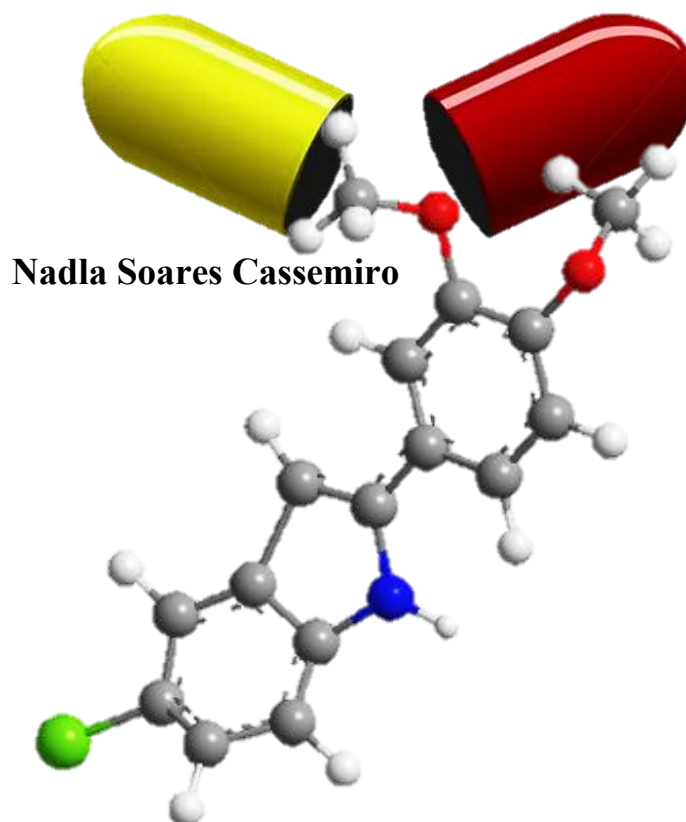




# SÍNTESE DE NOVOS 2-ARILINDÓIS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTILEISHMANIA



Campo Grande-MS

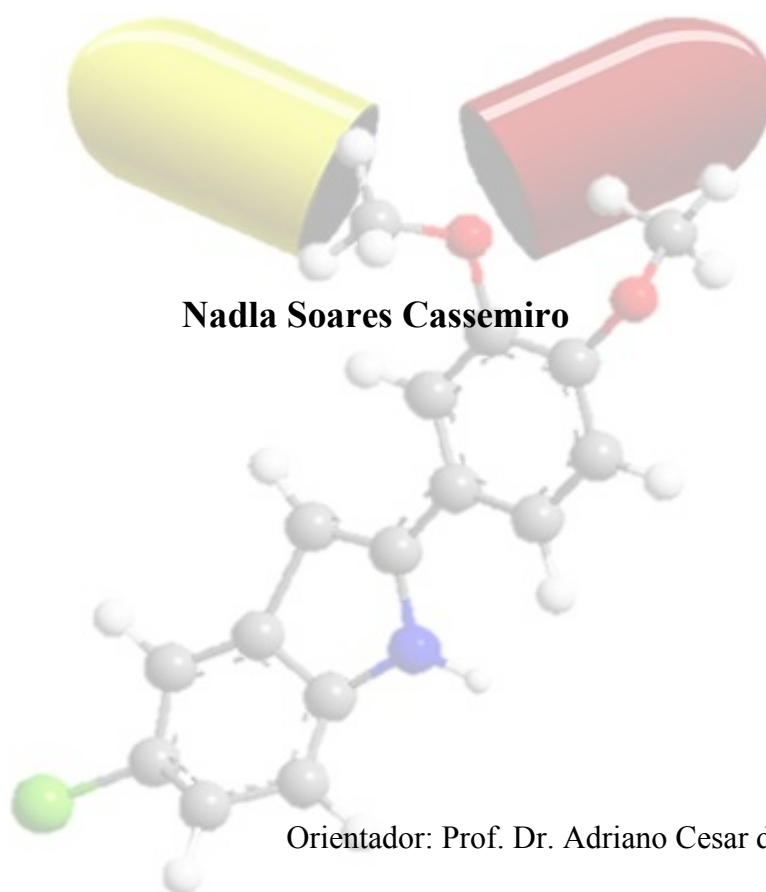
2015



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
**Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós Graduação em Farmácia- Mestrado



# SÍNTESE DE NOVOS 2-ARILINDÓIS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTILEISHMANIA



**Campo Grande-MS**

**2015**



Serviço Público Federal  
Ministério da Educação  
**Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós Graduação em Farmácia- Mestrado



# **SÍNTESE DE NOVOS 2-ARILINDÓIS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTILEISHMANIA**

**Nadla Soares Cassemiro**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia – Nível de Mestrado – da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul para obtenção do título de Mestre em Farmácia.

Orientador: Prof<sup>o</sup> Dr. Adriano Cesar de Moraes Baroni

**Campo Grande – MS**

**2015**

*Aos meus pais Dirceu e Gelcina, exemplo de luta, dedicação e imenso amor que um pai e mãe podem exercer por sua família. Obrigada por tudo que têm feito por mim ao longo de minha vida, por ensinar que a caminhada para o sucesso pode ser longa e até árdua, porém que a recompensa não tem preço; por ter dedicado suas vidas inteiramente no crescimento da minha, sempre com muita dignidade, para tornar possível a realização dos meus sonhos que também são seus. Espero poder retribuir cada segundo de dedicação e amor que me dão até hoje. Minha imensa gratidão. Amo muito vocês!*

## *Agradecimentos*

A Deus, pela vida e todas as dádivas concedidas a mim que permitiram estar aqui escrevendo essa dissertação.

Aos meus irmãos Wesley e Nathalia, que estiveram presentes durante essa longa caminhada. Amo-os.

Ao Lucas, por toda dedicação, companheirismo, paciência e amor fornecidos a mim. Sempre presente em minha vida, me apoiando nos momentos mais difíceis e compartilhando os mais felizes. Na verdade, não haverá palavras suficientes para agradecer a dedicação despendida a mim durante essa jornada. Te amo! Sou muito feliz por fazer parte de minha vida!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Adriano Cesar de Moraes Baroni, pela oportunidade oferecida a mim sete anos atrás através da iniciação científica, a qual abriu as portas para esse maravilhoso mundo científico de onde não sou mais capaz de sair. Agradeço-lhe pela excelente orientação e tamanha dedicação que não se encontram em qualquer lugar, sobretudo pela amizade e ensinamentos que me fizeram encarar os desafios diários com mais coragem e que com certeza serão levados para toda vida.

Aos meus colegas de laboratório, Maria Letícia, Layssa, Jefferson, Camila, Marília, Marcos, Austeclínio, Renata, Valéria e Elvis pela amizade e companheirismo. Um agradecimento especial ao Diego, pelos sete anos de convivência e amizade e pelos anos que ainda virão, sempre prestativo e me ajudando na bancada quando mais precisei, sua contribuição foi imprescindível. A minha aluna de iniciação científica, Jéssica, que apesar dos desencontros no início, formamos uma boa parceria, por sua dedicação e responsabilidade que ajudou a concluir com êxito os últimos compostos e a finalizar esse mestrado. À Déia, pelas correções na dissertação, pela ajuda quando precisei e pela amizade. Aos colegas que já passaram pelo laboratório, Amanda, Carla e Mariana, especialmente à Amanda com quem iniciei o trabalho científico e aprendi muito do que sei hoje. E não poderia esquecer nossa querida técnica de laboratório, Eva, por ser essa mãezona que nunca nos esquece, amiga e muitas vezes até psicóloga. O meu muito obrigado a todos vocês por juntos formarmos a família química farmacêutica.

À Eduarda e Alice, pela amizade ao longo desses sete anos, incluindo faculdade e mestrado e pelos momentos de descontração durante essa caminhada.

Às professoras Denise Brentan da Silva e Cristiane Yuriko Kawasoko, as quais aceitaram gentilmente o convite para compor a banca.

À Edilene e Luciana pelos espectros de RMN, sobretudo à Edilene, que se encontra agora responsável pelo equipamento, pela atenção despendida e contribuições.

Ao professor Carlos Alexandre Carollo e à professora Denise Brentan da Silva, novamente, por fornecer os espectros de massas de alta resolução.

A toda minha família; à prima Regiane assim como eu, farmacêutica, que me inspirou a cursar graduação em Farmácia, por todo apoio e amizade; as minhas queridas priminhas Mariane e Camile sempre querendo saber o que era essa “tal” de química que eu tanto estudava e gostava; a minha prima Graciele que acompanhou essa jornada desde a graduação e agora, mesmo a distância esteve ao meu lado, aconselhando e fazendo-me ter um olhar otimista mesmo diante das dificuldades.

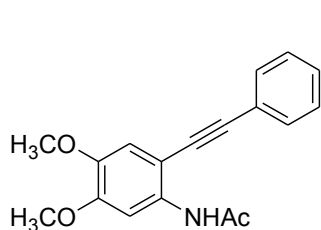
Ao CNPQ e FUNDECT pelo apoio financeiro.

Àqueles que não foram citados aqui, mas que torceram por mim e contribuíram diretamente ou indiretamente no desenvolvimento deste trabalho, muito obrigada.

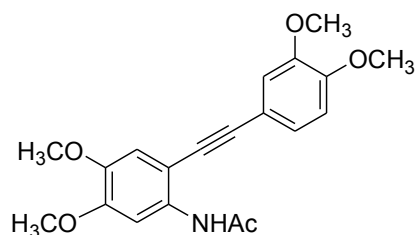
*"Proponha-se a atingir o sol e você  
poderá não o alcançar, mas sua seta  
voará muito mais alto do que se fosse  
apontada para um objeto ao mesmo  
nível de você."*

*(Joel Hawes)*

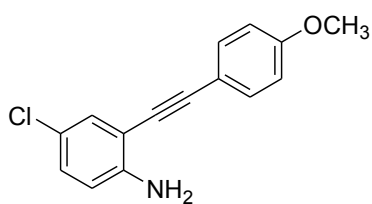
## 2-Alquinilanilinas Sintetizadas



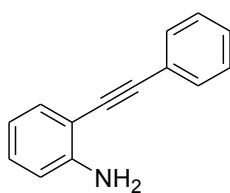
*N*-4,5-dimetoxi-2-(2-feniletil)fenilacetamida



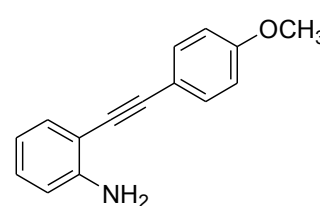
*N*-(4,5-dimetoxi-2-(3,4-dimetoxifenil)etnil)fenil)acetamida



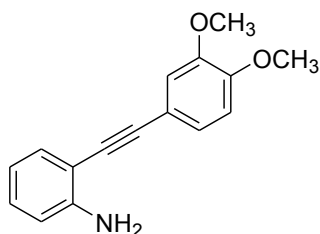
4-cloro(2-(4-metoxifenil)etnil)anilina



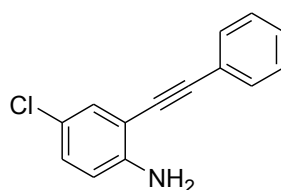
2-(feniletinil)anilina



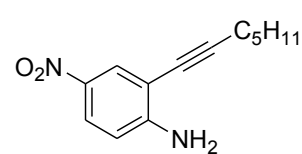
2-(4-metoxifenil)etnilanilina



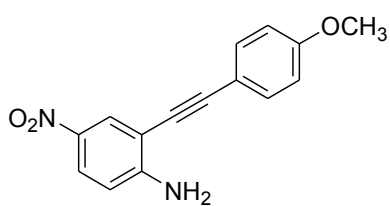
2-(3,4-dimetoxifenil)etnilanilina



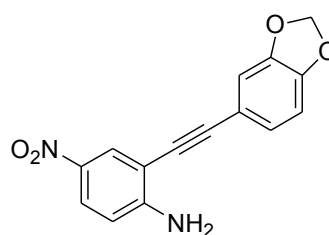
4-cloro-(2-feniletinil)anilina



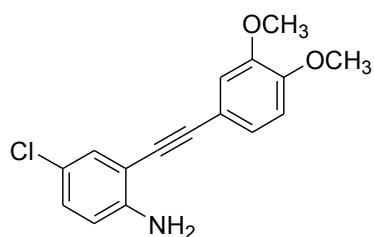
2-(hept-1-inil)-4-nitrobenzamina



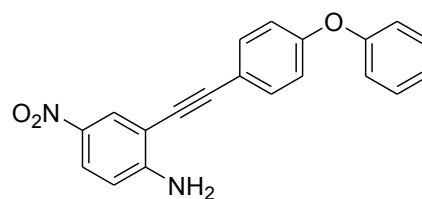
2-(2-(4-metóxfenil)etnil)-4-nitrobenzamina



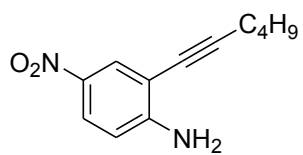
2-(2-(benzo[1,3]dioxol-5il)etnil)-4-nitrobenzamina



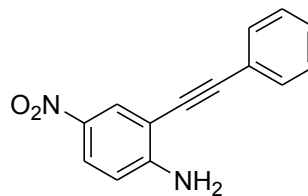
4-cloro-2(3,4dimetoxifenil)etnilanilina



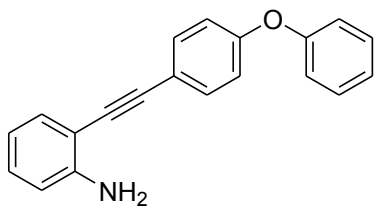
4-nitro-2-(2-(4-fenóxfenil)etnil)benzamina



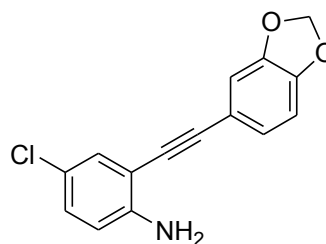
2-(hex-1-inil)-4-nitrobenzamina



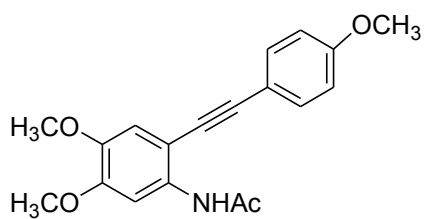
4-nitro-2-(2-feniletinil)benzamina



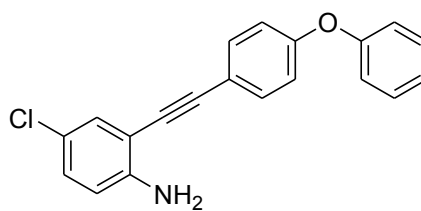
2-(2-(4-fenóxiifenil)etinil)benzamina



4-cloro-2-(2-(4-fenóxiifenil)etinil)benzamina

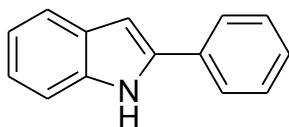


*N*-(4,5-dimetóxi-2-(2-(4-metóxiifenil)etinil)fenil)acetamida

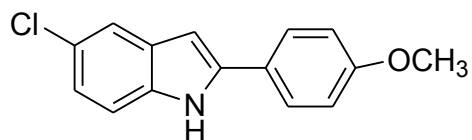


4-cloro-2-(2-(4-fenóxiifenil)etinil)benzamina

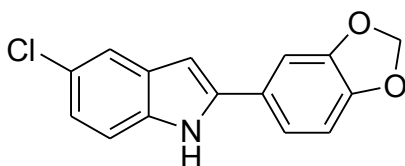
## 2-Arilindóis Sintetizados



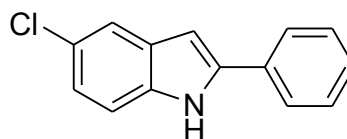
2-fenil-1*H*-indol



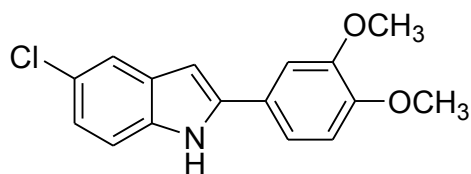
5-cloro-2-(4-metóxi-fenil)-1*H*-indol



2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-cloro-1*H*-indol



5-cloro-2-fenil-1*H*-indol



5-cloro-2-(3,4-dimetóxi-fenil)-1*H*-indol

## RESUMO

O primeiro estudo relacionado ao núcleo indólico iniciou em 1866 quando Baeyer e Knop investigavam a estrutura do índigo, corante azul extraído de plantas do gênero *Indigofera*. Atualmente o núcleo indólico continua sendo amplamente estudado quanto a sua reatividade, síntese e atividade biológica. Ele é encontrado em diversos produtos naturais e sintéticos com grande valor medicinal, exibindo uma vasta gama de atividade biológica. Medarde e colaboradores sintetizaram e avaliaram novos 2,3-arilindóis derivados da combretastatina A4 (agente anticâncer com atividade inibidora das tubulina) quanto à atividade anti-leishmania. Por outro lado, não mais que três exemplos destes tipos de compostos foram sintetizados e avaliados quanto à atividade anti-leishmania. Dentro deste contexto, este trabalho teve como objetivo, realizar um estudo sistemático reacional para obtenção dos 2-arilindóis e 2-alquinilanilinas com diversos padrões de substituição (contidos nas lignanas, combretastatinas e outros padrões), o que levou à avaliação do tempo reacional, efeito da base e catalisador, número de etapas reacionais, solvente, temperatura e rendimentos. Após vários testes reacionais, foi observado que a melhor metodologia para síntese dos 2-arilindóis era reagindo os dois blocos de construção, 2-iodoanilina e acetilenos terminais, em uma reação de acoplamento cruzado de Sonogashira seguido de ciclização nucleofílica, utilizando o catalisador de paládio Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, TBAOH como base e temperatura de 185°C. Foram obtidos cinco compostos, dos quais três são inéditos, em ótimos rendimentos (70-95%) e tempo reacional (1h30-4h). Este estudo possibilitou ainda, a obtenção de dezoito intermediários 2-alquinilanilinas, sendo doze inéditos na literatura, em excelentes rendimentos (73-98%) e em tempo recorde, 5 minutos e temperatura ambiente condições que ainda não foram observadas na literatura.

**Palavras-chave:** 2-arilindol, 2-alquinilanilina, combretastatina, reação *one-pot*.

## ABSTRACT

The first study related to the indole core began in 1866 when Baeyer and Knop were investigating the structure of indigo, blue dye extracted from plants of the genus *Indigofera*. Now the indole nucleus remains widely studied for their reactivity, synthesis and biological activity. It is found in many natural and synthetic products with great medicinal value, displaying a wide range of biological activity. Medarde and colleagues synthesized and evaluated new derivatives of 2,3-arylindoles combretastatin A4 (anticancer agent with inhibitory activity of tubulin) as the leishmanicidal activity. On the other hand, no more than three examples of these types of compounds were synthesized and evaluated for anti-leishmania activity. Within this context, the study aimed to conduct a systematic study to obtain the reaction of 2-arylindoles and 2-alkynylanilines with different substitution patterns (contained in lignans, combretastatin and other standards), which led to the evaluation of the reaction time, the effect of base and catalyst, number of reaction steps, solvent, temperature and yields. After several reaction tests, it was observed that the best approach for synthesis of 2-arylindoles was reacting the two building blocks, 2-iodoaniline and terminal acetylenes in a reaction Sonogashira cross-coupling followed by nucleophilic cyclization using the palladium catalyst Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, as a base TBAOH and temperature of 185 °C. Five compounds were obtained, three of which are unprecedented in current literature, with good yields (70-95%) and reaction time (1h30-4h00). This study also enabled the achievement of eighteen intermediate 2-alkynylanilines, twelve of which are unprecedented in current literature, with excellent yields (73-98%) in a record time of 5 minutes, and room temperature, conditions that have not yet been reported in the literature.

**Keywords:** 2-arylindole, 2-alkynylaniline, combretastatin, *one-pot* reaction.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANTIPAF	<i>Angiotensin II-Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation</i>
BoNT/A	<i>Botulinum toxin serotype A</i>
CCD	Cromatografia em camada delgada
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio deuterado
Colab.	Colaboradores
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
dt	Duplo tripleto
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DIM	3,3'-Di-Indolil-Metano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
Equiv.	Equivalente
I3C	Indol-3-Carbinol
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LDA	<i>Lithium diisopropylamide</i>
LV	Leishmaniose Visceral
NBS	<i>N-Bromosuccinimide</i>
m	Multiplete
MeCN	Acetonitrila
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
PTC	<i>Phase transfer catalyst</i>
<i>p</i> -TsOH	Ácido- <i>p</i> -toluenossulfônico
qt	Quinteto
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
s	Singleto
sl	Singleto largo

t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TBAB	Brometo de tetrabutilamônio
TBAOH	Hidróxido de tetrabutilamônio
td	Tripleto de dubleto
TEA	Trietilamina
THF	Tetra-hidrofurano
TDR	<i>Tropical Diseases Research Programme</i>
TMS	Tetrametilsilano
$\delta$	Deslocamento químico em partes por milhão

## SUMÁRIO

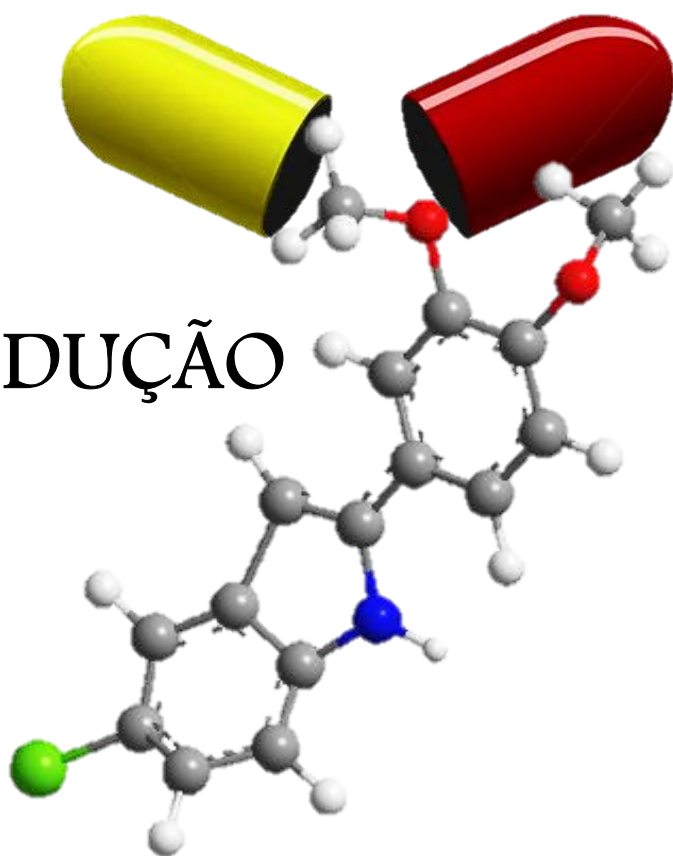
<b>1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	19
1.1 FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE LEISHMANIOSES .....	19
1.1.1 <i>Produtos de Origem Natural como Protótipos de Novos Fármacos com Atividade Anti-Leishmania</i> .....	20
1.1.1.1 <i>Neolignanas e Combretastatinas como Protótipos de Novos Fármacos com Atividade Contra Doenças Negligenciadas</i> .....	20
1.2 INDÓIS .....	23
1.2.1 <i>Indóis de Origem Natural</i> .....	24
1.2.2 <i>Medicamentos que Apresentam Anel Indólico em sua Estrutura</i> .....	25
1.3 MÉTODOS CLÁSSICOS DE SÍNTESE DE INDÓIS.....	26
1.3.1 <i>Rearranjo Sigmatrópico</i> .....	26
1.3.1.1 <i>Síntese de Fischer</i> .....	26
1.3.2 <i>Ciclização redutora</i> .....	27
1.3.2.1 <i>Síntese de Leimgruber-Batcho</i> .....	27
1.3.3 <i>Ciclização Nucleofílica</i> .....	27
1.3.3.1 <i>Síntese de Madelung</i> .....	27
1.3.4 <i>Ciclização eletrofílica via nitreno</i> .....	28
1.3.4.1 <i>Síntese de Cadogan-Sundberg</i> .....	28
1.3.5 <i>Síntese Catalisada por Metais</i> .....	29
1.3.5.1 <i>Paládio</i> .....	29
1.3.5.1.1 <i>Síntese de Hegedus-Mori-Heck</i> .....	29
1.3.5.1.2 <i>Síntese de Yamanaka-Sakamoto</i> .....	30
1.4 SÍNTESE DE ARILINDÓIS COM ISOLAMENTO DO INTERMEDIÁRIO 2-ALQUINILANILINAS .....	30
1.5 SÍNTESE DE ARILINDÓIS <i>ONE-POT</i> .....	33
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	36
2.1 OBJETIVO GERAL .....	36
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	36
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	38
3.1 OBTENÇÃO DAS 2-iodoacetanilidas.....	38
3.2 OBTENÇÃO DAS 2-iodoanilinas .....	40
3.2.1 <i>Síntese do 2-nitroiodobenzeno precursor da 2-iodoanilina</i> .....	40
3.2.1.1 <i>Síntese da 2-iodoanilina</i> .....	42
3.2.2 <i>Síntese do 4-cloro-2-iodoanilina</i> .....	43
3.2.3 <i>Síntese do 4-nitro-2-iodoanilina</i> .....	43
3.3 SÍNTESE DO CATALISADOR DE SULFONATO DE COBRE .....	45
3.3.1 <i>Síntese do Feniliminometilfenol</i> .....	46
3.3.2 <i>Síntese do ácido saliciladimina-5-sulfônico</i> .....	46
3.3.3 <i>Síntese do ácido salicilaldeido-5-sulfônico</i> .....	47
3.3.4 <i>Síntese do complexo sulfonato de cobre</i> .....	47

3.4 SÍNTESE DOS ACETILENOS TERMINAIS .....	48
3.4.1 Síntese dos halogenetos de arila .....	48
3.4.2 Síntese dos álcoois acetilênicos .....	50
3.4.3 Síntese dos acetilenos terminais 71a,b,c,d. ....	54
3.6 SÍNTESE DOS 2-ARILINDÓIS .....	57
<b>4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>71</b>
<b>5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS .....</b>	<b>74</b>
5.1 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DA 3,4-DIMETOXI-2-IODOACETANILIDA 67A E DAS 2-IODOANILINAS 74 .....	74
5.2 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DOS HALETOS DE ARILA .....	77
5.3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DOS ALCOÓIS ACETILÊNICOS 70 .....	79
5.4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DOS ACETILENOS TERMINAIS .....	81
5.5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DAS ALQUINILANILINAS 95 .....	83
5.6 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DOS 2-ARILINDÓIS 72 .....	88
<b>6 PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>93</b>
6.1 INSTRUMENTAÇÃO E PROCEDIMENTOS GERAIS .....	93
6.2 SÍNTESE DA 3,4-DIMETOXIACETANILIDA .....	93
6.3 SÍNTESE DAS 2-IODOANILINAS .....	94
6.3.1 Síntese da 3,4-dimetoxi-2-iodoacetanilida .....	94
6.3.2 Síntese da 2-iodoanilina .....	94
6.3.3 Síntese do 4-cloro-2-iodoanilina .....	95
6.3.4 Síntese do 4-nitro-2-iodoanilina .....	96
6.4 SÍNTESE DO 2-NITROIODOBENZENO .....	96
6.5 SÍNTESE DO CATALISADOR DE SULFONATO DE COBRE .....	97
6.5.1 Obtenção do feniliminometilfenol (77) <sup>57</sup> .....	97
6.5.4 Síntese do complexo sulfonato de cobre (81) <sup>59</sup> .....	98
6.6 SÍNTESE DOS IODETOS ARILA E BROMETO DE ARILA .....	99
6.7 SÍNTESE DOS ÁLCOOIS ACETILÊNICOS .....	100
6.8 SÍNTESE DOS ACETILENOS TERMINAIS .....	102
6.9 SÍNTESE DO CLORETO DE BIS-(TRIFENILFOSFINA) PALÁDIO II – PDCL <sub>2</sub> (PPH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .....	103
6.10 SÍNTESE DAS ALQUINILANILINAS .....	103
6.11 SÍNTESE DOS 2-ARILINDÓIS .....	111
<b>7 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>115</b>

