



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

HUGO DOS SANTOS

**DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS CATALÍTICAS PARA A
SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS**

**CAMPINAS
2023**

HUGO DOS SANTOS

**DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS CATALÍTICAS PARA A
SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS**

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho

O arquivo digital corresponde à versão final da Tese defendida pelo aluno Hugo dos Santos e orientada pelo Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho.

**CAMPINAS
2023**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Química
Simone Luiz Alves - CRB 8/9094

Santos, Hugo dos, 1991-
Sa59d Desenvolvimento de novas metodologias catalíticas para a síntese de compostos heterocíclicos / Hugo dos Santos. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Compostos heterocíclicos. 2. Catálise. 3. Morita-Baylis-Hillman. 4. Organocatálise. 5. Carbazol. I. Coelho, Fernando Antonio Santos, 1956-. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Development of new catalytic methodologies for the synthesis of heterocyclic compounds

Palavras-chave em inglês:

Heterocyclic compounds

Catalysis

Morita-Baylis-Hillman

Organocatalysis

Carbazole

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Fernando Antonio Santos Coelho [Orientador]

Igor Dias Jurberg

Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda

Márcio Weber Paixão

Marco Antonio Barbosa Ferreira

Data de defesa: 29-03-2023

Programa de Pós-Graduação: Química

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-7411-5180>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/7542229226898172>

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho (Orientador)

Prof. Dr. Igor Dias Jurberg (Universidade Estadual de Campinas)

Prof. Dr. Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda (Universidade Estadual de Campinas)

Prof. Dr. Márcio Weber Paixão (Universidade Federal de São Carlos)

Prof. Dr. Marco Antonio Barbosa Ferreira (Universidade Federal de São Carlos)

A Ata da defesa assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Este exemplar corresponde à redação final da Tese de Doutorado defendida pelo aluno **Hugo dos Santos**, aprovada pela Comissão Julgadora em 29 de março de 2023.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Mônica e José Carlos, pelo amor incondicional, carinho, e todo o esforço que permitiram que eu e a Lu pudéssemos alçar voos cada vez mais altos. Obrigado pelas lições de humanidade, formação de caráter, e apoio nas horas mais complicadas.

A minha irmã, Luciane, que desde quando era pequeno me ensinou o verdadeiro valor do amor fraternal. Obrigado por ser uma base para nosso núcleo familiar, hoje e sempre!

Ao Professor Fernando Coelho, pela orientação ao longo de todos esses anos. Obrigado pela confiança que depositou em mim desde o primeiro dia em que entrei em sua sala buscando uma orientação de iniciação científica, por todo o conhecimento compartilhado, pelo apoio e compreensão, e pela formação humana ímpar que você proporciona aos seus alunos. É motivo de muito orgulho ter compartilhado contigo tantos momentos produtivos e alegres no laboratório, nos bares e nas confraternizações do grupo.

Ao Professor Albert Moyano da Universidad de Barcelona, por ter me recebido de braços abertos em seu grupo de laboratório e pelo sólido conhecimento em Química que me repassou.

À Sâmia. Difícil colocar em poucas palavras o porquê sou grato a você, pois sinto que elas sempre serão um mero rascunho do quão especial você é pra mim ou quão importante você tem sido em minha vida desde aquela festa na casa do Boss. Que partamos agora para os nossos próximos projetos e desafios juntos, pautados pela leveza e simplicidade que nos uniu num primeiro momento. Te amo!

Aos meus grandes amigos, colegas e ex-integrantes do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos – LSPNF, com os quais dividi muitos momentos memoráveis no laboratório e fora dele: Sâmia, Guidotti (Guidottera, Guidoxera, Guidottinho), Manoel (Manolo, Manel), Ralph (Ralphito), Lucas Zeoly (Luquita), Claudinho, Capretz (Caprechi), Davi (meu caro), Fábio, Lila (Lilinha), Rosi, Érica (Érikita, desce da burrinha), João Paulo, Zé Tiago, Thiagão, Niltão AcOH, Aline, Bia, Ana Ju, João Pedro, Milainy, Carol Conti, Laís, Caio (Pai), Rafael Rebechi, Caio (Japa), Rodrigo (Bond,

cabeção), Lucimara, Daniara, Nathan, Mari. Sentirei muitas saudades das épocas áureas do grupo!

Agradeço especialmente ao Bruno Guidotti pela incontestável amizade que cultivamos desde que nos conhecemos. Nunca vou me esquecer do companheirismo, zoeiras, horas de madrugada jogando conversas e memes fora, e das músicas que você me ensinou a apreciar.

Agradecimento especial também vai para o meu amigo Manoel Trindade, que, desde que ingressei na academia, é fonte inesgotável de excelentes idéias, fofocas e muitas risadas!

Aos queridos agregados do LSPNF: Gilmar (Gilms), Rodriguinho, Marcos (Orgia), Shima, Hipássia, Célio e Lucas Gelain. Obrigado pelos cafés, bolos e pelas baixarias que saíam dali.

Aos meus companheiros de jogatinas e vícios diversos que me acompanharam nesse período: Ralph, Bond, Gilms, Guidotti e Japonês, pelas muitas e muitas horas de Age of Mythology (Prostagma?), 8 Ball Pool, Pokemon Go, agar.io, War Dragons, etc.

Aos colaboradores científicos que contribuíram para a execução dos trabalhos apresentados nesta tese, especialmente ao Dr. Lluís Raich e ao Prof. Dr. Adriano Andricopulo (IQ-USP).

Aos governos dos presidentes Lula da Silva e Dilma Roussef (2003-2016), pelo financiamento e apoio sem precedentes à Ciência e Educação do país no período. A história há de lhes ser justa!

Ao Sci-Hub e Library Genesis, pela democratização no acesso ao conhecimento que deveria ser de todos.

Ao Instituto de Química da Unicamp. Especificamente, agradeço aos técnicos e funcionários do IQ, pela manutenção da infraestrutura e apoio aos alunos. Em especial, agradeço ao Caio Nakavaki (técnico do LSPNF), à Bel e Diego (CPG) e ao Gustavo e Anderson (sala de RMN).

Aos professores que compuseram a banca examinadora: Igor Dias Jurberg, Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda, Marcio Weber Paixão e Marco Antonio Barbosa Ferreira. Obrigado pela pronta disponibilidade e pelas contribuições ao trabalho.

À Dra. Adriane Pelissoni (SAE – Unicamp), pela orientação educacional na reta final da escrita da tese.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, pela bolsa de Doutorado Direto (processo nº 2015/09205-0) concedida, pelo auxílio financeiro no desenvolvimento do projeto, e pelo financiamento ao laboratório.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. Agradeço à CAPES também pelo financiamento ao estágio de pesquisa na modalidade Doutorado Sanduíche no âmbito do programa CAPES-DGPU (edital nº 40/2014, processo nº 0285-16-1).

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pelo financiamento ao laboratório.

RESUMO

Esta tese de doutorado versa, de forma geral, sobre metodologias catalíticas para a síntese de compostos heterocíclicos, e está dividida em dois capítulos. O principal objetivo do trabalho desenvolvido no primeiro capítulo reside em explorar reações de Morita–Baylis–Hillman (MBH) entre isatinas e cicloenonas utilizando organocatalisadores bifuncionais imidazólicos quirais contendo um grupamento hidroxila. Em um primeiro momento, experimentos de cinética química e espectrometria de massas aliados a cálculos teóricos permitiram esclarecer a razão pela qual estas reações de MBH funcionam excepcionalmente bem em água. Diversos organocatalisadores estruturalmente relacionados foram sintetizados e testados frente à reação de MBH, sendo que excessos enantioméricos baixos, porém promissores foram obtidos. Por fim, uma nova classe de componentes nucleofílicos foi explorada para a reação de MBH com isatinas: os 3-aryl-5-vinil-1,2,4-oxadiazóis. Uma série de 3-hidroxi-2-oxindóis 3-substituídos contendo o núcleo oxadiazol foi sintetizada em rendimentos excelentes (> 90%) na maioria dos casos, sendo que alguns destes adutos apresentaram atividade inibitória significativa frente a células de parasitos *Trypanosoma cruzi* ou *Leishmania infantum*.

No segundo capítulo, uma metodologia sintética simples e eficiente foi desenvolvida para a síntese de carbazóis 1,4-dissubstituídos e 1,2,4-trissubstituídos a partir da benzanelação de indóis e 1,4-dicetonas como materiais de partida sob catálise de $ZrCl_4$. O protocolo desenvolvido se mostrou seletivo quando 1,4-dicetonas não-simétricas foram utilizadas. A aplicabilidade sintética dos produtos carbazólicos preparados foi demonstrada em reações de acoplamento cruzado carbono-carbono catalisadas por paládio. Ademais, a metodologia foi aplicada na síntese de um análogo tetracíclico 3-deazacantin-6-ona.

ABSTRACT

This doctoral thesis reports catalytic methodologies for the synthesis of heterocyclic compounds, and is divided into two chapters. The main objective of the work developed in the first chapter is to explore Morita–Baylis–Hillman (MBH) reactions between isatins and cycloenones using chiral, bifunctional imidazole organocatalysts containing a hydroxyl group. At first, experiments using chemical kinetics and mass spectrometry combined with theoretical calculations were used to shed light on the reason why these MBH reactions work exceptionally well in aqueous solvent. Several structurally related organocatalysts were synthesized and tested on the MBH reaction, with low but promising enantiomeric excesses obtained. Finally, a new class of nucleophilic components was explored for the reaction of MBH with isatins: the 3-aryl-5-vinyl-1,2,4-oxadiazoles. A series of 3-substituted 3-hydroxy-2-oxindoles containing the oxadiazole nucleus was synthesized in mostly excellent yields (> 90%), and some of these adducts showed significant inhibitory activity against *Trypanosoma cruzi* or *Leishmania infantum*.

In the second chapter, a simple and efficient synthetic methodology was developed for the synthesis of 1,4-disubstituted and 1,2,4-trisubstituted carbazoles from the benzannulation of indoles and 1,4-diketones as starting materials under ZrCl_4 catalysis. The developed protocol proved to be selective when non-symmetric 1,4-diketones were used. The synthetic applicability of the obtained carbazole products was demonstrated using palladium-catalyzed carbon-carbon cross-coupling reactions. Furthermore, the methodology was applied in the synthesis of a tetracyclic 3-deazacanthin-6-one analogue.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Representação geral de uma reação de Morita-Baylis-Hillman.	28
Esquema 2. Mecanismo simplificado da reação de MBH.	31
Esquema 3. Propostas mecanísticas para a etapa de transferência de próton.	33
Esquema 4. Métodos usuais para a síntese e 3-hidroxi-2-oxindóis 3-substituídos.	35
Esquema 5. Hidroxilação enantiosseletiva de oxindóis catalisada por complexos quirais de zinco(II).....	36
Esquema 6. Reação do tipo Friedel-Crafts entre indolizinas e isatinas catalisadas por difenilfosfato em meio aquoso.....	36
Esquema 7. Síntese catalítica assimétrica do fármaco Remdesivir reportada por Zhang e colaboradores.....	39
Esquema 8. Reações de Morita–Baylis–Hillman com cicloenonas desenvolvidas em nosso laboratório de pesquisa utilizando o catalisador bifuncional 8	40
Esquema 9. Preparação do álcool imidazólico bicíclico <i>rac-8</i>	42
Esquema 10. A) Mecanismo proposto para a etapa de transferência de prótons (II → III) com o catalisador BIA; e B) Estruturas otimizadas e energias dos estados de transição calculados para esta etapa.....	48
Esquema 11. A) Caminhos reacionais possíveis propostos para a etapa de transferência de prótons (II → III) na transformação catalisada por imidazol; e B) Estruturas otimizadas e energias dos estados de transição calculados para esta etapa.	50
Esquema 12. Preparação do BIA 8 em sua forma enantiopura e de configuração absoluta <i>S</i>	53
Esquema 13. Preparação dos catalisadores bifuncionais imidazólicos 17 , 20 , 22 e 23	56
Esquema 14. A) 3-Fenil-5-vinil-1,2,4-oxadiazol como acceptor de Michael. B) Reação de MBH entre vinil-oxadiazóis e aldeídos.	62
Esquema 15. Rota sintética para obtenção do viniloxadiazol 24a	64
Esquema 16. Tentativa de síntese do aduto de MBH 34	64
Esquema 17. Estudo de diferentes isatinas <i>N</i> -substituídas frente à reação de MBH com o 3-fenil-5-vinil-1,2,4-oxadiazol.....	68

Esquema 18. Escopo de isatinas para a reação de MBH com vinil-oxadiazóis.	69
Esquema 19. Estudo do escopo de vinil-oxadiazóis 24 em reações de MBH com as isatinas 35	70
Esquema 20. Sequência sintética para obtenção de oxindóis espirocíclicos 38	71
Esquema 21. Representação geral de estratégias sintéticas para a construção do esqueleto carbazólico.	79
Esquema 22. Preparação multicomponente de ciclo[<i>b</i>]carbazóis.	80
Esquema 23. Síntese do produto natural clausina C por aminação C–H intramolecular fotolítica de uma sulfinilimina.	81
Esquema 24. Reação de nitroestirenos com indóis funcionalizados para a preparação de carbazóis substituídos.	82
Esquema 25. Síntese de 4-iodocarbazóis utilizando indóis 3-funcionalizados e ICl.	83
Esquema 26. Preparo de carbazóis polissubstituídos utilizando-se indóis e 2-amidodihidrofuranos.	84
Esquema 27. Síntese de carbazóis 1,2-dissubstituídos via reação de indóis com 2-butoxi-2,3-diidrofuranos.	85
Esquema 28. Escopo reacional de indóis. ^{a,b}	89
Esquema 29. Síntese do carbazol 63 utilizando pirrol como reagente.	90
Esquema 30. Preparação dos compostos di- e tricarbônicos 59 e 65	91
Esquema 31. Escopo reacional de 1,4-dicetonas. ^{a,b}	92
Esquema 32. Síntese de carbazóis 1,2,4-trissubstituídos. ^{a,b}	95
Esquema 33. Duas propostas mecanísticas comumente propostas para a reação de Pictet-Spengler e transformações análogas.	97
Esquema 34. Alilação/dearomatização intramolecular assimétrica do carbonato 74 e migração estereosseletiva de alila da espiroindolenina 75	98
Esquema 35. Ciclização oxidativa mediada por sulfóxido com subsequente migração-1,2 induzida por cátion α -carbonílico.	99
Esquema 36. Proposta mecanística para a formação regioseletiva de carbazóis via benzanulação de indóis catalizada por zircônio(IV).	100
Esquema 37. Racionalização da regioseletividade na formação dos carbazóis trissubstituídos 70	103

Esquema 38. Derivatização do iodocarbazol 60j utilizando a reação de Suzuki–Miyaura. ^{a,b}	104
Esquema 39. Análise retrossintética para a síntese do análogo 3-deazacantin-6-ona 76 a partir do indol.....	106
Esquema 40. Preparação da 1,4-dicetona 74	107
Esquema 41. Reação de benzanelação do indol com a 1,4-dicetona funcionalizada 74	107
Esquema 42. Reação de lactamização do carbazol 75	108
Esquema 43. Reação de oxidação para formação da 3-deazacantin-6-ona 76	109

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de fármacos, substâncias biologicamente ativas e heterociclos relevantes sintetizados em nosso grupo de pesquisa utilizando-se adutos de MBH como bloco de construção.	30
Figura 2. Exemplos de 3-hidroxi-2-oxindóis 3-substituídos com atividades biológicas relevantes.....	34
Figura 3. Ângulo diedro θ calculado para diferentes catalisadores aminas terciárias com $N\text{-sp}^2$	38
Figura 4. Gráfico de conversão em função do tempo na reação de MBH aquosa entre isatina (5) e 2-cicloexenona (6) com os catalisadores imidazólicos (10 mol%) BIA (8 ; quadrados vermelhos), imidazol (9 ; triângulos azuis), (OMe)-BIA (14 ; losangos verdes) e N -metilimidazol (15 ; círculos roxos).	43
Figura 5. Gráfico de conversão em função do tempo na reação de MBH aquosa entre isatina (11) e 2-cicloexen-1-ona (12) com os catalisadores imidazólicos BIA (8 ; 5 e 10 mol%) e imidazol (9 ; 10 e 20 mol%).	44
Figura 6. Caminhos reacionais de menor energia calculados para a reação de MBH aquosa entre isatina e 2-cicloexen-1-ona catalisada por BIA 8 (preto) e por imidazol 9 (vermelho).	45
Figura 7. Estruturas otimizadas e energias dos estados de transição calculados para a etapa de adição conjugada do catalisador à cicloenona.	47
Figura 8. Intermediários reacionais interceptados por ESI(+)-MS/MS utilizando os catalisadores imidazol (9), BIA (8) e (OMe)-BIA (14).	52
Figura 9. Componentes nucleofílicos de reações de MBH com isatinas.	61
Figura 10. A) Estruturas regioisoméricas de oxadiazóis. B) Exemplos de 1,2,4-oxadiazóis com propriedades bioativas.....	63
Figura 11. Atividades antiparasitárias de compostos sintetizados selecionados. Dados representam a média de dois experimentos independentes. IS: índice de seletividade ($IS = CC_{50}^{HFF-1}/IC_{50}^{parasito}$).....	74
Figura 12. Estrutura e numeração do 9H-carbazol (39).	76

Figura 13. Exemplos representativos de produtos naturais contendo o núcleo carbazólico.	77
Figura 14. Fármacos sintéticos selecionados contendo o núcleo carbazólico.	77
Figura 15. Exemplos representativos de materiais sintéticos contendo o núcleo carbazólico.	78
Figura 16. A) Representação do estado de transição do tipo 3-centros-2-elétrons resultante da migração da espiroindolenina 75 . B) HOMO calculado para o estado de transição (PBE1PBE/6-311+G(d,p)).	98
Figura 17. Representação do HOMO do 1-fenil-4-metilbutadieno e valores de coeficiente do orbital 2p _z nas posições 1 e 4 (obtidos por cálculos de DFT no nível B3LYP/6-31G*).	101
Figura 18. Representação dos orbitais moleculares de fronteira do sistema 3-centros-2-elétrons no estado de transição envolvido na formação seletiva dos carbazóis 69	102
Figura 19. Representação geral das estruturas das b-carbolinas e cantinas.	105
Figura 20. Estruturas da cantin-6-ona, da cantin-4-ona e de seus correspondentes derivados 3-deazacantionas.	105
Figura 21. Aspecto da reação de MBH entre a isatina 11 e a 2-cicloexenona 12 no início da reação (vermelho) e após a conversão total do material de partida no produto (amarelo claro).	118
Figura 22. Expansão do espectro de RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) de alíquota da mistura reacional entre a isatina 11 e a 2-cicloexen-1-ona 12 utilizando BIA 8 como catalisador (tempo de reação = 1 h).	119
Figura 23. Espectros de massas (ESI(+)-MS) de alíquotas da reação de MBH aquosa entre isatina 11 e 2-cicloexen-1-ona 12 catalisada por imidazol 9 imediatamente após mistura dos reagentes (t = 0 min, acima) e após 10 (centro) e 30 minutos (abaixo) do início da reação.	120
Figura 24. Espectros de massas (ESI(+)-MS) de alíquotas da reação de MBH aquosa entre isatina 11 e 2-cicloexen-1-ona 12 catalisada por BIA 8 imediatamente após mistura dos reagentes (t = 0 min, acima) e após 10 (centro) e 30 minutos (abaixo) do início da reação.	121

Figura 25. Espectros de massas (ESI(+)-MS) de alíquotas da reação de MBH aquosa entre isatina 11 e 2-cicloexen-1-ona 12 catalisada por (OMe)-BIA 14 imediatamente após mistura dos reagentes (t = 0 min, acima) e após 10 (centro acima), 20 (centro abaixo) e 30 minutos (abaixo) do início da reação.....	122
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto <i>rac</i> - 8	156
Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) do composto <i>rac</i> - 8	157
Figura 28. Espectro de RMN de DEPT-135 (CDCl_3 , 63 MHz) do composto <i>rac</i> - 8	158
Figura 29. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 14	159
Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto 14	160
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto <i>rac</i> - 17	161
Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto <i>rac</i> - 17	162
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (<i>R</i>)-OAc- 17	163
Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto (<i>R</i>)-OAc- 17	164
Figura 35. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) da 2-amino-3-(benziloxi)piridina.	165
Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) da 2-amino-3-(benziloxi)piridina.	166
Figura 37. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 19	167
Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) do composto 19	168
Figura 39. Espectro de RMN de DEPT-135 (CDCl_3 , 63 MHz) do composto 19	169
Figura 40. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto <i>rac</i> - 20	170
Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) do composto <i>rac</i> - 20	171
Figura 42. Espectro de RMN de DEPT-135 (CDCl_3 , 63 MHz) do composto <i>rac</i> - 20	172
Figura 43. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 21	173
Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto 21	174
Figura 45. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto <i>rac</i> - 22	175
Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto <i>rac</i> - 22	176
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (<i>R</i>)-OAc- 22	177
Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto (<i>R</i>)-OAc- 22	178
Figura 49. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto <i>rac</i> - 23	179
Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto <i>rac</i> - 23	180

Figura 51. Espectro de RMN de ^1H (CD_3OD , 250 MHz) do composto <i>rac</i> - 13 .	181
Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 63 MHz) do composto <i>rac</i> - 13 .	182
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 36a .	183
Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto 36a .	184
Figura 55. Espectro de RMN de ^1H (CD_3CN , 400 MHz) do composto 36b .	185
Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3CN , 101 MHz) do composto 36b .	186
Figura 57. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 36c .	187
Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto 36c .	188
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 36d .	189
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto 36d .	190
Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 36e .	191
Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) do composto 36e .	192
Figura 63. Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 235 MHz) do composto 36e .	193
Figura 64. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 36f .	194
Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) do composto 36f .	195
Figura 66. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 36g .	196
Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) do composto 36g .	197
Figura 68. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 36h .	198
Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) do composto 36h .	199
Figura 70. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 36i .	200
Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) do composto 36i .	201
Figura 72. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) do composto 36j .	202
Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 151 MHz) do composto 36j .	203
Figura 74. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 36k .	204
Figura 75. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto 36k .	205
Figura 76. Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 235 MHz) do composto 36k .	206
Figura 77. Espectro de RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 MHz) do composto 36l .	207
Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 126 MHz) do composto 36l .	208
Figura 79. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 126 MHz) do composto 36l .	209
Figura 80. Espectro de RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 MHz) do composto 36m .	210

Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 126 MHz) do composto 36m .	211
Figura 82. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 36n .	212
Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto 36n .	213
Figura 84. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 36o .	214
Figura 85. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto 36o .	215
Figura 86. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 36p .	216
Figura 87. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto 36p .	217
Figura 88. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 36q .	218
Figura 89. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) do composto 36q .	219
Figura 90. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 36r .	220
Figura 91. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto 36r .	221
Figura 92. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 36s .	222
Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) do composto 36s .	223
Figura 94. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 36t .	224
Figura 95. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) do composto 36t .	225
Figura 96. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 36u .	226
Figura 97. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto 36u .	227
Figura 98. Espectro de RMN de ^1H (CD_3CN , 500 MHz) do composto 36v .	228
Figura 99. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3CN , 126 MHz) do composto 36v .	229
Figura 100. Espectro de RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 MHz) do composto 36w .	230
Figura 101. Espectro de RMN de ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 126 MHz) do composto 36w .	231
Figura 102. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 126 MHz) do composto 36w .	232
Figura 103. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 37a .	233
Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto 37a .	234
Figura 105. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 37b .	235
Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) do composto 37b .	236
Figura 107. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto 38a .	237
Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto 38a .	238
Figura 109. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 38b .	239
Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto 38b .	240

Figura 111. Cromatograma de HPLC para o composto racêmico <i>rac</i> - 8	241
Figura 112. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido (S)- 8	241
Figura 113. Cromatograma de SFC para o composto racêmico 13 (Chiralcel OD).....	242
Figura 114. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido 13 (conforme Tabelas 1 e 2, entrada 1) (Chiralcel OD).....	242
Figura 115. Cromatograma de HPLC para o composto racêmico <i>rac</i> -OAc- 17	243
Figura 116. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido (S)-OAc- 17 (sintetizado a partir de (S)- 17).	243
Figura 117. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido (R)-OAc- 17	244
Figura 118. Cromatograma de HPLC para o composto racêmico <i>rac</i> - 20	244
Figura 119. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido (S)- 20	245
Figura 120. Cromatograma de HPLC para o composto racêmico <i>rac</i> - 22	245
Figura 121. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido (S)- 22	246
Figura 122. Cromatograma de HPLC para o composto racêmico <i>rac</i> -OAc- 22	246
Figura 123. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido (R)-OAc- 22	247
Figura 124. Cromatograma de HPLC para o composto racêmico <i>rac</i> - 23 (Chiralpak IA).	247
Figura 125. Cromatograma de HPLC para o composto racêmico <i>rac</i> - 23 (Chiralcel OD-H).	248
Figura 126. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido 23a (Chiralcel OD-H).....	248
Figura 127. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido 23b (Chiralcel OD-H).....	249
Figura 128. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz) do composto 74	282
Figura 129. Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 63 MHz) do composto 74	283
Figura 130. Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 250 MHz) do composto 60a	284
Figura 131. Espectro de RMN de ¹³ C (63 MHz, CDCl ₃) do composto 60a	285
Figura 132. Espectro de RMN de ¹ H (250 MHz, CDCl ₃) do composto 60b	286
Figura 133. Espectro de RMN de ¹³ C (63 MHz, CDCl ₃) do composto 60b	287

Figura 134. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 60c .	288
Figura 135. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 60c .	289
Figura 136. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 60d .	290
Figura 137. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 60d .	291
Figura 138. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 60e .	292
Figura 139. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 60e .	293
Figura 140. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 60f .	294
Figura 141. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 60f .	295
Figura 142. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 60g .	296
Figura 143. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 60g .	297
Figura 144. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 60h .	298
Figura 145. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 60h .	299
Figura 146. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 60i .	300
Figura 147. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, DCCl_3) do composto 60i .	301
Figura 148. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 60j .	302
Figura 149. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 60j .	303
Figura 150. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 60k .	304
Figura 151. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 60k .	305
Figura 152. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 63 .	306
Figura 153. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 63 .	307
Figura 154. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 69a .	308
Figura 155. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 69a .	309
Figura 156. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 69b .	310
Figura 157. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 69b .	311
Figura 158. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 69c .	312
Figura 159. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 69c .	313
Figura 160. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 69d .	314
Figura 161. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 69d .	315
Figura 162. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 69e .	316
Figura 163. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 69e .	317
Figura 164. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 69f .	318

Figura 165. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 69f	319
Figura 166. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 69g	320
Figura 167. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 69g	321
Figura 168. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 69h	322
Figura 169. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 69h	323
Figura 170. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 69i	324
Figura 171. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 69i	325
Figura 172. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 69j	326
Figura 173. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 69j	327
Figura 174. Mapa de correlação ^1H - ^1H NOESY (400 MHz, CDCl_3) do composto 69j	328
Figura 175. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 69k	329
Figura 176. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 69k	330
Figura 177. Mapa de correlação ^1H - ^1H NOESY (400 MHz, CDCl_3) do composto 69k	331
Figura 178. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 69k'	332
Figura 179. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 69k'	333
Figura 180. Mapa de correlação ^1H - ^1H NOESY (400 MHz, CDCl_3) do composto 69k'	334
Figura 181. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 70a	335
Figura 182. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 70a	336
Figura 183. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 70b	337
Figura 184. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 70b	338
Figura 185. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 70c	339
Figura 186. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 70c	340
Figura 187. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 70d	341
Figura 188. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) do composto 70d	342
Figura 189. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 70e	343
Figura 190. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 70e	344
Figura 191. Mapa de correlação ^1H - ^1H NOESY (400 MHz, CDCl_3) do composto 70e	345
Figura 192. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 70f	346
Figura 193. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 70f	347
Figura 194. Mapa de correlação ^1H - ^1H NOESY (400 MHz, CDCl_3) do composto 70f	348
Figura 195. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 70g	349

Figura 196. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 70g	350
Figura 197. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 70h	351
Figura 198. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 70h	352
Figura 199. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 70i	353
Figura 200. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 70i	354
Figura 201. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto 70j	355
Figura 202. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 70j	356
Figura 203. Mapa de correlação ^1H - ^1H NOESY (400 MHz, CDCl_3) do composto 70j	357
Figura 204. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 70k	358
Figura 205. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 70k	359
Figura 206. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 70l	360
Figura 207. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 70l	361
Figura 208. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 70m	362
Figura 209. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 70m	363
Figura 210. Mapa de correlação ^1H - ^1H NOESY (400 MHz, CDCl_3) do composto 70m	364
Figura 211. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto 75	365
Figura 212. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 75	366
Figura 213. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 72a	367
Figura 214. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 72a	368
Figura 215. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 72b	369
Figura 216. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 72b	370
Figura 217. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) do composto 72c	371
Figura 218. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) do composto 72c	372
Figura 219. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 79	373
Figura 220. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) do composto 79	374
Figura 221. Espectro de RMN de DEPT-135 (CDCl_3 , 63 MHz) do composto 79	375
Figura 222. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 76	376
Figura 223. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) do composto 76	377
Figura 224. Mapa de correlação ^1H - ^1H COSY (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 76	378
Figura 225. Mapa de correlação ^1H - ^{13}C HSQC (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 76	379
Figura 226. Mapa de correlação ^1H - ^{13}C HMBC (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 76	380

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Variação do solvente da reação de MBH enantiosseletiva entre a isatina 5 e a enona cíclica 6 catalisada por (S)- 2	54
Tabela 2. Triagem de catalisadores quirais imidazólicos para a reação de MBH enantiosseletiva entre a isatina 11 e a enona cíclica 12	58
Tabela 3. Otimização das condições reacionais da reação entre a isatina 35a e o vinil-oxadiazol 24a	66
Tabela 4. Citotoxicidade e atividades antiparasíticas dos compostos sintetizados contra amastigotas de <i>T. cruzi</i> and <i>L. infantum</i>	72
Tabela 5. Otimização das condições reacionais. ^a	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

δ – deslocamento químico

ATR – Reflectância total atenuada

Ac – Acetila

BIA – Álcool bicíclico imidazólico

Boc – *tert*-Butiloxicarbonila

brmp – (Rendimento) baseado na recuperação do material de partida

CCD – Cromatografia em camada delgada

DBU – 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno

DDQ – 5,6-Diciano-2,3-dicloro-1,4-benzoquinona

DMAP – 4-(Dimetilamino)piridina

DMSO – Dimetilsulfóxido

HRMS – Espectrometria de massas de alta resolução

ESI – Ionização por *electrospray*

ee – Excesso enantiomérico

equiv. – Equivalente molar

GRE – Grupo retirador de elétrons

HPLC – Cromatografia líquida de alta eficiência

IV – Infravermelho

LSPNF – Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos

MBH – Morita–Baylis–Hillman

m/z – Razão massa/carga

nOe – Efeito nuclear Overhauser

OLED – Diodo orgânico emissor de luz

OFET – Transistores orgânicos de efeito de campo

PF – Ponto de fusão

PM – Peneira molecular

RCM – Metátese de olefinas de fechamento de anel

RDS – Etapa determinante para a velocidade

re – Razão enantiomérica

rd – Razão diastereoisomérica

rdt – Rendimento

rr – Razão regioisomérica

R_f – Fator de retenção

RMN – Ressonância magnética nuclear

rpm – Rotações por minuto

SDS – Dodecilsulfato de sódio

SFC – Cromatografia de fluido supercrítico

UV – Ultravioleta

THF – Tetraidrofurano

TMS – Trimetilsilila

Tf – Triflato

Ts – Tosila

SUMÁRIO

PREFÁCIO	27
CAPÍTULO 1. REAÇÕES DE MORITA–BAYLIS–HILLMAN UTILIZANDO ISATINAS COMO COMPONENTES ELETROFÍLICOS PARA A SÍNTESE DE 3-HIDROXI-2- OXINDÓIS 3-SUBSTITUÍDOS	28
1.1. INTRODUÇÃO	28
1.1.1. A reação de Morita–Baylis–Hillman.....	28
1.1.1.1. O mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman	31
1.1.2. 3-Hidroxi-2-oxindóis 3-substituídos	34
1.2. SUBCAPÍTULO 1. INVESTIGAÇÕES MECANÍSTICAS DE REAÇÕES DE MORITA–BAYLIS–HILLMAN ENTRE ISATINAS E ENONAS CÍCLICAS EM MEIO AQUOSO E DESENVOLVIMENTO DE UMA VERSÃO ENANTIOSSELETIVA UTILIZANDO CATALISADORES IMIDAZÓLICOS BIFUNCIONAIS QUIRAIS	37
1.2.1. Introdução e objetivos	37
1.2.2. Resultados e discussão	41
1.2.2.1. Investigações mecanísticas de reações de MBH entre cicloenonas e isatinas 41	
1.2.2.2. Estudos para o desenvolvimento de uma versão enantiosseletiva utilizando catalisadores imidazólicos bifuncionais quirais	52
1.2.3. Conclusões e perspectivas	59
1.3. SUBCAPÍTULO 2. 5-VINIL-1,2,4-OXADIAZÓIS COMO NOVOS COMPONENTES NUCLEOFÍLICOS EM REAÇÕES DE MORITA–BAYLIS–HILLMAN UTILIZANDO ISATINAS	61
1.3.1. Introdução e objetivos	61
1.3.2. Resultados e discussão	63
1.3.3. Conclusões e perspectivas	74

CAPÍTULO 2. SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE CARBAZÓIS POLIFUNCIONALIZADOS VIA BENZANELAÇÃO DE INDÓIS CATALISADA POR ZIRCÔNIO(IV)	76
2.1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	76
2.1.1. Carbazol e sua importância.....	76
2.1.2. Métodos de síntese de carbazóis.....	78
2.1.3. Objetivos	85
2.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO	86
2.2.1. Estudos iniciais e otimização da transformação.....	86
2.2.2. Avaliação do escopo da transformação	88
2.2.3. Proposta de mecanismo.....	96
2.2.4. Derivatização por reações de Suzuki-Miyaura	103
2.2.5. Aplicação da metodologia na síntese de uma 3-deazacantin-6-ona	104
2.3. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	109
CAPÍTULO 3. PARTE EXPERIMENTAL	111
3.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	111
3.1.1. Materiais e métodos	111
3.1.2. Tratamento de resíduos gerados no laboratório.....	114
3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS E CARACTERIZAÇÕES – CAPÍTULO 1	115
3.3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS E CARACTERIZAÇÕES – CAPÍTULO 2	250
REFERÊNCIAS.....	381

PREFÁCIO

Esta tese de doutorado versa, de forma geral, sobre a síntese de núcleos heterocíclicos mediante a aplicação de metodologias catalíticas.

No primeiro capítulo, é apresentado um estudo mecanístico de reações Morita–Baylis–Hillman entre isatinas e enonas cíclicas catalisadas por derivados imidazólicos, bem como esforços para o desenvolvimento de uma versão enantiosseletiva destas transformações utilizando-se catalisadores imidazólicos bifuncionais quirais visando à síntese de núcleos 3-hidroxi-2-oxindóis 3-substituídos. Por fim, a aplicação de 5-vinil-1,2,4-oxadiazóis como componentes nucleofílicos inéditos para a reação de Morita–Baylis–Hillman com isatinas é mostrada.

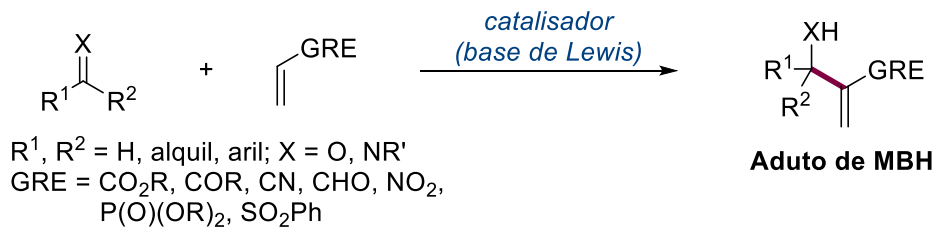
No segundo capítulo, discorre-se sobre o desenvolvimento de uma metodologia para a síntese de carbazóis polissubstituídos através de reações de benzanelação de indóis com compostos 1,4-dicarbonílicos catalisadas por cloreto de zircônio(IV).

CAPÍTULO 1. REAÇÕES DE MORITA–BAYLIS–HILLMAN UTILIZANDO ISATINAS COMO COMPONENTES ELETROFÍLICOS PARA A SÍNTESE DE 3-HIDROXI-2-OXINDÓIS 3-SUBSTITUÍDOS

1.1. INTRODUÇÃO

1.1.1. A reação de Morita–Baylis–Hillman

A formação de ligações σ carbono-carbono é de fundamental importância na área de Síntese Orgânica. Assim, inúmeros métodos para a formação deste tipo de ligação existem na literatura e continuam a ser desenvolvidos. Neste contexto, inclui-se a reação de Morita–Baylis–Hillman (MBH), uma transformação organocatalítica tipicamente catalisada por bases de Lewis e que consiste na junção entre carbonos eletrofílicos de hibridização sp^2 (geralmente de aldeídos ou aldiminas alifáticos ou aromáticos) e a posição α de uma olefina ativada por grupos retiradores de elétrons, permitindo rápido acesso a adutos de grande potencial sintético (**Esquema 1**).^{1,2}



Esquema 1. Representação geral de uma reação de Morita-Baylis-Hillman.

Em 1968, os primeiros resultados conhecidos desta transformação foram publicados por Morita^{1a-c} utilizando-se fosfina como catalisador; posteriormente, Baylis e Hillman^{1d} utilizaram com êxito aminas terciárias como catalisadores. Apesar de a reação ter sido conhecida como reação de Baylis-Hillman por muito tempo, nos últimos anos tem-se dado crédito também a Morita por sua contribuição pioneira.

Nas últimas décadas, a reação de MBH vem recebendo grande interesse científico devido a algumas características fundamentais: é regio- e quimiosseletiva; geralmente, utilizam-se materiais de partida facilmente disponíveis; possui alta economia de átomos,³ já que todos os átomos dos reagentes são incorporados nos produtos; requer

condições brandas e é operacionalmente simples; gera produtos altamente funcionalizados. Todos os reagentes utilizados em excesso podem ser recuperados e reciclados, característica que permite classificá-la como uma transformação química sustentável. Ademais, origina-se ao menos um centro estereogênico, cujo controle tem sido amplamente estudado e é fundamental na consolidação desta reação em síntese assimétrica.⁴

Os adutos de MBH são moléculas polifuncionalizadas (em geral, compostos β -hidroxi- α -metileno carbonilados), o que permite que sejam exploradas como blocos de construção versáteis para a síntese de produtos naturais, heterociclos e substâncias biologicamente ativas de interesse comercial.⁵ Ademais, adutos de MBH e seus derivados vêm sendo continuamente utilizados como blocos de construção em Síntese Orgânica.⁶

A potencialidade sintética dos adutos de MBH tem sido continuamente explorada em nosso laboratório de pesquisa (Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos, LSPNF) desde 1997 através do desenvolvimento de metodologias e sínteses totais de produtos naturais e fármacos (**Figura 1**),⁷ além de estudos visando uma melhor compreensão dos vários aspectos mecanísticos da reação de MBH.^{8,9}

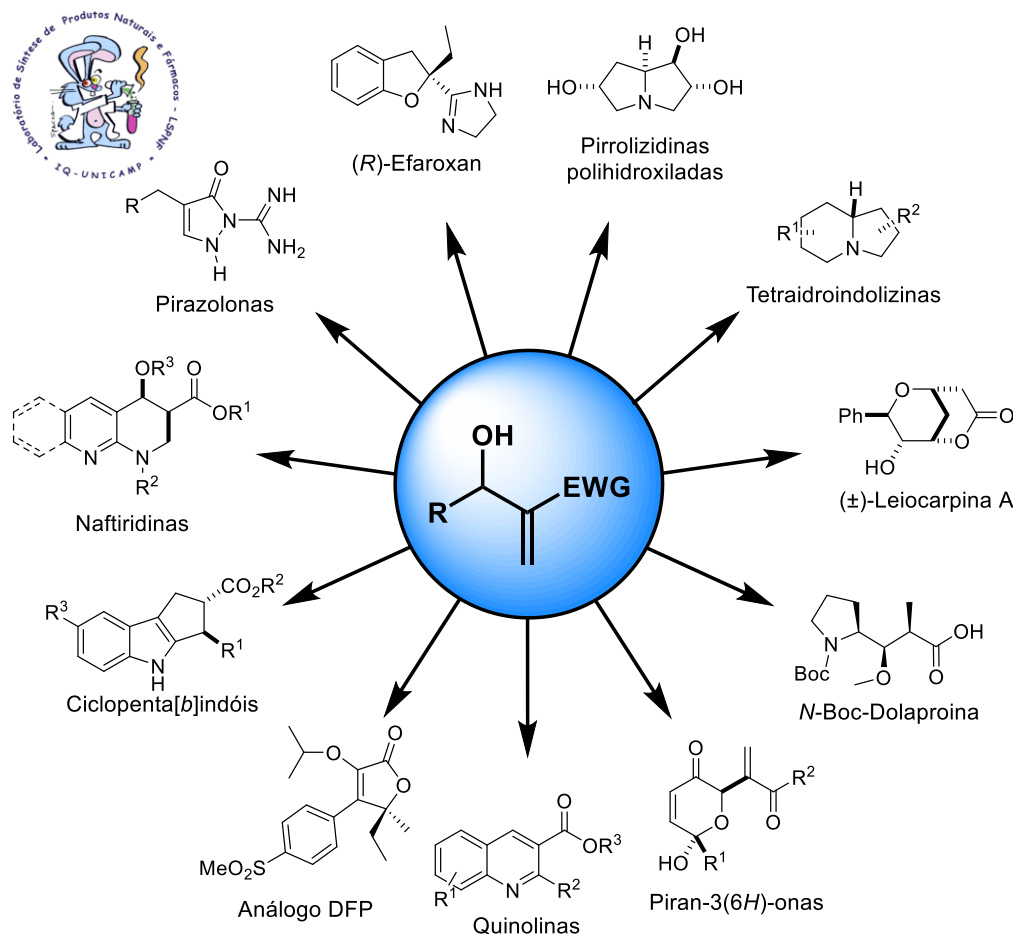


Figura 1. Exemplos de fármacos, substâncias biologicamente ativas e heterociclos relevantes sintetizados em nosso grupo de pesquisa utilizando-se adutos de MBH como bloco de construção.

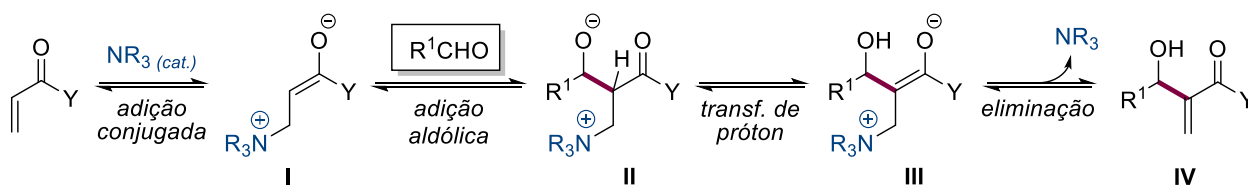
Apesar das vantagens mencionadas acima, alguns vieses da reação de MBH podem ser citados, como: longos tempos reacionais tipicamente necessários para conversão total dos materiais de partida aos produtos, sobretudo com cetonas, aldeídos e aldíminas substituídos com grupamentos doadores de elétrons, e olefinas ativadas β -substituídas; quantidade relativamente alta do catalisador nucleofílico (tipicamente até 100 mol%); e uso de solventes e/ou substratos com alta toxicidade (como acrilatos e acrilonitrilas, por exemplo). Outro fator limitante central desta reação é o fato de não existir uma versão assimétrica geral para esta reação, isto é, uma metodologia que seja eficaz para uma ampla gama de substratos. Como alternativas, diversas metodologias

vêm sendo desenvolvidas utilizando como catalisadores bases de Lewis quirais¹⁰ (incluindo-se derivados de alcaloides *Cinchona*^{11,12,13}), ácidos de Lewis quirais¹⁴ ou ácidos de Brønsted quirais¹⁵. Essas metodologias, entretanto, são frequentemente substrato-dependentes ou limitadas com relação a rendimento e/ou seletividade. Assim, são necessários estudos em busca de novos catalisadores e metodologias eficientes, aplicáveis a ampla variedade de substratos, versáteis e de altos rendimentos e excessos enantioméricos.

1.1.1.1. O mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman

Diversos estudos experimentais foram realizados pela comunidade científica no intuito de investigar o mecanismo da reação de MBH, incluindo isolamento e detecção de intermediários, medidas cinéticas e termodinâmicas, experimentos de marcação isotópica e observação de efeitos isotópicos cinéticos.^{8,16,17} O mecanismo desta reação também foi objeto de uma variedade de estudos computacionais.¹⁸

De forma simplificada, a proposta mecanística mais geral para a reação de MBH^{2,9b} envolve uma adição conjugada inicial do catalisador ao alceno ativado, formando o *zwitterion* I (**Esquema 2**). Este intermediário se adiciona ao composto carbonílico em uma etapa aldólica, gerando o alcóxido II. Em seguida, uma transferência de próton do átomo de carbono ao oxigênio – que pode envolver múltiplas etapas – forma o enolato *zwitteriônico* III. Por fim, eliminação do catalisador leva à formação do aduto de MBH (IV). Embora os aspectos principais do mecanismo desta reação sejam bem estabelecidos, os detalhes específicos de cada uma das etapas (sobretudo a etapa de transferência de próton) e a identidade da etapa determinante para a velocidade (RDS, do inglês *rate determining step*) ainda são debatidos.



Esquema 2. Mecanismo simplificado da reação de MBH.

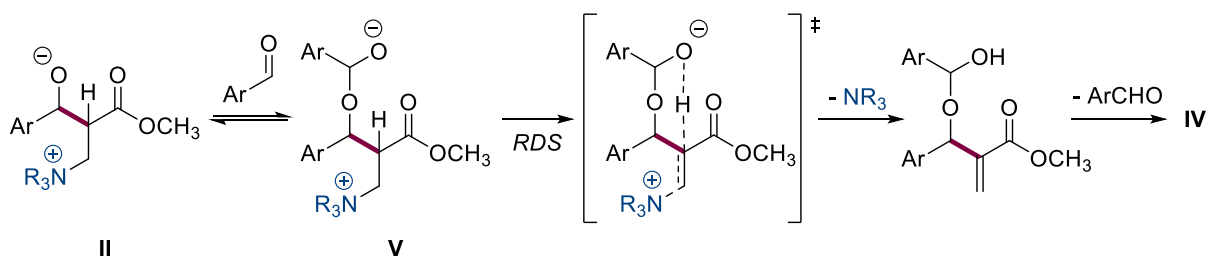
Hill e Isaacs inicialmente propuseram a etapa aldólica como sendo a RDS para o mecanismo da reação de MBH baseando-se na observação de cinética global de terceira ordem e no baixo efeito isotópico cinético (KIE, do inglês *kinetic isotope effect*; $KIE = 1,03 \pm 0,1$) da posição α de acrilonitrilas.^{16c-d} Anos depois, em 2005, McQuade e colaboradores reportaram uma série de estudos cinéticos da reação de MBH em solventes apróticos, sendo que, nestas condições, cinética global de quarta ordem e dependência de segunda ordem em relação à concentração de aldeído foram observadas.^{17a,b} Ademais, os autores constataram KIEs primário para a posição α de acrilatos, bem como KIE secundário inverso para o próton do aldeído. Inconsistentes com a etapa aldólica como RDS, estes dados experimentais foram usados para propor a eliminação como determinante para a velocidade, ocorrendo concomitantemente com a transferência de próton a partir um intermediário hemiacetal alcóxido **V** (**Esquema 3A**). Esta hipótese é corroborada com o frequente isolamento de dioxanonas em reações de MBH envolvendo acrilatos com grupos retiradores de elétrons na porção éster de acrilatos.^{11a}

Também em 2005, Aggarwal e Lloyd-Jones observaram a ocorrência de autocatálise na reação de MBH entre acrilato de metila e benzaldeído em condições sem solvente.^{17c} Junto com a evidência de que álcoois e água aceleram reações de MBH,¹⁹ foi proposto um cenário mecanístico distinto: a etapa de transferência de prótons é determinante para a velocidade e ocorre de maneira concertada através do intermédio de espécies próticas (solvente ou o próprio aduto de MBH) via um estado de transição de seis membros (**VI**) (**Esquema 3B**).

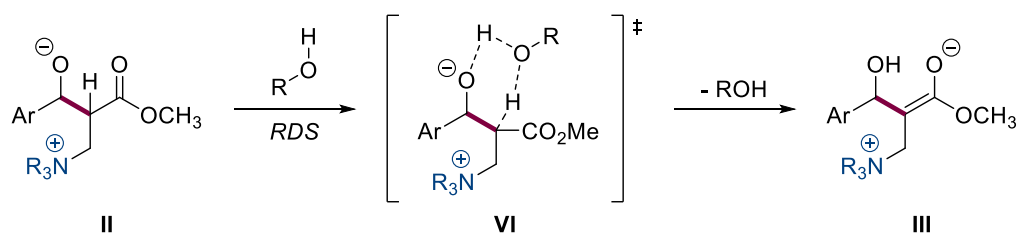
Mais recentemente, Plata e Singleton publicaram um trabalho^{17d} em que o mecanismo da reação prototípica de MBH (*p*-nitrobenzaldeído, acrilato de metila e DABCO em metanol) foi avaliado como um estudo de caso. Utilizando-se de medidas cinéticas e termodinâmicas, de geração independente de intermediários e de efeitos isotópicos cinéticos, pode-se traçar o perfil experimental completo de energia livre da reação. Evidências experimentais contundentes refutaram o mecanismo proposto por Aggarwal e Lloyd-Jones. Baseados no conjunto de observações, Plata e Singleton sugeriram que a etapa de transferência de próton (de **II** a **III**) pode ser imaginada como

uma simples sequência reacional não-concertada de etapas ácido-base: O-protonação de **II** e subsequente desprotonação da posição α de **VII** pelo solvente (**Esquema 3C**). Outra descoberta relevante do estudo foi que ambas as etapas de aldol e transferência de próton são limitantes para a velocidade da reação, sendo fundamentalmente competitivas e dependentes da temperatura e dos substratos. Ademais, eles demonstraram que vários erros de interpretação haviam sido cometidos em trabalhos teóricos anteriormente publicados sobre o mecanismo da reação de MBH, fazendo duras críticas ao uso de métodos computacionais de forma imprópria. Este trabalho mostra que a elucidação do mecanismo da reação de MBH ainda carece de estudos mais aprofundados para outros substratos e condições reacionais, os quais poderiam futuramente ajudar a contornar os aspectos limitantes desta reação, sobretudo a ausência de metodologias enantiosseletivas gerais.

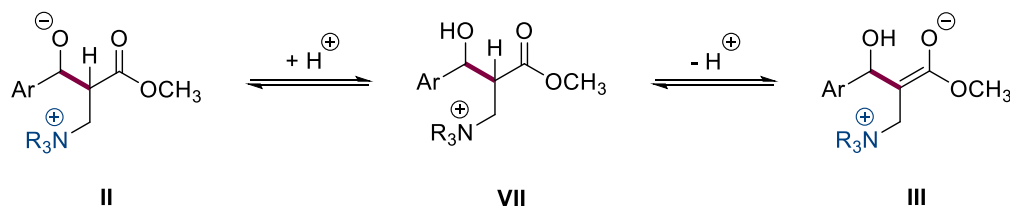
A) Proposta de McQuade



B) Proposta de Aggarwal



C) Proposta de Singleton



Esquema 3. Propostas mecanísticas para a etapa de transferência de próton.

1.1.2. 3-Hidroxi-2-oxindóis 3-substituídos

Especificamente, a reação de MBH utilizando isatinas como eletrófilos leva à síntese de núcleos 3-hidroxi-2-oxindóis 3-substituídos (**1**). Estes compostos têm diversas aplicações por apresentarem grande potencial biológico, uma vez que diversos produtos naturais e fármacos possuem o núcleo **1** em sua estrutura (**Figura 2**).²⁰

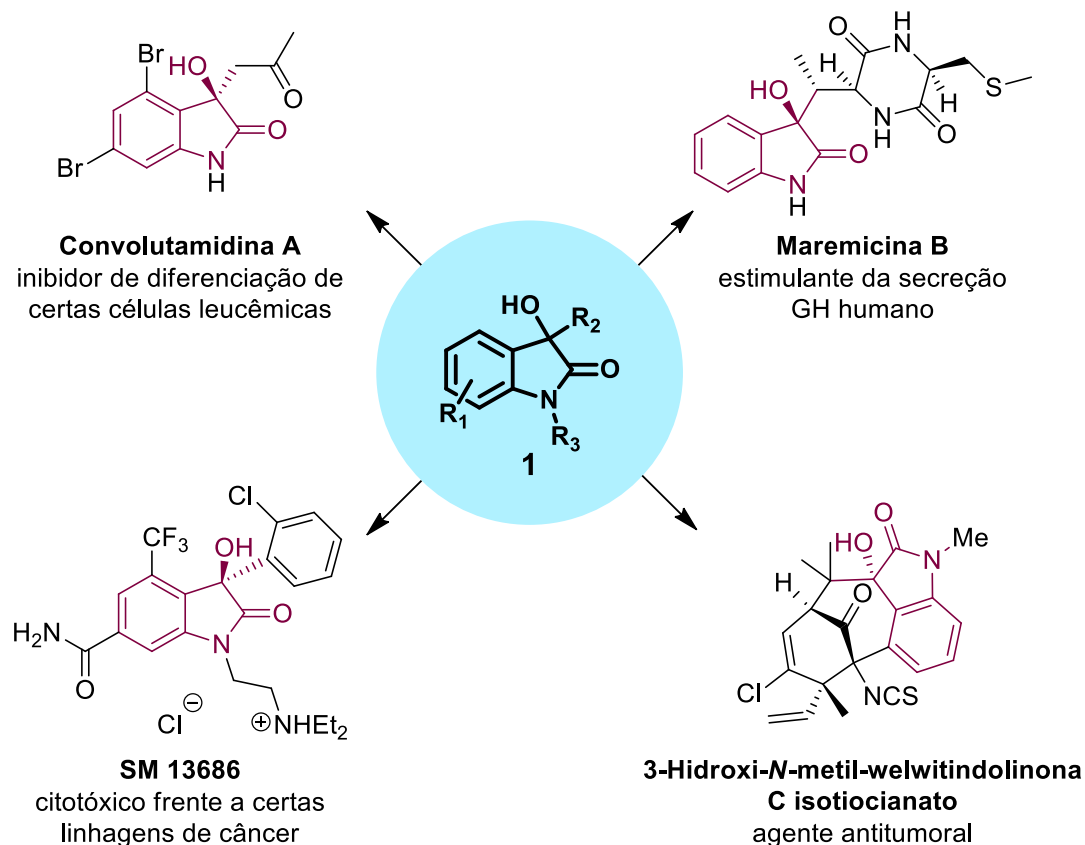
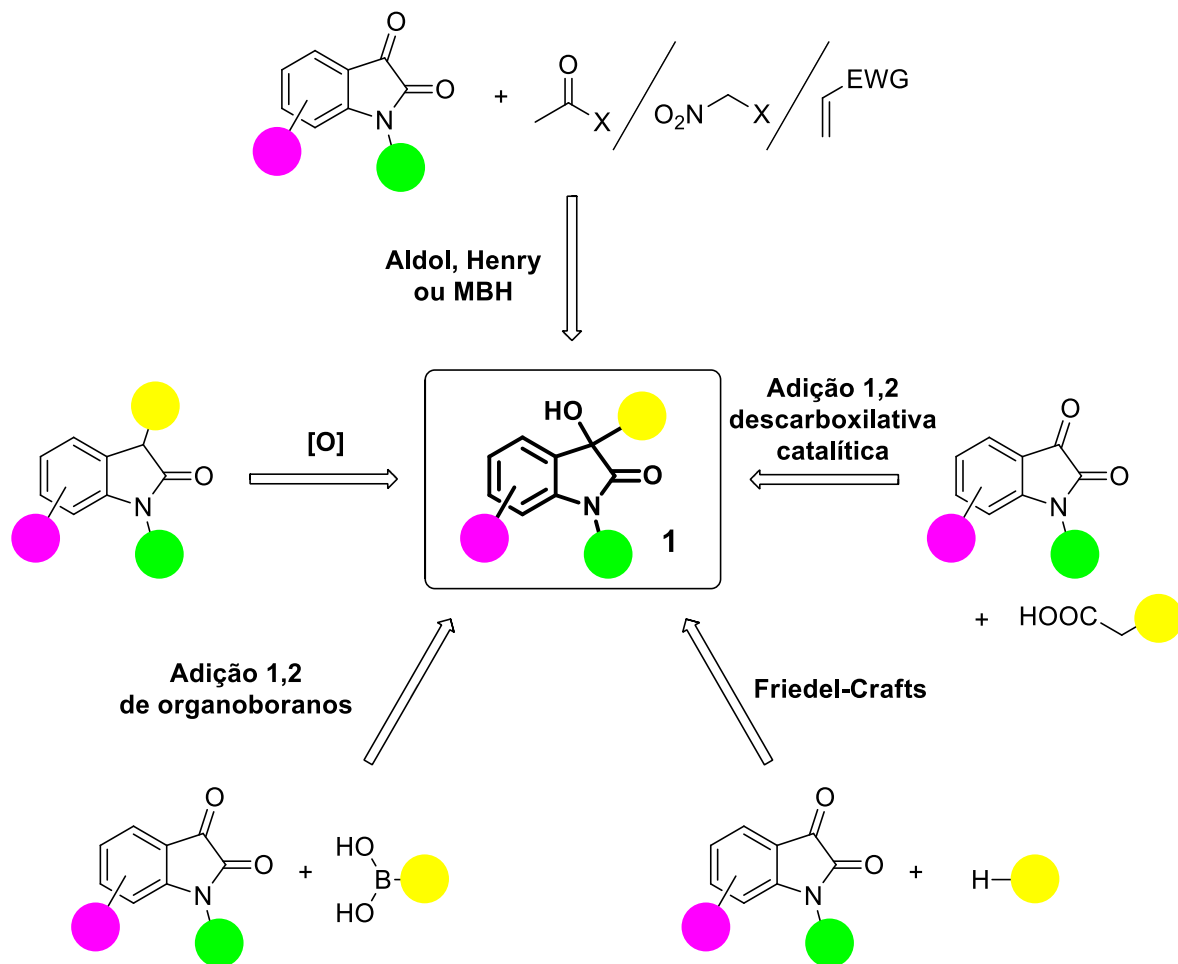


Figura 2. Exemplos de 3-hidroxi-2-oxindóis 3-substituídos com atividades biológicas relevantes.

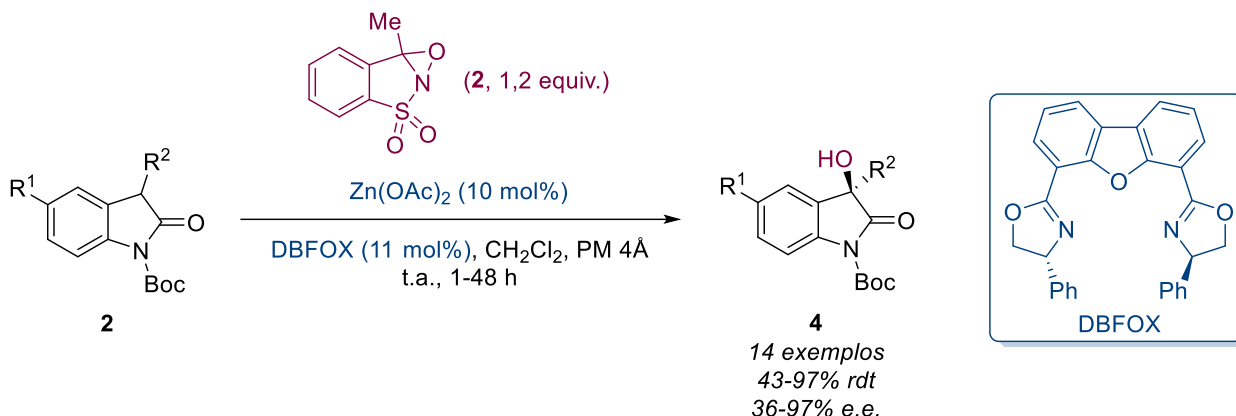
Várias metodologias de preparação de 3-hidroxi-2-oxindóis 3-substituídos foram desenvolvidas. Dentre as estratégias sintéticas estabelecidas, as mais utilizadas abrangem: 1) a oxidação da posição 3 de oxindóis;²¹ e 2) a adição de nucleófilos de carbono a isatinas,²² em que diferentes transformações podem ser utilizadas, incluindo aldol,²³ Henry,²⁴ MBH,²⁵ Friedel-Crafts,²⁶ e adição 1,2 de compostos organoborados²⁷ (**Esquema 4**). Outras abordagens também podem ser citadas, como por exemplo a

dearomatização de indóis concomitante com alcoxilação oxidativa,²⁸ e o rearranjo de 2-hidroxi-indolin-3-onas.²⁹



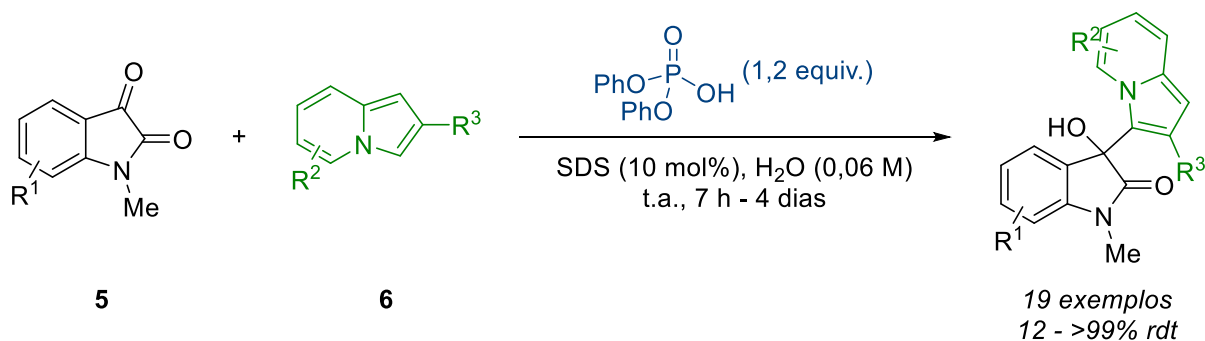
Esquema 4. Métodos usuais para a síntese e 3-hidroxi-2-oxindóis 3-substituídos.

A obtenção de **1** por oxidação de derivados oxindóis foi elegantemente explorada por Ishimaru *et al.* (**Esquema 5**).³⁰ Utilizando-se a oxaziridina **3** como oxidante e o complexo de zinco(II) com o ligante quiral DBFOX formado *in situ*, os autores puderam realizar a oxidação enantiosseletiva dos oxindóis **2**, levando à formação dos produtos **4** em bons rendimentos e enantiosseletividades na maior parte dos exemplos. Destaca-se, porém, que somente exemplos com o grupo de proteção Boc ligado ao átomo de nitrogênio foram reportados.



Esquema 5. Hidroxilação enantiosseletiva de oxindóis catalisada por complexos quirais de zinco(II).

Já a adição de nucleófilos de carbono a isatinas para a obtenção de 3-hidroxi-2-oxindóis 3-substituídos foi recentemente reportada por nosso grupo de pesquisa (**Esquema 6**).³¹ A mono-adição do tipo Friedel-Crafts das indolizinas **6** às isatinas **5**, ambas com diferentes padrões de substituição, foi observada sob catálise de um ácido de Brønsted (difenilfosfato) e em solvente aquoso. A seletividade em solventes aquosos é oposta à observada com solventes orgânicos (ex: 1,2-DCE), em que somente produtos de bis-adição foram isolados em rendimentos menores e em tempos de reação mais longos.



Esquema 6. Reação do tipo Friedel-Crafts entre indolizinas e isatinas catalisadas por difenilfosfato em meio aquoso.

Este capítulo objetiva estudar alguns dos aspectos da reação de MBH de isatinas para a obtenção de 3-hidroxi-2-oxindóis 3-substituídos, e está dividido em dois subcapítulos, os quais serão abordados a seguir.

1.2.SUBCAPÍTULO 1. INVESTIGAÇÕES MECANÍSTICAS DE REAÇÕES DE MORITA–BAYLIS–HILLMAN ENTRE ISATINAS E ENONAS CÍCLICAS EM MEIO AQUOSO E DESENVOLVIMENTO DE UMA VERSÃO ENANTIOSSELETIVA UTILIZANDO CATALISADORES IMIDAZÓLICOS BIFUNCIONAIS QUIRAIS

1.2.1. Introdução e objetivos

Organocatálise pode ser definida como a aceleração de reações química pelo uso de quantidades subestequiométricas de compostos orgânicos (não-metálicos) de relativa baixa massa molecular.³² O uso de organocatalisadores é especialmente interessante quando a potencial presença de compostos metálicos, mesmo que em traços, é indesejada, como na confecção de medicamentos.

A despeito de poucos relatos seminais isolados nos séculos XIX e XX, foi somente no início dos anos 2000 que a área de organocatálise teve seu real potencial explorado como importante estratégia sintética, sobretudo na síntese estereosseletiva de moléculas orgânicas quirais.³³ De fato, a grande disponibilidade de moléculas orgânicas em suas formas enantiomericamente puras, geralmente de origem natural (*pool* quiral), contribuiu para o rápido avanço da organocatálise assimétrica nas últimas duas décadas. A importância deste ramo de pesquisa foi muito recentemente demonstrada: Benjamin List e David MacMillan foram agraciados com o Prêmio Nobel de Química no ano de 2021 por suas significativas contribuições ao ramo da organocatálise assimétrica.³⁴

Dentre os diferentes tipos de organocatalisadores que foram descobertos nas últimas décadas, destacam-se os compostos contendo aminas terciárias em sua estrutura. Atuando como bases de Lewis, estes grupos funcionais estão presentes em uma gama de organocatalisadores quirais desenvolvidos para uma diversidade de transformações químicas estereosseletivas. Compostos contendo átomo de nitrogênio sp^3 ($N-sp^3$), como por exemplo os alcaloides *Cinchona* e derivados (incluindo a quinina e

a quinidina) que contêm um núcleo quinuclidina em sua estrutura, foram extensivamente utilizados como catalisadores para uma diversidade de aplicações sintéticas.³⁵ Já catalisadores contendo átomo de $N\text{-}sp^2$ incluem substâncias contendo núcleos 4-(dimetilamina)piridina (DMAP),³⁶ N -metilimidazol (NMI),³⁷ amidina,³⁸ dentre outros.

Entretanto, alguns entraves ainda impedem um maior uso de amins terciárias como organocatalisadores tanto na indústria quanto no meio acadêmico. Baixa eficiência catalítica, alto custo, preparação complexa e baixa indução assimétrica são alguns dos fatores por vezes associados às amins terciárias como organocatalisadores. Assim, o desenvolvimento de novos catalisadores amins terciárias quirais com atividades e seletividades superiores é almejavél.

Desde o início da década passada, o grupo do professor Wanbin Zhang vem explorando o potencial de certos catalisadores quirais imidazólicos bicíclicos baseados no esqueleto 6,7-diidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]imidazol (DPI) (**Figura 3**).³⁹ Este núcleo estrutural é particularmente interessante, uma vez, por ser rígido e bicíclico, o ângulo (θ) diedro formado pela ligação C8–N1 e a orientação do par de elétrons do nitrogênio básico é de aproximadamente 137° ,⁴⁰ significativamente maior do que DMAP e NMI *orto*-substituídos (**Figura 3**), os quais normalmente possuem baixa atividade catalítica por razões estéricas. Ademais, o núcleo DPI fornece a possibilidade de substituição na posição 7, que geraria um centro estereogênico razoavelmente próximo ao sítio catalítico ativo com potencial de stereocontrole superior em transformações organocatalisadas.

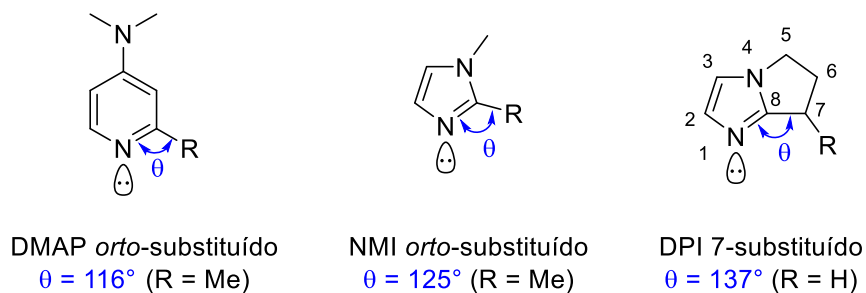
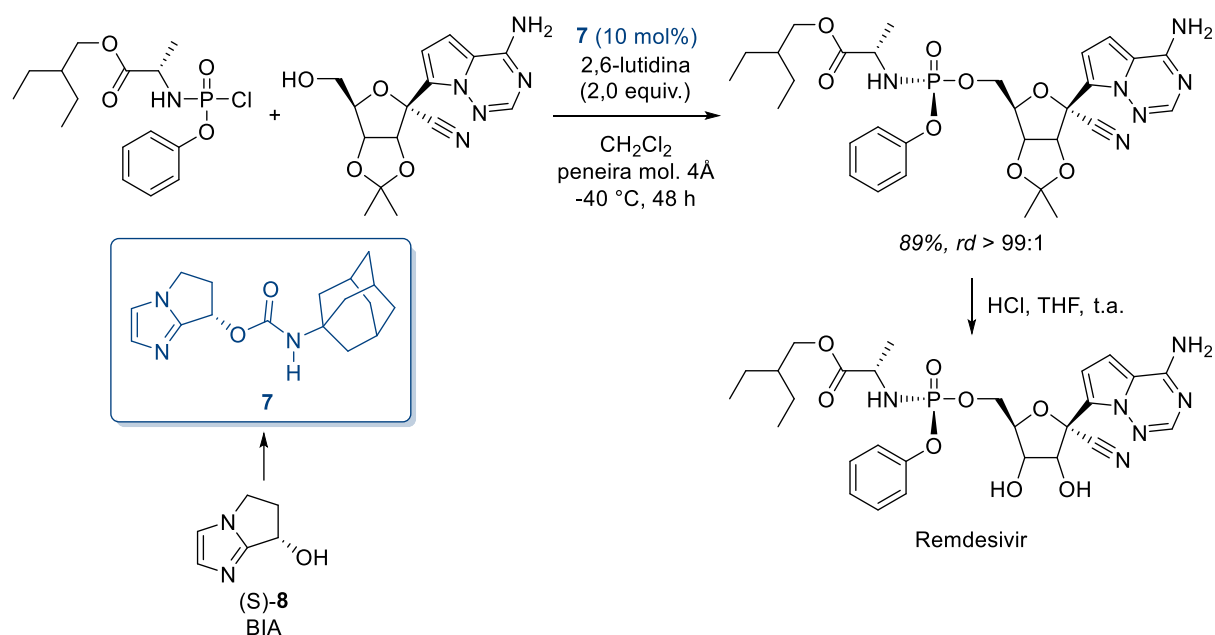


Figura 3. Ângulo diedro θ calculado para diferentes catalisadores amins terciárias com $N\text{-}sp^2$.

Um exemplo da aplicação destes catalisadores foi recentemente reportado por Zhang e colaboradores, que realizaram a síntese assimétrica do Remdesivir (**Esquema**

7),⁴¹ um fármaco antiviral de amplo espectro que foi aplicado com relativo sucesso no tratamento de pacientes de Covid-19.⁴² Neste trabalho, os pesquisadores chineses puderam realizar uma etapa chave de acoplamento entre um cloreto de fosforila *P*-racêmico e um nucleosídeo em alta reatividade e diastereosseletividade, inclusive em escalas de até 10 gramas do nucleosídeo. O processo, que leva à formação de um átomo de fósforo quiral, é catalisado por um derivado bicíclico imidazólico quiral (**7**), cuja estrutura apresenta uma função carbamato como doador de ligação de hidrogênio. Catalisadores imidazólicos semelhantes contendo um grupo carbamato já haviam sido utilizados em reações de fosforamidação estereosseletivas.⁴³ O catalisador **7** foi sintetizado a partir do álcool bicíclico imidazólico (BIA, do inglês *bicyclic imidazolyl alcohol*) (**S**)-**8**.



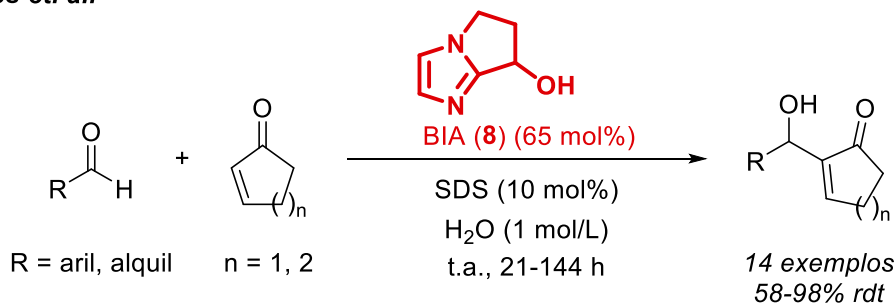
Esquema 7. Síntese catalítica assimétrica do fármaco Remdesivir reportada por Zhang e colaboradores.

Na última década, em nosso grupo de pesquisa, demonstrou-se que o catalisador básico bifuncional e bicíclico **8**, prontamente obtido a partir do imidazol, para a reação de MBH entre diversos eletrófilos (aldeídos alifáticos e aromáticos e isatinas desproteginas) e enonas cíclicas (**Esquema 8**).^{44,45,46} Esse catalisador possui uma

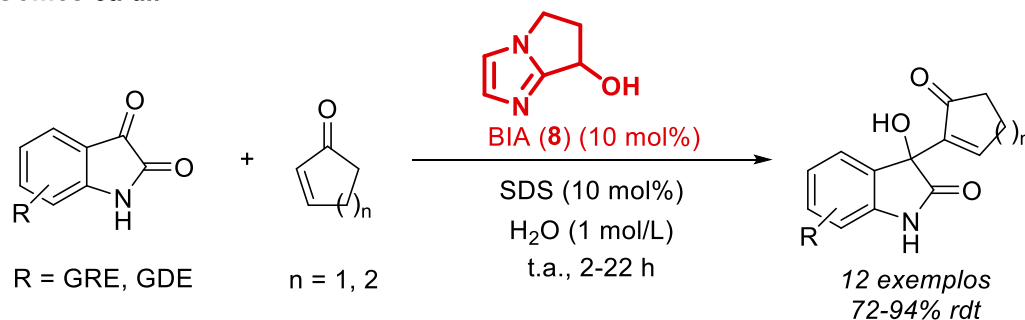
hidroxila em posição possivelmente favorável para participar da etapa de transferência de próton e/ou estabilizar intermediários aniônicos.

Ademais, permitiu a conversão dos substratos aos produtos em um protocolo ecologicamente amigável, no qual as reações de MBH procederam em meio aquoso e com uma quantidade catalítica de dodecilsulfato de sódio (SDS), sem a necessidade de cossolventes orgânicos.

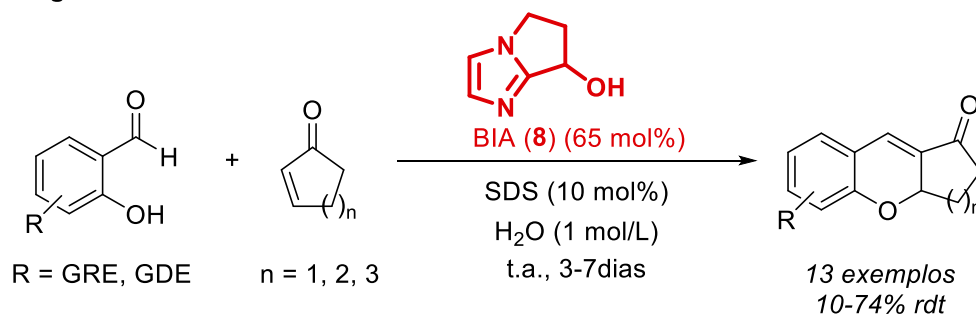
Gomes et. al.⁴⁴



Gomes et. al.⁴⁵



Rodrigues Jr. et. al.⁴⁶



Esquema 8. Reações de Morita–Baylis–Hillman com cicloenonas desenvolvidas em nosso laboratório de pesquisa utilizando o catalisador bifuncional **8**.

O BIA **8** também pode ser obtido em sua forma enantiomericamente pura através de resolução cinética em condições de batelada ou fluxo contínuo, o que

possibilita a obtenção do catalisador em alta pureza enantiomérica, em quantidade multigramas e com ambos os estereoisômeros disponíveis.⁴⁷

A partir dos precedentes no desenvolvimento do catalisador bifuncional **8** (BIA) para a reação de MBH e com base na ausência de protocolos enantiosseletivos para a reação de MBH utilizando-se catalisadores imidazólicos quirais e na importância de novos métodos estereosseletivos de síntese de núcleos 3-hidroxi-2-oxindóis substituídos, objetivam-se neste subprojeto: 1) investigar os aspectos mecanísticos responsáveis pela alta eficácia do BIA em solvente aquoso; e 2) aplicar o BIA e seus análogos em suas formas enantiomericamente puras num estudo sistemático para o desenvolvimento de uma versão enantiosseletiva da reação de MBH entre isatinas e cicloenonas.

1.2.2. Resultados e discussão

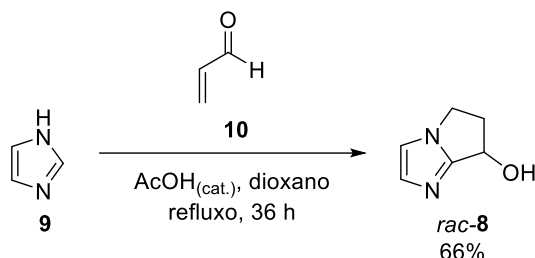
1.2.2.1. Investigações mecanísticas de reações de MBH entre cicloenonas e isatinas

De acordo com os precedentes de nosso laboratório, verifica-se que o BIA (**8**) é um excelente catalisador da reação de MBH entre isatinas e cicloenonas em solvente aquoso. Quando se compara o desempenho do imidazol (**9**) como catalisador para a mesma reação de MBH, baseado nos resultados reportados,^{45,48,49} foi necessário o uso de maiores cargas catalíticas, sendo que os tempos reacionais aumentaram e os rendimentos foram tipicamente mais baixos. A observação de o catalisador **8** ser superior em relação ao imidazol não é claramente justificável. É importante ressaltar que os dois compostos se diferem pela presença do ciclo alifático extra e de um grupo hidroxila no BIA **8**.

O fato de reação ocorrer em meio aquoso leva a crer que a etapa de transferência de próton no mecanismo da MBH (**Esquema 2**) pudesse ser feita por moléculas de água. Assim, almejou-se determinar se o grupo hidroxila do BIA **2** tem um papel significativo no mecanismo da reação, levando em conta que se trata da principal diferença estrutural entre **8** e **9**.

Iniciou-se o trabalho pela preparação do catalisador BIA. Este composto foi sintetizado através da metodologia utilizada por Zhang e colaboradores,⁴⁰ a qual é uma modificação do protocolo descrito anteriormente por Weintraub *et al.*⁵⁰ Uma mistura de

imidazol (**9**) e acroleína (**10**) foi refluxada em 1,4-dioxano com uma quantidade catalítica de ácido acético (0,7 equiv.) por 36 horas, para fornecer *rac*-**8** em quantidade multigrama e 66% de rendimento após purificações por cromatografia e recristalização (**Esquema 9**).



Esquema 9. Preparação do álcool imidazólico bicíclico *rac*-**8**.

Para avaliar como o catalisador BIA permite que a reação de MBH proceda de maneira mais eficiente em meio aquoso, foi feito um perfil cinético desta reação, de forma a determinar uma estimativa quantitativa da eficácia relativa entre os catalisadores. A reação prototípica entre a isatina **11** e a cicloenona **12** na presença de água como solvente foi monitorada por RMN de ¹H na presença de diversos compostos imidazólicos (BIA **8**, imidazol **9**, (OMe)-BIA **14**,⁵¹ e *N*-metilimidazol **15**) como catalisadores. Para isso, em cada caso, coletaram-se alíquotas do meio reacional em intervalos de tempo pré-determinados de forma a se estimar a relação entre a isatina **11**/aduto de MBH **13** por medida direta da integração relativa dos sinais atribuídos a N–H. Os resultados obtidos estão compilados na **Figura 4** abaixo.

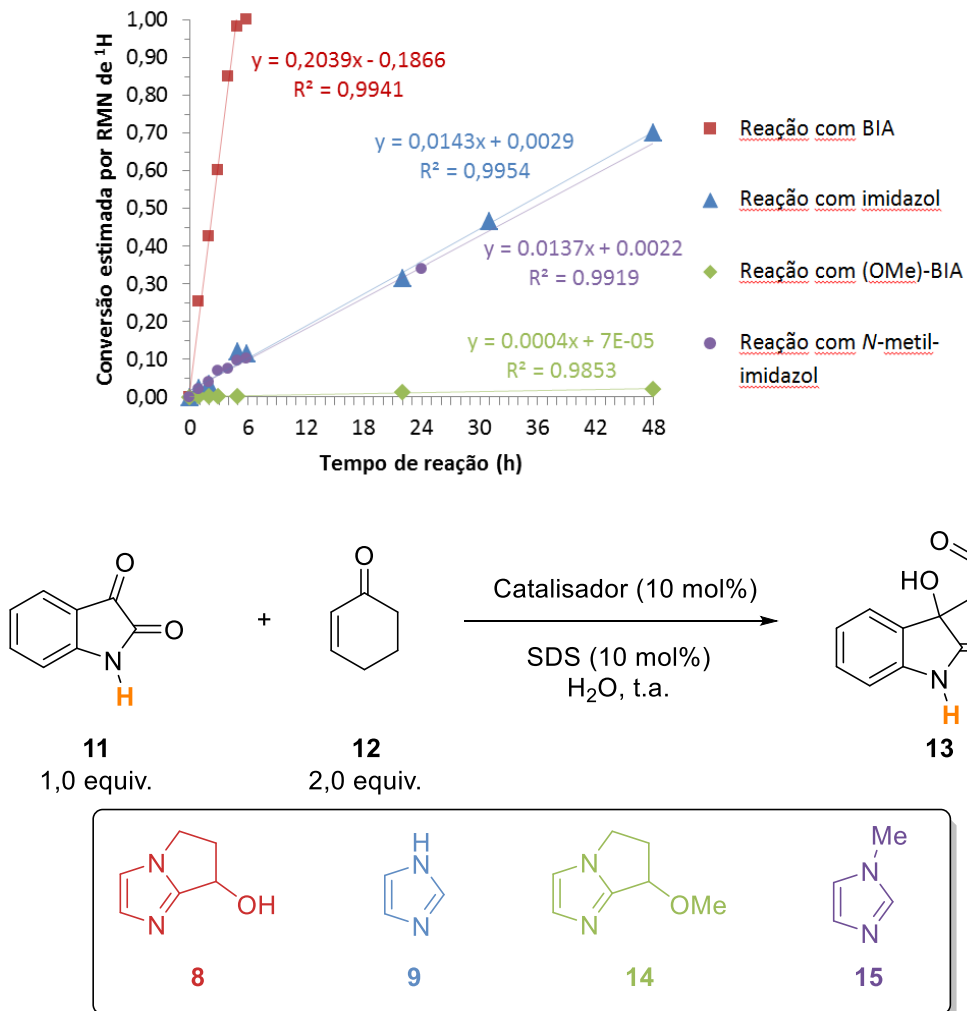


Figura 4. Gráfico de conversão em função do tempo na reação de MBH aquosa entre isatina (**5**) e 2-ciclohexenona (**6**) com os catalisadores imidazólicos (10 mol%) BIA (**8**; quadrados vermelhos), imidazol (**9**; triângulos azuis), (OMe)-BIA (**14**; losangos verdes) e *N*-metilimidazol (**15**; círculos roxos).

Da **Figura 4**, verifica-se que a velocidade da reação catalisada por BIA é 14,3 vezes mais rápida que a catalisada por imidazol (tal como determinado pelos correspondentes coeficientes angulares das retas obtidas pelo método de regressão linear), corroborando a evidência experimental anterior. De fato, a primeira reação é essencialmente completa após 6 horas, enquanto que a segunda possui conversão menor que 70% após 48 horas.

Já quando o derivado *O*-metilado do BIA (**14**) é utilizado como catalisador, conversões muito baixas são observadas mesmo após longos tempos reacionais, sendo a velocidade da reação cerca de 500 vezes menor do que a reação com o próprio BIA. Isso indica que o grupo hidroxila livre é essencial para esta reação.

Por fim, não se observaram diferenças significativas de velocidade das reações catalisadas por imidazol (**9**) e *N*-metilimidazol (**15**), o que indica que o grupo NH do imidazol não participa significativamente do modo de ativação catalítica. Para verificar a hipótese de participação do imidazol como base de Brønsted, determinaram-se as ordens de reação em relação ao BIA (**8**) e em ao imidazol (**9**) através da variação de suas concentrações (**Figura 5**).

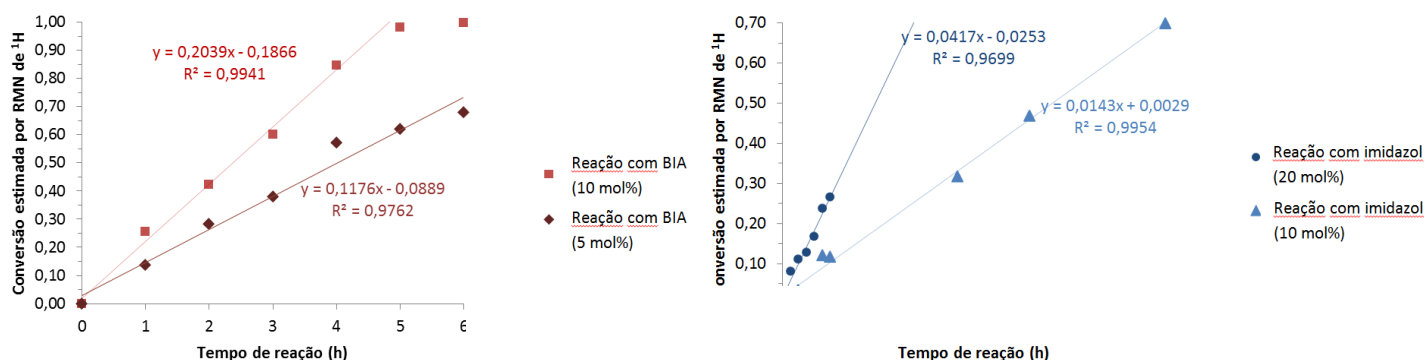


Figura 5. Gráfico de conversão em função do tempo na reação de MBH aquosa entre isatina (**11**) e 2-cicloexen-1-ona (**12**) com os catalisadores imidazólicos BIA (**8**; 5 e 10 mol%) e imidazol (**9**; 10 e 20 mol%).

De fato, quando a concentração de BIA é diminuída pela metade (5 mol%), a velocidade da reação também é aproximadamente dividida pela metade, indicando uma dependência de ordem 1 em relação a este catalisador. Por outro lado, quando o dobro de imidazol é utilizado (20 mol%), a velocidade de reação aumenta por um fator de 3, indicando que a ordem aparente da reação é de 1,7. Esse valor sugere que a reação com o imidazol tenha um caminho de segunda ordem competitivo, levando a um valor não-inteiro de ordem global de reação em relação a este composto.

Os dados experimentais obtidos com os catalisadores mostrados na **Figura 4** serviram como base para um estudo aprofundado e comparativo entre as reações de MBH catalisadas por imidazol e BIA, o qual combinou cálculos teóricos para determinar o perfil da reação e monitoramento por espectrometria de massas *in situ* (ESI(+)-MS).⁵² O estudo computacional da reação utilizando Teoria do Funcional da Densidade (DFT),⁵³ realizado em colaboração pelo pesquisador de pós-doutorado Lluís Raich (Universidade de Barcelona), objetivou propor perfis de energia livre da reação de MBH entre **11** e **12** utilizando os catalisadores BIA e imidazol. Os resultados numéricos (valores de energias calculados para intermediários e estados de transição) obtidos pelos cálculos teóricos podem ser resumidos na **Figura 6**.

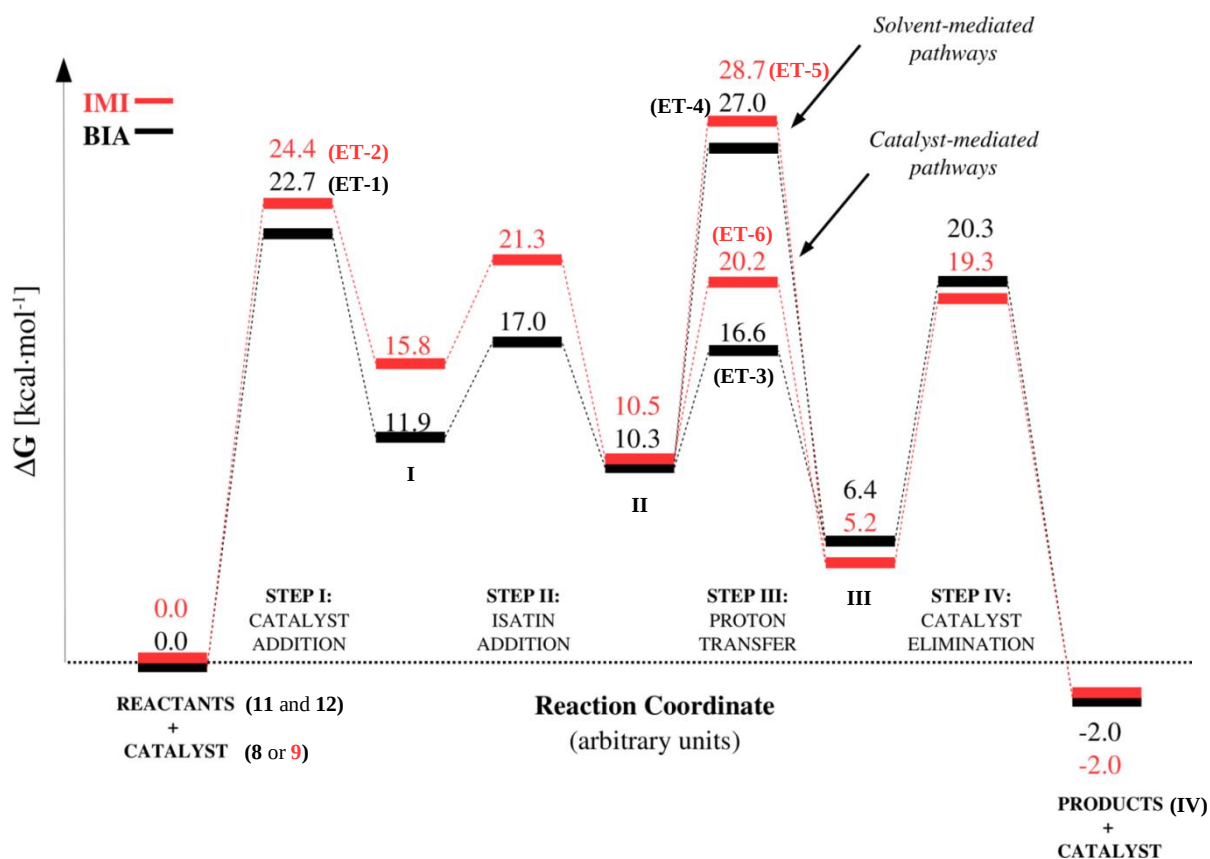


Figura 6. Caminhos reacionais de menor energia calculados para a reação de MBH aquosa entre isatina e 2-cicloexen-1-ona catalisada por BIA **8** (preto) e por imidazol **9** (vermelho).

A primeira diferença notável entre os catalisadores é que as barreiras de energia livre calculadas para cada etapa individual são, em geral, menores para o BIA do

que para o imidazol. As diferenças mecanísticas entre os catalisadores são especialmente relevantes na etapa de transferência de próton. Considerando-se os caminhos reacionais mediados pelo catalisador, e não pelo solvente, para a etapa de transferência de próton, o que também será discutido com mais detalhamento, a primeira etapa reacional, de adição de Michael do catalisador à 2-cicloexen-1-ona, é a que tem a maior barreira individual de energia tanto para o BIA quanto para o imidazol. De fato, para o BIA, esta consiste na etapa determinante para a velocidade da reação, o que seria consistente com uma ordem de reação zero em relação à isatina, tal como indicado pelo perfil linear da conversão em função do tempo de reação (ver **Figura 4**). Esta observação contrasta com os estudos mecanísticos experimentais e teóricos existentes na literatura para a MBH, que não apontam a etapa de adição conjugada como RDS. Porém, deve-se ressaltar que estes estudos normalmente envolvem bons aceptores de Michael que não possuem substituição em β (ex: acrilato de metila) e aminas terciárias de maior nucleofilicidade (ex: DABCO).

Ainda considerando a primeira etapa reacional, a energia de ativação para a adição do catalisador BIA é significativamente menor do que a do imidazol ($\Delta\Delta G^\ddagger = 1,7$ kcal·mol⁻¹). Esta observação é, em princípio, surpreendente, uma vez que ambos os catalisadores deveriam apresentar caráter nucleofílico similar e o catalisador BIA deveria levar a maior impedimento estérico durante a aproximação à enona. Análise da estrutura otimizada do estado de transição para o BIA (**ET-1, Figura 7**) revelou uma estabilização por ação do grupo hidroxila deste composto, que age como doador de ligação de hidrogênio a uma molécula explícita de água, a qual estabiliza a carga negativa incipiente sendo formada no oxigênio do enolato.⁴⁵ Este efeito de estabilização afeta de forma ainda mais pronunciada o intermediário enolato formado (**Figura 4**). Com o imidazol, há somente uma ligação de hidrogênio entre uma molécula de água e o átomo de oxigênio da cicloenona (**ET-2, Figura 7**), enquanto que, com o BIA, duas ligações de hidrogênio estão presentes no estado de transição calculado, o que justifica a maior estabilização observada.

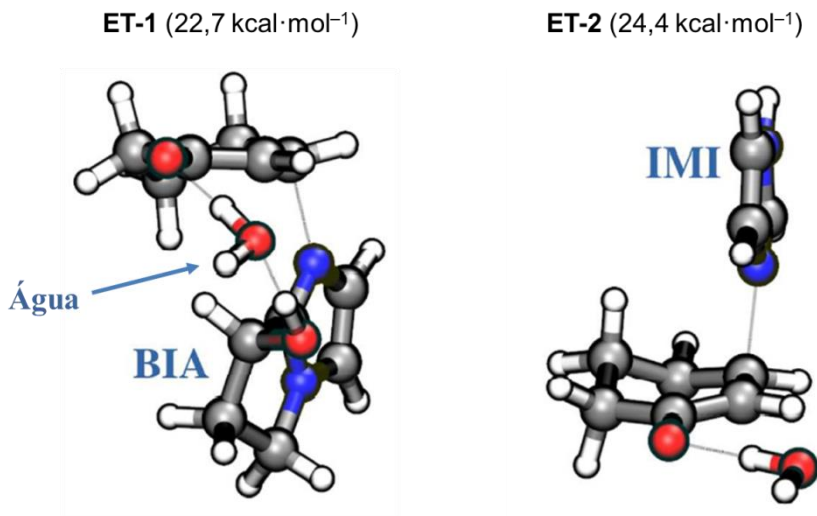
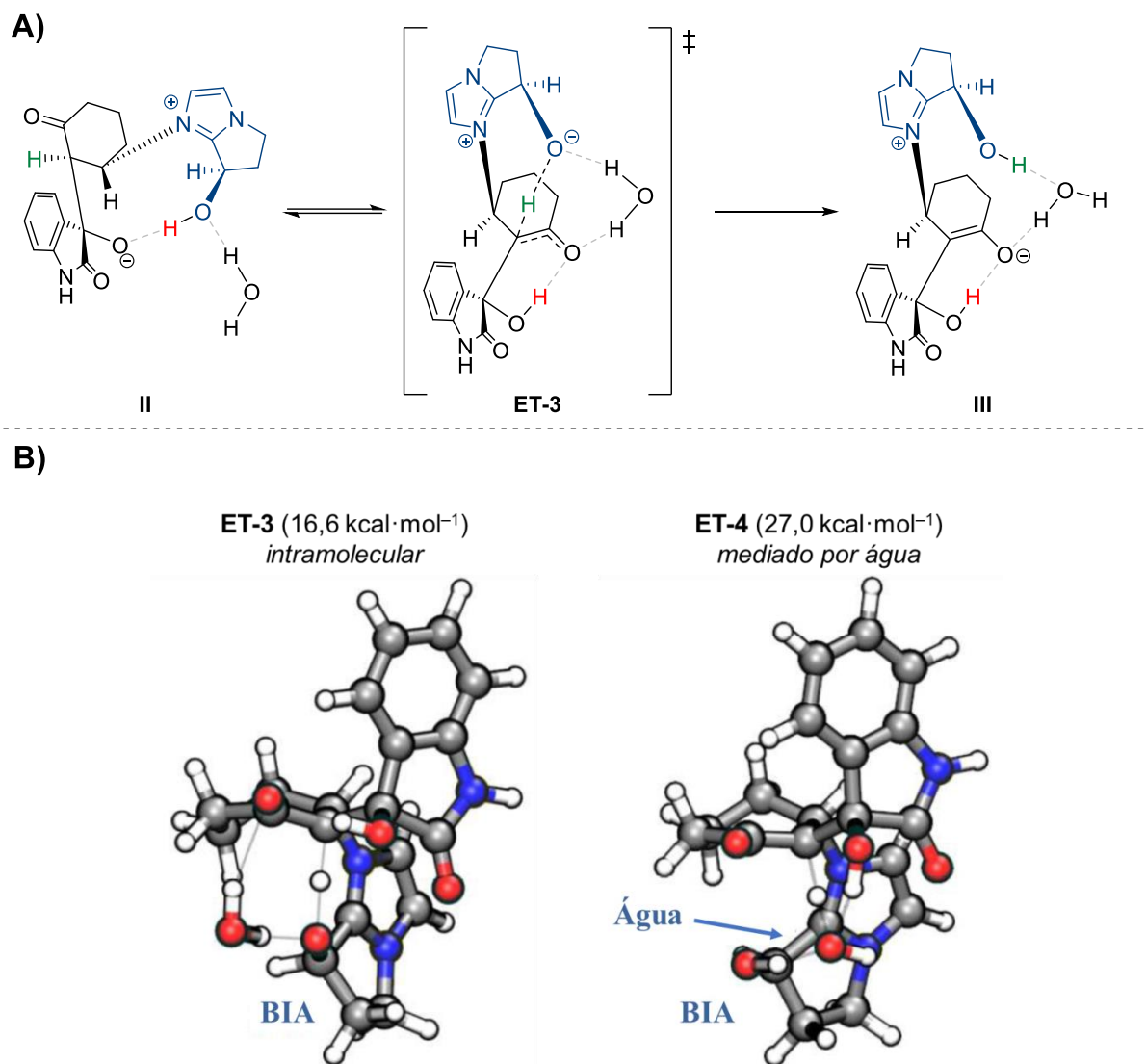


Figura 7. Estruturas otimizadas e energias dos estados de transição calculados para a etapa de adição conjugada do catalisador à cicloenona.

Como mencionado anteriormente, a diferença mais importante entre os catalisadores está na etapa de transferência de próton do átomo de carbono ao oxigênio. Foi observado para o BIA que a transferência de próton é favorecida em um caminho intramolecular, auxiliada pelo grupamento hidroxila do BIA, mesmo que a reação ocorra em água. Uma primeira etapa de transferência de prótons intramolecular entre o OH do catalisador e o grupo alcóxido do oxindol ocorre, seguida de uma remoção do hidrogênio α -carbonílico pelo alcóxido do catalisador via estado de transição **ET-3** (**Esquema 10A**). A molécula de água atua somente em um papel secundário, estabilizando os estados de transição e intermediários por ligações de hidrogênio. De fato, ao se considerar uma molécula de água externa atuando como base de Brønsted na etapa de transferência de prótons na reação catalisada por BIA, via **ET-4**, o caminho reacional seria desfavorecido energeticamente por $10,4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**Esquema 10B**). Observa-se, porém, que as redes de ligações de hidrogênios são distintas em **ET-3** e **ET-4**, e que o fator entrópico também deve ser considerado para avaliar as energias relativas entre ambos os estados de transição.

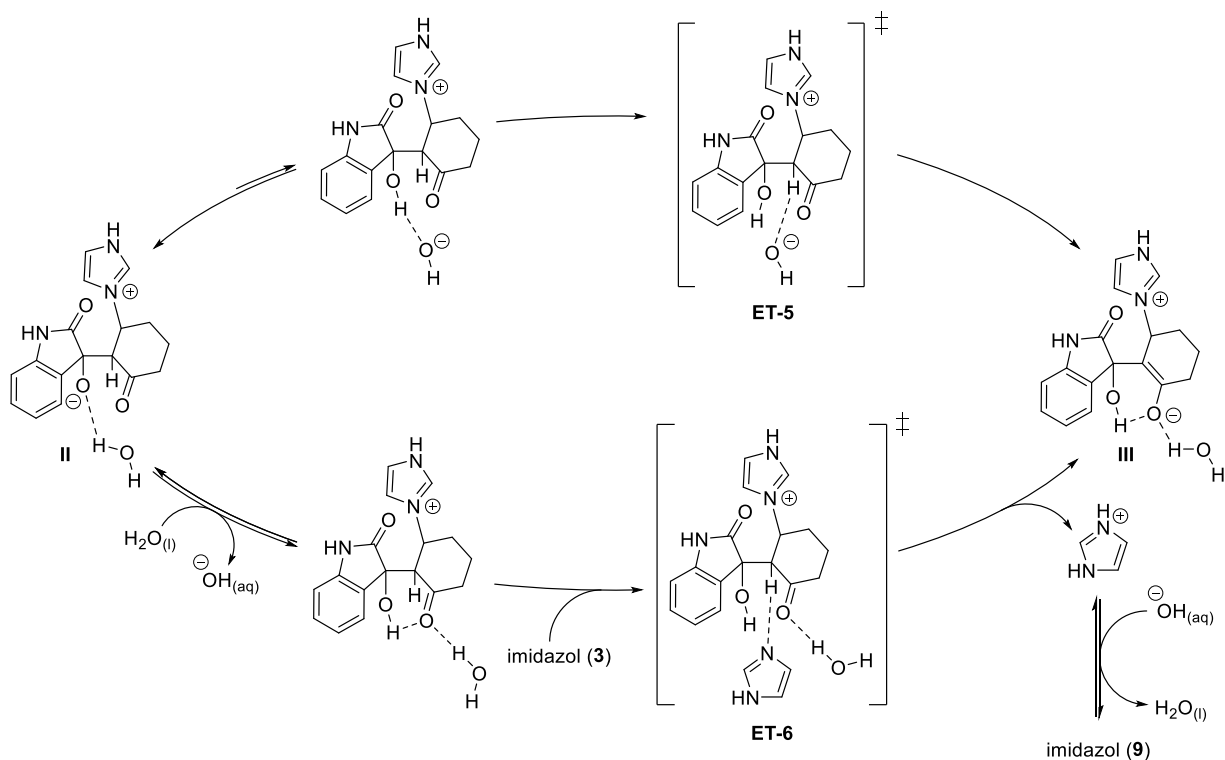


Esquema 10. **A)** Mecanismo proposto para a etapa de transferência de prótons (II $\rightarrow$ III) com o catalisador BIA; e **B)** Estruturas otimizadas e energias dos estados de transição calculados para esta etapa.

Já para o caso da reação catalisada por imidazol, os cálculos mostraram que o desfavorecimento energético em relação ao BIA vem da necessidade da assistência de uma base externa para a etapa de transferência de prótons, sendo que tanto uma molécula de água quanto uma segunda molécula de imidazol foram considerados como bases externas, consistindo nos *caminhos A* e *B*, respectivamente, mostrados no **Esquema 6A**. No primeiro caso (*caminho A*), uma transferência rápida de prótons entre

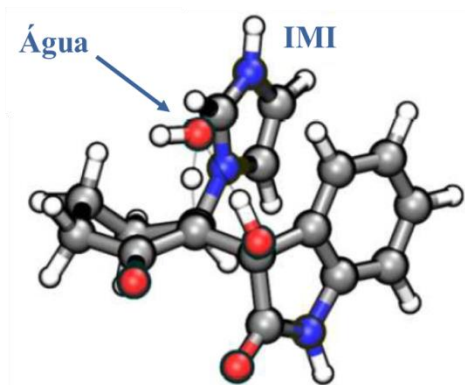
átomos de oxigênio precede a remoção do hidrogênio em posição *a*, sendo que a energia encontrada para o estado de transição correspondente (**ET-5**) é bastante alta (28,7 kcal·mol⁻¹, **Esquema 11A**). Dessa forma, de acordo com este caminho mecanístico, esta etapa seria a determinante para a velocidade da reação, mesmo em solvente aquoso. Já o *caminho B* envolve uma protonação rápida e reversível do grupo alcóxido, seguida da remoção do próton CH α -carbonílico pelo imidazol, que age como uma base de Brønsted. A energia calculada para o estado de transição correspondente (**ET-6**) é significativamente menor (20,2 kcal·mol⁻¹) que para o *caminho A* (**Esquema 11B**). Deve-se ressaltar, porém, que esta observação é contrastante com a ordem de reação experimental de 1,7 em relação ao imidazol, uma vez que, sendo o *caminho B* energeticamente favorecido, a primeira etapa seria a determinante para a velocidade, e a molecularidade esperada para o imidazol seria de 1.

A)

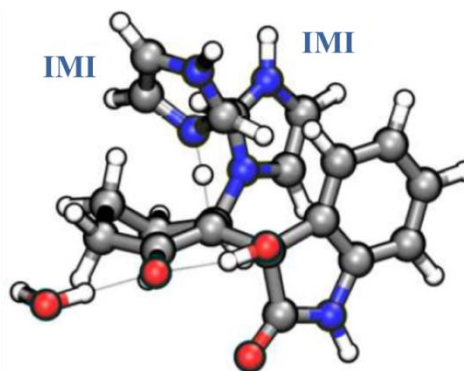
Caminho A: transferência de próton mediada por água**Caminho B:** transferência de próton mediada por imidazol

B)

ET-5 ($28,7 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)
mediado por água



ET-6 ($20,2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)
mediado por imidazol (2^{a} ordem)



Esquema 11. A) Caminhos reacionais possíveis propostos para a etapa de transferência de prótons ($\text{II} \rightarrow \text{III}$) na transformação catalisada por imidazol; e **B)** Estruturas otimizadas e energias dos estados de transição calculados para esta etapa.

Para a reação catalisada pelo BIA, pode-se dizer que os dados cinéticos anteriormente obtidos permitiram corroborar o estudo computacional desta reação. De fato, e embora a ausência de uma única etapa determinante para a velocidade na reação catalisada por imidazol não permita uma comparação direta com o processo catalisado por BIA, uma estimativa das diferenças de energia de ativação obtidas computacionalmente para a primeira etapa da reação é de $\Delta\Delta G^\ddagger = 1,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ entre o BIA e o imidazol, o que corresponderia a um aumento da velocidade de reação por um fator de 17,7, um valor previsto que se correlaciona proximamente ao observado experimentalmente ($k_{\text{BIA}}/k_{\text{IMI}} = 14,3$).

Por fim, o monitoramento da reação por ESI(+)-MS em tempos de reação de 0 a 30 minutos permitiu a interceptação de intermediários importantes das transformações tanto com BIA como com imidazol (os espectros de massas estão disponíveis nas **Figura 23**, **Figura 24** e **Figura 25** na seção 3.2.4 da Parte Experimental). Em ambos os casos, os intermediários resultantes das etapas de adição conjugada e de adição aldólica foram interceptados (**Figura 8**), sendo que as estruturas dos íons foram elucidadas por meio de experimentos MS/MS. Imediatamente após mistura dos reagentes e catalisadores, porém, as abundâncias relativas dos íons correspondentes aos intermediários iniciais da reação são maiores com o uso do BIA, corroborando a sua maior atividade catalítica. Ainda em baixos tempos reacionais, o íon correspondente ao intermediário pós-adição aldólica para a reação catalizada com o BIA, de m/z 368, é ausente, enquanto que o íon correspondente ao mesmo intermediário para a reação catalisada por imidazol, de m/z 312, é o de maior abundância relativa. Esta observação é coerente com os dados de cálculos teóricos, uma vez que uma acumulação deste intermediário deve ocorrer no início da reação com o imidazol se a etapa de transferência de prótons também for determinante para a velocidade da reação.

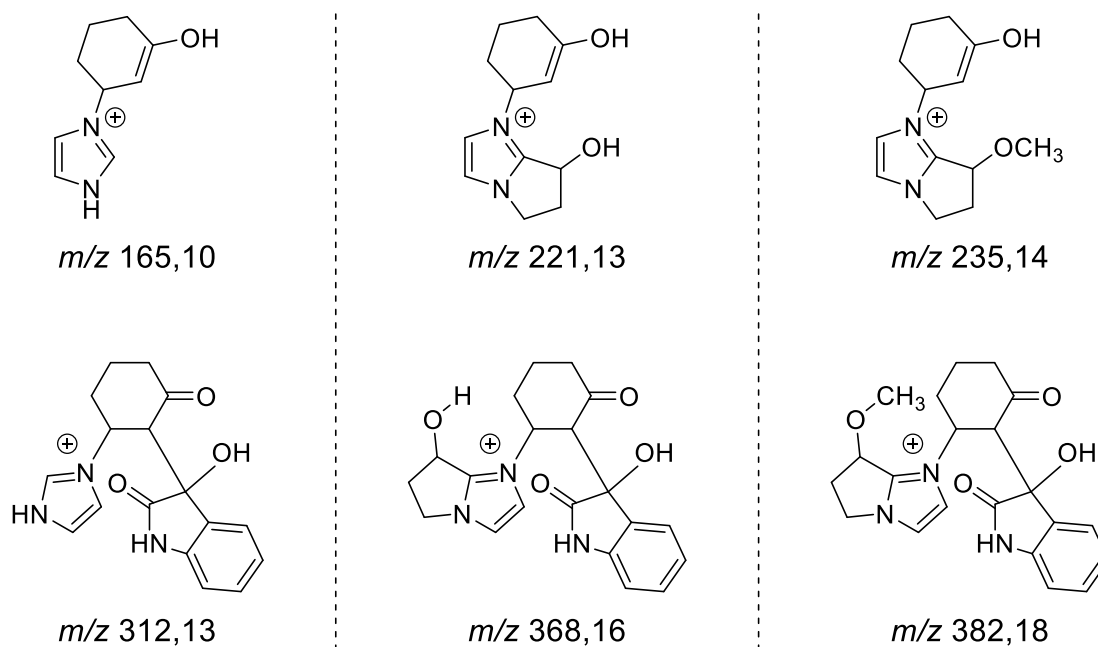


Figura 8. Intermediários reacionais interceptados por ESI(+)-MS/MS utilizando os catalisadores imidazol (**9**), BIA (**8**) e (OMe)-BIA (**14**).

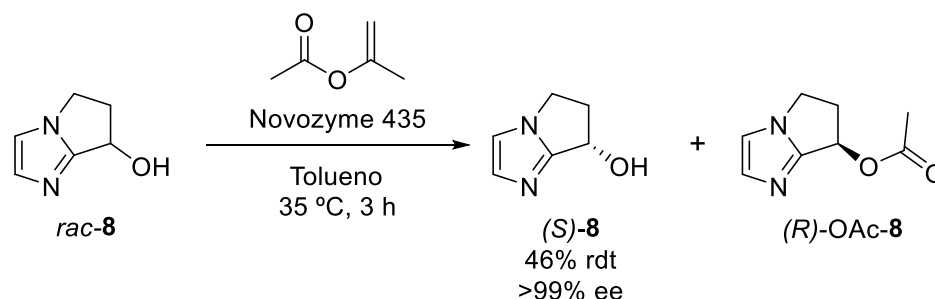
Os resultados teóricos e experimentais obtidos neste trabalho bem como as conclusões feitas com base neles foram publicados no periódico *ACS Catalysis*.⁵⁴

1.2.2.2. Estudos para o desenvolvimento de uma versão enantiosseletiva utilizando catalisadores imidazólicos bifuncionais quirais

Na segunda parte deste subcapítulo, objetivou-se avaliar compostos imidazólicos bifuncionais quirais baseados na estrutura do BIA como catalisadores para a reação assimétrica de MBH entre isatinas e cicloenonas.

Inicialmente, objetivamos obter o catalisador **8** em sua forma enantiopura. Procedeu-se, portanto, a uma etapa de resolução enzimática do BIA por reação de acetilação.⁴⁷ O racemato *rac*-**8** foi colocado para reagir na presença de Novozyme® 435 (lipase de *Candida antarctica* B imobilizada) e acetato de isopropenila em tolueno como solvente e a 35 °C, sendo que, após 3 horas de reação, a mistura reacional foi filtrada e o resíduo obtido foi purificado prontamente por coluna cromatográfica de sílica,

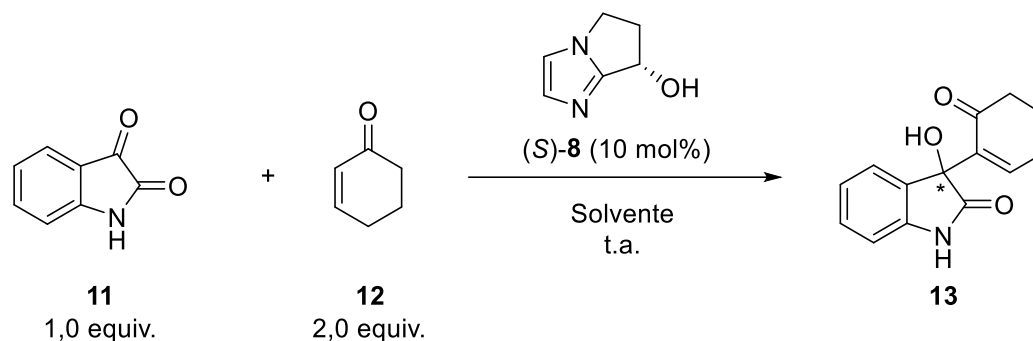
permitindo-se obter o catalisador **8** de configuração absoluta *S* em 46% de rendimento e em excesso enantiomérico excelente (determinado por análises de HPLC). A determinação da configuração absoluta foi feita com base na comparação do valor de rotação ótica específica experimental com o relatado na literatura.⁴⁰



Esquema 12. Preparação do BIA **8** em sua forma enantiopura e de configuração absoluta *S*.

De posse de (*S*)-**8** enantiopuro, realizou-se uma variação sistemática do solvente da reação modelo entre a isatina **11** e a 2-cicloexen-1-ona **12**, e resultados obtidos foram resumidos na **Tabela 1**.

Tabela 1. Variação do solvente da reação de MBH enantiosseletiva entre a isatina **5** e a enona cíclica **6** catalisada por (S)-**2**.



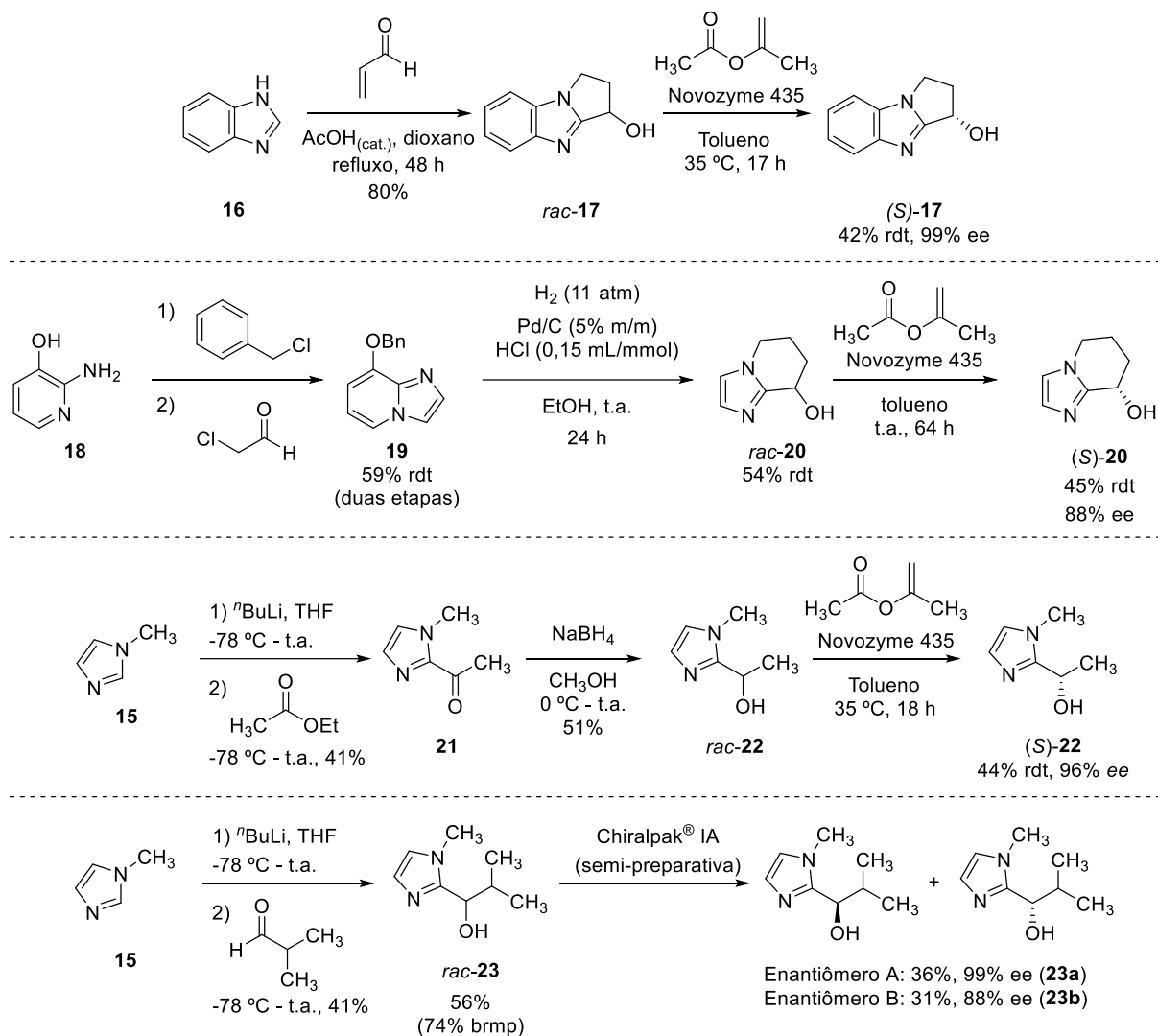
Entrada	Solvente	Tempo de reação	Conversão (%) ^a	re (%) ^b
1	H ₂ O ^c	5 h	> 99 (95%) ^d	73:27
2	Isopropanol	6 dias	60	66:34
3	terc-Butanol	6 dias	32	72:28
4	Álcool terc-amílico	6 dias	12	82:18
5	Polietileno glicol (PEG) 400	6 dias	99	77:23
6	Trietilenoglicol	8 dias	80	71:29
7	Hexafluoroisopropanol	7 dias	n.d. ^d	58:42
8	Acetonitrila	7 dias	49	57:43
9	1,2-Dicloroetano	7 dias	40	70:30
10	Tolueno	7 dias	18	69:31
11	Sem solvente	11 h	> 99	69:31

^a Conversão estimada por análise de HPLC. ^b Razão enantiomérica determinada por análises de HPLC ou SFC em comparação com as análises dos racematos. ^c Reação feita com 10 mol% de SDS como aditivo. ^d Rendimento isolado de **13**. ^d n.d. = não determinado.

Utilizando-se água destilada como solvente e SDS como aditivo, obtém-se conversão total do material de partida limitante em apenas 5 horas, sendo o aduto de MBH enantioenriquecido (**7**) obtido em 95% de rendimento isolado e com razão enantiomérica (*re*) de 73:27 (**Tabela 1**, entrada 1). Quando solventes polares próticos (entradas 2-7) foram utilizados, observou-se um aumento do tempo reacional (6 a 8 dias), sem uma melhora significativa da estereosseletividade, com exceção do álcool terc-amílico, que forneceu **7** em *re* = 82:18. O uso de solventes polares apróticos, tais como acetonitrila e 1,2-dicloroetano, também forneceu o mesmo comportamento reacional

(entradas 8 e 9). Quando um solvente relativamente apolar foi utilizado (entrada 10), houve um desfavorecimento significativo na reação, evidenciado pela baixa conversão, com manutenção da estereosseletividade em relação à reação em água. A título de comparação, quando a reação foi feita sem nenhum solvente, a conversão total do material de partida foi observada, mas a *r.e.* se manteve praticamente igual (entrada 11).

Os resultados preliminares mostrados na **Tabela 1** evidenciaram a potencial capacidade de **8** em induzir o centro carbinólico dos adutos formados em solvente aquoso. Assim, decidiu-se avaliar o comportamento de outros catalisadores quirais análogos ao BIA. Quatro catalisadores imidazólicos quirais mono- e policíclicos foram preparados conforme rotas sintéticas mostradas no **Esquema 13**.



Esquema 13. Preparação dos catalisadores bifuncionais imidazólicos **17**, **20**, **22** e **23**.

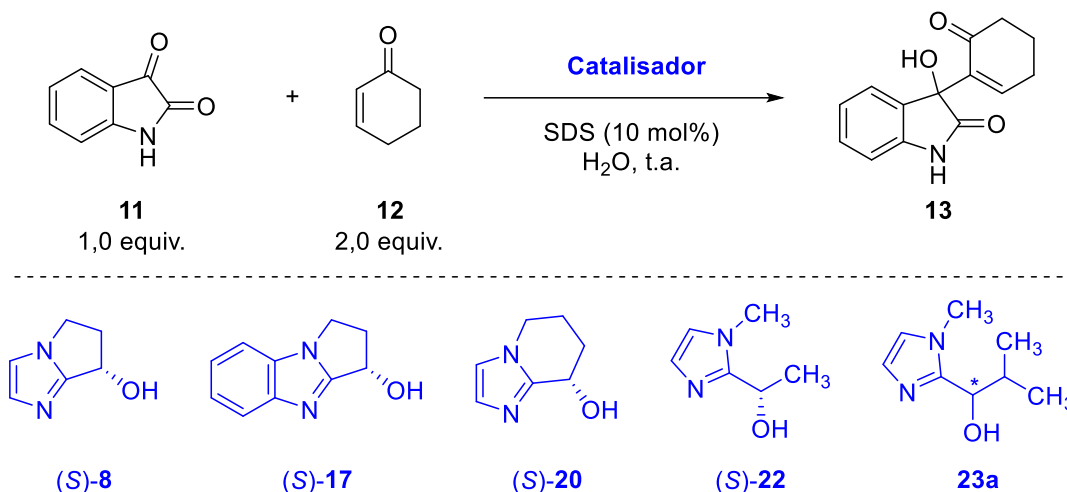
O composto tricíclico (S)-**17** foi preparado a partir do benzimidazol (**16**) de acordo com a mesma rota sintética utilizada para o BIA (S)-**8**. Já o biciclo (S)-**20** foi sintetizado em sua forma enantiopura através de uma sequência de reações de O-benzilação da 2-amino-3-hidroxipiridina (**18**), ciclização com cloroacetaldeído para formação da imidazo[1,2-a]piridina **19**, hidrogenólise/hidrogenação do anel piridínico para formação do álcool racêmico e, por fim, resolução enzimática.⁵⁵

A fim de se avaliar o impacto de catalisadores bifuncionais imidazólicos que não possuem a mesma rigidez dos sistemas policíclicos, os compostos (S)-**22** e **23a/23b**

também foram preparados, ambos a partir do *N*-metilimidazol (**15**). No primeiro caso, litição de **15** utilizando *n*-BuLi seguida de tratamento com acetato de etila levou à formação do 2-acetilimidazol **21**, o qual foi convertido no álcool enantiopuro (*S*)-**22** através de reações de redução da cetona e resolução enzimática. Já o álcool racêmico *rac*-**23** foi preparado em bom rendimento diretamente por interceptação do intermediário litiado com isobutiraldeído. A obtenção do respectivo álcool enantiopuro só foi possível por meio de separação cromatográfica dos enantiômeros empregando HPLC equipado com uma coluna quiral semi-preparativa, uma vez que tentativa de resolução enzimática não teve sucesso (conversão < 5%), provavelmente por impedimento estérico do substrato frente ao sítio ativo da enzima Lipase B da *Candida antarctica*.⁵⁶ Ressalta-se que a determinação da configuração absoluta de cada enantiômero isolado de **23** (**23a** e **23b**) não foi realizada.

Com os organocatalisadores preparados em mãos, testou-se o comportamento desses compostos frente à reação de MBH entre isatina **11** e a enona **12**, visando-se obter seletivamente o álcool **13**. Os resultados obtidos foram resumidos na **Tabela 2**.

Tabela 2. Triagem de catalisadores quirais imidazólicos para a reação de MBH enantiosseletiva entre a isatina **11** e a enona cíclica **12**.



Entrada	Catalisador/ carga catalítica	Tempo de reação	Rendimento (%) ^a	re (%) ^b
1	(S)- 8 / 10 mol%	5 h	95	73:27
2	(S)- 17 / 10 mol%	2,5 dias	75	61:39
3	(S)- 17 / 65 mol%	2,5 dias	95	61:39
4	(S)- 20 / 10 mol%	24 h	84	71:29
5	(S)- 22 / 10 mol%	14 dias	n.d. ^{c,d}	n.d. ^c
6	(S)- 22 / 65 mol%	3 dias	56	25:75
7	23a / 65 mol%	10 dias	< 70	24:76

^a Rendimento do produto isolado e purificado. ^b Razão enantiomérica determinada por análises de HPLC ou SFC em comparação com as análises dos racematos. ^c n.d. = não determinado. ^d Reação não evoluiu significativamente após duas semanas, em que somente traços de produto foram observados.

O catalisador derivado do benzimidazol (S)-**17** levou à formação do aduto de MBH com rendimento e enantiosseletividade menor, além de um tempo reacional mais longo (**Tabela 2**, entrada 2), quando comparado com o catalisador (S)-**8** (entrada 1). Ainda, a enantiosseletividade do processo foi menor com (S)-**17**, tal como evidenciado pelo menor valor de *r.e.* (61:39) obtido (entrada 2). Uma maior carga catalítica desse composto (65 mol%, entrada 3) aumentou o rendimento, mas o tempo reacional e a enantiosseletividade da transformação mantiveram-se inalterados. Homólogo de uma unidade de metileno em relação ao BIA (entrada 4), o composto (S)-**20**, quando utilizado

como catalisador, levou à formação de **13** em bom rendimento, mas com seletividade virtualmente igual quando comparado com o BIA.

O uso do catalisador bifuncional (S)-**22** (entrada 5) mostrou-se bastante intrigante, visto que 10 mol% do catalisador não foi suficiente para a ocorrência da reação. Assim como foi feito para o catalisador (S)-**17**, uma maior carga catalítica foi necessária (entrada 6), sendo que a reação se completou em 3 dias, e com um rendimento moderado. Entretanto, diferentemente de quando catalisadores policíclicos foram utilizados (entradas 1-4), a reação de MBH com (S)-**22** forneceu como produto majoritário o enantiômero oposto. Esta observação experimental é indício de um modo mecanisticamente distinto de indução assimétrica do centro estereogênico de **13**. A estereosseletividade do processo, porém, continuou moderada. Por fim, o aumento do volume do grupo diretamente ligado ao carbono carbinólico do catalisador (**23a**, entrada 7) resultou em aumento do tempo reacional e ligeiro aumento do rendimento da reação, mas a enantiosseletividade do processo se manteve.

1.2.3. Conclusões e perspectivas

A reação de Morita-Baylis-Hillman entre isatinas e cicloenonas é uma importante transformação sintética, pois leva à formação de 3-hidroxi-2-oxindóis 3-substituídos, compostos cujo núcleo estrutural é presente em diversas substâncias com atividades biológicas relevantes. Investigações mecanísticas utilizando experimentos combinados de cinética química, espectrometria de massas *in situ* e cálculos teóricos permitiram esclarecer as razões pelas quais o álcool imidazólico bifuncional (BIA, **8**) é muito mais eficaz como catalisador na reação de MBH de isatinas e cicloenonas em solvente aquoso do que o imidazol (**9**).

Com base nos dados experimentais e teóricos obtidos, algumas conclusões principais podem ser citadas. Embora a maior barreira de energia calculada para a reação com o imidazol seja a de adição conjugada à cicloenona, a etapa de transferência de próton contribui significativamente para a velocidade global da reação. Esta hipótese foi sustentada: 1) pela observação de ordem de reação de 1,7 em relação ao imidazol; e 2) pelo apontamento dos resultados teóricos para a necessidade de uma base de Brønsted externa (uma segunda molécula de imidazol de preferência à do solvente) para a

ocorrência desta etapa. Já para a reação com o BIA, a transferência de próton é energeticamente mais favorecida e não-limitante para a velocidade da reação em comparação com o imidazol: a presença da hidroxila no BIA desencadeia um mecanismo ácido-base sequencial e intramolecular, sendo que a água possui apenas um papel secundário de estabilização dos intermediários e estados de transição. As energias de ativação obtidas pelos cálculos teóricos estão de acordo com as velocidades de reação observadas experimentalmente, e experimentos de monitoramento reacional *in situ* por espectrometria de massas (ESI-MS/MS) permitiram detectar e caracterizar todos os intermediários relevantes do mecanismo proposto, validando o modelo computacional. Este estudo evidenciou claramente a participação intramolecular de um catalisador bifuncional na etapa de transferência de próton de uma reação de MBH.

Num segundo momento, uma série de catalisadores imidazólicos bifuncionais quirais foi avaliada frente à reação de MBH enantioseletiva entre a isatina e a 2-cicloexen-1-ona para a síntese de 3-hidroxi-2-oxindóis 3-substituídos enantioenriquecidos. Estes catalisadores foram eficientemente preparados em poucas etapas e utilizando-se materiais de partida estruturalmente simples. Embora bons rendimentos para o aduto de MBH tenham sido obtidos, sobretudo para o caso do catalisador (S)-**8**, enantiosseletividades moderadas foram observadas. Considerando que o solvente utilizado foi a água, este resultado é promissor, mostrando a capacidade da quiralidade do BIA em induzir uma preferência pela formação de um dos aduto enantioméricos.

Como perspectiva deste trabalho, propõe-se realizar um estudo sistemático com outros catalisadores estruturalmente análogos ao BIA a fim de se maximizar a enantiosseletividade. Neste sentido, derivados imidazólicos contendo o grupo carbamato, que também poderiam atuar como doadores de ligação de hidrogênio, são interessantes e já vem sendo aplicados na literatura em outras transformações organocatalisadas.^{39,41,43}

1.3.SUBCAPÍTULO 2. 5-VINIL-1,2,4-OXADIAZÓIS COMO NOVOS COMPONENTES NUCLEOFÍLICOS EM REAÇÕES DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN UTILIZANDO ISATINAS

1.3.1. Introdução e objetivos

Dentre os componentes nucleofílicos frequentemente reportados para a reação de MBH, podem ser citados os acrilatos e derivados (como acrilamidas e acrilonitrila), a acroleína, enonas, dienos conjugados, alenos, entre outros.^{2a} Especificamente para reações com isatinas, diversos componentes nucleofílicos já foram reportados. Podem-se citar, por exemplo, acrilatos e acrilonitrila,²⁵ acrilamidas,⁵⁷ γ -lactamas α,β -insaturadas,⁵⁸ alenoatos α -substituídos,⁵⁹ maleimidas⁶⁰ e enonas cíclicas⁶¹ (**Figura 9**). Até o ano de 2018, para o melhor de nosso conhecimento, houve somente um relato de uso de um componente nucleofílico para a reação de MBH que contivesse um anel heterocíclico aromático, o qual empregou iminas como eletrófilos.⁶²

COMPONENTES NUCLEOFÍLICOS REPORTADOS

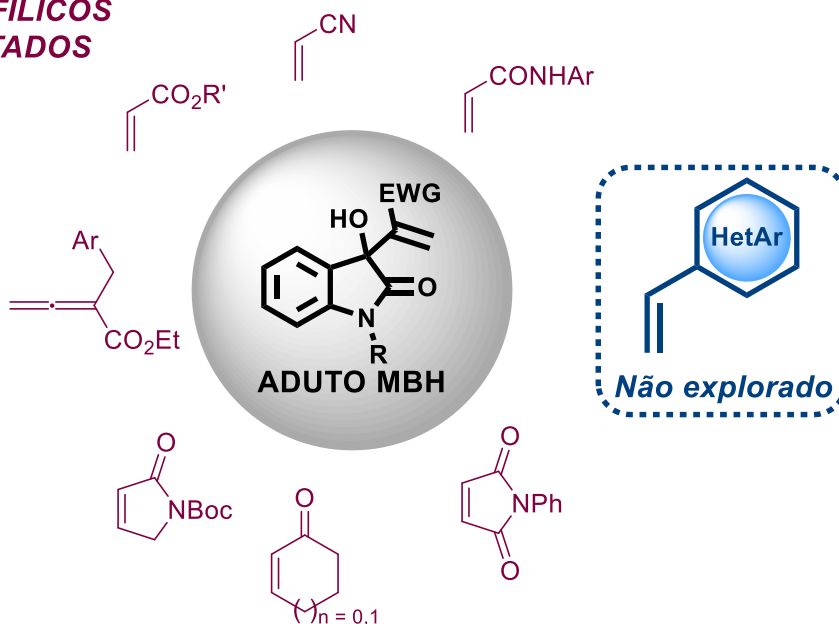
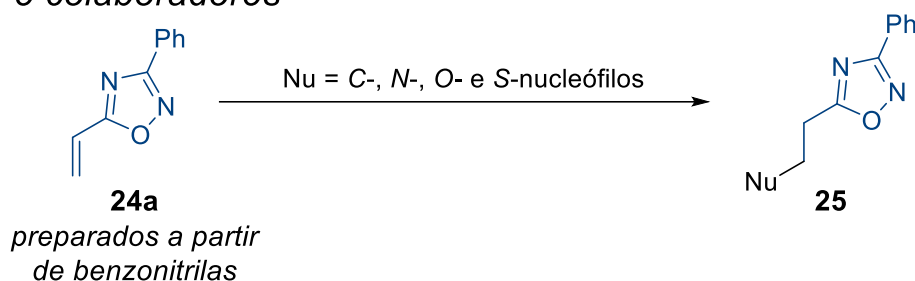


Figura 9. Componentes nucleofílicos de reações de MBH com isatinas.

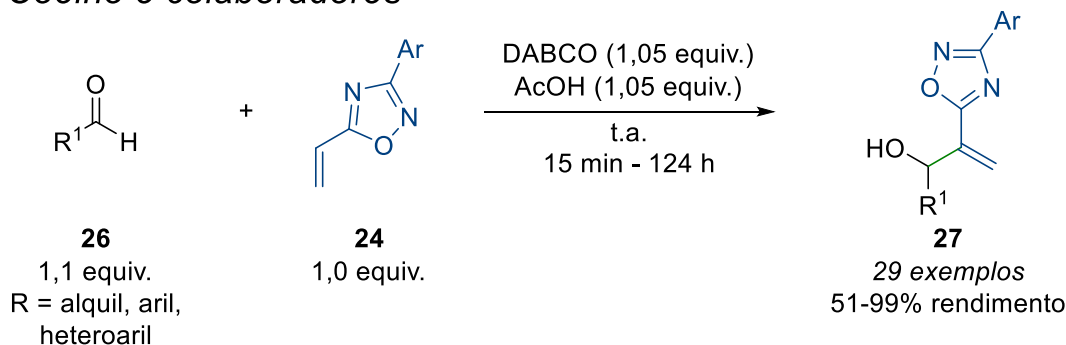
Baseando-se em um trabalho publicado em 2010 por Kerr e colaboradores, no qual foi descrita a adição nucleofílica de vários nucleófilos, como malonatos, álcoois,

aminas e tióis, ao 3-fenil-5-vinil-1,2,4-oxadiazol **24a** (**Esquema 14A**),⁶³ pesquisadores de nosso grupo de laboratório decidiram estudar o comportamento destes heterociclos como mímicos de acrilatos em reações de MBH. Em uma investigação recentemente publicada,⁶⁴ os vinil-oxadiazóis **24** foram utilizados eficientemente como componentes nucleofílicos em reações de MBH com aldeídos (**26**) utilizando DABCO como promotor e ácido acético como aditivo (**Esquema 14B**). O escopo da reação foi avaliado tanto com relação aos aldeídos quanto com relação aos vinil-oxadiazóis, sendo os adutos de MBH **27** obtidos em rendimentos que variaram de moderados a excelentes.

A) Kerr e colaboradores⁶³



B) Coelho e colaboradores⁶⁴

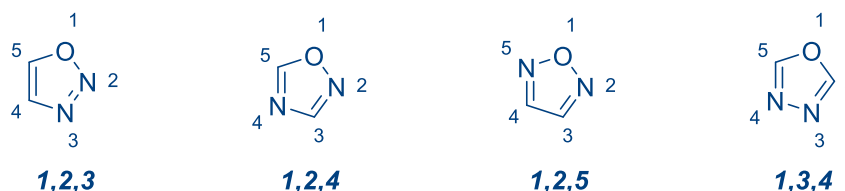


Esquema 14. A) 3-Fenil-5-vinil-1,2,4-oxadiazol como aceptor de Michael. **B)** Reação de MBH entre vinil-oxadiazóis e aldeídos.

Deve-se ressaltar que oxadiazóis são unidades estruturais presentes em substâncias com diversas aplicações em ciência dos materiais e química medicinal.⁶⁵ Heterociclos aromáticos de cinco membros constituídos por um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio e contendo 6 elétrons π , oxadiazóis podem se apresentar na forma de quatro regioisômeros (**Figura 10A**), sendo que os 1,2,4- e 1,3,4-oxadiazóis têm

despertado maior interesse dadas as suas características farmacológicas significativas.⁶⁶ Especificamente, os 1,2,4-oxadiazóis são utilizados frequentemente em química medicinal como bioisósteros de ésteres e amidas. Como exemplos, podem ser citados o composto **22**, que possui alta potência como inibidor da replicação de vírus da Hepatite C, e a substância **23**, que é um inibidor da proteína ligadora de penicilina 2a (**Figura 10B**).^{66a}

A)



B)

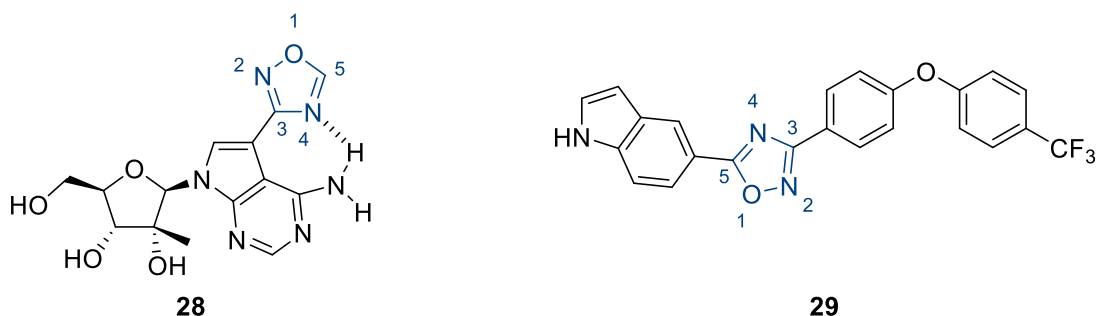


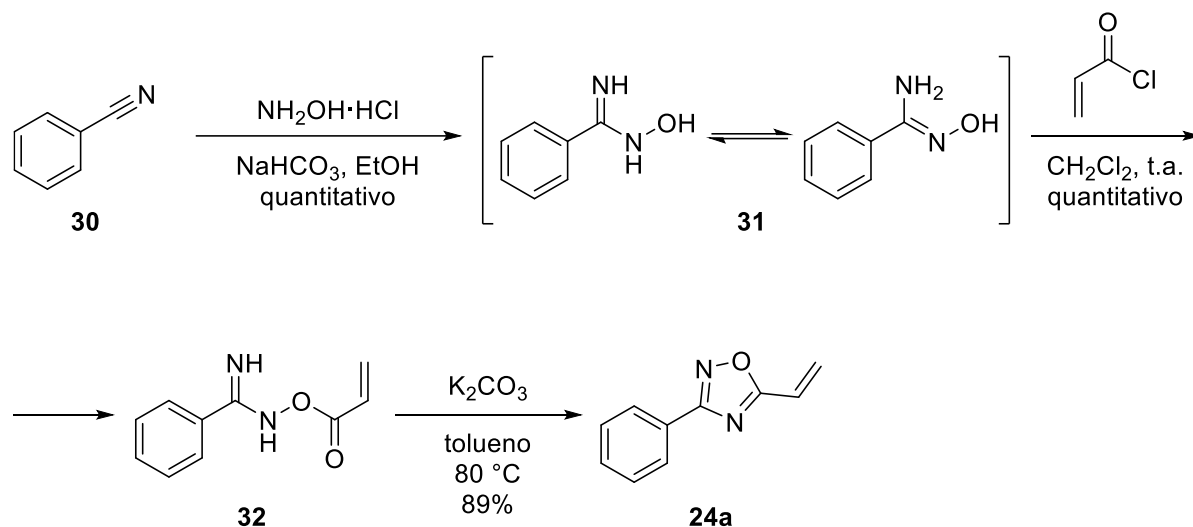
Figura 10. A) Estruturas regioisoméricas de oxadiazóis. **B)** Exemplos de 1,2,4-oxadiazóis com propriedades bioativas.

No intuito de expandir o escopo de reações de MBH usando os 5-vinil-1,2,4-oxadiazóis **18**, decidimos investigar o comportamento de isatinas como componentes eletrofílicos para sintetizar compostos 3-hidroxi-2-oxindóis 3-substituídos.

1.3.2. Resultados e discussão

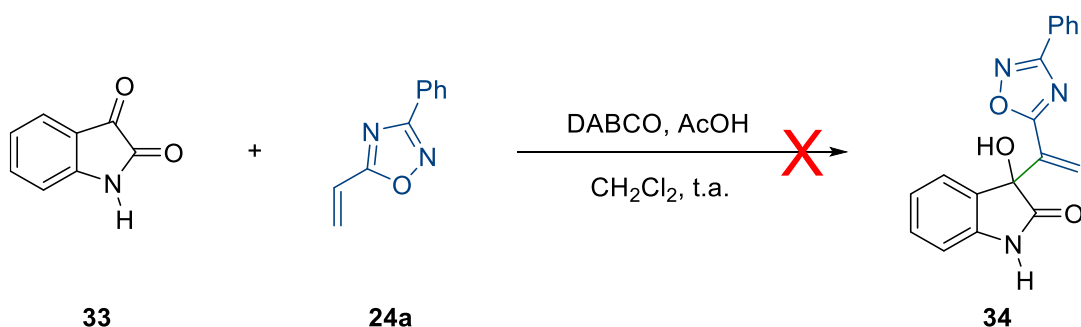
Iniciamos o nosso trabalho pela síntese do 3-fenil-5-vinil-1,2,4-oxadiazol (**24a**), que foi realizada baseando-se na estratégia sintética já desenvolvida por Kerr e colaboradores (**Esquema 15**).⁶³ Assim, a benzonitrila **30** foi convertida quantitativamente à amidoxima **31** através de tratamento com cloridrato de hidroxilamina. Reação de acilação com cloreto de acrilóila levou à formação de **32** em

rendimento quantitativo. Por fim, o heteroaromático **24a** foi obtido 89% após uma etapa de condensação utilizando carbonato de potássio e tolueno a 80 °C.



Esquema 15. Rota sintética para obtenção do viniloxadiazol **24a**.

De posse de **24a**, iniciou-se o estudo da reação de MBH com isatinas. Num primeiro momento, testou-se a reação entre o 3-fenil-5-vinil-1,2,4-oxadiazol com a isatina *N*-desprotegida **33** utilizando-se DABCO como catalisador e ácido acético como aditivo em CH_2Cl_2 . Entretanto, evidenciou-se a formação de uma mistura complexa de produtos, não se observando o aduto de MBH **34** (**Esquema 16**).



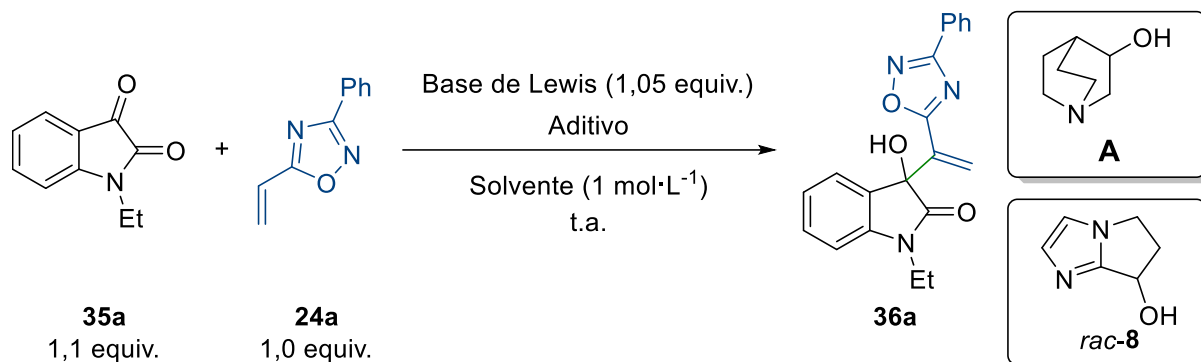
Esquema 16. Tentativa de síntese do aduto de MBH **34**.

Considerando-se a hipótese de que reações paralelas estariam ocorrendo devido ao hidrogênio ácido ligado ao nitrogênio da isatina, imaginamos que *N*-alquilisatinas poderiam ser substratos modelo adequados para a reação de MBH. Assim,

preparou-se a *N*-etilisatina (**35a**) *via* reação de alquilação da isatina com iodeto de etila. A escolha de um grupo etila ligado ao nitrogênio, ao invés de um grupo metila mais frequentemente utilizado, foi associada ao menor custo do iodeto de etila frente ao iodeto de etila.

Iniciou-se então um estudo da reação de MBH da isatina **35a** e do vinil-oxadiazol **24a**, e os resultados obtidos foram organizados na **Tabela 3**.

Tabela 3. Otimização das condições reacionais da reação entre a isatina **35a** e o vinil-oxadiazol **24a**.



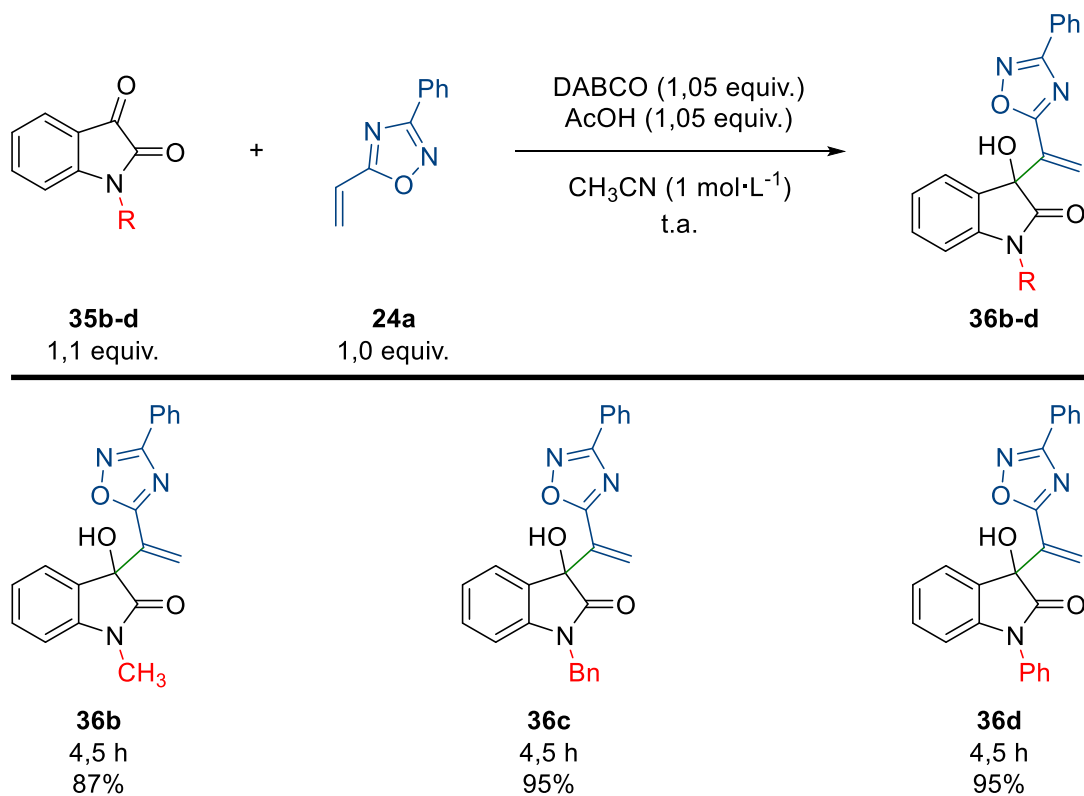
Entrada	Base de Lewis	Aditivo	Solvente	Tempo de reação (h)	Rendimento ^a (conversão) ^b
1	PBu ₃	-	CH ₂ Cl ₂	24	n.d. (< 5%)
2	PPh ₃	-	CH ₂ Cl ₂	8	Mistura complexa de produtos
3	Imidazol	-	CH ₂ Cl ₂	24	n.d. (34%)
4	BIA (<i>rac</i> - 2)	SDS (10 mol%)	H ₂ O	24	88% (> 95%)
5	Et ₃ N	-	CH ₂ Cl ₂	24	n.d. (< 5%)
6	Quinuclidinol (A)	-	CH ₂ Cl ₂	24	n.d. (54%)
7	Quinuclidinol (A)	AcOH (1,05 equiv.)	CH ₂ Cl ₂	24	n.d. (62%)
8	DABCO	-	CH ₂ Cl ₂	38	74% (> 95%)
9 ^c	DABCO	-	CH ₂ Cl ₂	24	n.d. (< 5%)
10	DABCO	AcOH (1,05 equiv.)	CH ₂ Cl ₂	15	84% (> 95%)
11	DABCO	AcOH (1,05 equiv.)	Tolueno	8	88% (> 95%)
12	DABCO	AcOH (1,05 equiv.)	THF	6	85% (> 95%)
13	DABCO	AcOH (1,05 equiv.)	DMF	6	82% (> 95%)
14	DABCO	AcOH (1,05 equiv.)	CH ₃ CN	4	91% (> 95%)

^a Rendimento do produto isolado e purificado por cromatografia em coluna. ^b Conversão estimada por RMN-¹H do bruto reacional utilizando-se 1,3,5-trimetoxibenzene como padrão interno. ^c Foi utilizado 0,65 equiv. de catalisador. n.d. = não determinado.

Inicialmente, foram avaliadas diferentes bases de Lewis como catalisadores para esta transformação (**Tabela 3**, entradas 1-7); a escolha dos catalisadores utilizados se baseou em diferentes protocolos já reportados para a reação de MBH.^{2a} O uso de fosfinas, tais como tributilfosfina e trifenilfosfina, em diclorometano como solvente resultou em baixa conversão ou mistura complexa de produtos (entradas 1 e 2). Quando imidazol foi utilizado, foi observada baixa conversão do material de partida no produto desejado após 24 h de reação (entrada 3). Decidimos testar também o álcool imidazólico bicíclico *rac*-**8** e, para nossa satisfação, ocorreu conversão completa de **24a** usando-se água como solvente, sendo o produto desejado (**36a**) obtido em bom rendimento (88%) (entrada 4). No intuito de melhorar o tempo reacional e rendimento da transformação, decidimos testar aminas terciárias como bases de Lewis. Não ocorreu reação quando trietilamina foi utilizada, sendo os materiais de partida recuperados (entrada 5). Já o uso de quinuclidinol (**A**) resultou em conversões insatisfatórias na ausência (entrada 6) ou presença de ácido acético como aditivo (entrada 7), mesmo após 24 horas de reação. Por fim, quando DABCO foi utilizado, o produto **36a** foi obtido em 74% de rendimento após 38 horas (entrada 8). A diminuição da carga de DABCO para 0,65 equivalente não levou à formação do produto (entrada 9). Diferentemente do caso do quinuclidinol, entretanto, o uso de ácido acético como aditivo diminuiu significativamente o tempo reacional, sendo o produto obtido em rendimento superior de 84% após 15 horas de reação (entrada 10). Diante deste resultado satisfatório, realizamos uma triagem de diferentes solventes (tolueno, THF, DMF e acetonitrila) para esta reação modelo (entradas 11-14). Observamos em todos os casos um decréscimo do tempo reacional, sendo a melhor condição para esta transformação a que envolve o uso de acetonitrila como solvente, em que o tempo reacional diminuiu para 4 horas e o produto foi isolado em 91% de rendimento (entrada 14).

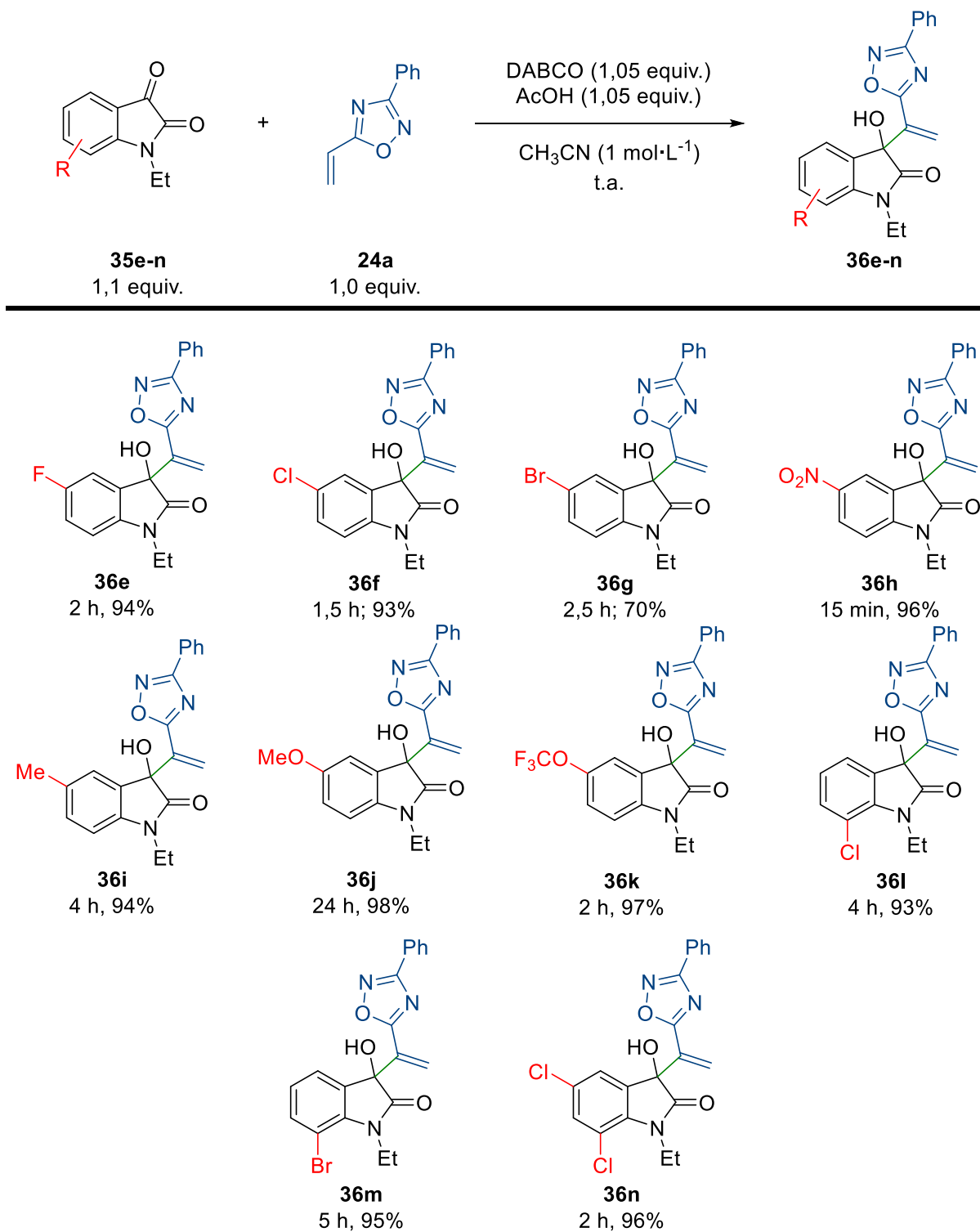
Com as condições ótimas em mãos, decidiu-se avaliar o escopo desta nova transformação. Em um primeiro momento, investigou-se a influência do grupo ligado diretamente ao átomo de nitrogênio da isatina (**Esquema 17**). Assim, isatinas contendo grupos alquila (Me, Bn) e arila (Ph) ligados ao nitrogênio foram convertidas

satisfatoriamente nos respectivos produtos **36b-d** em bons a excelentes rendimentos e tempos reacionais similares aos observados para **36a**.



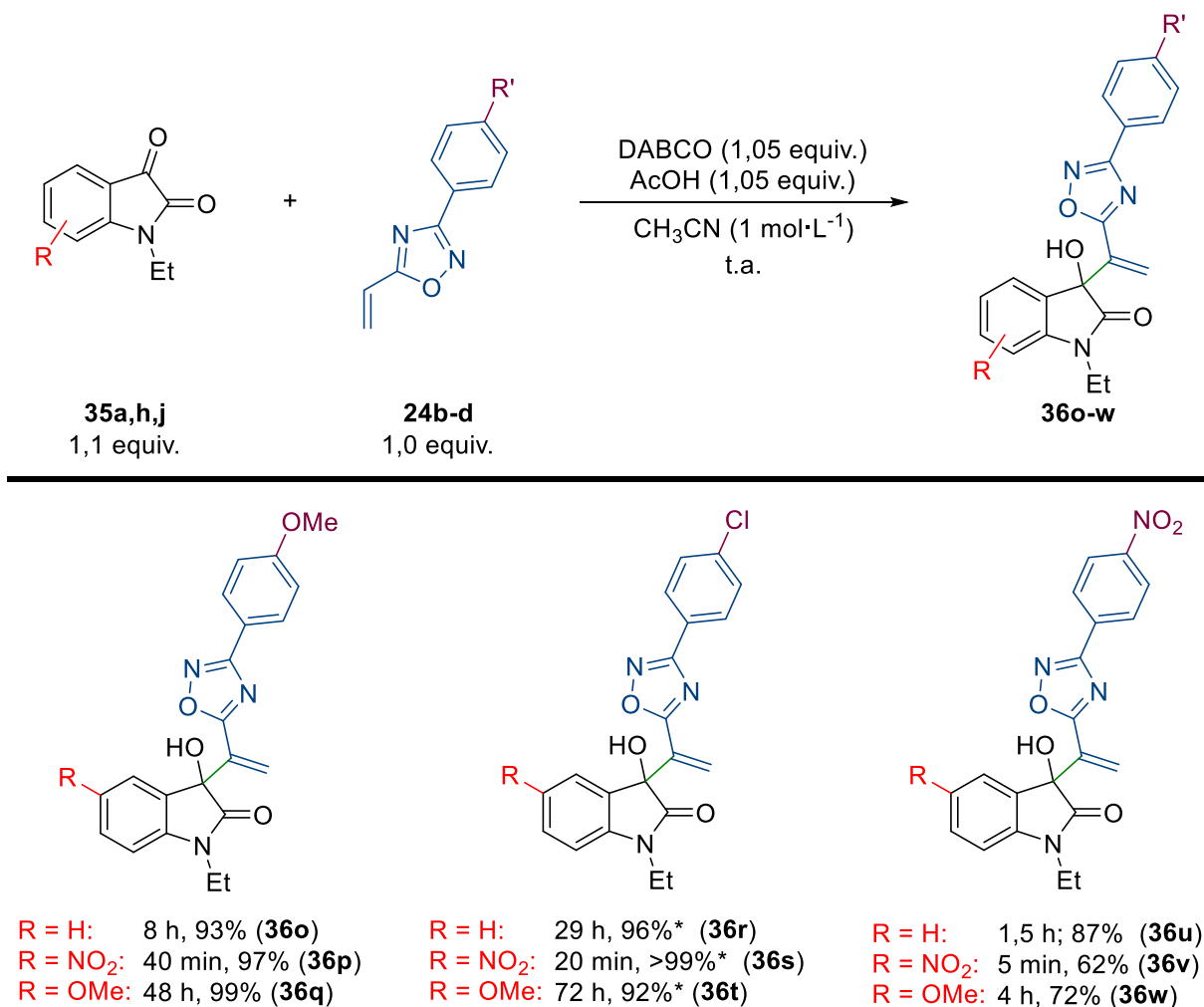
Esquema 17. Estudo de diferentes isatinas *N*-substituídas frente à reação de MBH com o 3-fenil-5-vinil-1,2,4-oxadiazol.

