



Joseane Alves Mendes

Síntese de *N*-tosil aza-carbapterocarpanos e espiro iso-indolinas com potencial ação antitumoral

Tese de Doutorado

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da PUC-Rio como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química.

Orientador: Prof^a Camilla Djenne Buarque Muller

Rio de Janeiro

Agosto de 2019



Joseane Alves Mendes

**Síntese de *N*-tosil aza-carbapterocarpanos
e espiro iso-indolinas com potencial ação
antitumoral.**

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-
Graduação em Química da PUC-Rio. Aprovada pela
Comissão Examinadora abaixo.

Prof^a. Camilla Djenne Buarque Muller
Orientadora
Departamento de Química - PUC-Rio

Prof. Raoni Schroeder Borges Gonçalves
UFRJ

Prof. Jorge Luiz de Oliveira Domingos
UERJ

Prof. Fernando de Carvalho da Silva
UFF

Prof. Jones Limberger
Departamento de Química - PUC-Rio

Rio de janeiro, 22 de agosto de 2019

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem a autorização da universidade, do autor e do orientador.

Joseane Alves Mendes

Graduou-se em Farmácia pela Universidade Estácio de Sá em 2012. Em 2015 obteve o grau de Mestre pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro e prosseguiu com o doutorado atuando na área de síntese orgânica realizando estágio de docência nas disciplinas de Orgânica e Físico-Química e participou voluntariamente como docente de Química no curso preparatório da pastoral da PUC-Rj.

Ficha Catalográfica

Mendes, Joseane Alves

Síntese de *N*-tosil aza-carbapterocarpanos e espiro iso-indolinas com potencial ação antitumoral / Joseane Alves Mendes ; orientador: Camilla Djenne Buarque Muller. – 2019.
267 f. : il. color. ; 30 cm

Tese (doutorado)–Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química, 2019.

Inclui bibliografia

1. Química – Teses. 2. Aza-arilação. 3. *N*-terc-butano-sulfiniliminas. 4. Diastereosseletiva. 5. Buchwald-Hartwig. I. Muller, Camilla Djenne Buarque. II. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Química. III. Título.

CDD: 540

*Dedico este trabalho a minha falecida mãe Salete
Pereira pelo amor, dedicação e carinho eterno.*

Agradecimentos

Agradeço a Deus por toda oportunidade surgida e pela proteção em todos os momentos.

Aos meus pais por toda a educação recebida, pelo grande incentivo da minha falecida mãe Salete Alves e pelo suporte e amor recebido pelo meu marido Jarol Miranda durante esta jornada.

A Prof^a. Dr. Camilla Djenne Buarque Muller pela orientação, paciência, ideias sugeridas, amizade e oportunidade de desenvolver este trabalho.

Ao professor Dr^o Paulo R.R. Costa (LQB-IPPN-UFRJ), pela parceria, amizade, apoio e financiamento em desenvolvimentos de projetos com o seu grupo de pesquisa além da oportunidade de realizar intercâmbio na Universidade de Alicante pelo Projeto Professor Visitante- Capes.

Aos professores Dr^o Francisco Foubelo e Dr^o Miguel Yus pela parceria, orientação, ideias sugeridas, apoio e ajuda, no período de intercâmbio em Alicante.

Ao Dr^o Julio Barcellos pela orientação nos trabalhos, apoio, ajuda, ideias sugeridas e amizade.

Ao Dr^o Eduardo Salustiano pela realização das análises biológicas, ideias sugeridas ao longo dos trabalhos e pela amizade.

A todos os integrantes do Laboratório de Síntese Orgânica (Labsint): Bruno, Júlia Maurício, Leonardo, Lígia, Yanne, Samuel e Verônica e pela amizade neste período de PUC-Rio.

Aos alunos da Universidade de Alicante: Ana Paula, Ana Sirvente, Aitor, Alejandro, Andrés, Cristiane, Cíntia, Diego, Ishenne, Ignácio, Marcos, Merien, Misa, Milton, Maribel, Monica, Nieves, Sulfien, Sonia e Veronica pela amizade no período de intercâmbio.

Aos integrantes do LQB-UFRJ: Chico, Civic, Guilherme, Luana, Paula, Talita e Chico pela amizade neste período de pós- graduação.

Aos técnicos Álvaro, Carlos, Biatriz, Rosana e Sulamita (PUC-Rio) e Francisco de Assis (IPPN) pela eficiência no trabalho e pela disposição em ajudar e pelas análises realizadas de RMN e CG-MS

Aos funcionários do Departamento de Química da PUC-Rio, em especial a Fátima pelo suporte e apoio prestado durante o período de 6 anos de PUC-Rio.

Aos Professores do Departamento de Química da PUC-Rio pela minha formação profissional.

À Capes e a PUC-Rio pelos auxílios concedidos, sem em os quais este trabalho não poderia ter sido realizado.

À bolsa Capes modalidade-Professor visitante pelo auxílio recebido durante o Doutorado Sanduiche.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Resumo

Mendes, Joseane Alves; Müller, Camilla Djeanne. Buarque. **Síntese de *N*-tosil aza-carbapterocarpanos e espiro iso-indolinas com potencial ação antitumoral**. Rio de Janeiro, 2019. 267p. Tese de Doutorado-Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Neste trabalho foi desenvolvida a síntese de novos análogos do tipo *N*-tosil-aza-carbapterocarpanos com potencial ação antiproliferativa em linhagens de leucemia e mama. Os compostos aza-carbapterocarpanos e espiro-iso-indolinas, foram preparados através de abordagens sintéticas distintas e classificadas em Grupo I e II respectivamente. A etapa chave para obtenção dos compostos do grupo I foi a reação de aza-arilação do tipo Heck catalisada por paládio a partir de tetralonas comerciais e *N*-tosil-iodoanilinas substituídas previamente sintetizadas. Três moléculas deste grupo foram avaliadas quanto a sua ação antiproliferativa em linhagens de leucemia e mama. Dentre estas, o composto *N*-tosil-aza-carbaptercarpeno apresentou $IC_{50} = 1,93 \pm 0,88 \mu M$, $2,18 \pm 1,47 \mu M$ e $2.89 \pm 0,92 \mu M$ nas linhagens de leucemia K562, lucena-1 e FEPS, respectivamente, e na linhagem de mama MDA-MB-231 $IC_{50}=33.37 \pm 3.98 \mu M$. Por outro lado, o composto aza-carbapterocarpeno foi inativo nestas mesmas linhagens, indicando que na ausência do grupo arilsulfonamida a ação antileucêmica não ocorre. Os compostos do grupo II, denominados espiro iso-indolinas, foram sintetizados através da adição diastereosseletiva de organomagnésio às *N*-*tert*-butano-sulfiniliminas quirais, seguida de uma aminação de Buchwald-Hartwig intramolecular catalisada por paládio. As *N*-*tert*-butano-sulfiniliminas foram obtidas através de tetralonas, cromanonas e tiocromanonas comerciais em uma reação de condensação com as *N*-*tert*-butanosulfinamidas comerciais em micro-ondas em uma abordagem livre de solvente utilizando tetraetóxido de titânio. Após as reações de adição nucleofílica com organomagnésio, remoção do auxiliar quiral e ciclização intramolecular, os compostos foram obtidos enantiomericamente puros e foram avaliados em linhagens de leucemia K562 e FESP. Embora estes

compostos tenham apresentado baixa potência frente às linhagens testadas (IC_{50} entre $31,85 \pm 3.0 \mu M$ e $77,58 \pm 5.76 \mu M$), pôde-se observar que há diferenças relevantes entre os enantiômeros, assim o como apresentam sensibilidade colateral, atuando em linhagens multiresistentes.

Palavras chaves

Aza-arilação; *N-terc*-butano-sulfiniliminas; diastereosseletiva; Buchwald-Hartwig.

Abstract

Mendes, Joseane Alves; Müller, Camilla Djeanne. Buarque (Advisor). **Synthesis of *N*-tosyl aza-carbapterocarpanes and spiro iso-indolines with potential anticancer action in leukemia strains.** Rio de Janeiro, 2019. 267p. Tese de Doutorado - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

In this work, the synthesis of new *N*-tosyl aza-carbapterocarpane analogues with potential antiproliferative action in leukemia and breast cell lines was developed. The aza-carbapterocarpanes and spiro-isoindolines compounds were prepared using different synthetic approaches and classified in Group I and II respectively. The key step for obtaining group I compounds was the palladium catalyzed Heck-type azaarylation reaction from commercially synthesized substituted tetralones and substituted *N*-tosyl iodoanilines. Three compounds of this group were evaluated for their antiproliferative action in leukemia cell lines and breast cancer cells lines. The compound *N*-tosyl-aza-carbaptercarpene presented $IC_{50} = 1,93 \pm 0,88 \mu M$, $2,18 \pm 1,47 \mu M$ e $2.89 \pm 0,92 \mu M$. On the other hand, the aza-carbapterocarpene compound was inactive in these same lines, suggesting the role of the absence of the arylsulfonamide group for the antileukemic activity does not occur. The group II, denominated spiroisoindolines, were synthesized by diastereoselective addition of organomagnesium to chiral *N*-tert-butane sulfinylimines, followed by a palladium catalyzed intramolecular Buchwald-Hartwig amination. The *N*-tert-butane sulfinylimines were obtained through commercial tetralones, chromanones and thiochromanones by the condensation reaction with commercial *N*-tert-butanefulfonamides in a solvent free system using titanium tetraethoxide. After nucleophilic addition reactions with organomagnesium, chiral auxiliary removal and intramolecular cyclization, the compounds were obtained enantiomerically pure and were evaluated in K562 and FESP leukemia lines. Although these compounds presented low potency compared to the tested lines (IC_{50} between $31.85 \pm 3.0 \mu M$ and $77.58 \pm 5.76 \mu M$), it was observed that there of

them present relevant differences between enantiomers as soon as collateral sensitivity, acting in leukemia multiresistent cell lines.

Keywords

Aza-arylation; *N*-tert-butane-sulfinylimines; diastereoselective; Buchwald-Hartwig.

Sumário

1 Introdução	29
1.1 Câncer	29
1.2 QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER	30
2 Isoflavonóides com ação anticâncer	35
2.1 Pterocarpanos e aza-carbapterocarpanos (ou benzo[a]carbazóis)	35
2.2 Aza-arilação de Heck	42
2.3 Compostos espiro	46
2.4 <i>N</i>-Terc-butil-sulfiniliminas	48
2.5 Reações de Buchwald-Hartwig	50
3 Objetivos gerais	53
4 Objetivos específicos	54
5 Justificativa e Estratégia	55
5.1 Obtenção de análogos do grupo I por reações de aza-arilação intermolecular.	57
5.2 Grupo II: Síntese de <i>N</i>-tosil espiro iso-indolinas (análogos do LQB-223 de segunda geração)	59
6 Resultados e Discussão	62
6.1 Grupo I: Síntese de <i>N</i>-tosil-aza-carbapterocarpanos	62
6.1.1 Reação de iodação de anilinas e do LQB-223	62
6.1.2 Reação de acoplamento a partir do composto 13j	65
6.1.3 Tosilação de o-iodo-anilinas	68

6.1.4 Síntese de <i>N</i> -tosil-aza-carbapterocarpanos e <i>N</i> -tosil-pterocarpanos por aza-arilação intermolecular	70
6.1.5 Tentativa de aza-arilação do aza-carbapterotiocarpano	75
6.2 Grupo II: análogos LQB-223 2ª geração espiro compostos.	82
6.2.1 Síntese das iminas com as <i>N</i> - <i>terc</i> -butanosulfinamidas <i>R</i> e <i>S</i> .	82
6.2.2 Reações de adição diastereosseletiva com reagente de Grignard.	87
6.2.3 Síntese das espiro iso-indolinas.	96
6.2.4 Tentativa de tosilação dos compostos espiro iso-indolinas.	102
6.2.5 Resultados dos ensaios farmacológicos preliminares.	105
7 Conclusões	108
8 Perspectivas	110
9 Experimental	112
9.1 Materiais e métodos	112
9.2 Procedimentos experimentais	114
10 Referências bibliográficas	160
11 Anexos I: Seção de Espectros RMN e Massas de alta e baixa resolução	174
12 Anexos II: Espectros de Infravermelho	245
13 Anexo III: Raio X e Estudos Teóricos	261

Lista de Figuras

Figura 1: Estimativa de câncer no Brasil (Adaptado de INCA, 2018)	30
Figura 2 Ciclo celular (Adaptado de Goodman & Gilman)	30
Figura 3: alcaloides específicos da fase M	31
Figura 4: Antibióticos antracíclicos intercalantes de DNA	31
Figura 5: Fármacos fluorados empregados no tratamento de alguns tipos de câncer.	32
Figura 6: Derivados estrogênicos e endógenos.	33
Figura 7: antiestrogênios utilizados no tratamento do câncer de mama	33
Figura 8: Pterocarpanos (Adaptado de Jiménez et al, 2008)	35
Figura 9: LQB-223	36
Figura 10: <i>N</i> -tosil-aza-carbapterocarpanos com padrão de oxigenação no anel A.	37
Figura 11: Benzo[a]carbazóis com ação antiestrogênica	38
Figura 12: isoflavonóides com ação antiestrogênica	39
Figura 13: Sulfonamidas como grupos farmacofóricos de substâncias bioativas	40
Figura 14 : Aza-carbapterocarpanos e benzocarbazóis com ações variadas	41
Figura 15: Estruturas contendo enxofre.	42
Figura 16: Compostos espiros reportados na literatura.	47
Figura 17: Ligantes usados nas reações de Buchwald-Hartwig	52
Figura 18: Planejamento de novos <i>N</i> -tosil-pterocarpanos e carba-análogos com ação antiestrogênica.	55
Figura 19: LQB-223 , LQB-403 e novos análogos 2 ^a geração R e S.	56
Figura 20: Planejamento de <i>N</i> -tosil-espiro iso-indolinas com ação anticâncer	57
Figura 21: Proposta para fragmentação da substância 13j no espectro de massas.	64
Figura 22: Assinalamento do espectro de HSQC da substância 13j	64

Figura 23: Assinalamento do espectro de HMBC da substância 13j	65
Figura 24: ácidos borônicos utilizados no planejamento de novos análogos.	66
Figura 25: Espectro de RMN H ¹ do composto 109a .	67
Figura 26: Espectro de RMN H ¹ desalogenado.	70
Figura 27: Assinalamento dos Ha-Hb dos análogos do LQB-223 .	72
Figura 28: Espectro de RMN H ¹ do composto 13b	73
Figura 29: Espectro de RMN H ¹ do produto colateral 120 e do LQB-223 .	74
Figura 30: Ilustração dos sinais do espectro de RMN H ¹ do aduto 119c .	76
Figura 31: Catalisador da Nájera	76
Figura 32: Resultados obtidos em linhagens de mama e leucemia	81
Figura 33: Espectro de RMN H ¹ do bruto do composto 128c	84
Figura 34: Espectro de RMN C ¹³ do composto 128b .	85
Figura 35: Espectro de Noesy do isômero E.	86
Figura 36: Espectro de RMN H ¹ do composto 78i .	90
Figura 37: Raio-X da estrutura cristalina 80h (Adaptado Mendes et al, 2019).	91
Figura 38: Modelos de transição propostos (Adaptado Mendes et al, 2019).	93
Figura 39: Distribuição de Boltzmann baseadas em valores de energia livre nas estruturas TSa-h em dietil éter e tolueno respectivamente (Adaptado Mendes et al, 2019).	93
Figura 40: Estado de transição preferenciais para cada os ataques Re e Si aos isômeros E e Z (Adaptado Mendes et.al, 2019).	94
Figura 41: Interações não covalentes para as estruturas TSa e TSe (Adaptado Mendes et al, 2019).	95
Figura 42: Estado de transição para a reação entre 78 e 79 (Adaptado Mendes et al, 2019).	95
Figura 43: Exemplificação do efeito telhado nos compostos 15 .	99
Figura 44: Espectro de RMN C ¹³ do composto 15g .	100
Figura 45: Assinalamento no NOESY 15j .	100

Figura 46: Espectro de infravermelho do composto 15j	101
Figura 47: Valores de IC ₅₀ em linhagens de leucemia K562 e FESP.	106
Figura 48: Valores de Resistência relativa dos compostos em formato espiros.	107
Figura 49: Proposta para ensaios in vitro	111
Figura 50: Folha Raio –X, página 1	262
Figura 51: Folha Raio X, página 2	263
Figura 52: Valores de energia referente a reação de adição entre o organomagnésio e a <i>N</i> -tert-butanosulfiniliminas em deter-etílico	264
Figura 53: Valores de energia referente a reação de adição entre o organomagnésio e a <i>N</i> -tert-butanosulfiniliminas em deter-etílico	264
Figura 54: Perfil de energia referente a reação de adição entre o organomagnésio e a <i>N</i> -tert-butanosulfiniliminas em deter-etílico	265
Figura 55: : Perfil de energia referente a reação de adição entre o organomagnésio e a <i>N</i> -tert-butanosulfiniliminas em tolueno	265

Índice de Esquemas

Esquema 1: Ciclo de Heck ((BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000).	43
Esquema 2: Reações de aza-arilação de Heck descritas por Larock e Buarque.	44
Esquema 3: Reações de aza-arilação empregando PEG400 como solvente	44
Esquema 4: Proposta de mecanismo de oxarilação com os intermediários interceptados por ESI-MS e caracterizado por ESI/MS (Adaptado de Buarque <i>et al</i> , 2010)	46
Esquema 5: Síntese do produto natural 3-desmetoxiteratratidinona (SCI et al, 2011)	48
Esquema 6: Metodologias para condensação de aldeídos e cetonas (COLLADOS; GUIJARRO; YUS, 2012).	49
Esquema 7: Modelos cíclicos e acíclicos (Adaptado de ALBERTO; PÉREZ, 2014).	50
Esquema 8: Ciclo catalítico das reações de Buchwald-Hartwig	51
Esquema 9 : Grupos de análogos do LQB-223 planejados para esta tese.	53
Esquema 10: Estratégia sintética para os novos análogos do LQB-223	58
Esquema 11: Estratégia sintética para a síntese do composto 13k	59
Esquema 12: Estratégica para a síntese dos compostos espiro.	60
Esquema 13: Reações de adição 1.2 a tert-butanossulfonilimininas desenvolvidas por Yus e colaboradores.	61
Esquema 14: Iodação da p-toluidina e p-anisidina	62
Esquema 15: Reação de iodação do LQB-223	63
Esquema 16: Primeira tentativa para obtenção do fenol (13k)	65
Esquema 17: Segunda tentativa para obtenção do fenol	66
Esquema 18: Síntese do análogo 109b .	67
Esquema 19: Tentativas de síntese do composto 109a	68
Esquema 20: Reação de tosilação de anilinas	69
Esquema 21: Sequencial de redução e tosilação do composto 114	69

Esquema 22: Reação de aza-arilação de novos <i>N</i> -tosil-aza-carbapterocarpanos e <i>N</i> -tosil-pterocarpanos	71
Esquema 23: Síntese dos compostos 13c e 13d .	73
Esquema 24: Estratégia sintética para a síntese a partir do tiocromeno.	75
Esquema 25: Estratégia sintética para a síntese do composto 120 .	78
Esquema 26: Reação de Fisher Indol.	78
Esquema 27: Exemplos de tosilação com carbazol.	79
Esquema 28: Derivados de aza-carbapterocarpanos	82
Esquema 29: Proposta de fragmentação do composto 78 .	86
Esquema 30: Síntese do reagente de Grignard	88
Esquema 31: Mecanismo geral para as reações entre 78 e 79 (Adaptado Mendes et al, 2019).	92
Esquema 32: Dissulfinação dos adutos de adição	97
Esquema 33: Tentativas de tosilação a partir de 138 .	103
Esquema 34: tentativa de tosilação a partir de 15 .	104
Esquema 35: Tentativa de tosilação do composto 15j .	104
Esquema 36: Proposta para tosilação das espiro iso-indolinas	110
Esquema 37: Proposta para a síntese do aza-carbapterotiocarpeno	111

Índice de Espectros

Espectro 1: Espectro de RMN H^1 do LQB-223	175
Espectro 2: Espectro de RMN H^1 do composto 56d	175
Espectro 3: Espectro de RMN H^1 do composto 106	176
Espectro 4: Espectro de RMN H^1 do composto 56a	176
Espectro 5: Espectro de RMN H^1 do composto 13a	177
Espectro 6: Espectro de RMN H^1 do composto 56c	177
Espectro 7: Espectro de APT (101 MHz, $CDCl_3$) do composto 56c	178
Espectro 8: Espectro de RMN H^1 do composto 13b	178
Espectro 9: Espectro de RMN C^{13} do composto 13b	179
Espectro 10: Espectro de RMN F^{19} do composto 13b	179
Espectro 11: Espectro de RMN H^1 do composto 13j	180
Espectro 12: Espectro de RMN C^{13} do composto 13j	180
Espectro 13: Espectro de HSQC do composto 13j	181
Espectro 14: Espectro de COSY do composto 13j	181
Espectro 15: Espectro de HMBC do composto 13j	182
Espectro 16: Espectro de massas do composto 13j	182
Espectro 17: Espectro de RMN H^1 do composto 109b	183
Espectro 18: Espectro de RMN C^{13} do composto 109b	183
Espectro 19: Espectro de RMN H^1 do composto 109a	184
Espectro 20: Espectro de RMN H^1 do composto 11b	184
Espectro 21: Espectro de RMN C^{13} do composto 11b	185
Espectro 22: Espectro de RMN H^1 do composto 11c	185
Espectro 23: Espectro de RMN C^{13} do composto 11c	186
Espectro 24: Espectro de RMN H^1 do composto 11d	186
Espectro 25: Espectro de RMN C^{13} do composto 11d	187
Espectro 26: Espectro de RMN H^1 do composto 118a	187
Espectro 27: Espectro de RMN H^1 do composto 58b	188
Espectro 28: Espectro de RMN H^1 do composto 58c	188
Espectro 29: Espectro de RMN H^1 do composto 58d	189
Espectro 30: Espectro de RMN H^1 do composto 119	189
Espectro 31: Espectro de RMN H^1 do composto 56e	190

Espectro 32: Espectro de RMN C ¹³ do composto 56e	190
Espectro 33: Espectro de RMN H ¹ do composto 13c	191
Espectro 34: Espectro de RMN C ¹³ do composto 13c	191
Espectro 35: Espectro de RMN H ¹ do composto 13d	192
Espectro 36: Espectro de RMN C ¹³ do composto 13d	192
Espectro 37: Espectro de RMN H ¹ do composto 13f	193
Espectro 38: Espectro de RMN H ¹ do composto 13h	193
Espectro 39 : Espectro de RMN C ¹³ do composto 13h	194
Espectro 40: Espectro de RMN H ¹ do composto 120	194
Espectro 41: Espectro de RMN C ¹³ do composto 120	195
Espectro 42: Espectro de COSY H ¹ do composto 120	195
Espectro 43: Espectro de HSQC do composto 120	196
Espectro 44: Espectro de HMBC do composto 130	196
Espectro 45: Espectro de RMN H ¹ do composto 125	197
Espectro 46: Espectro de RMN H ¹ do composto 125b	197
Espectro 47: Espectro de RMN C ¹³ do composto 125b	198
Espectro 48: Espectro de RMN H ¹ do composto 125c	198
Espectro 49: Espectro de RMN C ¹³ do composto 125c	199
Espectro 50: Espectro de RMN H ¹ do composto 133b	199
Espectro 51: Espectro de RMN H ¹ do composto 133c	200
Espectro 52: Espectro de RMN H ¹ do composto 13l	200
Espectro 53: Espectro de RMN C ¹³ do composto 13l	201
Espectro 54: Espectro de RMN H ¹ do composto 13m	201
Espectro 55: Espectro de RMN H ¹ do composto 78a	202
Espectro 56: Espectro de RMN C ¹³ do composto 78a	202
Espectro 57: Espectro de RMN H ¹ do composto 78b	203
Espectro 58: Espectro de RMN C ¹³ do composto 78b	203
Espectro 59: Espectro de RMN H ¹ do composto 78c	204
Espectro 60: Espectro de RMN C ¹³ do composto 78c	204
Espectro 61: Espectro de RMN H ¹ do composto 78d	205
Espectro 62: Espectro de RMN C ¹³ do composto 78c	205
Espectro 63: Espectro de RMN H ¹ do composto 78e	206
Espectro 64: Espectro de RMN C ¹³ do composto 78e	206
Espectro 65: Espectro de RMN H ¹ do composto 78f	207
Espectro 66: Espectro de RMN C ¹³ do composto 78f	207

Espectro 67: Espectro de RMN H^1 do composto 78g	208
Espectro 68: Espectro de RMN C^{13} do composto 78g	208
Espectro 69: Espectro de RMN H^1 do composto 78h	209
Espectro 70: Espectro de RMN C^{13} do composto 78h	209
Espectro 71: Espectro de RMN H^1 do composto 78i	210
Espectro 72: Espectro de RMN C^{13} do composto 78i	210
Espectro 73: Espectro de RMN H^1 do composto 78j	211
Espectro 74: Espectro de RMN C^{13} do composto 78j	211
Espectro 75: Espectro de RMN H^1 do composto 80a	212
Espectro 76: Espectro de RMN C^{13} do composto 80a	212
Espectro 77: Espectro de RMN H^1 do composto 80b	213
Espectro 78: Espectro de RMN C^{13} do composto 80b	213
Espectro 79: Espectro de RMN H^1 do composto 80c	214
Espectro 80: Espectro de RMN C^{13} do composto 80c	214
Espectro 81: Espectro de RMN H^1 do composto 80d	215
Espectro 82: Espectro de RMN C^{13} do composto 80d	215
Espectro 83: Espectro de RMN H^1 do composto 80e	216
Espectro 84: Espectro de RMN C^{13} do composto 80e	216
Espectro 85: Espectro de RMN H^1 do composto 80f	217
Espectro 86: Espectro de RMN C^{13} do composto 80f	217
Espectro 87: Espectro de RMN H^1 do composto 80g	218
Espectro 88: Espectro de RMN C^{13} do composto 80g	218
Espectro 89: Espectro de RMN H^1 do composto 80h	219
Espectro 90: Espectro de RMN C^{13} do composto 80h	219
Espectro 91: Espectro de RMN H^1 do composto 80i	220
Espectro 92: Espectro de RMN C^{13} do composto 80i	220
Espectro 93: Espectro de RMN H^1 do composto 80j	221
Espectro 94: Espectro de RMN C^{13} do composto 80j	221
Espectro 95: Espectro de RMN H^1 do composto 15a	222
Espectro 96: Espectro de RMN C^{13} do composto 15a	222
Espectro 97: Espectro de RMN H^1 do composto 15b	223
Espectro 99: Espectro de RMN C^{13} do composto 15b	223
Espectro 99: Espectro de RMN H^1 do composto 15c	224
Espectro 100: Espectro de RMN C^{13} do composto 15c.	224
Espectro 101: Espectro de RMN H^1 do composto 15d	225

Espectro 102: Espectro de RMN C ¹³ do composto 15d	225
Espectro 103: Espectro de RMN H ¹ do composto 15e	226
Espectro 104: Espectro de RMN C ¹³ do composto 15e	226
Espectro 106: Espectro de RMN H ¹ do composto 15f	227
Espectro 106: Espectro de RMN C ¹³ do composto 15f	227
Espectro 107 Espectro de RMN H ¹ do composto 15g	228
Espectro 108: Espectro de RMN C ¹³ do composto 15g	228
Espectro 109: Espectro de RMN H ¹ do composto 15h	229
Espectro 110: Espectro de RMN C ¹³ do composto 15h	229
Espectro 111: Espectro de RMN H ¹ do composto 15i	230
Espectro 113: Espectro de RMN C ¹³ do composto 15i	230
Espectro 114: Espectro de RMN H ¹ do composto 15j	231
Espectro 114: Espectro de RMN C ¹³ do composto 15j	231
Espectro 115: Espectro de Noesy do composto 78h	232
Espectro 116: Espectro de Noesy do composto 15j	232
Espectro 117: Espectro de Cosy do composto 15d	233
Espectro 118: Espectro de HSQC do composto 15d	233
Espectro 119: Espectro de HMBC do composto 15d	234
Espectro 120: Espectro de RMN H ¹ do composto 138 .	234
Espectro 121: ESI HRMS do composto 13b	235
Espectro 122 :ESI HRMS do composto 13a	235
Espectro 123: Espectro de massas do composto 109a	236
Espectro 124: Cromatograma da análise da influência do paládio na amostra do LQB-223	236
Espectro 125: Cromatograma da análise de influência da temperatura na amostra do LQB-223	237
Espectro 126: Cromatograma da análise de influência do aumento da carga catalítica na amostra do LQB-223	237
Espectro 127: Espectro de massas do composto 130	238
Espectro 128: Espectro baixa resolução de massas do LQB-223	238
Espectro 129: ESI HRMS do composto 130	239
Espectro 130: ESI HRMS do composto 13j	239
Espectro 131: Espectro de baixa resolução do composto 78a	240
Espectro 132: Cromatograma do reagente de Grignard após hidrólise.	240

Espectro 133: ESI HRMS do composto 15a	241
Espectro 134: ESI HRMS do composto 15b	241
Espectro 135: ESI HRMS do composto 15c	241
Espectro 136: ESI HRMS do composto 15d	242
Espectro 137: ESI HRMS do composto 15e	242
Espectro 138: ESI HRMS do composto 15f	242
Espectro 139: ESI HRMS do composto 15g	243
Espectro 140: ESI HRMS do composto 15h	243
Espectro 141: ESI HRMS do composto 15i	243
Espectro 142: ESI HRMS do composto 15j	244
Espectro 143: Espectro de Infravermelho do composto 78a	246
Espectro 144: Espectro de Infravermelho do composto 78b	246
Espectro 145: Espectro de Infravermelho do composto 78c	247
Espectro 146: Espectro de Infravermelho do composto 78d	247
Espectro 147: Espectro de Infravermelho do composto 78e	248
Espectro 148: Espectro de Infravermelho do composto 78f	248
Espectro 149: Espectro de Infravermelho do composto 78g	249
Espectro 150: Espectro de Infravermelho do composto 78h	249
Espectro 151: Espectro de Infravermelho do composto 78i	250
Espectro 152: Espectro de Infravermelho do composto 78j	250
Espectro 153: Espectro de Infravermelho do composto 80a	251
Espectro 154: Espectro de Infravermelho do composto 80b	251
Espectro 155: Espectro de Infravermelho do composto 80c	252
Espectro 156: Espectro de Infravermelho do composto 80d	252
Espectro 157: Espectro de Infravermelho do composto 80e	253
Espectro 158: Espectro de Infravermelho do composto 80f	253
Espectro 159: Espectro de Infravermelho do composto 80g	254
Espectro 160: Espectro de Infravermelho do composto 80h	254
Espectro 161: Espectro de Infravermelho do composto 80i	255
Espectro 162: Espectro de Infravermelho do composto 80j	255
Espectro 163: Espectro de Infravermelho do composto 15a	256
Espectro 164: Espectro de Infravermelho do composto 15b	256
Espectro 165: Espectro de Infravermelho do composto 15c	257
Espectro 166: Espectro de Infravermelho do composto 15d	257
Espectro 167: Espectro de Infravermelho do composto 15e	258

Espectro 168: Espectro de Infravermelho do composto 15f	258
Espectro 169: Espectro de Infravermelho do composto 15g	259
Espectro 170: Espectro de Infravermelho do composto 15h	259
Espectro 171: Espectro de Infravermelho do composto 15i	260
Espectro 172: Espectro de Infravermelho do composto 15j	260

Índice de Tabelas

Tabela 1: tentativas de aza arilação do tiocromeno	77
Tabela 2: Tentativas de tosilação do aza-carbapterocarpeno	80
Tabela 3: Rendimentos obtidos na síntese das <i>N</i> -tert-butanosulfiniliminas R e S.	83
Tabela 4: Valores de rotação óptica específica dos compostos 78	87
Tabela 5: Rendimentos obtidos nas reações de adição 1,2	89
Tabela 6: Valores de rotação óptica específica dos compostos 80	96
Tabela 7: Síntese dos espiro compostos	98
Tabela 8: valores de rotação específica dos compostos 15	102

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

A549	Linhagem de célula de pulmão
APT	Attached-Proton-Test
ATP	adenosina trifosfato
δδ	deslocamento químico
CCD	Cromatografia de camada delgada
COSY	Correlation spectroscopy
CYP 450	citocromo P450
CDDP	Cisplatina
DMG	Dimetilglioxima
DNA	Desoxiribonucleic acid (ácido desoxiribonucleico)
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
d	duplete
dd	duplo dublete
dt	duplo tripleto
DNR	Daunorrubicina
EM	Espectrometria de massas
ESI	Electrospray ionization
ERα	receptor de estrogênio alfa
ERβ	receptor de estrogênio beta
FESP	Linhagem multirresistente de leucemia

GC-MS	Gas chromatography- mass spectrometry (cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas)
GSH	glutathione
GLOBOCAN	Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide
HeLa	Linhagem celular epitelial de carcinoma de cólon de útero
HCA	ácido homocisteico
Hz	Hertz
HL-60	Linhagem de célula de leucemia pró-mielocítica
HCT	Linhagem de célula de câncer de cólon
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
HT22	linhagens de células neuronais
IBqM	Instituto de Bioquímica Médica
IC50	Concentração da substância para produzir 50% do efeito
INCA	Instituto Nacional do câncer
IV	Infravermelho
J	constante de acoplamento
K562	Linhagem de eritroleucemia humana
L	ligante
LQB	Laboratório de Química Bioorgânica
KPS	kinesin spindle protein
MAO	monoamina oxidase
MCF	Linhagem de célula maligna derivada de mama
MDA-MB435	Linhagem de célula tumoral de melanoma
MDA-MB231	Linhagem de tumor de mama triplo negativo

MDR	Multidrug resistance drug
m/z	massa/carga
Me	metila
Noesy	Espectroscopia bidimensional de efeito overhouse nuclear.
NIS	<i>N</i> -iodosucccinimida
NCI	Non covalente interations
IPPN	Instituto de Pesquisa de Produtos Naturais
OMS	Organização Mundial de Saúde
OAc	acetato
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells (células monocleadas do sangue periférico)
PHA	phytohemagglutinin (fitohemaglutinina)
ppm	parte por milhão de frequência aplicada
PUC-Rio	Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro
PEG 400	Polyethylene glycol 400
q	quarteto
R	substituente orgânico
RNA	ácido ribonucléico
RMN¹³C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN¹H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
rd	razão diastereoisomérica
s	Simpleto
SF	Linhagem de célula de glioblastoma
t	triplete
t.a	temperatura ambiente

t.d	tripleto de dupleto
TE	transferência eletrônica
THF	tetraidrofurano
TLC	Thin layer chromatography
tosil	metilbenzenosulfonil
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
VCR	vincristina
WHO	World Health Organization

1

Introdução

1.1

Câncer

O crescimento da economia, avanço da ciência e tecnologia, urbanização e industrialização permitiram à população atual mudanças de hábitos alimentares e sociais, o que levou à exposição a fatores de risco relacionados à vida moderna, proporcionando o surgimento e incidência de inúmeras doenças, dentre elas, o câncer (INCA, 2014).

O câncer é o crescimento celular descontrolado que possui a capacidade de metastase. É uma das principais causas de morte que podem ser prevenidas através de medidas eficazes como bons hábitos alimentares, exercícios físicos, detecção precoce, diagnóstico preciso e tratamento adequado (WHO, 2017). O câncer é a segunda causa que mais leva a óbito de pessoas no mundo. Em 2018 foram contabilizados aproximadamente 9,6 milhões de mortes em todo o planeta e acredita-se que 30% a 50% poderiam ser prevenidas com acesso a informação (WHO, 2018a). A maioria dos novos casos registrados de câncer ocorre principalmente na América do Norte e na Europa (WHO, 2018b).

No Brasil, o câncer de mama feminino e de próstata são os que apresentam maior incidência com 24% e 28% respectivamente. Em seguida o câncer de colo e reto e o de pulmão, tranqueia e brônquio apresentam percentagem maiores que 10% de incidência (Figura 1) (INCA, 2018).

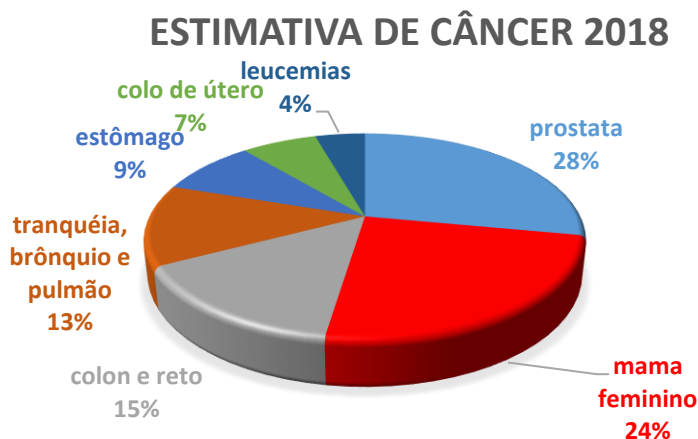


Figura 1: Estimativa de câncer no Brasil (Adaptado de INCA, 2018)

1.2.

QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER

O tratamento do câncer envolve uma variedade de fármacos que possuem diferentes mecanismos de ação molecular. Para o uso apropriado dos antineoplásicos é necessário conhecer as fases do ciclo celular, pois muitos agentes podem afetar o DNA sadio (Figura 2) (GOODMAN; GILMAN, 2010).

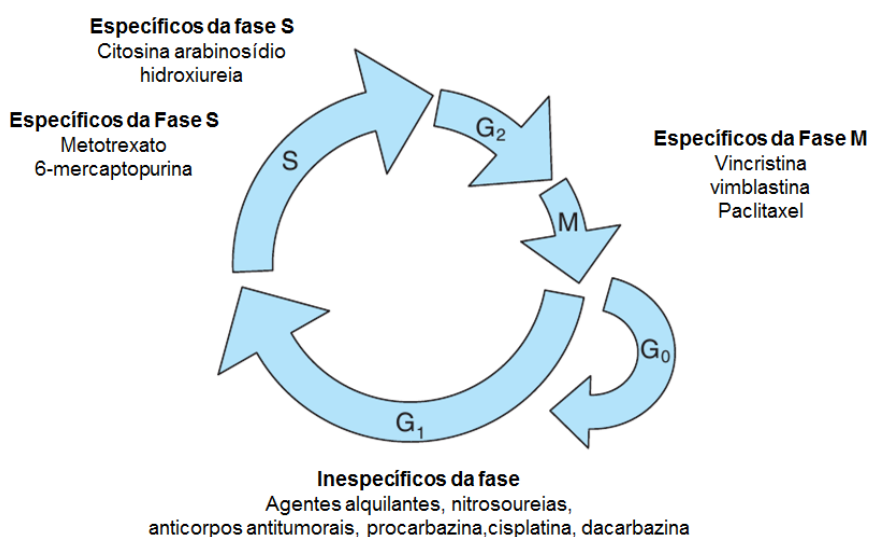


Figura 2 Ciclo celular (Adaptado de Goodman & Gilman)

O Paclitaxel, alcalóides da vinca e colchicina (Figura 3), por exemplo, bloqueiam a formação do fuso mitótico funcional na fase M (GOODMAN; GILMAN, 2010). O mecanismo de ação do Paclitaxel é relacionado à ligação à subunidade da β -tubulina, promovendo a polimerização e estabilização dos microtúbulos enquanto que alcalóides da vinca impedem a polimerização da tubulina e/ou desestabilizam os microtúbulos existentes (ALTMANN; GERTSCH, 2007).

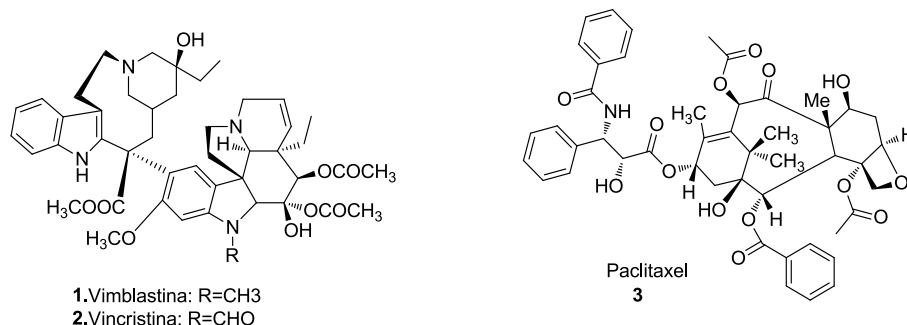


Figura 3: alcaloides específicos da fase M

Alguns fármacos são capazes de intercalar-se com o DNA inibindo a sua replicação e transcrição. Substâncias com este mecanismo são denominadas antibióticos antracíclicos, e nesta classe, estão incluídos a doxorrubicina e a daunorrubicina (Figura 4), compostos que possuem em sua estrutura o grupo *p*-quinona e a *p*-hidroquinona em anéis adjacentes, sendo capazes de participar do ciclo redox gerando espécies radiculares de oxigênio, intercalando com o DNA (CUMMINGS et al., 1991; GOODMAN; GILMAN, 2010).

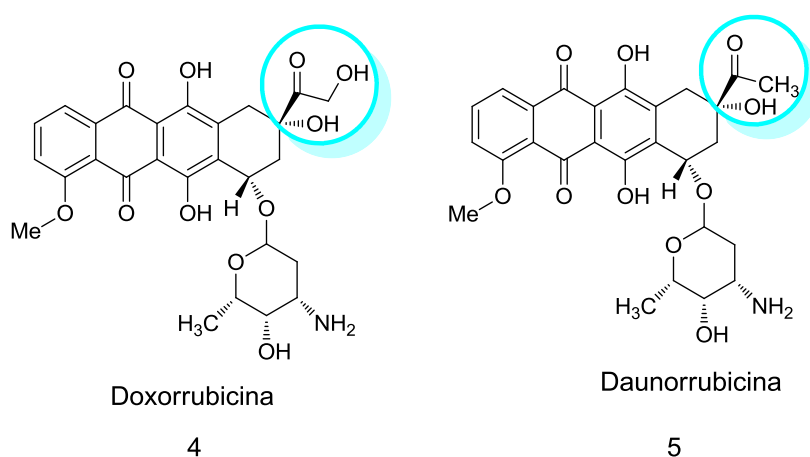


Figura 4: Antibióticos antracíclicos intercalantes de DNA

Os Análogos das pirimidinas também são importantes fármacos, pois inibem a biossíntese das pirimidinas impedindo a síntese do DNA. Dentre estes está a 5-Fluoruracila (**6**), antineoplásico extensivamente aplicado para câncer de pele, câncer de mama, colo retal e gástrico (ISANBOR; O'HAGAN, 2006). A fluoruracila (**6**), fluxoridina (**7**) e a capecitabina (**8**) são pirimidinas halogenadas que possuem o mecanismo baseado na inibição da enzima timidilato sintase, precursor essencial do DNA (Figura 5) (GOODMAN; GILMAN, 2010).

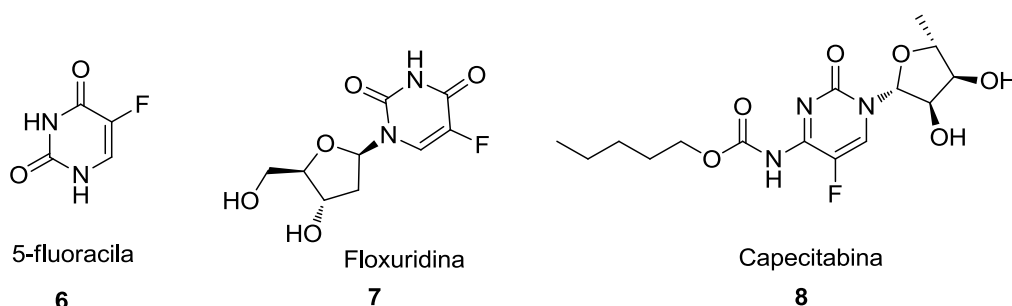


Figura 5: Fármacos fluorados empregados no tratamento de alguns tipos de câncer.

Em relação ao câncer de mama, quando impossibilitado seu tratamento, a hormonioterapia é utilizada como paliativo (LEAL; CUBERO; GIGLIO, 2010). Estimulados pelo estrogênio hormônio esteroide que desempenha inúmeras funções fisiológicas no organismo normal, os carcinomas surgem nas glândulas mamárias (GOODMAN; GILMAN, 2010). Os derivados do estrogênio mediam por meio de dois receptores que são membros da extensa família de receptores nucleares (MEEGAN; LLOYD, 2003). Estes receptores são o ER α e ER β e estão localizados em cromossomos, contribuindo para a resposta na transcrição de genes através da ligação com tais substâncias (GOODMAN; GILMAN, 2010).

Dentre os derivados estrogênicos endógenos, estrona (**9a**), o 17 β estradiol (**9b**), e o estriol (**9c**) são os mais potentes. Sua alta afinidade e seletividade estão relacionadas ao grupo fenol presente no anel A da estrutura e o segundo átomo de oxigênio no anel D (Figura 6) (GOODMAN; GILMAN, 2010).

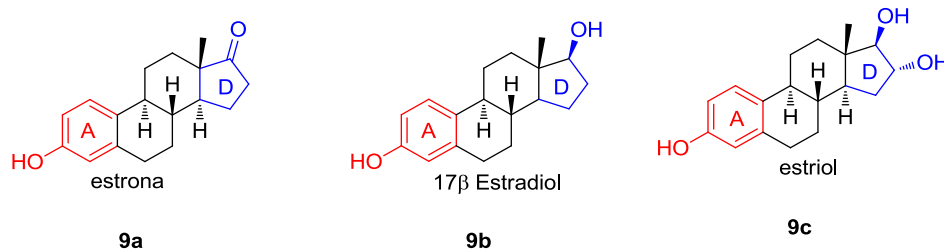


Figura 6: Derivados estrogênicos e *endógenos*.

A terapia para o câncer de mama fundamenta-se na administração de fármacos moduladores seletivos dos receptores de estrogênio denominados antiestrogênicos. Estas substâncias ligam-se aos receptores ER α ou ER β das células, levando a uma diminuição da transcrição dos genes regulados por este receptor resultando em uma redução do crescimento das células cancerígenas na mama (KOMM, 2008; GOODMAN; GILMAN, 2010).

No tratamento de câncer de mama são prescritos antiestrogênios como o tamoxifeno, fulvestrano e o raloxifeno. O antiestrogênico mais aplicado é o tamoxifeno, cujo mecanismo de ação baseia-se na competição com o estrogênio pela ligação com o ER α , receptor positivo em câncer de mama (MEEGAN; LLOYD, 2003; ZHANG et al., 2015). Quando o paciente apresenta resistência ao tratamento com o tamoxifeno (10), o fulvestranto (12) é indicado pois possui afinidade comparável ao estradiol. Em casos de mulheres com osteoporose e com predisposição ao câncer de mama, o raloxifeno (11) é recomendado por reduzir o risco de câncer de mama ER-positivo (Figura 7).

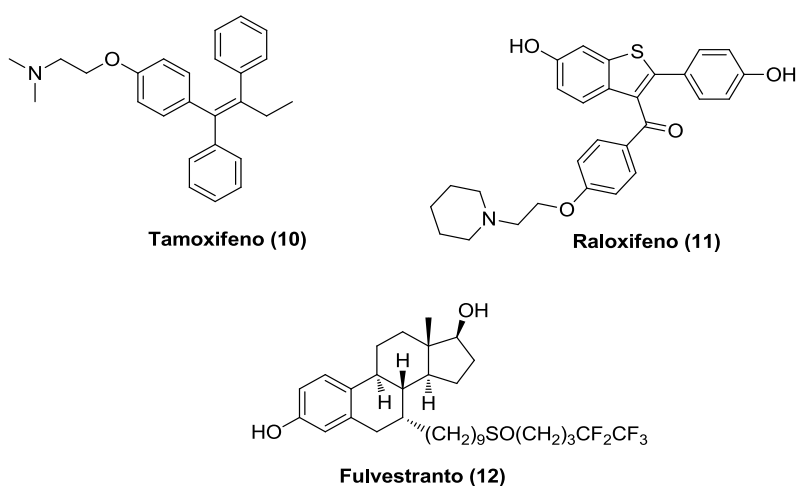


Figura 7: antiestrogênios utilizados no tratamento do câncer de mama

(Adaptado de Goodman & Gilman, 2010)

Apesar de todos os medicamentos existentes para o tratamento do câncer, o que dificulta o tratamento do paciente é o fenômeno de resistência a múltiplas drogas (MDR – “Multiple Drug Resistance”). As células tumorais que apresentam fenótipo MDR possuem resistência à quimioterapia e a outros fármacos que não apresentam entre si ação farmacológica ou semelhança estrutural. (SANTOS, 2008).

Mediante a estas controvérsias, a busca por inovação no tratamento “do câncer” com o objetivo de obter melhora do quadro do paciente faz parte da rotina de pesquisadores, empresas e organizações.

2

Isoflavonóides com ação anticâncer

2.1

Pterocarpanos e aza-carbapterocarpanos (ou benzo[a]carbazóis)

Os isoflavonoides são produtos naturais que pertencem a uma sub-classe de substâncias derivadas de flavonoides (DEWICK, 2002). Dentre esta sub-classe encontra-se a de pterocarpanos, o segundo maior grupo dos isoflavonóides que atuam como fitoalexinas definir fitoalexinas (JIMÉNEZ-GONZÁLEZ et al., 2008) (Figura 8).

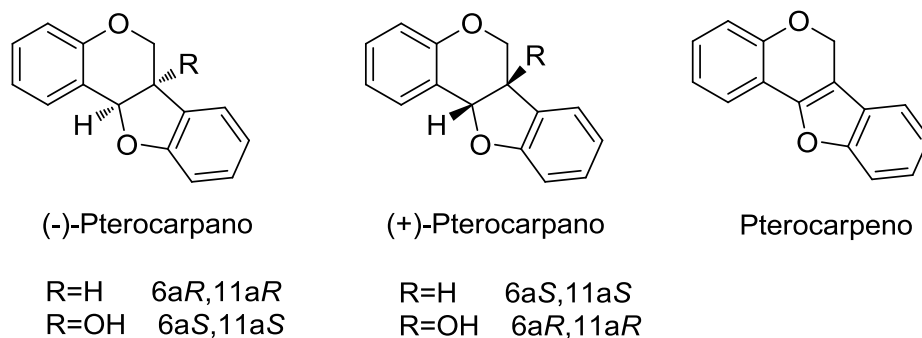


Figura 8: Pterocarpanos (Adaptado de Jiménez et al, 2008)

Dentre as diversas ações biológicas dos pterocarpanos estão incluídas a ação antifúngica (RATNAYAKE BANDARA; SAVITRI KUMAR; SWARNA SAMARANAYAKE, 1989), antibacteriana (JIMÉNEZ-GONZÁLEZ et al., 2008), anticâncer (MILITÃO et al., 2006, 2007, 2014) e anti-HIV (ENGLER et al., 1993).

Baseado no potencial farmacológico, diversos pterocarpanos e análogos aza-pterocarpanos e aza-carbapterocarpanos, foram sintetizados pela professora Camilla D. Buarque em sua tese de Doutorado, sob orientação do professor Paulo R.R. Costa no Laboratório de Química Bioorgânica (LQB-IPPNUFRJ)(BUARQUE et al., 2010, 2011, 2014, 2015; CORTOPASSI et al., 2014).

Dentre os compostos sintetizados, destacou-se o **LQB-223** (Figura 9), um *N*-tosil-aza-carbapterocarpano que apresentou atividade antiproliferativa semelhante ao antineoplásico doxorrubicina em linhagens de células de melanoma (MDA-MB435), ação anticâncer em linhagens de leucemia (HL-60) e câncer de cólon (HCT-8), uma potente atividade antileishmanial *in vitro* e antimalarial em ensaios *in vivo* (BUARQUE et al., 2010, 2011, 2014; CORTOPASSI et al., 2014; LEMOS et al., 2016; MENDES et al., 2018; SILVA et al., 2017).

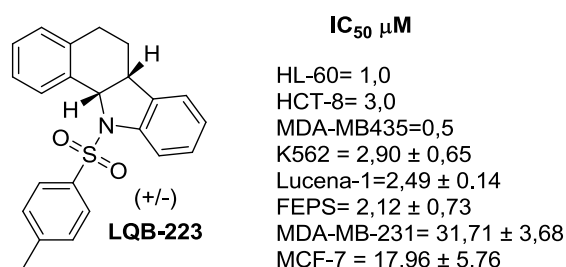
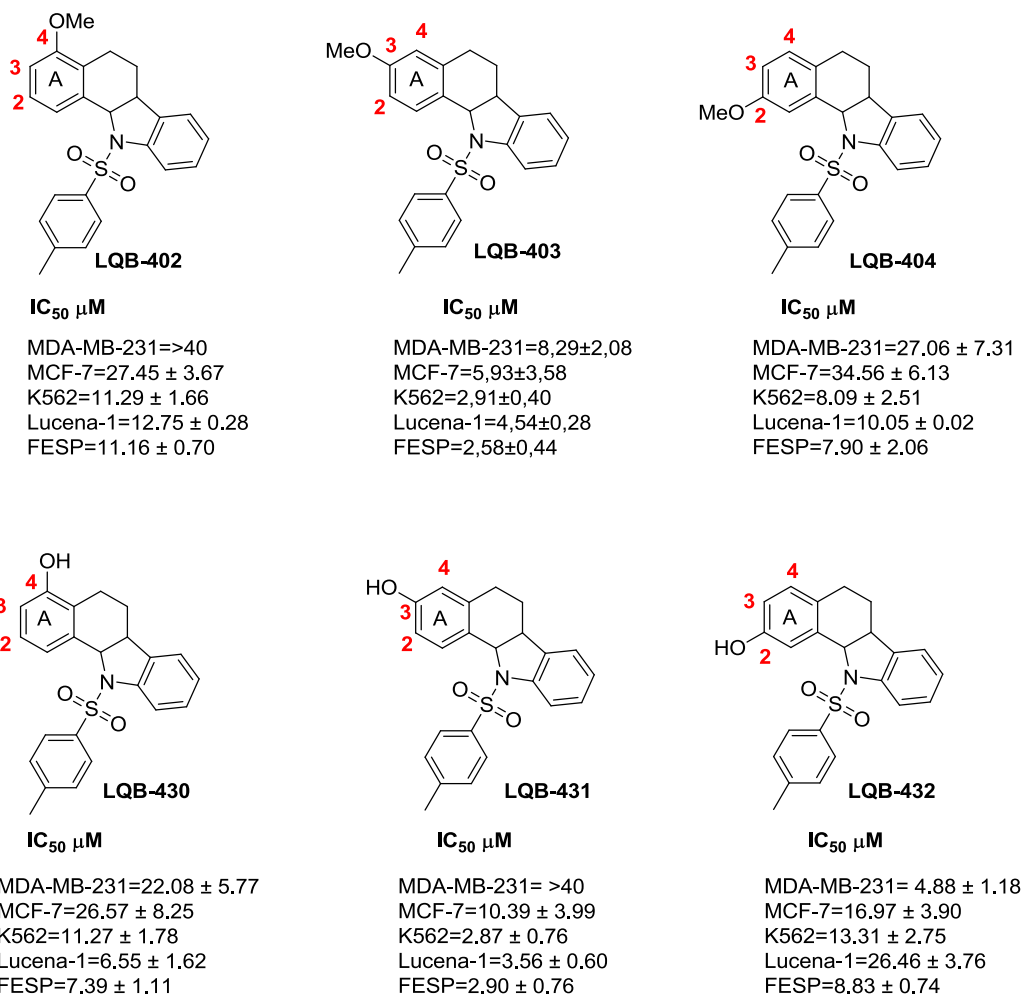


Figura 9: **LQB-223**

Em 2015, novos análogos do **LQB-223** sintetizados na dissertação de mestrado (MENDES, 2015), revelou a influência do padrão de oxigenação e da posição deste grupo oxigenado no anel A destes novos compostos. A presença dos grupos metoxila e hidroxila na posição 2, 3 e 4 no aza-carbapterocarpano foi avaliada quanto a ação antiproliferativa em linhagens de leucemia K562 (leucemia mielóide crônica), nas linhagens multirresistentes a droga como a Lucena-1 e FEPS, e em linhagens de mama MDA-MB-231 (negativa para estrogênio) e MCF-7 (positiva para estrogênio).

Dentre as moléculas avaliadas, o **LQB-403** com grupo metoxila e o **LQB-431** com grupo hidroxila, ambos na posição 3, apresentaram atividade antiproliferativa em linhagens de MCF-7 e nas linhagens de Lucena-1 e K562. A alteração da posição dos grupos oxigenados resultou na redução da eficácia em linhagens de mama e leucemia (Figura 10) (MENDES et al., 2018). Ademais, somente o **LQB-403** não apresentou toxicidade para células saudáveis (MENDES et al., 2018).



IC_{50} :Concentração necessária para inibir 50% de crescimento celular

Figura 10: *N*-tosil-aza-carbapterocarpanos com padrão de oxigenação no anel A.

Determinados alcalóides do tipo benzocarbazóis (ou aza-carbapterocarpanos) com duas hidroxilas situadas na posição 3 e 8 ou 9 apresentaram ação antiestrogênica *in vitro* em linhagens MCF-7 (VON ANGERER; PREKAJAC, 1986; ASCHE; DEMEUNYNCK, 2007; TASKIN; SEVIN, 2011). Martin e colaboradores demonstraram por ensaios *in vivo* a ação de benzocarbazóis (ou aza-carbapterocarpanos) com grupos hidroxilas reduzindo o crescimento de até 44% dos tumores de mama em ratos (MARTIN *et al.*, 2002) (Figura 11).

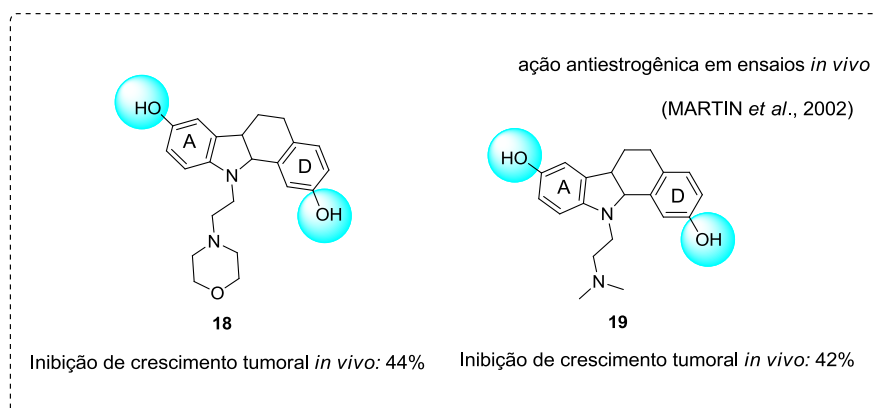
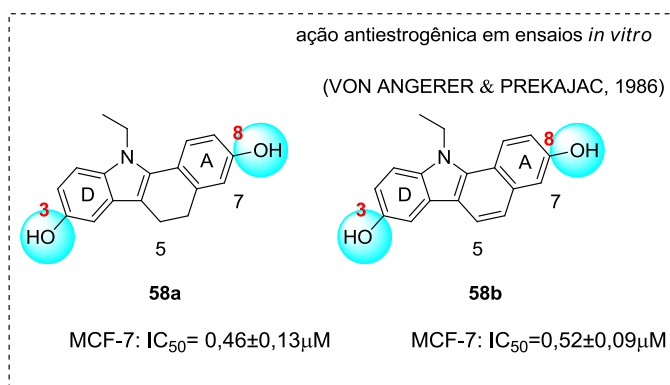
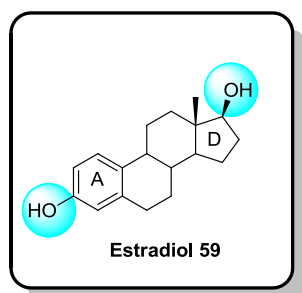


Figura 11: Benzo[a]carbazóis com ação antiestrogênica

Existem também exemplos na literatura de isoflavonóides com ação anticâncer que mantêm este padrão de oxigenação (BUARQUE *et al.*, 2015). A Figura 12 mostra o isoflavonóide **61a** isolado da raiz de *Platymiscium floribundum* que apresenta potencial ação anticâncer em linhagens de células HL 60 (leucemia pró-mielocítica), HCT-8 (câncer de cólon) e MCF-7 (câncer de mama) (FALCÃO *et al.*, 2005). Além disso, Miller e colaboradores descreveram em uma patente a ação de diversos pterocarpenos oxigenados (**61b** e **61c**) no anel A e D com ação antiestrogênica (MILLER *et al.*, 2006) (Figura 12).

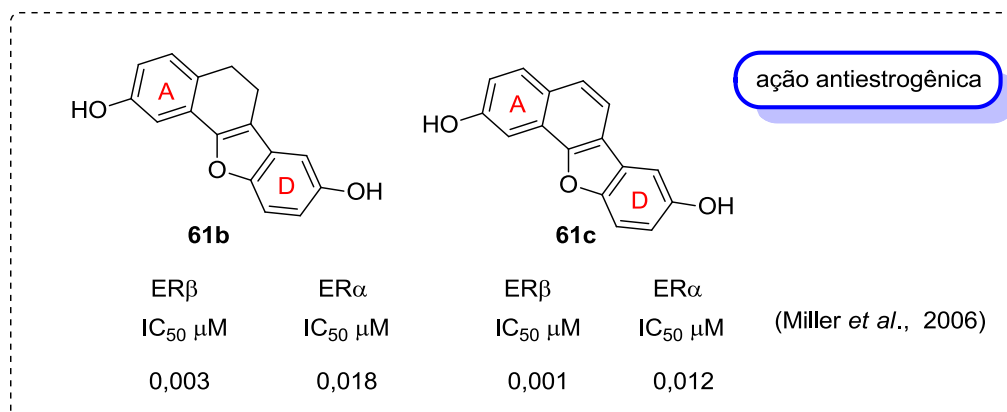
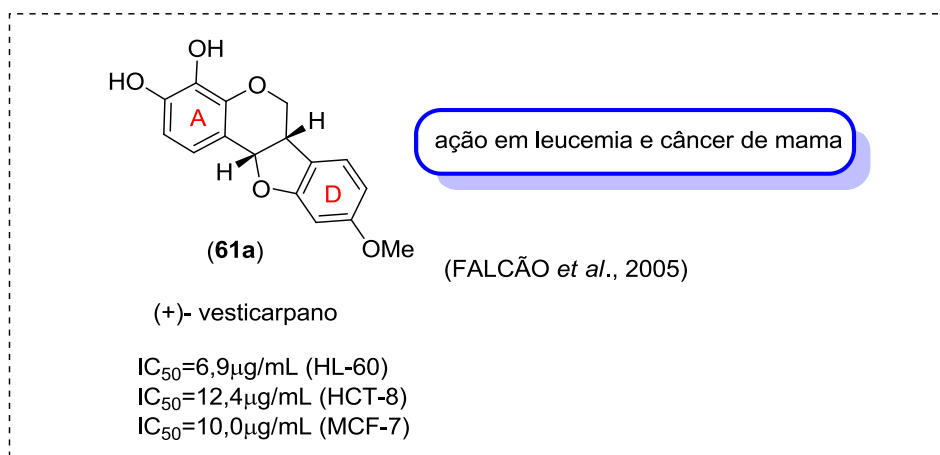
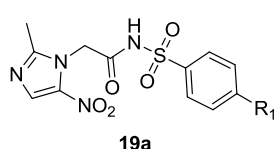


Figura 12: isoflavonóides com ação antiestrogênica

Além dos grupamentos oxigenados, Buarque e colaboradores mostraram que a presença da *N*-arilsulfonamida é importante para a ação anticâncer em linhagens de mama e leucemia, visto que a troca deste grupo pela metilsulfonamida e carbamato gerou perda na atividade biológica dos referidos análogos em comparação ao **LQB-223** (BUARQUE *et al.*, 2014). Além disso, o grupo sulfonamida está presente em diversas substâncias com variadas ações farmacológicas (Figura 13) (BOGEN *et al.*, 2010; BASHIR *et al.*, 2011; DE OLIVEIRA *et al.*, 2011; LUO *et al.*, 2011; YANG *et al.*, 2011; MALWAL *et al.*, 2012; ZOUMPOULAKIS *et al.*, 2012) MALWAL *et al.*, 2012; NEITZEL *et al.*, 2011;

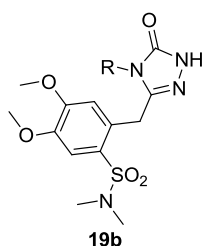
ZOUMPOULAKIS et al., 2012; AL-DOSARI et al., 2013; GHORAB et al., 2010, 2015; CARTA et al., 2015; REDDY et al., 2015).

atividade em linhagens de câncer de mama



10.R¹=H	10.R¹=CH₃	10.R¹=F	10.R¹=Cl
IC ₅₀ μM	IC ₅₀ μM	IC ₅₀ μM	IC ₅₀ μM
EGFR: 2,94±0,23	EGFR: 3,43±0,22	EGFR: 0,39±0,02	EGFR: 1,51±0,11
HER-2: 4,21±0,35	HER-2: 4,76±0,42	HER-2: 1,53±0,18	HER-2: 3,41±0,32
A549: 3,96±0,34	A549: 4,38±0,43	A549: 1,26±0,16	A549: 2,47±0,26

(Luo et al, 2011)



Micro-organismo MIC (μmol/mL):

Staphylococcus aureus: 0,27
Bacillus cereus: 0,54
Micrococcus flavus: 0,27

Ação antibacteriana

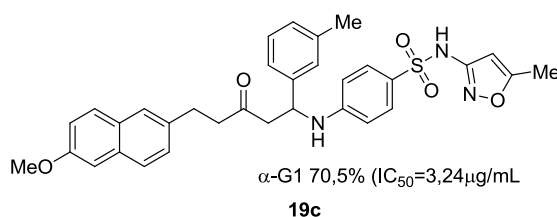
Micro-organismo MIC (μmol/mL):

Penicillium funiculosum: 0,14
Penicillium ochochloron: 0,14
Trichoderma viride: 0,07

Ação antifúngica

(Zoumpoulakis et al,2012)

R⁺ CH₃CH₂CH₃CH₂CH₂CH₃CH(CH₃)



α-G1 70,5% (IC₅₀=3,24μg/mL

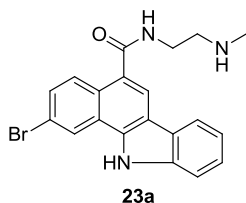
Ação antidiabética

(H. Wang et al, 2012)

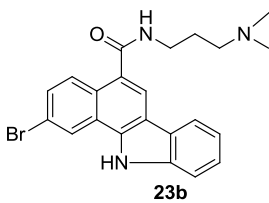
Figura 13: Sulfonamidas como grupos farmacofóricos de substâncias bioativas

Além da interação com receptores estrogênicos, o esqueleto tetracíclico do aza-carbapterocarpano está relacionado à ação antiproliferativa em ensaios *in vitro* de linhagens de células de A549 (pulmão) e HCT-116 (cólon) (WANG et al., 2011), ação inibitória da enzima da tirosina quinase (OISHI et al., 2010), ação neuroprotetora (ZHU et al., 2013) e atuação como inibidores da MAO (CAROTTI et al., 2007)(Figura 14).

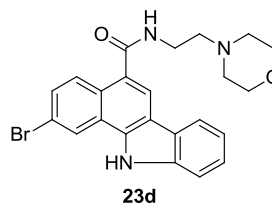
ação antiproliferativa
linhagens de pulmão e cólon



A549: $IC_{50}=12,1\mu M$
HCT-116: $IC_{50}=8,8\mu M$



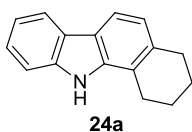
A549: $IC_{50}=8,2\mu M$
HCT-116: $IC_{50}=9,5\mu M$



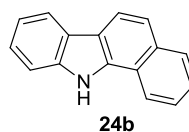
A549: $IC_{50}=9,4\mu M$
HCT-116: $IC_{50}=64,9\mu M$

(WANG et al., 2011)

inibição da enzima da tirosina quinase

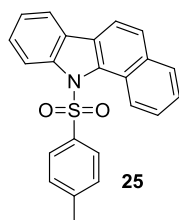


KPS ATPase: $IC_{50}=1,6\mu M$



KPS ATPase: $IC_{50}=4,6\mu M$
(OISHI et al., 2010)

ação neuroprotetora

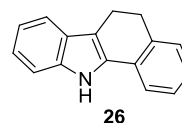


Inibição de células lesionadas por HCA:
 $3\mu M=18\%$; $10\mu M=30\%$; $30\mu M=30\%$

Inibição de células lesionadas por glutamato:
 $3\mu M=4\%$; $10\mu M=16\%$; $30\mu M=26\%$

(ZHU et al., 2013a).

inibidor da MAO



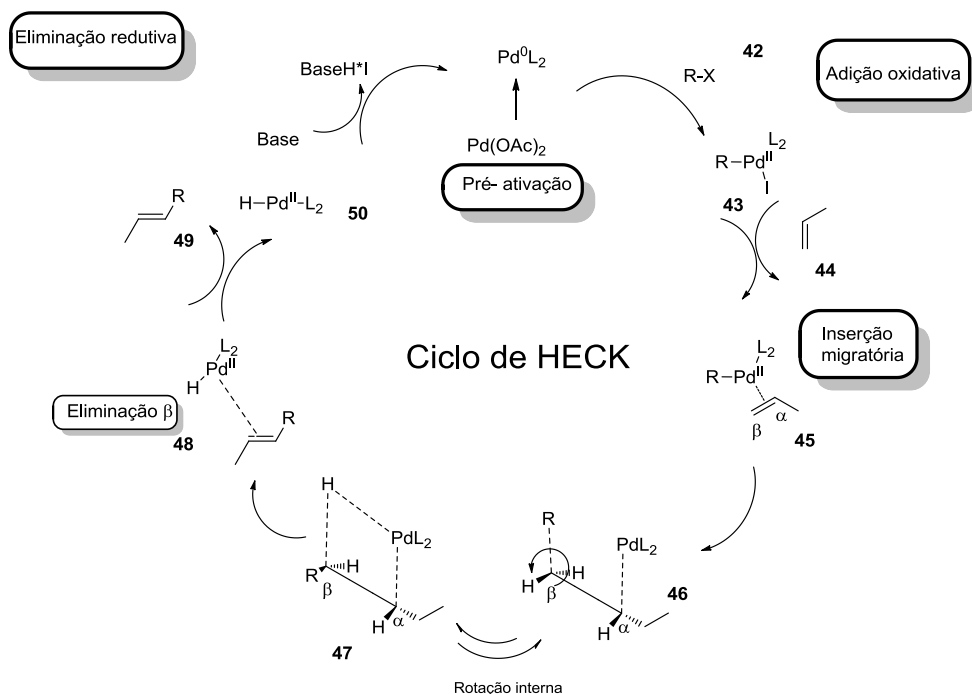
Inibidor da MAO: $IC_{50}=12\mu M$

(CAROTTI et al., 2007).

Figura 14 : Aza-carbapterocarpanos e benzocarbazóis com ações variadas

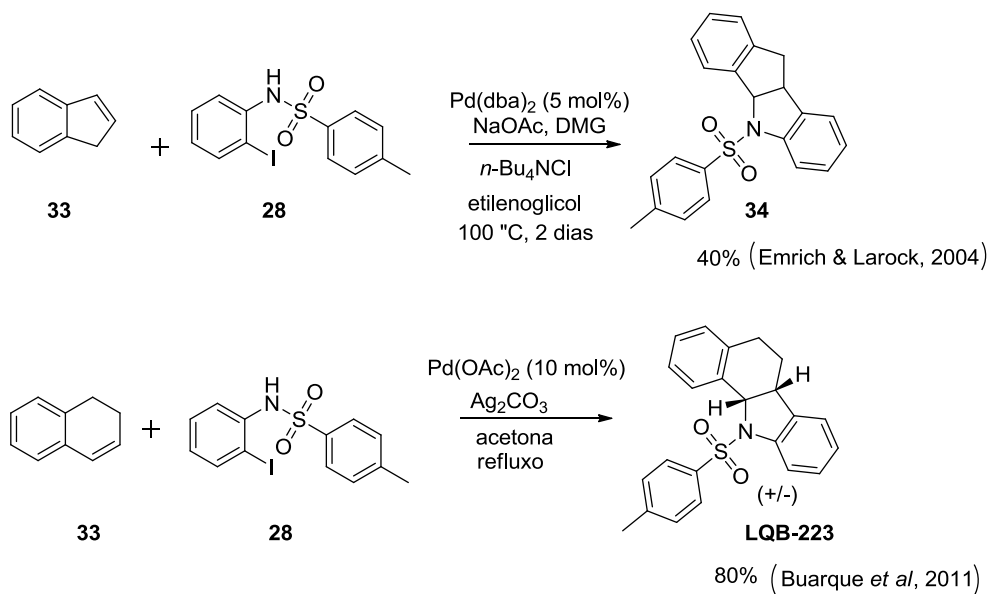
Além dos aza-carbapterocarpanos, a troca isostérica do átomo de carbono pelo enxofre poderá formar uma nova classe de compostos tetracíclicos com potencial medicinal. A título de exemplo, é empregado no tratamento de osteoporose e prevenção do câncer da mama, o medicamento raloxifeno, composto constituído por um átomo de enxofre e duas hidroxilas equidistantes ao estrogênio (GOODMAN; GILMAN, 2010).

gerando o respectivo alceno **49**. O ciclo catalítico termina com a eliminação redutiva regenerando o Pd^0 (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000).



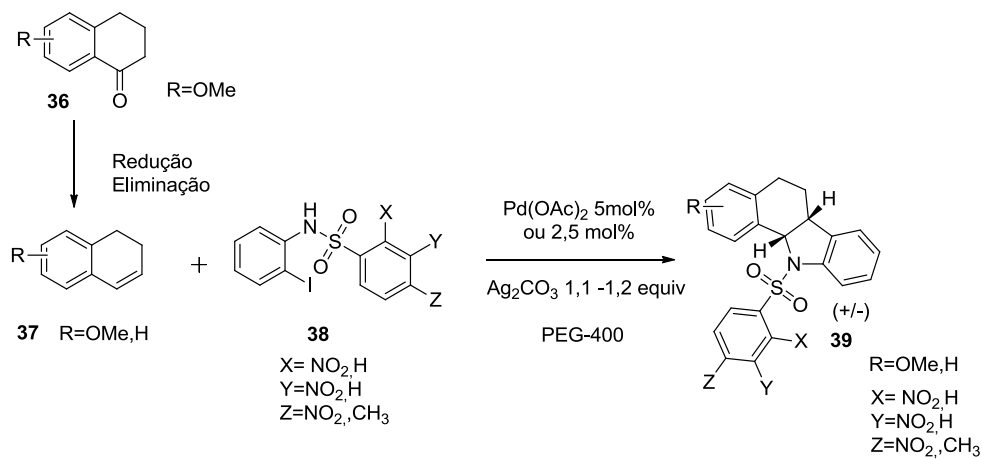
Esquema 1: Ciclo de Heck ((BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2000).

Na década de 70, Horino e colaboradores descreveram as primeiras reações de oxarilações de Heck com mercúrio (HORIN; INOU, 1976). Na década de 90, Larock e colaboradores publicaram as primeiras reações de aza-arilação de Heck. A metodologia foi eficiente e alvo de diversas publicações (EMRICH; LAROCK, 2004b; LAROCK et al., 1998; LAROCK; BERRIOS-PENA; NARAYANAN, 1990; LAROCK; TU; PACE, 1998; LAROCK; YUM; REFVIK, 1998). Posteriormente, esta reação foi utilizada pelo nosso grupo para a síntese do **LQB-223** e inicialmente, as reações de aza-arilação foram realizadas empregando acetato de paládio 10 mol%, 3 equivalentes de carbonato de prata em acetona sob refluxo durante 12 horas (BUARQUE et al., 2011, 2014; CORTOPASSI et al., 2014) (Esquema 2).



Esquema 2: Reações de azarilação de Heck descritas por Larock e Buarque.

Recentemente, desenvolveu-se uma metodologia reduzindo as quantidades de carbonato de prata, tempo reacional e diminuição da carga catalítica empregando PEG-400 como solvente e os rendimentos foram mantidos na faixa de 70-85% (Esquema 3) (BARCELLOS *et al.*, 2015).



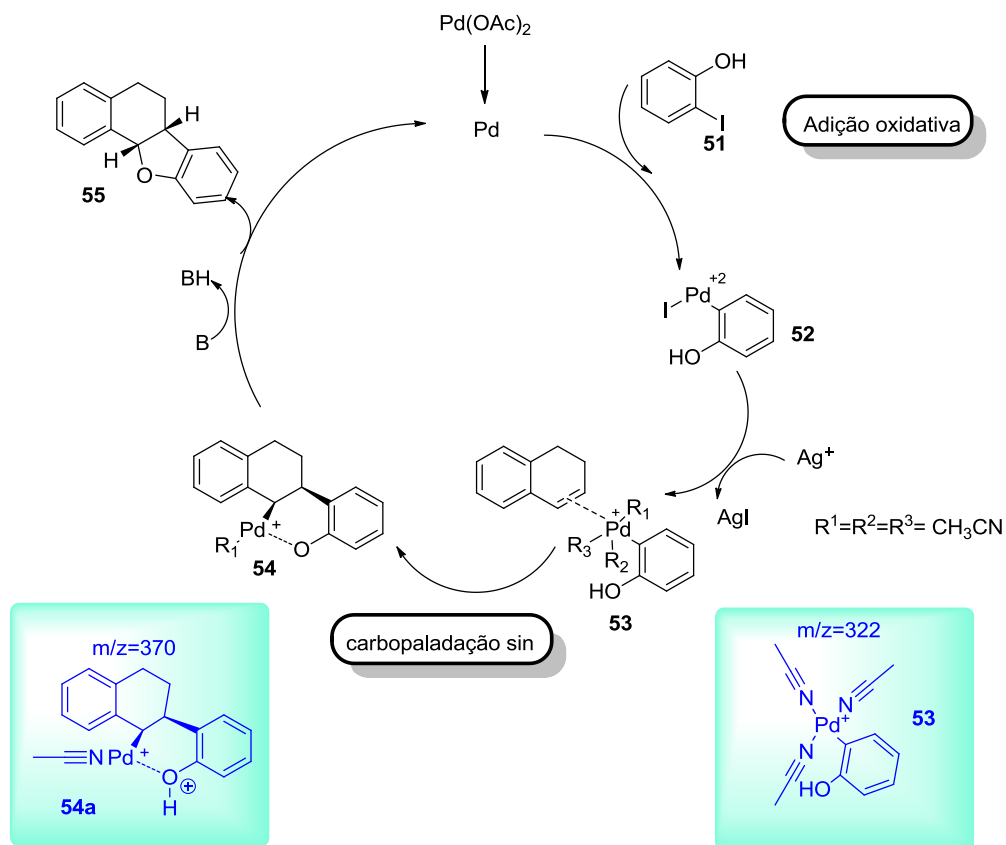
Esquema 3: Reações de aza-arilação empregando PEG400 como solvente

As reações de aza-arilação e a reação de Heck se diferenciam na etapa da formação da ligação C-N (formação do heterociclo) ao invés de uma ligação C-C que gera um novo alceno. Além disso, para a reação de aza-arilação,

empregam-se *o*-iodoanilinas contendo grupo tosil, mesil ou acetil (LAROCK; GONG, 1990).

De acordo com dados publicados por Buarque em 2010 e Larock em 2004 (EMRICH; LAROCK, 2004a) sugere-se que o mecanismo para a reação de azarilação seja similar à reação de oxiarilação. No estudo de Buarque por ESI-MS, na presença ou ausência de fosfina, foram detectados intermediários catiônicos de paládio como o de carbopaladação **54** e o paladaciclo **55** na reação de oxarilação (Esquema 4) (BUARQUE *et al.*, 2010).

A reação consiste de 4 etapas fundamentais: a) Inicialmente ocorre a etapa de adição oxidativa, o Pd (0) reage com Ar-I (**51**), após a captura do halogênio pelo sal de prata, é gerada a espécie ativa catiônica de organopaládio (**52**). b) coordenação do organopaládio (**52**) à olefina (**53**); c) carbopaladação *sin* regioseletiva da dupla ligação no organopaládio, levando a formação de um paladaciclo catiônico intermediário **54**. A última etapa é a geração do produto (**55**).



Esquema 4: Proposta de mecanismo de oxarilação com os intermediários interceptados por ESI-MS e caracterizado por ESI/MS (Adaptado de Buarque *et al*, 2010)

2.3

Compostos espiro

Os compostos espiro contêm dois anéis unidos a um único átomo. São encontradas em muitos produtos naturais dentre estes a himandrina (**64**) (LAN et al., 2018) isolada da *Galbulimima belgraveana* e *Galbulimima baccata* conhecidas pelas propriedades sedativas (Figura 16) (THOMAS, 2005).

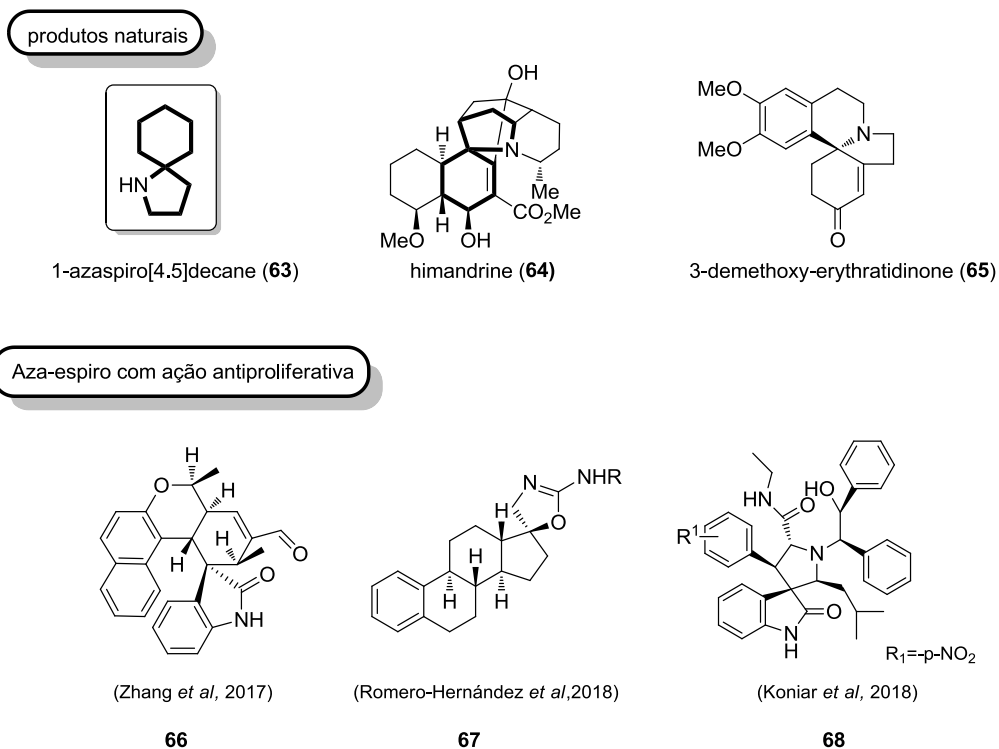
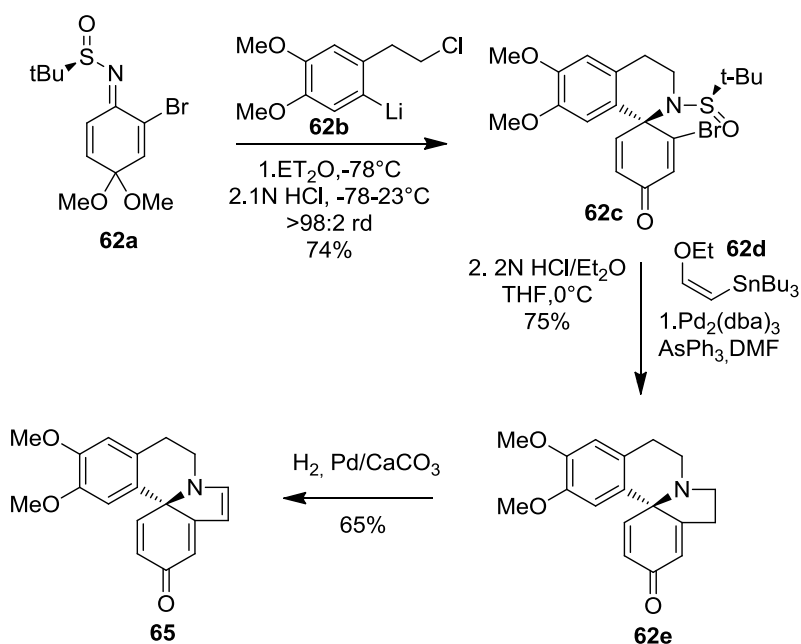


Figura 16: Compostos espiros reportados na literatura.

Outros exemplos são reportados na literatura como por exemplo a 3-desmetoxiteratridinona (**65**) (Figura 16) produto natural isolado das folhas de *Erythrina lithosperma* (BARTON *et al.*, 1973) e posteriormente sintetizado por Reisman e colaboradores empregando organolítio em reações de adição a *tert*-butanosulfiniliminas (Esquema 5) (SCI *et al.*, 2011).



Esquema 5: Síntese do produto natural 3-desmetoxiteratridinona (SCI *et al*, 2011)

Além disso, pesquisas revelam o grande potencial medicinal de compostos espiro com atividades biológicas incluindo anti-Leishmanial (ZOIDIS *et al.*, 2018), antibacterianos (BHARKAVI *et al.*, 2017; CHANDE *et al.*, 2005; KUMAR *et al.*, 2018), anticonvulsivantes (KAMINSKI; OBNISKA; DYBALA, 2008; OBNISKA *et al.*, 2007), analgésicos (BONACORSO *et al.*, 2017), reguladores de distúrbios neurológicos crônicos (HAREL, 2013) e atividades anticancerígenas (KONYAR; ANDAC; BUYUKBINGOL, 2018; KUTHATI *et al.*, 2017; ROMERO-HERN; PUEBLA; UNIVERSITARIA, 2018; ZHANG *et al.*, 2017).

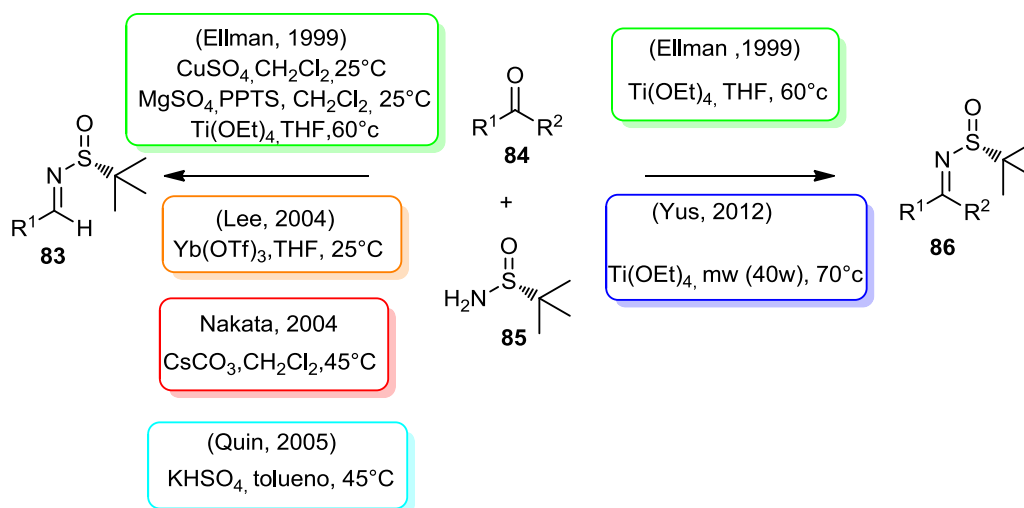
2.4

N-Terc-butil-sulfiniliminas

As *tert*-butanosulfiniliminas foram descritas primeiramente por Ellman e colaboradores na qual empregaram agentes como o $\text{Ti}(\text{OEt}_4)$, MgSO_4 ou CuSO_4 para a síntese de aldiminas (LIU *et al.*, 1999; ROBAK; HERBAGE; ELLMAN, 2010). Outras metodologias são descritas na literatura utilizando agentes como $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (JIANG; CHAN; LEE, 2005), Cs_2CO_3 (HIGASHIBAYASHI *et al.*, 2004) e KHSO_4 (HUANG *et al.*, 2005).

Em casos de cetonas, o uso de um ácido de Lewis é requerido. O Ti (IV) é econômico e atua como agente desidratante, produzindo o óxido de titânio. As

metodologias indicadas são as que utilizam o $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ em Tetrahidrofurano (THF), 60°C (LIU et al., 1999) ou em um sistema livre de solvente utilizando micro-ondas desenvolvida por Yus e colaboradores (Esquema 6) (COLLADOS; GUIJARRO; YUS, 2012).



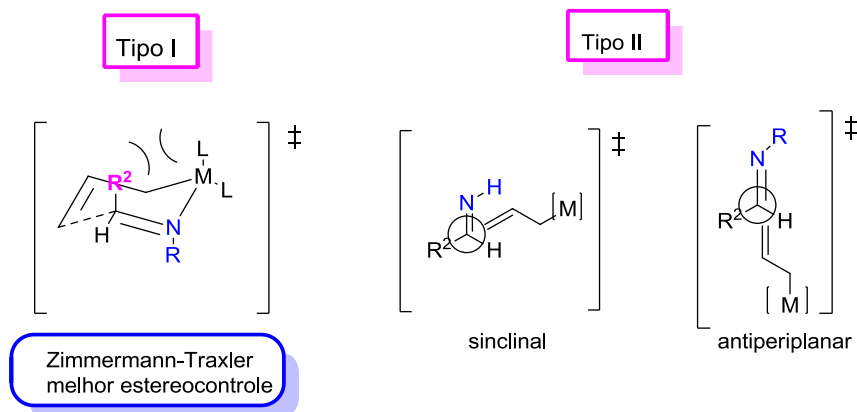
Esquema 6: Metodologias para condensação de aldeídos e cetonas (COLLADOS; GUIJARRO; YUS, 2012).

As reações de adição 1,2 a aldiminas e cetiminas podem ocorrer pelas duas faces da imina levando a formação de dois diastereoisômeros. Estas adições nucleofílicas são controladas por fatores estéricos ocorrendo predominantemente pelo lado menos impedido (YUS; GONZA; FOUBELO, 2013).

Estudos também revelam a influência dos solventes em relação a diastereoseletividade. Solventes que não coordenam com o organomagnésio, como o tolueno e diclorometano, não interferem no mecanismo com consequente aumento da diastereoseletividade, mas, por outro lado, solventes como éter e THF podem interferir neste processo (COGAN; LIU; ELLMAN, 1999).

Em relação a seletividade facial, a adição utilizando os metais como o Mg, Ti, In e B resultam em uma estereoquímica que pode ser justificada pelo estado de transição cíclico de Zimmermann-Traxler (tipo I) na qual o metal está coordenado ao nitrogênio (ALBERTO; PÉREZ, 2014; DEMA, 2012; GIL, 2018; MARTÍNEZ, 2014; YAMAMOTO; ASAO, 1993; YUS; GONZÁLEZ-GÓMEZ; FOUBELO, 2011; ZIMMERMAN; TRAXLER, 1957). No caso de espécies como o Sn e Si a presença de ácidos de Lewis é requerida, portanto a reatividade seguirá

o modelo acíclico (Tipo II) (YAMAMOTO; KOMATSU; MARUYAMA, 1985). Neste caso não há interação do metal com o átomo de nitrogênio e a aproximação favorecida será antiperiplanar ou sinclinal (ALBERTO; PÉREZ, 2014; DEMA, 2012; GIL, 2018; MARTÍNEZ, 2014; YUS; GONZÁLEZ-GÓMEZ; FOUBELO, 2011) (Esquema 7).



Esquema 7: Modelos cíclicos e acíclicos (Adaptado de ALBERTO; PÉREZ, 2014).

2.5

Reações de Buchwald-Hartwig

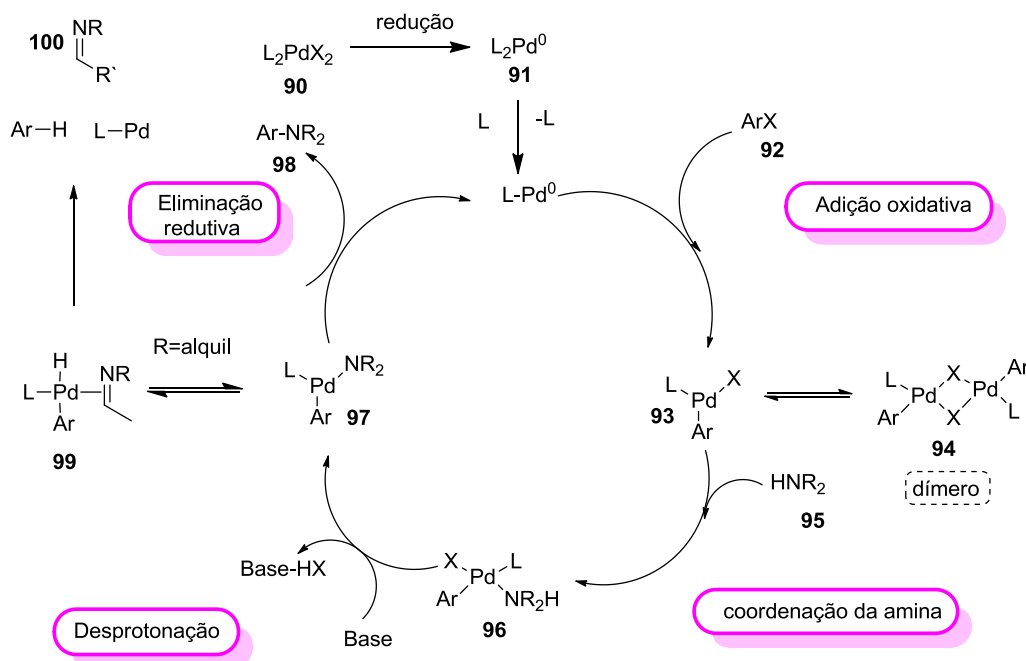
A primeira reação de acoplamento cruzado de aminas e haletos de arila catalisada por paládio foi descrita nos anos 80 empregando fontes de estanho (ALBERTO; PÉREZ, 2014; KOSUGI; KAMEYAMA; MIGITA, 1983). Desde o seu desenvolvimento, a reação de *N*-arilação catalisada por paládio tem se revelado uma forma versátil de obter a formação da ligação C-N (HERAVI et al., 2018; RUIZ-CASTILLO; BUCHWALD, 2016).

As reações de acoplamento de aminas livres com haletos de arila catalisadas por paládio em ausência de estanho foram desenvolvidas de forma independente por Buchwald (GURAM; RENNELS; BUCHWALD, 1995) e Hartwig (LOUIE; HARTWIG, 1995).

O ciclo catalítico é constituído por 4 etapas: A primeira etapa consiste na adição oxidativa do complexo de paládio. O Pd (0) reage com aril-haleto e este processo constitui a etapa limitante da velocidade da reação. Pesquisas revelam que o complexo formado com ligantes monodentados desimpedidos pode formar

dímeros (**94**) que podem tornar mais lenta a reação (ALBERTO; PÉREZ, 2014; LOUIE; HARTWIG, 1995; PAUL; PATT; HARTWIG, 1994).

Na segunda etapa ocorre a coordenação da amina com o paládio gerando o intermediário **96**. Em seguida ocorre a desprotonação pela base, para gerar o complexo **97**. A quarta etapa é caracterizada pela eliminação redutiva gerando a amina aromática correspondente **98** e regeneração do catalisador Pd(0). Na última etapa, quando R= alquil, pode haver uma competição com o processo de β -eliminação de hidreto (HARTWIG; RICHARDS; BARAN, 1996), no qual um hidreto de aril-paládio **99** é inicialmente gerado, que então sofre a eliminação redutiva, originando o aduto **100** (ALBERTO; PÉREZ, 2014; GURAM; RENNELS; BUCHWALD, 1995; LOUIE; HARTWIG, 1995) (Esquema 8)



Esquema 8: Ciclo catalítico das reações de Buchwald-Hartwig

(Adaptado de ALBERTO; PÉREZ, 2014)

As velocidades relativas entre β -eliminação de hidreto e eliminação redutiva são determinadas pelas propriedades eletrônicas dos ligantes, tornando-se necessário o emprego de ligantes que favoreçam a eliminação redutiva (ALBERTO; PÉREZ, 2014). Neste contexto, os ligantes bidentados (BINAP, ddpf) são altamente eficientes por não deixar nenhuma posição de coordenação livre (ALBERTO; PÉREZ, 2014; DRIVER et al., 1995; DRIVER; HARTWIG, 1996;

WOLFE; WAGAW; BUCHWALD, 1996). O volume de ligantes também é um fator importante para aumentar a velocidade na etapa de eliminação redutiva, na adição oxidativa, na formação de amideto e na prevenção de dímeros, tais como o DavePhos, Xphos, JohnPhos (Figura 17) (ALBERTO; PÉREZ, 2014).

