

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS**



PROJETO DE PESQUISA

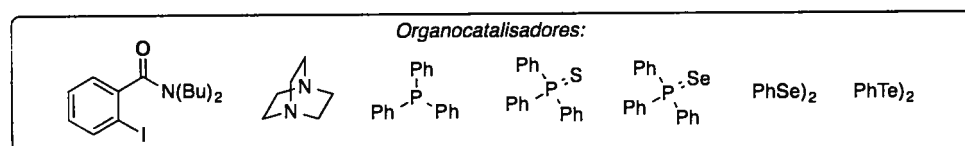
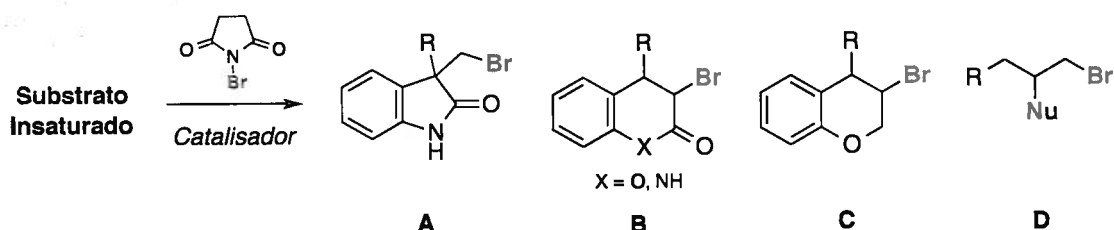
**SÍNTESE DE COMPOSTOS BROMADOS COM FORMAÇÃO DE
LIGAÇÕES CARBONO-CARBONO OU CARBONO-
HETEROÁTOMO UTILIZANDO-SE
N-BROMOSUCCINIMIDA E ORGANOCATALISADORES**

Eduardo Eliezer Alberto

Belo Horizonte, Julho de 2015

1. RESUMO

A linha de pesquisa proposta trata da avaliação de uma série de bases de Lewis como organocatalisadores para promover a bromação de compostos insaturados utilizando-se *N*-bromosuccinimida (NBS). Espera-se produzir, em poucas etapas reacionais, compostos bromados modulares e funcionais do ponto de vista sintético e biológico. Lactonas e lactamas com características estruturais similares as dos compostos **A**, **B** e **C** representam substâncias de origem natural com promissoras atividades farmacológicas. Na concepção deste projeto, elas poderiam ser produzidas através da bromação de substratos insaturados com concomitante formação de ligação carbono-carbono. Espera-se que os organocatalisadores avaliados, além de acelerar a velocidade da reação de formação desses produtos, possam proporcionar controle regioseletivo na etapa de ciclização.



Esse protocolo também será aplicado para a funcionalização de alcenos. No entanto, neste segmento o processo deverá ocorrer de maneira intermolecular, permitindo a inserção de um nucleófilo externo ao substrato, juntamente com o átomo de bromo. Os compostos **D** obtidos deste modo, representam substâncias com alta diversidade estrutural e elevado valor econômico agregado. As substâncias **D** podem, por exemplo, serem empregadas em diversas transformações químicas, bem como utilizadas na indústria de química fina aplicada e de materiais.

O tema central deste projeto aborda processos que apresentam grande versatilidade e relevância em um cenário sintético. O assunto é atual e as pesquisas conduzidas neste segmento representam estudos de fronteira desta área do conhecimento. Notoriamente, os resultados obtidos nesses estudos são encontrados em periódicos de grande expressão na comunidade científica.

Considerando-se a importância do tema e a alta demanda por processos eficazes para produzir compostos como os propostos neste projeto, algumas conjecturas podem ser elaboradas. A linha de pesquisa proposta encontra aderência com as práticas adotadas pelos grupos de pesquisa do Departamento de Química da UFMG e pode ser implementada de modo complementar.

Aspectos de capacitação pessoal e didáticos também apresentam papel central neste projeto. Espera-se que a troca de experiências de todos os indivíduos participantes da equipe executora possa contribuir para a formação acadêmica e consolidação de pesquisa, principalmente dos alunos de iniciação científica e de pós-graduação que serão envolvidos no projeto.

Em suma, espera-se produzir pesquisa de alto nível, culminando com a publicação dos resultados obtidos em periódicos com altos fatores de impacto, bem como na geração de propriedade intelectual quando pertinente.

2. *INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA*

Compostos orgânicos halogenados representam uma ampla e importante classe de substâncias de origem sintética e natural. Em uma perspectiva sintética, substratos halogenados apresentam grande aplicabilidade como materiais de partida na síntese de produtos estruturalmente mais elaborados.¹ Especificamente, reações de bromação de substratos orgânicos têm recebido significativa atenção nos últimos anos devido à importância destes compostos. Além do valor sintético, muitas dessas substâncias encontram aplicação como fármacos, agentes antitumorais, antibacterianos, antivirais entre outras.² Na Figura 1 são apresentadas as estruturas e as respectivas atividades de alguns compostos bromados.

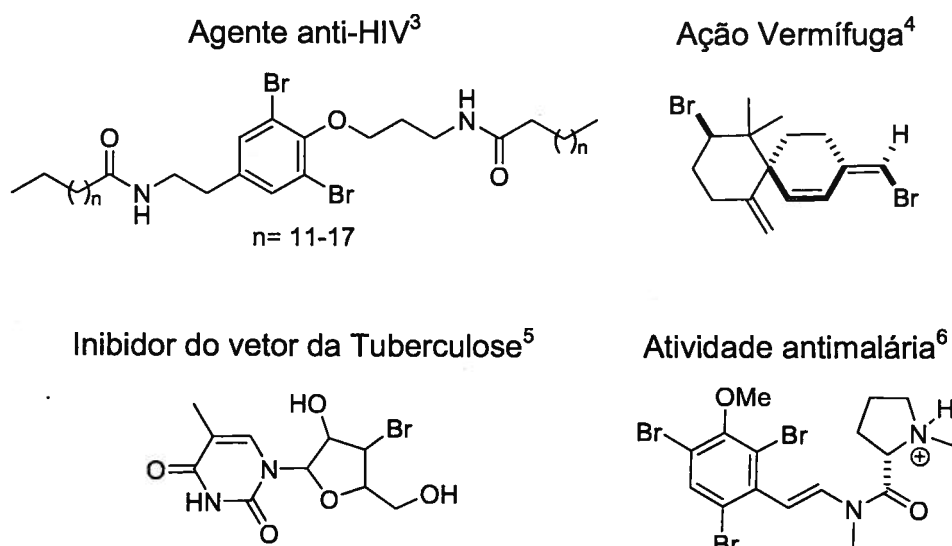
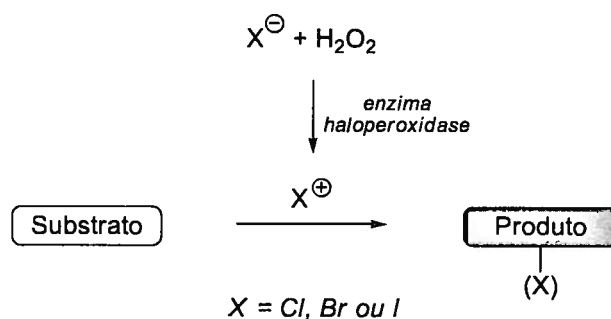


Figura 1. Exemplos de compostos bromados com atividade biológica.

