresentam ótimos rendimentos, porém em uma variedade pequena de compostos.

Desta maneira, tendo em mãos a metodologia de acoplamento cruzado para os compostos 2,5-bis(aril)furanos e tiofenos, utilizando espécies orgânicas de telúrio e ariltrifluoroboratos de potássio. Propomos a síntese de uma série de compostos 2-arilfuranos **7a-i**, através da reação de acoplamento cruzado entre 2-(butiltelanil)furano **6** e um equivalente molar de ariltrifluoroborato de potássio **2a-i**, conforme a Tabela 5.

Tabela 5. Síntese dos compostos 2-arilfuranos **7a-i**.



Linha	$ArBF_3K$	Produto	Rend. (%)[a]
1	 **2a**	 **7a**	68[c]
2	 **2b**	 **7b**	55[c]
3	 **2c**	 **7c**	30[c]
4	 **2d**	 **7d**	65[c]
5	 **2e**	 **7e**	50[b]
6	 **2f**	 **7f**	n.r.
7	 **2g**	 **7g**	n.r.
8	 **2h**	 **7h**	n.r.
9	 **2i**	 **7i**	34[c]

[a] Rendimento isolado, [b] Tempo de reação: 1.5 h, [c] Tempo de reação: 2 h.

Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 5. Como ocorrido com os análogos 2,5-bis(aril)furanos **3a-e**, as reações foram efetivas apenas quando empregados os ariltrifluoroborato **2a-e**, sendo obtidos os respectivos produtos **7a-e** em rendimentos isolados de moderados a bons (Tabela 5,

linhas 1-5). A exceção foi quando utilizado o (tiofen-2-il)trifluoroborato de potássio **2i**, sendo observado a formação do produto (tiofen-2-il)furano **7i** em 34% de rendimento (Tabela 5, linha 9).

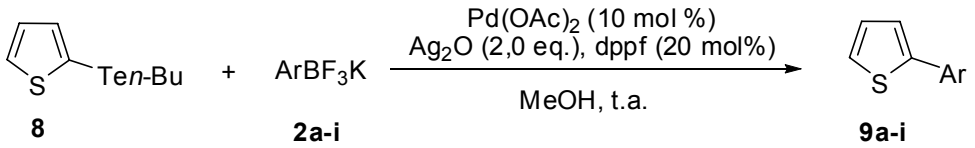
Os efeitos dos substituintes arílicos dos ariltrifluoroboratos foram semelhantes aos resultados obtidos com os análogos bis-substituídos. Quando utilizado substituintes ativadores eletrônicamente da unidade arílica **2b, 2d** e **2e**, os produtos das reações **7b, 7d** e **7e** respectivamente, foram obtidos em rendimentos razoáveis (Tabela 5, linhas 2, 4 e 5). Porém quando utilizado substituintes desativadores **2f** e **2g**, não foi observada a formação dos respectivos produtos **7f** e **7g** (Tabela 5, linhas 6 e 7). Quando utilizado um substituinte *p*-flúor **2c** foi observado o produto **7c** em 30% de rendimento.

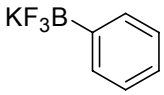
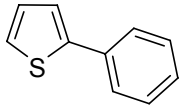
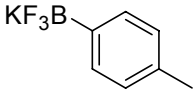
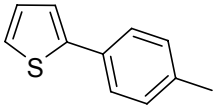
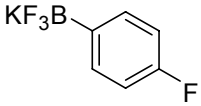
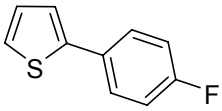
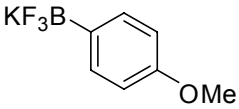
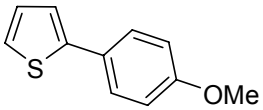
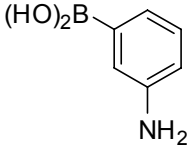
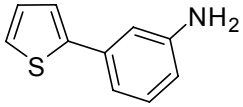
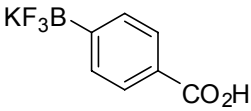
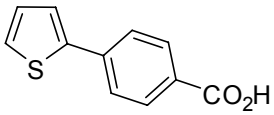
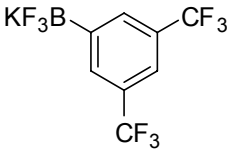
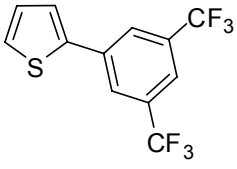
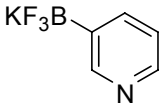
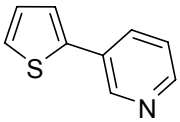
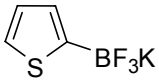
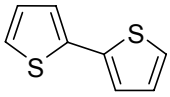
Os rendimentos dos produtos obtidos **7a-e** foram afetados pela formação de subprodutos biarílicos **51a-e**, derivados da reação paralela de homo-acoplamento dos ariltrifluoroboratos **2a-e**. Estes subprodutos foram isolados e quantificados em rendimentos na faixa de 20% em cada reação e identificados por CG/MS.

4.1.5 Síntese dos compostos 2-ariltiofenos 9a-i

Após sintetizarmos uma série de compostos 2-arilfuranos, estendemos a metodologia de síntese para os análogos de enxofre 2-ariltiofenos. Assim o telureto de partida **8** foi submetido ao acoplamento cruzado com ariltrifloroboratos de potássio **2a-i**, para obtenção de uma série de 2-ariltiofenos **9a-i** , conforme Tabela 6.

Tabela 6. Síntese dos compostos 2-ariltiofenos **9a-i**.



Linha	$ArBF_3K$	Produto	Rend. (%)[a]
1	 **2a**	 **9a**	55[c]
2	 **2b**	 **9b**	64[b]
3	 **2c**	 **9c**	56[b]
4	 **2d**	 **9d**	60[c]
5	 **2e**	 **9e**	71[c]
6	 **2f**	 **9f**	n.r.
7	 **2g**	 **9g**	n.r.
8	 **2h**	 **9h**	n.r.
9	 **2i**	 **9i**	n.r.

[a] Rendimento isolado, [b] Tempo de reação: 1.5 h, [c] Tempo de reação: 2 h.

De acordo com a Tabela 6, foi observada a formação dos produtos desejados, em rendimentos razoáveis a bons (55 a 71%), apenas quando utilizado os ariltrifluoroboratos de potássio **2a-e**, assim como para os derivados do furano **7a-e**.

Também foi observada a formação dos subprodutos biarílicos **51a-e,** sendo estes isolados e quantificados em rendimentos na faixa de 20% de cada reação e confirmados por CG/MS.

4.1.6 Proposta mecanística para reação de acoplamento cruzado tipo Suzuki-Miyaura

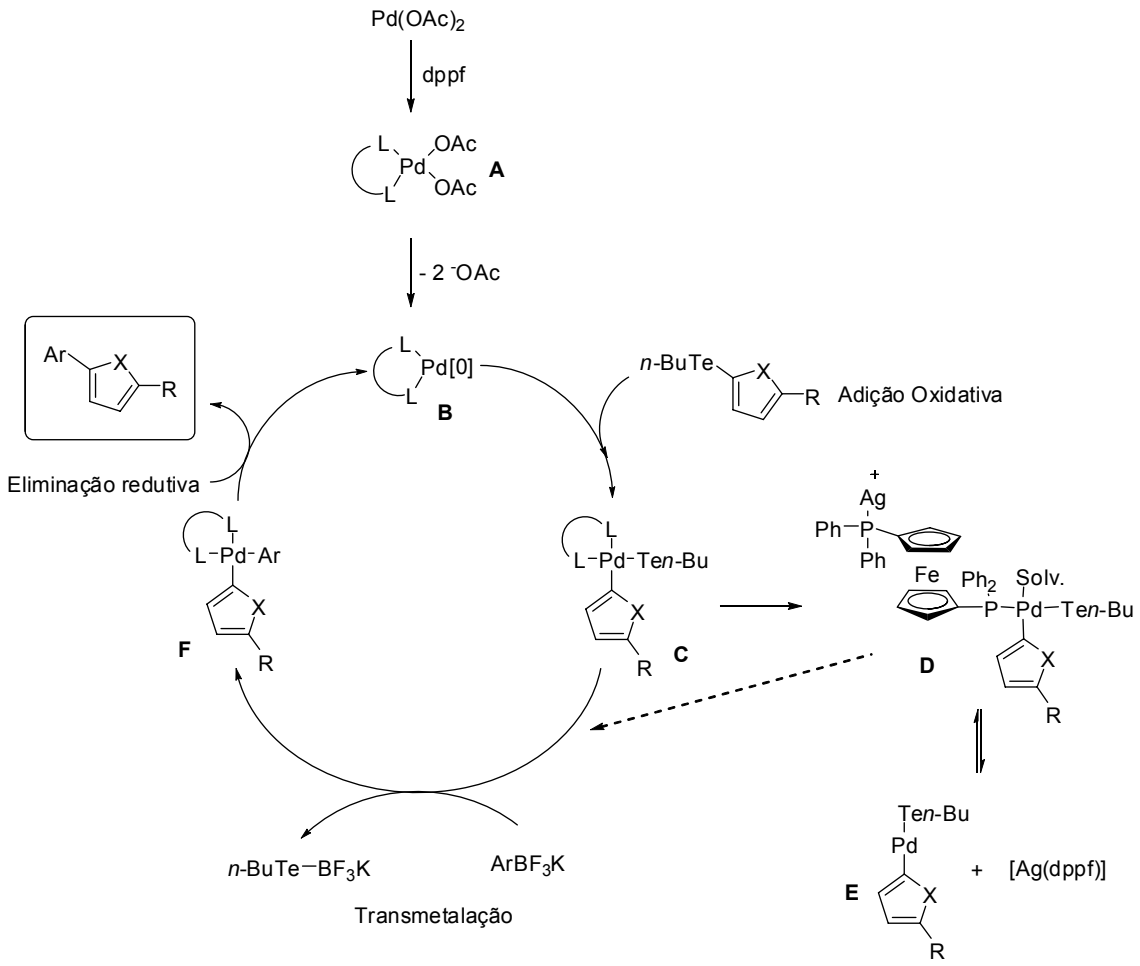
De modo a compreender os resultados obtidos acima, propomos um mecanismo da reação, através de um ciclo catalítico, para formação dos compostos arilfuranos e tiofenos, conforme o Esquema 19.

Segundo POURSHAHBAZ *et al.*, (2009), a mistura de acetato de paládio $Pd(OAc)_2$ e dppf no meio reacional, leva a formação do complexo de Pd(II) **A**. Este complexo sofre uma oxi-redução para formação do complexo de Pd(0) **B**. Em seguida, ocorre a adição oxidativa do respectivo telureto de partida ao complexo **B**, para formação do telureto de paládio intermediário **C**.

No complexo **C**, na presença de óxido de prata (Ag_2O), ocorre a troca de uma das fosfinas do ligante (dppf) por uma molécula de solvente (MeOH). Esta troca leva a formação do complexo de paládio **D**, o qual está complexado com o ligante (dppf) em sua forma monodentada, sendo possivelmente mais reativo. Este complexo **D** pode perder a outra fosfina, estando em equilíbrio com o complexo **E**, gerado pelo excesso de prata no meio reacional.

Em seguida, ao adicionar o ariltrifluoroborato de potássio, ocorre a etapa de transmetalação, onde a unidade alquil telúrio combina-se com o borato e o grupamento arílico transfere-se ao paládio, para formação do complexo **F**. Ao final, ocorre uma eliminação redutiva do complexo **F**, para formação do produto arilfurano ou tiofeno desejado e a regeneração do complexo de Pd(0) **B**, o qual entra no ciclo catalítico novamente (Esquema 19).

Esta proposta mecanística foi baseada em supostas interações e a identificação de intermediários análogos formados de acordo com CELLA et al., (2006).

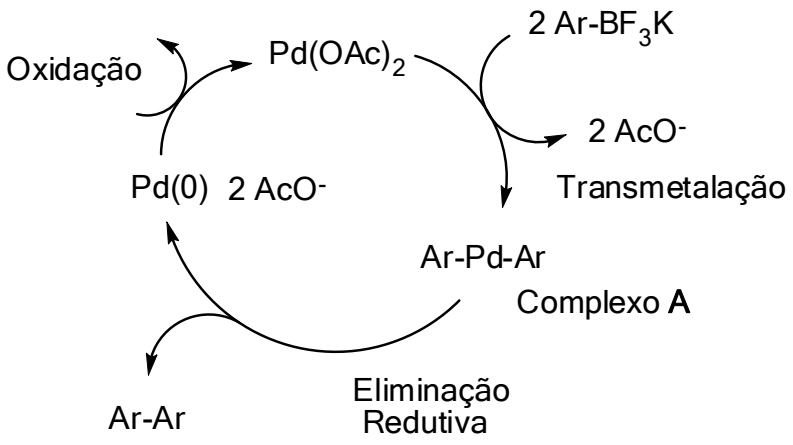


Esquema 19. Proposta geral do ciclo catalítico para reação de acoplamento cruzado tipo Suzuki-Miyaura.

4.1.7 Estudo da reação paralela de homo-acoplamento dos sais de aritrifluoroborato de potássio ($ArBF_3K$)

A reação de homo-acoplamento de organotrifluoroboratos de potássio, catalisadas por compostos organometálicos, vem sendo atualmente estudada e relatada no meio científico, de modo a produzir estruturas químicas com interesse na área de síntese orgânica. Em estudos recentes do nosso grupo de pesquisa, foi descrito o uso de trifluoroboratos alquinílicos e alquenílicos para formação de compostos 1,3-diinos e dienos, através da reação de homo-acoplamento catalisada por Cu e Pd respectivamente (PAIXÃO, *et al.*, 2008; WEBER, *et al.*, 2009)

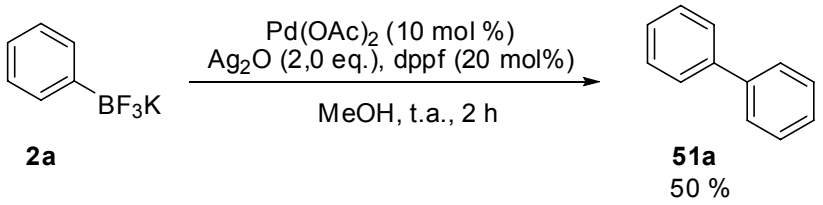
Com relação ao uso de ariltrifluoroboratos de potássio ($ArBF_3K$) em reações de homo-acoplamento, AMATORE, CAMMOUN e JUTAND, (2008) descreveram a síntese de compostos biarílicos, sob catálise de paládio, utilizando um sistema catalítico de $Pd(OAc)_2$/*p*-benzoquinona. O mecanismo geral proposto para esta reação, segundo AMATORE, CAMMOUN, JUTAND, (2008), ocorre primeiramente pela transmetalação do $Pd(OAc)_2$ ao ser adicionado dois equivalentes de ariltrifluoroborato de potássio ($ArBF_3K$), para formação do complexo **A** (Ar-Pd-Ar). Em seguida, este complexo **A** sofre uma eliminação redutiva, para formação do respectivo produto biarílico (Ar-Ar), restando Pd(0) no meio reacional. Por fim, o Pd(0) na presença de *p*-benzoquinona é oxidado a Pd(II), regenerando o catalisador de $Pd(OAc)_2$, o qual entra no ciclo catalítico novamente (Esquema 20).



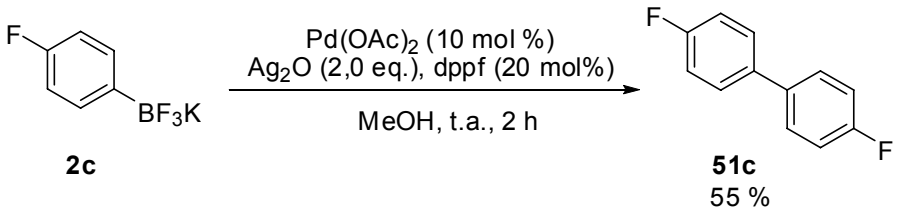
Esquema 20. Ciclo catalítico proposto para formação de compostos biarílicos via reação de homo-acoplamento.

A partir do ciclo catalítico mostrado no Esquema 20, podemos compreender melhor como ocorre a formação dos subprodutos biarílicos, derivados da reação paralela de homo-acoplamento, durante a realização das reações de acoplamento cruzado descritas nos itens anteriores do trabalho. Pelo fato desta reação paralela interferir no rendimento dos produtos das reações de acoplamento cruzado, foram realizados alguns testes experimentais no sentido de compreender e diminuir os efeitos adversos desta reação indesejada.

Inicialmente foi proposto submeter os compostos $ArBF_3K$, a condições reacionais padrões de acoplamento, na ausência dos teluretos de partida **1**, **4**, **6** e **8**, com a intenção de observar a velocidade e eficácia da reação de homo-acoplamento, para formação dos compostos biarílicos nestas condições reacionais. Para tanto, foram sintetizados os compostos bifenil **51a** e 4,4'-difluorobifenil **51c**, a partir do feniltrifluoroborato de potássio **2a** e do (4-fluorofenil)trifluoroborato de potássio **2c** respectivamente, utilizando catalisador de $Pd(OAc)_2$ (10 mol%), dppf (20 mol%) como ligante, Ag_2O (2,0 eq.) como aditivo em metanol seco (Esquemas 21 e 22, respectivamente).



Esquema 21. Síntese do bifenil **51a**.



Esquema 22. Síntese do 4,4'-difluorobifenil **51c**.

Quando realizada a síntese do bifenil **51a**, foi observado por CCD e CG/MS, a formação do produto biarílico logo nos primeiros minutos de reação. Em seguida, a mistura reacional foi agitada á temperatura ambiente por duas horas e o produto isolado em 50% de rendimento (Esquema 21).

A formação do composto biarilico **51c** também foi observada por CCD e CG/MS logo no início da reação e o produto isolado em 55% de rendimento, após duas horas de agitação a temperatura ambiente (Esquema 22). A título de exemplo, o espectro de RMN ^1H do composto **51c** foi determinado conforme mostra a Figura 12.

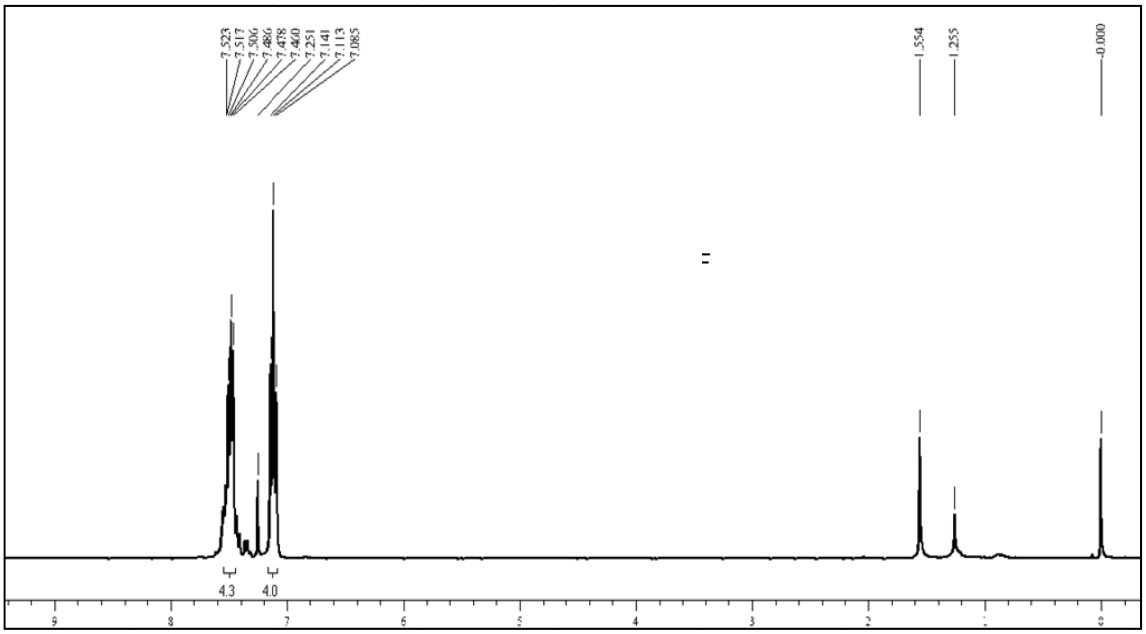


Figura 12. Espectro de RMN ^{1}H do 4,4'-difluorobifenil **51c** em $CDCl_3$ a 300 MHz.

A partir das observações feitas acima, foram realizados alguns experimentos na tentativa de otimizar o rendimento das reações e evitar a formação de subprodutos biarílicos.

Num primeiro experimento, foi adicionado o (4-fluorofenil)trifluoroborato de potássio **2c** aos teluretos de partida **6** e **8** respectivamente, em dez parcelas de sua massa total, logo após todos reagentes terem sido adicionados. Isto para tentar diminuir ou evitar a formação do subproduto biarílico **51c**, de tal forma que o trifluoroborato **2c** não estivesse em excesso no meio reacional no momento que fosse adicionado e assim diminuísse a probabilidade de ocorrer a reação de homo-acoplamento. No entanto, nenhum resultado significativo foi observado, quanto ao rendimento dos produtos destas reações **7c** e **9c** respectivamente e a diminuição do subproduto correspondente **51c**.

Em outro experimento, foi adicionado um excesso molar do trifluoroborato **2c** (2,0 eq.) aos teluretos de partida **6** e **8** (1,0 eq.) respectivamente, na tentativa de consumir todo material de partida, mesmo com a formação dos subprodutos biarílicos. Infelizmente nenhum resultado relevante foi observado.

Com este estudo empírico, verificou-se que: a) os subprodutos das reações de acoplamento cruzado são formados quase que instantaneamente depois de adicionado os ariltrifluoroboratos de potássio á reação, tornando-se inviável evitar a formação destes subprodutos; b) ao decorrer da reação, os ariltrifluoroboratos são em parte consumidos pela reação de homo-acoplamento, ficando menos disponíveis para o acoplamento cruzado, mesmo quando adicionados em excesso.

4.2 Síntese de compostos 2,5-diarilfuranos assimétricos funcionalizados para conjugação com biomoléculas

Tendo obtido uma série de compostos 2,5-diarilfuranos simétricos **3a-e**, foi proposto sintetizar compostos 2,5-diarilfuranos assimétricos funcionalizados com grupos substituintes amino (NH_2) ou carboxila (CO_2H) (Figura 13).

Isto porque, muitas moléculas funcionalizadas com estes grupos substituintes (amino ou carboxila) e que apresentem características luminescentes, são comumente usadas para conjugação com biomoléculas de interesse, sendo que estas conjugações moleculares apresentam diversas aplicações em pesquisas biomédicas e de análises clínicas (HERMANSON, 1996).

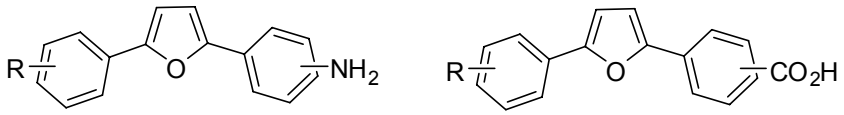
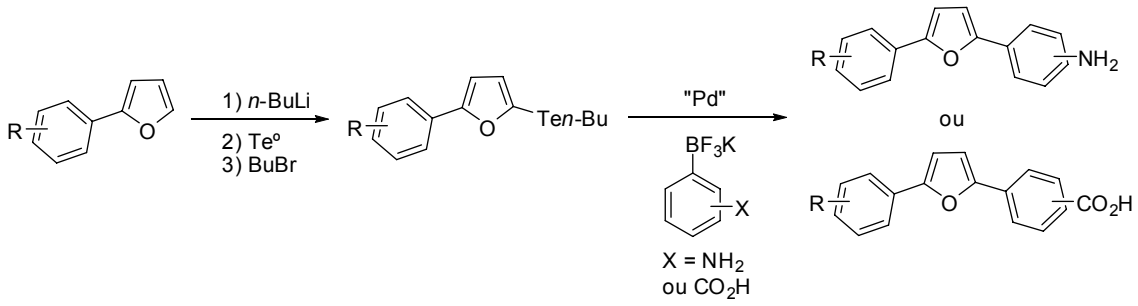


Figura 13. Compostos 2,5-diarilfuranos assimétricos funcionalizados.

Com os resultados obtidos até então e a especialidade do nosso grupo de pesquisa em reações de acoplamento cruzado tipo Suzuki-Miyaura, entre espécies orgânicas de telúrio e organotrifluoroboratos de potássio, foi proposta a síntese de compostos 2,5-diarilfuranos assimétricos funcionalizados, conforme o Esquema 23.



Esquema 23. Proposta de síntese para compostos 2,5-diarilfuranos assimétricos funcionalizados.

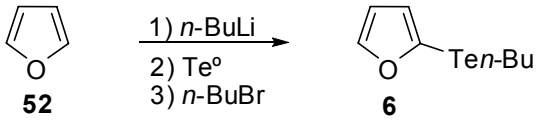
. A proposta sintética acima, sugere inicialmente a teluração de um composto 2-arilfurano, para formação de um telureto 2-(aril)-5-(butiltelanil)furano, o qual pode reagir via reação de Suzuki-Miyaura, com ariltrifluoroboratos funcionalizados sob catálise de paládio (Esquema 23).

4.2.1 Síntese do 2-(butiltelanil)-5-(4-metoxifenil)furano 10

O primeiro passo para a obtenção de um composto 2,5-diarilfurano funcionalizado, foi estudar a síntese de um telureto de partida derivado de um composto 2-arilfurano, o qual fosse apropriado para a reação de acoplamento cruzado com um arilborato funcionalizado.

A obtenção de compostos orgânicos de telúrio é relatada desde o ano de 1840, quando WÖHLER sintetizou pela primeira vez o telureto de dietila (Et_2Te). Desde então, esta classe de compostos tem sido amplamente estudada e sintetizada, demonstrando muitos avanços em química orgânica sintética, conforme pode ser visto em uma revisão da literatura, segundo PETRAGNANI, STEFANI, (2005).

O telureto de partida **6** (utilizado para preparação dos compostos 2-arilfuranos **7a-e**), é facilmente obtido a partir da α metalação ou litiação do furano **52**, na presença de reagentes de alquil lítio, para formação de um intermediário 2-furilitio (JOULE, 1978). O tratamento do 2-furilitio com telúrio elementar, seguido da adição de *n*-bromobutano, leva a formação do 2-(butiltelanil)furano **6** conforme o Esquema 24 (ZENI *et al*., 2001 a).

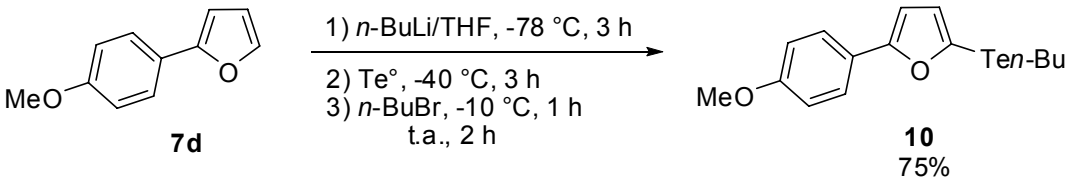


Esquema 24. Preparação do 2-(butiltelanil)furano **6**.

Visto a facilidade da metodologia de organoteluração (Esquema 24), partiu-se para a teluração do composto 2-(4-metoxifenil)furano **7d**, também conhecido como 2-anisolfurano. O 2-anisolfurano **7d** foi escolhido por ser facilmente obtido, em rendimento isolado de 65% (Tabela 5, linha 4). Além disto, é um composto interessante do ponto de vista de reatividade, uma vez que apresenta em sua estrutura química, um substituinte metoxila, altamente ativador do sistema aromático, por efeito mesomérico.

O primeiro teste reacional, para obtenção do 2-(butiltelanil)-5-(4-metoxifenil)furano **10**, foi realizado segundo ZENI *et al*., (2001 a) em condições padrões de reação para obtenção do telureto **6**. No entanto, o telureto **10** foi obtido em rendimento isolado de 25%.

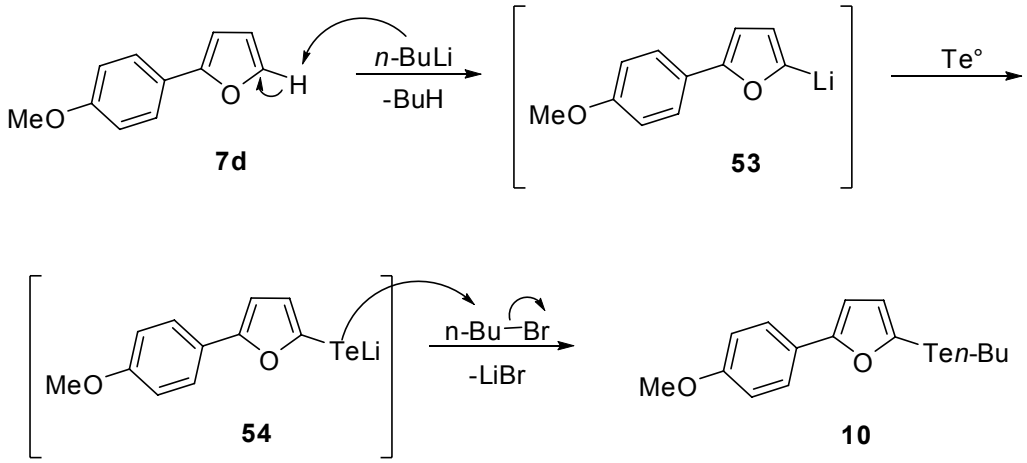
A partir deste resultado, a metodologia de síntese foi adaptada em relação à literatura e o produto **10** obtido em rendimento isolado de 75%. As adaptações foram realizadas quanto ao tempo reacional, das etapas de litiação e adição do telúrio elementar. Nas duas adaptações, o tempo de reação de cada etapa foi de três horas sob agitação magnética, enquanto na metodologia da literatura, estas etapas foram realizadas em 30 minutos e 1 hora respectivamente (Esquema 25).



Esquema 25. Síntese do 2-(butilteanil)-5-(4-metoxifenil)furano **10**.

O mecanismo proposto para a reação, ocorre inicialmente pela remoção do hidrogênio ácido da posição 5 do sistema furânico, seguido da litiação do composto **7d**, para formação do intermediário de furilitio **53**. Em seguida, ocorre

a troca do átomo de lítio pelo telúrio para formação do telurolato de lítio intermediário **54**, num mecanismo semelhante á transmetalação. Por fim, o telurolato **54** faz um ataque nucleofílico ao *n*-bromobutano, numa reação de substituição nucleofílica de segunda ordem (S_N2), para formação do produto 2-(butiltelanil)-5-(4-metoxifenil)furano **10** (Esquema 26).

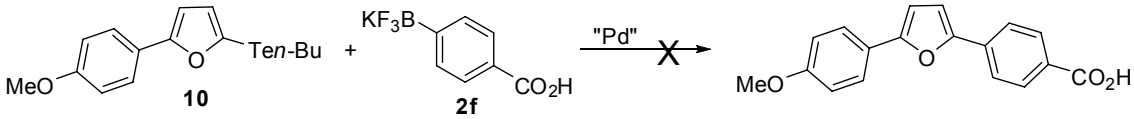


Esquema 26. Mecanismo proposto para síntese do 2-(butiltelanil)-5-(4-metoxifenil)furano **10**.

4.2.2 Síntese do 2-(3-aminofenil)-5-(4-metoxifenil)furano 11 ou 3-AFA

Preparado o telureto **10** com sucesso, partiu-se para a reação de acoplamento cruzado com ariltrifluoroboratos de potássio funcionalizados com grupos substituintes amino (NH_2) ou carboxila (CO_2H).

Inicialmente foi testada a reação de acoplamento entre telureto **10** e o (4-carboxifenil)trifluoroborato de potássio **2f**, sob catálise de paládio em condições reacionais até então utilizadas. Porém a reação não ocorreu provavelmente pelo efeito desativante do grupo carboxila do borato (Esquema 27).



Esquema 27. Tentativa de síntese de um composto 2,5-diarilfurano funcionalizado com o grupo carboxila.

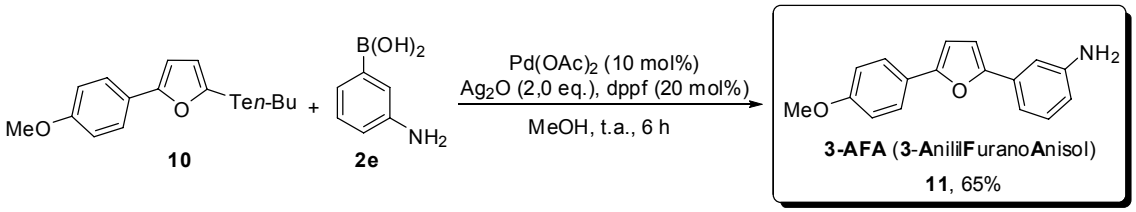
Em seguida procuraram-se alternativas para o acoplamento do telureto **10** e um substrato arílico de boro funcionalizado com um substituinte amino.

O objetivo inicial era utilizar um reagente de $ArBF_3K$ funcionalizado com um grupo amino. Como estes reagentes não estão disponíveis comercialmente, foram realizadas algumas reações para a obtenção destes, e infelizmente nenhuma reação foi efetiva e os produtos desejados não foram obtidos.

No entanto, dispúnhamos de um reagente de boro análogo aos $ArBF_3K$, o ácido (3-aminofenil) borônico **2e**, o qual havia sido utilizado nas reações de acoplamento cruzado anteriores.

Assim, o 2-(butiltelanil)-5-(4-metoxifenil)furano **10** foi submetido ao acoplamento cruzado tipo Suzuki-Miyaura com o ácido borônico **2e**, utilizando $Pd(OAc)_2$ (10 mol%) como catalisador, dppf (20 mol%) como ligante, Ag_2O (2,0 eq.) como aditivo em metanol seco á temperatura ambiente para formação do 2-(3-aminofenil)-5-(4-metoxifenil)furano **11**, o qual foi denominado 3-AFA (**3**-**A**nilil**F**urano**A**nisol), em 65 % de rendimento (Esquema 28).

A metodologia de preparação do composto 3-AFA **11**, foi similar aos análogos 2-aril e 2,5-(bis)arilfuranos. A única adaptação feita foi quanto ao tempo de reação. Quando realizado o acoplamento durante duas horas de reação, o produto foi obtido em 25% de rendimento. Quando aumentado o tempo reacional para três horas, o rendimento foi de apenas 37%. Por fim, quando aumentado o tempo reacional de três para seis horas sob agitação magnética, o produto desejado foi obtido em rendimento de 65%, conforme mostra o Esquema 28.



Esquema 28. Síntese do 2-(3-aminofenil)-5-(4-metoxifenil)furano **11** ou **3-AFA**.

O composto 3-AFA **11** apresenta alguns aspectos interessantes, do ponto de vista sintético e de suas propriedades físicas.

Do ponto de vista sintético, este composto pode ser funcionalizado, uma vez que apresenta um NH_2 livre, que em condições apropriadas, pode atuar como um excelente nucleófilo em reações frente a um centro eletrofílico. Como por exemplo, a adição a compostos carbonílicos, entre eles grupos carboxílicos de aminoácidos e possíveis biomoléculas de interesse.

De suas propriedades físicas, vale a pena ser destacado uma arquitetura π conjugada de seu sistema heteroaromático bis-arílico. Adicionalmente, os grupos substituintes metoxila e amino, presentes nas unidades arílicas, contribuem para conjugação do sistema, por um efeito mesomérico de seus pares de elétrons disponíveis não compartilhados.

Estas propriedades são de extrema importância para a caracterização de fluorescência do composto 3-AFA **11** e possível atuação como sonda fluorescente em processos biológicos.

4.3 Estudo da conjugação do 3-AFA 11 com biomoléculas de interesse e suas caracterizações fluorescentes

A marcação de biomoléculas através de um fluoróforo orgânico é uma ferramenta analítica de extrema importância em processos biológicos de interesse. A ligação de uma unidade fluorescente a um peptídeo ou a uma proteína é um importante método para estudos conformacionais de muitas interações que ocorrem nestes processos (PILOTO, COSTA, GONÇALVES, 2005).

Os aminoácidos são as principais estruturas de sistemas biológicos, como proteínas, enzimas e outras moléculas com atividades biológicas. A compreensão do comportamento e do seu papel fisiológico é de extrema importância, uma vez que muitas doenças estão diretamente ligadas com a presença ou ausência de determinados aminoácidos (PILOTO *et al.*, 2006).

Devido ao fato que os aminoácidos apresentam baixa absorção em UV, estes são freqüentemente envolvidos em processos de derivatização fluorescente para sua determinação. Neste contexto, muitos marcadores ou sondas fluorescentes vêm sendo desenvolvidos para suprirem esta deficiência dos aminoácidos (HERMANSON, 1996).

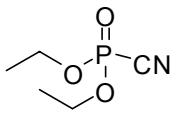
Por tanto, foi realizado um estudo para conjugação e caracterização fluorescente do 2-(3-aminofenil)-5-(4-metoxifenil)furano **3-AFA 11** com uma série de aminoácidos de interesse.