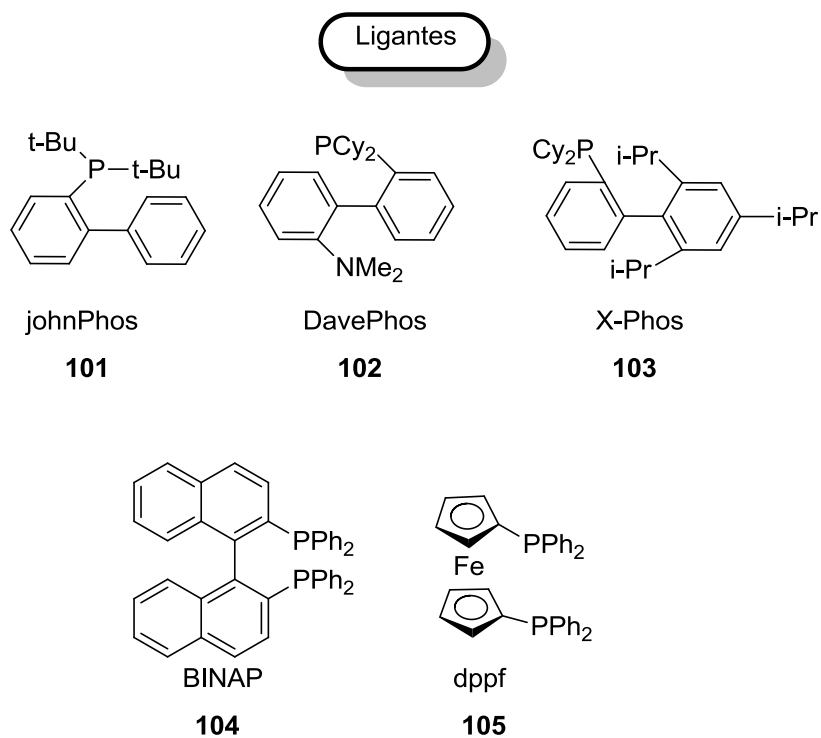
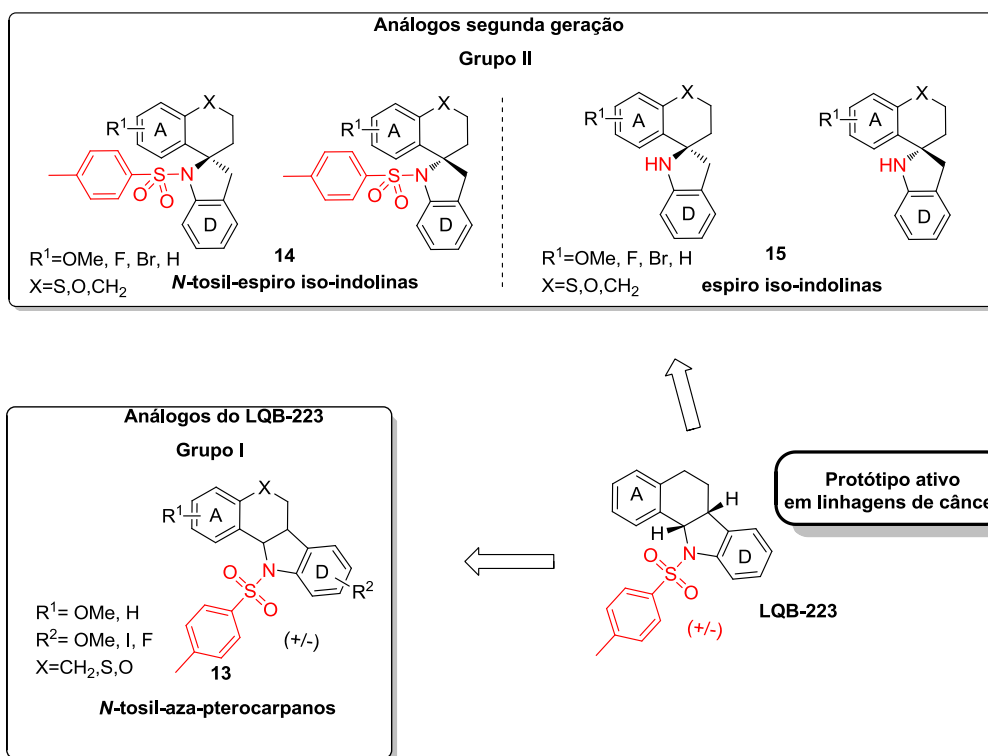


Figura 17: Ligantes usados nas reações de Buchwald-Hartwig
(Adaptado de ALBERTO; PÉREZ, 2014)

3 Objetivos gerais

O objetivo geral desta tese é a síntese de análogos do **LQB-223**, composto protótipo com ação anticâncer *in vitro* (BUARQUE et al., 2014; MENDES et al., 2018) e posterior avaliação em linhagens de câncer de mama e leucemia.

Dividimos os compostos sintetizados nesta tese em dois grupos: O grupo I é composto pela série de análogos do **LQB-223** com diferentes padrões de substituição no anel A e D, sempre mantendo o grupo arilsulfonamida. Estes novos análogos foram desenhados para dar continuidade aos estudos já existentes que apresentaram resultados estimuladores. Uma segunda família de alcalóides derivados do **LQB-223** classificada como Grupo II foi planejada para avaliar a potência frente a ação antitumoral (mama e leucemia) desta nova estrutura tetracíclica contendo a unidade espiro, na presença ou não do grupo arilsulfonamida, e verificar a influência dos enantiômeros na atividade biológica (Esquema 9).



Esquema 9 : Grupos de análogos do **LQB-223** planejados para esta tese.

4

Objetivos específicos

Mediante aos objetivos gerais apresentados, propomos como objetivos específicos:

- Síntese de novos análogos de **LQB-223** com padrões de substituição no anel A e D.
- Síntese enantiosseletiva de espiro iso-indolinas como análogos de segunda geração do **LQB-223**.
- Análise biológica das moléculas análogas do **LQB-223** em linhagens de cancer de mama e leucemia com a inserção de substituintes no anel D.
- Avaliar a atividade biológica das espiro iso-indolinas enantioméricas em linhagens de leucemia.

5 Justificativa e Estratégia

Em 2013, Dejon e colaboradores isolaram um produto natural das raízes da *Robinia pseudoacacia* denominado aza-medicarpina, e avaliaram a atividade antiproliferativa em linhagens de leucemia, que foi relativamente baixa (DEJON et al., 2013).

Baseados nos dados obtidos em ensaios biológicos publicadas por nosso grupo de pesquisa e na literatura, novos análogos foram planejados a partir da hibridização do **LQB-403 (Figura 10)**, que apresenta um anel A oxigenado e o grupo arilsulfonamida, a aza-medicarpina, produto natural com anéis A e D oxigenados, e os carbapterocarpanos de Von angerer, que apresentam hidroxilas nos anéis A e D com ação antiestrogênica. Novos análogos poderão ser obtidos a partir da troca isostérica do carbono com o enxofre, uma vez que o raloxifeno é um fármaco com ação antiestrogênica (Figura 18).

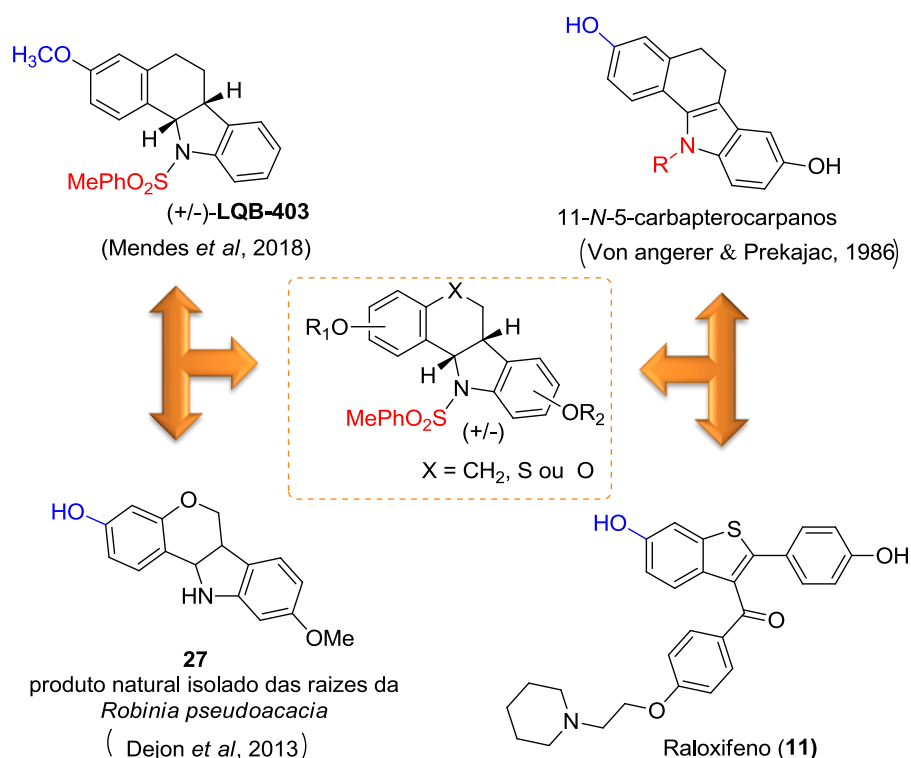


Figura 18: Planejamento de novos *N*-tosil-pterocarpanos e carba-análogos com ação antiestrogênica.

Visto que o **LQB-223** e análogos são preparados na forma de mistura racêmicas e já oferecem, deste modo, a ação antiproliferativa em linhagens de leucemia e mama, o estudo de estrutura-atividade com enantiômeros poderá nos fornecer dados importantes sobre o mecanismo de ação das substâncias avaliadas, uma vez que a inserção de centros quirais contribui para a seletividade dessas moléculas por sítios de ligação predominantemente estereoespecífica (FEHER; SCHMIDT, 2003) e a configuração tridimensional possibilita maior probabilidade de interação com receptores ou enzimas (AKHTAR et al., 2017; ZHENG; TICE; SINGH, 2019) (Figura 19).

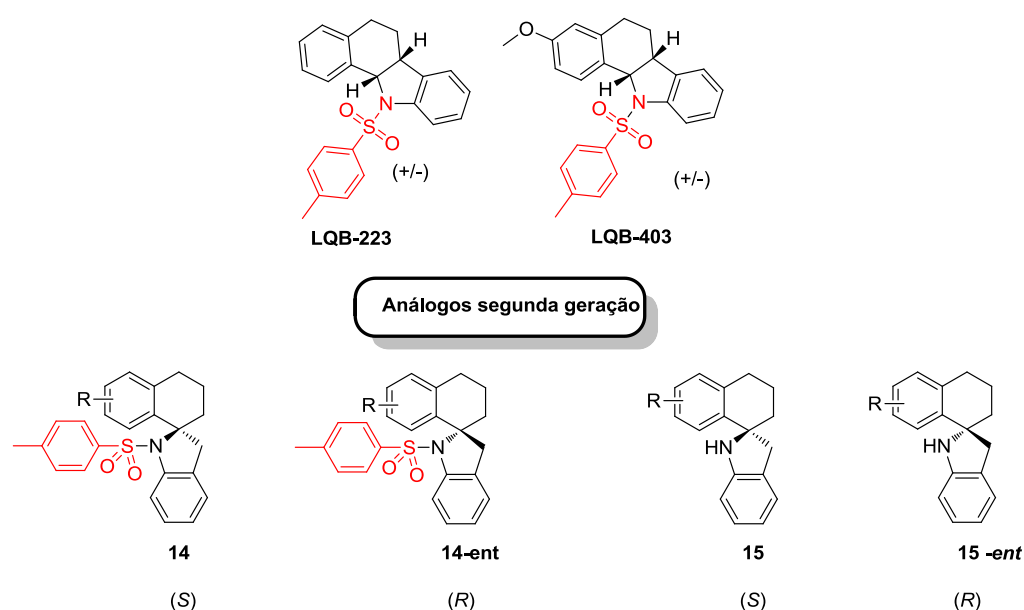


Figura 19: **LQB-223**, **LQB-403** e novos análogos 2ª geração R e S.

O projeto foi elaborado em parceria com os Professores Miguel Yus e Francisco Foubelo da Universidad de Alicante, UA – Espanha e Paulo R.R. Costa (UFRJ).

Nesta seção, a proposta se baseia na síntese de análogos de 2ª geração do **LQB-223**, inserindo a unidade “espiro-composto” em sua estrutura. Com isso, poderemos avaliar no meio biológico a nova estrutura tetracíclica produzida e será avaliado sua influência na atividade biológica frente a esse novo formato molecular.

Outro produto natural apresentando a unidade espiro foi encontrada na lepadiformina A (**63**) (alcaloide marinho), e isolada do *tunicado Clavelina*

lepadiformis (BIARD *et al.*, 1994) apresentando fortes efeitos cardiovasculares e citotoxicidade moderada (BIARD *et al.*, 1994; JUGÉ *et al.*, 2001). Conforme pesquisas realizadas com o **LQB-403** em linhagens de leucemia e mama e citotoxicidade descrita em compostos com estrutura em formato de espiro, novos compostos *N*-tosil-espiro iso-indolinas (**14**) foram planejados nesta Tese (Figura 20).

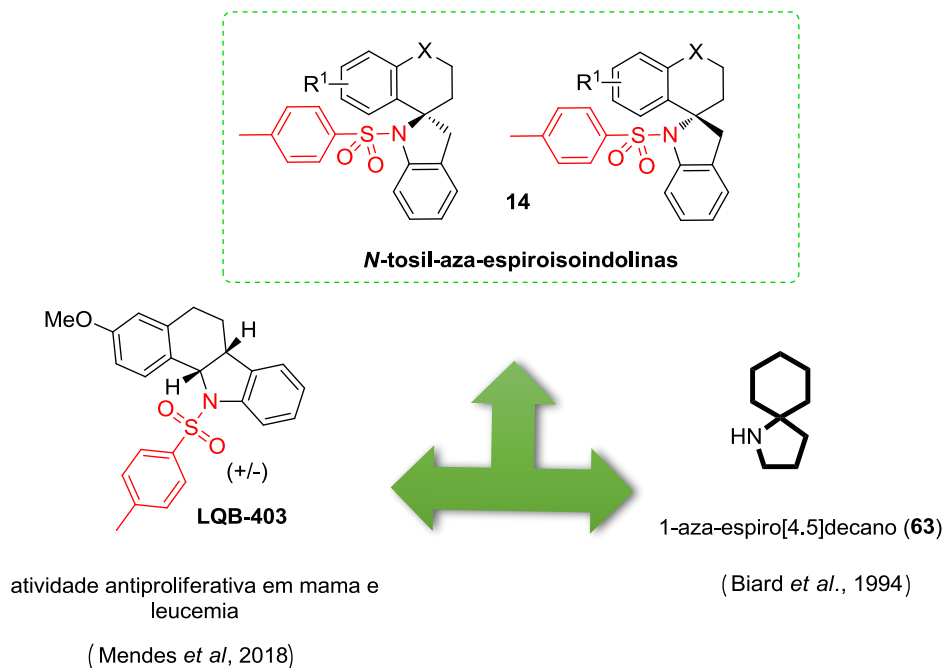


Figura 20: Planejamento de *N*-tosil-espiro iso-indolinas com ação anticâncer

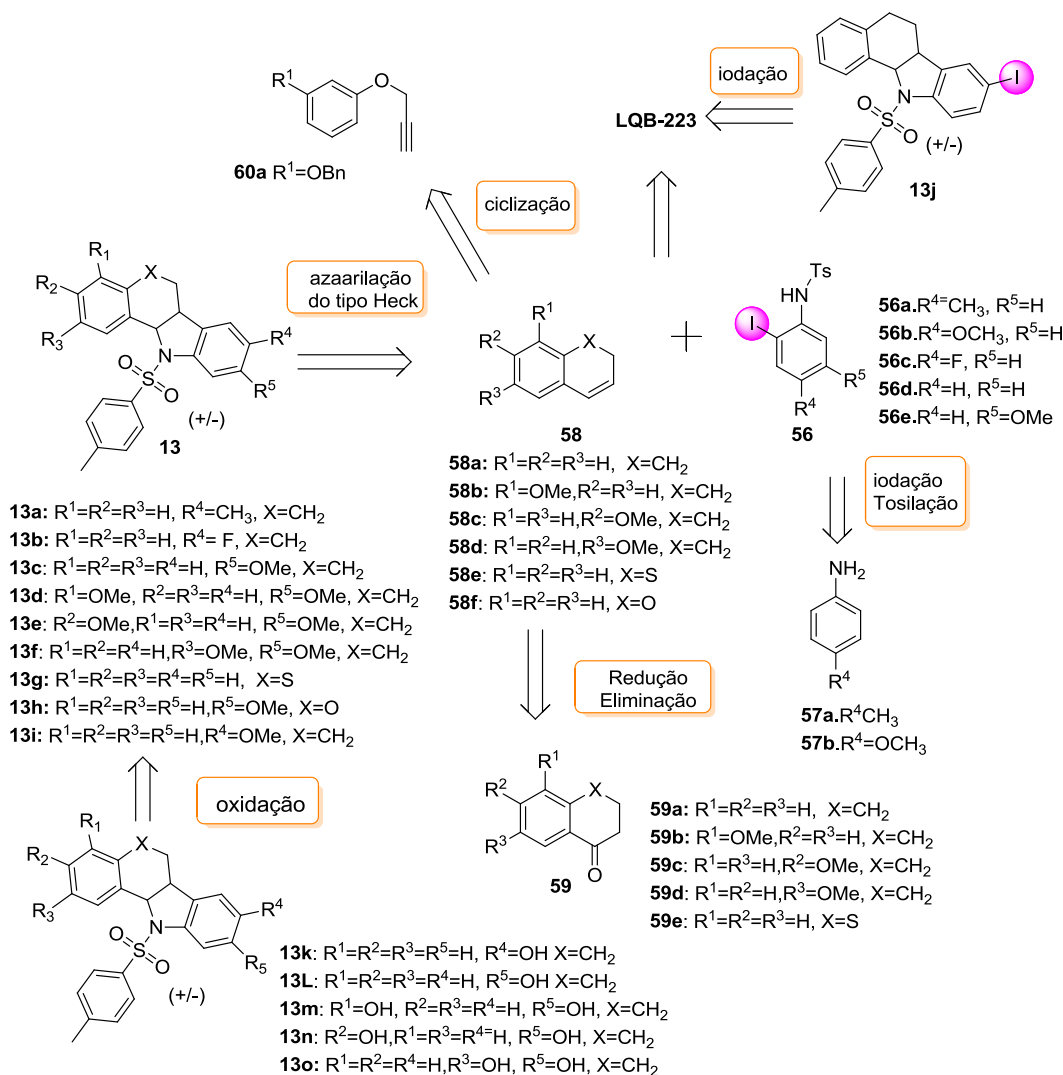
5.1

Obtenção de análogos do grupo I por reações de aza-arilação intermolecular.

A estratégia de aza-arilação de Heck catalisada por paládio entre o diidronaftaleno (**58a**) e *N*-tosil-iodonilina (**54a**) tendo PEG-400 como solvente, descrita por Barcellos e colaboradores, será empregada para síntese dos compostos **13a-j** (BARCELLOS *et al.*, 2015). Para obtenção das *N*-tosil-iodo anilinas substituídas **56a-e**, partiremos das anilinas comerciais seguida de tosilção com cloreto de tosila, com exceção da *p*-toluidina e *p*-anisidina (**56a-b**) obtidas comercialmente para posterior iodação. (Esquema 11).

Em relação ao *N*-tosil-aza-pterocarpano **13h** (X=O), a proposta está baseada na ciclização de **60a** gerando a olefina **58f** para posterior aza-arilação com a *N*-tosil-iodo-anilina **56e** (Esquema 11).

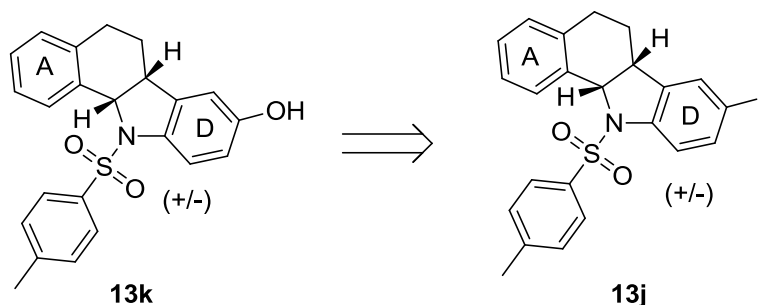
Para a obtenção do composto **13j**, realizaremos a síntese do **LQB-223** a partir do diidronaftaleno (**58a**) e a *N*-tosil-iodo-anilina (**56d**) (BARCELLOS et al., 2015) seguida de iodação com NIS catalisada por ferro (RACYS et al., 2015) (Esquema 10).



Esquema 10: Estratégia sintética para os novos análogos do **LQB-223**

Além dos compostos oxigenados, um *N*-tosil-aza-carbapterocarpano com iodo no anel D (**13k**) poderá servir como intermediário de reações chave de acoplamento cruzado assim como o resultado biológico deste composto nos dirá se poderemos fazer marcação com iodo reativo para estudar a biodistribuição

deste derivado. É válido ressaltar que, este produto poderá ser um intermediário importante para a obtenção dos derivados hidroxilados no anel D (Esquema 11).



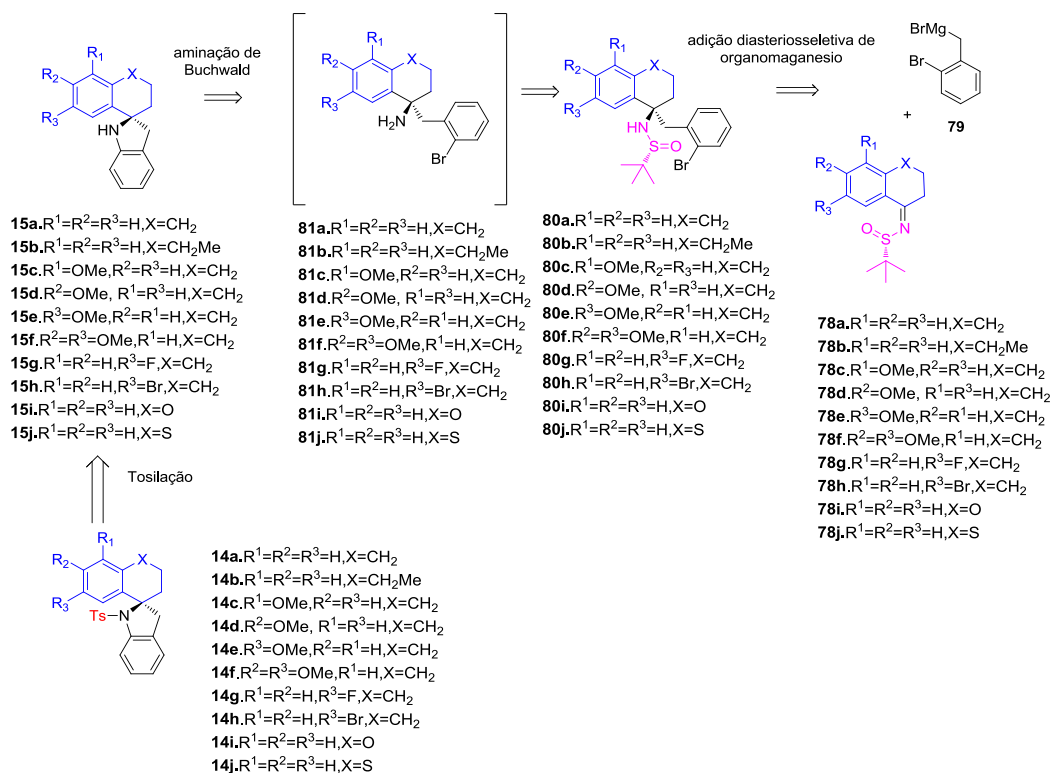
Esquema 11: Estratégia sintética para a síntese do composto **13k**

5.2

Grupo II: Síntese de *N*-tosil espiro iso-indolinas (análogos do LQB-223 de segunda geração)

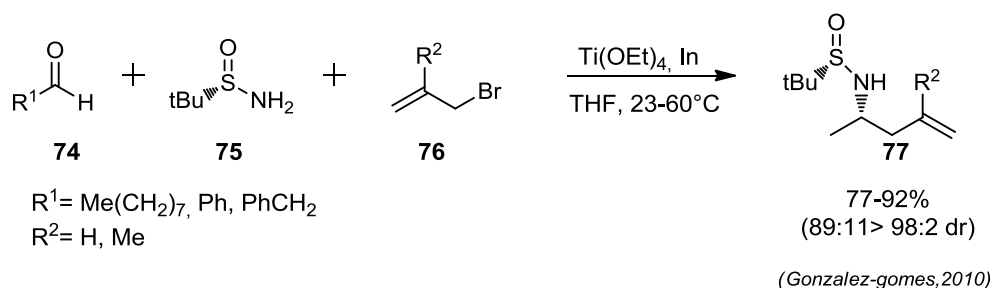
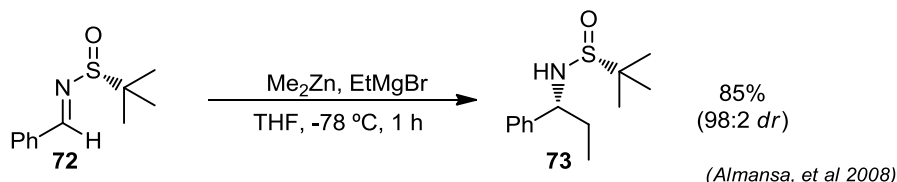
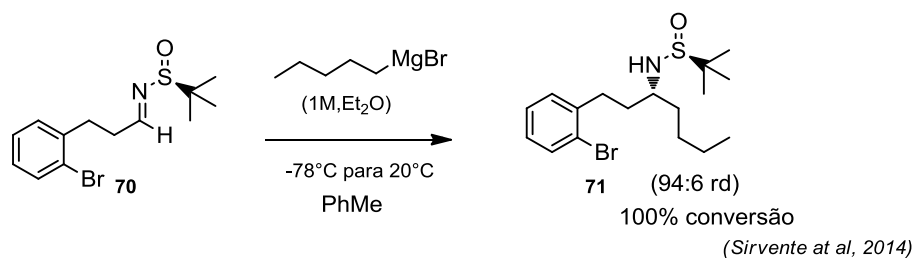
Para a síntese dos compostos espiro iso-indolinas **14a-j**, a proposta está baseada nas reações de adição nucleofílica com organomagnésio (**79**) a *N*-*tert*-butanosufiniliminas **78a-j** previamente sintetizadas a partir de tetralonas substituídas empregando tetraetóxido de titânio como agente desidratante em um sistema livre de solvente. Como as reações com organomagnésio ocorre de maneira diastereosseletiva, é possível formar intermediários com centro estereogênicos com configuração definida.

Os compostos espiro poderão ser obtidas de forma enantiosseletiva através de reações de ciclização intramoleculares catalisada por paládio após a remoção do auxiliar quiral em meio ácido. A proteção com arilsulfonamida foi planejada inicialmente como a última etapa da estratégia (Esquema 12).



Esquema 12: Estratégia para a síntese dos compostos espiro.

Para a síntese das *tert*-butanosulfiniliminas, a proposta foi baseada na linha de pesquisa desenvolvida pelo Prof. Miguel Yus e Francisco Foubelo, na qual abordam diversas metodologias para reações de adição 1,2 a cetiminas e aldiminas empregando diferentes organometálicos como magnésio (SIRVENT; FOUBELO, 2018; SIRVENTE; FOUBELO; YUS, 2014), zinco (ALMANSA; GUIJARRO; YUS, 2008a, 2008b) e índio (FOUBELO; YUS, 2014; GONZALEZ-GOMEZ et al., 2010) na presença do auxiliar quiral denominado *tert*-butanosulfinamida comercialmente disponível em forma pura R_s e S_s (Esquema 13).



Esquema 13: Reações de adição 1.2 a *tert*-butanosulfiniliminas desenvolvidas por Yus e colaboradores.

O motivo da alta aplicabilidade da *tert*-butanosulfinamida (**75**) está atribuída ao grupo volumoso *tert*-butil que permite melhor estereocontrole ao dificultar por impedimento estéreo a adição ao enxofre eletrofílico do grupo (ALBERTO; PÉREZ, 2014; DEMA, 2012; GIL, 2018; LIU; COGAN; ELLMAN, 1997; MARTÍNEZ, 2014; ROBAK; HERBAGE; ELLMAN, 2010).

Além disso apresentam estabilidade hidrolítica, podendo ser manuseada em bancada e purificada por coluna cromatográfica em sílica gel. Pode ser facilmente removida em meio ácido gerando um sal amínio. O grupo sulfinil torna a imina mais reativa frente ao ataque nucleofílico e a diastereoseletividade em reações de adição nucleofílica 1,2 está relacionada ao fato da *tert*-butanosulfinil imina se coordenar com o metal de uma espécie organometálica nucleofílica (ALBERTO; PÉREZ, 2014; DEMA, 2012; GIL, 2018; MARTÍNEZ, 2014; ROBAK; HERBAGE; ELLMAN, 2010).

6

Resultados e Discussão

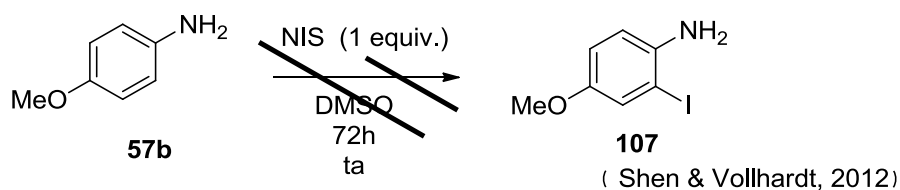
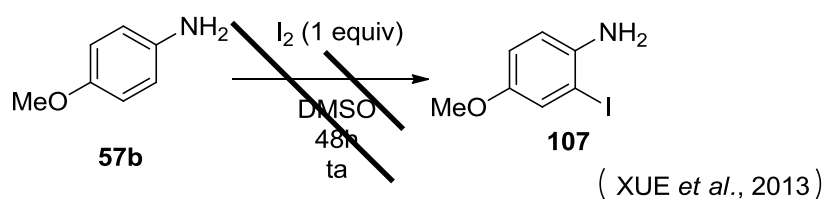
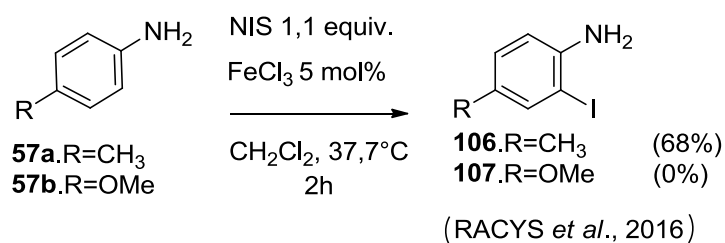
6.1

Grupo I: Síntese de *N*-tosil-aza-carbapterocarpanos

6.1.1

Reação de iodação de anilinas e do LQB-223

Algumas metodologias de iodação das anilinas **57a** e **57b** foram selecionadas para a síntese de novos análogos do **LQB-223** (GARDEN et al., 2001; KAJIGAESHI et al., 1988; RACYS et al., 2016). A reação de iodação da *p*-toluidina (**57a**) utilizando NIS (*N*-iodo-succinimida) catalisada por ferro proporcionou a formação da *o*-iodo-anilina **106** em 2 horas com rendimento de 68% purificada por cromatografia de sílica flash seguida de preparativa (Esquema 14).

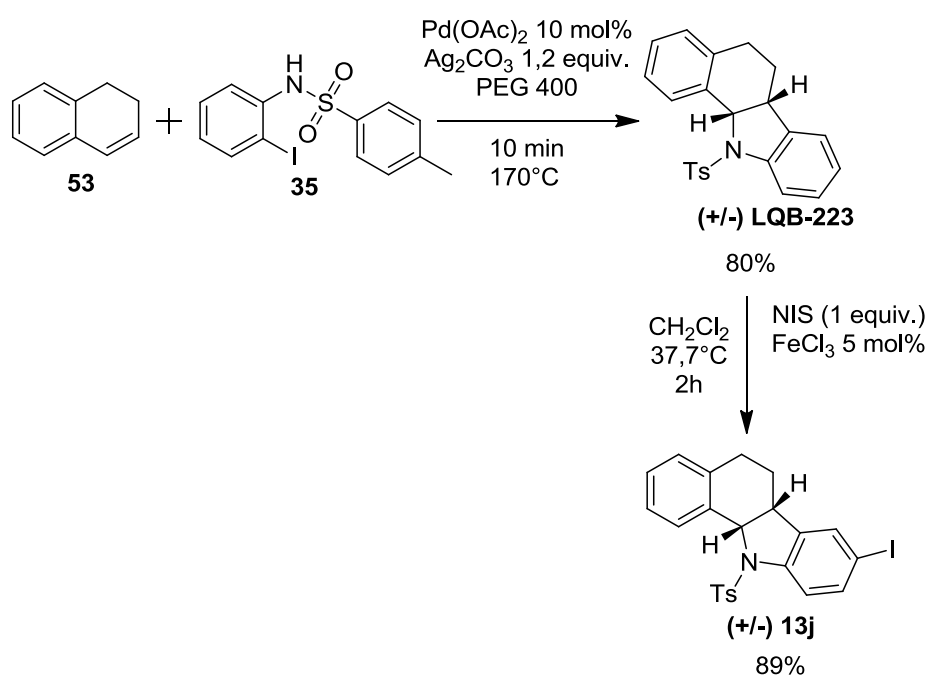


Esquema 14: Iodação da *p*-toluidina e *p*-anisidina

Embora esta metodologia tenha sido bem aplicada à iodação da *p*-toluidina (**57a**), no caso da *p*-anisidina (**57b**) não foi observado a iodação. Outras metodologias foram empregadas (SHEN; VOLLHARDT, 2012; XUE et al., 2013), mas todas sem êxito.

Visando obter novos análogos do **LQB-223** através da funcionalização do anel D, foi proposto a iodação do **LQB-223**. Isto nos possibilita explorar reações de acoplamento cruzado e/ou obtenção de fenóis através da substituição do iodo inserido no respectivo composto em etapas subsequentes.

Inicialmente, seguimos a estratégia sintética descrita por Barcellos e colaboradores para a síntese do **LQB-223** (BARCELLOS et al., 2015), cuja etapa é a reação de aza-arilação de Heck do diidronaftaleno (**53**) com a *N*-tosil-*orto*-iodoanilina (**35**) empregando PEG-400 como solvente. Para a reação de iodação, utilizamos a metodologia empregada anteriormente e o produto **13j** foi gerado em 89% de rendimento (Esquema 15).



Esquema 15: Reação de iodação do **LQB-223**

O material obtido foi analisado por CG-MS e detectou-se um pico de $m/z=501$; indicando que houve a inserção do halogênio ao aza-

carbapterocarpano. O espectro de massa apresentou um sinal indicando a perda do grupo tosil seguida de desalogenação como mostra a proposta de fragmentação da Figura 21.

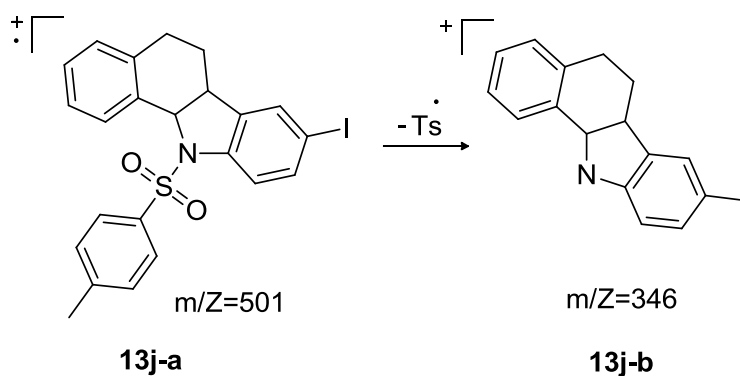


Figura 21: Proposta para fragmentação da substância **13j** no espectro de massas.

Analisando o espectro bidimensional HSQC, foi possível identificar que o tripleto em 7,5 ppm pertence a dois carbonos diferentes o que indica que são um dubleto e simpleto com deslocamento químico próximos (Figura 22).

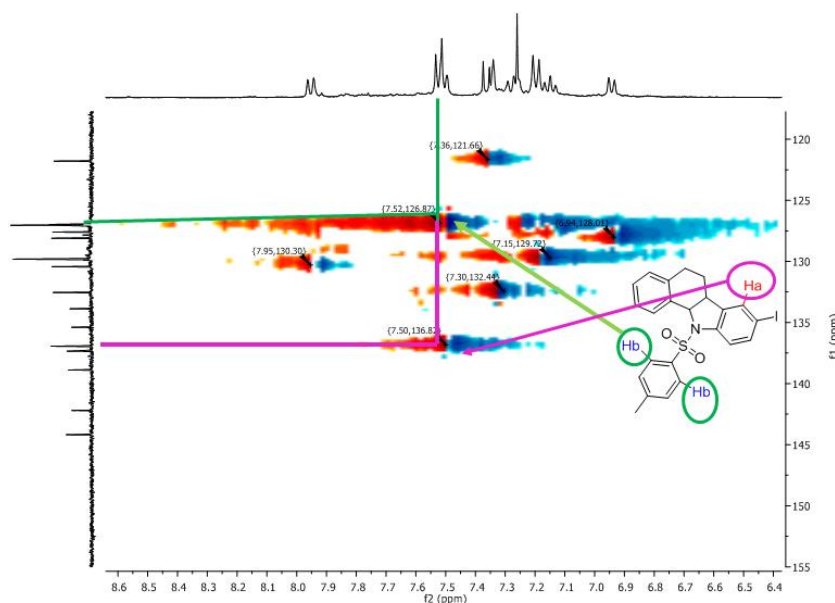


Figura 22: Assinalamento do espectro de HSQC da substância **13j**

Os espectros de HSQC e RMN- C^{13} permitem também visualizar os 7 carbonos quaternários. De acordo com o HMBC, o carbono com deslocamento

químico 89,40 se relaciona com os hidrogênios 7,53, 7,37 e 3,01 ppm conforme Figura 23 indicando que pertence ao carbono ligado ao iodo.

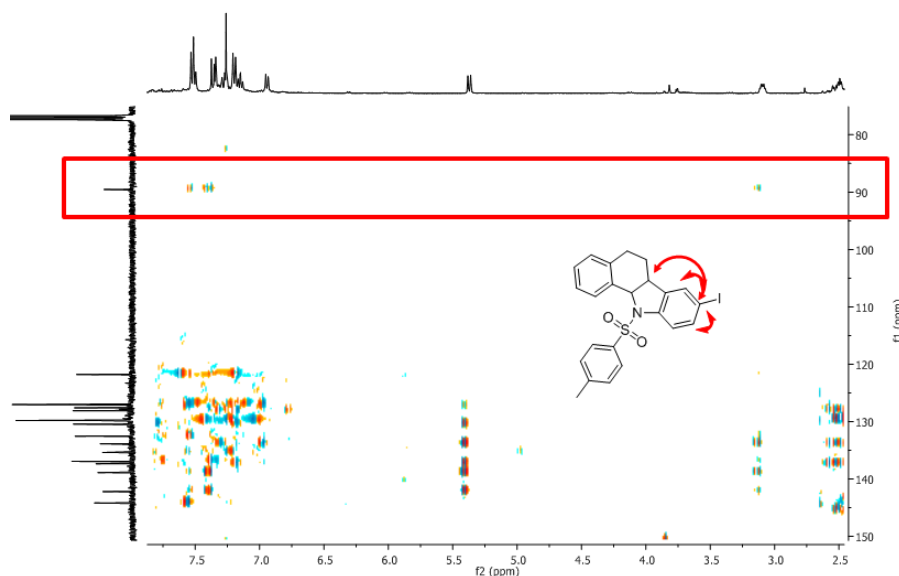
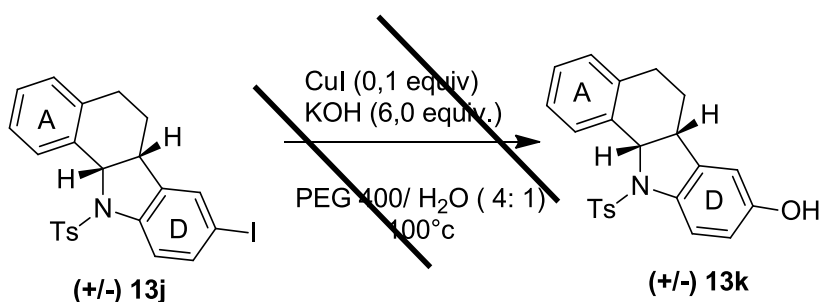


Figura 23: Assinalamento do espectro de HMBC da substância **13j**

6.1.2

Reação de acoplamento a partir do composto **13j**

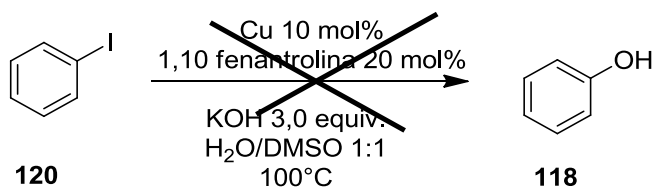
Com o objetivo de obter um análogo com oxigenado no anel D, planejamos a síntese do composto **13k** (Esquema 16) empregando cobre como catalisador para a substituição do iodo pela hidroxila, porém não houve o consumo do material de partida após duas tentativas (Esquema 16) (CHEN et al., 2011).



Esquema 16: Primeira tentativa para obtenção do fenol (**13k**)

Uma segunda estratégia sintética foi empregada em uma reação modelo com o iodo benzeno utilizando 1,10 fenantrolina em DMSO/H₂O. Após 1 hora em

temperatura ambiente, a reação foi submetida a 100°C por 24h, mas não houve consumação do material de partida (ZHAO et al., 2009) (Esquema 17).



Esquema 17: Segunda tentativa para obtenção do fenol

Para obtenção de novos análogos, selecionamos alguns ácidos borônicos (Figura 24) para as reações de Suzuki, empregando acetato de paládio como catalisador, fosfato de potássio em tolueno (NOBRE, 2008).

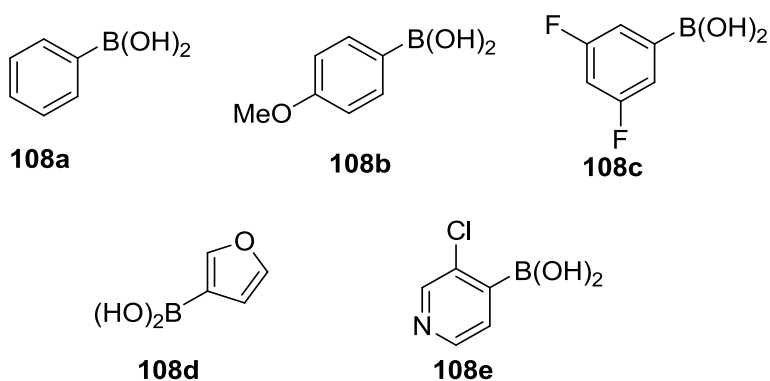
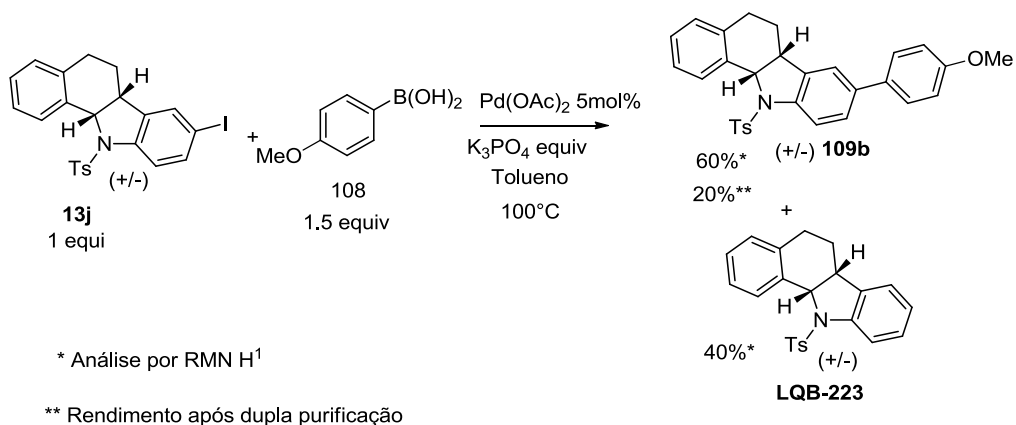


Figura 24: ácidos borônicos utilizados no planejamento de novos análogos.

A reação do **13j** com o ácido borônico **108b** proporcionou a obtenção do composto **109b** com rendimento de 20% após purificação com cromatografia de sílica flash seguida de preparativa. A análise pelo CG-MS revelou a presença de um produto desalogenado (**LQB-223**) (Esquema 18).



Esquema 18: Síntese do análogo **109b**.

O emprego do ácido borônico **108a** resultou em mistura de dois produtos com *Rf* muito próximos dificultando a separação por cromatografia por sílica Flash ou preparativa. Através da observação dos espectros de RMN H^1 e por CG-MS, identificamos que a mistura é referente ao aduto de Suzuki e o desalogenado (Figura 26).

Uma das características mais marcantes observadas na mistura de compostos são os sinais observados por RMN H^1 relacionados a duplicidade dos dubletos com deslocamento em 5,44-5,50 ppm e dos multipletos com deslocamento 3,12-3,21 ppm ambos presentes no espectro. (Figura 25).

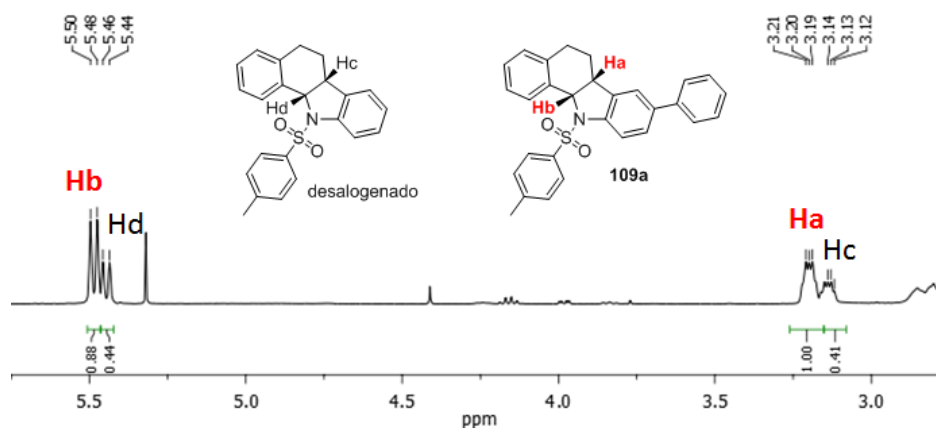
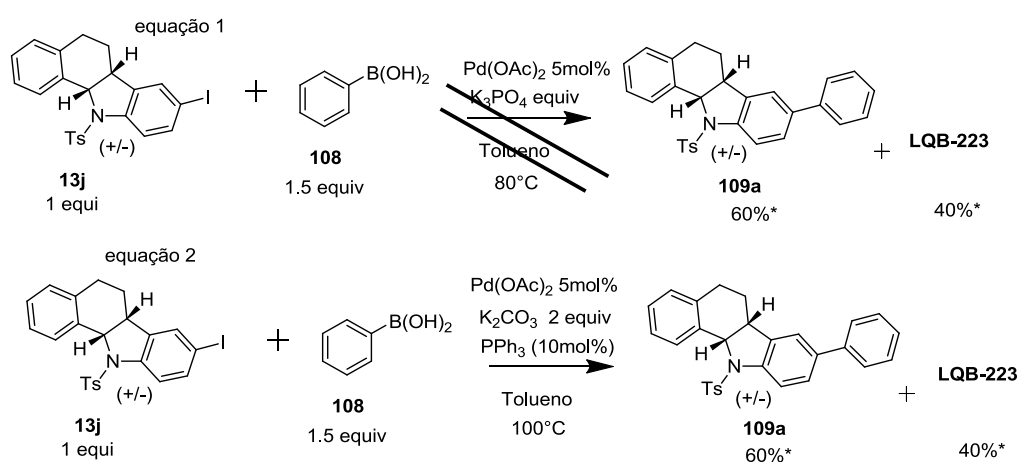


Figura 25: Espectro de RMN H^1 do composto **109a**.

Conforme estudos realizados por Wang e colaboradores na qual reportaram o emprego de fosfato de potássio, paládio 10 mol% em tolueno (100°C) em reações de desalogenação (WANG et al., 2015), realizamos um

ensaio reduzindo a temperatura para 80°C, entretanto não foi observado a formação do aduto **109a** e nem do produto desalogenado (Esquema 19- equação1).

Baseado na literatura (MOON; LEE, 2009), a trifenilfosfina e o carbonato de potássio proporcionam baixa rendimento de adutos desalogenados. Desta forma, realizamos um ensaio com trifenilfosfina 10 mol% e carbonato de potássio 2 equivalentes, entretanto a reação indesejada de desalogenação continuou ocorrendo. (Esquema 19- equação-2).



* Análise por RMN ^1H

Esquema 19: Tentativas de síntese do composto **109a**

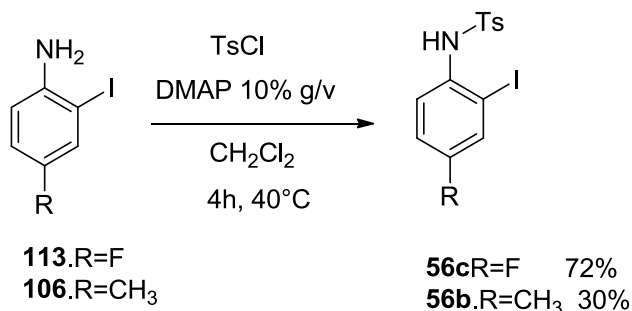
Observou-se por CG-MS a desalogenação do composto **13j** em ensaios utilizando acetato de paládio 5mol% na presença e ausência de trifenilfosfina 10 mol% com os ácidos borônicos **108c**, **108d** e **108e**, o que impossibilitou a obtenção de novos análogos.

6.1.3

Tosilação de o-iodo-anilinas

O grupo arilsulfonamida (como o grupo tosila) remete uma grande importância para a ação farmacológica de inúmeros compostos biologicamente ativos, assim como do **LQB-223**, conforme evidenciado previamente em nosso

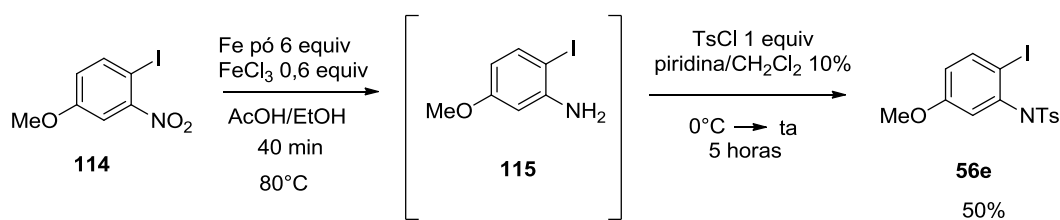
grupo de pesquisa e de acordo com dados na literatura (MENDES, 2018) (BUARQUE et al., 2011, 2014; CORTOPASSI *et al.*, 2014), propusemos então a síntese de *N*-tosil-*orto*-iodoanilinas substituídas para a síntese de novos análogos do **LQB-223** com substituintes no anel D (Esquema 20).



Esquema 20: Reação de tosilação de anilinas

Quando aplicada a 4-fluor-2-iodo-anilina comercial **113**, o aduto foi obtido em rendimento de 72% após recristalização em sistema etanol-hexano. A reação de tosilação da 2-iodo-4-metil-anilina (**106**) foi obtida em baixo rendimento (30%) havendo desalogenação como reação colateral.

Com o objetivo de inserir grupamentos oxigenados no anel D, empregamos o reagente comercial 4-iodo-3-nitroanisol (**114**) para obter a anilina (**115**). Nesta etapa utilizamos o ferro para a redução do grupo nitro em meio ácido formando a anilina com rendimento em torno de 70%, sendo observada por CCD (KAKUDA et al., 2016). Em seguida foi realizada a proteção com cloreto de tosil com piridina em proporção de 10% v/v em diclorometano (Esquema 21).



Esquema 21: Sequencial de redução e tosilação do composto **114**

O aduto **56e** foi obtido em rendimento de 50% após purificação por cromatografia de sílica flash. Nesta etapa, também foi observada a desalogenação quando utilizada piridina/diclorometano em aquecimento de 40°C. A análise pelo RMN ^1H confirmou a presença de um tripleto em torno de 7,06 ppm na qual se

refere ao acoplamento do hidrogênio Hc com os dois outros hidrogênios (Hb e Hd) (Figura 26).

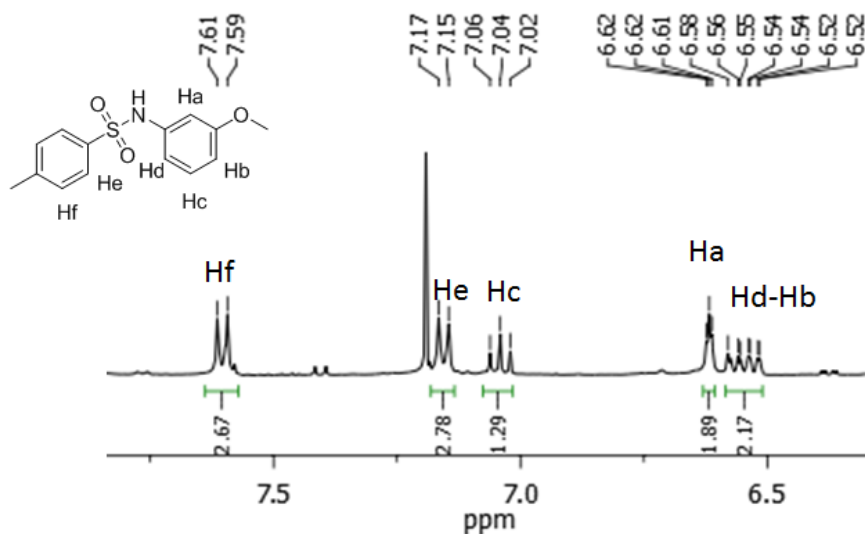
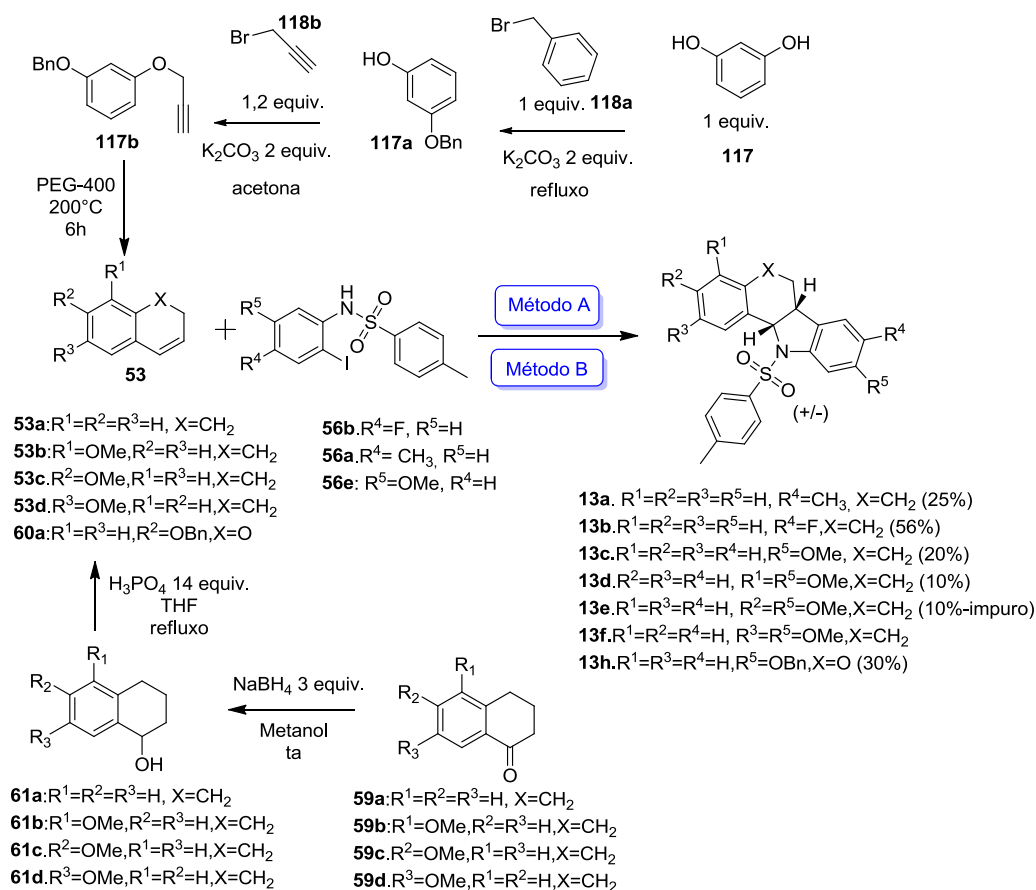


Figura 26: Espectro de RMN H¹ desalogenado.

6.1.4

Síntese de *N*-tosil-aza-carbapterocarpanos e *N*-tosil-pterocarpanos por aza-arilação intermolecular

Inicialmente empregamos a reação de aza-arilação tendo PEG-400 como solvente, utilizando o diidronafetaleno (**53**) comercial e *N*-tosil-*orto*-iodo-anilinas substituídas (**56a-56e**) na presença de acetato de paládio (10 mol%) e carbonato de prata (Esquema 22)



Método A: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10mol%, Ag_2CO_3 1,2 equiv, PEG 400, 170°C , 10min

Método B: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 20mol%, CuBr 2 equiv., DPPE 20 mol% , Ag_2CO_3 3 equiv,dioxana 101°C 18h

Esquema 22: Reação de aza-arilação de novos *N*-tosil-aza-carbapterocarpanos e *N*-tosil-pterocarpanos

Para a síntese dos compostos **13a**, **13b** e **13c**, utilizamos abordagem com PEG-400 a 170°C . Os adutos **13a** e **13b** foram obtidos com rendimentos de 56%, 25% respectivamente, após 10-20 minutos de reação empregando a olefina **53a**. Para a reação com a olefina **53a** com a *N*-tosil-iodoanisol (**56e**), obtivemos somente o composto **13c** nas reações de aza-arilação de Heck com paládio em PEG-400 com rendimento de 20%. Tentativas foram realizadas para a síntese do composto **13d** utilizando esta abordagem entretanto não foi observado o consumo do material de partida.

Para a obtenção do composto **13d** e **13h** com as olefinas **53b** e **60a** respectivamente, utilizamos a abordagem de aza-arilação de Heck descrita por Kakuda e colaboradores empregando acetato de paládio e brometo de cobre em dioxana na presença de ligante durante um período 12 horas. É válido ressaltar

que a olefina **60a** empregada foi previamente sintetizada pelo Dr° Julio Bracellos (KAKUDA et al., 2016).

Embora os rendimentos nestas condições tenham sido baixos, foi possível obter os análogos **13d** e **13h** com 10% e 30% de rendimento, respectivamente após purificação em sílica gel seguida de recristalização.

Em relação aos adutos **13e** e **13f**, devido o *N*-tosil-iodoanisol possuir o mesmo *R_f*, foram detectadas após purificação do composto **13e** a presença do mesmo pela análise do RMN ¹H. Em relação ao **13f**, não observamos a formação do aduto na primeira e única tentativa. Esforços estão sendo medidos para purificar a amostra **13e** para análise biológica e outras tentativas serão realizadas para obter o composto **13f**.

Conforme estudos anteriores realizados por Buarque e Barcellos na síntese do **LQB-223** empregando experimentos de NOESY, a reação de aza-arilação é caracterizada pela presença de dois hidrogênios *cis* oriundo da carbopalação *sin*. As constantes de acoplamento entre os hidrogênios de fusão (Ha-Hb) oscilam entre *J* = 8 e 9 Hz (Figura 27)(BARCELLOS, 2015; BUARQUE, 2010).

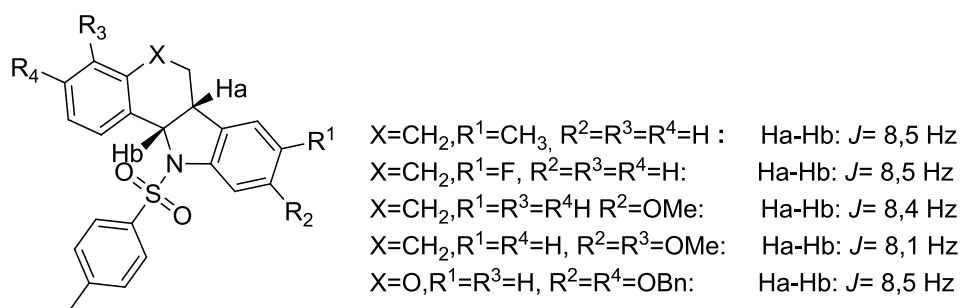


Figura 27: Assinalamento dos Ha-Hb dos análogos do **LQB-223**.

Em relação ao aduto **13b**, devido ao núcleo do flúor possuir a mesma abundância do próton, o perfil dos espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C se mostraram bem diferentes. O duplo dubleto em torno de 7,54 ppm (*J* = 8,4 Hz) se refere ao acoplamento entre o H5-F e no espectro de RMN ¹³C os carbonos próximos do flúor possuem um acoplamento heteronuclear ¹³C-¹⁹F apresentando uma multiplicidade em forma de dubleto (Anexos-Espectro 9) (Figura 28).

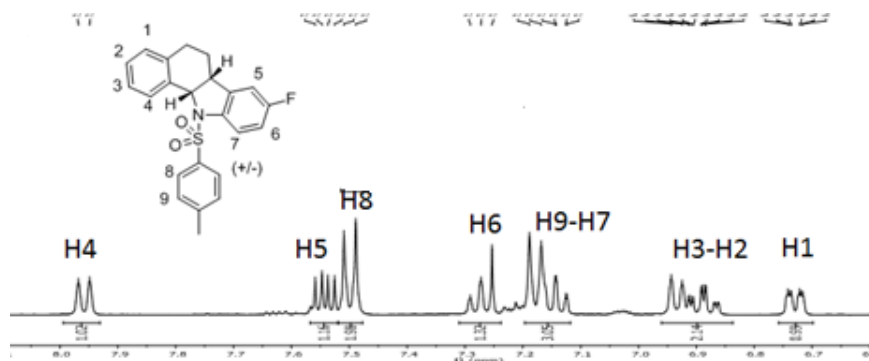
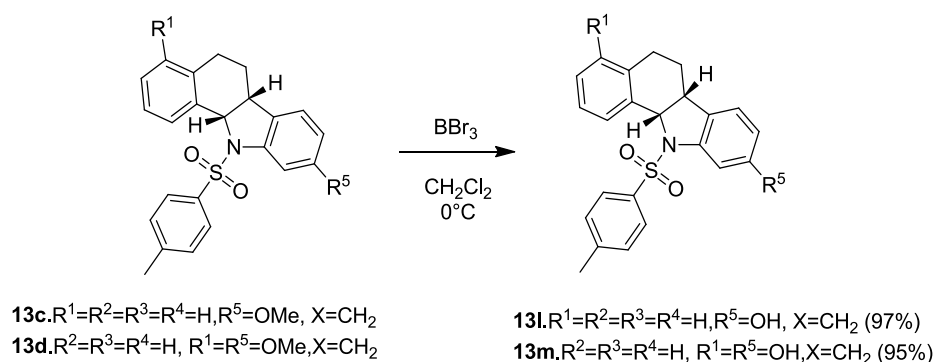


Figura 28: Espectro de RMN H^1 do composto **13b**

Para a obtenção das hidroxilas bastou remover o grupo metoxila com BBr_3 . Os compostos foram obtidos em rendimentos quantitativos (Esquema 23). A análise do RMN H^1 permitiu verificar a ausência dos simpletos com integral de três hidrogênios em torno de 3,80 ppm.



Esquema 23: Síntese dos compostos **13c** e **13d**.

Durante alguns experimentos de aza-arilação do diidronaftaleno com a *N*-tosil iodoanilina foi possível a observação de um produto colateral ao **LQB-223** com rendimento de em torno de 30%. Comparando-se os espectros do azacarapterocarpeno (**120**) e do **LQB-223** percebemos a ausência dos dois hidrogênios *cis* da carbopalação *sin*: duplete em 5,40 ppm e o multiplete em ~3,00 ppm e são visualizados dois tripletos com integral relativa para dois hidrogênios alifáticos (Figura 29).

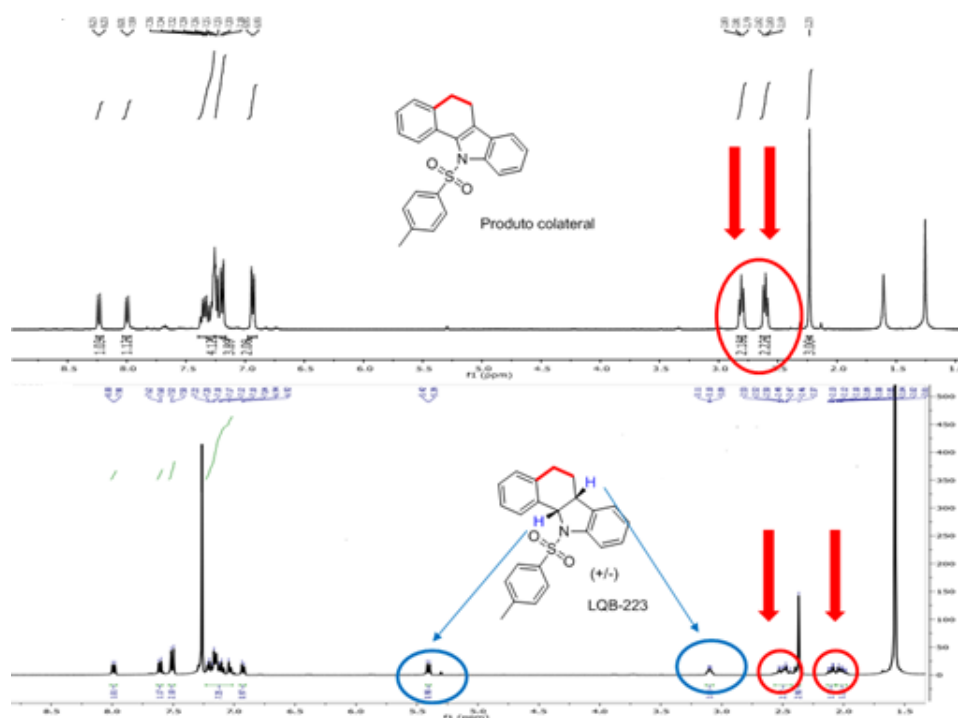


Figura 29: Espectro de RMN H^1 do produto colateral **120** e do **LQB-223**.

A estrutura se confirma pelo espectro de HSQC, COSY H^1 e HMBC que indicam a presença de 8 carbonos quaternários.

Para avaliar a condição que poderia está proporcionando a formação deste produto, foram realizados três testes preliminares que foram avaliados por CG/MS. O primeiro teste teve como objetivo avaliar a formação do composto em condições padrões em 10 minutos. A reação apresentou a formação do **120** com $m/Z = 373$ e o **LQB-223** com $m/Z = 375$. Sob 220°C por 10 minutos, a análise revelou a presença dos dois produtos com proporções de áreas semelhantes no cromatograma.

O **LQB-223** apresentou um pico no tempo de retenção (RT) 27,7 com área de 13,86% e o desidrogenado possui pico no tempo de retenção 20,9 na mesma região com área de 9,72%. Este resultado foi compatível com o observado por CCD, que havia mostrado a formação uma mistura complexa de produtos e comparando-as com a análise anterior que as amostras foram submetidas a temperatura de 170°C , o **LQB-223** apresentou RT= 27,7 com área= 50,66%, enquanto que 197 apresentou RT=20,88 com área =3,49%. Aumentando a carga catalítica para 20 mol%, não foi possível observado o produto desidrogenado por CCD, mas no CG/MS foi detectado um pico referente ao desidrogenado com

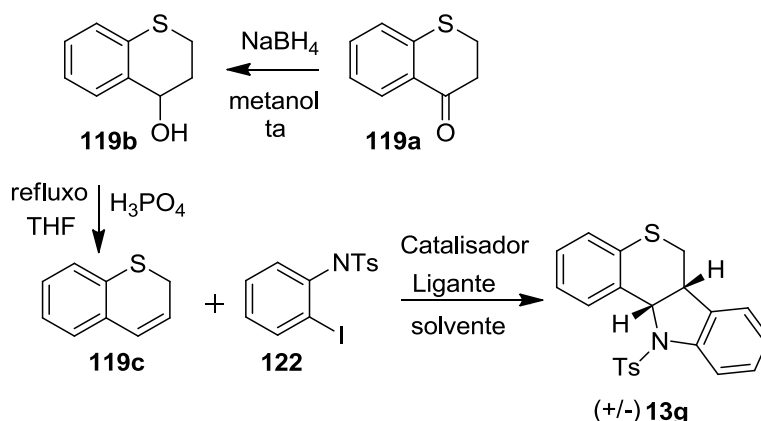
RT=20,9 com área =1,98% enquanto que para o **LQB-223** detectou-se um pico=27,8 com área=51,95%.

De acordo com os resultados apresentados foi possível concluir que a formação do *N*-tosil-aza-carbapterocarpeno (**120**) é proporcional ao aumento da temperatura.

6.1.5

Tentativa de aza-arilação do aza-carbapterotiocarpano

Com o objetivo de obter novos análogos dos aza-carbapterocarpanos, foi proposto uma troca isostérica para a formação do aza-carbapterotiocarpano. Para a síntese deste produto empregamos a mesma metodologia de aza-arilação descrita anteriormente (Esquema 24)



Esquema 24: Estratégia sintética para a síntese a partir do tiocromeno.

A reação de redução a partir do tiocromanona foi obtida com rendimento 95%. Na etapa sequencial, foi requerida uma quantidade maior de 1 equivalente de ácido fosfórico, necessitando empregar 2 equivalentes. A reação foi mantida sob refluxo por 6 horas. A olefina foi obtida com rendimento de 70% após isolamento.

Os sinais indicando a obtenção da olefina foram observados pelo RMN ^1H através da formação do dubleto com deslocamento químico na região 6,4 ppm (*J*

=10,1 Hz) e quarteto em torno de 5,9 ppm ambos com constante de acoplamento de 10Hz (Figura 30).

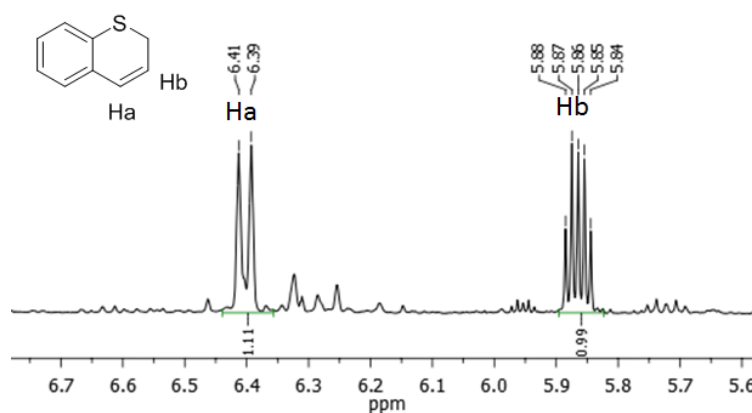


Figura 30: Ilustração dos sinais do espectro de RMN ^1H do aduto **119c**

As primeiras tentativas de reação de aza-arilação foram baseadas no protocolo estabelecido pelo grupo empregando acetato de paládio e carbonato de prata como base para as reações de Heck em refluxo ou microondas. Quando utilizado a acetona em refluxo como solvente não foi observado a formação do produto, e o emprego do PEG-400 proporcionou a degradação da olefina.

Realizamos um ensaio com o catalisador paladaciclo **123** 1 mol % (Figura 31) e a diciclohexilamina como base (DE MORAES et al., 2015), mas o material de partida não foi consumido.

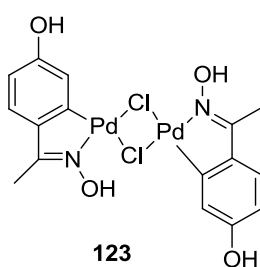
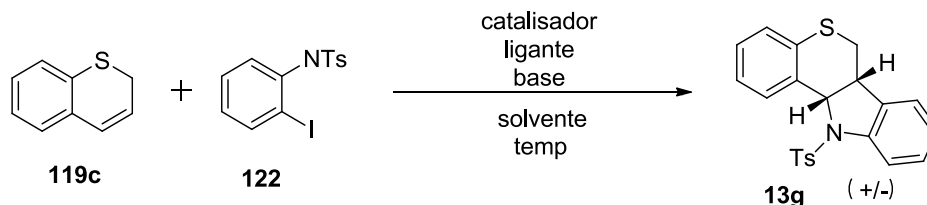


Figura 31: Catalisador da Nájera

Tendo em vista que algumas reações de Heck reportadas na literatura (TANG; COLLINS; GLORIUS, 2013), empregam carbonato de cério como base, decidimos utilizá-la em diversas variantes de ligante e solvente. A reação em PEG-400 proporcionou a degradação da olefina em todas as variações de ligantes. Empregamos outros solventes como dioxana, tolueno e acetonitrila, mas não

obtivemos sucesso. A metodologia descrita por kaluda e colaboradores na qual foi utilizada nas reações de aza-arilação dos aza-carbapterocarpanos também não foi eficiente (Tabela 1) (KAKUDA et al., 2016).

Tabela 1: tentativas de azarilação do tiocromeno

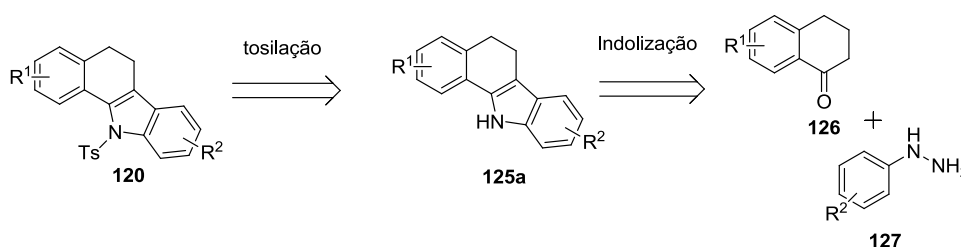


Entrada	Catalisador	Ligante	Base	Solvente	Temp °C	Tempo	Rendimento
1	Pd(OAc) ₂ (10mol%)	----	Ag ₂ CO ₃ (3 equiv)	acetona	refluxo	18h	Não reagiu
2	Pd(OAc) ₂ (10mol%)	----	Ag ₂ CO ₃ (3 equiv)	PEG 400	170	30min	degradou
3	Paladacycle 1 mol%	----	Cy ₂ NH (2 equiv)	PEG 400	130	2h	Não reagiu
4	Pd(OAc) ₂ (10mol%)	----	Ag ₂ CO ₃ (3 equiv)	acetona	120	30 min*	Não reagiu
5	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	PPh ₃ 15 mol%	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	tolueno	110	18h	Não reagiu
6	Pd(OAc) ₂ (10mol%)	PPh ₃ 15 mol%	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	PEG 400	130	30min	degradou
7	Pd(OAc) ₂ (10mol%)	PPh ₃ 20 mol%	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	acetona	70	18h	Não reagiu
8	Pd(OAc) ₂ (10mol%)	X-Phos 20 mol%	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	PEG 400	130	30 min	degradou
9	Pd(OAc) ₂ (10mol%)	DPPE 20 mol%	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	PEG 400	170	20min	degradou
10	Pd(OAc) ₂ (10mol%)	DPPE 20 mol%	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	PEG 400	130	20min	degradou
11	Pd(Oac) ₂ 20mol% + CuBr (2 equiv)	DPPE 20 mol%	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	PEG 400	130	20min	degradou
12	Pd(Oac) ₂ 20mol% + CuBr (2 equiv)	DPPE 20 mol%	Ag ₂ CO ₃ (3 equiv)	dioxana	101	18h	Não reagiu
13	Pd(OAc) ₂ (10mol%)	PPh ₃ 20 mol%	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	acetonitrila	80	18h	Não reagiu
14	Pd(OAc) ₂ (10mol%)	DPPE 20 mol%	Cs ₂ CO ₃ (2 equiv)	acetonitrila	80	18h	não reagiu

* Condição microondas: 200W.

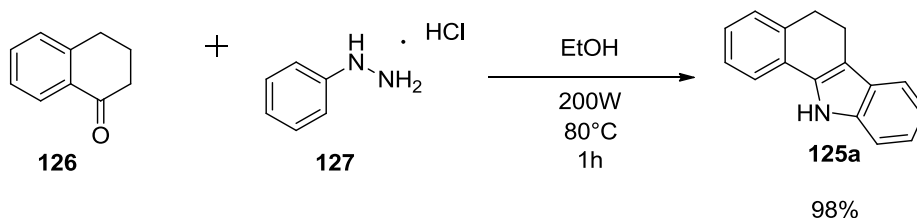
Com base no produto lateral de Heck obtido pela influência da temperatura, foi proposto uma nova rota sintética visando obter o *N*-tosil-aza-carbapterocarpenos análogos ao **120** empregando as reações de Fisher Indol seguido de tosilização com cloreto de tosila (Esquema 25). O objetivo da estratégia sintética consistiu em eliminar a fonte de paládio e o carbonato de prata que elevam o custo total da reação empregando as tetralonas e hidrazinas.

Embora as algumas hidrazinas substituídas comerciais possuem preços elevados e limitadas variações de substituintes, é reportado na literatura métodos para síntese destes compostos de forma a gerar novos padrões de substituição em laboratório (BARTWAL; SAROHA; KHURANA, 2018).



Esquema 25: Estratégia sintética para a síntese do composto **120**.

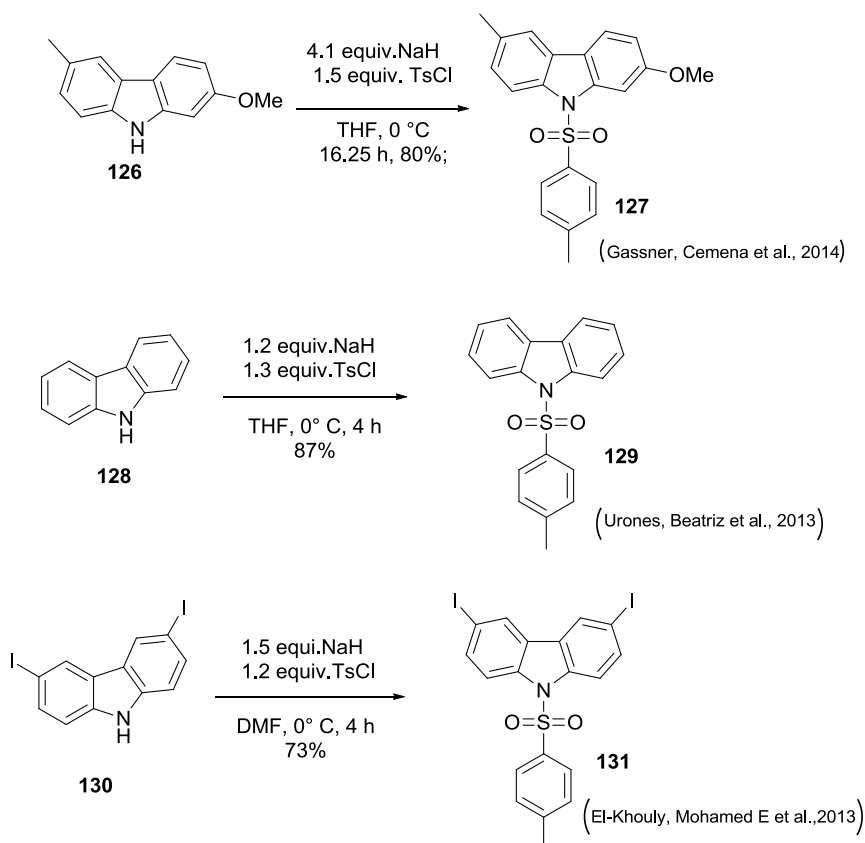
Na síntese do aduto de Fisher Indol, empregamos a α -tetralona e o cloridrato de fenil hidrazina dissolvidos em etanol sob refluxo por 4h ou em micro-ondas por 1h (MENDES et al., 2018; VON ANGERER; PREKAJAC, 1986). O composto **125a** foi obtido em 98% de rendimento (Esquema 26) (MENDES et al., 2018).



Esquema 26: Reação de Fisher Indol.

Apesar de não há relatos de valores de pKa do aduto de Fisher indol, os procedimentos a seguir foram baseados em valores de pKa do carbazol (pKa:19,9) e do indol (pKa :21,0). Para a etapa seguinte, há metodologias

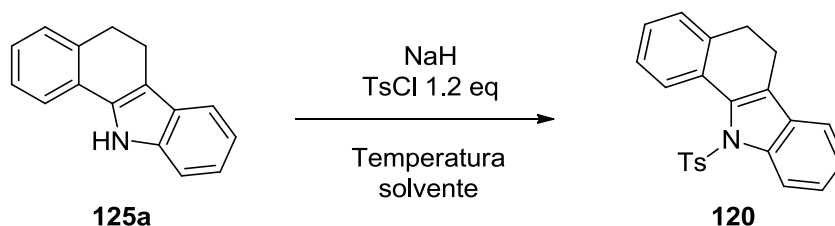
reportadas na literatura nas quais utilizam hidreto de sódio (pKa: 36) como base e cloreto de tosilato para proteção do carbazol (Esquema 27) (EL-KHOULY et al., 2013; GASSNER et al., 2014; URONES; ARRAYÁS; CARRETERO, 2013)



Esquema 27: Exemplos de tosilação com carbazol.

Nas primeiras tentativas empregamos o THF seco como solvente e adicionamos o NaH a 0°C e após 10 minutos o cloreto de tosilato foi inserido no meio reacional permanecendo “*overnight*” (GASSNER et al., 2014; URONES; ARRAYÁS; CARRETERO, 2013). O aduto não foi obtido sendo observado o material de partida e o cloreto de tosilato. Posteriormente, empregamos a mesma metodologia em temperatura ambiente e variando a quantidade de NaH e solvente (EL-KHOULY et al., 2013; STALINDURAI et al., 2017) mas não conseguimos o produto almejado. Realizamos um ensaio com aquecimento mas também não houve consumo do material de partida (Tabela 2).

Tabela 2: Tentativas de tosilção do aza-carbapterocarpeno



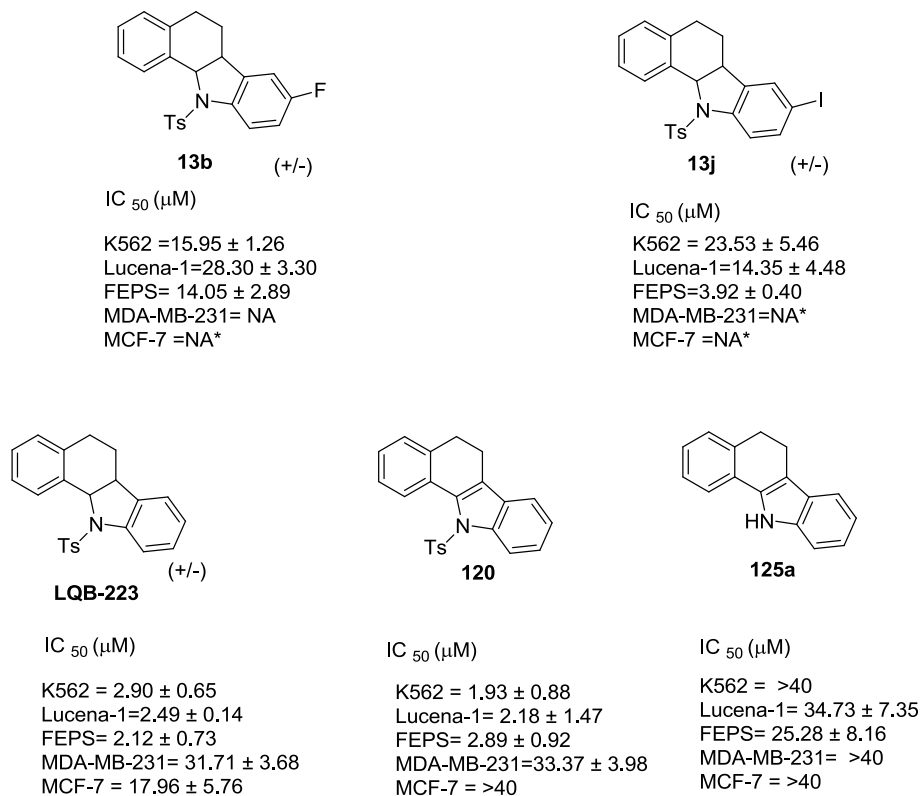
Entrada	NaH (equiv)	T (°C)	Solvente	Rendimento
1	3	0°C → ta	THF	Não reagiu
2	5	0°C → ta	THF	Não reagiu
3	5	ta	THF	Não reagiu
4	10	ta	THF	Não reagiu
5	3	0°C → ta	DMF	Não reagiu
6	5	0°C → ta	DMF	Não reagiu
7	5	ta → 50°C	DMF	Não reagiu

Outras metodologias descritas na literatura foram aplicadas empregando KOH (PRACHUMRAK et al., 2013), *n*-butil-lítio (CLAES; GRACZYK; MAISON, 2011) e piridina (BUARQUE et al., 2014), entretanto não houve consumo do material de partida.

Dentre as moléculas sintetizadas neste Grupo I, somente 5 foram avaliadas quanto a ação proliferativa em linhagens de mama e leucemia até o presente momento.

As análises foram realizadas pelo pesquisador Dr° Eduardo Salustiano da UFRJ-IPPN, e o estudo abrangeu as linhagens de leucemia K562 (leucemia mielóide crônica) e nas linhagens multirresistentes a droga como a Lucena-1 e FEPS e em linhagens de mama MDA-MB-231 (negativa para estrogênio) e MCF-7 (positiva para estrogênio).

Os compostos avaliados foram os *N*-tosil-aza-carbapterocarpanos halogenados (**13b** e **13j**), o *N*-tosil-aza-carbapterocarpeno **120**, **LQB-223** e com a finalidade de verificar a influência do grupamento sulfonamida, uma quinta estrutura foi obtida pela reação de Fisher Indol (**125a**) (Figura 32).



*NA= Não analisado

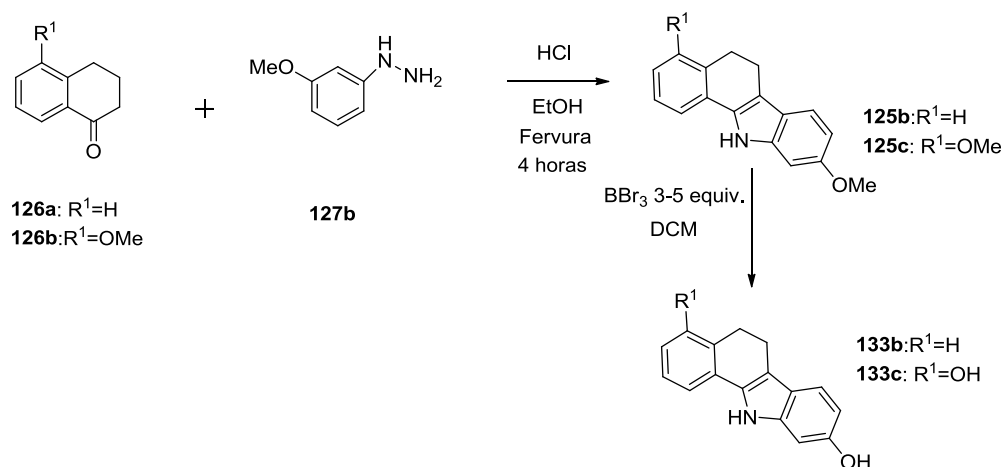
IC₅₀: Concentração necessária para inibir 50% de crescimento celular

Figura 32: Resultados obtidos em linhagens de mama e leucemia

Conforme dados ilustrados na Figura 32, a inserção dos halogênios no anel D não aumentou a atividade biológica em linhagens de leucemia. Entretanto, o composto **120** apresentou resultados semelhantes ao **LQB-223**. Em linhagens de leucemia ambas as estruturas apresentam um IC₅₀ próximos e revelam atividade antiproliferativa. Nas linhagens de mama os dois não foram muito eficazes (MENDES et al., 2018).

O presente estudo também demonstrou a importância da presença da sulfonamida como um grupo privilegiado. Neste contexto, identificamos que a remoção do grupo protetor reduz drasticamente a atividade biológica nas linhagens conforme dados de IC₅₀ do composto **125a** (MENDES et al., 2018).

Outros derivados de aza-carbapterocarpanos foram propostos para um novo estudo comparativo entre análogos oxigenados **13c** e **13d** (Esquema 28).



Esquema 28: Derivados de aza-carbapterocarpanos

6.2

Grupo II: análogos LQB-223 2ª geração espiro compostos.

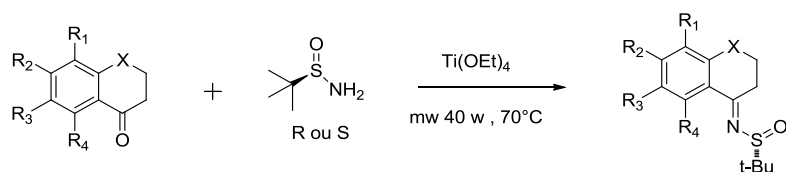
6.2.1

Síntese das iminas com as *N*-*tert*-butanosulfinamidas *R* e *S*.

Inicialmente realizou-se a síntese das iminas com auxiliares quirais comerciais *R* ou *S* para obtenção de ambos enantiômeros **78a-k** a partir de uma abordagem livre de solvente desenvolvida pelo grupo do Prof^o Miguel Yus empregando tetróxido de titânio em micro-ondas (COLLADOS; GUIJARRO; YUS, 2012).

A efetividade do emprego do Ti(OEt)₄ está relacionado a atuação como um ácido de Lewis ativando o grupo carbonila para condensação com a *tert*-butanosulfinilamida, além da eficácia como agente desidratante (DAVIS et al., 1999; LIU et al., 1999).

As tetralonas **128a**, **128b** e **128c** foram obtidas utilizando apenas 60 minutos no micro-ondas. Para os demais materiais de partida, foi necessário o aumento de tempo reacional no equipamento. Quando empregado a tetralona **128k**, não foi observada a formação da imina, observando-se por CCD a presença do material de partida (Tabela 3).

Tabela 3: Rendimentos obtidos na síntese das *N-tert*-butanosulfinilimas *R* e *S*.

128a. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2$
128b. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2Me$
128c. $R^1=OMe, R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2$
128d. $R^2=OMe, R^1=R^3=R^4=H, X=CH_2$
128e. $R^3=OMe, R^2=R^1=R^4=H, X=CH_2$
128f. $R^2=R^3=OMe, R^1=R^4=H, X=CH_2$
128g. $R^1=R^2=R^4=H, R^3=F, X=CH_2$
128h. $R^1=R^2=R^4=H, R^3=Br, X=CH_2$
128i. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=O$
128j. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=S$
128k. $R^1=R^4=OMe, R^2=R^3=H, X=CH_2$

78a. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2$
78b. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2Me$
78c. $R^1=OMe, R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2$
78d. $R^2=OMe, R^1=R^3=R^4=H, X=CH_2$
78e. $R^3=OMe, R^2=R^1=R^4=H, X=CH_2$
78f. $R^2=R^3=OMe, R^1=R^4=H, X=CH_2$
78g. $R^1=R^2=R^4=H, R^3=F, X=CH_2$
78h. $R^1=R^2=R^4=H, R^3=Br, X=CH_2$
78i. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=O$
78j. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=S$
78k. $R^1=R^4=OMe, R^2=R^3=H, X=CH_2$

Entrada	Material de partida	sulfinil	Tempo (min)	Produto	Rend*.%	sulfinil	Produto	Rendi.-%	E/Z
1	128a	R_S	60	78a	41	S_S	<i>ent</i> -78a	41	1 isômero
2	128b	R_S	60	78b	50	--	---	--	Mistura de isômeros
3	128c	R_S	60	78c	54	S_S	<i>ent</i> -78c	46	98:4
4	128d	R_S	120	78d	28	S_S	<i>ent</i> -78d	40	98:2
5	128e	R_S	120	78e	43	S_S	<i>ent</i> -78e	44	97:3
6	128f	R_S	120	78f	29	S_S	<i>ent</i> -78f	30	97:3
7	128g	R_S	120	78g	71	S_S	<i>ent</i> -78g	80	97:3
8	128h	R_S	120	78h	73	S_S	<i>ent</i> -78h	78	93:7
9	128i	R_S	120	78i	72	S_S	<i>ent</i> -78i	85	95:5
10	128j	R_S	120	78j	78	S_S	<i>ent</i> -78j	78	96:4
11	128k	R_S	120	78k	0	---	----	---	--

*Rendimentos após purificação com coluna cromatográfica. A razão E/Z é fornecida após análise de RMN H^1 do bruto.

As reações proporcionaram as iminas R_S e S_S com rendimentos moderados de 40 à 78% detectando-se majoritariamente um isômero, apresentando razão diastereoisomérica acima de 93:7. A análise dos espectros de RMN H^1 do bruto demonstraram que isômeros E/Z são presentes nas amostras, mas por apresentarem o mesmo R_f , a separação dos isômeros E/Z não foi possível por coluna cromatográfica. O assinalamento da razão diastereoisomérica foi realizada a partir do sinal do simpleto do *tert*-butil majoritário e do minoritário (Figura 33). Entretanto, na amostra **128a** é identificado somente um isômero.

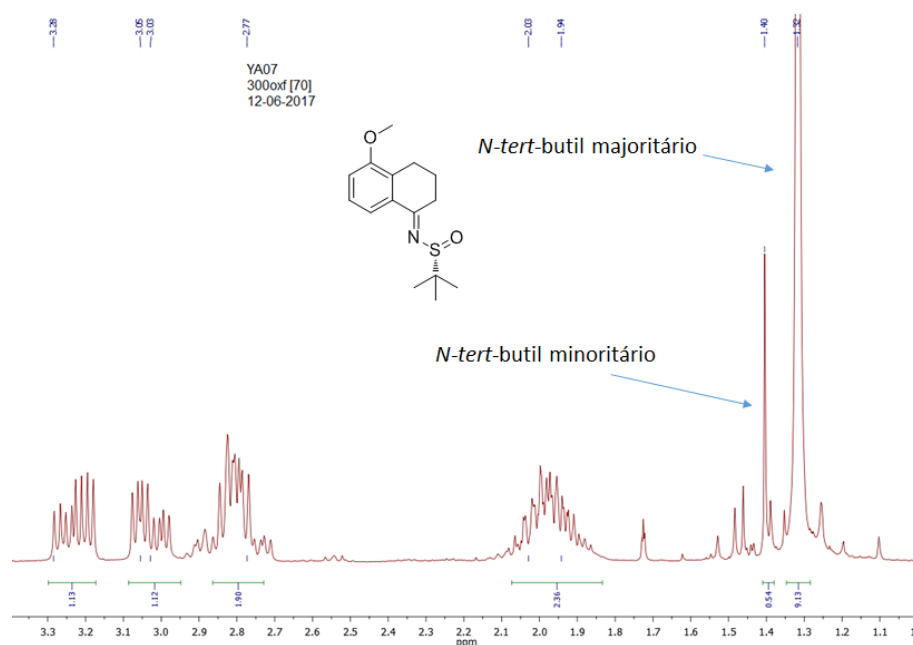


Figura 33: Espectro de RMN H^1 do bruto do composto **128c**

Na amostra **128b**, devido à presença adicional de um centro quiral, é identificado a mistura de diastereoisômeros na proporção de 1:1. A análise espectro de RMN C^{13} demonstra a duplicidade na maioria dos sinais, com exceção de alguns sinais que apresentam o mesmo deslocamento químico. Na Figura 34, observa-se a presença de dois sinais com intensidades iguais referente ao grupo metila de ambos diastereoisômeros, enquanto um único sinal é visualizado para o *tert*-butil (Figura 34).

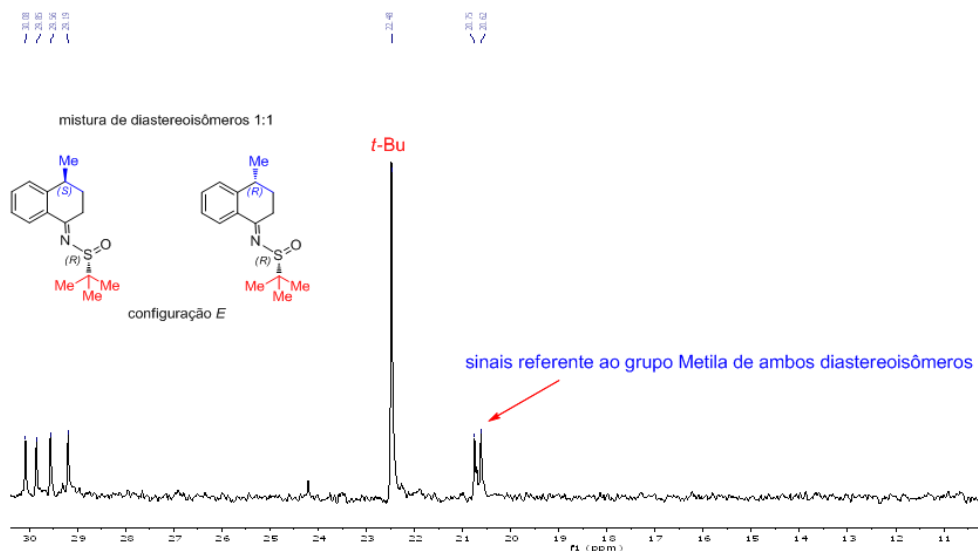


Figura 34: Espectro de RMN C^{13} do composto **128b**.

Em relação a geometria, estudos revelam que efeitos estéricos controlam a razão de *E/Z* observando-se em maior proporção o isômero *E* nas *tert*-butanosulfiniliminas (DAVIS et al., 1997; LIU et al., 1999).

A análise do espectro de Noesy da imina **78h**, demonstram que o isômero *E* é o de maior proporção na síntese das *tert*-butanosulfiniliminas. A interação entre o simpleto (integral 9H) na região de 1,34 ppm referente ao grupo *tert*-butil com duplete (Ha) confirmam a geometria (Figura 35).

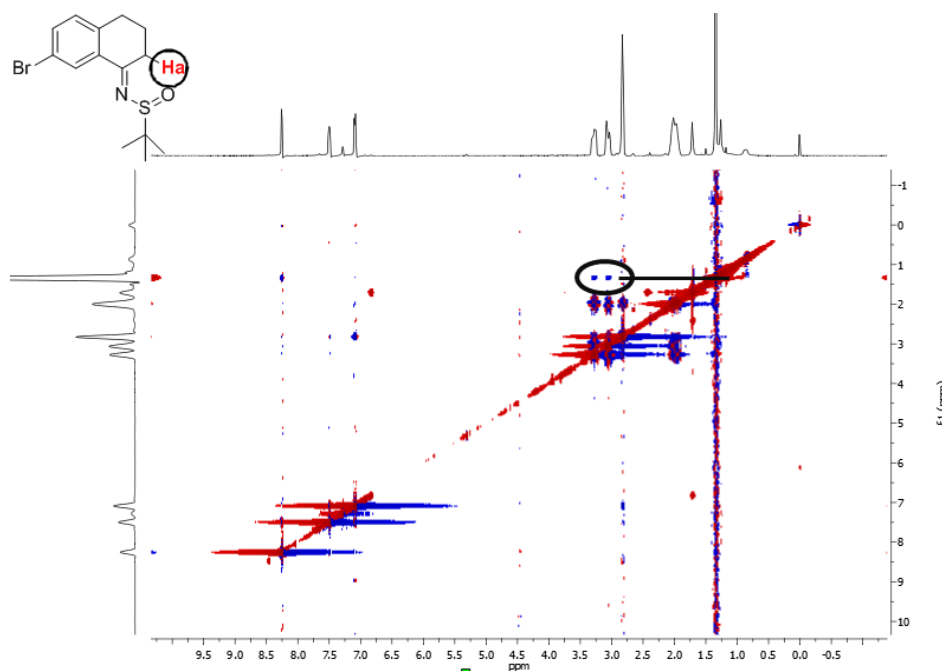
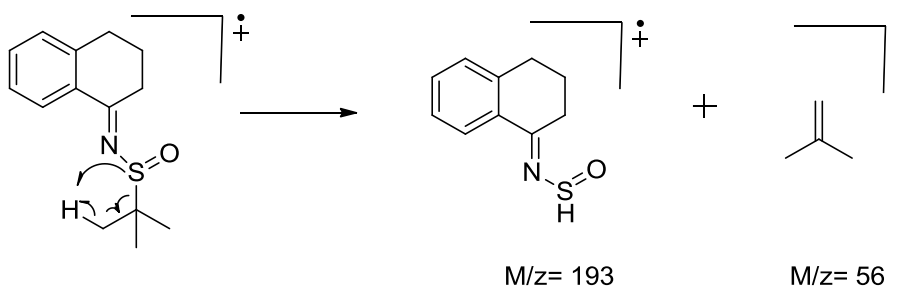


Figura 35: Espectro de Noesy do isômero *E*.