Substâncias como as ilustradas na Figura 1 representam extratos obtidos de fontes naturais. Inúmeros organismos vivos, principalmente os marinhos, são capazes de sintetizar compostos halogenados a partir de sais de haleto. Esta habilidade está relacionada à presença e atividade de enzimas conhecidas como haloperoxidases.⁷ Estas enzimas catalisam reações de oxidação de sais de haleto (iodeto, brometo ou cloreto) por peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Como resultado, forma-se uma espécie oxidada de haleto, que então é capaz de halogenar um substrato orgânico (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese de produtos halogenados mediada por enzimas haloperoxidase.

Vários tipos de enzimas haloperoxidase já foram isoladas e identificadas. Entre elas, as mais conhecidas e estudadas são as que empregam vanádio

como cofator, possibilitando assim, a efetiva ativação de peróxido de hidrogênio e conseqüentemente, a oxidação dos sais de haleto.⁸

Entretanto, embora ecologicamente favorável do ponto de vista sintético, a utilização de enzimas bromoperoxidase ou seus miméticos para reações de halogenação é limitada.⁹ Estas transformações geralmente apresentam baixa seletividade e formação de vários produtos secundários. Outros métodos empregados para promover a preparação de substâncias bromadas incluem o uso de bromo na forma elementar ou como sais de tribrometo de tetraalquilamônio.¹⁰ No entanto, o uso de bromo apresenta desvantagens devido a sua natureza perigosa e baixa seletividade. Adicionalmente, dificuldades de manuseio e transporte elevam os custos operacionais para aplicação de bromo em reações de grande escala.

Alternativamente, o emprego de diversos agentes de bromação tais como *N*-bromosuccinimida (NBS), *N*-bromoftalimida (NBP), dibromantín (DDH) ou o ácido tribromoisocianúrico (TBCA) tem recebido muita atenção atualmente (Figura 2).¹¹ Estes reagentes possuem um ou mais equivalentes de espécies positivas de bromo (Br⁺) por unidade, e em geral, resultam na melhoria da seletividade reacional com elevados rendimentos.

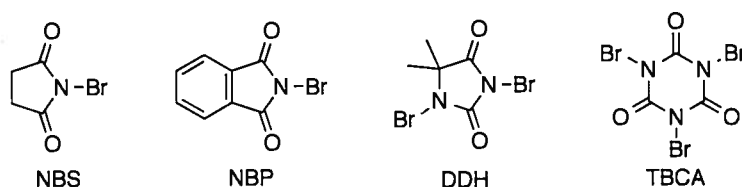
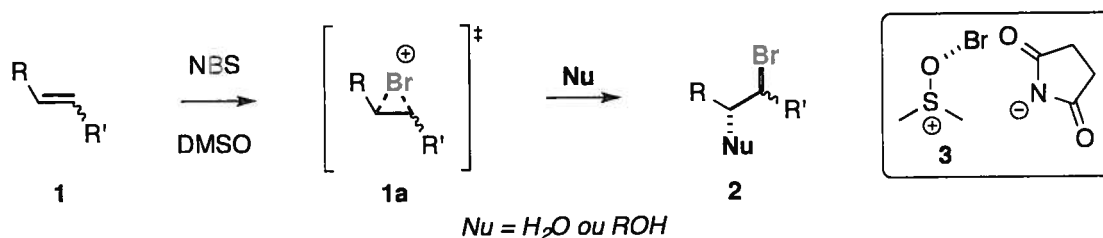


Figura 2. Estruturas de diferentes agentes brominantes.

Entre esses reagentes, a *N*-bromosuccinimida (NBS) ocupa posição de destaque como agente de bromação de compostos orgânicos. Este reagente de baixo custo comercial é o preferido para situações em que a monobromação do substrato é desejada. Reações com NBS apresentam boa tolerância quanto a presença de outros grupos funcionais no substrato e geralmente ocorrem com bons níveis de regioseletividade.¹²

A reação de adição eletrofílica de bromo a substratos orgânicos utilizando-se NBS constitui um amplo e próspero segmento de pesquisa. NBS encontra grande aplicabilidade na bromação de compostos aromáticos

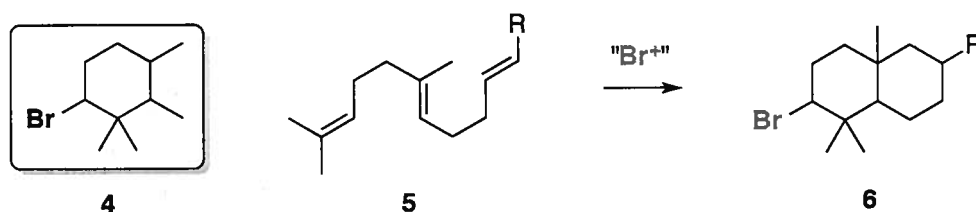
ativados, compostos carbonílicos e olefinas. Entre estes, a adição de NBS a olefinas **1** combinado a um nucleófilo apresenta posição de destaque devido à versatilidade deste protocolo (Esquema 2). Os produtos **2** podem ser obtidos com elevada diversidade estrutural uma vez que dois novos grupamentos funcionais são inseridos no substrato **1** em apenas uma etapa. Devido à excelente estereoseletividade observada nos produtos **2**, o nucleófilo e o átomo de bromo apresentam estereoquímica *anti*, acredita-se que o intermediário da reação seja um íon bromônio **1a**. Em um trabalho pioneiro, Dalton *et al* propuseram que na produção de halodrinas o agente de transferência de Br⁺ para o alqueno poderia não ser diretamente a NBS.¹³ Naquele estudo, DMSO foi empregado como solvente e a espécie iônica (DMSO-Br)⁺ **3** foi postulada como possível responsável pela adição de bromo na dupla ligação. Essa hipótese conduziu a outros estudos, onde foi constatado que um aumento substancial da velocidade da reação de bromação com NBS é observado quando ácidos de Lewis, ácidos de Brønsted ou bases de Lewis são utilizadas em quantidades catalíticas.¹²



Esquema 2. Adição eletrofílica de NBS a alquenos.

