



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

JOÃO PEDRO ARANTES CAMPOS

**SÍNTESE DE HETEROCICLOS POLICÍCLICOS N-SUBSTITUÍDOS A PARTIR
DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN**

**CAMPINAS
2025**

JOÃO PEDRO ARANTES CAMPOS

**SÍNTESE DE HETEROCICLOS POLICÍCLICOS N-SUBSTITUÍDOS A PARTIR
DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Química na área de Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho

O arquivo digital corresponde à versão final da Dissertação defendida pelo aluno João Pedro Arantes Campos e orientada pelo Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho.

**CAMPINAS
2025**

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

C157s Campos, João Pedro Arantes, 2000-
Síntese de heterociclos policíclicos *N*-substituídos a partir de adutos de
Morita-Baylis-Hillman / João Pedro Arantes Campos. – Campinas, SP : [s.n.],
2025.

Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Instituto de Química.

1. Heterociclos. 2. Morita-Baylis-Hillman. 3. Policiclos. 4. Metodologia. 5.
Síntese. I. Coelho, Fernando Antonio Santos, 1956-. II. Universidade
Estadual de Campinas (UNICAMP). Instituto de Química. III. Título.

Informações complementares

Título em outro idioma: Synthesis of N-substituted polycyclic heterocycles from
Morita-Baylis-Hillman adducts

Palavras-chave em inglês:

Heterocycles
Morita-Baylis-Hillman
Polycycles
Methodology
Synthesis

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora:

Fernando Antonio Santos Coelho [Orientador]
Julio Cezar Pastre
Sérgio Pinheiro

Data de defesa: 24-02-2025

Programa de Pós-Graduação: Química

Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS)

ODS: 3. Saúde e bem-estar

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

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0009-0007-5295-9001>

- Currículo Lattes do autor: <https://lattes.cnpq.br/9517139771575269>

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho (Orientador)

Prof. Dr. Júlio Cezar Pastre (UNICAMP)

Prof. Dr. Sérgio Pinheiro (UFF)

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.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me capacitado para chegar até aqui. Mãe (Lúcia) e pai (Eri) por terem feito o possível e impossível para me ajudarem de todas as maneiras existentes ao longo de toda minha jornada. Nada que eu posso falar ou fazer é suficiente para retribuir o que vocês têm feito, eu amo muito vocês. Rô, obrigado por ter achado um espacinho para mim na sua casa nos tempos da graduação e pelo carinho por mim desde que me conheceu. Sem vocês, nada disso seria possível.

Agradeço aos – meus primos que cresceram comigo e continuam moldando meu caráter até hoje: Iudi, Caio, Eijii, Yumi, Oswaldo, Alícia, Elis, Bia, Mari (Assim né?); meus amigos da escola que de alguma forma ainda continuam presentes mesmo que distantes: Thiago (Guito), pelas partidas de xadrez, Bryan, Carol e Yasmin, pelas conversas sobre a vida e o hiperfoco de cada um (rs); amigos que o IQ me deu, pelos quais tenho imenso carinho: Lerushe, Elisa, Vitor, Fernanda, Sid, Gustavo, Larissa, Laura, Edu, Fujii, Taíssa, Priscila, Nycolly, Ana Luiza, Filipi, Leo, P.Well e Luis.

Yandra, obrigado por todas as vezes que me acompanhou no laboratório até tarde e me aguentou durante as crises de angústia, raiva e desespero quando as coisas não andavam bem. Eu te amo muito.

Agradeço ao pessoal do LSPNF por tudo que me ensinaram desde que cheguei, pelos cafés e risadas: Pati, Samu, Manoel, Hugo, Guidotti, Fábio, Anaju, Thaynan, Brena, Milainy, Zeoly, João Paulo, Japa, Giorgio, Porreca e Giovanni.

Por fim, agradeço ao Professor Fernando Coelho por me aceitar no LSPNF e ter acreditado em mim desde o começo do projeto, por estar sempre disponível quando eu precisava e por aceitar minhas ideias mesmo que malucas.

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

À CAPES, FAPESP e CNPQ pelos recursos destinados ao desenvolvimento das pesquisas, em especial a CAPES pela bolsa de estudo. À UNICAMP e ao Instituto de Química pela disponibilidade da excelente infraestrutura, e aos funcionários do Instituto que auxiliaram de forma técnica o desenvolvimento dessa tese.

RESUMO

As reações de Morita-Baylis-Hillman (MBH) se destacam como uma das alternativas mais versáteis na literatura para formação de ligações σ carbono-carbono. Os objetivos deste trabalho envolvem – sintetizar novos adutos de MBH através de reações entre acrilatos e dicetonas policíclicas utilizando ácido acético e DABCO como catalisadores, bem como entender suas reatividades; avaliar aplicações sintéticas para esses adutos de MBH bem como interpretar os resultados; mostrar a síntese de outras moléculas mais complexas a partir desses heterociclos *N* – substituídos. Foi possível realizar: um pequeno escopo das reações de MBH propostas e estudar seus desdobramentos; a síntese de 12 novos acenafto-[1,2-*b*]pirróis e 13 dibenzo-[*e,g*]-indóis *N* – substituídos contendo grupamentos ésteres em **C3** a partir desses adutos acetilados utilizando uma variedade significativa de aminas primárias com rendimentos variando de 5 a 97% e tempos reacionais de 15 minutos a 12 h. Esses indóis e pirróis foram submetidos à reações *click* catalisadas por cobre envolvendo alcinos terminais e azidas para obter novos triazóis. Além disso, esses *N* – heterociclos sintetizados foram utilizados como substrato para formar um análogo de um produto natural, a Homofascaplisina C – utilizando uma reação de ciclização desaromativa, seguida de oxidação. Por fim, construímos uma biblioteca de 28 moléculas que foi testada para um painel de células leucêmicas incluindo linhagens de Jurkat e NB4 e os análogos **8a** e **7b** demonstraram atividades biológicas promissoras que serão posteriormente investigadas. Os compostos obtidos podem ser precursores para a síntese de outros heterociclos policíclicos fundidos com núcleos e arranjos interessantes. O análogo da Homofascaplisina C e uma série de outras moléculas apresentaram também atividades fotoquímicas promissoras.

ABSTRACT

Morita-Baylis-Hillman (MBH) reactions stand out as one of the most versatile alternatives in the literature for the formation of carbon-carbon σ bonds. The objectives of this work involve: synthesizing new MBH adducts through reactions between acrylates and polycyclic diketones using acetic acid and DABCO as catalysts, as well as understanding their reactivities; evaluating synthetic applications for these MBH adducts and interpreting the results; demonstrating the synthesis of other more complex molecules from these N-substituted heterocycles. It was possible to carry out: a small scope of the proposed MBH reactions and study their developments; the synthesis of 12 new *N*-substituted acenaphtho-[1,2-*b*]pyrroles and 13 dibenzo-[*e,g*]-indoles containing ester groups at **C3** from these acetylated adducts using a significant variety of primary amines. These indoles and pyrroles were subjected to copper-catalyzed *click* reactions involving terminal alkynes and azides to obtain new triazoles. Furthermore, these synthesized *N*-heterocycles were used as substrates to form an analog of a natural product, Homofascaplysin C, using a dearomative cyclization reaction followed by oxidation. Finally, we built a library of 28 molecules that was tested against a panel of leukemic cells including Jurkat and NB4 cell lines, and analogs **8a** and **7b** demonstrated promising biological activities. The obtained compounds can be precursors for the synthesis of other polycyclic heterocycles fused with interesting nuclei and arrangements. The Homofascaplysin C analog and a series of other molecules also showed promising photochemical activities.

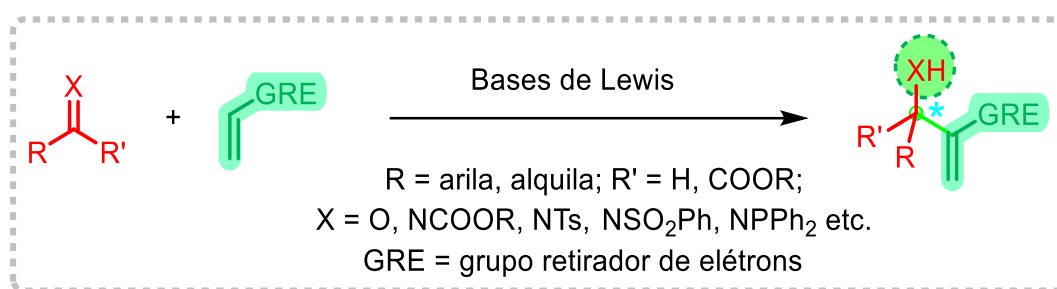
Sumário

1. Introdução	9
1.1 Reação de Morita-Baylis-Hillman	9
1.2 Heterociclos	13
1.3 Acenaftileno e Fenantreno	16
1.4 Fascaplisinas	18
1.5 Precedentes de metodologias sintéticas	20
2 Objetivos	23
3 Resultados e discussão	24
3.1 Síntese de adutos	24
3.2 Síntese de adutos acetilados e de heterociclos <i>N</i>-substituídos	28
3.3 Proposta mecanística	33
3.4 Derivatizações	34
3.5 Ensaios biológicos	42
4 Conclusão e perspectivas	45
5. Procedimentos gerais e dados espectroscópicos dos compostos sintetizados	46
5.1 Solventes e reagentes	46
5.2 Procedimentos gerais A, B, C, D, E e F	46
5.3 Dados espectroscópicos	50
6. Referências	71
ANEXOS	77
7. Anexos	78

1. Introdução

1.1 Reação de Morita-Baylis-Hillman

As reações de Morita-Baylis-Hillman (MBH) (**Esquema 1**) têm grande destaque como uma das metodologias mais robustas e versáteis descritas na literatura para a formação de novas ligações σ carbono-carbono entre componentes nucleofílicos – compostos vinílicos ativados por grupos retiradores de elétrons (acrilatos, nitroalcenos, metil vinilcetona e outras vinilas associadas a grupos pobres em elétrons) e componentes eletrofílicos – uma série de diferentes compostos carbonílicos e iminas protegidas ou ativadas. Algumas dessas moléculas são apresentadas na figura **Figura 1**.^{1 2 3}



Esquema 1 - Reação geral de MBH.

Grande parte das metodologias utiliza DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) ou outras bases de Lewis (aminas terciárias ou fosfinas).^{4 5 6 7 8} Algumas metodologias utilizam ácidos de Brønsted ou Lewis como auxiliares ou co-catalisadores.^{9 10} Como são reações substrato dependentes que podem conter uma série de diferentes combinações envolvendo nucleófilos e eletrófilos, não há metodologias gerais que envolvam versões assimétricas que incluam um escopo bastante variado desses componentes e em alguns casos as reações podem ser relativamente lentas.

As vantagens das reações de MBH envolvem: grande facilidade operacional; promover a formação de um novo centro estereogênico e formar produtos multifuncionalizados, que por meio de transformações químicas podem gerar uma série de intermediários sintéticos, produtos naturais e fármacos.^{11 12 13 14 15} Devido a essa versatilidade, nas últimas três décadas a reação de Morita-Baylis-Hillman e suas aplicações têm recebido um apreciável interesse da comunidade científica, evidenciado pelo crescente número de publicações.^{16 17 18 19}

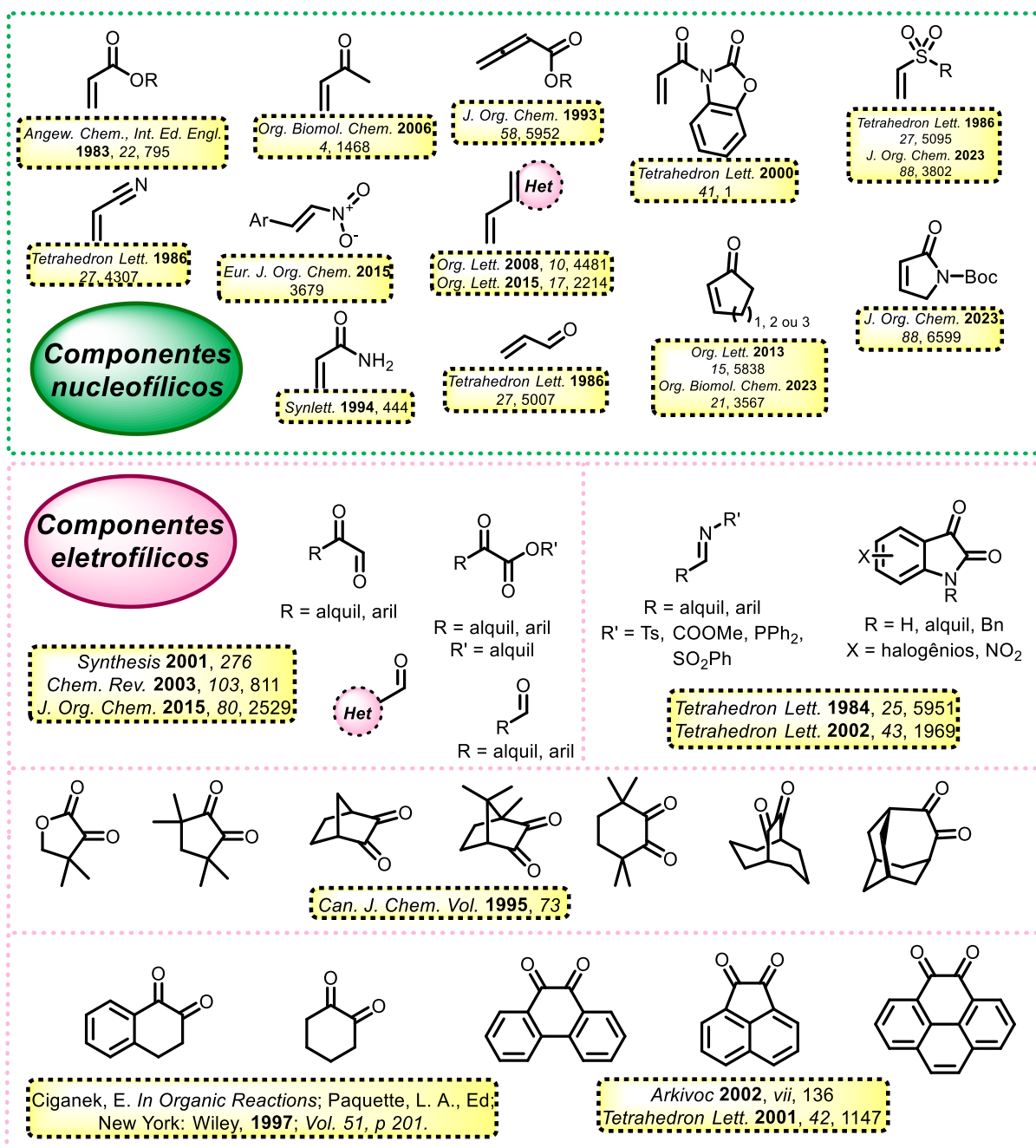
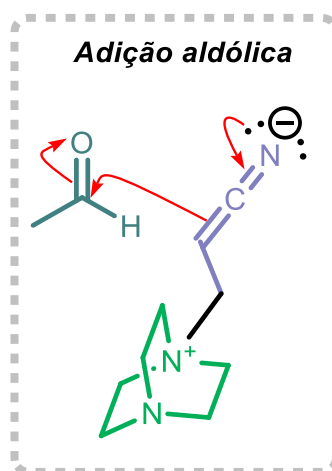


Figura 1 – Exemplos de componentes nucleofílicos e eletrofílicos que podem participar de reações de MBH.

Estudar o mecanismo dessas transformações pode ser extremamente desafiador. As reações de MBH ocorrem em um processo multi-etapas com quatro principais etapas reacionais (**Esquema 3**). Ele é iniciado pela adição conjugada de uma base de Lewis ao carbono β do sistema α,β -insaturado de (**I**). Em sequência, o carbono α de (**II**) fica com caráter nucleofílico e realiza um ataque nucleofílico à carbonila do aldeído (**III**), formando o intermediário chave de MBH (**IMBH**), um enolato zwitteriônico. Após essa

etapa, vários estudos mostraram que provavelmente exista mais de um mecanismo possível que explica a formação do produto.^{20 21 22 23 24}

Em 1990, Hill e Isaacs, ao estudarem a reação de MBH entre acrilonitrila e acetaldeído catalisada por DABCO, sustentaram a ideia de que a etapa lenta corresponde à formação da ligação σ carbono-carbono com base na observação de que a lei de velocidade obtida foi de terceira ordem, dependente da concentração de DABCO, acrilonitrila e acetaldeído. Isso sugere que o *zwitterion* e o aldeído (**Esquema 2**) podem estar contribuindo significativamente para a etapa determinante da velocidade.



Esquema 2 – Etapa lenta proposta por Isaacs e Hill.

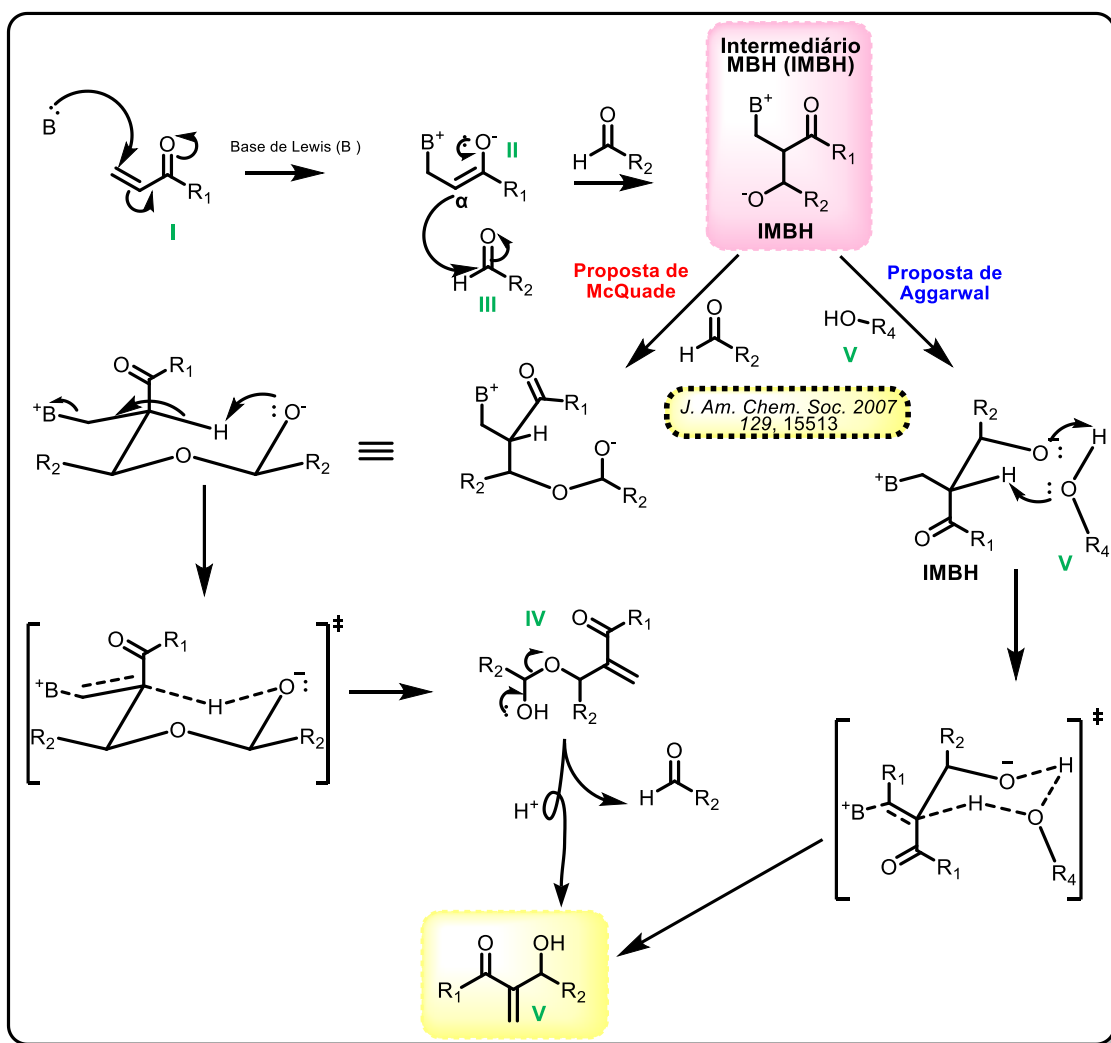
Em 2005, o grupo de McQuade observou uma lei de velocidade de quarta ordem para reações de MBH em meio aprótico, levando-os a propor que há formação de um hemiacetal (**IV**) (formado por duas moléculas de aldeído, DABCO e acrilato). A formação de **IV** pode ser explicada pelo ataque do alcoóxido à carbonila de outra molécula de aldeído; seguido de uma eliminação concertada da base de Lewis, em que o intermediário é um anel de 6 membros.²³ Na última etapa, o hemiacetal restaura a carbonila para restaurar o aldeído (**III**) e o aduto de MBH (**V**).

Complementarmente, Aggarwal²⁴ propõe, em 2007, que o aduto (**V**) realiza autocatálise, transformando o **IMBH** diretamente no produto após 20% de sua conversão seguindo o mecanismo proposto por McQuade. Neste caso, o grupamento $-OH$ de uma molécula de um aduto que já tenha sido previamente formada ou de outra molécula no meio (como um solvente alcoólico) participa de um estado de transição de 6 membros mostrado no **Esquema 3**.

A maior dificuldade de se determinar o mecanismo das reações de MBH é justamente o grande número de etapas reacionais e a determinação de uma etapa lenta. Vários protocolos que envolvem diferentes solventes e catalisadores são descritos^{25 26 27}

²⁸ cada qual com sua particularidade, isso dificulta ainda mais a generalização de um mecanismo bem definido. Outros trabalhos discutindo o mecanismo das reações de MBH foram publicados recentemente.^{7 29}

Em 2015, Singleton e Plata utilizaram reações de MBH como um estudo de caso para mostrar a importância da relação entre interpretações experimentais e teóricas na química orgânica. De forma geral, neste trabalho a reação de MBH foi investigada com a obtenção de uma série de resultados experimentais e teóricos. Os autores observaram que a reação de MBH contém duas etapas determinantes competitivas sendo a protonação do alcóóxido presente no **IMBH** e desprotonação do hidrogênio α à carbonila (neste caso, essas duas etapas foram consideradas como troca de próton regida por reações ácido-base) e a outra etapa competitiva é a aldol. Vale ressaltar que os sistemas estudados utilizaram metanol como solvente, acrilato de metila e *p*-nitro-benzaldeído na presença de DABCO.³⁰



Esquema 3 – Mecanismo geral da reação de MBH, seguindo a proposta de Aggarwal ou McQuade, utilizando DABCO como catalisador.

O nosso grupo de pesquisa tem utilizado os adutos de MBH como bloco de construção para sintetizar uma série de produtos naturais e análogos sintéticos^{31 32 33 34} que podem apresentar atividade biológica ou ser utilizados como intermediários sintéticos,^{35 36} pois são moléculas contendo vários sítios reativos. Além disso, uma série de moléculas sintetizadas pelo nosso grupo pertencem à classe de heterociclos.

1.2 Heterociclos

Compostos heterocíclicos pertencem a uma classe de moléculas que contém pelo menos dois diferentes elementos químicos constituindo seu sistema cíclico.³⁷ Essas substâncias podem apresentar atividade biológica, aplicação em ciência dos materiais e têm potencial como marcadores biológicos, por poderem apresentar também atividade fotoluminescente.^{38 39 40 41}

Dentre os heterociclos, destacamos o pirrol e indol (**Figura 2**). Ambas as moléculas possuem um átomo de nitrogênio contendo um par de elétron participante do sistema π conjugado das estruturas. Isso é relevante quando se fala sobre a reatividade de seus derivados. Pirróis contém maior densidade eletrônica em C2, fazendo com que adições eletrofílicas aromáticas ocorram favoravelmente nessa posição.⁴² Isso ocorre porque um dos cânones de ressonância do pirrol deslocaliza uma carga negativa em C2 adjacente ao nitrogênio positivamente carregado, isso é favorável em termos eletrostáticos, pois as cargas estando próximas, diminui a energia do sistema.

Divergentemente, indóis possuem maior densidade eletrônica em C3.⁴³ Além do potencial sintético desses dois heterociclos, eles estão presentes em diversos produtos naturais e em moléculas biologicamente ativas.^{44 45 46 47}

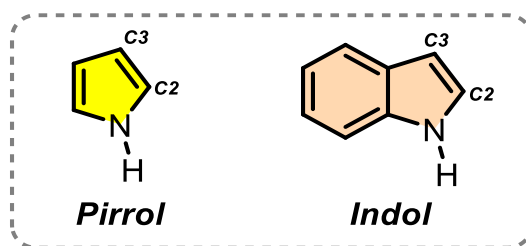


Figura 2 – Estrutura química dos *N*-heterociclos pirrol e indol.

Classicamente, pirróis e seus derivados são sintetizados fazendo uso de uma série de metodologias amplamente utilizadas⁴⁸ em que se destacam as metodologias de Knorr e Paal-Knorr^{49 50}. Indóis, por sua vez, podem ser sintetizados utilizando uma série de outras metodologias, sendo a que mais se destaca – a metodologia de Fischer, partindo da arilhidrazina e da cetona ou aldeído desejados.⁵¹

O nosso grupo de pesquisa vem explorando a síntese de compostos heterocíclicos a partir de adutos de MBH. Na **Figura 3** apresentamos alguns exemplos recentes de heterociclos com grande diversidade estrutural. Por esse e outros motivos que reações de MBH tem alto potencial para formação dessa classe de moléculas.^{52 53 54 55 56}

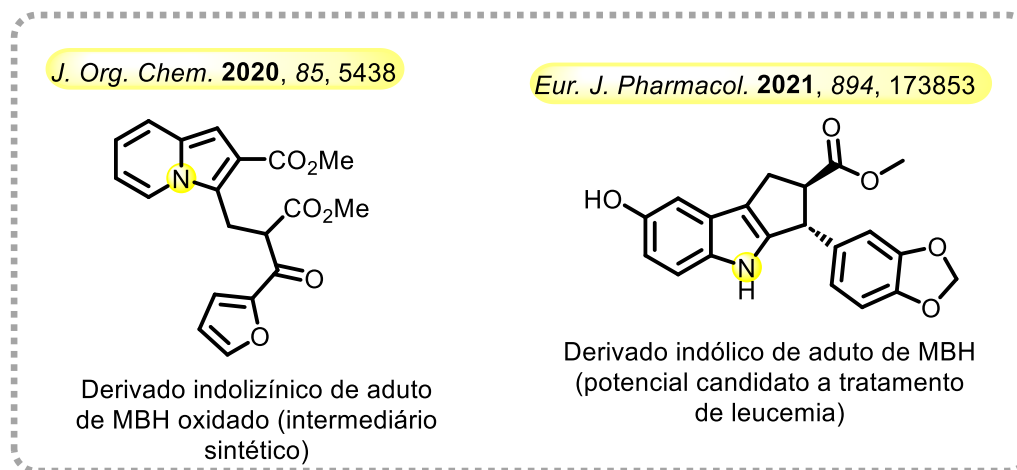
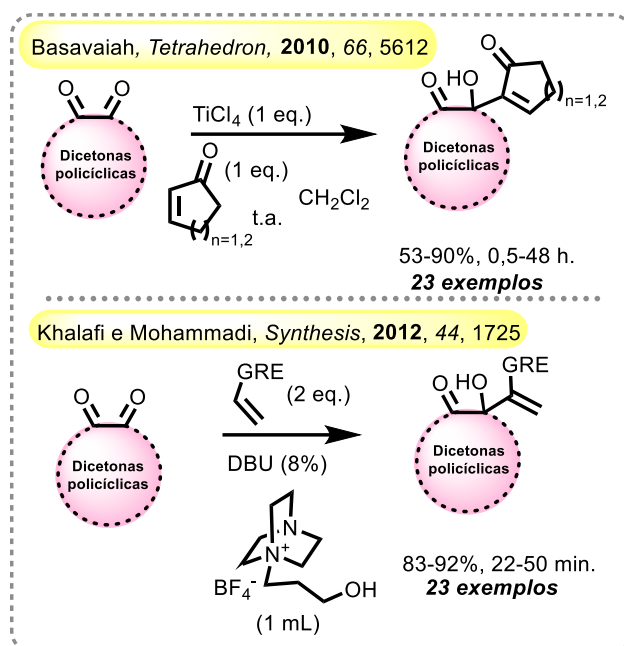


Figura 3 – Heterociclos derivados de adutos de MBH sintetizados por Coelho e colaboradores.

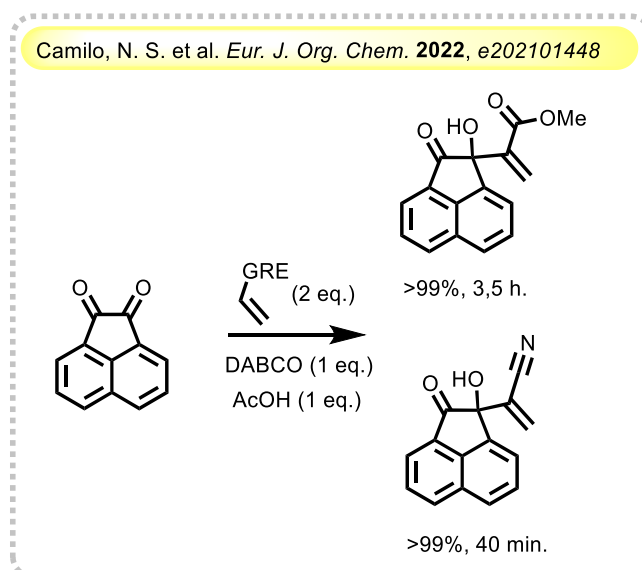
Dicetonas policíclicas e alifáticas também foram exploradas como possíveis eletrófilos em reações de MBH (**Esquema 4**), demonstrando que novos adutos de MBH com diferentes arranjos estruturais possam ser preparados. Basavaiah *et al.*, em 2010 desenvolveram uma metodologia utilizando cloreto de titânio, como catalisador, permitindo sintetizar adutos a partir de diversas dicetonas policíclicas e cicloenonas.⁹ Em 2012, Khalafi e Mohammadi utilizaram o mesmo tipo de eletrófilo em reações com acrilatos tendo líquidos iônicos como catalisadores, fornecendo adutos em ótimos rendimentos e tempos reacionais.⁵⁷ Entretanto, a recuperação do catalisador é tediosa, pois envolve uma etapa de evaporação da fase aquosa, o que dura em torno de 5 h, segundo os próprios autores.

Já que a síntese de novos heterociclos é do interesse do nosso grupo, essas dicetonas podem ser blocos de construção interessantes para a formação de novas moléculas policíclicas. Além disso, os adutos de MBH poderiam ser utilizados como intermediários sintéticos para a preparação de moléculas com maior complexidade estrutural.



Esquema 4 – Metodologias de MBH utilizando 1,2-dicetonas policíclicas e diferentes nucleófilos.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa descreveu um protocolo geral envolvendo diversos tipos de eletrófilos em reações de MBH (isatinas, aldeídos, cetonas) com excelentes rendimentos e bons tempos reacionais (**Esquema 5**). Esse método utiliza o ácido acético como possível catalisador. Além disso, esse protocolo não utiliza solventes, o que é vantajoso em termos operacionais e ambientais. Embora essa reação também funcione com dicetonas policíclicas, os exemplos são limitados e não houve interesse em explorar outras aplicações sintéticas.¹⁰



Esquema 5 – Exemplo de dicetona policíclica como substrato em reações de MBH.

Esses adutos podem produzir novos arranjos indólicos e pirrólicos com propriedades e aplicações importantes.^{58 59 60 61 62 63} Compostos policíclicos aromáticos possuem vias de metabolização bem descritas^{64 65 66} e geralmente podem apresentar atividade biológica^{67 68} ou serem aplicados à ciência dos materiais.^{69 70} A **Figura 4** contém alguns exemplos dessas moléculas.

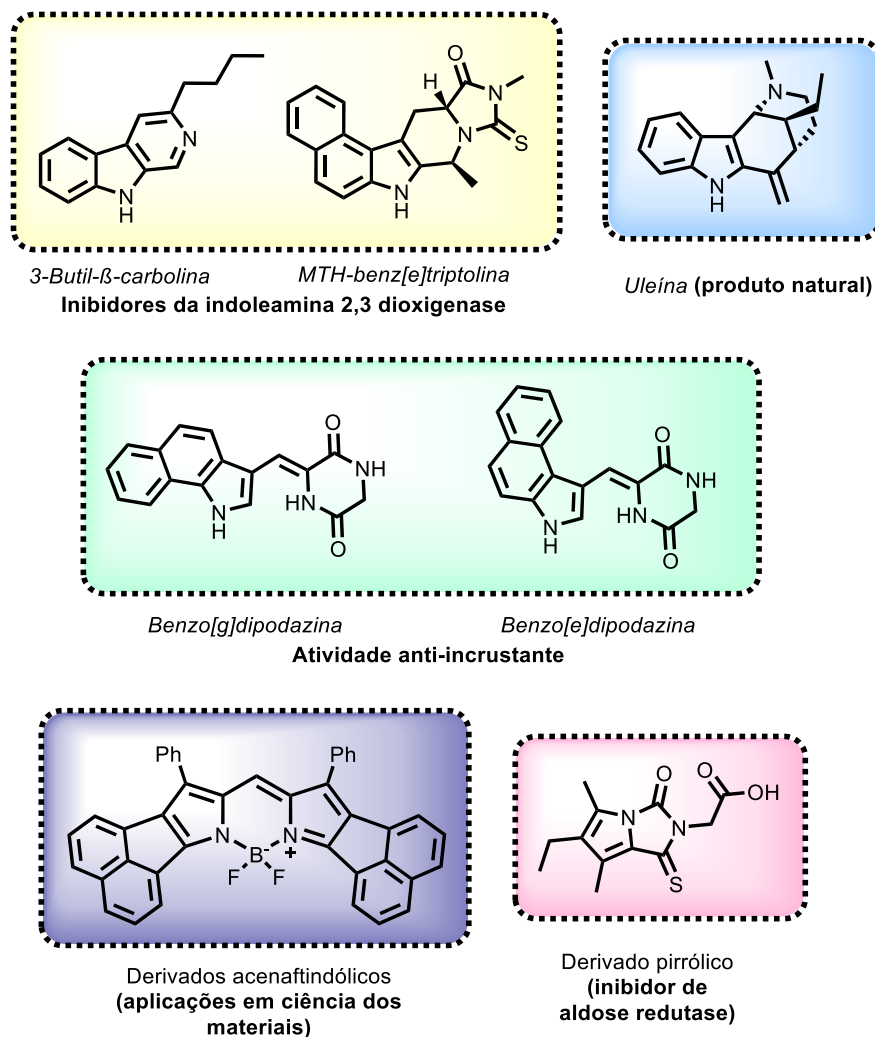


Figura 4 – Exemplos de heterociclos policíclicos aromáticos com aplicações em química medicinal e de materiais.

1.3 Acenaftileno e Fenantreno

O acenaftileno (**Figura 5**) é um dos subprodutos da pirólise do gás natural e do carvão⁷¹, além disso, seu esqueleto está contido em diversos produtos naturais.⁷² Seu arranjo policíclico tem sido aproveitado para síntese de novos derivados heterocíclicos com atividade condutora, fotoquímica⁷³ e biológica.^{74 75 76 77}

Já o núcleo de fenantreno possui três anéis benzênicos fundidos e está presente em diversos produtos naturais.⁷⁸ Derivados de fenantreno contendo um pirrol fundido ao

anel benzênico central são usualmente chamados de dibenzo[*e,g*]indóis. Essa classe de moléculas demonstra atividade foto-condutora e biológica.^{79 80 81 82} A **Figura 5** ilustra algumas moléculas importantes que possuem os dois esqueletos supracitados.

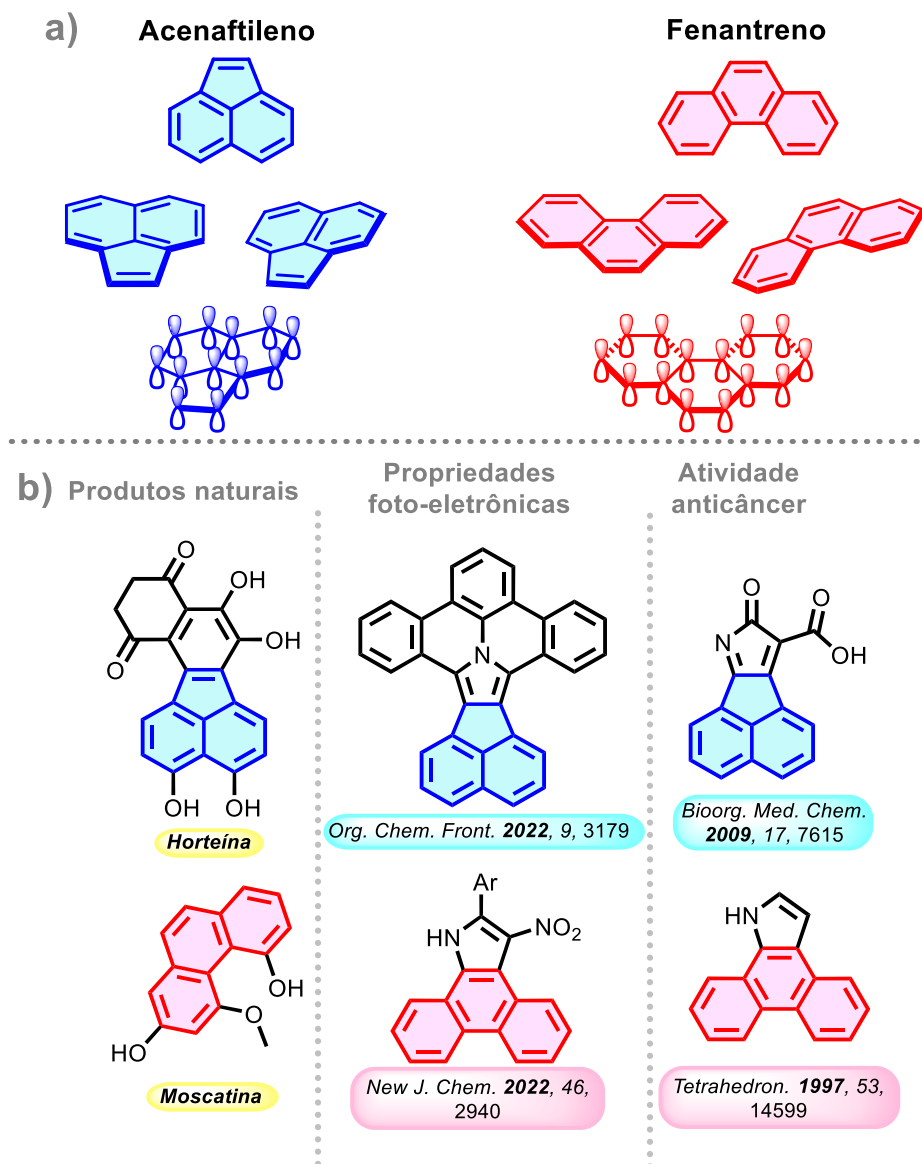


Figura 5 – a) Estrutura do acenaftileno, fenantreno e seus sistemas π conjugados. b) Moléculas contendo esqueletos de acenaftileno e fenantreno com diferentes aplicações.

A planaridade dessas moléculas sugere potencial para intercalação com o DNA, o que pode estar relacionado à sua atividade anticâncer. Outros produtos naturais contendo essas características estruturais são apresentados na **Figura 6**.

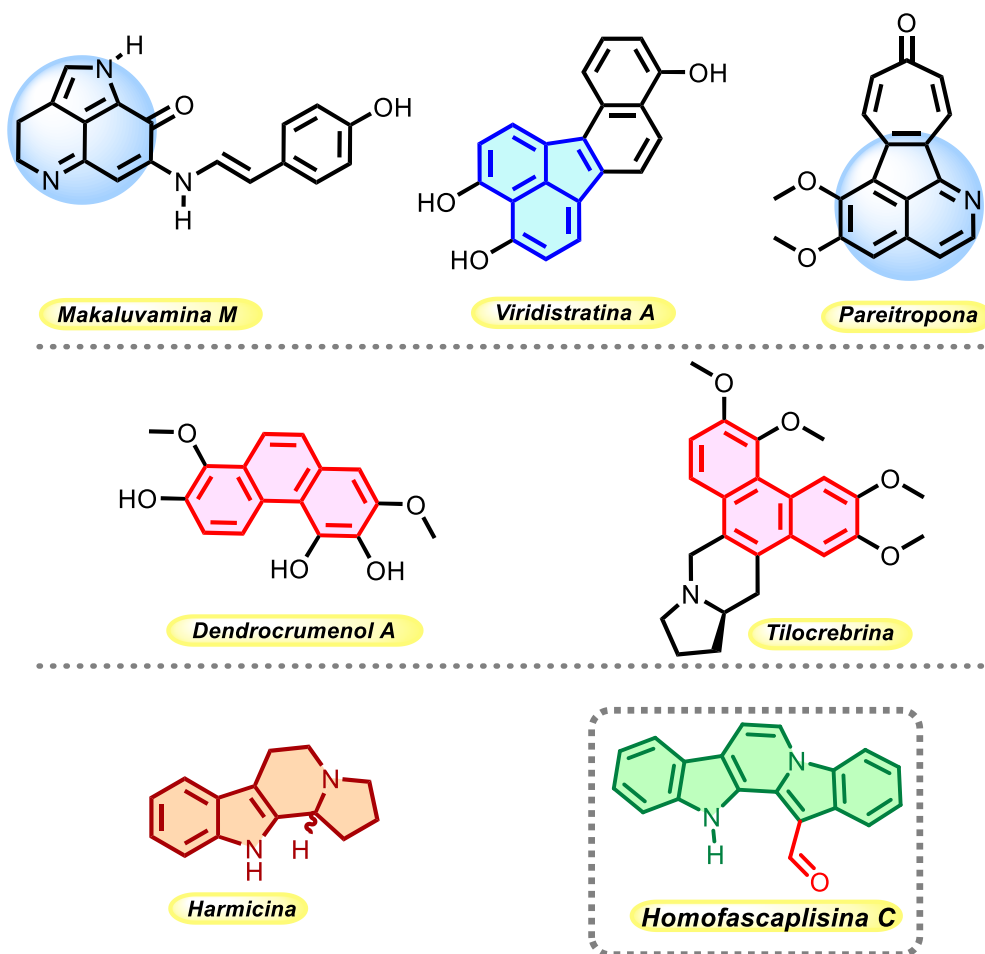


Figura 6 – Produtos naturais contendo nitrogênio como heteroátomo ou sistemas conjugados semelhantes aos do acenaftileno ou fenantreno.

1.4 Fascaplisinas

Dentre a infinidade de produtos naturais contendo sistemas planares, anéis aromáticos e heteroátomos,^{83 84 85 86 87} se destacam as fascaplisinas – alcaloides isolados de esponjas marinhas – que demonstram atividade biológica significativa e por esse motivo essas moléculas têm recebido grande interesse da comunidade científica.^{88 89 90} Além disso, a planaridade significativa dessas moléculas tem mostrado grande capacidade de intercalação ao DNA, impedindo a replicação e divisão celular. A grande conjugação eletrônica dessas moléculas também sugere que elas podem apresentar propriedades corantes ou até fotoluminescentes. Por fim, os numerosos anéis fundidos dessas estruturas representam um desafio sintético considerável. Na **Figura 7** apresentamos uma série de produtos naturais, incluindo as fascaplisinas, que contém algumas das características supracitadas.

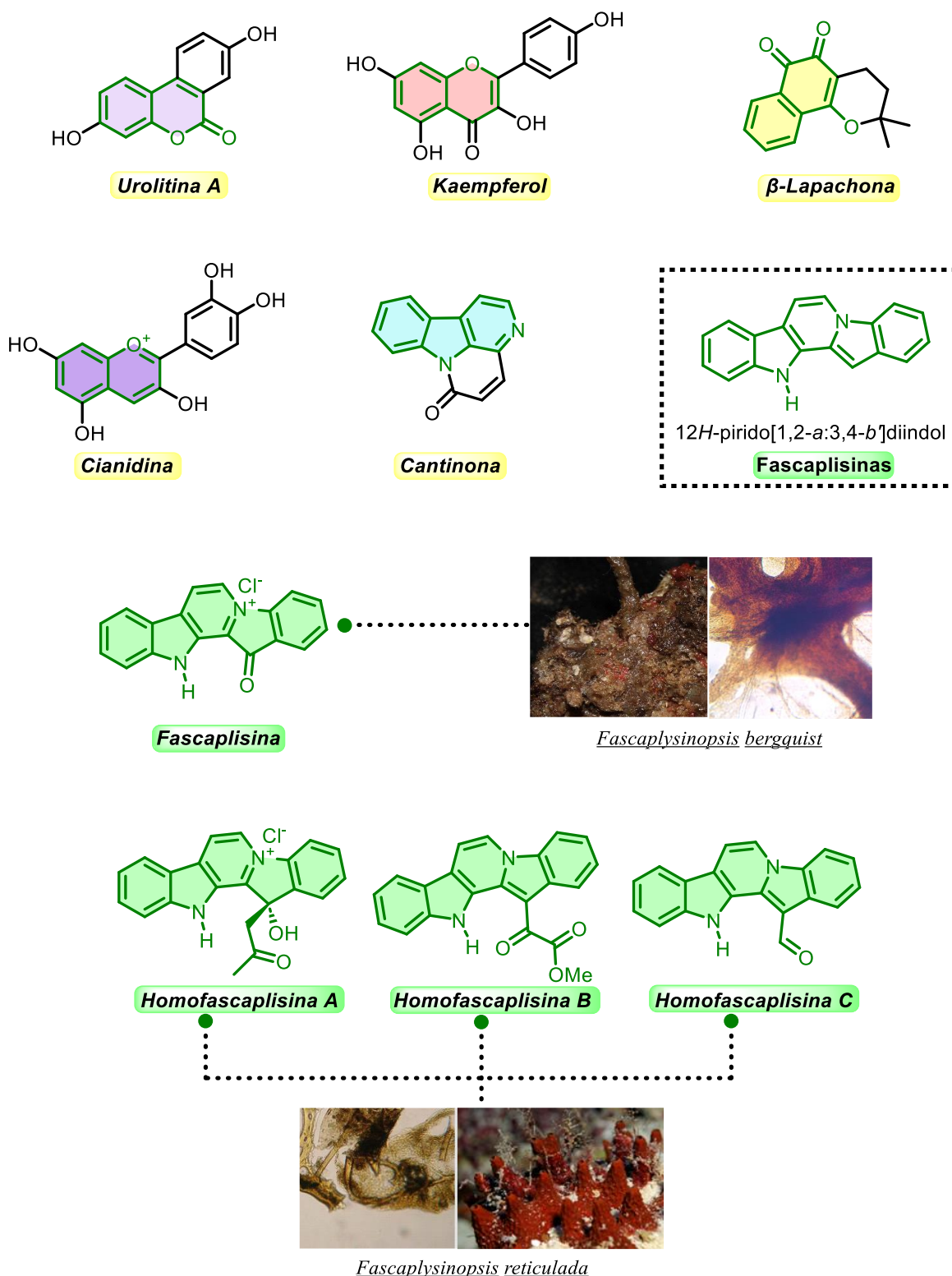
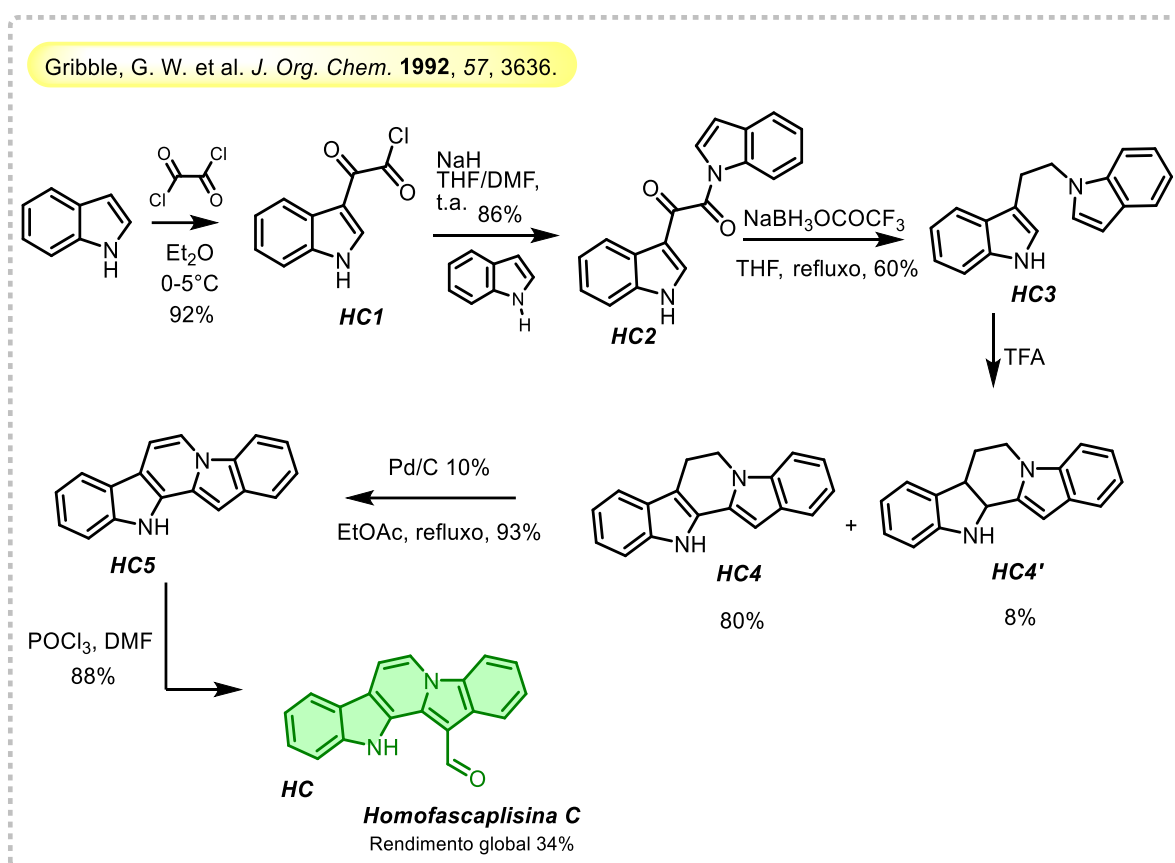


Figura 7 – Produtos naturais contendo heterociclos, sistemas planares ou anéis aromáticos.

A Fascaplisina foi isolada da esponja *Fascaplysinopsis bergquist* e caracterizada em 1988, por Ireland *et al.* Em 1990, Crews *et al.* isolaram outras 3 novas estruturas contendo o mesmo núcleo com pequenas variações – as Homofascaplisinas A, B e C (**HA**, **HB** e **HC**). A síntese total da **HC** foi realizada pela primeira vez por Gribble *et al.*

(**Esquema 6**). A etapa inicial consiste em uma acilação do indol utilizando cloreto de oxalila formando **HC1**. A próxima etapa envolve uma amidação na presença de hidreto de sódio, obtendo o diindol **HC2**. Depois de reduzir a cetona e amida com borohidreto de sódio monotrifluoracetilado, se obtém o intermediário **HC3** – utilizado na etapa chave da síntese, uma ciclização desaromativa, formando um anel de seis membros (**HC4** e **HC4'**). Em seguida, é realizada uma aromatização na presença de Pd/C 10% formando **HC5** – intermediário utilizado também na rota de síntese da Homofascaplisina B – e finalmente, a obtenção do aldeído (**HC**) via reação de Vilsmeier-Haack.^{91 92}



Esquema 6 – Rota sintética e intermediários para a obtenção da Homofascaplisina C (HC).

O arranjo estrutural desses produtos naturais nos levou a buscar outras metodologias que viabilizem sua síntese por rotas mais eficientes.

1.5 Precedentes de metodologias sintéticas

Alguns métodos que permitem a obtenção de compostos contendo o padrão estrutural do acenaftileno e do fenantreno são mostrados abaixo (**Esquema 7**).^{69 82 93 94 95}

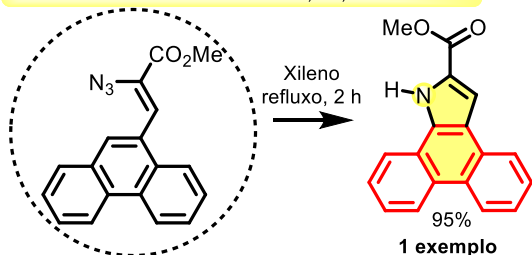
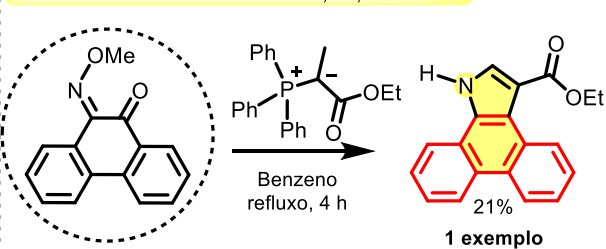
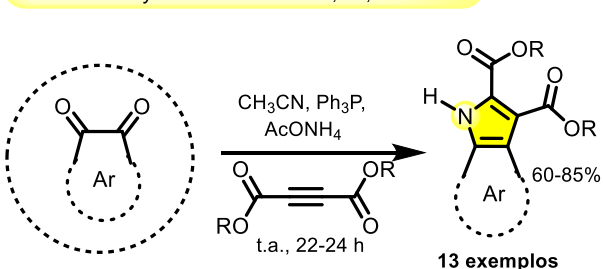
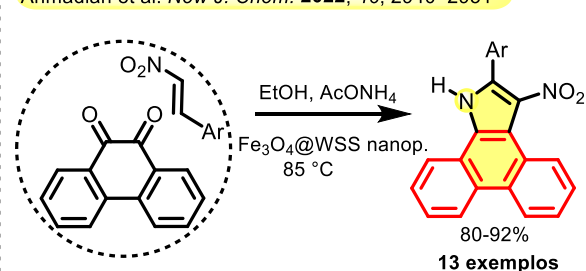
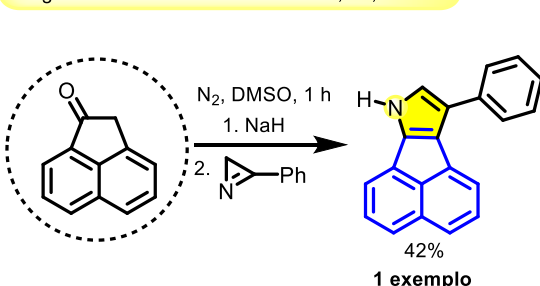
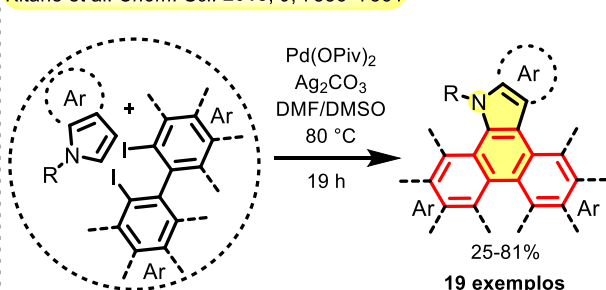
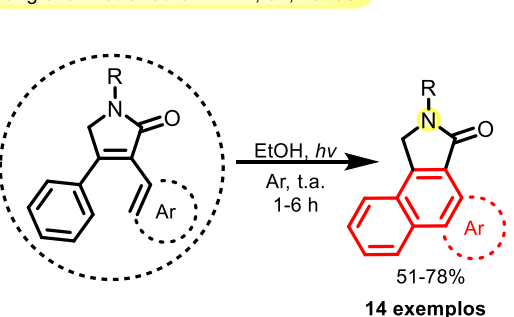
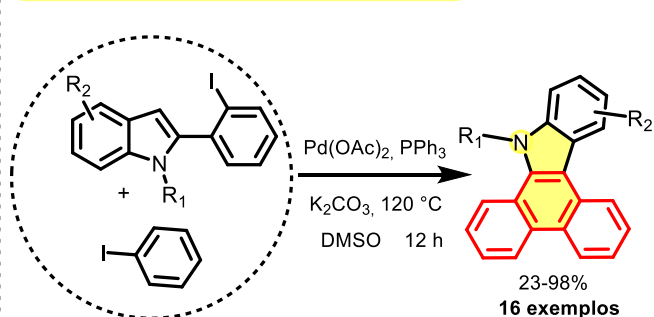
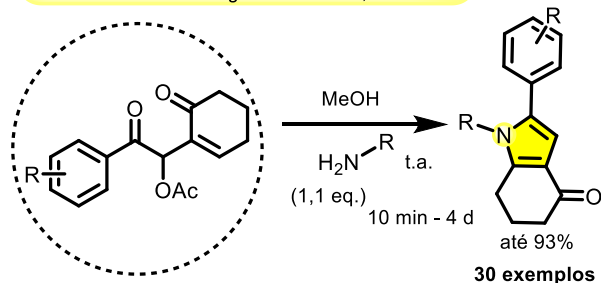
^{96 97} Mathews *et al.* utilizaram azidas, sob refluxo de xileno, para obter o indol policíclico, permitindo a termólise via inserção de nitreno obtendo apenas um análogo⁸¹. Nicolaides

*et al.*⁹⁸ apenas citaram a formação de um subproduto utilizando ilídeos de fósforo em baixo rendimento. Azizian *et al.* desenvolveram uma metodologia que permitiu o acesso a uma série de pirróis altamente substituídos utilizando trifenilfosfina, acetato de amônio e butinodioatos em temperatura ambiente.⁹⁹

Em 2018, Jiang *et al.* utilizaram a metodologia descrita por Zhao e Carreira¹⁰⁰ para desenvolver novos corantes, derivados de acenaftileno, fluorescentes policíclicos da classe aza-BODIPY (compostos contendo boro, flúor e nitrogênio). A metodologia envolve a síntese de um pirrol a partir de uma ciclização induzida por formação de carbânion entre uma cetona e uma azirina substituída na posição dois.¹⁰¹ Em 2022, Ahmadian *et al.* desenvolveram a síntese de dibenzo[*e,g*]indóis substituídos, utilizando nanopartículas contendo Fe₃O₄ em etanol a 85 °C (quando testadas outras cetonas policíclicas, cada uma delas levava a misturas complexas).⁹⁷

Vale ressaltar que nenhuma dessas metodologias previamente citadas permite a síntese direta de heterociclos *N*-substituídos, já que todas as fontes de nitrogênio levam ao produto *N-H*. Em 2017, Kitano *et al.* sintetizaram carbazóis policíclicos *N*-substituídos utilizando acetato de paládio, em meio básico, sob aquecimento.⁹³ Wu *et al.* obtiveram dibenzo[*e,g*]indóis *N*-substituídos, com as posições 2 e 3 livres, porém com rendimento variando de baixo a mediano, também utilizando paládio.⁹⁴ Kang *et al.* utilizaram condições fotolíticas, em atmosfera inerte, para fundir seus sistemas policíclicos.⁸⁰ Por fim, Batchu e Batra sintetizaram pirróis *N*-substituídos a partir de adutos MBH acetilados.⁹⁵

O sistema 1,4 de adutos de MBH atrelados à versatilidade da adição conjugada de aminas é uma química bem estabelecida e amplamente explorada, mas ainda assim com grande potencial sintético.^{102 103 104 105} Nossa maior inspiração para esse trabalho foi o trabalho de Batchu *et al.*, que fez uso de adutos acetilados de glioxais e cicloexenonas para obter *N*-heterociclos substituídos. Os pirróis obtidos pelos autores são substituídos na posição 2 por arilas e livres na posição 3. Neste trabalho, foi possível expandir o escopo da nossa metodologia de MBH mostrando suas limitações e explorar as aplicações desses adutos acetilados para sintetizar *N*-heterociclos policíclicos derivados de acenafto[*1,2-b*]pirróis e dibenzo[*e,g*]indóis.

Mathews et al. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14599-14614Nicolaidis et al. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9469-9474Azizian et al. *Synth. Commun.* **2010**, 40, 3472-3479Ahmadian et al. *New J. Chem.* **2022**, 46, 2940-2951Jiang et al. *Tetrahedron Letters* **2018**, 59, 546-549Kitano et al. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 7556-7561Kang et al. *Tetrahedron* **2021**, 84, 131981Wu et al. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6808-6812Batchu et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2935-2944

Esquema 7 – Metodologias sintéticas descritas para síntese de pirróis e indóis policíclicos.

2 Objetivos

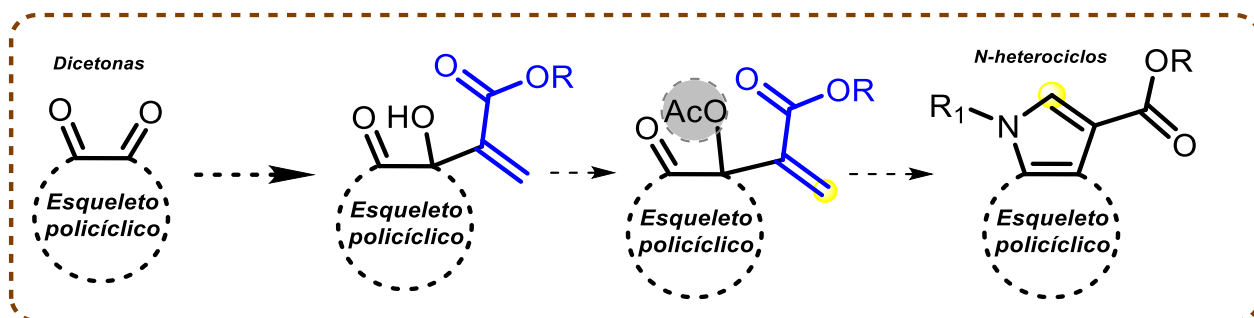
Este trabalho tem como objetivos gerais:

1. A síntese de novos adutos de MBH utilizando a metodologia previamente desenvolvida pelo grupo utilizando dionas.
2. Uma racionalização desses resultados avaliando a reatividade dessas dionas utilizadas.
3. Encontrar possíveis aplicações sintéticas para essas moléculas novas sintetizadas.

Como objetivos específicos:

1. A síntese de novos N-heterociclos substituídos bem como uma racionalização desses resultados.
2. Propor um mecanismo plausível para essas transformações.
3. Investigar possíveis aplicações sintéticas desses novos compostos sintetizados.
4. Avaliar possíveis atividades biológicas e foto-físicas dessas novas moléculas.
5. Sintetizar um análogo do produto natural Homofascaplisina C.

Pretendemos preparar uma biblioteca de compostos com diferentes *N*-substituintes. Alguns desses compostos podem ser utilizados como substratos para sintetizar moléculas heterocíclicas estruturalmente mais complexas. O **Esquema 8** resume a proposta de síntese que pretendemos utilizar para obtenção desses novos heterociclos. É possível notar que o padrão de substituição com adutos de acrilato é diferente do supracitado: livres na posição 2 e substituídos na 3.⁹⁵



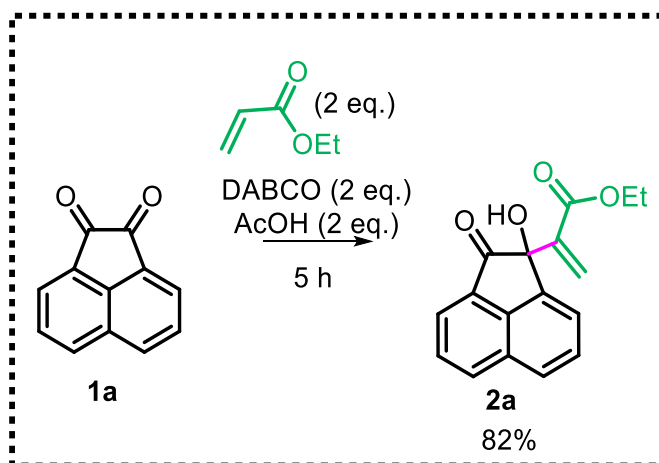
Esquema 8 – Reações sucessivas para obter N-heterociclos.

3 Resultados e discussão

A motivação para síntese desses compostos está relacionada aos novos desafios sintéticos de preparação de adutos de MBH e suas aplicações, nos permitindo alcançar primeiramente álcoois terciários altamente funcionalizados em apenas uma etapa sintética. Posteriormente, a aplicação dessas moléculas foi extensivamente explorada.

3.1 Síntese de adutos

Iniciamos o nosso trabalho explorando as 1,2-dicetonas como eletrófilos.^{9 57} Assim, submetemos a acenaftoquinona (**1a**) ou acenaftileno-diona a uma reação de MBH, na presença de acrilato de etila, DABCO e ácido acético (AcOH), seguindo a metodologia desenvolvida pelo nosso laboratório (**Procedimento geral A**).¹⁰ A reação foi monitorada CCD e após 5h sob agitação, verificou-se o completo consumo do material de partida. Vale destacar que os únicos componentes no estado líquido utilizados nessa metodologia são o AcOH e o acrilato correspondente. Após extração e purificação por coluna cromatográfica, foi possível obter o aduto de MBH (**2a**) com 82% de rendimento (**Esquema 9**).



Esquema 9 – Reação de MBH entre acrilato de etila e acenaftoquinona.

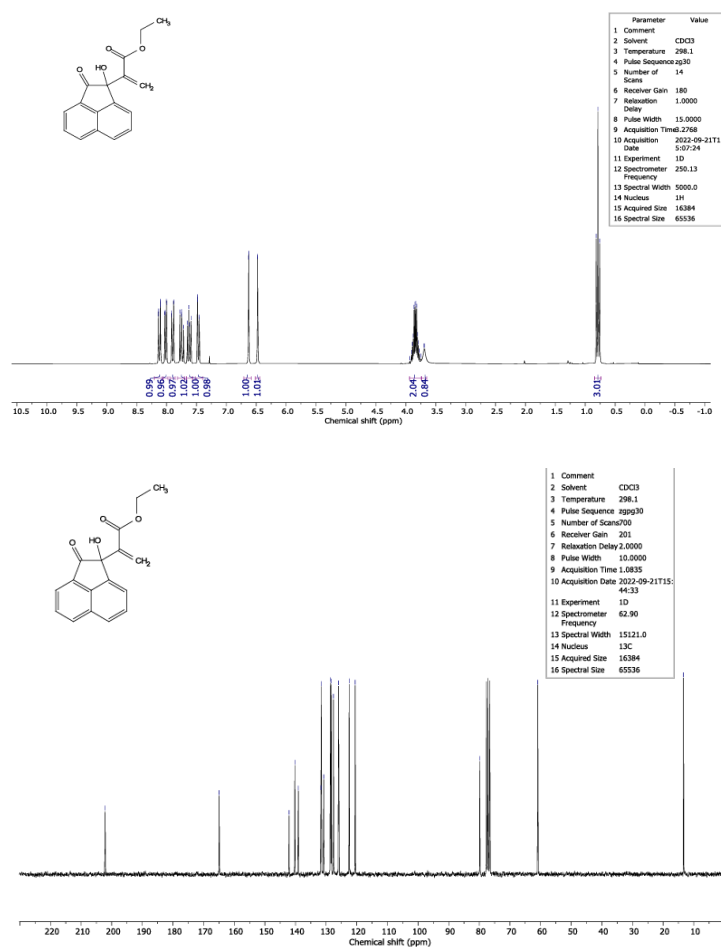


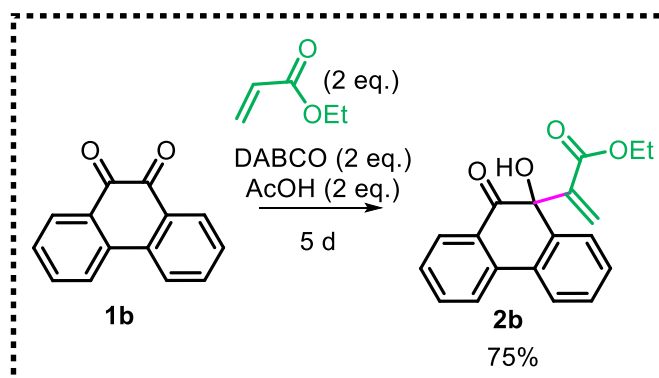
Figura 8 – Espectros de ^1H e ^{13}C da molécula **2a**.

Alguns sinais podem ser observados no espectro de ^1H : além dos 6 hidrogênios aromáticos, é possível observar os sinais referentes à porção $-\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_3$ do éster etílico, um sinal alargado próximo a 3,5 ppm referente ao álcool e os sinais referentes aos hidrogênios vinílicos.

Além disso, podemos observar o aparecimento de novos sinais no espectro de ^{13}C – o sinal próximo a 80 ppm corresponde ao carbono carbinólico, além dos outros dois carbonos alifáticos pertencentes ao éster etílico. Nesse caso, é possível observar que o acrilato de etila foi devidamente incorporado no sistema 1,2-diona.

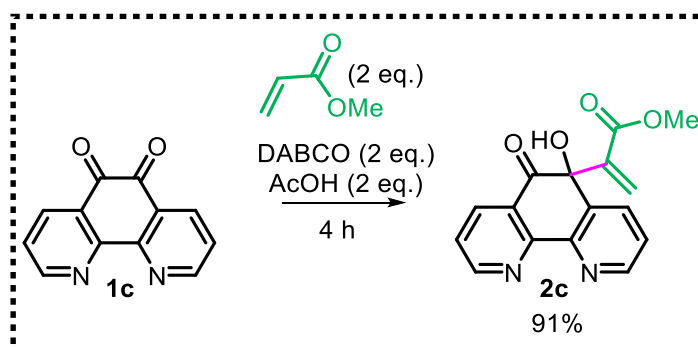
Em seguida a fenantreno-9,10-diona (**1b**) também foi submetida a uma reação de MBH. Entretanto, o consumo do material de partida foi mais lento que no caso de **1a**, isso pode estar relacionado à baixa solubilidade de **1b** no meio reacional. Por fim, decidimos parar a reação após 5 dias, obtendo o aduto **2b** com 75% de rendimento. Houve algumas tentativas de melhorar a solubilidade adicionando diferentes solventes (metanol, acetonitrila, diclorometano e clorofórmio), entretanto não obtivemos sucesso na otimização do rendimento. O uso de grande excesso de acrilato de etila (20 eq.) tem

mostrado uma melhora no tempo reacional e rendimento (3 dias, 95%), ainda na presença de AcOH e DABCO. Vale a pena ressaltar que nosso grupo está investigando novos sistemas catalíticos para melhorar esses tempos reacionais e evitar o uso de acrilatos em excesso.