4.3.1 Conjugação do 3-AFA 11 e *L*-aminoácidos

Esta etapa do estudo teve como objetivo, a busca por metodologias sintéticas para a conjugação ou acoplamento peptídico entre o 3-AFA **11** e os *L*-aminoácidos *N*-protegidos disponíveis **12a-l**, com a melhor eficiência possível.

4.3.1.1 Conjugação usando um reagente de fósforo (DECP)

Reagentes de fósforo em especial os fosfonatos, tem sido utilizados como reagentes de acoplamento para formação de uma ligação amida (VALUER, BRADLEY, 2009). Entre estes reagentes, dispúnhamos do dietilcianofosfonato **55** (DECP), conforme a Figura **14**, o qual foi proposto para ser utilizado nas reações de acoplamento peptídico.

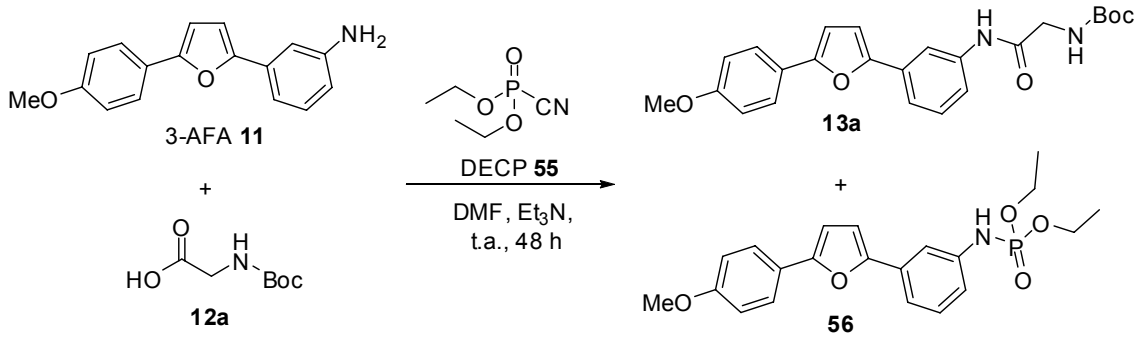


DECP **55**

Figura 14. Estrutura do dietilcianofosfonato (DECP) **55**.

Os primeiros testes foram realizados com o 3-AFA **11** e a *N*-Boc-*L*-glicina **12a** para determinação da condição ideal de reação. A síntese foi adaptada segundo YAMADA, *et al.*, (1975), onde foi adicionado trieltilamina (Et_3N) e DECP **55** a uma solução de *N*-Boc-*L*-glicina **12a** e 3-AFA **11** em DMF a 0 ºC por duas horas. Em seguida, deixou-se o sistema retornar a temperatura ambiente e a mistura reacional foi agitada e acompanhada por CCD até todo material de partida **11** ser consumido. Após 48 horas de reação foi observada a formação do produto desejado **13a**, porém em uma mistura com o subproduto

56, oriundo do ataque nucleofílico do 3-AFA **11** ao fosfonato **55** (Esquema 29). Os compostos **13a** e **56**, não foram possíveis de serem separados e quantificados, pois apresentam polaridades muito próximas, conforme observados por CCD.



Esquema 29. Mistura do produto **13a** e do subproduto **56**, derivado do DECP.

O DECP **55** foi utilizado com o objetivo de formar um éster intermediário ativado, derivado da reação com o ácido carboxílico (AA) **12a** desprotonado. A formação deste éster ativado deixa a carbonila do ácido mais reativa e fornece um bom grupo de saída para reações de acoplamento peptídico.

No entanto, o grupo NH_2 do 3-AFA **11** é mais nucleofílico do que o grupo carboxílico do aminoácido **12a**. Isto faz com que o ataque nucleofílico do 3-AFA **11** ao reagente de fósforo (DECP), prevaleça em relação ao ácido carboxílico **12a**, facilitando a formação do subproduto **56** e dificultando a formação produto desejado **13a** (Esquema 29).

A mistura do produto **13a** e do subproduto **56** foi verificada por análise de ^{1}H RMN demonstrado na seção Espectros selecionados (item 7).

A metodologia foi estendida para outros aminoácidos, tais como, *N*-Boc-L-alanina **12b**, *N*-Boc-*L*-leucina **12d** e *N*-Boc-*L*-fenilalanina **12f**. Quando utilizado os aminoácidos **12b** e **12d** foi observado a mistura dos produtos **13b** e **13d** respectivamente, com o subproduto **56**.

No entanto, quando utilizado o aminoácido **12f**, foi observada apenas a formação do subproduto **56**, conforme a análise de RMN ^{1}H mostrada na Figura 15.

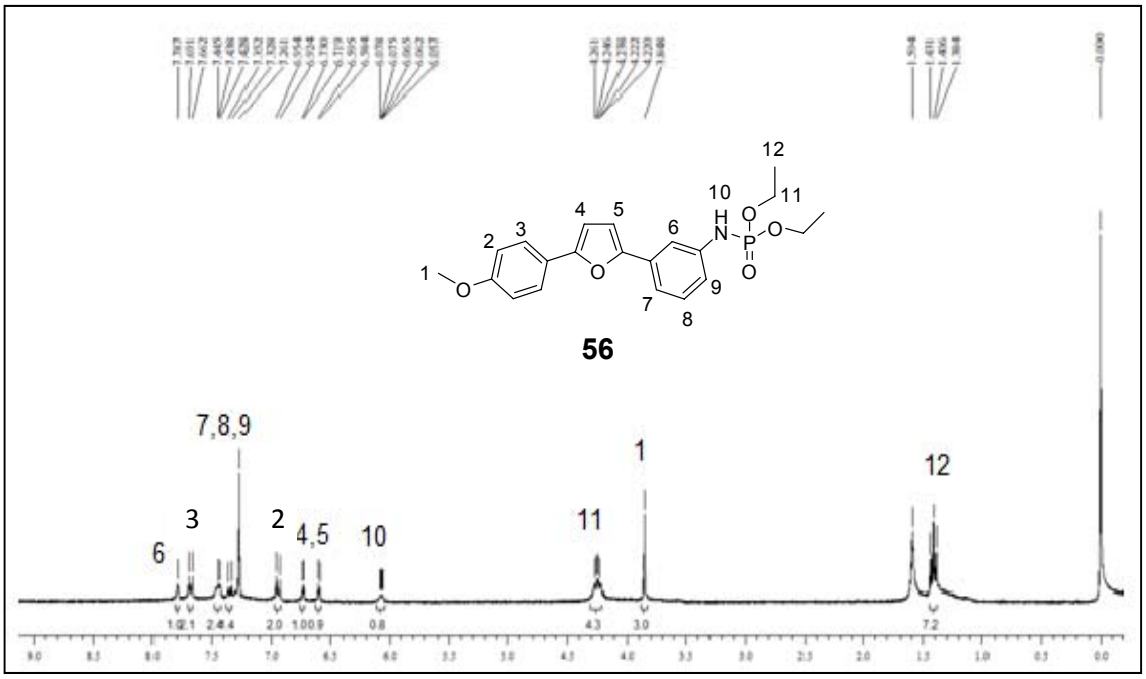


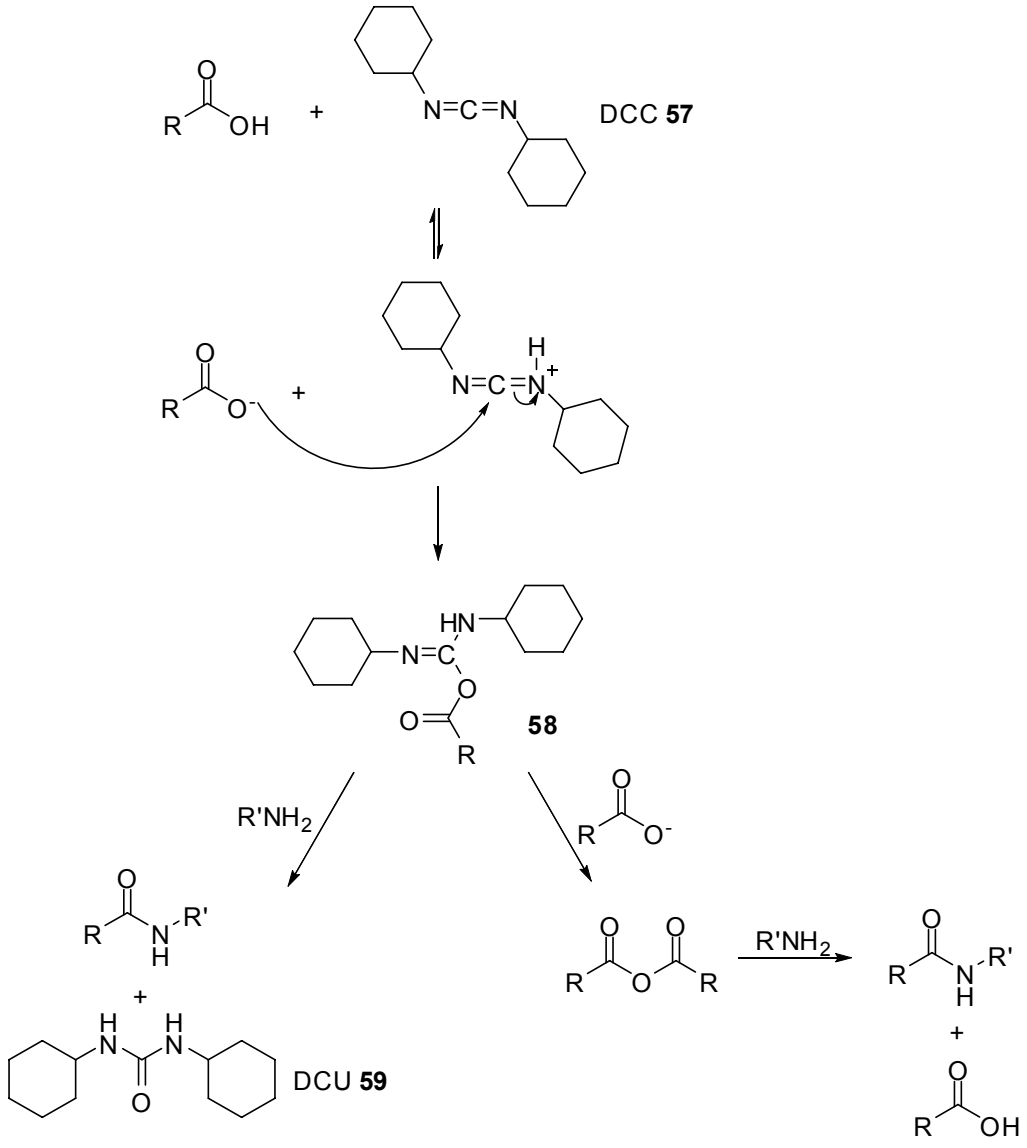
Figura 15. Espectro de RMN ^{1}H do subproduto **56** em $CDCl_3$ á 300 MHz.

Através das atribuições dos sinais de cada hidrogênio do espectro de RMN ^{1}H (Figura 15), foi determinada a estrutura do subproduto **56**. Os principais sinais para determinação do composto **56** são: a) o deslocamento químico em 1,43 ppm de um triplete referente aos hidrogênios ligados ao C-12 dos grupos metila do fosfonato, com integral relativa a 6H, b) em 4,24 ppm um quarteto referente aos hidrogênios ligados ao C-11, dos grupos CH_2 do fosfonato, com integral relativa a 4H e c) em 6,06 ppm um dubleto referente ao hidrogênio ligado ao N-10, da ligação N-H do fosfonato. Os demais sinais estão: em 3,85 ppm, um singleto dos hidrogênios ligados ao C-1, referente a metila do grupo metoxila, com integral relativa a 3H; em 6,59 e 6,74 ppm dois dubletos referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos 5 e 4 respectivamente, da unidade do furano; em 6,94 ppm um dubleto dos hidrogênios ligados ao C-2, com integral relativa a 2H; na região entre 7,30 a 7,44 ppm um multipleto para os hidrogênios ligados aos carbonos 7, 8 e 9, com integral relativa a 3H; em 7,67 ppm um dubleto referente aos hidrogênios ao C-3, com integral relativa de 2H; por fim em 7,79 ppm um singleto referente ao hidrogênio ligado ao C-6, com integral relativa a 1H.

Com estes resultados indesejáveis, partiu-se para a utilização de outros sistemas de reagentes de acoplamento, para a obtenção das amidas desejadas.

4.3.1.2 Conjugação usando uma carbodiimida (DIC) e um aditivo (HOBt)

As carbodiimidas foram os primeiros reagentes de acoplamento a serem sintetizados. A diciclohexilcarbodiimida (DCC) **57** tem sido usada desde 1955 (SHEEHAN, HESS, 1955). O mecanismo de ação da DCC **57**, para formação de uma amida pelo acoplamento entre um ácido carboxílico e uma amina, segundo VALUER, BRADLEY, (2009) é mostrado no Esquema 30.

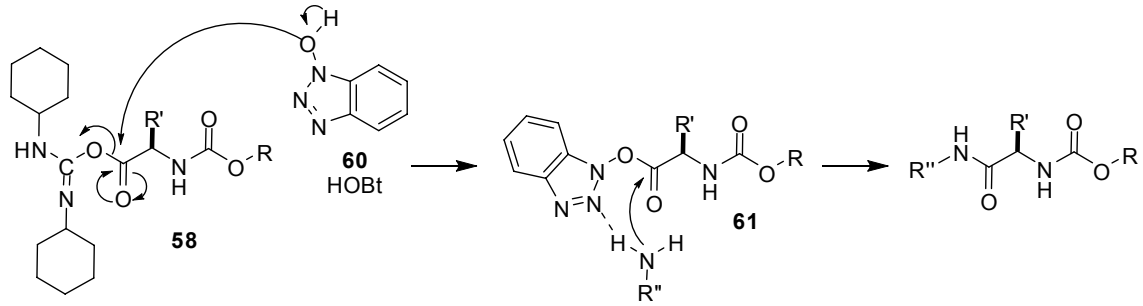


Esquema 30. Mecanismo de ação da dicilohexilcarbodiimida (DCC) **57**.

Num primeiro momento ocorre a reação de um determinado ácido carboxílico com o DCC **57** para formação do intermediário *O*-aciluréia **58**. Este intermediário **58** pode levar a formação da respectiva amida e do subproduto diciclohexiluréia (DCU) **59**, quando utilizado um equivalente de ácido, ou então, quando utilizado dois equivalentes de ácido, pode levar a formação do anidrido do ácido carboxílico, o qual reage com a amina para formação da amida desejada e regeneração do respectivo ácido. (Esquema 30).

Segundo VALUER e BRADLEY (2009), o uso de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) **60** como aditivo, para diminuir o nível de epimerização das reações de acoplamento, quando utilizadas as carbodiimidas, foi introduzido em 1970 por KOENIG e GEIGER, onde os autores mostraram efetivamente que o nível de epimerização foi diminuído e o rendimento da reação aumentado.

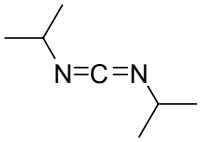
O HOBt **60** funciona inicialmente reagindo com o intermediário *O*-aciluréia **58** para formação de um éster ativado **61**, o qual é mais reativo que **58** devido a aproximação da amina que é estabilizada por uma ligação de hidrogênio segundo VALUER, BRADLEY, (2009) (Esquema 31). Estes fatores explicam os melhores rendimentos e baixos níveis de epimerização dos produtos quando usado o aditivo.



Esquema 31. Mecanismo de ação do HOBt **60**.

Desde a introdução de DCC **57** como reagente de acoplamento, para formação de uma ligação amida, muitas outras carbodiimidas têm sido desenvolvidas para este fim. A diisopropilcarbodiimida (DIC) **62** (Figura 16) foi desenvolvida para substituir a diciclohexilcarbodiimida (DCC) **57**, uma vez que apresenta vantagens, tais como facilidade de manipulação (composto líquido) e menor probabilidade de causar reações alégicas. Além disto, apresenta

vantagens do ponto de vista sintético, em relação as outras derivadas carbodiimidas (VALUER, BRADLEY, 2009).

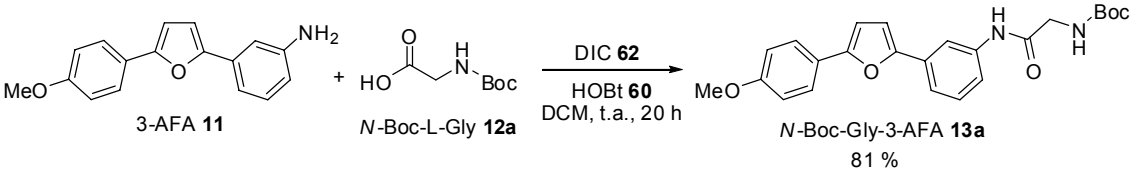


DIC **62**

Figura 16. Estrutura da diisopropilcarbodiimida (DIC) **62**.

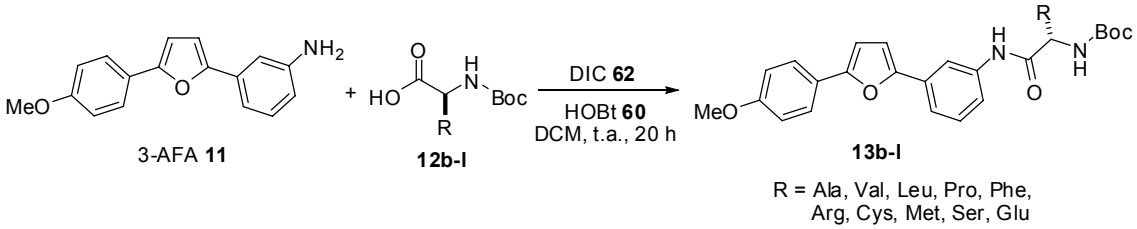
Dadas as vantagens do DIC **62** como reagente de acoplamento e do HOBt **60** como aditivo, foi proposto a reação de acoplamento peptídico (ou conjugação) do 3-AFA **11** e a *N*-Boc-*L*-glicina **12a** de acordo com ANDERSON *et al.*, (2008).

A reação foi realizada com dois equivalentes molares da *N*-Boc-L-glicina **12a**, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) **60**, diisopropilcarbodiimida (DIC) **62** em diclorometano seco (DCM), seguido da adição de um equivalente molar do 3-AFA **11**. O desejado produto *N*-Boc-Gly-3-AFA **13a**, foi obtido em 81% de rendimento isolado, após 20 horas sob agitação magnética a temperatura ambiente, conforme o Esquema 32.



Esquema 32. Reação teste para conjugação do 3-AFA **11** e a *N*-Boc-*L*-glicina **12a**.

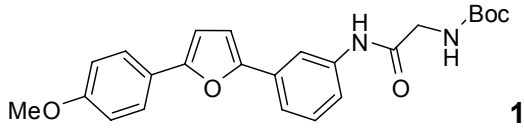
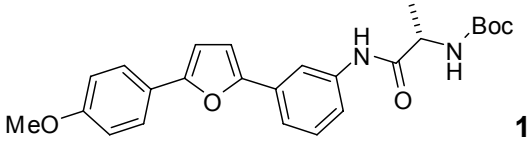
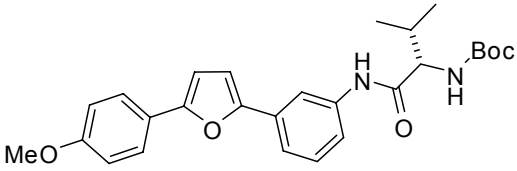
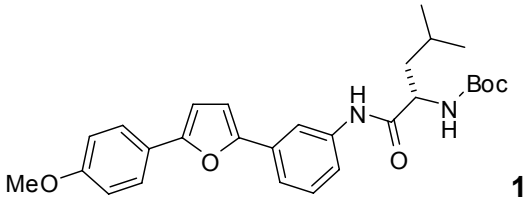
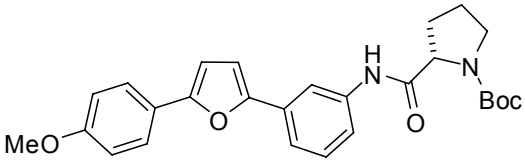
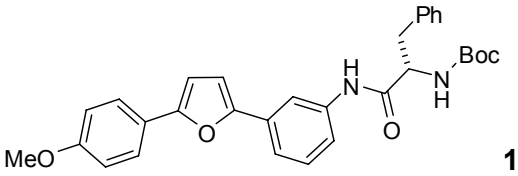
Ao demonstrar a eficiência da reação para formação da ligação peptídica do produto **13a**, foi estendida esta metodologia sintética para conjugação de uma série de aminoácidos naturais **12b-l**, conforme o Esquema 33.



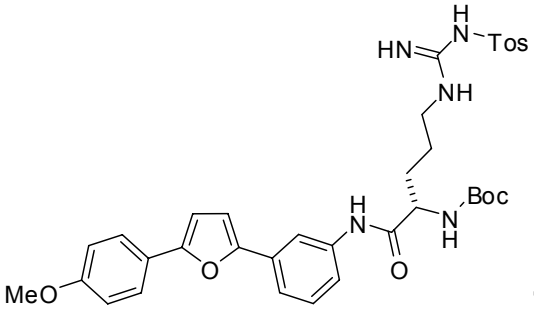
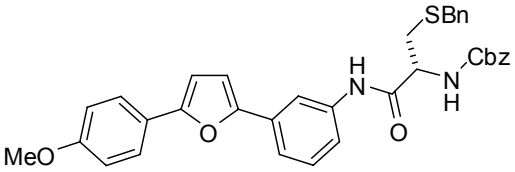
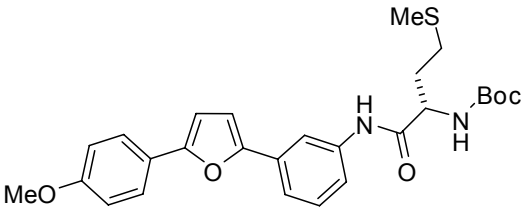
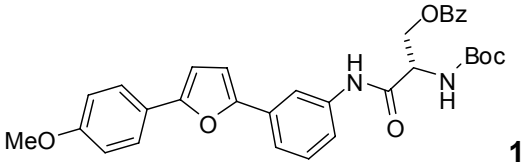
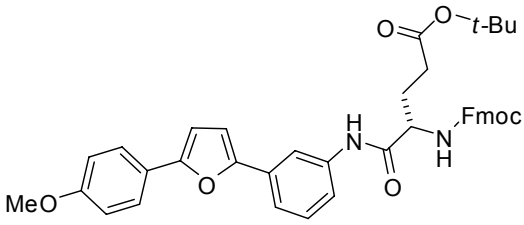
Esquema 33. Conjugação do 3-AFA **11** com uma série de aminoácidos naturais **12b-l**.

A metodologia aplicada para os demais aminoácidos **12b-l** foi realizada com sucesso e os produtos **13b-l** foram obtidos em rendimentos de moderados a excelentes (43-91%), conforme mostra a Tabela 7.

Tabela 7. Rendimento dos aminoácidos conjugados **13a-l**.

Linha	Produto	Rend. (%)
1	 **13a**	81
2	 **13b**	63
3	 **13c**	86
4	 **13d**	79
5	 **13e**	91
6	 **13f**	73

Continuação da Tabela 7

7	 **13g**	55
8	 **13h**	50
9	 **13i**	89
10	 **13j**	85
11	 **13l**	43

Como observado pela Tabela 7, os produtos *N*-Boc-*N*-Tos-Arg-3-AFA **13g**, *N*-Cbz-(SBz)-Cis-3-AFA **13h** e *N*-Fmoc-(O-*t*Bu)Glu-3-AFA **13l**, derivados de aminoácidos com cadeia lateral de maior complexidade, tais como *N*-Boc-*N*-Tos-*L*-arginina **12g**, *N*-Cbz-(SBz)-*L*-cisteína **12h** e *N*-Fmoc-(O-*t*Bu)ácido *L*-glutâmico **12l**, foram obtidos em rendimentos moderados de 55, 50 e 43% respectivamente (Tabela 7, linhas 7, 8 e 11).

Para os demais exemplos, derivados de aminoácidos de cadeia lateral de menor complexidade, tais como *N*-Boc-*L*-glicina **12a**, *N*-Boc- *L*-alanina **12b**, *N*-Boc-*L*-valina **12c**, *N*-Boc-*L*-leucina **12d**, *N*-Boc-*L*-prolina **12e**, *N*-Boc-*L*-fenilalanina **12f**, *N*-Boc-*L*-metionina **12i** e *N*-Boc-(OBz)-*L*-serina **12j**, os

respectivos produtos *N*-Boc-Gly-3-AFA **13a**, *N*-Boc-Ala-3-AFA **13b**, *N*-Boc-Val-3-AFA **13c**, *N*-Boc-Leu-3-AFA **13d**, *N*-Boc-Pro-3-AFA **13e**, *N*-Boc-Phe-3-AFA **13f**, *N*-Boc-Met-3-AFA **13i** e *N*-Boc-(OBz)-Ser-3-AFA **13j**, foram obtidos em rendimentos satisfatórios de 63 a 91% (Tabela 7, linhas 1-6, 9 e 10).

Por motivo de comparação e verificação da necessidade de utilizar dois equivalentes molares de aminoácido nas reações de acoplamento peptídico, foi sintetizada uma série de produtos de acoplamento (**13a**, **13c**, **13e**, **13f**, **13h** e **13i**), utilizando apenas um equivalente molar do aminoácido correspondente. Quando comparadas as metodologias, com 1,0 e 2,0 equivalentes de aminoácido (AA), foram observados um decréscimo considerável nos rendimentos dos produtos da primeira metodologia (1,0 eq.) (Tabela 8).

Tabela 8. Comparação dos rendimentos dos produtos, quando utilizado 1,0 e 2,0 equivalentes molares de aminoácido (AA).

Linha	Produto	Rendimento (%) 1,0 eq. AA	Rendimento (%) 2,0 eq. AA
1	*N*-Boc-Gly-3-AFA **13a**	63	81
2	*N*-Boc-Val-3-AFA **13c**	67	86
3	*N*-Boc-Pro-3-AFA **13e**	57	91
4	*N*-Boc-Ph-3-AFA **13f**	68	73
5	*N*-Cbz-(OBn)Cys-3-AFA **13h**	32	50
6	*N*-Boc-Met-3-AFA **13i**	54	89

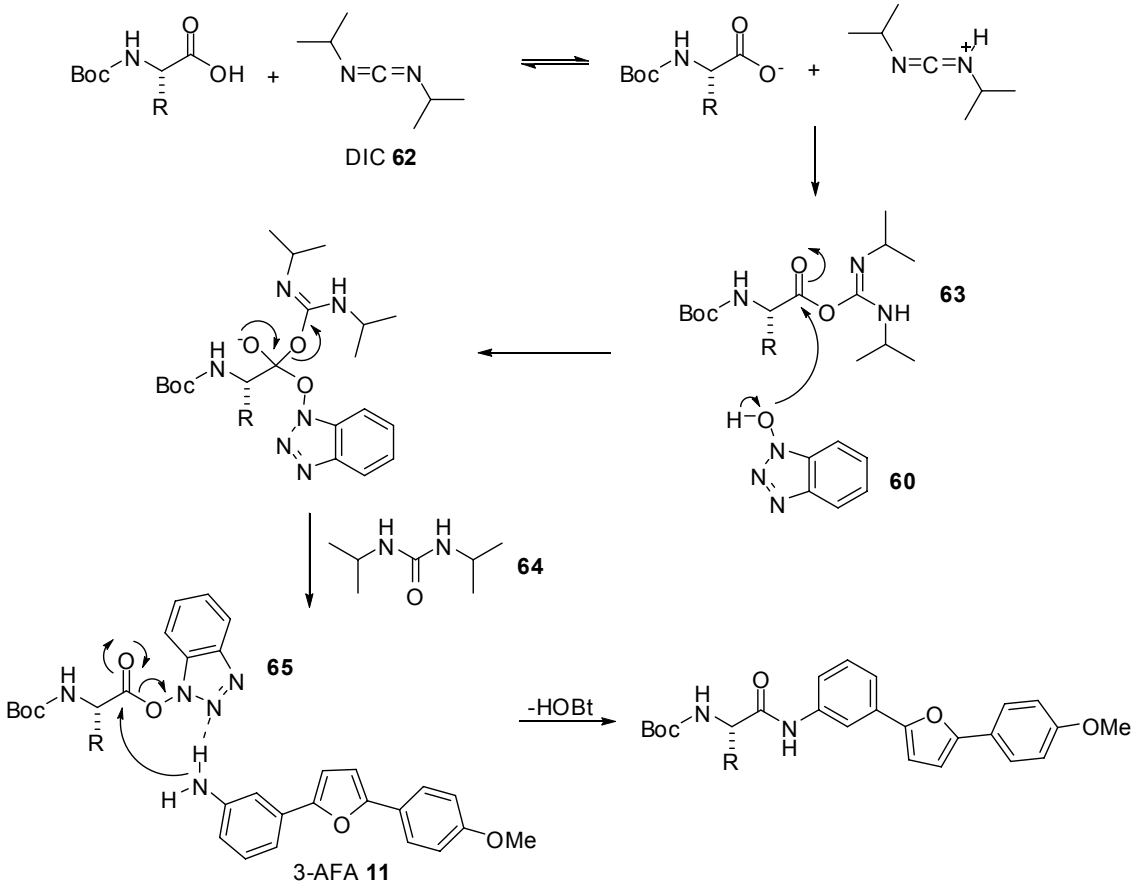
A necessidade de utilizar dois equivalentes molares de ácido carboxílico (aminoácido), explica-se pela formação do éster ativado **65**, mostrado no Esquema 34 abaixo. Uma vez em excesso de ácido, o éster ativado **65** poderá ter maior probabilidade de ser formado, para posteriormente consumir todo material de partida 3-AFA **11**, o qual é o reagente determinante da reação.

A partir dos dados obtidos acima, podemos concluir previamente que, foram sintetizados uma série de compostos derivados da conjugação de diferentes aminoácidos de interesse e o composto 3-AFA **11**, de forma satisfatória. Mostrando que o composto 3-AFA **11** e também os seus produtos conjugados **13a-l**, podem futuramente atuar como sinalizadores em processos

biológicos, em especial como marcadores de enzimas proteolíticas de interesse.

4.3.2 Mecanismo para reação de formação da ligação amida

O mecanismo da reação foi adaptado e proposto de acordo com VALUER, BRADLEY, (2009). A mistura de um aminoácido com DIC **62** leva a formação do intermediário *O*-aciluréia **63**. Este sofre um ataque nucleofilico do HOBt **60** para formação de um intermediário tetraédrico, o qual é convertido ao éster altamente ativado **65** e liberado o subproduto dicicloisopropiluréia **64**. Na última etapa ocorre o ataque nucleofílico do 3-AFA **11** ao éster ativado **65** para formação de uma nova ligação amida do respectivo produto (Esquema 34).



Esquema 34. Mecanismo geral proposto para formação de uma nova ligação amida entre o 3-AFA **11** e um *N*-Boc-L-aminoácido.

Pela última etapa da reação, podemos explicar os melhores rendimentos e uma possível diminuição dos níveis de epimerização, quando utilizado o HOBt **60**. Na medida em que o composto 3-AFA **11** aproxima-se do centro carbonílico do éster ativado **65**, ocorre uma interação de um hidrogênio do seu grupo amino (NH_2) á um nitrogênio da unidade triazólica, via ligação de hidrogênio, a qual aumenta a reatividade e estabilidade do éster **65**, facilitando o ataque nucleofílico do 3-AFA **11**. Ainda, em decorrência a esta ligação de hidrogênio, a nucleofilicidade do 3-AFA **11** é aumentada, uma vez que seu par de elétrons livre fica ainda mais disponível para o ataque nucleofílico a carbonila do éster **65** (Esquema 34).

A epimerização do centro quiral, pode ser evita ou diminuída, quando o grupo NH_2 do 3-AFA **11** não estiver disponível para abstração do hidrogênio α do éster intermediário **65**, isto pode acontecer em decorrência da ligação de hidrogênio citada acima. No entanto, se o grupo NH_2 está disponível, este pode atuar como uma base e abstrair o hidrogênio α do éster **65**, para formação do respectivo enolato, o qual ao capturar um hidrogênio do meio reacional, pode levar a epimerização do centro quiral.

4.3.3 Discussão da análise de RMN ^{1}H dos compostos *N*-Boc-Ala-3-AFA 13b e 3-AFA 11

A título de exemplificação, foi discutida a atribuição dos sinais do espectro de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{1}H do composto *N*-Boc-Ala-3-AFA **13b** (Figura 17).

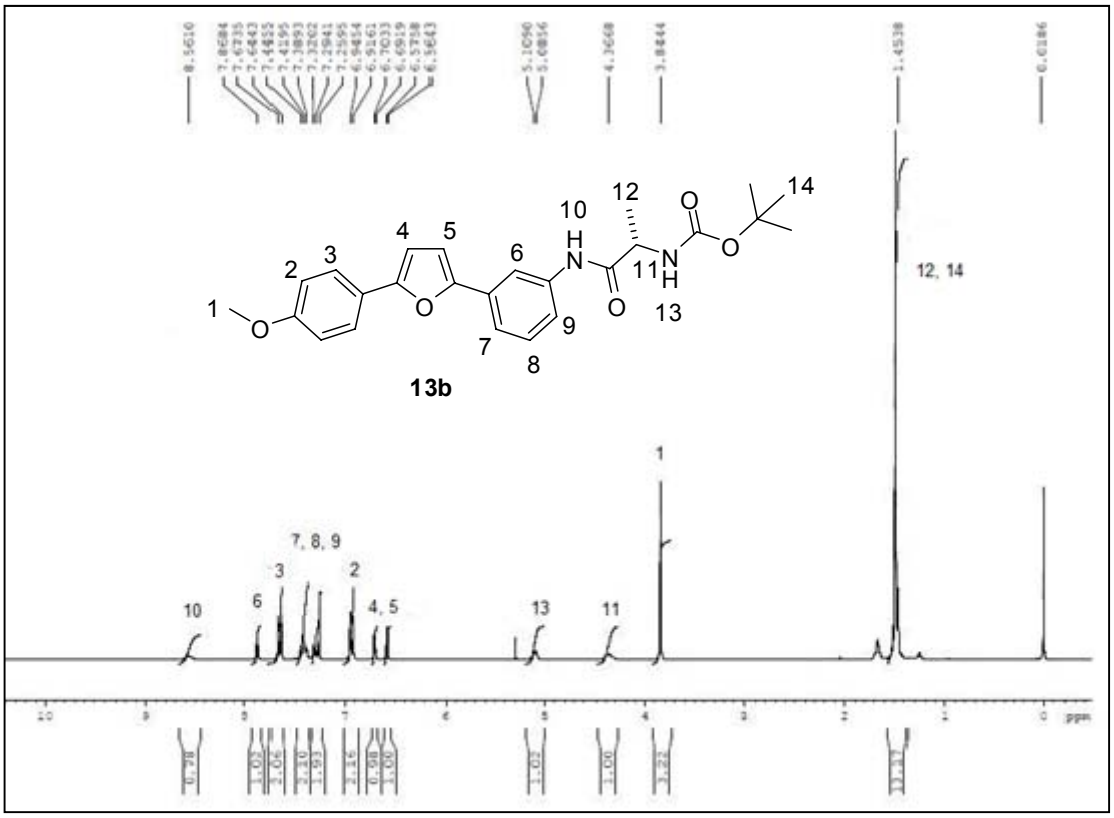


Figura 17. Espectro de RMN ^{1}H do composto *N*-Boc-Ala-3-AFA **13b** em $CDCl_3$ a 300 MHz.

Foi observado em 1,45 ppm um dubleto e um singleto para as metilas referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos 12 e 14 respectivamente, já os hidrogênios ligados ao carbono 1, referentes a metila do grupo metoxila, foi observado como um singleto em 3,84 ppm. Na região de 4,37 ppm o hidrogênio ligado ao carbono 11 do centro quiral foi observado um multipleto, com integral relativa a 1H.

Os hidrogênios ligados aos nitrogênios 10 e 13 foram observados em 5,10 e 8,56 ppm respectivamente, sendo o primeiro observado como um dubleto e segundo um singleto largo, cada sinal com integral relativa a 1H.

Na região dos hidrogênios aromáticos, foi observado em 6,57 e 6,70 ppm dois dubletos referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos 4 e 5 do furano. Em 6,93 e 7,65 ppm foi observado dois dubletos referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos 2 e 3 respectivamente, sendo que cada integral foi relativa a 2H. Na região compreendida entre 7,29 a 7,45 ppm, foi observado um multipleto para os hidrogênios ligados aos carbonos 7, 8 e 9,

com integral relativa a 3H. Em 7,87 ppm foi observado um singleto referente ao hidrogênio ligado ao carbono 6 com integral relativa a 1H.

Este último sinal é muito importante para determinação estrutural dos compostos **13a-l**. Quando analisado o composto 3-AFA **11**, com o grupo amino livre, o sinal do hidrogênio ligado ao carbono 6 está localizado na região de 6,61 ppm (Figura 18). No entanto, quando ocorre a formação da ligação amida, este hidrogênio é deslocado para uma região de campo magnético mais baixo em 7,87 ppm, isto ocorre devido um efeito de desblindagem deste hidrogênio, causado pela carbonila da ligação amida formada (Figura 17). Além disto, em 1,61 ppm, observa-se um singleto largo, referente aos hidrogênios ligados ao nitrogênio 10 do grupo amino do 3-AFA **11**, com integral relativa a 2H (Figura 18).