A abertura de íon bromônio por nucleófilos, gerados a partir da reação entre compostos insaturados e NBS, oferece grande flexibilidade sintética.¹⁴ Esta estratégia é empregada inclusive na geração de ligações carbono-carbono. A formação deste tipo de ligação é um processo que ocorre naturalmente em organismos vivos, especialmente nos marinhos que são dotados de enzimas bromoperoxidase.⁷ O fragmento bromado **4**, por exemplo, é uma estrutura privilegiada que é encontrada com grande frequência em diversos produtos extraídos de fontes naturais e que apresentam várias atividades biológicas. Presumidamente, a biossíntese dos produtos **6** contendo esse fragmento é possível a partir da abertura de um íon bromônio com

formação de múltiplas ligações carbono-carbono em reações de ciclização do tipo cascata envolvendo polienos **5** (Esquema 3).¹⁵

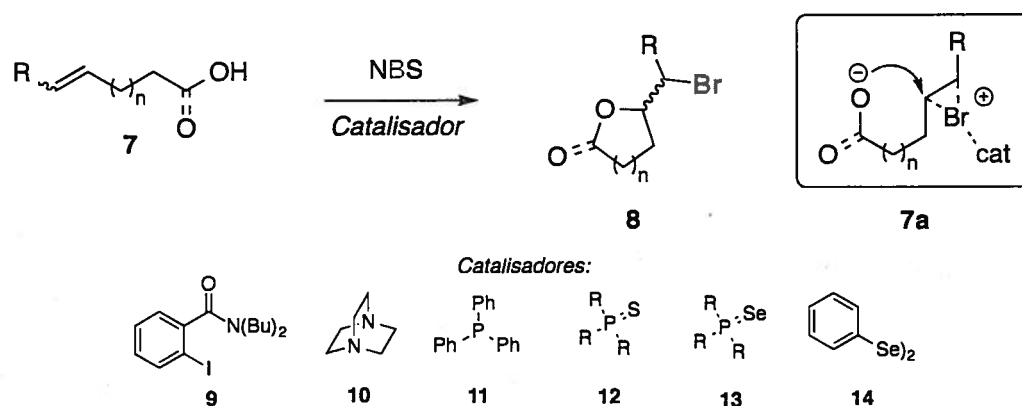


Esquema 3. Formação de ligações carbono-carbono em polienos a partir de abertura de íon bromônio.

Inspirados pelo processo natural empregado por enzimas bromoperoxidase para a bromação de olefinas, vários grupos de pesquisa estudaram a adição de espécies positivas de bromo a polienos com concomitante formação de ligações carbono-carbono.¹⁶ Apesar disso, a aplicação desta estratégia como ferramenta sintética está restrita a poucos exemplos adicionais aos já descritos para a adição de espécies positivas de bromo a polienos.¹

Por outro lado, a utilização de NBS para reações de bromo-ciclização é provavelmente o protocolo melhor estudado e documentado utilizando-se este reagente. Quando NBS é combinada a substratos insaturados **7**, são produzidas bromolactonas ou bromo éteres **8** via abertura do íon bromônio **7a** (Esquema 4). Alguns dos organocatalisadores já empregados com sucesso nesse processo também são mostrados no Esquema 4. Bases de Lewis como por exemplo: iodetos aromáticos **9**, bases nitrogenadas **10**, fosfinas **11**, sulfetos e selenetos de fosfinas **12** e **13** ou disselenetos **14**, além de acelerarem a velocidade da reação também provaram ser eficientes na melhoria da regioseletividade na formação dos produtos.¹⁷

¹ Embora reações de ciclização eletrofílica de alquinos iniciadas por íons halônio, inclusive com formação de ligações carbono-carbono, sejam bem estudadas e documentadas, elas fogem do escopo proposto neste projeto. Para um artigo compreensivo e recente sobre o tema: Godoi, G.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.



Esquema 4. Aplicação de NBS em reações de bromo-ciclicização.

No entanto, apesar de todo o desenvolvimento científico e tecnológico alcançado neste segmento, em particular pela concepção de mecanismos funcionais para formação de compostos heterocíclicos bromados, existem aspectos que precisam serem melhores explorados. Neste contexto, pouca atenção tem sido direcionada para a síntese de compostos bromados com formação de ligações carbono-carbono. Até o momento, poucos estudos exploraram este segmento de pesquisa além dos estudos relativos à ciclicações de polienos a partir de íons halônio.¹⁸ Considerando-se a flexibilidade sintética inerente a reação entre NBS e um nucleófilo com compostos insaturados, a preparação de um ampla biblioteca de substâncias pode ser concebida. A Figura 3 mostra os exemplos reportados até o momento de compostos bromados que foram preparados com formação de ligações carbono-carbono. Na síntese dos compostos heterocíclicos **15**, **16** e **17** as ligações carbono-carbono foram formadas em reações de Friedel-Crafts intramolecular com íons bromônio.¹⁹ O composto **18**, por sua vez, também foi sintetizado através de reação de Friedel-Crafts, no entanto em uma maneira intermolecular.²⁰

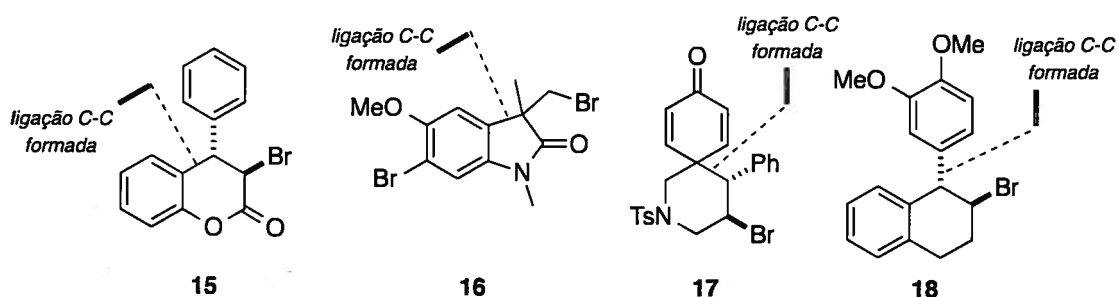
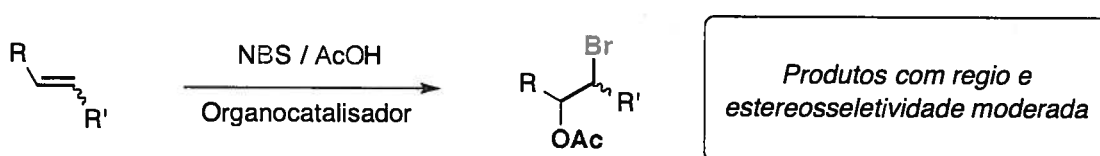


Figura 3. Formação de ligação carbono-carbono na síntese de compostos bromados.