Para a determinação dos valores de massas de baixa resolução, empregou-se o método de injeção direta, devido a inviabilidade por CG/MS. Observou-se que quando utilizado as *tert*-butanosulfinilaminas é detectado um valor corresponde a perda do grupo *tert*-butil ($m/z = 56$) (Esquema 29).



Esquema 29: Proposta de fragmentação do composto **78**.

A rotação óptica específica foi determinada para todos os enantiômeros, sendo observando o sinal oposto em ambos os pares (Tabela 4).

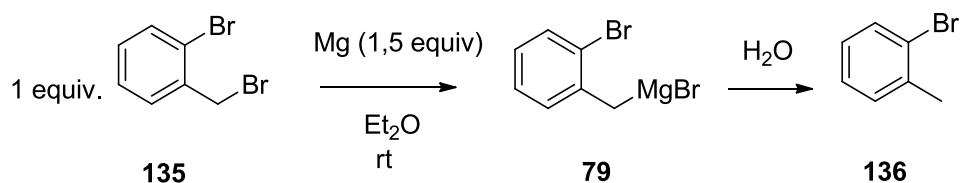
Tabela 4: Valores de rotação óptica específica dos compostos **78**.

Entrada	Produto	$[\alpha]_D^{20}$	Conc. em CH_2Cl_2	Produto-enantiômero	$[\alpha]_D^{20}$	Conc. em CH_2Cl_2
1	78a	-24,2	0,56	<i>ent</i> -78a	+22,7	0,51
2	78c	-39,1	0,58	<i>ent</i> -78c	+14,9	0,38
3	78d	-11,0	0,32	<i>ent</i> -78d	+4,5	0,45
4	78e	+12,4	0,53	<i>ent</i> -78e	-7,2	0,35
5	78f	+2,4	0,54	<i>ent</i> -78f	-1,5	0,43
6	78g	-3,9	0,41	<i>ent</i> -78g	+13,8	0,59
7	78h	+24,2	0,21	<i>ent</i> -78h	-30,7	0,48
8	78i	-75,2	5,59	<i>ent</i> -78i	+89,4	6,34
9	78j	-95,0	7,39	<i>ent</i> -78j	89,2	3,39

6.2.2. Reações de adição diastereosseletiva com reagente de Grignard.

A segunda etapa consistiu nas reações diastereosseletivas de adição 1,2 as *N-tert*-butanosulfiliminas empregando reagentes de Grignard (ROBAK; HERBAGE; ELLMAN, 2010). Esta abordagem foi baseada na metodologia descrita por Sirvent e Foubelo (SIRVENT; FOUBELO, 2018).

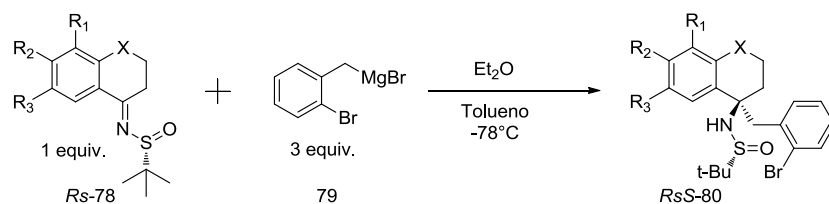
Inicialmente, preparamos o organometálico empregando o reagente comercial 1-bromo-2- (bromometil) benzeno (**135**) e o magnésio dissolvido em éter etílico seco em torno de 4h para a obtenção do reagente de Grignard **79** (GARST; SORIAGA, 2004; PANTELEEV; BELYAEV; IGNATOV, 2018) (Esquema 30). A partir da hidrólise de uma alíquota do organomagnésio, o consumo do material de partida foi monitorado por cromatografia gasosa.



Esquema 30: Síntese do reagente de Grignard

Após a formação do reagente de Grignard, seguimos para a etapa de adição diastereosseletiva do organomagnésio às *N-tert*-butanosulfiniliminas *R* e *S* dissolvidas em tolueno seco sob atmosfera de argônio a -78°C para obter ambos enantiômeros (Tabela 6). As reações apresentaram um bom rendimento em adutos de adição com *Rf* idênticos monitoradas por CCD. O aduto de adição **80a** foi o que apresentou melhores rendimentos para ambos enantiômeros (80% e 70% Tabela 5). Além disso, a mistura de solvente éter etílico/tolueno promoveu uma alta diastereosseletividade em todos os casos (SIRVENT; FOUBELO, 2018). Os adutos foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel e analisados por RMNH^1 e RMNC^{13} .

Tabela 5: Rendimentos obtidos nas reações de adição 1,2.

**78a.** $R^1=R^2=R^3=H, X=CH_2$ **78b.** $R^1=R^2=R^3=H, X=CH_2Me$ **78c.** $R^1=OMe, R^2=R^3=H, X=CH_2$ **78d.** $R^2=OMe, R^1=R^3=H, X=CH_2$ **78e.** $R^3=OMe, R^2=R^1=H, X=CH_2$ **78f.** $R^2=R^3=OMe, R^1=H, X=CH_2$ **78g.** $R^1=R^2=H, R^3=F, X=CH_2$ **78h.** $R^1=R^2=H, R^3=Br, X=CH_2$ **78i.** $R^1=R^2=R^3=H, X=O$ **78j.** $R^1=R^2=R^3=H, X=S$ **80a.** $R^1=R^2=R^3=H, X=CH_2$ **80b.** $R^1=R^2=R^3=H, X=CH_2Me$ **80c.** $R^1=OMe, R^2=R^3=H, X=CH_2$ **80d.** $R^2=OMe, R^1=R^3=H, X=CH_2$ **80e.** $R^3=OMe, R^2=R^1=H, X=CH_2$ **80f.** $R^2=R^3=OMe, R^1=H, X=CH_2$ **80g.** $R^1=R^2=H, R^3=F, X=CH_2$ **80h.** $R^1=R^2=H, R^3=Br, X=CH_2$ **80i.** $R^1=R^2=R^3=H, X=O$ **80j.** $R^1=R^2=R^3=H, X=S$

Entrada	imina	Produto	Rendimento (%) [*]	razão diastereo-isomérica	imina	Produto	Rendimento (%) [*]	razão diastereo-isomérica
1	78a	80a	80	(90:10)	<i>ent</i> -78a	<i>ent</i> -80a	70	(90:10)
2	78b	80b	47	(50:50)	----	---		
3	78c	80c	50	(96:4)	<i>ent</i> -78c	<i>ent</i> -80c	46	(96:4)
4	78d	80d	30	(90:10)	<i>ent</i> -78d	<i>ent</i> -80d	35	(90:10)
5	78e	80e	61	(93:7)	<i>ent</i> -78e	<i>ent</i> -80e	52	(93:7)
6	78f	80f	52	(95:5)	<i>ent</i> -78f	<i>ent</i> -80f	43	(95:5)
7	78g	80g	65	(96:4)	<i>ent</i> -78g	<i>ent</i> -80g	75	(96:4)
8	78h	80h	51	(95:5)	<i>ent</i> -78h	<i>ent</i> -80h	60	(95:5)
9	78i	80i	92	(93:7)	<i>ent</i> -78i	<i>ent</i> -80i	85	(93:7)
10	78j	80j	56	(94:6)	<i>ent</i> -78j	<i>ent</i> -80j	68	(94:6)

^{*}valores obtidos após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel. A razão diastereoisomérica é medida por espectro RMN ¹H do bruto. Rd= razão diastereoisomérica.

A análise do espectro de RMN H^1 permitiu observar os sinais referentes a formação da ligação N-H do *tert*-butil sulfinil através do simpleto na região de 3,79 ppm e os dois dupletos na região de 3,30 ppm a 3,52 ppm ambos com constante de acoplamento geminal de 13,9 Hz característicos de hidrogênios diastereotópicos em sistemas alifáticos acíclicos (Figura 36).

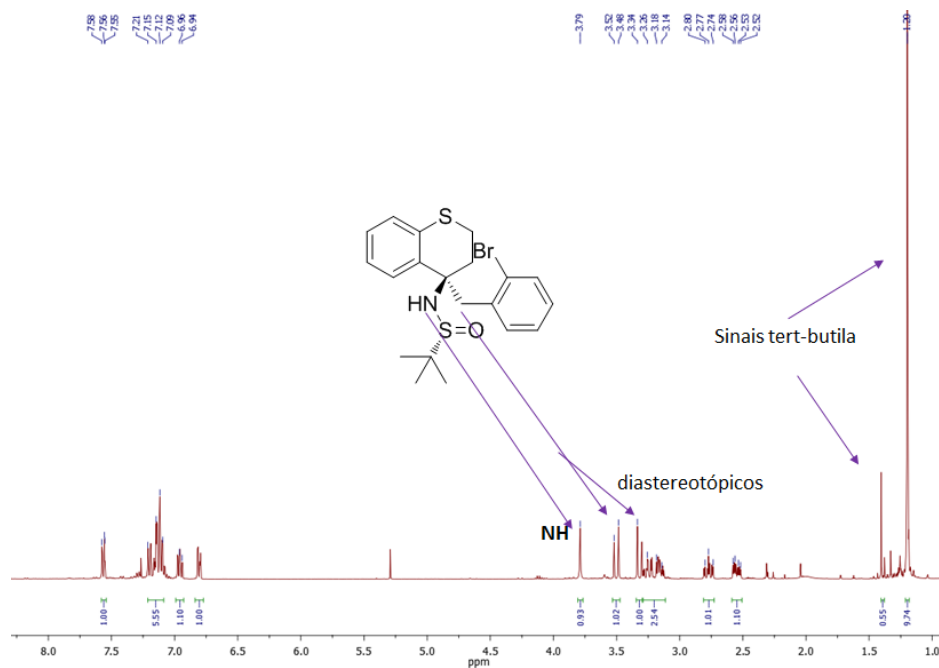


Figura 36: Espectro de RMN H^1 do composto **78i**.

A análise de Raio-X da estrutura cristalina do composto **80h** permitiu assinalar a configuração absoluta dos produtos de adição, mostrando que o ataque nucleofílico ocorre pela face *Si* das iminas com configuração R_s . Neste exemplo é gerando o composto **80h- R_s -S** (Figura 37).

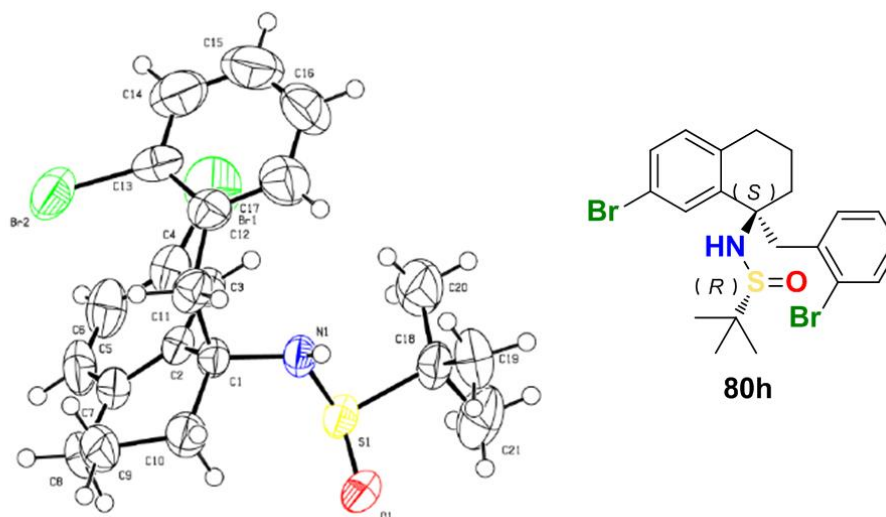
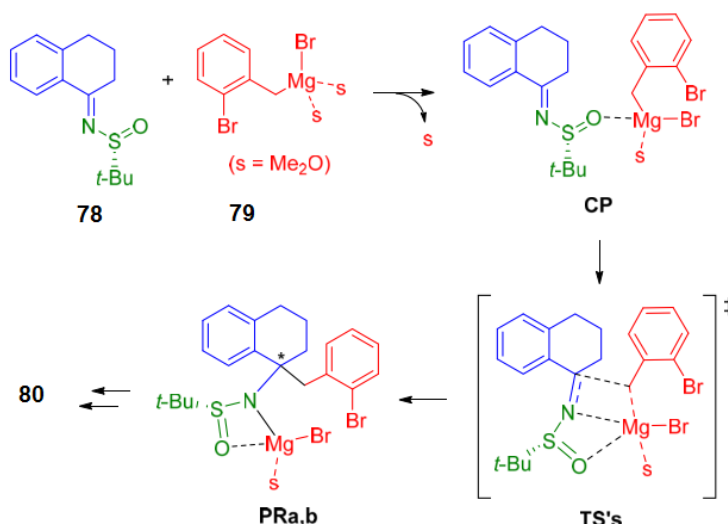


Figura 37: Raio-X da estrutura cristalina **80h** (Adaptado Mendes *et al*, 2019).

Com o objetivo de compreender o estereocontrole da reação entre as *N*-*tert*-butanosulfiniliminas (*R*) (**78a-j**) e o 2-bromobenzilmagnésio (**79**), estudos teóricos realizados pelo Prof^o Pedro Merino da Universidade de Zaragoza–Espanha, proporcionaram cálculos de valores de energia e possíveis geometrias para as reações de adição nucleofílica. Como a reação foi realizada em uma mistura de solução tolueno/éter-etílico, estudos de barreira de energia foram analisadas considerando em ambas as soluções separadamente. É válido ressaltar que moléculas discretas de dimetil éter foram acrescentadas para completar a esfera do magnésio (MENDES *et al.*, 2019).

Nas reações envolvendo reagentes de Grignard, observa-se a formação de um complexo inicial a partir da complexação de um átomo metálico com os sistemas insaturados. Em relação às *N*-*tert*-butanosulfiniliminas, o grupo sulfóxido pode deslocar uma molécula de solvente e formar um complexo (**CP**) e posteriormente o átomo de magnésio é coordenado com ambos átomos de oxigênio e nitrogênio do grupo sulfinilamina (**Pra,b**) (PELTZER *et al.*, 2017) (Esquema 31).



Esquema 31: Mecanismo geral para as reações entre **78** e **79** (Adaptado Mendes *et al*, 2019).

Embora a imina (*E*) seja mais estável que a imina (*Z*) (5,1 kcal / mol), existe um rápido equilíbrio entre os dois isômeros das sulfiniliminas (PELTZER *et al.*, 2017) e, assim, de acordo com o princípio de Curtin-Hammett (SEEMANN, 1983), a participação do isômero (*Z*) não pode ser descartado, portanto oito estruturas de transição foram analisadas, denominadas **TSa-h** (Figura 38). Foi demonstrado que as estruturas **TSa**, correspondente à adição do Grignard pela face *Si* do isômero *E*, e o **TSg** que equivale a adição do organomagnésio pela face *Re* do isômero *Z*, apresentaram valores de barreira de energia baixas de 14,3 e 15, 4 Kcal/mol respectivamente quando em dietil éter e 13,9 e 15,2 Kcal/mol em tolueno (vide anexo-Estudos teóricos Figuras 52 e 53) (MENDES *et al.*, 2019).

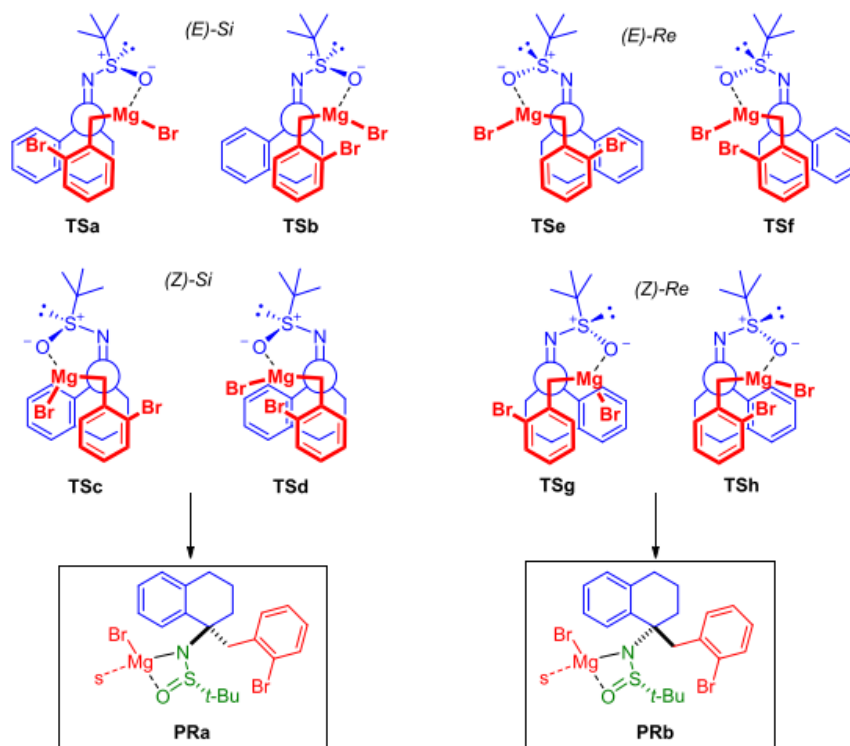


Figura 38: Modelos de transição propostos (Adaptado Mendes *et al*, 2019).

A análise da distribuição de Boltzmann corroborou que as estruturas de transição **TSa** e **TSg** são as únicas representativas, com contribuição muito pequena de **TSh** (Figura 39). Considerando o éter-etílico como solvente, a razão diastereoisomérica é equivalente a 80:20 para os produtos, enquanto que quando empregado tolueno, a razão diastereoisomérica (Si/Re) é de 83: 17. A análise revela a preferência pelo ataque Si, sendo o resultado coerente com o experimental na qual apresentou uma razão diastereoisomérica de 90:10 (MENDES *et al.*, 2019).

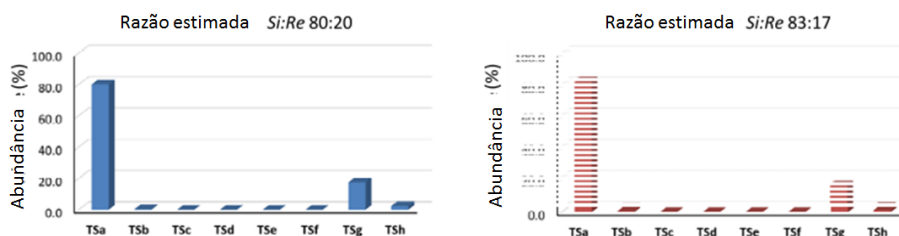


Figura 39: Distribuição de Boltzmann baseadas em valores de energia livre nas estruturas TSa-h em dietil éter e tolueno respectivamente (Adaptado Mendes *et al*, 2019).

Realizou-se um estudo da estrutura mais estável em cada ataque, **TSa** e **TSc** para ataque pela face *Si* aos isômeros (*E*) e (*Z*), respectivamente, e **TSe** e **TSg** para ataque pela face *Re* aos isômeros (*E*) e (*Z*), respectivamente (MENDES et al., 2019).

A análise demonstrou que a estrutura **TSa** apresenta favoráveis interações de London entre os dois anéis aromáticos sem interações estéreas relevantes e baixa energia, ao contrário do **TSe** que apresenta maior energia e um choque estéreo entre o grupo benzila e o grupo *tert*-butila resultando em um grave impedimento estéreo desfavorecendo o ataque pela face *Re*. O estudo também é atribuído ao isômero *Z*, na qual o modelo **TSg** possui menos interações não covalentes favoráveis mas não apresenta impedimento estério entre o grupo benzil e a imina. Por outro lado, **TSc** possui impedimento estério entre o grupo *tert*-butil e o ciclohexano fundido dificultando o ataque pela face *Si* (Figura 40) (MENDES et al., 2019).

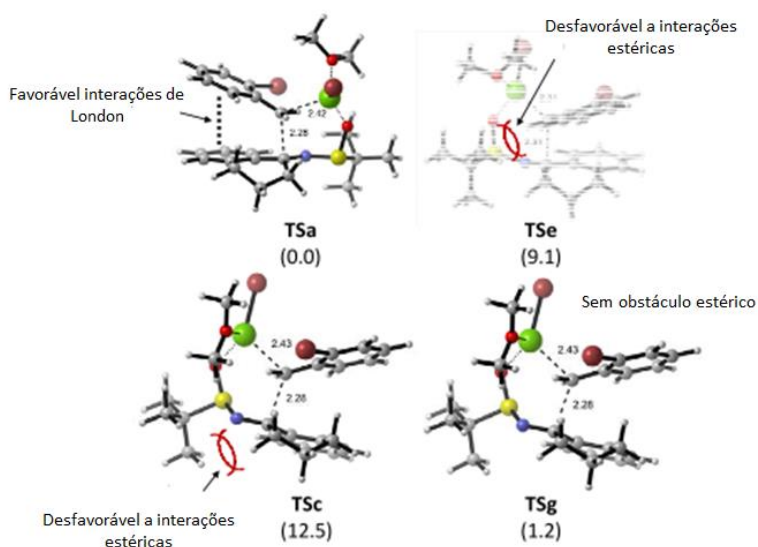


Figura 40: Estado de transição preferenciais os ataques *Re* e *Si* aos isômeros *E* e *Z* (Adaptado Mendes et.al, 2019).

A interação não covalente acima mencionada é evidenciada por meio de uma análise topológica de NCI30, na qual interações não covalentes atraentes fracas são mostradas como superfícies verdes. Neste contexto, a Figura 41 ilustra tal análise para **TSa** e **TSe** em que as interações de London e de π -halogênio são evidenciadas. O resultado demonstra a interação π -halogênio existente em **Tse**

(*E*-fase *Re*), tornando a estrutura **Tsa** (*E*-fase *Si*) a mais estável (MENDES *et al.*, 2019).

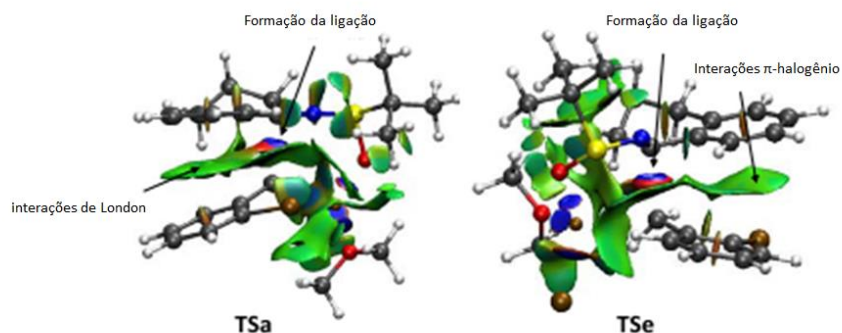


Figura 41: Interações não covalentes para as estruturas TSa e TSe (Adaptado Mendes *et al.*, 2019).

Portanto, a adição nucleofílica do organomagnésio (**79**) a (*R_S*)-*N*-*tert*-butanosulfinilimina (*E*) ocorre pela face *Si* formando um estado de transição conforme Zimmerman-Traxler na qual o Bromo permanece em posição axial em relação ao bromo benzeno (Figura 42) (ZIMMERMAN; TRAXLER, 1957).

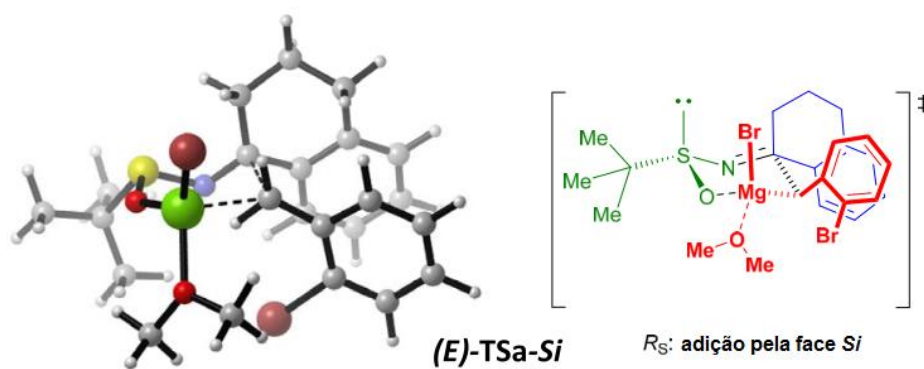


Figura 42: Estado de transição para a reação entre **78** e **79** (Adaptado Mendes *et al.*, 2019).

A rotação óptica específica foi determinada para todas as amostras, sendo observando o sinal oposto em ambos os pares de enantiômeros (Tabela 6).

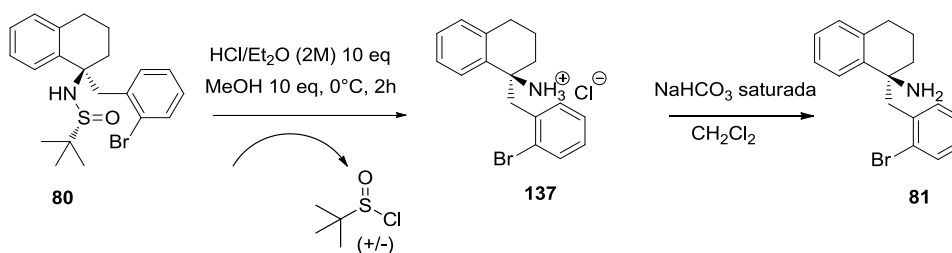
Tabela 6: Valores de rotação óptica específica dos compostos **80**.

Entrada	Produto	$[\alpha]_D^{20}$	Conc. em CH ₂ Cl ₂	Produto-enantiômero	$[\alpha]_D^{20}$	Conc. em CH ₂ Cl ₂
1	80a	-24,2	0,56	<i>ent</i> -80a	+53,1	0,43
2	80c	-69,8	0,38	<i>ent</i> -80c	+29,8	0,64
3	80d	-6,5	0,51	<i>ent</i> -80d	+39,2	0,21
4	80e	-93,5	0,20	<i>ent</i> -80e	+49,6	0,42
5	80f	-55,9	0,27	<i>ent</i> -80f	+34,3	0,36
6	80g	-54,7	0,45	<i>ent</i> -80g	+50,6	0,64
7	80h	-59,5	0,38	<i>ent</i> -80h	+47,7	0,54
8	80i	-17,8	0,60	<i>ent</i> -80i	+21,5	0,90
9	80j	-44,2	0,36	<i>ent</i> -80j	+40,3	0,32

6.2.3

Síntese das espiro iso-indolinas.

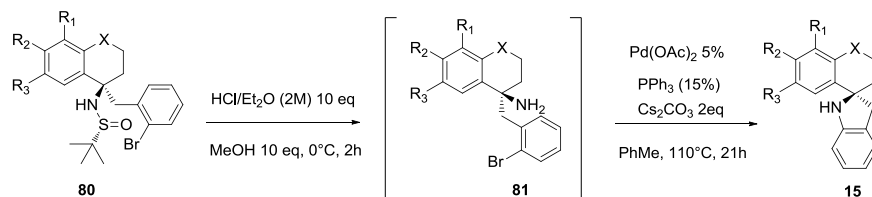
Devido a excelente diastereosseletividade obtida nas reações de adição nucleofílica com organomagnésio, realizou-se a remoção do auxiliar quiral mediante formação de uma com solução de HCl 2M em éter/metanol com rendimentos quantitativos (Esquema 32- Tabela 8) (ROBAK; HERBAGE; ELLMAN, 2010).



Esquema 32: Dissulfinação dos adutos de adição

Após a dessulfinação, empregou-se a ciclização intramolecular através das reações de aminação de Buchwart-Harting empregando acetato de paládio, trifenilfosfina e carbonato de cézio em tolueno seco (Tabela 8). A reação apresentou um spot com coloração avermelhada quando revelada com ácido fosfomolibdídico. Após purificação com coluna cromatográfica, enantiômeros *R* e *S* em formato de espiro foram obtidos de forma pura e com bons rendimentos na faixa de 50-70%, com exceção do composto **15h** (halogênio-bromo) que proporcionou rendimentos na faixa do 20-30%, e do aduto **15b**, que devido ao alto custo econômico obtivemos somente um exemplo (Tabela 7). Conforme Raio-X e estudos teóricos, o emprego das *N-tert*-butanosulfiniliminas *R_s* conduzem ao ataque pela face *Si* enquanto que as *N-tert*-butanosulfiniliminas *S_s* geraram o ataque pela face *Re*.

Tabela 7: Síntese dos espiro compostos



80a. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2$
80b. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2Me$
80c. $R^1=OMe, R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2$
80d. $R^2=OMe, R^1=R^3=R^4=H, X=CH_2$
80e. $R^3=OMe, R^2=R^1=R^4=H, X=CH_2$
80f. $R^2=R^3=OMe, R^1=R^4=H, X=CH_2$
80g. $R^1=R^2=R^4=H, R^3=F, X=CH_2$
80h. $R^1=R^2=R^4=H, R^3=Br, X=CH_2$
80i. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=O$
80j. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=S$

81a. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2$
81b. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2Me$
81c. $R^1=OMe, R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2$
81d. $R^2=OMe, R^1=R^3=R^4=H, X=CH_2$
81e. $R^3=OMe, R^2=R^1=R^4=H, X=CH_2$
81f. $R^2=R^3=OMe, R^1=R^4=H, X=CH_2$
81g. $R^1=R^2=R^4=H, R^3=F, X=CH_2$
81h. $R^1=R^2=R^4=H, R^3=Br, X=CH_2$
81i. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=O$
81j. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=S$

15a. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2$
15b. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2Me$
15c. $R^1=OMe, R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2$
15d. $R^2=OMe, R^1=R^3=R^4=H, X=CH_2$
15e. $R^3=OMe, R^2=R^1=R^4=H, X=CH_2$
15f. $R^2=R^3=OMe, R^1=R^4=H, X=CH_2$
15g. $R^1=R^2=R^4=H, R^3=F, X=CH_2$
15h. $R^1=R^2=R^4=H, R^3=Br, X=CH_2$
15i. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=O$
15j. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=S$

Entrada	Produto	Rendimento (%)	Produto	Rendimento (%)	Produto	Rendimento	Produto	Rendimento (%)
1	81a	90	15a	66	ent-81a	94	ent-15a	56
2	81b	97	15b	32	ent-81b	95	---	----
3	81c	96	15c	60	ent-81c	94	ent-15c	57
4	81d	92	15d	48	ent-81d	90	ent-15d	58
5	81e	92	15e	62	ent-81e	90	ent-15e	65
6	81f	95	15f	40	ent-81f	95	ent-15f	49
7	81g	97	15g	64	ent-81g	93	ent-15g	54
8	81h	98	15h	30	ent-81h	97	ent-15h	22
9	81i	96	15i	57	ent-81i	95	ent-15i	55
10	81j	98	15j	67	ent-81j	97	ent-15j	72

Habitualmente denominado como efeito telhado, os espectros de RMN H^1 dos compostos **15a-j** apresentaram distorções de multipletos nos sinais referente aos hidrogênios Ha e Hb. Estes hidrogênios são diastereotópicos, com deslocamentos químicos distintos, acoplando entre si gerando um duplete. Entretanto, à medida que

este descolamento químico entre os hidrogênios é menor pode-se observar um efeito telhado mais pronunciado.

No espectro do composto **15a**, como a diferença de deslocamento entre os hidrogênios Ha e Hb ($J = 16\text{ Hz}$) é pequena de 0,07 ppm, observa-se um efeito telhado mais pronunciado que no espectro de **15i**, na qual o deslocamento químico é relativamente grande de 0,24 ppm observando-se melhor os dupletos com constante de acoplamento $J = 16\text{ Hz}$. Entretanto, para os adutos **15e** e **15g**, os sinais estão mais deformados pelo efeito telhado perdendo-se a aparência de duplete. Em **15g**, os sinais dos dupletos possuem o mesmo deslocamento químico resultando em um único sinal, enquanto em **15e** observa-se pequenos sinais de duplete (Figura 43).

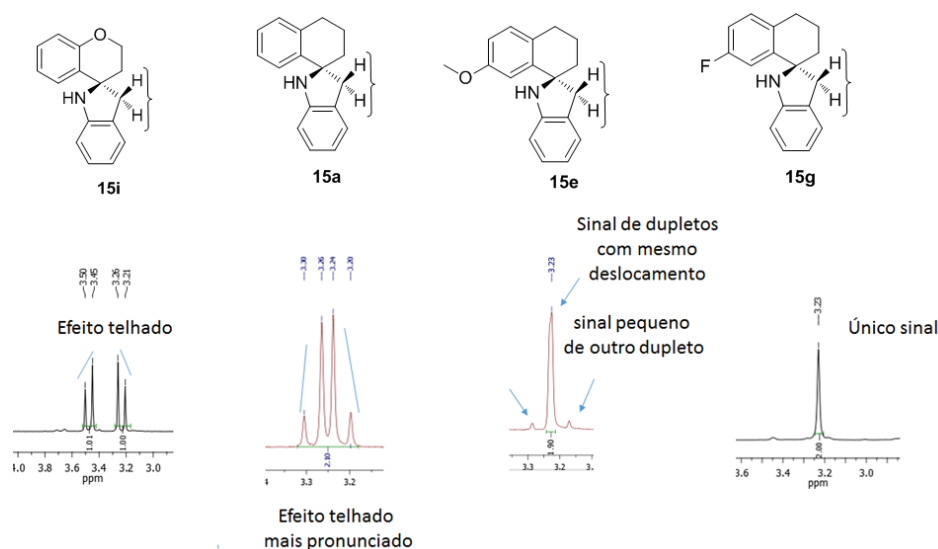


Figura 43: Exemplificação do efeito telhado nos compostos **15**.

Em relação aos espectros de RMNH C^{13} , observa-se na análise do espectro do composto **15g** o acoplamento heteronuclear ^{13}C - ^{19}F . Na Figura 44-A, o acoplamento do C-F resultou em um duplete com constante de $J = 241,9\text{ Hz}$, enquanto que na Figura 44-C observa-se o acoplamento entre dupletos com constante de $J = 20,8\text{ Hz}$ característicos de carbonos C-H vicinais a ligação C-F. Na Figura 44-B também é observado a formação de um duplete com constante de $7,5\text{ Hz}$ na qual está vinculado a uma interação entre os carbonos do anel aromático.

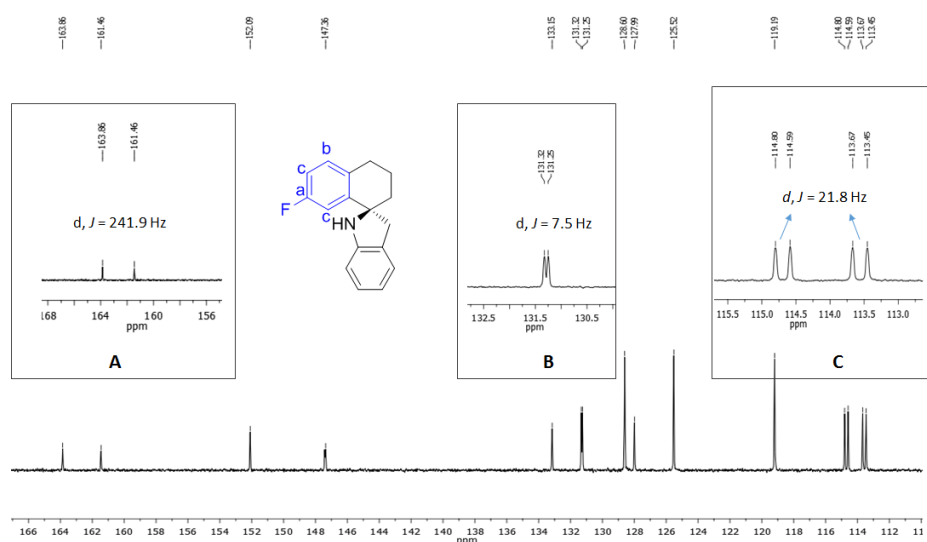


Figura 44: Espectro de RMN C^{13} do composto **15g**.

A observação das interações no espaço entre os hidrogênios adjacentes ao centro quiral H-14 com os H8 e H11-H15 pelo espectro de NOESY nos permitiu identificar que este composto tem o formato de espiro (Figura 45).

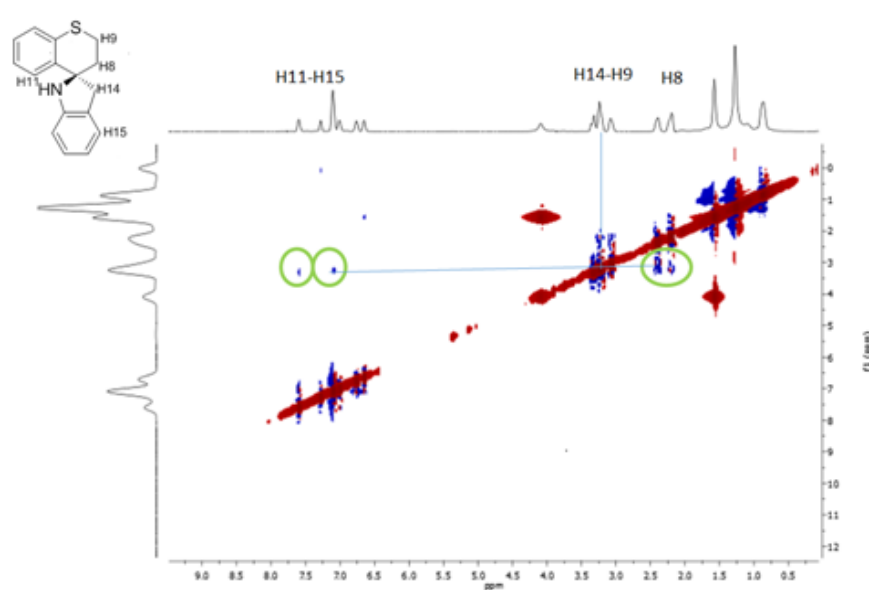


Figura 45: Assinalamento no NOESY **15j**.

Adicionalmente o espectro de Infravermelho permitiu a visualização de uma banda forte em torno de 3374 cm^{-1} que é característica do estiramento axial da

ligação N-H de aminas secundárias aromáticas, ao contrário de aminas primárias que apresentam duas bandas fracas nesta região (Figura 46).

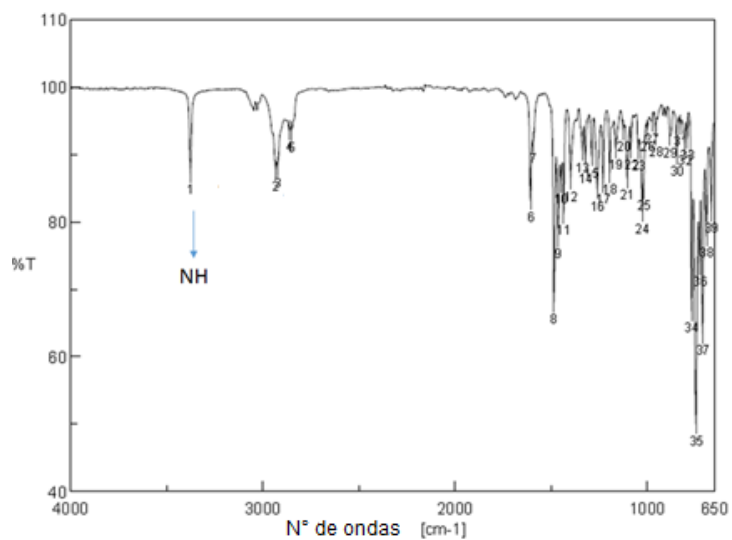


Figura 46: Espectro de infravermelho do composto **15j**

A rotação óptica específica foi determinada para todos os enantiômeros, sendo observado o sinal oposto em ambos os pares (Tabela 8).

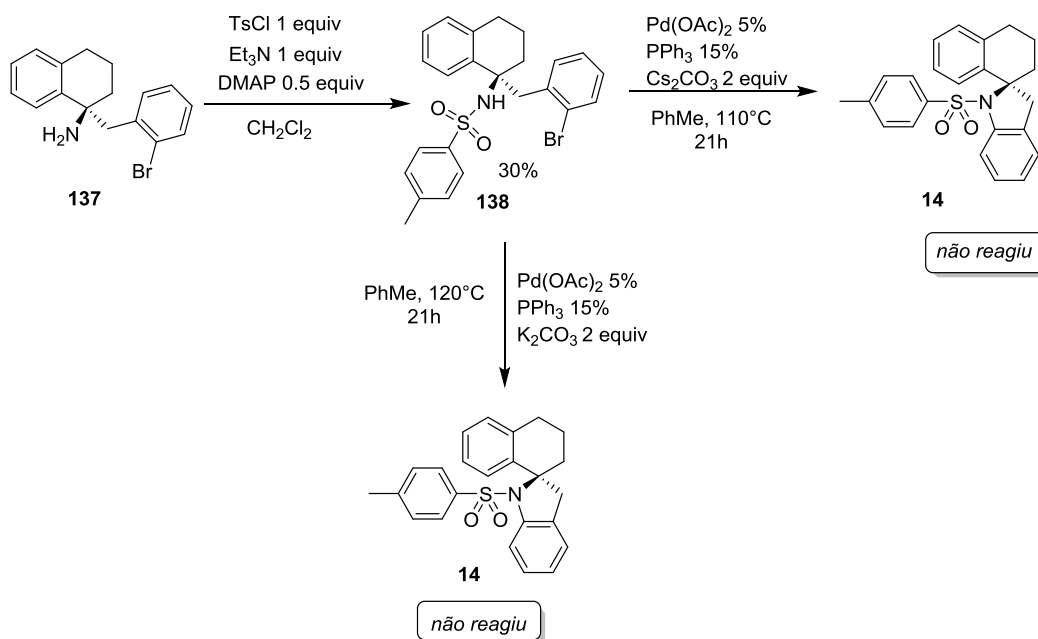
Tabela 8: valores de rotação específica dos compostos **15**.

Entrada	Produto	$[\alpha]_D^{20}$	Conc. em CH_2Cl_2	Produto-enantiômero	$[\alpha]_D^{20}$	Conc. em CH_2Cl_2
1	15a	-15.0	0,45	<i>ent</i> -15a	+16,5	0,53
2	15c	-1.3	0,76	<i>ent</i> -15c	+2,5	0,83
3	15d	-50.1	0,71	<i>ent</i> -15d	+47,7	0,54
4	15e	-18.7	0,83	<i>ent</i> -15e	+22,3	0,93
5	15f	-23.7	0,44	<i>ent</i> -15f	+20,8	0,66
6	15g	-21.9	0,96	<i>ent</i> -15g	+31,0	0,94
7	15h	-30.2	0,98	<i>ent</i> -15h	+64,8	0,92
8	15i	-30.1	0,91	<i>ent</i> -15i	+31,2	0,93
9	15j	-44.3	0,92	<i>ent</i> -15j	+49,4	0,98

6.2.4

Tentativa de tosilção dos compostos espiro iso-indolinas.

Para obter os compostos *N*-tosil-espiro iso-indolinas, as primeiras tentativas foram realizadas a partir da proteção do intermediário **137** com trietilamina e DMAP em diclorometano gerando o **138**. Realizamos uma tentativa de ciclização seguida de uma reação intramolecular com paládio, trifenilfosfina e carbonato de cézio em tolueno por 21h. A reação foi acompanhada por CCD e não observou-se a consumação do material de partida. Uma segunda tentativa foi realizada trocando a base por carbonato de potássio, mas não houve sucesso (Esquema 33).

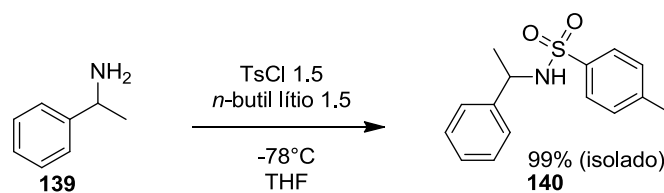


Esquema 33: Tentativas de tosilação a partir de **138**.

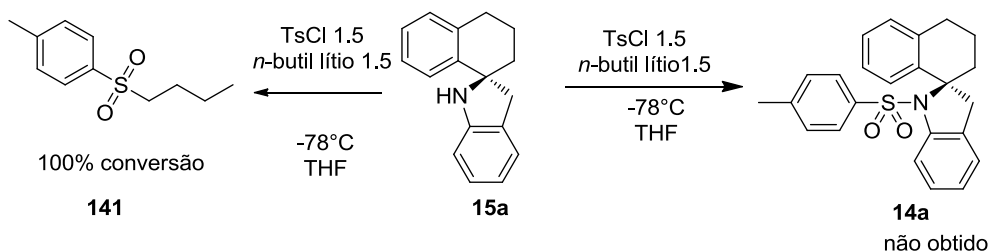
Uma segunda abordagem para obter os compostos do tipo **14**, foi a partir da tosilação das espiro iso-indolinas. A primeira tentativa foi baseada no emprego de *n*-butil lítio em THF a -78°C (equação 2). Realizamos um ensaio preliminar com um reagente modelo a fim de avaliar a eficiência do reagente *n*-butil lítio existente no laboratório. A reação com a anilina **139** proporcionou o composto **140** com 99% de rendimento bruto após isolamento (Esquema 33-equação 1).

Realizamos dois ensaios com a amostra **15a** empregando *n*-butil lítio, alterando a quantidade de equivalentes do mesmo, entretanto não foi observado o consumo do material de partida (Esquema 33- equação 2 e 3). Entretanto quando utilizados 1,5 equivalente de *n*-butil lítio, foi observado por RMN H¹ a formação do aduto **141** resultantes da adição do nucleófilo ao centro eletrofílico do enxofre (Esquema 34-equação 2).

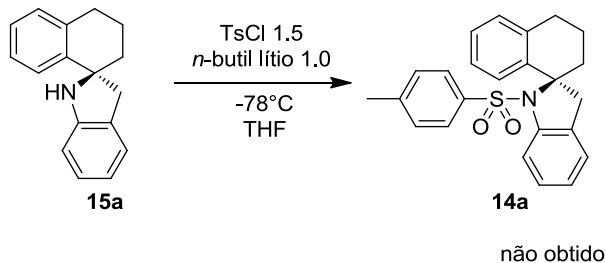
equação 1



equação 2

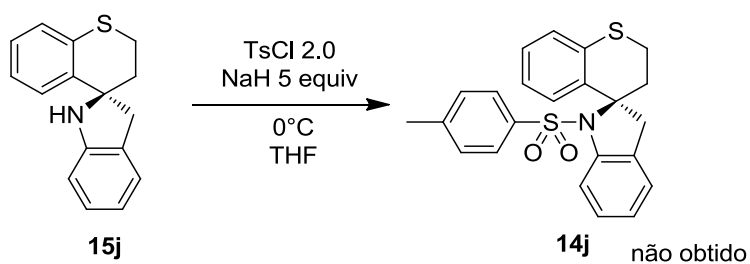


equação 3



Esquema 34: tentativa de tosilção a partir de 15.

Outra tentativa foi realizada a partir do composto **15j** empregando hidreto de sódio e cloreto de tosil em THF, mas também não houve o consumo do material de partida (Esquema 35).



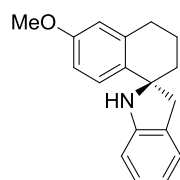
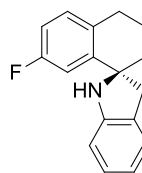
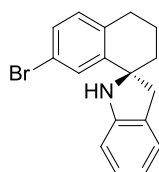
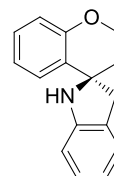
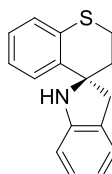
Esquema 35: Tentativa de tosilção do composto 15j.

6.2.5

Resultados dos ensaios farmacológicos preliminares.

Dentre os compostos espiro iso-indolinas sintetizados, cinco pares de enantiômeros *R* e *S* foram selecionados para os ensaios em linhagens de leucemia K562 e as multirresistentes-FESP. As análises foram realizadas pelo Drº Eduardo Salustiano pesquisador do laboratório de Glicobiologia, Instituto pesquisas de produtos naturais (IPPN), Universidade Federal do Rio de Janeiro.

As amostras apresentaram baixa potência mas perfil biológico diferente. Nas duas linhagens estudadas, os compostos **80h-R** (K562: IC₅₀= 59,72 µM e FESP: IC₅₀=31,85 µM) e os enantiômeros **80j-R** (K562: IC₅₀= 75,72 µM e FESP: IC₅₀= 33,81 µM) e **80j-S** (K562: IC₅₀= 77,58 µM e FESP: IC₅₀=47,07 µM) apresentaram resultados mais significativos com valores de IC₅₀ abaixo de 80µM (Figura 38). Ambos enantiômeros espiro[indolina-2,4'-tiocromano] (**80j**) demonstraram o mesmo perfil frente a linhagens de K562 e FESP. Entretanto, o **80h-S** (FESP: IC₅₀= 34,68 µM) foi efetivo somente em linhagens de leucemia FESP enquanto que o seu enantiômero apresentou melhores resultados em ambas linhagens (Figura 47).

**15d**Valores de IC₅₀ (μM)**S= K562:** 123.17±9.45 **FESP:** 149.20±17.19**R=K562:** >200 **FESP:** >200**15g**Valores de IC₅₀ (μM)**S= K562:** >200 **FESP:** 64.16±8.56**R= K562:** 142.42±23.51 **FESP:** 70.86±16.41**15h**Valores de IC₅₀ (μM)**S= K562:** 124.15±10.40 **FESP:** 34.68±3.93**R= K562:** 59.72±4.23 **FESP:** 31.85±3.00**15i**Valores de IC₅₀ (μM)**S= K562:** >200 **FESP:** >200**R= K562:** >200 **FESP:** 154.83±14.77**15j**Valores de IC₅₀ (μM)**S= K562:** 77.58±5.76 **FESP:** 47.07±7.08**R= K562:** 75.52±4.74 **FESP:** 33.81±7.55Figura 47: Valores de IC₅₀ em linhagens de leucemia K562 e FESP.

A multirresistência clínica (MDR) é mediada por uma série de alterações celulares, que incluem redução do acúmulo de drogas, mudanças no nível de alvos protéicos, mutações que diminuem a ligação do fármaco ao alvo, metabolismo alterado de fármacos, aumento da tolerância ao dano celular, entre outras (HALL; HANDLEY; GOTTESMAN, 2009). O termo sensibilidade colateral foi introduzido por Szybalski e Bryson em 1952, e pode ser medido através de ensaios *in vitro* determinando a citotoxicidade (IC₅₀) de um composto contra uma linha parenteral e a sub-linha MDR (HALL; HANDLEY; GOTTESMAN, 2009). Compostos exibindo resistência cruzada apresentarão menor eficácia contra uma linha MDR do que a linhagem parenteral apresentando uma razão de resistência > 1 (HALL; HANDLEY; GOTTESMAN, 2009). Entretanto, um agente com efeito de

sensibilidade colateral, apresentará maior toxicidade contra a linhagem MDR do que a linhagem parenteral, quando $RR < 0.5$ (MULHOVO et al., 2018). Valores superiores ($RR > 2$) é indicativo de resistência a droga somado a resistência cruzada a outras (MULHOVO et al., 2018).

Conforme Figura 48, os compostos **15g** (*R-S*), **15h** (*S*) e **15j** (*R*) apresentaram sensibilidade colateral na linhagem FEPS com valores inferiores a $RR < 0.5$. Dentre estes, os halogenados do tipo **15g** (Fluor) e **15h** (bromo) demonstraram resultados semelhantes aos *N*-tosil-aza-carbapterocarpanos halogenados com bromo (BUARQUE et al., 2014) e iodo (MENDES et al., 2018) em linhagens de leucemia MDR.

$$RR = \frac{IC_{50}(\text{resistente})}{IC_{50}(\text{parenteral})}$$

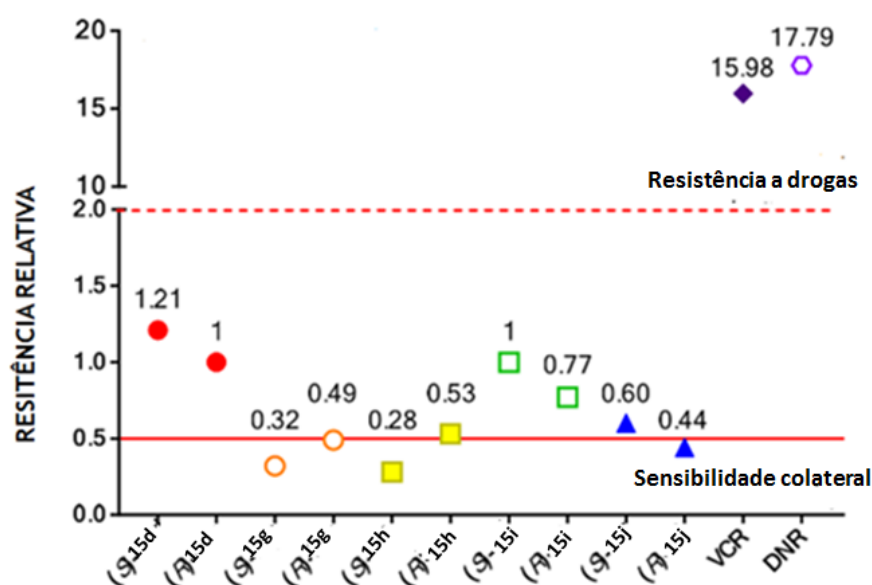


Figura 48: Valores de Resistência relativa dos compostos em formato espiros.

7 Conclusões

Nesta Tese foram preparados 33 compostos através de abordagens distintas classificadas como Grupo I: *N*-Tosil-aza-carbpterocapanos (**13a-13e**), *N*-tosil-aza-carbapterocarpeno (**120**), *N*-tosil-aza-pterocarpanos (**13h**) e os aza-carbapterocarpenos (**125a-c** e **133a-b**) e Grupo II espiro-isoindolinas (**15a-15j**).

Os compostos do grupo I foram obtidos através da reação de aza-arilação do tipo Heck catalisada por paládio como etapa chave, a partir de tetralonas comerciais e de três *N*-tosil-iodoanilinas substituídas previamente sintetizadas com rendimento de 30% a 72%.

A partir do composto *N*-Tosil-aza-carbapterocarpano (**13j**), oriundo de uma reação de iodação com *N*-iodosuccinimida (rendimento:89%), o aduto **109b** foi obtido através de uma reação de Suzuki empregando paládio como catalisador com 20% de rendimento. Tentativas foram realizadas para gerar novos compostos através desta abordagem, porém não foram bem sucedidas. Novos compostos *N*-tosil-aza-carbapterocarpanos (**13a-13c**) foram sintetizados empregando reações de aza-arilação de Heck em PEG-400 catalisadas por paládio com rendimentos na faixa de 20%-56%. O *N*-tosil aza-carbapterocarpano (**13d-f**) e *N*-tosil-azapterocarpano (**13h**) foram sintetizados acrescentando fonte de cobre nas reações de aza-arilação e substituindo por dioxana com rendimentos na faixa de 10%-30%. Entretanto, o *N*-tosil aza-carbapterocarpano (**13f**) foi obtido de forma impura enquanto que o **13g**, não observou-se o consumo do material de partida.

Durante a preparação do LQB-223 empregando PEG a 220°C, observou-se não somente o produto de aza-Heck (LQB-223) em 70% de rendimento, mas também o produto lateral de Heck, o aza-carbapterocarpeno em 30% de rendimento.

Os *N*-tosil-aza-carbaptetocarpanos **13b** e **13j** do Grupo I foram avaliadas quanto ação antiproliferativa em linhagens de leucemia e mama e o composto *N*-tosil-aza-carbapterocarpeno (**120**) apresentou $IC_{50} = 1,93 \pm 0,88 \mu M$, $2,18 \pm 1,47 \mu M$ e $2.89 \pm 0,92 \mu M$ nas linhagens de leucemia K562, lucena-1 e FEPS e $IC_{50} = 33.37 \pm 3.98 \mu M$ em linhagem de mama MDA-MB231 respectivamente, valor

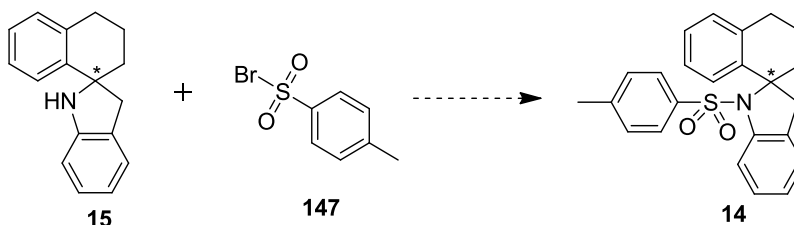
semelhante ao **LQB-223**, enquanto que o composto aza-carbapterocarpeno (**125a**) foi inativo nestas mesmas linhagens, indicando que na ausência do grupo arilsulfonamida a ação antileucêmica e mama não ocorre. Propusemos a síntese do aza-carbapterocarpeno **120** empregando a tosilação de adutos de Fisher Indol, mas não obtivemos êxito.

As do grupo II foram sintetizadas através de reações diasterosseletivas através da adição de reagente de Grignard às *N-terc*-butanosulfiniliminas quirais R_s e S_s , seguida de uma aminação de Buchwald-hartwig intramolecular catalisada por paládio com rendimentos na faixa de 40% a 72%. As *N-terc*-butanosulfiniliminas foram obtidas através de tetralonas, cromanonas e tiocromanonas comerciais em uma reação de condensação com as *N-tert*-butanosulfonamida comerciais R_s e S_s em micro-ondas em uma abordagem livre de solvente utilizando tetróxido de titânio com razão de isômeros *E/Z* superiores a 93:7 com rendimentos na faixa de 40% a 85%. A reação de adição nucleofílica à imina foi realizada empregando organomagnésio em uma mistura de solventes éter-etílico e tolueno, obtendo adutos com rendimentos de 43% a 92%, com diastereosseletividade acima de 90:10. Estudos mecanísticos demonstraram que o magnésio coordena-se com átomos de nitrogênio e oxigênio formando um estado de transição conforme Zimmerman-Traxler. Estudos teóricos também elucidaram que a imina *E* é a mais estável tendo a adição nucleofílica com menor barreira energética e favoráveis interações de London ao ataque pela face *Si*. Além disso a análise de distribuição de Boltzmann demonstrou a influência positiva da mistura de solventes éter-etílico e tolueno na razão diastereoisomérica. Na etapa final, após a remoção do auxiliar quiral em meio ácido, realizou-se uma reação intramolecular gerando os compostos espiro iso-indolinas em pares de enantiômeros, com exceção do composto **15b**, na qual foi obtido somente na configuração *S* com 32% de rendimento.

As análises biológicas em linhagens de leucemia demonstraram que os pares de enantiômeros possuíam perfil biológicos distintos, embora apresentassem baixa potência frente às linhagens testadas (IC_{50} entre $31,85 \pm 3.0 \mu M$ e $77,58 \pm 5.76 \mu M$). Entretanto, as espiro iso-indolinas apresentaram sensibilidade colateral ($RR < 0.5$), resultando em compostos com potencial de toxicidade contra a linhagem resistentes.

8 Perspectivas

Uma das perspectivas deste trabalho é solucionar a etapa de tosilção para obtenção das *N*-tosil-espiro iso-indolinas. A proposta se baseia no emprego reações fotoredox empregando complexos de irídio (CORCORAN et al., 2016). (Esquema 36).



Esquema 36: Proposta para tosilção das espiroisolinas

A outra perspectiva é evoluir para ensaios *in vitro* dos novos análogos oxigenados do **LQB 223** sintetizados nesta Tese, assim como seguir com a síntese dos compostos **13e-o**, visto que estudos anteriores revelaram o alto potencial de compostos oxigenados no anel A e D (Figura 49).

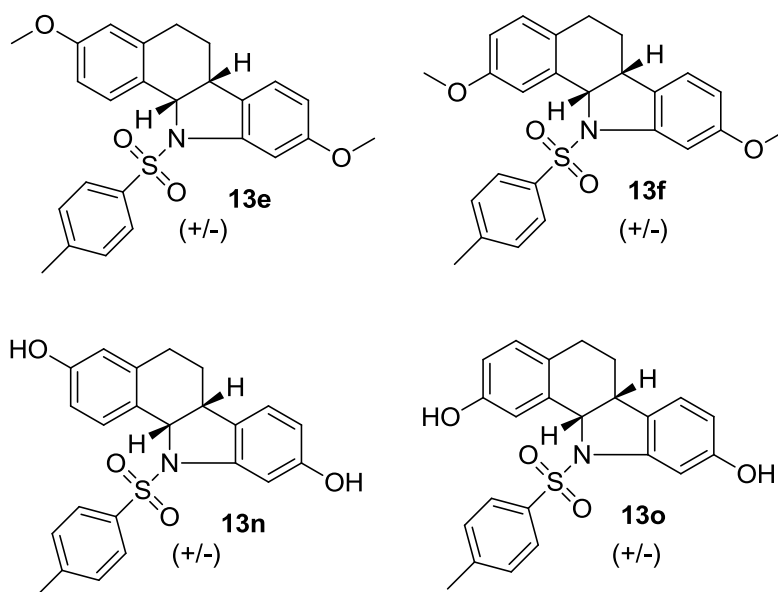
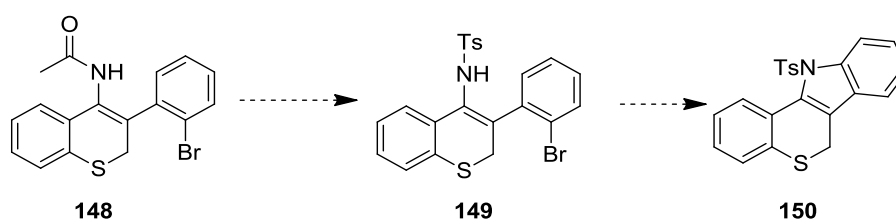


Figura 49: Proposta para ensaios *in vitro*

Para a síntese do composto aza-carbapterotiocarpeno, a proposta é usar a abordagem descrita por Prakash e colaboradores a partir da alfa-arilação de enamidas (**148**) seguida de uma reação intramolecular (PRAKASH; MUTHUSAMY; KESAVAN, 2014) (Esquema 37).



Esquema 37: Proposta para a síntese do aza-carbapterotiocarpeno

9 Experimental

9.1

Materiais e métodos

Para a síntese de compostos foram utilizados reagentes comerciais e solventes sem qualquer purificação com exceção da piridina, diclorometano, tetraidrofurano, tolueno e éter-etílico.

Para a remoção parcial dos solventes durante o isolamento das reações ou ao final das colunas cromatográficas empregou-se evaporador rotatório modelo Fisatom. Um sistema de alto vácuo a 0,5 mmHg foi utilizado para eliminar totalmente os traços de solvente.

Quando necessários, o produto forma purificados através da técnica de cromatografia em coluna com fase estacionária sílica gel de 0,040-0,063 mm ou preparativa (mistura de sílica com gesso 80:20).

A técnica de cromatografia em camada fina utilizando-se cromatofolhas de alumínio com gel sílica 60-F254 foi adotada na análise das reações. A revelação foi realizada através de luz ultravioleta.

A identificação dos compostos foi realizada por meio de RMN modelo Bruker 400, pertencente ao Instituto de Pesquisas de produtos Naturais da UFRJ (IPPN-UFRJ), modelo Advance III do Departamento de química da PUC-Rio e pelos Serviços Técnicos de investigação da Universidade de Alicante com espectrômetros Bruker AV300 Oxford o Bruker AV400. Os espectros de ressonância nuclear magnética apresentam valores de deslocamento químico (δ) expressos em PPM em referência ao tetrametilsilano (TMS) para o RMN¹H e ao sinal do clorofórmio ou do metanol para o RMN¹³C. As constantes de acoplamento foram expressas em Hertz.

Os espectros de massas e os cromatogramas foram obtidos pelo aparelho de cromatografia-gasosa acoplada ao detector de espectro de massas modelo Trace Ultra, Injetor automático Thermo Scientific Triplus e um espectrômetro de massas tipo quadrupolo Thermo Scientific modelo ISQ do LABMAN do

Departamento de Química da PUC-Rio. As análises realizadas em Alicante foram utilizando espectrômetro Agilent GC/MS5973N em modalidade de impacto electrónico (EI) como fonte de ionização e injeção através de um cromatógrafo de gases Hewlett-Packard HP-6890, equipado com uma coluna HP-5MS de 30 m de comprimento, 0.25 mm de diâmetro.

Os espectros de Infravermelho se realizaram em um espectrofotômetro ATR Jasco FT/IR-4100, sem preparação prévia das amostras.

As análises de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) foi realizada na unidade de Espectrometria de Massas dos Serviços Técnicos de investigação da Universidade de Alicante com um espectrômetro Finnigan MAT95S no Centro de Instrumentação Científica da Universidade de Granada com um espectrômetro de massas com analisador de tempo de voo (TOF) WATERS modelo LCT Premier XE.

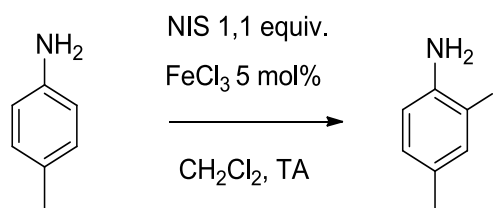
As medições dos pontos de fusão das amostras foram realizadas em um aparelho de ponto de fusão capilar *Thomas Hoover* ou empregando um microscópio de platina Reichert Termovar na Universidade de Alicante.

Os experimentos de difração de raios X foram realizados na unidade raios X de monocristal e espectroscopia vibracional e óptica pertencente aos Serviços Técnicos de investigação da Universidade de Alicante com um difractômetro Bruker Smart CCD SMART Apex.

As medidas dos valores de rotação óptica foram obtidas pelo polarímetro Jasco P-1030 em uma célula de 5 cm termostatzada a 20 °C, aproximadamente.

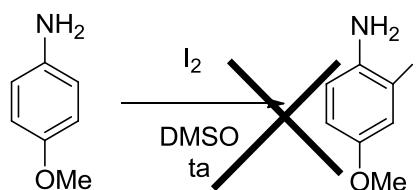
9.2

Procedimentos experimentais

Síntese de iodação das anilinas**2-iodo-4-metilanilina (106)**

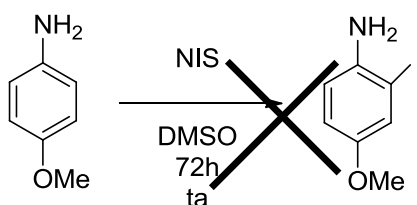
Em uma solução de 4-metil-anilina (50mg, 0,46 mmol) dissolvida em diclorometano (5 mL) adicionou-se NIS (104 mg, 0,46 mmol) e FeCl_3 (14mg, 0,09mmol) e a reação foi mantida por 2 horas à uma temperatura de 40°C. Após este tempo, a mistura foi resfriada, extraída com tiosulfato de sódio (3x 5mL), solução de NaCl saturada (3x 5mL) e diclorometano (3X 20) e secada com Na_2SO_4 anidro. O solvente é então evaporado e a massa residual foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica e o produto foi obtido como um sólido rosado. FM: $\text{C}_7\text{H}_8\text{IN}$. PM: 233,05 g/mol. Rendimento: 68%. Sólido rosado.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,47 (s, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

Tentativa da iodação da *p*-anisidina com Iodo molecular (56d)

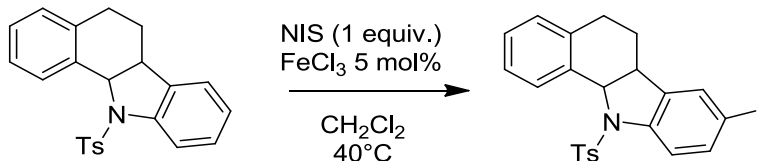
Em uma solução de *p*-anisidina (0,81mmol, 110mg) dissolvida em DMSO adicionou-se I₂ (0,89mmol, 226mg) a reação foi mantida por 72 horas a temperatura ambiente. Após este tempo, não houve a observação do consumo de partida então submeteu-se a reação a uma temperatura 80°C mas não houve melhora de perfil.

Tentativa da iodação da p-anisidina com NIS (56d)



Em uma solução de *p*-anisidina (0,81mmol, 110mg) dissolvida em DMSO adicionou-se NIS (0,89mmol, 198mg) a reação foi mantida por 72 horas temperatura ambiente. Após este tempo, não houve a observação do consumo de partida.

8-iodo-N-tosil-aza-carbapterocarpano (13j)



Em uma solução de **LQB-223** (0,17 mmol, 65 mg) dissolvida em diclorometano (50 mL) adicionou-se NIS (0,17mmol, 5,0 mg) e FeCl₃ (0,033mmol, 5,0mg) e a reação foi mantida por 2 horas à uma temperatura de 40°C. Após este tempo, a mistura foi resfriada, extraída com tiosulfato de sódio (3x 5mL), solução de NaCl saturada (3x 5mL) e diclorometano (3X 20) e secada com Na₂SO₄ anidro. O solvente é então evaporado e a massa residual foi purificada por cromatografia

em coluna de gel de sílica e o produto foi obtido como um sólido marrom, rendimento 89%.

FM: $C_{23}H_{20}INO_2S$.

PM: 501,38 g/mol.

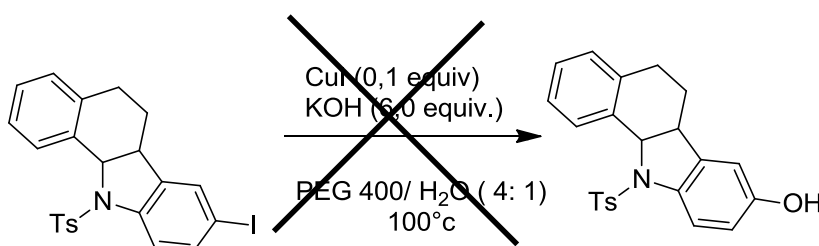
PF: 120-123 °C.

ESI HRMS: m/z $[M+H]^+$: $C_{23}H_{21}INO_2S$; calculado: 502.0338, encontrado: 502.0332.

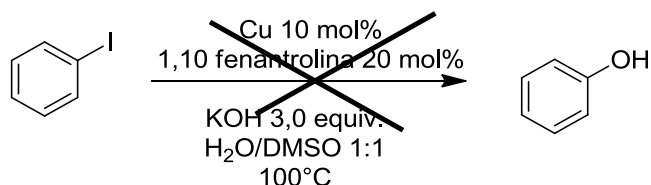
RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,22 – 7,11 (m, 4H), 6,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,13 – 3,06 (m, 1H), 2,56 – 2,47 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,08 – 1,96 (m, 2H).

RMN C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 144,18 (C), 142,19 (C), 138,89 (C), 137,34 (C), 136,94 (CH), 135,39 (C), 133,88 (C), 132,54 (CH), 130,43 (CH), 129,81 (CH), 128,10 (CH), 127,59 (CH), 127,04 (CH), 126,97 (CH), 121,79 (CH), 89,54 (C), 64,12 (CH), 39,49 (CH), 24,79 (CH_2), 23,40 (CH_2), 21,63 (CH_3).

Tentativa da síntese do composto 8-hidroxi-N-tosil-aza-carbapterocarpano (13k.)

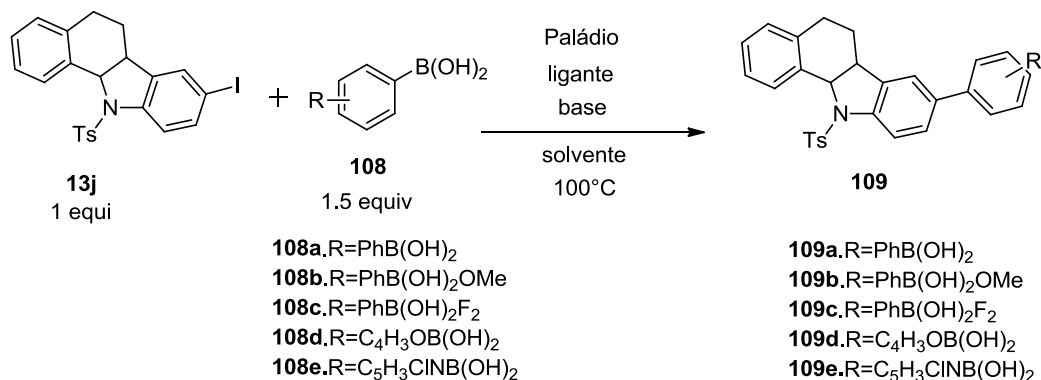


Em um balão sob atmosfera de argônio, dissolveu-se o iodo-aza-carbapterocarpano (**13j**) (0,04 mmol, 20 mg), CuI (0,04mmol ,076 mg), KOH 0,24mmol,13mg) em PEG 400/H₂O (4:1) à 100°C. A reação permaneceu por 5h mas não houve consumo do material de partida.



Adicionou-se em um balão CuI (10 mg, 0.05 mmol), p-iodotolueno, (107 mg, 0.53 mmol), 1,10-fenantrolina (18 mg, 0.1 mmol), KOH (98,5 mg, 1.75 mmol) e DMSO/H₂O (1:1, 0,4 mL) sob atmosfera inerte e agitação constante. A mistura reacional foi agitada por 10 minutos a temperatura ambiente e então aquecida a 100°C e mantida sob agitação nessa temperatura por 24 horas. Após esse período, não observou a formação do produto

Síntese de análogos por reações de Suzuki.



Método 1: Empregado Tolueno como solvente

A uma solução em agitação do LQB-223 iodado (**13j**) em tolueno, foi adicionado o ácido borônico correspondente (**3**) (1,2 equivalente), base (2 equivalente) e Pd(OAc)₂ 5-mol%. A mistura reacional foi agitada por 14 horas em um tubo de pressão. Após este tempo, a mistura foi resfriada, extraída com acetato de etila (3x20 mL) e solução de NaCl saturada (3x 50mL) e secada com Na₂SO₄ anidro. O solvente é então evaporado e a massa residual é obtida. O composto **109b** foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica e o produto foi obtido como um sólido rosado. Rendimento 20%.

Método 2: Empregando PEG-400 como solvente

Em um bécher contendo o LQB-223 iodado (**13j**) e o PEG-400, foi adicionado o ácido borônico correspondente (**3**) (1,2 equivalente), base (2 equivalente) e Pd(OAc)₂ 5 mol%. A mistura reacional foi agitada por 5 horas monitorada por CCD e observou-se o produto desalogenado por CG-MS.

(6aR,11aS)-8-(4-metoxifenil)-aza-carbapterocarpano (109b**).**

Fórmula molecular: C₃₀H₂₇NO₃S.

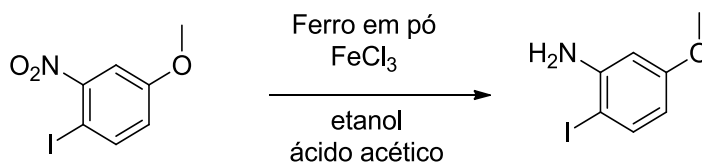
PM: 481,61 g/mol.

PF: 170°C-172°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,90 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,29 (dd, *J* = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,13 – 7,00 (m, 4H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 5,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,04 (dt, *J* = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,38 (dt, *J* = 15,4, 3,7 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159,29 (C), 143,99 (C), 141,13 (C), 138,72 (C), 137,68 (C), 136,90 (C), 135,80 (C), 134,49 (C), 133,32 (C), 130,66 (CH), 129,78 (CH), 128,14 (CH), 128,09 (CH), 127,54 (CH), 127,27 (CH), 127,01 (CH), 126,60 (CH), 121,68 (CH), 120,22 (CH), 114,37 (CH), 64,43 (CH), 55,52 (CH₃), 39,64 (CH), 25,03 (CH₂), 23,77 (CH₂), 21,72 (CH₃).

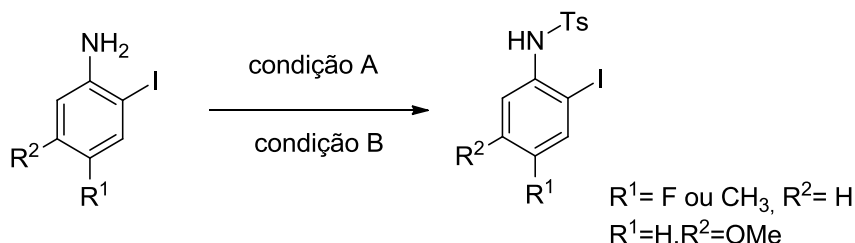
Procedimento para a redução do 4-nitro-3-iodo-anisol



A uma solução em agitação com 4-nitro-3-iodo-anisole (50mg, 0,18mmol) em etanol (2mL) foi adicionado ácido acético (0,1 mL). A mistura reacional foi

agitada por 40 minutos em refluxo. Após este tempo, a mistura foi resfriada, e traços de ferro foram eliminados em uma coluna de celite.

Procedimento geral para a proteção das anilinas



Condição A:

Adicionou-se a anilina substituída (**113** ou **106**) (1 equivalente) e cloreto de tosila (1,2 equivalente) em uma solução de 10 % v/m de DMAP (1,3 equivalente) em diclorometano e a reação foi mantida por 4 horas em temperatura de 40°C. Após o término da reação evaporou-se o solvente e a purificação foi realizada através da recristalização usando mistura de etanol/hexano seguido de sucessivas lavagens com hexano.

Condição B:

Adicionou-se a anilina substituída (1 equivalente) e cloreto de tosila (1,2 equivalente) em uma solução de 10 % v/v de piridina em diclorometano e a reação foi mantida por 6 horas em banho de gelo até atingir a temperatura ambiente. Após o término da reação evaporou-se o solvente e a purificação foi realizada através em coluna de gel de sílica.

***N*-(2-iodo-4-metilfenil)-4-metilbenzenesulfonamida (**56a**)**

Rendimento 30%. Sólido rosa

FM: C₁₄H₁₄INO₂S.

PM: 387,24 g/mol

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

***N*-(4-fluoro-2-iodofenil)-4-metilbenzenesulfonamida (56c)**

Rendimento 72%, sólido cinza

FM: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FINO}_2\text{S}$.

PM: 391 g/mol.

PF: 86°C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,64 (dd, J = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 7,6, 2,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,10 – 7,04 (m, 1H), 2,40 (s, 3H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 160,63, 158,63 (C-F), 144,39 (C-S), 134,03 (d, J = 3,2 Hz) (C-N), 129,71 (CHArSO_2), 127,50 (CHArSO_2), 125,75 (d, J = 24,9 Hz) (CHAr), 124,65 (d, J = 8,3 Hz) (CHAr), 116,50 (d, J = 22,1 Hz) (CHAr), 92,95 (d, J = 8,5 Hz) (C-I), 21,62 (s) (CH_3).

***N*-(2-iodo-5-metoxifenil)-4-metilbenzenesulfonamida (56e)**

Rendimento: 50%, laranja claro

FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{INO}_3\text{S}$

PM: 403,24 g/mol.

PF: 109°C-111°C

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,44 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

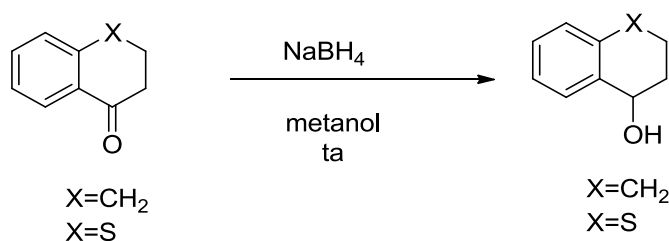
RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 160,89 (C), 144,41 (C), 139,14 (CH), 138,39 (C), 135,96 (C), 129,80 (CH), 127,61 (CH), 113,73 (CH), 107,83 (CH), 80,30 (C), 55,68 (CH_3), 21,72 (CH_3).

N-tosil-orto-iodo anilina (56d)FM: C₁₃H₁₂INO₂S

PM: 372 g/mol

Pf: 94°C

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,65 – 7,59 (m, 4H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,81 (ddd, *J* = 7,9, 7,5, 1,5 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H).

Procedimento geral para a síntese dos tetraidronaftalen-1-ol

Em um balão contendo (2,0 mmol) de tetralonas comerciais substituídas ou tiocromanonas dissolvidas em 3 mL de metanol, foram adicionados lentamente NaBH₄ (5 equivalente) e mantida a temperatura ambiente por 40 minutos. Após este tempo, adicionou-se HCl 5% para neutralização do meio reacional até obter o pH ácido. A fase orgânica foi extraída com Acetato de etila (3x 30 mL) e NaCl (sol saturada) (3x 10 mL) secada com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado em rota evaporador e os traços de solvente foram eliminados em sistema de alto vácuo por 1h.

5-metoxi-1,2,3,4-tetraidronafen-1-ol (53a)

Óleo branco

FM: C₁₁H₁₄O₂.

PM: 178 g/mol.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,20 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 4,80 – 4,76 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,76 (dt, J = 10,0, 5,9 Hz, 1H), 2,60 – 2,50 (m, 1H), 2,00 – 1,75 (m, 4H).

RMN C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 157,1 (C), 140,1 (C), 126,6 (CH), 126,2 (C), 120,7 (CH), 108,8 (CH), 68,2 (CH), 55,4 (CH_3), 31,8 (CH_2), 23,1 (CH_2), 18,2 (CH_2).

6-metoxi-1,2,3,4-tetraidronafen-1-ol (53b)

Óleo amarelo

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,00 – 1,81 (m, 4H).

RMN C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 159,0 (C), 138,7 (C), 131,2 (C), 130,2 (CH), 113,5 (CH), 112 (CH), 67,7 (CH), 55,3 (CH_3), 32,5 (CH_2), 29,7 (CH_2), 18,7 (CH_2).

7-metoxi-1,2,3,4-tetraidronafen-1-ol (53c)

Óleo branco

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,21 – 7,12 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,1, 4,2 Hz, 1H), 4,78 – 4,74 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,79 – 2,69 (m, 1H), 2,52 (dt, J = 14,8, 7,0 Hz, 1H), 1,96 – 1,74 (m, 4H).

RMN C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158,1 (C), 140,0 (C), 130,1 (CH), 129,2 (C), 114,5 (CH), 112,8 (CH), 68,6 (CH), 55,4 (CH_3), 32,5 (CH_2), 28,5 (CH_2), 19,3 (CH_2).

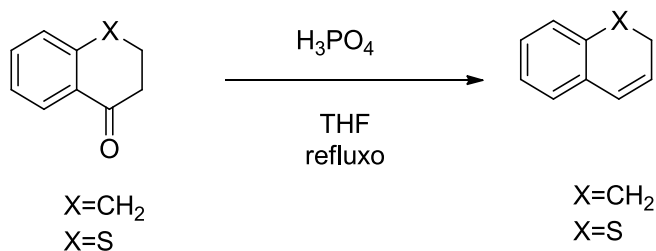
Thiochroman-4-ol (119a)

FM: $C_9H_{10}OS$.

PM: 166 g/mol.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,26 (dt, J = 7,7, 3,7 Hz, 2H), 7,18 (ddd, J = 7,6, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 3,41 (td, J = 12,3, 3,0 Hz, 1H), 2,96 (ddd, J = 12,6, 5,6, 3,6 Hz, 1H), 2,46 – 2,37 (m, 1H), 2,14 (ddt, J = 15,2, 11,8, 3,3 Hz, 1H).

Procedimento geral para os diidronaftalenos substituídos



A uma solução contendo a respectiva olefina (5,5 mmol) e THF 9,5 mL, adicionou-se o H_3PO_4 5 mL e a reação foi mantida sob refluxo a 80°C com um bolhometro por 3h. Após a observação da consumação do material de partida por CCD, adicionou-se uma solução de $NaHCO_3$ saturada até atingir o pH ácido. A mistura foi concentrada no rotaevaporador e posteriormente extraída com acetato de etila (3x30 mL) e solução de NaCl saturada (3x 10mL) e secada com Na_2SO_4 anidro. Após a evaporação do solvente, eliminaram-se os traços deste por 1h em sistema de alto vácuo.

FM: $C_{11}H_{12}O$.

PM: 160 g/mol.

5-metoxi-1,2-diidronaftaleno (58b)

Coloração amarela, óleo

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,11 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,02 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,79 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,33 – 2,26 (m, 2H).

6-metoxi-1,2-diidronaftaleno (58c)

Coloração amarela, óleo

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,41 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,93 – 5,85 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,77 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,29 (dd, J = 11,5, 7,5 Hz, 2H).

7-metoxi-1,2-diidronaftaleno (58d)

Coloração amarela, óleo

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,12 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,07 – 5,99 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,79 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,34 – 2,25 (m, 2H).

2H-thiochromene (119)

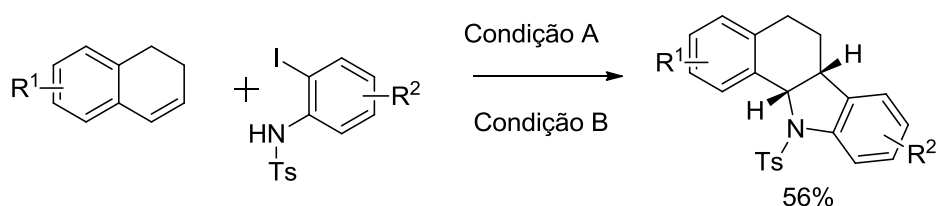
Coloração amarela, óleo

FM: $\text{C}_9\text{H}_8\text{S}$.

PM: 148 g/mol.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,17 – 7,06 (m, 1H), 7,04 – 6,88 (m, 3H), 6,40 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,86 (dt, J = 10,1, 5,1 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H).

Procedimento geral para as aza-arilações de Heck



Condição A: solvente PEG-400

A uma solução em agitação da diidronaftaleno substituído (1 equiv) em PEG 400, foi adicionado *N*-tosil-*orto*-iodoanilina substituída (1,2 equiv), Ag_2CO_3 (1,1 equiv) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10 mol%. A mistura reacional foi agitada por 20 minutos a 170°C. Após este tempo, a mistura foi resfriada, extraída com acetato de etila (3x20 mL) e solução de NaCl saturada (3x 50mL) e secada com Na_2SO_4 anidro. O

solvente é então evaporado e a massa residual foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica.

Condição B: solvente dioxana

Em um tubo de pressão foi adicionado diidronaftaleno substituído (1 equiv), *N*-tosil-*orto*-iodoanilina substituída (1,2 equiv), Ag₂CO₃ (3 equiv) e Pd(OAc)₂ 20 mol%, CuBr (2 equiv) e DPPE (20 mol%) em dioxana. A mistura reacional foi agitada por 18 horas a 101°C. Após este tempo, a mistura foi resfriada, extraída com acetato de etila (3x20 mL) e solução de NaCl saturada (3x 50mL) e secada com Na₂SO₄ anidro. O solvente é então evaporado e a massa residual foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica.

(6a*R*,11a*S*)-8-fluor-*N*-tosil-aza-carbapterocarpano (13b)

Sólido branco

FM: C₂₃H₂₀FNO₂S.

PM: 393,47 g/mol.

PF:145°-147°C

ESI HRMS: m/z [M+ Na]: C₂₃H₂₀FNO₂SNa; calculado: 416.1096, encontrado: 416.1091.

RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm = 7,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 3H), 7,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 3H), 6,96 – 6,85 (m, 2H), 6,76 – 6,70 (m, 1H), 5,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,09 – 2,95 (m, 1H), 2,54 – 2,45 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,08 – 1,93 (m, 2H).

RMN C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 162,42 (C), 159,99 (C), 144,07 (C), 138,73 (C) (d, *J* = 8,2 Hz), 138,01 (C) (d, *J* = 2,1 Hz), 137,26 (C), 135,22 (C), 133,98 (CH), 130,48 (CH), 129,69 (CH), 128,05 (CH), 127,50 (CH), 127,10 (CH), 126,94 (CH), 121,27 (CH) (d, *J* = 8,7 Hz), 114,64 (CH), (d, *J* = 23,5 Hz), 110,65 (CH) (d, *J* = 24,0 Hz), 64,42 (CH), 39,48 (CH₂), 24,65 (CH₂), 21,59 (CH₃).

RMN F¹⁹ (470 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -116.56

(6aR,11aS)-8-metil-*N*-tosilaza-carbapterocarpano (13a)

Sólido rosa.

PF: 135°-138°C

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 16,7, 8,0 Hz, 2H), 7,22 – 7,10 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,07-3,01(m, 1H), 2,53 (dd, J = 20,1, 8,4 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 – 2,04 (m, 1H), 2,00 (d, J = 12,3 Hz, 1H).

(6aR,11aS) -9-metoxi-*N*-tosil-aza-carbapterocarpano (13c)

Sólido branco.

FM: $C_{24}H_{23}NO_3S$

PM: 405, 51 g/mol.

PF: 168-170 °C

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (m, 4H), 6,94 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,68 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,21 – 2,86 (m, 1H), 2,61 – 2,44 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,03 (m, 2H).

RMN C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 159,77 (C), 143,86 (C), 143,30 (C), 137,61 (C), 135,66 (C), 134,44 (C), 130,58 (CH), 129,59 (CH), 128,01 (CH), 127,99 (CH), 127,35 (CH), 127,12 (CH), 126,83 (CH), 123,65 (CH), 112,39 (CH), 105,44 (CH), 64,70 (CH), 55,63 (CH_3), 38,76 (CH), 24,72 (CH_2), 23,77 (CH_2), 21,58 (CH_3).

(6aR,11aS)-4,9-dimetoxi- *N*-tosil-aza-carbapterocarpano (13d)

Sólido branco.

FM: $C_{25}H_{25}NO_4S$.

PM: 435,54 g/mol.

PF: 217-220 °C

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,22 (dt, J = 8,8, 7,7 Hz, 4H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74 – 6,63 (m, 2H), 5,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,72 (dd, J = 13,7, 3,9 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,28 – 2,05 (m, 2H), 1,94 – 1,79 (m, 1H).

RMN C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 159,83 (C), 155,95 (C), 143,94 (C), 143,35 (C), 135,91 (C), 135,56 (C), 129,71 (CH), 128,06 (C), 127,22 (CH), 126,96 (C), 126,95 (CH), 123,71 (CH), 122,80 (CH), 112,46 (CH), 108,56 (CH), 105,73 (CH), 64,89 (CH), 55,74 (CH_3), 55,43 (CH_3), 38,45 (CH), 22,62 (CH_2), 21,72 (CH_3), 17,36 (CH_2).

(6aR,11aS)-2,9-dimetoxi- *N*-tosil-aza-carbapterocarpano (13f) (forma impura)

FM: $C_{25}H_{25}NO_4S$.

PM: 435,54 g/mol.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 15,5, 4,9 Hz, 4H), 6,90 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 6,84 – 6,77 (m, 2H), 6,68 (ddd, J = 22,6, 8,3, 2,6 Hz, 2H), 6,43 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,78 (d, J = 5,9 Hz, 6H), 3,06 – 2,96 (m, 1H), 2,37 (d, J = 2,4 Hz, 6H).

(6aR,11aS)-3-(benziloxi)-9-metoxi- *N*-tosil-aza-pterocarpano (13h)

FM: $C_{30}H_{27}NO_4S$.

PM: 497,60 g/mol.

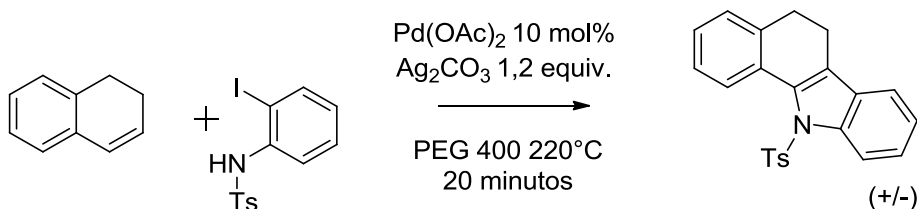
RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 – 7,33 (m, 5H), 7,22 – 7,13 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,73 – 6,62 (m, 2H), 6,28 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,40 (dd, J = 12,0, 1,8 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).

RMN C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 160,42 (C), 159,57 (C), 156,66 (C), 144,16 (C), 143,24 (C), 136,91 (C), 135,74 (C), 132,29 (CH), 129,85 (CH), 128,72 (CH), 128,12 (CH), 127,63 (CH), 127,15 (CH), 125,09 (C), 123,87 (CH), 113,94 (C), 112,72 (CH), 110,30 (CH), 105,65 (CH), 102,41 (CH), 70,12 (CH_2), 64,44 (CH_2), 60,53 (CH), 55,78 (CH_3), 39,94 (CH), 21,72 (CH_3).

***N*-tosil-aza-carbapterocarpeno (LQB-223).**

Rendimento 80%, Sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 11,2, 8,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,17 – 7,08 (m, 4H), 7,03 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,13 – 3,06 (m, 1H), 2,56 – 2,42 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,10 (dt, J = 12,4, 4,1 Hz, 1H), 2,06 – 1,97 (m, 1H).

Produto colateral do LQB 223: *N*-tosil-aza-carbapterocarpeno

A uma solução em agitação de diidronaftaleno (0,076 mmol, 10 mg) em PEG 400 em uma temperatura de 220°C , foi adicionado *N*-tosil-*orto*-iodoanilina (**3**) (0,092 mmol, 35 mg), Ag_2CO_3 (0,092 mmol, 25 mg) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10 mol% (0,0076 mmol, 1,7 mg). A mistura reacional foi agitada por 20 minutos. Após este tempo, a mistura foi resfriada, extraída com acetato de etila (3x20 mL) e solução de NaCl saturada (3x 50mL) e secada com Na_2SO_4 anidro. O solvente é então evaporado e a massa residual foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica e o produto foi obtido como um sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 4H), 7,22 (dd, J = 18,8, 7,8 Hz, 4H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 144,20 (C), 140,25 (C), 137,51 (C), 135,96 (C), 132,03 (C), 131,33 (C), 128,82 (C), 128,64 (CH), 128,41 (C), 127,70 (CH), 127,28 (CH), 127,10 (CH), 127,03 (CH), 126,26 (CH), 125,32 (CH), 124,95 (CH), 118,69 (CH), 118,38 (CH), 29,37 (CH_2), 21,52 (CH_2), 20,65 (CH_3).

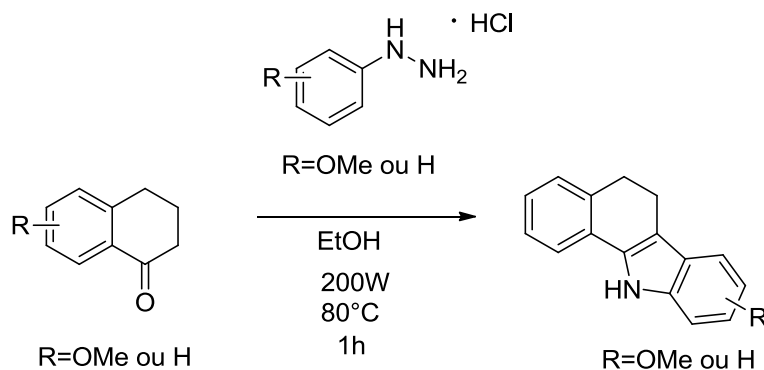
FM: $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$.

PM: 373,47g/mol.

PF: 162-165 °C.

ESI HRMS : m./z [M+ H]: C₂₃H₂₀NO₂S; calculado :374.1215, encontrado: 374.1209.

Produto de Fisher Indol



Método 1:

Em um tubo adicionou-se a tetralona (0,6mmol) em EtOH (3 mL), cloridrato de fenil hidrazina (1,2 equivalente) e submeteu-se a reação por 1h no microondas com temperatura de 80°C e 200w. Após este tempo, a mistura foi resfriada, extraída com diclorometano (3x20 mL) e solução de NaCl saturada (3x 50mL) e secada com Na₂SO₄ anidro.

Método 2:

Em um balão com uma mistura em fervura de etanol (60mL), 10mL de HCl concentrado e metoxi-fenil-hidrazina (1,2 equivalente), adicionou-se a respectiva tetralona (0,06mmol) dissolvida em EtOH (60 mL) e a reação foi mantida por 4h. Após este tempo, adicionou-se 60 mL de água destilada e a mistura foi resfriada em freezer por 12h. Após este tempo, o precipitado foi filtrado com etanol.

Aza-carbapterocarpeno (125)

Sólido bege

PF: 160-162°C.

RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8,17 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 3H), 7,21 – 7,10 (m, 3H), 3,09 – 3,03 (m, 2H), 2,98 (ddd, *J* = 8,6, 6,7, 1,6 2Hz, 2H).

RMN C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 137,1 (C), 136,6 (C), 133,2(C), 129,0 (C), 128,9 (CH), 127,5 (CH), 126,8 (C), 126,7(CH), 122,4 (CH), 120,0 (CH), 119,9(CH), 118,9 (CH), 112,8 (CH), 111,3 (CH), 29,6 (CH_2), 19,8 (CH_2).

9-methoxi-aza-carbapterocarpeno (125a)

Sólido branco

PF: 173-174°C.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 4H), 7,13 (td, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,04 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,97 – 2,90 (m, 2H).

RMN C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 156,92 (C), 138,07 (C), 136,03 (C), 132,16 (C), 129,26 (C), 128,63 (CH), 126,74 (CH), 126,30 (CH), 122,12 (C), 119,52 (CH), 119,42 (CH), 112,94 (C), 109,86 (CH), 95,06 (CH), 55,82 (CH_3), 29,58 (CH_2), 19,94 (CH_2).

4,9-dimetoxi--aza-carbapterocarpeno (125b)

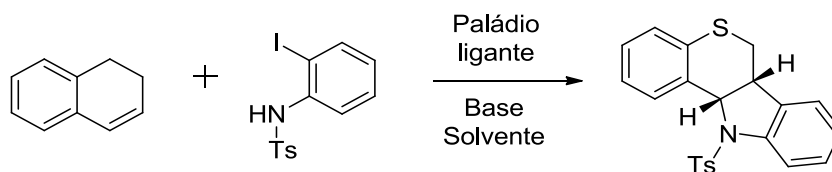
Sólido branco

PF: 222-223°C.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8,03 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 – 6,69 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,99 (dd, J = 26,4, 19,3 Hz, 4H).

RMN C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 156,99 (C), 156,77 (C), 137,82 (C), 131,93 (C), 130,16 (CH), 126,99 (C), 123,45 (C), 122,02 (CH), 119,42 (C), 112,70 (CH), 112,33 (CH), 109,54 (CH), 109,04 (CH), 94,93 (CH), 55,74 (CH_3), 55,58 (CH_3), 21,35 (CH_2), 19,18 (CH_2).