Em seguida, buscamos avaliar o escopo da reação de MBH com relação a substituintes ligados ao anel benzênico da isatina. Isatinas contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons foram usados eficientemente como componentes eletrofílicos na reação com **24a**, fornecendo os adutos de MBH **36e-n** em rendimentos variando de 70% a 98% e tempos reacionais de 15 minutos a 24 horas (**Esquema 18**).



Esquema 18. Escopo de isatinas para a reação de MBH com vinil-oxadiazóis.

Objetivou-se, por fim, verificar o comportamento da reação quando outros vinil-oxadiazóis são utilizados. Para isso, foram sintetizados o 3-(4-metoxifenil)-5-vinil-1,2,4-oxadiazol (**24b**), o 3-(4-clorofenil)-5-vinil-1,2,4-oxadiazol (**24c**) e o 3-(4-nitrofenil)-5-vinil-1,2,4-oxadiazol (**24d**) usando o mesmo protocolo descrito por Kerr e colaboradores e em rendimentos globais de 65%, 55% e 57%, respectivamente, a partir das benzonitrilas correspondentes.⁶³ Esses vinil-oxadiazóis foram aplicados à reação de MBH com diferentes *N*-etilisatinas (**35a**, **35h** e **35j**) (Esquema 19).

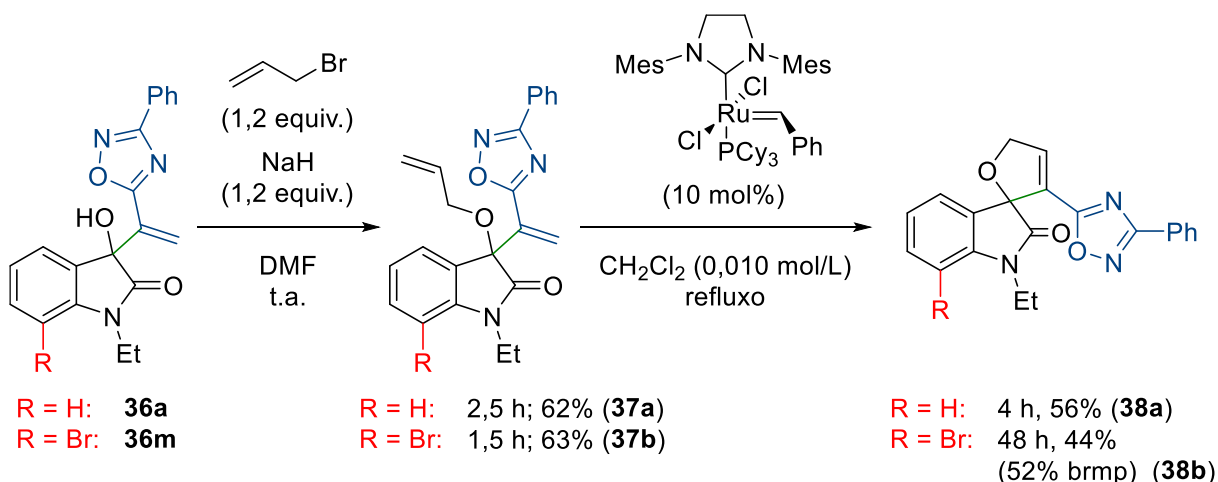


* Foram utilizados 1,0 equivalente de **35** e 1,3 equivalente de **24c**.

Esquema 19. Estudo do escopo de vinil-oxadiazóis **24** em reações de MBH com as isatinas **35**.

Pode-se verificar uma influência da natureza eletrônica do grupo substituinte presente na porção fenila de **24** nos tempos reacionais necessários para ocorrer consumo completo do material de partida limitante. De fato, adutos de MBH derivados de **24b** (**36o-q**), que contém um grupo metoxila, apresentaram tempos reacionais mais longos do que quando comparados com os adutos de MBH sem nenhum substituinte no vinil-oxadiazol (**36a**, **36h**, **36j**). Já os tempos reacionais para as reações de MBH com o vinil-oxadiazol **24d** (**36u-w**), que possui um grupo nitro retirador de elétrons por indução e ressonância, foram mais curtos quando comparados com as reações envolvendo o viniloxadiazol **24a**. De maneira geral, entretanto, os rendimentos reacionais para a reação variaram de moderados a, em sua maioria, excelentes.

Com o objetivo de demonstrar a aplicabilidade sintética dessa nova classe de compostos, almejou-se a síntese de oxindóis espirocíclicos **38** a partir dos adutos de MBH (**Esquema 20**). Assim, fez-se uma reação de alquilação com brometo de alila dos adutos de MBH **36a** e **36m**, sendo os produtos **37a** e **37b** obtidos em rendimentos moderados de 62 e 63% respectivamente. Em seguida, uma etapa de metátese de fechamento de anel catalisada pelo reagente de Grubbs de 2ª geração (10 mol%) forneceu os espirociclos **38a** e **38b** em 56% e 44% (52% quando nos baseamos na recuperação do material de partida), respectivamente.



Esquema 20. Sequência sintética para obtenção de oxindóis espirocíclicos **38**.

Todos os compostos inéditos sintetizados neste subcapítulo foram enviados para uma avaliação de atividade antiparasitária, numa colaboração com o Prof. Dr.

Adriano Andricopulo do Instituto de Física da Universidade de São Paulo – São Carlos, dentro do projeto CEPID – Centro de Pesquisa, Inovação e Difusão em Biodiversidade e Fármacos. Dois parasitos foram alvos do estudo: *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania infantum*, causadores da doença de Chagas e da leishmaniose visceral, respectivamente. Ambas são doenças consideradas negligenciadas, uma vez que ocorrem de forma sistêmica em populações da África, Ásia e América Latina que vivem em condições de pobreza, sem condições adequadas de saneamento básico e em contato próximo com os vetores.⁶⁷ Estima-se que cerca de 8 milhões de pessoas estão infectadas e têm a doença de Chagas na região das Américas, e que cerca de 30 mil novos casos de leishmaniose visceral ocorram anualmente no mundo.⁶⁸

A citotoxicidade e atividades antiparasíticas dos compostos sintetizados, bem como dos fármacos de referência benznidazol (doença de Chagas) e miltefosina (leishmaniose visceral), contra amastigotas de *T. cruzi* and *L. infantum* foram determinadas. Os resultados obtidos estão mostrados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Citotoxicidade e atividades antiparasíticas dos compostos sintetizados contra amastigotas de *T. cruzi* and *L. infantum*.

Entrada	Composto	<i>T. cruzi</i> IC ₅₀ (μM) ^a	<i>L. infantum</i> IC ₅₀ (μM) ^a	HFF-1 ^b CC ₅₀ (μM) ^c
1	Benznidazol	5,60 ± 0,43	-	-
2	Miltefosina	-	2,30 ± 0,19	-
3	36a	2,30 ± 0,21	7,28 ± 0,66	> 64
4	36b	> 64	51,39 ± 3,80	53,80 ± 0,20
5	36c	16,23 ± 1,11	8,17 ± 0,56	27,90 ± 0,20
6	36d	10,62 ± 1,81	5,65 ± 0,24	> 64
7	36e	14,82 ± 0,84	3,51 ± 0,16	> 64
8	36f	> 100	2,50 ± 0,18	> 64
9	36g	2,20 ± 0,18	3,73 ± 0,24	> 64
10	36h	6,70 ± 0,72	5,13 ± 0,25	> 64
11	36i	16,56 ± 1,43	6,01 ± 0,29	> 64
12	36j	> 100	7,29 ± 0,81	> 64
13	36k	> 100	11,09 ± 0,75	> 64
14	36l	> 100	4,85 ± 0,53	62,10 ± 1,30
15	36m	> 100	10,38 ± 0,83	21,50 ± 0,60
16	36n	> 100	4,10 ± 0,30	> 64
17	36o	> 64	2,85 ± 0,17	> 64

18	36p	> 64	25,87 ± 1,98	> 64
19	36q	> 64	21,99 ± 0,72	54,50 ± 0,10
20	36r	23,60 ± 1,87	4,01 ± 0,15	> 64
21	36s	> 64	6,48 ± 0,56	> 64
22	36t	28,40 ± 2,57	5,09 ± 0,11	40,70 ± 0,30
23	36u	n.d.	3,33 ± 0,28	n.d.
24	36v	> 64	7,36 ± 0,52	> 64
25	36w	> 64	11,98 ± 0,35	43,60 ± 0,40
26	37a	11,95 ± 0,98	10,72 ± 0,61	> 64
27	37b	6,30 ± 0,57	4,86 ± 0,14	20,30 ± 1,80
28	38a	12,10 ± 0,96	11,71 ± 0,75	20,60 ± 0,70
29	38b	26,70 ± 1,03	6,41 ± 0,32	34,20 ± 1,20

^a IC₅₀: concentração necessária para inibição do crescimento parasitário em 50%; ^b HFF-1: células sadias de fibroblasto humano; ^c CC₅₀: concentração necessária para inibição do crescimento celular em 50%; n.d.: não determinado; dados representam a média ± desvio padrão de duas análises independentes.

Vários dos adutos de MBH **36** apresentaram inibição de células de linhagens de *Trypanosoma cruzi* ou *Leishmania infantum* em concentrações da ordem de μM , resultado bastante promissor. Destacam-se os casos do composto **36a** (Tabela 4, entrada 3), que apresentou inibição seletiva frente a *T. Cruzi* quando comparado com *L. infantum* ou então células do fiblobrasto humano HFF-1, e do composto **36f** (Tabela 4, entrada 8), para o qual se observou uma inibição seletiva de *L. infantum* quando comparado com *T. Cruzi* (Figura 11). A atividade antiparasitária de **36h** frente a *L. infantum* (IC₅₀ = 2,50 ± 0,18 μM) é comparável à da miltefosina (IC₅₀ = 2,30 ± 0,19 μM), fármaco utilizado atualmente para o tratamento da leishmaniose visceral.

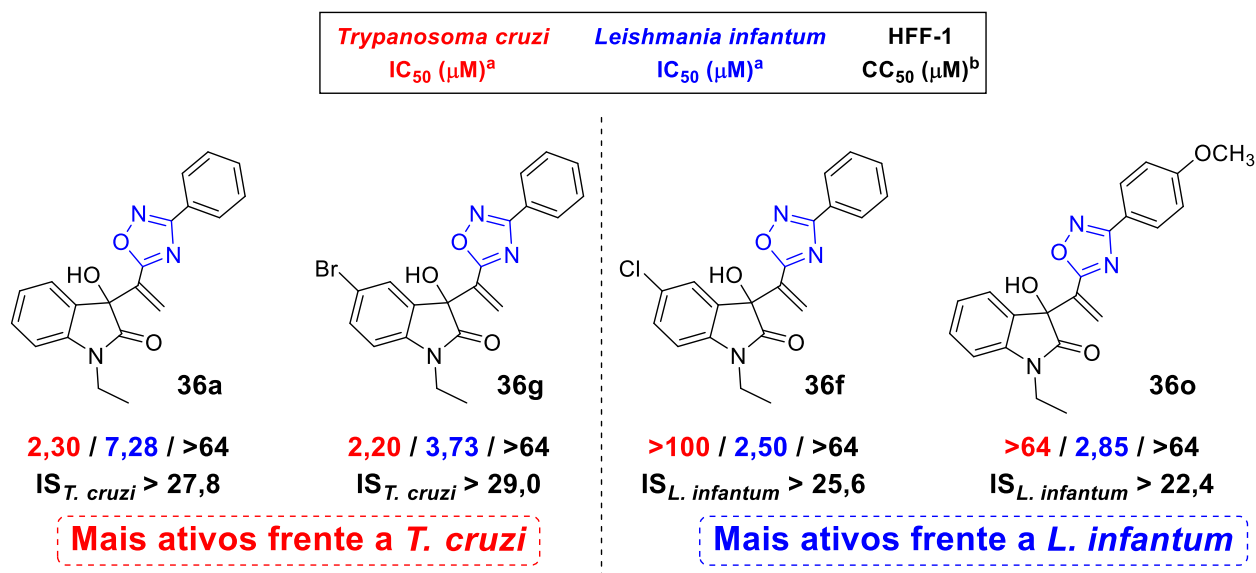


Figura 11. Atividades antiparasitárias de compostos sintetizados selecionados. Dados representam a média de dois experimentos independentes. IS: índice de seletividade ($IS = CC_{50}^{HFF-1} / IC_{50}^{parasito}$).

1.3.3. Conclusões e perspectivas

Desenvolveu-se um protocolo sintético para a reação de MBH inédita entre as isatinas **35** e os 3-aryl-5-vinil-1,2,4-oxadiazóis **24**. Em um primeiro momento, a reação foi otimizada variando-se parâmetros como bases de Lewis e solvente, sendo a condição ótima o uso de DABCO e ácido acético em acetonitrila como solvente. Em seguida, avaliou-se o escopo da transformação, sendo obtido um total de 23 adutos de MBH **36** em rendimentos isolados, em sua maioria, excelentes (> 90%) e tempos reacionais variando de 5 minutos a 72 horas. Destaca-se que a reação possui um protocolo operacionalmente simples e um escopo considerável com relação tanto a isatinas quanto aos vinil-oxadiazóis correspondentes. Foram sintetizados também dois análogos oxindóis espirocíclicos **38a** e **38b** para demonstrar a aplicabilidade sintética de **36**.

A atividade antiparasitária dos novos compostos sintetizados foi avaliada, sendo que vários dos adutos de MBH **36** apresentaram inibição de células de linhagens de *Trypanosoma cruzi* ou *Leishmania infantum* em concentrações da ordem de μM. Destaca-se o caso do composto **36f**, que apresentou inibição seletiva para *L. infantum*, com $IC_{50} = 2,50 \pm 0,18 \mu M$ e $IS > 25,6$, e o do composto **36g**, que apresentou inibição

seletiva para *T. cruzi*, com $IC_{50} = 2,20 \pm 0,18 \mu M$ e $IS > 29,0$. O conjunto de dados sintéticos e de avaliação biológica referente a este subcapítulo foi publicado no periódico *European Journal of Medicinal Chemistry*.⁶⁹

Como perspectivas para este subcapítulo, podem-se citar: 1) avaliação de bases de Lewis quirais no sentido de sintetizar os correspondentes adutos de MBH **36** de forma enantiosseletiva; 2) experimentos-controle para estudo do mecanismo desta transformação; e 3) avaliação de outros núcleos vinil-heterocíclicos eletronicamente deficientes passíveis de atuarem como componentes nucleofílicos me reações de MBH.

CAPÍTULO 2. SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE CARBAZÓIS POLIFUNCIONALIZADOS VIA BENZANELAÇÃO DE INDÓIS CATALISADA POR ZIRCÔNIO(IV)

2.1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

2.1.1. Carbazol e sua importância

Carbazol é uma classe importante de compostos heterocíclicos nitrogenados. Estruturalmente, consiste em um sistema tricíclico planar e aromático em que dois anéis benzênicos (**A** e **C**) estão fundidos em ambos os lados de um anel pirrólico central (**B**) (**Figura 12**).⁷⁰ O carbazol mais simples, o 9*H*-carbazol (**39**),⁷¹ foi isolado pela primeira vez em 1872 por Graebe e Glazer a partir do alcatrão de carvão por destilação.⁷²

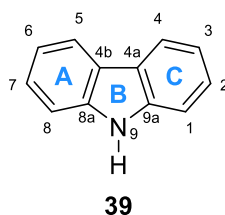


Figura 12. Estrutura e numeração do 9*H*-carbazol (**39**).

Em 1965, foi isolado o primeiro produto natural contendo o núcleo carbazólico a partir da planta *Murraya koenigii* Spreng.: a murrayanina (3-formil-1-metoxicarbazol).⁷³ A descoberta de propriedades antifúngicas⁷⁴ associadas a esta substância despertou um forte interesse da comunidade científica em compostos carbazólicos. Uma grande quantidade de compostos denominados alcalóides carbazólicos foi isolada, sobretudo de plantas,⁷⁵ mas também de bactérias⁷⁶ e algas,⁷⁷ sendo que parte significativa deles apresenta uma gama de propriedades biológicas relevantes (**Figura 13A**). Por exemplo, a carbazomicina A, um dos primeiros antibióticos contendo o núcleo carbazólico, foi isolado a partir do microorganismo *Streptoverticillium ehimense*.⁷⁸ Indizolina e Claulansina M, que exibiram atividade antitumoral frente a células cancerígenas humanas e atividade hepatoprotetiva, respectivamente, foram isoladas de *Clausena lansium*.⁷⁹ Já o alcalóide murrayazolina, extraído tanto na forma racêmica quanto na forma opticamente ativa de plantas do gênero *Murraya*, apresentou potente ação antiplaquetária.⁸⁰

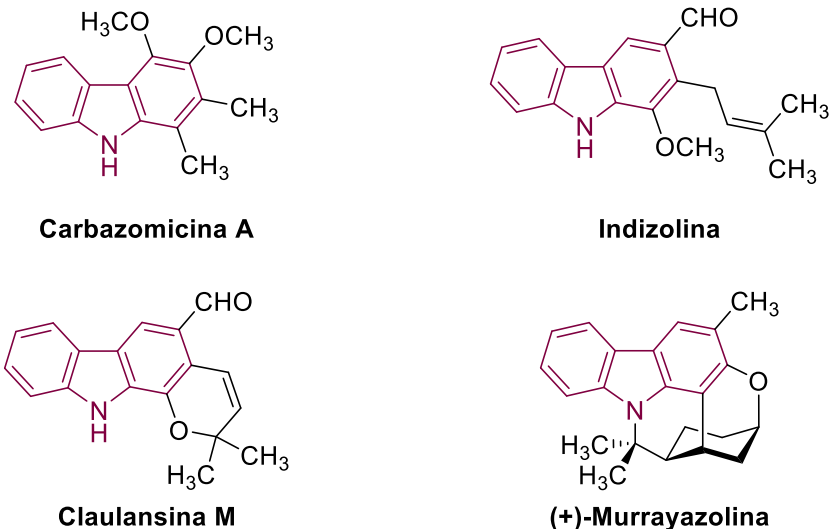


Figura 13. Exemplos representativos de produtos naturais contendo o núcleo carbazólico.

A ampla variedade de propriedades biológicas reportadas para compostos carbazólicos, que incluem atividade antitumoral, antimicrobiana, anti-histamínica, anti-inflamatória, antiviral, entre outras, vem impulsionando estudos e aplicações destes compostos na área medicinal.^{81,82,83} Alguns fármacos sintéticos contendo o núcleo carbazólico tiveram impacto comercial significativo. Podem-se citar o carvedilol,⁸⁴ um alfa 1- e beta-bloqueador indicado para o tratamento de insuficiência cardíaca e hipertensão arterial, e o carprofeno,⁸⁵ um anti-inflamatório não-esteroidal utilizado para tratamento de artrite, que foi inicialmente desenvolvido e aplicado em seres humanos, mas seu uso atualmente se restringe a animais (**Figura 14**).

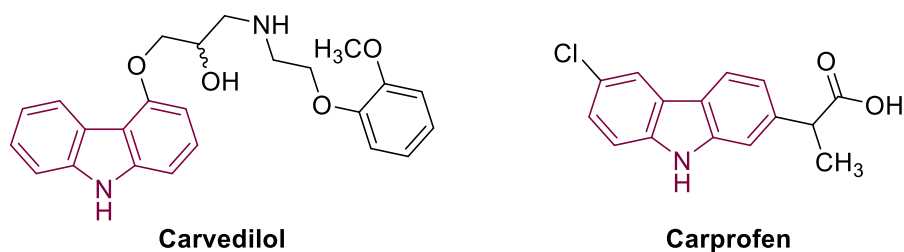


Figura 14. Fármacos sintéticos selecionados contendo o núcleo carbazólico.

Carbazóis também têm recebido atenção especial na área de Ciência de Materiais, sobretudo devido às propriedades eletrônicas e óticas resultantes do sistema

π estendido de oligo- e polycarbazóis.^{86,87} Vantagens do uso de carbazóis em materiais orgânicos incluem: 1) baixo custo de seu precursor mais simples (9*H*-carbazol); 2) fácil funcionalização do átomo de nitrogênio com uma variedade de substituintes para modulação das propriedades do carbazol sem aumentar o volume estérico próximo ao esqueleto aromático; 3) possibilidade de junção de unidades carbazol por diferentes posições do anel (para confecção de polycarbazóis); 4) boa estabilidade química e térmica devido ao sistema totalmente aromático; e 5) rigidez estrutural.^{86,88} Assim, carbazóis têm sido utilizados na concepção de materiais avançados como polímeros condutores, cristais líquidos, diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs), células solares, transistores orgânicos de efeito de campo (OFETs), entre outros (**Figura 15**).^{86,88,89}

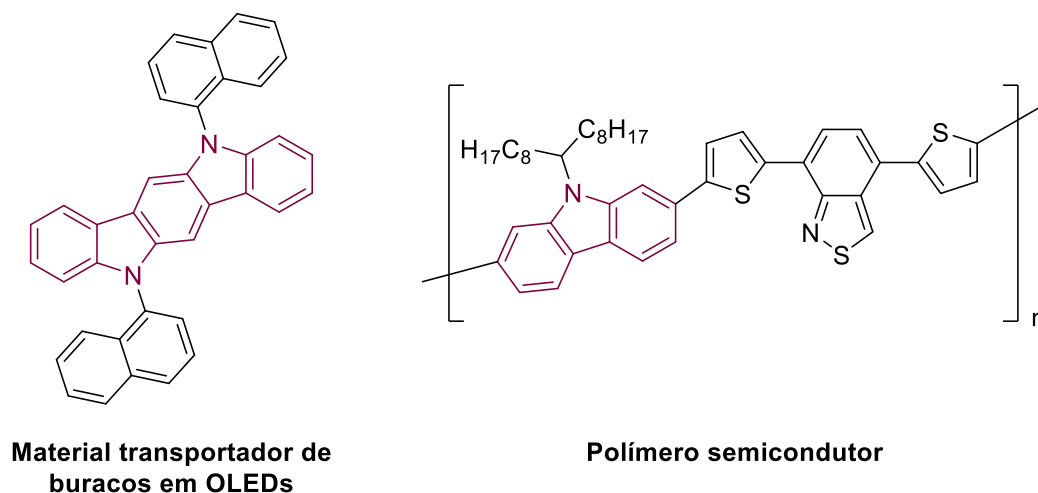


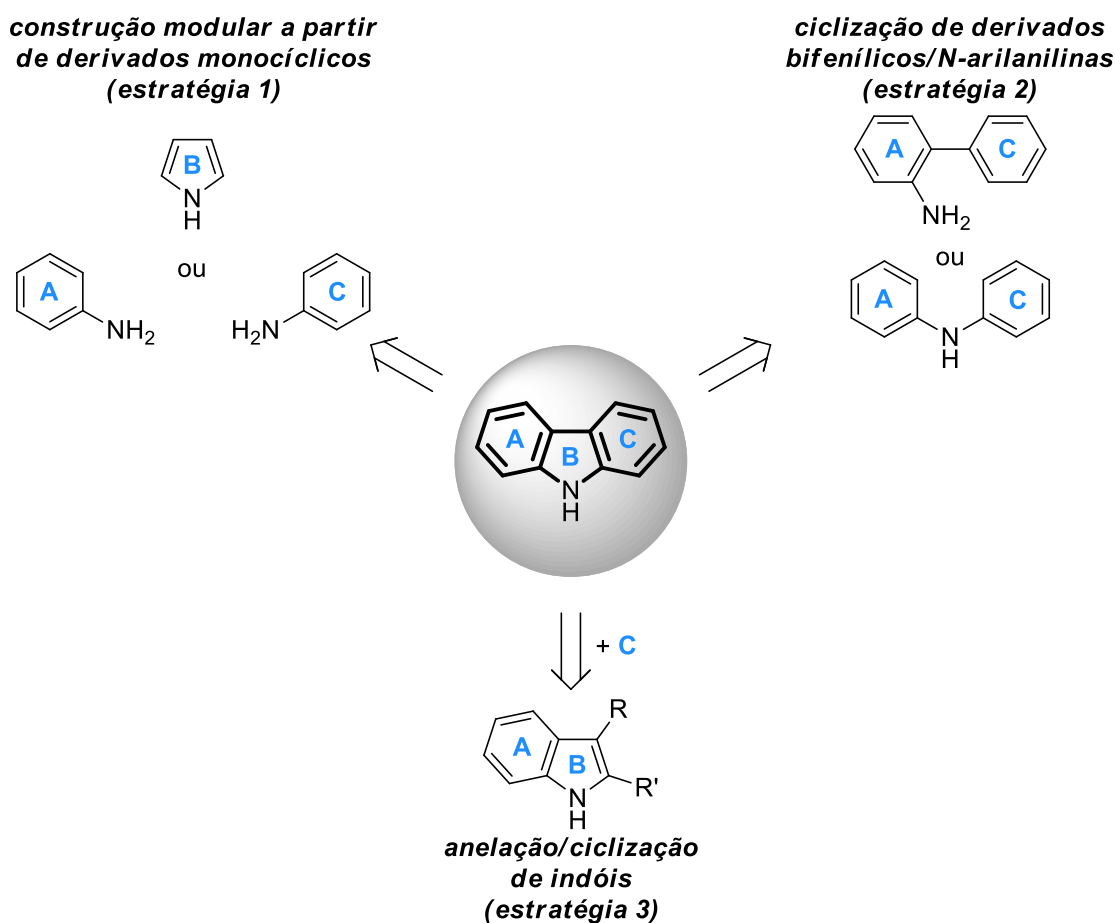
Figura 15. Exemplos representativos de materiais sintéticos contendo o núcleo carbazólico.

2.1.2. Métodos de síntese de carbazóis

Desde o primeiro isolamento do carbazol há mais de 150 anos, inúmeros protocolos sintéticos para a preparação desta classe de compostos foram desenvolvidos.⁹⁰ Métodos clássicos de formação de carbazóis incluem a síntese de Fischer-Borsche (condensação de cicloexanonas com aril-hidrazinas, seguida de aromatização),⁹¹ a síntese de Graebe-Ullman (decomposição térmica de 1-arilbenzotriazóis),⁹² e a síntese de Cardogan (ciclização redutiva de *orto*-nitrobifenilas).⁹³ Mais recentemente, um número considerável de melhorias aos protocolos já existentes e

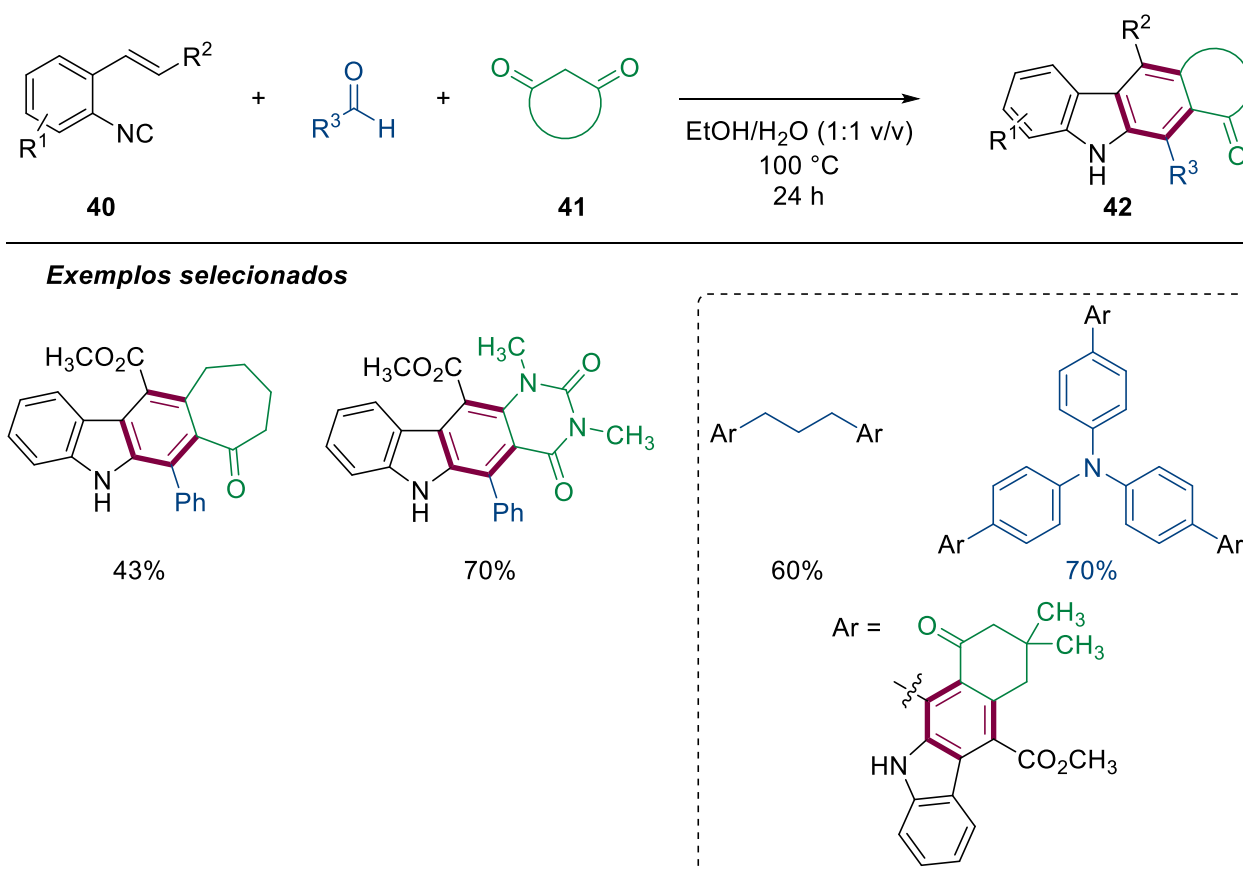
de metodologias sem precedentes surgiram, algumas delas refletindo novas tendências da Química Orgânica Sintética em geral, incluindo ativações C–H, reações de acoplamento C–C catalisadas por metal, metátese de olefinas de fechamento de anel (RCM), entre outros.⁷⁰

A maioria reações de preparação de carbazóis pode ser dividida em três grandes classes (**Esquema 21**) de acordo com qual anel (benzênico ou pirrólico) é construído: 1) construção modular dos anéis pirrólico e benzênicos (sequencial ou concomitantemente) via derivados monocíclicos (*estratégia 1*); 2) formação do anel pirrólico **B** através de compostos bifenila ou *N*-arilanilinas (ou derivados) (*estratégia 2*); e 3) formação de um anel benzênico (**A** ou **C**) via anelação ou ciclização de derivados indólicos (*estratégia 3*).



Esquema 21. Representação geral de estratégias sintéticas para a construção do esqueleto carbazólico.

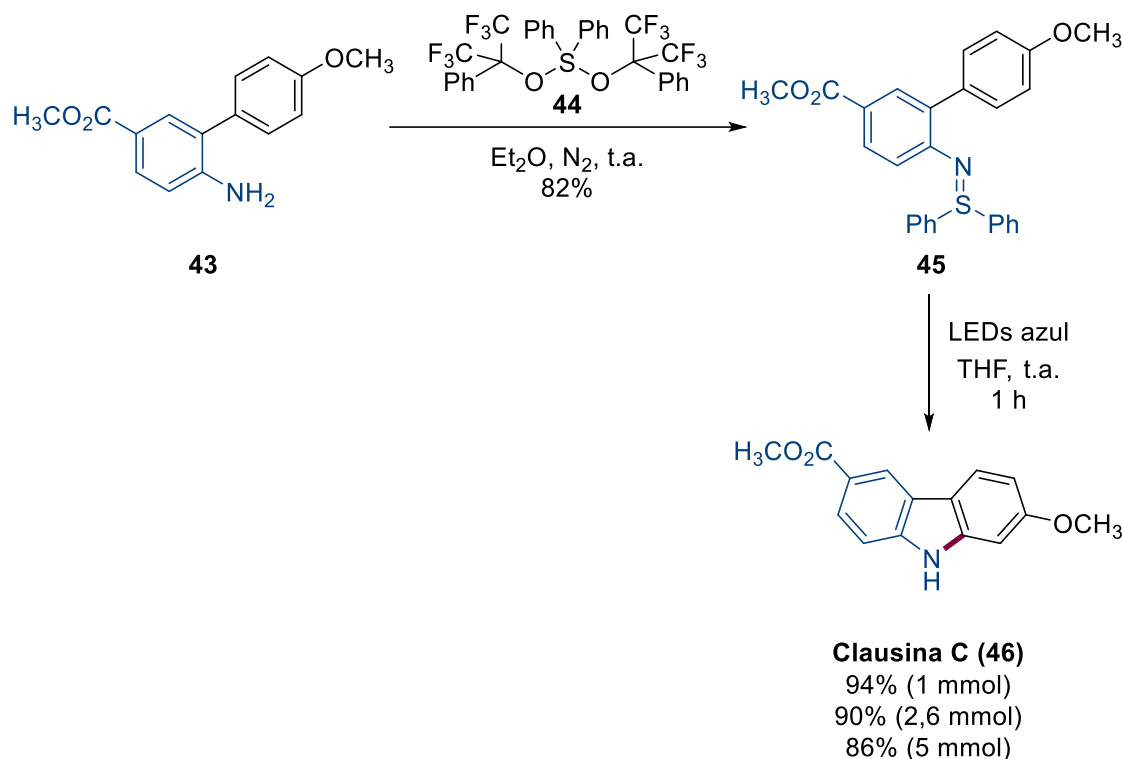
Um exemplo de construção modular dos carbazóis (*estratégia 1*) foi desenvolvido por Hu *et al.*, que reportaram uma interessante metodologia de síntese de carbazóis policíclicos. Utilizando-se de uma estratégia em cascata e multicomponente envolvendo aldeídos e os precursores monocíclicos 2-alcenil arilisocianetos (**40**) e 1,3-dicetonas cíclicas (**41**), os autores puderam sintetizar os ciclo[*b*]carbazóis **42** em bons rendimentos na maioria dos casos (**Esquema 22**).⁹⁴ A metodologia, que não utiliza catalisadores e envolve somente ativação térmica, também permitiu gerar di- e tricarbazóis ao se empregarem polialdeídos.



Esquema 22. Preparação multicomponente de ciclo[*b*]carbazóis.

Já a construção do anel pirrólico a partir de derivados bifenílicos (*estratégia 2*) foi utilizada por Hashmi e colaboradores na síntese de derivados carbazólicos.⁹⁵ Os autores demonstraram que sulfiniliminas são precursores de nitrenos e podem ser aplicados na síntese de carbazóis mediante aminação C–H intramolecular catalisada por

ródio ou induzida por irradiação de luz visível. Os autores demonstraram a aplicabilidade da metodologia desenvolvida pela síntese do produto natural carbazólico clausina C (**46**) (**Esquema 23**). A sulfinilimina **45**, preparada em uma etapa a partir da correspondente 2-arilanilina **43** e da sulfurana de Martin **44**, é convertida ao produto natural de interesse em bons a excelentes rendimentos mediante irradiação de luz azul. A reação se mostrou eficaz mesmo com o aumento para escala de grama, em que a clausina C foi obtida em 86% de rendimento.

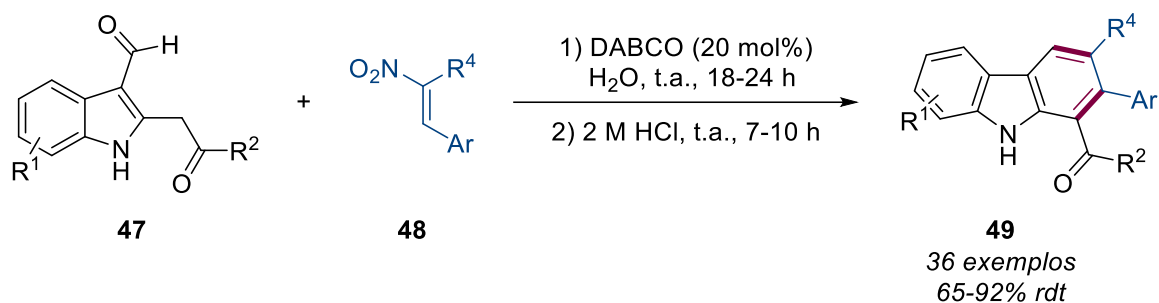


Esquema 23. Síntese do produto natural clausina C por aminação C–H intramolecular fotolítica de uma sulfinilimina.

Por fim, pode-se preparar carbazóis através da formação de um dos anéis benzênicos a partir de precursores indólicos (*estratégia 3*). Esta rota sintética é particularmente interessante devido à grande disponibilidade de indóis com diferentes padrões de substituição por fontes comerciais ou preparação química.⁹⁶ Ademais, a alta reatividade de indóis como nucleófilos de carbono nas posições 2 e 3 os tornam substratos ideais para reações de anelação ou ciclização visando a formação de um

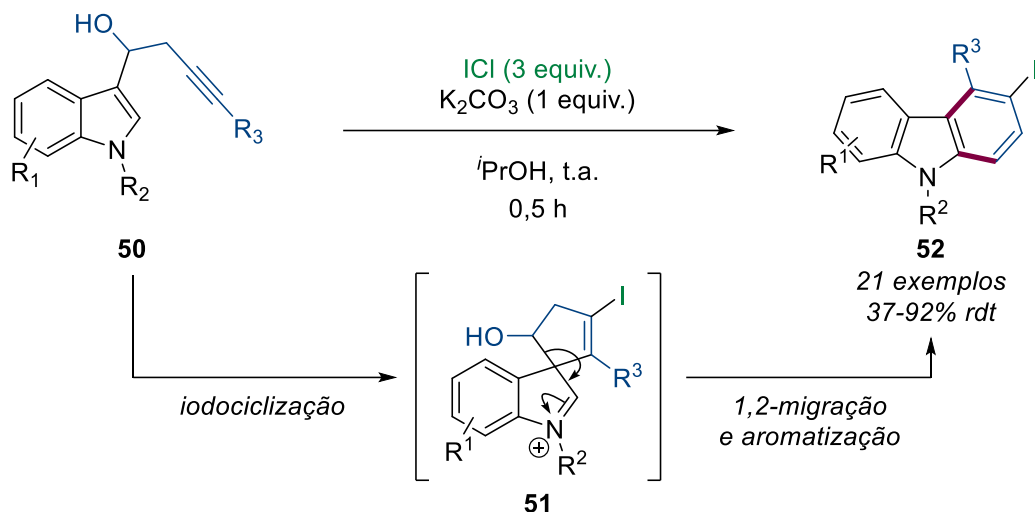
terceiro ciclo aromático.⁹⁷ Assim, diversas transformações foram desenvolvidas para a síntese de carbazóis a partir de indóis, como cicloadições, eletrociclicações, funcionalizações C-H catalisada por metais de transição, ciclizações eletrofílicas, inserções de carbeno catalisadas por metais de transição, entre outras.^{98, 99}

Em 2015, Samanta e colaboradores desenvolveram uma sequência reacional de duas etapas, *one-pot* entre indóis 2,3-substituídos (**47**) e os nitroestirenos **48** para a formação dos carbazóis polissubstituídos **49** (**Esquema 24**). Sob catálise de DABCO e em condições brandas (solvente aquoso e a t.a.), **47** e **48** reagem via adição de Michael seguida de reação de Henry, sendo que uma etapa subsequente de aromatização na presença de HCl leva aos compostos de interesse em rendimentos bons a excelentes.¹⁰⁰ Uma desvantagem desta estratégia, porém, consiste na necessidade de pré-formação dos substratos **47**.



Esquema 24. Reação de nitroestirenos com indóis funcionalizados para a preparação de carbazóis substituídos.

Já Liang e colaboradores reportaram um interessante protocolo sintético para a síntese de 4-iodocarbazóis a partir dos indóis 3-substituídos **50** (**Esquema 25**).¹⁰¹ A reação ocorre na presença de ICl como eletrófilo e carbonato de potássio como base, e envolve uma primeira etapa de iodociclicização (5-*endo*-dig) em que a posição 3 do indol reage intramolecularmente com a ligação tripla ativada pelo eletrófilo, formando o intermediário iodônio espirocíclico **51**. Em seguida, 1,2-migração do tipo Wagner-Meerwein e aromatização levam à formação dos produtos iodocarbazóis **52**. Os rendimentos reportados foram, em sua maioria, bons, e a aplicabilidade sintética dos produtos obtidos foi demonstrada por derivatizações utilizando reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio.



Esquema 25. Síntese de 4-iodocarbazóis utilizando indóis 3-funcionalizados e ICl.

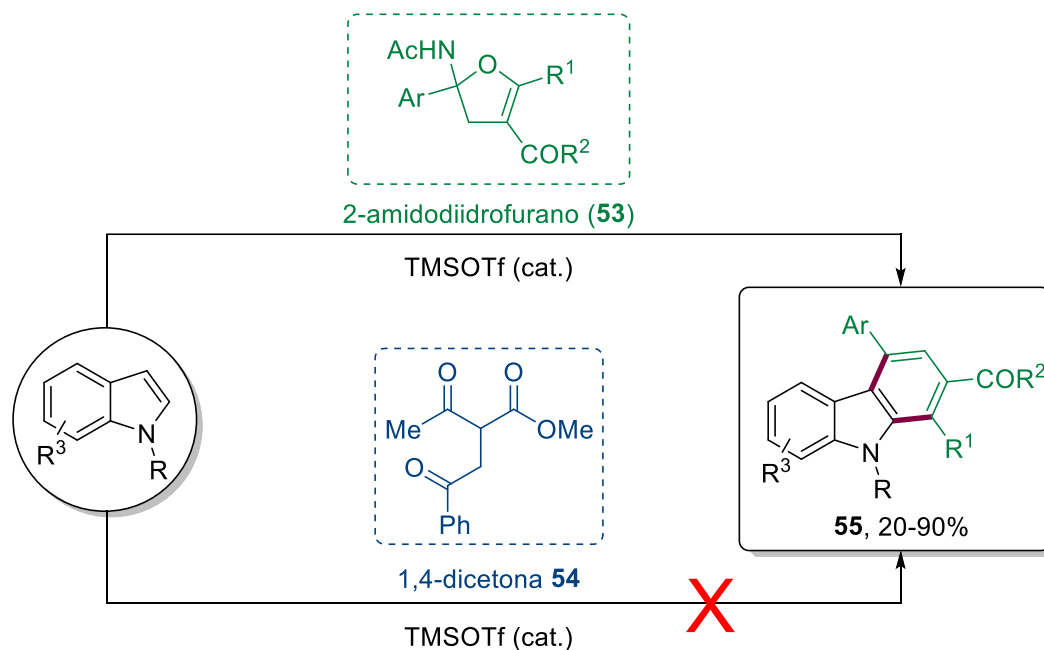
Destaca-se que a síntese de carbazóis a partir de indóis geralmente envolve como substratos indóis funcionalizados nas posições 2 e/ou 3, levando à formação ciclo benzenóide por reações de ciclização e anelação.¹⁰² Apesar da eficácia de muitas destas transformações, levando a diferentes padrões de substituição no produto, há a necessidade de pré-funcionalização dos substratos, que, em sua maioria, não são disponíveis comercialmente.

A alternativa consiste em utilizar indóis sem substituintes nas posições 2 e 3, que são estruturalmente simples e muitas vezes disponíveis comercialmente.¹⁰³ Entretanto, muitas destas metodologias demandam substituintes no átomo de nitrogênio do componente indólico (muito comumente atuando como grupos diretores em reações de ativação C–H),^{103e,f} ou então materiais de partida pré-funcionalizados para a ocorrência da transformação.^{103b,j}

Neste contexto, a reação de benzanelação eletrofílica de indóis com 1,4-dicetonas é almejável. 1,4-Dicetonas são blocos de construção amplamente utilizados em Síntese Orgânica, e podem ser facilmente preparados por adição de equivalentes de acil-ânions a aceptores de Michael (ex.: reação de Stetter),¹⁰⁴ por substituição nucleofílica de enolatos (e derivados) a α -halocetonas,¹⁰⁵ ou por heteroacoplamento oxidativo de enolatos,¹⁰⁶ dentre outras metodologias sintéticas.¹⁰⁷ Deve-se ressaltar, porém, que a

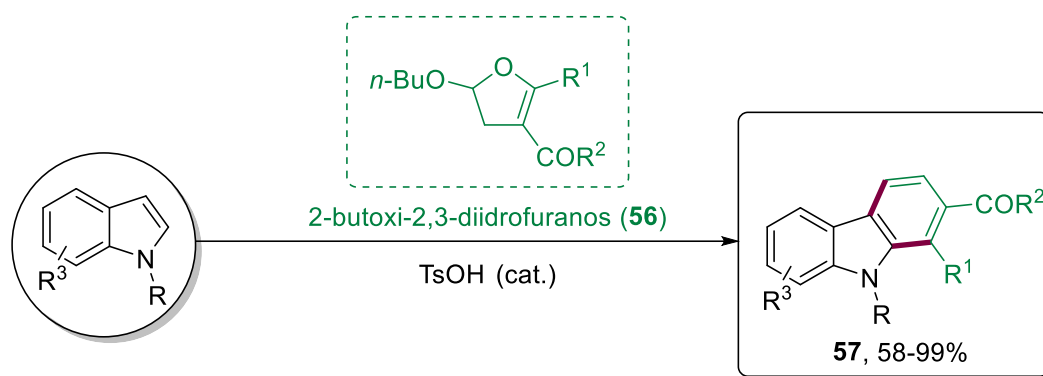
síntese de carbazóis polissubstituídos através de reações de benzanelação de indóis com 1,4-dicetonas ainda é raramente reportada,¹⁰⁸ sendo que somente uma fração destes relatos envolvem o uso de 1,4-dicetonas não-simétricas.^{108a,d}

Para a preparação de carbazóis polissubstituídos com os mesmos padrões de substituição que seriam obtidos via benzanelação de indóis com compostos 1,4-dicarbonílicos, algumas alternativas foram desenvolvidas. Li e colaboradores, por exemplo, desenvolveram uma reação de anelação entre indóis e 2-amidodiidrofuranos (**53**) catalisada por triflato de trimetilsilila (TMSOTf) para a síntese quimio- e regioseletiva de carbazóis 1,2,4-trissubstituídos (**55**) (**Esquema 26**).¹⁰⁹ O uso dos compostos **53** como reagentes foi justificado pela formação *in situ* de íons imínio, os quais seriam mais reativos do que os correspondentes compostos 1,4-dicetonas nas condições reacionais. De fato, quando os autores tentaram utilizar sistemas eletrofílicos mais simples, como a 1,4-dicetona **54** (2-acetil-4-oxo-fenilbutanoato de metila), nenhum produto foi observado. A despeito do grande número de exemplos relatados e da alta regioseletividade do processo, altas cargas catalíticas foram necessárias para as reações ocorrerem, além da necessidade de preparo prévio dos 2-amidodiidrofuranos.



Esquema 26. Preparo de carbazóis polissubstituídos utilizando-se indóis e 2-amidodiidrofuranos.

Mais recentemente, Gu e colaboradores também utilizaram diidrofuranos (2-butoxi-2,3-diidrofuranos, **56**) como reagentes de benzanelação para sintetizar diversos benzo-heterociclos (indóis, carbazóis, benzofuranos e benzotiofenos) e um derivado naftalênico (**Esquema 27**).¹¹⁰ Embora esta metodologia produza os derivados carbazólicos **57** em condições relativamente brandas e com rendimentos bons a excelentes em sua maioria, somente carbazóis 1,2-dissubstituídos foram obtidos e os reagentes **56** também tiveram de ser preparados previamente.



Esquema 27. Síntese de carbazóis 1,2-dissubstituídos via reação de indóis com 2-butoxi-2,3-diidrofuranos.

Dada a contínua importância de compostos carbazólicos, o desenvolvimento de novos protocolos de preparação desta classe de substâncias continua sendo altamente desejável, uma vez que a síntese de carbazóis a partir de simples substratos e com diferentes padrões de substituição de maneira seletiva é ainda desafiadora.

2.1.3. Objetivos

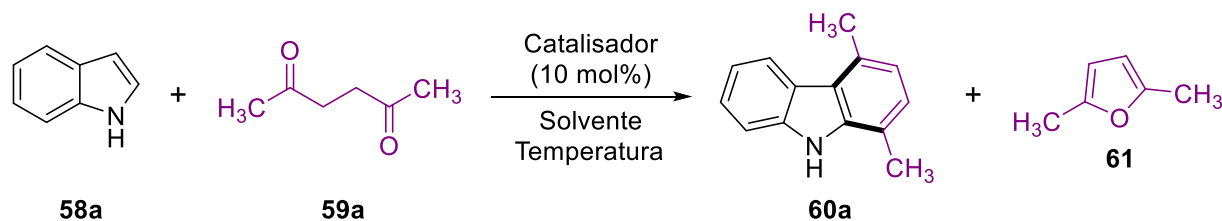
O objetivo principal deste capítulo é elaborar uma metodologia sintética baseada em catálise ácida para a síntese regioseletiva de carbazóis 1,4- e 1,2,4-substituídos a partir de indóis e compostos 1,4-dicarbonílicos. Objetiva-se também o desenvolvimento de aplicações sintéticas dos produtos carbazólicos sintetizados a fim de corroborar a sua utilidade como bloco de construção.

2.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.2.1. Estudos iniciais e otimização da transformação

Inicialmente, almejou-se investigar a reação modelo entre indol (**58a**) e a hexano-2,5-diona (**59a**), uma 1,4-dicetona disponível comercialmente. A reação de benzanelação entre estes dois compostos leva ao produto 1,4-dimetil-9*H*-carbazol (**60a**), bem como à formação do furano **61** como co-produto, resultante de reação de Paal-Knorr da 1,4-dicetona.¹¹¹ No intuito de se otimizar a formação do carbazol **60a**, realizou-se uma série de experimentos variando-se as condições reacionais, tal como mostrado na **Tabela 5** abaixo. Para estes experimentos, um excesso molar de **59a** foi utilizado, e as reações foram monitoradas até consumo total do indol limitante. O rendimento de furano **61** formado não foi determinado.

Tabela 5. Otimização das condições reacionais.^a



Entrada	Catalisador	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo de reação (h)	Rendimento 60a (%) ^b
1	-	CH ₃ CN	25	24	0 ^c
2	In(OTf) ₃	CH ₃ CN	25	24	0 ^c
3	In(OTf) ₃	CH ₃ CN	Refluxo	16	64
4	InCl ₃	CH ₃ CN	Refluxo	24	47
5	InBr ₃	CH ₃ CN	Refluxo	48	20
6	Sc(OTf) ₃	CH ₃ CN	Refluxo	14	58
7	CeCl ₃	CH ₃ CN	Refluxo	24	15
8	TsOH	CH ₃ CN	Refluxo	24	59
9	HClO ₄ ·SiO ₂	CH ₃ CN	Refluxo	48	25
10	ZrCl ₄	CH ₃ CN	Refluxo	12	67
11	ZrCl₄	MeOH	Refluxo	12	82
12	ZrCl ₄	EtOH	Refluxo	12	62
13	ZrCl ₄	ClCH ₂ CH ₂ Cl	Refluxo	24	18
14	ZrCl ₄	CH ₃ NO ₂	Refluxo	24	50
15	ZrCl ₄	THF	Refluxo	24	45

16	ZrCl ₄	-	80	14	58
17 ^d	ZrCl ₄	MeOH	Refluxo	36	65
18 ^e	ZrCl ₄	MeOH	Refluxo	12	75

^a A menos que especificado diferentemente, as condições reacionais gerais utilizadas foram: **58a** (0,5 mmol), **59a** (0,75 mmol), catalisador (0,05 mmol), solvente (2,5 mL). ^b Rendimento do produto **60a** isolado e purificado por cromatografia em coluna. ^c Recuperação dos materiais de partida. ^d Foram utilizados 5 mol% de catalisador. ^e Foram utilizados 20 mol% de catalisador.

Ao se utilizarem acetonitrila como solvente e temperatura ambiente, na ausência de um catalisador, não ocorre formação de produto carbazólico esperado, sendo os materiais de partida recuperados após 24 horas (**Tabela 5**, entrada 1). A adição de 10 mol% de In(OTf)₃ como catalisador ácido de Lewis, ainda à temperatura ambiente, também não possibilitou formação de produto desejado (entrada 2). Entretanto, quando condições de refluxo foram aplicadas, a reação se mostrou essencialmente completa após 16 horas, obtendo-se o carbazol **60a** em 64% de rendimento (entrada 3).

A formação do carbazol **60a** pode ser comprovada por análises dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C. No espectro de RMN de ¹H, observa-se o aparecimento de dois singletos em 2,56 e 2,90 ppm, enquanto que, no espectro de ¹³C, verifica-se a presença de dois picos em 16,7 e 20,6 ppm. Em ambos os casos, os sinais foram atribuídos aos grupos metila substituídos em C1 e em C4.

Outros sais de índio(III), tais como os haletos InCl₃ e InBr₃, também atuaram como catalisadores da transformação, embora em rendimentos mais baixos e tempos reacionais mais longos (**Tabela 5**, entradas 4 e 5). O uso de outros ácidos de Lewis (Sc(OTf)₃ e CeCl₃) também forneceu **60a** em rendimentos inferiores ao triflato de índio(III): 58% e 15%, respectivamente (entradas 6 e 7). Ácidos de Brønsted, tais como o ácido para-toluenossulfônico e o ácido perclórico suportado em sílica-gel, quando aplicados às condições reacionais, também permitem a ocorrência da reação desejada, mas também em rendimentos inferiores (entradas 8 e 9). Por fim, quando ZrCl₄ foi testado como catalisador, foi obtido o produto desejado **60a** em 67% de rendimento após 12 horas de reação (entrada 10).

Com o objetivo de aumentar o rendimento da transformação, uma série de outros solventes foi testada (entradas 11 a 16). De forma geral, os maiores rendimentos

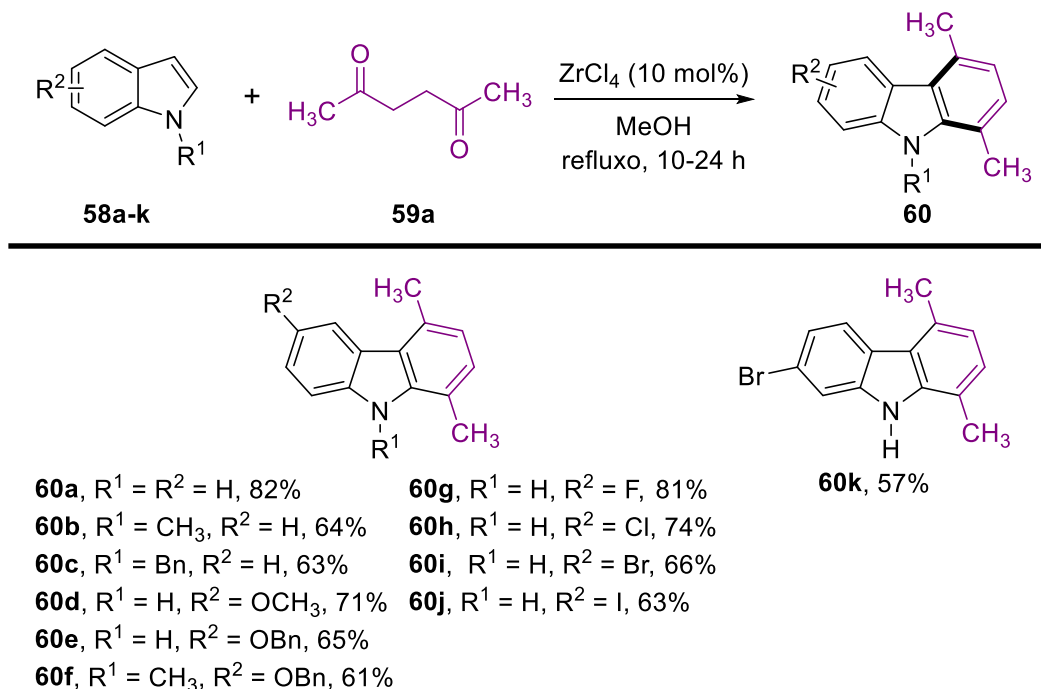
de **60a** foram obtidos com solventes polares práticos, tais como MeOH e EtOH (entradas 11 e 12), enquanto que a reação foi menos eficaz em solventes mais apolares, como 1,2-dicloroetano e tetraidrofurano (entradas 13 e 15). De fato, para nossa satisfação, o carbazol de interesse foi isolado em 82% na presença de metanol como solvente após 12 horas de reação (entrada 11). Condições sem solvente (*neat*) levaram a um menor rendimento (entrada 16). Por fim, a quantidade relativa de ZrCl₄ foi examinada: menor quantidade de catalisador (5 mol%) resultou em menor rendimento (65%) e maior tempo reacional (36 horas), enquanto que 20 mol% de ZrCl₄ também não foi eficiente para aumentar o rendimento da transformação (entradas 17 e 18). Portanto, estabeleceram-se as condições da entrada 11 (**Tabela 5**) como ótimas para a transformação desejada.

Deve-se mencionar que cloreto de zircônio(IV) é um sal estável ao ar, de fácil manuseio e baixa toxicidade,¹¹² sendo também de baixo custo.¹¹³ Ademais, devido à sua alta razão carga/raio, zircônio(IV) tem forte capacidade de coordenação, sobretudo a sítios básicos de Lewis duros, tais como derivados oxigenados.¹¹² Essas características tornam o ZrCl₄ um excelente ácido de Lewis, sendo aplicado em diversas transformações química com este propósito.¹¹⁴

2.2.2. Avaliação do escopo da transformação

De posse da condição racional otimizada, pretendeu-se avaliar o escopo da reação. Assim, em um primeiro momento, uma variedade de indóis contendo diferentes substituintes foi submetida às condições reacionais frente ao substrato **59a**, sendo os produtos desejados obtidos em rendimentos moderados a bons (61-82%) (**Esquema 28**). Por exemplo, indóis sem substituintes no anel benzênico (**58a-c**) e contendo substituintes doadores de elétrons (**58d-f**) na posição 5 foram compatíveis com o protocolo desenvolvido. Ainda, indóis *N*-substituídos forneceram os carbazóis **60b**, **60c**, e **60f** em rendimentos menores do que os correspondentes carbazóis com o nitrogênio ligado a hidrogênio (**60a** e **60e**). 5-Haloindóis também foram submetidos às condições de benzanelação. As reações procederam até o consumo total do material de partida limitante, em rendimentos moderados a altos dos derivados 1,4-dimetil-9*H*-carbazóis (**60g-j**) foram obtidos. Estes rendimentos foram similares aos observados com grupos doadores de elétrons, o que também foi relatado por Török e colaboradores em sua

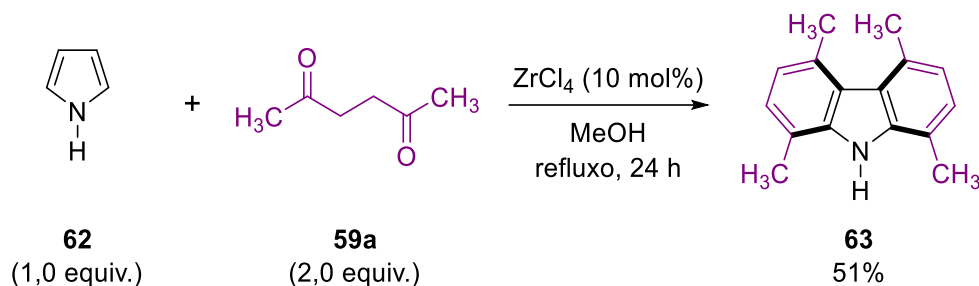
metodologia de síntese de carbazóis.^{108c} Deve-se observar que, dentre os 5-haloindóis testados, aqueles contendo substituintes com maior caráter de doação de densidade eletrônica π , como o fluoreto, forneceram os melhores rendimentos. Quando um indol substituído na posição 6 foi utilizado, o carbazol **60k** foi obtido em rendimento ligeiramente menor.



Esquema 28. Escopo reacional de indóis.^{a,b}

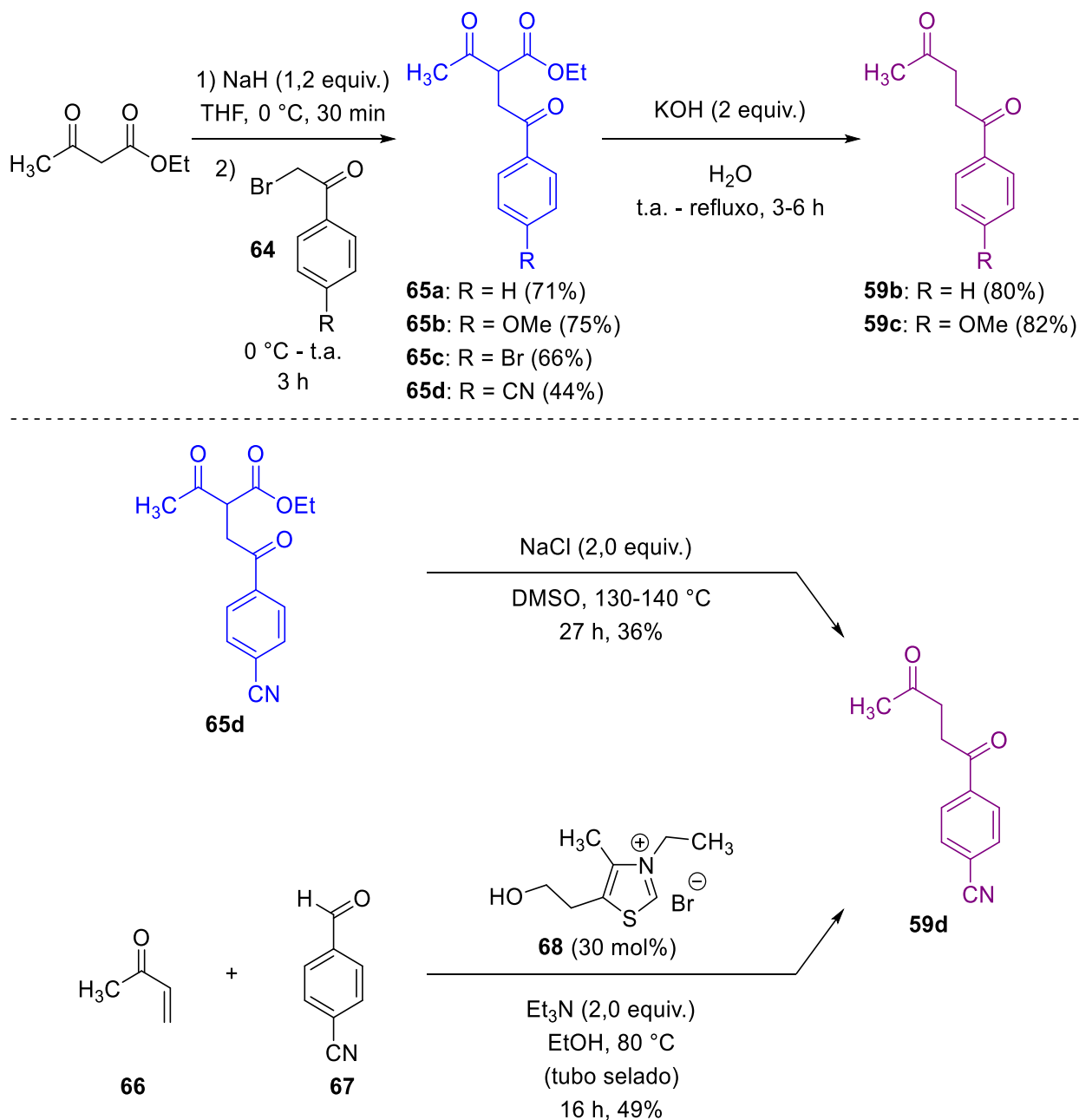
^a Condições reacionais – síntese de **60a-g** e **60i-j**: **58** (1,0 mmol), **59** (1,5 mmol), ZrCl_4 (0,10 mmol), MeOH (5,0 mL), refluxo. A síntese dos compostos **60h** e **60j** foram realizadas nas escalas de 0,5 mmol e 4,0 mmol (com base na quantidade de indol **58**), respectivamente. ^b Rendimentos dos produtos isolados e purificados por cromatografia em coluna.

Pirrol (**62**) se mostrou como um reagente adequado nas condições otimizadas. Assim, o tratamento de pirrol com dois equivalentes de **59a** levou à formação do carbazol **63** em rendimento moderado de 51% após 24 horas de reação (**Esquema 29**). Esta reação expande a variedade de padrões de substituição no produto carbazólico que podem ser obtidos através desta metodologia.



Esquema 29. Síntese do carbazol **63** utilizando pirrol como reagente.

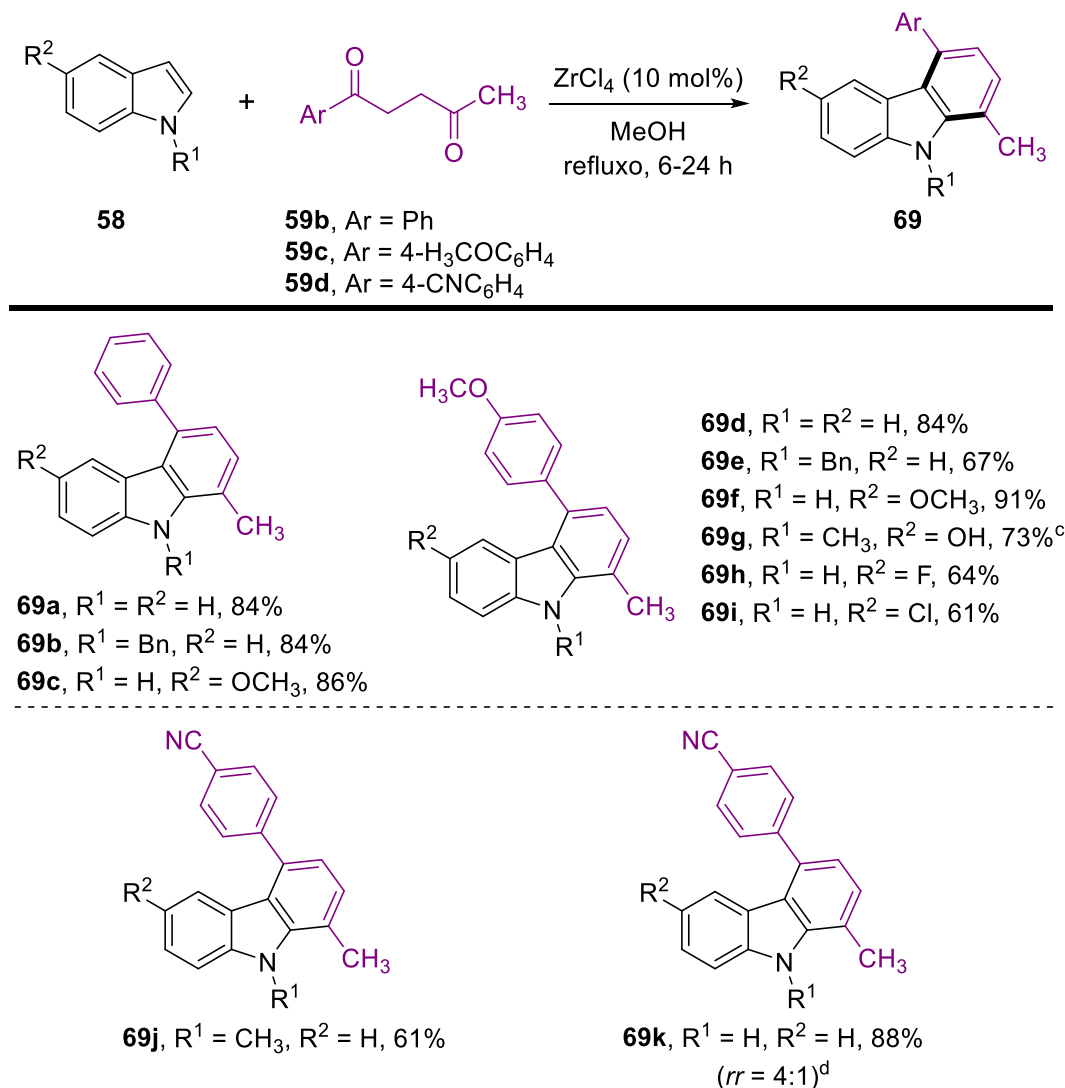
Dando sequência ao estudo do escopo reacional, almejou-se avaliar a transformação frente a outros compostos dicarbonílicos, incluindo 1,4-dicetonas não-simétricas. Para isso, preparou-se uma série de 2-acetil-4-oxo-4-arilbutanoatos de etila (**65a-d**) e 1-arilpentano-1,4-dionas (**59b-d**) (**Esquema 30**). A rota escolhida envolveu, primeiramente, a alquilação do enolato de sódio do acetoacetato de etila, formado *in situ* por tratamento com hidreto de sódio, com 2-bromoacetofenonas com diferentes substituintes na posição 4' (**64**), levando à formação dos β -ceto-ésteres **65** em rendimentos moderados a bons.¹¹⁵ Para a preparação dos compostos dicarbonílicos **59b** e **59c**, fez-se reação de descarboxilação de **65a** e **65b** em meio aquoso básico (KOH/H₂O),¹¹⁶ levando à obtenção das 1,4-dicetonas em rendimentos de 80% e 82%, respectivamente. Já para o composto com substituinte *para*-ciano, duas outras estratégias foram utilizadas para a obtenção do correspondente dicarbonílico **59d**: reação de descarboxilação de Krapcho de **65d** utilizando-se NaCl em DMSO a alta temperatura levou ao produto desejado em rendimento baixo (36%),¹¹⁷ enquanto que reação de Stetter entre a metilvinilcetona (**66**) e o 4-cianobenzaldeído (**67**) catalisada pelo sal de tiazólio **68** forneceu o mesmo composto em rendimento ligeiramente superior (49%).¹¹⁸



Esquema 30. Preparação dos compostos di- e tricarbônicos **59** e **65**.

Primeiramente, avaliaram-se os compostos 1,4-dicarbônicos **59b-d** frente à reação com diferentes indóis (**Esquema 31**). O uso desses compostos 1,4-dicarbônicos para a síntese de carbazóis é desafiador, já que dois produtos regioisoméricos são possíveis. O protocolo sintético desenvolvido foi capaz, porém, de fornecer os carbazóis **69** desejados na forma de um único regioisômero, sendo a maioria deles em rendimentos

bons a excelentes. Tipicamente, somente pequenas quantidades relativas (< 5% por análise de GC-MS) do regioisômero minoritário (**69'**) eram formadas nas condições reacionais, o qual não foi isolado com exceção de um caso, que ainda será relatado.



Esquema 31. Escopo reacional de 1,4-dicetonas.^{a,b}

^a Condições reacionais: **58** (0,5 mmol), **59** (0,75 mmol), ZrCl₄ (0,05 mmol), MeOH (2,5 mL), refluxo. A síntese do composto **69a** foi realizada na escala de 1,0 mmol (com base na quantidade de indol **58a**)^b

Rendimentos dos produtos isolados e purificados por cromatografia em coluna. ^c Ocorreu desproteção do grupo *O*-benzila (proveniente do substrato **58f**). ^d O produto **69k** e o respectivo regioisômero **69k'** foram obtidos a partir de **58b** e **59d** como uma mistura de produtos separáveis por coluna cromatográfica de sílica gel (rendimentos isolados: 73% de **69k**, 15% de **69k'**); rr = razão regioisomérica.

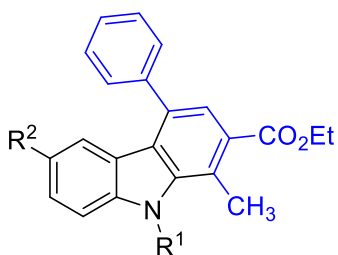
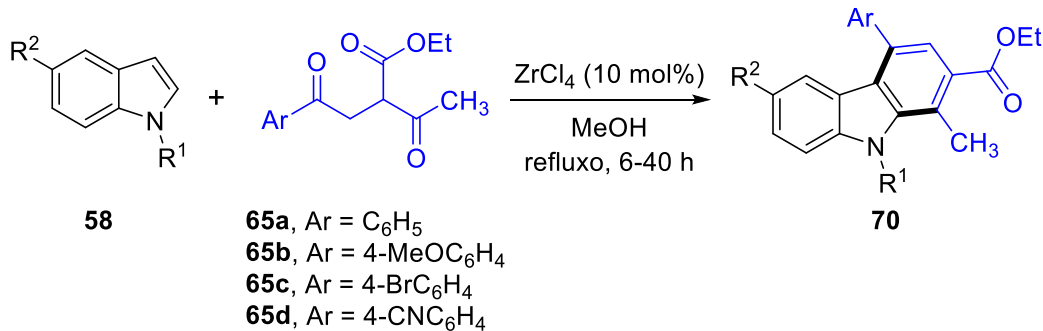
Assim, quando indol **58a** foi colocado para reagir com **59b**, o 4-fenil-1-metilcarbazol **69a** foi obtido em 84% de rendimento após somente 6 horas de reação (**Esquema 31**). A regioquímica do composto **69a** foi confirmada por experimentos de espectroscopia de NOESY, em que se observa claramente correlação dos hidrogênios do grupo metila com o hidrogênio ligado diretamente ao nitrogênio. Ressalta-se que a reação entre **58a** e **59b** já foi descrita na literatura, sob condições de catálise com ácidos de Brønsted.^{108a,d} Em ambos os trabalhos, os autores alegaram ter isolado somente o regioisômero oposto, **69a'** (1-fenil-4-metil-9*H*-carbazol), o que foi confirmado por experimentos de RMN baseados no efeito nuclear Overhauser (nOe) no trabalho posterior.^{108d} Entretanto, o rendimento isolado deste composto foi ou não-especificado pelos autores,^{108a} ou então muito baixo (12% de rendimento, baseado no isolamento do correspondente picrato),^{108d} levantando a possibilidade de o regioisômero **69a** não ter sido detectado.

A aplicação de 1-benzilindol (**58c**) ou 5-metoxi-indol (**58d**) nas condições reacionais teve pouco impacto no resultado na reação, fornecendo os produtos **69b** e **69c**, respectivamente, em rendimentos similares (84-86%) (**Esquema 31**). Quando o componente 1,4-dicarbonílico utilizado continha um grupo *p*-metoxifenila, rico em densidade eletrônica, em uma das porções cetonas (**59c**), rendimentos moderados a excelentes foram obtidos para os produtos **69d-i**. Comparados aos compostos **69a** e **69c**, carbazóis **69d** e **69f** foram obtidos em rendimentos similares ou ligeiramente maiores, respectivamente. Substituição no átomo de nitrogênio, entretanto, desfavoreceu a formação do carbazol **69e** em relação à do análogo sem substituição **69b**. Indóis substituídos com halogênios e, logo, menos nucleofílicos, levaram aos correspondentes carbazóis em **69h** e **69i** em rendimentos menores quando tratados com o composto 1,4-dicarbonílico **59c** (64% e 61%, respectivamente). Curiosamente, quando 5-benziloxi-1-metilindol (**58f**) foi aplicado nas condições reacionais, desproteção do grupo *O*-benzila ocorreu, sendo que somente o carbazol **69g** foi formado em 73% de rendimento.

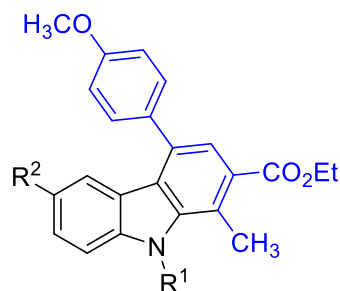
O uso de composto 1,4-dicarbonílico contendo um grupo *p*-cianofenila ligado a uma das carbonilas (**59d**) teve um impacto interessante no resultado da reação (**Esquema 31**). A reação do N-metilindol **58b** com **59d** forneceu o carbazol **69j** em rendimento moderado (61%) como único regioisômero. Entretanto, o tratamento do indol

(**58a**) com a mesma 1,4-dicetona forneceu uma mistura regioisomérica dos carbazóis **69k** e **69k'** em proporção 4:1. Deve-se ressaltar que foi possível separar (por cromatografia em coluna de sílica *flash*) e caracterizar esses isômeros. Embora este seja o único caso em que foi observada a formação significativa de ambos os regioisômeros, o rendimento global da transformação foi considerado bom (88%).

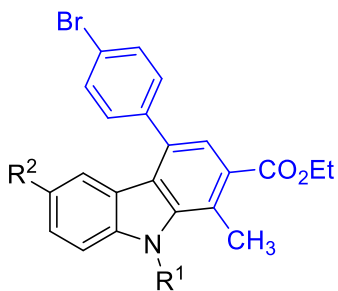
Além das substâncias **59**, descobriu-se que outros sistemas dicarbonílicos foram compatíveis com as condições reacionais desenvolvidas. De fato, ensaios utilizando compostos 4-aril-1,4-dicarbonílicos **65** como substratos mostraram que o protocolo experimental desenvolvido tem aplicação geral e alta regioseletividade para a síntese dos carbazóis 1,2,4-trissubstituídos **70** (**Esquema 32**). Deve-se ressaltar que, no trabalho desenvolvido por Li e colaboradores,¹⁰⁹ estes mesmos compostos tricarbonílicos não foram reativos nas condições reacionais testadas pelos autores (TMSOTf como catalisador). Também é relevante o fato de, apesar do solvente reacional ser metanol, pouca transesterificação foi observada com a porção éster etílico do produto e/ou do material de partida, sendo os carbazóis isolados em pureza adequada (> 95%) tal como julgado por análises de RMN de ¹H e ¹³C.



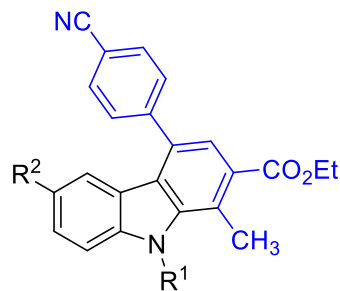
70a, R¹ = R² = H, 75%
70b, R¹ = CH₃, R² = H, 60%
70c, R¹ = H, R² = OCH₃, 71%
70d, R¹ = H, R² = Br, 61%



70e, R¹ = R² = H, 50% (58%)^c
70f, R¹ = CH₃, R² = H, 59% (66%)^c
70g, R¹ = H, R² = OCH₃, 63% (69%)^c
70h, R¹ = H, R² = F, 28% (36%)^c
70i, R¹ = H, R² = Cl, 67%



70j, R¹ = R² = H, 49% (66%)^c
70k, R¹ = H, R² = OCH₃, 44%
70l, R¹ = H, R² = F, 26%



70m, R¹ = R² = H, 37%^d

Esquema 32. Síntese de carbazóis 1,2,4-trissubstituídos.^{a,b}

^a Condições reacionais: **58** (0,5 mmol), **65** (0,75 mmol), ZrCl₄ (0,05 mmol), MeOH (2,5 mL), refluxo.

^b Rendimentos dos produtos isolados e purificados por cromatografia em coluna. ^c Rendimento baseado na recuperação do indol **58** na etapa de purificação. ^d Foram utilizados 20 mol% de ZrCl₄.

Assim, as reações do 2-acetil-4-fenil-4-oxobutanoato de etila (**65a**) com indóis sem substituintes no anel benzênico (**58a** e **58b**) e contendo grupos doadores (**58d**) e

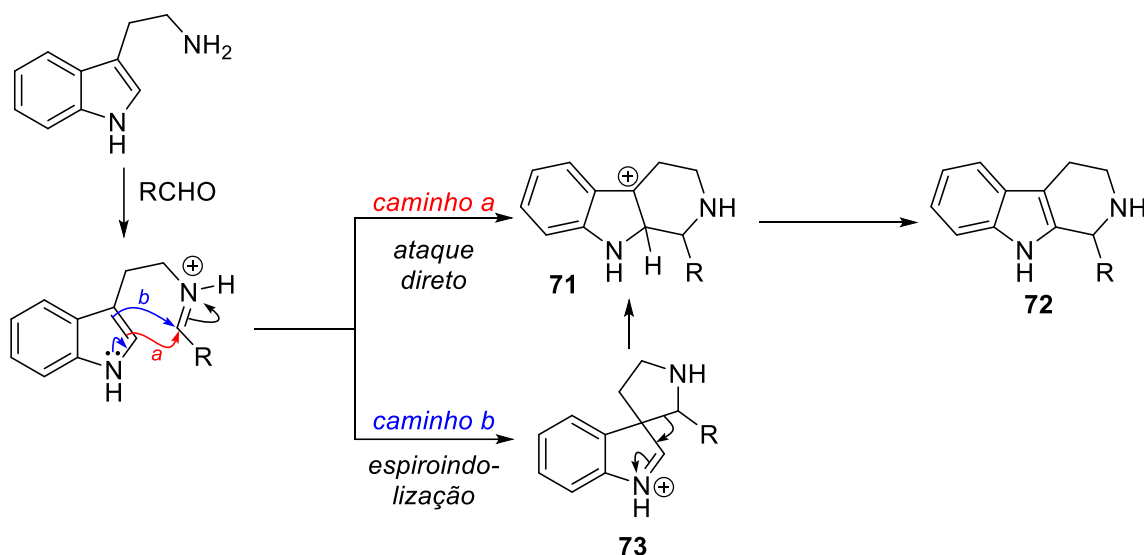
retiradores de densidade eletrônica (**58i**) ocorreram de forma eficaz, fornecendo os produtos **70a-d** em rendimentos que variaram de moderados a bons (60-75%, **Esquema 32**). O uso do substrato **65b** levou aos carbazóis **70e-g** em rendimentos relativamente menores quando comparados aos obtidos com o substrato **65a**, tal como esperado devido à menor eletrofilicidade de **65b**, com exceção do carbazol **70f**, que foi formado em rendimento um pouco maior (66% considerando-se a recuperação de **58b**). Observou-se também que as reações com **65b** não prosseguiram até o consumo total do material de partida limitante (indol), sendo estes, na maior parte dos casos, recuperados nas etapas de purificação. Surpreendentemente, os compostos 1,4-dicarbonílicos **65c** e **65d**, que contêm substituintes retiradores de elétrons no anel aromático, levaram a rendimentos menores dos correspondentes carbazóis quando comparados ao substrato **65a**. De fato, os carbazóis **70j-m** foram formados em rendimentos de 26% a 66% (rendimento baseado na recuperação do material de partida limitante), sendo em todos os casos menores do que os obtidos para os análogos usando **65a** e **65b**. Ademais, foi necessário utilizar 20 mol% do catalisador para o preparo do carbazol **70m**, que foi obtido em baixo rendimento de 37%.

2.2.3. Proposta de mecanismo

Indóis são compostos heterocíclicos amplamente utilizados em reações de substituição eletrofílica aromática (S_EAr) como componentes nucleofílicos. De forma geral, estas reações acontecem no anel pirrólico, de preferência na posição 3 em relação à posição 2.^{97,119}

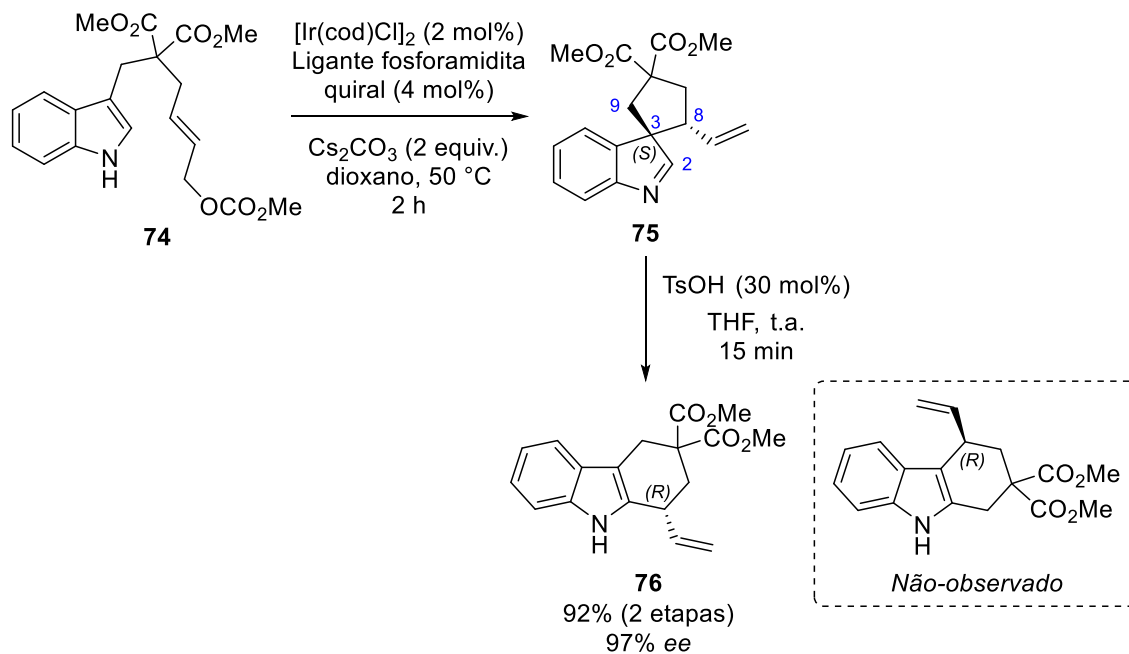
De forma geral, quando indóis C3-substituídos são empregados, a funcionalização ocorre em C2. Dois cenários mecanísticos foram concebidos para este tipo de transformação, tal como exemplificado com a reação de Pictet-Spengler¹²⁰ entre a triptamina e um aldeído genérico no **Esquema 33** abaixo: 1) ataque direto da posição C2 do indol, seguido de rearomatização do carbocátion **71** formado ao produto 1,2-dissubstituído **72** (*caminho a*); ou 2) adição nucleofílica da posição C3 do indol, levando a uma espécie espiroindolenina **73** que, após etapa de migração-1,2 e rearomatização forma o produto (*caminho b*). Embora o *caminho a*, de ataque direto de C2 ao eletrófilo, ocorra em condições específicas,^{121,122} um grande número de evidências reportadas na

literatura corrobora a ocorrência do *caminho b*,^{123,124} indicando que a maior nucleofilicidade da posição C3 em relação à C2 é um fator preponderante a despeito do maior impedimento estérico nessa posição.¹²⁵



Esquema 33. Duas propostas mecanísticas comumente propostas para a reação de Pictet-Spengler e transformações análogas.

A natureza da intrigante etapa de migração-1,2 foi recentemente investigada por estudos experimentais e teóricos.^{122a} Os autores conduziram estudos de DFT para obter mais detalhes sobre a etapa de migração regio- e estereosseletiva da espiroindolenina **75** (formada por alilação/dearomatização intramolecular do carbonato alílico **74** catalisada por irídio) ao tetraidrocarbazol **76**, formado como único regioisômero (**Esquema 34**).¹²⁵ A análise teórica mostrou que o processo de migração ocorre de forma concertada, e que a geometria do estado de transição corresponde a uma estrutura do tipo 3-centros-2 elétrons, em que o orbital p do grupo alila que realiza a migração (C8) interage diretamente com a ligação π entre os carbonos C2 e C3 (**Figura 16**). Deve-se ressaltar que a estrutura deste estado de transição é similar à envolvida em carbocátions não-clássicos¹²⁶ e em outras migrações 1,2 envolvendo carbocátions,¹²⁷ tais como os rearranjos do tipo pinacol/semi-pinacol¹²⁸ e Wagner-Meerwein.¹²⁹



Esquema 34. Alilação/dearomatização intramolecular assimétrica do carbonato **74** e migração estereosseletiva de alila da espiroindolenina **75**.

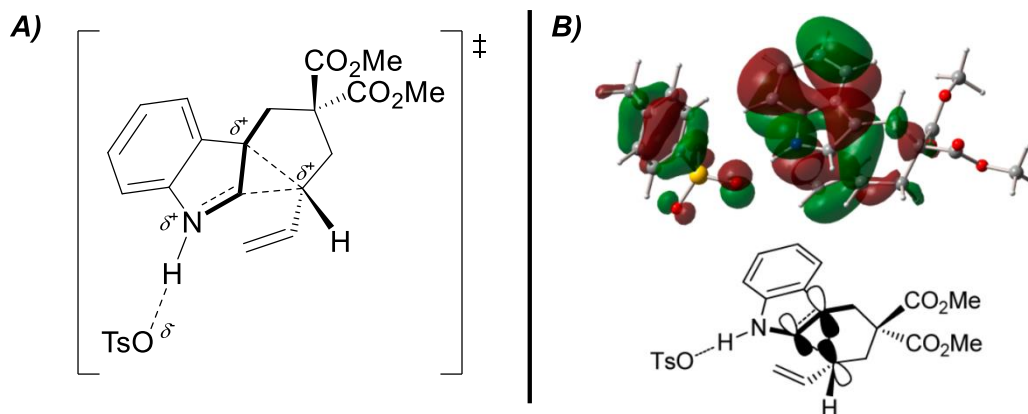
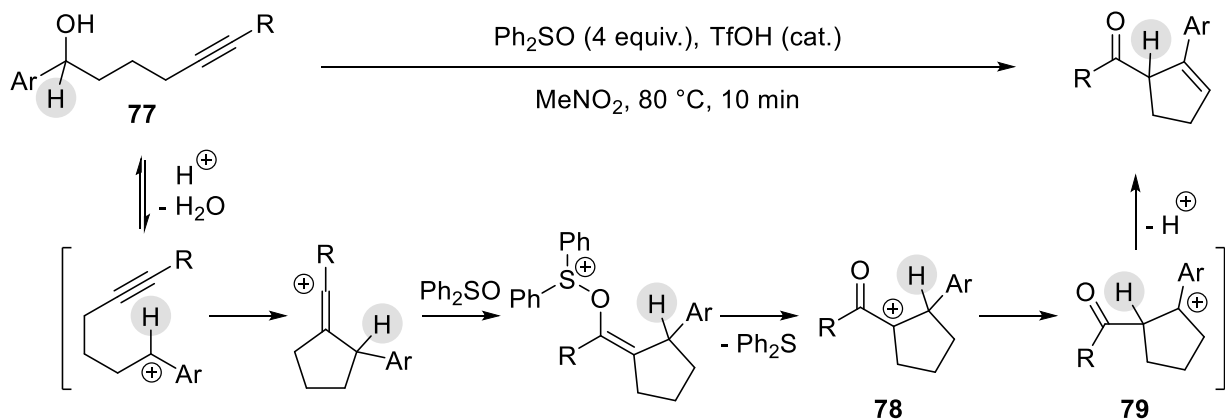


Figura 16. **A)** Representação do estado de transição do tipo 3-centros-2-elétrons resultante da migração da espiroindolenina **75**. **B)** HOMO calculado para o estado de transição (PBE1PBE/6-311+G(d,p)).

A alta estereosseletividade na etapa de migração da espiroindolenina **75** foi creditada ao estado de transição do tipo 3-centros-2-elétrons. A formação do tetraidrocarbazol **76** como único regioisômero é resultado da maior capacidade de estabilização de carga positiva do grupo alila (C8) em relação ao grupo metileno (C9). De

fato, a natureza eletrodeficiente intrínseca a estados de transição deste tipo é amplamente reconhecida na literatura, sendo que o grupo migrante também possui caráter parcial de carbocátion.¹³⁰ A manutenção da quiralidade na posição alílica decorre da interação contínua do grupo alila com as posições C2 e C3 do núcleo indólico, de forma que um carbocátion livre não é formado no decorrer da migração e, portanto, não há racemização no processo.

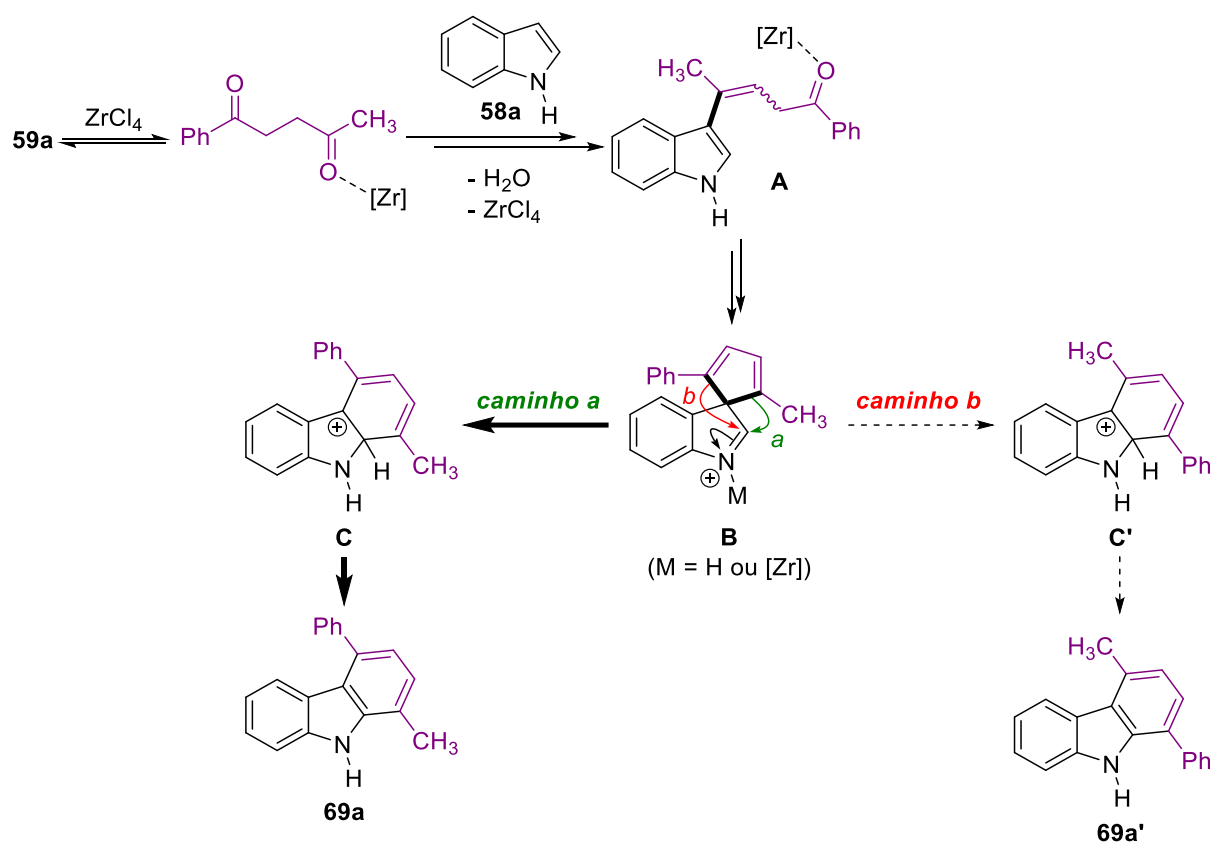
Outro fator preponderante ao se avaliar a capacidade migratória de um substituinte em relação ao outro em rearranjos de carbocátions via migração-1,2 é a estabilização da carga resultante no produto pelo grupo não-migrante.^{127,131} Um caso recentemente explorado por Stopka *et al.* evidencia a importância deste fator.¹³² Foi observada pelos autores que a migração-1,2 preferencial de um grupo hidreto em relação a um grupo arila em cátions α -carbonílicos (**78**) gerados a partir dos alcinos internos **77** (**Esquema 35**). Porém, a capacidade migratória relativa observada para estes substituintes é normalmente inversa: arila > hidreto.^{127,128a} Estudos computacionais (DFT) indicaram que a seletividade observada é diretamente relacionada à eletrônica do grupo não-migrante: a migração preferencial do hidreto ocorre devido à maior estabilização da carga positiva por ação do substituinte arila não-migrante no intermediário catiônico formado (**79**).



Esquema 35. Ciclização oxidativa mediada por sulfóxido com subsequente migração-1,2 induzida por cátion α -carbonílico.

Os fatores acima mencionados (capacidade migratória do substituinte vs. estabilização de carbocátion pelo grupo não-migrante) são intrinsicamente antagônicos, sendo que devem ser avaliados a cada caso. Ainda, outros parâmetros devem ser considerados, tais como efeitos estéricos, tensão torcional e/ou condições reacionais.¹³⁰

Com base no contexto exposto anteriormente sobre rearranjos de carbocátions envolvendo migrações-1,2, uma proposta mecanística plausível para a benzanulação de indóis visando a síntese de carbazóis desenvolvida neste capítulo é mostrada no **Esquema 36** abaixo para os substratos **58a** e **59a**.



Esquema 36. Proposta mecanística para a formação regioseletiva de carbazóis via benzanulação de indóis catalizada por zircônio(IV).

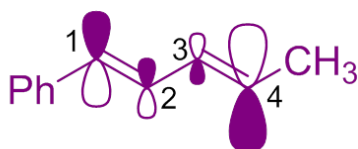
Inicialmente, o composto 1,4-dicarbônico (**59a**) se coordena ao catalisador de zircônio(IV) por um dos oxigênios carbonílicos. O grupo carbonila ativado sofre um ataque nucleofílico do indol **58a**, e a espécie tetraédrica resultante, após reações de aromatização e eliminação por ação do ácido de Lewis, leva à formação do indol C3-

alquilado **A**.^{108e} Em seguida, uma ciclização intramolecular catalizada por zircônio(IV) fornece o intermediário-chave espirocíclico **B**, que, mediante catálise ácida de Lewis, pode experienciar duas migrações-1,2 distintas: no *caminho a*, a migração de alquenila substituída ao grupo metila fornece o carbocátion **C**, e subsequente etapa de aromatização fornece o carbazol **69a**, enquanto que, no *caminho b*, a migração de alquenila substituída à fenila leva às espécies regioisoméricas **C'** e **69a'**.

A seletividade da reação relativa à formação de **69a** e **69a'** é, portanto, dependente das energias relativas dos caminhos na etapa de migração. A formação preferencial dos carbazóis **69** pode ser interpretada pelas diferentes capacidades de migração dos grupos alquenila presentes no anel de 5 membros em **B**. Grupos alquenilas, de forma geral, possuem alta capacidade migratória devido à deslocalização de densidade eletrônica da nuvem π do alceno ao orbital LUMO do sistema 3-centros-2-elétrons no estado de transição, o que resulta em estabilização do estado de transição.

Propõe-se que o estado de transição envolvendo ligações 3-centros-2-elétrons é mais estabilizado no *caminho a* devido à maior capacidade migratória de um grupo alquenila *gem*-substituído a uma metila do que de um grupo alquenila *gem*-substituído a uma fenila. Esta hipótese se originaria da maior capacidade de estabilização de carga positiva em 1-aryl-4-metilbutadienos na posição 4 do que na posição 1, a qual é decorrente do maior coeficiente de orbital $2p_z$ para o HOMO na posição 4 dos dienos isolados (**Figura 17**). As representações das interações orbitais responsáveis pelas ligações 3-centros-2-elétrons no estado de transição favorecido na migração-1,2 são mostradas na **Figura 18**.

HOMO – 1-fenil-4-metilbutadieno



Coeficiente de $2p_z$ – B3LYP/6-31G*

$$C1 = -0,26028$$

$$C4 = 0,27788$$

Figura 17. Representação do HOMO do 1-fenil-4-metilbutadieno e valores de coeficiente do orbital $2p_z$ nas posições 1 e 4 (obtidos por cálculos de DFT no nível B3LYP/6-31G*).

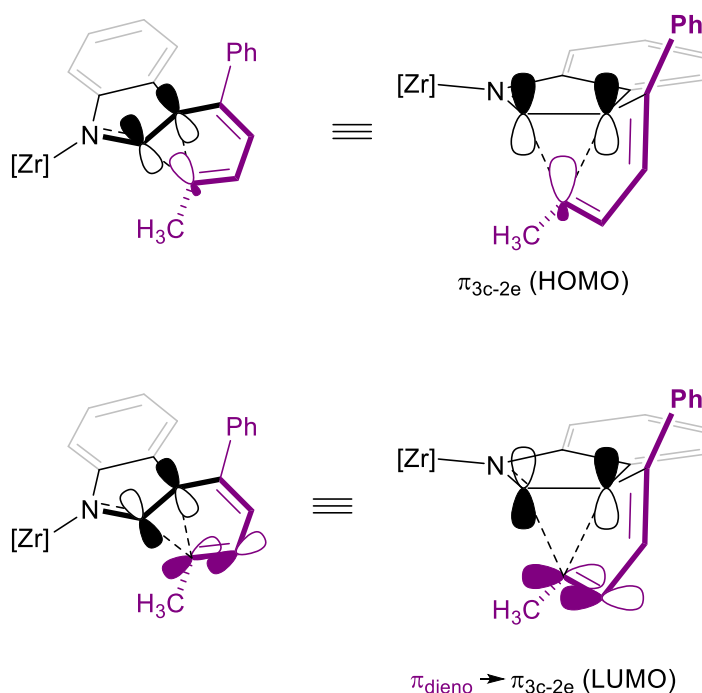
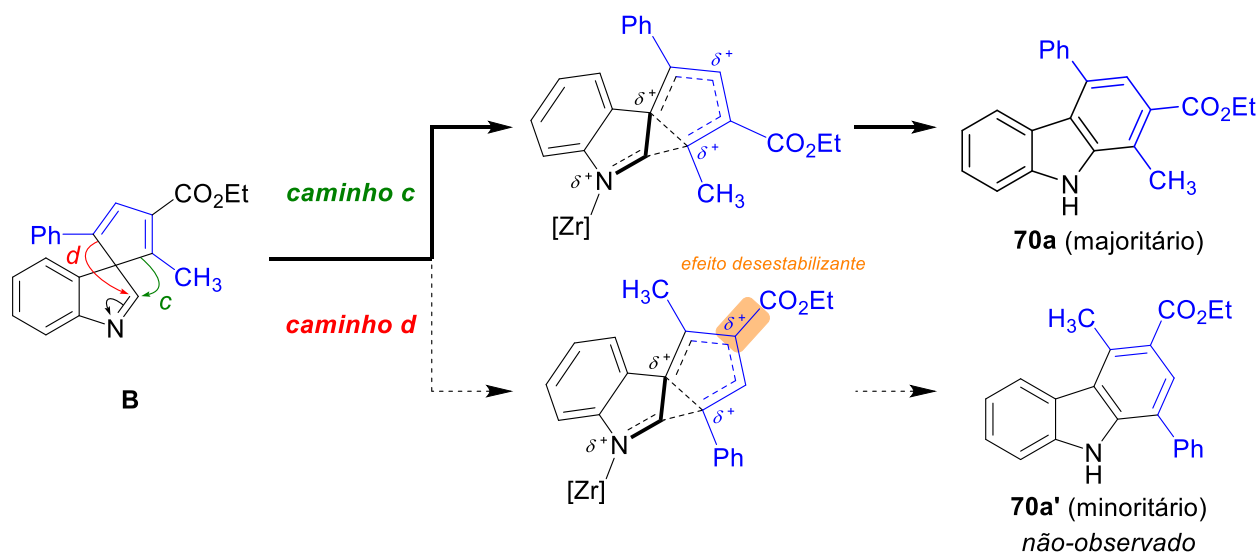


Figura 18. Representação dos orbitais moleculares de fronteira do sistema 3-centros-2-elétrons no estado de transição envolvido na formação seletiva dos carbazóis **69**.

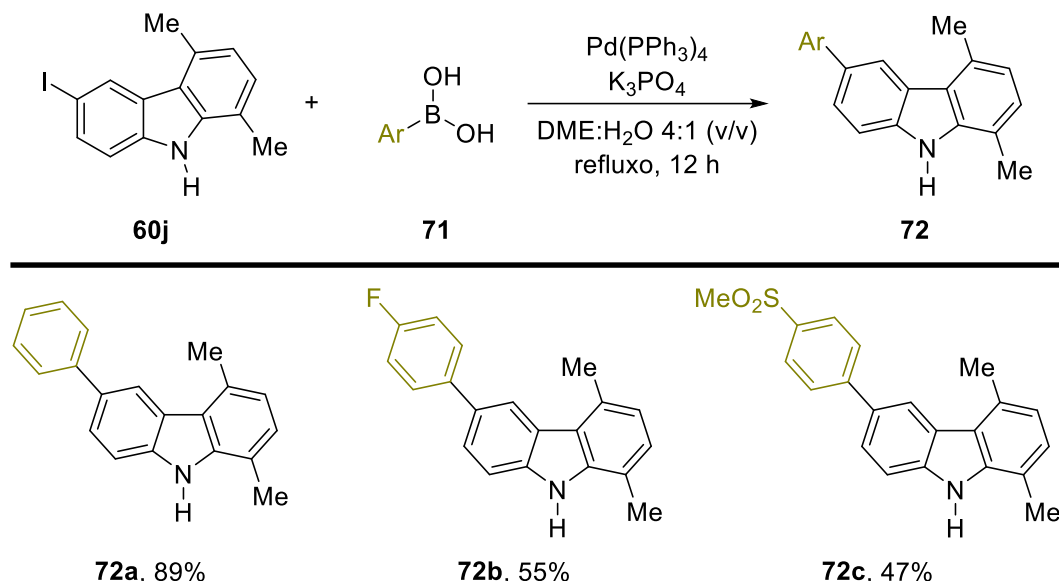
Já a formação seletiva dos carbazóis **70** a partir de **65** pode ser atribuída à presença do grupo éster etílico, o que já foi reconhecido por Li e colaboradores em seu trabalho.¹⁰⁹ O estado de transição que levaria à formação do regioisômero **70a'**, não observado nas condições reacionais descritas, possui densidade parcial positiva no carbono em que o grupamento éster (retirador de densidade eletrônica) está ligado devido a efeitos de ressonância, o que configura um efeito desestabilizante deste sistema (*caminho d*, **Esquema 37**). O estado de transição que leva ao produto majoritário da reação não possui densidade de carga parcial positiva no carbono substituído ao grupo éster (*caminho c*, **Esquema 37**).



Esquema 37. Racionalização da regioseletividade na formação dos carbazóis trissubstituídos **70**.

2.2.4. Derivatização por reações de Suzuki-Miyaura

A fim de demonstrar a aplicabilidade sintética dos produtos carbazólicos sintetizados, decidiu-se empregar o iodocarbazol **60j** em reações de Suzuki-Miyaura (**Esquema 38**).^{133,134} Assim, as reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio entre **60j** e os derivados ácidos borônicos **71** levou à formação dos carbazóis 1,4,6-trissubstituídos **72** em rendimentos que variaram de 47% a 89%.



Esquema 38. Derivatização do iodocarbazol **60j** utilizando a reação de Suzuki–Miyaura.^{a,b}

^a Condições reacionais: **60j** (0,25 mmol), **71** (0,3 mmol), K₃PO₄ (0,50 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,0125 mmol), DME:H₂O 4:1 (v/v) (5 mL), refluxo. ^b Rendimentos dos produtos isolados e purificados por cromatografia em coluna.

2.2.5. Aplicação da metodologia na síntese de uma 3-deazacantin-6-ona

Alcalóides β-carbolínicos são compostos heteroaromáticos nitrogenados isolados de fontes naturais que receberam significativa atenção da comunidade científica pela enorme gama de atividades biológicas com as quais são associados.¹³⁵ Dentre as substâncias desta classe, incluem-se as cantinas, em que um anel adicional (**D**) é fundido ao esqueleto β-carbolínico (**Figura 19**).¹³⁶ O principal representante desta classe é a cantin-6-ona (**73**), que foi isolada pela primeira vez em 1952 da planta *Pentaceras australis* originária da Austrália (**Figura 20**).¹³⁷ Desde então, uma variedade de cantinonas foram isoladas de plantas e, mais recentemente, fungos, muitas delas apresentando potencial em aplicações no tratamento de diversas enfermidades.¹³⁸ Por este motivo, vários grupos de pesquisa concentraram esforços na realização de sínteses totais de cantinonas e no desenvolvimento de metodologias para acessar estes compostos.¹³⁹

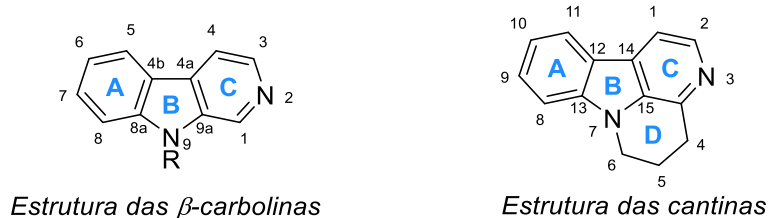


Figura 19. Representação geral das estruturas das β -carbolinas e cantinas.

Diferentemente das cantinonas, não há relatos de isolamento dos análogos estruturais 3-deazacantinonas de fontes naturais (**Figura 20**). Entretanto, esses derivados, que não possuem o nitrogênio piridínico em posição 3, foram associados a propriedades biológicas interessantes, incluindo inibição da enzima GMP cíclico fosfodiesterase, com potencial aplicação para o tratamento de disfunção erétil,¹⁴⁰ e inibição de CLK kinases responsáveis por fosforilação de proteínas SR de *Plasmodium falciparum*, com potencial atividade antimalarial.¹⁴¹

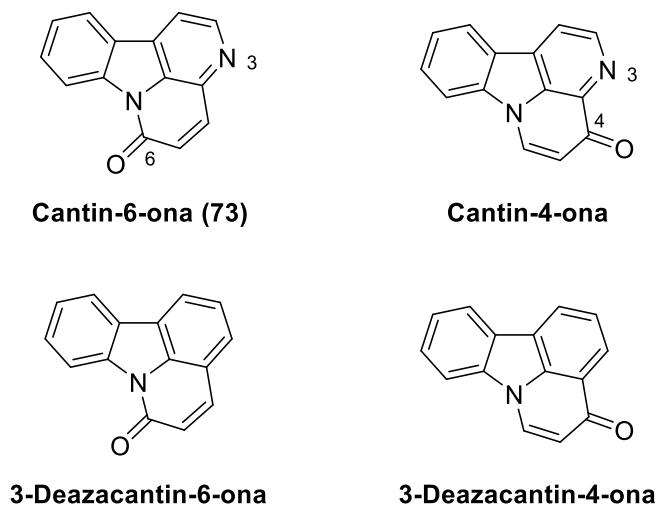
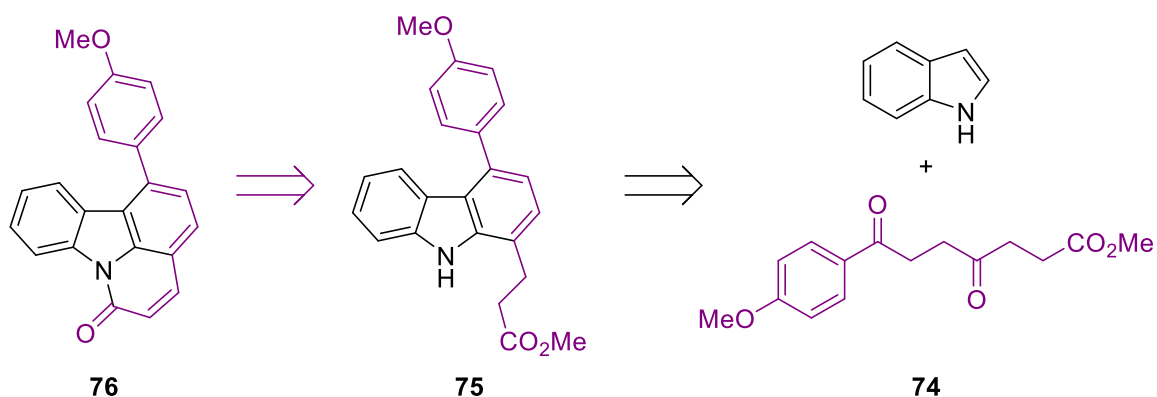


Figura 20. Estruturas da cantin-6-ona, da cantin-4-ona e de seus correspondentes derivados 3-deazacantinonas.

Apesar do potencial em Química Medicinal de 3-deazacantin-6-onas, existem poucas metodologias sintéticas reportadas para a preparação destes compostos.^{142, 143} Especificamente para a preparação de 3-deazacantin-6-onas, os protocolos existentes foram tipicamente utilizados para a síntese de poucos exemplos estruturalmente simples

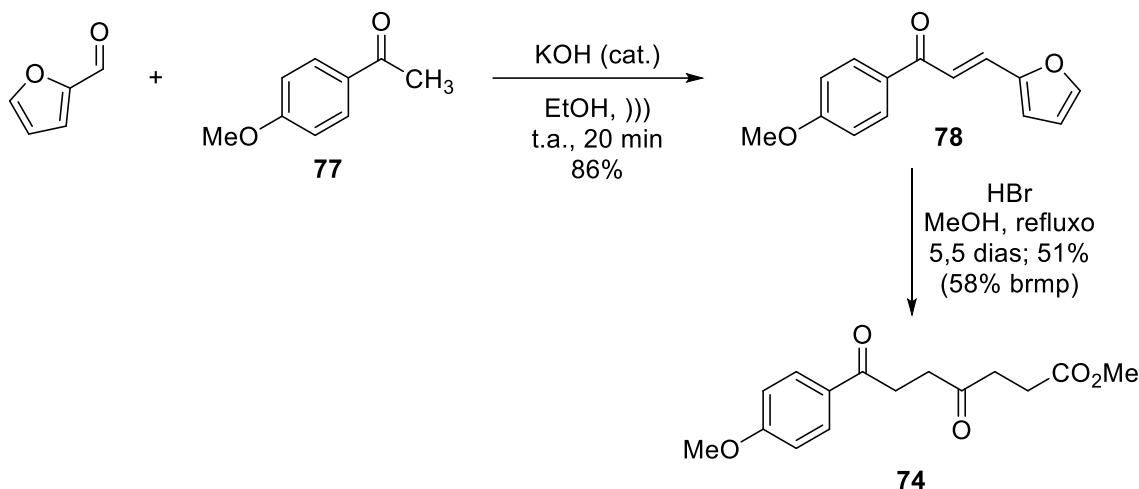
e com padrões de substituição pouco variados. Assim, o desenvolvimento de novos protocolos para acessar 3-deazacantín-6-onas de forma eficaz é almejavél.

Nesse sentido, objetivou-se investigar a possibilidade de a metodologia desenvolvida neste capítulo para a síntese de carbazóis ser aplicada na síntese do análogo 3-deazacantín-6-ona **76**. Segundo a análise retróssintética mostrada no **Esquema 39**, o derivado tetracíclico **76** poderia ser sintetizado a partir de reação de lactamização e deidrogenação dos carbazol polissubstituído **75**, o qual, por sua vez, poderia ser preparado a partir da benzanelação do indol com a 1,4-dicetona funcionalizada **74**. As reações de ciclização de **75** e oxidação do derivado lactama resultante já foram exploradas na literatura para a síntese de um exemplo de análogo 3-deazacantín-6-ona.^{143c}



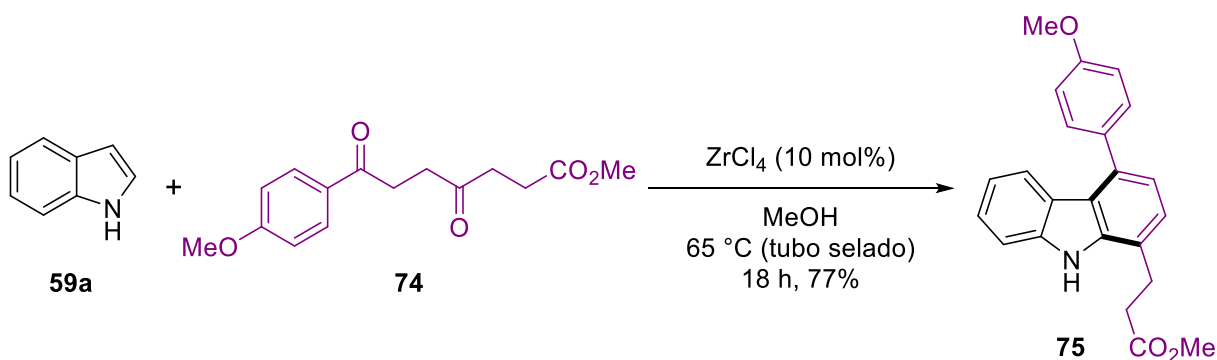
Esquema 39. Análise retróssintética para a síntese do análogo 3-deazacantín-6-ona **76** a partir do indol.

Para testar esta hipótese, realizou-se primeiramente a preparação da 1,4-dicetona **74**. Reação de condensação de Claisen-Schmidt do furfural com a 4'-metoxiacetofenona **77** sob catálise básica (KOH) e ultrassom levou à formação da cetona α,β -insaturada **78** em rendimento de 86% após apenas 20 minutos de reação.¹⁴⁴ Em seguida, a abertura do anel furano de **78** em meio ácido (HBr), utilizando-se metanol em condições de refluxo, resultou na 1,4-dicetona **74** de interesse em rendimento moderado (**Esquema 40**).¹⁴⁵



Esquema 40. Preparação da 1,4-dicetona **74**.

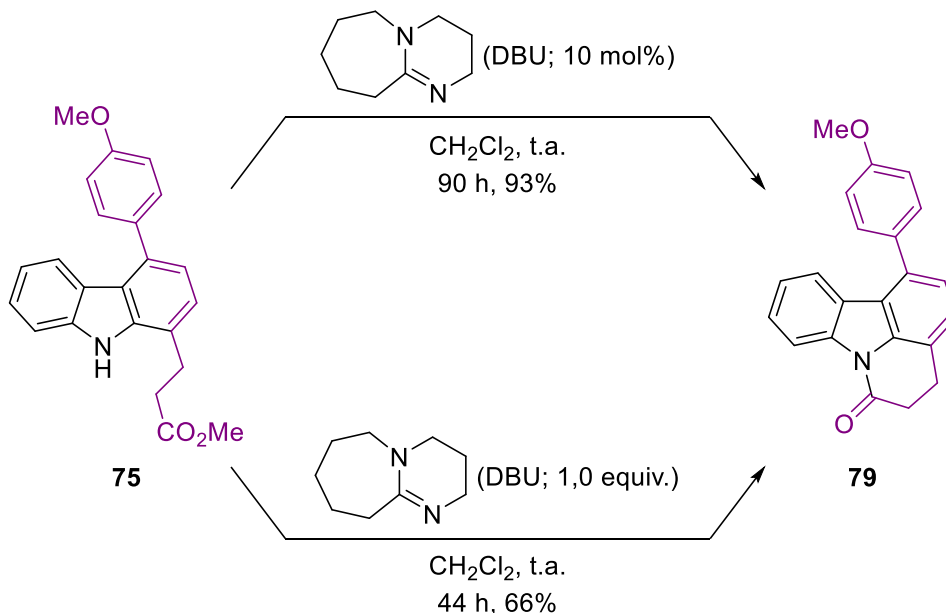
De posse do material de partida **74**, partiu-se para a etapa-chave de formação do carbazol funcionalizado **75**. Assim, a reação de benzanelação do indol **59a** com **74** levou ao produto carbazólico **75** em 77% de rendimento após 18 horas de reação a 65 °C (reação feita em tubo selado) (**Esquema 41**).



Esquema 41. Reação de benzanelação do indol com a 1,4-dicetona funcionalizada **74**.

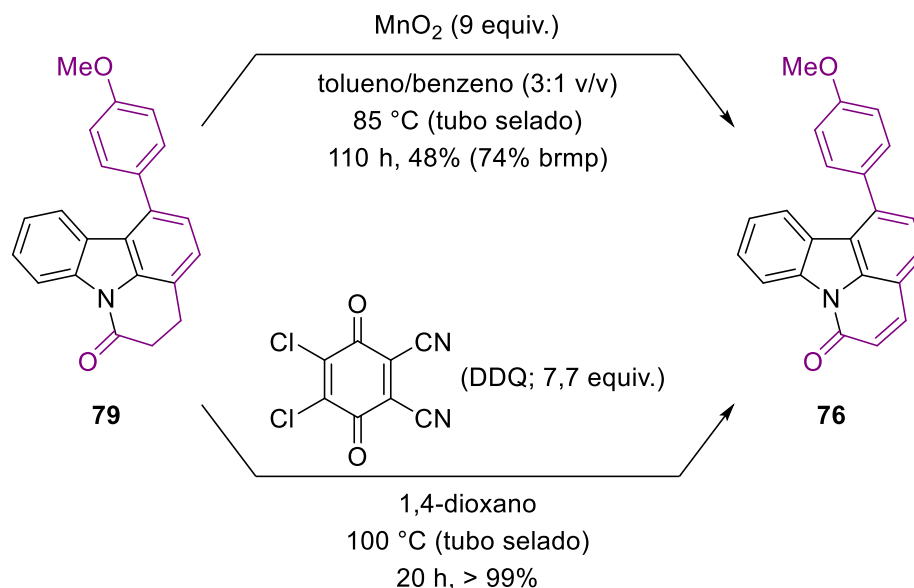
Em seguida, partiu-se a etapa de ciclização do carbazol **75**, em que condições básicas foram utilizadas. Utilizando-se diclorometano como solvente e DBU como base de Brønsted em quantidade subestequiométrica (10 mol%), pode-se obter o produto tetracíclico **79** de interesse em excelente rendimento (93%) após 90 horas de reação à temperatura ambiente (**Esquema 42**). O aumento da quantidade de matéria relativa de

DBU para 1,0 equivalente resultou em diminuição do tempo de reação para 44 horas, mas com significativo comprometimento do rendimento do produto.



Esquema 42. Reação de lactamização do carbazol **75**.

Por fim, procedeu-se à etapa de dehidrogenação da lactama **79**. Em um primeiro momento, tentou-se realizar a oxidação de **79** mediante o uso de dióxido de manganês(II)^{146,147} como oxidante com base em relatos da literatura para sistemas análogos.^{143c,148} A reação, porém, não levou ao consumo total do material de partida: mesmo com 9 equivalentes do oxidante adicionados ao meio reacional e após longo tempo reacional (110 horas), o produto desejado (**76**) foi isolado em apenas 48% de rendimento (74% de rendimento baseado na recuperação do material de partida (**Esquema 43**). Quando a reação foi feita utilizando-se DDQ como oxidante em 1,4-dioxano a 100 °C,¹⁴⁹ porém, o análogo 3-deazacantin-6-ona **76** foi formado em rendimento quantitativo após 20 horas de reação.



Esquema 43. Reação de oxidação para formação da 3-deazacantin-6-ona **76**.

Analisando-se o espectro de RMN de ^1H do produto **76** em relação à lactama **79**, nota-se o aparecimento de dois dupletos em 6,83 e 7,90 ppm, atribuídos aos hidrogênios vinílicos em relação *cis* ($^3J_{\text{H-H}} = 9,5 \text{ Hz}$) da porção α,β -insaturada do anel **D**, bem como o desaparecimento dos sinais em 3,07 e 3,30 ppm, atribuídos aos grupos metilenos (CH_2) de **79**. Já no espectro de RMN de ^{13}C , observa-se o aparecimento de dois sinais na região entre 120 e 140 ppm (região de carbonos aromáticos/vinílicos), mostrando ocorrência de reação de deidrogenação.

2.3. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Em suma, neste capítulo foi desenvolvida uma metodologia sintética simples e eficiente para a síntese de carbazóis 1,4-dissubstituídos e 1,2,4-trissubstituídos a partir da benzanelação de indóis comercialmente disponíveis e 1,4-dicetonas como materiais de partida sob catálise de ZrCl_4 . O protocolo desenvolvido levou à formação dos produtos carbazólicos sob condições relativamente brandas, em alto grau de regioseletividade e com rendimentos bons em sua maioria. Considerando o fácil acesso a compostos 1,4-dicarbonílicos, por fonte comercial ou sintética, a presente metodologia representa uma vantagem clara frente aos protocolos de benzanelação reportados na literatura, que

normalmente demandam pré-funcionalização dos substratos. Propôs-se uma proposta mecanística plausível para a racionalização da seletividade observada na obtenção dos produtos carbazólicos quando 1,4-dicetonas não-simétricas são utilizadas.

A metodologia desenvolvida foi aplicada na síntese de um derivado 1-aril-3-deazacantin-6-ona, que foi preparado em apenas 3 etapas a partir do indol e em 72% de rendimento global.

Como perspectivas deste trabalho, podem-se citar: 1) uma investigação mais profunda do mecanismo desta benzanelação, podendo envolver experimentos-controle, estudos cinéticos e cálculos teóricos, com o objetivo de reunir dados para elucidar a etapa determinante para a velocidade da reação e corroborar a regiosseletividade observada para a formação dos produtos; e 2) expansão da metodologia desenvolvida a fim de se sintetizarem outros sistemas carbazólicos e análogos (como 3-deazacantin-6-onas), incluindo-se alvos sintéticos presentes em produtos naturais e análogos.

CAPÍTULO 3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

3.1.1. Materiais e métodos

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho eram comerciais, de grau analítico e foram utilizados sem tratamento prévio exceto quando devidamente indicado. As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera inerte de nitrogênio em recipiente adequado e previamente flambado.

Todos os solventes anidros utilizados nas reações foram tratados imediatamente antes do uso, seguindo procedimentos específicos para cada tipo de solvente,¹⁵⁰ ou então foram adquiridos comercialmente. Diclorometano foi tratado com hidreto de cálcio e destilado antes do uso; tetraidrofurano foi destilado sob hidreto de cálcio e redistilado sob sódio/benzofenona; acetonitrila foi tratada com hidreto de cálcio e destilada antes do uso.

O acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia de camada delgada (CCD) em cromatoplacas de alumínio (Merck®) impregnadas com sílica-gel 60 F254 (espessura 5-40 μm). As placas de CCD foram visualizadas com lâmpadas de UV (254 nm) e/ou soluções reveladoras de ácido fosfomolibdínico 5% em etanol (m/V) e/ou vanilina sulfúrica seguido de aquecimento com soprador térmico. Alternativamente, utilizaram-se análises de cromatografia gasosa (GC, do inglês *Gas Chromatography*) com detector por ionização em chama (FID) ou por espectrometria de massas (MS) para acompanhamento da conversão dos materiais de partida aos produtos e/ou medida da proporção entre dois ou mais produtos formados.

As purificações dos produtos foram realizadas por cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia *flash*) utilizando-se sílica gel *flash* (230-400 mesh) e os eluentes descritos nas respectivas preparações.¹⁵¹ As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho Agilent 6890N ou Agilent 7890B, utilizando-se coluna Agilent HP-5MS (30 m x 0,250 mm, 0,25 μm). As análises por GC foram realizadas utilizando-se a seguinte “condição padrão”:

Condição padrão para análise por cromatografia gasosa: T (injetor) = 250 °C; T (detector) = 280 °C; T (inicial) = 150 °C, 1 min (*hold*); taxa = 10 °C·min⁻¹ até 200 °C; 200 °C, 5 min (*hold*); taxa = 20 °C·min⁻¹ até 250 °C; T (final) = 250 °C, 10 min (*hold*); post run: 280 °C, 5 min.; gás de arraste: H₂; vazão = 1,0 mL·min⁻¹ (constante); split ratio: 10:1; detector por ionização em chama (FID) ou por espectrometria de massas (MS).

As análises de cromatografia gasosa de alta eficiência (HPLC) foram feitas em um equipamento Agilent Technologies 1260 Infinity ou Shimadzu UFLC com detector de ultravioleta (UV) e equipado com colunas quirais Phenomenex Lux® i-Cellulose ou Daicel Chiralpak®/Chiralcel®, utilizando-se misturas de hexano:PrOH como fases móveis. As análises de cromatografia de fluido supercrítico (SFC) foram feitas em um equipamento Agilent Technologies 1260 SFC Infinity com detector de arranjo de diodos (DAD) e equipado com coluna quiral Daicel Chiralcel® OD, utilizando-se misturas de CO₂:MeOH como fases móveis. As razões enantioméricas (*re*) ou excessos enantioméricos (*ee*) foram calculados através das áreas integradas dos sinais correspondentes aos enantiômero, cujos tempos de retenção foram previamente determinados através da injeção de amostras racêmicas.

As caracterizações por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (¹H), de carbono-13 (¹³C) e de flúor-19 (¹⁹F) foram realizados em espectrômetros Bruker DPX250 (250 MHz para RMN-¹H, 235 MHz para RMN-¹⁹F e 63 MHz para RMN-¹³C), Bruker Avance 400 ou Varian Mercury 400 (400 MHz para RMN-¹H e 101 MHz para RMN-¹³C), Bruker Avance 500 (500 MHz para RMN-¹H, 470 MHz para RMN-¹⁹F e 126 MHz para RMN-¹³C) ou Bruker Avance 600 (600 MHz para RMN-¹H e 150 MHz para RMN-¹³C). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), utilizando como padrões internos os picos dos solventes não-deuterados: clorofórmio deuterado (CDCl₃), com δ = 7,26 ppm para ¹H e δ = 77,16 ppm para ¹³C; DMSO deuterado ((CD₃)₂SO), com δ = 2,50 ppm para ¹H e δ = 39,52 ppm para ¹³C; metanol deuterado (CD₃OD), com δ = 3,31 ppm para ¹H e δ = 49,00 ppm para ¹³C; acetona deuterada ((CD₃)₂CO), com δ = 2,05 ppm para ¹H e δ = 29,84 ppm (metila) para ¹³C; acetonitrila deuterada (CD₃CN), com δ = 1,94 ppm (metila) para ¹H e δ = 1,32 ppm (metila) para ¹³C. Em alguns espectros, aparece o sinal em 0,0 ppm relativo à presença

de tetrametilsilano (TMS) no CDCl_3 . Para as análises de RMN de ^{19}F desacoplado de ^1H , uma referência externa (CFCl_3) foi utilizada. Os dados espectrais de RMN foram descritos da seguinte forma: deslocamento químico (δ), multiplicidade, constante de acoplamento (J) em hertz (Hz), intensidade relativa. As abreviações utilizadas para denotar a multiplicidade de um sinal em particular são: s (singleto), sl (singleto largo), d (duplete), dd (duplete de dupletos), ddd (duplete de duplete de dupletos), dddd (duplete de duplete de duplete de dupletos), dt (duplete de tripletos), t (triplete), td (duplete de tripletos), q (quarteto), quint (quinteto), m (multiplete).

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV), com as frequências expressas em cm^{-1} , foram obtidos em um espectrofotômetro Agilent Carey 630 FT-IR com uma célula de ATR (reflectância total atenuada, do inglês *Attenuated Total Reflectance*). As amostras sólidas, líquidas ou oleosas foram aplicadas diretamente sobre a célula de ATR e posteriormente analisadas. Alternativamente, fez-se um solução do composto a ser analisado em diclorometano, a qual foi aplicada sobre a célula de ATR, seca com um fluxo externo de gás nitrogênio para formação de um filme sobre a célula, e por fim analisada.

As análises de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS, do inglês *High Resolution Mass Spectrometry*) foram feitas utilizando ionização por electrospray (ESI, do inglês *Electrospray Ionization*) em um equipamento de massas adequado (híbrido Orbitrap-Quadrupolo ou Quadrupolo-Tempo de vóo). As amostras foram injetadas por infusão direta sob um fluxo de $40 \mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$. Os seguintes parâmetros foram utilizados: 3 kV de voltagem do capilar, 20 V de voltagem do cone, temperatura da fonte de 120°C , e fluxo do gás de nebulização de $0,5 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$. Antes de cada análise, o instrument foi calibrado com uma solução de H_3PO_4 (0,005% em $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 1:1) para a faixa de m/z de 100 a 1000. Os espectros de massa foram processados utilizando-se o software Mass Hunter B.06.00 (Agilent Technologies, Santa Clara, California).

Reações feitas sob irradiação de ultrassom foram feitas em um banho ultrassônico modelo GA 1000 (marca UNIQUE), com especificação de 1000 W e 25 kHz.

Os pontos de fusão foram obtidos por meio de um aparelho Gehaka, modelo PF 1500 FARMA, e foram corrigidos utilizando-se como padrões substâncias cujos pontos de fusão são conhecidos.

Valores de rotação específica, $[\alpha]$, foram medidos em um polarímetro Perkin Elmer Modelo 341 a 20 °C usando lâmpada de sódio (589 nm, linha D) e em uma cela de quartzo (10 mm caminho ótico). As rotações específicas estão expressas em $\text{deg}\cdot\text{cm}^3\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}$, e a concentração das amostras estão expressas em $\text{g}\cdot 100\text{ mL}^{-1}$.

Reações de hidrogenação com pressões de hidrogênio maiores do que a ambiente ($> 1\text{ atm}$) foram feitas em um reator Parr (série 4590 Micro) equipado com agitação mecânica.

A nomenclatura dos compostos foi obtida pelo software ChemDraw Ultra 12.0 e pode não corresponder à nomenclatura oficial da IUPAC.

3.1.2. Tratamento de resíduos gerados no laboratório

Solventes: os solventes utilizados neste projeto foram descartados em recipientes rotulados seguindo a classificação química: clorados, não-clorados, resíduos contendo acrilatos, solventes nitrogenados. Semanalmente os solventes são conduzidos a uma área restrita e responsável pela incineração dos descartes, seguindo as normas estipuladas pela Comissão de Segurança do Instituto de Química da UNICAMP.

Resíduos aquosos: as soluções aquosas desprovidas de resíduos metálicos e/ou orgânicos foram devidamente neutralizadas, diluídas e descartadas na rede de esgoto.

Agentes dessecantes: os sólidos usados para secagem de solvente, tais como sulfato de sódio e sulfato de magnésio, foram lavados com solvente volátil de baixa toxicidade para remoção de substâncias impregnadas e postos para secar em capela. Após secagem completa, foram descartados em lixo comum.

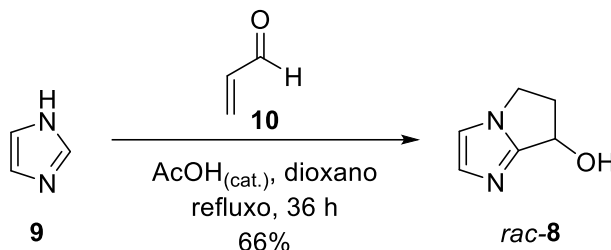
Sílica: a sílica utilizada em purificações por cromatografia foi lavada com metanol e seca utilizando-se ar comprimido. Em seguida, ela foi descartada em local apropriado no IQ-Unicamp.

Metais pesados: foram separados da fase líquida via precipitação e guardados em local apropriado, para eventual recuperação ou descarte.

Óleos usados de bomba e de banhos de aquecimento: foram descartados com os resíduos de hidrocarbonetos e enviados à incineração.

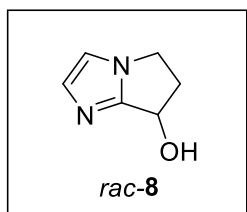
3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS E CARACTERIZAÇÕES – CAPÍTULO 1

3.2.1. Preparação do álcool bicíclico imidazólico 8 (BIA) racêmico



Em um balão de fundo redondo de 250 mL contendo imidazol (6,527 g; 95,88 mmol; 1,0 equiv.) dissolvido em 1,4-dioxano (100 mL; 1 mol·L⁻¹), adicionaram-se ácido acético (0,40 mL; 0,40 g; 6,7 mmol; 0,07 equiv.) e, lentamente, a acroleína (9,8 mL; 8,1 g; 0,14 mol; 1,5 equiv.) sob agitação magnética. A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 36 horas, quando houve estagnação da reação. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo marrom foi redissolvido em metanol quente (~60 °C). Adicionou-se uma ponta de espátula de carvão ativo à solução e a mistura resultante foi filtrada em funil de Büchner. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* (eluição isocrática – 10:90 MeOH/EtOAc) para fornecer um sólido branco amorfo. Este sólido foi posteriormente purificado por recristalização utilizando-se como sistema de solventes EtOAc e hexano para fornecer o composto *rac*-8 como um sólido branco cristalino (7,860 g; 66% rendimento).

(±)-6,7-diidro-5H-pirrólo[1,2-a]imidazol-7-ol (*rac*-8)

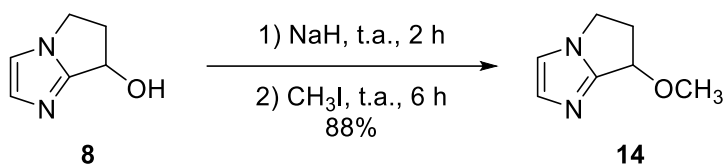


PF = 142,8-144 °C (lit.⁵⁰ 138-140 °C). *R_f* = 0,62 (3:7 MeOH/EtOAc).

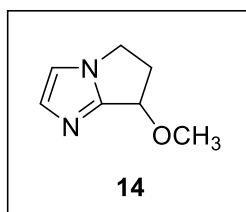
RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 7,06 (d; *J* = 1,2 Hz; 1H); 6,83 (d; *J* = 1,2 Hz; 1H); 5,19 (dd; *J* = 7,3; 3,2 Hz; 1H); 4,18 (ddd; *J* = 10,7; 7,9; 6,4 Hz; 1H); 3,90 (ddd; *J* = 10,7; 8,5; 4,1 Hz; 1H); 2,92 (dddd; *J* = 13,7; 8,5; 7,3; 6,4 Hz; 1H); 2,57 (dddd; *J* = 13,7; 7,9; 4,1; 3,2 Hz; 1H).

RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃): δ 156,7; 132,9; 114,5; 63,9; 43,4; 36,6. **IV (ATR, ν_{max}):** 3098, 2841, 2750, 1598, 1521, 1443, 1321, 1095 cm⁻¹.

3.2.2. Preparação do (+/-)-7-metoxi-6,7-diidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol (**14**)

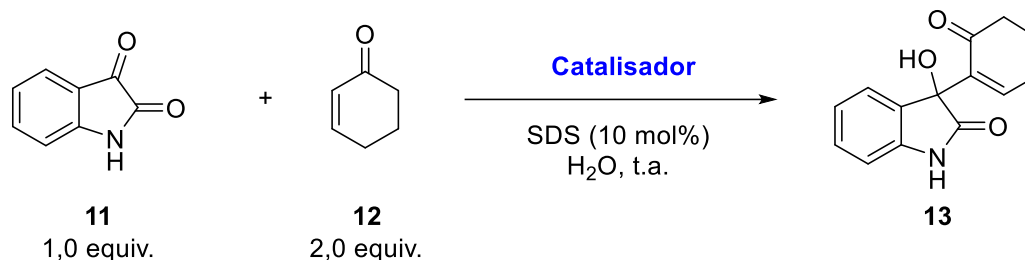


Em um balão de fundo redondo de duas bocas de 25 mL, contendo um agitador magnético e sob atmosfera de nitrogênio, BIA *rac*-**8** (177 mg; 1,45 mmol; 1,0 equiv.) foi dissolvido em THF anidro (18 mL; 0,08 mol·L⁻¹). A essa solução, adicionou-se o NaH (suspensão em óleo mineral 60% m/m; 68 mg; 1,7 mmol; 1,2 equiv.) à temperatura ambiente e a suspensão resultante foi deixada sob agitação nesta temperatura durante 2 horas. Em seguida, adicionou-se, gota a gota, iodoetano (107 µL; 243 mg; 1,77 mmol; 1,2 equiv.) e a mistura reacional foi deixada agitando a temperatura ambiente por 6 horas. Após este período, adicionaram-se 10 mL de água destilada e os componentes voláteis foram removidos em rotaevaporador. O resíduo aquoso resultante foi extraído com CH₂Cl₂ (3 × 20 mL), sendo as fases orgânicas combinadas secas sob Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash (eluição gradiente – 8:92 a 10:90 MeOH/EtOAc), fornecendo o éter **14** como um sólido amarelo (173 mg, 88% rendimento).



R_f = 0,38 (1:9 MeOH/EtOAc). **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7,10 (s, 1H); 6,89 (s, 1H); 4,61 (d; *J* = 6,9 Hz; 1H); 4,17-4,05 (m, 1H); 3,97-3,85 (m, 1H); 3,49 (s, 3H); 2,90-2,77 (m, 1H); 2,61-2,46 (m, 1H). **RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃)**: δ 153,4; 133,9; 115,0; 73,4; 56,8; 43,1; 35,1.

3.2.3. Procedimento geral para o acompanhamento da reação de MBH aquosa entre isatina e 2-cicloexen-1-ona por RMN de ^1H



A um balão de fundo redondo de 10 mL contendo um agitador magnético, adicionaram-se sequencialmente isatina **11** (425 mg; 2,89 mmol; 1,0 equiv.), dodecilsulfato de sódio (SDS; 83 mg; 0,29 mmol; 0,1 equiv.), catalisador **8**, **9**, **14** ou **15** (0,289 mmol; 10 mol%), água destilada (2,89 mL; 1 mol·L⁻¹) e 2-cicloexen-1-ona **12** (0,56 mL; 0,56 g; 5,8 mmol; 2,0 equiv.). A reação, que consiste numa mistura heterogênea, foi agitada a temperatura ambiente e monitorada por espectroscopia de RMN de ^1H . O progresso da reação foi facilmente observado, pois o meio reacional passou de uma suspensão vermelha a uma suspensão amarela clara (**Figura 21**). Para a preparação das amostras de RMN, cerca de 70 μL da mistura reacional foram coletados, diluídos em 2 mL de solução aquosa saturada de NaCl e extraídos com acetato de etila (2 $\times$ 5 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sob Na₂SO₄ anidro, concentradas sob pressão reduzida e analisadas (utilizando-se DMSO-*d*₆ como solvente). A conversão do material de partida no produto foi estimada pela medida da integração relativa dos sinais correspondentes ao hidrogênio N–H tanto na isatina **11** quanto no aduto de MBH **13** (**Figura 22**).



Figura 21. Aspecto da reação de MBH entre a isatina **11** e a 2-cicloexenona **12** no início da reação (vermelho) e após a conversão total do material de partida no produto (amarelo claro).

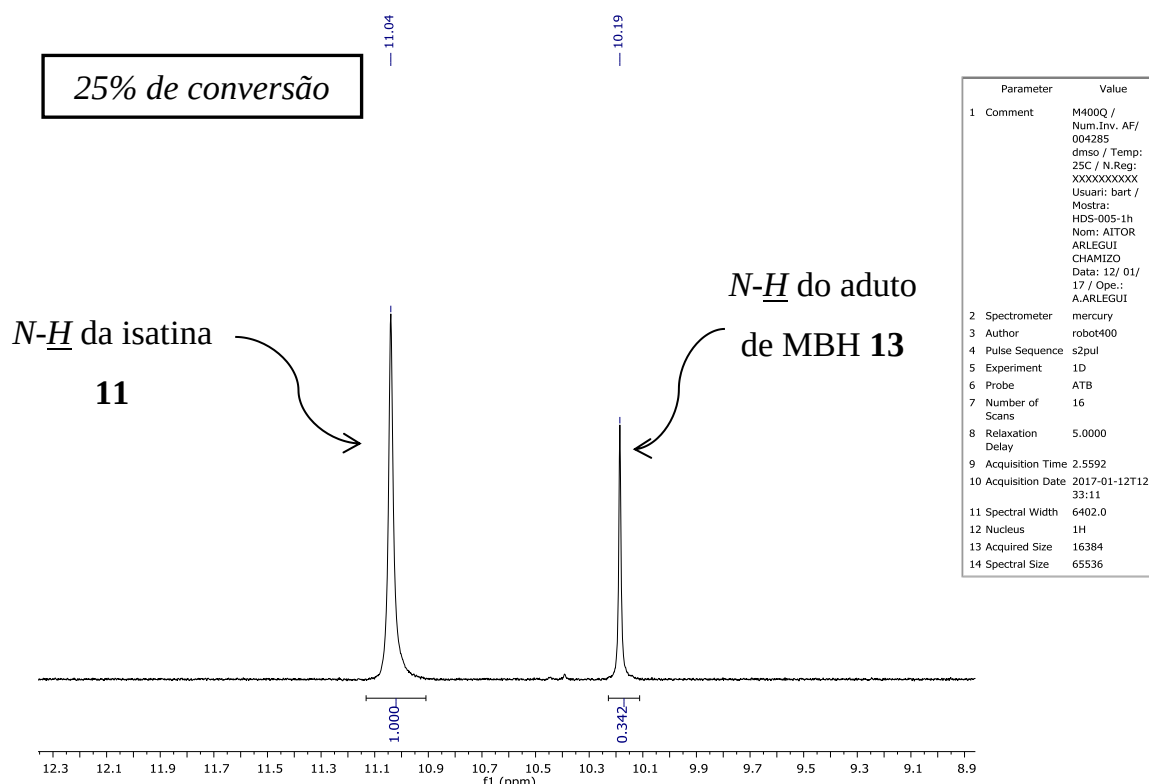


Figura 22. Expansão do espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) de alíquota da mistura reacional entre a isatina **11** e a 2-cicloexen-1-ona **12** utilizando BIA **8** como catalisador (tempo de reação = 1 h).

3.2.4. Monitoramento da reação entre isatina **11** e 2-cicloexen-1-ona **12** catalisada por BIA e imidazol por espectrometria de massas (ESI(+)-MS)

As reações monitoradas por ESI(+)-MS foram feitas em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo um agitador magnético, em que foram misturados isatina **11** (2,0 mmol), 2-cicloexen-1-ona **12** (4,0 mmol) em solução aquosa de SDS (0,20 mmol de SDS em 2 mL de água deionizada) à temperatura ambiente. Por fim, 0,20 mmol do catalisador (BIA **8**, imidazol **9** ou (OMe)-BIA **14**) foi adicionado ao meio reacional, marcando o início ($t = 0$) da reação. Alíquotas de 1 μL do meio reacional foram retiradas do meio reacional e diluídas em uma solução de 1 mL de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1 v/v) em um frasco Eppendorf. As amostras foram então diretamente injetadas no espectrômetro de massas.

Os espectros de massas das alíquotas das misturas reacionais com imidazol e BIA em tempos de 0, 10 e 30 minutos após o início da reação estão mostrados na **Figura 23** e **Figura 24** abaixo, respectivamente. O espectro de massas das alíquotas das misturas reacionais com (OMe)-BIA em tempos de 0, 10, 20 e 30 minutos após o início da reação estão mostrado na **Figura 25** abaixo.

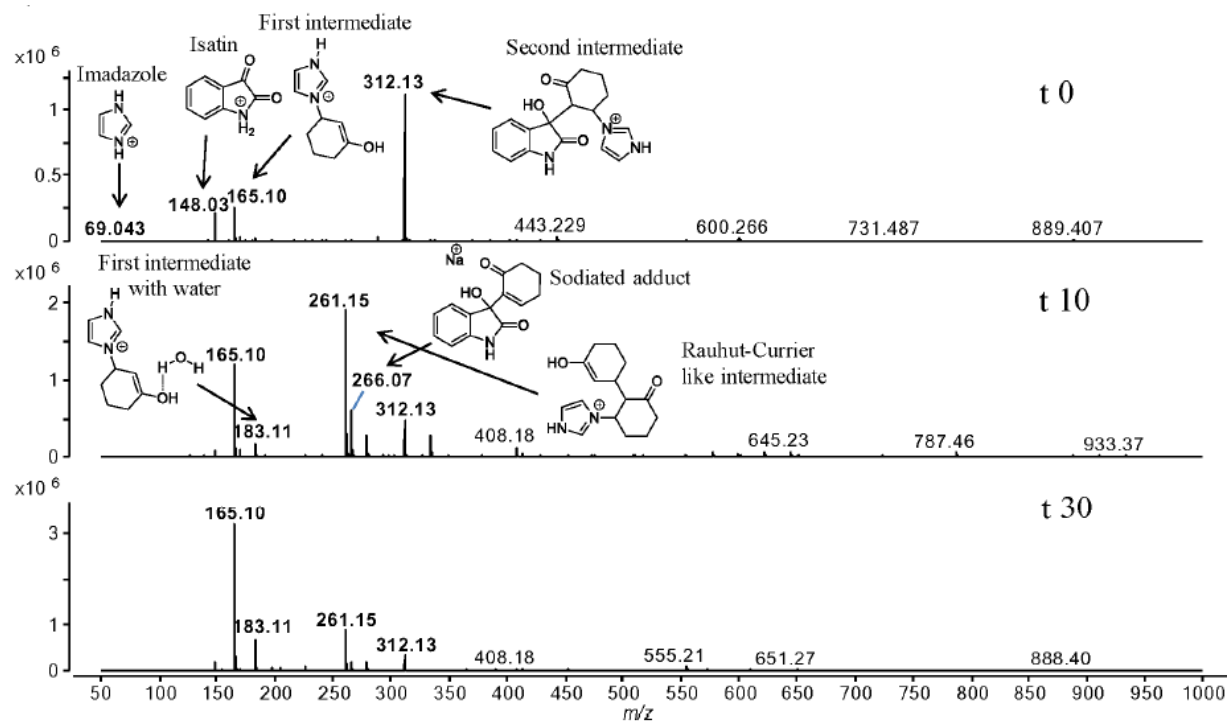


Figura 23. Espectros de massas (ESI(+)-MS) de alíquotas da reação de MBH aquosa entre isatina **11** e 2-cicloexen-1-ona **12** catalisada por imidazol **9** imediatamente após mistura dos reagentes ($t = 0$ min, acima) e após 10 (centro) e 30 minutos (abaixo) do início da reação.

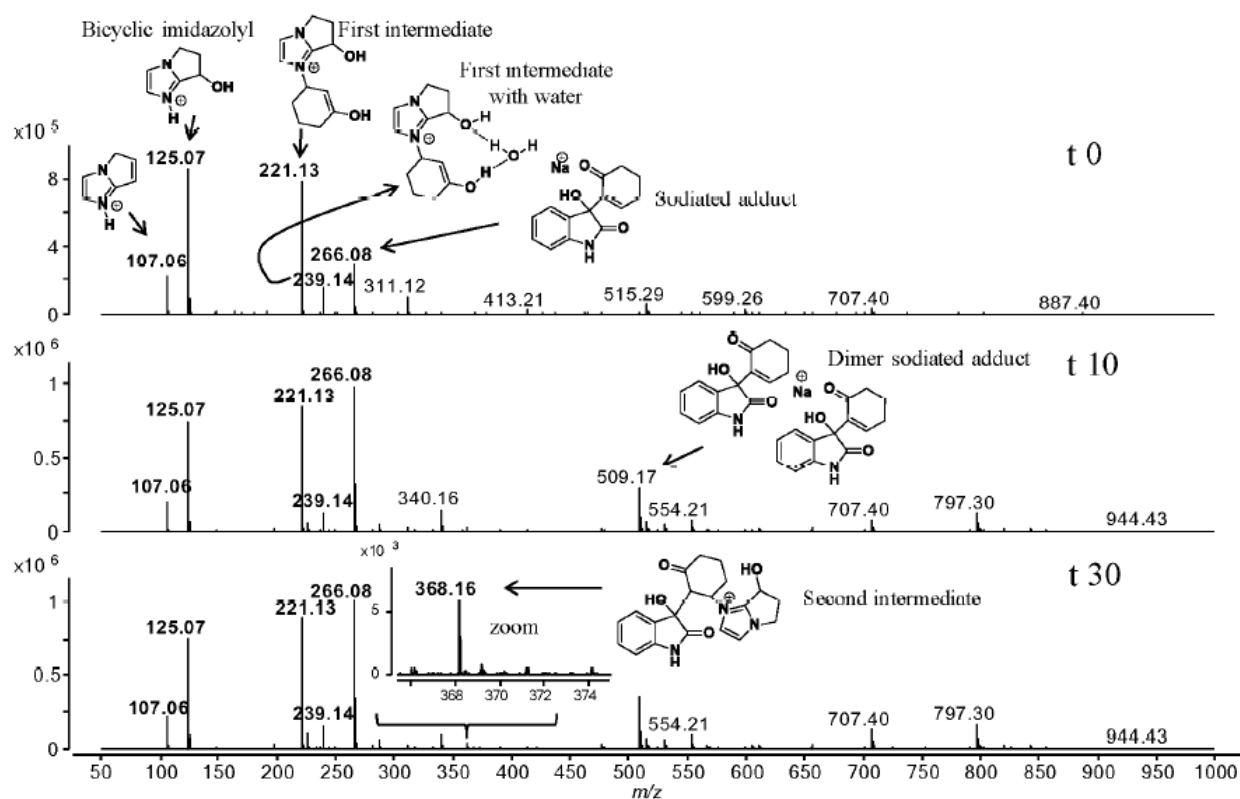


Figura 24. Espectros de massas (ESI(+)-MS) de alíquotas da reação de MBH aquosa entre isatina **11** e 2-cicloexen-1-ona **12** catalisada por BIA **8** imediatamente após mistura dos reagentes ($t = 0$ min, acima) e após 10 (centro) e 30 minutos (abaixo) do início da reação.

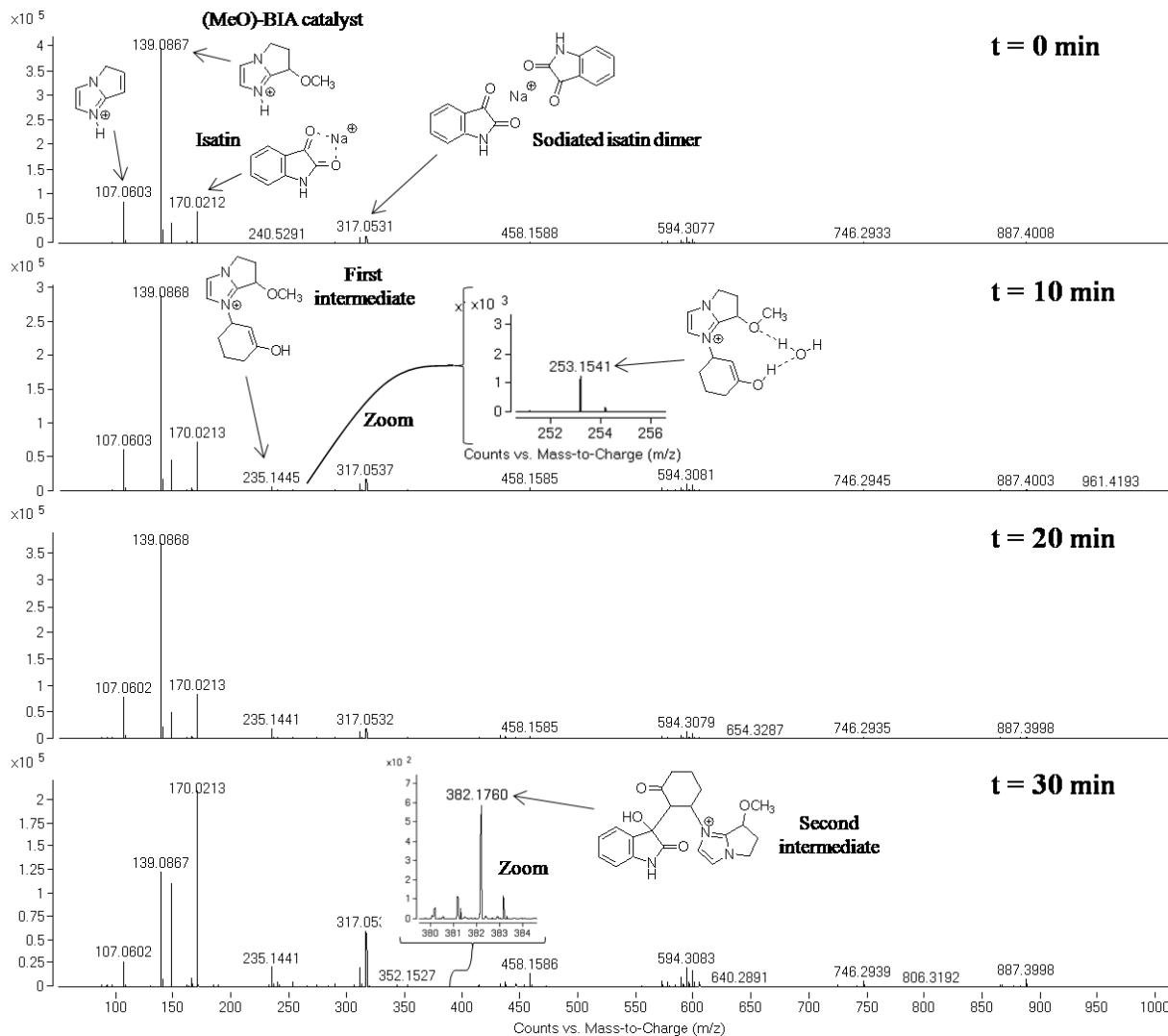
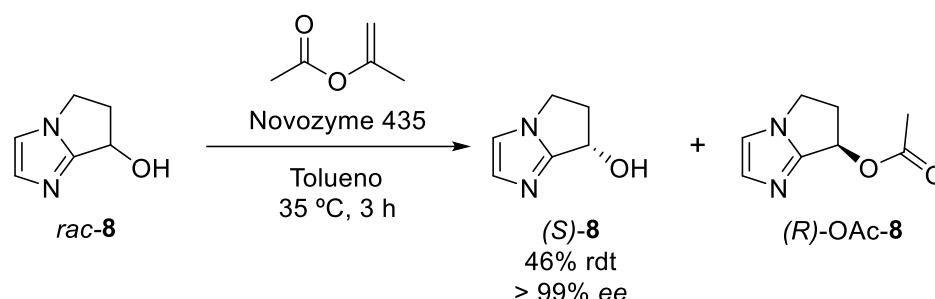


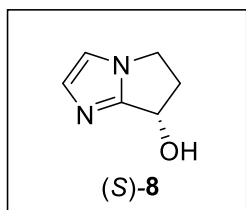
Figura 25. Espectros de massas (ESI(+)-MS) de alíquotas da reação de MBH aquosa entre isatina **11** e 2-cicloexen-1-ona **12** catalisada por (OMe)-BIA **14** imediatamente após mistura dos reagentes ($t = 0$ min, acima) e após 10 (centro acima), 20 (centro abaixo) e 30 minutos (abaixo) do início da reação.

3.2.5. Resolução enzimática do catalisador BIA (*rac*-8)



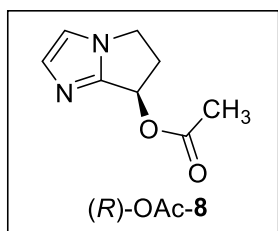
A uma solução do álcool racêmico *rac*-8 (87,7 mg; 0,707 mmol; 1,0 equiv.) em tolueno (17,5 mL; 5 mol·L⁻¹) a 35 °C e sob agitação, adicionaram-se acetato de isopropenila (0,78 mL; 0,71 g; 7,1 mmol; 10,0 equiv.) e Novozyme 435® (90 mg; 100% m/m). A mistura reacional foi mantida sob agitação a 35 °C por 7 horas. Após este período, o meio reacional foi filtrado em papel de filtro e o sólido foi lavado com tolueno. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna de sílica flash (eluição gradiente – 10:90 a 15:85 MeOH/EtOAc) para fornecer o álcool enantioenriquecido (S)-8 como um sólido branco cristalino (40,3 mg; 46% rendimento) e o acetato (R)-OAc-8 como um óleo amarelo (rendimento não determinado).

