

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE TECNOLOGIA
COORDENAÇÃO DO CURSO DE QUÍMICA INDUSTRIAL

LARYSSA DE SOUZA SALGADO

**DIVERSIFICAÇÃO ESTRUTURAL TARDIA VIA ARILAÇÃO DE HECK-
MATSUDA: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE ARIL-
CANFENOS**

JOÃO PESSOA – PB

2024

LARYSSA DE SOUZA SALGADO

**DIVERSIFICAÇÃO ESTRUTURAL TARDIA VIA ARILAÇÃO DE HECK-
MATSUDA: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE ARIL-
CANFENOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do curso de Química Industrial da
Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento
aos requisitos para obtenção do título de Bacharel
em Química Industrial

Orientador: Prof. Dr. Jailton de Souza Ferrari

JOÃO PESSOA – PB

2024

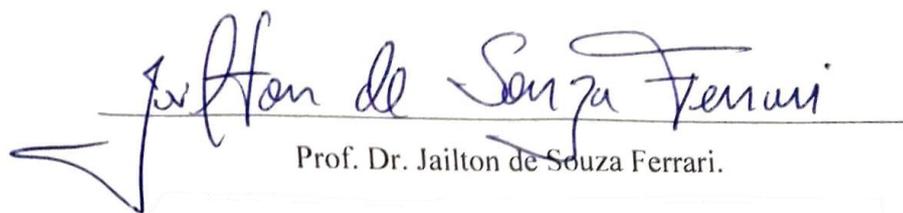
LARYSSA DE SOUZA SALGADO

**DIVERSIFICAÇÃO ESTRUTURAL TARDIA VIA ARILAÇÃO DE HECK-
MATSUDA: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE ARIL-
CANFENOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do curso de Química Industrial da
Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento
aos requisitos para obtenção do título de Bacharel
em Química Industrial

Aprovada em 29 de outubro de 2024.

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. Jailton de Souza Ferrari.

Orientador – Departamento de Química/ CCEN/ UFPB


Prof^a. Dr^a. Gabriela Fehn Fiss.

Examinadora – Departamento de Química/ CCEN/ UFPB


Prof. Dr. Kristerson Reinaldo de Luna Freire.

Examinador – Departamento de Biotecnologia Celular e Molecular/ CBIOTEC/ UFPB

Às pessoas que eu amo e contribuíram na minha jornada,

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Lúdia da Silva de Souza Salgado e em memória Joel Faria Salgado, por acreditarem em meu potencial e apoiarem meus objetivos.

Agradeço a minha família Salgado e família de Souza por ter me apoiado de forma direta e indiretamente ao longo da minha jornada. Também aos amigos próximos que são considerados uma segunda família.

Agradeço ao meu noivo, Taurino Simplício de Assunção, por todo apoio na construção deste trabalho como na minha jornada desde o início e por sempre acreditar em mim.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Jailton de Souza Ferrari, por compartilhar seus conhecimentos, por toda paciência e compreensão em meus momentos mais difíceis, por acreditar no meu potencial e por ter me dado a oportunidade de contribuir com o GESQUIM.

Agradeço aos meus colegas de curso e de laboratório por todo companheirismo ao longo da minha caminhada.

**Devemos acreditar que somos talentosos
para algumas coisas, e que essa coisa,
a qualquer custo, deve ser alcançada.**

Marie Curie.

RESUMO

A diversificação em estágio tardio (DET) de produtos naturais (PN), é uma estratégia de variação estrutural que vem sendo explorada com avanços de pesquisas interessadas em descobrir funções análogas a compostos naturais. Reações de Heck clássica como a Heck-Matsuda possibilita a diversificação estrutural desses compostos de forma régio-seletiva. A reação de Heck-Matsuda (HM) é uma de reação de acoplamento cruzado que utiliza sais de arenodiazônio como agentes arilantes e fontes de paládio(II) como pré-catalisadores em um processo catalítico é capaz de formar ligação do tipo carbono-carbono. Da a importância dessa reação decidimos empregá-la como ferramenta de diversificação estrutural de produtos naturais abundantes na natureza e com potencial biológico relevante como, por exemplo, o canfeno (**1**). O canfeno (**1**), é um monoterpene encontrado em óleos essenciais de várias espécies vegetais, com valor biológico antiviral, antibacteriana e antifúngica. Nesse sentido, os estudos descritos neste trabalho incluem a investigação do processo de arilação do tipo Heck-Matsuda empregando sais de tetrafluorborato de arenodiazônio (**2**) tanto com grupos doadores como com grupos retiradores de elétrons com intuito de verificar a generalidade e o escopo da reação para um substrato com uma olefina não ativa como no caso do canfeno (**1**). Desses esforços, foi possível sintetizar uma pequena biblioteca derivados semissintéticos do canfeno (**1**) aqui denominados de adutos HM do canfeno (**4**), como também prever o potencial bioativo dos derivados através de teste *in silico* com *softwares* livre. Todos os produtos formados foram caracterizados usando espectroscopia de RMN 1D (^1H e ^{13}C) e infravermelho (IV) e a geometria da ligação dupla foi atribuída como *E* a partir dos estudos de RMN 2D (COSY, NOESY, HMQC e HMBC) realizados para um dos adutos preparados.

Palavras-chave: Heck-Matsuda; ADMET; canfeno; paládio; complexos; aduto.

ABSTRACT

Late-stage diversification (LSD) of natural products (NP) is a way to change the structure of NP that has been studied by researchers who want to find functions that are like those of natural compounds. Heck-type reactions such as Heck-Matsuda enable the structural diversification of these compounds in a regioselective manner. The Heck-Matsuda arylation (HM) is a cross-coupling that uses arenediazonium salts as arylating agents and palladium(II) sources as pre-catalysts in a catalytic process capable of forming carbon-carbon bonds. Given the importance of this event, we decided to employ it as a tool for structural diversification of natural products abundant in nature and with relevant biological potential, such as camphene (**1**). Camphene (**1**) is a monoterpene found in essential oils from several plants and shows antiviral, antibacterial, and antifungal biological value. In this sense, the studies described in this work include the investigation of the Heck-Matsuda-type arylation process using arene diazonium tetrafluoroborate salts (**2**), which contain both electron-donating and electron-withdrawing groups to verify the generality and scope of occurrence for a substrate with a non-active olefin, as in the case of camphene (**1**). These efforts made it possible to synthesize a small semisynthetic compound library of camphene (**1**) herein called camphene HM adducts (**4**) and predict the bioactive potential of the compiled ones through *in silico* testing with free software. All the products formed were characterized using 1D NMR (^1H and ^{13}C) and infrared (IR) spectroscopy, and the geometry of the double bond was assigned as E from the 2D NMR studies (COSY, NOESY, HMQC, and HMBC) performed for one of the prepared adducts.

Keywords: Heck-Matsuda; *in silico*; camphene; palladium; complexes; adduct.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 3.1 – Exemplos do canfeno in natura e industrial.	23
Figura 5.1 - Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do aduto de HM 4a	40
Figura 5.2 – Espectro de RMN de C^{13} (101 MHz, CDCl_3) do aduto de HM 4a	42
Figura 5.3. – Espectro de IV (KBr) do aduto de HM 4a	44
Figura A.1 - Espectroscopia de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda 4a	54
Figura A.2 - Espectroscopia de RMN C^{13} (100MHz, CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda 4a	55
Figura A.3 - Espectroscopia de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda 4c	56
Figura A.4 - Espectroscopia de RMN C^{13} (101MHz, CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda 4c	57
Figura A.5 - Espectroscopia de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda 4d	58
Figura A.6 - Espectroscopia de RMN C^{13} (101MHz, CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda 4d	59
Figura A.7 - Espectroscopia de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda 4e	60
Figura A.8 - Espectroscopia de RMN C^{13} (126MHz, CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda 4e	61
Figura A.9 - Espectroscopia de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda 4f	62
Figura B.1 - Espectro de COSY (em CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda 4b	63
Figura B.2 - Espectro de NOESY (em CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda 4b	64
Figura B.3 - Espectro de HMBC (em CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda 4b	65
Figura B.4. Espectro de HMQC (em CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda 4b	66
Figura B.5 – Espectro de HMBC (em CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda 4f	67
Figura B.6 – Espectro de HMQC (em CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda 4f	68
Figura C.1 – Espectro de IV (KBr) aduto de Heck-Matsuda 4a	69
Figura C.2 – Espectro de IV (KBr) aduto de Heck-Matsuda 4b	70
Figura C.3 – Espectro de IV (ATR) aduto de Heck-Matsuda 4c	71
Figura C.4 – Espectro de IV (KBr) aduto de Heck-Matsuda 4d	72

Figura C.5 – Espectro de IV (KBr) aduto de Heck-Matsuda 4e	73
Figura C.6 – Espectro de IV (ATR) aduto de Heck-Matsuda 4f	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1. Expansão do escopo da reação de Heck-Matsuda para o canfeno (1).	34
Tabela 5.2 - Resultados da reação de Heck-Matsuda com Pd(II)Melofen.	37
Tabela 5.3 - Relações entre o deslocamento químico do carbono com seus hidrogênios atribuídos com base no experimento HMBC do aduto HM 4a	42
Tabela 5.4 – Predição se os compostos atendem a regra de Lipinski	44
Tabela 5.5 – Predição farmacocinéticas do canfeno 1 e dos adutos de Heck-Matsuda 4	45
Tabela 5.6 – Predição sobre inibição das isoenzimas CYP450.	46
Tabela 5.7 – Predição da toxicidade do canfeno 1 e dos adutos de Heck-Matsuda 4	46

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.1 – Reação de Heck clássica.....	19
Esquema 3.2 -Ciclo catalítico para reações de acoplamento cruzado clássico.....	20
Esquema 3.3 – Reação geral de Heck-Matsuda.....	21
Esquema 3.4 – Arilação do canfeno (1) via reação de Heck-Matsuda.	22
Esquema 3.5 - Complexos de Pd(II) baseados em ligantes simétricos do tipo melofen	25
Esquema 4.1 - Síntese dos sais de tetrafluorborato de arenodiazônio	29
Esquema 4.2 - Reação de formação do aduto de Heck-Matsuda do canfeno	30
Esquema 5.1 - Racionalização do ciclo catalítico para Heck-Matsuda do canfeno (1)	39
Esquema 5.2 - Correlações-chave observadas (a) no HMBC e (b) no NOESY de 4a	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADME/T: Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade.

BHE: Barreira Hematoencefálica

C=C: ligação π carbono-carbono

C-C: Carbono-carbono

CC: Coluna Cromatográfica

CCD: Cromatografia em Camada Delgada

CDCl₃: Clorofórmio deuterado

C-H: Carbono-Hidrogênio

CH₃: Metila

COSY: Correlated Spectroscopy

CYP450: Citocromo P450

d: Duplete

DCM: Diclorometano

DET: Diversificação Estrutural em Estágio Tardio

Et₂O: Éter Etílico

GI: Gastrointestinal

HM: Heck-Matsuda

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence

IV: Infravermelho

J: Constante de acoplamento

KBr: Brometo de Potássio

m: Multiplete

p: Para

Pd(OAc)₂: Acetato de Paládio

Pd: Paládio

PN: Produto natural

R_f: Fator de Retenção

RMN: Ressonância Magnética Nuclear

s: Singleto

ZnCO_3 : Carbonato de Zinco

δ : Deslocamento químico em ppm

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVOS GERAIS	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3	REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1	DIVERSIFICAÇÃO EM ESTÁGIO TARDIO EMPREGADO A REAÇÃO DE HECK-MATSUDA	19
3.2	CANFENO E DERIVADOS: IMPORTÂNCIA E POTENCIAL BIOLÓGICO	22
3.3	COMPLEXOS DE PD(II) BASEADOS EM LIGANTES SIMÉTRICOS DO TIPO MELOFEN	24
3.4	ESTUDOS <i>IN SILICO</i> DO POTENCIAL FARMACOLÓGICO (“DRUGABILITY”) ..	25
4	METODOLOGIA	27
4.1	REAGENTES E SOLVENTES	27
4.2	MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS	27
4.3	MÉTODOS ESPECTROMÉTRICOS	28
4.3.1	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	28
4.3.2	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho	28
4.4	PROCEDIMENTO DA SÍNTESE DOS SAIS DE TETRAFLUORBORATO DE ARENODIAZÔNIO (2)	29
4.5	PROCEDIMENTO DE SÍNTESE DOS ADUTOS DE HECK-MATSUDA DO CANFENO (1)	30
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
5.1	AValiação CATALÍTICA PRELIMINAR DA ARIlação DE HECK-MATSUDA DO CANFENO EMPREGANDO COMPLEXOS DO TIPO PD(II)-MELOFEN	36
5.2	RACIONALIZAÇÃO MECANÍSTICA	38
5.3	CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DO ADUTO DE HECK-MATSUDA (4)	39
5.4	ESTUDO <i>IN SILICO</i>	44

5.4.1	Predição farmacocinética com SwissADME	44
5.4.2	Toxicidade com pkCSM.....	46
6	CONCLUSÕES	48
	REFERÊNCIAS	49
	APÊNDICE: ESPECTROS SELECIONADOS	53
	APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN ^1H E ^{13}C	54
	APÊNDICE B – ESPECTRO DE RMN BIDIMENSIONAIS	64
	APÊNDICE C – ESPECTROS DE IV	70
	ANEXOS	76

1 INTRODUÇÃO

O interesse pelas propriedades biológicas dos produtos naturais (PN) não é algo recente a ser investigado. Há muito tempo essa tem tido uma estratégia bastante explorada e aplicada (Barreiro, 2019). Produtos naturais e seus derivados para tratamento de doenças continuam desempenhando um papel central no desenvolvimento de medicamentos no mundo moderno (Kim et al., 2021). No entanto, nem sempre o produto natural investigado tem na sua forma isolada a capacidade de desempenhar a atividade biológica desejada/planejada de forma eficaz, fato que direciona esforços para o desenvolvimento de formas de potencializar os efeitos desses compostos naturais como, por exemplo, a busca de derivados semissintéticos (Rocha et al., 2023).

A diversificação estrutural em estágio tardio (DET) de PN é uma das formas de potencializar a bioatividade da molécula, como também a ativação da ligação C-H, funcionalização da ligação C-H e reações de acoplamento cruzado (Chalyk et al, 2024; Souza-Ferrari et al., 2023). Utilizando-se PN como plataformas de síntese para elaboração de derivados semissintéticos, possibilitando assim um aumento de diversidade molecular, uso de insumos de base-biológica, economia atômica e, em alguns casos, até mesmo a redução de processos de purificação (Dalton et al., 2021).

Dentre as estratégias de DET, pode-se destacar o potencial da reação de arilação de Heck-Matsuda (HM) que sob condições reacionais suaves, aeróbicas, regioseletivas e altamente estereosseletivas tem permitido a síntese de um grande número de exemplos de substâncias de alto valor biológico e farmacêutico (Oliveira; Correia, 2021).

Em linha com o interesse de aplicar DET para elaboração de diversidade molecular a partir de produtos naturais abundantes, elencou-se neste trabalho o monoterpeno canfeno para os estudos sintéticos de derivatização. O canfeno é um composto bioativo derivado do alfa-pineno encontrado em óleos essenciais de diversas plantas que já vem sendo explorado na indústria através da isomerização do α -pineno (El Hachlafi et al., 2021). Diversos estudos indicam que o canfeno possui várias atividades biológicas, atuando como agente antibacteriano, anti-inflamatório, anti-leishmania e antiviral (EL Hachlafi et al., 2021).

Outro interesse também explorado neste trabalho constitui o estudo prospectivo inicial dos complexos de Pd(II)-Melofen como possíveis catalisadores em reações de arilação de Heck-Matsuda. Esses complexos tem um potencial catalítico e eles têm sido também tema de estudos

anteriores do nosso grupo de pesquisa, Grupo de Estudo em Síntese Química Pura e Aplicada (GESQUIM), relatados previamente nos trabalhos de Nóbrega (2020) e de Oliveira (2022).

Por fim, os derivados semissintéticos do tipo aril-canfeno foram também submetidos a testes *in silico* empregando plataformas virtuais de *software*s livres a fim de se investigar potenciais bioatividades expressas por essas substâncias.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Sintetizar novos adutos de Heck-Matsuda (HM) a partir do canfeno para entender a generalidade e o escopo da arilação HM neste produto natural;

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar a influência eletrônica e estérica dos grupos substituintes dos sais de tetrafluorborato de arenodiazônio no processo de arilação HM do canfeno;
- Caracterizar os adutos HM do canfeno por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) 1D (^1H e C^{13}) e 2D (NOESY, HMBC e HMQC), e espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (IV-TF);
- Realizar ensaios preliminares da atividade catalítica dos complexos de paládio(II) com ligantes simétricos do tipo melofen.
- Avaliar o perfil de aptidão químico-farmacêutico dos adutos de HM do canfeno através de testes *in silico* em *softwares* livres.

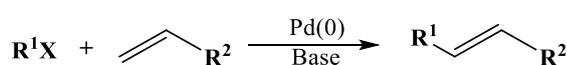
3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DIVERSIFICAÇÃO EM ESTÁGIO TARDIO EMPREGADO A REAÇÃO DE HECK-MATSUDA

A diversificação em estágio tardio (DET) é um processo conhecido por possibilitar modificações estrutural de moléculas complexas e biologicamente ativas (Chalyk et al., 2024). Essa abordagem pode ser utilizada para potencializar características biológicas e farmacológicas do composto natural, como também, permitir acesso a novos análogos de produtos naturais (Kim et al., 2021). Reações clássicas de acoplamento cruzado, ativação C-H e funcionalização da ligação C-H, tem se mostrado promissora na descoberta de novos fármacos na diversificação em estágio avançando (Rocha et al., 2023). Recentemente a reação de Heck-Matsuda foi utilizada como estratégia de DET de um diterpeno labdano, com atividade antiproliferativa de células multirresistentes de leucemia em humanos (Souza-Ferrari et al., 2021).

Devido a abordagem recente da arilação de HM em DET na derivatização de produtos naturais (PN) com potencial bioativo (Souza-Ferrari et al., 2021), explorou-se a reação de HM no escopo desse trabalho. Na segunda metade do século XX, um químico industrial americano conhecido como Richard F. Heck e trabalhando nas indústrias Hercules Powder iniciou estudos de formação de ligações carbono-carbono (C-C) entre compostos organomercuriais e olefinas (**Esquema 3.1**), na presença de quantidades estequiométricas de paládio, dando origem a diversas olefinas substituídas seja com grupos vinila ou arila (Heck, 2006). Esses estudos contribuíram com um dos primeiros desenvolvimentos das reações de acoplamento cruzado mediadas por paládio zero valente para formação de ligações do tipo carbono-carbono (C-C).

Esquema 3.1 – Reação de Heck clássica.



R¹ = aril, vinil

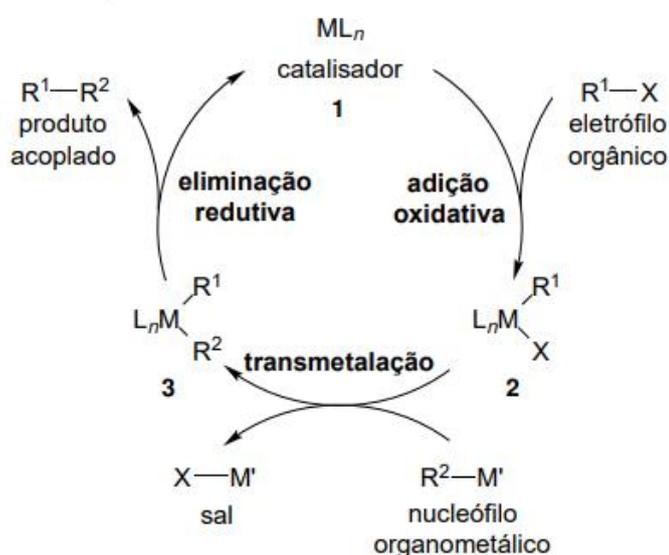
R² = grupos doares e retiradores de elétrons

X = Cl, Br, I, OTf, OTs, N₂⁺

Fonte: Adaptado de Torres (2023).

A presença de um metal de transição, como o paládio zero valente, como mediador da formação de ligação C-C possibilita um acoplamento cruzado entre as olefinas os eletrófilos orgânicos com alta regioseletividade e estereosseletividade. Fato este que é decorrente, em boa medida, pela modulação de fatores estéricos e eletrônicos que ocorrem através das etapas do ciclo catalítico atribuído a essas reações, tal como a Heck, a saber: adição oxidativa, transmetalção e eliminação redutiva (**Esquema 3.2**).

Esquema 3.2 -Ciclo catalítico para reações de acoplamento cruzado clássico.

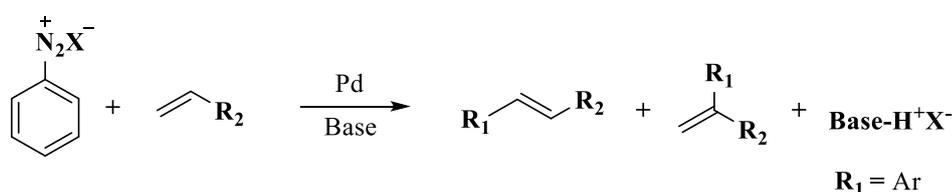


Fonte: Adaptado de Kawafune (2021).

A adição oxidativa é a primeira etapa do ciclo catalítico e também o passo em que o catalisador ML_n sofre uma adição eletrofílica a partir do substrato orgânico (R^1-X). Após isso, há consenso experimental e teórico que ocorre uma etapa de transmetalção que, inclusive, é o estágio de distinção dos diferentes tipos de acoplamentos cruzados. Na transmetalção há a formação de um intermediário originado a partir da coordenação do nucleófilo (que é uma olefina nas reações de Heck) ao centro metálico. Como última etapa do processo catalítico, há a formação de produto acoplado a partir de uma eliminação *syn* redutiva de hidrogênio para produção de hidreto de paládio (quando $M = Pd$) e a formação de ligação carbono-carbono ou carbono-heteroátomo entre os grupos R^1 e R^2 (Torres, 2023; Kawafune, 2021).

Alguns anos depois, Tsutomu Matsuda, um químico japonês, agregou à reação de Heck o uso de sais de arenodiazônio como equivalente eletrofílico de haletos de arila, expressando alta reatividade nas reações de acoplamento cruzado do tipo Heck e expandindo o escopo dessas reações para condições aeróbicas menos custosas e operacionalmente mais práticas. Em função disso, as reações que fazem uso desses sais no contexto da reação de Heck são também bem conhecidas como acoplamentos de Heck-Matsuda (HM) (Kawafune, 2021).

Esquema 3.3 – Reação geral de Heck-Matsuda

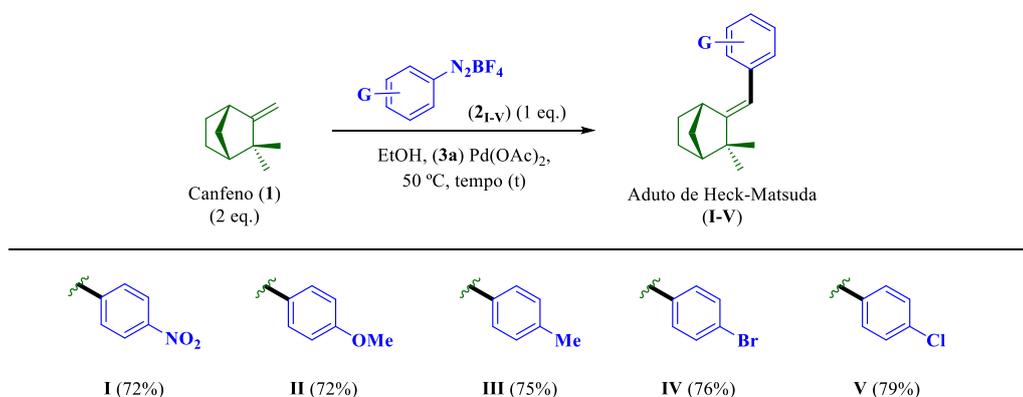


Fonte: Adaptado de Torres (2023).

A reação de HM para emprego como ferramenta de diversificação estrutural em estágio tardio (DET), tem uma maior vantagem comparado ao protocolo clássico das reações de Heck. A Heck clássica em que as condições reacionais mais exigentes, necessitando de altas temperaturas, uso de atmosfera inerte, longo tempo racional (Oliveira; Correia, 2020). A Heck-Matsuda pode ser realizada em condições térmicas mais brandas, em períodos reacionais menores, não faz uso de fosfinas e solventes anidros, além de poder ser realizada com a ausência ou presença de uma base (Oliveira; Correia, 2021).

Do ponto de vista mecanístico, a arilação de Heck-Matsuda (HM) constitui-se em um processo catalítico bastante espelhado no ciclo geral das demais reações de acoplamento cruzado. A partir de resultados recentemente desenvolvidos no Grupo de Estudos em Síntese Química Pura e Aplicada da UFPB (GESQUIM/UFPB), generaliza de uma forma bastante apropriada e exemplificativa as etapas do ciclo catalítico deste processo (Torres, 2023).

A diversificação do canfeno (**1**) (olefina não ativada) será baseada na síntese de Heck-Matsuda (HM) de Yong et al. (1991), com a versão metodológica otimizada por Torres (2023). Nesta abordagem, serão empregados sais de arenodiazônio (**2I-V**) (**Esquema 3.4**) com os mesmos grupos substituintes descritos na literatura original. No entanto, o substituinte *para*-Flúor (**2f**) que será introduzido de forma inédita na síntese de arilação de Heck-Matsuda (HM) do canfeno (**1**).

Esquema 3.4 – Arilação do canfeno (**1**) via reação de Heck-Matsuda.