Tentativas para a síntese do aduto aza-tio-pterocarpano: condições gerais



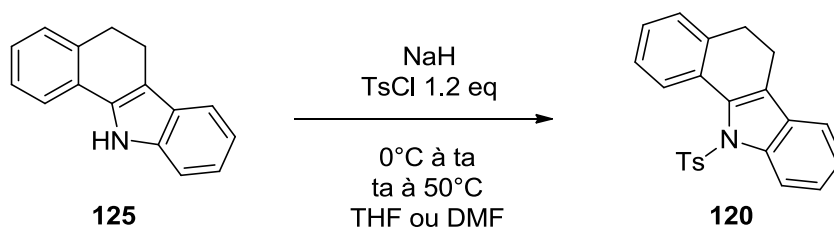
Método empregando PEG-400 como solvente.

A uma solução em agitação da diidronaftaleno (1 equiv) em PEG 400, foi adicionado *N*-tosil-iodoanilina (1,2 equiv), Base (1,1 equiv), ligante e a fonte de paládio. A mistura reacional foi agitada por 20 minutos. Após este tempo, a mistura foi resfriada, extraída com acetato de etila (3x20 mL) e solução de NaCl saturada (3x 50mL) e secada com Na₂SO₄ anidro. Não foi observado a formação do produto.

Método empregando outros solventes orgânicos.

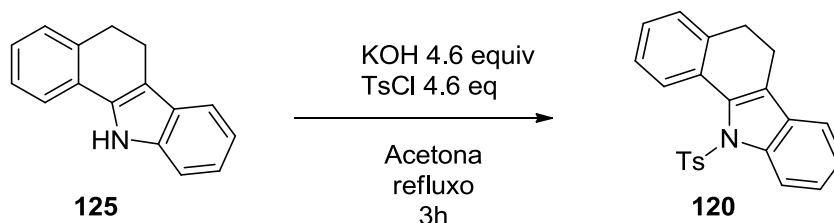
Em um tubo de pressão sobre atmosfera de argônio foi adicionado diidronaftaleno substituído (1 equiv), *N*-tosil-iodoanilina (1,2 equiv), base, fonte de paládio e o ligante. A mistura reacional foi agitada por 18 horas. Após este tempo, a mistura foi resfriada, extraída com acetato de etila (3x20 mL) e solução de NaCl saturada (3x 50mL) e secada com Na₂SO₄ anidro. Não houve formação de produto.

Tentativa tosilação do aduto de fisher indol:

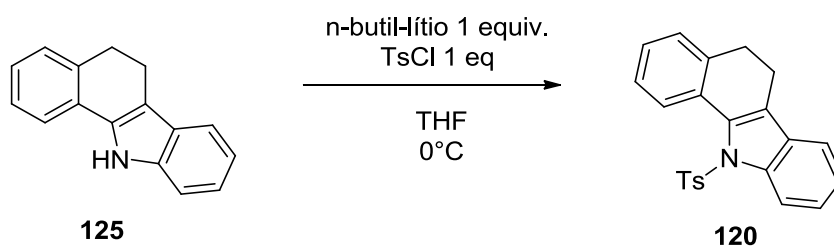


Em um balão sob atmosfera de argônio, dissolveu-se 1 equivalente material de partida em THF seco e adicionou-se 3-10 equivalente de NaH e permaneceu sob agitação por 10 minutos em temperatura 0°C. Após este período

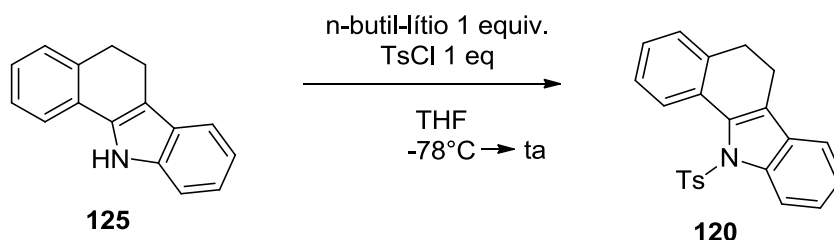
adicionou-se 1,5 equivalente de cloreto de tosilato dissolvida em THF seco lentamente. A reação foi mantida por 12 horas até atingir a temperatura ambiente. Após este tempo, não houve a observação do consumo de partida. Realizamos tentativas aumentando a quantidade de equivalente de NaH e variando o tempo na primeira etapa da adição do NaH aumentando para 20 minutos, mas não houve formação do produto.



Em um balão, dissolveu-se 1 equivalente material de partida em acetona e adicionou-se 4,6 equivalentes de KOH e 1,2 equivalente de cloreto de tosilato e a reação permaneceu sob agitação por 3 horas sob refluxo. Após este tempo, não houve a observação do consumo de partida.



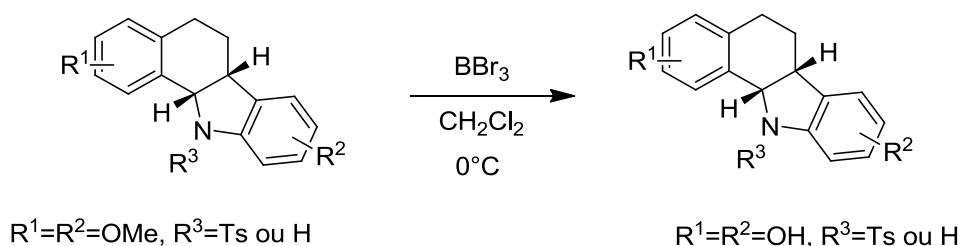
Em um balão sob atmosfera de argônio, dissolveu-se 1 equivalente material de partida em THF seco e adicionou-se 1 equivalente de *n*-butil lítio e permaneceu sob agitação por 10 minutos em temperatura 0°C. Após este período adicionou-se 1,5 equivalente de cloreto de tosilato dissolvida em THF seco lentamente. A reação foi mantida por 12 horas até atingir a temperatura ambiente. Após este tempo, não houve a observação do consumo de partida.



Em um balão sob atmosfera de argônio, dissolveu-se 1 equivalente material de partida em THF seco e adicionou-se 1 equivalente de *n*-butil lítio à -78°C em um banho de acetona/nitrogênio líquido e a reação permaneceu sob

agitação por 10 minutos. Após este período adicionou-se 1,5 equivalente de cloreto de tosil dissolvido em THF seco lentamente. A foi mantida por 12 horas até atingir a temperatura ambiente. Após este tempo, não houve a observação do consumo de partida.

Oxidação dos N-tosil- Aza-carbapterocarpanos e derivados.



Em um balão contendo os adutos com grupamentos metoxi (0,09mmol) e diclorometano seco 3 mL (47mmol) adicionou-se o reagente BBr_3 0,008 mL (0,4mmol) a 0°C em atmosfera de Argônio e manteve-se por 2 horas. Após este tempo, neutralizou-se a reação com 20 mL de água destilada gelada por 10 minutos. A extração foi realizada com diclorometano (3x 15 mL) e a fase orgânica foi lavada com 15 mL de solução de NaCl saturada e secada com Na_2SO_4 anidro.

9 hidroxi-aza-carbapterocarpeno (133a)

Sólido marrom

PF: 187-189 $^\circ\text{C}$

RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ (ppm) = 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,06 (td, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 2,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,89 – 2,83 (m, 2H).

4,9 hidroxi-aza-carbapterocarpeno (133b)

Sólido marrom

PF: 252-255 $^\circ\text{C}$.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ (ppm) = 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 6,3, 4,6 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,62 (ddd, J = 10,6, 8,0, 1,9 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,86 (dd, J = 11,7, 4,6 Hz, 2H).

9 hidroxi-*N*-tosil-aza-carbapterocarpeno (13l).

Sólido marrom

PF: 188-190 °C

RMN H^1 (400 MHz, MeOD) δ (ppm) = 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 17,9, 5,2 Hz, 5H), 7,02 – 6,83 (m, 2H), 6,63 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,05 (dt, J = 8,1, 4,1 Hz, 1H), 2,51 (ddd, J = 19,9, 13,9, 8,1 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,06 – 1,93 (m, 2H).

RMN C^{13} (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 143,94 (C), 143,21 (C), 137,60 (C), 135,58 (C), 134,34 (C), 130,58 (CH), 129,79 (CH), 129,63 (CH), 128,55 (C), 128,02 (CH), 127,38 (CH), 127,10 (CH), 126,83 (CH), 123,99 (CH), 112,84 (CH), 107,51 (CH), 64,75 (CH), 38,85 (CH), 29,66 (CH_2), 24,71 (CH_2), 21,59 (CH_3).

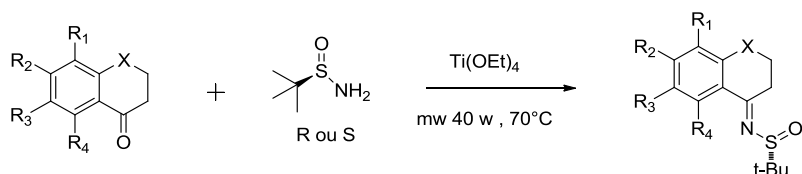
9,4 hidroxi-*N*-tosil-aza-carbapterocarpeno (13m)

Sólido marrom

PF: 245-250 °C

RMN H^1 (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,58 (dd, J = 12,4, 8,1 Hz, 3H), 7,23 – 7,09 (m, 5H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,70 – 6,56 (m, 2H), 5,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,05 – 2,95 (m, 1H), 2,64 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,36 – 2,23 (m, 2H), 2,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

Procedimento geral para a síntese das iminas



128a. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2$
128b. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2Me$
128c. $R^1=OMe, R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2$
128d. $R^2=OMe, R^1=R^3=R^4=H, X=CH_2$
128e. $R^3=OMe, R^2=R^1=R^4=H, X=CH_2$
128f. $R^2=R^3=OMe, R^1=R^4=H, X=CH_2$
128g. $R^1=R^2=R^4=H, R^3=F, X=CH_2$
128h. $R^1=R^2=R^4=H, R^3=Br, X=CH_2$
128i. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=O$
128j. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=S$
128k. $R^1=R^4=OMe, R^2=R^3=H, X=CH_2$

78a. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2$
78b. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2Me$
78c. $R^1=OMe, R^2=R^3=R^4=H, X=CH_2$
78d. $R^2=OMe, R^1=R^3=R^4=H, X=CH_2$
78e. $R^3=OMe, R^2=R^1=R^4=H, X=CH_2$
78f. $R^2=R^3=OMe, R^1=R^4=H, X=CH_2$
78g. $R^1=R^2=R^4=H, R^3=F, X=CH_2$
78h. $R^1=R^2=R^4=H, R^3=Br, X=CH_2$
78i. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=O$
78j. $R^1=R^2=R^3=R^4=H, X=S$
78k. $R^1=R^4=OMe, R^2=R^3=H, X=CH_2$

Em um tubo de microondas contendo a respectiva tetralona, cromanona ou tiocromanona, (1 equivalente) e a *N-tert*-butanosulfonilamina *R* ou *S* (1,2 equivalente), adicionou-se a $Ti(OEt)_4$ (2 equivalente) e a mistura foi agitada sob atmosfera de argônio a temperatura ambiente até torna-se uma mistura homogênea. Em seguida adicionou-se o tubo no microondas em uma temperatura de 70°C (irradiação de 40W) por 1h-2h. Após a observação da consumação do material de partida por CCD a solução foi diluída com acetato de etila e adicionou-se gotas de solução saturada de cloreto de sódio e posteriormente realizou-se uma filtração com celite. Após a evaporação do solvente, a massa residual foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica e submetida por 1h em sistema de alto vácuo.

(*R,E*)-*N*-(3,4-dihidronafetaleno-1(2*H*)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (78a)

FM: $C_{14}H_{19}NOS$. PM: 249,37g/mol. Óleo amarelo.

IV (cm^{-1}): 2933, 2856, 1479, 1294, 1159, 1081, 1061, 781, 723.

LRMS (EI) m/z 249 (M^+ , 0,2%), 301 (97), 299 (100), 250 (30), 194 (65), 176 (35), 171 (51), 169 (51), 129 (49), 117 (88), 57 (26).

$[\alpha]^{20}_D = -24,2199$ (C 5,640mg/mL CH_2Cl_2).

$R_f = 0,27$ (hexano/EtOAc 3:1)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,17 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,39 (td, $J = 7,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,33 – 3,24 (m, 1H), 3,10 – 3,01 (m, 1H), 2,91 – 2,84 (m, 2H), 2,90 – 2,85 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 177,11 (C), 142,31 (C), 133,12 (C), 132,08 (CH), 128,99 (CH), 127,10 (CH), 126,56 (CH), 57,24 (C), 32,47 (CH_2), 29,59 (CH_2), 22,77 (CH_2), 22,57 (CH_3).

(*R,E*)-2-metil-*N*-(4-metil-3,4-diidronafetaleno-1(2H)-ilideno)propano-2-sulfinamida (78b)

FM: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NOS}$. PM: 263,40g/mol. Mistura de diastereoisômeros (1:1). Óleo amarelo

IV (cm^{-1}): 2959, 1685, 1456, 1360, 1294, 1159, 1072, 1054, 1011, 764, 721,690

LRMS (EI) m/z 263 (M^+ , 0,2%), 208 (13), 207 (100), 159 (14), 144 (33), 130 (15), 57 (12).

$R_f = 0,67$ (hexano/EtOAc 1:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,46–7,39 (m, 1H), 7,31–7,22 (m, 2H), 3,39–3,34 (m 2H), 3,06–3,02 (m, 2H), 2,16–2,10 (m, 1H), 1,77–1,72 (m, 1H), 1,34 (s, 9H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 177,3 (C), 147,0 (C), 132,4 (CH), 127,8 (CH), 127,2 (CH), 127,4 (CH), 127,2 (CH), 126,5 (CH), 57,1 (C), 32,6 (CH), 30,2 (CH_2), 30,0 (CH_2), 29,7 (CH_2), 29,3 (CH_2) 22,6 (CH_3), 20,9 (CH_3), 20,7 (CH_3).

HRMS (ESI): Calculado para: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NOS}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 264.1422, encontrado: 264.1424.

(*R,E*)-*N*-(5-metoxi-3,4-diidronafetaleno-1(2H)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (78c).

FM: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$. PM: 279,40g/mol. sólido amarelo; PF: 88-92°C.

IV (cm^{-1}): 3078, 2962, 2933, 1571, 1440, 1256, 1120, 1061, 790, 712.

LRMS (EI) m/z 279 (M^+ , 0.2%), 223 (52), 175 (100), 147 (13), 57 (10).

$[\alpha]^{20}_D = -39,1312$ (C 5,870mg/mL CH_2Cl_2).

$R_f = 0.35$ (hexano/EtOAc 1:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 177,22 (C), 156,86 (C), 134,21 (C), 131,52 (C), 126,53 (CH), 118,92 (CH), 112,89 (CH), 57,33 (C), 55,73 (CH_3), 31,98 (CH_2), 22,61(CH_3), 22,57(CH_2), 22,12(CH_2).

(*R,E*)-*N*-(6-metoxi-3,4-diidronafetaleno-1(2*H*)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (78d)

FM: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$. PM: 279,40g/mol. Óleo amarelo.

IV (cm^{-1}): 3059, 2962, 1575, 1469, 1440, 1256, 1178, 1061, 1032, 790.

LRMS (EI) m/z 279 (M+, 0.4%), 223 (69), 222 (15), 175 (100), 147 (39), 57 (10).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -11,0625$ (C 3,200 mg/mL CH_2Cl_2).

$R_f = 0,11$ (hexano/EtOAc 3:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,33 – 3,15 (m, 1H), 3,07 – 2,91 (m, 1H), 2,84 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,14 – 1,88 (m, 2H), 1,31 (s, 8H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 176,89 (C), 162,71 (C), 144,64 (C), 129,35 (CH), 126,27 (C), 113,41 (CH), 112,66 (CH), 56,84 (C), 55,44 (CH_3), 32,37 (CH_2), 30,03 (CH_2), 22,85 (CH_2), 22,46 (CH_3).

(*R,E*)-*N*-(7-metoxi-3,4-diidronafetaleno-1(2*H*)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (78e)

FM: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$. PM: 279,40g/mol. Óleo amarelo.

IV (cm^{-1}): 2942, 2865, 1556, 1488, 1226, 1072, 1032, 809, 702.

LRMS (EI) m/z 279 (M+, 0.4%), 223 (72), 175 (100), 174 (99), 146 (29), 145 (23), 57 (17).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = 12,3371$ (C 5,370mg/mL CH_2Cl_2)

$R_f = 0,22$ (hexano/EtOAc 3:1)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,24 - 3,19 (m, 1H), 2,99 – 2,95 (m, 1H), 2,79 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,04 – 1,88 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

RMN C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 176,96 (C), 158,11 (C), 134,98 (C), 133,89 (C), 130,09 (CH), 119,64 (CH), 110,09 (CH), 57,30 (C), 55,41 (CH₃), 32,35 (CH₂), 28,78 (CH₂), 23,04 (CH₂), 22,59 (CH₃).

(*R,E*)-*N*-(6,7-dimetoxi-3,4-diidronafetaleno-1(2*H*)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinaida (78f)

FM: $C_{16}H_{23}NO_3S$. PM: 309,42g/mol. Óleo amarelo.

IV (cm^{-1}): 2992, 2929, 1552, 1508, 1363, 1273, 1258, 1141, 1054, 1030, 805.

LRMS (EI) m/z 309 (M^+ , 0,8%), 253 (72), 252 (33), 205 (100), 190 (22), 176 (23), 159 (19), 57 (13)

$[\alpha]^{20}_D = 2,4022$ (C 5,370mg/mL CH_2Cl_2).

$R_f = 0,20$ (hexano/EtOAc 1:1).

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,72 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,30 – 3,17 (m, 1H), 3,05 – 2,90 (m, 1H), 2,82 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,10 – 1,91 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).

RMN C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 176,64 (C), 152,78 (C), 147,74 (C), 137,03 (C), 125,72 (C), 110,53 (CH), 108,65 (CH), 56,89 (C), 55,04 (CH₃), 55,88 (CH₃), 32,04 (CH₂), 29,30 (CH₂), 23,09 (CH₂), 22,46 (CH₃).

(*R,E*)-*N*-(7-fluor-3,4-diidronafetaleno-1(2*H*)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinaida (78g)

FM: $C_{14}H_{18}FNOS$. PM: 267,36g/mol. Óleo amarelo.

IV (cm^{-1}): 2928, 2239, 1580, 1483, 1270, 1067, 902, 814, 727.

LRMS (EI) m/z 267 (M^+ , 1%), 211 (91), 163 (57), 135 (29), 134 (20), 57 (55), 43 (100).

$[\alpha]^{20}_D = -3,9442$ (C 4,120mg/mL CH_2Cl_2).

$R_f = 0,181$ (hexano/EtOAc 3:1)

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,81 (dd, $J = 10,1, 2,7$ Hz, 1H), 7,22 – 7,00 (m, 2H), 3,27 (ddd, $J = 17,6, 9,1, 4,8$ Hz, 1H), 3,05 (ddd, $J = 17,7, 7,2, 4,6$ Hz, 1H), 2,84 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,10 – 1,85 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

RMN C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 175,91 (C), 161,41 (d, J = 244,4 Hz) (C), 137,91 (d, J = 2,8 Hz) (C), 134,73 (C), 130,57 (d, J = 7,3 Hz) (CH), 119,39 (d, J = 22,2 Hz) (CH), 112,88 (d, J = 22,7 Hz) (CH), 57,50 (C), 32,06 (CH_2), 28,88 (CH_2), 22,77 (CH_2), 22,61 (CH_3).

HRMS (ESI): Calculado para $C_{14}H_{19}FNOS$ ($M^+ + H$) 268.1171, encontrado 268.1163.

(R,E)-N-(7-bromo-3,4-diidronafetaleno-1(2H)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (78h)

FM: $C_{14}H_{18}BrNOS$. PM: 328,27g/mol. Óleo amarelo

IV (cm^{-1}): 2938, 1483, 1261, 1173, 1047, 902, 805,727.

LRMS (EI) m/z 328 (M^+ , 0.04%), 273 (100), 271 (98), 225 (48), 223 (50), 57(38).

$[\alpha]^{20}_D = 24,2598$ (C 2,091mg/mL CH_2Cl_2).

$R_f = 0,181$ (hexano/EtOAc 3:1).

PF: 95-98°C.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,27 (ddd, J = 17,6, 9,1, 5,0 Hz, 1H), 3,04 (ddd, J = 17,6, 7,3, 4,6 Hz, 1H), 2,81 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,08 – 1,89 (m, 2H), 1,33 (s, 3H).

RMN C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 175,47 (C), 140,99 (C), 134,72 (C), 134,66 (CH), 130,78 (CH), 129,75 (CH), 120,48 (C), 57,50 (C), 32,10 (CH_2), 29,12 (CH_2), 22,49 (CH_3), 22,38 (CH_2).

(R,E)-N-(croman-4-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (78i)

FM: $C_{13}H_{17}NO_2S$. PM: 251,34g/mol. Óleo amarelo

IV (cm^{-1}): 2982, 2913, 1611, 1587, 1454, 1306, 1258, 1214, 1077, 1055, 1041, 760.

LRMS (EI) m/z 251 (M^+ , 0.2%), 195 (41), 147 (48), 43 (100).

$[\alpha]^{20}_D = -75,2952$ (C 5,590mg/mL CH_2Cl_2).

$R_f = 0,27$ (hexano/EtOAc 3:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,04 – 7,96 (m, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,01 – 6,88 (m, 2H), 4,43 – 4,25 (m, 2H), 3,56 – 3,44 (m, 1H), 3,34 – 3,21 (m, 1H), 1,33 (s, 9H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 169,71 (C), 159,26 (C), 134,28 (CH), 126,96 (CH), 121,37 (CH), 121,08 (C), 118,05 (CH), 65,58 (CH_2), 58,01 (C), 30,75 (CH_2), 22,68 (CH_3).

(*R,E*)-2-metil-*N*-(tiocroman-4-ilideno)propano-2-sulfinamida (78j)

FM: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NOS}_2$. PM: 267,41 g/mol. Sólido amarelo.

IV (cm^{-1}) ν : 2977, 2918, 1565, 1430, 1323, 1149, 1042, 761, 723, 678.

LRMS (EI) m/z 267 (M^+ , 0.7%): 211 (76), 163 (100), 135 (42).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -95,0758$ (C 7,392mg/mL CH_2Cl_2).

$R_f = 0,227$ (hexano/EtOAc 3:1).

PF: 76-79°C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,18 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,33 – 7,07 (m, 3H), 3,73 – 3,60 (m, 1H), 3,51 – 3,37 (m, 1H), 3,10 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,33 (s, 8H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172,74 (C), 139,24 (C), 131,78 (CH_2), 131,44 (C), 128,91 (CH_2), 128,11 (CH_2), 125,02 (CH_2), 58,04 (C), 32,48 (CH_2), 25,93 (CH_2), 22,71 (CH_3).

(*S,E*)-*N*-(3,4-dihidronafetaleno-1(2H)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (*ent*-78a)

Mesmas propriedades físicas: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = 22,7082$ (C 4,058 mg/mL CH_2Cl_2)

(*S,E*)-*N*-(5-metoxi-3,4-diidronafetaleno-1(2H)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

(*ent*-78c).

Mesmas propriedades físicas: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = 14,9550$ (C 3,778mg/mL CH_2Cl_2).

(*S,E*)-*N*-(6-metoxi-3,4-diidronafetaleno-1(2H)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (*ent*-78d).

Mesmas propriedades físicas: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = 4,4838$ (C 3,836mg/mL CH_2Cl_2).

(S,E)-N-(7-metoxi-3,4-diidronafetaleno-1(2H)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinaida (*ent*-78e).

Mesmas propriedades físicas: $[\alpha]^{20}_D = -7,2429$ (C 3,500mg/mL CH₂Cl₂).

(S,E)-N-(6,7-dimetoxi-3,4-diidronafetaleno-1(2H)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinaida (*ent*-78f).

Mesmas propriedades físicas: $[\alpha]^{20}_D = -1,5465$ (C 4,300mg/mL CH₂Cl₂).

(S,E)-N-(7-fluor-3,4-diidronafetaleno-1(2H)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinaida (*ent*-78g).

Mesmas propriedades físicas: $[\alpha]^{20}_D = 13,8533$ (C 5,930mg/mL CH₂Cl₂).

(S,E)-N-(7-bromo-3,4-diidronafetaleno-1(2H)-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinaida (*ent*-78h).

Mesmas propriedades físicas: $[\alpha]^{20}_D = -30,7526$ (C 4,850mg/mL CH₂Cl₂).

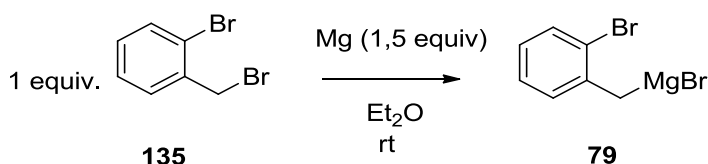
(S,E)-N-(croman-4-ilideno)-2-metilpropano-2-sulfinaida (*ent*-78i).

Mesmas propriedades físicas: $[\alpha]^{20}_D = 89,4006$ (C 6,340mg/mL CH₂Cl₂).

(S,E)-2-metil-N-(tiocroman-4-ilideno)propano-2-sulfinaida (*ent*-78j).

Mesmas propriedades físicas: $[\alpha]^{20}_D = 89,2246$ (C 3,392mg/mL CH₂Cl₂).

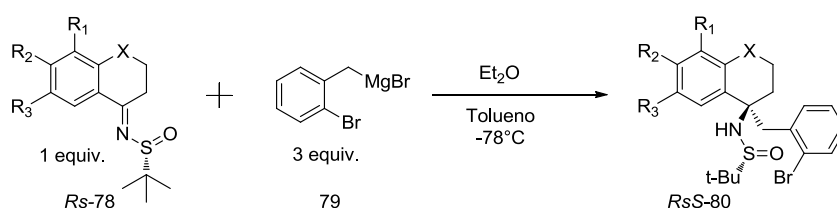
Procedimento geral para a síntese do reagente de Grignard (79)



Em um balão seco em atmosfera inerte, adicionou-se magnésio em esferas (1,2 equivalente) e em seguida adicionou-se o 1-bromo-2- (bromometil) benzeno.

A mistura foi permaneceu por agitação durante 5 horas em éter etílico seco. Para a ativação do magnésio gotas de dibromoetano foram adicionadas. A reação foi monitorada por coluna cromatográfica.

Procedimento geral para a síntese dos adutos da adição 1,2 as N-tert-butanossulfonaminas.



78a. $R^1=R^2=R^3=H, X=CH_2$
 78b. $R^1=R^2=R^3=H, X=CH_2Me$
 78c. $R^1=OMe, R^2=R^3=H, X=CH_2$
 78d. $R^2=OMe, R^1=R^3=H, X=CH_2$
 78e. $R^3=OMe, R^2=R^1=H, X=CH_2$
 78f. $R^2=R^3=OMe, R^1=H, X=CH_2$
 78g. $R^1=R^2=H, R^3=F, X=CH_2$
 78h. $R^1=R^2=H, R^3=Br, X=CH_2$
 78i. $R^1=R^2=R^3=H, X=O$
 78j. $R^1=R^2=R^3=H, X=S$

80a. $R^1=R^2=R^3=H, X=CH_2$
 80b. $R^1=R^2=R^3=H, X=CH_2Me$
 80c. $R^1=OMe, R^2=R^3=H, X=CH_2$
 80d. $R^2=OMe, R^1=R^3=H, X=CH_2$
 80e. $R^3=OMe, R^2=R^1=H, X=CH_2$
 80f. $R^2=R^3=OMe, R^1=H, X=CH_2$
 80g. $R^1=R^2=H, R^3=F, X=CH_2$
 80h. $R^1=R^2=H, R^3=Br, X=CH_2$
 80i. $R^1=R^2=R^3=H, X=O$
 80j. $R^1=R^2=R^3=H, X=S$

Em um recipiente com a correspondente imina (100mg, 0.4mmol), foi adicionado o organomagnésio (2,8 equiv) sob atmosfera inerte à $-78^\circ C$. A mistura foi agitada sob argônio durante toda a noite. Após este tempo, a mistura foi resfriada, extraída com acetato de etila (3x20 mL) e solução de NaCl saturada (3x 50mL) e secada com Na_2SO_4 anidro. O solvente é então evaporado e a massa residual foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica.

(R)-N-((S)-1-(2-bromobenzil)-1,2,3,4-tetraidronafetalen-1-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (80a).

FM: $C_{21}H_{26}BrNOS$, Óleo amarelo.

$[\alpha]^{20}_D = -24,2199$ (C 0,5640mg/mL CH_2Cl_2).

$R_f = 0,37$ (hexano/EtOAc 3:1).

IV (cm^{-1}) = 2929, 2869, 1469, 1241, 1731, 1043, 908, 761, 728.

LRMS (EI) m/z 302 (M^+ -t-BuSONH₂, 17%) 301 (97), 299 (100), 250 (30), 194 (65), 176 (35), 171 (51), 169 (51), 129 (49), 117 (88), 57 (26).

PF: 57-59°C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,57 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 – 7,01 (m, 7H), 3,63 (s, 1H), 3,49 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,97 – 2,84 (m, 1H), 2,73 (dt, J = 16,6, 4,9 Hz, 1H), 2,40 (ddd, J = 14,1, 10,8, 3,4 Hz, 1H), 2,22 (ddd, J = 14,0, 6,0, 2,6 Hz, 1H), 2,04-192 (m, 2H), 1,19 (s, 9H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138,97 (C), 138,80 (C), 136,20 (C), 133,24 (CH), 132,94 (CH), 129,25 (CH), 128,89 (CH), 128,70 (CH), 127,24 (CH), 127,11 (CH), 126,62 (C), 125,60 (CH), 61,70 (C), 56,79 (C), 48,06 (CH₂), 36,64 (CH₂), 30,11 (CH₂), 22,88 (CH₃), 20,32 (CH₂).

HRMS (ESI): Calculado para C₂₁H₂₇BrNOS (M^+ +H) 420,0997, encontrado 420,0991.

(R)-N-((1S)-1-(2-bromobenzil)-4-metil-1,2,3,4-tetraidronafetaleno-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (80b)

FM: C₂₂H₂₈BrNOS, Óleo amarelo.

R_f = 0,72 (hexano/EtOAc 1:1).

IV (cm⁻¹) = 2952, 2865, 1455, 1375, 1187, 1055, 1027, 1010, 771, 760.

LRMS (EI) m/z 316 (M^+ -t-BuSONH₂, 19%) 171(45), 169 (47), 144 (29), 143 (44), 131(53), 57 (40)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,57 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,27 – 7,05 (m, 5H), 7,00 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,41 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,04 – 2,87 (m, 2H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,40 – 2,22 (m, 2H), 2,20 – 2,04 (m, 4H), 1,81 – 1,63 (m, 3H), 1,42 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (s, 8H), 1,18 (s, 10H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138,67 (C), 138,34 (C), 133,18 (C), 133,08 (C), 130,98 (C), 130,86 (C), 127,97 (CH), 127,90 (CH), 127,75 (CH), 127,44 (CH), 123,62 (CH), 123,53 (CH), 123,37 (CH), 123,33 (CH), 122,54 (CH), 122,13 (CH), 122,07 (CH), 121,79 (CH), 121,74 (CH), 121,37 (C), 121,31 (C), 120,30 (CH), 120,21 (CH), 56,41 (C), 56,26 (C), 51,48 (C), 51,38 (C), 42,76 (CH₂), 42,64 (CH₂),

28,75 (CH₂), 27,65 (CH), 26,38 (CH₂), 23,06 (CH₂), 22,22 (CH₂), 18,15 (CH₃), 17,56 (CH₃), 16,56 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF): Calculado para C₂₂H₂₉BrNOS (M⁺+H) 434,1153, encontrado 434,1144.

(R)-N-((S)-1-(2-bromobenzil)-5-metoxi-1,2,3,4-tetraidronafetalen-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (80c)

FM: C₂₂H₂₈BrNO₂S, Óleo amarelo.

[α]²⁰_D = -69,8731 (C 0,3862mg/mL CH₂Cl₂).

R_f=0, 21 (hexano/EtOAc 3:1).

IV (cm⁻¹) = 2952, 2865, 1586, 1430, 1256, 1042, 723, 702.

LRMS (EI) *m/z* 332 (M⁺+t-BuSONH₂, 19%), 330 (22), 329 (100), 280 (27), 224 (58), 175 (38), 171 (38), 169 (40), 159 (46), 147 (78), 121 (40), 57 (24).

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,22 – 6,95 (m, 5H), 6,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,57 (s, 1H), 3,51 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,30 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 2,78 – 2,55 (m, 2H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,18 (s, 9H).

RMN C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156,99 (C), 140,49 (C), 136,38 (C), 133,33 (CH), 133,06 (CH), 128,77 (CH), 128,23 (C), 127,25 (CH), 126,71 (C), 125,76 (CH), 120,85 (CH), 108,25 (CH), 61,65 (C), 56,89 (C), 55,45 (CH₃), 47,80 (CH₂), 36,05 (CH₂), 23,39 (CH₂), 23,02 (CH₃), 19,56 (CH₂).

HRMS (ESI): Calculado para C₂₂H₂₉BrNO₂S (M⁺+H) 450,1102, encontrado 450,1099.

(R)-N-((S)-1-(2-bromobenzil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetraidronafetalen-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (80d)

FM: C₂₂H₂₈BrNO₂S, Óleo amarelo.

[α]²⁰_D = -6,5555 (C 0,5156mg/mL CH₂Cl₂).

R_f=0, 31 (hexano/EtOAc 1:1).

IV (cm⁻¹) = 2929, 2869, 1469, 1241, 1731, 1043, 908, 761, 728.

LRMS (EI-) *m/z* 332 (M⁺+t-BuSONH₂, 19%), 331 (99), 330 (28), 329 (100), 280 (45), 224 (67), 176 (85), 175 (42), 159 (40), 147 (58), 57 (22).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,57 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 7,14 – 7,01 (m, 2H), 6,78 – 6,68 (m, 1H), 6,62 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,81 (s, 4H), 3,55 (s, 1H), 3,45 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,26 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 2,96 – 2,84 (m, 1H), 2,70 (dt, $J = 16,6, 5,0$ Hz, 1H), 2,44 – 2,29 (m, 1H), 2,25 – 2,12 (m, 1H), 2,02 – 1,87 (m, 2H), 1,19 (s, 9H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 158,53 (C), 140,45 (C), 136,47 (C), 133,34 (CH), 133,06 (CH), 131,13 (C), 130,36 (CH), 128,76 (CH), 127,21 (CH), 126,72 (C), 113,02 (CH), 112,58 (CH), 61,44 (C), 56,80 (C), 55,25 (CH_3), 48,30 (CH_2), 36,94 (CH_2), 30,65 (CH_2), 23,02 (CH_3), 20,49 (CH_2).

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrNO}_2\text{S}$ ($\text{M}^+\text{+H}$) 450,1102, encontrado 450,1101.

(R)-N-((S)-1-(2-bromobenzil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetraidronafetalen-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (80e)

FM: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrNO}_2\text{S}$, Óleo amarelo.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -93,5569$ (C 0,2072mg/mL CH_2Cl_2).

$R_f = 0,41$ (hexano/EtOAc 1:1).

IV (cm^{-1}) = 2943, 2865, 1734, 1466, 1266, 1236, 1040, 761, 732.

LRMS (EI) m/z 332 ($\text{M}^+\text{-t-BuSONH}_2$, 19%), 331 (98), 330 (23), 329 (100), 224 (48), 206 (22), 175 (20), 174 (41), 159 (40), 57 (21).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,14 – 7,00 (m, 3H), 6,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (s, 1H), 3,47 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 3,26 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,89 – 2,78 (m, 1H), 2,69 (dt, $J = 16,1, 4,7$ Hz, 1H), 2,43 (ddd, $J = 14,3, 11,1, 3,5$ Hz, 1H), 2,27 – 2,16 (m, 2H), 2,04 – 1,90 (m, 2H), 1,20 (s, 9H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 157,43 (C), 139,79 (C), 136,36 (C), 133,34 (CH), 133,19 (CH), 131,07 (C), 130,28 (CH), 128,84 (CH), 127,23 (CH), 126,81 (C), 114,09 (CH), 113,36 (CH), 61,98 (C), 56,93 (C), 55,20 (CH_3), 48,29 (CH_2), 37,14 (CH_2), 29,40 (CH_2), 23,06 (CH_3), 20,57 (CH_2).

HRMS (ESI): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrNO}_2\text{S}$ ($\text{M}^+\text{+H}$) 450,1102, encontrado 450,1106.

(R)-N-((S)-1-(2-bromobenzil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetraidronafetalen-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (80f)

FM: C₂₃H₃₀BrNO₃S, Óleo amarelo.

$[\alpha]^{20}_D = -55,9919$ (C 0,2712mg/mL CH₂Cl₂).

R_f=0,20 (hexano/EtOAc 1:1).

IV (cm⁻¹) = 3011, 2923, 1615, 1509, 1463, 1353, 1254, 1213, 1024, 791.

LRMS (EI) m/z 362 (M⁺-t-BuSONH₂, 22%) 361(98), 360 (32), 359 (100), 310 (70), 254 (59), 206 (43), 205 (50), 204 (35), 190 (66), 57 (26).

RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,55 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,19 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (ddd, J = 24,7, 7,7, 1,8 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,47 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 1H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,50 – 2,40 (m, 1H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 2,03 – 1,92 (m, 2H), 1,20 (s, 9H).

RMN C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148,26 (C), 146,57 (C), 136,54 (C), 133,20 (CH), 133,26 (CH), 131,56 (C), 129,97 (C), 128,68 (CH), 127,16 (CH), 126,84 (C), 111,82 (CH), 111,30 (CH), 61,84 (C), 56,84 (C), 55,82 (CH₃), 55,61 (CH₃), 48,44 (CH₂), 37,80 (CH₂), 29,87 (CH₂), 23,05 (CH₃), 20,78 (CH₂).

HRMS (ESI-TOF): Calculado para C₂₃H₃₁BrNO₃S (M⁺+H) 480,1208, encontrado 480,1207.

(R)-N-((S)-1-(2-bromobenzil)-7-fluor-1,2,3,4-tetraidronafetalen-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (80g)

FM: C₂₁H₂₅BrFNOS, Óleo amarelo.

$[\alpha]^{20}_D = -54,7477$ (C 4,518mg/mL CH₂Cl₂).

R_f=0,30 (hexano/EtOAc 3:1).

IV (cm⁻¹) = 2947, 1610, 1483, 1251, 1047, 912, 727.

LRMS (EI) m/z 320 (M⁺-t-BuSONH₂, 18%) 319 (98), 318 (20), 317 (100), 212 (68), 171 (77), 169 (78), 147 (44), 135 (74), 57 (38).

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,59 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 1H), 7,11 (p, J = 7,7 Hz, 3H), 7,00 – 6,85 (m, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,41 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,90 – 2,69 (m, 2H), 2,48 – 2,17 (m, 2H), 2,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,20 (s, 9H).

RMN C^{13} (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 160,79 (d, J = 242,8 Hz) (C), 140,99 (d, J = 6,3 Hz) (C), 135,68 (C), 134,39 (d, J = 2,7 Hz) (C), 133,34 (CH), 133,01 (CH), 130,64 (d, J = 7,6 Hz) (CH), 128,97 (CH), 127,23 (CH), 126,54 (CH), 115,21 (d, J = 22,0 Hz) (CH), 114,58 (d, J = 21,3 Hz) (CH), 61,62 (C), 56,97 (C), 47,95 (CH_2), 36,45 (CH_2), 29,32 (CH_2), 22,86 (CH_3), 20,45 (CH_2).

RMN F^{19} (470 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = -116.84.

HRMS (ESI-TOF): Calculado para $C_{21}H_{26}BrFNOS$ ($M^+ + H$) 438,0903, encontrado 438,0902.

(R)-N-((S)-7-bromo-1-(2-bromobenzil)-1,2,3,4-tetraidronafetalen-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (80h)

FM: $C_{21}H_{25}Br_2NOS$, sólido branco, PF: 130–132 °C.

$[\alpha]^{20}_D$ = -59,5126 (C 3,816mg/mL CH_2Cl_2).

R_f = 0,30 (hexano/EtOAc 3:1).

IV (cm^{-1}) = 2947, 1474, 1270, 1037, 912, 737, 707.

LRMS (EI) m/z 381 ($M^+ - t-BuSONH_2$, 50%) 380 (20), 379 (100), 377 (52), 197 (35), 195 (36), 171 (82), 169 (86), 57 (39).

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 – 6,96 (m, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,40 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,62 – 2,92 (m, 2H), 2,47 – 2,32 (m, 1H), 2,31 – 2,14 (m, 1H), 2,02 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 1,20 (s, 9H).

RMN C^{13} (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 141,12 (C), 137,57 (C), 135,67 (C), 133,20 (CH), 132,22 (CH), 130,90 (CH), 130,17 (CH), 129,00 (CH), 127,17 (CH), 126,62 (CH), 118,96 (C), 61,65 (C), 57,16 (C), 47,99 (CH_2), 36,80 (CH_2), 29,61 (CH_2), 22,97 (CH_3), 20,45 (CH_2).

HRMS (ESI): Calculado para $C_{21}H_{26}Br_2NOS$ ($M^+ + H$) 498,0102, encontrado 498,0101.

(R)-N-((R)-4-(2-bromobenzil)croman-4-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (80i)

FM: $C_{20}H_{24}BrNO_2S$, Óleo amarelo.

$[\alpha]^{20}_D$ = -17,7691 (C 0,6002mg/mL CH_2Cl_2).

R_f = 0,26 (hexano/EtOAc 1:1).

PF: 52-54°C.

IV (cm^{-1}) = 2952, 1488, 1459, 1216, 1061, 1032, 761, 742.

LRMS (EI) m/z 304 ($\text{M}^+ - \text{t-BuSONH}_2$, 17%) 303 (97), 302 (19), 301 (100), 196 (33), 171 (16), 169 (17), 57 (21).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,57 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,23 – 7,03 (m, 5H), 7,00 – 6,78 (m, 2H), 4,46 – 4,21 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,59 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 3,36 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 2,57 (ddd, $J = 14,5, 8,3, 3,6$ Hz, 1H), 2,41 – 2,24 (m, 1H), 1,20 (s, 9H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 156,04 (C), 135,74 (C), 133,47 (CH), 132,80 (CH), 129,30 (CH), 129,04 (CH), 128,93 (CH), 127,35 (CH), 126,73 (C), 124,38 (C), 120,39 (CH), 117,73 (CH), 63,40 (CH_2), 57,63 (C), 56,92 (C), 48,20 (CH_2), 35,61 (CH_2), 22,96 (CH_3).

HRMS (ESI): Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrNO}_2\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 422,0789, encontrado 422,0781.

(R)-N-((R)-4-(2-bromobenzil)tiocroman-4-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (80j)

FM: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrNOS}_2$, sólido amarelo, PF: 52–54 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44,1908$ (C 3,658mg/mL CH_2Cl_2).

$R_f = 0,30$ (hexano/EtOAc 3:1).

IV (cm^{-1}) = 3049, 1474, 1430, 1256, 1042, 732, 712.

LRMS (EI) m/z 320 ($\text{M}^+ - \text{t-BuSONH}_2$, 18%) 319 (99), 318 (19), 317 (100), 238 (26), 212 (27), 135 (63), 57 (27).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,21 – 7,09 (m, 5H), 6,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 7,4, 2,0$ Hz, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,50 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,32 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,29 – 3,11 (m, 2H), 2,77 (t, $J = 14,5$ Hz, 1H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 1,20 (s, 9H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 135,43 (C), 135,22 (C), 134,84 (C), 133,19 (CH), 13,08 (CH), 131,10 (CH), 129,87 (CH), 129,35 (CH), 128,95 (CH), 128,62 (CH), 127,72 (CH), 127,18 (CH), 126,58 (C), 123,57 (CH), 60,44 (C), 57,23 (C), 46,95 (CH_2), 37,24 (CH_2), 23,50 (CH_2), 23,05 (CH_3).

HRMS (ESI): Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrNOS}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 438,0561, encontrado 438,0563.

(S)-N-((R)-1-(2-bromobenzil)-1,2,3,4-tetraidronafetalen-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (ent-80a)

Mesmas propriedades físicas, $[\alpha]^{20}_D = 53,0502$ (C 4,262mg/mL CH₂Cl₂).

(S)-N-((R)-1-(2-bromobenzil)-5-metoxi-1,2,3,4-tetraidronafetalen-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (ent-80c)

Mesmas propriedades físicas, $[\alpha]^{20}_D = 29,7806$ (C 6,380mg/mL CH₂Cl₂).

(S)-N-((R)-1-(2-bromobenzil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetraidronafetalen-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (ent-80d)

Mesmas propriedades físicas, $[\alpha]^{20}_D = 39,2445$ (C 2,078mg/mL CH₂Cl₂).

(S)-N-((R)-1-(2-bromobenzil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetraidronafetalen-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (ent-80e)

Mesmas propriedades físicas, $[\alpha]^{20}_D = 49,6090$ (C 4,220mg/mL CH₂Cl₂).

(S)-N-((R)-1-(2-bromobenzil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetraidronafetalen-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (ent-80f)

Mesmas propriedades físicas, $[\alpha]^{20}_D = 34,3337$ (C 3,632mg/mL CH₂Cl₂).

(S)-N-((R)-1-(2-bromobenzil)-7-fluor-1,2,3,4-tetraidronafetalen-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (ent-80g)

Mesmas propriedades físicas, $[\alpha]^{20}_D = 50,6079$ (C 6,416mg/mL CH₂Cl₂).

(S)-N-((R)-7-bromo-1-(2-bromobenzil)-1,2,3,4-tetraidronafetalen-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (ent-80h)

Mesmas propriedades físicas, $[\alpha]^{20}_D = 47,7298$ (C 5,462mg/mL CH₂Cl₂).

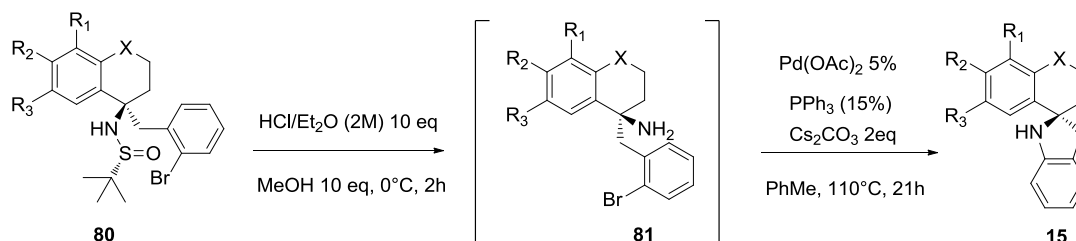
(S)-N-((S)-4-(2-bromobenzil)croman-4-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (ent-80i)

Mesmas propriedades físicas, $[\alpha]^{20}_D = 21,5435$ (C 9,012mg/mL CH₂Cl₂).

(S)-N-((S)-4-(2-bromobenzil)tiocroman-4-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (ent-80j)

Mesmas propriedades físicas, $[\alpha]^{20}_D = 40,2863$ (C 3,248mg/mL CH₂Cl₂).

Procedimento geral para a síntese dos compostos espiro-indol.



80a. R¹=R²=R³=R⁴=H, X=CH₂

80b. R¹=R²=R³=R⁴=H, X=CH₂Me

80c. R¹=OMe, R²=R³=R⁴=H, X=CH₂

80d. R²=OMe, R¹=R³=R⁴=H, X=CH₂

80e. R³=OMe, R²=R¹=R⁴=H, X=CH₂

80f. R²=R³=OMe, R¹=R⁴=H, X=CH₂

80g. R¹=R²=R⁴=H, R³=F, X=CH₂

80h. R¹=R²=R⁴=H, R³=Br, X=CH₂

80i. R¹=R²=R³=R⁴=H, X=O

80j. R¹=R²=R³=R⁴=H, X=S

81a. R¹=R²=R³=R⁴=H, X=CH₂

81b. R¹=R²=R³=R⁴=H, X=CH₂Me

81c. R¹=OMe, R²=R³=R⁴=H, X=CH₂

81d. R²=OMe, R¹=R³=R⁴=H, X=CH₂

81e. R³=OMe, R²=R¹=R⁴=H, X=CH₂

81f. R²=R³=OMe, R¹=R⁴=H, X=CH₂

81g. R¹=R²=R⁴=H, R³=F, X=CH₂

81h. R¹=R²=R⁴=H, R³=Br, X=CH₂

81i. R¹=R²=R³=R⁴=H, X=O

81j. R¹=R²=R³=R⁴=H, X=S

15a. R¹=R²=R³=R⁴=H, X=CH₂

15b. R¹=R²=R³=R⁴=H, X=CH₂Me

15c. R¹=OMe, R²=R³=R⁴=H, X=CH₂

15d. R²=OMe, R¹=R³=R⁴=H, X=CH₂

15e. R³=OMe, R²=R¹=R⁴=H, X=CH₂

15f. R²=R³=OMe, R¹=R⁴=H, X=CH₂

15g. R¹=R²=R⁴=H, R³=F, X=CH₂

15h. R¹=R²=R⁴=H, R³=Br, X=CH₂

15i. R¹=R²=R³=R⁴=H, X=O

15j. R¹=R²=R³=R⁴=H, X=S

Em um balão uma mistura do aduto **80**, HCl/EtO₂ (10 eq) e MeOH (10 eq) permaneceu sob agitação por 1h. Após a observação do sal por CCD, evaporou-se o solvente e em seguida o sal foi lavado com CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) e NaHCO₃ e secada com Na₂SO₄ anidro. Em seguida adicionou-se em um tubo de pressão Pd(OAc)₂ 5%mol, fosfina 15%mol, Cs₂CO₃ 2 equiv e a respectiva anilina em tolueno por 21 horas em atmosfera inerte à 110°C. Realizou-se uma extração com acetato de etila (3x20 mL) e água destilada (3x 50mL) e secada com Na₂SO₄ anidro. Os produtos foram obtidos de forma pura após purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica.

(S)-3',4'-diidro-2'H-espiro[indolina-2,1'-nafetaleno] (15a)

FM: C₁₇H₁₇N. Sólido amarelo. PF: 75-77°C.

[α]_D²⁰ = -6,982 (C 5,500mg/mL CH₂Cl₂).

R_f = 0,5 (hexano/EtOAc 9:1).

IV (cm⁻¹) = 3375, 2933, 2851, 1606, 1484, 1433, 1258, 1104, 1024, 767, 745.

LRMS (EI) *m/z* 235 (M⁺, 100%), 234 (34), 220 (43), 207 (34), 206 (54), 106 (51)

RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,62 – 7,49 (m, 1H), 7,09 (dt, *J* = 27,6, 7,5 Hz, 5H), 6,73 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,28 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 3,22 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 2,89 – 2,74 (m, 2H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

RMN C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 149,76 (C), 143,33 (C), 136,28 (C), 128,77 (CH), 127,63 (CH), 127,45 (C), 126,94 (CH), 126,75 (CH), 126,46 (CH), 124,77 (CH), 118,81 (CH), 109,05 (CH), 64,86 (C), 46,45 (CH₂), 37,73 (CH₂), 29,66 (CH₂), 20,31 (CH₂).

HRMS (ESI) *m/z*: calculado para C₁₇H₁₇N: 235,1361 encontrado: 235,1362.

(1'S)-4'-metil-3',4'-diidro-2'H-espiro[indolina-2,1'-nafetaleno] (15b)

FM: C₁₈H₁₉N. Sólido amarelo. PF: 60-63°C.

R_f = 0,50 (hexano/EtOAc 9:1).

IV (cm⁻¹) = 3392, 2924, 1725, 1607, 1484, 1463, 1261, 1018, 743.

LRMS (EI) *m/z* (%) 249 (M⁺, 100) 248 (30), 234(74), 106 (53).

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,59 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 7,34 – 6,99 (m, 12H), 6,86 – 6,47 (m, 2H), 3,30 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,99 (dd, *J* = 13,6, 7,7 Hz, 2H), 2,32 – 2,05 (m, 6H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,78 – 1,58 (m, 3H), 1,38 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H).

RMN C¹³ (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 141,40 (C), 141,06 (C), 128,26 (CH), 127,75 (CH), 127,58 (CH), 127,21 (CH), 126,74 (CH), 126,55 (CH), 126,47 (CH), 124,79 (CH), 118,85 (CH), 109,10 (CH), 65,14 (C), 60,41 (C), 46,31 (CH₂), 35,98 (CH₂),

33,71 (CH₂), 32,76 (CH₃), 32,33 (CH₃), 29,71 (CH₂), 29,04 (CH₂) 28,25 (CH₂), 23,26 (CH₃), 22,41 (CH₃)

HRMS (ESI) m/z calculado para C₁₈H₁₉N: 249,1517 encontrado: 249,1511.

(S)-5'-metoxi-3',4'-diidro-2'H-espiro[indolina-2,1'-nafetaleno] (15c)

FM: C₁₈H₁₉NO. Sólido amarelo. PF: 104-107°C

$[\alpha]^{20}_D = -1,3408$ (C 7,682mg/mL CH₂Cl₂).

$R_f = 0,48$ (hexano/EtOAc 9:1).

IV (cm⁻¹) = 3392, 2918, 2854, 1604, 1582, 1458, 1435, 1247, 1031, 780, 742.

LRMS (EI) m/z 265 (M⁺, 100%), 264 (36), 250 (42), 106 (56).

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,20–7,08 (m, 4H), 6,81–6,65 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,34–3,18 (m, 2H), 2,74–2,69 (m, 2H), 2,06 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,95–1,83 (m, 3H).

RMN C¹³ (101 MHz, MeOD) δ (ppm) = 158,02 (C), 152,31 (C), 146,23 (C), 128,61 (C) 128,45 (CH), 127,41 (CH), 126,23 (C), 125,43 (CH), 119,50 (CH), 119,08 (CH), 109,63 (CH), 108,69 (CH), 65,65 (C), 55,77 (CH₃), 47,38 (CH₂), 38,14 (CH₂), 24,19 (CH₂), 20,62 (CH₂).

HRMS (ESI) m/z calculado para C₁₈H₁₉NO: 265,1467 encontrado: 265,1462.

(S)-6'-metoxi-3',4'-diidro-2'H-espiro[indolina-2,1'-nafetaleno] (15d)

FM: C₁₈H₁₉NO. Sólido amarelo. PF: 96-98°C

$[\alpha]^{20}_D = -1,1024$ (C 2,286mg/mL CH₂Cl₂).

$R_f = 0,30$ (hexano/EtOAc 9:1).

IV (cm⁻¹) = 3397, 2940, 2924, 1604, 1482, 1464, 1242, 1226, 1034, 1021, 837, 744.

LRMS (EI) m/z (%) 265 (M⁺, 100) 264 (40), 250 (48), 237 (29).

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 2H), 6,94 – 6,67 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,31 (d, $J = 24,4$ Hz, 2H), 2,83 (d, $J = 20,1$ Hz, 2H), 2,12 – 1,84 (m, 4H).

RMN C^{13} (101 MHz, MeOD) δ (ppm) = 159,70 (C), 152,21 (C), 138,75 (C), 137,30 (C), 128,78 (CH), 128,75 (C), 128,44 (CH), 125,43 (CH), 119,11 (CH), 113,65 (CH), 113,64 (CH), 109,74 (CH), 65,47 (C), 55,54 (CH₃), 47,50 (CH₂), 38,81 (CH₂), 31,08 (CH₂), 21,46 (CH₂).

HRMS (ESI) m/z calculado para C₁₈H₁₉NO: 265,1467 encontrado: 265,1481

(S)-7'-metoxi-3',4'-diidro-2'H-espiro[indolina-2,1'-nafetaleno] (15e)

FM: C₁₈H₁₉NO. Sólido amarelo. PF: 100-103°C

$[\alpha]^{20}_D = -18,6913$ (C 8.298mg/mL CH₂Cl₂).

$R_f = 0,40$ (hexano/EtOAc 9:1).

IV (cm⁻¹) = 3392, 2918, 2854, 1604, 1582, 1487, 1458, 1435, 1247, 1031, 780,742.

LRMS (EI) m/z (%) 265 (M⁺, 100) 264 (29), 250 (37), 237 (38), 236 (44), 192 (19), 159 (26), 144 (22), 115 (24), 106(52).

RMN H^1 (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,18 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,14 – 6,98 (m, 3H), 6,80 – 6,72 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 2,79 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,90 (m, 3H).

RMN C^{13} (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 158,18 (C), 150,03 (C), 144,48 (C), 129,82 (CH), 128,72 (C), 127,72 (CH), 127,36 (CH), 124,90 (CH), 118,80 (CH), 113,84 (CH), 111,17 (CH), 109,06 (CH), 65,36 (C), 55,40 (CH₃), 46,41 (CH₂), 37,44 (CH₂), 20,48 (CH₂).

HRMS (ESI) m/z calculado para C₁₈H₁₉NO: 265,1467 encontrado: 265,1452

(S)-6',7'-dimetoxi-3',4'-diidro-2'H-espiro[indolina-2,1'-nafetaleno] (15f)

FM: C₁₉H₂₁NO₂. Sólido amarelo.

$[\alpha]^{20}_D = -23,6996$ (C 4,460mg/mL CH₂Cl₂).

PF: 120-121°C.

$R_f = 0,12$ (hexano/EtOAc 9:1).

IV (cm⁻¹) = 3060, 2928, 2852, 1608, 1509, 1462,1253,1217,1125,746.

LRMS (EI) m/z (%) 295 (M^+ , 100) 280 (28), 264 (46), 189 (38), 180 (28), 108 (29), 106 (32).

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,13 (s, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 2H), 6,88 – 6,64 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,23 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 5,1 Hz, 3H).

RMN C^{13} (101 MHz, MeOD) δ (ppm) = 152,26 (C), 149,35 (C), 148,72 (C), 137,06 (C), 130,29 (C), 128,67 (C), 128,48 (CH), 125,47 (CH), 119,15 (CH), 112,59 (CH), 111,06 (CH), 109,75 (CH), 65,94 (C), 56,35 (CH_3), 56,24 (CH_3), 47,27 (CH_2), 38,17 (CH_2), 30,31 (CH_2), 21,58 (CH_2).

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{19}H_{21}NO_2$: 265,1572 encontrado: 265,1571.

(S)-7'-fluor-3',4'-diidro-2'H-espiro[indolina-2,1'-naftaleno] (15g)

FM: $C_{17}H_{16}FN$. Sólido amarelo.

$[\alpha]^{20}_D$ = -21,9089 (C 9,576mg/mL CH_2Cl_2).

PF: 65-68°C.

R_f = 0, 44 (hexano/EtOAc 9:1).

IV (cm^{-1}) = 3364, 2925, 2843, 1718, 1609, 1484, 1466, 1261, 1220, 1024, 875, 743.

LRMS (EI) m/z (%) 253 (M^+ , 100) 252(28), 238 (37), 225 (30), 224 (44), 106 (39).

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7,31 – 7,22 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 16,9, 6,7 Hz, 3H), 6,81 (d, J = 36,9 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,79 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,12 (d, J = 19,9 Hz, 1H), 1,92–1,83 (m, 3H).

RMN C^{13} (101 MHz, MeOD) δ (ppm) = 161,2 (d, J = 242,1 Hz, C), 150,7 (C), 146,0 (d, J = 6,3 Hz, C), 137,1 (C), 129,9 (d, J = 7,7 Hz, CH), 127,2 (CH), 126,6 (C), 124,1 (CH), 117,8 (CH), 113,3 (d, J = 21,8 Hz, CH), 112,2 (d, J = 21,8 Hz, CH), 108,2 (CH), 64,5 (C), 46,1 (CH_2), 36,4 (CH_2), 28,5 (CH_2), 19,9 (CH_2).

HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{17}H_{16}FN$: 253,1267 encontrado: 253,1257.

(S)-7'-bromo-3',4'-diidro-2'H-espiro[indolina-2,1'-naftaleno] (15h)

FM: $C_{17}H_{16}BrN$. Sólido amarelo

$[\alpha]^{20}_D = -30,229$ (C 9,878mg/mL CH_2Cl_2).

PF: 130-135°C.

$R_f = 0,47$ (hexano/EtOAc 9:1).

IV (cm^{-1}) = 3368, 2928, 2861, 1719, 1606, 1482, 1464, 1262, 1020, 815, 744, 708.

LRMS (EI) m/z (%) 315 (M^+ , 96%), 313 (100), 300 (29), 298 (32), 204 (39), 106(61)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,78 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,79 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,15 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 1,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, MeOD) δ (ppm) = 152,05 (C), 147,71 (C), 136,62 (C), 131,62 (CH), 130,66 (CH), 130,64 (CH), 128,64 (CH), 127,81 (C), 125,53 (CH), 120,49 (C), 119,20 (CH), 109,57 (CH), 65,66 (C), 47,52 (CH_2), 37,69 (CH_2), 30,03 (CH_2), 21,05 (CH_2).

HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}^{79}\text{BrN}$: 313,0466 encontrado: 313,0455

(R)-espiro[croman-4,2'-indolina] (15i)

FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$. Sólido amarelo.

$[\alpha]^{20}_D = -30,1508$ (C 9,086mg/mL CH_2Cl_2).

PF: 110-112°C.

$R_f = 0,30$ (hexano/EtOAc 9:1).

IV (cm^{-1}) = 3370, 3046, 1606, 1482, 1448, 1248, 1226, 1052, 1033, 761, 746.

LRMS (EI) m/z (%) 237 (M^+ , 100) 238 (18), 236 (58), 210 (47), 180 (49), 131 (32), 89 (32), 77 (32).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,23 – 7,10 (m, 3H), 6,87 (m, 3H), 6,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 28,0$ Hz, 2H), 3,52 – 3,42 (m, 1H), 3,23 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 2,24 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (101 MHz, MeOD) δ (ppm) = 153,8 (C), 150,5 (C), 129,3 (C), 128,0 (CH), 127,2 (CH), 126,7 (C), 126,5 (CH), 124,1 (CH), 120,2 (CH), 118,0 (CH), 116,2 (CH), 108,5 (CH), 63,5 (CH_2), 60,6 (C), 45,6 (CH_2), 35,7 (CH_2).

HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$: 237,1154 encontrado: 237,1137.

(R)-espiro[indolina-2,4'-tiocromano] (15j)

FM: C₁₆H₁₅NS. Sólido amarelo.

[α]_D²⁰ = -44,3117 (C 9,168mg/mL CH₂Cl₂).

PF: 103-105°C.

R_f = 0, 40 (hexano/EtOAc 9:1).

IV (cm⁻¹) = 3370, 2944, 1066, 1482, 1448, 1259, 1248, 1052, 761.

LRMS (EI) *m/z* (%) 253 (M⁺, 100) 226 (52), 223 (38), 147 (34).

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,16 – 6,94 (m, 5H), 6,86 – 6,65 (m, 2H), 3,29-3,27 (m, 4H), 2,46 – 2,19 (m, 2H).

RMN C¹³ (101 MHz, MeOD) δ (ppm) = 150,6 (C), 140,4 (C), 132,3 (C), 127,2 (CH), 126,7 (CH), 126,6 (CH), 126,4 (CH), 125,8 (CH), 124,1 (CH), 123,8 (CH), 117,8 (CH), 108,1 (CH), 63,4 (C), 44,7 (CH₂), 35,3 (CH₂), 22,8 (CH₂).

HRMS (ESI) *m/z* calculado para C₁₆H₁₅NS: 253,0925 encontrado: 253,0899.

(R)-3',4'-diidro-2'H-espiro[indolina-2,1'- naftaleno] (ent-15a)

Mesmas propriedades físicas, [α]_D²⁰ = 16,4510 (C 5,252mg/mL CH₂Cl₂).

(R)-5'-metoxi-3',4'-diidro-2'H-espiro[indolina-2,1'- naftaleno] (ent-15c)

Mesmas propriedades físicas, [α]_D²⁰ = 2,4946 (C 8,358mg/mL CH₂Cl₂).

(R)-6'-metoxi-3',4'-diidro-2'H-espiro[indolina-2,1' naftaleno] (ent-15d)

Mesmas propriedades físicas, [α]_D²⁰ = 47,7298 (C 5,462mg/mL CH₂Cl₂).

(R)-7'-metoxi-3',4'-diidro-2'H-espiro[indolina-2,1'- naftaleno] (ent-15e)

Mesmas propriedades físicas, [α]_D²⁰ = 22,3513 (C 9,382mg/mL CH₂Cl₂).

(R)-6',7'-dimetoxi-3',4'-diidro-2'H-espiro[indolina-2,1'- naftaleno] (ent-15f)

Mesmas propriedades físicas, $[\alpha]^{20}_D = 2,9867$ (C 2,250mg/mL CH_2Cl_2).

(S)-espiro[indolina-2,4'-tiocromano] (*ent*-15g)

Mesmas propriedades físicas, $[\alpha]^{20}_D = 49,3901$ (C 9,800mg/mL CH_2Cl_2).

(S)-espiro[croman-4,2'-indolina] (*ent*-15h)

Mesmas propriedades físicas, $[\alpha]^{20}_D = 31,2326$ (C 9,346mg/mL CH_2Cl_2).

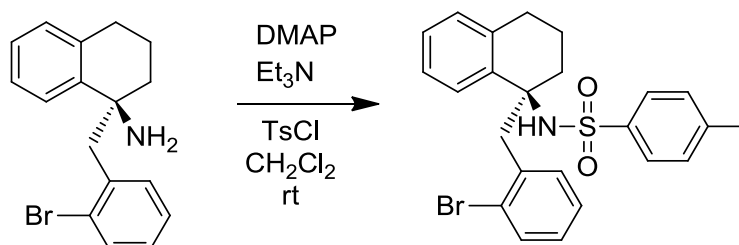
(R)-7'-bromo-3',4'-diidro-2'H-espiro[indolina-2,1'- naftaleno] (*ent*-15i)

Mesmas propriedades físicas, $[\alpha]^{20}_D = 64,8675$ (C 9,245mg/mL CH_2Cl_2).

(R)-7'-fluor-3',4'-diidro-2'H-espiro[indolina-2,1'- naftaleno] (*ent*-15j)

Mesmas propriedades físicas, $[\alpha]^{20}_D = 31,0400$ (C 9,404mg/mL CH_2Cl_2).

Procedimento tosililação dos composto 80a

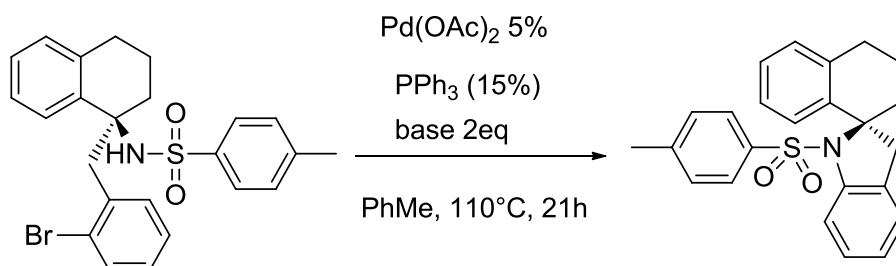


Em um balão sob atmosfera de argônio, dissolveu-se 1 equivalente da anilina, 0,1 equivalente de DMAP e 1,1 equivalente de trietilamina em diclorometano. Depois adicionou-se 1,5 equivalente de cloreto de tosilato dissolvida em diclorometano gotejando gota a gota durante 15 minutos. A foi mantida por 4 horas à uma temperatura de ambiente.

(S)-N-(1-(2-bromobenzil)-1,2,3,4-tetraidronafetaletn-1-il)-4-metilbenzenosulfonamida (**138**).

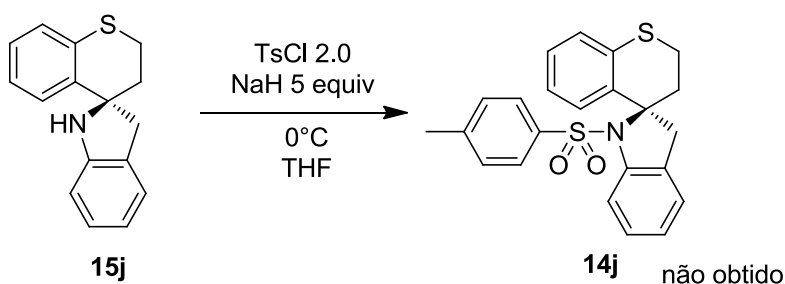
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,19 – 7,07 (m, 7H), -7,05-6,99 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 3,78 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 3,29 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 2,61 (dd, J = 6,5, 3,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,25 – 2,13 (m, 2H), 2,02 – 1,88 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 2H).

Tentativa de ciclização intramolecular do composto 138



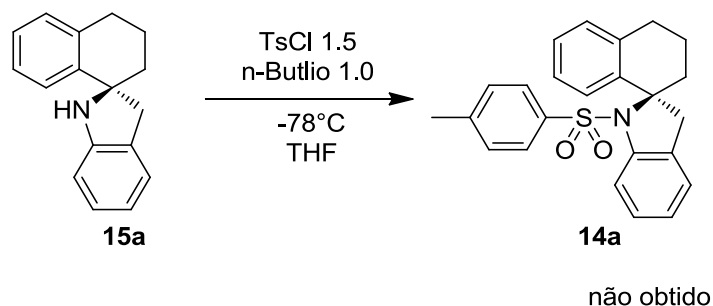
Adicionou-se em um tubo de pressão $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 5%mol, fosfina 15%mol, Cs_2CO_3 ou K_2CO_3 2 equiv e o composto **138** em tolueno seco por 21 horas em atmosfera inerte à 110°C. Após este período não observou-se consumação do material de partida.

Tentativa tosilação do aduto de fisher indol:



Em um balão sob atmosfera de argônio, dissolveu-se 1 equivalente material de partida em THF seco e adicionou-se 5 equivalentes de NaH e permaneceu sob agitação por 10 minutos em temperatura 0°C. Após este período adicionou-se 2 equivalentes de cloreto de tosilato dissolvida em THF seco

lentamente. A foi mantida por 12 horas até atingir a temperatura ambiente. Após este tempo, não houve a observação do consumo de partida.



Em um balão sob atmosfera de argônio, dissolveu-se 1 equivalente material de partida (**15a**) em THF seco e adicionou-se 1 equivalente de *n*-butil lítio à -78°C em um banho de acetona/nitrogênio líquido e a reação permaneceu sob agitação por 10 minutos. Após este período adicionou-se 1,5 equivalente de cloreto de tosilato dissolvido em THF lentamente. A foi mantida por 12 horas até atingir a temperatura ambiente. Após este tempo, não houve a observação do consumo de partida.

AKHTAR, J. et al. European Journal of Medicinal Chemistry Structure-activity relationship (SAR) study and design strategies of nitrogen-containing heterocyclic moieties for their anticancer activities. v. 125, p. 143–189, 2017.

AL-DOSARI, M. S. et al. Synthesis and anticancer activity of some novel trifluoromethylquinolines carrying a biologically active benzenesulfonamide moiety. **European journal of medicinal chemistry**, v. 69, p. 373–83, nov. 2013.

ALBERTO, J.; PÉREZ, S. **Alilación diastereoselectiva de N-terc-butilsulfinil iminas con bromuros alílicos: Aplicación a la síntesis de heterociclos nitrogenados benzocondensados**. [s.l.] Universidad de Alicante, 2014.

ALMANSA, R.; GUIJARRO, D.; YUS, M. Synthesis of highly enantiomerically enriched amines by the diastereoselective addition of triorganozincates to N-(tert-butanesulfinyl)imines. **Tetrahedron Asymmetry**, v. 19, n. 21, p. 2484–2491, 2008a.

ALMANSA, R.; GUIJARRO, D.; YUS, M. Triorganozincates as efficient nucleophiles for the diastereoselective addition to N-(tert-butanesulfinyl)imines. **Tetrahedron Asymmetry**, v. 19, n. 5, p. 603–606, 2008b.

ALTMANN, K.-H.; GERTSCH, J. Anticancer drugs from nature--natural products as a unique source of new microtubule-stabilizing agents. **Natural product reports**, v. 24, n. 2, p. 327–57, abr. 2007.

ASCHE, C.; DEMEUNYNCK, M. Antitumor Carbazoles. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 2, p. 247–267, 1 mar. 2007.

BARCELLOS, JULIO CESAR FERREIRA. **Síntese de novos análogos estruturais do LQB 223 e LQB 226 com potencial ação anticancer, antimalarial e leishmanicida**. [s.l: s.n.].

BARCELLOS, J. et al. Synthesis of 11a-N-Arylsulfonyl-5-carbapterocarpanes (Tetrahydro-5H-benzo[a]carbazoles) by Azaarylation of Dihydronaphthalenes with o-Iodo-N-(Arylsulfonyl)anilines in Poly(ethylene glycol). **Synthesis**, v. 47, p. 3013–

3019, 24 jun. 2015.

BARTON, D. H. R. et al. Phenol oxidation and biosynthesis. Part XXII. The alkaloids of *Erythrina lysistemon*, *E. abyssinica*, *E. poeppigiana*, *E. fusca*, and *E. lithosperma*; the structure of erythratidine. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 874, p. 874–880, 1973.

BARTWAL, G.; SAROHA, M.; KHURANA, J. M. Nickel Boride Mediated Chemoselective Reduction of Aryldiazonium Tetrafluoroborates to Corresponding Aryl Hydrazines and Aryl Amines at Ambient Temperature. **Chemistry selecty**, v. 3, p. 12600–12602, 2018.

BASHIR, R. et al. Synthesis of some new 1,3,5-trisubstituted pyrazolines bearing benzene sulfonamide as anticancer and anti-inflammatory agents. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 21, n. 14, p. 4301–5, 15 jul. 2011.

BELETSKAYA, I. P.; CHEPRAKOV, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. **Chemical Review**, v. 100, p. 3009–3066, 2000.

BHARKAVI, C. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters One-pot microwave assisted stereoselective synthesis of novel evaluation of their antimycobacterial activity and inhibition of AChE. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 14, p. 3071–3075, 2017.

BIARD, J. F. et al. Lepadiformine, a new Marine Cytotoxic Alkaloid from *Cluvelina lepaduormis* Müller. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 17, p. 2691–2694, 1994.

BONACORSO, H. G. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters pyrimidine-5, 1,0-cycloalkanes], and evaluation of their analgesic effects in a mouse pain model. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 7, p. 1551–1556, 2017.

BUARQUE, C. D. **Síntese de Pterocarpanos, Azapterocarpanos e Análogos com ação Antitumoral e Leishmanicida**. [s.l.] UFRJ, 2010.

BUARQUE, C. D. et al. Palladium-catalyzed oxyarylation of olefins using silver carbonate as the base. Probing the mechanism by electrospray ionization mass spectrometry. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 695, n. 18, p. 2062–2067, ago. 2010.

BUARQUE, C. D. et al. Pterocarpanquinones, aza-pterocarpanquinone and derivatives: synthesis, antineoplastic activity on human malignant cell lines and antileishmanial activity on *Leishmania amazonensis*. **Bioorganic & medicinal**

chemistry, v. 19, p. 6885–91, 15 nov. 2011.

BUARQUE, C. D. et al. European Journal of Medicinal Chemistry 11a- N -Tosyl-5-deoxy-pterocarpan (LQB-223), a promising prototype for targeting MDR leukemia cell lines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 78, p. 190–197, 2014.

BUARQUE, C. D. et al. Palladium-Catalyzed Oxyarylation , Azaarylation and α -Arylation Reactions in the Synthesis of Bioactive Isoflavonoid Analogues. **current organic synthesis**, v. 12, p. 772–794, 2015.

CAROTTI, A. et al. Synthesis and Monoamine Oxidase Inhibitory Activity of New Pyridazine- , Pyrimidine- and 1,2,4-Triazine-Containing Tricyclic Derivates. **Journal of medicinal chemistry**, v. 50, p. 5364–5371, 2007.

CHANDE, M. S. et al. Facile synthesis of active antitubercular , cytotoxic and antibacterial agents: a Michael addition approach. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, p. 1143–1148, 2005.

CHEN, J. et al. Simple and efficient CuI / PEG-400 system for hydroxylation of aryl halides with potassium hydroxide. **Catalysis Communications**, v. 12, p. 1463–1465, 2011.

CLAES, D.; GRACZYK, K.; MAISON, W. Synthesis of Functionalized Benzoboroxoles for the Construction of Boronolactams. **synthesis**, v. 24, p. 4059–4067, 2011.

COGAN, D. A.; LIU, G.; ELLMAN, J. Asymmetric Synthesis of Chiral Amines by Highly Diastereoselective 1,2-Additions of Organometallic Reagents to N-tert-Butanesulfinyl Imines. **Tetrahedron**, v. 55, p. 8883–8904, 1999.

COLLADOS, J. F.; GUIJARRO, D.; YUS, M. Microwave-Assisted Solvent-Free Synthesis of Enantiomerically Pure N -(tert -Butylsul fi nyl)imines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, p. 5744–5750, 2012.

CORCORAN, E. B. et al. ChemInform Abstract: Aryl Amination Using Ligand-Free Ni(II) Salts and Photoredox Catalysis. **ChemInform**, v. 47, n. 50, p. 3–8, 2016.

CORTOPASSI, W. A et al. Theoretical and experimental studies of new modified isoflavonoids as potential inhibitors of topoisomerase I from Plasmodium falciparum. **PloS one**, v. 9, n. 3, p. e91191, jan. 2014.

CUMMINGS, J. et al. The molecular pharmacology of doxorubicin in vivo. **European Journal of Cancer and Clinical Oncology**, v. 27, n. 5, p. 532–535,

maio 1991.

DAVIS, F. A. et al. Asymmetric Synthesis and Properties of Sulfinimines (Thiooxime S -Oxides). **Journal of Organic Chemistry**, v. 62, p. 2555–2563, 1997.

DAVIS, F. A et al. Improved Synthesis of Enantiopure Sulfinimines (Thiooxime S -Oxides) from p -Toluenesulfinamide and Aldehydes and Ketones versatile chiral imine building blocks employed in the N -sulfinyl group is superior to other imine auxiliaries because it activate. **Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 4, p. 1403–1406, 1999.

DE MORAES, P. D. F. et al. Ligand-free palladium-catalyzed oxyarylation of dihydronaphthalenes and chromenequinone with o-iodophenols and 3-iodolawsone in PEG-400: An efficient synthesis of 5-carbapterocarpans and pterocarpanguinones. **Synthesis (Germany)**, v. 47, n. 22, p. 3505–3512, 2015.

DEJON, L. et al. Synthesis of chromenoindole derivatives from Robinia pseudoacacia. **MedChemComm**, v. 4, p. 1580, 2013.

DEMA, H. K. **Chiral Aldimines in Diastereoselective Carbon Nucleophile Additions**. [s.l.] Universidade de Alicante, 2012.

DEWICK, P. M. **Medicinal Products A Biosynthetic Approach**. second Edi ed. University of Nottingham, UK: [s.n.].

DOUNAY, A. B.; OVERMAN, L. E. The asymmetric intramolecular Heck reaction in natural product total synthesis. **Chemical reviews**, v. 103, n. 8, p. 2945–64, ago. 2003.

DRIVER, M. S. et al. A Rare , Low-Valent Alkylamido Complex , a Diphenylamido Complex , and Their Reductive Elimination of Amines by Three-Coordinate Intermediates. **journal american chemistry society**, v. 117, n. 16, p. 4708–4709, 1995.

DRIVER, M. S.; HARTWIG, J. F. A Second-Generation Catalyst for Aryl Halide Amination: Mixed Secondary Amines from Aryl Halides and Primary Amines Catalyzed by (DPPF)PdCl₂. **journal american chemistry society**, v. 118, p. 7217–7218, 1996.

EL-KHOULY, M. E. et al. Synthesis and fast electron-transfer reactions of fullerene–carbazole dendrimers with short linkages. **New Journal of Chemistry**, v. 37, p. 3252–3260, 2013.

EMRICH, D. E.; LAROCK, R. C. Palladium-catalyzed heteroannulation of cyclic alkenes by functionally substituted aryl iodides. **Journal of organometallic chemistry**, v. 689, p. 3756–3766, 2004a.

EMRICH, D. E.; LAROCK, R. C. Palladium-catalyzed heteroannulation of cyclic alkenes by functionally substituted aryl iodides. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 689, n. 23, p. 3756–3766, nov. 2004b.

ENGLER, T. A. et al. Synthetic pterocarpanes with anti-HIV activity. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 3, n. 6, p. 1229–1232, 1993.

FALCÃO, M. JOSÉ C. et al. Cytotoxic Flavonoids from *Platymiscium floribundum*. **Journal of Nature Products**, v. 68, p. 423–426, 2005.

FEHER, M.; SCHMIDT, J. M. Property distributions: Differences between drugs, natural products, and molecules from combinatorial chemistry. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v. 43, n. 1, p. 218–227, 2003.

FOUBELO, F.; YUS, M. Diastereoselective Indium-Promoted Allylation of Chiral N-Sulfinyl Imines. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 485–491, 2014.

GARDEN, S. J. et al. Aromatic iodination in aqueous solution . A new lease of life for aqueous potassium dichloriodate. **Tetrahedron letters**, v. 42, p. 2089–2092, 2001.

GARST, J. F.; SORIAGA, M. P. Grignard reagent formation. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 248, p. 623–652, 2004.

GASSNER, C. et al. Biomolecular Chemistry. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 12, p. 6490–6499, 2014.

GHORAB, M. M. et al. Synthesis of novel pyrrole and pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives bearing sulfonamide moiety for evaluation as anticancer and radiosensitizing agents. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 20, n. 21, p. 6316–20, 1 nov. 2010.

GHORAB, M. M. et al. Anticancer and radiosensitizing evaluation of novel sulfonamides with quinoline and pyrimidoquinoline groups. **Research on Chemical Intermediates**, v. 41, n. 2, p. 647–661, 8 maio 2015.

GIL, E. M. **Síntesis diastereoselectiva de aminas α -funcionalizadas a partir de N-terc-butanosulfinil iminas**. [s.l: s.n.].

GONZALEZ-GOMEZ, J. C. et al. Stereoselective α -Aminoallylation of Aldehydes

with Allyl Bromides. **journal of organic chemistry**, v. 75, p. 6308–6311, 2010.

GOODMAN, L.; GILMAN, A. **Goodman & Gilman: Manual de Farmacologia e terapêutica**. Porto Alegre: AMGH, 2010.

GURAM, S.; RENNELS, R. A.; BUCHWALD, S. L. A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines**. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 34, n. 12, p. 1348–1350, 1995.

HALL, M. D.; HANDLEY, M. D.; GOTTESMAN, M. M. Is resistance useless? Multidrug resistance and collateral sensitivity. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 30, n. 10, p. 546–556, 2009.

HAREL, D. spiro[[1]benzothiophen-4,4'-piperidines]-carbaanalogos of potent s1 ligands. **MedChemComm**, v. 4, p. 1604–1612, 2013.

HARTWIG, J. F.; RICHARDS, S.; BARAN, D. Influences on the Relative Rates for C - N Bond-Forming Reductive Elimination and -Hydrogen Elimination of Amides . A Case Study on the Origins of Competing Reduction in the Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides. **journal american chemistry society**, v. 118, p. 3626–3633, 1996.

HERAVI, M. M. et al. Buchwald-Hartwig reaction : An overview. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 861, p. 17–104, 2018.

HIGASHIBAYASHI, S. et al. Synthesis of Sulfinimines by Direct Condensation of Sulfinamides with Aldehydes Using Cs₂CO₃ as an Activating and Dehydrating Reagent. **Synlett**, n. 3, p. 457–460, 2004.

HORIN, HI.; INOU, N. A New Route to Chromanocouranans. Synthesis of (+_)Pterocarpin. **Journal Chemical Society ,chemical communication**, n. 13, p. 500–501, 1976.

HUANG, Z. et al. KHSO₄-mediated condensation reactions of tert-butanesulfinamide with aldehydes. Preparation of tert-butanesulfinyl aldimines. **Synlett**, n. 8, p. 1334–1336, 2005.

INCA. **Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2014. Incidência do câncer no Brasil**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>>. Acesso em: 6 jan. 2015.

INCA. **Instituto Nacional de Câncer do Ministério da Saúde**.

ISANBOR, C.; O'HAGAN, D. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-

cancer agents. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 127, n. 3, p. 303–319, mar. 2006.

JIANG, Z.; CHAN, W. H.; LEE, A. W. M. Synthesis of Enantiopure Sulfinimines (Thiooxime S -Oxides) Catalyzed by Yb (OTf) ₃ from p -Toluenesulfinamide and Aldehydes in Mild Reaction Conditions Their achievements have triggered various groups to develop new asymmetric syntheses by using thes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, p. 1081–1083, 2005.

JIMÉNEZ-GONZÁLEZ, L. et al. Pterocarpan: interesting natural products with antifungal activity and other biological properties. **Phytochemistry**, v. 7, p. 125–154, 2008.

JOHANSSON SEECHURN, C. C. C. et al. Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize. **Angewandte Chemie (International ed. in English)**, v. 51, n. 21, p. 5062–85, 21 maio 2012.

JUGÉ, M. et al. Cardiovascular effects of lepadiformine, an alkaloid isolated from the ascidians *Clavelina lepadiformis* (Müller) and *C. moluccensis* (Sluiter). **Toxicon**, v. 39, n. 8, p. 1231–1237, 2001.

KAJIGAESHI, S. et al. Halogenation using quaternary ammonium polyhalides. VII. Iodination of aromatic amines by use of benzyltrimethylammonium dichloroiodate(1-). **The chemical society of japan**, v. 61, n. 2, p. 600–602, 1988.

KAKUDA, S. et al. Synthesis of Pterocarpan Derivatives and their Inhibitory Effects against Microbial Growth and Biofilms. **ChemistrySelect**, v. 1, n. 14, p. 4203–4208, 2016.

KAMINSKI, K.; OBNISKA, J.; DYBALA, M. Synthesis , physicochemical and anticonvulsant properties of new. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, p. 53–61, 2008.

KOMM, B. S. A New Approach to Menopausal Therapy : The Tissue Selective Estrogen Complex. **Reproductive Sciences**, v. 15, n. 10, p. 984–992, 2008.

KONYAR, D.; ANDAC, C. A.; BUYUKBINGOL, E. Design, Synthesis and Cytotoxic Activity of pyrrolidine) Derivatives Spiro(oxindole-3-3'-). **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 15, p. 37–45, 2018.

KOSUGI, M.; KAMEYAMA, M.; MIGITA, T. PALLADIUM-CATALYZED AROMATIC AMINATION OF ARYL BROMIDES WITH N,N-DIETHYLAMINO-TRIBUTYL TIN. **chemistry letters**, p. 927–928, 1983.

KUMAR, K. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry [2 , 3- c] pyran] analogues against both active and dormant Mycobacterium tuberculosis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 8, p. 1462–1469, 2018.

KUTHATI, B. et al. Synthesis of novel spiro [pyrazolo [4 , 3- d] pyrimidinones and spiro [benzo evaluation for anticancer activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 6, p. 1446–1450, 2017.

LAN, P. et al. Structures of New Alkaloids from Rain Forest Trees Galbulimima belgraveana and Galbulimima baccata in Papua New Guinea, Indonesia, and Northern Australia. **ACS Omega**, v. 3, n. 2, p. 1912–1921, 2018.

LAROCK, R. C. et al. Palladium-Catalyzed Annulation of Allenes Using Functionally Substituted Vinylic Halides. v. 3263, n. c, p. 2154–2160, 1998.

LAROCK, R. C.; BERRIOS-PENA, N.; NARAYANAN, K. Palladium-Catalyzed Heteroannulation of 1,3 dienes by Functionally Substitues Aryl Halides. **American Chemical Society**, v. 55, n. 11, p. 3447–3450, 1990.

LAROCK, R. C.; GONG, W. H. Palladium-Catalyzed Synthesis of trans-2,5-Diaryltetrahydrofurans, Potent Platelet-Activating Factor Antagonists. n. 15, p. 407–408, 1990.

LAROCK, R. C.; TU, C.; PACE, P. Synthesis of Medium-Ring Nitrogen Heterocycles via Palladium-Catalyzed Heteroannulation of 1 , 2-Dienes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 2, n. 98, p. 6859–6866, 1998.

LAROCK, R. C.; YUM, E. K.; REFVIK, M. D. Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles via Palladium-Catalyzed Annulation of Internal Alkynes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 63, n. 22, p. 7652–7662, out. 1998.

LEAL, J. H. S.; CUBERO, D.; GIGLIO, A. DEL. Hormonioterapia paliativa em câncer de mama : aspectos práticos e revisão da literatura. **Revista Brasileira Clínica Médica**, v. 8, n. 4, p. 338–343, 2010.

LEMOES, L. G. T. et al. 11a-N-Tosyl-5-deoxy-pterocarpan, LQB-223, a novel compound with potent antineoplastic activity toward breast cancer cells with different phenotypes. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 142, n. 10, p. 2119–2130, 2016.

LIU, G. et al. Synthesis of Enantiomerically Pure N-tert-Butanesulfinyl Imines (tert-Butanesulfinimines) by the Direct Condensation of tert-Butanesulfinamide with Aldehydes and Ketones asymmetric synthesis of chiral amines such as R-

branched. **Journal of Organic Chemistry**, v. 64, p. 1278–1284, 1999.

LIU, G.; COGAN, D. A.; ELLMAN, J. A. Catalytic asymmetric synthesis of tert-butanefulfonamide. Application to the asymmetric synthesis of amines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n. 41, p. 9913–9914, 1997.

LOUIE, J.; HARTWIG, J. F. Palladium-Catalyzed Synthesis of Arylamines from Aryl Halides. Mechanistic Studies Lead to Coupling in the Absence of Tin Reagents. **tetrahedron**, v. 36, n. 21, p. 3609–3612, 1995.

LUO, Y. et al. Metronidazole acid acyl sulfonamide: a novel class of anticancer agents and potential EGFR tyrosine kinase inhibitors. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 19, n. 20, p. 6069–76, 15 out. 2011.

MARTIN, G. et al. Antitumoral activity of a new series of 5, 6-dihydrobenzo (a) carbazoles. **Journal of Experimental Therapeutics and Oncology**, v. 2, p. 77–84, 2002.

MARTÍNEZ, I. B. **Synthetic applications of chiral homoallylic sulfonamides**. [s.l.] Universidad de Alicante, 2014.

MEEGAN, M.; LLOYD, D. Advances in the Science of Estrogen Receptor Modulation. **Current Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 3, p. 181–210, 1 fev. 2003.

MENDES, J. A. **Síntese de 11a-N-arilsulfonil-tetrahidro-5H-benzo[a]carbazóis com ação antitumoral**. [s.l.: s.n.].

MENDES, J. A. et al. 11a-N-tosyl-5-carbapterocarpanes: Synthesis, antineoplastic evaluation and in silico prediction of ADMETox properties. **Bioorganic Chemistry**, v. 80, p. 585–590, 2018.

MENDES, J. A. et al. Enantioselective Synthesis, DFT Calculations, and Preliminary Antineoplastic Activity of Dibenzo 1-Azaspiro[4.5]decanes on Drug-Resistant Leukemias. **Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 4, p. 2219–2233, 2019.

MILITÃO, G. C. G. et al. Induction of apoptosis by pterocarpanes from *Platymiscium floribundum* in HL-60 human leukemia cells. **Life sciences**, v. 78, n. 20, p. 2409–17, 11 abr. 2006.

MILITÃO, G. C. G. et al. Bioassay-guided fractionation of pterocarpanes from roots of *Harpalyce brasiliensis* Benth. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 15, n. 21, p. 6687–91, 1 nov. 2007.

MILITÃO, G. C. G. et al. Pterocarpanes induce tumor cell death through persistent mitotic arrest during prometaphase. **Biochimie**, v. 104, p. 147–55, set. 2014.

MILLER, C. P. et al. Tetracyclic compounds as estrogen ligands. **U.S. Pat. 20060004087**, 2006.

MOON, J.; LEE, S. Palladium catalyzed-dehalogenation of aryl chlorides and bromides using phosphite ligands. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 694, n. 3, p. 473–477, 2009.

MULHOVO, S. et al. Triterpenoids from *Momordica balsamina* with a Collateral Sensitivity Effect for Tackling Multidrug Resistance in Cancer Cells. **planta med**, v. 84, n. 18, p. 1372–1379, 2018.

NOBRE, S. M. **REAÇÕES DE ACOPLAMENTO C-C : DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS CATALÍTICOS , ESTUDO DO MECANISMO E APLICAÇÃO NA SÍNTESE DO TRANS -RESVERATROL** Sabrina Madruga Nobre. [s.l.] UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2008.

OBNIKA, J. et al. Synthesis , Physicochemical and Anticonvulsant Properties of New N -4-Arylpiperazin-1-yl Amides of (2-Aza-1 , 3- dioxospiro [4 . 4] non-2-yl) - and [4 . 5] dec-2-yl) -propionic Acid. **Arch.Pharm.chem.life science**, v. 340, p. 404–408, 2007.

OISHI, S. et al. Kinesin spindle protein (KSP) inhibitors with 2,3-fused indole scaffolds. **Journal of medicinal chemistry**, v. 53, n. 13, p. 5054–8, 8 jul. 2010.

PANTELEEV, S. V; BELYAEV, S. N.; IGNATOV, S. K. Effect of magnesium cluster size on Grignard reagent formation mechanism A quantum-chemical study. **Journal of Theoretical and computational Chemistry**, v. 17, n. 7, p. 1–21, 2018.

PAUL, F.; PATT, J.; HARTWIG, J. F. Palladium-Catalyzed Formation of Carbon-Nitrogen Bonds. Reaction Intermediates and Catalyst Improvements in the Hetero Cross-Coupling of Aryl Halides and Tin Amides. **journal american chemistry society**, n. 116, p. 5969–5970, 1994.

PELTZER, R. M. et al. How Solvent Dynamics Controls the Schlenk Equilibrium of Grignard Reagents: A Computational Study of CH₃MgCl in Tetrahydrofuran. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 121, n. 16, p. 4226–4237, 2017.

PRACHUMRAK, N. et al. Synthesis and characterization of carbazole dendrimers as solution-processed high T_g amorphous hole-transporting materials for electroluminescent devices. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 29, p.

6619–6628, 2013.

PRAKASH, M.; MUTHUSAMY, S.; KESAVAN, V. Copper(I) Bromide Catalyzed Arylation of Cyclic Enamides and Naphthyl-1-acetamides Using Diaryliodonium Salts. n. I, 2014.

RACYS, D. T. et al. Highly Regioselective Iodination of Arenes via Iron(III)-Catalyzed Activation of N - Iodosuccinimide. **Organic letters**, v. 17, p. 4782–4785, 2015.

RACYS, D. T. et al. Silver(I)-Catalyzed Iodination of Arenes: Tuning the Lewis Acidity of N - Iodosuccinimide Activation. **Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. I, p. 772–780, 2016.

RATNAYAKE BANDARA, B. M.; SAVITRI KUMAR, N.; SWARNA SAMARANAYAKE, K. M. An antifungal constituent butea monosperma. **Journal of ethnopharmacology**, v. 25, p. 73–75, 1989.

REDDY, N. D. et al. In vitro and in vivo evaluation of novel cinnamyl sulfonamide hydroxamate derivative against colon adenocarcinoma. **Chemico-biological interactions**, v. 233, p. 81–94, 27 mar. 2015.

ROBAK, M. T.; HERBAGE, M. A.; ELLMAN, J. A. Synthesis and Applications of tert -Butanesulfinamide. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 6, p. 3600–3740, 2010.

ROMERO-HERN, L. L.; PUEBLA, D.; UNIVERSITARIA, C. European Journal of Medicinal Chemistry Synthesis of unprecedented steroidal spiro heterocycles as potential antiproliferative drugs L o. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 21–32, 2018.

RUIZ-CASTILLO, P.; BUCHWALD, S. L. Applications of Palladium-Catalyzed C – N Cross-Coupling Reactions. **Chemical Reviews**, 2016.

SANTOS, E. S. J. DOS. **Caracterização do Efeito Antitumoral de Novas Moléculas Sintéticas em Linhagens Tumerais Resistentes a Múltiplas Drogas**. [s.l.] UFRJ, 2008.

SCI, C. et al. Benzoquinone-derived sulfinyl imines as versatile intermediates for alkaloid synthesis: Total synthesis of (–) -3-demethoxyerythratidinone †. **Chemical Science**, v. 2, p. 1086–1089, 2011.

SEEMANN, J. I. Curtin Hammett kinetics. **Chemical Reviews**, v. 83, n. 2, p. 84–130, 1983.

SELVENDRAN, S. et al. Biological Evaluation of Synthesized N-Cinnamoyl Phenothiazine Derivatives. **ChemistrySelect**, v. 3, n. 46, p. 13063–13069, 2018.

SHEN, H.; VOLLHARDT, K. P. C. Remarkable Switch in the Regiochemistry of the Iodination of Anilines by N -Iodosuccinimide: Synthesis of 1 , 2-Dichloro-3 , 4-diodobenzene. **Synlett**, v. 23, p. 208–214, 2012.

SILVA, M. M. et al. Interaction between bioactive compound 11a-N-tosyl-5-deoxy-pterocarpan (LQB-223) and Calf thymus DNA: Spectroscopic approach, electrophoresis and theoretical studies. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 96, p. 223–233, 2017.

SIRVENT, A.; FOUBELO, F. Diastereoselective homoallylation and bis-homoallylation of N-tert-butanefulfinyl imines with organomagnesium compounds. **letters in organic chemistry**, v. 15, p. 345–348, 2018.

SIRVENTE, A. J.; FOUBELO, F.; YUS, M. ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF TETRAHYDROQUINOLINE ALKALOIDS (-)-ANGUSTUREINE AND (-)-CUSPAREINE FROM CHIRAL tert-BUTANESULFINYL IMINES. **HETEROCYCLES**, v. 88, n. 2, p. 1163–1174, 2014.

STALINDURAI, K. et al. Electrochimica Acta Aza fl uorene Ornamented Thiazine Based Novel Fused Heterocyclic Organic Dyes for Competent Molecular Photovoltaics. **Electrochimica Acta**, v. 246, p. 1052–1064, 2017.

TANG, D. T. D.; COLLINS, K. D.; GLORIUS, F. Completely regioselective direct C-H functionalization of benzo[b]thiophenes using a simple heterogeneous catalyst. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 20, p. 7450–7453, 2013.

TASKIN, T.; SEVIN, F. QSAR and docking studies of inhibition activity of 5 , 6-dihydro 11-alkylbenzo [α] carbazole derivatives against estrogen receptor. **Turk Journal of Chemistry**, v. 35, p. 481–498, 2011.

THOMAS, B. Psychoactive properties of galbulimima bark. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 37, n. 1, p. 109–111, 2005.

URONES, B.; ARRAYÁS, R. G.; CARRETERO, J. C. PdII-catalyzed Di-o-olefination of carbazoles directed by the protecting N-(2-pyridyl)sulfonyl group. **Organic Letters**, v. 15, n. 5, p. 1120–1123, 2013.