Entretanto, devido ao pequeno número de estudos envolvendo este segmento de pesquisa, o desenvolvimento sistemático e estudo de sistemas catalíticos eficientes, bem como a exploração de novos substratos constitui uma oportunidade de pesquisa interessante.

A bromo-esterificação de maneira intermolecular é outro tipo de reação que recebeu muito menos atenção da comunidade científica até o momento. Uma variedade pequena de catalisadores foram estudados e os resultados obtidos ainda estão aquém do esperado.²¹ De modo geral, essas reações são mais lentas quando comparadas com a versão intramolecular, e frequentemente, apresentam regio e estereosseletividade mais modesta (esquema 5).



Esquema 5. Compostos produzidos em uma versão intermolecular de bromo-esterificação de compostos insaturados.

3. OBJETIVOS

O objetivo geral deste projeto é a funcionalização de substratos orgânicos insaturados através da reação de bromação com N-bromosuccinimida (NBS). Para que esta reação ocorra de maneira satisfatória, serão utilizadas quantidades subestequiométricas de organocatalisadores

(bases de Lewis) para ativar a NBS. Pretende-se desenvolver um protocolo para promover a bromação de compostos insaturados, para produzir compostos com reconhecida relevância química e biológica em poucas etapas reacionais. A bromação dos substratos selecionados deve ocorrer concomitantemente com a formação de ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo tanto de um modo intramolecular como intermolecular. Finalmente, a partir dos conhecimentos adquiridos, espera-se estender estes protocolos para uma versão assimétrica utilizando-se organocatalisadores quirais.

Compostos orgânicos bromados são considerados importantes *commodities* atualmente. A grande aplicabilidade destes compostos na química sintética moderna tem impulsionado o desenvolvimento de novas metodologias para a preparação dessas valiosas substâncias. Adicionalmente, substâncias bromadas apresentam um vasto espectro de atividades biológicas, o que as torna moléculas alvo promissoras para a indústria farmacêutica. Especificamente, esta classe de compostos pode ser produzida a partir da adição eletrofílica de halogênios a alquenos, constituindo uma importante ferramenta sintética. Neste processo dois novos grupos funcionais podem ser inseridos simultaneamente no substrato através da abertura do íon bromônio por um nucleófilo.

Em concordância com estudos recentes, a estratégia de abertura de íons bromônio pode ser empregada com sucesso na síntese de compostos heterocíclicos através de formação de ligações carbono-carbono.¹⁹ Estruturas de origem natural, como por exemplo, as lactamas com anel benzílico fundido conhecidas como oxindóis **19**, e quinolinonas **20**, podem ser produzidas dessa maneira (Figura 4). De maneira similar, lactonas de origem natural, como por exemplo os cromanos **21** e cromanonas **22**, também podem ser preparadas.

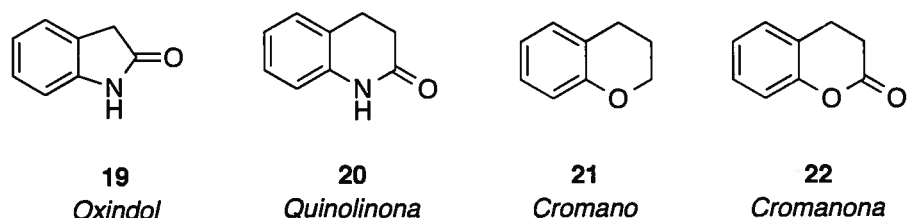


Figura 4. Estrutura dos heterocíclicos oxindol **19**, quinolinona **20**, cromano **21** e cromanona **22**.

Essas classes de compostos heterocíclicos apresentam privilegiadas atividades biológicas, sendo inclusive utilizadas como princípio ativo de diversos fármacos.^{22,23} As estruturas de algumas destas lactamas que apresentam proeminentes atividades terapêuticas são apresentadas na Figura 5. O oxindol **19a** por exemplo, é utilizado no tratamento da malária.²⁴ O composto **19b** é um potente agente inibidor da transcriptase reversa do HIV.²⁵ Já o composto **19c** é uma droga com atividade quimioterapêutica empregada no tratamento de câncer de mama.²⁶ As quinolinonas **20a** e **20b** por sua vez, são respectivamente encontradas na formulação de medicamentos para o tratamento de glaucoma²⁷ e da depressão.²⁸

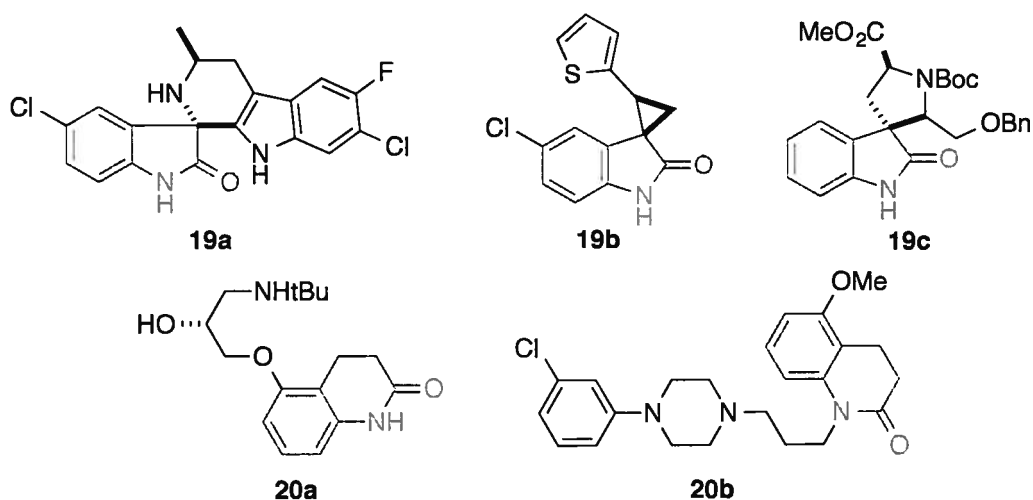


Figura 5. Exemplos de oxindóis e quinolinonas com atividades farmacológicas.