Fonte: Adaptado de Yong et al. (1991)

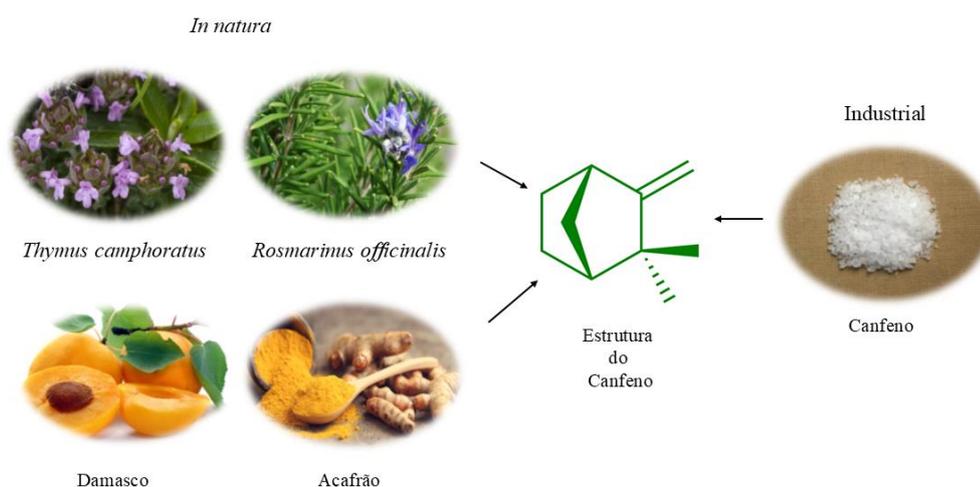
3.2 CANFENO E DERIVADOS: IMPORTÂNCIA E POTENCIAL BIOLÓGICO

Os produtos naturais são estruturas biologicamente privilegiadas resultantes do processo de adaptação evolutiva das espécies ao longo da existência da vida na Terra. Por conta disso, eles apresentam muitos arcabouços estruturais, múltiplos grupos funcionais e uma diversidade de arranjos estereoquímicos que asseguram a eles propriedades farmacológicas de interesse que contribuem para a expressão de uma ampla gama de atividades biológicas (Atanasov et al., 2021). Nos dias de hoje, os produtos naturais e muitos dos seus derivados representam mais de um terço de todas as novas drogas/fármacos aprovadas pelo FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos da América (Patridge et al., 2016). Portanto, na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos eles assumem um papel preponderante.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa conduziu um estudo visando identificar atividade anticâncer de aril-derivados de labdanos sintetizados a partir do ácido labdênico, um produto natural bioativo, empregando como estratégia a diversificação estrutural em estágio tardio (DET) via arilação de Heck-Matsuda (Souza-Ferrari et al., 2021). Os bons resultados dessa estratégia motivaram o grupo em um trabalho contínuo de diversificação estrutural de PN visando a produção de mais exemplos de diversidade molecular do tipo aril-derivados de PN e a investigação do potencial biológico dessas entidades moleculares.

Baseado na importância da estratégia supracitada para nosso grupo de pesquisa, escolheu-se investir no estudo do processo de arilação de Heck-Matsuda do canfeno. O canfeno é um produto natural classificado como monoterpeneo (**Figura 3.1**), podendo ser encontrado em óleos essenciais de várias espécies vegetais, incluindo *Thymus camphoratus* e *Rosmarinus officinalis*; e em alguns alimentos como damasco e açafrão (EL Hachlafi et al., 2023). Em função de suas propriedades, o canfeno é amplamente utilizado nas indústrias cosméticas e alimentícias. Na indústria, esse composto é obtido através da isomerização do α -pineno e é caracterizado por seu odor pungente, cristais translúcidos e de alta volatidade. Diversos estudos indicam que o canfeno possui várias atividades biológicas, atuando como agente antibacteriano, anti-inflamatório, anti-leishmania e antiviral (El Hachlafi, et al., 2021).

Figura 3.1 – Exemplos de fontes naturais do canfeno



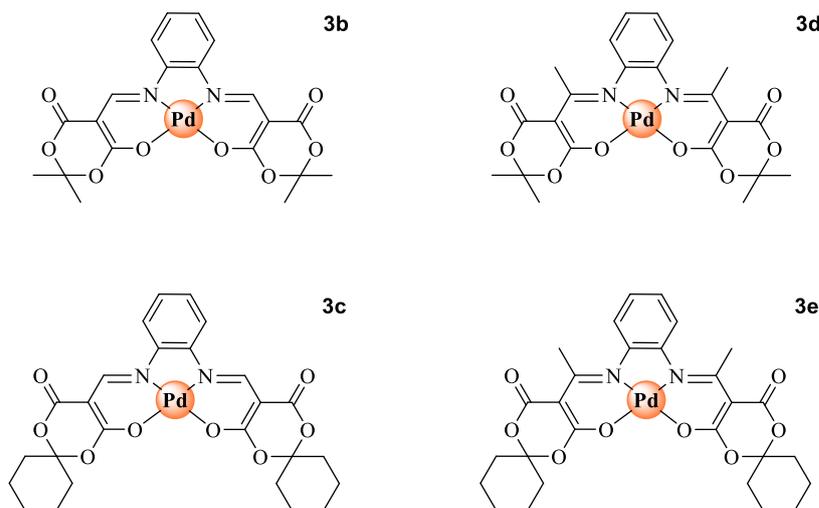
Fonte: Autoria própria (2024)

De acordo com Freitas e colaboradores (2020) um derivado do canfeno, tiossemicarbazida-canfeno (TSC), possui efeito antifúngico contra a *Trichophyton mentagrophytes*, um fungo de pele encontrados em roedores e camelos. A TSC e a 4-hidroxi-tiossemicarbazana-canfeno (4-OH-TSZ), mostrou ter efeito antibacteriano para a *Mycobacterium tuberculosis*, bactéria responsável por causar a tuberculose em humanos. Segundo Soares e colaboradores (2023), a TSC possui atividade antiproliferativa em células de melanoma humana.

3.3 COMPLEXOS DE Pd(II) BASEADOS EM LIGANTES SIMÉTRICOS DO TIPO MELOFEN

Ligantes tetradentados do tipo-N,N,O,O com grupos iminas e estruturalmente relacionados ao salicilaldeído são, em geral, denominados de ligantes do tipo salen/salofen. Em função da importância dessa classe de ligantes para a química de coordenação de modo geral e para o desenvolvimento de novos catalisadores de modo particular (Fabrizzi, 2020), eles têm inspirado o desenvolvimento de novas classes de ligantes estruturalmente semelhantes a eles como, por exemplo, os ligantes do tipo melen/melofen (Montalban et al., 2010). Os ligantes melen/melofen são topologicamente e isostericamente semelhantes aos salen/salofen, sobretudo quando em coordenação com metais de transição (Montalban et al., 2010). Esses ligantes usam o ácido de Meldrum como bloco de construção sintética em substituição ao salicilaldeído nas preparações de salens/salofens, o que dá praticidade operacional (sem necessidade de solventes anidros), minimização de impacto ambiental dos processos (ésteres são mais susceptíveis a reações de degradação do que anéis aromáticos), além de máxima sustentabilidade (o ácido de Meldrum é preparado a partir de ácido malônico, que é derivado de biomassa). Embora os complexos de melens/melofens não constituam um conjunto extenso de publicações, figuram, espelhando-se na trajetória de sucesso dos salen/salofens como uma janela de oportunidades para investigações de suas aplicabilidades catalíticas em acoplamentos cruzados do tipo Heck-Matsuda mediados por paládio. O nosso grupo de pesquisa tem estabelecido experiência na síntese e aplicação dos complexos do tipo melofen (Nóbrega, 2020; Olivera, 2022). Por conta disso, a investigação das propriedades e aplicabilidades catalíticas de complexos de Pd(II) baseados em ligantes simétricos do tipo melofen (**Esquema 3.4**), também encontra-se inserido no escopo do estudo deste trabalho.

Esquema 3.5 - Complexos de Pd(II) baseados em ligantes simétricos do tipo melofen



Fonte: Adaptado de Oliveira (2022).

3.4 ESTUDOS *IN SILICO* DO POTENCIAL FARMACOLÓGICO (“DRUGABILITY”)

A descoberta de novos fármacos requer desafios onerosos, com diversas etapas que incluem a identificação de compostos candidatos, testes pré-clínicos, ensaios clínicos e aprovação regulatória (Barros, 2024). O investimento em tecnologias vem se tornando promissor em diversas áreas incluindo a farmacologia, tornando o processo de descoberta de novas biomoléculas mais simples (Caiana; Freitas, 2019). Através de programas livres ou licenciados é possível realizar testes *in silico*, que englobam os parâmetros farmacocinéticos necessários para produzir um novo medicamento, como Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção (ADME), a regra dos 5 de Lipinski, hidrofobicidade, lipofobicidade (logP), permeabilidade, seletividade e toxicidade (Sousa et al., 2024). Os estudos de drugabilidade analisados por testes *in silico* diminuí os riscos de problemas em estágios finais de produção na indústria farmacêutica (Tavares et al., 2020).

As previsões medicamentosas podem ser investigadas com o auxílio dos *softwares* livres SwissADME ([SwissADME](http://www.swissadme.ch)) e o pkCSM ([pkCSM \(uq.edu.au\)](http://pkcsm.uq.edu.au)) de forma online. A partir da estrutura química da molécula de interesse, é possível fazer a investigação dos parâmetros farmacocinéticos de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade (ADME/T). A avaliação de toxicidade das moléculas é prevista pelo programa pkCSM.

O SwissADME e o pkCSM incorporam as avaliações preditivas de ADME, enzimas citocromo P450 (CYP450) encontradas no fígado, importante para desintoxicação do corpo (Hakkola et al., 2020), permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), se a droga tem acesso ao sistema nervoso central (SNC), glicoproteína-P (Gp-P), proteína transportadora presente no organismo humano, que funciona com barreira biológica de toxinas e xenobióticos (Araújo Neto, 2024), com também a regra dos 5 de Lipinski, um parâmetro importante para o desenvolvimento de medicamentos, que informa a biodisponibilidade oral do composto se não violar mais de uma das seguintes regras: massa molecular ≤ 500 Da, $\log P \leq 5$, números de aceptores de ligação de hidrogênio ≤ 10 e doadores de ligação de hidrogênio ≤ 5 (Barros, 2024).

Diversos pesquisadores tem contribuído com descobertas de candidatos a fármacos com uso de teste *in silico*. Segundo Rodrigues e Costa (2020) a descoberta de dois candidatos a fármacos contra o vírus da dengue através da investigação *in silico*. Reddy (2023) relata a previsão feita com o SwissADME de fitoconstituintes, pequenas biomoléculas orgânicas presente na planta *Ocimum sanctum* Linn. Sousa e colaboradores (2024) fizeram a investigação toxicológica de derivados da 4-hidroxicalconas, com o pkCSM, resultando que derivados halogenados de 4-hidroxicalconas são tóxicos.

4 METODOLOGIA

4.1 REAGENTES E SOLVENTES

Reagentes e solventes usados nas sínteses, purificações e caracterizações dos compostos neste trabalho foram de grau analítico P.A., obtidos de fornecedores especializados, e usados sem purificação prévia. Os solventes acetato de etila, etanol, clorofórmio, diclorometano, éter etílico e metanol foram obtidos a partir da Sigma-Aldrich, Dinâmica, Tedia e/ou Synth. Os complexos de paládio(II) baseados em ligantes simétricos do tipo melofen **3b-3e** foram preparados e caracterizados em linha com o procedimento já descrito previamente na literatura em nosso grupo de pesquisa (Oliveira, 2022). As purezas dos compostos preparados foram verificadas a partir da análise comparativa de suas avaliações por (CCD) e do perfil dos seus espectros de RMN de ^1H adquiridos.

4.2 MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS

As análises em (CCD) foram executadas em placas de gel de sílica suportada em alumínio 60F₂₅₄ (com 0,2 mm de espessura). Os métodos de revelação adotados nas CCD consistiram em irradiação de luz UV (254 e 366 nm) e/ou borrifamento com solução de vanilina sulfúrica a 5% e posterior aquecimento.

As colunas cromatográficas (CC) no modo “flash” (sob fluxo de ar comprimido – média pressão) foram realizadas utilizando-se gel de sílica Aldrich (230-400 mesh) (Still et al., 1978). Os eluentes empregados são descritos nas respectivas preparações.

4.3 MÉTODOS ESPECTROMÉTRICOS

4.3.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

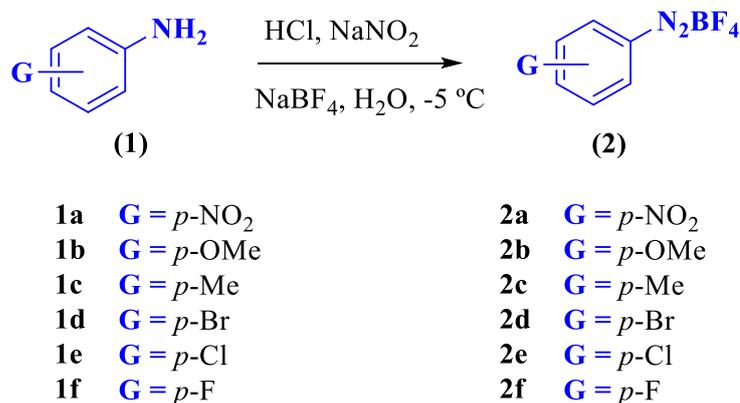
Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram registrados no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise (LMCA) da UFPB. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram registrados em um espectrômetro Varian Mercury Spectra AC20 operando a 500 MHz (para RMN de ^1H) e 125 MHz (para RMN de ^{13}C) ou em um espectrômetro Bruker Ascend operando a 400 MHz (para RMN de ^1H) e 100 MHz (para RMN de ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em ppm. O solvente empregado para a dissolução das amostras foi o clorofórmio deuterado (CDCl_3). O resíduo do solvente protonado (CHCl_3) nas aquisições de RMN de ^1H (7,27 ppm) e o sinal do solvente deuterado (CDCl_3) nas aquisições de RMN de ^{13}C (77,00 ppm) foram as referências internas adotadas durante a obtenção dos espectros. Os espectros são tabulados, quando for o caso, na ordem número de núcleos, multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; m, multipeto) e constante de acoplamento em Hz.

4.3.2 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho.

Os espectros vibracionais da região do infravermelho (IV) foram registrados no Laboratório de Combustíveis e Materiais (LACOM) da UFPB. Os espectros de IV foram registrados em espectrômetro FT-IR Prestige-21 Shimadzu, na região compreendida entre 4000 e 400 cm^{-1} , para amostras sólidas e na região entre 4000 e 600 cm^{-1} , com resolução 16 cm^{-1} e número de acumulações igual a 16. As amostras sólidas foram preparadas usando pastilhas de KBr na proporção padrão de 1 mg de amostra/ 100 mg de KBr. Foram adicionadas duas gotas das amostras líquidas diretamente no acessório de Average True Range (ATR).

4.4 PROCEDIMENTO DA SÍNTESE DOS SAIS DE TETRAFLUORBORATO DE ARENODIAZÔNIO (2)

Esquema 4.1 - Síntese dos sais de tetrafluorborato de arenodiazônio.



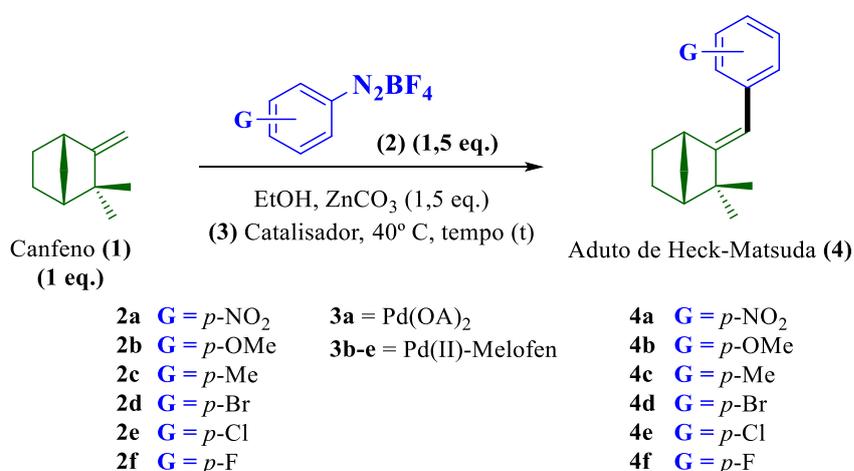
Fonte: Autoria própria (2024)

Em um Erlenmeyer de 250 mL, adicionou-se 6,1 g (50 mmol) amina aromática (**1**), 12,6 mL de água e 12,6 mL de ácido clorídrico concentrado. A mistura reacional foi mantida sob forte agitação magnética durante 20 minutos. Após isso, o Erlenmeyer foi mergulhado em banho de gelo sendo mantido à uma temperatura de -5 °C. Em seguida adicionou-se gota a gota uma solução de 4,5 g (65 mmol) de nitrito de sódio em 10 mL de água ao longo de 30 minutos através de um funil de adição (ou funil de separação) com abertura mínima da torneira. Ao fim desse período, adicionou-se, de uma só vez, outra solução contendo 10 g (91 mmol) do tetrafluorborato de sódio em 25 mL de água, provocando a precipitação do produto. Filtrou-se o precipitado com auxílio de uma linha vácuo em funil de Büchner equipado com papel de filtro. Após isso, o sólido foi rinçado com uma solução de 1 g de tetrafluorborato em 15 mL de água. Em seguida, o sólido obtido foi triturado com éter etílico gelado, ainda sob o funil de Büchner, seco por alguns minutos na linha de vácuo no próprio Büchner e, por fim, transferido para um frasco opaco com proteção de luz (fosco ou revestido com papel alumínio), hermeticamente fechado e acondicionado em freezer. As purificações dos sais foram realizadas por recristalização fracionada a partir da dissolução do sal em até 150 mL de acetona (esse volume pode variar de acordo com a quantidade de sal que for tomada para recristalização), resfriamento em banho de gelo/água e adição de éter etílico gelado pouco a pouco (de no máximo 100 mL) até precipitação do sólido/sal. O sólido/sal então é novamente filtrado a vácuo

e após secagem tem-se amostras dos sais do tipo tetrafluorborato de arenodiazônio (**2**) suficientemente puras para os propósitos sintéticos dos estudos de HM.

4.5 PROCEDIMENTO DE SÍNTESE DOS ADUTOS DE HECK-MATSUDA DO CANFENO (**1**)

Esquema 4.2 - Reação de formação do aduto de Heck-Matsuda do canfeno



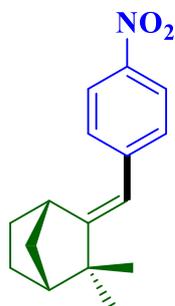
Fonte: Autoria própria (2024)

Em um tubo de ensaio adicionou-se 0,06812 g (0,5 mmol; 1 eq.) do canfeno (**1**) em 1,5 mL de etanol P.A. e carregou-se com uma barra magnética (0,2 x 1,0 cm), mantendo a solução resultante sob agitação. Posteriormente, adicionou-se 0,0940 g (0,75 mmol; 1,5 eq.) do carbonato de zinco, ZnCO₃ e 0,0112 g (0,05 mmol; 0,1 eq.) de acetato de paládio, Pd(OAc)₂, em 1,5 mL de etanol P.A. Após isso, aguardou-se 5 min para ocorrer a redução do Pd(OAc)₂ e em seguida adicionou-se o sal arenodiazônio (**2**) de uma só vez, mantendo a reação em aquecimento a 40°C por 1 hora. Com 30 minutos de reação, fez-se uma placa (1,0 x 3,5 cm) (CCD), comparando o “bruto reacional” com o canfeno, acompanhando o tempo reacional. Ao fim da reação, fez-se uma primeira purificação, a partir de uma filtração em coluna cromatográfica filtrante (3,0 x 3,0 cm) empacotada com sílica gel, eluída com acetato de etila (4 x 10 mL), para remoção resíduos inorgânicos e subprodutos orgânicos do processo de arilação. O filtrado foi concentrado em rota-evaporador e purificado via coluna cromatográfica

empacotada com sílica-gel “flash” e com hexano: éter etílico (98:2)¹ ou hexano². Posteriormente, reagrupou-se as frações com produto de interesse detectado via CCD e evaporado em rota-evaporador.

¹ Eluente usado para adutos polares: *p*-NO₂ (**4a**) e *p*-OMe (**4b**).

² Eluente usado para adutos apolares: *p*-Me (**4c**), *p*-Br (**4d**), *p*-Cl (**4e**) e *p*-F (**4f**).

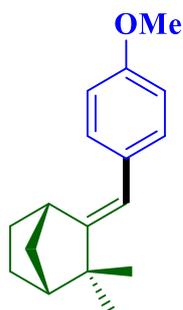
Aduto de Heck-Matsuda **4a**

(±)-2,2-dimetil-3-((*E*)-4-nitrobenzilideno)bicyclo[2.2.1]heptano.

Fórmula

Molecular: C₁₆H₉NO₂; **Massa Molecular:** 257,33 g/mol; **Rendimento químico:**

96% (123,6 mg); **Dados Físicos:** Sólido amarelo claro amorfo; **Temperatura de Fusão:** 89-92 °C [92-93 °C (Yong et al., 1991)]; **CCD:** Rf = 0,43 (em hexano:Et₂O – 98:2); **IV-FT (KBr):** ν_{\max} (cm⁻¹) 3082, 2962, 1683, 1650, 1683, 1588, 1508, 1466, 1382, 1340, 875 cm⁻¹; **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ (ppm) 8,15-8,17 (2H, *m*); 7,34-7,37 (2H, *m*); 6,06 (1H, *s*); 3,23-3,24 (1H, *m*); 2,00-2,01 (1H, *m*); 1,83-1,91 (1H, *m*); 1,72-1,81 (2H, *m*); 1,49-1,57 (3H, *m*); 1,39-1,46 (1H, *m*); 1,30-1,34 (1H, *m*); 1,14-1,15 (6H, *s*); **RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz):** δ (ppm) 164,95; 146,08; 145,52; 128,50; 123,78; 115,23; 47,49; 44,15; 42,97; 38,23; 29,04; 27,80; 26,24; 23,82.

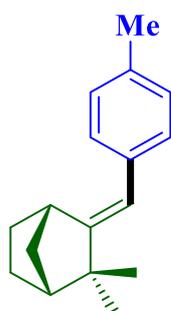
Aduto de Heck-Matsuda **4b**

(±)-3-((*E*)-4-metoxibenzilideno)-2,2-dimetilbicíclico[2.2.1]heptano.

Fórmula

Molecular: C₁₇H₂₂O; **Massa Molecular:** 242,36 g/mol; **Rendimento químico:**

79% (95,6 mg); **Dados Físicos:** Sólido branco semi-cristalino; **Temperatura de Fusão:** 88,7-91,6 °C [88-90 °C (Yong et al., 1991)]; **CDD:** Rf = 0,6 (hexano:Et₂O – 98:2); **IV-FT (KBr):** ν_{\max} (cm⁻¹) 3038, 2952, 1888, 1509, 1462, 1358, 1243, 823 cm⁻¹; **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** δ (ppm) 7,18-7,21 (2H, *m*); 6,84-6,87 (2H, *m*); 5,95 (1 H, *s*); 3,80 (3H, *s*); 3,22-3,23 (1H, *m*); 1,94-1,95 (1H, *m*); 1,69-1,85 (3H, *m*); 1,39-1,53 (2H, *m*); 1,24-1,27 (1H, *m*); 1,12 (3H, *s*); 1,11 (3H, *s*). **RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz):** δ (ppm) 157,69; 157,49; 131,91; 129,17; 115,74; 113,75; 55,43; 47,72; 43,31; 42,53; 38,14; 29,23; 28,01; 26,54; 24,00, Torres (2023).

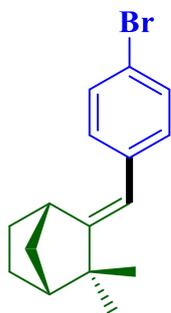
Aduto de Heck-Matsuda **4c**

(±)-2,2-dimetil-3-((*E*)-4-metilbenzilideno)bicíclico[2.2.1]heptano.

Fórmula

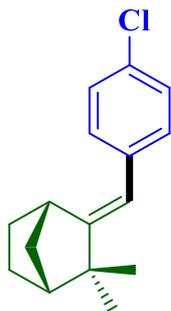
Química: C₁₇H₂₂; **Massa Molecular:** 226,36 g/mol; **Rendimento químico:** 62%

(54,0 mg); **Dados Físicos:** líquido viscoso incolor a temperatura ambiente e sólido sob refrigeração. **CCD:** Rf = 0,7 (em hexano:Et₂O – 98:2). **IV-FT (KBr):** ν_{\max} (cm⁻¹) 3021, 2957, 2862, 1900, 1512, 1459, 1359, 803 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7,15-7,23 (4H, *m*), 6,04 (1H, *s*), 3,29-3,31 (1H, *m*), 2,38 (3H, *s*), 2,00-2,01 (1H, *m*), 1,74-1,90 (3H, *m*), 1,45-1,58 (2H, *m*), 1,29-1,32 (1H, *m*), 1,18 (6H, *s*); **RMN ¹³C (101MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 158,40, 136,28, 135,18, 128,97, 128,02, 116,26, 47,73, 43,33, 42,63, 38,12, 29,25, 28,03, 26,48, 24,00, 21,22.

Aduto de Heck-Matsuda **4d**

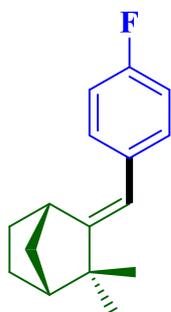
(±)-3-((*E*)-4-bromobenzilideno)-2,2-dimetilbicíclico[2.2.1]heptano. **Fórmula**

Química: C₁₆H₉Br; **Massa Molecular:** 291,23 g/mol; **Rendimento químico:** 90% (131,05 mg); **Dados Físicos:** Sólido branco amorfo. **Temperatura de Fusão:** 89°-90 °C [89-90 °C (Yong et al., 1991)]; **CCD:** Rf = 0,62 (em hexano); **IV-FT (KBr):** ν_{\max} (cm⁻¹) 3028, 2964, 2857, 1684, 1653, 1483, 1465, 1357, 1065, 807 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7,39-7,42 (2H, *m*); 7,09-7,13 (2H, *m*); 5,93 (1H, *s*); 3,17-3,19 (1H, *m*); 1,96-1,97 (1H, *m*); 2,69-1,95 (3H, *m*); 1,36-1,56 (3H, *m*); 1,25-1,29 (1H, *m*); 1,11-1,12 (6H, *s*); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 161,33; 138,98; 132,21; 130,65; 120,17; 116,29; 48,53; 44,46; 43,51; 39,04; 30,05; 28,81; 27,28; 24,83.