(S)-6,7-diidro-5H-pirrólo[1,2-a]imidazol-7-ol



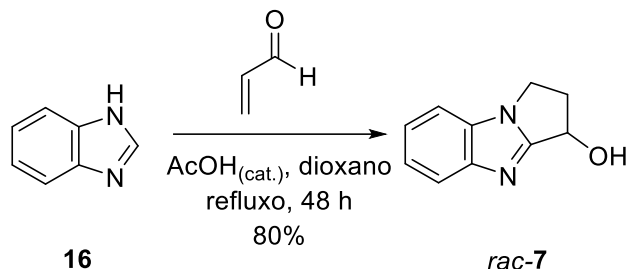
ee > 99%; determinado via HPLC (Chiralcel OD-H, ⁱPrOH/hexano = 10:90, vazão 0,5 mL·min⁻¹, λ = 230 nm, *t*_{minor} = 19,1 min, *t*_{major} = 33,9 min). $[\alpha]_D^{20} = -20$ (c 0,48; CH₃OH); lit.⁴⁰ $[\alpha]_D^{24} = +11$ (c 0,48; CH₃OH) – valor reportado para (R)-8.

Acetato de (R)-6,7-diidro-5H-pirrólo[1,2-a]imidazol-7-ila

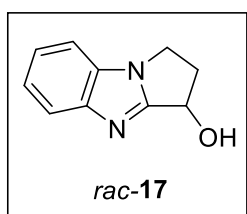


R_f = 0,29 (1:9 MeOH/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 7,17 (sl, 1H); 6,94 (sl, 1H); 5,97 (dd; *J* = 7,3; 2,5 Hz; 1H); 4,14 (dt; *J* = 10,7; 7,5 Hz; 1H); 3,98 (ddd, *J* = 10,7; 8,6; 3,5 Hz; 1H); 3,15-2,97 (m, 1H); 2,61-2,46 (m, 1H); 2,07 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 170,6; 151,2; 135,0; 115,6; 67,3; 43,0; 35,0; 21,1.

3.2.5. Preparação do (+/-)-2,3-diidro-1*H*-benzo[*d*]pirrolo[1,2-*a*]imidazol-3-ol (*rac*-17)



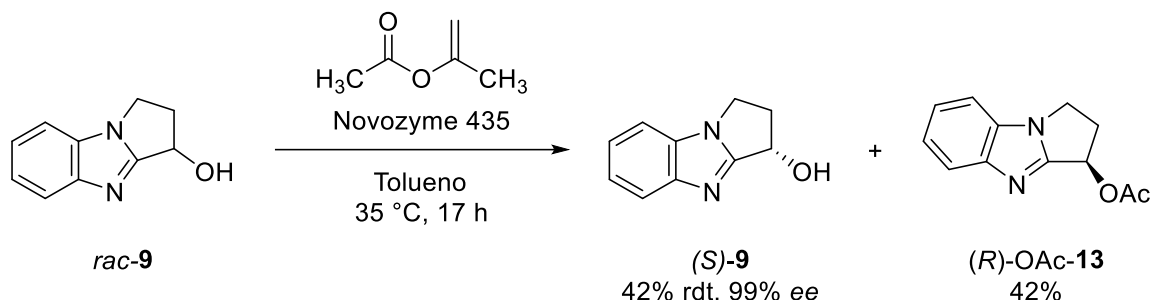
Em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo um agitador magnético e benzimidazol (738 mg; 6,25 mmol; 1,0 equiv.) dissolvido em 1,4-dioxano (6,3 mL; 1 mol·L⁻¹), adicionaram-se ácido acético (36 μL; 38 mg; 0,63 mmol; 0,1 equiv.) e, lentamente, a acroleína (0,63 mL; 0,53 g; 9,4 mmol; 1,5 equiv.) sob agitação magnética. A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 48 horas, quando houve estagnação da reação. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo marrom foi redissolvido em metanol quente (~60 °C). Adicionou-se uma ponta de espátula de carvão ativo à solução e a mistura resultante foi filtrada em funil de placa porosa. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna de sílica flash (eluição gradiente – 1:2:97 a 1:6:93 NH₄OH/MeOH/EtOAc) para fornecer *rac*-17 como um sólido amarelo (870 mg, 80% rendimento).



R_f = 0,37 (1:6:93 NH₄OH/MeOH/EtOAc). **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7,79-7,72 (m, 1H); 7,39-7,33 (m, 1H); 7,29-7,23 (m, 2H); 5,43 (ddd; *J* = 7,4; 3,6; 0,7 Hz; 1H); 4,39-4,29 (m, 1H); 4,08 (dddd; *J* = 9,9; 8,3; 4,3; 0,7 Hz; 1H); 3,13-3,01 (m, 1H); 2,83-2,71 (m, 1H).

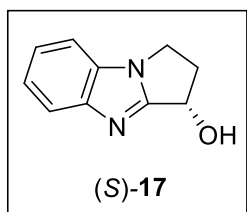
RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 162,2; 147,7; 131,7; 122,8; 122,5; 119,9; 110,3; 64,8; 41,7; 36,3.

3.2.6. Resolução enzimática do catalisador (+/-)-2,3-diidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-3-ol (*rac*-17)



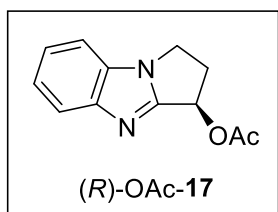
A uma solução do catalisador racêmico *rac*-17 (59 mg; 0,34 mmol; 1,0 equiv.) em tolueno (4,3 mL; 0,080 mol·L⁻¹) a 35 °C e sob agitação, adicionaram-se acetato de isopropenila (0,38 mL; 0,34 g; 3,4 mmol; 10,0 equiv.) e Novozyme 435 (21 mg). A mistura reacional foi mantida sob agitação a 35 °C por 17 horas. Após este período, o meio reacional foi filtrado em papel de filtro, concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna de sílica flash (eluição gradiente – 0:0:100 a 1:9:90 NH₄OH/MeOH/EtOAc) para fornecer o catalisador enantioenriquecido (*S*)-17 como um sólido amarelo claro (25 mg, 42% rendimento) e o acetato (*R*)-OAc-17 como um óleo amarelo claro (31 mg, 42% rendimento). A determinação do excesso enantiomérico de (*S*)-17 foi feita com base no derivado acetato, dada a impossibilidade de separação dos enantiômeros do álcool racêmico nas condições testadas. O acetato de 17 foi sintetizado a partir de tratamento deste álcool com anidrido acético em diclorometano anidro na presença de DMAP.

(*S*)-2,3-diidro-1H-benzo[d]pirrolo[1,2-a]imidazol-3-ol



ee = 98,3%; determinado via HPLC com base no correspondente acetato (Phenomenex i-Celullose-5, *i*PrOH/hexano = 20:80, vazão 1,0 mL·min⁻¹, λ = 215 nm, t_{minor} = 47,0 min, t_{major} = 48,7 min).

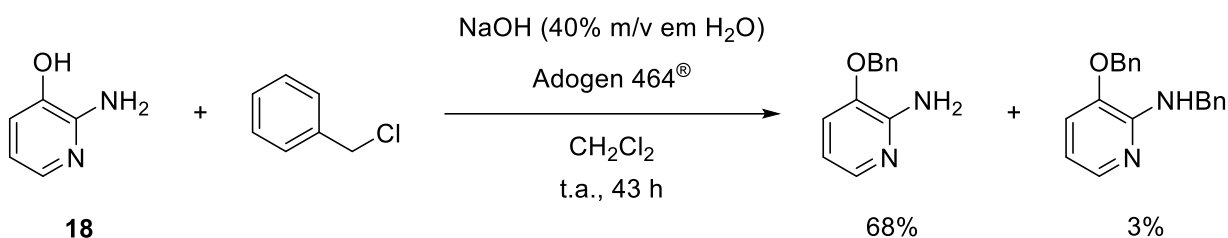
Acetato de (*R*)-2,3-diidro-1*H*-benzo[*d*]pirrolo[1,2-*a*]imidazol-3-ila



$R_f = 0,58$ (100% EtOAc). **RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,83-7,77 (m, 1H); 7,41-7,35 (m, 1H); 7,32-7,27 (m, 2H); 6,20 (dd, $J = 7,6$; 3,5 Hz; 1H); 4,29 (ddd; $J = 10,3$; 7,9; 6,0 Hz; 1H); 4,15 (ddd; $J = 10,3$; 8,5; 4,2 Hz; 1H); 3,19 (dddd; $J = 14,5$; 8,5; 7,6; 6,0 Hz; 1H); 2,67 (dddd, $J = 14,5$; 7,9; 4,2; 3,5 Hz; 1H); 2,14 (s, 3H). **RMN- ^{13}C (101**

MHz, CDCl_3): δ 170,4; 156,9; 148,9; 132,2; 123,1; 122,6; 121,0; 110,2; 67,5; 41,4; 34,7; 21,0. **ee** = 98,7%; determinado via HPLC (Phenomenex i-Celulose-5, $i\text{PrOH}$ /hexano = 20:80, vazão $1,0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, $\lambda = 215 \text{ nm}$, $t_{\text{major}} = 38,1 \text{ min}$, $t_{\text{minor}} = 52,8 \text{ min}$).

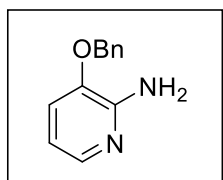
3.2.7. O-Benzilação da 2-amino-3-hidroxi-piridina 18



Em um balão de fundo redondo de 100 mL contendo um agitador magnético, pesou-se a 2-amino-3-hidroxi-piridina comercial (998,4 mg; 9,066 mmol; 1,0 equiv.). Em seguida, trocou-se a atmosfera do sistema para uma de nitrogênio e se adicionaram, sequencialmente, o diclorometano ($4,6 \text{ mL}$; $0,50 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), uma solução aquosa de NaOH 40% m/v ($4,6 \text{ mL}$; $0,50 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) e o catalisador de transferência de fases Adogen 464[®] ($54 \mu\text{L}$). A mistura bifásica foi agitada por 15 minutos, quando se adicionou o cloreto de benzila ($1,12 \text{ mL}$; $1,23 \text{ g}$; $9,70 \text{ mmol}$; 1,07 equiv.) diretamente no meio reacional. A mistura foi deixada sob agitação ($\sim 500 \text{ rpm}$) a t.a. e sob atmosfera de N_2 . Após 43 horas de agitação, análise de CCD mostrou que a reação não foi completa, porém se decidiu retirá-la. Adicionaram-se ao meio reacional água destilada (10 mL) e diclorometano (10 mL) e as fases foram separadas num funil de separação. A fase aquosa foi extraída com diclorometano ($3 \times 10 \text{ mL}$), sendo as fases orgânicas combinadas secas sob K_2CO_3 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica *flash* (eluição gradiente – 40:60 a 60:40

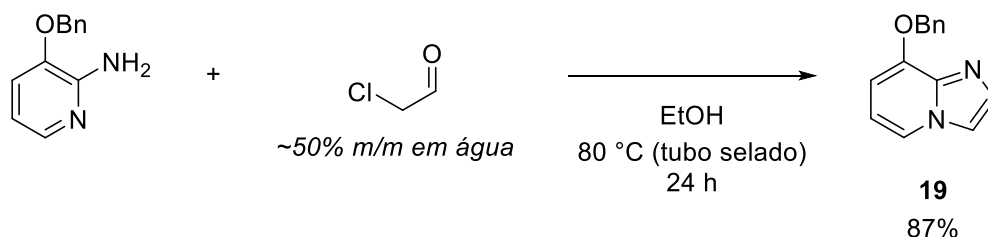
EtOAc/hexano), resultando no isolamento de um produto dibenzilado (77,5 mg; óleo amarelo; 3% de rendimento) e do produto de interesse *O*-benzilado na forma de um sólido amarelo claro (1,2339 g; 68% de rendimento).

2-Amino-3-(benziloxi)piridina



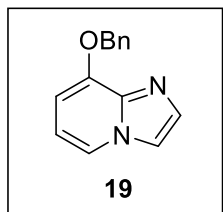
$R_f = 0,29$ (2:3 EtOAc/hexano). **RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3):** δ 7,68 (dd; $J = 5,1; 1,4$ Hz; 1H); 7,49–7,30 (m, 5H); 6,95 (dd; $J = 7,8; 1,4$ Hz; 1H); 6,58 (dd; $J = 7,8; 5,1$ Hz; 1H); 5,05 (s, 2H); 4,79 (sl, 2H). **RMN- ^{13}C (63 MHz, CDCl_3):** δ 150,4; 141,5; 139,2; 136,4; 128,7; 128,3; 127,6; 116,8; 113,6; 70,2.

3.2.8. Preparação da 8-(benziloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina (19)



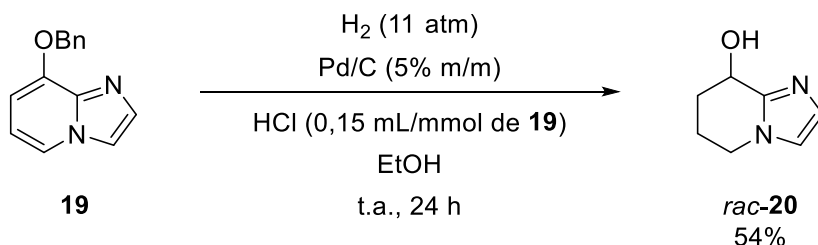
Em um tubo selado contendo um agitador magnético, fez-se uma solução da 2-amino-3-(benziloxi)piridina (406,0 mg; 2,028 mmol; 1,0 equiv.) em etanol absoluto (4,1 mL; 0,50 mol·L⁻¹). Em seguida, adicionou-se solução aquosa 50% m/m de 2-cloroacetaldeído (175,1 mg de cloroacetaldeído; 2,231 mmol; ~0,28 mL de solução; 1,1 equiv.) diretamente à solução e sob agitação magnética. O tubo foi fechado e imerso num banho de óleo pré-aquecido a ~80 °C, e a mistura foi deixada agitar nesta temperatura. Após 24 horas de reação, observou-se consumo total do material de partida, que estava presente em traços por análise de CCD. Deixou-se o meio reacional resfriar à temperatura ambiente, que foi então concentrado sob pressão reduzida. Adicionou-se ao óleo uma solução aquosa 15% m/v de NaOH (10 mL) e se extraiu com diclorometano (3 × 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água destilada (1 × 15 mL), secas sob Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* (eluição gradiente – 50:50 a 60:40

EtOAc/hexano), fornecendo **19** como um sólido cristalino amarelo claro (395,5 mg; 87% de rendimento).



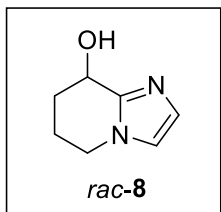
$R_f = 0,34$ (2:1 EtOAc/hexano). **RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3):** δ 7,75–7,60 (m, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,52–7,40 (m, 3H); 7,40–7,20 (m, 3H); 6,60–6,47 (m, 1H); 6,40 (d; $J = 7,6$ Hz; 1H); 5,26 (s, 2H). **RMN- ^{13}C (63 MHz, CDCl_3):** δ 148,0; 140,0; 136,1; 132,5; 128,5; 127,9; 127,3; 118,8; 113,3; 112,0; 102,4; 70,5.

3.2.9. Preparação do 5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridin-8-ol (*rac*-**20**)



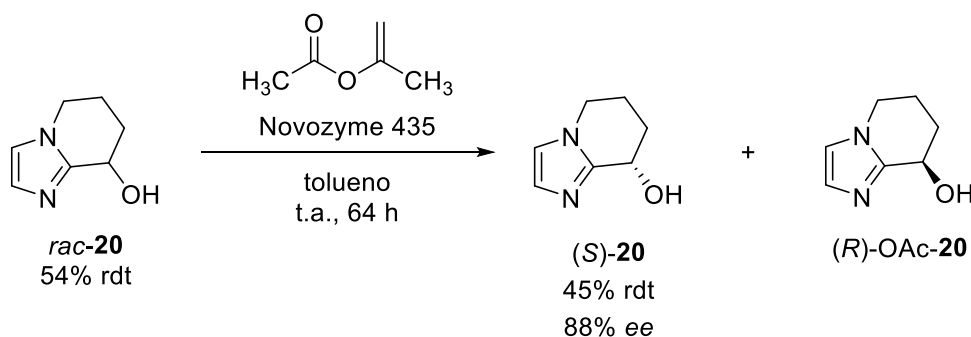
Em um reator de aço inoxidável próprio de um equipamento de hidrogenação, fez-se uma solução do substrato **19** (228,4 mg; 1,020 mmol; 1,0 equiv.) em etanol absoluto (30 mL; $0,034 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). A esta mistura, adicionou-se Pd/C 5% m/m (204,0 mg), o sistema foi fechado e a pressão interna foi ajustada a aproximadamente 10 bar de H_2 . A pressão interna foi cuidadosamente reduzida a 1 bar por meio de uma válvula de escape, e este procedimento (ajuste de pressão de H_2 a 10 bar seguido de redução a 1 bar por válvula de escape) foi repetido por mais duas vezes. Por fim, o reator foi pressurizado a 11 bar e a mistura foi agitada por 24 horas. Análise de CCD de alíquota do meio reacional mostrou consumo total do intermediário fenólico. Ao fim da reação, o sistema foi cuidadosamente ventilado com ar e a mistura heterogênea foi filtrada em um *plug* de Celite®, sendo o filtrado lavado com ethanol (30 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Ao resíduo, foi adicionada solução aquosa saturada de NaHCO_3 (~10 mL) e a mistura foi novamente concentrada sob pressão reduzida. O sólido resultante foi triturado com CHCl_3 (~30 mL), sendo a mistura filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* (eluição gradiente – 5:95 a 7:93 MeOH/ CH_2Cl_2), fornecendo o

álcool *rac*-**20** na forma de um sólido marrom claro cristalino (75,6 mg; 54% de rendimento).

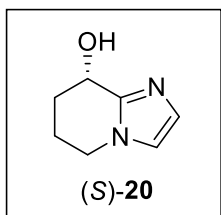


$R_f = 0,13$ (1:9 MeOH/EtOAc). **RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3):** δ 7,91 (sl, 1H); 6,95 (s, 1H); 6,72 (s, 1H); 4,92 (t; $J = 4,9$ Hz; 1H); 4,06–3,90 (m, 1H); 3,90–3,75 (m, 1H); 2,41–2,16 (m, 1H); 2,16–1,97 (m, 2H), 1,97–1,77 (m, 1H). **RMN- ^{13}C (63 MHz, CDCl_3):** δ 148,1; 127,4; 117,9; 60,9; 45,0; 29,9; 19,2. **IV (ATR, ν_{max}):** 3110, 2925, 1463, 1314, 1197, 1072, 998, 942, 757 cm^{-1} .

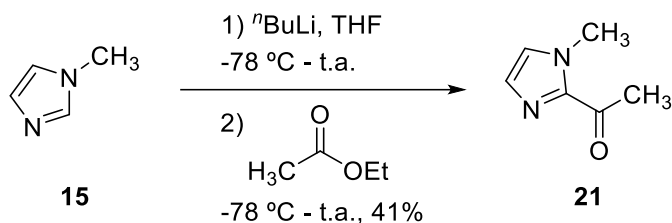
3.2.10. Resolução enzimática do 5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridin-8-ol (*rac*-**8**)



A uma solução do catalisador racêmico *rac*-**8** (54,2 mg; 0,392 mmol; 1,0 equiv.) em tolueno (9,8 mL; $0,04 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) a temperatura ambiente e sob agitação magnética (280 rpm), adicionaram-se acetato de isopropenila (0,43 mL; 0,39 g; 0,43 mmol; 10,0 equiv.) e Novozyme 435 (90 mg). A mistura reacional foi mantida sob agitação a t.a. por 64 horas. Após este período, o meio reacional foi filtrado em papel de filtro, concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* (eluição gradiente – 10:90 a 15:85 MeOH/EtOAc) para fornecer o catalisador enantioenriquecido (*S*)-**8** como um sólido cristalino (40,3 mg; 46% rendimento) e o acetato (*R*)-OAc-**8** como um óleo amarelo (rendimento não determinado; não caracterizado).

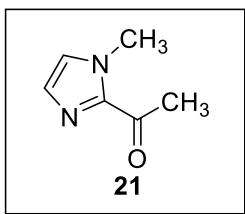
(S)-5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridin-8-ol

ee = 88,0%; determinado por HPLC (Chiralcel® OD-H; *i*PrOH/hexano = 10:90; vazão 1,0 mL·min⁻¹; λ = 215 nm; t_{minor} = 10,0 min; t_{major} = 15,9 min).

3.2.11. Preparação da metil cetona 21

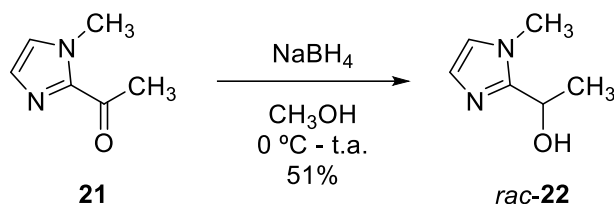
Em um balão de fundo redondo de 100 mL, previamente flambado, contendo um agitador magnético e sob atmosfera de nitrogênio, fez-se uma solução do *N*-metilimidazol comercial (500 mg; 6,09 mmol; 1,0 equiv.) em THF anidro (16,7 mL; 0,37 mol·L⁻¹). A solução foi resfriada a -78 °C e então se acionou lentamente uma solução de *n*-butil-lítio (1,67 mol·L⁻¹ – concentração de *n*BuLi determinada previamente por titulação; 3,65 mL) durante um período de 10 minutos. O banho criogênico foi removido e a mistura foi agitada por 30 minutos. Em seguida, resfriou-se novamente a mistura a -78 °C e se adicionou lentamente acetato de etila (805 mg; 892 μ L; 9,13 mmol; 1,5 equiv.) previamente destilado. A mistura foi agitada a -78 °C por 4h30, quando se removeu o banho criogênico. Após 30 minutos de agitação subsequente, adicionaram-se ao meio reacional 2 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl gota a gota. Removeram-se os compostos voláteis da mistura em rotaevaporador, e o resíduo aquoso resultante foi diluído com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL). Extraiu-se a mistura com CH₂Cl₂ (3 $\times$ 20 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas sob Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica *flash* (eluição gradiente – 50:50 a 60:40 EtOAc/hexano), resultando no produto **21** na forma de um óleo amarelo (311 mg, 41% rendimento).

1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etanona



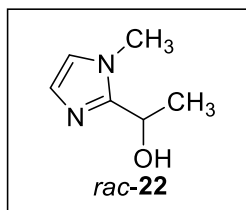
$R_f = 0,23$ (2:3 EtOAc/hexano). **RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7.13 (s, 1H); 7,01 (s, 1H); 3,99 (s, 3H); 2,65 (s, 3H). **RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 190,8; 129,2; 127,1; 123,0; 44,7; 36,4; 27,3.

3.2.12. Preparação do álcool imidazólico *rac*-22



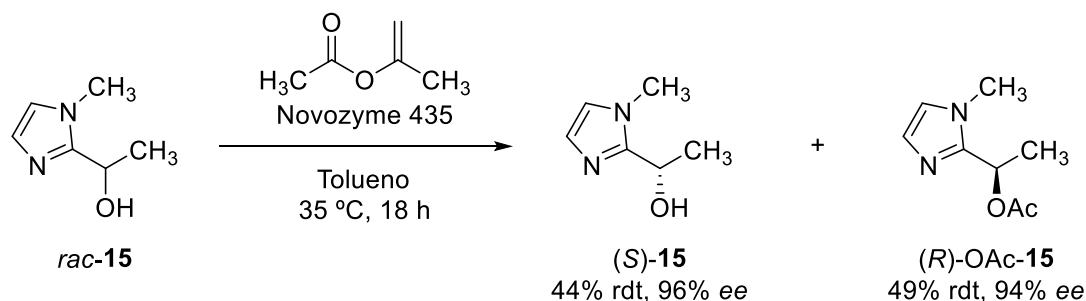
Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo uma solução do acilimidazol **21** (297 mg; 2,39 mmol; 1,0 equiv.) em metanol (18,5 mL; 0,13 mol·L⁻¹) resfriada a 0 °C, adicionou-se, sob agitação e em uma única porção, NaBH₄ sólido (271 mg; 7,18 mmol; 3,0 equiv.). A mistura foi agitada nesta temperatura por cerca de 5 minutos, quando se retirou o banho de gelo. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 4 horas. Após este período, em que se evidenciou o consumo total do material de partida, adicionou-se cuidadosamente uma solução aquosa saturada de NH₄Cl (3 mL) e os componentes voláteis foram evaporados sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi redissolvido em acetato de etila (25 mL) e a solução obtida foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (3 × 20 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash (elução isocrática – 1:6:93 NH₄OH/MeOH/EtOAc), resultando no álcool racêmico **22** como um óleo incolor (154 mg, 51% rendimento).

(+/-)-1-(1-Metil-1*H*-imidazol-2-il)etanol



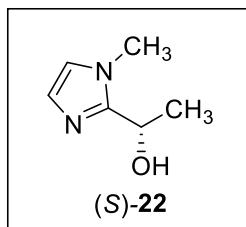
$R_f = 0,23$ (1:5:94 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{EtOAc}$). **RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 6,90 (s, 1H); 6,81 (s, 1H); 4,91 (q; $J = 6,6$ Hz; 1H); 3,70 (s, 3H); 1,61 (d; $J = 6,6$ Hz; 3H). **RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 150,2; 126,8; 121,8; 63,0; 33,0; 22,3.

3.2.13. Resolução enzimática do catalisador (+/-)-1-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etanol (14)



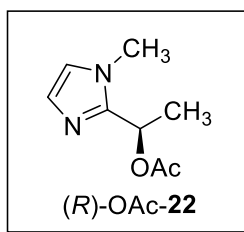
A uma solução do catalisador racêmico *rac*-22 (77 mg; 0,61 mmol; 1,0 equiv.) em tolueno (7,7 mL; 0,080 mol·L⁻¹) a temperatura ambiente e sob agitação, adicionaram-se acetato de isopropenila (0,67 mL; 0,61 g; 6,1 mmol; 10,0 equiv.) e Novozyme 435 (38 mg). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 18 horas. Após este período, o meio reacional foi filtrado em papel de filtro, concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna de sílica flash (eluição gradiente – 10:90 a 20:80 MeOH/ CH_2Cl_2) para fornecer o catalisador enantioenriquecido (S)-22 como um óleo incolor (34 mg, 44% rendimento) e o acetato (R)-OAc-22 como um óleo amarelo claro (50 mg, 49% rendimento).

(S)-1-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etanol



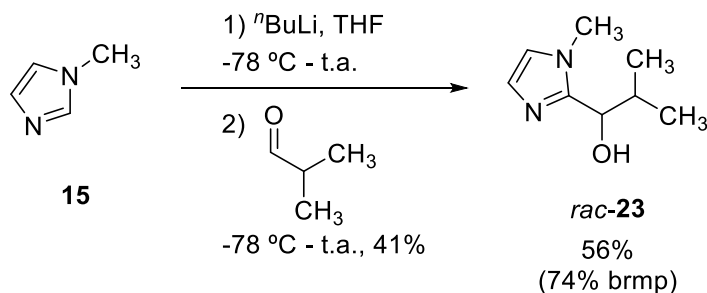
ee = 95,9%; determinado via HPLC (Phenomenex Celulose-1, i PrOH/hexano = 8:92, vazão 1,0 mL·min⁻¹, λ = 215 nm, t_{minor} = 12,6 min, t_{major} = 14,0 min).

Acetato de (R)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etila



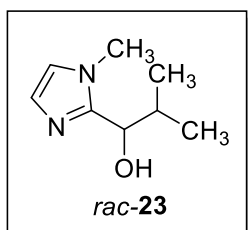
$R_f = 0,54$ (1:9 MeOH/CH₂Cl₂). **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7,00 (d; $J = 0,8$ Hz; 1H); 6,84 (d; $J = 0,9$ Hz; 1H); 6,00 (q; $J = 6,6$ Hz; 1H); 3,65 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 1,70 (d; $J = 6,6$ Hz; 3H). **RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃):** δ 170,6; 146,1; 128,0; 121,9; 63,8; 32,9; 21,2; 18,8. **ee** = 94,0%; determinado via HPLC (Phenomenex Celulose-1, *i*PrOH/hexano = 8:92, vazão 1,0 mL·min⁻¹, $\lambda = 220$ nm, $t_{\text{minor}} = 18,4$ min, $t_{\text{major}} = 19,0$ min).

3.2.14. Preparação do (+/-)-2-metil-1-(1-metil-1-imidazol-2-il)propan-1-ol (rac-23)



Em um balão de fundo redondo de 100 mL, previamente flambado, contendo um agitador magnético e sob atmosfera de nitrogênio, fez-se uma solução do *N*-metilimidazol comercial (745 mg; 9,07 mmol; 1,0 equiv.) em THF anidro (25 mL; 0,36 mol·L⁻¹). A solução foi resfriada a -78 °C e então se acionou lentamente uma solução de *n*-butil-lítio (3,96 mL de uma solução 2,3 mol·L⁻¹ em hexano; 1,0 equiv.; concentração de ⁿBuLi determinada previamente por titulação) durante um período de 5 minutos. Após 5 minutos adicionais, o banho criogênico foi removido e a mistura foi agitada por 30 minutos. Em seguida, resfriou-se novamente a mistura a -78 °C (~20 minutos no banho criogênico) e se adicionou lentamente acetato de etila recém destilado (818 mg; 1,03 mL; 11,3 mmol; 1,25 equiv.). A mistura foi agitada a -78 °C por 20 minutos, quando se removeu o banho criogênico. Após 24 horas de agitação subsequente, análise de CCD mostrou que a reação não foi completa, porém se decidiu retirá-la. Adicionaram-se ao meio reacional 5 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl e os compostos mais voláteis da mistura foram removidos em rotaevaporador. O resíduo aquoso resultante foi diluído com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (3 × 25 mL),

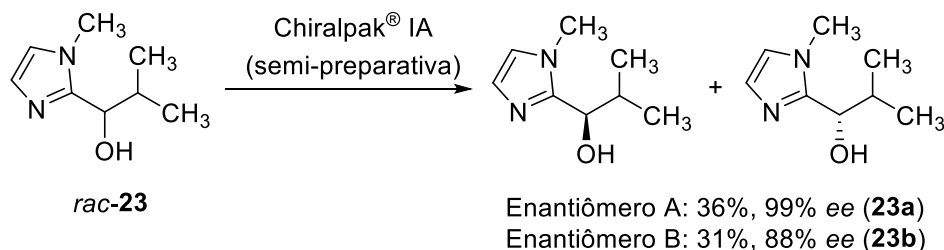
sendo as fases orgânicas combinadas foram secas sob Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. Análise por RMN de ^1H do bruto mostrou a presença de material de partida e o produto desejado (conversão = 73%). Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica *flash* (eluição isocrática – 1:2:97 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{EtOAc}$), resultando no isolamento do material de partida que não reagiu (193 mg) produto *rac*-**7a** na forma de um sólido amarelo claro cristalino (777 mg, 56% de rendimento, 75% de rendimento considerando-se a recuperação do material de partida).



$R_f = 0,24$ (1:2:97 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{EtOAc}$); $0,38$ (2:98 MeOH/EtOAc).

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,88 (d; $J = 1,3$ Hz; 1H); 6,75 (d; $J = 1,3$ Hz; 1H); 4,31 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 3,66 (s, 3H); (octeto; $J = 6,7$ MHz; 1H); 1,04 (d; $J = 6,7$ Hz; 3H); 0,78 (d; $J = 6,7$ Hz; 3H). **RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 149,8; 126,8; 121,2; 72,4; 34,1; 33,0; 19,2; 18,7.

3.2.15. Resolução do catalisador (+/-)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etanol (*rac*-**23**)



Os enantiômeros de uma amostra contendo 24,0 mg do composto *rac*-**X** foram separados em equipamento de HPLC equipado com coluna quiral semi-preparativa (Chiralpak® IA; 21×250 mm, $5 \mu\text{m}$; $i\text{PrOH}/\text{hexano} = 5:95$; vazão $21,0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; $\lambda = 210$ nm; $t_A = 13,1$ min; $t_B = 14,9$ min) após otimização em coluna idêntica na escala analítica. Após remoção do solvente das frações separadas, foram obtidos 8,7 mg (36%) de um dos estereoisômeros (enantiômero A) e 7,4 mg (31%) do outro (enantiômero B). A determinação da configuração absoluta de cada enantiômero isolado não foi feita.

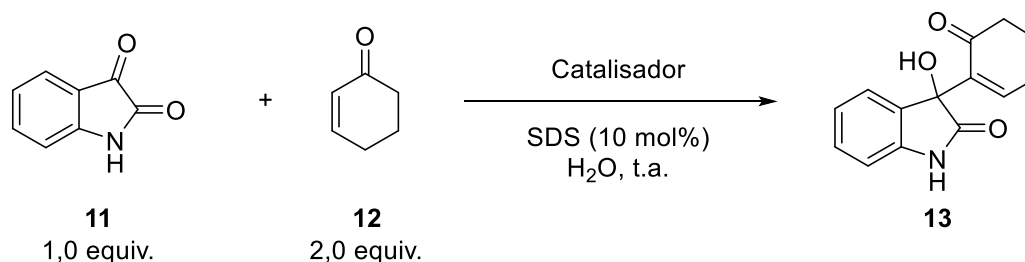
Enantiômero A (16a)

ee > 99%; determinado por HPLC (Chiralcel® OD-H; *i*PrOH/hexano = 5:95; vazão 1,0 mL·min⁻¹; λ = 210 nm; t_{major} = 7,9 min; t_{minor} = 10,3 min).

Enantiômero B (16b)

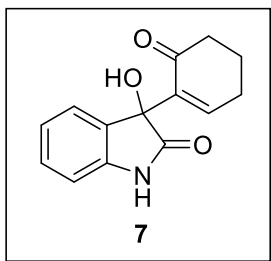
ee = 88%; determinado por HPLC (Chiralcel® OD-H; *i*PrOH/hexano = 5:95; vazão 1,0 mL·min⁻¹; λ = 210 nm; t_{minor} = 7,9 min; t_{major} = 10,3 min).

3.2.17. Procedimento geral para a reação aquosa de MBH enantiosseletiva entre a isatina e a 2-cicloexen-1-ona



Em um vial de 4 mL contendo um agitador magnético, foram adicionados isatina **11** (73,6 mg; 0,500 mmol; 1,0 equiv.), 2-cicloexen-1-ona **12** (96,8 μ L; 96,1 mg; 1,00 mmol; 2,0 equiv.), SDS (14,4 mg; 50,0 μ mol; 10 mol%), água destilada (0,5 mL; 1 mol·L⁻¹) e, por fim, o catalisador imidazólico (**8**, **17**, **20**, **22** ou **23**) (10 mol% ou 65 mol%). A mistura reacional heterogênea foi mantida sob agitação magnética (800 rpm) à temperatura ambiente. O progresso reacional foi visualizado pela conversão gradual da solução inicialmente laranja-avermelhada em uma mistura branca heterogênea e confirmado por CCD. Quando a reação foi julgada completa ou estagnada, o aduto de MBH foi isolado por filtração sob pressão reduzida com funil de Büchner. O precipitado foi lavado com água destilada (1 $\times$ 10 mL) e hexano (3 $\times$ 10 mL), e então mantido sob pressão reduzida até a obtenção de massa constante. O produto **13** isolado desta maneira foi obtido como um sólido amarelo claro com pureza > 95%, tal como verificado por RMN de ¹H.

3-hidroxi-3-(6-oxocicloex-1-en-1-il)-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (13)



$R_f = 0,18$ (2:3 EtOAc/hexano). **RMN- ^1H (250 MHz, CD_3OD):** δ 7,66 (t; $J = 4,2$ Hz; 1H); 7,20 (td; $J = 7,6; 1,4$ Hz; 1H); 7,05-6,97 (m, 1H); 6,97-6,91 (m, 1H); 6,90-6,84 (m, 1H); 2,63-2,52 (m, 2H); 2,43-2,20 (m, 2H); 2,13-1,89 (m, 2H). **RMN- ^{13}C (63 MHz, CD_3OD):** δ 199,5; 181,2; 149,9; 144,1; 139,7; 133,3; 130,5; 124,3; 123,2; 111,2; 76,3;

39,2; 26,8; 23,7.

Dados para a reação feita com (S)-**2** (10 mol%) (**Tabela 2**, entrada 1) – 95% rendimento (5 h de reação); **ee** = 46%, determinado por HPLC (Chiralpak OJ-3, $i\text{PrOH}$ /hexano = 20:80, vazão $1,0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, $\lambda = 215 \text{ nm}$, $t_{\text{minor}} = 8,7 \text{ min}$, $t_{\text{major}} = 12,5 \text{ min}$) ou SFC (Chiralcel OD, $\text{MeOH}/\text{CO}_2 = 10:90$, vazão $3,0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, $\lambda = 210 \text{ nm}$, $t_{\text{minor}} = 8,0 \text{ min}$, $t_{\text{major}} = 9,0 \text{ min}$).

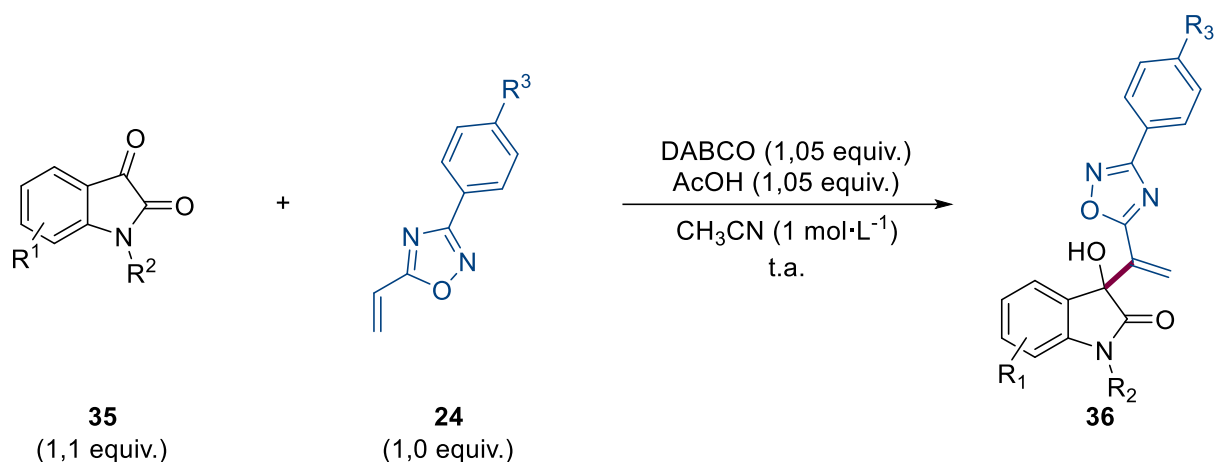
3.2.18. Preparação das isatinas *N*-substituídas **35**

Para a preparação das *N*-etilisatinas (**35a** e **35e-n**) e da *N*-metilisatina **35b**, foi utilizado um protocolo experimental já estabelecido na literatura envolvendo o uso de isatina **33**, iodeto de etila ou etila, K_2CO_3 e DMF anidro como solvente,¹⁵² sendo os rendimentos obtidos tipicamente maiores que 90%. A *N*-benzilisatina **35c** foi sintetizada em 93% por reação de benzilação de **33** usando brometo de benzila, K_2CO_3 e acetonitrila anidra.¹⁵³ A *N*-fenilisatina **35d** foi preparada em 50% de rendimento através de uma reação de acoplamento Chan-Lam entre **33** e o ácido fenilborônico, utilizando-se $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ como mediador.¹⁵⁴

3.2.19. Preparação dos 3-aryl-5-vinil-1,2,4-oxadiazóis **24**

Os viniloxadiazóis **30** foram preparados de acordo com a sequência sintética já conhecida na literatura⁶³ e exemplificada no **Esquema 15** para a preparação de **24a**. Os rendimentos globais obtidos, a partir das correspondentes benzonitrilas, foram de 89% ($R = \text{H}$, **24a**), 65% ($R = \text{OMe}$, **24b**), 57% ($R = \text{Cl}$, **24c**) e 55% ($R = \text{NO}_2$, **24d**). As estruturas dos compostos foram confirmadas por comparação dos dados espectrais de RMN obtidos com os reportados na literatura: **24a**,⁶³ **24b**,¹⁵⁵ **24c**,¹⁵⁵ **24d**.

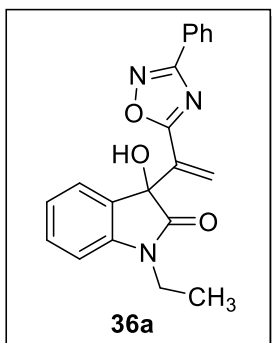
3.2.20. Procedimento geral para a síntese dos adutos de MBH 36



Em um vial de 4 mL previamente seco e contendo um agitador magnético, foram adicionados o viniloxadiazol **24** (0,500 mmol; 1,0 equiv.), a isatina *N*-substituída **35** (0,550 mmol; 1,1 equiv.), o DABCO (58,9 mg; 0,525 mmol; 1,05 equiv.) e a acetonitrila anidra (0,5 mL; 1,0 mol·L⁻¹). Por fim, adicionou-se o ácido acético (30,3 µL; 31,8 mg; 0,525 mmol; 1,05 equiv.) diretamente ao meio reacional sob agitação. A mistura foi agitada até consumo completo do material de partida limitante ou estagnação da reação (julgado por CCD). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* usando um sistema de eluentes apropriado e indicado para cada composto.

1-Etil-3-hidroxi-3-[1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etenil]-2,3-diidro-1*H*-indol-2-ona (**36a**)

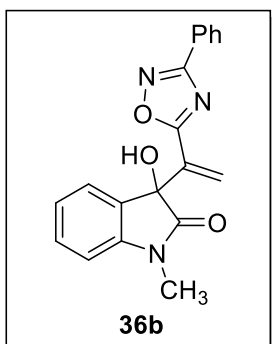
Seguindo o procedimento geral, o aduto **36a** foi obtido após 4 horas como um sólido amarelo em 91% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 1:99 MeOH/CH₂Cl₂.



R_f = 0,47 (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **PF** = 154,2-157,0 °C. **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7,93–7,86 (m, 2H); 7,49–7,38 (m, 3H); 7,35 (td; J = 7,8; 1,2 Hz; 1H); 7,28–7,25 (m, 1H); 7,03 (td; J = 7,6; 0,8 Hz; 1H); 6,95 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 6,69 (s, 1H); 6,42 (s, 1H); 4,64 (sl, 1H); 3,86 e 3,81 (AB de ABX₃; J_{AB} = 14,2; J_X = 7,2 Hz); 1,35 (t; J = 7,2 Hz; X de ABX₃; 3H). **RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃)**: δ 175,3; 172,7; 168,4; 143,9; 132,7; 131,3; 130,7; 129,1; 128,8; 127,5; 126,5; 126,2; 124,6; 123,2; 109,0; 76,6; 35,3; 12,6. **IV (ATR, ν_{max})**: 3302, 2937, 1694, 1613, 1368, 1056, 763 cm⁻¹. **HRMS (ESI+)**: m/z calculado para C₂₀H₁₈O₃N₃⁺ [M + H]⁺ 348,1343; encontrado 348,1316.

3-Hidroxi-1-metil-3-[1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etenil]-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36b)

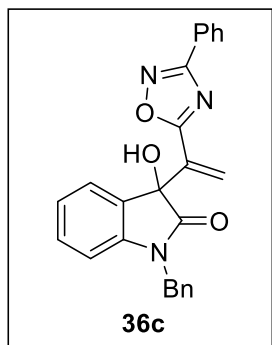
Seguindo o procedimento geral, o aduto **36b** foi obtido após 4,5 horas como um sólido amarelo cristalino em 87% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 2:98 MeOH/CH₂Cl₂.



R_f = 0,17 (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **PF** = 172,9-174,7 °C. **RMN-¹H (400 MHz, CD₃CN)**: δ 7,85–7,77 (m, 2H); 7,55–7,43 (m, 3H); 7,35 (td; J = 7,8; 1,2 Hz; 1H); 7,18 (dd; J = 7,4; 0,7 Hz; 1H); 7,03 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 6,99 (td; J = 7,4; 0,7 Hz; 1H); 6,73 (s, 1H); 6,62 (s, 1H); 4,73 (s, 1H); 3,29 (s, 3H). **RMN-¹³C (101 MHz, CD₃CN)**: δ 175,9; 173,8; 169,0; 146,1; 133,8; 132,4; 131,4; 130,4; 130,0; 127,9; 127,2; 126,7; 124,6; 123,6; 109,7; 76,9; 27,0. **IV (ATR, ν_{max})**: 3304, 2924, 1700, 1614, 1368, 1057, 767 cm⁻¹. **HRMS (ESI+)**: m/z calculado para C₁₉H₁₅O₃N₃Na⁺ [M + Na]⁺ 356,1006; encontrado 356,1009.

1-Benzil-3-hidroxi-3-[1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etenil]-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36c)

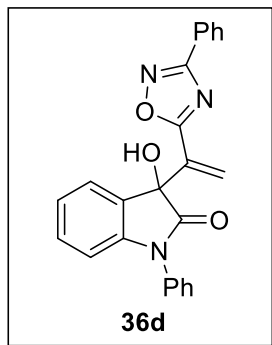
Seguindo o procedimento geral, o aduto **36c** foi obtido após 4,5 horas como um sólido amarelo claro cristalino em 95% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 2:98 MeOH/CH₂Cl₂.



$R_f = 0,32$ (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **PF** = 132,2-133,9 °C. **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7,92–7,82 (m, 2H); 7,51–7,45 (m, 1H); 7,44–7,38 (m, 2H); 7,37–7,32 (m, 2H); 7,29 (dd; $J = 7,5; 0,8$ Hz; 1H); 7,27–7,21 (m, 4H); 7,02 (td; $J = 7,5; 0,8$ Hz; 1H); 6,80 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H); 6,70 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 4,96 (s, 2H); 4,57 (s, 1H). **RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃)**: δ 175,8; 172,8; 168,5; 144,1; 135,4; 132,6; 131,4; 130,7; 129,0; 128,9; 128,8; 127,9; 127,6; 127,5; 126,5; 126,4; 124,6; 123,5; 110,0; 76,8; 44,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 3337, 1700, 1618, 1555, 1367, 1179, 1054, 957, 690 cm⁻¹. **HRMS (ESI+)**: m/z calculado para C₂₅H₁₉O₃N₃Na⁺ [M + Na]⁺ 432,1319; encontrado 432,1324.

3-Hidroxi-1-fenil-3-[1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etenil]-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36d)

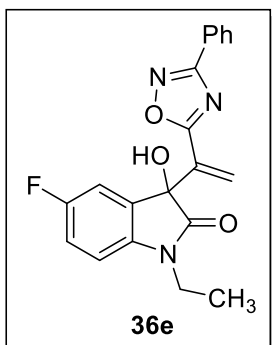
Seguindo o procedimento geral, o aduto **36d** foi obtido após 5 horas como um óleo amarelo viscoso em 94% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 2:98 MeOH/CH₂Cl₂.



$R_f = 0,27$ (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7,93–7,86 (m, 2H); 7,58–7,50 (m, 4H); 7,49–7,35 (m, 4H); 7,33–7,25 (m, 2H); 7,06 (t; $J = 7,5$ Hz; 1H); 6,93 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H); 6,75 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 4,45 (sl, 1H). **RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃)**: δ 175,4; 172,5; 168,5; 144,8; 134,2; 132,7; 131,3; 130,4; 129,6; 128,7; 128,6; 128,3; 127,5; 126,4; 126,4; 126,2; 124,5; 123,7; 110,0; 76,6. **IV (ATR, ν_{max})**: 3356, 1709, 1614, 1547, 1370, 1179, 1067, 936, 705 cm⁻¹. **HRMS (ESI+)**: m/z calculado para C₂₄H₁₇O₃N₃Na⁺ [M + Na]⁺ 418,1162; encontrado 418,1167.

1-Etil-5-fluoro-3-hidroxi-3-[1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etenil]-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36e)

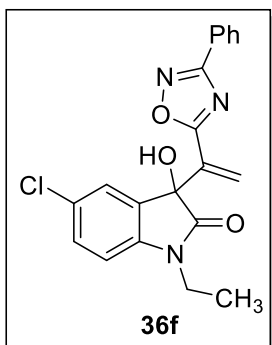
Seguindo o procedimento geral, o aduto **36e** foi obtido após 4 horas como um sólido amarelo claro em 94% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 1:99 MeOH/CH₂Cl₂.



$R_f = 0,29$ (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **PF** = 166,9-167,4 °C. **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7,92–7,86 (m, 2H); 7,50–7,39 (m, 3H); 7,09–7,00 (m, 2H); 6,88 (dd; $J = 8,4; 3,9$ Hz; 1H); 6,71 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 4,65 (s, 1H); 3,84 e 3,79 (AB de ABX₃; $J_{AB} = 14,3$; $J_X = 7,2$ Hz); 1,34 (t; $J = 7,2$ Hz; X de ABX₃; 3H). **RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃)**: δ 175,2; 172,4; 168,5; 159,4 (d; $^1J_{C-F} = 242,4$ Hz); 139,9 (d; $^4J_{C-F} = 1,8$ Hz); 132,3; 131,4; 130,7 (d; $^3J_{C-F} = 7,6$ Hz); 128,9; 127,5; 126,5; 126,4; 116,9 (d; $^2J_{C-F} = 23,4$ Hz); 112,9 (d; $^2J_{C-F} = 25,0$ Hz); 109,6 (d; $^3J_{C-F} = 7,6$ Hz); 76,6; 35,5; 12,5. **RMN-¹⁹F (235 MHz, CDCl₃)**: δ -119,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 3334, 2937, 1693, 1372, 1205, 1106, 687 cm⁻¹. **HRMS (ESI+)**: m/z calculado para C₂₀H₁₆FO₃N₃Na⁺ [M + Na]⁺ 388,1068; encontrado 388,1075.

5-Cloro-1-etil-3-hidroxi-3-[1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etenil]-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36f)

Seguindo o procedimento geral, o aduto **36f** foi obtido após 1,5 hora como um sólido amarelo claro em 93% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 1:99 MeOH/CH₂Cl₂.

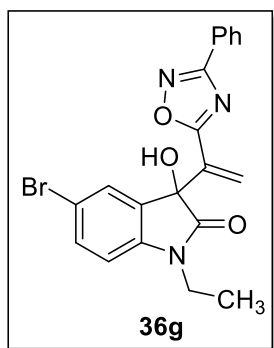


$R_f = 0,34$ (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **PF** = 170,0-172,3 °C. **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7,90–7,86 (m, 2H); 7,50–7,39 (m, 3H); 7,33 (dd; $J = 8,3; 2,0$ Hz; 1H); 7,25 (d; $J = 2,0$ Hz; 1H); 6,88 (d; $J = 8,3$ Hz; 1H); 6,73 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 4,49 (s, 1H); 3,84 e 3,79 (AB de ABX₃; $J_{AB} = 14,4$; $J_X = 7,2$ Hz); 1,34 (t; $J = 7,2$ Hz; X de ABX₃; 3H). **RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃)**: δ 175,0; 172,4; 168,5; 142,6; 132,2; 131,4; 130,7; 130,6; 128,9; 128,6; 127,5; 126,6; 126,4; 125,2; 109,9; 76,5;

35,5; 12,5. **IV (ATR, $\nu_{\max}$):** 3341, 2937, 1698, 1614, 1370, 750, 687 cm^{-1} . **HRMS (ESI+):** m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_3\text{ClNa}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 404,0772; encontrado 404,0780.

5-Bromo-1-etil-3-hidroxi-3-[1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etenil]-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36g)

Seguindo o procedimento geral, o aduto **36g** foi obtido após 2,5 horas como um sólido amarelo bem claro (*off-white*) em 70% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 2:98 MeOH/ CH_2Cl_2 .

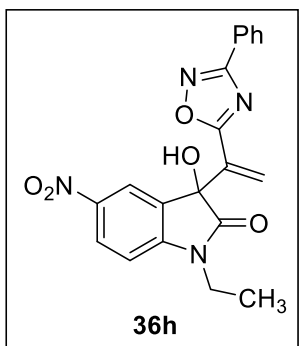


R_f = 0,35 (2:98 MeOH/ CH_2Cl_2). **PF** = 144,2-146,9 °C. **RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3):** δ 7,92–7,83 (m, 2H); 7,52–7,45 (m, 2H); 7,45–7,39 (m, 2H); 7,37 (d; J = 1,6 Hz; 1H); 6,84 (d; J = 8,3 Hz; 1H); 6,73 (s, 1H); 6,46 (s, 1H); 4,62 (sl, 1H); 3,83 e 3,78 (AB de ABX_3 ; J_{AB} = 14,2; J_{X} = 7,2 Hz); 1,33 (t; J = 7,2 Hz; X de ABX_3 ; 3H). **RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3):** δ 174,9; 172,3; 168,5; 143,1; 133,5; 132,1; 131,4; 131,0; 128,9; 127,9; 127,5; 126,6; 126,4; 115,8; 110,4; 76,4; 35,5;

12,5. **IV (ATR, $\nu_{\max}$):** 3335, 2931, 1698, 1613, 1370, 1111, 687 cm^{-1} . **HRMS (ESI+):** m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_3\text{BrNa}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 448,0267; encontrado 448,0276.

1-Etil-3-hidroxi-5-nitro-3-[1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etenil]-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36h)

Seguindo o procedimento geral, o aduto **36h** foi obtido após 15 minutos como um sólido amarelo de baixo ponto de fusão em 96% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 2:98 MeOH/ CH_2Cl_2 .

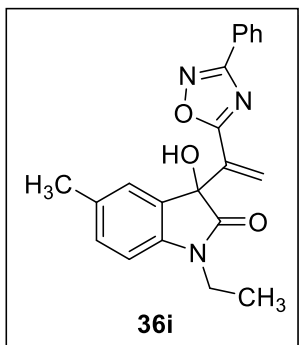


R_f = 0,21 (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)**: δ 8,36 (dd; J = 8,7; 2,3 Hz; 1H); 8,18 (d; J = 2,3 Hz; 1H); 7,89–7,80 (m, 2H); 7,52–7,45 (m, 1H); 7,45–7,39 (m, 2H); 7,07 (d; J = 8,7 Hz; 1H); 6,82 (s, 1H); 6,53 (s, 1H); 4,01 (sl, 1H); 3,93 e 3,88 (AB de ABX₃; J_{AB} = 14,3; J_X = 7,2 Hz); 1,38 (t; J = 7,2 Hz; X de ABX₃; 3H). **RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃)**: δ 175,7; 172,0; 168,5; 149,8; 143,8; 131,6; 131,5; 130,1; 128,9; 127,7; 127,4; 127,2; 126,2;

120,6; 108,5; 75,8; 36,0; 12,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 3341, 2939, 1715, 1611, 1521, 1331, 1050, 689 cm⁻¹. **HRMS (ESI+)**: m/z calculado para C₂₀H₁₆O₅N₄Na⁺ [M + Na]⁺ 415,1013; encontrado 415,1014.

1-Etil-3-hidroxi-5-metil-3-[1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etenil]-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36i)

Seguindo o procedimento geral, o aduto **36i** foi obtido após 4 horas como um sólido laranja em 94% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 1:99 MeOH/CH₂Cl₂.

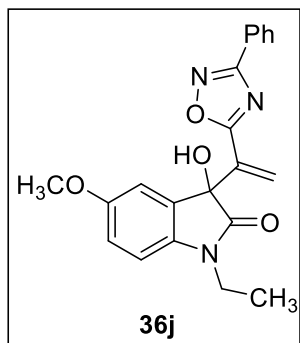


R_f = 0,32 (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **PF** = 151,2-153,3 °C. **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7,92–7,90 (m, 2H); 7,49–7,40 (m, 3H); 7,14 (d; J = 7,9 Hz; 1H); 7,09 (s, 1H); 6,84 (d; J = 7,9 Hz; 1H); 6,69 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 4,30 (sl, 1H); 3,84 e 3,80 (AB de ABX₃; J_{AB} = 14,2; J_X = 7,1 Hz); 2,28 (s, 3H); 1,35 (t; J = 7,1 Hz; X de ABX₃; 3H). **RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃)**: δ 175,2; 172,8; 168,5; 141,6; 132,9; 132,8; 131,3; 130,9; 128,9; 128,8; 127,6; 126,6; 126,1;

125,4; 108,8; 76,8; 35,4; 21,1; 12,6. **IV (ATR, ν_{max})**: 3317, 2937, 1700, 1607, 1370, 1108, 806 cm⁻¹. **HRMS (ESI+)**: m/z calculado para C₂₁H₁₉O₃N₃Na⁺ [M + Na]⁺ 384,1319; encontrado 384,1327

1-Etil-3-hidroxi-5-metoxi-3-[1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etenil]-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36j)

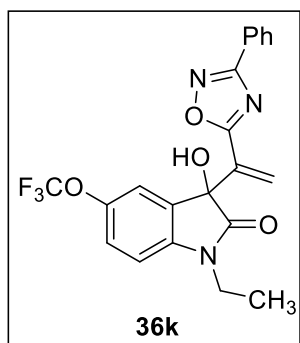
Seguindo o procedimento geral, o aduto **36j** foi obtido após 24 horas como um óleo marrom em 98% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 1:99 MeOH/CH₂Cl₂.



R_f = 0,25 (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃)**: δ 7,91–7,86 (m, 2H); 7,48–7,38 (m, 3H); 6,89–6,86 (m, 1H); 6,86–6,83 (m, 2H); 6,70 (s, 1H); 6,46 (s, 1H); 4,94 (s, 1H); 3,83 e 3,77 (AB de ABX₃; J_{AB} = 14,2; J_X = 7,2 Hz); 3,72 (s, 3H); 1,33 (t; J = 7,2 Hz; X de ABX₃; 3H). **RMN-¹³C (151 MHz, CDCl₃)**: δ 175,2; 172,7; 168,4; 156,3; 137,2; 132,7; 131,3; 130,3; 128,8; 127,5; 126,5; 126,3; 115,2; 111,5; 109,5; 76,9; 55,8; 35,4; 12,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 3330, 2937, 1694, 1605, 1367, 1033, 807 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculado para C₂₁H₁₉O₄N₃Na⁺ [M + Na]⁺ 400,1268; encontrado 400,1276.

1-Etil-3-hidroxi-3-[1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ethenil]-5-(trifluorometoxi)-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36k)

Seguindo o procedimento geral, o aduto **36k** foi obtido após 2 horas como um sólido amarelo claro em 97% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 2:98 MeOH/CH₂Cl₂.

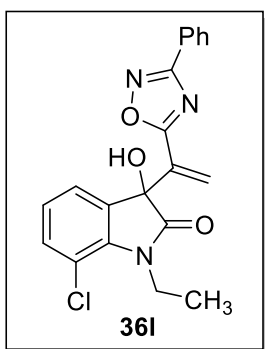


R_f = 0,31 (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **PF** = 119,0-121,1 °C. **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7,89–7,83 (m, 2H); 7,51–7,36 (m, 3H); 7,22 (dd; J = 8,5; 1,5 Hz; 1H); 7,16 (d; J = 1,5 Hz; 1H); 6,94 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 6,73 (s, 1H); 6,51 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 3,85 e 3,80 (AB de ABX₃; J_{AB} = 14,2; J_X = 7,2 Hz); 1,34 (t; J = 7,2 Hz; X de ABX₃; 3H). **RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃)**: δ 175,5; 172,3; 168,5; 145,1 (q; $^3J_{C-F}$ = 1,9 Hz); 142,6; 132,1; 131,4; 130,8; 128,9; 127,5; 126,8; 126,4; 123,5; 120,5 (q; $^1J_{C-F}$ = 257,1 Hz) 118,5; 109,4; 76,5; 35,6; 12,4. **RMN-¹⁹F (470 MHz, CDCl₃)**: δ -58,3. **IV (ATR, ν_{max})**: 3352, 2985, 1709, 1491, 1368, 1253, 750 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z calculado para $C_{21}H_{16}F_3O_4N_3Na^+$ $[M + Na]^+$ 454,0985; encontrado 454,0990.

7-Cloro-1-etil-3-hidroxi-3-[1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etenil]-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36l)

Seguindo o procedimento geral, o aduto **36l** foi obtido após 4 horas como um sólido de baixo ponto de fusão em 93% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 1:99 MeOH/CH₂Cl₂.

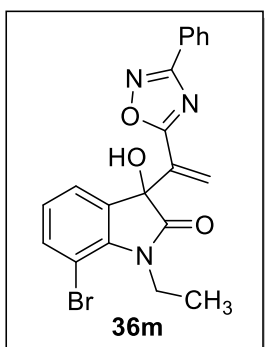


R_f = 0,38 (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **RMN-¹H (500 MHz, (CD₃)₂CO):** δ 7,90–7,84 (m, 2H); 7,57–7,47 (m, 3H); 7,33 (dd; J = 8,2; 1,2 Hz; 1H); 7,17 (dd; J = 7,4; 1,2 Hz; 1H); 6,98 (dd; J = 8,2; 7,4 Hz; 1H); 6,81 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 6,02 (s, 1H); 4,21 e 4,20 (AB de ABX₃; J_{AB} = 14,2; J_X = 7,1 Hz); 1,36 (t; J = 7,1 Hz; X de ABX₃; 3H). **RMN-¹³C (126 MHz, (CD₃)₂CO):** δ 175,8; 173,6; 169,1; 141,4; 134,3; 133,6; 133,1; 132,4; 129,8; 127,9; 127,2; 126,8; 124,4; 123,6; 115,3; 75,9;

37,5; 15,2. **IV (ATR, ν_{max}):** 3341, 2929, 1704, 1608, 1370, 778, 689 cm⁻¹. **HRMS (ESI+):** m/z calculado para $C_{20}H_{16}O_3N_3ClNa^+$ $[M + Na]^+$ 404,0772; encontrado 404,0781.

7-Bromo-1-etil-3-hidroxi-3-[1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etenil]-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36m)

Seguindo o procedimento geral, o aduto **36m** foi obtido após 5 horas como um óleo amarelo viscoso em 95% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 3:97 MeOH/CH₂Cl₂.

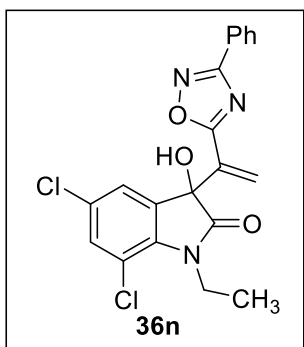


R_f = 0,38 (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **RMN-¹H (500 MHz, (CD₃)₂CO):** δ 7,94–7,80 (m, 2H); 7,59–7,45 (m, 4H); 7,20 (dd; J = 7,3; 1,1 Hz; 1H); 6,91 (dd; J = 8,1; 7,3 Hz; 1H); 6,81 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 6,05 (s, 1H); 4,25 e 4,22 (AB de ABX₃; J_{AB} = 14,1; J_X = 7,1 Hz); 1,35 (t; J = 7,1 Hz; X de ABX₃; 3H). **RMN-¹³C (126 MHz, (CD₃)₂CO):** δ 176,0; 173,6; 169,1; 142,9; 136,5; 134,7; 133,6; 132,4; 129,8; 128,0; 127,2; 126,7; 124,8; 124,1; 102,2; 75,8; 37,2; 15,1. **IV (ATR, ν_{max}):** 3326,

1704, 1547, 1449, 1368, 1056, 964, 776, 689 cm^{-1} . **HRMS (ESI+):** m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_3\text{BrNa}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 448,0267; encontrado 448,0272.

5,7-Dicloro-1-etil-3-hidroxi-3-[1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etenil]-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36n)

Seguindo o procedimento geral, o aduto **36n** foi obtido após 2 horas como um sólido amarelo bem claro (*off-white*) amorfo em 96% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 4:96 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.

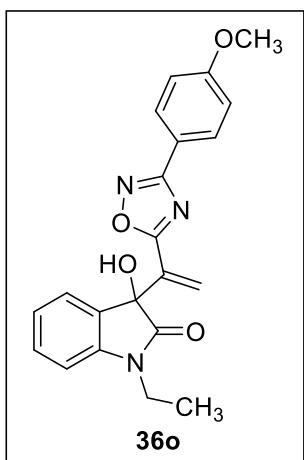


$R_f = 0,40$ (4:96 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). **PF** = 169,8-171,2 $^{\circ}\text{C}$. **RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,92–7,87 (m, 2H); 7,51–7,40 (m, 3H); 7,31 (d; $J = 2,1$ Hz; 1H); 7,12 (d; $J = 2,1$ Hz; 1H); 6,74 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 4,59 (s, 1H); 4,19 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 1,38 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). **RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 175,7; 172,0; 168,5; 139,1; 133,2; 132,4; 131,9; 131,5; 128,9; 128,9; 127,5; 126,7; 126,3; 123,7; 116,1; 75,8; 37,5; 14,8. **IV (ATR, ν_{max}):** 3302, 2937, 1694,

1613, 1368, 1056, 763 cm^{-1} . **HRMS (ESI+):** m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3\text{Cl}_2\text{Na}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 438,0383; encontrado 438,0388.

1-Etil-3-hidroxi-3-[1-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etenil]-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36o)

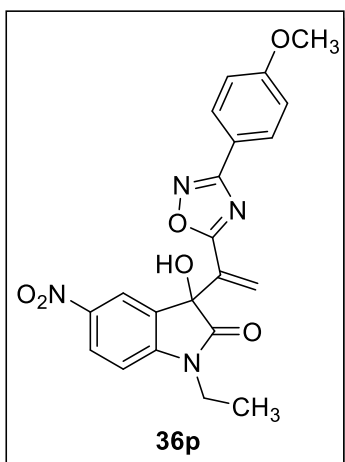
Seguindo o procedimento geral, o aduto **36o** foi obtido após 8 horas como um sólido amarelo claro em 93% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 2:98 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$.



R_f = 0,28 (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **PF** = 152,0-152,5 °C. **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7,90–7,81 (m, 2H); 7,35 (t; J = 7,7 Hz; 1H); 7,28 (d; J = 7,5 Hz; 1H); 7,04 (t; J = 7,5 Hz; 1H); 6,96–6,90 (m, 3H); 6,66 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 4,43 (sl, 1H); 3,91–3,74 (m, 5H); 1,35 (t; J = 7,2 Hz; 3H). **RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃)**: δ 175,2; 172,5; 168,1; 162,1; 144,0; 132,7; 130,7; 129,2; 129,0; 126,0; 124,7; 123,2; 119,0; 114,3; 109,0; 76,7; 55,5; 35,3; 12,6. **IV (ATR, ν_{max})**: 3309, 2935, 1698, 1613, 1370, 1175, 775 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculado para C₂₁H₁₉O₄N₃Na⁺ [M + Na]⁺ 400,1268; encontrado 400,1276.

1-Etil-3-hidroxi-3-{1-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etenil}-5-nitro-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36p)

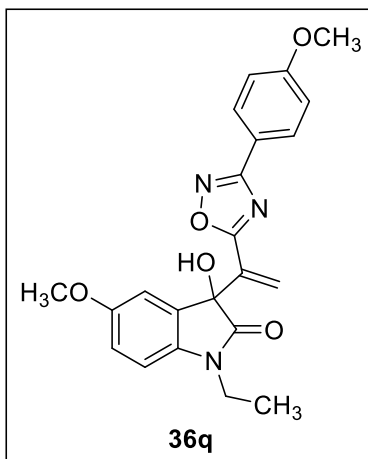
Seguindo o procedimento geral, o aduto **36p** foi obtido após 40 minutos como um sólido amarelo em 97% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 2:98 MeOH/CH₂Cl₂.



R_f = 0,29 (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **PF** > 218 °C (decomposição). **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 8,31 (dd; J = 8,7; 2,1 Hz; 1H); 8,13 (d; J = 2,1 Hz; 1H); 7,77–7,71 (m, 2H); 7,04 (d; J = 8,7 Hz; 1H); 6,94–6,86 (m, 2H); 6,77 (s, 1H); 6,55 (s, 1H); 4,68 (sl, 1H); 3,97–3,78 (m, 5H); 1,36 (t; J = 7,2 Hz; 3H). **RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃)**: δ 175,8; 171,7; 168,2; 162,2; 149,7; 143,8; 131,4; 130,2; 129,0; 127,7; 127,0; 120,6; 118,6; 114,3; 108,5; 75,8; 55,5; 35,9; 12,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 3324, 2941, 1711, 1611, 1521, 1322, 1173, 841 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculado para C₂₁H₁₈O₆N₄Na⁺ [M + Na]⁺ 445,1119; encontrado 445,1127.

1-Etil-3-hidroxi-5-metoxi-3-{1-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etenil}-2,3-diidro-1*H*-indol-2-ona (36q)

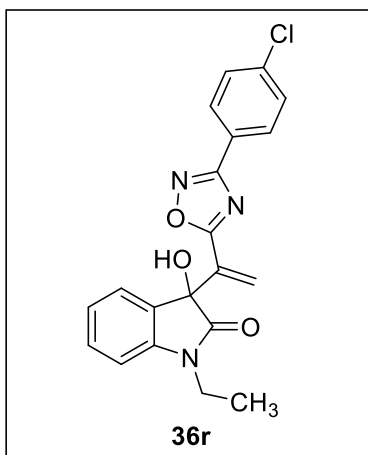
Seguindo o procedimento geral, o aduto **36q** foi obtido após 48 horas como um sólido marrom em 99% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 2:98 MeOH/CH₂Cl₂.



R_f = 0,28 (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **PF** = 134,9-136,1 °C. **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7,89–7,82 (m, 2H); 6,95–6,83 (m, 5H); 6,66 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 3,88–3,71 (m, 8H); 1,33 (t; *J* = 7,2 Hz; 3H). **RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃)**: δ 175,0; 172,4; 168,1; 162,1; 156,4; 137,2; 132,7; 130,2; 129,2; 126,1; 119,0; 115,3; 114,3; 111,6; 109,5; 77,0; 55,9; 55,5; 35,4; 12,6. **IV (ATR, *v*_{max})**: 3334, 2937, 1691, 1611, 1372, 1031, 758 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₂₂H₂₁O₅N₃Na⁺ [*M* + Na]⁺ 430,1373; encontrado 430,1383.

3-{1-[3-(4-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etenil}-1-etil-3-hidroxi-2,3-diidro-1*H*-indol-2-ona (36r)

Para a preparação do aduto **36r**, 1,3 equiv. do viniloxadiazol **24c** e 1,0 equiv. de isatina **35a** foram utilizados. Usando esta modificação e seguindo o procedimento geral, **36r** foi obtido após 29 horas como um sólido amarelo claro em 96% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 4:96 MeOH/CH₂Cl₂.

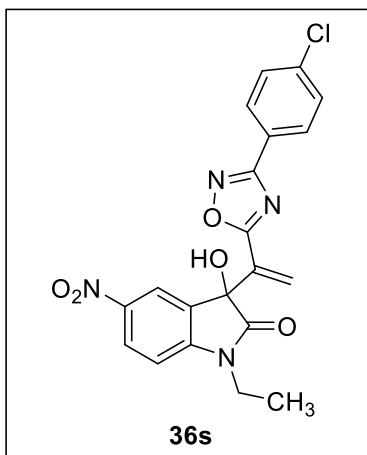


R_f = 0,32 (4:96 MeOH/CH₂Cl₂). **PF** = 172,1-174,0 °C. **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7,86–7,79 (m, 2H); 7,43–7,38 (m, 2H); 7,35 (td; *J* = 7,8; 1,0 Hz; 1H); 7,29–7,22 (m, 1H); 7,04 (t; *J* = 7,4 Hz; 1H); 6,95 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 6,70 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 4,53 (sl, 1H); 3,85 e 3,80 (AB de ABX₃; *J*_{AB} = 14,1; *J*_X = 7,2 Hz); 1,34 (t; *J* = 7,2 Hz; X de ABX₃; 3H). **RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃)**: δ 175,3; 172,9; 167,6; 143,9; 137,5; 132,6; 130,7; 129,2; 129,0; 128,8; 126,6; 125,0; 124,6;

123,3; 109,0; 76,6; 35,3; 12,6. **IV (ATR, $\nu_{\max}$):** 3323, 2935, 1694, 1613, 1368, 1098, 754 cm^{-1} . **HRMS (ESI+):** m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_3\text{ClNa}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 404,0772; encontrado 404,0778.

3-{1-[3-(4-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etenil}-1-etil-3-hidroxi-5-nitro-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36s)

Para a preparação do aduto **36s**, 1,3 equiv. do viniloxadiazol **24c** e 1,0 equiv. de isatina **35h** foram utilizados. Usando esta modificação e seguindo o procedimento geral, **36s** foi obtido após 20 minutos como um sólido amarelo em > 99% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 2:98 MeOH/ CH_2Cl_2 .

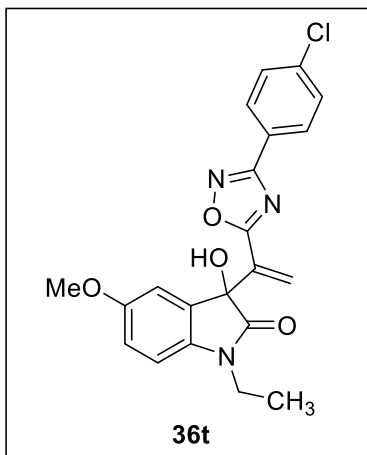


R_f = 0,23 (2:98 MeOH/ CH_2Cl_2). **PF** = 202,7-204,2 °C. **RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3):** δ 8,34 (dd; J = 8,6; 2,2 Hz; 1H); 8,15 (d; J = 2,2 Hz; 1H); 7,84–7,69 (m, 2H); 7,47–7,34 (m, 2H); 7,06 (d; J = 8,7 Hz; 1H); 6,81 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 4,34 (s, 1H); 3,92 e 3,86 (AB de ABX_3 ; J_{AB} = 14,3; J_{X} = 7,2 Hz); 1,37 (t; J = 7,2 Hz; X de ABX_3 ; 3H). **RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3):** δ 175,6; 172,2; 167,7; 149,7; 143,9; 137,8; 131,4; 129,9; 129,3; 128,7; 127,8; 127,5; 124,7; 120,7; 108,6; 75,8; 36,0; 12,5. **IV (ATR, $\nu_{\max}$):** 3345, 1711, 1614, 1523, 1331, 1084,

841, 737 cm^{-1} . **HRMS (ESI+):** m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_4\text{Cl}^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 427,0804; encontrado 427,0810.

3-{1-[3-(4-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etenil}-1-etil-3-hidroxi-5-metoxi-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36t)

Para a preparação do aduto **36t**, 1,3 equiv. do viniloxadiazol **24c** e 1,0 equiv. de isatina **35j** foram utilizados. Usando esta modificação e seguindo o procedimento geral, **36t** foi obtido após 72 horas como um sólido bege cristalino em 92% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 2:98 MeOH/ CH_2Cl_2 .

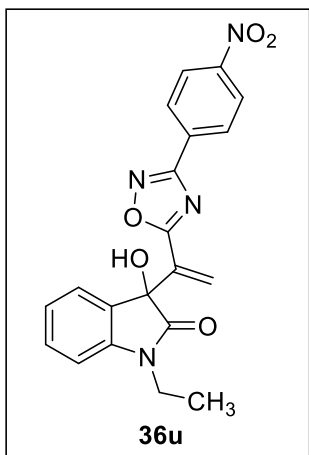


R_f = 0,40 (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **PF** = 162,2-163,7 °C. **RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)**: δ 7,89–7,77 (m, 2H); 7,46–7,35 (m, 2H); 6,86 (d; J = 2,1 Hz; 1H); 6,85–6,82 (m, 2H); 6,70 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 4,89 (sl, 1H); 3,82 e 3,75 (AB de ABX₃; J_{AB} = 14,2; J_X = 7,2 Hz); 3,72 (s, 3H); 1,32 (t; J = 7,2 Hz; X de ABX₃; 3H). **RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃)**: δ 175,1; 172,9; 167,6; 156,4; 137,4; 137,1; 132,6; 130,3; 129,2; 128,8; 126,6; 125,0; 115,1; 111,6; 109,5; 76,8; 55,8; 35,4; 12,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 3362, 1691, 1605, 1495, 1279, 951, 813, 702

cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculado para C₂₁H₁₈O₄N₃ClNa⁺ [M + Na]⁺ 434,0878; encontrado 434,0883.

1-Etil-3-hidroxi-3-[1-[3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etenil]-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36u)

Seguindo o procedimento geral, o aduto **36u** foi obtido após 1,5 hora como um sólido amarelo em 87% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 2:98 MeOH/CH₂Cl₂.

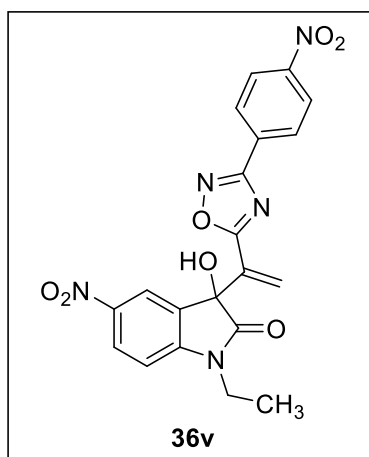


R_f = 0,44 (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **PF** = 188,6-189,0 °C. **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 8,31–8,25 (m, 2H); 8,10–8,03 (m, 2H); 7,37 (td; J = 7,8; 1,2 Hz; 1H); 7,26 (dd; J = 7,3; 0,9 Hz; 1H); 7,06 (t; J = 7,8 Hz; 1H); 6,97 (d; J = 7,8 Hz; 1H); 6,76 (s, 1H); 6,52 (s, 1H); 4,37 (s, 1H); 3,87 e 3,81 (AB de ABX₃; J_{AB} = 14,1; J_X = 7,2 Hz); 1,36 (t; J = 7,2 Hz; X de ABX₃; 3H). **RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃)**: δ 175,2; 173,5; 167,0; 149,6; 144,0; 132,4; 132,4; 130,9; 128,8; 128,5; 127,2; 124,6; 124,1; 123,4; 109,1; 76,5; 35,4; 12,6. **IV (ATR, ν_{max})**: 3287, 2933, 1700, 1613, 1521, 1339, 1098, 715 cm⁻¹

¹. **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculado para C₂₀H₁₆O₅N₄Na⁺ [M + Na]⁺ 415,1013; encontrado 415,1021.

1-Etil-3-hidroxi-5-nitro-3-{1-[3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etenil}-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36v)

Seguindo o procedimento geral, o aduto **36v** foi obtido após 5 minutos como um óleo marrom em 62% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 2:98 MeOH/CH₂Cl₂.

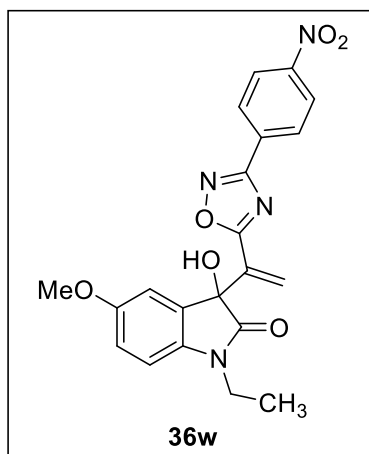


R_f = 0,74 (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **RMN-¹H (500 MHz, CD₃CN):** δ 8,28 (dd; *J* = 8,3; 2,3 Hz; 1H); 8,24–8,18 (m, 2H); 8,01 (d; *J* = 2,3 Hz; 1H); 7,92–7,86 (m, 2H); 7,23 (d; *J* = 8,7 Hz; 1H); 6,86 (s, 1H); 6,76 (s, 1H); 5,07 (s, 1H); 3,91 e 3,89 (AB de ABX₃; *J*_{AB} = 14,3; *J*_X = 7,2 Hz); 1,30 (t; *J* = 7,2 Hz; X de ABX₃; 3H). **RMN-¹³C (126 MHz, CD₃CN):** δ 175,6; 173,8; 167,7; 151,1; 150,5; 144,3; 132,8; 132,0; 131,5; 129,1 (2C); 128,7; 128,3; 125,1 (2C); 120,7; 109,8; 76,0; 36,4; 12,7. **IV (ATR, ν_{max}):** 3369, 1709, 1611, 1518, 1333, 1084, 717 cm⁻¹. **HRMS**

(ESI+): *m/z* calculado para C₂₀H₁₅O₇N₅Na⁺ [*M* + Na]⁺ 460,0864; encontrado 460,0872.

1-Etil-3-hidroxi-5-metoxi-3-{1-[3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]etenil}-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (36w)

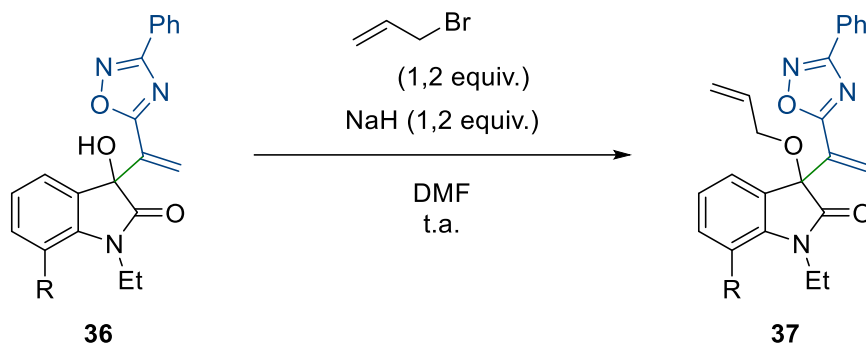
Seguindo o procedimento geral, o aduto **36w** foi obtido após 1,5 hora como um óleo marrom em 72% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 0:100 a 2:98 MeOH/CH₂Cl₂.



R_f = 0,39 (2:98 MeOH/CH₂Cl₂). **RMN-¹H (500 MHz, (CD₃)₂CO):** δ 8,40–8,34 (m, 2H); 8,16–8,10 (m, 2H); 7,06 (d; *J* = 8,5 Hz; 1H); 6,91 (dd; *J* = 8,5; 2,6 Hz; 1H); 6,86 (d; *J* = 2,5 Hz; 1H); 6,83 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 5,87 (s, 1H); 3,86 e 3,83 (AB de ABX₃; *J*_{AB} = 14,3; *J*_X = 7,2 Hz); 3,70 (s, 3H); 1,31 (t; *J* = 7,2 Hz; X de ABX₃; 3H). **RMN-¹³C (126 MHz, (CD₃)₂CO):** δ 174,9; 174,9; 167,9; 157,0; 150,7; 138,7; 134,2; 133,2; 132,3; 129,3; 127,3; 125,2; 115,3; 112,2;

110,1; 77,1; 56,1; 35,7; 13,0. **IV (ATR, ν_{max}):** 3315, 2937, 1694, 1605, 1523, 1342, 1035, 717 cm^{-1} . **HRMS (ESI+):** m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_4\text{Na}^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 445,1119; encontrado 445,1128.

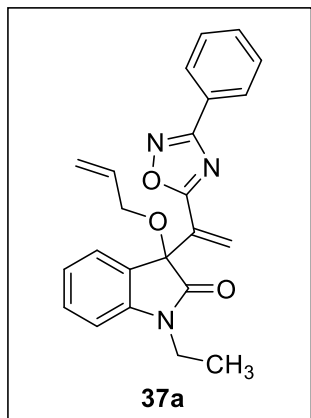
3.2.21. Procedimento geral para a O-alilação dos adutos de MBH 36



Em um balão de fundo redondo de 10 mL previamente seco e contendo um agitador magnético, o aduto de MBH **36a** ou **36m** (0,350 mmol; 1,0 equiv.) foi dissolvido em 1,75 mL de DMF anidro ($0,2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) sob atmosfera de N_2 . Adicionaram-se a esta solução 16,8 mg de NaH (dispersão em óleo mineral 60% m/m; 0,420 mmol; 1,2 equiv.) a t.a. e a mistura foi agitada por 5 minutos. Então, foram adicionados lentamente 36,3 μL de brometo de alila (50,8 mg; 0,420 mmol; 1,2 equiv.) a t.a. e a mistura foi agitada até consumo total do material de partida (1,5 a 2,5 horas, avaliado por CCD). Ao fim deste tempo, adicionaram-se 20 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl e a mistura foi extraída com Et_2O ($3 \times 15 \text{ mL}$). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl ($1 \times 15 \text{ mL}$), secas sob Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* usando um sistema de eluentes apropriado para fornecer o composto **37**.

1-Etil-3-[1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etenil]-3-(prop-2-en-1-iloxi)-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (37a)

Seguindo o procedimento geral, o composto **37a** foi obtido após 2,5 horas como um óleo amarelo claro em 62% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 15:85 a 20:80 EtOAc/hexano.

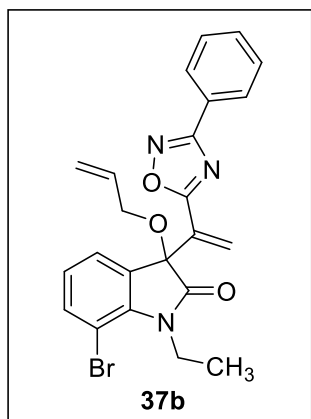


$R_f = 0,44$ (1:3 EtOAc/hexano). **RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3):** δ 7,86–7,78 (m, 2H); 7,46–7,32 (m, 4H); 7,19 (dd; $J = 7,4; 1,1$ Hz; 1H); 7,01 (dd; $J = 7,4; 0,7$ Hz; 1H); 6,96 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 6,78 (s, 1H); 6,73 (s, 1H); 5,89 (ddt; $J = 17,2; 10,4; 5,4$ Hz; 1H); 5,25 (dq; $J = 17,2; 1,6$ Hz; 1H); 5,13 (dq; $J = 10,4; 1,5$ Hz; 1H); 3,97–3,82 (m, 3H); 3,74 (ddt; $J = 11,8; 5,4; 1,5$ Hz; 1H); 1,37 (t; $J = 7,2$ Hz; 3H). **RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3):** δ 172,9; 172,6; 168,4; 144,8; 133,9; 131,3; 131,1; 130,8; 128,7; 127,4; 126,8; 126,7;

126,5; 124,8; 123,0; 117,1; 108,6; 80,5; 65,6; 35,3; 12,7. **IV (ATR, ν_{max}):** 1721, 1611, 1551, 1469, 1363, 1076, 758, 696 cm^{-1} . **HRMS (ESI+):** m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_3\text{Na}^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 410,1475; encontrado 410,1480.

7-Bromo-1-etil-3-[1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-yl)etenil]-3-(prop-2-en-1-iloxi)-2,3-diidro-1H-indol-2-ona (37b)

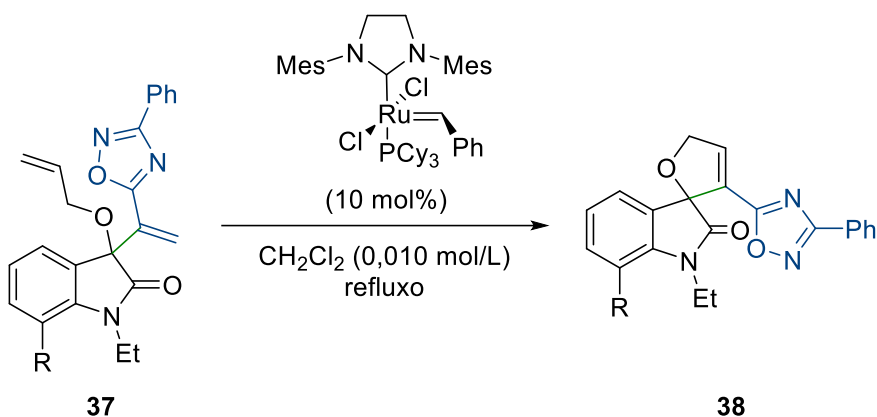
Seguindo o procedimento geral, o composto **37b** foi obtido após 1,5 hora como um óleo amarelo em 63% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 7:93 a 10:90 EtOAc/hexano.



$R_f = 0,63$ (1:3 EtOAc/hexano). **RMN- ^1H** (250 MHz, CDCl_3): δ 7,89–7,79 (m, 2H); 7,52–7,36 (m, 4H); 7,10 (dd; $J = 7,3$; 1,2 Hz; 1H); 6,86 (dd; $J = 8,0$; 7,3 Hz; 1H); 6,77 (s, 1H); 6,73 (s, 1H); 5,88 (ddt; $J = 17,2$; 10,6; 5,4 Hz; 1H); 5,27 (dq; $J = 17,2$; 1,6 Hz; 1H); 5,16 (dq; $J = 10,6$; 1,5 Hz; 1H); 4,30 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 3,91 (ddt; $J = 11,7$; 5,4; 1,5 Hz; 1H); 3,72 (ddt; $J = 11,7$; 5,4; 1,5 Hz; 1H); 1,40 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). **RMN- ^{13}C** (63 MHz, CDCl_3): δ 173,7; 172,2; 168,5; 142,7; 136,6; 133,7; 131,3; 131,0; 130,2; 128,8; 127,5; 126,9; 126,6; 124,2; 123,8; 117,5; 102,4; 79,7; 65,7; 37,0;

15,0. **IV (ATR, ν_{max}):** 1730, 1609, 1551, 1449, 1350, 1115, 776, 743 cm^{-1} . **HRMS (ESI+):** m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_3\text{Br}^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 466,0761; encontrado 466,0774.

3.2.21. Procedimento geral para a síntese dos spiro-oxindóis 38

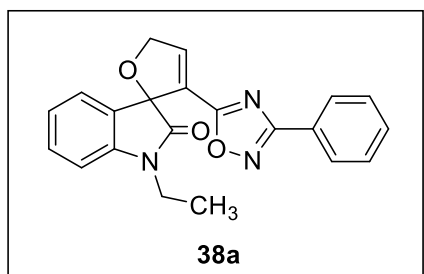


Em um balão de fundo redondo de 25 mL previamente seco e contendo um agitador magnético, fez-se uma solução do éter alílico **37a** ou **37b** (0,06 mmol; 1,0 equiv.) em 5 mL de diclorometano anidro sob atmosfera de N_2 . A esta mistura, foi adicionada sob agitação uma solução (previamente preparada) do catalisador de Grubbs de 2ª geração (5,10 mg; 6,00 μmol ; 10 mol%) em 1 mL de diclorometano anidro. Após adição completa do catalisador, conectou-se ao sistema um condensador de bolas e a reação foi agitada sob refluxo até consumo total do material de partida (para **37a**, após 4 horas) ou estagnação da reação (para **37b**, após 48 horas), tal como avaliado por CCD. Ao fim deste tempo, a mistura reacional foi resfriada a t.a. e filtrada num plug de Celite usando

um funil de vidro sinterizado, sendo o sólido lavado no funil com CH_2Cl_2 (~15 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* usando um sistema de eluentes apropriado para fornecer o composto **38**.

1'-Etil-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1',2'-diidro-5H-spiro[furan-2,3'-indol]-2'-ona (38a)

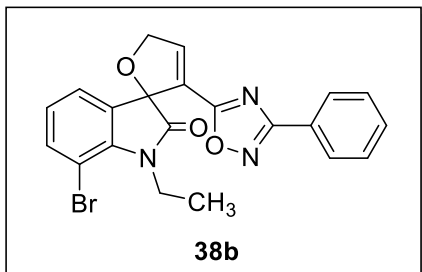
Seguindo o procedimento geral, o composto **38a** foi obtido após 4 horas como um óleo amarelo claro em 56% de rendimento. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição gradiente de 25:75 a 30:70 EtOAc/hexano.



R_f = 0,21 (1:3 EtOAc/hexano). **RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: δ 7,87–7,82 (m, 2H); 7,49 (t; J = 1,9 Hz; 1H); 7,47–7,32 (m, 4H); 7,21 (dd; J = 7,4; 0,9 Hz; 1H); 7,01 (dd; J = 7,4; 0,9 Hz; 1H); 6,94 (d; J = 7,9 Hz; 1H); 5,33 (dd; J = 15,9; 1,9 Hz; 1H); 5,23 (dd; J = 15,9; 1,9 Hz; 1H); 3,94 e 3,75 (AB de ABX_3 ; J_{AB} = 14,1; J_{X} = 7,2 Hz); 1,37 (t; J = 7,2 Hz; X de ABX_3 ; 3H). **RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)**: δ 173,5; 168,9; 168,7; 144,0; 139,9; 131,4; 131,0; 128,8; 127,7; 127,5; 126,5; 126,1; 124,8; 123,1; 108,8; 90,0; 76,9; 35,2; 12,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 1722, 1616, 1469, 1266, 1093, 731, 692 cm^{-1} . **HRMS (ESI+)**: m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3\text{Na}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 382,1162; encontrado 382,1162.

7'-Bromo-1'-etil-3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1',2'-diidro-5H-spiro[furan-2,3'-indol]-2'-ona (38b)

Seguindo o procedimento geral, o composto **38b** foi obtido após 48 horas como um óleo amarelo em 44% de rendimento (52% de rendimento baseando-se na recuperação do material de partida limitante). O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash* usando eluição isocrática de 20:80 EtOAc/hexano.



$R_f = 0,23$ (1:4 EtOAc/hexano). **RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3):** δ 7,95–7,79 (m, 2H); 7,55–7,36 (m, 5H); 7,13 (dd; $J = 7,3; 1,1$ Hz; 1H); 6,86 (dd; $J = 8,1; 7,3$ Hz; 1H); 5,33 (dd; $J = 16,0; 1,8$ Hz; 1H); 5,21 (dd; $J = 16,0; 1,8$ Hz; 1H); 4,26 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 1,40 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). **RMN- ^{13}C (63 MHz, CDCl_3):** δ 174,3; 168,7; 168,6; 141,7; 139,9; 136,7; 131,5; 131,2; 128,9; 127,5; 126,3; 125,9; 124,3; 123,8; 102,6; 89,2; 77,1; 36,9; 14,8. **IV (ATR, ν_{max}):** 1728, 1609, 1544, 1447, 1348, 1115, 733, 692 cm^{-1} . **HRMS (ESI+):** m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_3\text{BrNa}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 460,0267; encontrado 460,0272.

3.2.23. Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F

HS-011-ClFs - CDCl_3 - Bruker 250 MHz - jun17hd1H1

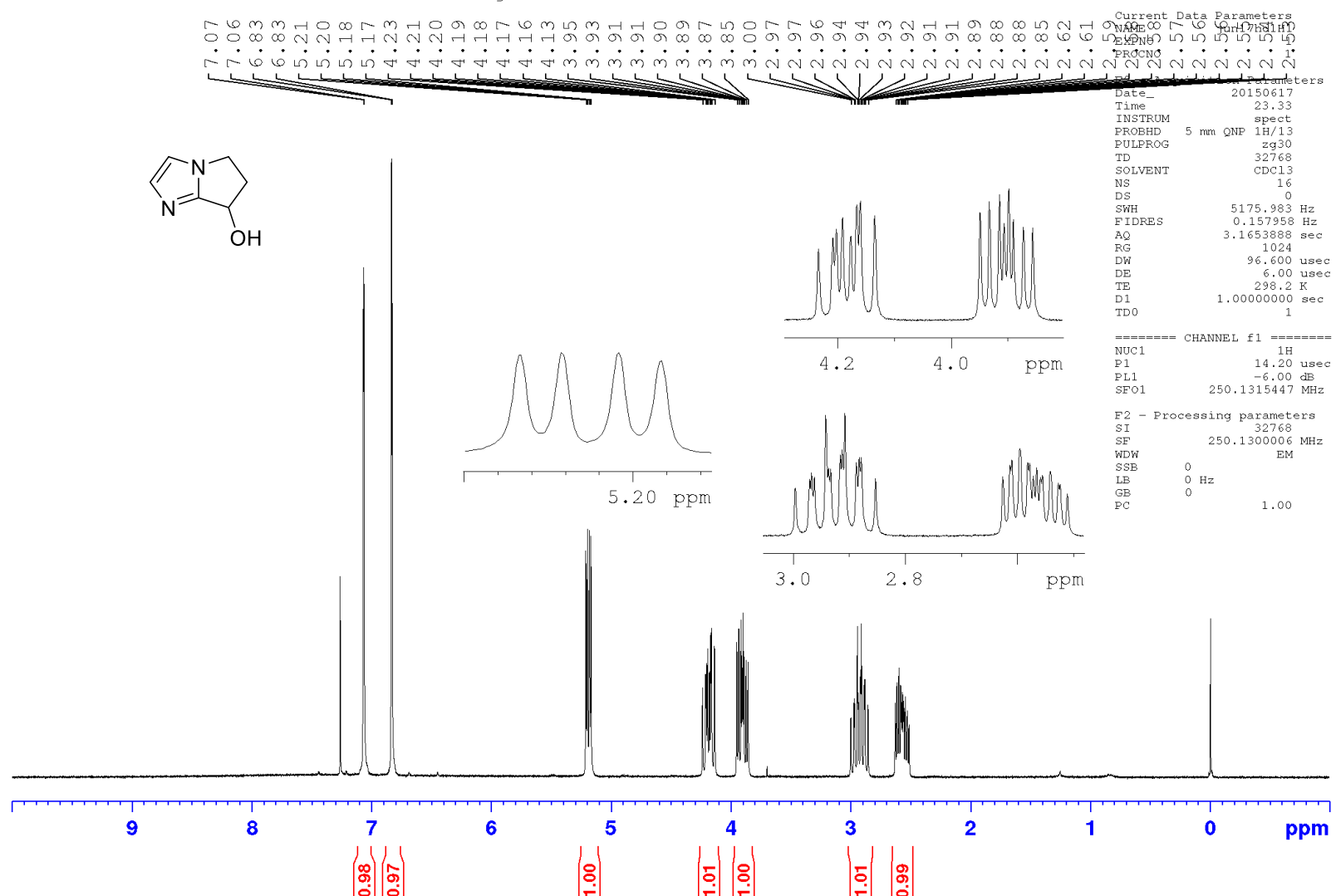


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto *rac*-8.

HS-011-C1Fs - CDCl₃ - Bruker 250 MHz - jun18hdsC2

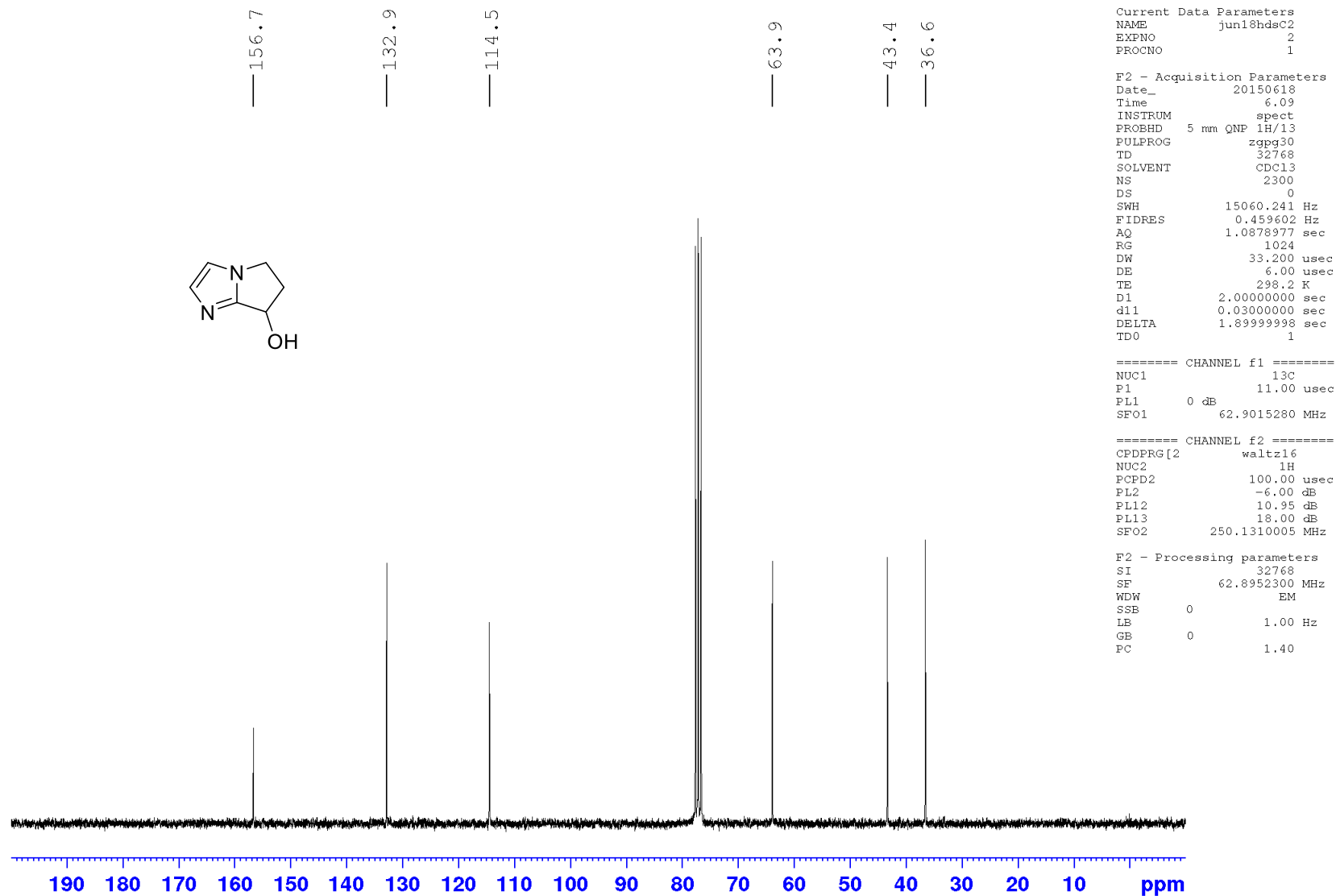


Figura 27. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 63 MHz) do composto *rac*-8.

HS-011-C1Fs DEPT 135 - CDCl₃ - Bruker 250 MHz - jun18hdsC2

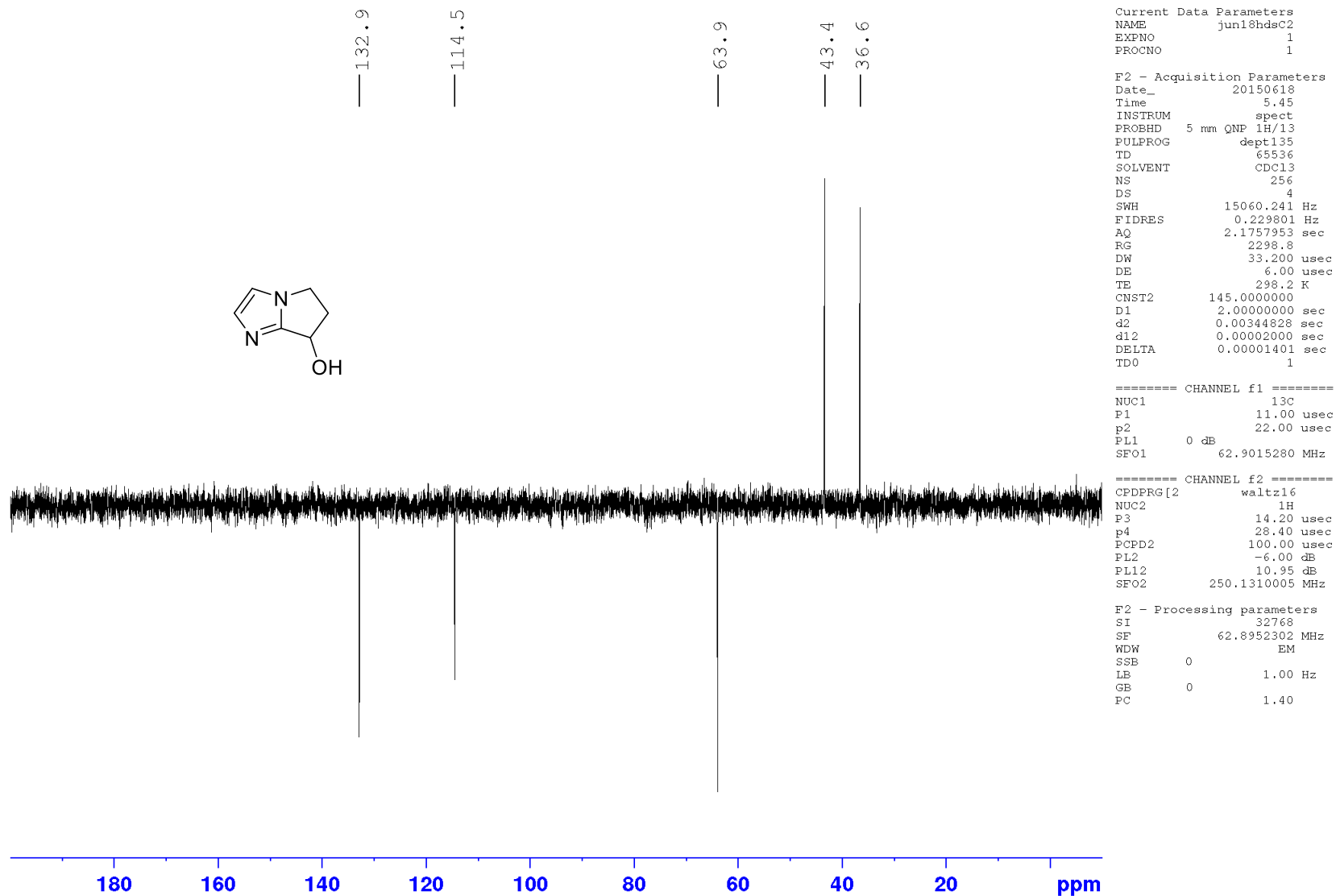


Figura 28. Espectro de RMN de DEPT-135 (CDCl₃, 63 MHz) do composto *rac*-8.

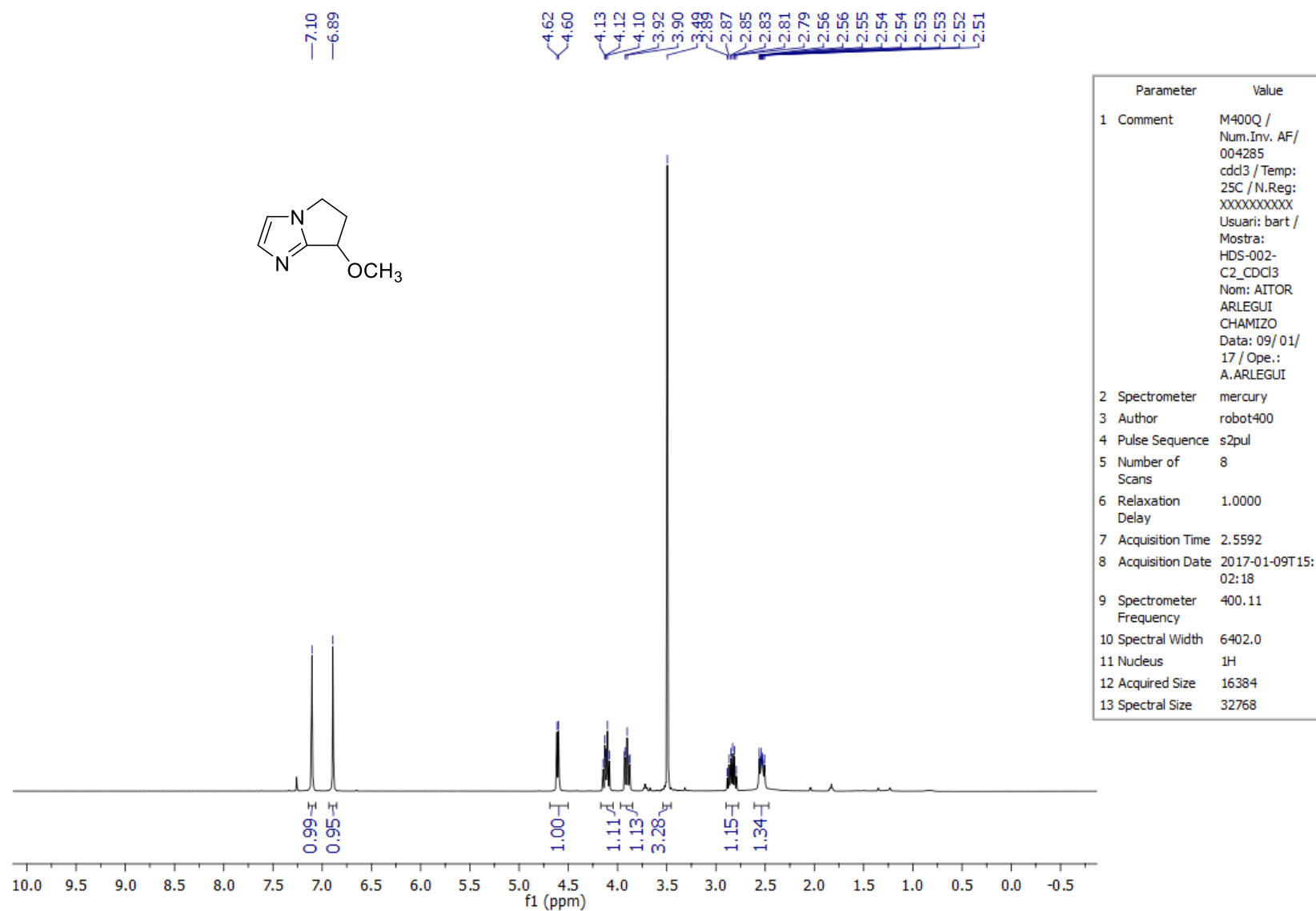


Figura 29. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **14**.

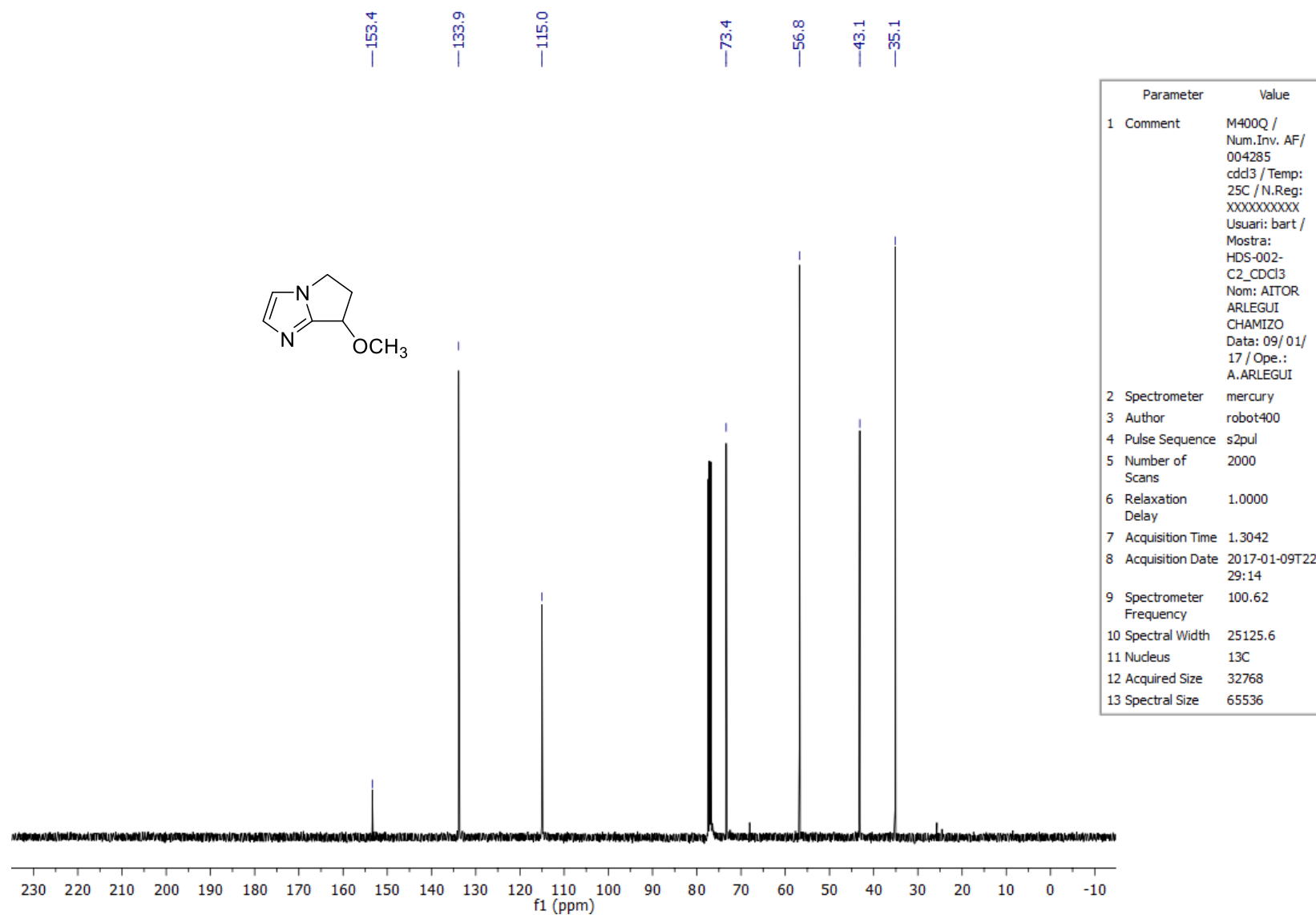


Figura 30. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) do composto **14**.

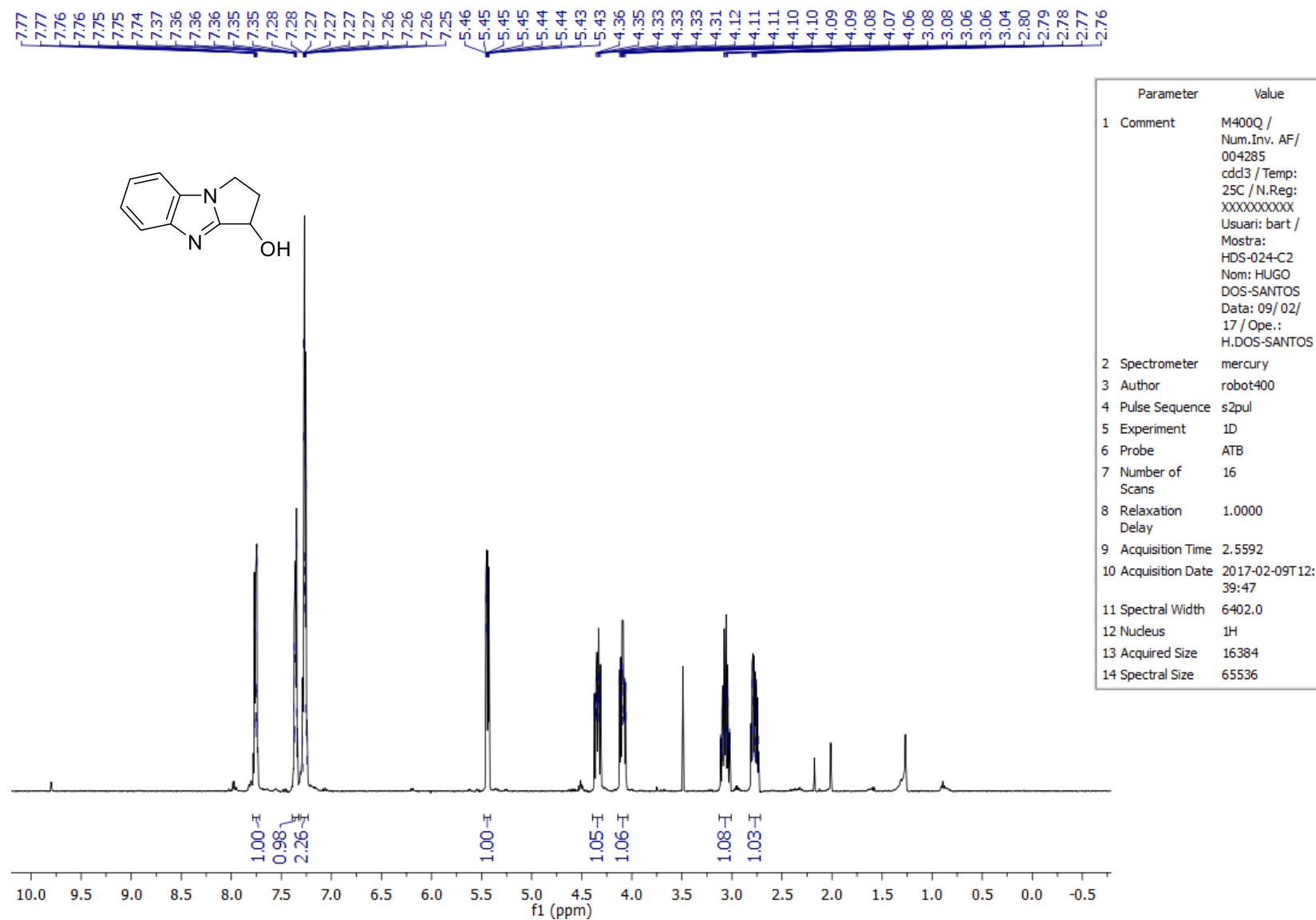


Figura 31. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto *rac*-17.

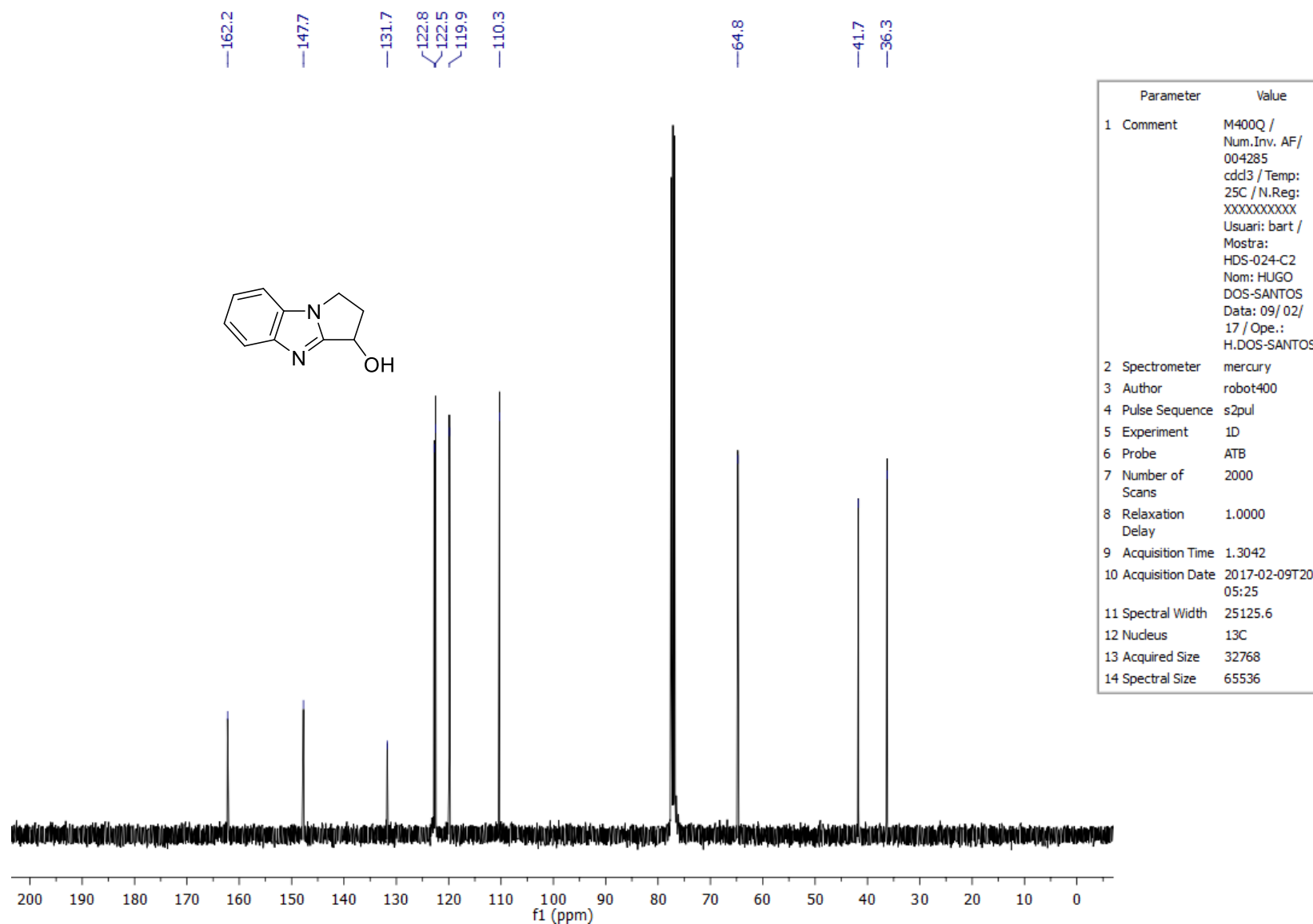


Figura 32. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) do composto *rac*-17.

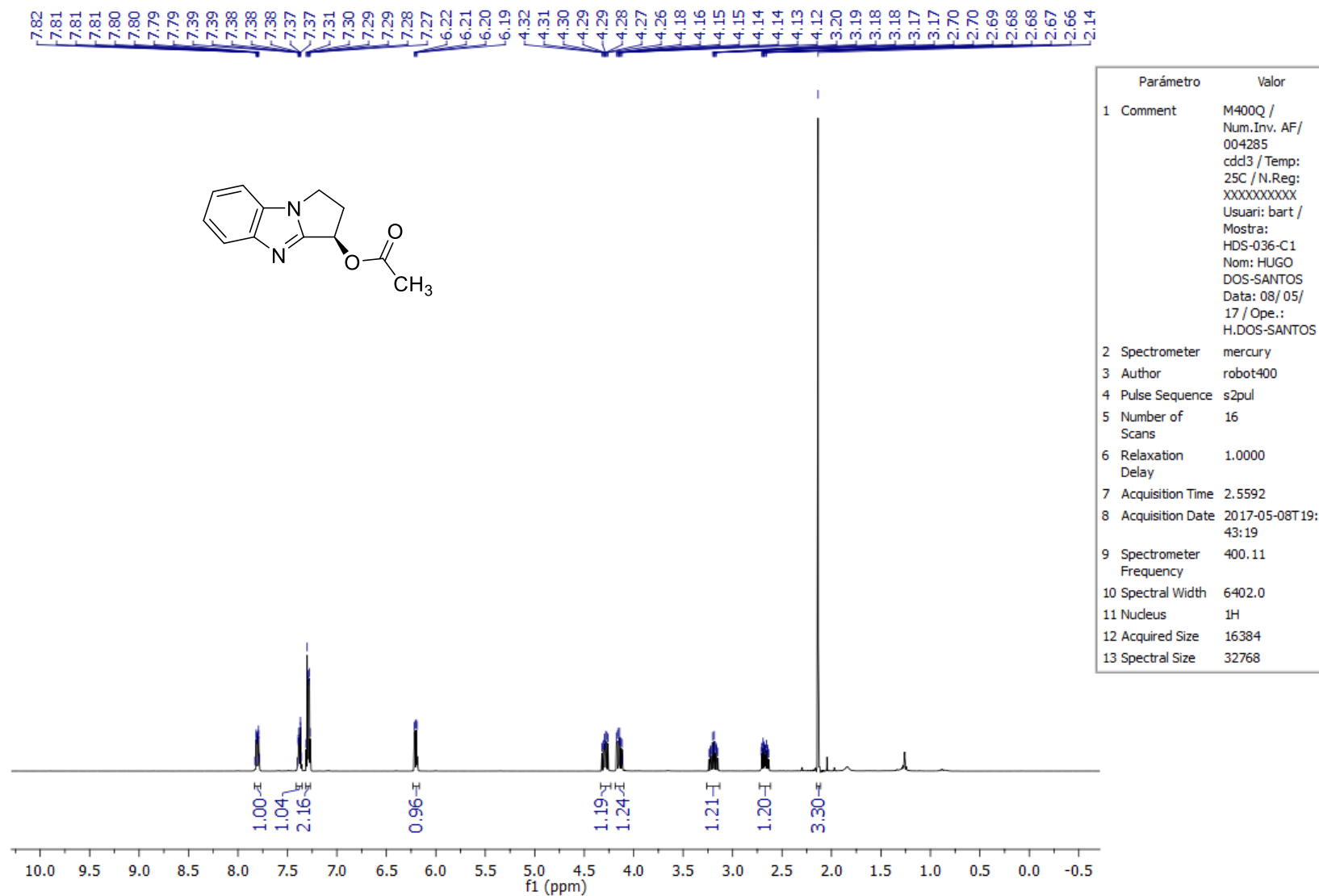


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto (R)-OAc-17.

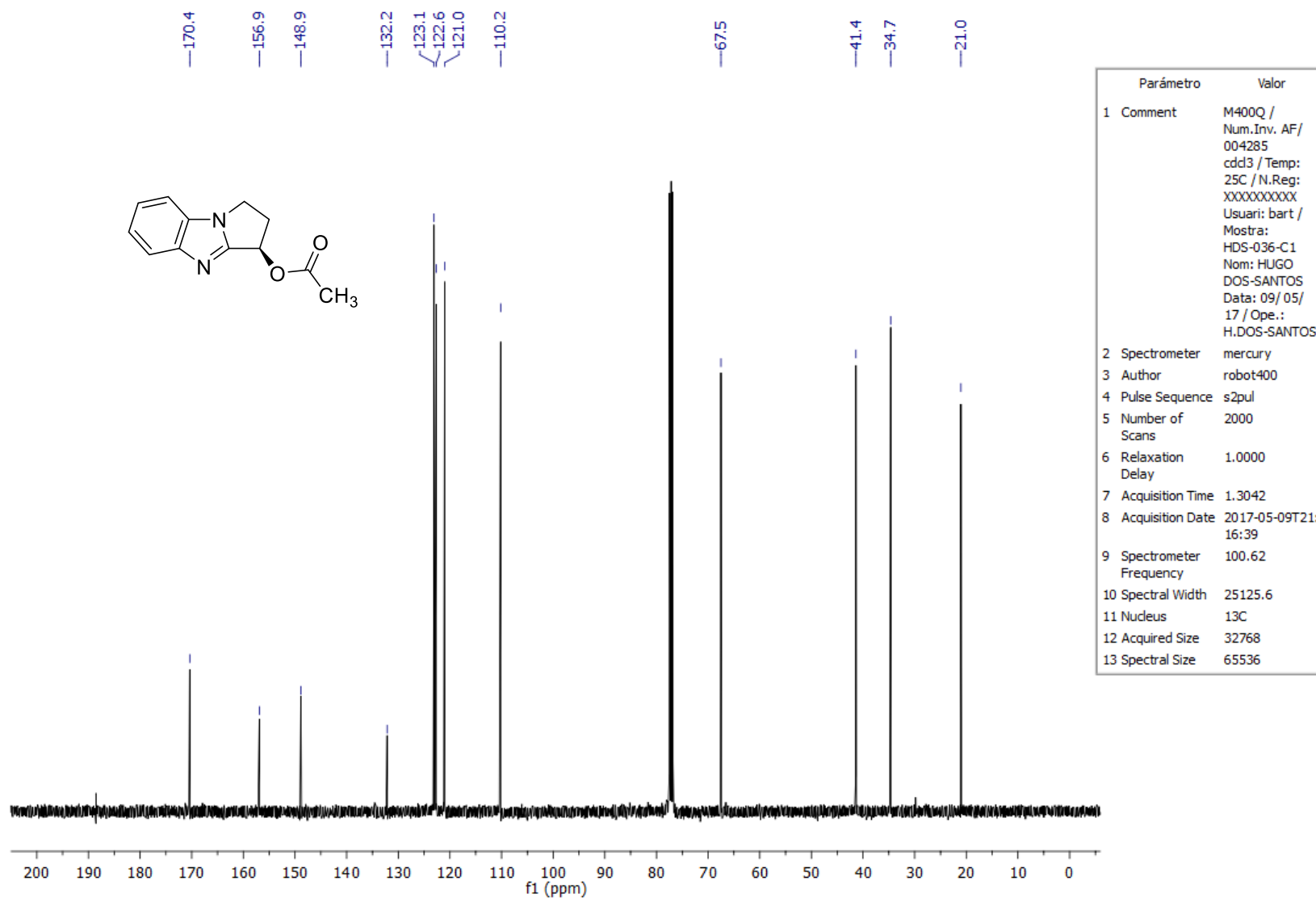


Figura 34. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) do composto (R)-OAc-17.

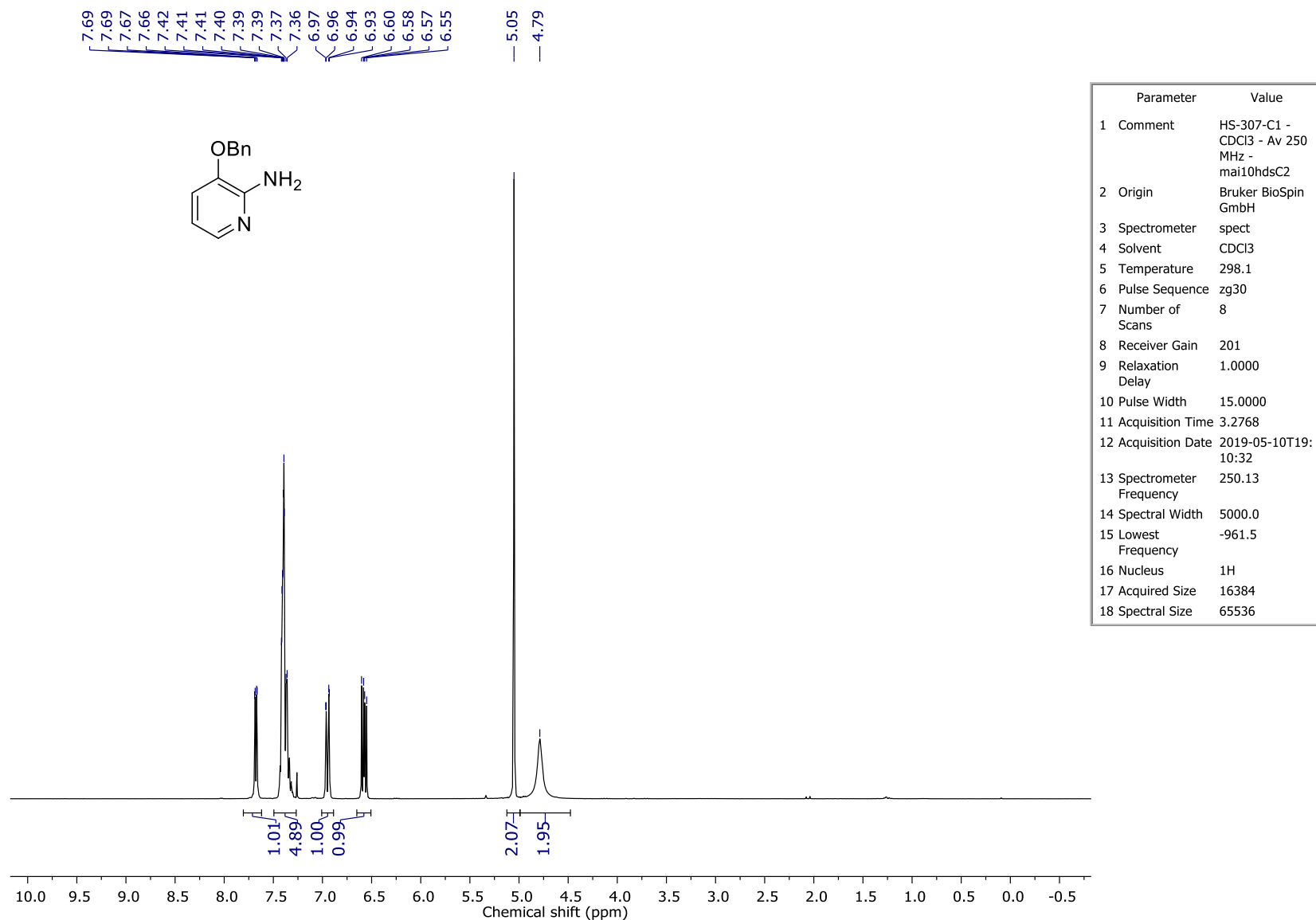


Figura 35. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250 MHz) da 2-amino-3-(benziloxi)piridina.

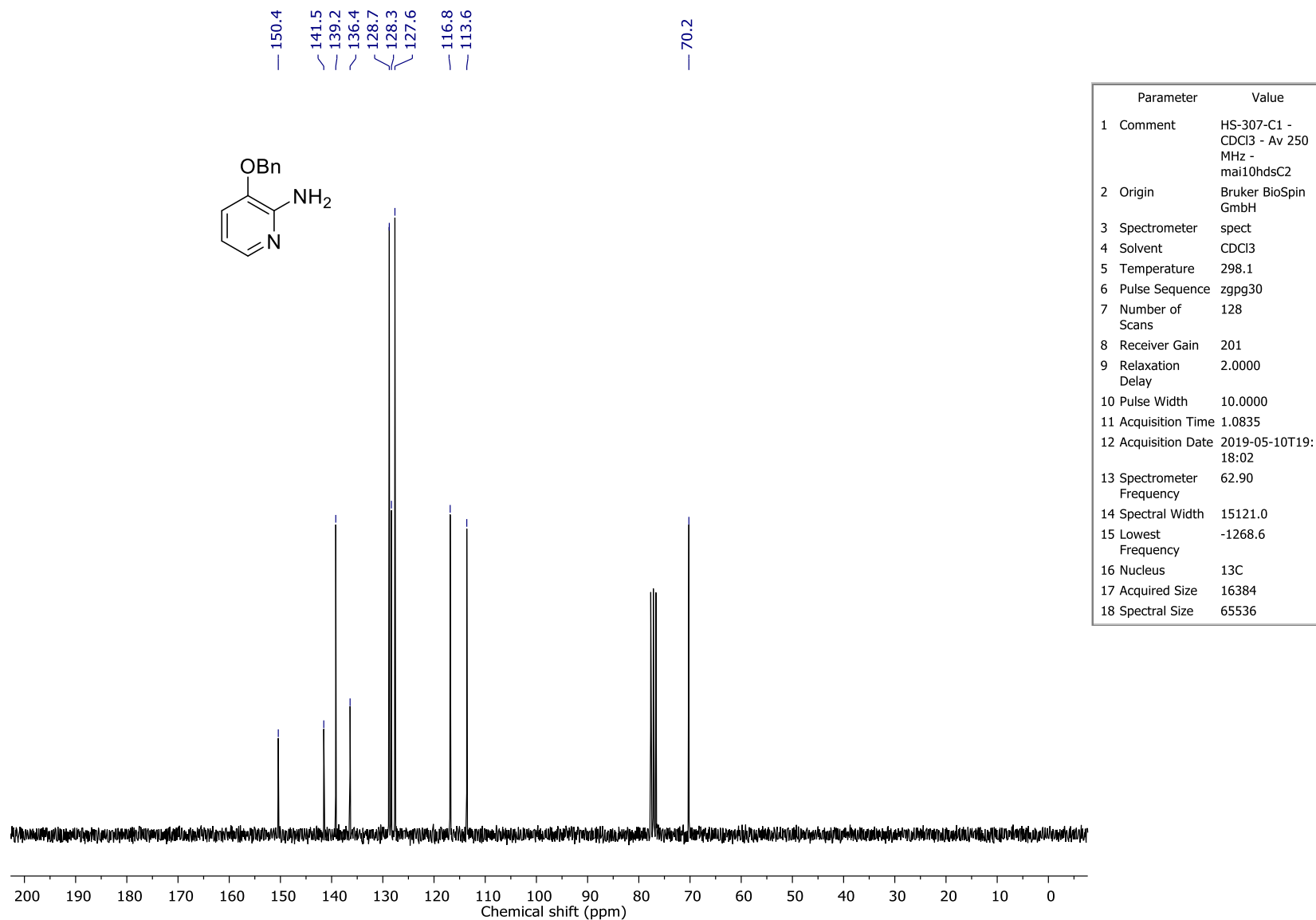


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) da 2-amino-3-(benziloxy)piridina.

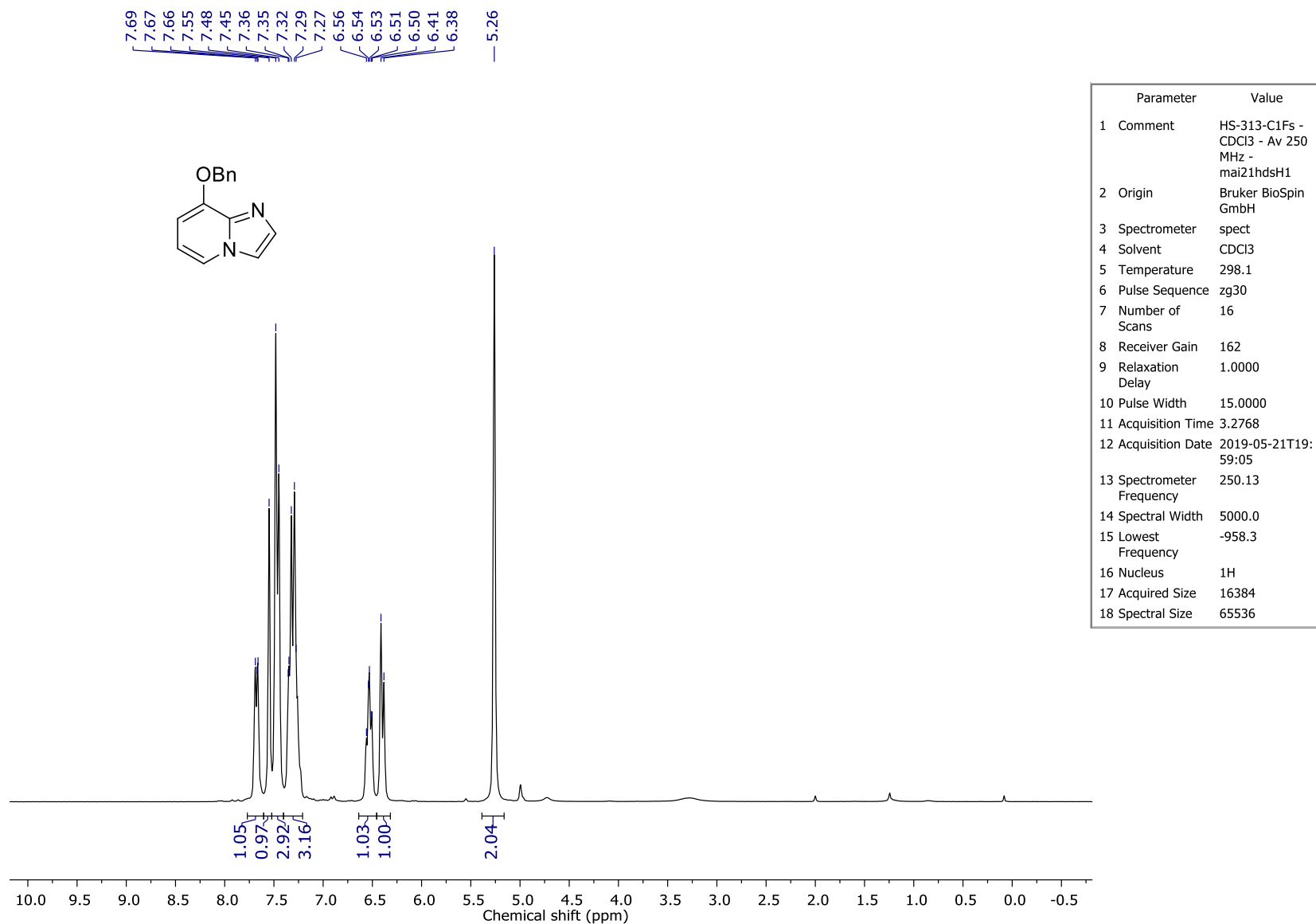


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto **19**.

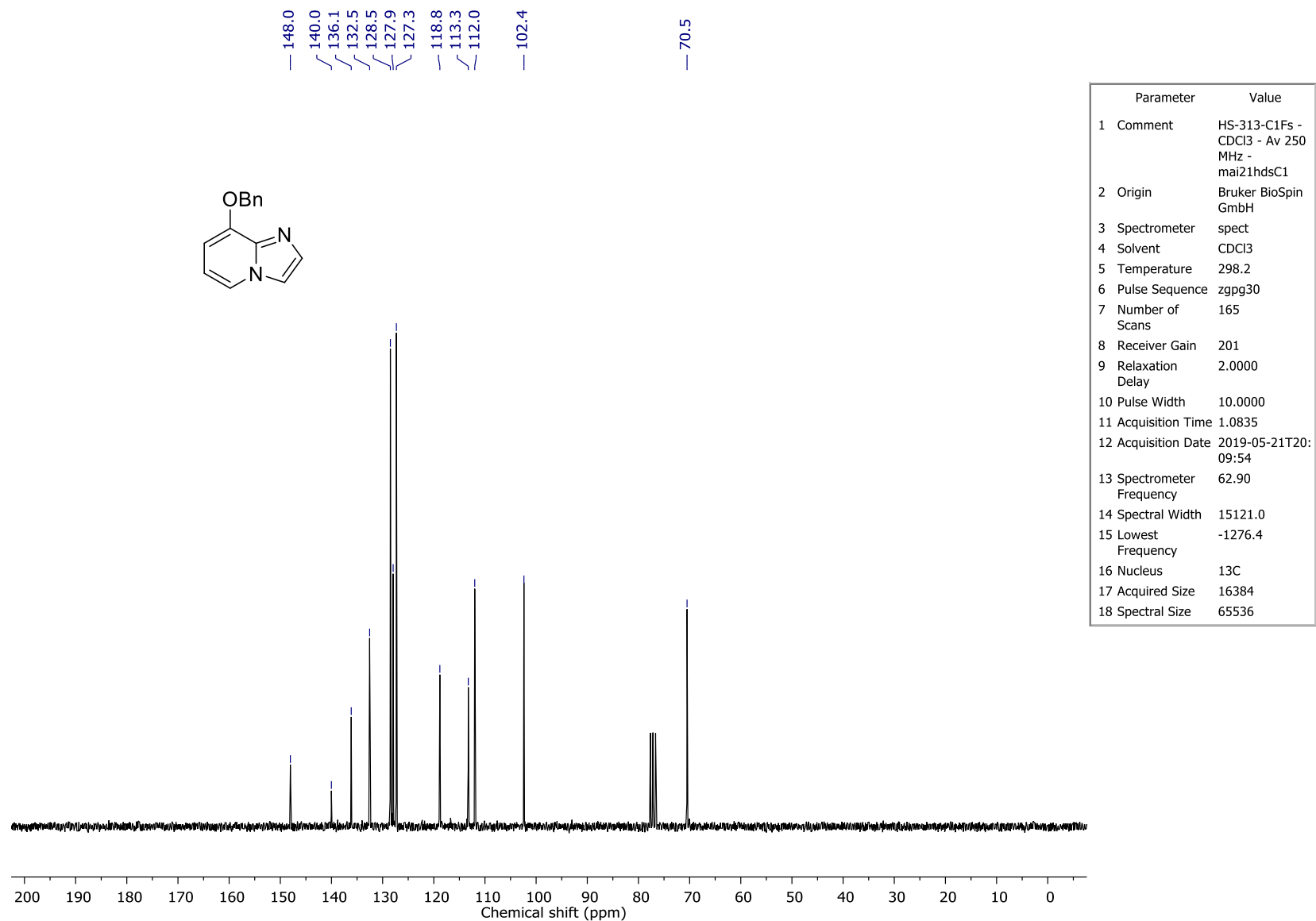


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) do composto **19**.

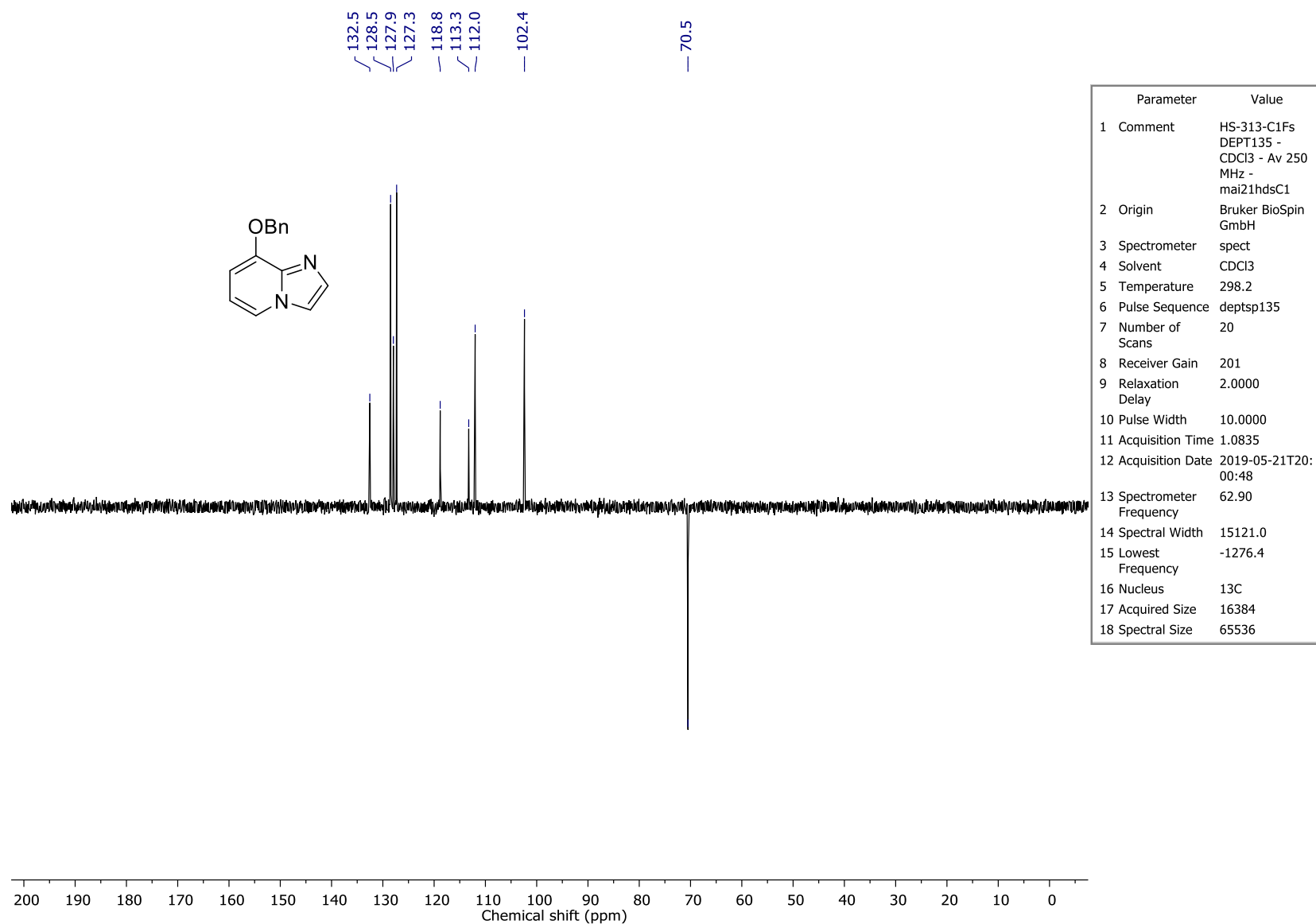


Figura 39. Espectro de RMN de DEPT-135 (CDCl₃, 63 MHz) do composto **19**.

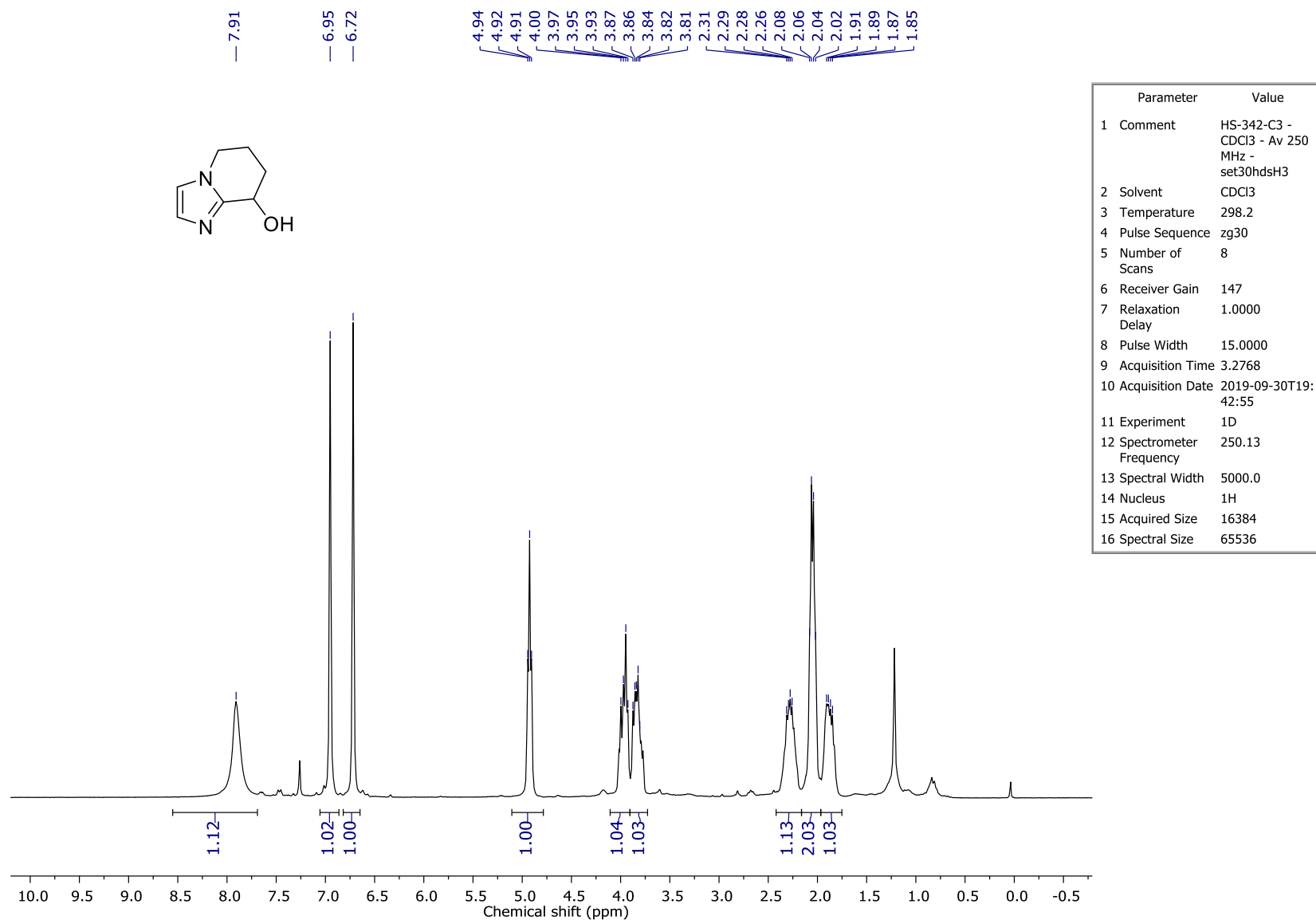


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto *rac*-20.

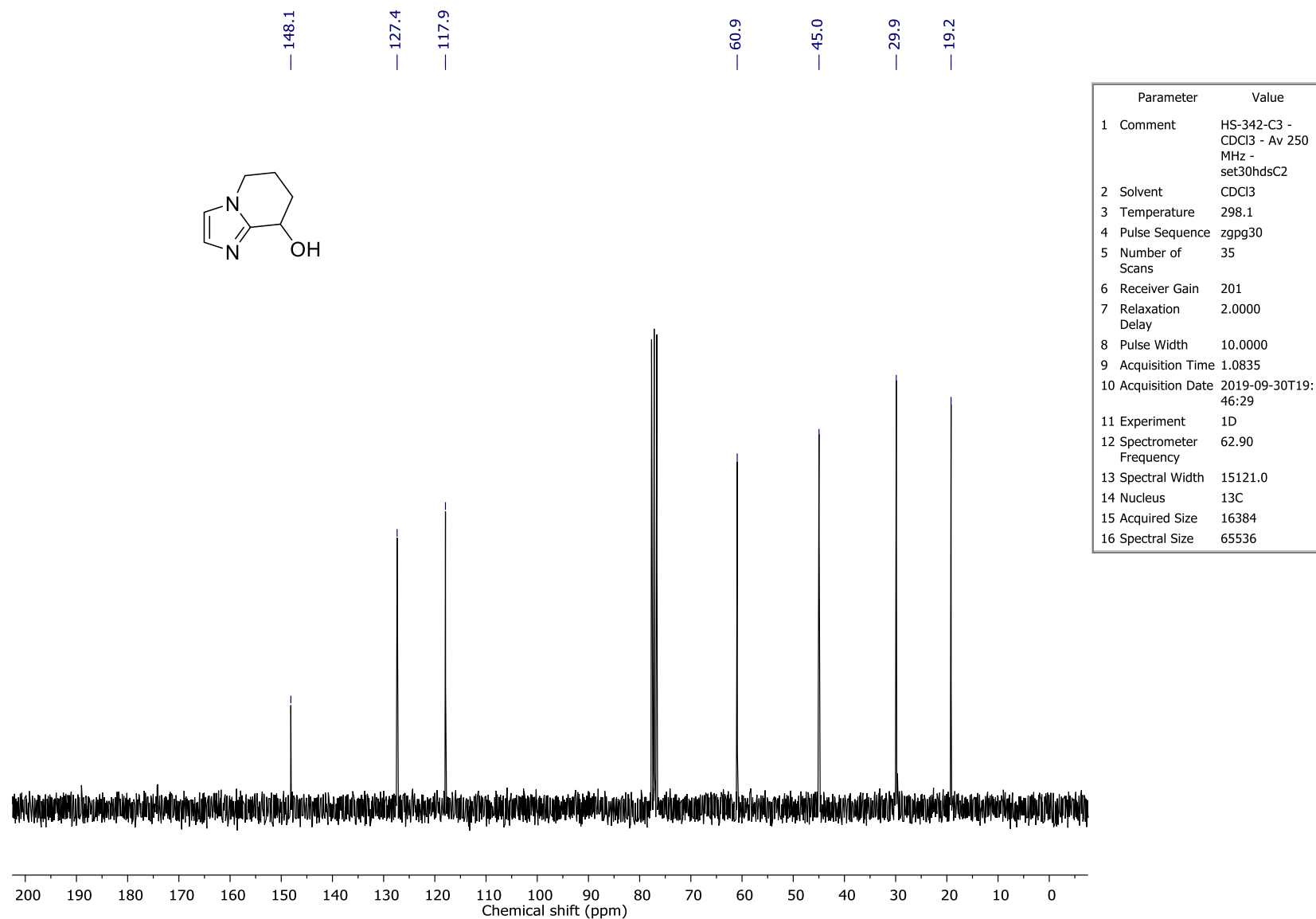


Figura 41. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 63 MHz) do composto *rac*-20.

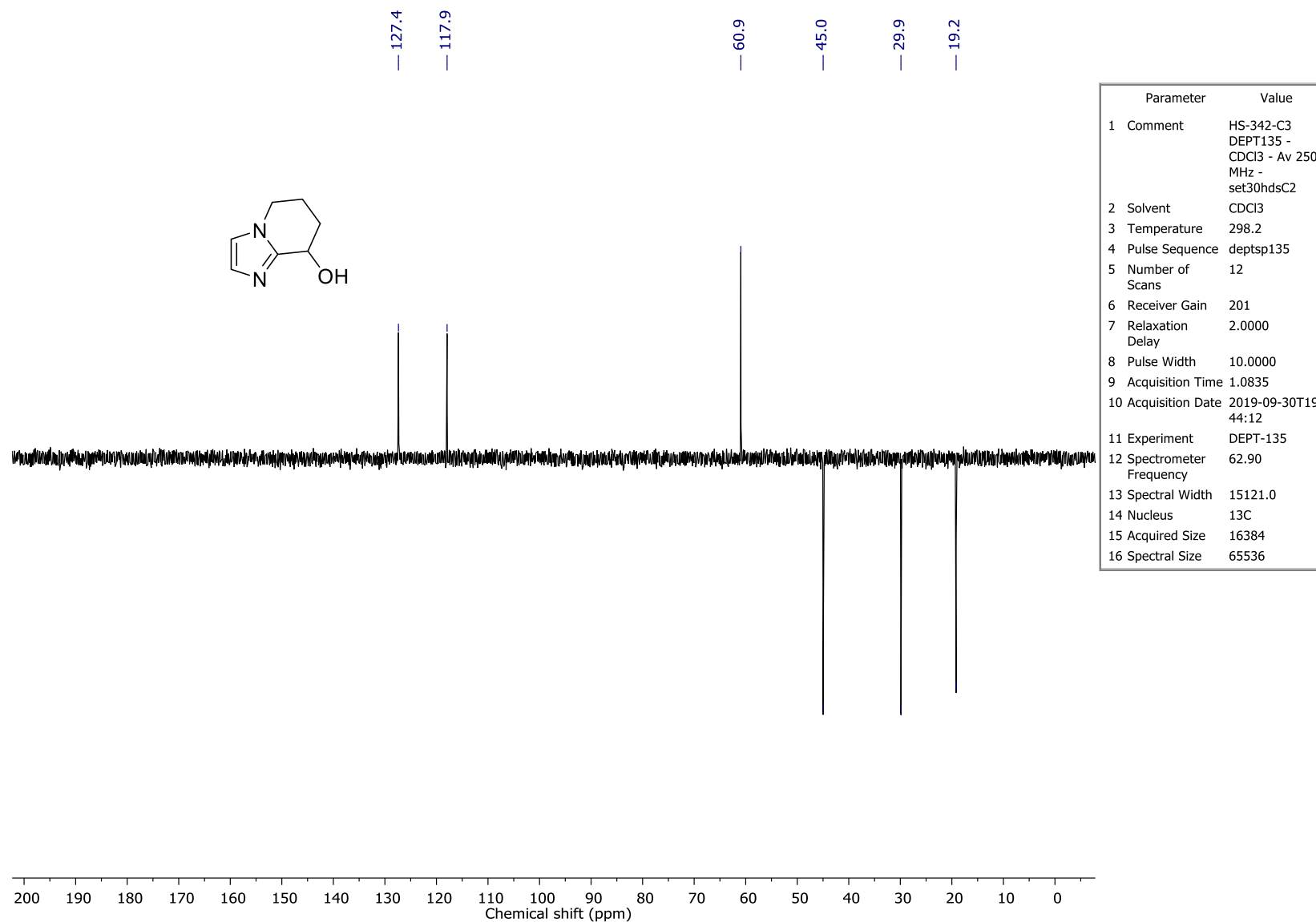


Figura 42. Espectro de RMN de DEPT-135 (CDCl₃, 63 MHz) do composto *rac*-20.