A vitamina E **21a** ilustra um composto que pertence a classe dos cromanos (Figura 6). A atividade biológica desta classe de compostos ainda não está totalmente elucidada. A vitamina E e seus derivados, por exemplo, são extensamente estudados devido a sua atividade antioxidante.²⁹ Estudos

recentes indicaram que cromanos também apresentam atividade promissora como agentes quimioterápicos no tratamento de câncer,³⁰ bem como em medicamentos para o combate a diabetes.³¹

Por outro lado, cromanonas além de atividade antioxidante³² também apresentam promissora atividade antileishmaniose, como por exemplo o composto **22a**.³³ Já o composto **22b** tem valor comercial como essência de almíscar.³⁴

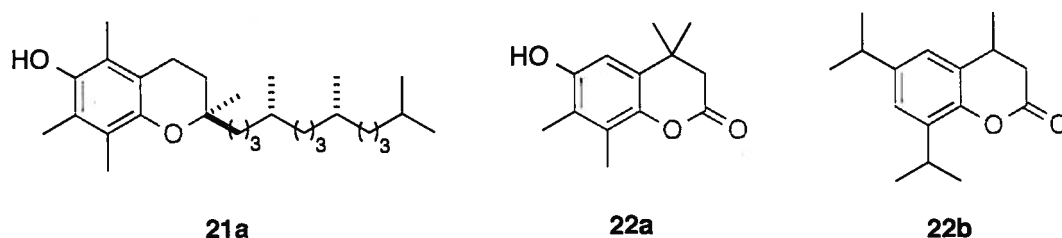
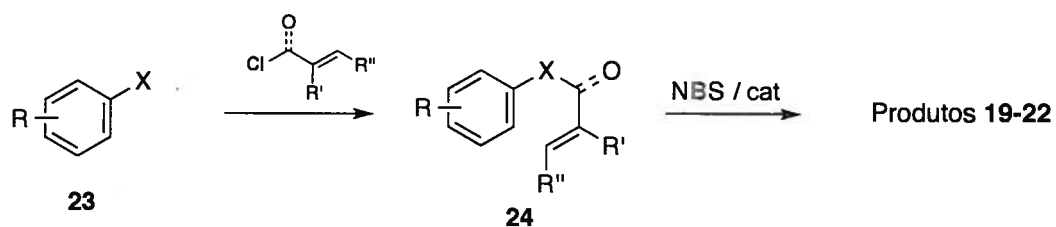
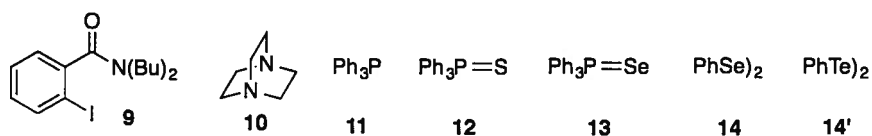


Figura 6. Exemplos de cromanos e cromanonas com atividade biológica.

Considerando-se a relevância dos compostos **19-22**, uma das propostas específicas deste projeto diz respeito a síntese de exemplares dessas classes de substâncias em poucas etapas reacionais. Esses compostos funcionalizados com bromo devem ser produzidos a partir da reação de ciclização, com formação de ligação carbono-carbono, entre substratos **24** e NBS (Esquema 6). Serão investigados em um primeiro momento os organocatalisadores **9-14'** como agentes de ativação da NBS. Exceto pelo ditelureto de difenila **14'**, todas as outras bases de Lewis aqui propostas já foram empregadas com sucesso para acelerar a reação de bromolactonização com NBS.¹⁷ De acordo com a rota sintética deste projeto, os precursores **24** poderá ser preparado em apenas uma etapa reacional: síntese de uma amida, de um éster ou de um éter. Serão empregadas anilinas ou fenóis **23**, comercialmente disponíveis, como matérias de partida.

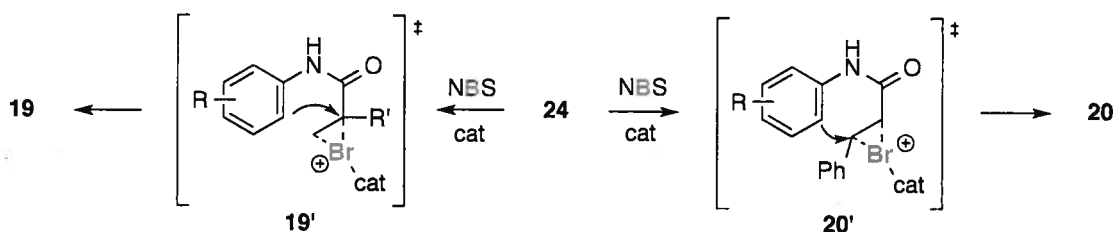


Catalisadores



Esquema 6. Rota sintética proposta para preparação das lactamas **28** e **29**.

A formação divergente de **19** ou **20** a partir de substratos semelhantes deve ser induzida pela regioseletividade da reação de ciclização. Este aspecto é governado principalmente pela estrutura do substrato **24** e pode ser convenientemente manipulado. Amidas derivadas de ácidos acrílicos ($\text{R}'' = \text{H}$) devem formar predominantemente oxindóis **19** (Esquema 7). A abertura do respectivo íon bromônio **19'** seria mais favorável na posição que conduz a formação desses compostos. Já no caso de amidas com R'' diferente de hidrogênio, o produto principal deve ser a quinolinona **20**. Amidas derivadas de ácidos cinâmicos devem ser particularmente suscetíveis a formação de quinolinonas. Neste caso, o íon bromônio **20'** é estabilizado por conjugação com o anel benzílico, direcionando o ataque do nucleófilo. Em ambos os desfechos reacionais, espera-se que a base de Lewis empregada como catalisador interaja com o íon bromônio durante a etapa de ciclização. Esta interação pode ter efeito complementar ao da característica estrutural do substrato insaturado no que refere-se a regioseletividade do ataque nucleofílico.¹⁷

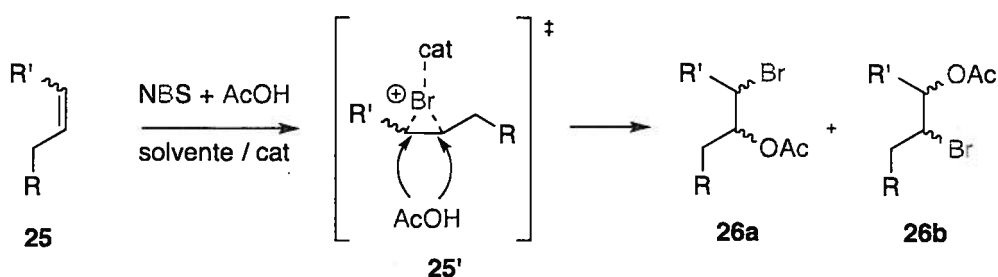


Esquema 7. Regiosseleção na formação de **19** ou **20** a partir de **24**.

Cabe destacar, que a rota sintética proposta para a formação dos compostos **19 - 22** apresenta característica modular. Vários grupos funcionais podem ser inseridos nos compostos alvo a partir da escolha apropriada dos materiais de partida. Outro fator que oferece flexibilidade para posteriores transformações sintéticas destes compostos é a presença do átomo de bromo ligado a um carbono sp^3 . Este sítio da molécula oferece a possibilidade de substituição em reações com nucleófilos. A diversidade funcional e flexibilidade sintética são características desejáveis, principalmente para uma eventual aplicação desses compostos em ensaios biológicos.