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Derivados da 2-iodoanilina e acetanilida obtidos através de reação de iodação. ....	44
<b>Tabela 2.</b> Alcoóis acetilênicos <b>70</b> obtidos a partir de reação Sonogashira com iodetos <b>69</b> . ...	51
<b>Tabela 3.</b> Acetilenos terminais obtidos a partir da reação de retro-Favorskii. <sup>a,b</sup> .....	55
<b>Tabela 4.</b> Síntese dos 2-arylindóis sob várias condições reacionais. ....	59
<b>Tabela 5.</b> 2-alkinilanilinas <b>95</b> obtidas por acoplamento entre 2-iodoanilinas <b>67/74</b> e acetilenos terminais <b>71</b> em meio de Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> / CuI/ TBAOH.....	60
<b>Tabela 6.</b> Síntese do 2-arylindol sob várias condições reacionais.....	64
<b>Tabela 7.</b> 2-arylindóis sintetizados a partir de 2-iodoanilinas <b>74</b> e acetilenos terminais <b>71</b> . ...	68
<b>Tabela 8.</b> Dados de RMN <sup>1</sup> H (300MHz) em CDCl <sub>3</sub> da 3,4-dimetoxi-2-iodoacetanilida <b>67a</b> e das 2-iodoanilinas <b>74</b> .....	74
<b>Tabela 9.</b> Dados de RMN <sup>1</sup> H (300MHz) e <sup>13</sup> C (75MHz) em CDCl <sub>3</sub> dos haletos de arila <b>69</b> ..	77
<b>Tabela 10.</b> Dados de RMN <sup>1</sup> H (300MHz) e <sup>13</sup> C (75MHz) em CDCl <sub>3</sub> dos álcoois acetilênicos <b>70</b> .....	80
<b>Tabela 11.</b> Dados de RMN <sup>1</sup> H (300MHz) e <sup>13</sup> C (75MHz) em CDCl <sub>3</sub> dos acetilenos terminais <b>71</b> .....	82
<b>Tabela 12.</b> Dados de RMN <sup>1</sup> H (300MHz) e <sup>13</sup> C (75MHz) em CDCl <sub>3</sub> 2-alkinilanilinas <b>95</b> ...	84
<b>Tabela 13.</b> Dados de RMN <sup>1</sup> H (300MHz) e <sup>13</sup> C (75MHz) em CDCl <sub>3</sub> dos 2-arylindóis <b>72</b> .....	89

# 1 INTRODUÇÃO



## 1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

As leishmanioses são endêmicas em 62 países do mundo com um total estimado de 12 milhões de pessoas infectadas, 350 milhões de pessoas sob o risco de adquirirem a infecção e 500 mil novos casos de pessoas infectadas por ano.<sup>1</sup> Aproximadamente 90% dos casos ocorre em 5 países: Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil. A doença atinge principalmente os pobres desses países e embora existam métodos de diagnósticos e tratamentos específicos, grande parte da população não tem acesso a estes procedimentos, elevando os índices de mortalidade.<sup>1-2</sup>

Nas Américas estima-se que para cada caso registrado de leishmaniose por ano cerca de 4 a 5 casos não são conhecidos. Com a expansão da área de abrangência da doença e o aumento significativo dos casos, as leishmanioses passaram a ser consideradas pelo *Tropical Diseases Research Programme/Organização Mundial de Saúde* (TDR/OMS), uma das seis doenças de maior importância em Saúde Pública eleitas para o desenvolvimento desse programa. Entre as protozooses, ocupam o segundo lugar, sendo superada apenas pela malária.<sup>1-3</sup>

No Brasil a leishmaniose visceral (LV) é aquela que tem mais preocupado as autoridades de saúde devido a sua letalidade, pois esta tem se expandido da região Nordeste para outras regiões do País como Centro-Oeste e Sudeste. Em 19 dos 27 estados brasileiros já foram registrados casos autóctones de LV. Relatos recentes dos meios de comunicação têm demonstrado que a LV é um grave problema de saúde pública no Estado do Mato Grosso do Sul.<sup>4</sup>

Os números do ano 2013 no Mato Grosso do Sul mostraram que houve 207 casos de LV e 23 mortes e no ano de 2012 as estatísticas mostraram 303 casos e 20 mortes com índice de letalidade em torno de 7%, sendo que o máximo seria de 2%. Desde 2010, houve aumento de 43,75% no número de óbitos por LV, demonstrando que a doença precisa ser controlada de forma efetiva.<sup>4</sup>

### 1.1 FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE LEISHMANIOSES

O tratamento das leishmanioses é feito à base de antimoniais pentavalentes, anfotericina B e pentamidinas, as quais são tóxicas, de custo elevado, de difícil administração, além do possível aparecimento de cepas resistentes a estes fármacos.<sup>5-6</sup>

Novas drogas como miltefosina, uma hexadecil-fosfocolina têm demonstrado ser efetivo para o tratamento de LV, muito embora apresentem também alta toxicidade.<sup>7</sup> A internação prolongada e os efeitos adversos como alterações cardíacas, renais, pancreáticas e hepáticas dificultam a adesão ao tratamento.

Uma alternativa eficaz no tratamento da Leishmaniose visceral é a utilização da anfotericina B lipossomal, porém este medicamento custa cerca de R\$ 1.400,00 por ampola.<sup>8</sup> Considerando que um paciente necessita de 30 a 40 ampolas, o tratamento por paciente pode chegar a custar R\$ 56.000,00, onerando o Sistema Único de Saúde (SUS).

Devido às dificuldades de tratamento, custo, toxicidade, a ausência de vacinas e a dependência do Brasil por bioativos importados, há urgência na busca de novos fármacos, sendo uma importante fonte, os produtos de origem natural.<sup>9-12</sup>

### **1.1.1 Produtos de Origem Natural como Protótipos de Novos Fármacos com Atividade Anti-Leishmania**

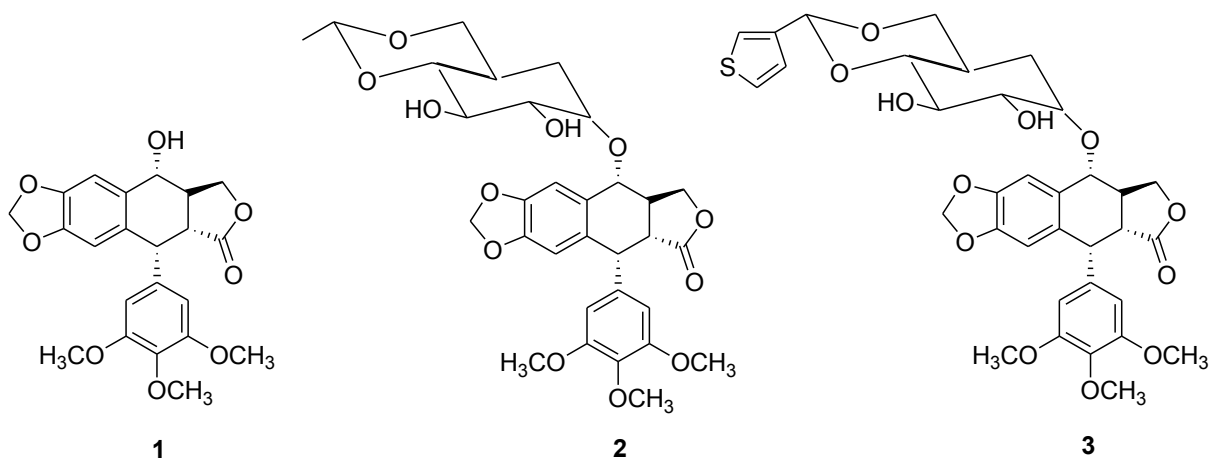
De acordo com a OMS, as espécies vegetais são a melhor e a maior fonte de fármacos para humanidade. Estudos etnobotânicos têm demonstrado o uso popular de plantas no tratamento das leishmanioses tanto por via oral, quanto na aplicação tópica sobre as lesões cutâneas.<sup>11-15</sup> Entretanto, um dos maiores problemas que ocorrem com os produtos de origem natural é que os mesmos têm demonstrado, em alguns casos, propriedades indesejáveis, tais como: alta toxicidade, baixa solubilidade, baixa biodisponibilidade por via oral, pouca eficácia em doses moderadas, ineficácia para administração por via tópica e perda da atividade “in vivo”<sup>16</sup>. Todavia, a diversidade de extratos de plantas com atividade antiparasitária oferecem uma grande diversidade de interessantes e inovadoras estruturas líderes com potencial atividade anti-leishmania.

O vasto grupo de metabólitos de plantas com atividade antileishmania incluem alcalóides, terpenos, saponinas e vários derivados fenólicos.<sup>17,18</sup> Além desses, as neolignanas<sup>19</sup> e naftoquinonas<sup>20</sup> (compostos fenólicos) juntamente com as chalconas<sup>21-22</sup> são estruturas com grande potencial na ação contra as leishmanioses.

#### **1.1.1.1 Neolignanas e Combretastatinas como Protótipos de Novos Fármacos com Atividade Contra Doenças Negligenciadas**

Dentre os produtos de origem natural com atividade contra doenças negligenciadas, nosso grupo de pesquisa tem grande interesse na família da neolignan e combretastatinas devido à estrutura relativamente simples destes compostos, o que permitiria estudos de modificação molecular, além de um variado perfil de atividades biológicas tais como: atividade antitumoral, antiviral, ANTIPAF, anti-hepatotóxica, diurética, antichagásica, e antileishmania.<sup>23-25</sup>

Entre aquelas lignanas utilizadas na clínica destacamos as neolignanas ariltetralínicas como a podofilotoxina **1**, que vem sendo empregada em uso tópico no tratamento de câncer de pele, o etoposídeo **2** e o tenoposídeo **3** que são derivados semi-sintéticos da podofilotoxina usados como agentes antineoplásicos em tumores testiculares, câncer pulmonar de células pequenas e usado como um dos componentes de tratamentos antineoplásicos pluriterapêuticos no combate a leucemia linfoblástica aguda da infância (Figura 1).<sup>23-25</sup>

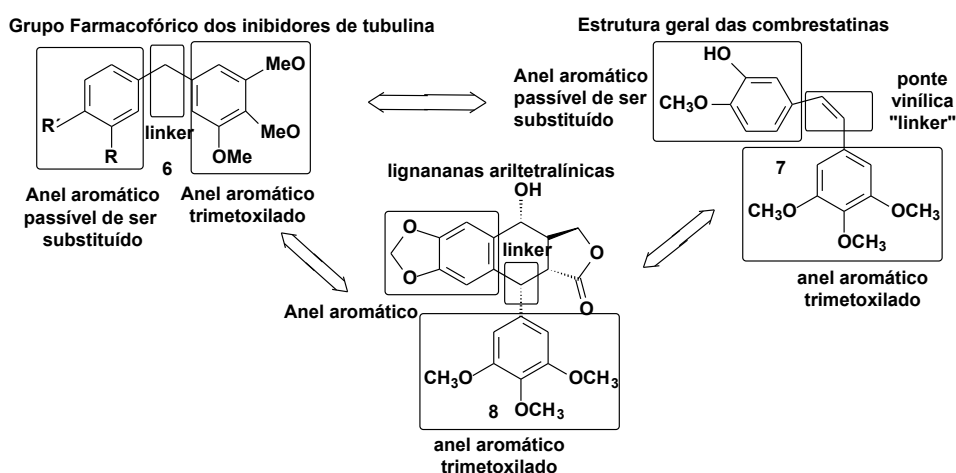


**Figura 1.** Estrutura química das neolignanas ariltetralínicas podofilotoxina (1), etoposídeo (2) e tenoposídeo (3).

Interessante notar as semelhanças estruturais desses compostos, porém com mecanismos de ação distintos. Enquanto **1** é um inibidor da polimerização de tubulinas, **2** e **3** são inibidores da topoisomerase II. Macdonald e colaboradores<sup>27-28</sup> têm estudado quais são os pré-requisitos moleculares necessários para inibição da topoisomerase II e da inibição da polimerização das tubulinas, assim como propor os grupos farmacofóricos relacionados a essas diferentes ações.

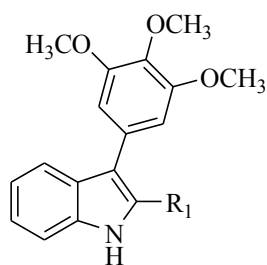
Outro agente anti-câncer que possui atividade inibidora de tubulinas é a combretastatina<sup>28</sup>, pois alguns de seus derivados mostraram potente atividade anti-leishmania.<sup>25</sup> Como podemos observar o grupo farmacofórico relacionado a inibição de tubulinas é um sistema biarílico com um *linker* central (Aril-linker-Aril) que pode variar no máximo até 2 carbonos (Esquema 1).

Tanto a estruturas das neolignanas (podofilotoxina) como das combretastatinas se parecem com este grupo farmacofórico, podendo ser um ponto de partida para o desenvolvimento de novos análogos estruturais com potencial atividade anti-leishmania (Esquema 1).



**Esquema 1.** Semelhança estrutural entre o grupo farmacofórico dos inibidores de tubulina, combretastatinas e neolignanas ariltetralínicas.

Medarde e colaboradores sintetizaram e avaliaram novos compostos derivados da combretastatina A4 quanto à atividade leishmanicida, destacando-se os compostos 2,3-arilindóis tipo 9.<sup>26</sup> Do ponto de vista estrutural, tais compostos são interessantes devido a sua conformação espacial e a capacidade de se ionizar em água devido ao nitrogênio do anel (Figura 2).

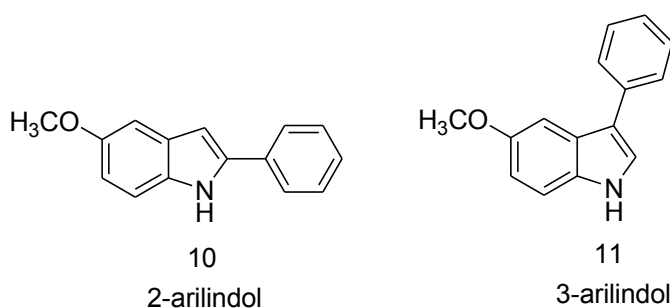


R<sub>1</sub> = 2-furil, 3,4-metilenodioxifenila, 2-naftil

**Figura 2.** 2,3-arilindóis derivados da combretastatina A4.

Por outro lado, não mais que três exemplos destes tipos de compostos foram sintetizados e avaliados quanto à atividade anti-leishmania. Dessa forma, pode ser considerado que este sistema heterocíclico foi pouco explorado quanto à possibilidade de se criar mais análogos estruturais e ter, portanto, mais informações no que tange à relação estrutura-atividade biológica.

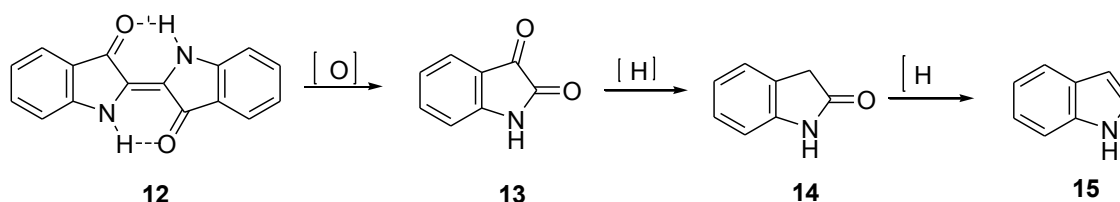
Este fato poderia levar à descoberta de outros compostos mais potentes e com melhor perfil farmacocinético. Outra questão importante com relação ao núcleo indólico é que tanto compostos do tipo 2 e 3-arylindóis **10** e **11** podem ser preparados aumentando a diversidade de estruturas que poderiam ser sintetizadas e por consequência serem ensaiadas contra doenças negligenciadas (Figura 3).



**Figura 3.** Estrutura química de derivados 2 e 3-arylindol **10** e **11**.

## 1.2 INDÓIS

O primeiro estudo relacionado ao núcleo indólico iniciou em 1866, quando Baeyer e Knop investigavam a estrutura do índigo, corante azul extraído de plantas do gênero *Indigofera*. O índigo **12** foi oxidado a isatina **13**, depois a carbonila em C-3 foi reduzida levando ao oxi-indol **14**, o qual posteriormente resultou em uma molécula nomeada indol **15**. Contudo sua estrutura foi elucidada somente em 1869.<sup>29</sup> (Esquema 2).

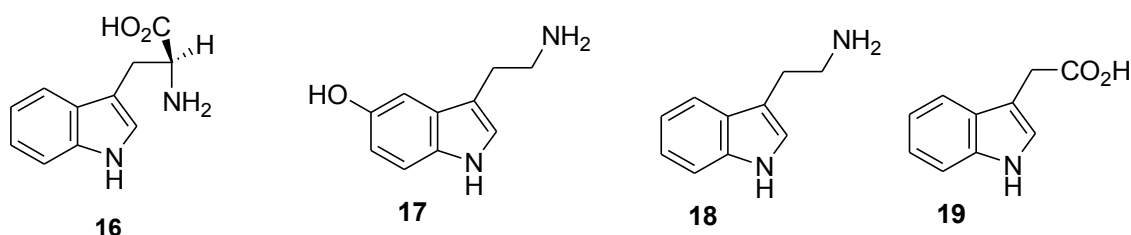


**Esquema 2.** Primeira reação de síntese do indol.

O núcleo indólico continua sendo amplamente estudado quanto a sua reatividade, síntese e atividade biológica. Ele é encontrado em diversos produtos naturais e sintéticos com grande valor medicinal, exibindo uma vasta gama de propriedades biológicas.<sup>30</sup>

### 1.2.1 Indóis de Origem Natural

Dentre os indóis de origem natural pode-se destacar alguns derivados simples monossubstituídos, como o triptofano **16**, que é um dos aminoácidos codificados pelo código genético, essencial e constituinte de muitas proteínas dos seres vivos. Ele é precursor biossintético da serotonina **17**, um neurotransmissor importante nos processos bioquímicos do sono e do humor, da triptamina **18** e também de metabólitos secundários contendo o núcleo indólico, como por exemplo, o ácido-3-indolacético **19**, o principal representante natural dos hormônios vegetais que funciona como regulador do crescimento.<sup>31</sup> (Figura 4).

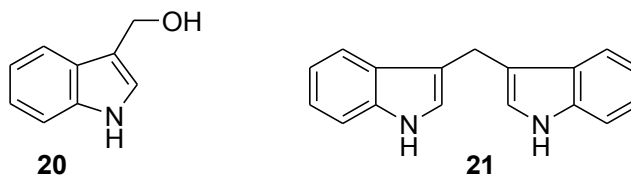


**Figura 4.** Estrutura química do triptofano, serotonina, triptamina e ácido-3-indolacético, respectivamente.

Indol-3-carbinol (I3C) **20** (Figura 5), por exemplo, é uma substância que está presente em níveis relativamente altos em espécies do gênero *Brassica* ou também chamados vegetais crucíferos como a couve, brócolis, couve-flor e couve de Bruxelas.<sup>32,33</sup> Ele é produzido pela hidrólise da glicobrassicina (3-indolilmetil-glicosinolato), realizada por uma enzima endógena da planta, a mirosinase<sup>34</sup>.

Nas condições ácidas do estômago o I3C ingerido é convertido em uma série de oligômeros, sendo que o principal produto de condensação catalisada por ácido é o 3,3'-di-indolil-metano (DIM) **21** (Figura 5), que é o principal responsável pelos efeitos do indol-3-carbinol *in vivo*, tais como o antitumoral (diminui a proliferação, aumenta a apoptose e

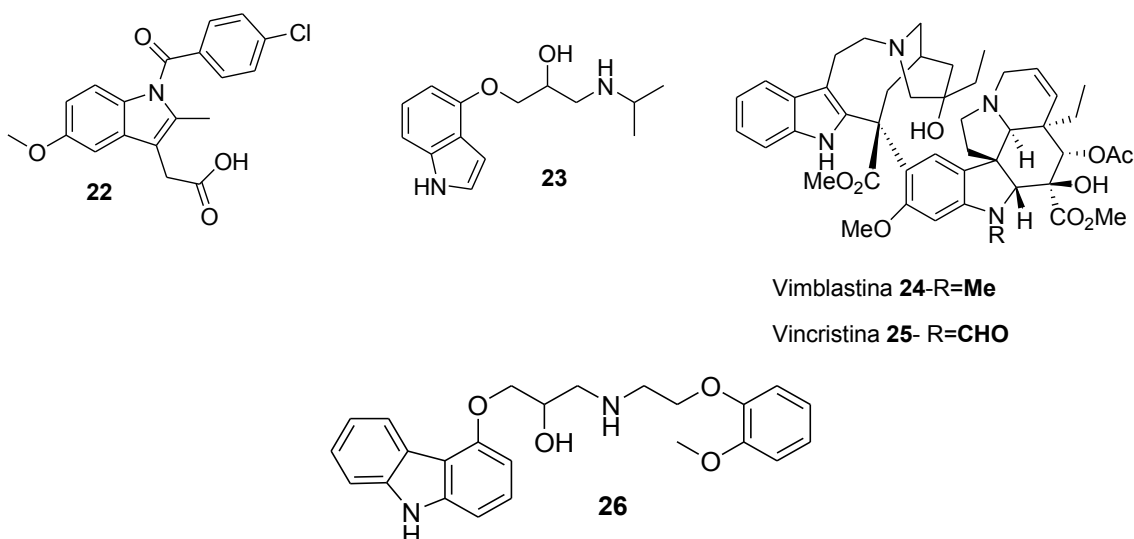
diminui a neoangiogênese) e a desintoxicação hepática (aumenta a expressão das enzimas de fase I e fase II).<sup>35</sup> Indol-3-carbinol é comercializado como suplemento alimentar.



**Figura 5.** Estrutura química do indol-3-carbinol **20** e 3,3-Di-Indolil-Metano **21**.

### 1.2.2 Medicamentos que Apresentam Anel Indólico em sua Estrutura

Fármacos de várias classes terapêuticas exibem em sua estrutura química o núcleo indólico, como a indometacina **22**, antiinflamatório não esteroidal, pindolol **23**, anti-hipertensivo, vimblastina **24** e vincristina **25**, quimioterápicos, carvedilol, anti-hipertensivo<sup>36</sup> **26** (Figura 6). Isso mostra que derivados indólicos podem apresentar variadas propriedades biológicas.



**Figura 6.** Estrutura química da indometacina **22**, pindolol **23**, vimblastina **24**, vincristina **25** e carvedilol **26**.

O conjunto de indóis funcionalizados tem chamado a atenção de químicos e sintéticos por décadas, sobretudo por sua importância biológica e farmacêutica, motivando cada vez

mais o desenvolvimento de novas estratégias sintéticas mais seletivas, eficientes e econômicas.

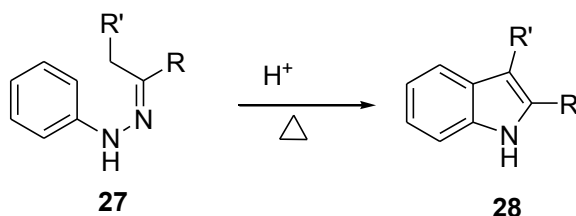
### 1.3 MÉTODOS CLÁSSICOS DE SÍNTESE DE INDÓIS

#### 1.3.1 Rearranjo Sigmatrópico

##### 1.3.1.1 Síntese de Fischer

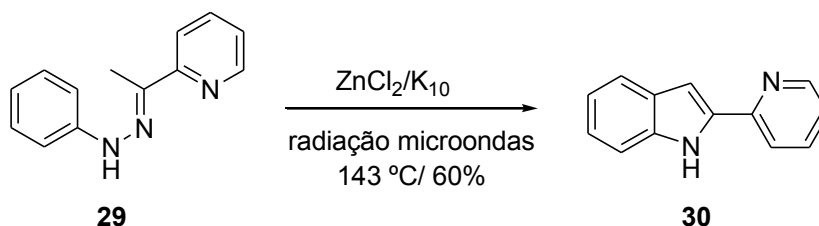
A síntese de Fischer é o método mais antigo para síntese de indóis, existindo desde 1883. A descoberta foi realizada por Fischer e Jourdan, quando o ácido 1-metil-fenil-hidrazona-pirúvico foi tratado com ácido clorídrico alcoólico. Porém, somente no ano seguinte que Fischer e Hess identificaram o produto dessa reação, o 1-metilindol-2-carboxílico.<sup>37</sup>

Muitos indóis são preparados hoje usando a metodologia de Fischer, a qual consiste no uso de fenilhidrazona **27**, em um solvente inerte, meio ácido, em altas temperaturas, com formação do indol **28** após liberação da amônia<sup>38</sup> (Esquema 3).



**Esquema 3.** Reação de Fischer.

Melhoras significativas têm sido alcançadas na síntese de Fischer, quanto ao rendimento e tempo reacional, quando 2-(2-piridil)-indol **30** foi sintetizado usando fenilhidrazona substituída **29**, argila de montmorilonita e  $ZnCl_2$  com irradiação de micro-ondas e temperaturas mais baixas em relação a usual<sup>38</sup> (Esquema 4).

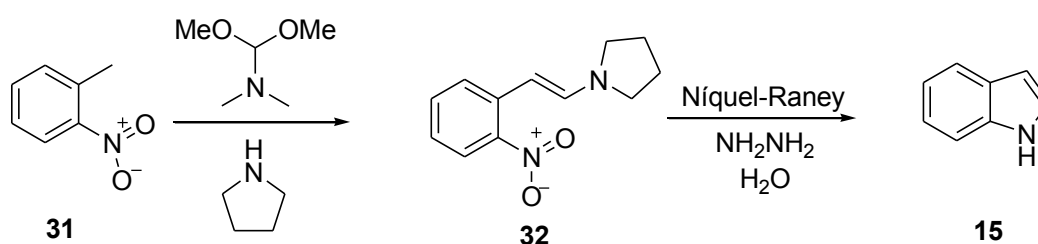


**Esquema 4.** Reação de Fischer modificada.

### 1.3.2 Ciclização redutora

#### 1.3.2.1 Síntese de Leimgruber-Batcho

A síntese de Leimgruber-Batcho corresponde a uma série de reações orgânicas para sintetizar indóis a partir de *o*-nitrotoluenos. Inicia-se com a conversão de um *o*-nitrotolueno **31**, para um  $\beta$ -dialquilamino-*o*-nitroestireno **32** com dimetilformamida-acetal, e, em um segundo passo, ciclização redutiva formando o indol<sup>38</sup> **15** (Esquema 5).