Esquema 10 - Reação de MBH entre acrilato de etila e fenantreno-9,10-diona.

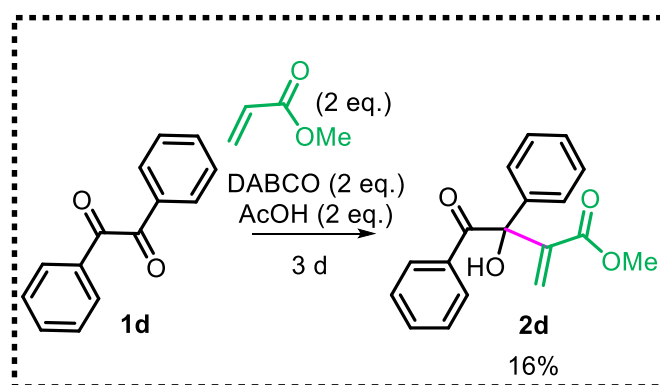
A 1,10-fenantrolina-5,6-diona (**1c**) foi utilizada como substrato na presença de acrilato de metila (**Esquema 11**). Até onde sabemos, essa é a primeira reação de MBH descrita com esse substrato. Foi possível notar consumo total do material de partida e que a reação progrediu mais rapidamente (4 horas) do que com a fenantreno-9,10-diona (5 dias). Provavelmente, essa observação pode ser explicada pelo efeito indutivo retirador de elétrons que os átomos de nitrogênio exercem sobre as carbonilas ao longo de toda estrutura policíclica, deixando-as mais pobres eletronicamente, aumentando sua eletrofilicidade frente ao ataque do enolato zwitteriônico. O aduto **2c** foi isolado com 91% de rendimento.



Esquema 11 – Reação de MBH entre acrilato de metila e 1,10-fenantrolina-5,6-diona.

Um último sistema 1,2-dicarbonílico foi explorado (**Esquema 12**) frente à metodologia desenvolvida pelo grupo, o benzil (1,2-difeniletano-1,2-diona) (**1d**). Esse é o único caso estudado neste escopo em que a ligação σ entre os carbonos carbonílicos

tem livre rotação, o que permite diversas conformações para esse composto. Idealmente, a melhor conformação para um ataque nucleofílico do intermediário zwitteriônico de MBH é aquela em que as fenilas estão eclipsadas entre si, entretanto isso geraria grande repulsão ao sistema. É importante dizer que o ângulo diedro (ϕ) entre essas carbonilas, especificamente, pode variar de 20° a 140° de acordo com o solvente e outras moléculas presentes no meio (**Figura 9**).¹⁰⁶ Isso pode ser determinante para o ataque do enolato. Provavelmente a liberdade conformacional de **1d** faz com que o ataque do *zwiterion* seja desfavorecido, evidenciado por uma queda no rendimento (16 %).



Esquema 12 – Reação de MBH entre acrilato de metila e 1,2-difeniletano-1,2-diona

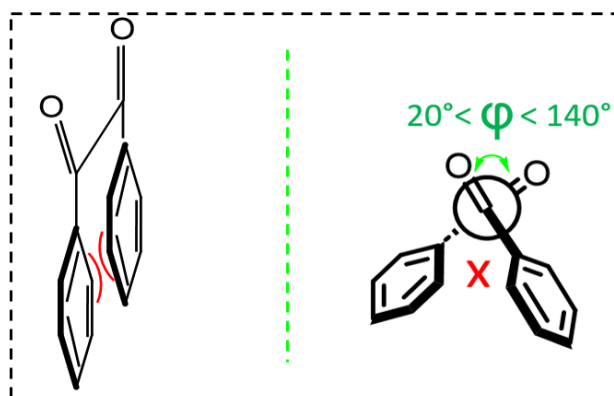


Figura 9 – Fenilas na conformação eclipsada do composto **1d** e ângulo diedro ϕ variando de 20° a 140° .

Com os adutos em mãos (**Figura 10**), foi possível prosseguir para a próxima etapa, que envolve a acetilação do álcool terciário presente nos adutos. Essa etapa é de vital importância para o passo seguinte, uma vez que vamos transformar o $-OH$ em um bom grupo de saída.

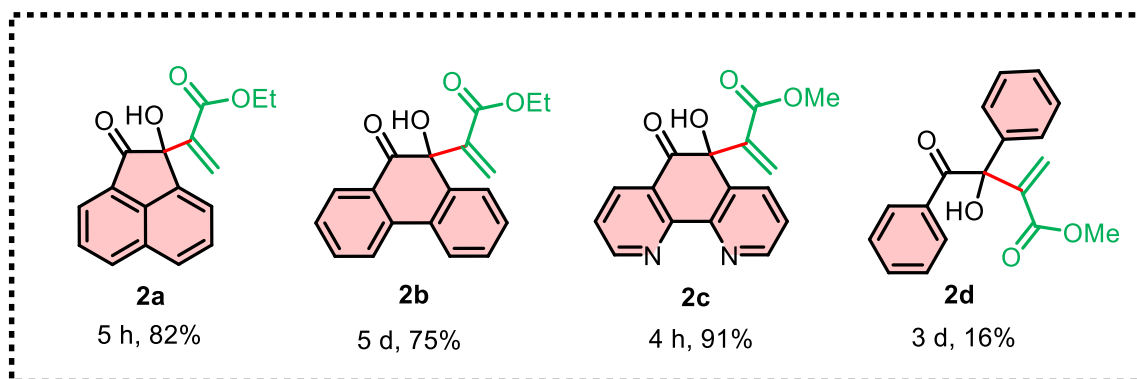
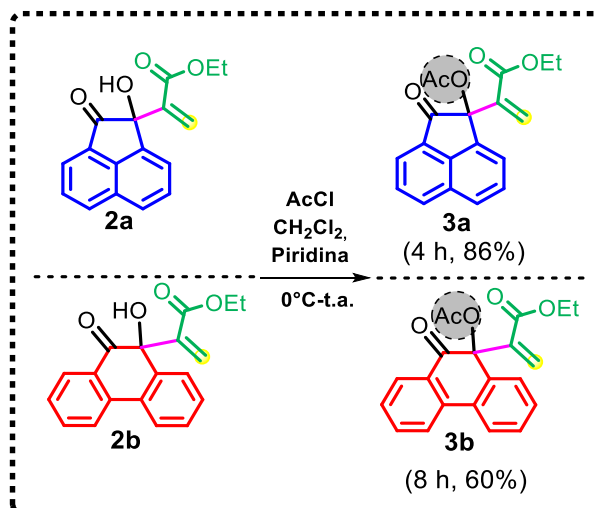


Figura 10 – Adutos de MBH policíclicos.

3.2 Síntese de adutos acetilados e de heterociclos *N*-substituídos

Os adutos **2a** e **2b** foram submetidos a acetilação de acordo com o **Procedimento geral B**, produzindo os adutos acetilados **3a** e **3b** (**Esquema 13**), em rendimento de 86% e 60%. Essas duas moléculas foram escolhidas justamente porque aduto **2c** é de difícil purificação, já que não é possível realizar extrações (do tipo água/solvente orgânico), já que esse composto se mostrou altamente solúvel em água e possui comportamento similar ao de um ácido carboxílico na coluna cromatográfica, pois tem perfil arrastado mesmo em fases móveis mais polares. O aduto **2d** é formado apenas em pequenas quantidades mesmo em longos tempos reacionais.



Esquema 13 – Acetilação de adutos policíclicos de MBH.

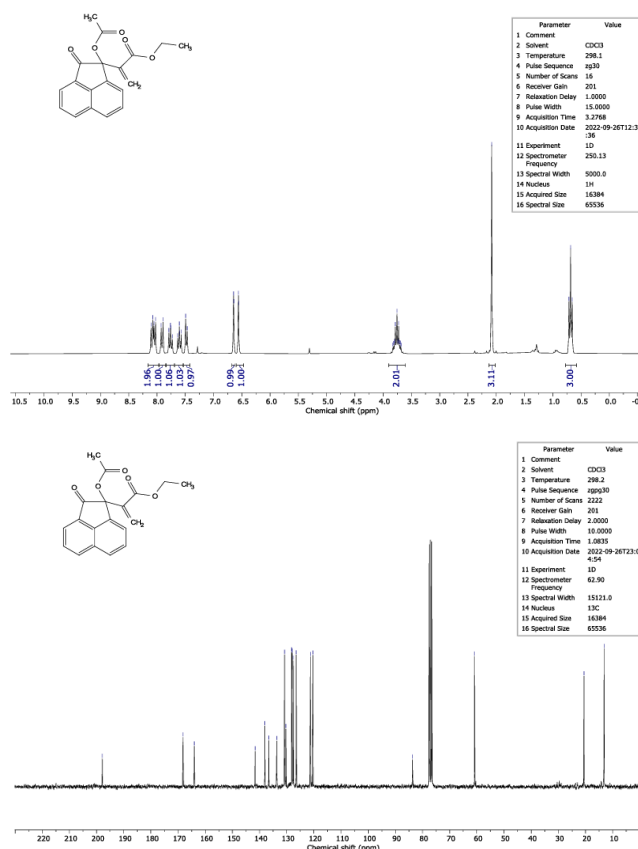


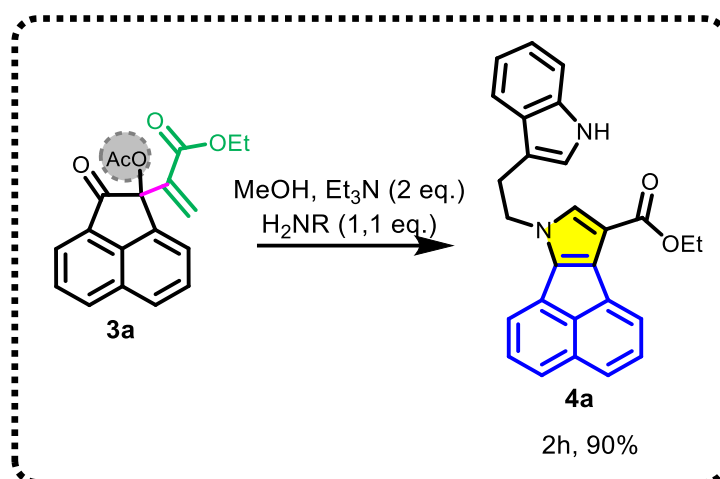
Figura 11 – Espectros de ^1H e ^{13}C da molécula **3a**.

Um singlete integrando para 3 hidrogênios alifáticos e o desaparecimento da banda alargada correspondente ao álcool é um forte indicador de que a acetilação funcionou. Além disso, um sinal correspondente a um novo carbono alifático e a uma carbonila de um novo éster foram observados, o que é mais uma evidência de que o álcool foi acetilado com sucesso.

Sequencialmente, nossa primeira tentativa de formação do *N*-heterociclo foi bem-sucedida. A partir de uma solução metanólica do aduto acetilado na presença de trietilamina e da amina primária correspondente, foi possível acessar a um exemplo de pirrol polissubstituído, policíclico e *N* – substituído em apenas uma etapa reacional e em condições brandas (**Esquema 14**). Um teste subsequente demonstrou que na presença de base é possível observar o consumo total do material de partida, enquanto na sua ausência, a reação não é completa mesmo após 12h. A metodologia desenvolvida por Batchu e Batra não descreve a necessidade de excesso de base no meio, utilizando apenas 1,1 equivalente da amina primária correspondente.⁹⁵

Em uma única etapa, duas novas ligações sigma *N*–*C* são formadas levando também à ciclização e aromatização do pirrol. Isso nos motivou a testar uma série de aminas primárias combinando-as com diferentes adutos acetilados (**Esquema 15**). Assim,

os intermediários **3a** e **3b** foram submetidos a reações de ciclização de acordo com o **Procedimento geral C**,⁹⁵ formando, respectivamente, os acenafto[1,2-*b*]pirróis (**4a-n**) mostrados na **Figura 13** e dibenzo[*e,g*]indóis (**5a-o**), na **Figura 14**.



Esquema 14 – Formação de um *N*-heterociclo a partir de aduto acetilado.

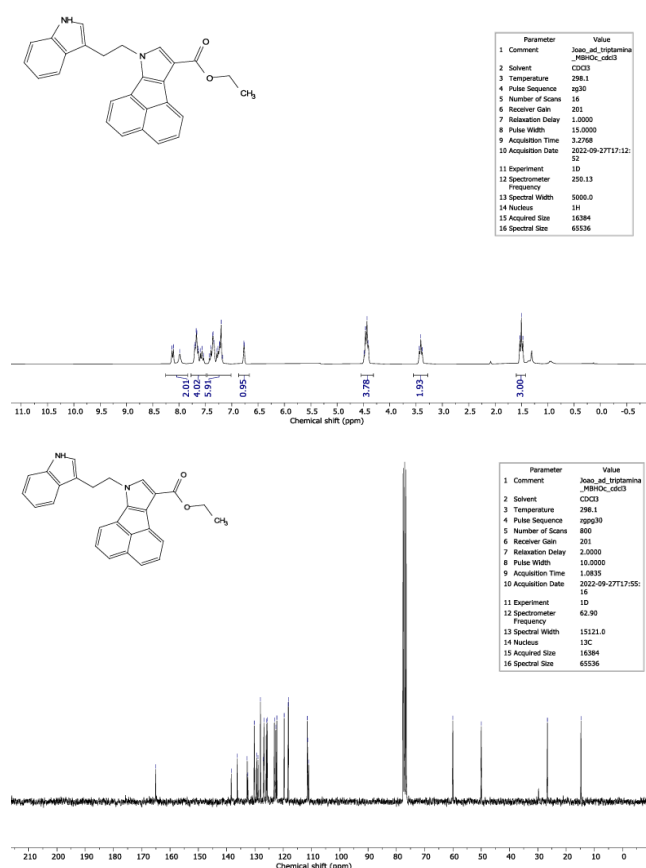
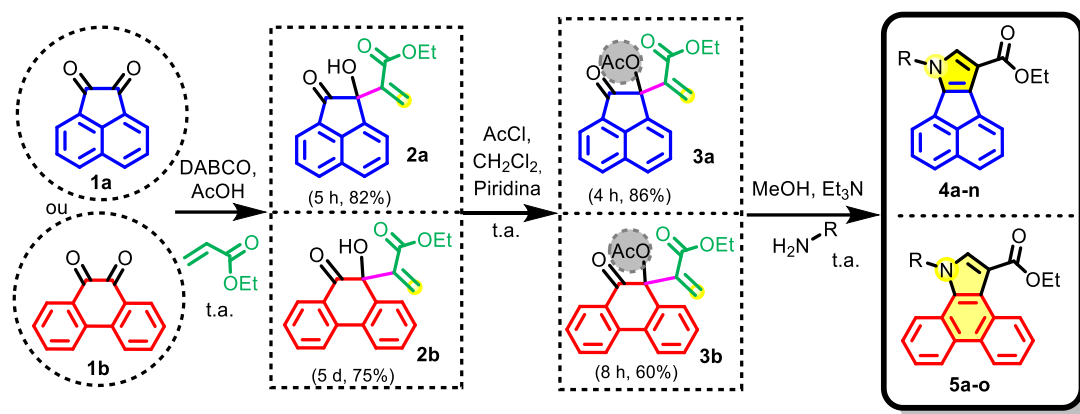


Figura 12 – Espectros de ¹H e ¹³C da molécula **4a**.

Na **Figura 12** é possível observar o desaparecimento e aparecimento de uma série de sinais ao comparar os espectros com os do material de partida – a acetila não está mais

presente no produto visto que o sinal correspondente aos hidrogênios da metila desapareceram, além disso, apenas um sinal referente a um carbono carbonílico está presente no espectro mostrado, que corresponde ao éster de etila. Além disso, os sinais referentes aos hidrogênios vinílicos não estão presentes no produto, bem como o sinal referente ao carbono carbinólico, o que sugere que tenha havido uma aromatização do sistema. Além disso, o sinal próximo a 6,75 ppm no espectro de hidrogênio pode estar associado ao hidrogênio ligado a **C3** do pirrol. Por fim, é possível observar novos sinais referentes a novos carbonos alifáticos da triptamina, nesse caso, dois carbonos metilênicos. Novos sinais referentes a hidrogênios alifáticos integrando para 4 também são observados, o que corrobora com a incorporação de uma molécula de triptamina e aromatização do sistema.



Esquema 15 - Esquema reacional sintético de heterociclos policíclicos aromáticos.

Em testes posteriores, observamos que a reação de ciclização forma uma mistura complexa quando se utiliza o aduto desprotegido. Nesse caso, o produto almejado não é formado. Além disso, a reação de ciclização é de grande facilidade operacional com tempos reacionais variando de 15 min – 12 h.

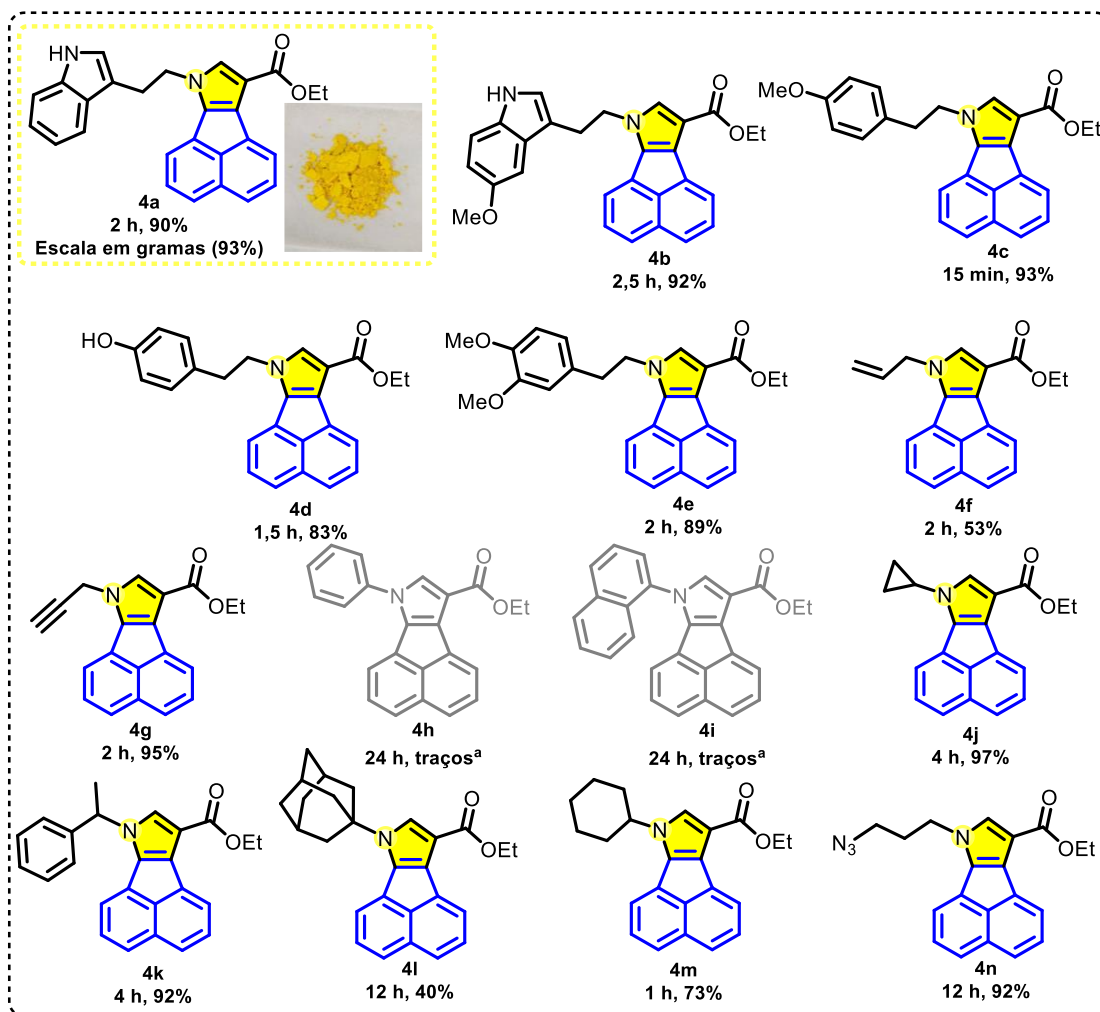


Figura 13 – Escopo de acenaftho[1,2-b]pirróis *N* – substituídos. ^aUma alíquota do extrato bruto reacional foi levado para análise de espectrometria de massas de alta resolução.

Para o caso do aduto acetilado **3a**, a reação de ciclização se mostrou ligeiramente mais rápida do que com o aduto **3b**, na maioria dos casos. Não foi possível isolar o derivado **4h**, devido à formação de uma mistura complexa. Por outro lado, o derivado **5h** foi isolado mesmo em rendimento extremamente baixo (5%). Isso acontece porque o nitrogênio dos derivados de anilinas é menos nucleofílico por conta da ressonância dos seus elétrons não ligantes. Os análogos **4i** e **5i** não foram isolados, pois não foi possível observar formação de novos produtos na CCD. Entretanto, foi detectado traço do **4i**, por espectroscopia de massas. Não foi possível detectar formação do produto **5i**.

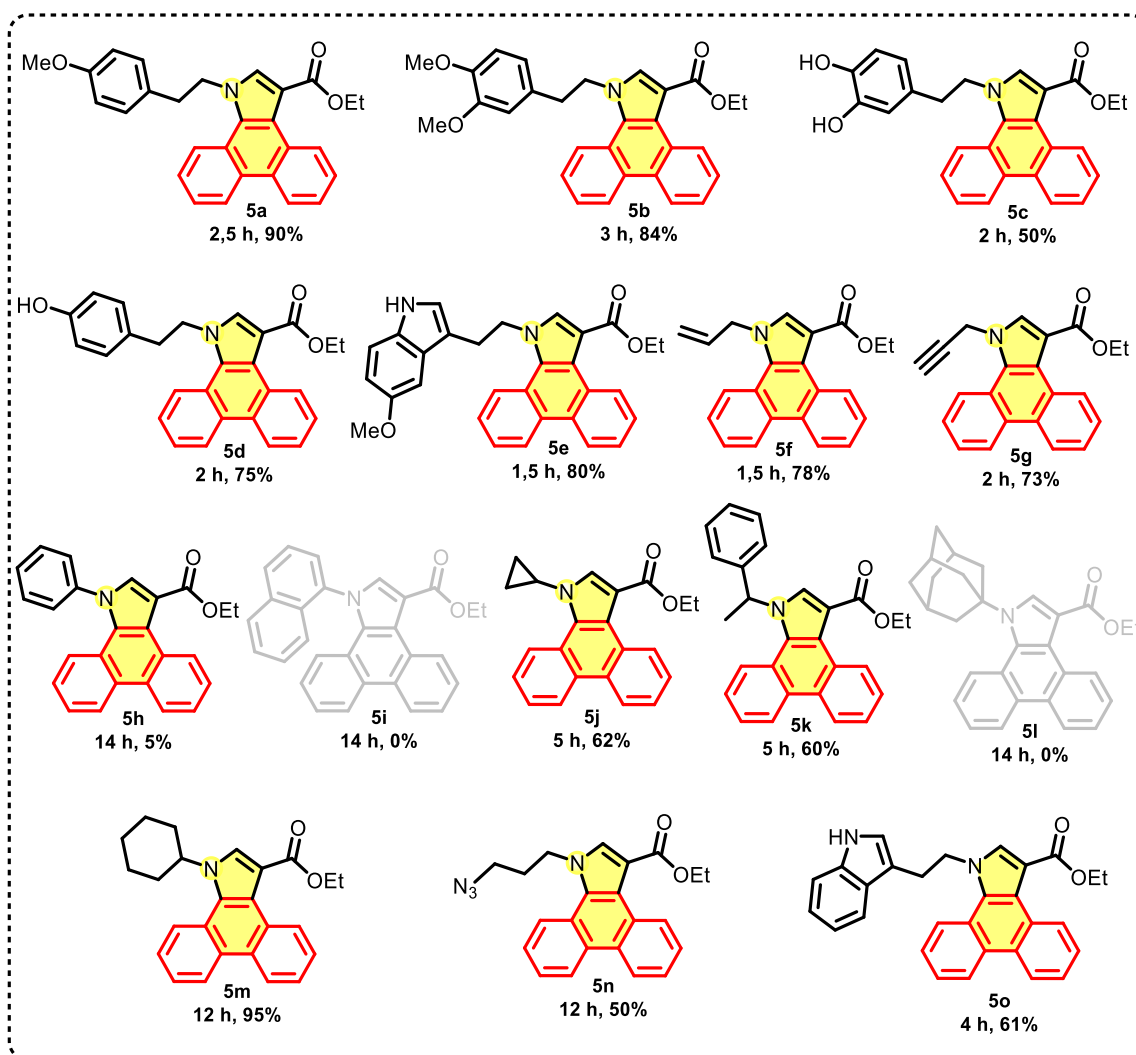


Figura 14 – Escopo de dibenzo[e,g]indóis *N* – substituídos.

O análogo **4l** foi formado com 40% para um tempo de reação relativamente longo em relação aos demais análogos. Por outro lado, o composto **5l** não foi observado na CCD e não foi detectado por espectrometria de massas. A não formação do composto **5l** pode ser explicada por impedimento estérico do sistema adamantil. Provavelmente a primeira etapa da ciclização envolve uma adição 1,4 da amina primária ao acceptor de Michael. Isso pode estar sendo impedido pela repulsão eletrônica entre os grupos volumosos, tanto da amina quanto do fenantreno.

A reação funciona bem para uma série de aminas primárias

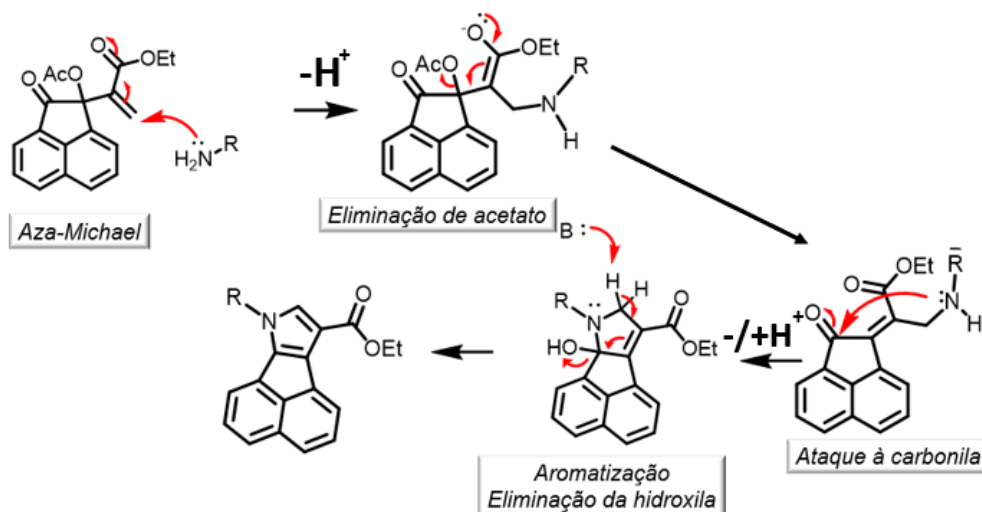
3.3 Proposta mecanística

Em um primeiro momento, pode ser complexo determinar um mecanismo bem definido para a transformação estudada. Possivelmente é uma reação que ocorre em um

processo multi etapas, envolvendo: aza-Michel, eliminação do acetato, ataque à carbonila e aromatização. Nos chamou a atenção o fato da presença de base no meio fazer com que a reação seja completa, enquanto na sua ausência, mesmo após 12h a reação não consome todo material de partida. Neste caso, elaboramos duas possíveis explicações com base nessas observações.

A primeira função da base pode estar relacionada ao favorecimento cinético ao longo de uma série de etapas que envolvem trocas de próton. A própria amina primária poderia agir auxiliando nessas etapas, mas ao longo do tempo ela será consumida, o que contribui para uma diminuição de sua concentração no meio. Com um excesso de base no meio, garantimos que as espécies sejam desprotonadas levando assim à formação do produto.

A outra possível explicação é a atuação da trietilamina (TEA) como catalisador nessa reação. Nesse caso, nos referimos à etapa de adição conjugada (aza-Michael). Além da TEA estar em concentrações maiores que as aminas primárias utilizadas, ela é mais nucleofílica e também pode realizar adições conjugadas. Após a TEA realizar a adição 1,4 ocorre a eliminação do acetato. Na próxima etapa proposta, a TEA atuaria como grupo abandonador e a amina primária como nucleófilos, dando prosseguimento ao mecanismo previamente proposto.

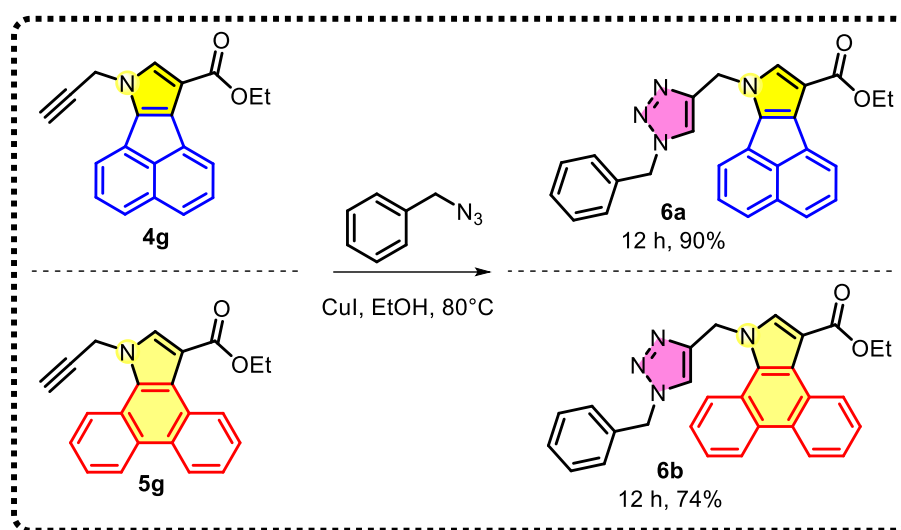


Esquema 16 – Proposta mecanística.

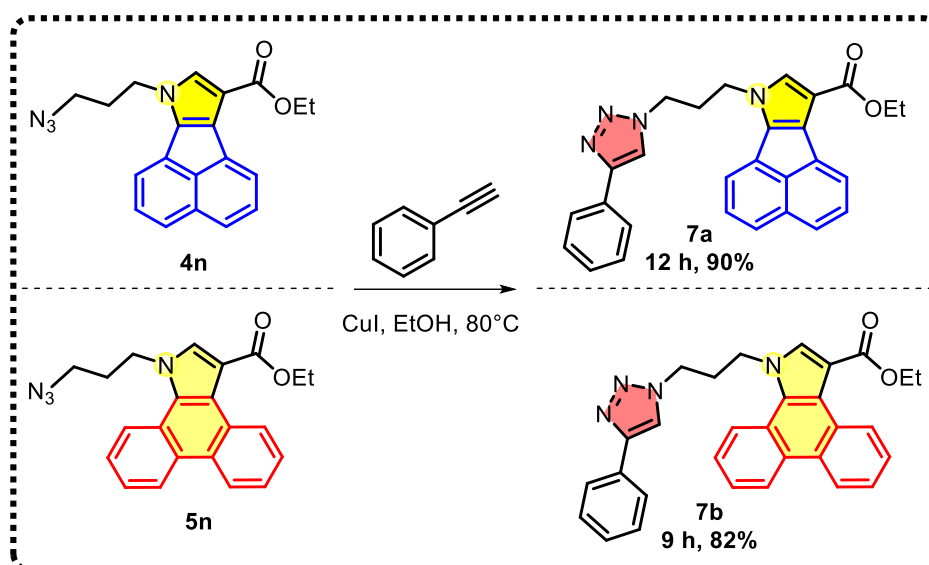
3.4 Derivatizações

Com esse painel de derivados indólicos e pirrólicos sintetizados, decidimos explorar derivatizações adicionais. Como primeiro desafio, investigamos reações *click*¹⁰⁷ que envolvem a ciclo adição do par azida-alcino catalisada por sais de cobre.¹⁰⁸ Como

essas são reações que facilmente levam à formação de um heterociclo (triazol) que possui grande potencial para aplicação em propriedades foto-físicas e farmacêuticas decidimos realizar a primeira derivatização (**Procedimento geral D**) envolveu a funcionalização da ligação tripla terminal das moléculas **4g** e **5g** previamente sintetizadas (**Esquema 17**). Com o objetivo de verificar a reatividade dos pares “azida-alcino” terminais, o padrão de substituição foi invertido. Para isso, análogos policíclicos com azidas terminais (**4n** e **5n**) foram sintetizados (**Esquema 18**). Foi constatado que as reações *click* geram poucos subprodutos de acordo com as CCDs, que eram extremamente limpas. A síntese dos triazóis **6a-b** e **7a-b** exigiu tempos similares com rendimentos próximos.



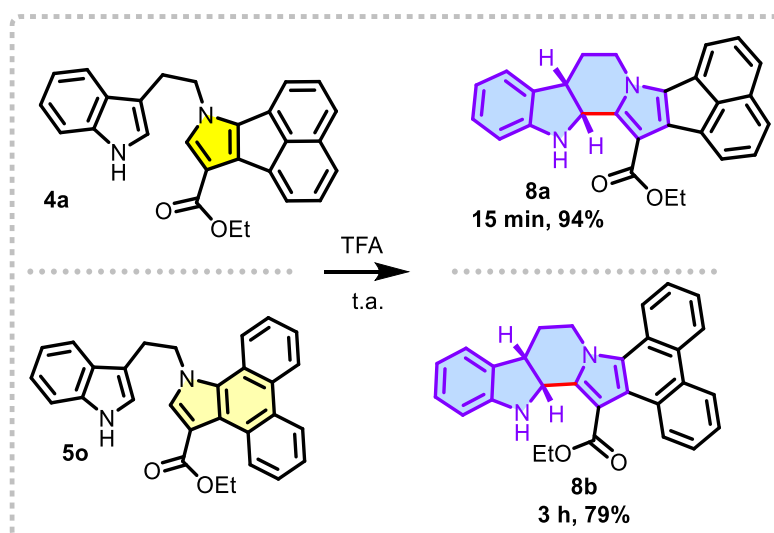
Esquema 17 – Derivatização de heterociclos policíclicos com triplas terminais por meio de reações *click*.



Esquema 18 – Derivatização de heterociclos policíclicos com azidas terminais através de reações *click*.

Em seguida, decidimos investigar uma derivatização via ciclização intramolecular¹⁰⁹. Após tratamento do derivado **4a** com ácido trifluoracético (TFA) seguindo o **Procedimento geral E**, obtivemos o derivado indolínico **8a**, um interessante esqueleto policíclico, com 94% de rendimento (**Esquema 19**). Essa é uma reação de desaromatização que leva à formação de dois centros estereogênicos fundindo todo o sistema policíclico em apenas 15 minutos, consumindo todo material de partida. É importante ressaltar que há formação apenas do produto *syn*, mesmo que racêmico. A estereoquímica relativa de **8a** foi confirmada por duas técnicas diferentes: Difração de Raios-X (DRX) e RMN-NOESY. Foi possível submeter o análogo **5o** às mesmas condições reacionais para obter **8b**.

O mecanismo mais plausível para a transformação estudada foi discutido por Cicolini *et al.*¹¹⁰ No esquema abaixo mostramos as possíveis aproximações que explicam a estereoquímica relativa dos hidrogênios indolínicos (em **C2** e **C3**). A primeira etapa envolve a protonação do indol em **C3** formando um imínio, aumentando assim a eletrofilicidade de **C2**. A segunda etapa envolve um ataque do pirrol por **C2'**, fundindo assim os sistemas policíclicos formando uma indolina após rearomatização do sistema pirrólico. Seria pouco intuitivo que o ataque ao imínio ocorresse na face oposta, já que não há geometria favorável para sobreposição dos orbitais participantes dessa ciclização desaromatizante. A não formação do produto *trans* sustenta a observação reiterada acima. É importante reiterar que essa reação leva à formação do produto racêmico.



Esquema 19 – Reações de ciclização em meio ácido.

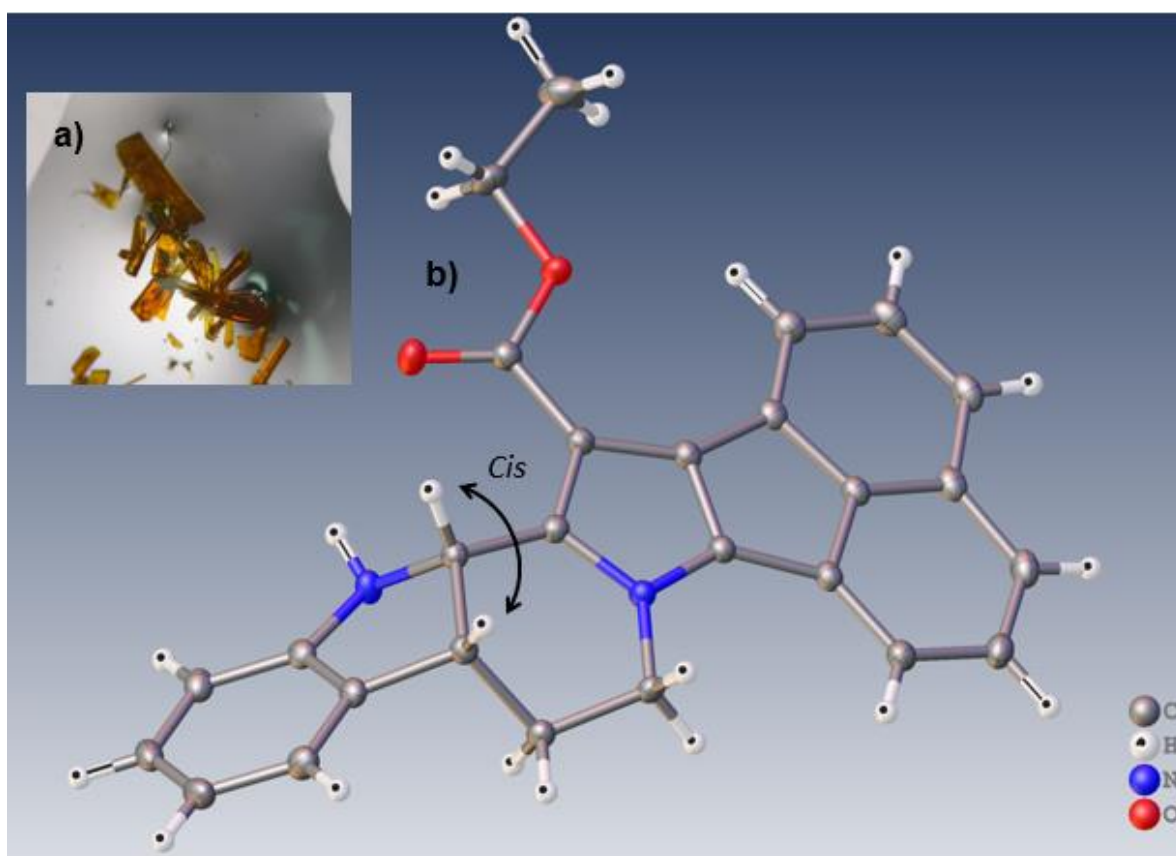
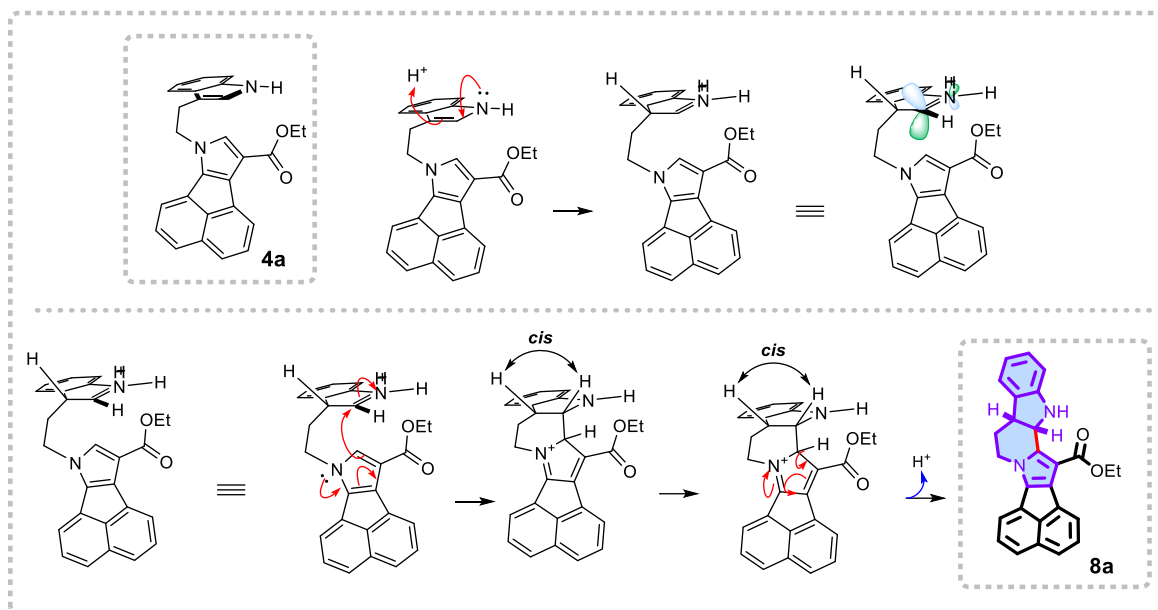


Figura 15 – a) Cristais do composto **8a** vistos no microscópio. b) Imagem gerada pela difração de raios-X (DRX) de **8a**, mostrando a posição relativa dos átomos de hidrogênio na indolina.

Foi possível medir o acoplamento entre os dois hidrogênios apontados na **Figura 15** e o valor foi de aproximadamente 8,1 Hz. Isso também confirma a estereoquímica

relativa pois os hidrogênios *trans* pertencentes a um sistema de indolina possuem acoplamento tendendo a 0,8 – 2 Hz, que não foi observado¹¹¹. Foi possível determinar quais dos carbonos possuem correlação com apenas um hidrogênio (via HSQC), isso já nos concede informações sobre quais são os hidrogênios alifáticos da indolina.

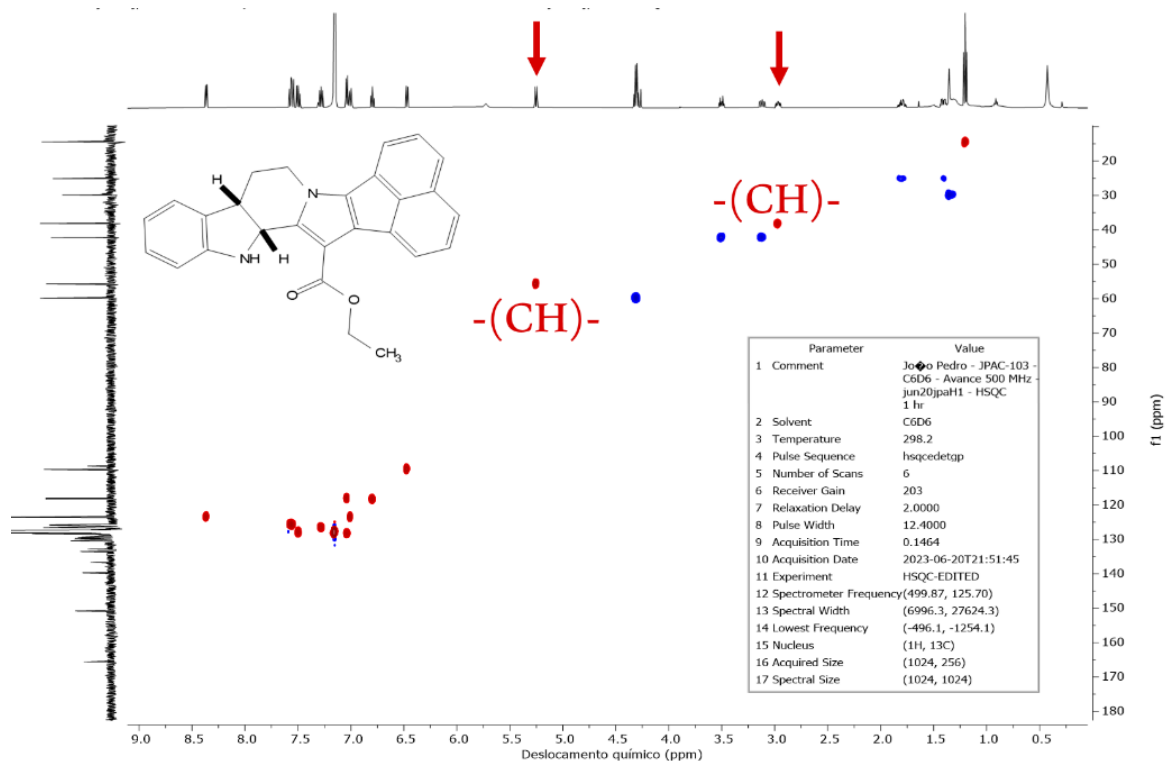


Figura 16 – Espectro de HSQC do composto 8a.

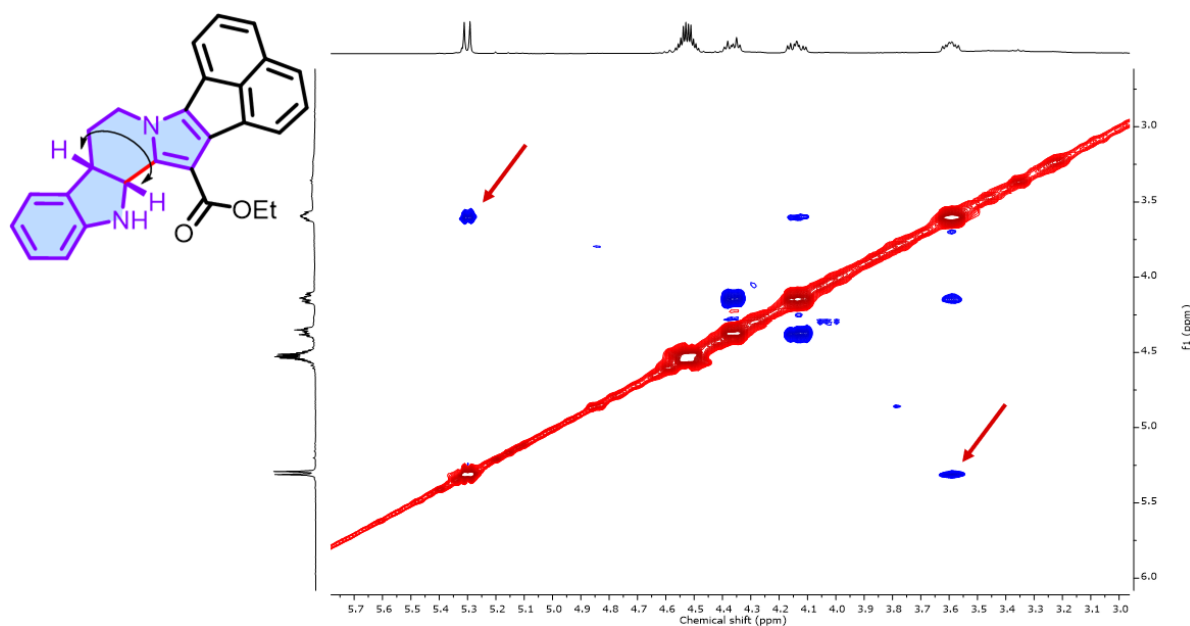


Figura 17 – Espectro de NOESY do composto 8a.

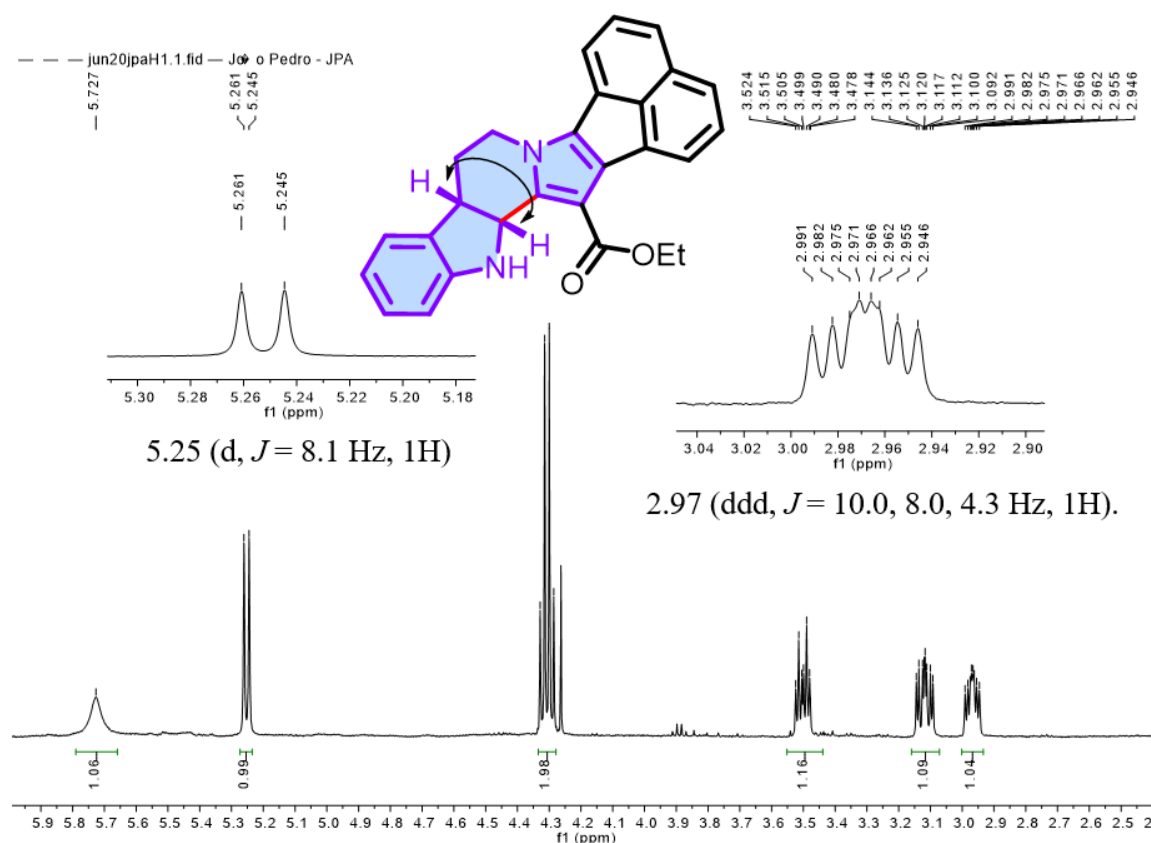


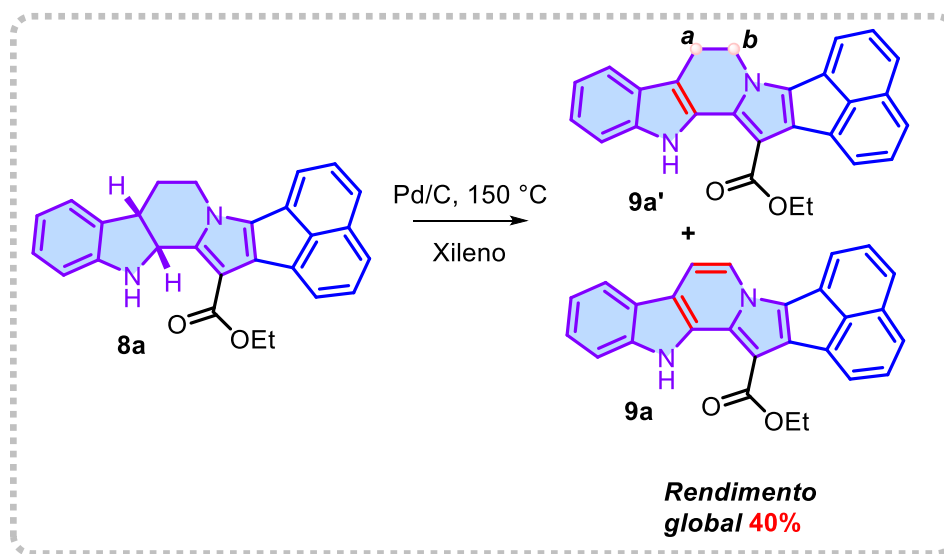
Figura 18 – Espectro de **8a** ^1H – RMN entre 6 e 2,5 ppm, mostrando os sinais referentes aos hidrogênios alifáticos.

Finalmente, propusemos a aromatização do análogo **8a**. A oxidação de sistemas β -carbolínicos é classicamente realizada na presença de Pd/C, DDQ ou MnO_2 sob refluxo ou a t.a.^{112 113 114 115} Neste caso, optamos por utilizar o Pd/C em xileno a 150 °C e após 12 h de reação, foi possível obter uma mistura dos análogos oxidados (**9a** e **9a'**) em 40% de rendimento com consumo total do material de partida (**Esquema 11**). Deslocamentos químicos de hidrogênios e carbonos específicos dessa mistura de compostos foram observados nos espectros de RMN mostrados nas figuras **Figura 19** e **Figura 20**.

Especificamente, espera-se observar sinais correspondentes a 6 carbonos alifáticos para uma mistura dessas moléculas. Além disso, os sinais duplicados detectados nas regiões de 60 e 14 ppm podem ser relativos aos $-\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_3$ das porções ésteres de **9a** e **9a'**. Os demais sinais em 44 e 20 ppm podem ser relativos aos carbonos **a** e **b** de **9a'**. Adicionalmente, o carbono mais deslocado deve ser o **b**, pois está vizinho a um átomo de nitrogênio pirrólico, que pode conter uma densidade de carga positiva devido à ressonância, realizando um efeito de desblindagem. Foi possível observar também os sinais duplicados de diferentes hidrogênios referentes às porções etílicas das moléculas.

O hidrogênio referente ao $N-H$ presente nas duas estruturas pode estar acima de 10 ppm, e dois sinais aparecem no espectro de ^1H . Além disso, os sinais referentes às

porções etílicas das duas moléculas aparecem duplicados respectivamente nas regiões 4,5 ppm – CH_2 – e 1,6 ppm – CH_3 . É muito provável que o tripleto na região de 3,35 ppm seja referente aos hidrogênios metilênicos de um dos carbonos alifáticos (*a* ou *b*) de **9a'** assim como o sinal em 5,35 ppm pode ser referente a outra porção – CH_2 . A maneira mais fácil de atribuir esses sinais de carbonos e hidrogênios alifáticos seria realizar experimentos de HSQC, que nos forneceria a correlação entre os núcleos que se pretende determinar.



Esquema 11 – Reação de oxidação na presença de Pd/C.

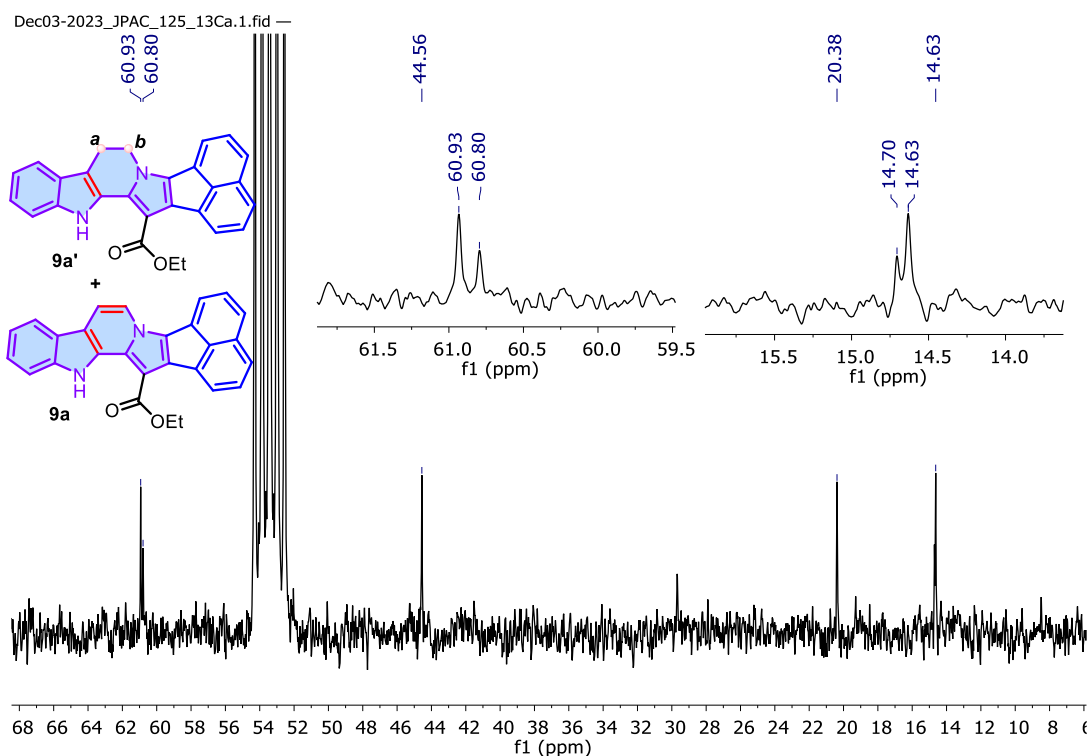


Figura 19 – Espectro de RMN ^{13}C (63 Hz) na região alifática da mistura de diferentes estados oxidados dos compostos **9a** e **9a'** em $\text{DMSO}-d_6$.

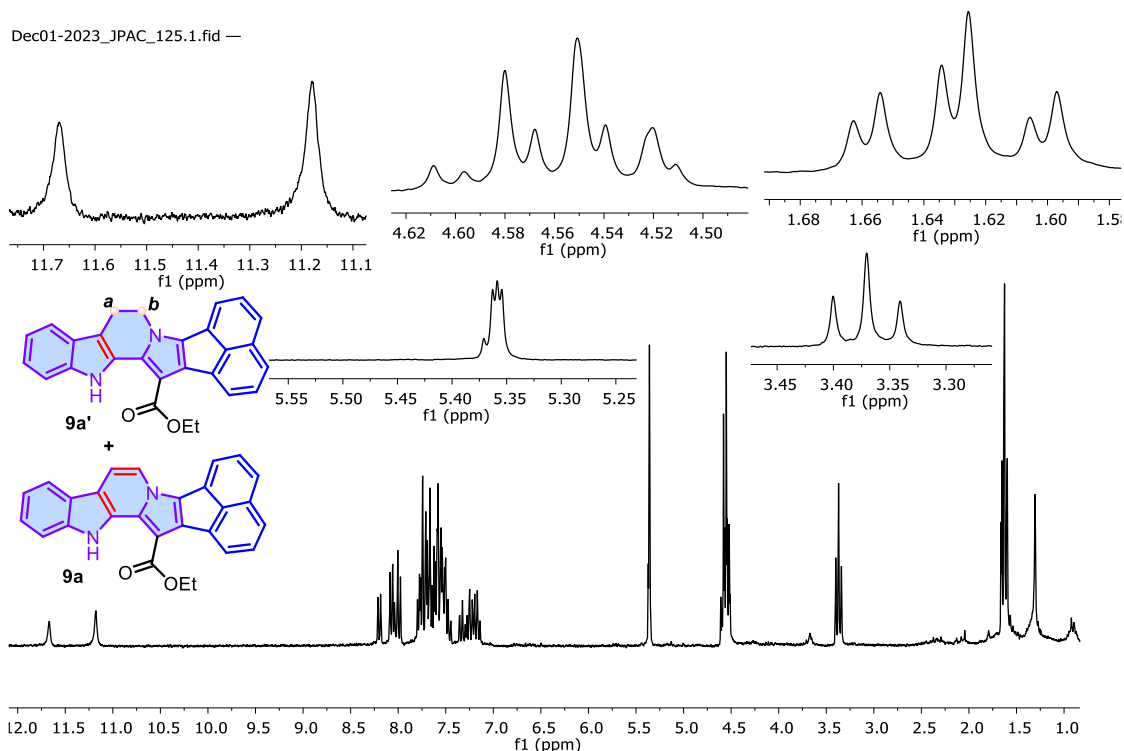
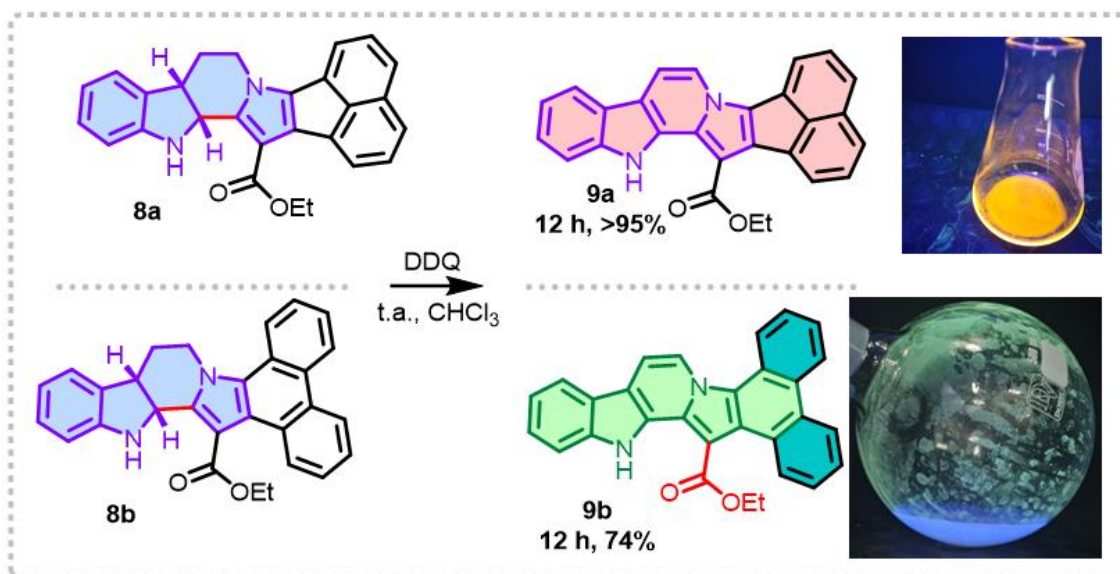


Figura 20 – Espectro de RMN ^1H (250 Hz) da mistura de diferentes estados oxidados dos compostos **9a** e **9a'** em CDCl_3 .

Vale ressaltar que foi possível obter uma mistura inseparável do análogo parcialmente oxidado (**9a'**) e do totalmente oxidado (**9a**) com rendimento pouco satisfatório (40%) utilizando Pd/C 10%, um solvente com alto ponto de ebulição e temperatura relativamente alta. Isso nos motivou a procurar caminhos alternativos que levam à formação do produto totalmente oxidado em condições mais brandas. Neste caso, um primeiro teste utilizando DDQ (dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) na presença dos respectivos policiclos **8a** e **8b** em clorofórmio com frasco aberto à temperatura ambiente nos permitiu obter os análogos completamente oxidados em rendimentos satisfatórios como mostrado no **Esquema 21**.



Esquema 21 – Reação de oxidação de *N*-heterociclos policíclicos na presença de DDQ.

Até onde sabemos, essa é a primeira vez que o núcleo das fascaplisinas (**9b** – marcado em verde) é sintetizado utilizando a reação de MBH como uma das etapas chave. Fluorescentes.

3.5 Ensaios biológicos

A maioria das moléculas sintetizadas foi enviada para testes *in vitro* contra um painel celular de leucemia das linhagens: Jurkat e NB4. Todas as estruturas e suas respectivas atividades frente as linhagens leucêmicas foram mostradas nas **Figura 21**, **Figura 22**, **Figura 23** e **Figura 24**. Esse foi um trabalho realizado em colaboração com o professor Dr. João Agostinho (ICB – USP), que trabalha com as linhagens de células leucêmicas Jurkat e NB4. Salienta-se que compostos com IC_{50} acima de $50 \mu\text{M}$ para as duas linhagens foram marcadas em vermelho. Para as moléculas contendo IC_{50} entre 50 - $20 \mu\text{M}$ as moléculas foram marcadas de amarelo. No caso em que a atividade foi menor que $20 \mu\text{M}$ para apenas uma das linhagens, as moléculas foram marcadas de verde, para sinalizar que existe alguma seletividade. Finalmente, as moléculas marcadas em laranja demonstraram atividade para ambas as linhagens, um sinal de potência, mas baixa seletividade.

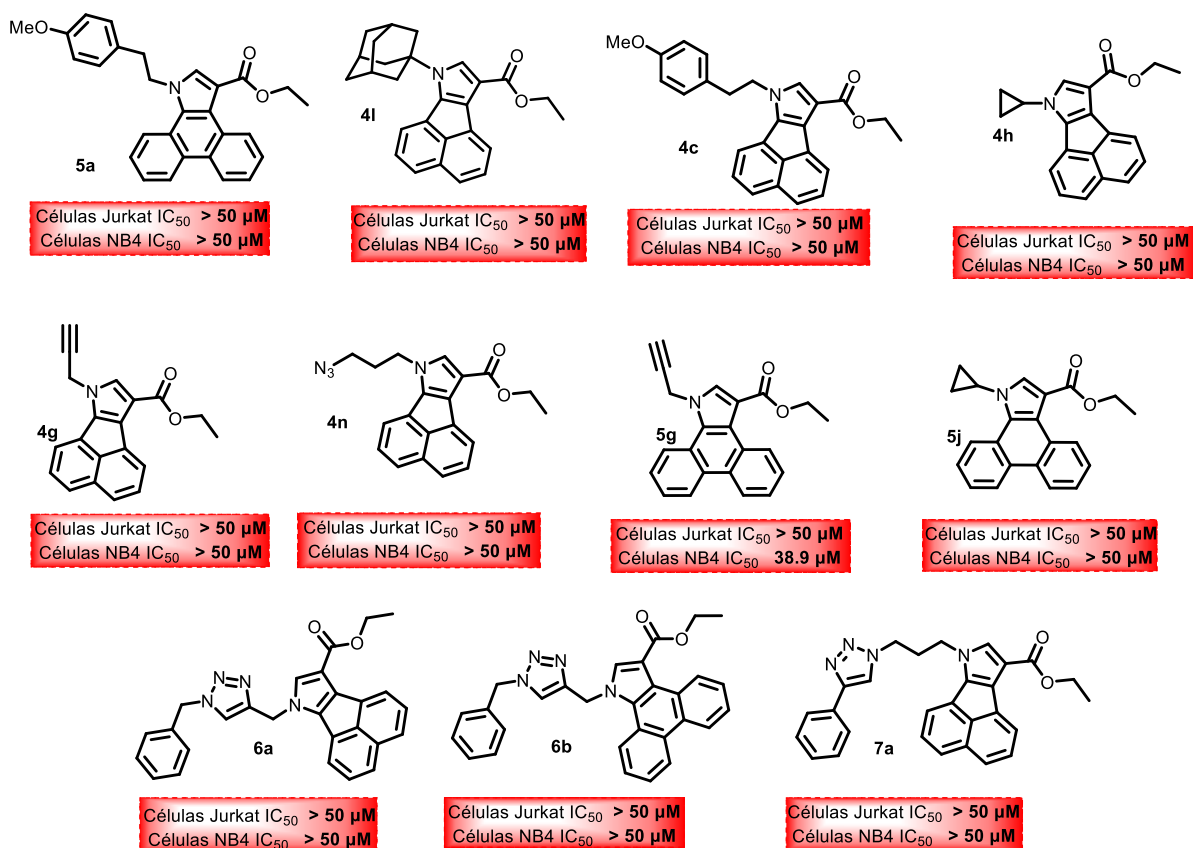


Figura 21 – *N*-heterociclos sintetizados e suas atividades.

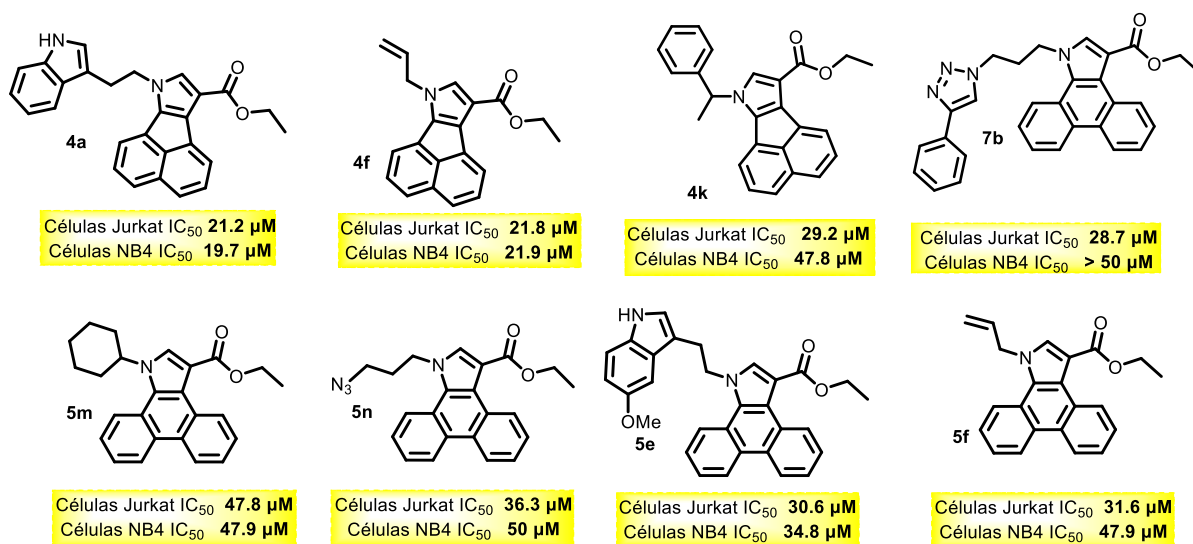


Figura 22 – *N*-heterociclos sintetizados e suas atividades.