Com a utilização das bases de Lewis **9-14'** busca-se, inicialmente, selecionar catalisadores superiores e elucidar os fatores relevantes para obtenção efetiva dos produtos desejados. Espera-se desta forma aperfeiçoar os dois estudos já publicados sobre o tema.

Considerando-se os fatores expostos anteriormente e a relevância do tema, outra proposta deste projeto é o estudo da adição eletrofílica de halogênios a compostos insaturados **25**. Serão estudadas reações do tipo intermolecular, utilizando-se *N*-bromosuccinimida (NBS) como fonte de espécies positivas de bromo e ácidos carboxílicos como nucleófilos externos, conforme mostrado no Esquema 8.



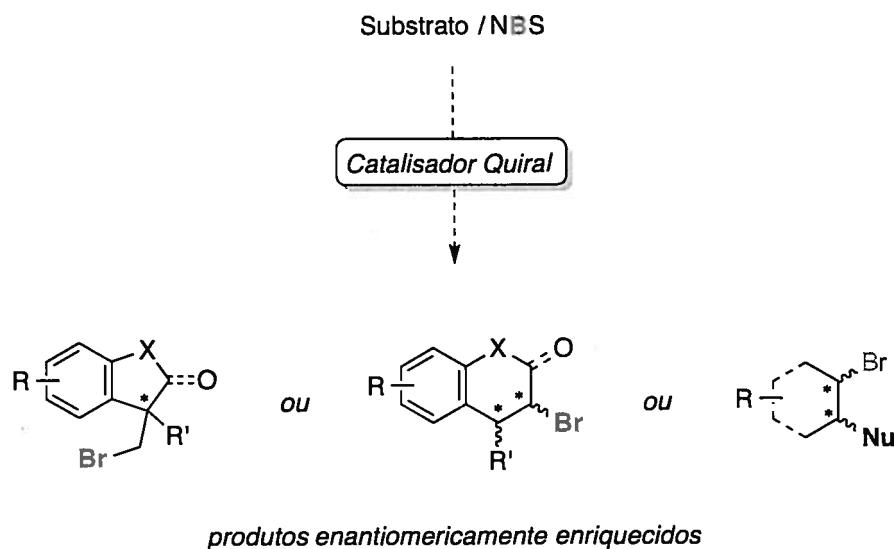
Esquema 8. Bromo-funcionalização intermolecular de olefinas.

Em um primeiro momento, serão avaliados os parâmetros reacionais mais adequados para promover essa transformação utilizando-se substratos comercialmente disponíveis **25** e os catalisadores **9-14'**. Nesse estágio pretende-se encontrar um catalisador com desempenho superior tanto na questão da ativação da NBS quanto na indução de regioseletividade da formação dos produtos. Assumindo que ambos os compostos **26a** e **26b** são

provenientes do estado de transição representado pelo íon bromônio **25'**, a distribuição desses produtos deve ser determinada tanto pela estrutura do substrato quanto pela natureza da interação do catalisador com o íon bromônio **25'**. Cabe reforçar que em reações do tipo intramolecular, as diferentes composições populacionais de regioisômeros para um mesmo substrato foram atribuídas à habilidade das bases de Lewis testadas em interagir com o íon bromônio e influenciar a trajetória do nucleófilo.^{17c} Espera-se que este efeito também possa ser observado na versão intermolecular da reação, melhorando os níveis de regiosseleção reportados até o momento.

Contudo, pretende-se estender essa metodologia para um patamar que envolva controle da enantioseleção na formação de ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo na síntese dos compostos **19-22** e **26**. Para isso, a análise dos resultados obtidos com as bases de Lewis **9-14'** será aplicada na transição para uma versão quiral desses catalisadores (Esquema **9**). A reação dos substratos com NBS e catalisadores quirais para a síntese dos produtos desejados enantiomericamente enriquecidos constitui um segmento singular e inédito de pesquisa.ⁱⁱ A eventual obtenção de compostos enriquecidos enantiomericamente seria uma vantagem adicional que soma-se à natureza modular de **19-22** e **26** no que diz respeito a avaliação biológica desses compostos e outras aplicações químicas.

ⁱⁱ Recentemente foi publicada a bromação enantioseletiva de oxindóis insaturados. No entanto a estratégia adotada não envolve a formação de ligações carbono-carbono, ver referência 40c.



Esquema 9. Síntese assimétrica de oxindóis e quinolinonas.

4. METODOLOGIA

Considerando-se que reações da adição de NBS à olefinas seguido da abertura do íon bromônio, no estilo intermolecular ou na formação de compostos heterocíclicos, foram pouco exploradas até o momento, alguns parâmetros reacionais devem ser estabelecidos inicialmente. Em um primeiro momento será investigada a habilidade de diferentes catalisadores na promoção dessas reações de maneira efetiva considerando-se aspectos de velocidade da reação, rendimento e seletividade na formação dos produtos. Entre as condições reacionais que devem ser estudadas estão a temperatura ideal, quantidade de catalisador necessária para um processo efetivo e o solvente ideal. Para tanto, será empregada inicialmente a base de Lewis disseleneto de difenila **14**. Este catalisador apresentou desempenho superior em reações de bromolactonização e é facilmente preparado a partir da reação de Grignard entre o bromobenzeno e selênio elementar.

As reações serão acompanhadas pela tomada periódica de amostras e a análise quantitativa e qualitativa dos produtos será realizada através de cromatografia gasosa. Para tanto, soluções dos produtos da reação isoladas ou padrões autênticos serão empregadas para calibrar as aferições. Se necessário padrões internos também poderão ser utilizados.

A identificação dos produtos, incluindo em alguns casos a determinação da sua estrutura estereoquímica, será realizada por RMN de ^1H e ^{13}C (incluindo técnicas de DEPT, COSY, HMQC, HMBC e NOESY). Também será utilizada cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas empregando-se compostos-padrão sempre que disponíveis.

Após a etapa de otimização dos parâmetros reacionais, os demais catalisadores propostos serão avaliados. Neste momento serão incluídos os catalisadores **9**, **10**, **11**, **12**, **13** e o ditelureto de difenila **14'**, que até então não foi estudado para essa aplicação. É importante salientar no entanto, que embora neste projeto é sugerido o uso dos catalisadores **9-14'** este estudo não está necessariamente restrito a estes catalisadores. Este parâmetro será governado pelos resultados obtidos, e se necessário, a abrangência de catalisadores pode ser estendida para satisfazer as demandas exigidas.