VON ANGERER, E.; PREKAJAC, J. Benzo[a]carbazole Derivatives.Synthesis,Estrogen Receptor Binding Affinities,and Mammary Tumor

- Inhibiting Activity. **Journal of medicinal chemistry**, v. 29, n. 3, p. 380–386, 1986.
- WANG, Y.-Q. et al. Design, synthesis and biological evaluation of substituted 11H-benzo[a]carbazole-5-carboxamides as novel antitumor agents. **European journal of medicinal chemistry**, v. 46, n. 12, p. 5878–84, dez. 2011.
- WANG, Z. et al. Palladium-Catalyzed Dehalogenation of Benzofuran Bromides. **LSYC**, v. 45, n. 7, p. 863–867, 2015.
- WHO. **World Health Organization Media Center**. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en/>>. Acesso em: 2 fev. 2017.
- WHO. **World Health Organization Media Center**. Disponível em: <<https://www.who.int/cancer/en/>>. Acesso em: 4 abr. 2019a.
- WHO. **World Health Organization Media Center**. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&gro>. Acesso em: 27 ago. 2019b.
- WOLFE, J. P.; WAGAW, S.; BUCHWALD, S. L. An Improved Catalyst System for Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation: The Possible Involvement of Bis(Phosphine) Palladium Complexes as Key Intermediates. **journal american chemistry society**, v. 118, p. 7215–7216, 1996.
- XUE, W. et al. A Novel Self-Sequence Reaction Network Involving a Set of Six Reactions in One Pot: The Synthesis of Substituted Benzothiazoles from Aromatic Ketones and Anilines. **Organic letters**, v. 15, n. 4, p. 890–893, 2013.
- YAMAMOTO, Y.; ASAO, N. Selective Reactions Using Allylic Metals. **Chemical Reviews**, v. 93, n. 6, p. 2207–2293, 1993.
- YAMAMOTO, Y.; KOMATSU, T.; MARUYAMA, K. ChemInform Abstract: Diastereofacial Selectivity in the Reaction of Allylic Organometallic Compounds with Imines. **Chemischer Informationsdienst**, v. 50, n. 17, p. 3115–3121, 1985.
- YUS, M.; GONZA, J. C.; FOUBELO, F. Diastereoselective Allylation of Carbonyl Compounds and Imines: Application to the Synthesis of Natural Products. **Chemical Review**, v. 113, n. 7, p. 5595–5698, 2013.
- YUS, M.; GONZÁLEZ-GÓMEZ, J. C.; FOUBELO, F. Catalytic Enantioselective

Allylation of Carbonyl Compounds and Imines. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 12, p. 7774–7854, 2011.

ZHANG, L. et al. Discovery of novel polycyclic spiro-fused carbocyclicoxindole-based anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 126, p. 1071–1082, 2017.

ZHANG, W. et al. The novel role of miRNAs for tamoxifen resistance in human breast cancer. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 72, n. 13, p. 2575–2584, 18 mar. 2015.

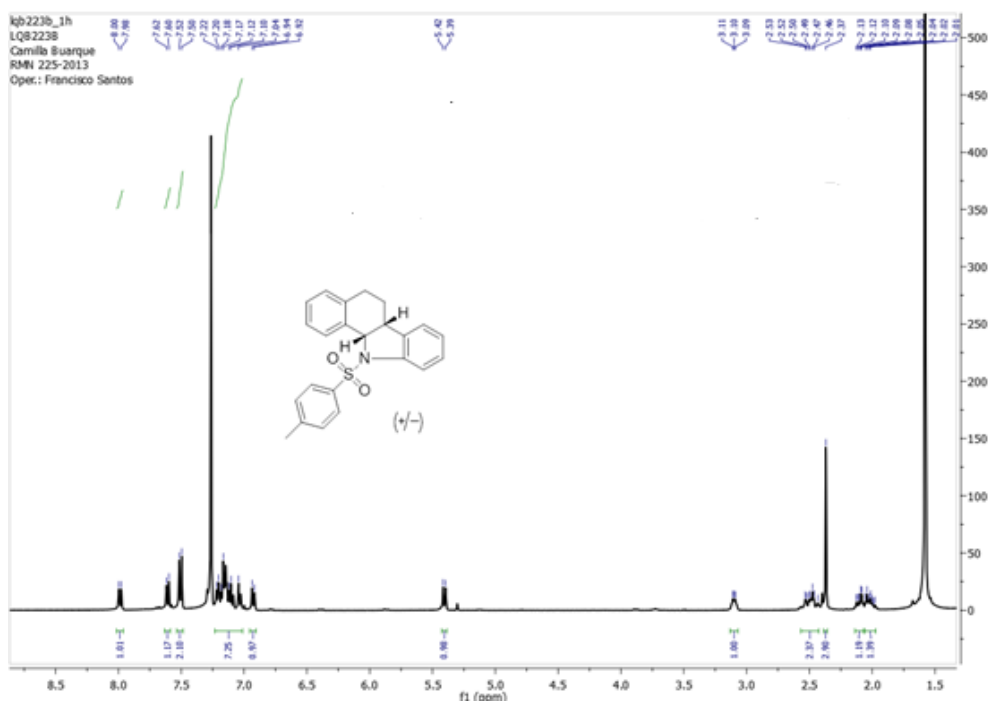
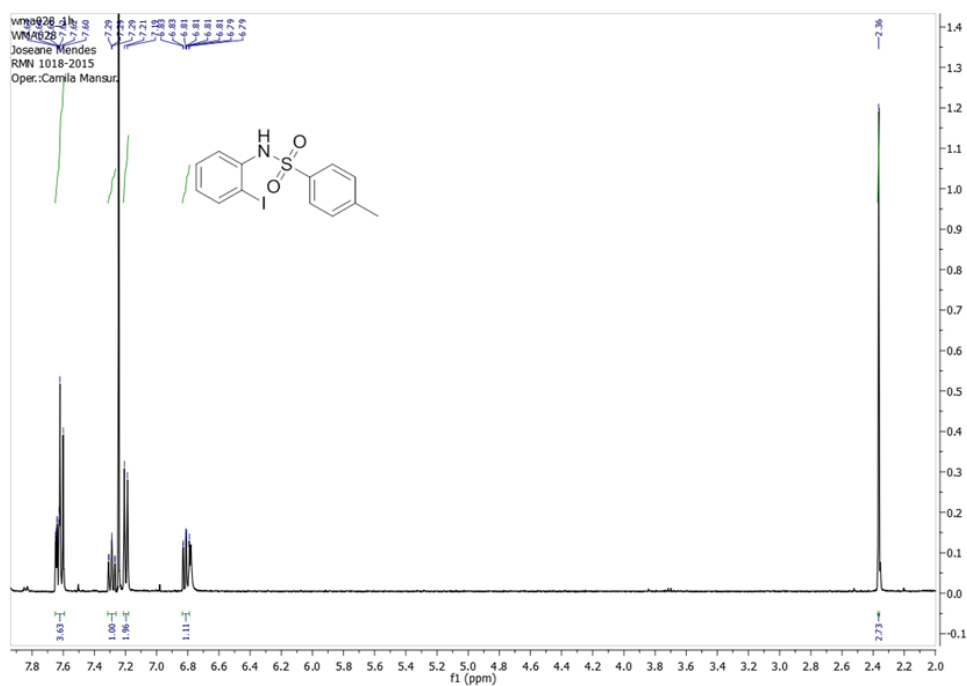
ZHAO, D. et al. Synthesis of Phenol , Aromatic Ether , and Benzofuran Derivatives by cooper-catalyzed hydroxylation of Aryl Halides. **Angewandte Chemie**, v. 48, p. 8729–8732, 2009.

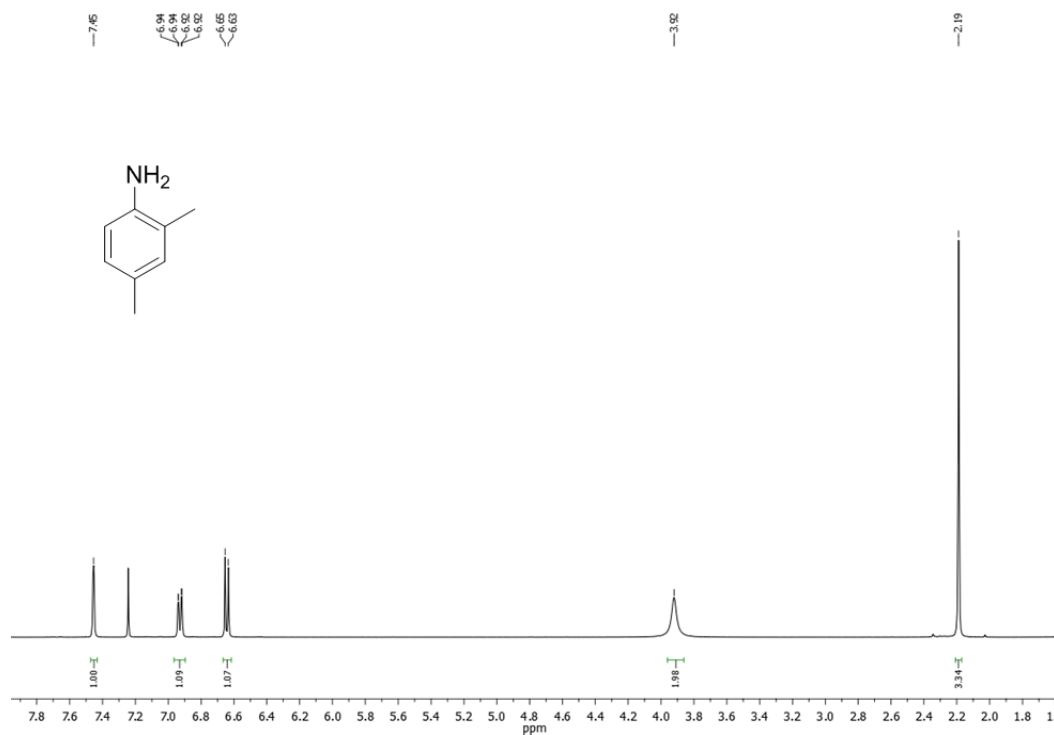
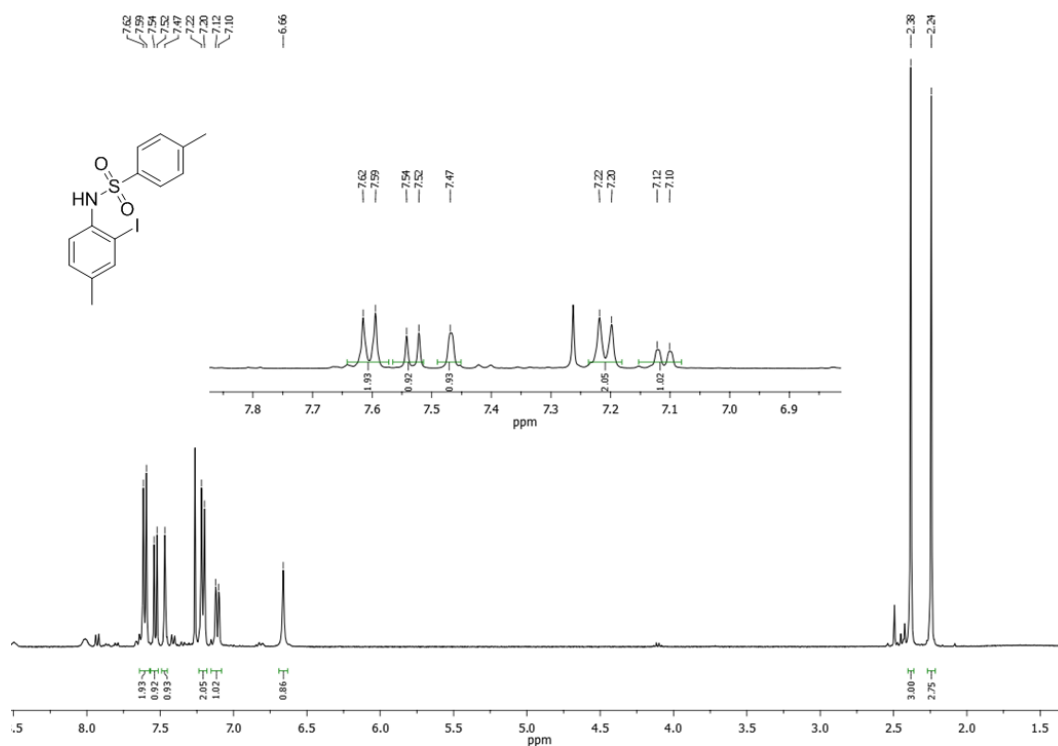
ZHENG, Y.; TICE, C. M.; SINGH, S. B. The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 24, p. 3673–3682, 2019.

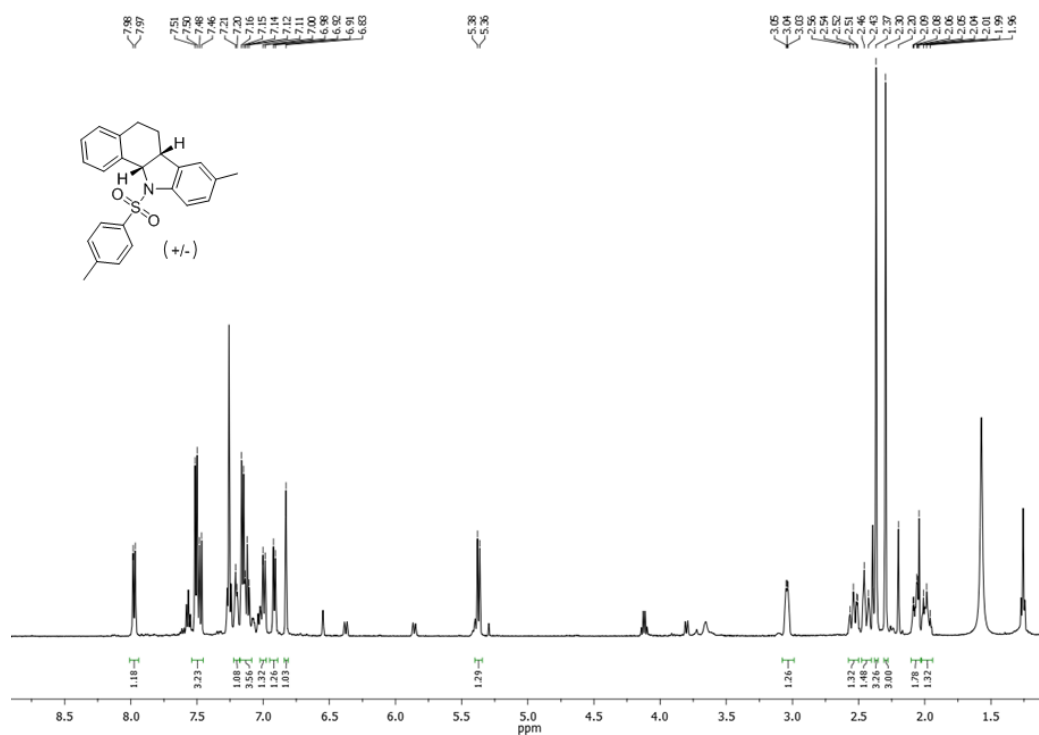
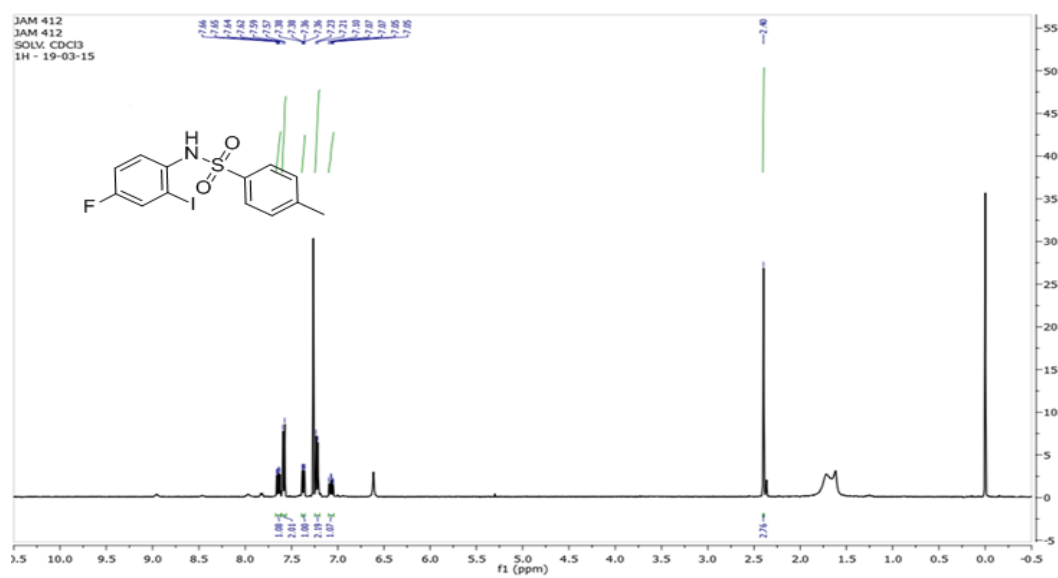
ZHU, D. et al. Discovery of novel N -substituted carbazoles as neuroprotective agents with potent anti-oxidative activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 68, p. 81–88, 2013.

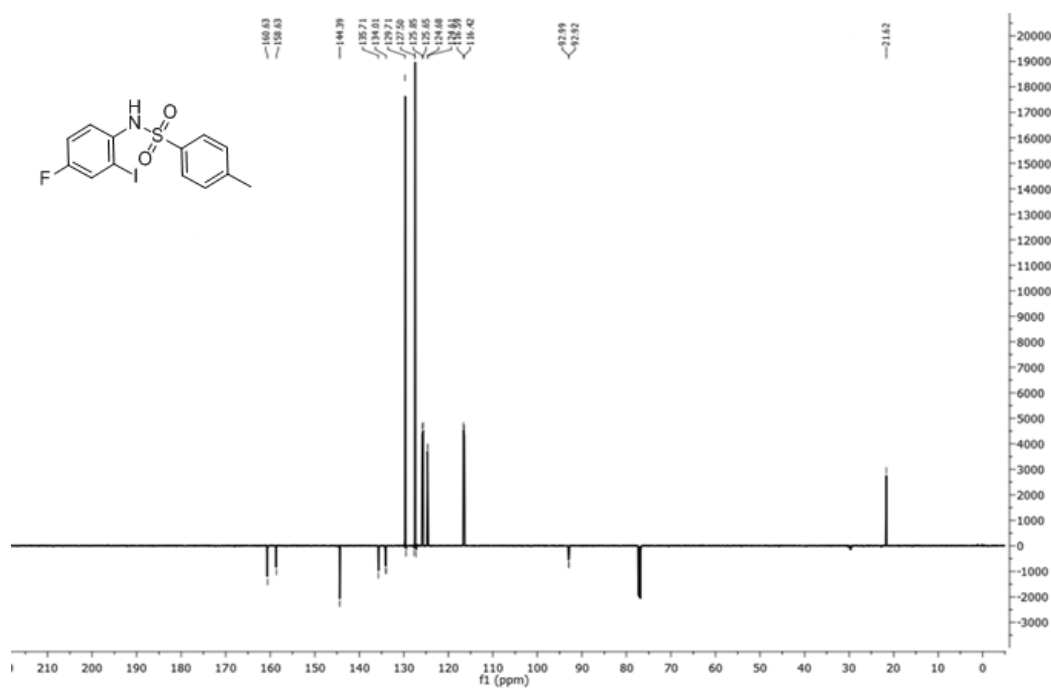
ZIMMERMAN, H. E.; TRAXLER, M. D. The Stereochemistry of the Ivanov and Reformatsky Reactions. I. **Journal of the American Chemical Society**, v. 79, n. 8, p. 1920–1923, 1957.

ZOIDIS, G. et al. Lipophilic conformationally constrained spiro carbocyclic trypanocidal and leishmanicidal agents: An extended SAR study. **Chemical Biology & drug design**, n. July 2017, p. 408–421, 2018.

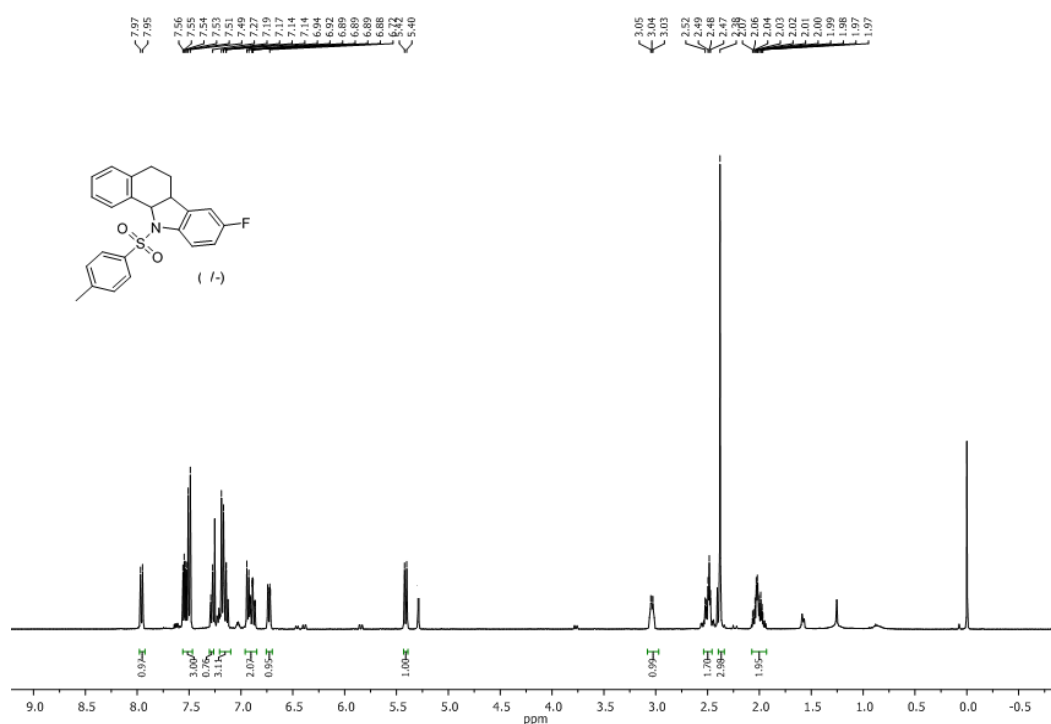
Espectro 1: Espectro de RMN H¹ do **LQB-223**Espectro 2: Espectro de RMN H¹ do composto **56d**

Espectro 3: Espectro de RMN H¹ do composto **106**Espectro 4: Espectro de RMN H¹ do composto **56a**

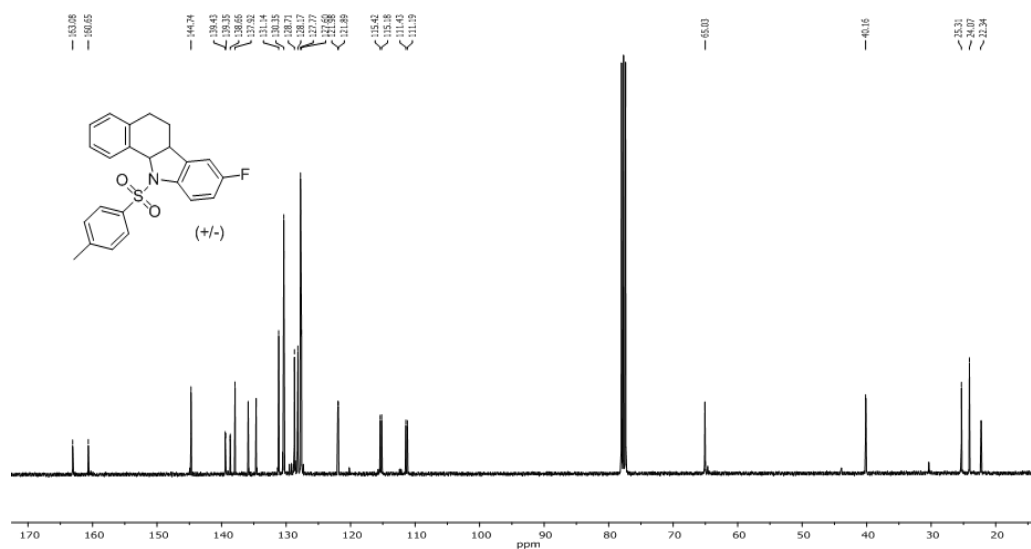
Espectro 5: Espectro de RMN H¹ do composto **13a**Espectro 6: Espectro de RMN H¹ do composto **56c**



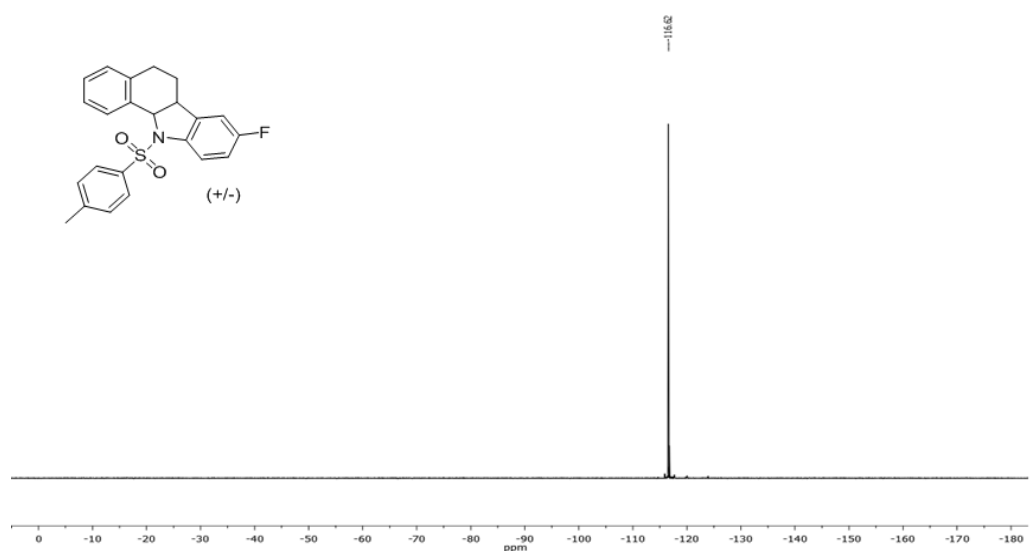
Espectro 7: Espectro de APT (101 MHz, CDCl_3) do composto **56c**



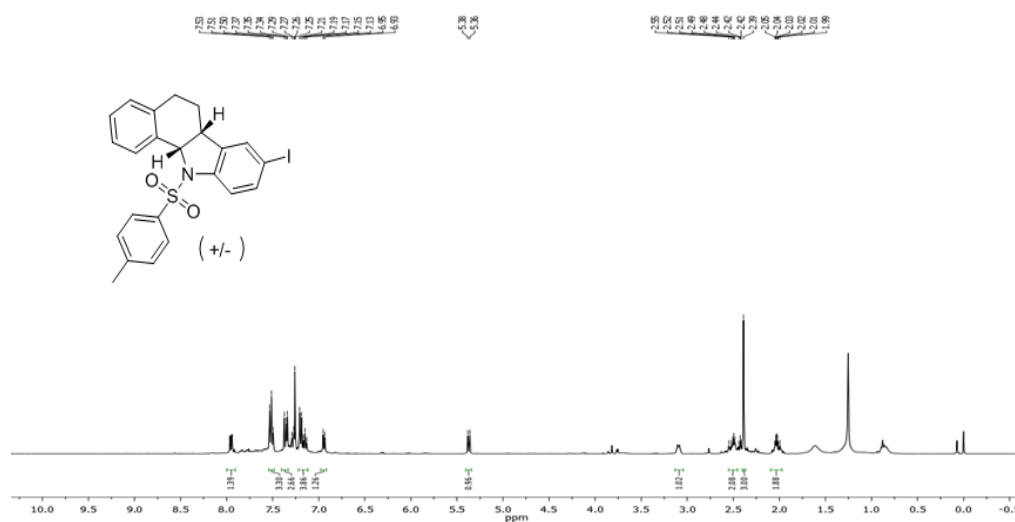
Espectro 8: Espectro de RMN H^1 do composto **13b**

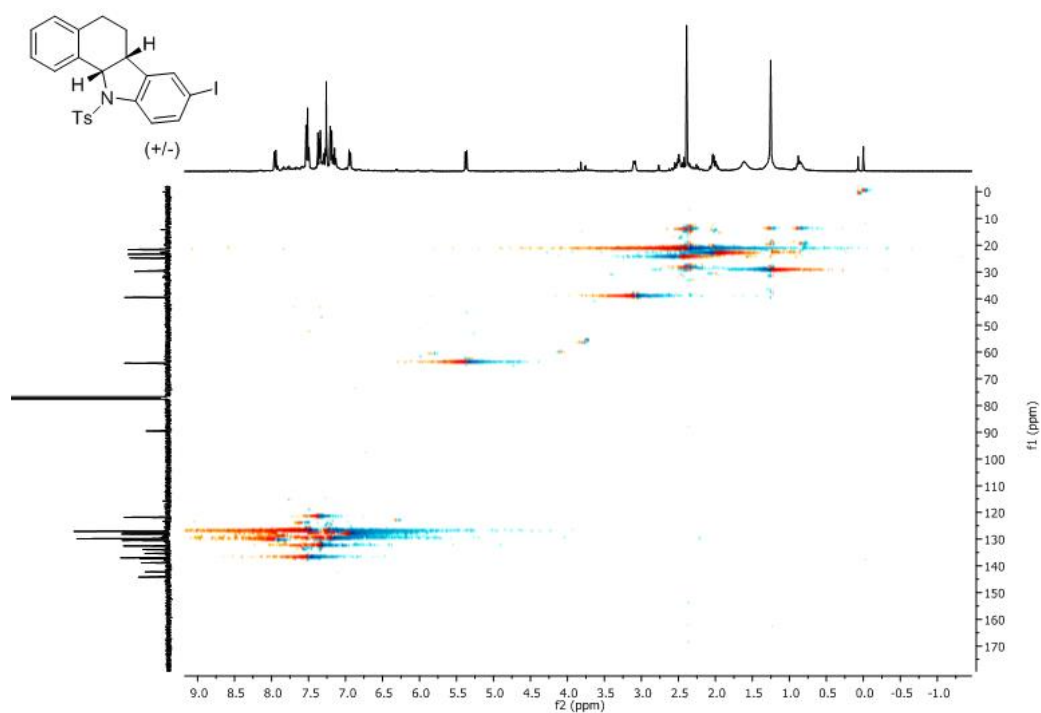
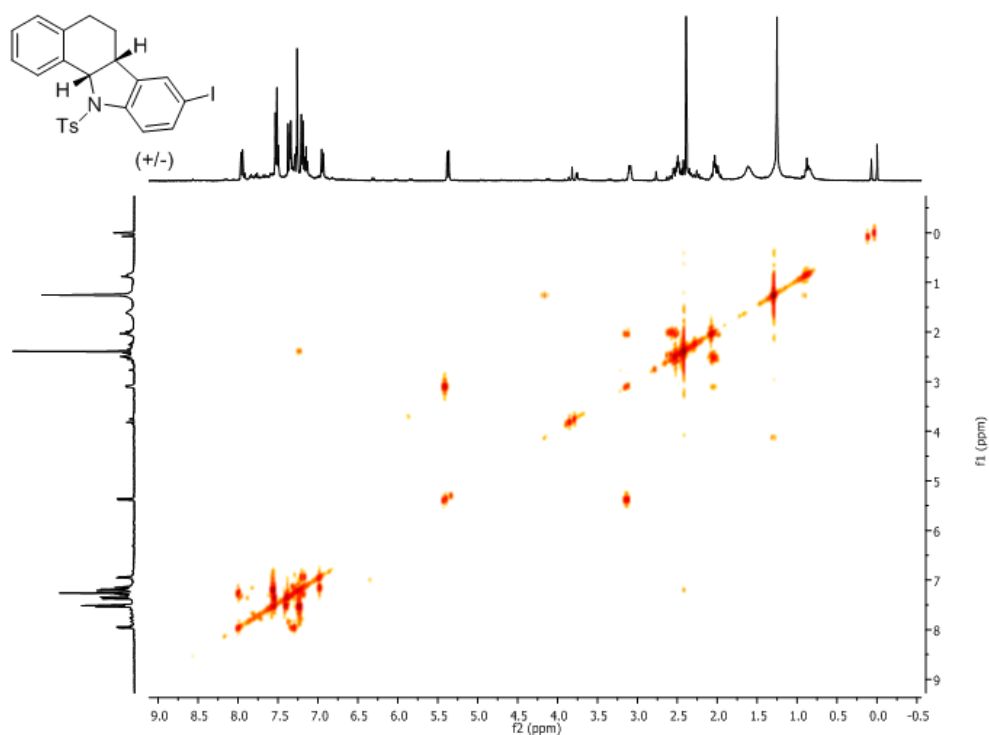


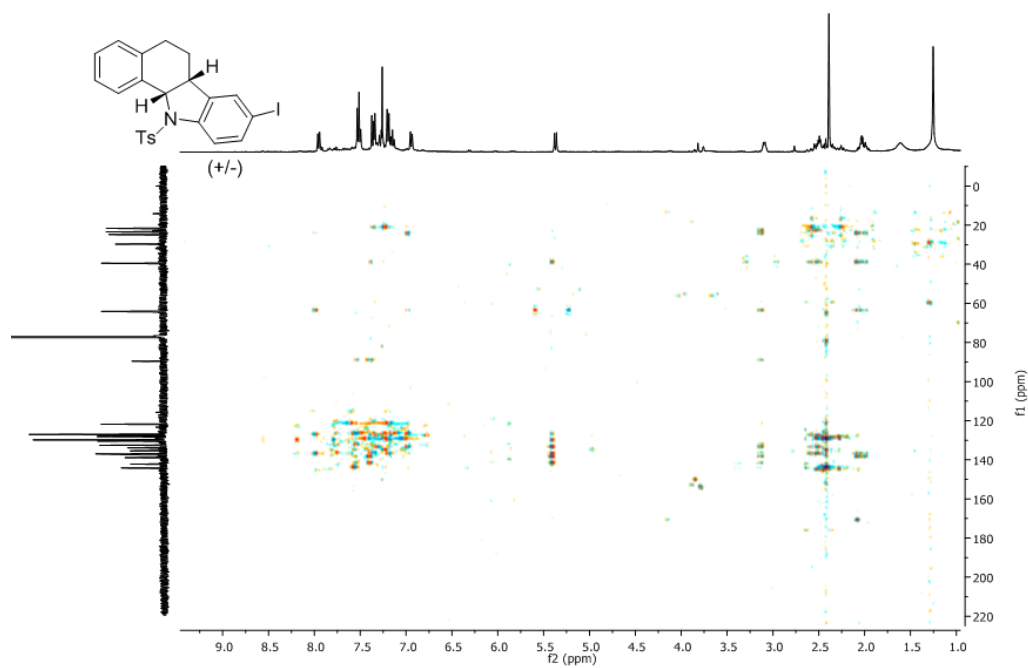
Espectro 9: Espectro de RMN C¹³ do composto **13b**



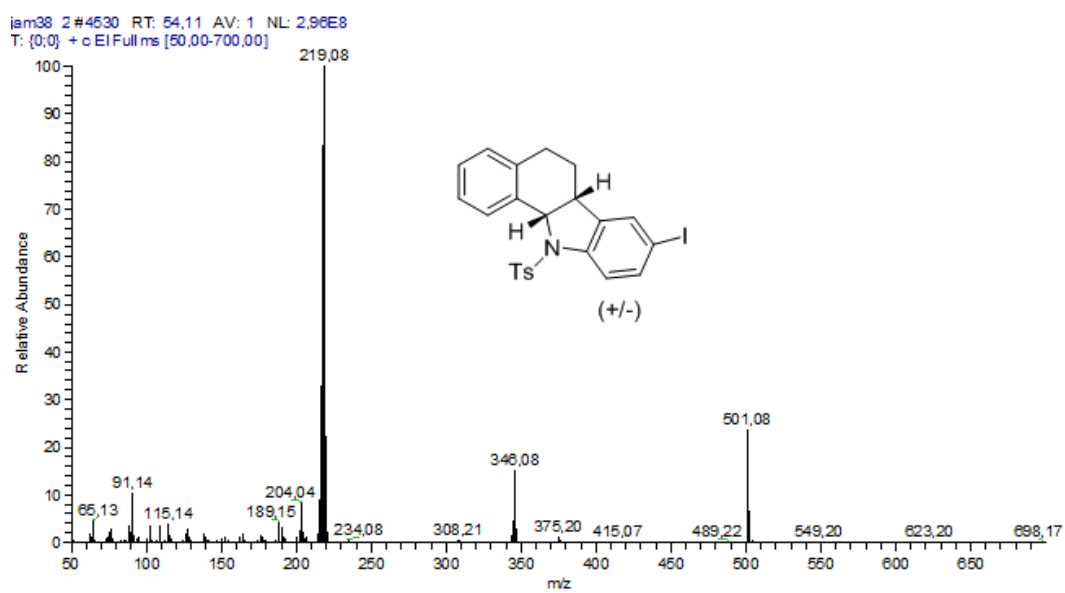
Espectro 10: Espectro de RMN F¹⁹ do composto **13b**



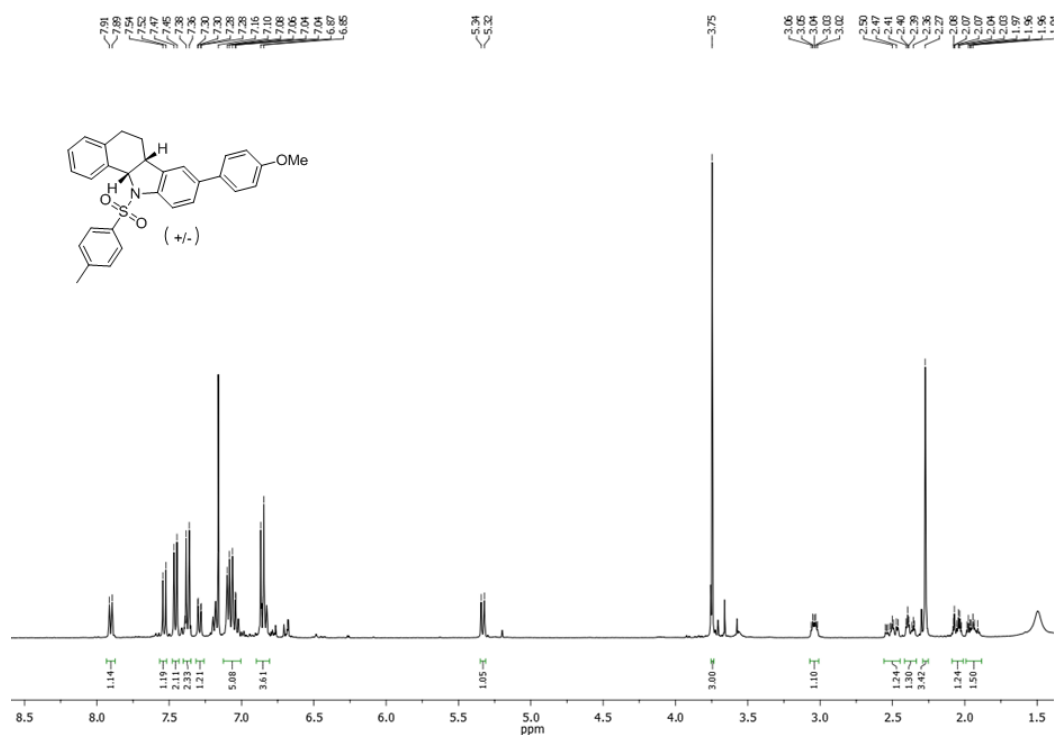
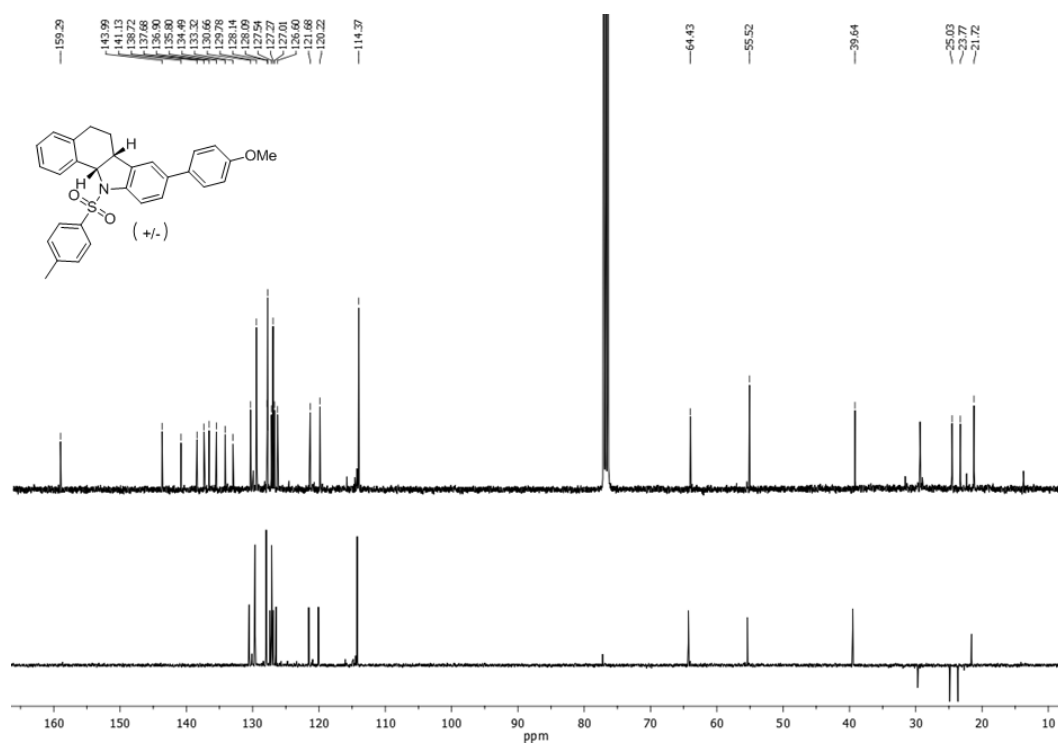
Espectro 13: Espectro de HSQC do composto **13j**Espectro 14: Espectro de COSY do composto **13j**

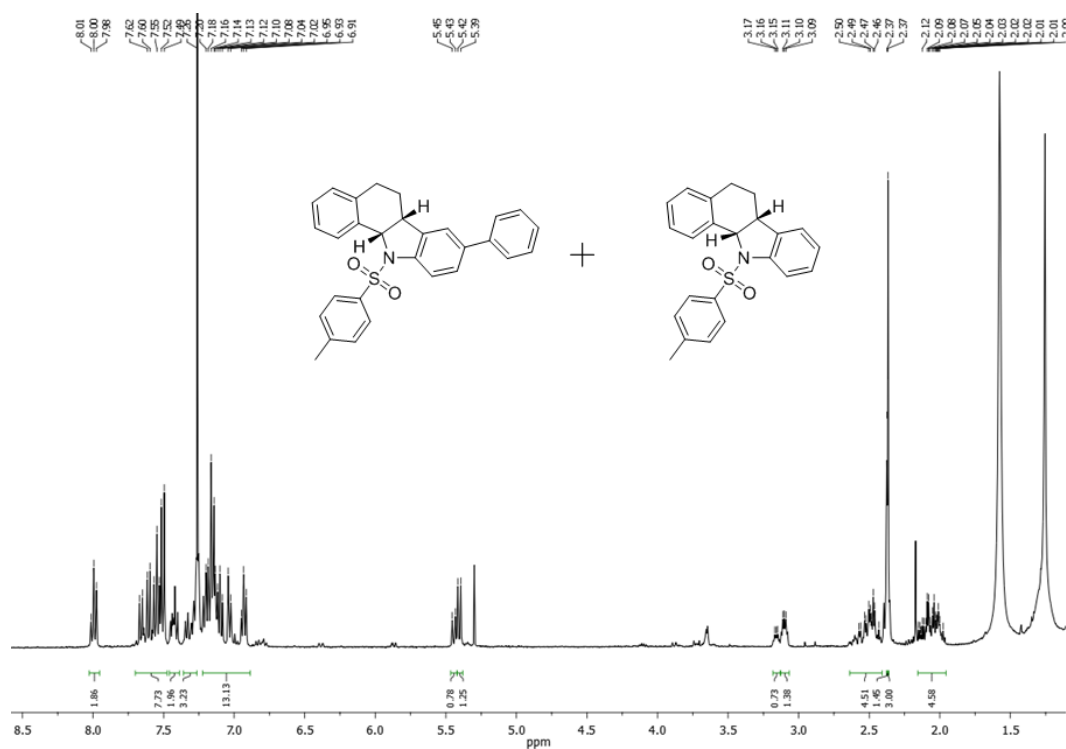
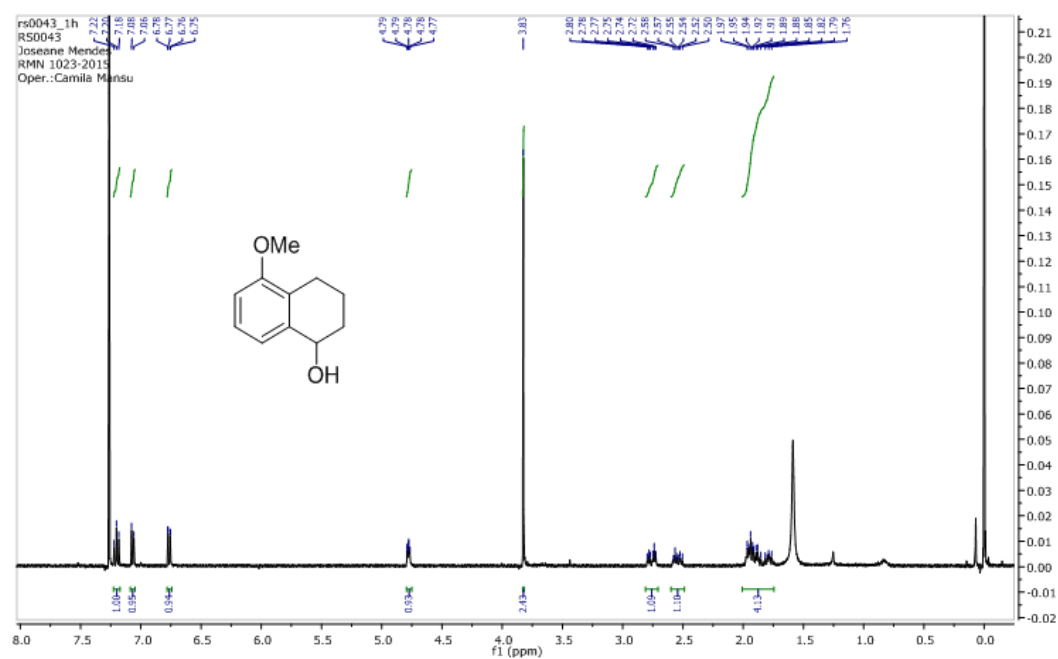


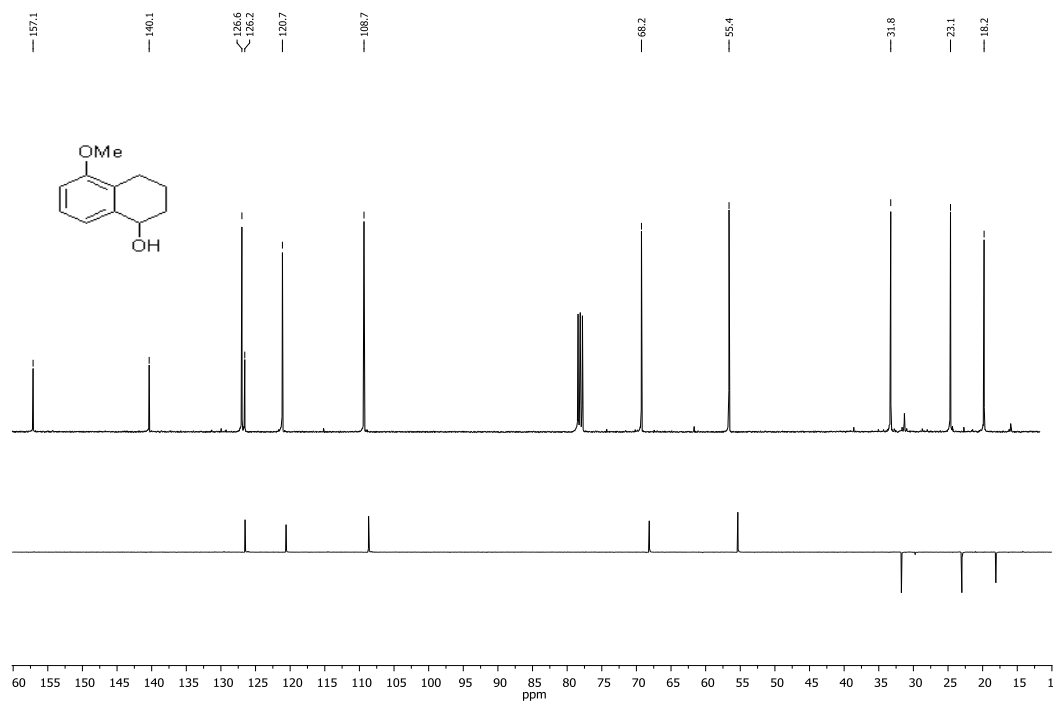
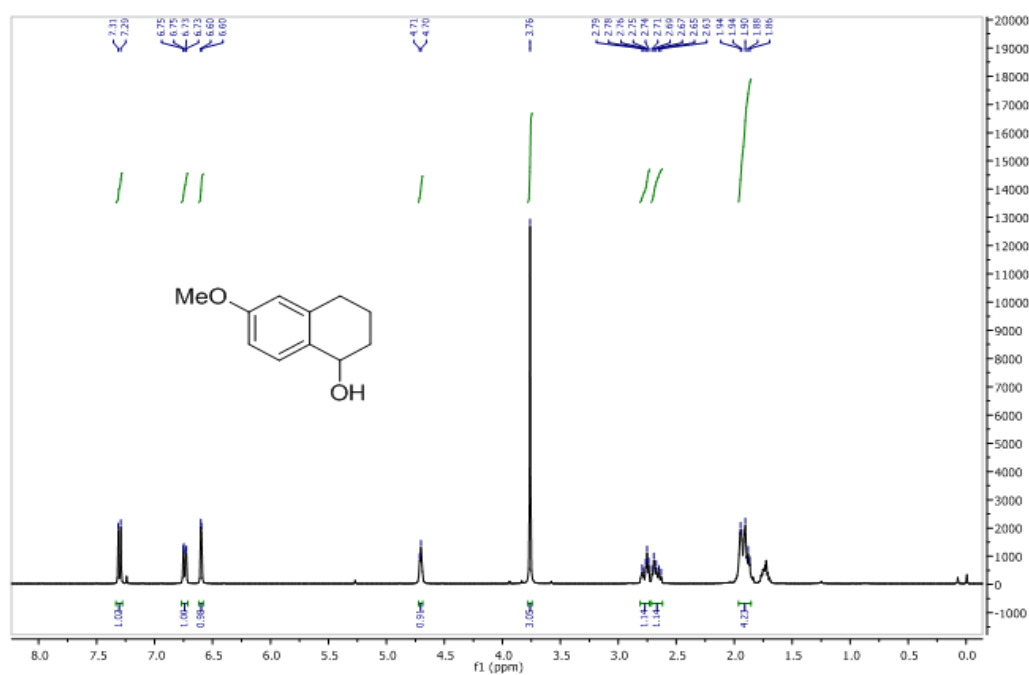
Espectro 15: Espectro de HMBC do composto **13j**

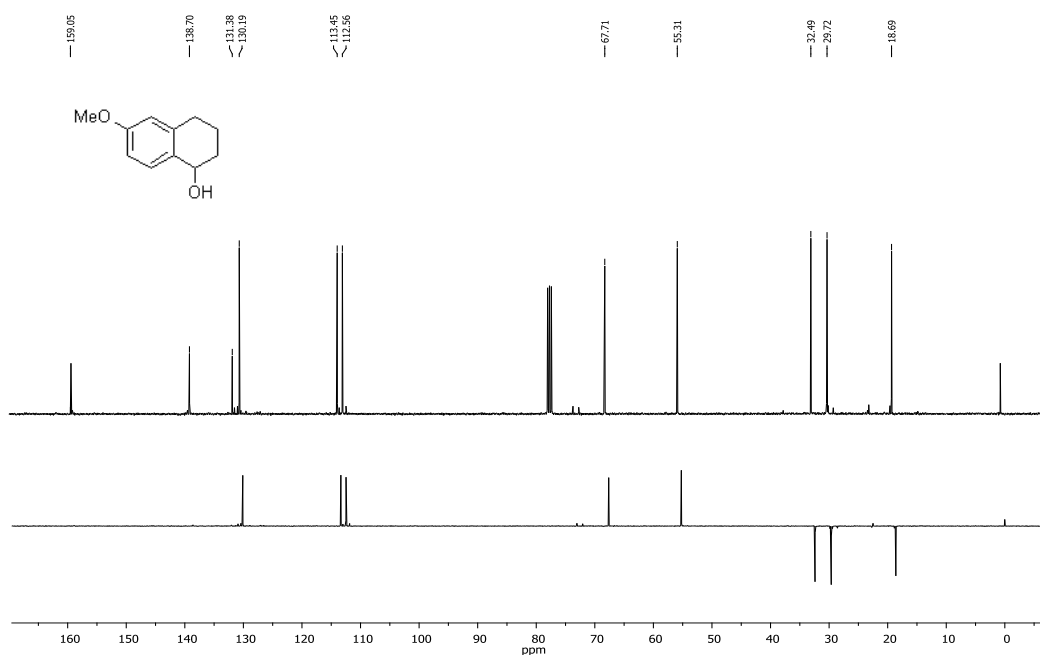
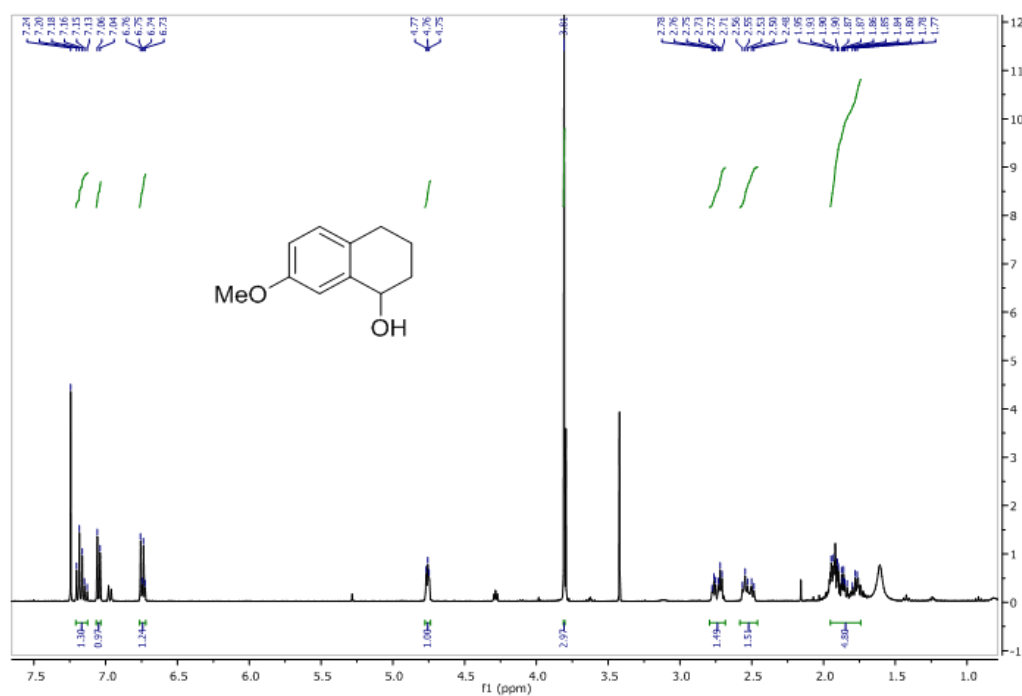


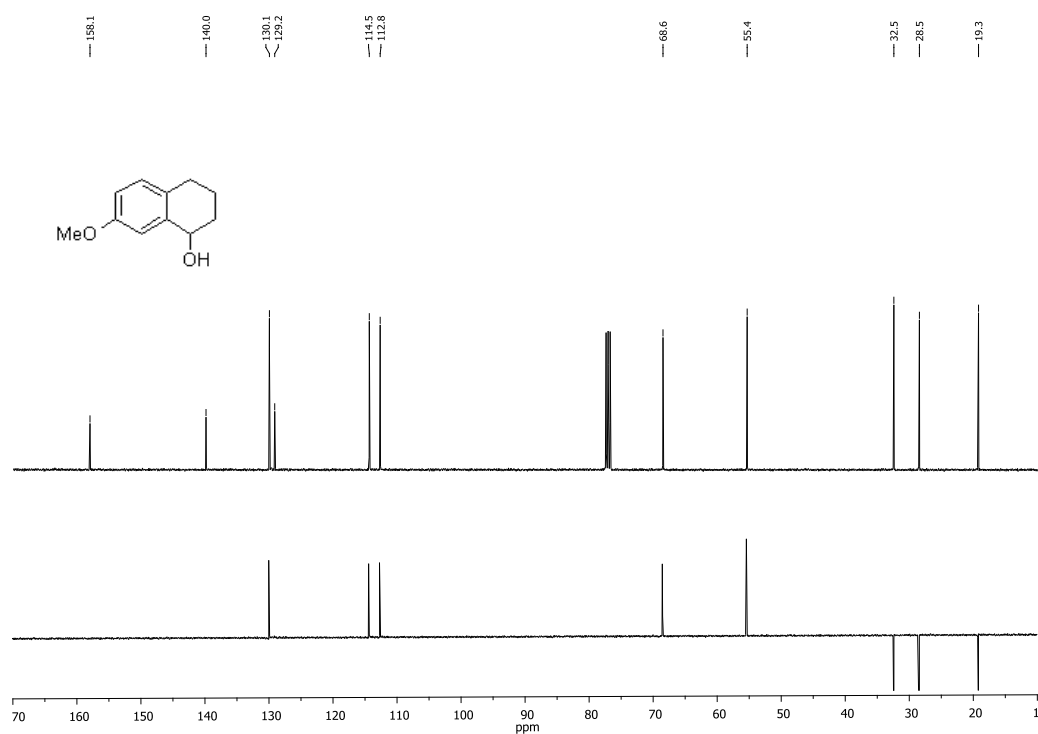
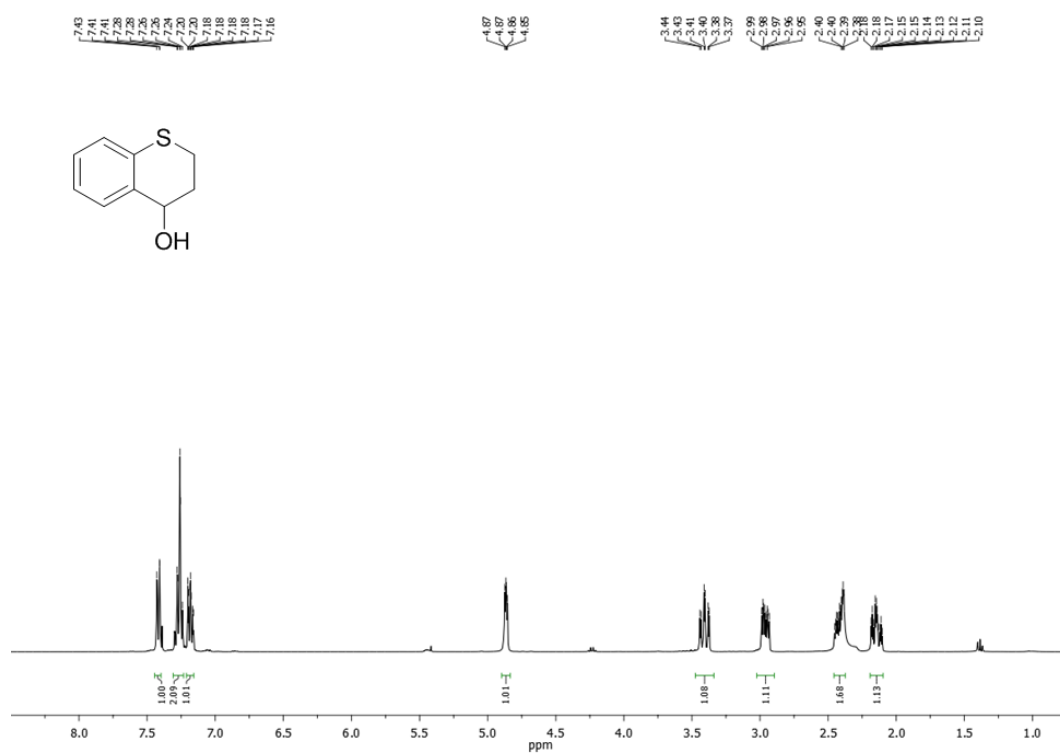
Espectro 16: Espectro de massas do composto **13j**

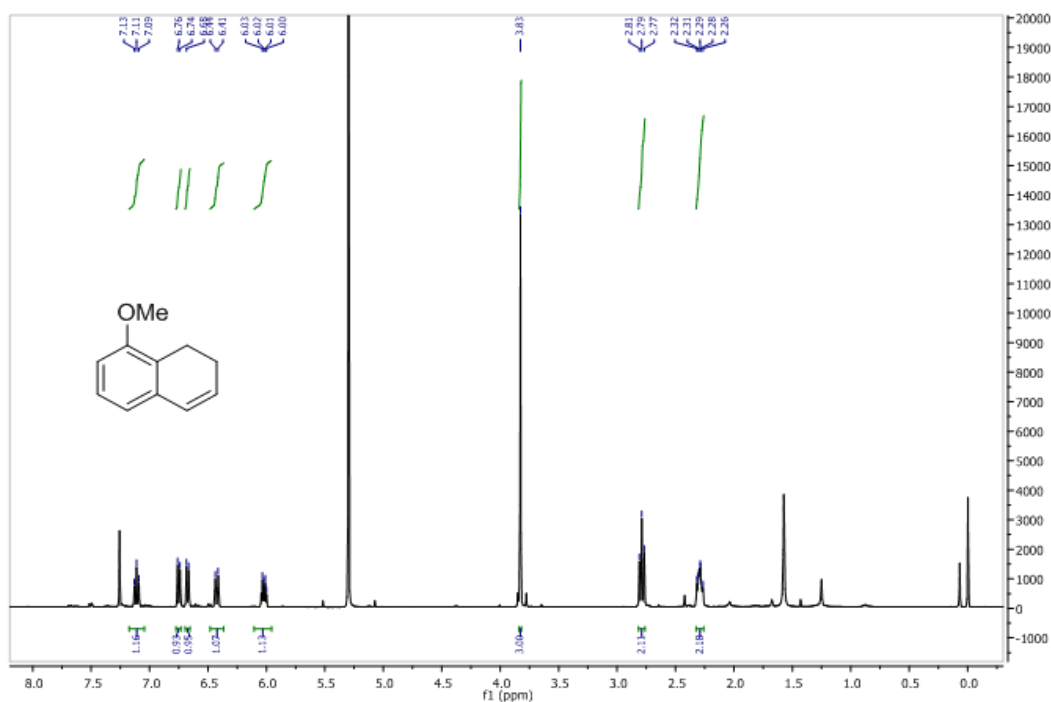
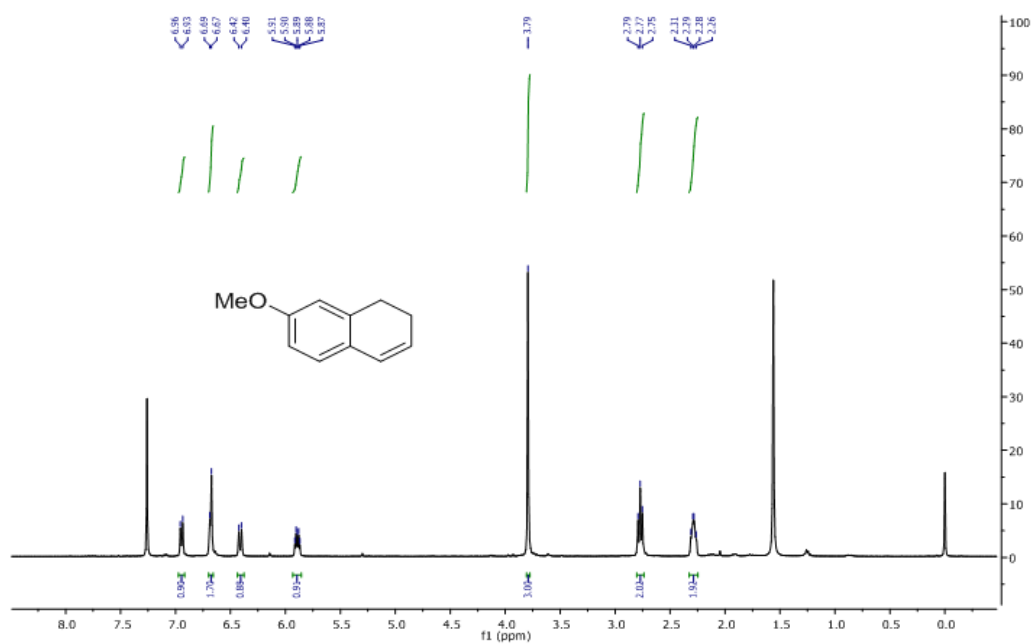
Espectro 17: Espectro de RMN H¹ do composto **109b**Espectro 18: Espectro de RMN C¹³ do composto **109b**

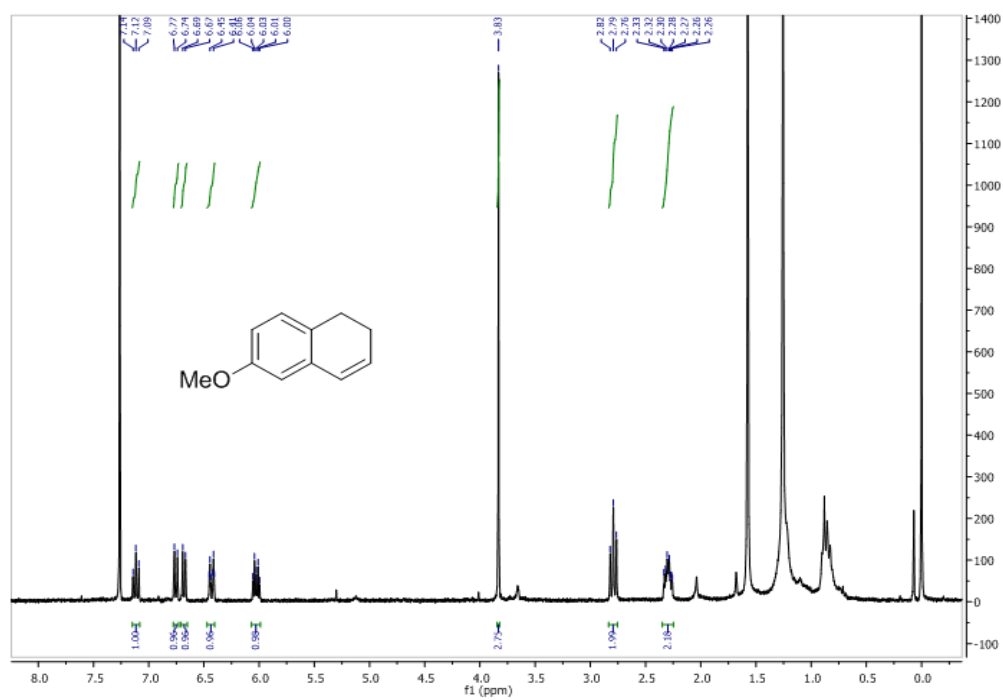
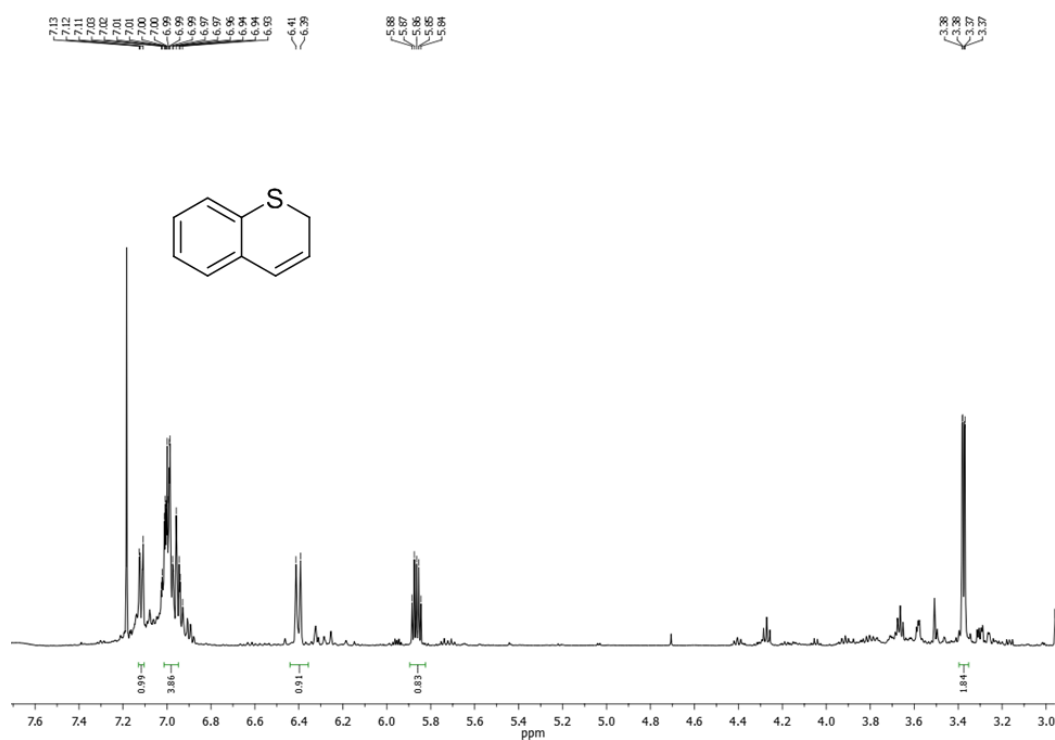
Espectro 19: Espectro de RMN H^1 do composto **109a**Espectro 20: Espectro de RMN H^1 do composto **11b**

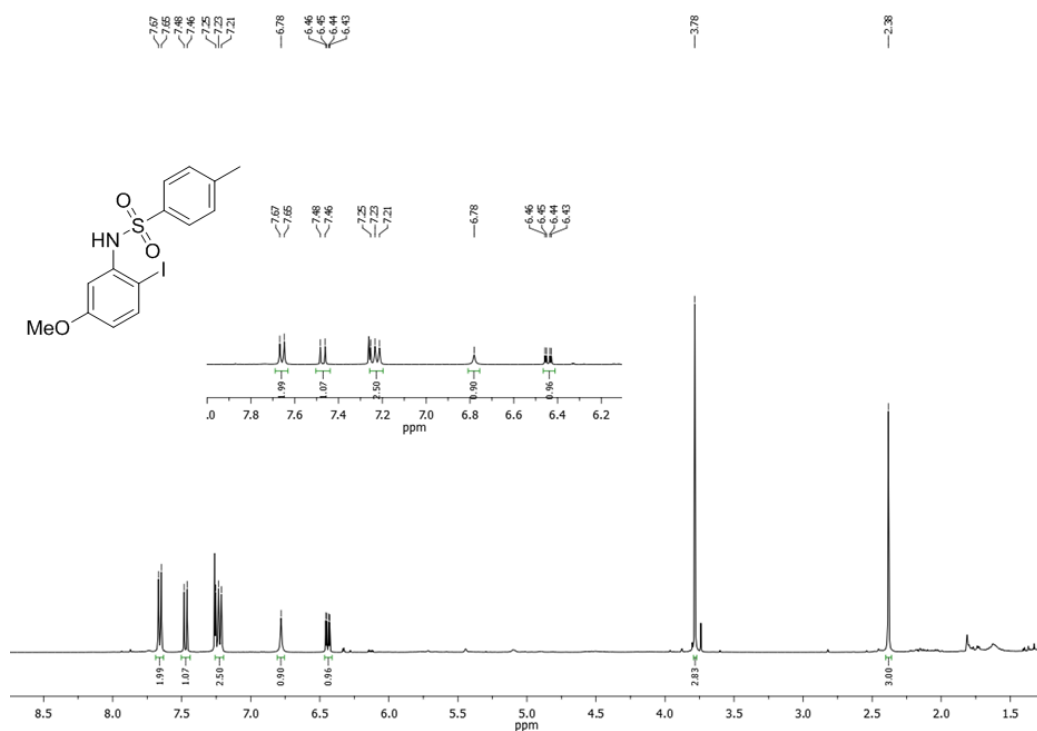
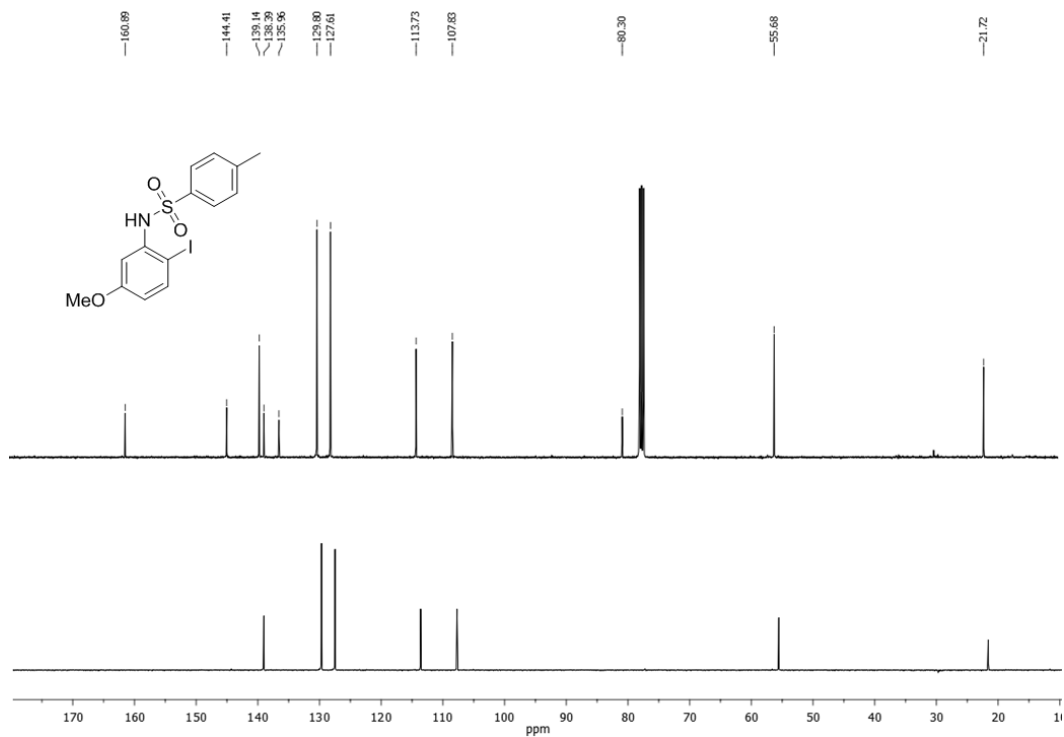
Espectro 21: Espectro de RMN C¹³ do composto **11b**Espectro 22: Espectro de RMN H¹ do composto **11c**

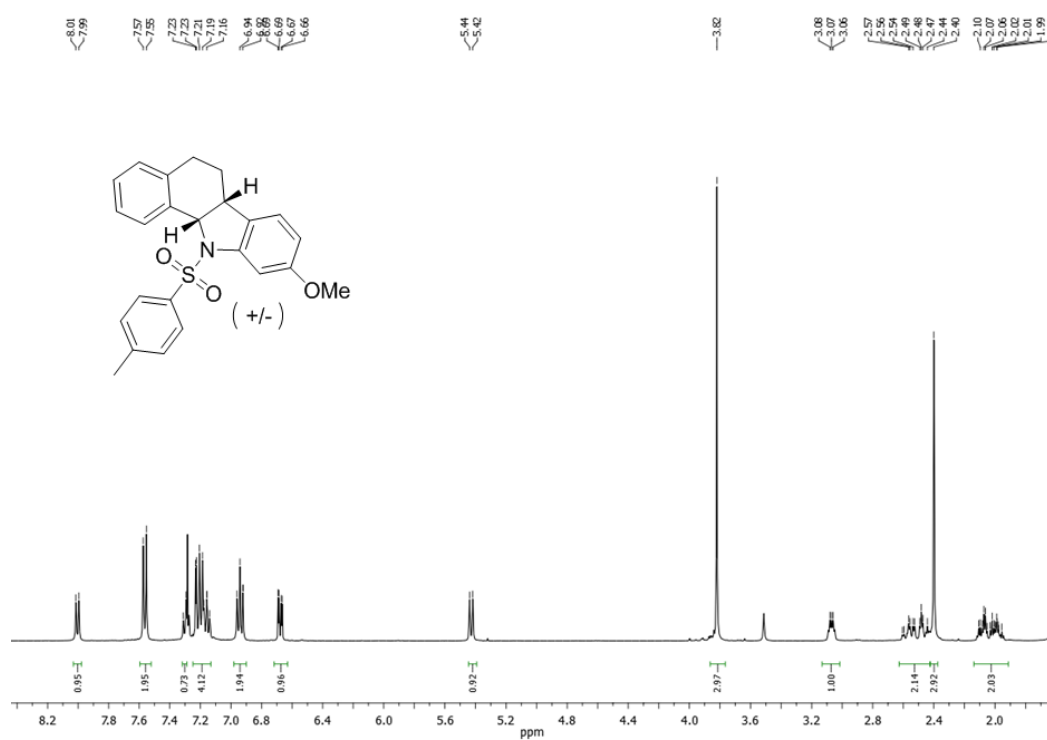
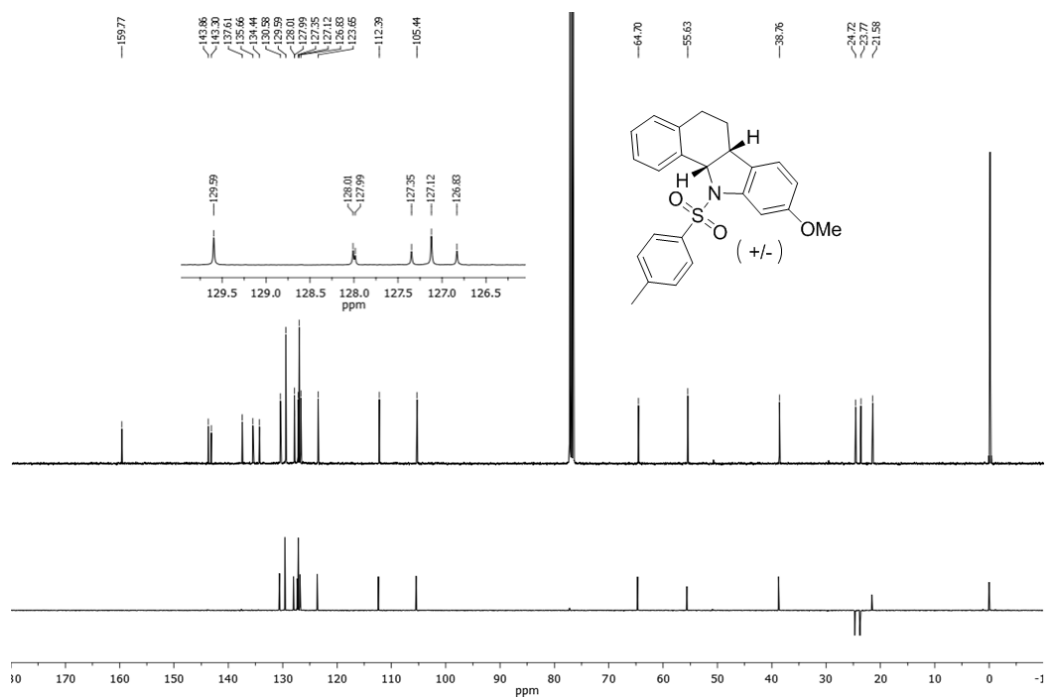
Espectro 23: Espectro de RMN C¹³ do composto **11c**Espectro 24: Espectro de RMN H¹ do composto **11d**

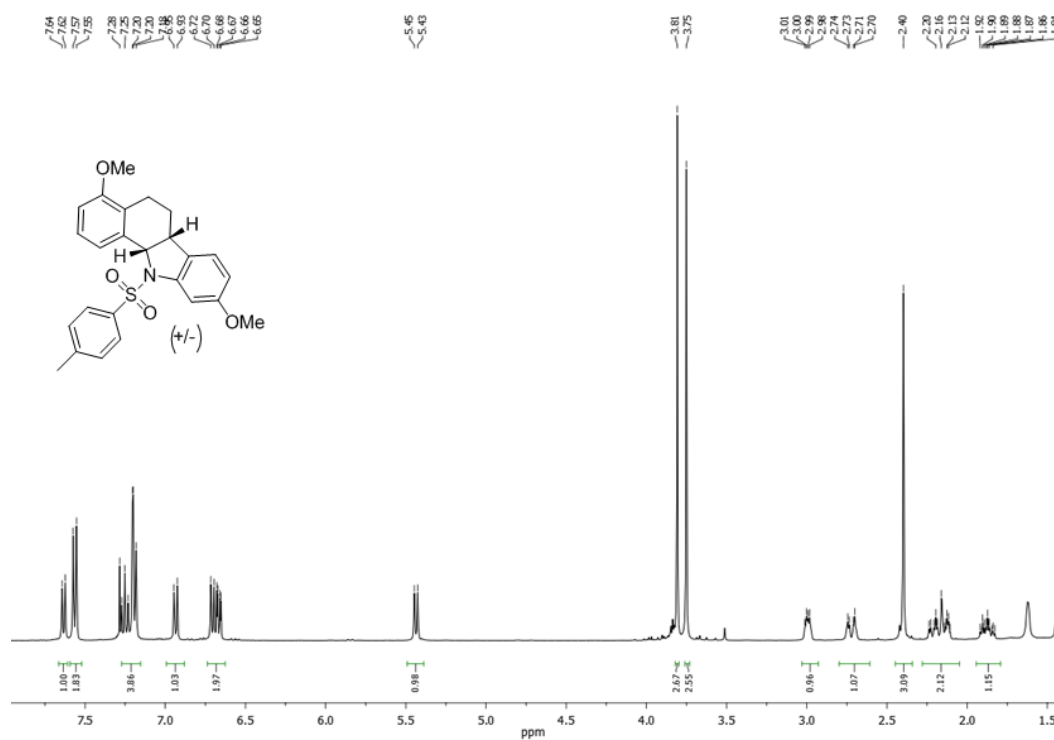
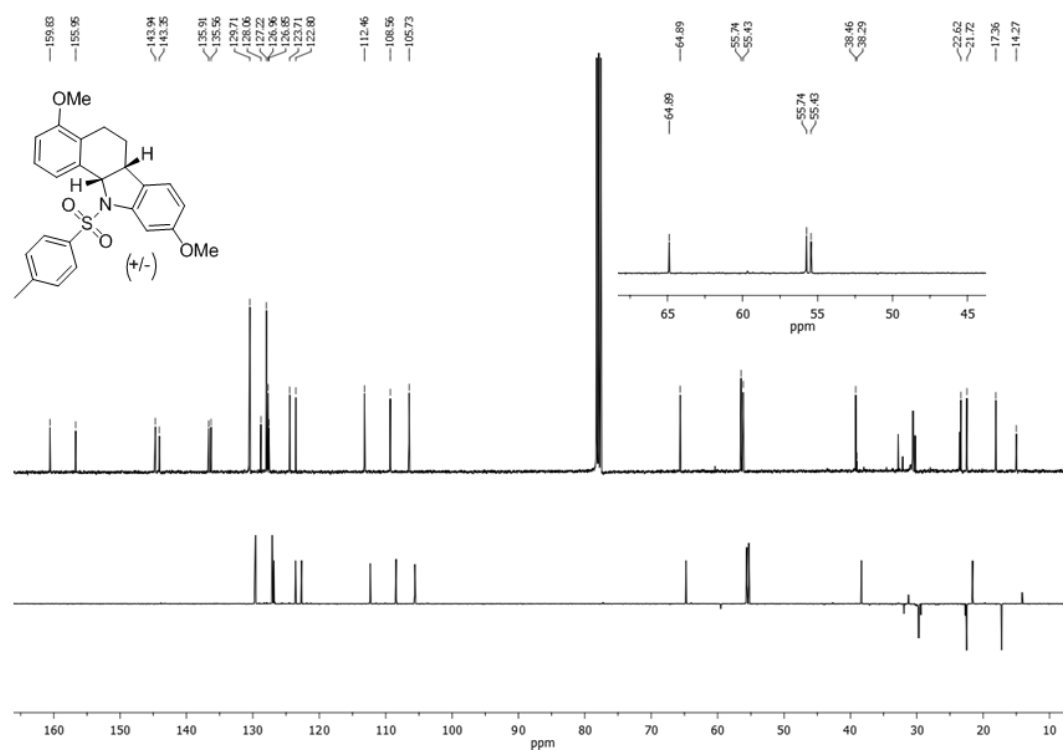
Espectro 25: Espectro de RMN C¹³ do composto **11d**Espectro 26: Espectro de RMN H¹ do composto **118a**

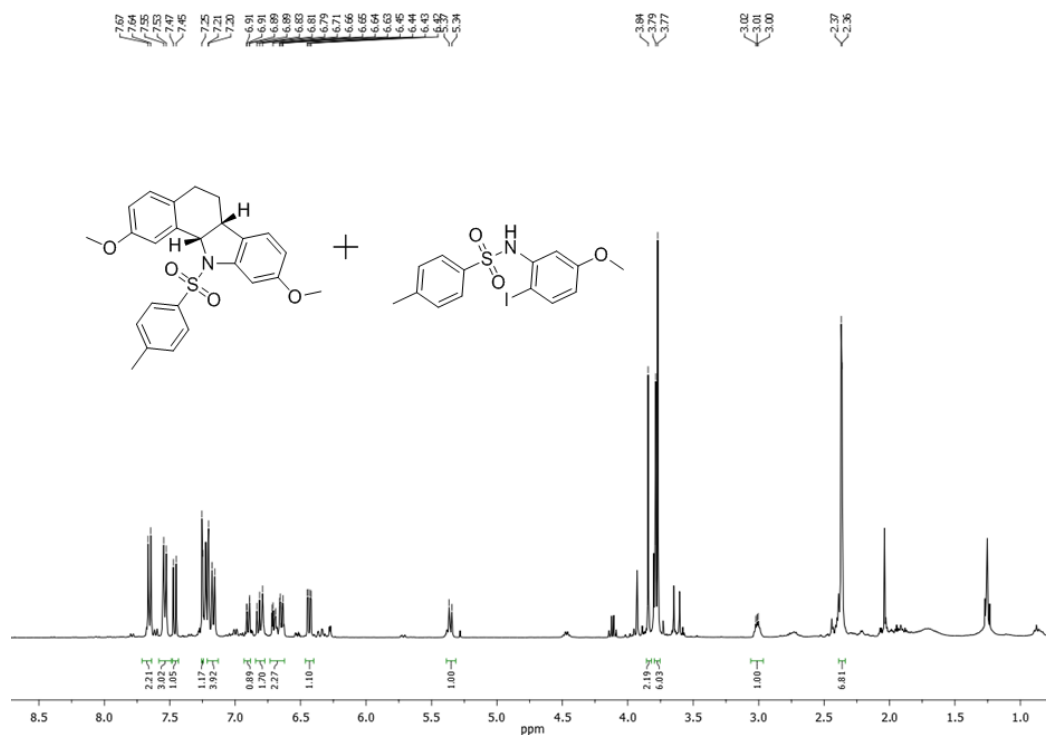
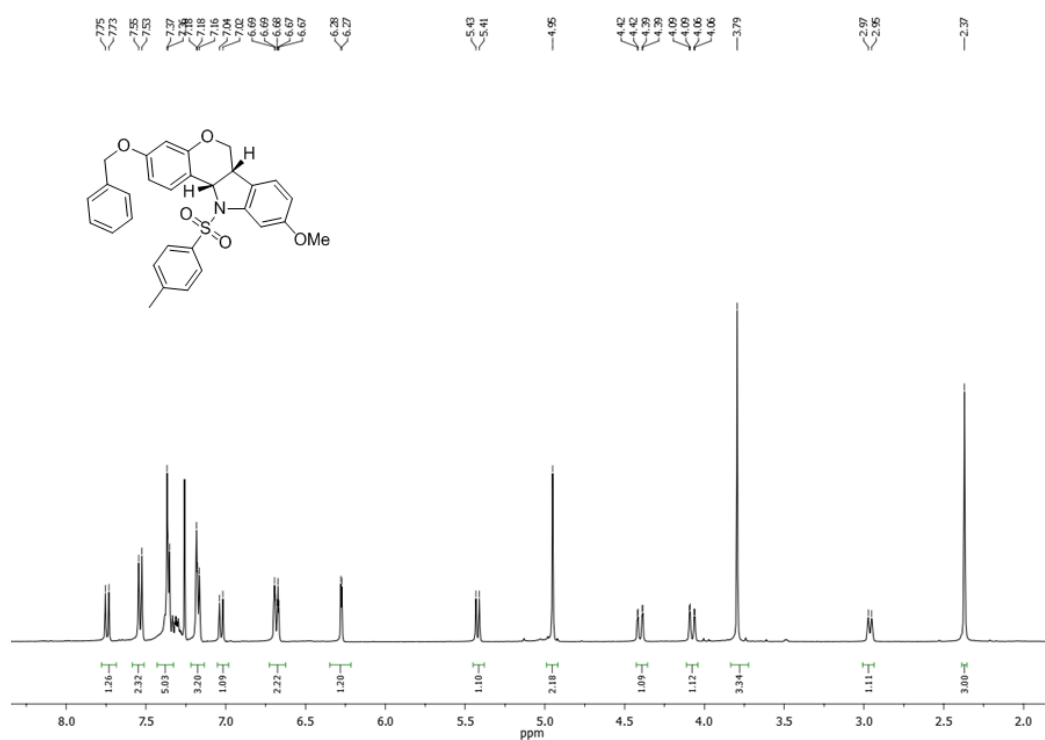
Espectro 27: Espectro de RMN H^1 do composto **58b**Espectro 28: Espectro de RMN H^1 do composto **58c**

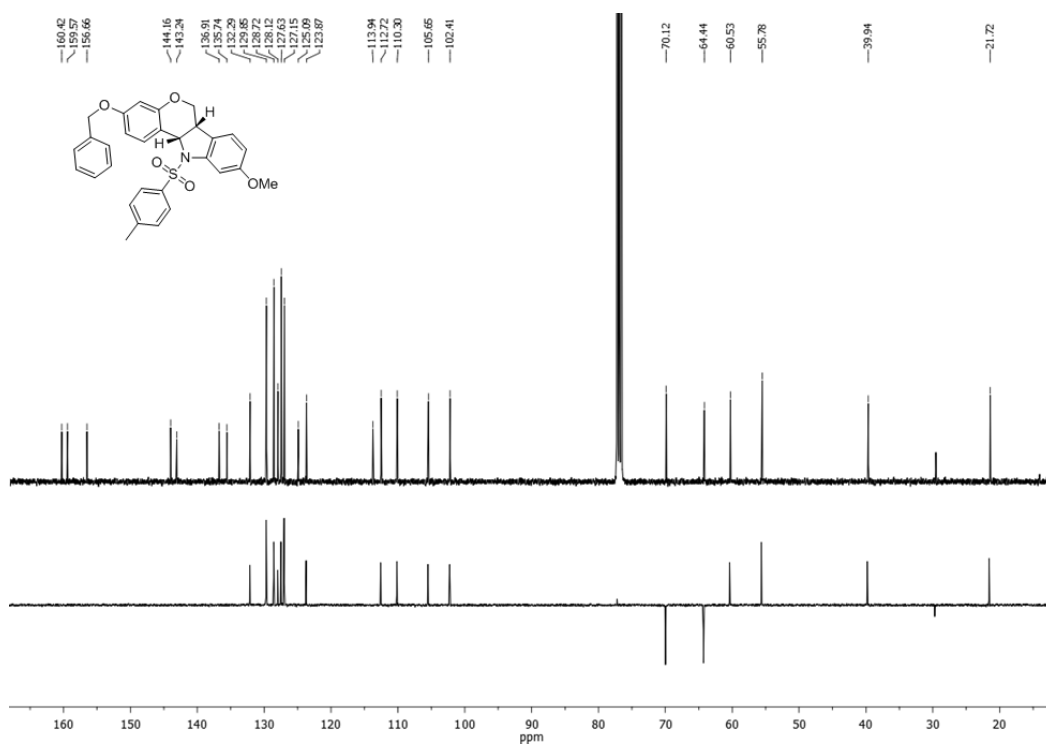
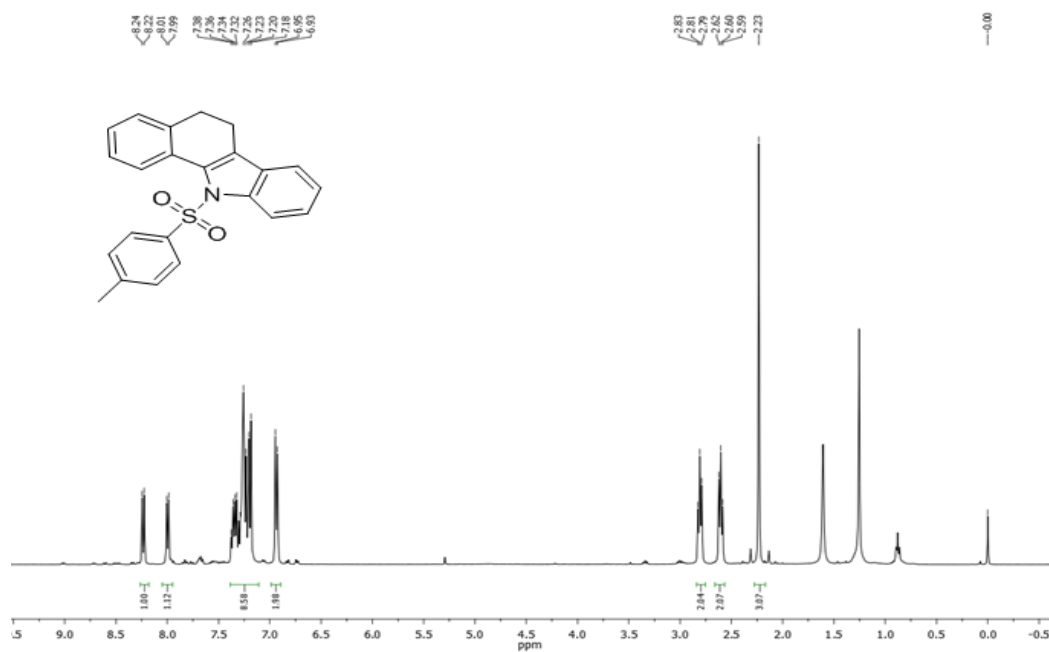
Espectro 29: Espectro de RMN H¹ do composto **58d**Espectro 30: Espectro de RMN H¹ do composto **119**

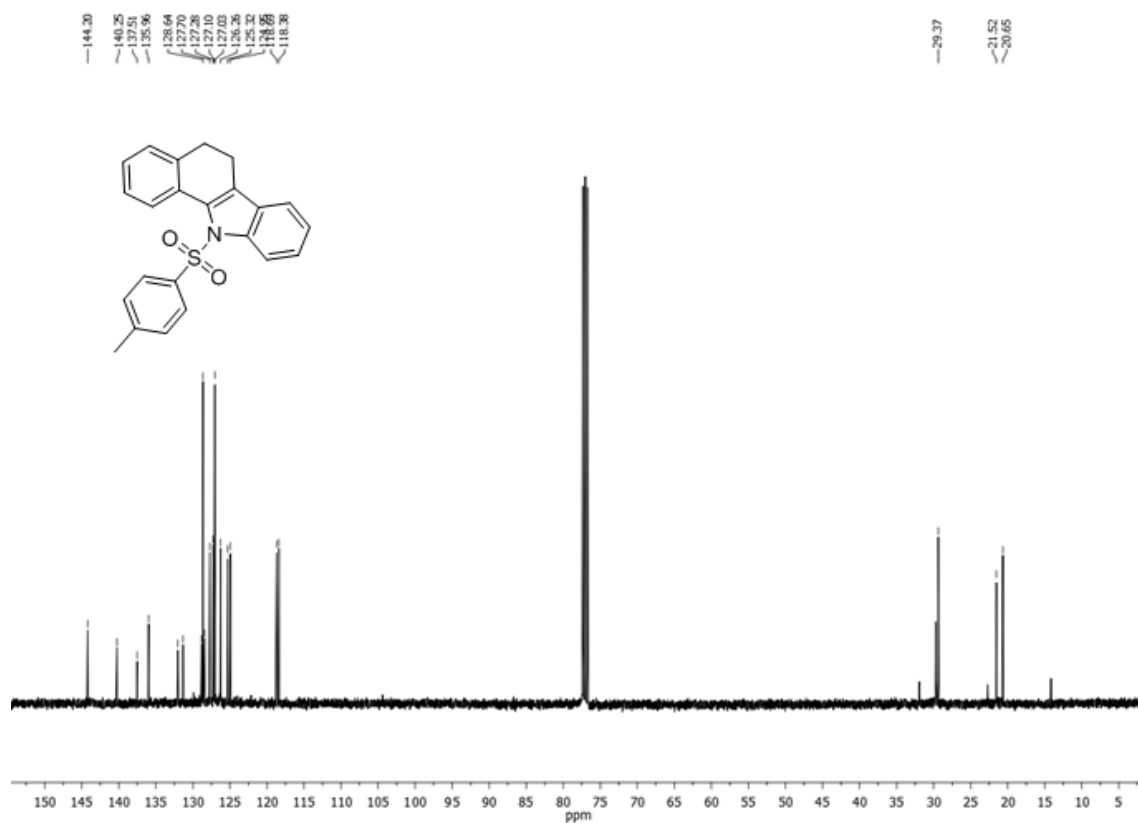
Espectro 31: Espectro de RMN H¹ do composto **56e**Espectro 32: Espectro de RMN C¹³ do composto **56e**

Espectro 33: Espectro de RMN H^1 do composto **13c**Espectro 34: Espectro de RMN C^{13} do composto **13c**