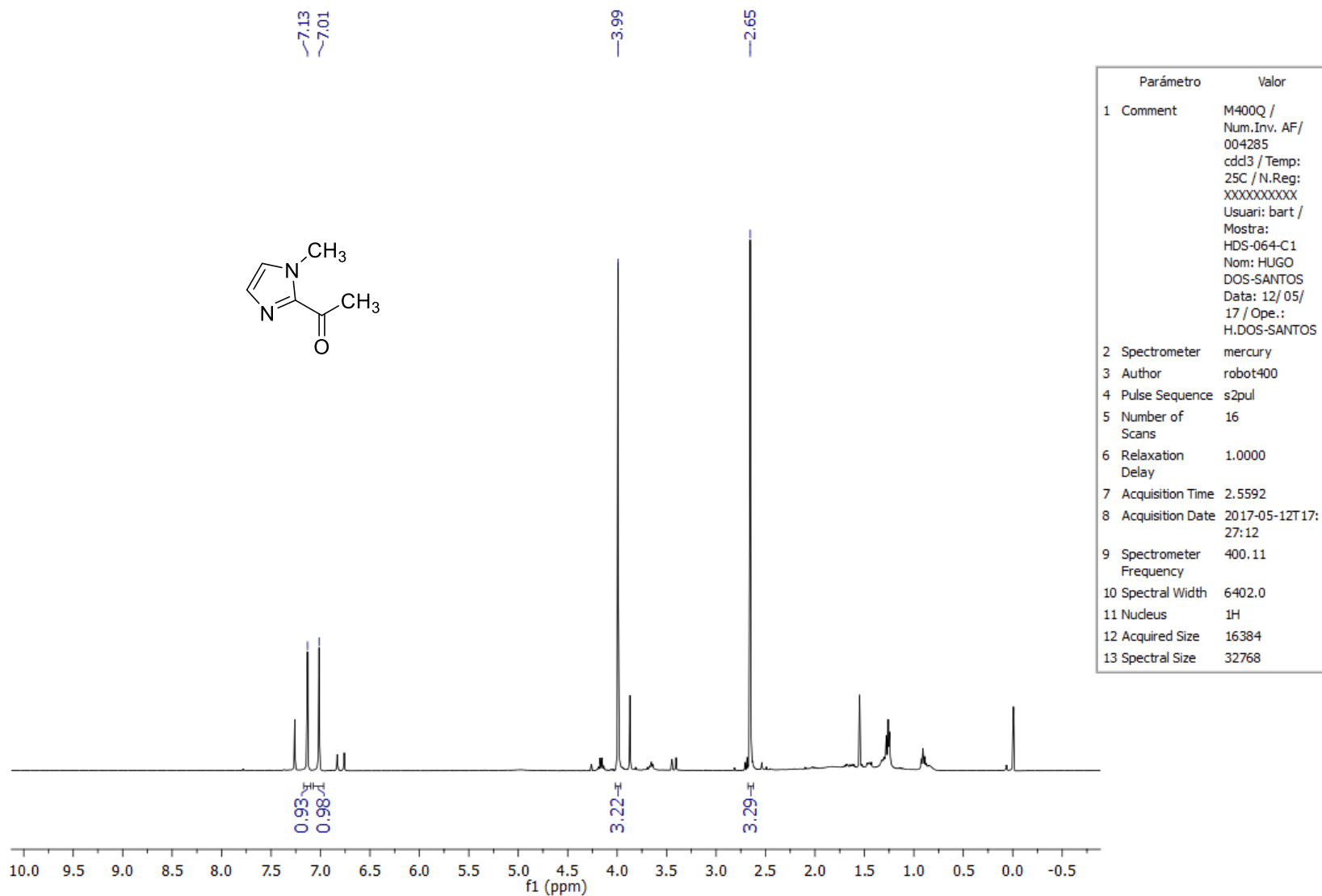


Figura 43. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **21**.

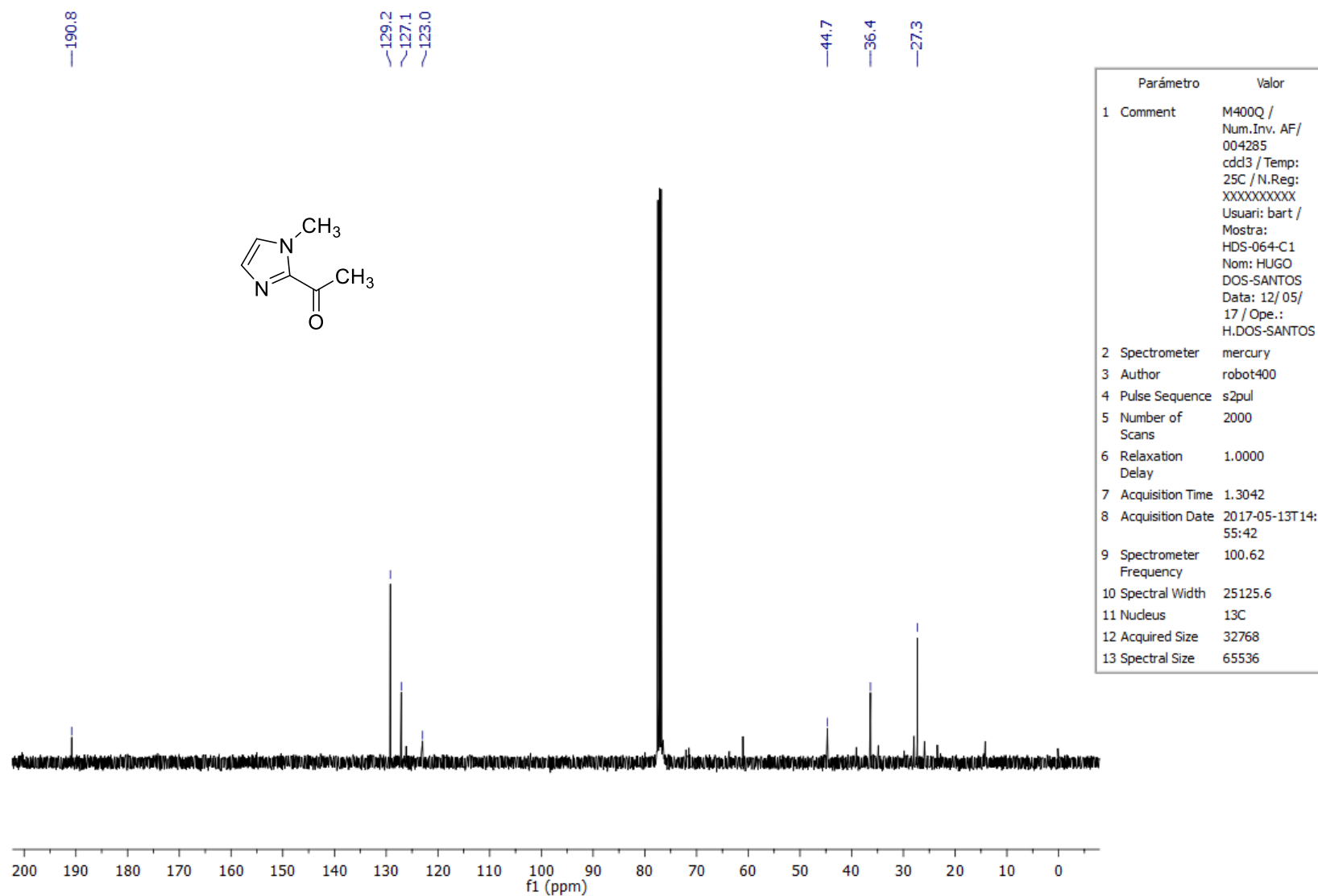


Figura 44. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) do composto **21**.

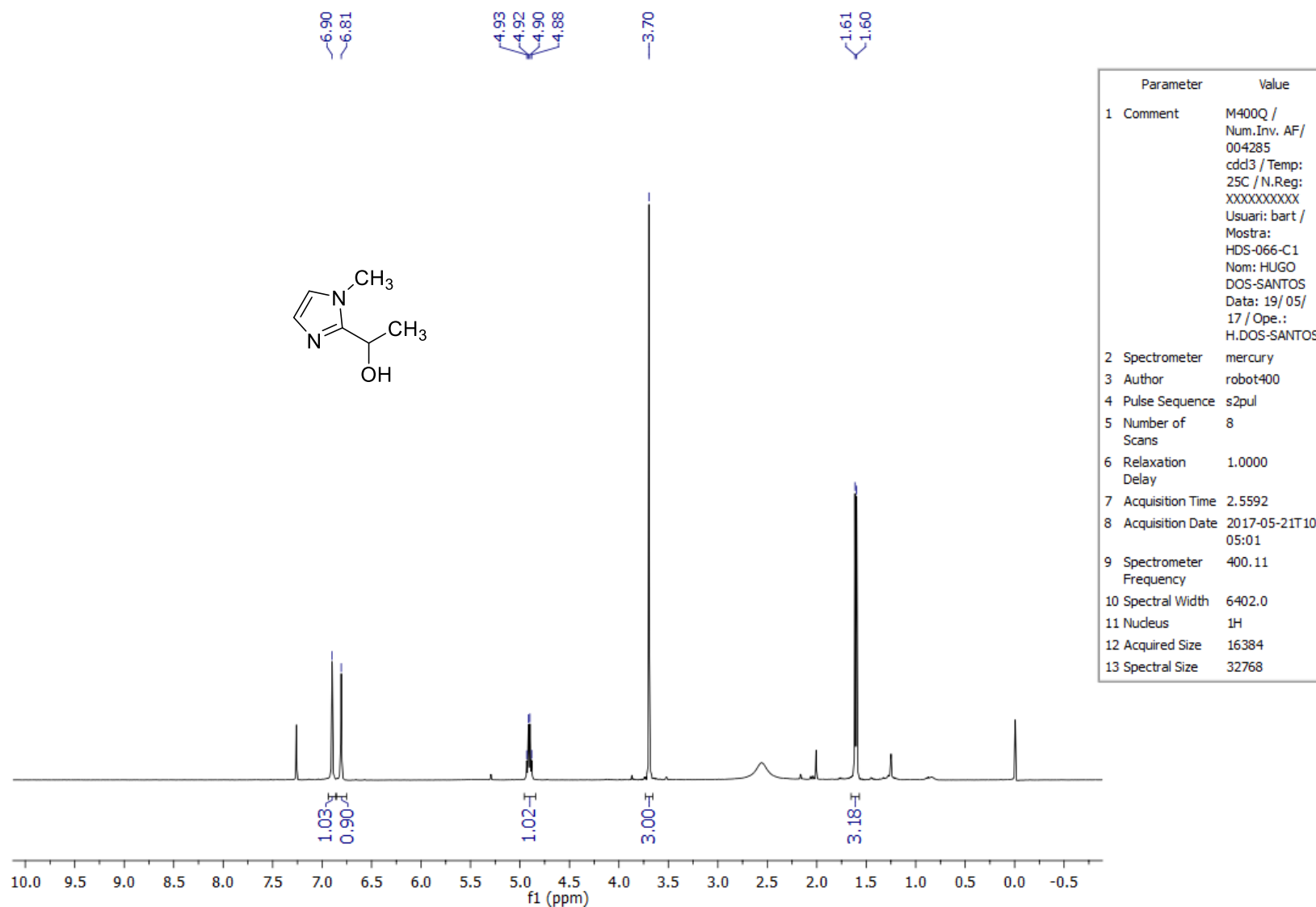


Figura 45. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto *rac*-22.

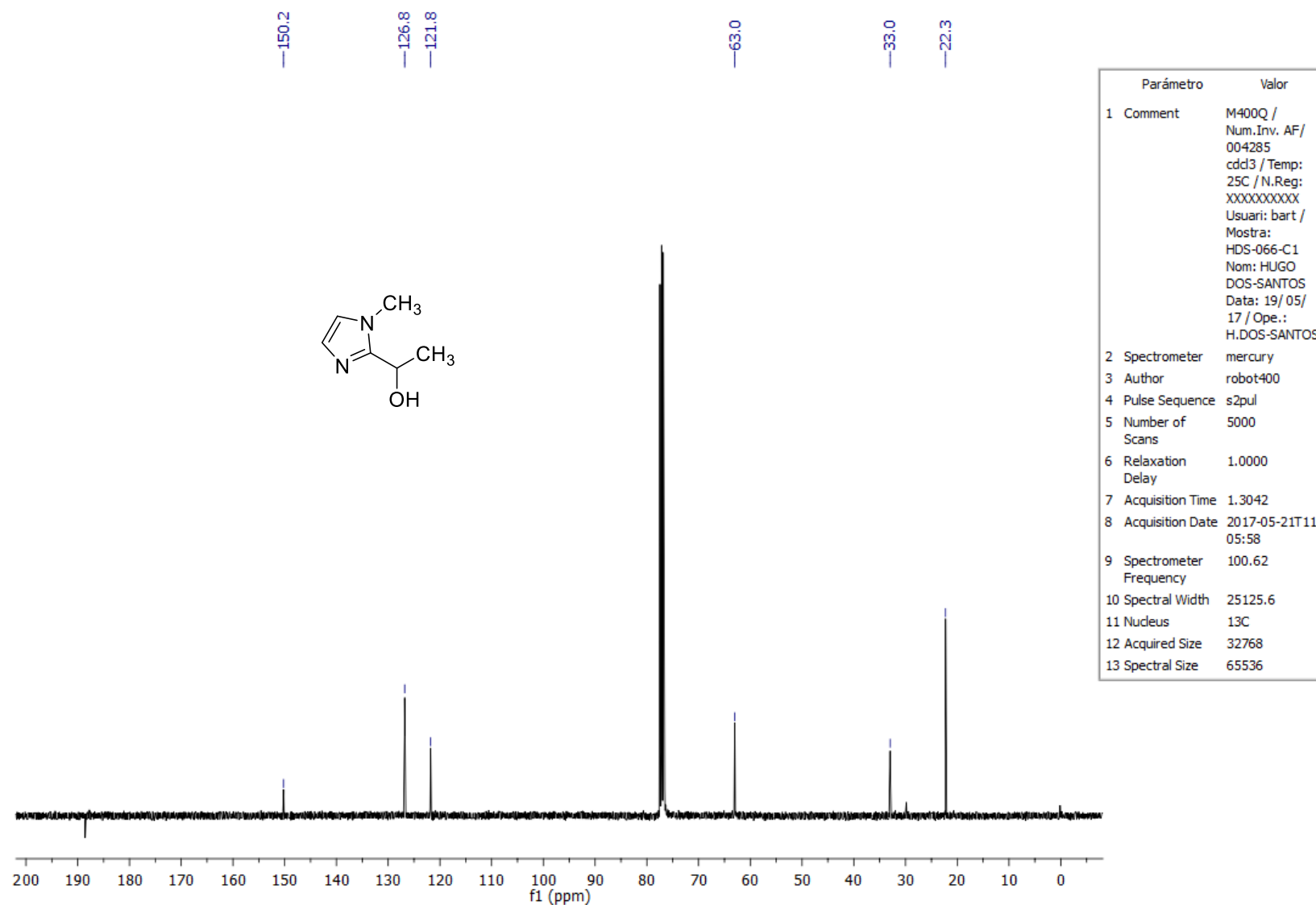


Figura 46. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) do composto *rac*-22.

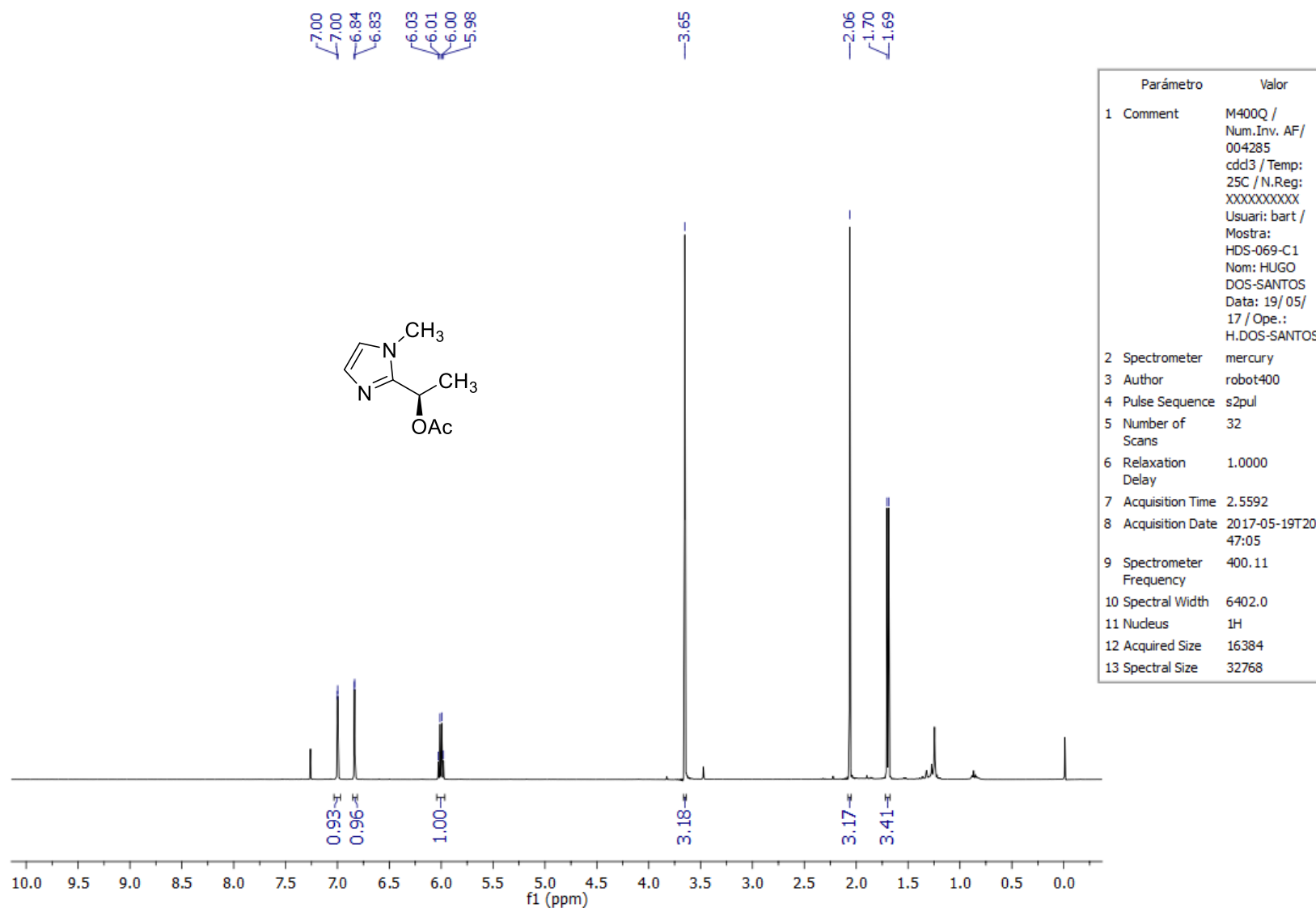


Figura 47. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto (R)-OAc-22.

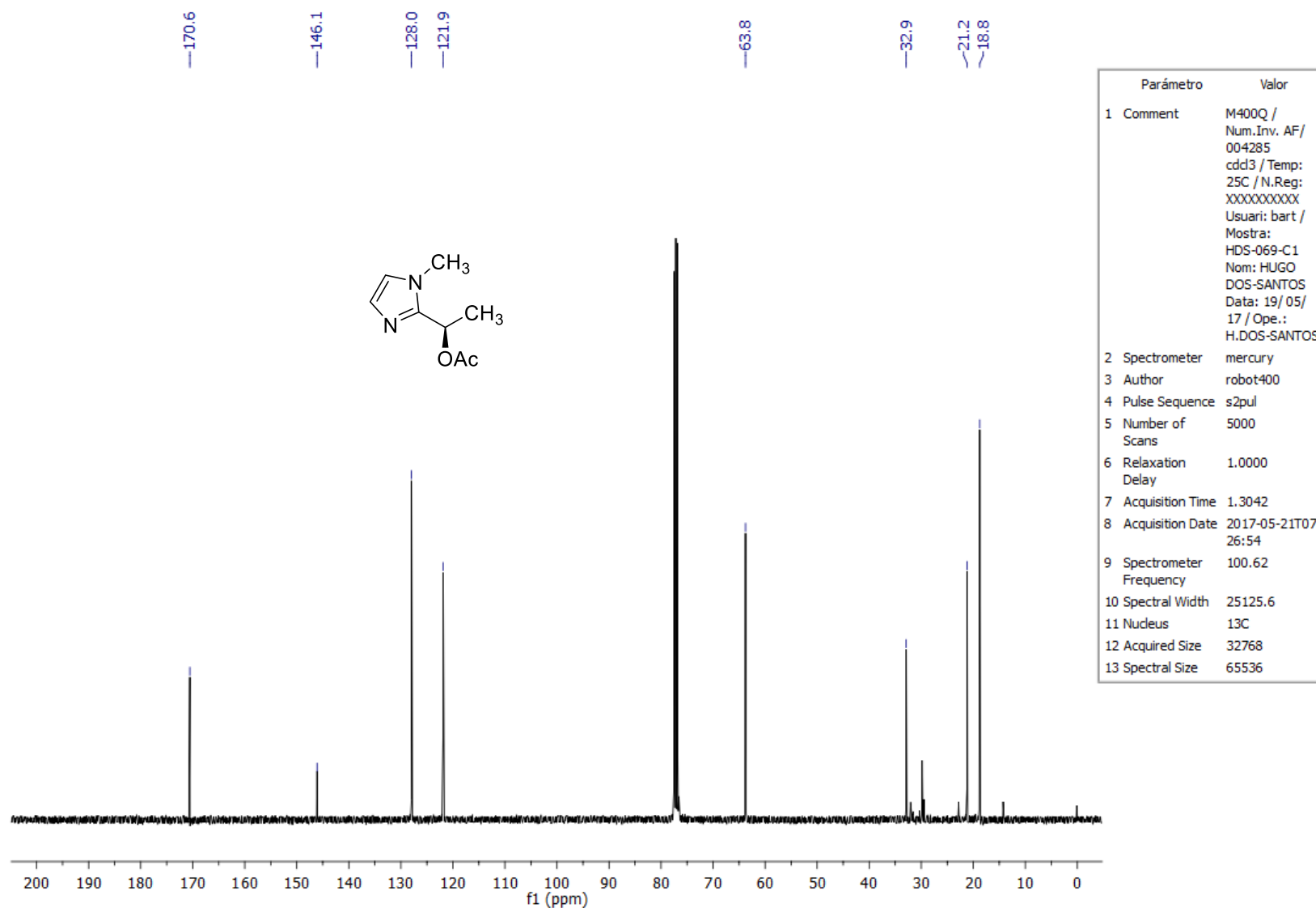


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto (R)-OAc-22.

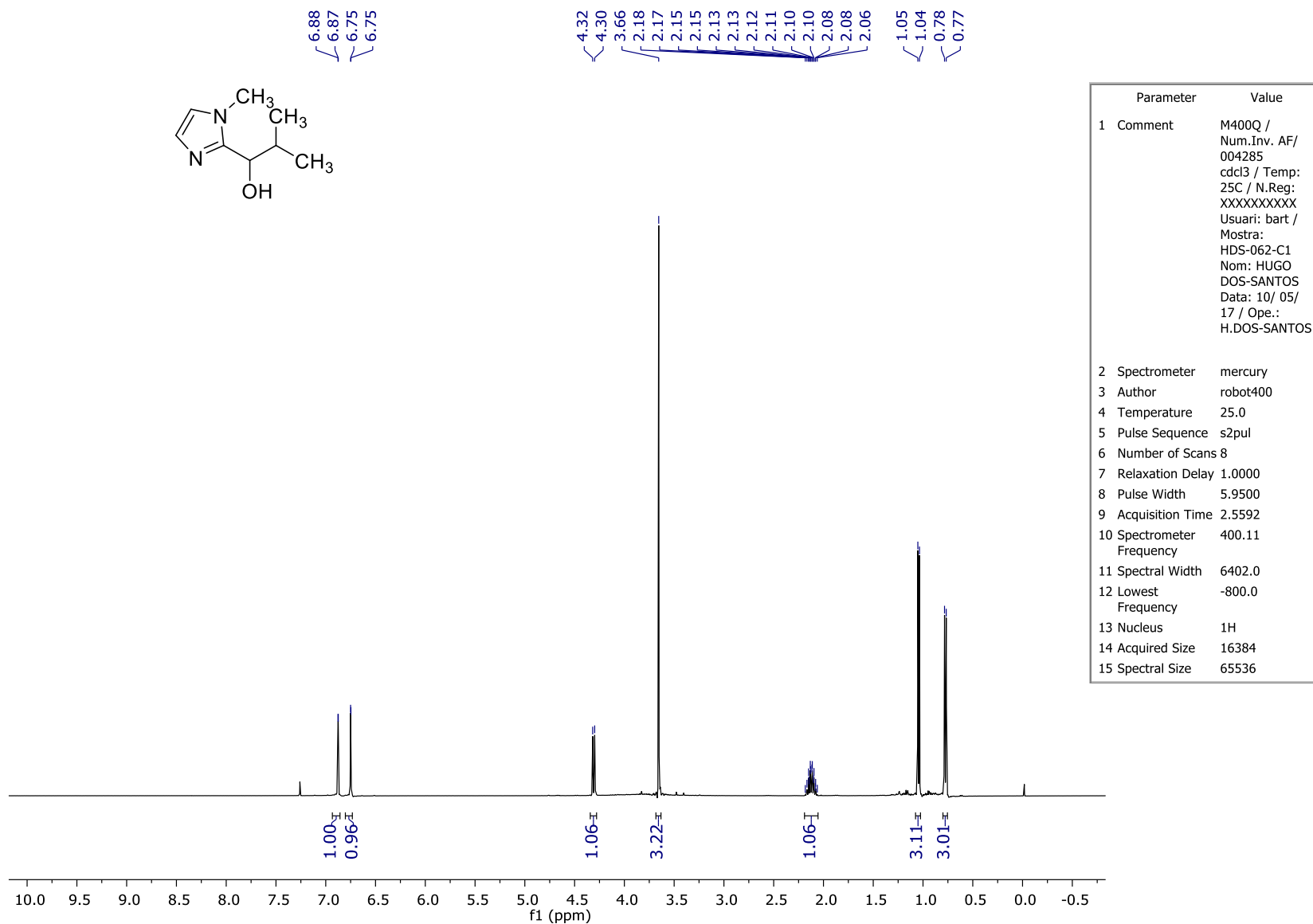


Figura 49. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto *rac*-23.

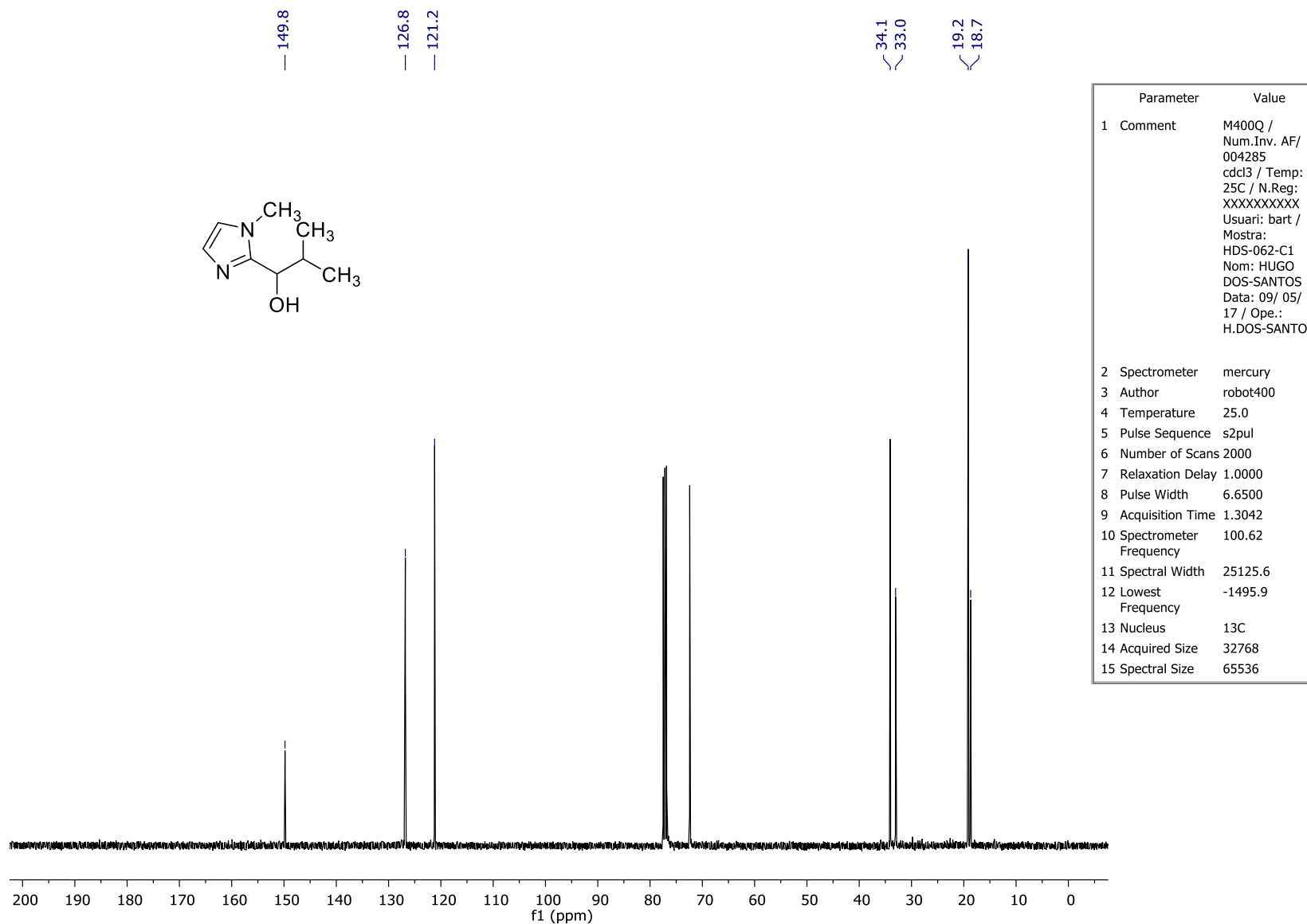


Figura 50. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) do composto *rac*-23.

HS-001-Fs - MeOD - Bruker 250 MHz - jul08hdsH1

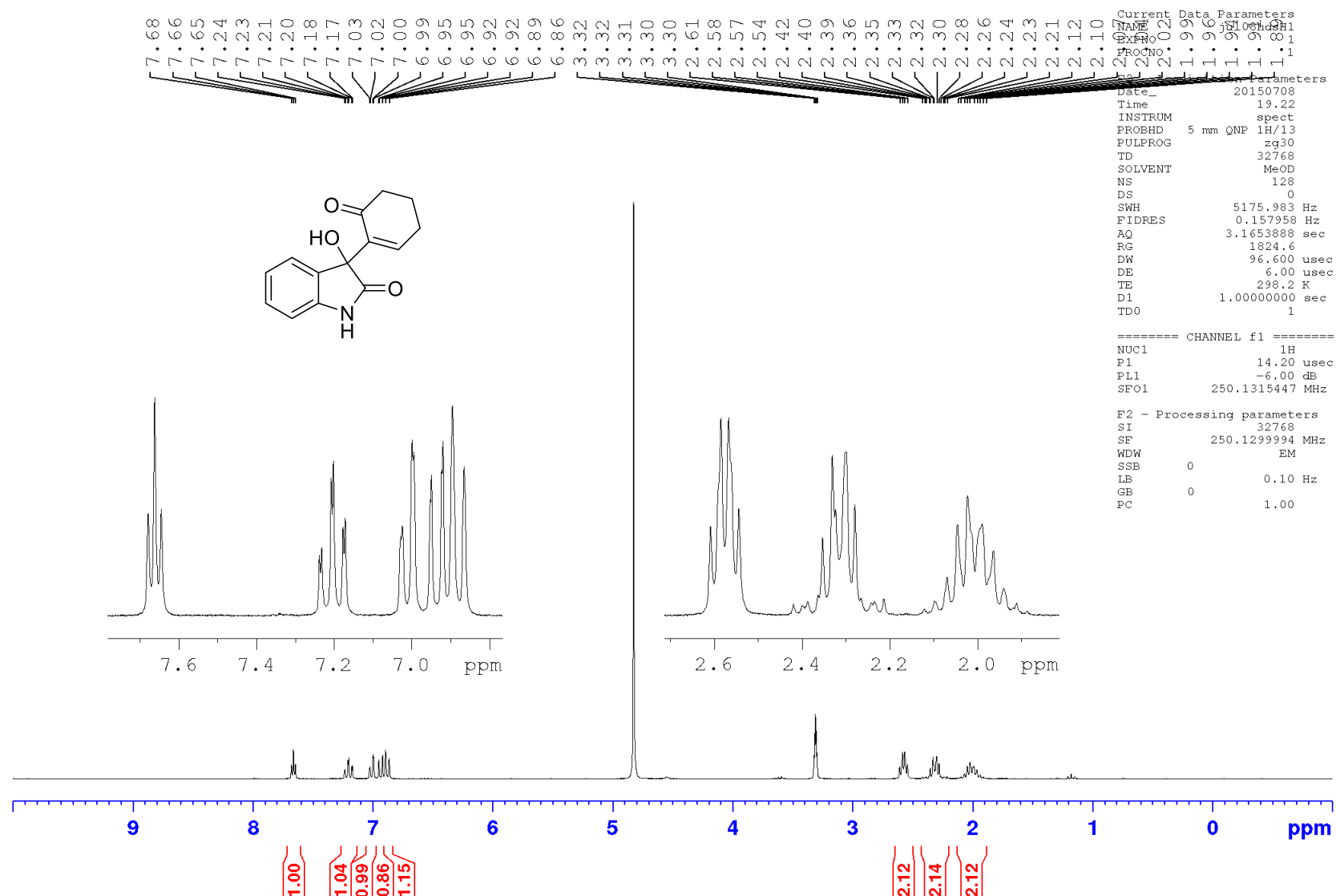
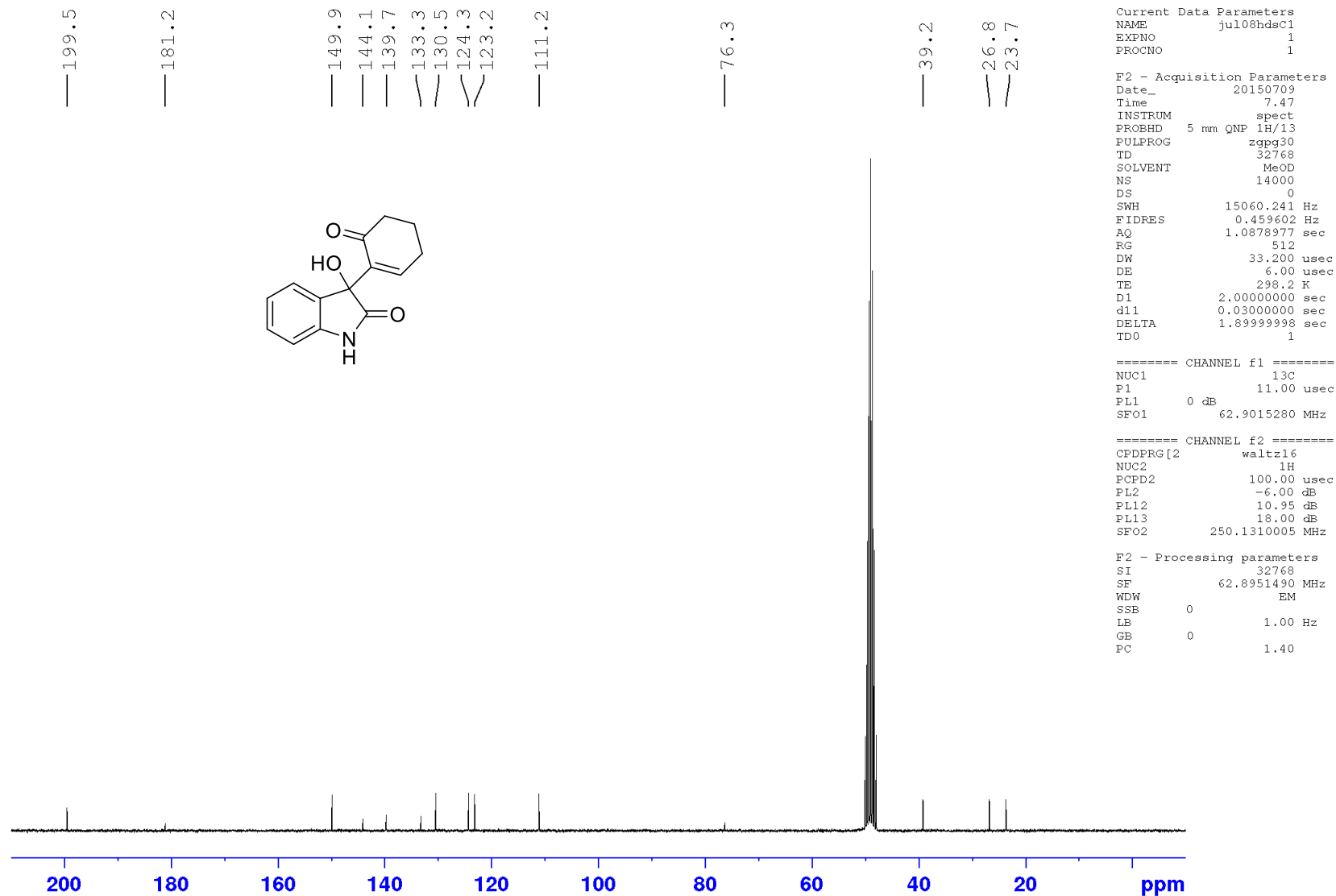


Figura 51. Espectro de RMN de ¹H (CD₃OD, 250 MHz) do composto *rac*-13.

HS-001-Fs - MeOD - Bruker 250 MHz - jul08hdsC1

Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD , 63 MHz) do composto *rac*-13.

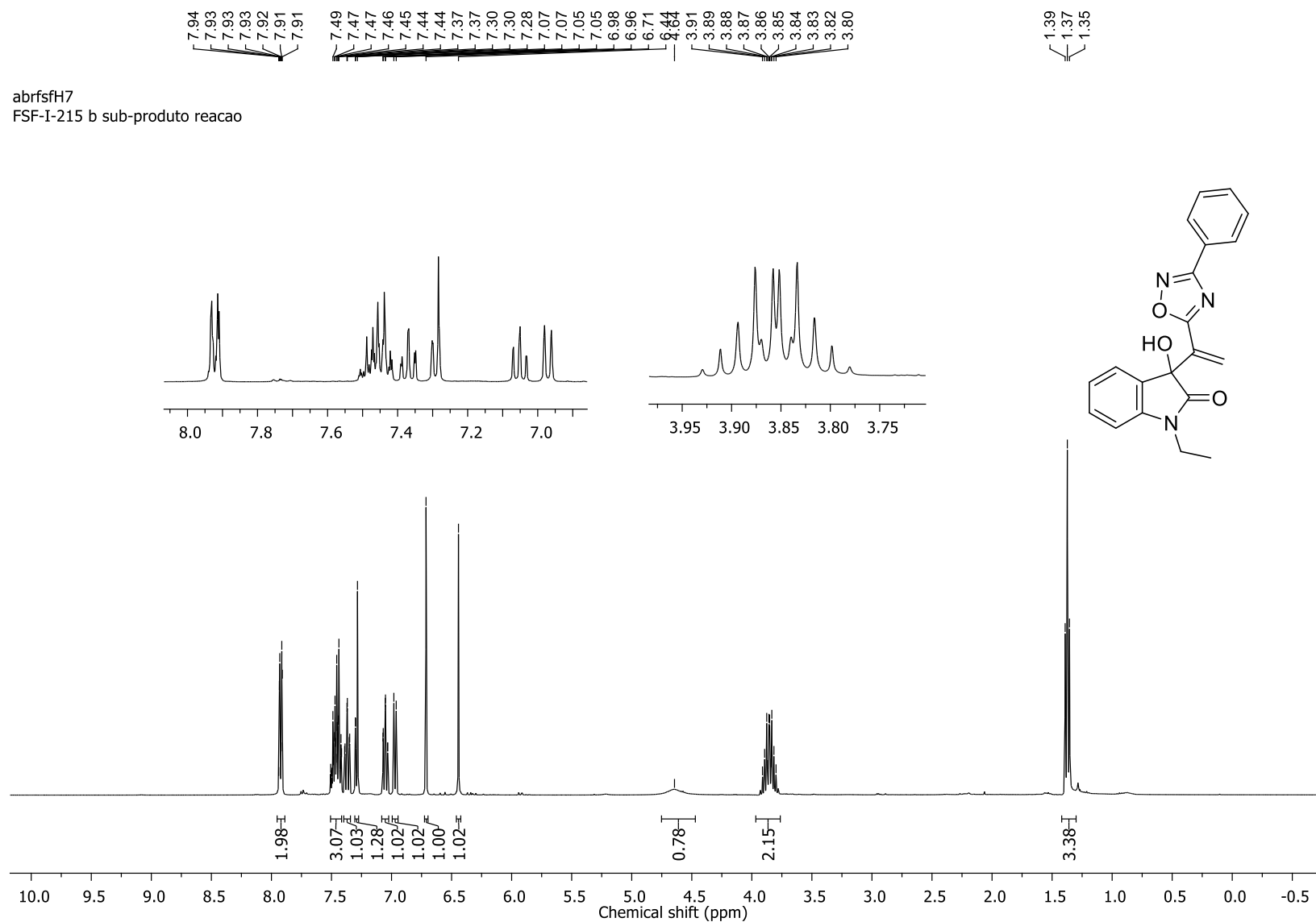


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **36a**.

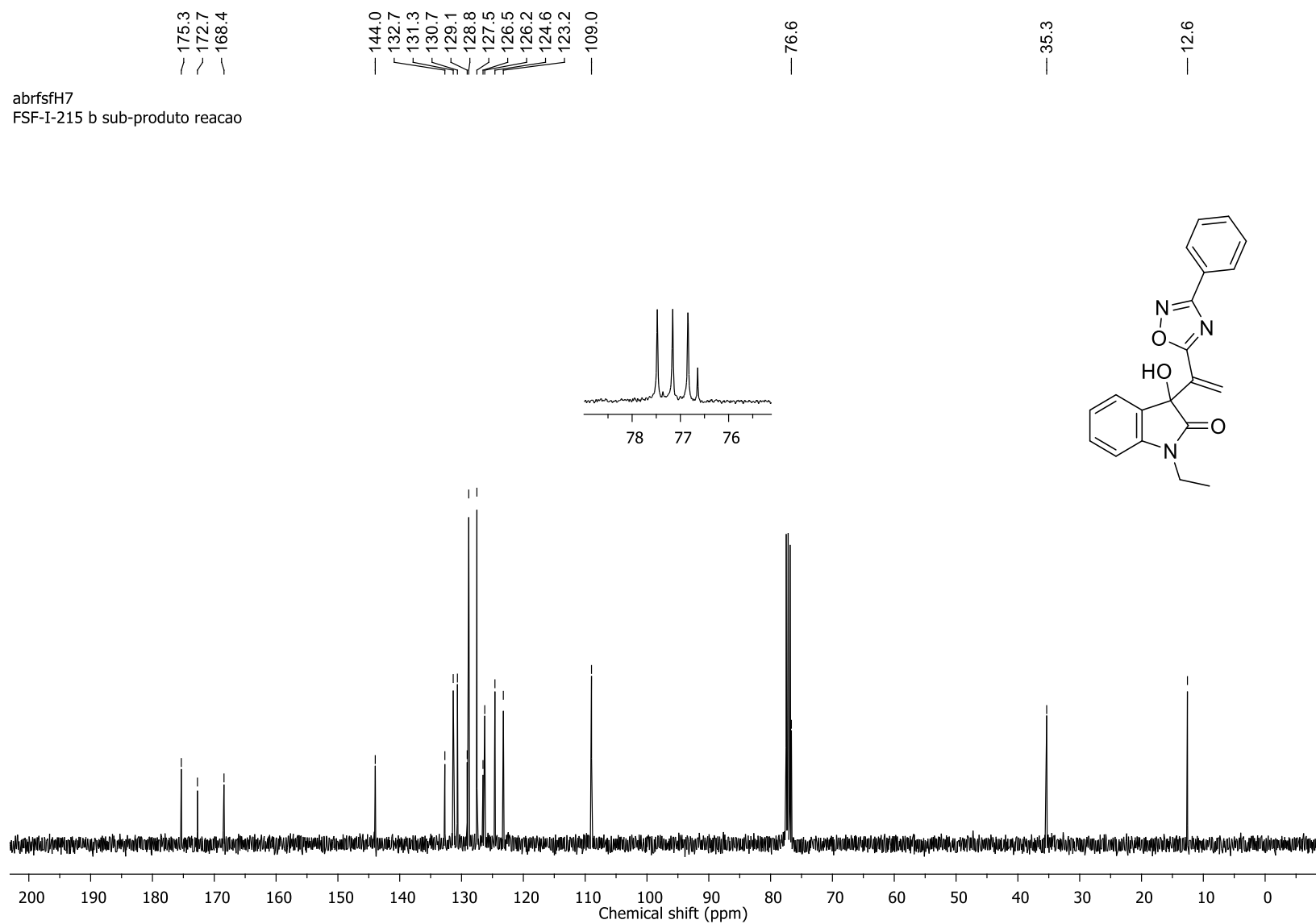


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto **36a**.

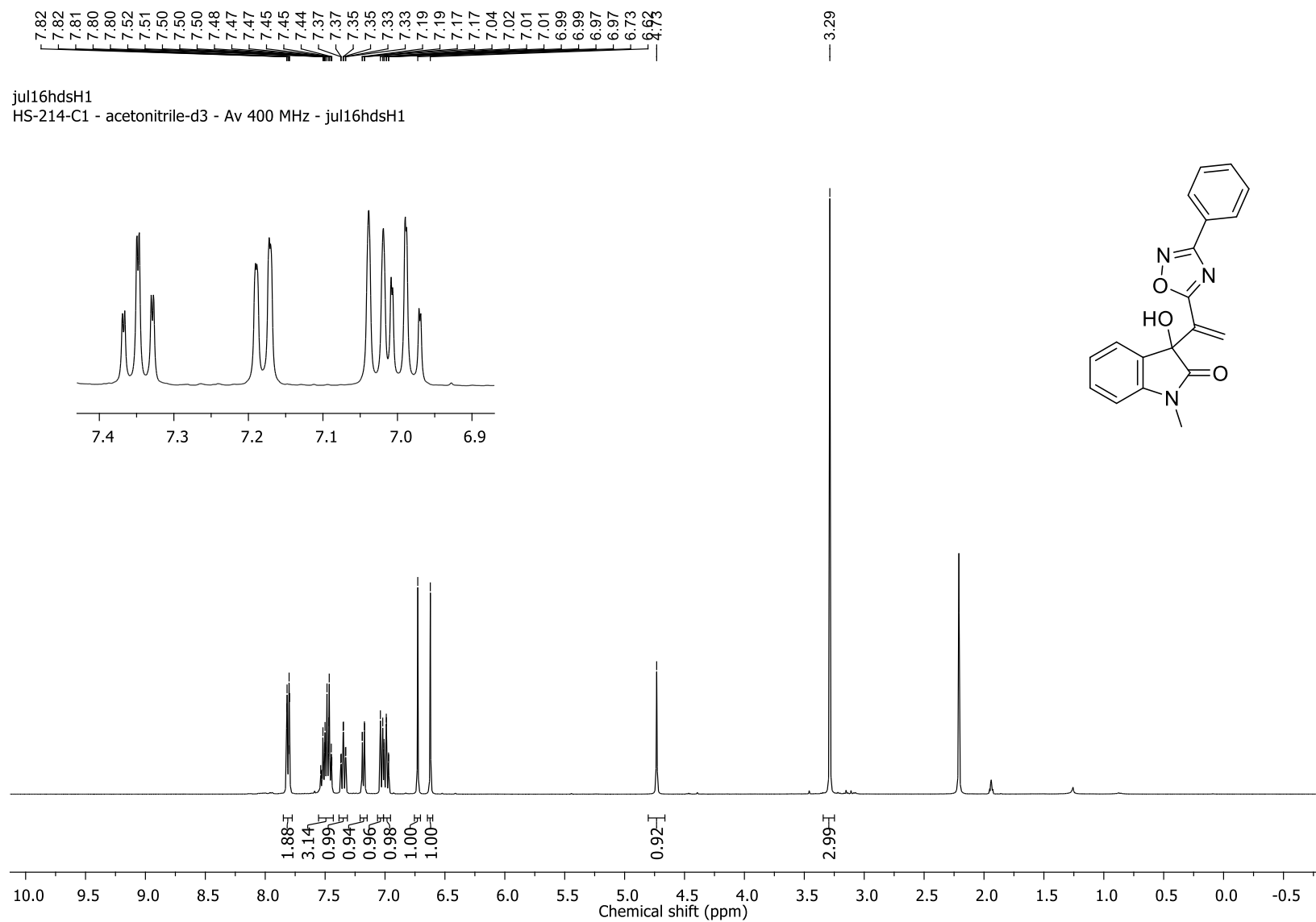


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H (CD_3CN , 400 MHz) do composto **36b**.

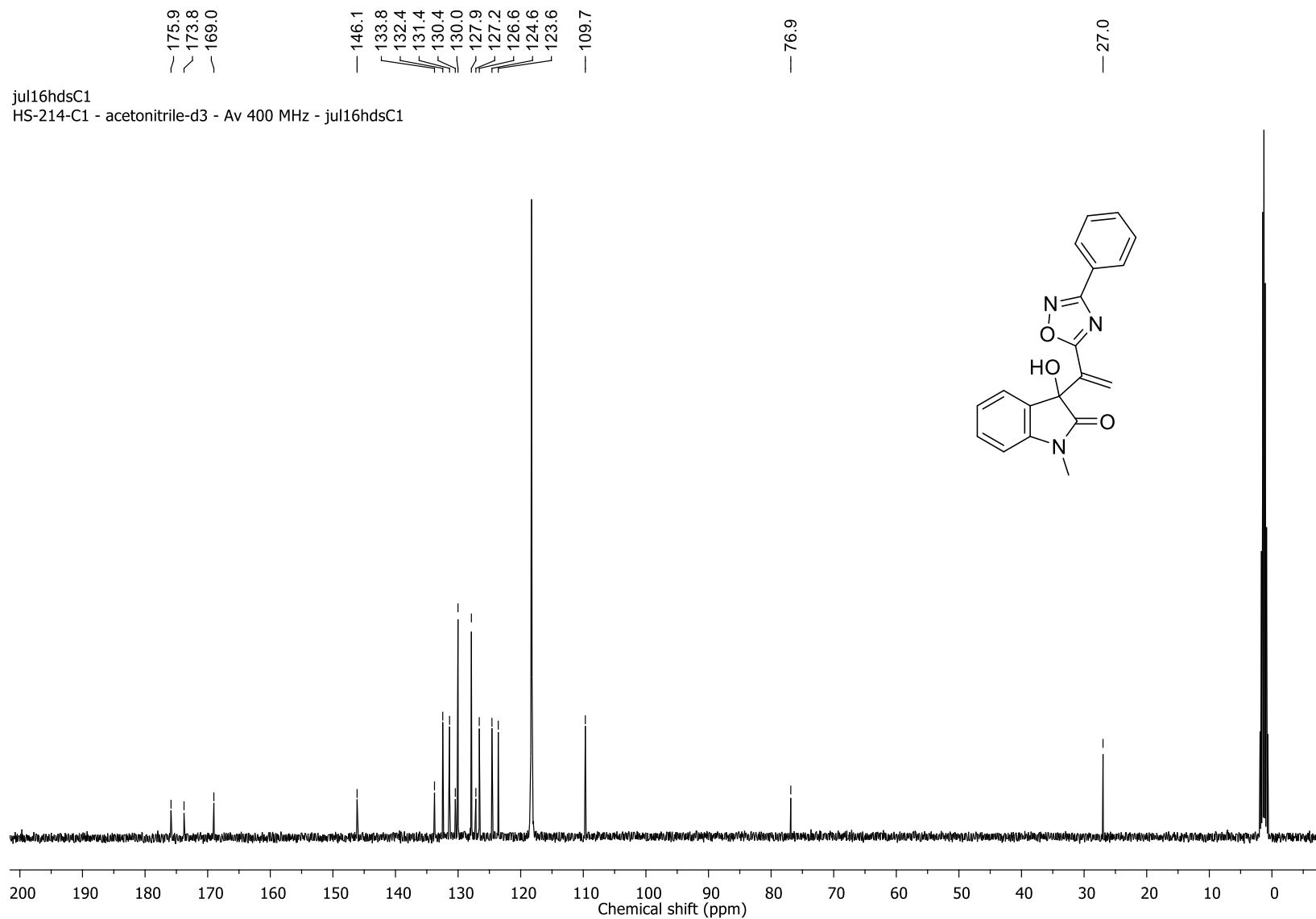


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3CN , 101 MHz) do composto **36b**.

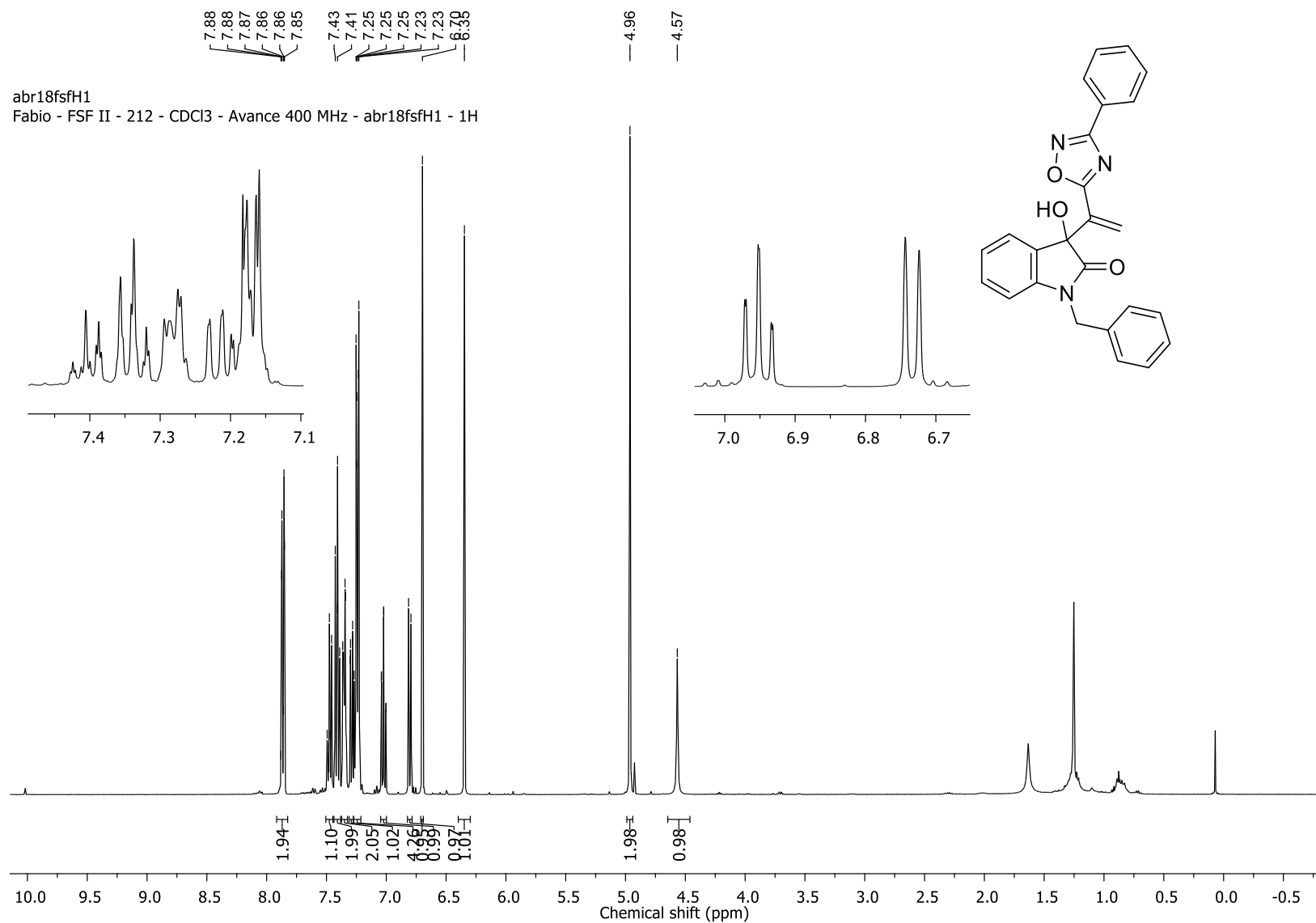


Figura 57. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **36c**.

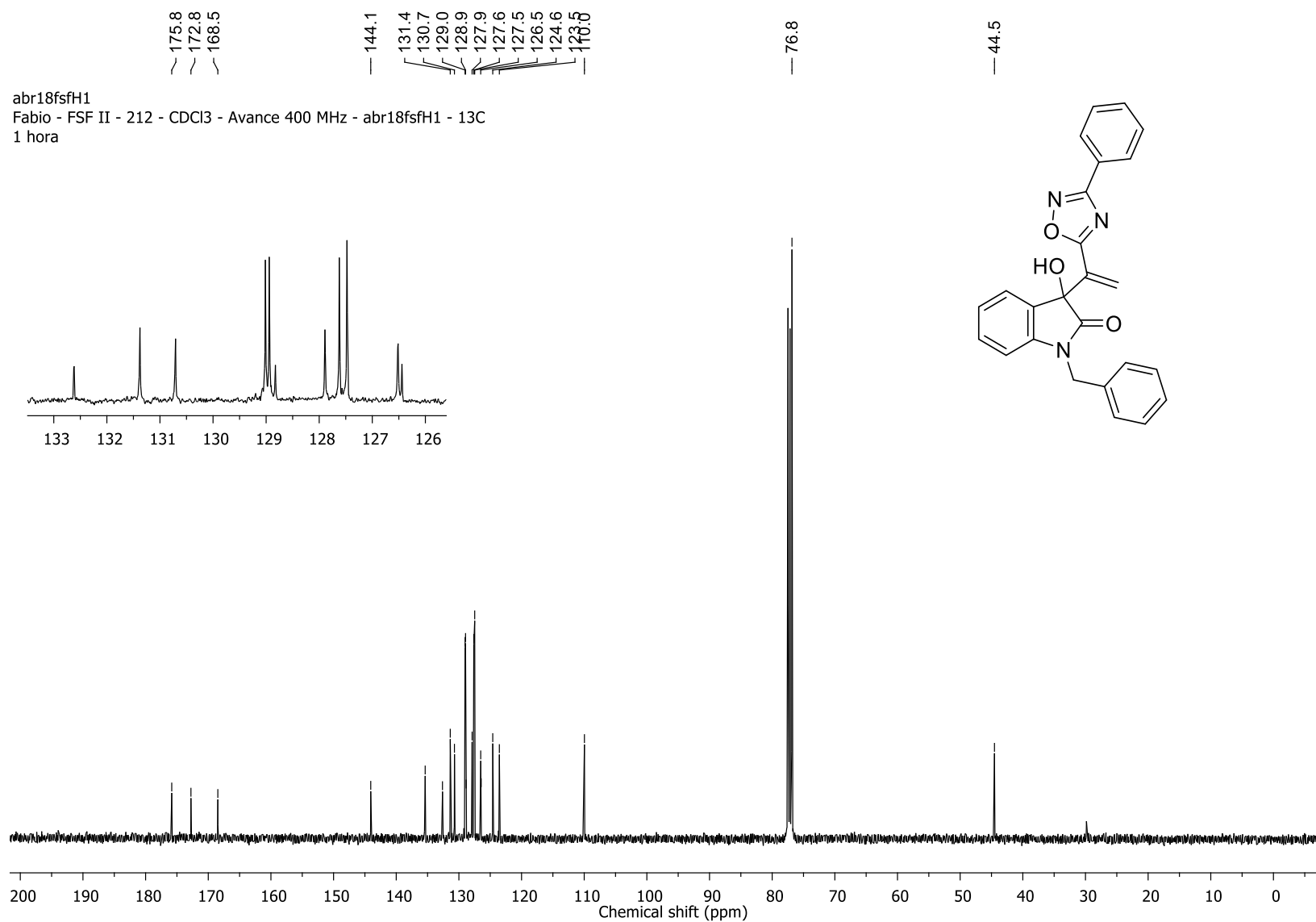


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz) do composto **36c**.

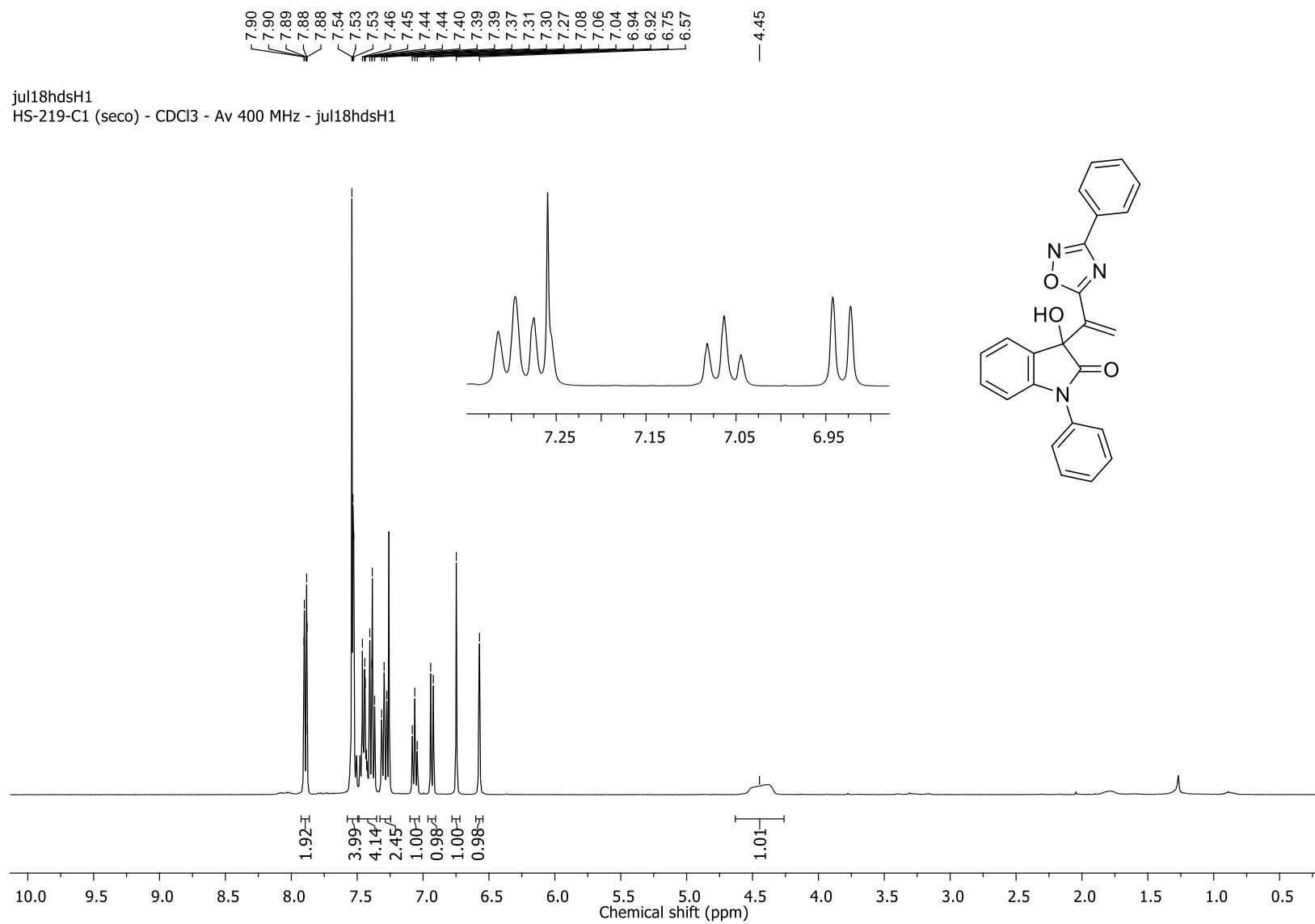


Figura 59. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **36d**.

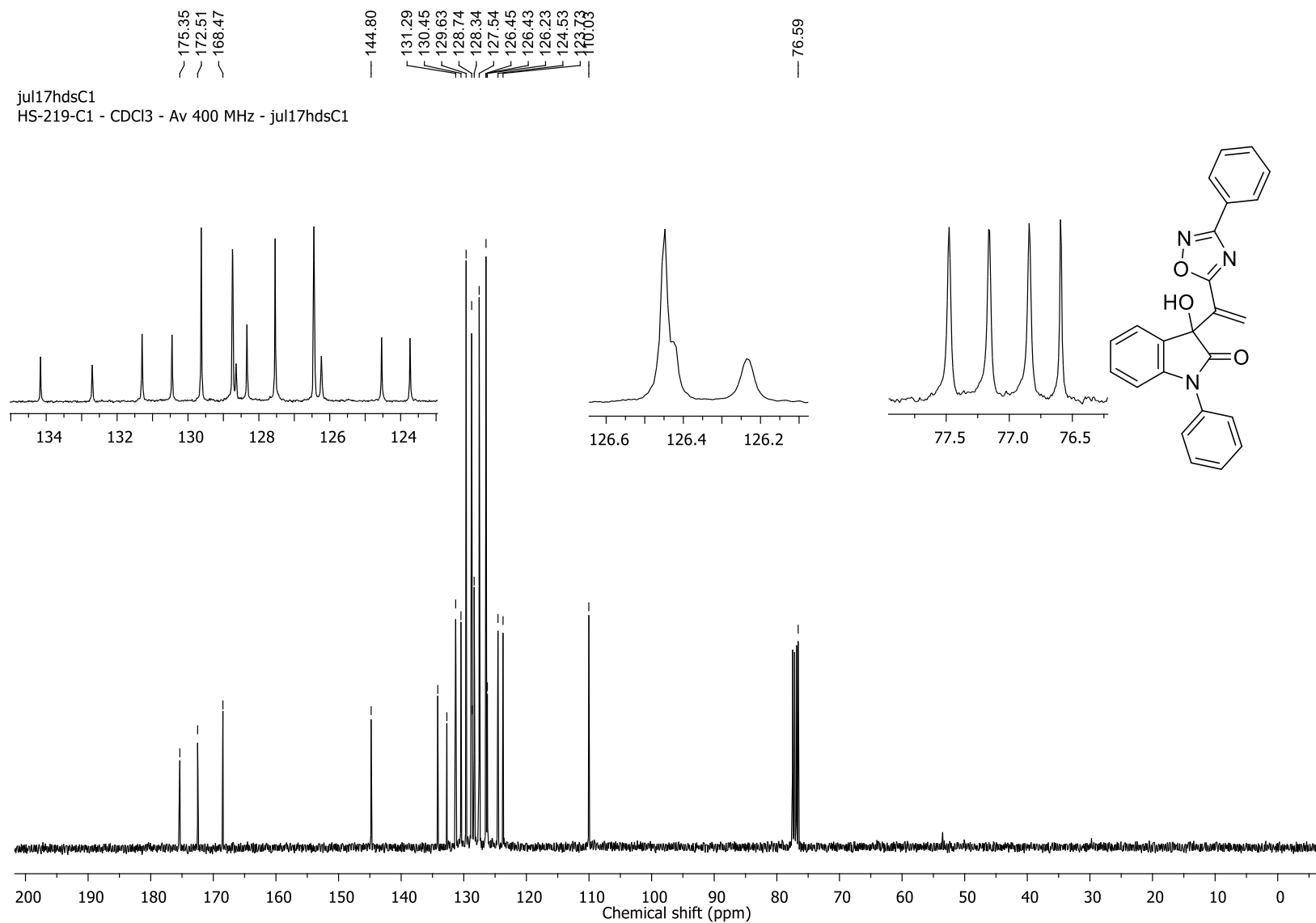


Figura 60. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) do composto **36d**.

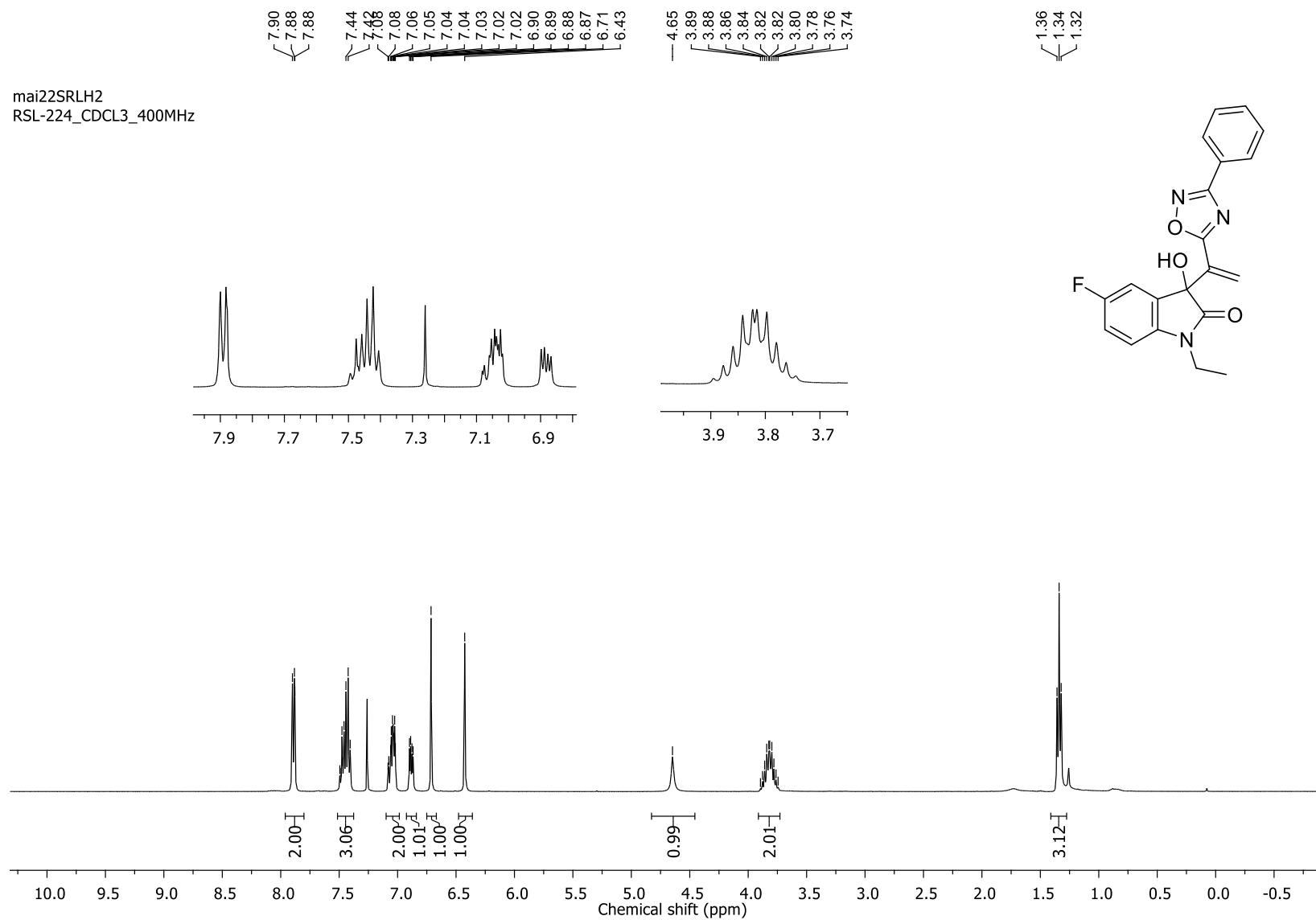


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **36e**.

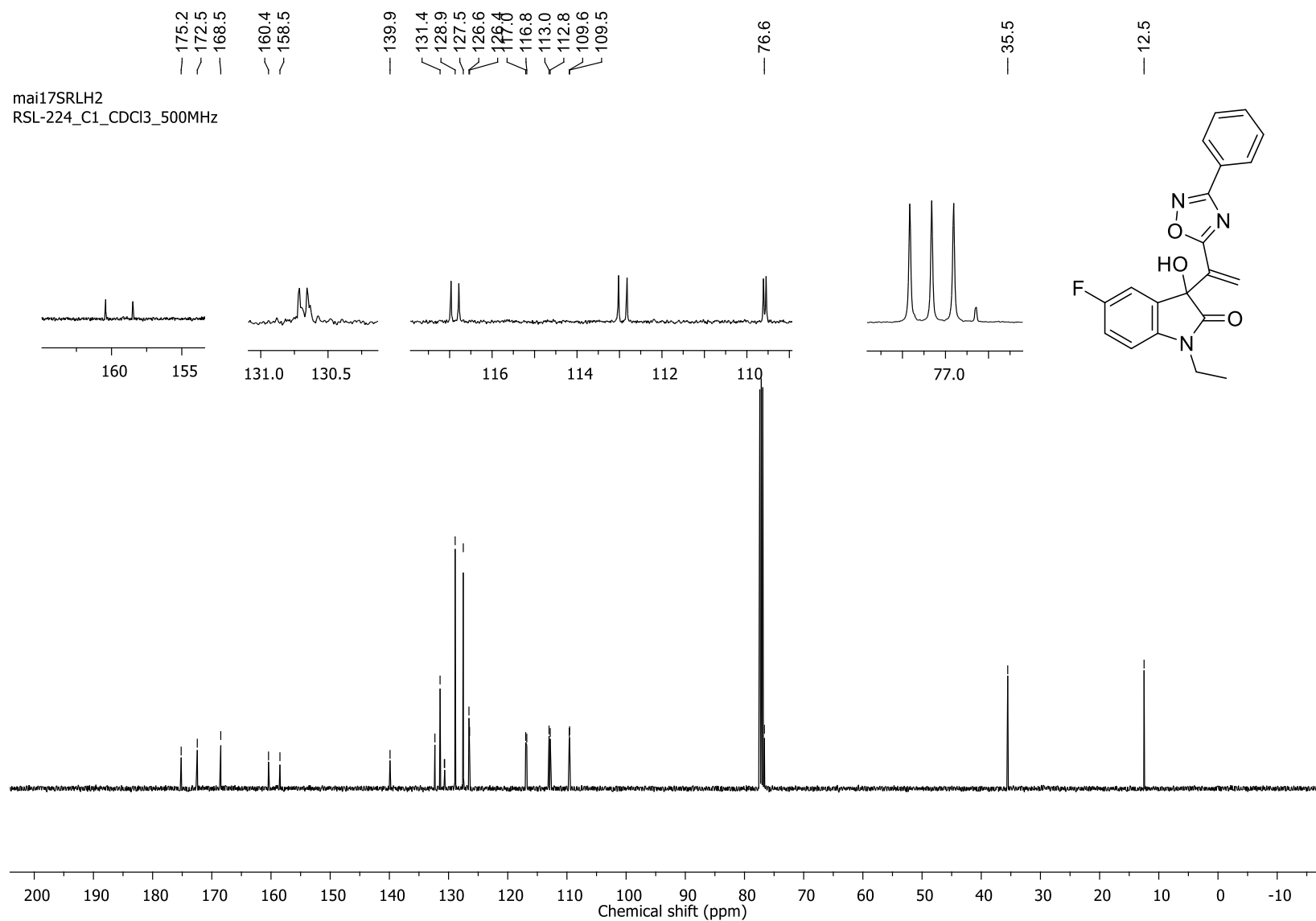


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) do composto **36e**.

dez21hdsF1
RSL-224 (5-fluoro) - CDCl₃ - Av 250 MHz - dez21hdsF1

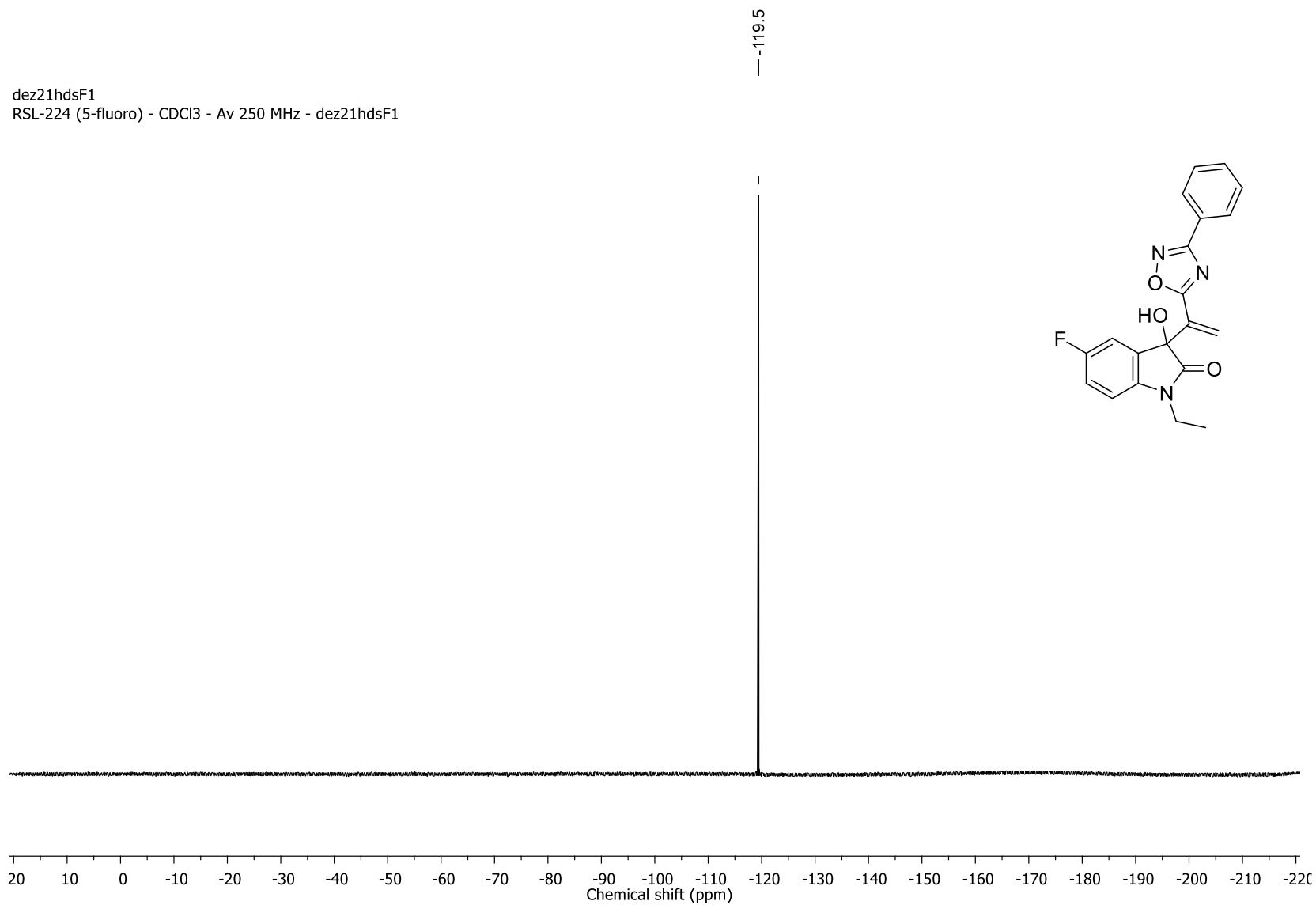


Figura 63. Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 235 MHz) do composto **36e**.

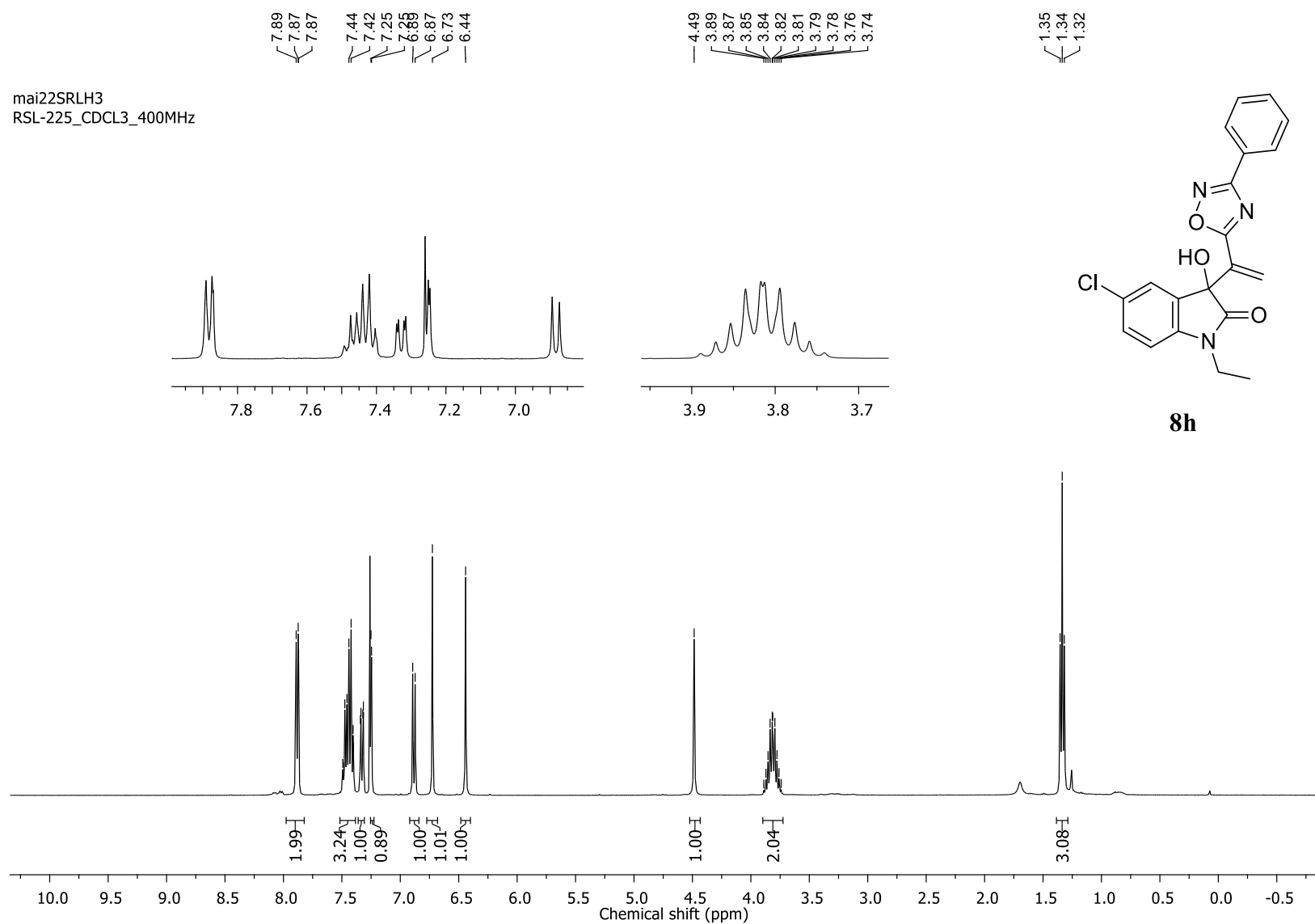


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **36f**.

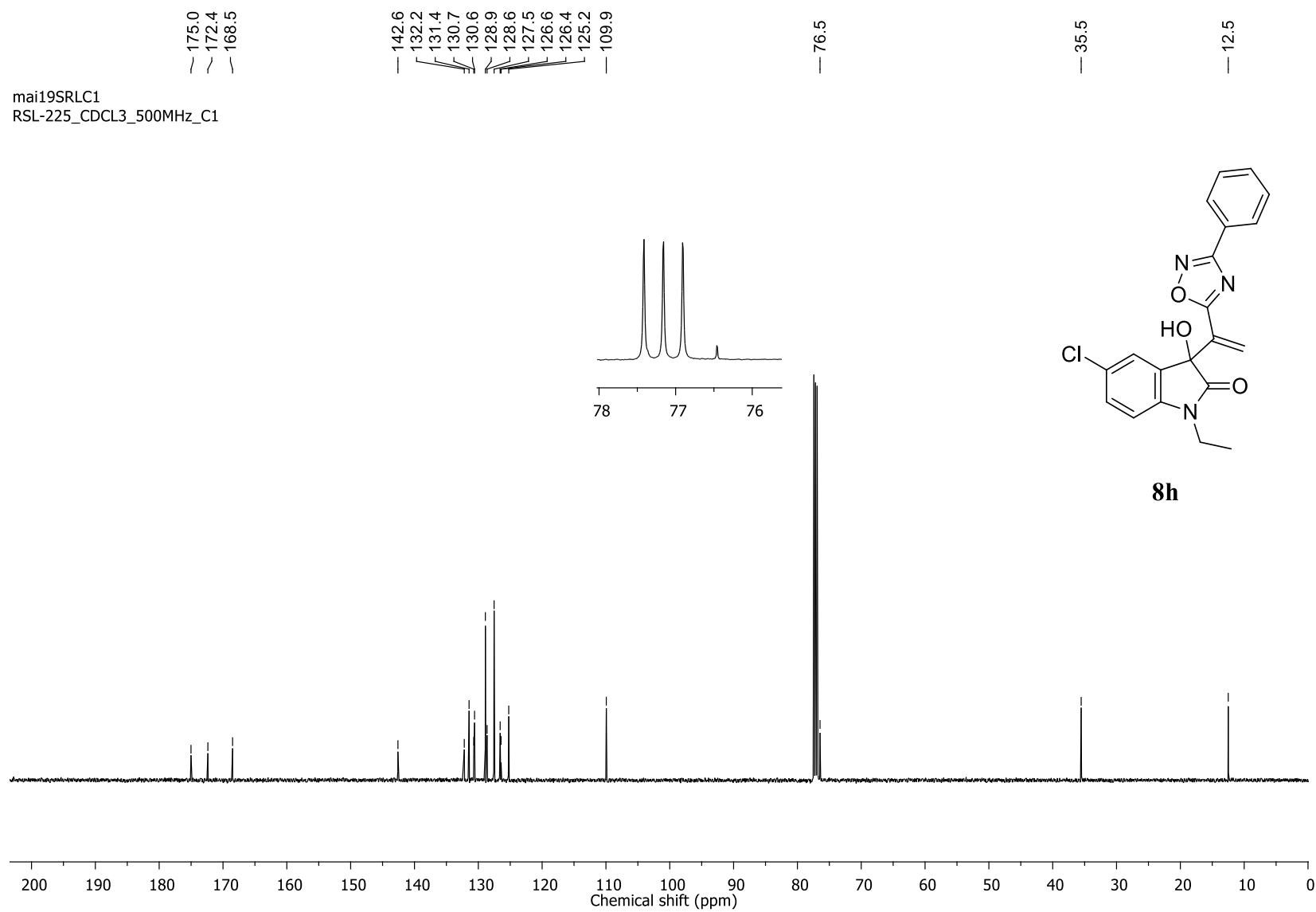


Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) do composto **36f**.

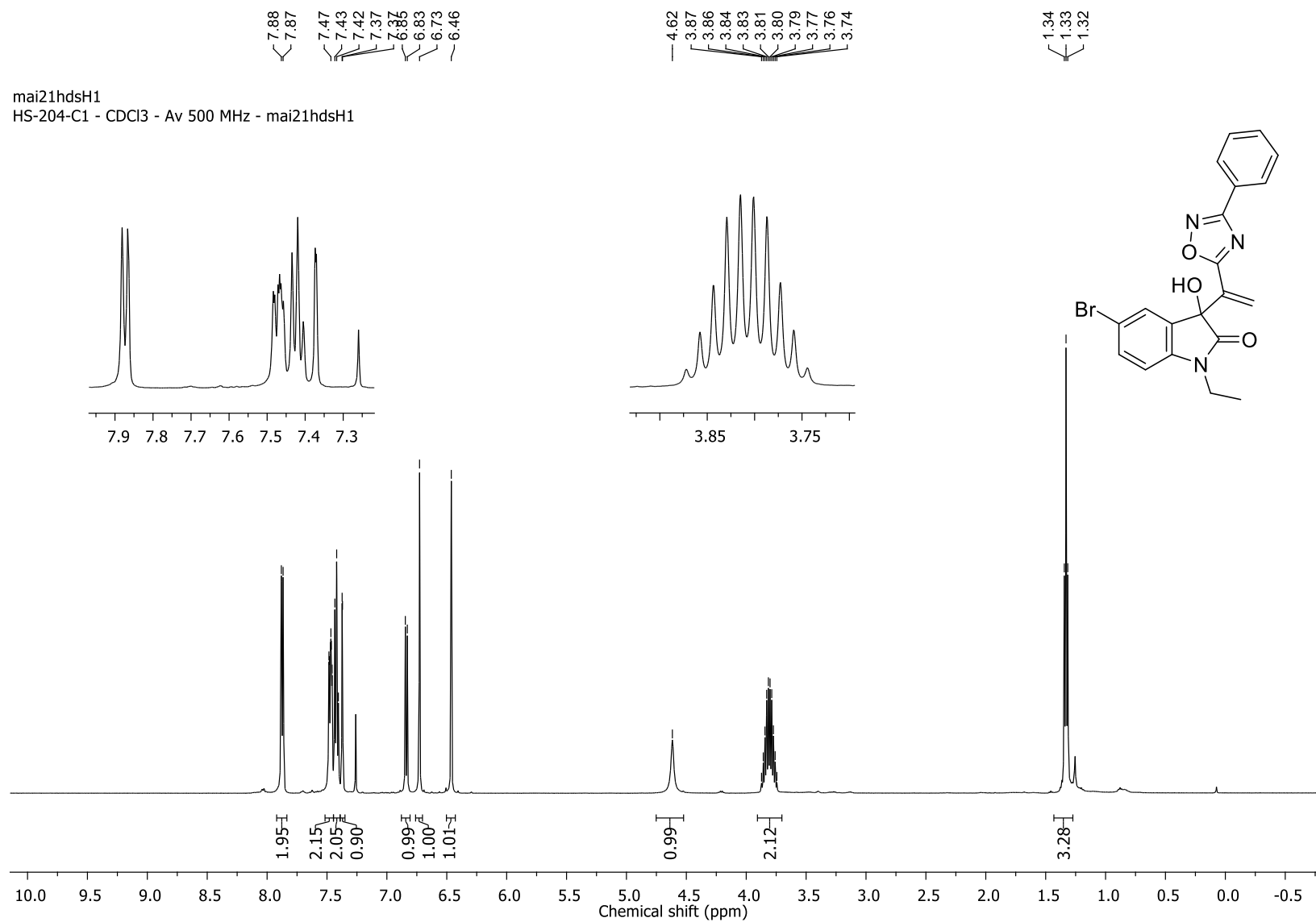


Figura 66. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **36g**.

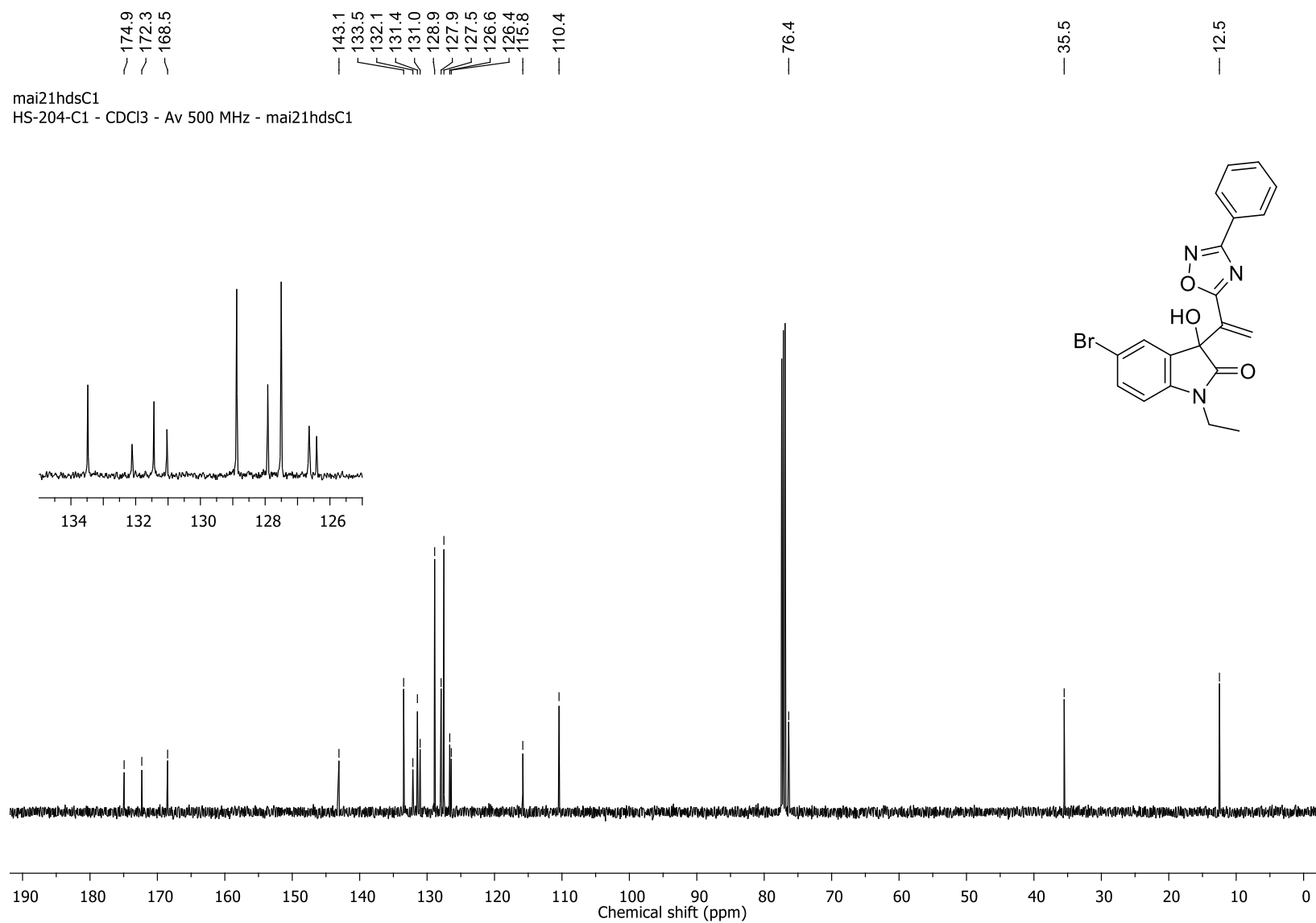


Figura 67. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 126 MHz) do composto **36g**.

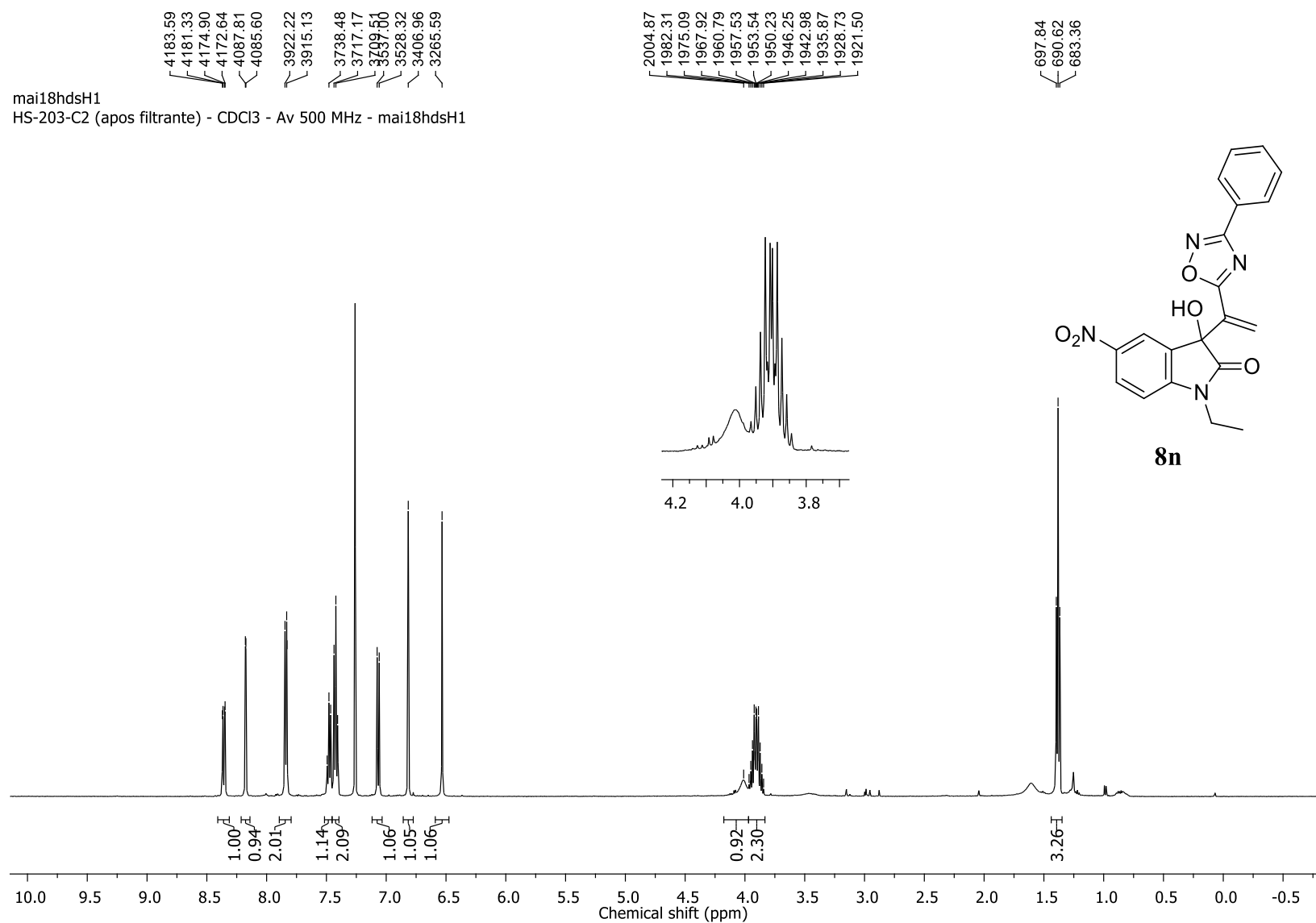


Figura 68. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **36h**.

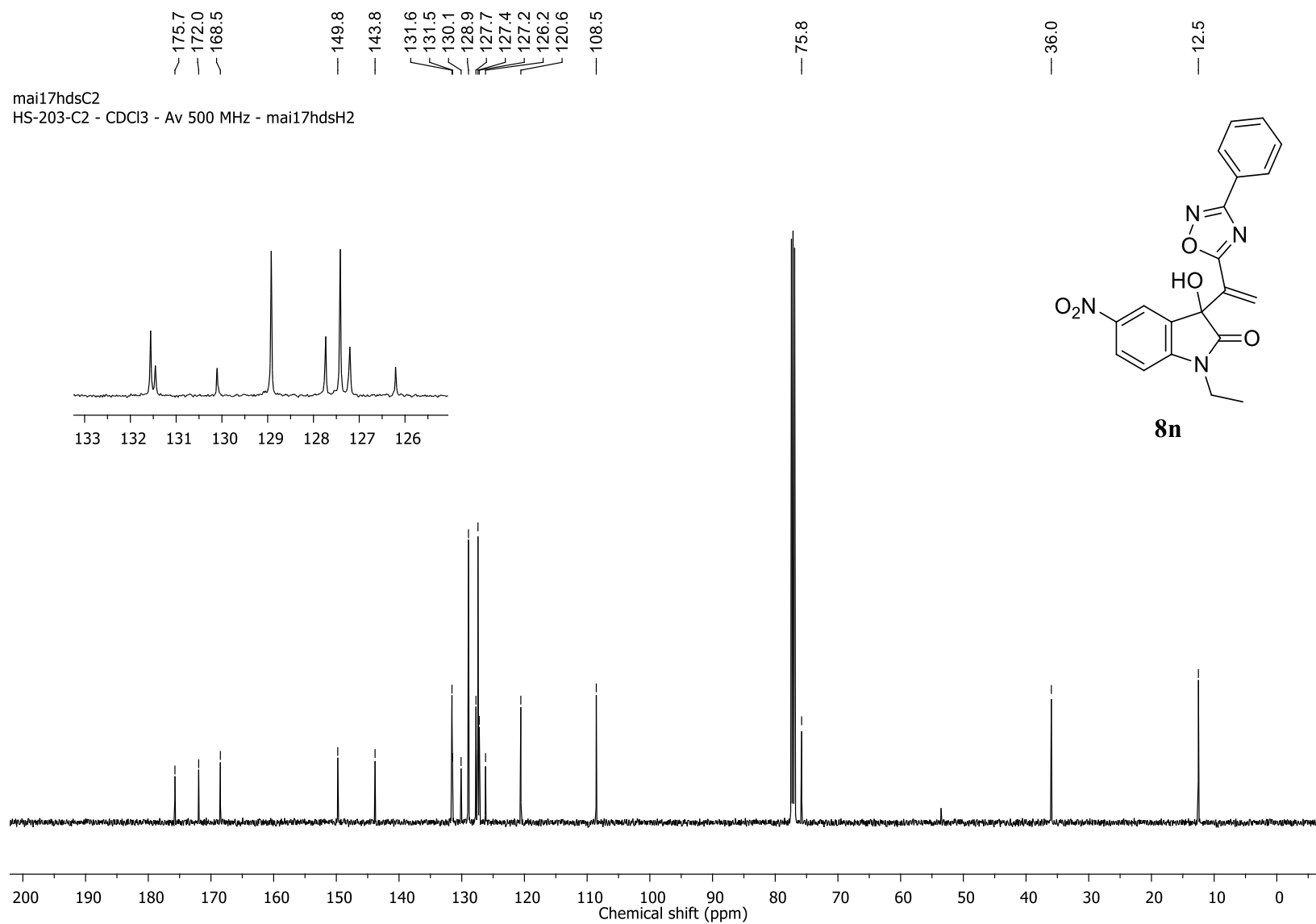


Figura 69. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 126 MHz) do composto **36h**.

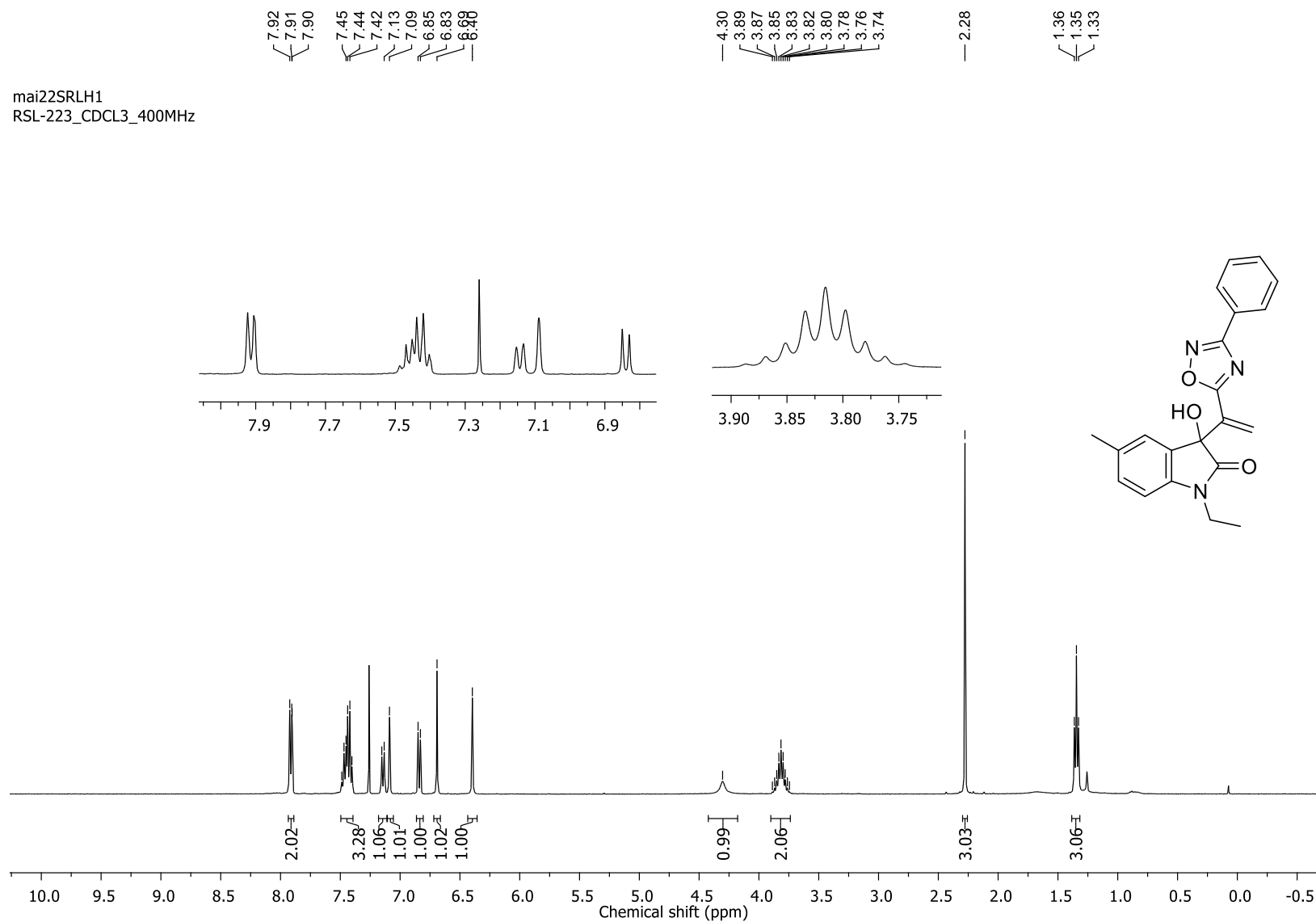


Figura 70. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **36i**.

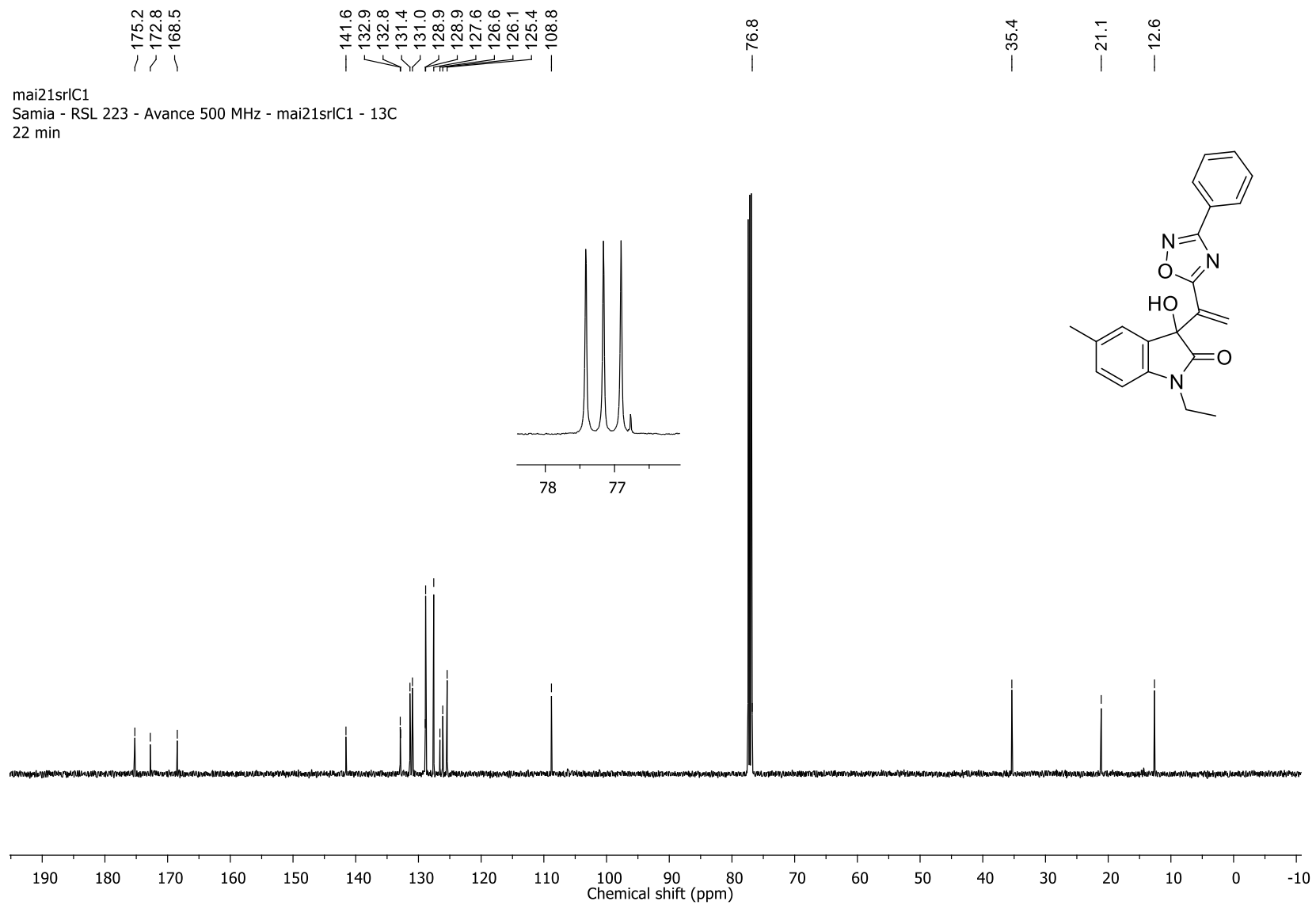


Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) do composto **36i**.

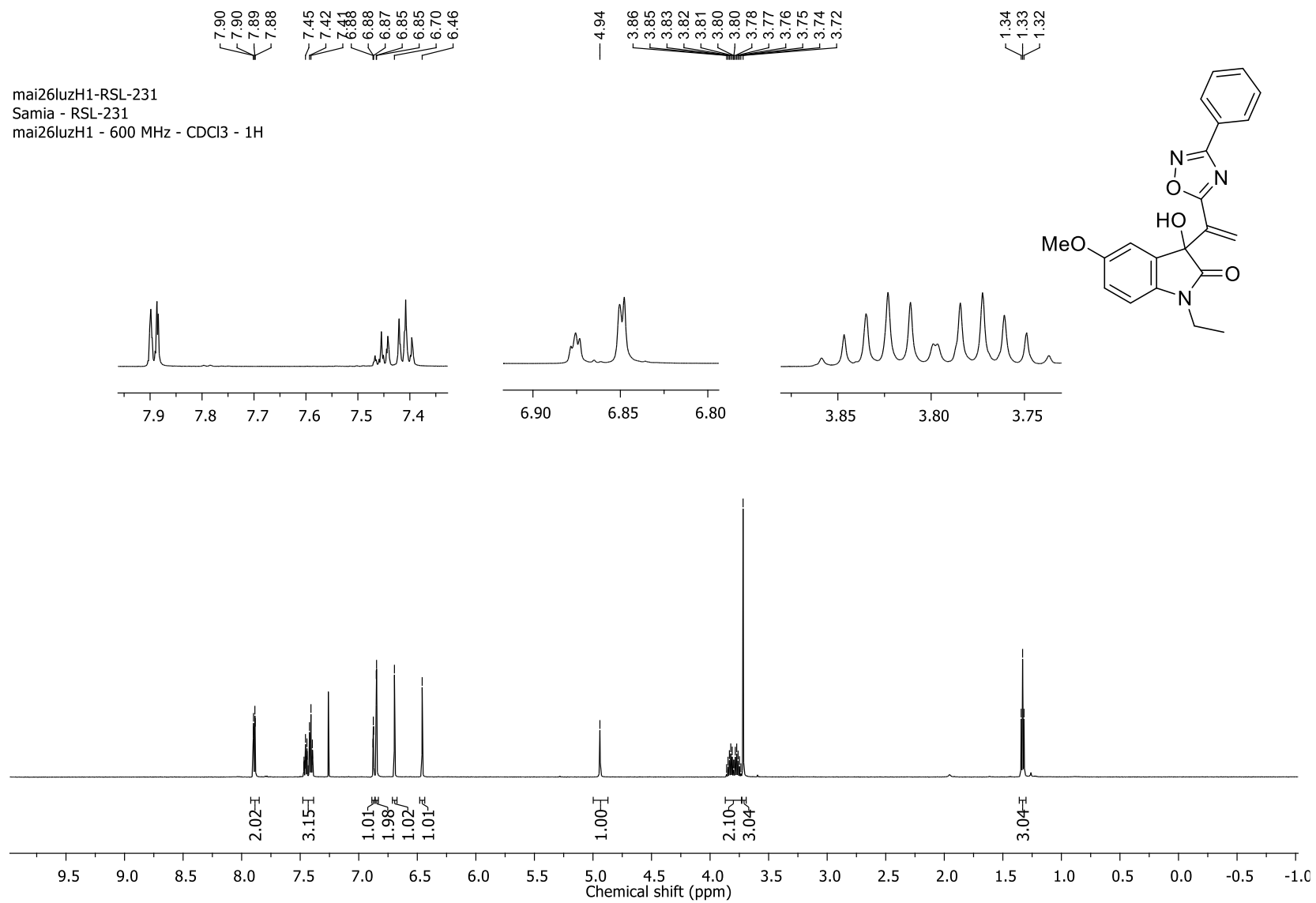


Figura 72. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 600 MHz) do composto **36j**.

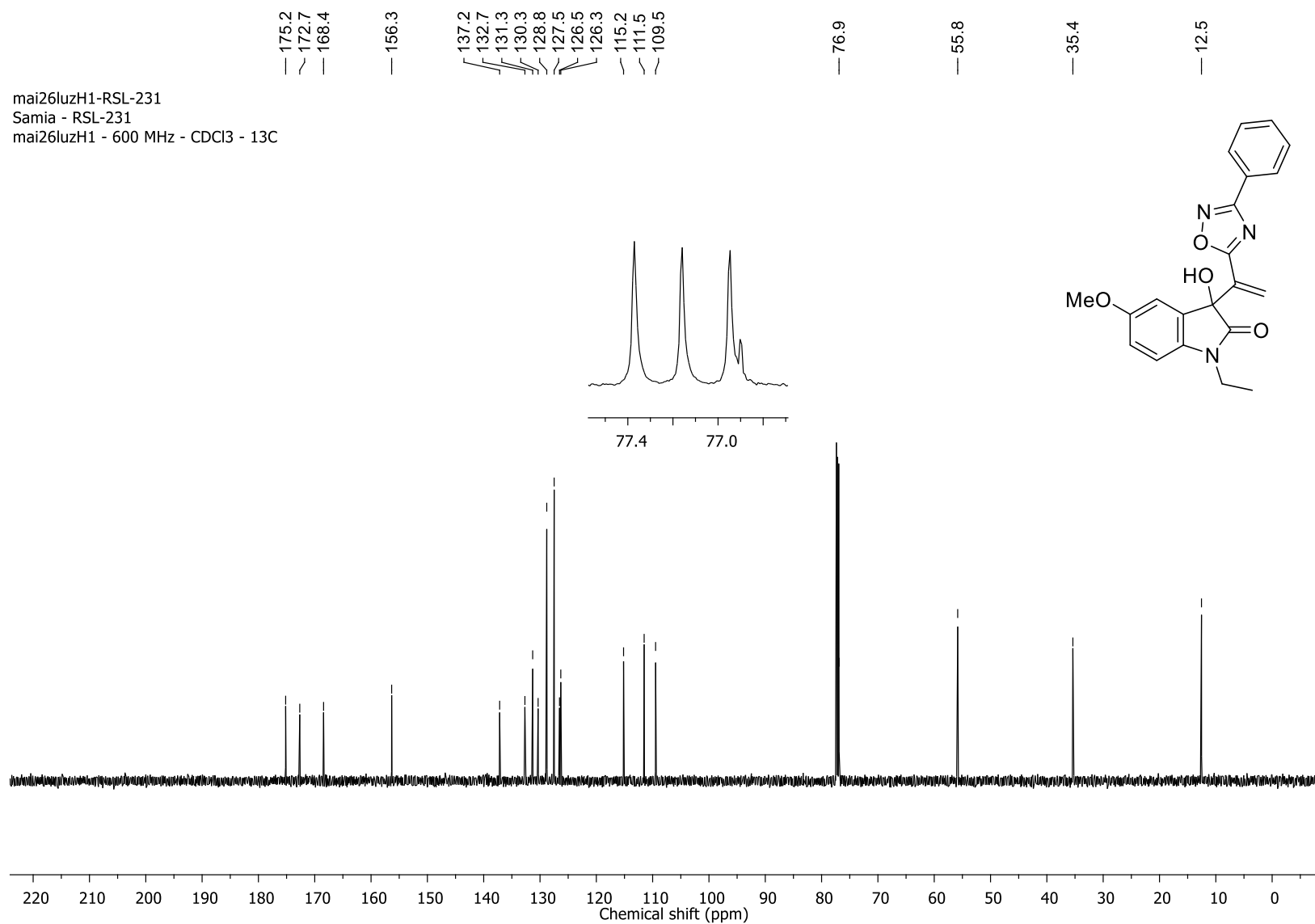


Figura 73. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 151 MHz) do composto **36j**.

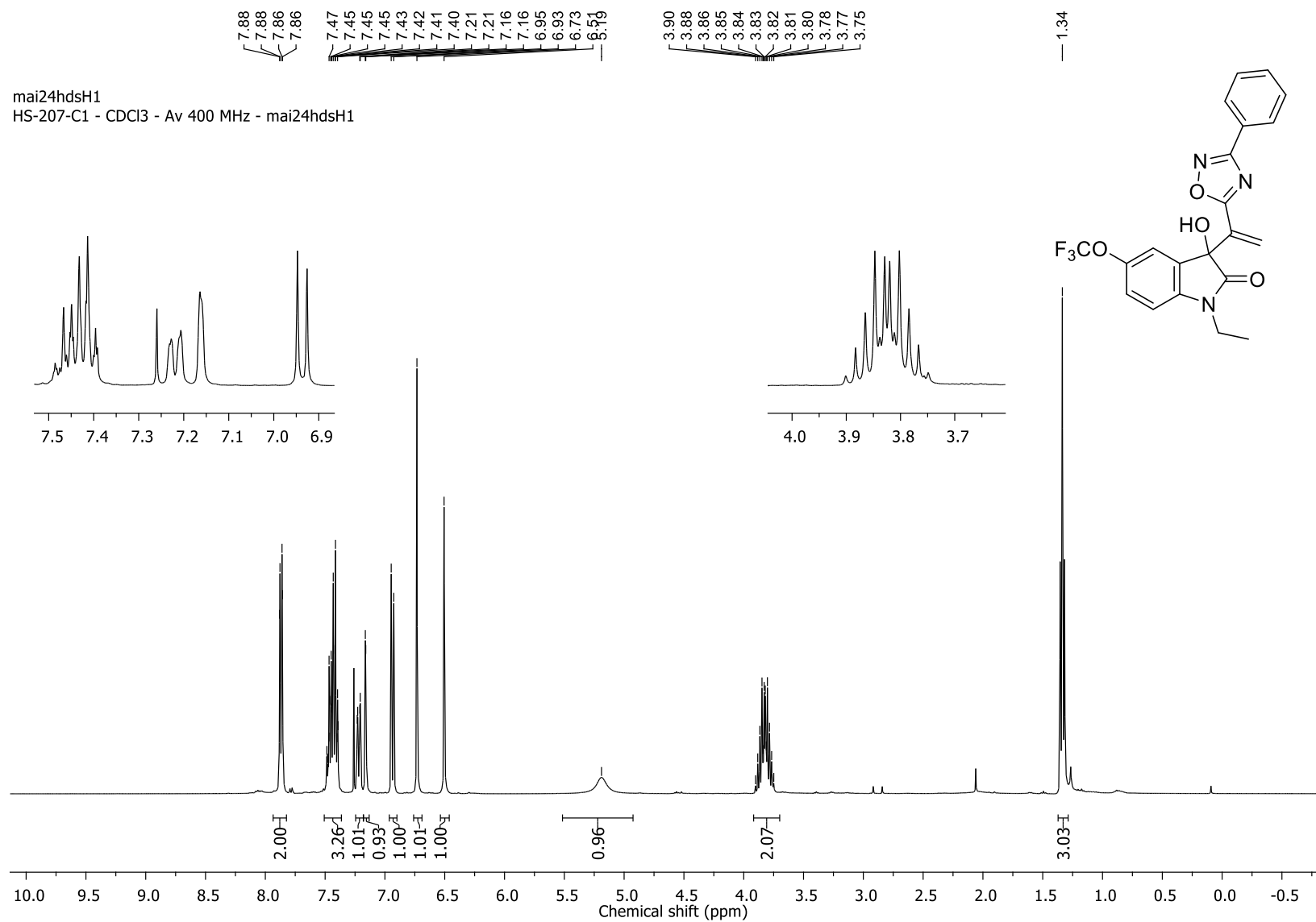


Figura 74. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **36k**.

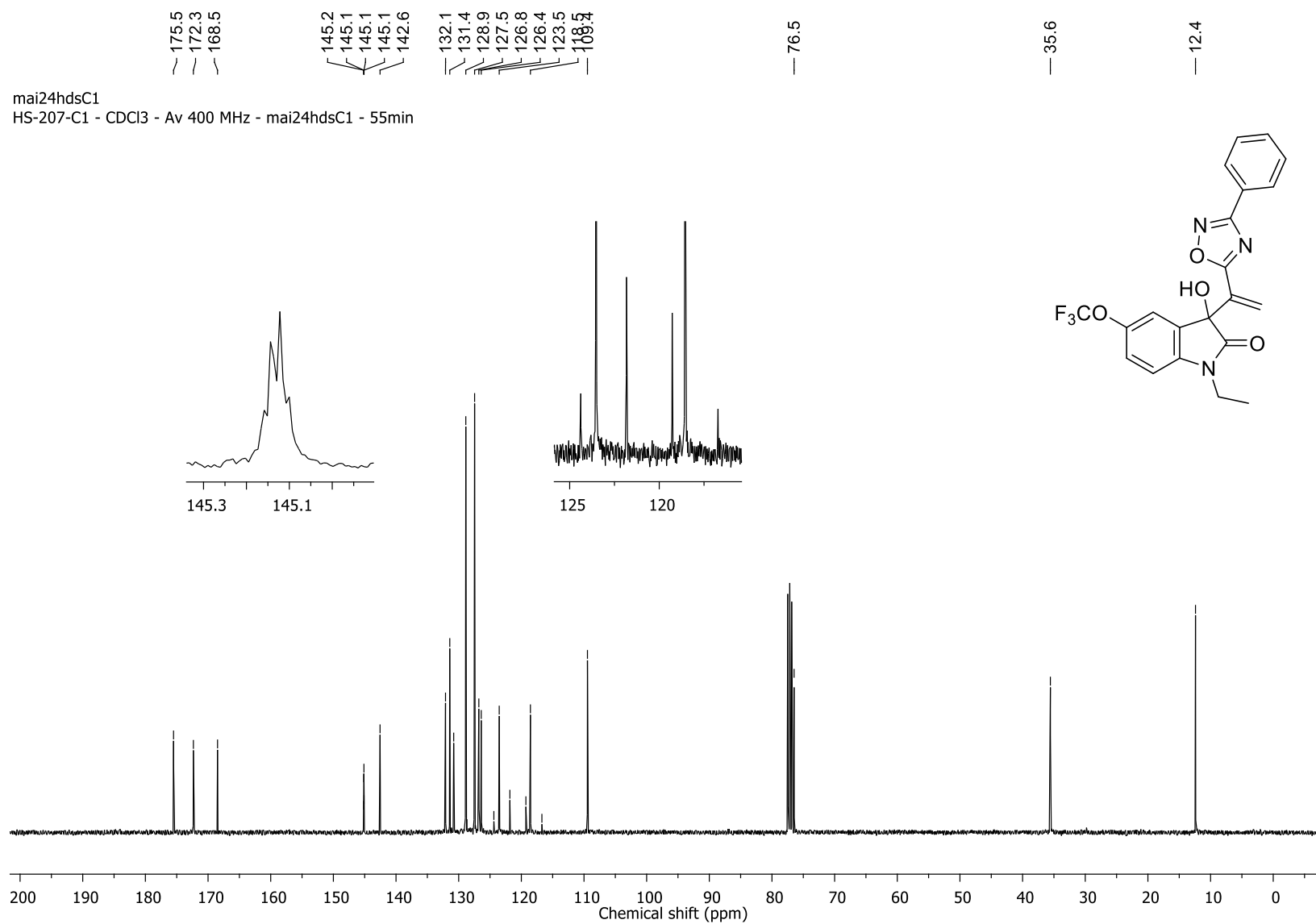


Figura 75. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) do composto **36k**.

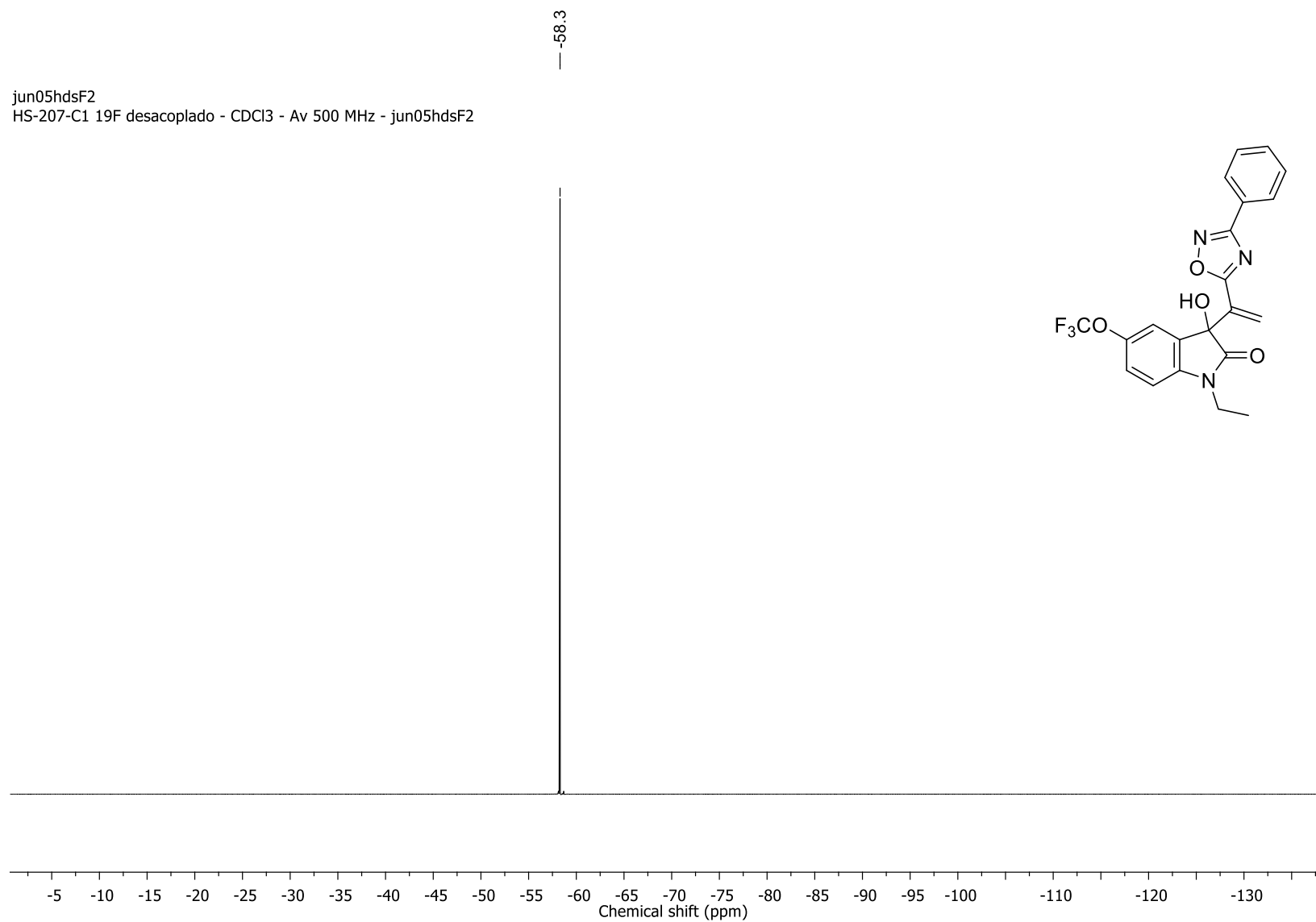


Figura 76. Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 235 MHz) do composto **36k**.

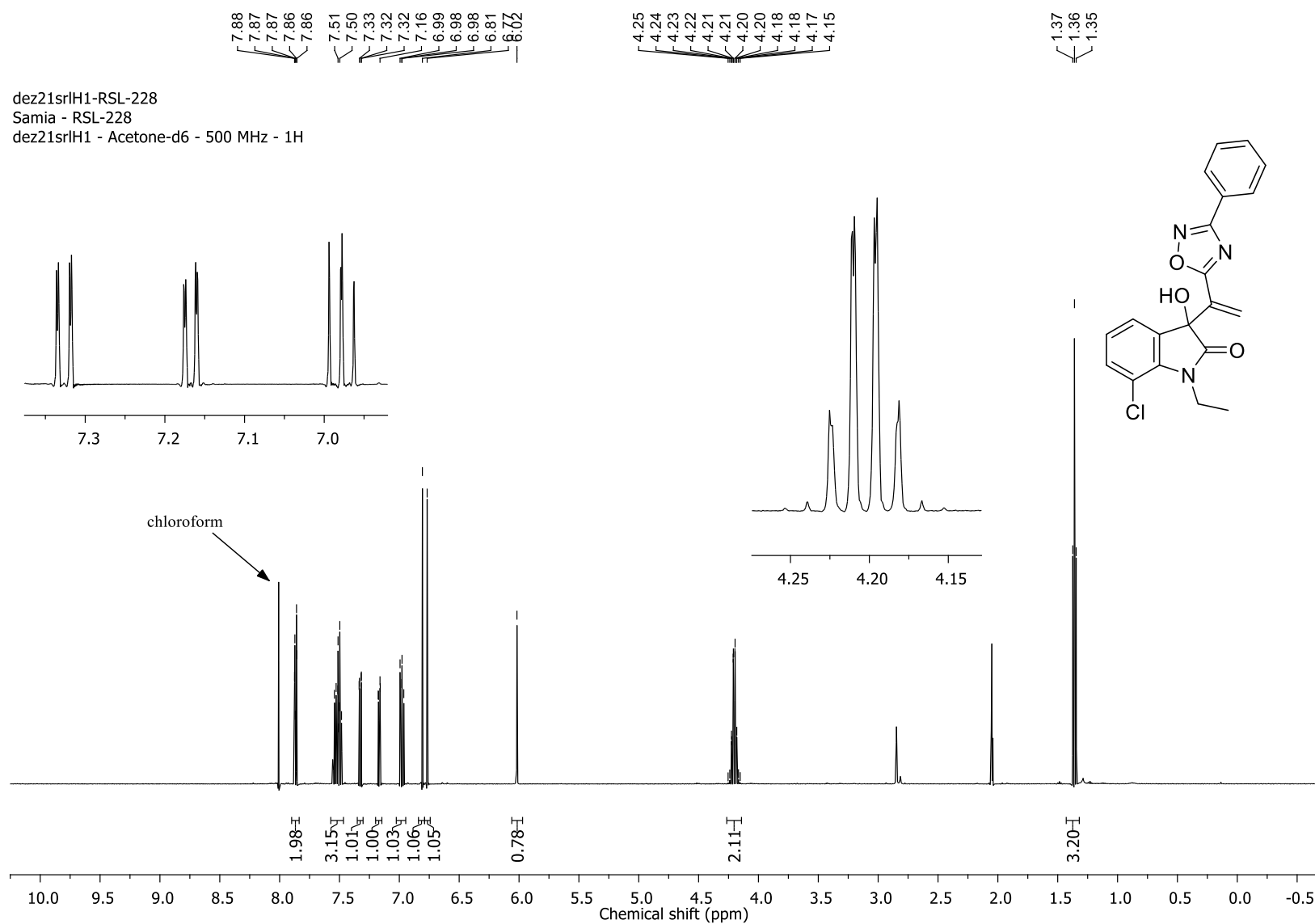


Figura 77. Espectro de RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 MHz) do composto **361**.

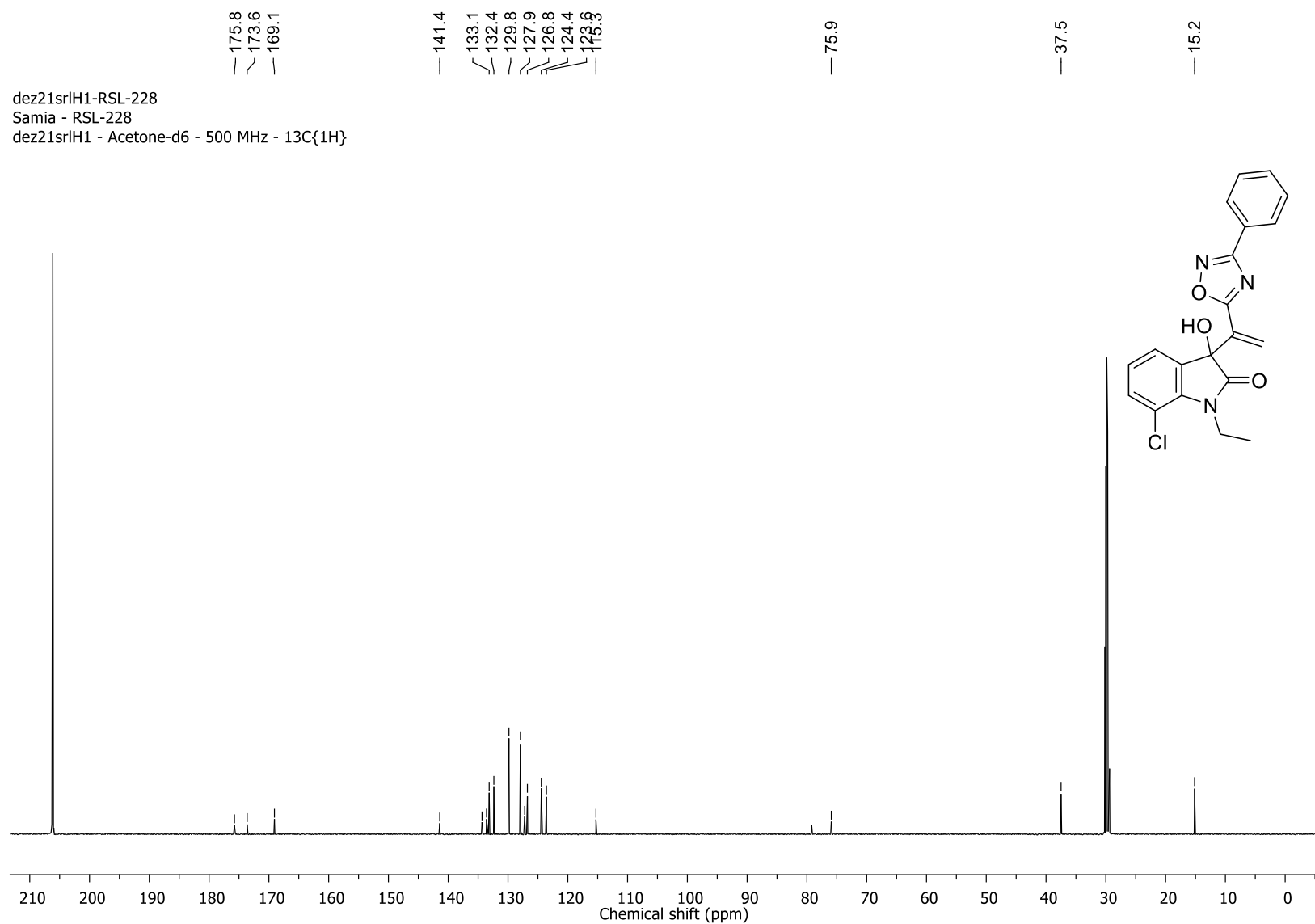


Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 126 MHz) do composto **36I**.

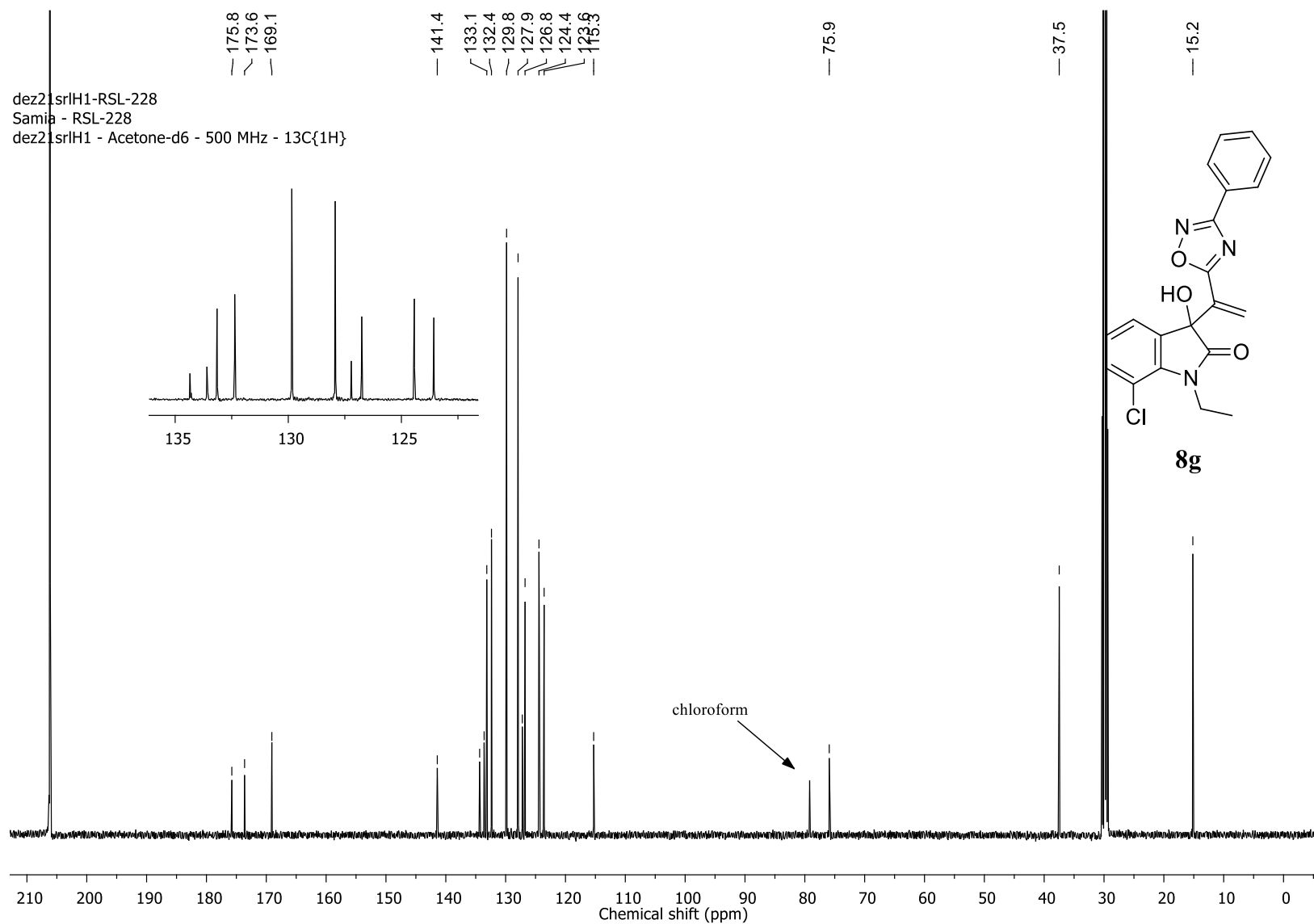


Figura 79. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 126 MHz) do composto **36l**.

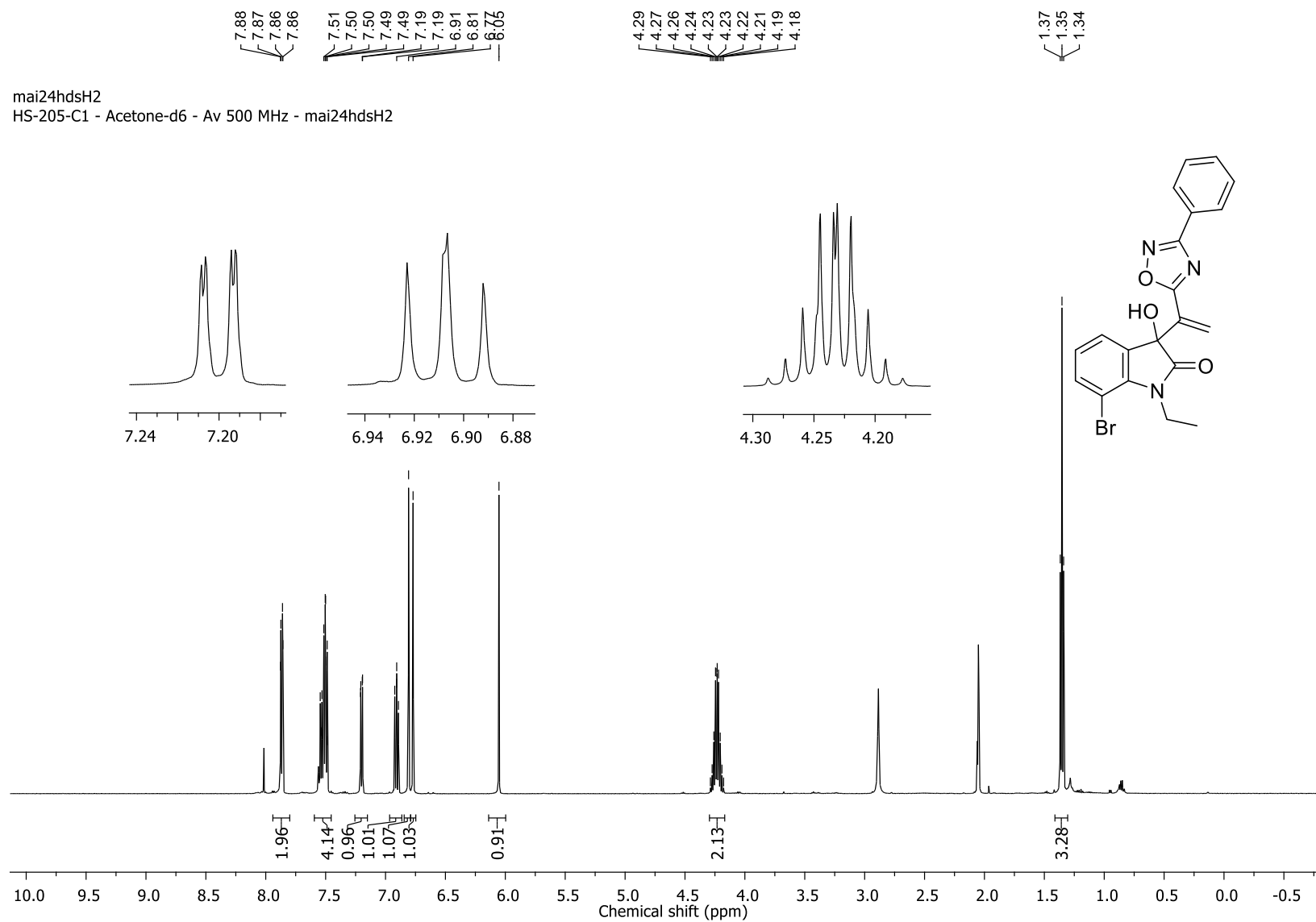


Figura 80. Espectro de RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 MHz) do composto **36m**.

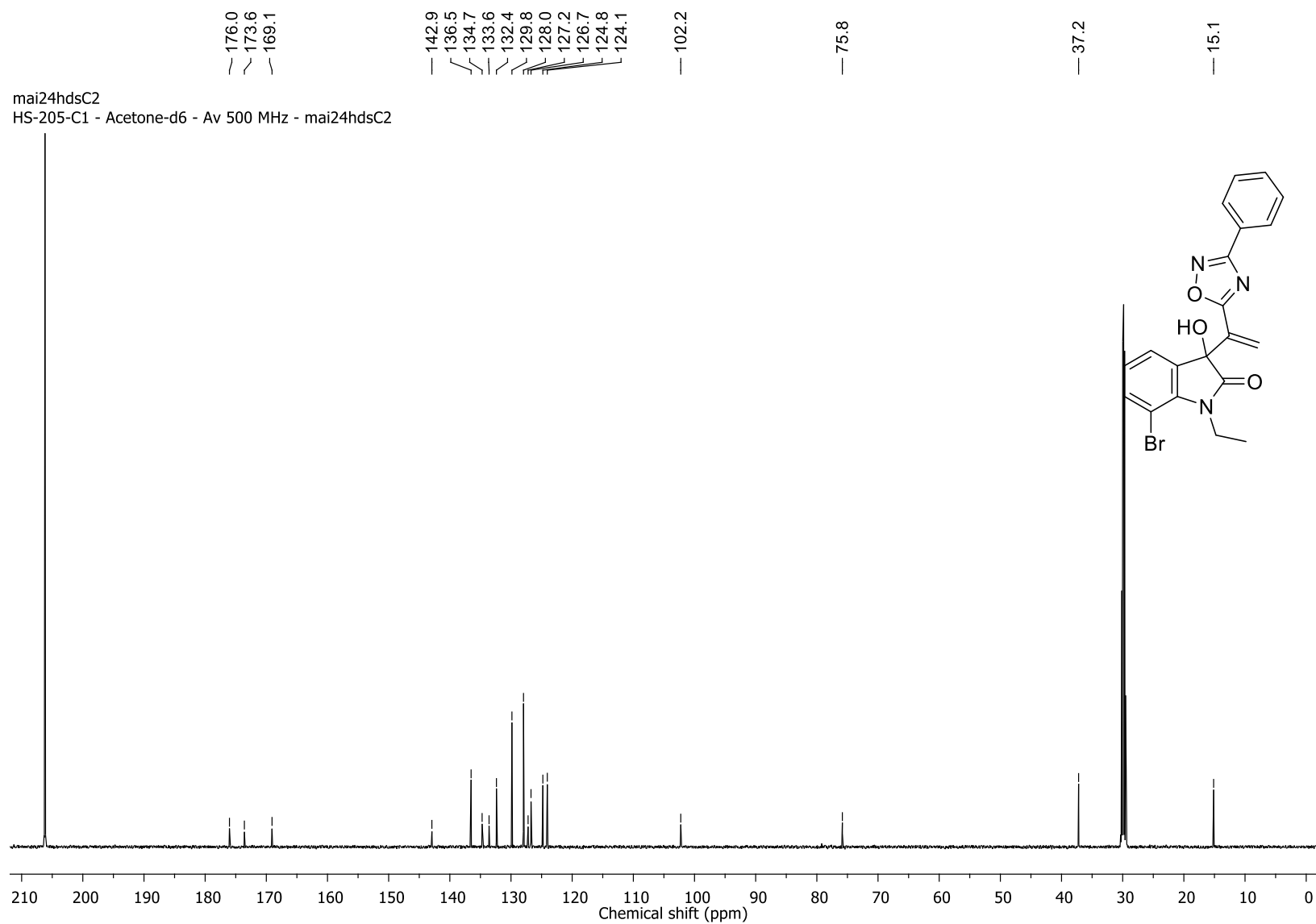


Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 126 MHz) do composto **36m**.

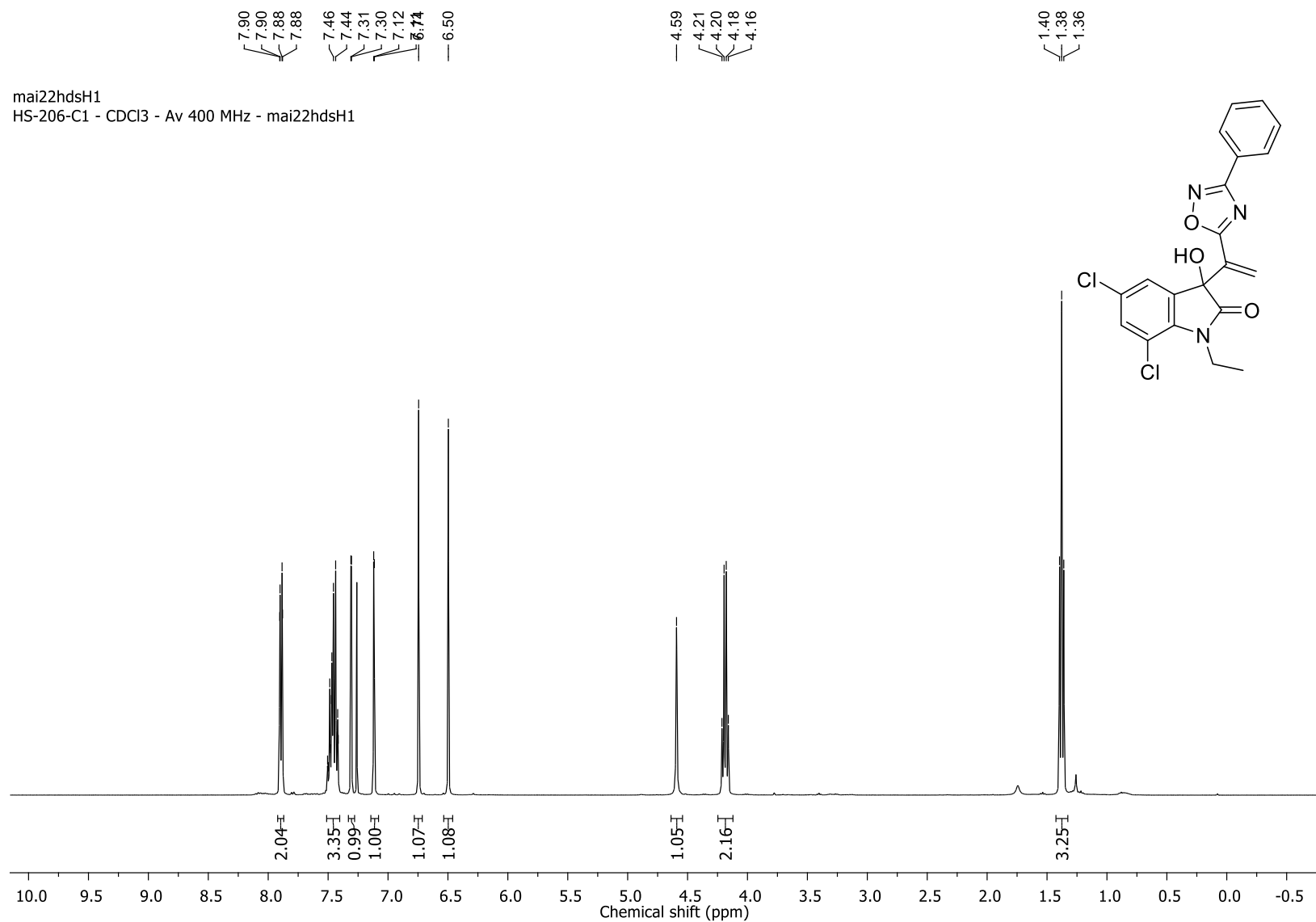


Figura 82. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **36n**.

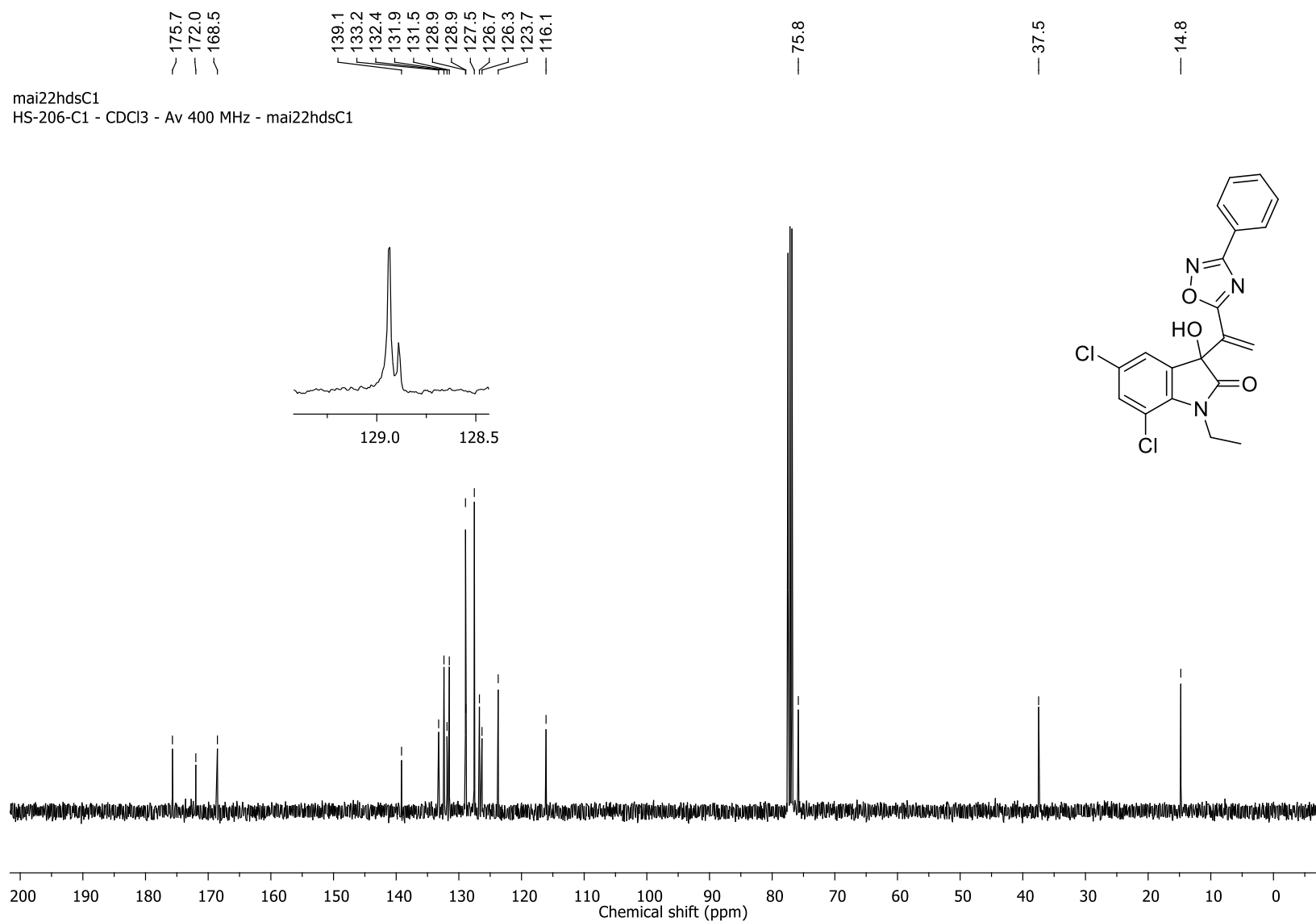


Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 101 MHz) do composto **36n**.

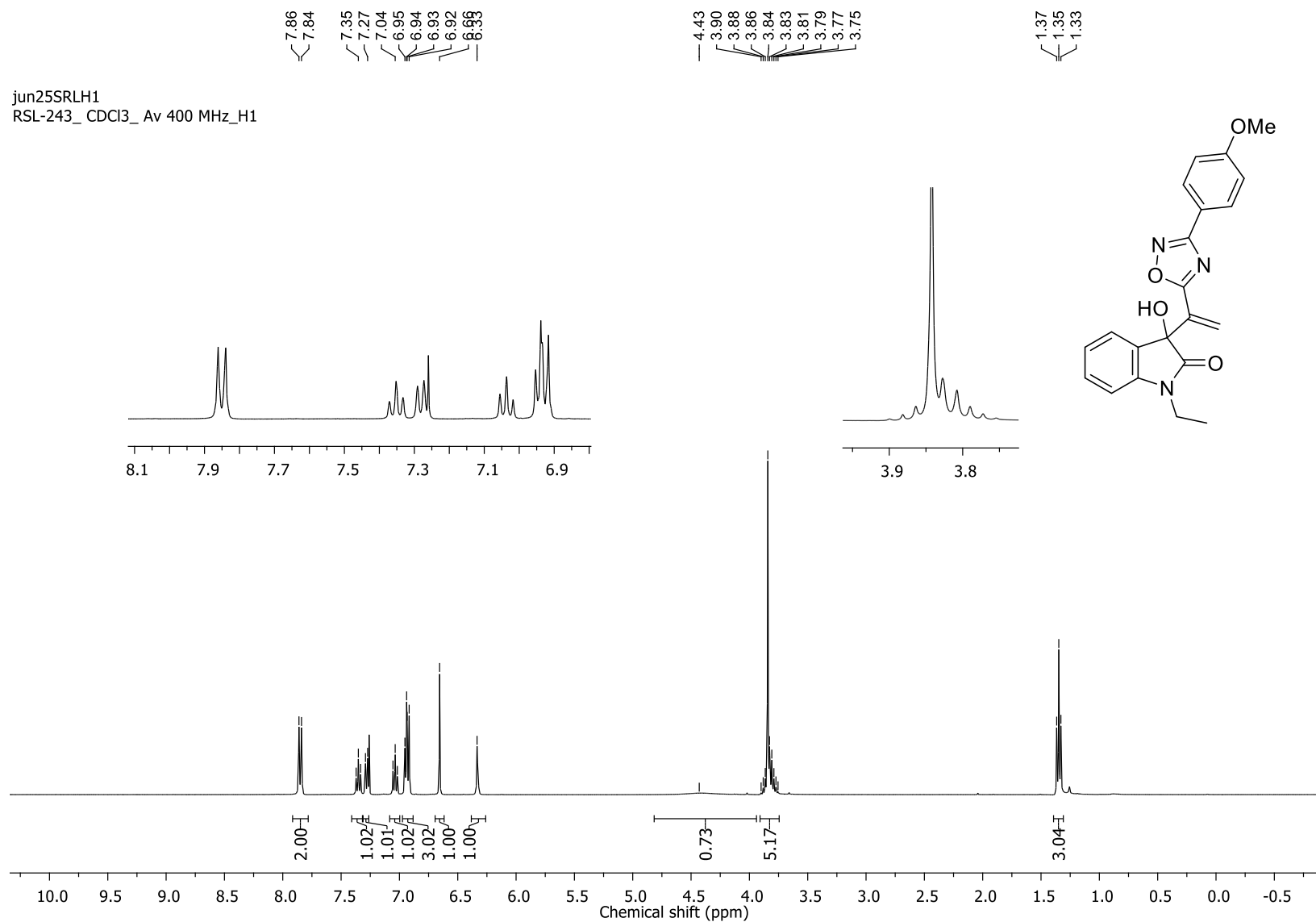


Figura 84. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **36o**.