5. METAS COMPLEMENTARES ESTABELECIDAS

A) Formação De Recursos Humanos

No desenvolvimento deste projeto serão envolvidos alunos de Iniciação Científica e de pós-graduação. Os participantes deste projeto deverão estar engajados em todas as etapas do processo, conforme descrição detalhada no cronograma de execução das atividades. Alguns dos aspectos de destaque compreendem a revisão da literatura pertinente para a execução do projeto, realização dos experimentos, caracterização dos produtos obtidos bem como a redação dos artigos científicos. Pretende-se desta forma, explorar os diferentes níveis de exposição e experiência dos participantes do projeto para contribuir na formação e consolidação de conhecimentos de todos os indivíduos da equipe executora. Além disso, espera-se implementar uma cultura científica consciente e crítica, respeitando os princípios de ética científica. Adicionalmente, é proposto o estabelecimento de um ambiente de boas práticas no que concerne segurança e responsabilidade no manuseio e uso de substâncias químicas.

B) Produção Intelectual E Impacto Previsto

O desenvolvimento deste projeto deverá levar a seguinte produção intelectual:

- Produção de artigos em periódicos internacionais.
- Participação em congresso específico da área.
- Processos e materiais inéditos cujos avanços tecnológicos representem necessidade de proteção intelectual serão patenteados.
- Formação de capital humano via presença docente no projeto

6. *PLANO E CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO DAS ATIVIDADES*

As atividades propostas neste projeto devem ser realizadas em um período de trinta e seis meses, distribuídas nas seguintes etapas:

1. Revisão extensa e criteriosa da bibliografia pertinente;
2. Síntese e caracterização completa dos organocatalisadores **9-14'**;
3. Síntese e caracterização completa dos substratos **24**;
4. Testes iniciais para estabelecer as condições reacionais ideais na preparação dos oxindóis **19** e quinolinonas **20** utilizando-se o PhSeSePh **14** como catalisador. Condições reacionais como por exemplo: quantidade de catalisador, tempo reacional, temperatura e solvente ideais serão examinadas neste estágio;
5. Implementação dos testes iniciais através do estudo comparativo envolvendo os demais organocatalisadores **9-14'** propostos neste projeto;
6. Utilização do melhor catalisador, já com as condições ótimas de reação definidas, para a conversão de uma ampla série de substratos. A identificação e caracterização completa dos produtos obtidos **19** e **20** será realizada em paralelo à preparação dos mesmos;

7. Classificação dos dados produzidos e redação de artigos para submissão em periódicos;
8. Testes iniciais para estabelecer as condições reacionais ideais na preparação dos cromanos **21** e cromanonas **22** utilizando-se o PhSeSePh **14** como catalisador. Condições reacionais como por exemplo: quantidade de catalisador, tempo reacional, temperatura e solvente ideais serão examinadas neste estágio;
9. Implementação dos testes iniciais através do estudo comparativo envolvendo os demais organocatalisadores **9-14'** propostos neste projeto;
10. Utilização do melhor catalisador, já com as condições ótimas de reação definidas, para a conversão de uma ampla série de substratos. A identificação e caracterização completa dos produtos obtidos **21** e **22** será realizada em paralelo à preparação dos mesmos;
11. Classificação dos dados produzidos e redação de artigos para submissão em periódicos;
12. Testes iniciais para estabelecer as condições reacionais ideais da reação de adição eletrofílica de NBS a compostos insaturados **25**. A reação será estudada no estilo intermolecular, com diversos nucleófilos e utilizando-se PhSeSePh **14** como catalisador;
13. Implementação dos testes iniciais e estudo comparativo envolvendo os demais organocatalisadores propostos neste projeto: **9-14'**;
14. Aplicação do melhor catalisador, já com as condições ótimas de reação definidas, a uma ampla série de substratos. A identificação e caracterização completa dos produtos obtidos será realizada em paralelo à preparação dos mesmos;
15. Classificação dos dados produzidos e redação de artigos para submissão em periódicos;
16. Testes iniciais para a implementação da versão assimétrica das reações propostas neste projeto.

Cronograma de Execução das Etapas Propostas

MESES	ETAPAS															
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
1º	X	X														
2º	X	X	X													
3º	X		X													
4º	X		X													
5º	X			X												
6º	X			X												
7º	X			X												
8º	X			X												
9º	X				X											
10º	X					X										
11º	X					X										
12º	X					X										
13º	X					X										
14º	X						X									
15º	X							X								
16º	X							X								
17º	X							X								
18º	X							X								
19º	X								X							
20º	X									X						
21º	X									X						
22º	X									X						
23º	X									X						
24º	X										X					
25º	X											X				
26º	X											X				
27º	X											X				
28º	X											X				
29º	X												X			
30º	X													X		
31º	X													X		
32º	X													X		
33º	X													X		
34º	X														X	
35º	X															X
36º	X															X

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Dagani, M. J.; Barda, H. J.; Benya, T. J.; Sanders, D. C. em: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry: Bromine Compounds*. Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- ² Exemplos selecionados: (a) Defoirdt, T.; Miyamoto, C. M.; Wood, T. K.; Meighen, E. A.; Sorgeloos, P.; Verstraete, W.; Bossier, P. *Environ. Microbiol.* **2007**, *9*, 2486. (b) Steenackers, H. P.; Levin, J.; Janssens, J. C.; Weerd, A.; Balzarini, J.; Vanderleyden, J.; De Vos, D. E.; De Keersmaecker, S. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5224.
- ³ Ross, S. A.; Weete, J. D.; Schinazi, R. F.; Wirtz, S. S.; Tharnish, P.; Scheuer, P. J.; Hamann, M. T. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 501.
- ⁴ Davyt, D.; Fernandez, R.; Suescun, L.; Mombrú, A. W.; Saldanã, J.; Domínguez, L.; Coll, J.; Fujii, M. T.; Manta, E. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1552.
- ⁵ Shakya, N.; Srivastav, N. C.; Desroches, N.; Agrawal, B.; Kunimoto, D. Y.; Kumar, R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4130.
- ⁶ Carroll, A. R.; Duffy, S.; Sykes, M.; Avery, V. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 604.
- ⁷ (a) Butler, A.; Walker, J. V. *Chem. Rev.* **1998**, *93*, 1937. (b) Butler, A.; Sandy, M. *Nature* **2009**, *460*, 848. (c) Blasiak, L. C.; Drennan, C. L. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 147.
- ⁸ Wever, R.; Kreen, M. B. E. em: *Vanadium in Biological Systems*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1990.
- ⁹ (a) Bora, U.; Bose, G.; Chaudhuri, M. K.; Dhar, S. S.; Gopinath, R.; Khan, A. T.; Patel, B. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 247. (b) Alberto, E. E.; Braga, A. L.; Detty, M. R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10476.
- ¹⁰ Eissen, M.; Lenoir, D. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9830.
- ¹¹ Exemplos selecionados: NBP: Jiang, X.; Tan, C. K.; Zhou, L.; Yeung Y. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7771. DDH: Torres, G. H.; Tan, B.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1858. TBCA: Almeida L. S.; Esteves, P. M.; Mattos M. C. S. *Synlett* **2006**, 1515.
- ¹² Artigo de revisão sobre o uso de NBS: Snyder, S. C.; Treitler, D. S.; Brucks, A. P. *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 27.
- ¹³ Dalton, D. R.; Dutta, V. P.; Jones, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5498.
- ¹⁴ Além das classes de compostos já mencionadas no texto esta estratégia pode ser empregada, por exemplo, na síntese de diversas classes de heterociclos, bem como para reações de multicomponentes: (a) Chen, J.; Chng, S.; Zhou, L.; Yeung Y. Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6456. (b) Bonney, K. J.; Braddock, D. C.; White, A. J. P.;