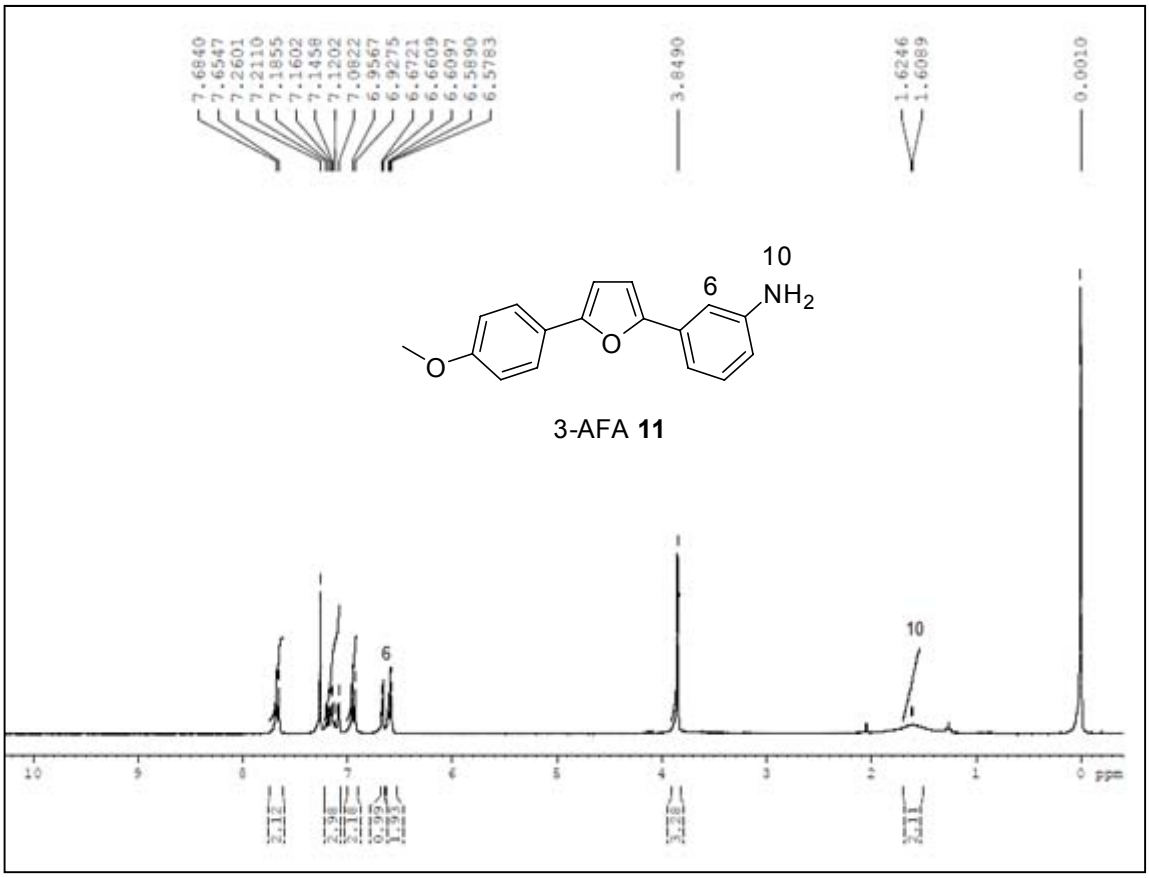


Figura 18. Espectro de RMN ^{1}H do 3-AFA **11** em $CDCl_3$ a 300 MHz

4.3.4 Caracterizações das propriedades fotofísicas dos compostos sintetizados[1]

A observação inicial de que os furanos mono- e bis-aril substituídos apresentam características fluorescentes, seja de suas soluções e também quando adsorvidos em sílica (SiO_2), motivou a investigação mais aprofundada destas propriedades utilizando técnicas apropriadas, como mostradas e discutidas a seguir.

Na espectroscopia eletrônica, a absorção de luz por moléculas induz a excitações de elétrons não-ligantes (*n*) ou ligantes (de ligações σ ou π). A absorção de radiação ultravioleta ou visível por moléculas orgânicas é restrita a certos grupos funcionais (cromóforos) que contém elétrons de valência de energia de excitação baixa. Os espectros de absorção de moléculas que contém vários cromóforos podem ser complexos em virtude da superposição das transições eletrônicas com transições rotacionais e vibracionais, resultando na combinação de linhas sobrepostas, onde se observa uma banda contínua (larga) de absorção. As transições tipicamente observadas na espectroscopia de absorção de compostos orgânicos consistem nas transições $n \rightarrow \pi^*$ e $\pi \rightarrow \pi^*$, estas ocorrem em uma região do espectro conveniente para medições (200 – 700 nm), para estas transições, é evidente a necessidade da presença de sistemas insaturados. Já as transições $\sigma \rightarrow \sigma^*$ e $n \rightarrow \sigma^*$ requerem maiores energias (<125nm e 150-250nm, respectivamente), de maneira esquemática estas transições estão ilustradas na Figura 19.

[1] Estes estudos foram realizados com a colaboração e supervisão do Prof. Dr. Rodrigo L. O. R. Cunha, do Centro de Ciências Naturais e Humanas da Universidade Federal do ABC.

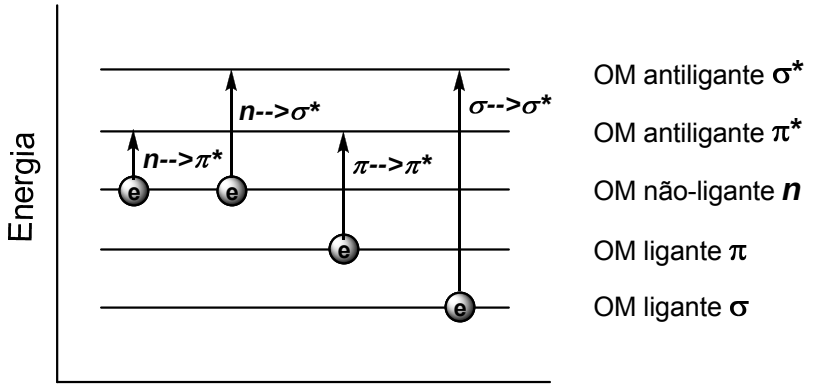
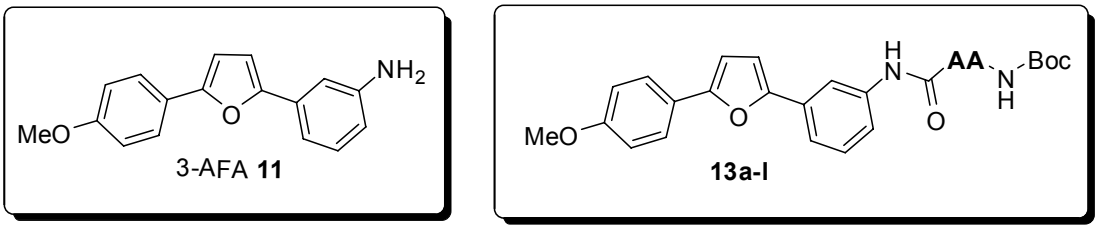


Figura 19. Transições eletrônicas possíveis em moléculas.

4.3.4.1 Caracterizações de fluorescência da sonda 3-AFA 11 e dos aminoácidos conjugados 13a-l

A primeira etapa para caraterização de fluorescência dos compostos sintetizados **13a-l** e 3-AFA **11** (Figura 20), foi a determinação de seus espectros eletrônicos de absorção e emissão.



AA = Gly **13a**, Ala **13b**, Val **13c**, Leu **13d**, Pro **13e**, Phe **13f**, Arg(tos) **13g,** Cys(OBn) **13h**, Met **13i**, Ser(OBn) **13j**, Glu(O*t*-Bu) **13l**

Figura 20. Compostos caracterizados 3-AFA **11** e aminoácidos conjugados **13a-l**.

Em todos os casos, os compostos (**13a-l** e 3-AFA **11**) apresentaram espectros eletrônicos semelhantes, em λ_{exc} = 320 nm e λ_{em} ~ 400 nm, conforme exemplo do composto *N*-Boc-Ala-3-AFA **13b** (Figura 21).

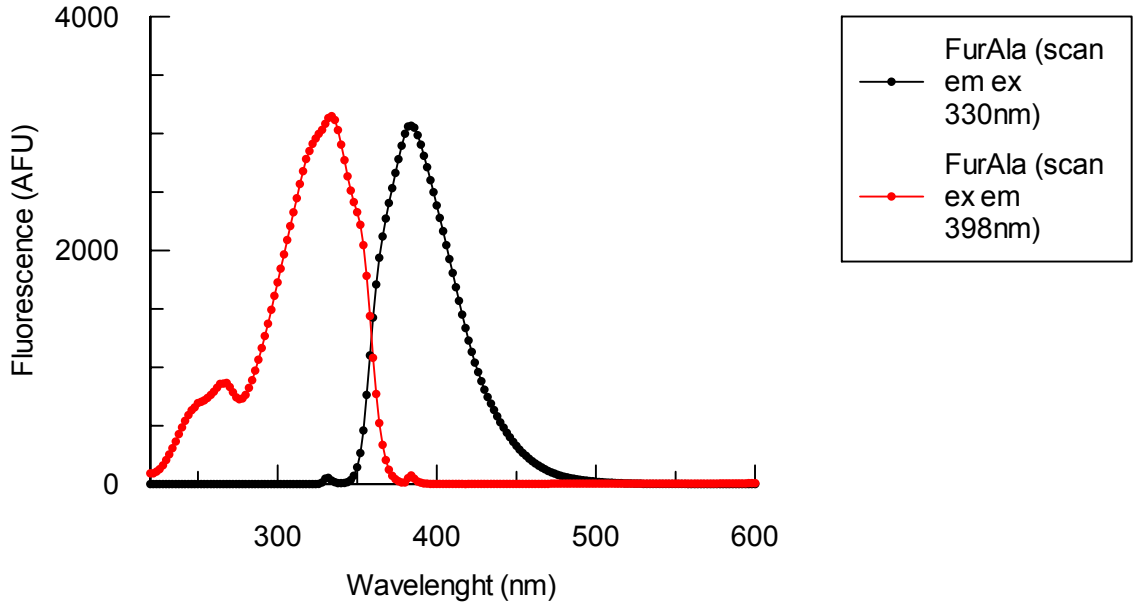


Figura 21. Espectros eletrônicos em λ_{exc} = 320 nm e λ_{em} ~ 400 nm do composto *N*-Boc-Ala-3-AFA **13b**.

Os valores dos espectros eletrônicos de λ_{exc} = 320 nm e λ_{em} ~ 400 nm dos compostos caracterizados, pode-se inferir que deve-se a sonda 3-AFA **11**, a qual apresentou uma banda de absorção destacada, cujo λ_{max} é 320 nm. Neste comprimento de onda, a transição eletrônica corresponde a uma transição do tipo ***n*** → π^*, que se deve a deslocalização do par de elétrons não-ligante do nitrogênio do grupo amino, em todo o sistema aromático, bem como do grupo metoxila da sonda 3-AFA **11**.

Em seguida, a fluorescência destes compostos foi avaliada em soluções metanólicas a 25 mM, sendo submetidas à excitação com λ = 320nm. Inicialmente a fluorescência da sonda 3-AFA **11** foi caracterizada a uma emissão de fluorescência com λ_{max} a 400 nm, bem como para os demais exemplos **13a-l**.

Uma avaliação complementar foi realizada com a varredura do espectro de excitação, que contribuem para a emissão de fluorescência com λ_{max} = 400 nm, a maior contribuição para esta emissão se deve a transição *n* → π^*. Porém observou-se uma contribuição menor da transição π → π^*, cujo λ_{max} é de 240nm, como ilustrado abaixo na Figura 22.

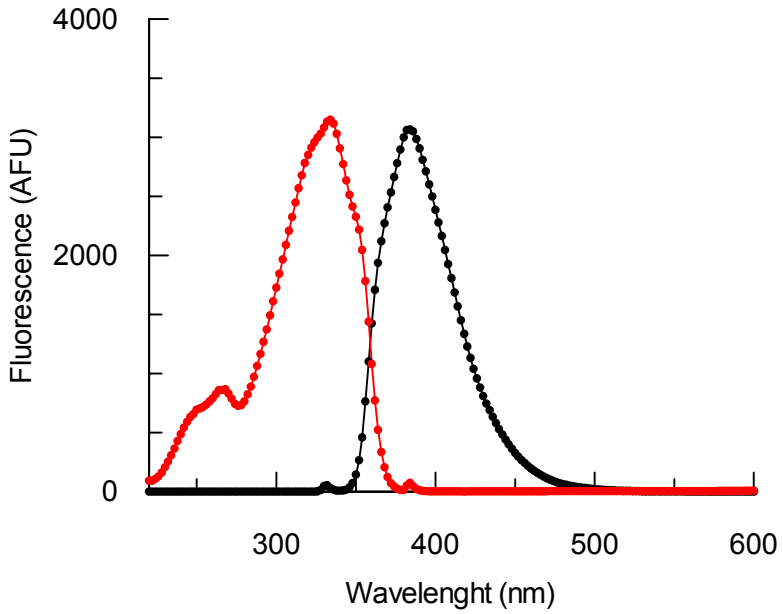


Figura 22. Espectros de excitação e emissão da sonda 3-AFA **11**.

Para avaliarmos a dependência do comprimento de onda de excitação (λ_{exc}) com a intensidade da banda de emissão da sonda 3-AFA **11**, foi variado o $\lambda_{exc.}$ (240-396 nm), sendo adquirido espectro de emissão resultante (Figura 23).

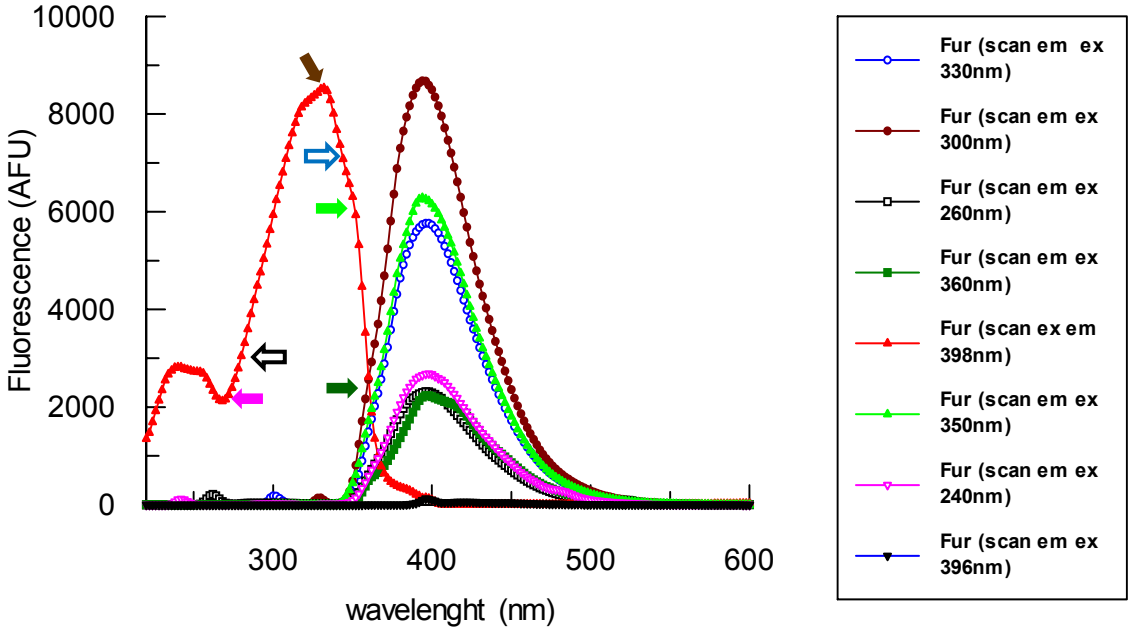


Figura 23. Dependência da intensidade de emissão de 3-AFA **11** (Fur) com o λ_{exc}.

Cada λ_{exc} utilizado está indicado com setas na banda do espectro de excitação de 3-AFA **11** (Fur) e correspondem a cada espectro de emissão de acordo com as cores indicadas.

Outra característica essencial de uma sonda fluorescente é a sua estabilidade de emissão de fluorescência, após um determinado tempo de irradiação. Neste contexto, a intensidade da fluorescência da sonda 3-AFA **11** em uma solução aquosa de HCl (0,1M), utilizando λ_{exc} = 320 nm e λ_{em} = 400 nm, mostrou ser estável por um período de 2000 segundos (~30minutos), sendo observado apenas 4% de redução de intensidade de fluorescência (Figura 24).

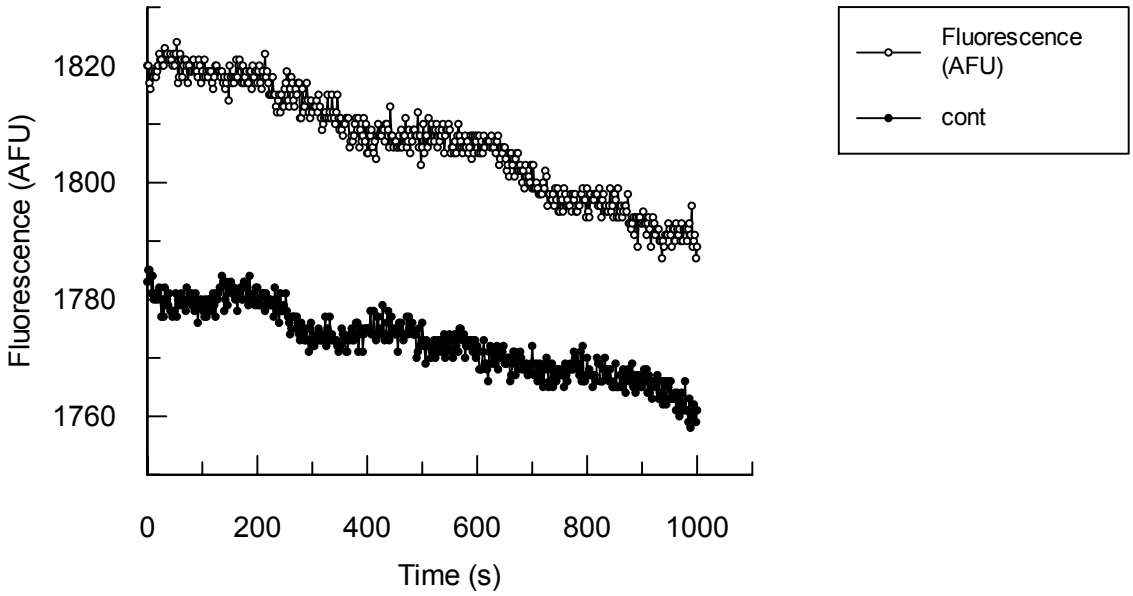


Figura 24. Fotoestabilidade de 3-AFA **11**. Solução aquosa de HCl (0,1M) e 3-AFA **11** a 20μM irradiada constantemente a λ_{exc} = 320nm e a intensidade de fluorescência monitorada ao longo de 2000 segundos (~30minutos).

Finalmente, a intensidade de fluorescência dos produtos conjugados **13a-l**, também foi avaliada. Quando comparado a intensidade de fluorescência dos produtos **13a-l** em relação a sonda livre 3-AFA **11**, como resultado da excitação a 320 nm, não foi observado nenhuma diminuição destes valores. Em alguns casos, a intensidade de fluorescência foi ainda maior que aquela

observada para a sonda livre 3-AFA **11**, como ilustrado para o caso da *N*-Boc-*N*-Tos-Arg-3-AFA **13g** em comparação a sonda livre, na Figura 25.

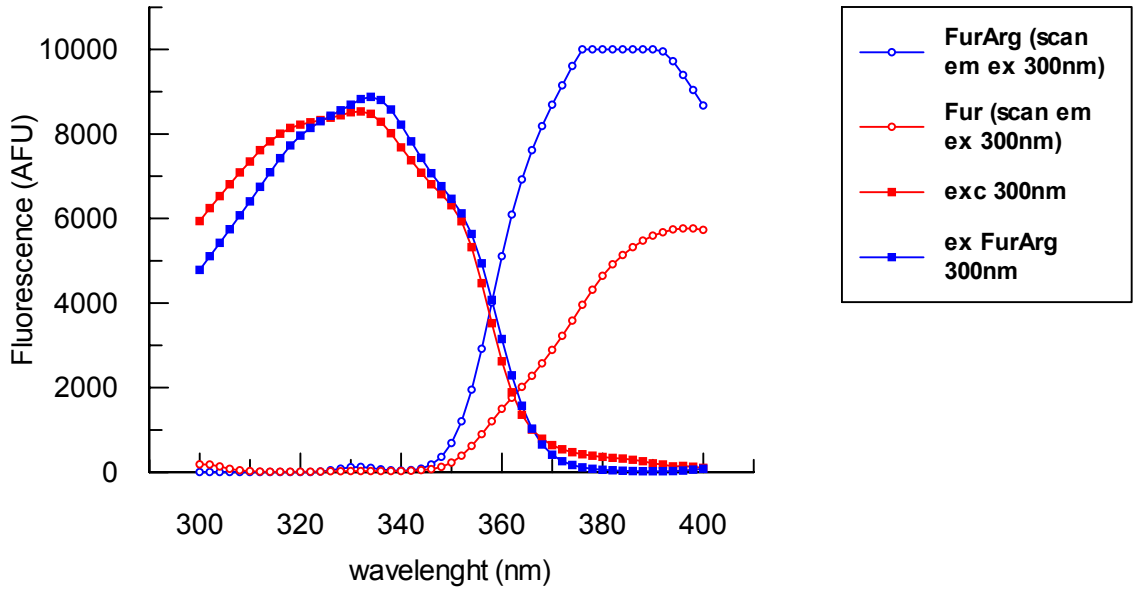


Figura 25. Comparação entre os espectros de excitação e de emissão de 3-AFA **11** (em vermelho) e de *N*-Boc-*N*-Tos-Arg-3-AFA **13g** (em azul).

Este fato inviabiliza a utilização dos aminoácidos conjugados com 3-AFA **11** como substratos para enzimas proteolíticas, como é o caso de peptídeos conjugados com a 7-amino-4-metilcumarina (AMC) [λ_{exc}=380nm e λ_{em}=460nm]. Neste caso, quando o grupo amino da AMC encontra-se ligado na forma de amida com um peptídeo, a intensidade de fluorescência da cumarina diminui devido ao comprometimento do par de eletrons não-ligante do nitrogênio da amina com a carbonila da amida, com isto, a disponibilidade do par de elétrons não-ligante é reduzida para participar de uma transição do tipo $n \rightarrow \pi^*$. No caso do 3-AFA **11**, há dois grupos doadores de elétrons, os grupos amino e metoxila, ao contrário da cumarina que possui apenas o grupo doador de elétrons (NH_2) e o grupo aceptor que é o éster do anel heterocíclico.

Apesar deste resultado, foi realizado um teste preliminar para saber se a sonda 3-AFA **11** pode ser usada como fluoróforo em um sistema FRET (Fluorescence Ressonance Energy Transfer), junto com uma sonda aceptora apropriada. Assim, foi estudada a utilização da lisina modificada ($^{\alpha}$Dnp-

Lys($^{\varepsilon}$Dnp)-OH) **66** (Figura 26), como uma provável sonda receptora em um sistema FRET com o 3-AFA **11**.

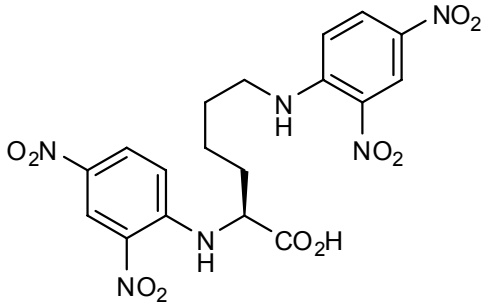


Figura 26. Estrutura da lisina modificada ($^{\alpha}$Dnp-Lys($^{\varepsilon}$Dnp)-OH) **66**.

Por tanto, foi realizado o espectro de absorção da lisina modificada **66** e comparado com os espectros de absorção e emissão da sonda 3-AFA **11**. Pela Figura 27, podemos observar a sobreposição do espectro eletrônico de absorção da lisina modificada **66** com os espectros eletrônicos da sonda 3-AFA **11**. Este resultado indica que, a exemplo de outros pares comumente usados em sistemas FRET (SAPSFORD, BERTI, MEDINTZ, 2006), o par doador/receptor 3-AFA **11**/$^{\alpha}$Dnp-Lys($^{\varepsilon}$Dnp)-OH **66**, podem ser utilizados em processos de marcação fluorescente de interesse.

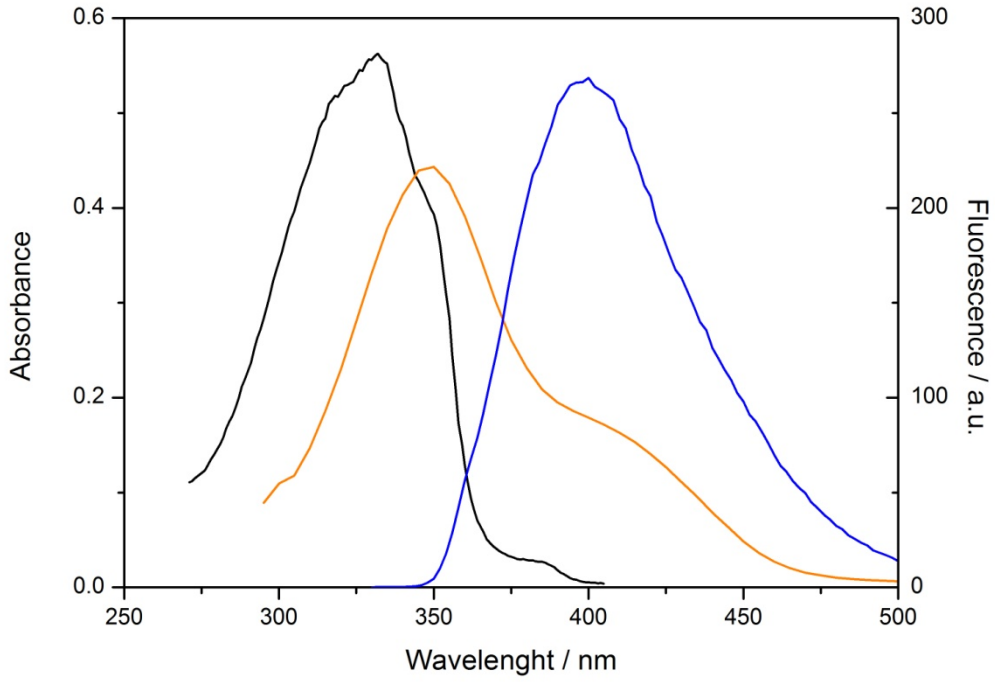


Figura 27. Espectro eletrônico de absorção da lisina moificada **66** (linha laranja) comparado com espectros eletrônicos de absorção e emissão da sonda 3-AFA **11** (linha preta e azul, respectivamente).

Por fim, foi realizado um último experimento para caracterização dos compostos sintetizados. Os compostos anisolfurano **7d**, 3-AFA **11**, *N*-Boc-Gly-3-AFA **13a** e *N*-Boc-Phe-3-AFA **13f** em soluções anidras de metanol, foram excitados a um $\lambda = 320$ nm, em diferentes concentrações, para determinação dos seus coeficientes de absortividade molar (Ɛ) (Tabela 9). O coeficiente de absortividade molar (Ɛ) é um dado importante para análise quantitativa de uma determinada sonda. Isto porque, através deste valor (Ɛ), pode-se determinar a concentração da sonda em uma determinada solução, apenas por uma medida de absorbância, uma vez que:

$$\varepsilon = A.L.C$$

Onde A = absorbância, L = caminho óptico e C = Concentração.

Tabela 9. Coeficientes de absorvidade molar (Ɛ)

Composto	λ_{max} (nm)	Ɛ ($M^{-1}cm^{-1}$)
2-anisolfurano **7d**	320	$1,4 \times 10^3$
3-AFA **11**	320	$3,17 \times 10^4$
N-Boc-Gly-3-AFA **13a**	320	$2,28 \times 10^4$
N-Boc-Phe-3-AFA **13f**	320	$2,95 \times 10^4$

4.4 Acúmulo intracelular da nova sonda fluorescente 3-AFA 11

O potencial desta nova sonda fluorescente 3-AFA **11**, como ferramenta em Biologia Celular foi avaliado com o intuito de medir a capacidade de seu acúmulo intracelular

Devido às propriedades moleculares da nova sonda fluorescente 3-AFA **11**, estudamos a possibilidade desta, ultrapassar determinadas membranas celulares e acumular-se dentro das células.

Para testar esta provável aplicação, a sonda 3-AFA **11** foi incubada com células de parasitas protozoários, tais como parasitas da malária (*Plasmodium chabaudi*) e da Leishmaniose (*Leishmania L. amazonensis*), bem como em macrófagos de mamíferos (camundongos).

Como visto em cada análise de microscopia confocal dos sistemas testados (Figura 28), a sonda 3-AFA **11** foi capaz de cruzar a membrana celular dos respectivos eritrócitos e acumular-se dentro das células de *Plasmodium chabaudi* (Figura 28A) e amastigotas de *Leishmania L. amazonensis* (Figura 28B). Além disto, os macrófagos de mamíferos (camundongos) presentes na extração da Leishmania mostraram a marcação e o acúmulo fluorescente da sonda 3-AFA **11**, em sua membrana celular e em torno de seu núcleo (Figura 28C).

Em todos os experimentos foi utilizada microscopia confocal com λ_{exc} = 351 nm e filtros para detecção da emissão na faixa de 385-470 nm.

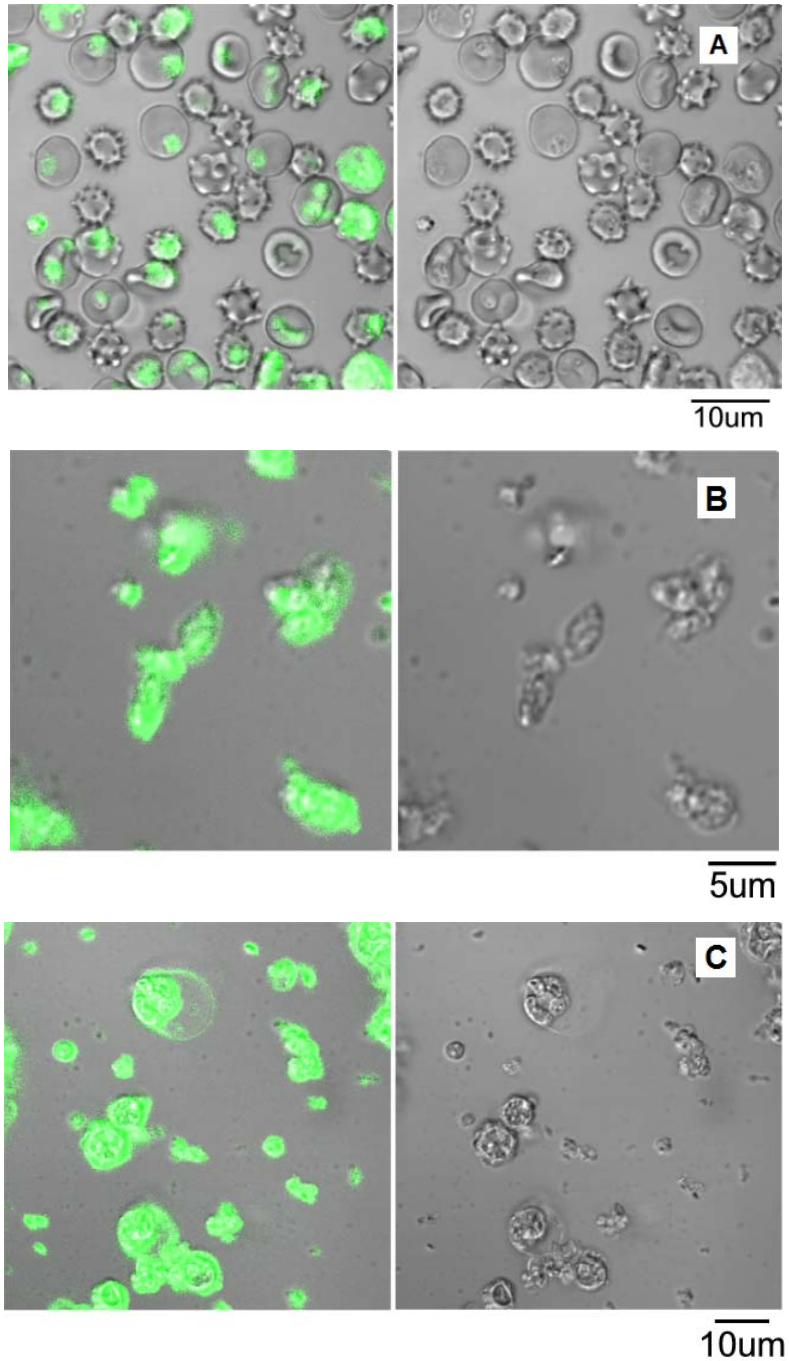


Figura 28. Análises de microscopia confocal da marcação celular da sonda 3-AFA **11**. As imagens da esquerda mostram a marcação fluorescente das células pela sonda 3-AFA **11** e as imagens da direita somente as respectivas células. 3-AFA **11** incubado com eritrócitos infectados com: *Plasmodium chabaudi* (A), amastigotas de *Leishmania L. amazonensis* (B) e macrófagos de mamíferos (C). Todas as imagens foram realizadas após 5 minutos de incubação da sonda 3-AFA **11** (25 μM) com o mesmo tampão isotônico em pH 7,0 a 37 ^{o}C.

Com os resultados obtidos até então, quanto à marcação fluorescente de parasitas responsáveis por doenças como a malária e a leishmaniose, este novo composto 3-AFA **11**, apresenta-se como uma nova e promissora sonda fluorescente para ser utilizada em pesquisas Biomédicas, de Biologia celular e análises clínicas.

Os experimentos citados acima foram realizados pelo Prof. Dr. Marcos Leoni Gazarini Dutra, no laboratório de Biofísica da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp. As células investigadas foram cedidas, gentilmente, pela Prof. Célia R. S. Garcia do Departamento de Fisiologia – IB-USP.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Analisando o projeto inicial de trabalho e os resultados obtidos durante o período do curso de mestrado, pode-se discorrer sobre algumas considerações e conclusões relevantes.

O foco principal do trabalho estava direcionado no desenvolvimento de reações tipo Suzuki-Miyaura entre espécies orgânicas de telúrio e organotrifluoroboratos de potássio. Em especial para obtenção de compostos heterobiarílicos, com propriedades fluorescentes apropriadas para atuarem como sondas fluorescentes em sistemas biológicos de interesse.

Dessa forma foram sintetizados uma série de compostos 2-aril e 2,5-diarilfuranos e tiofenos, a partir de uma nova metodologia sintética, simples e rápida, através de uma reação de Suzuki-Miyaura. No entanto, a metodologia não foi tão eficiente quanto algumas metodologias descritas na literatura, uma vez que os produtos obtidos apresentaram rendimentos isolados de moderados a bons, e ainda, não foi possível obter os produtos com substituintes elétron-retiradores.

Com relação à síntese de compostos 2,5-diarilfuranos, com características apropriadas para atuarem como sondas fluorescentes em processos biológicos, foi sintetizado o composto 3-AFA **11**, a partir de um composto orgânico de telúrio **10**, via reação de Suzuki-Miyaura, catalisada por paládio. Vale salientar que estes dois compostos foram sintetizados de forma inédita, sendo caracterizados por RMN de ^{1}H e ^{13}C, espectrometria de massa de alta resolução e infravermelho. O composto 3-AFA **11**, ainda teve caracterizada suas principais propriedades fotofísicas.

A partir deste novo composto 3-AFA **11**, foi obtida com sucesso uma série de aminoácidos derivatizados **13a-l**, através de reações de acoplamento peptídico para formação de ligações amidas. Vale destacar que estes aminoácidos derivatizados podem atuar futuramente como possíveis marcadores fluorescentes de enzimas proteolíticas de interesse, através de um processo FRET com uma sonda receptora apropriada.

Além disto, este novo composto 3-AFA **11** foi capaz de acumular-se em células infectadas por parasitas responsáveis por doenças como malária e

leishimaniose, sendo possível a detecção de fluorescência destes parasitas, pela marcação do composto.

Por fim, sobre a utilização do composto 3-AFA **11** em processos de detecção fluorescente de biomoléclulas para fins de pesquisas biomédicas, de análises clínicas ou em biologia celular, os resultados obtidos ainda são preliminares, porém não menos importantes, uma vez que fica em aberto um amplo campo para realização de estudos futuros, com esta nova e promissora sonda fluoresente 3-AFA **11**.