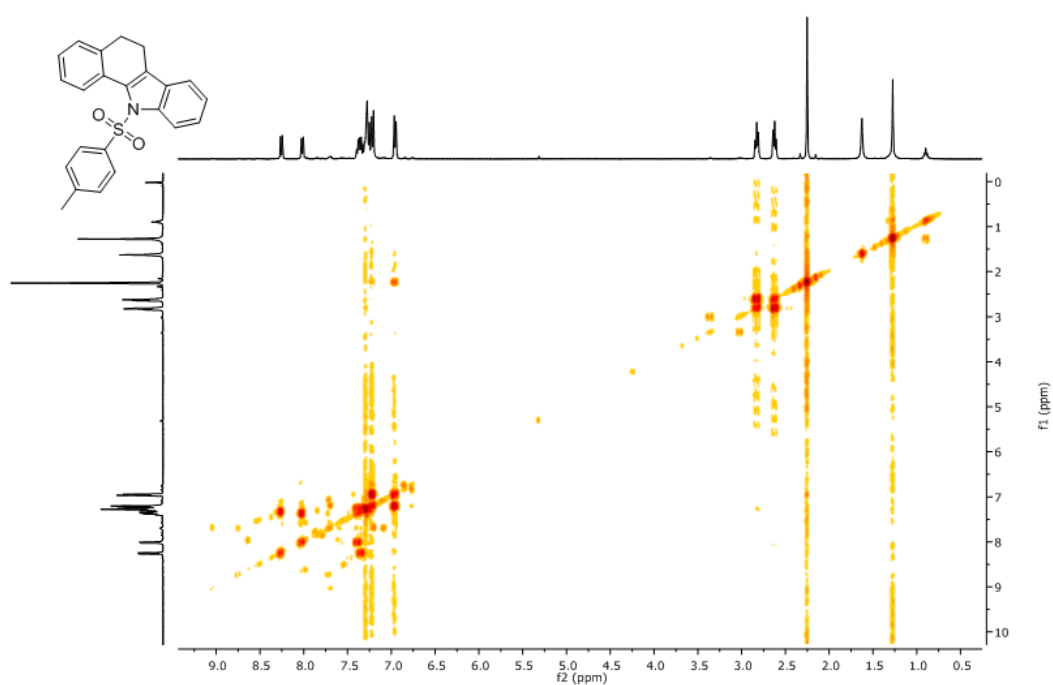
Espectro 35: Espectro de RMN H^1 do composto **13d**Espectro 36: Espectro de RMN C^{13} do composto **13d**

Espectro 37: Espectro de RMN H^1 do composto **13f**Espectro 38: Espectro de RMN H^1 do composto **13h**

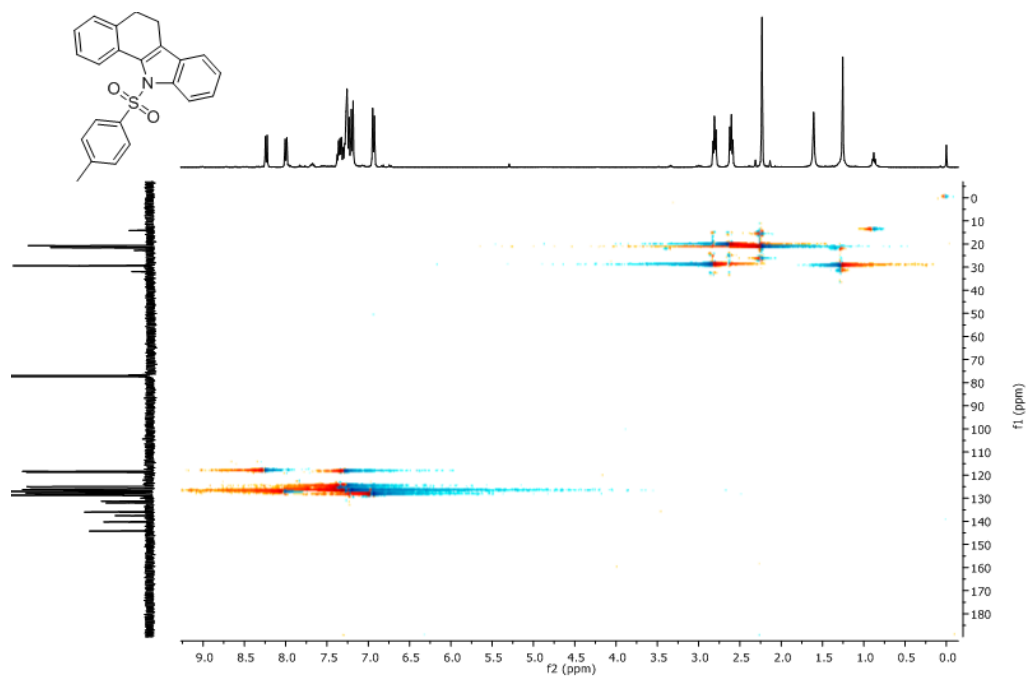
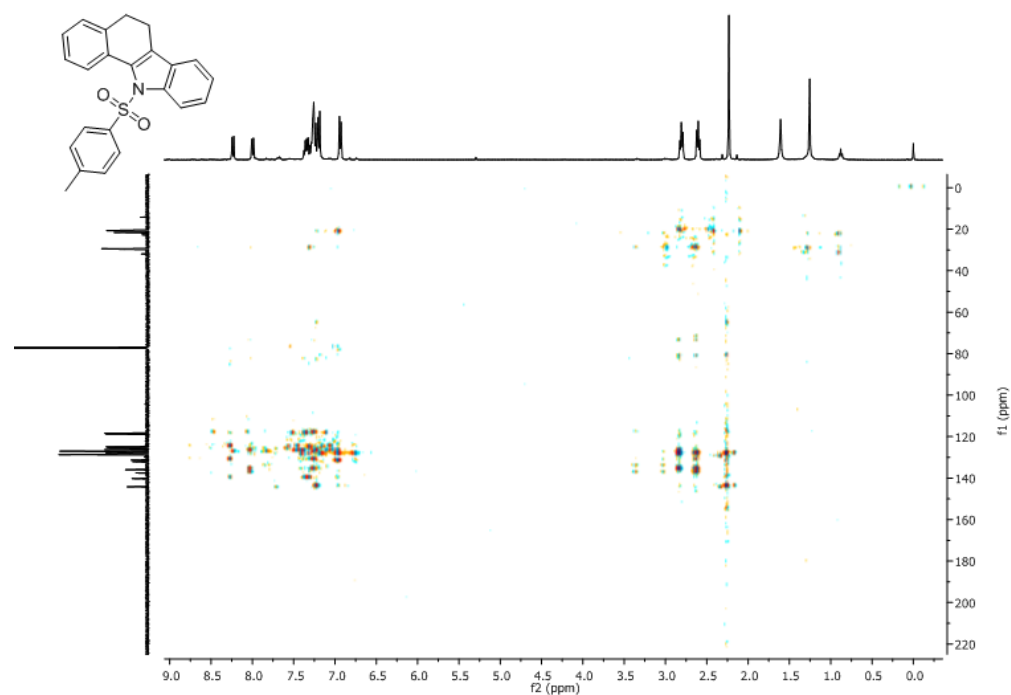
Espectro 39 : Espectro de RMN C¹³ do composto **13h**Espectro 40: Espectro de RMN H¹ do composto **120**

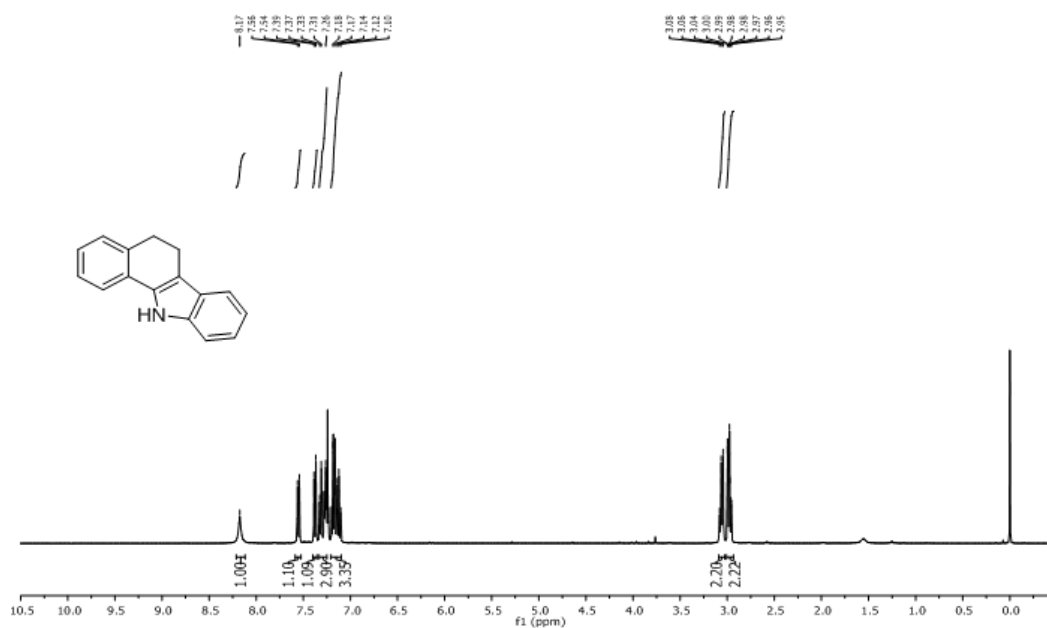
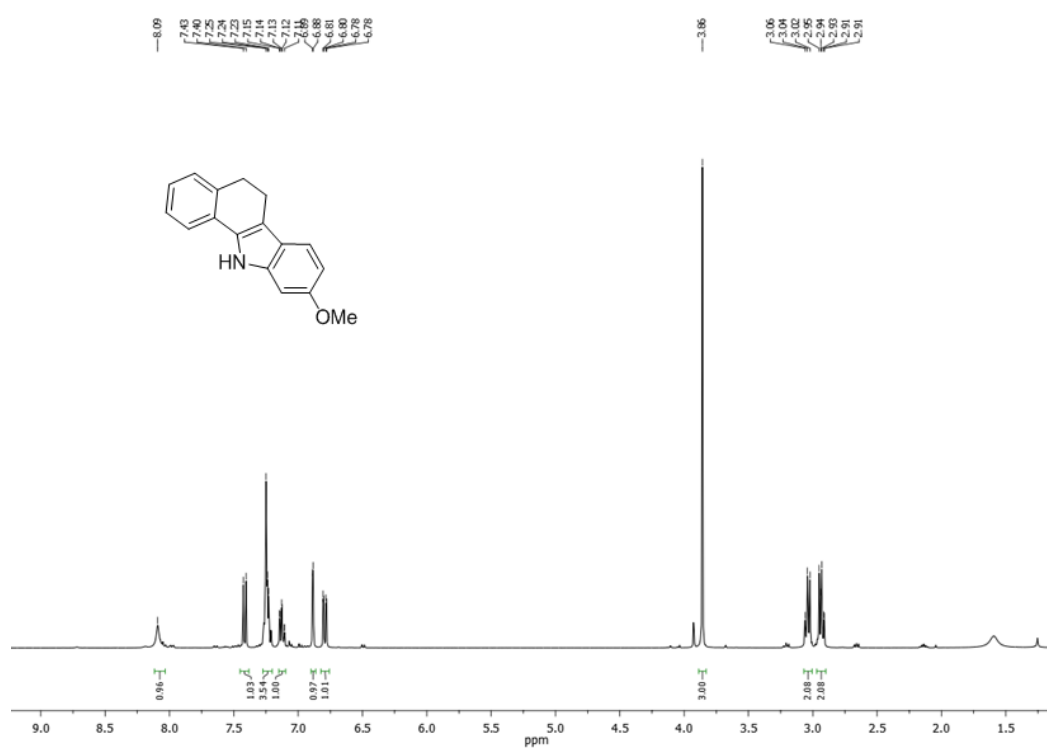


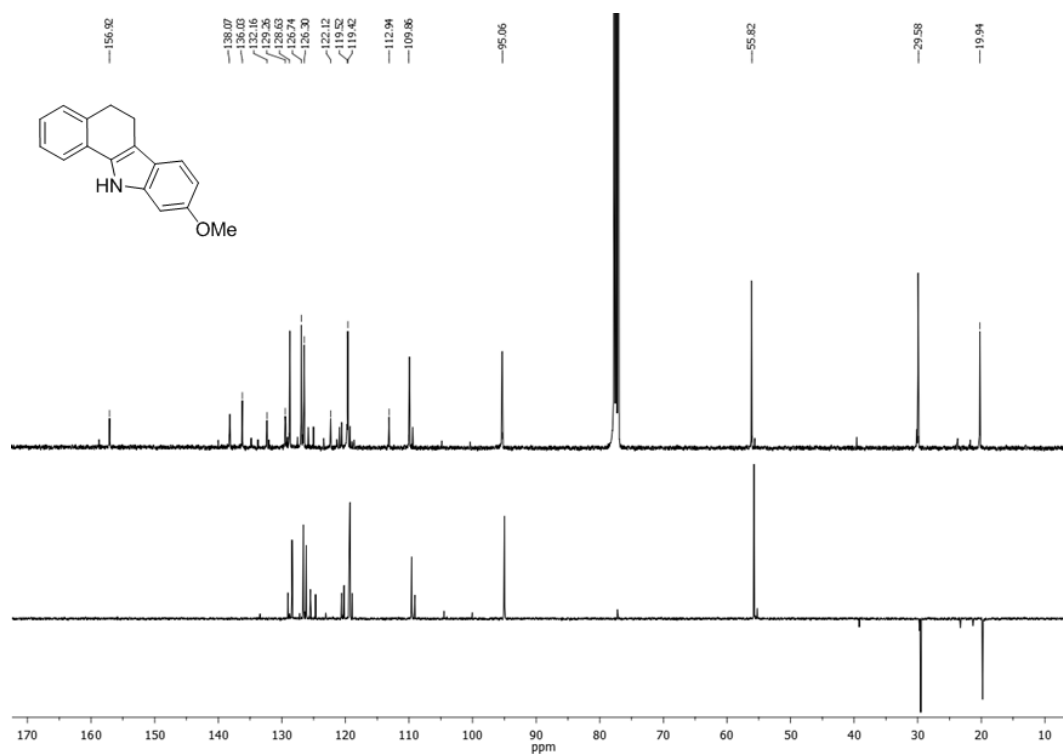
Espectro 41: Espectro de RMN C^{13} do composto **120**



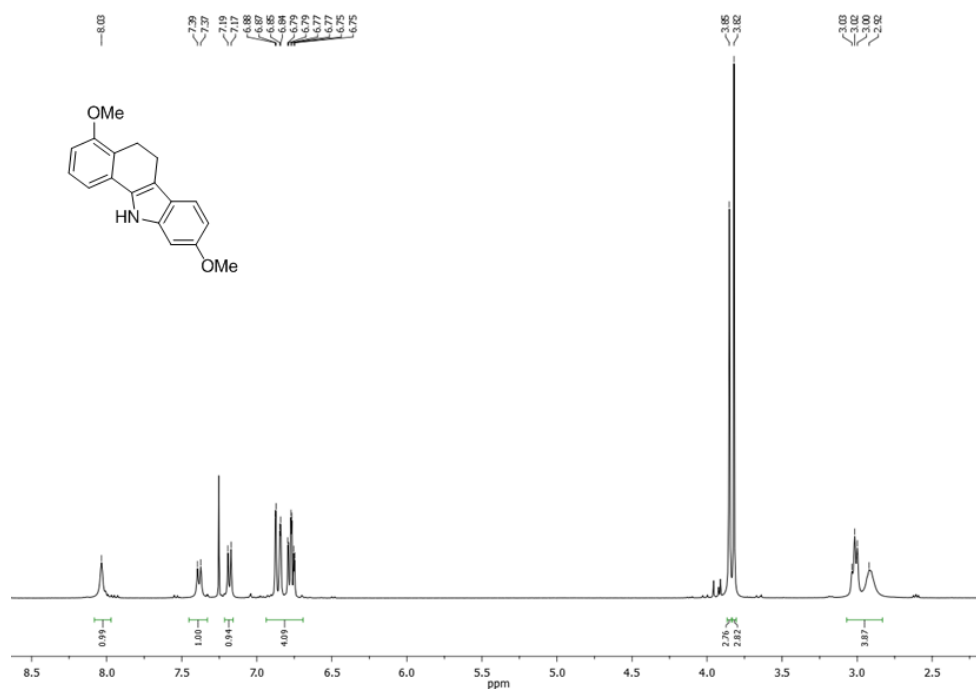
Espectro 42: Espectro de COSY H^1 do composto **120**

Espectro 43: Espectro de HSQC do composto **120**Espectro 44: Espectro de HMBC do composto **130**

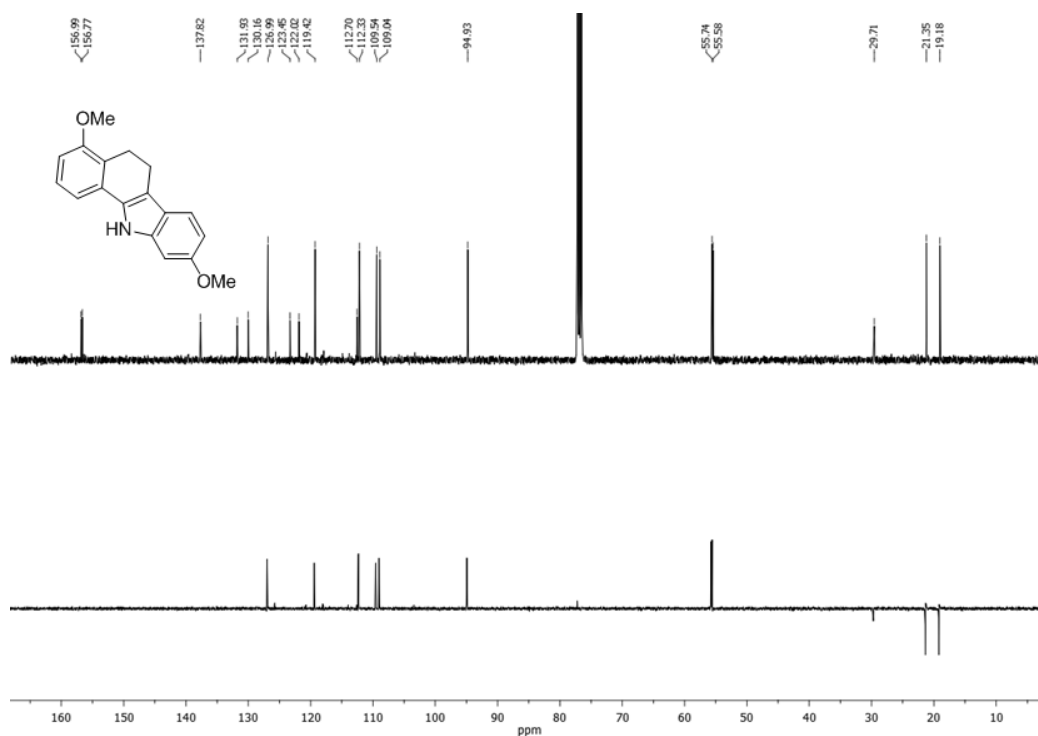
Espectro 45: Espectro de RMN H^1 do composto **125**Espectro 46: Espectro de RMN H^1 do composto **125b**



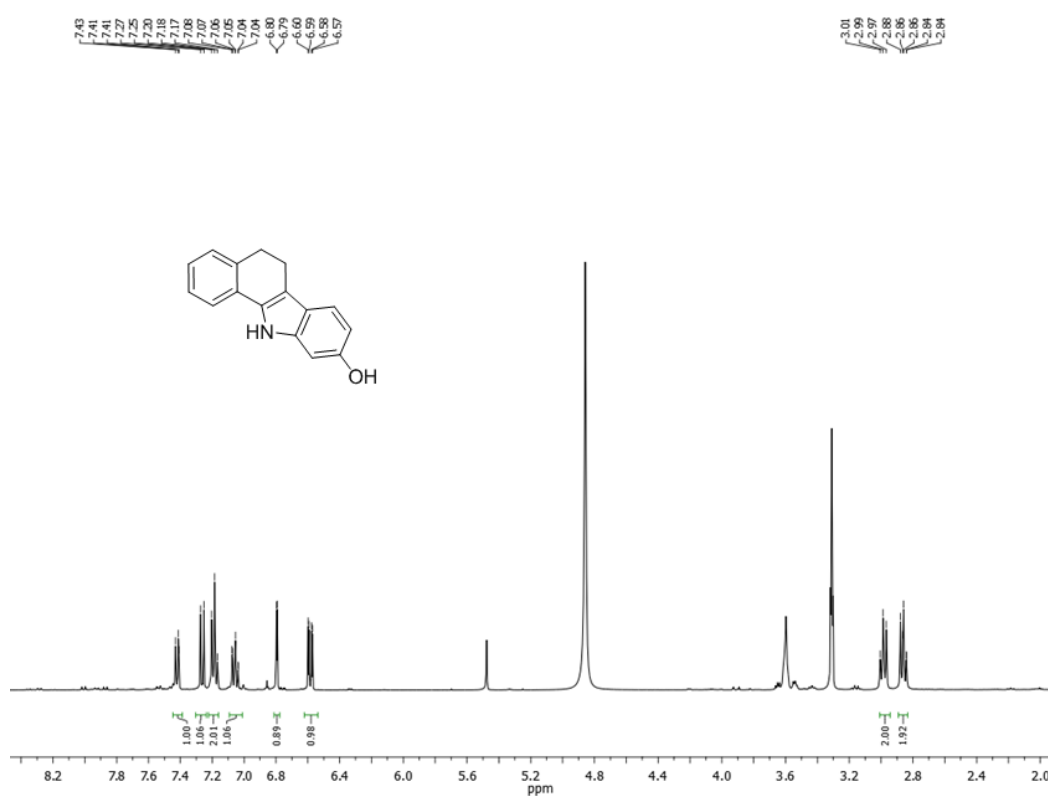
Espectro 47: Espectro de RMN C^{13} do composto **125b**



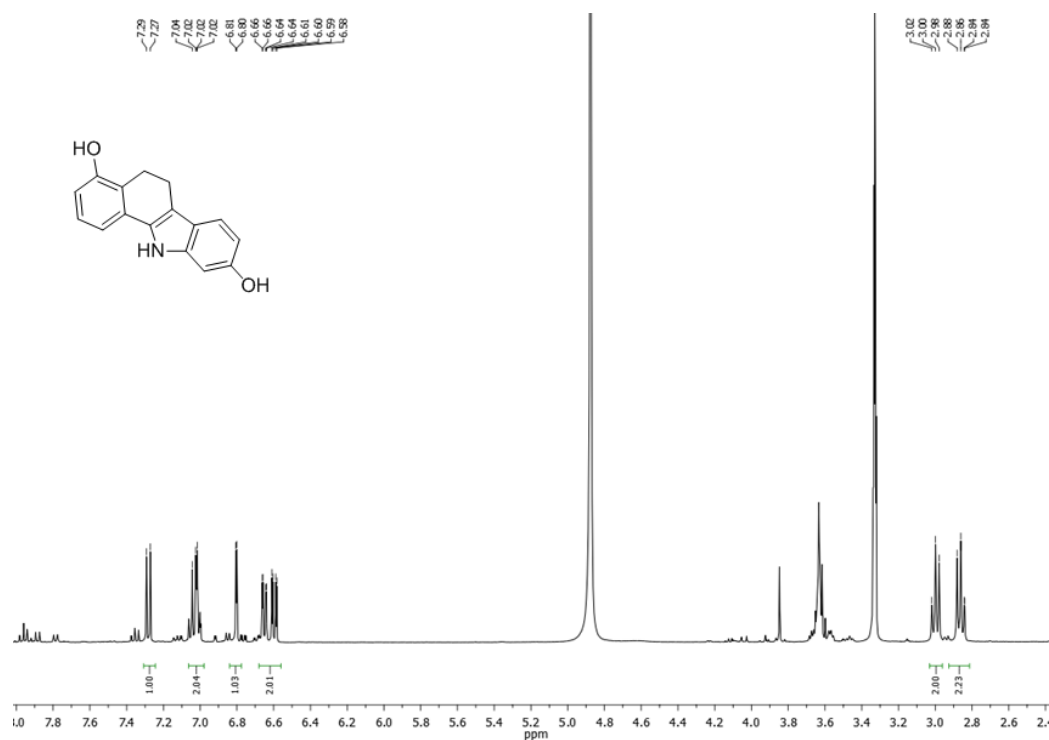
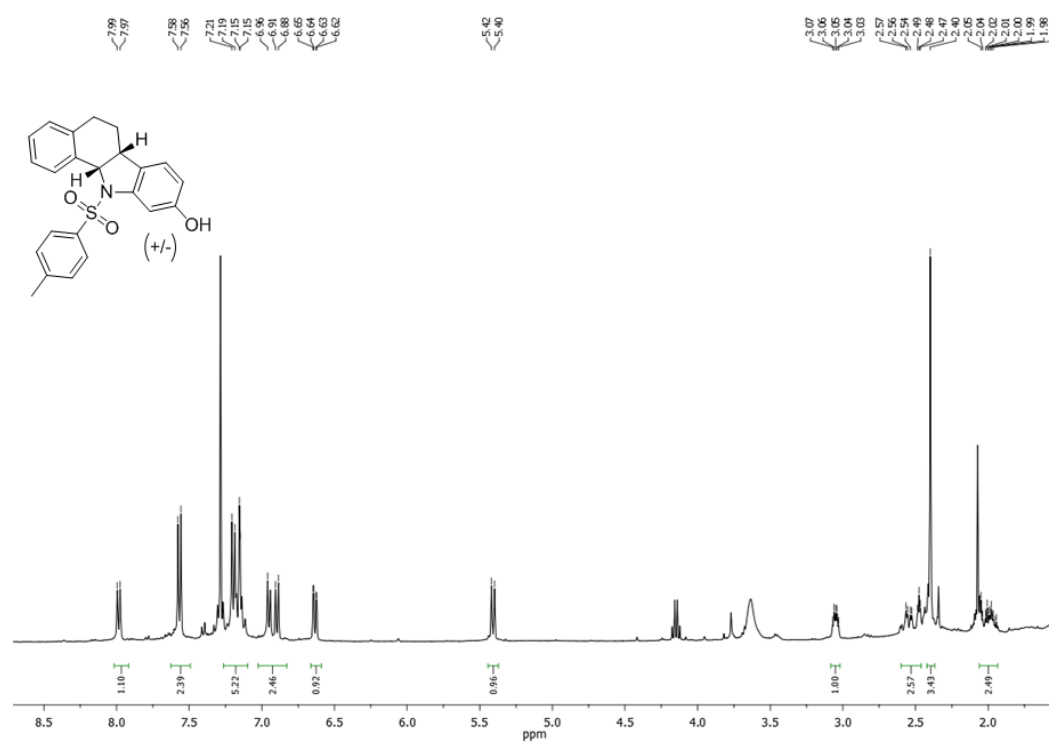
Espectro 48: Espectro de RMN H^1 do composto **125c**

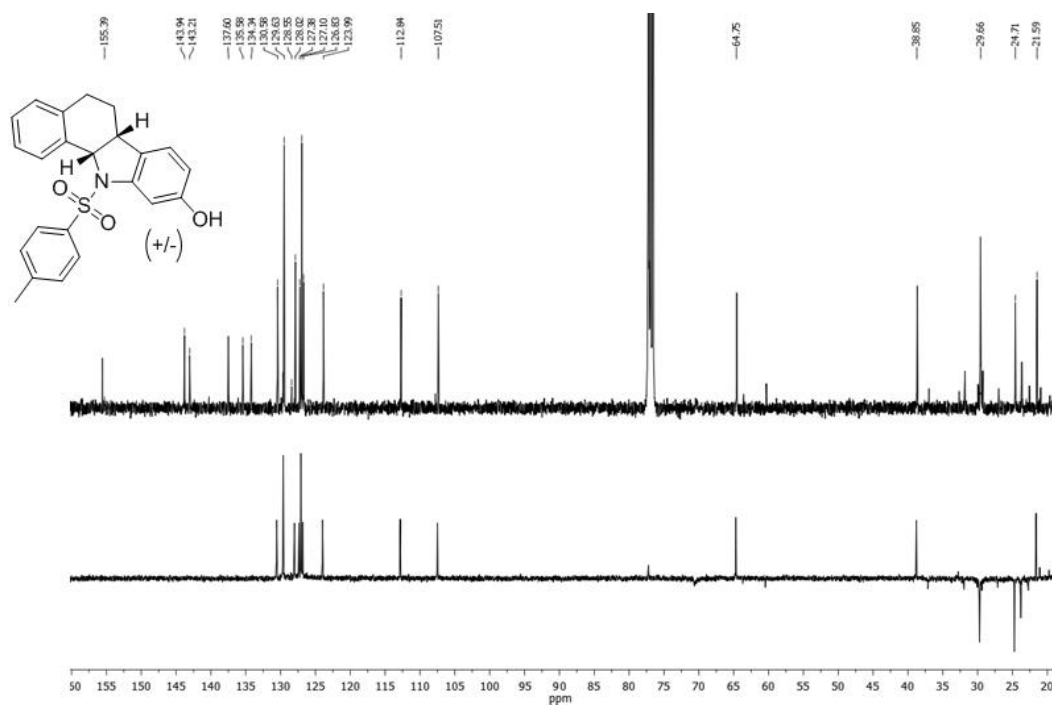


Espectro 49: Espectro de RMN C^{13} do composto **125c**

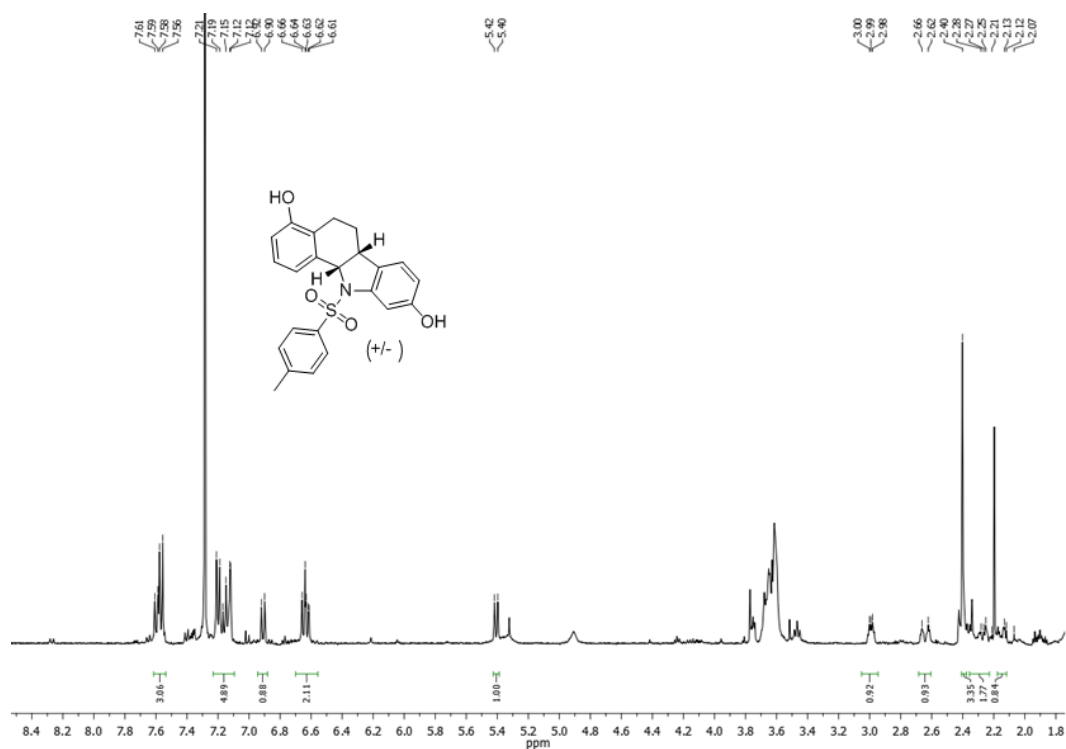


Espectro 50: Espectro de RMN H^1 do composto **133b**

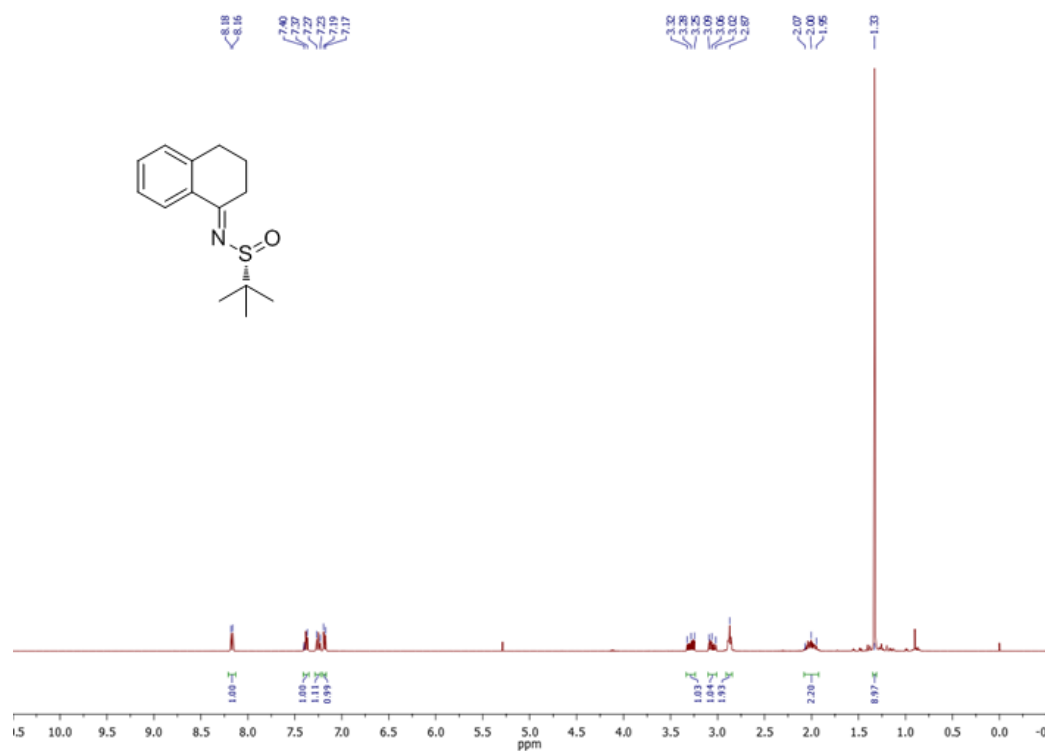
Espectro 51: Espectro de RMN H^1 do composto **133c**Espectro 52: Espectro de RMN H^1 do composto **13l**



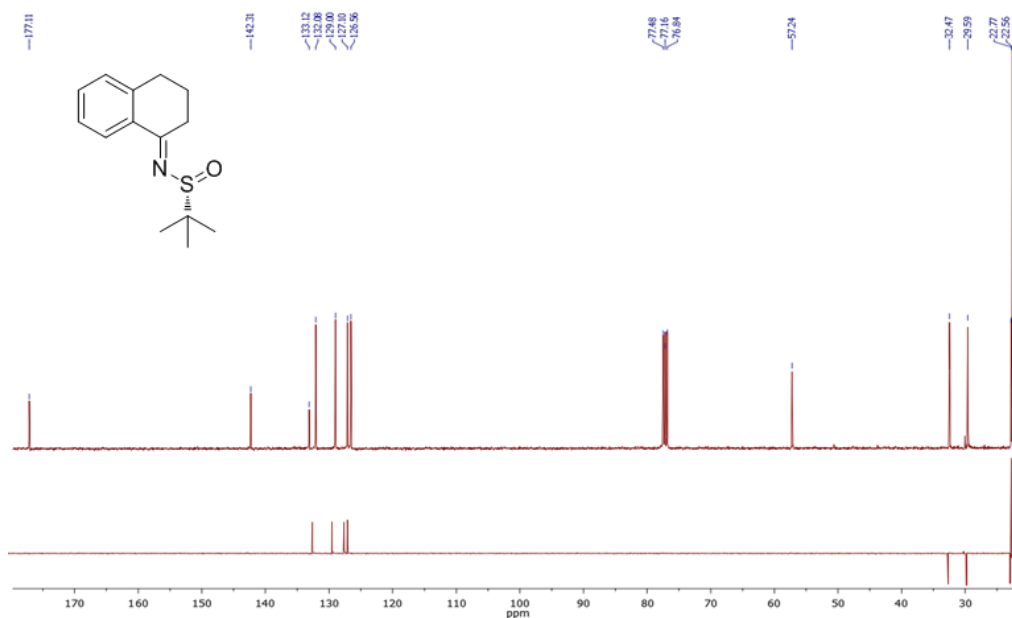
Espectro 53: Espectro de RMN C^{13} do composto **13l**



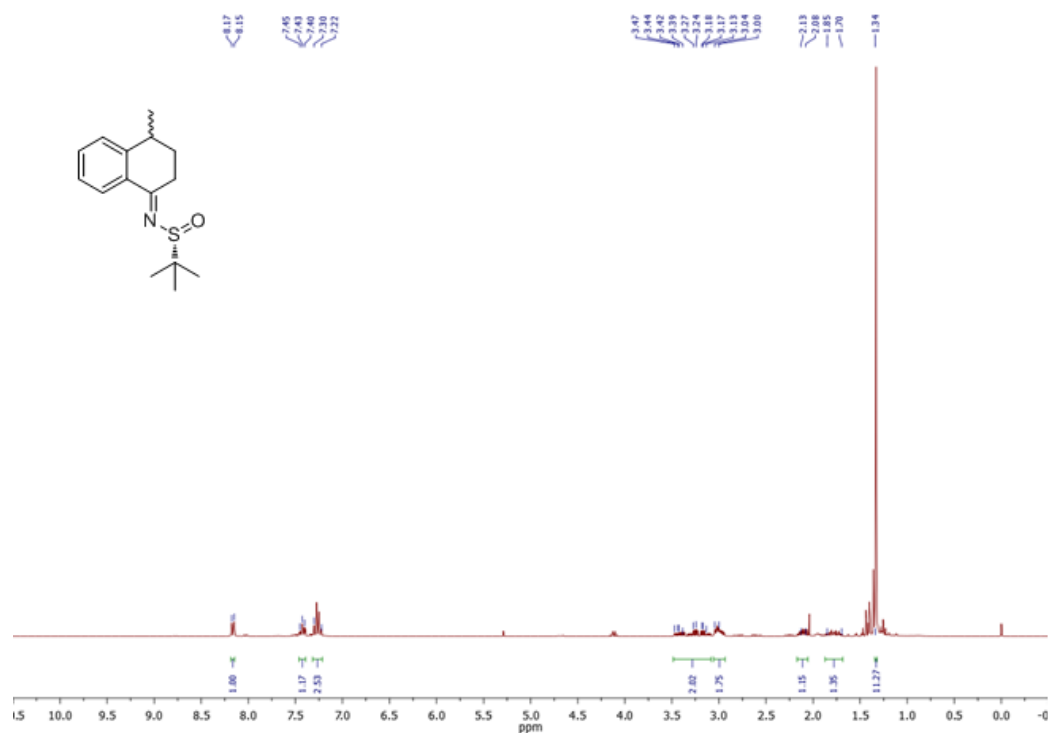
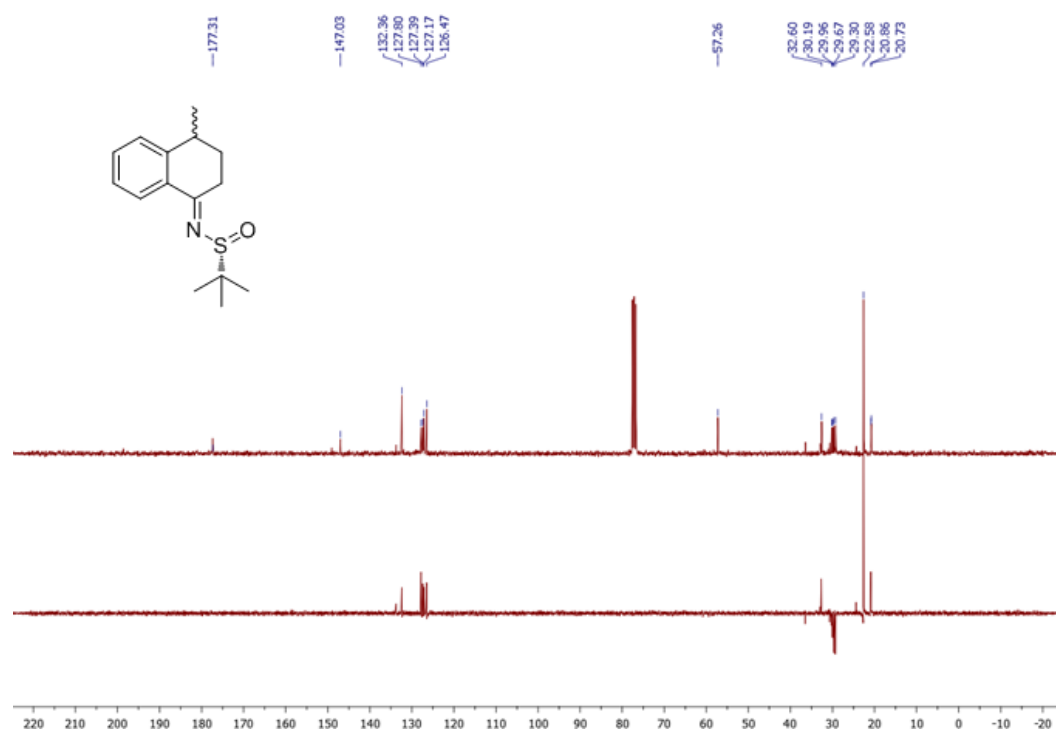
Espectro 54: Espectro de RMN H^1 do composto **13m**

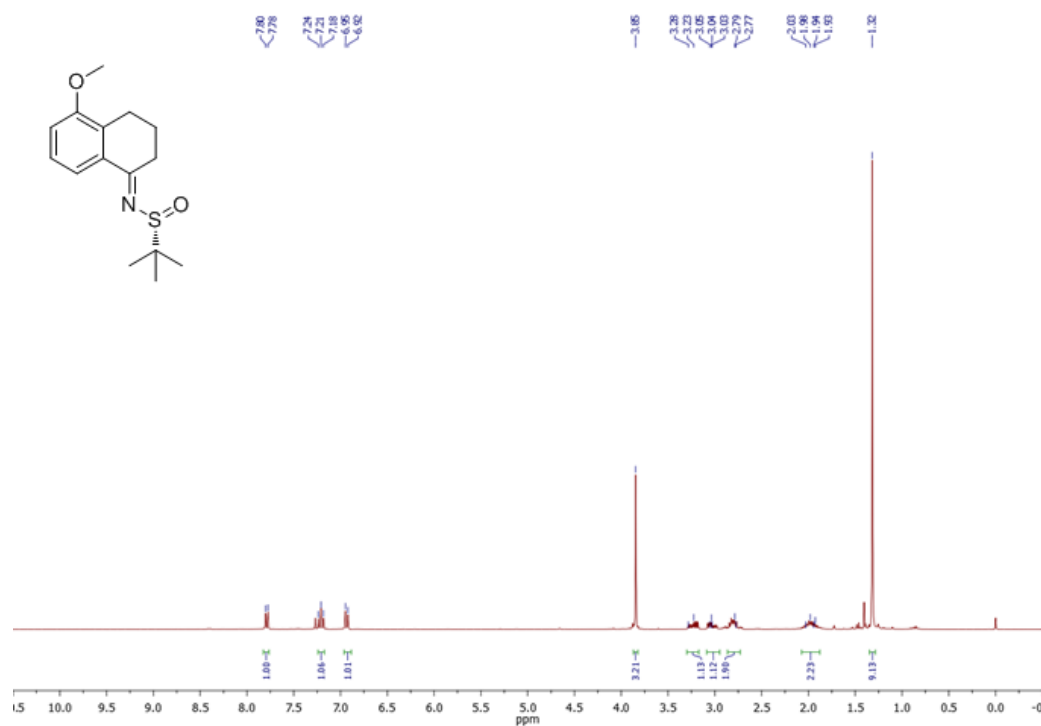
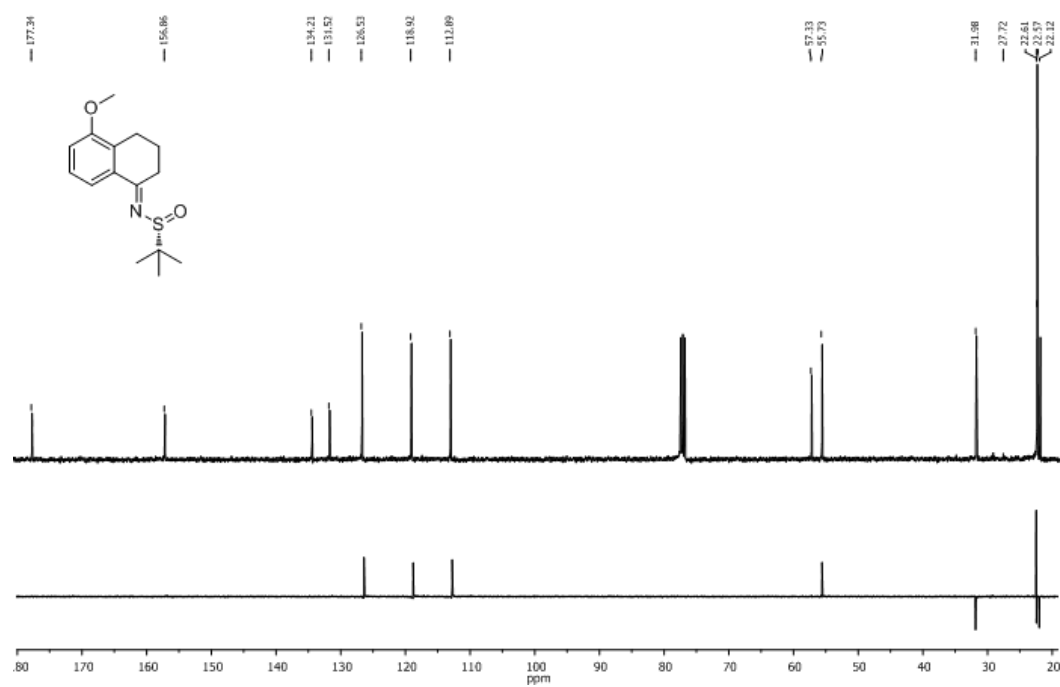


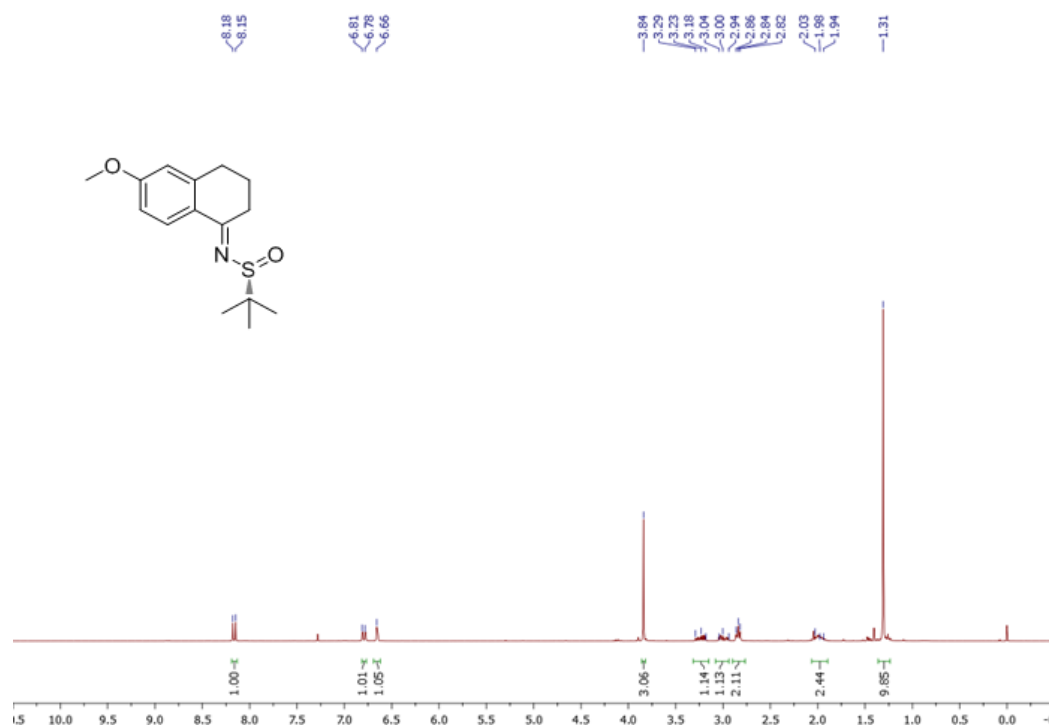
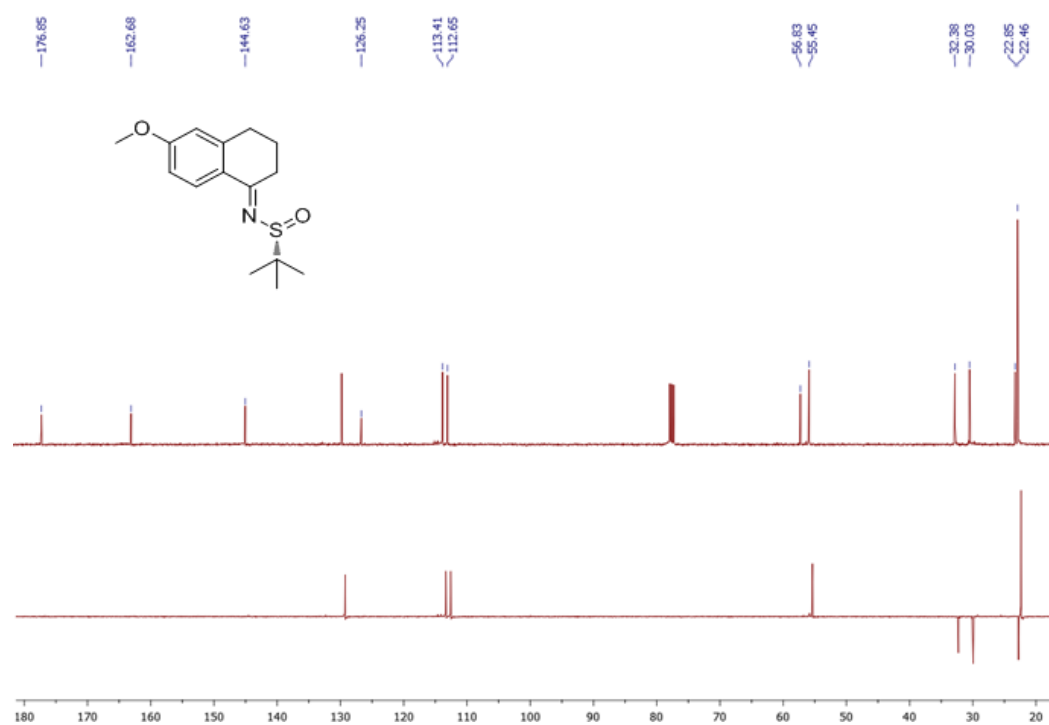
Espectro 55: Espectro de RMN ¹H do composto **78a**

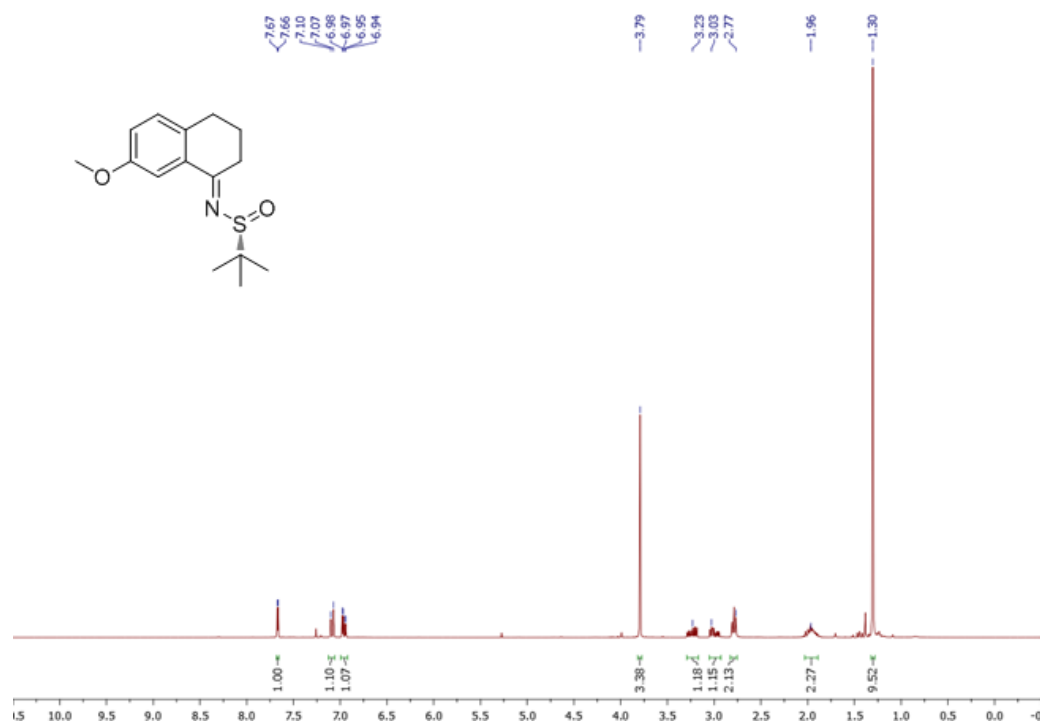
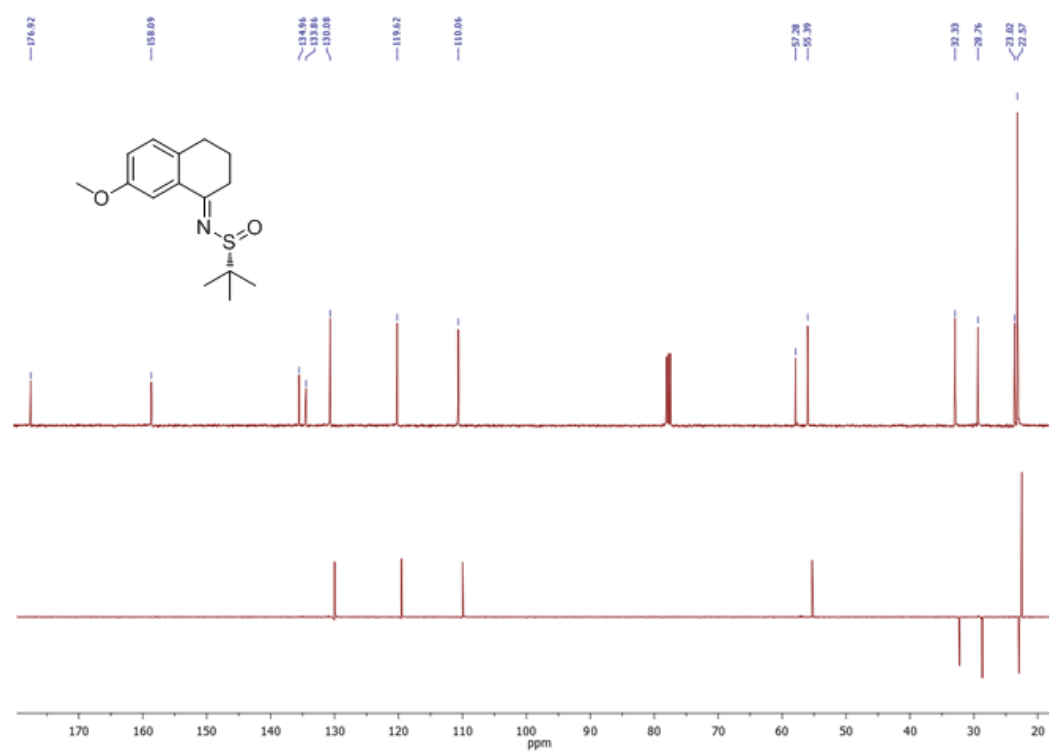


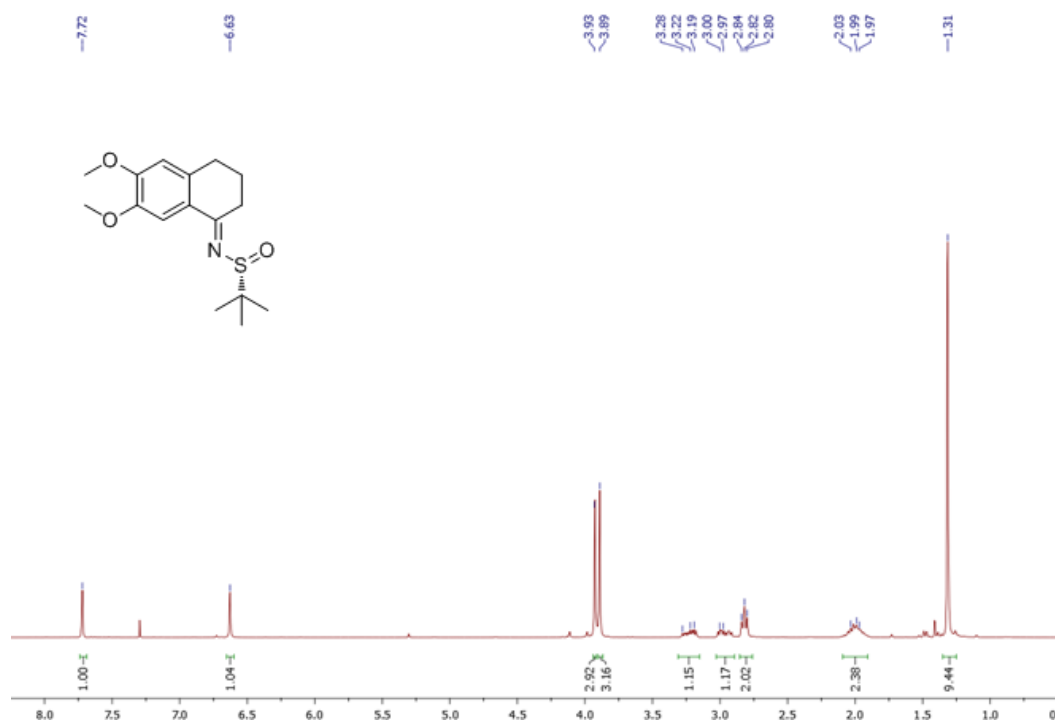
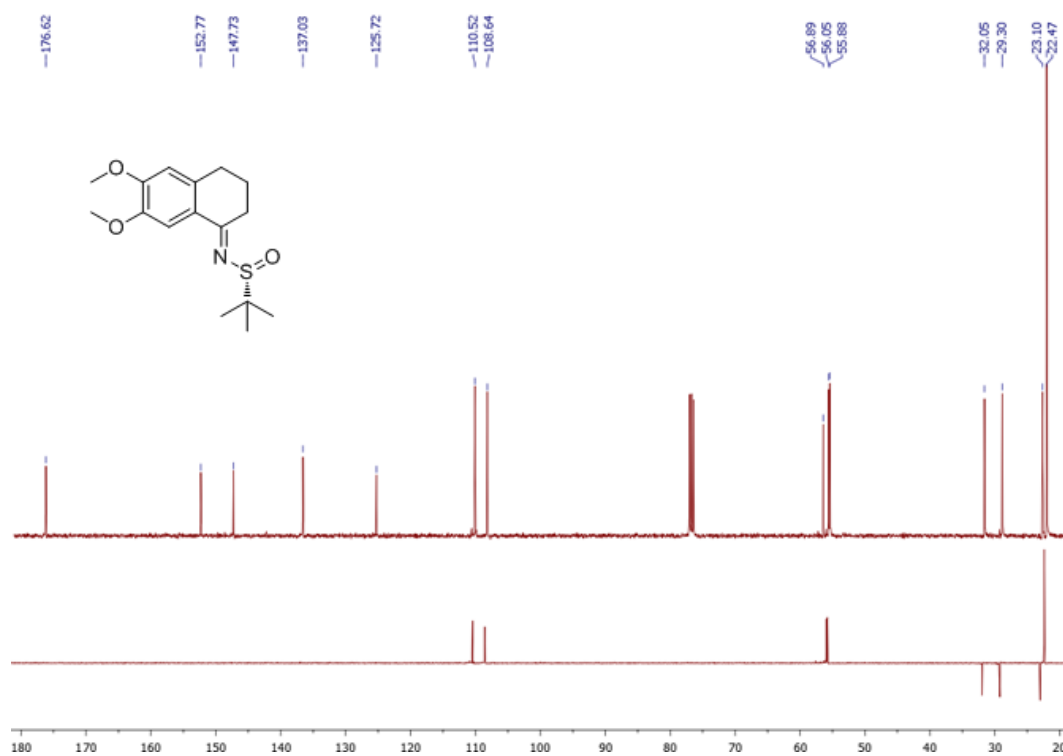
Espectro 56: Espectro de RMN ¹³C do composto **78a**

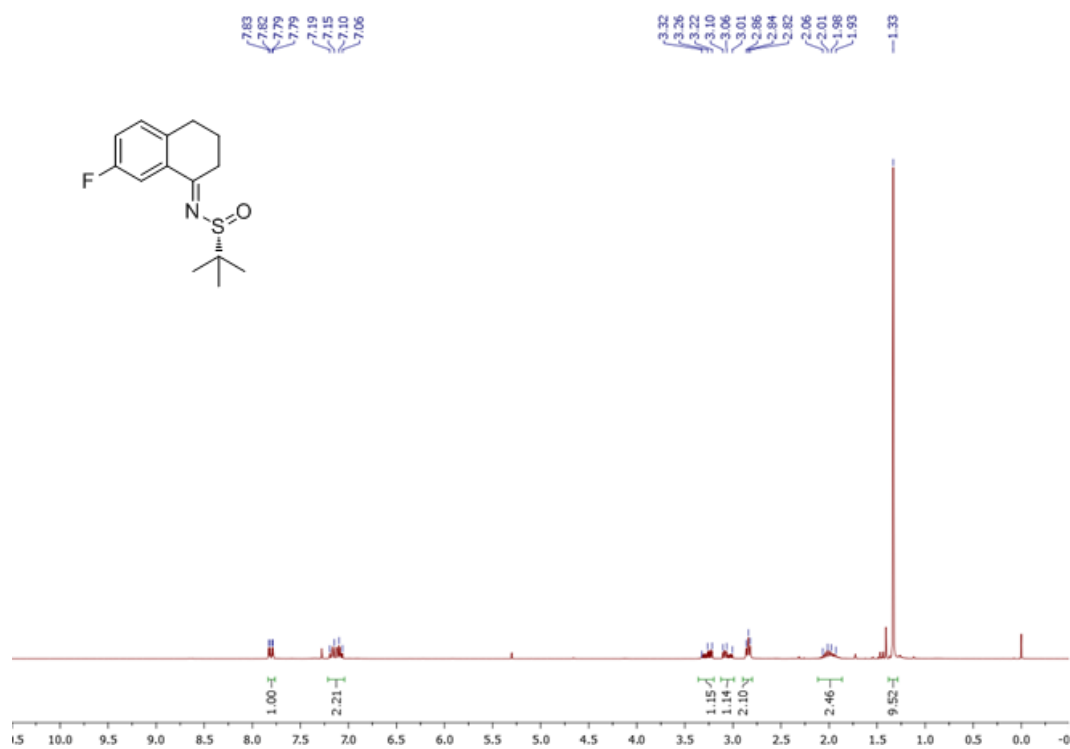
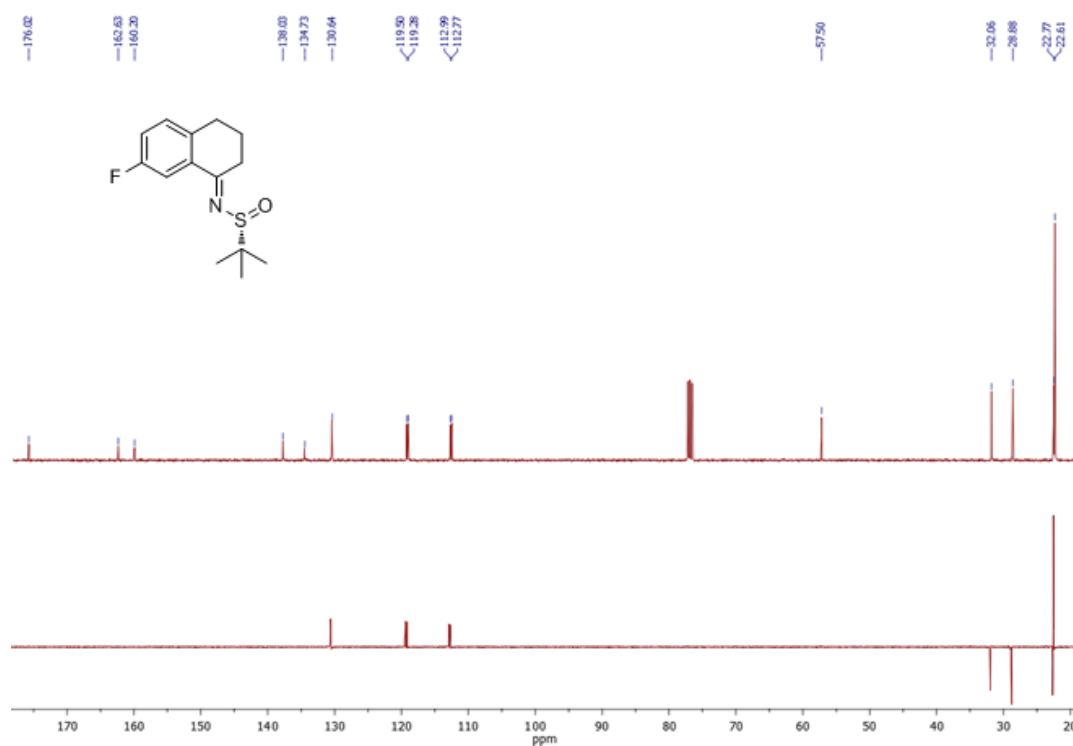
Espectro 57: Espectro de RMN H¹ do composto **78b**Espectro 58: Espectro de RMN C¹³ do composto **78b**

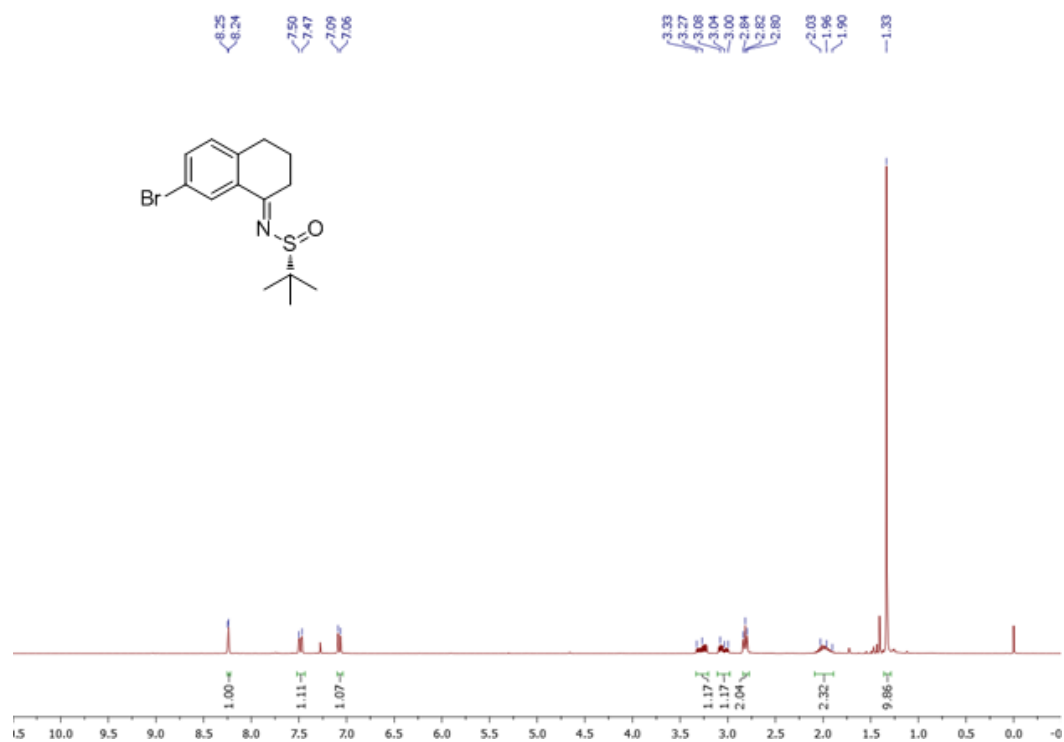
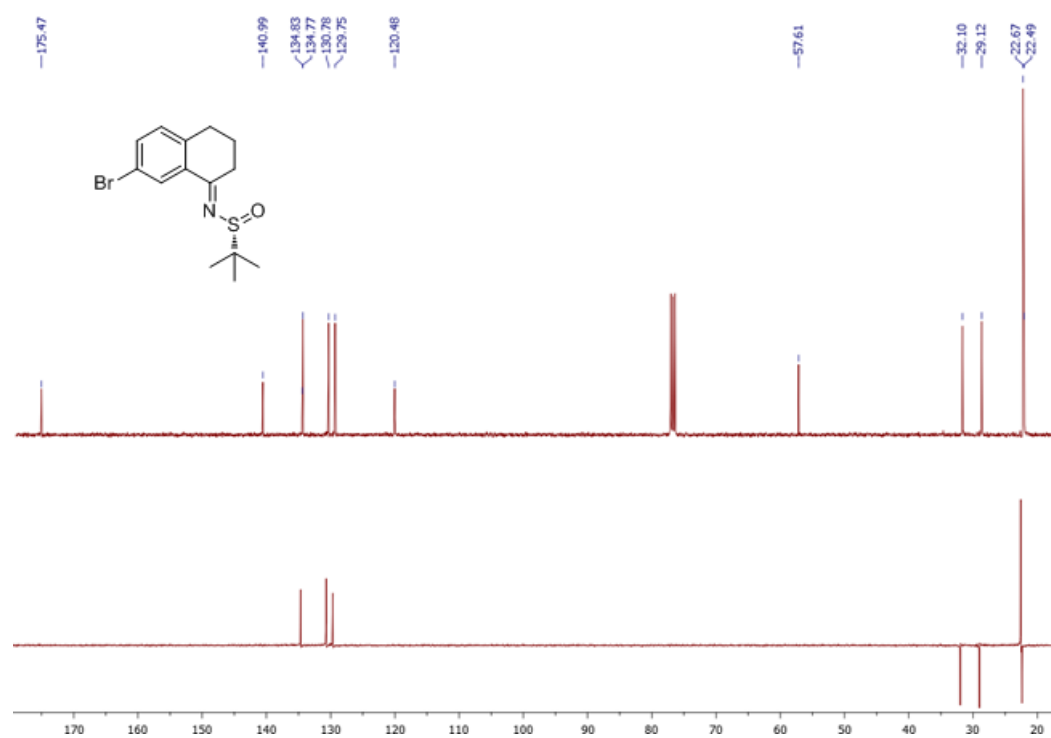
Espectro 59: Espectro de RMN H1 do composto **78c**Espectro 60: Espectro de RMN C¹³ do composto **78c**

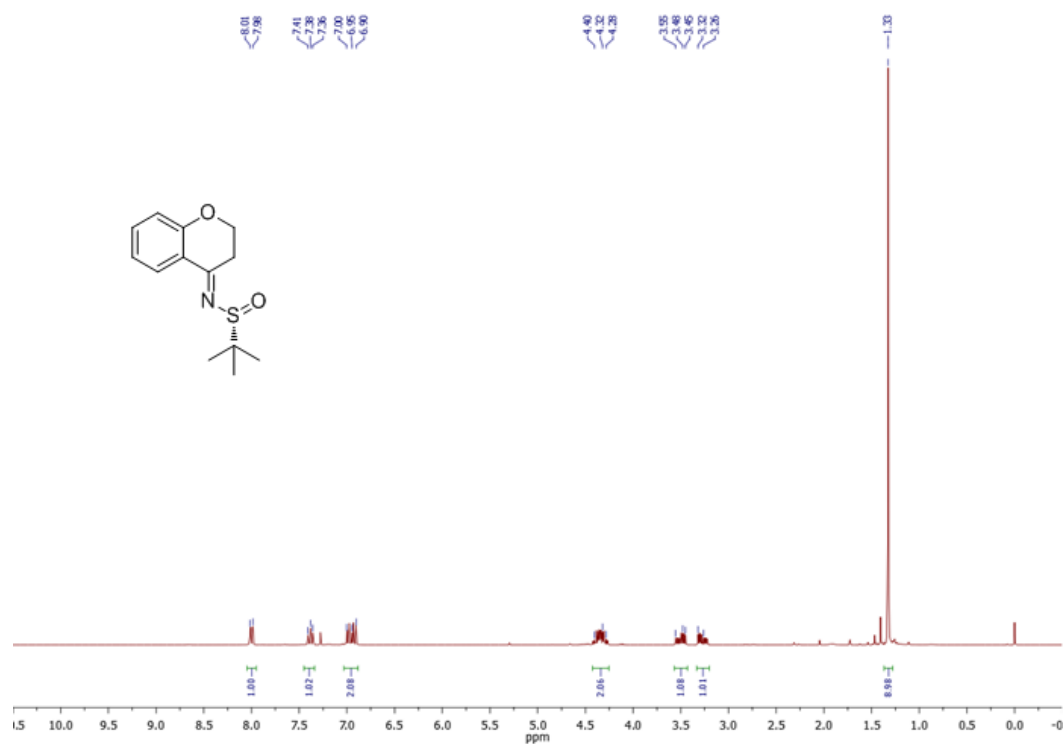
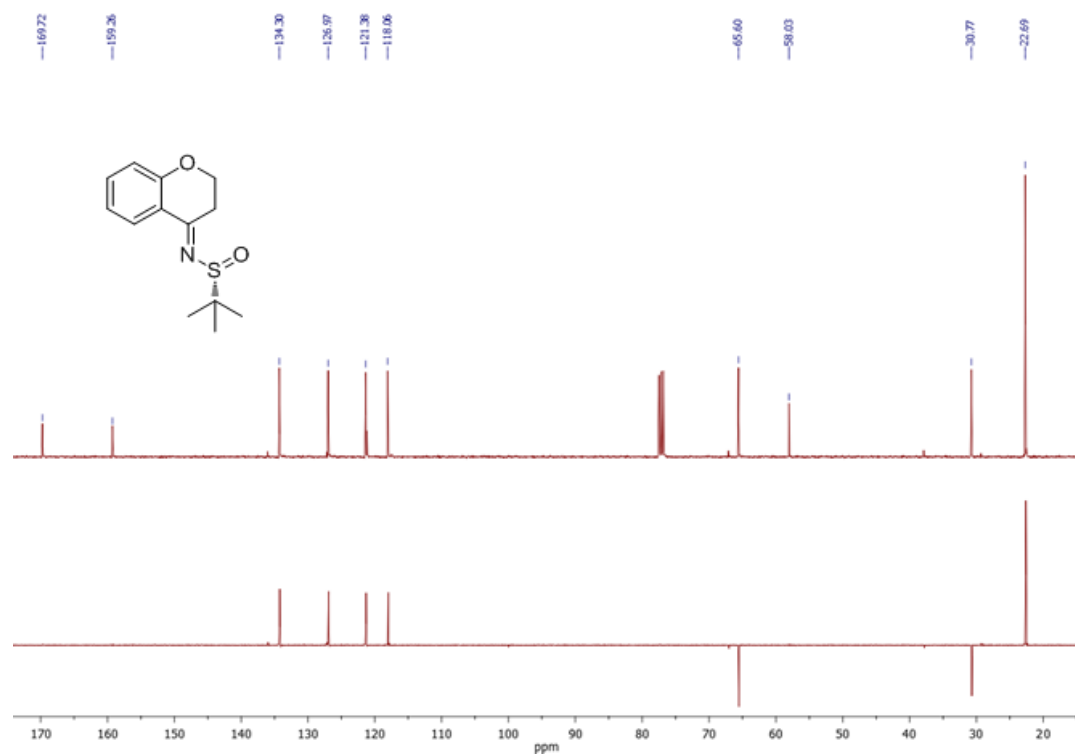
Espectro 61: Espectro de RMN H¹ do composto **78d**Espectro 62: Espectro de RMN C¹³ do composto **78c**

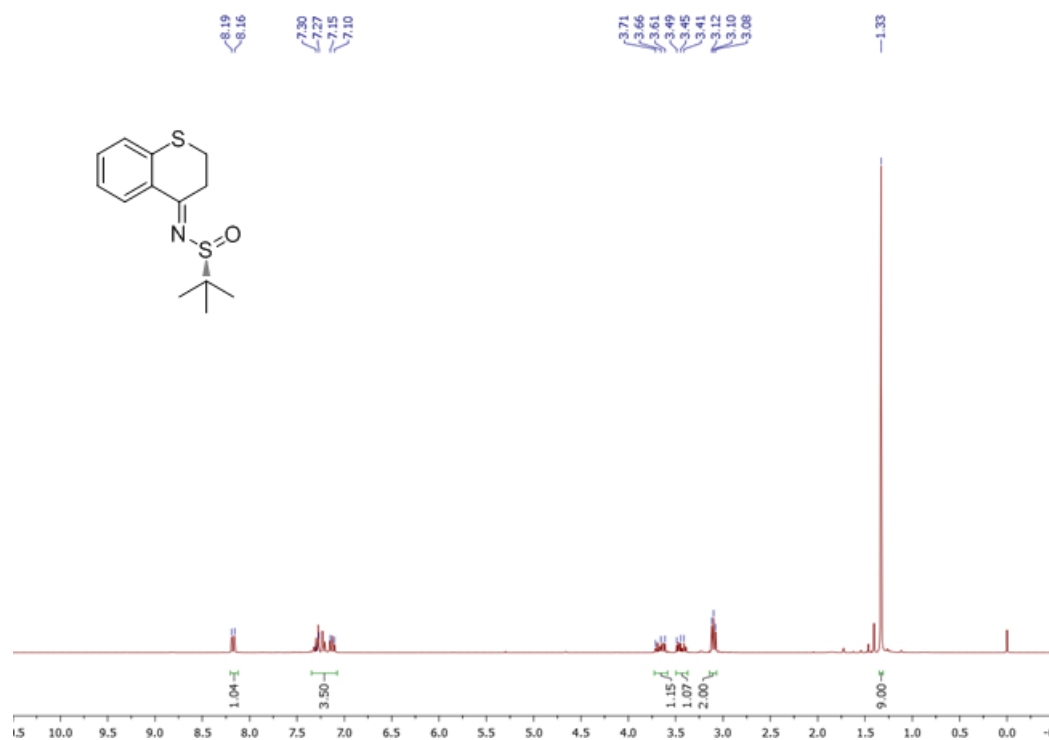
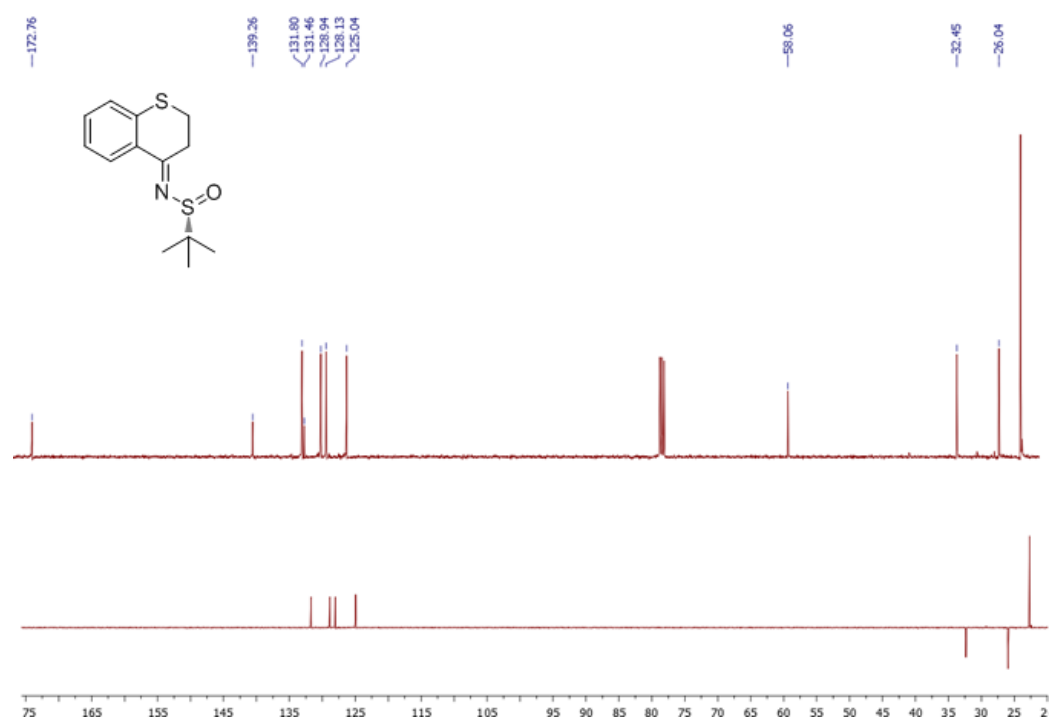
Espectro 63: Espectro de RMN H¹ do composto **78e**Espectro 64: Espectro de RMN C¹³ do composto **78e**

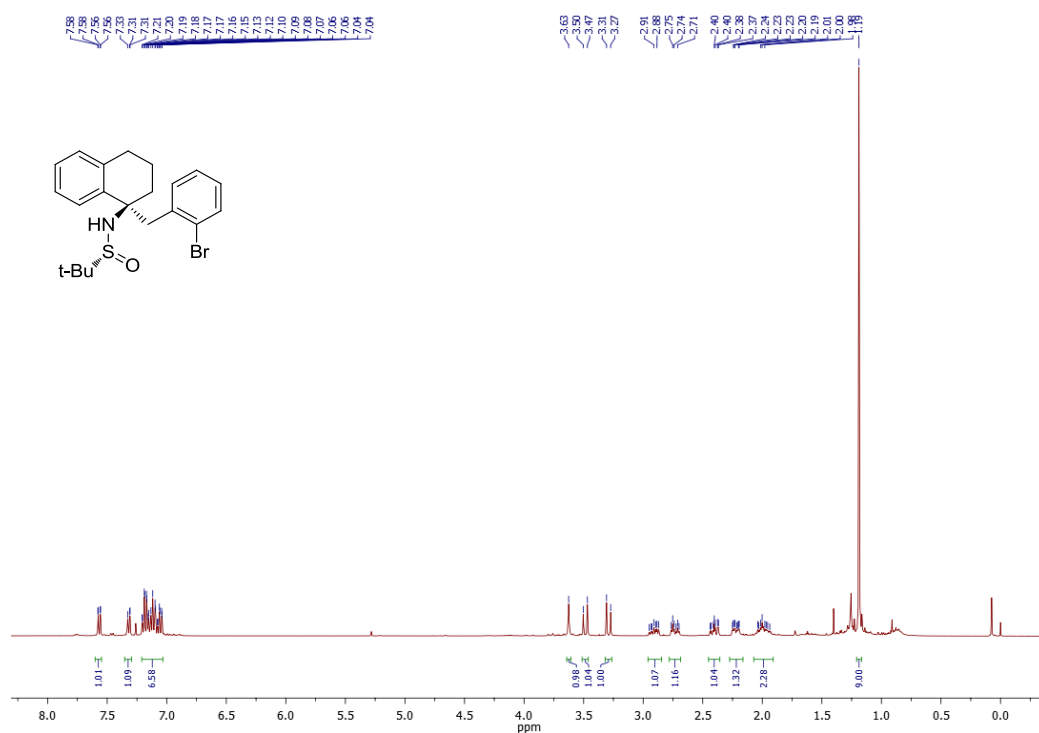
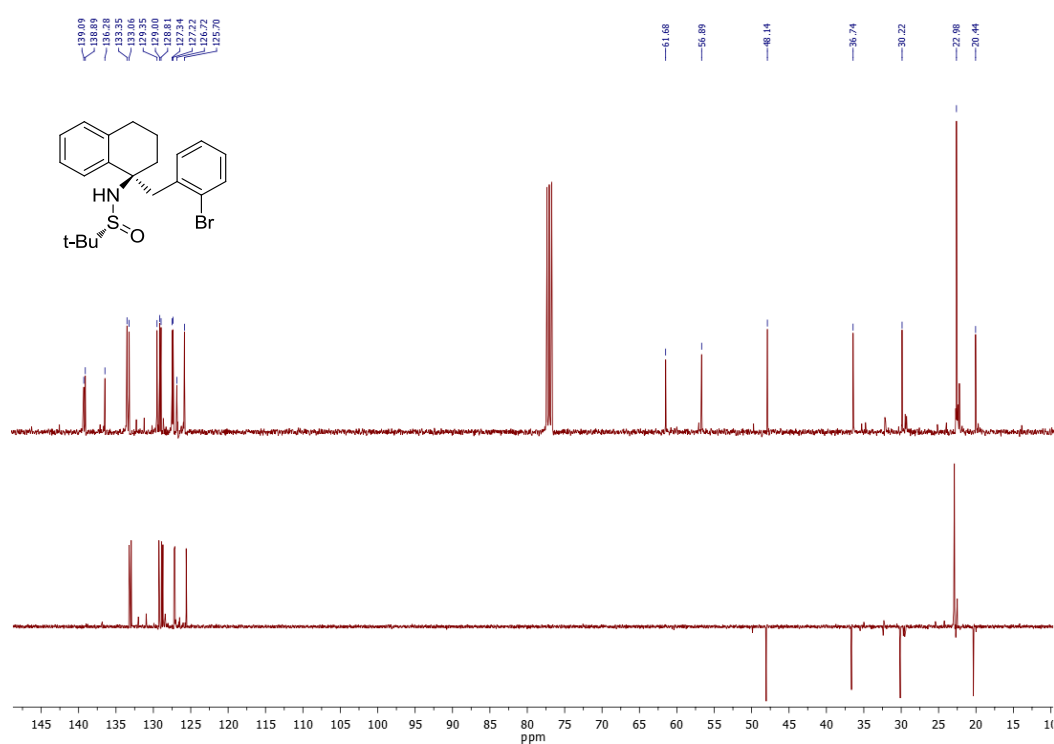
Espectro 65: Espectro de RMN H^1 do composto **78f**Espectro 66: Espectro de RMN C^{13} do composto **78f**

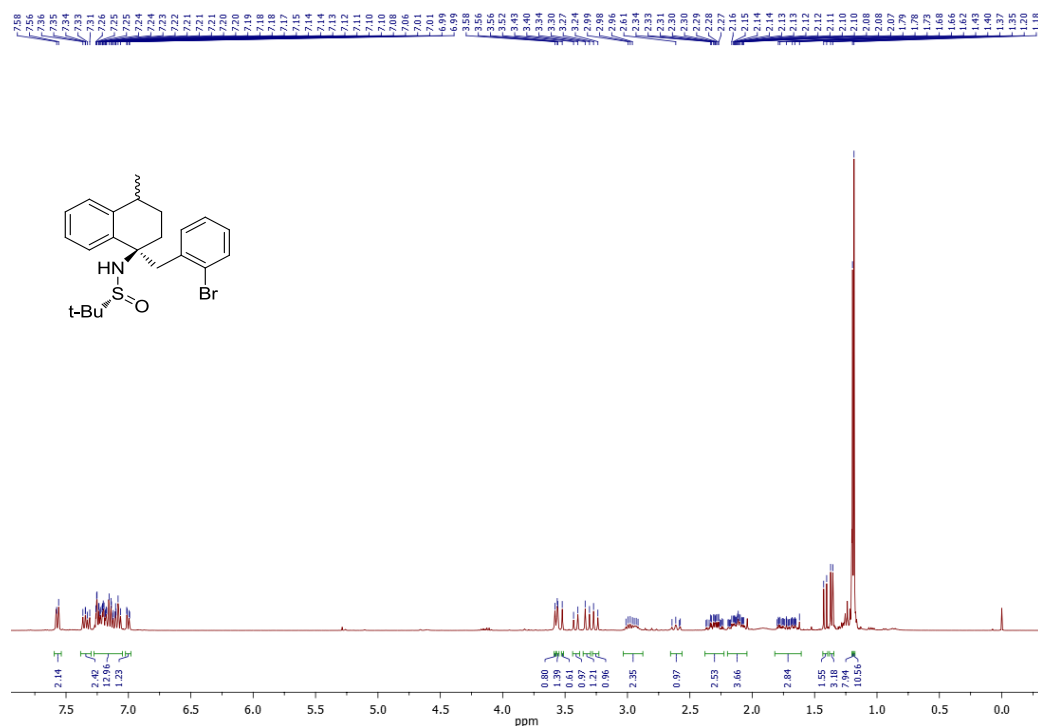
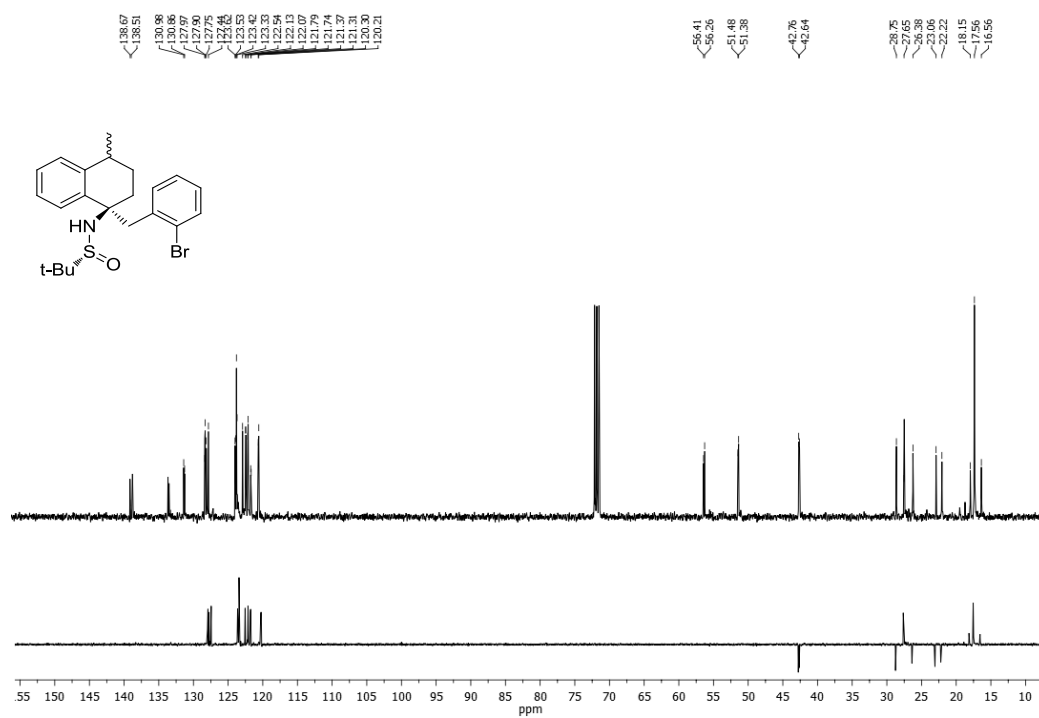
Espectro 67: Espectro de RMN H¹ do composto **78g**Espectro 68: Espectro de RMN C¹³ do composto **78g**

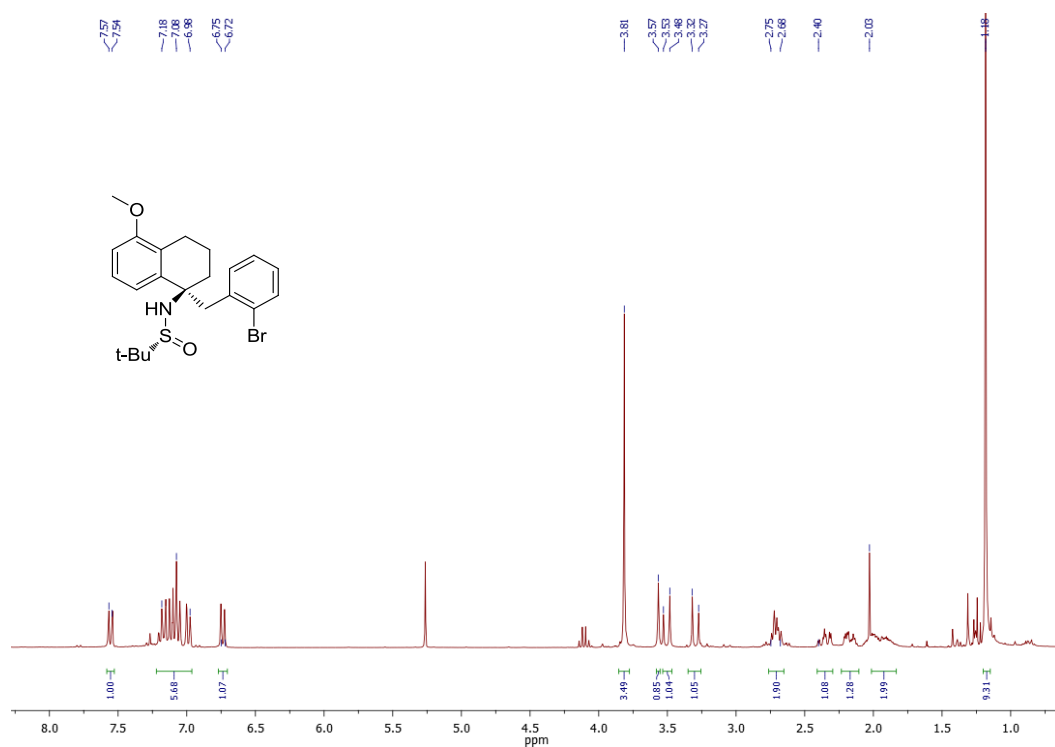
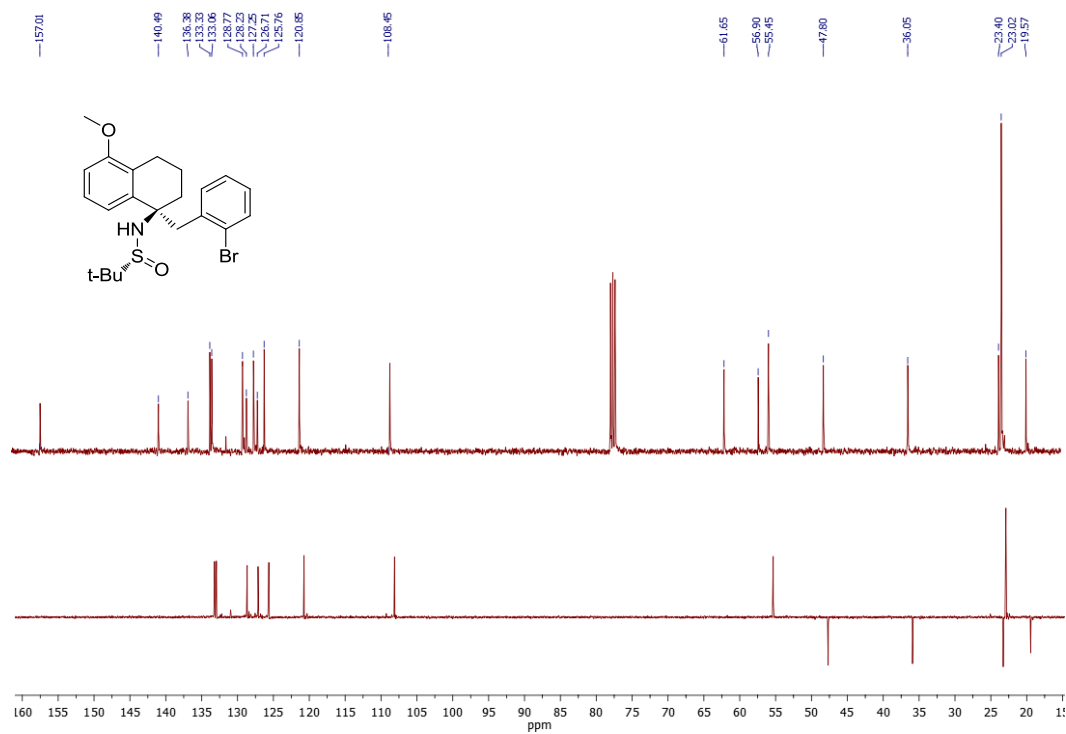
Espectro 69: Espectro de RMN H¹ do composto **78h**Espectro 70: Espectro de RMN C¹³ do composto **78h**

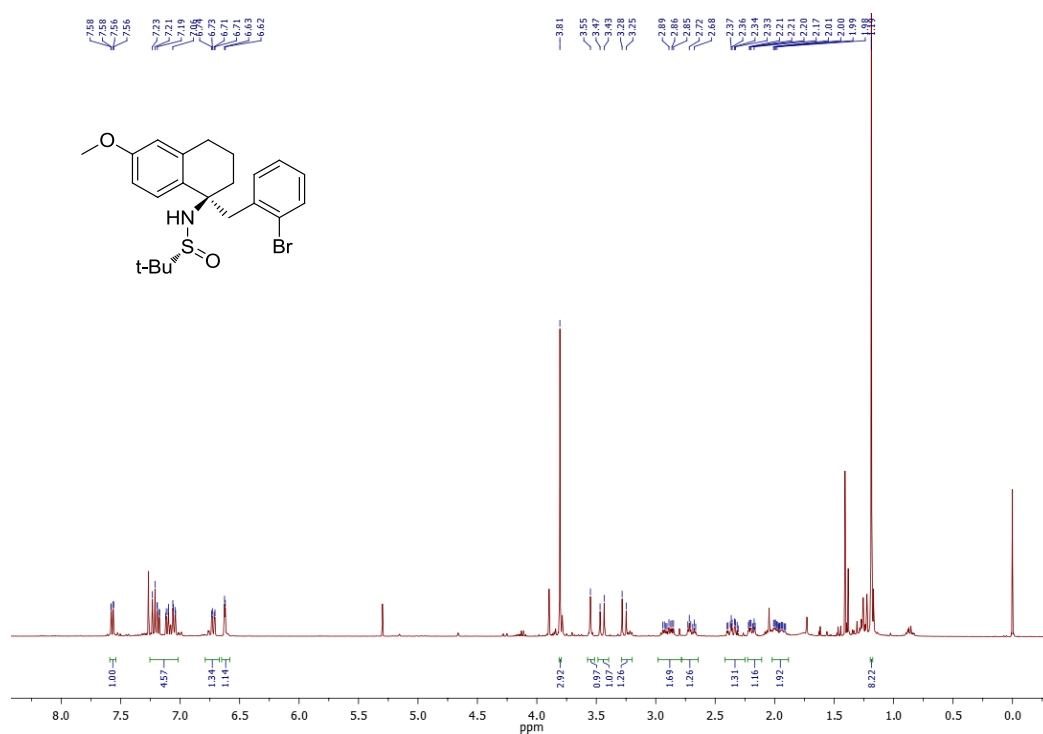
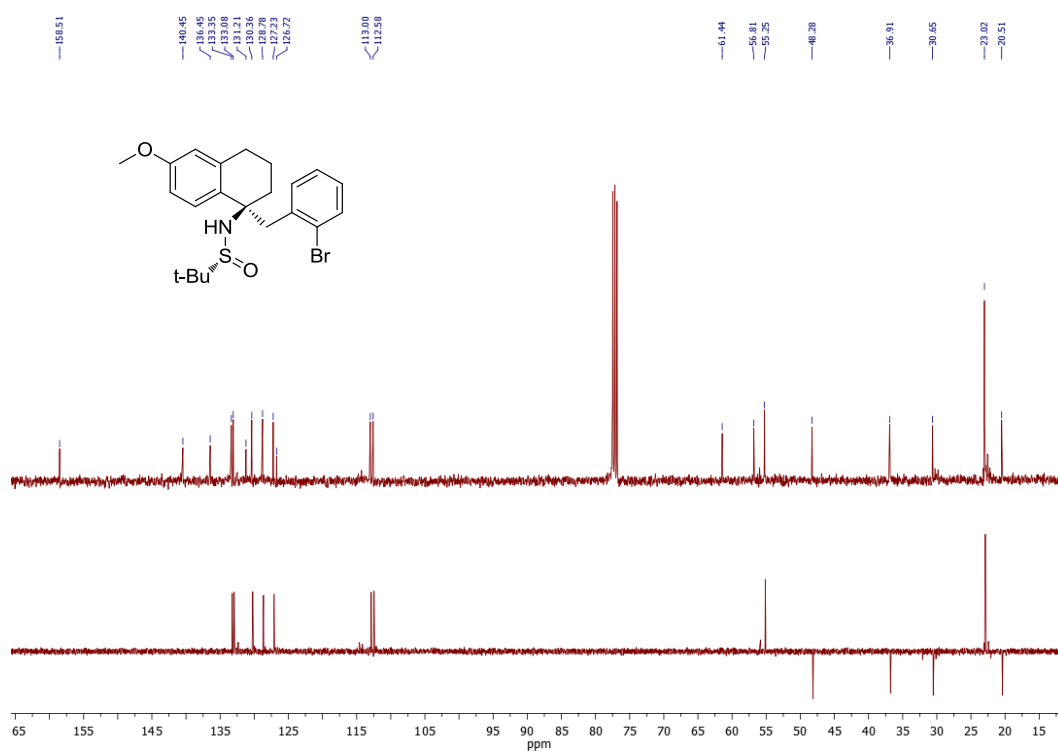
Espectro 71: Espectro de RMN H¹ do composto **78i**Espectro 72: Espectro de RMN C¹³ do composto **78i**