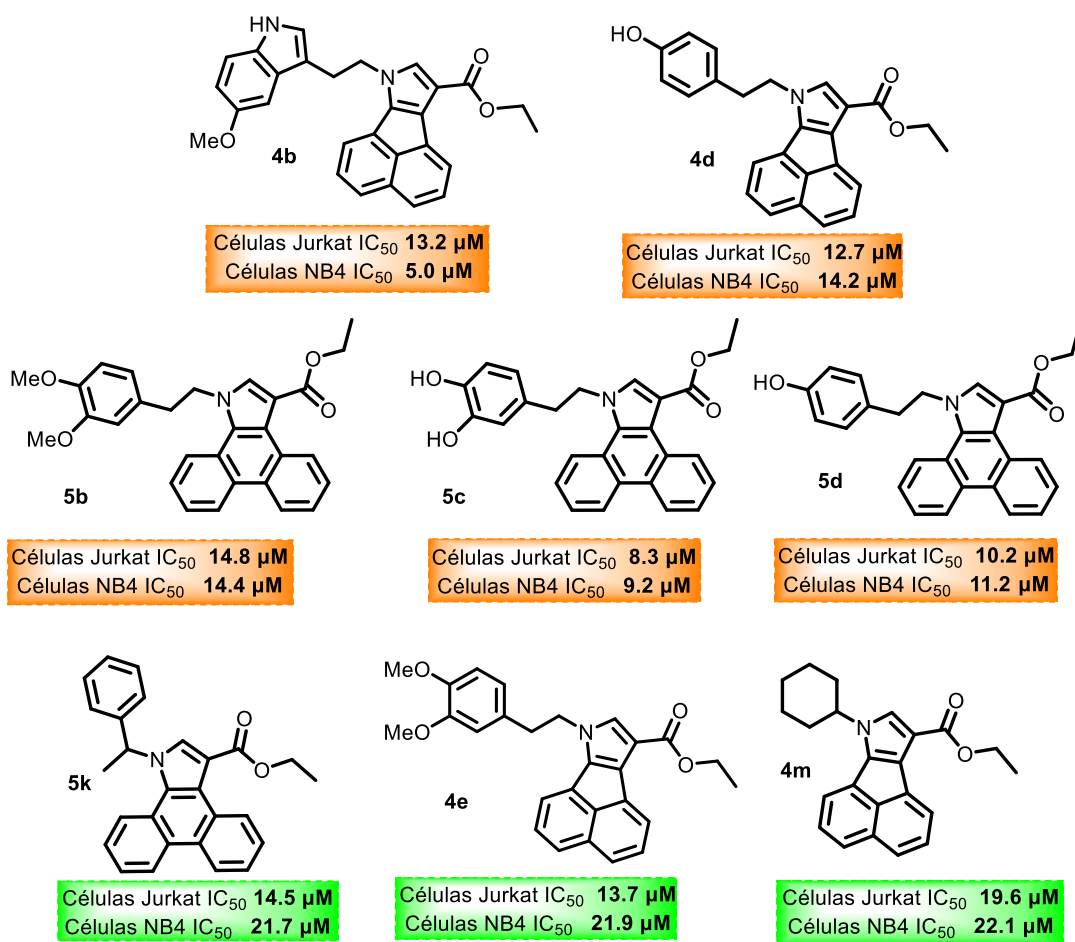
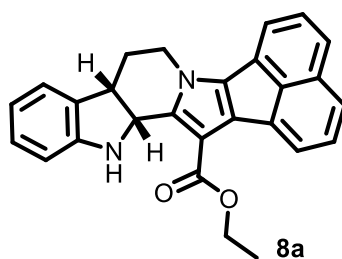


Figura 23 – *N*-heterociclos sintetizados e suas atividades.



Células Jurkat IC₅₀ **18.1 μM**
Células NB4 IC₅₀ **> 50 μM**

Figura 24 – Heterociclo **8a** com atividade seletiva para células Jurkat.

Os compostos triazólicos preparados via reações *click* não demonstraram atividade satisfatória, com exceção de **7b**, com IC₅₀ = 28,7 μM para células Jurkat, que mesmo estando acima do corte, tem algum potencial, já que mostrou seletividade. **4b** foi a molécula que apresentou maior potência contra a linhagem NB4, sendo ela de IC₅₀ = 5,0 μM, enquanto **5c**, com IC₅₀ = 8,3 μM, contra a linhagem Jurkat. Vale ressaltar que nenhuma delas demonstrou seletividade.

Foi possível concluir que a molécula **8a** apresentou o menor IC₅₀ com alta seletividade para células Jurkat, o que é positivo. Assim, dentre as moléculas sintetizadas com potencial antileucêmico, esta se revela como uma das mais promissoras.

4 Conclusão e perspectivas

Neste trabalho de mestrado foi possível encontrar novas aplicações sintéticas para adutos de MBH a partir de dicetonas comerciais. Esses álcoois formados pela reação estudada, após acetilação, se mostraram suficientemente reativos para a formação de novos compostos. Além disso, essas moléculas são extremamente funcionalizadas, pois contém uma vinila pobre em elétrons, um éster e uma cetona vizinha a um álcool terciário, o que demonstra o potencial sintético dos adutos de MBH.

A reação de formação de heterociclos N-substituídos se mostrou eficiente e robusta, pois foi possível formar uma variedade significativa de moléculas inéditas policíclicas. A reação mostra a formação de um núcleo pirrólico ou indólico a partir do aduto acetilado em apenas uma etapa reacional em condições brandas. Além disso, o escopo deste trabalho foi capaz de mostrar as limitações do método empregado. Outras reações já bem estabelecidas na literatura se mostraram robustas para reagir com novos *N*-heterociclos sintetizados, nos permitindo formar compostos estruturalmente mais complexos.

Essas moléculas também demonstraram promissoras atividades anti-leucêmicas contra as células das linhagens Jurkat e NB4. Testes envolvendo seletividade citotóxica para células saudáveis serão futuramente realizados.

Vale ressaltar que foi possível sintetizar um exemplo de um análogo de produto natural da Homofascaplisina C, especificamente um carboxilato de etila contendo duas junções dibenzo[*e,g*], o que aumente a complexidade estrutural da molécula sintetizada. Testes estão em andamento para reduzir o éster a aldeído, aumentando assim a similaridade com a *HC*. Além disso, essa foi a primeira vez que as reações de MBH foram reportadas para sintetizar esse tipo de núcleo. Testes estão em andamento para obtenção de um monocristal dessa estrutura para informações mais profundas sobre sua conformação tridimensional.

Por fim, testes estão em andamento para estudar a atividade foto-luminescente dessas novas moléculas sintetizadas, aumentando seu potencial de aplicação em outras áreas, como farmacêutica e da físico-química.

5. Procedimentos gerais e dados espectroscópicos dos compostos sintetizados

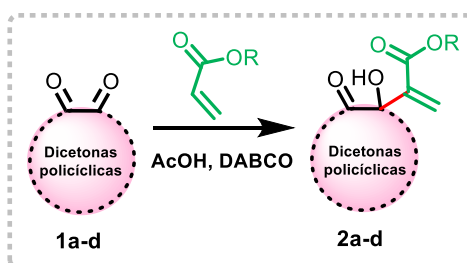
5.1 Solventes e reagentes

Todos os solventes e reagentes foram adquiridos de fornecedores comerciais e utilizados sem purificação adicional. O progresso das reações foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD) em sílica gel (placas de alumínio), visualizadas sob luz UV a 254 ou 366 nm, seguidas de revelação com solução etanólica de anisaldeído ou solução de 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNHP). A purificação dos produtos foi realizada por cromatografia em coluna do tipo "flash" com sílica gel (tamanho 70–230).

Os espectros de ^1H – RMN foram registrados a 250, 300, 400, 500 e 600 MHz, enquanto os espectros de ^{13}C – RMN foram obtidos a 63, 75, 100, 125 e 150 MHz, utilizando CDCl_3 ou DMSO-d_6 como solventes. Os deslocamentos químicos (δ) foram reportados em partes por milhão (ppm), e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As multiplicidades dos sinais foram designadas como singlete (s), duplete (d), duplete de dupletos (dd), triplo (t), duplete de triplo (dt), triplo de dupletos (td), quarteto (q), duplete de duplete de dupletos (ddd), duplete de duplete de duplete de dupletos (dddd), duplete de duplete de triplo (ddt), múltiplo (m) e largo (br).

Os espectros de massa de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um dispositivo Q-ToF configurado com ESI-QqToF, com resolução de 5.000 e precisão de 50,0 ppm no analisador de massas TOF. Os compostos foram nomeados de acordo com as regras da IUPAC, utilizando um software gratuito apropriado. Apenas os dados espectroscópicos de compostos inéditos foram incluídos na seção experimental.

5.2 Procedimentos gerais A, B, C, D, E e F.



Esquema 22 – Procedimento geral A para síntese de adutos de MBH.

Procedimento geral A para síntese de adutos de MBH (**2a-d**) como exemplificado para o composto **2a** – (*Propenoato de etil 2-[1-hidroxi-2-oxo-1,2-diidroacenafilen-1-il]*):

Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi adicionada uma mistura de acenaftileno-1,2-diona (**1a**) (1,02 g; 5,6 mmol; 1 equivalente), acrilato de etila (1,19 mL; 11,2 mmol; 2 equivalentes), DABCO (1,26 g; 11,2 mmol; 2 equivalentes) e ácido acético (0,64 mL; 11,2 mmol; 2 equivalentes). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 h. O acrilato residual foi evaporado sob pressão reduzida. Em seguida, foram adicionados 35 mL de água destilada, e a reação foi extraída com acetato de etila (2 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de HCl 1M (1 x 30 mL), solução saturada de NaHCO₃ (2 x 30 mL) e salmoura (1 x 20 mL). O bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna utilizando uma mistura gradiente de AcOEt:Hexano, de 1:9 a 3:7.

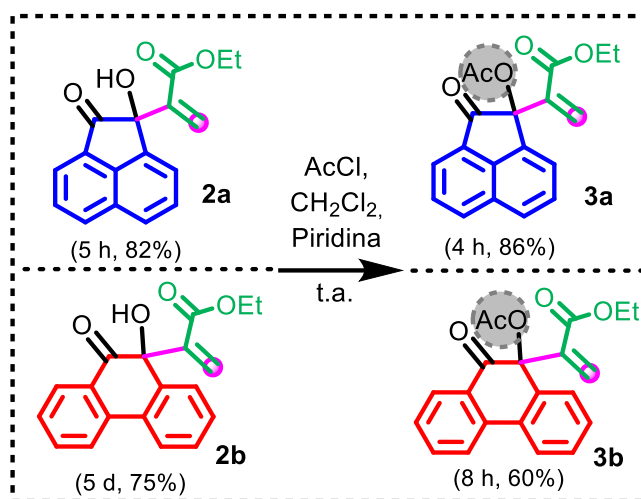
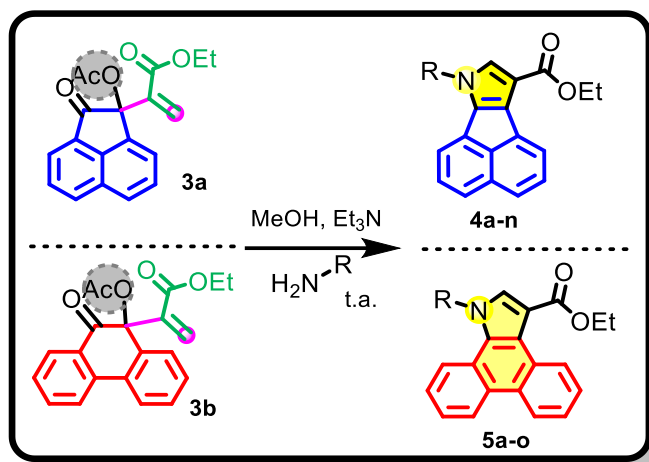


Figura 25 – Procedimento geral B para síntese de adutos de MBH acetilados.

Procedimento geral B para síntese de adutos de MBH (**3a** e **3b**) como exemplificado para o composto **3a** – (*Propenoato de etil 2-[1-acetoxi-2-oxo-1,2-diidroacenafilen-1-il]*):

Preparou-se uma solução 2,2M do respectivo aduto de MBH (**3a**) (1 equivalente) em diclorometano, à qual foi adicionada piridina (2,3 equivalentes). Em seguida, adicionou-se cloreto de acetila (2,3 equivalentes) à mistura sob agitação a 0°C, sendo posteriormente deixada à temperatura ambiente. Após não se observar mais progresso reacional, monitorado por TLC, foram adicionados 25 mL de água destilada e a reação foi extraída com diclorometano (3 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (25 mL), secas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão

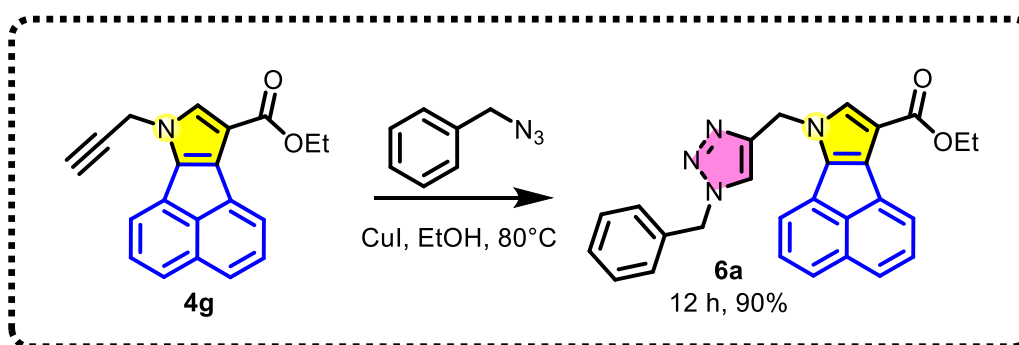
reduzida para obter o produto bruto. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (AcOEt:Hexano, de 5:95 a 15:85).



Esquema 23 – Procedimento geral C para síntese de N-heterociclos policíclicos.

Procedimento geral C para síntese de N-heterociclos policíclicos (**4a-n** e **5a-o**) como exemplificado para o composto **4b** (9-Carboxilato de etil 7-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-7H-acenaftileno[1,2-b]pirrol):

Em um balão de fundo redondo de 100 mL, foi adicionada uma mistura de uma solução metanólica 0,2 M do aduto acetilado **3a** (1 equivalente) e trietilamina (2 equivalentes). Lentamente, foi adicionada a amina primária correspondente (1,05 equivalentes), nesse caso, a 5-Metoxi-triptamina. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna (AcOEt:Hexano, de 5:95 a 20:80).

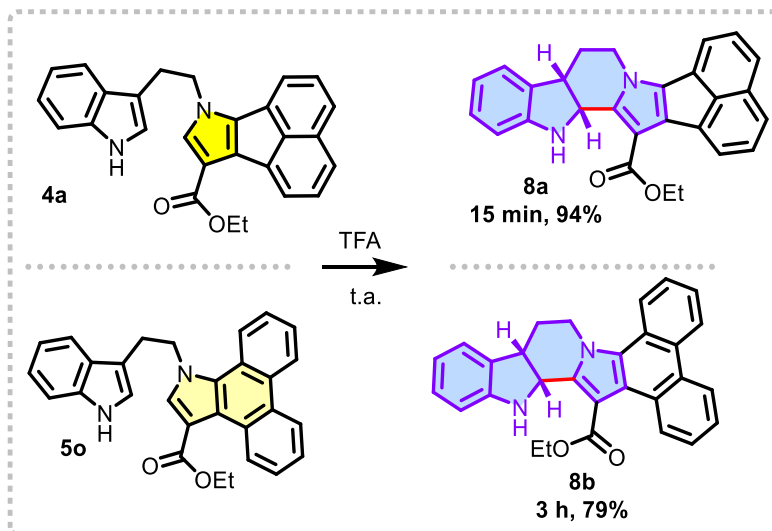


Esquema 24 – Procedimento geral D, reações click para síntese de triazóis.

Procedimento geral D para síntese de triazóis (**6a-b** e **7a-b**) a partir dos derivados azida ou alcinos como exemplificado para o composto **6a** (9-Carboxilato de etil 7-[(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-7H-acenaftileno[1,2-b]pirrol):

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionada uma mistura do alcino ou azida correspondente, neste caso o alcino **4g** (1 equivalente) foi dissolvido em etanol absoluto de modo que a concentração final fosse próxima de 0,055 M. Por fim, foi

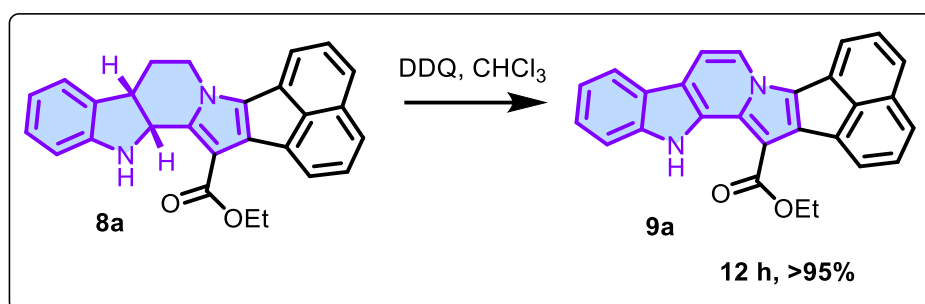
adicionado o iodeto de cobre (I) (CuI) (0,1 equivalente), a azida correspondente (1,5 equivalente) e a mistura reacional foi agitada sob aquecimento de 80 °C por 12h até consumo total do material de partida. A mistura reacional foi evaporada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia por coluna (AcOEt:Hexano, de 1:4 a 1:1).



Esquema 25 – Procedimento geral E para reações de ciclização desaromativa.

Procedimento geral E para síntese dos compostos **8a** e **8b**.

Partindo do indol correspondente **4a** ou **5o** (1 equivalente) é adicionado a um balão de 25 mL, em seguida ácido trifluoracético (TFA) (0,2 M) é adicionado lentamente sob agitação magnética. Aqui foi possível observar evolução de fumaça, manter capela ligada e fechada. A reação foi acompanhada por CCD depois de realizar micro extração de alíquota em solução de bicarbonato de sódio saturada e AcOEt. Depois de observar consumo total do material de partida, adiciona-se lentamente, solução saturada de NaHCO₃ à mistura reacional até não mais observar evolução de gás. Essa mistura é extraída com AcOEt, evaporada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia por coluna (AcOEt:Hexano, de 1:9 a 3:7).



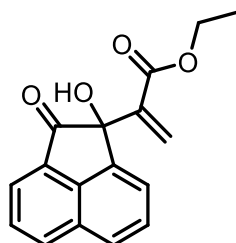
Esquema 26 – Procedimento geral F, reações de oxidação com DDQ.

Procedimento geral F para síntese dos compostos **9a** e **9b**.

Partindo da indolina correspondente, **8a** ou **8b** (101,5 mg; 0,25 mmol; 1 equivalente) é adicionado a um balão de 100 mL na presença de DDQ (340 mg; 1,5 mmol; 6 equivalentes) em 25 mL de clorofórmio sob agitação em temperatura ambiente. Após 12h de reação e não ver mais evolução reacional via CCD, a mistura reacional é evaporada sob pressão reduzida e purificada utilizando cromatografia por coluna (AcOEt:Hexano, de 1:19 a 2:8). (Observação: as tentativas de se realizar extração da mistura reacional com bissulfito, metabissulfito, bicarbonato ou carbonato de sódio levaram a formação de uma mistura de fases inseparável.)

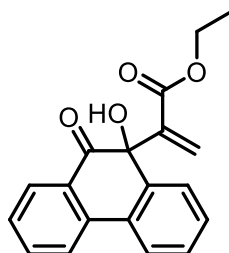
5.3 Dados espectroscópicos

2a – Propenoato de etila 2-(1-hidroxi-2-oxo-1,2-diidroacenafilen-1-il)



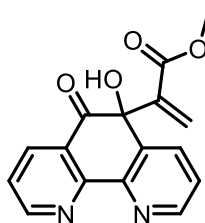
Seguindo o procedimento geral A, a reação por 6h gerou o composto **2a** (rendimento quantitativo) como um sólido branco; pf – 125-127°C. ¹H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8.12 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 7.0, 0.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 6.9, 0.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 3.85 (q, *J* = 7.1 2H), 3.69 (s, 1H), 0.79 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (63 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 202.1, 164.9, 142.1, 140.2, 139.1, 131.7, 131.6, 130.8, 128.6, 128.3, 127.6, 125.9, 122.5, 120.5, 79.9, 60.9, 13.4. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₁₇H₁₄O₄Na⁺ [M-Na]⁺: 305.0784, encontrado 305.0781.

2b – Propenoato de etila 2-(9-hidroxi-10-oxo-9,10-di-hidrofenantreno-9-il)



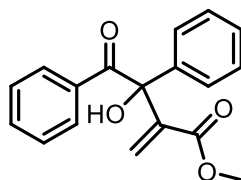
Seguindo o procedimento geral A, a reação por 5 dias gerou o composto **2b** (75% rendimento) como um óleo vermelho. **¹H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*)** δ 8.02 – 7.80 (m, 3H), 7.72 – 7.55 (m, 2H), 7.46 – 7.30 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.64 (bs, 1H), 4.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **¹³C RMN (63 MHz, Clorofórmio-*d*)** δ 199.9, 165.4, 142.8, 137.3, 137.0, 134.6, 130.8, 129.3, 129.1, 129.1, 128.6, 128.0, 127.7, 127.5, 123.9, 123.0, 78.5, 61.2, 13.8. HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{19}H_{16}O_4Na^+ [M-Na]^+$: 331.0941, encontrado 331.0938.

2c – Propenoato de metila 2-(5-hidroxi-6-oxo-5,6-di-hidro-1,10-fenantrolina-5-il)



Seguindo o procedimento geral A, a reação por 4 horas gerou o composto **2c** (91% rendimento) como um sólido amarelo. **¹H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*)** δ 9.02 (dd, $J = 4.7, 1.8$ Hz, 1H), 8.82 (dd, $J = 4.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.57 (s, 3H). **¹³C RMN (63 MHz, Clorofórmio-*d*)** δ 196.8, 165.2, 155.5, 153.6, 150.8, 147.9, 141.9, 136.0, 135.5, 134.8, 128.1, 126.1, 124.9, 124.7, 76.7, 52.3. HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{16}H_{13}N_2O_4^+ [M-H]^+$: 297.0867, encontrado 297.0859.

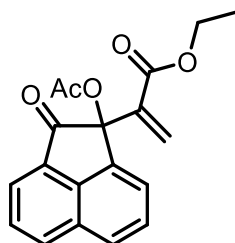
2d – 3-Hidroxi-2-metileno-4-oxo-3,4-difenilbutanoato de metila



Seguindo o procedimento geral A, a reação por 3 dias gerou o composto **2d** (16% rendimento) como um óleo transparente. **¹H RMN (300 MHz, Clorofórmio-*d*)** δ 7.94 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.51 – 7.27 (m, 6H), 6.35 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 3.86 (s, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 200.5, 169.0, 144.1, 137.1, 134.7, 132.7,

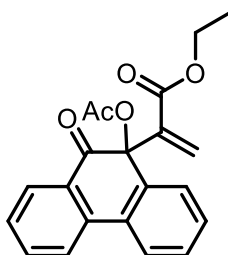
130.7, 128.7, 128.4, 128.4, 127.9, 126.6, 84.8, 52.6. HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{18}H_{16}O_4Na^+ [M-Na]^+$: 319.0941, encontrado 319.0929.

3a – Etil 2-(1-acetoxi-2-oxo-1,2-di-hidroacenaftileno-1-il)prop-2-enoato



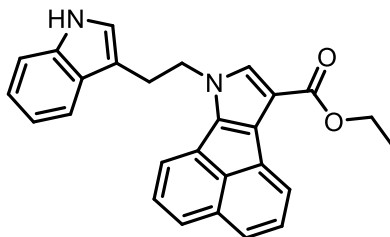
Seguindo o procedimento geral B, a reação por 4h gerou o composto **3a** (86% rendimento) como um sólido laranja; pf – 111-113°C. 1H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8.06 (dd, J = 12.4, 7.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.67 – 6.62 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.76 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 0.68 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (63 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 197.9, 168.2, 164.0, 141.7, 138.0, 136.6, 133.7, 130.8, 130.3, 128.2, 128.0, 127.6, 126.5, 121.3, 120.4, 83.7, 60.9, 20.6, 13.2. HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{19}H_{17}O_5^+ [M-H]^+$: 325.1070, encontrado 325.1071.

3b – Etil 2-[9-(acetoxi)-10-oxo-9,10-di-hidrofenantreno-9-il]prop-2-enoato



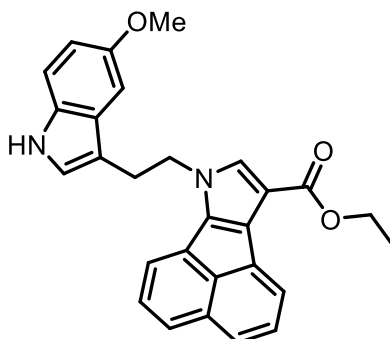
Seguindo o procedimento geral B, a reação por 6h gerou o composto **3b** (60% rendimento) como um óleo verde escuro. 1H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8.27 – 8.05 (m, 3H), 7.69 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.29 (m, 4H), 6.63 (dd, J = 5.9, 0.9 Hz, 2H), 3.77 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 0.75 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (63 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 192.4, 168.5, 163.9, 140.8, 136.6, 136.0, 133.9, 131.7, 130.8, 129.0, 128.7, 128.3, 127.7, 127.2, 126.5, 123.1, 123.0, 78.3, 61.1, 20.7, 13.1. HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{20}H_{18}NO_2^+ [M-H]^+$: 351.1227, encontrado 351.1220.

4a – Etil 7-[2-(1H-indol-3-il)etil]-7H-acenaftileno[1,2-b]pirrol-9-carboxilato



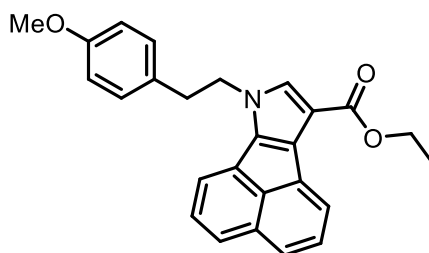
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 2h gerou o composto **4a** (90% rendimento) como um sólido laranja; pf – 164-165°C. **¹H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*)** δ 8.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 – 7.50 (m, 4H), 7.44 – 7.15 (m, 6H), 6.77 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.45 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C RMN (63 MHz, Clorofórmio-*d*)** δ 165.1, 138.4, 136.3, 132.7, 132.5, 130.3, 129.4, 128.9, 128.1, 127.0, 126.8, 126.0, 125.7, 123.1, 122.6, 122.3, 119.7, 118.2, 118.2, 111.5, 111.4, 111.1, 60.1, 50.0, 26.6, 14.8. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₇H₂₃N₂O₂⁺ [M-H]⁺: 407.1754, encontrado 407.1750.

4b – Etil 7-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-7H-acenaftileno[1,2-b]pirrol-9-carboxilato



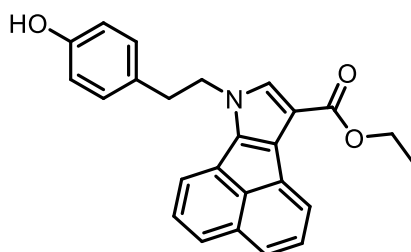
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 2,5h gerou o composto **4b** (92% rendimento) como um sólido laranja; pf – 194-196°C. **¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 10.68 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.65 (m, 3H), 7.61 – 7.47 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.62 – 4.51 (m, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C RMN (151 MHz, DMSO)** δ 164.3, 153.6, 138.3, 132.6, 132.1, 131.7, 131.7, 129.5, 128.8, 128.4, 127.9, 127.8, 127.4, 126.4, 126.1, 124.4, 123.0, 119.6, 112.5, 111.8, 110.6, 110.5, 100.3, 59.9, 55.6, 49.9, 26.5, 15.0. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₈H₂₅N₂O₃⁺ [M-H]⁺: 437.1860, encontrado 437.1859.

4c – Etil 7-[2-(4-metoxifenil)etil]-7H-acenaftileno[1,2-b]pirrol-9-carboxilato



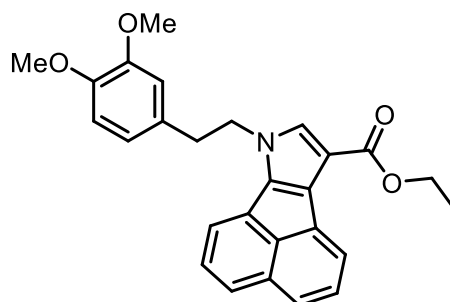
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 10min gerou o composto **4c** (93% rendimento) como um sólido amarelo; pf – 139-141°C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 10.4, 5.5 Hz, 3H), 7.65 – 7.40 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.3, 158.5, 138.2, 132.6, 132.1, 131.6, 130.3, 130.1, 129.5, 128.7, 128.4, 127.9, 127.4, 126.4, 126.2, 123.0, 119.7, 114.3, 110.5, 60.0, 55.4, 50.5, 35.6, 15.0. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₆H₂₄NO₃⁺ [M-H]⁺: 398.1750, encontrado 398.1749.

4d - Etil 7-[2-(4-hidroxifenil)etil]-7H-acenaftileno[1,2-b]pirrol-9-carboxilato.



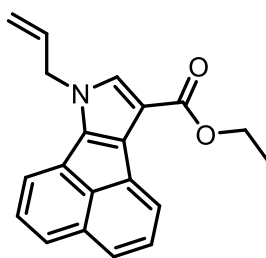
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 1,5h gerou o composto **4d** (83% rendimento) como um sólido amarelo; pf – 175-176°C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.84 – 7.68 (m, 3H), 7.56 (td, *J* = 7.3, 3.1 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.69 – 6.60 (m, 2H), 4.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.3, 156.4, 138.2, 132.6, 132.1, 131.6, 130.2, 129.5, 128.7, 128.4, 128.3, 127.9, 127.4, 126.4, 126.2, 123.0, 119.7, 115.7, 110.4, 60.0, 50.7, 35.7, 15.0. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₅H₂₂NO₃⁺ [M-H]⁺: 384.1594, encontrado 384.1592.

4e - Etil 7-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-7H-acenaftileno[1,2-b]pirrol-9-carboxilato.



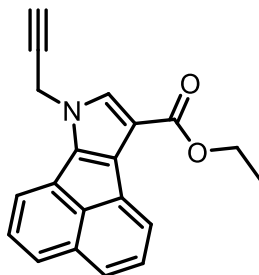
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 2h gerou o composto **4e** (89% rendimento) como um sólido amarelo; pf – 115-116°C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.65 (m, 3H), 7.65 – 7.37 (m, 3H), 6.91 – 6.62 (m, 3H), 4.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.3, 149.1, 148.0, 138.3, 132.6, 132.1, 131.6, 130.7, 129.5, 128.7, 128.4, 127.8, 127.4, 126.4, 126.2, 123.0, 121.3, 119.7, 113.2, 112.3, 110.5, 60.0, 55.9, 55.7, 50.4, 36.1, 15.0. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₇H₂₆NO₄⁺ [M-H]⁺: 428.1856, encontrado 428.1855.

4f - Etil 7-(prop-2-en-1-il)-7H-acenaftileno[1,2-b]pirrol-9-carboxilato.



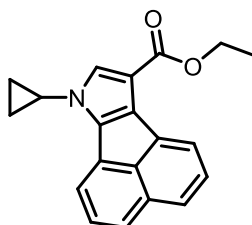
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 2h gerou o composto **4f** (58% rendimento) como um sólido vermelho; pf – 106-108°C. ¹H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8.12 (dd, *J* = 6.8, 0.9 Hz, 1H), 7.75 – 7.64 (m, 2H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.08 (ddt, *J* = 17.0, 10.5, 5.3 Hz, 1H), 5.51 – 5.16 (m, 2H), 4.74 (dt, *J* = 5.4, 1.7 Hz, 2H), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 164.9, 138.6, 132.6, 132.5, 132.0, 130.0, 129.4, 128.8, 128.2, 128.0, 126.8, 126.1, 125.7, 123.2, 118.7, 118.5, 111.5, 60.1, 51.5, 14.8. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₀H₁₈NO₂⁺ [M-H]⁺: 304.1332, encontrado 304.1331.

4g - Etil 7-(prop-2-in-1-il)-7H-acenaftileno[1,2-b]pirrol-9-carboxilato.



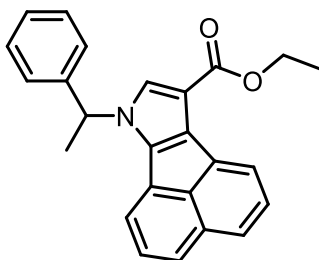
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 2h gerou o composto **4g** (95% rendimento) como um sólido branco amarelado; pf – 133-135°C. **¹H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*)** δ 8.12 (dd, *J* = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 8.3, 4.4, 0.8 Hz, 2H), 7.66 – 7.44 (m, 4H), 4.95 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C RMN (126 MHz, Clorofórmio-*d*)** δ 164.7, 138.2, 132.4, 132.4, 129.6, 129.4, 128.7, 128.5, 128.1, 126.8, 126.3, 125.9, 123.5, 119.0, 111.8, 76.2, 75.2, 60.1, 38.6, 14.7. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₀H₁₆NO₂⁺ [M-H]⁺: 302.1776, encontrado 302.1774.

4j - Etil 7-ciclopropil-7H-acenaftileno[1,2-b]pirrol-9-carboxilato.



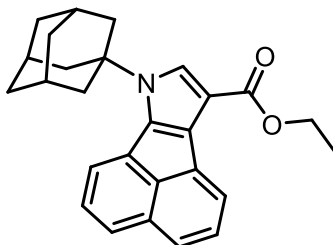
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 4h gerou o composto **4j** (97% rendimento) como um sólido amarelo; pf – 108-110°C. **¹H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*)** δ 8.09 (dd, *J* = 6.9, 0.9 Hz, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 3H), 7.53 (td, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.60 (tt, *J* = 6.0, 5.0 Hz, 1H), 1.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 – 1.15 (m, 4H). **¹³C RMN (63 MHz, Clorofórmio-*d*)** δ 164.9, 139.9, 132.6, 132.4, 130.2, 129.4, 129.0, 128.0, 127.7, 126.9, 126.2, 125.7, 123.3, 119.3, 111.2, 60.1, 29.5, 14.7, 7.0. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₀H₁₇NO₂⁺ [M-H]⁺: 304.1332, encontrado 304.1329.

4k - Etil 7-(1-feniletil)-7H-acenaftileno[1,2-b]pirrol-9-carboxilato.



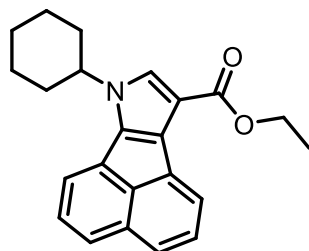
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 4h gerou o composto **4k** (92% rendimento) como um sólido amarelo; pf – 125-126°C. **¹H RMN (500 MHz, Clorofórmio-*d*)** δ 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.31 – 7.14 (m, 6H), 7.06 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 5.59 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.43 – 4.32 (m, 2H), 1.89 (dd, J = 7.0, 1.4 Hz, 3H), 1.42 (td, J = 7.1, 1.4 Hz, 3H). **¹³C RMN (126 MHz, Clorofórmio-*d*)** δ 165.1, 141.0, 138.6, 132.5, 132.4, 129.4, 129.0, 128.9, 128.4, 128.0, 128.0, 127.9, 126.8, 126.0, 126.0, 125.8, 123.3, 119.1, 111.2, 60.1, 58.2, 21.8, 14.8. HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{25}H_{22}NO_2^+$ $[M-H]^+$: 368.1650, encontrado 368.1641.

4l - Etil 7-(adamantan-1-il)-7H-acenaftileno[1,2-b]pirrol-9-carboxilato.



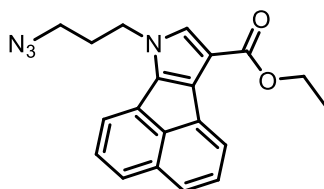
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 12h gerou o composto **4l** (40% rendimento) como um sólido amarelo; pf – 194-196°C. **¹H RMN (500 MHz, Clorofórmio-*d*)** δ 8.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 2H), 7.50 – 7.38 (m, 3H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.43 – 2.15 (m, 9H), 1.80 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C RMN (126 MHz, Clorofórmio-*d*)** δ 165.2, 136.5, 132.6, 132.4, 130.1, 130.0, 129.5, 127.9, 127.3, 126.7, 125.9, 125.8, 123.2, 121.7, 109.4, 59.9, 57.0, 41.3, 36.1, 29.6, 14.8. HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{27}H_{28}NO_2^+$ $[M-H]^+$: 398.2120, encontrado 398.2110.

4m - Etil 7-cicloexil-7H-acenaftileno[1,2-b]pirrol-9-carboxilato.



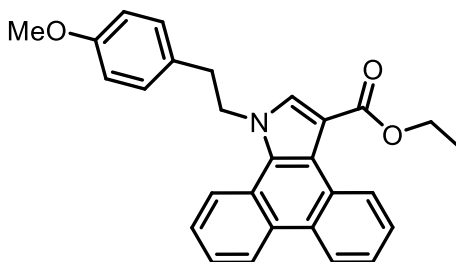
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 1h gerou o composto **4m** (73% rendimento) como um sólido amarelo; pf – 152-154°C. ¹H RMN (500 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7.99 (dd, *J* = 6.9, 0.8 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 10.8, 8.2, 0.8 Hz, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (tt, *J* = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 2.27 – 2.14 (m, 2H), 1.92 (dt, *J* = 13.9, 3.5 Hz, 2H), 1.72 (dtd, *J* = 24.9, 12.8, 3.4 Hz, 3H), 1.46 (qt, *J* = 13.2, 3.5 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (qt, *J* = 13.1, 3.7 Hz, 1H). ¹³C RMN (126 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 165.1, 137.9, 132.8, 132.6, 129.5, 129.2, 128.1, 127.9, 126.8, 126.7, 126.0, 125.7, 123.1, 118.6, 110.9, 60.0, 58.7, 33.1, 25.7, 25.4, 14.8. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₃H₂₄NO₂⁺ [M-H]⁺: 346.1805, encontrado 346.1798.

4n - Etil 7-(2-azidoetil)-7H-acenaftileno[1,2-b]pirrol-9-carboxilato.



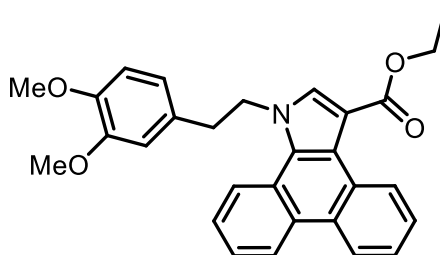
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 12h gerou o composto **4n** (92% rendimento) como um sólido vermelho; pf – 67-69°C. ¹H RMN (600 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 8.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 11.1, 8.1, 0.8 Hz, 3H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 6.9, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.0, 6.9 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.39 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H), 2.19 (p, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H). ¹³C RMN (151 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 164.8, 138.2, 132.5, 132.5, 129.9, 129.5, 128.7, 128.4, 128.1, 126.9, 126.2, 125.8, 123.3, 118.3, 111.7, 60.1, 48.0, 46.1, 29.5, 14.7. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₀H₁₈N₄O₂⁺ [M-H]⁺: 347.1503, encontrado 347.1502.

5a - Etil 3-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-azatetraciclo[11.4.0.02,6.07,12]heptadeca-1(13),2(6),4,7(12),8,10,14,16-octaeno-5-carboxilato.



Seguindo o procedimento geral C, a reação por 2,5h gerou o composto **5a** (90% rendimento) como um sólido vermelho; pf – 117-119°C. ¹H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9.81 – 9.75 (m, 1H), 8.34 – 8.27 (m, 1H), 7.78 – 7.56 (m, 5H), 7.05 – 6.97 (m, 2H), 6.90 – 6.82 (m, 2H), 4.64 (dd, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 2H), 4.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 8.4, 6.5 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (63 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 165.3, 158.7, 136.3, 129.7, 129.7, 129.2, 128.7, 128.5, 128.0, 127.4, 126.9, 126.6, 125.1, 124.8, 124.2, 123.6, 122.9, 121.7, 121.0, 114.2, 109.8, 60.1, 55.3, 53.3, 35.8, 14.6 HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₈H₂₆NO₃⁺ [M-H]⁺: 424.1907, encontrado 424.1905.

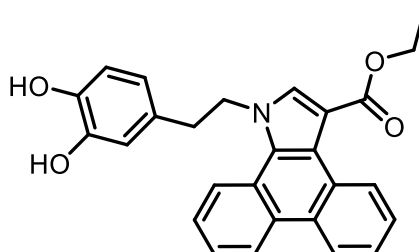
5b - Etil 3-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-3-azatetraciclo[11.4.0.02,6.07,12]heptadeca-1(13),2(6),4,7(12),8,10,14,16-octaeno-5-carboxilato.



Seguindo o procedimento geral C, a reação por 3h gerou o composto **5b** (84% rendimento) como um sólido branco; pf – 148-149°C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.69 – 9.54 (m, 1H), 9.03 – 8.92 (m, 1H), 8.90 – 8.79 (m, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 – 7.51 (m, 4H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 – 6.62 (m, 2H), 4.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.1, 149.2, 148.1, 138.0, 130.3, 129.2, 128.8, 128.3, 127.9, 127.6, 127.1, 127.1, 125.7, 125.6, 124.7, 123.8,

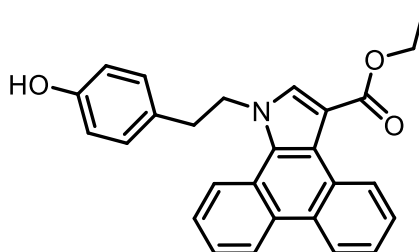
123.6, 122.0, 121.2, 121.0, 113.1, 112.4, 109.1, 60.1, 56.0, 55.8, 52.6, 35.9, 14.8. HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{29}H_{28}NO_4^+ [M-H]^+$: 454.2013, encontrado 454.2012.

5c - Etil 3-[2-(3,4-diidroxifenil)etil]-3-azatetraciclo[11.4.0.02,6.07,12]heptadeca-1(13),2(6),4,7(12),8,10,14,16-octaeno-5-carboxilato.



Seguindo o procedimento geral C, a reação por 2h gerou o composto **5c** (50% rendimento) como um sólido amarelo; pf – 163-165°C. 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.62 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.98 – 8.91 (m, 1H), 8.88 – 8.81 (m, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.57 – 8.50 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 22.3, 8.3, 6.9, 1.4$ Hz, 2H), 6.72 – 6.66 (m, 2H), 6.52 (dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz, 1H), 4.89 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (151 MHz, DMSO- d_6) δ 165.2, 145.8, 144.5, 137.8, 129.2, 128.7, 128.4, 127.9, 127.6, 127.2, 127.1, 125.7, 125.6, 124.7, 123.7, 123.6, 121.9, 121.0, 119.9, 116.7, 116.1, 109.1, 60.1, 52.8, 35.9, 14.9. HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{27}H_{24}NO_4^+ [M-H]^+$: 426.1700, encontrado 426.1799.

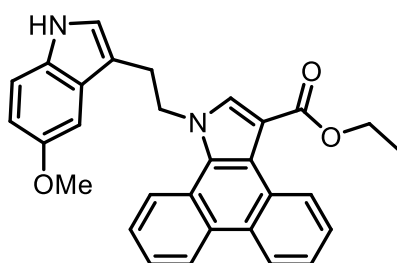
5d - Etil 3-[2-(4-hidroxifenil)etil]-3-azatetraciclo[11.4.0.02,6.07,12]heptadeca-1(13),2(6),4,7(12),8,10,14,16-octaeno-5-carboxilato.



Seguindo o procedimento geral C, a reação por 2h gerou o composto **5d** (75% rendimento) como um sólido laranja; pf – 166-168°C. 1H RMN (250 MHz, Clorofórmio- d) δ 9.71 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 8.88 – 8.81 (m, 1H), 8.77 – 8.68 (m,

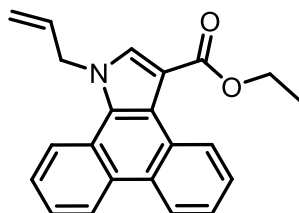
1H), 8.45 – 8.36 (m, 1H), 7.81 – 7.52 (m, 6H), 7.06 – 6.92 (m, 2H), 6.87 – 6.72 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.89 – 4.69 (m, 2H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (63 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 165.5, 154.7, 136.4, 129.9, 129.7, 129.3, 128.8, 128.5, 128.0, 127.3, 126.9, 126.6, 125.2, 124.9, 124.3, 123.6, 122.9, 121.8, 121.0, 115.7, 109.9, 60.2, 53.4, 35.9, 14.5. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NO}_3^+ [\text{M}-\text{H}]^+$: 410.1751, encontrado 410.1749.

5e - Etil 3-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-3-azatetraciclo[11.4.0.02,6.07,12]heptadeca-1(13),2(6),4,7(12),8,10,14,16-octaeno-5-carboxilato.



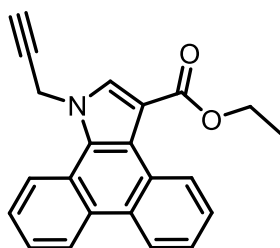
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 1,5h gerou o composto **5e** (80% rendimento) como um sólido bege; pf – 146-148°C. ^1H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9.74 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.88 – 8.80 (m, 1H), 8.76 – 8.70 (m, 1H), 8.43 – 8.37 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 – 7.55 (m, 6H), 7.37 – 7.21 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 8.0, 6.5$ Hz, 2H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (63 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 165.5, 154.2, 136.5, 131.4, 129.7, 128.8, 128.5, 128.0, 127.5, 127.3, 126.9, 126.6, 125.1, 124.9, 124.2, 123.7, 123.2, 122.9, 121.7, 121.1, 112.4, 112.1, 111.0, 109.8, 100.3, 60.1, 55.9, 52.1, 26.5, 14.5. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3^+ [\text{M}-\text{H}]^+$: 463.2016, encontrado 463.2015.

5f - Etil 3-(prop-2-en-1-il)-3-azatetraciclo[11.4.0.02,6.07,12]heptadeca-1(13),2(6),4,7(12),8,10,14,16-octaeno-5-carboxilato.



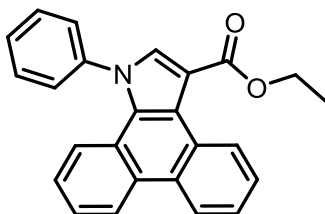
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 1,5h gerou o composto **5f** (78%) como um sólido branco; pf – 120-121°C. ^1H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9.77 – 9.70 (m, 1H), 8.82 (dt, $J = 6.4, 3.6$ Hz, 1H), 8.75 – 8.67 (m, 1H), 8.31 – 8.17 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 3H), 6.27 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 4.2$ Hz, 1H), 5.37 (ddt, $J = 10.5, 1.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.25 (dt, $J = 4.1, 2.0$ Hz, 2H), 5.09 (ddt, $J = 17.2, 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (63 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 165.4, 136.0, 132.6, 129.7, 129.5, 128.4, 128.0, 127.3, 126.9, 126.4, 125.1, 124.9, 124.0, 123.3, 122.8, 121.6, 121.2, 118.3, 110.6, 60.2, 53.3, 14.6. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 330.1489, encontrado 330.1487.

5g - Etil 3-(prop-2-in-1-il)-3-azatetraciclo[11.4.0.02,6.07,12]heptadeca-1(13),2(6),4,7(12),8,10,14,16-octaeno-5-carboxilato.



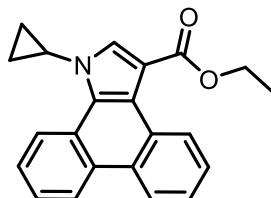
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 2h gerou o composto **5g** (73% rendimento) como um sólido branco; pf – 127-128°C. ^1H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9.74 – 9.65 (m, 1H), 8.93 – 8.77 (m, 1H), 8.75 – 8.66 (m, 1H), 8.53 – 8.39 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 – 7.54 (m, 4H), 5.32 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (63 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 165.2, 135.2, 129.8, 129.3, 128.3, 128.0, 127.3, 126.9, 126.5, 125.3, 125.1, 124.0, 123.2, 122.8, 121.6, 121.4, 111.0, 77.2, 76.0, 60.3, 41.2, 14.6. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 328.1332, encontrado 328.1331.

5h - Etil 3-fenil-3-azatetraciclo[11.4.0.02,6.07,12]heptadeca-1(13),2(6),4,7(12),8,10,14,16-octaeno-5-carboxilato.



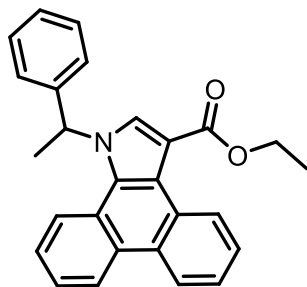
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 14h gerou o composto **5h** (5% rendimento) como um óleo amarelado. ^1H RMN (500 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9.67 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 12.0, 8.3$ Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 4H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 165.4, 141.4, 136.3, 130.2, 130.0, 129.8, 129.2, 128.3, 128.3, 127.4, 127.2, 127.0, 125.8, 125.3, 125.1, 123.8, 123.1, 122.9, 121.8, 120.9, 111.8, 60.3, 14.5. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 366.1493, encontrado 366.1485.

5j - Etil 3-ciclopropil-3-azatetraciclo[11.4.0.02,6.07,12]heptadeca-1(13),2(6),4,7(12),8,10,14,16-octaeno-5-carboxilato.



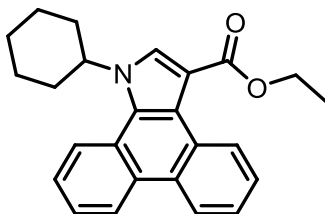
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 5h gerou o composto **5j** (60% rendimento) como um sólido branco; pf – 142-143°C. ^1H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9.71 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 9.13 – 9.01 (m, 1H), 8.89 – 8.76 (m, 1H), 8.72 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 – 7.57 (m, 5H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.90 (ddd, $J = 9.3, 7.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.42 – 1.24 (m, 5H). ^{13}C RMN (63 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 165.4, 135.1, 130.9, 129.6, 128.4, 127.9, 127.3, 126.8, 126.1, 125.1, 124.9, 123.9, 123.8, 122.8, 122.3, 120.8, 110.0, 60.2, 33.1, 14.6, 10.1. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2^+$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 330.1489, encontrado 330.1487.

5k - Etil 3-(1-feniletil)-3-azatetraciclo[11.4.0.02,6.07,12]heptadeca-1(13),2(6),4,7(12),8,10,14,16-octaeno-5-carboxilato.



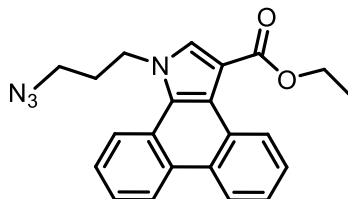
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 5h gerou o composto **5k** (60%) como um sólido amarelado; pf – 165-166°C. ¹H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9.76 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 8.78 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 8.71 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 8.24 – 8.13 (m, 2H), 7.91 – 7.10 (m, 9H), 6.44 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.50 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (63 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 165.6, 142.2, 132.1, 130.3, 129.9, 129.2, 128.4, 128.1, 127.8, 127.3, 126.9, 126.3, 125.8, 125.2, 124.8, 124.0, 123.4, 122.9, 122.0, 121.2, 110.9, 60.3, 58.5, 24.1, 14.6. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₇H₂₄NO₂⁺ [M-H]⁺: 394.1807, encontrado 394.1798.

5m - Etil 3-cicloexil-3-azatetraciclo[11.4.0.02,6.07,12]heptadeca-1(13),2(6),4,7(12),8,10,14,16-octaeno-5-carboxilato.



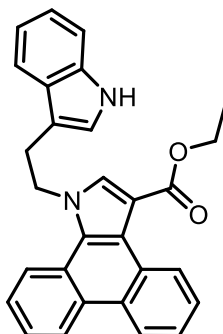
Seguindo o procedimento geral C, a reação por 12h gerou o composto **5m** (95% rendimento) como um sólido branco; pf – 161-163°C. ¹H RMN (500 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9.58 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 8.73 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.23 – 8.11 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 – 7.41 (m, 5H), 4.85 (tt, *J* = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.38 – 2.30 (m, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.78 (qd, *J* = 12.6, 3.4 Hz, 3H), 1.55 (qt, *J* = 13.3, 3.5 Hz, 2H), 1.31 (qt, *J* = 13.2, 3.9 Hz, 1H). ¹³C RMN (126 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 165.6, 131.0, 129.9, 129.5, 128.5, 127.9, 127.3, 126.8, 126.5, 125.0, 124.7, 124.3, 123.8, 122.8, 121.4, 121.1, 110.3, 60.2, 58.8, 34.6, 26.0, 25.6, 14.6. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₅H₂₆NO₂⁺ [M-H]⁺: 372.1963, encontrado 372.1955

5n - Etil 3-(3-azidopropil)-3-azatetraciclo[11.4.0.02,6.07,12]heptadeca-1(13),2(6),4,7(12),8,10,14,16-octaeno-5-carboxilato.



Seguindo o procedimento geral C, a reação por 12h gerou o composto **5n** (50% rendimento) como um sólido bege; pf – 88-90°C. ¹H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9.74 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.75 (dt, *J* = 7.1, 3.5 Hz, 1H), 8.71 – 8.64 (m, 1H), 8.15 – 8.04 (m, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.66 – 7.51 (m, 4H), 4.60 – 4.31 (m, 5H), 3.25 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H), 2.17 – 2.04 (m, 3H), 1.49 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H). ¹³C RMN (63 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 165.2, 136.3, 129.6, 128.6, 128.4, 127.9, 127.4, 126.9, 126.6, 125.2, 124.9, 124.1, 123.3, 122.8, 121.7, 120.8, 110.2, 60.2, 48.4, 48.1, 29.2, 14.6. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₂H₂₀N₄O₂⁺ [M-H]⁺: 373.1659, encontrado 373.1658.

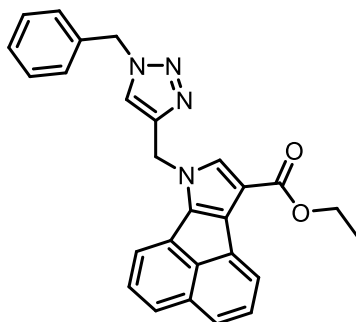
5o – Etil 1-(2-(1H-indol-3-il)etil)-1H-dibenzo[*e,g*]indol-3-carboxilato.



Seguindo o procedimento geral C, a reação por 4h gerou o composto **5o** (64% rendimento) como um sólido bege; pf – 181-183°C. ¹H RMN (250 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 9.73 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.93 – 8.83 (m, 1H), 8.82 – 8.71 (m, 1H), 8.51 – 8.43 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 – 7.58 (m, 7H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.34 – 7.16 (m, 3H), 6.78 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.39 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (63 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 165.4, 136.5, 136.3, 129.7, 128.8, 128.5, 128.0, 127.3, 127.0, 126.9, 126.7, 125.1, 124.9, 124.2, 123.7, 122.9, 122.5, 122.4, 121.7, 121.1, 119.8, 118.4, 111.4, 111.3, 109.8, 60.1, 52.2,

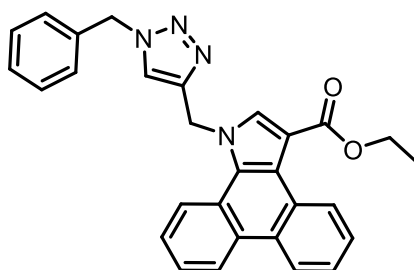
26.5, 14.5. HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{29}H_{24}N_2O_2Na^+$ $[M-Na]^+$: 455.1730, encontrado 455.1716.

6a - Etil 7-[(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-7H-acenaftileno[1,2-b]pirrol-9-carboxilato.



Seguindo o procedimento geral D, a reação por 12h gerou o composto **6a** (90% rendimento) como um sólido amarelo; pf – 133-135°C. 1H RMN (500 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 7.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 3H), 7.23 – 7.14 (m, 4H), 7.04 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 164.8, 144.0, 138.3, 134.2, 132.3, 130.1, 129.4, 129.1, 128.8, 128.6, 128.4, 128.0, 127.9, 127.0, 126.2, 125.9, 123.4, 122.1, 119.0, 111.9, 60.2, 54.3, 45.2, 14.7. HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{27}H_{23}N_4O_2^+$ $[M-H]^+$: 435.1821, encontrado 435.1813.

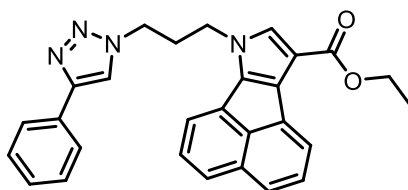
6b - Etil 3-[(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]-3-azatetraciclo[11.4.0.02,6.07,12]heptadeca-1(13),2(6),4,7(12),8,10,14,16-octaeno-5-carboxilato.



Seguindo o procedimento geral D, a reação por 12h gerou o composto **6b** (74% rendimento) como um sólido cinza; pf – 180-181°C. 1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.61 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.92 – 8.86 (m, 1H), 8.85 – 8.76 (m, 1H), 8.51 – 8.43 (m,

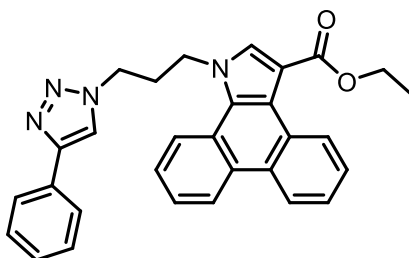
1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 – 7.51 (m, 4H), 7.34 – 7.21 (m, 3H), 7.10 (dd, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 2H), 6.11 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO- d_6) δ 165.2, 144.2, 138.1, 136.5, 129.2, 129.2, 129.1, 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 127.2, 127.1, 127.1, 125.7, 125.7, 124.3, 124.1, 123.7, 123.2, 122.5, 120.9, 109.8, 60.3, 53.2, 47.1, 14.9. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2^+$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 461.1979, encontrado 461.1969.

7a - Etil 7-[3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil]-7H-acenaftileno[1,2-b]pirrol-9-carboxilato.



Seguindo o procedimento geral D, a reação por 12h gerou o composto **7a** (90% rendimento) como um sólido amarelado; pf – 110-112°C. ^1H RMN (250 MHz, Clorofórmio- d) δ 8.12 (dd, $J = 6.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.81 – 7.66 (m, 5H), 7.57 (dd, $J = 8.3, 6.8$ Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 5H), 7.28 (s, 1H), 4.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 4.35 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.72 (p, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (63 MHz, DMSO- d_6) δ 164.3, 147.0, 138.2, 132.5, 132.0, 131.6, 131.3, 129.5, 129.3, 128.5, 128.5, 128.3, 127.8, 127.7, 126.6, 126.3, 125.6, 123.2, 122.0, 119.8, 110.9, 60.0, 47.4, 46.3, 30.9, 15.0. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2^+$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 449.1972, encontrado 449.1970.

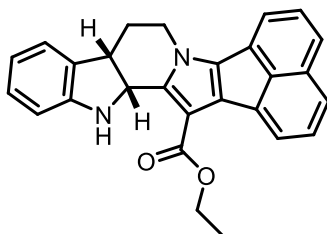
7b - Etil 3-[3-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propil]-3-azatetraciclo[11.4.0.02,6.07,12]heptadeca-1(13),2(6),4,7(12),8,10,14,16-octaeno-5-carboxilato.



Seguindo o procedimento geral D, a reação por 9h gerou o composto **7b** (82% rendimento) como um sólido branco; pf – 206-207°C. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6)

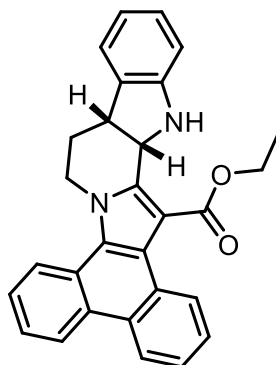
δ 9.60 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.97 – 8.87 (m, 1H), 8.82 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.27 – 8.18 (m, 2H), 7.86 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 2H), 7.69 – 7.54 (m, 5H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 1H), 4.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.59 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.54 (p, $J = 6.3, 5.8$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (151 MHz, DMSO- d_6) δ 165.1, 147.0, 137.7, 131.3, 129.4, 129.2, 128.7, 128.4, 128.2, 127.9, 127.6, 127.1, 127.1, 125.7, 125.7, 125.6, 124.6, 123.7, 123.4, 122.2, 121.7, 121.0, 109.6, 60.3, 48.6, 47.4, 31.0, 14.9. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2^+$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 475.2129, encontrado 475.2131.

8a - Etil 3,13-diazaheptaciclo[16.7.1.02,17.03,15.06,14.07,12.022,26]hexacosa-1(26),2(17),7(12),8,10,15,18,20,22,24-decaeno-16-carboxilato.



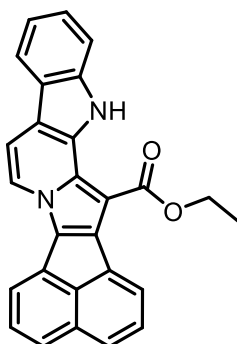
Seguindo o procedimento geral E, a reação por 15 minutos gerou o composto **8a** (94% rendimento) como um sólido laranja; pf – 221-223°C. ^1H RMN (500 MHz, Benzeno- d_6) δ 8.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 11.8, 8.2$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.2, 6.8$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.2, 6.9$ Hz, 1H), 7.08 – 6.97 (m, 4H), 6.84 – 6.75 (m, 1H), 6.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.50 (dt, $J = 12.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.12 (ddd, $J = 12.3, 9.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.97 (ddd, $J = 10.0, 8.0, 4.3$ Hz, 1H), 1.80 (dtd, $J = 14.3, 9.9, 4.4$ Hz, 1H), 1.45 – 1.38 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, C_6D_6) δ 165.6, 150.8, 139.7, 136.7, 133.6, 132.8, 130.4, 129.7, 129.4, 128.4, 126.6, 125.9, 125.8, 123.6, 118.4, 118.1, 109.7, 108.7, 59.9, 55.7, 42.2, 38.1, 25.1, 14.4. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 407.1754, encontrado 407.1749.

8b – Ethyl 2,12-diazaheptacyclo[14.12.0.0^{2,14}.0^{5,13}.0^{6,11}.0^{17,22}.0^{23,28}]octacos-1(16),6(11),7,9,14,17(22),18,20,23(28),24,26-undecaene-15-carboxylate



Seguindo o procedimento geral E, a reação por 3 h gerou o composto **8b** (79% rendimento) como um sólido amarelado; pf – 210-212°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (dt, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.39 – 8.22 (m, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.17 (s, 0H), 7.03 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.73 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 0H), 5.29 (s, 1H), 5.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.68 (ddd, *J* = 11.1, 6.2, 4.5 Hz, 1H), 4.60 – 4.48 (m, 1H), 4.43 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.64 (td, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 2.32 (dtd, *J* = 13.4, 8.7, 4.4 Hz, 1H), 2.16 (ddt, *J* = 14.3, 6.2, 4.2 Hz, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 150.3, 140.3, 130.1, 129.9, 129.3, 128.4, 128.2, 127.7, 126.3, 126.3, 126.3, 124.9, 124.8, 124.2, 123.8, 123.6, 123.2, 122.0, 119.6, 118.8, 109.8, 109.4, 60.9, 56.3, 46.2, 38.2, 26.4, 14.4. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₉H₂₅N₂O₂⁺ [M-H]⁺: 433.1910, encontrado 433.1896.

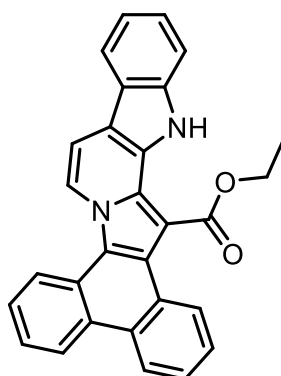
9a – ethyl 3,13-diazaheptacyclo[16.7.1.0^{2,17}.0^{3,15}.0^{6,14}.0^{7,12}.0^{22,26}]hexacos-1(26),2(17),4,6(14),7(12),8,10,15,18,20,22,24-dodecaene-16-carboxylate



Seguindo o procedimento geral F, a reação por 12h gerou o composto **9a** (95% rendimento) como um sólido vermelho escarlate; pf – 239-241°C. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.71 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.40 – 8.10 (m, 3H), 8.04 – 7.78 (m,

4H), 7.67 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 1H), 7.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.62 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.59 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{27}H_{19}N_2O_2^+$ $[M-H]^+$: 403.1441, encontrado 403.1408.

9b – *ethyl 2,12-diazaheptacyclo[14.12.0.0^{2,14}.0^{5,13}.0^{6,11}.0^{17,22}.0^{23,28}]octacos-1(16),3,5(13),6(11),7,9,14,17,19,21,23(28),24,26-tridecaene-15-carboxylate*



Seguindo o procedimento geral F, a reação por 12h gerou o composto **9b** (74% rendimento) como um sólido verde escuro; pf – 184-186°C. **¹H RMN (500 MHz, TFA – d)** δ 9.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 9.17 – 9.04 (m, 1H), 9.01 – 8.90 (m, 1H), 8.89 – 8.83 (m, 1H), 8.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.22 – 8.17 (m, 1H), 8.09 – 7.88 (m, 6H), 7.68 (ddd, $J = 7.9, 5.9, 1.8$ Hz, 1H), 4.55 (dq, $J = 10.7, 7.0$ Hz, 1H), 4.37 (dq, $J = 10.8, 7.0$ Hz, 1H), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). **¹³C RMN (126 MHz, CF₃CO₂D)** δ 168.3, 145.2, 135.9, 134.5, 134.3, 134.0, 133.1, 132.4, 131.2, 129.6, 128.9, 128.7, 127.2, 126.7, 125.9, 124.7, 124.5, 123.5, 123.5, 122.8, 120.6, 120.4, 119.7, 116.6, 112.8, 65.5, 11.9. HRMS (ESI): m/z calculado para $C_{29}H_{21}N_2O_2^+$ $[M-H]^+$: 429.1598, encontrado 429.1583.

6. Referências

- ¹ Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D.; Patente Alemã 2155113, 1972 (*Chem. Abst.* **1972**, 77, 34174q).
- ² Ken-ichi, M.; Zennosuke, S.; Hiromitsu, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815.
- ³ Biswas, S.; Singh, V.; Batra, S. *Chem Abstr.* **1972**, 77, 58828.
- ⁴ Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285.
- ⁵ Bode, M. L.; T., Kaye P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5611.
- ⁶ Fort, Y.; Berthe, M. C.; Caubere, P. *Tetrahedron.* **1992**, 48, 6371.
- ⁷ Raich, L.; Santos, H.; Gomes, J. C.; Rodrigues, M. T. J.; Galaverna, R.; Eberlin, M. N.; Coelho, F.; Rovira, C.; Moyano, A. *ACS Catal.* **2018**, 8, 1703.
- ⁸ Roy, D.; Patel, C.; Sunoj, R. B. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6936.
- ⁹ Basavaiah, D.; Roy, S.; Utpal, D. *Tetrahedron.* **2010**, 66, 5612.
- ¹⁰ Camilo, N. S.; Santos, H.; Zeoly, L. A.; Fernandes, F. S.; Rodrigues, MTJ.; 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**, 9, e202101448.
- ¹¹ Franck, X.; Figadère, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1449.
- ¹² Marson, C. M.; Pink, J. H.; Hall, D.; Hursthouse, M. B.; Malik, A.; Smith, C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 792.
- ¹³ Krishna, C. V.; Maitra, S.; Dev, R. V.; Mukkanti, K.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6103.
- ¹⁴ Franck, X.; Figadère, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4175.
- ¹⁵ Donohoe, T. J.; Ironmonger, A.; Kershaw, N. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7314.
- ¹⁶ Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 6659.
- ¹⁷ Basavaiah, D.; Naganaboina, R. T. *New J. Chem.*, **2018**, 42, 14036.
- ¹⁸ Zhong, N.-J.; Wang, Y.-Z.; Cheng, L.; Wang, D.; Liu, L. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 5214.
- ¹⁹ Santos, H.; Zeoly, L. A.; Rodrigues, M. T. Jr.; Fernandes, F. S.; Gomes, R. C.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *ACS Catal.* **2023**, 13, 3864.
- ²⁰ Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285.
- ²¹ Price, K. E.; Broadster, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 147.
- ²² Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int.* **2005**, 44, 1706.