Como última colocação, vale salientar que o trabalho apresentado nesta dissertação, resultou na produção de dois artigos científicos, submetidos a periódicos de nível internacional, sendo que um deles já se encontra publicado e o segundo esta em etapa final de redação.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alves, D.; Pena, J. M.; Vieira, A.S.; Botteselle, G. V.; Guadagnin, R. C.; Stefani, H. A. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2009**, *20*, 988

Amarnath, V.; Armanath, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 301.

Amatore, C.; Cammaoun, C.; Juntand, A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4567.

Anderson, R. J.; Groundwater, P. W.; Huang, Y.; James, A. L.; Orenga, S.; Rigby, A.; Roger-Dalbert, C.; Perry, J. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 832.

Arcadi, A.; Burini, A.; Cacchi, S.; Delmastro, M.; Marinelli, F,; Pietroni, B. *Synlett* **1990**, 47.

Botteselle, G. V.; Hough T. L. S.; Venturoso, R. C.; Cella, R.; Vieira A. S.; Stefani, H. A. *Australian Journal of Chemistry* **2008**, *61*, 870.

Braga, A. L.; Vargas, F.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4399.

Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Donato, R. K.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1779 (a).

Braga, A. L.; Rhoden, C. R. B.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Andrade, L. H. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *682*, 35 (b).

Boykin, D. W.; Kumar, A.; Xiao, G.; Wilson, W. D.; Bender, B. C.; McCurdy, D. R.; Hall, J. E.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 124.

Bussolari, J. C.; Rehborn, D. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 965.

Cella, R.; Cunha, R. L. O. R.; Reis, A. E. S.; Pimenta, D. C.; Klitzke, C. F.; Stefani, H. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 244 (a).

Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5656 (b).

Cella, R.; Orfão, A. T. G.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5075 (c).

Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis.* **1997**, 373.

Darses, S.; Genêt, J-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313.

Diederich, F.; Stang, P. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, New York, 1998.

Dietrich and Paal, *ibid.* **1887**, *20*, 1085 (citado por NOWLIN, 1950).

Dykstra, C. C.; Tidwell, R. R.; Boykin, D. W.; Wilson, D. W. PCT Int. Appl. **1995**, 65 pp, CAN 124:140390.

Eicher, T., Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*, Weinheim: Wiley-VCH, New York, 2003.

Fichou, D. *Handbook of Oligo- and Polythiophenes*, Weinheim: Wiley-VCH, New York, 1999.

Foye, W. O.; Campaigne, E. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1405.

Gevorgyan, V.; Kel'in, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 95.

Gonçalves, M. S. T. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 212.

Guadagnin, R. C.; Suganuma, C. A.; Singh, F. V.; Vieira, A. S.; Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *46*, 4713.

Gusarova, N. K.; Yas'ko, S. V.; Korchevin, N. A.; Kazantseva, T. I.; Chernysheva, N. A.; Klyba, L. V.; Trofimov, B. A. *Chemistry Heterocyclic Compounds* **2006**, *42*, 1486.

Hassan, J.; Lemaire, M.; Sérvignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359

Heck, R. F. *Palladium in Organic Synthesis*, Academic Press: London, 1985.

Hermanson, G. T. *Bioconjugate Techniques*, Academic Press: London, 1996.

Jeevanandam, A.; Narkunan, K; Ling, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6014.

Joule, J. A.; Smith, G. F. *Heterocyclic Chemistry*, Van Nostrand Reinhold Co., London, New York, 1978.

Kang, S.; Lee, S.; Ryu, H. *Chem. Commun.* **1999**, 2117.

Kapf and Paal, Ber. **1888**, *21*, 1489 (citado por FOYE e CAMPAIGNE, 1952).

Katritzky, A. R., *Comprehensive Heterocycle Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, 1984, v.4, p.911.

Koeing, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788 e 2024 (citado por VALUER e BRADLEY 2009).

Kumar, A.; Boykin, D. W.; *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2071.

Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Kluwer Academic/Plenukm Publishers, New York, 1999.

Li, J.; Liang, Y.; Wang, D.; Liu, W.; Xie, Y.; Yin, D. *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 2832.

Li, J.; Liang, Y.; Liu, W.; Xie, Y. *Synthesis* **2006**, *5*, 860.

Mathis, A. M.; Bridges, A. S.; Ismail, M. A.; Kumar, A.; Francesconi, I.; Anzhagan, M.; Hu, Q.; Tanious, F. A.; Wenzler, T.; Sauter, J.; Wilson, W. D.; Brun, R.; Boykin, D. W.; Tifwell, R. R.; Hall, J. E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, 2801.

Molander, G. A.; Biolatto, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867.

Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302.

Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 49

Nagno, T.; Terai, T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 515.

Nowlin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5754.

Okazawa, T.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5286.

Oliveira, R. B.; Souza-Fagundes, E. M.; Siqueira, H. A. J.; Leite, R. S.; Donnici, C. L.; Zani, C. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 756.

Paal, *Ber.* **1884**, *17*, 2559 (citado por NOWLIN, 1950).

Paixão, M. W.; Weber, M.; Braga, A. L.; Azeredo, J. B.; Deobald, A. M.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2366.

Pelosi, S. S. Jr.; Yu, C. N. PCT Int. Appl. **1993**, 71 pp, CAN 119:180776.

Petler, A.; Rowlands, M.; Clements, G. *Synthesis* **1987**, *1*, 53.

Perrier, H.; Bayly, C.; Laliberté, F.; Huang, Z.; Rasori, R.; Robichaud, A.; Girard, Y.; Macdonald, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 323.

Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, 1980.

Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron*. **2005**, *61*, 1613.

Pierre, H.; Bayly, C.; MacDonald, D.; Giroux, A.; Young, R. N. PCT Int. Appl. **1999**, 103 pp, CAN 130:281981.

Piloto, A. M.; Gonçalves, M. S. T.; Fonseca, A. S. C.; Costa, S. P. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9258.

Piloto, A. M.; Costa, S. P. G.; Gonçalves, M. S. T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4757.

Pourshahbaz, M.; Irandoust, M.; Rafiee, E.; Joshaghani, M. *Polyedron* **2009**, *28*, 609.

Rao, H. S. P.; Jothlingam, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5392.

Roth, G. P.; Fuller, C. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3493.

Sapsford, K. E.; Berti, L.; Medintz, I. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4562.

Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067.

Singh, F. V.; Weber, M.; Guadagnin, R. C; Stefani, H. A. *Synlett* **2008**, *12*, 1889.

Stefani, H. A.; Cella, R.; Dorr, F. A.; Pereira, C. M. P.; Zeni, G.; Gomes, M. Jr. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 563.

Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623

Stefani, H. A.; Guadagni, R. C.; Keppler, A.; Botteselle, G. V.; Vieira, A. S.; Comasseto, J. V.; Suganuma, C. A.; Braga, A. L. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2008**, *4:9*, 1.

Stephens, C. E.; Tanious, F.; Kim, S.; Wilson, W. D.; Schew, W. A.; Perfect, J. R.; Franzblau, S. G.; Boykin, D. W. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1741.

Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.

Summers, J. B.; Kim, K. H.; Holms, J. H.; Ratajcczyk, J. D.; Stewart, A. O.; Dyer, R. D.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 992.

Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.

Vachal, P.; Toth, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *75*, 7157.

Valuer, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606.

Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020.

Wang, L.; Bailly, C.; Kumar, A.; Ding, D.; Bajic, M.; Boykin, D. W.; Wilson, D. *Proc. Nat. Ac. Sci. USA*, **2000**, *97*, 12.

Weber, M.; Paixão, M. W.; Singh, F. V.; Vieria, A. S.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4324.

Wöhler, F. *Liebgis Annalen der Chemie* **1840**, *35*, 111.

Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805.

Yada, Y.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Organometallics* **2008**, *27*, 3614.

Yamada, S.; Ikota, N.; Shiori, T.; Tachibana, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7174.

Zeni, G.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4619.

Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8927 (a).

Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Silva, Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7921 (b).

Zeni, G.; Perin, G.; Cella, R.; Jacob, R. G.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A. *Synlett* **2002**, *6*, 975.

Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1387 (a).

Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 685 (b).

Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731 (c).

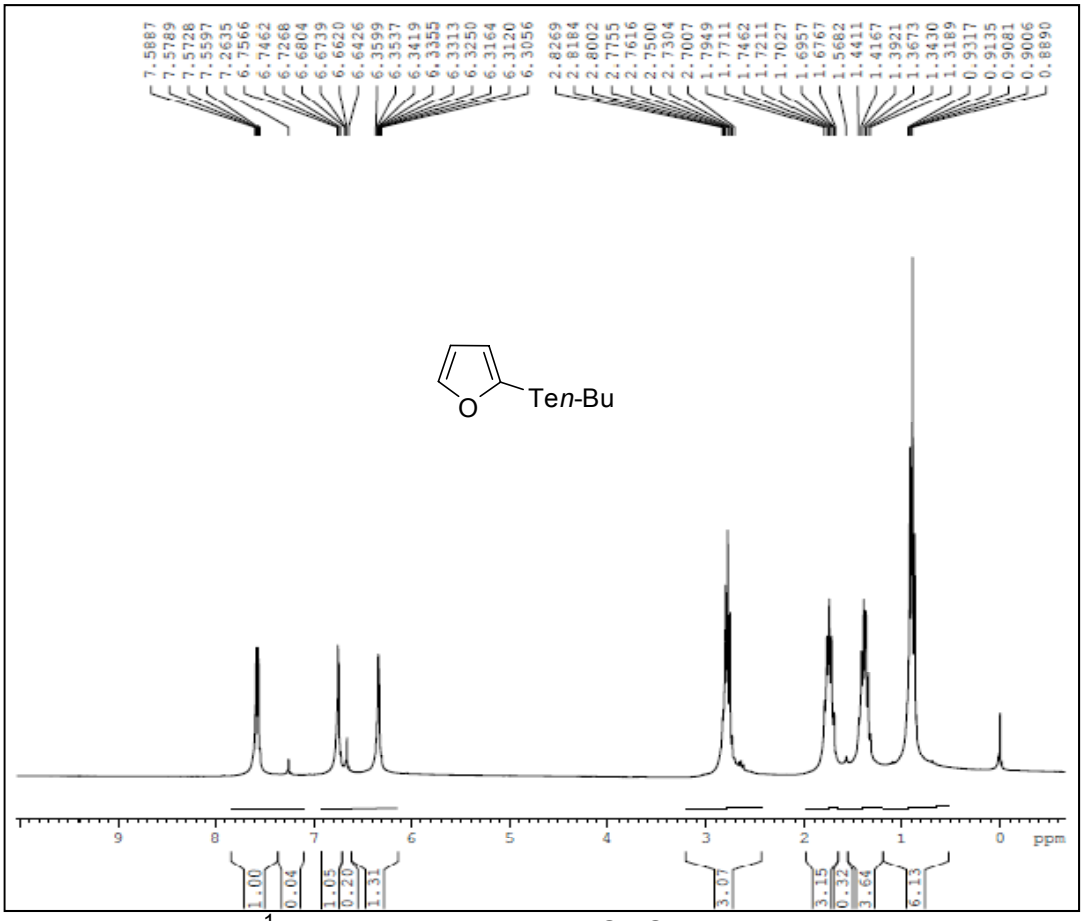
Zeni, G.; Alves, D.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Nogueira, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4823.

Zhang, M. Z.; Jiang, H.; Neumann, H.; Beller, M.; Dixneuf, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1681.

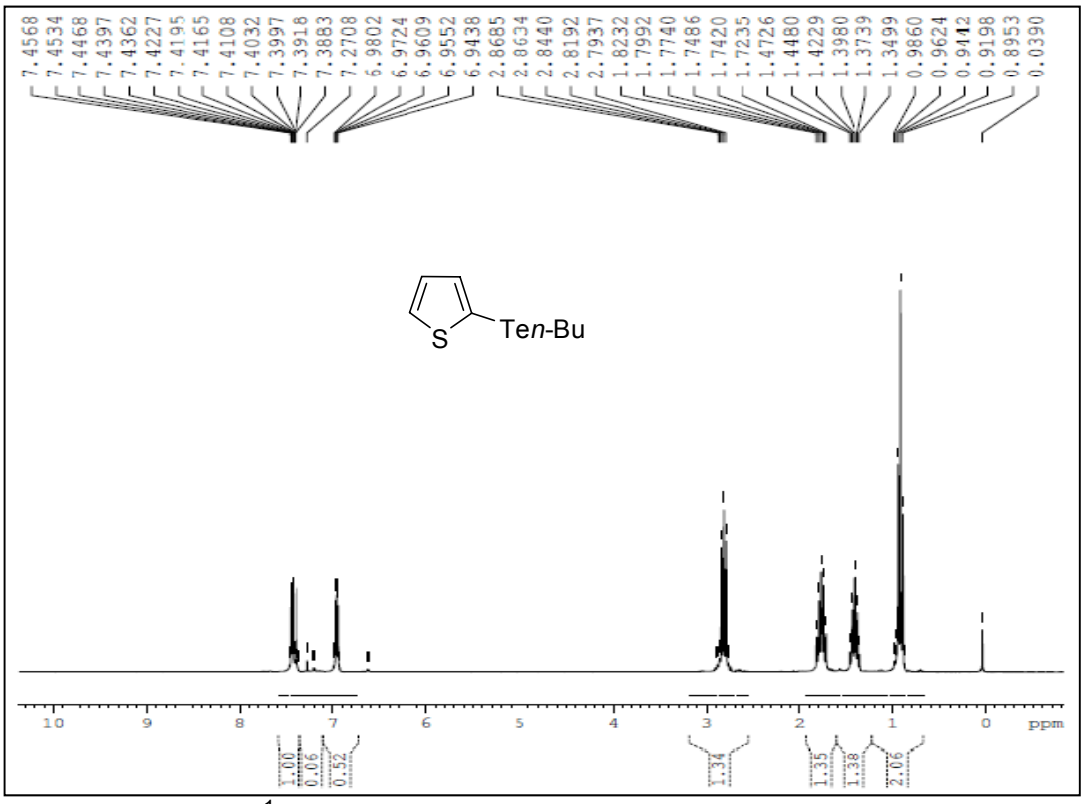
Zhang, X.; Xiao, Y.; Qian, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8025.

Zimmermman, J.; Liebl, R.; Angerer, E. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2005**, *94*, 57.

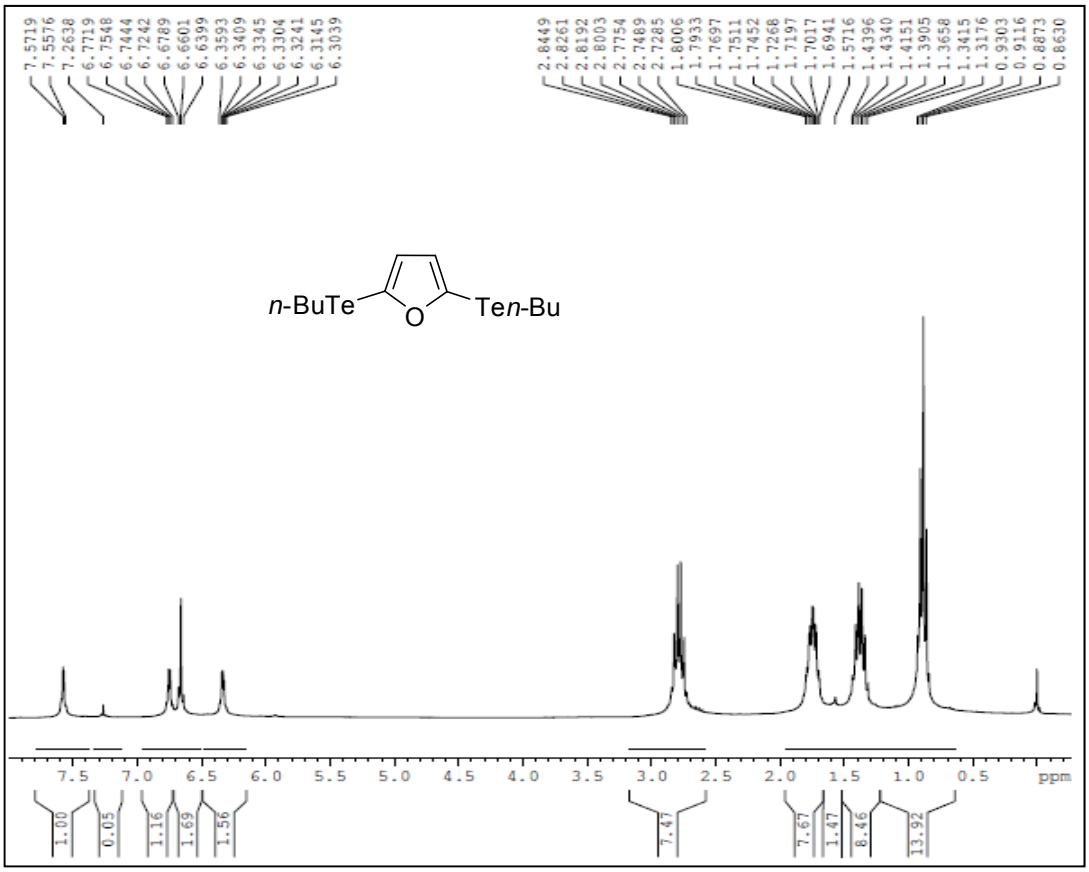
7. ESPECTROS SELECIONADOS



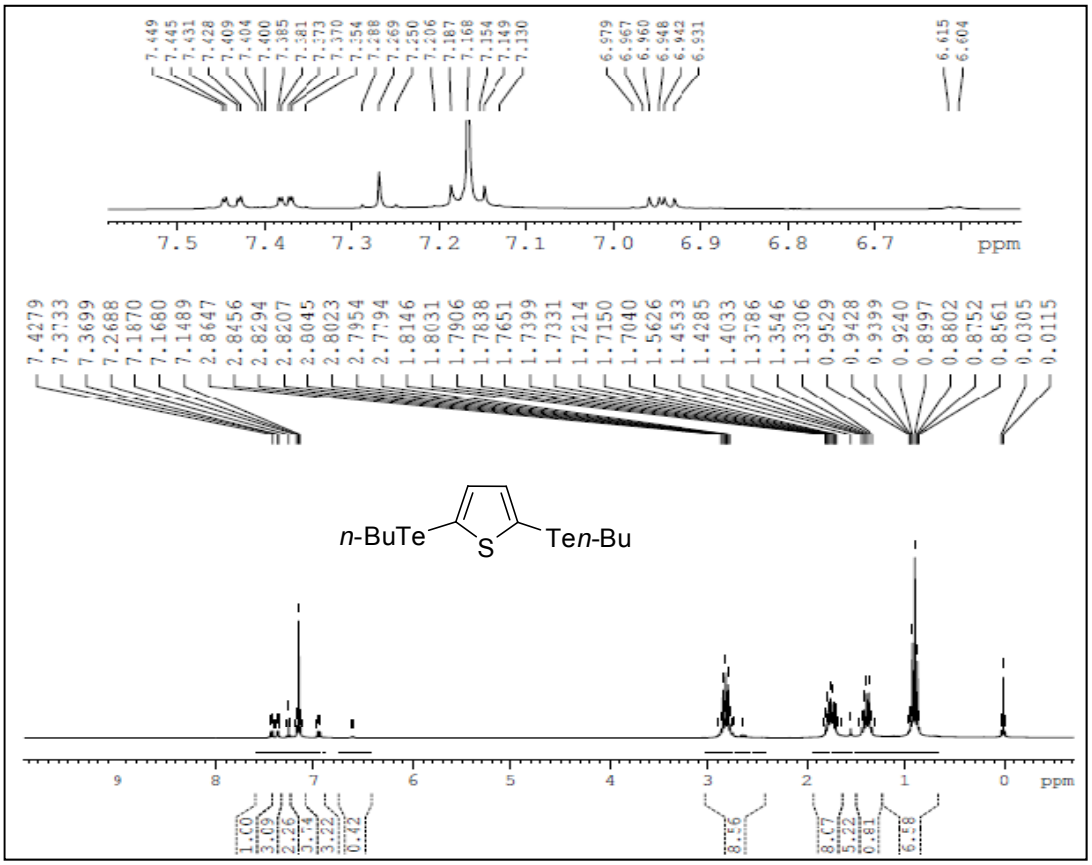
Espectro de RMN ^{1}H do composto **06** em $CDCl_3$ a 300 MHz



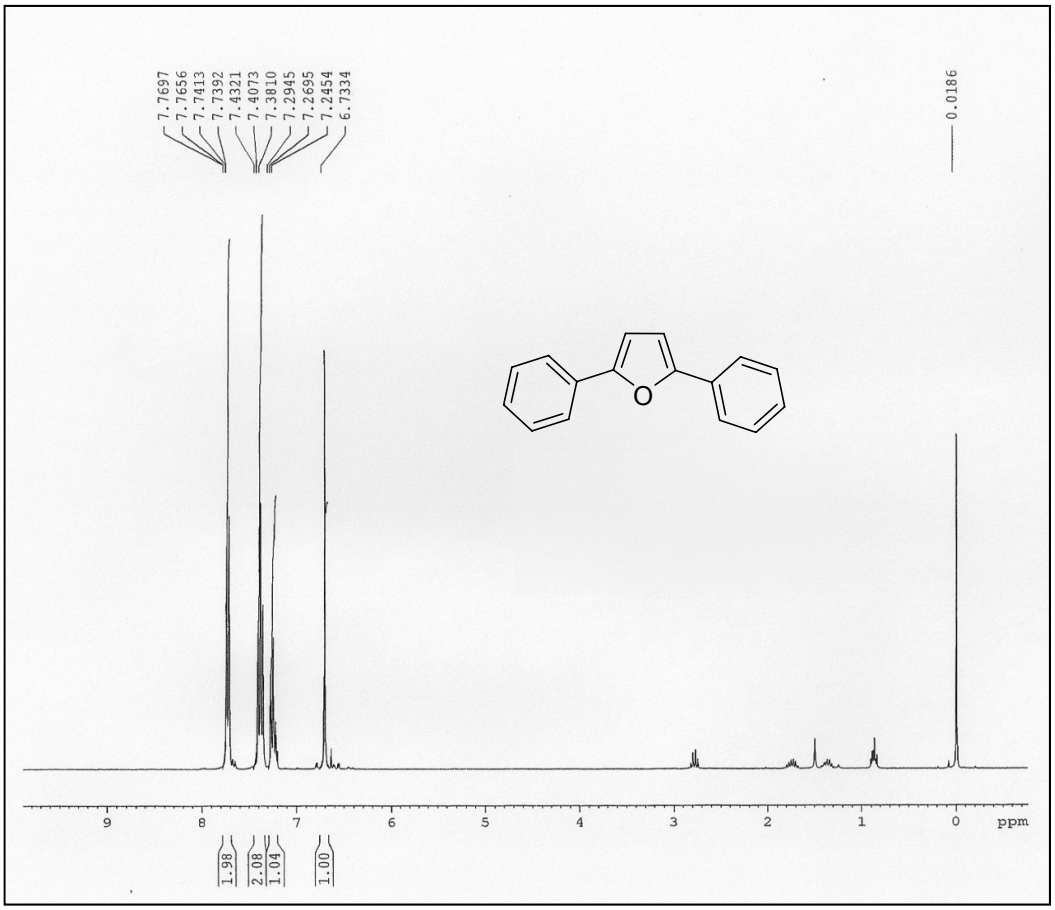
Espectro de RMN ^{1}H do composto **08** em $CDCl_3$ a 300 MHz



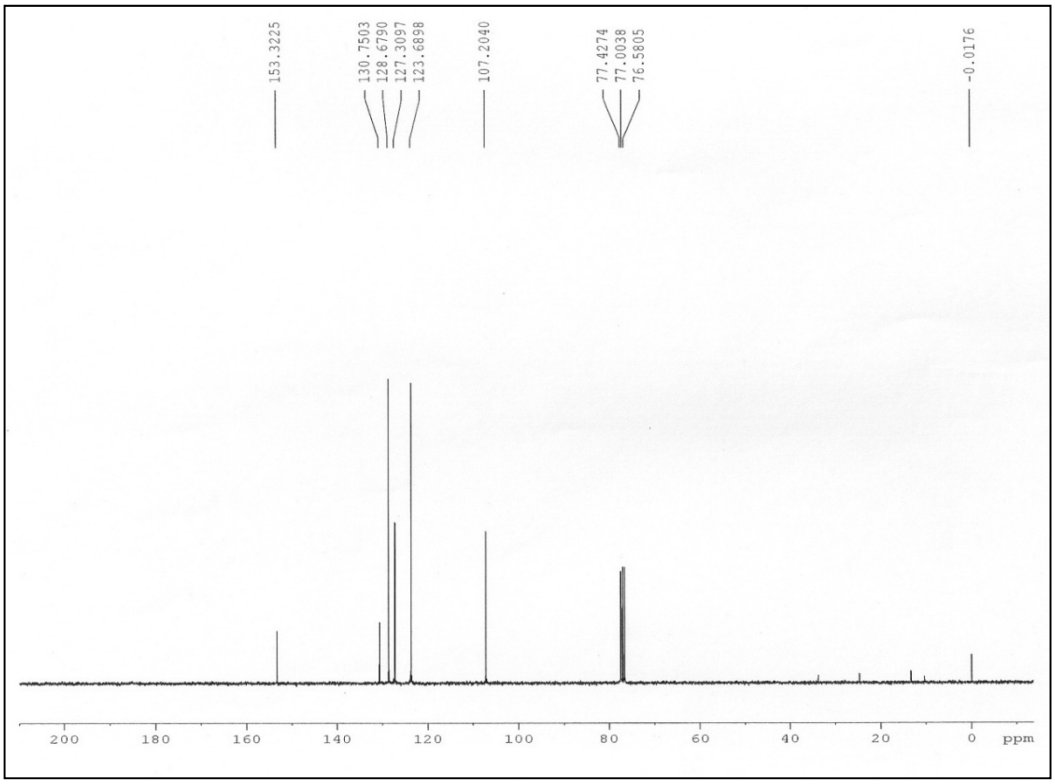
Espectro de RMN ^{1}H do composto **01** em $CDCl_3$ a 300 MHz



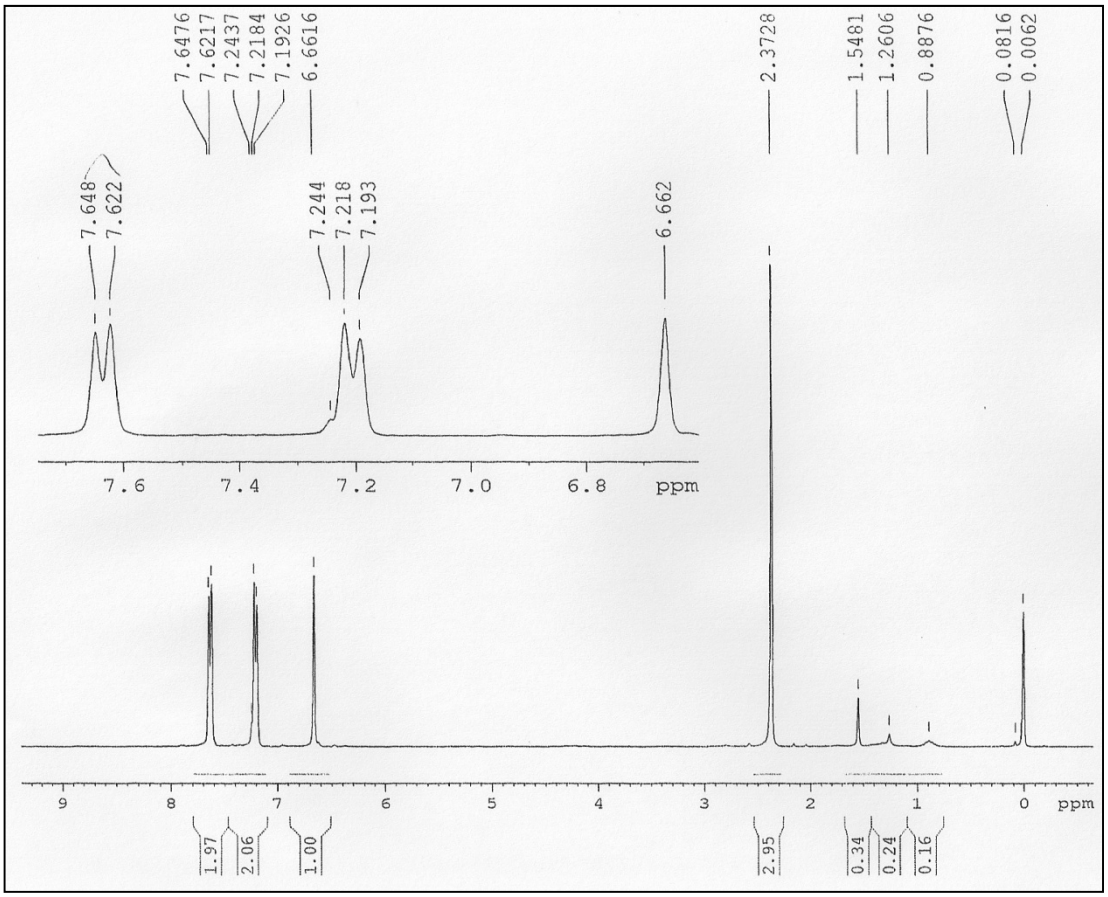
Espectro de RMN ^{1}H do composto **04** em $CDCl_3$ a 300 MHz



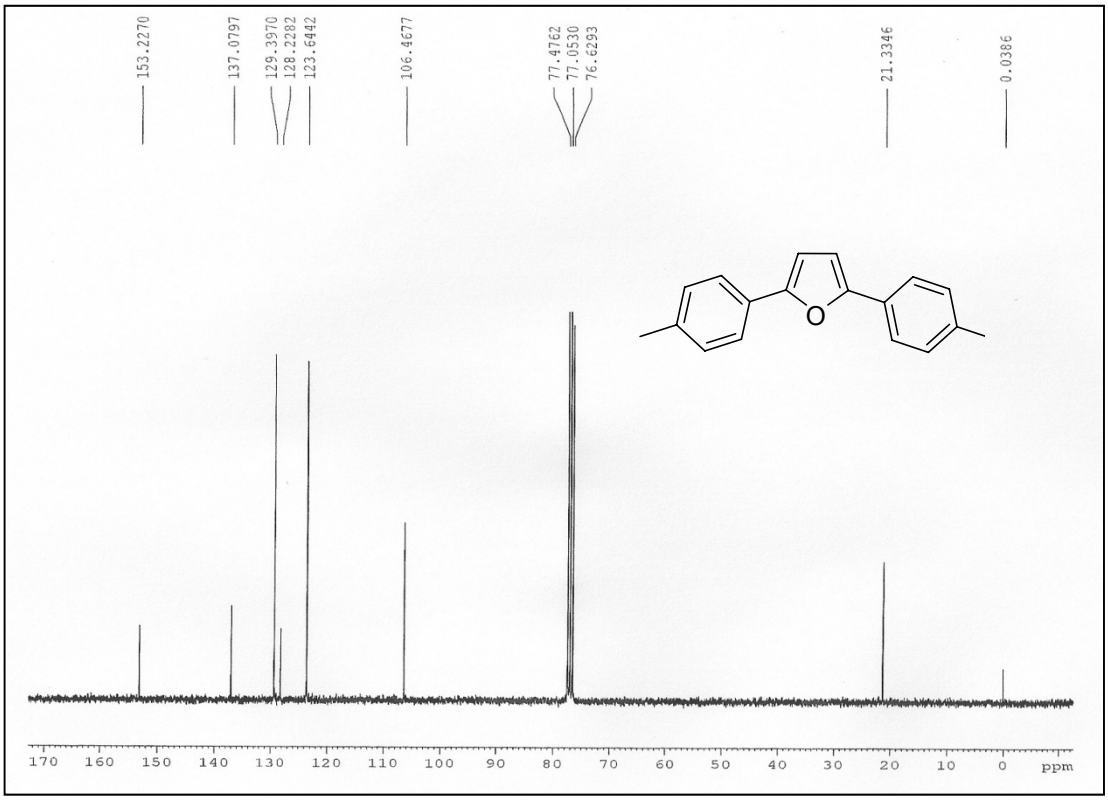
Espectro de RMN ^{1}H do composto **3a** em $CDCl_3$ a 300 MHz



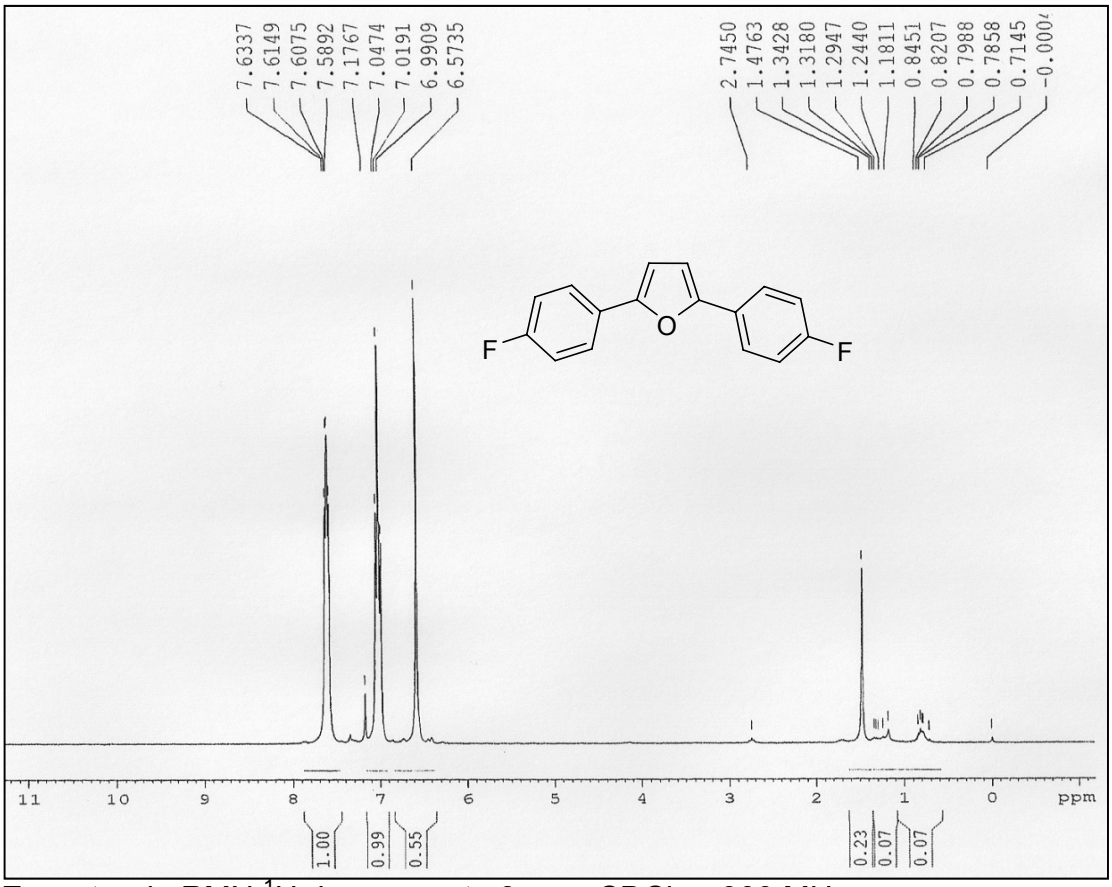
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em $CDCl_3$ a 75 MHz



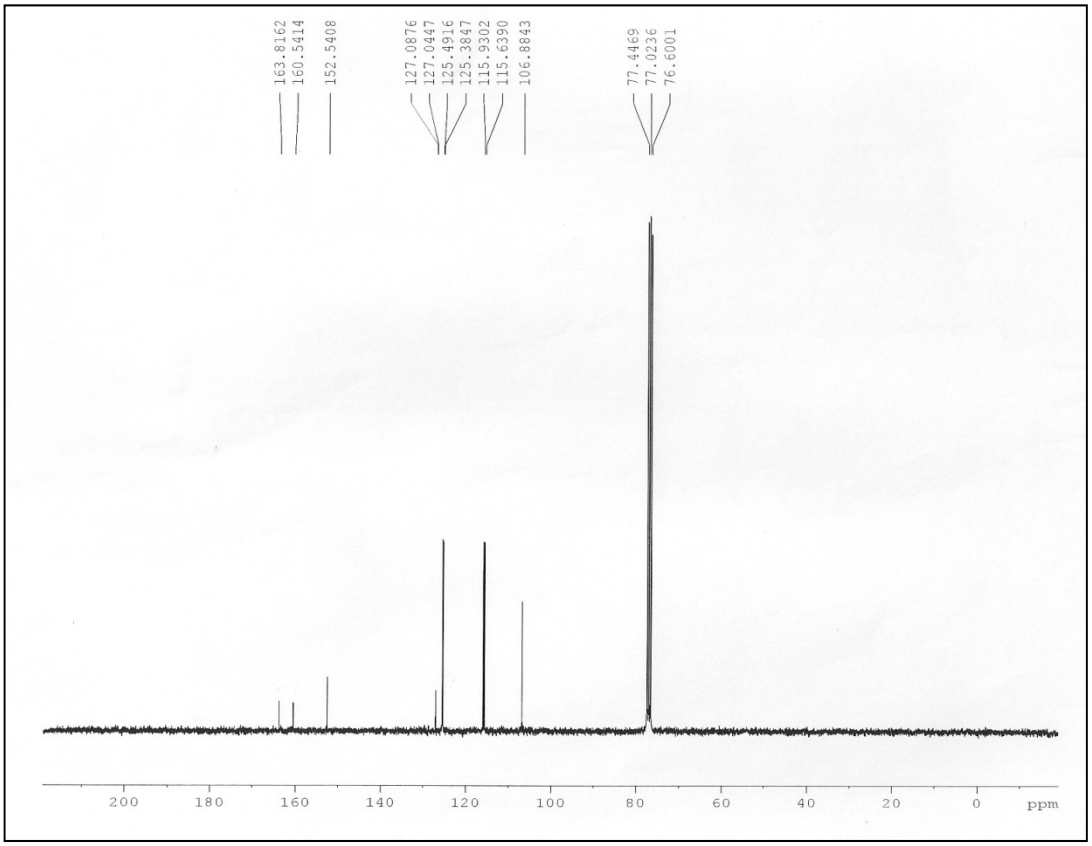
Espectro de RMN ^{1}H do composto **3b** em $CDCl_3$ a 300 MHz