- Yaqoob, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 97. (c) Ke, Z.; Yeung, Y. Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1906.
- ¹⁵ Winter, J. M.; Moore, B. S. *J. Bio. Chem.* **2009**, *284*, 18577.
- ¹⁶ Exemplos recentes selecionados: (a) Snyder, S. A.; Treitler, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7899. (b) Snyder, S. A.; Treitler, D. S.; Brucks A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14303. (c) Sawamura, Y.; Nakatsuji, H.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4181. (d) Recsei, C.; Chan, B.; McErlean, C. S. P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 880.
- ¹⁷ Exemplos selecionados: (a) Mellegaard, S. R.; Tunge, J. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8979. (b) Braddock, D. C.; Cansella, G.; Hermitage, S. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2483. (c) Denmark, S. E.; Burk, M. T. *PNAS* **2010**, *107*, 20655. (d) Cheng, Y. A.; Chen, T.; Tan, C. K.; Heng, J. J.; Yeung Y. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16492.
- ¹⁸ (a) Carter-Franklin, J. N.; Butler, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15060. (b) Sakakura, A.; Ukai, A.; Ishihara, K. *Nature* **2007**, *445*, 900. (c) Snyder, S. A.; Treitler, D. S.; Schall, A.; *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4796. (d) Braddock, D. C.; Marklewa, J. S.; Thomas, A. J. F. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9051.
- ¹⁹ Composto **18**: Hajra, S.; Maji, B.; Karmakar, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8599. Composto **19**: Fabry, D. C.; Stodulski, M.; Hoerner, S.; Gulder, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10834. Composto **20**: Yin Q.; You, S. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3526.
- ²⁰ Hajra, S.; Maji, B.; Bar, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2783.
- ²¹ (a) Ahmad, S. M.; Braddock, D. C.; Cansella, G.; Hermitage, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 915. (b) Ahmad, S. M.; Braddock, D. C.; Cansella, G.; Hermitage, S. A.; Redmonda, J. M.; White, A. J. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5948. (c) Chen, F.; Jiang, X.; Er, J. C.; Yeung Y. Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3433. (d) Balkrishna, S. J.; Prasad, C. D.; Panini, P.; Detty, M. R.; Chopra, D.; Kumar, S. J. *Org. Chem.* **2012**, *77*, 9541.
- ²² Para artigos sobre oxindóis: (a) Cerchiaro, G.; Ferreira, A. M. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 1473. (b) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748. (c) Klein, J. E. M. N.; Taylor, R. J. K. *Euro. J. Org. Chem.* **2011**, 6821.
- ²³ Para artigos sobre quinolinonas: (a) Hayashi, H.; Miwa, Y.; Miki, I.; Ichikawa, S.; Yoda, N.; Ishii, A.; Kono, M.; Suzuki, F. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4893. (b) Carling, R. W.; Leeson, P. D.; Moore, K. W.; Smith, J. D.; Moyes, C. R.; Mawer, I. M.; Thomas, S.; Chan, T.; Baker, R.; Foster, A. C.; Grimwood, S.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R.; Tricklebank, M. D.; Saywell, K. L. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3397. (c) Uchida, R.; Imasato, R.; Shiomi, K.; Tomoda, H.; Omura, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5701. (d) Turner, K. L.; Baker, T. M.; Islam, S.; Procter, D. J.; Stefaniak, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 329. (e) Harmata, M.; Hong, X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2701.
- ²⁴ Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K. S.; Lee, M. C. S.; Zou, B.; Russell, B.; Seitz, P.; Plouffe, D. M.; Dharia, N. V.; Tan, J.; Cohen, S. B.; Spencer, K. R.;

-
- Gonzalez-Paez, G. E.; Lakshminarayana, S. B.; Goh, A.; Suwanarusk, R.; Jegla, T.; Schmitt, E. K.; Beck, H. P.; Brun, R.; Nosten, F.; Renia, L.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Fidock, D. A.; Winzeler, E. A.; Diagona, T. T. *Science* **2010**, *329*, 1175.
- ²⁵ (a) Jiang, T.; Kuhlen, K. L.; Wolff, K.; Yin, H.; Bieza, K.; Caldwell, J.; Bursulaya, B.; Wu, T. Y. H.; He, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2105; (b) Jiang, T.; Kuhlen, K. L.; Wolff, K.; Yin, H.; Bieza, K.; Caldwell, J.; Bursulaya, B.; Tuntland, T.; Zhang, K.; Karanewsky, D.; He, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2109.
- ²⁶ Edmondson, S.; Danishefsky, S. J.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2147.
- ²⁷ El-Kamel, A.; Al-Dosari, H.; Al-Jenoobi, F. *Drug Deliv.* **2006**, *13*, 55.
- ²⁸ Oshiro, Y.; Sakurai, Y.; Sato, S.; Kurahashi, N.; Tanaka, T.; Kikuchi, T.; Tottori, K.; Uwahodo, Y.; Miwa, T.; Nishi, T. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 177.
- ²⁹ a) Pryor, W. A. *Free Radical Biol. Med.* **2000**, *28*, 141. (b) Brigelius-Flohe, R. *Free Radical Biol. Med.* **2009**, *46*, 543.
- ³⁰ (a) Mazzini, F.; Betti, M.; Canonico, B.; Netscher, T.; Luchetti, F.; Papa, S.; Galli, F. *ChemMedChem* **2010**, *5*, 540. (b) Suntharalingam, K.; Song, Y.; Lippard, S. J. *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 2465.
- ³¹ Fukunaga-Takenaka, R.; Shirai, Y.; Yagi, K.; Adachi, N.; Sakai, N.; Merino, E.; Merida, I.; Saito, N. *Genes Cells* **2005**, *10*, 311.
- ³² Müllebnner, A.; Patel, A.; Stamberg, W.; Staniek, K.; Rosenau, T.; Netscher, T.; Gille, L. *Chem. Res. Toxicol.* **2010**, *23*, 193.
- ³³ Monzote, L.; Stamberg, W.; Patel, A.; Rosenau, T.; Maes, L.; Cos, P.; Gille L. *Chem. Res. Toxicol.* **2011**, *24*, 1678.
- ³⁴ Munro, D. *Eur. Pat. Appl.* **2000**, EP 1036792 A1 2000-09-20.