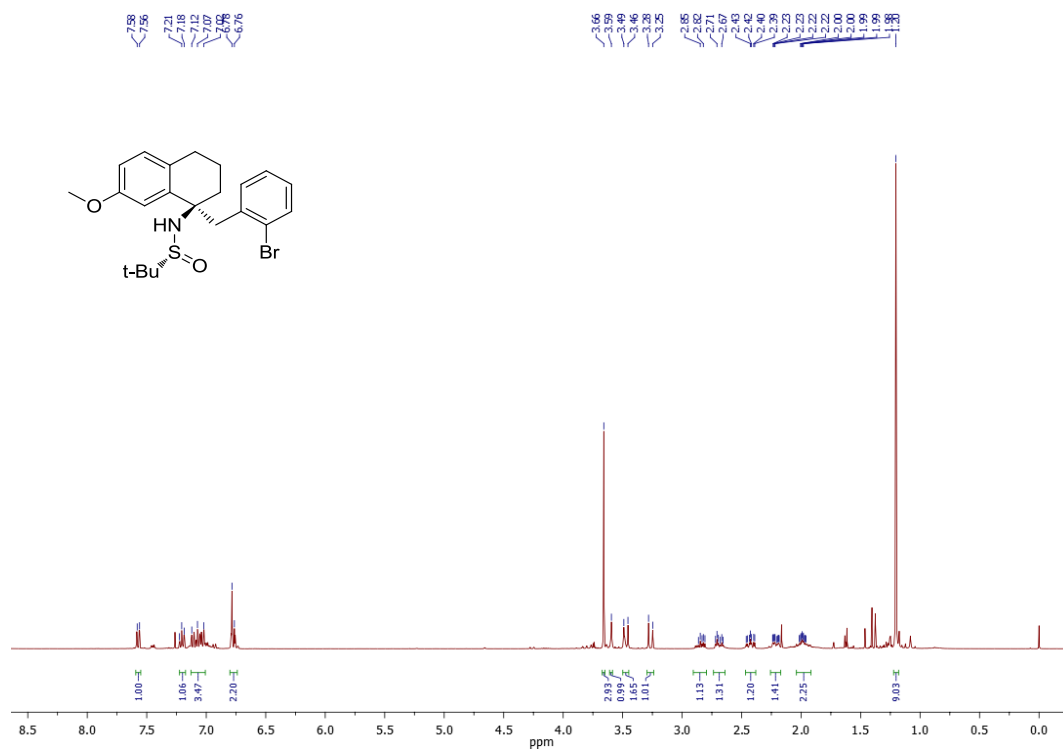
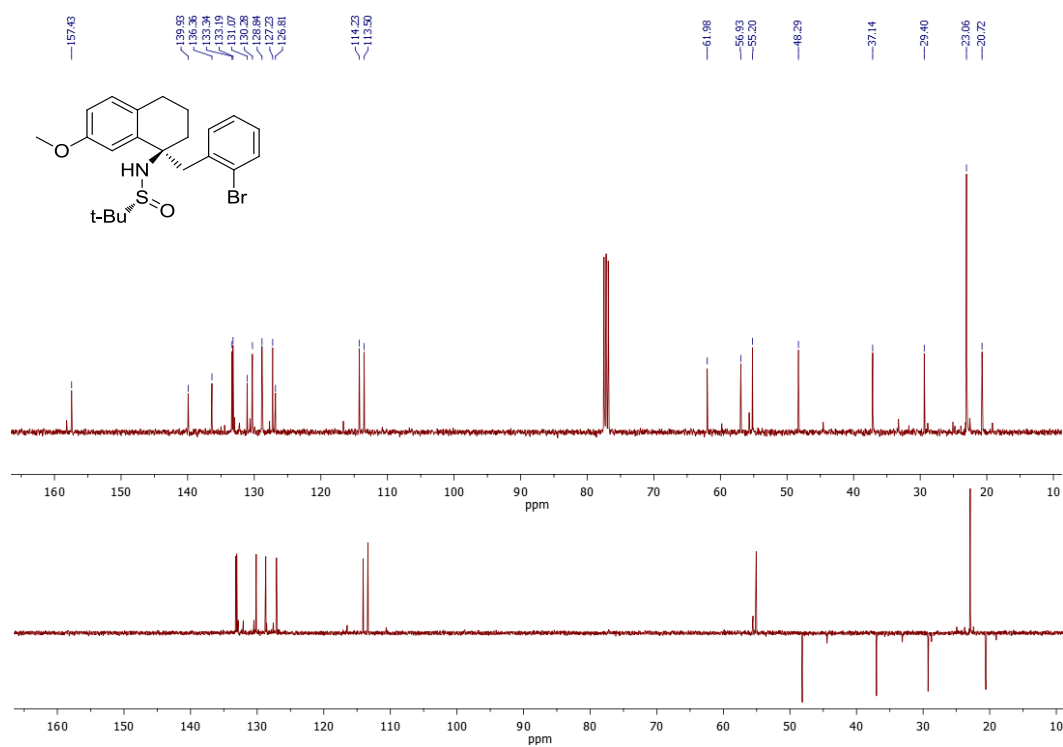
Espectro 73: Espectro de RMN H¹ do composto **78j**Espectro 74: Espectro de RMN C¹³ do composto **78j**

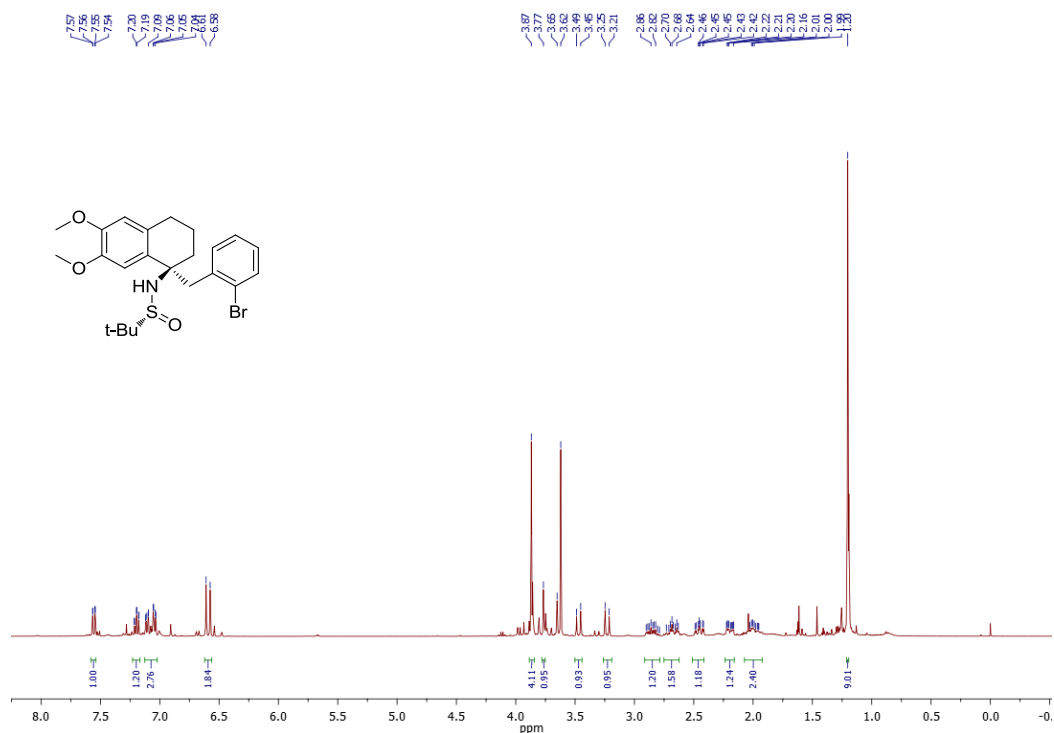
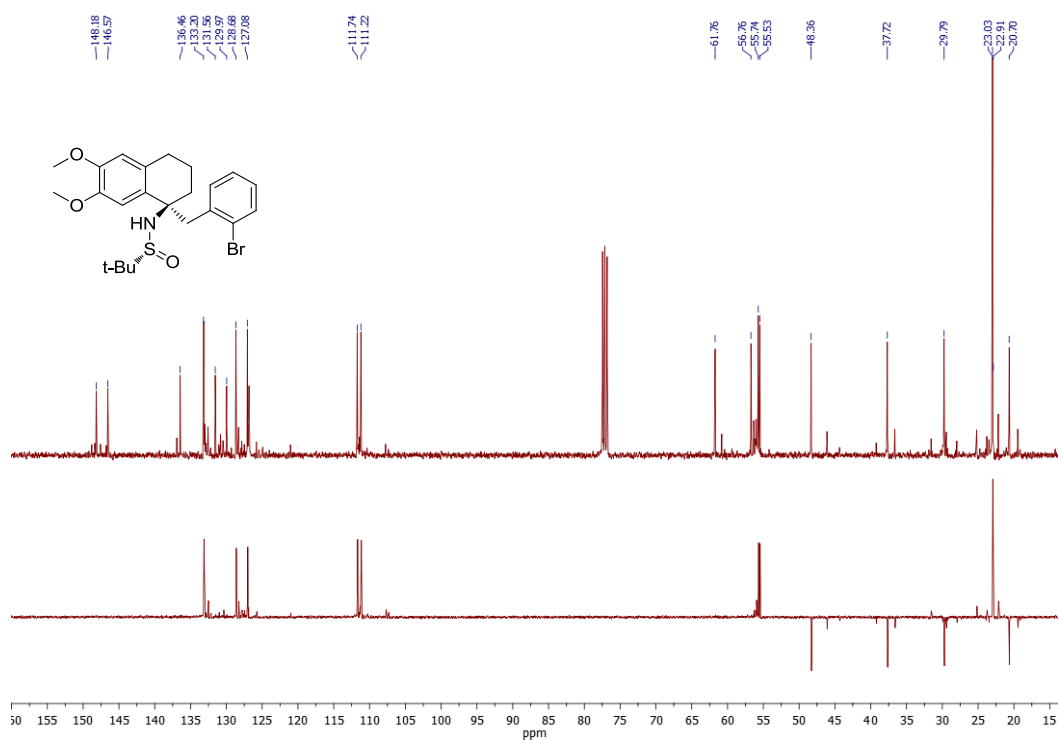
Espectro 75: Espectro de RMN H¹ do composto **80a**Espectro 76: Espectro de RMN C¹³ do composto **80a**

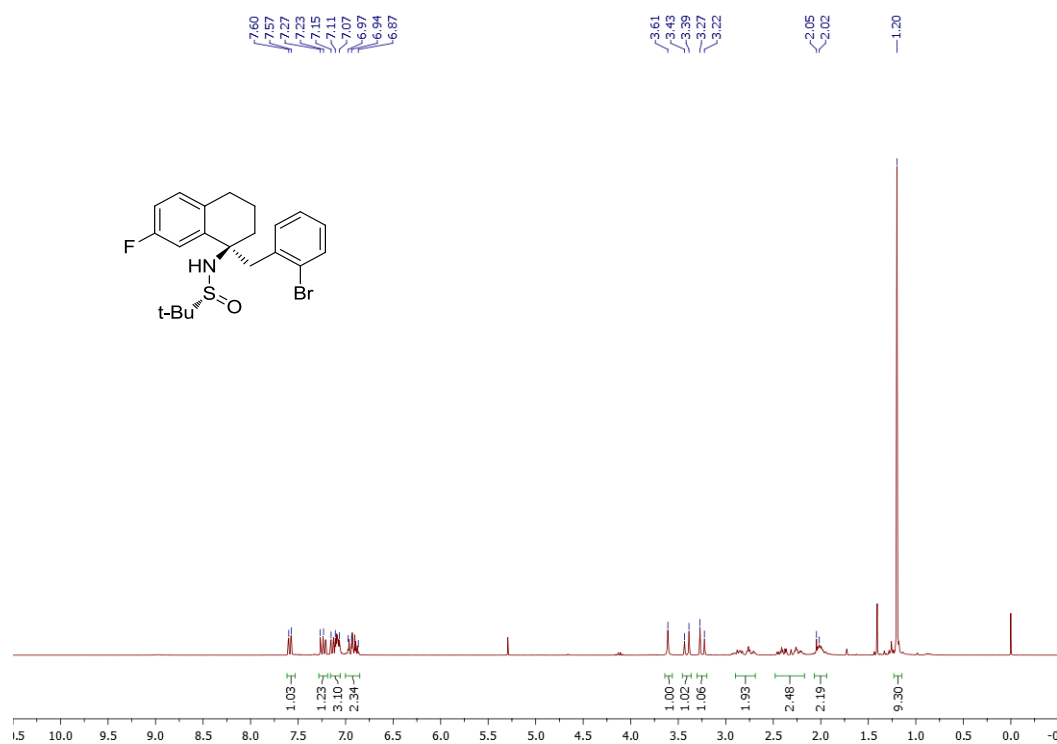
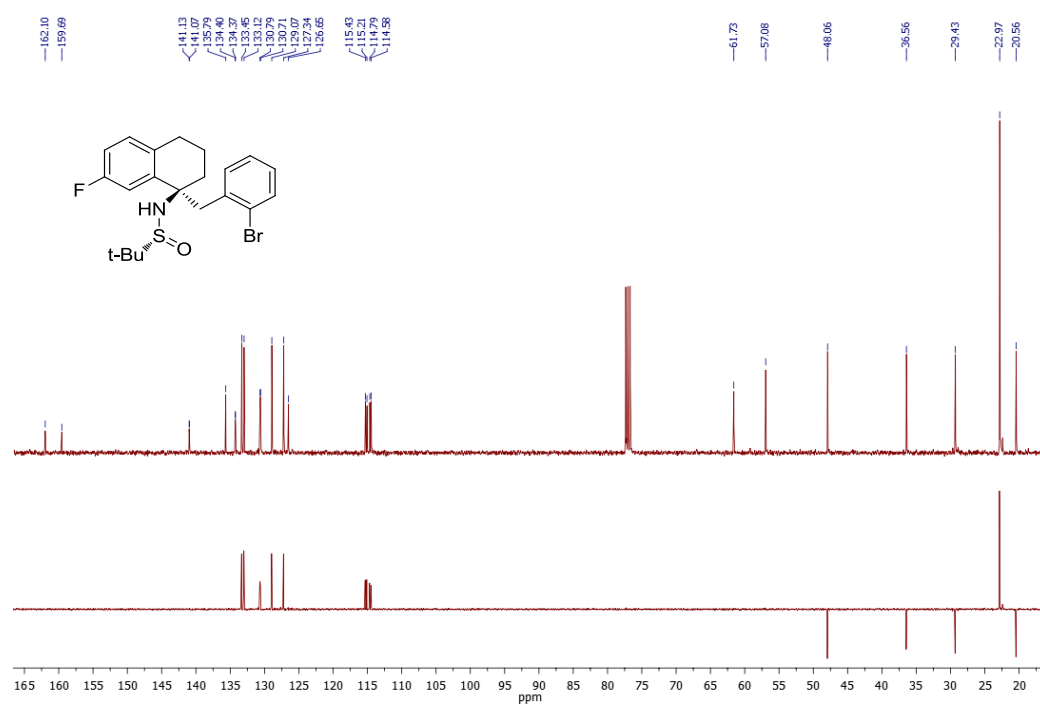
Espectro 77: Espectro de RMN H¹ do composto **80b**Espectro 78: Espectro de RMN C¹³ do composto **80b**

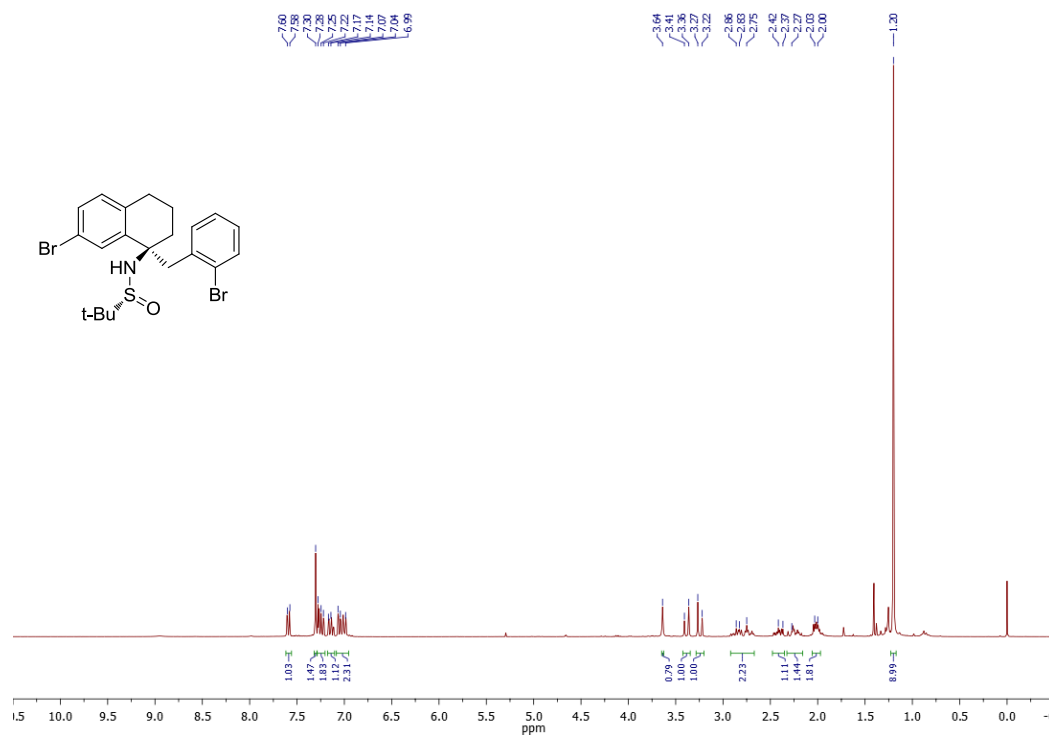
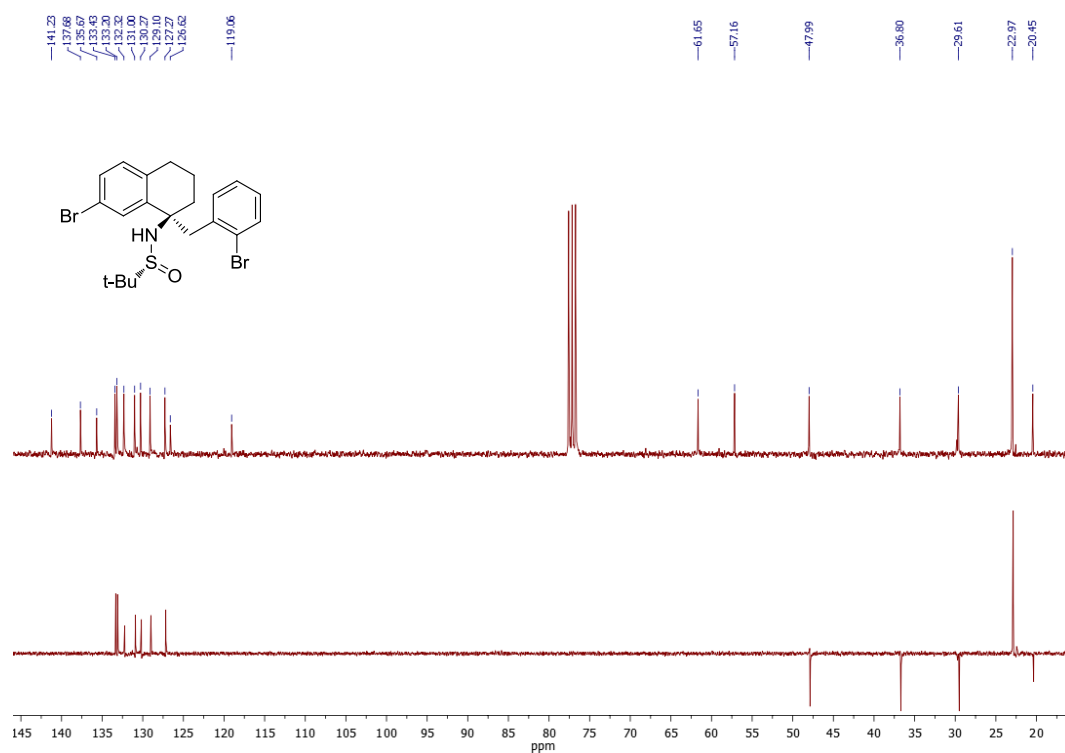
Espectro 79: Espectro de RMN H¹ do composto **80c**Espectro 80: Espectro de RMN C¹³ do composto **80c**

Espectro 81: Espectro de RMN H¹ do composto **80d**Espectro 82: Espectro de RMN C¹³ do composto **80d**

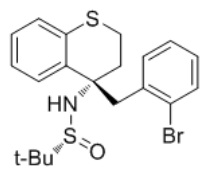
Espectro 83: Espectro de RMN H¹ do composto **80e**Espectro 84: Espectro de RMN C¹³ do composto **80e**

Espectro 85: Espectro de RMN H¹ do composto **80f**Espectro 86: Espectro de RMN C¹³ do composto **80f**

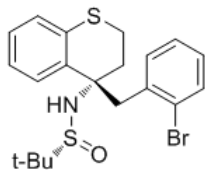
Espectro 87: Espectro de RMN H¹ do composto **80g**Espectro 88: Espectro de RMN C¹³ do composto **80g**

Espectro 89: Espectro de RMN H¹ do composto **80h**Espectro 90: Espectro de RMN C¹³ do composto **80h**

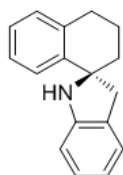




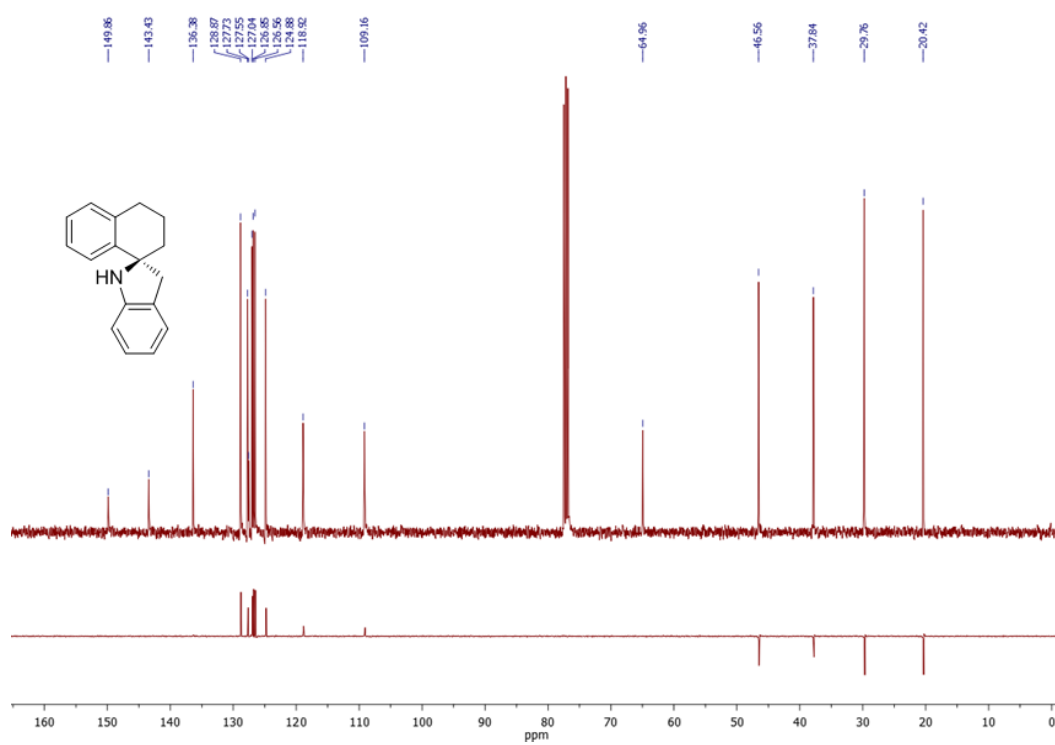
Espectro 93: Espectro de RMN H^1 do composto **80j**



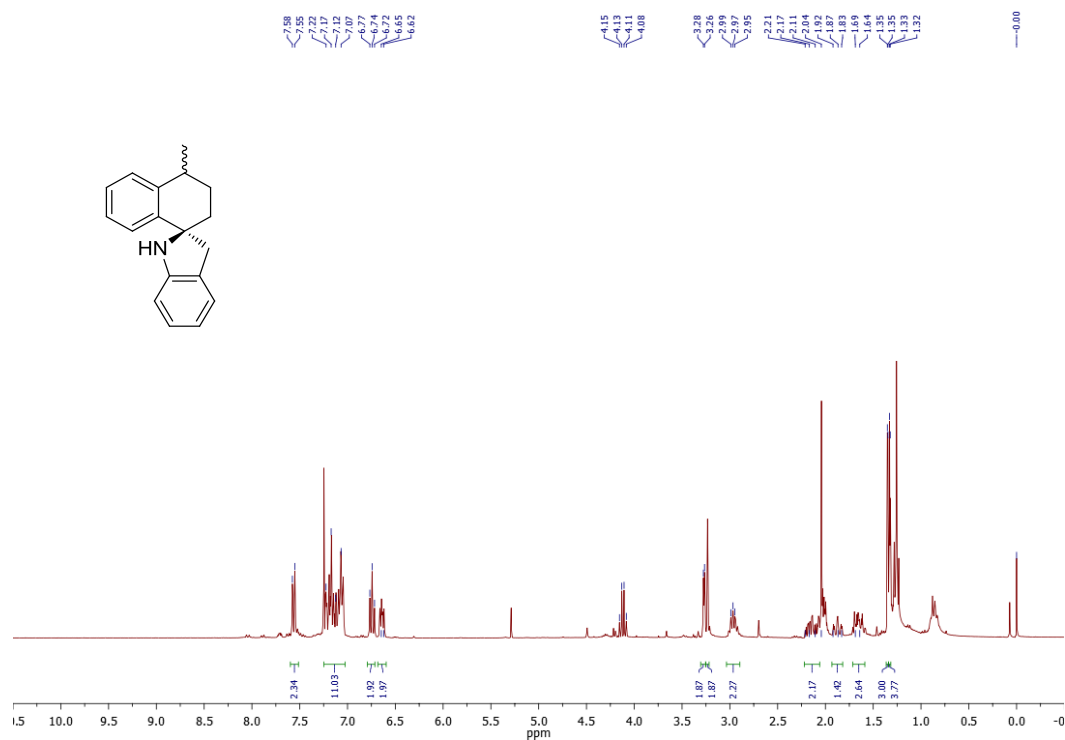
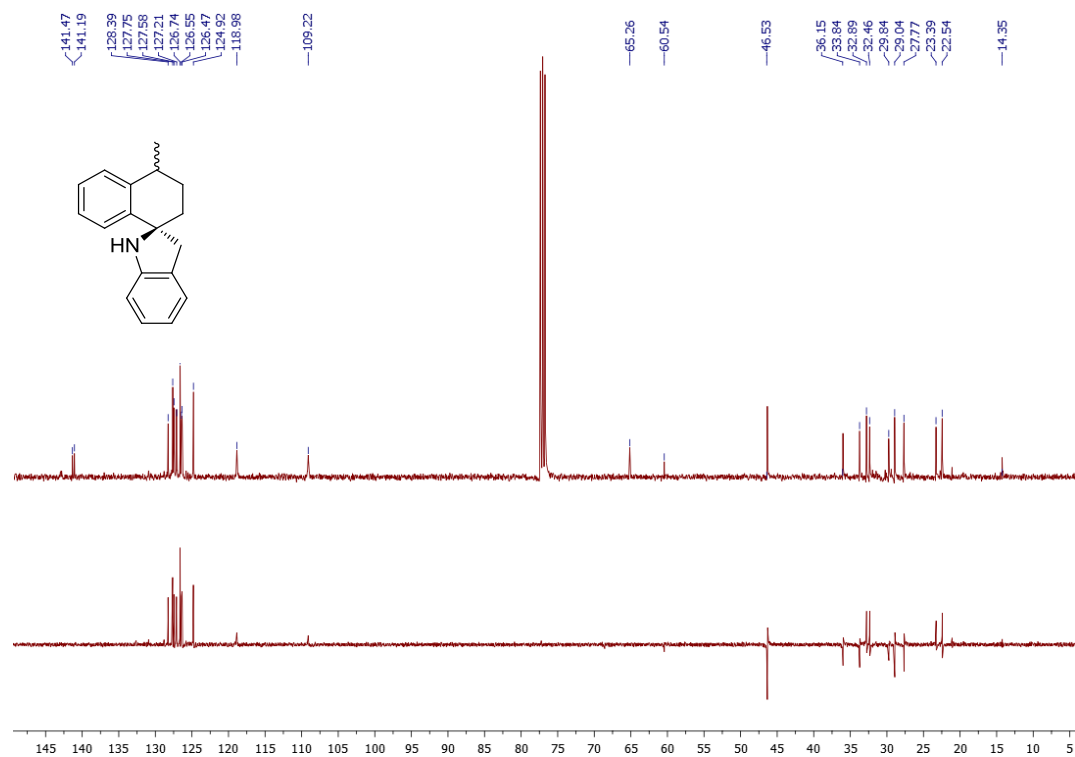
Espectro 94: Espectro de RMN C¹³ do composto **80j**

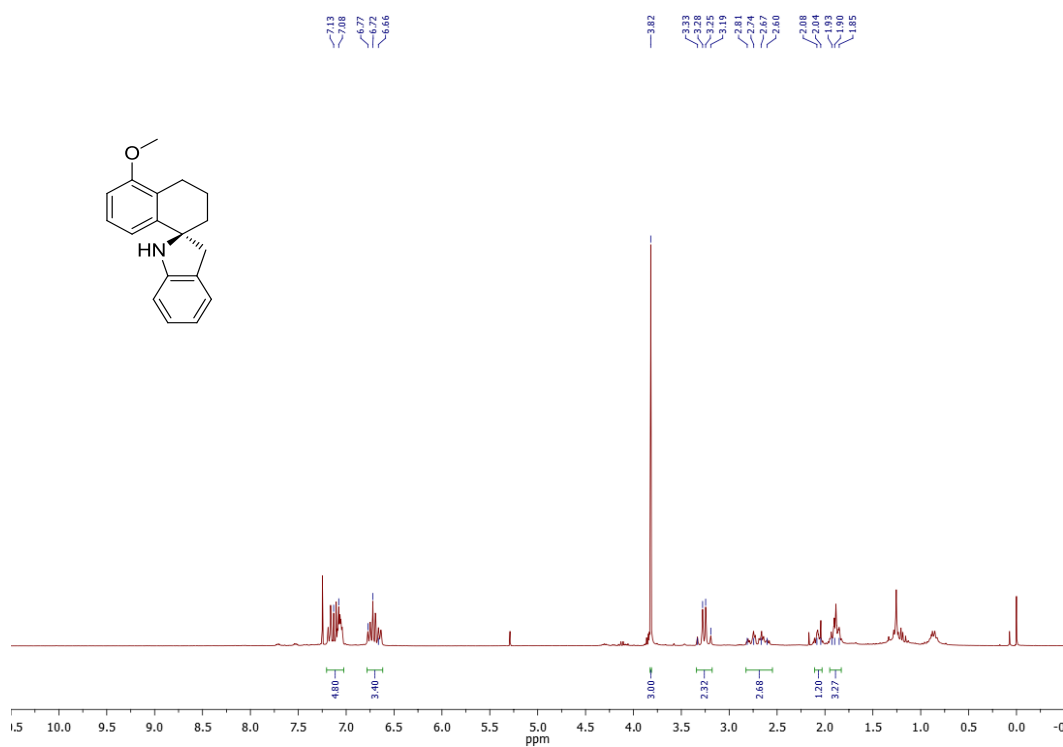
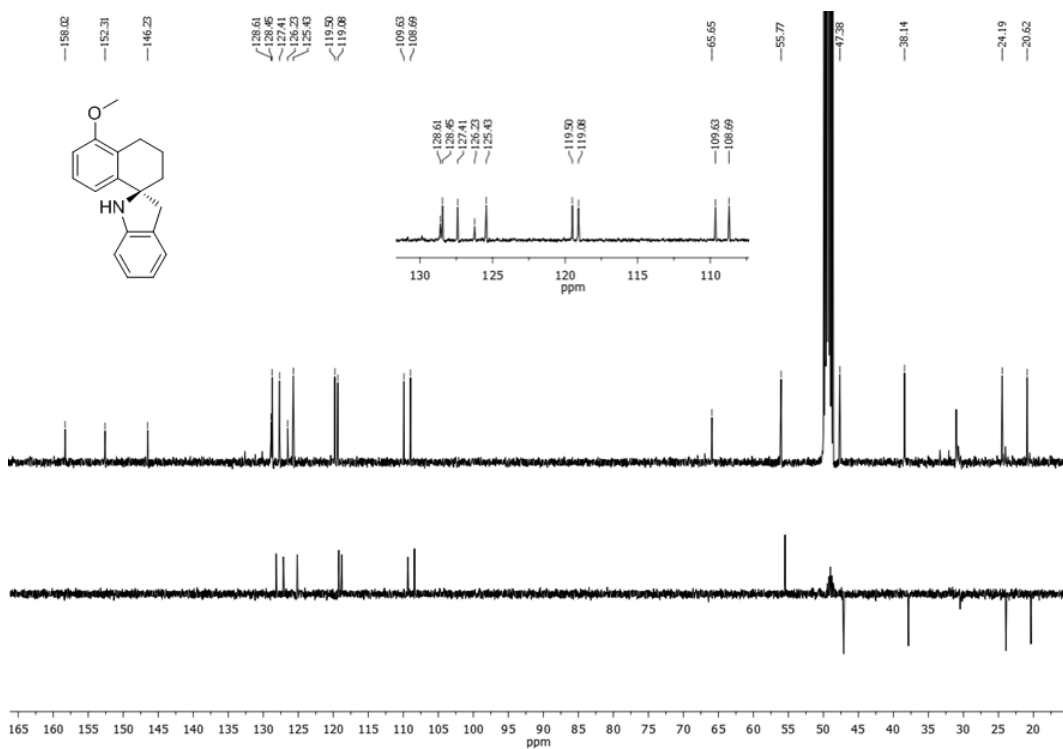


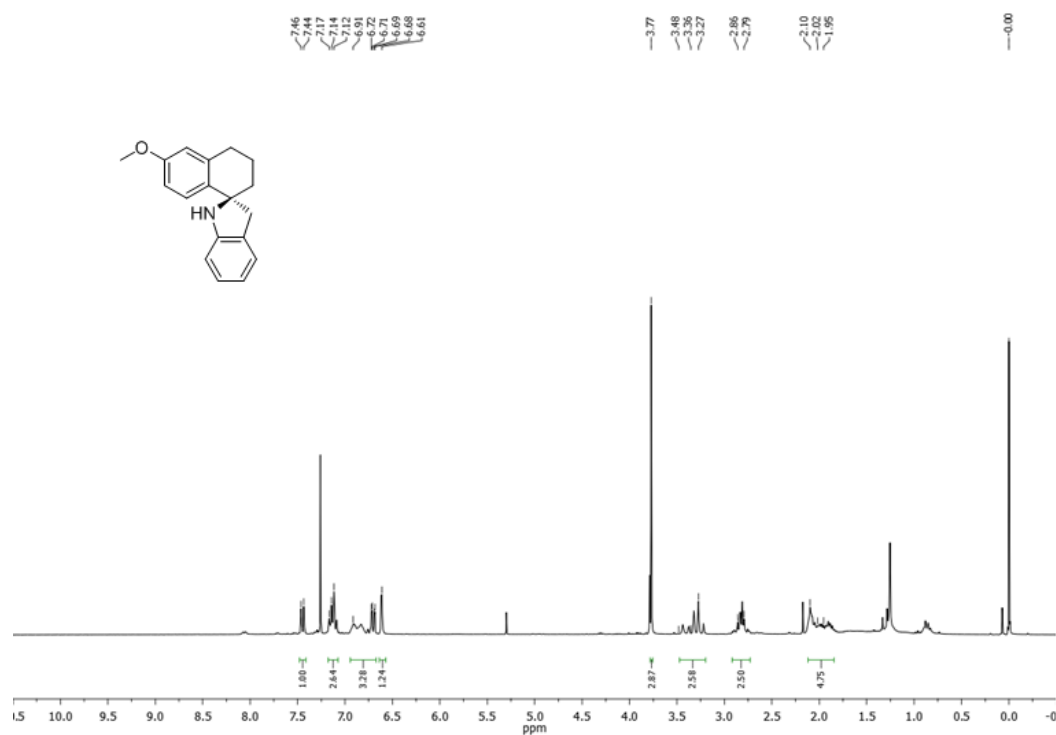
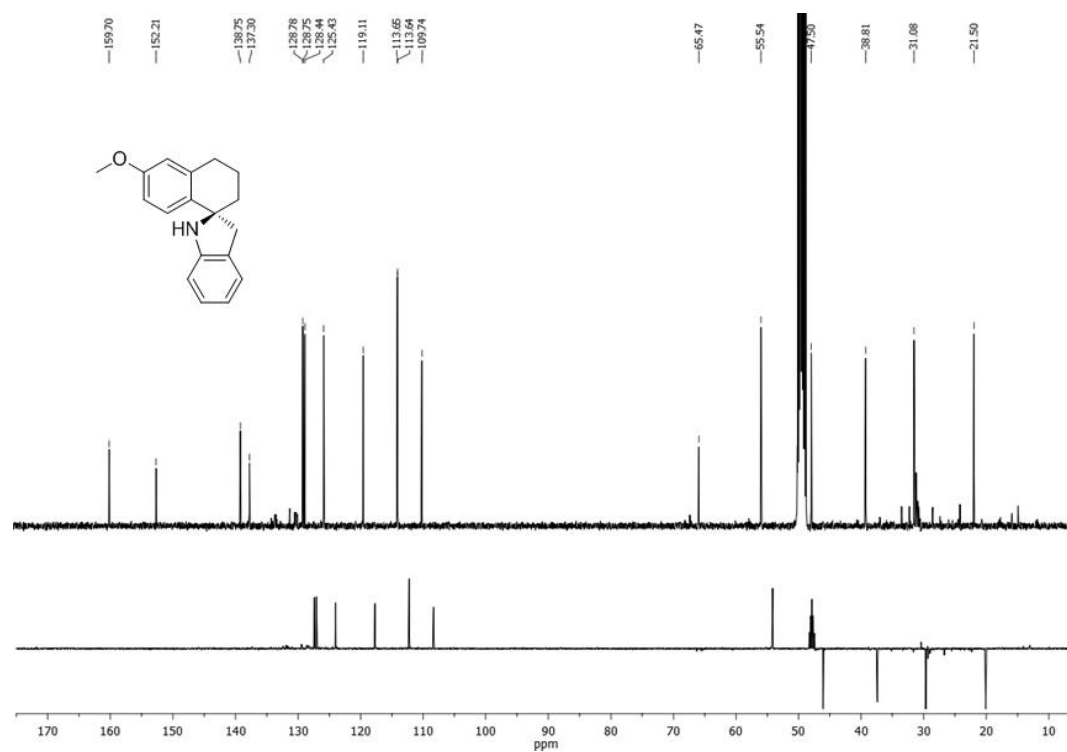
Espectro 95: Espectro de RMN H^1 do composto **15a**

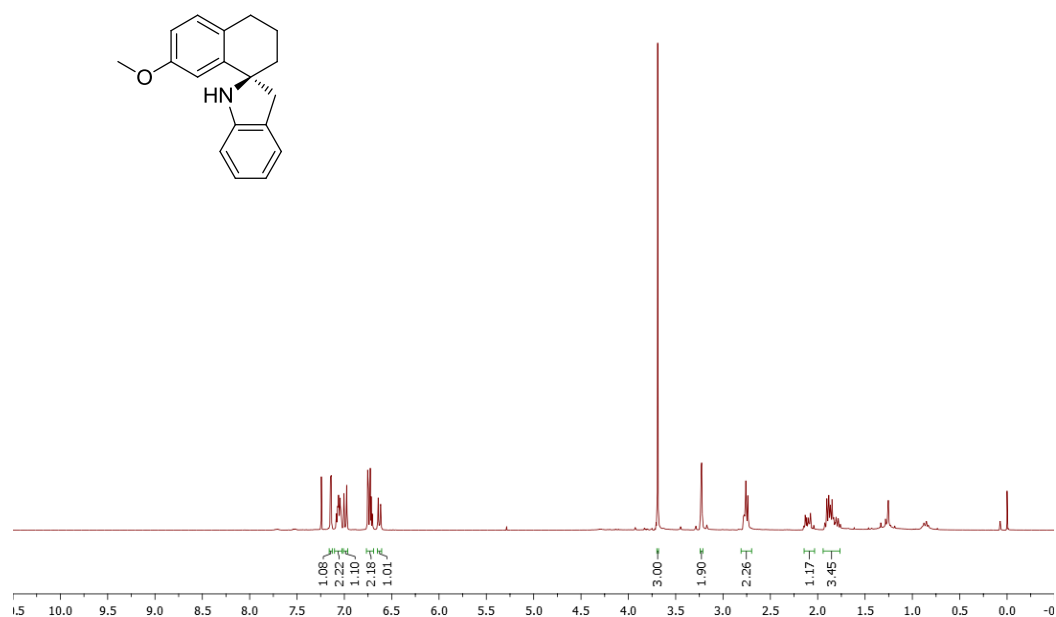
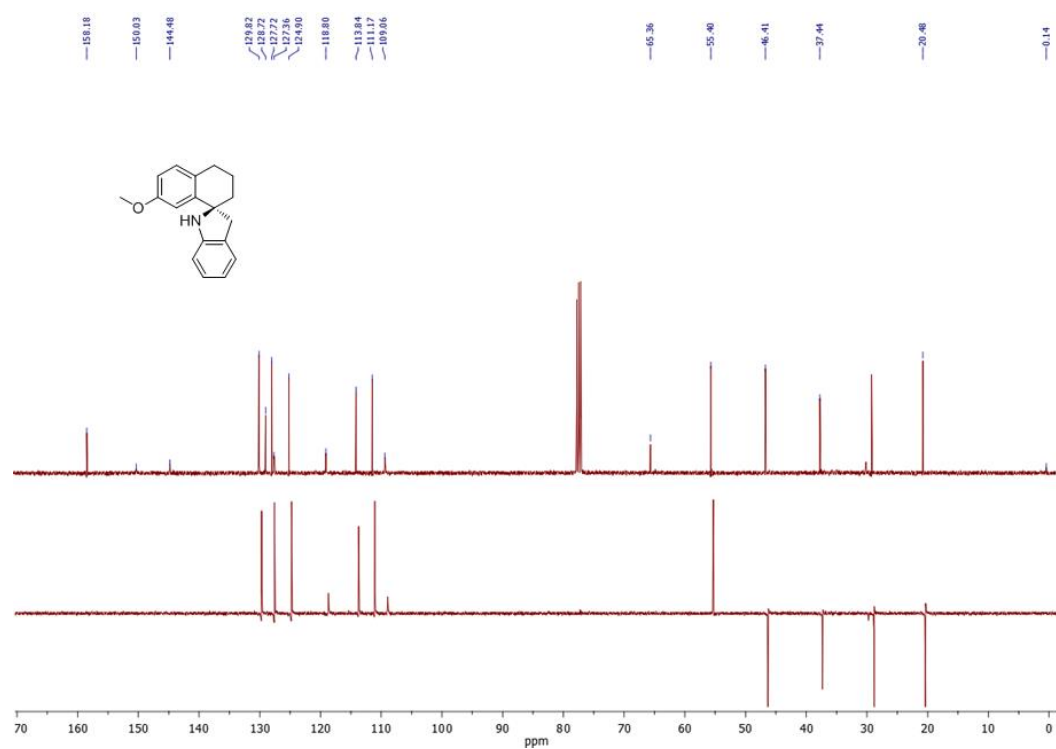


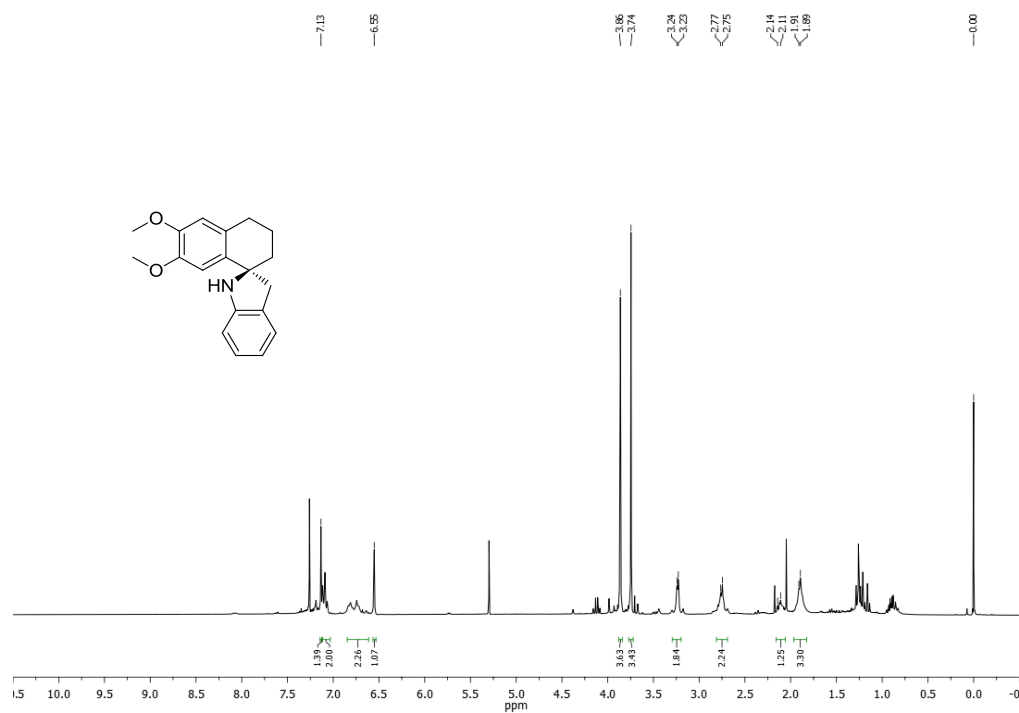
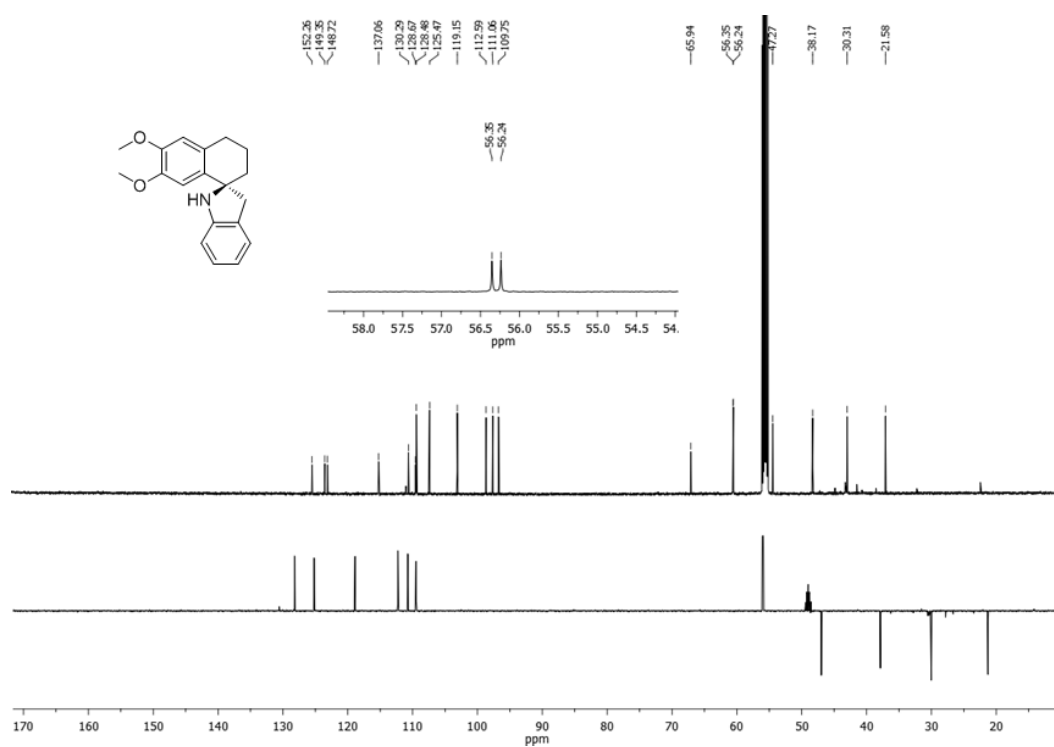
Espectro 96: Espectro de RMN C¹³ do composto **15a**

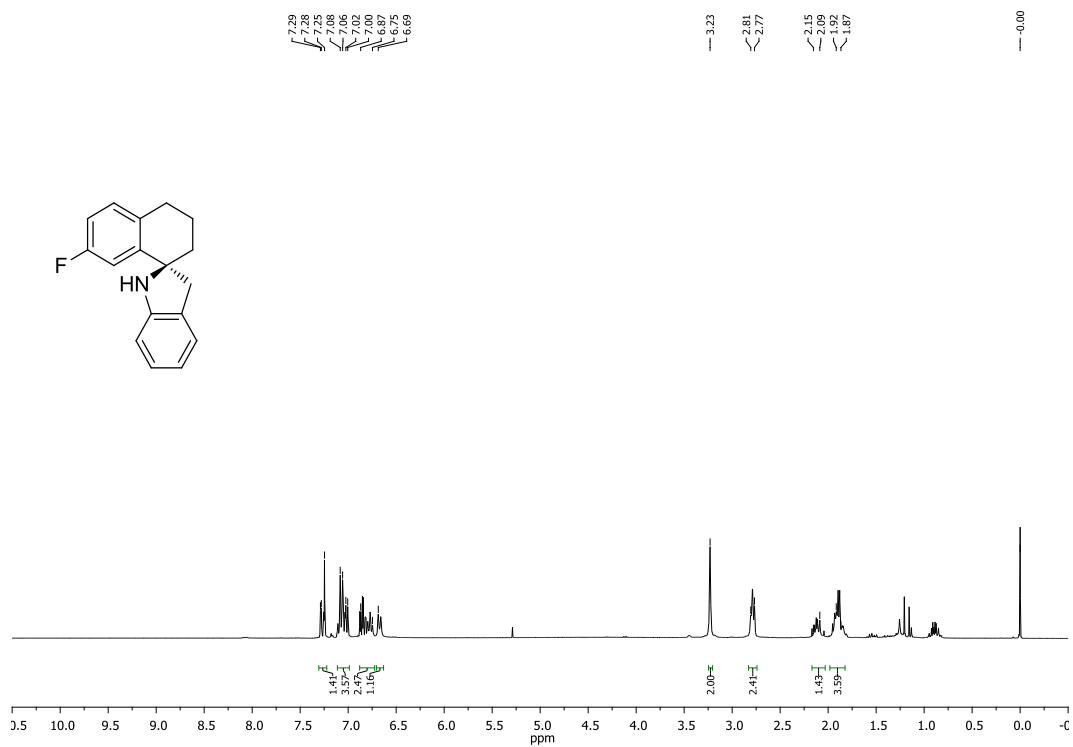
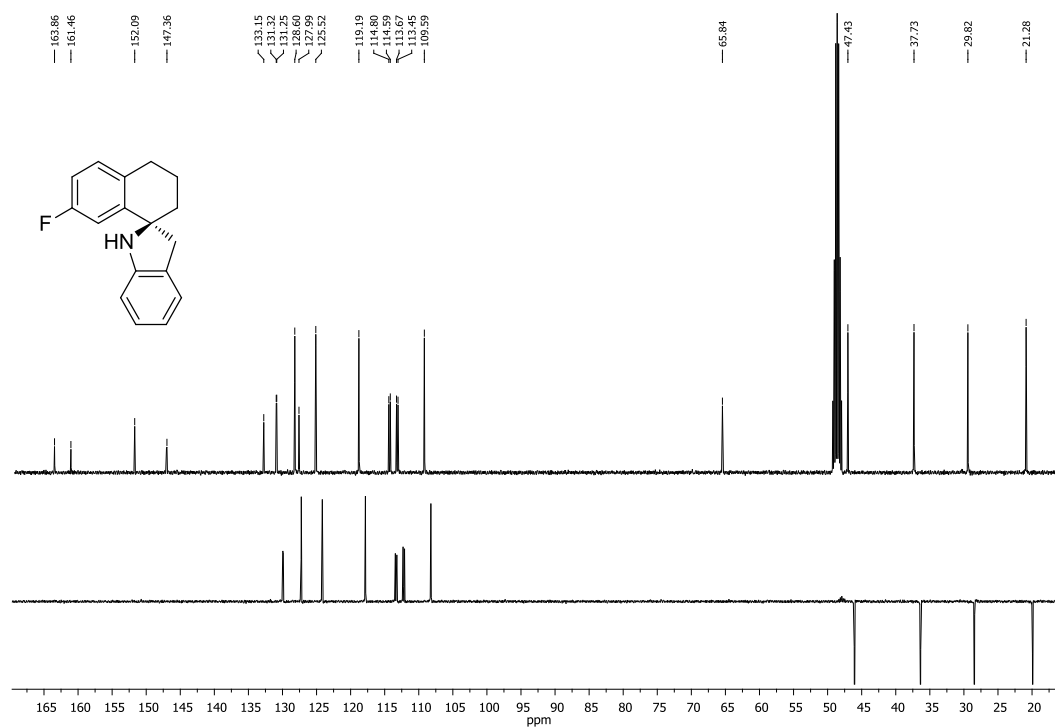
Espectro 97: Espectro de RMN H¹ do composto **15b**Espectro 98: Espectro de RMN C¹³ do composto **15b**

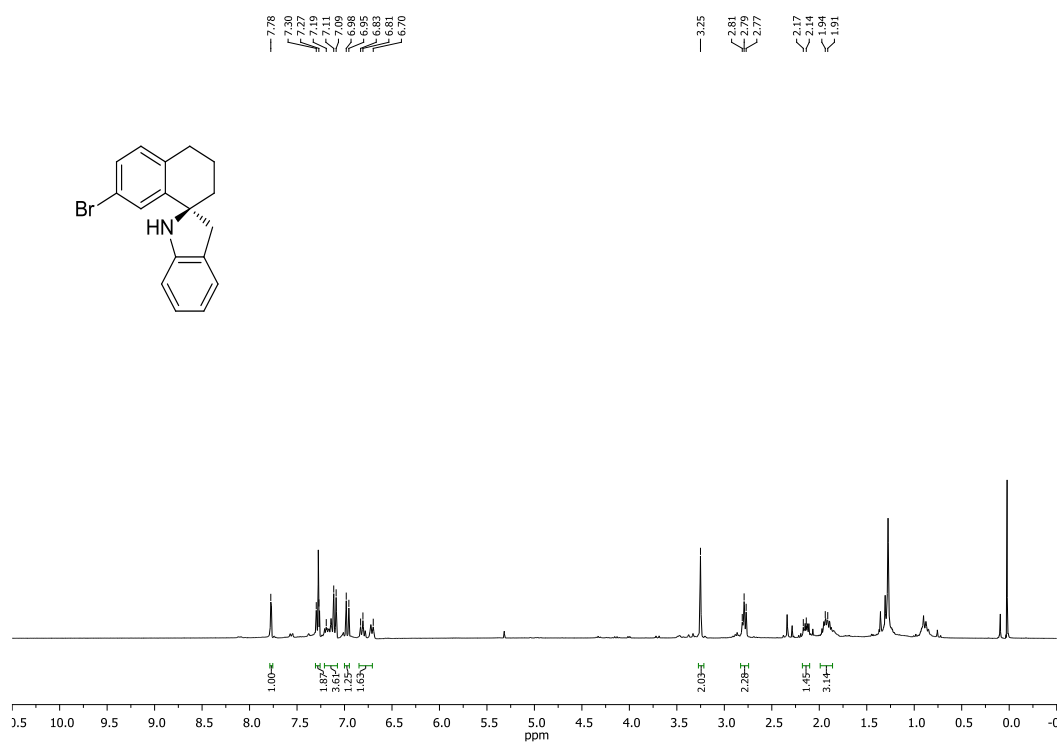
Espectro 99: Espectro de RMN H¹ do composto **15c**Espectro 100: Espectro de RMN C¹³ do composto **15c**.

Espectro 101: Espectro de RMN H^1 do composto **15d**Espectro 102: Espectro de RMN C^{13} do composto **15d**

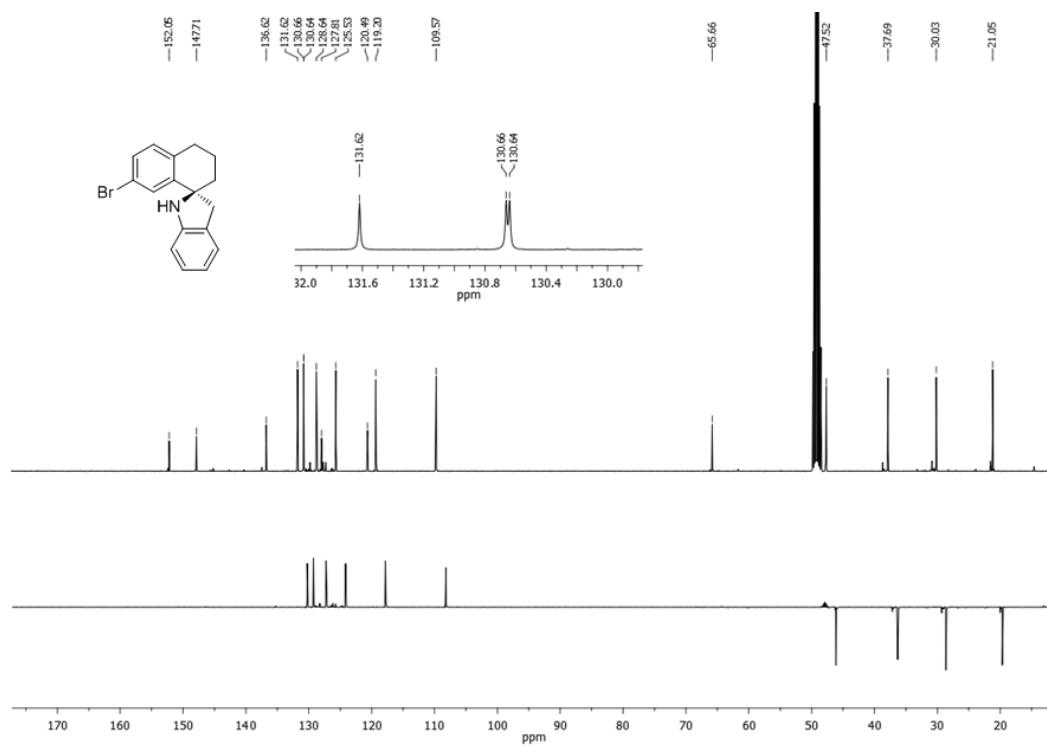
Espectro 103: Espectro de RMN H^1 do composto **15e**Espectro 104: Espectro de RMN C^{13} do composto **15e**

Espectro 105: Espectro de RMN H^1 do composto **15f**Espectro 106: Espectro de RMN C^{13} do composto **15f**

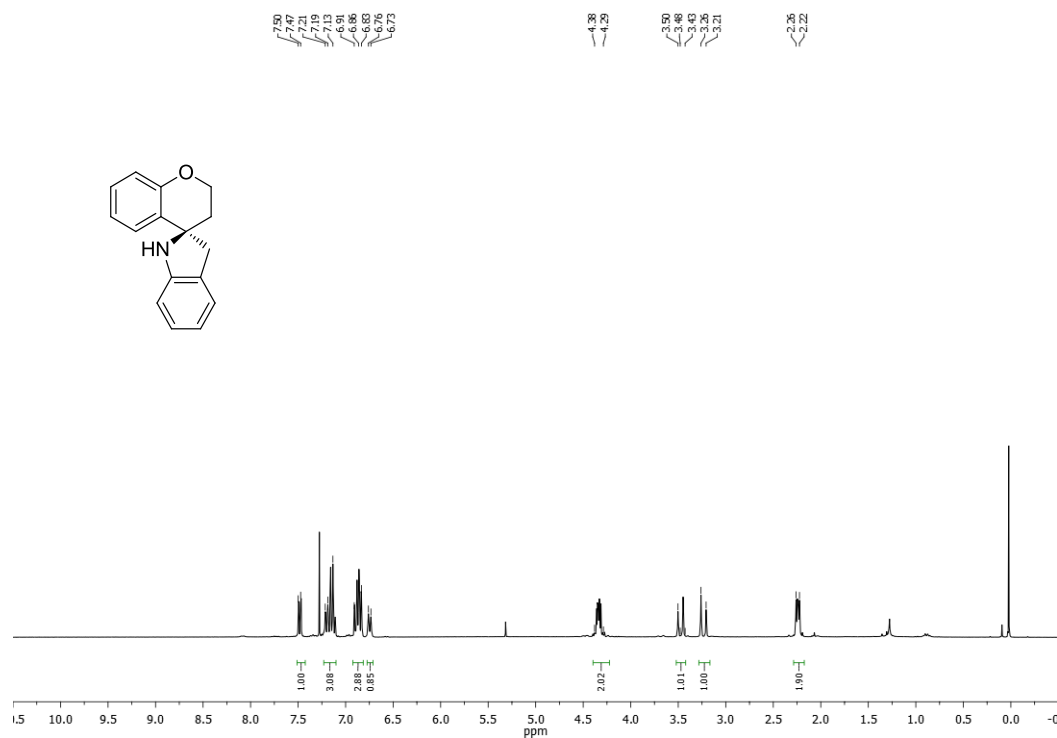
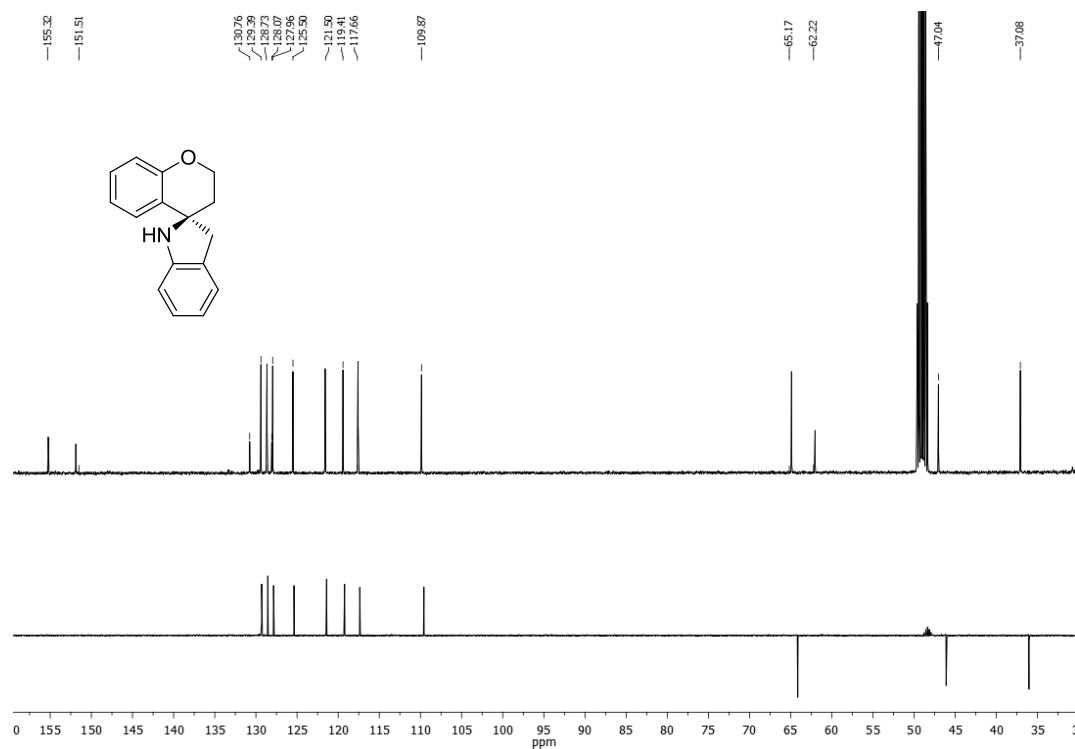
Espectro 107 Espectro de RMN H¹ do composto **15g**Espectro 108: Espectro de RMN C¹³ do composto **15g**

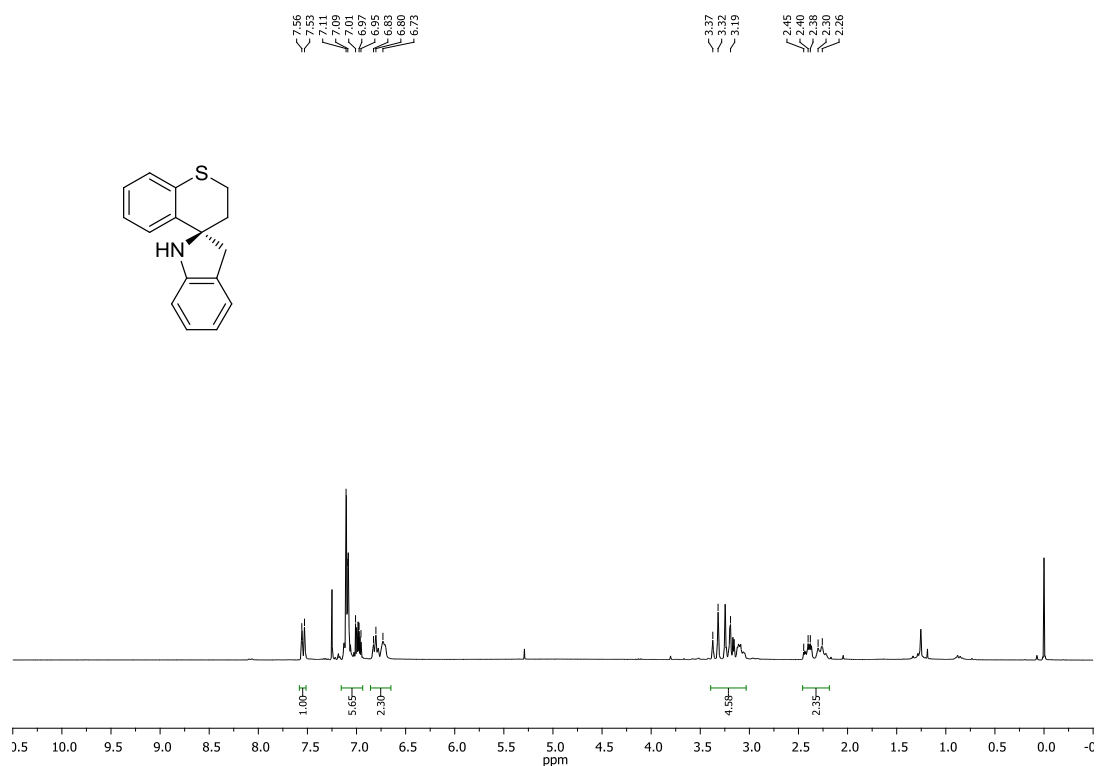
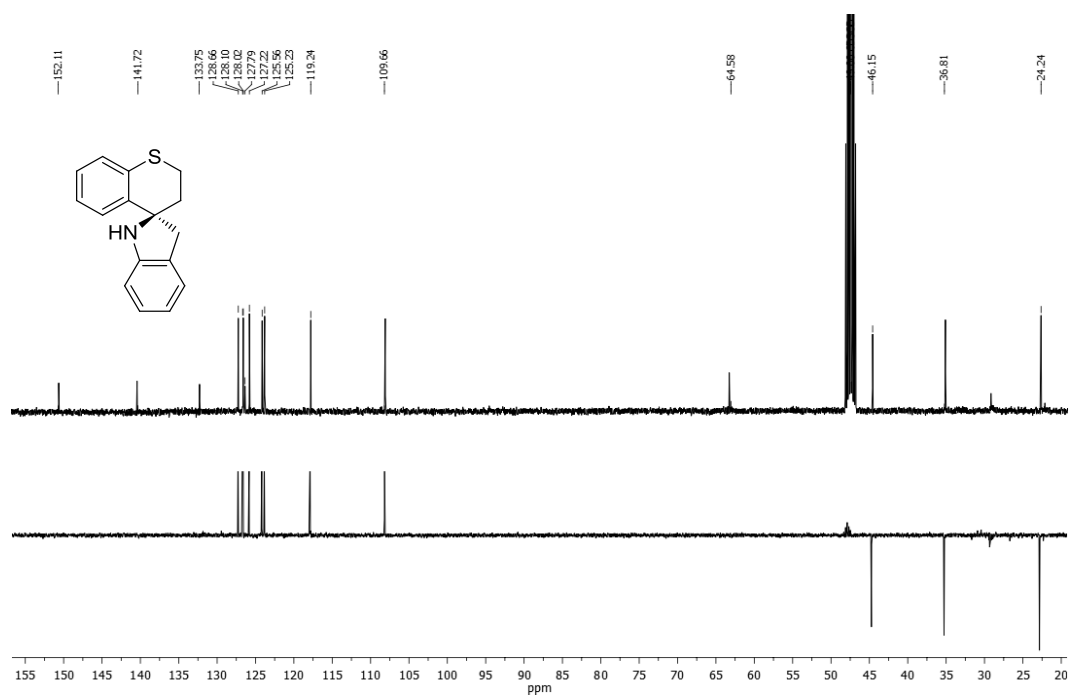


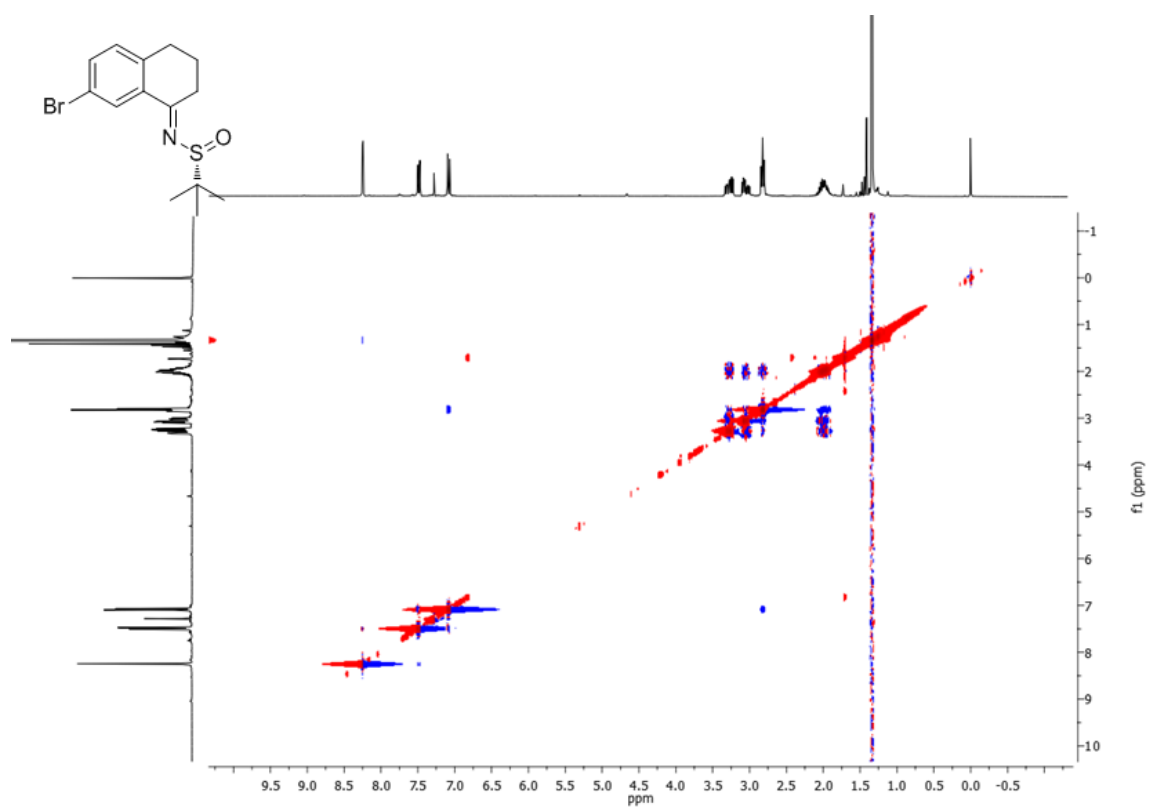
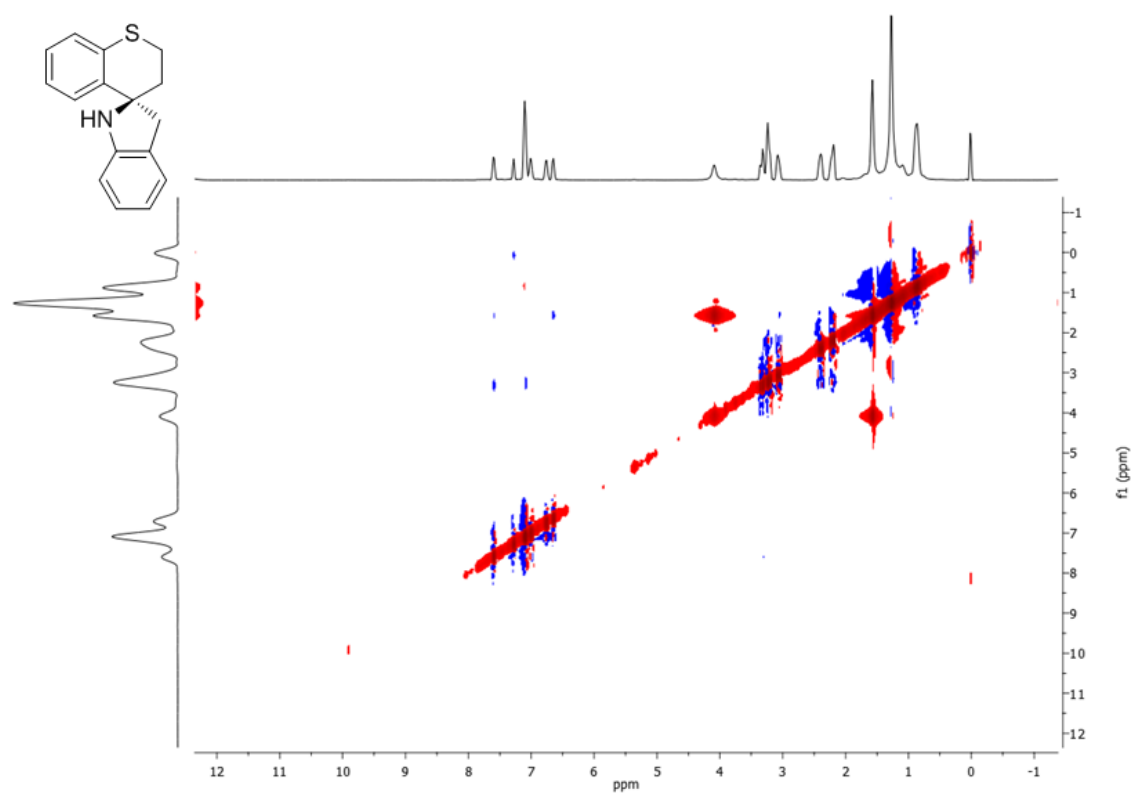
Espectro 109: Espectro de RMN H^1 do composto **15h**

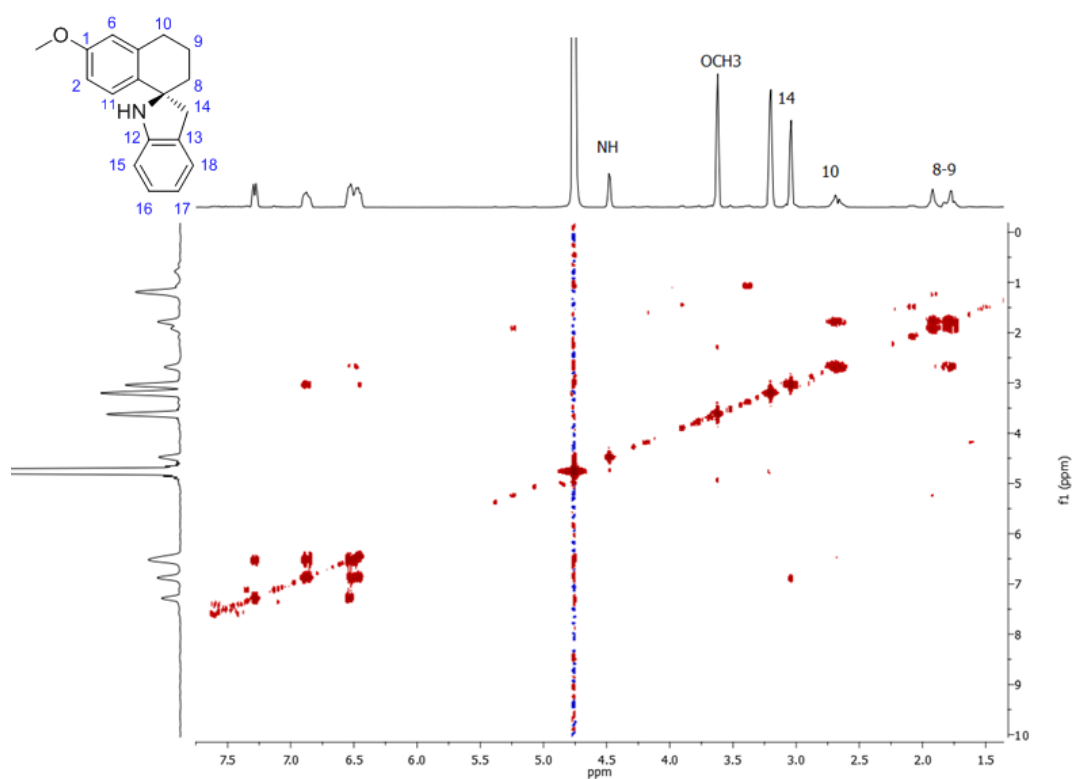
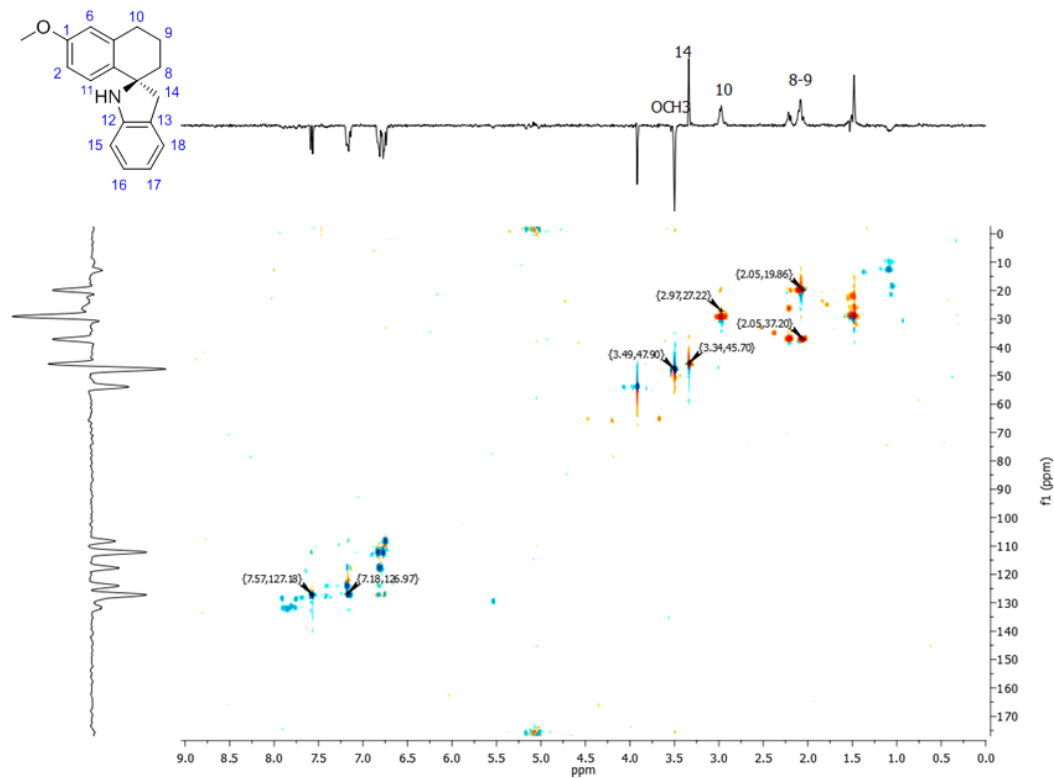


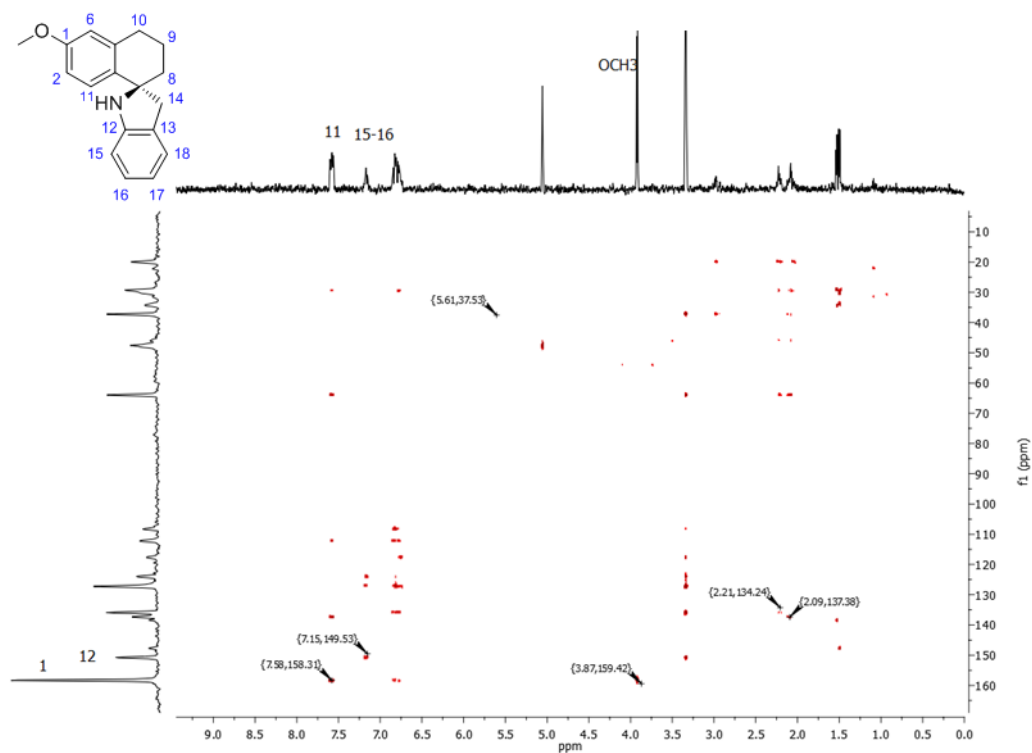
Espectro 110: Espectro de RMN C^{13} do composto **15h**

Espectro 111: Espectro de RMN H^1 do composto **15i**Espectro 112: Espectro de RMN C^{13} do composto **15i**

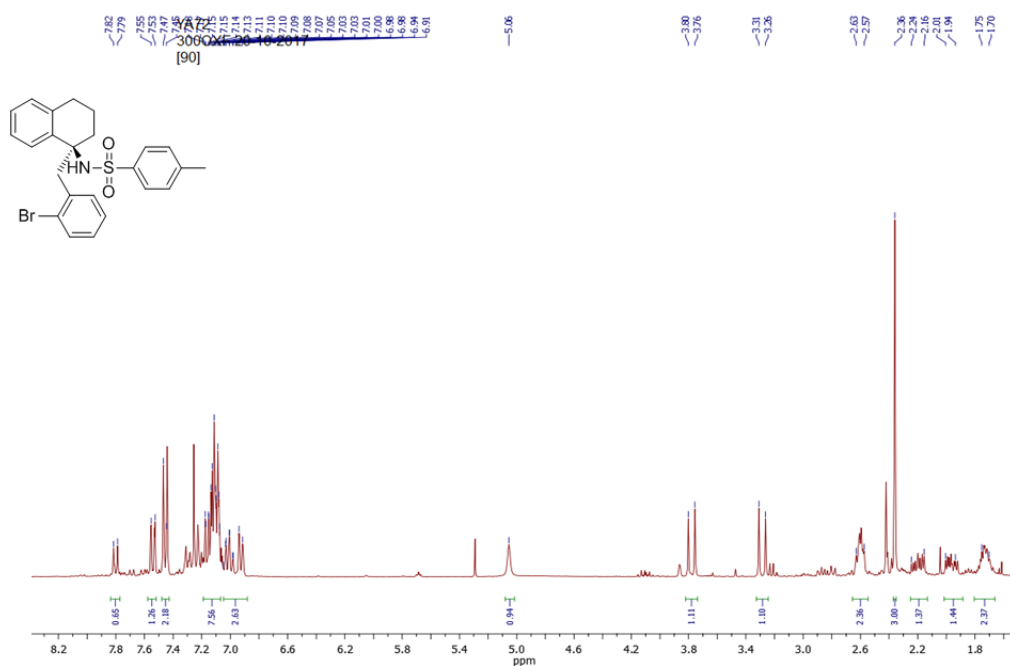
Espectro 113: Espectro de RMN H¹ do composto **15j**Espectro 114: Espectro de RMN C¹³ do composto **15j**

Espectro 115: Espectro de Noesy do composto **78h**Espectro 116: Espectro de Noesy do composto **15j**

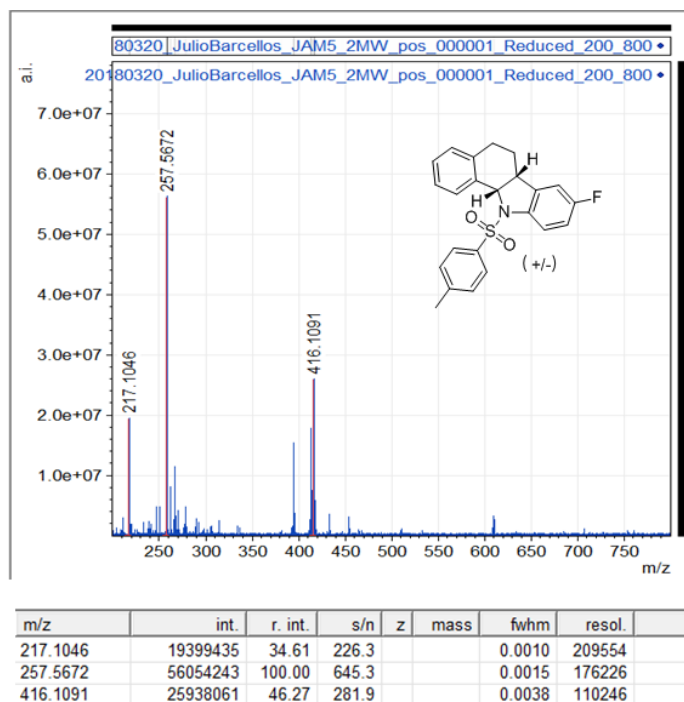
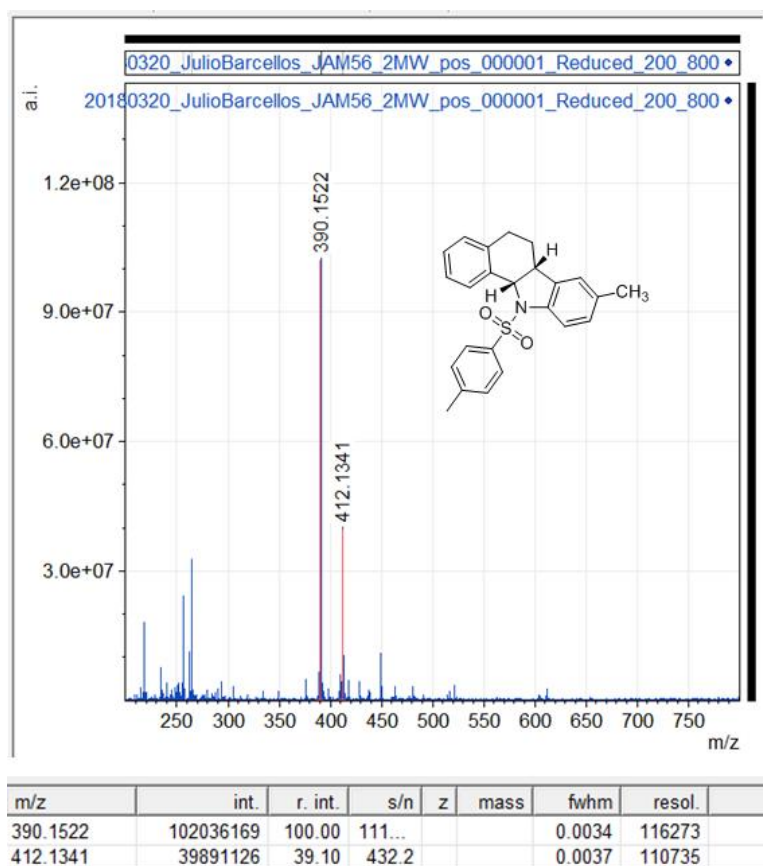
Espectro 117: Espectro de Cosy do composto **15d**Espectro 118: Espectro de HSQC do composto **15d**



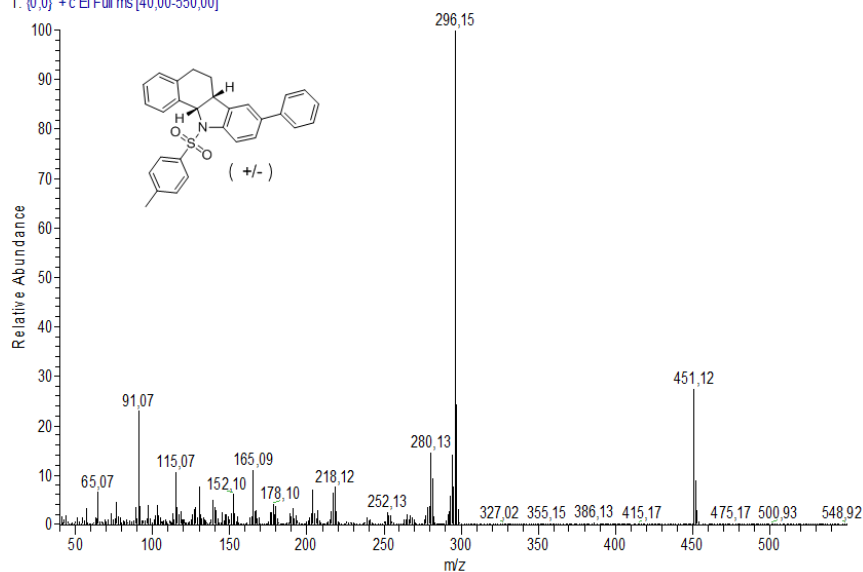
Espectro 119: Espectro de HMBC do composto **15d**



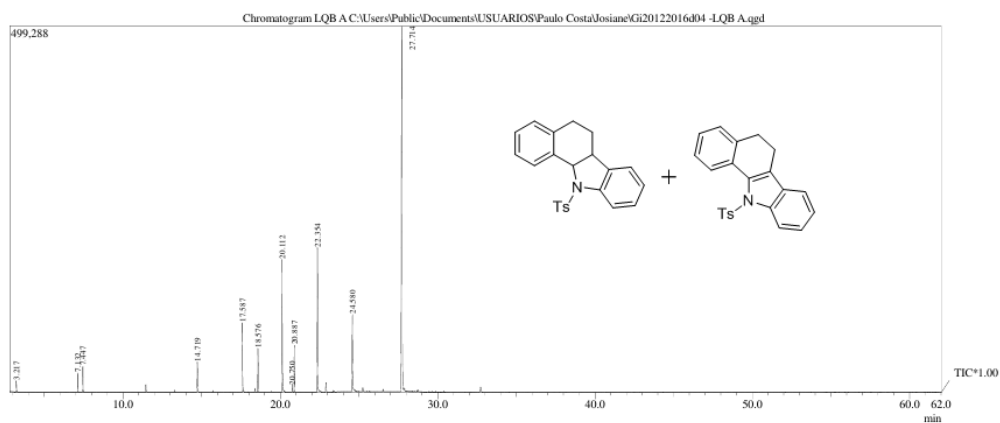
Espectro 120: Espectro de RMN H^1 do composto **138**.