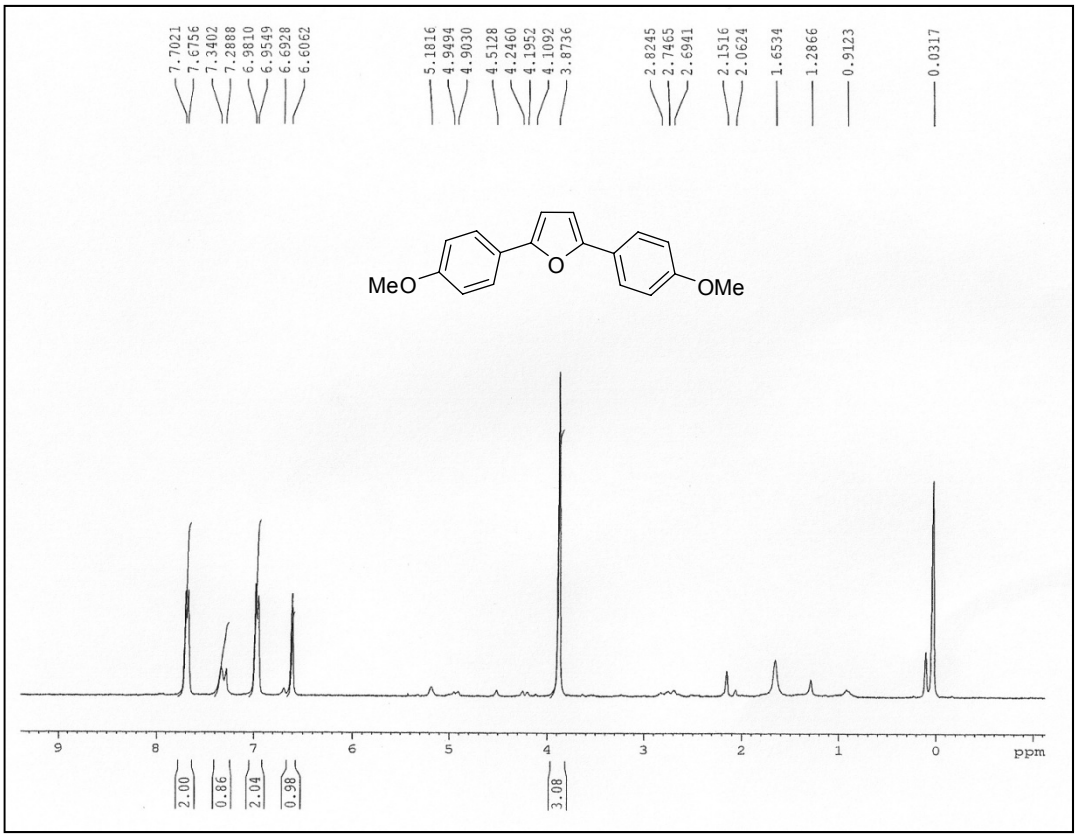
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3b** em $CDCl_3$ a 75 MHz



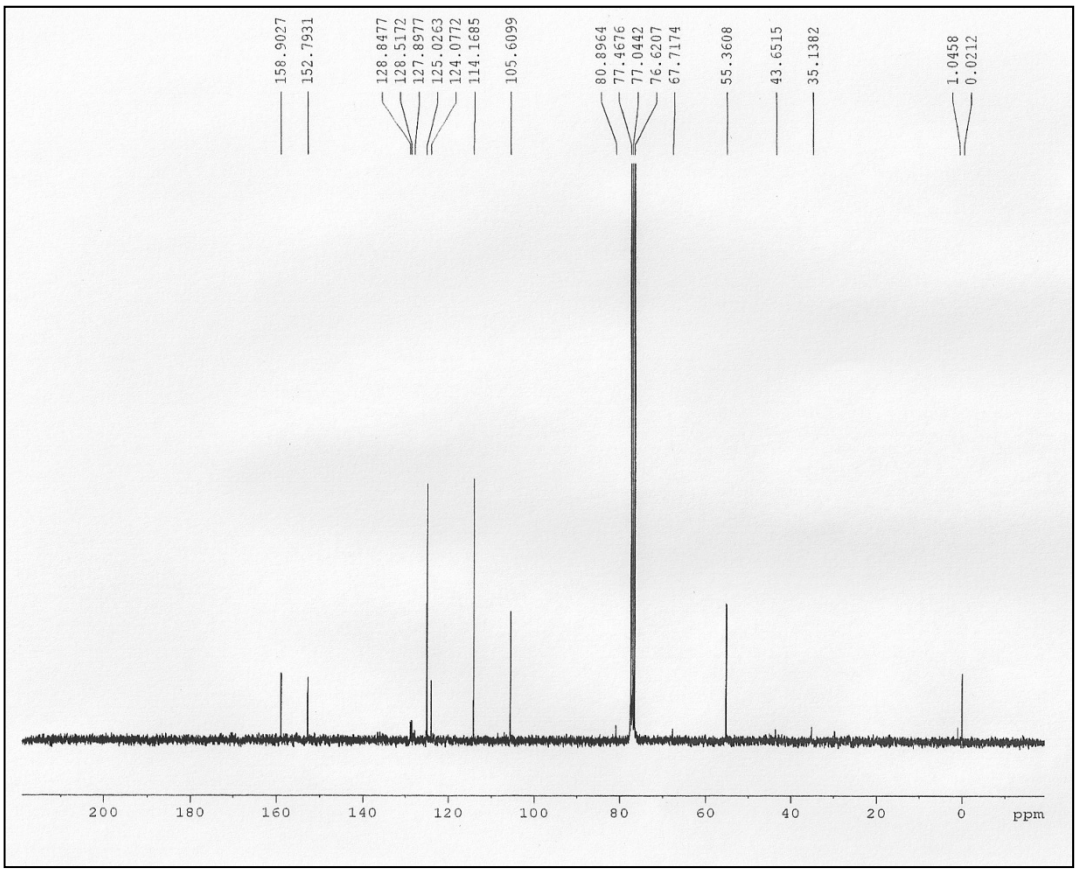
Espectro de RMN ^{1}H do composto **3c** em $CDCl_3$ a 300 MHz



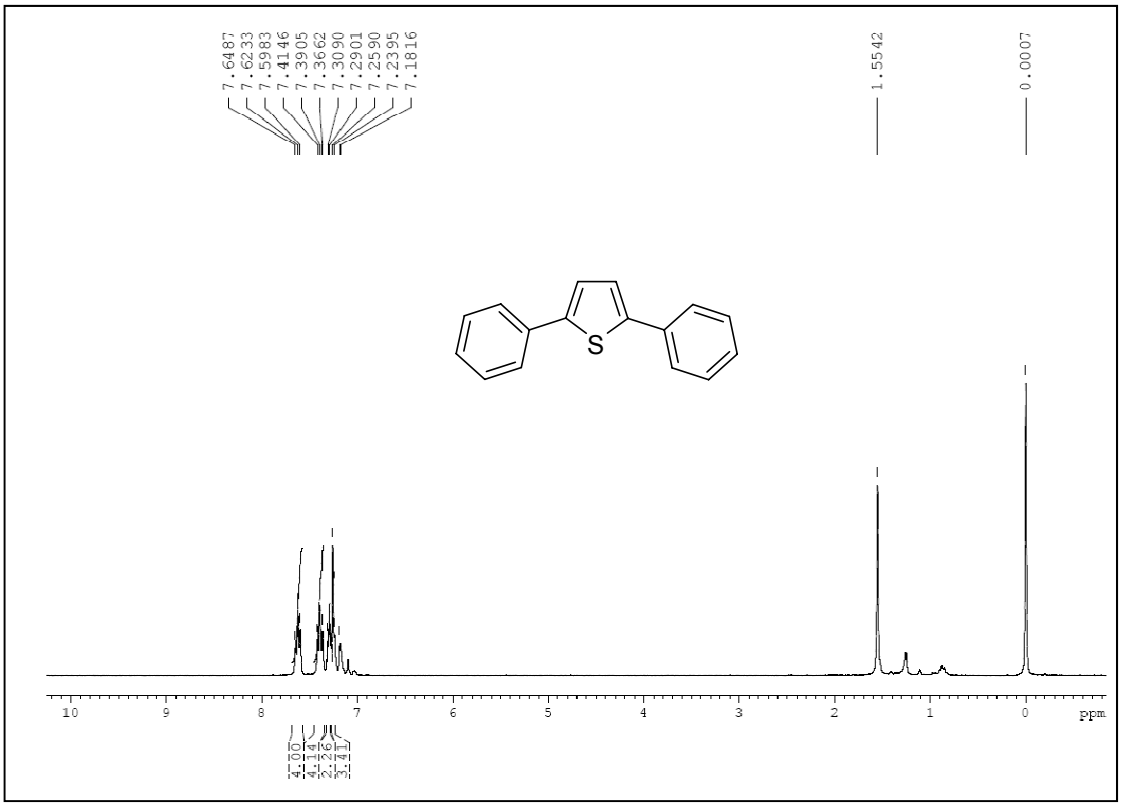
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em $CDCl_3$ a 75 MHz



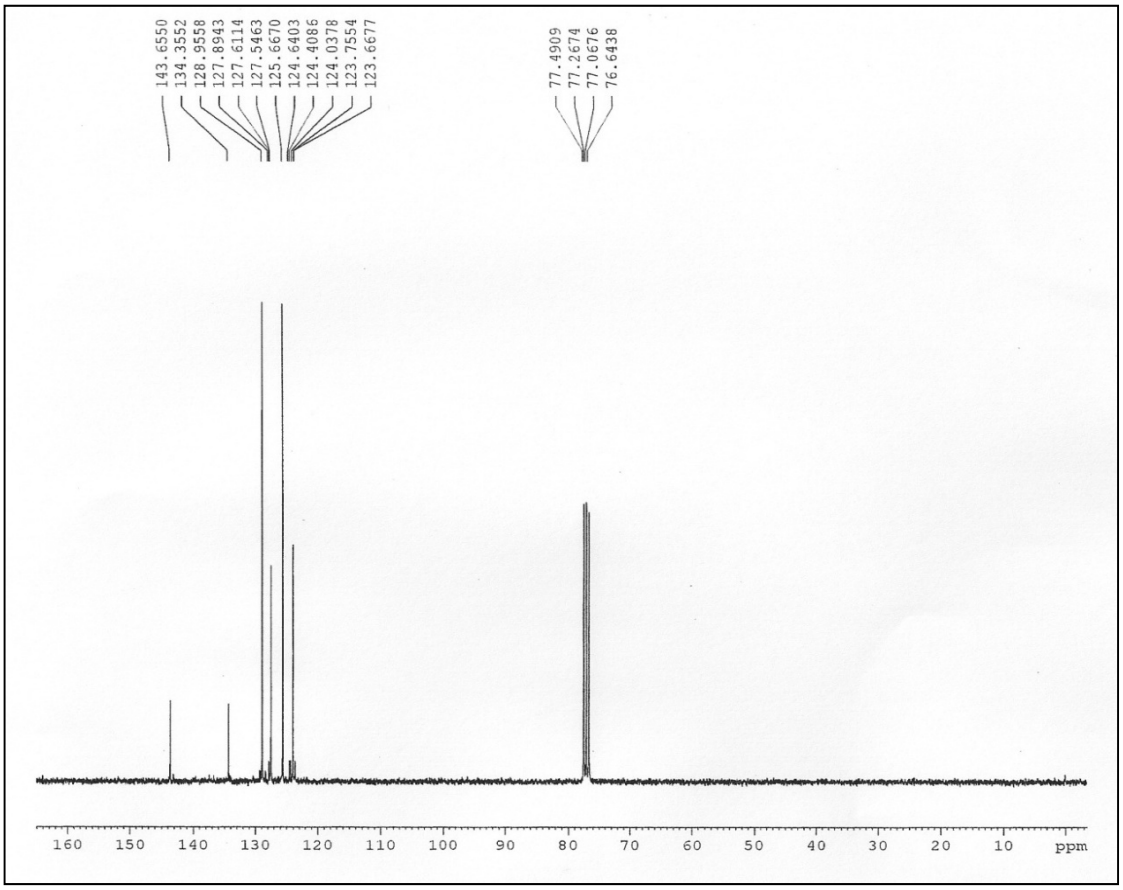
Espectro de RMN ^{1}H do composto **3d** em $CDCl_3$ a 300 MHz



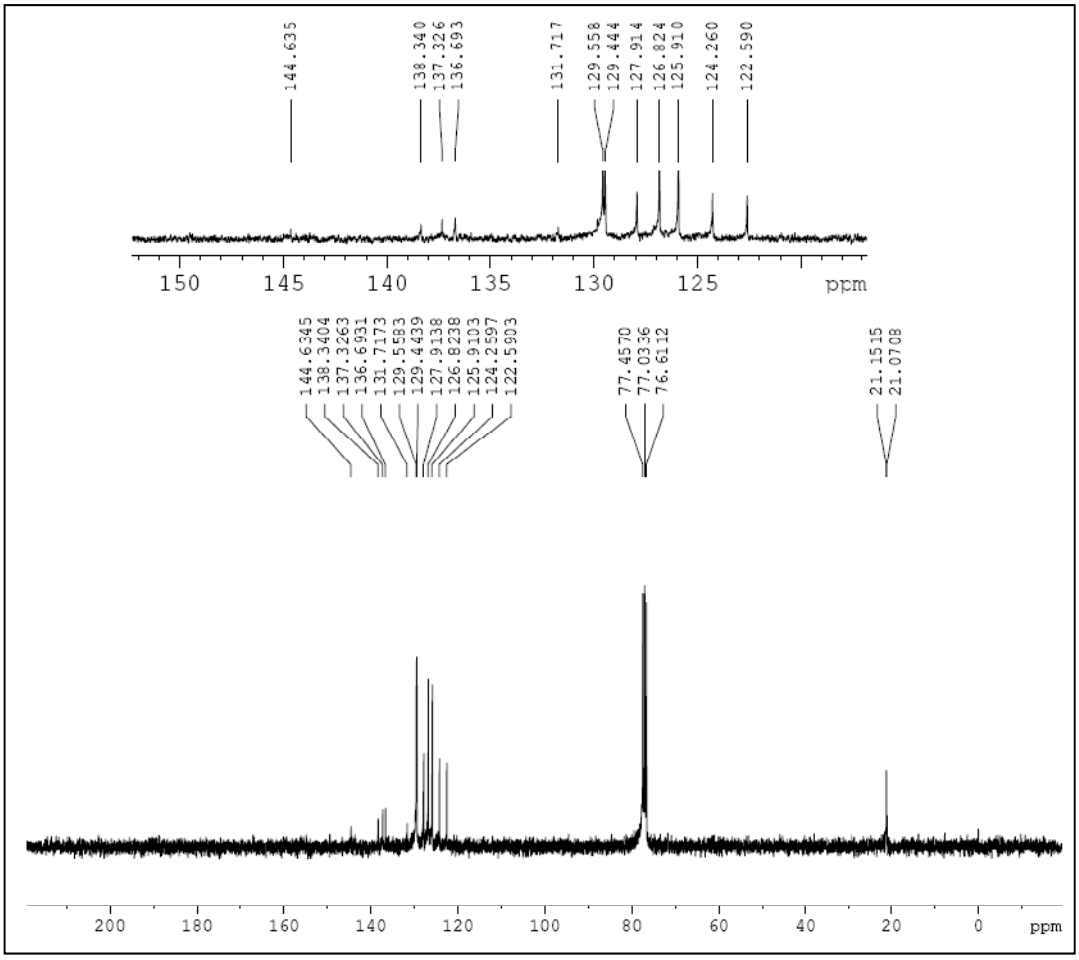
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em $CDCl_3$ a 75 MHz



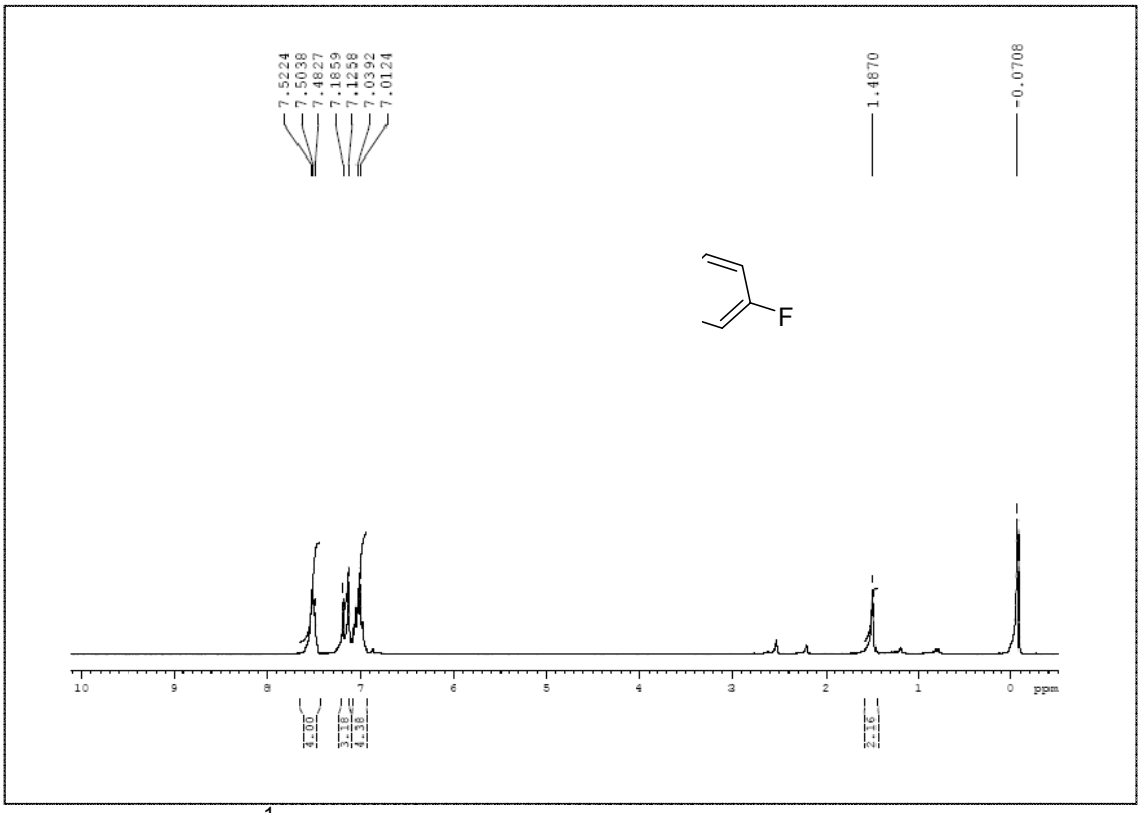
Espectro de RMN ^{1}H do composto **5a** em $CDCl_3$ a 300 MHz



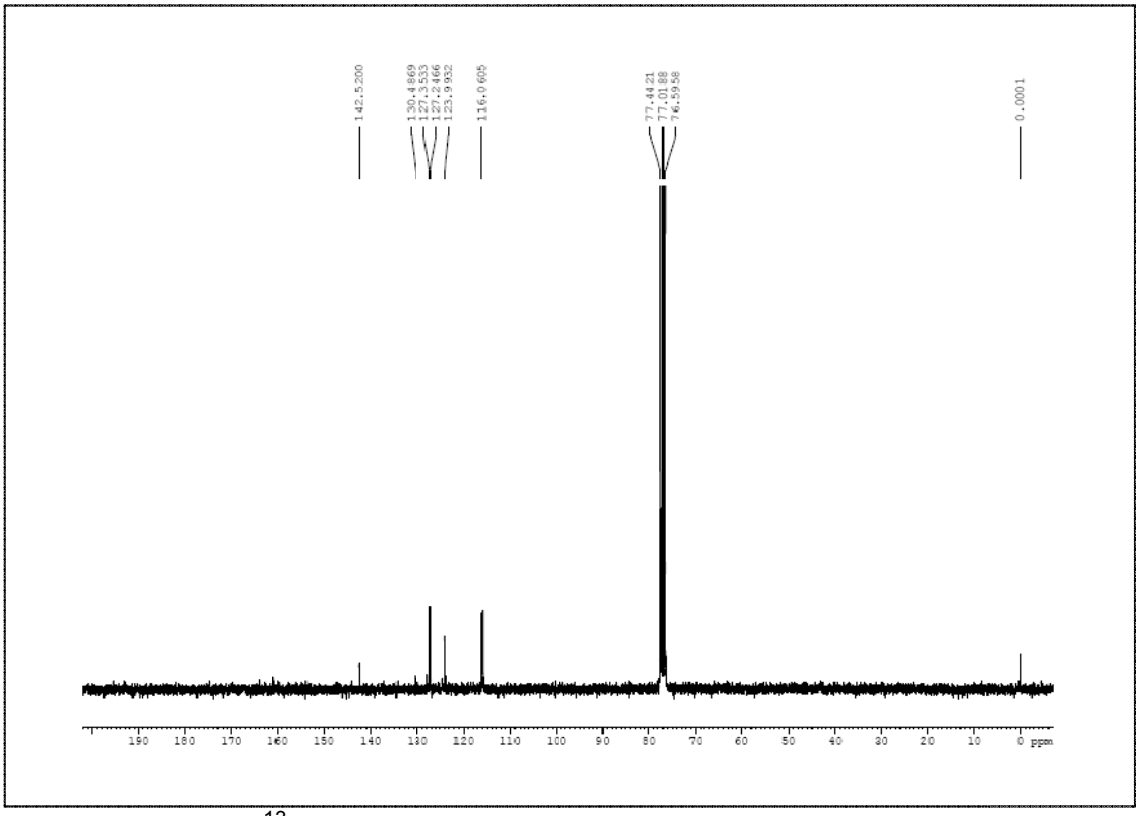
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em $CDCl_3$ a 75 MHz



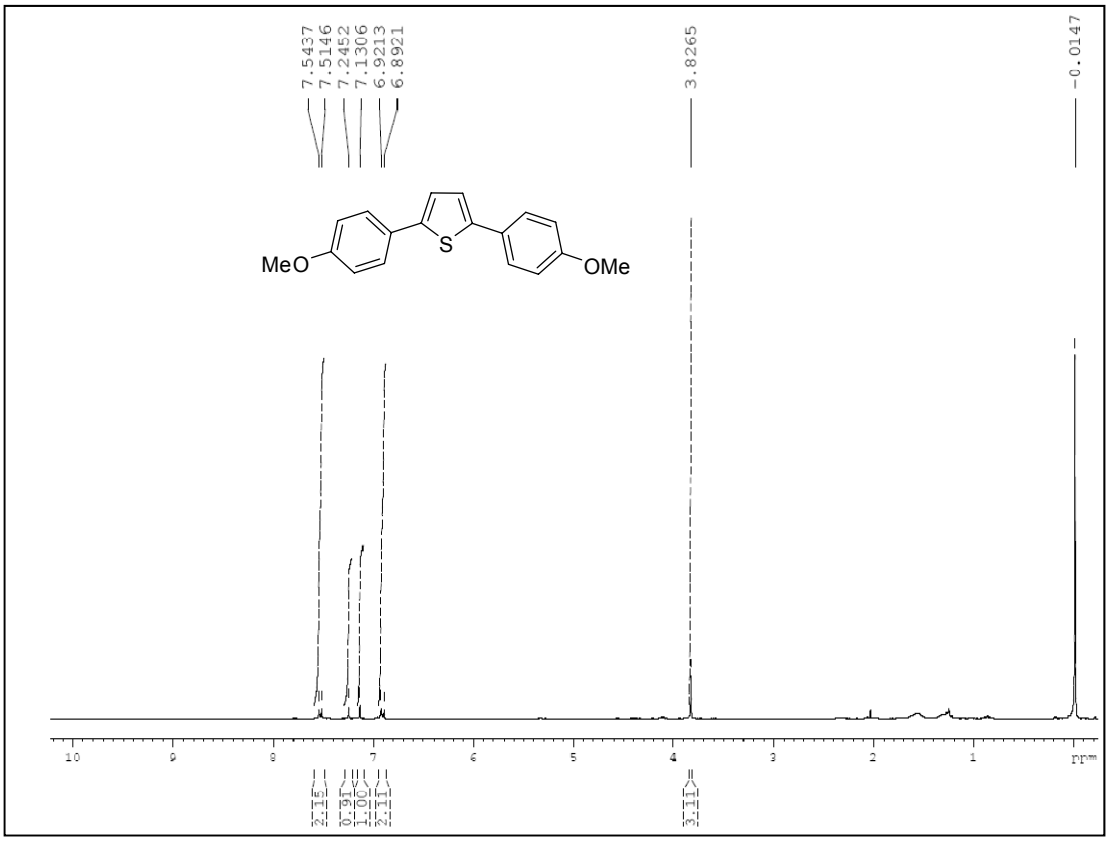
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** em $CDCl_3$ a 75 MHz



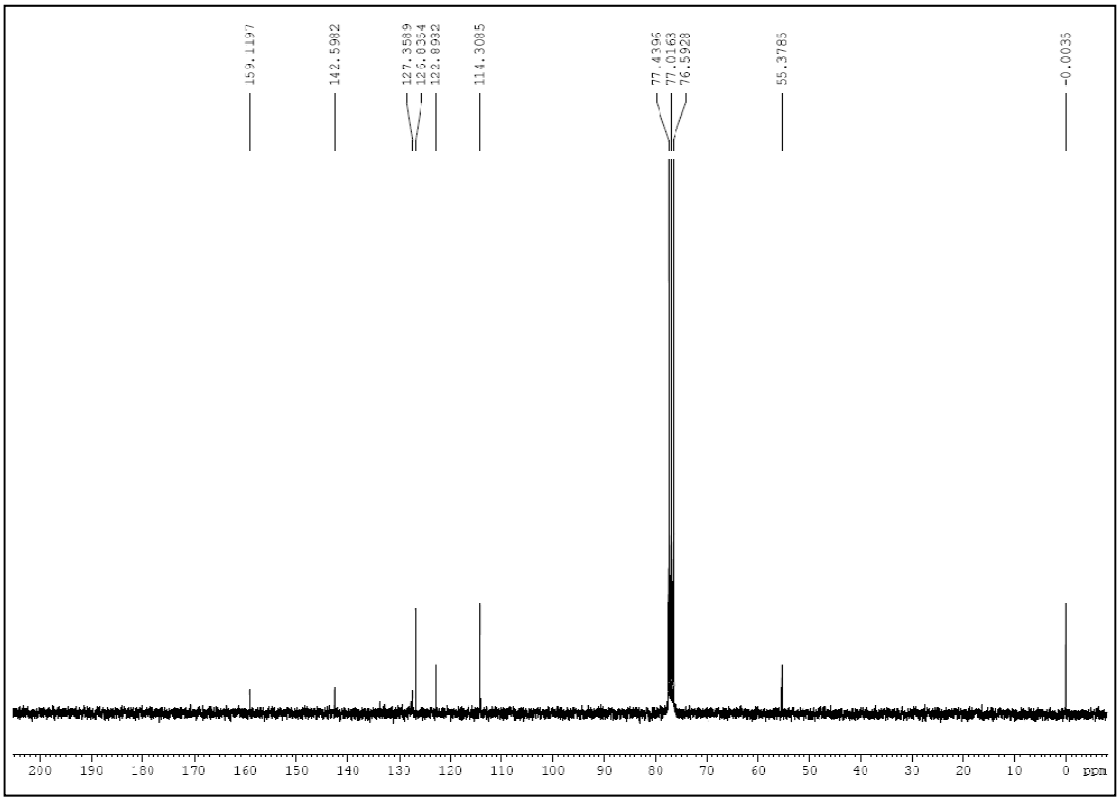
Espectro de RMN ^{1}H do composto **5c** em $CDCl_3$ a 300 MHz



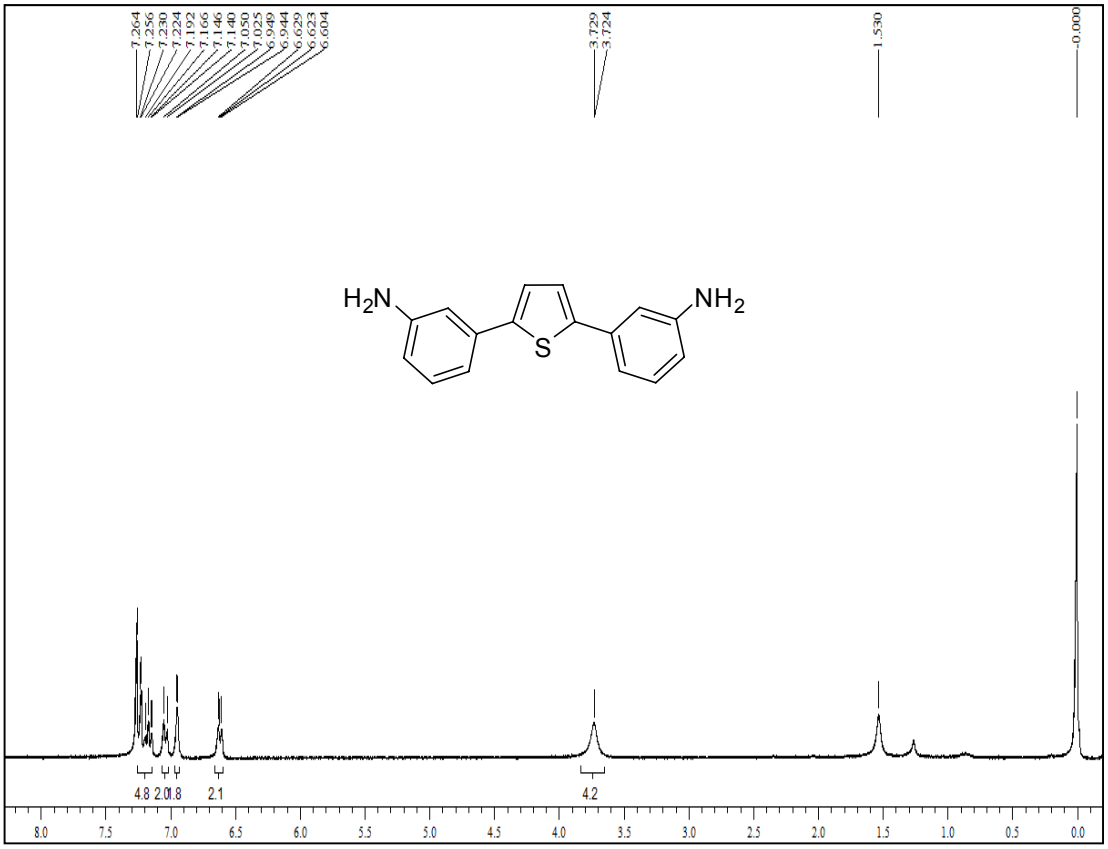
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5c** em $CDCl_3$ a 75 MHz



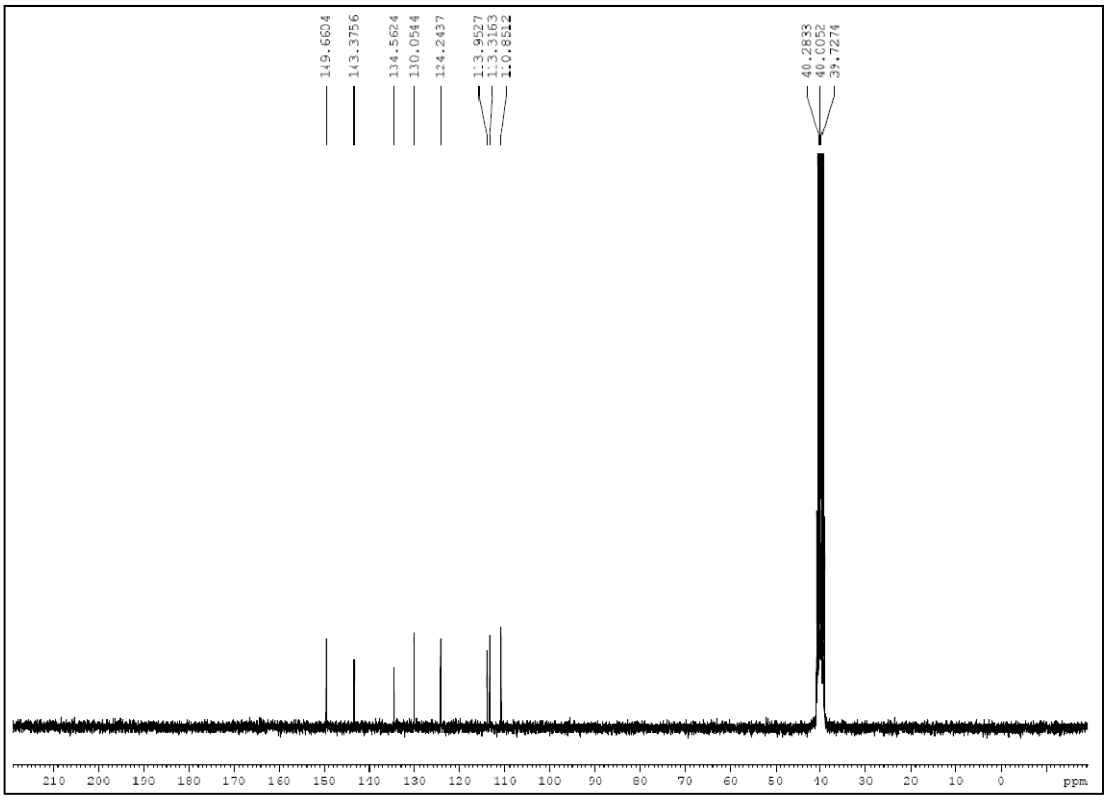
Espectro de RMN ^{1}H do composto **5d** em $CDCl_3$ a 300 MHz



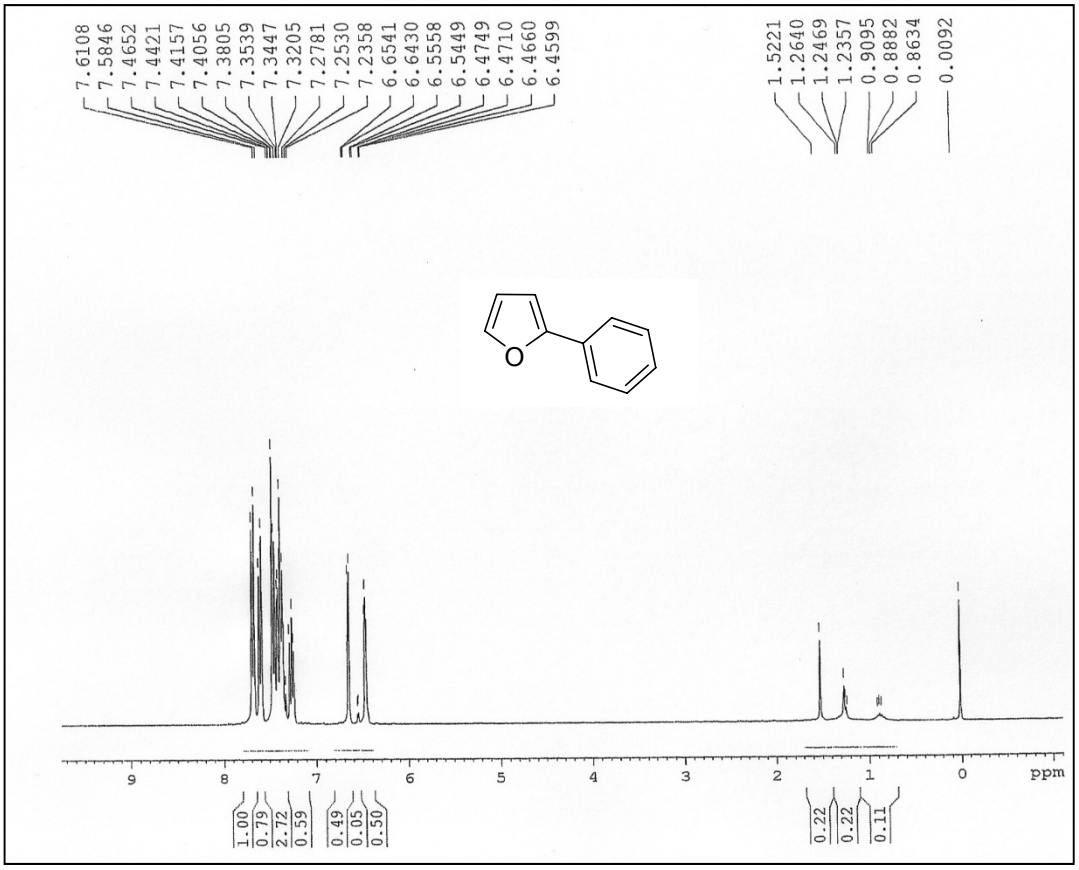
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5d** em $CDCl_3$ a 75 MHz