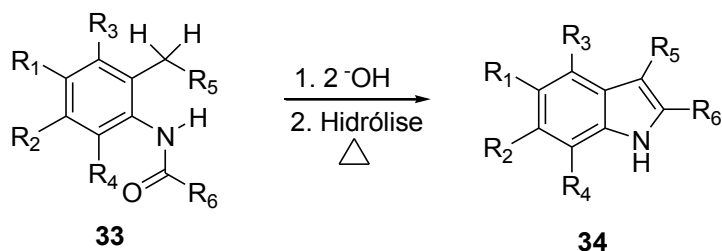
**Esquema 5.** Reação de Leimgruber-Batcho.

O método de Leimgruber-Batcho tem sido usado para indóis C-4 substituídos para elaboração de análogos da indolmicina e na síntese de arciriacanina A.<sup>38</sup>

### 1.3.3 Ciclização Nucleofílica

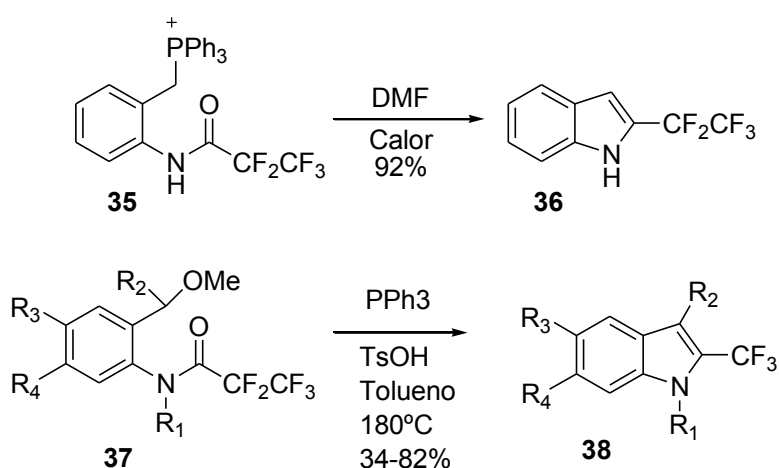
#### 1.3.3.1 Síntese de Madelung

A síntese de Madelung ocorre através da ciclização intramolecular de *N*-fenilamidas **33** utilizando uma base forte a uma temperatura elevada para gerar o indol desejado **34** (Esquema 6). Condições reacionais mais comuns utilizam alcóxido de sódio ou de potássio como base em solventes como hexano ou tetrahydrofurano, a alta temperatura, entre 200-400 °C.<sup>39,40</sup>



**Esquema 6.** Reação de Madelung.

Contudo, essa metodologia não é muito utilizada atualmente, mas sim a excelente modificação Houlihan, que utiliza BuLi ou LDA como bases em condições mais brandas do que as condições originais de Madelung. Por exemplo, sais como benzilfosfônio **35** são facilmente ciclizados ao indol **36** sob aquecimento (Esquema 7). Este sal de fosfônio pode ser gerado *in situ* a partir do benzil metil éter **37**. Esta metodologia é eficaz para síntese de 2-perfluoroalquilindóis **38** (Esquema 7).

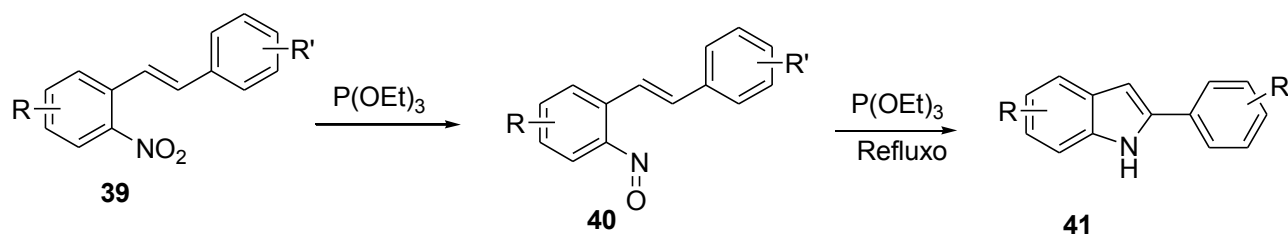


**Esquema 7.** Reação de Houlihan.

### 1.3.4 Ciclização eletrofílica via nitreno

#### 1.3.4.1 Síntese de Cadogan–Sundberg

Este método requer a desoxigenação de *o*-nitroestilbenos **39** ou *o*-nitroestirenos com tretilfosfito e ciclização do nitroso **40** resultante para formar o indol desejado<sup>38</sup> **41** (Esquema 8).



**Esquema 8.** Reação de Cadogan–Sundberg.

Majgier-Baranowsk e colaboradores, por exemplo, tem usado essa metodologia para criar intermediários para a síntese de novos 2-arilindóis com atividade contra BoNT/ A ou com atividade anti-bacteriana.<sup>41</sup>

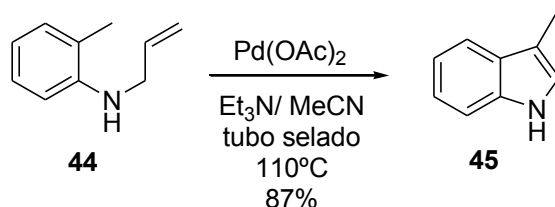
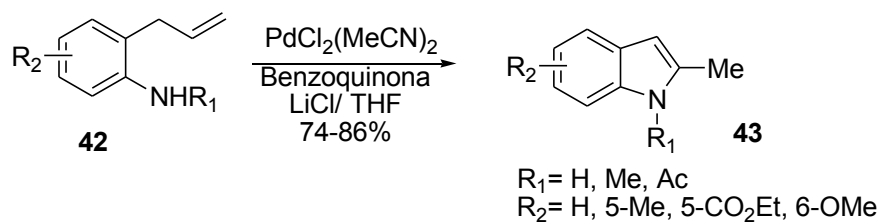
### 1.3.5 Síntese Catalisada por Metais

#### 1.3.5.1 Paládio

Além dos métodos clássicos para síntese de indóis, protocolos usando metais de transição, como paládio, foram desenvolvidos nas duas últimas décadas com melhorias notáveis em termos de eficiência e compatibilidade do grupos funcionais.<sup>42</sup>

##### 1.3.5.1.1 Síntese de Hegedus-Mori-Heck

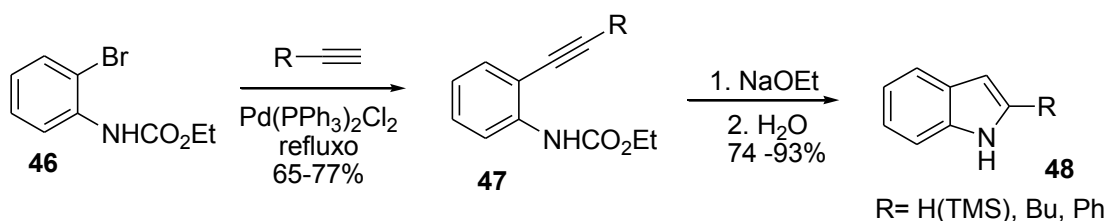
A reação intramolecular de Heck foi utilizada para a síntese de indóis, oxindóis e indolinas. Ela foi descoberta independentemente por Hegedus, Mori e Heck. Estes pesquisadores descobriram que paládio efetua a ciclização de *o*-alilanilinas **42** ou *N*-alil-*o*-haloanilinas **44** para indóis **43** e **45** sob as condições padrões de Heck<sup>38</sup>, como mostrado no esquema 9.



**Esquema 9.** Reação de Hegedus-Mori-Heck.

### 1.3.5.1.2 Síntese de Yamanaka-Sakamoto

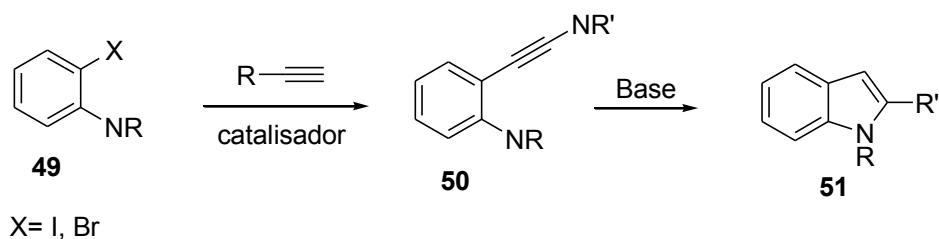
Esta metodologia é caracterizada pelo acoplamento cruzado entre um alcino terminal e uma o-haloanilina **46**, catalisada por paládio, para se obter uma 2-alquinilanilina **47**, a qual, em uma segunda etapa sofre ciclização intramolecular por meio de uma base, produzindo o indol<sup>38</sup> **48** (Esquema 10).



**Esquema 10.** Reação de Yamanaka-Sakamoto.

## 1.4 SÍNTESE DE ARILINDÓIS COM ISOLAMENTO DO INTERMEDIÁRIO 2-ALQUINILANILINAS

Tradicionalmente, a síntese dos indóis **51** é conseguida em dois passos separados, com isolamento e purificação do 2-alquinilanilinas intermediária **50**, seguido de ciclização intramolecular (Esquema 11).



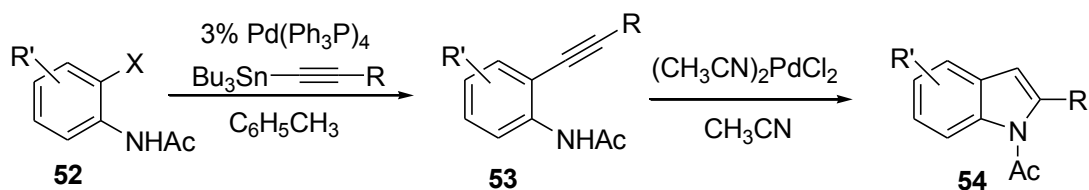
**Esquema 11.** Síntese de indóis com isolamento da 2-alquinilanilina.

O grupo acetileno, presente na alquinilanilina, é uma unidade importante encontrada em muitos compostos que são de interesses farmacêuticos, biológicos e materiais. Os compostos que contêm ligações carbono-acetileno são intermediários para a síntese de heterocíclicos. Por exemplo, 2-ariletinilfenóis são intermediários para a síntese de 2-arilbenzofuranos e 2-ariletinilanilinas são intermediários para a síntese de 2-arilindóis<sup>43</sup>, molécula alvo desse projeto.

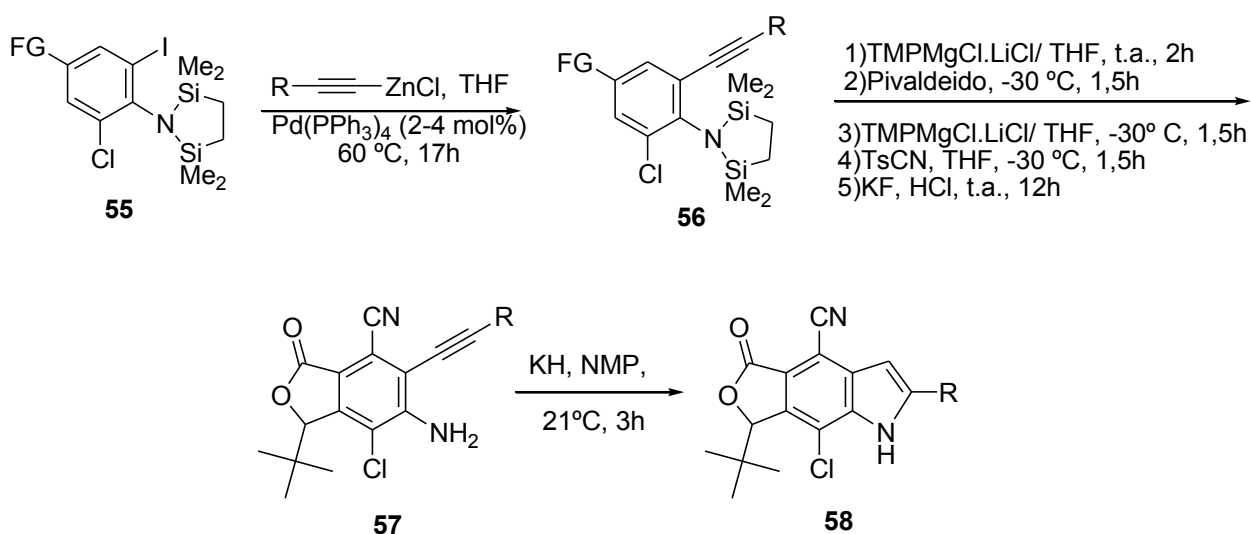
Devido à importância da ligação carbono-acetileno, muitos métodos sintéticos têm sido desenvolvidos para esse tipo de acoplamento. Dentre eles, pode-se citar um dos mais usados, o acoplamento Cruzado de Sonogashira, o qual consiste no acoplamento cruzado de halogenetos de arila ou vinila com acetilenos terminais e utiliza Pd<sup>0</sup>(0) como catalisador<sup>43</sup>. Uma das vantagens desse sistema é que as condições reacionais são tolerantes a uma variedade de grupos funcionais.<sup>44</sup>

Entre as numerosas sínteses de indóis, a ciclização de 2-alquinilanilinas tem a vantagem de os produtos resultantes, indóis 2-substituídos, serem facilmente funcionalizados por substituição aromática eletrofílica na posição 3, grande vantagem em relação ao métodos clássicos.

Reações de ciclização intramolecular de derivados de 2-alquinilanilina já foram relatadas na literatura utilizando diferentes catalisadores de metais e complexos metálicos envolvendo cobre, ouro, irídio, mercúrio, molibdênio, platina e ródio<sup>45</sup>. Além disso, uma abordagem com bases, tais como KH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOAc, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOAc, NaOH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, e também usando I<sub>2</sub>, tem sido bem sucedida na síntese dos indóis.<sup>46</sup> Muitas condições reacionais têm sido relatadas com este propósito, ciclização intramolecular de derivados 2-alquinilanilinas, como por exemplo, o trabalho desenvolvido por Rudisillt e Stoll<sup>46a,47</sup> (esquema 12 e 13, respectivamente).



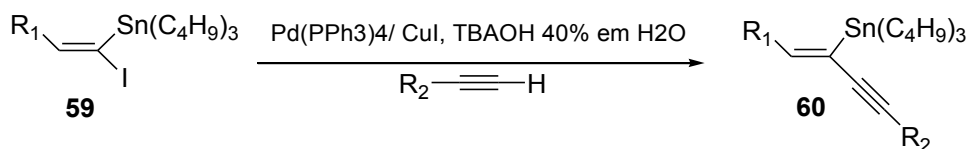
**Esquema 12.** Síntese de indóis utilizada por Rudisill e colaboradores.



**Esquema 13.** Síntese de indóis utilizada por Stoll e colaboradores.

Contudo, essas metodologias que produzem alquinilanilinas, como intermediário da síntese do arilindol, ainda apresentam algumas desvantagens. No trabalho de Stoll, por exemplo, são necessárias muitas etapas para se chegar à alquinilanilina desejada utilizando como condições reacionais para o acoplamento, aquecimento (60°C) e elevado tempo reacional, 17 horas.<sup>46a</sup> No trabalho de Rudisill, para sintetizar a alquinilanilina precursora do arilindol, a temperatura é ainda mais elevada, até 110°C e leva até 6 horas de reação, dependendo do exemplo a ser sintetizado. Isso mostra que esta metodologia, que produz arilindol através do isolamento de uma alquinilanilina intermediária, pode ser melhorada.

Por outro lado, nosso grupo de pesquisa já desenvolveu trabalhos com reações de acoplamento cruzado de Sonogashira-Hagihara na síntese de (*Z*)-tributilestanileninos **60**, a qual utiliza o sistema catalítico PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/CuI e a TBAOH como ativador na reação, com sucesso. A reação ocorre em apenas 10 minutos e em temperatura ambiente.<sup>48</sup> (Esquema 14).



**Esquema 14.** Reação de acoplamento cruzado de Sonogashira na síntese de (*Z*)-tributilestanileninos utilizada por Baroni e colaboradores.<sup>48</sup>

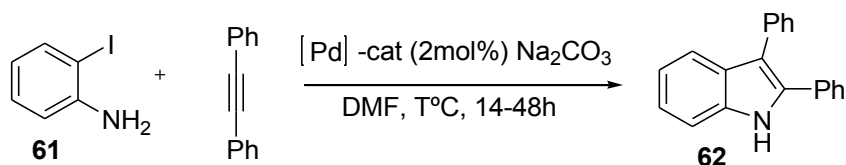
Esta metodologia pode ser estendida para síntese dos arilindóis, molécula alvo desse trabalho, através de uma etapa inicial de acoplamento entre 2-iodoanilinas e acetilenos terminais, visando melhores resultados comparados aos encontrados na literatura. Além disso, ainda não foi encontrada nenhuma metodologia para síntese de arilindóis que utilize nesse sistema catalítico TBAOH como base.

O uso de TBAOH é muito vantajoso, pois além de ter se mostrado muito eficiente nas reações de acoplamento<sup>48,49</sup>, ainda vai ao encontro da química verde, por ter uma estrutura semelhante aos sais quaternários de amônio, sendo então, ambientalmente seguro.

### 1.5 SÍNTESE DE ARILINDÓIS *ONE-POT*

Embora a metodologia de síntese de arilindol em duas etapas seja bastante empregada atualmente, ela ainda pode ser aprimorada para obtenção dos arilindóis. Processos denominados *one-pot* constituem um acesso mais eficaz para moléculas orgânicas, pois evita o uso de tempo prolongado e de aplicação de alguns recursos e procedimentos de purificação. Sendo que este processo, denominado *one-pot*, já vem sendo utilizado na síntese de arilindóis.

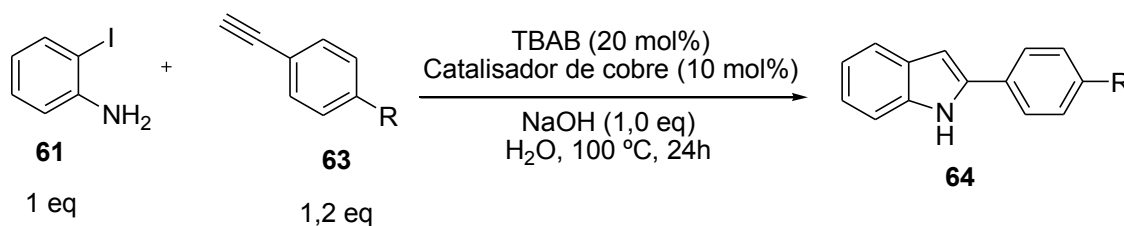
Um dos mais importantes métodos de síntese *one-pot* de arilindol é a síntese de Larock, a qual refere-se à reação intermolecular de *o*-haloanilinas e alcinos (geralmente internos), catalisada por paládio, para se obter indóis em uma única etapa. Como por exemplo, a metodologia apresentada no trabalho de Batail e colab.<sup>46b</sup> (Esquema 15).



**Esquema 15.** Reação de síntese de indóis *one-pot* de Larock.<sup>46b</sup>

Uma segunda condição reacional que vem sendo explorada na síntese de arilindol “one pot” usa catalisador de cobre e água como solvente. Do ponto de vista da química verde, melhorias significativas foram obtidas por essa abordagem. Obviamente, a água é um dos solventes mais visados para uso reacional por ser de baixo custo e ambientalmente seguro.

Estudos têm relatado reações de acoplamento catalisadas por um complexo sulfonato-cobre solúvel em água, bem como a sua aplicação para a síntese de 2-arilindóis,<sup>46d</sup> (Esquema 16).

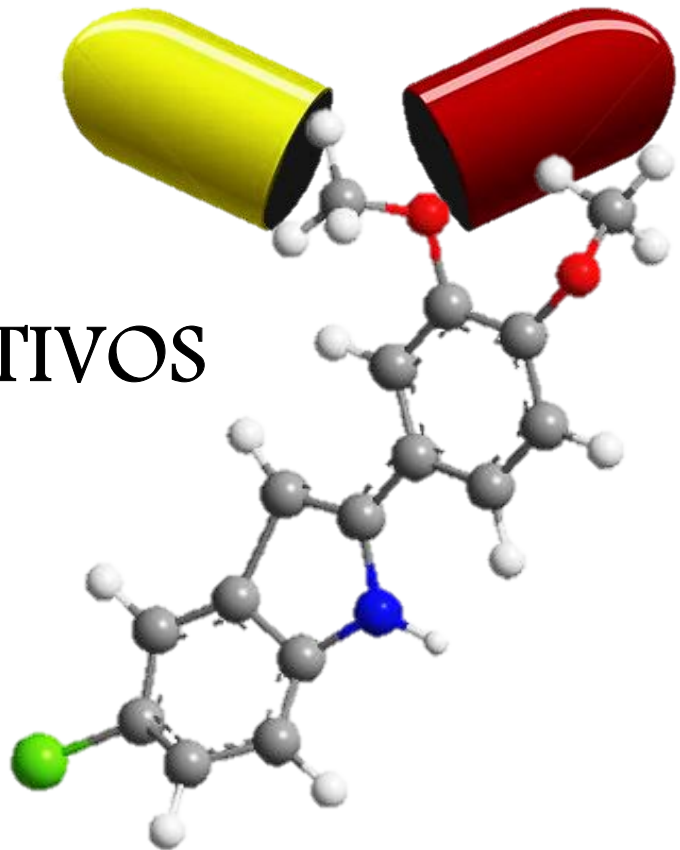


**Esquema 16.** Reação de síntese de indóis “one-pot” usando catalisador de cobre e água como solvente.

Todos esses estudos nos permitem observar que desde a primeira síntese do indol, em 1886, a busca por uma metodologia cada vez mais eficaz para sua obtenção não tem cessado, reiterando a importância do estudo sistemático reacional no desenvolvimento de novas reações químicas e, conseqüentemente, um maior sucesso na síntese da molécula alvo.

Diante da importância biológica dos 2-arilindóis, da pouca exploração de sua síntese e atividade biológica e das várias rotas sintéticas já estudadas para obtenção de indóis, o presente trabalho teve como objetivo realizar um estudo sistemático reacional, visando o desenvolvimento de nova estratégia sintética mais seletiva, eficiente e econômica na obtenção de 2-arilindóis, bem como, sintetizar alguns desses compostos com padrão de substituição derivados tanto das neolignanas como das combretastatinas e depois avalia-los quanto à atividade anti-leishmania.

## 2 OBJETIVOS



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um estudo sistemático reacional na síntese de 2-alquinilanilinas e 2-arilindóis utilizando uma metodologia denominada *one pot*. E ainda, explorar as modificações estruturais no núcleo indólico como um ponto de partida para a preparação de novos compostos derivados do grupo farmacofórico dos inibidores das tubulinas, o que remete à preparação de compostos com padrão variado de grupos funcionais derivados tanto das neolignanas quanto das combretastatinas.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

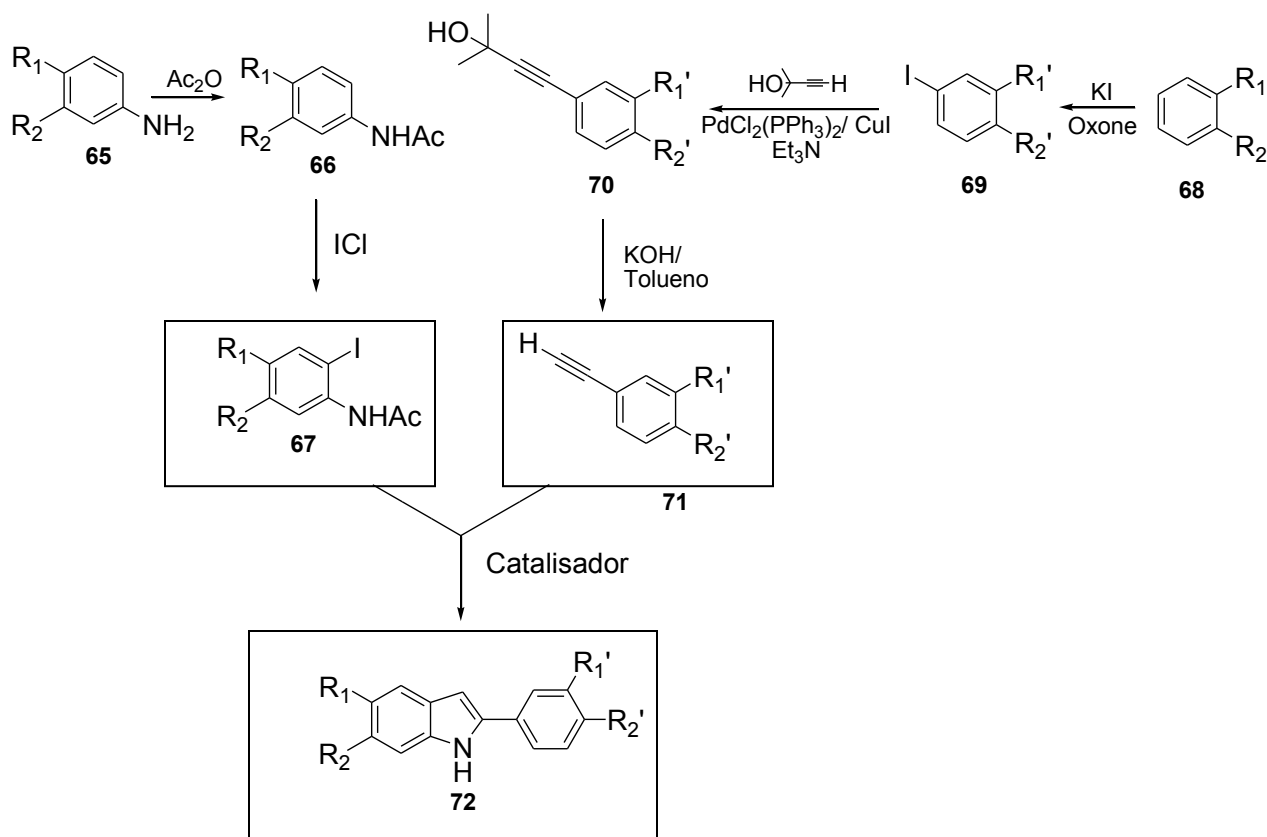
- 1) Realizar um estudo sistemático reacional para obtenção das 2-alquinilanilinas e dos 2-arilindóis com diversos padrões de substituição, incluindo a avaliação do tempo reacional, efeito da base e catalisador como ativador da reação, número de etapas reacionais, solvente, temperatura e rendimentos.
- 2) Sintetizar estes compostos através da metodologia *one pot* que constitui um acesso mais eficaz e econômico à moléculas orgânicas.
- 2) Sintetizar análogos estruturais 2-arilindólicos com padrões de substituição variados, como por exemplo, os contidos nas neolignanas e combretastatinas;

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO



### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

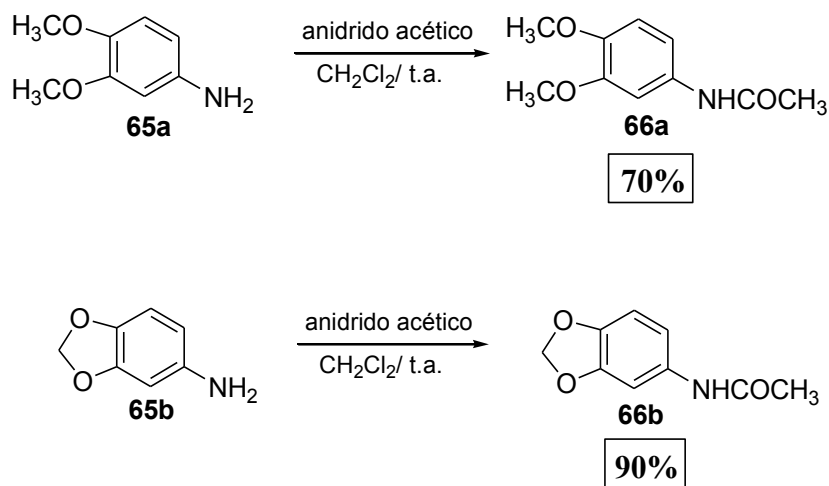
Abaixo está representada esquematicamente a proposta sintética inicial para obtenção da molécula alvo desse projeto, 2-arilindol, a qual é composta de dois blocos de construção distintos: derivados 2-iodoanilinas **67** e acetilenos terminais **71**.