Aduto de Heck-Matsuda **4e**

(±)-3-((*E*)-4-clorobenzilideno)-2,2-dimetilbicíclico[2.2.1]heptano. **Fórmula**

Química: C₁₆H₉Cl; **Massa Molecular:** 246,78 g/mol; **Rendimento químico:** 90% (111,05 mg); **Dados Físicos:** Sólido branco amorfo. **Temperatura de Fusão:** 94°-95 °C [94-95 °C (Yong et al., 1991)]; **CCD:** Rf = 0,5 (em hexano). **IV-FT (KBr):** ν_{\max} (cm⁻¹) 3039, 2951, 2863, 1683, 1660, 1487, 1464, 1382, 1085, 806; **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7,32-7,36 (2H, *m*); 7,24-7,28 (2H, *m*); 6,04 (1H, *s*); 3,27-3,28 (1H, *d*); 2,04-2,06 (1H, *m*); 1,78,193 (3H, *m*); 1,55-1,64 (2H, *m*); 1,46-1,53 (1H, *m*); 1,34-1,37 (1H, *m*); 1,19-1,21 (5H, *s*); **RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 160.25, 137.62, 131.19, 129.36, 128.36, 115.35, 47.63, 43.52, 42.59, 38.13, 29.16, 27.92, 26.40, 23.92.

Aduto de Heck-Matsuda **4f**

(±)-3-((*E*)-4-fluorobenzilideno)-2,2-dimetilbicíclico[2.2.1]heptano. **Fórmula**

Química: C₁₆H₉F. **Massa Molecular:** 230,33 g/mol. **Rendimento químico:** 85% (135,49 mg); **Dados Físicos:** Óleo incolor; **CCD:** Rf = 0,55 (em hexano). **IV-FT (KBr):** ν_{\max} (cm⁻¹) 3039, 2956, 2866, 1883, 1603, 1508, 1459, 1361, 1228, 822 cm⁻¹; **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 7,18-7,24 (2H, *m*), 6,97-7,03 (2H, *m*), 5,98 (1H, *s*), 3,19-3,21 (1H, *m*), 1,97-1,99 (1H, *m*), 1,71-1,86 (3H, *m*), 1,39-1,57 (3H, *m*), 1,27-1,30 (3H, *m*), 1,27-1,30 (1H, *m*), 1,13-1,14 (6H, *s*); **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 162,30; 159,50 (d, J = 74 Hz); 135,19 (d, J = 3 Hz); 129,51 (d, J = 7 Hz); 115,24 (d, J = 18 Hz); 114,94; 47,56; 43,26; 42,3; 38,01; 29,08; 27,85; 26,33; 23,84.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos de diversificação estrutural em estágio tardio (DET) do canfeno (**1**) na reação de Heck-Matsuda (HM) fez uso de uma diversidade de sais de tetrafluorborato de arenodiazônio (**2**) como agentes arilantes. Foram empregados sais que possuem grupos doadores de elétrons (GDE) e retiradores de elétrons (GRE), amplificando as otimizações do processo de arilação de HM do canfeno reportada nos estudos iniciais de Torres (2023) em nosso grupo de pesquisa. Tomou-se como ponto de partida as condições reacionais previamente otimizadas para essa reação entre o canfeno (a olefina, **1**) e o sal tetrafluorborato de para-metoxiarenodiazônio **2b** (G = OMe) na proporção estequiométrica 1:1,5 (olefina/sal; Tabela 5.1, entr. 1). Os pontos de fusão registrados para os adutos de Heck-Matsuda conhecidos foram consistentes com os valores previamente reportados na literatura por Zhuangyu e colaboradores (Yong et al., 1991). Os sais foram escolhidos com base nos diferentes efeitos eletrônicos presentes nos seus grupos substituintes para poder avaliar a extensão do efeito da densidade eletrônica no anel aromático sobre a exequibilidade da arilação de HM no canfeno.

Tabela 5.1. Estudo do escopo da reação de Heck-Matsuda para o canfeno (**1**).

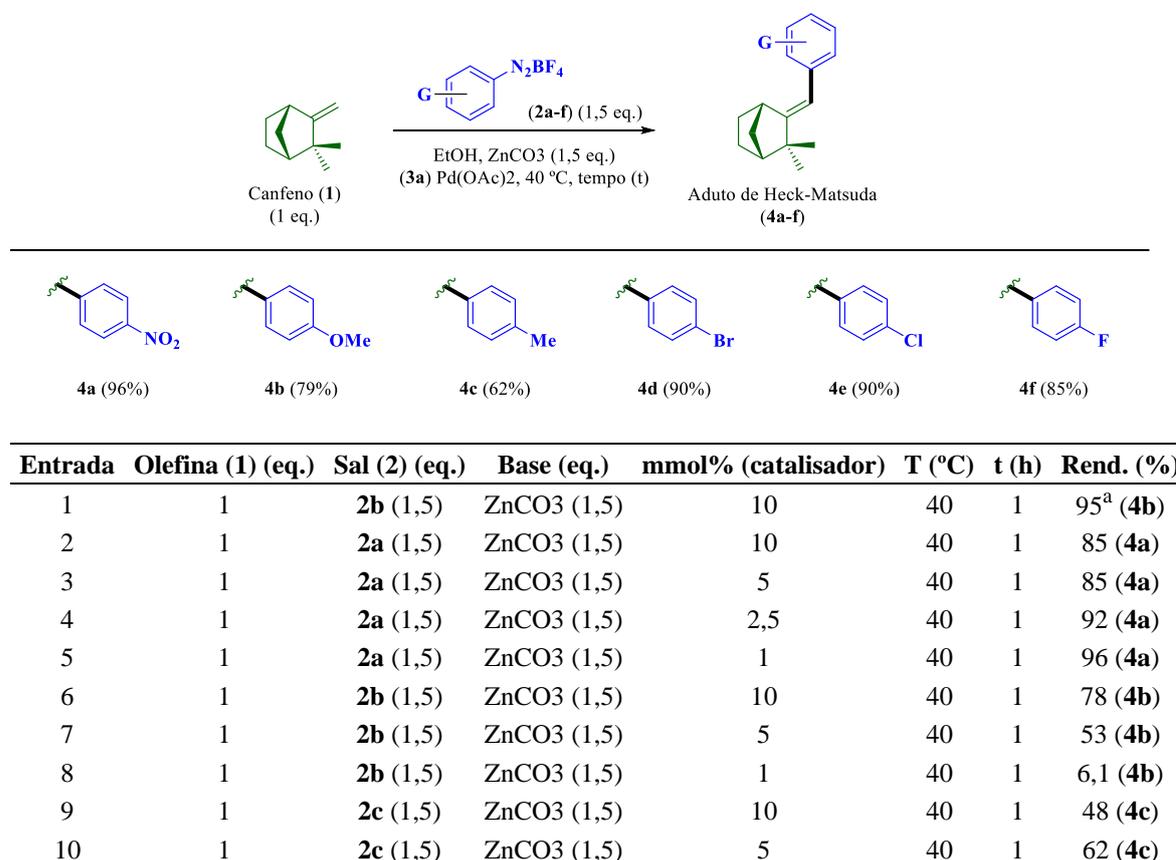
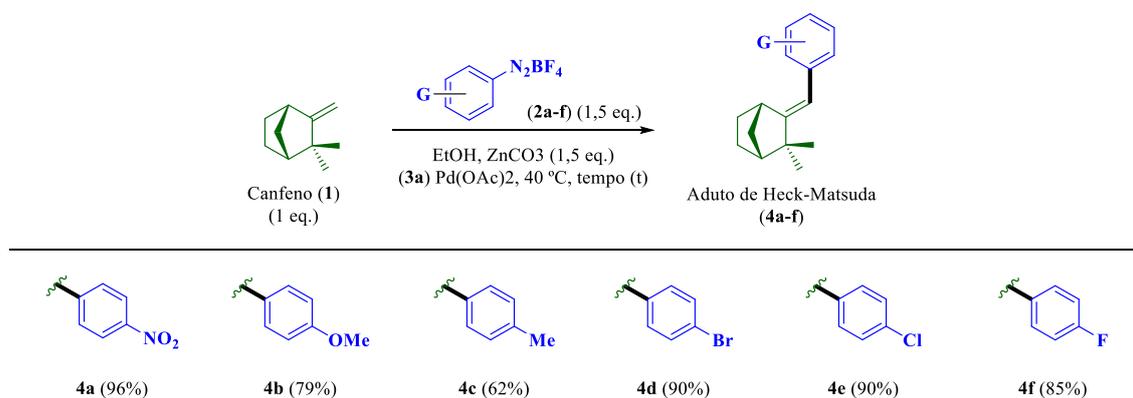


Tabela 5.1 - Estudo do escopo da reação de Heck-Matsuda para o canfeno (**1**).

continuação e conclusão

Entrada	Olefina (1) (eq.)	Sal (2) (eq.)	Base (eq.)	mmol% (catalisador)	T (°C)	t (h)	Rend. (%)
11	1	2d (1,5)	ZnCO ₃ (1,5)	10	40	1	89 (4d)
12	1	2d (1,5)	ZnCO ₃ (1,5)	5	40	1	90 (4d)
13	1	2e (1,5)	ZnCO ₃ (1,5)	10	40	1	85 (4e)
14	1	2e (1,5)	ZnCO ₃ (1,5)	5	40	1	80 (4e)
15	1	2f (1,5)	ZnCO ₃ (1,5)	10	40	1	83 (4f)
16	1	2f (1,5)	ZnCO ₃ (1,5)	5	40	1	66 (4f)

^a Reação otimizada reportada por Torres (2023).

Fonte: Autoria própria (2024).

As otimizações iniciais da arilação de HM do canfeno foram realizadas com o sal tetrafluoroborato (**2a**) (Tabela 5.1, entr. 2) empregando-se 10 mol% do catalisador acetato de paládio (**3a**), Pd(OAc)₂, seguindo as condições reacionais empregadas por Torres (2023), (Tabela 5.1, entr. 1). O êxito ao executar a reação com **2a** trouxe a oportunidade em avaliar o efeito desse sal com a redução da concentração do catalisador: (*i*) em um primeiro momento reduziu o catalisador **3a** a 5 mol% (Tabela 5.1, entr. 3); (*ii*) em um segundo momento reduziu a carga catalítica a 2,5 mol% (Tabela 5.1, entr. 4); e, por fim, (*iii*) em um terceiro momento, reduziu o catalisador a 1 mol% (Tabela 5.1, entr. 5). O melhor resultado ocorreu com catalisador à 1 mol% com rendimento de 96% do aduto de HM **4a**, com uma quantidade de carga catalítica significativamente próxima ao relatado na literatura (Yong, et al., 1991) de 0,9 mol%, trazendo a perspectiva que grupos retiradores de elétrons (GRE) facilitam o processo de arilação para o canfeno na reação de HM.

A reprodutibilidade do processo de arilação HM do canfeno com o sal **2b** foi também investigado, fazendo-se uso de 10 mol% do catalisador **3a** (Tabela 5.1, entr. 6), de 5 mol% de **3a** (Tabela 5.1, entr. 7) e por fim, de 1 mol% de **3a** (Tabela 5.1, entr. 8). O uso do catalisador a 5 mol% resultou em rendimentos satisfatórios na obtenção do aduto de HM **4b**. Infelizmente a

reprodução da reação com 1 mol% de catalisador (**3a**) para obtenção do aduto de HM **4b** foi ineficaz como já reportado por Torres (2023) e aqui confirmado. Essa última observação sugeriu um limite de eficácia da carga catalítica de Pd(OAc)₂ (**3a**) para operacionalizar uma gama maior de sais de arenodiazônio na reação de HM do canfeno. Nesse sentido, a quantidade mínima de concentração catalítica de 5 mol% de **3a** foi assumida no protocolo aqui desenvolvido.

O estudo realizado para os sais **2c**, **2d**, **2e** e **2f**, com as respectivas quantidades de catalisador a 10 mol% e 5 mol% na arilação do canfeno lograram êxito, com a obtenção dos adutos de HM **4c** (Tabela 5.1, entr. 9-10), **4d** (Tabela 5.1, entr. 11-12), **4e** (Tabela 5.1, 13) e **4f** (Tabela 5.1, entr. 14-15). O sal **2c** possui um grupo substituinte doador de elétrons e os demais sais **2d-f**, possuem grupos retiradores de elétrons. A análise conjunta dos resultados da Tabela 5 sugerem que o efeito retirador de elétrons é aparentemente mais favorável à consecução do processo de arilação HM do canfeno nas condições empregadas neste trabalho. No entanto, até o momento, ainda não foi possível estabelecer as razões eletrônicas no ciclo-catalítico da reação que suportem essa observação. Por outro lado, uma lacuna de observação ainda presente é a extensão do efeito estérico de substituintes em *orto*- e/ou em *meta*- em outros sais de arenodiazônio na arilação HM do canfeno. Nenhum sal com esses padrões de substituição foi preparado e esse tópico deverá ser a nova fronteira de estudos do processo de arilação de HM do canfeno em nosso grupo de pesquisa.

Digno de nota ainda é que os adutos de HM **4c**, **4d**, **4e** e **4f** foram purificados por cromatografia em coluna fazendo-se uso apenas hexano como eluente. Este aspecto tornou a purificação mais prática e menos onerosa, tendo em vista que não precisou empregar-se misturas com éter etílico, um solvente de alto custo operacional.

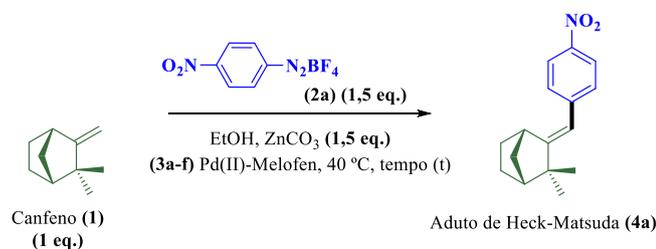
5.1 AVALIAÇÃO CATALÍTICA PRELIMINAR DA ARILAÇÃO DE HECK-MATSUDA DO CANFENO EMPREGANDO COMPLEXOS DO TIPO Pd(II)-MELOFEN

Lima (2013) iniciou a investigação dos complexos do tipo Pd(II)-Melofen, explorando seu potencial como pré-catalizadores. O estudo inicial utilizou como modelo, a síntese de derivados de acrilato de metila (olefina ativada), com o complexo **3c** como pré-catalizador, na reação de Heck-Matsuda (HM), obtendo resultados promissores. A partir disso, neste trabalho

será avaliado o desempenho catalítico dos complexos do tipo Pd(II)-Melofen na reação de HM com o canfeno (**1**) (olefina não ativada).

A investigação preliminar das habilidades catalíticas dos complexos do tipo Pd(II)-Melofen na reação de HM do canfeno (**1**) foram realizadas empregando-se como carga do catalisador a concentração de 1 mol% (**Tabela 5.2**, entr. 1-4) em consonância com os trabalhos iniciais descritos na literatura para HM desta olefina (Yong et al., 1991). As demais condições reacionais, no entanto, ficaram em linha com aquelas previamente descritas no **Esquema 4.2** (vide Experimental para um maior detalhamento).

Tabela 5.2 - Resultados da reação de Heck-Matsuda com Pd(II)Melofen.



Entrada	Olefina (1) (eq.)	Sal (2) (eq.)	Base (eq.)	mmol% (catalisador)	T (°C)	t (h)	Rend. (%)
1	1	2a (1,5)	ZnCO ₃ (1,5)	1 (3b)	40	1	-
2	1	2a (1,5)	ZnCO ₃ (1,5)	1 (3c)	40	2	-
3	1	2a (1,5)	ZnCO ₃ (1,5)	1 (3e)	40	2	-
4	1	2a (1,5)	ZnCO ₃ (1,5)	1 (3f)	40	2	-

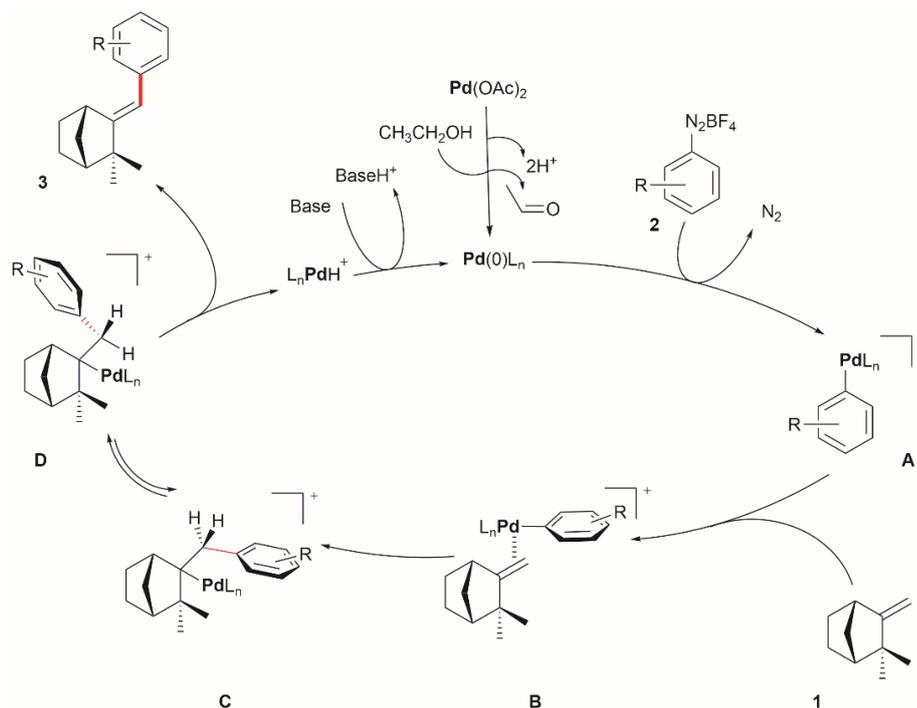
Fonte: Autoria própria, 2024.

A análise preliminar da habilidade catalítica dos complexos **3b-f** no processo de arilação de HM de **1** demonstrou que os complexos não foram eficientes na HM estudada. Não foi possível detectar nenhum produto de arilação, mesmo em quantidades traços após os processos purificativos via cromatografia. Estes resultados iniciais foram desmotivadores e os esforços foram focados em viabilizar a síntese de novos adutos de HM de **1** para construir uma pequena biblioteca dessa classe de derivados semissintéticos com intuito de investigar o potencial biológico/farmacológico dessas moléculas.

5.2 RACIONALIZAÇÃO MECANÍSTICA

A reação de Heck-Matsuda segue um ciclo catalítico bastante espelhado no processo geral dos demais acoplamentos cruzados. Nesse sentido, a reação de arilação de Heck-Matsuda do canfeno, racionalizada no **Esquema 5.1**, a partir de resultados recentemente desenvolvidos no Grupo de Estudos em Síntese Química Pura e Aplicada da UFPB (GESQUIM/UFPB), generaliza de uma forma bastante apropriada e exemplificativa as etapas do ciclo catalítico deste processo (Torres, 2023). No primeiro passo, a fonte de Pd(II) (que se presta como pré-catalisador, como o acetato de paládio) sofre um processo redutivo para formação de espécies de paládio zerovalente *in situ* [Pd(0)L_n] que são hábeis em adicionar-se oxidativamente aos sais de arenodiazônio **2**, indicado no **Esquema 5.1**. A adição oxidativa da espécie de paládio zerovalente aos sais do tipo **2** é acompanhada de extrusão de nitrogênio molecular (N₂) e produz espécies catiônicas do tipo aril-paládio **A**. Com a formação do intermediário **A**, a espécie nucleofílica (a olefina de escolha) que é o canfeno **1** nesse processo, pode coordenar-se ao aril-paládio e formar o complexo π alceno-paládio(II) do tipo **B** que, subsequentemente, via inserção migratória da olefina coordenada dá origem as novas ligações σ do tipo C-C e C-Pd presentes no intermediário **C**. Com intuito de minimizar as interações estéricas, intermediários como **C** podem otimizar reversivelmente suas conformações e formar estruturas que guardem uma relação *syn*-periplanar entre átomos de hidrogênio e paládio vicinais, tal como apontado em **D**. O arranjo entre hidrogênio e paládio em **D** permite a consecução da *syn*-β-hidreto-eliminação que forma como produto os adutos de Heck-Matsuda do tipo **3** com altíssima *E*-seletividade (Souza-Ferrari et al., 2021).

Esquema 5.1 - Racionalização do ciclo catalítico para Heck-Matsuda do canfeno (1)



Fonte: Adaptado de Torres (2023).

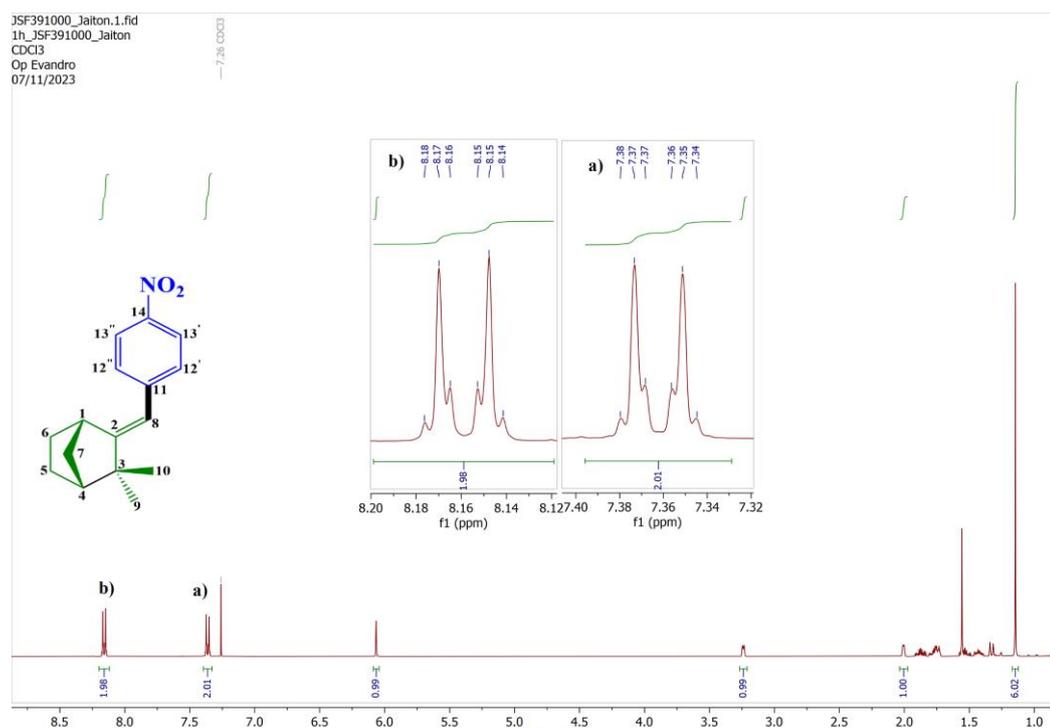
5.3 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DO ADUTO DE HECK-MATSUDA (4)

As estruturas dos adutos de Heck-Matsuda do tipo **4** foram caracterizadas pela comparação direta dos dados extraídos dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C com aqueles reportados previamente na literatura (Yong et al., 1991).

O espectro de RMN de ^1H (**Figura 5.1**) para do aduto de HM **4a**, apresentou um conjunto de dez sinais que foram consistentes com a estrutura proposta. Os dois multipletos em δ 8,15-8,17 e em δ 7,34-7,37 integrando cada um para dois hidrogênios são coerentes em multiplicidade e deslocamento químico com o sistema *para*-dissubstituído no anel aromático instalado no arcabouço estrutural do canfeno via arilação de Heck-Matsuda. O singlete em δ 6,06, integrando para um hidrogênio está em linha com a presença do hidrogênio olefínico ligado ao C-8. Os hidrogênios das metilas nas posições C-10 e C-9 foram consistentes com os singletos em δ 1,14 e em δ 1,15, respectivamente, tendo cada um deles integração para três hidrogênios. Os multipletos em δ 3,23-3,24 e em δ 2,00-2,01 integrando cada um deles para um hidrogênio são compatíveis com os hidrogênios nas cabeças-de-ponte C-4 e C-1. Os demais

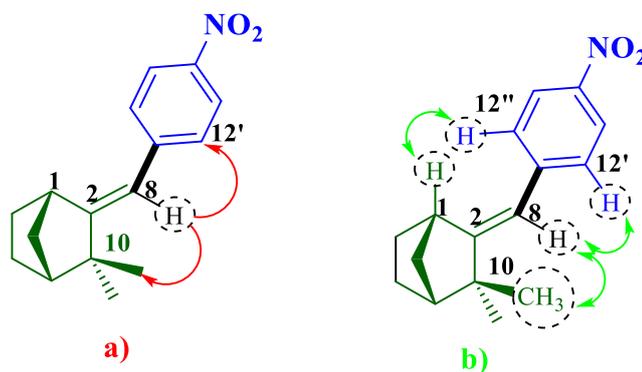
multipletos em δ 1,83-1,91 (1H, *m*), δ 1,72-1,81 (2H, *m*), δ 1,49-1,57 (3H, *m*), δ 1,39-1,46 (1H, *m*), δ 1,30-1,34 (1H, *m*), por seu turno, são consistentes com os sinais esperados para os três grupos metílenos nas posições C-5, C-6 e C-7.

Figura 5.1 - Espectros de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do aduto de HM **4a**.



Fonte: Autoria própria (2024)

A regioquímica e a configuração *E* para a geometria da ligação dupla no aduto de Heck-Matsuda **4a** foram estabelecidas sem ambiguidade a partir das análises dos espectros de RMN bidimensionais HMBC, NOESY e HSQC. As correlações de longa distância entre o H-8 (δ 6,06) e o C-12 (δ 128,50) bem como entre H-8 (δ 6,06) e o C-10 (δ 29,04) no espectro de HMBC confirmaram a conectividade e, conseqüentemente, a regioquímica observada (**Esquema 5.2**).

Esquema 5.2 - Correlações-chave observadas (a) no HMBC e (b) no NOESY de **4a**.