-
- ²³ Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980.
- ²⁴ Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513.
- ²⁵ Martelli, G.; Orena, M.; Rinaldi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *22*, 4140.
- ²⁶ Ma, G. N.; Jiang, J. J.; Shi, M.; Weib, J. *Chem. Commun.* **2009**, *37*, 5496.
- ²⁷ Xue, J. W.; Song, J.; Manion, I. C. K.; He, Y. H.; Guan, Z. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2016**, *124*, 62.
- ²⁸ Han, X.; Wang, Y.; Zhonga, F.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6734.
- ²⁹ 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.
- ³⁰ Plata, R. E.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3811.
- ³¹ Fernandes, F. S.; Santos, H.; Lima, S. R.; Conti, C.; Rodrigues, M. T. J.; Zeoly, L. A.; Ferreira, L. L. G.; Krogh, R.; Andricopulo, A. D.; Coelho, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *201*, 112418.
- ³² Gomes, J. C.; Sirvent, J.; Moyano, A.; Rodrigues, M. T. J.; Coelho, F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5838.
- ³³ Vicari, H. P.; Lima, K.; Gomes, R. C.; Fernandes, D. C.; Silva, J. C. L.; Rodrigues, M. T. J.; Oliveira, A. S. B.; dos Santos, R. N.; Andricopulo, D. A.; Coelho, F.; Costa-Lotufo, L. V.; Machado-Neto, J. A. *Eur. J. Pharmacol.* **2021**, *894*, 173853.
- ³⁴ Silva, T. S.; Zeoly, L. A.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5438.
- ³⁵ Guidotti, B. B.; Coelho, F. *Tetrahedron Letters*, **2015**, *56*, 6356.
- ³⁶ Fernandes, F. S.; Rodrigues, M. T. J.; Zeoly, L. A.; Conti, C.; Angolini, C. F. F.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15118.
- ³⁷ Moss, G. P.; Smith, P. A. S.; Tavernier, D. *Pure & Appl. Chem.* **1995**, *67*, 1307.
- ³⁸ Aslam, S.; Sbei, N.; Rani, S.; Saad, M.; Fatima, A.; Ahmed, N. *ACS Omega* **2023**, *8*, 6175.
- ³⁹ Gao, H.; Zhang, Q.; Shreeve, J. M. *J. Mater. Chem. A*, **2020**, *8*, 4193.
- ⁴⁰ Kabir, E.; Uzzaman, M. *Results Chem.* **2022**, *4*, 100606.
- ⁴¹ Ullah, F.; Ullah, S.; Khan, M. F. A.; Mustaqeem, M.; Paracha, R. N.; ur Rehman, M. F.; Kanwal, F.; ul Hassan, S. S.; Bungau, S.; *Molecules* **2022**, *27*, 6631.
- ⁴² Pawar, A. P.; Yadav, J.; Mir, N. A.; Iype, E.; Rangan, K.; Anthal, S.; Kant, R.; Kumar, I. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 251.
- ⁴³ Boknevit, K.; Darrigan, C.; Chrostowska, A.; Liu, S.-Y. *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 3749.

-
- ⁴⁴ Shi, T.; Yin, G.; Wang, X.; Xiong, Y.; Peng, Y.; Li, S.; Zeng, Y.; Wang, Z. *Green Synthesis and Catalysis* **2023**, *4*, 20.
- ⁴⁵ Hunjan, M. K.; Panday, S.; Gupta, A.; Bhaumik, J.; Das, P.; Laha, J. K. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 715.
- ⁴⁶ Kumar, S.; Ritika *FJPS* **2020**, *6*, 121.
- ⁴⁷ Pang, Q.; Zuo, W. -F.; Zhang, Y.; Li, X.; Han, B. *Chem. Rec.* **2023**, *23*, e202200289.
- ⁴⁸ Singh, D. K.; Kumar, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, *19*, 928.
- ⁴⁹ Knorr, L. *Gesellschaft*, **1884**, *17*, 1635.
- ⁵⁰ Paal, C. *Gesellschaft*, **1885**, *18*, 367.
- ⁵¹ Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chemical Reviews*, **2006**, *106*, 2875.
- ⁵² Correia, J. T. M.; Rodrigues, M. T. J.; Santos, H.; Tormena, C. F.; Coelho, F.; *Tetrahedron* **2013**, *69*, 826.
- ⁵³ Zhou, L.; Yuan, C.; Zeng, Y.; Wang, Q.; Wang, C.; Liu, M.; Wang, W.; Wu, Y.; Zheng, B.; Guo, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4882.
- ⁵⁴ Huang, W., -Y.; Anwar, S.; Chen, K. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 363.
- ⁵⁵ Bharadwaj, K. C. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 75923.
- ⁵⁶ Gomes, R. C.; Berceles, R. C.; Rodrigues, M. T. Jr.; Santos, H.; Coelho, F. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 926.
- ⁵⁷ Khalafi-Nezhad, A.; Mohammadi, S. *Synthesis*. **2012**, *44*, 1725.
- ⁵⁸ Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.
- ⁵⁹ Hiroto, S.; Miyake, Y.; Shinokubo, H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4480.
- ⁶⁰ Chen, I.; Safe, S.; Bjaldanes, L. *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *51*, 1069.
- ⁶¹ Walter, G.; Liebl, R.; von Angerer, E. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *88*, 409.
- ⁶² Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
- ⁶³ Thevissen, K.; Marchand, A.; Chaltin, B.; Meert, E. M. K.; Cammue, B. P. A. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 2205.
- ⁶⁴ Shimada, T.; Takenaka, S.; Murayama, N.; Yamazaki, H.; Kim, J.-H.; Kim, D.; Yoshimoto, F. K.; Guengerich, F. P.; Komori, M. *Chem. Res. Toxicol.* **2015**, *28*, 268.
- ⁶⁵ Patel, Y. M.; Park, S. L.; Carmella, S. G.; Paiano, V.; Olvera, N.; Stram, D. O.; Haiman, C. A.; Marchand, L. L.; Hecht, S. S. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0156203.
- ⁶⁶ Elsherbiny, M. E.; Brocks, D. R. *Drug Metab. Rev.* **2011**, *43*, 457.
- ⁶⁷ Tanaka, K.; Moriwaki, K.; Yokoi, S.; Koyama, K.; Miyoshi, E.; Fukase, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1159.

-
- ⁶⁸ Zhang, M.; Ding, Y.; Qin, H.; Xu, Z. G.; Lan, H. T.; Yang, D. L.; Yi, C. *Molecular Diversity*. **2020**, *24*, 1177.
- ⁶⁹ Jiang, X.-D.; Liu, X.; Fang, T.; Sun, C.-L.; Xiao, L.-J. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 546.
- ⁷⁰ Mao, G.; Orita, A.; Fenenko, L.; Yahiro, M.; Adachi, C.; Otera, J. *Mater. Chem. Phys.* **2009**, *115*, 378.
- ⁷¹ Campbell, A. W.; Cromwell, N. H.; Hager, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *6*, 1051.
- ⁷² Lahore, S.; Narkhede, U.; Merlini, L.; Dallavalle, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10860.
- ⁷³ Hager, J.; Kang, S.; Chmielewski, P. J.; Lis, T.; Kim, D.; Stępień, M. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 3179.
- ⁷⁴ Xie, L.; Xiao, Y.; Wang, F.; Xu, Y.; Qian, X.; Zhang, R.; Cui, J.; Liu, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7615.
- ⁷⁵ Chen, Z.; Wang, X.; Zhu, W.; Cao, X.; Tong, L.; Li, H.; Xie, H.; Xu, Y.; Tan, S.; Kuang, D.; Ding, J.; Qian, X. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3732.
- ⁷⁶ Song, T.; Li, X.; Chang, X.; Liang, X.; Zhao, Y.; Wu, G.; Xie, S.; Su, P.; Wu, Z.; Feng, Y.; Zhang, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 11.
- ⁷⁷ Wang, J.; Yanga, F.; Zheng, L.; Rena, G.; Qia, J.; Wang, Z.; Zhao, L. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2016**, *191*, 715.
- ⁷⁸ Zhai, D.; Lv, X.; Chen, J.; Peng, M.; Cai, J. *Molecules*. **2022**, *27*, 7233.
- ⁷⁹ Ahmadian, M.; Rad-Moghadam, K.; Dehghaniana, A.; Jafaria, M. *New J. Chem.* **2022**, *46*, 2940.
- ⁸⁰ Kang, Y.; He, Y.; Sui, J.; Wang, T.; Liang, Y. *Tetrahedron*. **2021**, *84*, 131981.
- ⁸¹ Jones, G. B.; Mathews, J. E. *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 14599.
- ⁸² Jones, G. B.; Mathews, J. E. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 745.
- ⁸³ Kuerec, A. H.; Lim, X. K.; Khoo, A. L. Y.; Sandalova, E.; Guan, L.; Feng, L.; Maier, A. B. *Ageing Res. Rev.* **2024**, *100*, 102406.
- ⁸⁴ Chen, J.; Zhong, H.; Huang, Z.; Chen, X.; You, J.; Zou, T. *Antioxidants* **2023**, *12*, 1642.
- ⁸⁵ Gong, G.; Hu, J.; Wang, P.; Li, X.; Zhang, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *210*, 112962.
- ⁸⁶ Salehi, B.; Sharifi-Rad, J.; Cappellini, F.; Reiner, Z.; Zorzan, D.; Imran, M.; Sener, B.; Kilic, M.; El-Shazly, M.; Fahmy, N. M.; Al-Sayed, E.; Martorell, M.; Tonelli, C.; Petroni, K.; Docea, A. O.; Calina, D.; Maroyi, A. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 1300.
- ⁸⁷ Torquato, H. F. V.; Rodrigues, M. T. Jr.; Lima, C., S., Araújo, R., T., Jr.; Talhati, F.; Dias, D. A.; Justo, G. Z.; Ferreira, A. T.; Pilli, R. A.; Paredes-Gamero, E. J. *Biomed. Pharmacother.* **2022**, *145*, 112439.

-
- ⁸⁸ Wang, X.; Qiu, H.; Yang, N.; Xie, H.; Liang, W.; Lin, J.; Zhu, H.; Zhou, Y.; Wang, N.; Tan, X.; Zhou, J.; Cui, W.; Teng, D.; Wang, J.; Liang, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *230*, 114099.
- ⁸⁹ Jiang, Y.; Qiu, H.; Liang, W.; Lin, J.; Lin, J.; Liu, W.; Wang, X.; Cui, W.; Chen, X.; Wang, H.; Zhao, L.; Liang, H. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202201441.
- ⁹⁰ Qiu, H.; Zhao, X.; Jiang, Y.; Liang, W.; Wang, W.; Jiang, X.; Jiang, M.; Wang, X.; Cui, W.; Li, Y.; Tang, K.; Zhang, T.; Zhao, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *254*, 115348.
- ⁹¹ Mittapalli, R. R.; Kumari, H. *Molecules* **2024**, *29*, 1590.
- ⁹² Gribble, G. W.; Pelcman, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3636.
- ⁹³ Kitano, H.; Matsuoka, W.; Ito, H.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 7556.
- ⁹⁴ Wu, L.; Deng, G.; Liang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6808.
- ⁹⁵ Batchu, H.; Batra, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *15*, 2935.
- ⁹⁶ Kang, Y.; He, Y.; Sui, J.; Wang, T.; Liang, Y. *Tetrahedron*. **2021**, *84*, 131981.
- ⁹⁷ Ahmadian, M.; Rad-Moghadan; Dehghanian, A.; Jafari, M. *New J. Chem.*, **2022**, *46*, 2940.
- ⁹⁸ Nicolaidis, D. N.; Gautam, D. R.; Litinas, K. E.; Manouras, C.; Fylaktakidou, K. C. *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 9469.
- ⁹⁹ Azizian, J.; Hosseini, J.; Mohammadi, M.; Sheikholeslami, F. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 3472.
- ¹⁰⁰ Zhao, W.; Carreira, E. M. *Chem. – Eur. J.* **2006**, *6*, 7254.
- ¹⁰¹ Sato, S.; Kato, H.; Ohta, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2936.
- ¹⁰² Zhou, R.; Wang, J.; Duan, C.; He, Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6134.
- ¹⁰³ Mishra, A.; Batra, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4832.
- ¹⁰⁴ Basavaiah, D.; Rao, J. S.; Reddy, R. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7379.
- ¹⁰⁵ Rodrigues, M. T. Jr.; Santos, M. S.; Santos, H.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 180.
- ¹⁰⁶ Pawelka, Z.; Koll, A.; Zeegers-Huyskens, T. *J. Mol. Struct.*, **2001**, *597*, 66.
- ¹⁰⁷ Ghasemi, Z.; Amale, A. H.; Azizi, S.; Valizadeh, S.; Soleymanib, J. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 36958.
- ¹⁰⁸ Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952.
- ¹⁰⁹ Xiao, X.; Chen, X.; Wang, X.; Li, W.; Cui, H. *Synth.* **2022**, *54*, 2019.
- ¹¹⁰ Ciccolini, C.; Mari, M.; Lucarini, S.; Mantellini, F.; Piersanti, G.; Favi, G. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4060.

-
- ¹¹¹ Fernandes, F. S.; Cormanich, R. A.; Zeoly, L. A.; Formiga, A. L. B.; Coelho, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 24, 3211.
- ¹¹² Cain, M.; Campos, O.; Guzman, F.; Cook, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 907.
- ¹¹³ Singh, V.; Hutait, S.; Batra, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 35, 6211.
- ¹¹⁴ Czerwinski, K. M.; Zifcsak, C. A.; Stevens, J.; Oberbeck, M.; Randlett, C.; King, M.; Mennen, S. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 1225.
- ¹¹⁵ Hagen, T. J.; Narayanan, K.; Names, J.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **1986**, 54, 2170.

ANEXOS

7. Anexos

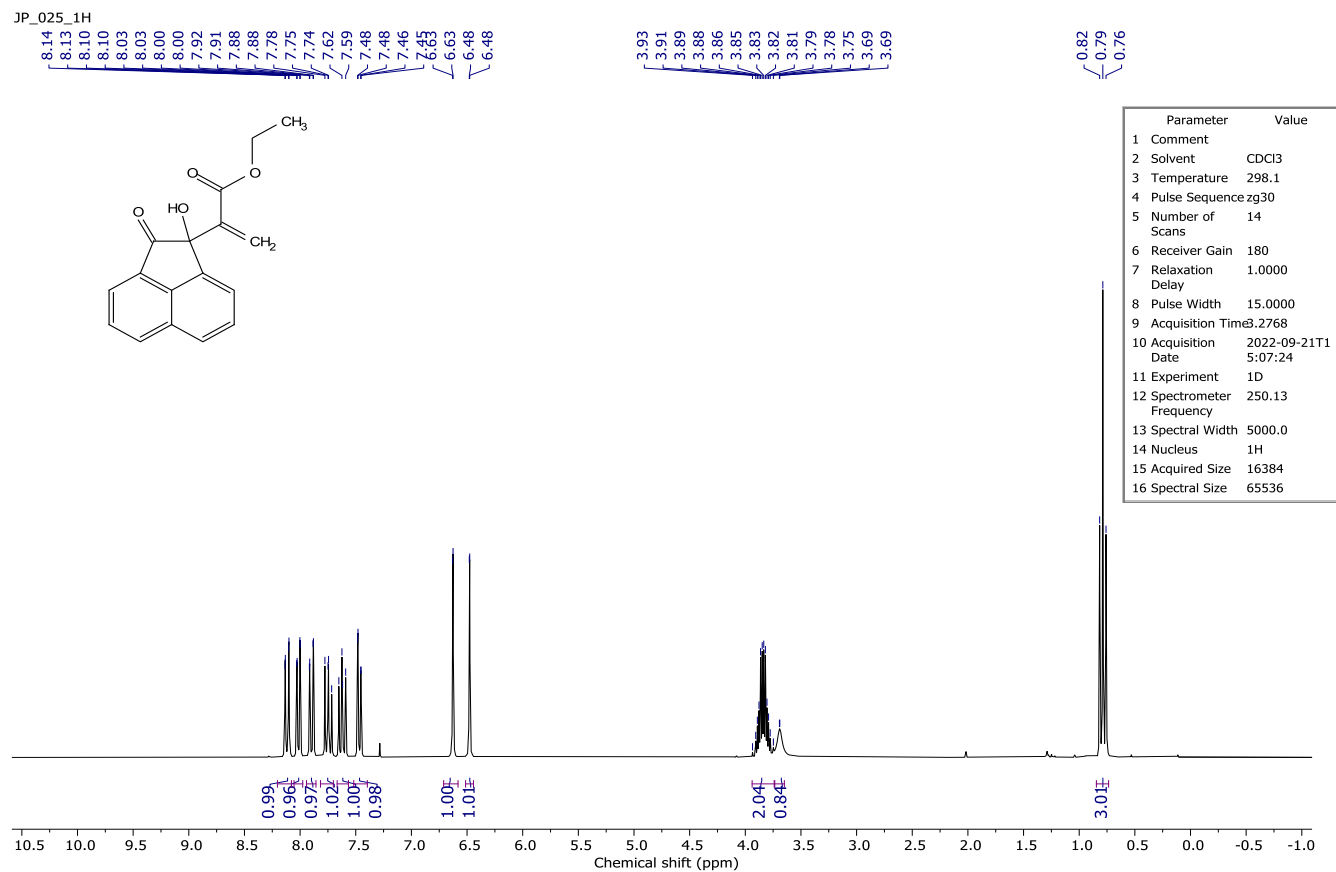


Figura S1 – ^1H RMN, 250 MHz, CDCl_3 (composto **2a**).

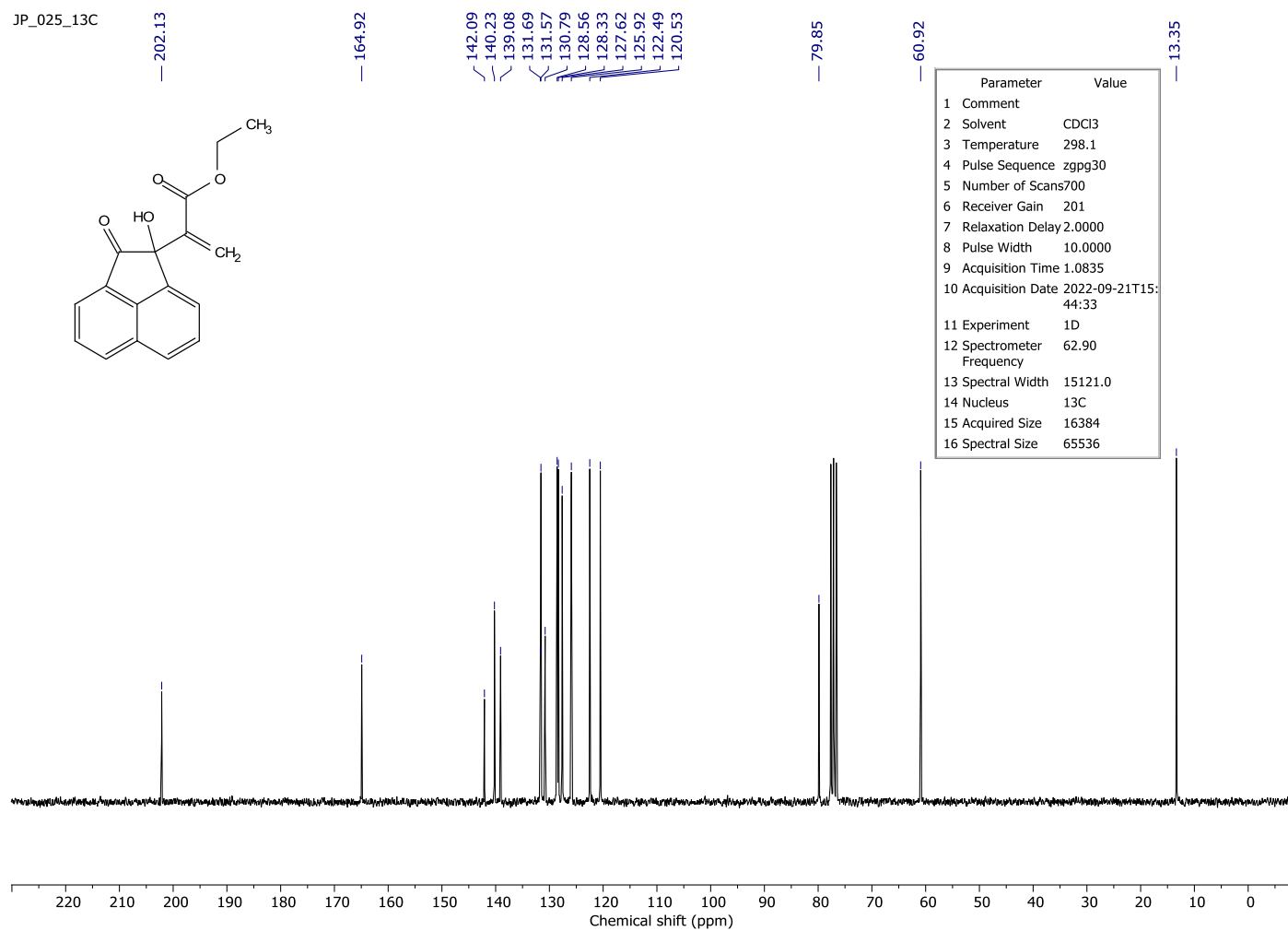


Figura S2 – ¹³C RMN, 63 MHz, CDCl₃ (composto **2a**).

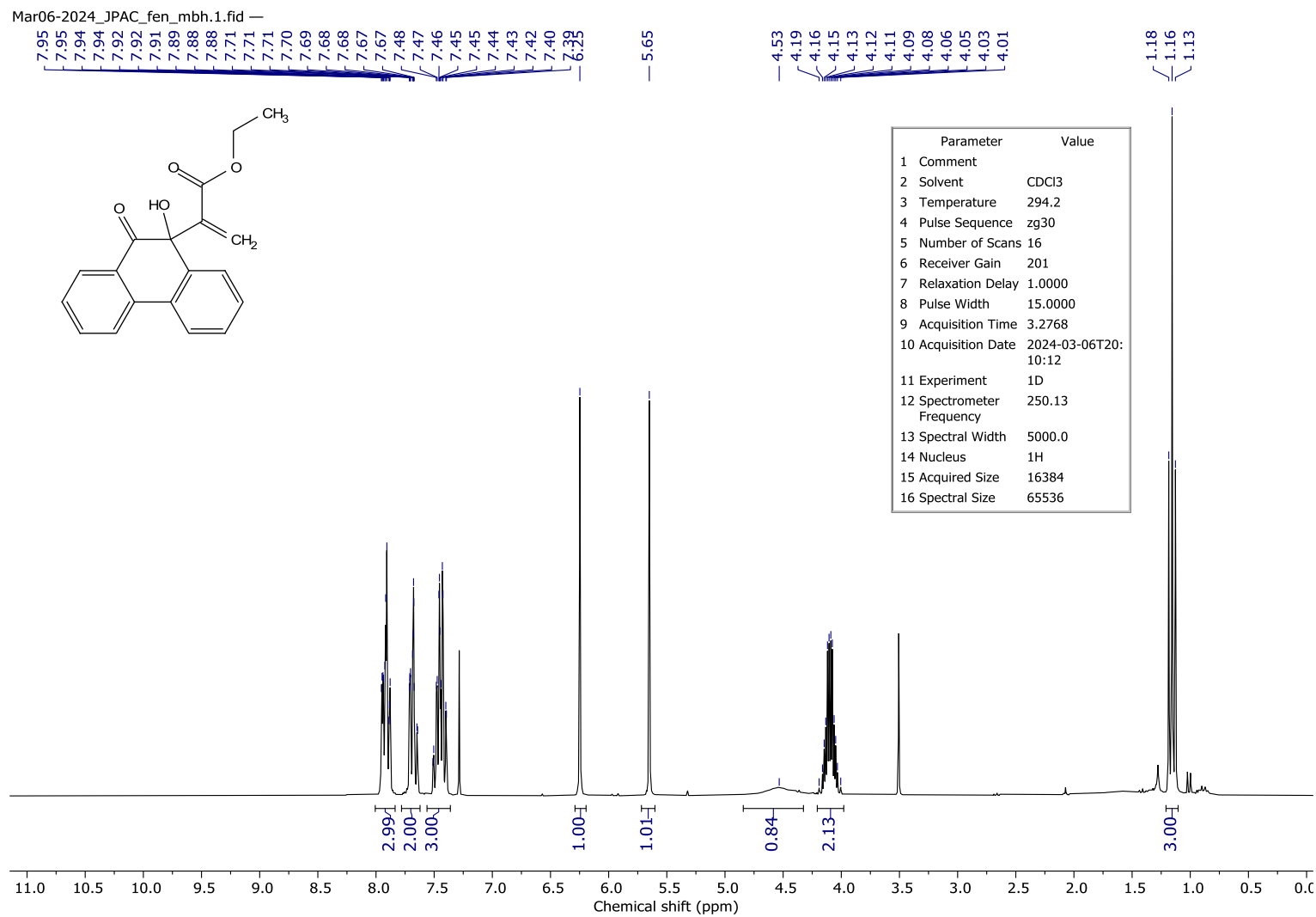


Figura S3 – ¹H RMN, 250 MHz, CDCl₃ (composto **2b**).

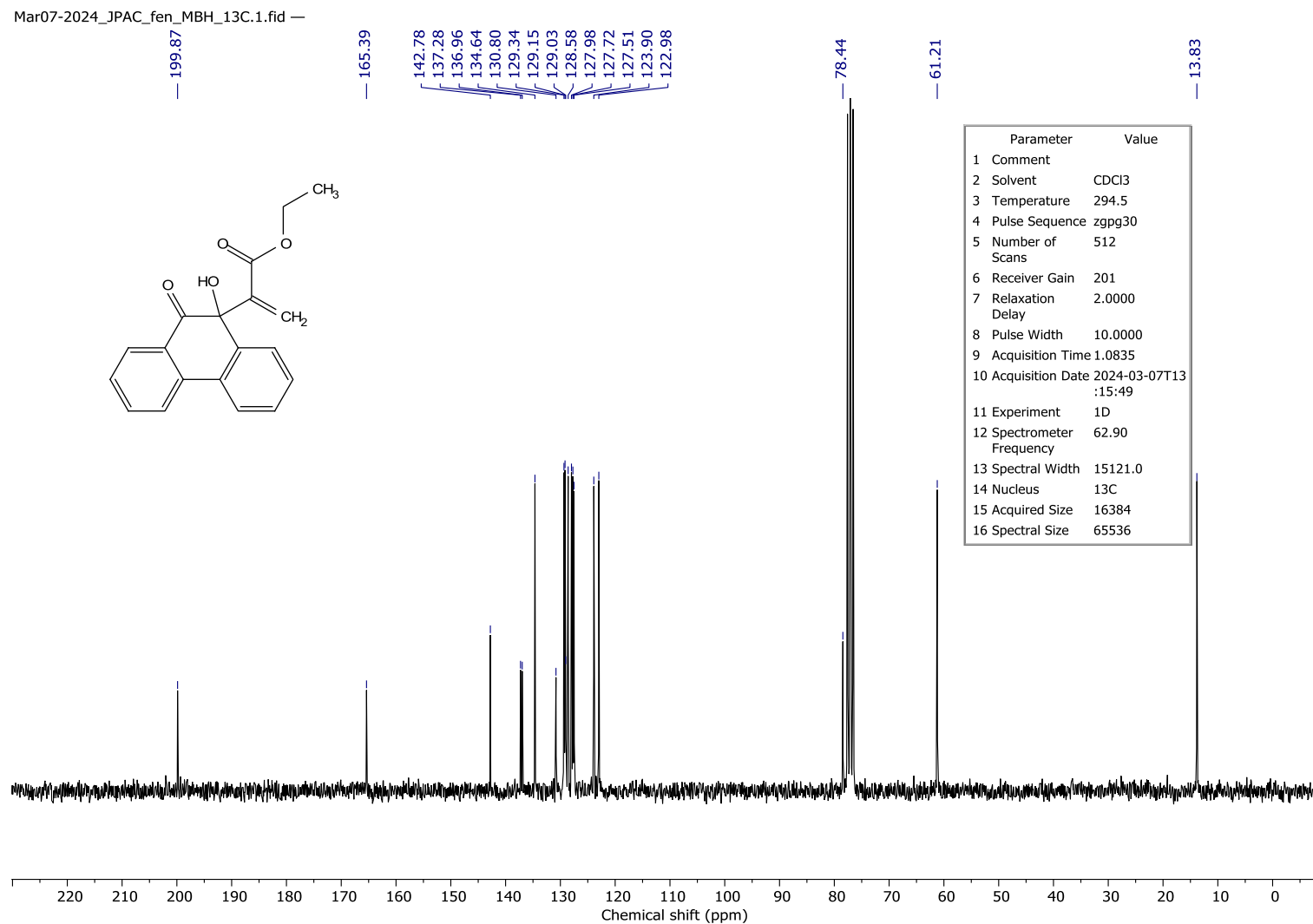
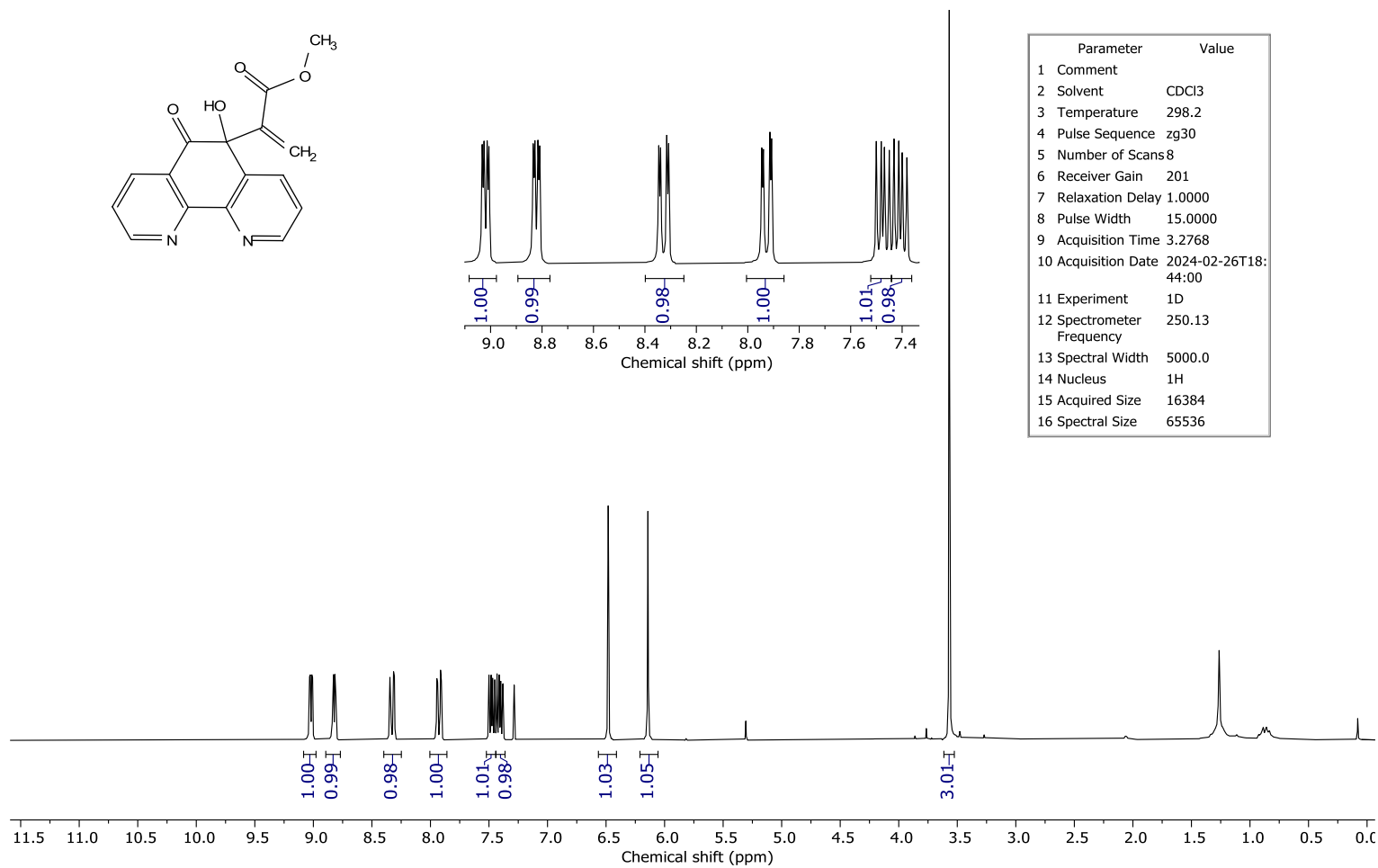


Figura S4 – ^{13}C RMN, 63 MHz, CDCl_3 (composto **2b**).

Feb26-2024_JPAC_104_f2_filt.1.fid —

**Figura S5 – ¹H RMN, 250 MHz, CDCl₃ (composto **2c**).**

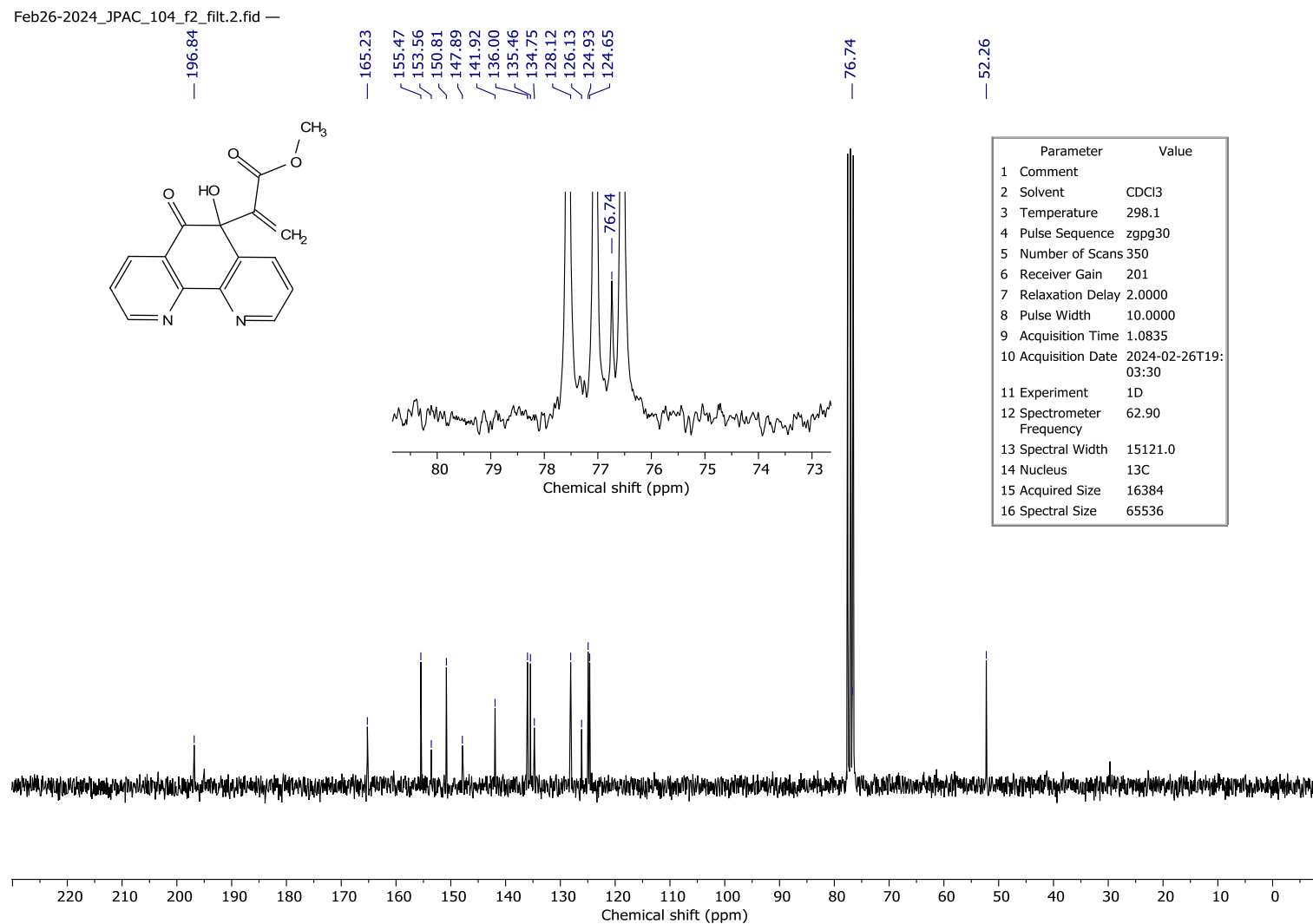


Figura S6 – ¹³C RMN, 63 MHz, CDCl₃ (composto **2c**).

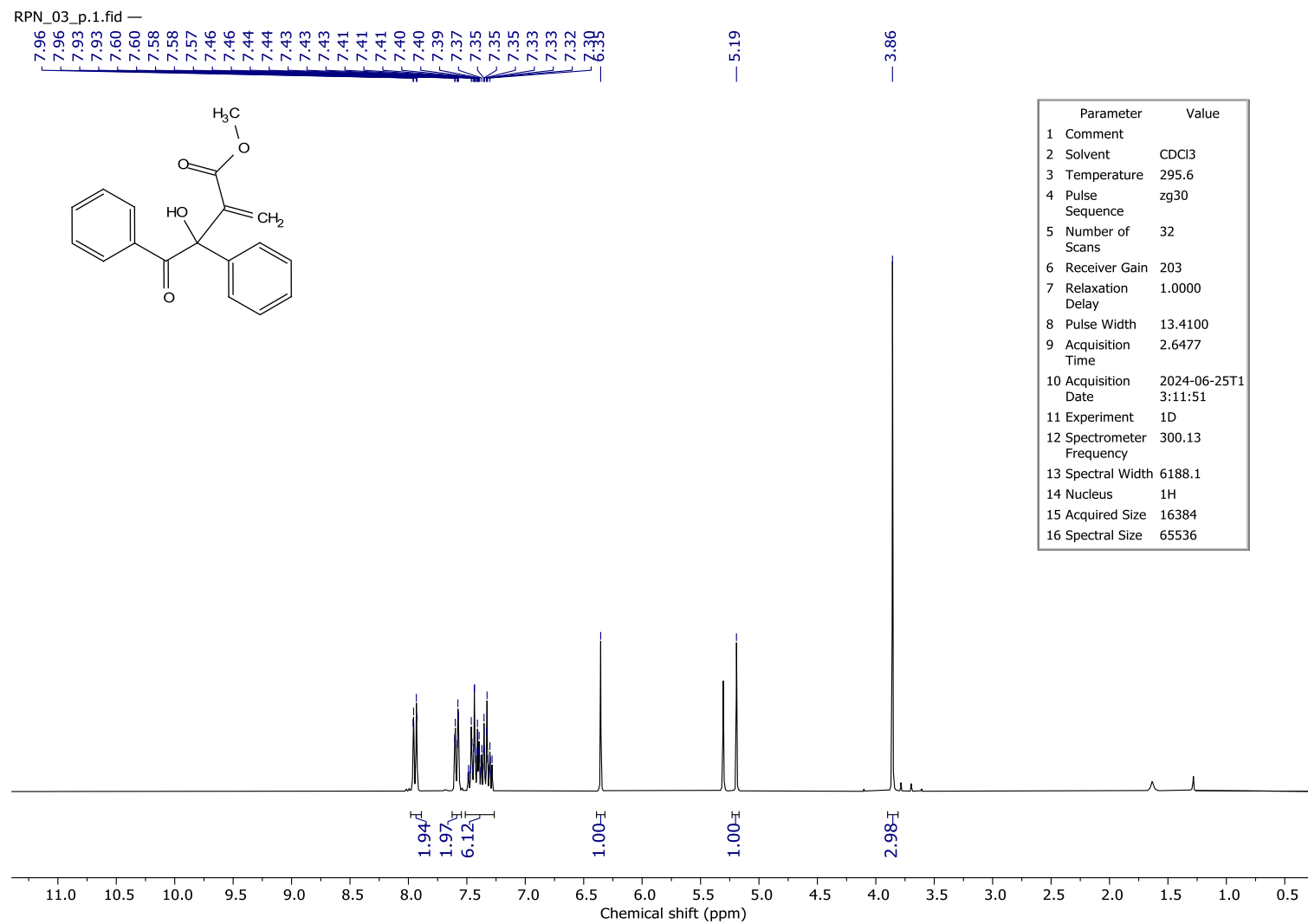


Figura S7 – ¹H RMN, 250 MHz, CDCl₃ (composto **2d**).

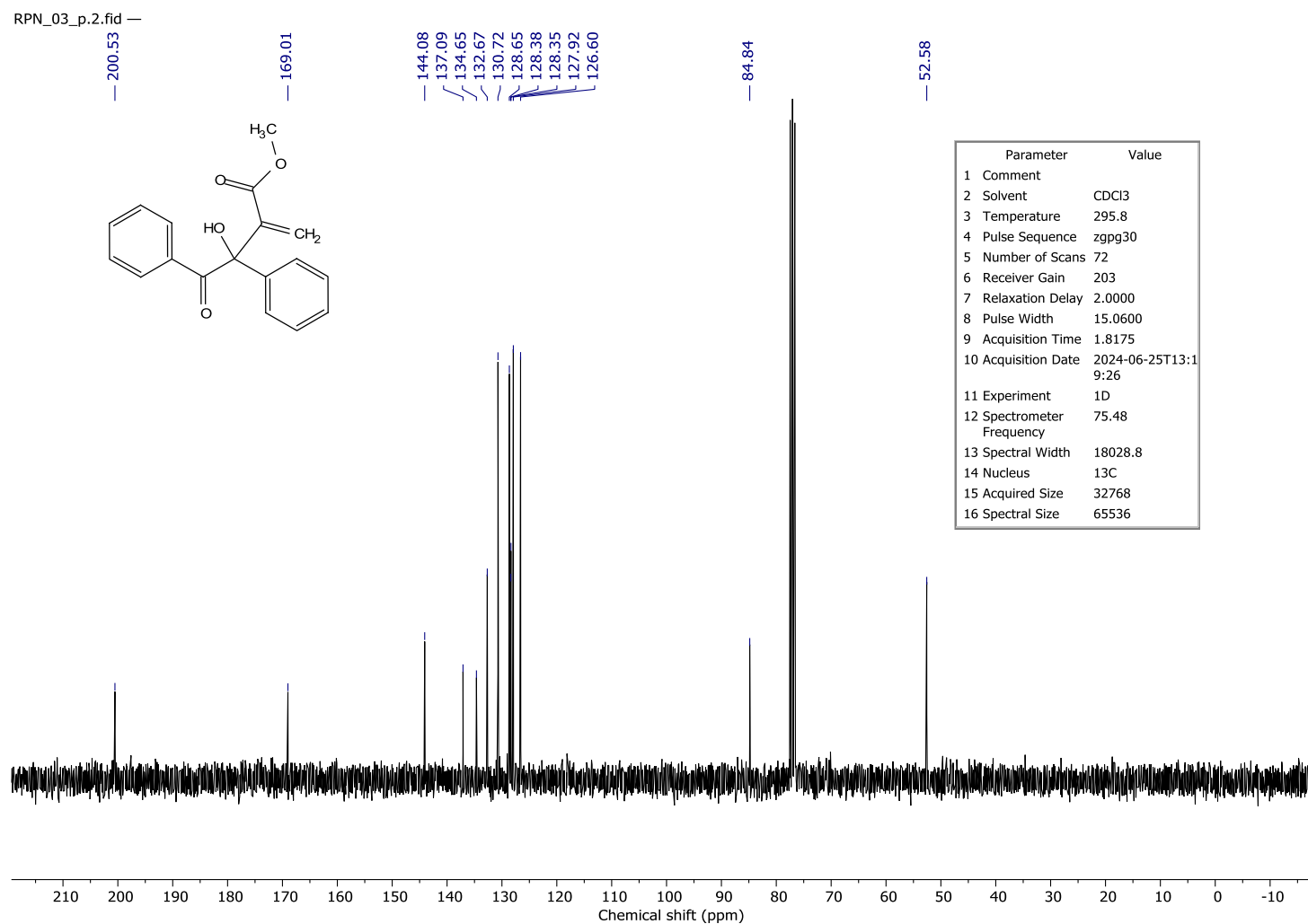


Figura S8 – ¹³C RMN, 63 MHz, CDCl₃ (composto **2d**).

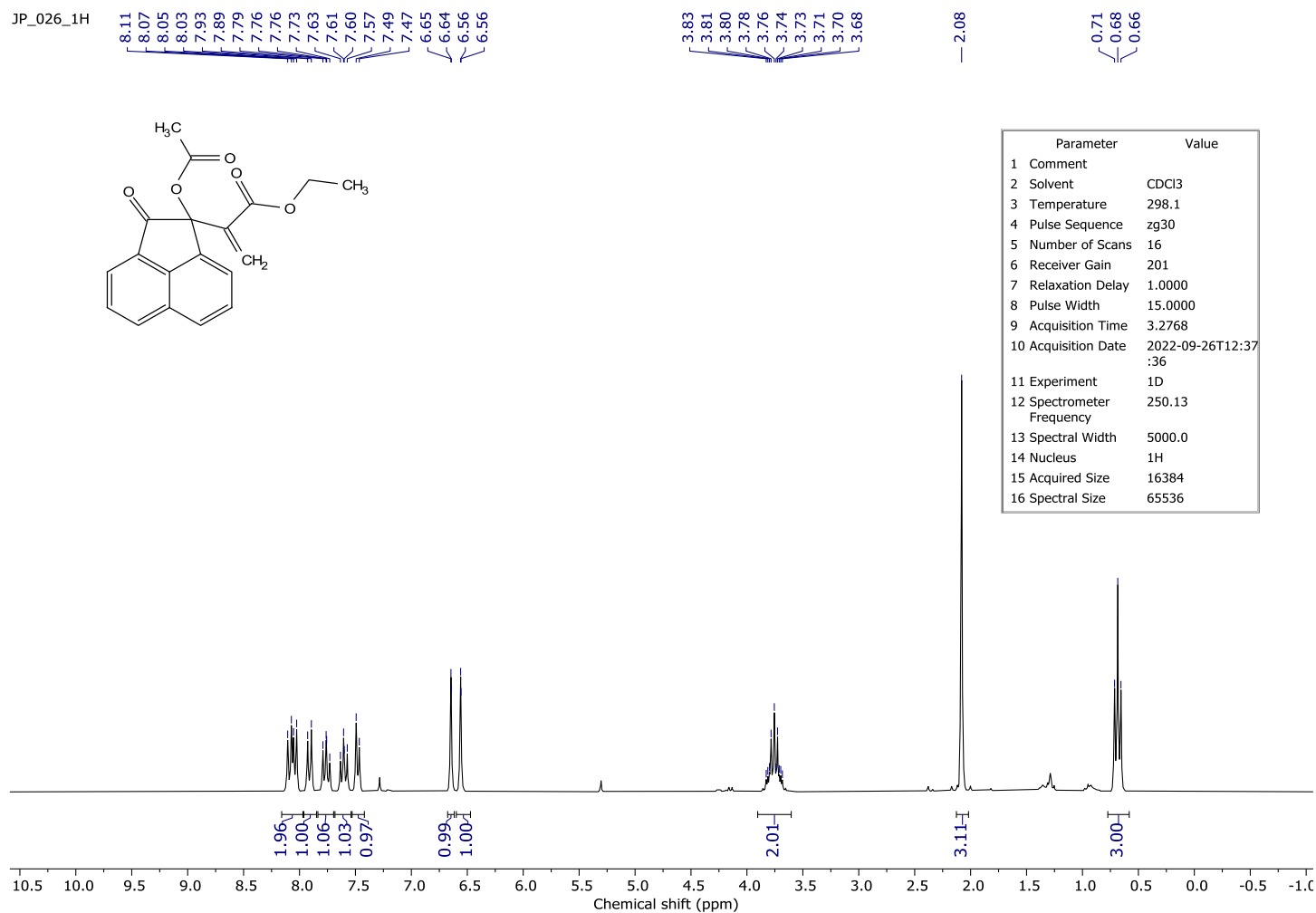


Figure S9 – ¹H RMN, 250 MHz, CDCl₃ (composto **3a**).

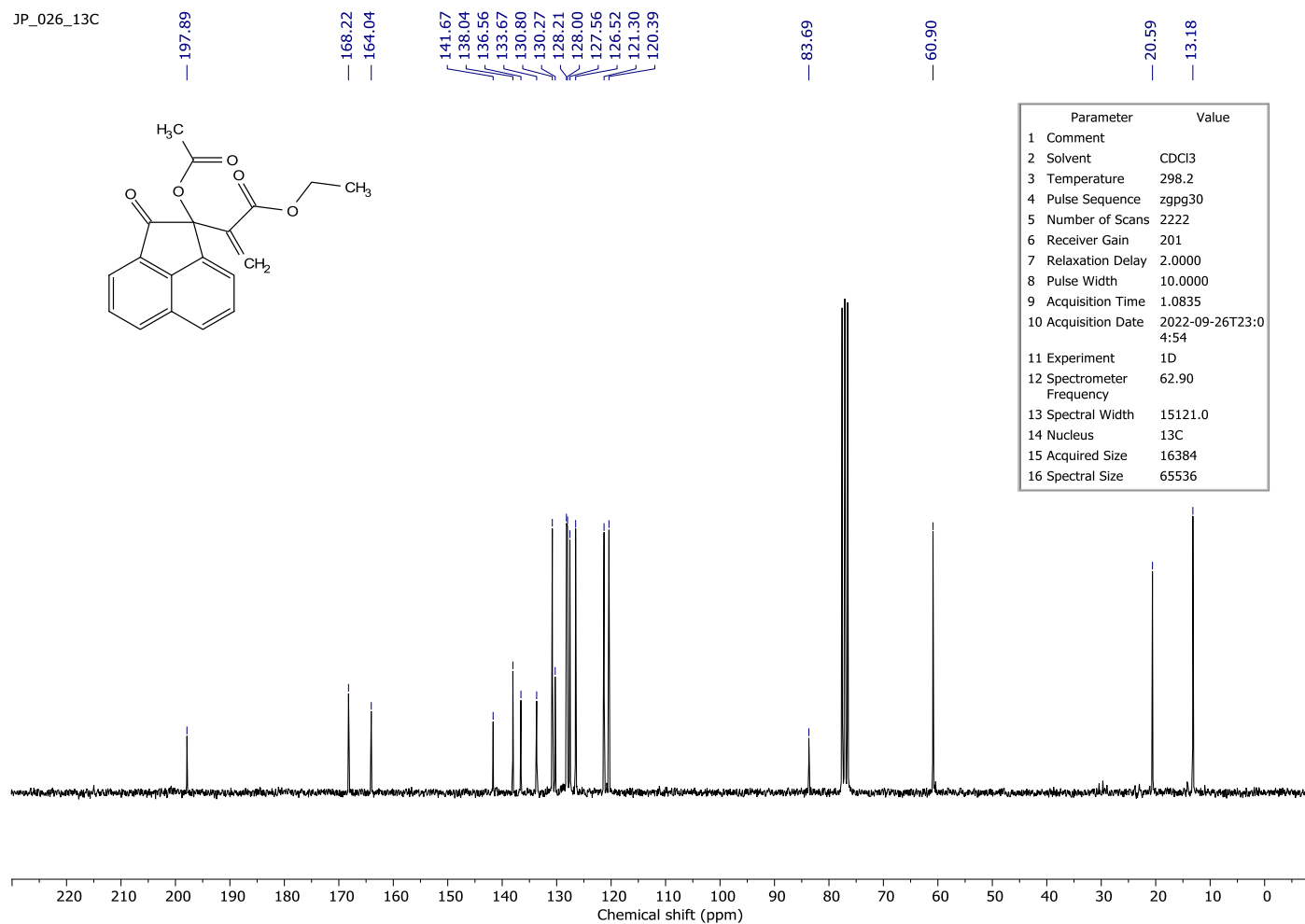


Figura S10 – ^{13}C RMN, 63 MHz, CDCl_3 (composto **3a**).

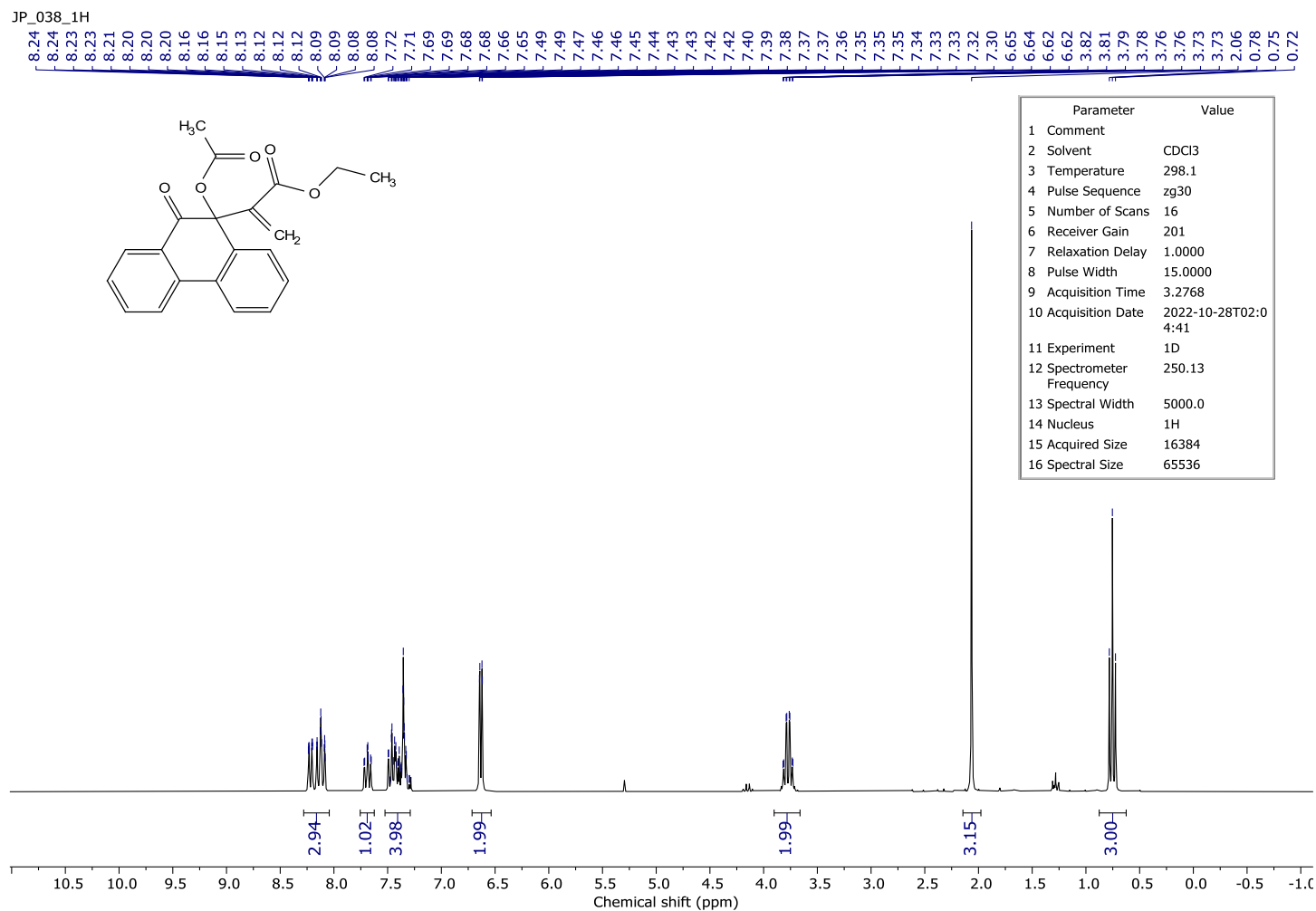


Figura S11 – ¹H RMN, 250 MHz, CDCl₃ (composto **3b**).

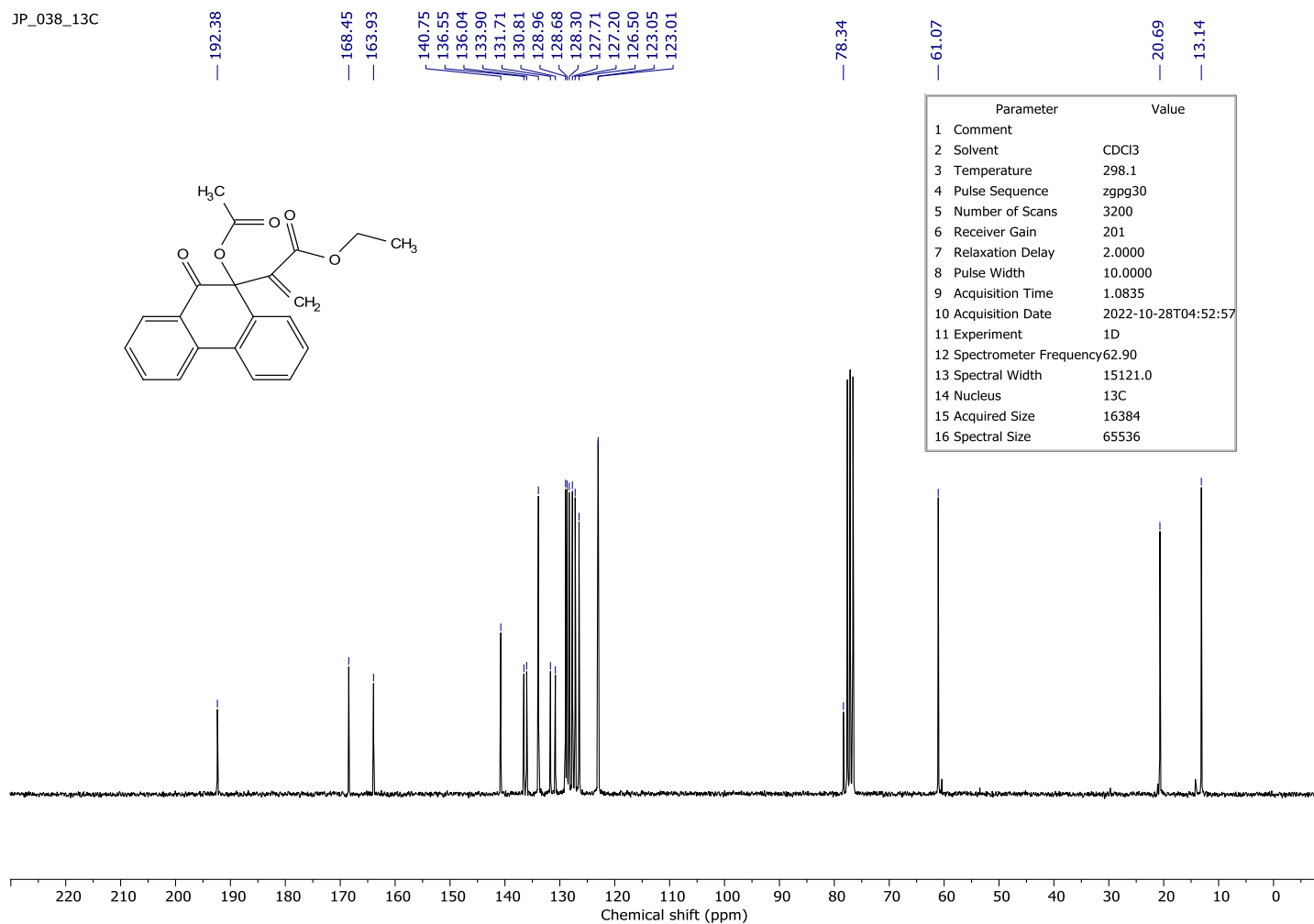


Figura S12 – ¹³C RMN, 63 MHz, CDCl₃ (composto **3b**).

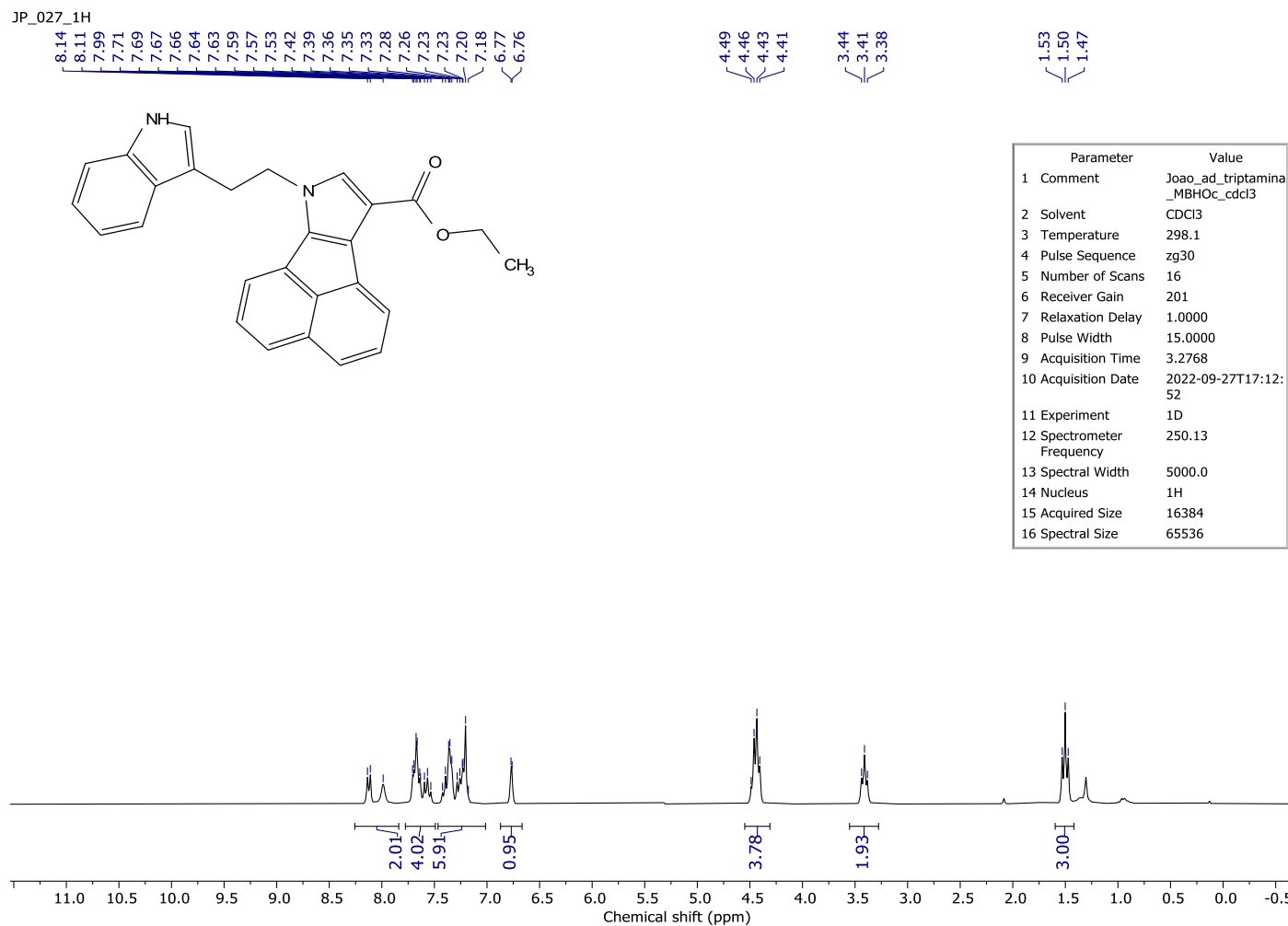


Figura S13 – ^1H RMN, 250 MHz, CDCl_3 (composto **4a**).

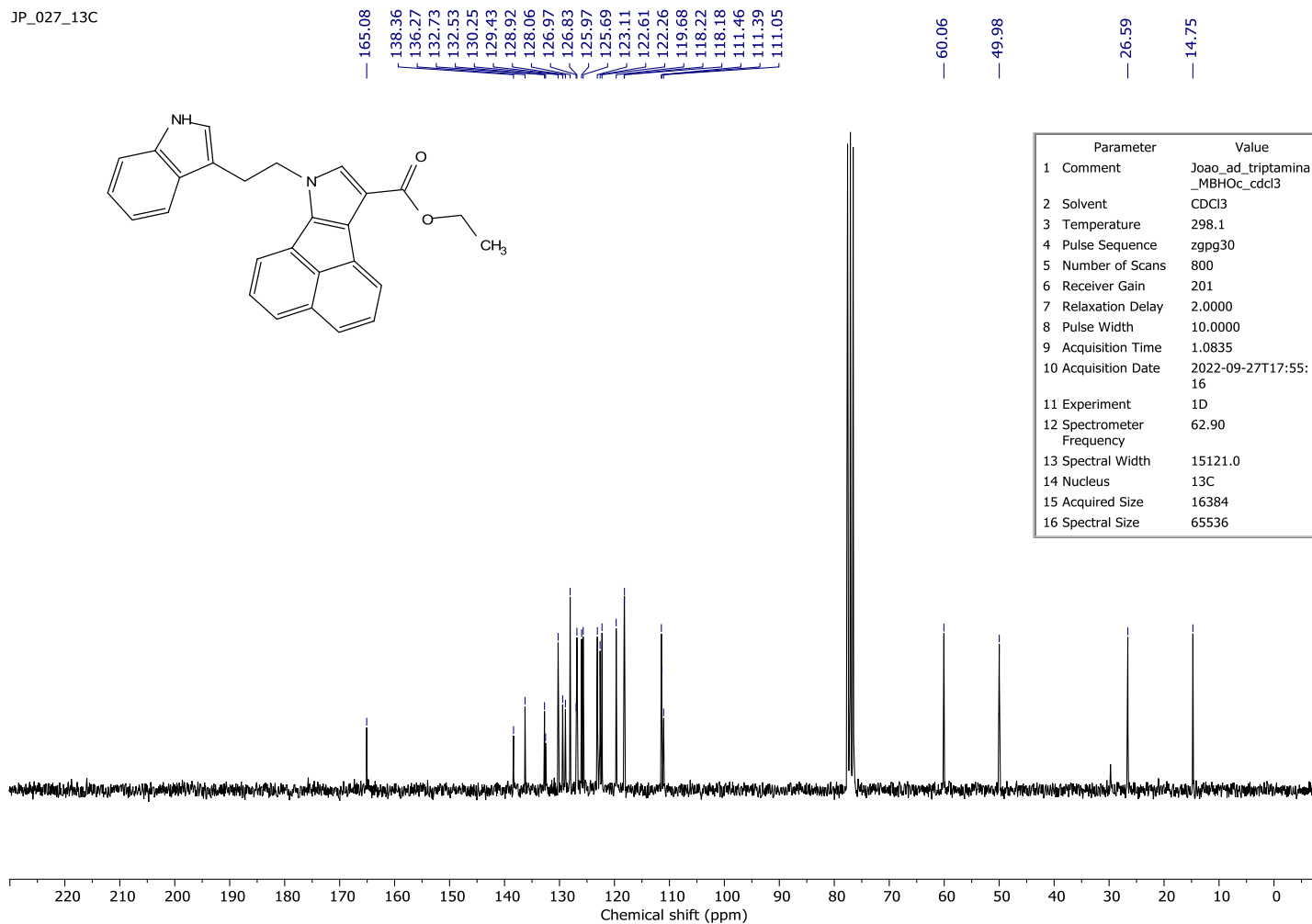


Figura S14 – ¹³C RMN, 63 MHz, CDCl₃ (composto **4a**).

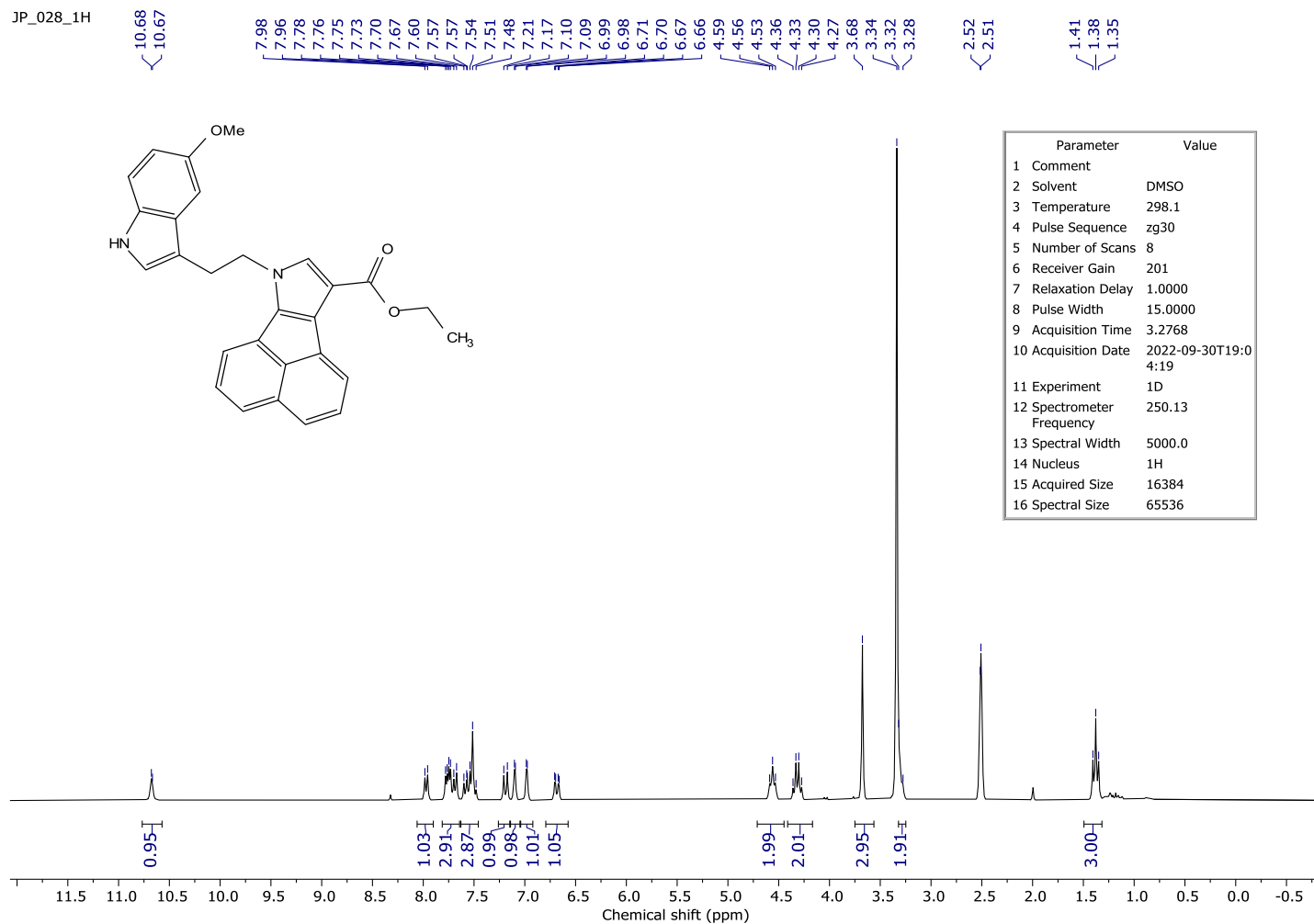


Figura S15 – ¹H RMN, 250 MHz, DMSO-d₆ (composto **4b**).