**Esquema 17.** Proposta sintética inicial para obtenção dos 2-arilindóis, a partir dos dois blocos de construção, 2-iodoacetanilinas **67** e acetilenos terminais **71**.

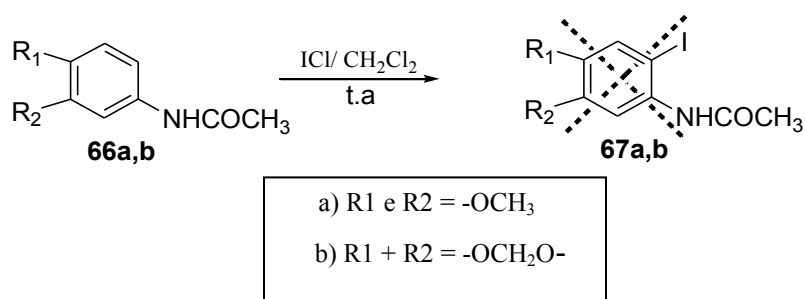
#### 3.1 OBTENÇÃO DAS 2-iodoacetanilidas

Para sintetizar as iodoacetanilidas do tipo **67**, partiu-se dos derivados da anilina **65a** e **b**, nos quais, os grupamentos amins foram protegidos através de uma reação de acetilação a partir do ataque nucleofílico do grupo amino sobre o carbono carbonílico do anidrido acético, seguido de eliminação de ácido acético e formação do derivado acetanilida desejado.<sup>50</sup>



**Esquema 18.** Metodologia de síntese das acetanilidas **66a** e **66b**.

Os derivados da acetanilida sintetizados foram utilizados como materiais de partida para obtenção das iodoacetanilidas. A metodologia utilizada, encontrada na literatura, baseou-se em uma reação de substituição eletrofílica aromática, usando ICl como fonte eletrofílica de iodo, diclorometano e temperatura ambiente.<sup>51</sup> Contudo, essa metodologia não foi reprodutível para obtenção das iodoacetanilidas.

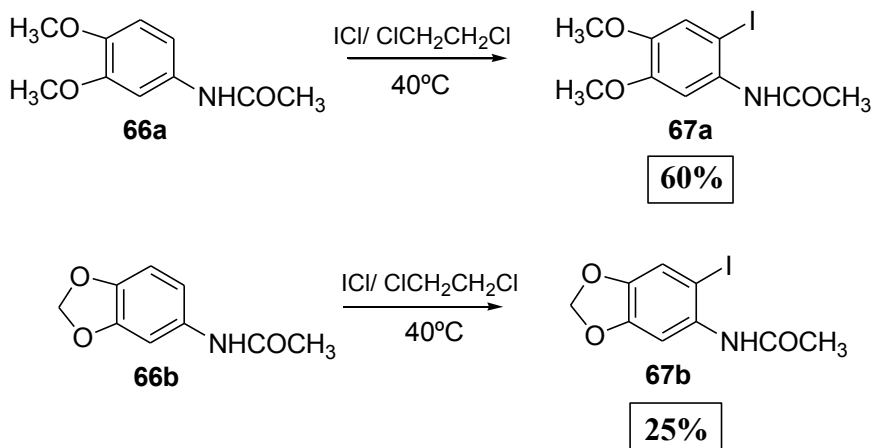


**Esquema 19.** Metodologia usada na tentativa de iodação das acetanilidas **66a,b**.

Logo, o solvente utilizado foi substituído por dicloroetano, o qual possui um ponto de ebulição superior ao do diclorometano e permitiu então, a elevação da temperatura do meio reacional a 40°C (esquema 20). Alterações, essas, possibilitaram a obtenção do composto **67a**, 3,4-dimetóxi-2-iodoacetanilida, com rendimento de 60%. Porém, o composto **67b**, 3,4-metilenodióxi-2-iodoacetanilida, foi obtido com rendimento baixo, apenas 25%, assim, optou-se por excluir esse exemplo e substituí-lo por outros que serão descritos a seguir.

No que diz respeito à obtenção do produto com o iodo na posição 2, pode-se observar quanto ao efeito orientador dos substituintes, que os três são *orto-para* dirigentes, duas

metoxilas e uma amida, sendo que dois deles, a metoxila da posição 5 e a amida, favorecem a substituição da posição 2, além desta posição não estar estericamente impedida, o que explicaria a não formação do produto com iodo na posição 6.



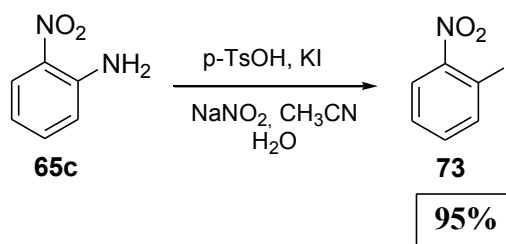
**Esquema 20.** Metodologia de iodação adaptada para obtenção das 2-iodoacetanilias **67a,b**.

## 3.2 OBTENÇÃO DAS 2-iodoANILINAS

### 3.2.1 Síntese do 2-nitroiodobenzeno precursor da 2-iodoanilina

Diante da dificuldade na síntese e baixo rendimento obtido do composto **67b**, 3,4-metilenodioxo-2-iodoacetanilida, derivados 2-iodoanilinas com outros padrões de substituição foram selecionados para ser sintetizados neste trabalho. Assim, foi iniciada a síntese da 2-iodoanilina **74a**.

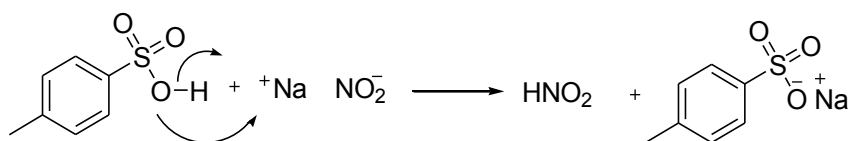
Para se obter a 2-iodoanilina, primeiramente foi necessário sintetizar seu precursor, o 2-nitroiodobenzeno **73** (esquema 21). A metodologia utilizada foi proposta na literatura e ocorre através de substituição nucleofílica aromática via sal de diazônio. O meio reacional foi composto por ácido-*p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH), acetonitrila, 2-nitroanilina, nitrito de sódio, iodeto de potássio em água e a baixas temperaturas.<sup>52</sup> A reação foi realizada com sucesso, fornecendo o produto desejado com 95% de rendimento.



**Esquema 21.** Reação de substituição nucleofílica aromática via sal de diazônio empregada na síntese do 2-nitroiodobenzeno **73**.

Segue-se nos esquemas abaixo o mecanismo da reação de síntese do 2-nitroiodobenzeno através da substituição nucleofílica aromática via sal de diazônio.

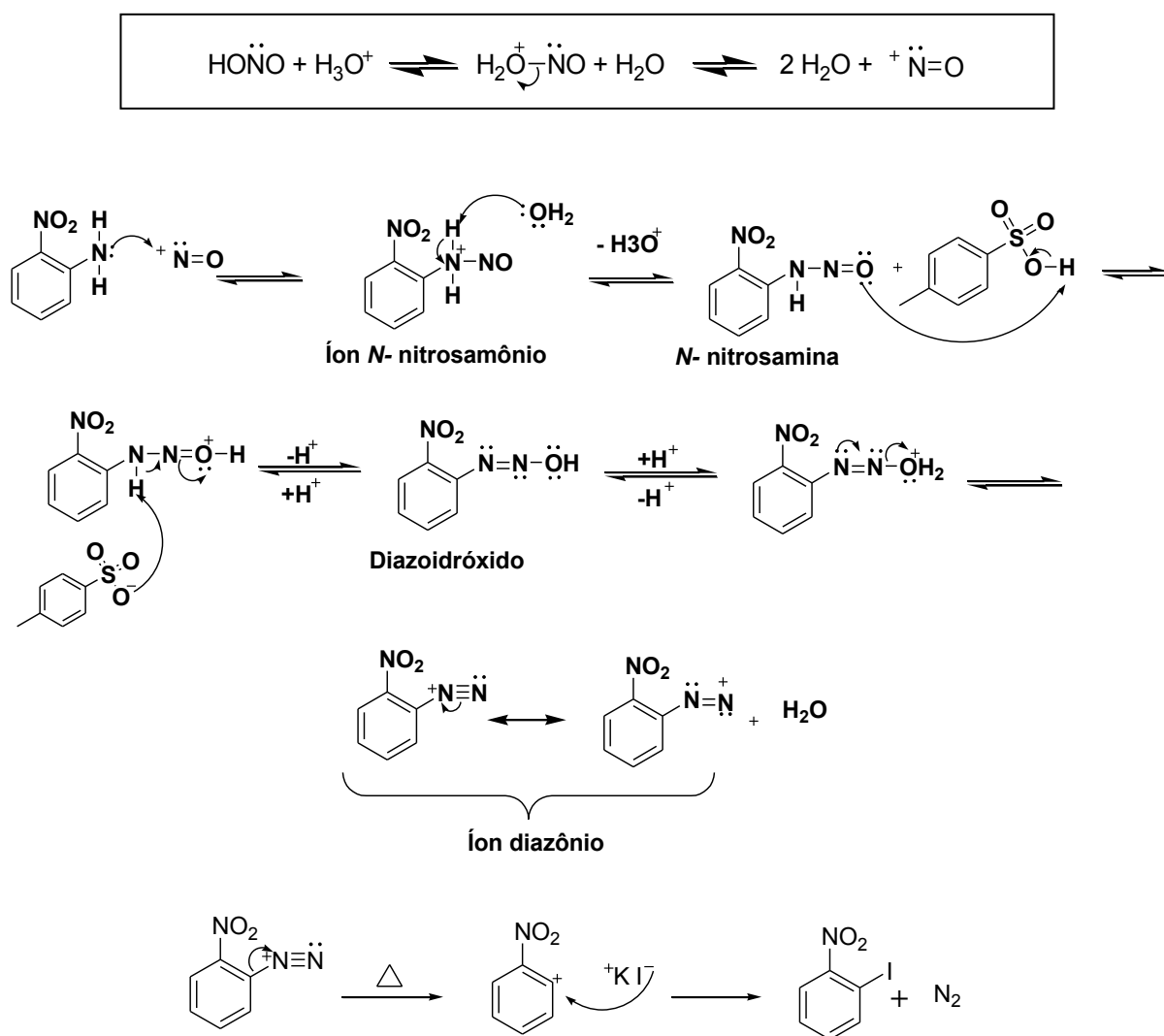
A reação se desencadeia em várias etapas, iniciando com a formação do ácido nitroso, que por ser um ácido fraco e instável<sup>53</sup> é sempre preparado “*in situ*”, neste caso, gerado pelo tratamento de nitrito de sódio, com uma solução de *p*-TsOH em acetonitrila (esquema 22).



**Esquema 22.** Mecanismo de reação de formação do ácido nitroso.

Em presença de ácido forte, o ácido nitroso se dissocia para produzir íons  $^+\text{NO}$  (esquema 23). Estes íons então reagem com o nitrogênio da amina para formar um íon N-nitrosamônio instável como um intermediário. O íon N-nitrosamônio, então, perde um próton para formar uma N-nitrosamina, que, por sua vez, tautomeriza para um diazoidróxido. E em presença de ácido, o diazoidróxido perde uma molécula de água para formar o íon diazônio.<sup>53</sup> (Esquema 23).

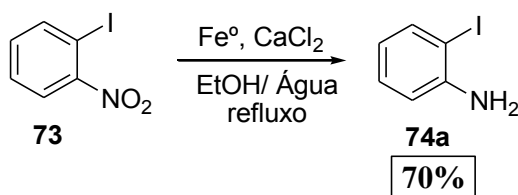
A reação finaliza com uma substituição nucleofílica aromática do grupo diazônio pelo iodo nucleofílico proveniente do iodeto de potássio, formando, então, o 2-nitroiodobenzeno.



**Esquema 23.** Mecanismo de reação da síntese do 2-nitroiodobenzeno **73** via sal de diazônio.

### 3.2.1.1 Síntese da 2-iodoanilina

O 2-nitroiodobenzeno foi utilizado na segunda etapa para obtenção da 2-iodoanilina **74a**. A reação ocorreu através da reação de redução clássica do grupamento nitro usando cloreto de cálcio, etanol/ água,  $\text{Fe}^0$ , como catalisador, cuja fonte foi a esponja de aço, em refluxo.<sup>54</sup> A reação foi bem sucedida, pois do ponto de vista econômico foi muito viável e nos forneceu o composto desejado com 70% de rendimento, além de não ter sido necessária posterior purificação.

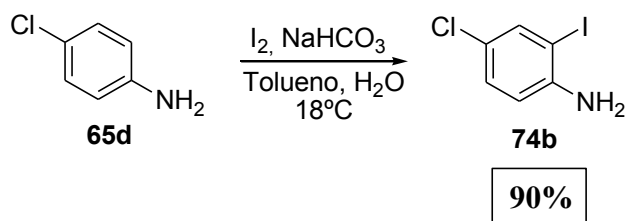


**Esquema 24.** Metodologia de síntese da 2-iodoanilina **74a**.

### 3.2.2 Síntese do 4-cloro-2-iodoanilina

O próximo derivado da 2-iodoanilina sintetizado foi a 4-cloro-2-iodoanilina **74b**, a reação ocorre através de substituição aromática eletrofílica, usando  $\text{I}_2$  como fonte eletrofílica de iodo. Foram adicionados ao meio reacional o composto 4-cloroanilina, água, tolueno, bicarbonato de sódio, iodo em temperatura de  $18^\circ\text{C}$ .<sup>55</sup> O produto foi obtido com rendimento significativo de 90% e não necessitou de purificação (esquema 25).

A formação do produto com iodo na posição 2 e não na posição 3 é explicada pelo efeito orientador dos substituintes. Embora ambos substituintes sejam *orto-para* dirigentes, o grupamento amina é um forte ativador do anel, e neste caso favorece a substituição na posição *orto*, levando a formação da 4-cloro-2-iodoanilina. Já o cloro, por ser fracamente desativante do anel, não orienta efetivamente na posição 3 (*orto*), o que não leva a formação do produto com iodo nesta posição.



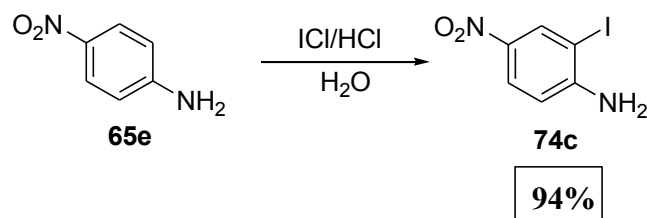
**Esquema 25.** Metodologia de síntese do 4-cloro-2-iodoanilina **74b**.

### 3.2.3 Síntese do 4-nitro-2-iodoanilina

O último derivado da 2-iodoanilina sintetizado foi a 4-nitro-2-iodoanilina **74c**, finalizando um bloco de construção da síntese dos 2-arilindóis, molécula alvo desse projeto (esquema 26, tabela 1).

A metodologia utilizada para síntese desse composto seguiu proposta encontrada na literatura e assim como a anterior, baseou-se em substituição aromática eletrofílica, e neste

caso o iodo eletrofílico provém do ICl. A reação foi iniciada a 0°C em um sistema reacional composto de ICl, água, ácido clorídrico e 4-nitroanilina, tendo duração média de 20 horas.<sup>56</sup> O produto foi obtido puro e com um bom rendimento de 94%.



**Esquema 26.** Metodologia de síntese do 4-nitro-2-iodoanilina 74c.

Segue abaixo a tabela dos derivados da 2-iodoanilina e 2-iodoacetanilida sintetizados, os quais compõem o primeiro bloco de construção dos 2-arilindóis.

**Tabela 1. Derivados da 2-iodoanilina e acetanilida obtidos através de reação de iodação.**

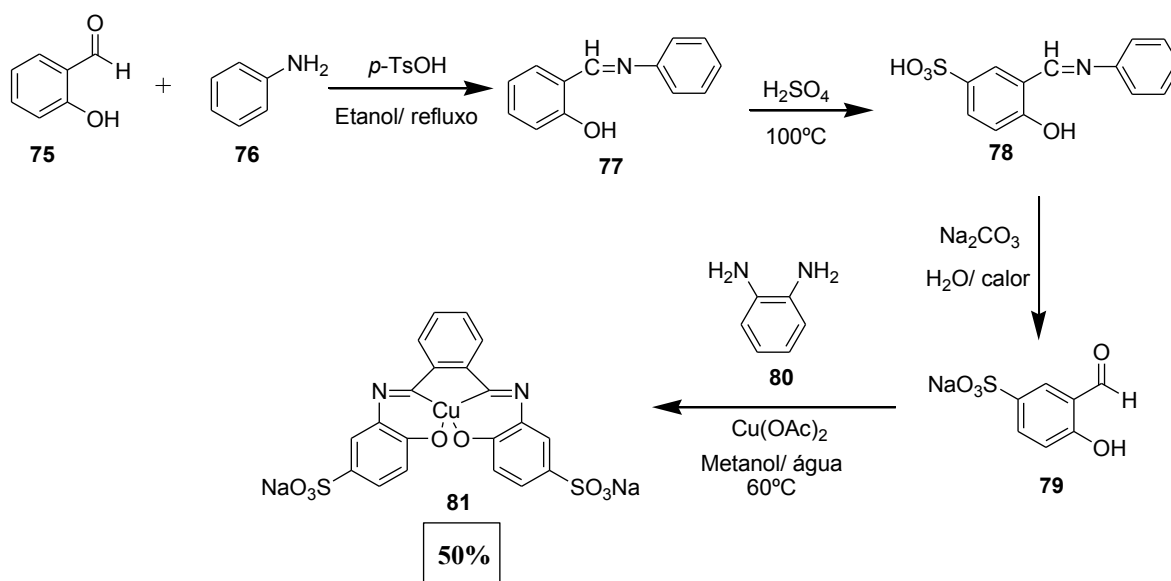
Linha	Materiais de partida	2-iodoanilinas e acetanilida	Tempo reacional (h)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1			48	60 <sup>b</sup>
2			24	70
3			24	90
4			20	94

a- produtos obtidos puros após a síntese; b- produto purificado por recristalização em água.

### 3.3 SÍNTESE DO CATALISADOR DE SULFONATO DE COBRE

As reações de acoplamento de haletos de arila com alcinos terminais catalisada por metal de transição têm sido um dos mais poderosos métodos de preparação de alquil-arilo e acetilenos substituídos com diaril, que são importantes blocos de construção para a síntese de produtos naturais, moléculas bioativas e os materiais orgânicos. Os protocolos típicos para as reações de acoplamento utilizam um catalisador de paládio, em conjunto com o iodeto de cobre como co-catalisador, sob uma atmosfera inerte em solventes orgânicos tais como tolueno, DMF, dioxano ou THF. Contudo, um estudo apontou melhorias significativas na síntese de 2-arilindóis através de acoplamento de haletos de arila com alcinos terminais, por uma abordagem usando água como solvente e catalisador de sulfonato de cobre. Obviamente, a água é um dos meios reacionais mais atraentes devido ao seu baixo custo e por ser ambientalmente segura. Outra vantagem é que este sistema não exige condições inertes rigorosas como nos métodos tradicionais. Assim, diante as vantagens apresentadas por essa metodologia, a mesma foi escolhida para síntese dos 2-arilindóis deste trabalho e foi iniciada a síntese do catalisador de sulfonato de cobre salen **81**, essencial para obtenção da molécula desejada, o qual é composto por basicamente quatro etapas de síntese.

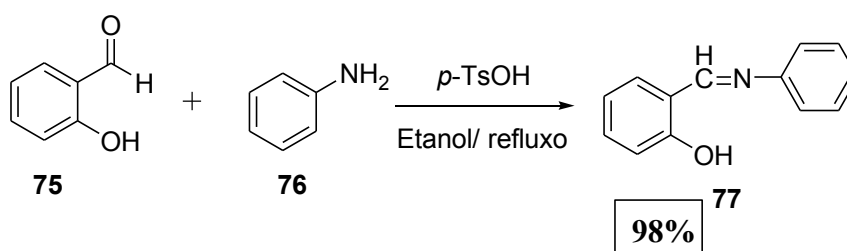
Segue o esquema geral para obtenção do catalisador (esquema 27).



Esquema 27. Metodologia geral de síntese do catalisador de cobre **81**.

### 3.3.1 Síntese do Feniliminometilfenol

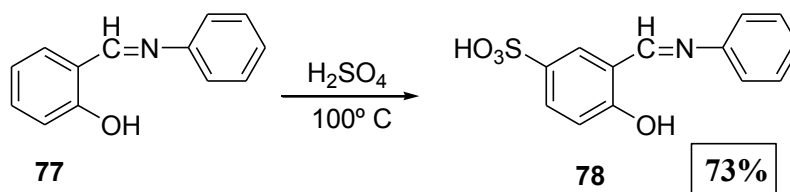
A primeira etapa da síntese do catalisador de sulfonato de cobre envolve o uso de salicilaldeído, anilina, *p*-TsOH e etanol sob refluxo. Ocorre adição nucleofílica do nitrogênio da anilina no aldeído do salicilaldeído, seguido de eliminação da molécula de água formando uma imina.<sup>57</sup> Esta etapa consiste na proteção do grupamento aldeídico para que se realize a etapa subsequente. Contudo, não foi possível sintetizar o feniliminometilfenol **77** em apenas duas horas, como relatado na literatura, então foi necessário a realização de algumas adaptações. A reação foi deixada sob refluxo por mais uma hora e meia e ainda foi necessário extração com acetato de etila e água e mais três horas em bomba de vácuo, para então se obter seus cristais.



**Esquema 28.** Metodologia de síntese do feniliminometilfenol **77** correspondente à primeira etapa de síntese do catalisador de cobre.

### 3.3.2 Síntese do ácido saliciladimina-5-sulfônico

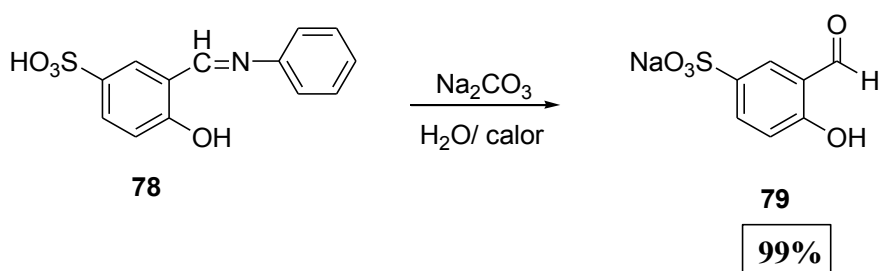
Nesta segunda etapa ocorre uma reação de sulfonação aromática, que é nada mais que uma substituição eletrofílica aromática, onde o eletrófilo reativo foi o  $\text{HSO}_3^+$  proveniente do ácido sulfúrico concentrado. Assim, a reação foi realizada utilizando feniliminometilfenol **77**, ácido sulfúrico concentrado sob aquecimento de  $100^\circ\text{C}$ ,<sup>58</sup> e obteve-se o saliciladimina-5-sulfônico **78** com 73% de rendimento.



**Esquema 29.** Metodologia de síntese do ácido saliciladimina-5-sulfônico **78** correspondente à segunda etapa de síntese do catalisador de cobre.

### 3.3.3 Síntese do ácido salicilaldeído-5-sulfônico

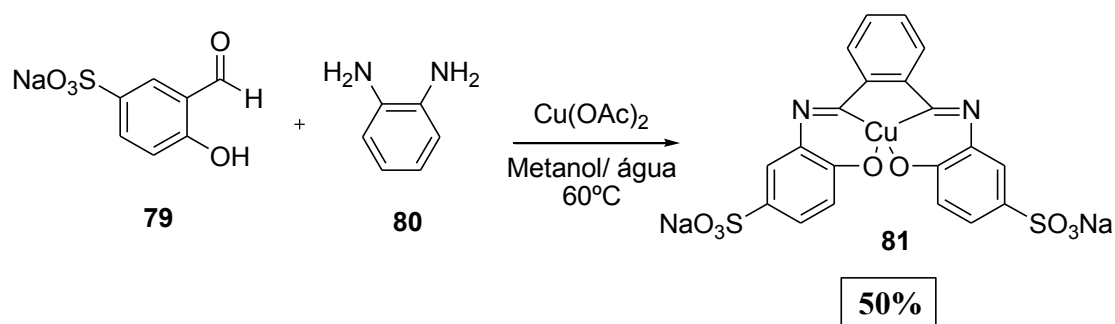
A síntese do ácido salicilaldeído-5-sulfônico **79** ocorre através da hidrólise básica do grupamento imina presente no ácido saliciladimine-5-sulfônico **78**. A reação acontece em meio aquoso em ebulição e carbonato de sódio anidro, com posterior remoção da anilina através de passagem de ar contínua por meio de ebulição durante várias horas.<sup>58</sup> O produto foi obtido com 99% de rendimento.



**Esquema 30.** Metodologia de síntese do ácido salicilaldeído-5-sulfônico **79** correspondente à terceira etapa de síntese do catalisador de cobre.

### 3.3.4 Síntese do complexo sulfonato de cobre

A última etapa consiste na formação do complexo sulfonato de cobre, a qual envolve a reação do ácido salicilaldeído-5-sulfônico, produzido na etapa anterior, com *o*-fenilenodiamina e acetato de cobre em mistura de solvente metanol/ água (10:1).<sup>59</sup> O produto foi obtido com 50% de rendimento.