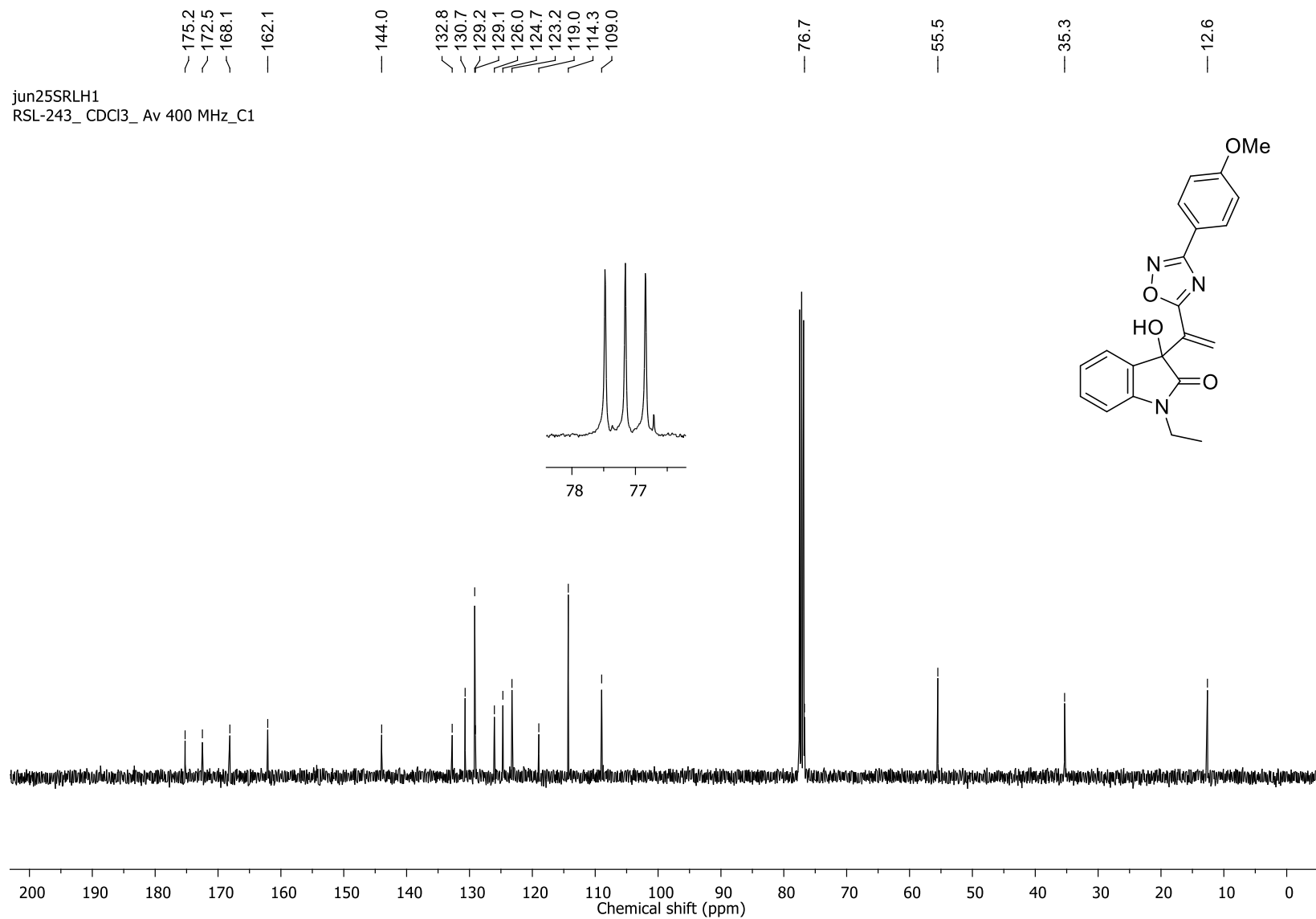


Figura 85. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) do composto **36o**.

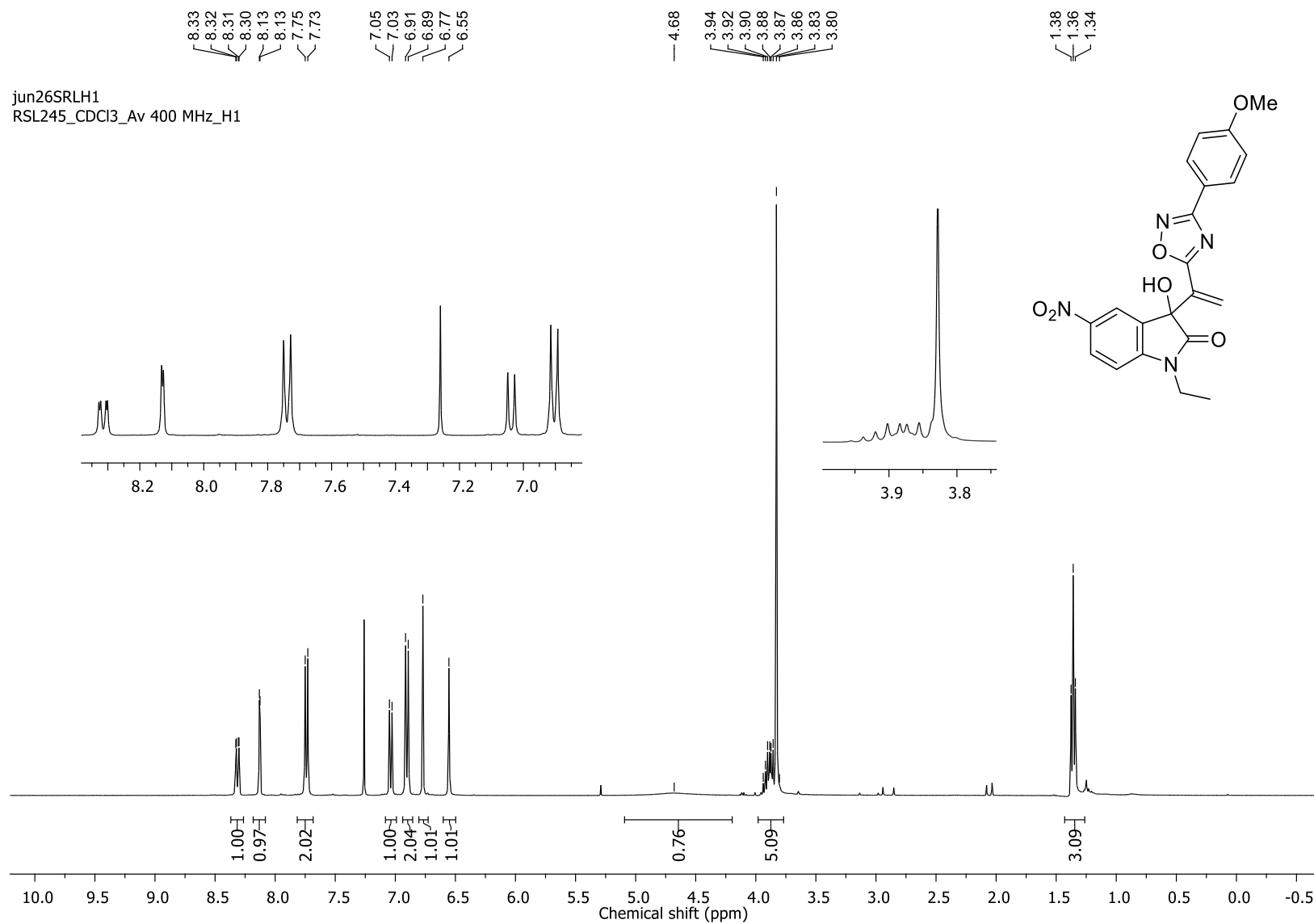


Figura 86. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **36p**.

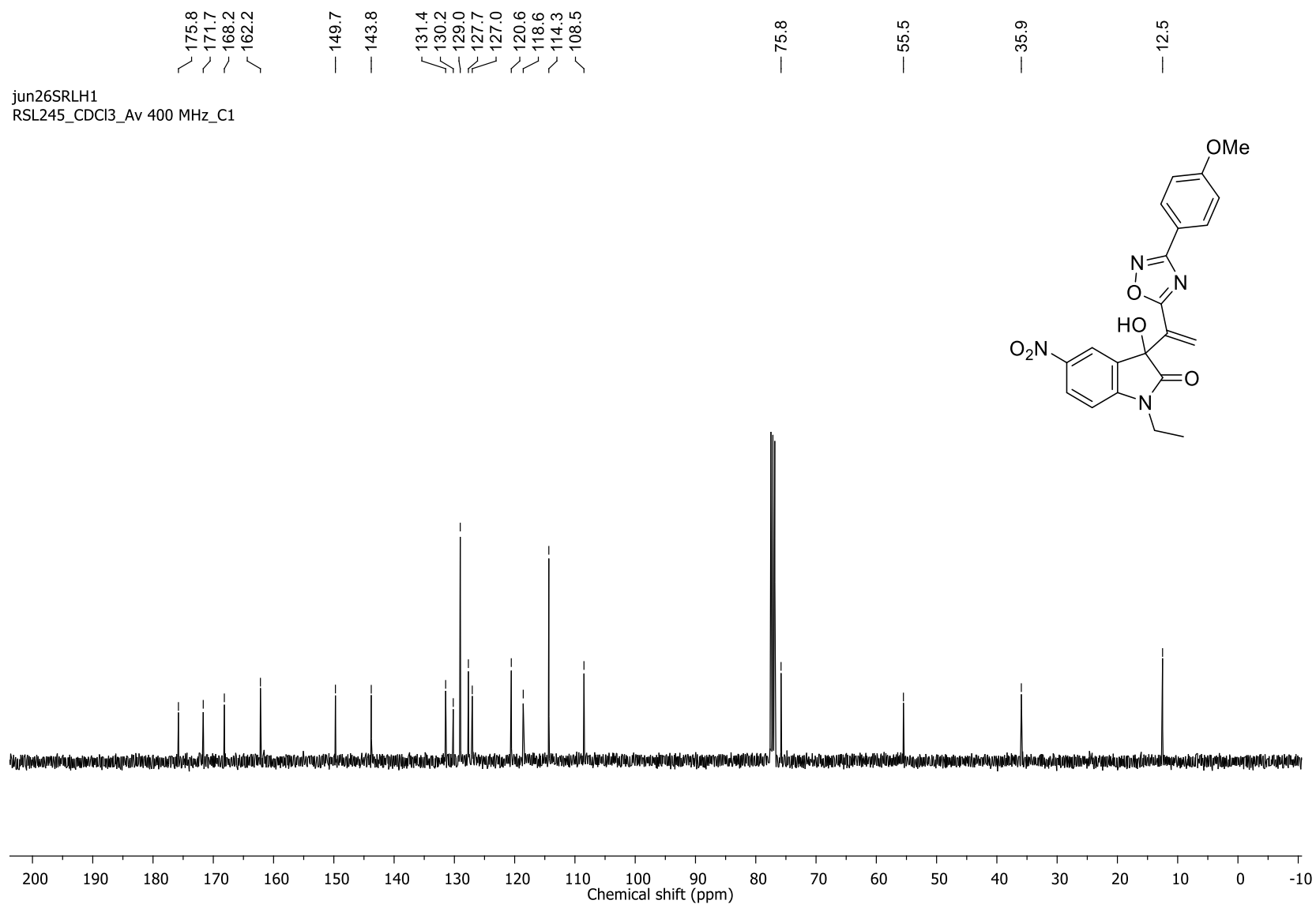


Figura 87. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto **36p**.

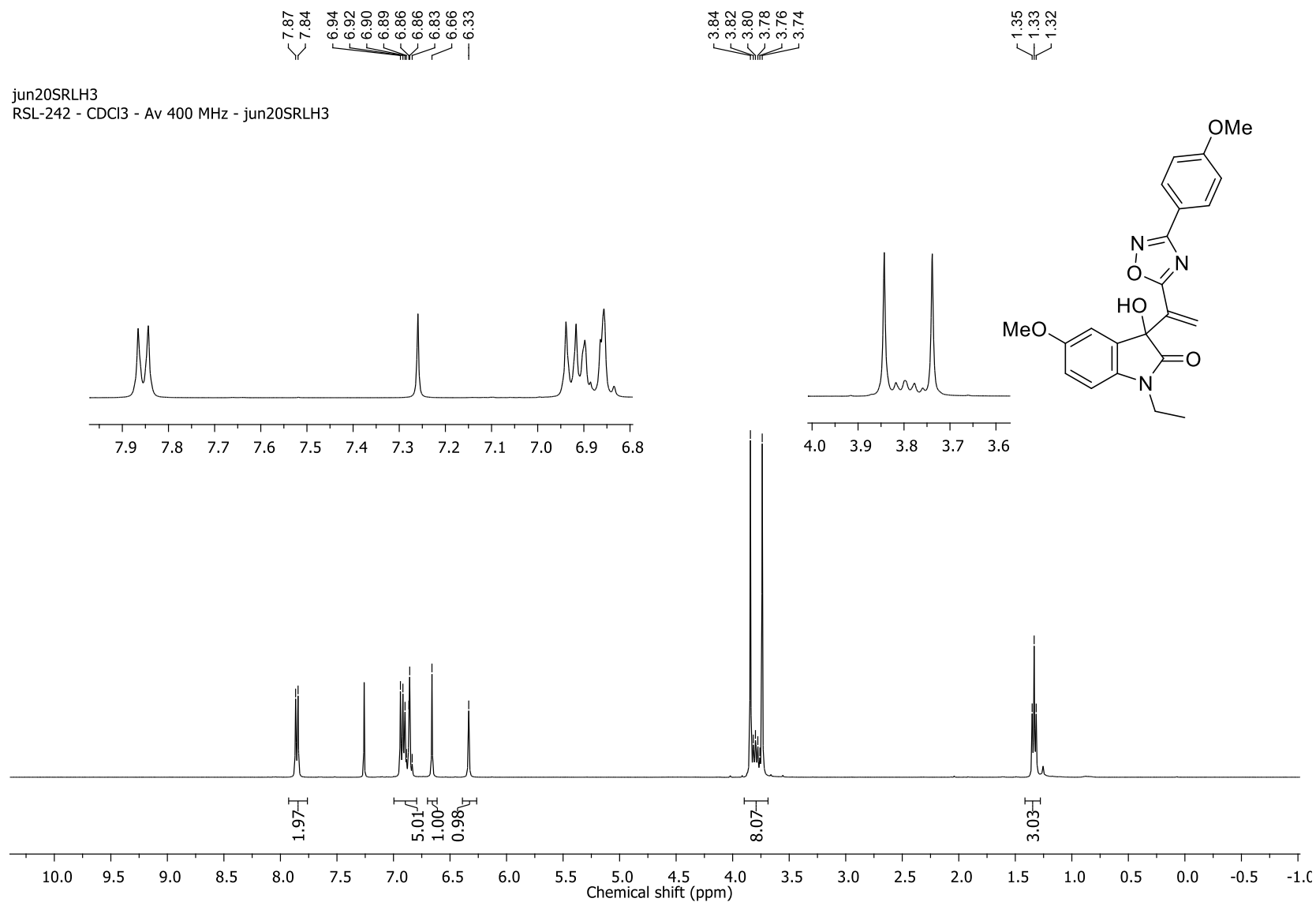


Figura 88. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **36q**.

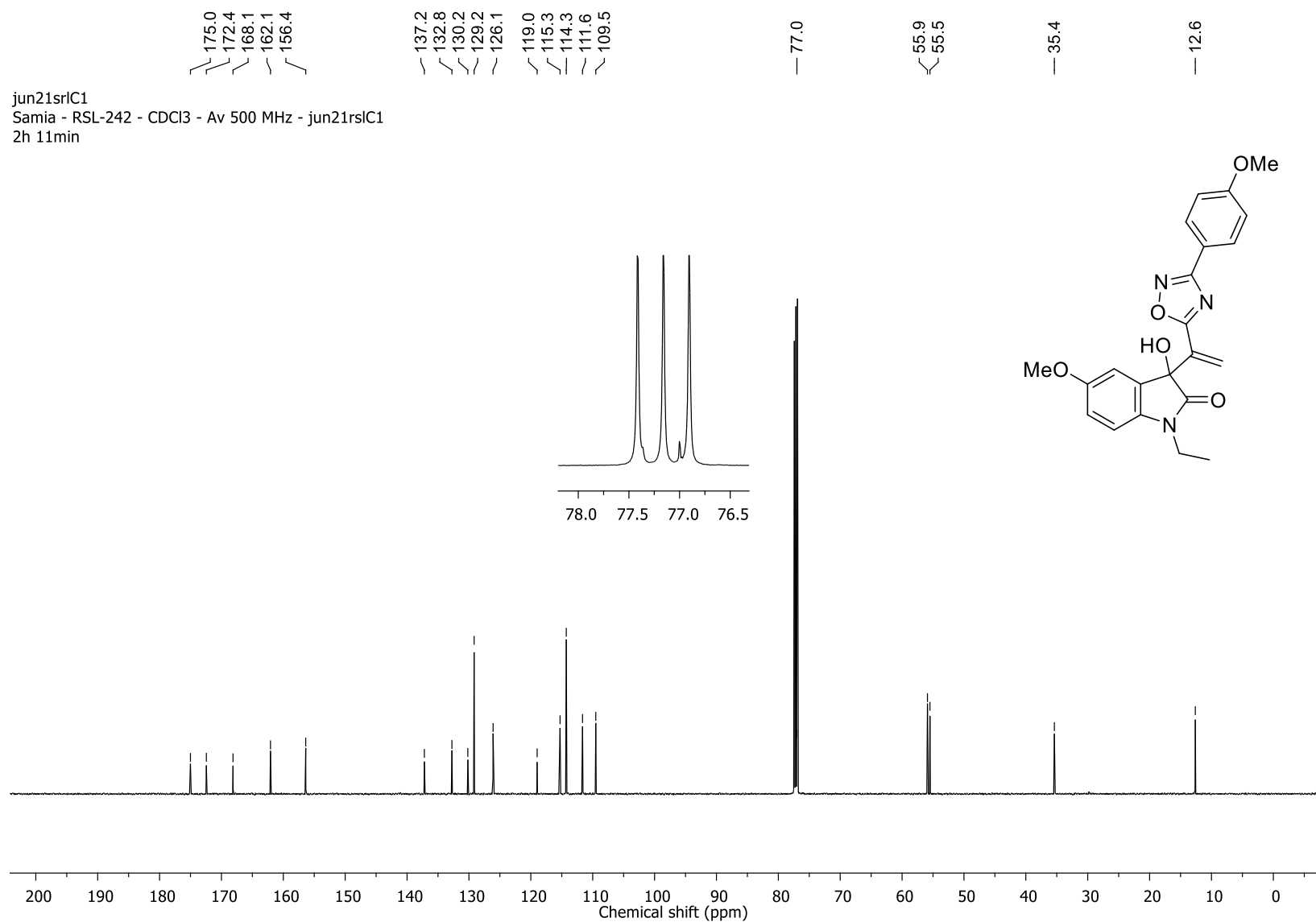


Figura 89. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) do composto **36q**.

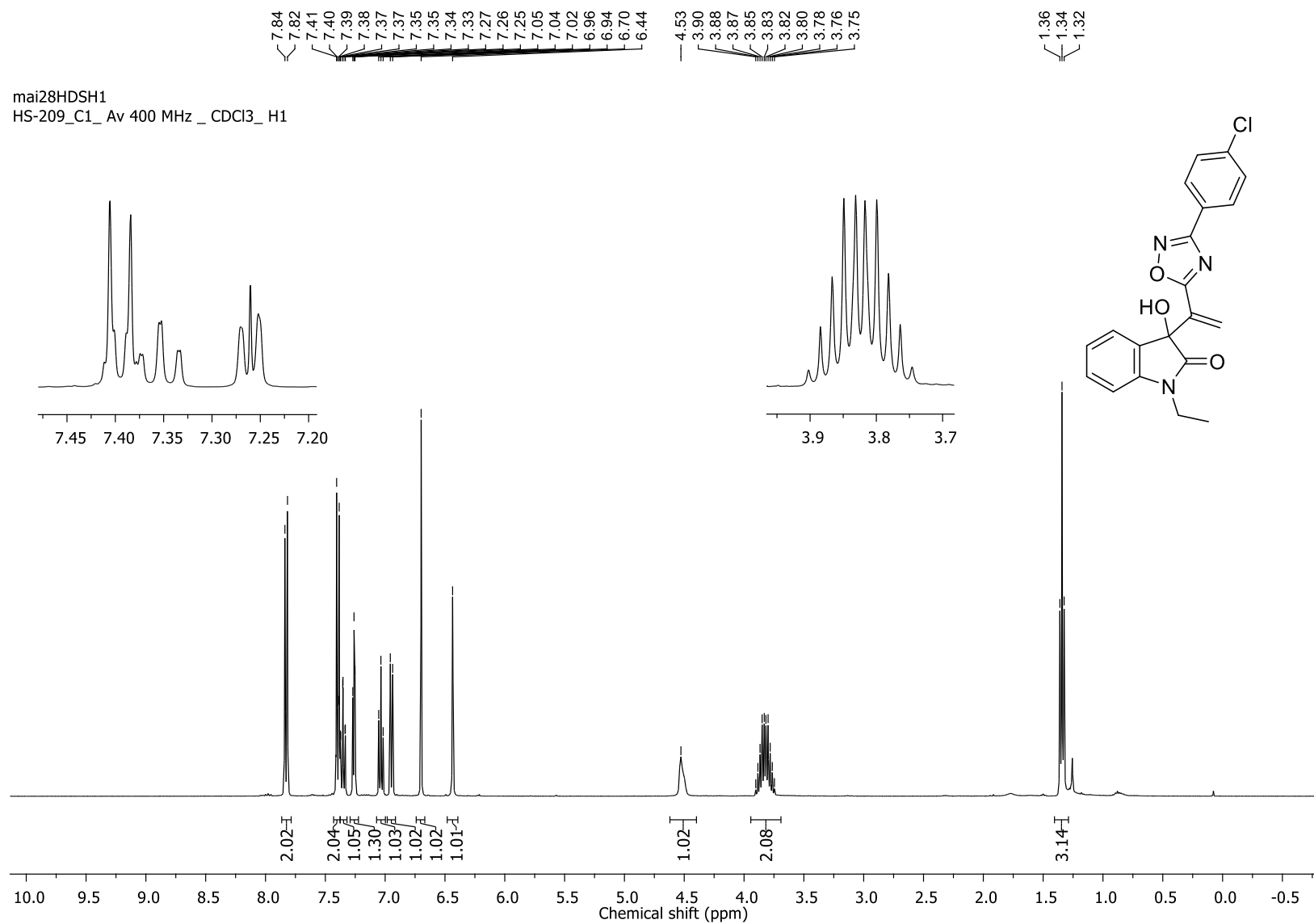


Figura 90. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) do composto **36r**.

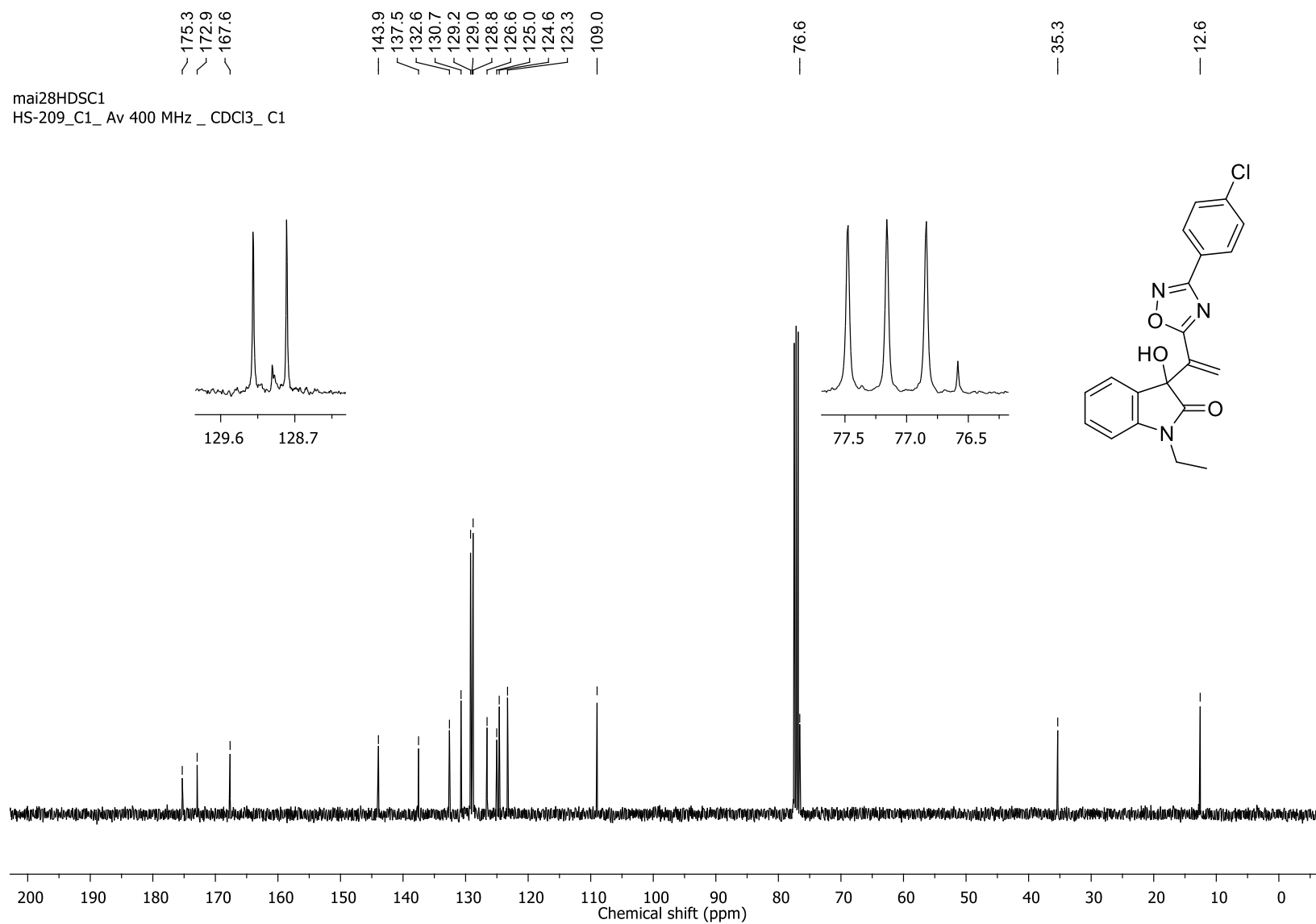


Figura 91. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto **36r**.

Figura 92. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **36s**.

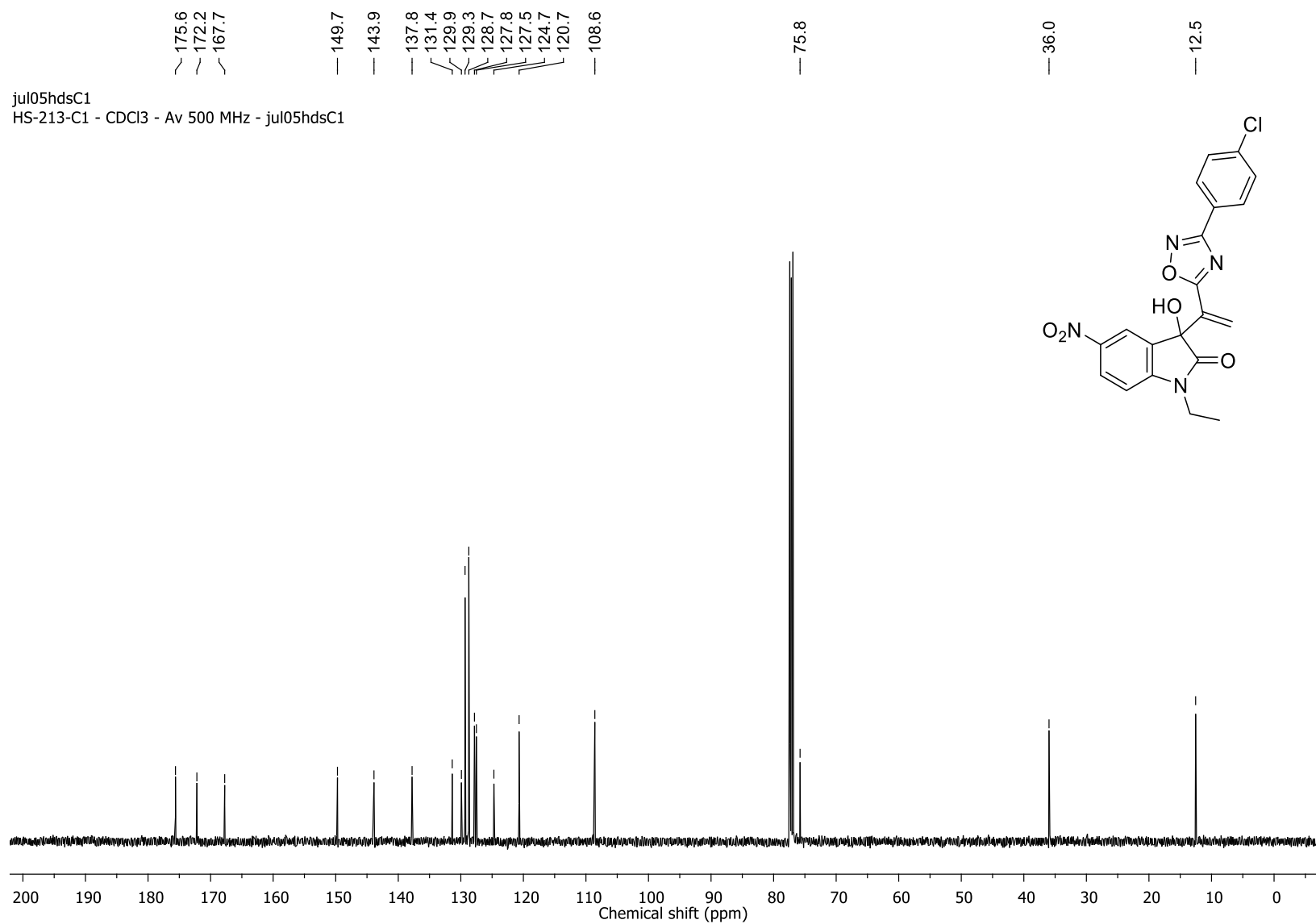


Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 126 MHz) do composto **36s**.

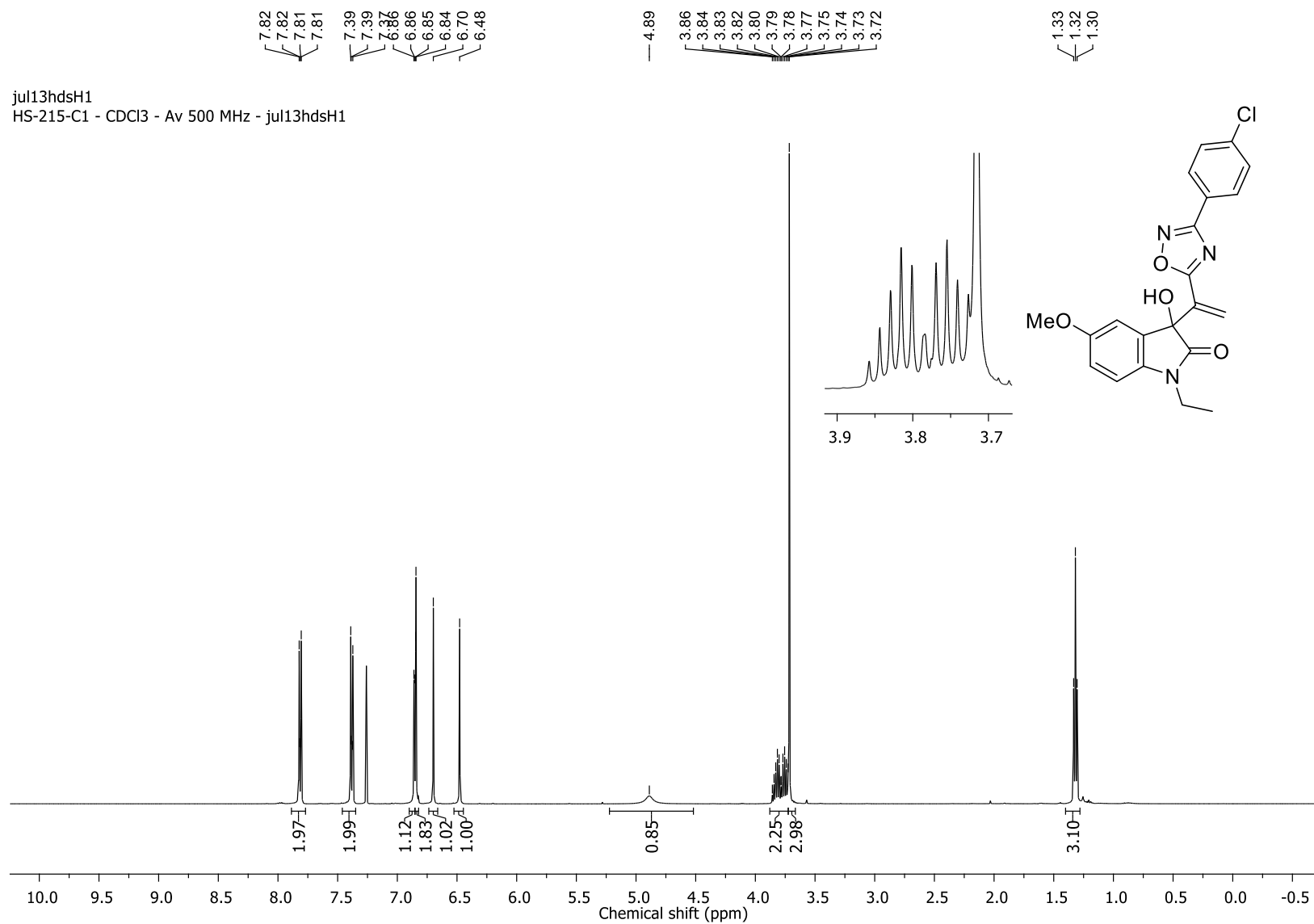


Figura 94. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **36t**.

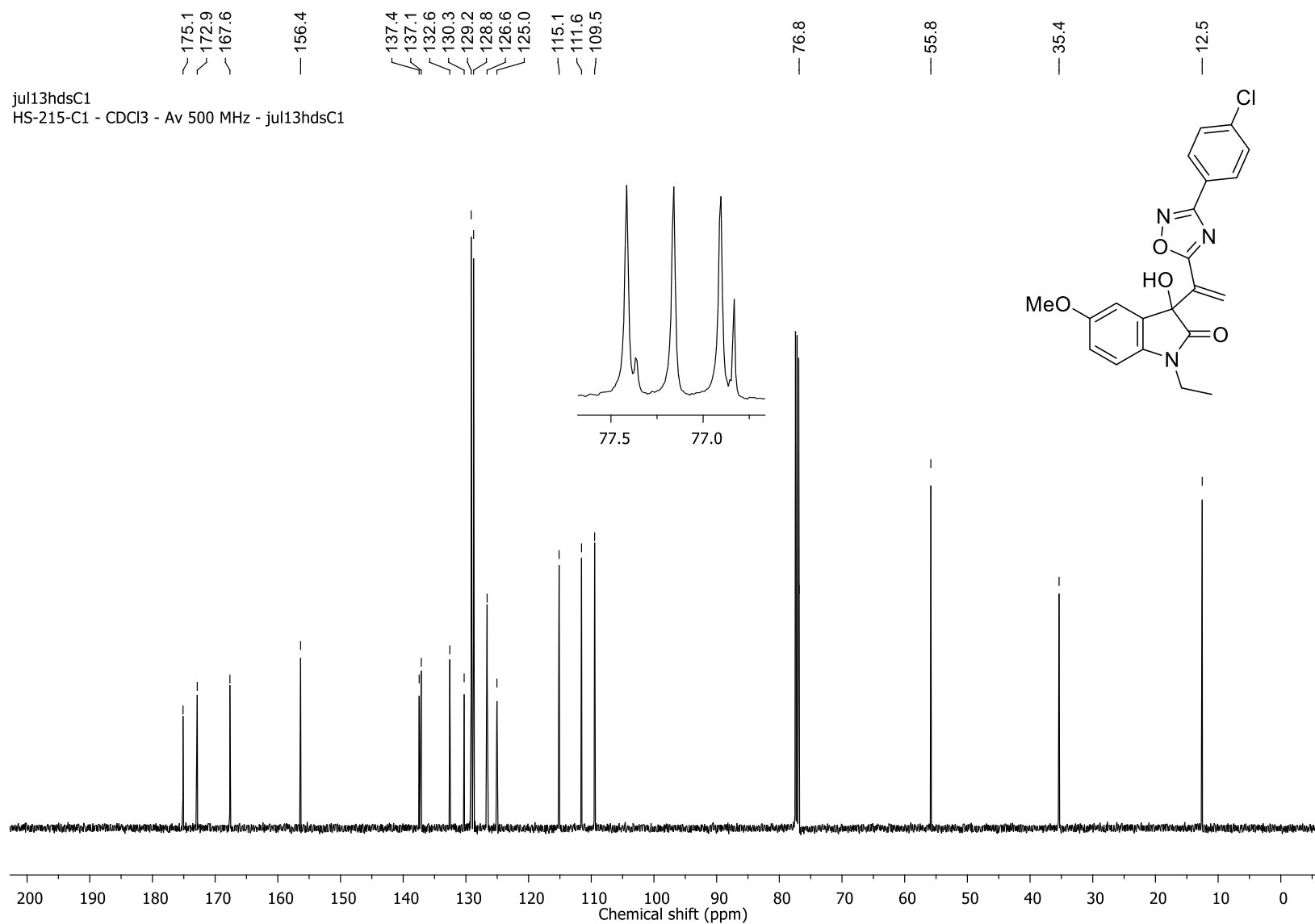


Figura 95. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 126 MHz) do composto **36t**.

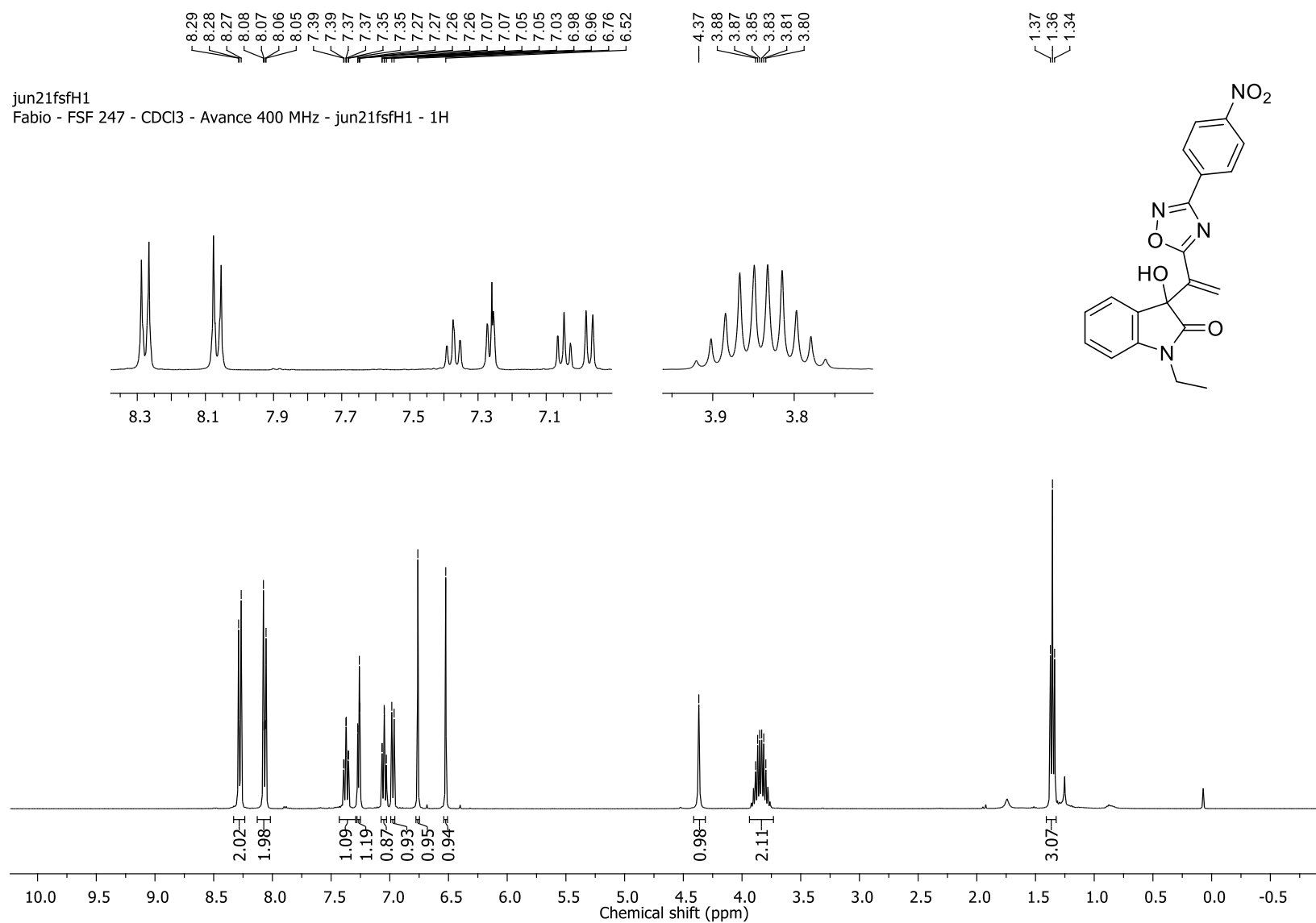


Figura 96. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **36u**.

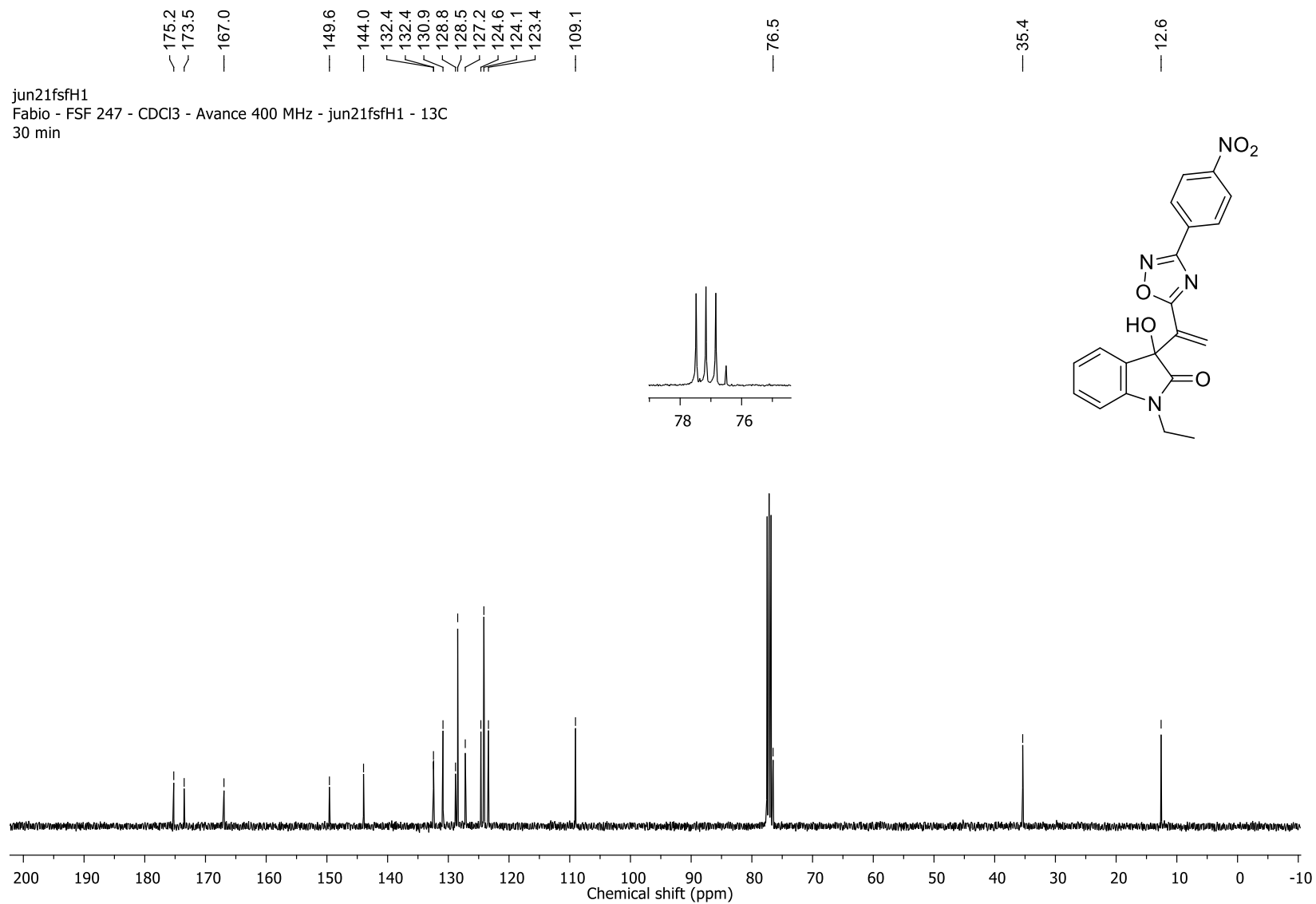


Figura 97. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) do composto **36u**.

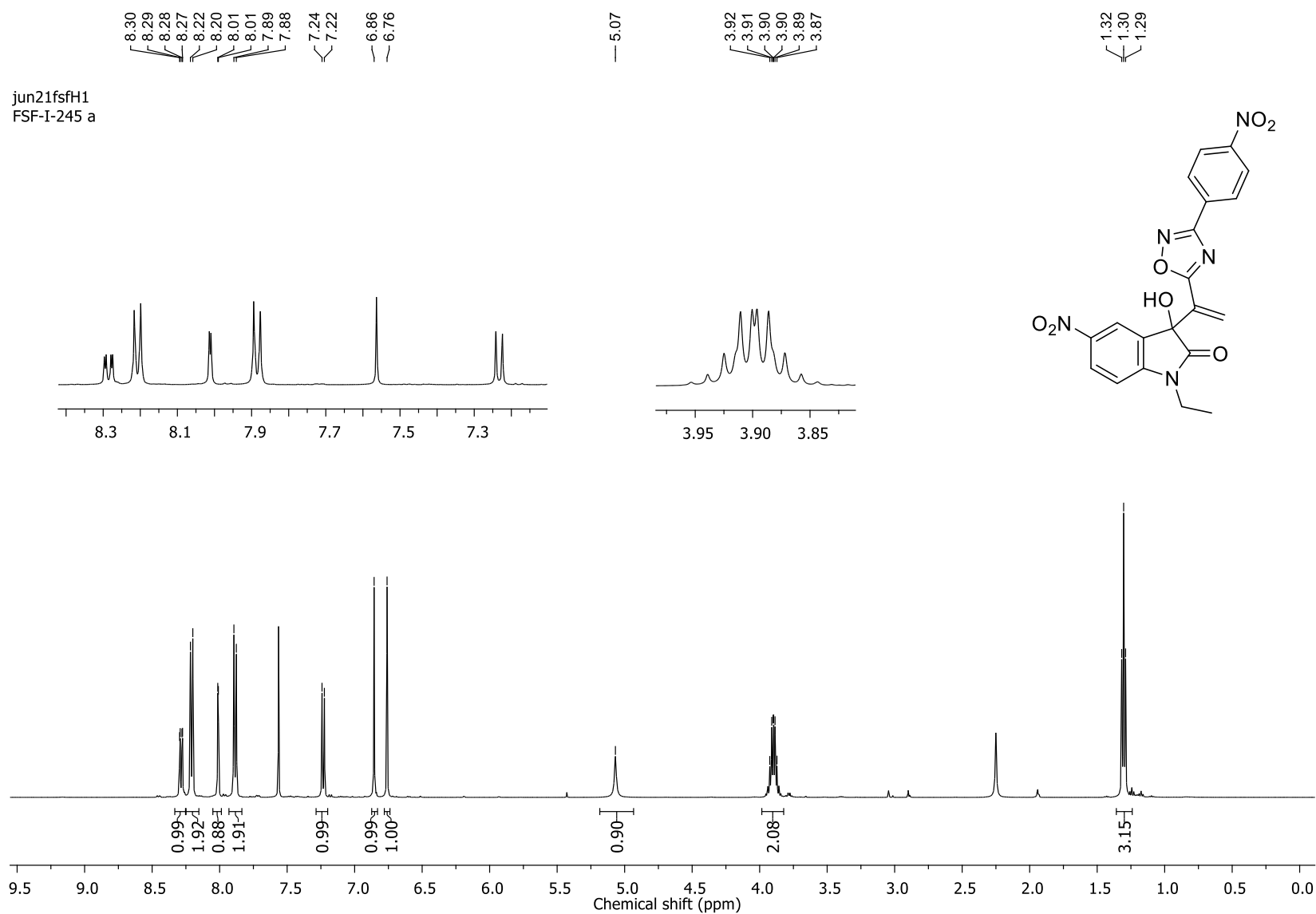


Figura 98. Espectro de RMN de ¹H (CD₃CN, 500 MHz) do composto **36v**.

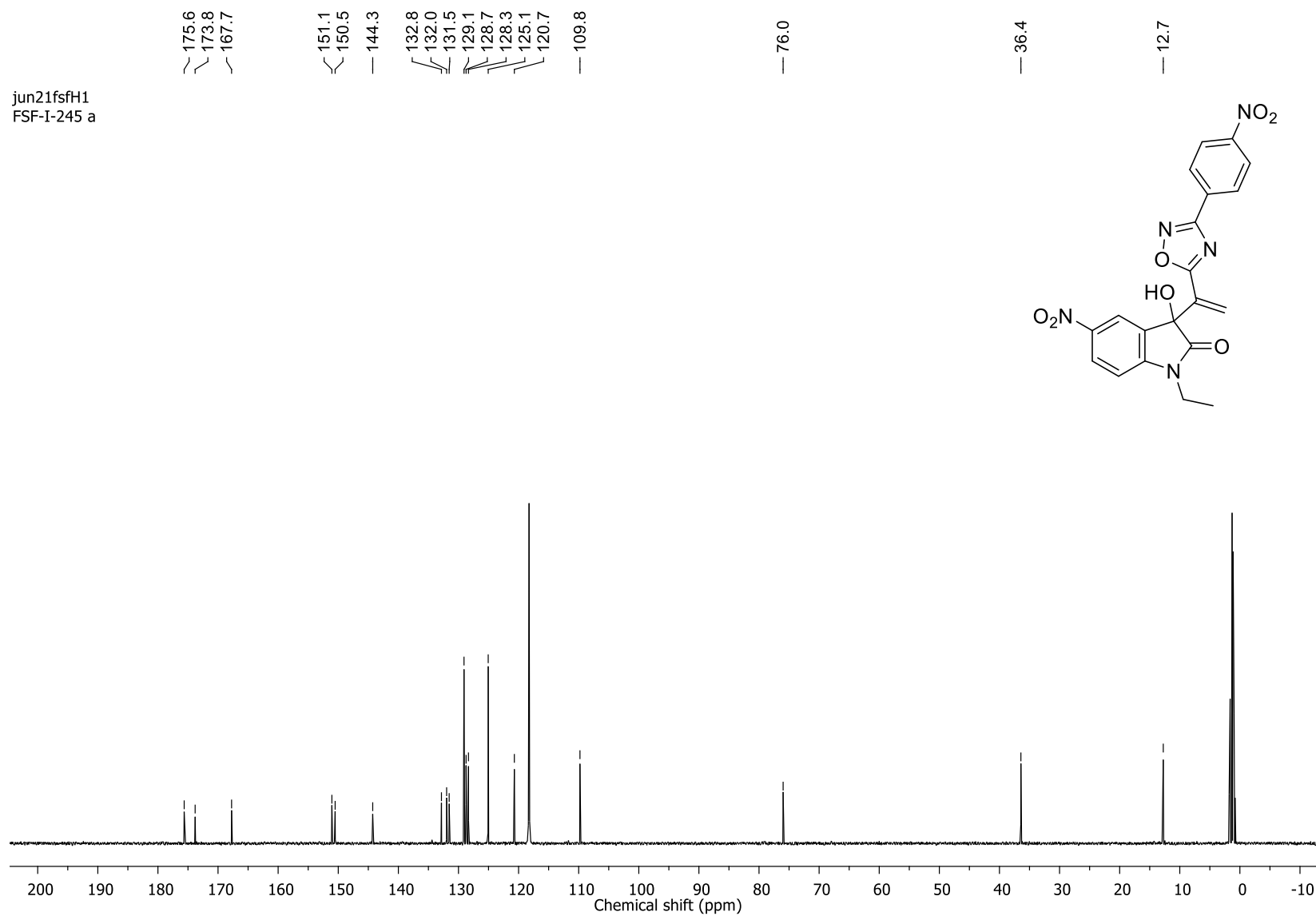


Figura 99. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3CN , 126 MHz) do composto **36v**.

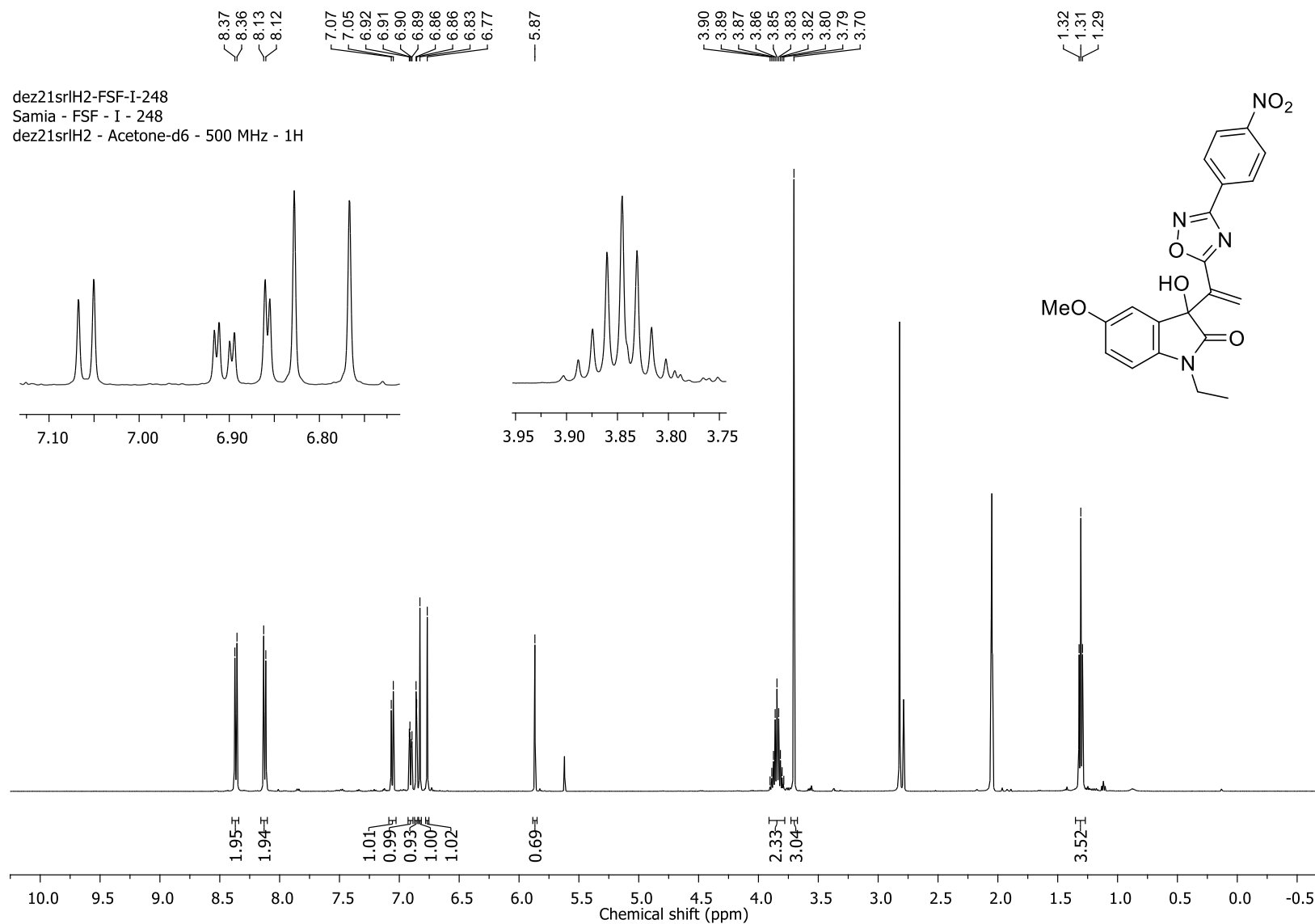


Figura 100. Espectro de RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 500 MHz) do composto **36w**.

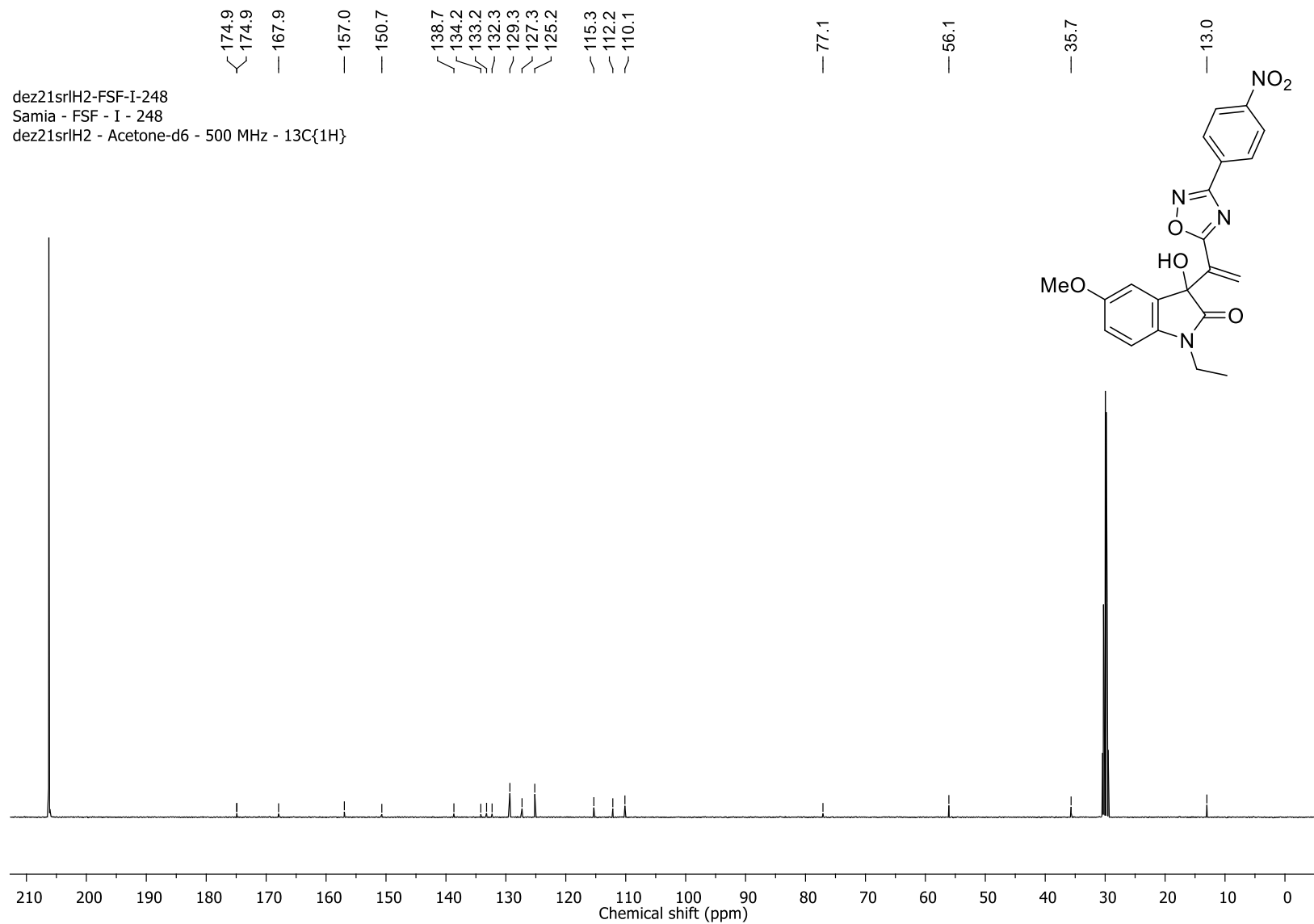


Figura 101. Espectro de RMN de ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 126 MHz) do composto **36w**.

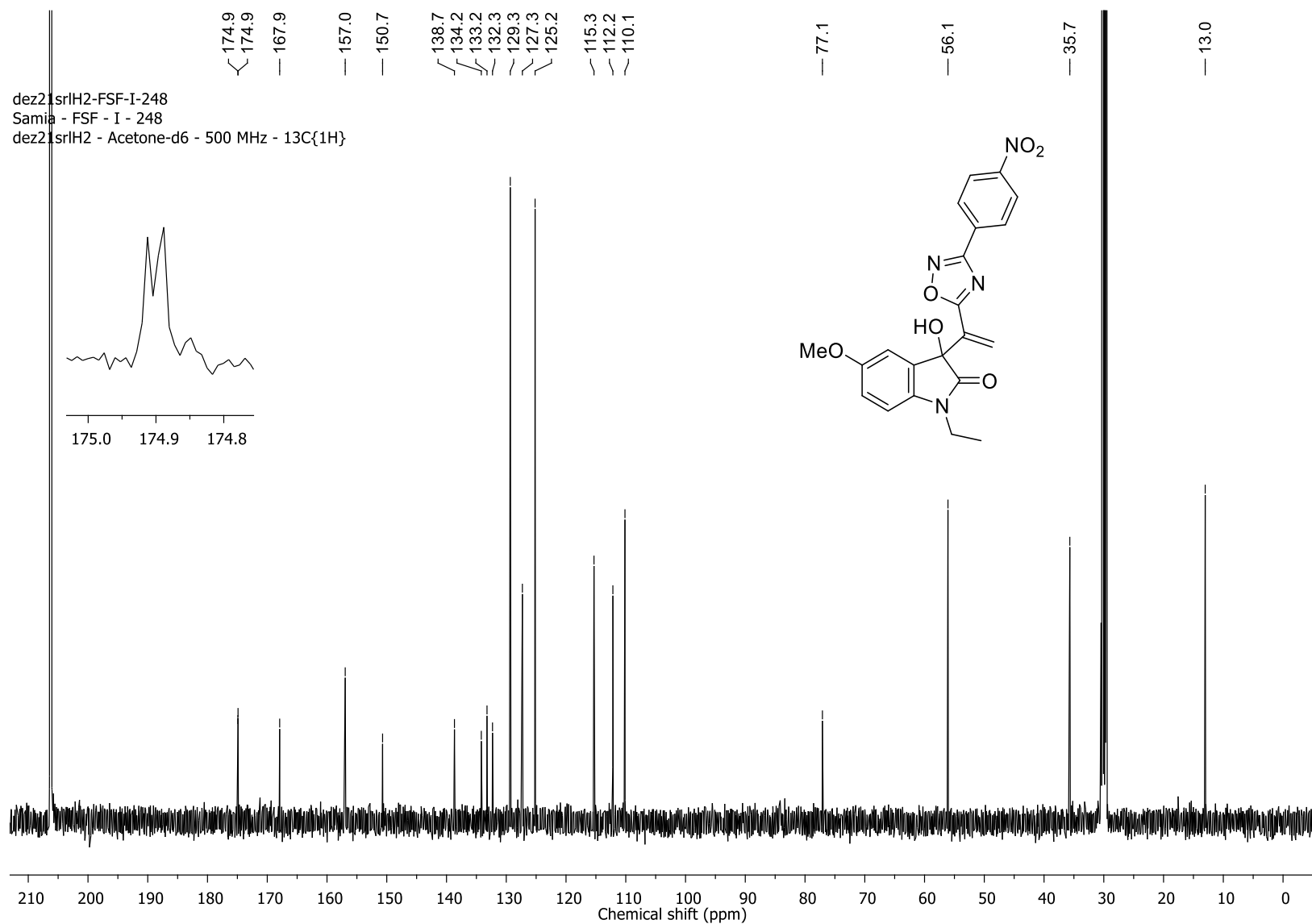


Figura 102. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 126 MHz) do composto **36w**.

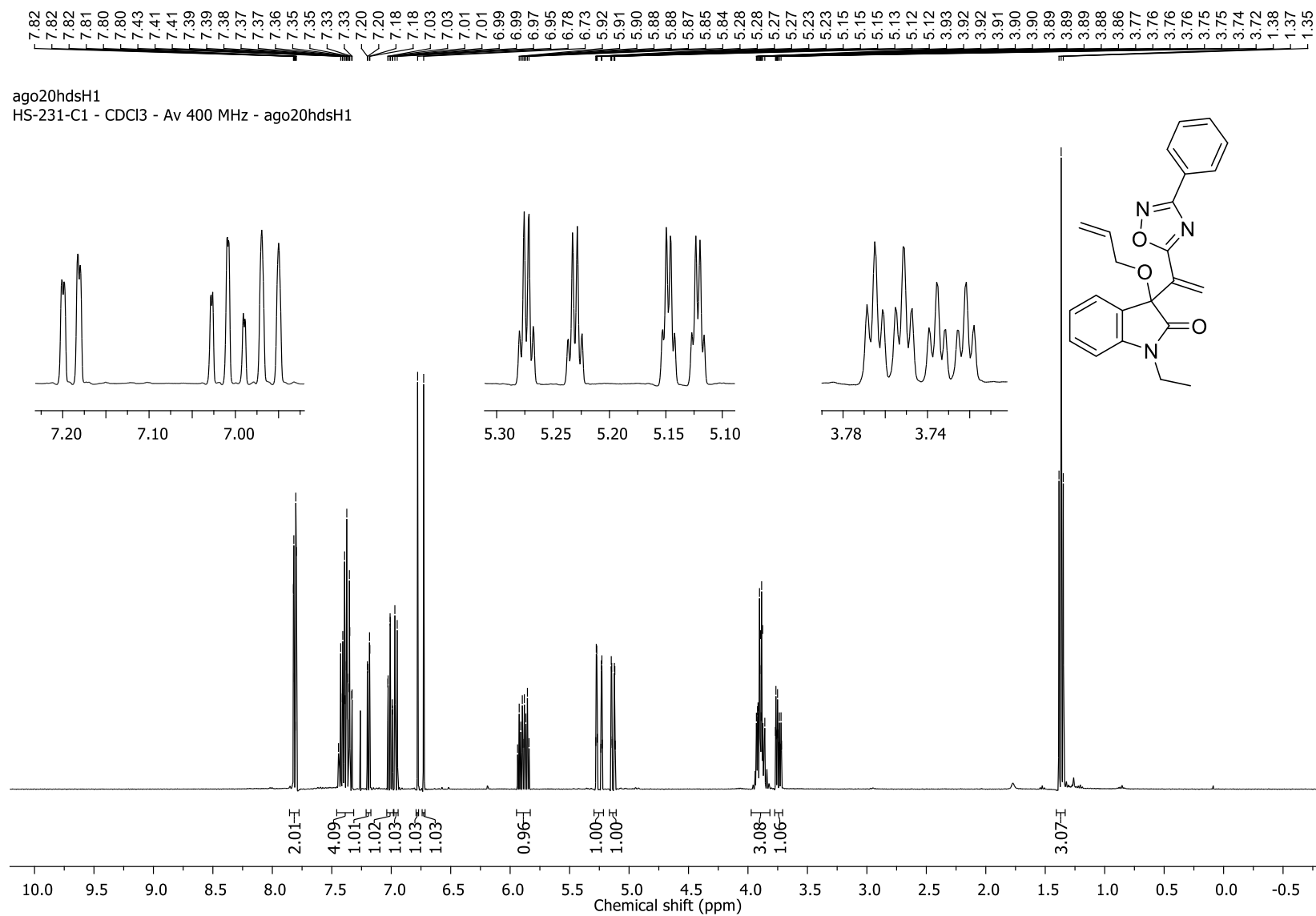


Figura 103. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **37a**.

Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 101 MHz) do composto **37a**.

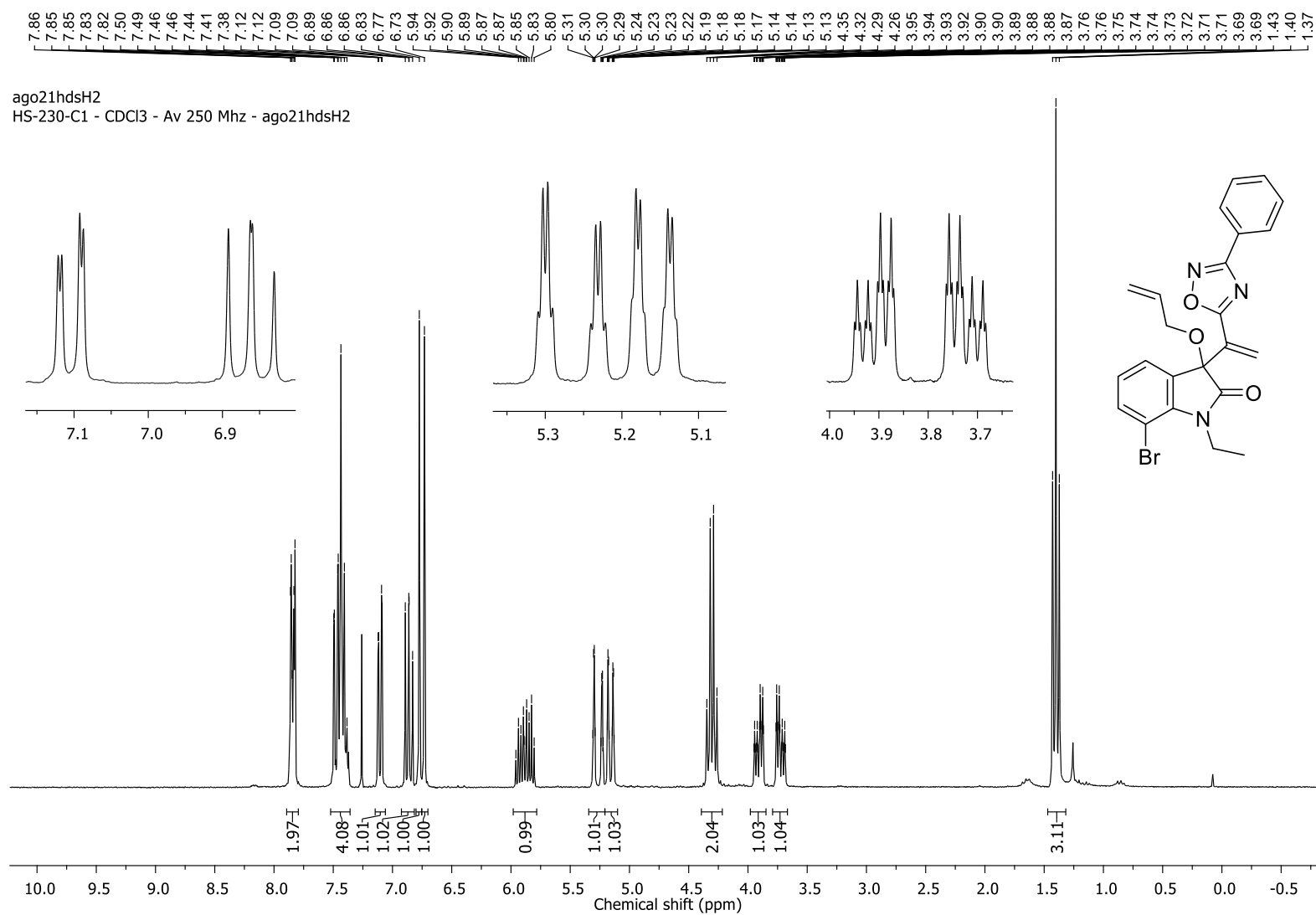


Figura 105. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 250 MHz) do composto **37b**.

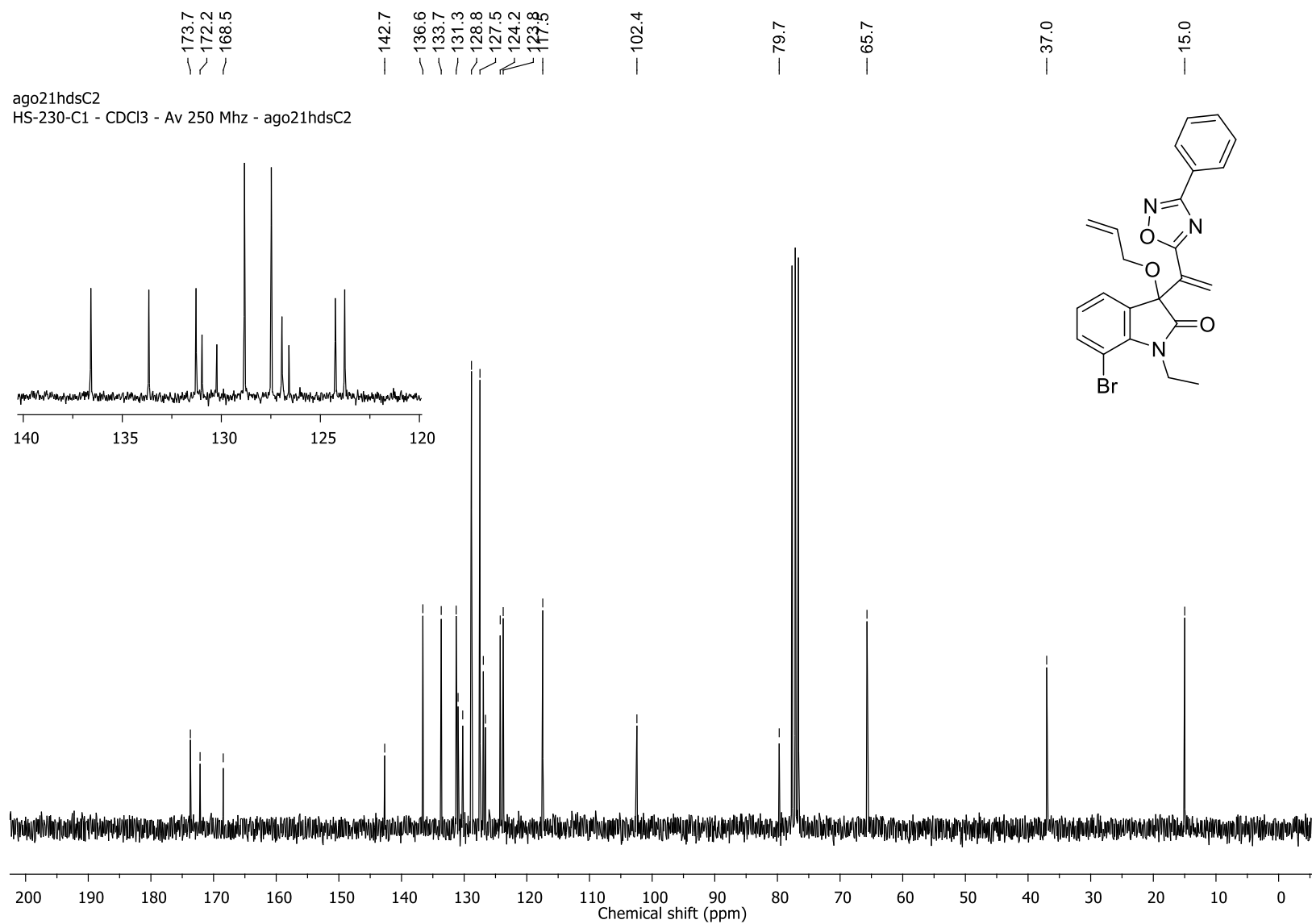


Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) do composto **37b**.

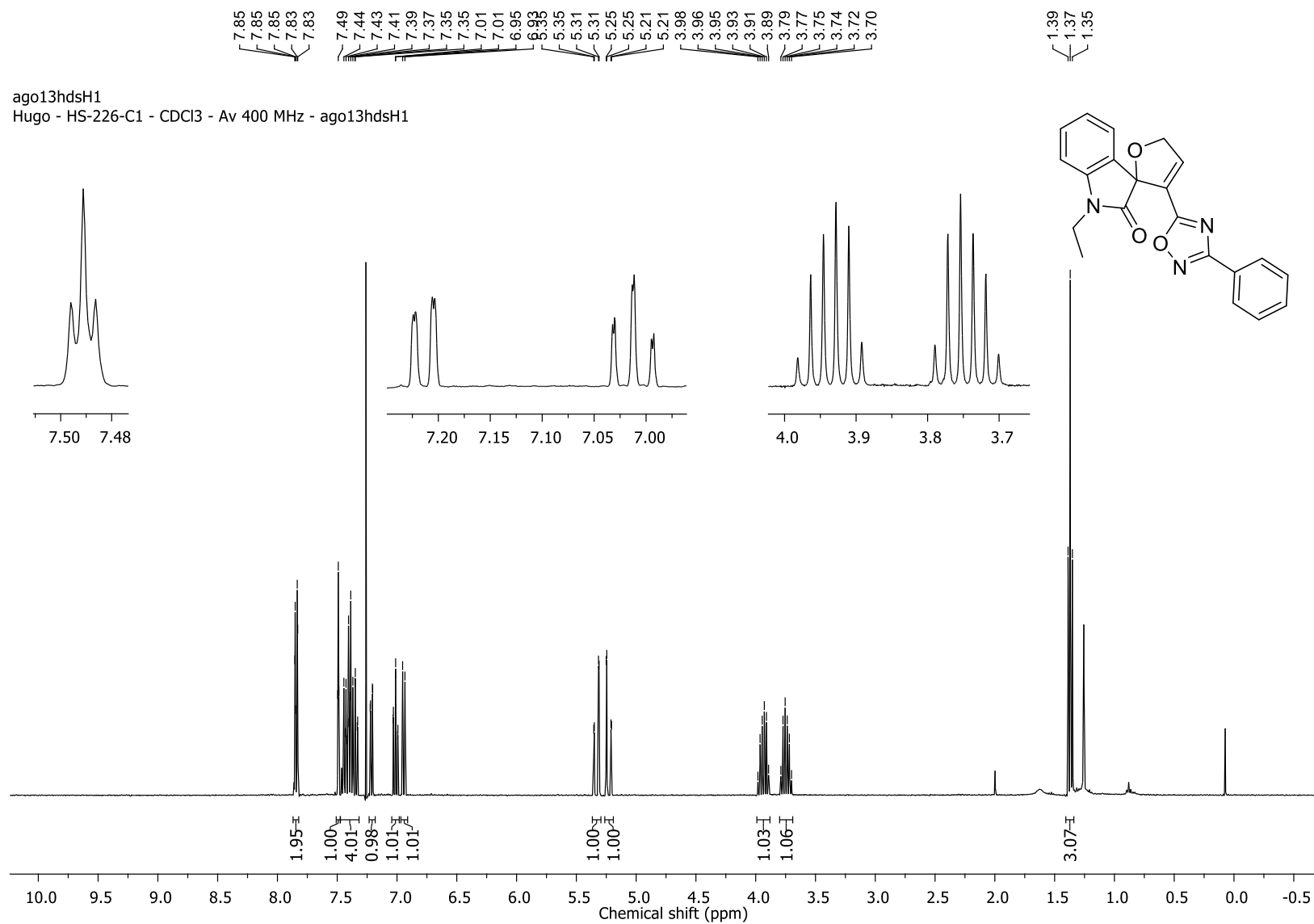


Figura 107. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) do composto **38a**.

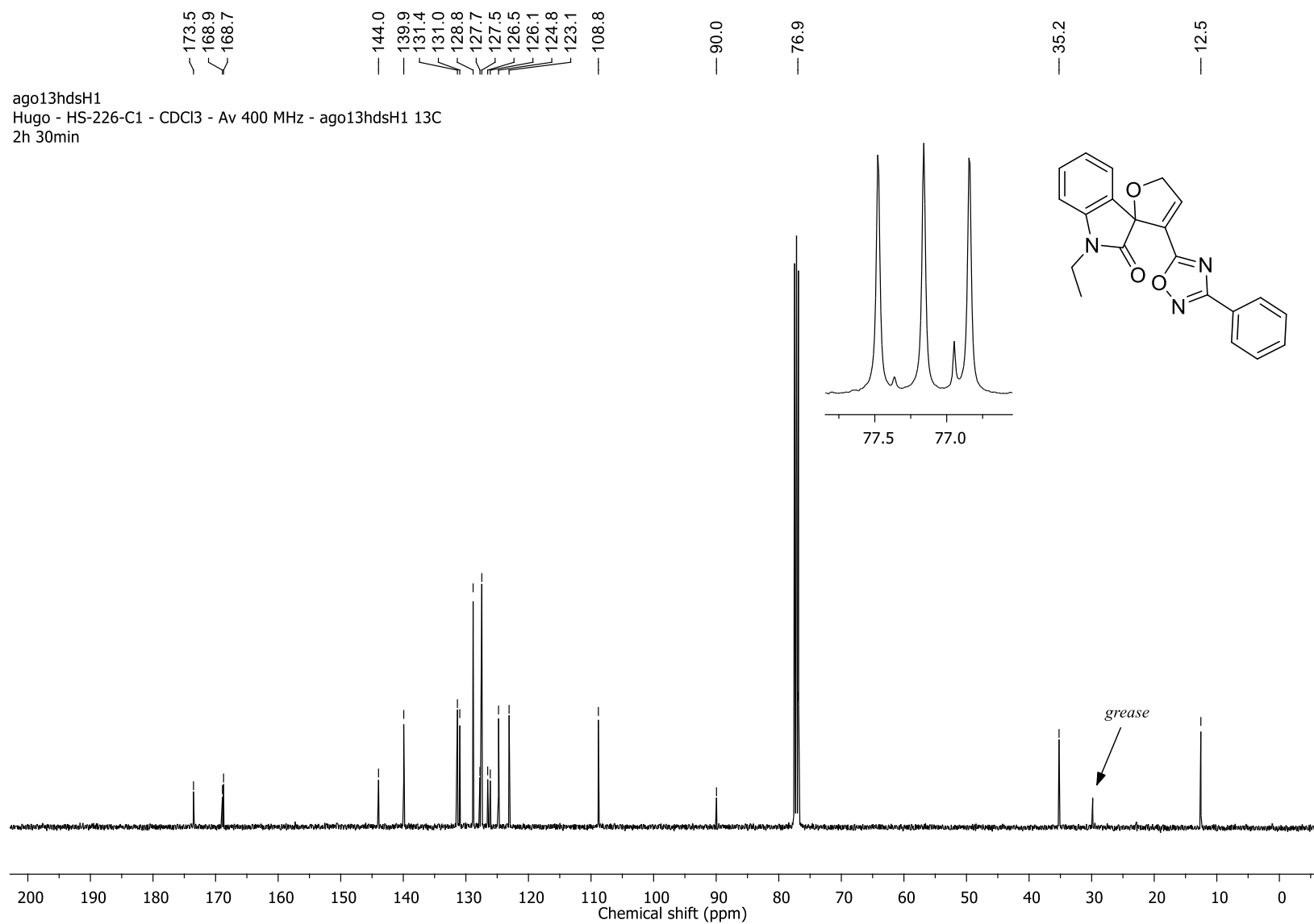


Figura 108. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) do composto **38a**.

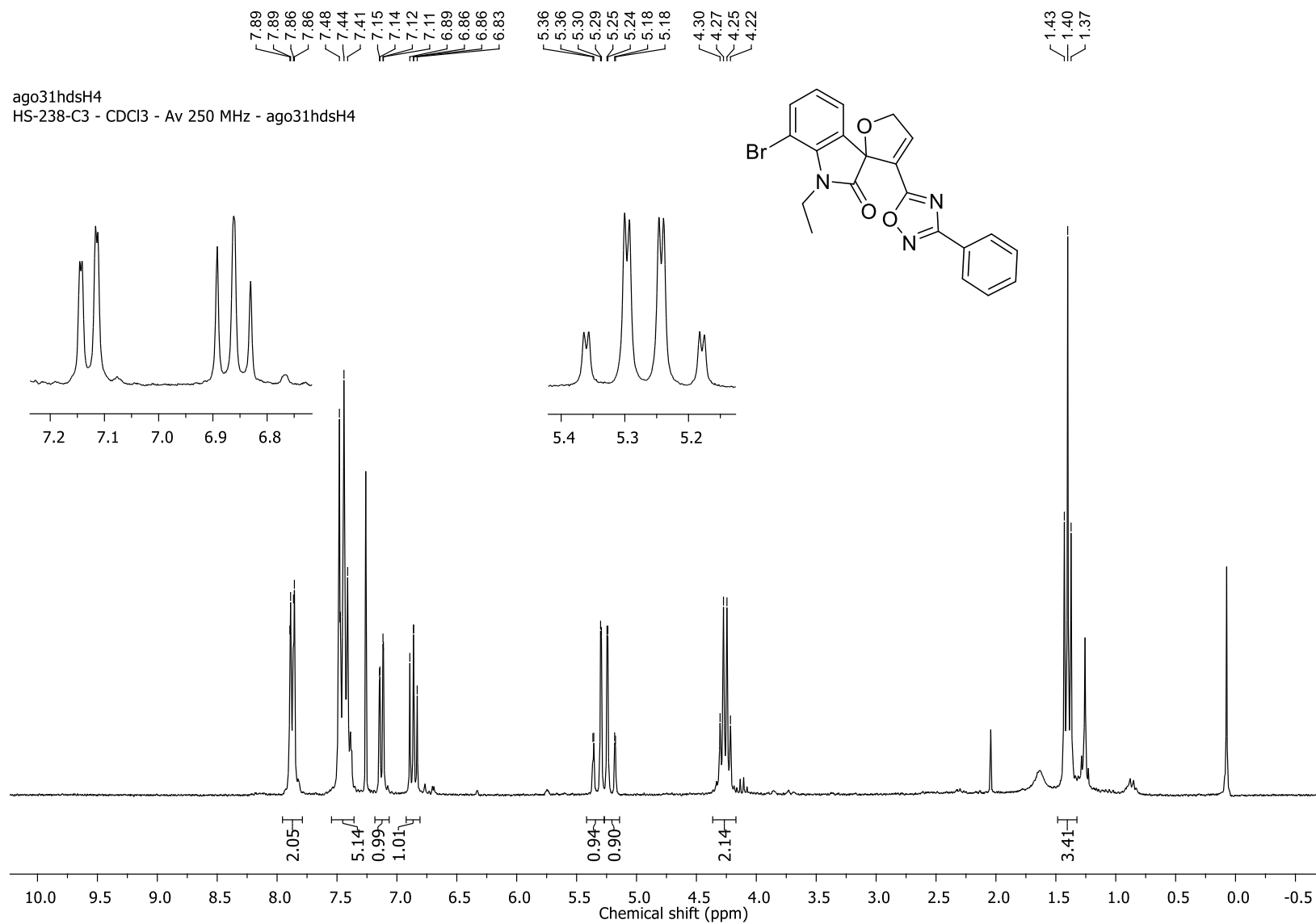


Figura 109. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **38b**.

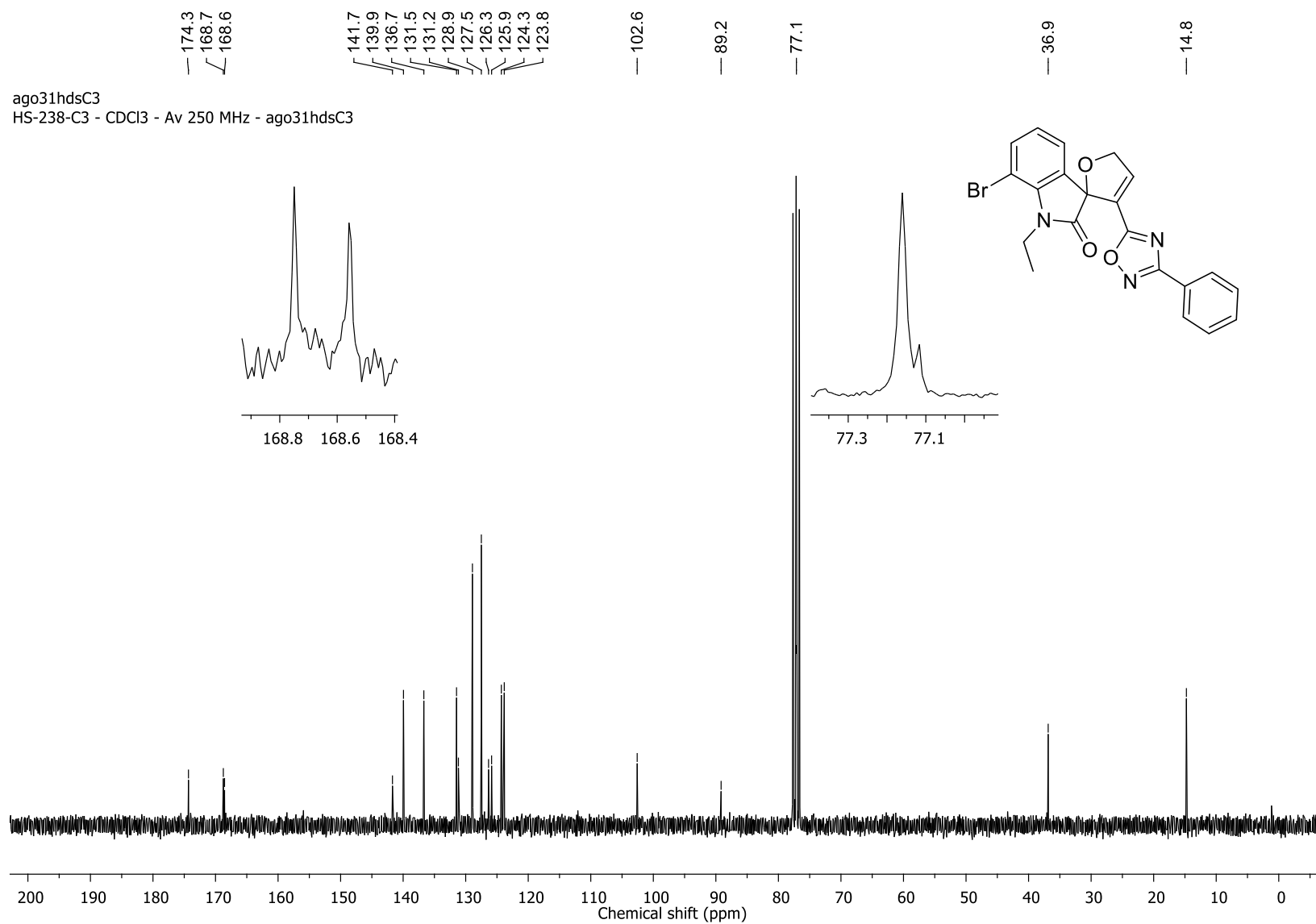


Figura 110. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 101 MHz) do composto **38b**.

3.2.24. Cromatogramas de HPLC e SFC

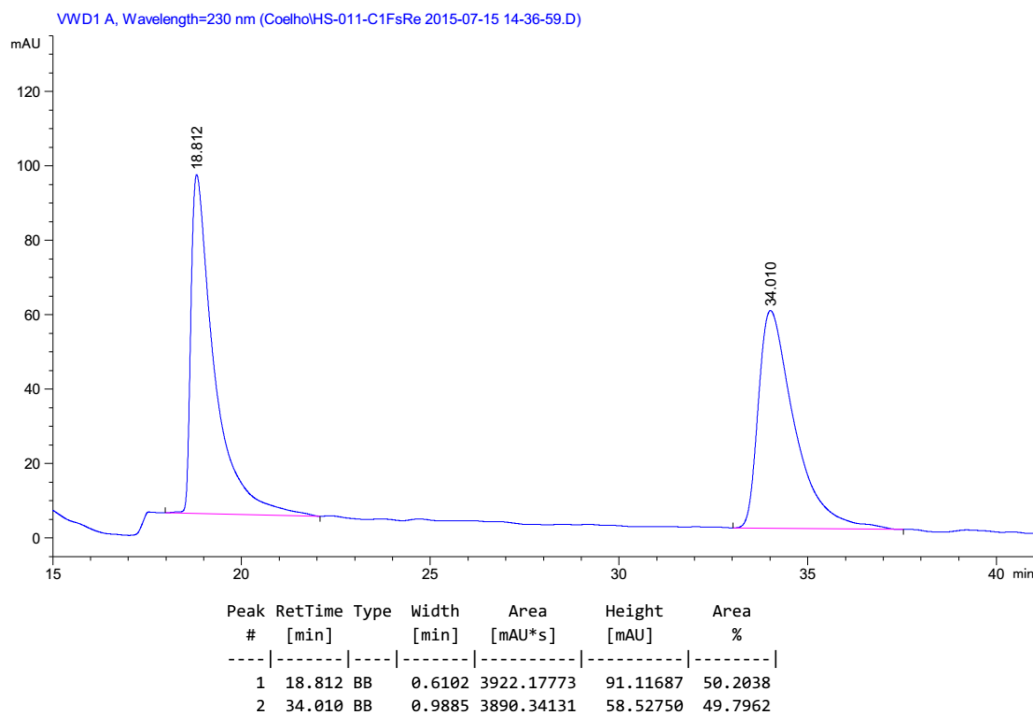


Figura 111. Cromatograma de HPLC para o composto racêmico *rac-8*.

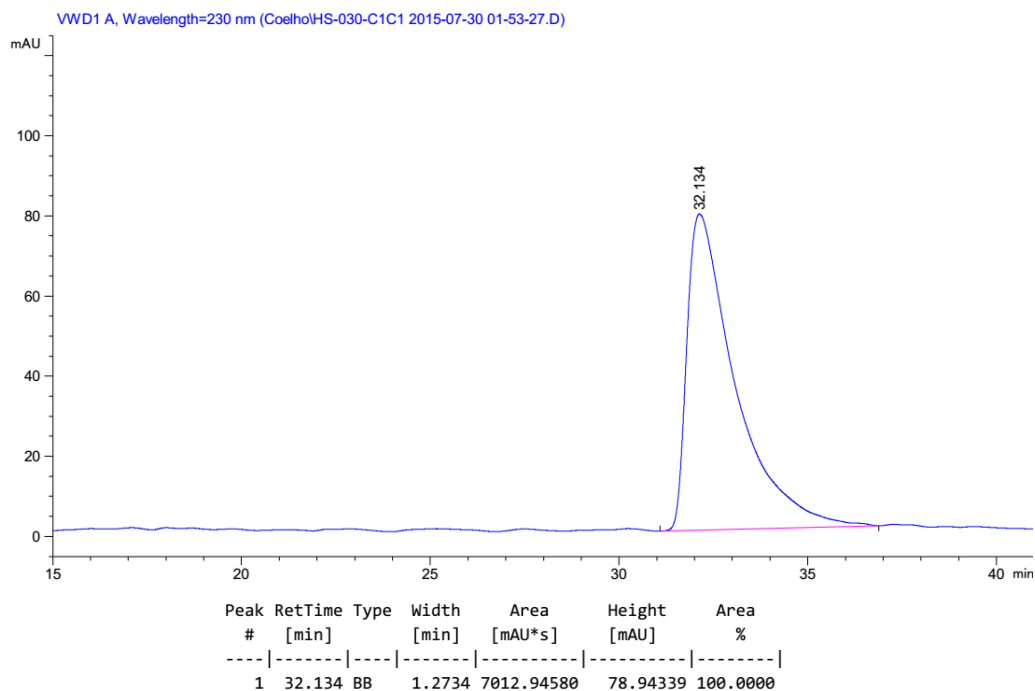


Figura 112. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido (S)-

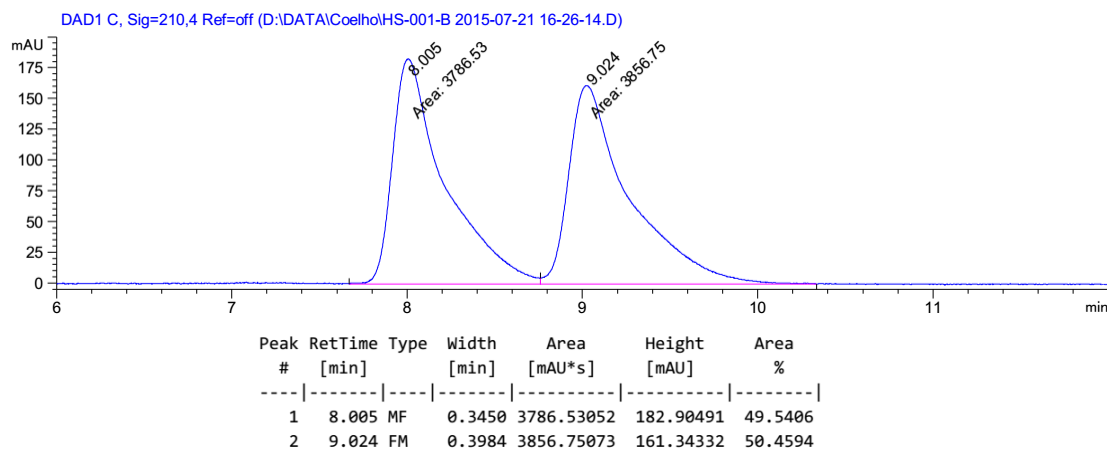


Figura 113. Cromatograma de SFC para o composto racêmico **13** (Chiralcel OD).

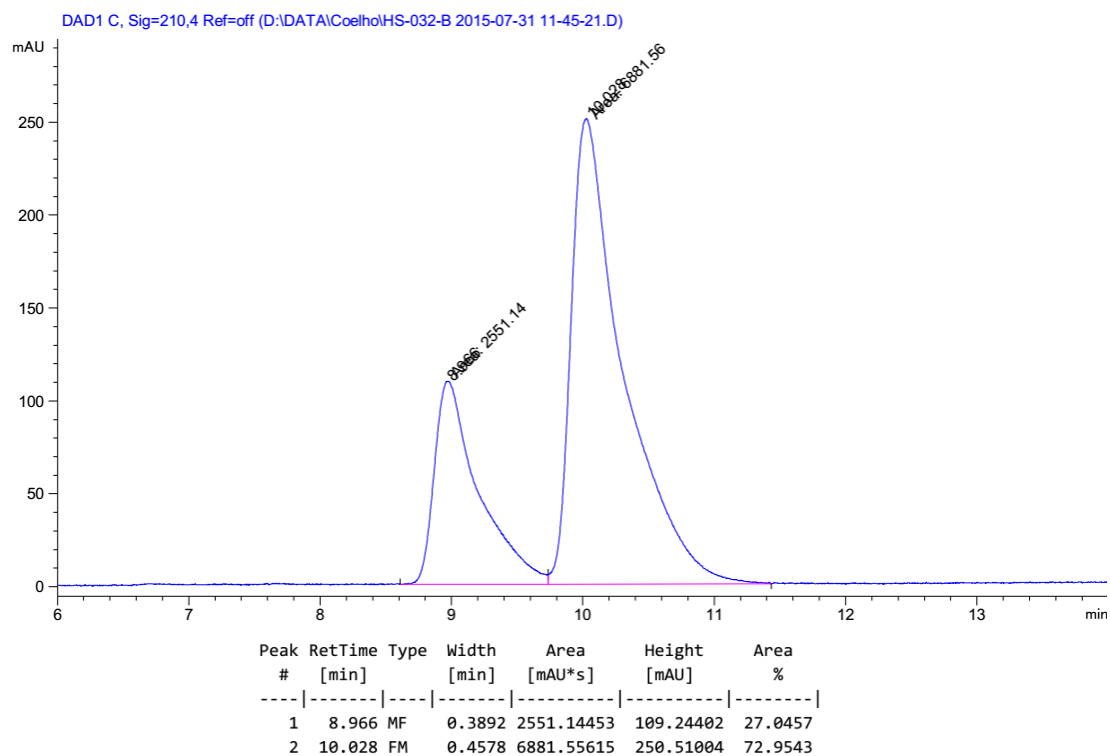
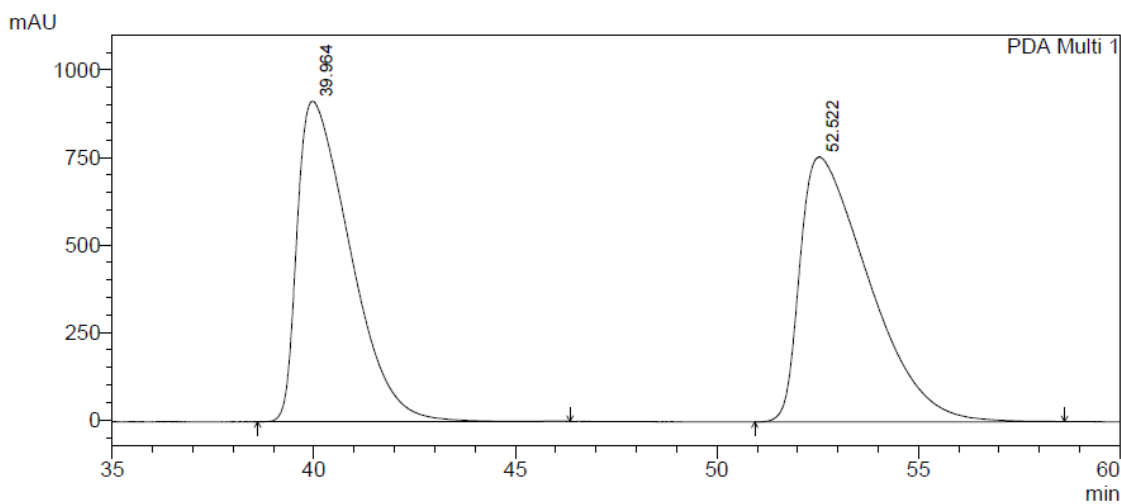


Figura 114. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido **13** (conforme Tabelas 1 e 2, entrada 1) (Chiralcel OD).



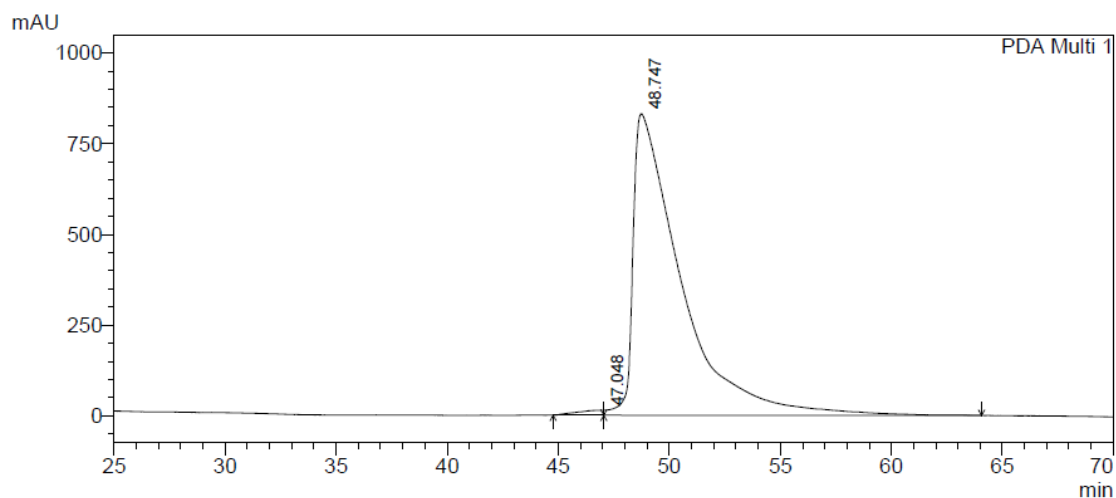
1 PDA Multi 1/215nm 4nm

PeakTable

PDA Ch1 215nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	39.964	83696184.84	915710	48.16259	54.745
2	52.522	90082225.46	756963	51.83741	45.255
Total		173778410.30	1672673	100.00000	100.000

Figura 115. Cromatograma de HPLC para o composto racêmico *rac*-OAc-17.



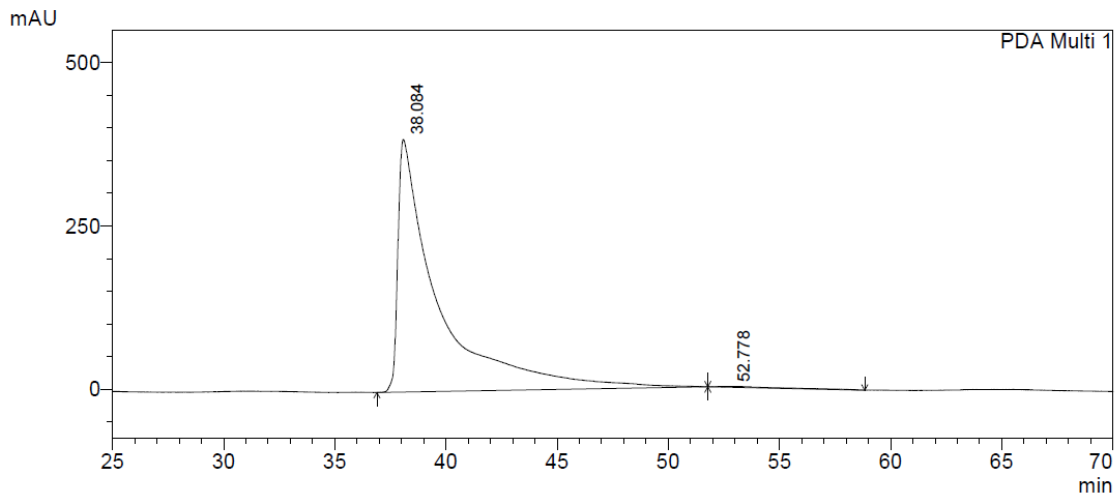
1 PDA Multi 1/215nm 4nm

PeakTable

PDA Ch1 215nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	47.048	1096622.17	13515	0.87003	1.601
2	48.747	124947909.89	830640	99.12997	98.399
Total		126044532.06	844156	100.00000	100.000

Figura 116. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido (S)-OAc-17 (sintetizado a partir de (S)-17).



PDA Ch1 215nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	38.084	48979979.37	386844	99.36080	99.662
2	52.778	315095.32	1312	0.63920	0.338
Total		49295074.69	388157	100.00000	100.000

Figura 117. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido (*R*)-OAc-17.

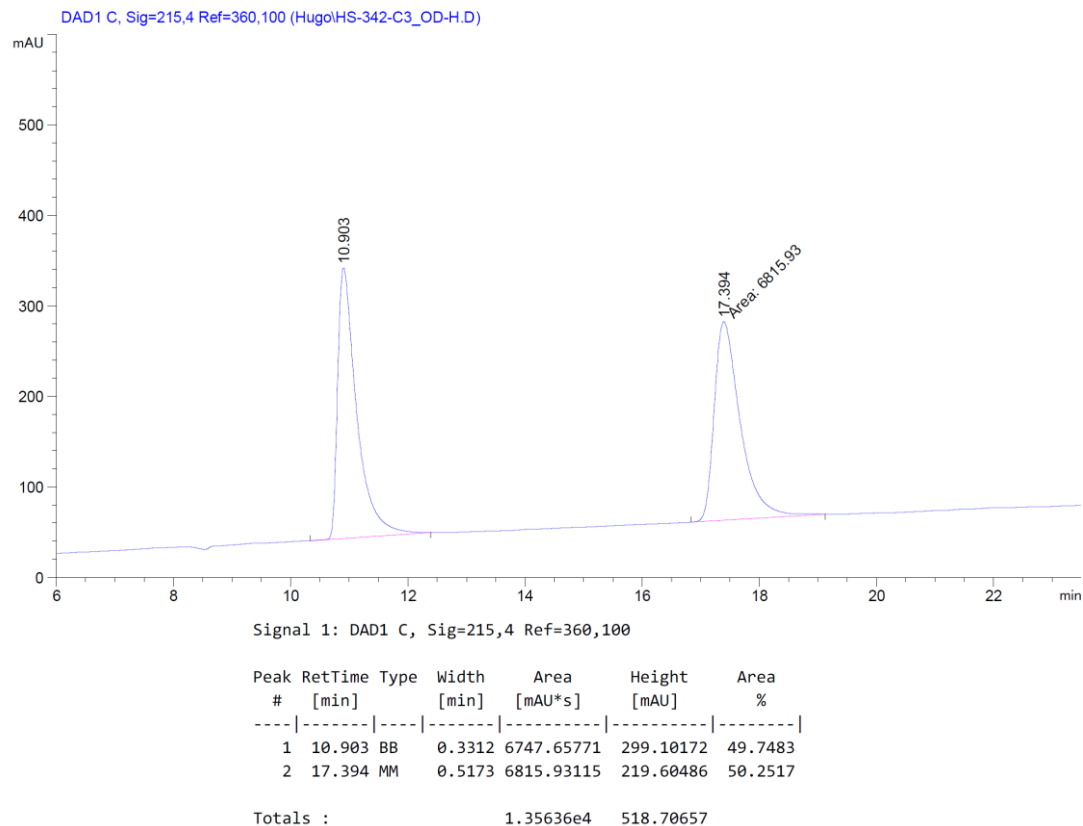


Figura 118. Cromatograma de HPLC para o composto racêmico *rac*-20.

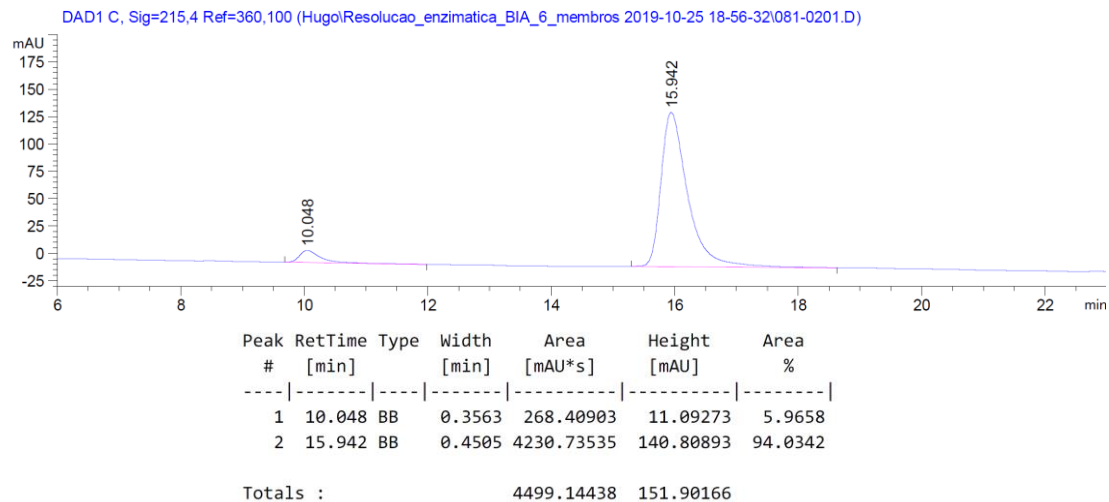
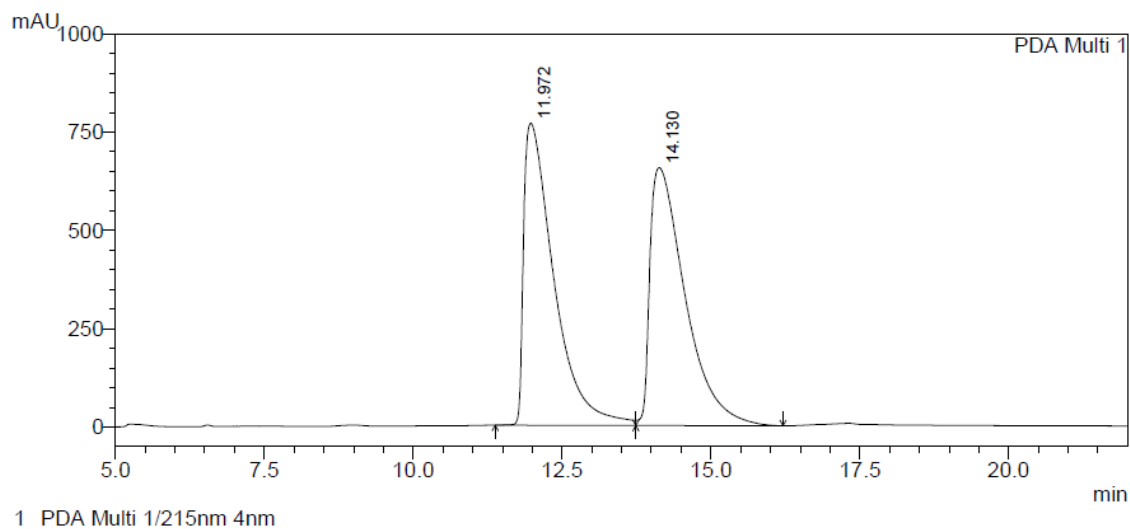


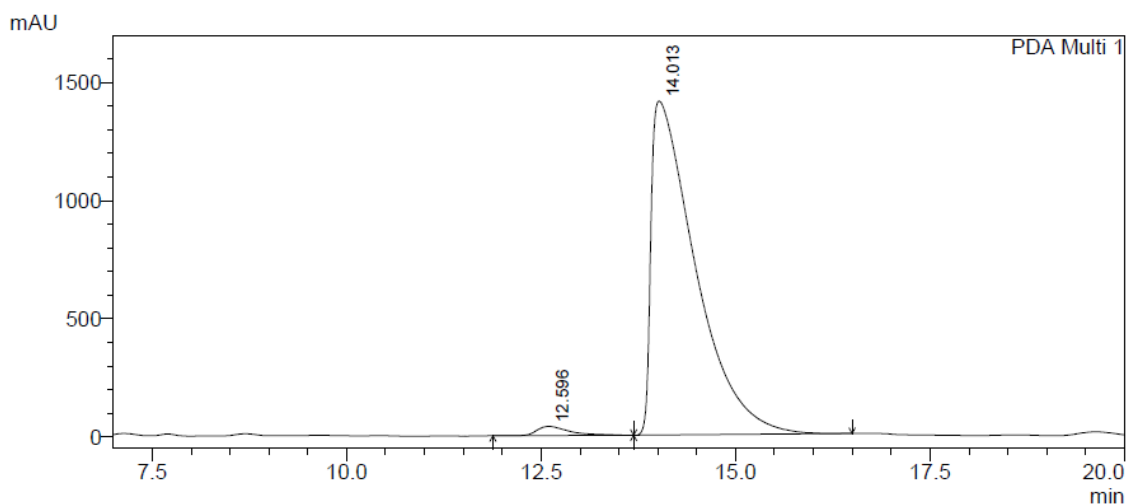
Figura 119. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido (S)-
20.



PeakTable

PDA Ch1 215nm 4nm					
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	11.972	27104460.91	768539	50.07467	53.954
2	14.130	27023630.28	655894	49.92533	46.046
Total		54128091.19	1424433	100.00000	100.000

Figura 120. Cromatograma de HPLC para o composto racêmico *rac*-22.

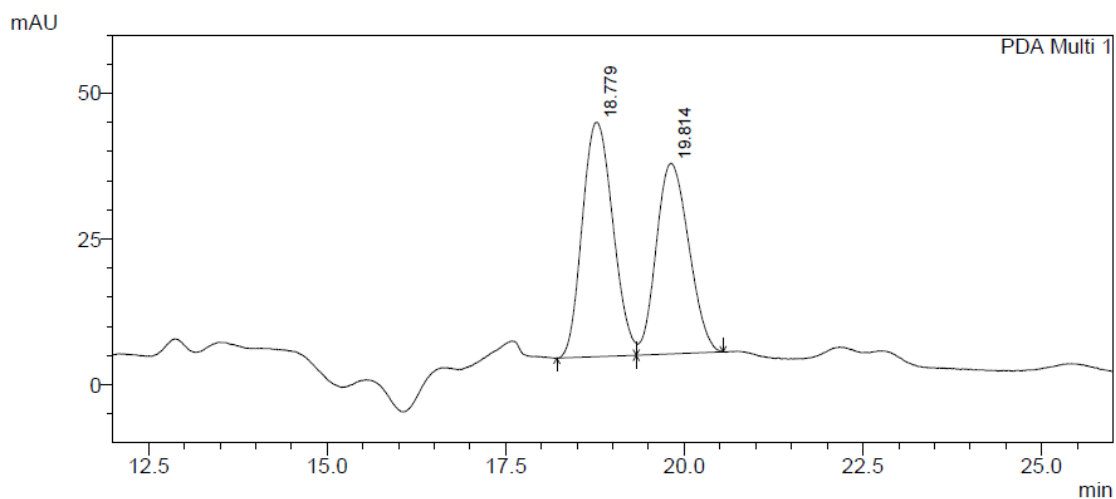


1 PDA Multi 1/215nm 4nm

PeakTable

PDA Ch1 215nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	12.596	1160982.64	38486	2.02542	2.648
2	14.013	56159512.15	1414966	97.97458	97.352
Total		57320494.79	1453451	100.00000	100.000

Figura 121. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido (S)-**22.**

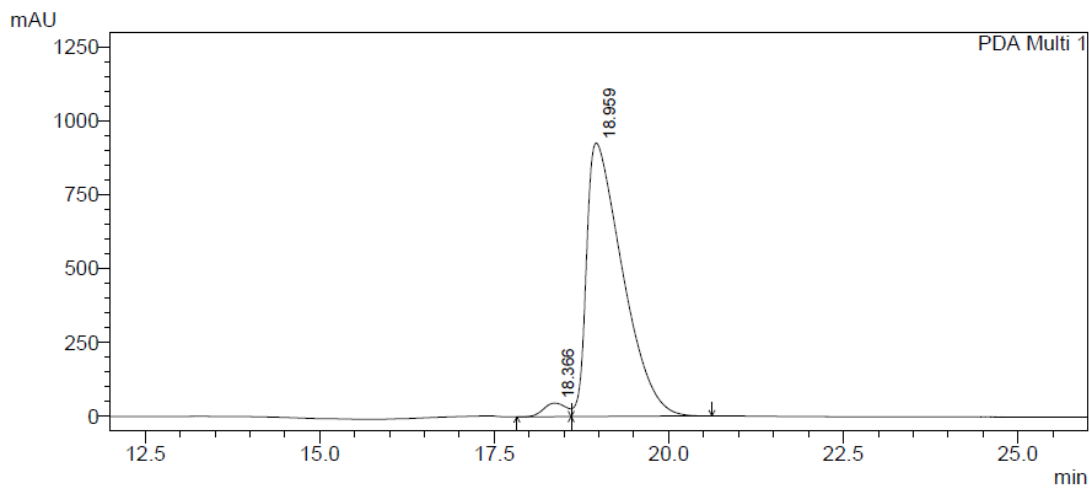
1 PDA Multi 1/215nm 4nm

PeakTable

PDA Ch1 215nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	18.779	1199076.93	40186	53.59635	55.126
2	19.814	1038159.17	32712	46.40365	44.874
Total		2237236.10	72898	100.00000	100.000

Figura 122. Cromatograma de HPLC para o composto racêmico *rac*-OAc-22.



PeakTable

PDA Ch1 220nm 4nm					
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	18.366	1032087.42	46073	3.01940	4.745
2	18.959	33149782.44	924925	96.98060	95.255
Total		34181869.86	970997	100.00000	100.000

Figura 123. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido (*R*)-OAc-22.

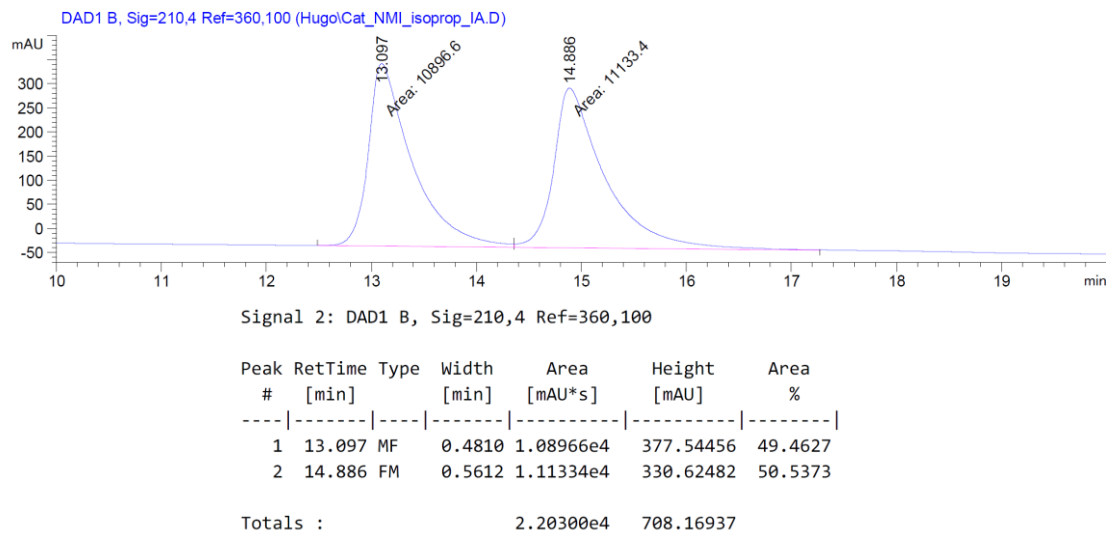


Figura 124. Cromatograma de HPLC para o composto racêmico *rac*-23 (Chiralpak IA).

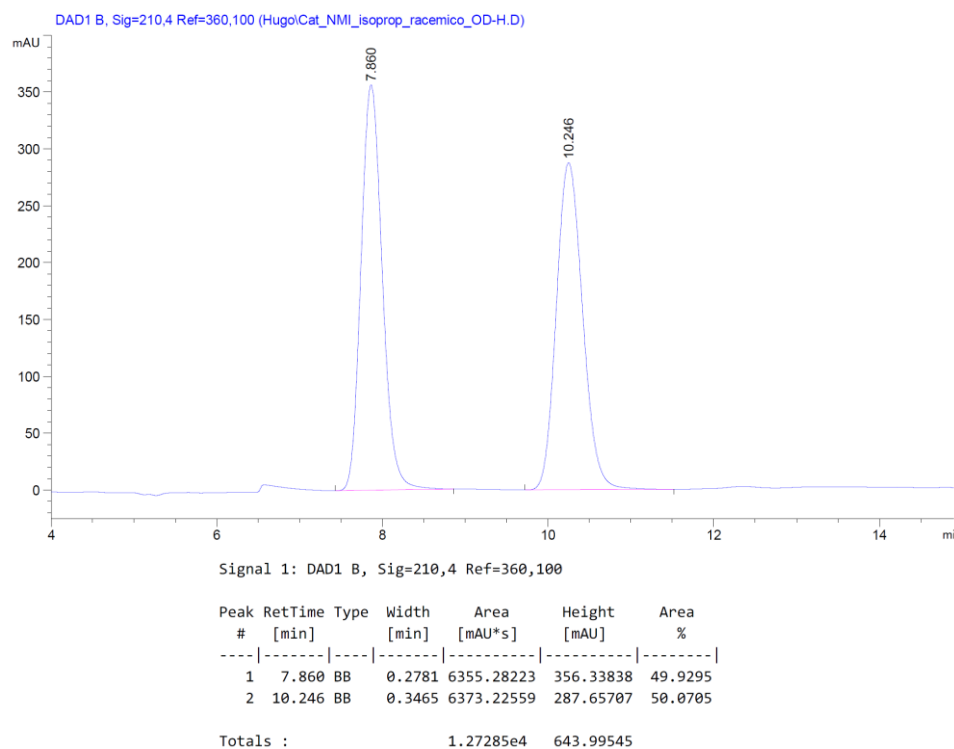


Figura 125. Cromatograma de HPLC para o composto racêmico *rac*-23 (Chiralcel OD-H).

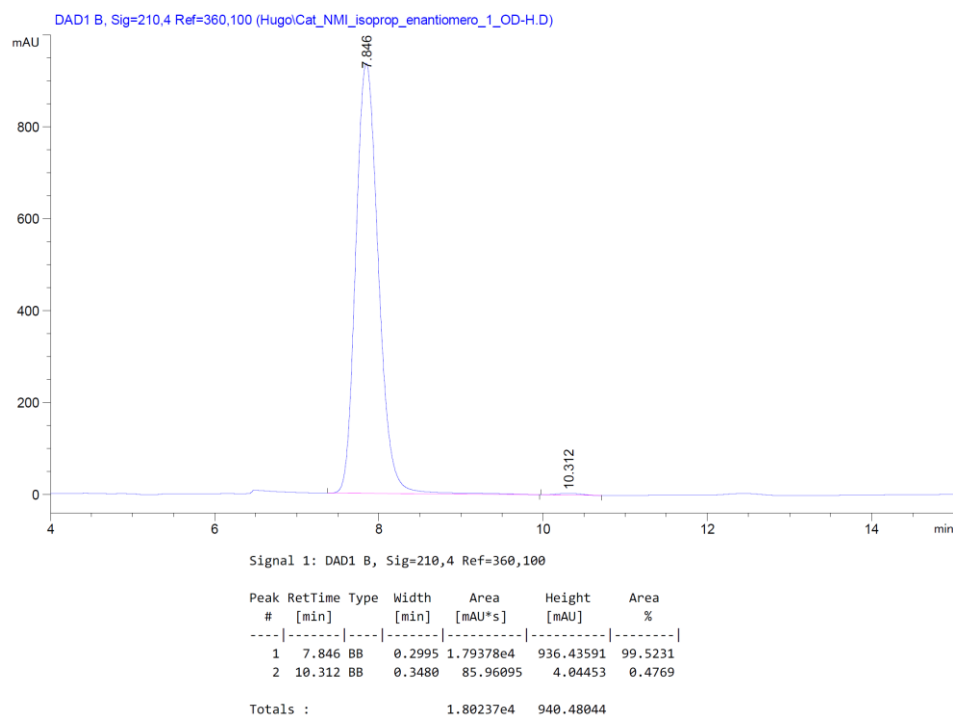


Figura 126. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido 23a (Chiralcel OD-H).

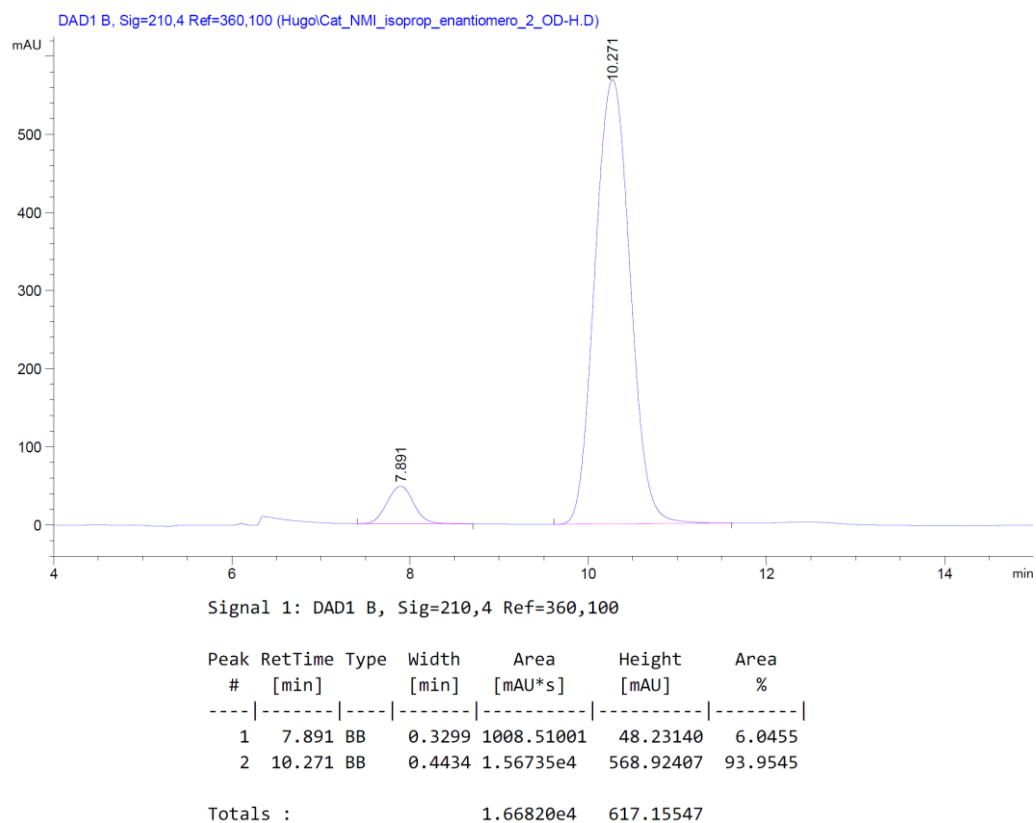
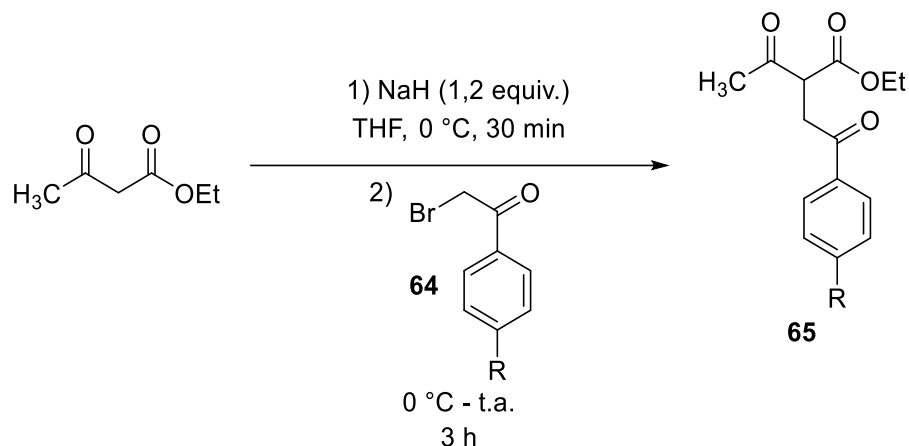


Figura 127. Cromatograma de HPLC para o composto enantioenriquecido **23b** (Chiralcel OD-H).

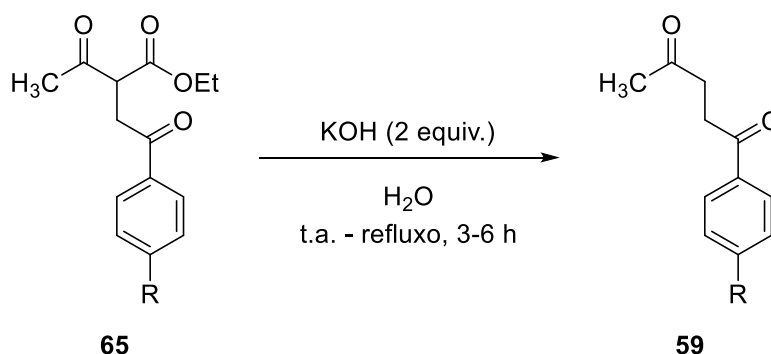
3.3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS E CARACTERIZAÇÕES – CAPÍTULO 2

3.3.1. Procedimento geral para a síntese dos compostos tricarbonílicos **65**



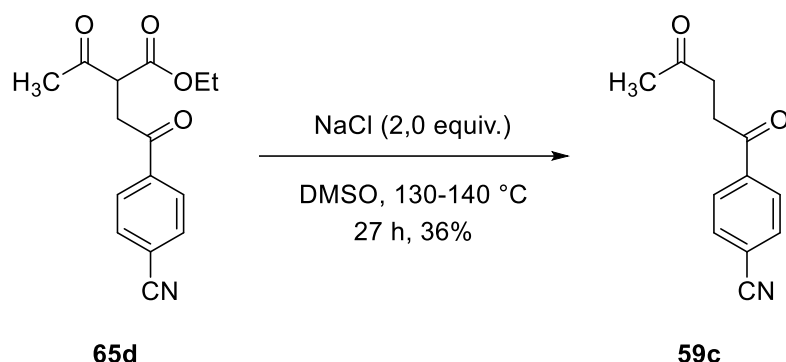
Em um balão de fundo redondo de 100 mL previamente flambado e contendo um agitador magnético, fez-se, sob atmosfera de nitrogênio, uma suspensão de hidreto de sódio (60% dispersão em óleo mineral) (560,4 mg; 14,01 mmol; 1,4 equiv.) em THF anidro (15 mL). A suspensão foi resfriada à 0°C com auxílio de banho de gelo. Após equilíbrio térmico, adicionou-se, sob agitação e gota a gota, acetoacetato de etila (1,52 mL; 12,0 mmol; 1,2 equiv.) ao meio reacional (ATENÇÃO: evolução de gás hidrogênio!). Após 30 minutos sob agitação a 0°C , transferiu-se o meio reacional via canula a uma solução previamente preparada da bromoacetofenona **64** (10,0 mmol; 1,0 equiv.) em THF anidro (2 mL) sob agitação e atmosfera de nitrogênio. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi acompanhada por CCD até consumo total do material de partida limitante (cerca de 3 horas). Então, a reação foi interrompida pela adição de solução aquosa saturada de NH_4Cl (40 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et_2O (3×30 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (1×40 mL), secas sob Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* (eluição gradiente – 10:90 a 80:20 EtOAc/hexano), fornecendo o produto tricarbonílico **65**. Os rendimentos obtidos foram: 71% (R = H, **65a**), 75% (R = OMe, **65b**), 66% (R = Br, **65c**) e 44% (R = CN, **65d**). As estruturas dos compostos foram confirmadas por comparação dos dados espectrais de RMN obtidos com os reportados na literatura: **65a**,^{115a} **65b**,¹⁵⁶ **65c**,¹⁵⁶ **65d**.^{115a}

3.3.2. Procedimento geral para a síntese das 1,4-dicetonas **59b** e **59c**



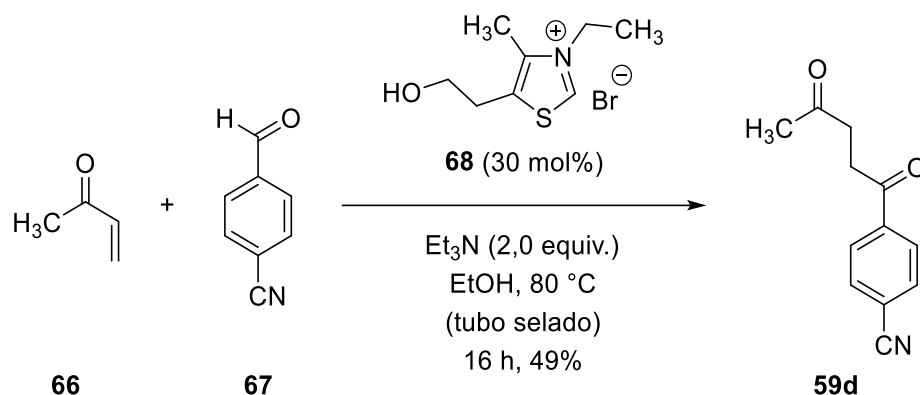
Em um balão de fundo redondo de 250 mL contendo um agitador magnético, adicionaram-se o composto **36** (3,80 mmol; 1,0 equiv.) e água destilada (50 mL). Em seguida, adicionaram-se 50 mL de uma solução aquosa $0,152 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ de KOH (7,60 mmol; 2,0 equiv.) (previamente preparada por dissolução de 426,4 mg de KOH em 50 mL de água destilada). A mistura resultante foi submetida a condições de refluxo e mantida sob agitação. Após consumo total do material de partida (3 a 6 horas), resfriou-se a mistura reacional à temperatura ambiente. Em seguida, extraiu-se a mistura reacional com CH_2Cl_2 (4 x 40 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob Na_2SO_4 anidro, filtradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* (eluição gradiente – 10:90 a 20:80 EtOAc/hexano), fornecendo o produto 1,4-dicetona **59**. Os rendimentos obtidos foram: 80% (R = H, **59b**) e 82% (R = OMe, **59c**). As estruturas dos compostos foram confirmadas por comparação dos dados espectrais de RMN obtidos com os reportados na literatura: **59b**,¹⁵⁷ **59c**.¹⁵⁷

3.3.3. Síntese da 1,4-dicetona **59d** via reação de descarboxilação de Krapcho



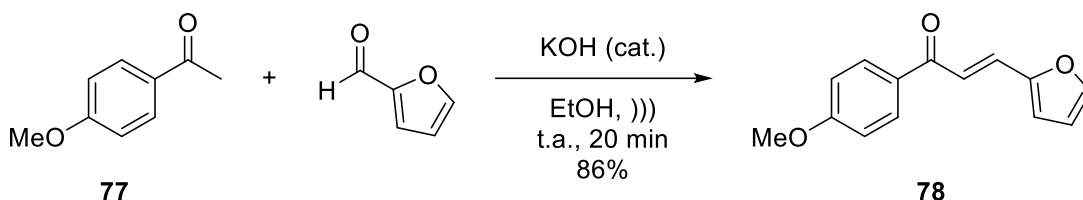
Em um balão de fundo redondo de 250 mL contendo um agitador magnético, fez-se uma solução do composto **65d** (502,5 mg; 1,839 mmol; 1,0 equiv.) em DMSO (65 mL; 0,028 mol·L⁻¹). Em seguida, adicionaram-se água destilada (1,05 mL; 1,05 g; 58,3 mmol; 31,7 equiv.) e NaCl (214,0 mg; 3,678 mmol; 2,0 equiv.). A mistura reacional foi mantida sob agitação e a temperatura da reação foi aumentada até 130-140 °C. Após 27 horas de reação, apenas traços do material de partida podiam ser observados por CCD. Deixou-se a temperatura da reação atingir a temperatura ambiente e, em seguida, adicionaram-se 150 mL de água destilada. A mistura foi extraída com EtOAc (3 × 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram extraídas sequencialmente com solução aquosa de HCl 1 M (1 × 100 mL), solução aquosa saturada de NaHCO₃ (1 × 100 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (1 × 100 mL). A fase orgânica resultante foi seca sob Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* (elução isocrática – 30:70 EtOAc/hexano), fornecendo a 1,4-dicetona **59d** como um sólido amarelo (133,0 mg; 36% rendimento). A estrutura do composto **59d** foi confirmada por comparação dos dados espectrais de RMN obtidos com os reportados na literatura.¹⁵⁸

3.3.4. Síntese da 1,4-dicetona **59d** via reação de Stetter



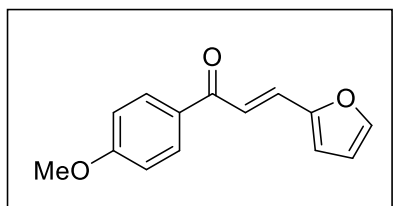
Em um tubo selado, fez-se uma solução do 4-cianobenzaldeído (**67**; 464,7 mg; 3,544 mmol; 1,0 equiv.) em etanol absoluto (7,1 mL; 0,5 mol·L⁻¹). Em seguida, foram adicionados, sob agitação e a temperatura ambiente, trietilamina (1,0 mL; 0,73 g; 7,1 mmol; 2,0 equiv.), metil vinil cetona (**66**) (0,36 mL; 0,30 g; 4,3 mmol; 1,2 equiv.) e, por fim, o brometo de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazólio (**68**) (268,0 mg; 1,063 mmol; 30 mol%). O tubo foi fechado e a reação foi mantida sob agitação a 80 °C. Após 16 horas de reação, consumo total do material de partida limitante foi observado. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi redissolvido em EtOAc (40 mL). Lavou-se a solução resultante com solução aquosa saturada de NH_4Cl (2 × 40 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* (eluição isocrática – 30:70 EtOAc/hexano), fornecendo a 1,4-dicetona **59d** como um sólido amarelo (349,5 mg; 49% rendimento). A estrutura do composto **59d** foi confirmada por comparação dos dados espectrais de RMN obtidos com os reportados na literatura.¹⁵⁸

3.3.5. Preparação da enona **78** via condensação de Claisen-Schmidt



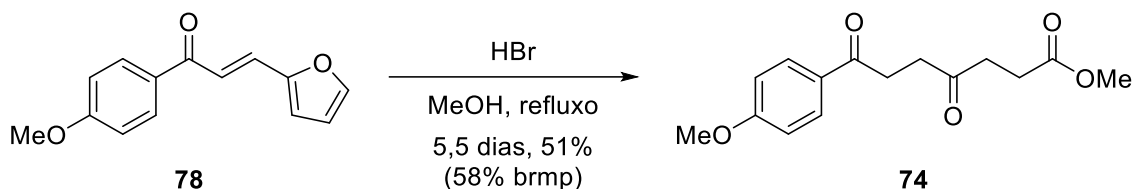
Em um béquer de 25 mL, foram adicionados 4'-metoxiacetofenona (**77**) (690,4 mg; 4,597 mmol; 1,0 equiv.), furfural (380,8 μL ; 441,7 mg; 4,597 mmol; 1,0 equiv.), etanol (2,30 mL; 2,0 mol·L⁻¹) e, por fim, KOH (41,9 mg; 0,747 mmol; 0,16 equiv.). A mistura foi sonicada em banho de ultrassom durante 20 minutos, quando houve precipitação de grande quantidade de sólido amarelo. O béquer foi removido do banho e resfriado a 0 °C com o auxílio de banho de gelo (30 minutos). O sólido foi filtrado em funil de Büchner e lavado com água gelada (0 °C) até que o filtrado saísse com pH neutro (pH = 7). O produto foi seco sob pressão reduzida até se obter massa constante. O sólido amarelo resultante correspondente à enona **78** foi obtido em 86% de rendimento (906,2 mg).

(*E*)-3-(furan-2-il)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (**78**)¹⁵⁹



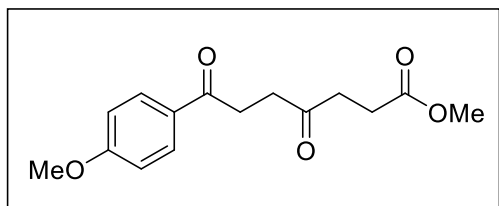
$R_f = 0,44$ (1:3 EtOAc/hexano). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ 8,15-7,93 (m, 2H); 7,59 (d; $J = 15,3$ Hz; 1H); 7,52 (d; $J = 1,8$ Hz; 1H); 7,47 (d; $J = 15,3$ Hz; 1H); 7,04-6,90 (m, 2H); 6,70 (d; $J = 3,5$ Hz; 1H); 6,51 (dd; $J = 3,5; 1,8$ Hz; 1H); 3,89 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃):** δ 188,3; 163,6; 152,0; 144,8; 131,2; 130,9; 130,1; 119,4; 115,9; 114,0; 112,7; 55,6.

3.3.6. Preparação da 1,4-dicetona funcionalizada **74**



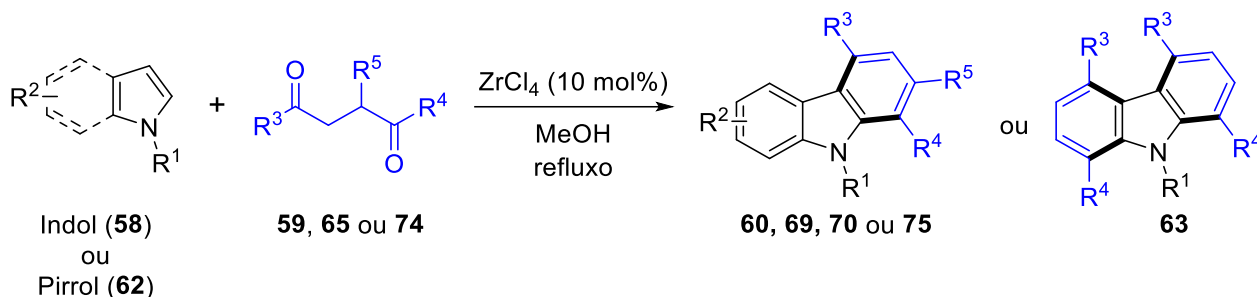
Em um balão de fundo redondo 100 mL contendo um agitador magnético, foi feita uma solução da enona **78** (1,647 g; 7,216 mmol; 1,0 equiv.) em metanol (32,8 mL; 0,22 mol·L⁻¹). Ácido bromídrico concentrado (48% m/m; 13,2 mL; 0,115 mol; 16 equiv.) foi cuidadosamente adicionado à solução sob agitação. A mistura reacional foi submetida a condições de refluxo e mantida sob agitação. Após 5,5 dias, observou-se estagnação da reação. Deixou-se a reação atingir a temperatura ambiente e o metanol foi removido sob pressão reduzida. Adicionou-se ao resíduo solução aquosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), e a mistura foi extraída com EtOAc (3 × 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* (eluição gradiente – 8:92 a 65:35 EtOAc/hexano), fornecendo 197,6 mg do material de partida **78** e a 1,4-dicetona **74** de interesse como um óleo laranja viscoso (1,025 g; 51% rendimento; 58% rendimento baseado na recuperação do material de partida).

7-(4-Metoxifenil)-4,7-dioxo-heptanoato de metila (**74**)



$R_f = 0,31$ (2:1 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃):** δ 8,01-7,90 (m, 2H); 6,98-6,88 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 3,26 (t; $J = 6,3$ Hz; 2H); 2,94-2,82 (m, 4H); 2,62 (t; $J = 6,6$ Hz; 2H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃):** δ 207,9; 197,1; 173,4; 163,6; 130,4; 129,8; 113,8; 55,6; 51,9; 37,4; 36,4; 32,2; 27,9.

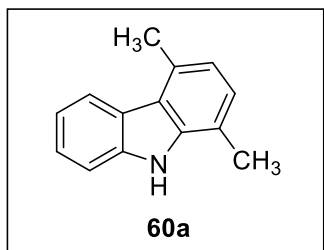
3.3.7. Procedimento geral para a síntese dos carbazóis 60, 63, 69, 70 e 75



Em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo um agitador magnético, adicionaram-se o indol (1,0 mmol; 1,0 equiv.), a 1,4-dicetona (1,5 mmol; 1,5 equiv.), o cloreto de zircônio(IV) (0,1 mmol; 0,1 equiv.) e, por fim, metanol (2 mL) [Observação: para a síntese do carbazol **63**, utilizaram-se pirrol (**62**; 1,0 equiv.) e a 1,4-dicetona **59** (2,0 equiv.) como reagentes]. A mistura foi aquecida à temperatura de refluxo por meio de um banho de óleo pré-aquecido (~65-70 °C) e a reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). Quando a reação foi julgada completa (consumo completo do material de partida limitante), deixou-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente e, em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* (eluição gradiente – 5:95 a 20:80 EtOAc/hexano), fornecendo o carbazol de interesse.

1,4-Dimetil-9H-carbazol (**60a**)

Reação do indol **58a** (117,2 mg; 1,000 mmol), **59a** (171,3 mg; 1,501 mmol) e ZrCl₄ (23,3 mg; 0,100 mmol) em metanol (5,0 mL) sob refluxo por 12 h forneceu o composto **60a** (160,4 mg; 82% de rendimento) como um sólido amarelo.

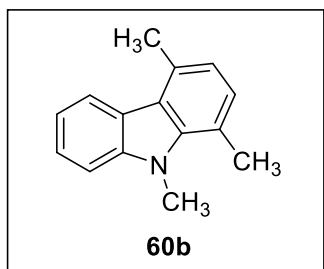


PF = 95,5-96,6 °C (lit.^{108b} 97-98 °C); **R_f** = 0,17 (90:10 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 8,23 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 7,98 (sl, 1H); 7,58-7,38 (m, 2H); 7,38-7,24 (m, 1H); 7,18 (d; *J* = 7,3 Hz; 1H); 6,99 (d; *J* = 7,3 Hz; 1H); 2,90 (s, 3H); 2,56 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 139,5; 138,9; 131,0;

126,3; 125,1; 124,6; 122,7; 121,5; 121,0; 119,5; 117,1; 110,6; 20,6; 16,7. **IV (ATR, ν_{max})**: 3403, 2918, 1589, 1455, 1321, 835, 747, 728 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₁₄H₁₄N⁺ [M + H]⁺ 190,1121; encontrado 190,1119.

1,4,9-Trimetil-9H-carbazol (60b)

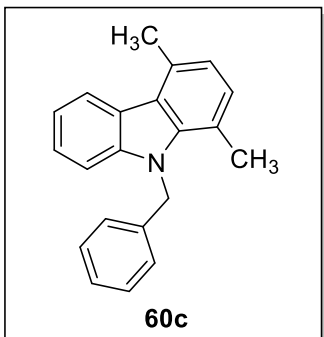
Reação do indol **58b** (135,0 mg; 1,029 mmol), **59a** (176,2 mg; 1,544 mmol) e ZrCl_4 (24,0 mg; 0,103 mmol) em metanol (5,2 mL) sob refluxo por 11 h forneceu o composto **60b** (137,9 mg; 64% de rendimento) como um sólido amarelo.



PF = 131,0-132,7 °C (lit.^{108c} 131-132 °C); **R_f** = 0,30 (90:10 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 8,16 (d; J = 7,9 Hz; 1H); 7,50-7,38 (m, 1H); 7,33 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 7,26-7,14 (m, 1H); 7,04 (d; J = 7,3 Hz; 1H); 6,86 (d; J = 7,3 Hz; 1H); 4,03 (s, 3H); 2,82 (s, 3H); 2,78 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 141,8; 139,8; 131,3; 128,7; 125,0; 123,7; 122,6; 122,0; 120,8; 118,9; 117,8; 108,4; 32,4; 21,0; 20,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 2955, 2922, 2853, 1466, 1446, 1375, 1293, 1017, 743, 725 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}^+$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 210,1277; encontrado 210,1271.

9-Benzil-1,4-dimetil-9H-carbazol (60c)

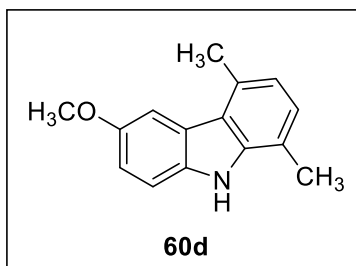
Reação do indol **58c** (210,0 mg; 1,013 mmol), **59a** (173,5 mg; 1,520 mmol) e ZrCl_4 (23,5 mg; 0,101 mmol) em metanol (5,1 mL) sob refluxo por 20 h forneceu o composto **60c** (182,2 mg; 63% de rendimento) como um sólido amarelo.



PF = 143,9-145,0 °C (lit.¹⁶⁰ 146-148 °C); **R_f** = 0,30 (90:10 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 8,23 (d; J = 7,9 Hz; 1H); 7,44-7,32 (m, 1H); 7,32-7,15 (m, 5H); 7,12-6,89 (m, 4H); 5,78 (s, 2H); 2,89 (s, 3H); 2,62 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 141,6; 139,6; 139,1; 131,5; 129,1; 127,4; 125,7; 125,4; 124,0; 122,8; 122,4; 121,3; 119,5; 117,8; 108,9; 48,4; 21,1; 19,9. **IV (ATR, ν_{max})**: 2953, 2914, 1582, 1463, 1321, 1297, 1026, 723 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}^+$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 286,1590; encontrado 286,1586.

1,4-Dimetil-6-metoxi-9H-carbazol (60d)

Reação do indol **58d** (148,2 mg; 1,008 mmol), **59a** (172,5 mg; 1,511 mmol) e ZrCl_4 (23,5 mg; 0,101 mmol) em metanol (5,0 mL) sob refluxo por 16 h forneceu o composto **60d** (161,0 mg; 71% de rendimento) como um sólido amarelo.

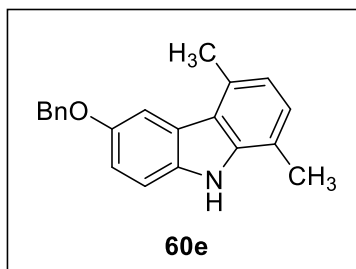


PF = 136,9-137,5 °C (lit.^{108c} 136,5 °C); **R_f** = 0,27 (90:10 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 7,87 (sl, 1H); 7,73 (d; *J* = 2,4 Hz; 1H); 7,38 (d; *J* = 8,7 Hz; 1H); 7,20-7,03 (m, 2H); 6,94 (d; *J* = 7,3 Hz; 1H); 3,97 (s, 3H); 2,88 (s, 3H); 2,52 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 153,8; 139,8; 134,6; 130,9; 126,2; 125,1; 121,5; 120,6; 117,3; 113,6; 111,0;

106,5; 56,3; 20,6; 16,6. **IV (ATR, ν_{max})**: 3401, 2918, 1578, 1479, 1436, 1209, 1026, 801 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₁₅H₁₆NO⁺ [M + H]⁺ 226,1226; encontrado 226,1216.

6-(Benziloxi)-1,4-dimetil-9H-carbazol (**60e**)

Reação do indol **58e** (225,0 mg; 1,008 mmol), **59a** (172,6 mg; 1,512 mmol) e ZrCl_4 (23,5 mg; 0,101 mmol) em metanol (5,0 mL) sob refluxo por 14 h forneceu o composto **60e** (197,5 mg; 65% de rendimento) como um sólido branco.

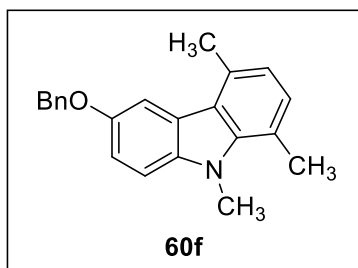


PF = 141,0-141,9 °C; **R_f** = 0,17 (90:10 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 7,81 (sl, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,51 (d; *J* = 7,9 Hz; 2H); 7,43-7,29 (m, 4H); 7,12 (dd; *J* = 11,1; 4,7 Hz; 2H); 6,88 (d; *J* = 7,4 Hz; 1H); 5,17 (s, 2H); 2,79 (s, 3H); 2,49 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 152,8; 139,7; 137,7;

134,7; 130,8; 128,6; 128,0; 127,8; 126,2; 125,0; 121,4; 120,6; 117,2; 114,4; 111,0; 108,1; 71,4; 20,5; 16,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 3408, 2920, 1477, 1451, 1194, 1025, 807 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₂₁H₂₀NO⁺ [M + H]⁺ 302,1539; encontrado 302,1539.

6-(Benziloxi)-1,4,9-trimetil-9H-carbazol (60f)

Reação do indol **58f** (240,0 mg; 1,011 mmol), **59a** (174,0 mg; 1,524 mmol) e ZrCl_4 (23,7 mg; 0,102 mmol) em metanol (5,1 mL) sob refluxo por 24 h forneceu o composto **60f** (194,6 mg; 61% de rendimento) como um sólido marrom.

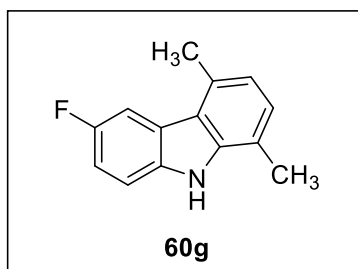


PF = 175,9-176,8 °C; **R_f** = 0,21 (90:10 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 7,79 (d; *J* = 2,3 Hz; 1H); 7,55-7,52 (m, 2H); 7,46-7,32 (m, 3H); 7,28-7,18 (m, 2H); 7,07 (d; *J* = 7,3 Hz; 1H); 6,86 (d; *J* = 7,3 Hz; 1H); 5,21 (s, 2H); 4,07 (s, 3H); 2,83 (s, 3H); 2,82 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 152,6; 140,5; 137,8; 137,3; 131,3; 128,7; 128,7; 128,0; 127,8; 124,0;

121,9; 120,4; 117,9; 114,4; 108,8; 108,4; 71,6; 32,5; 20,9; 20,4. **IV (ATR, ν_{max})**: 2924, 2872, 1456, 1201, 1015, 802 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₂₂H₂₂NO⁺ [M + H]⁺ 316,1696; encontrado 316,1699.

6-Fluoro-1,4-dimetil-9H-carbazol (60g)

Reação do indol **58g** (139,2 mg; 1,030 mmol), **59a** (176,9 mg; 1,550 mmol) e ZrCl_4 (24,0 mg; 0,103 mmol) em metanol (5,2 mL) sob refluxo por 22 h forneceu o composto **60g** (177,5 mg; 81% de rendimento) como um sólido amarelo.

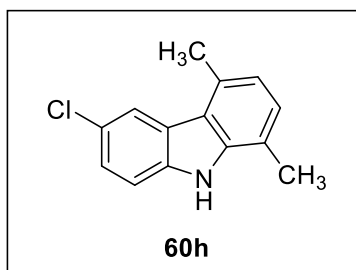


PF = 90,6-91,3 °C (lit.¹⁶¹ 91-92 °C); **R_f** = 0,19 (90:10 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 8,04–7,73 (m, 2H); 7,36 (dd; *J* = 8,8; 4,5 Hz; 1H); 7,28–7,12 (m, 2H); 6,97 (d; *J* = 7,3 Hz; 1H); 2,84 (s, 3H); 2,53 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 157,5 (d; ¹*J*_{C,F} = 235,7 Hz); 140,0; 135,8; 131,0; 126,8; 124,9 (d; ³*J*_{C,F} = 9,5 Hz); 121,3 (d; ⁴*J*_{C,F} = 4,0

Hz); 120,9; 117,4; 112,7 (d; ²*J*_{C,F} = 25,5 Hz); 110,9 (d; ³*J*_{C,F} = 9,3 Hz); 108,2 (d; ²*J*_{C,F} = 24,3 Hz); 20,3; 16,6. **IV (ATR, ν_{max})**: 3419, 2915, 1578, 1476, 1455, 1259, 1176, 855, 799 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₁₄H₁₃NF⁺ [M + H]⁺ 214,1027; encontrado 214,1022.

6-Cloro-1,4-dimetil-9H-carbazol (60h)

Reação do indol **58h** (80,0 mg; 0,528 mmol), **59a** (91,0 mg; 0,797 mmol) e ZrCl_4 (12,5 mg; 62,8 μmol) em metanol (2,6 mL) sob refluxo por 24 h forneceu o composto **60h** (90,0 mg; 74% de rendimento) como um sólido amarelo.

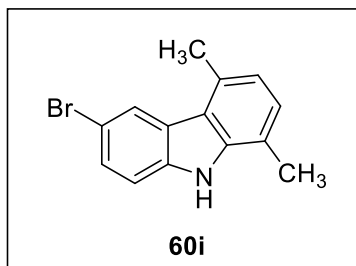


PF = 120,5-121,7 °C; **R_f** = 0,21 (90:10 hexano/EtOAc). **RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3)**: δ 8,05 (d; J = 1,3 Hz; 1H); 7,83 (sl, 1H); 7,32 (dd; J = 8,6; 1,7 Hz; 1H); 7,26 (d; J = 8,6 Hz; 1H); 7,11 (d; J = 7,4 Hz; 1H); 6,90 (d; J = 7,3 Hz; 1H); 2,75 (s, 3H); 2,44 (s, 3H). **RMN- ^{13}C (63 MHz, CDCl_3)**: δ 139,4; 137,7; 131,1;

126,9; 125,6; 125,1; 124,8; 122,1; 121,3; 120,7; 117,3; 111,4; 20,4; 16,6. **IV (ATR, ν_{max})**: 3421, 2918, 2853, 1452, 1300, 878, 799 cm^{-1} . **HRMS (ESI+)**: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 230,0731; encontrado 230,0727.

6-Bromo-1,4-dimetil-9H-carbazol (60i)

Reação do indol **58i** (194,0 mg; 0,995 mmol), **59a** (170,0 mg; 1,489 mmol) e ZrCl_4 (23,1 mg; 99,1 μmol) em metanol (5,0 mL) sob refluxo por 18 h forneceu o composto **60i** (180,0 mg; 66% de rendimento) como um sólido marrom.

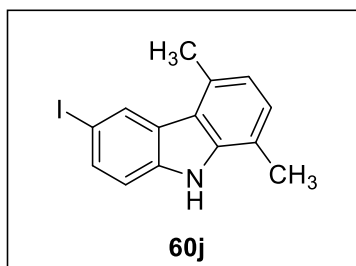


PF = 139,2-140,0 °C (lit.¹⁶² 137-138 °C); **R_f** = 0,21 (90:10 hexano/EtOAc). **RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3)**: δ 8,19 (s, 1H); 7,87 (sl, 1H); 7,44 (dd; J = 8,6; 1,8 Hz; 1H); 7,32-7,17 (m, 1H); 7,10 (d; J = 7,3 Hz; 1H); 6,90 (d; J = 7,3 Hz; 1H); 2,75 (s, 3H); 2,45 (s, 3H). **RMN- ^{13}C (63 MHz, CDCl_3)**: δ 139,2; 138,0;

131,1; 127,7; 126,9; 126,3; 125,1; 121,4; 120,6; 117,3; 112,2; 111,9; 20,5; 16,6. **IV (ATR, ν_{max})**: 3406, 2916, 1448, 1297, 1250, 872, 810, 795 cm^{-1} . **HRMS (ESI+)**: m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 274,0226; encontrado 226,0220.

6-Iodo-1,4-dimetil-9H-carbazol (60j)

Reação do indol **58j** (980,0 mg; 4,032 mmol), **59a** (691,0 mg; 6,054 mmol) e ZrCl_4 (94,0 mg; 0,403 mmol) em metanol (20,2 mL) sob refluxo por 12 h forneceu o composto **60j** (819,0 mg; 63% de rendimento) como um sólido marrom.