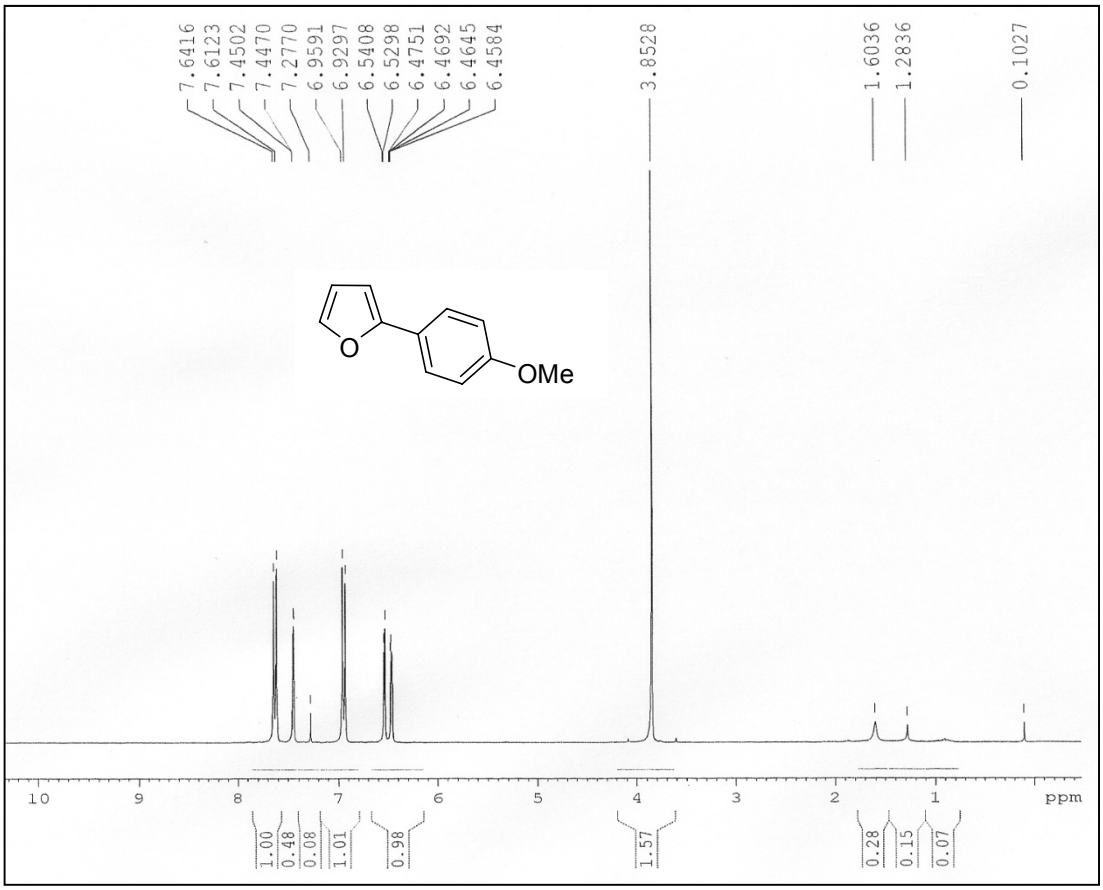
Espectro de RMN ^{1}H do composto **5e** em $CDCl_3$ a 300 MHz



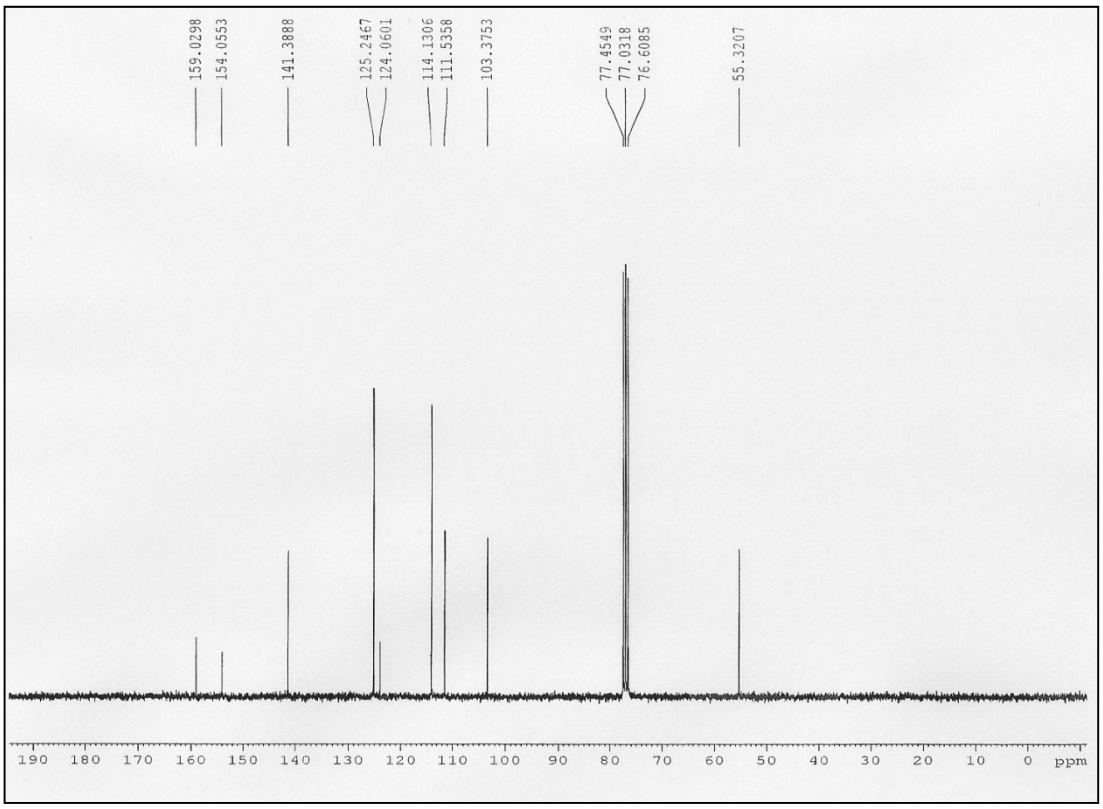
Espectro de RMN ^{13}C do composto **5e** em $DMSO_{d6}$ a 75 MHz



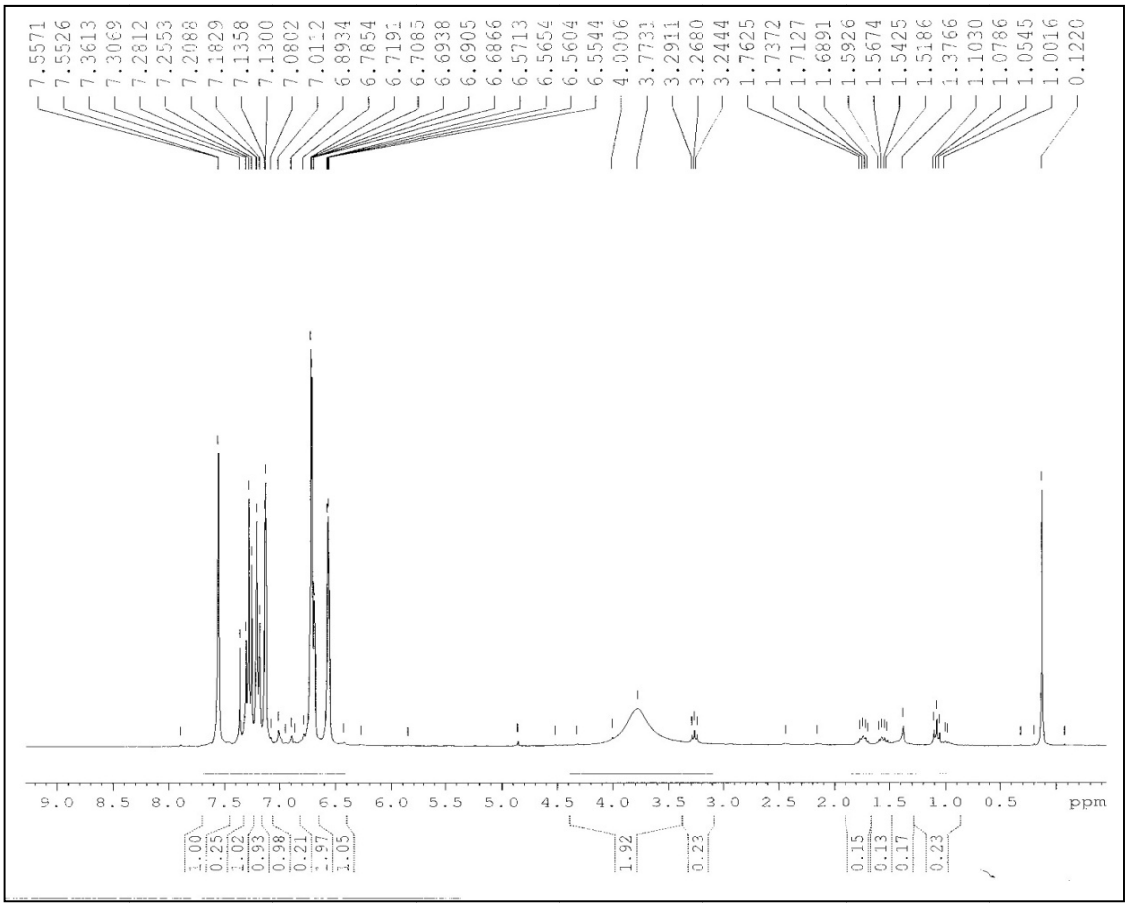
Espectro de RMN ^{1}H do composto **7a** em $CDCl_3$ a 300 MHz



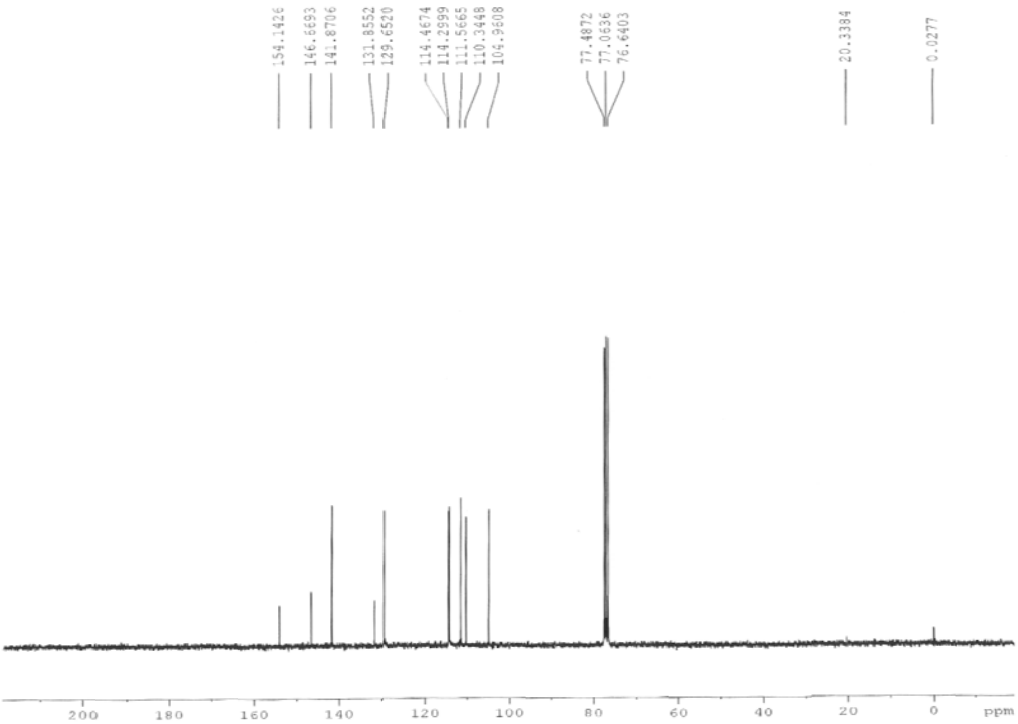
Espectro de RMN ^{1}H do composto **7d** em $CDCl_3$ a 300 MHz



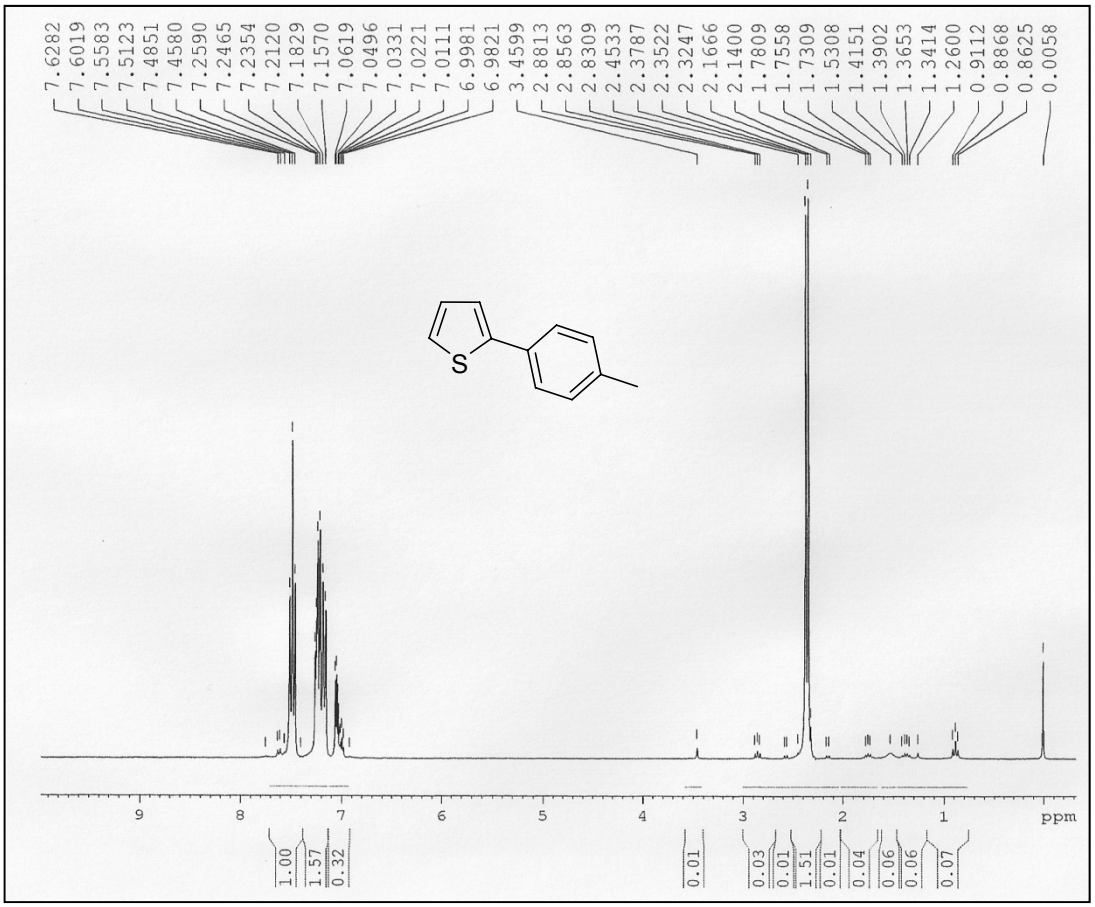
Espectro de RMN ^{13}C do composto **7d** em $CDCl_3$ a 75 MHz



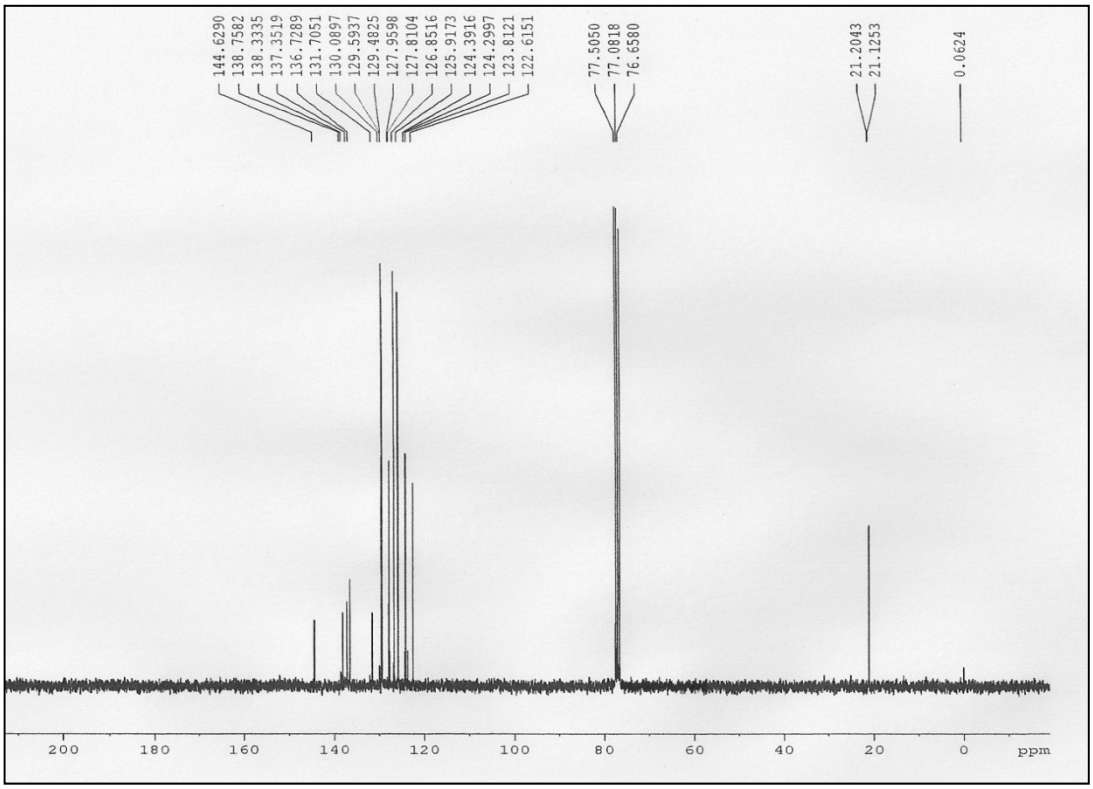
Espectro de RMN ^{1}H do composto **7e** em $CDCl_3$ a 300 MHz



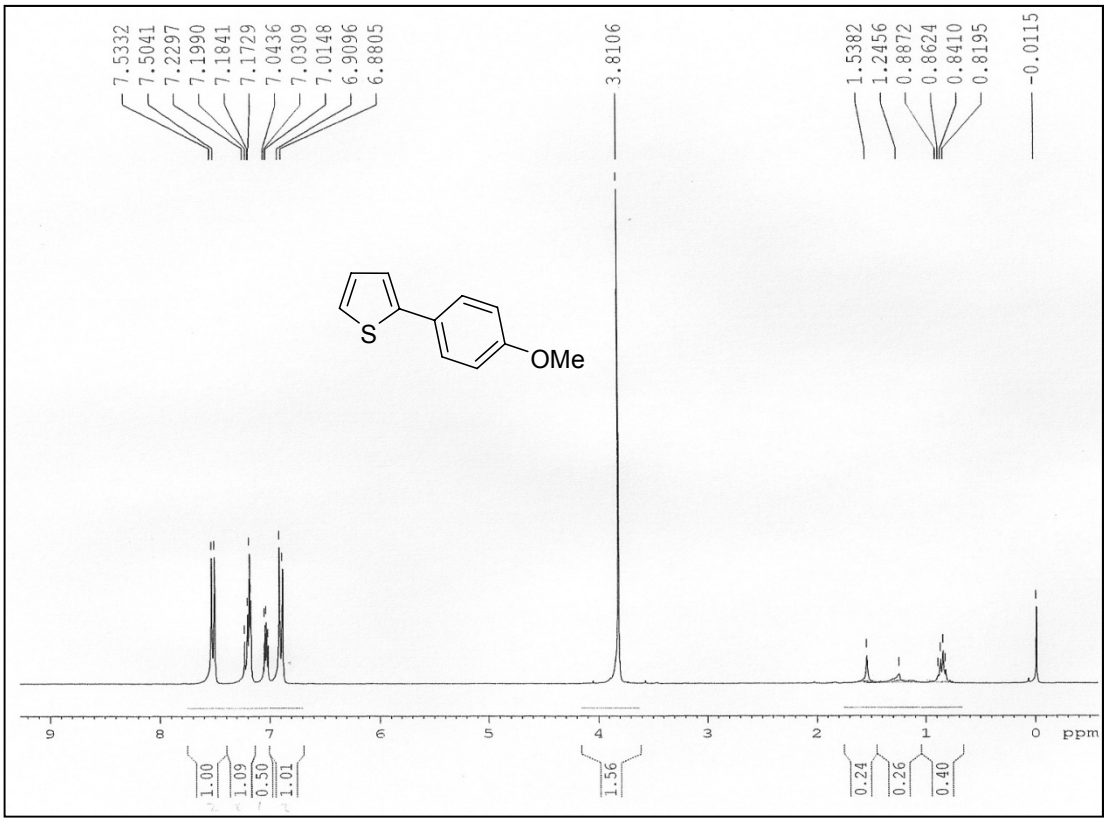
Espectro de RMN ^{13}C do composto **7e** em $CDCl_3$ a 75 MHz



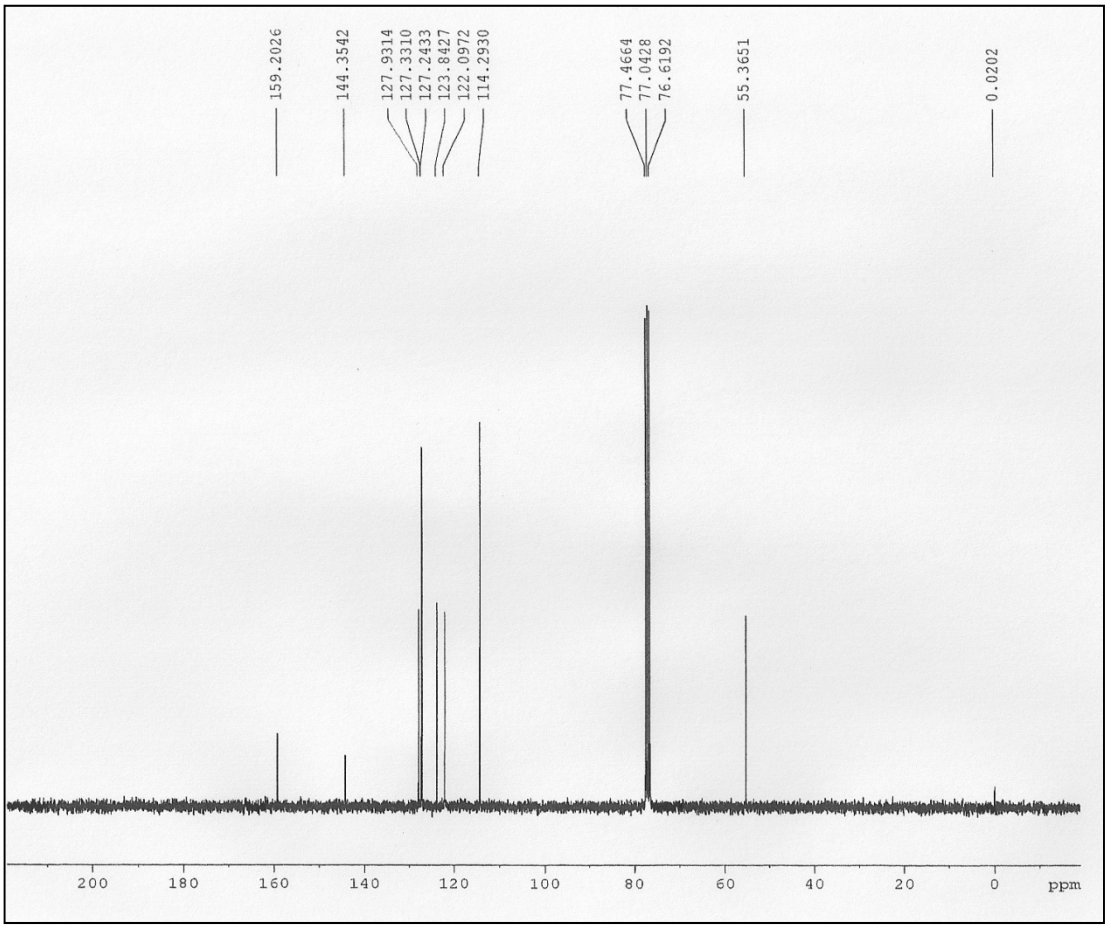
Espectro de RMN ^{1}H do composto **9b** em $CDCl_3$ a 300 MHz



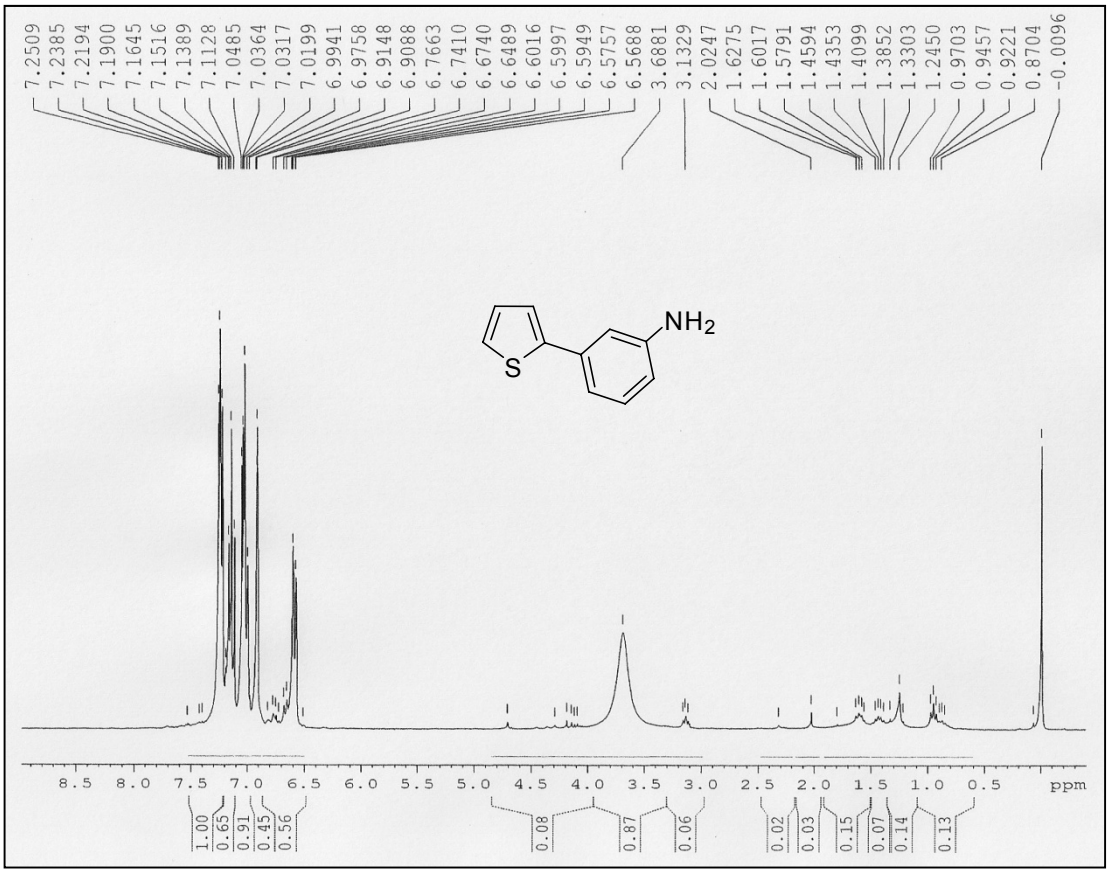
Espectro de RMN ^{1}H do composto **9b** em $CDCl_3$ a 300 MHz



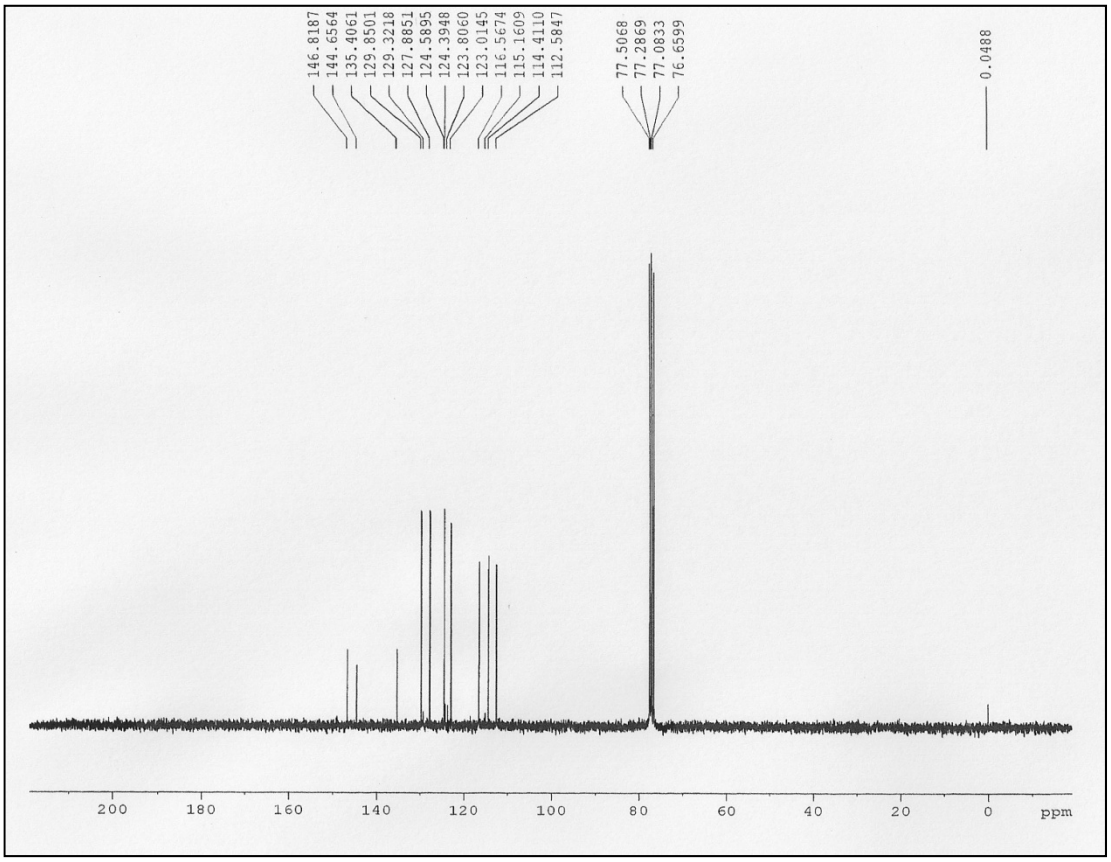
Espectro de RMN ^{1}H do composto **9d** em $CDCl_3$ a 300 MHz



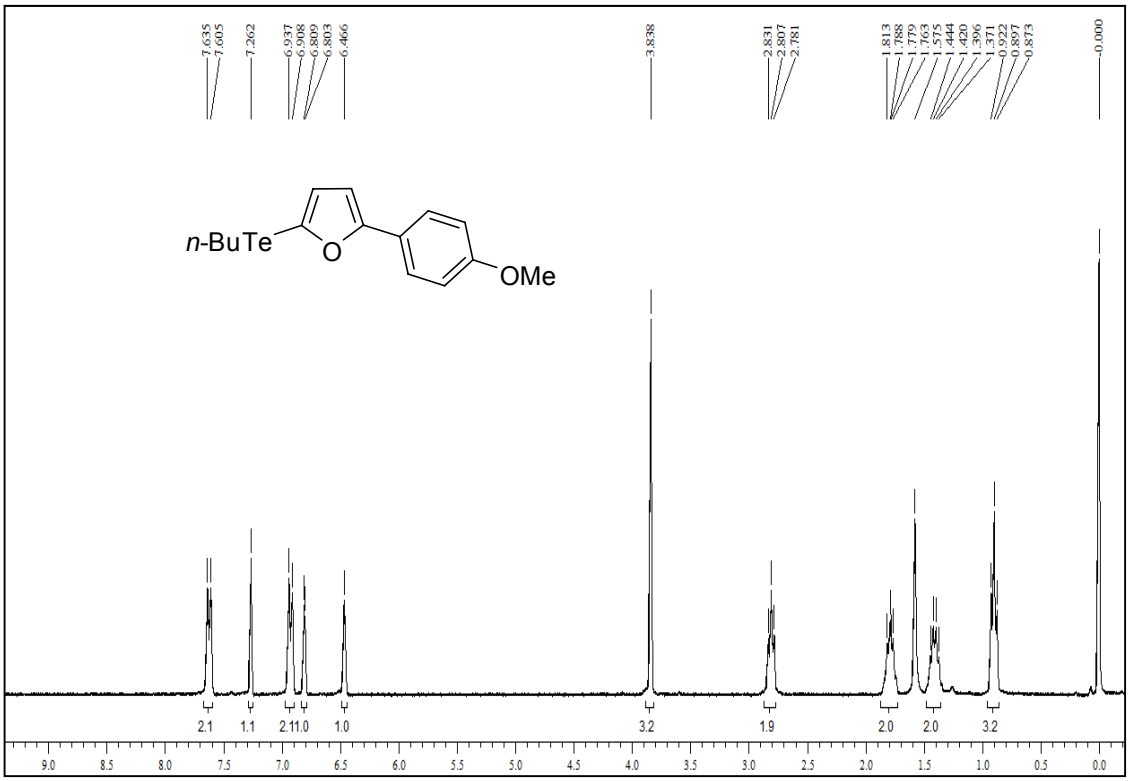
Espectro de RMN ^{13}C do composto **9d** em $CDCl_3$ a 75 MHz



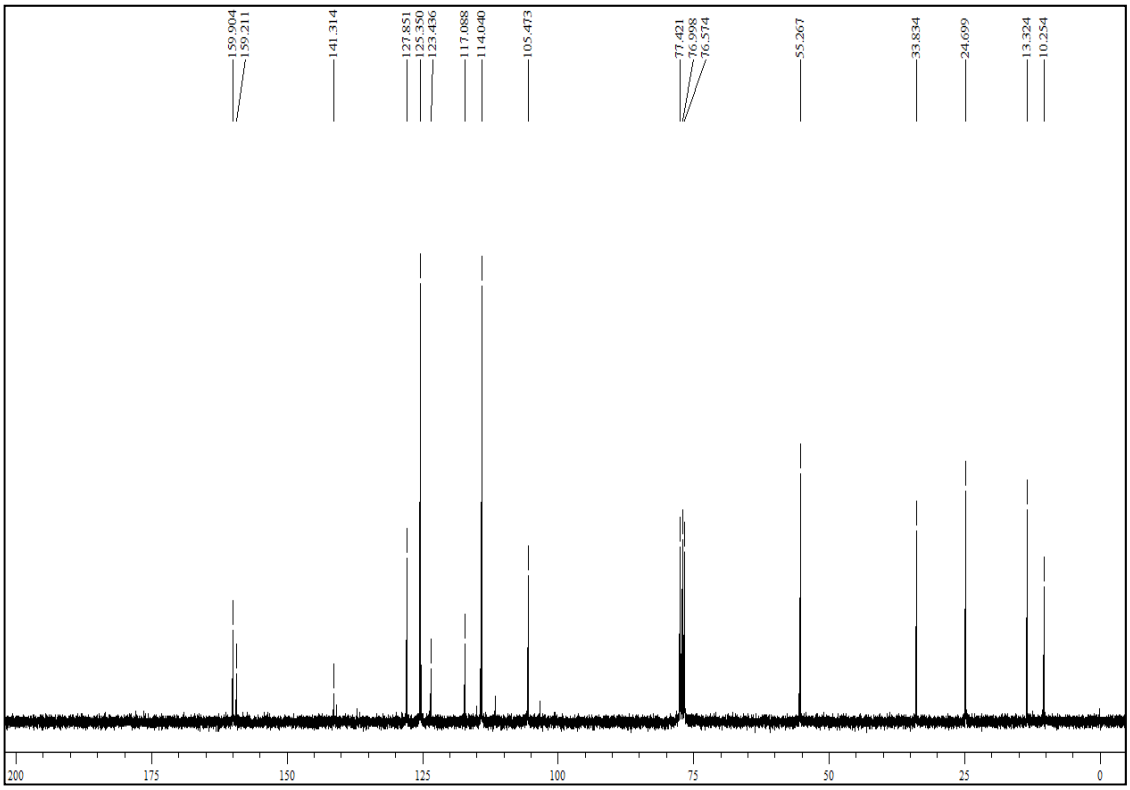
Espectro de RMN ^{1}H do composto **9e** em $CDCl_3$ a 300 MHz