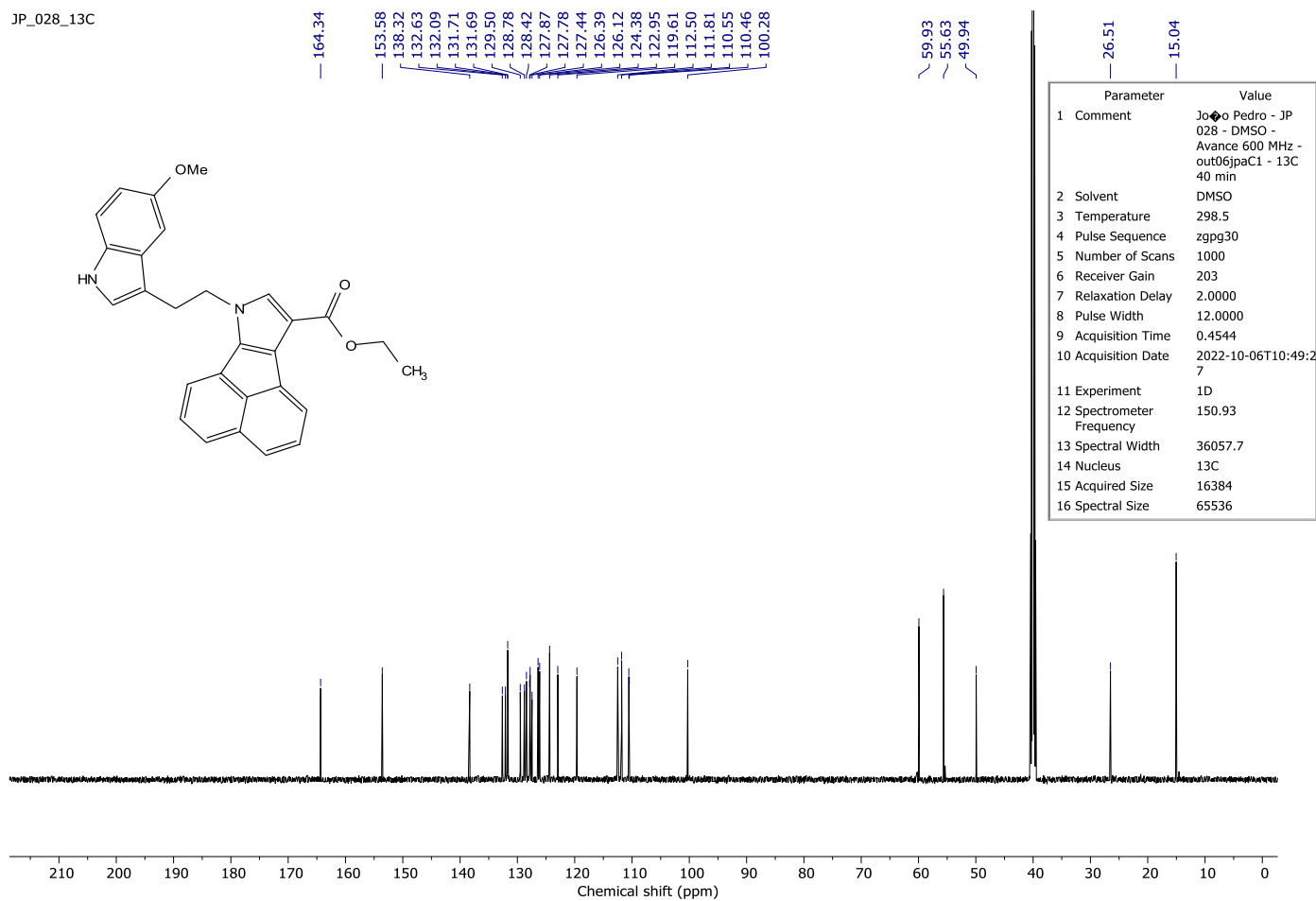


Figura S16 – ^{13}C RMN, 63 MHz, DMSO- d_6 (compound 4b).

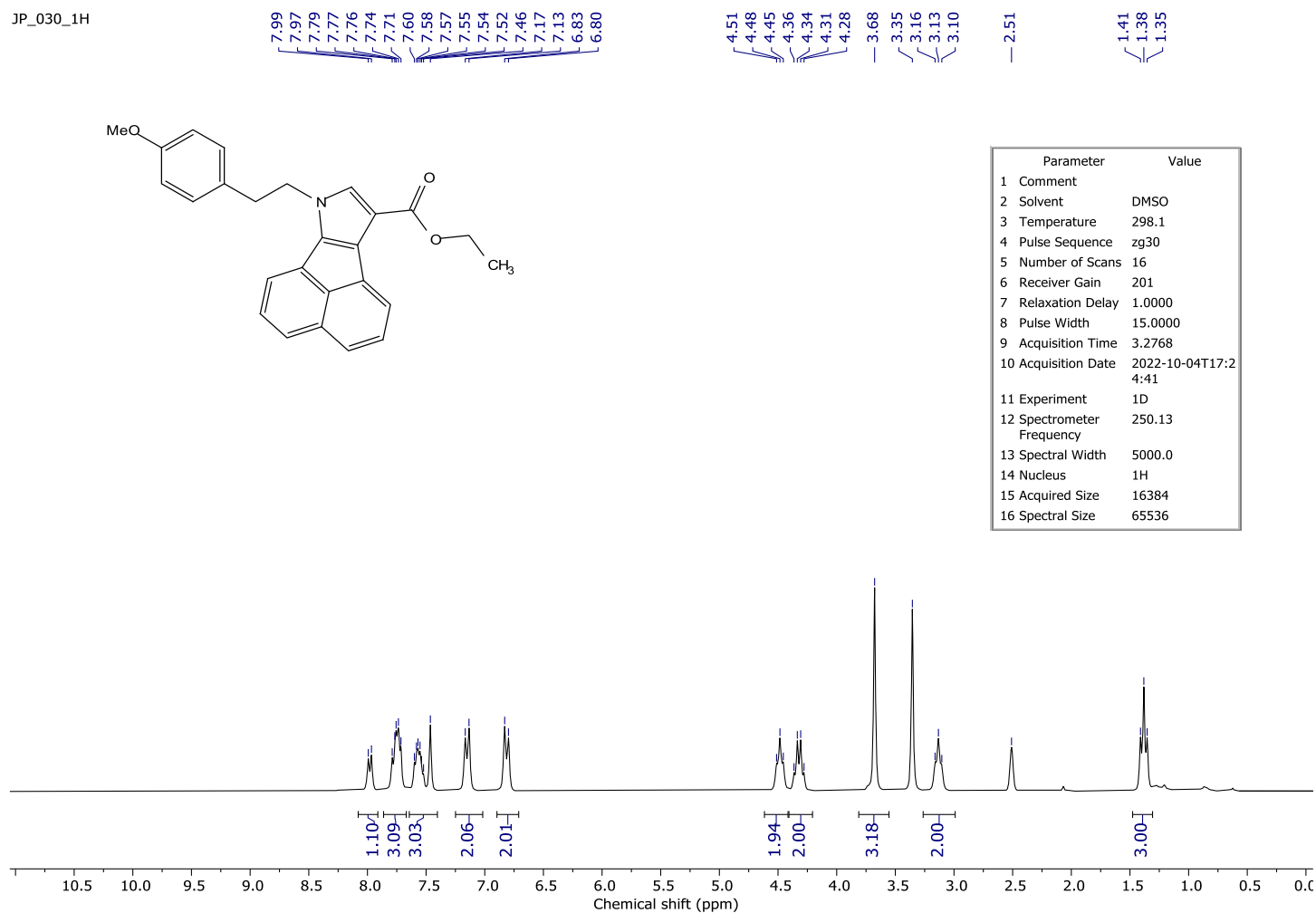


Figura S17 – ^1H RMN, 250 MHz, DMSO- d_6 (composto **4c**).

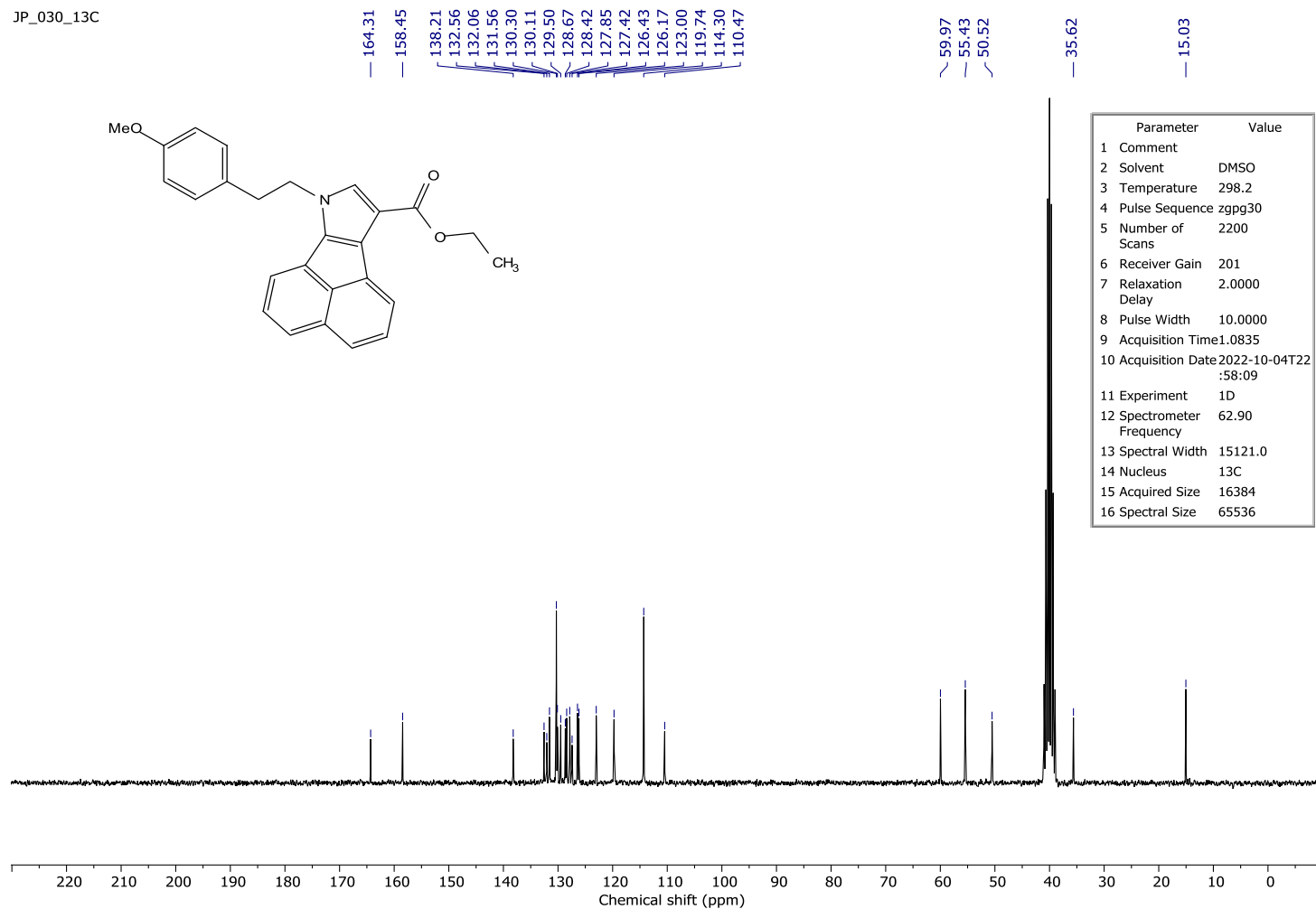


Figura S18 – ^{13}C RMN, 63 MHz, DMSO- d_6 (composto **4c**).

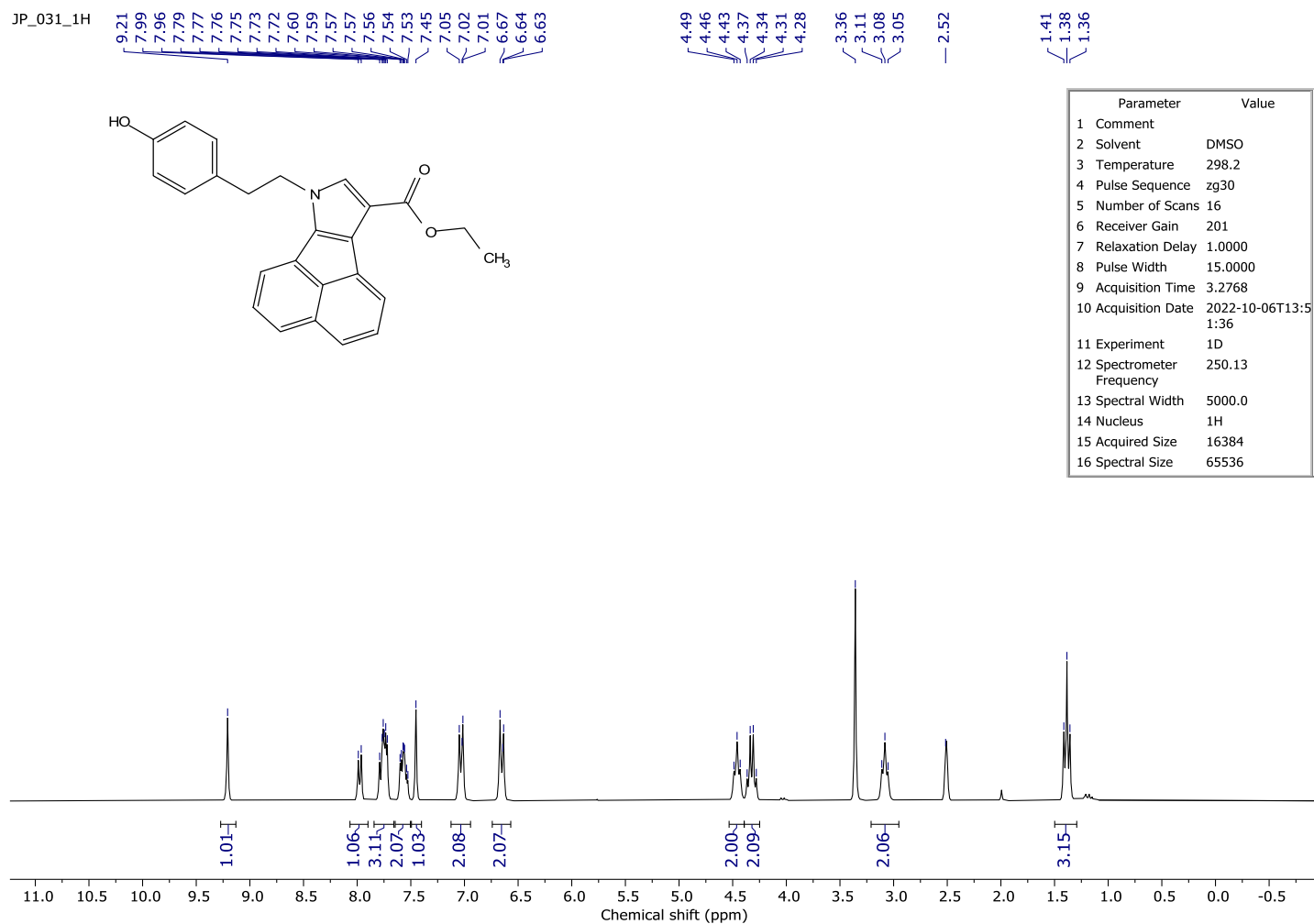


Figura S19 – ^1H RMN, 250 MHz, DMSO- d_6 (composto **4d**).

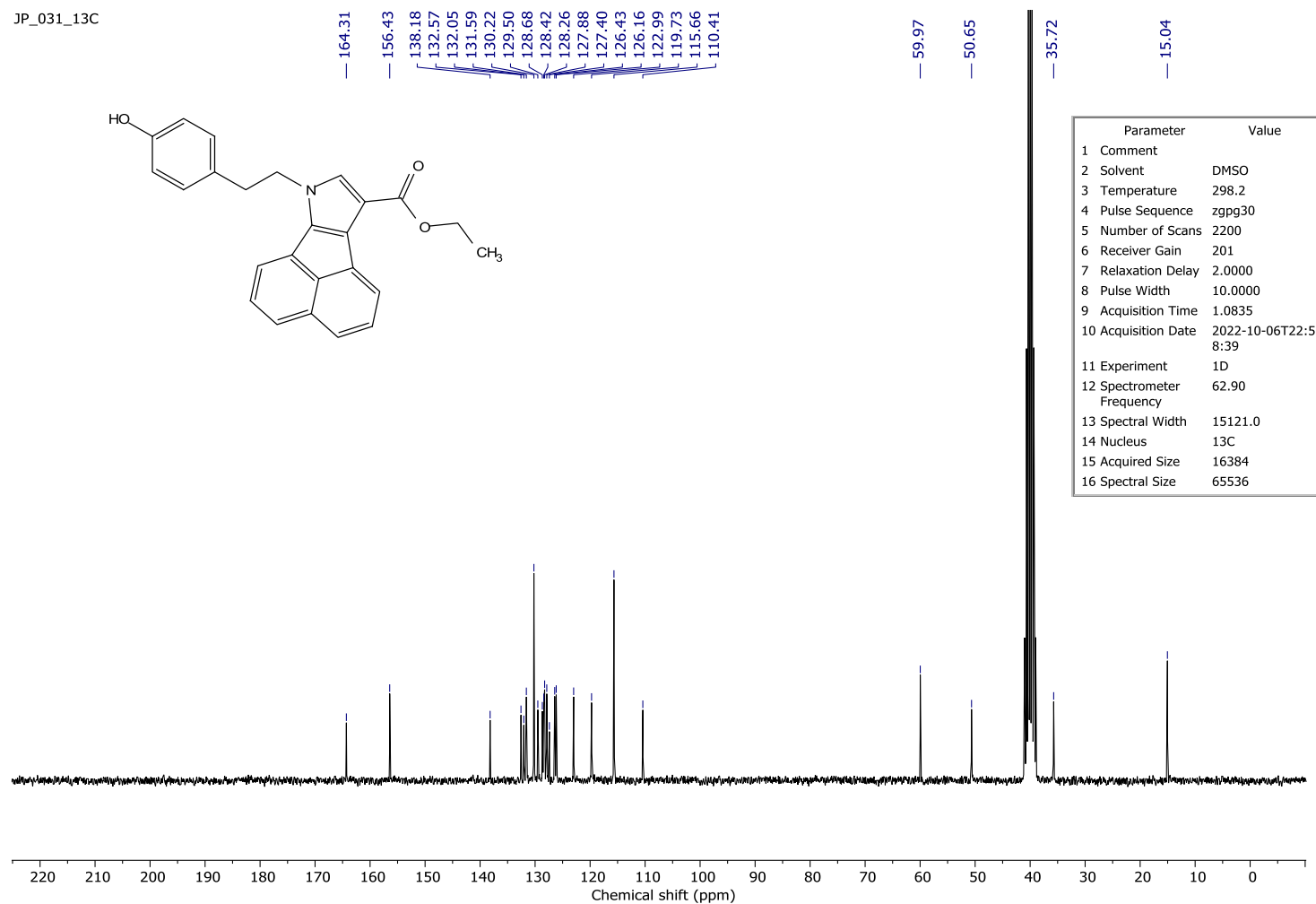


Figura S20 – ^{13}C RMN, 63 MHz, DMSO- d_6 (composto **4d**).

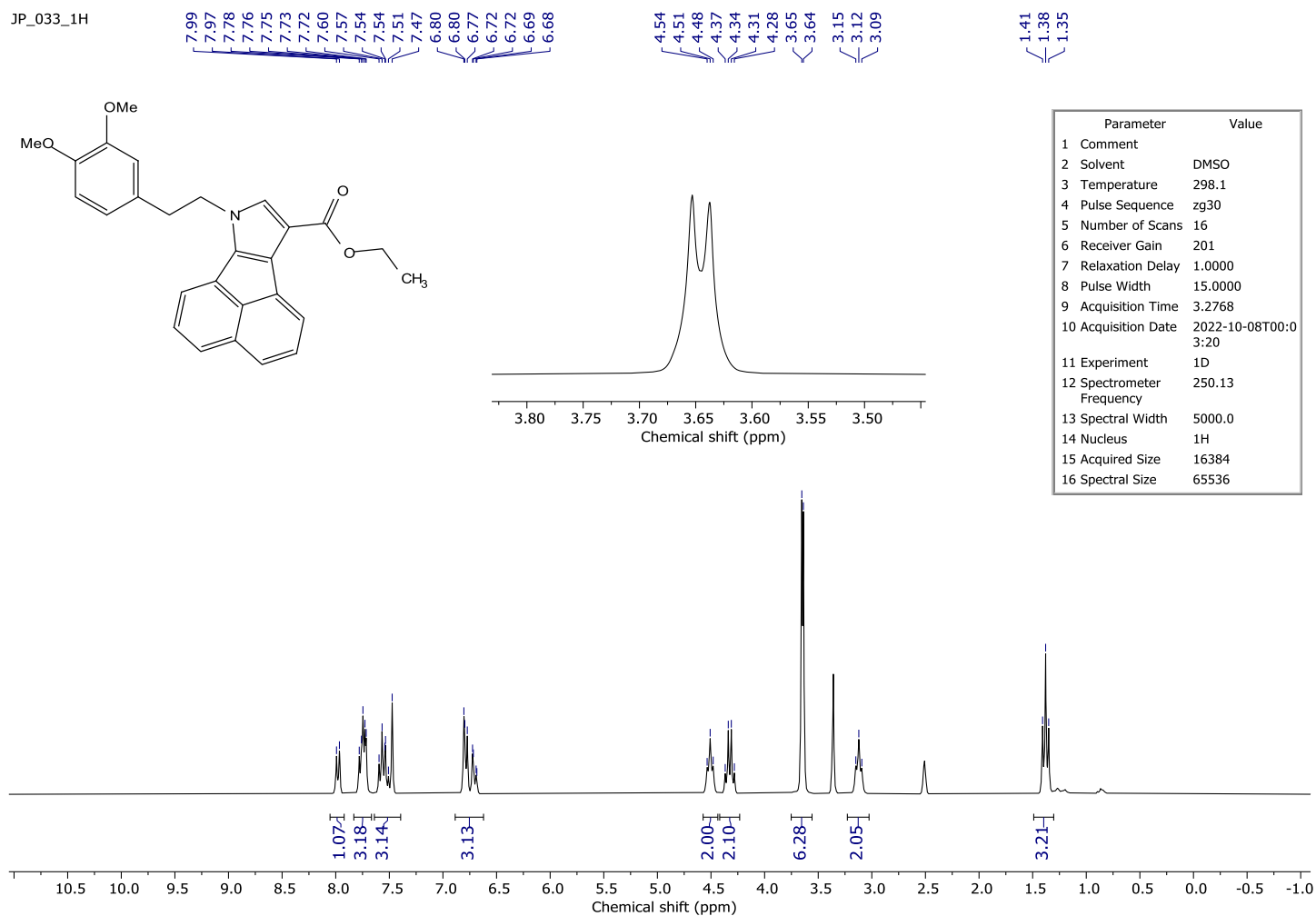


Figura S21 – ¹H RMN, 250 MHz, DMSO-d₆ (composto **4e**).

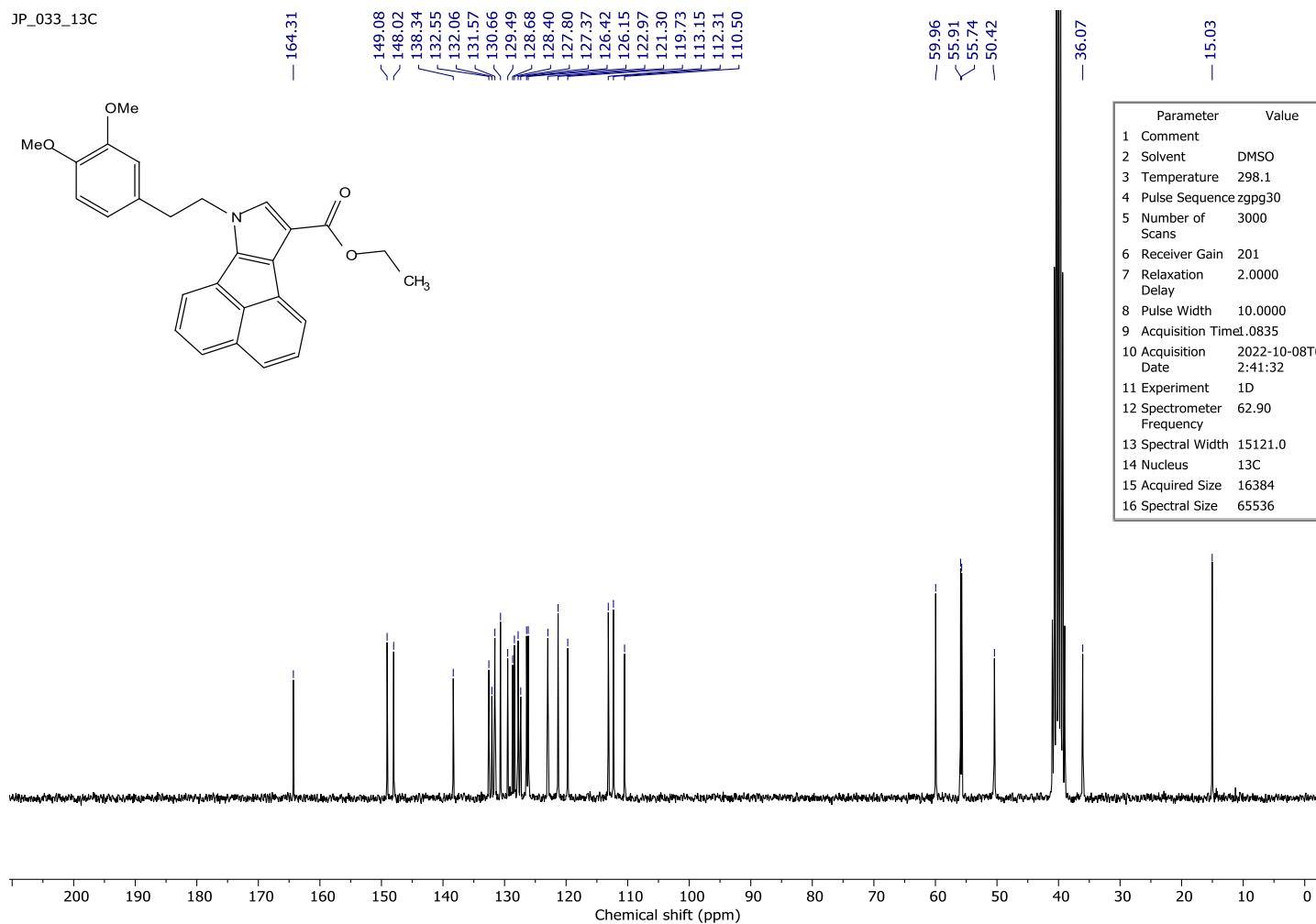


Figura S22 – ^{13}C RMN, 63 MHz, DMSO- d_6 (composto **4e**).

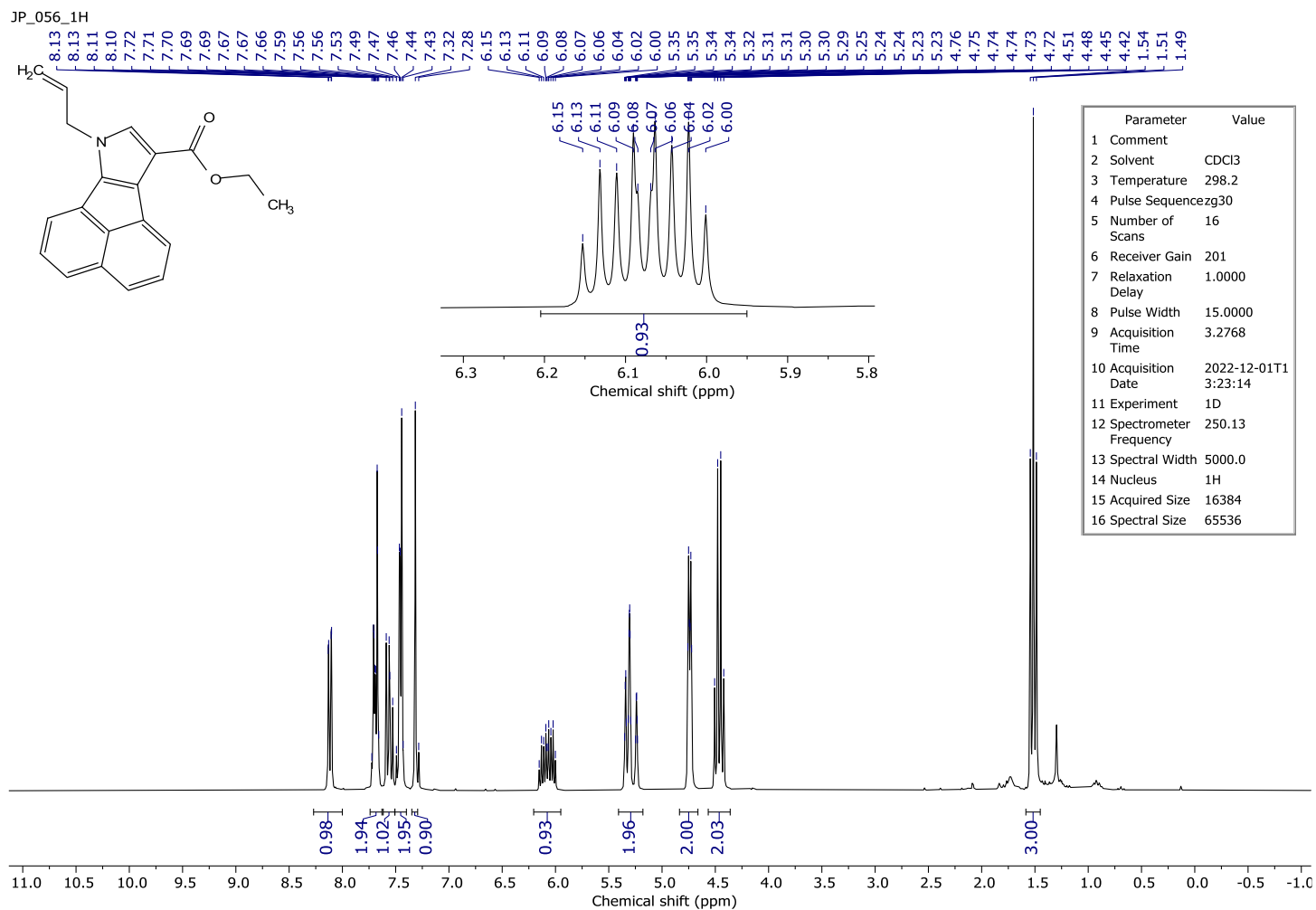


Figura S23 – ¹H RMN, 250 MHz, CDCl₃ (composto 4f).

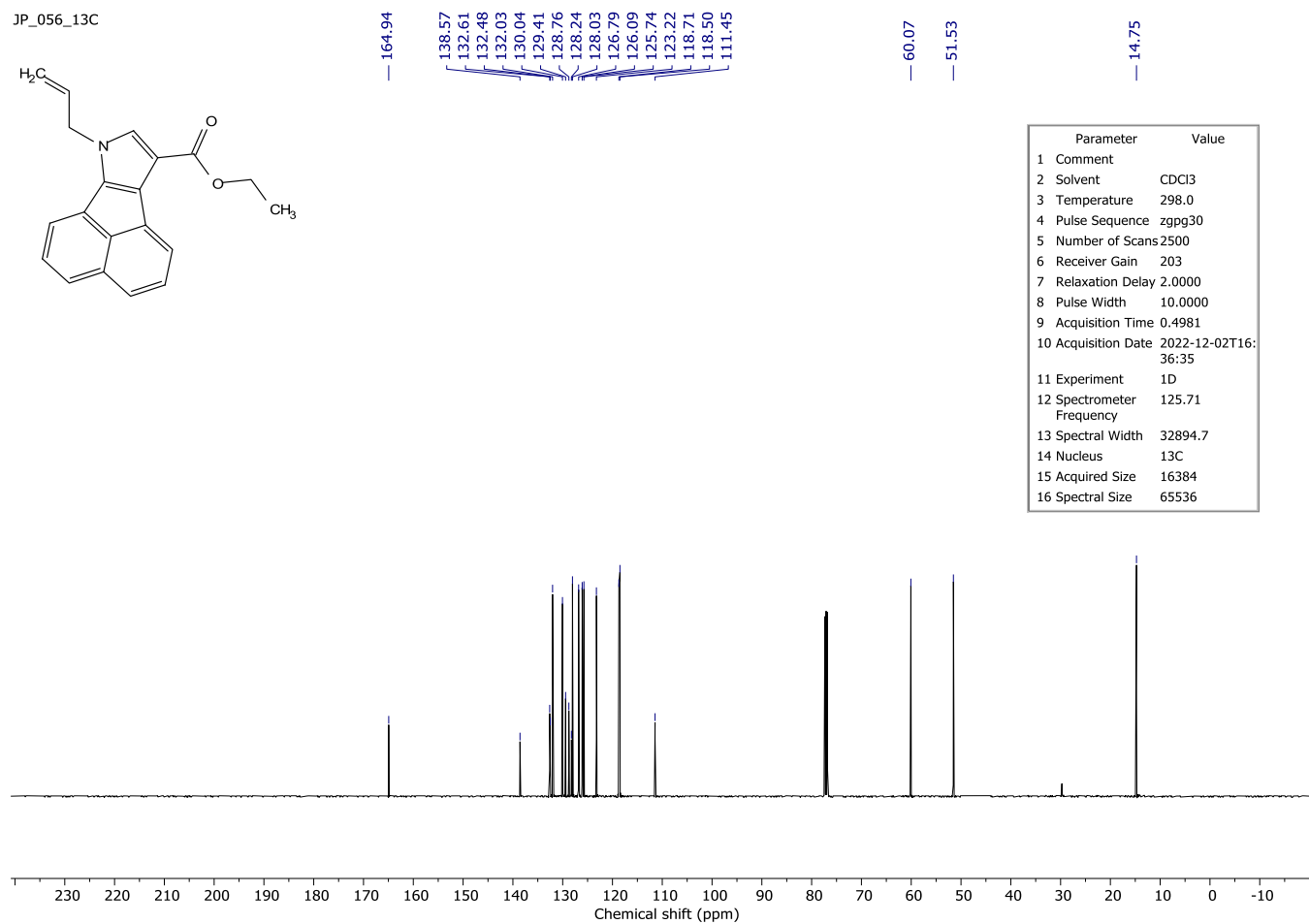


Figura S24 – ^{13}C RMN, 63 MHz, CDCl₃ (composto **4f**).

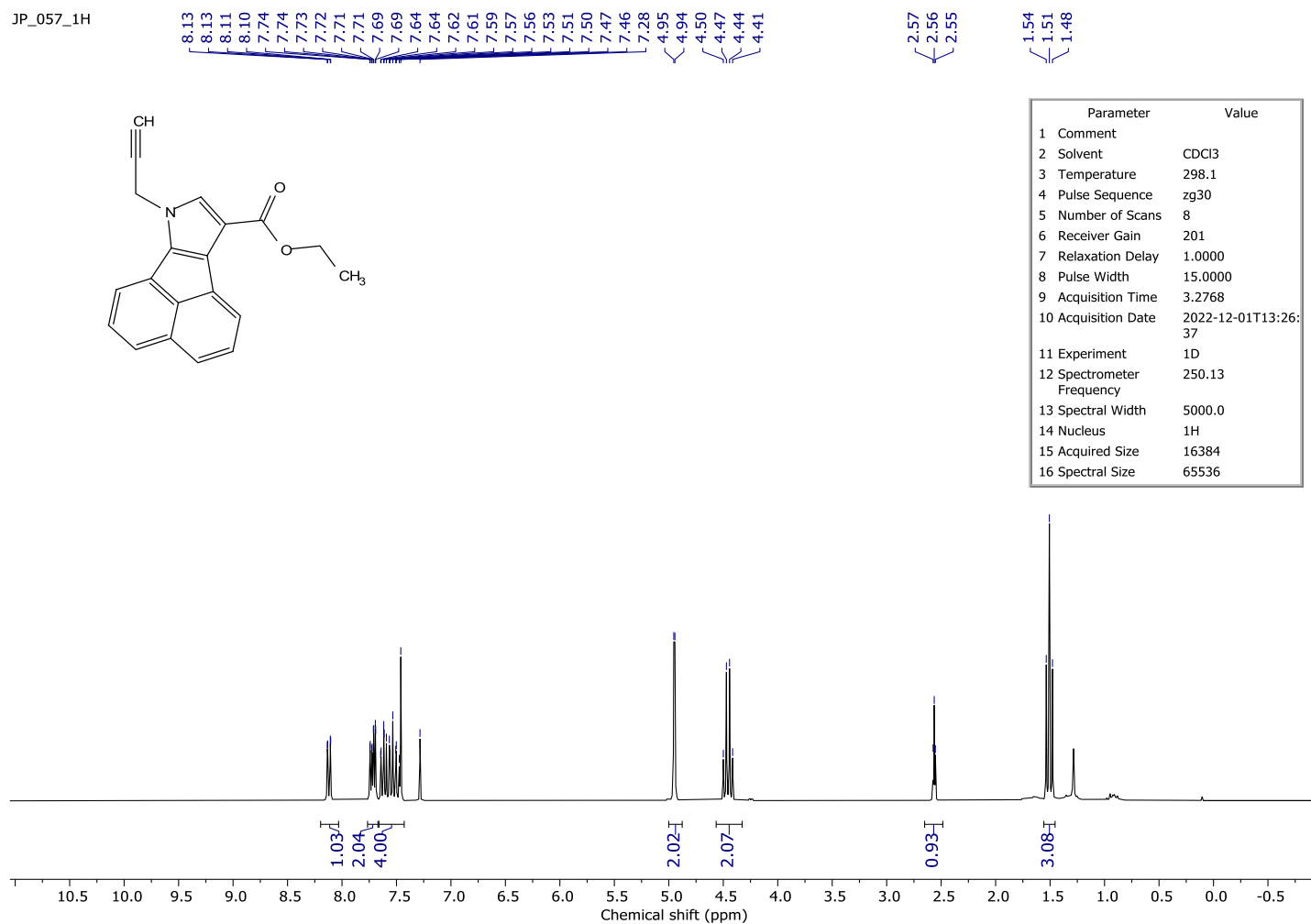


Figura S25 – ¹H RMN, 250 MHz, CDCl₃ (composto **4g**).

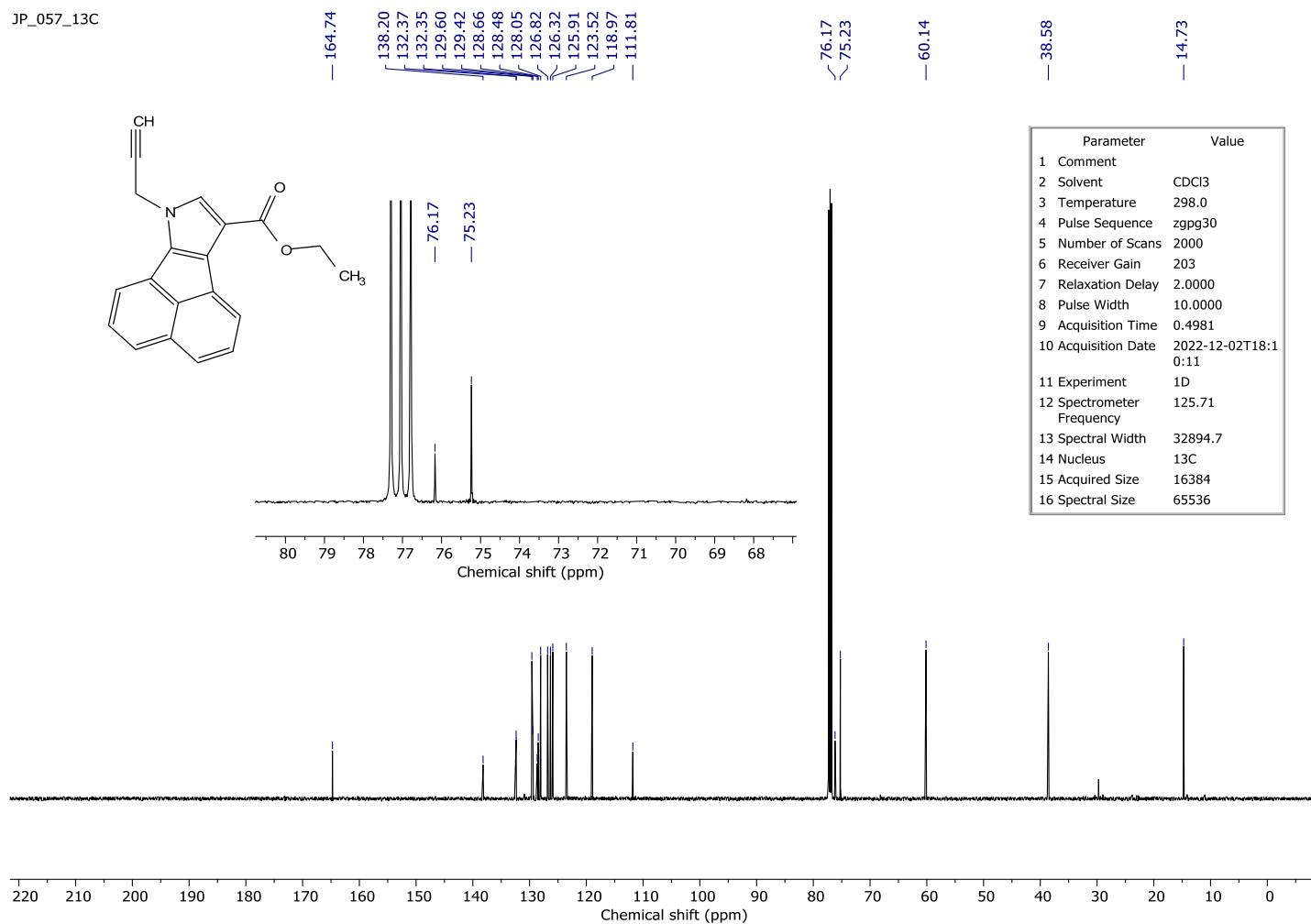


Figura S26 – ^{13}C RMN, 63 MHz, CDCl_3 (composto **4g**).

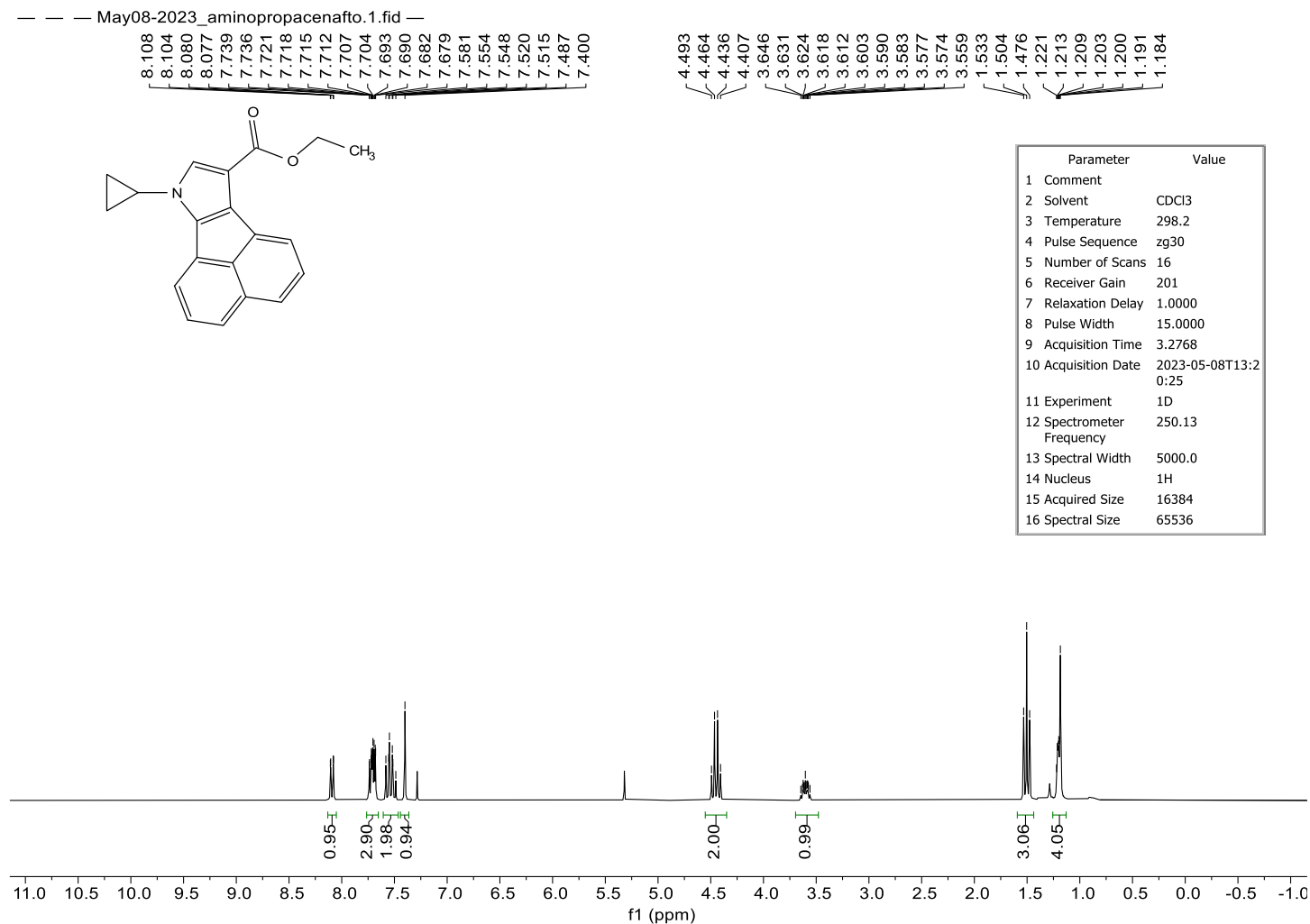


Figura S27 – ¹H RMN, 250 MHz, CDCl₃ (composto **4j**).

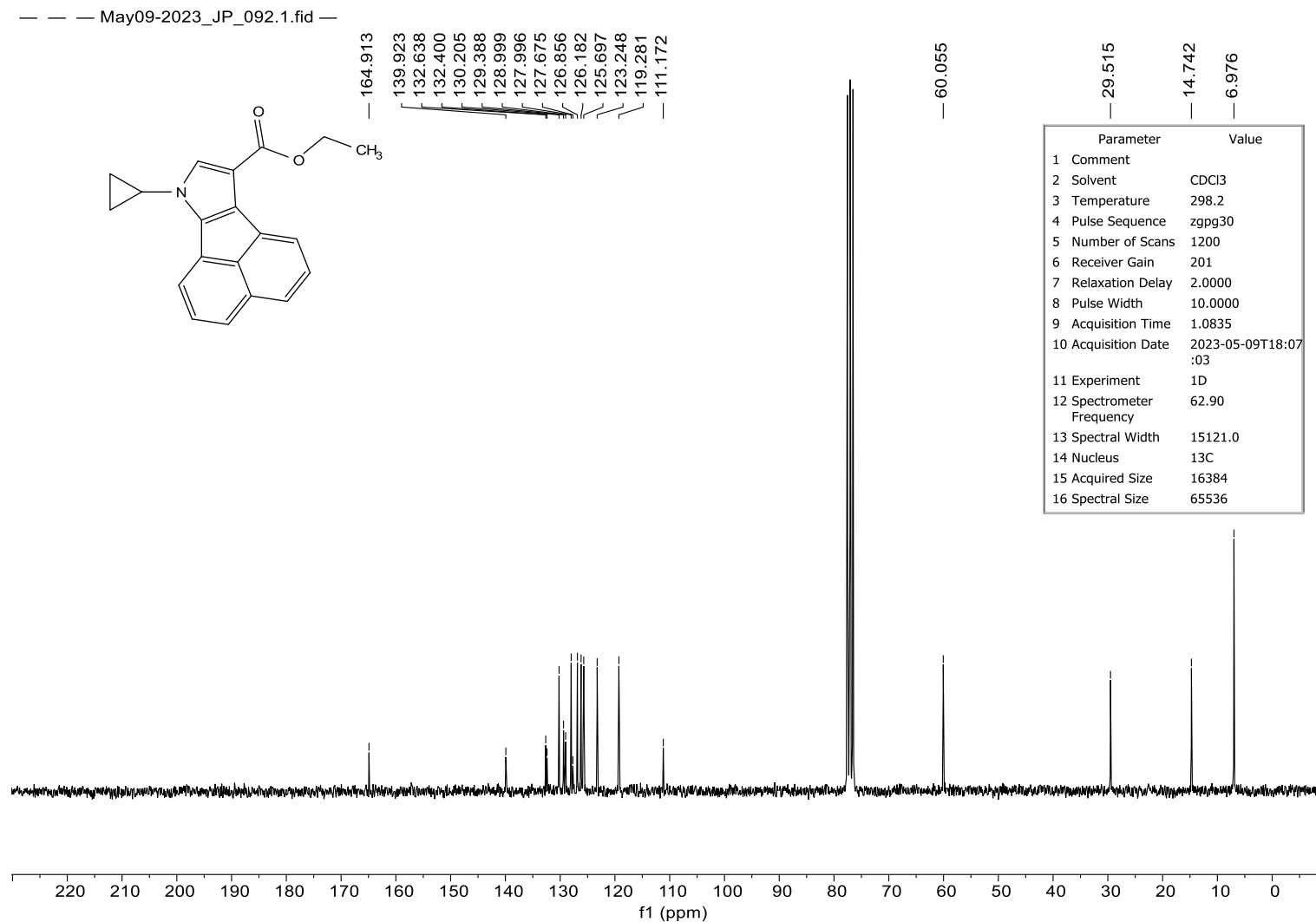


Figura S28 – ^{13}C RMN, 63 MHz, CDCl_3 (composto 4j).

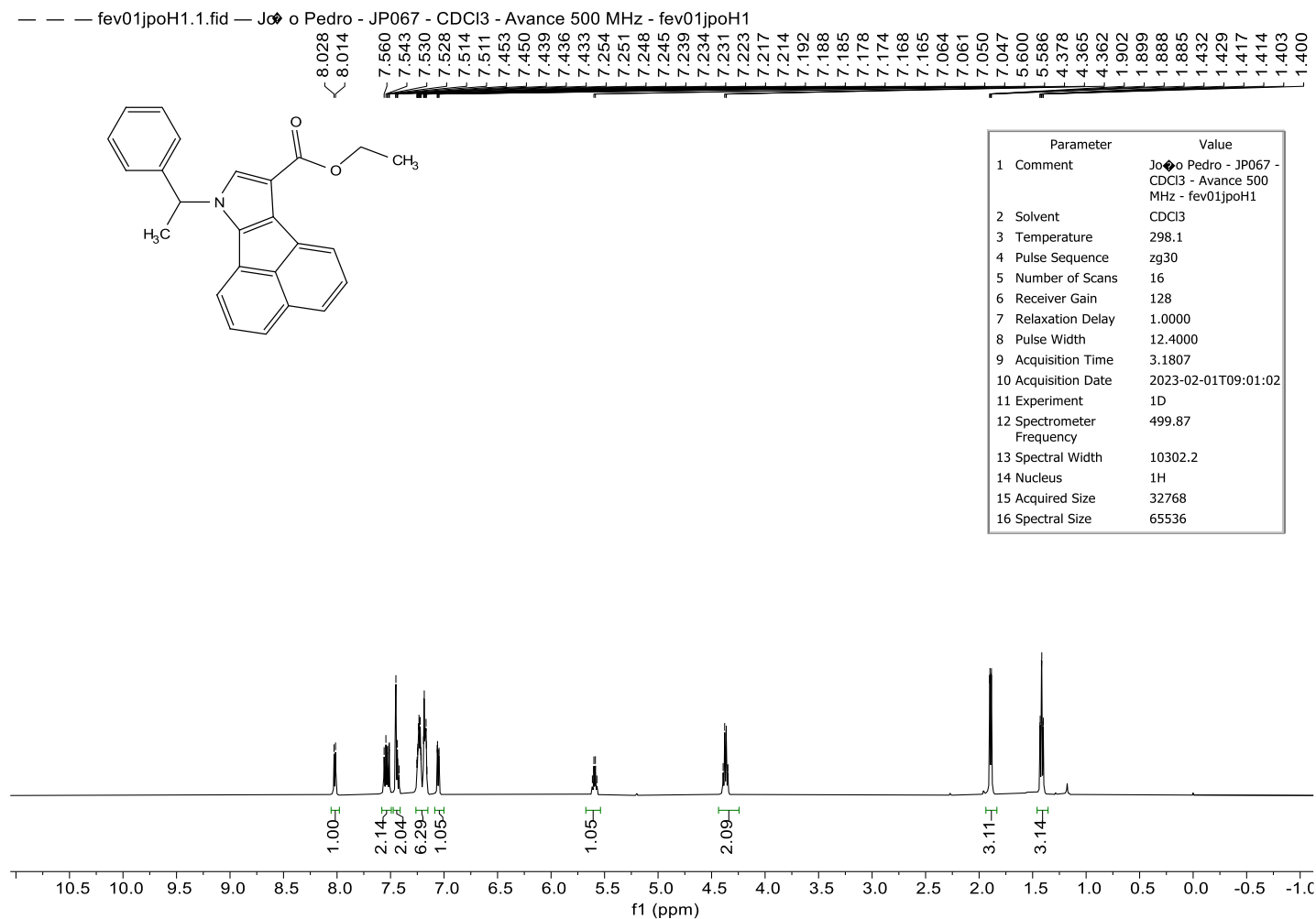


Figura S29 – ¹H RMN, 500 MHz, CDCl₃ (composto **4k**).

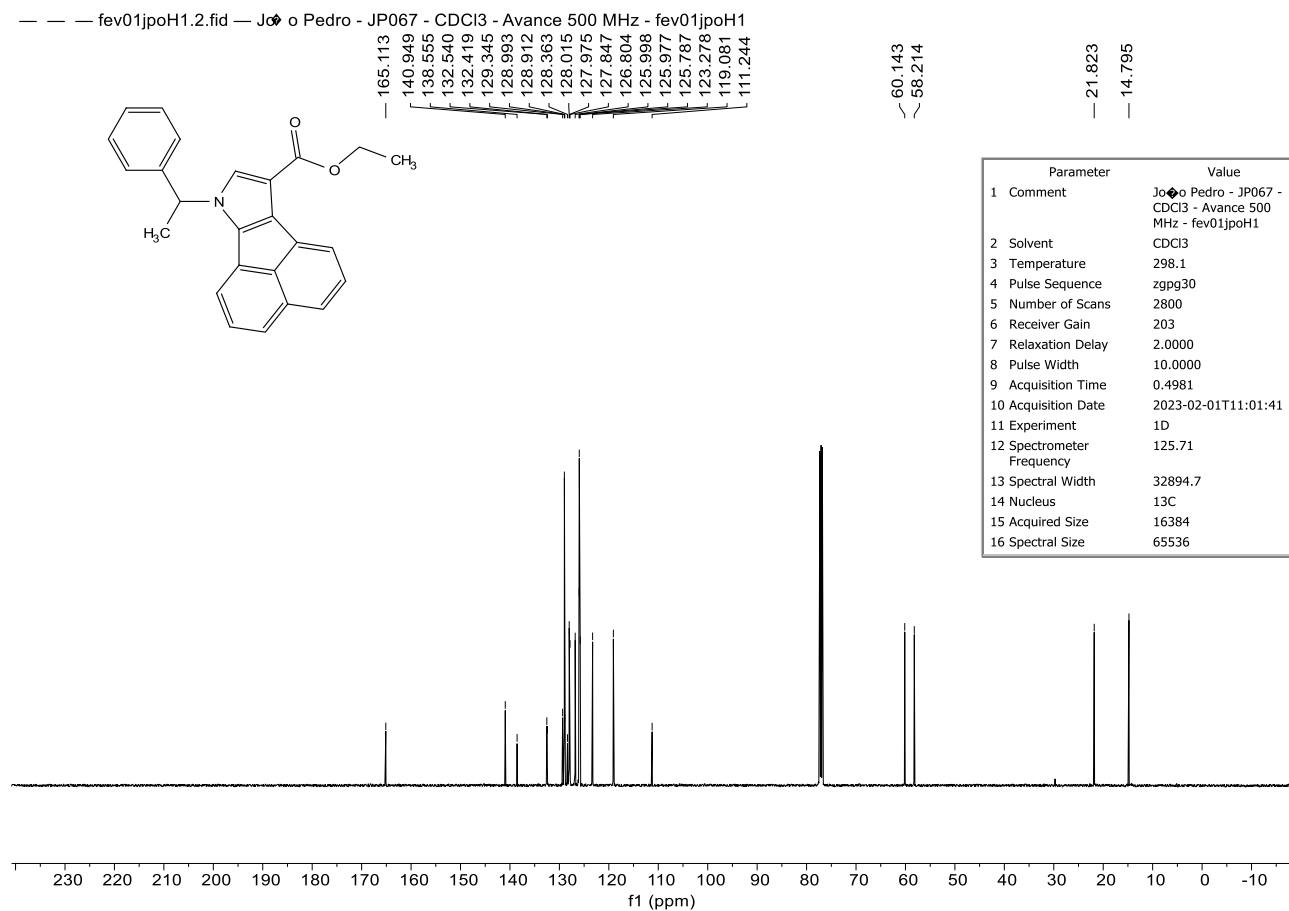


Figura S30 – ¹³C RMN, 125 MHz, CDCl₃ (composto **4k**).

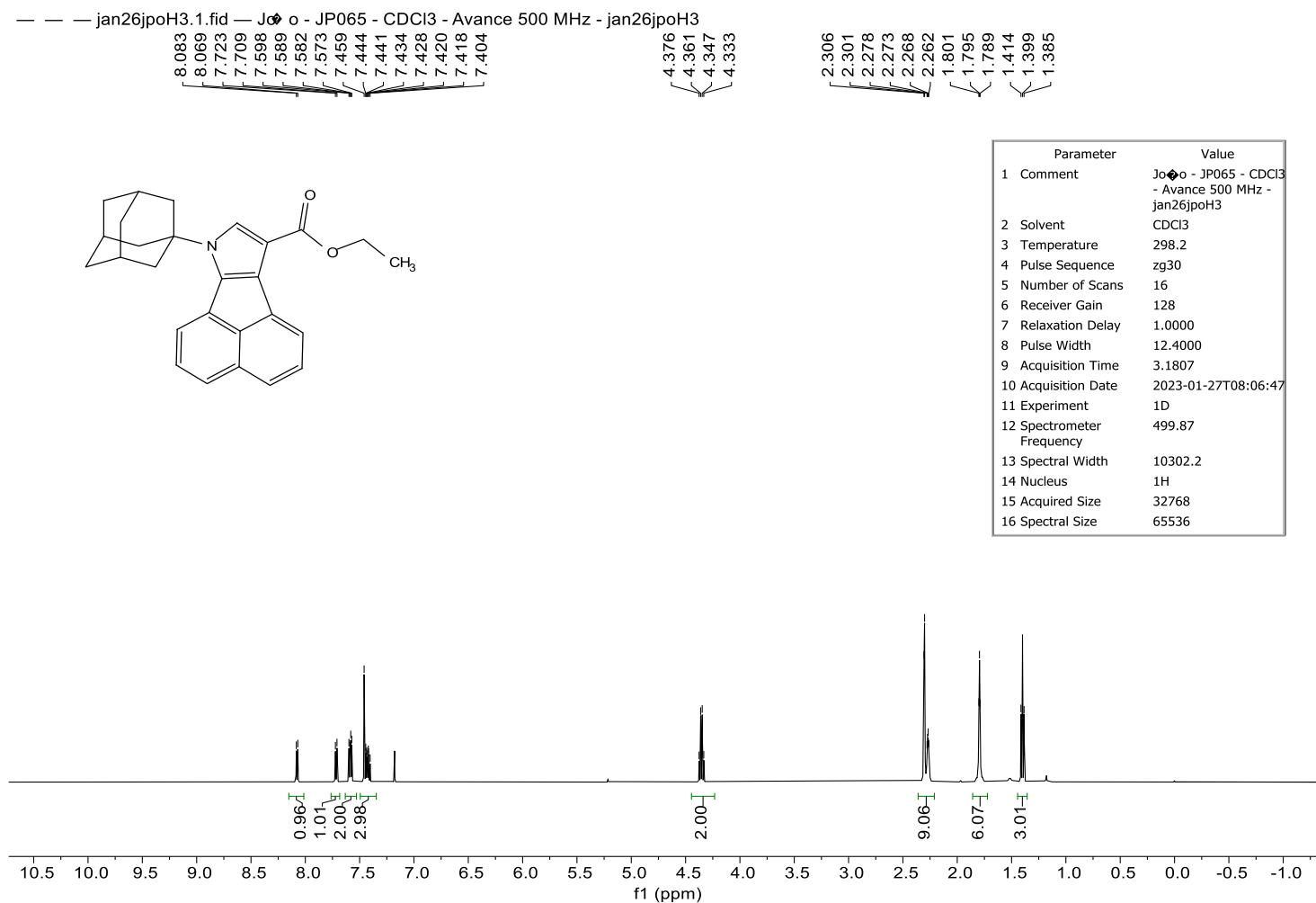


Figura S31 – ¹H RMN, 500 MHz, CDCl₃ (composto **4l**).

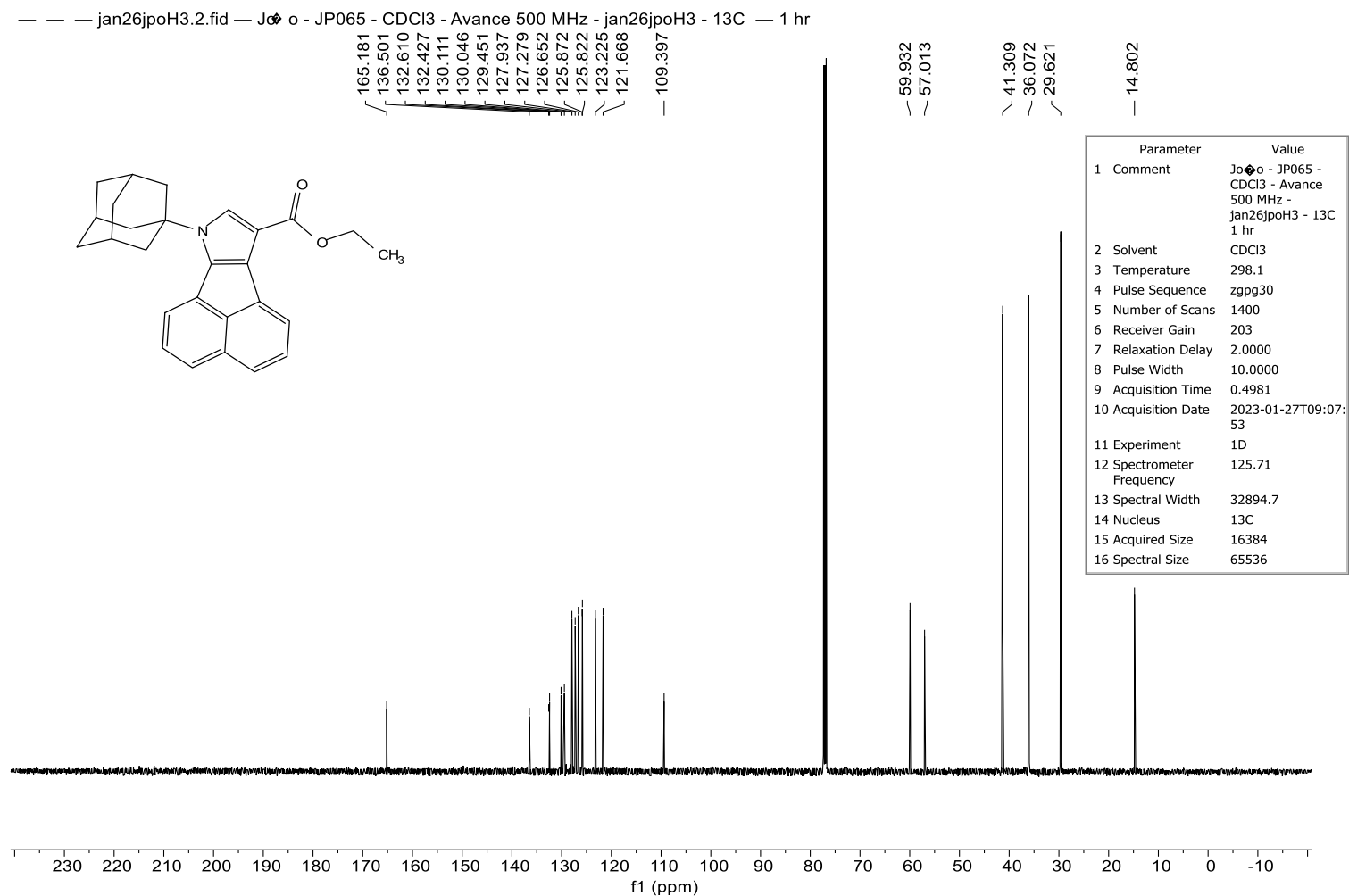


Figura S32 – ¹³C RMN, 125 MHz, CDCl₃ (composto **4l**).

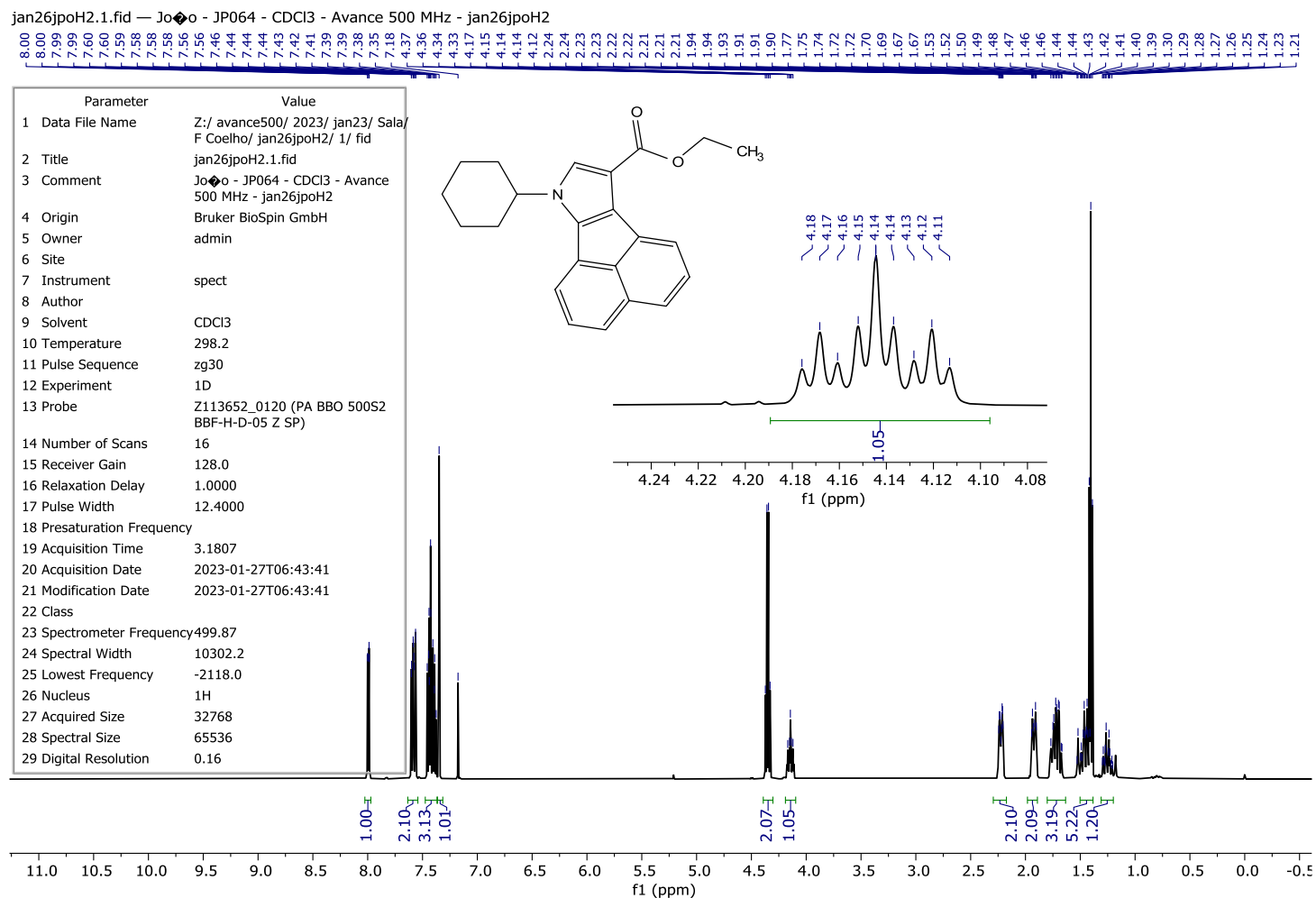


Figura S33 – ¹H RMN, 500 MHz, CDCl₃ (composto **4m**).