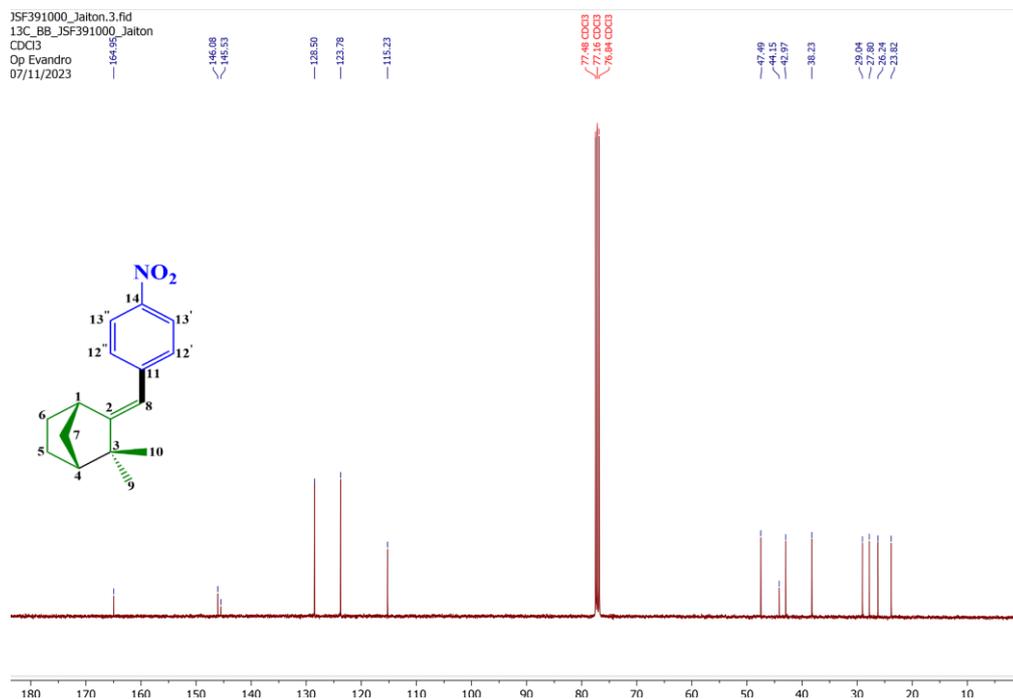
Fonte: Autoria própria (2024)

A configuração *E*, por sua vez, foi assinalada com base nas correlações de efeito nuclear Overhauser (nOe) observadas a partir do espectro de NOESY entre o hidrogênio vinílico, H-8 (δ 6,06), e o grupo metila mais próximo e desprotegido pela anisotropia da dupla, H-10 (δ 1,15), bem como pelas correlações do entre *orto*-hidrogênio no anel aromático H-12 (δ 7,34-7,37) tanto com o hidrogênio vinílico H-8 (δ 5,95) como com o hidrogênio em cabeça-de-ponte H-1 (δ 3,25-3,23) (**Esquema 5.2**).

Os demais adutos de Heck-Matsuda **4b-e**, apresentam os respectivos sinais semelhantes no espectro de RMN de ^1H ao do aduto **4a**, exceto a região em que aparecer os sinais do anel aromático de acordo com o efeito eletrônico do grupo substituinte podem aparecer em regiões mais blindadas ou desblindadas. O espectro aduto de HM **4f** se distingue dos demais adutos por apresentar mais sinais, isto é causado pelo acoplamento heteronuclear dos isótopos ^1H - ^{19}F . Tendo em vista a semelhança dos deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN ^1H dos adutos de HM **4a-f**, na **Figura 5.1** é retratado, de modo representativo, o espectro do aduto de HM **4a**. Os outros espectros encontram-se ao final deste documento no Apêndice A.

O espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 5.2**) do aduto de HM **4a** apresentou um conjunto de quinze sinais que são consistentes com estrutura proposta e com os dados já reportados na literatura (YONG et al., 1991). Os sinais em δ 169,95 e em δ 115,23 estão em linha com os carbonos olefínicos das posições C-2 e C-8, respectivamente. Os sinais observados em δ 146,08, δ 145,52, δ 128,50 e δ 123,78 corroboraram a presença do anel aromático.

Figura 5.2 – Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do aduto de HM **4a**.



Fonte: Autoria própria (2024)

Os outros adutos de HM **4b-f** estão em linha com o espectro modelo de RMN ^{13}C do aduto **4a**. Digno de nota que o espectro do aduto **4f** apresenta sinais de dupletos (*d*) e tripletos (*t*) devido ao acoplamento heteronuclear dos isótopos ^{19}F - ^{13}C . Os espectros se encontram no Apêndice A.

Tabela 5.3 - Relações entre o deslocamento químico do carbono com seus hidrogênios atribuídos com base no experimento HSQC do aduto HM **4a**.

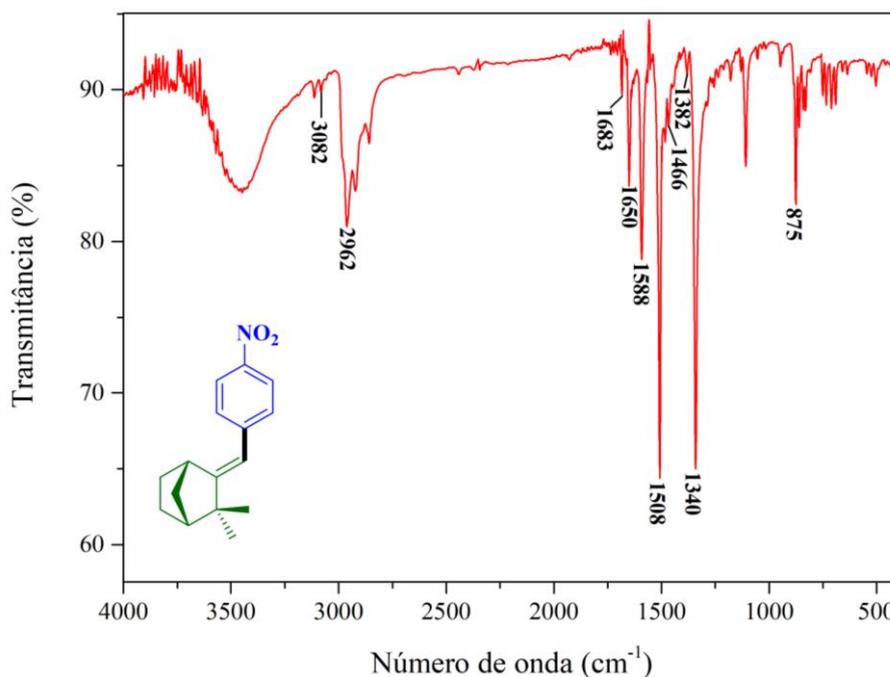
C (Numeração)	δ_{C} (Tipo)	δ_{H} (Mult.)
1	44,15 (CH)	1,99-2,01 (<i>m</i>)
2	164,95 (C)	-
3	42,97 (C)	-
4	47,49 (CH)	3,25-3,23 (<i>m</i>)
5	23,82 (CH_2)	1,73–1,81 (<i>m</i>)
6	27,80 (CH_2)	1,83-1,91 (<i>m</i>)
7	38,23 (CH_2)	1,39-1,46 (<i>m</i>)
8	115,23 (CH)	6,06 (<i>s</i>)
9	26,24 (CH_3)	1,14 (<i>s</i>)
10	29,04 (CH_3)	1,15 (<i>s</i>)
11	145,52 (C_{Ar})	-
12	128,50 (C_{Ar})	7,34-7,37 (<i>m</i>)
13	123,78 (C_{Ar})	8,15-8,17 (<i>m</i>)
14	146,08 (C_{Ar})	-

Fonte: Autoria própria (2024).

Com o intuito de ampliar os estudos de determinação estrutural da série de adutos de HM do tipo aril-canfeno **4a-f**, decidiu-se também registrar-se os espectros de absorção na região do infravermelho por transformada de Fourier (IV-FT) dessas substâncias para compará-los com os dados registrados de alguns desses adutos na literatura (Yong et al., 1991).

O espectro no IV do aduto de HM **4a** apresentou bandas de absorção na região em 3082 cm^{-1} , bem como, em 1588 cm^{-1} que são consistentes, respectivamente, com o estiramento das ligações C-H com carbono hibridizado sp^2 e estiramento C=C do anel aromático. As bandas de estiramento assimétrico em 1508 cm^{-1} e simétrico em 1340 cm^{-1} , por sua vez, pode ser relacionada aos estiramentos das ligações N-O presente no grupo nitro. As bandas presentes na região 1466 cm^{-1} e 1650 cm^{-1} são características, respectivamente, de dobramento CH_2 e estiramento C=C, corroborando a presença do CH_2 exo-cíclico (C-8) na olefina (ligão π) ligado ao C-2. As bandas de absorção presentes na região aromática, estão em linha com os resultados descritos na literatura (Yong, et al., 1991). Os adutos de HM **4b-f** apresentam absorções relativas as principais funções muito semelhantes a **4a**, no entanto, mantém a exceção as regiões com absorções relativas aos substituintes presentes no anel aromático. A análise do espectro de absorção no infravermelho do aduto de HM **4a** (Figura 5.3) foi usado aqui como exemplo representativo de interpretação para toda a série dos adutos HM **4**. Os demais espectros encontram-se no Apêndice B.

Figura 5.3. – Espectro de IV (KBr) do aduto de HM **4a**.



Fonte: Autoria própria (2024).

5.4 ESTUDO *IN SILICO*

5.4.1 Predição farmacocinética com SwissADME

As estruturas do canfeno **1** e dos adutos de HM **4a-f** foram desenhadas utilizando o programa *ChemDraw* e gerado o código *SMILE* para submeter as avaliações preditivas de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), usando o SwissADME. A submissão dos códigos *SMILE* das estruturas, seguiu de acordo conforme a orientação Barros (2023).

Tabela 5.4 – Predição se os compostos atendem a regra de Lipinski.

Composto	Lipinski	Violação
1	Sim	1
4a	Sim	0
4b	Sim	0
4c	Sim	1
4d	Sim	1
4e	Sim	1
4f	Sim	1

Fonte: Autoria própria (2024)

Primeiramente um composto para ser avaliado como possível fármaco precisa seguir a regra do 5 de Lipinski e não ter mais de uma violação. Apesar do canfeno **1** e dos adutos de HM **4c-f** terem uma violação, ter lipofilicidade alta ($\log P > 5$) e o permitido é $\log P \leq 5$ ainda estão dentro da regra de Lipinski, com biodisponibilidade oral.

Tabela 5.5 – Predição farmacocinéticas do canfeno **1** e dos adutos de Heck-Matsuda **4**.

Composto	Absorção Gastrointestinal	Permeia a BHE	Substrato da glicoproteína-P
1	Baixa	Sim	Não
4a	Alta	Sim	Não
4b	Alta	Sim	Não
4c	Baixa	Não	Não
4d	Baixa	Não	Não
4e	Baixa	Não	Não
4f	Baixa	Não	Não

Fonte: Autoria própria (2024)

Os resultados na **Tabela 5.5** para os adutos **4a** e **4b** demonstraram alta absorção gastrointestinal (GI), explicitando que o uso oral deles pode se configurar como a principal forma de emprego biofarmacêutico desses compostos. Os demais adutos de HM (**4c-4f**), como também a olefina (**1**) apresentaram baixa absorção GI, eliminando o uso da via oral para potenciais aplicações desses compostos.

A permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) foram altas para o canfeno (**1**) e os adutos **4a-b**, essas moléculas podem desempenhar um papel eficaz em estudos de desenvolvimentos de fármacos visando aspectos de ação que passem pelo sistema nervoso central (SNC).

A glicoproteína-P (Gp-P) transporta moléculas através da membrana celular, podendo aumentar ou diminuir a biodisponibilidade do fármaco no organismo, como também a interação com outros medicamentos (Araújo Neto, 2024). Infelizmente, o canfeno (**1**) e os adutos de HM (**4a-f**) não são substratos da Gp-P, ou seja, não podem ser transportados pela Gp-P, limitando a biodisponibilidade no organismo humano.

As possíveis interações de inibição das isoformas das enzimas da família CYP450 na **Tabela 5.6** é uma continuação da avaliação farmacocinética gerada no SwissADME. O canfeno **1** apresentou inibição para a CYP2C9, os adutos de HM **4a-f** expressaram inibição para a

maioria das CYP's. Com a exceção do canfeno **1**, os adutos HM podem não ser metabolizados pelo organismo humano, o que compromete a eficácia em tratamentos.

Tabela 5.6 – Predição sobre inibição das isoenzimas CYP450

Composto	CYP450				
	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
1	Não	Não	Sim	Não	Não
4a	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
4b	Não	Sim	Sim	Sim	Não
4c	Não	Sim	Sim	Sim	Não
4d	Não	Sim	Sim	Sim	Não
4e	Não	Sim	Sim	Sim	Não
4f	Sim	Sim	Sim	Sim	Não

Fonte: Autoria própria (2024)

5.4.2 Toxicidade com pkCSM

A avaliação (Tabela 5.5) da toxicidade do canfeno **1** e dos adutos de HM **4a-f**, foram realizadas a partir do *software* pkCSM, com o mesmo código *SMILES* gerado no *ChemDraw*. As classificações são definidas em sim (seguro) e não (tóxico) para Mutagênese AMES, caso seja cancerígeno ou não, biodegradação de compostos orgânicos no meio ambiente de acordo com a demanda biológica de oxigênio e lesão hepática I, se a substância é causadora alguma interrupção as funções do fígado. A dosagem máxima tolerada é a capacidade recomendada de compostos químicos no corpo humano na fase inicial de tratamentos, sendo não tóxicos para valores menores que 0,477 [log (mg/kg/dia)] e tóxicos para valores maiores que 0,477 [log (mg/kg/dia)] (Santos, 2024).

Tabela 5.7 – Predição da toxicidade do canfeno **1** e dos adutos de Heck-Matsuda **4**.

Composto	Mutagênese AMES ^a	Biodegradação	Lesão hepática I	Dose máxima tolerada ^b
1	Sim	Sim	Sim	-0,26
4a	Não	Sim	Não	-0,35
4b	Sim	Sim	Sim	-0,42
4c	Sim	Sim	Sim	-0,39
4d	Sim	Sim	Sim	-0,39
4e	Sim	Sim	Sim	-0,36
4f	Sim	Sim	Sim	-0,07

^a Técnica desenvolvida por Bruce Ames.

^b Unidade da dosagem máxima tolerada [log (mg/kg/dia)].

Fonte: Autoria própria (2024)

Somente o aduto de HM **4a** apresentou toxicidade para mutação genética. Esta constatação sugere que ele poderia causar em alguma condição de exposição algum tipo de câncer. Todas os demais adutos HM avaliados são biodegradáveis ao meio ambiente, o que é muito consistente com a origem natural (“bio-based compounds”) dos produtos semissintéticos. O aduto de HM **4a** também apresentou significativa hepatotoxicidade, o que poderia comprometer algumas funções vitais de importância. Os demais adutos, por outro lado, não expressam toxicidade significativa e poderiam, a princípio, serem considerados como moléculas candidatas a estudos farmacológicos *in vitro* com intuito de explorar o potencial biológico e farmacêutico-medicinal dessas substâncias. Em função disso, essas moléculas estão atualmente sendo biologicamente estudadas quanto às suas atividades antibacterianas, antifúngicas e antiangiogênicas em diferentes grupos de pesquisa nos estados da Paraíba e do Ceará.

6 CONCLUSÕES

Atualmente o trabalho desenvolvido contempla as seguintes conclusões e perspectivas:

- I. Executou-se com êxito a síntese de novos adutos de Heck-Matsuda, expandindo-se o escopo do processo de arilação HM do canfeno;
- II. Foi possível dar-se início aos estudos da influência eletrônica dos grupos substituintes do anel aromático do sal de arenodiazônio sobre o processo de arilação, observando que a presença de grupos retiradores de elétrons tendem a apresentar maior eficiência (maiores rendimentos) da reação de HM para o canfeno.
- III. Os adutos HM do canfeno **4a**, **4b**, **4d**, **4e** e **4f** foram obtidos com os rendimentos de: 96%, 78%, 90%, 85% e 83%, respectivamente. As caracterizações de todos os adutos foi baseada em espectroscopia de RMN 1D (^1H e ^{13}C), espectroscopia de IV e análise de dados físicos (Rf's e temperaturas de fusão). O aduto **4a** foi adicionalmente caracterizado também por experimentos de espectroscopia de RMN 2D (NOESY, HMBC e HMQC);
- IV. Os ensaios preliminares de atividade catalítica dos complexos de paládio (II) com ligantes simétricos do tipo melofen indicaram que na concentração do catalisador investigada (1 mol%) não foi possível observar a promoção da arilação de HM.
- VI. Os testes *in silico* para o canfeno **1** confirmam os dados encontrados na literatura sobre sua bioatividade. Os adutos HM do tipo **4**, por sua vez, possuem potencial para desenvolvimento de entidades químicas de valor farmacêutico-medicinal. A exceção dentre as moléculas é o aduto **4a** por apresentar grau de genotoxicidade e hepatotoxicidade. Os demais adutos de HM **4b-f**, tem uma menor probabilidade de administração por via oral devido à baixa absorção gastrointestinal.

REFERÊNCIAS

AL AZZAM, K. M. SwissADME and pkCSM Webservers Predictors: an integrated Online Platform for Accurate and Comprehensive Predictions for In SilicoADME/T Properties of Artemisinin and its Derivatives. **Complex Use Miner. Resour.** 2022, v. 325, n. 2, p. 14-21. DOI: 10.31643/2023/6445.13.

ARAÚJO NETO, J. B. de. **Cumarinas 3-substituídas como adjuvantes de antibióticos: avaliação *in vitro* e *in silico* com bombas de efluxo e b-lactamase de *staphylococcus aureus*.** 2024. 99f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

ATANASOV, A. G.; ZOTCHEV, S. B.; DIRSCH, V. M.; ORHAN, I.E.; BANACH, M.; ROLLINGER, J.M.; BARRECA, D.; WECKWERTH, W.; BAUER, R.; BAYER, E.A.; et al Natural products in drug discovery: Advances and opportunities. **Nat. Rev. Drug Discov.** 2021, v. 20, p. 200-216. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>.

BARREIRO, E. J. What is hidden in the biodiversity? The role of natural products and medicinal chemistry in the drug discovery process, 2019. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [s.l.], v. 91, n. 3, p. e20190306.

BARROS, A. G. Avaliação ADMET de substâncias. **BIOINFO.** 2023, v. 3, p. 25. DOI: <https://doi.org/10.51780/bioinfo-03-25>.

BARROS, K. C. P. P. **Estudo *in silico*: otimização do potencial anticolinesterásico do ácido vanílico, com vistas ao uso na doença de alzheimer, determinado por docking molecular.** 2024. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Amazonas, Itacoatiara, 2024.

CAIANA, R. R. A.; FREITAS, J. C. R. Avaliação das propriedades farmacocinéticas de um candidato a fármaco derivado da D-glicose. *In*: I CONGRESSO INTERNACIONAL DE MEIO AMBIENTE E SOCIEDADE E III CONGRESSO INTERNACIONAL DA DIVERSIDADE DO SEMIÁRIDO, 2019. **Anais I CONIMAS e III CONIDIS.** Campina Grande: Realize Editora, 2019. Disponível em: <<https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/63267>>. Acesso em: 21 out. 2024.

CHALYK, B. A.; ZGINNYK, O.; KHUTORIANSKYI, A. V.; MYKHAILIUK, P. K. Functionalization of Alkenes with Difluoromethyl Nitrile Oxide to Access the Difluoromethylated Derivatives. **Org. Lett.** 2024, v. 26, n. 14, p. 2888-2892. DOI: 10.1021/acs.orglett.4c00431.

DALTON, T.; FABER, T.; GLORIUS, F. C–H Activation: Toward Sustainability and Applications. **ACS. Cent. Sci.**, 2021, v. 7, n. 2, p. 245-261. DOI: 10.1021/acscentsci.0c01413.

EL HACHLAFI, N.; AANNIZ, T.; EL MENYIY, N.; EL BAABOUA, A.; EL OMARI, N.; BALAHBIB, A.; SHARIATI, M. A.; ZENGIN, G.; FIKRI-BENBRAHIM, K.; BOUYAHYA, A. *In Vitro* and *in Vivo* Biological Investigations of Camphene and Its Mechanism Insights: A Review. **Food Rev. Int.** 2021, v. 39, n. 4, p. 1799–1826. DOI: <https://doi.org/10.1080/87559129.2021.1936007>.

FABBRIZZI, L. Beauty in chemistry: Making artistic molecules with Schiff bases. **J Org. Chem.** 2020, v. 85, n. 19, p. 12212-12226. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01420>.

FREITAS, B. C. DE.; QUEIROZ, P. A.; BALDIN, V. P.; AMARAL, P. H. R. DO., RODRIGUES, L. L. F.; VANDRESEN, F.; CALEFFI-FERRACIOLLI, K. R.; SCODRO, R. B. de L., CARDOSO, R. F.; SIQUEIRA, V. L. D. (-)-Camphene-based derivatives as potential antibacterial agents against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* spp. **Future Microbiol.** 2020. n. 15(16), p. 1527-1534. DOI: [10.2217/fmb-2020-0131](https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0131).

HAKKOLA, J.; HUKKANEN, J.; TURPEINEN, M. PELKONEN, O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. **Arch. Toxicol.** 2020, v. 94, p. 3671–3722. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02936-7>.

HECK, R. F. Cobalt and Palladium Reagents in Organic Synthesis: The Beginning. **Synlett**, v. 2006, n. 18, p. 2855-2860, 2006. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-2006-951536>.

KAWAFUNE, W. S. **Acoplamento cruzado de aril-hidrazinas e arenotióis catalisado por paládio: uma investigação computacional.** 2021. 107p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

KIM, K. E.; KIM, A. N.; MCCORMICK, C. J.; STOLTZ, B. M. Late-Stage Diversification: A Motivating Force in Organic Synthesis. **J. Am. Chem. Soc.** 2021, v. 143, n. 41, p. 16890–16901. DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.1c08920>.

LIMA, A. de L. **Síntese e caracterização de complexos de Pd(II) a partir de um derivado diaminometilênico do ácido de Meldrum para uso em catálise homogênea da reação de Heck-Matsuda.** 2013. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2013.

MONTALBAN, A.G.; ALONSO, J.; WHITE, A.J.P.; WILLIAMS, D.J. ‘Melen complexes’: a new family of Schiff base metal chelates derived from di-Meldrum’s acid derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 42, p. 5543–5545, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.08.018>.

NÓBREGA, E. T. D. **Novos complexos de Co(II) e Cu(II) com ligantes melofen: síntese, caracterização, estudo eletroquímico e aplicação na detecção simultânea de dopamina e ácido ascórbico**. 2020. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2020.

OLIVEIRA, D. A. A. **Síntese e Caracterização Espectroscópica de Complexos de Pd(II) Baseados em Ligantes Simétricos do Tipo Melofen**, 2022. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Química Industrial) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2022.

REDDY, Y. V. Swiss ADME predictions of phytoconstituents present in *Ocimum sanctum* Linn. **J Pharmacogn Phytochem**. 2023, v. 12, n. 5, p. 17-26. DOI: <https://doi.org/10.22271/phyto.2023.v12.i5a.14708>.

ROCHA, E. C. S.; SALMAZO, Y. N.; HAYASHI, M.; ZARAGOZA, C. A. D.; LUCCA JÚNIOR, E. C. de; Funcionalização de ligações C-H em estágio tardio em síntese orgânica. **Quim. Nova**, 2023, v. 46, n. 1, p. 43-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170949>.

SANTOS, M. L. M. F. dos. **Sanguinarina: Predição *in silico* dos parâmetros farmacocinéticos (ADMET) e avaliação esquistossomocida *in vitro* sobre diferentes estágios do *Schistosoma mansoni***. 2024, 65p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

SOARES, P. R. O.; PASSOS, D. C. S.; SILVA, F. M. da; SILVA-GIARDINI, A. P. B. da; COELHO, N. P.; OLIVEIRA, C. M. A. de; KATO, L.; SILVA, C. C. da; GUILO, L. *In vitro* antiproliferative and apoptotic effects of thiosemicarbazones based on (-)-camphene and R-(+)-limonene in human melanoma cells. **PLoS ONE**. 2023, v. 18, n. 11. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295012>.

SOUSA, A. P. de; SOUZA, H. D. da S.; ALMEIDA-JÚNIOR, A.; SILVA, M. F. R. da S.; CORDEIRO, E. de O. L.; FISS, G. F.; ATHAYDE-FILHO, P. F. de. Novel esters derived from 4-hydroxychalcones as potential sunscreens with antimicrobial action. **Synth. Commun**. 2024, v. 54, n. 12, p. 973-991. DOI: <https://doi.org/10.1080/00397911.2024.2356641>.

SOUZA-FERRARI, J. de.; SILVA-JÚNIOR, E. A.; VALE, J. A.; SIMÕES, L. A. de A.; MORAES-JÚNIOR, M. O. de; DANTAS, B. B.; ARAÚJO, D. A. M. de. A late-stage diversification via Heck-Matsuda arylation: Straightforward synthesis and

cytotoxic/antiproliferative profiling of novel aryl-labdane-type Derivatives. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 2021, v. 52, p. 128393. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128393>.

STILL, W.C.; KAHN, M.; MITRA, A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. **J. Org. Chem.**, v. 43, n. 14, p. 2923-2925, 1978. <https://doi.org/10.1021/jo00408a041>.

TAVARES, G. G.; ALVES, S. F.; BORGES, L. L. Investigação *in silico* de compostos bioativos de *Croton linearifolius* Müll.Arg com atividade antidepressiva. **RBMC**. 2020, v. 6, n. 16. DOI: <https://doi.org/10.36414/rbmc.v6i16.58>

TORRES, J. P. A. **Estudos Iniciais do Processo de Arilação do Canfeno via Reação de Heck-Matsuda**. 2023. 42f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química Industrial) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2023.

YONG, W.; YI, P.; ZHUANGYU, Z.; HONGWEN, H. Arylation of Camphene with Arenediazonium Salts Catalyzed by Palladium Acetate. **Synthesis**, v. 1991, n. 11, p. 967-969, 1991. DOI: <http://doi.org/10.1055/S-1991-26619>.