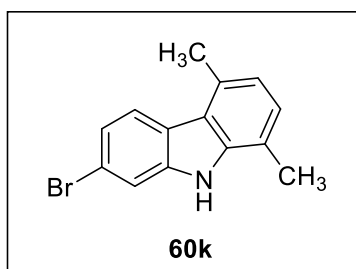


PF = 149,2-150,0 °C; **R_f** = 0,19 (90:10 hexano/EtOAc). **RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3)**: δ 8,41 (s, 1H); 7,94 (sl, 1H); 7,63 (dd; J = 8,5; 1,6 Hz; 1H); 7,17 (dd; J = 22,1; 7,9 Hz; 2H); 6,92 (d; J = 7,3 Hz; 1H); 2,78 (s, 3H); 2,49 (s, 3H). **RMN- ^{13}C (63 MHz, CDCl_3)**: δ 138,9; 138,5; 133,4; 131,3; 131,1; 127,1; 127,0;

121,5; 120,4; 117,2; 112,5; 82,2; 20,6; 16,7. **IV (ATR, ν_{max})**: 3399, 1436, 1287, 1243, 792 cm^{-1} . **HRMS (ESI+)**: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{IN}^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 322,0087; encontrado 322,0083.

7-Bromo-1,4-dimetil-9H-carbazol (**60k**)

Reação do indol **58k** (197,0 mg; 1,005 mmol), **59a** (171,5 mg; 1,503 mmol) e ZrCl_4 (23,4 mg; 0,100 mmol) em metanol (5,0 mL) sob refluxo por 20 h forneceu o composto **60k** (157,1 mg; 57% de rendimento) como um sólido amarelo.

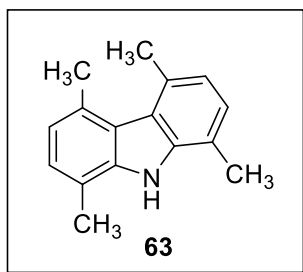


PF = 145,0-146,5 °C; **R_f** = 0,23 (90:10 hexano/EtOAc). **RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3)**: δ 7,91 (d; J = 8,4 Hz; 1H); 7,82 (sl, 1H); 7,49 (d; J = 1,6 Hz; 1H); 7,29 (dd; J = 8,4; 1,6 Hz; 1H); 7,10 (d; J = 7,3 Hz; 1H); 6,91 (d; J = 7,3 Hz; 1H); 2,74 (s, 3H); 2,45

(s, 3H). **RMN- ^{13}C (63 MHz, CDCl_3)**: δ 140,2; 138,9; 130,9; 126,8; 123,7; 123,5; 122,7; 121,5; 120,9; 118,6; 117,3; 113,5; 20,5; 16,6. **IV (ATR, ν_{max})**: 3423, 2918, 2855, 1584, 1436, 1312, 801 cm^{-1} . **HRMS (ESI+)**: m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 274,0226; encontrado 274,0223.

1,4,5,8-Tetrametil-9H-carbazol (63)

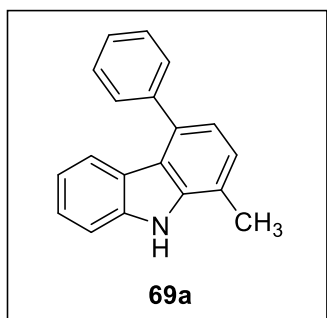
Reação do pirrol **62** (68,0 mg; 1,01 mmol), **59a** (231,5 mg; 2,028 mmol) e ZrCl_4 (23,8 mg; 0,102 mmol) em metanol (5,1 mL) sob refluxo por 24 h forneceu o composto **63** (115,4 mg; 51% de rendimento) como um sólido amarelo.



PF = 169,6-170,8 °C (lit.¹⁶³ 170-171 °C); **R_f** = 0,21 (90:10 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 7,80 (sl, 1H); 7,08 (d; *J* = 7,3 Hz; 2H); 6,91 (d; *J* = 7,3 Hz; 2H); 2,96 (s, 6H); 2,53 (s, 6H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 139,3; 130,0; 126,1; 123,1; 122,9; 117,3; 26,1; 16,9. **IV (ATR, ν_{max})**: 3472, 2922, 2855, 1608, 1440, 1381, 1310, 1023, 793 cm⁻¹. **HRMS (ESI+)**: *m/z* calculado para C₁₆H₁₈N⁺ [M + H]⁺ 224,1434; encontrado 224,1427.

4-Fenil-1-Metil-9H-carbazol (69a)

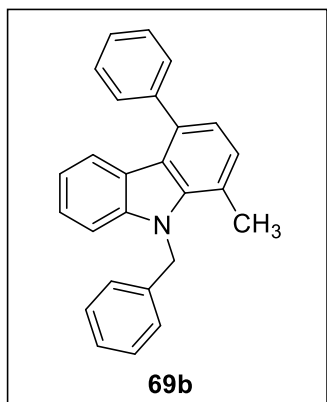
Reação do indol **58a** (119,3 mg; 1,018 mmol), **59b** (270,0 mg; 1,532 mmol) e ZrCl_4 (23,7 mg; 102 μmol) em metanol (5,1 mL) sob refluxo por 6 h forneceu o composto **69a** (220,2 mg; 84% de rendimento) como um sólido marrom.



PF = 126,0-126,9 °C; **R_f** = 0,37 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 8,01 (sl, 1H); 7,63-7,59 (m, 2H); 7,53-7,39 (m, 5H); 7,35-7,19 (m, 2H); 7,04-6,93 (m, 2H); 2,56 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 141,5; 139,8; 139,2; 135,7; 129,5; 128,5; 127,4; 126,3; 125,6; 123,6; 122,6; 121,3; 120,3; 119,2; 118,7; 110,7; 16,9. **IV (ATR, ν_{max})**: 3421, 3058, 2922, 1456, 1378, 819, 739 cm⁻¹. **HRMS (ESI+)**: *m/z* calculado para C₁₉H₁₆N⁺ [M + H]⁺ 258,1277; encontrado 258,1275.

9-Benzil-4-fenil-1-metil-9H-carbazol (69b)

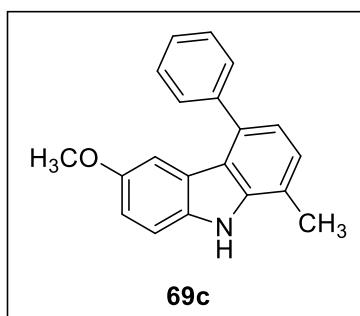
Reação do indol **58c** (103,5 mg; 0,4993 mmol), **59b** (132,0 mg; 0,7490 mmol) e ZrCl_4 (11,6 mg; 49,9 μmol) em metanol (2,5 mL) sob refluxo por 6 h forneceu o composto **69b** (145,8 mg; 84% de rendimento) como um sólido amarelo.



PF = 136,7-137,30 °C; **R_f** = 0,50 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 7,66 (dd; *J* = 7,9; 1,7 Hz; 2H); 7,62-7,47 (m, 3H); 7,32-7,10 (m, 8H); 7,05-6,93 (m, 4H); 5,84 (s, 2H); 2,73 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 141,8; 141,6; 139,7; 138,9; 136,1; 129,5; 129,0; 129,0; 128,5; 127,5; 127,4; 125,7; 125,7; 122,9; 122,5; 121,4; 121,2; 119,3; 119,1; 108,9; 48,4; 20,0. **IV (ATR, ν_{max})**: 3026, 2918, 1559, 1438, 1455, 1315, 1025, 730 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₂₆H₂₂N⁺ [M + H]⁺ 348,1747; encontrado 348,1742.

4-Fenil-1-metil-6-metoxi-9H-carbazol (69c)

Reação do indol **58d** (75,0 mg; 0,510 mmol), **59b** (134,8 mg; 0,765 mmol) e ZrCl₄ (11,9 mg; 51,0 μmol) em metanol (2,6 mL) sob refluxo por 6 h forneceu o composto **69c** (126,0 mg; 86% de rendimento) como um óleo marrom.

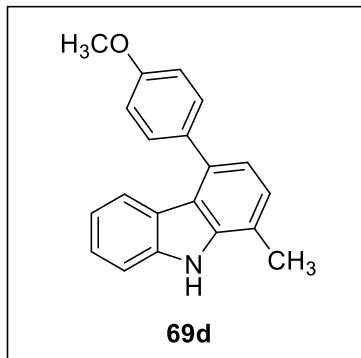


R_f = 0,30 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 7,84 (sl, 1H); 7,52 (dd; *J* = 8,0; 1,4 Hz; 2H); 7,36-7,40 (m, 3H); 7,27-7,05 (m, 2H); 6,87-6,92 (m, 3H); 3,51 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 153,3; 141,3; 140,0; 135,6; 134,7; 129,5; 128,3; 127,5; 126,2; 124,0; 120,7; 120,3; 118,9; 114,8; 111,3; 105,5; 55,7; 16,8. **IV (ATR, ν_{max})**: 3421; 2918; 2230;

1578; 1476; 1436; 1205; 1170; 758 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₂₀H₁₈NO⁺ [M + H]⁺ 288,1383; encontrado 288,1374.

1-Metil-4-(4-Metoxifenil)-9H-carbazol (69d)

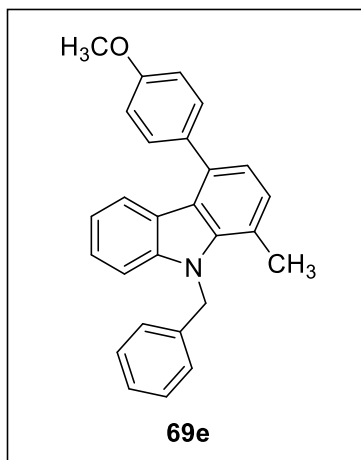
Reação do indol **58a** (60,0 mg; 0,512 mmol), **59c** (160,0 mg; 0,776 mmol) e ZrCl₄ (12,0 mg; 51,2 μmol) em metanol (2,5 mL) sob refluxo por 6 h forneceu o composto **69d** (123,6 mg; 84% de rendimento) como um sólido amarelo.



PF = 127,0-128,0 °C; **R_f** = 0,19 (85:15 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 8,09 (sl, 1H); 7,58 (dd; *J* = 8,9; 2,6 Hz; 3H); 7,51-7,28 (m, 3H); 7,10-6,96 (m, 4H); 3,94 (s, 3H); 2,61 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 159,1; 139,7; 139,2; 135,3; 133,9; 130,5; 126,3; 125,5; 123,7; 122,5; 121,2; 120,4; 119,1; 118,4; 113,9; 110,7; 55,4; 16,8. **IV (ATR, ν_{max})**: 3378, 2927, 1605, 1174, 1023, 734 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₂₀H₁₈NO⁺ [M + H]⁺ 288,1383; encontrado 288,1379.

9-Benzil-1-metil-4-(4-metoxifenil)-9H-carbazol (69e)

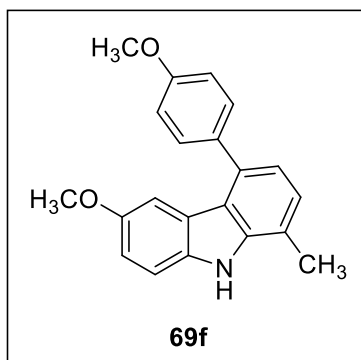
Reação do indol **58c** (106,0 mg; 0,511 mmol), **59c** (159,0 mg; 0,771 mmol) e ZrCl₄ (12,0 mg; 51,5 μmol) em metanol (2,6 mL) sob refluxo por 11 h forneceu o composto **69e** (129,3 mg; 67% de rendimento) como um sólido amarelo.



PF = 195,7-196,6 °C; **R_f** = 0,43 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: 7,66-7,53 (m, 2H); 7,49 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,30-7,15 (m, 6H); 7,10-6,98 (m, 6H); 5,83 (s, 2H); 3,96 (s, 3H); 2,71 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 159,2; 141,8; 139,7; 138,9; 135,8; 134,0; 130,5; 129,1; 129,0; 127,3; 125,7; 123,0; 122,5; 121,6; 121,4; 119,1; 119,0; 113,9; 108,9; 55,5; 48,4; 20,0. **IV (ATR, ν_{max})**: 2922, 2836, 1606, 1461, 1317, 1241, 1172, 728 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₂₇H₂₄NO₂⁺ [M + H]⁺ 378,1852; encontrado 378,1849.

1-Metil-6-metoxi-4-(4-metoxifenil)-9H-carbazol (69f)

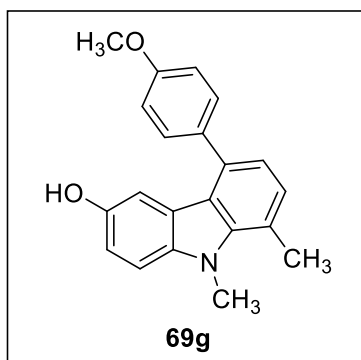
Reação do indol **58d** (75,5 mg; 0,513 mmol), **59c** (159,8 mg; 0,775 mmol) e ZrCl₄ (12,0 mg; 51,5 μmol) em metanol (2,6 mL) sob refluxo por 6 h forneceu o composto **69f** (148,2 mg; 91% de rendimento) como um sólido marrom.



PF = 166,2-167,1 °C; **R_f** = 0,27 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 7,94 (sl, 1H); 7,52 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 7,24 (d; *J* = 8,7 Hz; 1H); 7,19 (d; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,06-6,94 (m, 5H); 3,84 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 2,49 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 159,2; 153,2; 140,0; 135,2; 134,8; 133,8; 130,6; 126,2; 124,1; 120,8; 120,4; 118,6; 114,5; 113,8; 111,2; 105,8; 55,8; 55,5; 16,7. **IV (ATR, ν_{max})**: 3375, 2834, 1501, 1441, 1238, 1173, 1026, 804 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₂₁H₂₀NO₂⁺ [M + H]⁺ 318,1489; encontrado 318,1486.

8,9-Dimetil-5-(4-metoxifenil)-9H-carbazol-3-ol (69g)

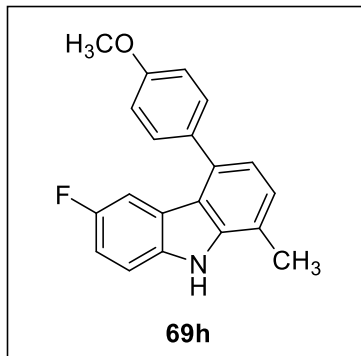
Reação do indol **58f** (120,0 mg; 0,506 mmol), **59c** (157,0 mg; 0,761 mmol) e ZrCl₄ (11,8 mg; 50,6 μmol) em metanol (2,5 mL) sob refluxo por 12 h forneceu o composto **69g** (117,1 mg; 73% de rendimento) como um sólido amarelo.



PF = 170,0-171,9 °C; **R_f** = 0,44 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 7,79 (sl, 1H); 7,53 (d; *J* = 7,3 Hz; 2H); 7,47 – 7,11 (m, 6H); 7,07-7,03 (m, 1H); 6,90-85 (m, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,08 (s, 3H); 2,80 (s, 3H); 2,78 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 152,6; 140,5; 137,8; 137,3; 131,3; 128,7; 128,0; 127,8; 124,0; 121,9; 120,4; 117,9; 114,4; 108,8; 108,4; 71,6; 32,5; 20,9; 20,4. **IV (ATR, ν_{max})**: 2922; 2855; 1608; 1464; 1390; 1198; 1012; 799 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₂₁H₂₀NO₂⁺ [M + H]⁺ 318,1489; encontrado 318,1485.

6-Fluoro-1-metil-4-(4-metoxifenil)-9H-carbazol (69h)

Reação do indol **58g** (34,0 mg; 0,252 mmol), **59c** (77,8 mg; 0,377 mmol) e ZrCl₄ (5,9 mg; 25 μmol) em metanol (1,3 mL) sob refluxo por 12 h forneceu o composto **69h** (49,2 mg; 64% de rendimento) como um sólido amarelo.

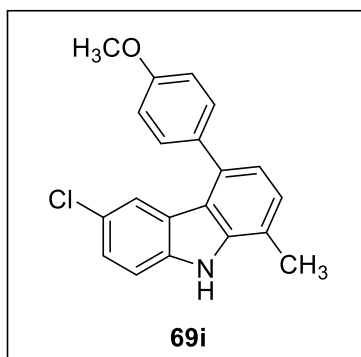


PF = 190,0-190,5 °C; **R_f** = 0,24 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 8,04 (sl, 1H); 7,64 – 7,44 (m, 2H); 7,43 – 7,19 (m, 3H); 7,17 – 6,94 (m, 4H); 3,94 (s, 3H); 2,59 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 159,3; 158,9; 155,1; 140,3; 136,1; 135,5; 133,3; 130,4; 126,8; 124,3; 124,1; 121,3; 120,3; 120,3; 118,7; 114,0; 113,5; 113,1; 111,1; 111,0; 108,4; 108,0; 55,5; 16,8. **IV (ATR, ν_{max})**: 3369; 2918; 1605; 1468;

1168; 1019; 838 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₂₀H₁₇FNO⁺ [M + H]⁺ 306,1289; encontrado 306,1286.

6-Cloro-1-metil-4-(4-metoxifenil)-9H-carbazol (69i)

Reação do indol **58h** (50,0 mg; 0,330 mmol), **59c** (102,1 mg; 0,495 mmol) e ZrCl₄ (7,7 mg; 33 μmol) em metanol (1,7 mL) sob refluxo por 16 h forneceu o composto **69i** (64,9 mg; 61% de rendimento) como um sólido amarelo.

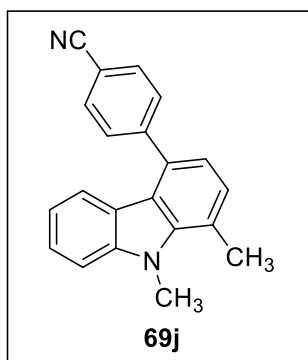


PF = 204,7-205,9 °C; **R_f** = 0,27 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 8,05 (sl, 1H) 7,52-7,48 (; 3H); 7,35-7,24 (m, 3H); 7,07-6,99 (m, 3H); 3,91 (s, 3H); 2,56 (s, 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 159,4; 139,8; 138,0; 135,6; 133,3; 130,3; 127,0; 125,7; 124,9; 124,6; 122,2; 121,7; 119,7; 118,6; 114,1; 111,5; 55,5; 16,8. **IV (ATR, ν_{max})**: 3388; 2920; 1501; 1450; 1441; 1283; 1247; 1029; 808 cm⁻¹. **HRMS**

(ESI⁺): *m/z* calculado para C₂₀H₁₇ClNO⁺ [M + H]⁺ 322,0993; encontrado 322,0995.

4-(1,9-Dimetil-9H-carbazol-4-il)benzonitrila (69j)

Reação do indol **58b** (59,7 mg; 0,455 mmol), **59d** (137,4 mg; 0,6828 mmol) e ZrCl_4 (10,6 mg; 45,5 μmol) em metanol (2,3 mL) sob refluxo por 18 h forneceu o composto **69j** (82,3 mg; 61% de rendimento) como um sólido branco cristalino.

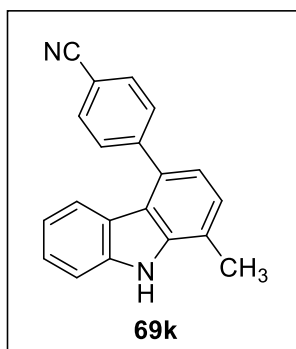


PF = 183,0 °C; **R_f** = 0,57 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)**: δ 7,85-7,77 (m, 2H); 7,72-7,66 (m, 2H); 7,47-7,42 (m, 1H); 7,42-7,38 (m, 1H); 7,30-7,26 (m, 1H); 7,25-7,22 (m, 1H); 6,98 (ddd; J = 8,0; 6,7; 1,4 Hz; 1H); 6,92 (d; J = 7,4 Hz; 1H); 4,17 (s, 3H); 2,93 (s, 3H). **RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃)**: δ 146,6; 142,1; 140,1; 133,8; 132,4; 130,3; 128,8; 125,9; 122,0; 121,9; 120,7; 120,6; 120,5; 119,2; 118,9; 111,3; 108,9; 32,6; 20,7. **IV**

(ATR, ν_{max}): 2917; 2850; 1603; 1467; 1316; 1027; 813; 727 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2^+$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 297,1386; encontrado 297,1385.

4-(1-Metil-9H-carbazol-4-il)benzonitrila (69k) e 4-(4,9-Dimetil-9H-carbazol-1-il)benzonitrila (69k')

Reação do indol **58a** (50,8 mg; 0,434 mmol), **59d** (130,9 mg; 0,651 mmol) e ZrCl_4 (10,1 mg; 0,043 mmol) em metanol (2,20 mL) sob refluxo por 24 h forneceu os regioisômeros **69k** (89,7 mg; 73% de rendimento) e **69k'** (18,9 mg; 15% de rendimento), correspondendo a uma razão regioisomérica (*rr*) de 4:1.

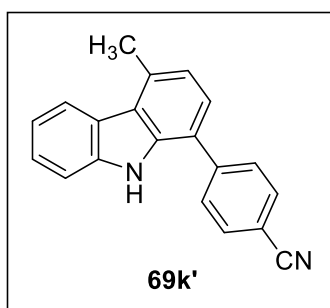


Caracterização de **69k**: sólido amorfo amarelado. **PF** = 200,0 °C (decomposição); **R_f** = 0,41 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)**: δ 8,17 (sl, 1H); 7,84-7,78 (m, 2H); 7,78-7,72 (m, 2H); 7,52-7,46 (m, 1H); 7,44-7,41 (m, 1H); 7,39 (ddd; J = 8,2; 7,2; 1,2 Hz; 1H); 7,30 (dq; J = 7,4; 0,7 Hz; 1H); 7,02 (ddd; J = 8,1; 7,2; 1,0 Hz; 1H); 7,01 (d; J = 7,4 Hz; 1H); 2,63 (d; J = 0,7 Hz; 3H).

RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 146,5; 139,8; 139,3; 133,5; 132,4;

130,3; 126,5; 126,1; 123,0; 122,2; 121,2; 120,0; 119,8; 119,5; 119,3; 111,2; 111,0; 17,0.

IV (ATR, ν_{max}): 3386; 2926; 2227; 1687; 1600; 1457; 1016; 800; 734 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}^+$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ 305,1049; encontrado 305,1048.



Caracterização de **69k'**: sólido amorfo amarelado; **PF** = 171,0 °C (decomposição); **R_f** = 0,57 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)**: δ 8,30 (sl, 1H); 8,24-8,20 (m, 1H); 7,86-7,78 (m, 4H); 7,50-7,42 (m, 2H); 7,33 (d; *J* = 7,5 Hz; 1H); 7,30 (ddd; *J* = 8,1; 5,4; 2,8 Hz; 1H); 7,17-7,11 (m, 1H); 2,94 (s, 3H). **RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃)**: δ 144,3; 139,6; 136,9; 134,4; 133,2;

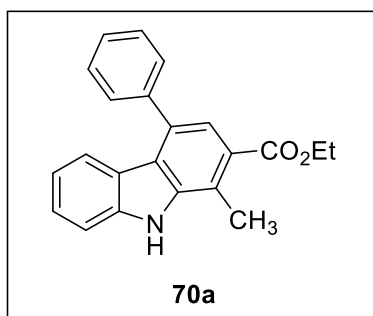
129,2; 125,9; 125,8; 124,1; 122,9; 122,8; 121,9; 120,8; 120,1; 119,0; 111,1; 110,8; 20,9.

IV (ATR, ν_{max}): 3357; 2917; 2850; 1603; 1457; 1321; 1254; 1053; 1016; 805; 736 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₂₀H₁₄N₂Na⁺ [M + Na]⁺ 305,1049; encontrado 305,1051.

4-Fenil-1-metil-9H-carbazol-2-carboxilato de etila (70a)

Reação do indol **58a** (59,0 mg; 0,504 mmol), **65a** (187,0 mg; 0,753 mmol) e ZrCl₄ (11,8 mg; 50,6 μmol) em metanol (2,5 mL) sob refluxo por 8 h forneceu o composto **70a** (124,5 mg; 75% de rendimento) como um sólido amarelo.

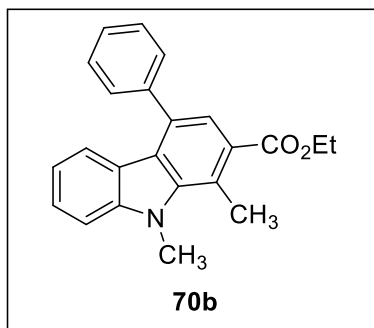


PF = 101,1-102,2 °C (lit.¹⁰⁹ 102 °C); **R_f** = 0,29 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 8,43 (sl, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,69 – 7,60 (m, 2H); 7,60 – 7,41 (m, 6H); 7,02 (t; *J* = 7,5 Hz; 1H); 4,44 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 2,88 (s, 3H); 1,44 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 168,3; 140,7; 140,6; 139,7; 134,7; 129,3; 128,7; 128,1; 127,6;

126,6; 126,4; 123,1; 123,0; 122,9; 121,4; 119,5; 110,8; 60,9; 14,6; 14,4. **IV (ATR, ν_{max})**: 3315; 2980; 1668; 1332; 1252; 736 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₂₂H₂₀NO₂⁺ [M + H]⁺ 330,1489; encontrado 330,1487.

1,9-Dimetil-4-fenil-9H-carbazol-2-carboxilato de etila (70b)

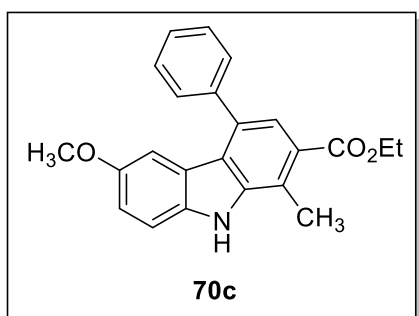
Reação do indol **58b** (66,1 mg; 0,504 mmol), **65a** (190,3 mg; 0,766 mmol) e ZrCl₄ (11,8 mg; 50,6 μmol) em metanol (2,5 mL) sob refluxo por 8 h forneceu o composto **70b** (103,7 mg; 60% de rendimento) como um sólido marrom.



PF = 115,0-116,2 °C (lit.¹⁰⁹ 113 °C); **R_f** = 0,35 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 7,56 (m, 6H); 7,50 – 7,28 (m, 3H); 7,05 – 6,91 (m, 1H); 4,44 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 4,17 (s, 3H); 3,08 (s, 3H); 1,45 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 169,1; 143,7; 141,2; 140,8; 135,0; 129,4; 128,6; 127,7; 126,6; 123,7; 122,9; 122,6; 122,1; 121,3; 119,2; 109,1; 61,1; 33,9; 17,2; 14,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 2978; 2898; 1690; 1369; 1244; 747; 702 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₂₃H₂₂NO₂⁺ [M + H]⁺ 344,1645; encontrado 344,1644.

4-Fenil-1-metil-6-metoxi-9H-carbazol-2-carboxilato de etila (70c)

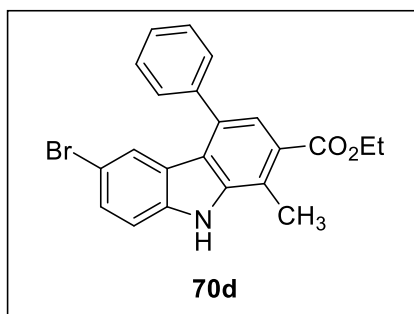
Reação do indol **58d** (74,0 mg; 0,503 mmol), **65a** (187,3 mg; 0,7542 mmol) e ZrCl₄ (11,8 mg; 50,6 μmol) em metanol (2,5 mL) sob refluxo por 6 h forneceu o composto **70c** (128,1 mg; 71% de rendimento) como um sólido amarelo.



PF = 172,9-174,2 °C (lit.¹⁰⁹ 174 °C); **R_f** = 0,21 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 8,32 (sl, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,62 – 7,54 (m, 2H); 7,54 – 7,39 (m, 3H); 7,31 (d; *J* = 8,8 Hz; 1H); 7,01 (dd; *J* = 8,8; 2,5 Hz; 1H); 6,90 (d; *J* = 2,3 Hz; 1H); 4,40 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 3,59 (s, 3H); 2,81 (s, 3H); 1,40 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 168,5; 153,4; 140,5; 140,4; 135,8; 134,7; 129,5; 128,4; 127,8; 126,3; 123,3; 122,9; 122,5; 121,7; 116,3; 111,6; 105,4; 61,0; 55,6; 14,7; 14,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 3330; 2905; 1672; 1332; 1232; 723 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₂₃H₂₂NO₃⁺ [M + H]⁺ 360,1594; encontrado 360,1588.

6-Bromo-4-fenil-1-metil-9H-carbazol-2-carboxilato de etila (70d)

Reação do indol **58i** (98,0 mg; 0,500 mmol), **65a** (187,0 mg; 0,7532 mmol) e ZrCl_4 (11,7 mg; 50,2 μmol) em metanol (2,5 mL) sob refluxo por 14 h forneceu o composto **70d** (124,6 mg; 61% de rendimento) como um sólido amarelo.

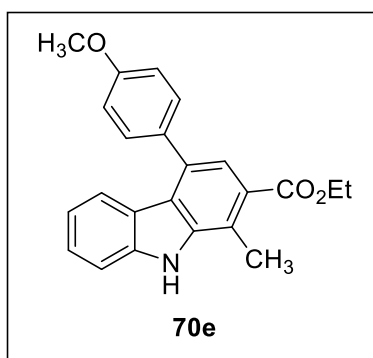


PF = 151,0-152,0 °C (lit.¹⁰⁹ 150 °C); **R_f** = 0,20 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN- ^1H** (250 MHz, CDCl_3): δ 8,37 (sl, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,64–7,50 (m, 6H); 7,47 (dd; J = 8,6; 1,9 Hz; 1H); 7,35 (d; J = 8,6 Hz; 1H); 4,42 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 2,85 (s, 3H); 1,42 (t; J = 7,1 Hz; 3H). **RMN- ^{13}C** (63 MHz, CDCl_3): δ 168,2; 140,1; 140,1; 139,3; 135,0; 129,5;

129,2; 128,8; 128,2; 127,2; 125,7; 124,7; 123,5; 121,6; 112,4; 112,3; 61,1; 14,7; 14,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 3365; 2901; 1684; 1489; 1217; 1172; 1053; 700 cm^{-1} . **HRMS (ESI $^+$)**: m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrNNaO}_2^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 430,0413; encontrado 430,0411.

1-Metil-4-(4-metoxifenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etila (70e)

Reação do indol **58a** (59,8 mg; 0,510 mmol), **65b** (213,1 mg; 0,7657 mmol) e ZrCl_4 (11,9 mg; 51,1 μmol) em metanol (2,6 mL) sob refluxo por 6 h forneceu o composto **70e** (91,0 mg; 50% de rendimento; 58% de rendimento baseado na recuperação do indol **58a**) como um sólido bege cristalino.

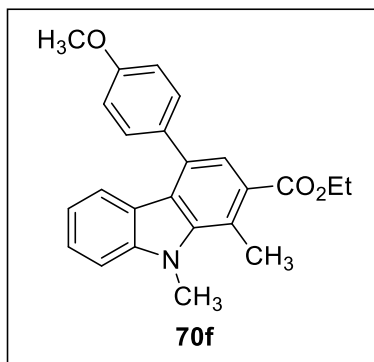


PF = 195,0-195,6 °C; **R_f** = 0,37 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN- ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 8,44 (sl, 1H); 7,74-7,69 (m, 1H); 7,61-7,53 (m, 3H); 7,47 (dt; J = 8,1; 1,0 Hz; 1H); 7,40 (ddd; J = 8,1; 7,1; 1,0 Hz; 1H); 7,12-7,06 (m, 2H); 7,03 (ddd; J = 8,1; 7,1; 1,0 Hz; 1H); 4,44 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 3,94 (s, 3H); 2,87 (s, 3H); 1,44 (t; J = 7,1 Hz; 3H). **RMN- ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3): δ 168,5; 159,4; 140,8; 139,8; 134,5; 133,1;

130,5; 126,7; 126,5; 123,3; 123,2; 123,1; 123,1; 121,1; 119,5; 114,0; 110,9; 61,0; 55,5; 14,7; 14,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 3375; 2957; 2832; 1689; 1620; 1500; 1239; 826 cm^{-1} . **HRMS (ESI $^+$)**: m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 382,1414; encontrado 382,1418.

1,9-Dimetil-4-(4-metoxifenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etila (70f)

Reação do indol **58b** (66,2 mg; 0,505 mmol), **65b** (215,0 mg; 0,773 mmol) e ZrCl_4 (11,8 mg; 50,5 μmol) em metanol (2,5 mL) sob refluxo por 26 h forneceu o composto **70f** (111,5 mg; 59% de rendimento; 66% de rendimento baseado na recuperação do indol **58b**) como um óleo amarelo.

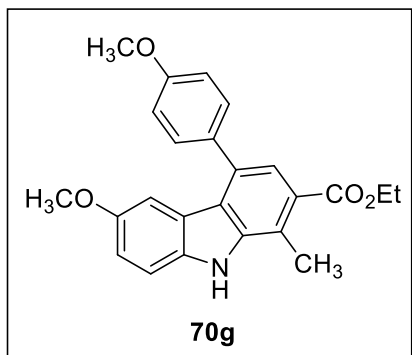


$R_f = 0,53$ (80:20 hexano/EtOAc). **RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3)**: δ 7,53-7,47 (m, 3H); 7,47-7,41 (m, 1H); 7,39 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,10-7,03 (m, 2H); 7,01-6,95 (m, 1H); 4,42 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 4,17 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 3,06 (s, 3H); 1,42 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). **RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)**: δ 169,2; 159,4; 143,7; 141,2; 134,7; 133,2; 130,5; 129,4; 126,5; 124,0; 123,0; 122,8; 122,3; 121,0; 119,2; 114,0; 109,0; 61,1;

55,5; 33,9; 17,2; 14,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 2924; 1715; 1608; 1463; 1230; 1023; 833; 753 cm^{-1} . **1 . HRMS (ESI+)**: m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_3^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 374,1751; encontrado 374,1748.

1-Metil-6-metoxi-4-(4-metoxifenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etila (70g)

Reação do indol **58d** (80,1 mg; 0,544 mmol), **65b** (228,3 mg; 0,8203 mmol) e ZrCl_4 (12,7 mg; 54,5 μmol) em metanol (2,7 mL) sob refluxo por 12 h forneceu o composto **70g** (133,8 mg; 63% de rendimento; 69% de rendimento baseado na recuperação do indol **58d**) como um sólido amarelo amorfo.



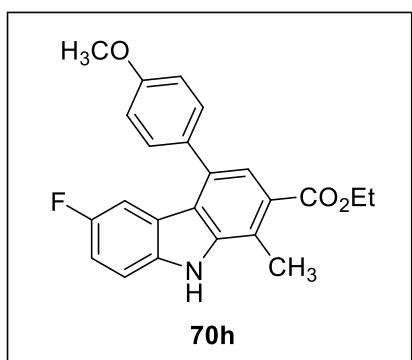
PF = 170,5-171,2 $^{\circ}\text{C}$; $R_f = 0,28$ (80:20 hexano/EtOAc). **RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: δ 8,25 (sl, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,60-7,51 (m, 2H); 7,40-7,32 (m, 1H); 7,13-7,00 (m, 4H); 4,42 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 3,91 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 2,84 (s, 3H); 1,42 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H). **RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)**: δ 168,5; 159,4; 153,5; 140,5; 135,8; 134,4; 133,0; 130,6; 126,4; 123,5; 123,0; 122,8; 121,4; 116,2; 113,9;

111,6; 105,8; 60,9; 55,8; 55,5; 14,7; 14,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 3371; 2932; 2902; 1689; 1608;

1439; 1204; 1169; 1027; 837; 787 cm^{-1} . **HRMS (ESI+)**: m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 390,1700; encontrado 390,1691.

6-Fluoro-1-metil-4-(4-metoxifenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etila (70h)

Reação do indol **58g** (77,5 mg; 0,573 mmol), **65b** (239,4 mg; 0,8602 mmol) e ZrCl_4 (13,4 mg; 57,4 μmol) em metanol (2,9 mL) sob refluxo por 8,5 h forneceu o composto **70h** (59,8 mg; 28% de rendimento; 36% de rendimento baseado na recuperação do indol **58g**) como um sólido marrom.

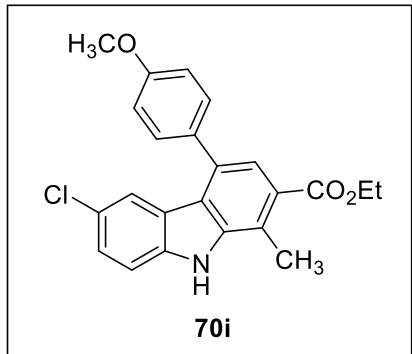


PF = 160,5-160,9 $^{\circ}\text{C}$; **R_f** = (80:20 hexano/EtOAc). **RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: δ 8,41 (sl, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,55-7,46 (m, 2H); 7,37 (dd; J = 8,9; 4,4 Hz; 1H); 7,22 (dd; J = 9,8; 2,4 Hz; 1H); 7,13 (td; J = 8,9; 2,4 Hz; 1H); 7,10-7,04 (m, 2H); 4,42 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 3,93 (s, 3H); 2,84 (s, 3H); 1,43 (t; J = 7,1 Hz; 3H). **RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3)**: δ 168,4; 159,5; 157,1 (d; $^1J_{\text{C},\text{F}}$ = 235,3 Hz); 140,9; 137,1;

134,7; 132,5; 130,4; 127,0; 123,5 (d; $^3J_{\text{C},\text{F}}$ = 9,9 Hz); 123,1; 122,8 (d; $^4J_{\text{C},\text{F}}$ = 4,2 Hz); 121,4; 114,7 (d; $^2J_{\text{C},\text{F}}$ = 25,9 Hz); 114,2; 111,5 (d; $^3J_{\text{C},\text{F}}$ = 9,2 Hz); 108,6 (d; $^2J_{\text{C},\text{F}}$ = 24,8 Hz); 61,1; 55,5; 14,7; 14,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 3364; 2928; 2835; 1689; 1500; 1463; 1228; 1169; 1027; 837; 788 cm^{-1} . **HRMS (ESI+)**: m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FNNaO}_3^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 400,1319; encontrado 400,1315.

6-Cloro-1-metil-4-(4-metoxifenil)-9H-carbazol-2-carboxilato de etila (70i)

Reação do indol **58h** (40,2 mg; 0,265 mmol), **65b** (111,2 mg; 0,3996 mmol) e ZrCl_4 (6,2 mg; 26,5 μmol) em metanol (1,3 mL) sob refluxo por 18 h forneceu o composto **70i** (70,0 mg; 67% de rendimento) como um sólido amarelo.



PF = 219,5-220,0 °C; **R_f** = 0,20 (80:20 hexano/EtOAc).

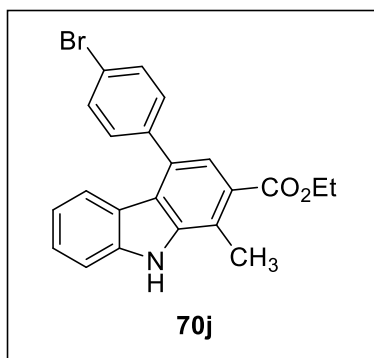
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (sl, 1H); 7,56-7,54 (m, 3H); 7,43 (d; *J* = 8,6 Hz; 1H); 7,38 (dd; *J* = 8,6 e 2,0 Hz; 1H); 7,11 (d; *J* = 8,6 Hz; 2H); 4,44 (q; *J* = 7,2 Hz; 2H); 3,18 (s, 3H); 2,88 (s, 3H); 1,45 (t; *J* = 7,2 Hz; 3H). **RMN-¹³C (126 MHz; CDCl₃)**: δ 168,3; 159,6; 140,3; 139,0; 134,8; 132,5; 130,4; 127,2; 126,9; 125,0; 124,3; 123,6; 122,7;

122,3; 121,2; 114,2; 111,9; 61,1; 55,6; 14,7, **IV (ATR, ν_{max})**: 3360; 2838; 1687; 1501; 1223; 1205; 1057; 795 cm⁻¹. **HRMS (ESI+)**: *m/z* calculado para C₂₃H₂₀ClNNaO₃⁺ [M + H]⁺ 416,1024; encontrado 416,1012.

4-(4-Bromofenil)-1-metil-9H-carbazol-2-carboxilato de etila (70j)

Reação do indol **58a** (47,9 mg; 0,409 mmol), **65c** (202,0 mg; 0,6174 mmol) e ZrCl₄ (9,5 mg; 40,8 μmol) em metanol (2,0 mL) sob refluxo por 10 h forneceu o composto **70j** (82,1 mg; 49% de rendimento; 66% de rendimento baseado na recuperação do indol **58a**) como um sólido amarelado.

PF = 210,8-211,6 °C; **R_f** = 0,39 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃)**: δ 8,35

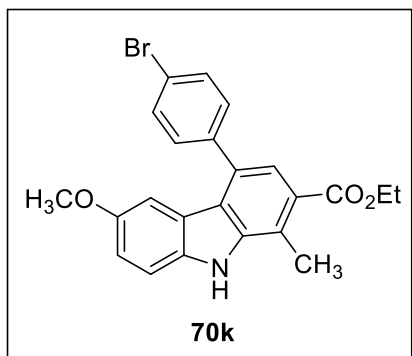


(sl, 1H); 7,70-7,63 (m, 3H); 7,54-7,45 (m, 4H); 7,45-7,38 (m, 1H); 7,07-7,01 (m, 1H); 4,42 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 2,87 (s, 3H); 1,43 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 168,3; 140,7; 139,8; 139,7; 133,4; 131,8; 131,1; 127,0; 126,6; 123,1; 123,0; 122,7; 122,7; 122,0; 121,9; 119,8; 111,1; 61,1; 14,8; 14,6. **IV (ATR, ν_{max})**: 3323; 2984; 2924; 1670; 1618; 1362; 1254; 1202; 1008; 829; 751 cm⁻¹. **HRMS (ESI+)**: *m/z*

calculado para C₂₂H₁₉BrNO₂⁺ [M + H]⁺ 408,0594; encontrado 408,0593.

4-(4-Bromofenil)-1-metil-6-metoxi-9H-carbazol-2-carboxilato de etila (70k)

Reação do indol **58d** (55,5 mg; 0,377 mmol), **65c** (185,1 mg; 0,5657 mmol) e ZrCl_4 (8,8 mg; 38 μmol) em metanol (1,9 mL) sob refluxo por 24 h forneceu o composto **70k** (72,3 mg; 44% de rendimento) como um sólido amarelo amorfo.



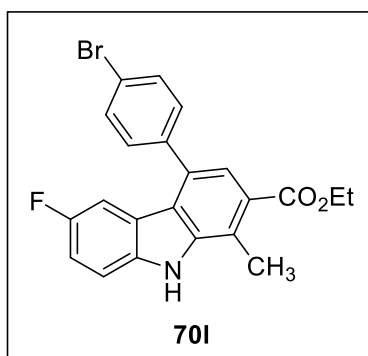
PF = 198,0-198,8 °C; **R_f** = 0,37 (80:20 hexano/EtOAc).

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (sl, 1H); 7,70-7,64 (m, 2H); 7,63 (s, 1H); 7,54-7,45 (m, 2H); 7,38 (d; J = 8,8 Hz; 1H); 7,06 (dd; J = 8,8; 2,5 Hz; 1H); 6,94 (d; J = 2,4 Hz; 1H); 4,42 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 3,67 (s, 3H); 2,84 (s, 3H); 1,43 (t; J = 7,1 Hz; 3H). **RMN- ^{13}C (63 MHz, CDCl_3)**: δ 168,3; 153,6; 140,5; 139,5; 135,8; 133,3; 131,6; 131,2;

126,5; 123,1; 122,6; 122,5; 122,1; 122,0; 116,3; 111,7; 105,6; 61,0; 55,8; 14,7; 14,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 3364; 2928; 1687; 1482; 1226; 1204; 1169; 1008; 829; 788 cm^{-1} . **HRMS (ESI $^+$)**: m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrNNaO}_3^+$ [$M + \text{Na}$] $^+$ 460,0519; encontrado 460,0515.

4-(4-Bromofenil)-6-fluoro-1-metil-9H-carbazol-2-carboxilato de etila (70l)

Reação do indol **58g** (54,9 mg; 0,406 mmol), **65c** (199,5 mg; 0,6098 mmol) e ZrCl_4 (9,5 mg; 40,6 μmol) em metanol (2,0 mL) sob refluxo por 26 h forneceu o composto **70l** (44,0 mg; 25% de rendimento) como um sólido branco amorfo.



PF = 220-222,0 °C (decomposição); **R_f** = 0,29 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: δ 8,31 (sl, 1H); 7,71-7,65 (m, 2H); 7,64 (s, 1H); 7,50-7,44 (m, 2H); 7,44-7,39 (m, 1H); 7,20-7,12 (m, 2H); 4,42 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 2,85 (s, 3H); 1,42 (t; J = 7,1 Hz; 3H). **RMN- ^{13}C (63 MHz, CDCl_3)**: δ 168,1; 157,2 (d; $^1J_{\text{C,F}}$ = 235,9 Hz); 140,9; 139,1; 137,1; 133,6; 132,0; 131,0; 127,2; 123,3; 123,1; 122,4 (d; $^4J_{\text{C,F}}$ = 4,4

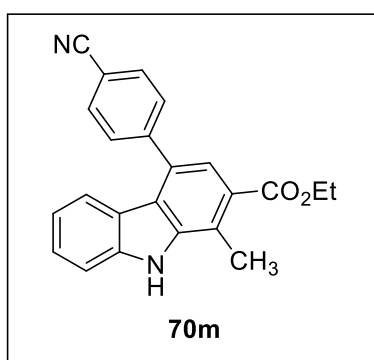
Hz); 122,3; 122,1; 115,1 (d; $^2J_{\text{C,F}}$ = 25,9 Hz); 111,7 (d; $^3J_{\text{C,F}}$ = 9,1 Hz); 108,5 (d; $^2J_{\text{C,F}}$ = 24,7 Hz); 61,1; 14,7; 14,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 3357; 1687; 1481; 1461; 1231; 1170; 1055;

828; 796 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrFNNaO}_2^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 448,0319; encontrado 448,0316.

4-(4-Cianofenil)-1-metil-9H-carbazol-2-carboxilato de etila (70m)

Observação: esta reação foi feita com 20 mol% de cloreto de zircônio(IV).

Reação do indol **58a** (58,4 mg; 0,499 mmol), **65d** (204,3 mg; 0,7476 mmol) e ZrCl_4 (23,3 mg; 0,100 mmol) em metanol (2,50 mL) sob refluxo por 40 h forneceu o composto **70m** (65,5 mg; 37% de rendimento) como um sólido amorfo amarelado.

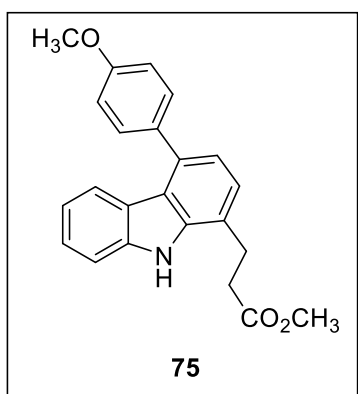


PF = 210,5-212,4 °C (decomposição); **R_f** = 0,27 (80:20 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)**: δ 8,65 (sl, 1H); 7,84-7,77 (m, 2H); 7,76-7,70 (m, 2H); 7,66 (s, 1H); 7,52 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 7,47-7,39 (m, 2H); 7,04 (ddd; J = 8,1; 7,1; 1,0 Hz; 1H); 4,44 (q; J = 7,1 Hz; 2H); 2,89 (s, 3H); 1,44 (t; J = 7,1 Hz; 3H). **RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃)**: δ 168,2; 145,6; 140,9; 139,9; 132,5; 132,4; 130,2; 127,1; 126,6; 123,0;

122,7; 122,6; 122,2; 122,2; 119,8; 119,1; 111,5; 111,3; 61,2; 14,9; 14,5. **IV (ATR, ν_{max})**: 3345; 2902; 1688; 1498; 1459; 1320; 1226; 1055; 729 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{NaO}_2^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 377,1260; encontrado 377,1258.

3-(4-(4-Metoxifenil)-9H-carbazol-1-il)propanoato de metila (75)

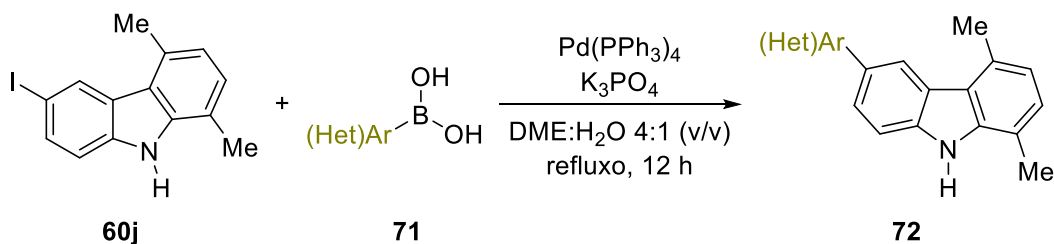
Reação do indol **59a** (100,6 mg; 0,8587 mmol), **74** (358,5 mg; 1,288 mmol) e ZrCl_4 (20,0 mg; 85,9 μmol) em metanol (4,3 mL) a 65 °C (tubo selado) por 18 h forneceu o composto **75** (237,4 mg; 77% de rendimento) como um sólido amarelo claro.



PF = 174,7-176,0 °C; **R_f** = 0,36 (1:4 EtOAc/hexano). **RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃)**: δ 8,87 (s, 1H); 7,58-7,45 (m, 4H); 7,40-7,31 (m, 1H); 7,25-7,19 (m, 1H); 7,10-6,93 (m, 4H); 3,92 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,29 (t; J = 7,0 Hz; 2H); 2,85 (t; J = 7,0 Hz; 2H). **RMN-¹³C (63 MHz, CDCl₃)**: δ 174,9; 159,2; 140,1; 138,9; 136,0; 133,8; 130,5; 125,6; 125,5; 123,5; 122,5; 121,7; 121,3;

121,1; 119,1; 113,9; 110,9; 55,5; 52,1; 34,7; 26,3. **HRMS (ESI+):** m/z calculado para $C_{23}H_{21}NO_3Na^+ [M + Na]^+$ 382,1414; encontrado 382,1403.

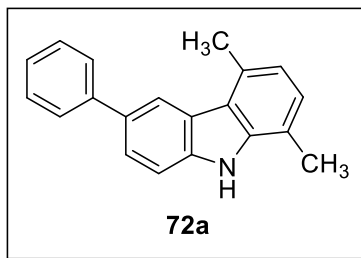
3.3.2. Procedimento geral para as reações de Suzuki-Miyaura com o iodocarbazol **60j**



Em um balão de fundo redondo de duas bocas de 10 mL contendo um agitador magnético, adicionaram-se o iodocarbazol **60j** (1,0 equiv.), o ácido borônico **71** (1,2 equiv.), fosfato de potássio (2,0 equiv.) e o paládio tetraquistrifenilfosfina (0,05 equiv.). Uma das bocas do balão foi selada com um septo, enquanto que a outra foi conectada a um condensador de bolas. A atmosfera do sistema foi trocada por meio de um fluxo de gás nitrogênio por cerca de 5 minutos e, após esse período, uma mistura degaseificada de 1,2-dimetoxietano/água (4:1 v/v; 0,05 M) foi adicionada *via* seringa. O sistema foi submetido a condições de refluxo utilizando um banho de óleo pré-aquecido (~100 °C), sendo mantido sob agitação e atmosfera de nitrogênio por 12 horas. A mistura reacional foi então diluída em água destilada (10 mL) e extraída com acetato de etila (3 × 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando-se misturas de acetato de etila e hexano como fase móvel (eluição gradiente), fornecendo os 6-aryl-1,4-dimetilcarbazóis de interesse (**72**).

6-Fenil-1,4-dimetil-9H-carbazol (72a)

Reação do carbazol **60j** (59 mg; 0,18 mmol), ácido fenilborônico **71a** (27 mg; 0,22 mmol), K_3PO_4 (78,5 mg; 0,37 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (10,5 mg; 0,009 mmol) sob refluxo de dimetoxietano/água degaseificados (4:1 v/v) (3,6 mL) e sob atmosfera de nitrogênio por 12 h forneceu o composto **72a** (40 mg; 89% de rendimento) como um sólido levemente



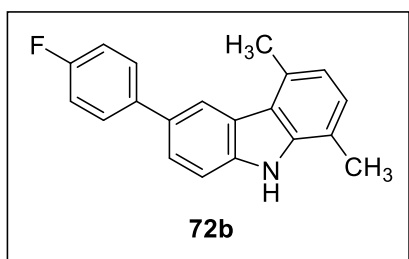
amarelado.

PF = 146,0-147,0 °C; **R_f** = 0,35 (90:10 hexano/EtOAc). **RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃)**: δ 8,39 (d; *J* = 1,8 Hz; 1H); 8,03 (sl, 1H); 7,74 (dd; *J* = 8,2; 1,2 Hz; 2H); 7,68 (dd; *J* = 8,4; 1,8 Hz; 1H); 7,57–7,45 (m, 3H); 7,39–7,32 (m, 1H); 7,17 (d; *J* = 7,3 Hz;

1H); 6,98 (d; *J* = 7,3 Hz; 1H); 2,92 (s, 3H); 2,56 (s, 3H). **RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃)**: δ 142,6; 139,4; 139,0; 133,1; 131,1; 128,9; 127,5; 126,6; 126,5; 125,2; 124,8; 121,6; 121,4; 121,2; 117,3; 110,8; 20,8; 16,7. **IV (ATR, ν_{max})**: 2962, 1515, 1412, 1205, 800 cm⁻¹. **HRMS (ESI⁺)**: *m/z* calculado para C₂₀H₁₈N [M + H]⁺ 272,1434; encontrado 272,1423.

6-(4-Fluorofenil)-1,4-dimetil-9H-carbazol (72b)

Reação do carbazol **60j** (150 mg; 0,47 mmol), ácido 4-fluorofenilborônico **71b** (78,9 mg; 0,56 mmol), K_3PO_4 (199,5 mg; 0,94 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (27,1 mg; 0,023 mmol) sob refluxo de dimetoxietano/água degaseificados (4:1 v/v) (9,4 mL) e sob atmosfera de nitrogênio por 12 h forneceu o composto **72b** (71 mg; 55% de rendimento) como um sólido branco.



PF = 167,0-167,4 °C; **R_f** = 0,26 (90:10 hexano/EtOAc).

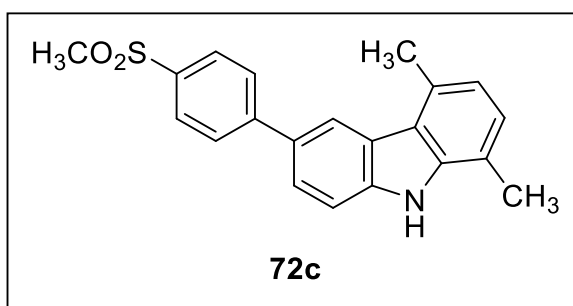
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (d; *J* = 1,7 Hz; 1H); 8,01 (s, 1H); 7,71–7,64 (m, 2H); 7,62 (dd; *J* = 8,4; 1,7 Hz; 1H); 7,52 (d; *J* = 8,4 Hz; 1H); 7,23–7,16 (m, 3H); 6,99 (d; *J* = 7,3 Hz; 1H); 2,92 (s, 3H); 2,56 (s, 3H). **RMN-¹³C (101**

MHz, CDCl₃): δ 162,1 (d; ¹*J*_{C,F} = 245,1 Hz); 139,4; 138,9; 138,7 (d; ³*J*_{C,F} = 3,1 Hz); 132,1; 131,1; 129,0 (d; ²*J*_{C,F} = 21,7 Hz); 126,6; 125,2; 124,6; 121,5; 121,2; 121,1; 117,3; 115,7 (d; ²*J*_{C,F} = 8,1 Hz); 110,8; 20,8; 16,7. **IV (ATR, ν_{max})**: 2987, 1510, 1443, 1220, 813 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): *m/z* calculado para C₂₀H₁₇NF [M + H]⁺ 290,1340; encontrado 290,1345.

6-(4-(Metilsulfonil)fenil)-1,4-dimetil-9H-carbazol (**72c**)

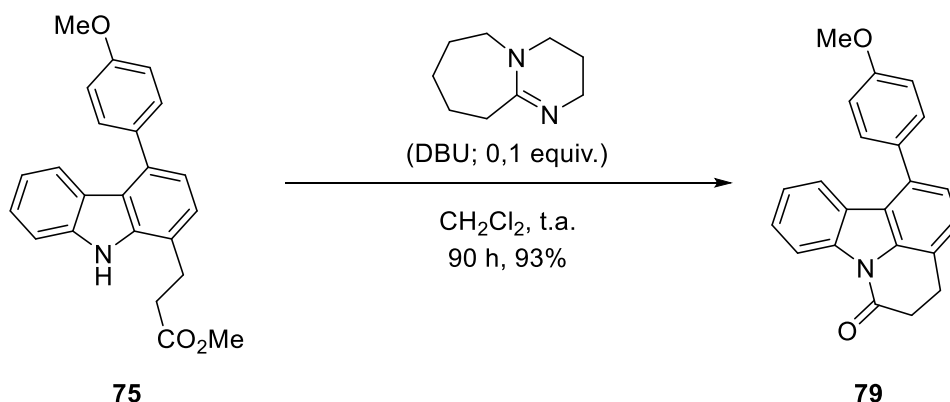
Reação do carbazol **60j** (80,0 mg; 0,25 mmol), ácido (4-metilsulfonil)fenilborônico **71c** (75,0 mg; 0,38 mmol), K_3PO_4 (100,0 mg; 0,50 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (14,5 mg; 0,013 mmol) sob refluxo de dimetoxietano/água degaseificados (4:1 v/v) (5 mL) e sob atmosfera de nitrogênio por 12 h forneceu o composto **72c** (41 mg; 47% de rendimento) como um sólido amarelo.



PF = 237,5-238,9 °C; **R_f** = 0,22 (3:2 hexano/EtOAc). **RMN-¹H** (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 10,50 (s, 1H); 8,52 (d; J = 1,7 Hz; 1H); 8,04 (s, 3H); 7,79 (dd; J = 8,5; 1,8 Hz; 1H); 7,68 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 7,16 (d; J = 7,3 Hz; 1H); 6,95 (d; J = 7,3 Hz; 1H); 3,18 (s,

3H); 2,91 (s, 3H); 2,58 (s, 3H). **RMN-¹³C** (101 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 147,5; 140,4; 139,9; 139,0; 130,5; 130,0; 127,9; 127,6; 126,5; 124,9; 124,3; 121,2; 121,1; 120,8; 117,8; 111,4; 43,6; 19,9; 16,0. **IV (ATR, ν_{max})**: 3449, 3399, 1459, 1438, 1297, 698 cm^{-1} . **HRMS (ESI⁺)**: m/z calculado para $C_{22}H_{20}NO_2S$ $[M + H]^+$ 350,1210; encontrado 350,1218.

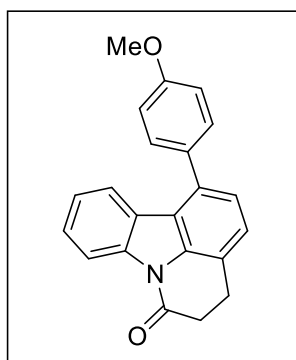
3.3.8. Reação de lactamização do carbazol **75**



Em um balão de fundo redondo de 25 mL previamente seco e contendo um agitador magnético, adicionaram-se, sequencialmente e sob atmosfera de nitrogênio, o carbazol funcionalizado **75** (164,0 mg; 0,4563 mmol; 1,0 equiv.), CH_2Cl_2 anidro (1,52 mL; 0,3 $mol \cdot L^{-1}$) e, por fim, o DBU (com auxílio de microseringa) (6,96 μL ; 7,09 mg; 45,6 μmol ;

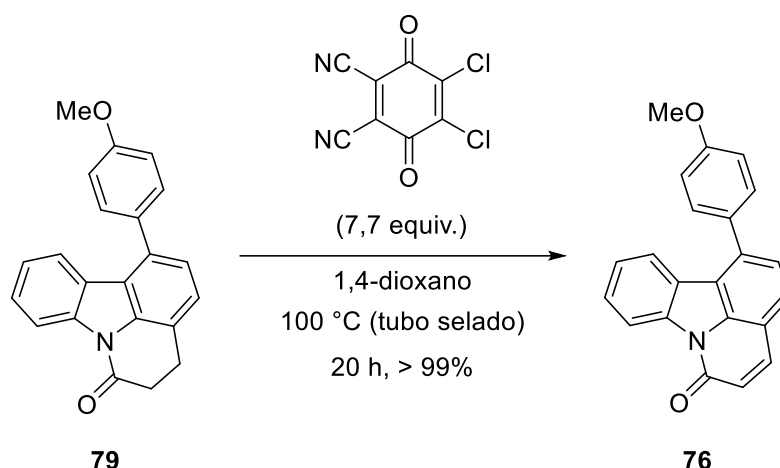
10 mol%). O meio reacional foi mantido sob agitação magnética a temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio. Após 90 horas de reação, havia traços do material de partida e formação de um produto de maior R_f (por CCD). O meio reacional foi concentrado sob pressão reduzida e submetido diretamente à etapa de purificação. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* (eluição gradiente – 8:92 a 40:60 EtOAc/hexano), fornecendo **79** como um sólido marrom claro (139,5 mg; 93% rendimento). Quando a reação foi repetida nas mesmas condições, mas com 1,0 equiv. de DBU, o produto **79** foi obtido em 66% de rendimento após 44 horas de reação.

1-(4-Metoxifenil)-4,5-di-hidro-6H-pirido[3,2,1-jk]carbazol-6-ona (79)



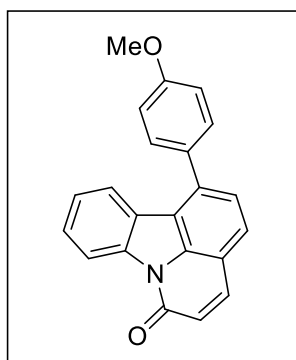
PF = 114,7-116,5 °C; **R_f** = 0,54 (1:2 EtOAc/hexano). **RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3)**: δ 8,55 (ddd; J = 8,2; 1,1; 0,7 Hz; 1H); 7,56 (ddd; J = 7,9; 1,2; 0,7 Hz; 1H); 7,54-7,49 (m, 2H); 7,45 (ddd; J = 8,2; 7,4; 1,2 Hz; 1H); 7,30 (dt; J = 7,6; 0,9 Hz; 1H); 7,18 (ddd, J = 7,9; 7,4; 1,1 Hz; 1H); 7,18 (d; J = 7,6 Hz; 1H); 7,11-7,03 (m, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,39-3,25 (m, 2H); 3,10 (dd, J = 7,9; 0,6 Hz; 1H); 3,07 (dd, J = 7,9; 1,1 Hz; 1H). **RMN- ^{13}C (63 MHz, CDCl_3)**: δ 168,0; 159,5; 137,9; 137,7; 135,7; 132,5; 130,3; 127,4; 126,2; 125,5; 124,3; 123,8; 122,3; 121,5; 119,5; 116,3; 114,1; 55,5; 33,3; 24,3. **HRMS (ESI $^+$)**: m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 328,1332; encontrado 328,1325.

3.3.9. Preparação do análogo 3-deazacantín-6-ona **76**



Em um tubo selado contendo um agitador magnético, foi feita uma solução da lactama **79** (30,3 mg; 92,6 μmol ; 1,0 equiv.) em 1,4-dioxano (6,93 mL; 13,3 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$). Adicionou-se a esta solução, sob agitação, o oxidante DDQ (161,5 mg; 0,7115 mmol; 7,7 equiv.). O tubo foi fechado e a mistura reacional foi agitada a 100 °C por 20 horas. Após este período, o meio reacional foi diluído em CHCl_3 (50 mL) e a solução resultante foi lavada com solução aquosa de NH_4OH 3% (2 $\times$ 20 mL) e com solução aquosa saturada de NaCl (1 $\times$ 20 mL). A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* (eluição isocrática – 30:70 EtOAc/hexano), fornecendo **76** como um sólido amarelo claro (30,1 mg; > 99% rendimento).

1-(4-Metoxifenil)-6H-pirido[3,2,1-*jk*]carbazol-6-ona (**76**)



PF = 146,7-147,0 °C; **R_f** = 0,32 (1:4 EtOAc/hexano). **RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3)**: δ 8,74 (d; J = 8,2 Hz; 1H); 7,77 (d; J = 9,5 Hz; 1H); 7,69 (d; J = 7,9 Hz; 1H); 7,59 (d; J = 7,9 Hz; 1H); 7,56-7,41 (m, 3H); 7,31 (d; J = 7,9 Hz; 1H); 7,27-7,16 (m, 1H); 7,11-6,99 (m, 2H); 6,73 (d; J = 9,5 Hz; 1H); 3,89 (s, 3H). **RMN- ^{13}C (63 MHz, CDCl_3)**: δ 160,9; 159,9; 140,4; 138,9; 137,8; 135,9; 131,7; 130,4; 127,9; 126,1; 125,9; 125,3; 124,8; 124,0; 122,5; 121,0; 117,2; 116,3; 114,2; 55,5. **HRMS (ESI $^+$)**: m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 326,1172;

encontrado 326,1176; m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2^+$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 348,0995; encontrado 348,0990.

3.3.3. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C

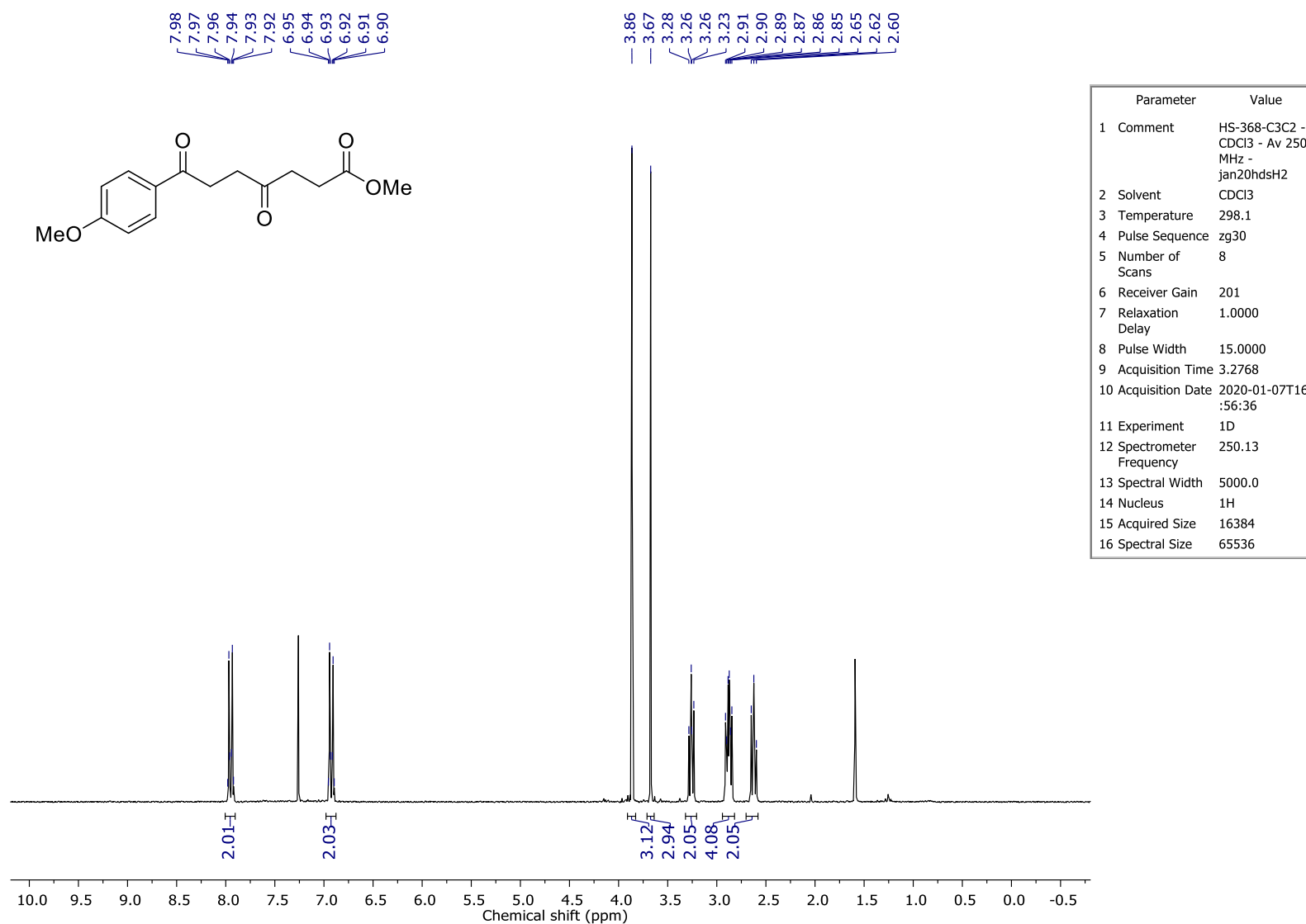


Figura 128. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto 74.

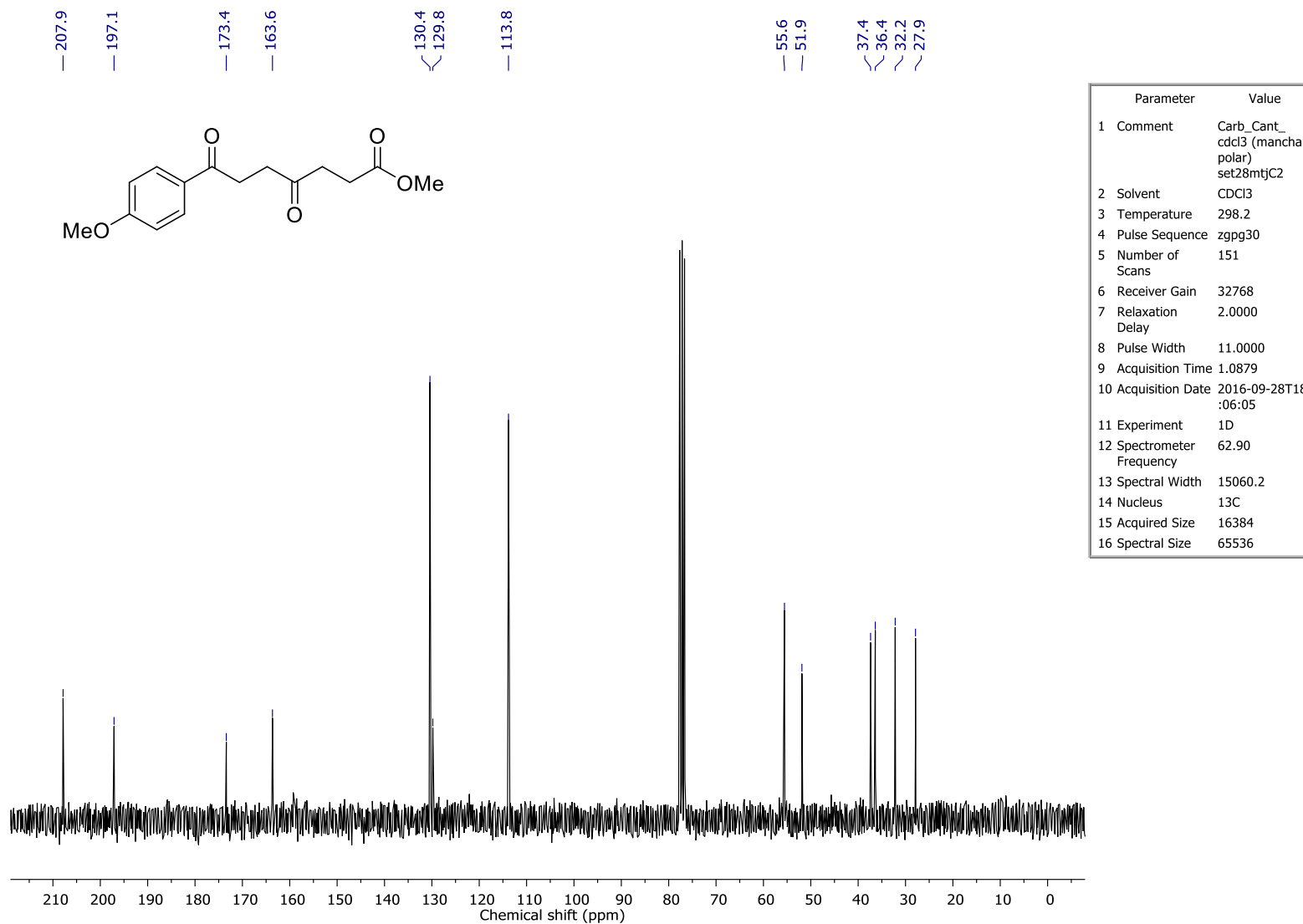


Figura 129. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 63 MHz) do composto 74.

Manoel
PNPD2- cdcl3 jul08mtjH4

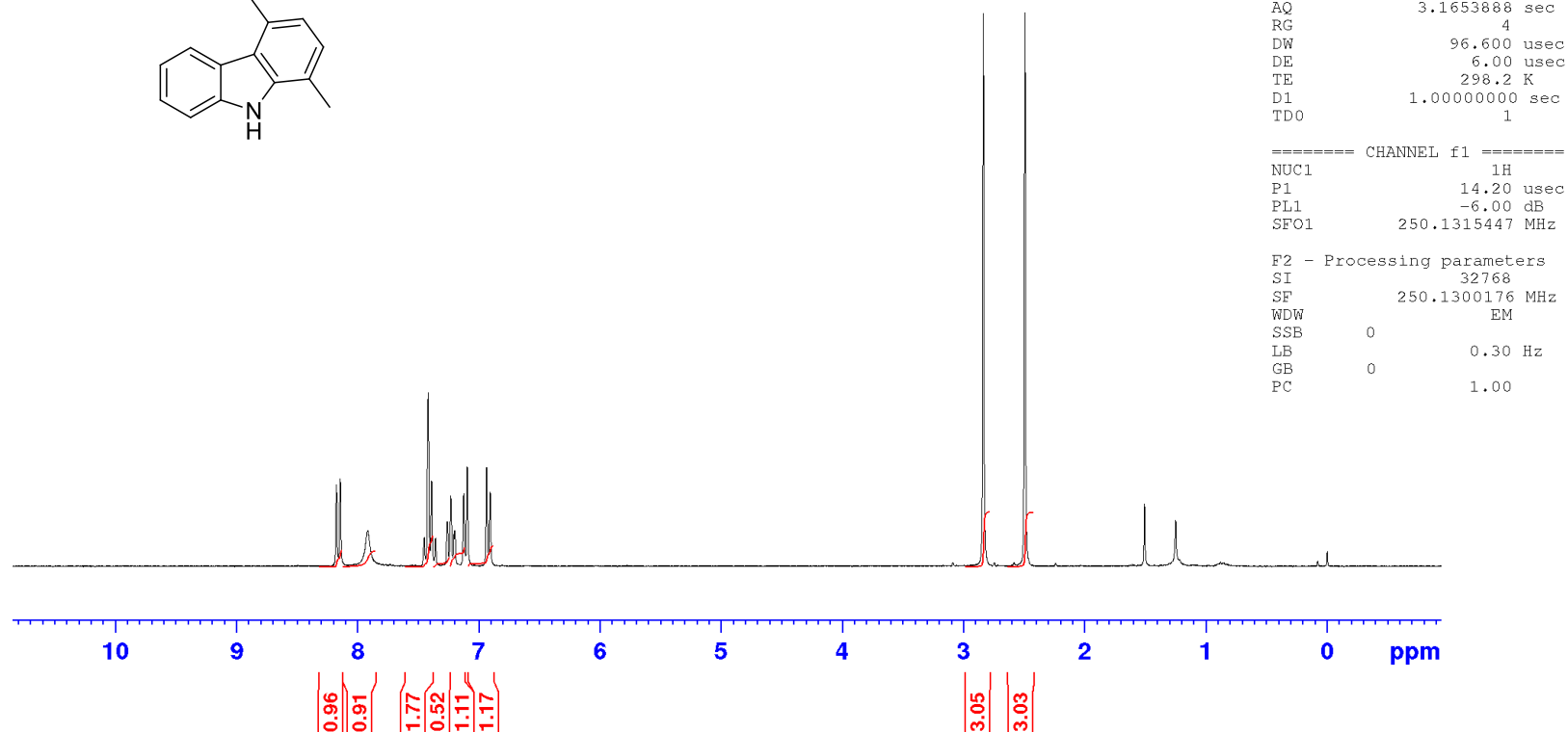
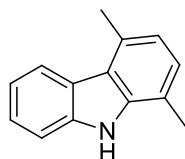
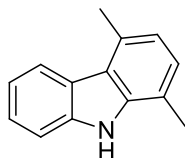


Figura 130. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto **60a**.

Manoel
PNPD2- cdc13 jul08mtjC2

139.5
138.9
131.0
126.3
125.1
124.6
122.7
121.5
121.0
119.5
117.1
110.6



20.6
16.7

Current Data Parameters
NAME jul08mtjC2
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150708
Time 19.07
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 726
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.459602 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 32768
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 11.00 usec
PL1 0 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 10.95 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952330 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

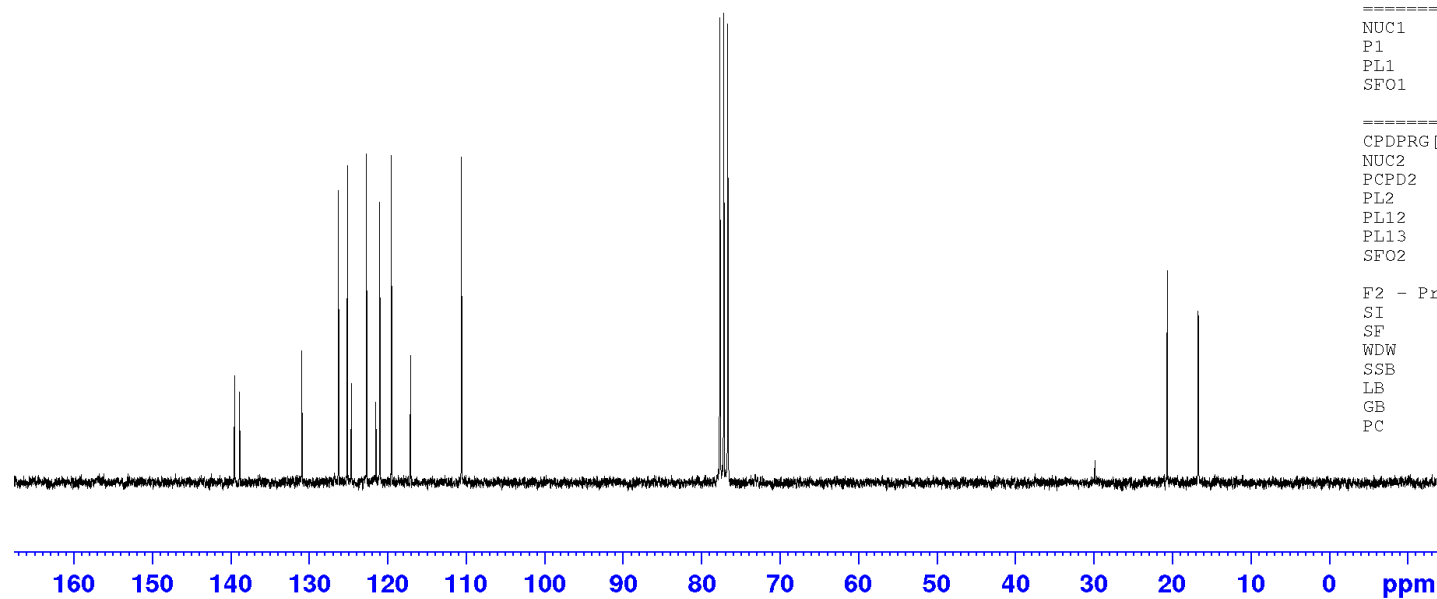


Figura 131. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 60a.

Manoel cdcl3 carbazol_NMeINDOL+dicarb
mar24mtjH2

Current Data Parameters
NAME mar24mtjH2
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160324
Time 15.53
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1653888 sec
RG 4
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 296.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 14.20 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 250.1300232 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

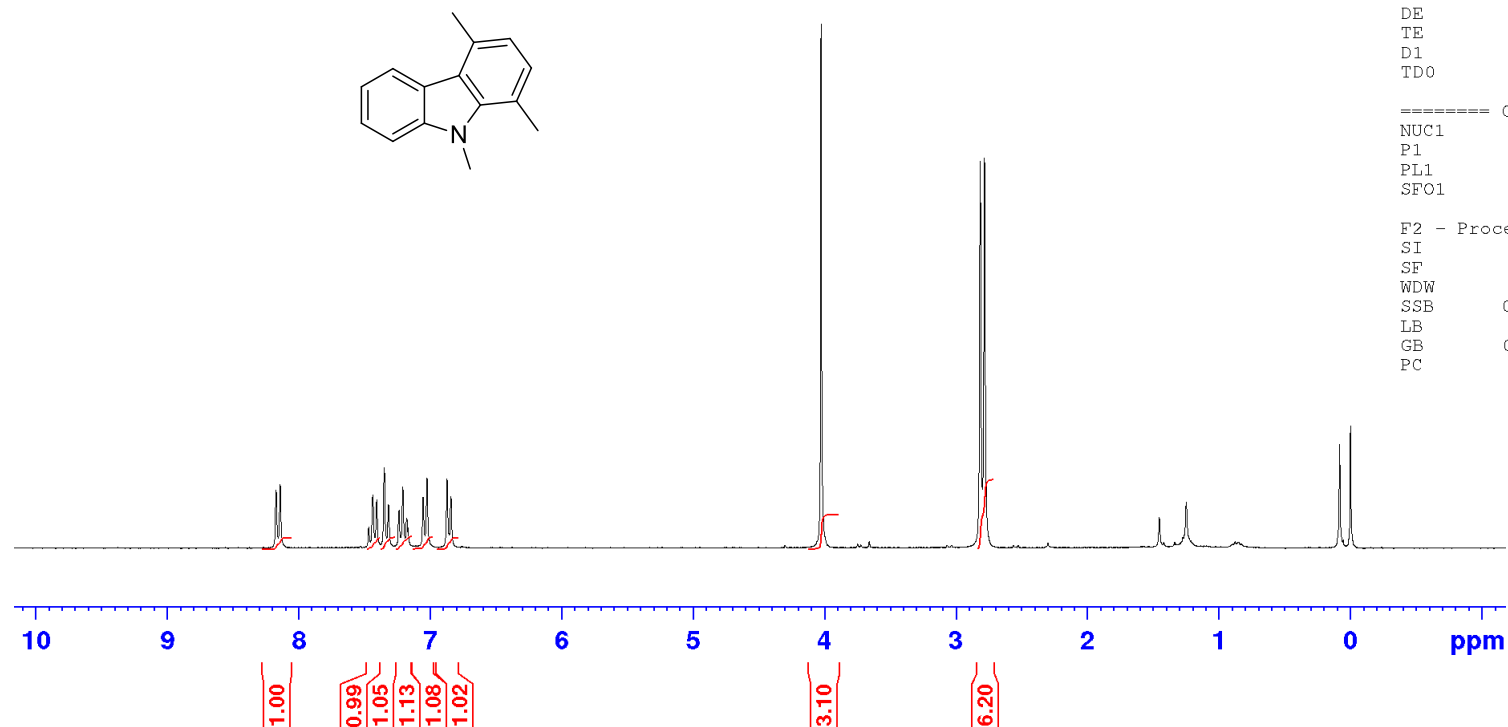
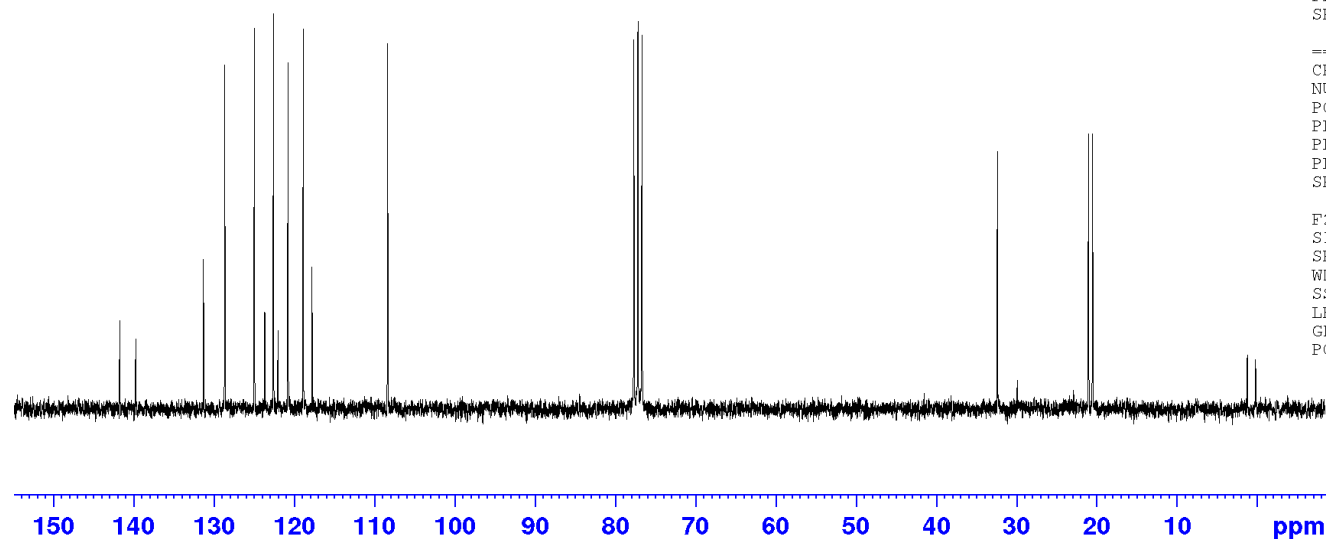
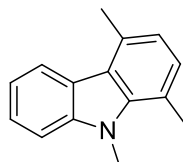


Figura 132. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **60b**.

Manoel cdcl3 carbazol_NMeINDOL+dicarb
mar24mtjC2

141.8
139.8
131.3
128.7
125.0
123.7
122.6
122.0
120.8
118.9
117.8
108.4

32.4
21.0
20.5



Current Data Parameters
NAME mar24mtjC2
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160324
Time 16.12
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 332
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.459602 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 32768
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 296.9 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 11.00 usec
PL1 0 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 10.95 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952346 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Figura 133. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **60b**.

Manoel carbz - Bn (A) cdcl3
jul24mtjH3

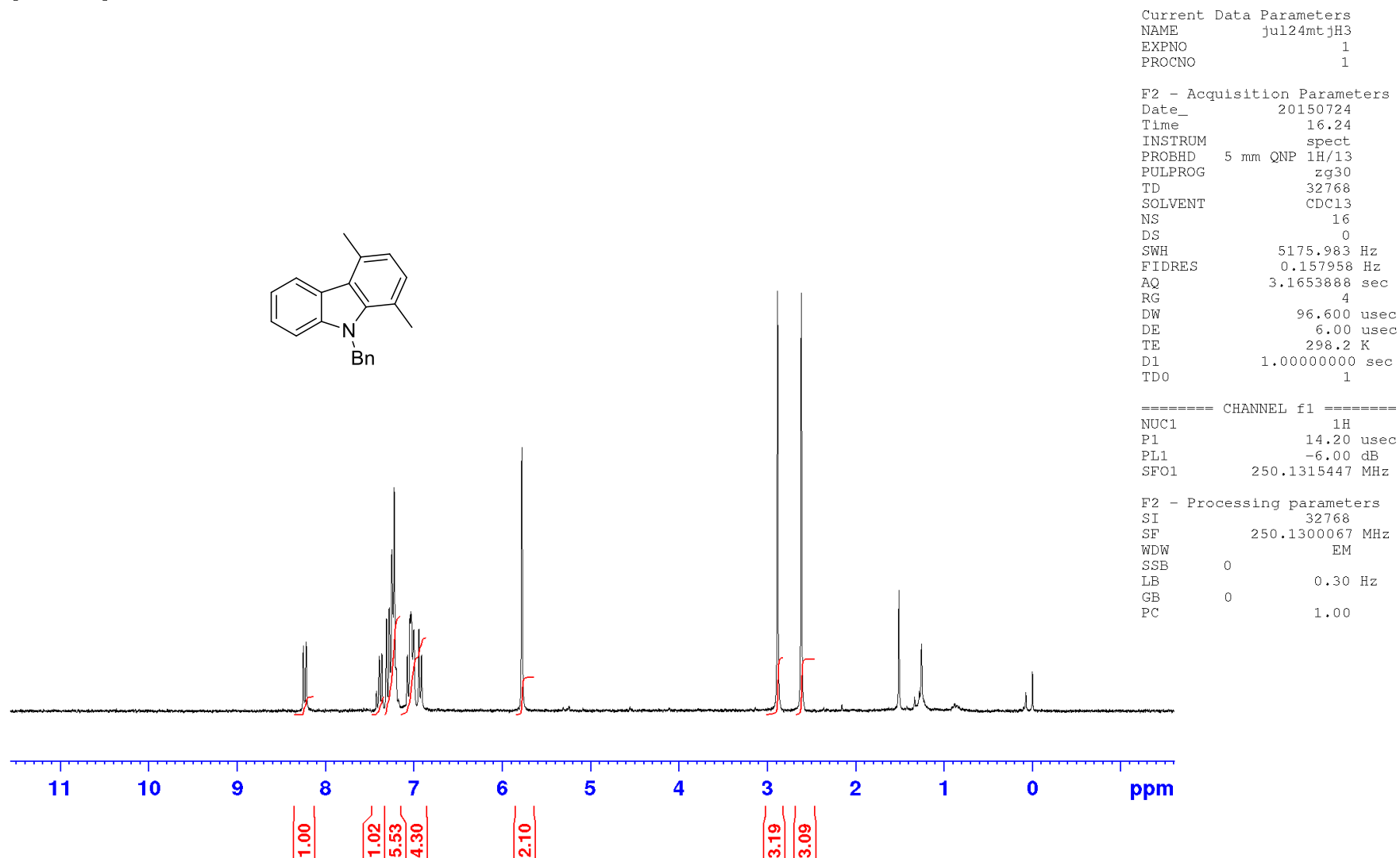
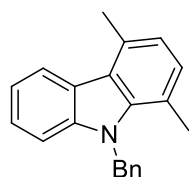


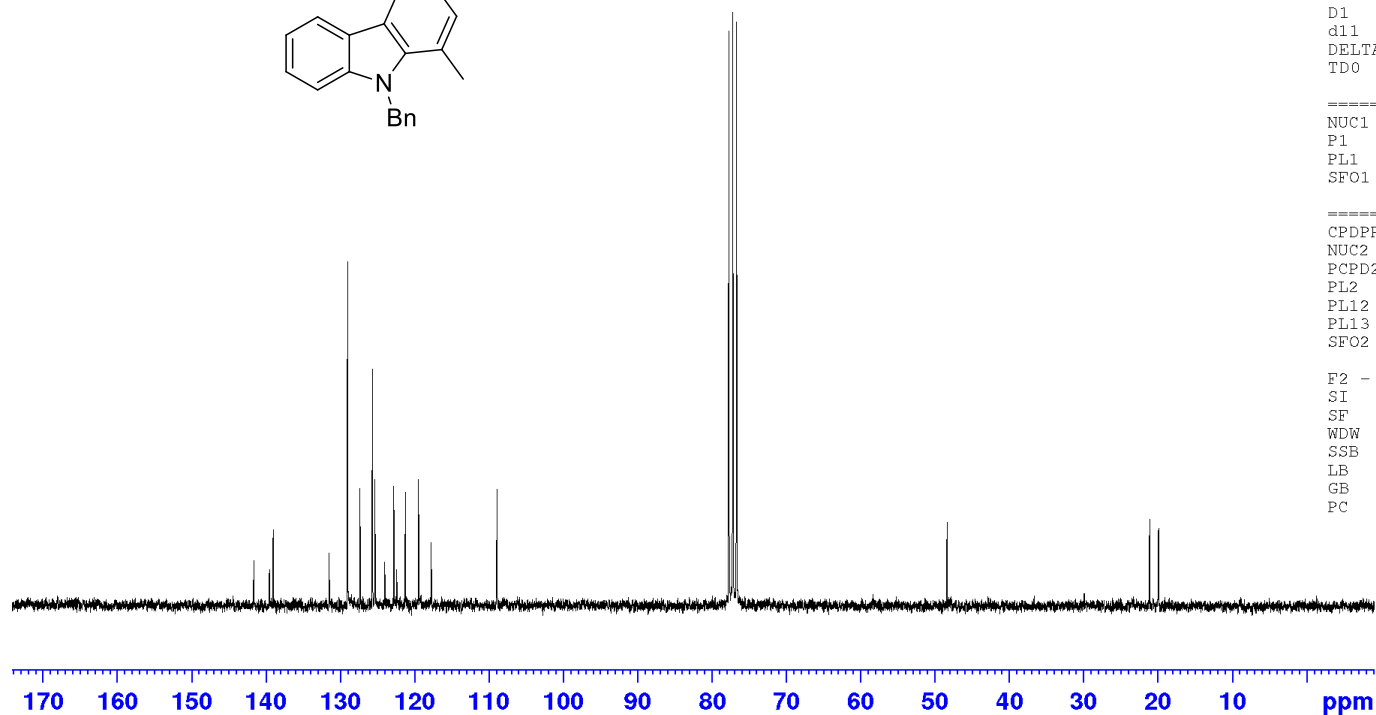
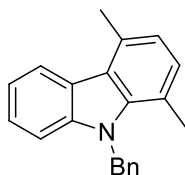
Figura 134. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **60c**.

Manoel carbz - Bn (A) cdcl3
jul24mtjC

141.6
139.6
139.1
131.5
129.1
127.4
125.7
125.4
124.0
122.8
122.4
121.3
119.5
117.8
108.9

48.4

21.1
19.9



Current Data Parameters
NAME jul24mtjC
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150724
Time 17.32
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 1208
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.459602 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 32768
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 11.00 usec
PL1 0 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 10.95 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952248 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Figura 135. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **60c**.

Manoel- mtj-pnpd1 cdcl3 jul03mtjH

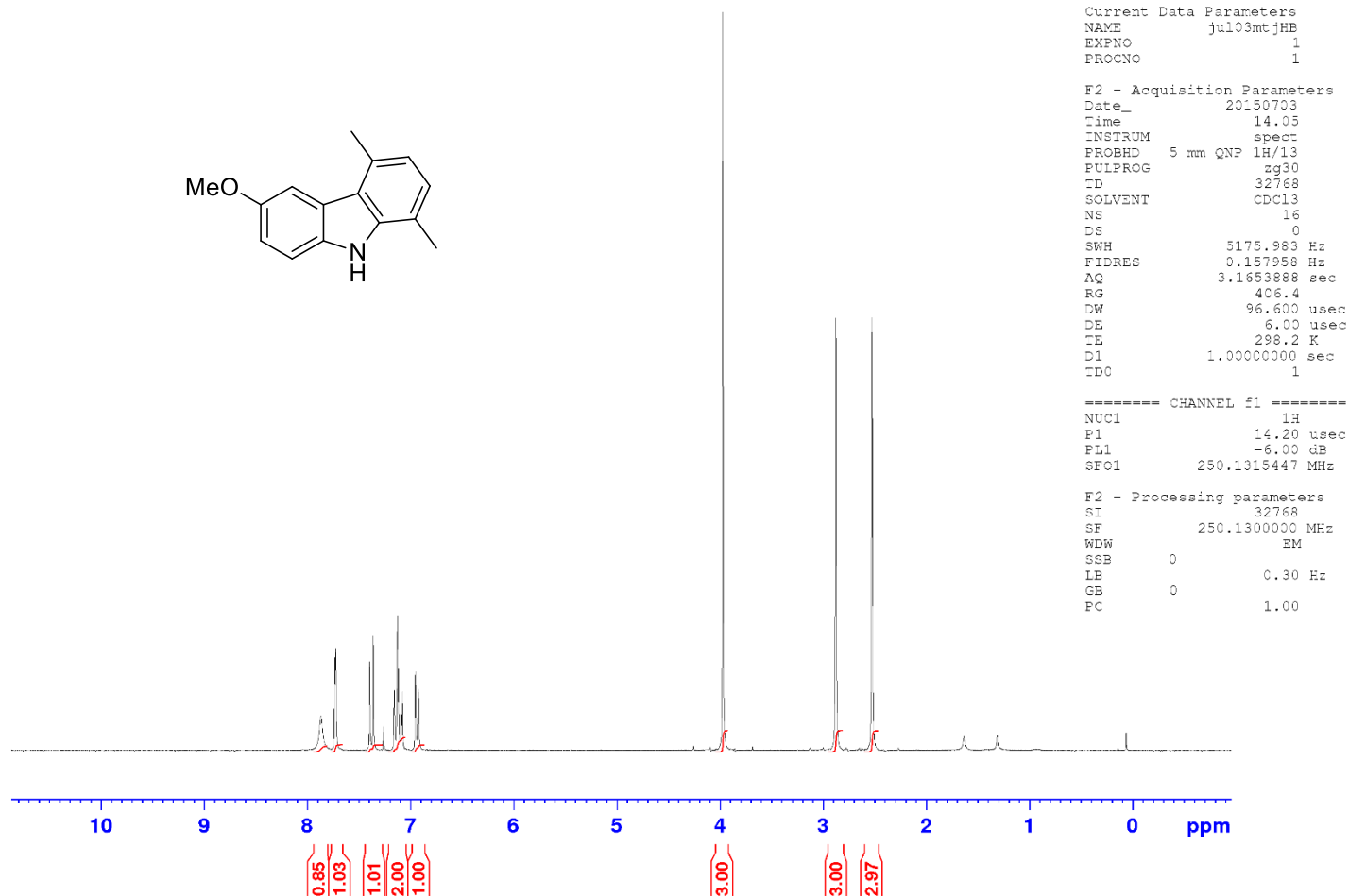
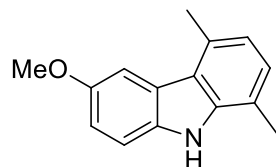
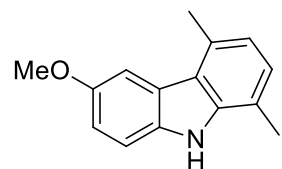


Figura 136. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **60d**.

Manoel-mtj-pnpd1 cdcl3
jul03mtjc

153.8
139.8
134.6
130.9
126.2
125.1
121.5
120.6
117.3
113.6
111.0
106.5



56.3

20.6
16.6

Current Data Parameters
NAME jul03mtjc
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150703
Time 14.54
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 871
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.459602 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 32768
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 11.00 usec
PL1 0 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 10.95 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952330 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

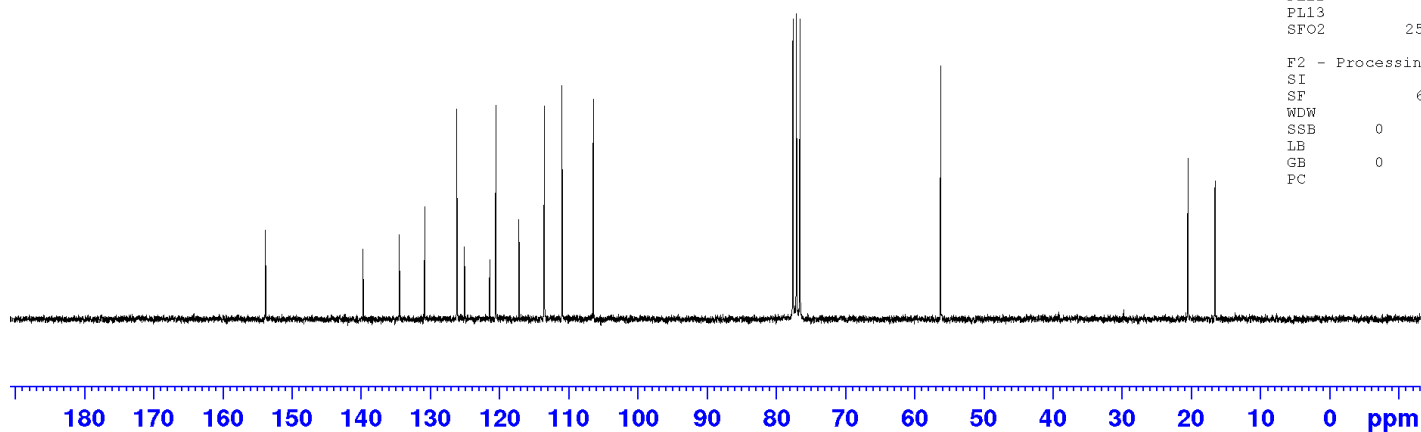
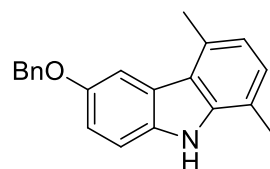


Figura 137. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **60d**.

MAnoel OBn-carbazol cdcl3
jul29mtjH2



Current Data Parameters
NAME jul29mtjH2
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150729
Time 18.19
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1653888 sec
RG 4
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 14.20 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 250.1300063 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

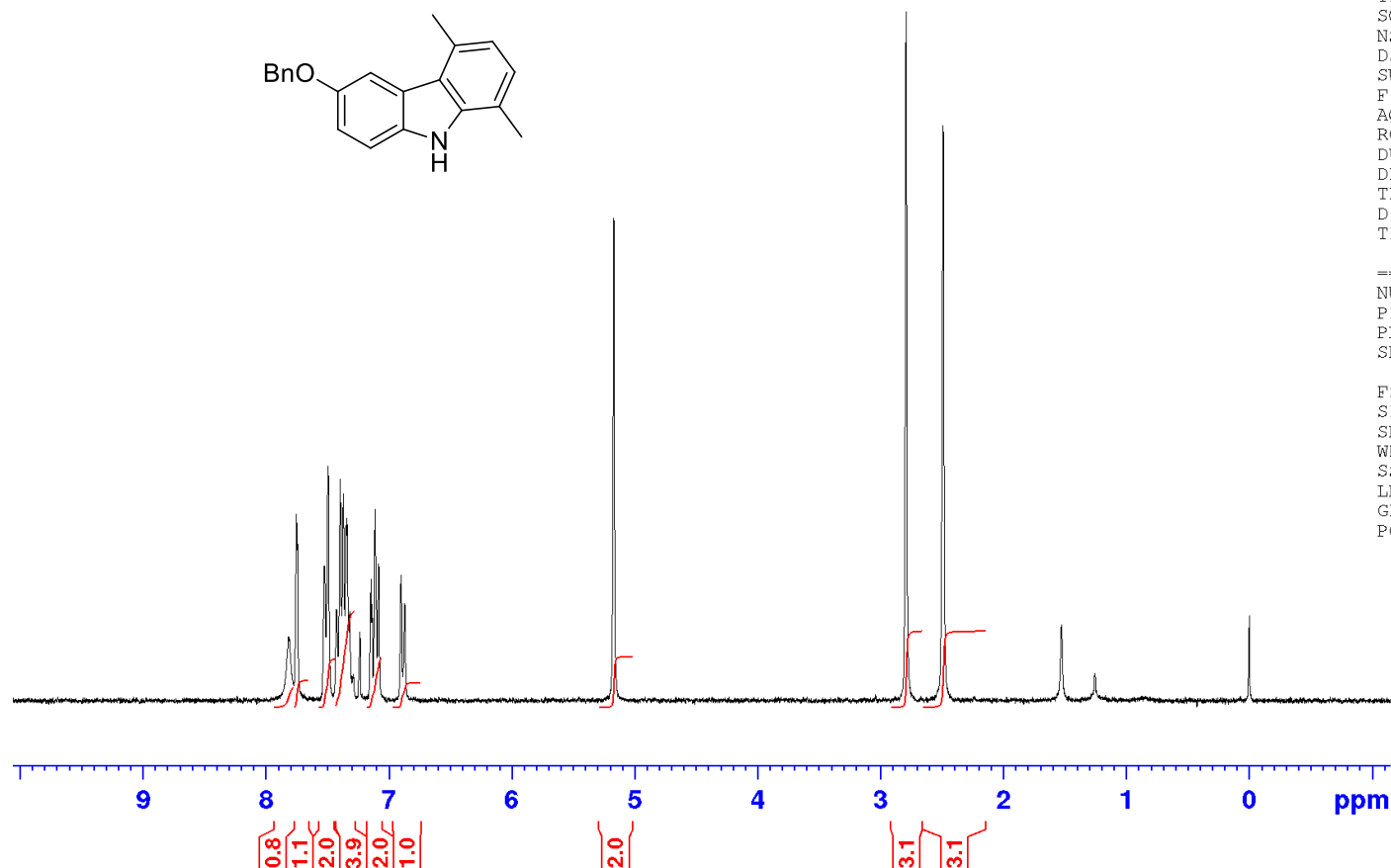
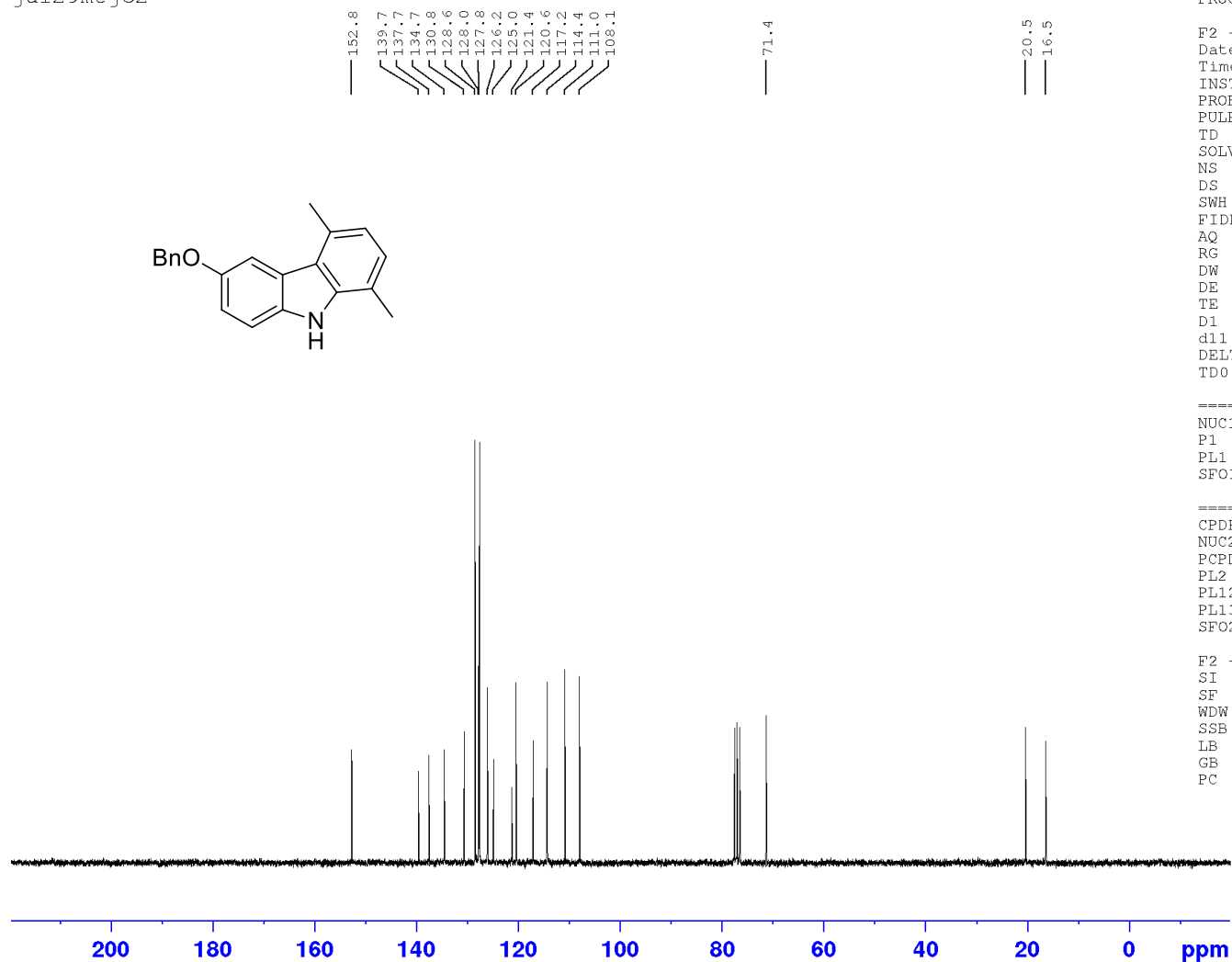
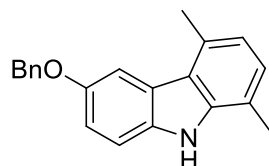


Figura 138. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **60e**.

MAnoel OBn-carbazol cdcl3
jul29mtjC2



Current Data Parameters
NAME jul29mtjC2
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150729
Time 18.31
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 190
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.459602 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 32768
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 11.00 usec
PL1 0 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 10.95 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952427 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Figura 139. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **60e**.

Manoel carbazol MeMe-indol-OBn N-Me
ago05mt jH

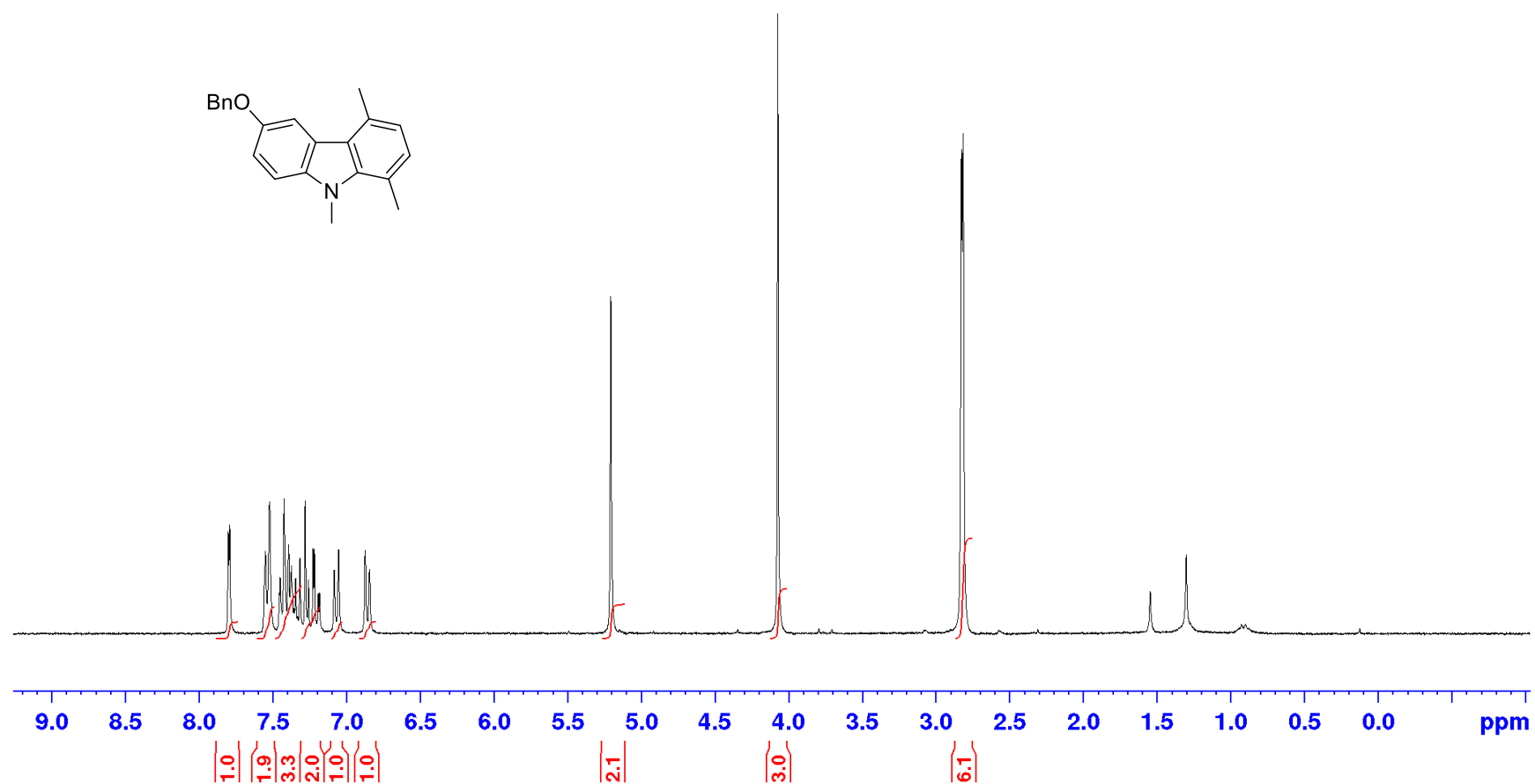


Figura 140. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **60f**.

Manoel carbazol MeMe-indol-OBn N-Me
ago05mtjC

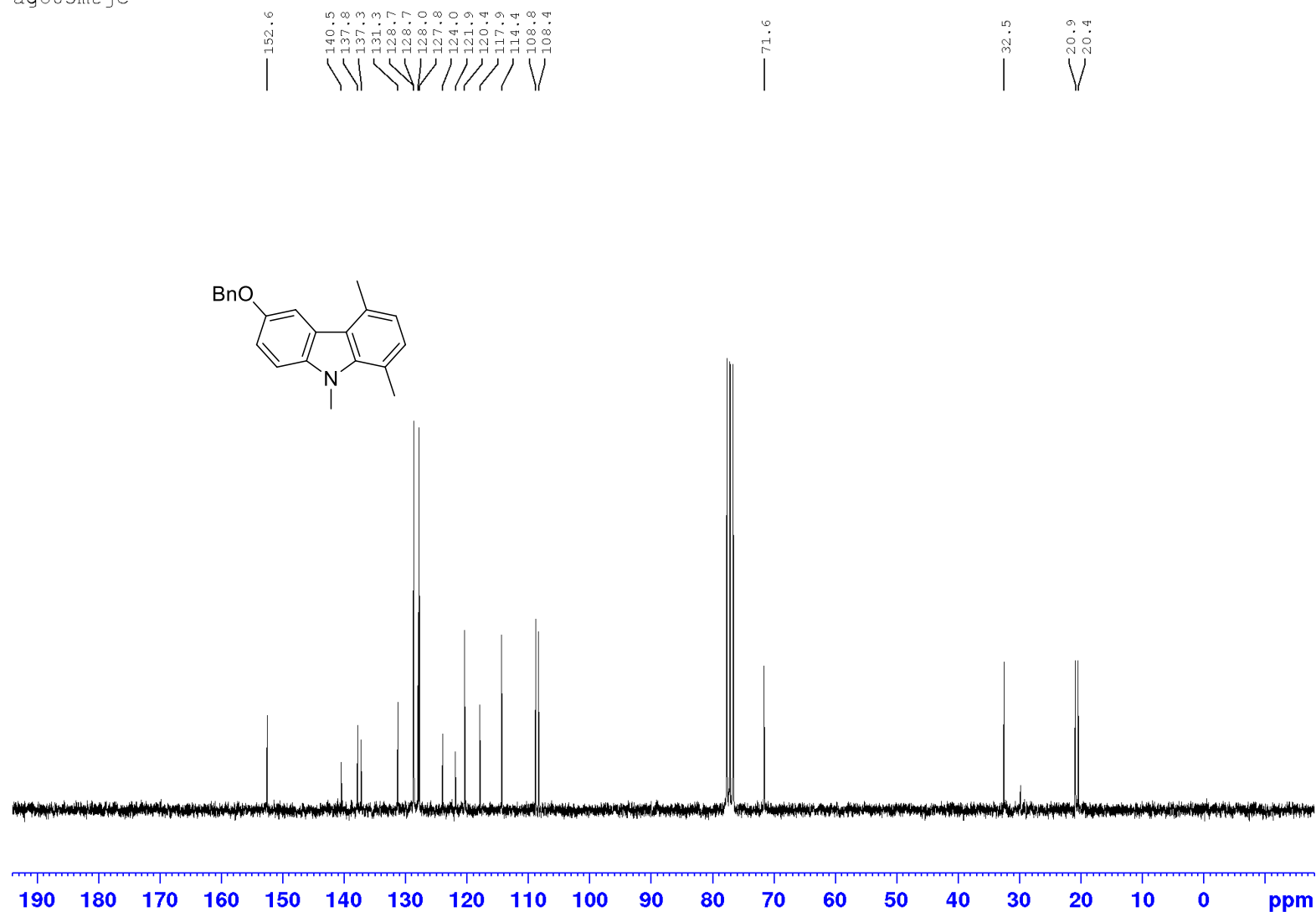


Figura 141. Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto 60f.

manoel cdcl3 carbazol F (me, Me)
mar08mtjH

Current Data Parameters
NAME mar08mtjH
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160308
Time 17.04
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1653888 sec
RG 4
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 296.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 14.20 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 250.1300231 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

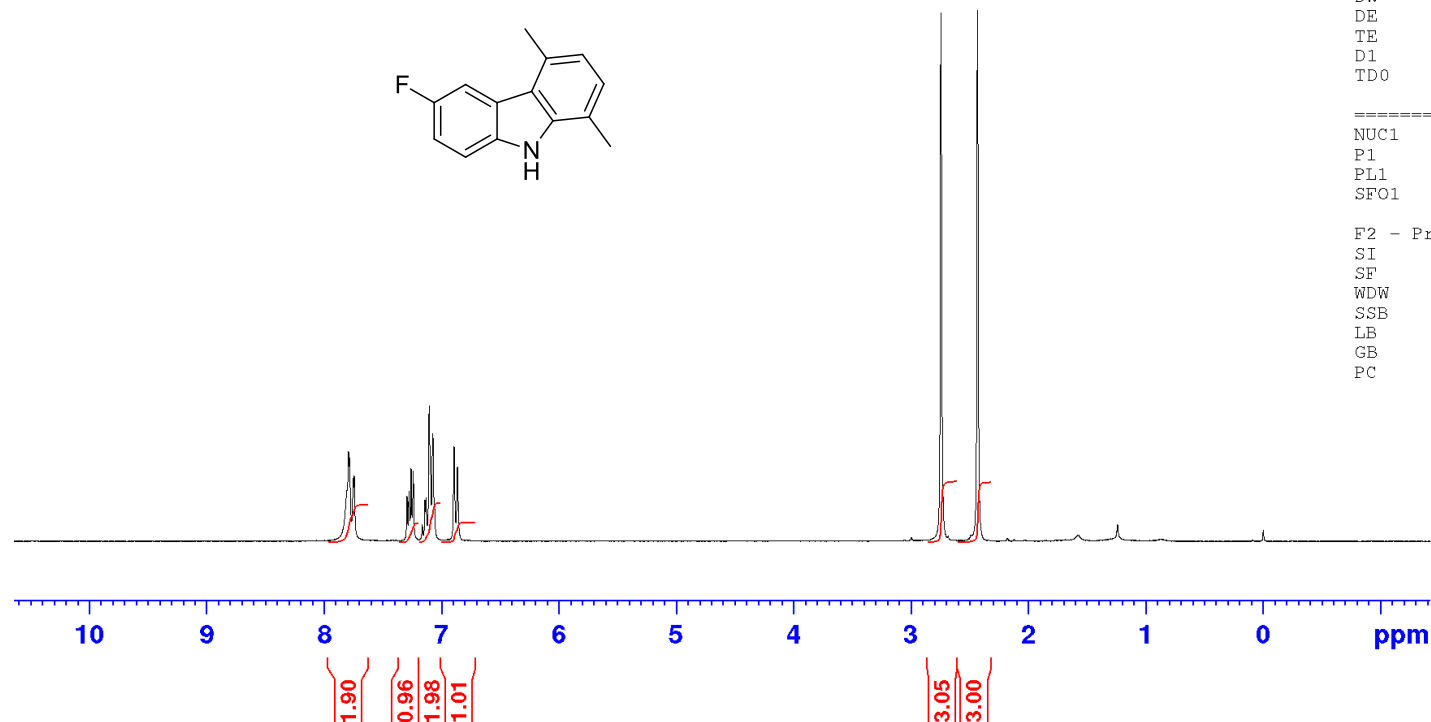


Figura 142. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **60g**.

manoel cdcl3 carbazol F (me, Me)
mar08mtjC

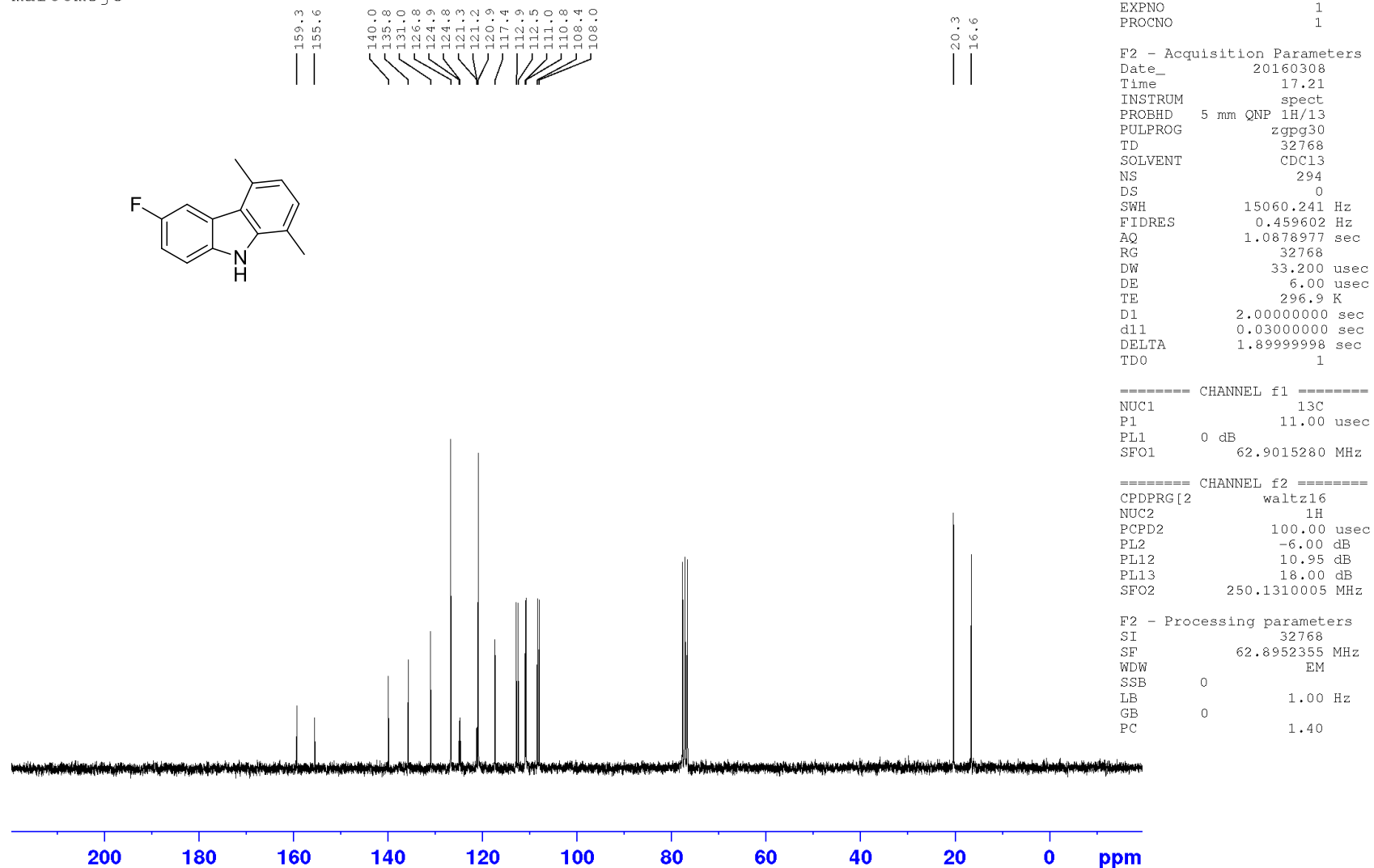
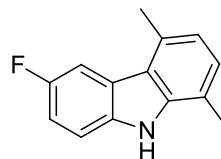


Figura 143. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 60g.

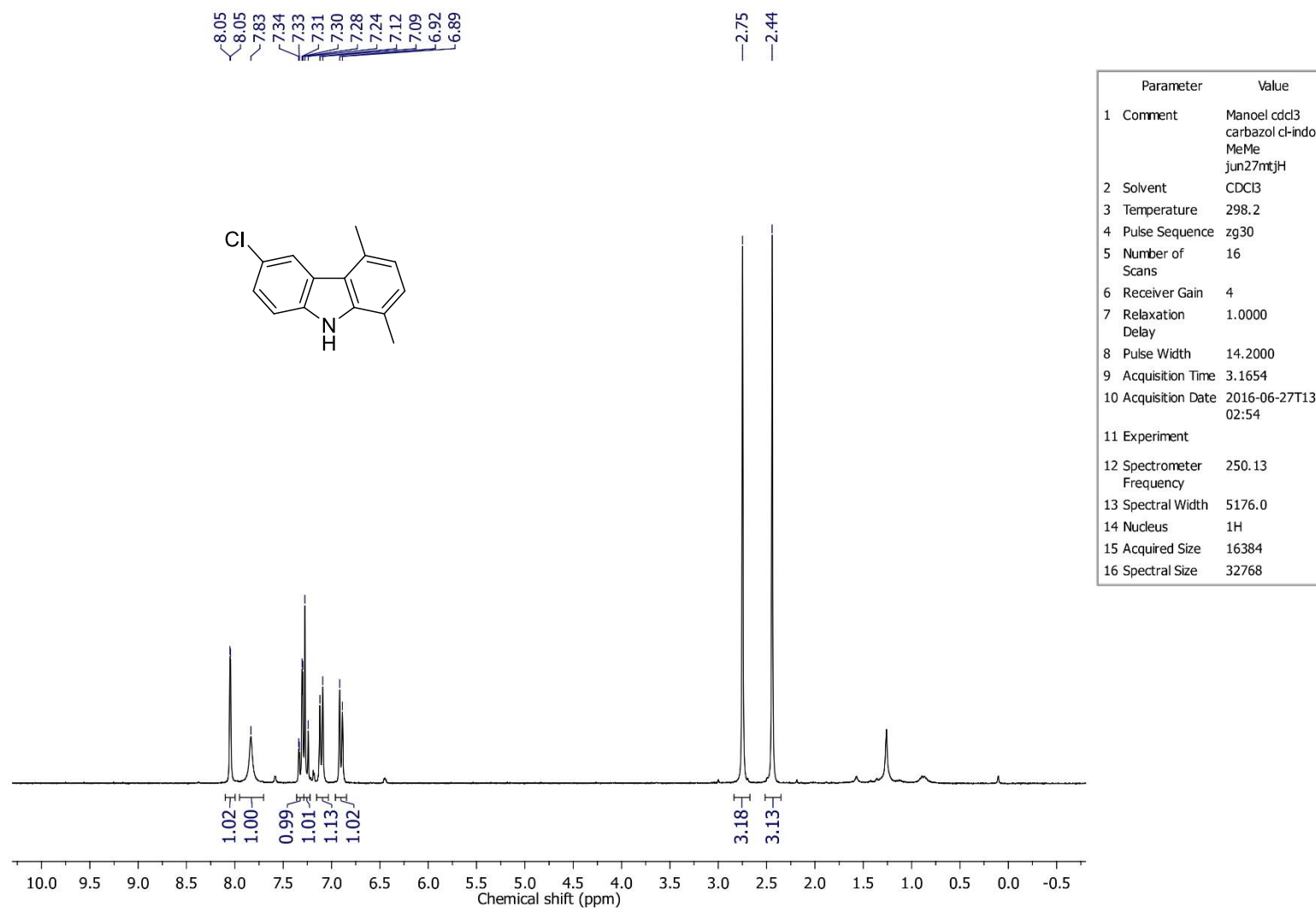


Figura 144. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **60h**.

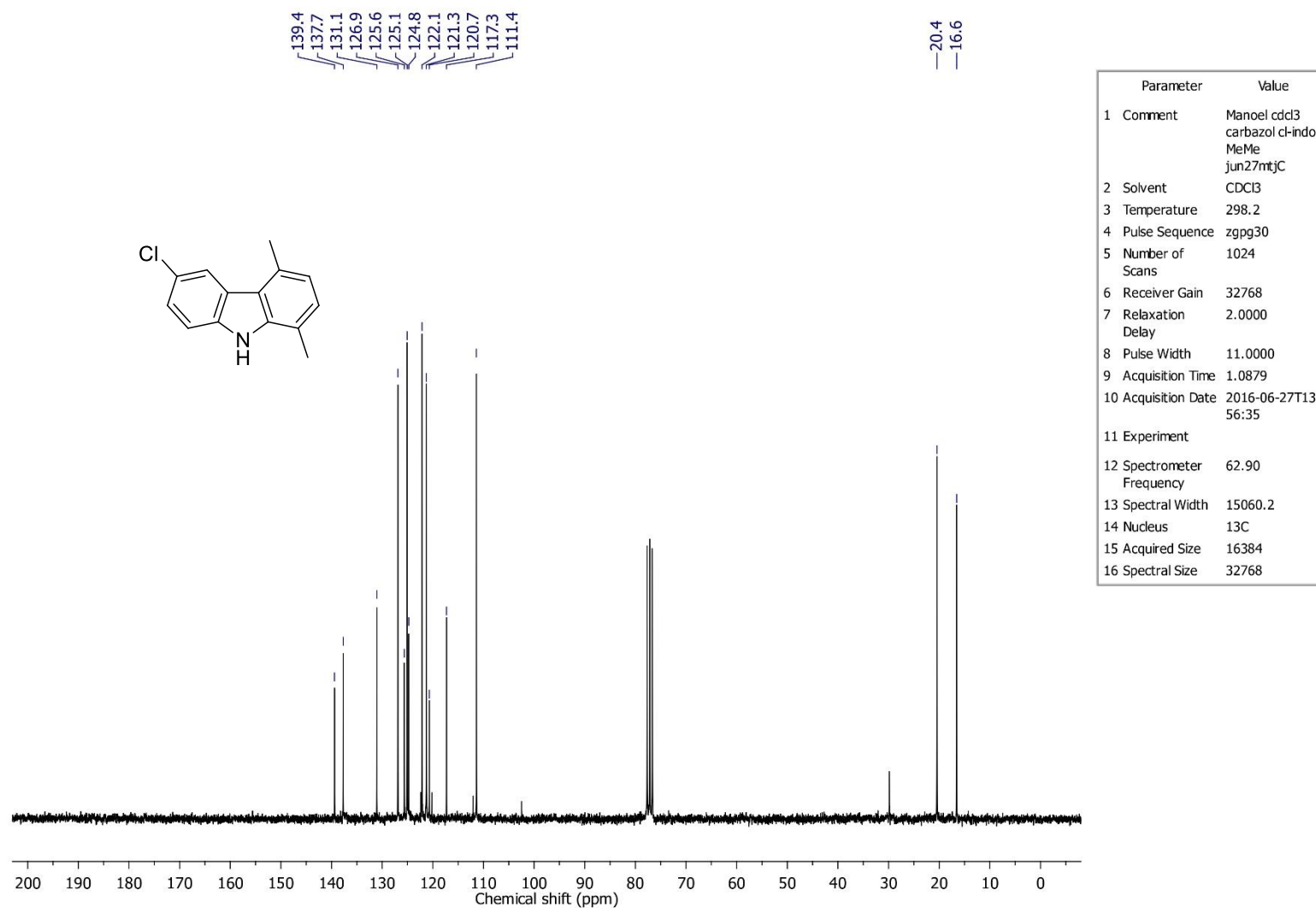
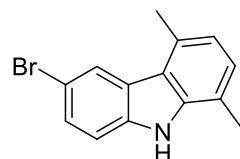


Figura 145. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **60h**.

Manoel cdcl3 Br-Carbazol
jul31mtjH5



Current Data Parameters
NAME jul31mtjH5
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150731
Time 16.40
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 9
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1653888 sec
RG 4
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 14.20 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 250.1300155 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

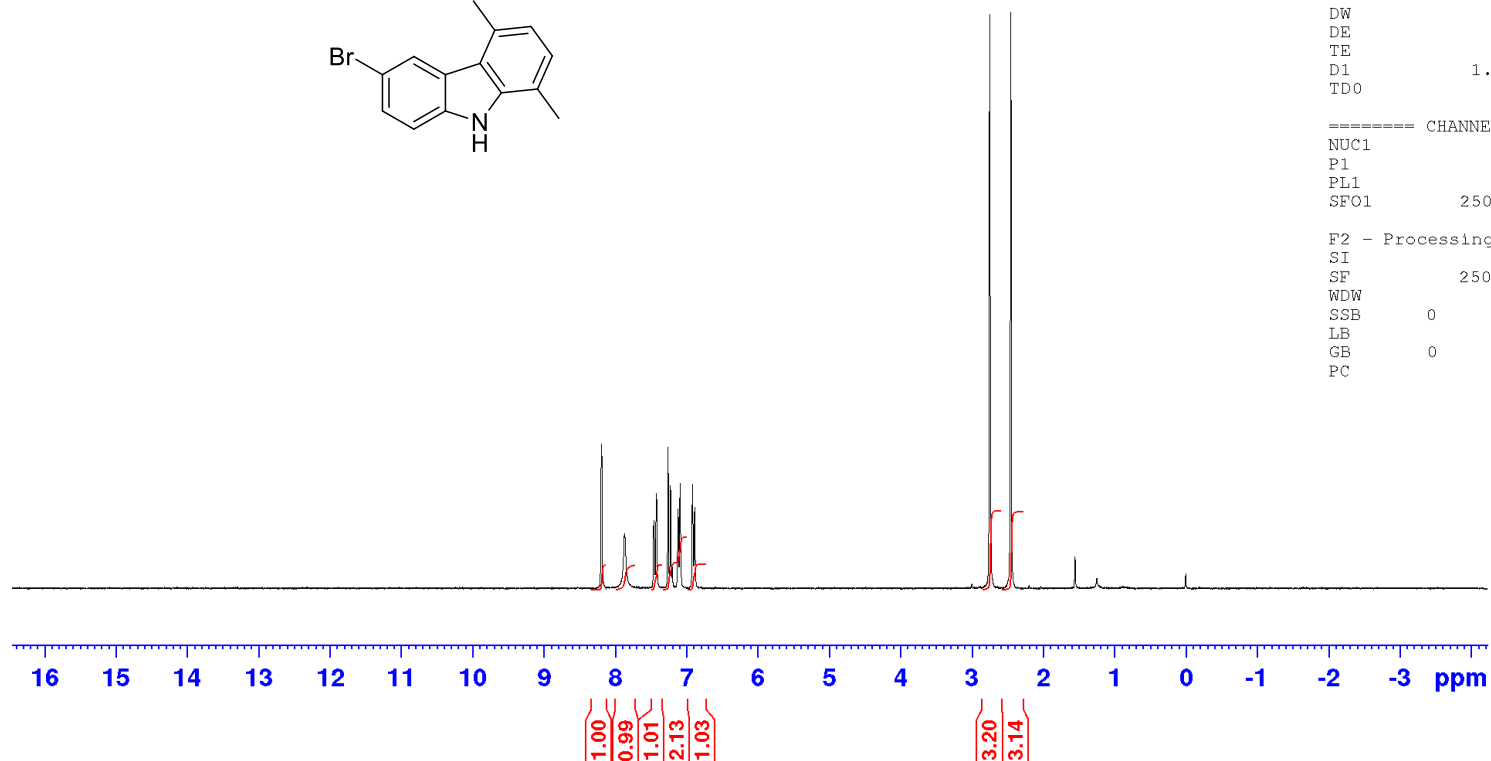
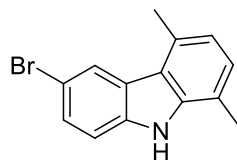


Figura 146. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **60i**.

Manoel cdcl3 Br-Carbazol
jul31mtjC2

139.2
138.0
131.1
127.7
126.9
126.3
125.1
121.4
120.6
117.3
112.2
111.9

20.5
16.6



Current Data Parameters
NAME jul31mtjC2
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150731
Time 17.13
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 596
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.459602 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 32768
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 11.00 usec
PL1 0 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 10.95 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952334 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

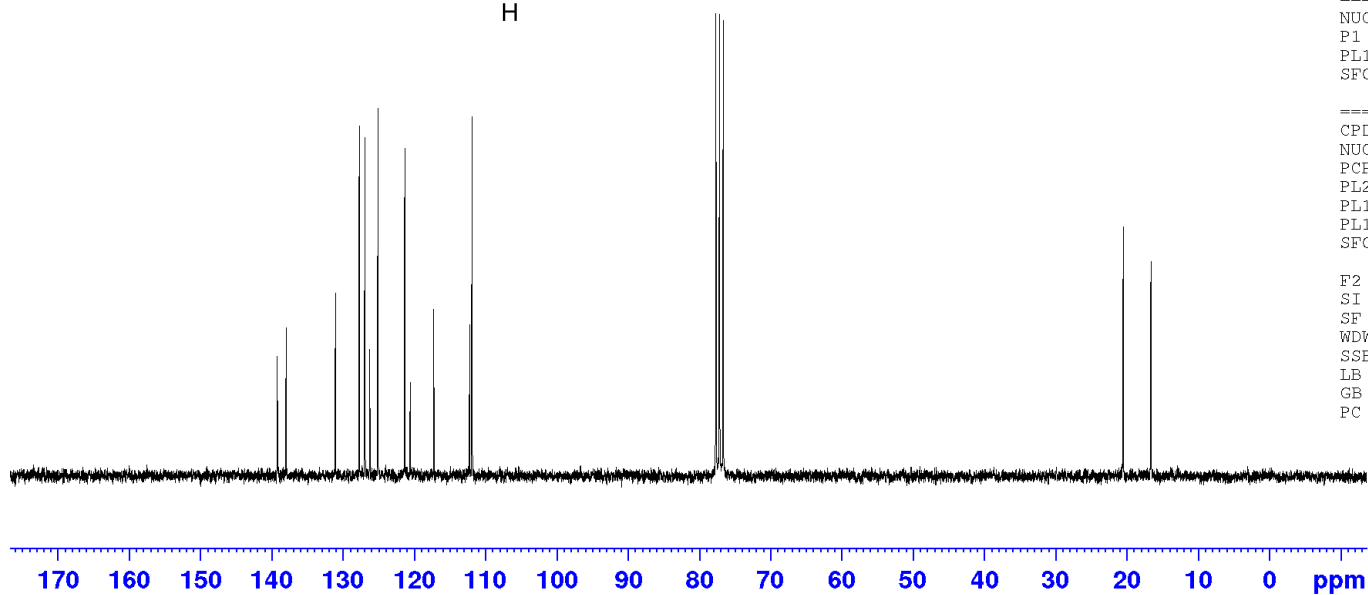
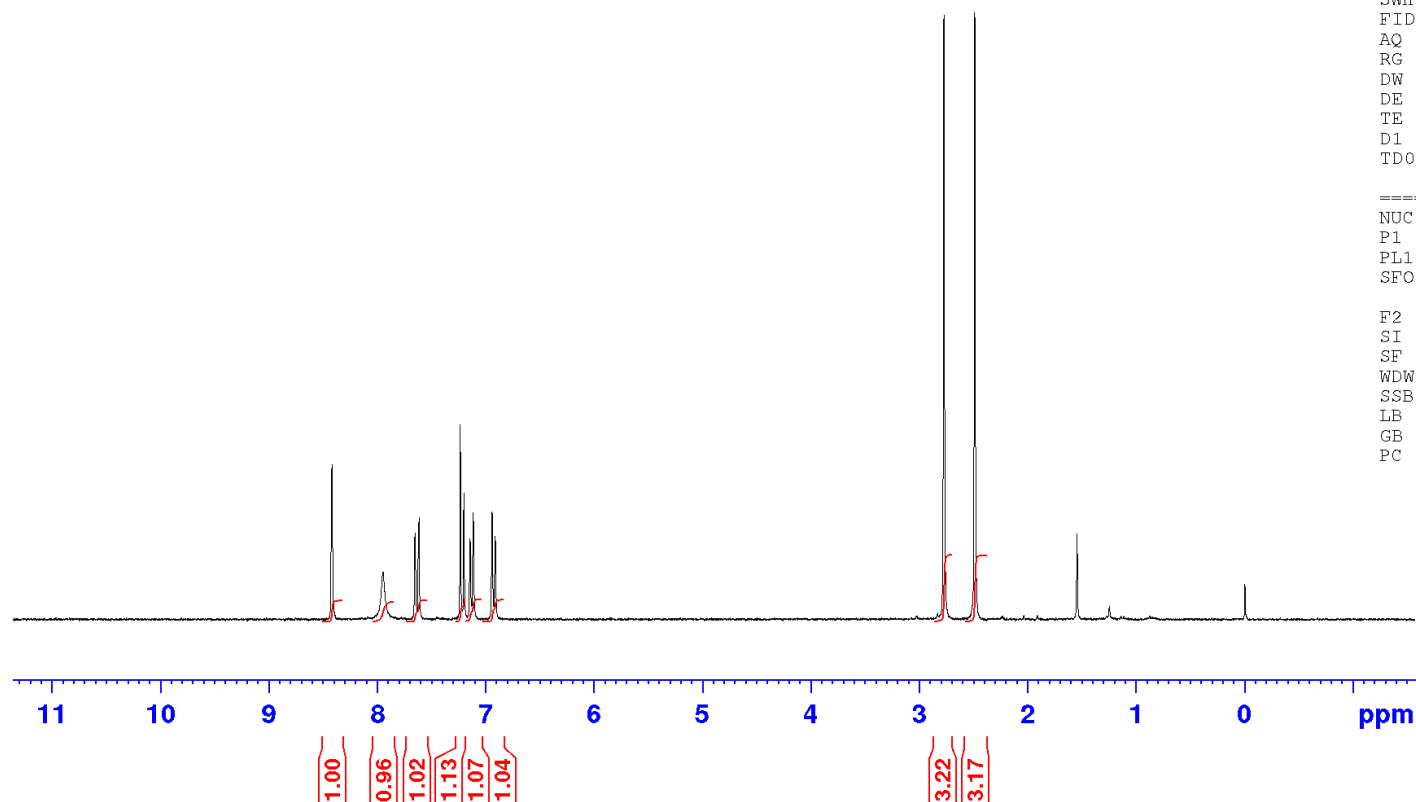
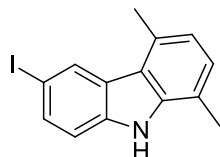


Figura 147. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, DCCl_3) do composto **60i**.

Manoel prod. Rea. carbaz-I-indol
jul22mtjH3



```

Current Data Parameters
NAME          jul22mtjH3
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20150722
Time          18.29
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zg30
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            16
DS            0
SWH           5175.983 Hz
FIDRES        0.157958 Hz
AQ            3.1653888 sec
RG            4
DW            96.600 usec
DE            6.00 usec
TE            298.2 K
D1            1.00000000 sec
TD0           1

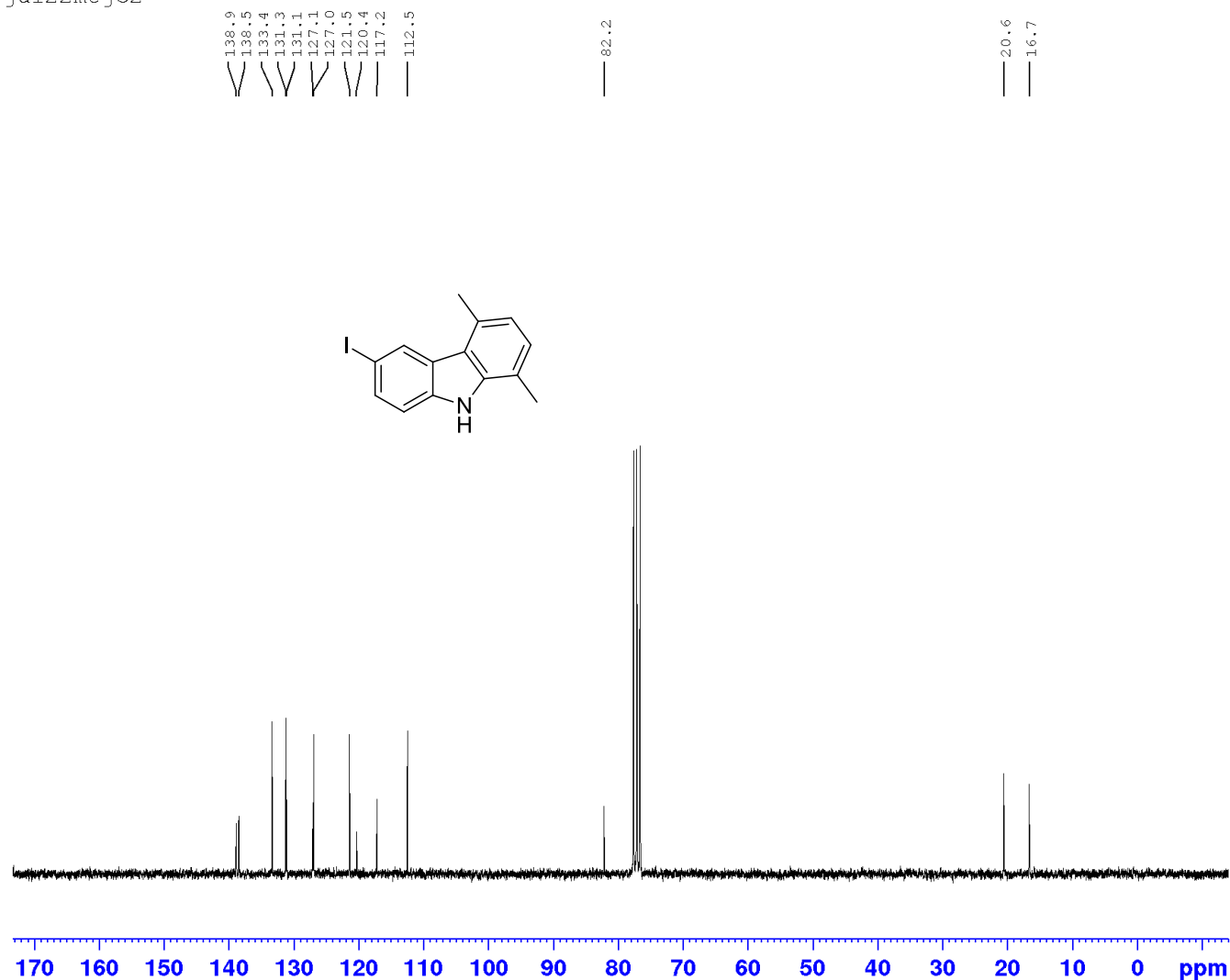
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            14.20 usec
PL1           -6.00 dB
SFO1          250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            250.1300074 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00

```

Figura 148. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **60j**.

Manoel prod. Rea. carbaz-I-indol
jul22mtjC2



Current Data Parameters
NAME jul22mtjC2
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150722
Time 19.10
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 760
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.459602 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 32768
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

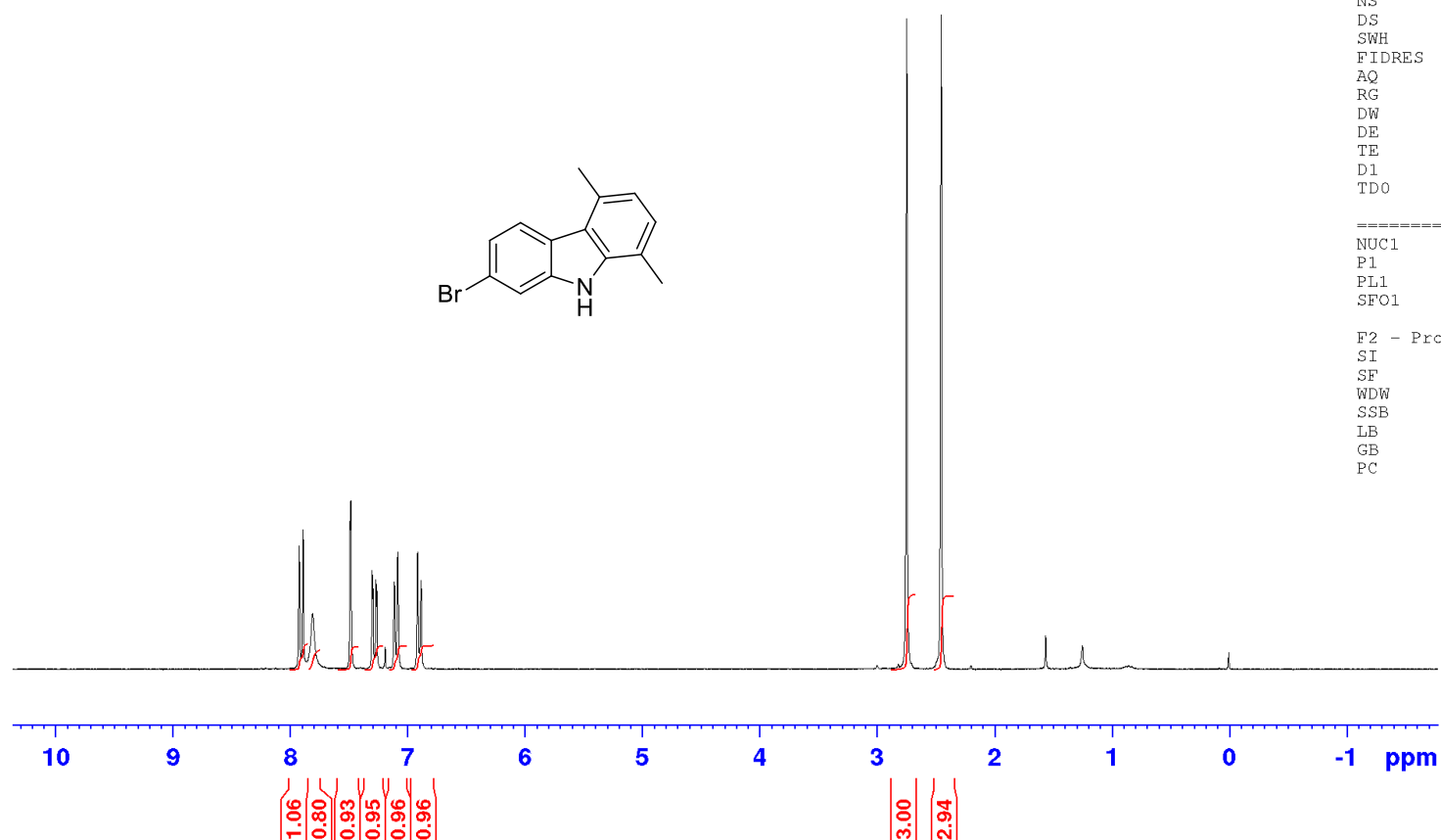
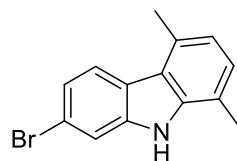
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 11.00 usec
PL1 0 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 10.95 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952308 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Figura 149. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **60j**.

Manoel carbz-6Br cdcl3
Ago7mtjH2



Current Data Parameters
NAME Ago7mtjH2
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150807
Time 15.14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1653888 sec
RG 4
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 14.20 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz

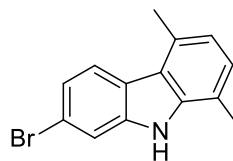
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 250.1300163 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Figura 150. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **60k**.

Manoel carbz-6Br cdcl3
Ago7mtjC

140.2
138.9
130.9
126.8
123.7
123.5
122.7
121.5
120.9
118.6
117.3
113.5

20.5
16.6



Current Data Parameters
NAME Ago7mtjC
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150807
Time 15.41
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 494
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.459602 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 32768
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 11.00 usec
PL1 0 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 10.95 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952336 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

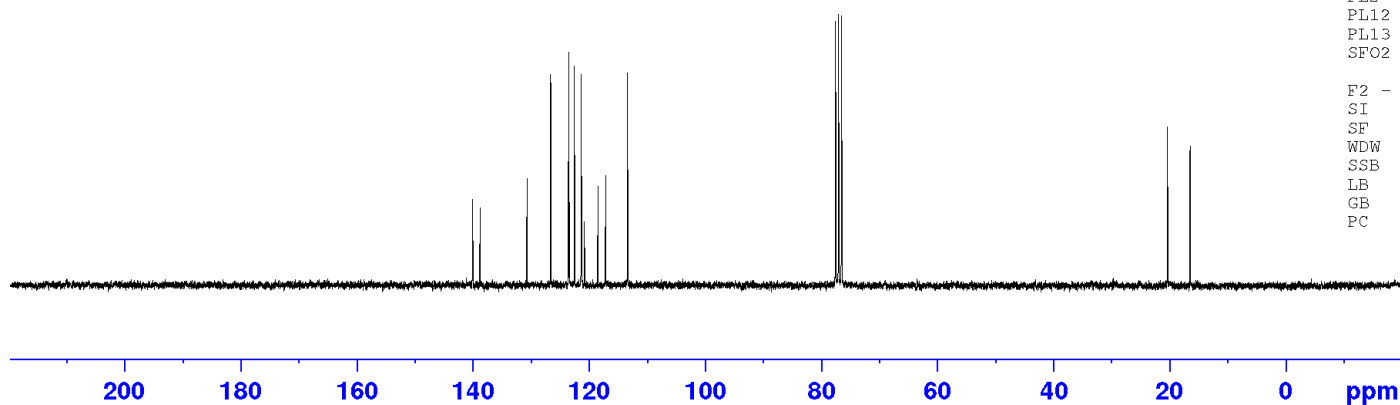
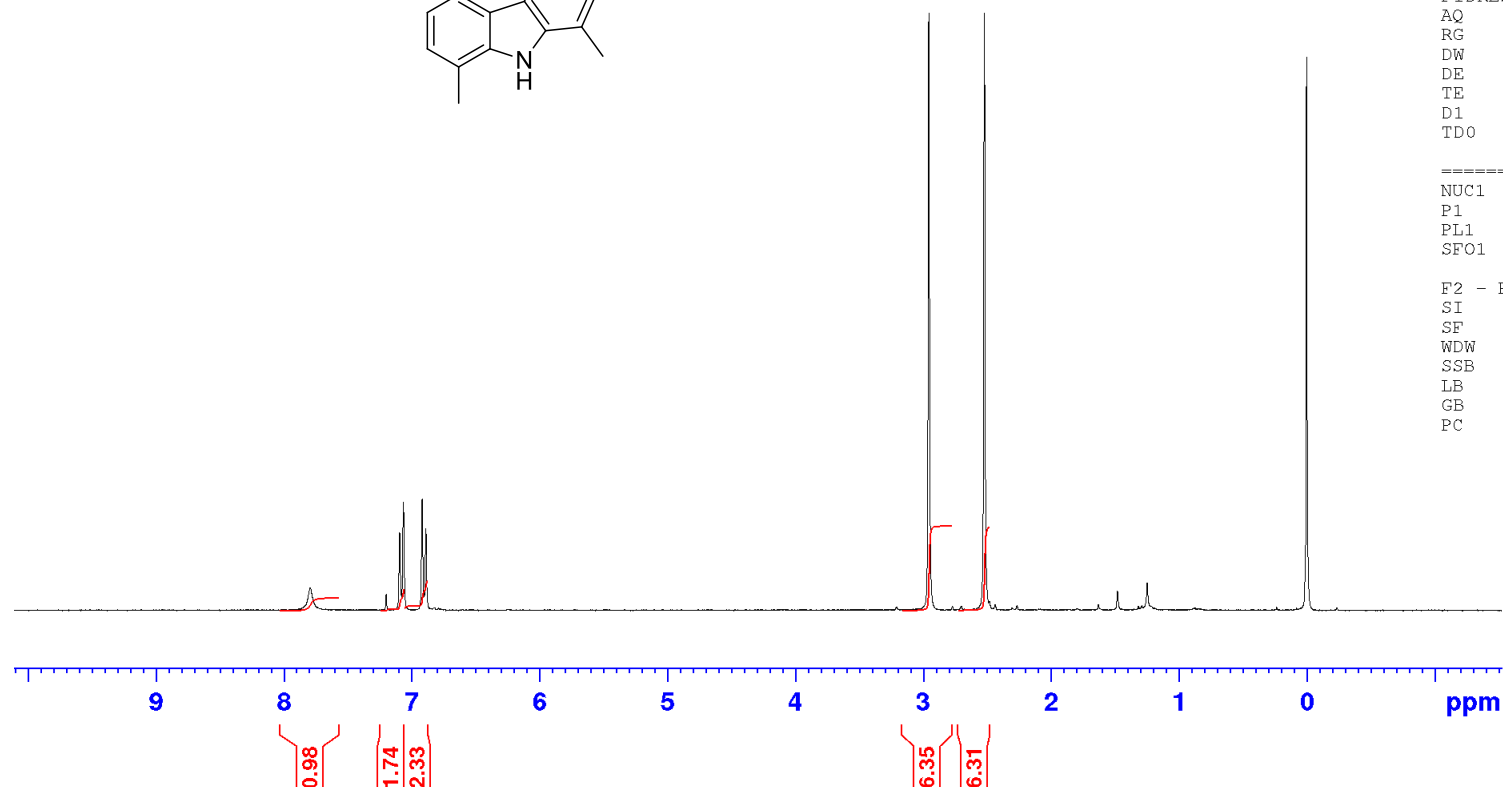
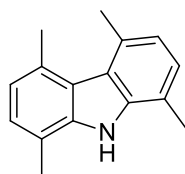


Figura 151. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **60k**.

Manoel carbazol-Pirrol cdcl3 jul17mtjH3



Current Data Parameters
NAME jul17mtjH3
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150717
Time 16.25
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1653888 sec
RG 4
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 14.20 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 250.1300143 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Figura 152. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **63**.