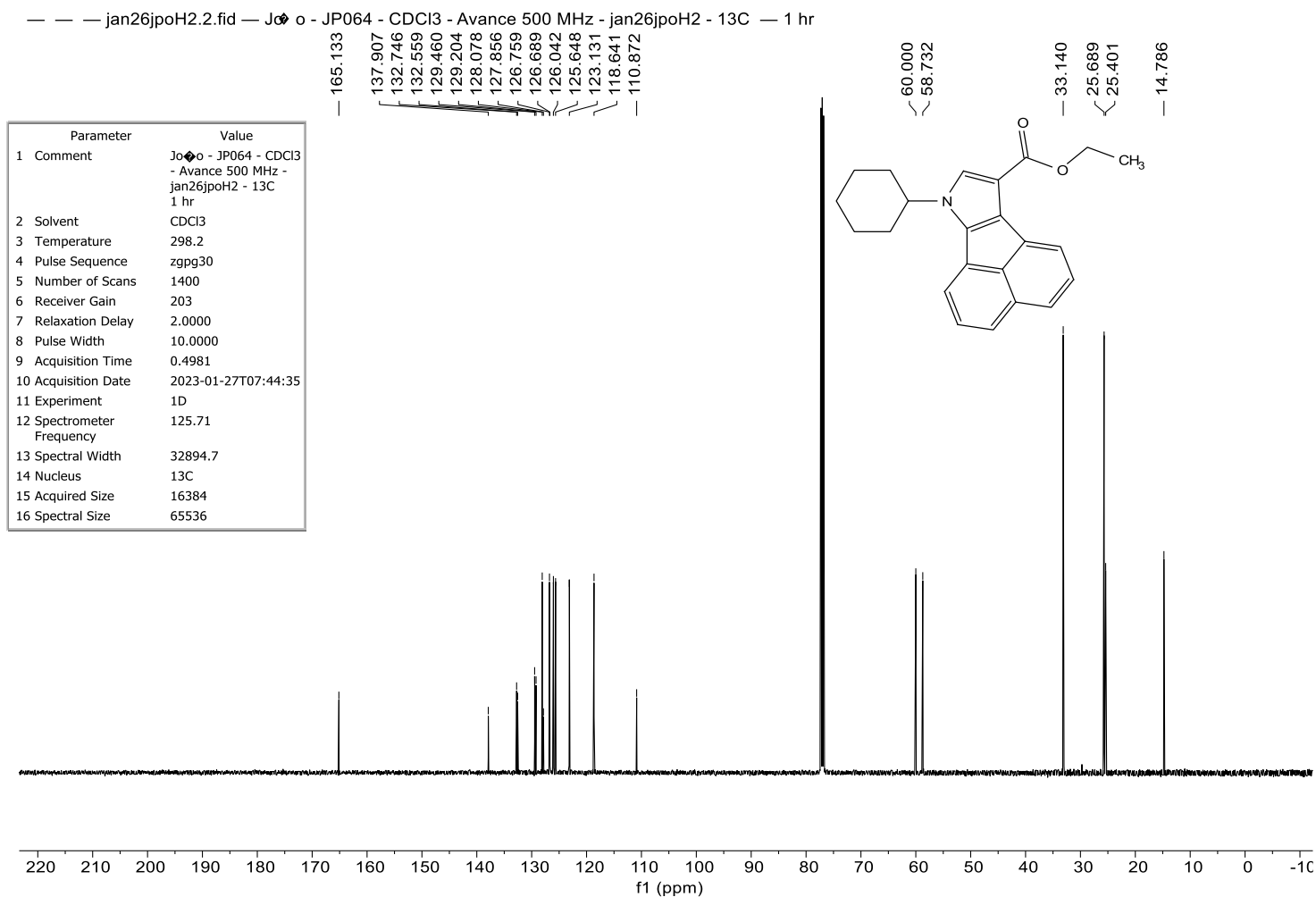


Figura S34 – ¹³C RMN, 125 MHz, CDCl₃ (composto **4m**).

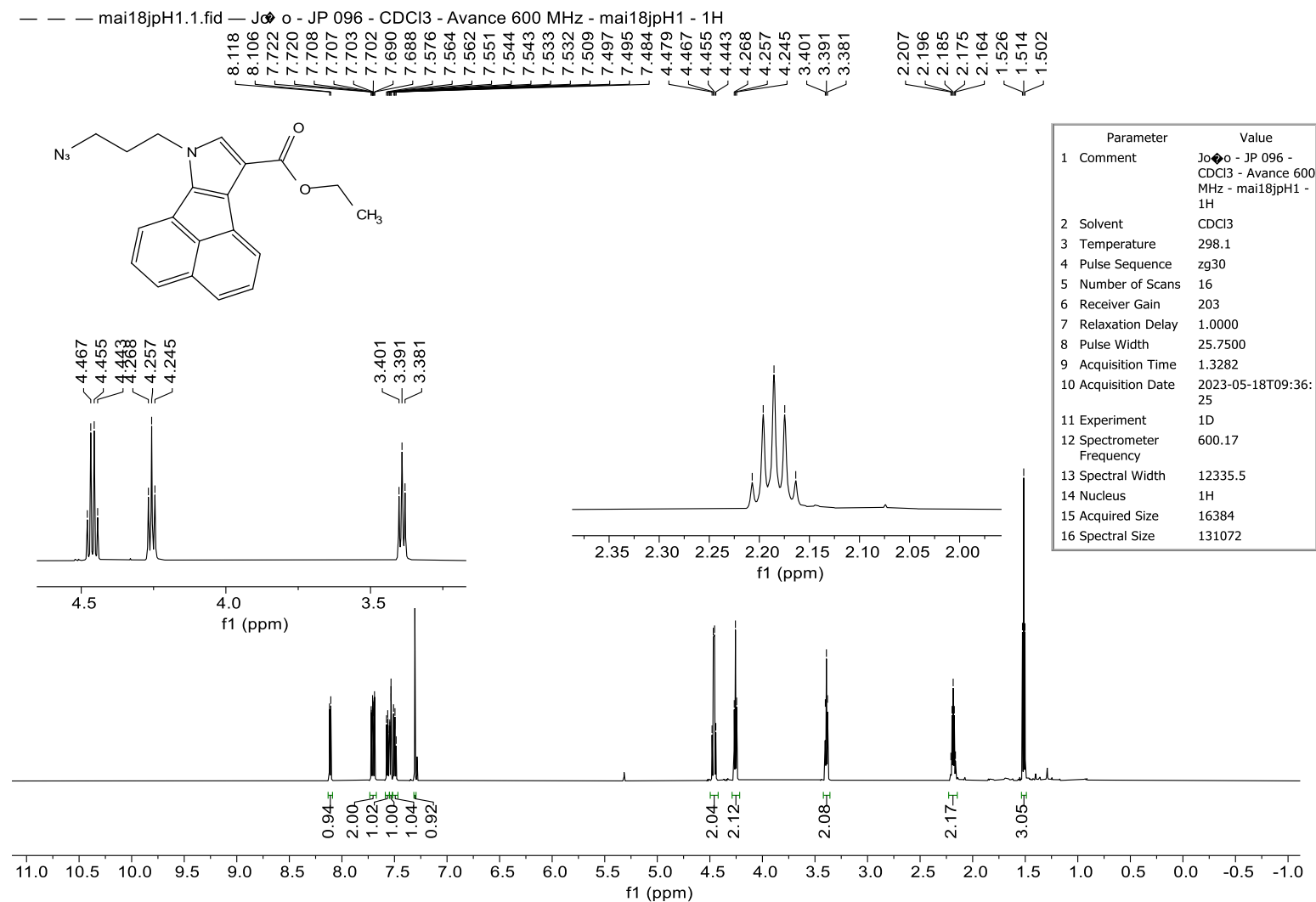


Figura S35 – ¹H RMN, 600 MHz, CDCl₃ (composto **4n**).

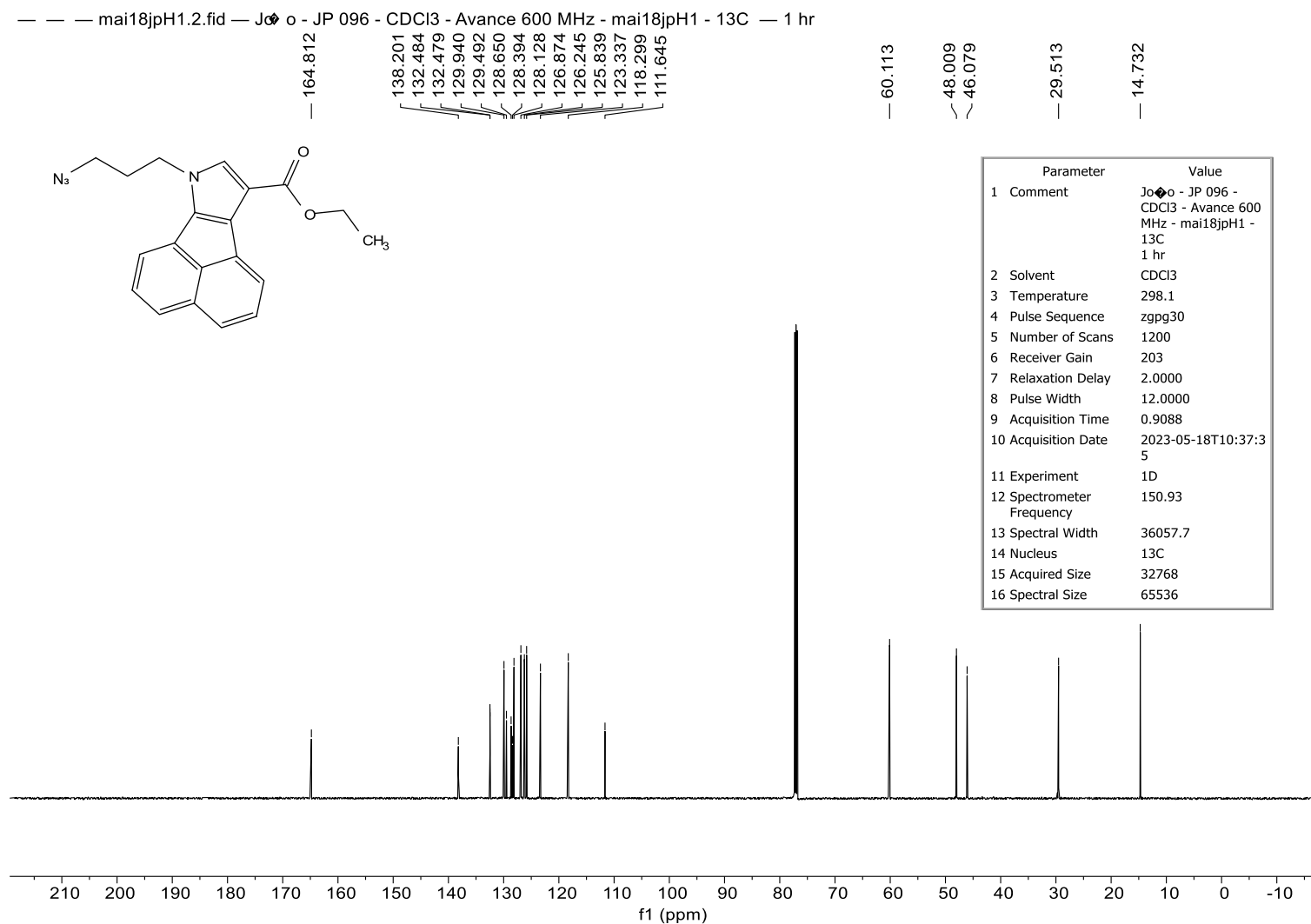


Figura S36 — ¹³C RMN, 150 MHz, CDCl₃ (composto **4n**).

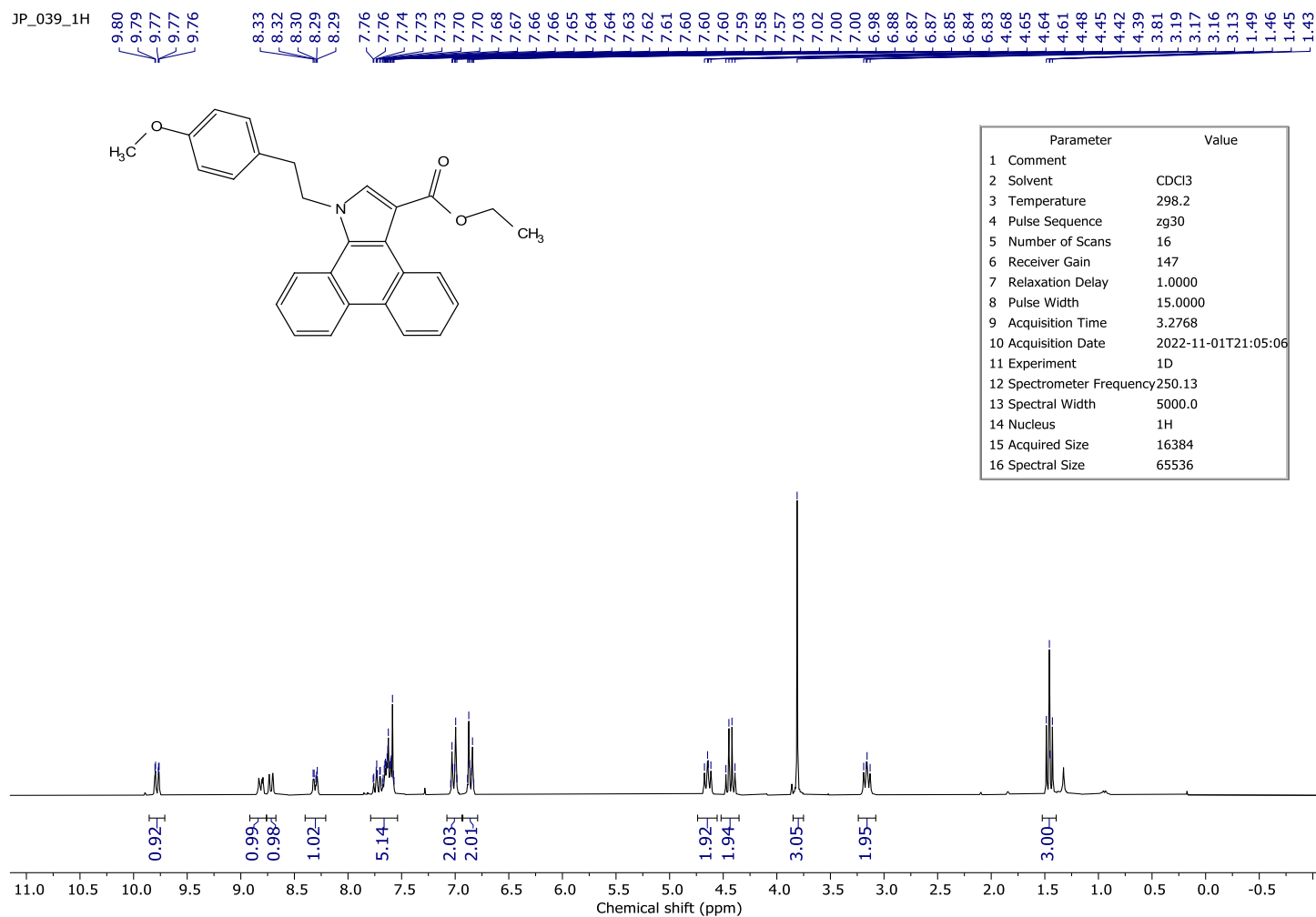


Figura S37 – ¹H RMN, 250 MHz, CDCl₃ (composto **5a**).

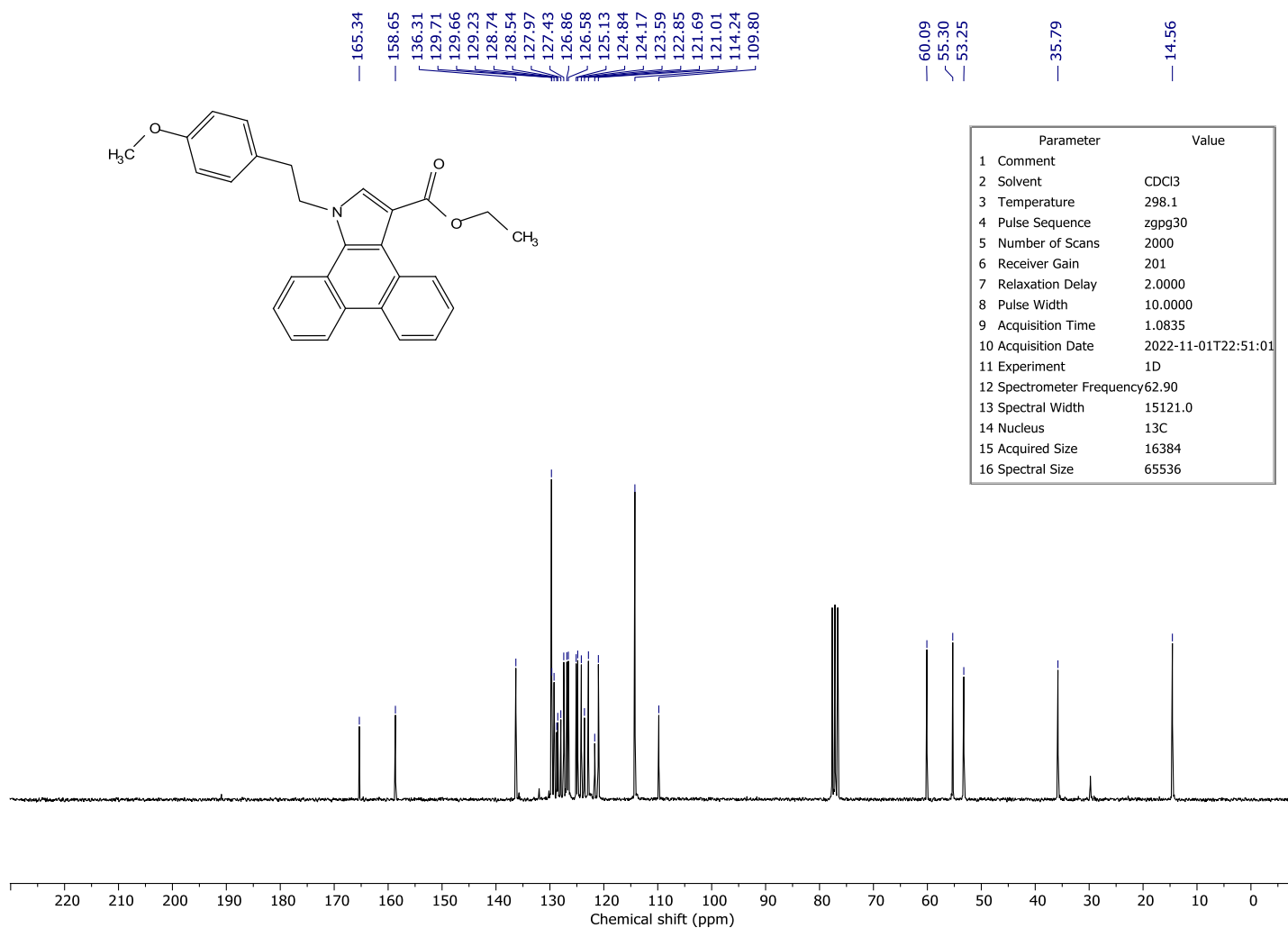


Figura S38 – ¹³C RMN, 63 MHz, CDCl₃ (composto **5a**).

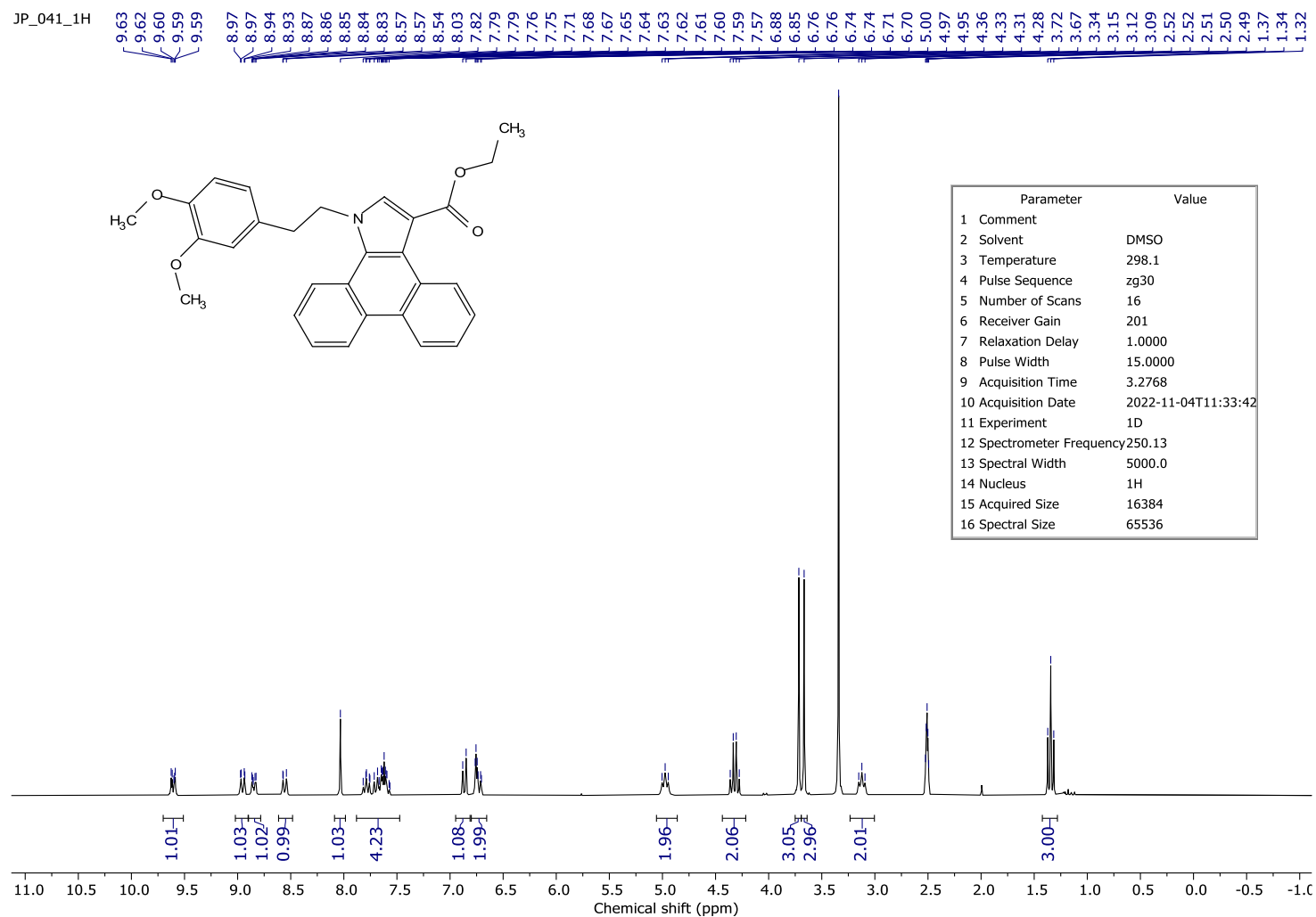


Figura S39 – ¹H RMN, 250 MHz, DMSO-d₆ (composto **5b**).

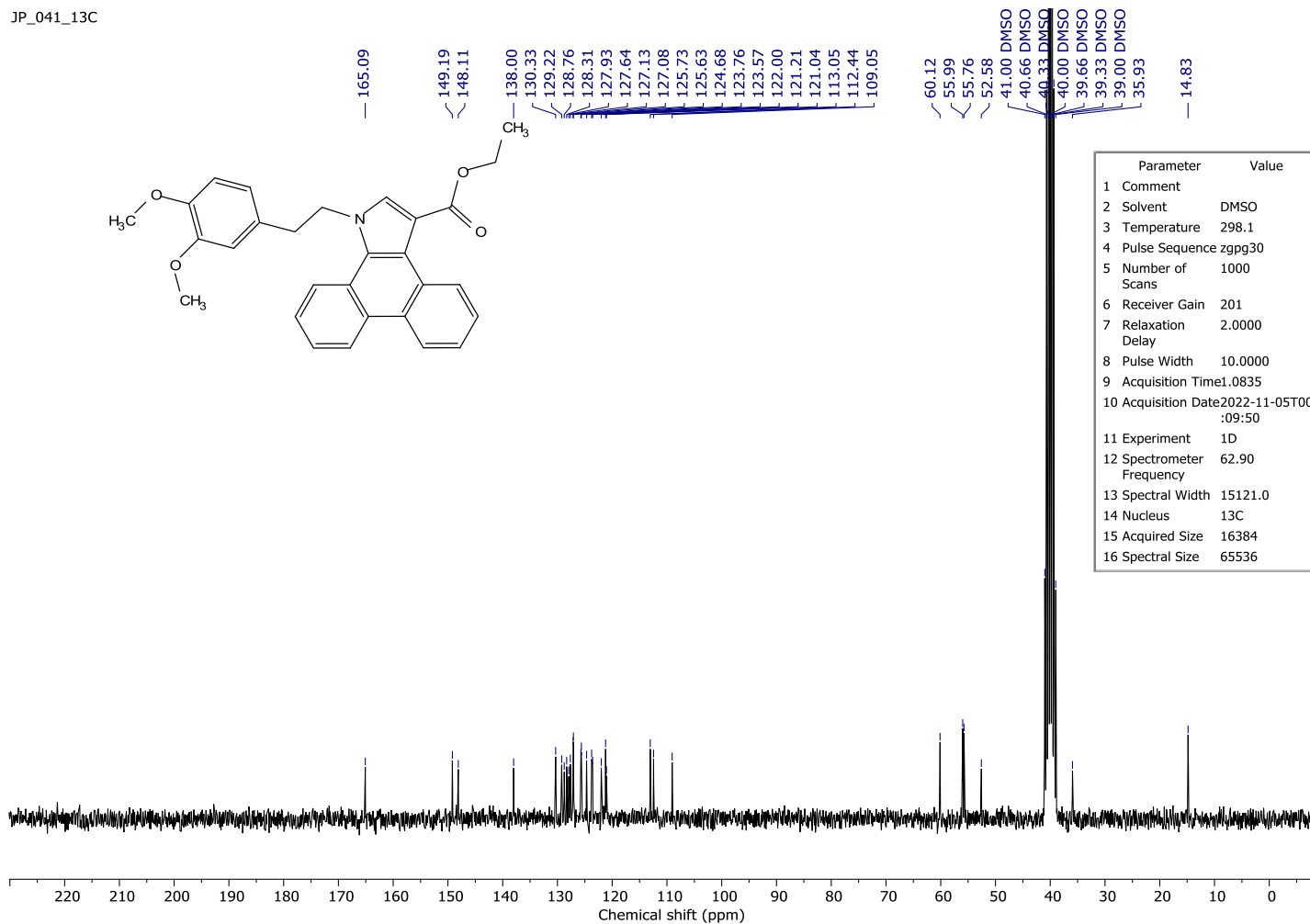


Figura S40 – ^{13}C RMN, 63 MHz, DMSO- d_6 (composto **5b**).

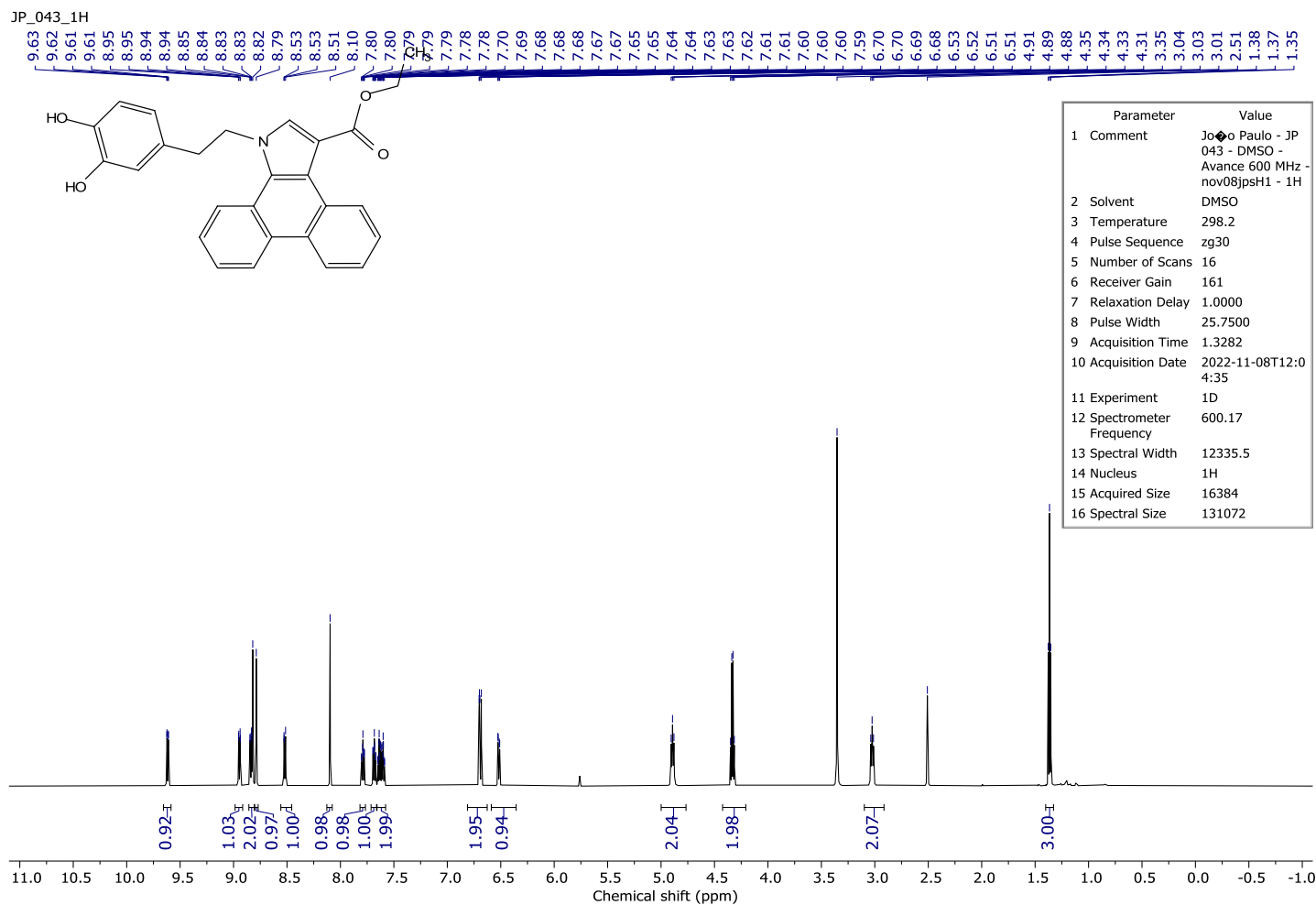


Figura S41 – ^1H RMN, 250 MHz, DMSO- d_6 (composto **5c**).

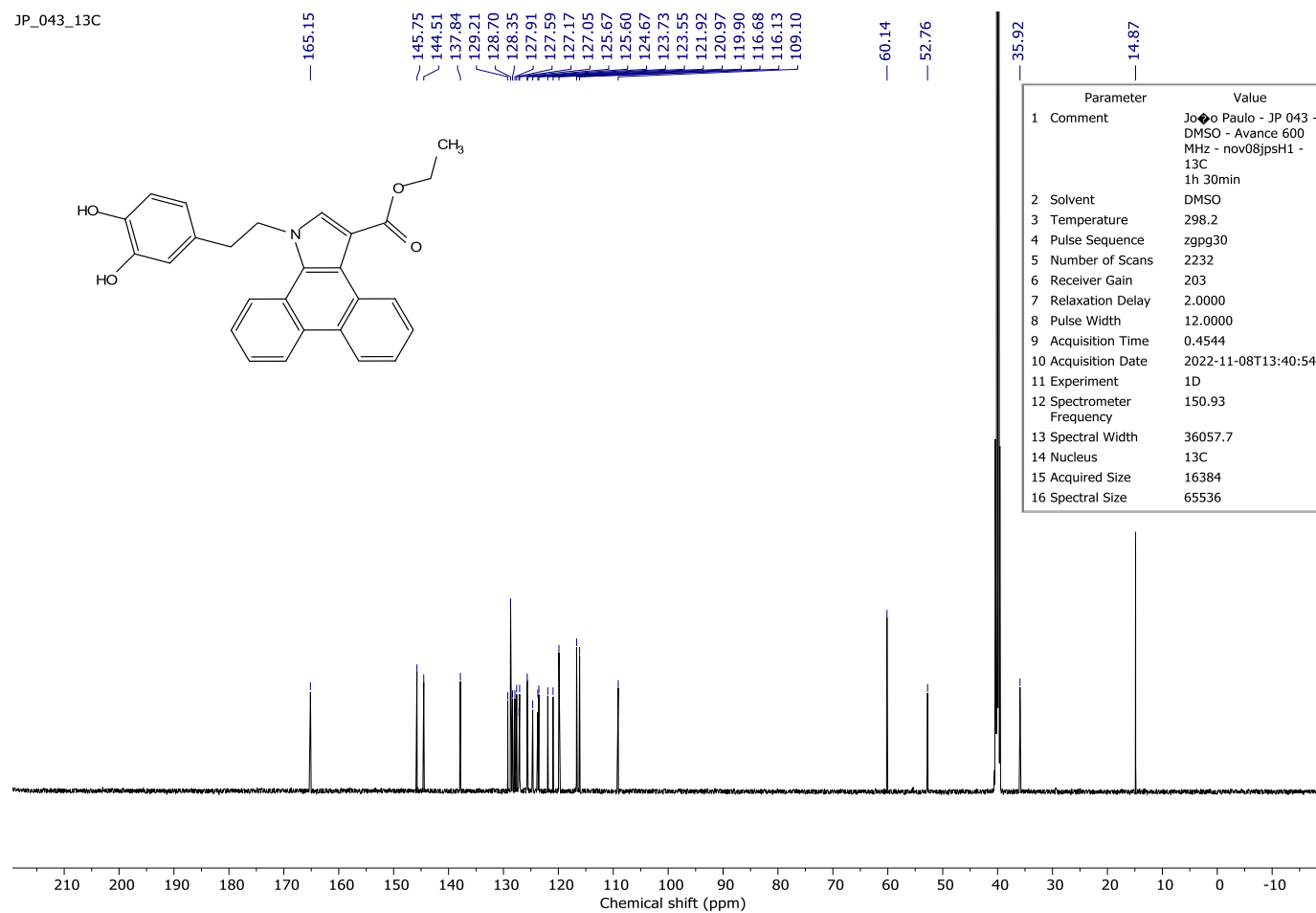


Figura S42 – ¹³C RMN, 63 MHz, DMSO-d₆ (composto **5c**).

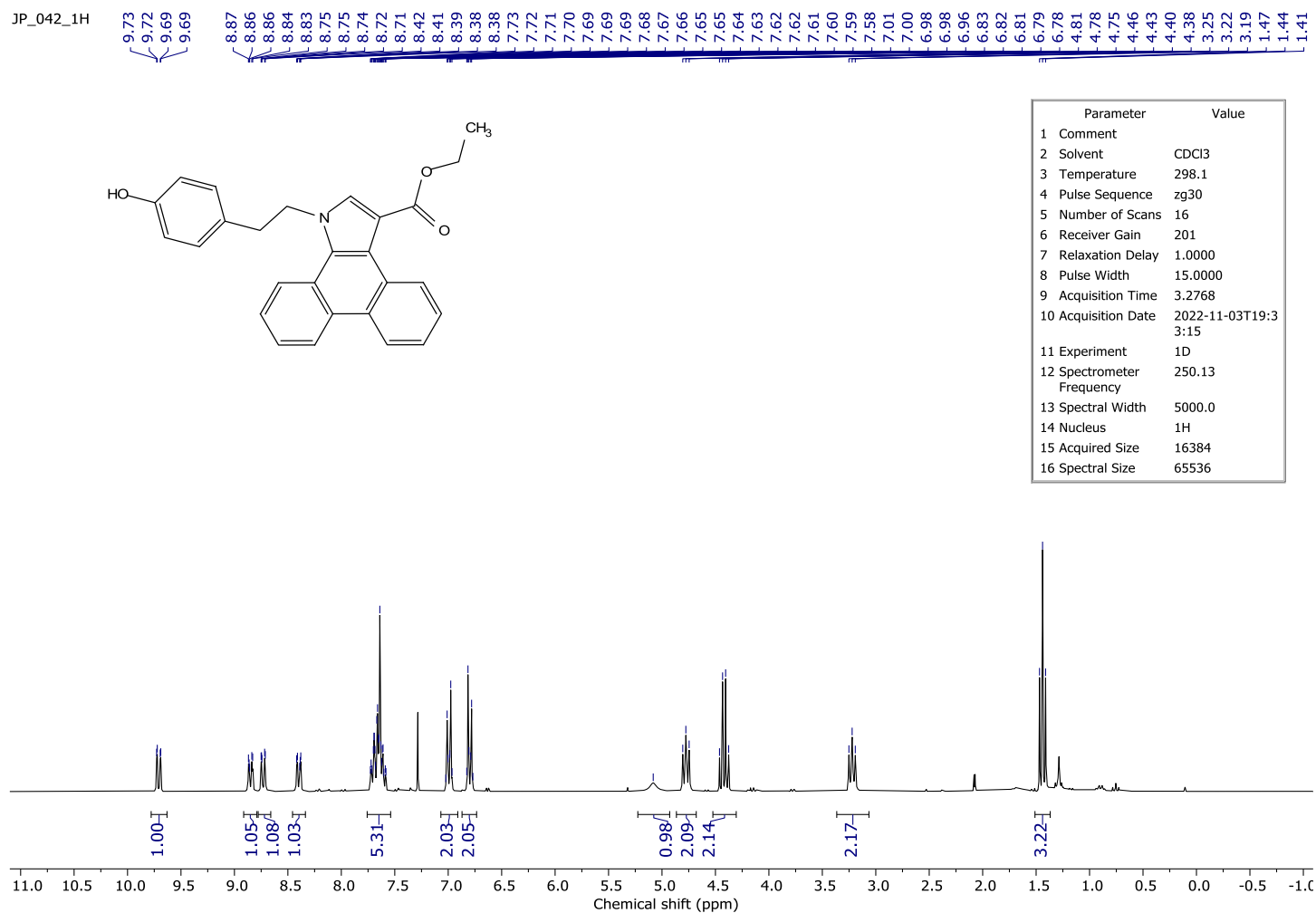


Figura S43 – ¹H RMN, 250 MHz, CDCl₃ (composto **5d**).

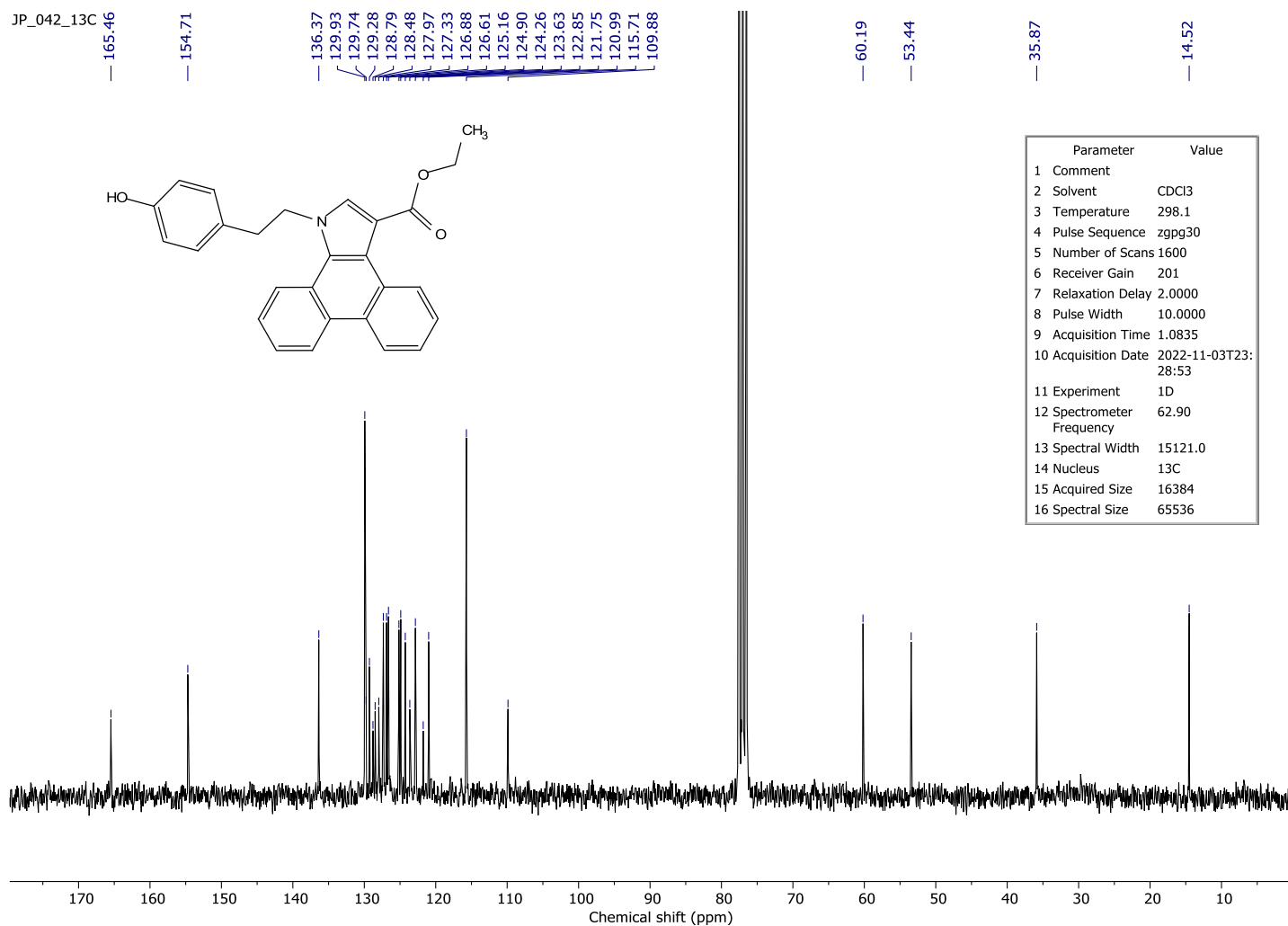


Figura S44 – ¹³C RMN, 63 MHz, CDCl₃ (composto **5d**).

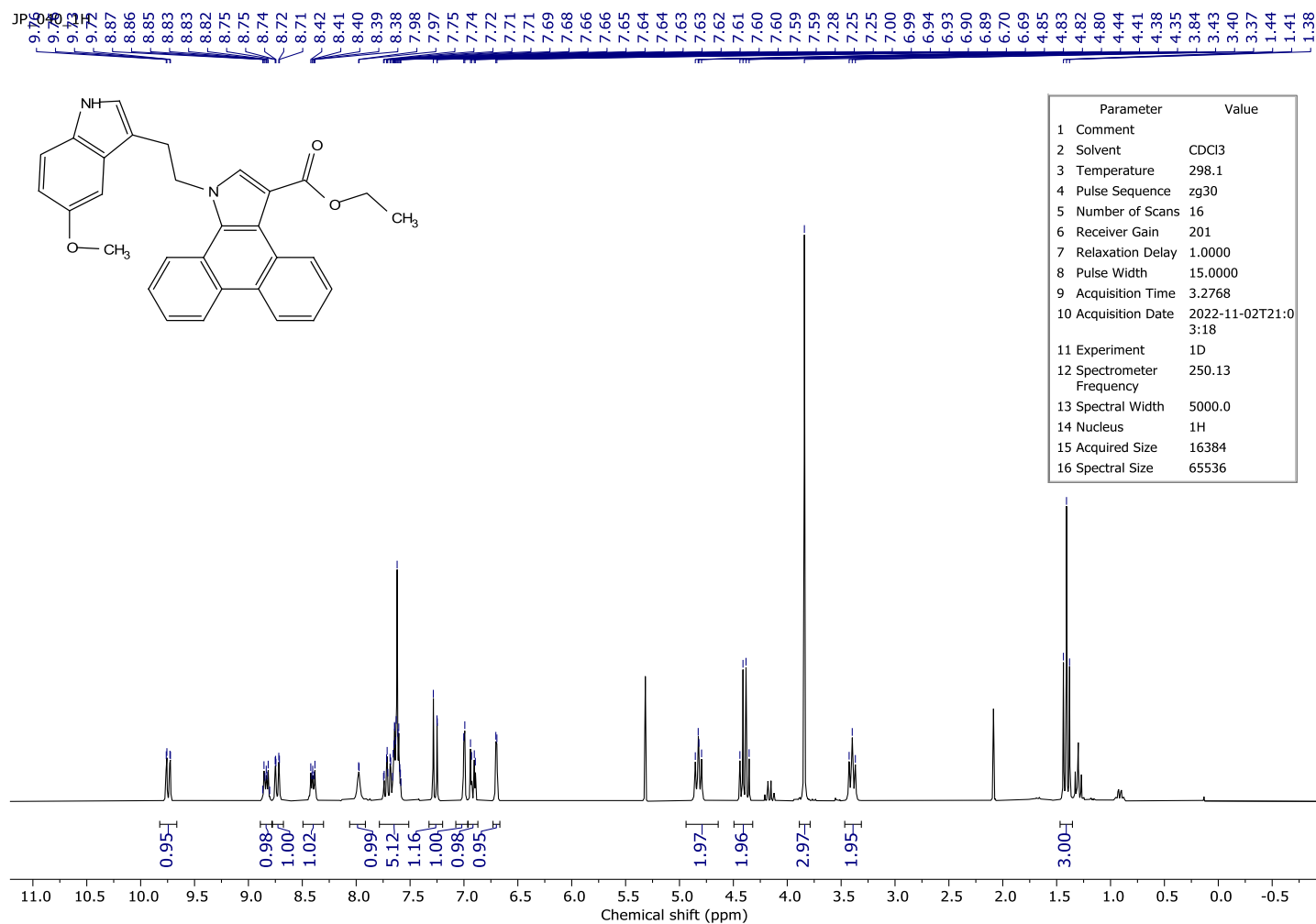


Figura S45 – ¹H RMN, 250 MHz, CDCl₃ (composto **5e**).

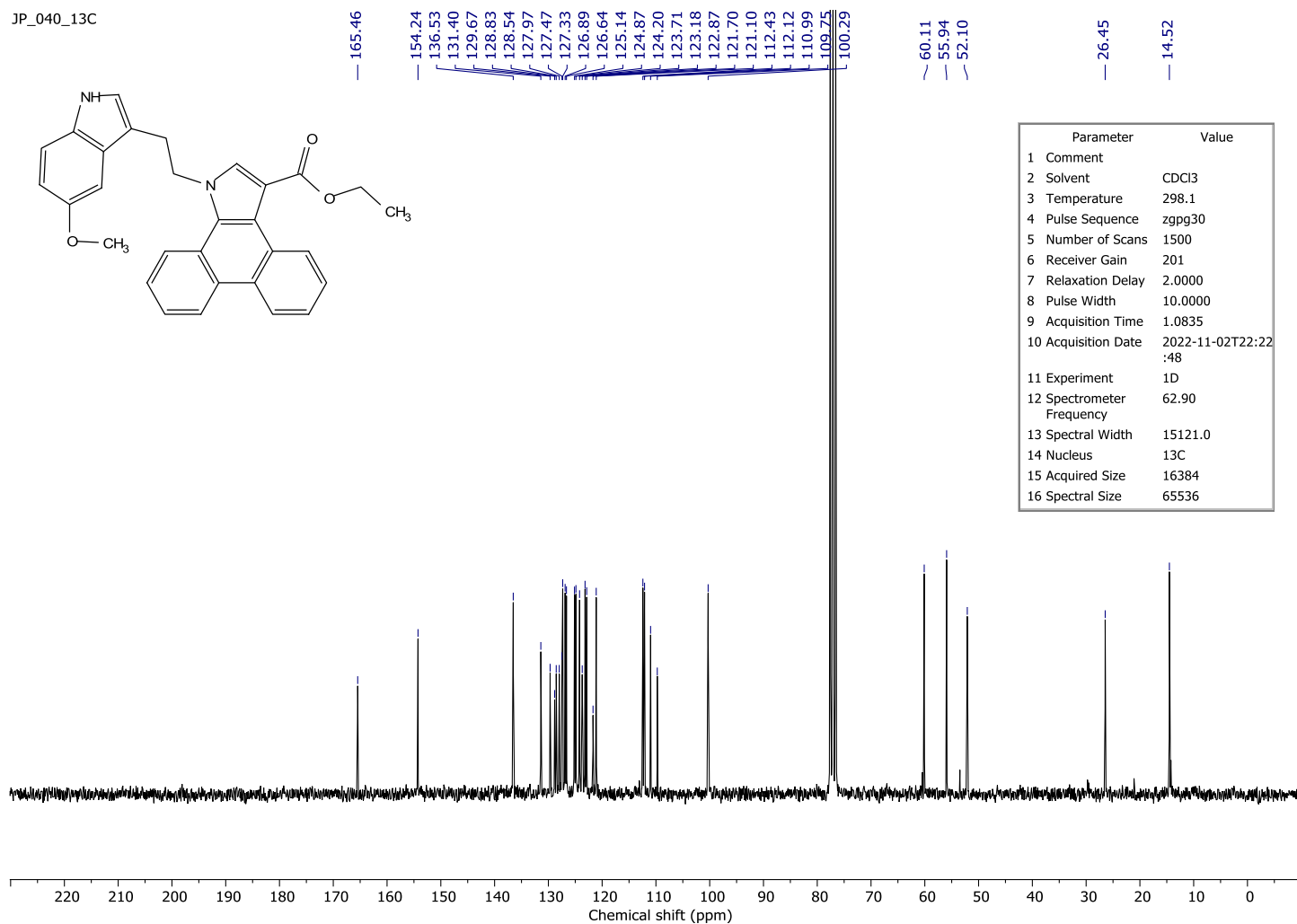


Figura S46 – ¹³C RMN, 63 MHz, CDCl₃ (composto **5e**).

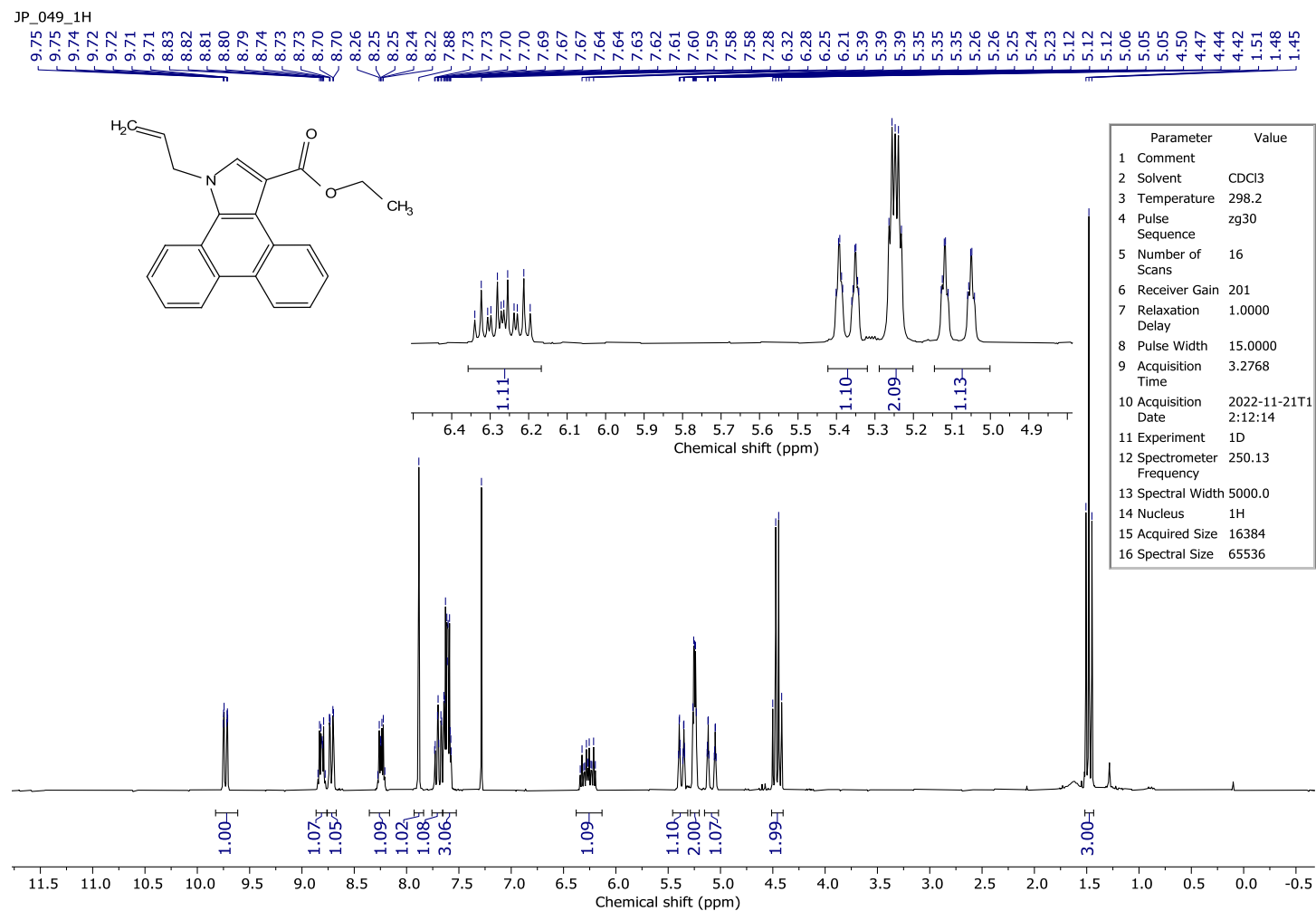


Figura S47 – ¹H RMN, 250 MHz, CDCl₃ (composto **5f**).

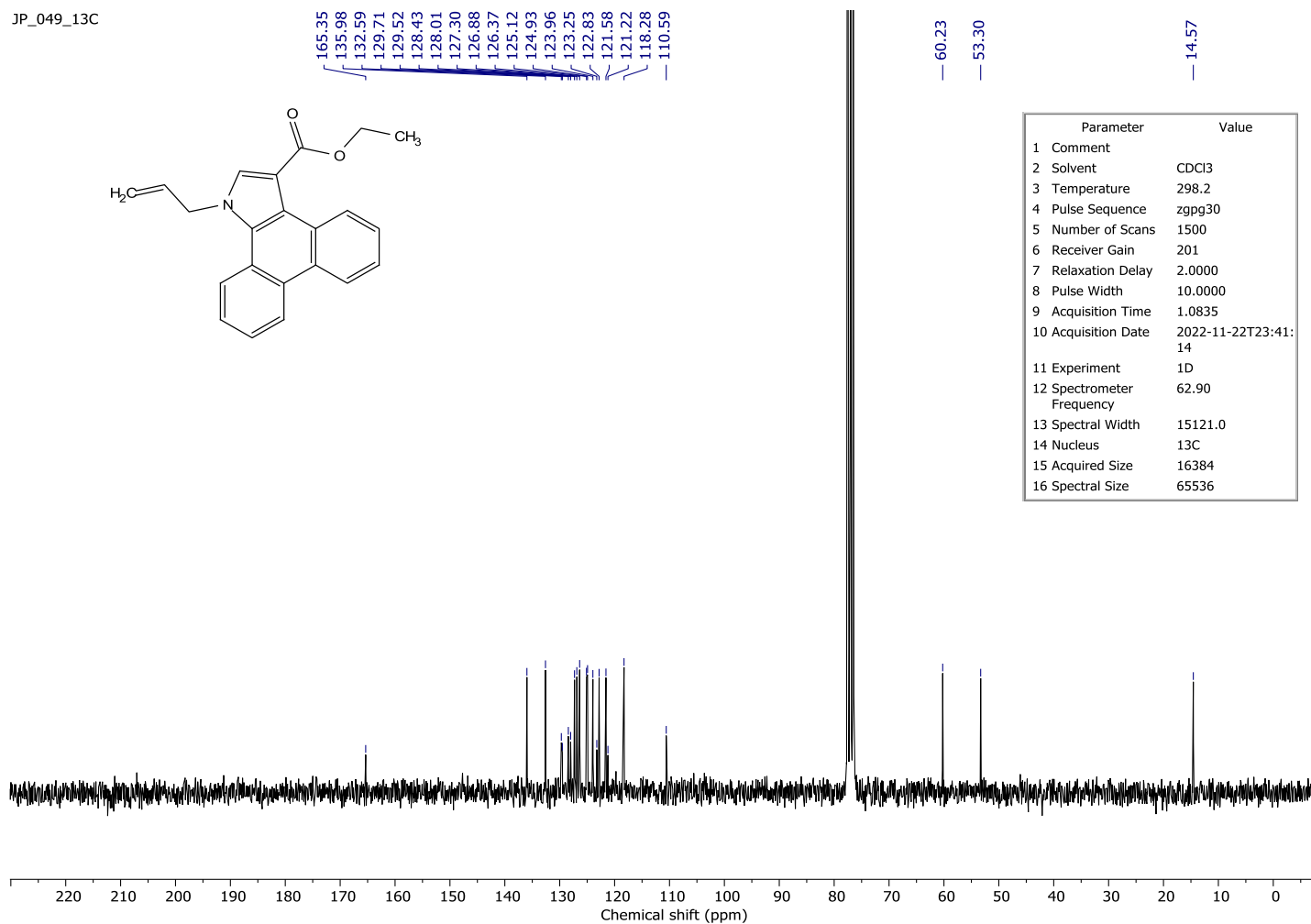


Figura S48 – ¹³C RMN, 63 MHz, CDCl₃ (composto **5f**).

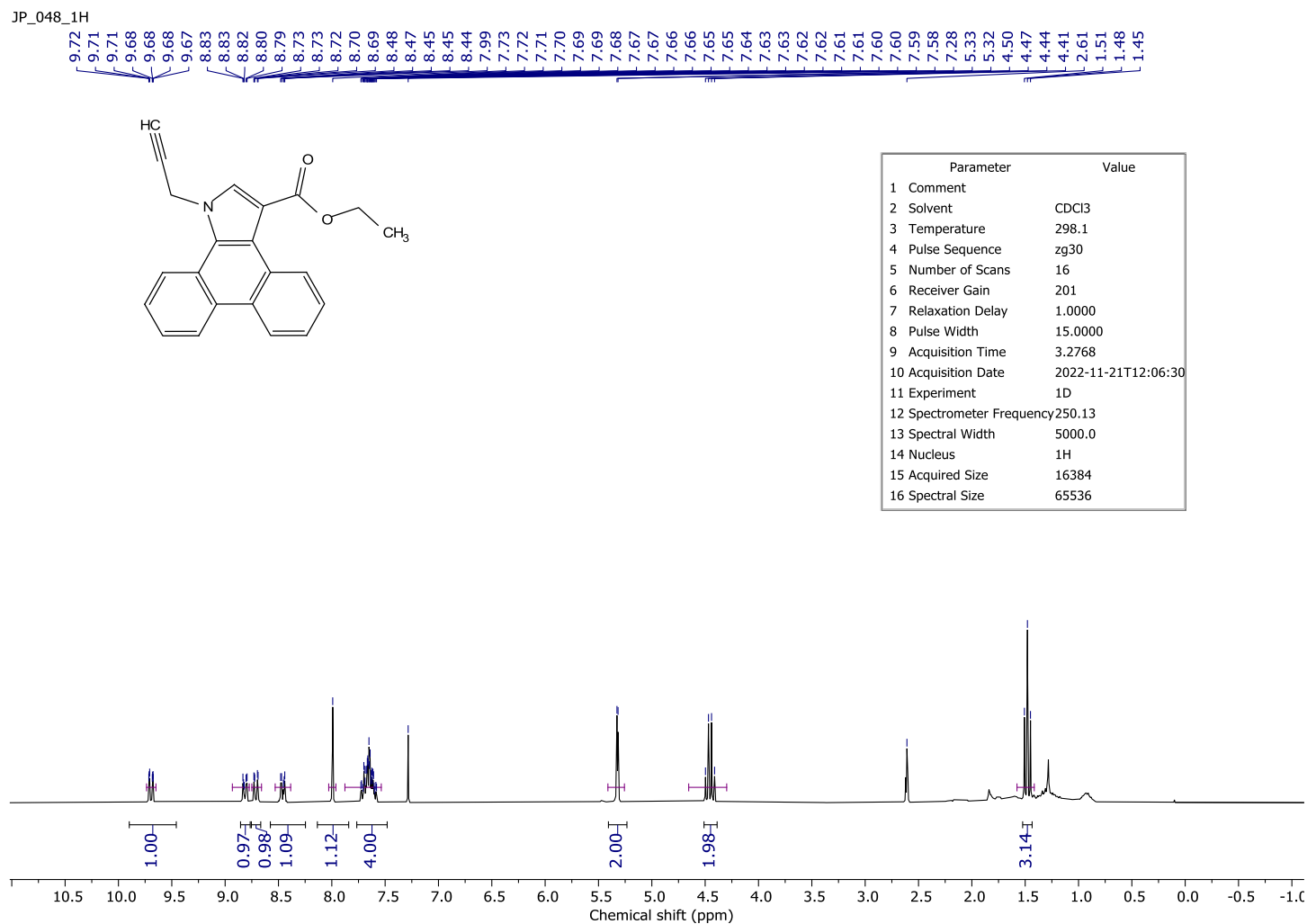


Figura S49 – ¹H RMN, 250 MHz, CDCl₃ (composto **5g**).

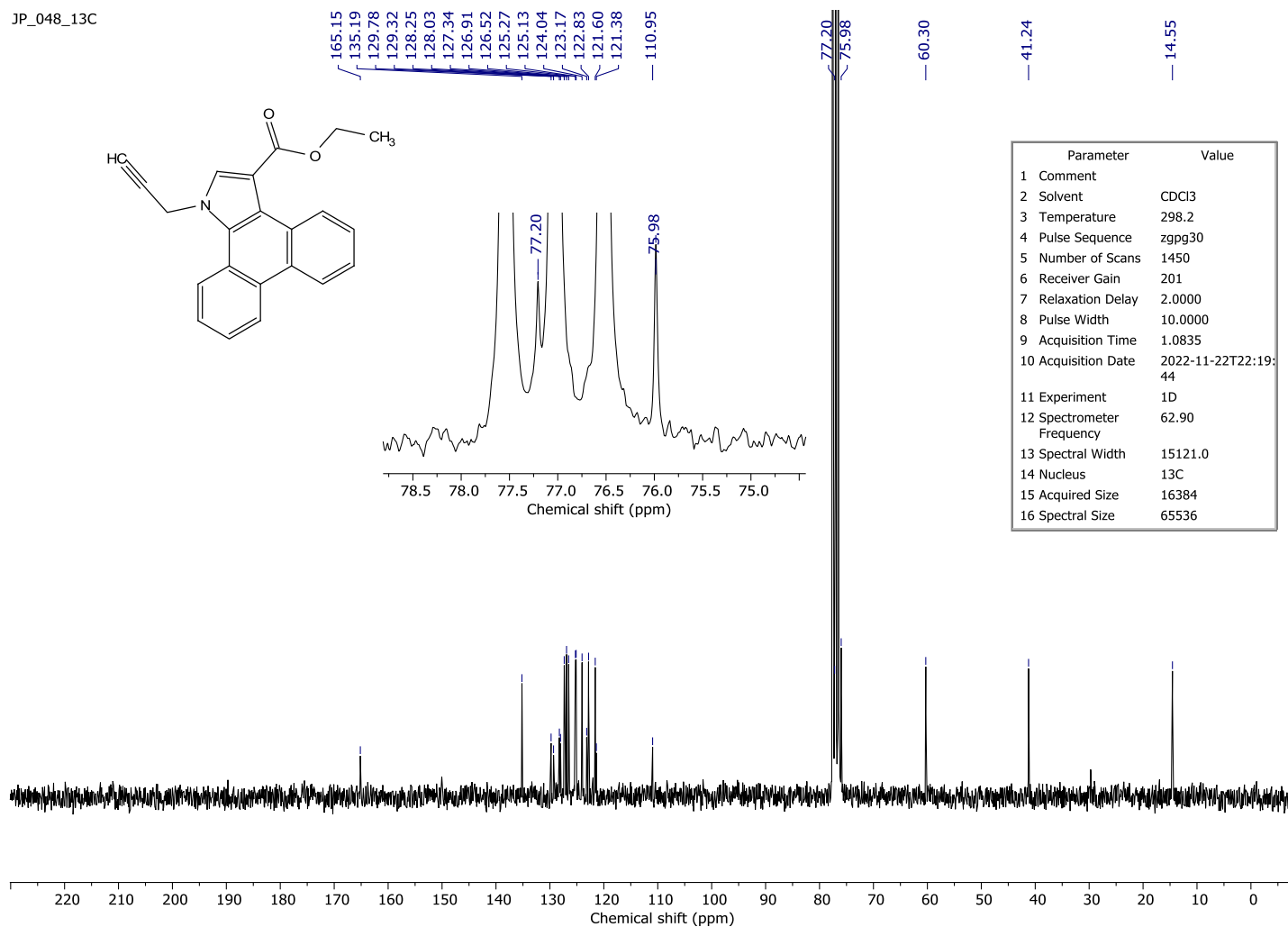
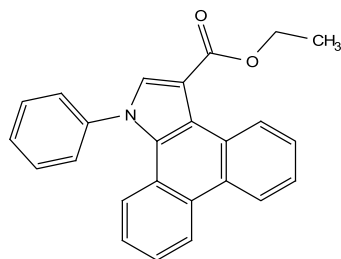


Figura S50 – ¹³C RMN, 63 MHz, CDCl₃ (composto **5g**).

— — — jan31jpoH1.1.fid — Jo o - JP059 - CDCl₃ - Avance 500 MHz - jan31jpoH1



Parameter	Value
1 Comment	Jo o - JP059 - CDCl ₃ - Avance 500 MHz - jan31jpoH1
2 Solvent	CDCl ₃
3 Temperature	298.1
4 Pulse Sequence	zg30
5 Number of Scans	16
6 Receiver Gain	203
7 Relaxation Delay	1.0000
8 Pulse Width	12.4000
9 Acquisition Time	3.1807
10 Acquisition Date	2023-02-01T05:54:53
11 Experiment	1D
12 Spectrometer Frequency	499.87
13 Spectral Width	10302.2
14 Nucleus	¹ H
15 Acquired Size	32768
16 Spectral Size	65536

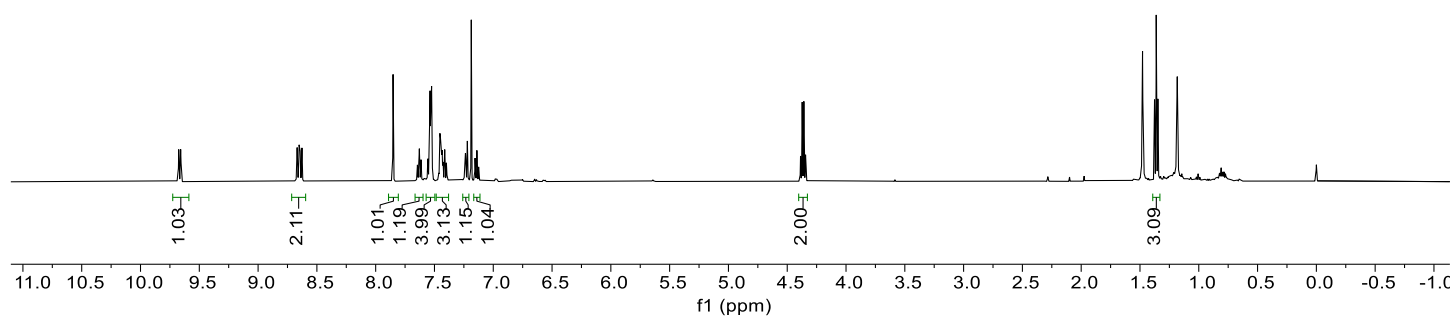


Figura S51 – ¹H RMN, 500 MHz, CDCl₃ (composto **5h**).

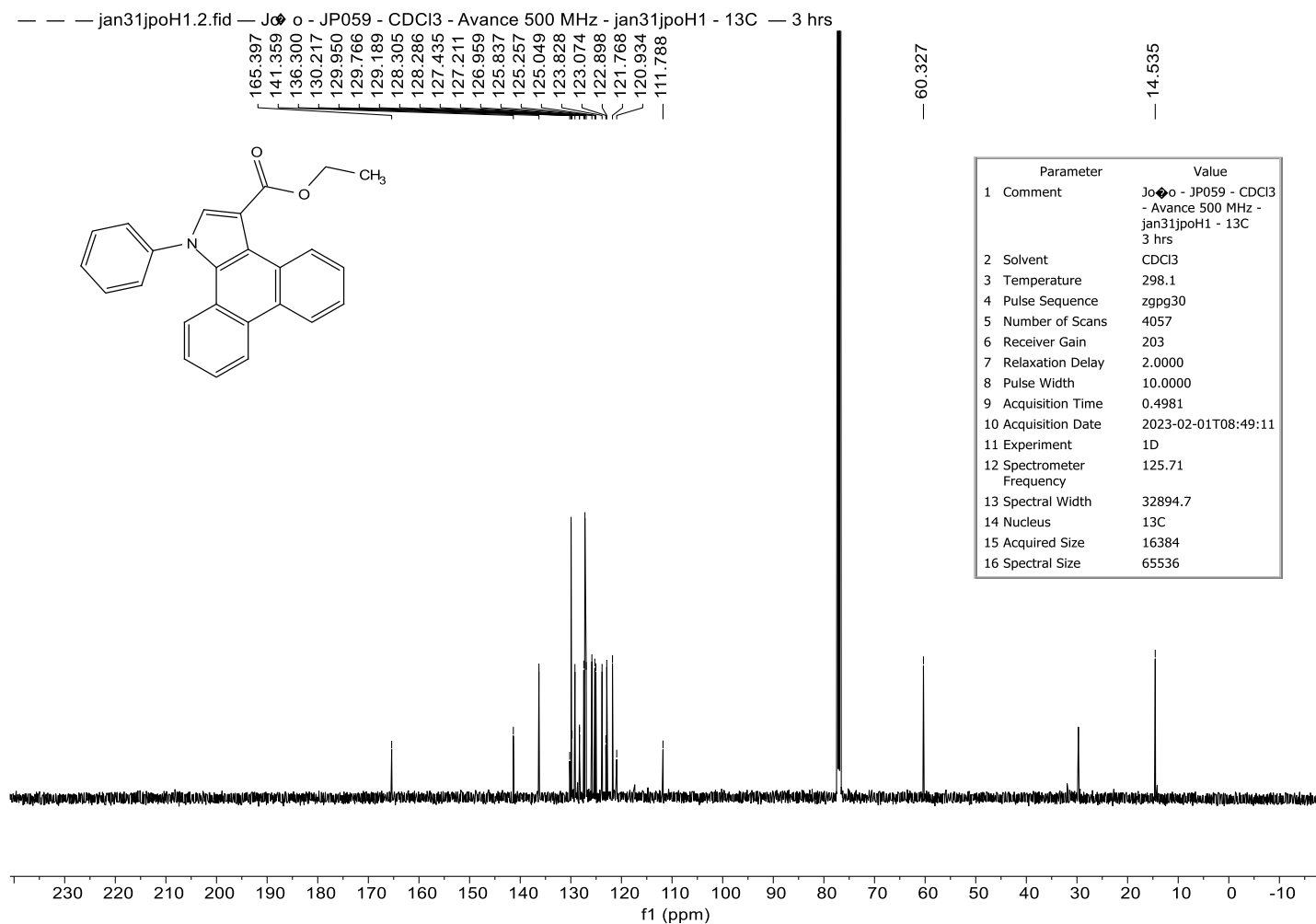


Figura S52 – ¹³C RMN, 150 MHz, CDCl₃ (composto **5g**).