APÊNDICE: ESPECTROS SELECIONADOS

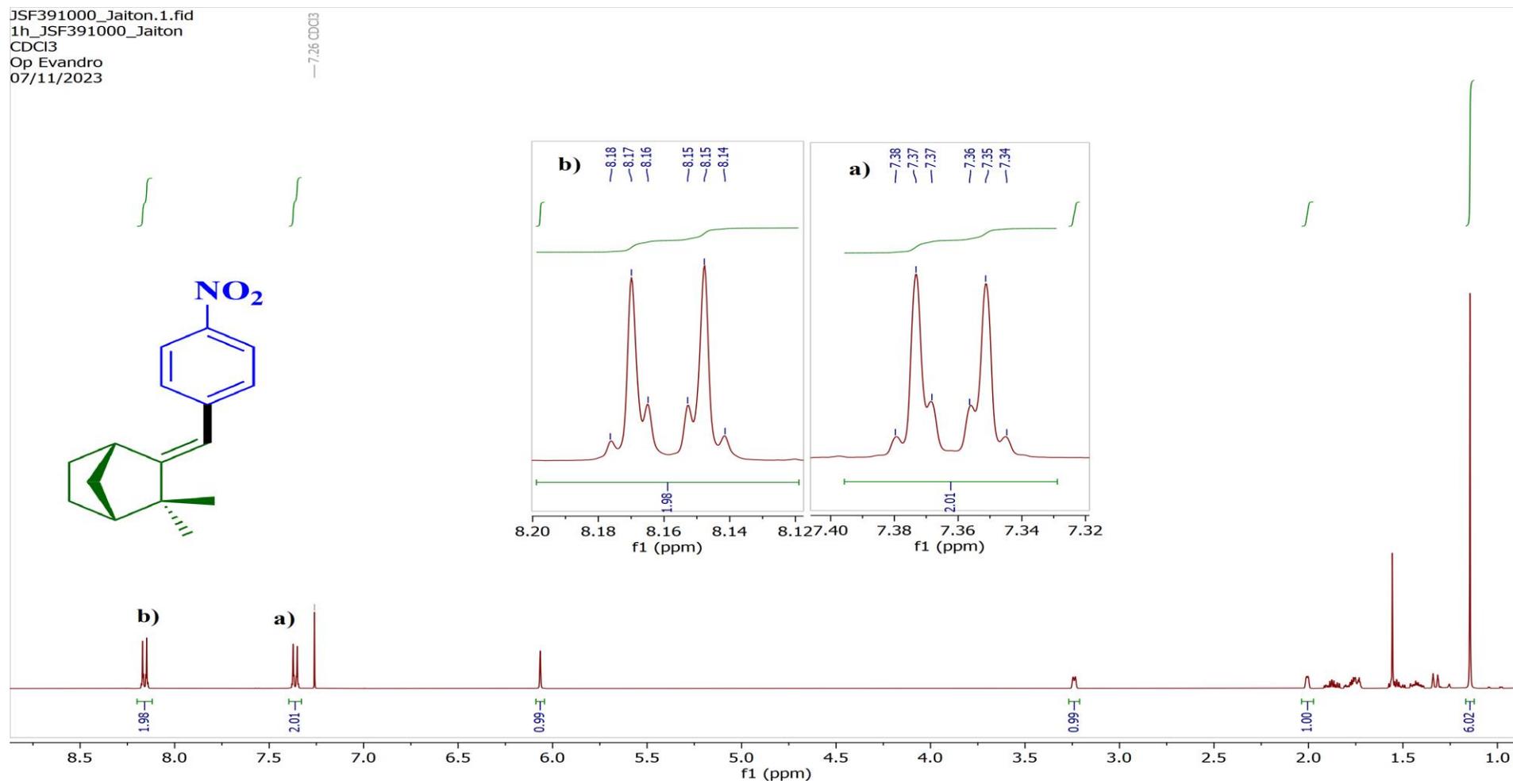
APÊNDICE A – ESPECTROS DE RMN ^1H E ^{13}C Figura A.1 - Espectroscopia de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda **4a**.

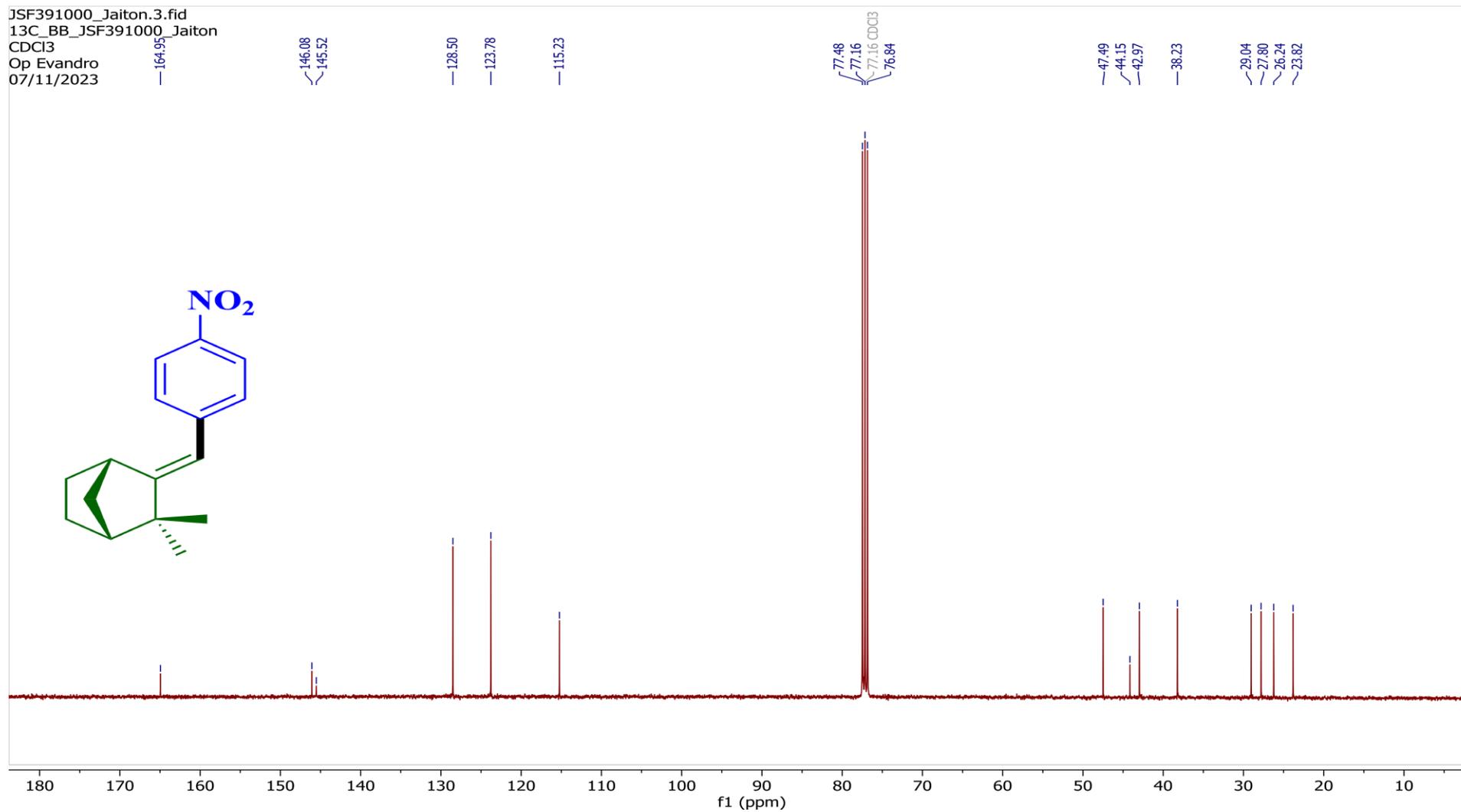
Figura A.2 - Espectroscopia de RMN C^{13} (100MHz, $CDCl_3$) do aduto de Heck-Matsuda **4a**.

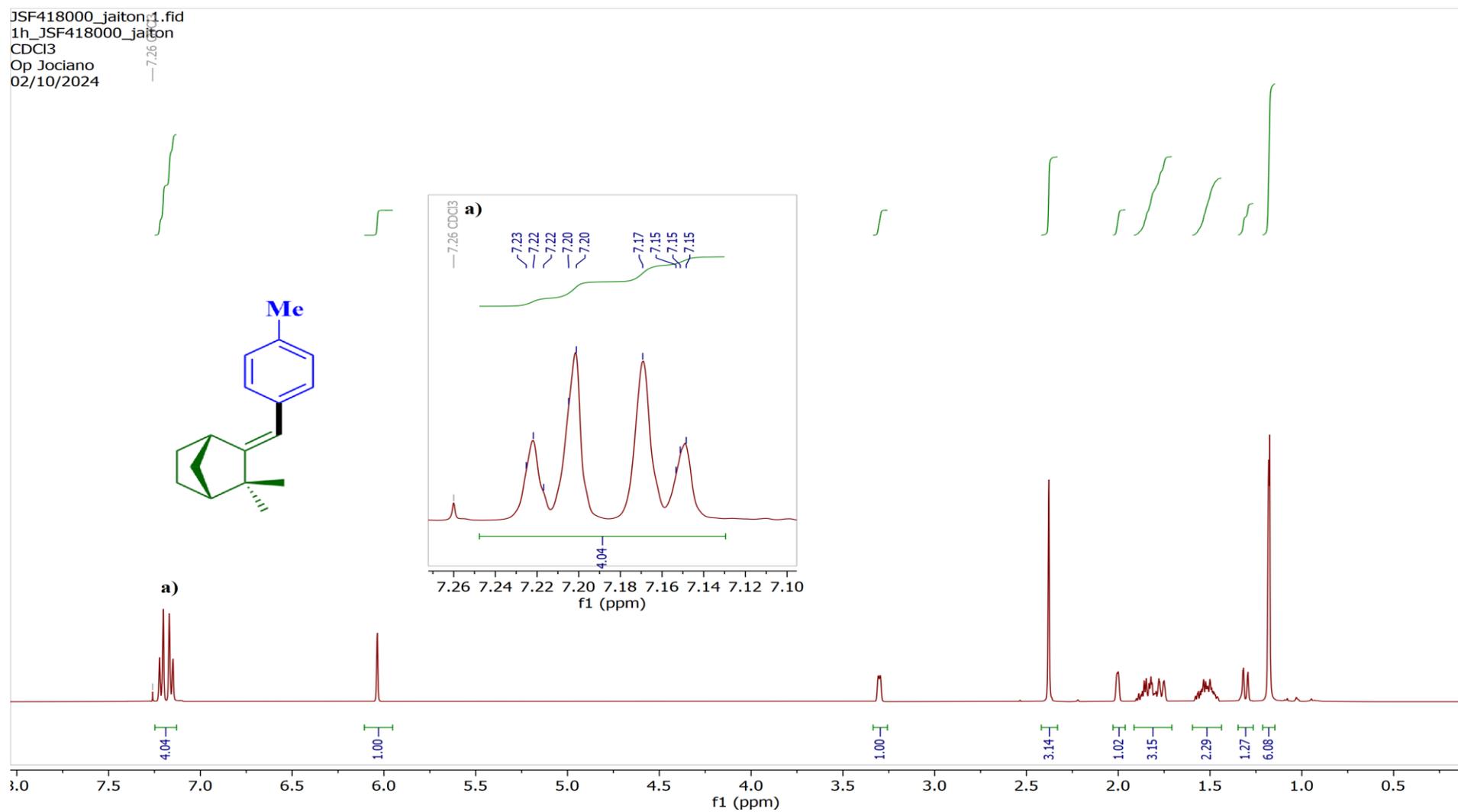
Figura A.3 - Espectroscopia de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda **4c**.

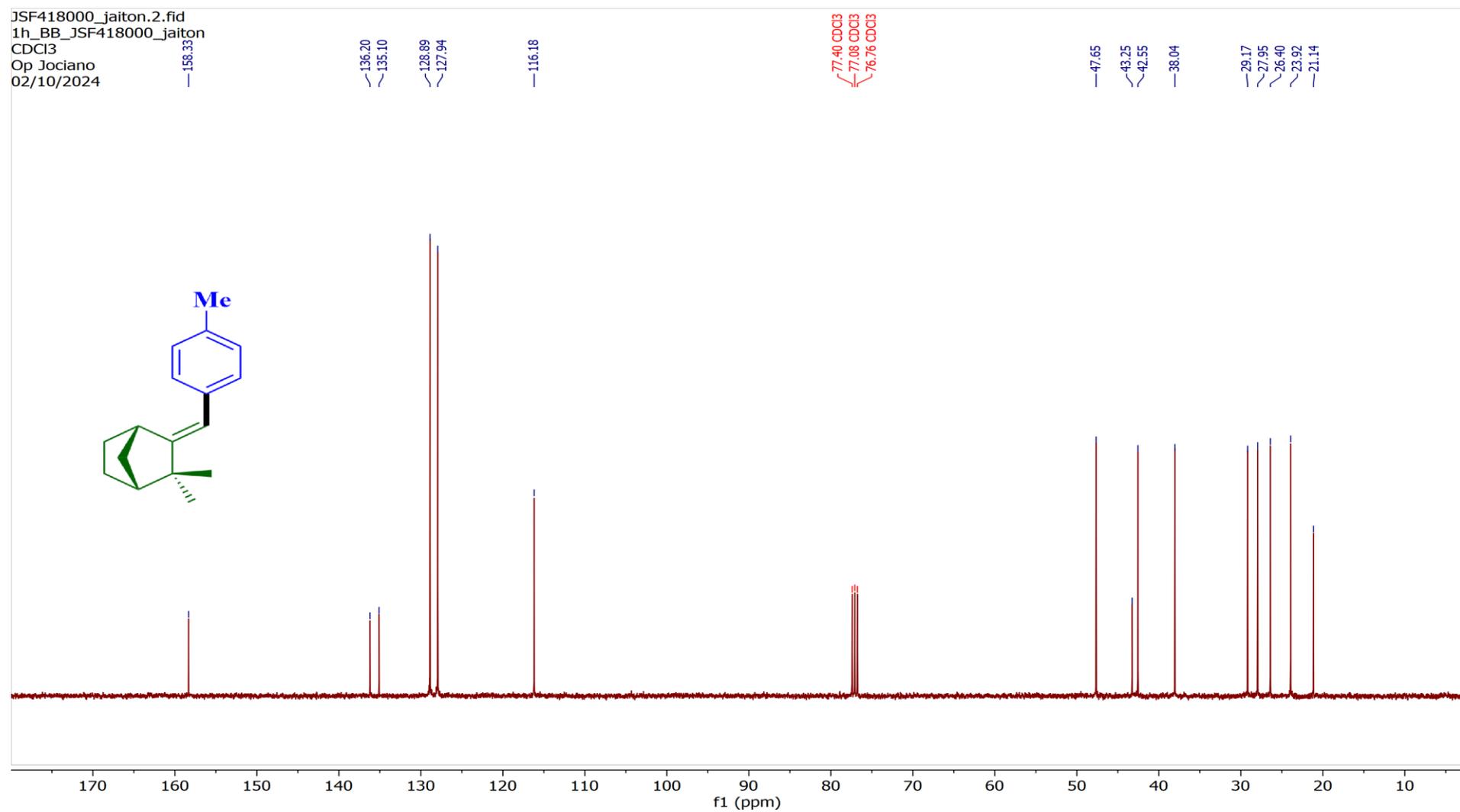
Figura A.4 - Espectroscopia de RMN C¹³ (101MHz, CDCl₃) do aduto de Heck-Matsuda **4c**.

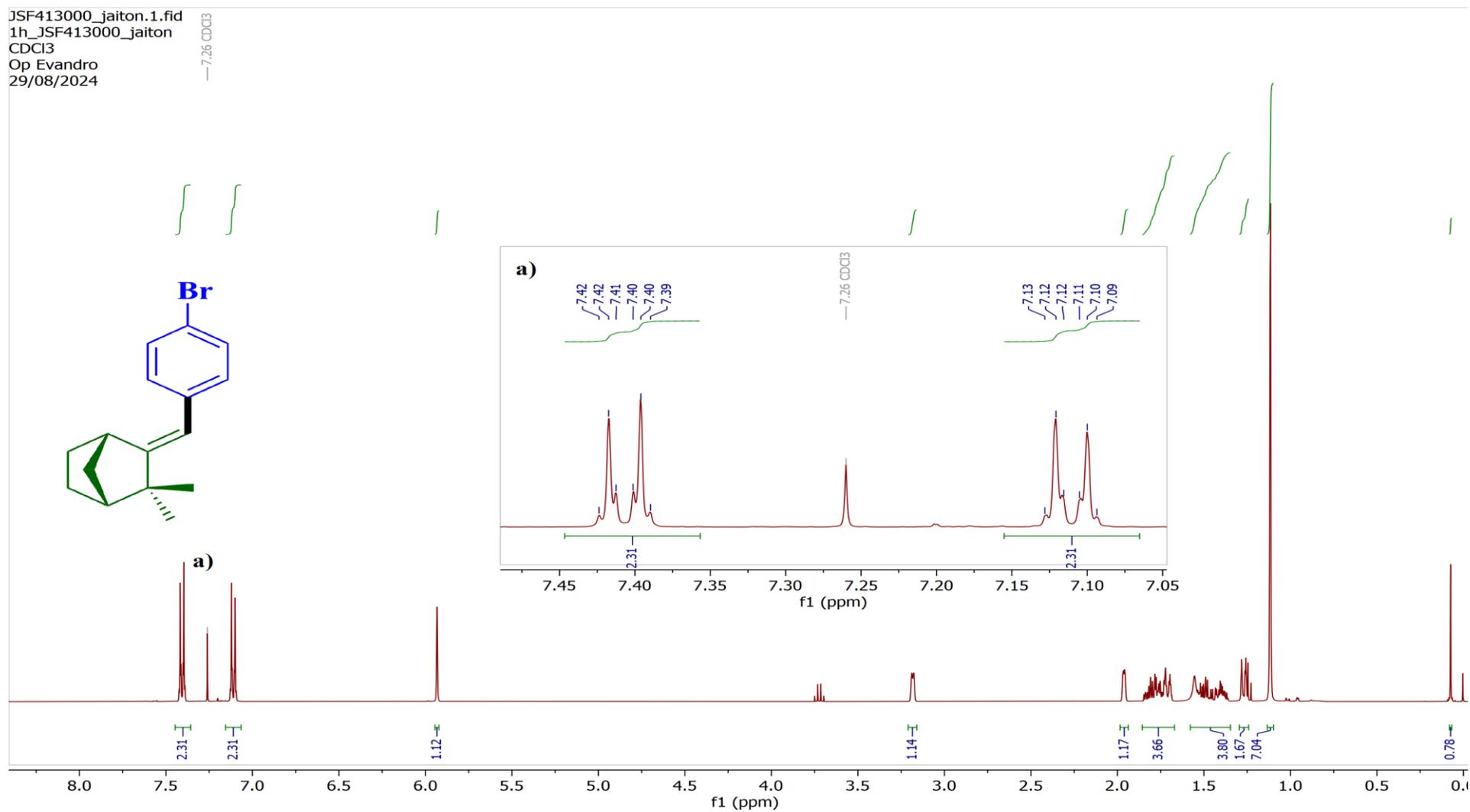
Figura A.5 - Espectroscopia de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda **4d**.

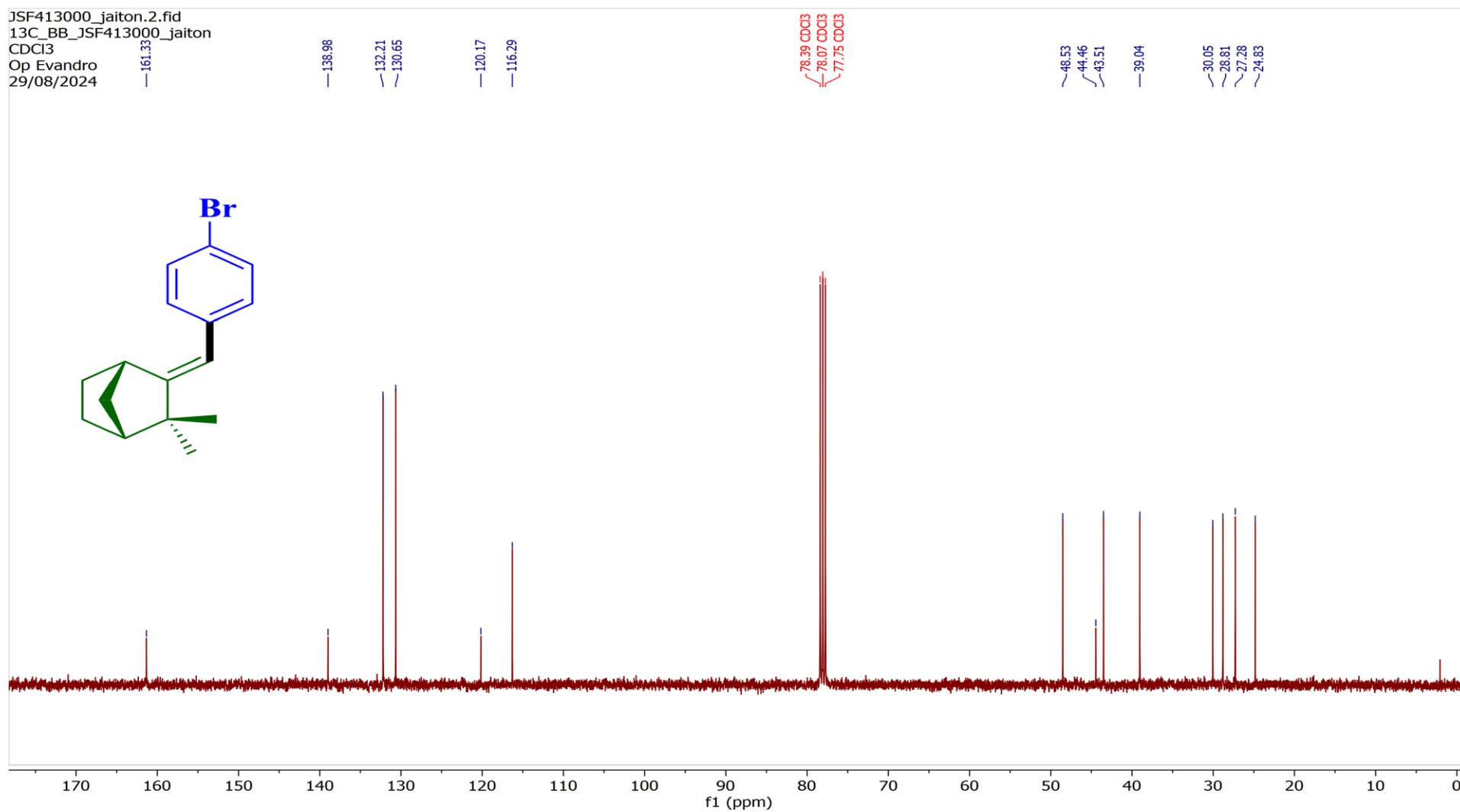
Figura A.6 - Espectroscopia de RMN C^{13} (101MHz, $CDCl_3$) do aduto de Heck-Matsuda **4d**.

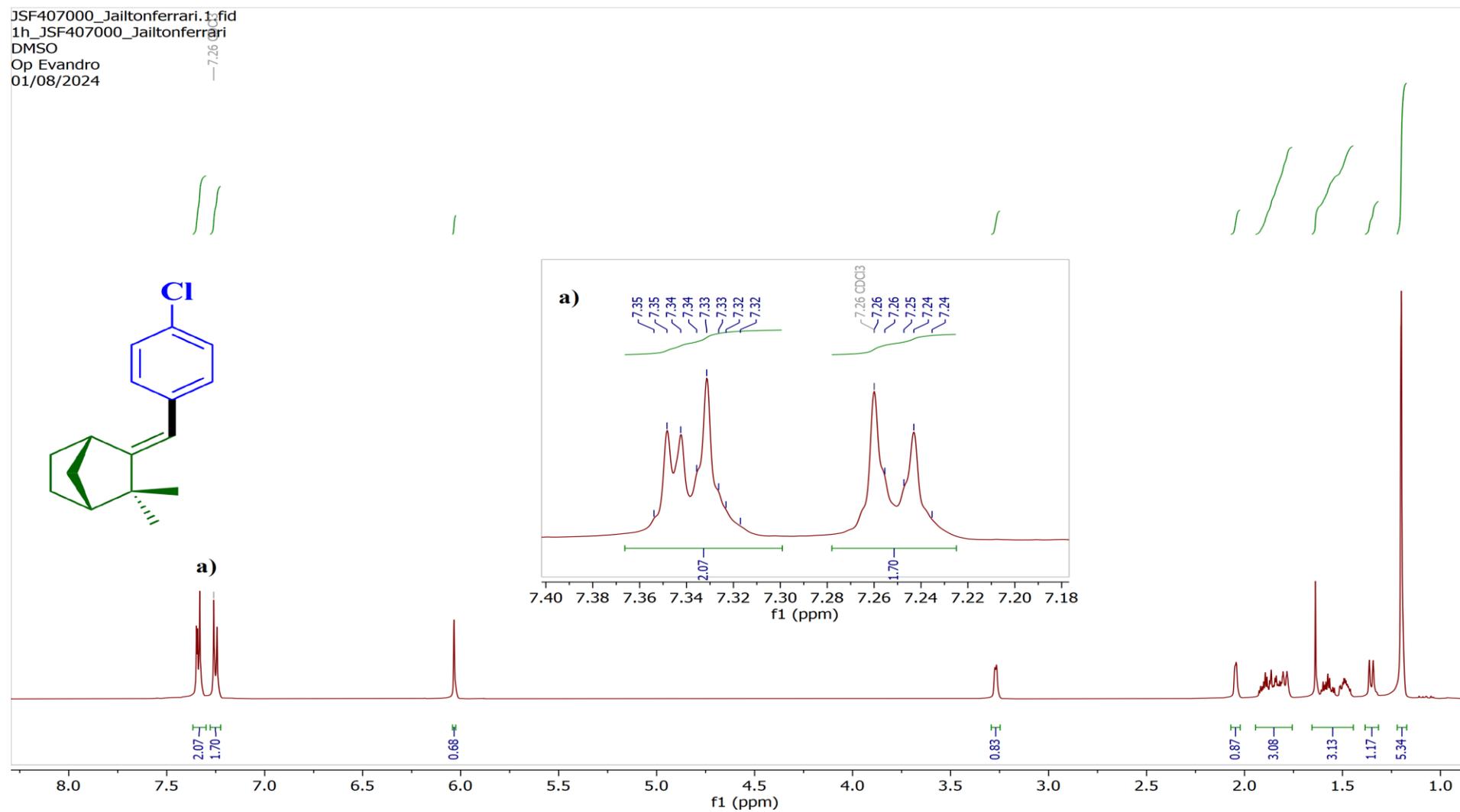
Figura A.7 - Espectroscopia de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda **4e**.