**Esquema 31.** Metodologia de síntese do catalisador de sulfonato de cobre **81**.

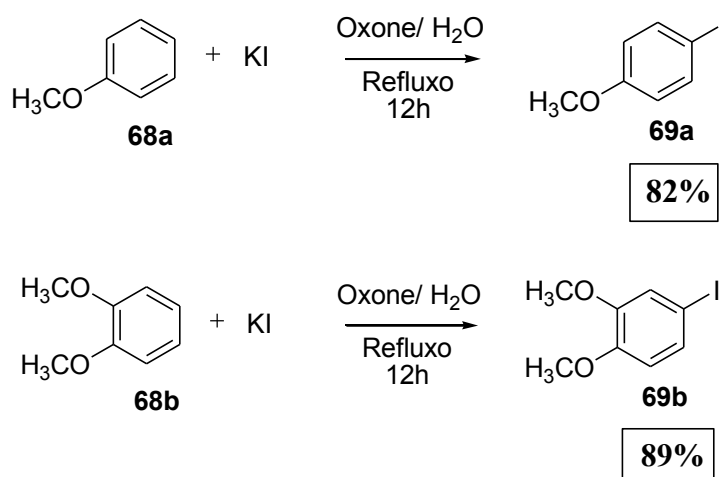
### 3.4 SÍNTESE DOS ACETILENOS TERMINAIS

Os acetilenos terminais correspondem a um dos blocos de construção essencial para obtenção dos 2-arilindóis, os quais foram sintetizados com diversos padrões de substituição neste trabalho.

Sua rota sintética consiste em três etapas, as quais são: síntese de halogenetos de arila, síntese de um álcool acetilênico e a última, obtenção dos acetilenos terminais. A primeira e segunda etapa foram adaptadas da literatura e já padronizadas com sucesso em nosso laboratório após um estudo sistemático reacional. A última etapa utiliza a metodologia clássica de retro Favorski. Todas serão abordadas detalhadamente a seguir.

#### 3.4.1 Síntese dos halogenetos de arila

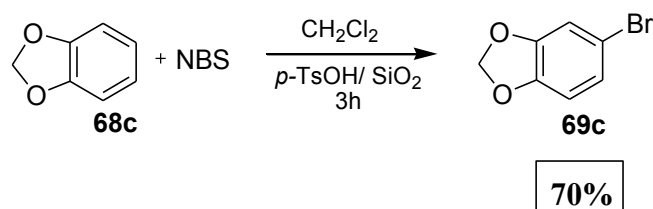
Os halogenetos de arila, metoxilado e dimetoxilado foram sintetizados através da iodação dos seus respectivos materiais de partida, **68a** e **68b**, em uma reação de substituição eletrofílica aromática. A metodologia adaptada da literatura utilizou Oxone® como catalisador, iodeto de potássio como fonte de iodo eletrofílico e água como solvente.<sup>60a</sup> Esta é uma das reações abordadas neste trabalho, que emprega água como solvente, oferecendo grandes vantagens, pois é atóxica, tem baixo custo e é ambientalmente segura (esquema 32).



**Esquema 32.** Metodologia de iodação empregada na síntese dos compostos **69a** e **69b**.

Já o composto **69c** foi sintetizado através da bromação de seu precursor **68c**. Para isso, utilizou-se NBS como fonte de bromo eletrofílico, ácido *p*-toluenosulfônico e sílica, como catalisadores (esquema 33).

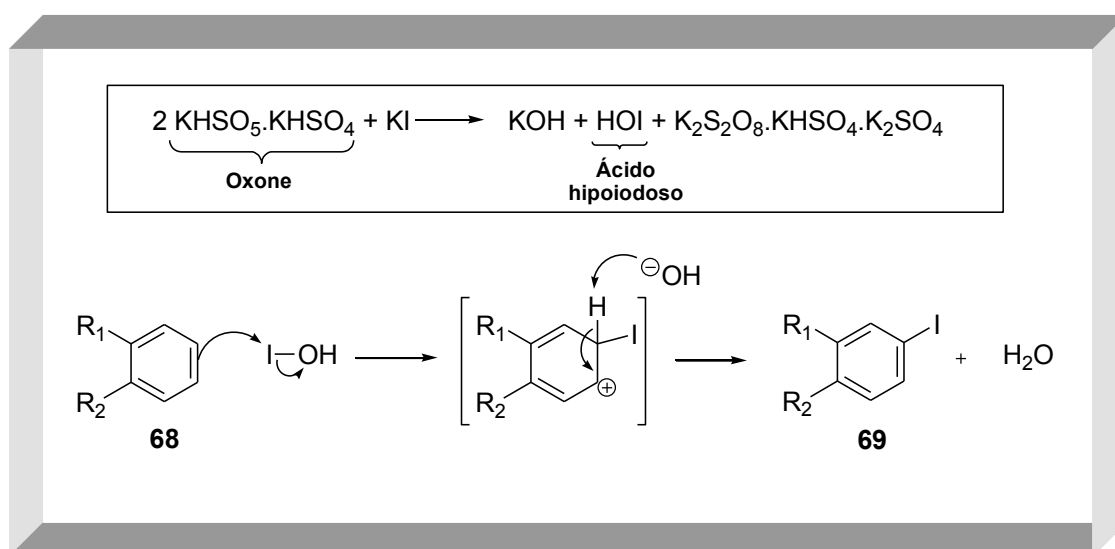
A proposta sintética do composto **69c** foi encontrada na literatura e algumas modificações foram realizadas.<sup>60b</sup> O solvente CCl<sub>4</sub>, por exemplo, foi substituído pelo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, o qual garante menor toxicidade ao meio ambiente, a introdução da sílica na síntese forneceu maior seletividade de monobromação e o acréscimo do *p*-TsOH auxiliou a liberação do bromo eletrofílico. As adaptações resultaram em diminuição do tempo reacional de 24 horas para apenas três horas.



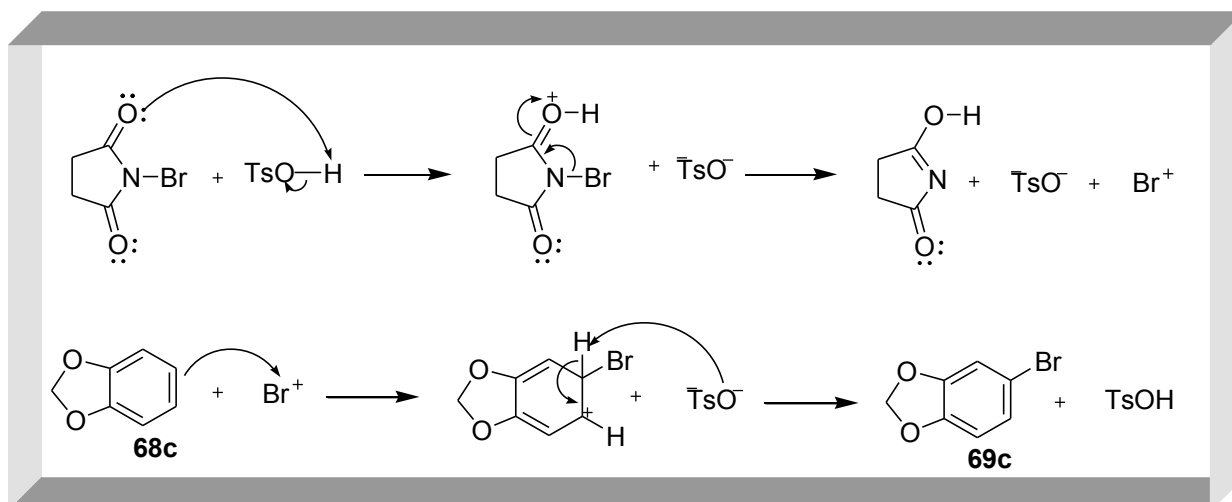
**Esquema 33.** Metodologia de bromação empregada na síntese do composto **69c**.

Seguem abaixo os mecanismos de reação propostos para as reações de iodação e bromação, esquemas 34 e 35 respectivamente.

O mecanismo proposto para reação de iodação ocorre com a formação primária do ácido hipoiódoso pelo Oxone<sup>®</sup> e subsequente substituição eletrofílica aromática.<sup>61</sup> (Esquema 34).

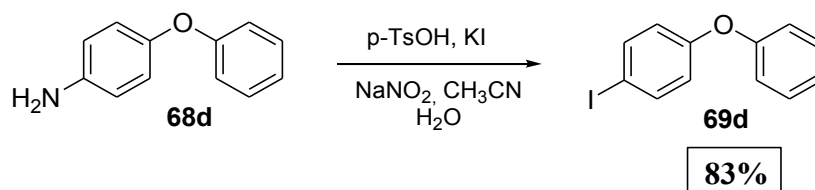


**Esquema 34.** Mecanismo de reação de iodação utilizando Oxone<sup>®</sup>.



**Esquema 35.** Mecanismo da reação de bromação utilizando NBS.

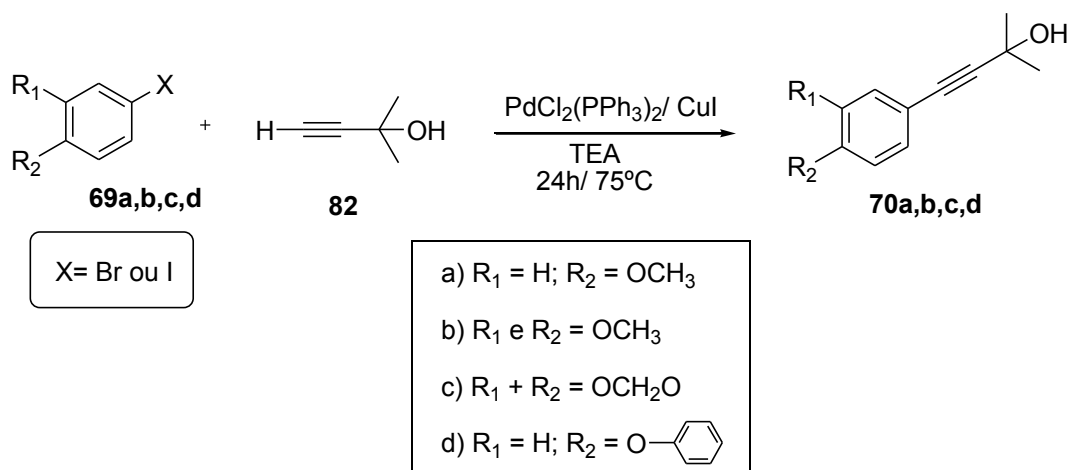
O quarto halogeneto de arila sintetizado foi o **69d**, o qual foi obtido através de uma reação de substituição nucleofílica aromática via sal de diazônio. Mesma metodologia empregada na síntese do 2-nitroiodobenzeno **73**, a qual já foi explicada anteriormente.<sup>53</sup>



**Esquema 36.** Reação de substituição nucleofílica aromática via sal de diazônio empregada na síntese do halogeneto de arila **73**.

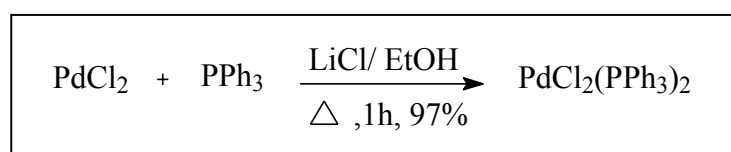
### 3.4.2 Síntese dos álcoois acetilênicos

A metodologia utilizada para obtenção dos álcoois acetilênicos desejados, ocorre através da reação de acoplamento cruzado do tipo de Sonogashira,<sup>43</sup> sendo o meio reacional composto dos halogenetos de arila sintetizados na etapa anterior, álcool acetilênico 2-metil-3-butin-2-ol, catalisador cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), co-catalisador iodeto de cobre, trifetilfosfina e trietilamina, sob refluxo de 75 °C por 24 horas (esquema 37).<sup>62</sup>



**Esquema 37.** Metodologia geral utilizada na síntese dos álcoois acetilênicos **70a,b,c,d**.

Todavia, fez-se necessário a síntese prévia do catalisador cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(II), empregado na reação de acoplamento, o qual é obtido através da reação do cloreto de paládio(II) com trifenilfosfina, usando etanol como solvente e cloreto de lítio como catalisador (esquema 38)



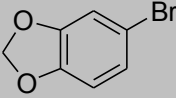
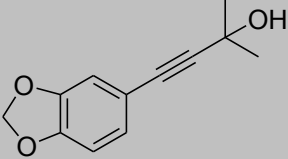
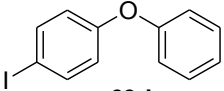
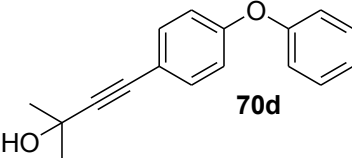
**Esquema 38.** Síntese do catalisador de cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(II).

**Tabela 2.** Álcoois acetilênicos **70** obtidos a partir de reação Sonogashira com iodetos **69**.

Entrada	Halogeneto de arila	Tempo reacional (h)	Produto álcool acetilênico	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	<b>69a</b>	3	<b>70a</b>	85
2	<b>69b</b>	3	<b>70b</b>	89

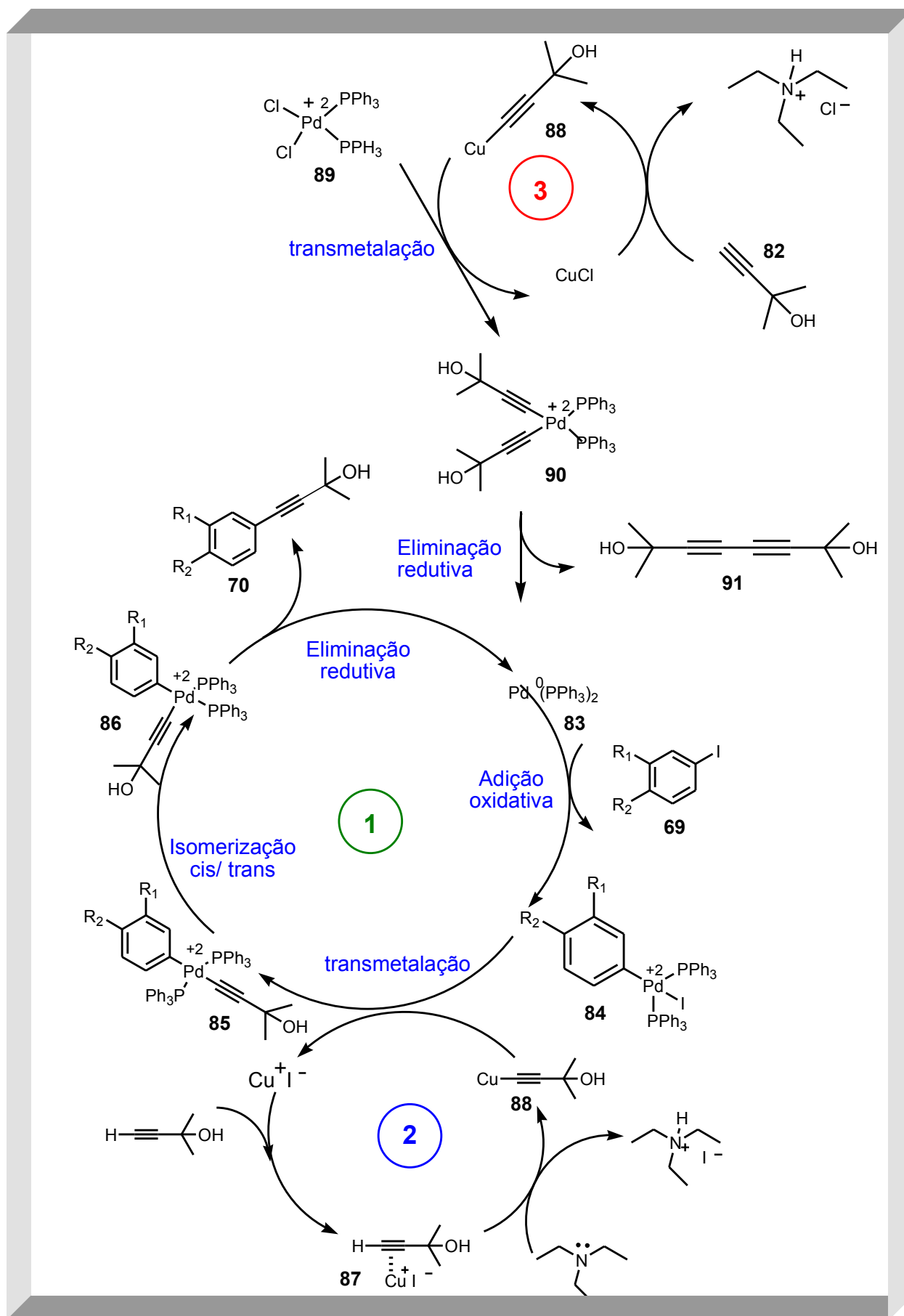
Continuação

**Tabela 2. Álcoois acetilênicos 70 obtidos a partir de reação Sonogashira com iodetos 69.**

Entrada	Halogeneto de arila	Tempo reacional (h)	Produto álcool acetilênico	Rendimento (%) <sup>a</sup>
3		12	 <b>70c</b>	76
4	 <b>69d</b>	3	 <b>70d</b>	93

a- rendimento do produto isolado e purificado por coluna cromatográfica.

O mecanismo do acoplamento cruzado de Sonogashira proposto na literatura, cuja metodologia foi usada para obtenção dos álcoois acetilênicos, ocorre em três etapas: adição oxidativa, transmetalção e eliminação redutiva.<sup>63,64</sup> (Esquema 39).



Esquema 39. Possível mecanismo da reação de acoplamento cruzado de Sonogashira.

Os três ciclos ocorrem concomitantemente, sendo que os ciclos 2 e 3 fornecem subsídios essenciais para que o acoplamento ocorra.

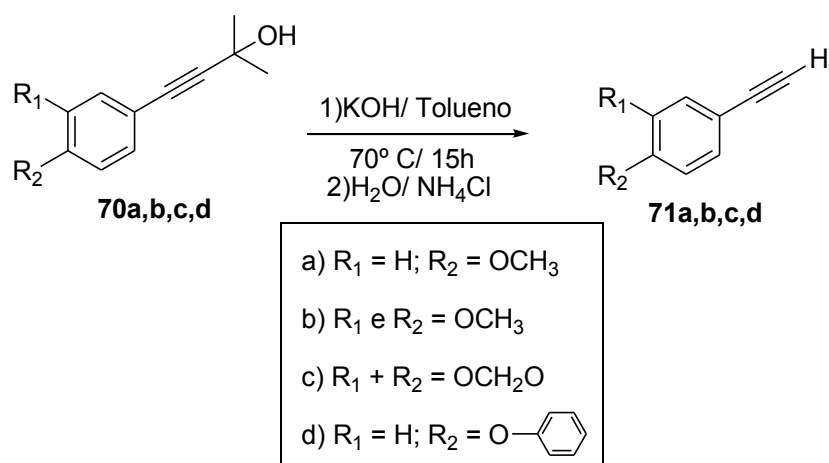
Estudos apontam que a reação se inicia com a formação do catalisador de paládio  $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$  **83**, o qual dá início à primeira etapa ao reagir com o halogeneto de arila **69** através de uma reação de adição oxidativa. Esse processo leva ao complexo **84**, no qual o paládio apresentará número de oxidação  $+2$ . Esta etapa denomina-se adição oxidativa, pois o metal é oxidado de  $\text{Pd}(0)$  para  $\text{Pd}(\text{II})$  quando o “agente oxidante”, haleto de arila, é adicionado ao metal. A seguir, o complexo **84** reage com o acetileno de cobre **88**, formado no ciclo 2, através de um processo denominado transmetalção, gerando o derivado trans-arilacetileno-paládio (II) **85**. Na etapa seguinte, é promovido um rearranjo do derivado **85**, para o complexo cis-arilacetileno-paládio(II). E, finalmente, ocorre uma eliminação redutiva formando o produto de acoplamento **70** e, conseqüentemente regenerando o catalisador de  $\text{Pd}(0)$ .<sup>43,61</sup>

No ciclo do cobre, ciclo 2, ocorre a formação do halogeneto de cobre, o qual é usado na etapa de transmetalção do ciclo 1. Acredita-se que a trietilamina do meio reacional, remova o hidrogênio acetilênico do composto, por meio da formação de um complexo  $\pi$ -alcano-cobre **87**, que torna o hidrogênio mais ácido e facilita sua remoção, gerando ao final do processo o acetileno de cobre **88**.<sup>43,61</sup>

No ciclo 3, o complexo de paládio (II),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  **89** se coordena com o acetileno de cobre **88**, formado no ciclo de cobre, para formar o complexo **90** através de um processo de transmetalção. Logo após, por uma reação de eliminação redutiva, forma o catalisador  $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$  **83** ativo do ciclo catalítico. Um dímero acetilênico **91**, também é formado como subproduto, através de uma reação de homoacoplamento do tipo Glaser.<sup>61</sup>

### 3.4.3 Síntese dos acetilenos terminais **71a,b,c,d**.

A última etapa de obtenção dos acetilenos terminais **71** consiste na desproteção dos álcoois acetilênicos **70** sintetizados previamente, sendo o meio reacional composto por KOH e tolueno, fornecendo no final, o acetileno terminal e uma molécula de cetona. A metodologia utilizada é denominada retro Favorski (esquema 40).<sup>43</sup>



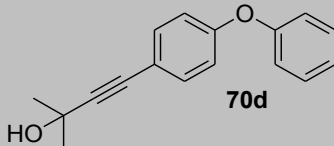
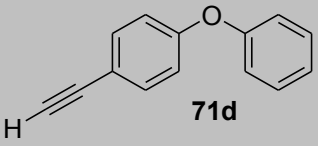
**Esquema 40.** Metodologia geral de síntese dos acetilenos terminais **71a,b** através da reação de retro-Favorskii.

**Tabela 3.** Acetilenos terminais obtidos a partir da reação de retro-Favorskii.<sup>a,b</sup>

Entrada	Álcool acetilênico	Tempo reacional (h)	Acetileno terminal	Rendimento (%) <sup>c</sup>
1		15		65
2		15		85
3		15		81

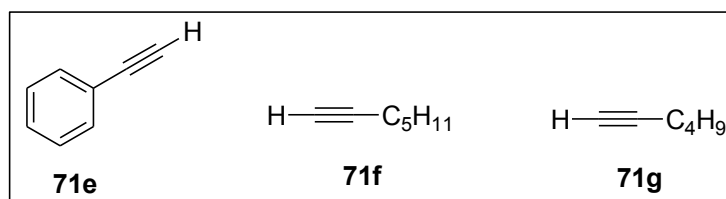
Continuação

**Tabela 3. Acetilenos terminais obtidos a partir da reação de retro-Favorskii.<sup>a,b</sup>**

Entrada	Álcool acetilênico	Tempo reacional (h)	Acetileno terminal	Rendimento (%) <sup>c</sup>
4		15		90

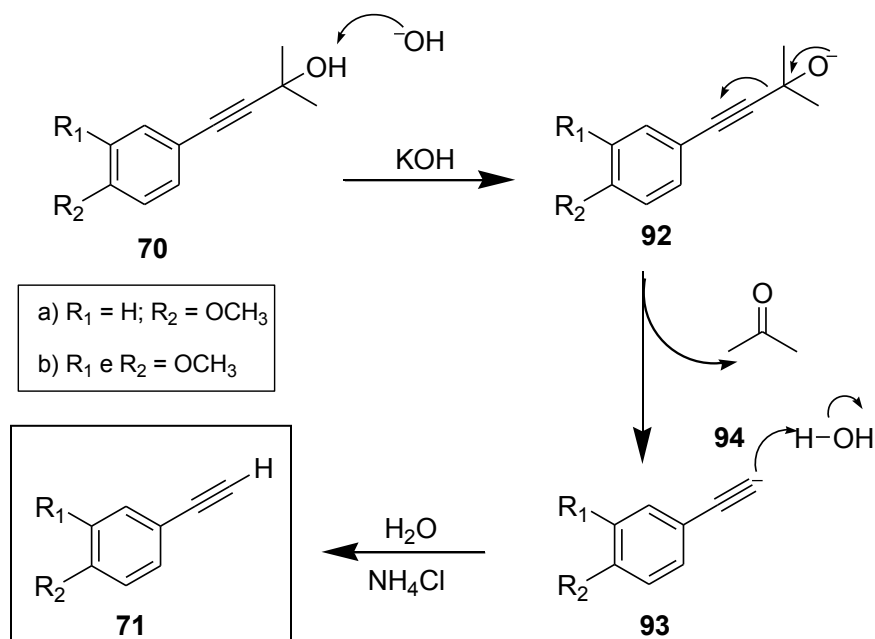
**a-** Metodologia utilizando álcool acetilênico **70a,b,c,d** (1,0 equiv.)/ KOH (3,0 equiv.)/ Tolueno/ refluxo à 70°C por 15 horas; **b-** O tolueno utilizado foi recuperado por destilação simples. **c-** Os rendimentos foram obtidos após purificação por coluna cromatográfica; **d-** produto foi obtido comercialmente.

Foram sintetizados quatro acetilenos terminais **71a,b,c,d** (tabela 3) e outros três foram obtidos comercialmente **71e,f,g** (esquema 41).



**Esquema 41.** Acetilenos terminais obtidos comercialmente.

Segue no esquema a seguir o mecanismo reacional da síntese dos acetilenos terminais. O mecanismo inicia-se com a remoção do próton do álcool acetilênico, pelo íon hidróxido proveniente do KOH, produzindo o ânion alcóxido intermediário, que por ser instável, se rearranja formando cetona e o acetileto. O uso de um solvente prótico, que neste caso é a água, é necessário nesta reação, pois o acetileto capta o próton do meio se estabilizando e formando o acetileno terminal (esquema 42).



**Esquema 42.** Mecanismo da reação de Retro-Favorski.

### 3.6 SÍNTESE DOS 2-ARILINDÓIS

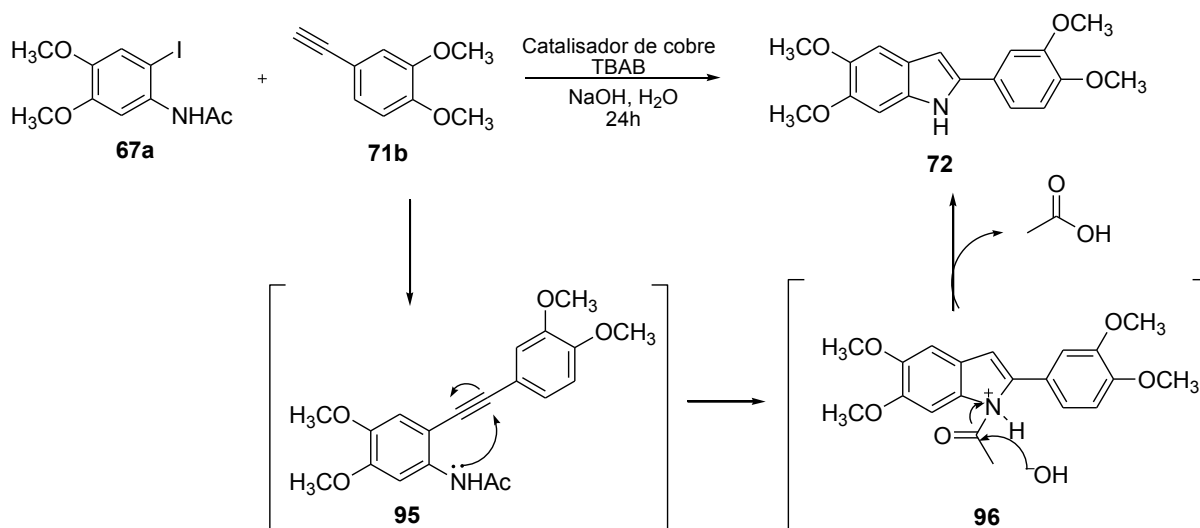
Atualmente, já se encontram na literatura várias metodologias para síntese de indóis e a metodologia inicialmente escolhida para síntese da molécula alvo desse projeto, 2-arylindóis, como já citado anteriormente, baseia-se no acoplamento de haletos de arila com alcinos terminais, seguido de ciclização nucleofílica, usando catalisador de sulfonato de cobre em meio aquoso. Essa metodologia é muito atraente por usar água como solvente e por vantagens já supracitadas, sobretudo, pelo cobre ser um metal de transição mais barato que outros comumente utilizados em catalisadores para reações de acoplamento. Além disso, a metodologia consiste em um processo denominado *one-pot*, o qual constitui um acesso mais eficaz para moléculas orgânicas, pois a reação ocorre em uma única etapa, evitando o uso de tempo prolongado, de recursos e de vários procedimentos de purificação.