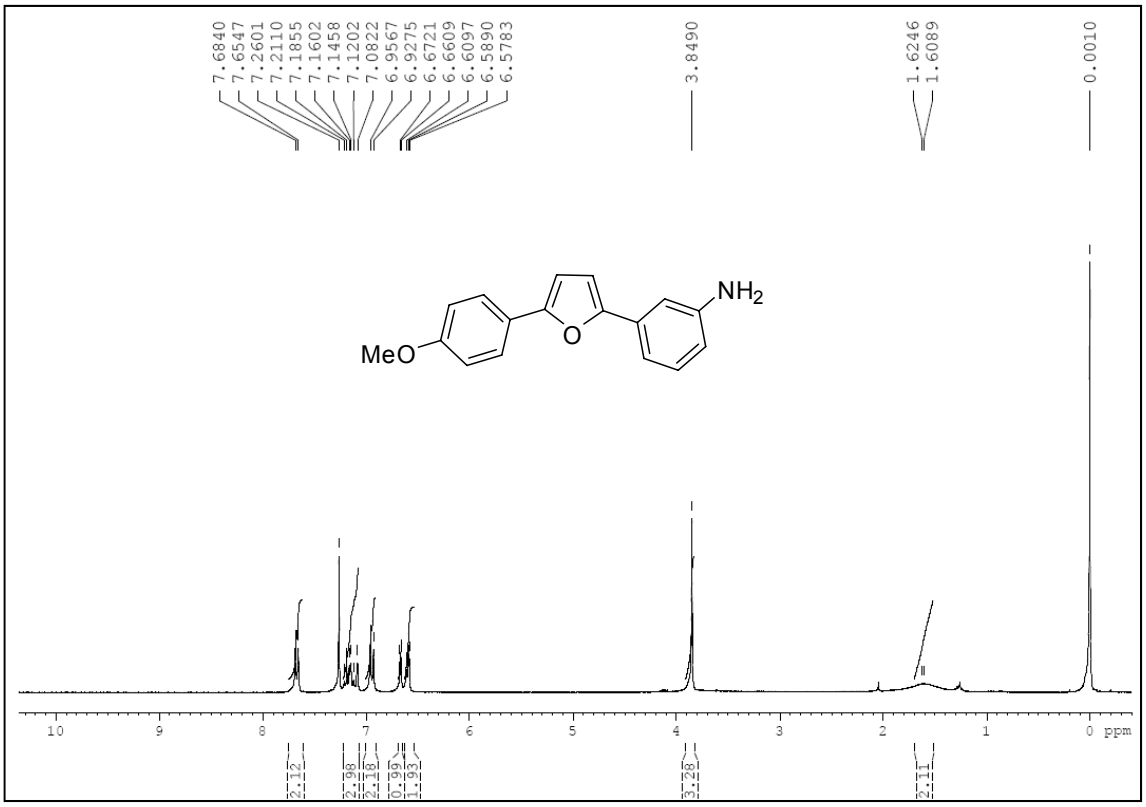
Espectro de RMN ^{13}C do composto **9e** em $CDCl_3$ a 75 MHz



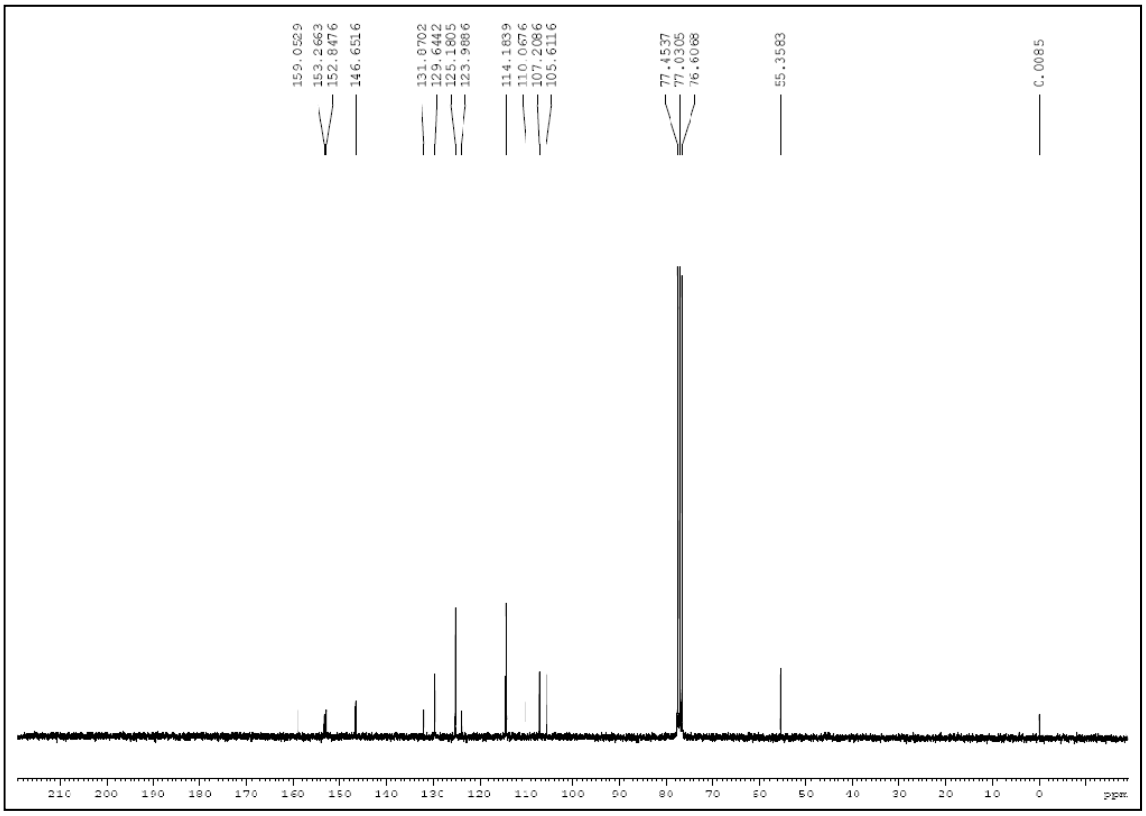
Espectro de RMN ^{1}H do composto **10** em $CDCl_3$ a 300 MHz



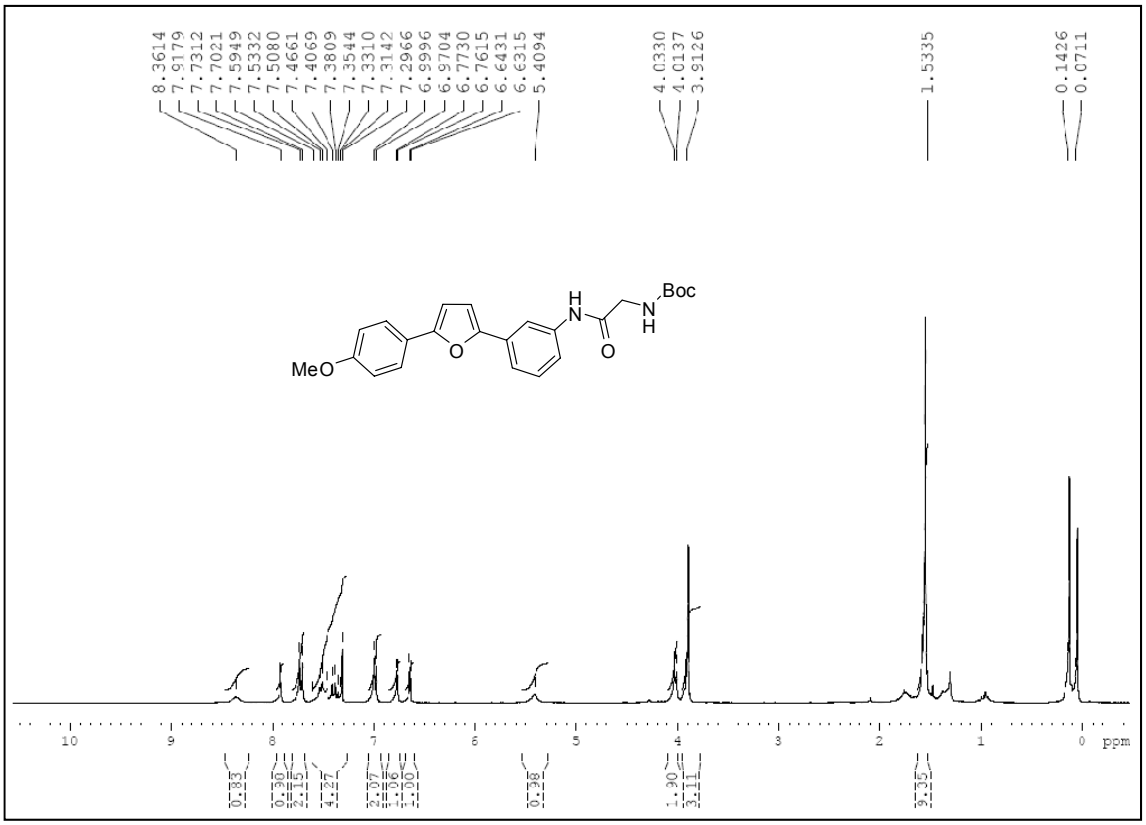
Espectro de RMN ^{13}C do composto **10** em $CDCl_3$ a 75 MHz



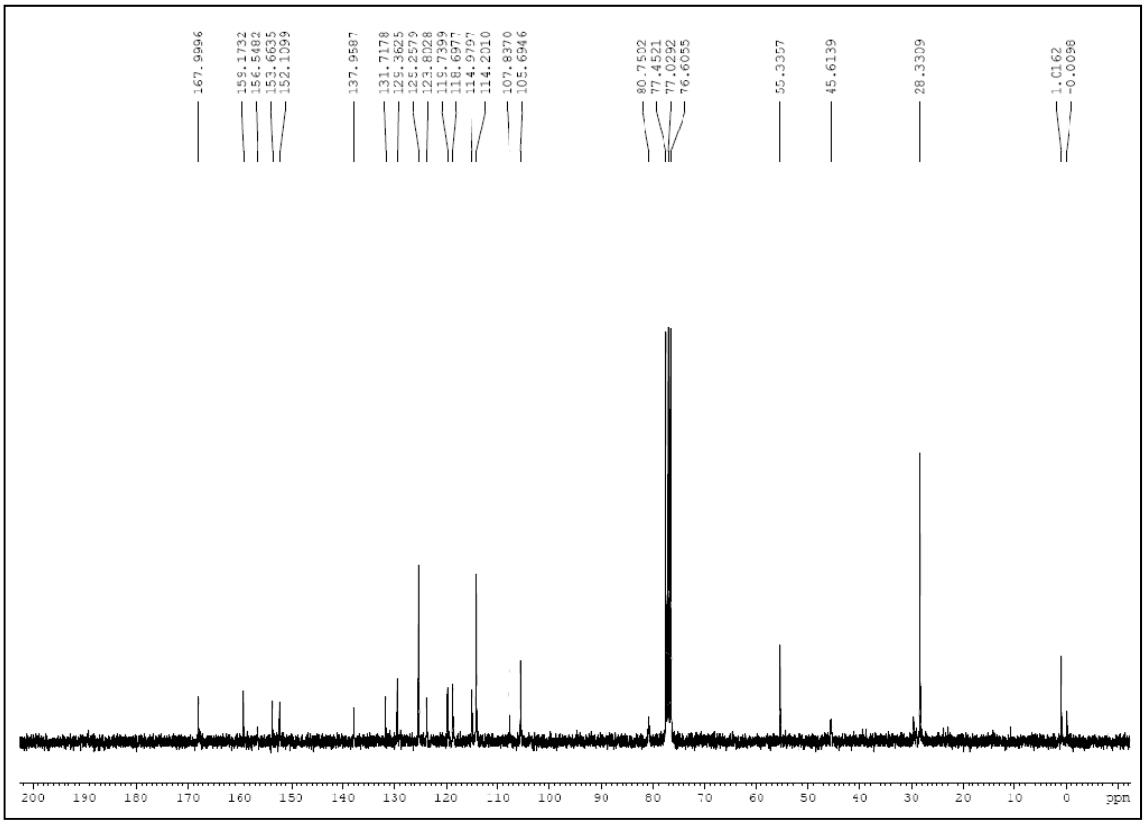
Espectro de RMN ^{1}H do composto **11** em $CDCl_3$ a 300 MHz



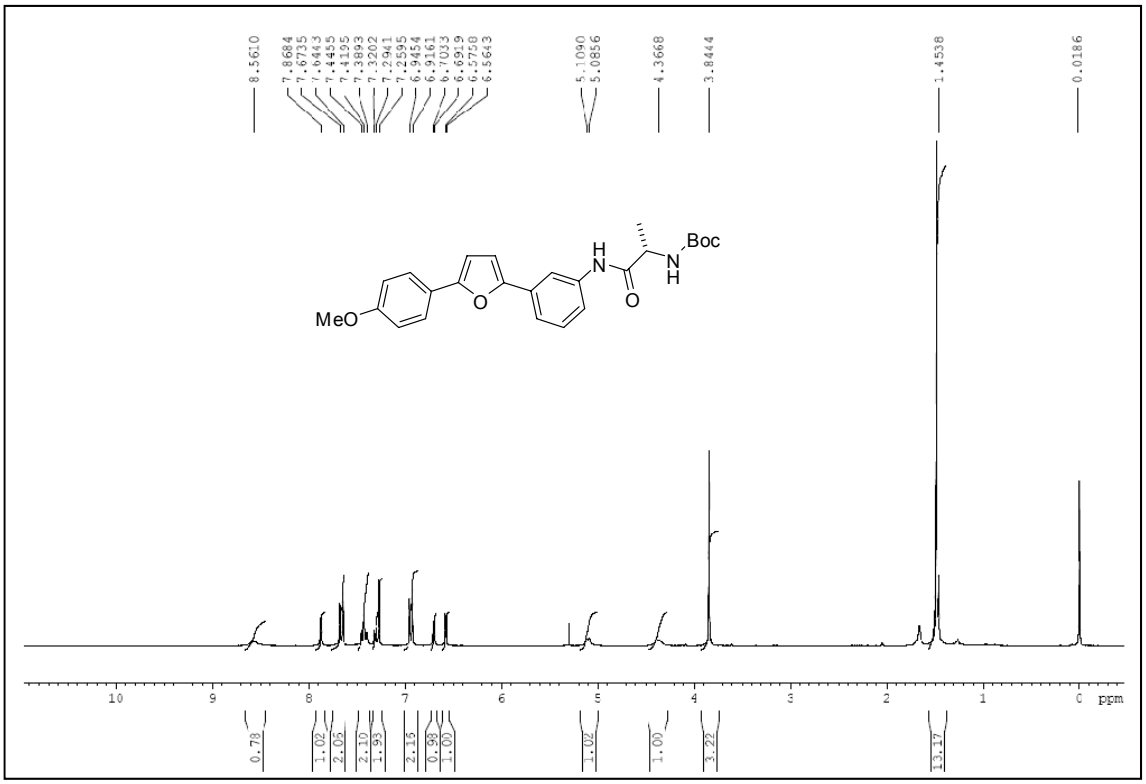
Espectro de RMN ^{13}C do composto **11** em $CDCl_3$ a 75 MHz



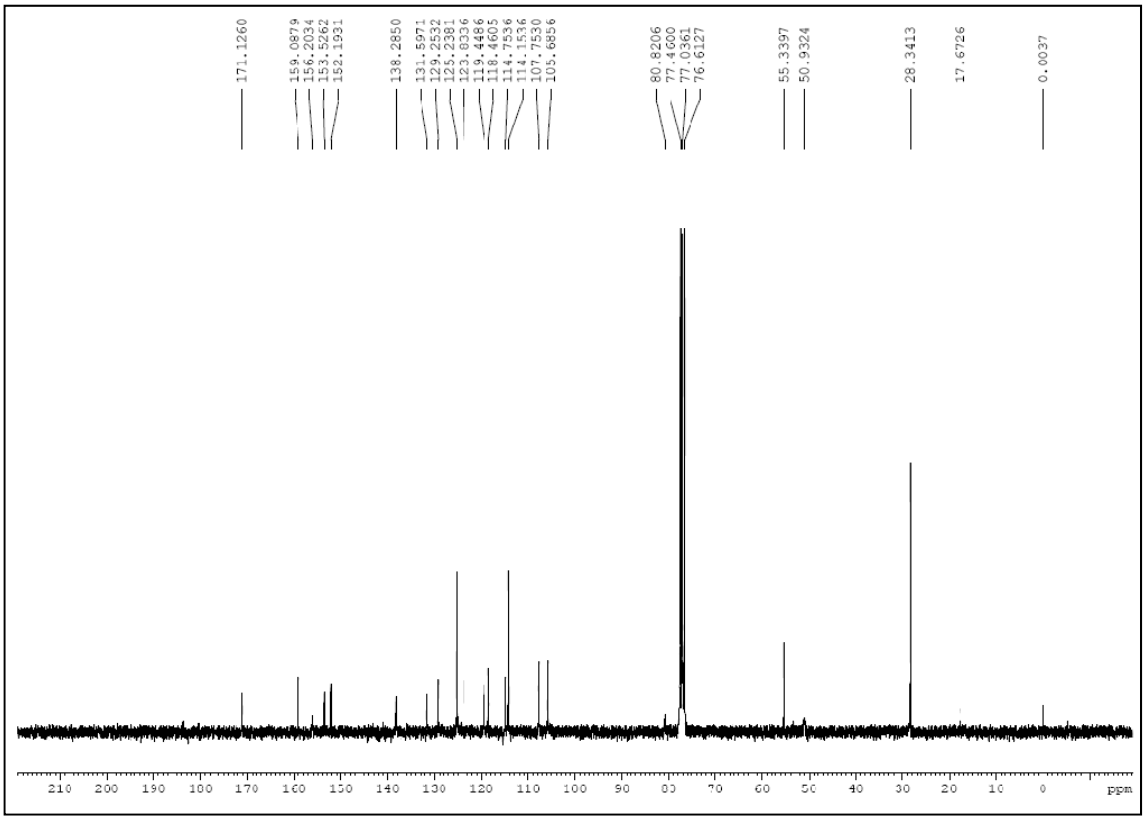
Espectro de RMN ^{1}H do composto **13a** em $CDCl_3$ a 300 MHz



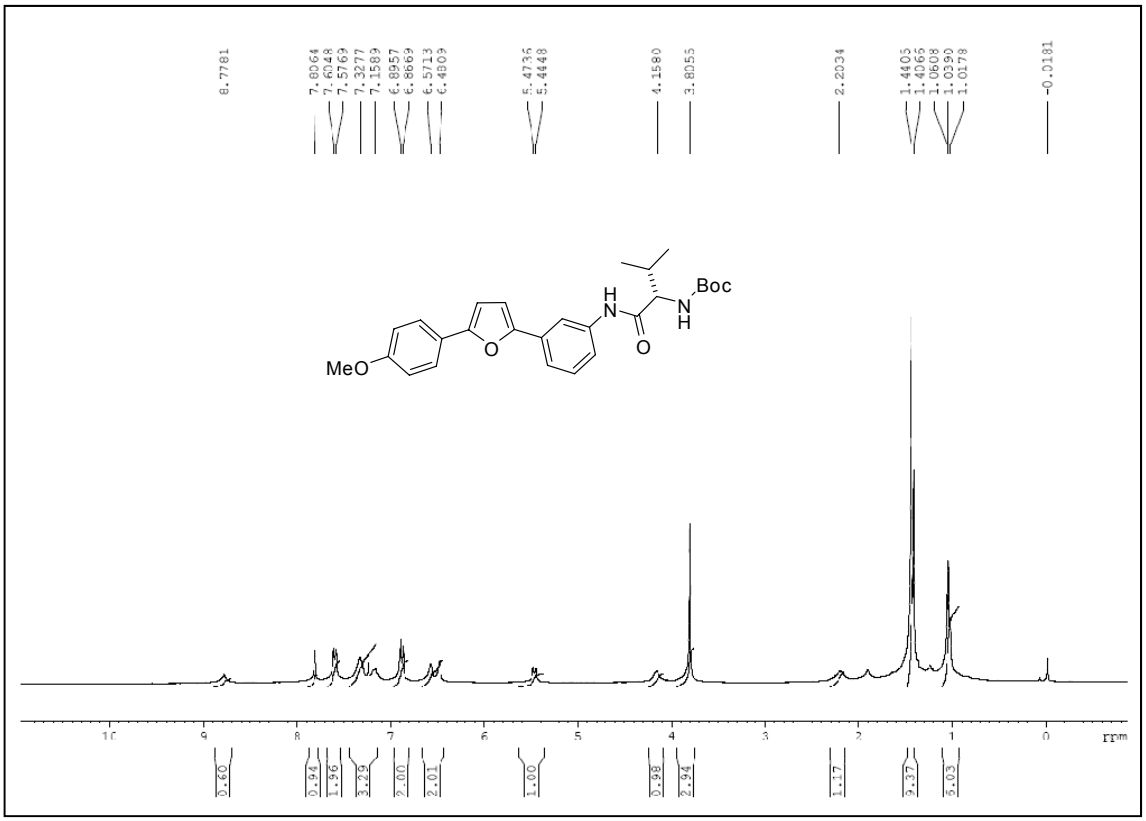
Espectro de RMN ^{13}C do composto **13a** em $CDCl_3$ a 75 MHz



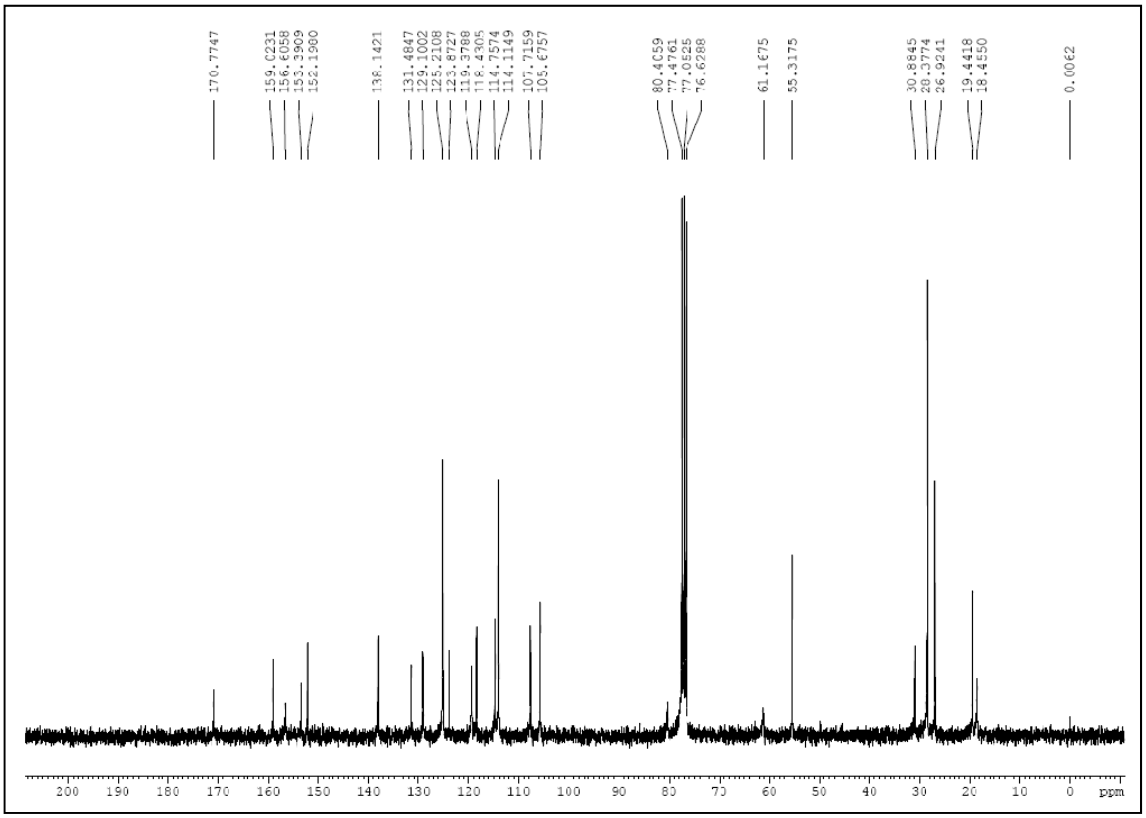
Espectro de RMN ^{1}H do composto **13b** em $CDCl_3$ a 300 MHz



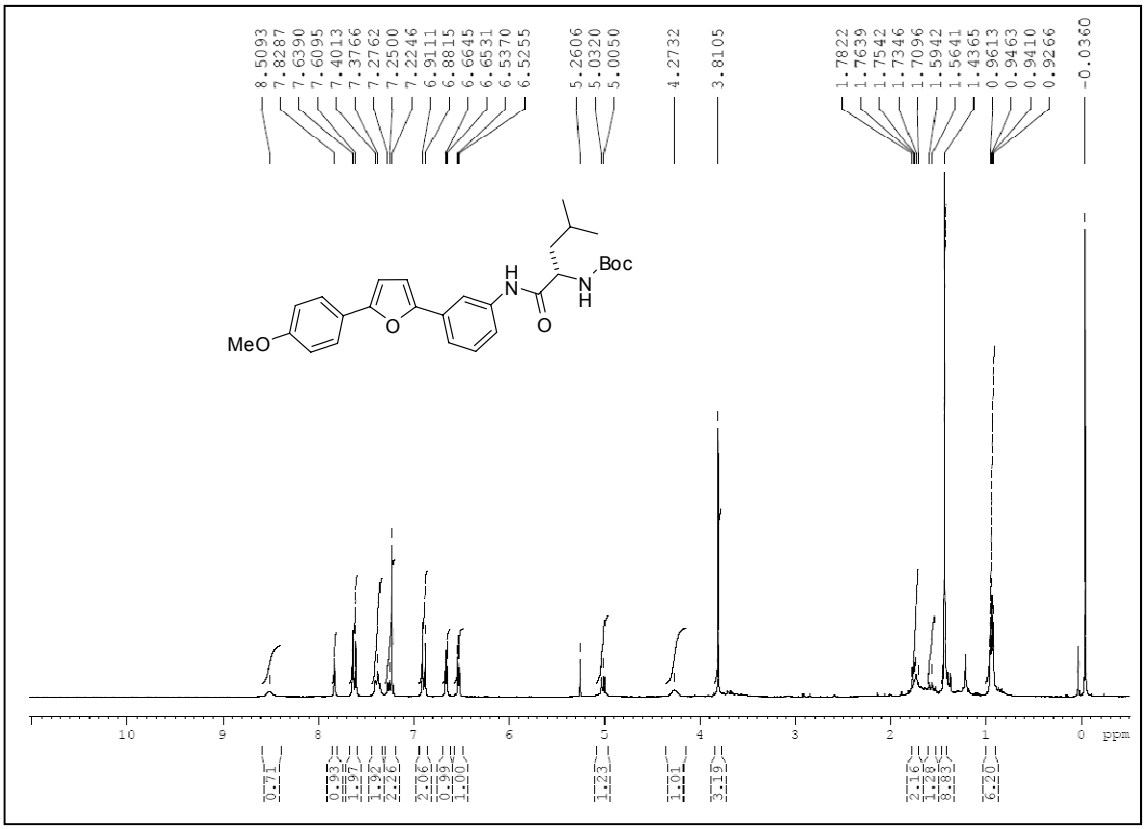
Espectro de RMN ^{13}C do composto **13b** em $CDCl_3$ a 75 MHz



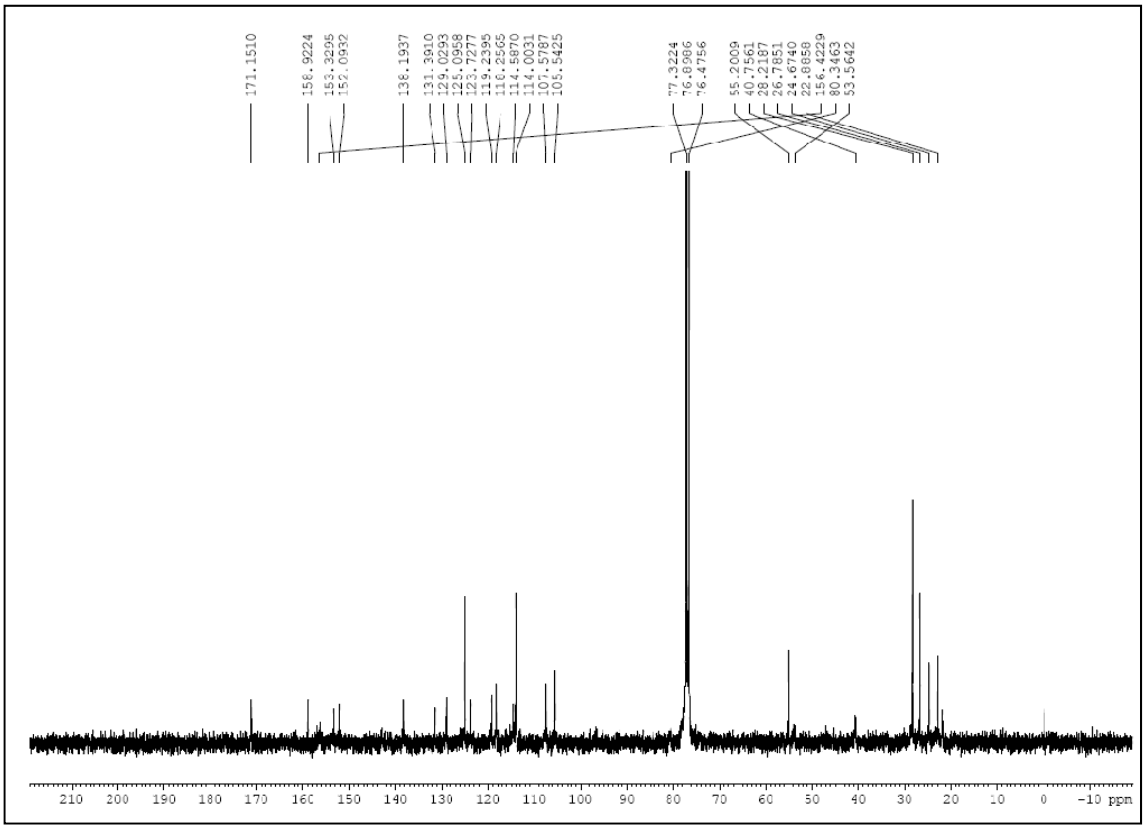
Espectro de RMN ^{1}H do composto **13c** em $CDCl_3$ a 300 MHz



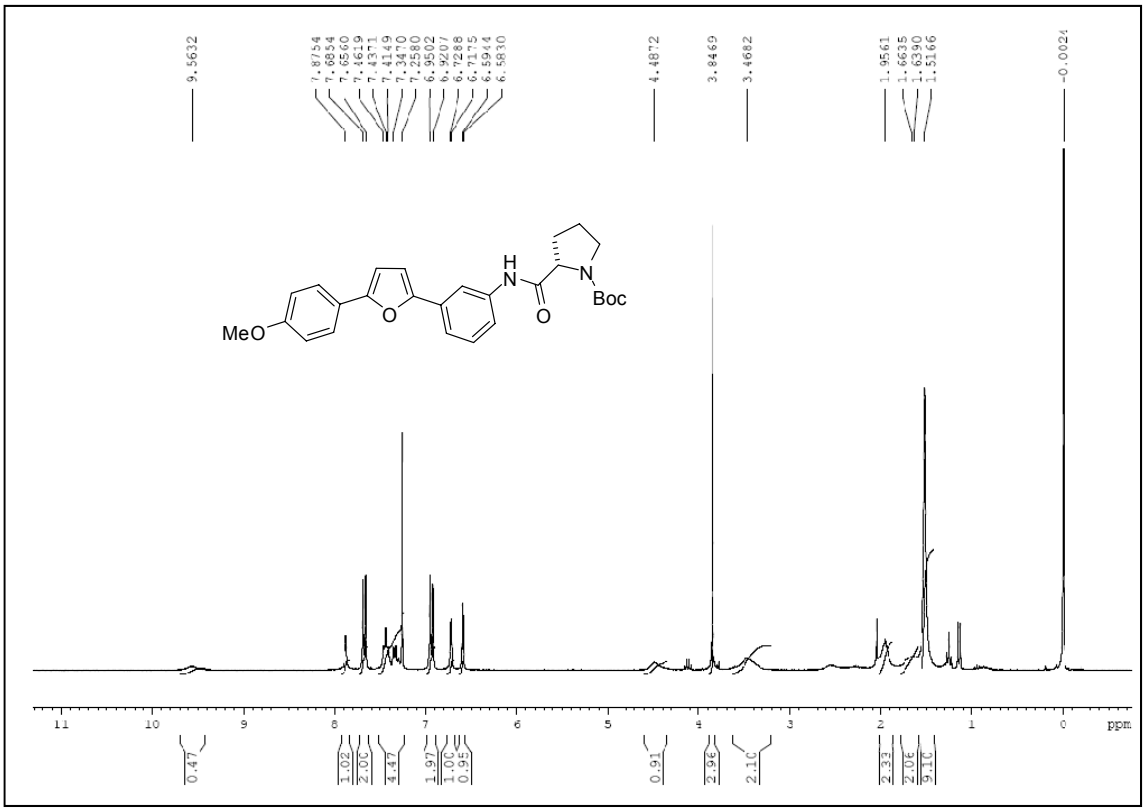
Espectro de RMN ^{13}C do composto **13c** em $CDCl_3$ a 75 MHz



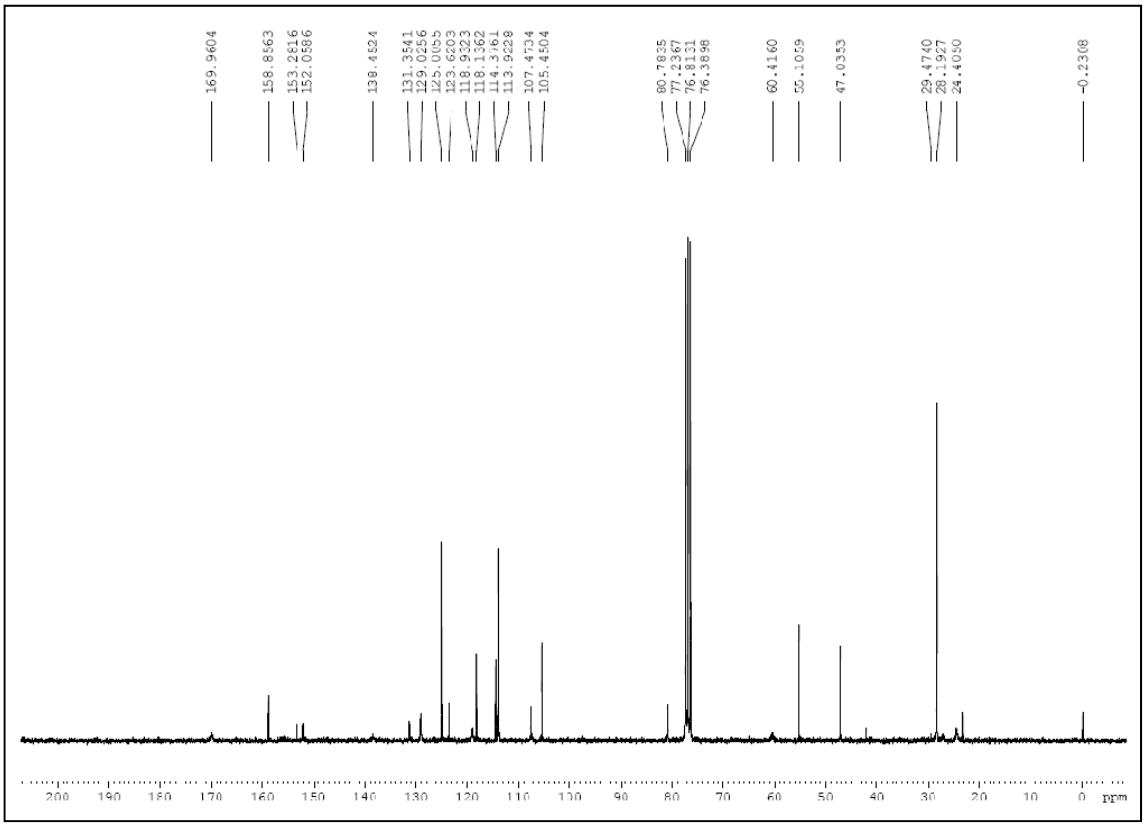
Espectro de RMN ^{1}H do composto **13d** em $CDCl_3$ a 300 MHz