Manoel carbazol-Pirrol cdcl3 jul17mtjC

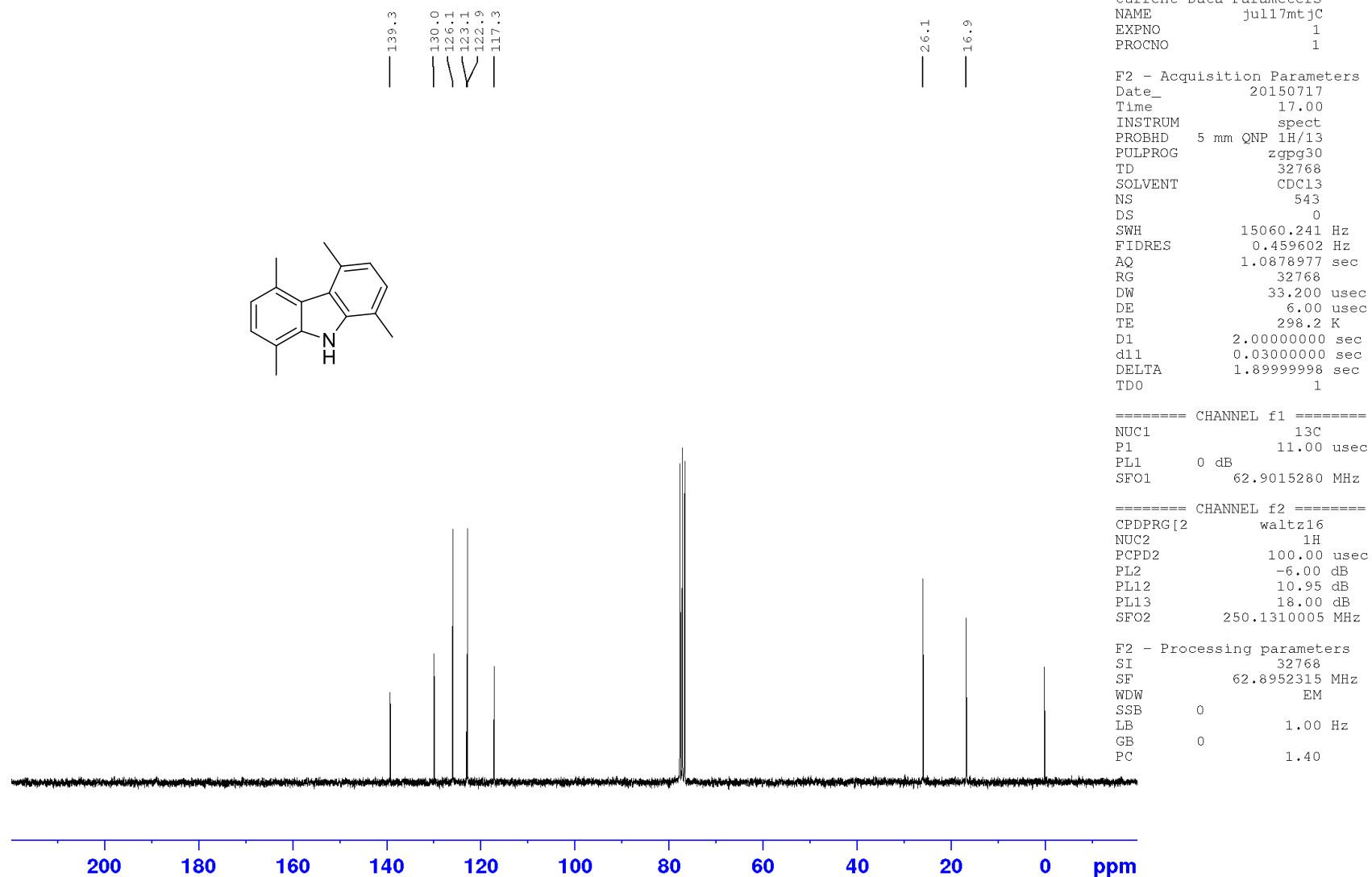
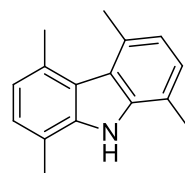
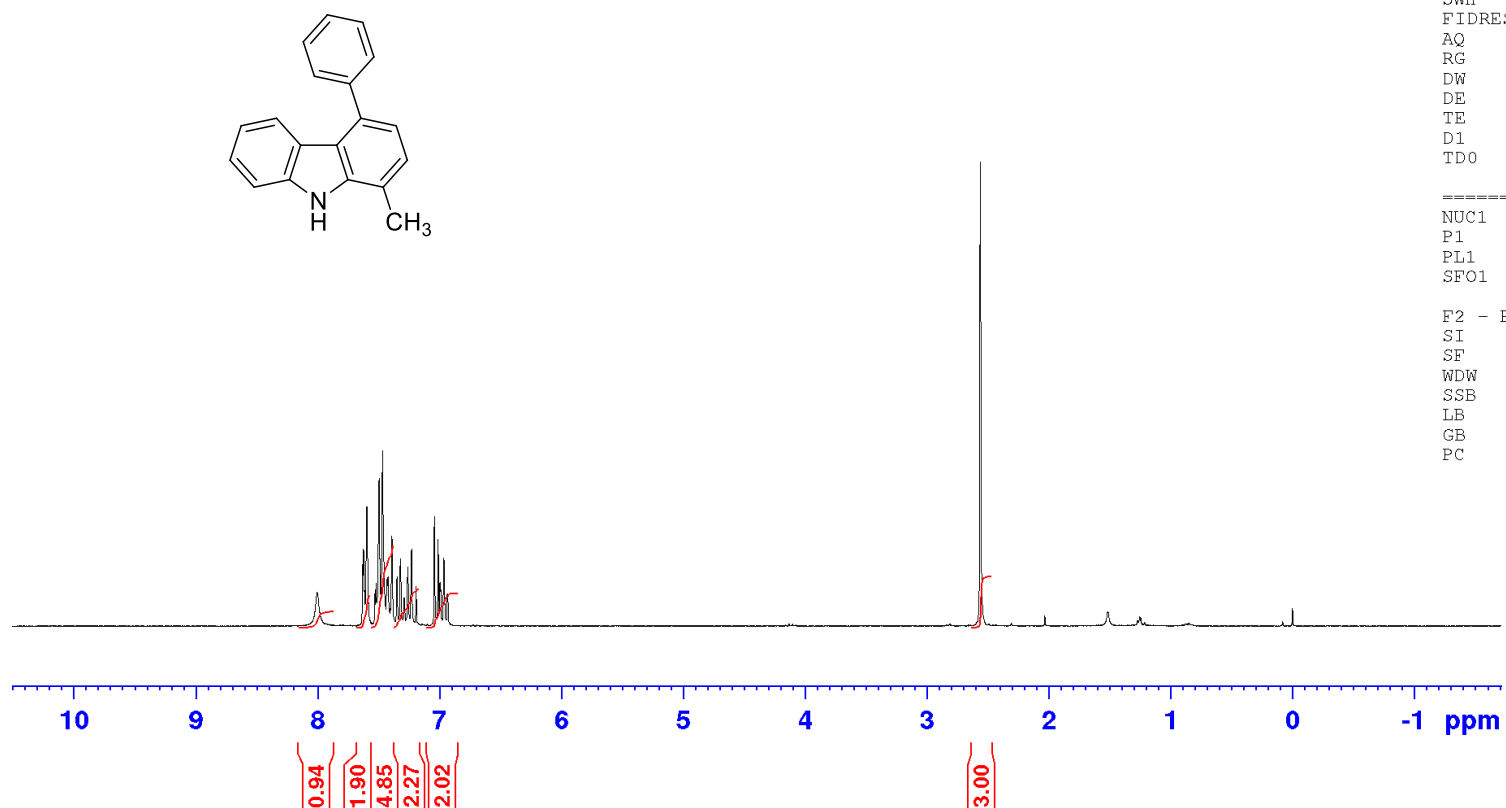


Figura 153. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **63**.

Manoel Carbazol Ph-Me major cdcl3
fev25mtjH3



```

Current Data Parameters
NAME      3fev25mtjH3
EXPNO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20160225
Time      15.08
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD        32768
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1653888 sec
RG         4
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         14.20 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1       250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         250.1300169 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

```

Figura 154. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **69a**.

Manoel Carbazol Ph-Me major cdcl3
fev25mtjC3

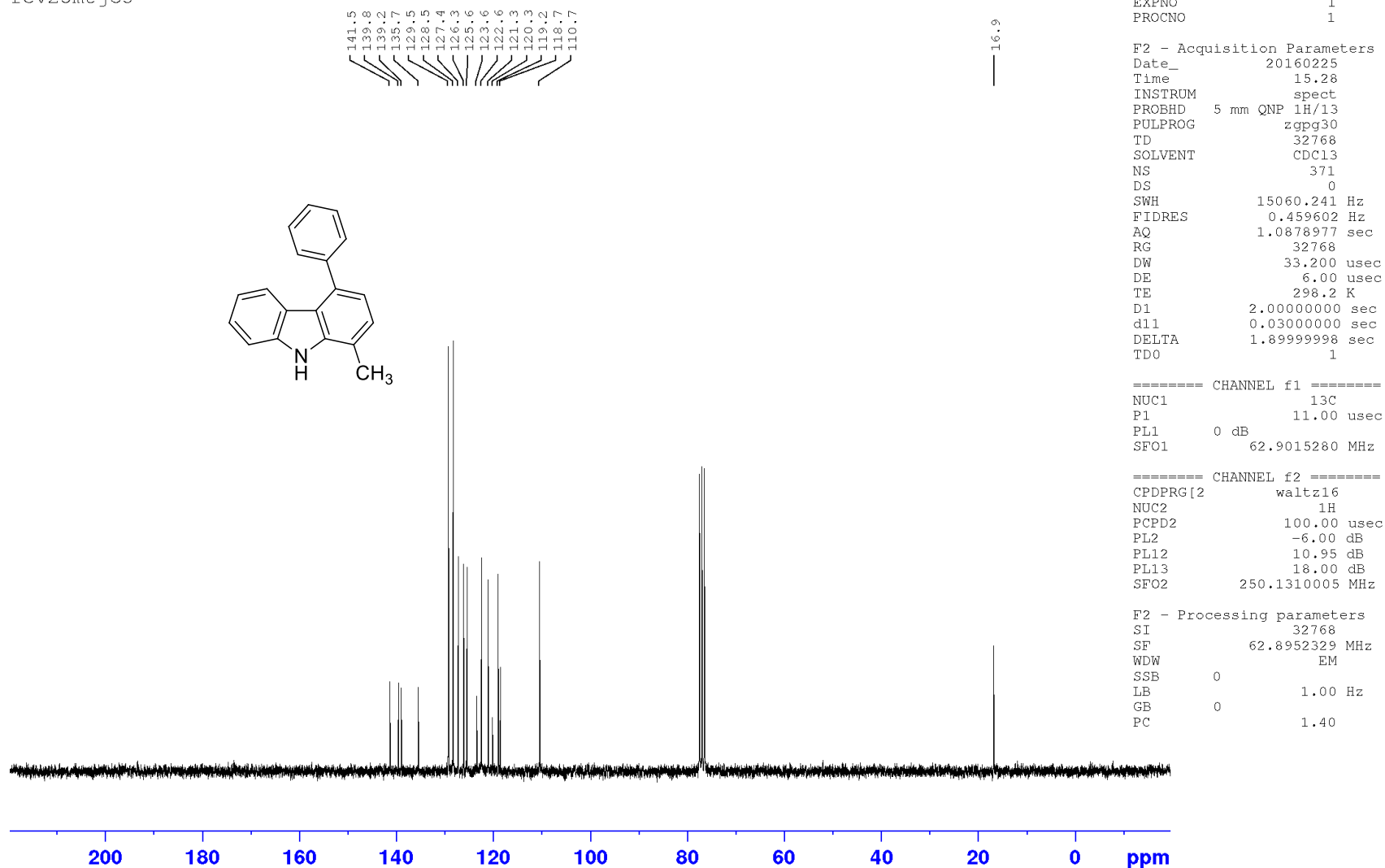


Figura 155. Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto 69a.

Manoel Carbazol Bn-indol Ph, Co2et
mar02mtjH2

Current Data Parameters
NAME 3mar02mtjH2
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160302
Time 18.10
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1653888 sec
RG 4
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 14.20 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 250.1300353 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

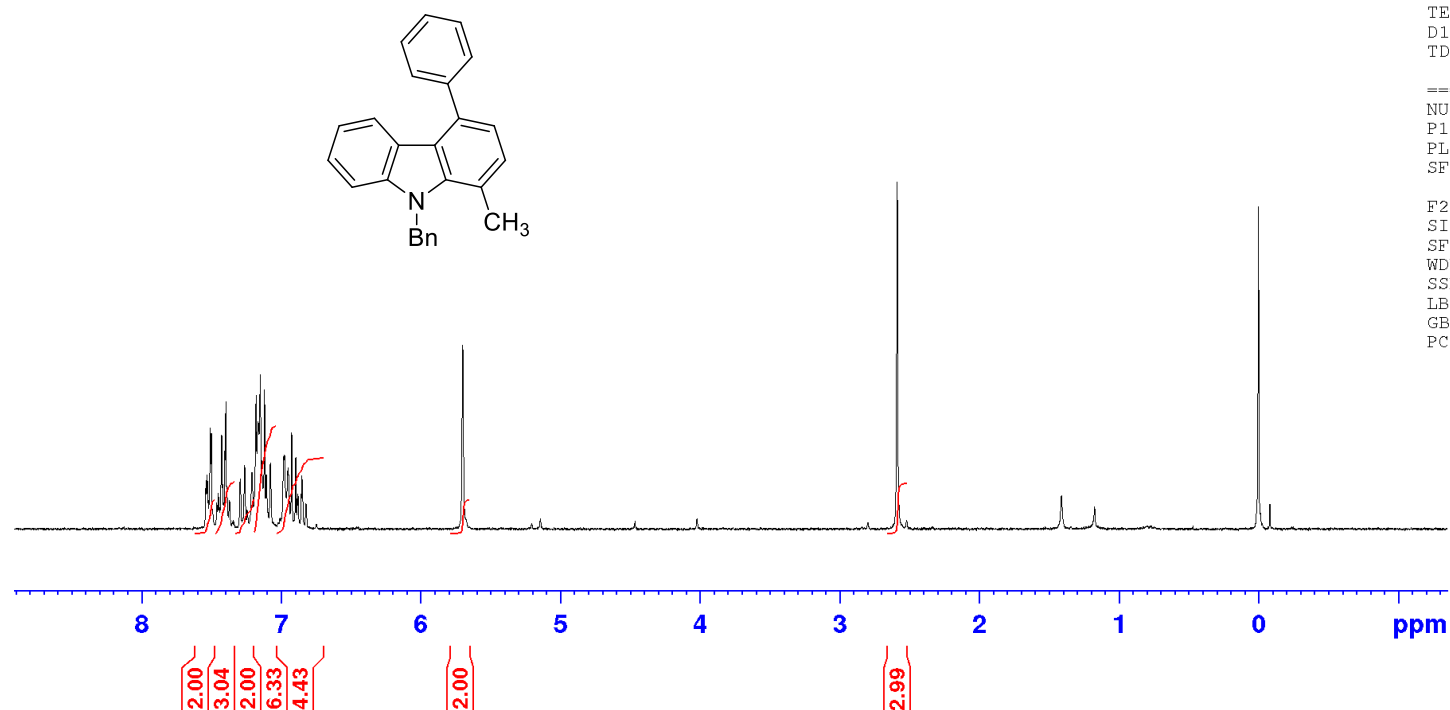


Figura 156. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **69b**.

Manoel Carbazol Bn-indol Ph, Co2et
mar02mtjC

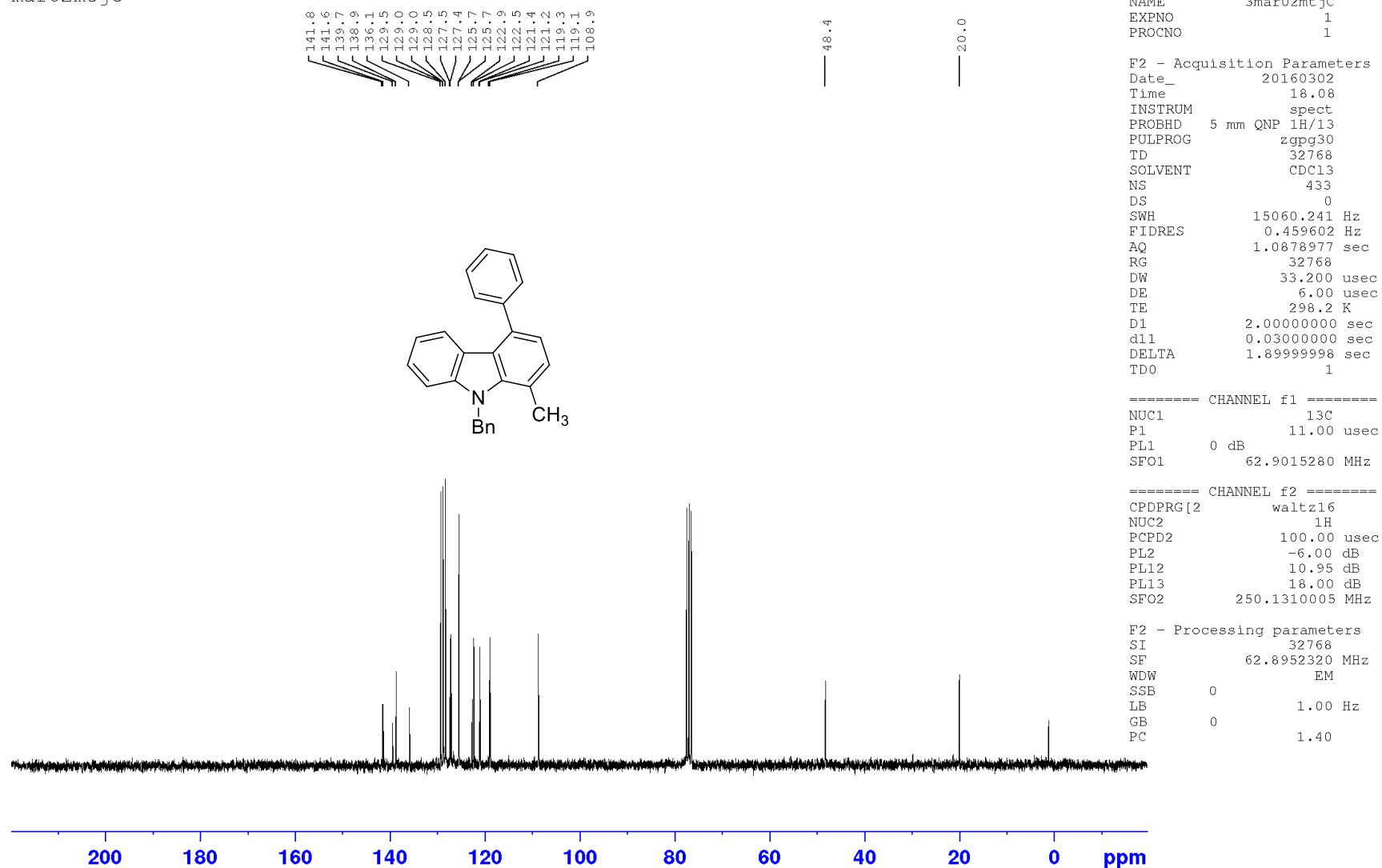
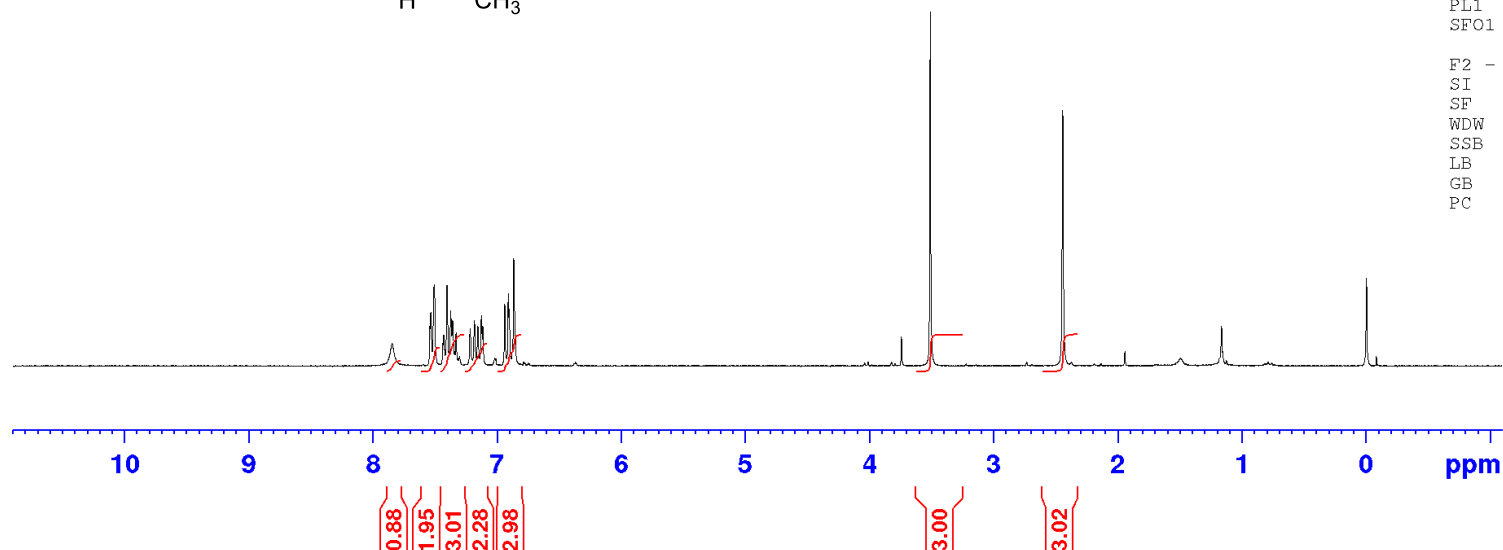
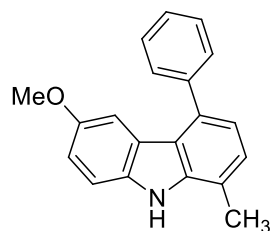


Figura 157. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **69b**.

Manoel Carbazol Ph-Me (4ome-Indol) major cdcl3
fev26mtjH6 Prod majorit



Current Data Parameters
NAME 3fev26mtjH2
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160226
Time 17.10
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 5
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1653888 sec
RG 4
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 14.20 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 250.1300373 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

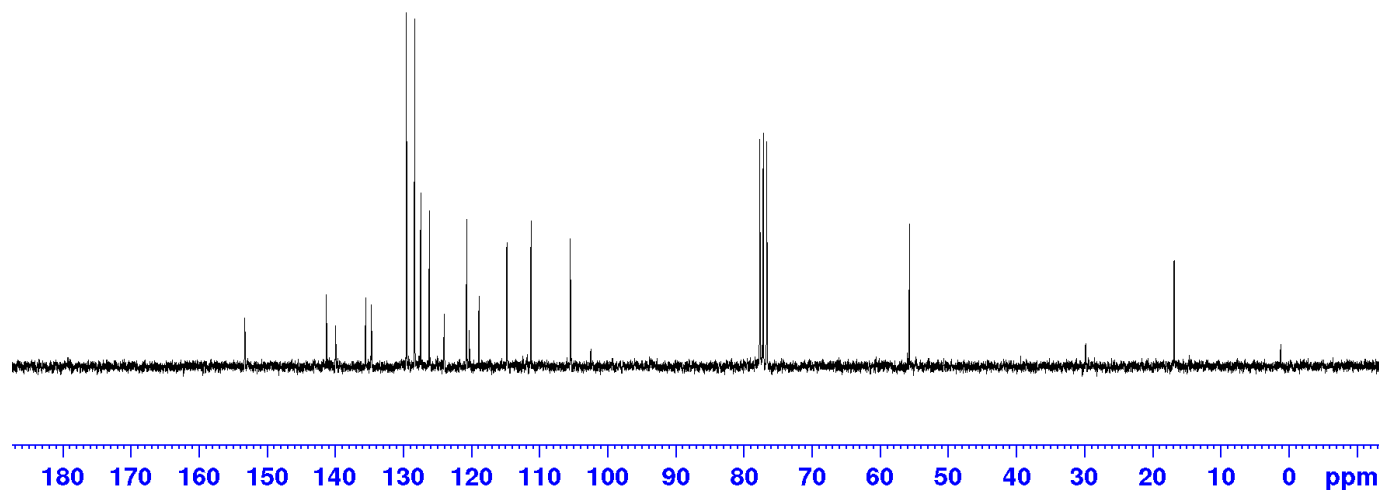
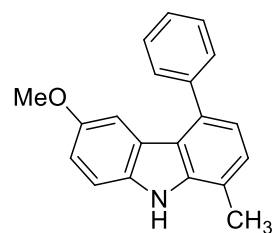
Figura 158. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **69c**.

Manoel Carbazol Ph-Me (4ome-Indol) major cdcl3
fev26mtjC2 Prod majorit

153.3
141.3
140.0
135.6
134.7
129.5
128.3
127.5
126.2
124.0
120.7
120.3
118.9
114.8
111.3
105.5

55.7

16.8



Current Data Parameters
NAME 3fev26mtjC2
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160226
Time 17.31
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 272
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.459602 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 32768
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 11.00 usec
PL1 0 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 10.95 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952333 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Figura 159. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **69c**.

manoel cdcl3 carbazol Me, p_OmePh indol
mar10 mtjH

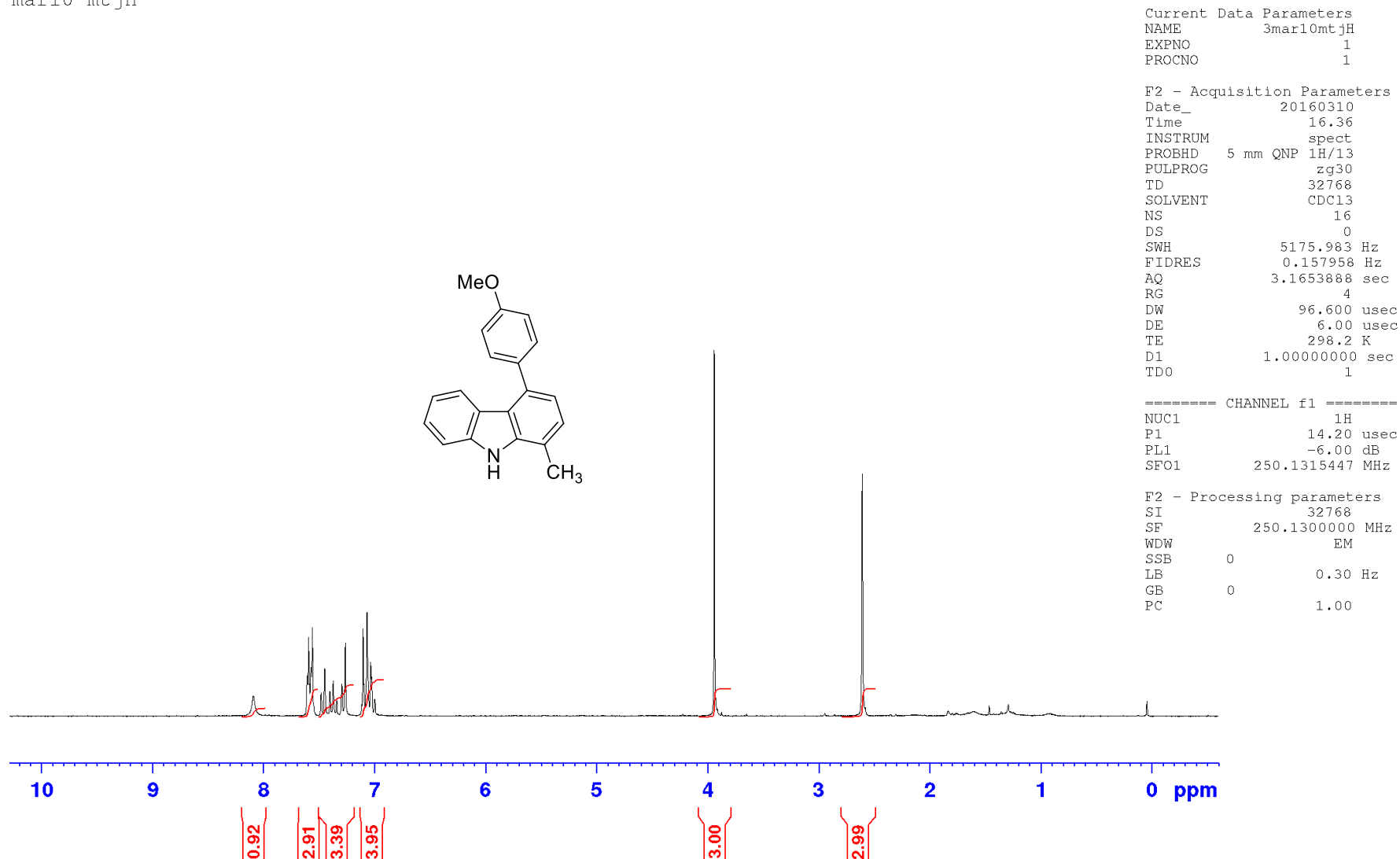
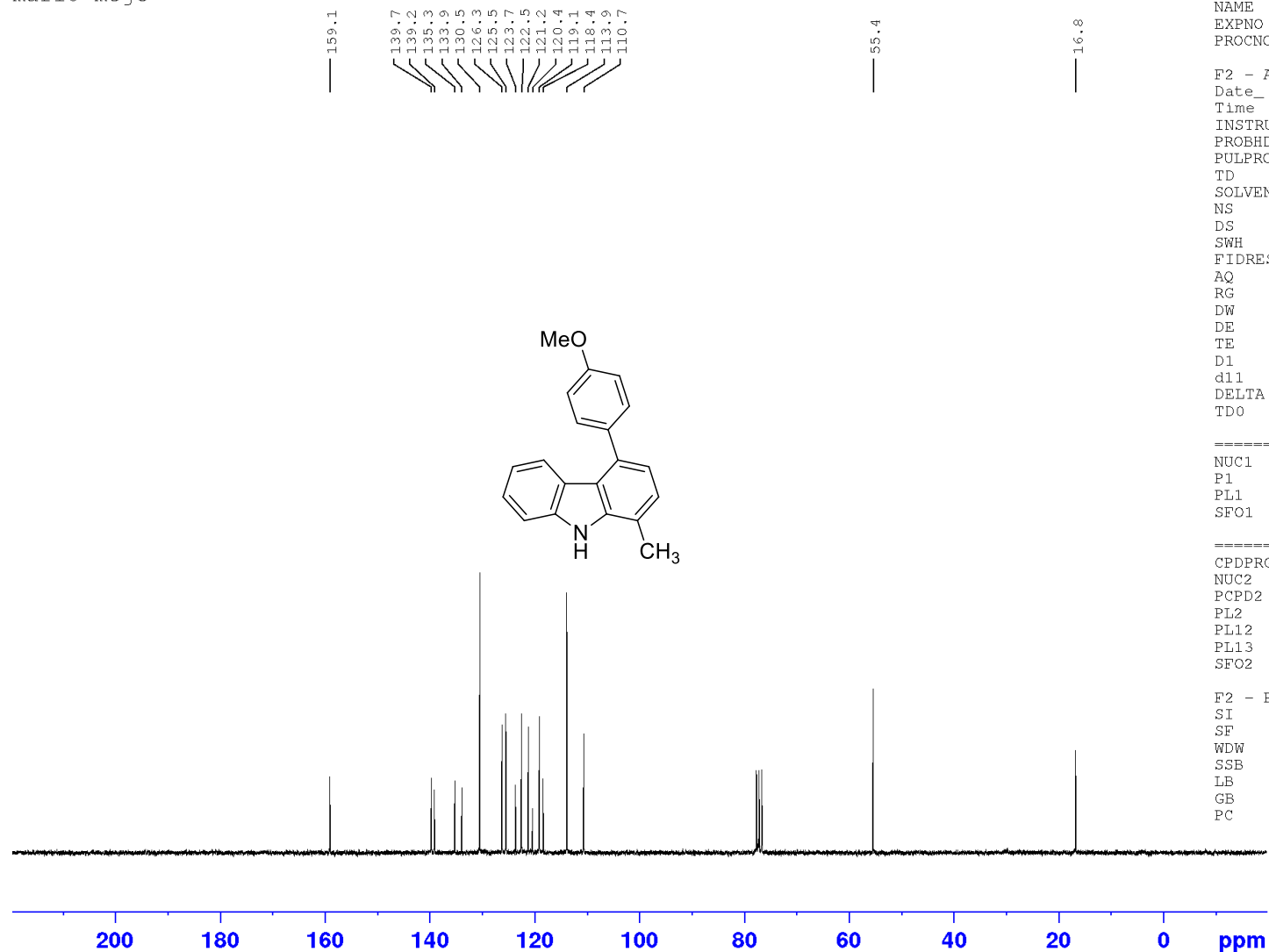


Figura 160. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **69d**.

manoel cdcl3 carbazol Me, p_OmePh indol
mar10 mtjC



Current Data Parameters
NAME 3mar10mtjC
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160310
Time 16.57
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 352
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.459602 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 32768
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

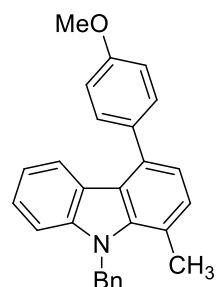
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 11.00 usec
PL1 0 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 10.95 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952393 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Figura 161. Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto **69d**.

Manoel Carbazol cdcl3 4ome-ch3-indolbn OK
mar04mtjH3



Current Data Parameters
NAME 3mar04mtjH3
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160304
Time 17.41
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1653888 sec
RG 4
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 14.20 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 250.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

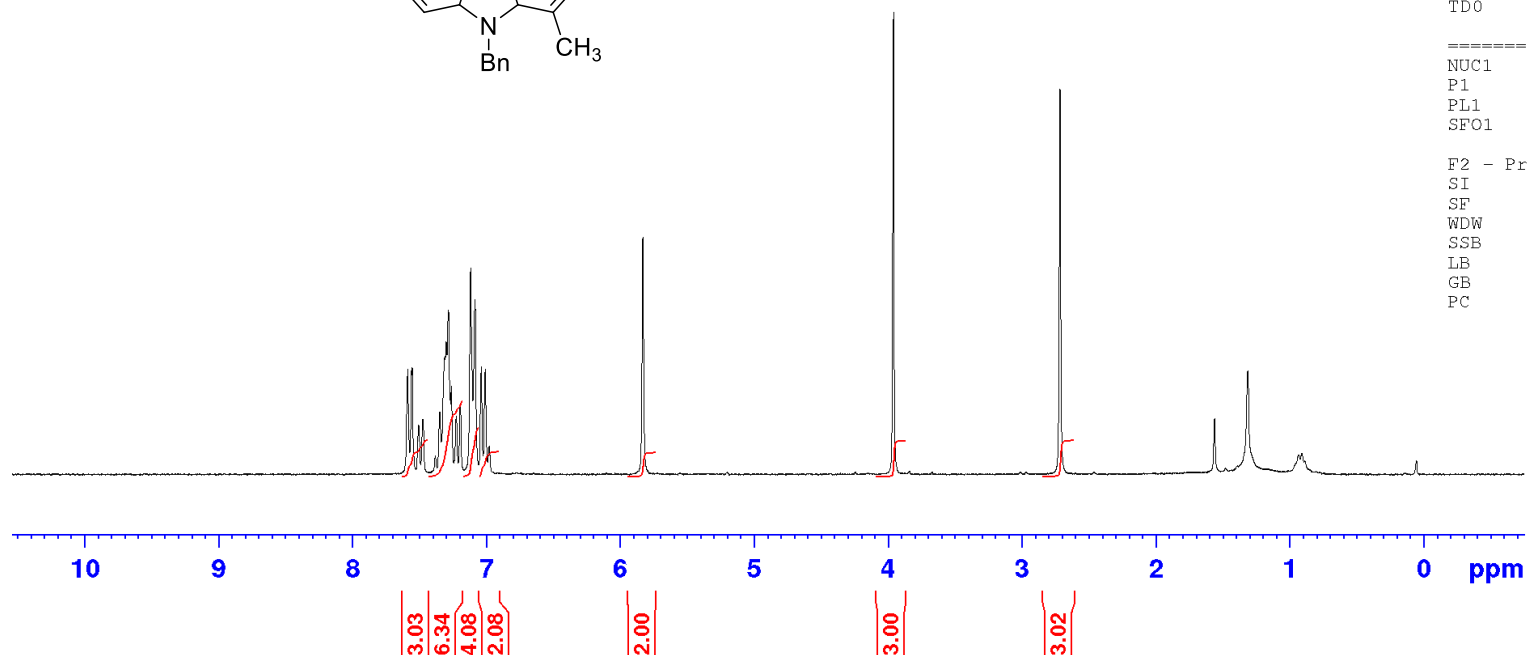


Figura 162. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **69e**.

Manoel Carbazol cdcl3 4ome-ch3-indolbn OK
mar04mtjC3

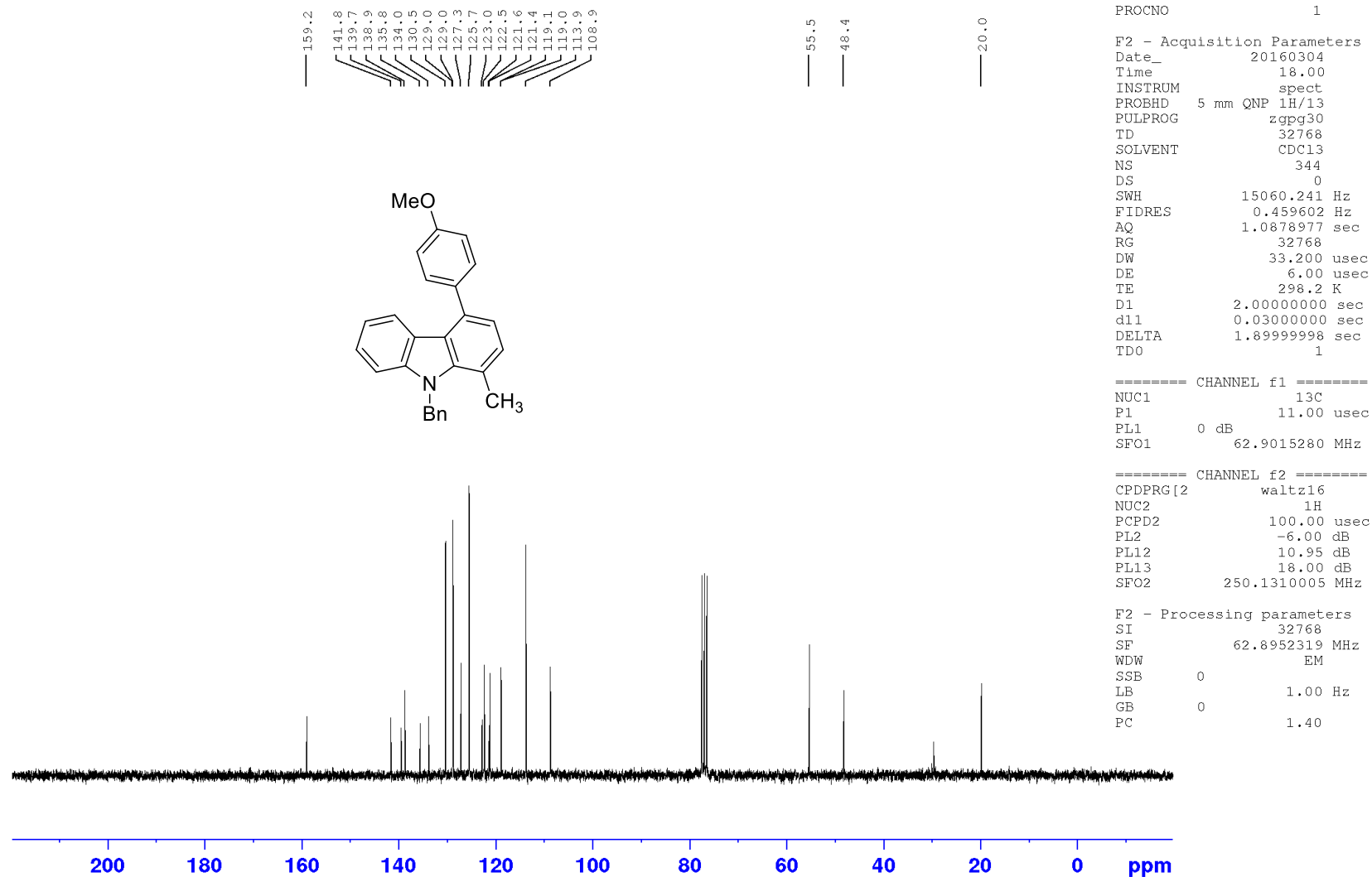


Figura 163. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **69e**.

MANOEL cdcl3 carbazol_Indol_OMe_Me apolar
ago16mtjH2

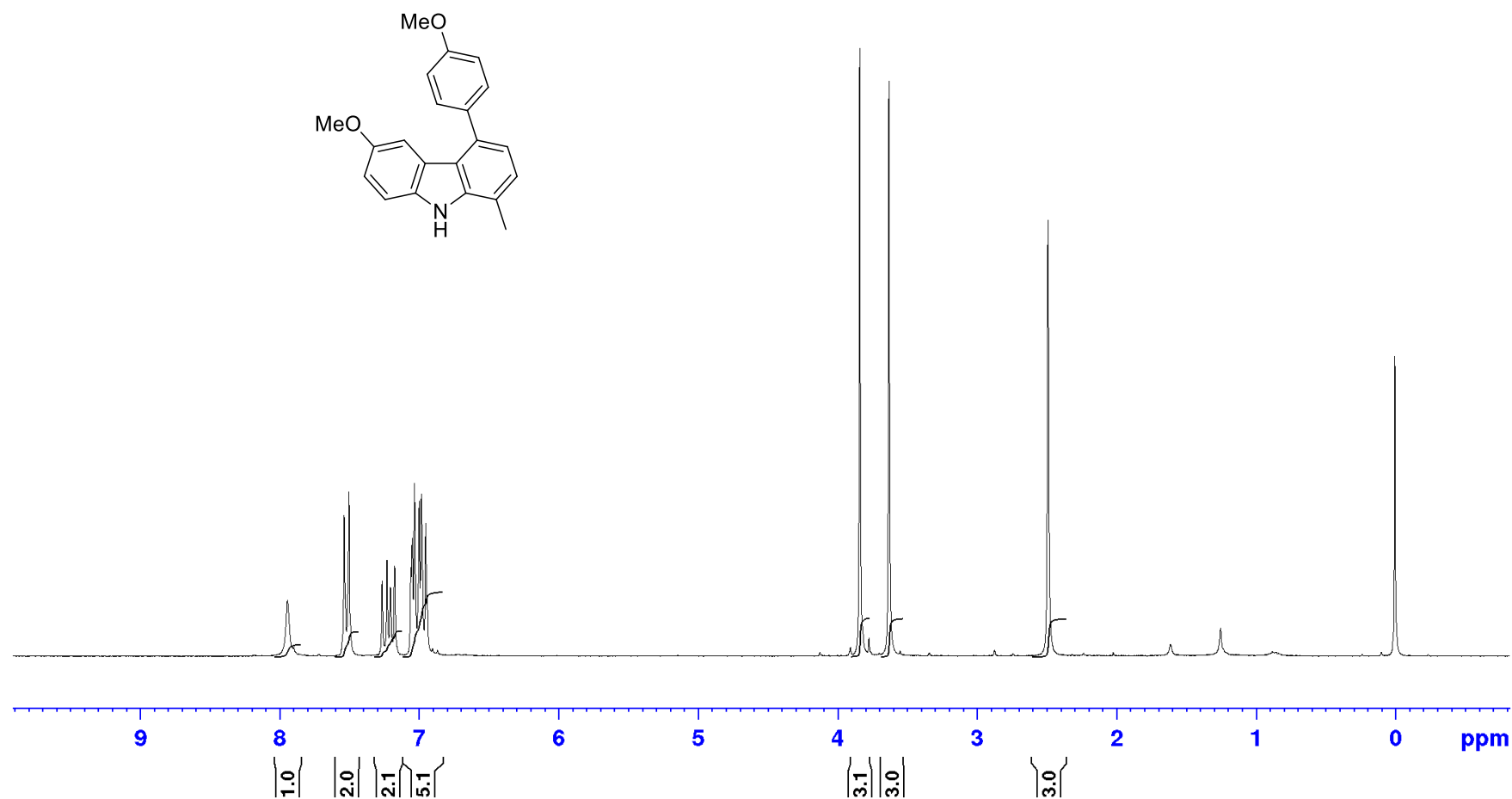


Figura 164. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **69f**.

MANOEL cdcl3 carbazol_Indol_OMe_Me apolar
ago16mtjc2

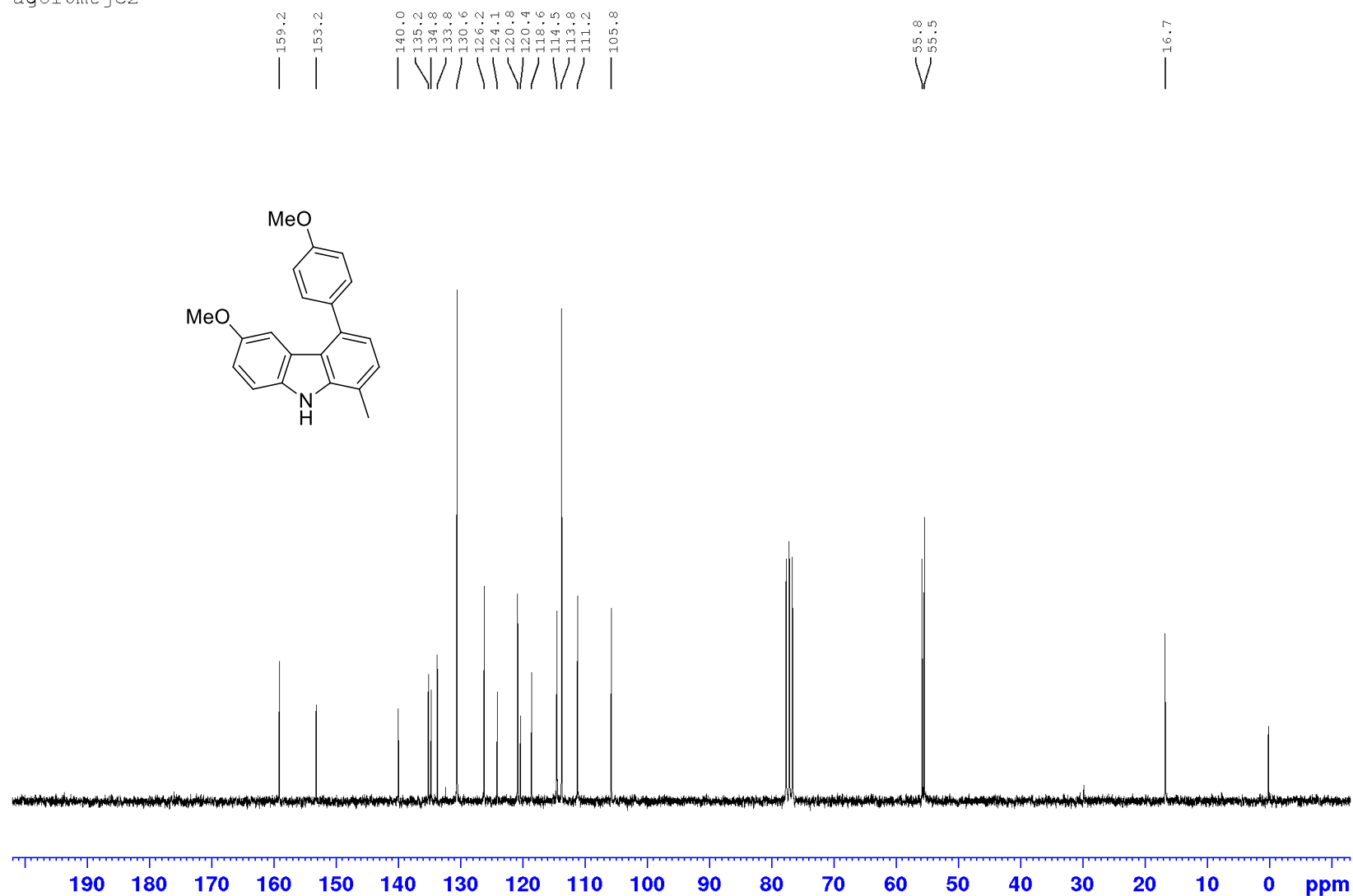
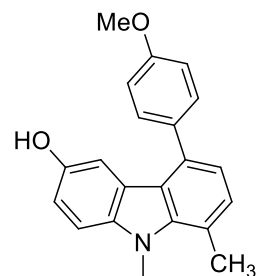


Figura 165. Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto **69f**.

manoel cdcl3 carbazol Ome Me indol
mar09mtjH



Current Data Parameters
NAME 3mar09mtjH
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160309
Time 17.37
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1653888 sec
RG 4
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 14.20 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 250.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

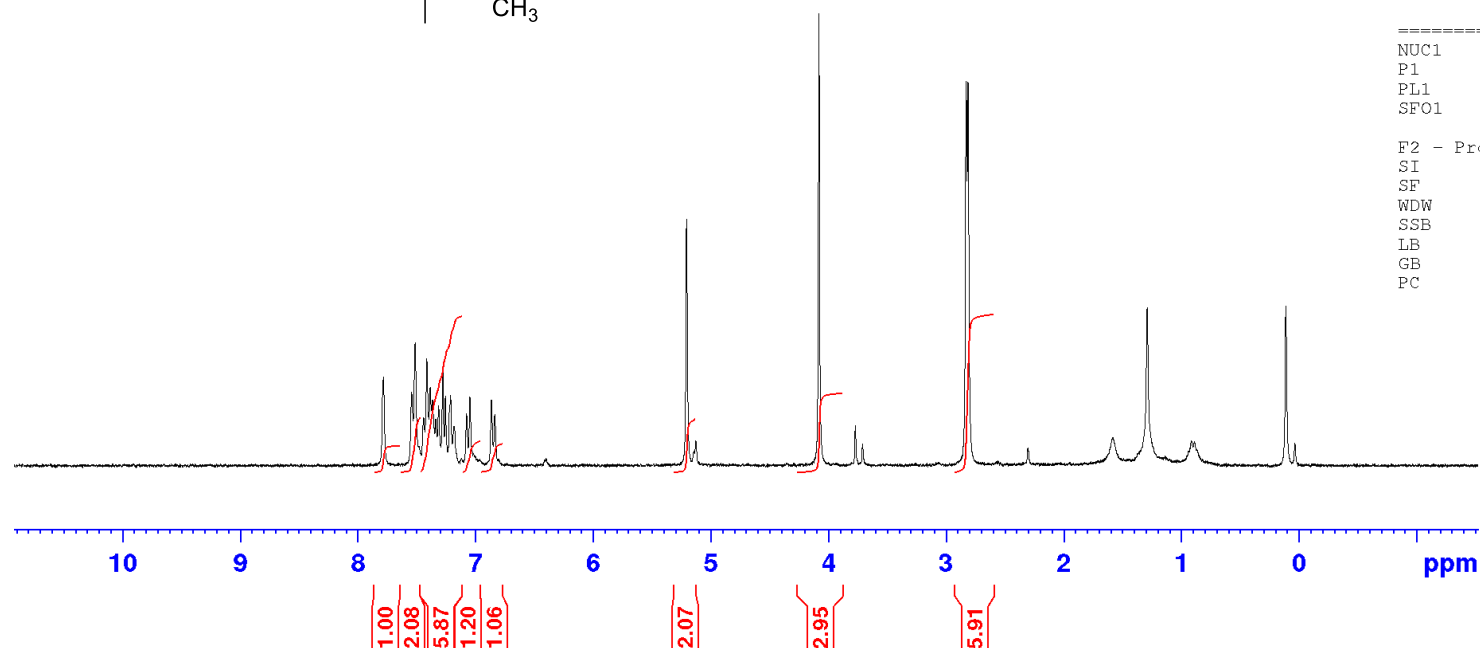


Figura 166. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **69g**.

manoel cdcl3 carbazol Ome Me indol
mar09mtjC

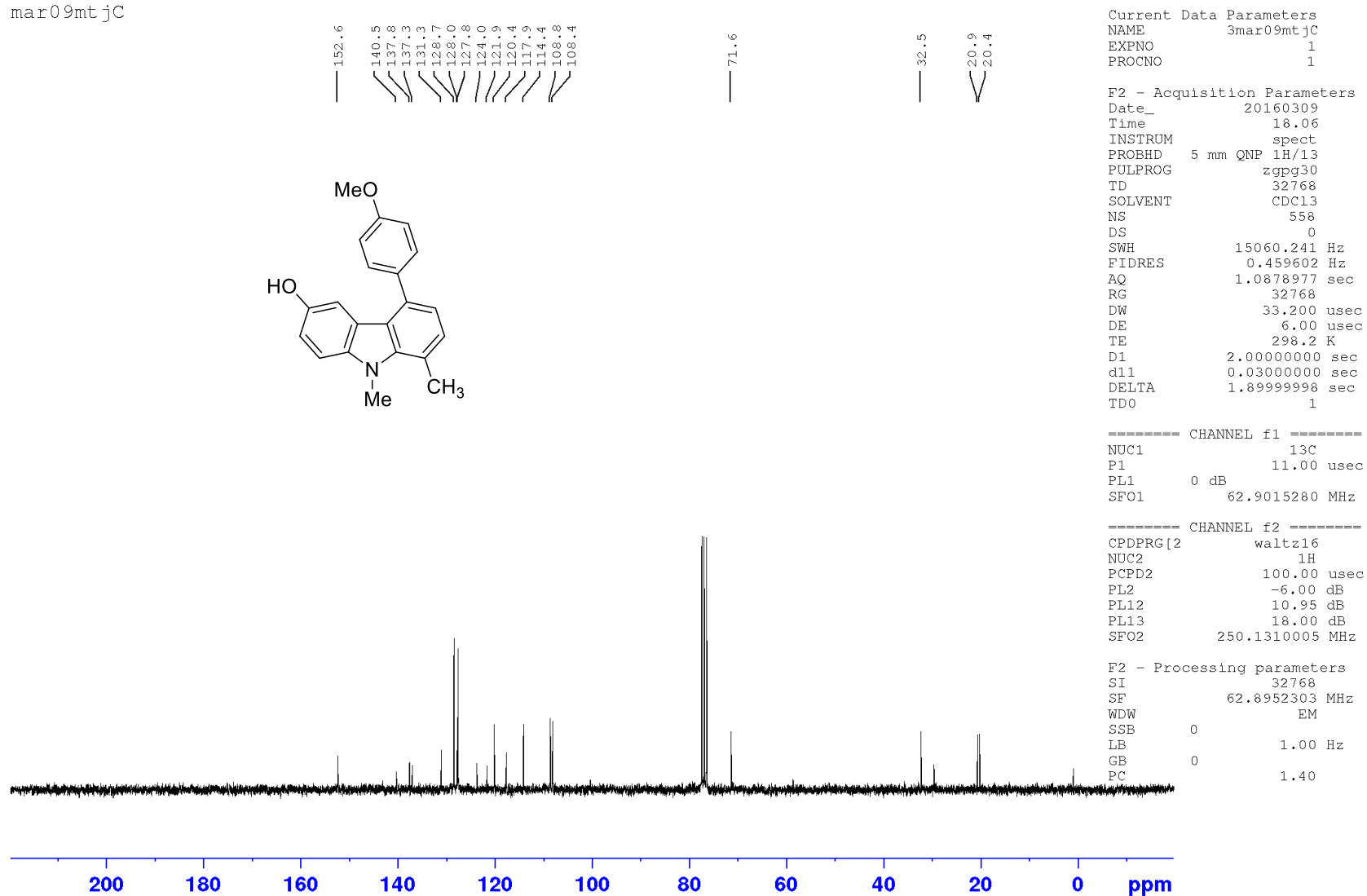
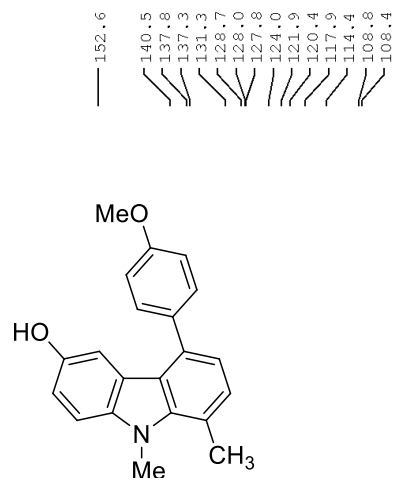


Figura 167. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **69g**.

Manoel carbazol 5-F-indol_pOMePh_Me cdcl3
mar15mtrjH

Current Data Parameters
NAME 3mar15mtrjH
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160315
Time 17.04
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1653888 sec
RG 4
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 14.20 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 250.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

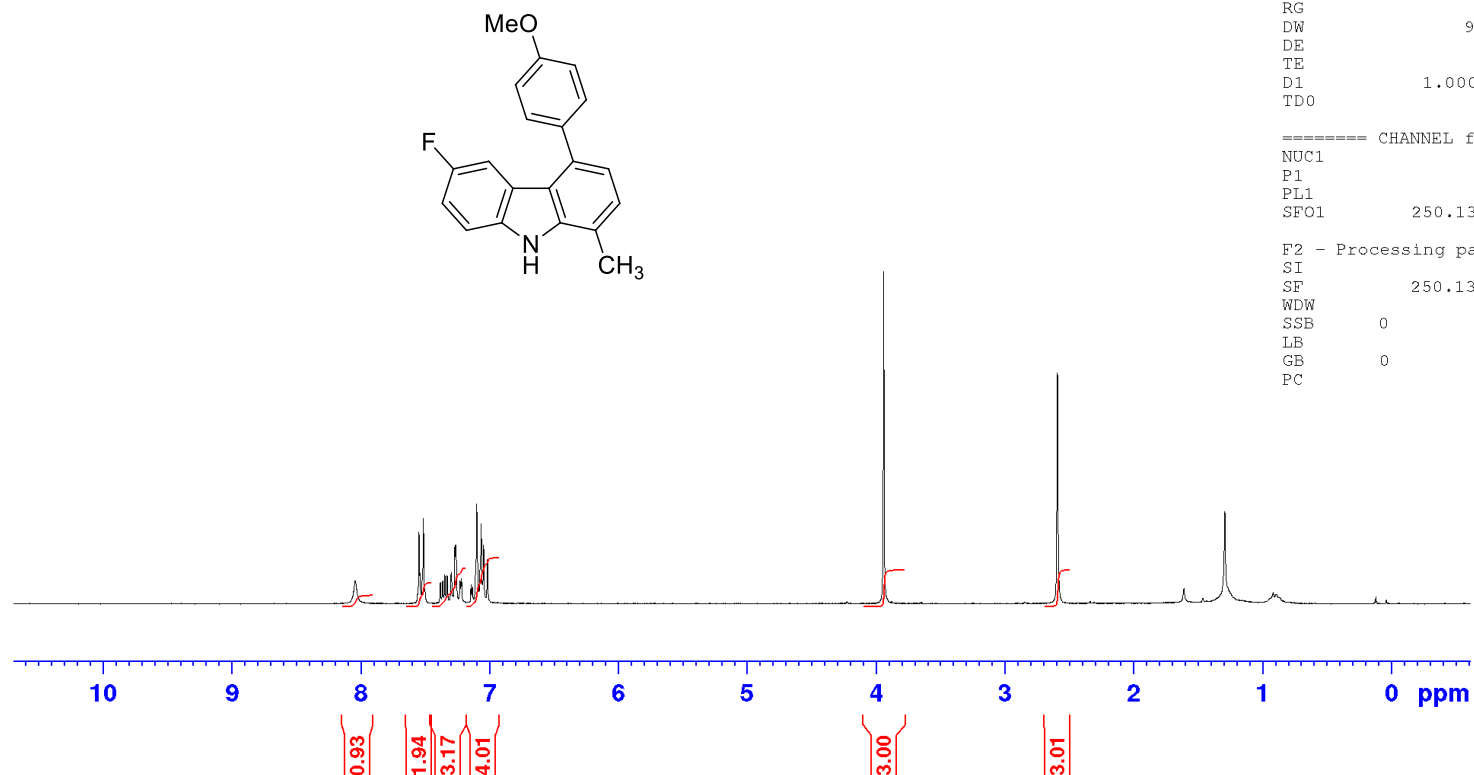


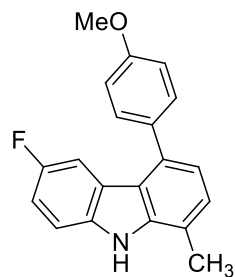
Figura 168. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **69h**.

Manoel carbazol 5-F-indol_pOMePh_Me cdcl3
mar15mtrjC

159.3
158.9
155.1
140.3
136.1
135.5
133.3
130.4
126.8
124.3
124.1
121.3
120.3
118.7
114.0
113.5
113.1
111.1
111.0
108.4
108.0

55.5

16.8



Current Data Parameters
NAME 3mar15mtrjC
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160315
Time 17.51
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 877
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.459602 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 32768
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 11.00 usec
PL1 0 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 10.95 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952310 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

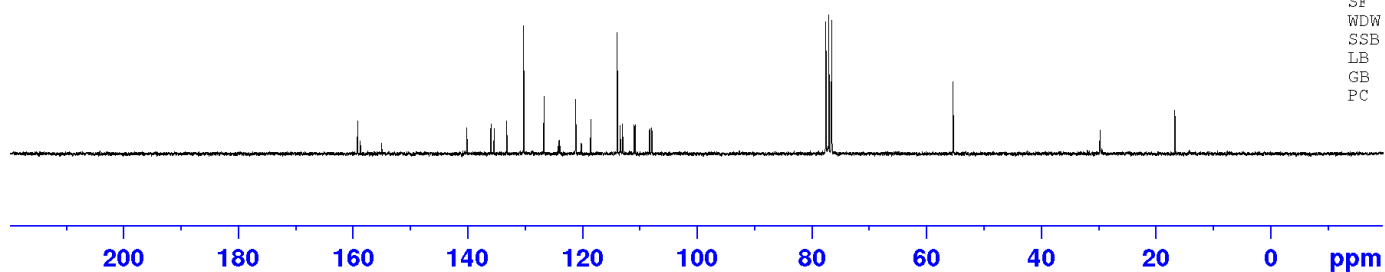


Figura 169. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **69h**.

manoel carbazol Me_pOMe cdcl3
ag011mtjH

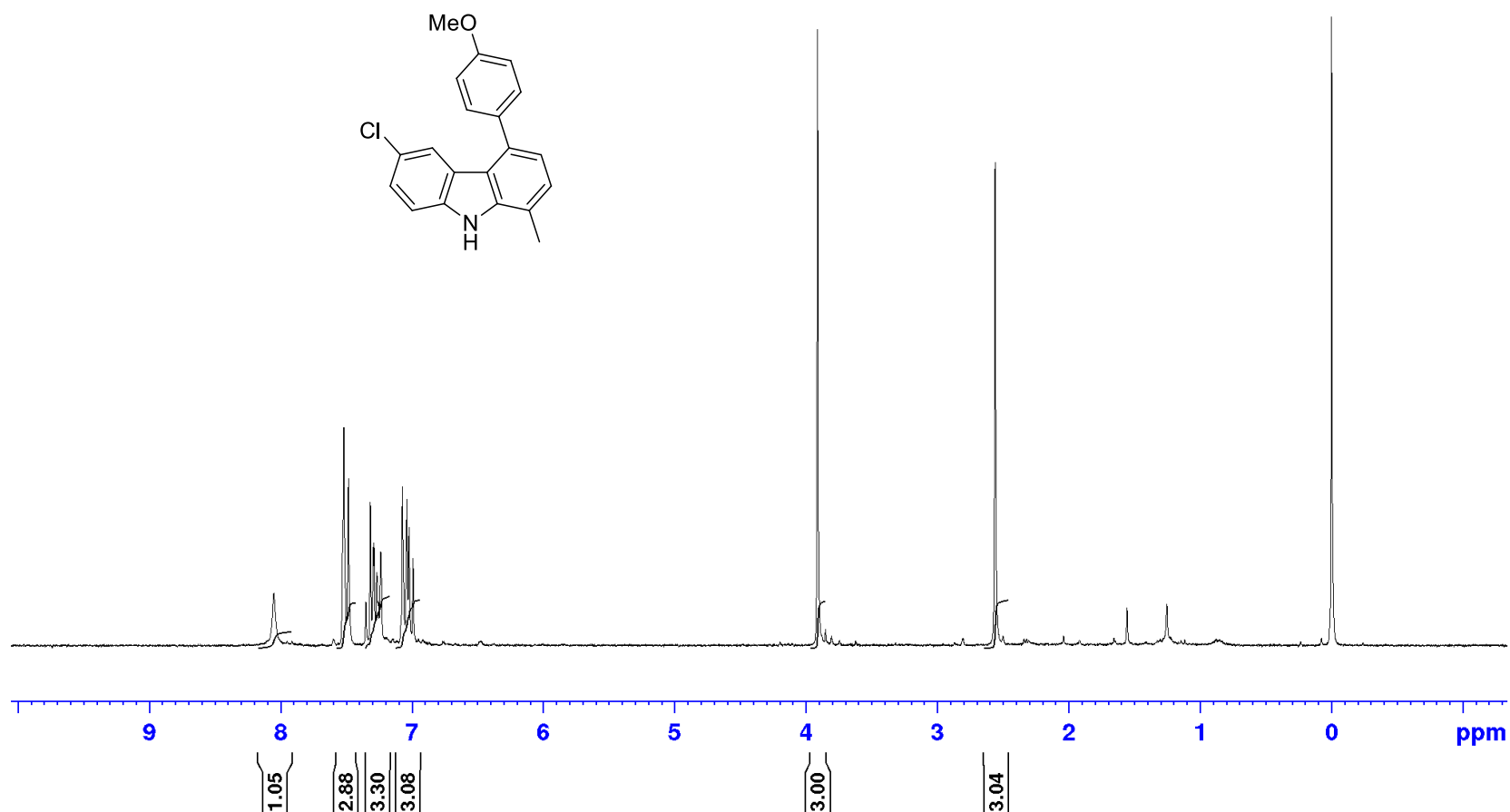


Figura 170. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **69i**.

manoel carbazolCl_Me_pOMe cdcl3
ago11mtjC

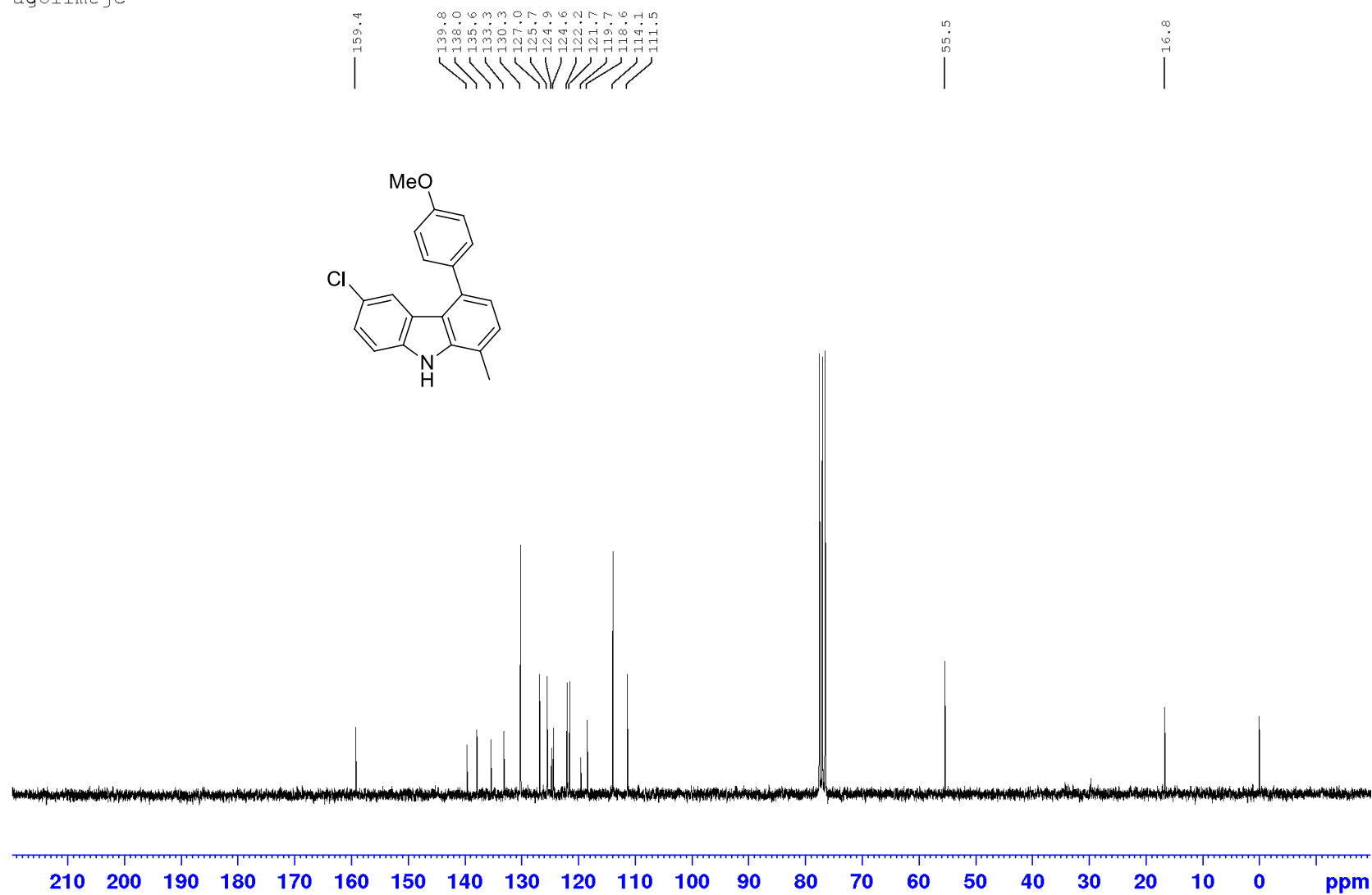


Figura 171 Espectro de RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) do composto **69i**.

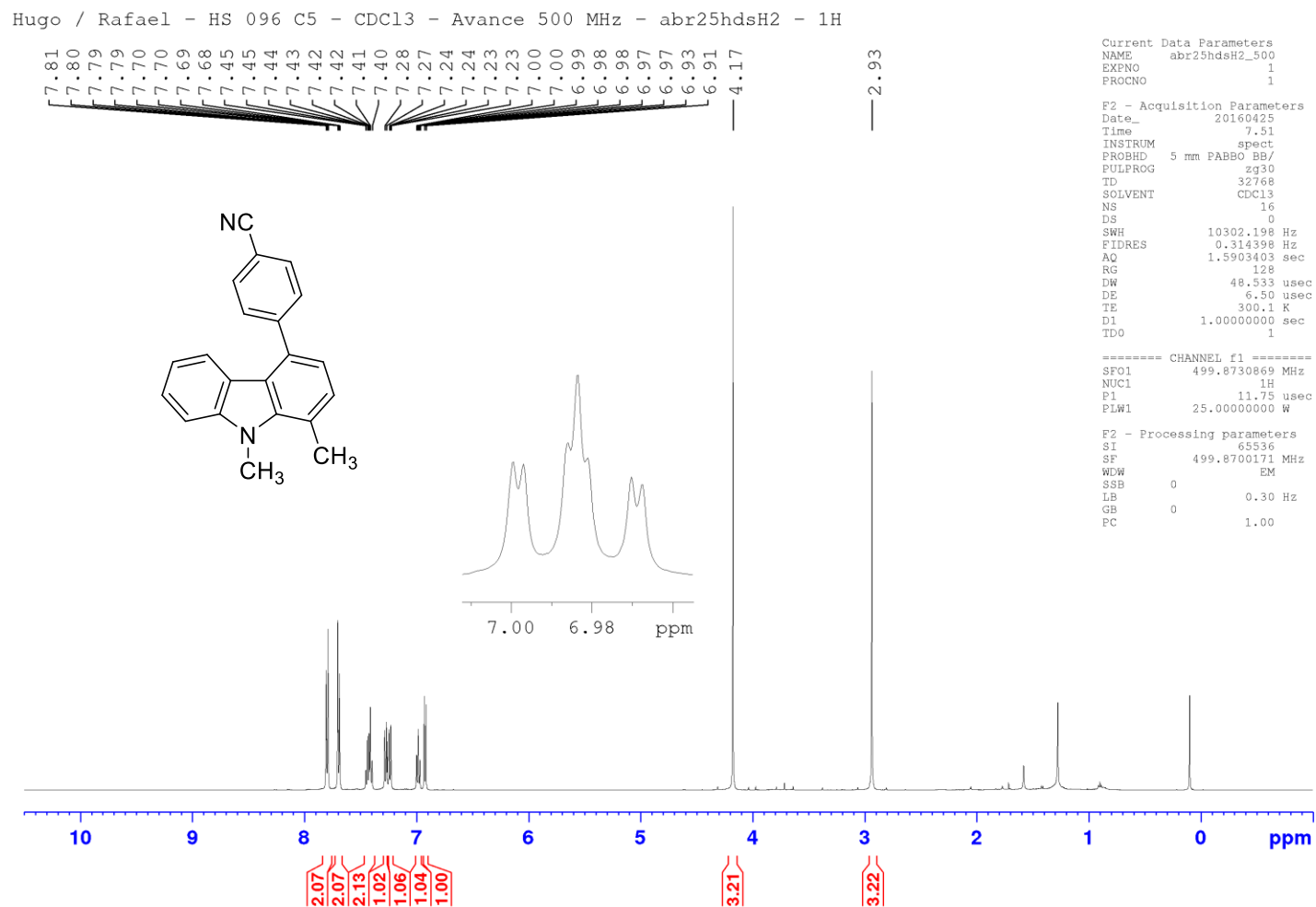


Figura 172. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **69j**.

Hugo / Rafael - HS 096 C5 - CDCl₃ - Avance 500 MHz - abr25hdsH2 - 13C

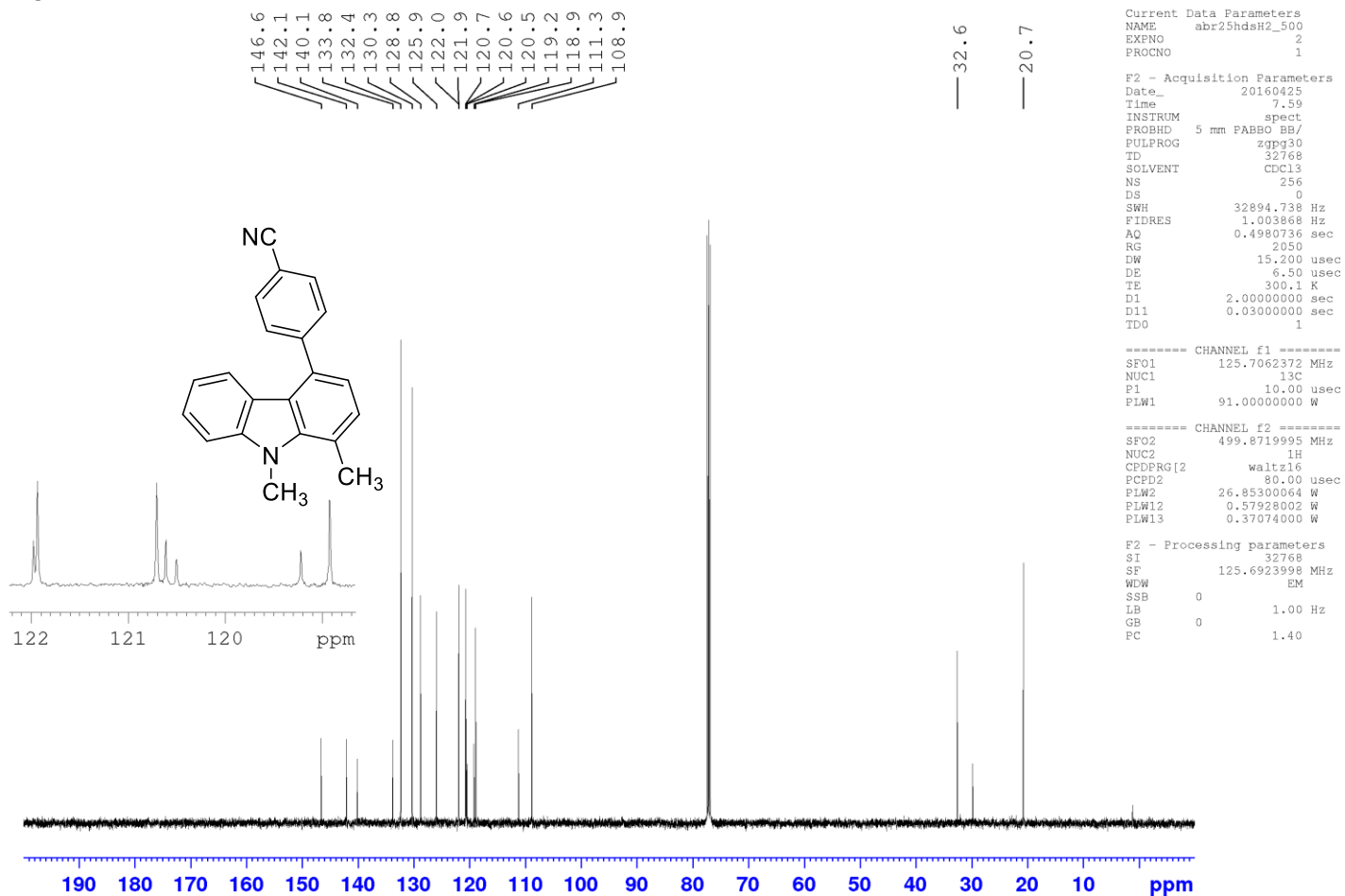


Figura 173. Espectro de RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) do composto **69j**.

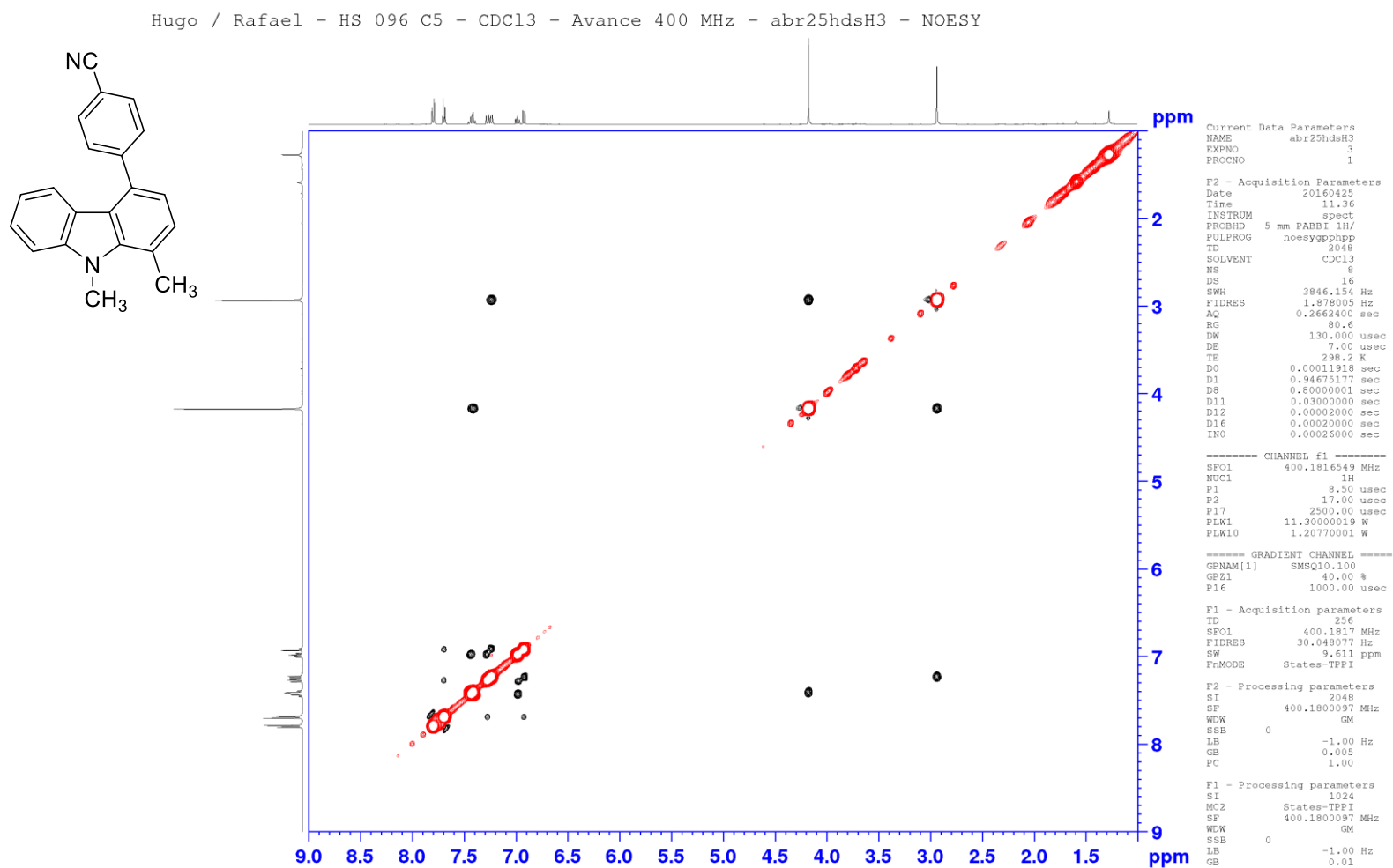


Figura 174. Mapa de correlação ¹H-¹H NOESY (400 MHz, CDCl₃) do composto **69j**.

Hugo / Rafael - HS 095 C4 - CDCl₃ - Avance 500 MHz - abr25hdsH4 - 1H

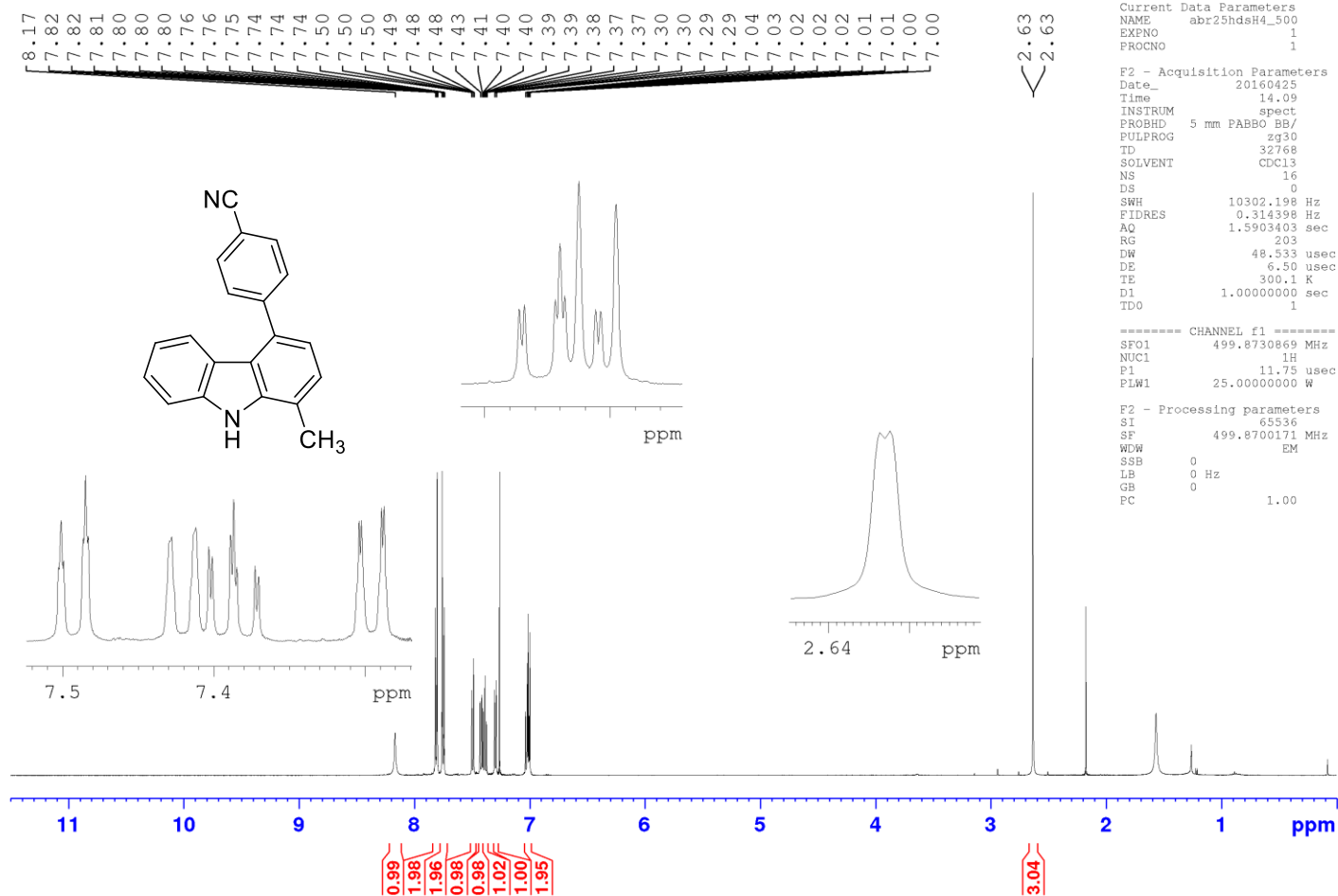


Figura 175. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **69k**.

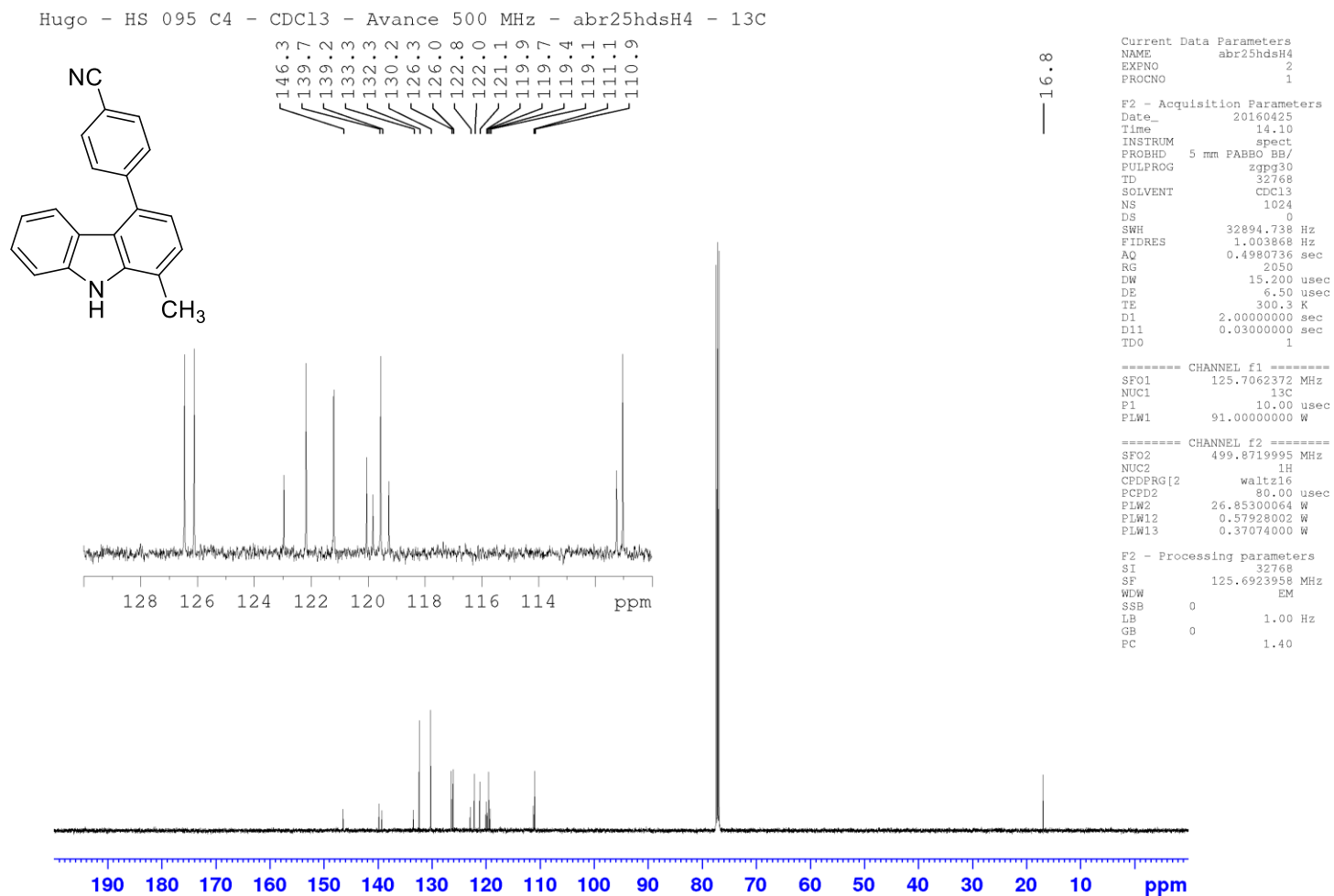


Figura 176. Espectro de RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) do composto 69k.

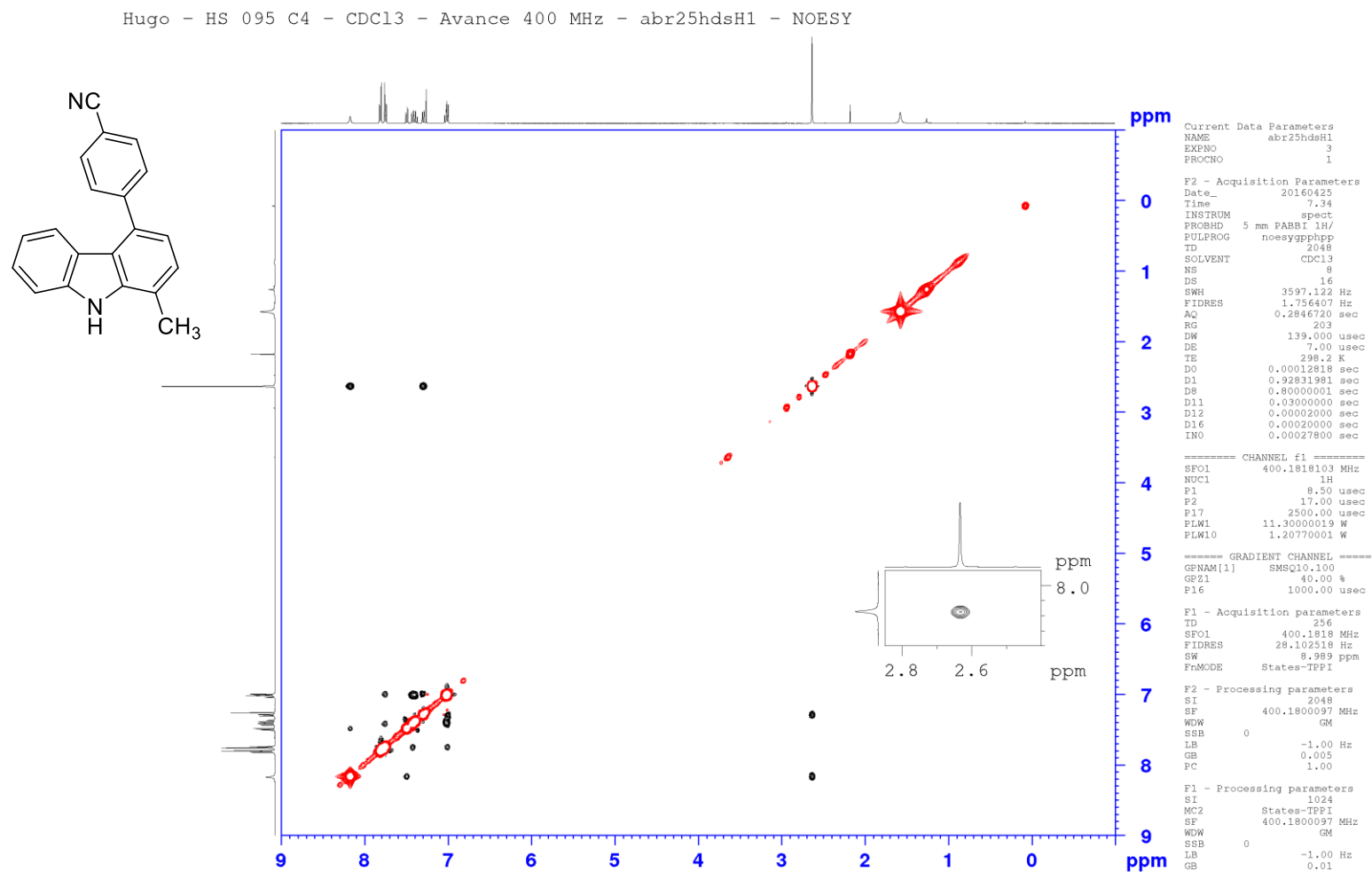


Figura 177. Mapa de correlação ^1H - ^1H NOESY (400 MHz, CDCl₃) do composto **69k**.

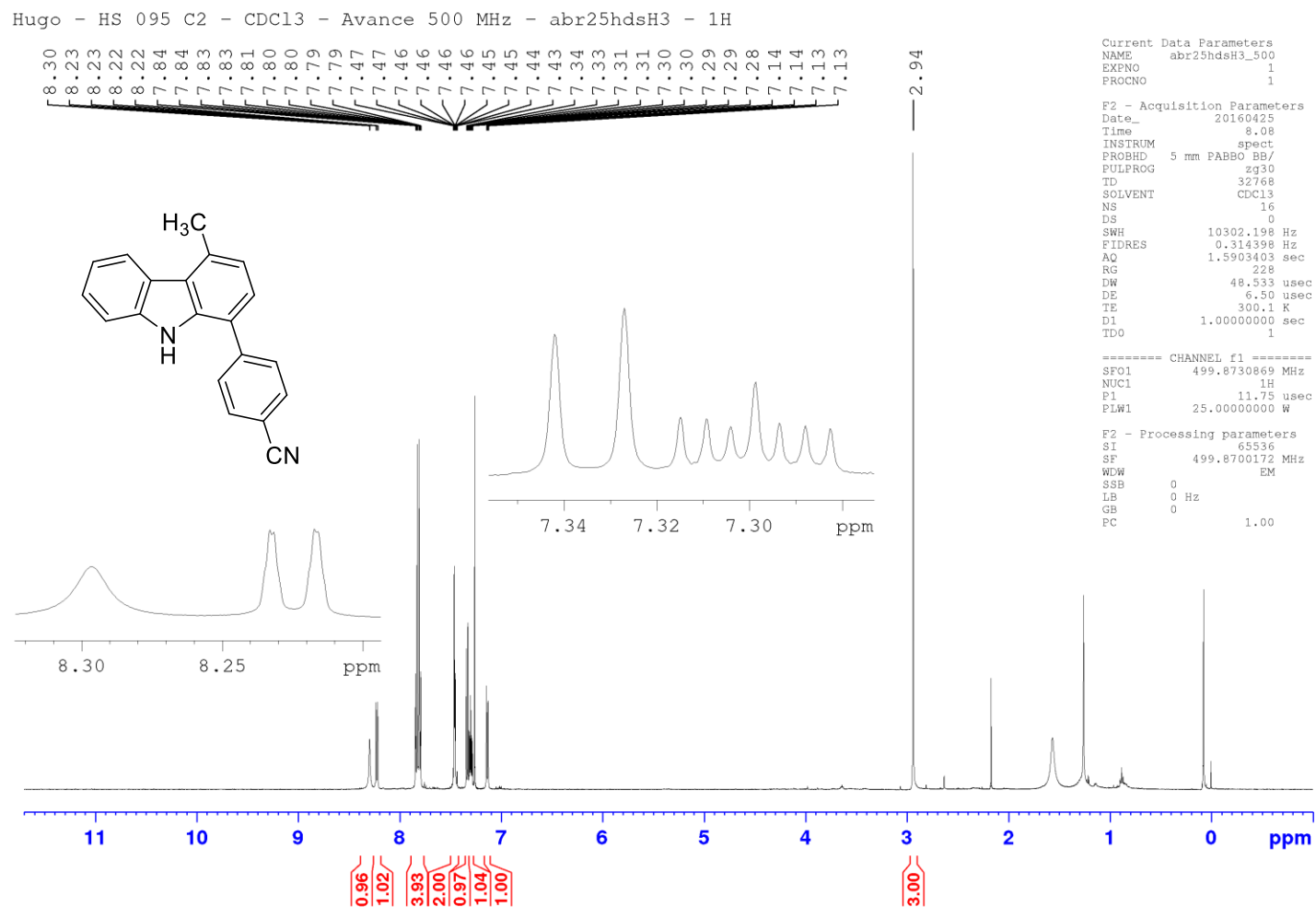


Figura 178. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **69k'**.

Hugo - HS 095 C2 - CDCl₃ - Avance 500 MHz - abr25hdsH3 - 13C

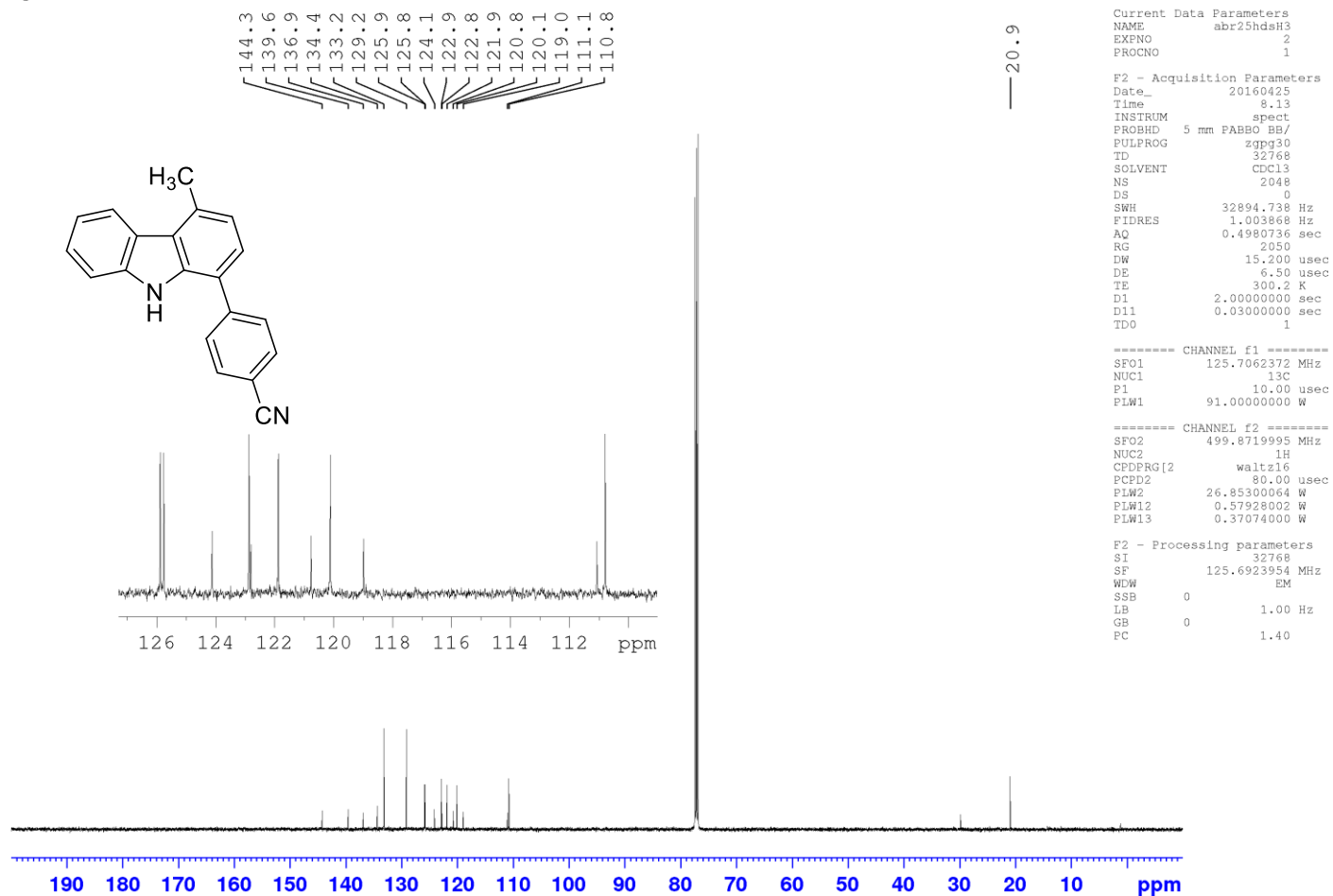


Figura 179. Espectro de RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) do composto **69k'**.

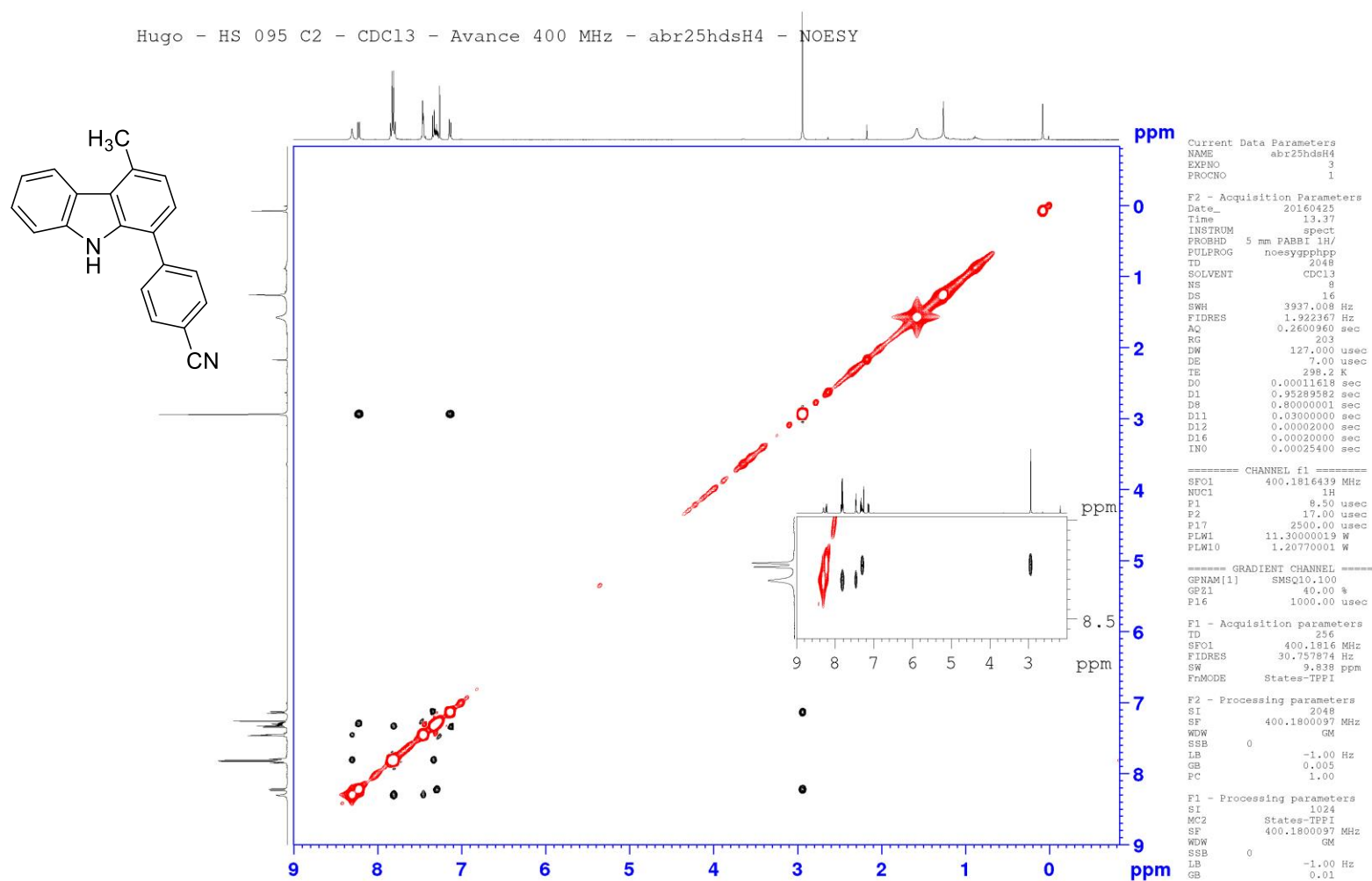


Figura 180. Mapa de correlação ¹H-¹H NOESY (400 MHz, CDCl₃) do composto **69k'**.

Manoel Carbazol 2aETAPA indol+tric cdc3
jan22mtjH

Current Data Parameters
NAME 2jan22mtjH
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160122
Time 17.02
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1653888 sec
RG 4
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 14.20 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 250.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

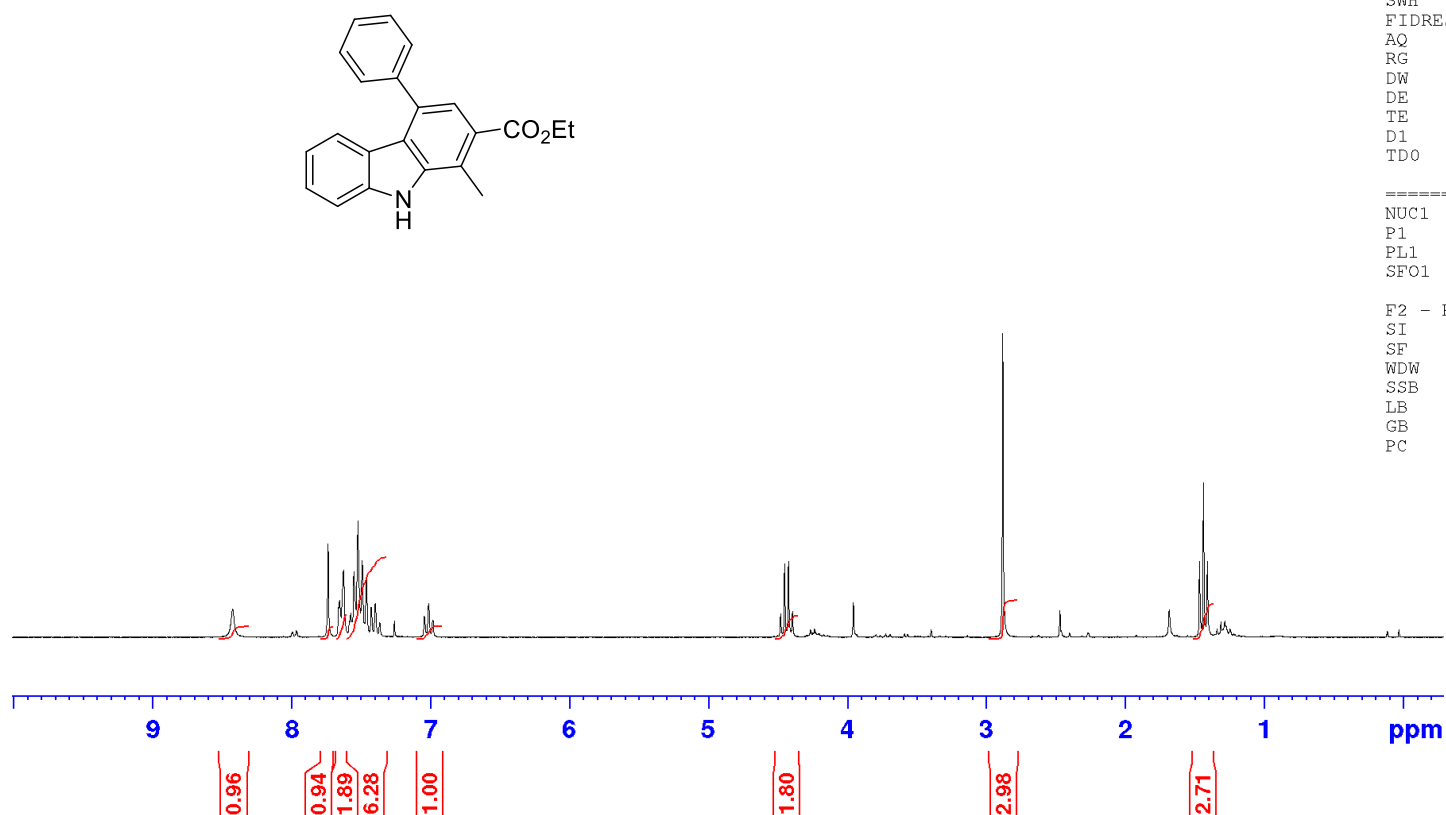


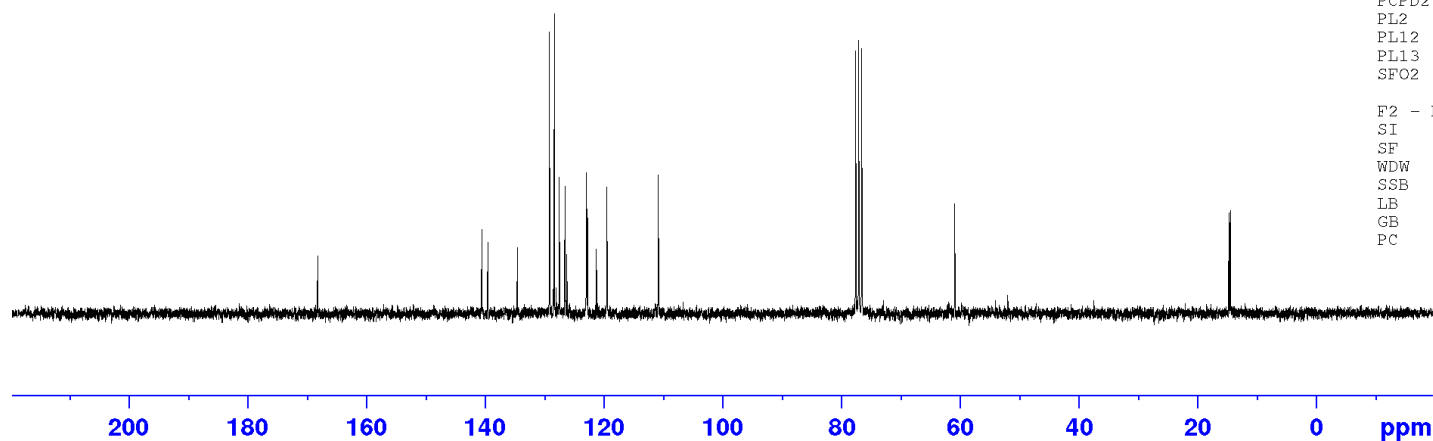
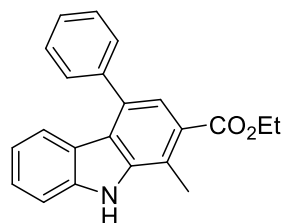
Figura 181. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **70a**.

Manoel Carbazol 2aETAPA indol+tric cdc3
jan22mtjC

168.3
140.7
140.6
139.7
134.7
129.3
128.7
128.1
127.6
126.6
126.4
123.1
123.0
122.9
121.4
119.5
110.8

60.9

14.6
14.4



Current Data Parameters
NAME 2jan22mtjC
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160122
Time 17.22
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 334
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.459602 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 32768
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TDO 1

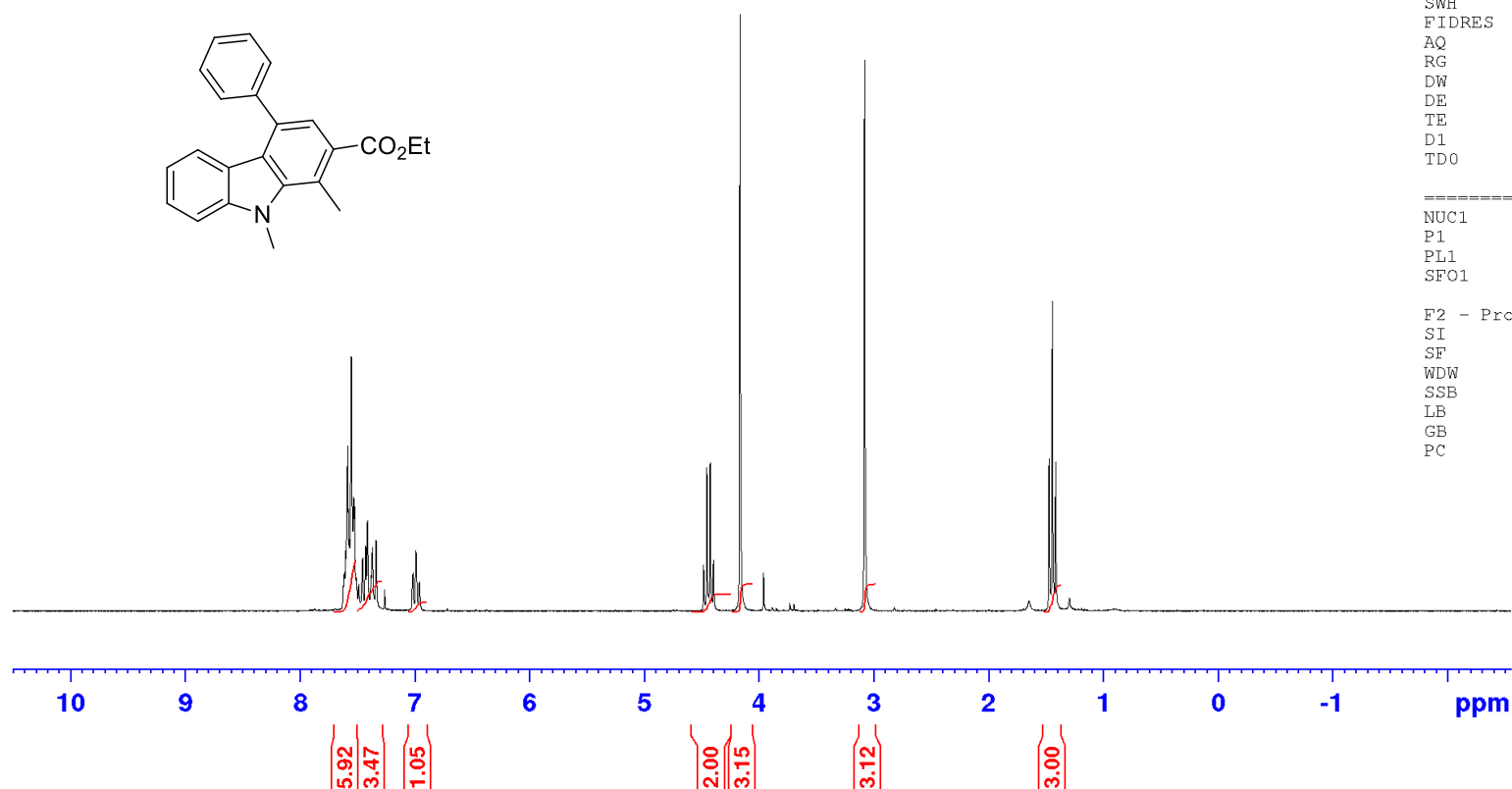
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 11.00 usec
PL1 0 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 10.95 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952314 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Figura 182. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto 70a.

Manoel cdcl3 carbazole Ph_CH3_CO2Et_NMeIndole
mar31mtjH



Current Data Parameters
NAME 2mar31mtjH
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160331
Time 13.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1653888 sec
RG 4
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 296.1 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 14.20 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 250.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Figura 183. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **70b**.

Manoel cdcl3 carbazole Ph_CH3_CO2Et_NMeIndole
mar31mtjC

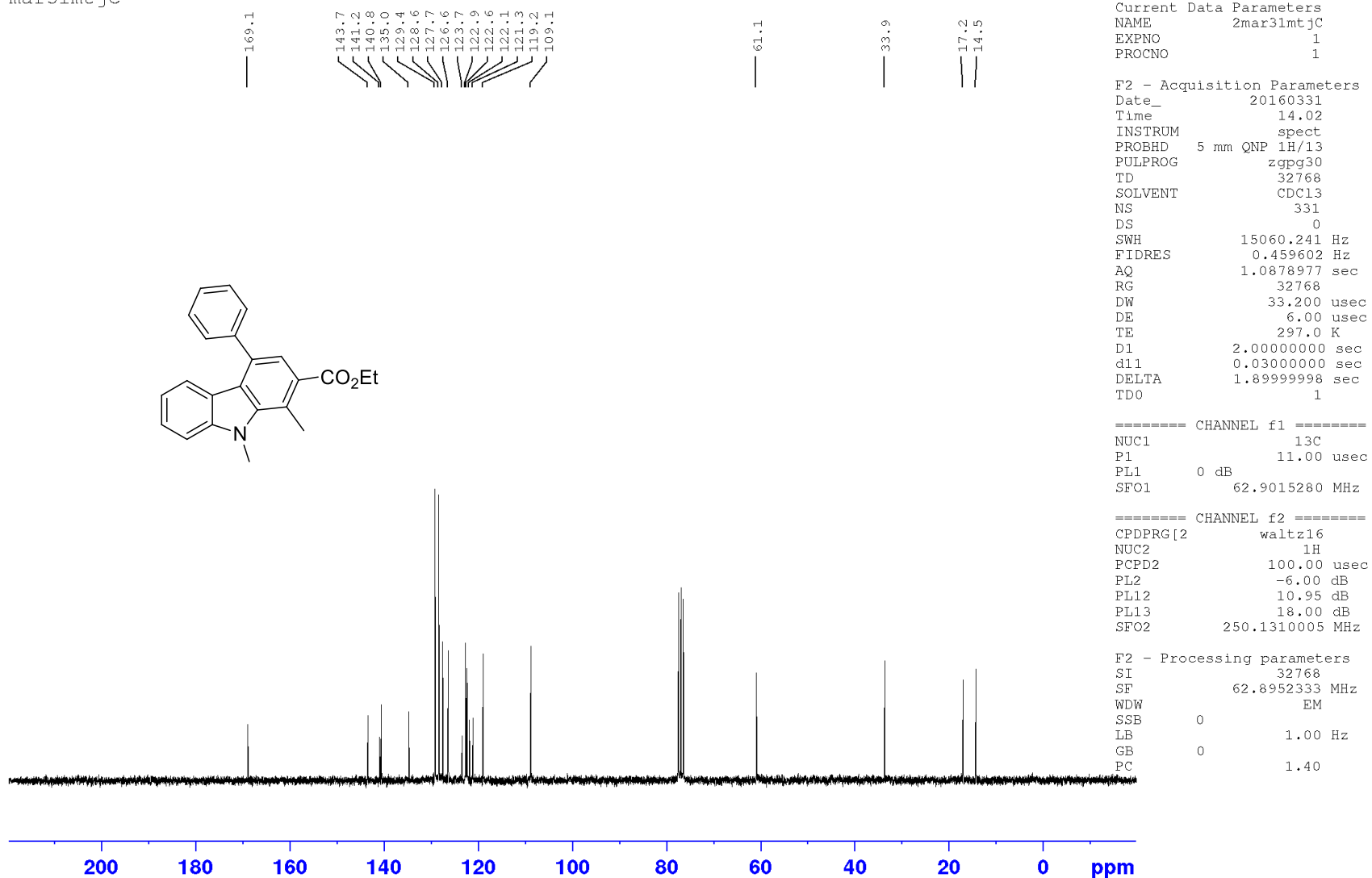
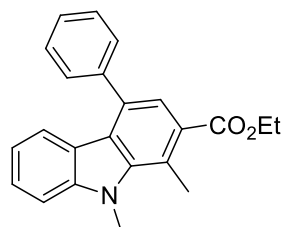


Figura 184. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **70b**.

Manoel cdcl3 prodTric c/ Ome-Indol (POLAR)
jul31mtjH2

Current Data Parameters
NAME 2jul31mtjH2
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150731
Time 16.07
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1653888 sec
RG 4
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 14.20 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 250.1300105 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

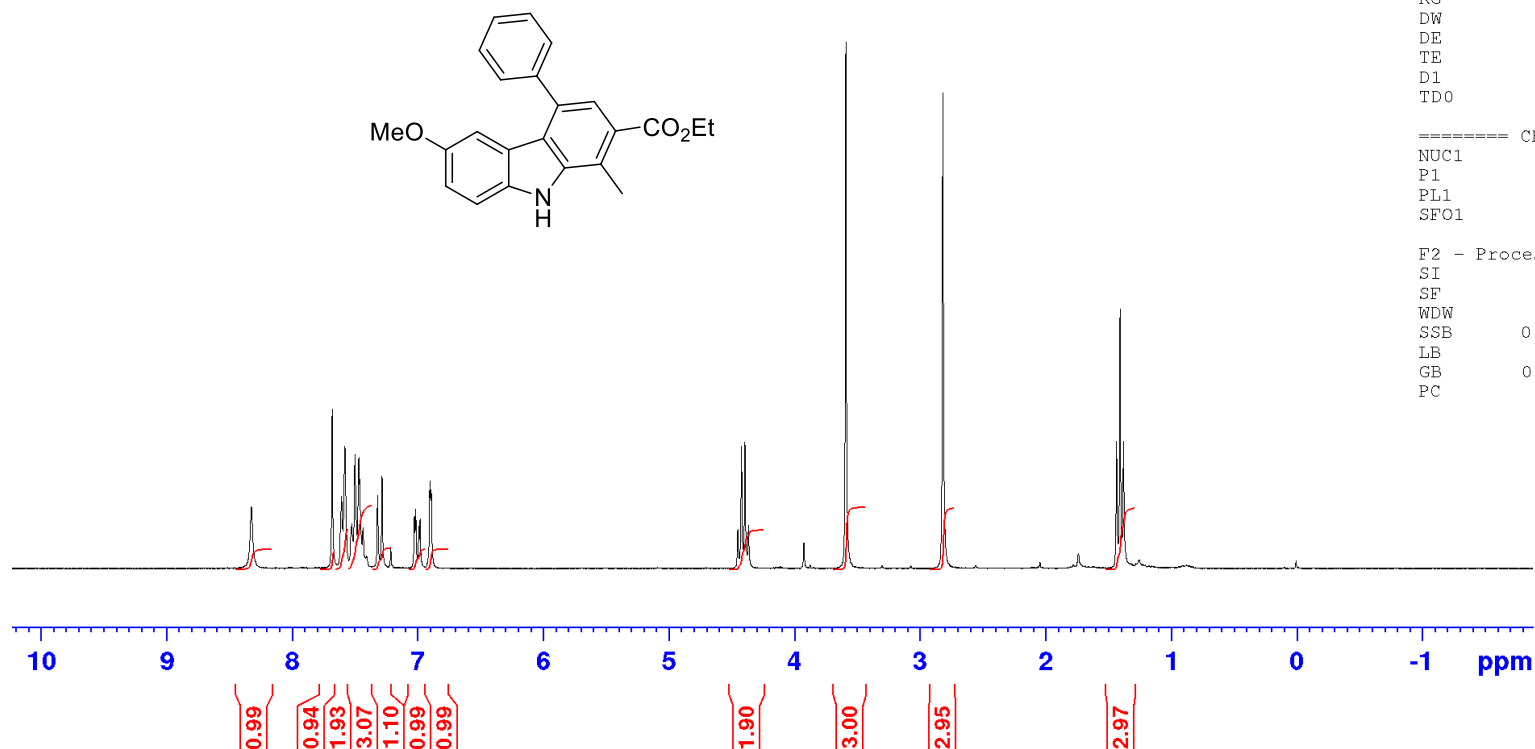
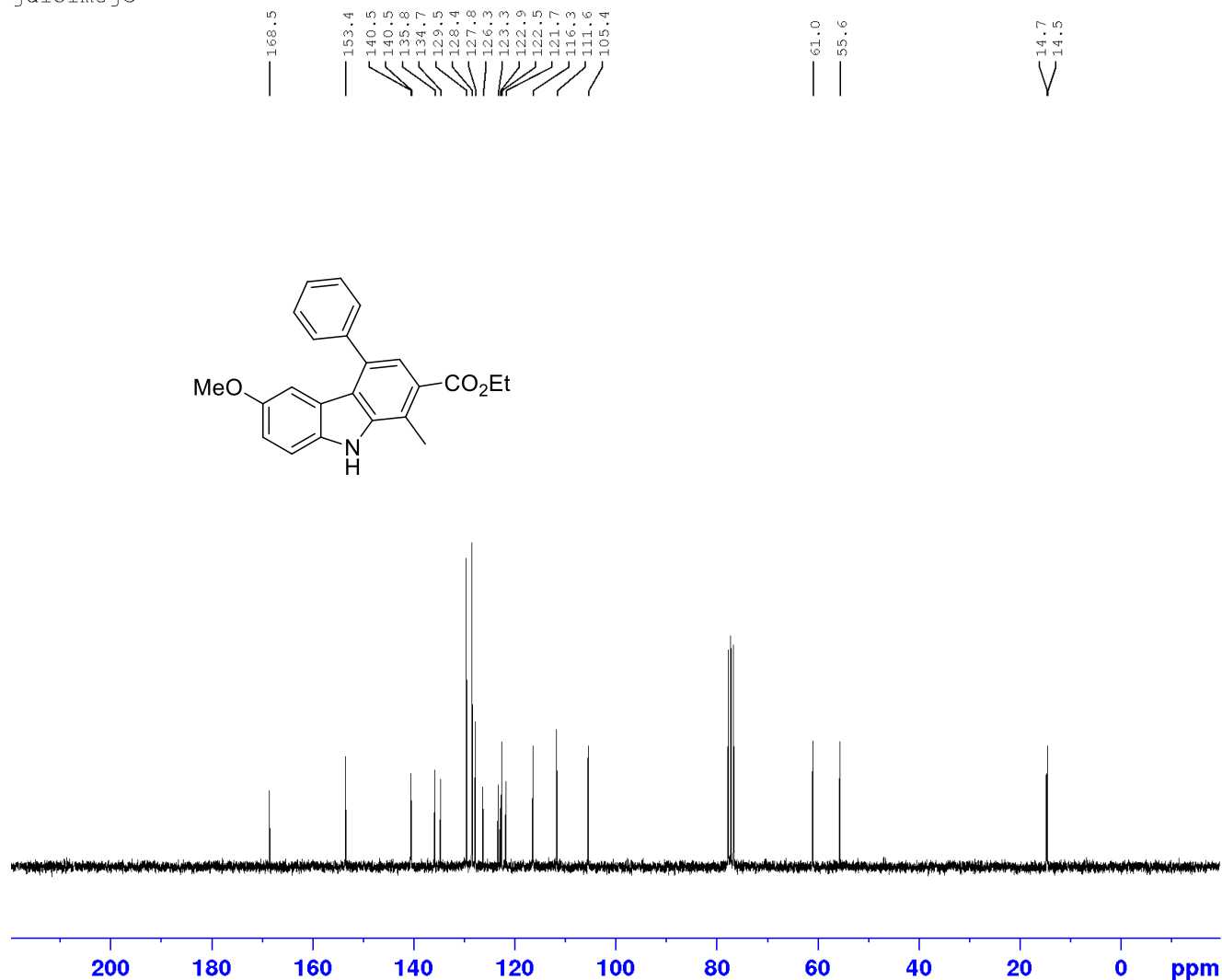
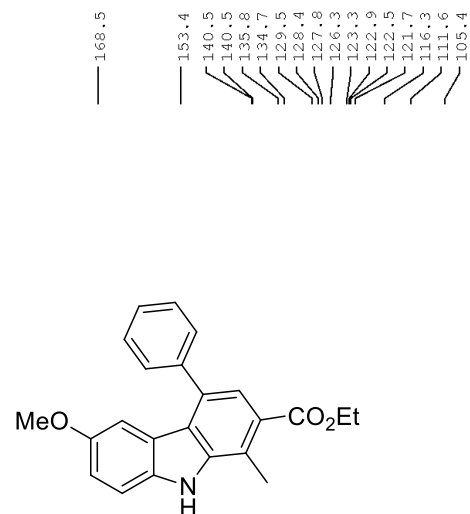


Figura 185. Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) do composto **70c**.

Manoel cdcl3 prodTric c/ Ome-Indol (POLAR)
jul31mtjC



Current Data Parameters
NAME 2jul31mtjC
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150731
Time 16.23
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 204
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.459602 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 32768
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 11.00 usec
PL1 0 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG[2] waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 10.95 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 62.8952334 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Figura 186. Espectro de RMN de ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) do composto **70c**.

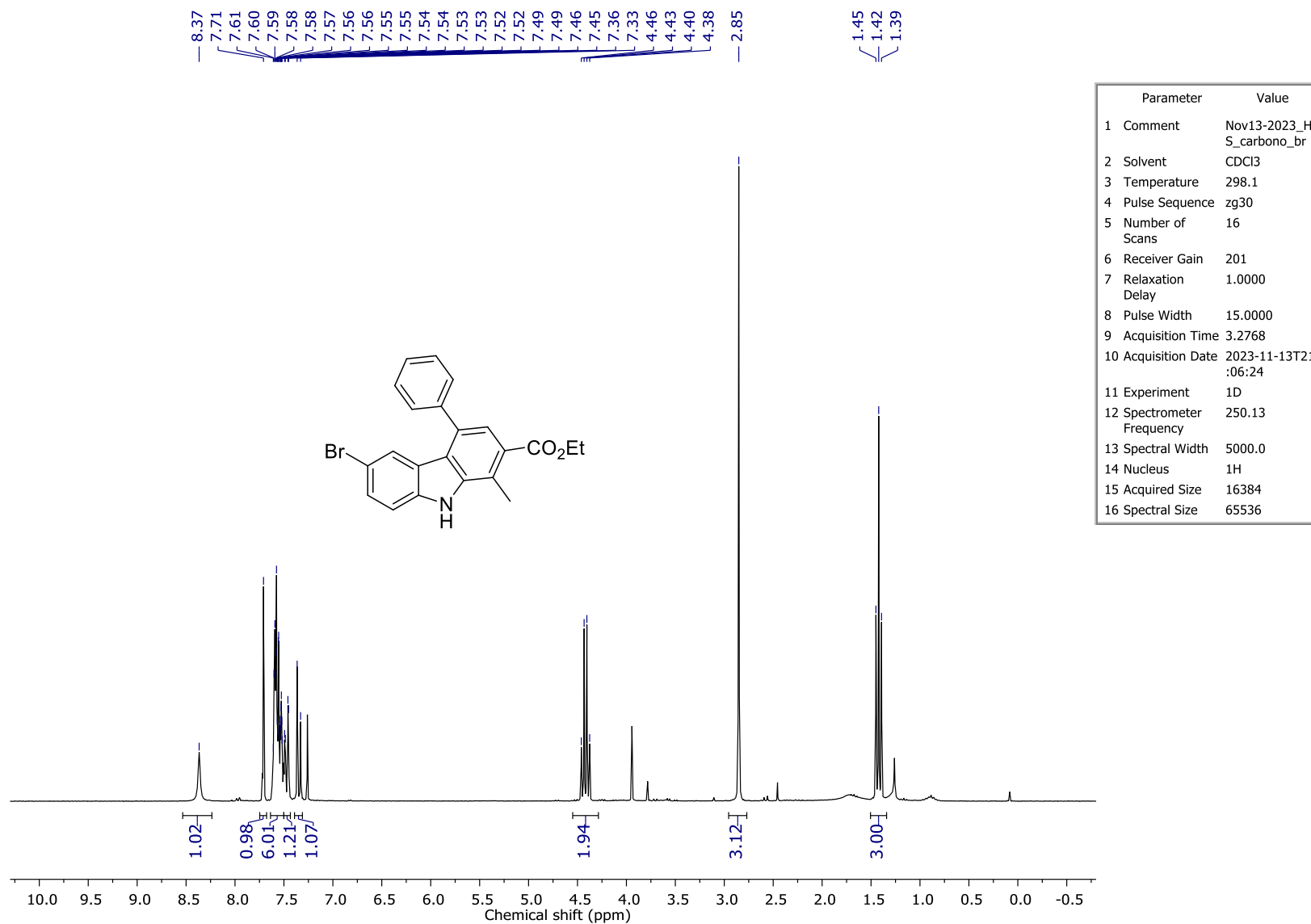


Figura 187. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **70d**.

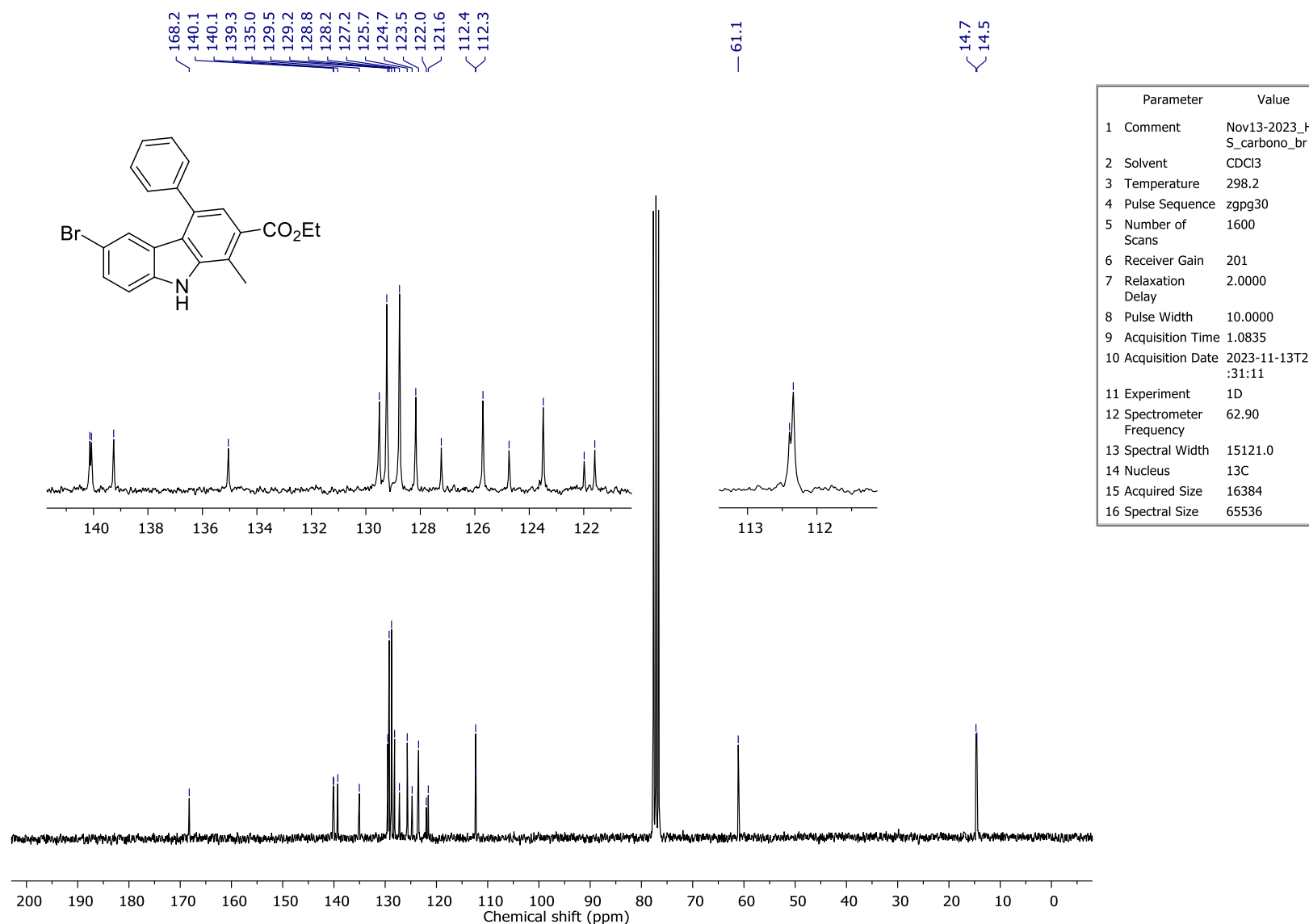


Figura 188. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 63 MHz) do composto **70d**.

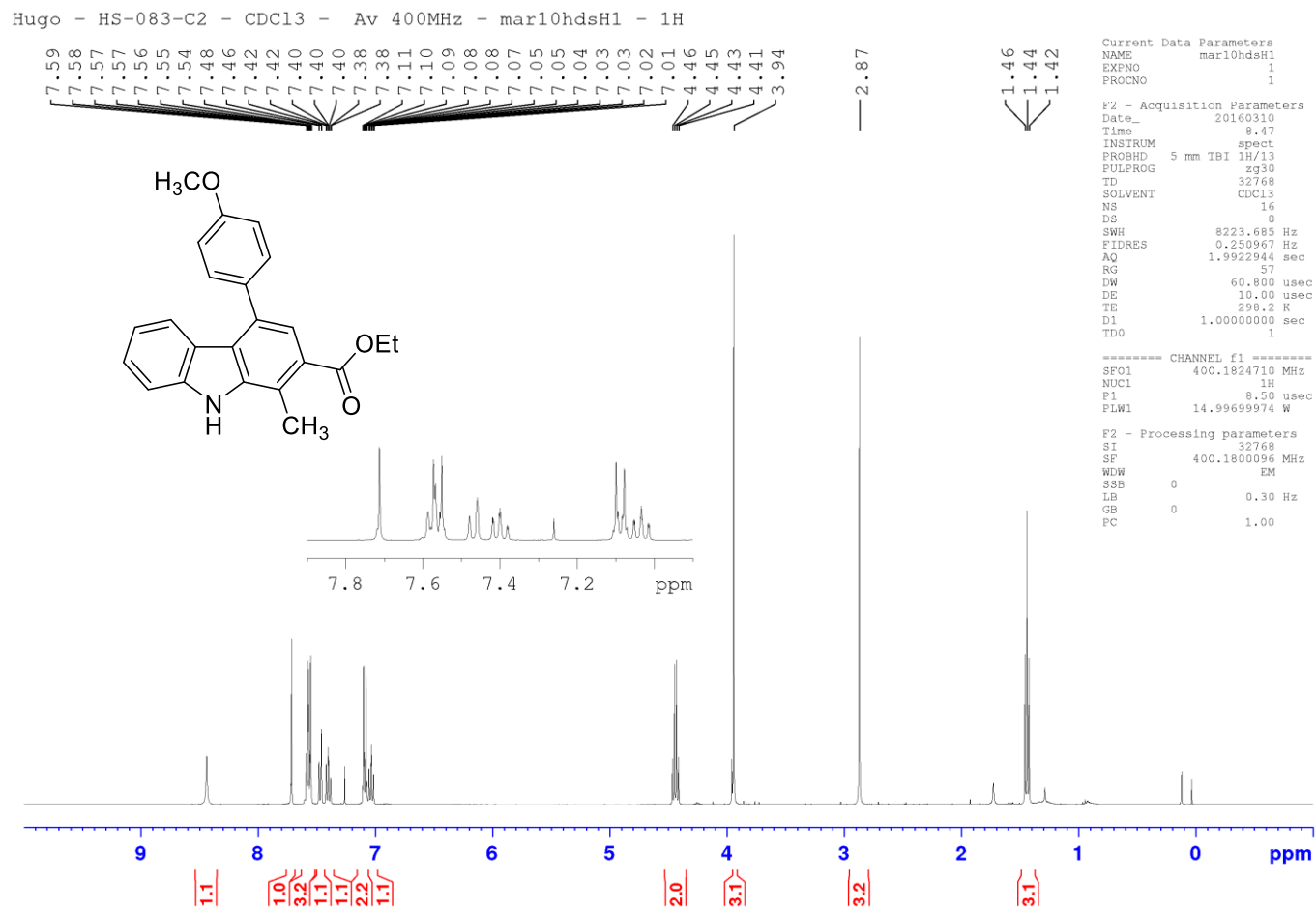


Figura 189. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **70e**.

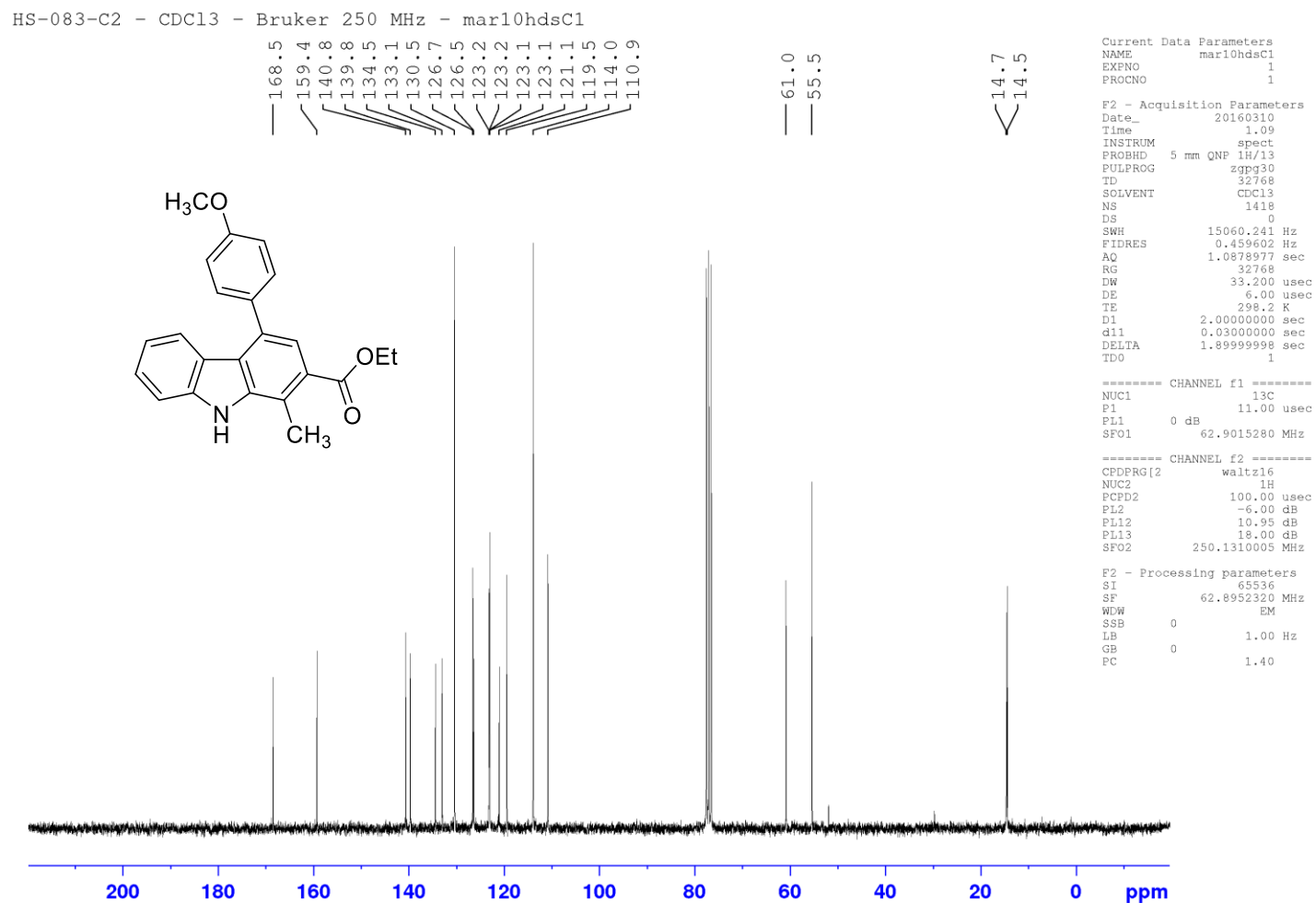


Figura 190. Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto **70e**.

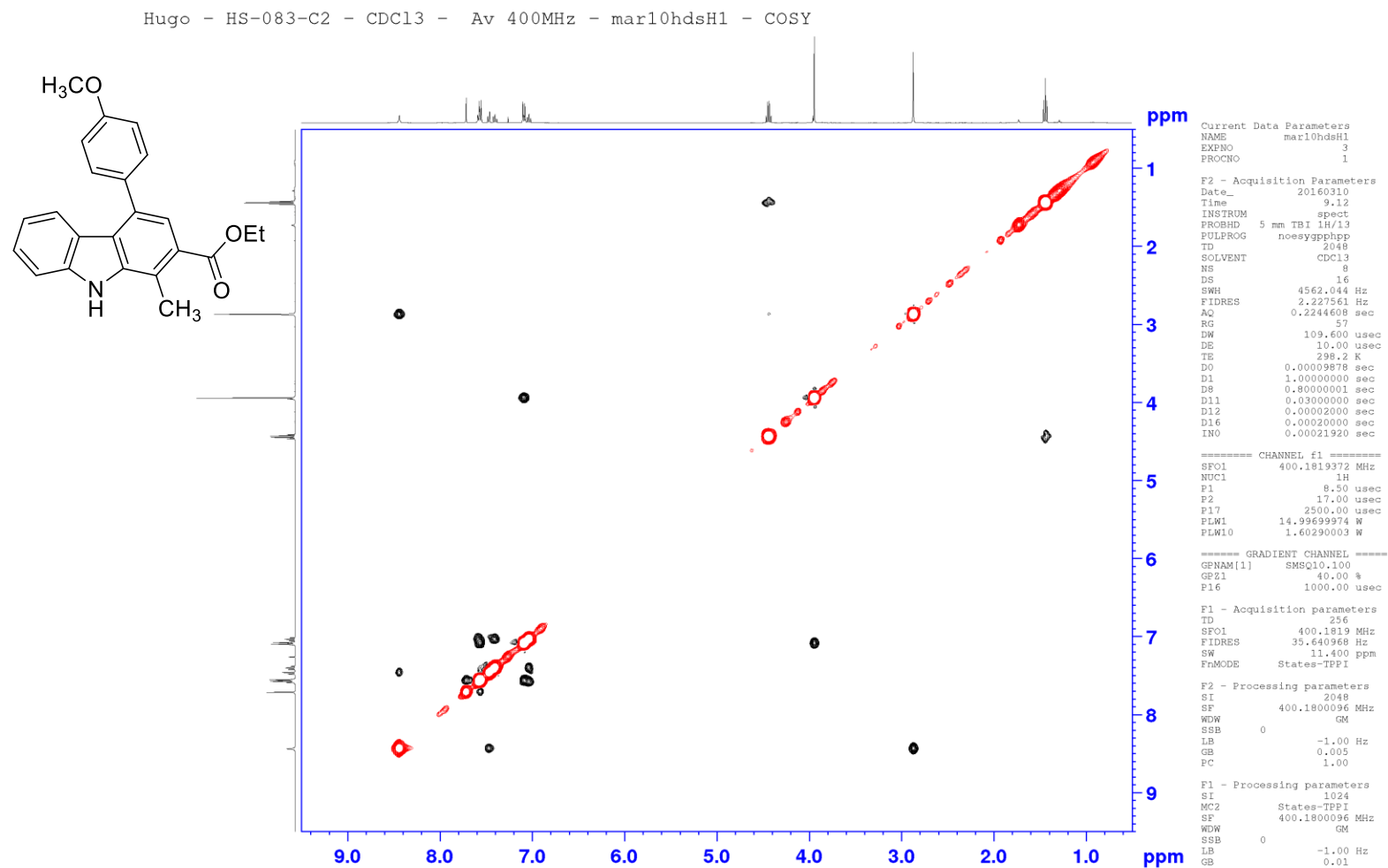


Figura 191. Mapa de correlação ¹H-¹H NOESY (400 MHz, CDCl₃) do composto **70e**.

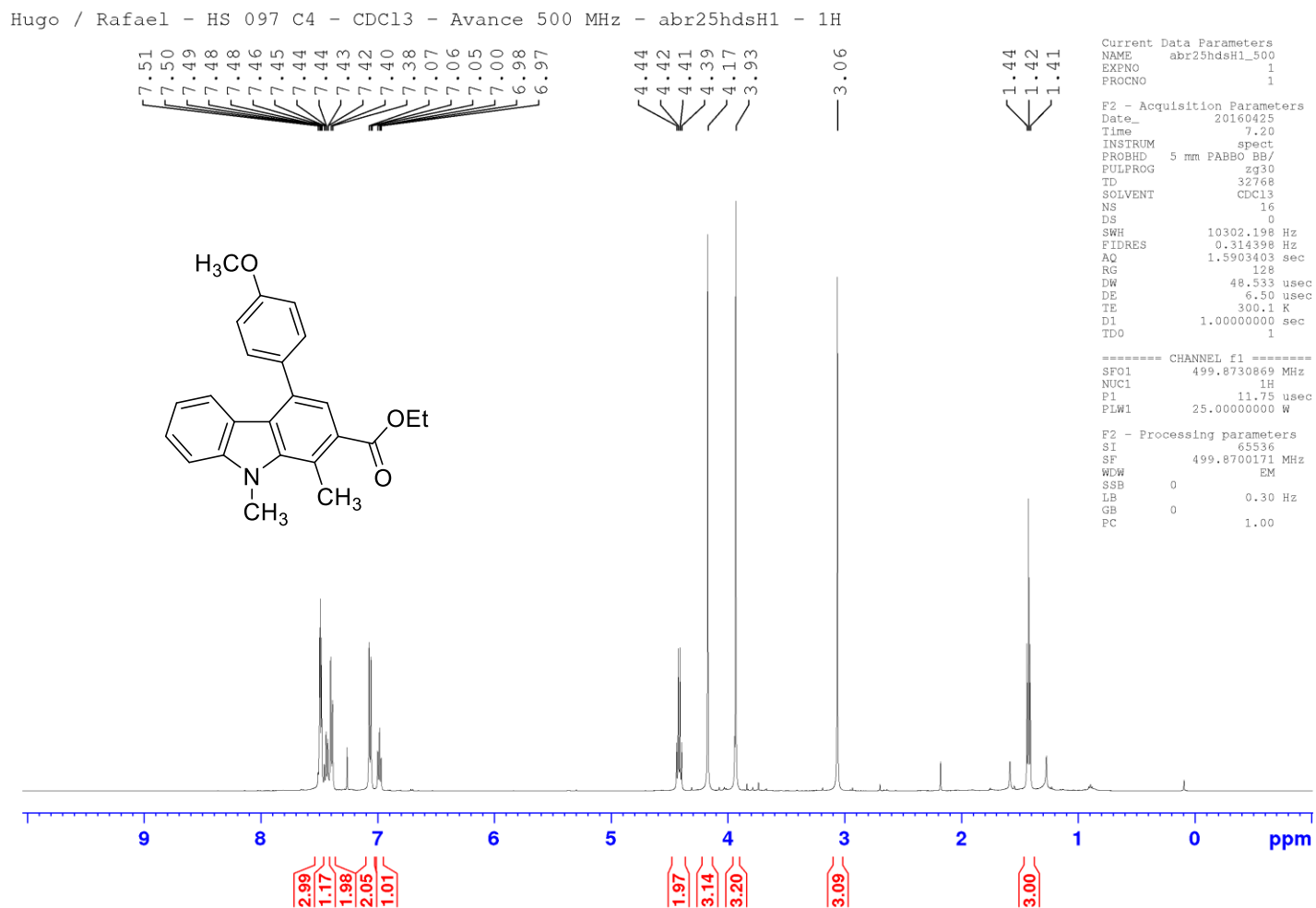


Figura 192. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **70f**.

Hugo / Rafael - HS 097 C4 - CDC13 - Avance 500 MHz - abr25hdsH1 - 13C

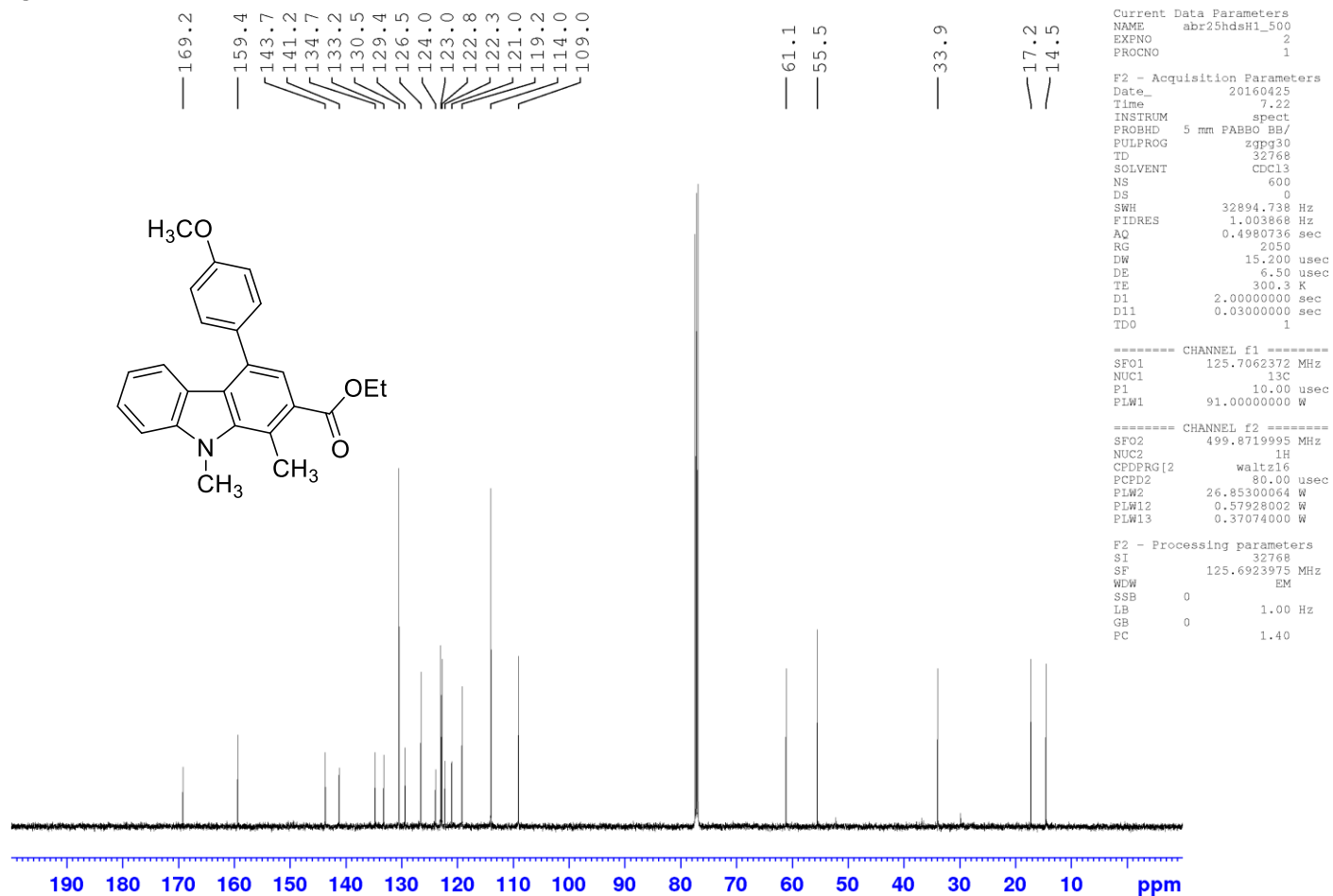


Figura 193. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 70f.

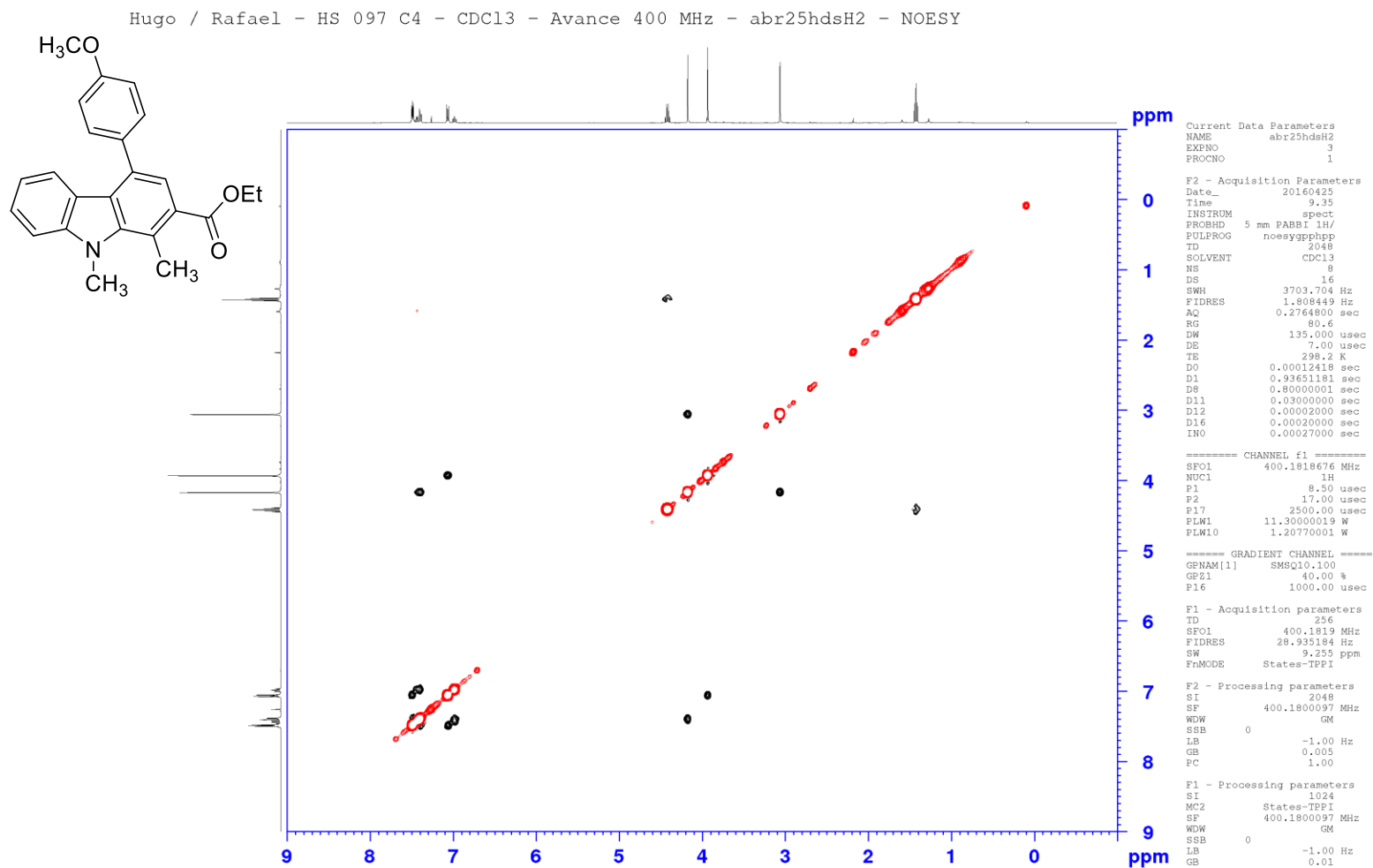


Figura 194. Mapa de correlação ¹H-¹H NOESY (400 MHz, CDCl₃) do composto **70f**.

Hugo / Rafael - HS 087 C4 - CDCl₃ - Avance 400 MHz - mar23hdsH2 - 1H

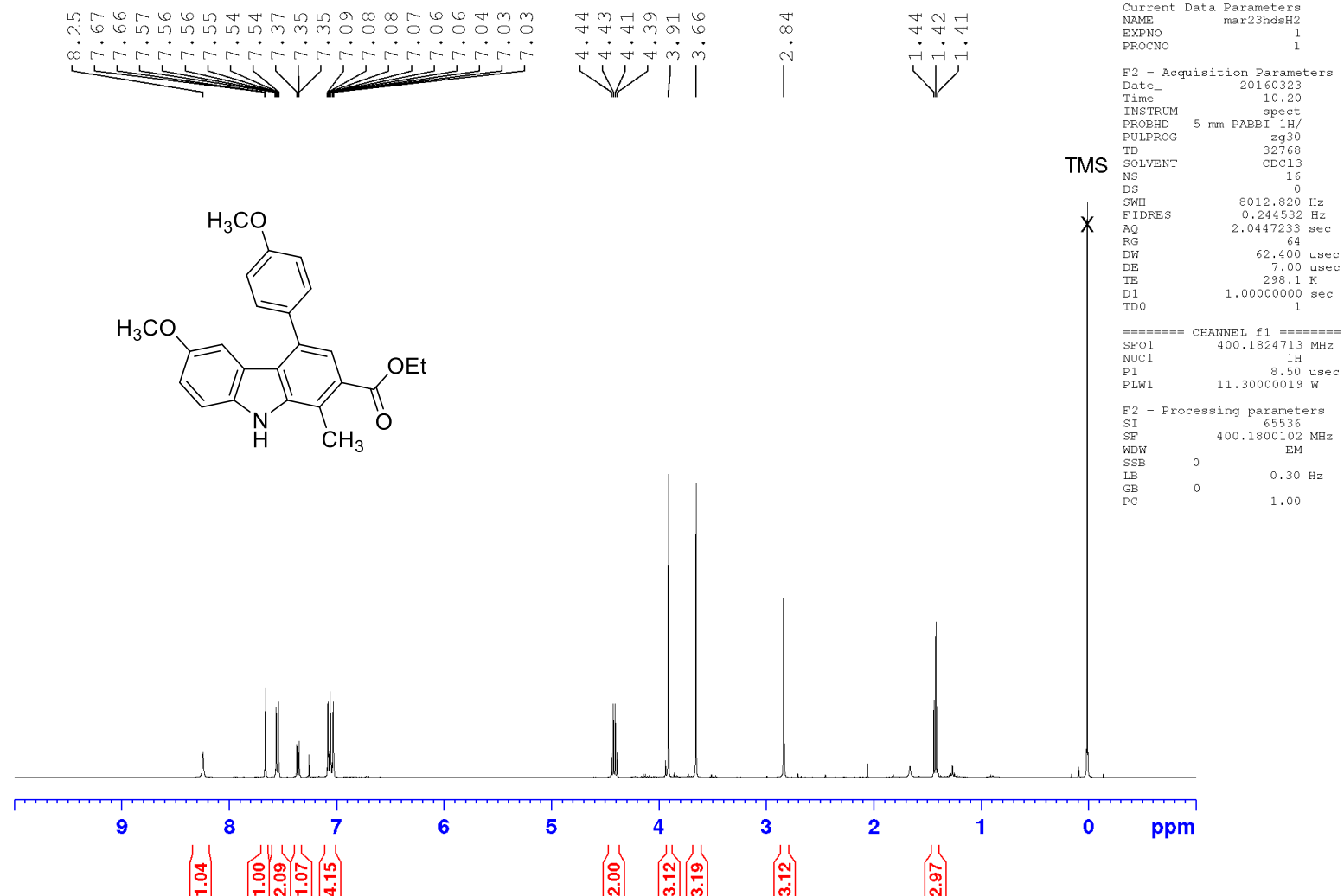


Figura 195. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **70g**.