Espectro 121: ESI HRMS do composto **13b**Espectro 122 :ESI HRMS do composto **13a**

JAM140 #7267 RT: 35.77 AV: 1 NL: 2,76E7
T: (0,0) + c EI Full ms [40,00-550,00]

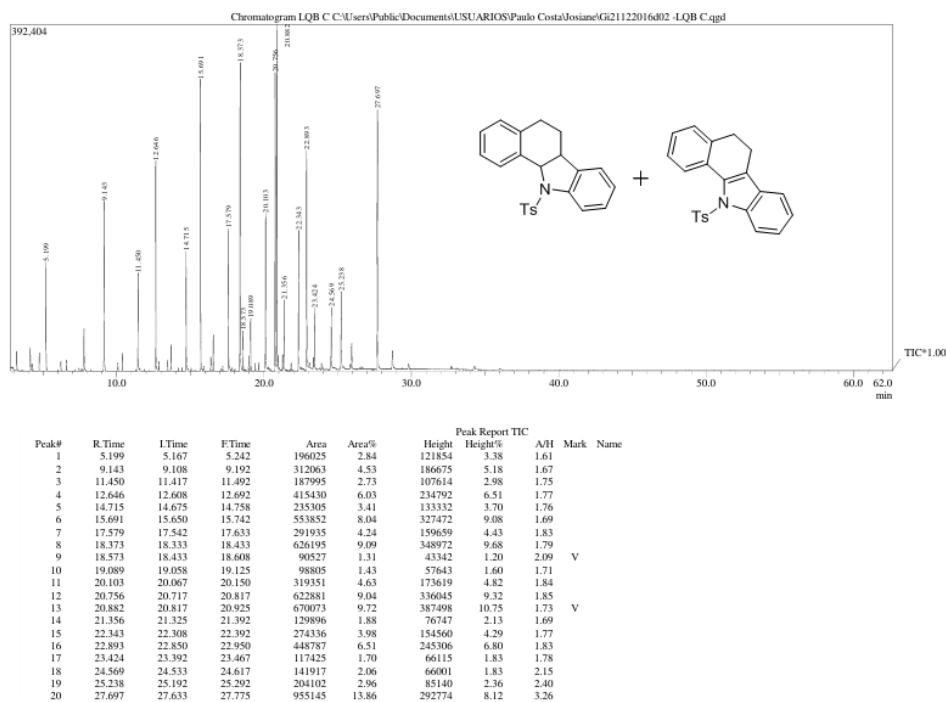


Espectro 123: Espectro de massas do composto **109a**

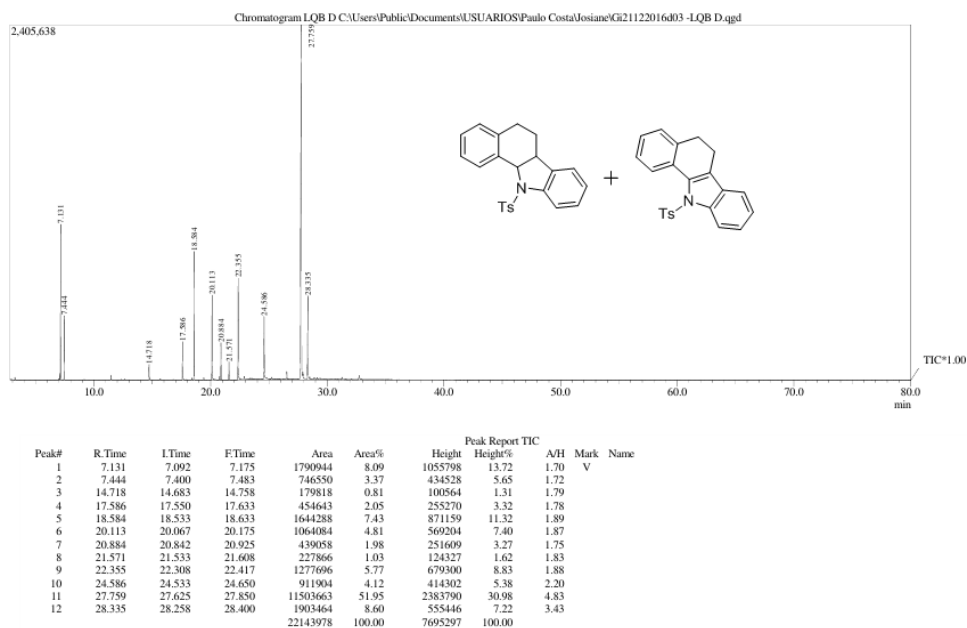


Peak#	R.Time	L.Time	F.Time	Area	Area%	Height	Height%	A/H	Mark	Name
1	3.217	3.192	3.258	22229	0.68	14595	1.10	1.52		
2	7.132	7.108	7.158	41844	1.28	27180	2.06	1.54		
3	7.447	7.417	7.483	58664	1.79	35758	2.70	1.64		
4	14.719	14.683	14.767	78030	2.38	41077	3.11	1.90		
5	17.587	17.550	17.633	175148	5.34	93165	7.05	1.88		
6	18.576	18.542	18.617	98383	3.00	60290	4.56	1.63		
7	20.112	20.067	20.183	360760	11.00	179830	13.60	2.01		
8	20.750	20.733	20.858	24413	0.74	9999	0.76	2.44		
9	20.887	20.858	20.925	114607	3.49	64445	4.87	1.78	V	
10	22.354	22.308	22.425	402248	12.27	196154	14.83	2.05		
11	24.580	24.525	24.650	241619	7.37	103563	7.83	2.33		
12	27.714	27.633	27.808	1661459	50.66	496269	37.53	3.35		
				3279404	100.00	1322305	100.00			

Espectro 124: Cromatograma da análise da influência do paládio na amostra do **LQB-223**

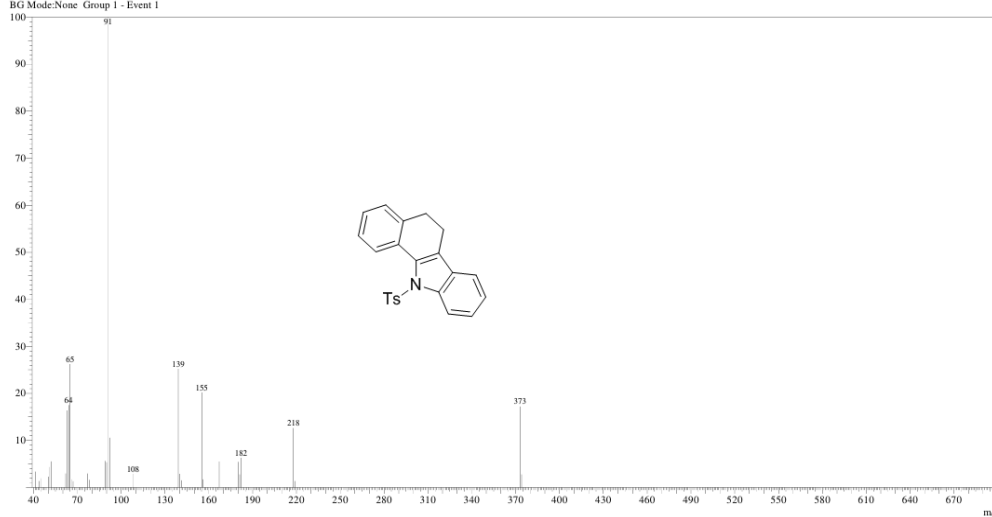


Espectro 125: Cromatograma da análise de influência da temperatura na amostra do **LQB-223**



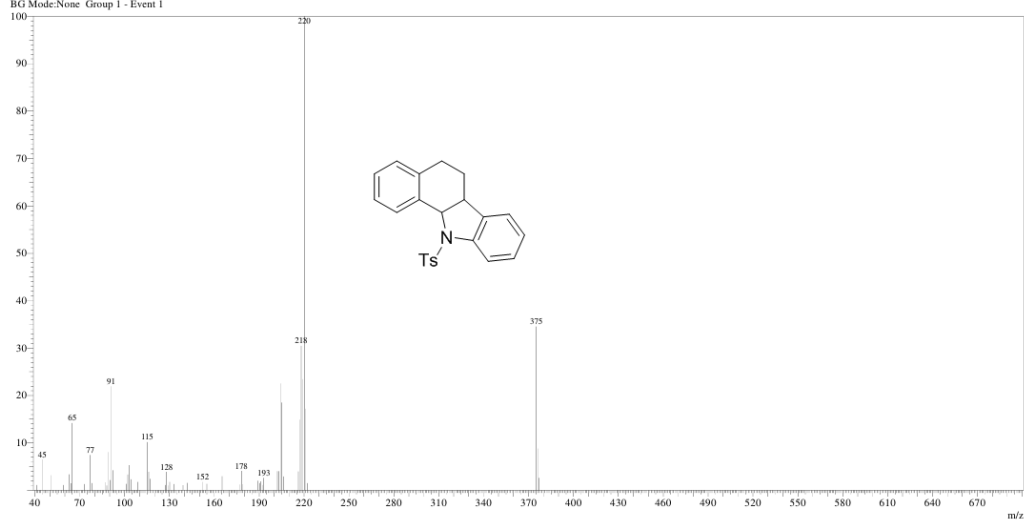
Espectro 126: Cromatograma da análise de influência do aumento da carga catalítica na amostra do **LQB-223**

Line#6 R.Time:20.9(Scan#:2171)
MassPeak:32
RawMode:Single 20.9(2171) BasePeak:91(79284)
BG Mode:None Group 1 - Event 1

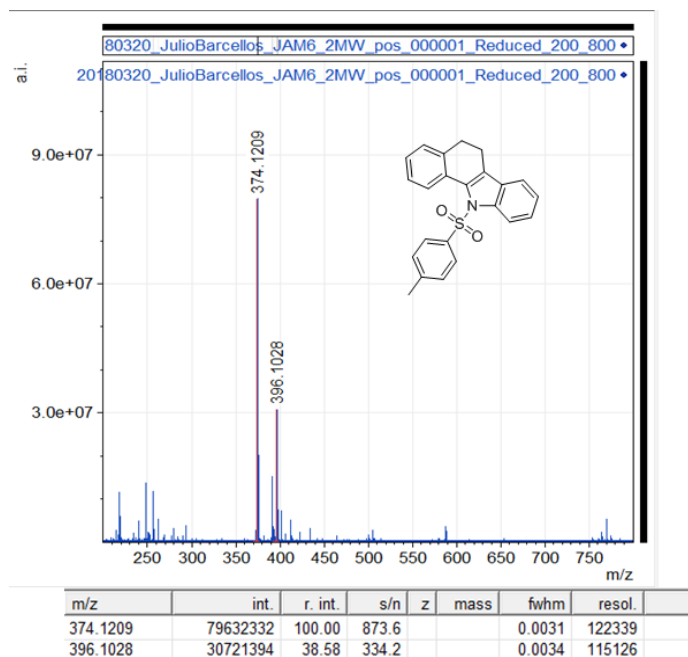
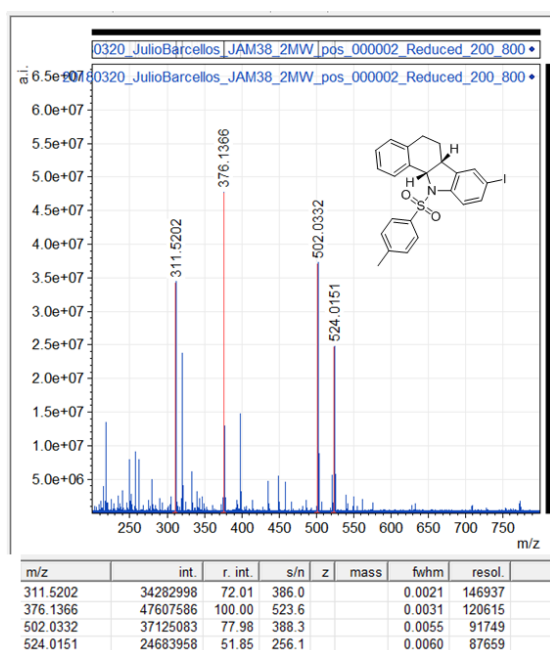


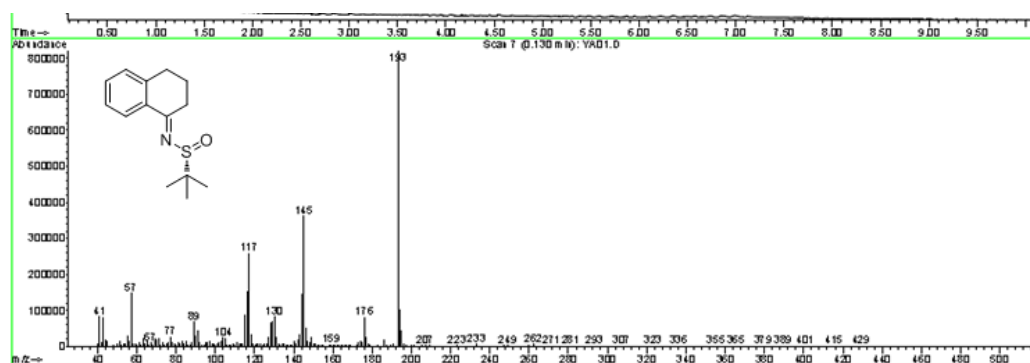
Espectro 127: Espectro de massas do composto **130**

Line#10 R.Time:27.8(Scan#:2997)
MassPeak:57
RawMode:Single 27.8(2997) BasePeak:220(500869)
BG Mode:None Group 1 - Event 1

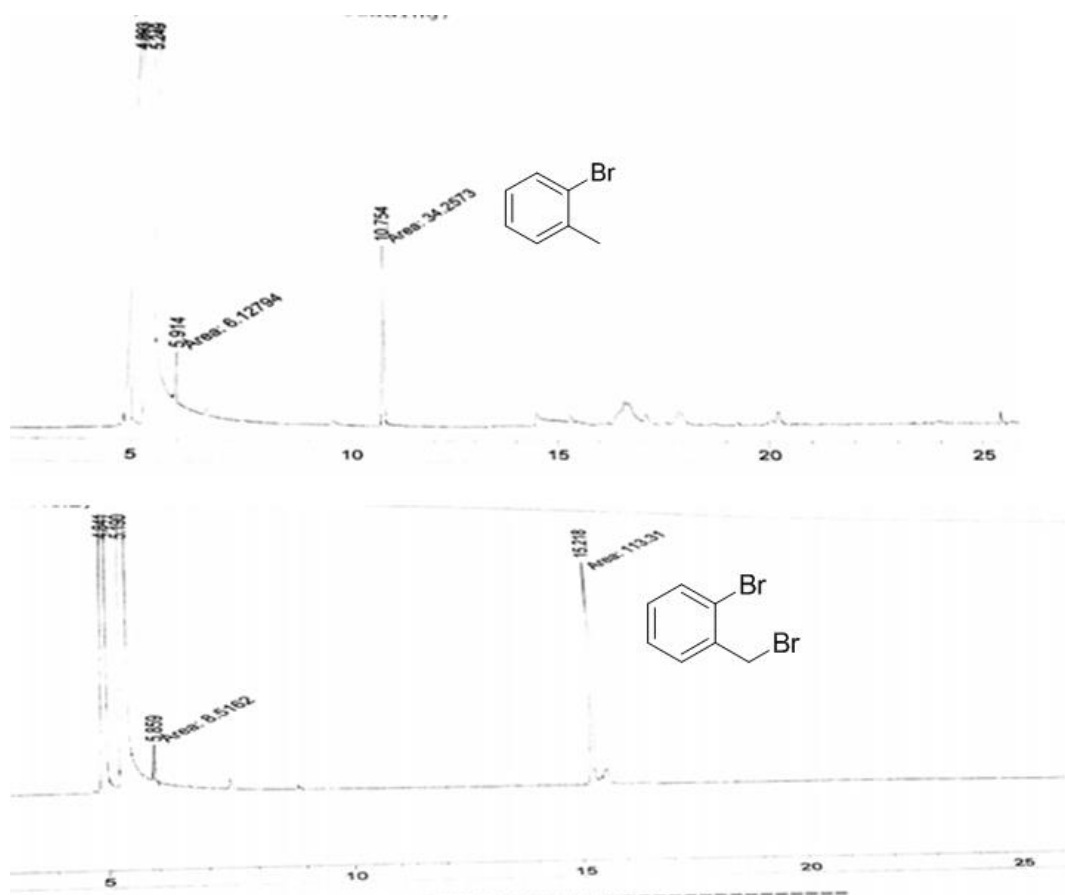


Espectro 128: Espectro baixa resolução de massas do **LQB-223**

Espectro 129: ESI HRMS do composto **130**Espectro 130: ESI HRMS do composto **13j**

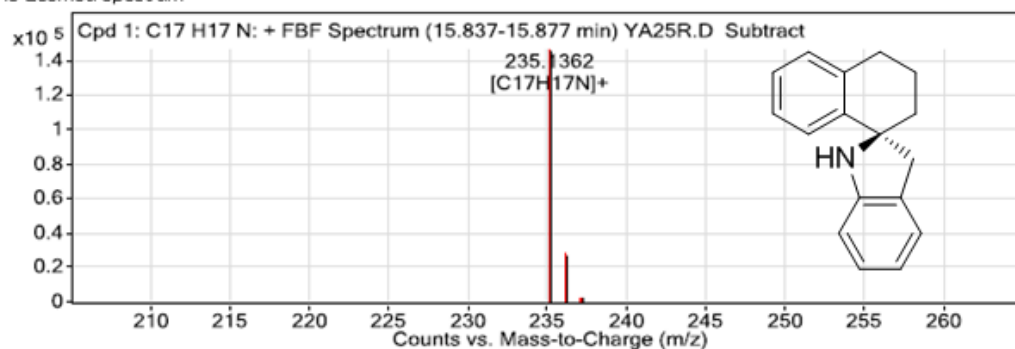


Espectro 131: Espectro de baixa resolução do composto **78a**



Espectro 132: Cromatograma do reagente de Grignard após hidrólise.

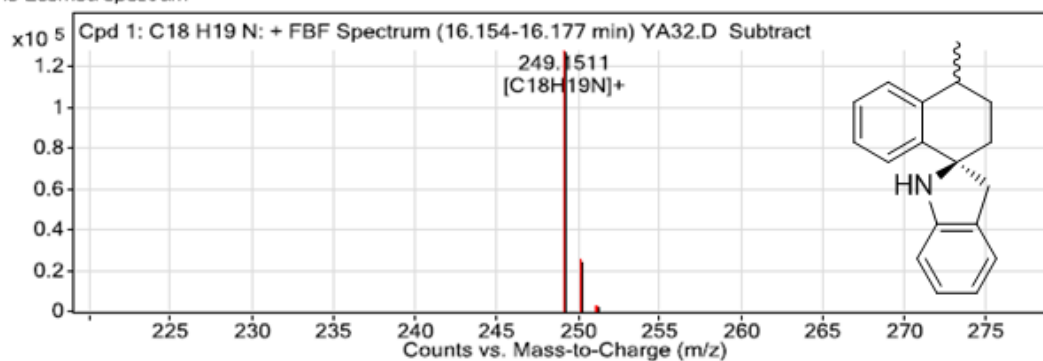
MS Zoomed Spectrum



MS Zoomed Spectrum

Espectro 133: ESI HRMS do composto **15a**

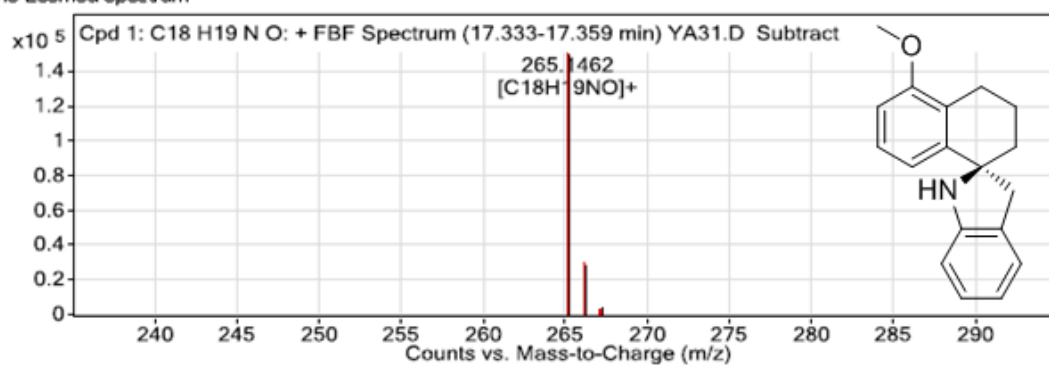
MS Zoomed Spectrum



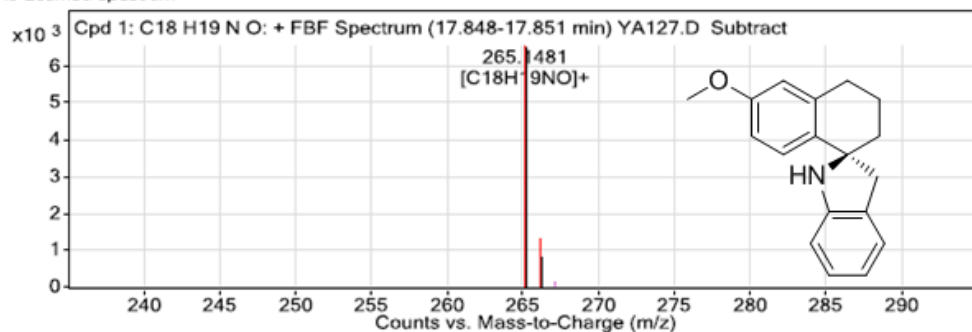
MS Zoomed Spectrum

Espectro 134: ESI HRMS do composto **15b**

MS Zoomed Spectrum

Espectro 135: ESI HRMS do composto **15c**

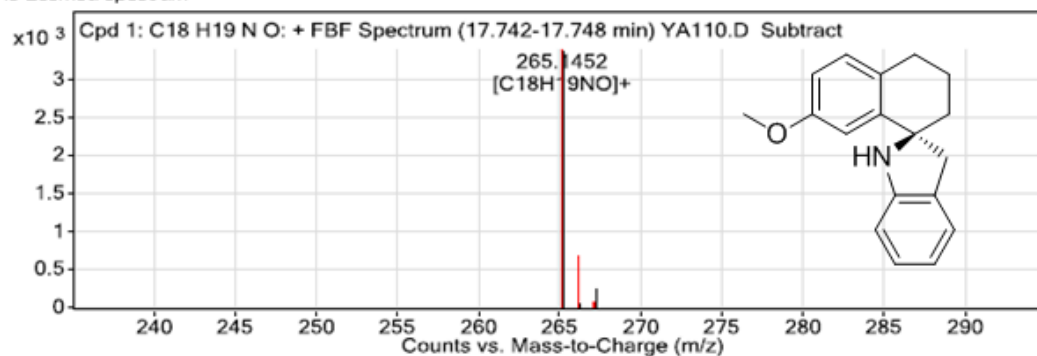
MS Zoomed Spectrum



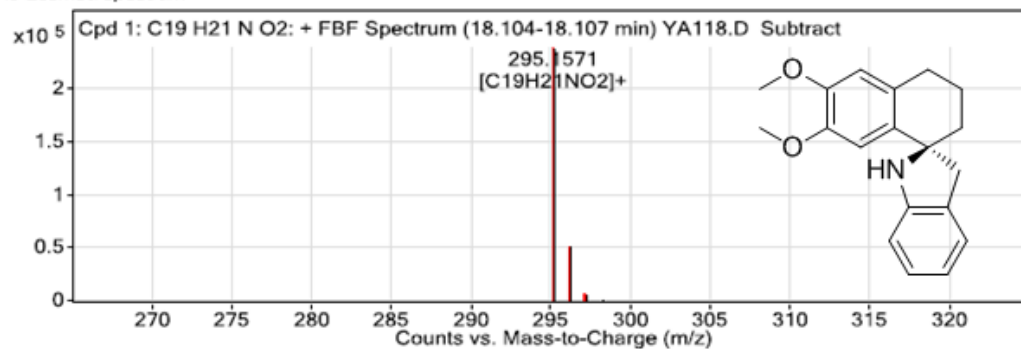
MS Zoomed Spectrum

Espectro 136: ESI HRMS do composto **15d**

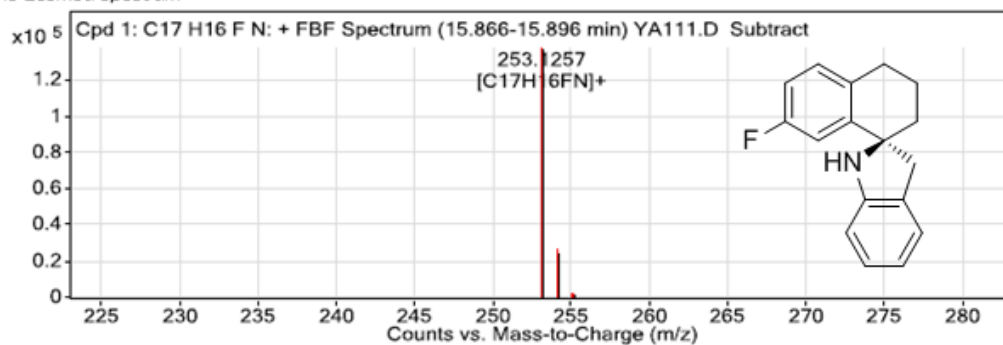
MS Zoomed Spectrum

Espectro 137: ESI HRMS do composto **15e**

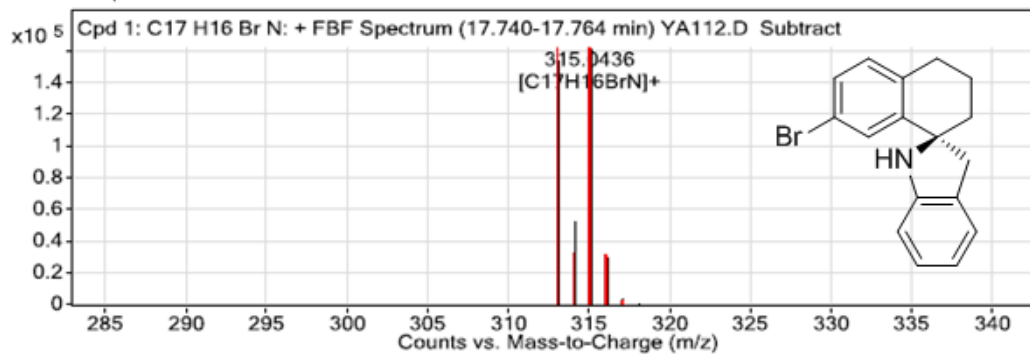
MS Zoomed Spectrum

Espectro 138: ESI HRMS do composto **15f**

MS Zoomed Spectrum

Espectro 139: ESI HRMS do composto **15g**

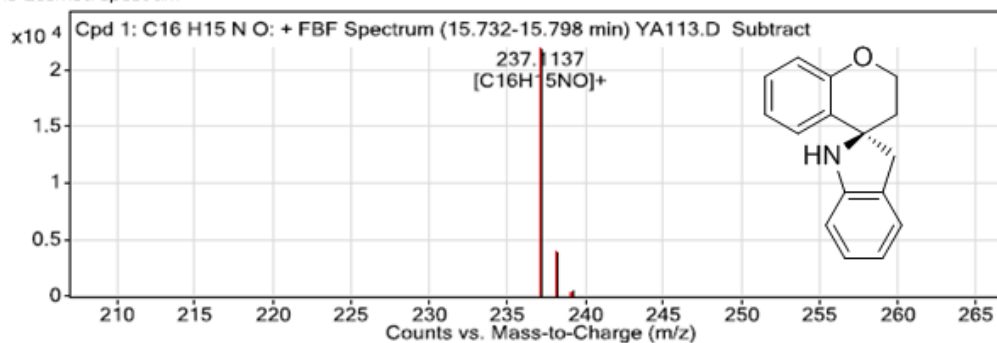
MS Zoomed Spectrum



MS Zoomed Spectrum

Espectro 140: ESI HRMS do composto **15h**

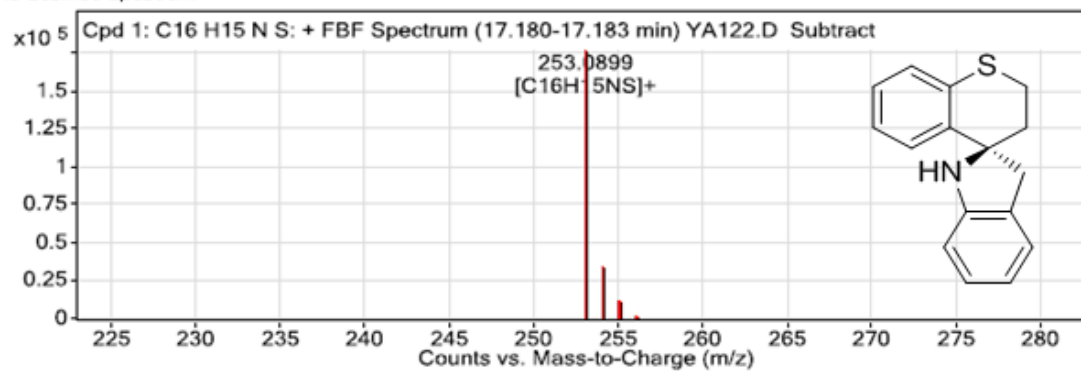
MS Zoomed Spectrum



MS Zoomed Spectrum

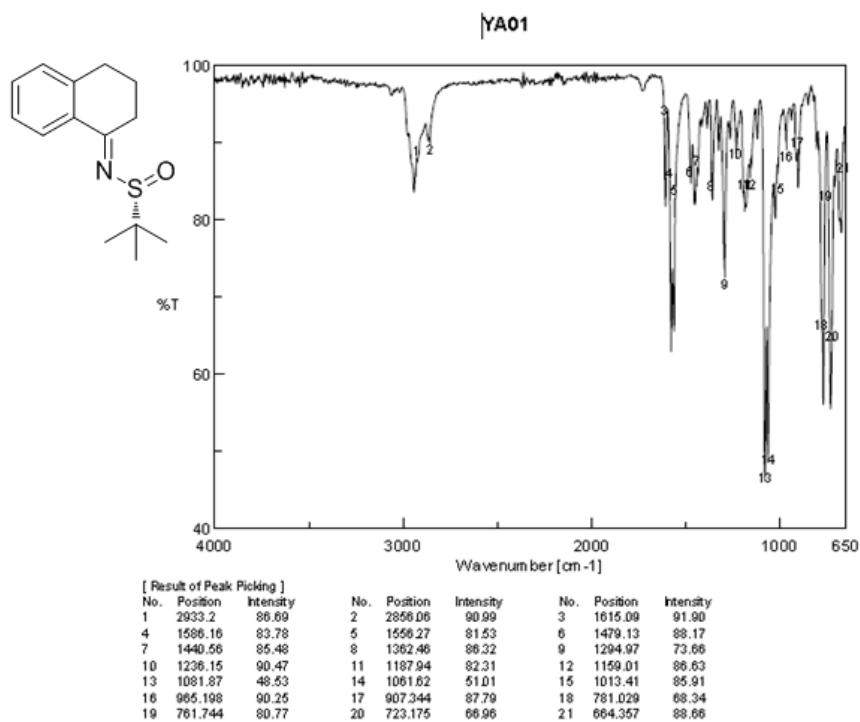
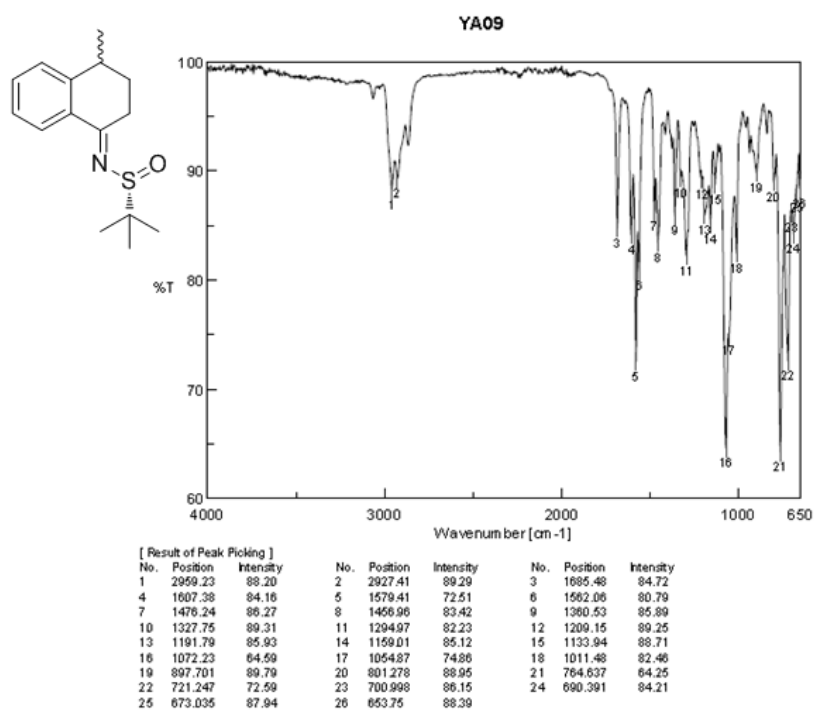
Espectro 141: ESI HRMS do composto **15i**

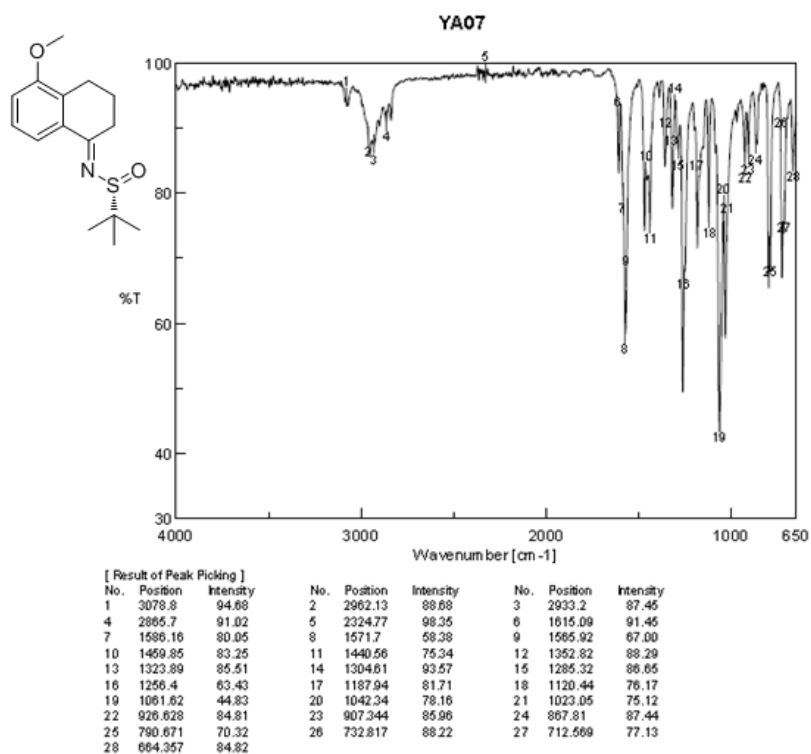
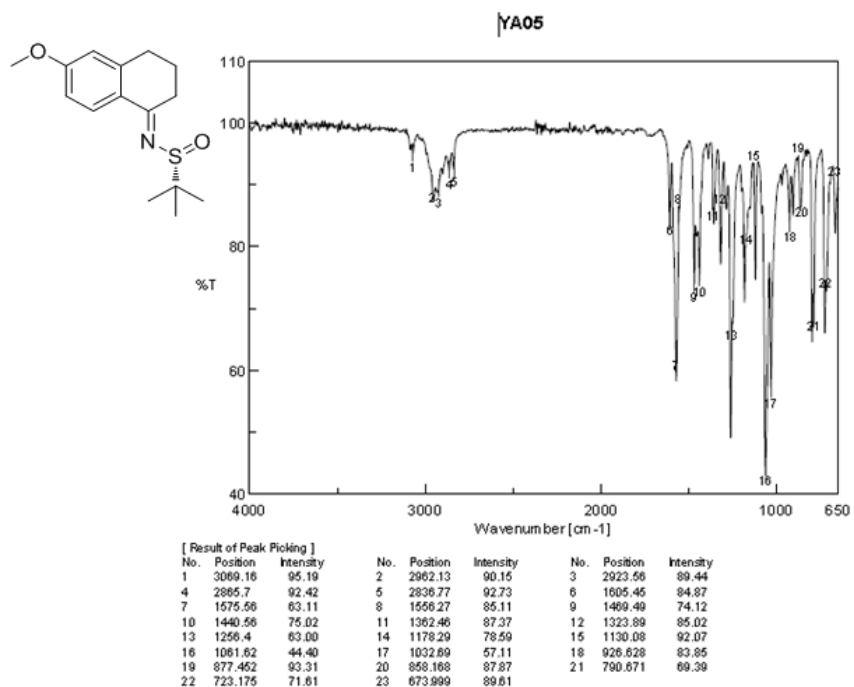
MS Zoomed Spectrum

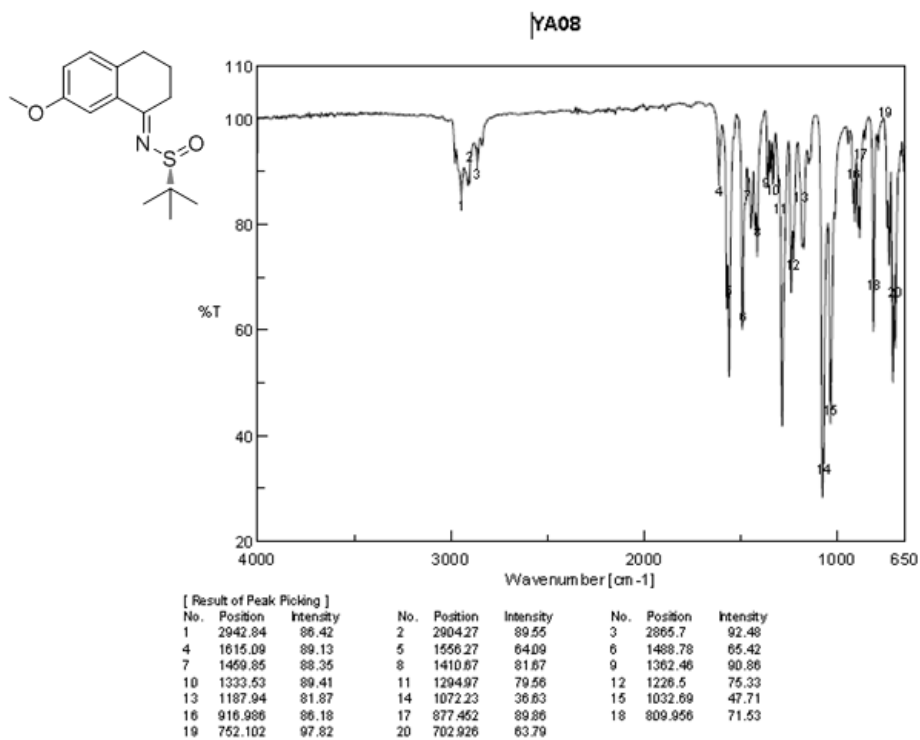
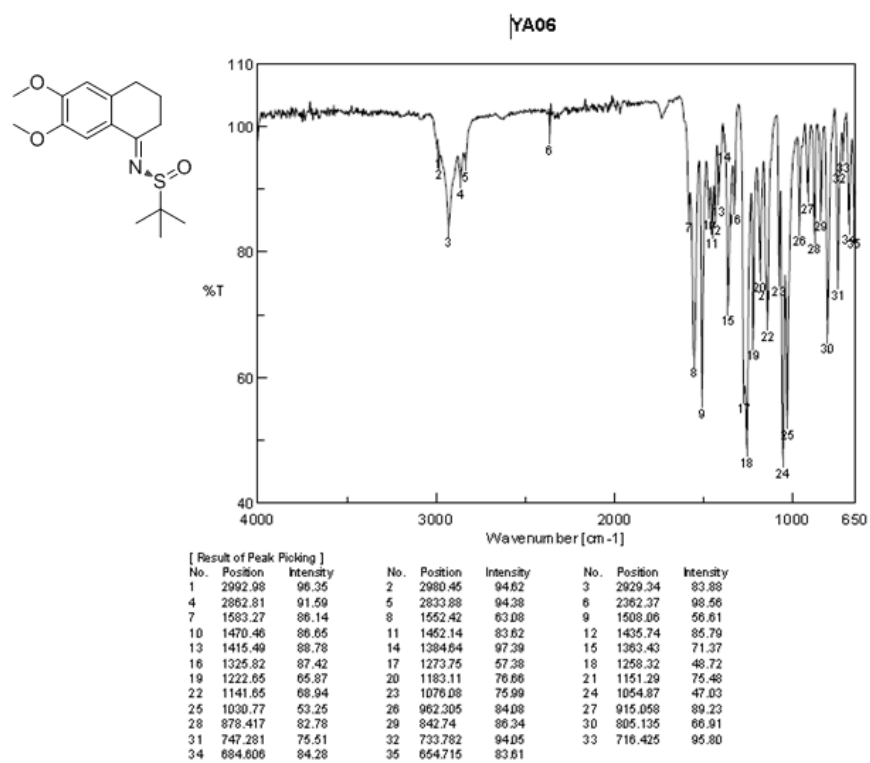


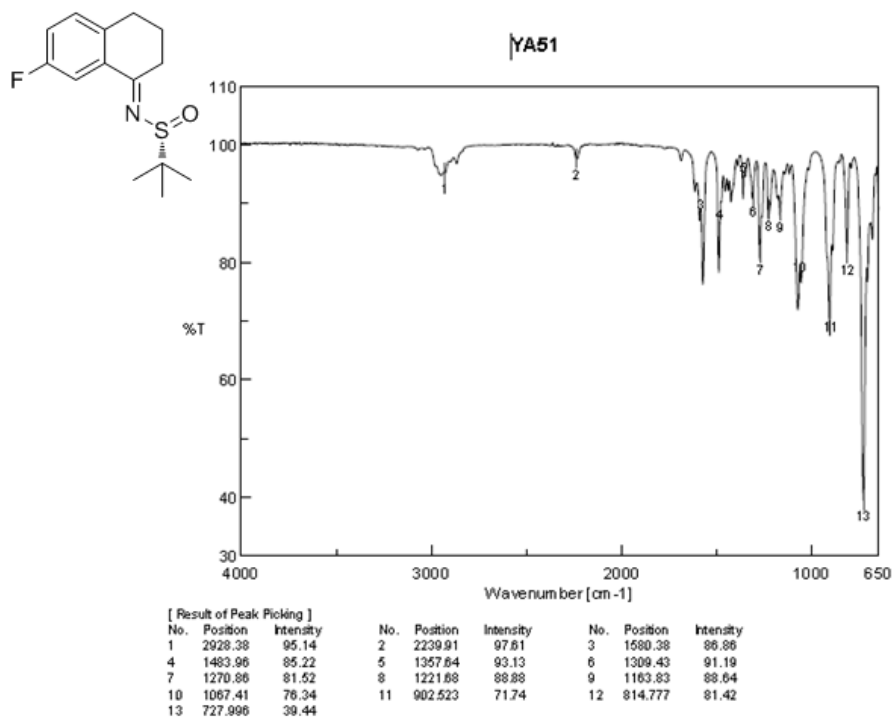
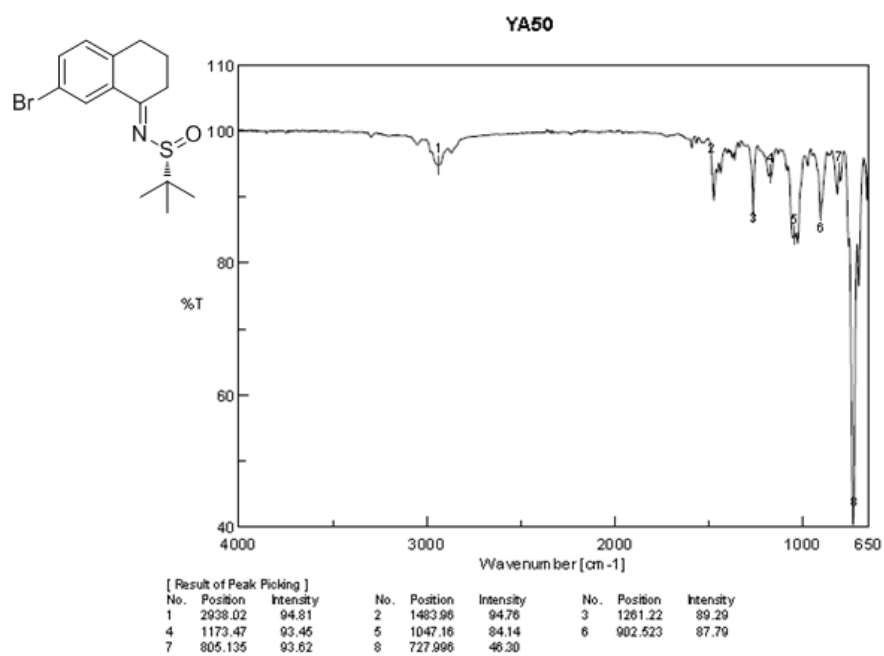
MS Zoomed Spectrum

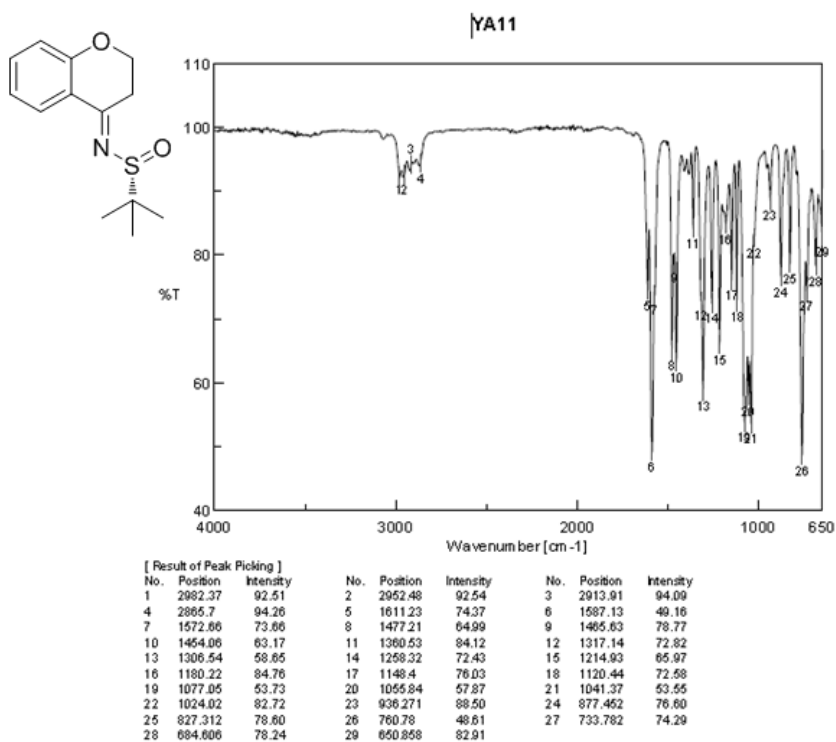
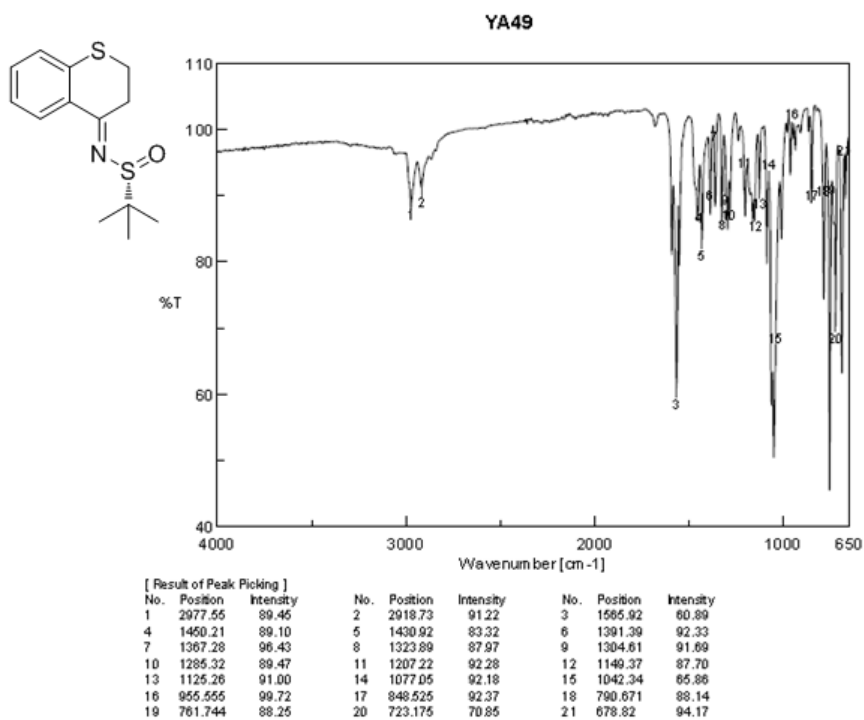
Espectro 142: ESI HRMS do composto **15j**

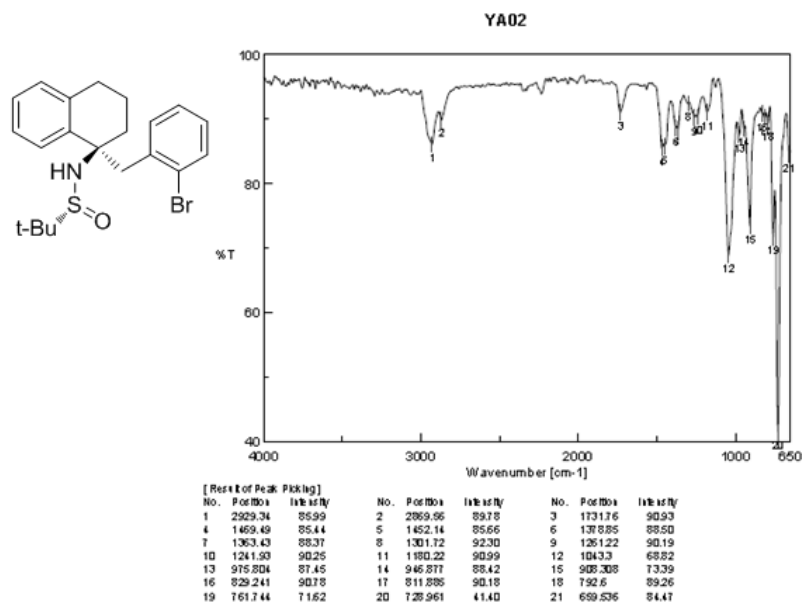
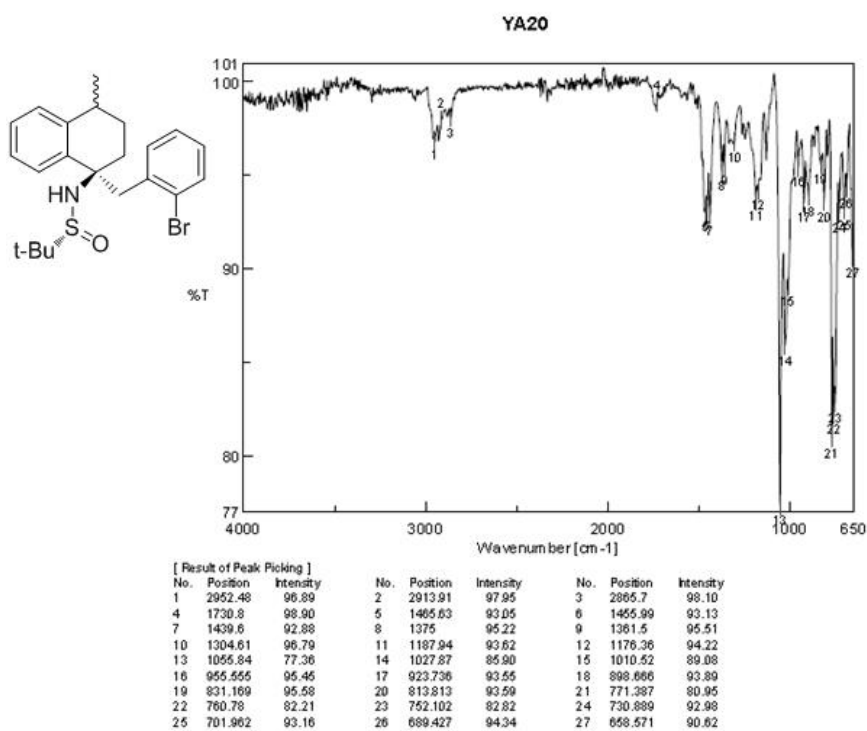
Espectro 143: Espectro de Infravermelho do composto **78a**Espectro 144: Espectro de Infravermelho do composto **78b**

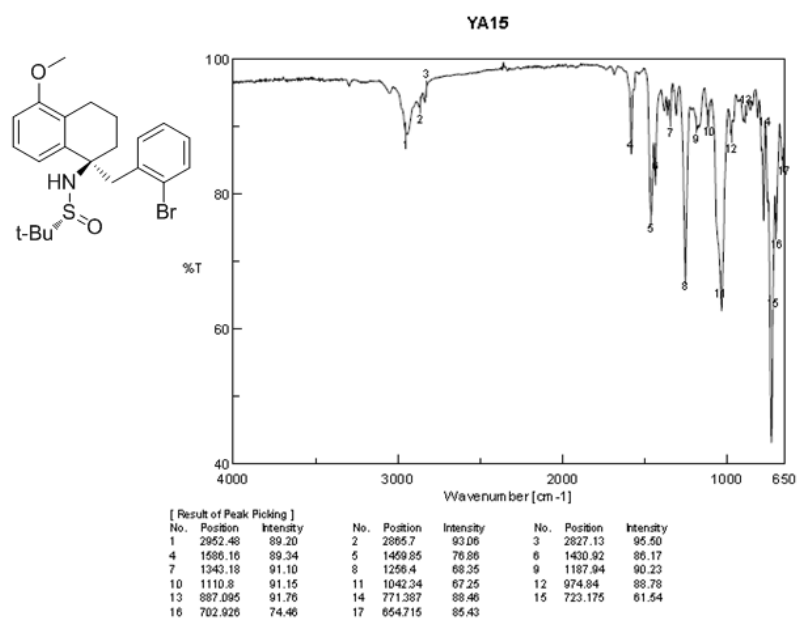
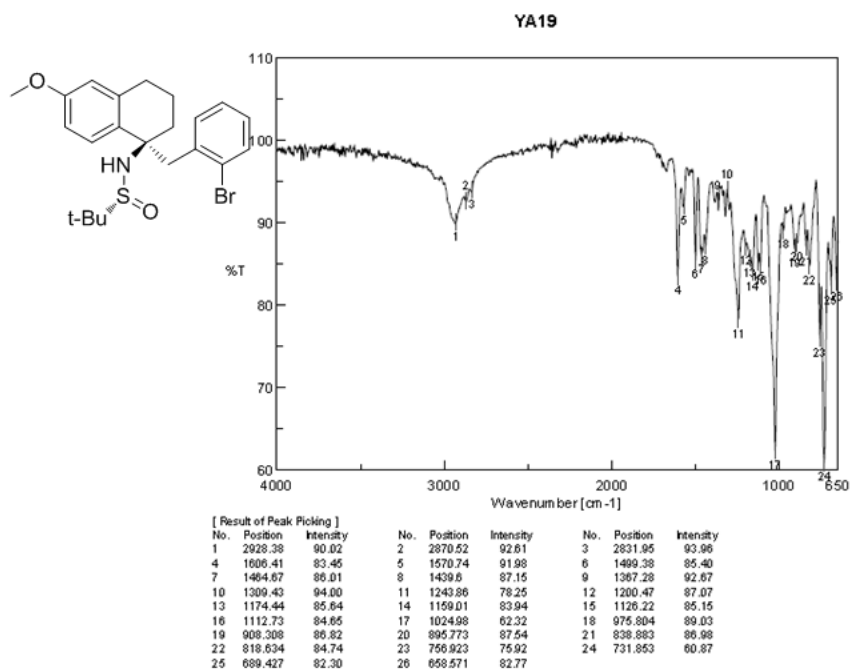
Espectro 145: Espectro de Infravermelho do composto **78c**Espectro 146: Espectro de Infravermelho do composto **78d**

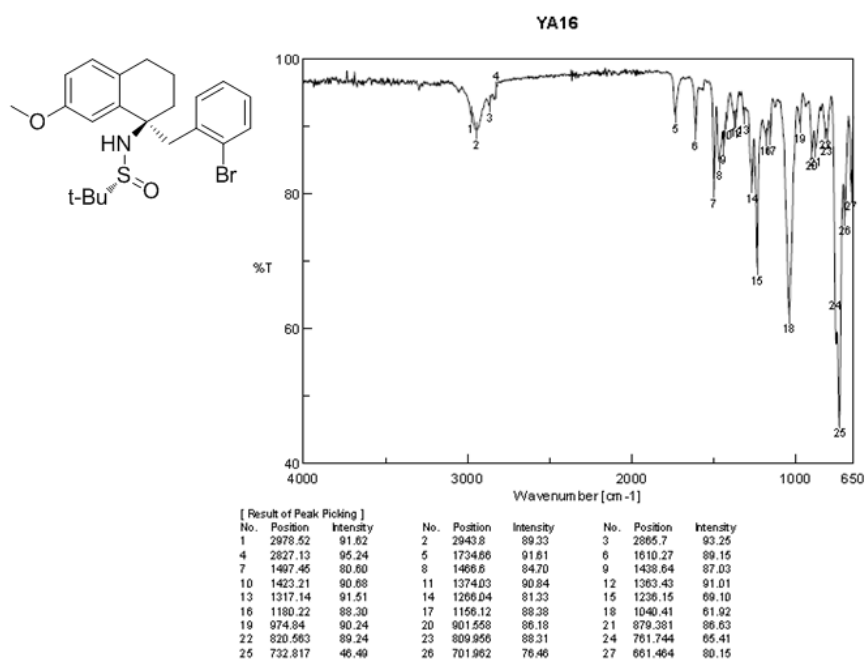
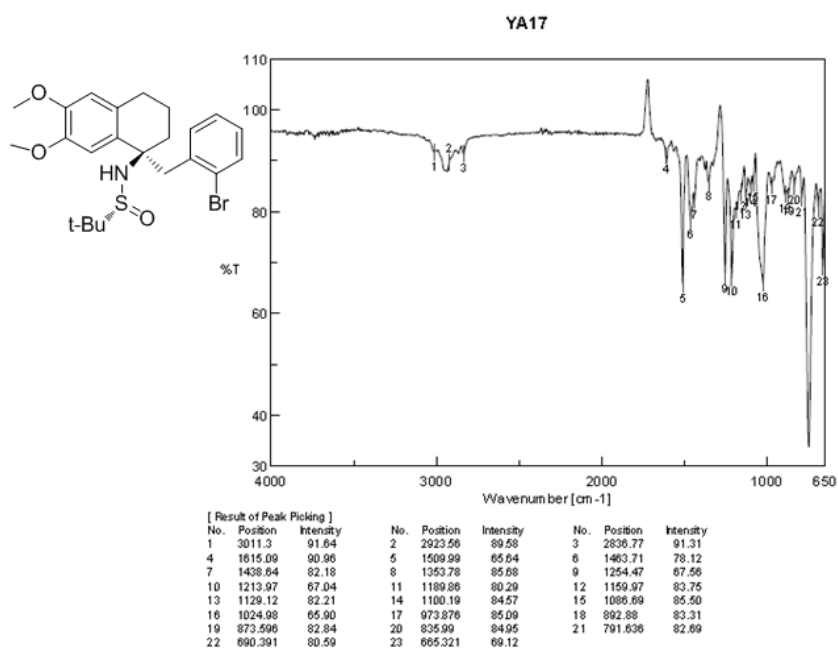
Espectro 147: Espectro de Infravermelho do composto **78e**Espectro 148: Espectro de Infravermelho do composto **78f**

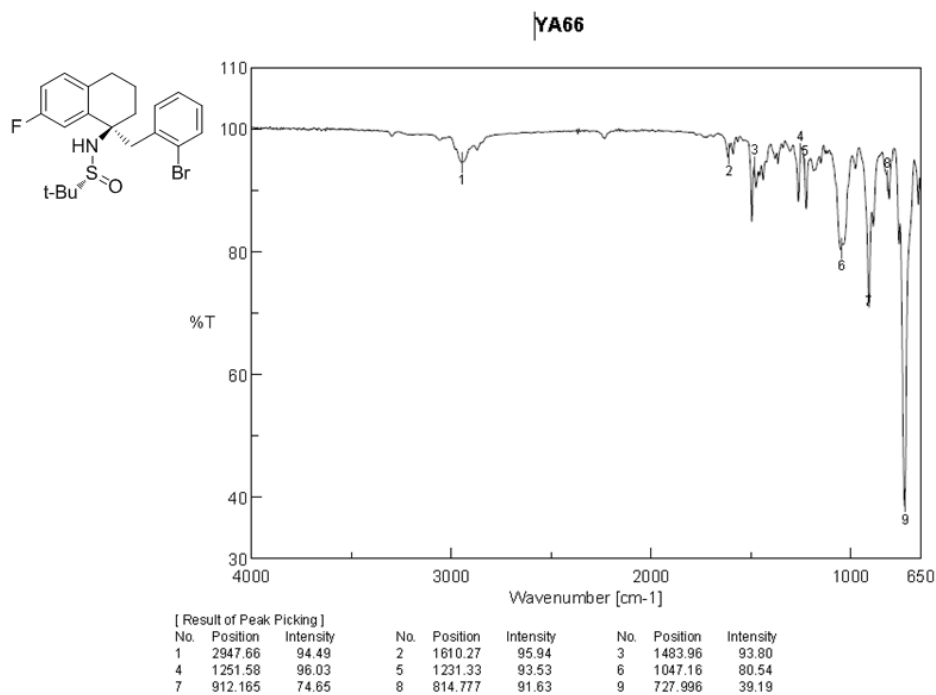
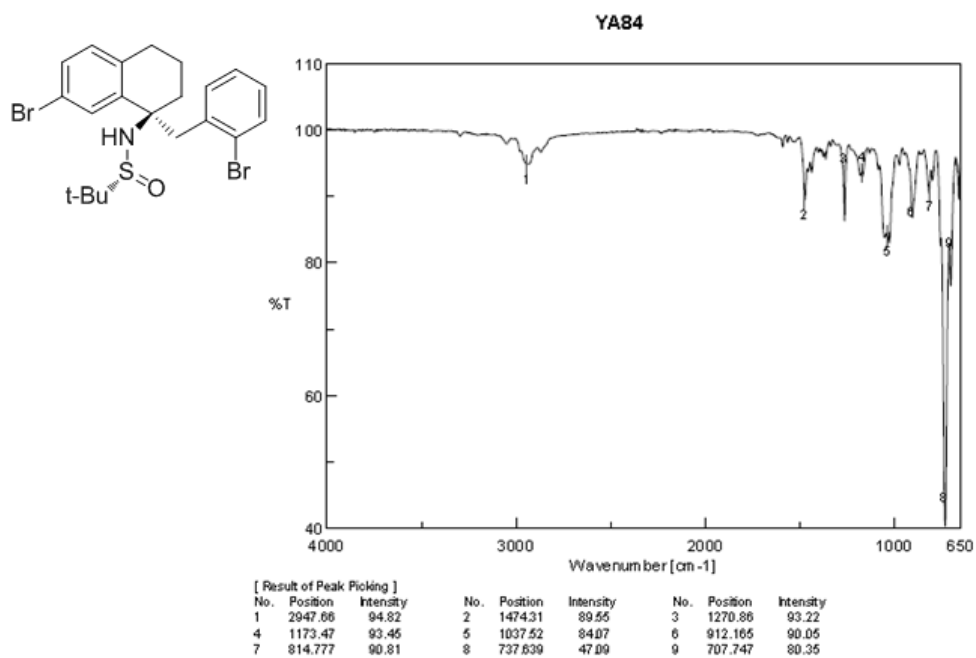
Espectro 149: Espectro de Infravermelho do composto **78g**Espectro 150: Espectro de Infravermelho do composto **78h**

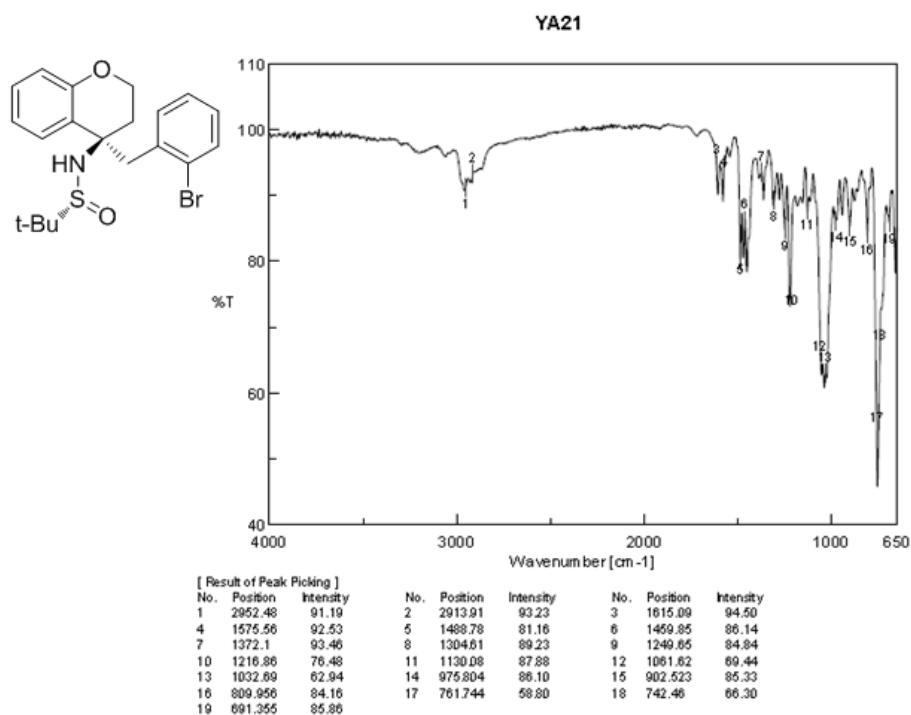
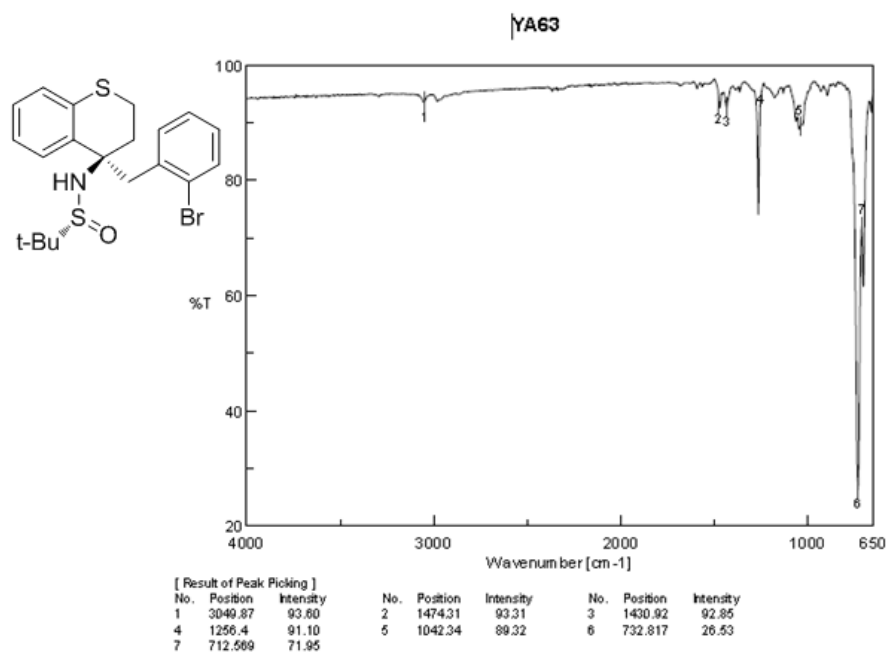
Espectro 151: Espectro de Infravermelho do composto **78i**Espectro 152: Espectro de Infravermelho do composto **78j**

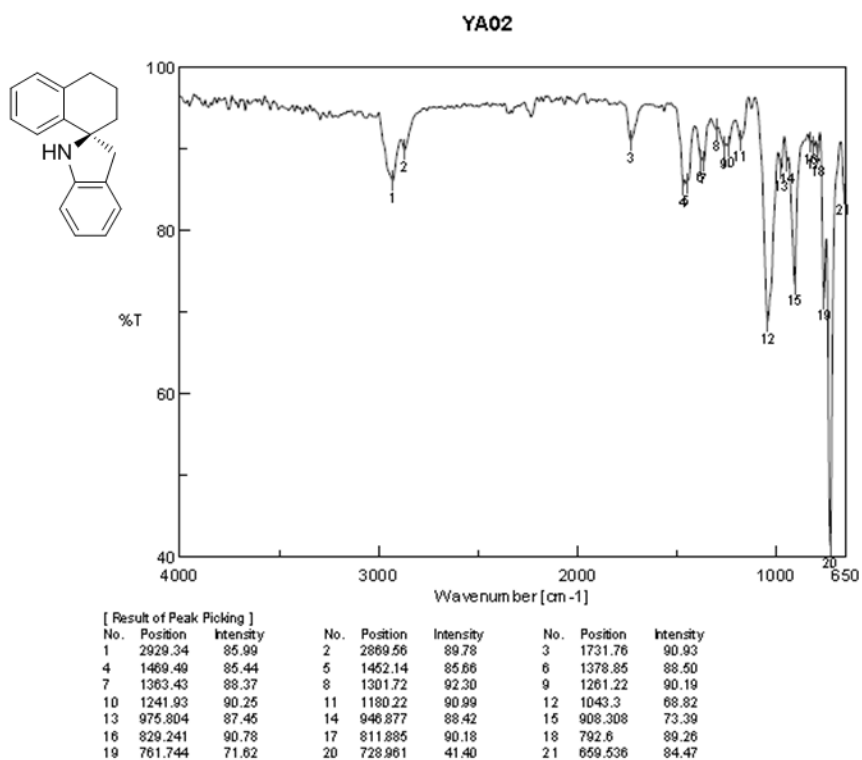
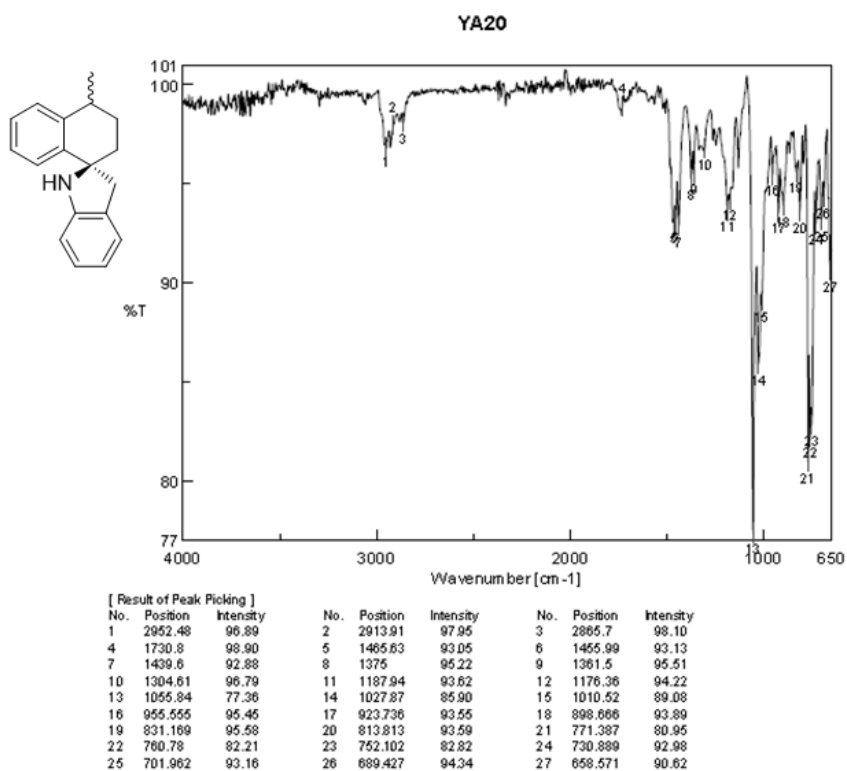
Espectro 153: Espectro de Infravermelho do composto **80a**Espectro 154: Espectro de Infravermelho do composto **80b**

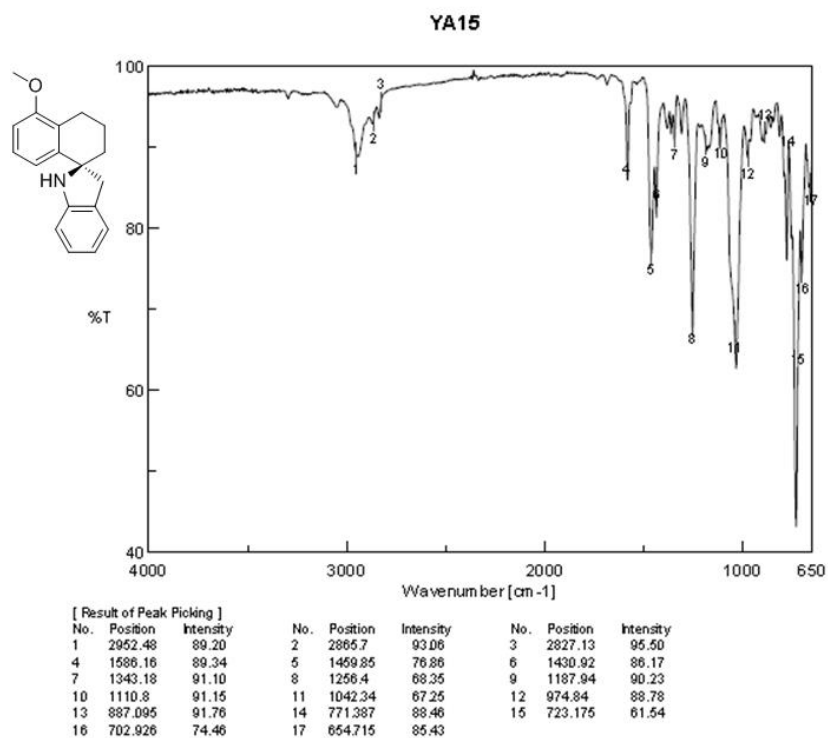
Espectro 155: Espectro de Infravermelho do composto **80c**Espectro 156: Espectro de Infravermelho do composto **80d**

Espectro 157: Espectro de Infravermelho do composto **80e**Espectro 158: Espectro de Infravermelho do composto **80f**

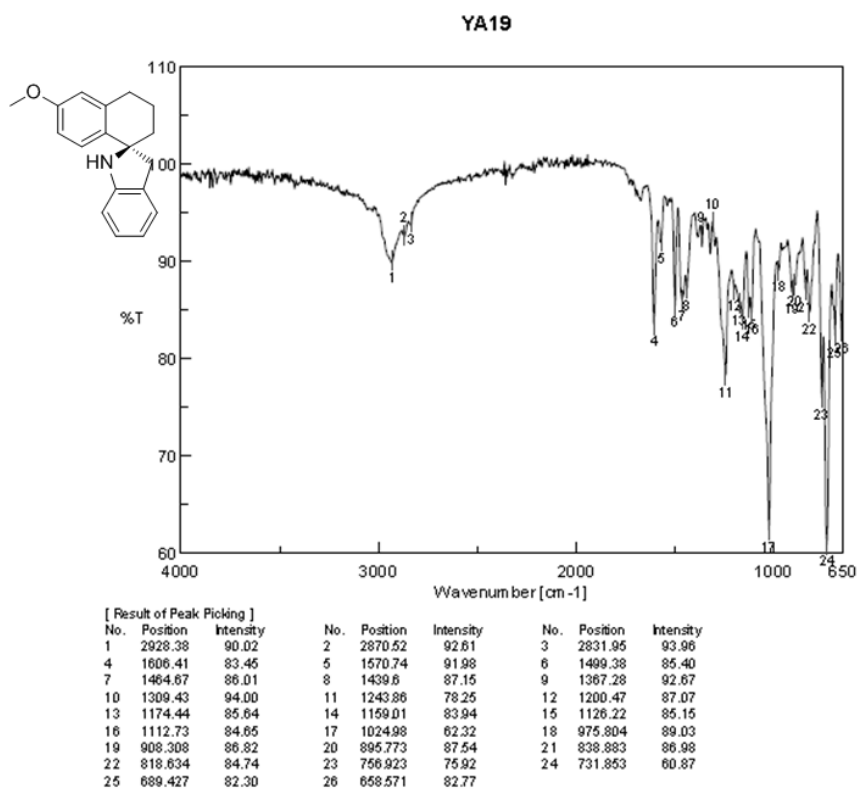
Espectro 159: Espectro de Infravermelho do composto **80g**Espectro 160: Espectro de Infravermelho do composto **80h**

Espectro 161: Espectro de Infravermelho do composto **80i**Espectro 162: Espectro de Infravermelho do composto **80j**

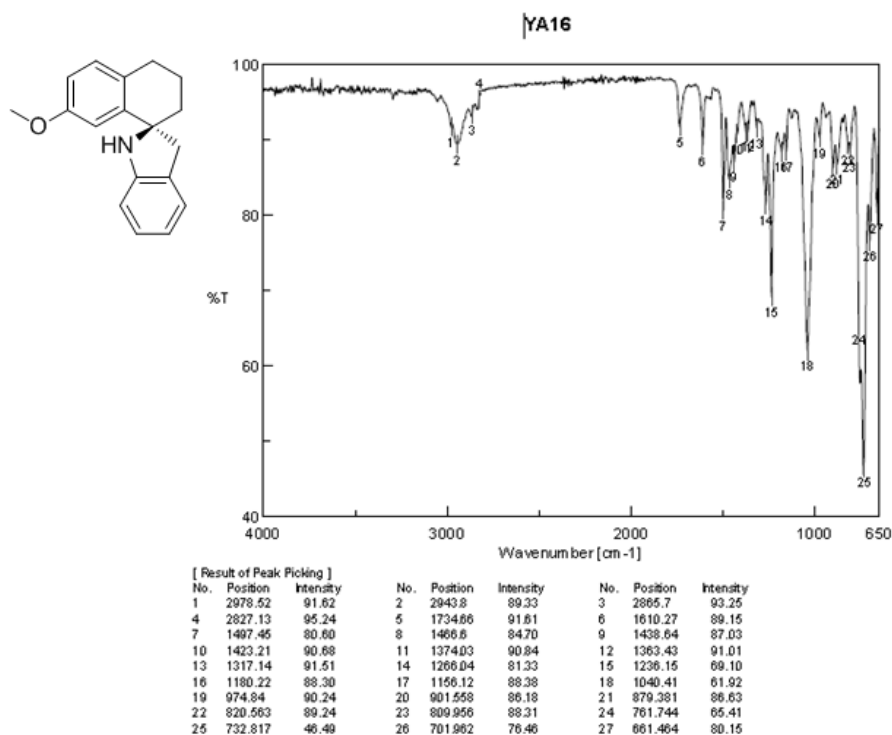
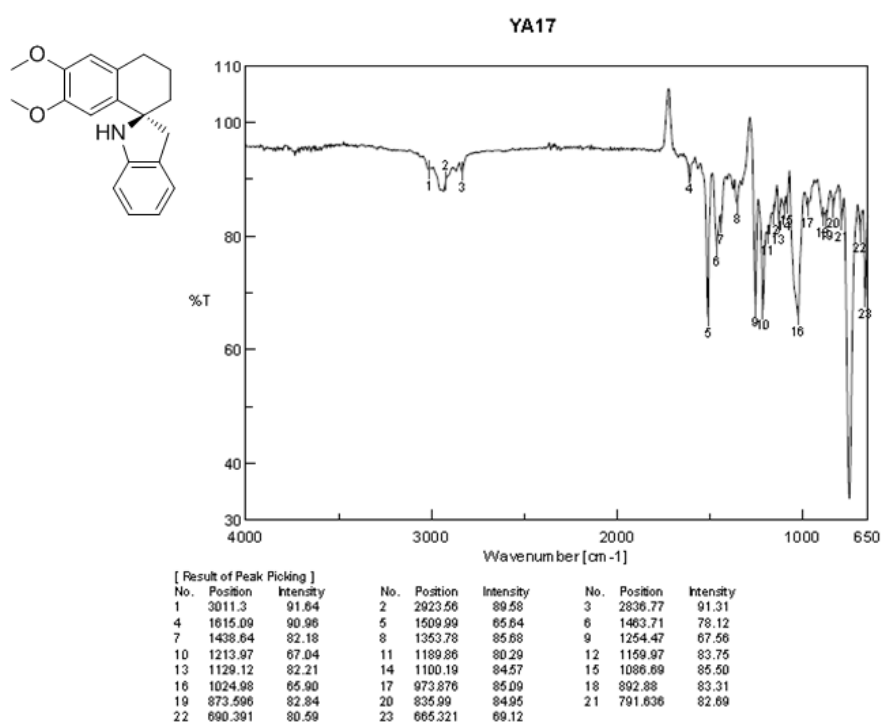
Espectro 163: Espectro de Infravermelho do composto **15a**Espectro 164: Espectro de Infravermelho do composto **15b**

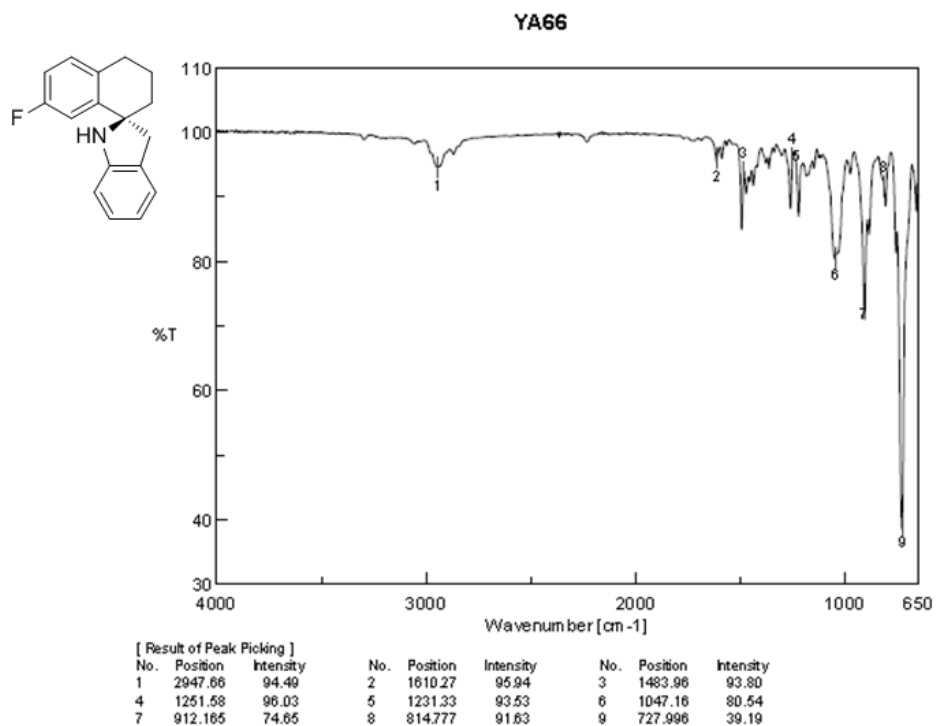
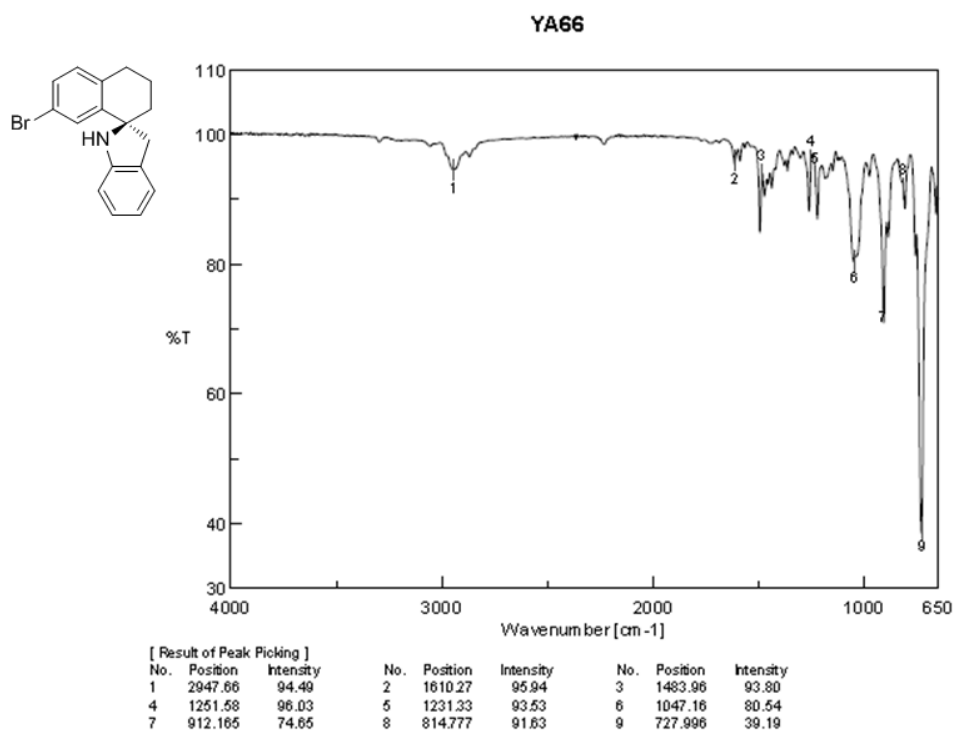


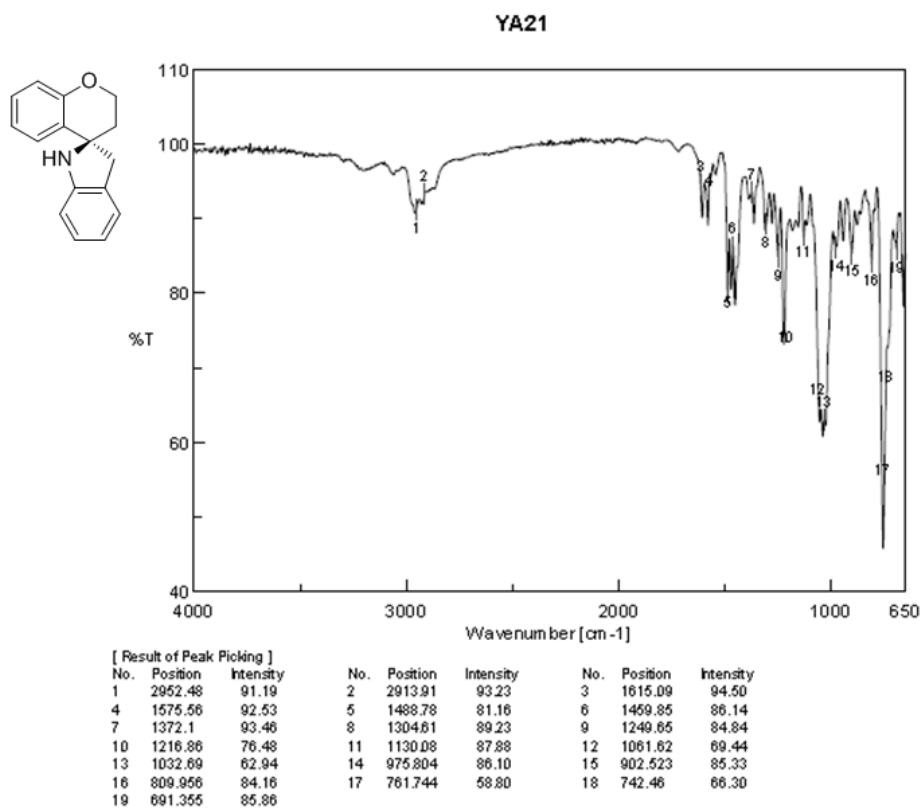
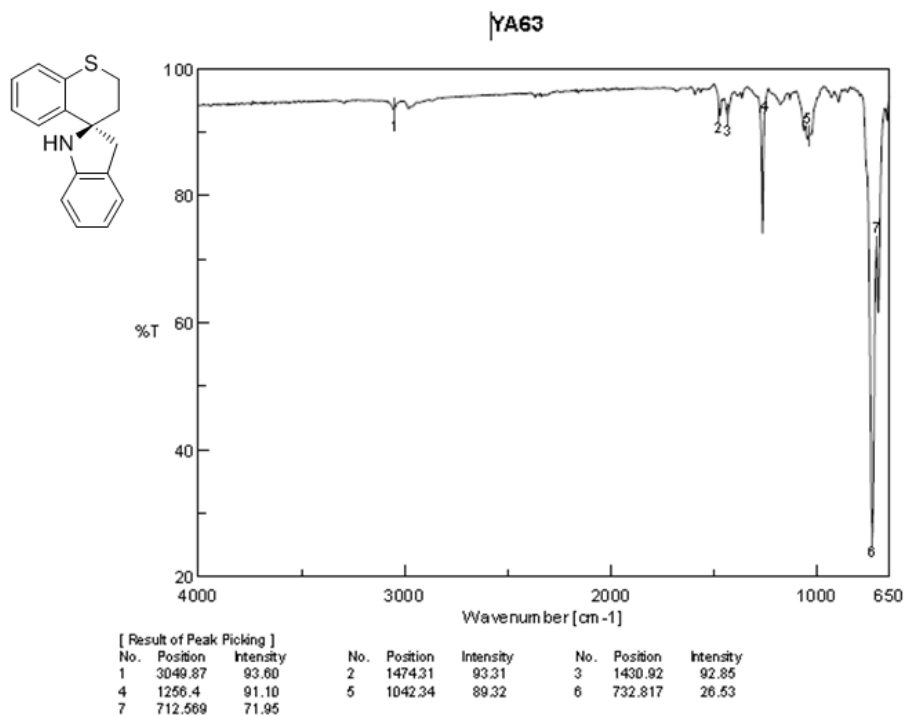
Espectro 165: Espectro de Infravermelho do composto **15c**



Espectro 166: Espectro de Infravermelho do composto **15d**

Espectro 167: Espectro de Infravermelho do composto **15e**Espectro 168: Espectro de Infravermelho do composto **15f**

Espectro 169: Espectro de Infravermelho do composto **15g**Espectro 170: Espectro de Infravermelho do composto **15h**

Espectro 171: Espectro de Infravermelho do composto **15i**Espectro 172: Espectro de Infravermelho do composto **15j**

Raio X :

checkCIF/PLATON report

Structure factors have been supplied for datablock(s) x

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found

[CIF dictionary](#)

[Interpreting this report](#)

Datablock: x

Bond precision: C-C = 0.0070 Å Wavelength=0.71073

Cell: a=8.2746(5) b=10.5612(6) c=25.1263(15)
 alpha=90 beta=90 gamma=90

Temperature: 294 K

	Calculated	Reported
Volume	2195.8(2)	2195.8(2)
Space group	P 21 21 21	P 212121
Hall group	P 2ac 2ab	?
Moiety formula	C21 H25 Br2 N O S	C21 H25 Br2 N O S
Sum formula	C21 H25 Br2 N O S	C21 H25 Br2 N O S
Mr	499.28	499.30
Dx, g cm-3	1.510	1.510
Z	4	4
Mu (mm-1)	3.797	3.797
F000	1008.0	1008.0
F000'	1006.58	
h,k,lmax	9,12,29	9,12,29
Nref	3867 [2231]	3867
Tmin,Tmax	0.267,0.892	0.591,0.892
Tmin'	0.225	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.591 Tmax=0.892
 AbsCorr = MULTI-SCAN

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.591 Tmax=0.892
 AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 1.73/1.00 Theta(max)= 25.040

R(reflections)= 0.0379(2814) wR2(reflections)= 0.0962(3867)

S = 1.005 Npar= 242

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
 test-name_ALERT alert-type_alert-level.
 Click on the hyperlinks for more details of the test.

Figura 50: Folha Raio -X, página 1

Alert level C			
PLAT230 ALERT 2 C	Hirshfeld Test Diff for C13 --C14 ..	5.4 s.u.	
PLAT242 ALERT 2 C	Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of C13	Check	
PLAT242 ALERT 2 C	Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of C18	Check	
PLAT341 ALERT 3 C	Low Bond Precision on C-C Bonds	0.00705 Ang.	
Alert level G			
PLAT005 ALERT 5 G	No Embedded Refinement Details Found in the CIF	Please Do !	
PLAT791 ALERT 4 G	Model has Chirality at C1 (Chiral SPGR)	S Verify	
PLAT899 ALERT 4 G	SHELXL97 is Deprecated and Succeeded by SHELXL	2017 Note	
PLAT909 ALERT 3 G	Percentage of I>2sig(I) Data at Theta(Max) Still	33% Note	
PLAT978 ALERT 2 G	Number C-C Bonds with Positive Residual Density.	3 Info	
0 ALERT level A = Most likely a serious problem - resolve or explain 0 ALERT level B = A potentially serious problem, consider carefully 4 ALERT level C = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight 5 ALERT level G = General information/check it is not something unexpected 0 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data 4 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient 2 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low 2 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion 1 ALERT type 5 Informative message, check			

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

Publication of your CIF in IUCr journals

A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica*, *Journal of Applied Crystallography*, *Journal of Synchrotron Radiation*); however, if you intend to submit to *Acta Crystallographica Section C* or *E* or *IUCrData*, you should make sure that full publication checks are run on the final version of your CIF prior to submission.

Publication of your CIF in other journals

Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

Figura 51: Folha Raio X, página 2

Estudos teóricos:

Valores de Energia:

Table S1. Calculated (b3lyp-d3bj/def2tzvp/pcm=diethylether// b3lyp-d3bj/def2svp) absolute (hartrees) and relative (kcal/mol) energies for the reaction between **4** and **5**.

	E ₀	ΔE ₀ ^a	G	ΔG ₀ ^a	im. freq
4	-5929.064345		-5929.034909		
(<i>E</i>)-imine	-1073.148132		-1073.124372		
(<i>Z</i>)-imine	-1073.140241		-1073.115628		
ECP ^b	-6847.205949	-10.0	-6847.164036	-10.0	
ZCP ^c	-6847.203944	-8.7	-6847.161395	-8.4	
TSa	-6847.167193	14.3	-6847.125277	14.3	-273.0
TSb	-6847.159982	18.9	-6847.118464	18.6	-277.4
TS _c	-6847.147484	26.7	-6847.105417	26.8	-359.0
TS _d	-6847.145396	28.0	-6847.103314	28.1	-384.8
TS _e	-6847.153378	23.0	-6847.111453	23.0	-367.1
TS _f	-6847.145442	28.0	-6847.103584	27.9	-313.5
TS _g	-6847.165199	15.6	-6847.123480	15.4	-338.9
TS _h	-6847.162933	17.0	-6847.121078	16.9	-338.8
PRa ^d	-6847.222269	-20.2	-6847.181886	-21.2	
PRb ^e	-6847.227336	-23.4	-6847.185859	-23.7	

^a Referred to the reagents (4+(*E*)-imine); a dimethylether molecule has been subtracted (E(0)=-155.022435 hartree; G = -155.011235 hartree). ^b Starting complex formed with (*E*)-imine. ^c Starting complex formed with (*Z*)-imine. ^d Product formed from the attack by the *Si* face. ^e Product formed from the attack by the *Re* face.

Figura 52: Valores de energia referente a reação de adição entre o organomagnésio e a *N-tert*-butanosulfiniliminas em deter-etílico

Table S2. Calculated (b3lyp-d3bj/def2tzvp/pcm=toluene// b3lyp-d3bj/def2svp) absolute (hartrees) and relative (kcal/mol) energies for the reaction between **4** and **5**.

	E ₀	ΔE ₀ ^a	G	ΔG ₀ ^a	im. freq
4	-5929.060009		-5929.030573		
(<i>E</i>)-imine	-1073.146397		-1073.122637		
(<i>Z</i>)-imine	-1073.138216		-1073.113603		
ECP ^b	-6847.201817	-10.8	-6847.159903	-10.9	
ZCP ^c	-6847.199115	-9.1	-6847.156566	-8.8	
TSa	-6847.162482	13.9	-6847.120565	13.8	-273.0
TSb	-6847.156012	17.9	-6847.114495	17.6	-277.4
TS _c	-6847.142738	26.2	-6847.100671	26.3	-359.0
TS _d	-6847.140164	27.9	-6847.098082	27.9	-384.8
TS _e	-6847.148040	22.9	-6847.106115	22.9	-367.1
TS _f	-6847.140498	27.6	-6847.098640	27.6	-313.5
TS _g	-6847.160329	15.2	-6847.118610	15.0	-338.9
TS _h	-6847.157418	17.0	-6847.115563	16.9	-338.8
PRa ^d	-6847.217311	-20.6	-6847.176927	-21.6	
PRb ^e	-6847.222797	-24.0	-6847.181320	-24.3	

^a Referred to the reagents (4+(*E*)-imine); a dimethylether molecule has been subtracted (E(0)=-155.021848 hartree; G = -155.010648 hartree). ^b Starting complex formed with (*E*)-imine. ^c Starting complex formed with (*Z*)-imine. ^d Product formed from the attack by the *Si* face. ^e Product formed from the attack by the *Re* face.

Figura 53: Valores de energia referente a reação de adição entre o organomagnésio e a *N-tert*-butanosulfiniliminas em deter-etílico

Energy profiles

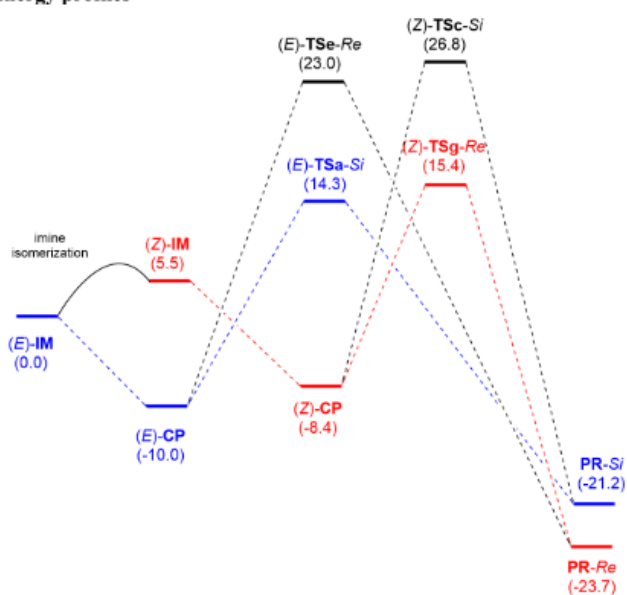


Figure S7. Energy profiles for the reaction between 4 and 5 in diethyl ether. Relative energies in kcal/mol

Figura 54: Perfil de energia referente a reação de adição entre o organomagnésio e a *N*-tert-butasulfiniliminas em deter-etílico

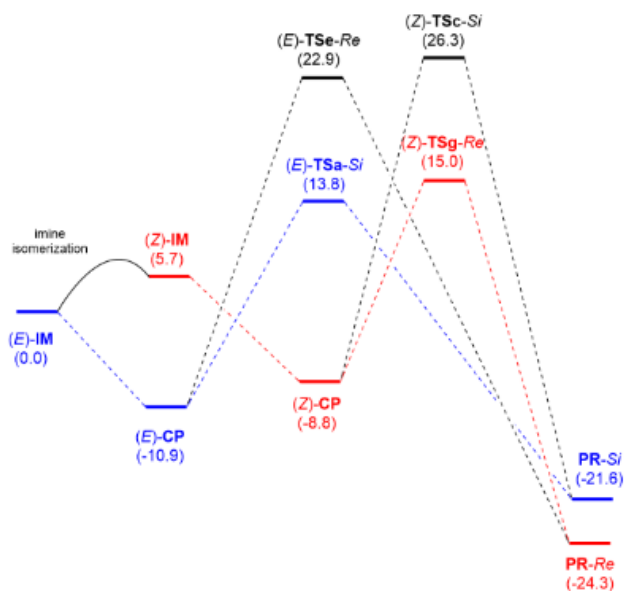


Figure S8. Energy profiles for the reaction between 4 and 5 in toluene. Relative energies in kcal/mol

Figura 55: : Perfil de energia referente a reação de adição entre o organomagnésio e a *N*-tert-butasulfiniliminas em tolueno

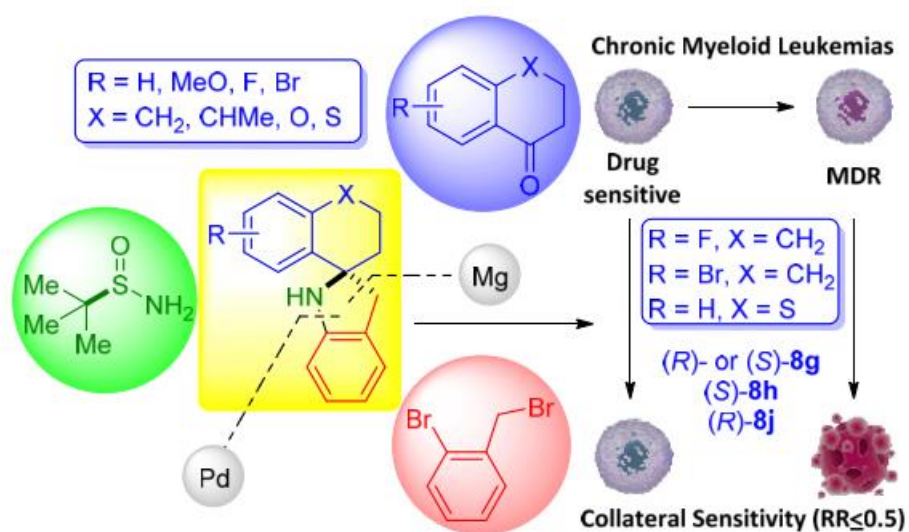
Enantioselective Synthesis, DFT Calculations and Preliminary Antineoplastic Activity of Dibenzo 1-Azaspiro[4.5]decanes on Drug Resistant Leukemias

Joseane A. Mendes, Pedro Merino, Tatiana Soler, Eduardo J. Salustiano, Paulo Roberto Ribeiro Costa, Miguel Yus, Francisco Foubelo, and Camilla D. Buarque

J. Org. Chem., **Just Accepted Manuscript** • DOI: 10.1021/acs.joc.8b03203 • Publication Date (Web): 17 Jan 2019

Downloaded from <http://pubs.acs.org> on January 17, 2019

Graphical abstract





Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bioorg



11a-*N*-tosyl-5-carbapterocarpanes: Synthesis, antineoplastic evaluation and *in silico* prediction of ADMETox properties



Joseane A. Mendes^{a,1}, Eduardo J. Salustiano^{b,c,1}, Carulini de S. Pires^d, Thaís Oliveira^e, Julio C.F. Barcellos^f, Jhonny M.C. Cifuentes^a, Paulo R.R. Costa^f, Magdalena N. Rennó^{d,*}, Camilla D. Buarque^{a,*}

^a Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rua Marquês de São Vicente, 225, Gávea, Rio de Janeiro, RJ 22435-900, Brazil

^b Laboratório de Imunologia Tumoral, Instituto de Bioquímica Médica Leopoldo de Meis, Centro de Ciências da Saúde, Bloco H sala 003, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ 21941-590, Brazil

^c Laboratório de Glicobiologia, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Centro de Ciências da Saúde, Bloco C sala C1-042, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ 21941-590, Brazil

^d Laboratório de Modelagem Molecular e Pesquisa em Ciências Farmacêuticas, Núcleo em Ecologia e Desenvolvimento Sócio-Ambiental de Macaé, Universidade Federal do Rio de Janeiro Campus Macaé Professor Aloísio Teixeira, Macaé, RJ 27965-045, Brazil

^e Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular do Câncer, Instituto de Bioquímica Médica Leopoldo de Meis, Centro de Ciências da Saúde, Bloco C sala E1-022, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ 21941-590, Brazil

^f Laboratório de Química Bioorgânica, Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais, Centro de Ciências da Saúde, Bloco H, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ 21941-590, Brazil

Graphical abstract