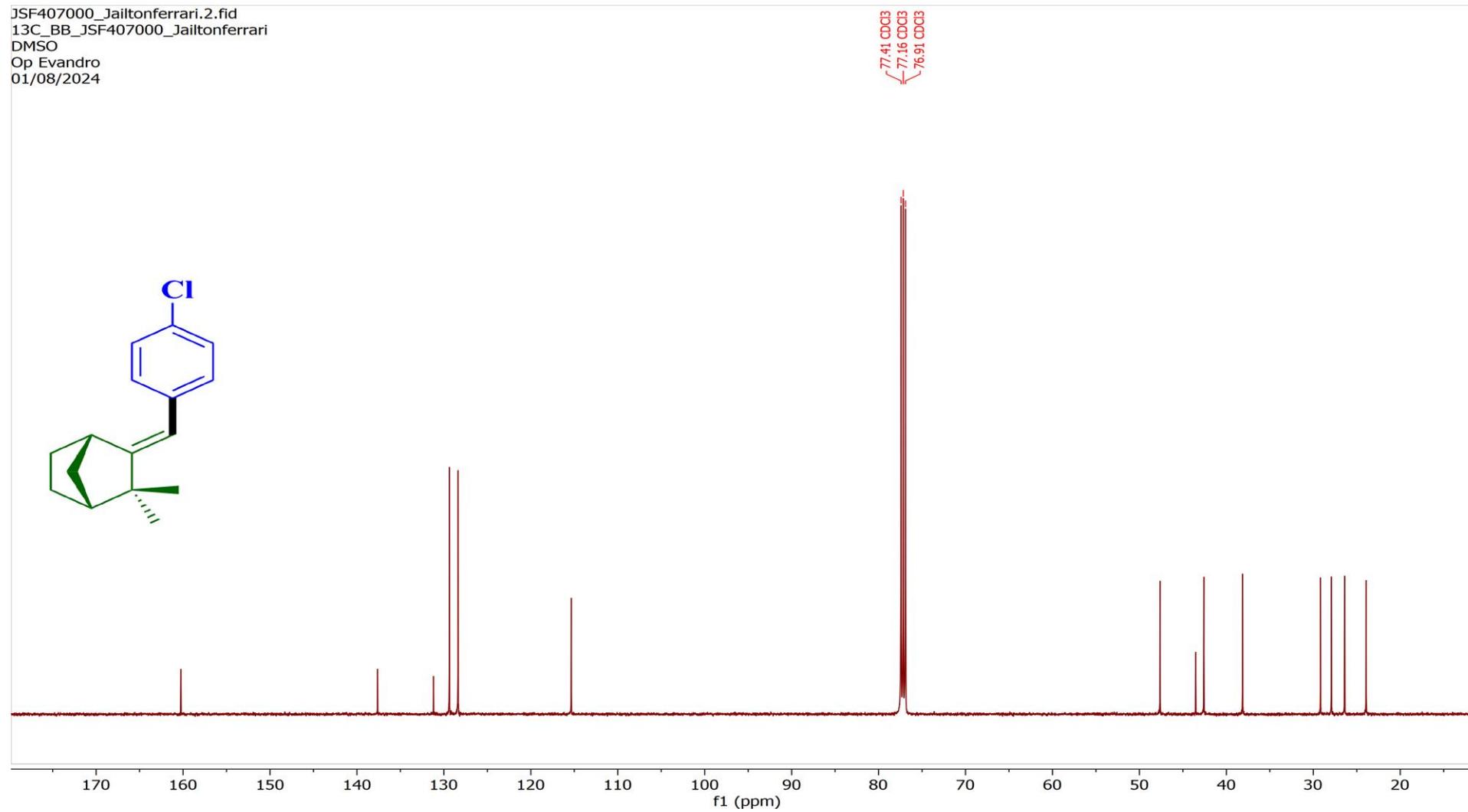
Figura A.8 - Espectroscopia de RMN C^{13} (126MHz, $CDCl_3$) do aduto de Heck-Matsuda **4e**.

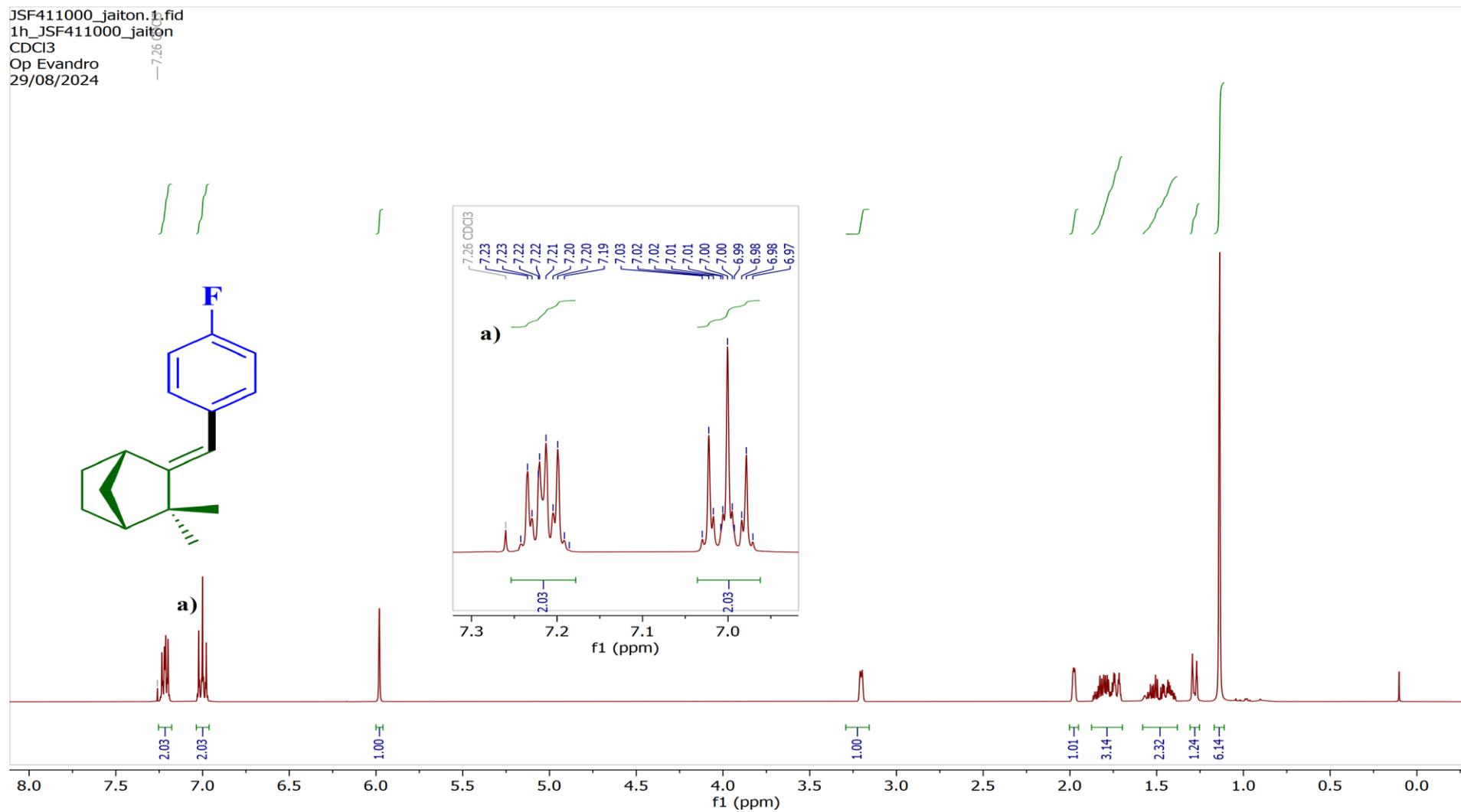
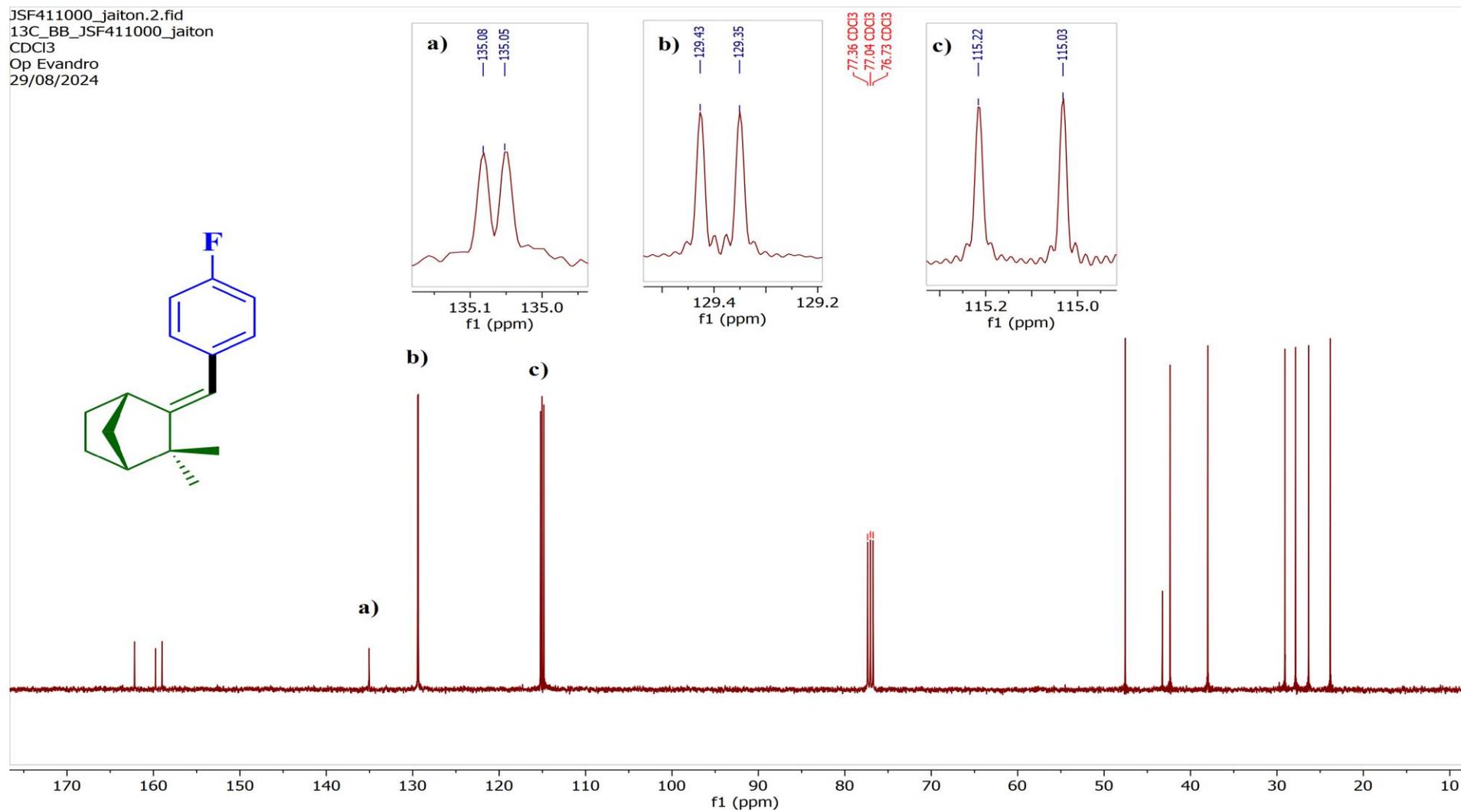
Figura A.9 - Espectroscopia de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda **4f**.

Figura A.10 - Espectroscopia de RMN C^{13} (100 MHz, $CDCl_3$) do aduto de Heck-Matsuda **4f**.

APEÊNDICE B – ESPECTRO DE RMN BIDIMENSIONAIS.

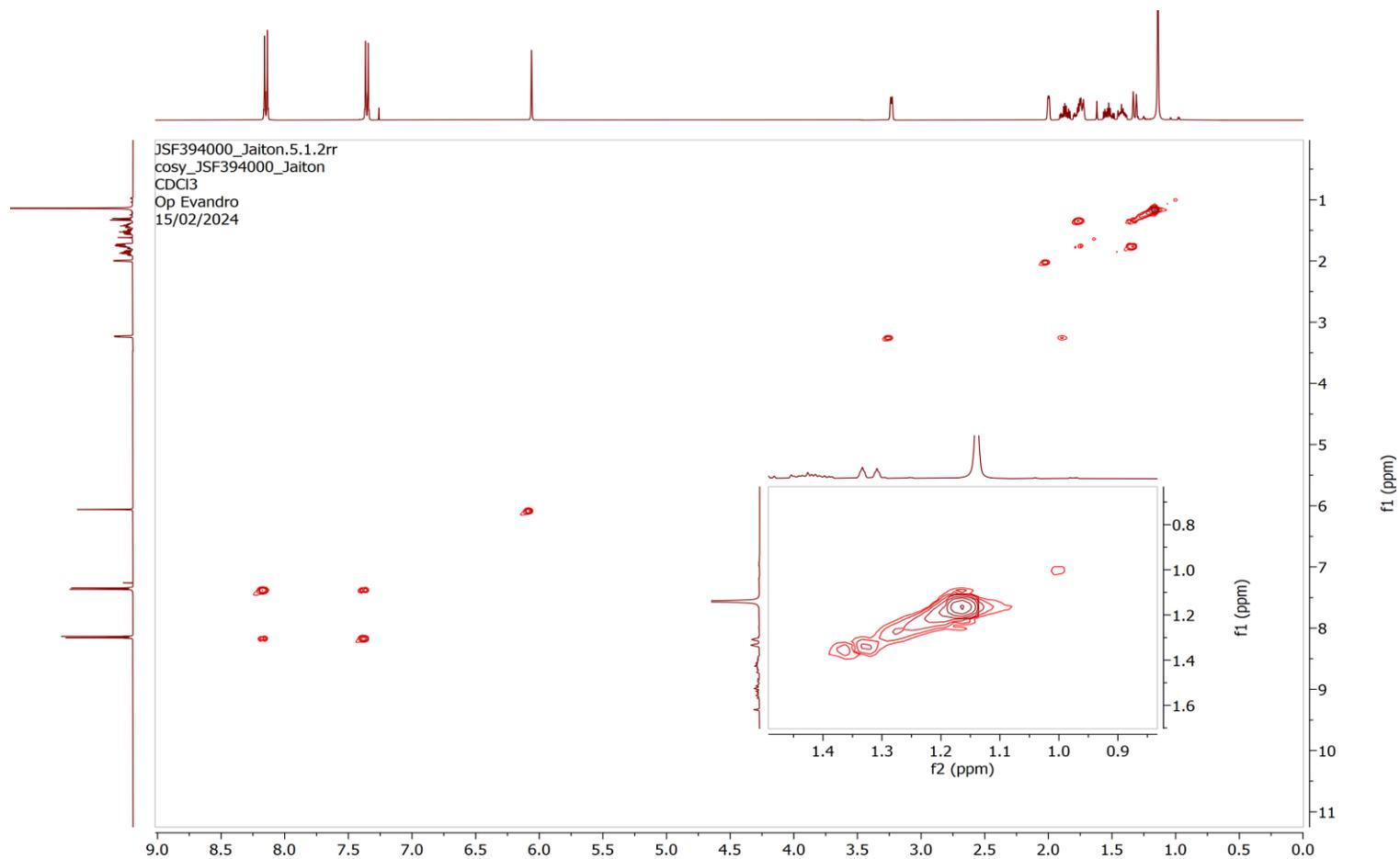
Figura B.1 - Espectro de COSY (em CDCl₃) do aduto de Heck-Matsuda **4a**.

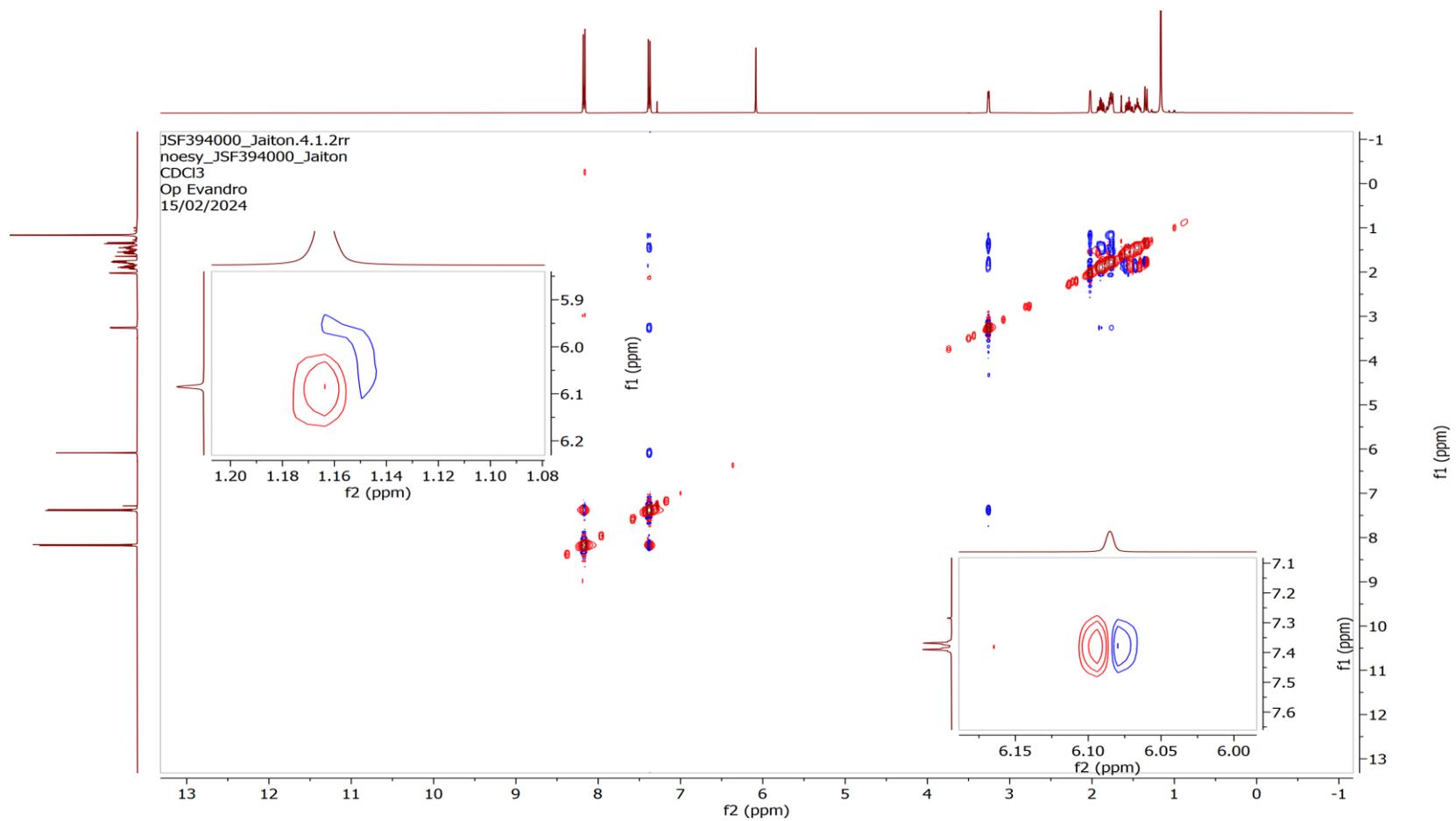
Figura B.2 - Espectro de NOESY (em CDCl₃) do aduto de Heck-Matsuda **4a**.

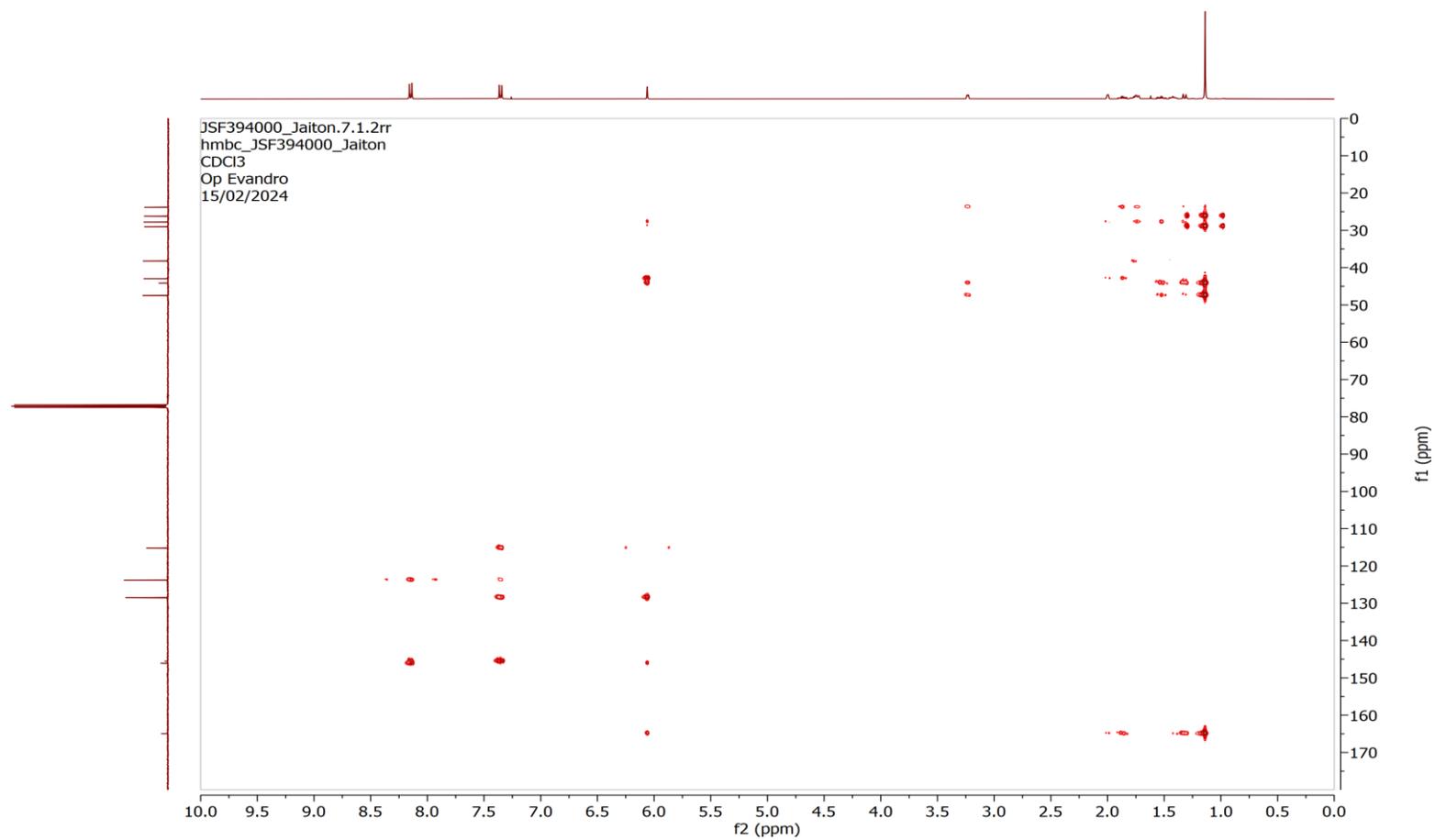
Figura B.3 - Espectro de HMBC (em CDCl₃) do aduto de Heck-Matsuda **4a**.

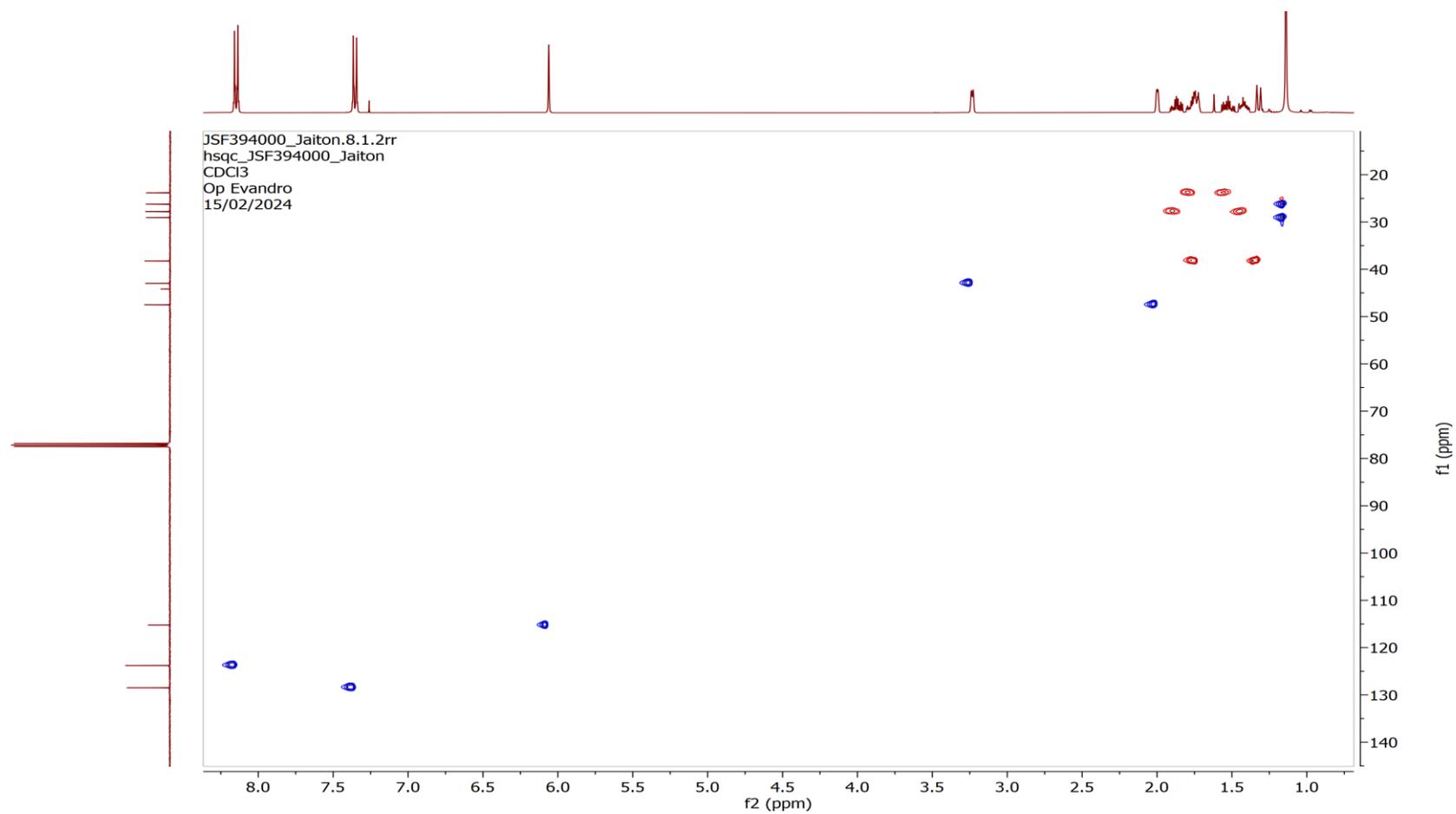
Figura B.4. Espectro de HMQC (em CDCl₃) do aduto de Heck-Matsuda **4a**.