De posse dos dois blocos de construção necessários, 2-iodoanilinas e acetilenos terminais, foi dado início a síntese para obtenção dos compostos finais, os 2-arylindóis, sob catálise do sulfonato de cobre.

A primeira reação teste para síntese dos 2-arylindóis seguiu proposta encontrada na literatura e usando no meio reacional catalisador de cobre, 2-iodoacetanilida **67a**, NaOH, o acetileno terminal **71b**, água e TBAB como catalisador de transferência de fase (PTC).

Segundo a literatura, a presença de um catalisador de transferência de fase é fundamental, pois vários testes revelaram que nenhum produto havia sido detectado sem a adição de um surfactante ou de um reagente de transferência de fase.<sup>46d</sup> Visto que, a reação é realizada em meio aquoso e com o PTC, torna-se possível solubilizar os reagentes iônicos, que são frequentemente solúveis na fase aquosa, mas insolúveis em uma fase orgânica, como o catalisador de sulfonato de cobre.

A reação ocorreria através do acoplamento entre a 2-iodoacetanilida **67a** e o acetileno terminal **71b**, formando o intermediário alquinilanilina **95**, que sofre ciclização nucleofílica intramolecular, levando a formação do 2-arilindol acetilado. Este por fim, tem o grupo acetil removido pelos ânions hidroxila, através de hidrólise básica, para gerar o produto 2-arilindol **72** e uma molécula de ácido etanoico (esquema 43).



**Esquema 43.** Mecanismo proposto para obtenção do 2-arilindol **72** usando catalisador de cobre e água.

Contudo, não se obteve êxito na síntese do 2-arilindol **72** através dessa metodologia. A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H revelou a presença de material de partida, subprodutos, e uma pequena quantidade do 2-arilindol, que foi difícil de purificar e quantificar, pela grande quantidade de impurezas formadas. Devido ao problema encontrado com a reação chave para o desenvolvimento do projeto, foi iniciado um estudo sistemático reacional para obtenção dos 2-arilindóis, avaliando a influência do tempo, do tipo e quantidade de base, da quantidade de catalisador de transferência de fase e do catalisador de cobre (Tabela 4).

**Tabela 4. Síntese dos 2-arilindóis sob várias condições reacionais.**

Condição	Tempo (h)	Catalisador de cobre (equiv)	TBAB (equiv)	Base <sup>a</sup> (equiv)	Rendimento (%) <sup>c</sup>
1	24	0,1	0,2	2,1	10
2	48	0,1	0,2	2,1	8
3	24	0,1	0,2	3,0	10
4	24	0,15	0,2	2,1	10
5	24	0,1	0,25	2,1	10
6	24	0,1	-	2,5 <sup>b</sup>	10

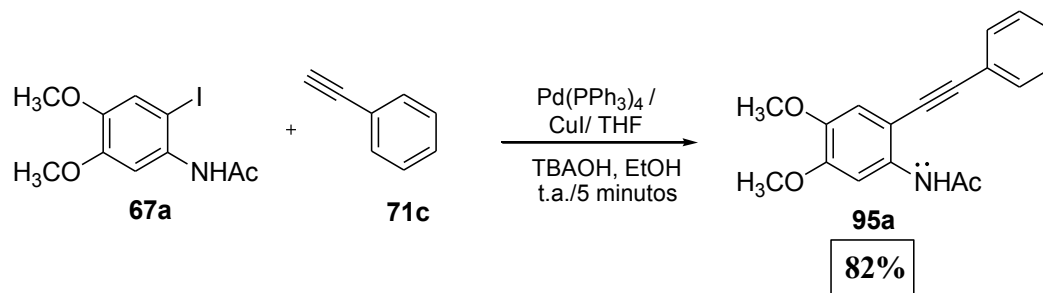
a- NaOH usado como base no sistema reacional; b- TBAOH usado como base e catalisador de transferência de fase; c – rendimento determinado por RMN <sup>1</sup>H (300 MHz).

A tabela 4, linha 2, traz as condições reacionais da segunda tentativa na síntese do composto **72**, que consistiu em alterar o tempo reacional de 24 horas para 48 horas, porém obteve-se um resultado insatisfatório novamente. O aumento de tempo reacional levou a formação de mais impurezas e reduziu o rendimento a 8%, aproximadamente. O aumento da quantidade de base de 2,1 equiv para 3,0 equiv também não resultou em melhoras nos rendimentos. Foi estudada também, a influência da quantidade do catalisador de cobre e PTC, linha 4 e 5. Contudo o aumento de 0,1 para 0,15 equivalentes do catalisador de cobre e de 0,2 a 0,25 equiv. do PTC, numa outra tentativa, não resultou em melhores rendimentos. Assim, resolvemos substituir a base NaOH por TBAOH, a qual teria a função de base e catalisador de transferência de fase, usando 2,5 equiv. Todavia, essa modificação não surtiu em nenhum benefício no rendimento do produto desejado (linha 6).

Diante do insucesso na obtenção dos 2-arilindóis através da metodologia que utilizava catalisador de cobre, uma nova metodologia foi abordada neste trabalho para sintetizar esses compostos. A principal mudança realizada foi a troca do catalisador de cobre para o sistema catalítico PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/CuI utilizando o TBAOH como ativador na reação. Este sistema catalítico já foi empregado com sucesso por nosso grupo de pesquisa em outras reações desenvolvidas em nosso laboratório.<sup>48</sup>

A nova metodologia consistiu numa reação de acoplamento cruzado de Sonogashira<sup>43</sup> e foi testada usando a 2-iodoanilina e o acetileno terminal, catalisador Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, o qual foi preparado “*in situ*” em uma reação com PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, THF e hidrazina. Ainda foi utilizado, CuI como co-catalisador, solução de TBAOH em etanol, meio de N<sub>2</sub> e temperatura ambiente. Após cinco minutos de reação foi observado em cromatografia em camada delgada

(CCD), o consumo total do material de partida e formação de um único produto. A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostrou que esta mudança do sistema catalítico, possibilitou a obtenção da 2-alquinilanilina **95a**, precursora do 2-arilindol **72**, em apenas 5 minutos de reação e em ótimo rendimento (esquema 44). O mecanismo da reação é o mesmo apresentado no esquema 39.



**Esquema 44.** Metodologia padronizada para obtenção das 2-alquinilanilinas **95**.

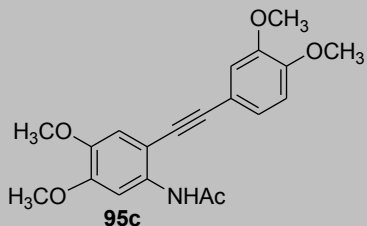
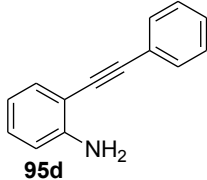
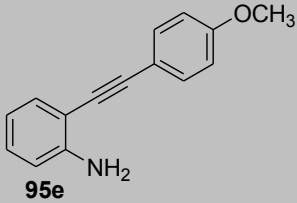
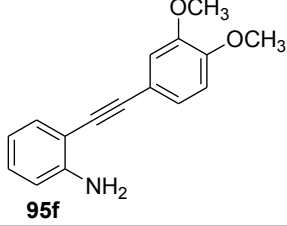
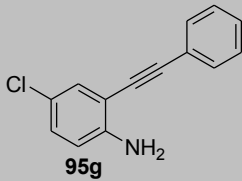
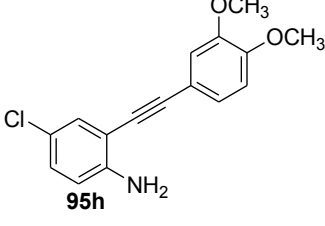
De posse do resultado, decidiu-se sintetizar vários exemplos de 2-alquinilanilinas com diversos padrões de substituição. Os resultados obtidos mostraram que todas as reações ocorrem rapidamente (apenas 5 minutos), revelando uma grande vantagem em relação a outros procedimentos encontrados na literatura, que necessitam até 17 horas de reação e temperaturas maiores para ocorrer.<sup>46a</sup> A tabela 5 mostra as 2-alquinilanilinas obtidas.

**Tabela 5.** 2-alquinilanilinas **95** obtidas por acoplamento entre 2-iodoanilinas **67/74** e acetilenos terminais **71** em meio de  $\text{Pd(PPh}_3)_4 / \text{CuI/ TBAOH}$ .

Entrada	Alquinilanilinas	Tempo Reacional	Rendimentos (%) <sup>a</sup>
1 <sup>c</sup>		5 min	82 <sup>b</sup>
2		5 min	92

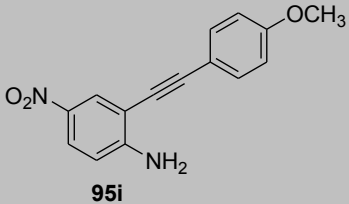
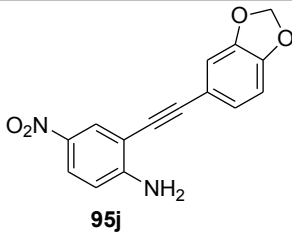
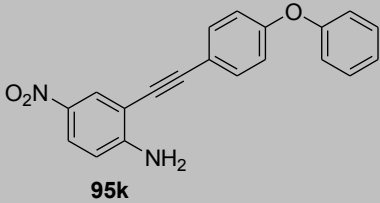
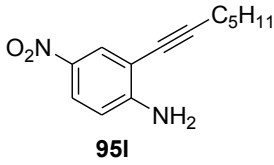
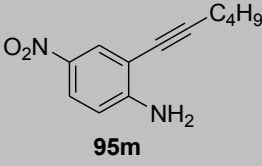
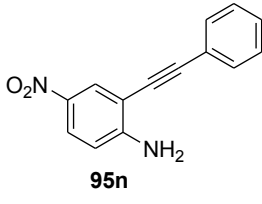
Continuação

Tabela 5. 2-alquinilanilinas **95** obtidas por acoplamento entre 2-iodoanilinas **67/74** e acetilenos terminais **71** em meio de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> / CuI/ TBAOH.

Entrada	Alquinilanilinas	Tempo Reacional	Rendimentos (%) <sup>a</sup>
<b>3</b>	 <chem>CC(=O)Nc1cc(OC)c(OC)cc1C#Cc2cc(OC)c(OC)cc2</chem> <b>95c</b>	5 min	55
<b>4<sup>c</sup></b>	 <chem>Nc1ccccc1C#Cc2ccccc2</chem> <b>95d</b>	5 min	89
<b>5</b>	 <chem>Nc1ccccc1C#Cc2ccc(OC)cc2</chem> <b>95e</b>	5 min	75
<b>6</b>	 <chem>Nc1ccccc1C#Cc2cc(OC)c(OC)cc2</chem> <b>95f</b>	5 min	83 <sup>b</sup>
<b>7<sup>c</sup></b>	 <chem>Nc1cc(Cl)ccc1C#Cc2ccccc2</chem> <b>95g</b>	5 min	84
<b>8</b>	 <chem>Nc1cc(Cl)ccc1C#Cc2cc(OC)c(OC)cc2</chem> <b>95h</b>	5 min	75

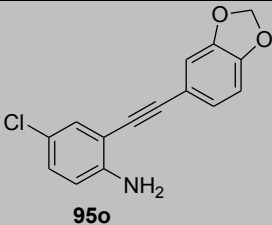
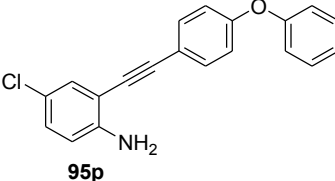
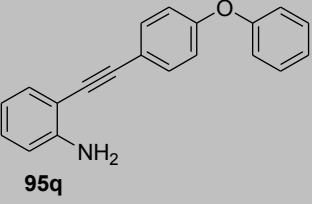
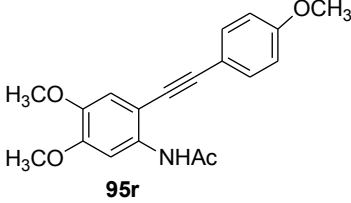
Continuação

Tabela 5. 2-alkinilanilinas 95 obtidas por acoplamento entre 2-iodoanilinas 67/74 e acetilenos terminais 71 em meio de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> / CuI/ TBAOH

Entrada	Alquinilanilinas	Tempo Reacional	Rendimentos (%) <sup>a</sup>
9	 95i	5 min	95
10	 95j	5 min	75
11	 95k	5 min	88
12 <sup>c</sup>	 95l	5 min	97
13 <sup>c</sup>	 95m	5 min	74
14 <sup>c</sup>	 95n	5 min	95

Continuação

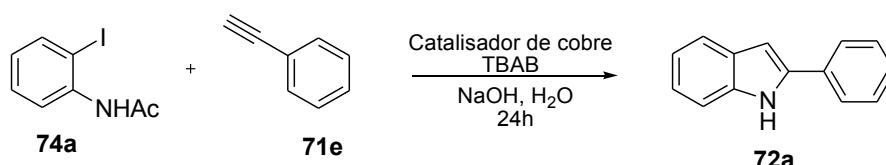
**Tabela 5. 2-alquinilanilinas 95 obtidas por acoplamento entre 2-iodoanilinas 67/74 e acetilenos terminais 71 em meio de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> / CuI/ TBAOH**

Entrada	Alquinilanilinas	Tempo Reacional	Rendimentos (%) <sup>a</sup>
15	 95o	5 min	83
16	 95p	5 min	98
17	 95q	5 min	73
18	 95r	5 min	81 <sup>b</sup>

a – rendimento do produto isolado e purificado por coluna cromatográfica; b-rendimento do produto purificado por recristalização; c- o acetileno utilizado na síntese da 2-alquinilanilina foi obtido comercialmente.

Diante do sucesso na obtenção das 2-alquinilanilinas usando o sistema catalítico Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/CuI e TBAOH como base, realizou-se um novo estudo sistemático reacional para sintetizar os 2-arylindóis **72** usando o mesmo sistema catalítico. Estudos da literatura revelaram que o TBAOH é uma base inédita na síntese dos 2-arylindóis, por outro lado, já vem sendo empregada com sucesso em outras reações realizadas em nosso laboratório e em outros trabalhos.<sup>48</sup> Este estudo sistemático avaliou parâmetros como, solvente, temperatura, quantidade de base, tempo reacional e usou como materiais de partida a 2-iodoanilina **74a** e o acetileno terminal **71c** (Tabela 6).

Através das 2-alquinilanilinas **95**, precursoras dos 2-arilindóis, seria possível em uma segunda etapa, através de uma reação de ciclização nucleofílica, sintetizar os 2-arilindóis desejados. Contudo, como já reportado anteriormente, metodologias denominadas *one-pot*, constituem um processo mais eficaz e econômico para obtenção de moléculas. Assim, os testes foram realizados visando obtenção dos 2-arilindóis em uma única etapa.



**Tabela 6. Síntese do 2-arilindol sob várias condições reacionais.**

Linha	Tempo	Solvente	Base <sup>c</sup> (eq)	Temperatura (°C)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	5min	Etanol	2,0	25	0
<b>2</b>	1h	Etanol	2,5	25	0
<b>3<sup>e</sup></b>	20 min	Etanol	2,5	25	0
<b>4</b>	3h	Etanol	2,5	60	0
<b>5</b>	3h	MeCN	2,5	80	30
<b>6</b>	6h	MeCN	2,5	80	40
<b>7</b>	24h	MeCN	2,5	80	80
<b>8</b>	6h	DMSO	2,5	110	35
<b>9</b>	6h	DMF	2,5	110	50
<b>10</b>	6h	MeCN	2,5 <sup>d</sup>	80	10
<b>11<sup>f</sup></b>	4h	MeCN	2,5	185	95 <sup>b</sup>

a – rendimento determinado por RMN <sup>1</sup>H (300 MHz); b- rendimento do produto isolado e purificado por coluna cromatográfica; c- TBAOH foi usado como base no sistema reacional; d- NaH foi usado como base no sistema reacional; e- ultrassom foi utilizado para acelerar a velocidade da reação; f- para o meio reacional alcançar a temperatura de 185°C o solvente (MeCN) foi eliminando através de pressão reduzida e a emulsão resultante, proveniente da água da solução do TBAOH com os reagentes do meio, foi elevada a tal temperatura.

Como não foi possível sintetizar o 2-arilindol **72a** usando temperatura ambiente, etanol e 2,0 equiv de TBAOH, tabela 6, linha 1, foi realizado um segundo teste aumentando a quantidade de TBAOH de 2,0 equiv. para 2,5 equiv. e o tempo reacional foi elevado a 1 hora. Porém, as mudanças das condições reacionais não resultaram na formação do 2-arilindol. A análise do bruto de reação por RMN <sup>1</sup>H revelou somente o produto de acoplamento **95d**,

como nas reações anteriores. Ainda tentou-se realizar a reação sob ultrassom, que é um fenômeno físico baseado na cavitação, que tem como função o processo de criar, aumentar e implodir cavidades de vapor e gases em um líquido, promovendo efeitos de ativação em reações químicas,<sup>65</sup> devido a essa grande vantagem, vem sendo bastante utilizado em síntese química. Porém, esse método não levou ao efeito esperado, de formação do 2-arilindol, como mostrado na linha 3.

Como observado nos estudos de revisão bibliográfica, geralmente esses compostos são obtidos através do uso de aquecimento, assim, decidiu-se elevar a temperatura do meio a 60°C por 3 horas (linha 4). Todavia, mais uma vez, o espectro de RMN <sup>1</sup>H mostrou a formação de somente o produto de acoplamento **95d**.

Investigou-se então, a influência não só da temperatura, mas também do solvente empregado no meio reacional. Deste modo, acetonitrila (CH<sub>3</sub>CN) foi selecionada para compor a próxima reação teste. Este solvente foi escolhido por ter um ponto de ebulição um pouco superior ao do etanol e principalmente por poder formar neste meio reacional o catalisador (CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, o qual se complexa com o acetileno do intermediário 2-alquinilanilina, favorecendo a ciclização.<sup>46a</sup>

A linha 5 da tabela 6 traz a condição reacional usando CH<sub>3</sub>CN a 80°C e 3 horas de reação. Um resultado melhor foi encontrado, pois obteve-se o 2-arilindol **72a** com 30% de rendimento, embora o produto majoritário continuasse sendo a alquinilanilina **95a**. Por essa modificação ter levado a formação do produto **72a**, decidiu-se elevar o tempo reacional a 6 horas, com o intuito de que todo o intermediário **95a** se convertesse no 2-arilindol **72a**. Assim elevaria seu rendimento, o qual é um ponto de suma importância dentro de um estudo sistemático reacional. O resultado observado na linha 6, foi de um rendimento de 40%, ainda não satisfatório.

Deste modo, foi realizado outro teste deixando a reação ocorrer por 24h. O rendimento foi significativo, 80%, e foi observado o total consumo do intermediário **95a** (linha 7, tabela 6). Embora o rendimento nesta última reação tenha sido muito bom, o tempo reacional foi muito longo, 24 horas. Então, o objetivo era reduzir o tempo reacional mantendo um bom rendimento do composto **72a**.

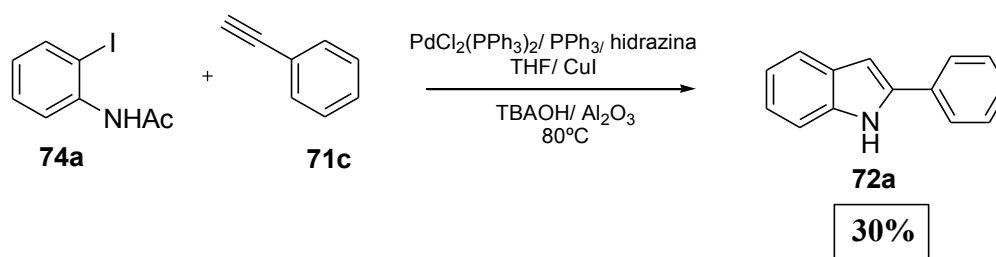
Após vários testes reacionais, houve uma situação em que a temperatura se elevou ocasionalmente, além do ponto de ebulição do solvente, CH<sub>3</sub>CN, secando o sistema reacional. Depois de 4 horas de reação foi observado somente o produto desejado, **72a**. Pode-se concluir que o aumento significativo da temperatura favorecia a formação do produto. E a partir desta

constatação resolveu-se trocar o  $\text{CH}_3\text{CN}$  por um solvente de ponto de ebulição superior, favorecendo o aumento da temperatura do meio reacional.

Foi realizado um teste com DMSO, e em um segundo momento com DMF, linha 8 e 9, ambos elevados à temperatura de  $110^\circ\text{C}$ . As duas reações conduziram à formação de mistura do produto de acoplamento **95a** e o desejado **72a**, com rendimentos insatisfatórios de 35 e 50%, respectivamente.

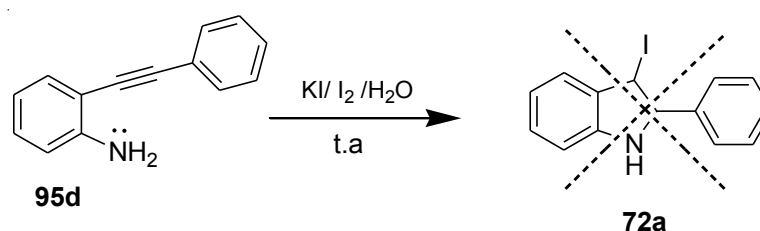
Estudos relacionados na literatura haviam mostrado rendimentos significativos de 2-arilindóis quando usado KH como base ativadora no meio reacional.<sup>47</sup> Resolveu-se então, realizar uma reação com NaH 2,5 equiv, a qual ainda não tinha sido usada com esse intuito. Porém, o rendimento do 2-arilindol **72a**, foi inferior aos resultados já obtidos, apenas 10% (Linha 10, tabela 6).

Analisando ainda a reação que usou MeCN e secou, mas levou a formação do produto desejado **72a** em 4h, propusemos uma nova metodologia. Pois esse resultado poderia ser fruto de uma elevação da temperatura ou de um sistema reacional sem solvente. Assim, através de um estudo, foi localizada uma metodologia proposta na literatura, em que era possível obter 2-arilindóis em um sistema sem solvente, usando uma mistura de base em  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .<sup>66</sup> A reação foi executada, usando uma mistura de TBAOH/ $\text{Al}_2\text{O}_3$  numa proporção de 1:1, 2,5 equiv. Para realizar essa reação livre de solvente, o THF utilizado para preparar o catalisador de paládio  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  "in situ", foi rotaevaporado e depois adicionada a 2-iodoanilina, CuI e o acetileno terminal, sob aquecimento de  $80^\circ\text{C}$ , e após 10 minutos foi acrescentada a mistura de TBAOH/ $\text{Al}_2\text{O}_3$ , preparada previamente. A reação foi mantida por 4 horas e o resultado foi insatisfatório. Obteve-se apenas 30% do produto **72a**, assim como na condição apresentada na linha 5, da tabela 6. (Esquema 45).



**Esquema 45.** Metodologia de obtenção do 2-arilindol **72a** usando complexo de  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{TBAOH}$ .

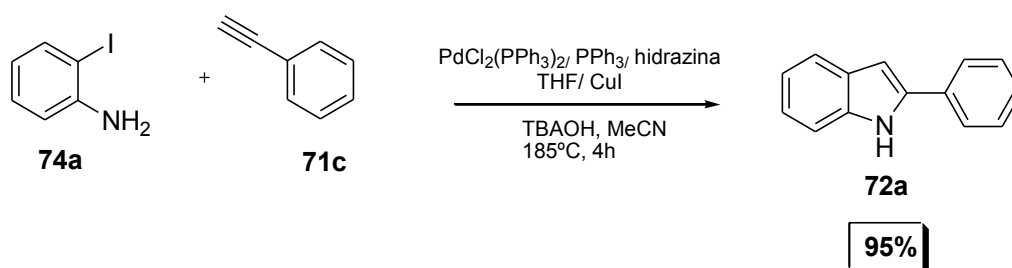
O resultado insatisfatório na tentativa de sintetizar o 2-arilindóis em um menor tempo e com bons rendimentos, usando o sistema catalítico Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/ CuI e TBAOH, levou a testar uma outra metodologia para obter os 2-arilindóis. Essa metodologia já havia sido empregada com sucesso em nosso laboratório para síntese de outros compostos. Consistiu em uma reação de iodociclicização da 2-alquinilanilina **95d** à temperatura ambiente, empregando 1,1 equiv de I<sub>2</sub> e água como solvente, durando 1 hora (esquema 46).<sup>67</sup> Contudo, o 2-arilindol desejado também não foi formado sob essas condições.



**Esquema 46.** Metodologia empregada na tentativa de síntese dos 2-arilindóis **72** em meio de KI, I<sub>2</sub> e água.

Analisando todos os resultados obtidos, através dos inúmeros testes reacionais na síntese dos 2-arilindóis **72**, percebeu-se que a provável resposta para se obter 2-arilindóis em menor tempo, seria aumentar a temperatura do meio reacional de maneira significativa, assim como nos vários métodos tradicionais de síntese de indóis relatados na literatura.

A partir deste momento, foi realizada uma reação seguindo a mesma metodologia proposta inicialmente usando CH<sub>3</sub>CN, pois os melhores resultados foram obtidos com o seu uso, porém aquecendo o sistema a 185°C. E para que isso fosse possível usando CH<sub>3</sub>CN, o qual tem ponto de ebulição de 82°C, após o acoplamento em temperatura ambiente a reação foi rotoevaporada eliminando todo solvente e formando apenas uma emulsão, proveniente da água da solução do TBAOH e a 2-alquinilanilina. Em seguida, a reação voltou ao aquecimento, agora de 185°C, a qual foi acompanhada por CCD, e após 4 horas pode-se observar a total conversão do intermediário **95a** ao 2-arilindol desejado **72a**. Após purificação em coluna cromatográfica, o composto **72a** foi obtido com um excelente rendimento de 95%. (Tabela 6, linha 11, esquema 47). Foi possível então, sintetizar os 2-arilindóis em uma única etapa *one pot*, como desejado. Essa condição reacional foi utilizada para síntese dos 2-arilindóis **72**.