Hugo / Rafael - HS 087 C4 - CDCl₃ - Avance 400 MHz - mar23hdsH2 - 13C

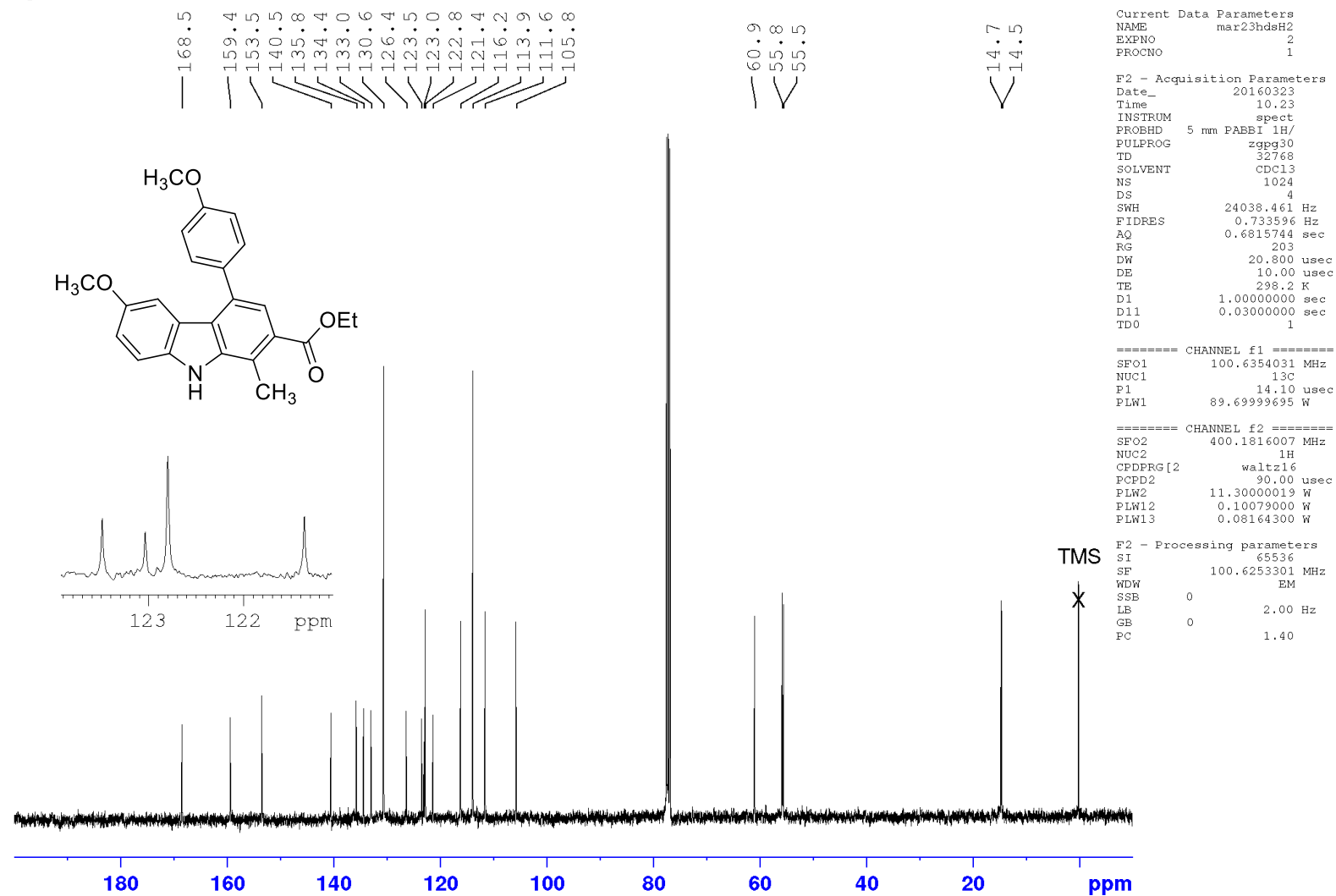


Figura 196. Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do composto 70g.

Hugo - HS 085 C2 - CDCl₃ - Avance 400 MHz - mar23hdsH1 - 1H

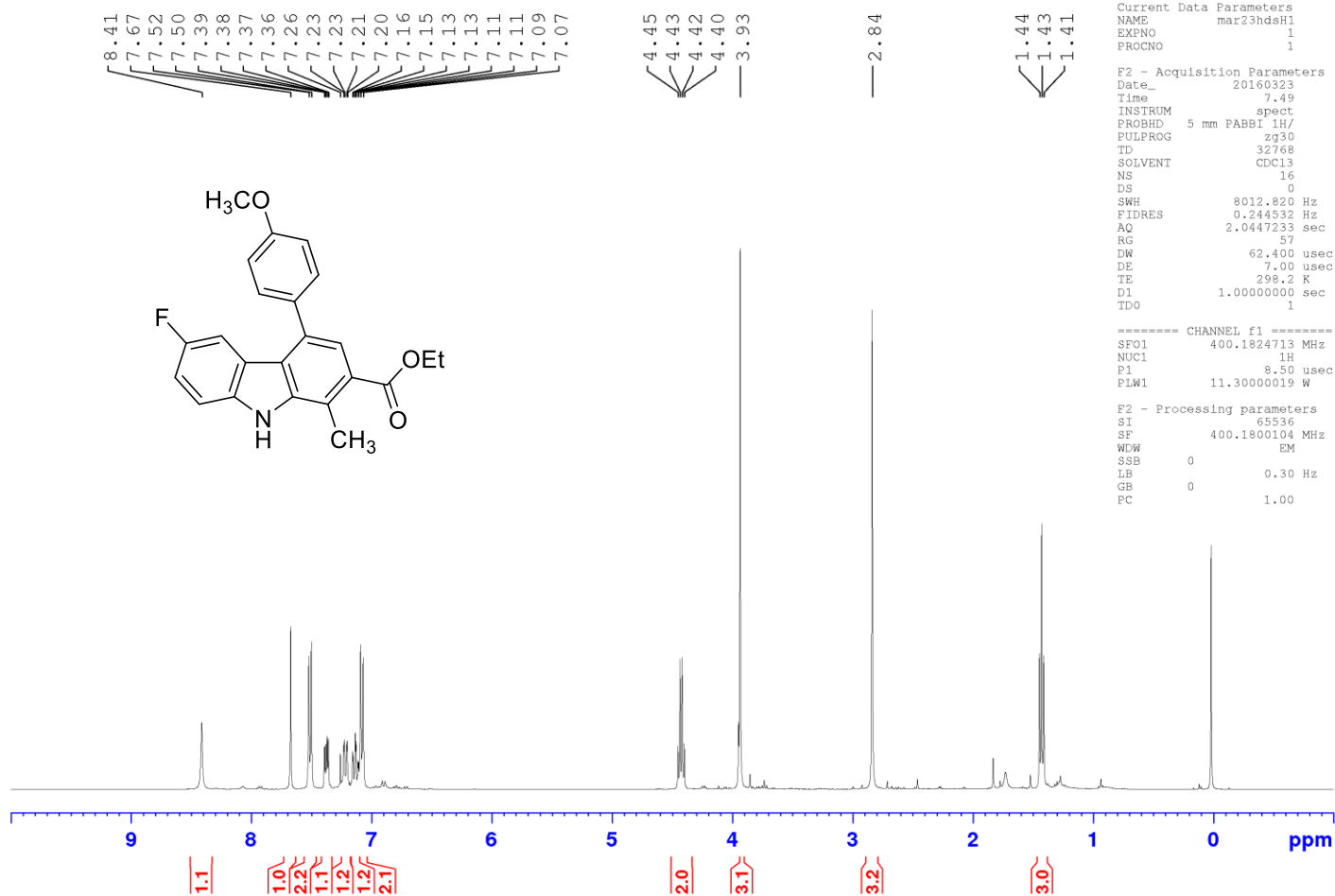


Figura 197. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 70h.

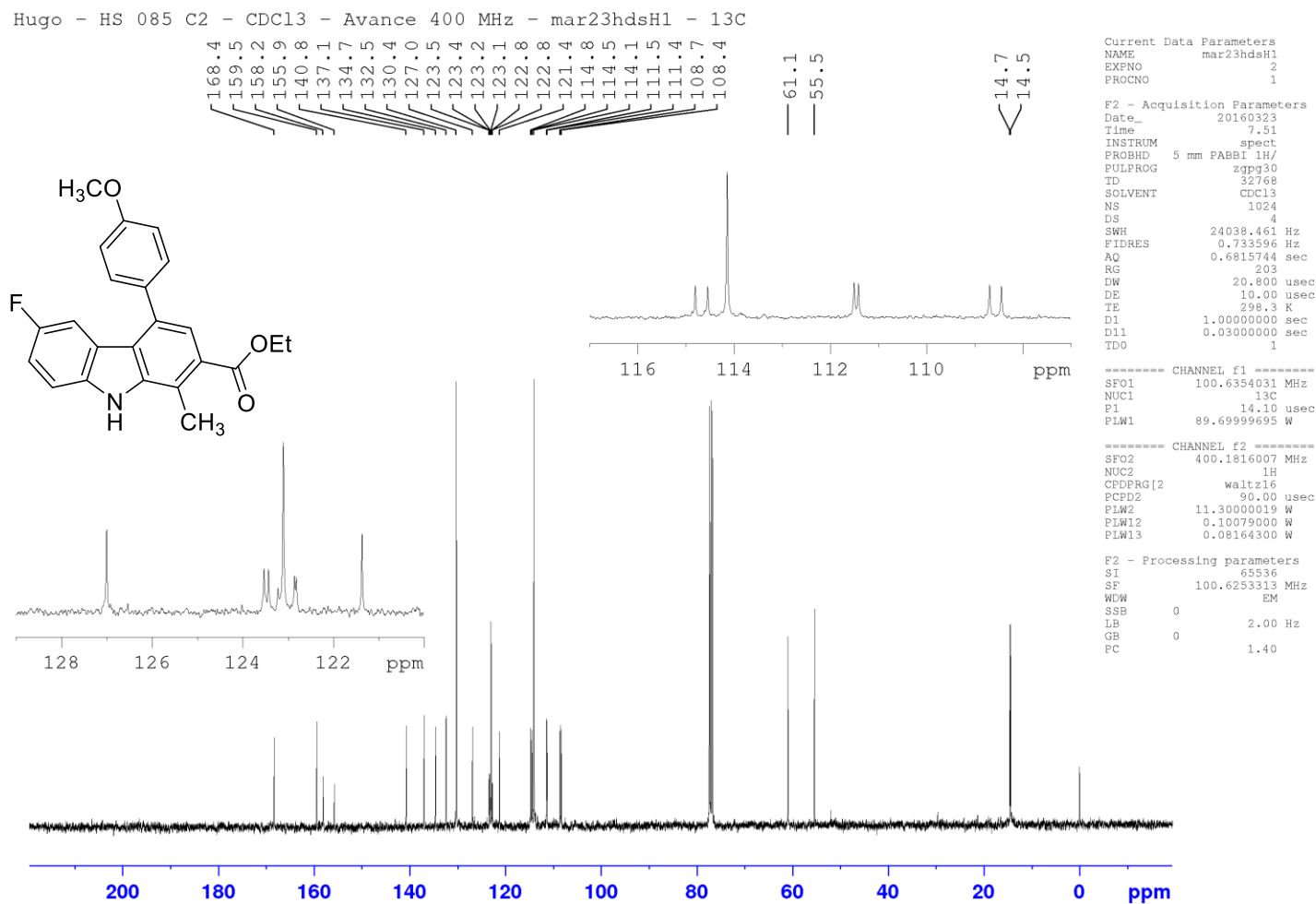


Figura 198. Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do composto 70h.

Manoel - CARB-Cl - CDCl₃ - Av 500MHz - jul08mtjH1

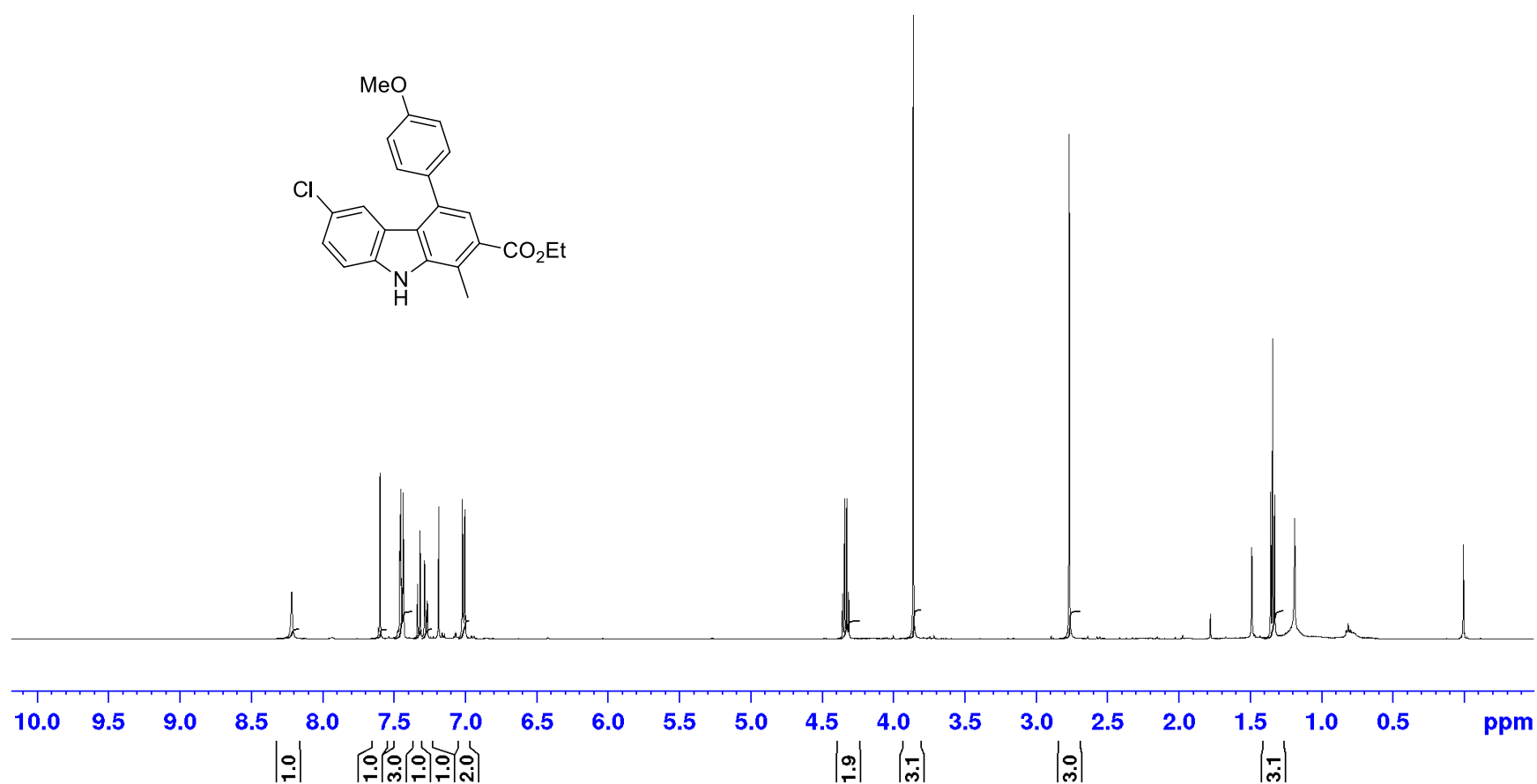


Figura 199. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **70i**.

Manoel - CARB-Cl - CDCl₃ - Av 500MHz - jul08mtjH1 13C
22 min

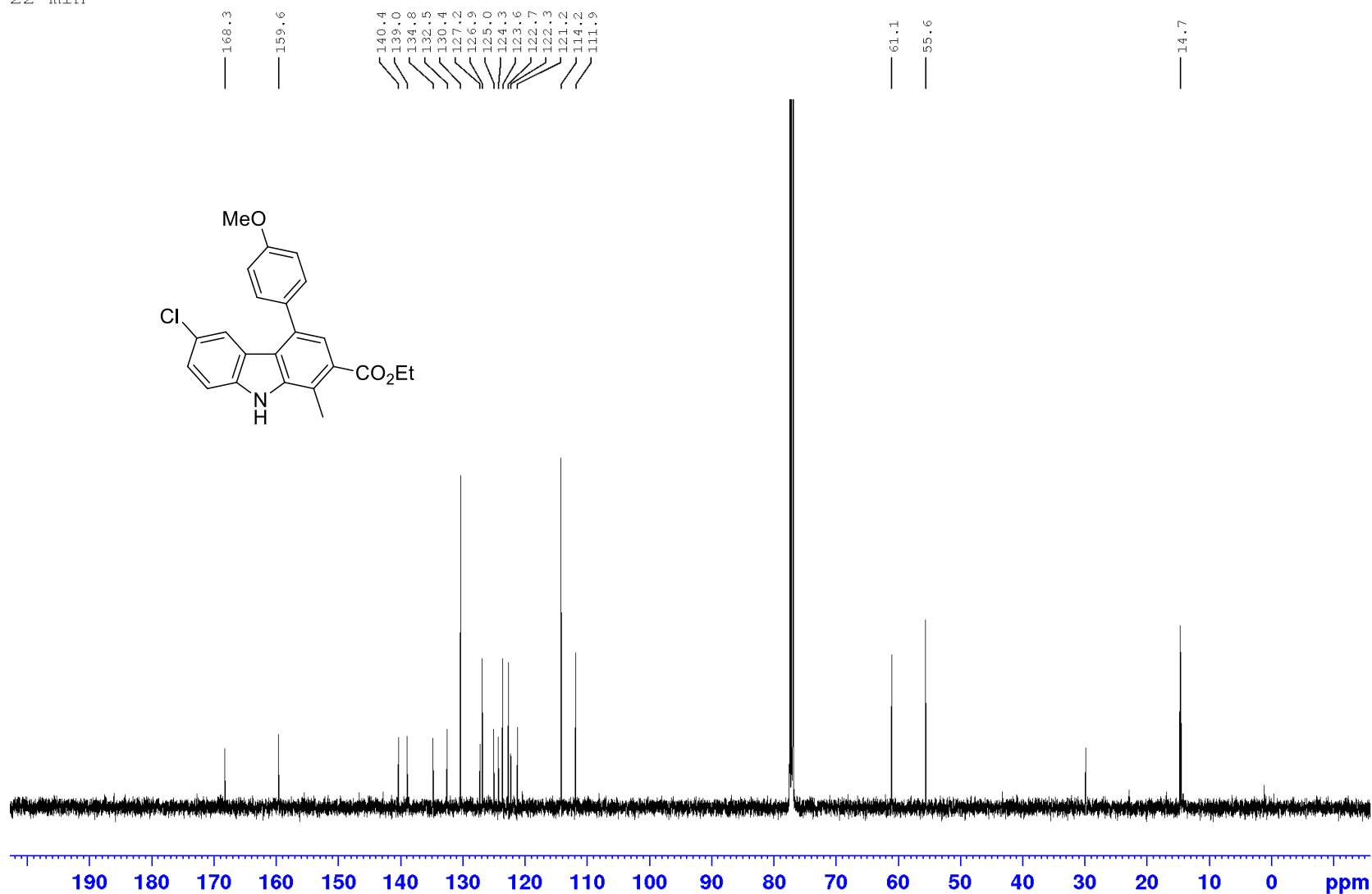


Figura 200. Espectro de RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) do composto 70i.

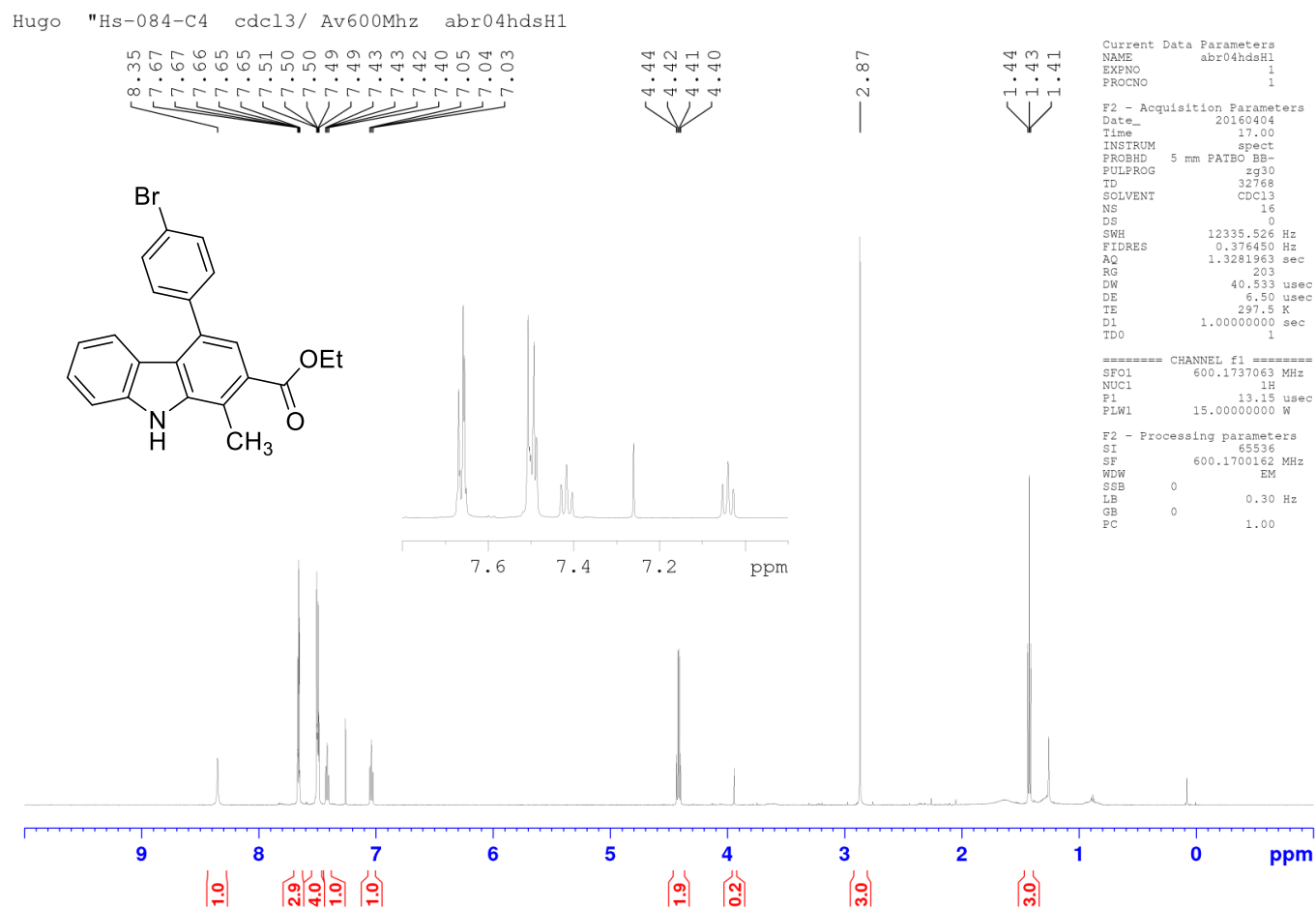


Figura 201. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **70j**.

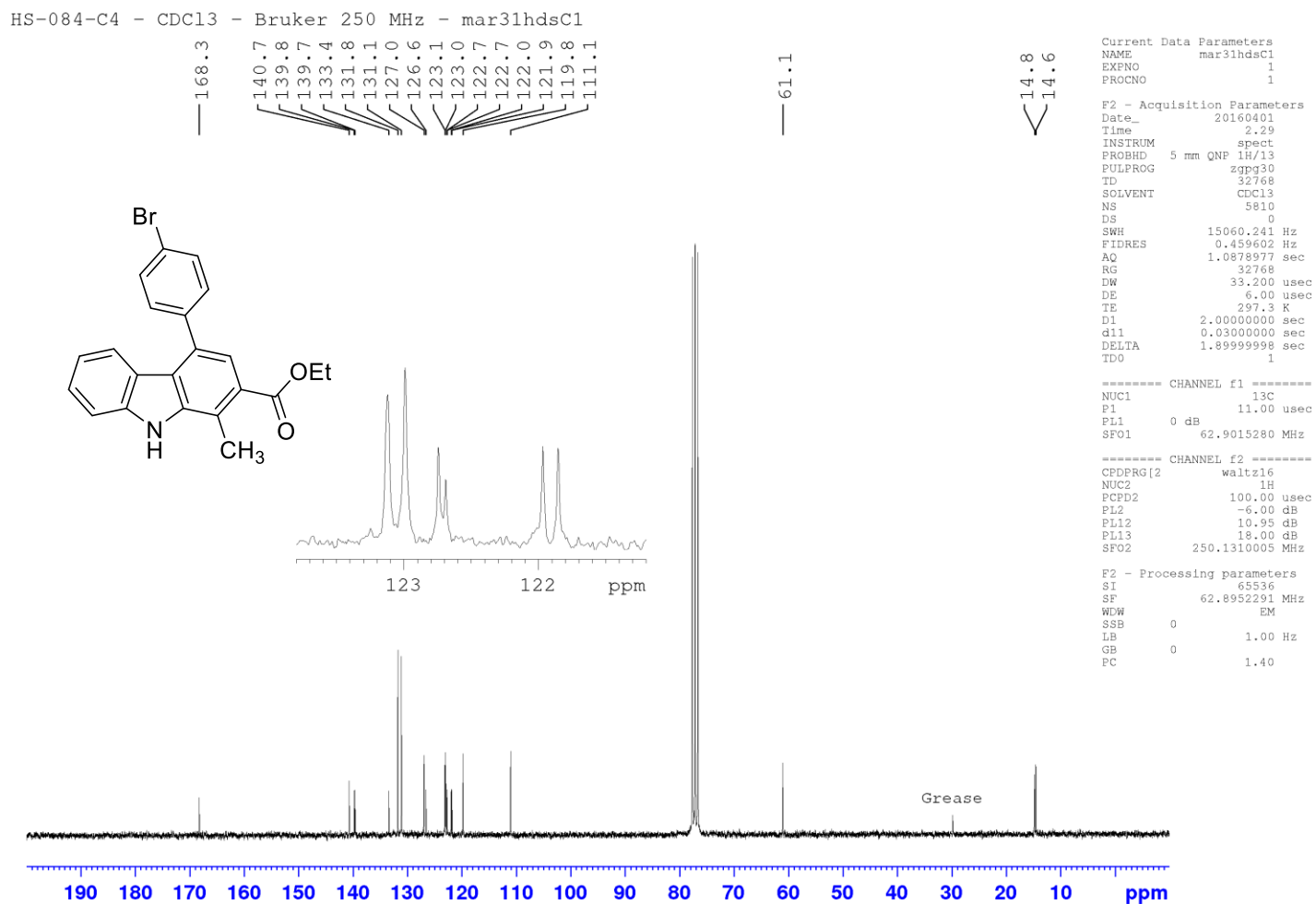


Figura 202. Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto 70j.

Hugo "HS-084-C4" cdcl3/ Av400MHz abr04hdsH1 - NOESY

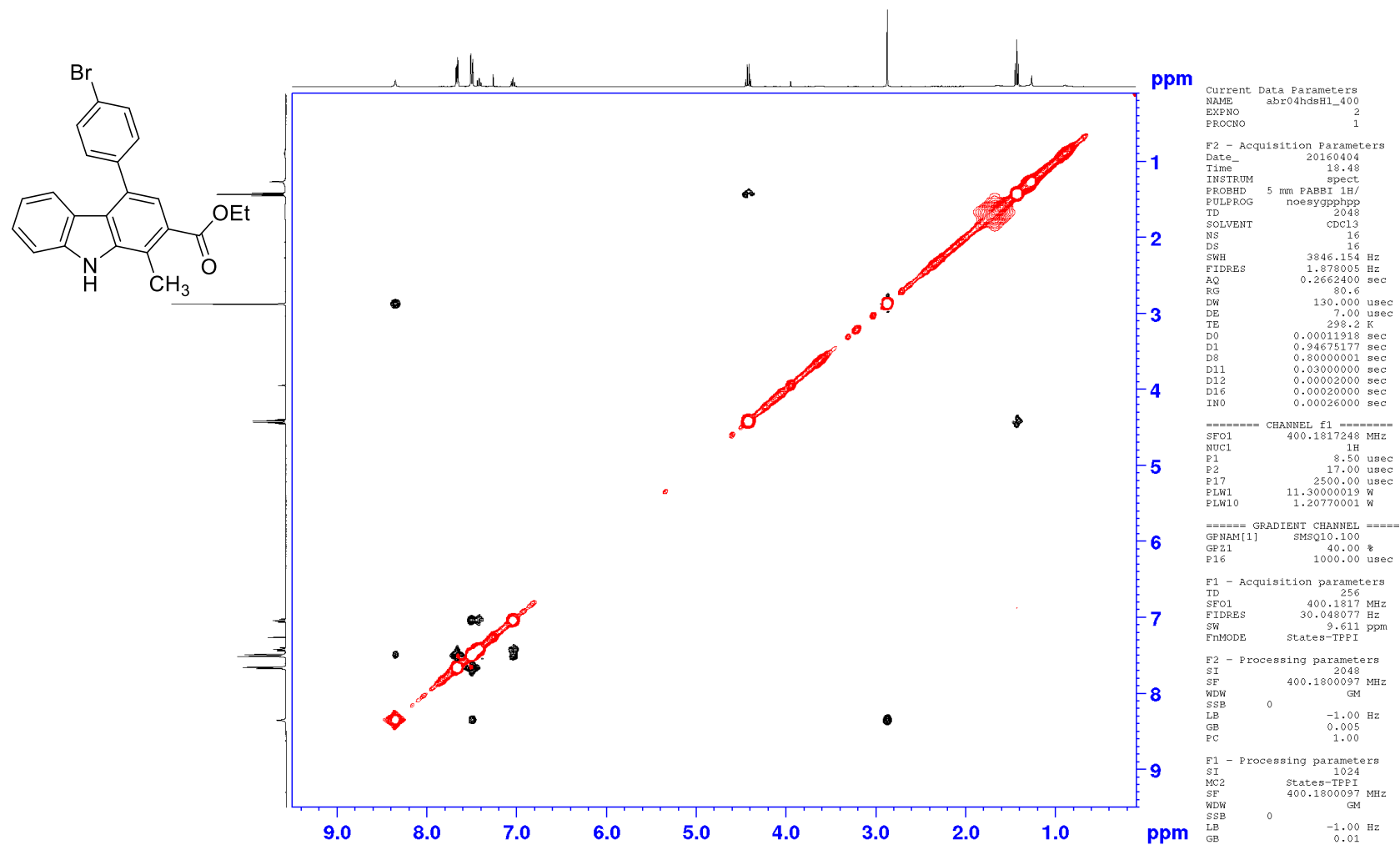


Figura 203. Mapa de correlação ^1H - ^1H NOESY (400 MHz, CDCl_3) do composto 70j.

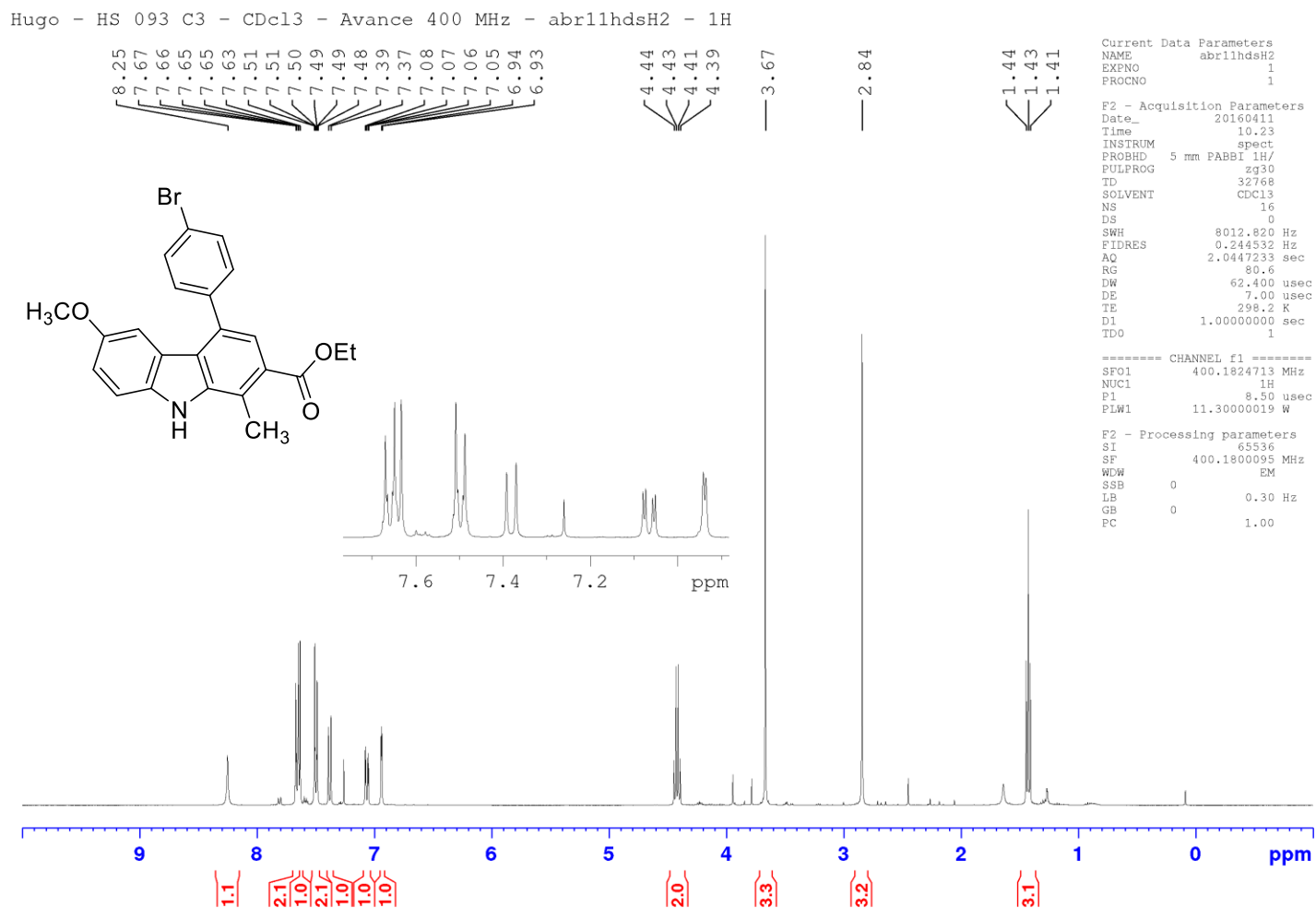
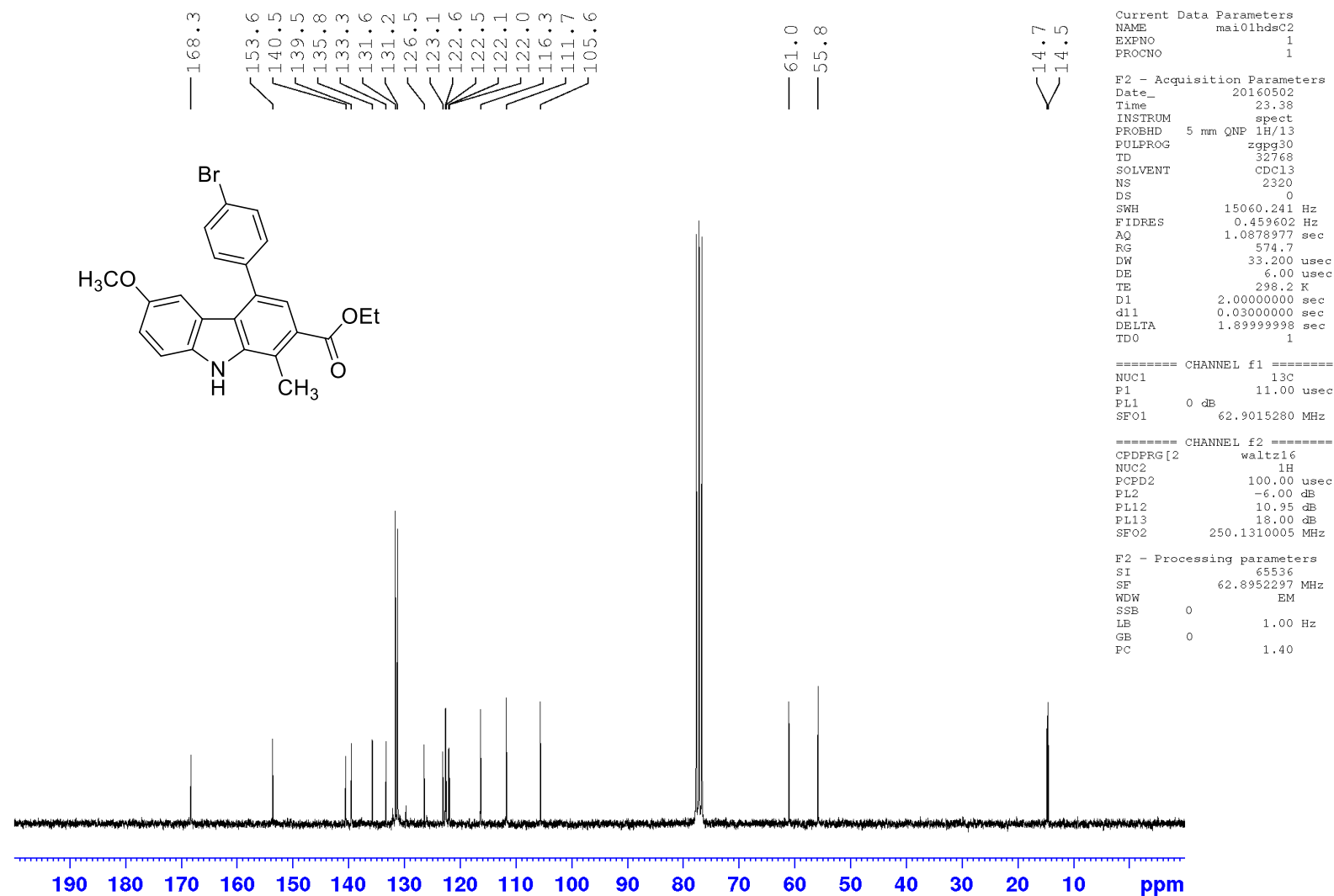


Figura 204. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **70k**.

HS-093-C5 - CDCl₃ - Bruker 250 MHz - mai01hdsC2Figura 205. Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto 70k.

Hugo - HS 092 C3 - CDCl3 - Avance 400 MHz - abr11hdsH1 - 1H

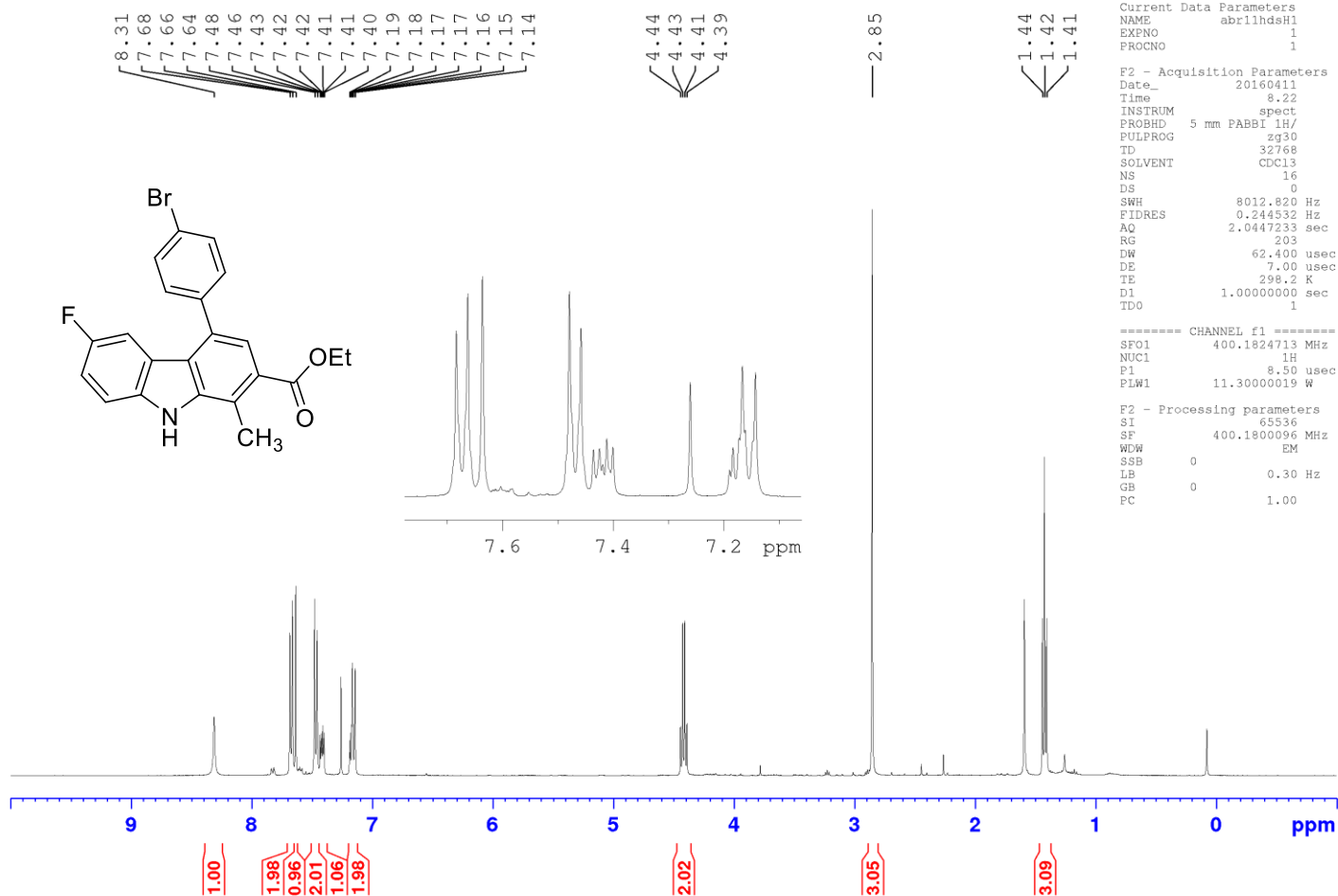
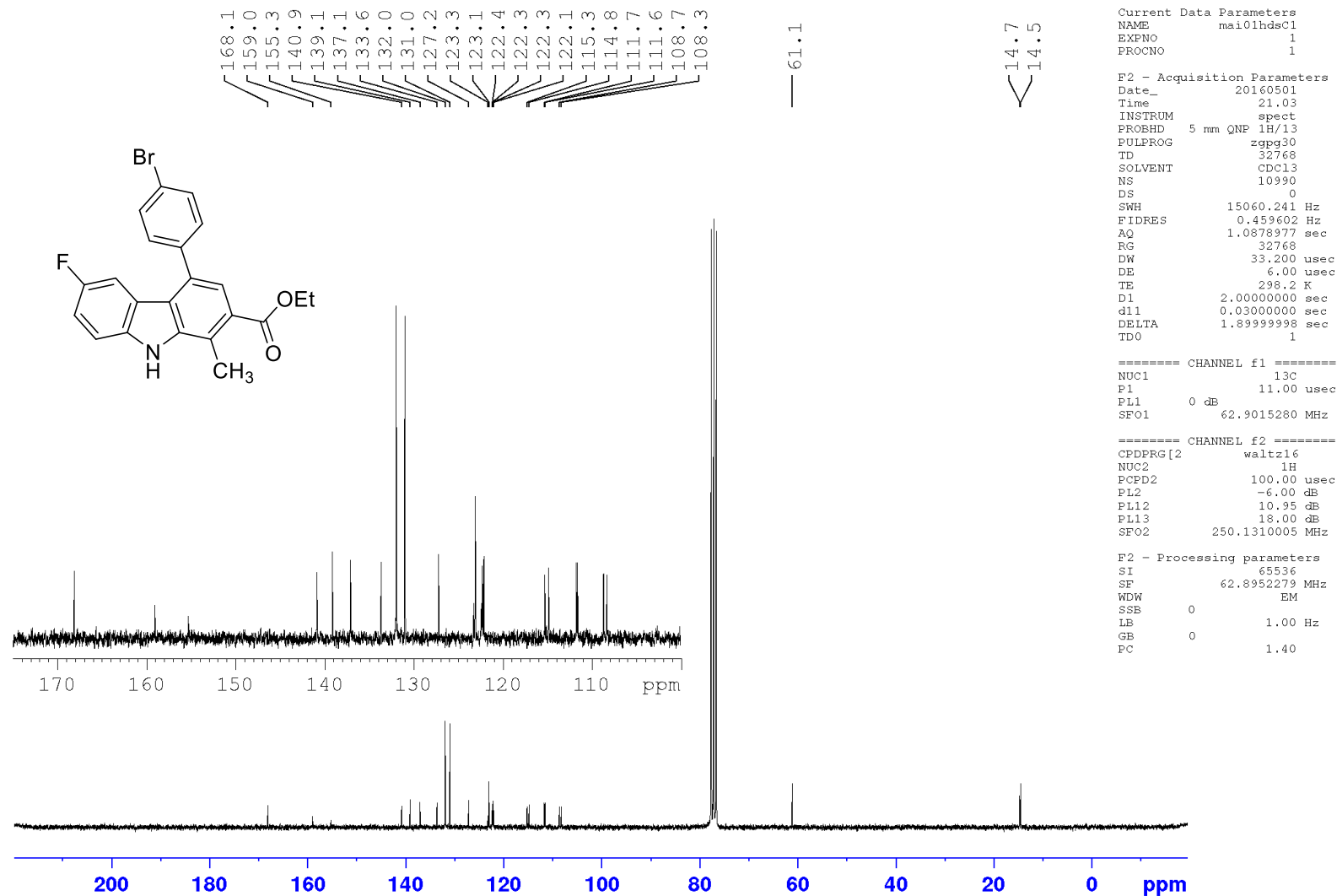


Figura 206. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 701.

HS-092-C3 - CDCl₃ - Bruker 250 MHz - mai01hdsC1Figura 207. Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto 70I.

Hugo - HS 089 C4 - CDCl₃ - Avance 400 MHz - mar28hdsH1 - 1H

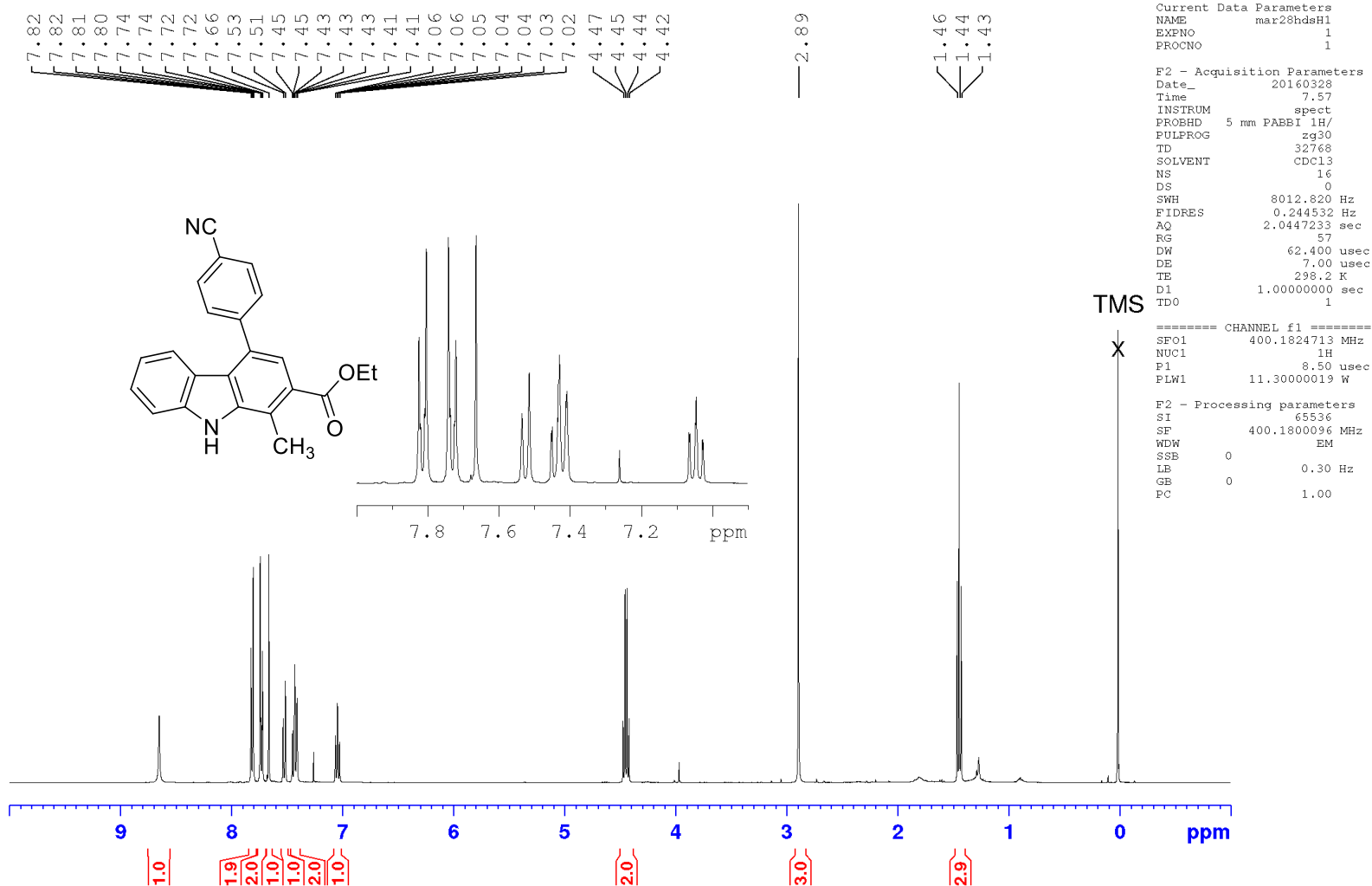


Figura 208. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 70m.

Hugo - HS 089 C4 - CDCl₃ - Avance 400 MHz - mar28hdsH1 - 13C

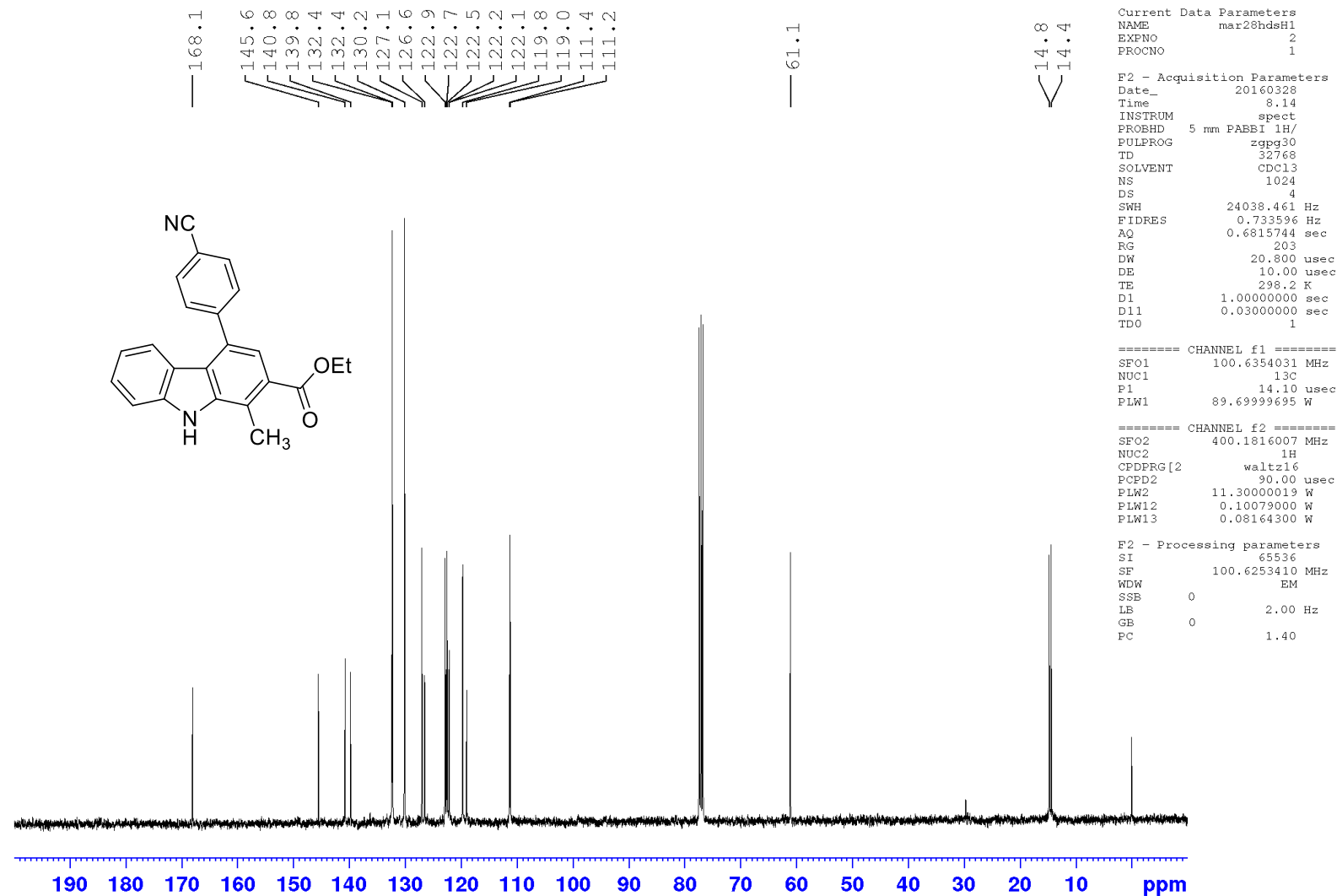


Figura 209. Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do composto 70m.

Hugo - HS 089 C4 - CDCl₃ - Avance 400 MHz - mar28hdsH1 - NOESY

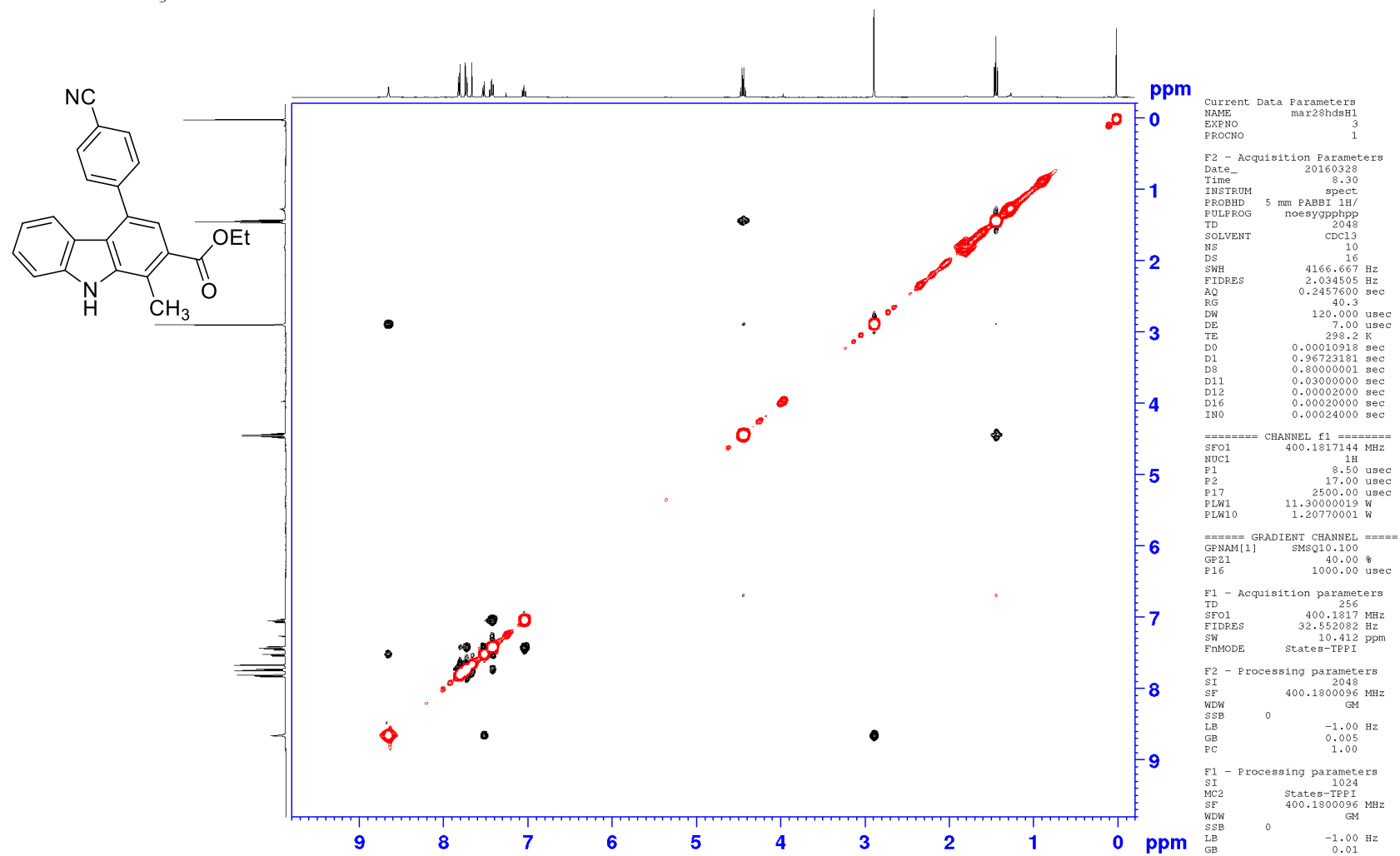


Figura 210. Mapa de correlação ¹H-¹H NOESY (400 MHz, CDCl₃) do composto 70m.

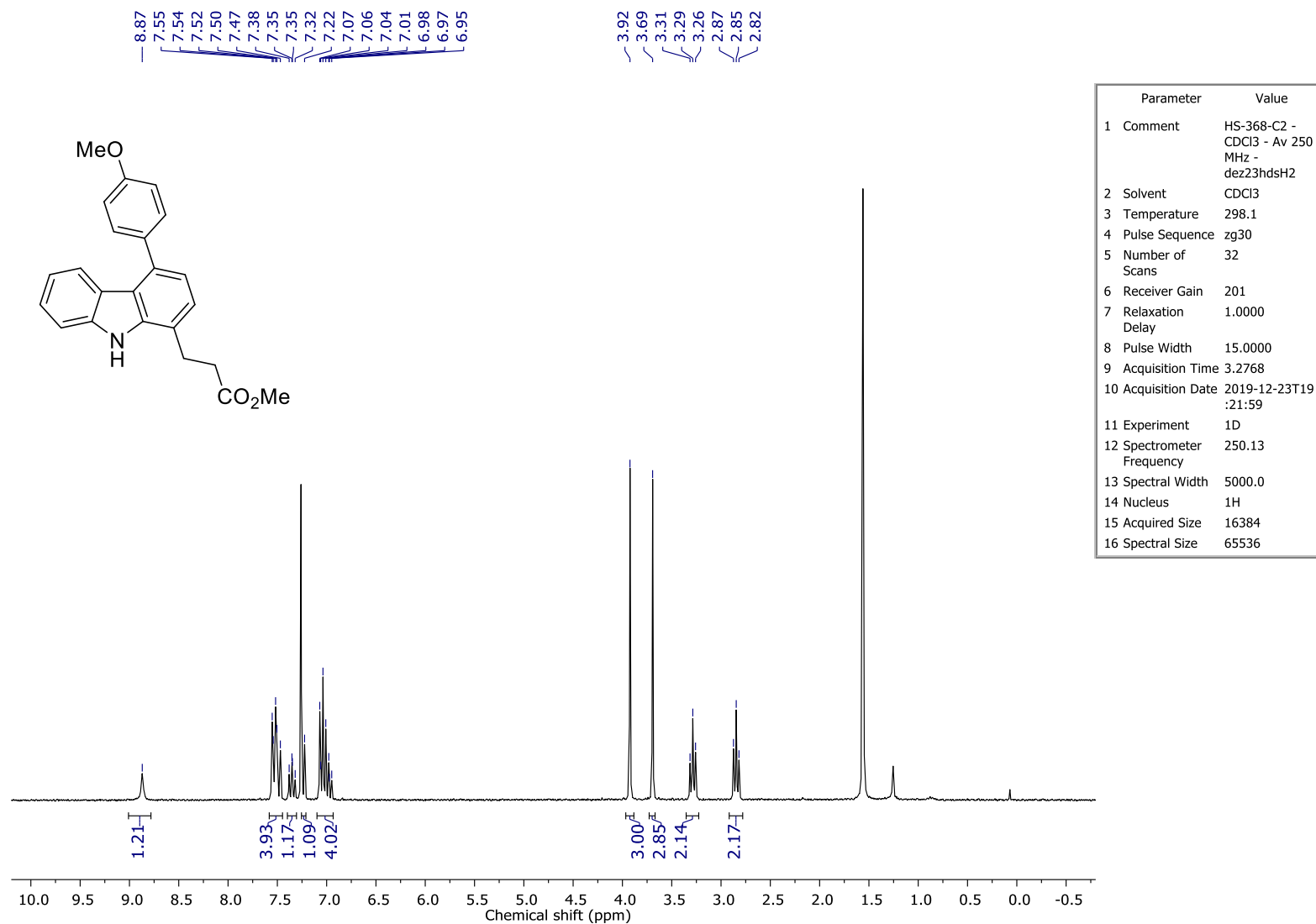


Figura 211. Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do composto **75**.

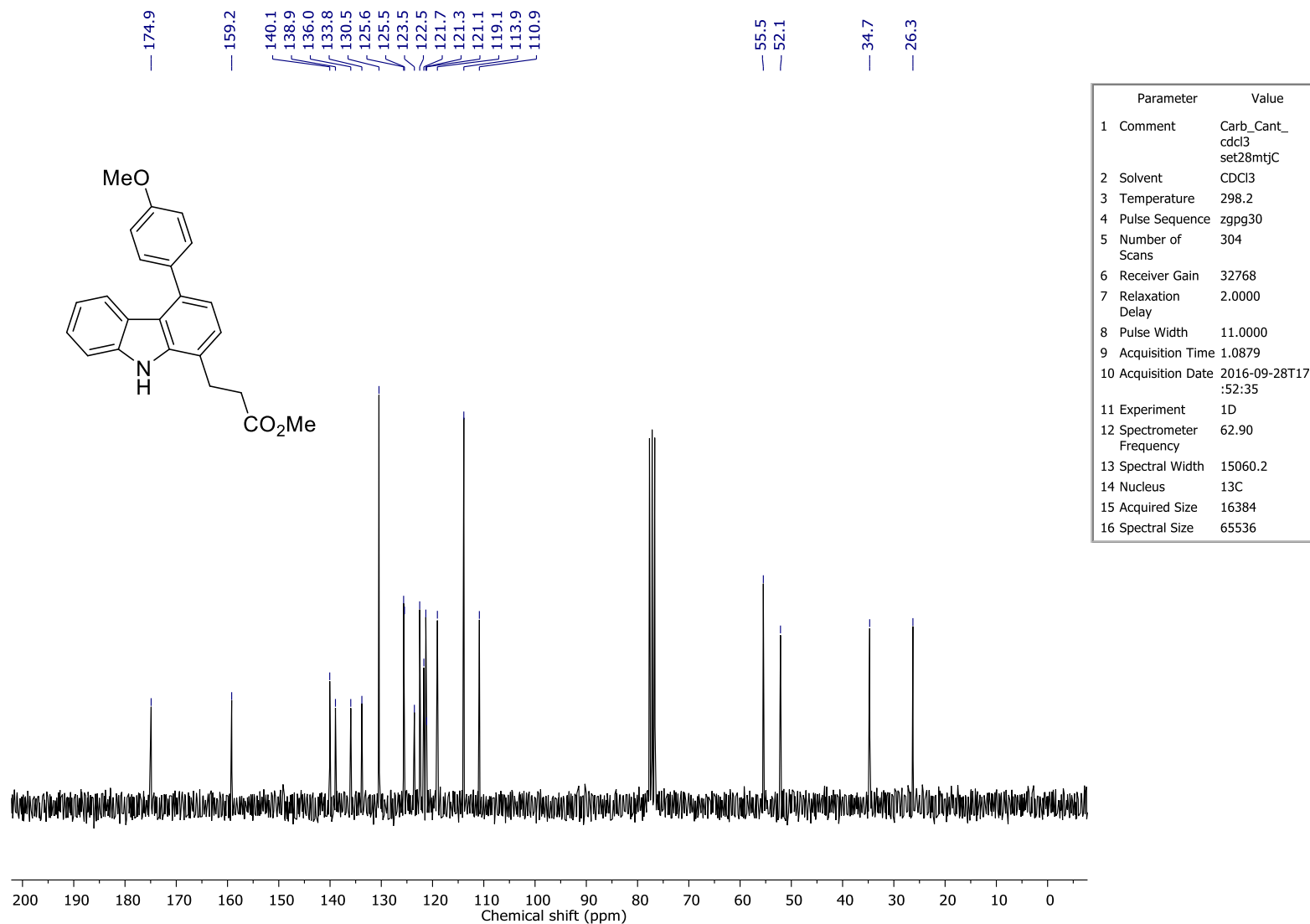


Figura 212. Espectro de RMN de ¹³C (63 MHz, CDCl₃) do composto **75**.

Lucas - RLZ-M 02 - CDCl₃ - Av 500MHz - jul24mtjH1

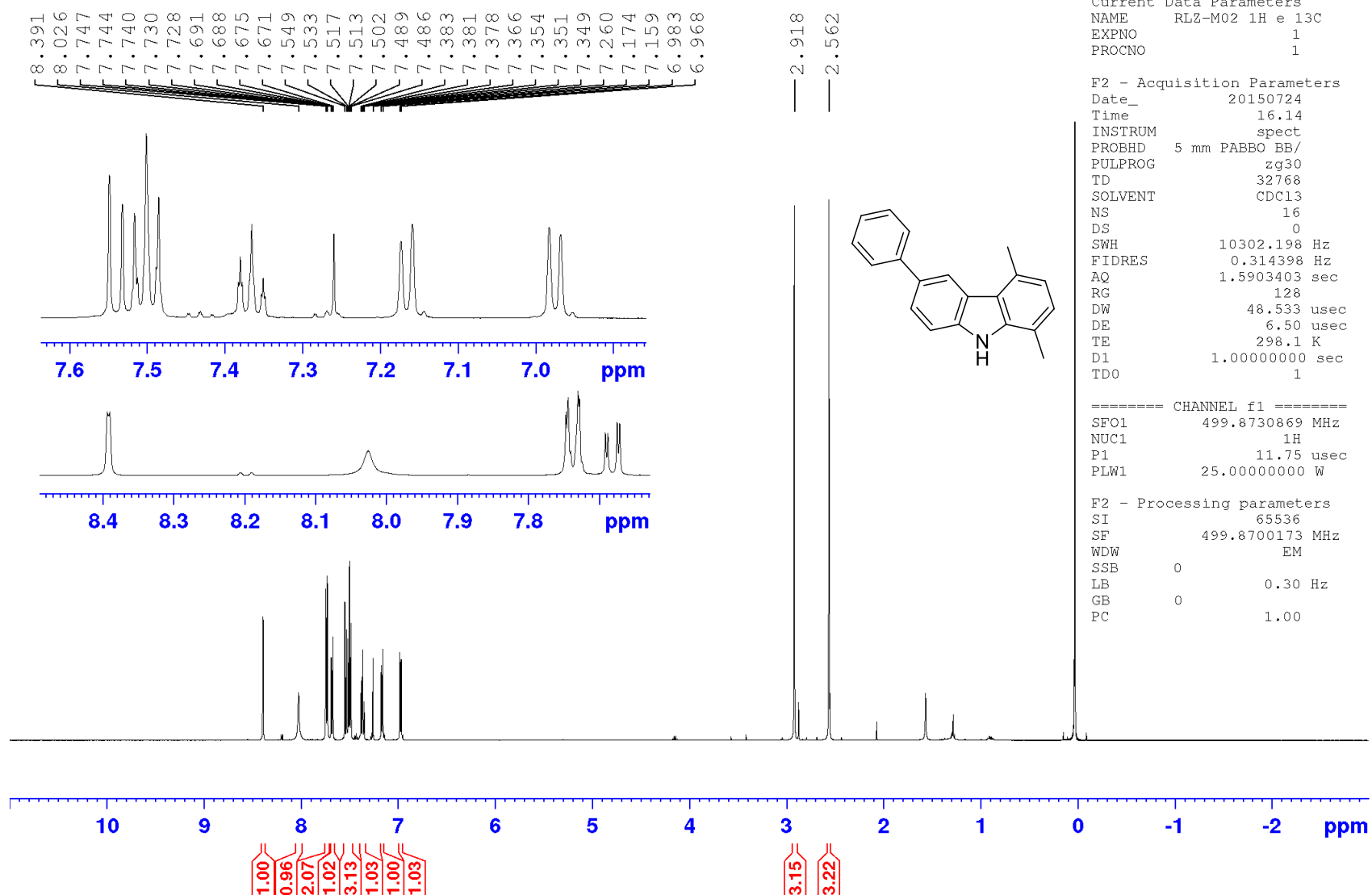


Figura 213. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **72a**.

Lucas - RLZ-M 02 - CDCl₃ - Av 500MHz - jul24mtjh1 13C

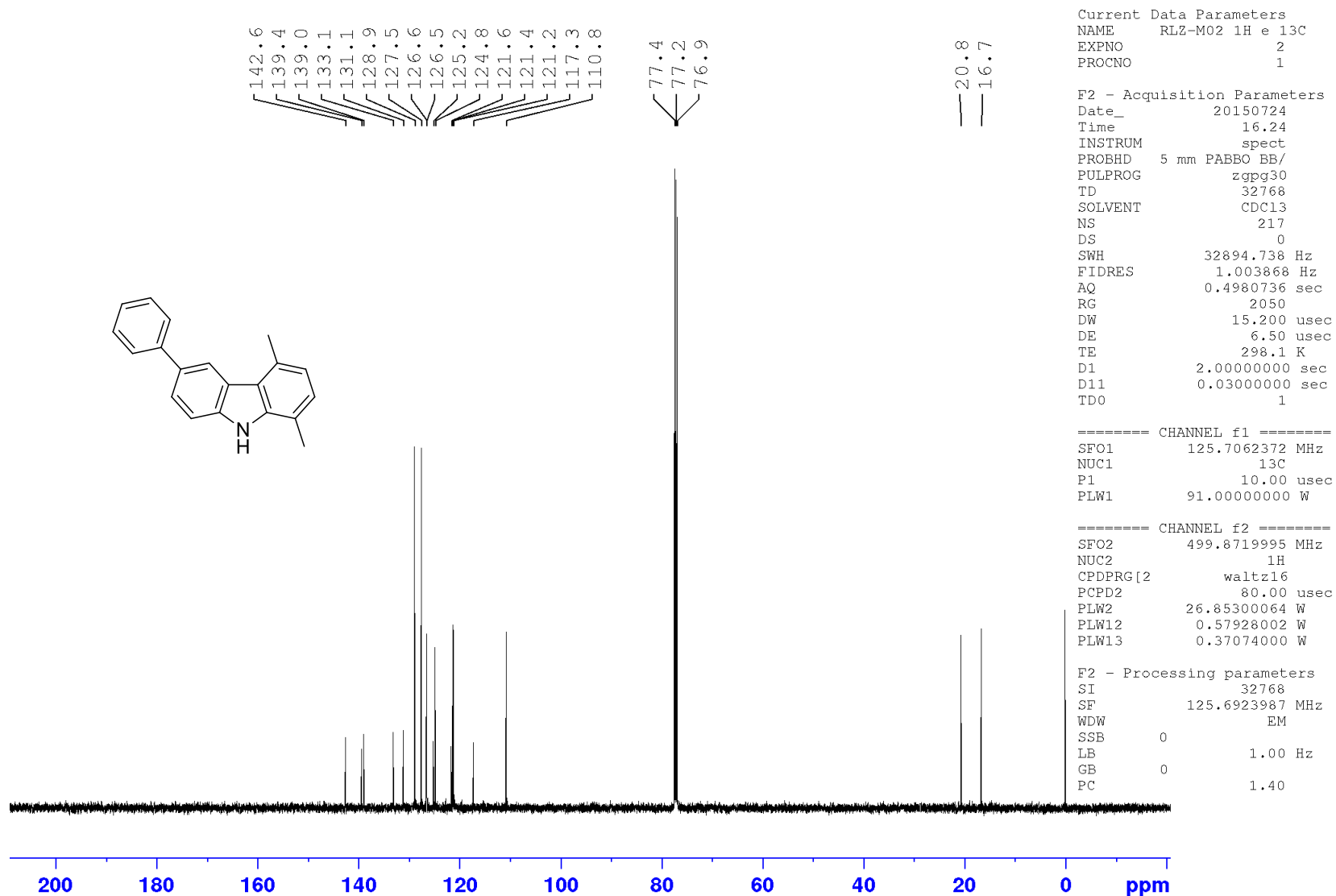
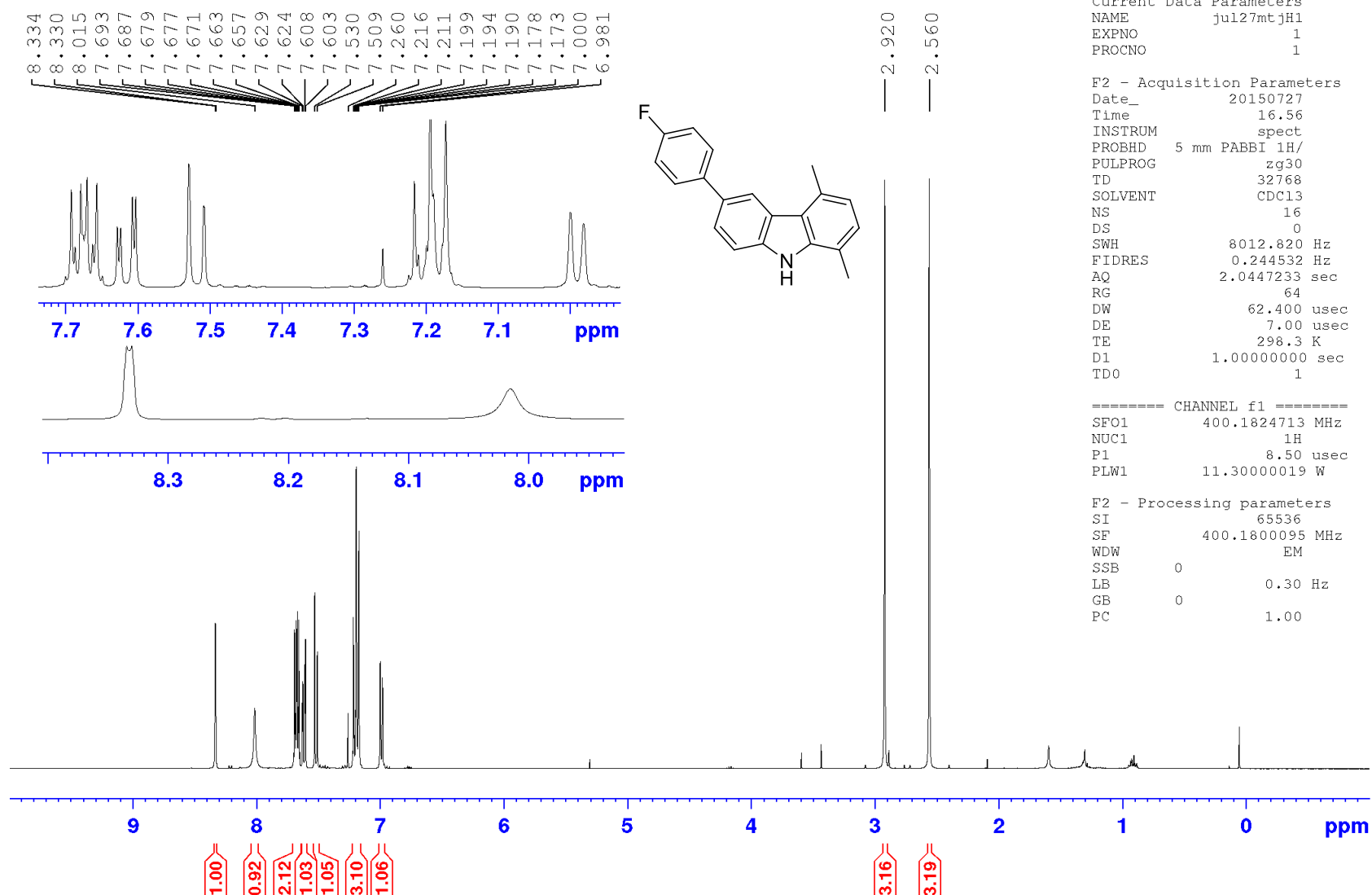


Figura 214. Espectro de RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) do composto 72a.

Lucas - RLZ M03 - CDCl₃ - AV 400MHz - jul27mtjH1Figura 215. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 72b.

Lucas - RLZ M03 - CDCl₃ - AV 400MHz - jul27mtjH1 13C

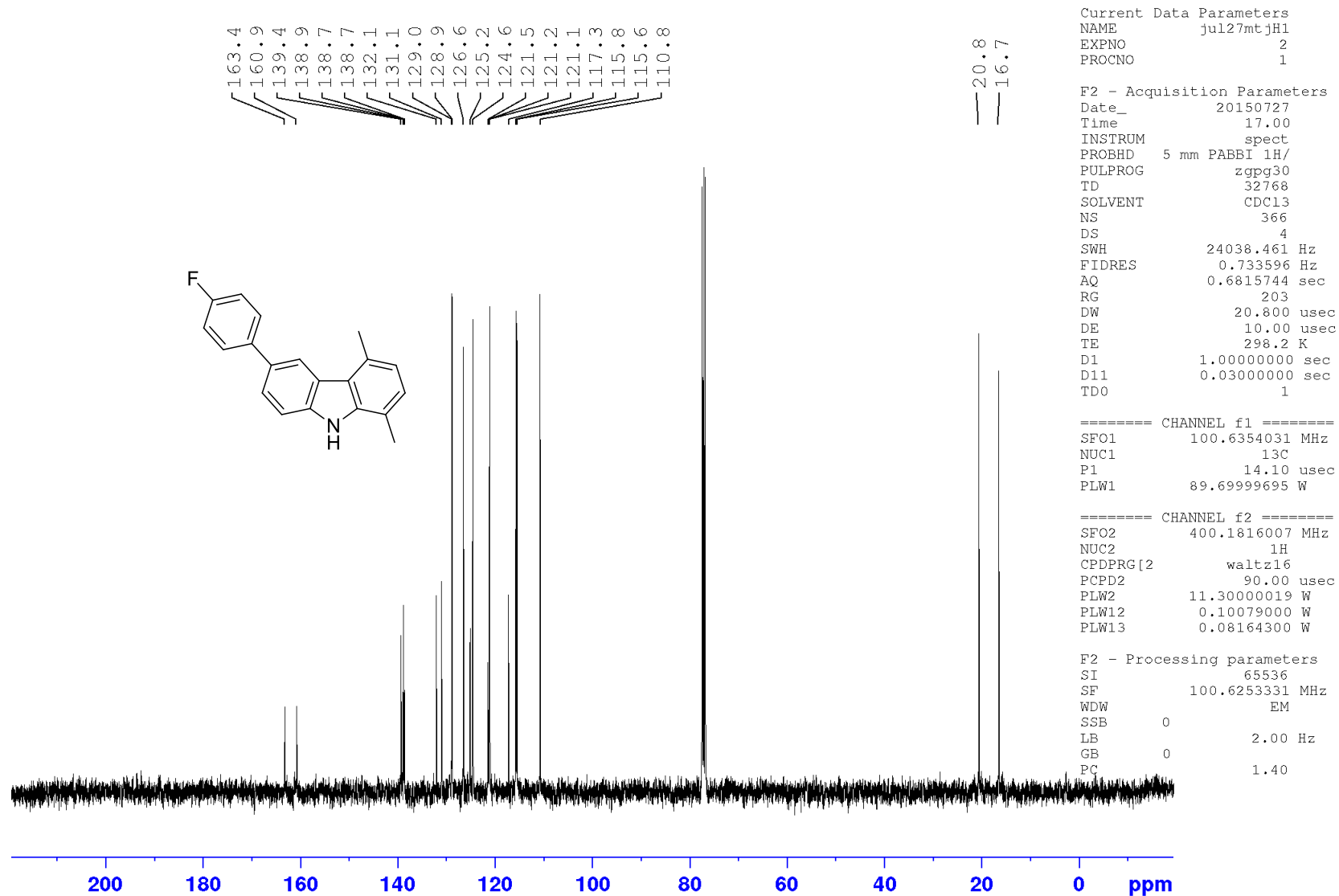


Figura 216. Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃) do composto 72b.

Lucas - RLZ M05 - Acetona - Avance 400 MHz - jul29mtjH1 - 1H

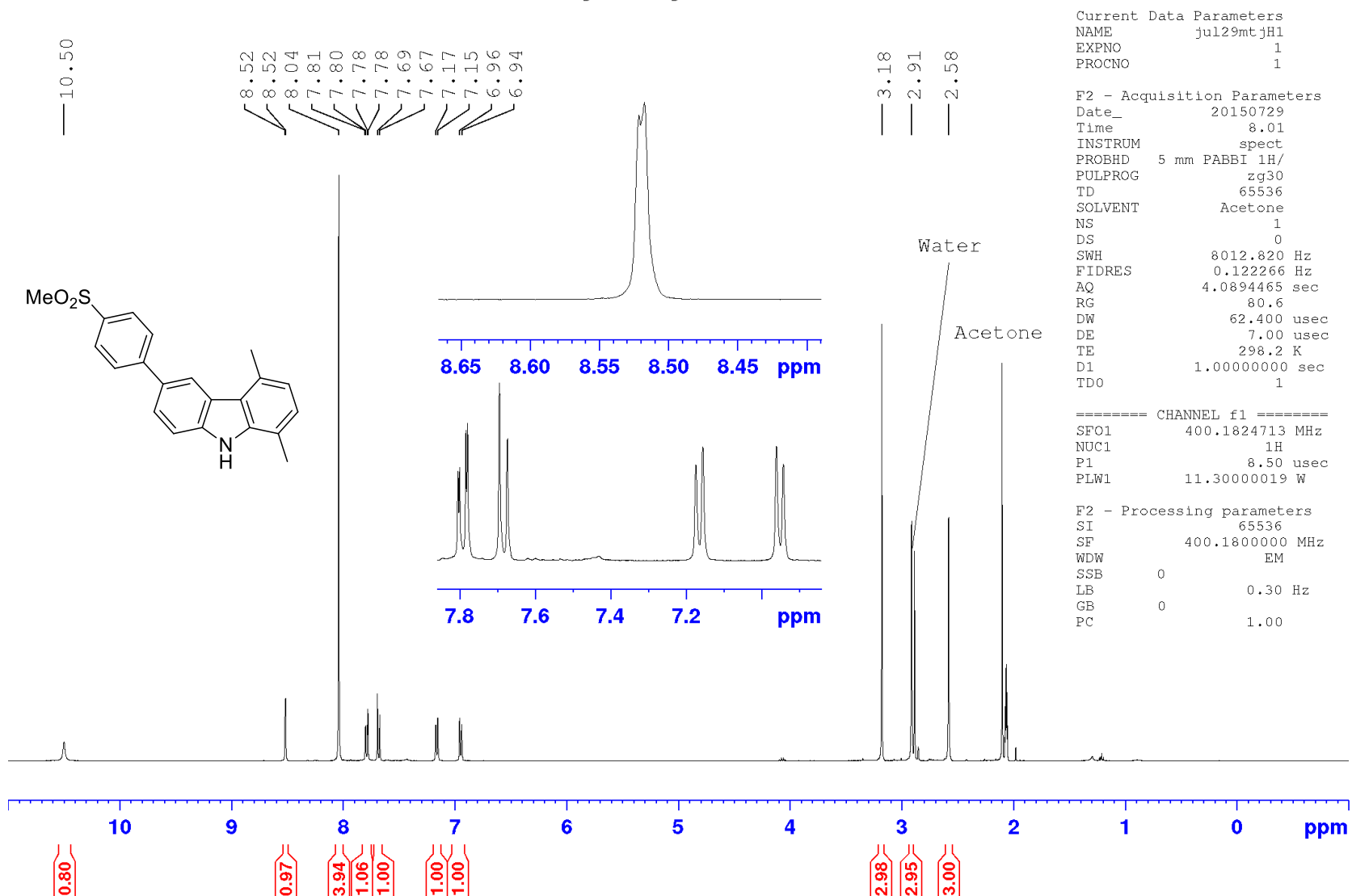


Figura 217. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) do composto 72c.

Lucas - RLZ M05 - Acetona - Avance 400 MHz - jul29mtjH1 - 13C

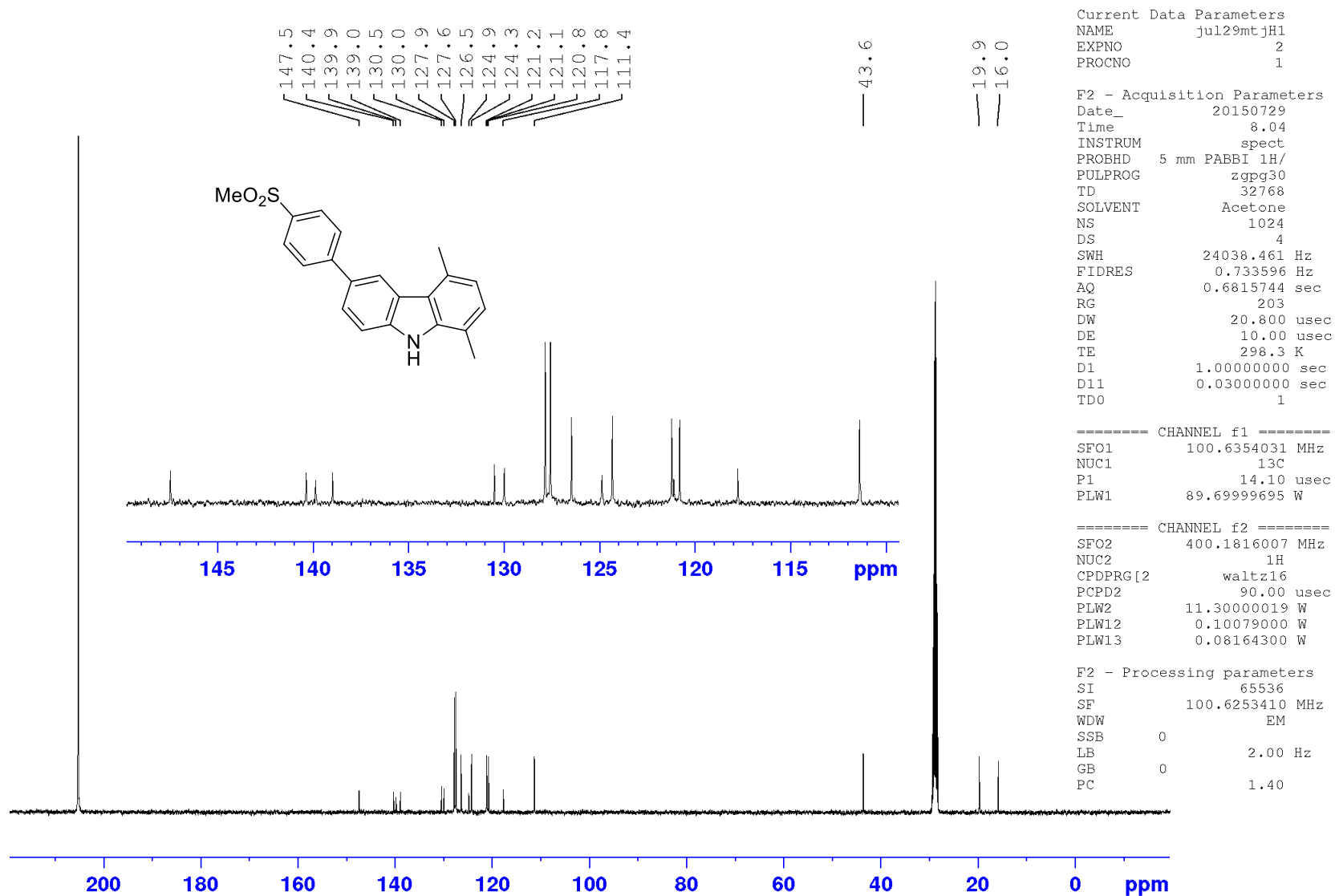


Figura 218. Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, (CD₃)₂CO) do composto 72c.

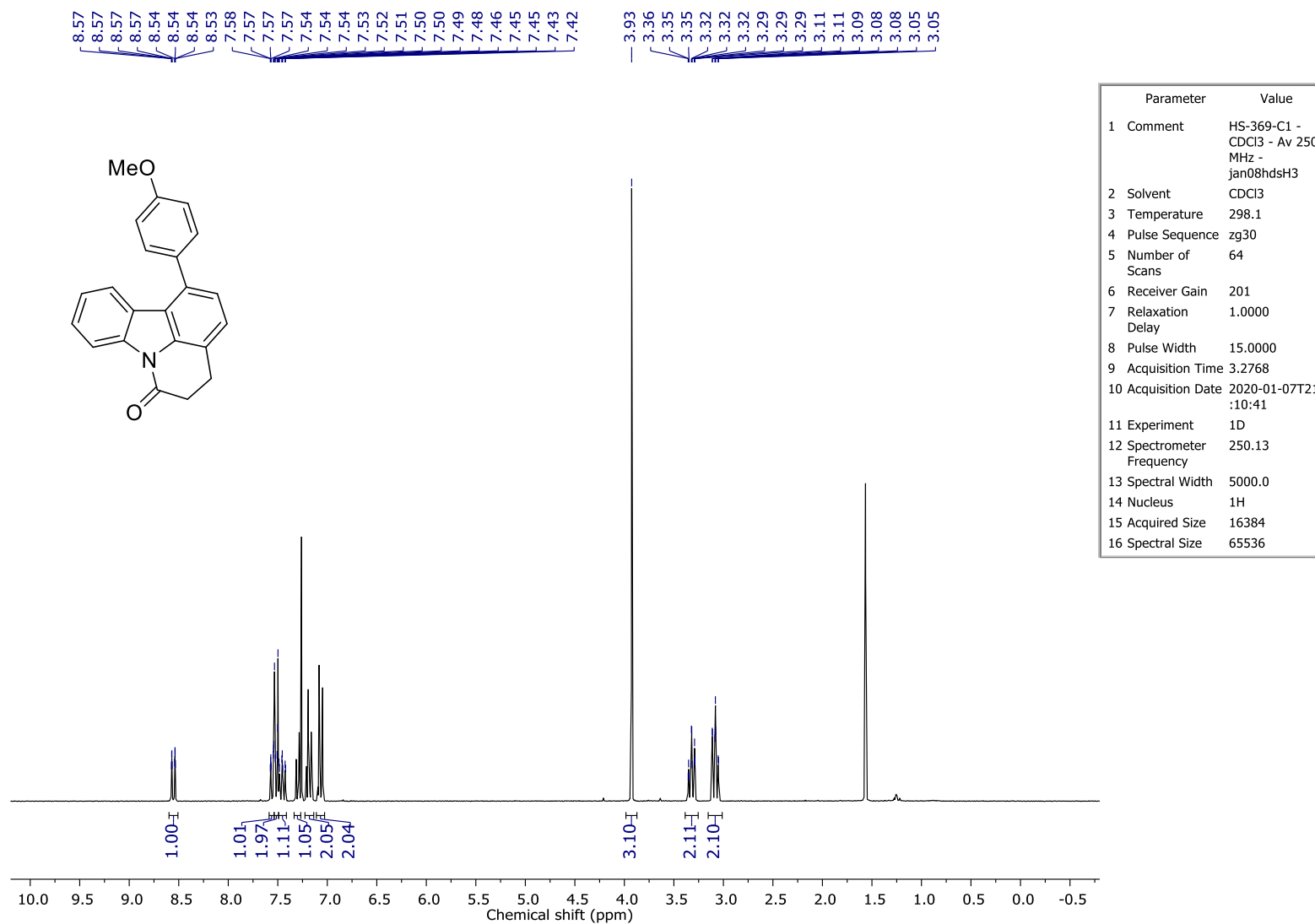


Figura 219. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) do composto **79**.

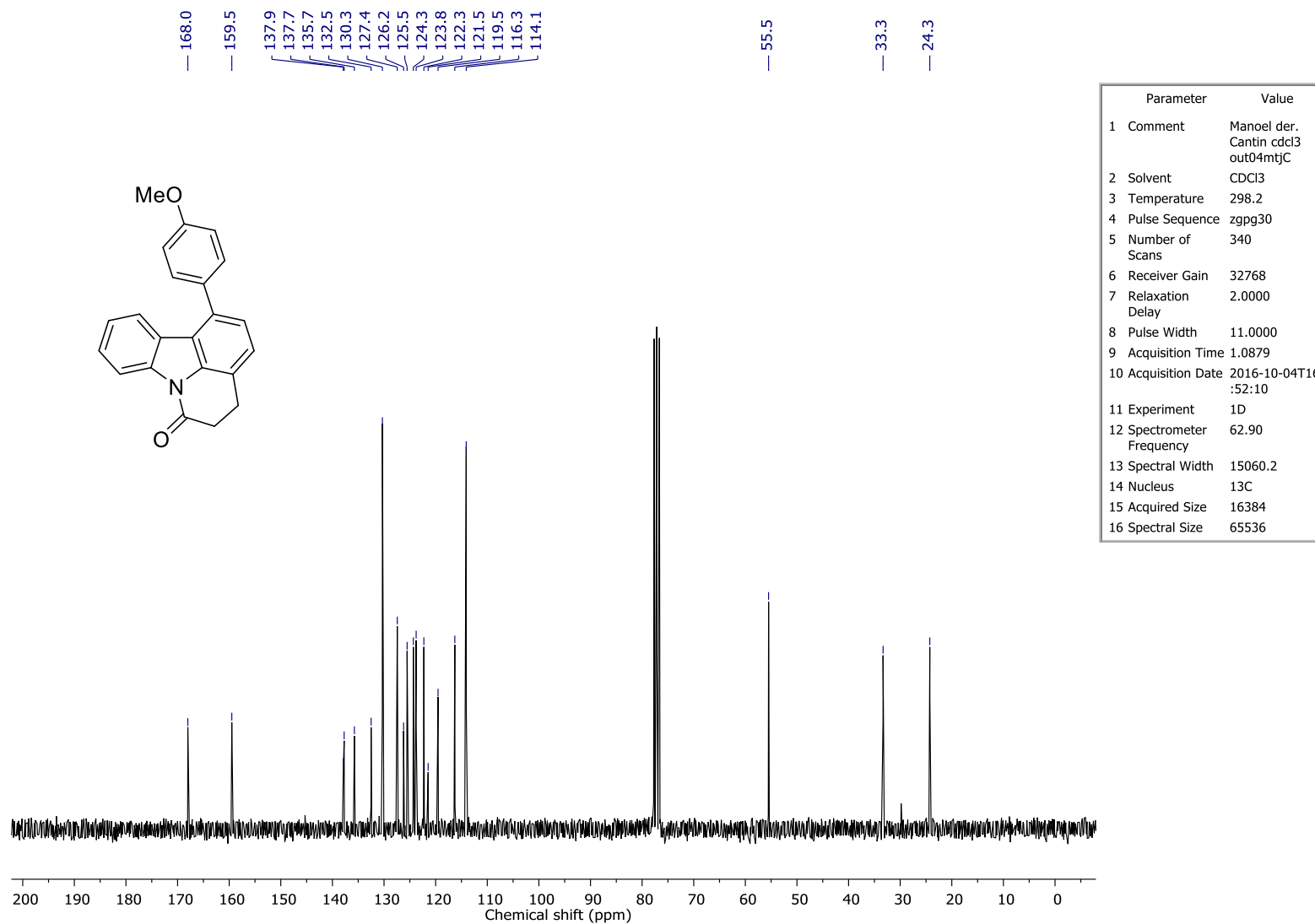


Figura 220. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 63 MHz) do composto **79**.

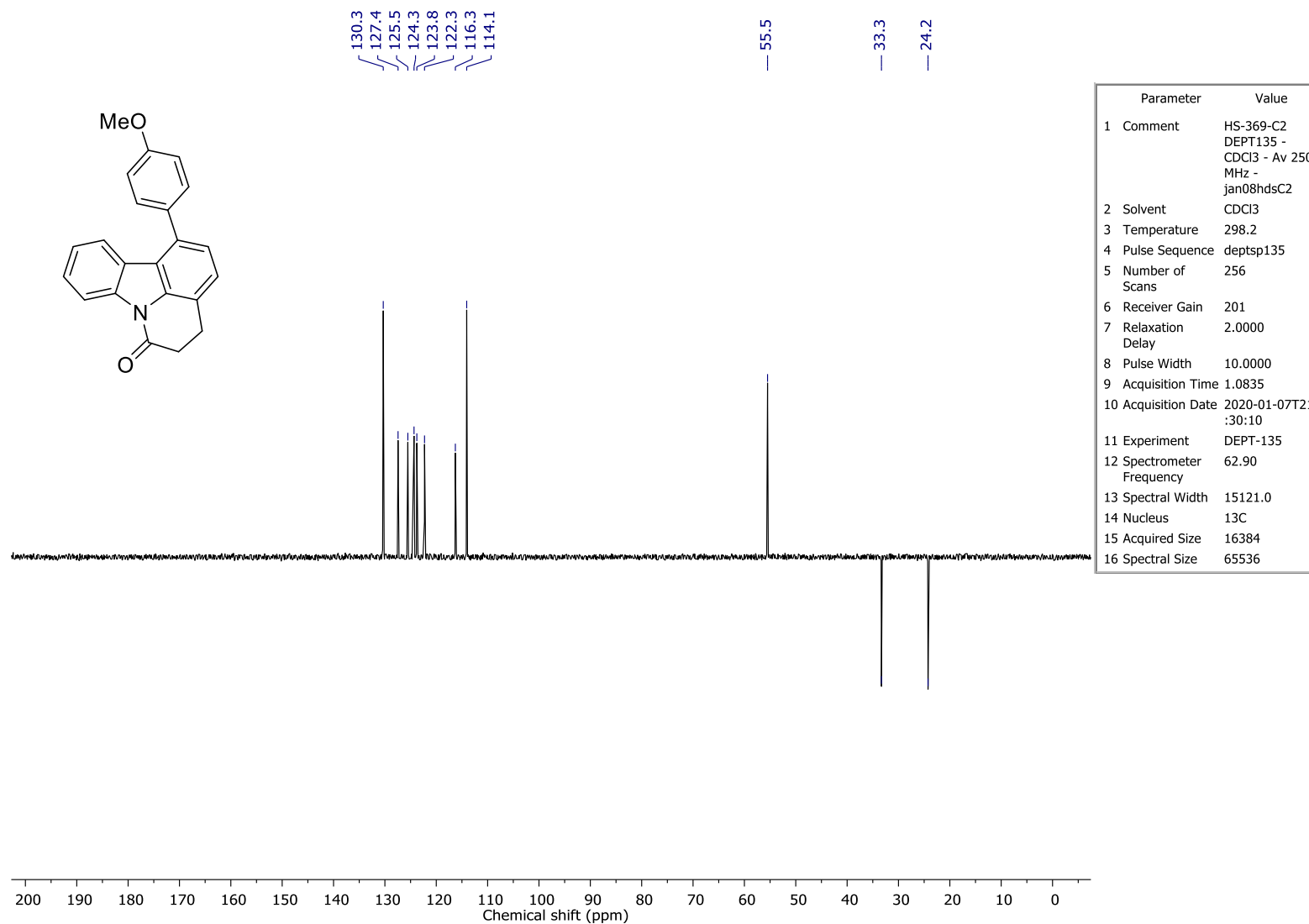


Figura 221. Espectro de RMN de DEPT-135 (CDCl₃, 63 MHz) do composto **79**.

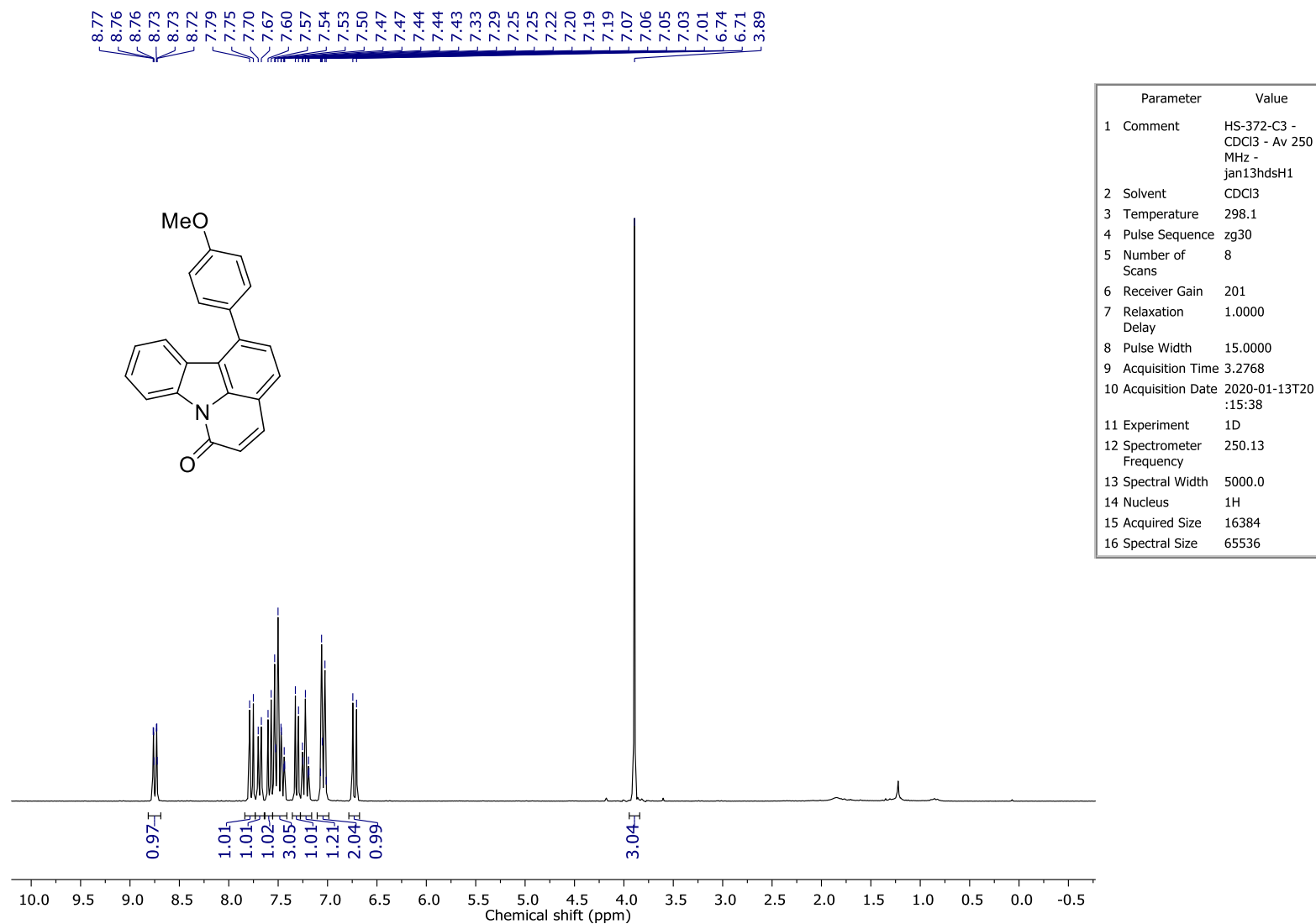


Figura 222. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 250 MHz) do composto **76**.

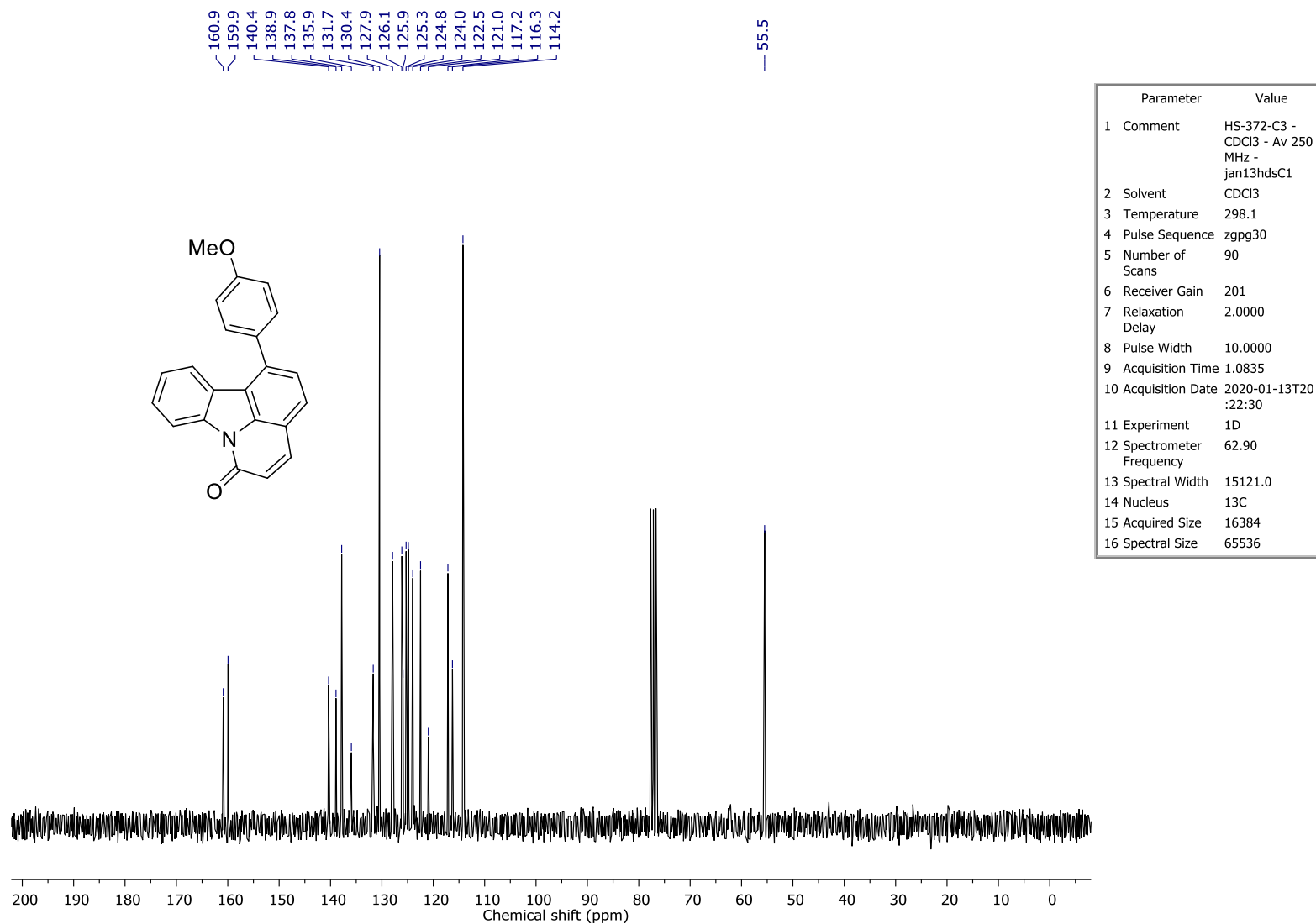


Figura 223. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 63 MHz) do composto **76**.

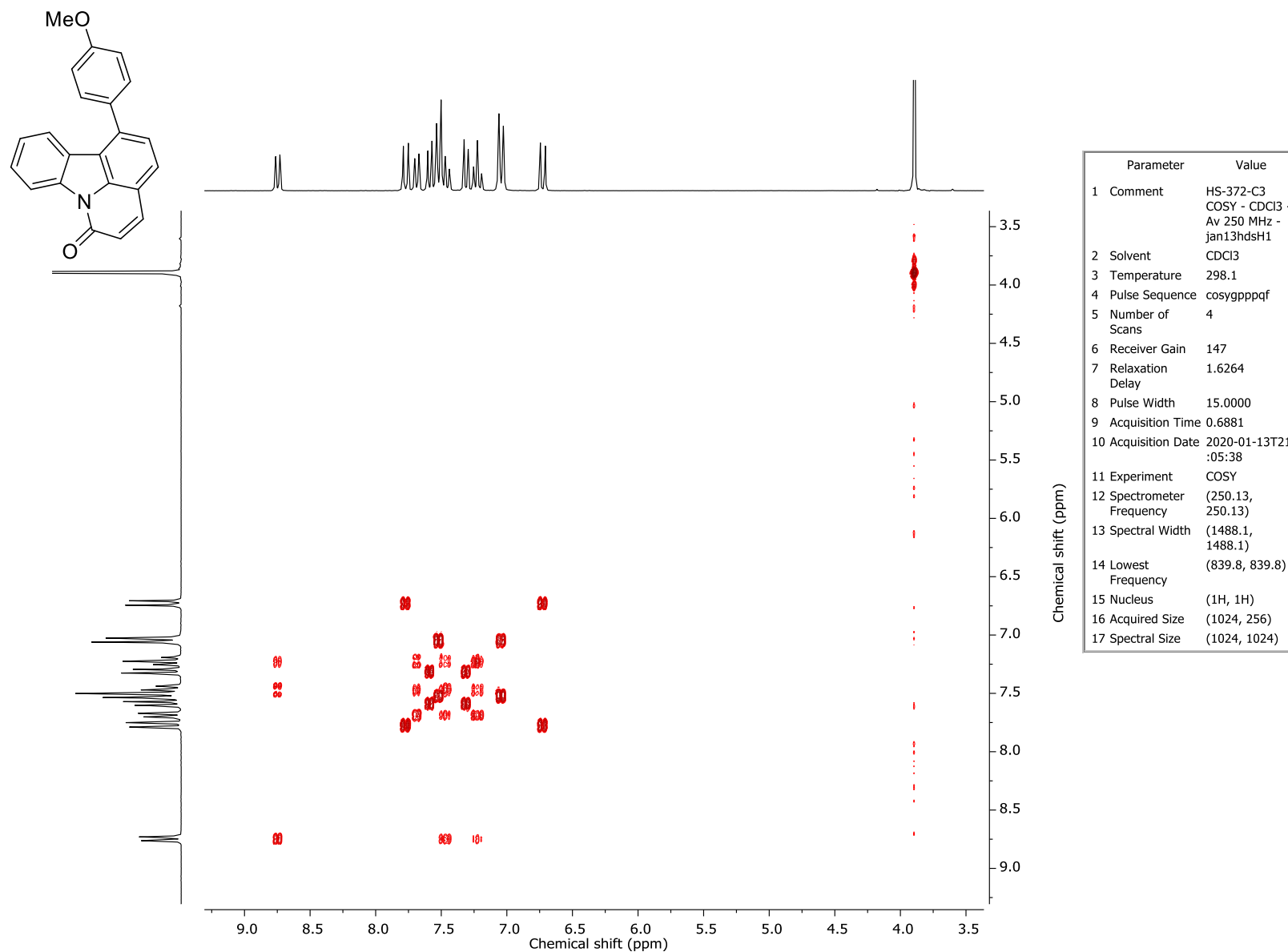


Figura 224. Mapa de correlação ^1H – ^1H COSY (CDCl_3 , 250 MHz) do composto **76**.

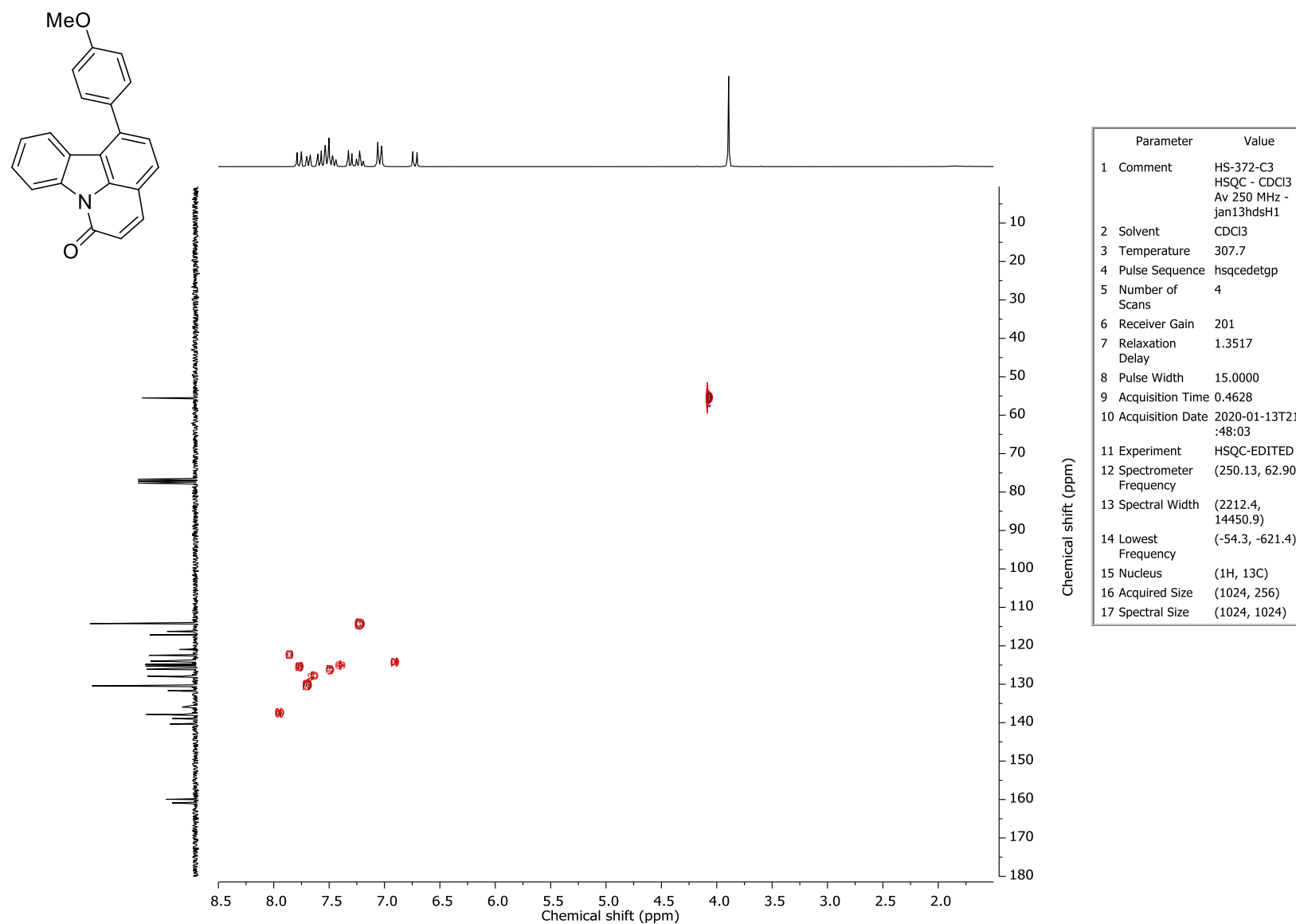


Figura 225. Mapa de correlação ^1H – ^{13}C HSQC (CDCl₃, 250 MHz) do composto **76**.

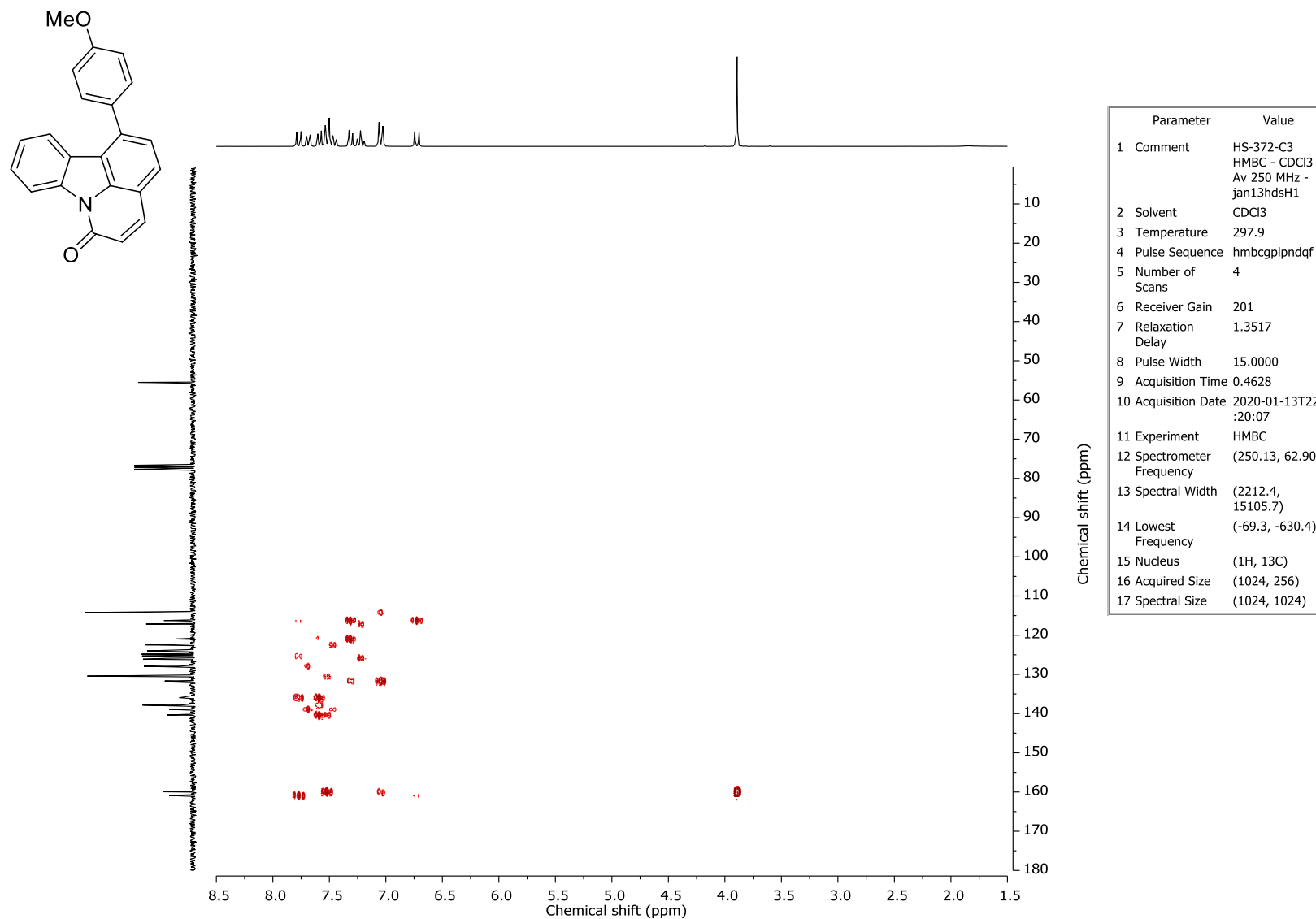


Figura 226. Mapa de correlação ^1H – ^{13}C HMBC (CDCl₃, 250 MHz) do composto **76**.

REFERÊNCIAS

- ¹ (a) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815; (b) Morita, K. *Patente japonesa 6803364*, 1968. (CA 69:58828s); (c) Morita, K.; Kobayashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 2732; (d) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D.; *Patente alemã 2155113*, 1972. (CA 77:34174q).
- ² (a) Shi, M.; Wang, F.-J.; Zhao, M.-X.; Wei, Y. *The Chemistry of the Morita–Baylis–Hillman Reaction*, RSC Publishing: Cambridge, 2011; (b) Santos, H.; Zeoly, L. A.; Rodrigues Jr., M. T.; Fernandes, F. S.; Gomes, R. C.; Almeida, W. P. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 3864–3895; (c) Santos, M. S.; Coelho, F.; Lima-Junior, C. G.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 830–852; (d) Bhowmik, S.; Batra, S. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 3078–3119; (e) Wei, Y.; Si, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659–6690; (f) Basavaiah, D.; Veeraraghavaiah, D. G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 68–78; (g) Lui, T.-Y.; Xie, M.; Chen, Y.-C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4101–4112.
- ³ (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.; (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259–281; (c) Sheldon, R. A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233–1246.
- ⁴ Para revisões sobre a reação de MBH assimétrica, ver: (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2017**, 2831–2861; (b) Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659–6690; (c) Krishna, P. R.; Sachwani, R.; Reddy, P. S. *Synlett* **2008**, 2897–2912; (d) Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614–4628
- ⁵ Para alguns exemplos relevantes descrevendo o uso de adutos de Morita-Baylis-Hillman como blocos de construção para a síntese de produtos naturais ou sintéticos biologicamente ativos, veja: a) MacCauley, J. A.; Nagasawa, K.; Lander, P. A.; Mischke, S. G.; Semones, M. A.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7647–7648; b) Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2003**, 2030–2031; c) Reddy, L. J.; Fournier, J. F.; Reddy, B.V. S.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2699–2701; d) Dunn, P. J.; Hughes M. L.; Searle, P. M.; Wood, A. S. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 244–253; e) Reddy, T. N.; Rao, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2859–2875; f) ref. 2d.
- ⁶ a) Rios, R. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 267–278; b) Xie, P.; Huang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8578–8595.

⁷ Alguns exemplos recentes relevantes: a) Camilo, N. S.; Santos, H.; Zeoly, L. A.; Fernandes, F. S.; Rodrigues Jr., M. T.; Silva, T. S.; Lima, S. R.; Serafim, J. C.; de Oliveira, A. S. B.; Carpanez, A. G.; Amarante, G. W.; Coelho, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022, e202101448; b) Silva, T. S.; Zeoly, L. A.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 5438–5448; c) Gomes, R. C.; Barcelos, R. C.; Rodrigues, M. T., Jr.; Santos, H.; Coelho, F. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 926–930; d) Santos, M. S.; Fernandes, D. C.; Rodrigues, M. T., Jr.; Regiani, T.; Andricopulo, A. D.; Ruiz, A. L. T. G.; Vendramini-Costa, D. B.; de Carvalho, J. E.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6626–6639; e) Correia, J. T. M.; Acconcia, L. V.; Coelho, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1972–1976.

⁸ Estudos por espectrometria de massas do mecanismo da reação de MBH: a) Santos, L.S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4330–4333; b) Amarante, G.; Milagre, H.; Vaz, B.; Ferreira, B.; Eberlin, M.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3031–3037; c) Regiani, T.; Santos, V. G.; Godoi, M. N.; Vaz, B. G.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6593–6595; d) Rodrigues, T. S.; Silva, V. H. C.; Lalli, P. M.; De Oliveira, H. C. B.; Da Silva, W. A.; Coelho, F.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5239–5248; e) Galaverna, R.; Camilo, N. S.; Godoi, M. N.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 1089–1098.

⁹ (a) Fernandes, F. S.; Santos, H.; Zeoly, L. A.; Rodrigues Jr., M. T.; Silva, T. S.; Coelho, F. A potencialidade da reação de Morita–Baylis–Hillman no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas e aplicações. Em *Química Orgânica Sintética – Brasil 2022*; Rosa, F. A., Silva, F. C.; Amarante, G. W.; Oliveira, K. T.; Victor, M. M.; Cunha, S. D., Eds.; Vol. 3; Sociedade Brasileira de Química, 2022; pp 281–302; (b) Santos, M. S.; Correia, J. T. M.; Batista, A. P.; Rodrigues Jr., M. T.; Braga, A. C. C.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. Mechanistic Options for the Morita–Baylis–Hillman Reaction ($n \rightarrow \pi^*$). Em *Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis*; Vedejs, E.; Denmark, S. E., eds.; Wiley-VCH, 2016, cap. 7.

¹⁰ Bugarina, A.; Connell, B. T. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2644–2646.

- ¹¹ a) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219–10220; b) Nakano, A.; Ushiyama, M.; Iwabuchi, Y.; Katakeyama, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1790–1796; c) Nakano, A.; Kawahara, S.; Akamatsu, S.; Morokuma, K.; Nakatani, M.; Iwabuchi, Y.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Katakeyama, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 381–389; d) Nakano, A.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5357–5360; e) Sarkar, E. M.; Wanzala, E.N.; Shibara, S.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2009**, 5907–5909.
- ¹² Zhong, F.; Chen, G.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 82–85.
- ¹³ Zhu, B.; Yan, L.; Pan, Y.; Lee, R.; Liu, H.; Han, Z.; Huang, K. -W.; Tan, C. -H.; Jiang, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6894–6900.
- ¹⁴ Yang, K. -S.; Lee, W. -D.; Pan, J. -F.; Chen, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 915–919.
- ¹⁵ Raheem, I. T.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1701–1708.
- ¹⁶ Para estudos pioneiros acerca do mecanismo da reação de MBH, ver: a) Hoffman, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 796–797; b) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Chem. Res.* **1988**, 330–331; c) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5007–5010; d) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285–288; e) Kaye, P. T.; Bode, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5611–5614; f) Fort, Y.; Berthe, M. -C.; Caubere, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6371–6384.
- ¹⁷ Para estudos cinéticos do mecanismo da reação de MBH, ver: a) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147–150; b) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980–1987; c) Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706–1708; d) Plata, R. E.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3811–3826, e referências citadas.
- ¹⁸ Para estudos computacionais do mecanismo da reação de MBH, ver: a) referência 17d; b) Cantillo, D.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8615–8626; c) Xu, J. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2006**, *767*, 61–66; d) Fan, J.-F.; Yang, C.-H.; He, L.-J. *Int. J. Quantum Chem.* **2009**, *74*, 3031; e) Li, J.; Jiang, W.-Y. *J. Theor. Comput. Chem.* **2010**, *9*, 65–75; f) Dong, L.; Qin, S.; Su, Z.; Yang, H.; Hu, C. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3985–3991; g)

Roy, D.; Patel, C.; Sunoj, R. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6936–6943; h) Harvey, J. N. *Faraday Discuss.* **2010**, *145*, 487–505; i) Martelli, G.; Orena, M.; Rinaldi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4140–4152; j) Robiette, R.; Aggarwal, V.; Harvey, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513–15525; k) Liu, Z.; Patel, C.; Harvey, J. N.; Sunoj, R. B. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, *19*, 30647–30657.

¹⁹ (a) Bode, M. L.; Kaye, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7947–7948; (b) Aggarwal, V. K.; Dean, D. K.; Mereu, A.; Williams, R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 510–514, e referências citadas.

²⁰ a) Peddibhotla, S. *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, *5*, 20–38; b) Richy, N.; Sarraf, D.; Maréchal, X.; Janmamode, N.; Le Guével, R.; Genin, E.; Reboud-Ravaux, M.; Vidal, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *145*, 570–587; c) Marti, C.; Carreira, E. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209–2219.

²¹ a) Sano, D.; Nagata, K.; Itoh, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1593–1595; b) Wang, J.; Osman, S.; Lu, X.; Chen, J.; Xia, X.-D. *Heterocycl. Commun.* **2020**, *26*, 168–175.

²² Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1381–1407.

²³ a) Yan, T.; Wang, X.; Sun, H.; Liu, J.; Xie, Y. *Molecules*, **2013**, *18*, 14505–14518; b) Allu, S.; Molleti, N.; Panem, R.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4080–4083; c) Cassani, C.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5590–5593.

²⁴ a) Liu, L.; Zhang, S.; Xue, F.; Lou, G.; Zhang, H.; Ma, S.; Duan, W.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7791–7795; b) Zhang, Y.; Li, Z. J.; Xu, H. S.; Zhang, Y.; Wang, W. *RSC Adv.* **2011**, *1*, 389–392.

²⁵ Garden, S. J.; Skakle, J. M. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1969–1972.

²⁶ a) Deng, J.; Zhang, S.; Ding, P.; Jiang, H.; Wang, W.; Li, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 833–838; b) Li, C.; Guo, F.; Xu, K.; Zhang, S.; Hu, Y.; Zha, Z.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3192–3195; c) Kaur, J.; Kumar, A.; Chimni, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2138–2141.

²⁷ a) Toullec, P. Y.; Jagt, R. B. C.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2715–2718; b) Braire, J.; Macé, A.; Zaier, R.; Cordier, M.; Vidal, J.; Lalli, C.; Martel, A.; Carreaux, F. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 1469–1492.

- ²⁸ Zhao, D.; Pan, Y.; Guo, S.; Chen, X.; Hou, H.; Han, Y.; Yan, C.; Shi, Y.; Zhu, S. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 16867–16872.
- ²⁹ *New J. Chem.* **2020**, *44*, 20303–20307
- ³⁰ Ishimaru, T.; Shibata, N.; Nagai, J.; Nakamura, S.; Toru, T.; Kanemasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16488–16489.
- ³¹ Guidotti, B. B.; da Silva, T. S.; Correia, J. T. M.; Coelho, F. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 7330.
- ³² (a) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304–308; (b) Ferré, M.; Pleixats, R.; Man, M. W. C.; Cattoën, X. *Green Chem.* **2016**, *18*, 881–922.
- ³³ Para algumas revisões recentes sobre organocatálise assimétrica, ver: (a) Mancheño, O. G.; Waser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202200950; (b) Šebesta, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2022**, *18*, 240–242; (c) Han, B.; He, X.-H.; Liu, Y.-Q.; He, G.; Peng, C.; Li, J.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 1522–1586; (d) Xiang, S.-H.; Tan, B. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3786; (e) Helm, M. P. v. d.; Klemm, B.; Eelkema, R. *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 491–508.
- ³⁴ <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/summary>, acessado em 22 de janeiro de 2023.
- ³⁵ (a) Yao, Y.; Xu, L. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2016**, *13*, 184–197; (b) Marcelli, T.; Hiemstra, H. *Synthesis* **2010**, 1229–1279.
- ³⁶ Mandai, H.; Fujii, K.; Suga, S. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1787–1803.
- ³⁷ Metrano, A. J.; Chinn, A. J.; Shugrue, C. R.; Stone, E. A.; Kim, B.; Miller, S. J. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 11479–11615.
- ³⁸ Merad, J.; Pons, J.-M.; Chuzel, O.; Bressy, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 5589–5610.
- ³⁹ Wang, M.; Zhang, Z.; Zhang, W. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 2708.
- ⁴⁰ Zhang, W.; Jia, J.; Xie, F.; Zhang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15939.
- ⁴¹ Zhang, L.; Huo, X.; Zhang, Z.; Yuan, Q.; Li, P.; Chen, J.; Zou, Y.; Wu, Z.; Zhang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 20814–20819.

- ⁴² Lai, C.-C.; Chen, C.-H.; Wang, C.-Y.; Chen, K.-H.; Wang, Y.-H.; Hsueh, P.-R. *J. Antimicrob. Chemother.* **2021**, 76, 1962-1968.
- ⁴³ DiRocco, D. A.; Ji, Y.; Sherer, E. C.; Klapars, A.; Reibarkh, M.; Dropinski, J.; Mathew, R.; Maligres, P.; Hyde, A. M.; Limanto, J.; Brunskill, A.; Ruck, R. T.; Campeau, L.-C.; Davies, I. W. *Science* **2017**, 356, 426-430.
- ⁴⁴ Gomes, J. C.; Moyano, A.; Rodrigues Jr., M. T.; Coelho, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6861- 6866.
- ⁴⁵ Gomes, J. C.; Sirvent, J.; Moyano, A.; Rodrigues Jr., M. T.; Coelho, F. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5838- 5841.
- ⁴⁶ Rodrigues Jr., M. T.; Santos, H.; Zeoly, L. A.; Simoni, D. A.; Moyano, A.; Coelho, F. *Arkivoc* **2020**, ii, 77-88.
- ⁴⁷ De Miranda, A. S.; Gomes, J. C.; Rodrigues Jr., M. T.; Costa, I. C. R.; Almeida, W. P.; Lopes, R. O.; Miranda, L. S. M.; Coelho, F.; De Souza, R. O. M. A. *J. Mol. Cat. B: Enzymatic* **2013**, 91, 77.
- ⁴⁸ Gomes, J. C. *Novos catalisadores bifuncionais para a reação de Morita-Baylis-Hillman*. **2014**. Tese de Doutorado - Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- ⁴⁹ A reação de isatina com 2-cicloexen-1-ona, na presença de BIA **8** (10 mol%) , foi essencialmente completa em 4 h a t.a, enquanto que, na presença de imidazol **9** (65 mol%), a reação não se completou mesmo após 18 h de reação a t.a. Ver referência 45.
- ⁵⁰ Weintraub, P. M.; Tiernan, P. L.; Huffman, J. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 561.
- ⁵¹ A síntese do composto **17** foi feita por metilação do BIA com iodeto de metila: ver referência 40 e parte experimental.
- ⁵² Estes estudos foram feitos em cooperação com os grupos de pesquisa dos profs. Drs. Albert Moyano e Carme Rovira, ambos da Universidade de Barcelona na Espanha, e do prof. Dr. Marcos N. Eberlin, então locado na Universidade Estadual de Campinas.
- ⁵³ Os cálculos de DFT utilizaram o funcional M06-2X e a bases de dados 6-311++G** expandida para orbitais Kohn–Sham. O modelo de solvatação SMD, parametrizado para

funcionais M06, foi utilizado, considerando água como solvente. Ademias, uma molécula de água explícita foi incluída nos cálculos.

⁵⁴ Raich, L.; Santos, H.; Gomes, J. C.; Rodrigues Jr., M. T.; Galaverna, R.; Eberlin, M. N.; Coelho, F.; Rovira, C.; Moyano, A. *ACS Catal.* **2018**, 8, 1703.

⁵⁵ Zhou, M.; He, E.; Zhang, L. Chen, J.; Zhang, Z.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 3969-3972.

⁵⁶ Ferreira, H. V.; Rocha, L. C.; Severino, R. P.; Porto, A. L. M. *Molecules* **2012**, 17, 8955–8967.

⁵⁷ Singh, R. M.; Bharadwaj, K. C.; Tiwari, D. K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2975.

⁵⁸ Duan, Z.; Zhang, Z.; Qian, P.; Han, J.; Pan, Y. *RSC Adv.* **2013**, 3, 10127.

⁵⁹ Zhao, Q.-Y.; Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4899.

⁶⁰ Chauhan, P.; Chimni, S. S. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 586.

⁶¹ Gomes, J. C.; Sirvent, J.; Moyano, A.; Rodrigues Jr., M. T.; Coelho, F. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5838.

⁶² Trata-se de um estudo da reação de aza-MBH entre iminas e vinilpiridinas catalisada por fosfina. Ver: Chen, J.; Li, J.; Wang, J.; Li, H.; Wang, W.; Guo, Y. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2214.

⁶³ Burns, A. R.; Kerr, J. H.; Kerr, W. J.; Passmore, J.; Paterson, L. C.; Watson, A. J. B. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2777.

⁶⁴ Fernandes, F. S.; Rodrigues Jr., M. T.; Zeoly, L. A.; Conti, C.; Angolini, C. F. F.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 15118.

⁶⁵ Boström, J.; Hogner, A.; Llinás, A.; Wellner, E.; Plowright, A.T. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 1817.

⁶⁶ (a) Pace, A.; Buscemi, S.; Piccionello, A. P.; Pibiri, I. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2015**, 116, 85; (b) Pitasse-Santos, P.; Sueth-Santiago, V.; Lima, M. E. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, 29, 435; (c) Bora, R. O.; Dar, B.; Pradhan, V.; Farooqui, M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2014**, 14, 355; (d) Maciel, L. G.; Barbosa, A. S.; Alencar-Filho, E. B.; Soares, T. A.; dos Anjos, J. V. *RSC Med. Chem.* **2021**, 12, 222.

- ⁶⁷ <https://www.cdc.gov/globalhealth/ntd/diseases/index.html>, acessado em 22 de janeiro de 2023.
- ⁶⁸ <https://www.who.int/health-topics/>, acessado em 22 de janeiro de 2023.
- ⁶⁹ Fernandes, F. S.; Santos, H.; Lima, S. R.; Conti, C.; Rodrigues, M. T., Jr.; Zeoly, L. A.; Ferreira, L. L. G.; Krogh, R.; Andricopulo, A. D.; Coelho, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *201*, 112418.
- ⁷⁰ Georgiades, S. N.; Nicolaou, P. G. Recent advances in carbazole syntheses. Em *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Scriven, E. F. V., Ramsden, C. A., Eds.; Vol. 129; Elsevier Inc., 2019; pp. 1–88.
- ⁷¹ O composto 9*H*-carbazol (**39**) é tipicamente denominado apenas como carbazol.
- ⁷² Graebe, C.; Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, *5*, 12.
- ⁷³ Chakraborty, D. P.; Barman, B. K.; Bose, P. K. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 681.
- ⁷⁴ Das, K. C.; Chakraborty, D. P.; Bose, P. K. *Experientia* **1965**, *21*, 340.
- ⁷⁵ a) Knölker, H. J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303; b) A. W. Schmidt, K. R. Reddy, H. J. Knölker *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193.
- ⁷⁶ Liu, D.-Q.; Mao, S.-C.; Zhang, H.-Y.; Yu, X.-Q.; Feng, M.-T.; Wang, B.; Feng, L.-H.; Guo, Y.-W. *Fitoterapia* **2013**, *91*, 15.
- ⁷⁷ Hoshino, S.; Zhang, L.; Awakawa, T.; Wakimoto, T.; Onaka, H.; Abe, I. *J. Antibiot.* **2015**, *68*, 342.
- ⁷⁸ a) Sakano, K; Ishimaru, K.; Nakamura, S. *J. Antibiot.* **1980**, *23*, 683; b) Sakano, S.; Nakamura, S. *J. Antibiot.* **1980**, *23*, 961.
- ⁷⁹ a) Li, W.-S.; McChesney, J. D.; El-Ferally, F. S. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 343; b) Maneerat, W.; Laphookhieo, S. *Heterocycles* **2010**, *81*, 1261; c) Du, Y.-Q.; Liu, H.; Li, C.-J.; Ma, J.; Zhang, D.; Li, L.; Sun, H.; Bao, X.-Q.; Zhang, D.-M. *Fitoterapia* **2015**, *103*, 122.
- ⁸⁰ Wu, T.-S.; Chan, Y.-Y.; Liou, M.-J.; Lin, F.-W.; Shi, L.-S.; Chen, K.-T. *Phytother. Res.* **1998**, *12*, S80–S82.
- ⁸¹ a) Bashir, M.; Bano, A.; Ijaz, A. S.; Chaudhary, B. A. *Molecules* **2015**, *20*, 13496-13517; b) Głuszyńska, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *94*, 405-426; c) Tsutsumi, L. S.; Gündisch,

- D.; Sun, D. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1290-1313; d) Kasim, S. M.; Al-Dabbagh, B. M.; Mustafa, Y. F. *Eurasian Chem. Commun.* **2022**, *4*, 495-512.
- ⁸² Caruso, A.; Ceramella, J.; Iacopetta, D.; Saturnino, C.; Mauro, M. V.; Bruno, R.; Aquaro, S.; Sinicropi, M. S. *Molecules* **2019**, *24*, 1912.
- ⁸³ Issa, S.; Prandina, A.; Bedel, N.; Rongved, P. Yous, S.; Borgne, M. L.; Bouaziz, Z. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2019**, *34*, 1321-1346.
- ⁸⁴ Chakraborty, S.; Shukla, D.; Mishra, B.; Singh, S. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2010**, *6*, 237-250.
- ⁸⁵ Manchand, P. S.; Coffen, D. L.; Belica, P. S.; Wong, F.; Wong, H. S.; Berger, L. *Heterocycles* **1994**, *39*, 833-845.
- ⁸⁶ Blouin, N.; Leclerc, M. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1110-1119.
- ⁸⁷ Jiang, H.; Sun, J.; Zhang, J. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2014-2025
- ⁸⁸ Bekkar, F.; Bettahar, F.; Moreno, I.; Meghabar, R.; Hamadouche, M.; Hernáez, E.; Vilas-Vilela, J. L.; Ruiz-Rubio, L. *Polymers* **2020**, *12*, 2227.
- ⁸⁹ a) Li, J.; Grimsdale, A. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2399; b) Wex, B.; Kaafarani, B. *R. J. Mater. Chem. C* **2017**, *5*, 8622; c) Sathiyar, G.; Sivakumar, E. K. T.; Ganesamoorthy, R.; Thangamuthu, R.; Sakthivel, P. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 243; d) Konidena, R. K.; Thomas, K. R. *J. ChemistrySelect* **2017**, *2*, 7514.
- ⁹⁰ Para revisões de metodologias de síntese de carbazóis, ver: a) referência 70; b) referência 75; c) Roy, J.; Jana, A. K.; Mal, D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6099-6121; d) Bauer, I.; Knölker, H.-J. Synthesis of Pyrrole and Carbazole Alkaloids. Em *Alkaloid Synthesis*; Knölker, H.-J., Ed.; Springer, 2012; Vol. 309, pp 203-253; e) Yaqub, G.; Hussain, E. A.; Rehman, M. A.; Mateen, B. *Asian J. Chem.* **2009**, *21*, 2485-2520; f) Knölker, H.-J. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 8-13; g) Knölker, H.-J. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 309-331; h) Gallagher, P. T. Product Class 15: Carbazoles. In *Science of Synthesis*, Vol. 10; Thomas, E. J., Ed.; Thieme, 2001; pp. 693-744.
- ⁹¹ a) Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241-2245; b) Borsche, W.; Witte, A.; Bothe, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1908**, *359*, 49-80.
- ⁹² Graebe, C.; Ullmann, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1896**, *291*, 16-17.

- ⁹³ Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. K.; Searle, R. J. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831-4837.
- ⁹⁴ Hu, Z.; Men, Y.; Xu, Z.; Wu, T.; Xu, X.; Tang, B. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 3720-3726.
- ⁹⁵ Tian, X.; Song, L.; Hashmi, S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12342-12346.
- ⁹⁶ Para revisões acerca de metodologias de preparação de indóis, ver: a) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2875-2911; b) Taber, D. F.; Tirunahari, P. K. *Tetrahedron* **2011**, 67, 7195-7210.
- ⁹⁷ Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9608-9644.
- ⁹⁸ Aggarwal, T.; Sushmita, Verma, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 8330-8342.
- ⁹⁹ Banerjee, A.; Kundu, S.; Bhattacharyya, A.; Sahu, S.; Maji, M. S. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 2710-2771.
- ¹⁰⁰ Biswas, S.; Dagar, A.; Srivastava, A.; Samanta, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4493-4503.
- ¹⁰¹ Wang, J.; Zhu, H.-T.; Qiu, Y.-F.; Niu, Y.; Chen, S.; Li, Y.-X.; Liu, X.-Y.; Liang Y.-M. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3186-3189.
- ¹⁰² Para exemplos de síntese de carbazóis a partir de indóis 2- e/ou 3-substituídos, ver: a) Banerjee, A.; Saha, S.; Maji, M. S. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 4343-4359; b) Pramanik, S.; Chatterjee, S.; Banerjee, R.; Chowdhury, C. *Org. Lett.* **2022**, 24, 1895-1900; c) Wu, C.-J.; Cao, W.-X.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *Org. Lett.* **2021**, 2135-2139; d) Suárez, A.; Suárez-Pantiga, S.; Nieto-Faza, O.; Sanz, R. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5074-5077; e) Zhou, T.; Li, B.; Wang, B. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6343-6346; f) Liu, Y.; Guo, Y.; Ji, F.; Gao, D.; Song, C.; Chang, J. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 4310-4315; g) Reddy, C. R.; Valleti, R. R.; Dilipkumar, U. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 2501-2506; h) Yuan, Z.-G.; Wang, Q.; Zheng, A.; Zhang, K.; Lu, L.-Q.; Tang, Z.; Xiao, W.-J. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 5128-5131; i) Saunthwal, R. K.; Patel, M.; Kumar, S.; Danodia, A. K.; Verma, A. K. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 18601-18605; j) Guney, T.; Lee, J. J.; Kraus, G. A. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1124-1127; k) Qiu, Y.; Kong, W.; Fu, C.; Ma, S. *Org. Lett.* **2012**, 14, 6198-6201; l) Praveen, C.; Perumal, P. T. *Synlett* **2011**, 521-524.

- ¹⁰³ Para exemplos de síntese de carbazóis a partir de indóis sem substituintes nas posições 2 e 3, ver: a) Chen, S.; Wang, L.; Zhang, J.; Hao, Z.; Huang, H.; Deng, G.-J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11182-11191; b) J. R. Stepherson, C. E. Ayala, T. H. Tugwell, J. L. Henry, F. R. Fronczek, R. Kartika *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3002; c) S. Chen, Y. Li, P. Ni, H. Huang, G.-J. Deng *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5384; d) Y. Matsuda, S. Naoe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1463; e) J. Jia, J. Shi, J. Zhou, X. Liu, Y. Song, H. E. Xu, W. Yi *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2925-2928; f) J.-Q. Wu, Z. Yang, S.-S. Zhang, C.-Y. Jiang, Q. Li, Z.-S. Huang, H. Wang *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6453-6457; g) A. K. Verma, A. K. Danodia, R. K. Saunthwal, M. Patel, D. Choudhary *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3658; h) L. Shi, X. Zhong, H. She, Z. Lei, F. Li *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7136-7139; i) J. K. Laha, N. Dayal *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4742; j) X. Zheng, L. Lv, S. Lu, W. Wang, Z. Li *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5156-5159; k) T. Guo, Q. Jiang, F. Huang, J. Chen, Z. Yu *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 707; l) K. Ozaki, H. Zhang, H. Ito, A. Lei, K. Itami *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3416; m) S. Kotha, V. R. Aswar, A. K. Chinnam *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4360.
- ¹⁰⁴ Yetra, S. R.; Patra, A.; Biju, A. T. *Synthesis* **2015**, *47*, 1357-1378.
- ¹⁰⁵ Luo, J.; Jiang, Q.; Chen, H.; Tang, Q. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 67901-67908.
- ¹⁰⁶ a) Baran, P. S.; DeMartino, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7083-7086; b) Geibel, I.; Christoffers, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 918-920..
- ¹⁰⁷ Kaldre, D.; Klose, I.; Maulide, N. *Science* **2018**, *361*, 664-667.
- ¹⁰⁸ (a) Robinson, R.; Saxton, J. E. *J. Chem. Soc.* **1952**, *0*, 976; b) Cranwell, P. A.; Saxton, J. E. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3482-3487; c) Dalton, L. S.; Demerac, S.; Elmes, B. C.; Loder, J. W.; Swan, J. M.; Teitei, T. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2715-2727; d) E. Ritchie, W. C. Taylor *Aust. J. Chem.* **1971**, *24*, 2137-2150; e) Abid, M.; Spaeth, A.; Török, B. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2191-2196; f) Vehar, B.; Hrast, M.; Kovač, A.; Konc, J.; Mariner, K.; Chopra, I.; O'Neill, A.; Janežič, D.; Gobec, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5137-5146; g) Lee, H.-Y.; Chen, G. S.; Chen, C.-S.; Chern, J.-W. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 454-458.
- ¹⁰⁹ Zhao, J.; Li, P.; Xia, C.; Li, F. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16383-16386.

- ¹¹⁰ Liu, C.; Huang, W.; Wang, M.; Pan, B.; Gu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2260-2266.
- ¹¹¹ Koenig B. *Sci. Synth.* **2002**, 9, 183.
- ¹¹² Smitha, G.; Chandrasekhar, S.; Reddy, C. S. *Synthesis* **2008**, 829.
- ¹¹³ O custo de ZrCl₄ é de aproximadamente R\$1500/mol, considerando um frasco comercial de 100 gramas da fornecedora Sigma-Aldrich (pureza ≥99,5%). Ver: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/aldrich/221880>, acessado em 04 de fevereiro de 2023.
- ¹¹⁴ Gundersen, L.-L.; Rise, F.; Undheim, K.; Huérou, Y. L. Zirconium(IV) Chloride. Em *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2nd ed.; Paquette, L. A., Eds.; Wiley, New York, 2009, pp 10965-10970.
- ¹¹⁵ (a) Alhamadsheh, M. M.; Gupta, S.; Hudson, R. A.; Perera, L.; Tillekeratne, L M. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 570-581; (b) Kang, S. Y.; Park, E. -J.; Park, W.-K.; Kim, H. J.; Choi, G.; Jung, M. E.; Seo, H. J.; Kim, M. J.; Pae, A. N.; Kim, J.; Lee, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 6156-6169.
- ¹¹⁶ Procedimento adaptado de: Li, Q.-Z.; Zhang, X.; Zeng, R.; Dai, Q.-S.; Liu, Y.; Shen, X.-D.; Leng, H.-J.; Yang, K.-C.; Li, J.-L. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3700-3704. Ver também: Thoma, J.; Jenkins, D. J. *Patente internacional* WO2006/023864 A1, **2006**.
- ¹¹⁷ (a) Krapcho, A. P. *Synthesis* **1982**, 893-914; (b) Fürstner, A.; Krause, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8281-8286.
- ¹¹⁸ (a) Stetter, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, 15, 639-647; (b) Kamal, A.; Faazil, S.; Ramaiah, M. J.; Ashraf, M.; Balakrishna, M.; Pushpavalli, S. N. C. V. L.; Patel, N.; Pal-Bhadra, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 5733-5739.
- ¹¹⁹ Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9088-9095.
- ¹²⁰ Kundu, B.; Agarwal, P. K.; Sharma, S. K.; Sawant, D.; Mandadapu, A. K.; Saifuddin, M.; Gupta, S. *Curr. Org. Synth.* **2012**, 9, 357-376.
- ¹²¹ Casnati, G.; Dossena, A.; Pochini, A. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 5277-5280.

¹²² (a) Zheng, C.; Wu, Q.-F.; You, S.-L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4357; (b) Wu, Q.-F.; Zheng, C.; Zhuo, C.-X.; You, S.-L. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4453; (c) Zheng, C.; You, S.-L. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 974.

¹²³ (a) Williams, J. R.; Unger, L. R. *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1605-1606; (b) Ungemach, F.; Cook, J. M. *Heterocycles* **1978**, *9*, 1089-1119; (c) Kawate, T.; Nakagawa, M.; Ogata, K.; Hino, T. *Heterocycles* **1992**, *33*, 801-811; (d) Bailey, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5181-5184; (e) Ibaceta-Lizana, J. S. L.; Jackson, A. H.; Prasitpan, N.; Shannon, P. V. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, 1221-1226; (f) Edwankar, R. V.; Edwankar, C. R.; Namjoshi, O. A.; Deschamps, J. R.; Cook, J. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 181-188.

¹²⁴ (a) Robinson, B.; Smith, G. F. *J. Chem. Soc.* **1960**, *0*, 4574-4578; (b) Jackson, A. H.; Smith, A. E. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 989-1000; (c) Jackson, A. H.; Smith, P. *Chem. Commun. (London)* **1967**, *0*, 264-266; (d) Jackson, A. H.; Smith, A. E. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 403-413; (e) Jackson, A. H.; Smith, A. E. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2227-2239; (f) Jackson, A. H.; Naidoo, B.; Smith, A. E. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 6119-6129; (g) Clack, D. W.; Jackson, A. H.; Prasitpan, N.; Shannon, P. V. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, *0*, 909-916; (h) Ganosan, A.; Heathcock, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 439-440; (i) Mari, M.; Lucarini, S.; Bartoccini, F.; Piersanti, G.; Spadoni, G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1991-1998.

¹²⁵ Wu, Q.-F.; Zheng, C.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1680-1683.

¹²⁶ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*, 5th ed.; Springer Science+Business Media: New York, 2007; pp 447-453.

¹²⁷ Shubin, V. G. Rearrangements of carbocations by 1,2-shifts. In *Contemporary Problems in Carbonium Ion Chemistry I/II*; Rees, C., Ed.; Vol. 116/117; Springer, 1984; pp 267-341.

¹²⁸ (a) Nakamura, K.; Osamura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9112-9120; (b) Nakamura, K.; Osamura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 251-254.

¹²⁹ (a) Shono, T.; Fukita, K.; Kumai, S. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3123-3126; (b) Birladeani, L. *J. Chem. Ed.* **2000**, *77*, 858-863.

- ¹³⁰ Kroemer, R. T.; Gstach, H.; Liedl, K. R.; Rode, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6277-6283.
- ¹³¹ Kroemer, R. T.; Gstach, H.; Liedl, K. R.; Rode, B. M. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *231*, 289-294.
- ¹³² Stopka, T.; Niggemann, M.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13270-13274.
- ¹³³ Para revisões sobre a reação de Suzuki–Miyaura, ver: (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; (b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633; (c) Blakemore, D. Suzuki–Miyaura Coupling. Em *Synthetic Methods in Drug Discovery*; RSC Drug Discovery Series No. 52, Vol. 1; Blakemore, D., Doyle, P., Fobian, Y., Eds.; Royal Society of Chemistry, 2016; pp 1–69; (d) Beletskaya, I. P.; Alonso, F.; Tyurin, V. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *385*, 137; (e) Hooshmand, S. E.; Heidari, B.; Sedghi, R.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2019**, *21*, 381.
- ¹³⁴ (a) Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1992**, 207; (b) Caruso, A.; Voisin-Chiret, A. S.; Lancelot, J.-C.; Sinicropi, M. S.; Garofalo, A.; Rault, S. *Molecules* **2008**, *13*, 1312.
- ¹³⁵ Szabó, T.; Volk, B.; Milen, M. *Molecules* **2021**, *26*, 663.
- ¹³⁶ Dai, J.; Li, N.; Wang, J. Schneider, U. *Molecules* **2016**, *21*, 493.
- ¹³⁷ Haynes, H. F.; Nelson, E. R.; Price, J. R. *Aust. J. Sci. Res., Ser. A* **1952**, *5*, 387-400.
- ¹³⁸ Farouil, L.; Sylvestre, M.; Fournet, A.; Cebrián-Torrejón, G. *Eur. J. Med. Chem. Rep.* **2022**, *5*, 100049.
- ¹³⁹ Showalter, H. D. H. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 455-467.
- ¹⁴⁰ (a) Notsu, T.; Ohzawa, N.; Nakai, Y. *Patente internacional WO 1998053819 A1*, **1998**; (b) Maw, G. N. *Annu. Rep. Med. Chem.* **1999**, *34*, 71–80; (c) Haning, H.; Niewöhner, U.; Bischoff, E. *Prog. Med. Chem.* **2003**, *41*, 249–306.
- ¹⁴¹ Kern, S.; Agarwal, S.; Huber, K.; Gehring, A. P.; Strödke, B.; Wirth, C. C.; Brügl, T.; Abodo, L. O.; Dandekar, T.; Doerig, C.; Fischer, R.; Tobin, A. B.; Alam, M. M.; Bracher, F.; Pradel, G. P. *PLoS One* **2014**, *9*, e105732.
- ¹⁴² Para relatos de preparação de 3-deazacantin-4-onas, ver: Broumidis, E.; Koutentis, P. *A. Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2661-2664, e referências citadas..

- ¹⁴³ Para relatos de preparação de 3-deazacantin-6-onas, ver: (a) Baradarani, M. M.; Dalton, L.; Heatley, F.; Cohylakis, D.; Joule, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1503-1508; (b) Markgraf, J. H.; Finkelstein, M.; Cort, J. R. *Tetrahedron* **1996**, 52, 461-470; (c) Knölker, H.-J.; Wolpert, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 533-536; (d) Shivachev, B.; Petrov, P.; Stoyanova, M. *J. Chem. Crystallogr.* **2009**, 39, 209-212.
- ¹⁴⁴ Li, J.-T.; Chen, G.-F.; Wang, J.-X.; Li, T.-S. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 965-971.
- ¹⁴⁵ (a) Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1938**, 1390-1397; (b) Hiroshi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1953**, 26, 317-318; (c) Nasipuri, D.; Ghosh, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1889-1893; (d) Sun, X.; Qiu, J.; Strong, S. A.; Green, L. S.; Wasley, J. W. F.; Blonder, J. P.; Colagiovanni, D. B.; Stout, A. M.; Mutka, S. C.; Richards, J. P.; Rosenthal, G. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2338-2342.
- ¹⁴⁶ (a) Cahiez, G.; Alami, M. Taylor, R. J. K.; Reid, M.; Foot, J. S.; Fader, L.; Sikervar, V.; Pabba, J. Manganese Dioxide; *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* [Online]; John Wiley and Sons: New York, 2017. (b) Loudon, M. Chapter 17 - Allylic and Benzylic Reactivity. *Organic Chemistry*, 5th ed.; Roberts and Company Publishers: Greenwood Village, Colorado, 2009; pp. 803-805.
- ¹⁴⁷ Dióxido de manganês ativo é um sólido não-estequiométrico (MnO_x ; geralmente, $1,93 < x < 2$). Medidas magnéticas indicam a presença de espécies de manganês de menor valência, provavelmente óxidos e hidróxidos de manganês(II) e manganês(III).
- ¹⁴⁸ Czerwinski, K. M.; Zifcsak, C. A.; Stevens, J.; Oberbeck, M.; Randlett, C.; King, M.; Mennen, S. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 1225-1231.
- ¹⁴⁹ Hagen, T. J.; Narayanan, K.; Names, J.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2170-2178.
- ¹⁵⁰ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2^a ed.; Pergamon Press, 1987.
- ¹⁵¹ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
- ¹⁵² Nagle, A. A.; Reddy, S. A.; Bertrand, H.; Tajima, H.; Dang, T.-M.; Wong, S.-C.; Hayes, J. D.; Wells, G.; Chew, E.-H. *ChemMedChem* **2014**, 9, 1763-1774.

- ¹⁵³ Buxton, C. S.; Blakemore, D. C.; Bower, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13824–13828.
- ¹⁵⁴ Rambabu, D.; Kumar, S. K.; Sreenivas, B. Y.; Sandra, S.; Kandale, A.; Misra, P.; Rao, M. V. B.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 495–501.
- ¹⁵⁵ Wang, Y.-G.; Xu, W.-M.; Huang, X. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 513-519.
- ¹⁵⁶ Hu, W.; Zhang, C.; Huang, J.; Guo, Y.; Fu, Z.; Huang, W. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 941-945.
- ¹⁵⁷ Lan, X.-W.; Wang, N.-X.; Zhang, W.; Wen, J.-L.; Bai, C.-B.; Xing, Y.; Li, Y.-H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4460-4463.
- ¹⁵⁸ Li, Y.; Shang, J.-Q.; Wang, X.-X.; Xia, W.-J.; Yang, T.; Xin, Y.; Li, Y.-M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2227-2230.
- ¹⁵⁹ Kumar, A.; Akanksha *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *274*, 212-216.
- ¹⁶⁰ Yokoyama, Y.; Okuyama, N.; Iwadate, S.; Momoi, T.; Murakami, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1319-1329.
- ¹⁶¹ Hall, R. J.; Dharmasena, P.; Marchant, J.; Oliveira-Campos; A.-M. F.; Queiroz, M.-J. R. P.; Raposo, M. M.; Shannon, P. V. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1879-1889.
- ¹⁶² Kikugawa, Y.; Aoki, Y.; Sakamoto, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8612-8615.
- ¹⁶³ Dalton, L. K.; Teitei, T. *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 2063-2068.