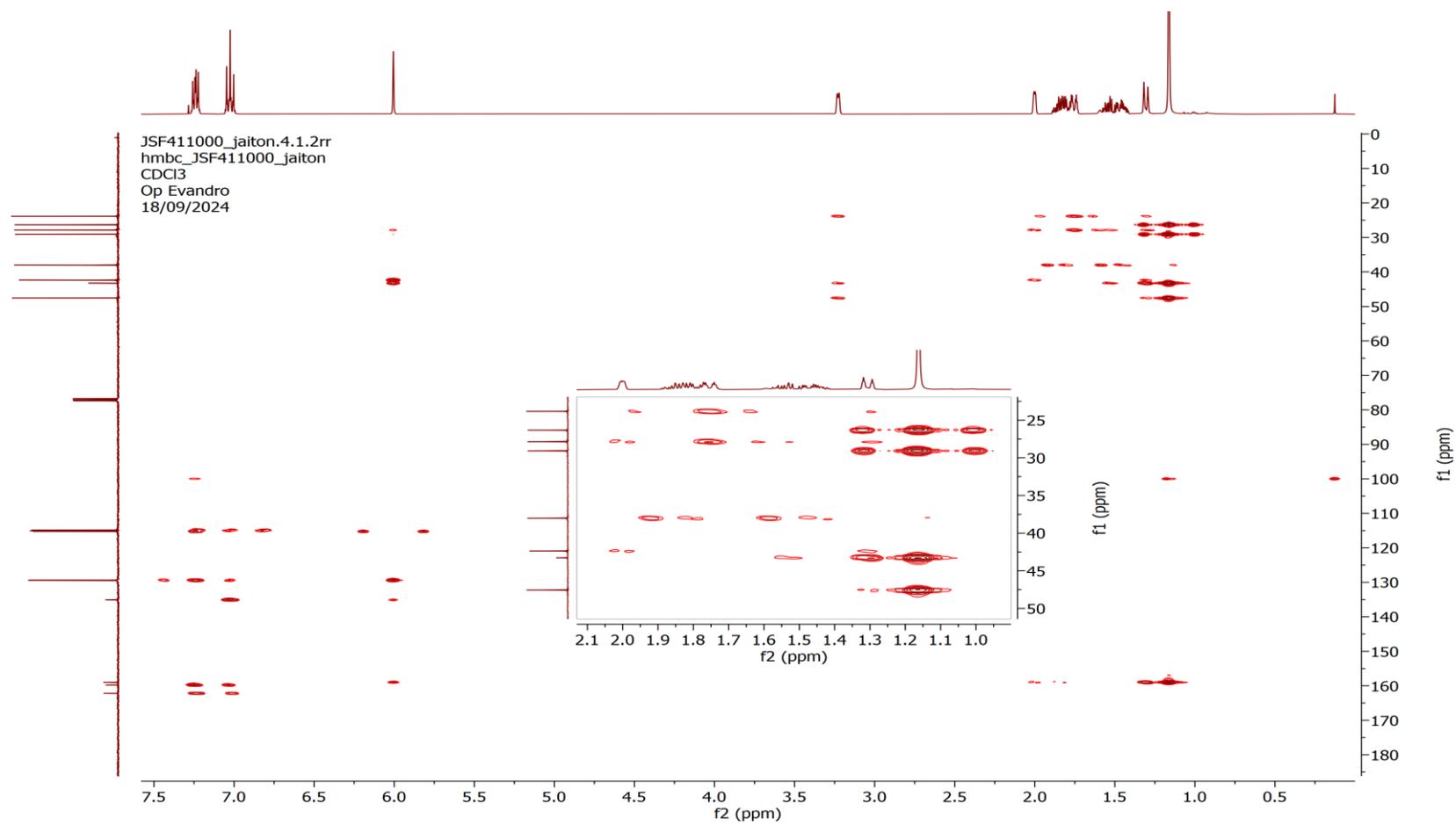
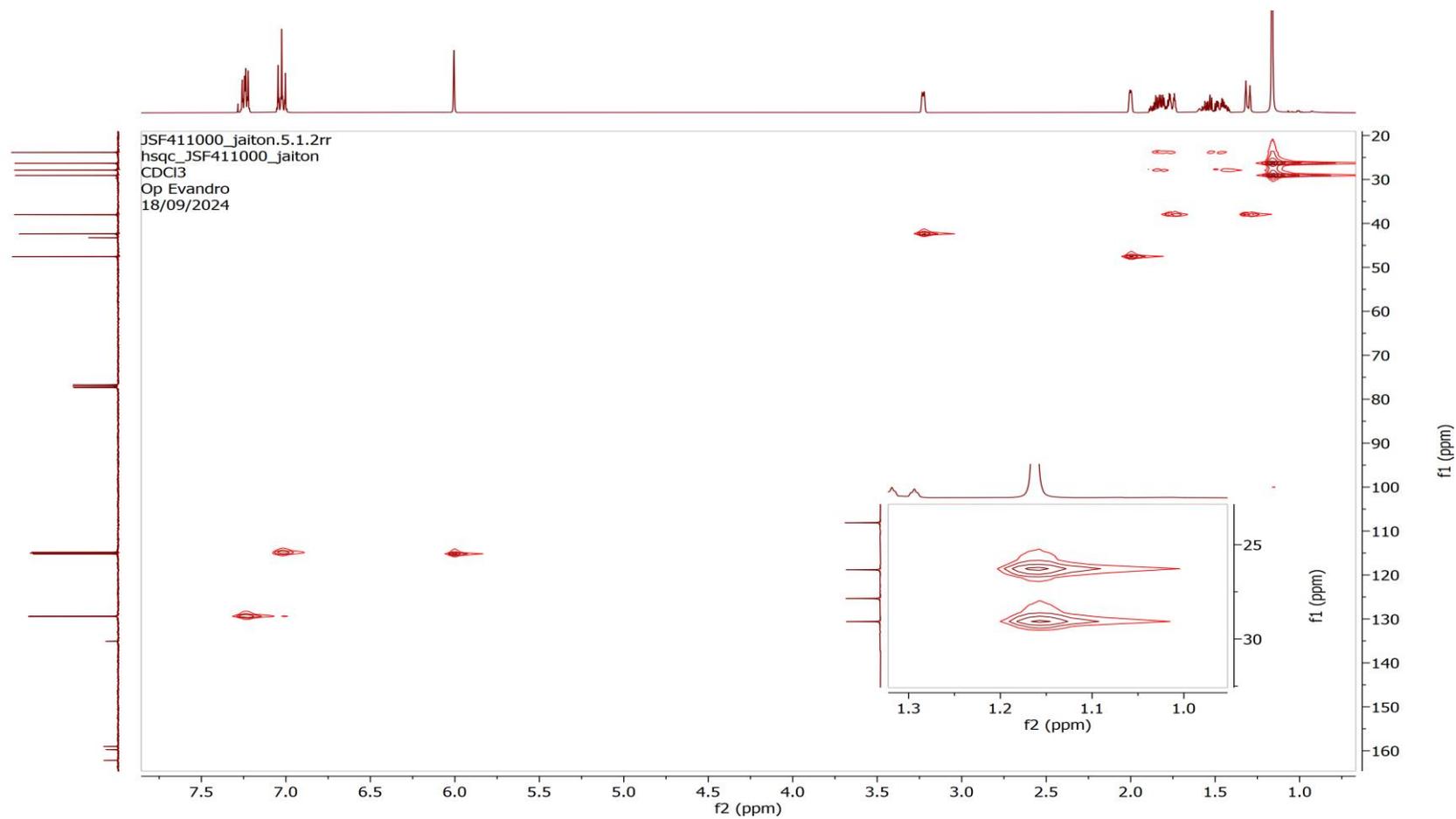
Figura B.5 – Espectro de HMBC (em CDCl₃) do aduto de Heck-Matsuda **4f**.

Figura B.6 – Espectro de HMQC (em CDCl₃) do aduto de Heck-Matsuda **4f**

APÊNDICE C – ESPECTROS DE IV

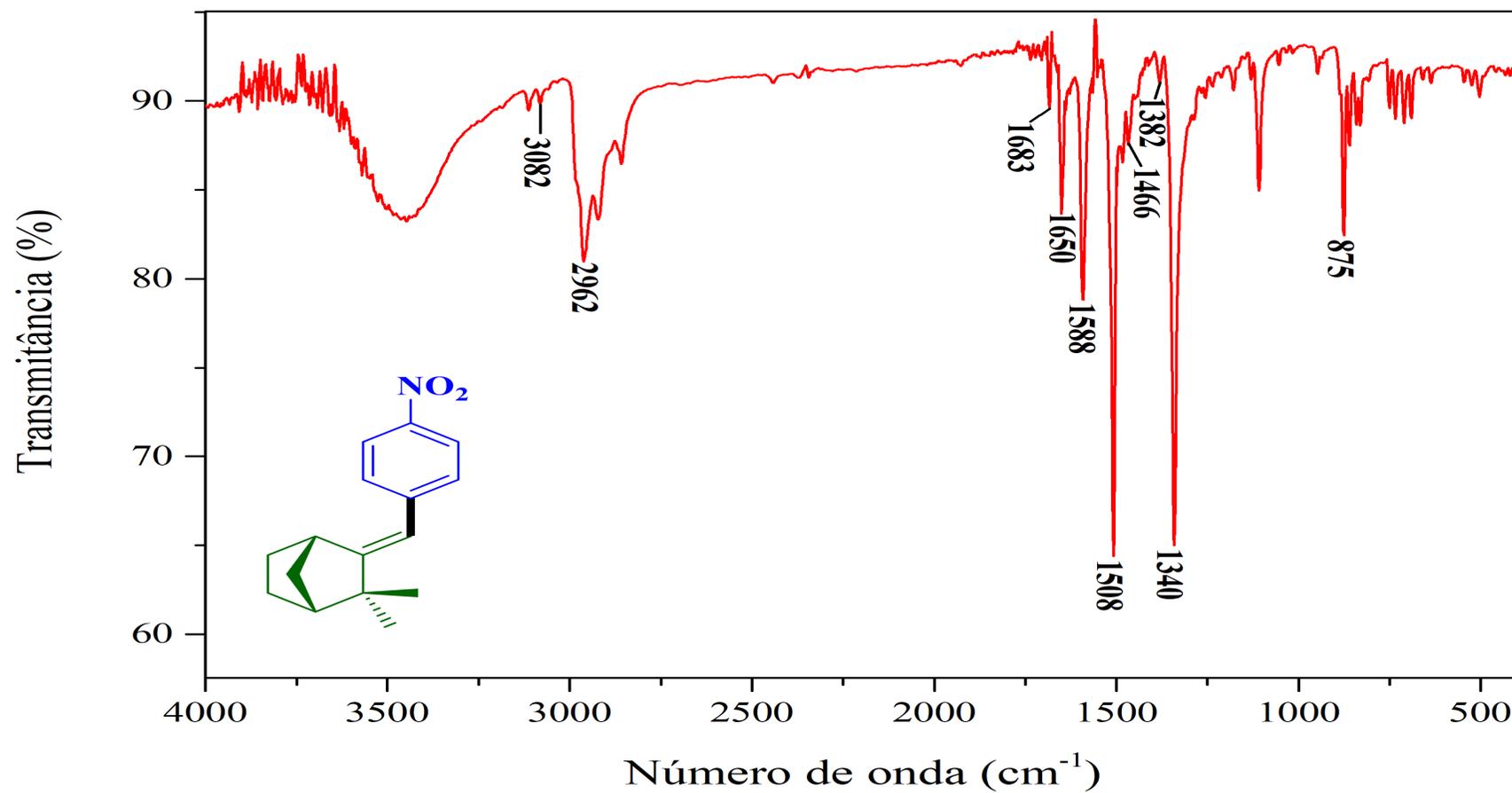
Figura C.1 – Espectro de IV (KBr) aduto de Heck-Matsuda **4a**.

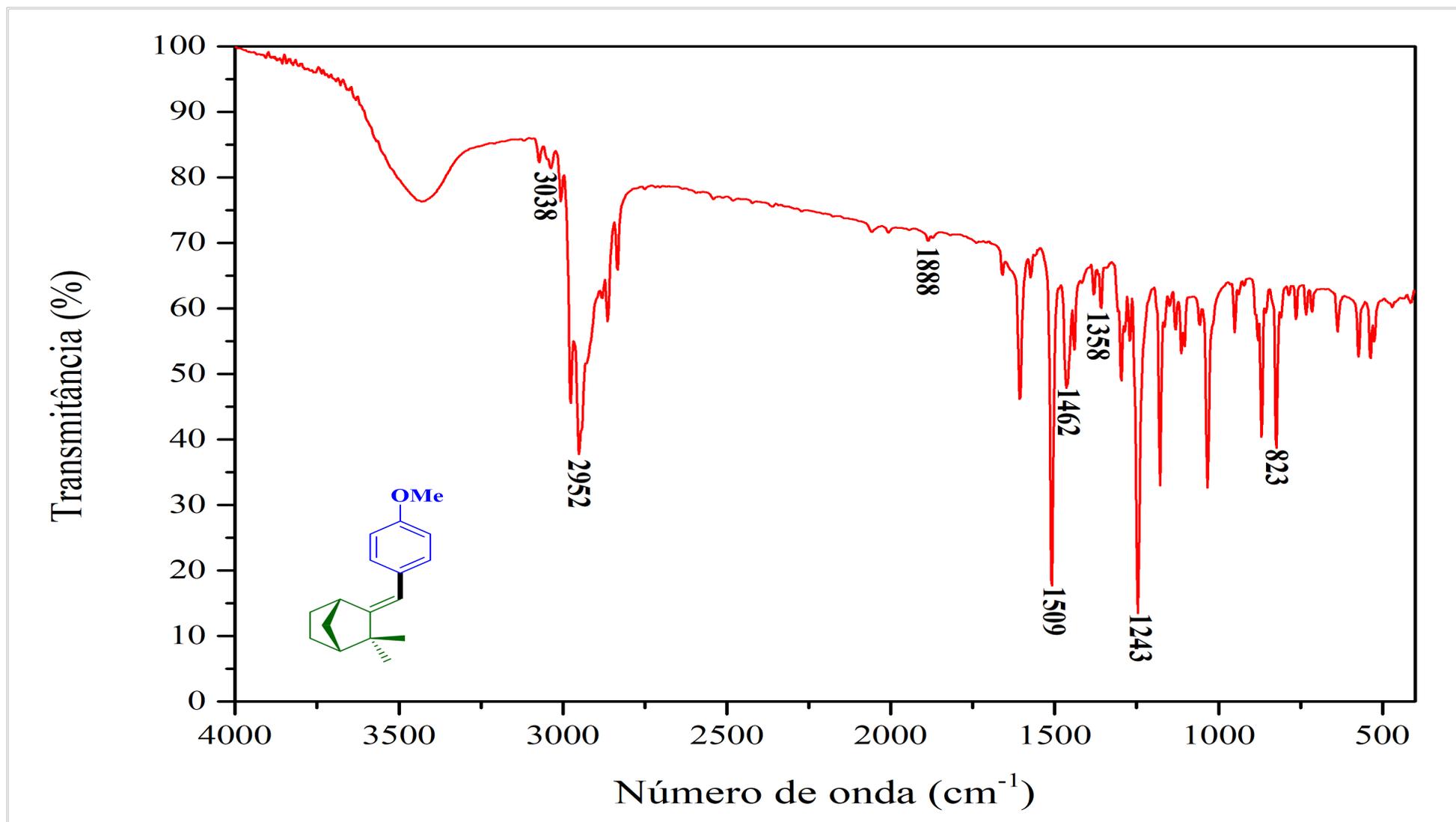
Figura C.2 – Espectro de IV (KBr) do aduto de Heck-Matsuda **4b**

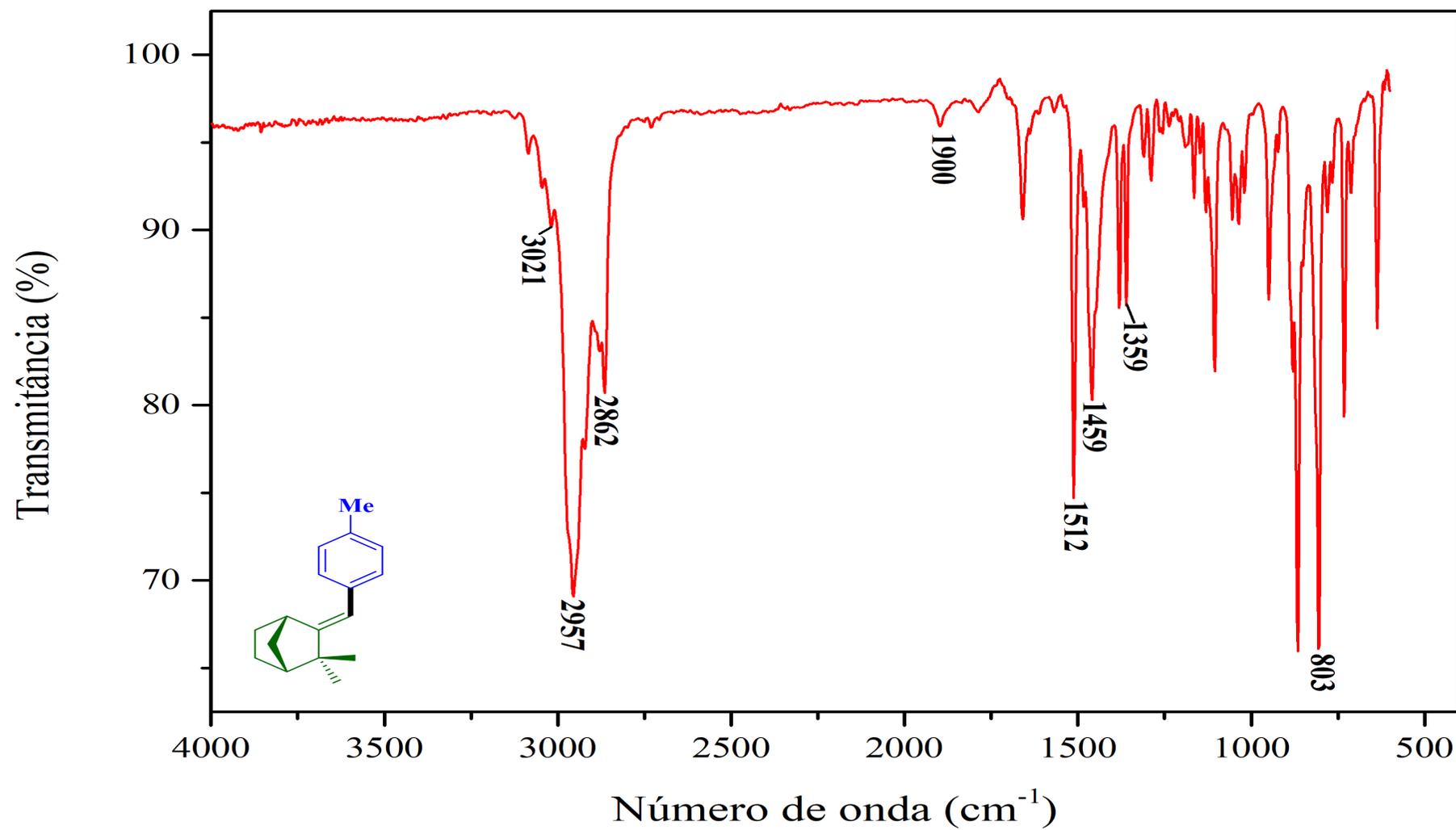
Figura C.3 – Espectro de IV (ATR) do aduto de Heck-Matsuda **4c**.

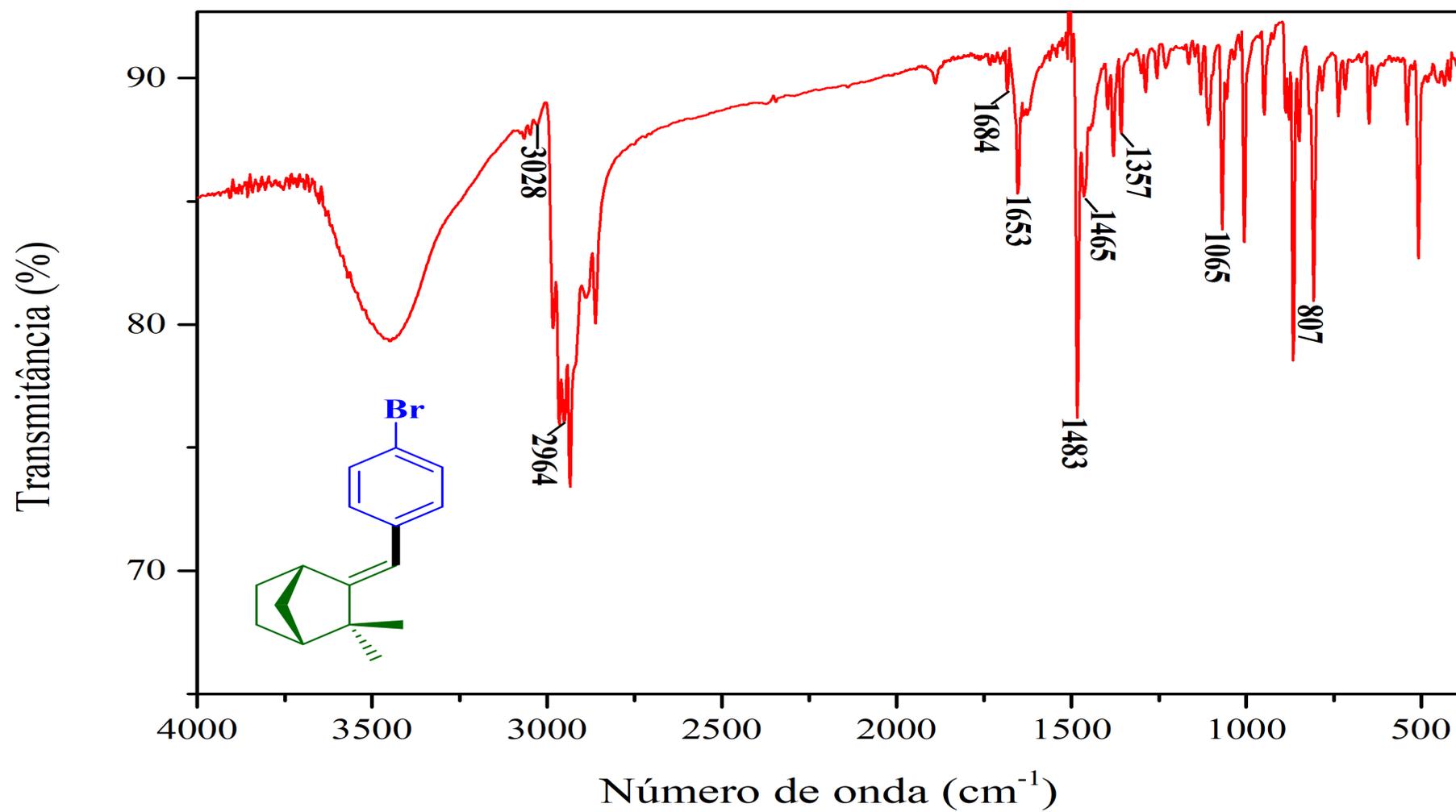
Figura C.4 – Espectro de IV (KBr) do aduto de Heck-Matsuda **4d**.