**Esquema 47.** Metodologia padronizada para síntese dos 2-arylindóis **72**.

Ao sintetizar exemplos de 2-arylindóis que possuíam substituintes ativadores do anel, como o **72c,d,e**, à temperatura de 185°C, pode-se observar, através de placa cromatográfica, que estes compostos tinham se formado ao término da reação e em menor tempo que os compostos **72a,b**, porém eles degradaram rapidamente. A reação, então, foi repetida à temperatura de 130-140°C e foi possível obter os compostos **72c,d,e** em aproximadamente 1h30, como mostrado na tabela 7.

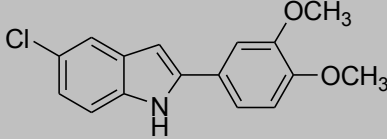
Definida a melhor metodologia de obtenção dos 2-arylindóis, foram sintetizados 5 exemplos, os quais encontram-se na tabela 7.

**Tabela 7.** 2-arylindóis sintetizados a partir de 2-iodoanilinas **74** e acetilenos terminais **71**.

Entrada	2-arylindol	Tempo Reacional	Rendimento <sup>a</sup> (%)
1		4h	95
2		3h	81
3		1h30min	80
4		1h30 min	75

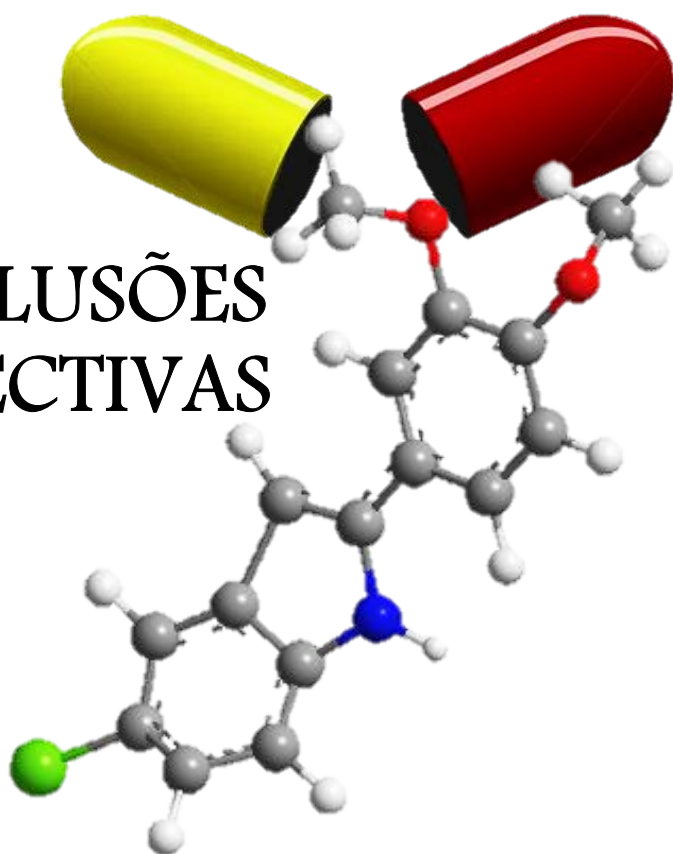
Continuação

**Tabela 7. 2-arylindóis sintetizados a partir de 2-iodoanilinas 74 e acetilenos terminais 71.**

Entrada	2-arylindol	Tempo Reacional	Rendimento <sup>a</sup> (%)
5	 <b>72e</b>	1h40 min	70

a- rendimentos obtidos após purificação em coluna cromatográfica.

## 4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS



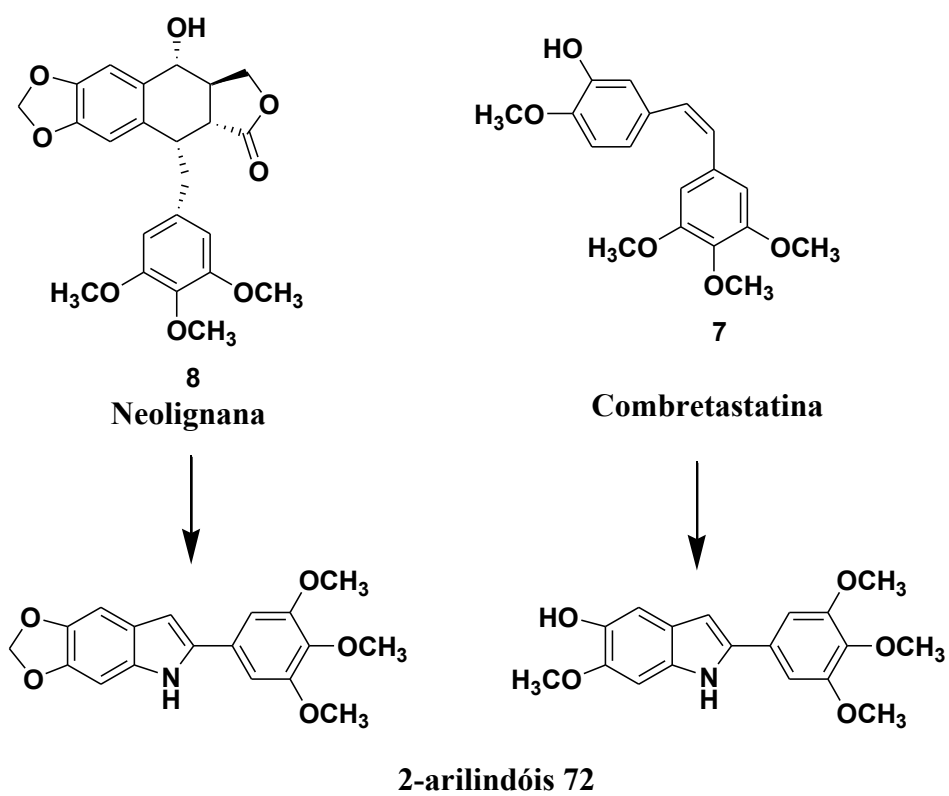
#### 4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Através de um extenso estudo sistemático reacional foi possível padronizar uma metodologia muito eficaz para obtenção das 2-alquinilanilas **95** através de uma reação de acoplamento cruzado de Sonogashira entre as 2-iodoanilinas e os acetilenos terminais, usando catalisador Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI como co-catalisador, solução de TBAOH em etanol, funcionando como base e catalisador de transferência de fase, e temperatura ambiente. Foram sintetizadas no total, dezoito 2-alquinilanilas **95**, em apenas cinco minutos e com ótimos rendimentos, sendo doze delas inéditas na literatura, **95a**, **95c**, **95f**, **95h**, **95i**, **95j**, **95k**, **95l**, **95o**, **95p**, **95q**, **95r**, de acordo com pesquisas em bancos de dados, o que confere grande importância ao trabalho realizado.

Também foi padronizada com sucesso a metodologia de obtenção dos 2-arilindóis **72**, molécula alvo do trabalho, usando o mesmo protocolo da síntese das 2-alquinilanilas **95**, porém com um aquecimento entre 130 e 185°C. Assim, foi possível obtê-los em uma única etapa reacional, a qual consistiu em um processo denominado *one-pot*, que constitui um acesso mais eficaz para moléculas orgânicas, evitando o uso de tempo prolongado, de recursos e de vários procedimentos de purificação. Foram obtidos cinco exemplos dos 2-arilindóis **72** com bons rendimentos e tempo reacional, sendo que o arilindóis **72c**, **72d** e **72e** ainda não foram relatados na literatura.

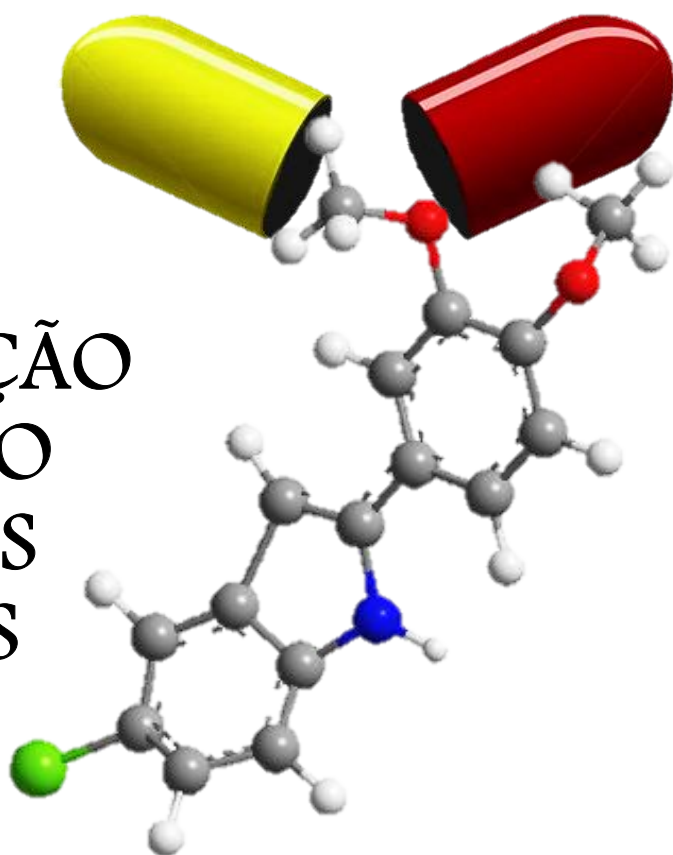
A metodologia padronizada para obtenção tanto dos intermediários 2-alquinilanilas **95** quanto dos 2-arilindóis **72** mostrou-se muito eficiente, pois as 2-alquinilanilas, por exemplo, foram sintetizadas em apenas cinco minutos, tempo reacional ainda não observado na literatura na síntese destes compostos. Além de não se observar também, nenhuma metodologia de síntese de ambos os compostos utilizando TBAOH como base e catalisador de transferência de fase. Assim, pode-se concluir com êxito os objetivos traçados neste trabalho.

Ainda tem-se como perspectivas, aumentar a biblioteca de exemplos dos 2-arilindóis **72**, sintetizando-os com variados padrões de substituição, tais como os presentes nas lignanas e combretastatinas, as quais possuem um variado perfil de atividade biológica, incluindo antileishmania e antitripanossoma, e, submetê-los, então, a testes de atividade anti-leishmania e outras doenças negligenciadas. Visto que, como relatado na introdução, os 2-arilindóis vem sendo sintetizados através de diversas metodologias, porém poucos exemplos foram submetidos a testes de atividade biológica.



Esquema 48. 2-arylindóis 72 análogos das lignanas 8 e combretastatinas 7.

## 4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS

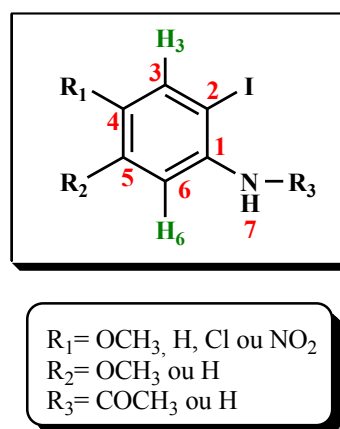


## 5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS

Nesta seção serão apresentados e discutidos os dados espectrais obtidos através dos experimentos de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz),  $^{13}\text{C}$  (75 MHz), DEPT 135° dos compostos sintetizados durante o desenvolvimento do trabalho. Experimentos que foram fundamentais no tocante à elucidação e confirmação estrutural desses compostos.

### 5.1 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DA 3,4-DIMETOXI-2-iodoacetanilida **67a** E DAS 2-iodoanilinas **74**

Os dados espectrais de RMN relatados a seguir, comprovam a síntese das 2-iodoanilinas **74** e acetanilida **67**, as quais foram obtidas através de substituição eletrofílica aromática, exceto o composto **74a** que foi sintetizado por meio de substituição nucleofílica aromática via sal de diazônio. Os resultados obtidos são compatíveis com os da literatura.<sup>51,54</sup>



**Figura 7.** Estrutura geral das 3,4-dimetoxi-2-iodoacetanilida **67a** e das 2-iodoanilinas **74**.

**Tabela 8.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz) em  $\text{CDCl}_3$  da 3,4-dimetoxi-2-iodoacetanilida **67a** e das 2-iodoanilinas **74**.

2-iodoanilinas				
$\delta_{\text{H}}$	 <b>67a</b>	 <b>74a</b>	 <b>74b</b>	 <b>74c</b>
<b>H-3</b>	7,84 (s, 1H)	7,61 (d, J 9,0 Hz, 1H)	7,58 (d, J 3,0 Hz, 1H)	8,54 (d, J 3,0 Hz, 1H)

Continuação

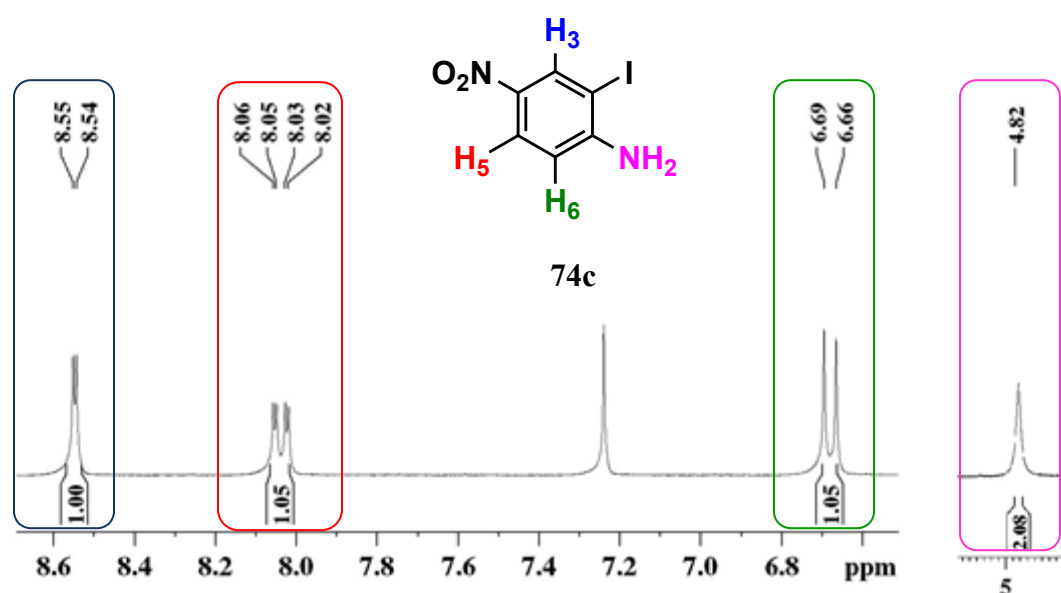
**Tabela 8. Dados de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) em CDCl<sub>3</sub> da 3,4-dimetoxi-2-iodoacetanilida 67a e das 2-iodoanilinas 74**

$\delta_H$	2-iodoanilinas			
<b>H-4</b>	-----	6,46 ( <i>tl</i> , 1H)	-----	-----
<b>H-5</b>	-----	7,12 ( <i>tl</i> , 1H)	7,08 ( <i>dd</i> , <i>J</i> 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H)	8,04 ( <i>dd</i> , <i>J</i> 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H)
<b>H-6</b>	7,14 ( <i>s</i> , 1H)	6,73 ( <i>dd</i> , <i>J</i> 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H)	6,63 ( <i>d</i> , <i>J</i> 9,0 Hz, 1H)	6,67 ( <i>d</i> , <i>J</i> 9,0 Hz, 1H)
<b>H-7</b>	7,21 ( <i>sl</i> , 1H)	4,06 ( <i>sl</i> , 2H)	4,06 ( <i>sl</i> , 2H)	4,82 ( <i>sl</i> , 2H)
<b>-OCH<sub>3</sub></b>	3,83 ( <i>s</i> , 3H) 3,86 ( <i>s</i> , 3H)	-----	-----	-----
<b>-COCH<sub>3</sub></b>	2,21 ( <i>s</i> , 3H)	-----	-----	-----

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H das moléculas **67a**, **74a**, **74b** e **74c** mostraram diversos sinais relativos a hidrogênios de anéis aromáticos. No da substância **67a**, pode-se confirmar sua formação através de dois singletos, um caindo em 7,84 ppm referente ao H-3 e outro em 7,14 ppm referente ao H-6, mais protegido devido ao efeito de ressonância da metoxila e da amida em posição *orto* em relação a ele. Ainda pode-se observar um singlete largo (pois o hidrogênio pode ser trocável) em 7,21 ppm do hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida, um singlete em 2,21 ppm correspondente aos três hidrogênios da metila da amida e dois singletos com integral de três hidrogênios cada, em 3,8 ppm, característicos das metoxilas.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  da molécula **74a** comprovou sua formação, principalmente pela diferença de deslocamento dos seus sinais comparados aos do seu material de partida **73**. Um duplo dubleto, por exemplo, foi encontrado em 6,73 ppm proporcional a um hidrogênio referente ao  $\text{H}_6$ , acoplamentos *orto* e *meta* com  $\text{H}_5$  e  $\text{H}_4$ , respectivamente, do composto **74a**. O  $\text{H}_6$  do composto **74a** está em posição *orto* em relação à amina, a qual exerce o efeito mesomérico de proteção nesta posição, já o mesmo hidrogênio ( $\text{H}_3$ ) do composto **73** está em posição *orto* em relação ao nitro, isso justifica o seu duplo dubleto em 8,03 ppm, bem mais desprotegido, devido ao efeito de desproteção. Também foram verificados dois sinais com multiplicidade de tripleto e integral de um hidrogênio cada, referente aos  $\text{H}_4$  e  $\text{H}_5$  em 6,46 ppm e 7,12 ppm, respectivamente. Mais protegidos também que os hidrogênios da mesma posição no seu material de partida em 7,6 ppm, referente ao  $\text{H}_3$ . Um sinal diferencial, foi um singlete largo com  $\delta$  próximo de 4,06 ppm proporcional a dois hidrogênios, equivalente aos hidrogênios da amina aromática. O mesmo sinal foi observado no espectro  $^1\text{H}$  dos compostos **74b** e **74c** em  $\delta$  4,06-4,82 ppm, também referentes ao hidrogênios das aminas (figura 8).

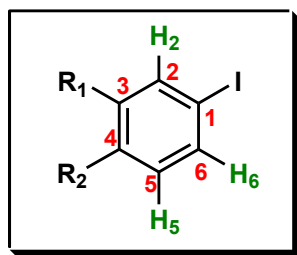
Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **74b** e **74c** confirmaram o padrão do anel trissubstituído, através dos desdobramentos dos sinais,  $^3\text{J}^{\text{H-H}}$  (*orto*) entre o  $\text{H}_6/\text{H}_5$ , exibidos por um dubleto ( $J \sim 9,0$  Hz),  $^4\text{J}^{\text{H-H}}$  (*meta*) entre o  $\text{H}_3/\text{H}_5$ , observado como um dubleto ( $J$  3,0 Hz) e os acoplamentos *orto* e *meta* do  $\text{H}_5$  com  $\text{H}_6$  e  $\text{H}_3$ , respectivamente, apresentado como um duplo dubleto ( $J$  9,0 Hz e 3,0 Hz,).



**Figura 8.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) da 4-nitro-2-iodoanilina **74c**.

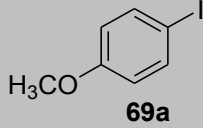
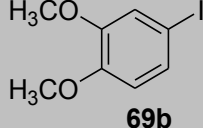
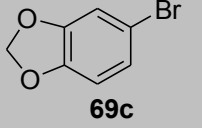
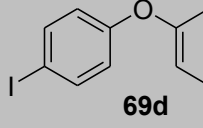
## 5.2 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DOS HALETOS DE ARILA

A tabela apresentada a seguir traz os dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz),  $^{13}\text{C}$  (75MHz) e DEPT 135° dos haletos de arila necessários para obtenção dos acetilenos terminais, resultados, os quais, comprovam sua formação.<sup>68</sup>



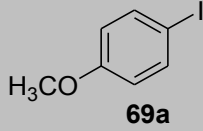
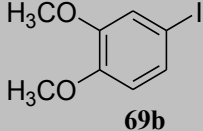
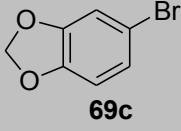
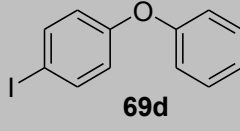
**Figura 9.** Estrutura geral dos haletos de arila 69.

**Tabela 9.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz) e  $^{13}\text{C}$  (75MHz) em  $\text{CDCl}_3$  dos haletos de arila 69.

	Haletos de arila			
$\delta\text{H}$	 69a	 69b	 69c	 69d
<b>H-2</b>	7,54 ( <i>d</i> , 2H, H <sub>2</sub> e H <sub>6</sub> )	7,11 ( <i>d</i> , <i>J</i> 1,9 Hz, 1H)	6,92 ( <i>d</i> , <i>J</i> 1,6 Hz, 1H)	7,59 ( <i>d</i> , 1H)
<b>H-3</b>	6,66 ( <i>d</i> , 2H, H <sub>3</sub> e H <sub>5</sub> )	-----	-----	6,75 ( <i>d</i> , 1H)
<b>H-5</b>	-----	6,61 ( <i>d</i> , <i>J</i> 8,4 Hz, 1H)	6,64 ( <i>d</i> , <i>J</i> 8,2 Hz, 1H)	6,75 ( <i>d</i> , 1H)
<b>H-6</b>	-----	7,21 ( <i>dd</i> , <i>J</i> 8,4 Hz e <i>J</i> 1,9 Hz, 1H)	6,91 ( <i>dd</i> , <i>J</i> 8,2 Hz e <i>J</i> 1,9 Hz, 1H)	7,59 ( <i>d</i> , 1H)
<b>-OCH<sub>3</sub></b>	3,75 ( <i>s</i> , 3H)	3,84 ( <i>s</i> , 3H) e 3,85 ( <i>s</i> , 3H)	-----	-----
<b>-OCH<sub>2</sub>O-</b>	-----	-----	5,92 ( <i>s</i> , 2H)	-----

Continuação

Tabela 9. Dados de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz) e  $^{13}\text{C}$  (75MHz) em  $\text{CDCl}_3$  dos haletos de arila **69**.

$\delta\text{C}$	Haletos de arila			
	 <b>69a</b>	 <b>69b</b>	 <b>69c</b>	 <b>69d</b>
<b>-OPh</b>	-----	-----	-----	6,98 (m, 2H), 7,11 (tl, 1H), 7,33 (m, 2H)
<b>C-1</b>	82,6	82,2	113,1	85,7
<b>C-2</b>	138,1	120,2	109,5	138,6
<b>C-3</b>	116,3	149,7	148,6	120,8
<b>C-4</b>	159,3	149,0	147,0	157,4
<b>C-5</b>	116,3	113,1	112,3	120,8
<b>C-6</b>	138,1	129,6	124,3	138,6
<b>-OCH3</b>	55,2	55,8 e 55,9	-----	-----
<b>-OCH2O-</b>	-----	-----	101,6	-----
<b>-OPh</b>	-----	-----	-----	119,1; 123,8; 156,8; 157,4

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **69a**, **69b**, **69c** e **69d** mostraram sinais na região de aromáticos entre 6,66 ppm e 7,59 ppm. Os sinais referentes aos hidrogênios das metoxilas foram exibidos em 3,75 ppm para o composto **69a** e em 3,84 e 3,85 ppm, para o composto **69b**. E o sinal referente os dois hidrogênios do substituinte metilenodióxi do composto **69c** foi exibido em 5,92 ppm.

O padrão de substituição *para* do composto **69a** foi comprovado, principalmente, pelos dois dubletos, referentes aos acoplamentos do H-2 com o H-3 e do H-5 com o H-6.

Já o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **69b**, revelou um dubleto em  $\delta$  7,11 ( $J$  1,9 Hz) referente ao H-2, um duplo dubleto em  $\delta$  7,21 ( $J$  8,4 Hz e  $J$  1,9 Hz) referente ao H-6 e um dubleto em  $\delta$  6,61 ppm ( $J$  8,4 Hz) relativo ao H-5. Confirmando o padrão trissubstituído proposto.

Em relação ao composto **69c** foi observado um dubleto em 6,64 ppm referente ao H-6; um duplo dubleto em 6,91 ppm referente ao H-5 ( $J$  8,2 e  $J$  1,9 Hz) e um dubleto em 6,92 ppm ( $J$  1,9 Hz) referente ao H-2.

Para o composto **69d** foram exibidos no espectro de  $^1\text{H}$  dois multipletos proporcionais a dois hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios do anel orto-para substituído, além de outros sinais correspondentes aos hidrogênios do aromático monossustituído entre 7,11 e 7,59 ppm.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz) dos compostos **69a**, **69b** e **69c** apresentaram sinais entre 82 e 88 ppm relativos aos C-1, os quais são determinantes para confirmação da formação do composto iodado. Visto que, o carbono *ipso* ligado ao iodo tem um grande proteção devido ao “efeito do átomo pesado”, isso ocorre devido ao grande tamanho do átomo de iodo e por possuir elevada quantidade de elétrons em suas camadas que protege o carbono diretamente ligado a ele.<sup>72, 68</sup> Já o composto **69d** em que o C-1 é substituído por bromo, este sinal foi exibido em 109,5 ppm. Os carbonos das metoxilas desses compostos foram observados na região de 55 ppm e o carbono do substituinte metilenodióxi em 101,6 ppm, como relatado na tabela 9.

### 5.3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DOS ALCOÓIS ACETILÊNICOS **70**

Os álcoois acetilênicos **70** foram sintetizados através de uma reação de acoplamento cruzado de Sonogashira entre os haletos de arila **69**, previamente sintetizados, e o 2-metilbut-3-in-2-ol **82**. Os dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz),  $^{13}\text{C}$  (75MHz) e DEPT 135° apresentados na tabela e discutidos a seguir confirmam a formação dos compostos desejados.

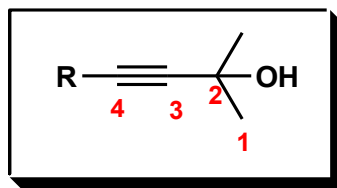
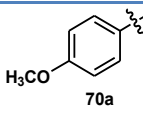
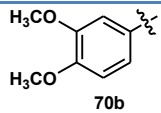
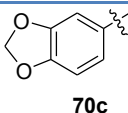
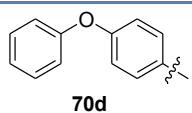


Figura 10. Estrutura geral dos álcoois acetilênicos 70.

Tabela 10. Dados de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz) e  $^{13}\text{C}$  (75MHz) em  $\text{CDCl}_3$  dos álcoois acetilênicos 70.