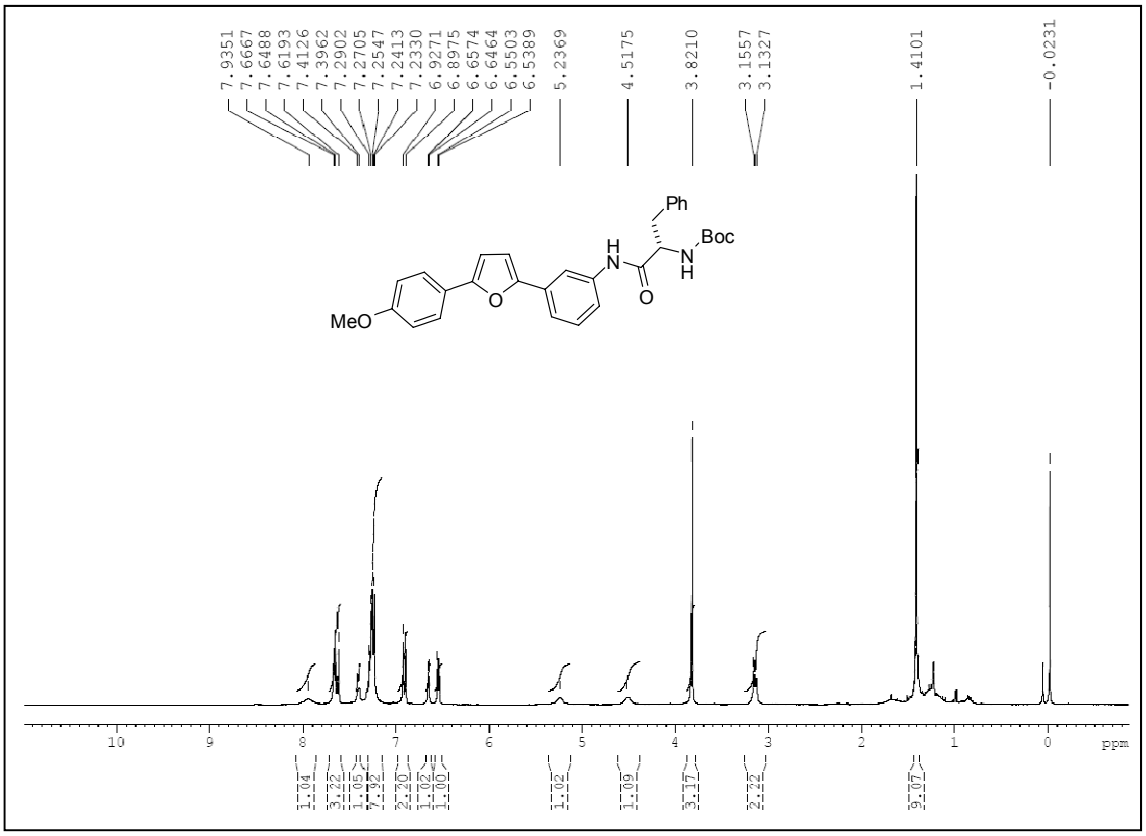
Espectro de RMN ^{13}C do composto **13d** em $CDCl_3$ a 75 MHz



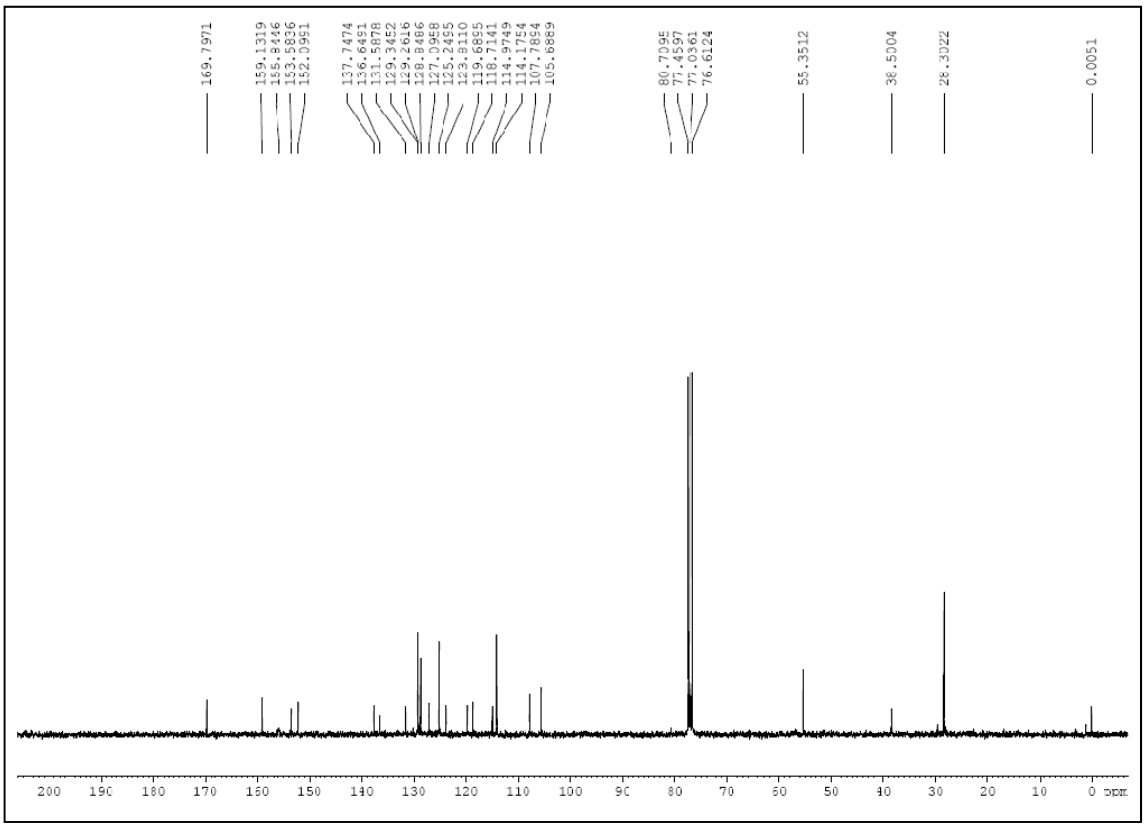
Espectro de RMN ^{1}H do composto **13e** em $CDCl_3$ a 300 MHz



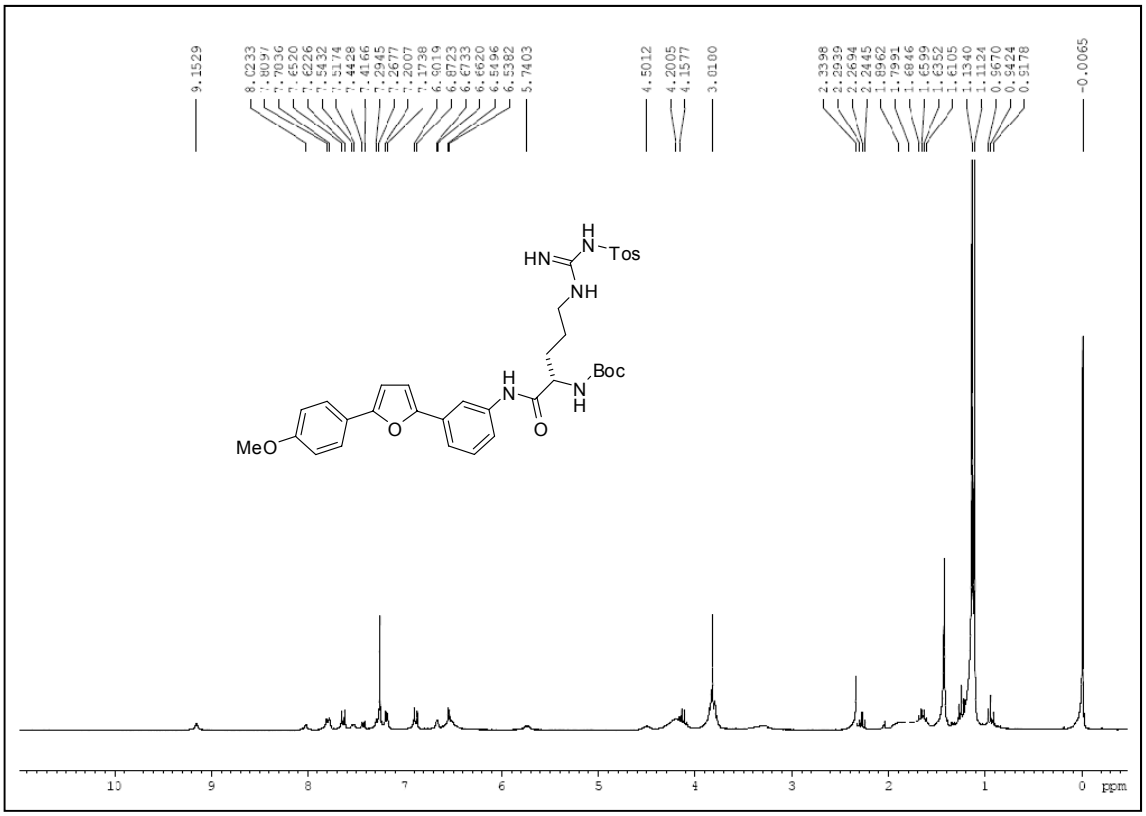
Espectro de RMN ^{13}C do composto **13e** em $CDCl_3$ a 75 MHz



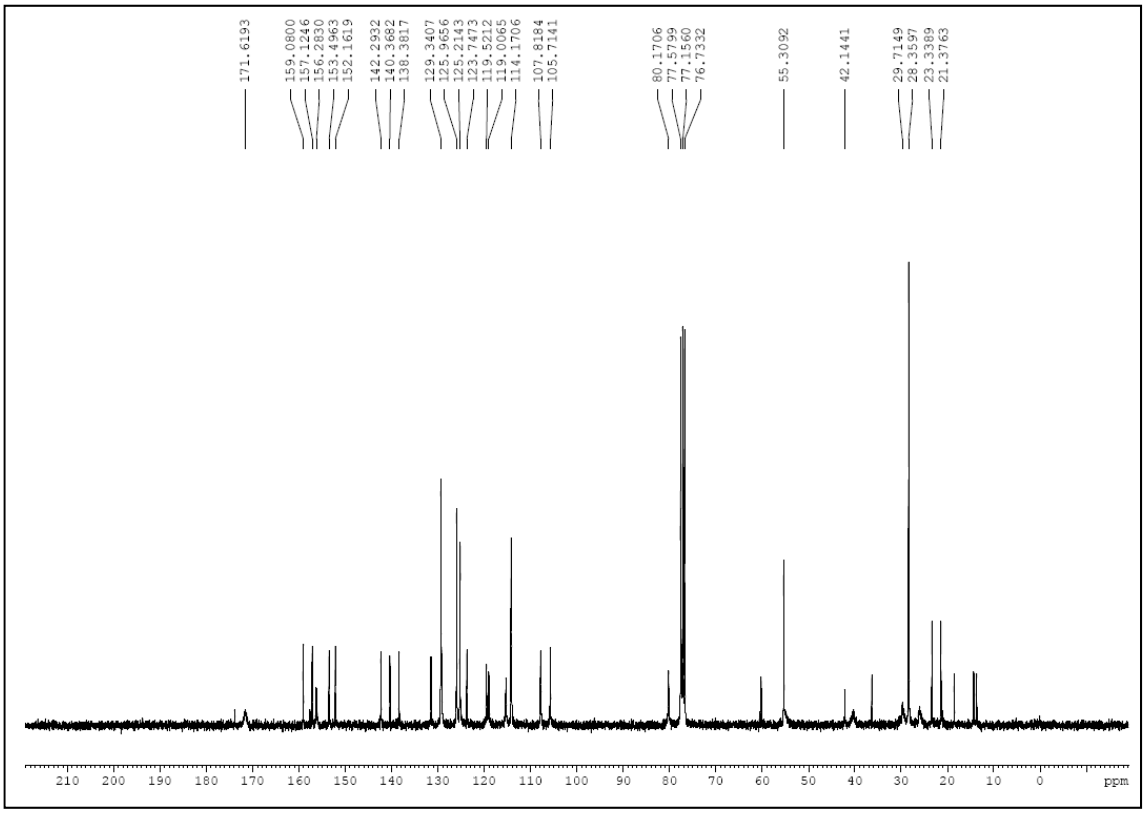
Espectro de RMN ^{1}H do composto **13f** em $CDCl_3$ a 300 MHz



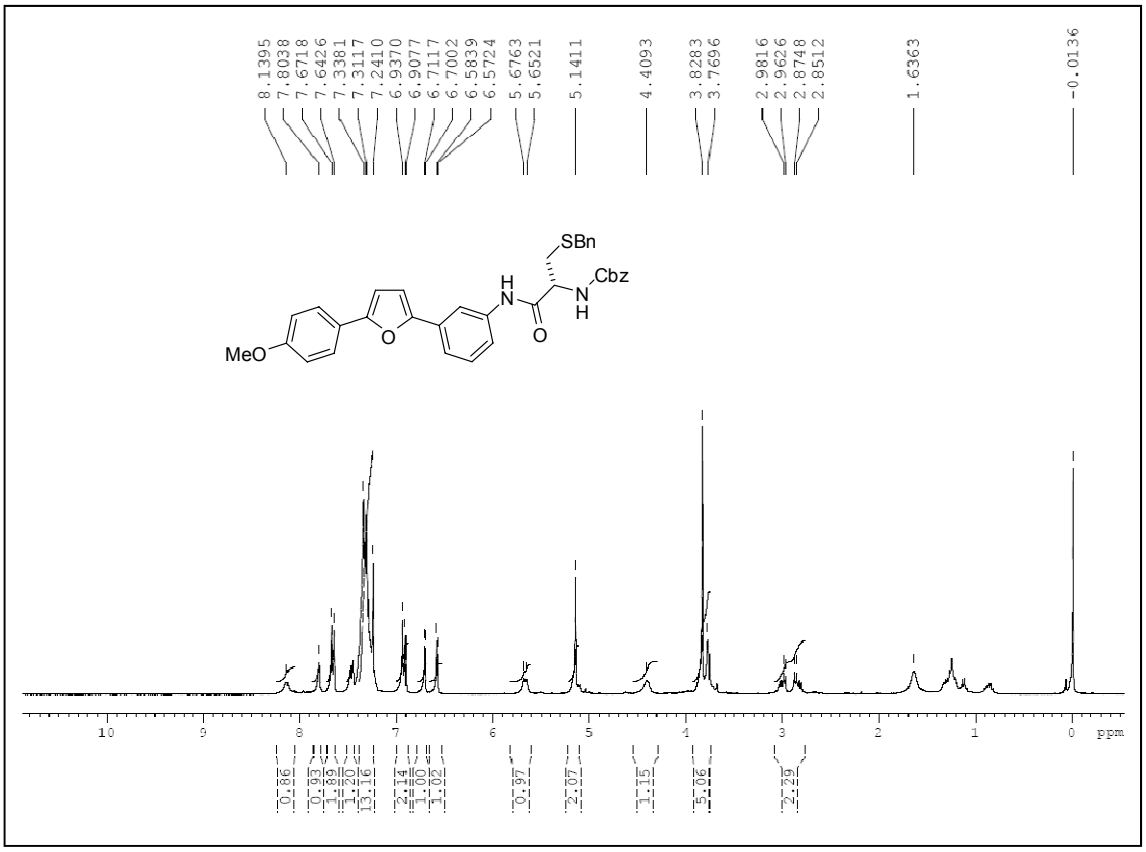
Espectro de RMN ^{13}C do composto **13f** em $CDCl_3$ a 75 MHz



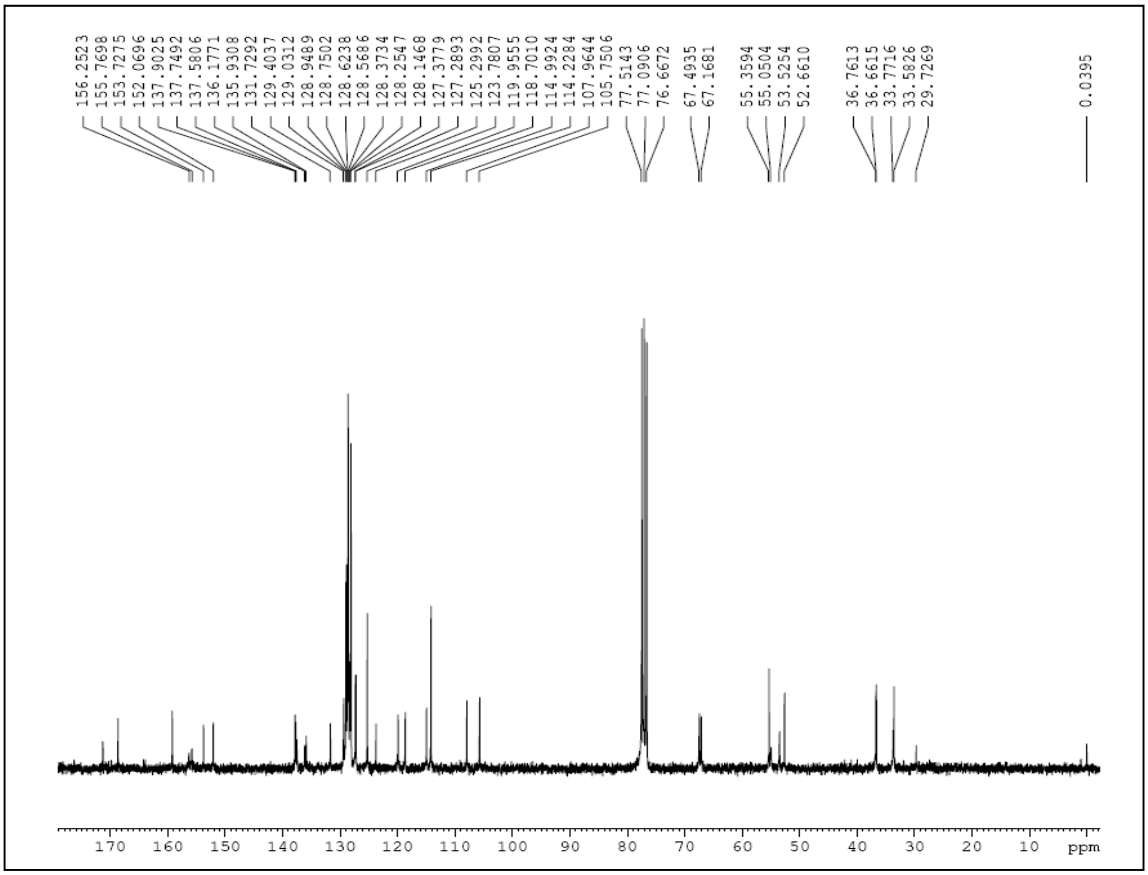
Espectro de RMN ^{1}H do composto **13g** em $CDCl_3$ a 300 MHz



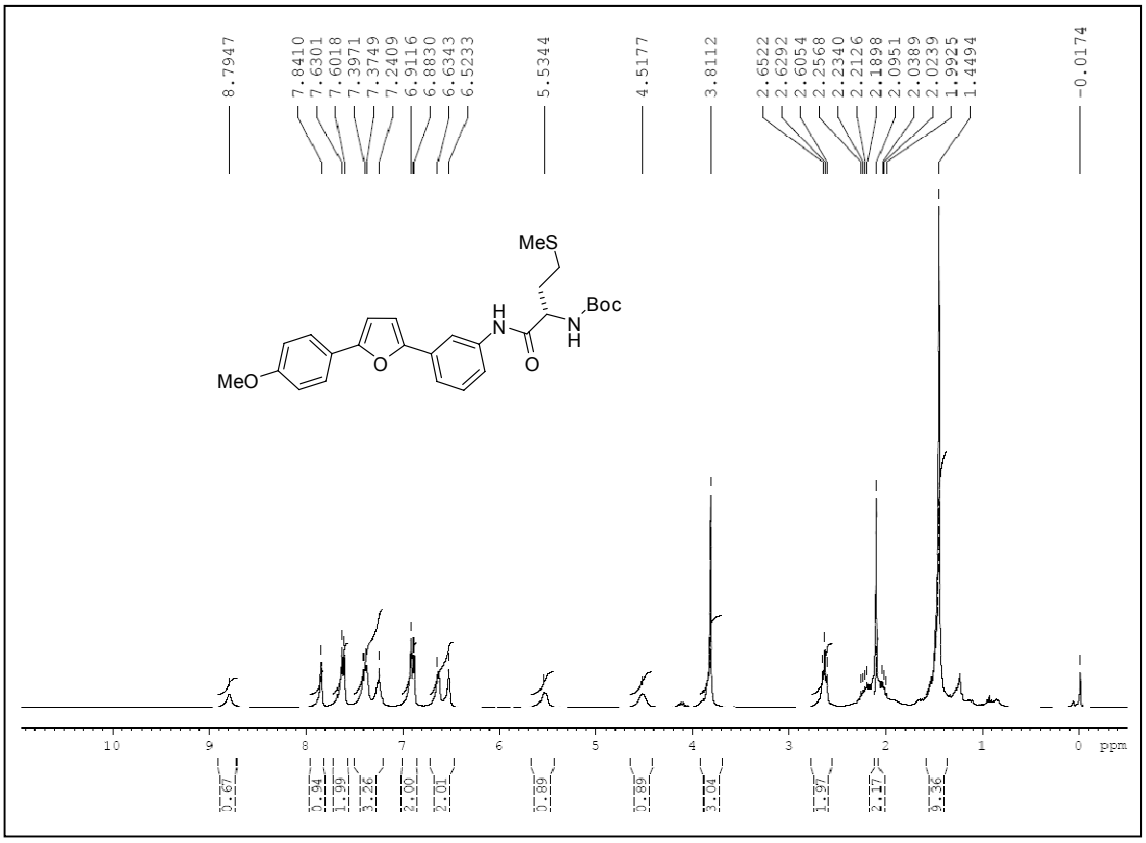
Espectro de RMN ^{13}C do composto **13g** em $CDCl_3$ a 75 MHz



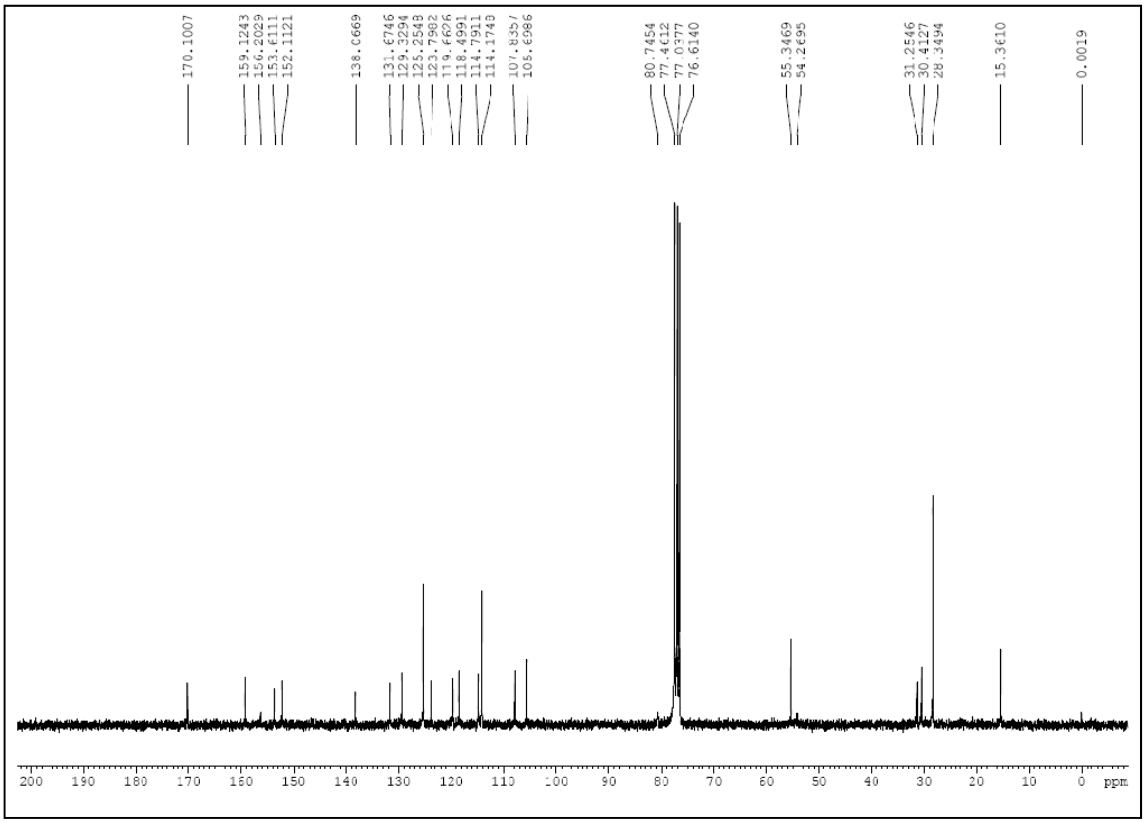
Espectro de RMN ^{1}H do composto **13h** em $CDCl_3$ a 300 MHz



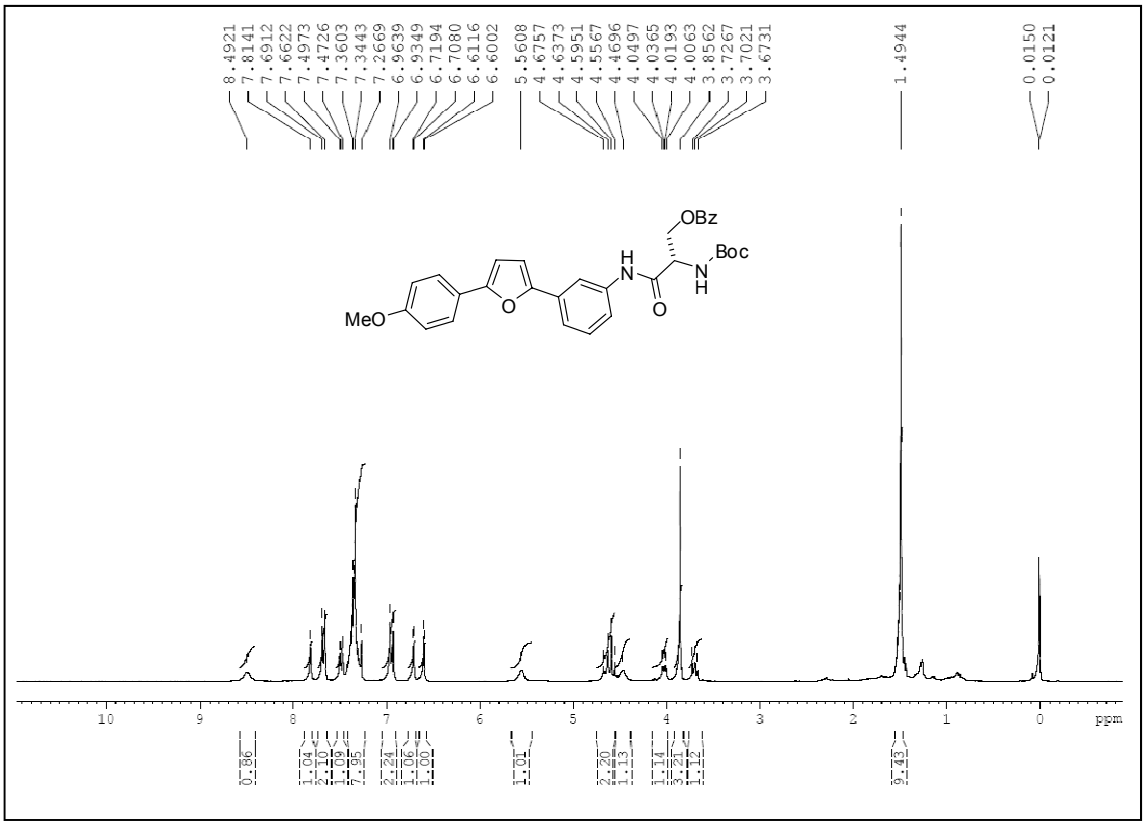
Espectro de RMN ^{13}C do composto **13h** em $CDCl_3$ a 75 MHz



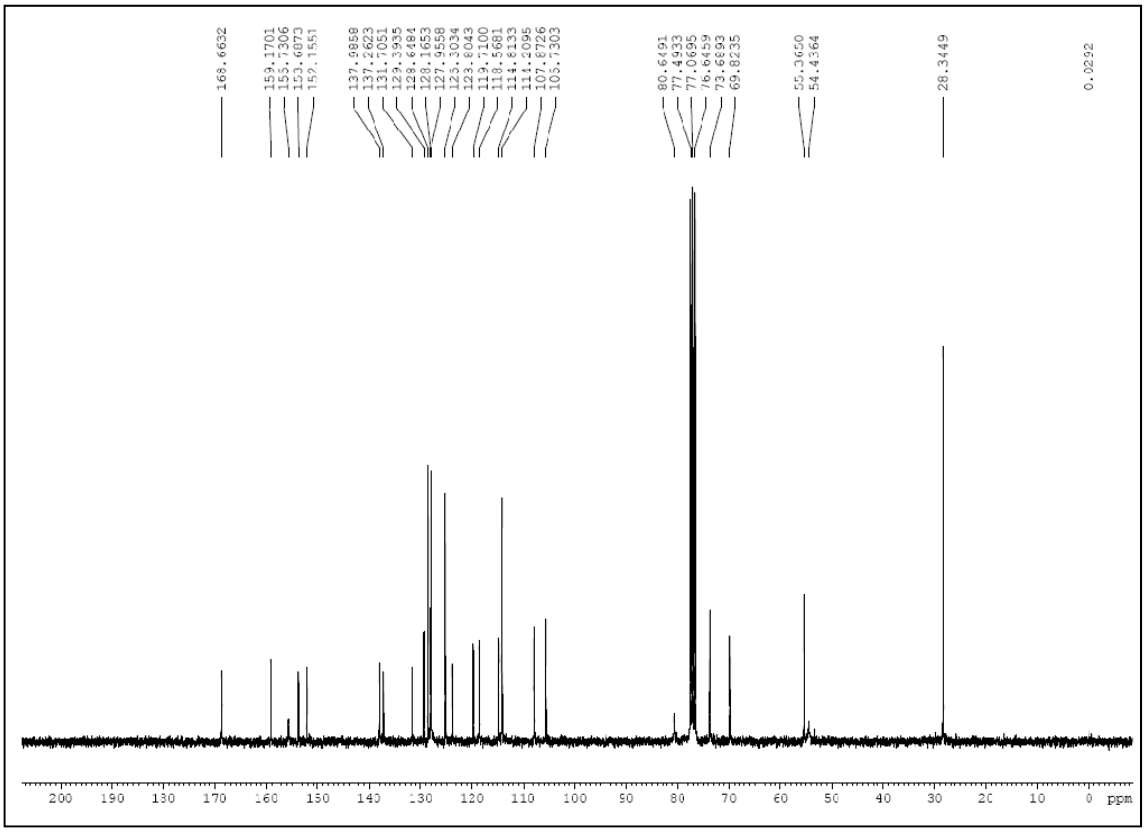
Espectro de RMN ^{1}H do composto **13i** em $CDCl_3$ a 300 MHz



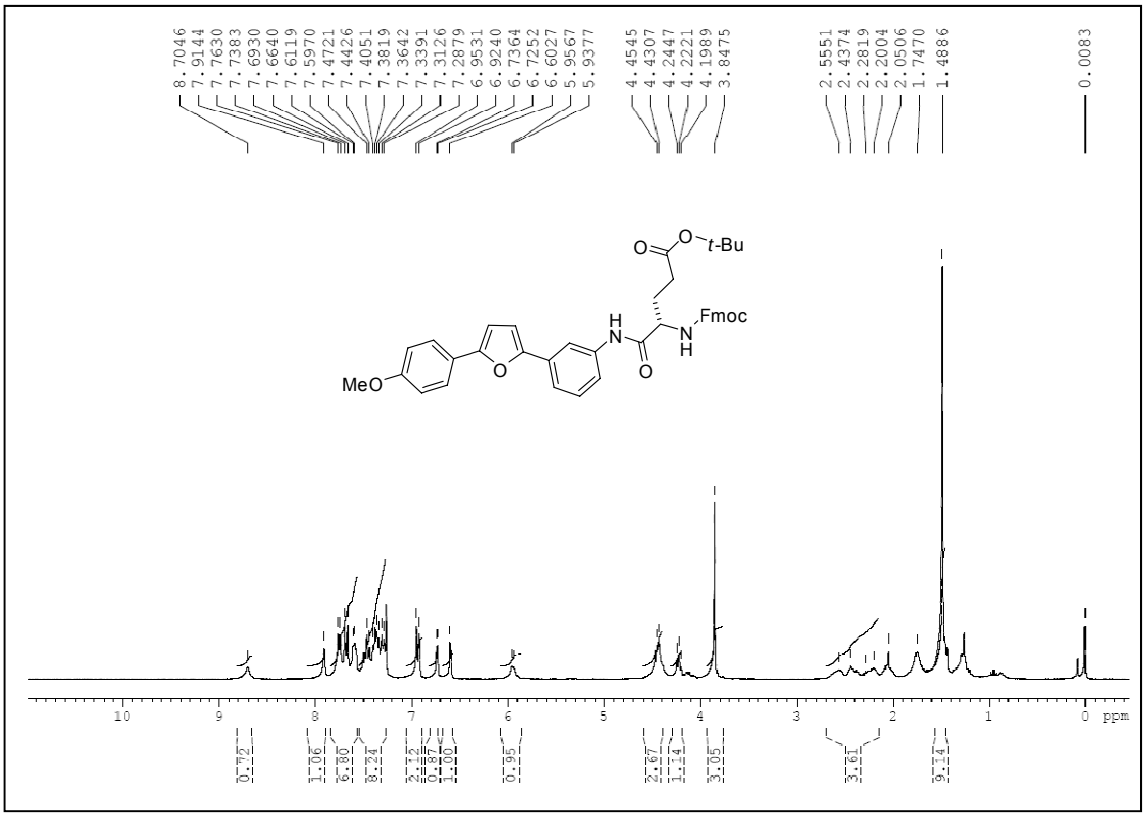
Espectro de RMN ^{13}C do composto **13i** em $CDCl_3$ a 75 MHz



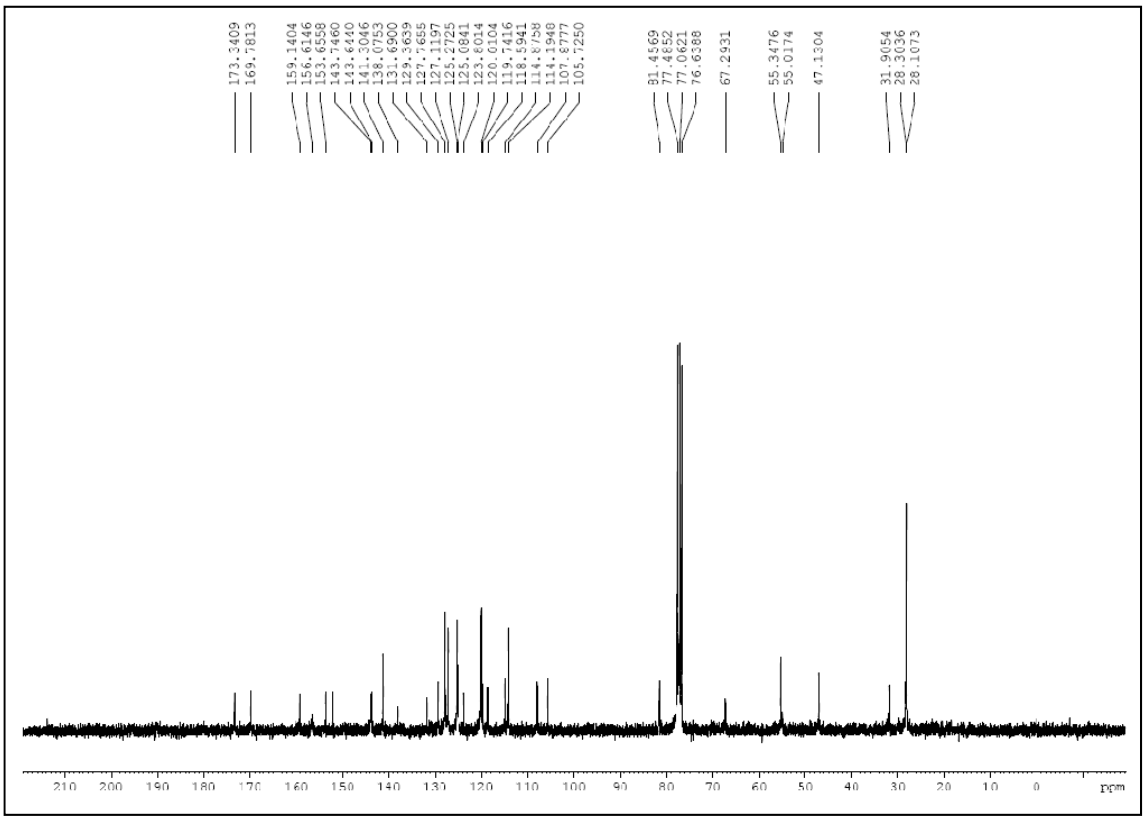
Espectro de RMN ^{1}H do composto **13j** em $CDCl_3$ a 300 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **13j** em $CDCl_3$ a 75 MHz



Espectro de RMN ^{1}H do composto **13l** em $CDCl_3$ a 300 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **13l** em $CDCl_3$ a 75 MHz