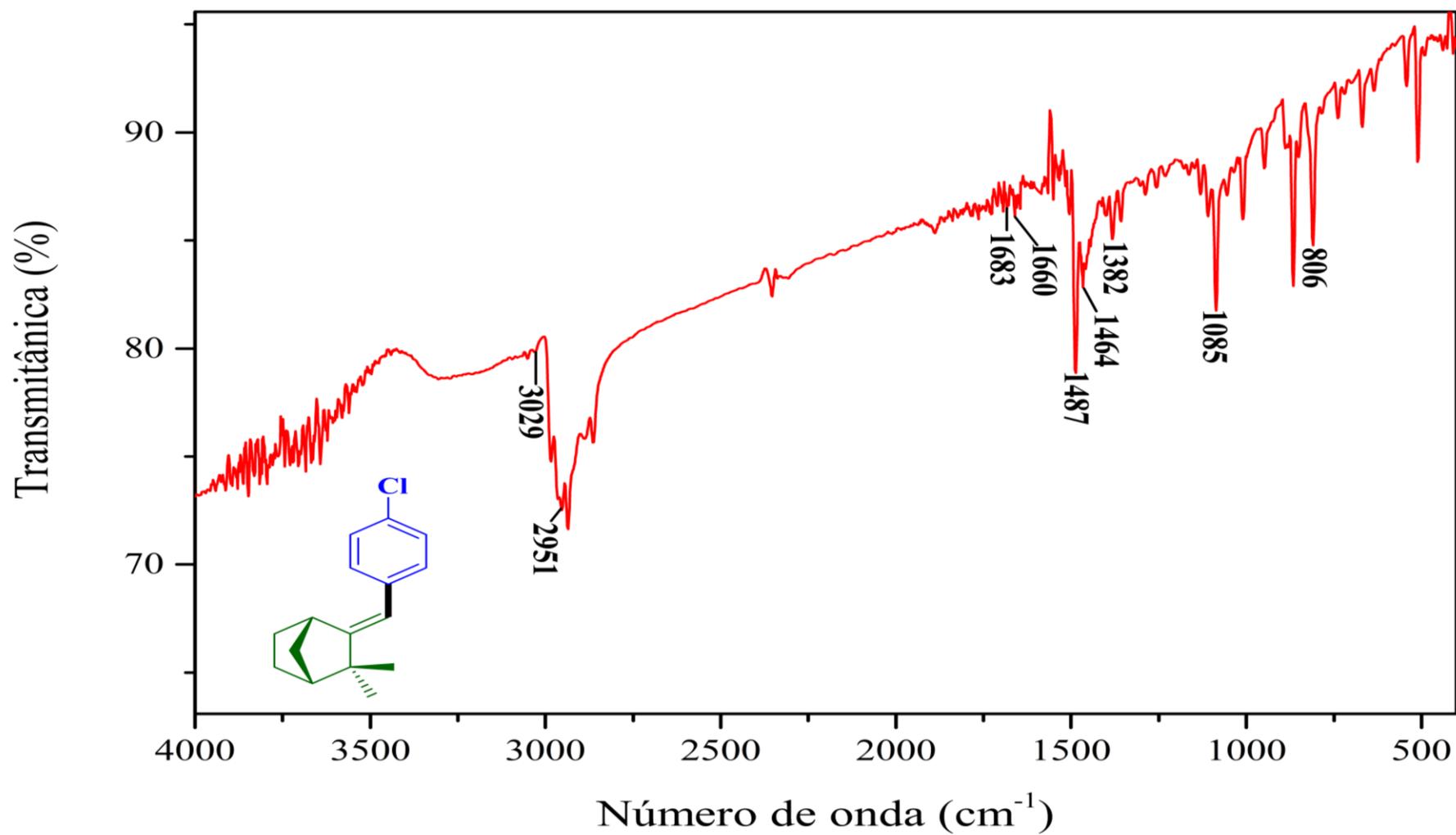
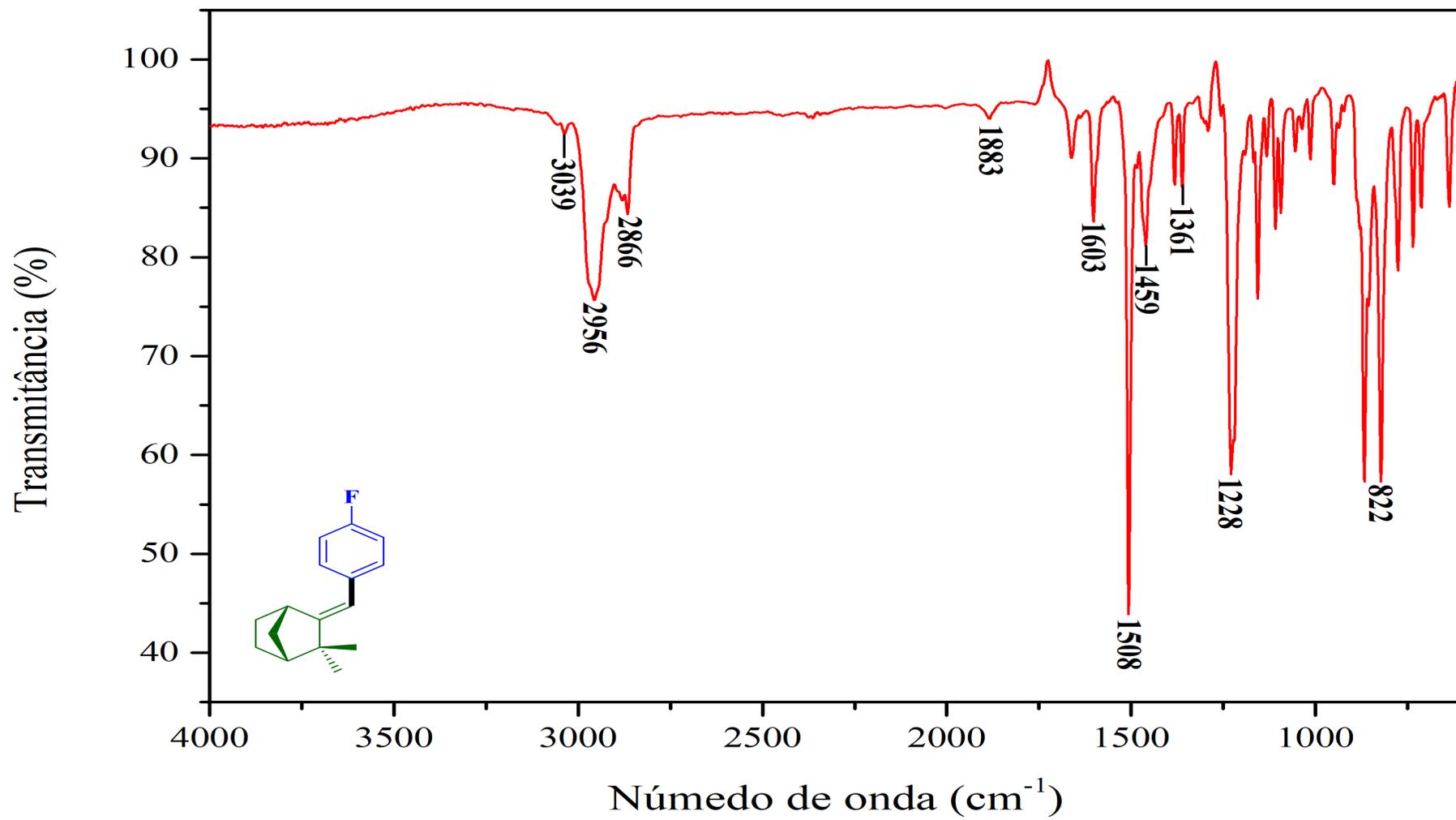
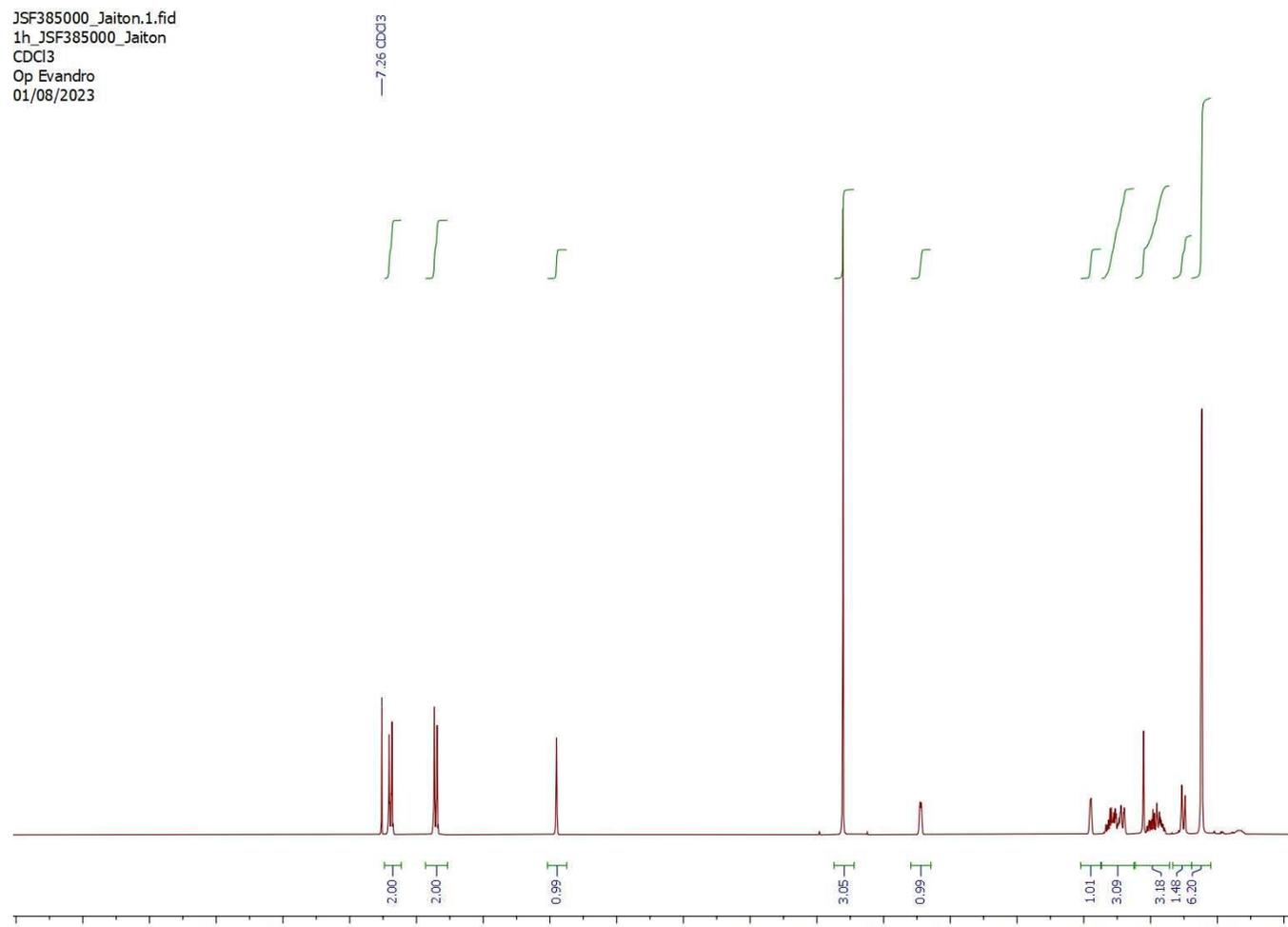
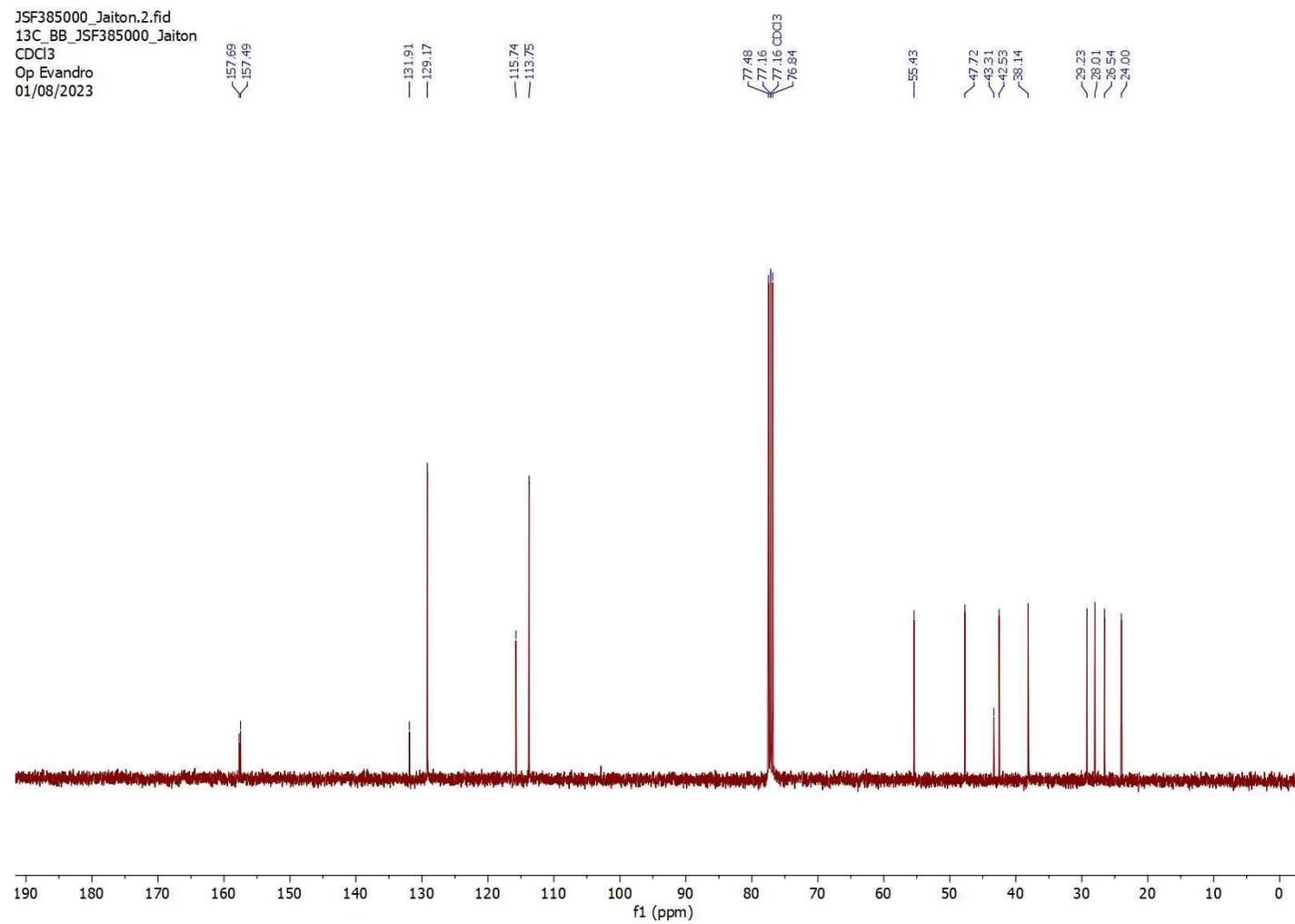
Figura C.5 - Espectro de IV (KBr) do aduto de Heck-Matsuda **4e**.

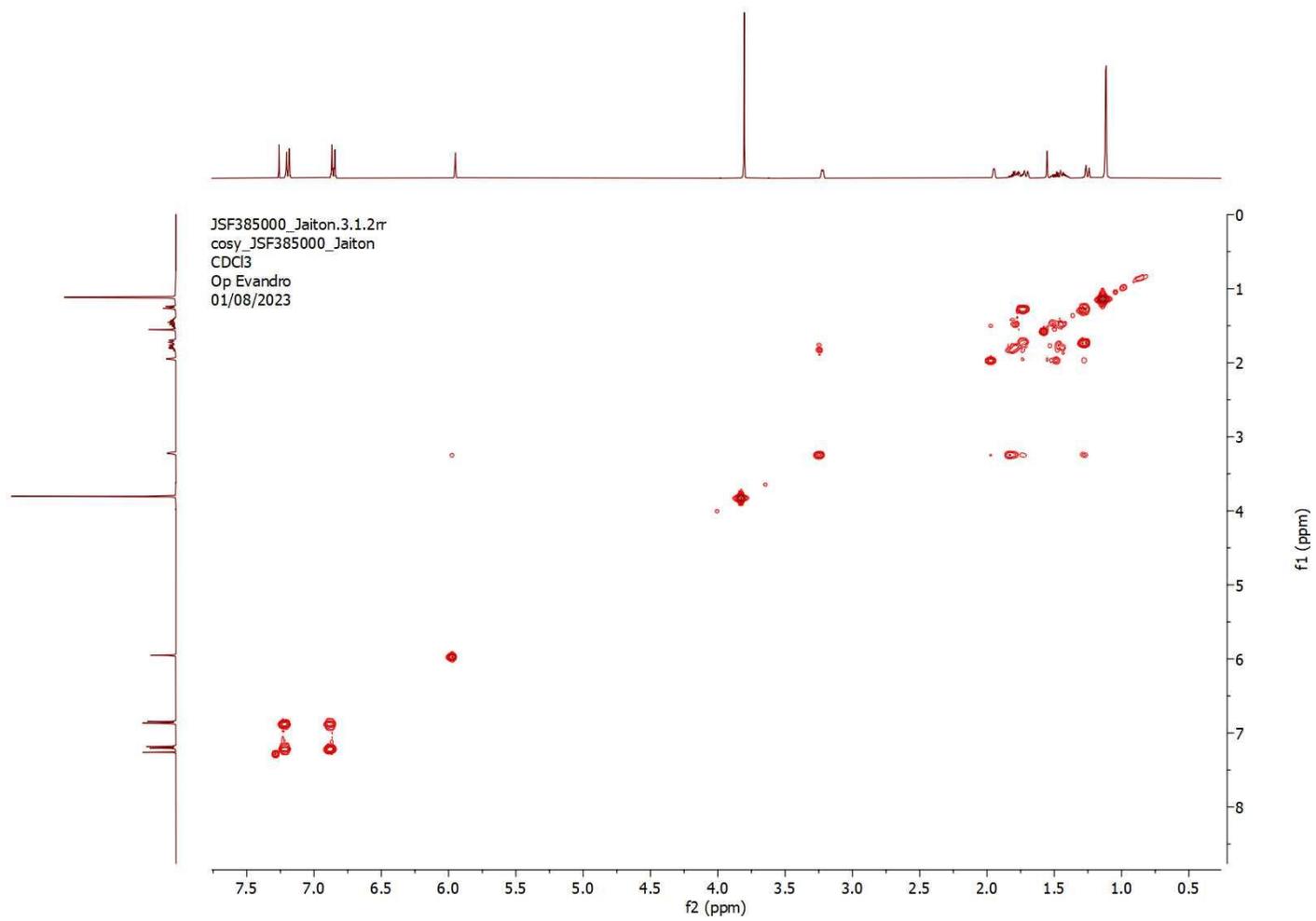
Figura C.6 – Espectro de IV (ATR) do aduto de Heck-Matsuda 4f.

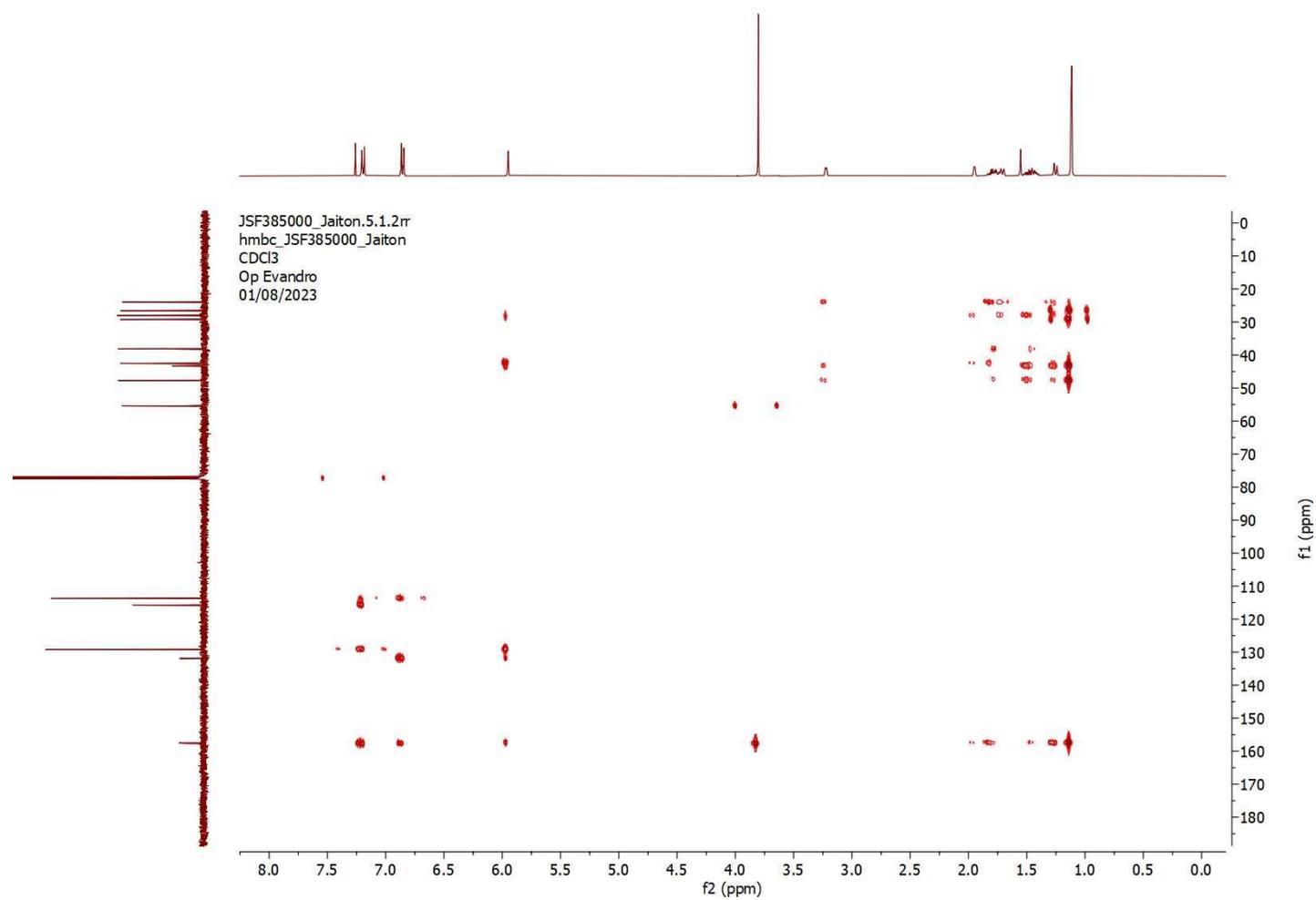


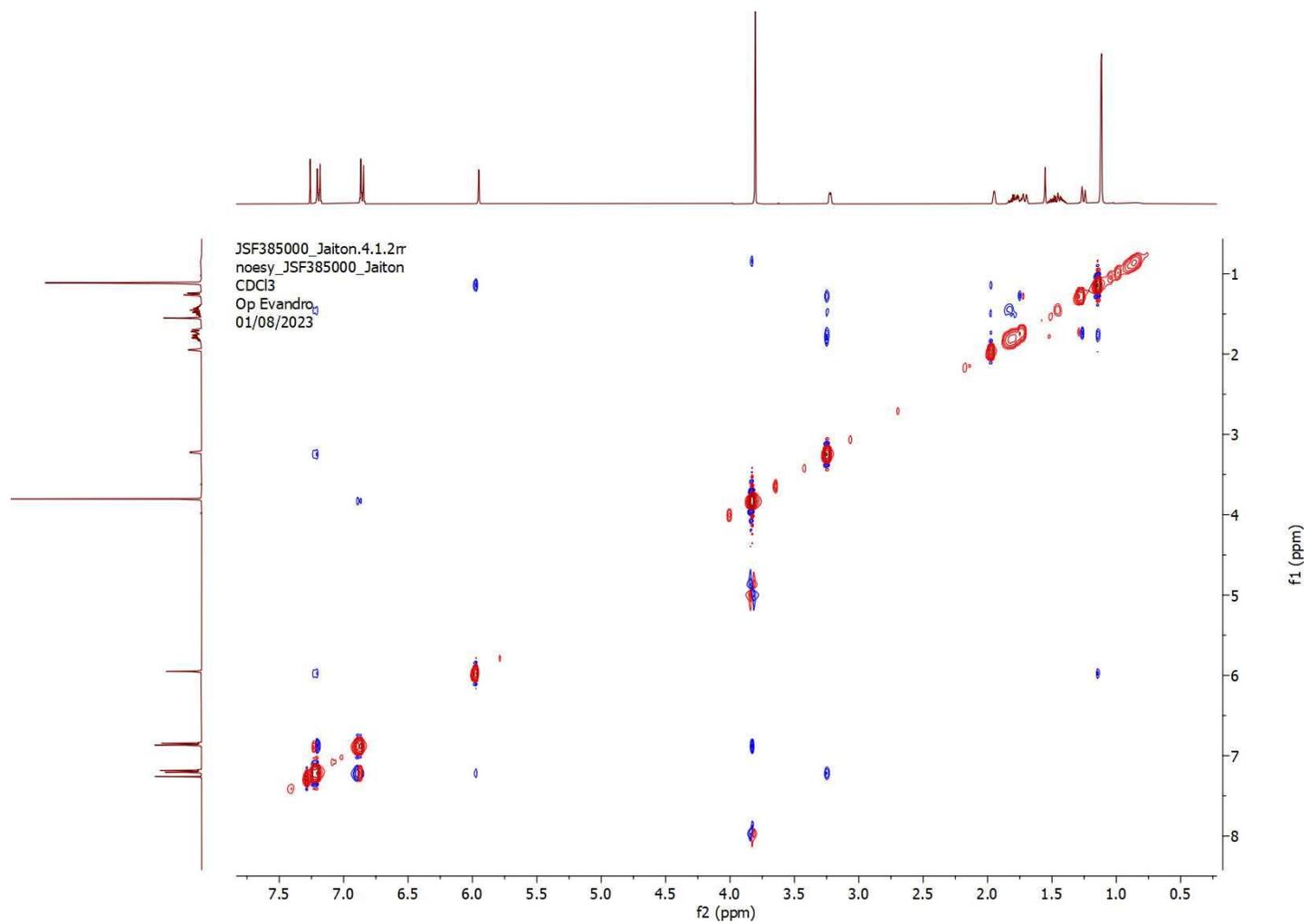
ANEXOS

Espectro de RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) do aduto de Heck-Matsuda **4b**.

Espectro de RMN C¹³ (101MHz, CDCl₃) do aduto de Heck-Matsuda **4b**

Mapa de correlação homonuclear do tipo COSY do aduto de HM **4b**

Mapa de correlação heteronuclear do tipo HMBC do aduto de HM **4b**

Mapa de correlação homonuclear do tipo NOESY do aduto de HM **4b**

Mapa de correlação heteronuclear do tipo HMQC do aduto de HM **4b**