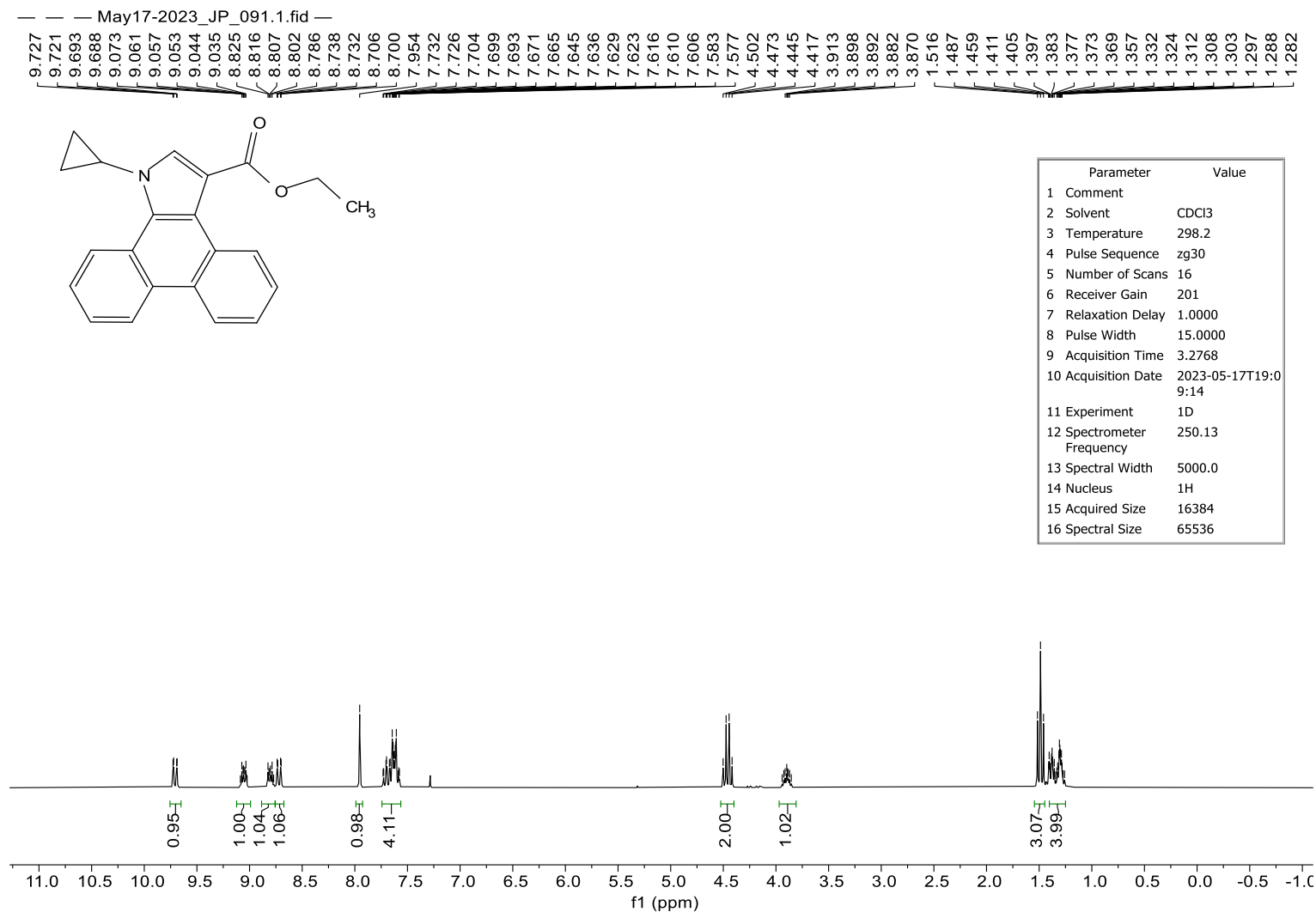


Figura S53 – ^1H RMN, 250 MHz, CDCl_3 (composto **5j**).

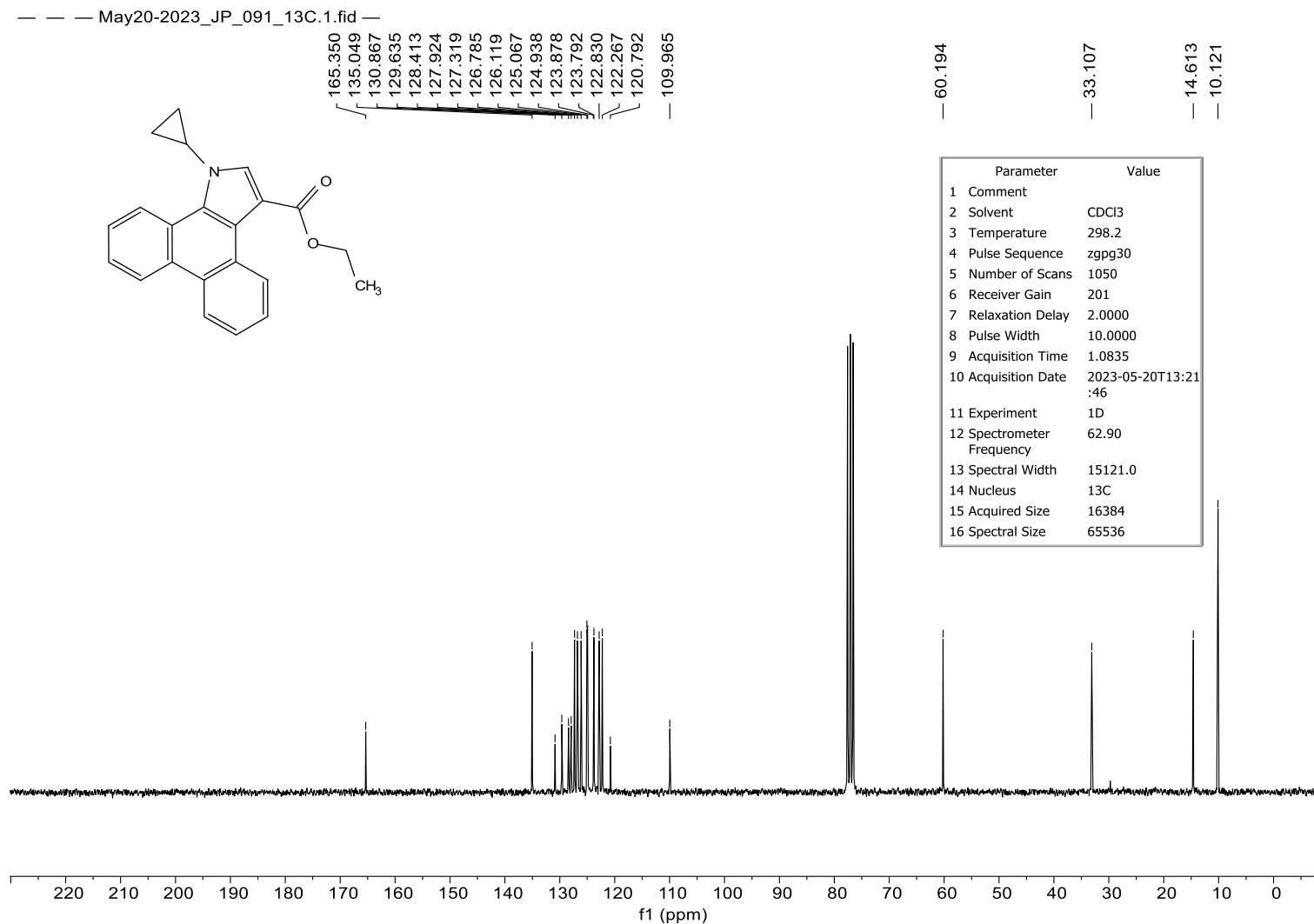


Figura S54 – ^{13}C RMN, 63 MHz, CDCl_3 (composto **5j**).

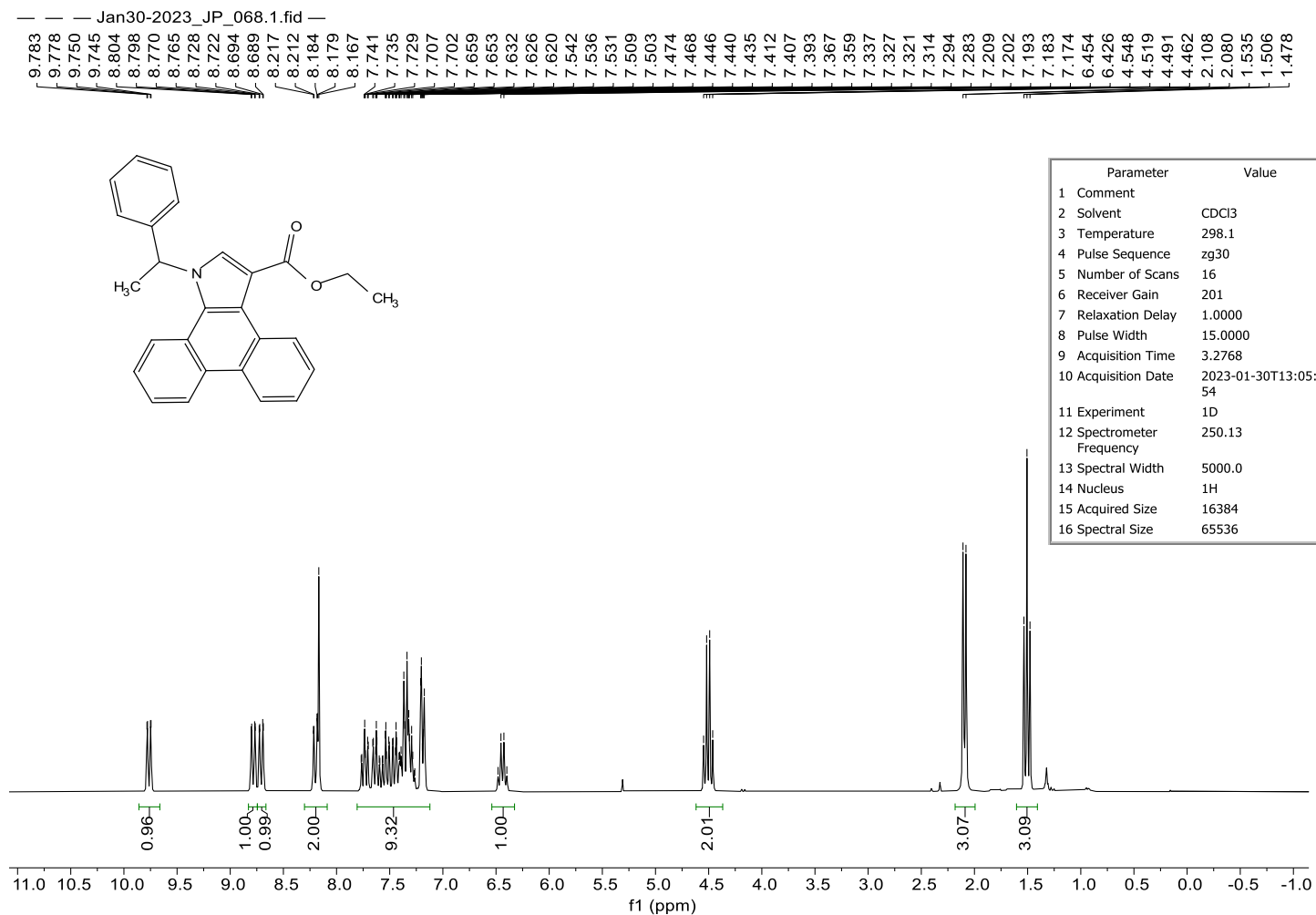


Figura S55 – ^1H RMN, 250 MHz, CDCl_3 (composto **5k**).

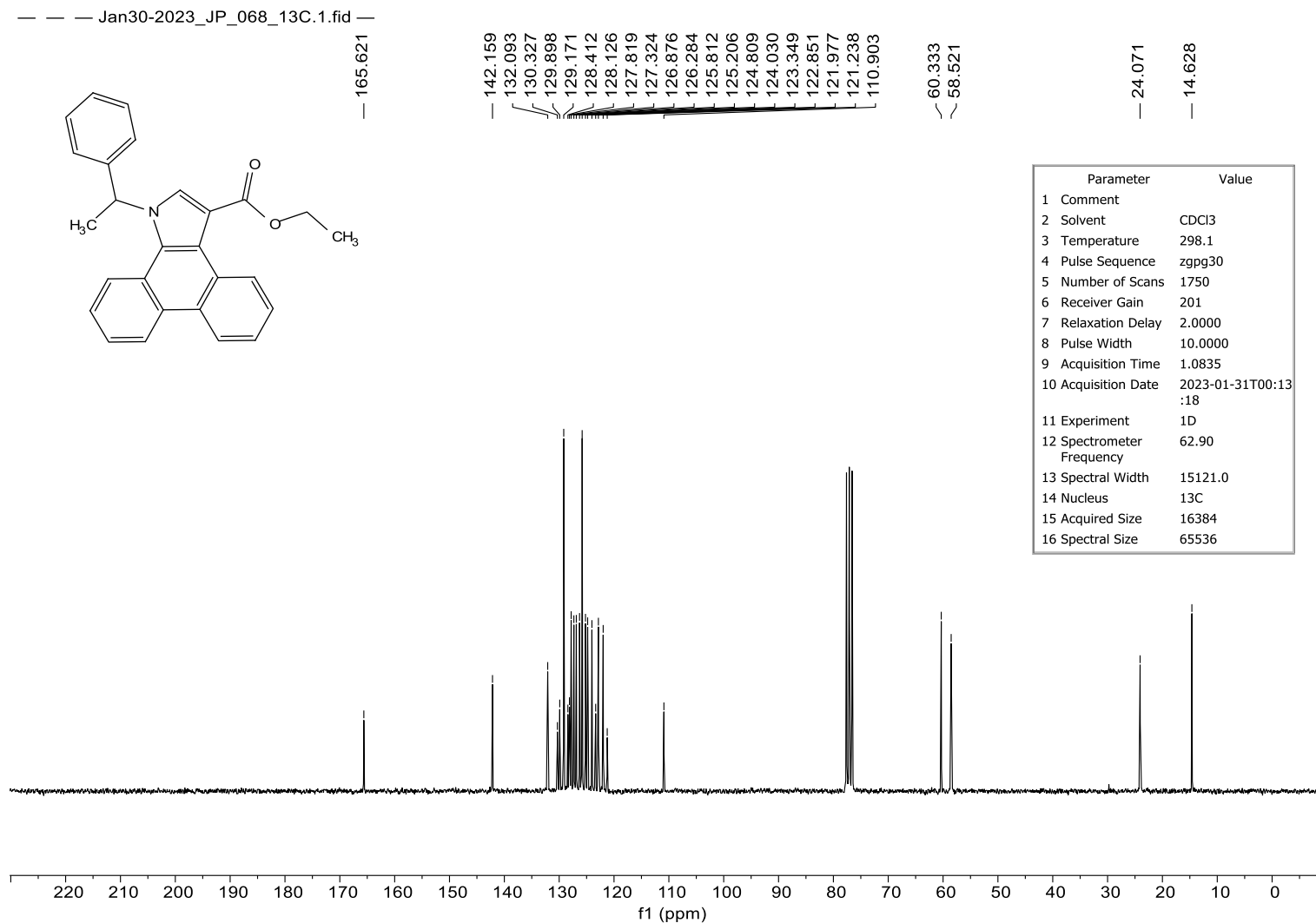


Figura S56 – ¹³C RMN, 63 MHz, CDCl₃ (composto **5k**).

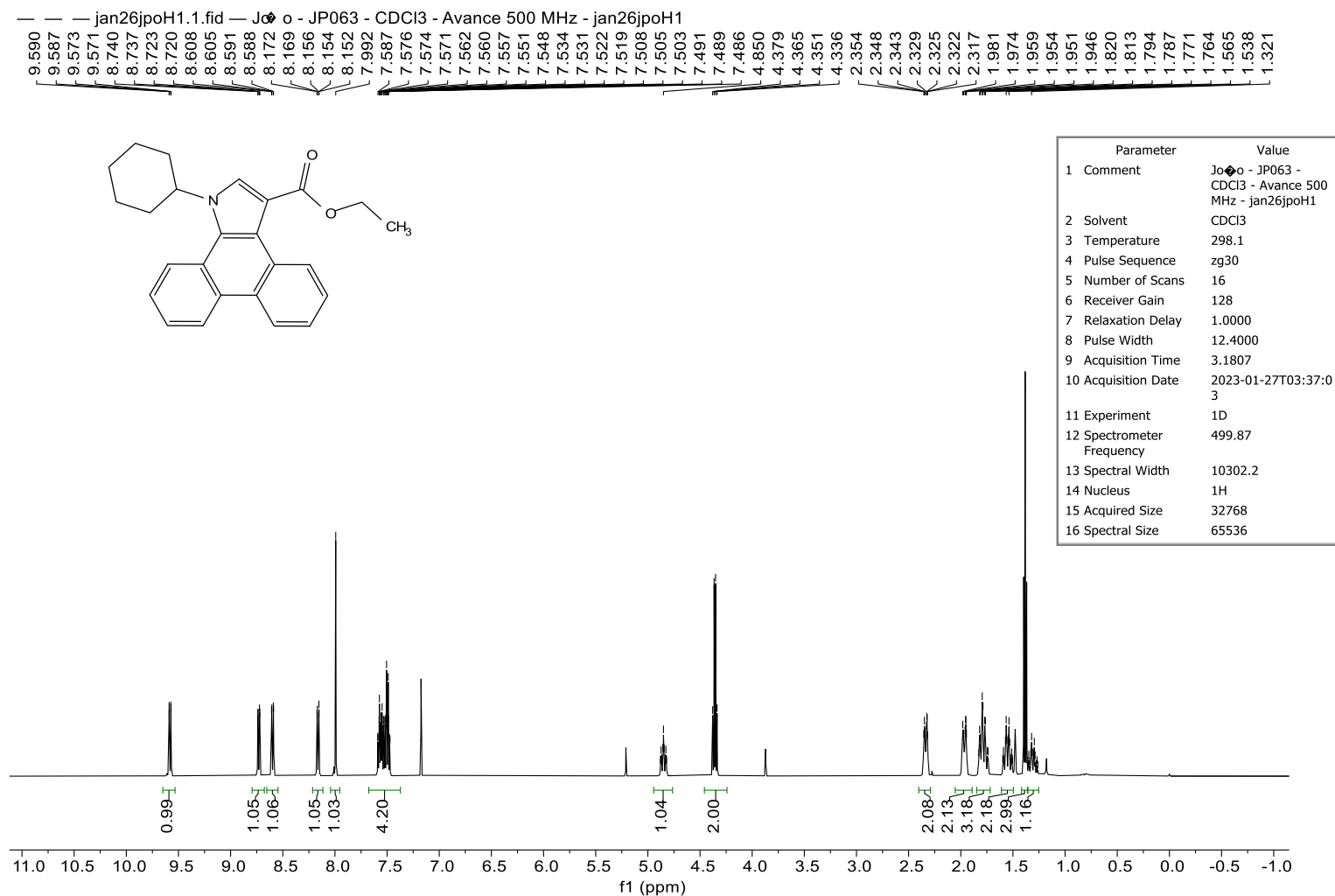


Figura S57 – ¹H RMN, 500 MHz, CDCl₃ (composto **5m**).

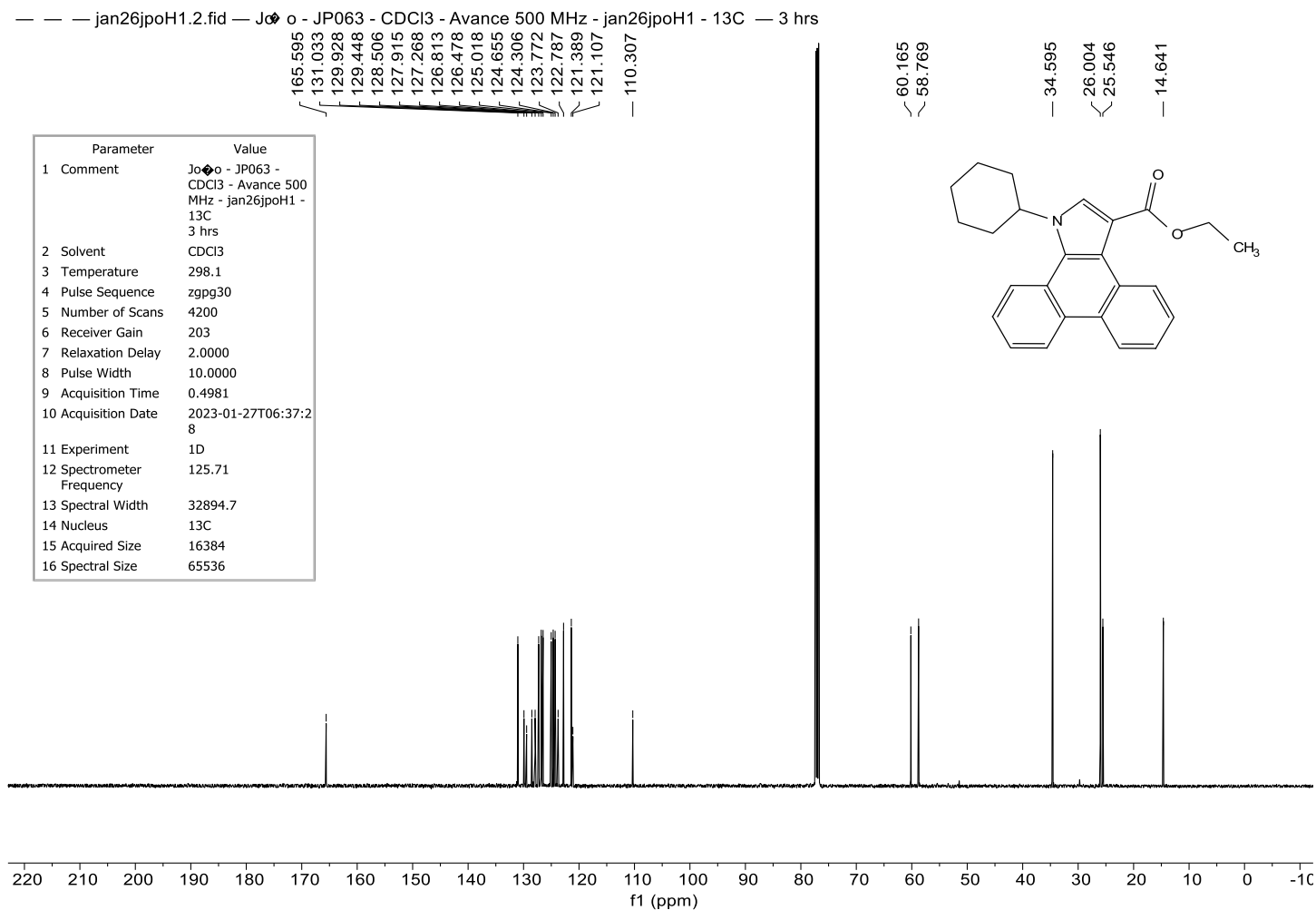
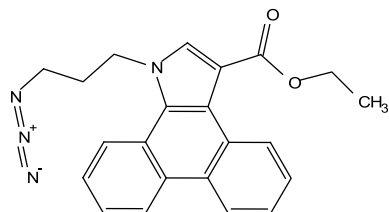


Figura S58 – ¹³C RMN, 150 MHz, CDCl₃ (composto **5m**).

— — — May20-2023_JP_097.1.fid —



Parameter	Value
1 Comment	
2 Solvent	CDCl ₃
3 Temperature	298.1
4 Pulse Sequence	zg30
5 Number of Scans	16
6 Receiver Gain	180
7 Relaxation Delay	1.0000
8 Pulse Width	15.0000
9 Acquisition Time	3.2768
10 Acquisition Date	2023-05-20T11:26:41
11 Experiment	1D
12 Spectrometer Frequency	250.13
13 Spectral Width	5000.0
14 Nucleus	¹ H
15 Acquired Size	16384
16 Spectral Size	65536

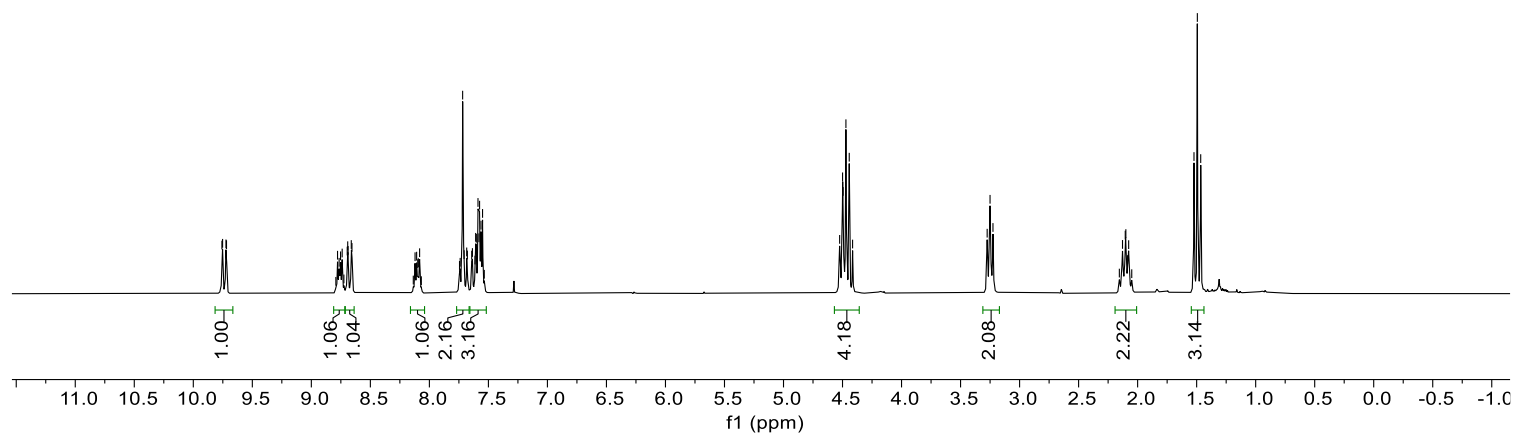


Figura S59 – ¹H RMN, 250 MHz, CDCl₃ (composto **5n**).

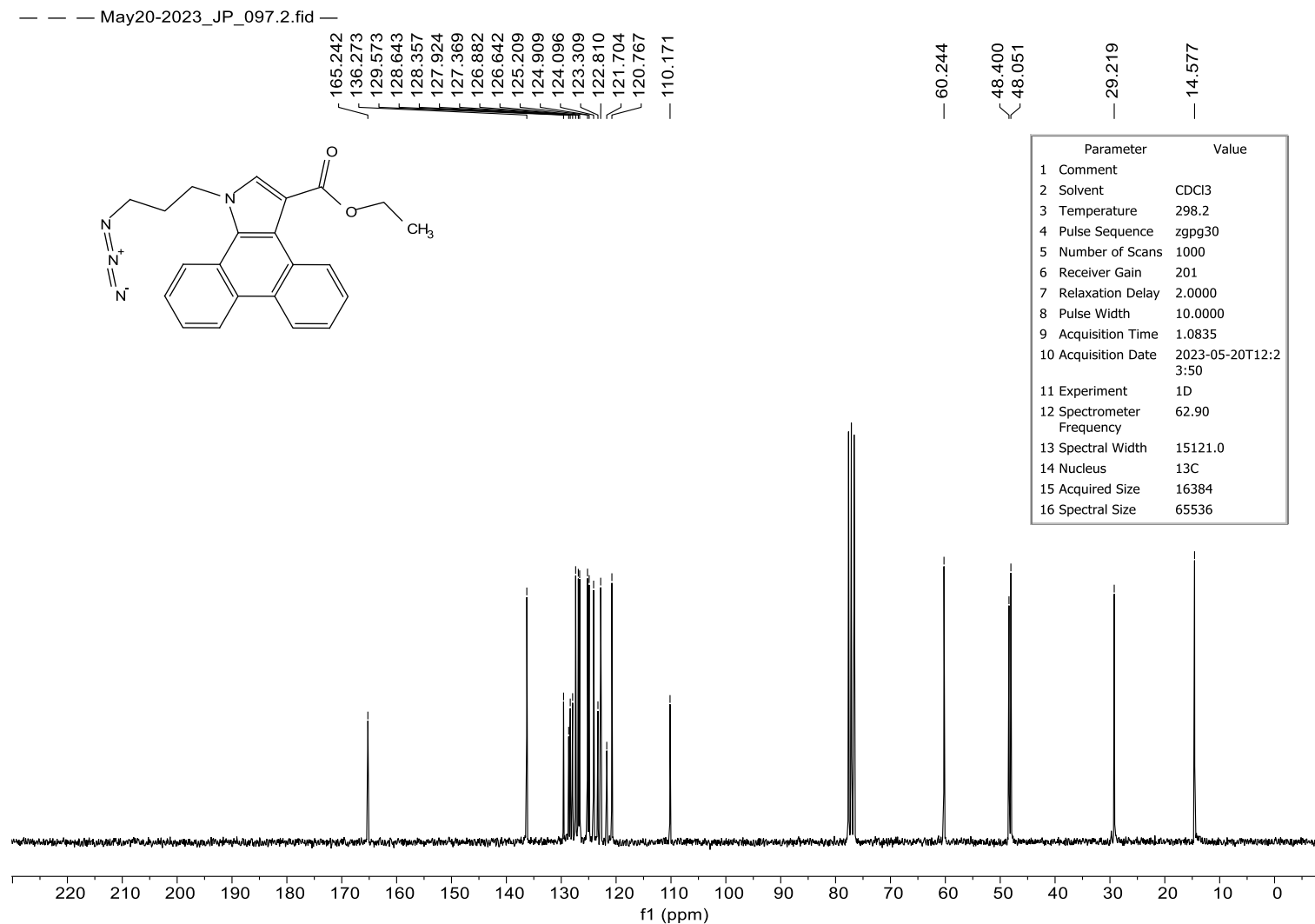


Figura S60 – ^{13}C RMN, 63 MHz, CDCl_3 (composto **5n**).

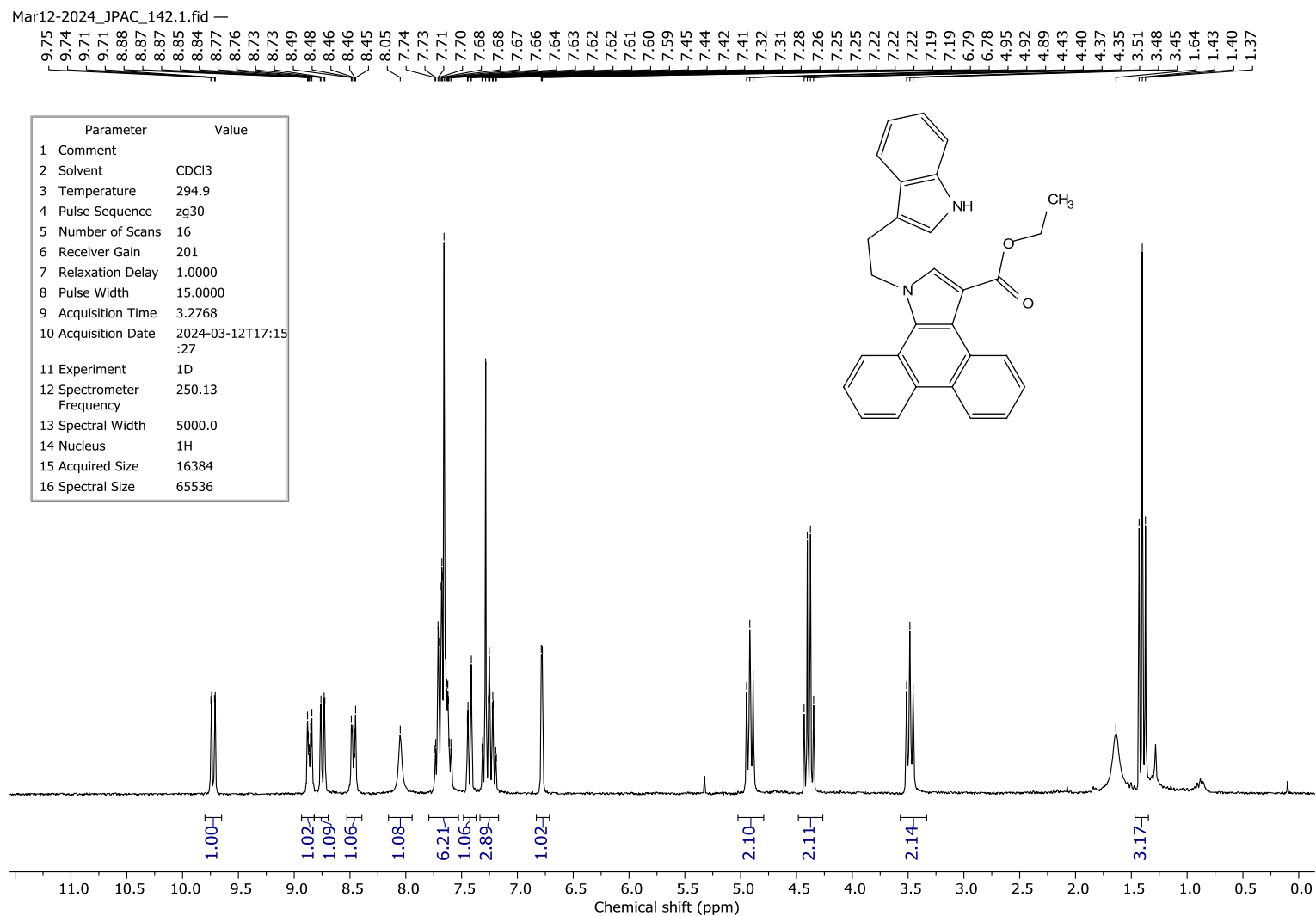


Figura S61 – ¹H RMN, 250 MHz, CDCl₃ (composto **5o**).

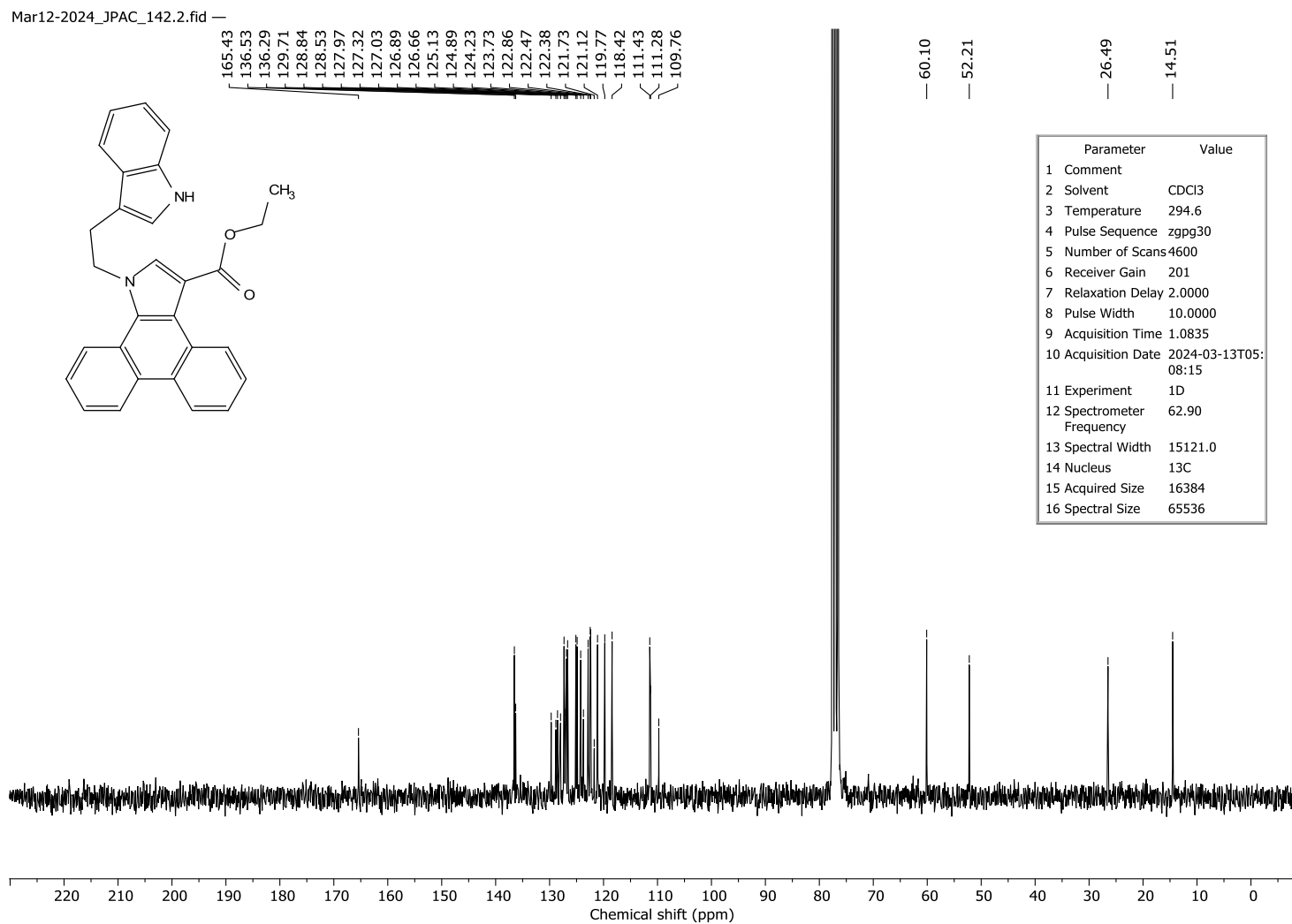
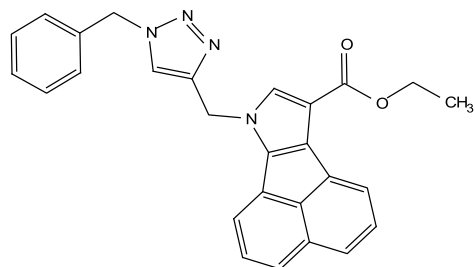


Figura S62 – ¹³C RMN, 63 MHz, CDCl₃ (composto **5o**).

— — — abr28jpH1.1.fid — Jo o Paulo - JP-089 - CDCl₃ - Avance 500 MHz - abr28jpH1 - 1H



Parameter	Value
1 Comment	Jo o Paulo - JP-089 - CDCl ₃ - Avance 500 MHz - abr28jpH1 - 1H
2 Solvent	CDCl ₃
3 Temperature	298.1
4 Pulse Sequence	zg30
5 Number of Scans	16
6 Receiver Gain	128
7 Relaxation Delay	1.0000
8 Pulse Width	12.4000
9 Acquisition Time	3.1807
10 Acquisition Date	2023-04-29T00:25:22
11 Experiment	1D
12 Spectrometer Frequency	499.87
13 Spectral Width	10302.2
14 Nucleus	¹ H
15 Acquired Size	32768
16 Spectral Size	65536

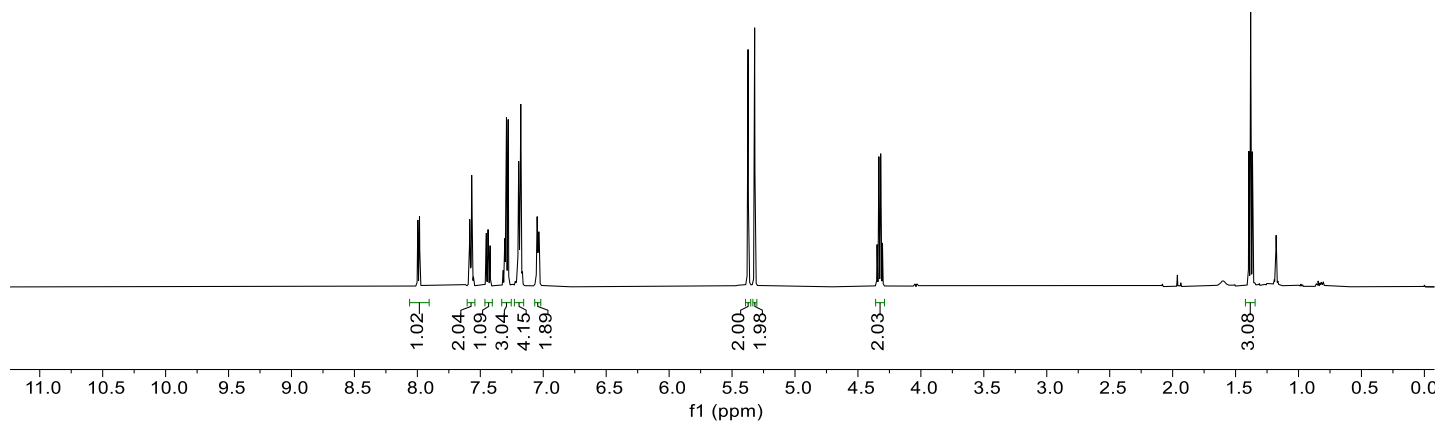


Figura S63 – ¹H RMN, 500 MHz, CDCl₃ (composto **6a**).

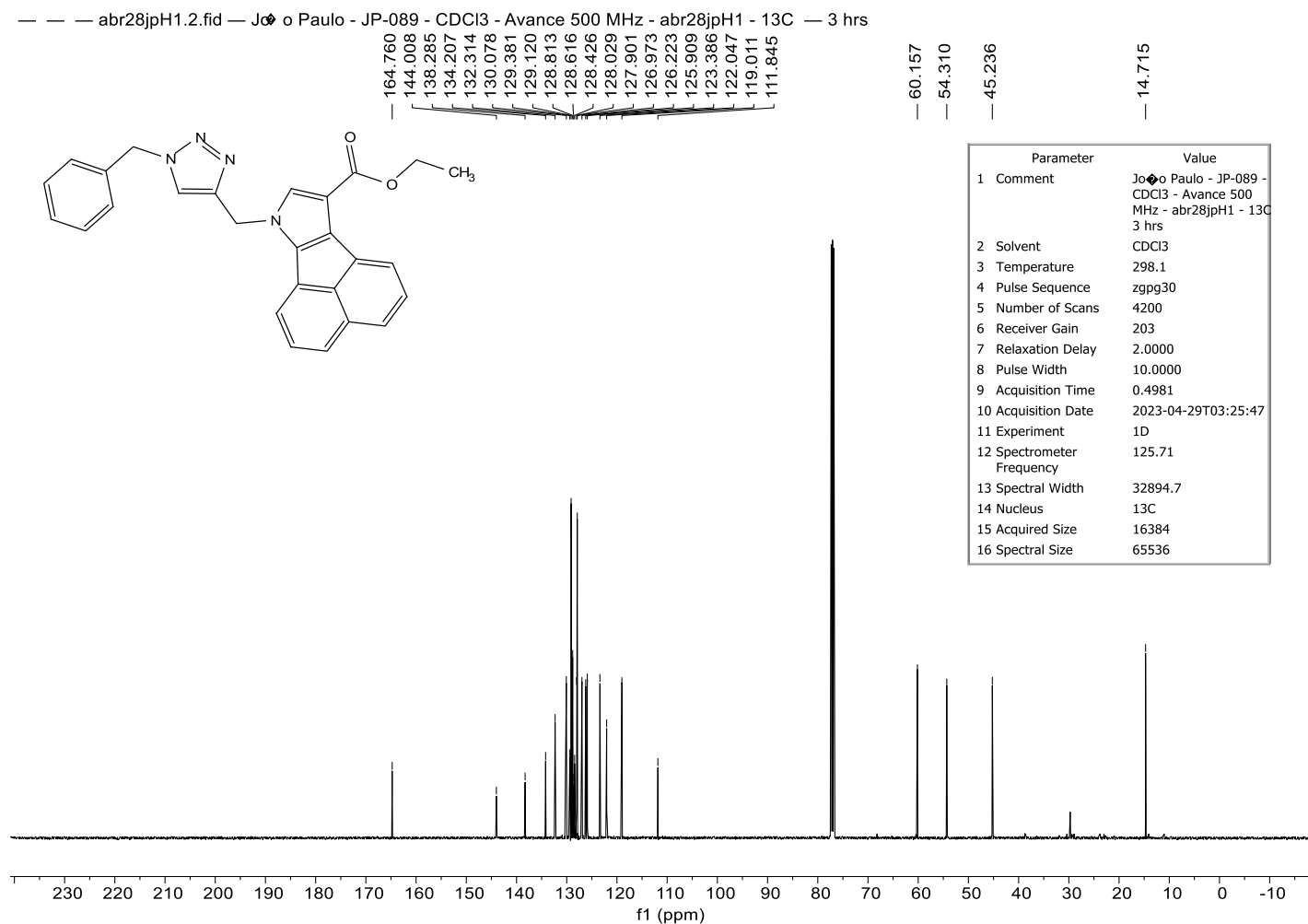


Figura S64 – ¹³C RMN, 150 MHz, CDCl₃ (composto **6a**).

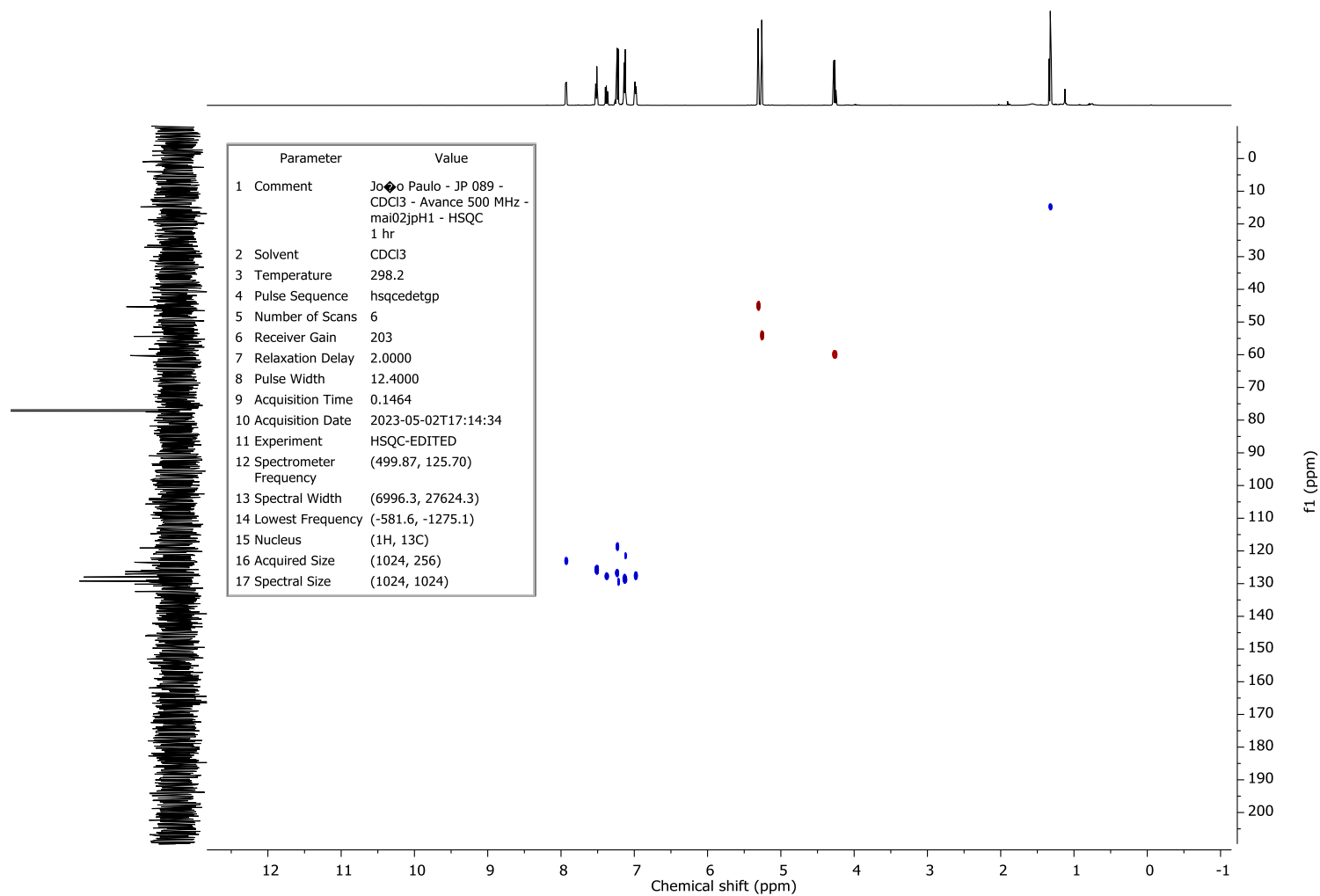


Figura S65 – HSQC do composto **6a**.

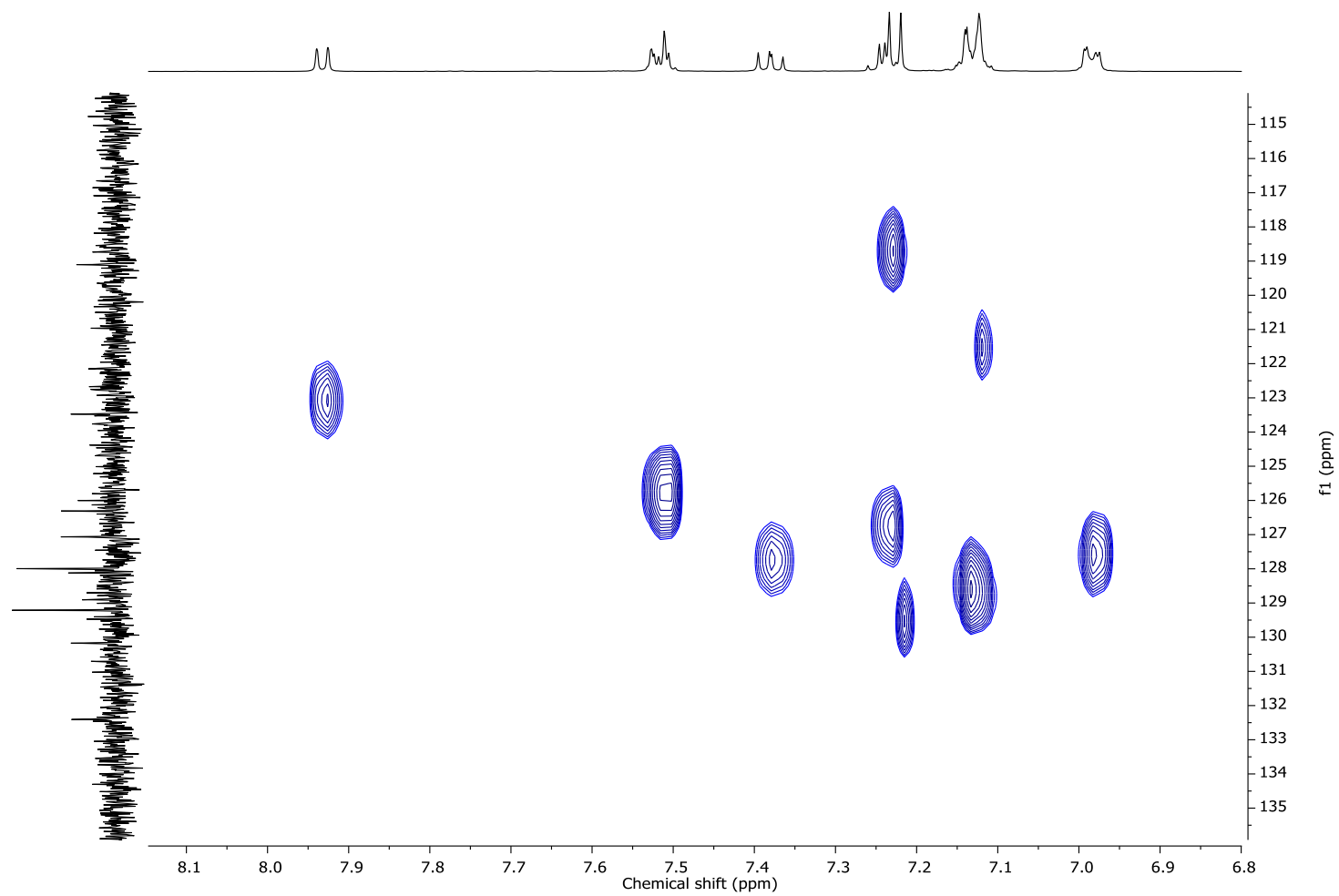


Figura S66 – Zoom do figura **S65** (composto **6a**).

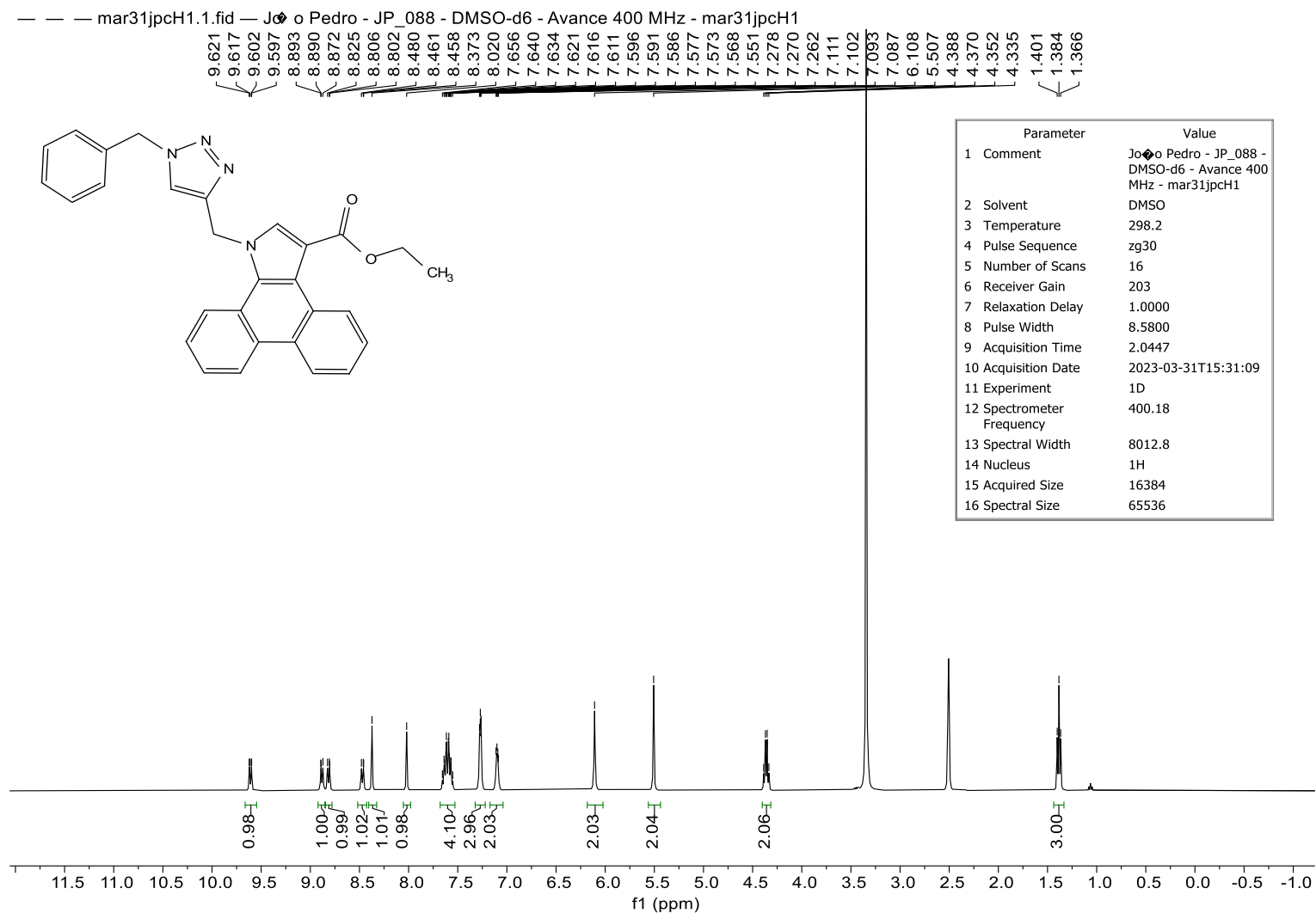


Figura S67 – ¹H RMN, 400 MHz, DMSO-d₆ (composto **6b**).

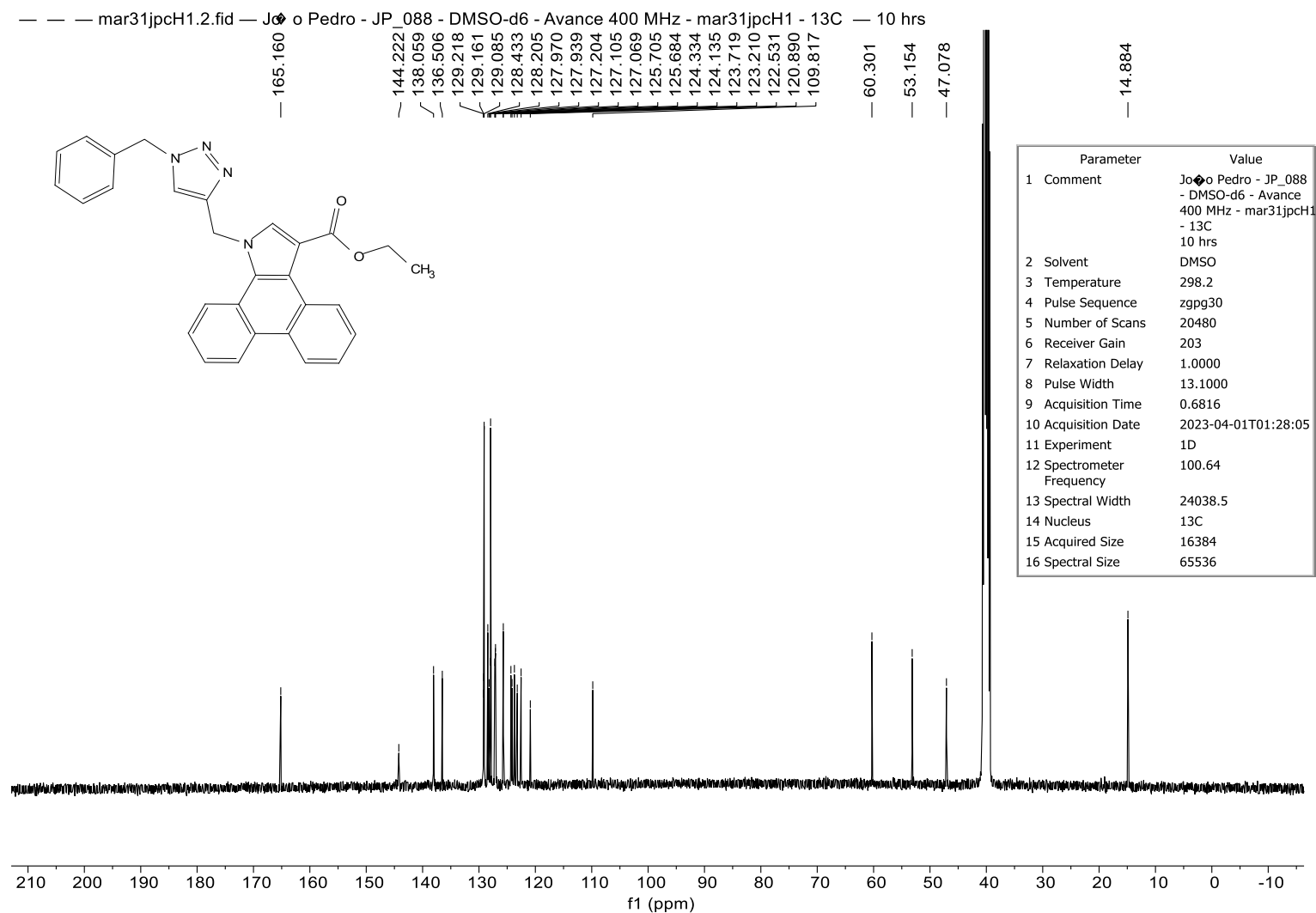


Figura S68 – ^{13}C RMN, 125 MHz, DMSO- d_6 (composto **6b**).

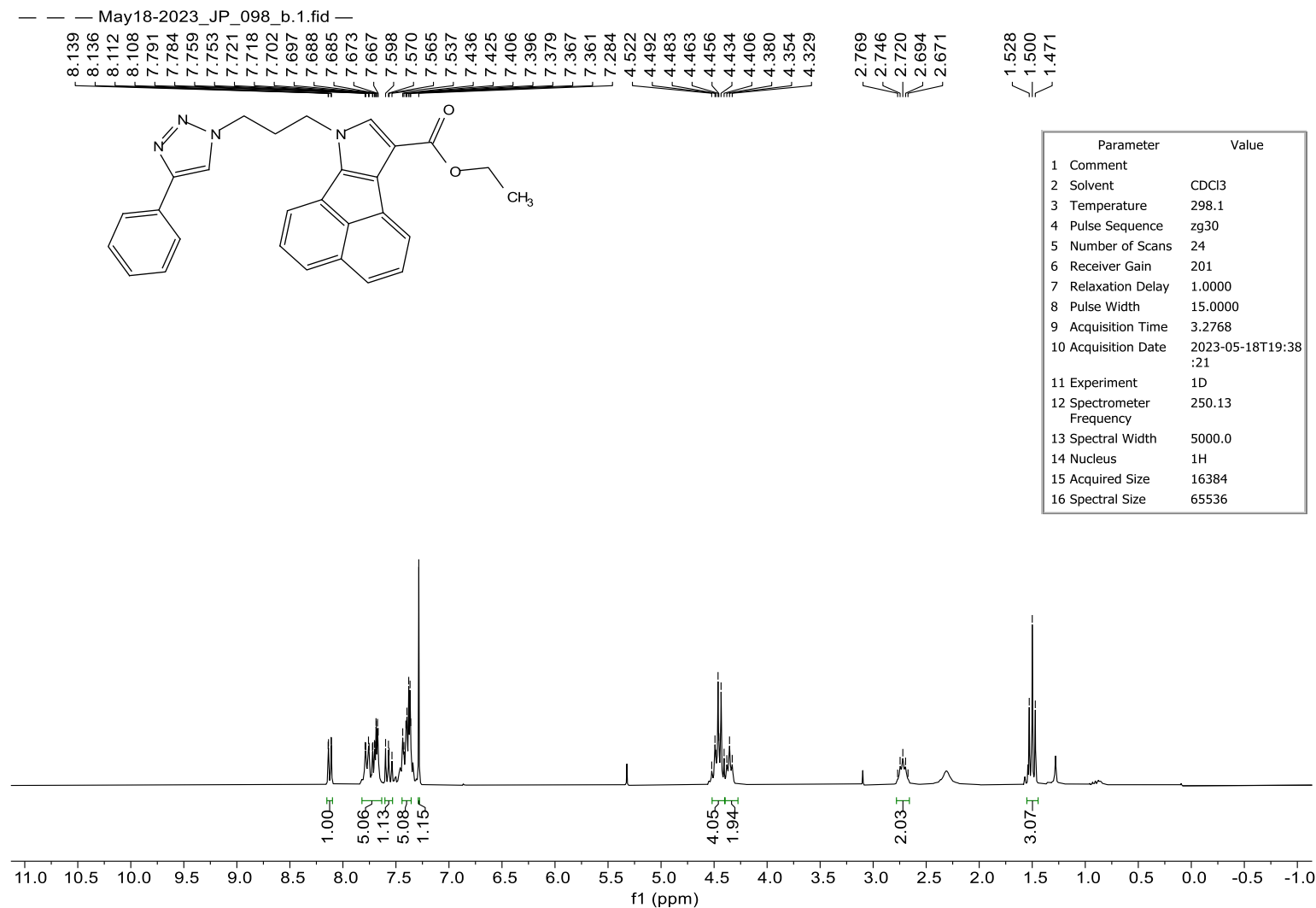


Figura S69 – ¹H RMN, 250 MHz, CDCl₃ (composto **7a**).

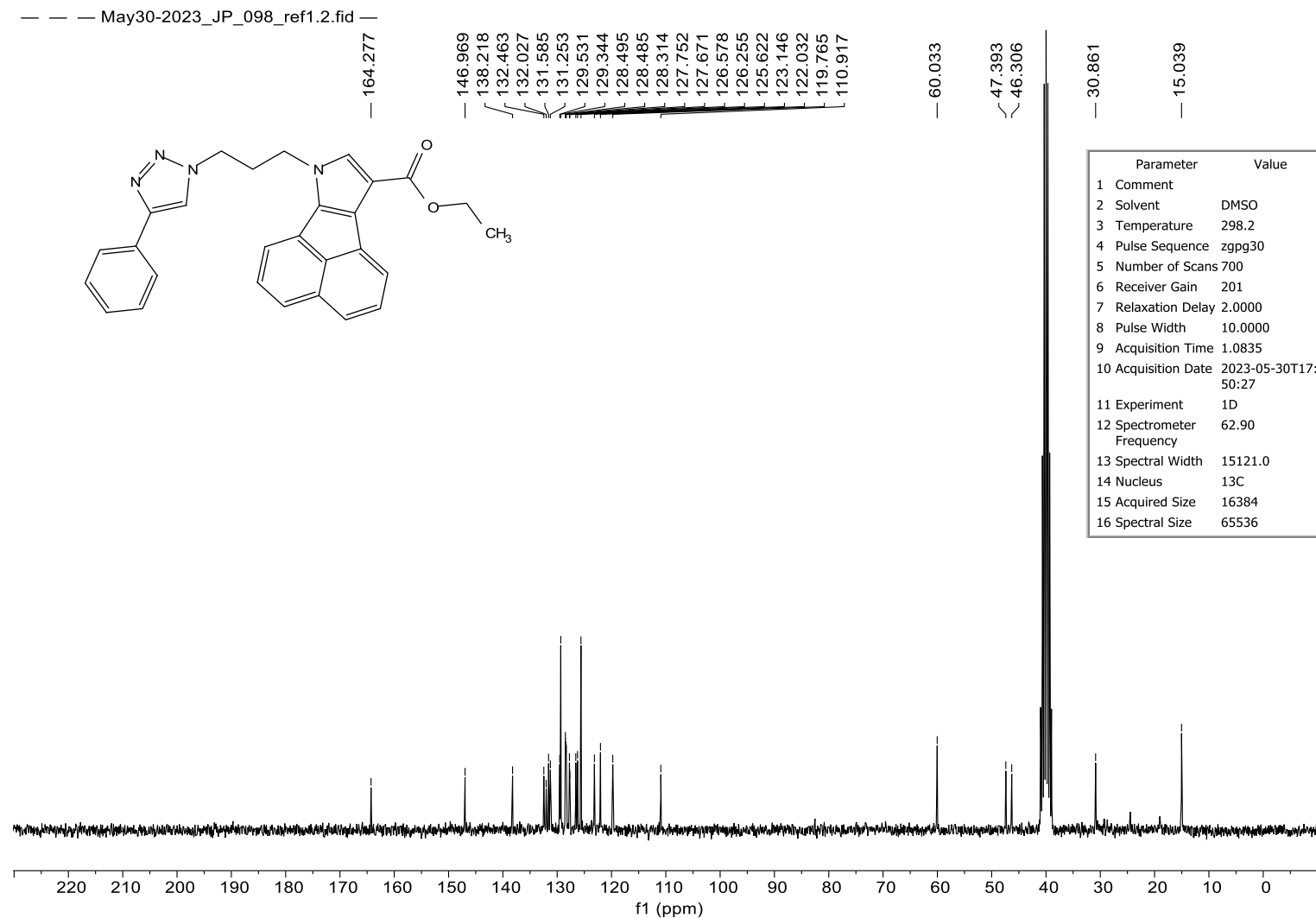


Figura S70 – ^{13}C RMN, 63 MHz, CDCl_3 (composto **7a**).

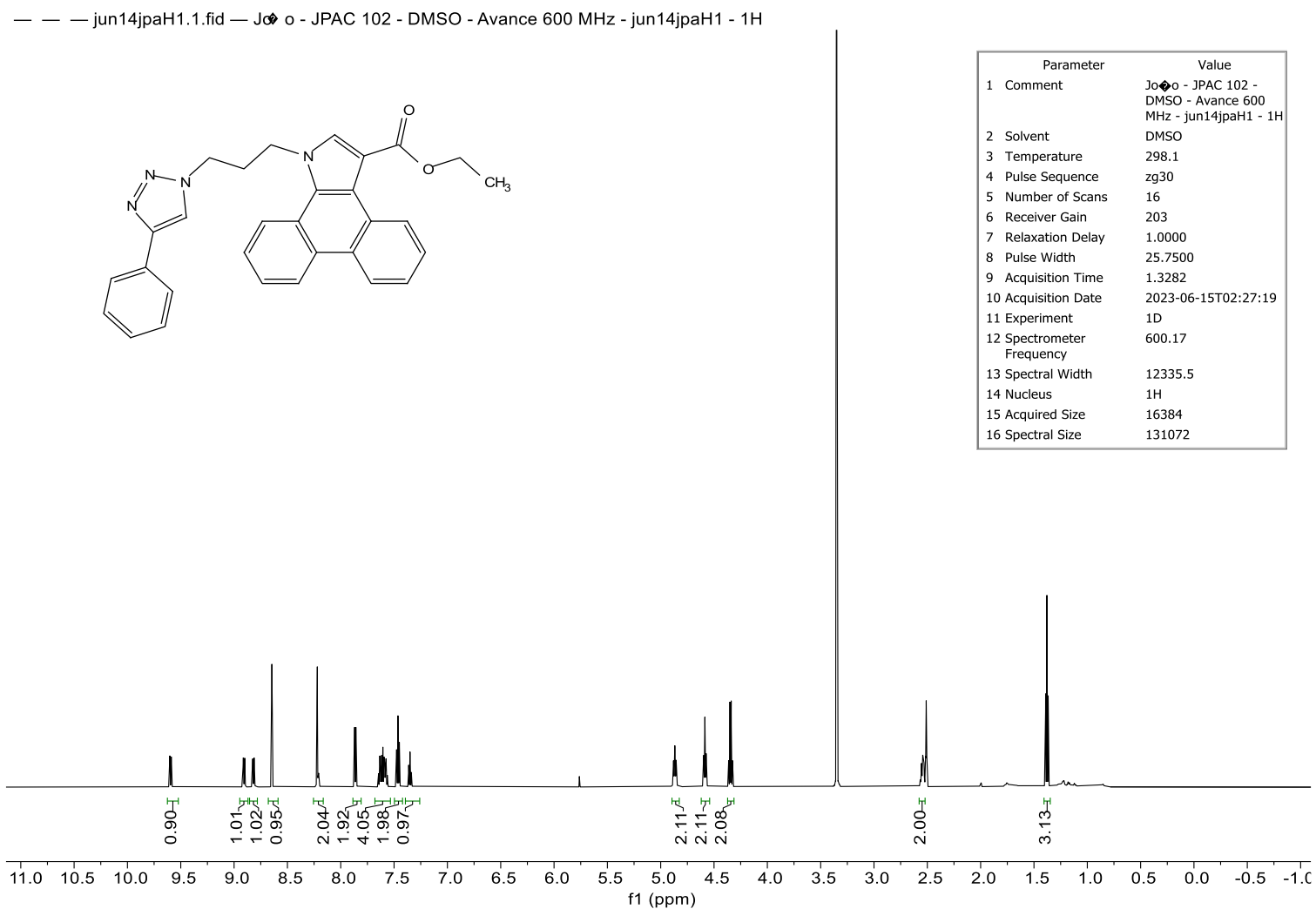


Figura S71 – ^1H RMN, 600 MHz, CDCl_3 (composto **7b**).

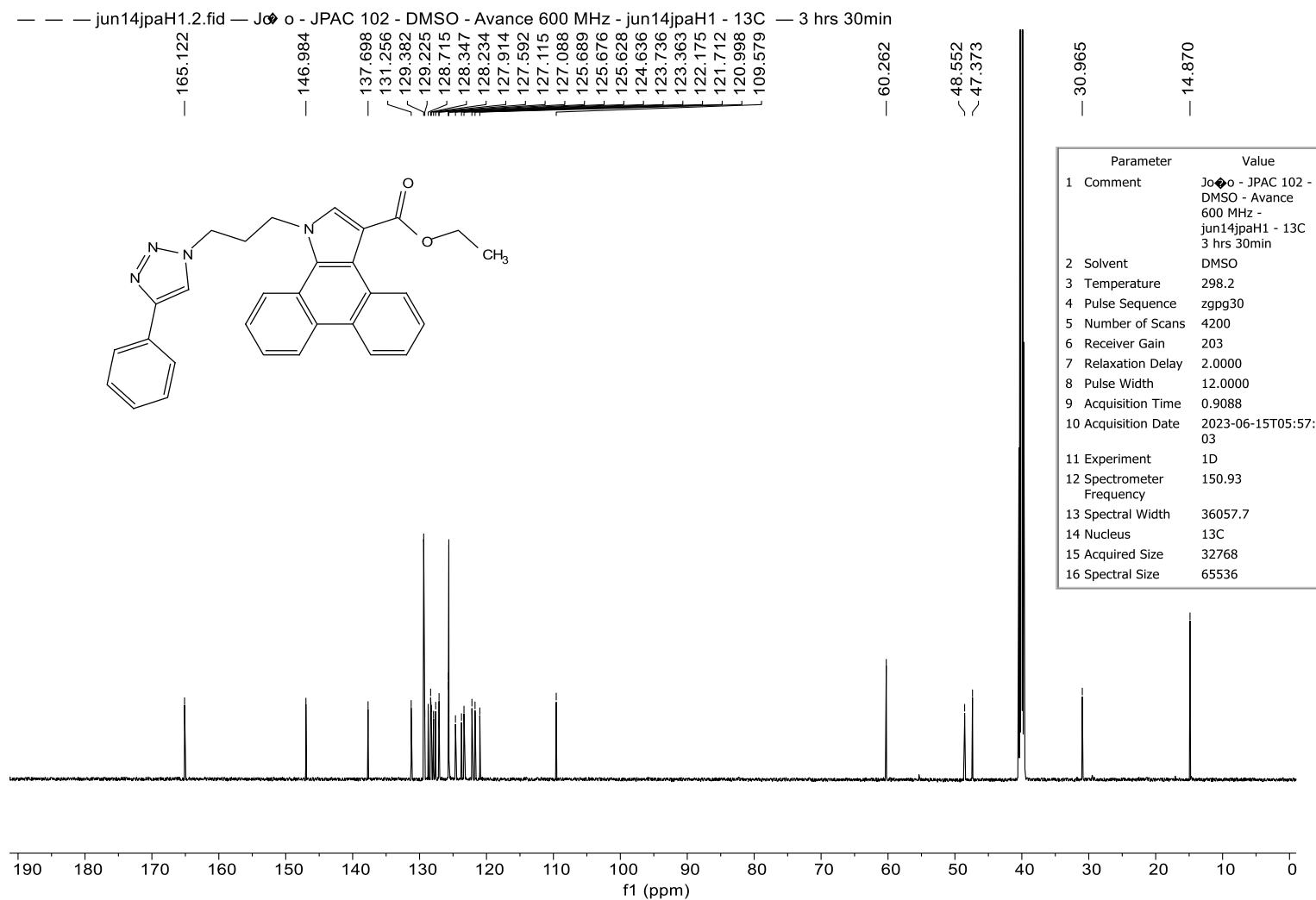


Figura S72 – ^{13}C RMN, 175 MHz, CDCl_3 (composto **7b**).

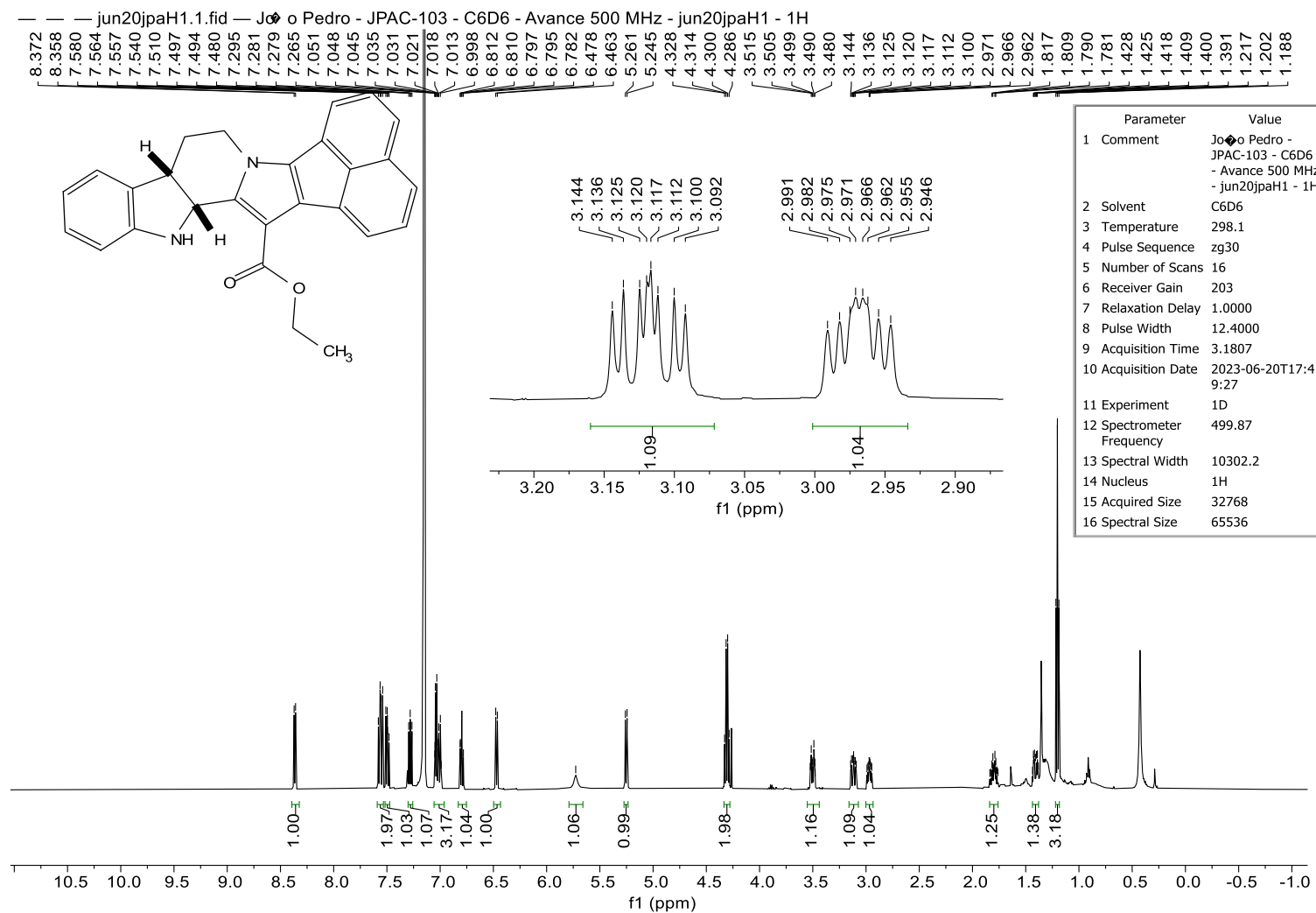


Figura S73 – ^1H RMN, 500 MHz, C_6D_6 (composto **8a**).

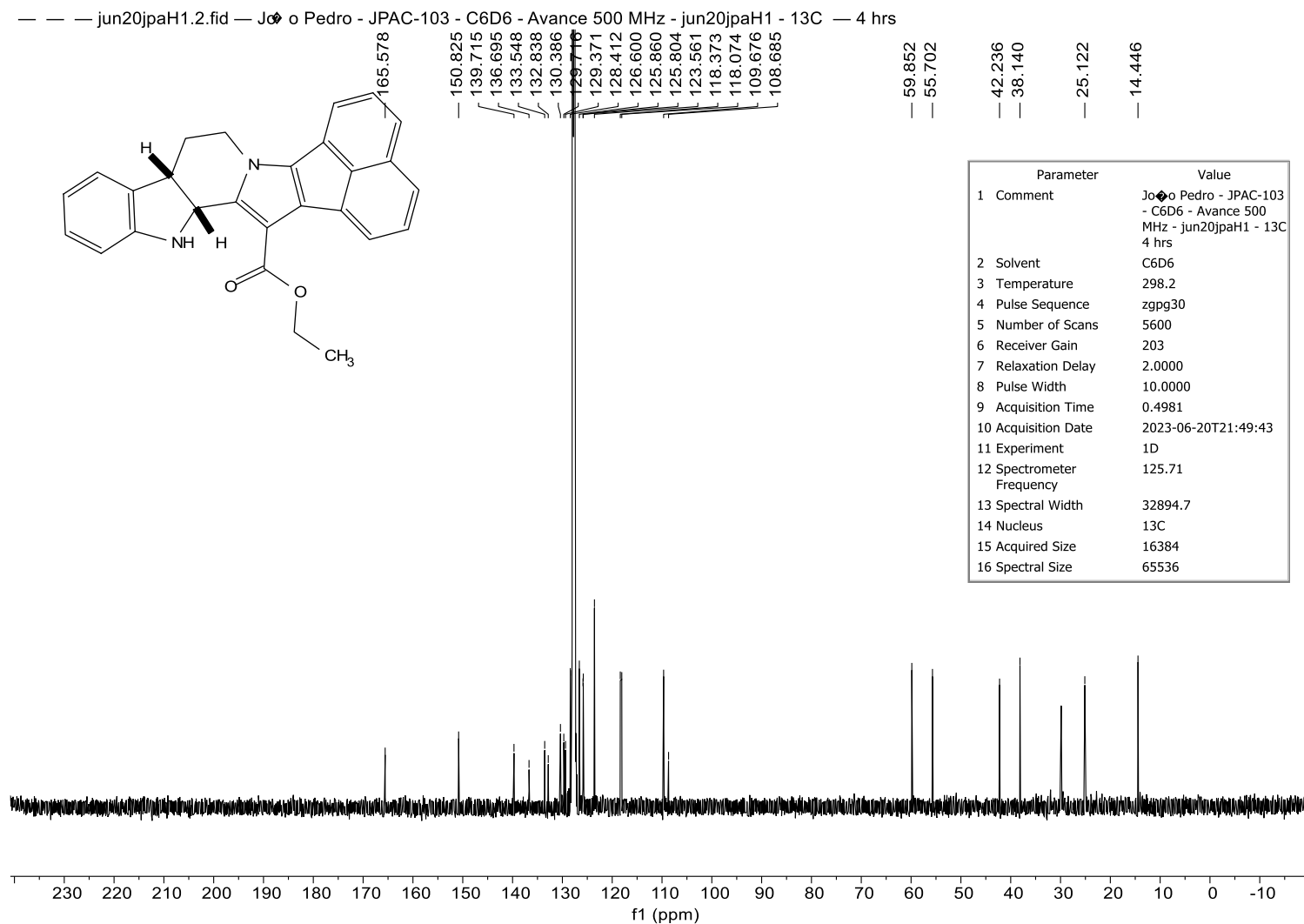


Figura S74 – ^{13}C RMN, 150 MHz, C_6D_6 (composto **8a**).

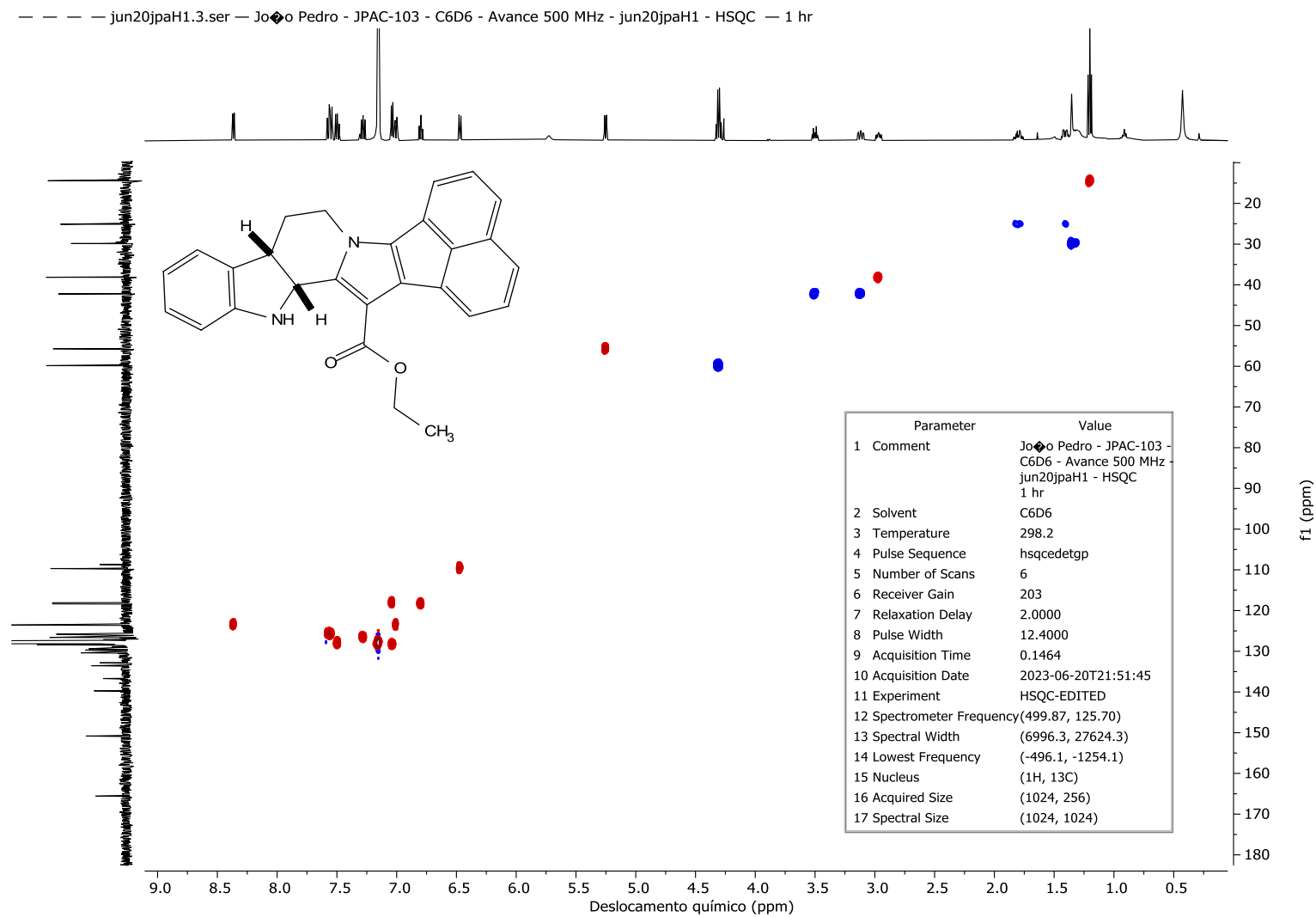


Figura S75 – HSQC do composto 8a.

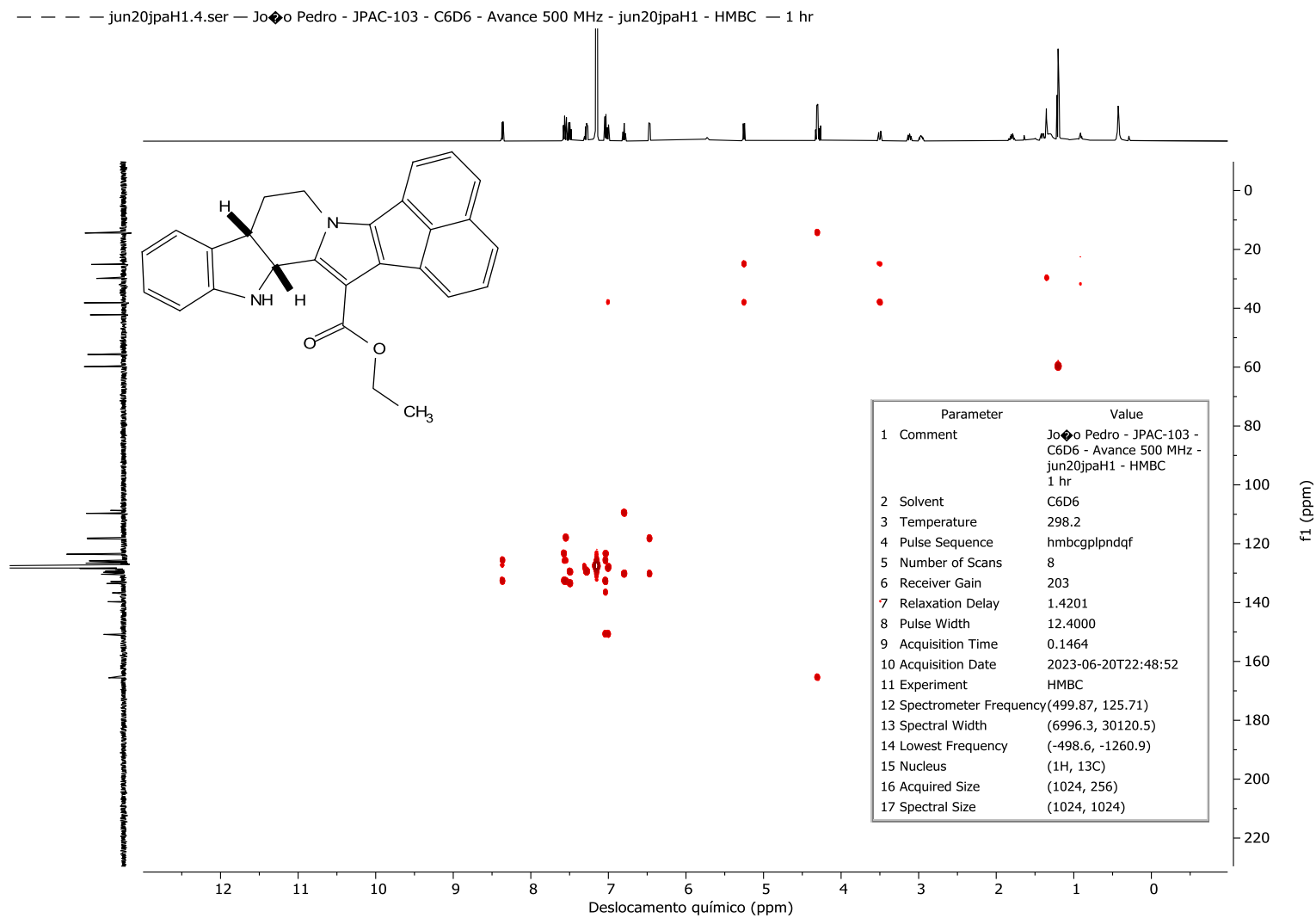


Figura S76 – HMBC do composto 8a.

mai24jpcH1.3.ser — João Pedro - 103 - CDCl₃ - Avance 400 MHz - mai24jpcH1 - NOESY — 1hr 30min

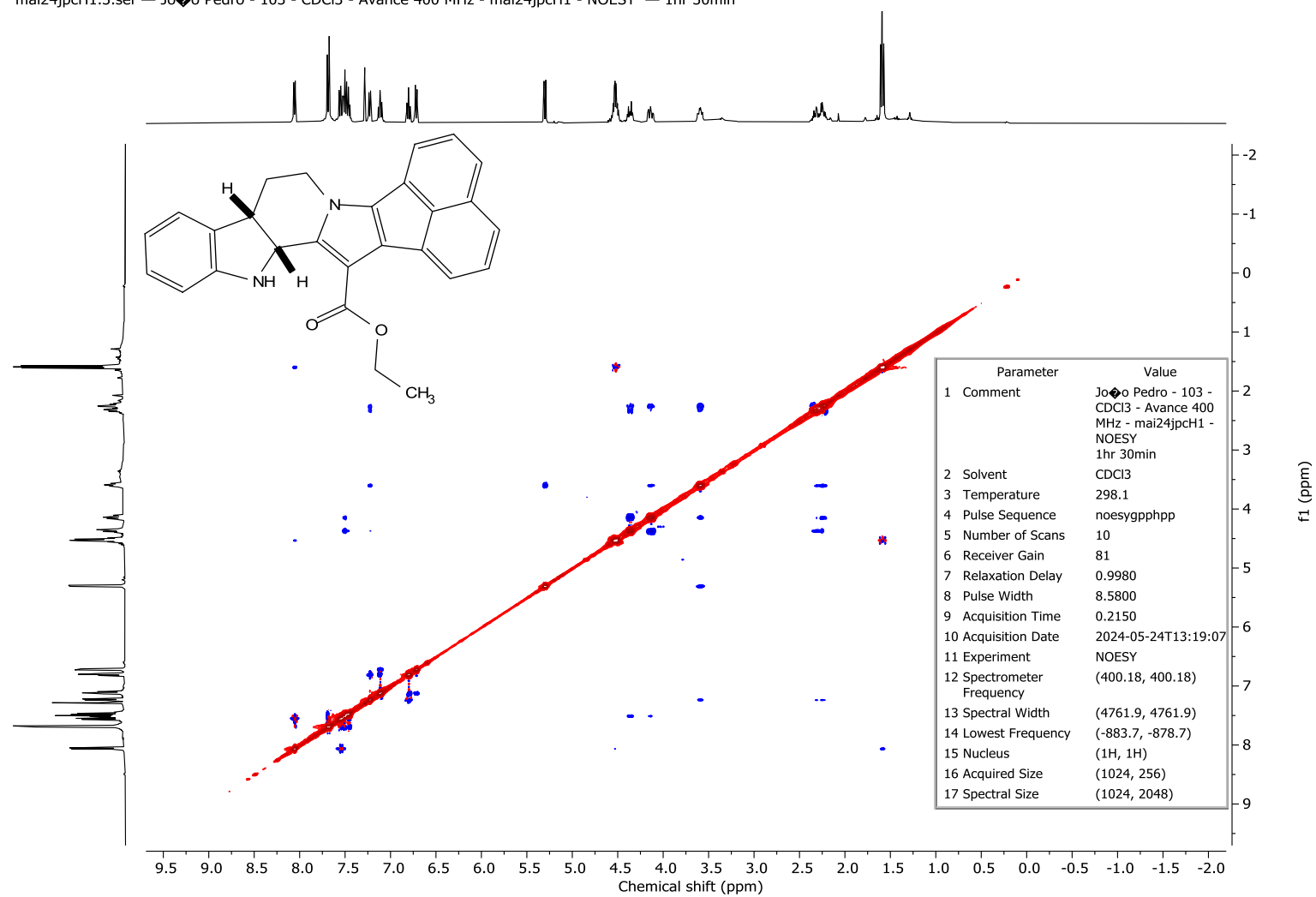


Figura S77 – NOESY do composto **8a**.

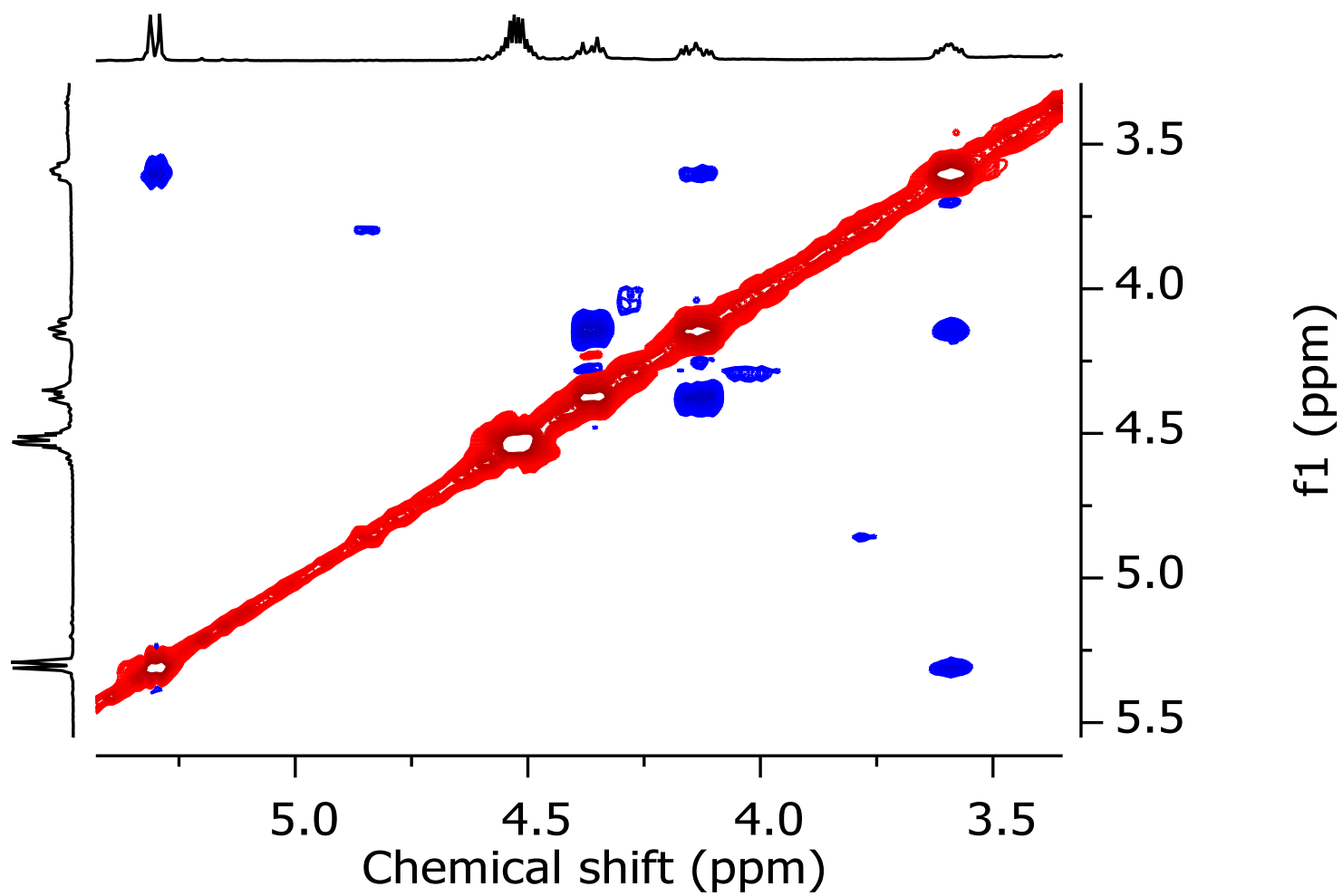
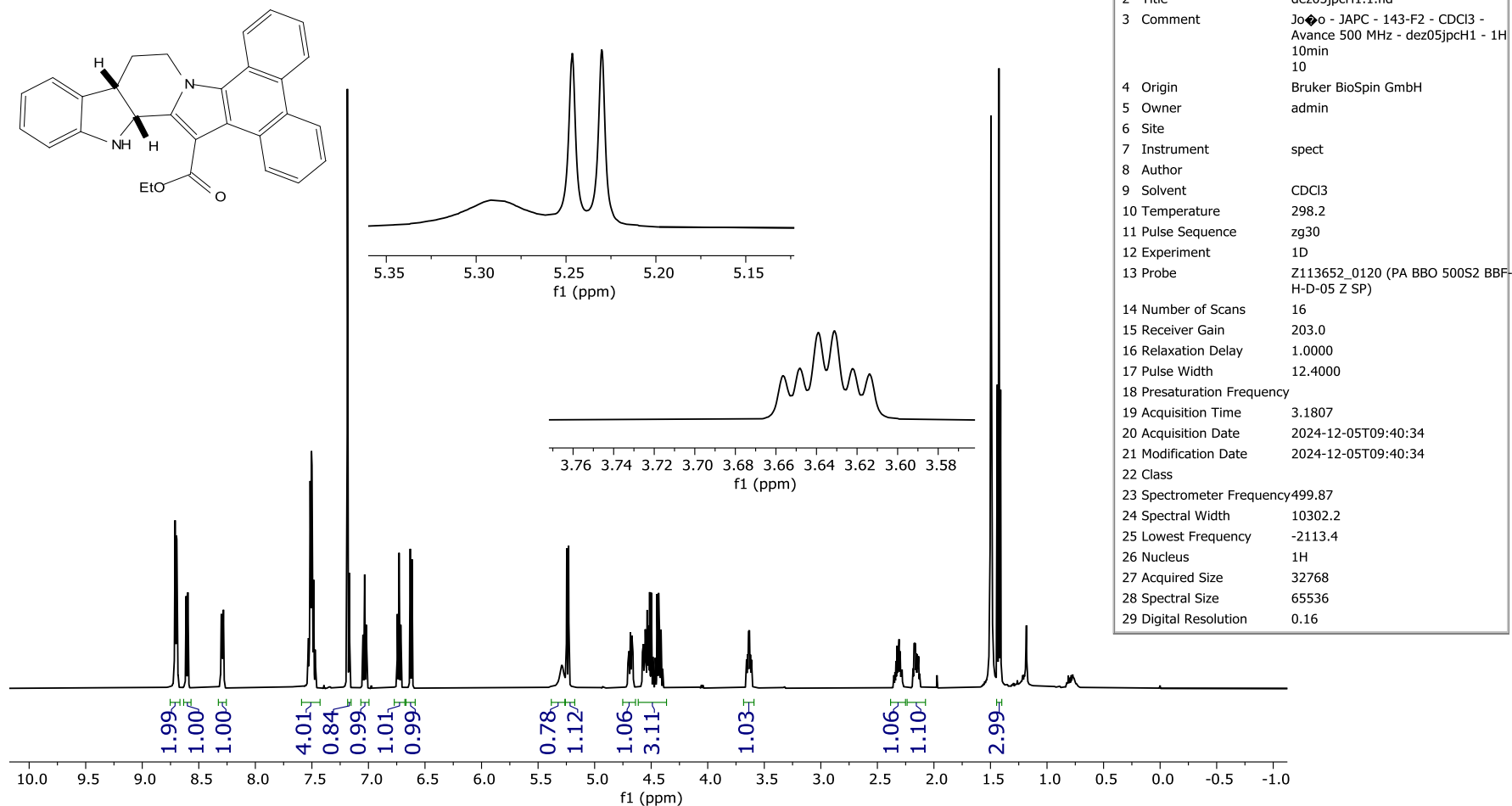


Figura S78 – Zoom da figura S77 (composto **8a**).

dez05jpcH1.1.fid — Jo $\diamond$ o - JAPC - 143-F2 - CDCl₃ - Avance 500 MHz - dez05jpcH1 - 1H — 10min — 10



Parameter	Value
1 Data File Name	Z:/ avance500/ 2024/ dez24/ Sala/ F Coelho/ dez05jpcH1/ 1/ fid
2 Title	dez05jpcH1.1.fid
3 Comment	Jo $\diamond$ o - JAPC - 143-F2 - CDCl ₃ - Avance 500 MHz - dez05jpcH1 - 1H 10min 10
4 Origin	Bruker BioSpin GmbH
5 Owner	admin
6 Site	
7 Instrument	spect
8 Author	
9 Solvent	CDCl ₃
10 Temperature	298.2
11 Pulse Sequence	zg30
12 Experiment	1D
13 Probe	Z113652_0120 (PA BBO 500S2 BBF-H-D-05 Z SP)
14 Number of Scans	16
15 Receiver Gain	203.0
16 Relaxation Delay	1.0000
17 Pulse Width	12.4000
18 Presaturation Frequency	
19 Acquisition Time	3.1807
20 Acquisition Date	2024-12-05T09:40:34
21 Modification Date	2024-12-05T09:40:34
22 Class	
23 Spectrometer Frequency	499.87
24 Spectral Width	10302.2
25 Lowest Frequency	-2113.4
26 Nucleus	1H
27 Acquired Size	32768
28 Spectral Size	65536
29 Digital Resolution	0.16

Figura S79 – ¹H RMN, 500 MHz, CDCl₃ (composto **8b**).

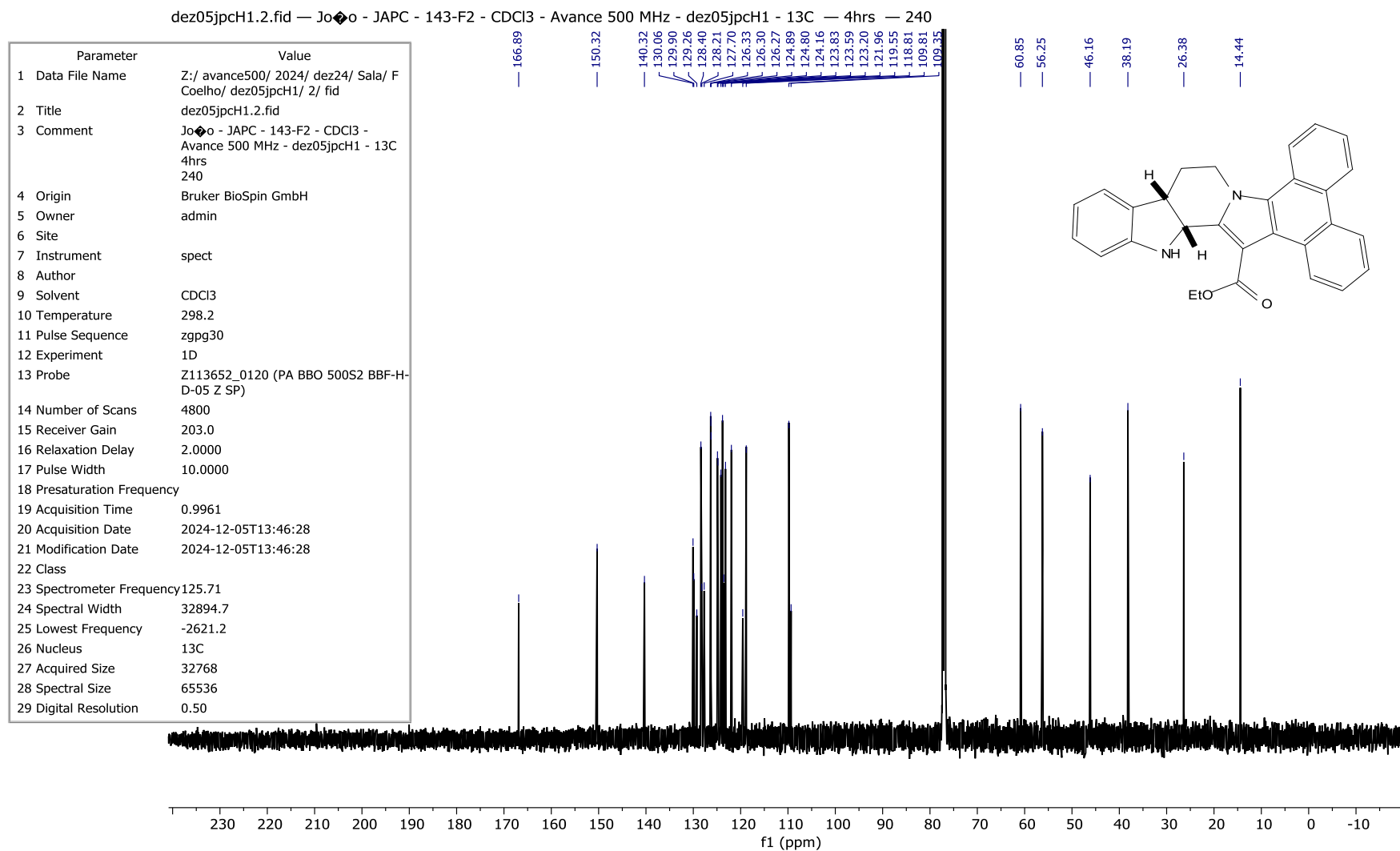


Figura S80 – ¹³C RMN, 125 MHz, CDCl₃ (composto **8b**).

dez05jpcH1.3.ser — Jo◈o - JAPC - 143-F2 - CDCl3 - Avance 500 MHz - dez05jpcH1 - NOESY — 1hr 40min — 100

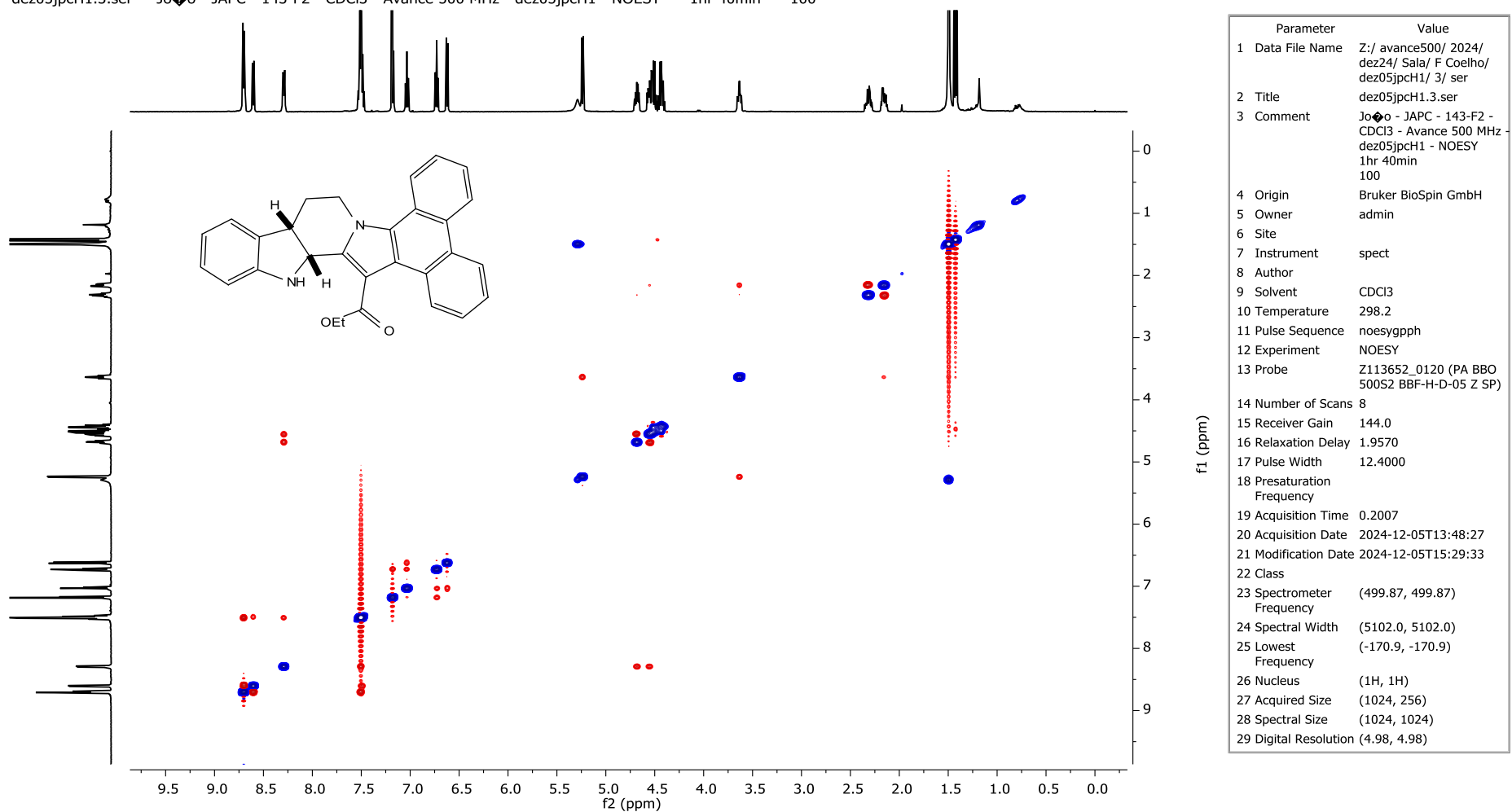


Figura S81 – NOESY do composto **8b**.

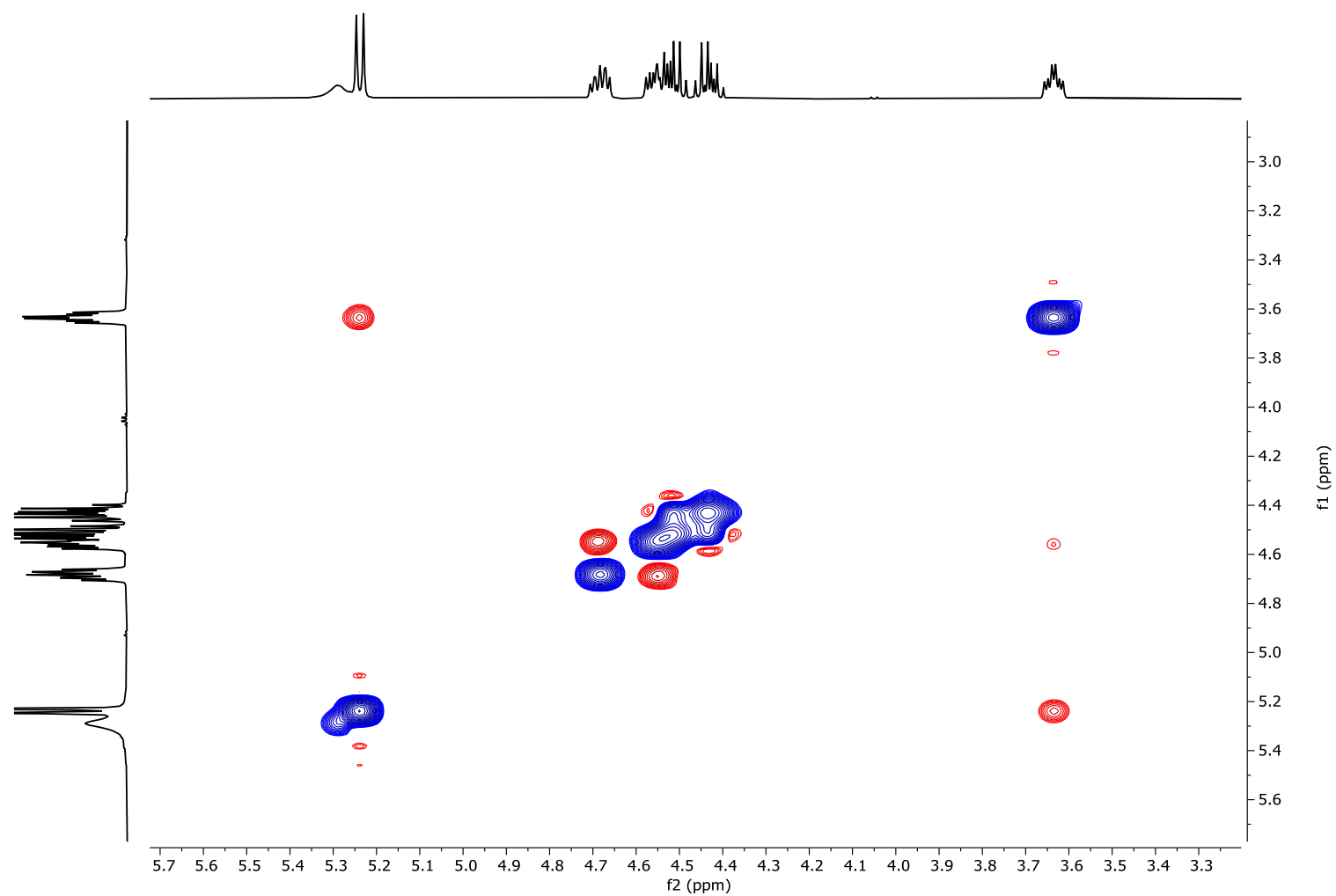
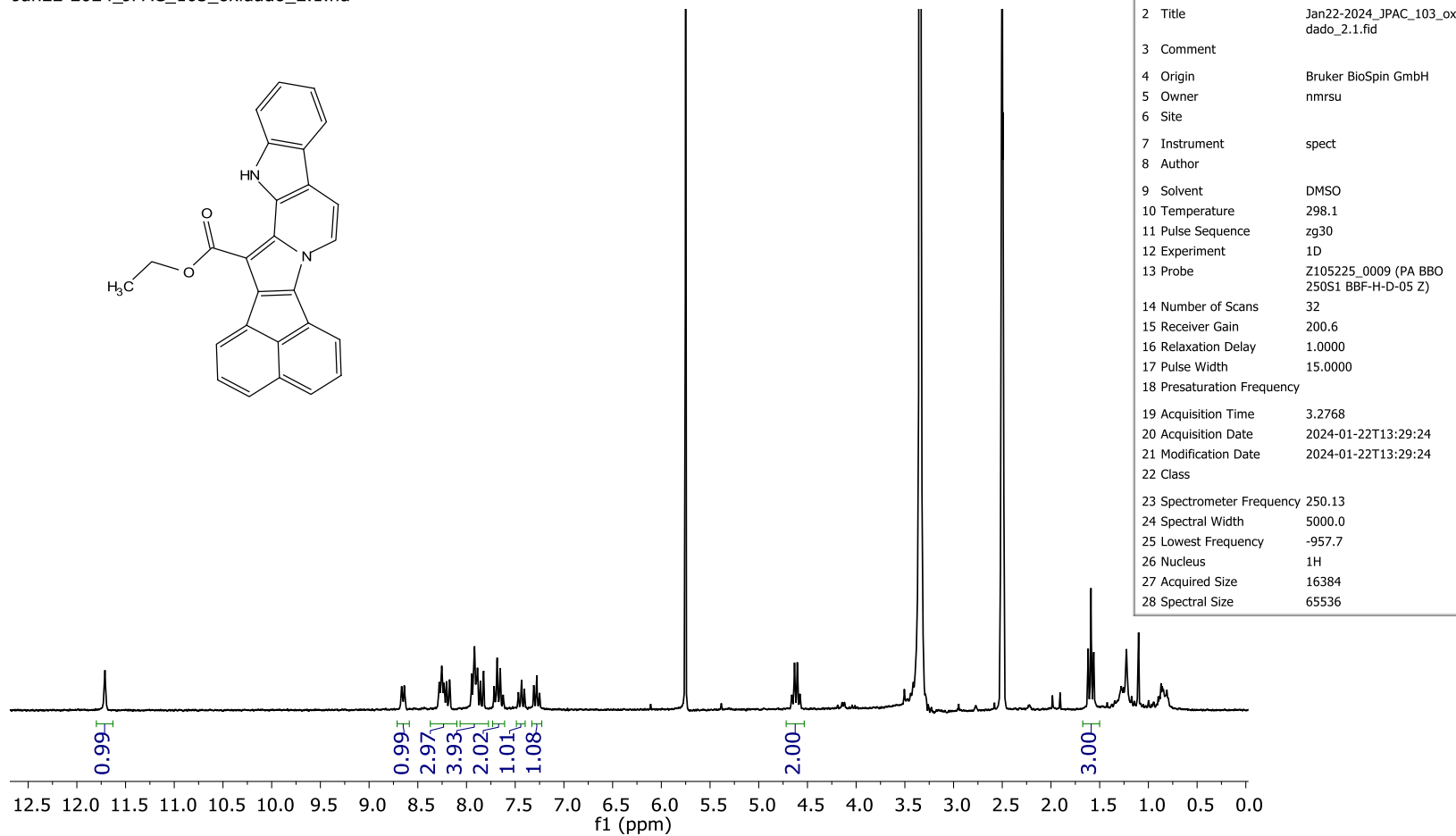


Figura S82 – Zoom da figura S81 (composto **8b**).

Jan22-2024_JPAC_103_oxidado_2.1.fid —

**Figura S83** – ¹H RMN, 250 MHz, DMSO-*d*₆ (composto **9a**)

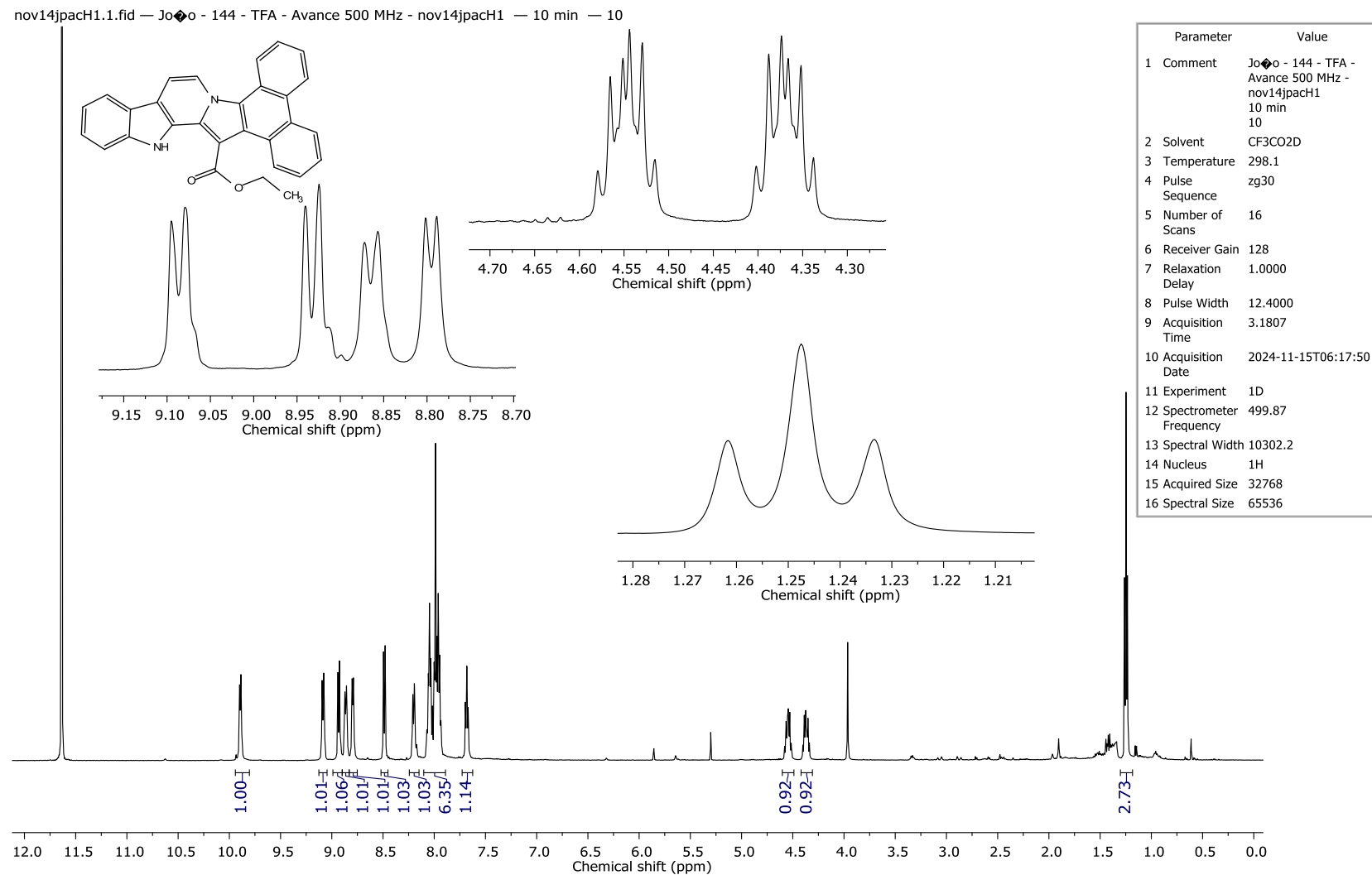


Figura S84 – ^1H RMN, 500 MHz, TFA – *d* (composto **9b**).

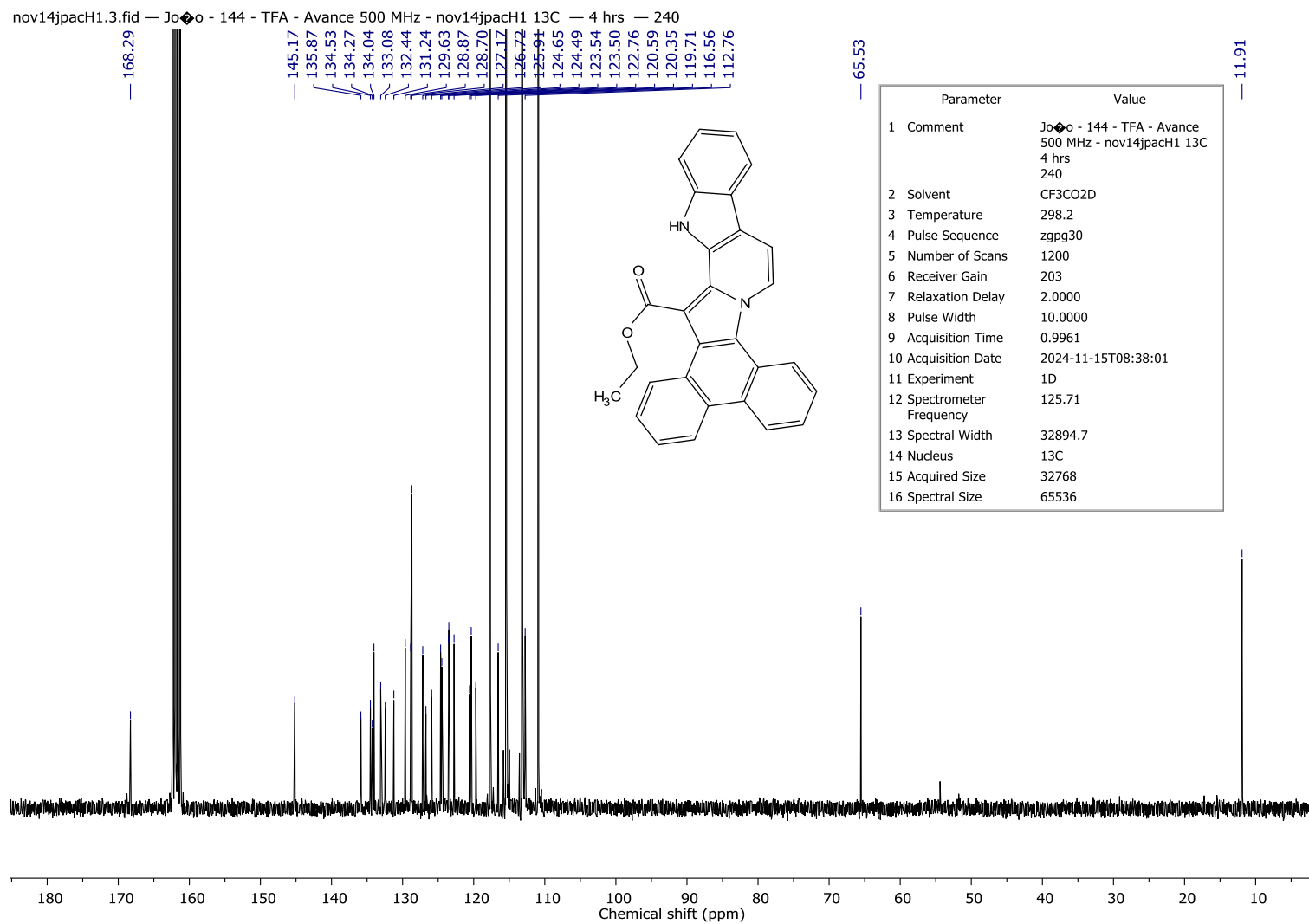


Figura S85 – ¹³C RMN, 125 MHz, TFA – *d* (composto **9b**).

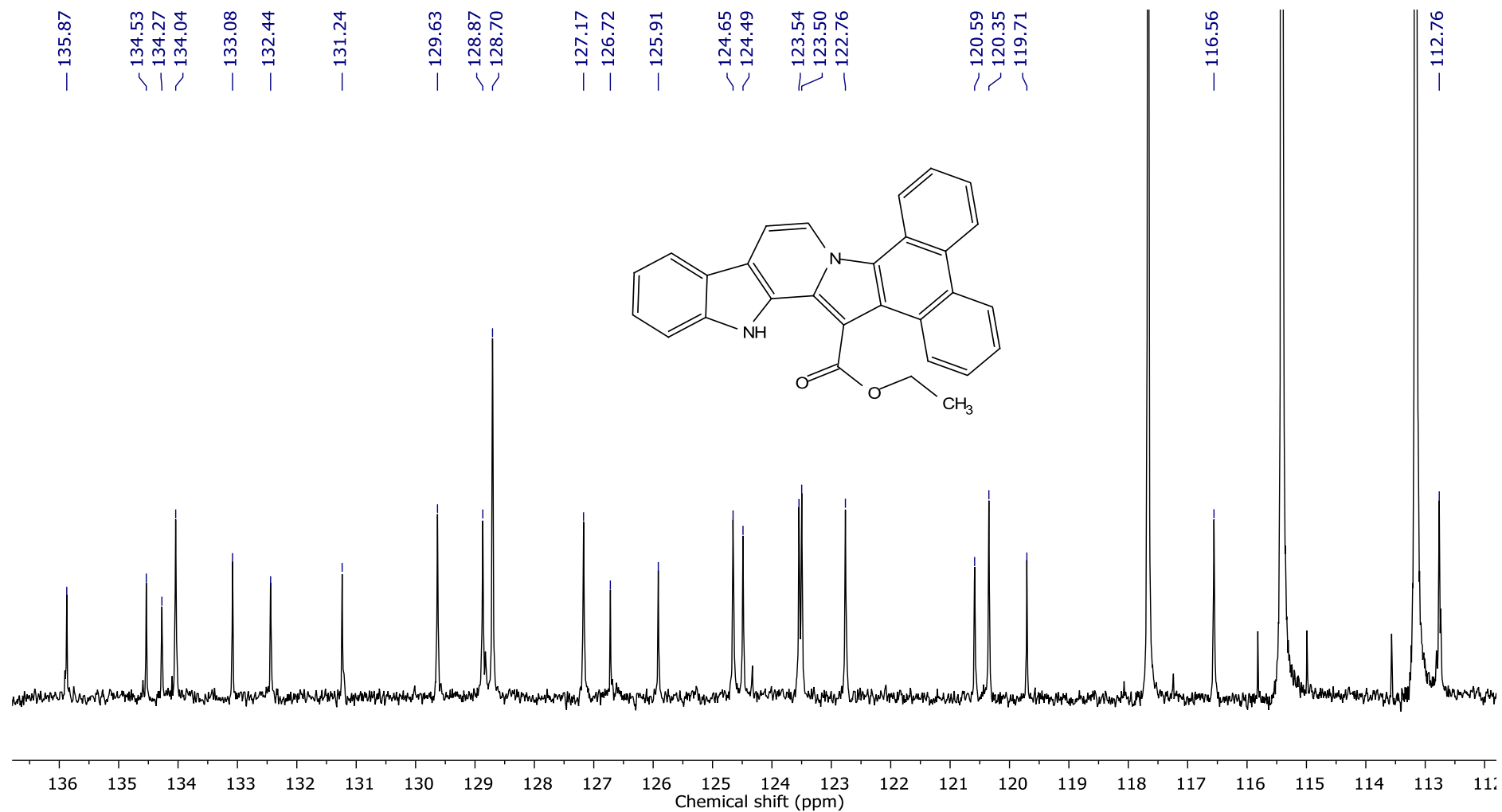
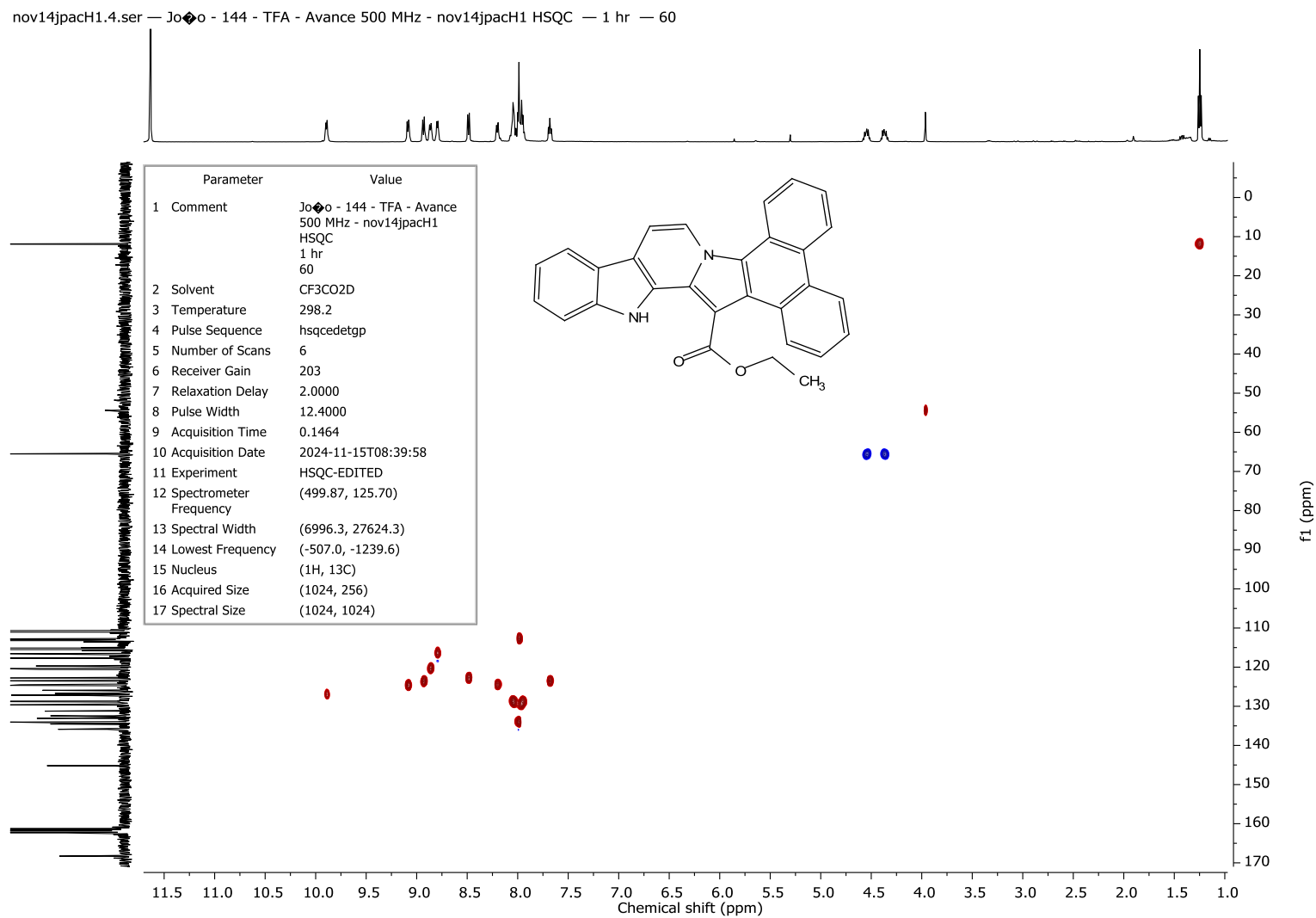


Figura S86 – Zoom da figura S86 (composto 9b).

Figura S87 – HSQC do composto **9b**.

nov14jpach1.4.ser — Jo — o - 144 - TFA - Avance 500 MHz - nov14jpach1 HSQC — 1 hr — 60

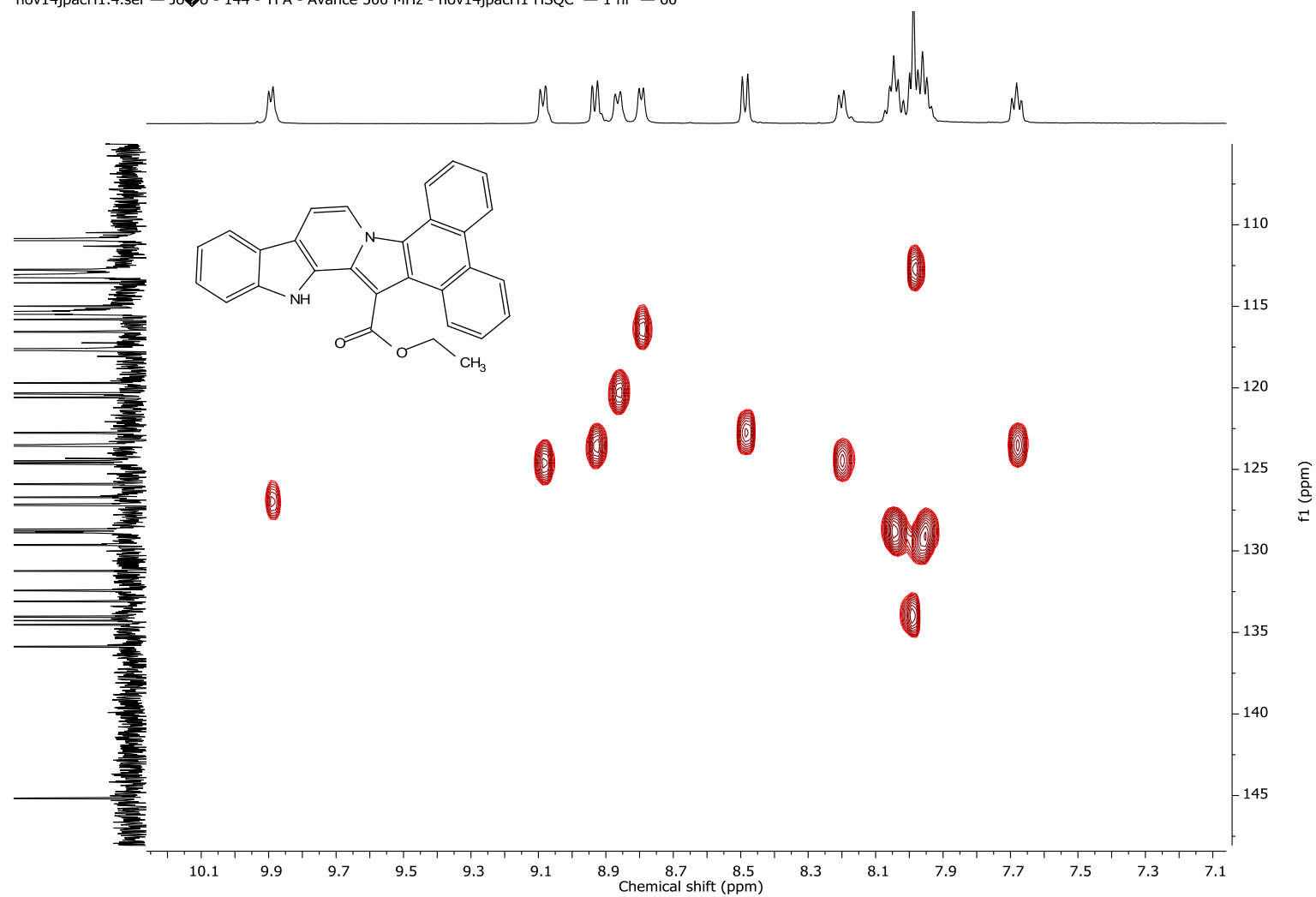


Figura S88 – Zoom da figura S88 (composto 9b).