$\delta\text{H}$				
H-R	6,81 (m, 2H); 7,33 (m, 2H); 3,78 (s, 3H)	6,75 (d, $J$ 8,3 Hz, 1H); 6,89 (d, $J$ 1,8 Hz, 1H); 6,99 (dd, $J$ 1,8 Hz e $J$ 8,2 Hz, 1H). 3,84 (s, 3H) e 3,85 (s, 3H)	6,70 (d, $J$ 8,0 Hz, 1H) 6,90 (dd, $J$ 8,0 Hz e $J$ 1,5 Hz, 1H) 6,83 (d, $J$ 1,5 Hz, 1H)	6,88-6,92 (m, 2H) 6,98-7,01 (m, 2H) 7,12 (t, 1H); 7,31-7,38 (m, 4H)
H-1	1,59 (s, 6H)	1,59 (s, 6H)	1,59 (s, 6H)	1,60 (s, 6H)
-OH	2,08 (sl, 1H)	2,12 (sl, 1H)	2,22 (sl, 1H)	1,99 (sl, 1H)
	$\delta\text{C}$			
C-1	31,6	31,0 e 31,5	31,5	31,5
C-2	65,6	65,6	65,6	65,6
C-3	92,3	92,3	92,1	93,4
C-4	82,0	82,1	81,9	81,7
C-R	113,9; 114,8; 133,1; 159,5; 55,2.	110,9; 114,4; 114,9; 124,9; 148,5; 149,4; 55,8 e 55,9	101,2; 108,3, 111,6; 115,9; 126,2; 147,3; 147,8.	117,3; 118,3; 119,4; 123,8; 129,9; 133,2; 157,5

Na tabela 10 estão apresentados todos os dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , relativos aos compostos **70a**, **70b**, **70c** e **70d**. Os sinais referentes à região aromática da molécula são muito semelhantes aos relatados anteriormente, nos seus materiais de partida **69a,b,c,d** justificando os padrões de substituição.

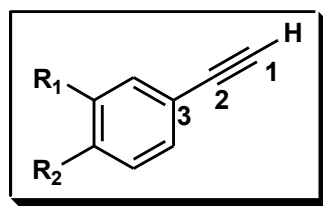
Os sinais dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  destes compostos mostraram os singletos em torno de 1,59 ppm proporcional aos seis hidrogênios das metilas 1 ligadas ao C-2. Também foram observados os singletos entre 1,99 e 2,22 ppm, referentes ao hidrogênio da hidroxila do álcool.

Quanto aos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , pode-se atribuir o sinal mais desprotegido destes compostos, em torno de 92 ppm ao C-3, isso devido ao efeito  $\alpha$  do C-2, do efeito  $\beta$  dos substituintes metila e efeito  $\beta$  e indutivo exercido pela hidroxila. O C-4, porém, encontra-se mais protegido (82 ppm) devido ao efeito  $\gamma$  provocado pelas metilas e a hidroxila.

Vale ressaltar os sinais atribuídos aos carbonos *ipso* à tripla ligação dos anéis aromáticos, pois confirmam a formação dos álcoois acetilênicos. Eles foram exibidos em 114,8, 114,9, 115,9 e 117,3 ppm, atribuídos ao **70a**, **70b**, **70c** e **70d**, respectivamente. Eles sofrem proteção devido aos efeitos anisotrópicos provocado pelas triplas ligações e também aos efeitos mesoméricos das metoxilas em posição *para* em relação à tripla ligação.

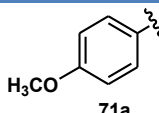
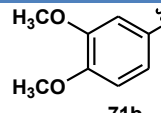
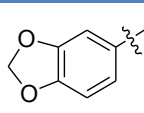
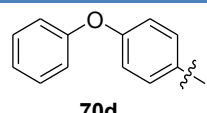
#### 5.4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DOS ACETILENOS TERMINAIS

A última etapa de obtenção dos acetilenos terminais **71** consistiu na desproteção dos álcoois acetilênicos **70** utilizando a metodologia denominada retro Favorski, obtendo assim, os acetilenos terminais, os quais correspondem a um bloco de construção para obtenção da molécula alvo do projeto. A seguir estão apresentados os dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz),  $^{13}\text{C}$  (75MHz) e DEPT 135°, desses compostos.



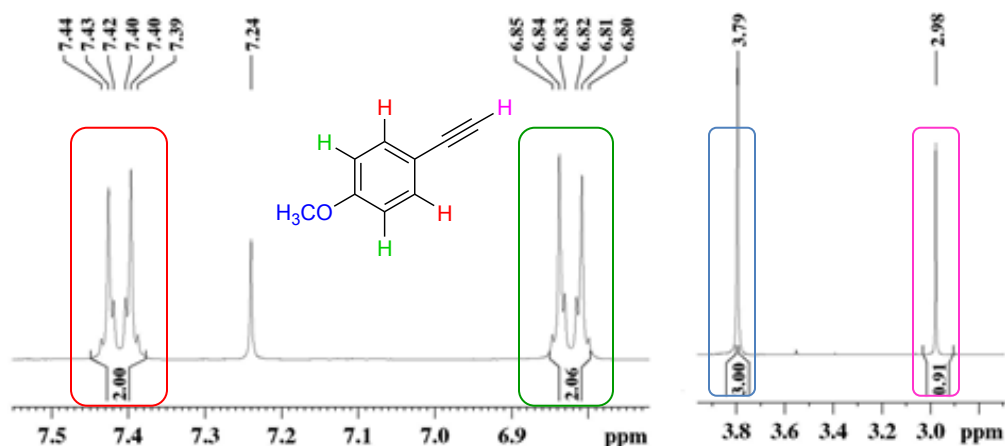
**Figura 11.** Estrutura geral dos acetilenos terminais 71.

**Tabela 11.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz) e  $^{13}\text{C}$  (75MHz) em  $\text{CDCl}_3$  dos acetilenos terminais 71.

$\delta_{\text{H}}$				
H-1	2,98 (1H, s)	2,98 (1H, s)	2,95 (s, 1H)	3,01 (s, 1H)
$\delta_{\text{C}}$				
C-1	75,7	75,6	75,5	76,5
C-2	83,6	83,7	83,5	83,3
C-3	114,1	114,1	115,3	116,5

Os sinais referentes às regiões aromáticas, tanto nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , quanto no de  $^{13}\text{C}$ , não serão discutidos, pois já foram explanados anteriormente os dados de seus precursores e conferem com os dos acetilenos terminais.

O aparecimento de um singlete em torno de 3,00 ppm, referente ao H-1 nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos **71a**, **71b**, **71c** e **71d** (figura 12), foi determinante para comprovar a síntese dos acetilenos terminais, bem como, o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios das metilas próximas de 1,5 ppm e hidroxila em torno de 2,1 ppm, presente nos álcoois acetilênicos, como relatado na tabela 10.

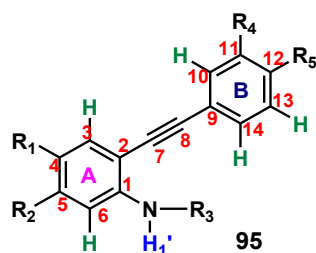


**Figura 12.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do acetileno terminal **71a**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  pode-se verificar um sinal  $\delta$  próximo a 83,0 ppm, o qual foi atribuído ao C-2 e outro sinal próximo a  $\delta$  75,0 atribuído ao C-1, dos compostos **71a**, **71b**, **71c** e **71d**. O maior deslocamento para esquerda do sinal do C-2 é justificado pelo efeito anisotrópico que o anel aromático exerce sobre ele. Já o C-1 é levemente protegido em relação ao C-2, pois é um C-H e não sofre efeito anisotrópico de desproteção do anel aromático.

## 5.5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DAS ALQUINILANILINAS 95

As 2-alquinilanilinas **95** foram sintetizadas através de uma reação de acoplamento cruzado de Sonogashira usando as 2-iodoanilinas **74**/ 2-iodoacetanilida **67** e os acetilenos terminais **71**. Os principais dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz),  $^{13}\text{C}$  (75MHz) e DEPT-135 discutidos a seguir confirmam a formação dos compostos desejados.<sup>69</sup>



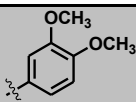

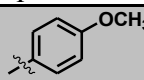
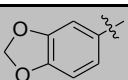
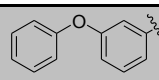

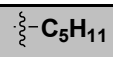
**Figura 13.** Estrutura geral das 2-alkinilianilinas **95**.

**Tabela 12.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz) e  $^{13}\text{C}$  (75MHz) em  $\text{CDCl}_3$  2-alkinilianilinas **95**.

		2-alkinilianilinas							
							$\text{-C}_4\text{H}_9$	$\text{-C}_5\text{H}_{11}$	
	$\delta\text{H}$								
	<b>H1'</b>	4,25 ( <i>sl</i> , 2H)	4,26 ( <i>sl</i> , 2H)	4,24 ( <i>sl</i> , 2H)	-----	4,24 ( <i>sl</i> , 2H);	-----	-----	
	<b>H3</b>	7,33( <i>dl</i> , <i>J</i> 9,00 Hz, 1H)	7,33 ( <i>m</i> , 4H)	7,30 ( <i>dd</i> , <i>J</i> 9,0 e 3,0 Hz, 1H)	-----	7,35 ( <i>m</i> , 3H)	-----	-----	
	<b>H4</b>	6,81 ( <i>t</i> , 1H)	6,70 ( <i>m</i> , 2H)	6,70 ( <i>d</i> , 2H)	-----	6,72 ( <i>m</i> , 2H)	-----	-----	
	<b>H5</b>	7,12 ( <i>m</i> , 2H)	7,13 ( <i>td</i> , <i>J</i> 9,00 e 3,0 Hz, 1H)	7,11 ( <i>td</i> , <i>J</i> 7,8 e 1,2 Hz)	-----	7,12 ( <i>m</i> , 2H)	-----	-----	
	<b>H6</b>	6,71( <i>m</i> , 2H)	6,70 ( <i>m</i> , 2H)	6,70 ( <i>d</i> , 2H)	-----	6,72 ( <i>m</i> , 2H)	-----	-----	
	$\delta\text{C}$								
	<b>C2</b>	114,31	108,20	108,45	-----	108,22	-----	-----	
	<b>C7</b>	72,76	85,78	84,42	-----	85,14	-----	-----	
	<b>C8</b>	81,48	94,75	94,65	-----	94,28	-----	-----	
<b>C9</b>	118,01	123,28	115,43	-----	117,82	-----	-----		
	$\delta\text{H}$								
	<b>H1'</b>	7,83 ( <i>sl</i> , 1H)	7,84 ( <i>sl</i> , 1H)	7,84 ( <i>sl</i> , 1H)	-----	-----	-----	-----	
	<b>H3</b>	8,10 ( <i>s</i> , 1H)	8,11 ( <i>s</i> , 1H)	8,10 ( <i>s</i> , 1H)	-----	-----	-----	-----	
	<b>H4</b>	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	
	<b>H5</b>	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	
	<b>H6</b>	6,92 ( <i>s</i> , 1H)	6,93 ( <i>s</i> , 1H)	6,92 ( <i>s</i> , 1H)	-----	-----	-----	-----	
	$\delta\text{C}$								
	<b>C2</b>	103,27	103,02	103,42	-----	-----	-----	-----	
	<b>C7</b>	82,97	84,45	83,07	-----	-----	-----	-----	
	<b>C8</b>	95,31	95,28	95,26	-----	-----	-----	-----	
<b>C9</b>	114,73	122,61	114,22	-----	-----	-----	-----		

Continuação

Tabela 12. Dados de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz) e  $^{13}\text{C}$  (75MHz) em  $\text{CDCl}_3$  2-alquinilanilinas.

2-alquinilanilinas							
							
	<b><math>\delta\text{H}</math></b>						
<b>H1'</b>	4,23 ( <i>sl</i> , 1H)	4,26 ( <i>sl</i> , 1H)	4,23 ( <i>sl</i> , 1H)	4,22 ( <i>sl</i> , 2H)	4,29 ( <i>sl</i> , 2H)	-----	-----
<b>H3</b>	( <i>d</i> , <i>J</i> 2,31 Hz, 1H)	7,33 ( <i>m</i> , 4H)	7,30 ( <i>d</i> , <i>J</i> 3,00 Hz, 1H)	7,28 ( <i>d</i> , <i>J</i> 2,46, 1H)	7,36 ( <i>d</i> , <i>J</i> 2,46 Hz, 1H)	-----	-----
<b>H4</b>	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<b>H5</b>	7,04 ( <i>dd</i> , <i>J</i> 8,64 e 2,4 Hz)	7,04 ( <i>dd</i> , <i>J</i> 8,64 e 2,4 Hz)	7,04 ( <i>dd</i> , <i>J</i> 8,7 e 2,7 Hz)	7,05 ( <i>dd</i> , <i>J</i> 2,46 e 8,55)	7,21 ( <i>td</i> , <i>J</i> 1,62 e 8,43 Hz, 1H)	-----	-----
<b>H6</b>	6,64 ( <i>d</i> , <i>J</i> 8,61 Hz, 1H)	6,82 ( <i>d</i> , <i>J</i> 8,31 Hz, 1H)	6,62 ( <i>d</i> , <i>J</i> 8,4 Hz, 1H)	6,60 ( <i>d</i> , <i>J</i> 8,64)	6,70 ( <i>d</i> , <i>J</i> 9,00 Hz, 1H)	-----	-----
	<b><math>\delta\text{C}</math></b>						
<b>C2</b>	110,07	109,32	109,63	109,60	111,75	-----	-----
<b>C7</b>	83,17	84,62	83,27	82,97	95,18	-----	-----
<b>C8</b>	95,69	95,58	95,6	95,58	99,07	-----	-----
<b>C9</b>	114,24	122,29	114,89	122,44	117,25	-----	-----
	<b><math>\delta\text{H}</math></b>						
<b>H1'</b>	-----	5,00 ( <i>sl</i> , 2H)	4,95 ( <i>sl</i> , 1H)	4,99 ( <i>s</i> , 2H)	4,97 ( <i>s</i> , 2H);	4,86 ( <i>sl</i> , 2H)	4,87 ( <i>s</i> , 2H)
<b>H3</b>	-----	8,35 ( <i>d</i> , <i>J</i> 2,58, 1H)	8,26 ( <i>d</i> , <i>J</i> 2,61, 1H)	8,31 ( <i>d</i> , <i>J</i> 2,58, 1H)	8,27 ( <i>d</i> , <i>J</i> 2,61 Hz, 1H).	8,15 ( <i>d</i> , <i>J</i> 2,58 Hz, 1H)	8,15 ( <i>d</i> , <i>J</i> 2,58, 1H)
<b>H4</b>	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<b>H5</b>	-----	8,10 ( <i>dd</i> , <i>J</i> 2,61 e 9,00, 1H)	8,01 ( <i>dd</i> , <i>J</i> 2,61 e 9,00, 1H)	8,07 ( <i>dd</i> , <i>J</i> 2,61 e 9,00, 1H)	8,02 ( <i>dd</i> , <i>J</i> 2,61 e 9,03 Hz, 1H)	7,97 ( <i>dd</i> , <i>J</i> 2,61 e 8,97 Hz, 1H)	7,96 ( <i>dd</i> , <i>J</i> 2,61 e 9,00, 1H)
<b>H6</b>	-----	7,76 ( <i>d</i> , <i>J</i> 9,00, 1H)	6,68 ( <i>d</i> , <i>J</i> 9,00, 1H)	6,74 ( <i>d</i> , <i>J</i> 9,00 1H)	6,68 ( <i>d</i> , <i>J</i> 9,00 Hz, 1H)	6,63 ( <i>d</i> , <i>J</i> 9,00 Hz, 1H)	6,63 ( <i>d</i> , <i>J</i> 9,00, 1H)
	<b><math>\delta\text{C}</math></b>						
<b>C2</b>	-----	107,22	107,65	107,40	107,36	109,15	108,13
<b>C7</b>	-----	83,28	82,05	81,76	82,68	73,64	74,88
<b>C8</b>	-----	96,23	96,34	96,21	95,88	98,39	97,90
<b>C9</b>	-----	122,15	114,20	115,33	116,68	19,31	19,51

A tabela 12 traz os dados espectrais parciais de RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz),  $^{13}\text{C}$  (75MHz) e

DEPT 135° referente às dezoito 2-alquinilanilinas 95.

Os sinais apresentados nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 2-alquinilanilinas são muito semelhantes aos exibidos em seus materiais de partida, 2-iodoanilinas e acetilenos terminais, visto que, após a reação de acoplamento haverá desaparecimento de um único sinal no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , referente ao H-1 dos acetilenos terminais (Figura 14), e os demais poderão apresentar uma leve diferença em deslocamentos ou se sobrepor com outros sinais de hidrogênios. Deste modo, discutiremos apenas os sinais do espectro de  $^1\text{H}$  referente aos H-1,3,4,5,6 e do  $^{13}\text{C}$  referente aos C-2,7,8,9, os quais ajudam na comprovação da formação das 2-alquinilanilinas **95** (figura 14).

Primeiramente, analisando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , pode-se confirmar a formação das 2-alquinilanilinas e não dos 2-arilindóis, pela presença dos dois hidrogênios do substituinte amina dos compostos **95b** e **95d-q**, em torno de 4,2 ppm, e do hidrogênio ligado ao nitrogênio das acetanilidas dos compostos **95a,c,r** em  $\delta$  7,8 e também a metila próximo de 2,22 ppm.

Quanto aos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , o anel A dos compostos dimetoxilados **95a,c,r** apresentaram a mesma multiplicidade e deslocamentos das suas 2-iodoanilinas precursoras. O mesmo ocorre com os compostos contendo nitro como substituinte, os **95i-n**, como relatado na tabela 12.

O anel A dos compostos **95b,h,o,p** exibe o cloro como um dos substituintes e também apresentaram a mesma multiplicidade e deslocamentos de suas 2-iodoanilinas precursoras. O composto **95g** (também clorado) apresentou pequenas diferenças em relação aos sinais de hidrogênio do seu precursor. Foi observado um multipletos proporcional a quatro hidrogênios referente aos **H-3,11,12,13** próximo de 7,33 ppm, um duplo dubleto e 7,04 ppm ( $J$  8,64 e 2,4 Hz) referente ao H-5 e um dubleto em 6,82 ppm ( $J$  8,31 Hz, 1H) relativo ao H-6.

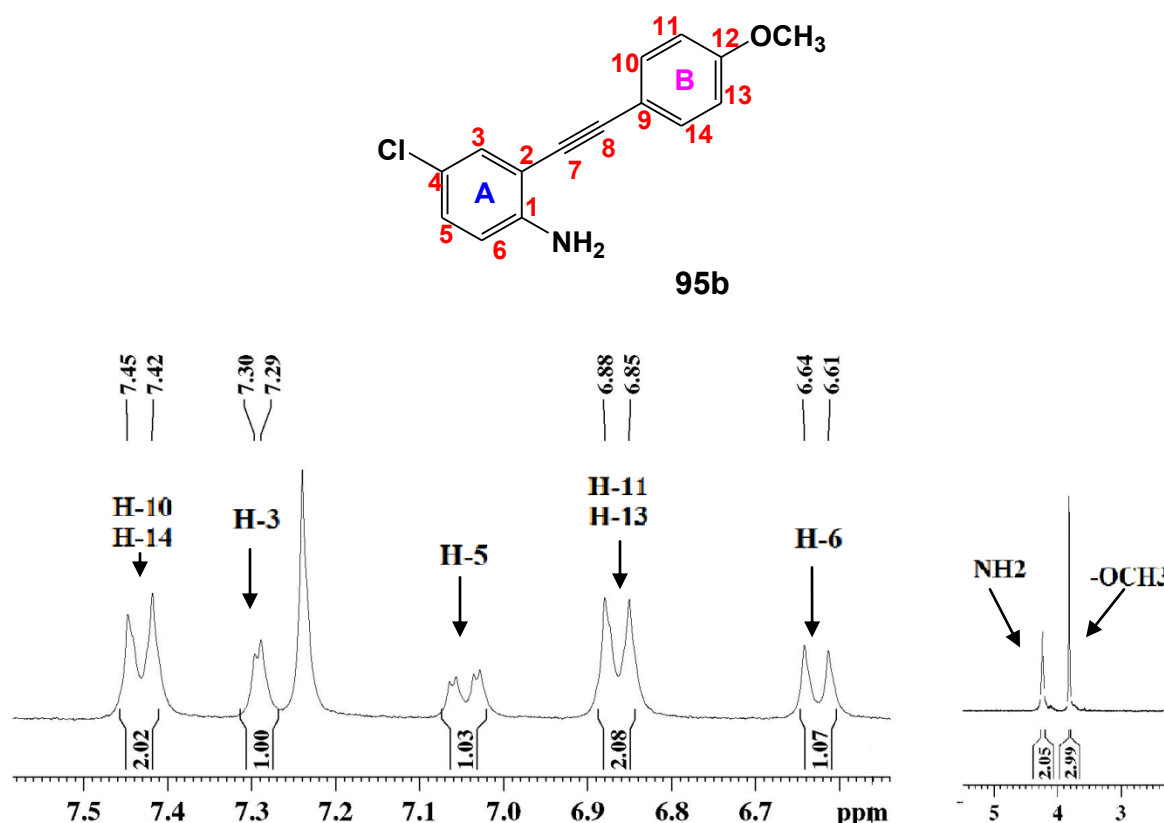
Já o anel A dos compostos **95d,e,f,q** que não continha outro substituinte além da amina e do álcool acetilênico, mostrou vários sinais de acoplamentos sobrepostos na forma de multipletos. No **95f**, por exemplo, o H-3 apresentou-se na forma de dubleto largo em 7,33 ppm ( $J$  9,00 Hz, 1H), acoplamento *orto* com H-4 e *meta* com H-5. O H-4 foi expresso na forma de um triplesmo mostrando acoplamento *orto* com H-3 e H-5 em 6,81 ppm. O sinal do H-5 teve o mesmo deslocamento do H-10, mostrando um multipletos em 7,12 ppm com integral para dois hidrogênios. Um multipletos em  $\delta$  6,71, também foi localizado, pertinente aos H-6 e H-13, do anel B. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **95d**, foi observado um multipletos em 7,33 ppm proporcional a quatro hidrogênios, o H-3 do anel A e H-11,12 e 13 do anel B; em 6,7 ppm um multipletos relativo aos H-4 e H-6, os quais são mais protegidos devido ao

efeito de ressonância da amina blindando os hidrogênios das posições *orto* e *para*. E o sinal do H-5 revelou-se na forma de triplo dubleto em 7,13 ppm ( $J$  9,00 e 3,00 Hz, 1H).

No anel A do composto **95e**, o H-3 apareceu como um duplo dubleto em 7,30 ppm ( $J$  9,0 e 3,0 Hz, 1H), o H-4 e H-6 em 6,70 ppm como um multipletto e o H-5 em 7,11 ppm apresentando um triplo dubleto ( $J$  7,8 e 1,2 Hz). E por último o anel A do **95q**, seu espectro de  $^1\text{H}$  exibiu um multipletto em 6,72 ppm, com integral para dois hidrogênios, o H-4 e H-6 mais protegidos; um multipletto em 7,12 ppm proporcional a dois hidrogênios, o H-5 e também o hidrogênio *para* em relação ao oxigênio no anel B monosubstituído; o H-3 foi exibido como um multipletto em 7,35 ppm proporcional a três hidrogênios, além do H-3 os dois hidrogênios *meta* anel B monosubstituído.

Os sinais da região aromática presentes no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 2-alquinilanilinas assemelham-se aos dos seus precursores, assim, vale destacar os sinais relativos aos C-2,7,8,9, os quais apresentaram algumas modificações de deslocamento.

Os C-2, por exemplo, comprovam a substituição do iodo pelo acetileno, exibindo um sinal entre  $\delta$  103 e 114 ppm, essa proteção agora esta relacionada ao efeito anisotrópico da tripla ligação neste carbono *ipso*, do efeito de ressonância da amina e posição *orto* em relação ao C-2 e do efeito de ressonância da metoxila, quando presente, em posição *para*. Os C-7 e 8, acetilênicos, estão mais desprotegidos devido ao efeito anisotrópico dos dois anéis aromáticos, (C-7=72-85 ppm e C-8=81-95 ppm). Todavia, o C-7 está levemente mais protegido, pois a amina em C-1 entra em ressonância com a tripla ligação aumentando a densidade eletrônica no C-7. Já o deslocamento do C-9 de cada composto não sofreu muita alteração em relação ao seu material de partida, mantendo uma proteção devido ao efeito anisotrópico de proteção da tripla ligação.



**Figura 14.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) da 2-alquinilanilinas **95b**.

## 5.6 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS DADOS ESPECTRAIS DOS 2-ARILINDÓIS **72**

Os 2-arilindóis **72** foram obtidos reagindo as 2-iodoanilinas com os acetilenos terminais, através de uma metodologia denominada “*one-pot*”. Foram obtidos cinco exemplos deste composto e os principais dados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz),  $^{13}\text{C}$  (75MHz) e DEPT 135° (75MHz) que comprovam sua formação estão relatados na tabela abaixo, os demais conferem com os dados de seus precursores, discutido anteriormente. O surgimento de alguns sinais é determinante para comprovar a formação do anel indólico, como o H-1, ligado ao nitrogênio, o H-3, assim como o desaparecimento do singlete largo proporcional aos dois hidrogênios da amina do seu precursor e o sinal do C-2 e C-3, que agora são aromáticos, por isso serão abordados na tabela 13 e discutidos a seguir.

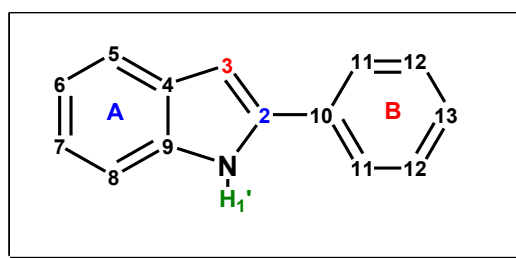


Figura 15. Estrutura geral dos 2-arylindóis 72.

Tabela 13. Dados de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz) e  $^{13}\text{C}$  (75MHz) em  $\text{CDCl}_3$  dos 2-arylindóis 72.

2-arylindóis	$\delta$ H		$\delta$ C	
	H-1	H-3	C-2	C-3
 72a	8,33 (sl, 1H)	6,82 (m, 1H)	136,8	99,98
 72b	8,34 (sl, 1H)	6,74 (s, 1H)	139,29	99,70
 72c	8,36 (sl, 1H)	6,59 (s, 1H)	126,24*	98,83
 72d	8,26 (sl, 1H)	6,63 (s, 1H)	N	N
 72e	8,36 (sl, 1H)	6,64 (s, 1H)	125,06*	98,55

\*Sinal não confirmado para estes carbonos; N: espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  não obtido.

O singlete largo em torno de  $\delta$  8,33 ppm, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , corresponde ao H-1 ligado ao nitrogênio (figura 16), e é um dos mais importantes para confirmar a síntese dos 2-arylindóis, o qual não estava presente no seu intermediário 2-alquinilanilinas, e sim o singlete largo em  $\delta$  4,26 ppm dos dois hidrogênios da amina. O desaparecimento deste sinal em  $\delta$  4,26 ppm, também é um grande indicativo da formação do 2-arylindol.

O sinal próximo de  $\delta$  6,8 ppm apresentado na forma de um singlete ou multiplete, dependendo do exemplo em questão, é referente ao H-3 do anel indólico, sendo assim, também muito fidedigno na elucidação desse composto (figura 16). Ele é blindado devido ao efeito de ressonância do par de elétrons do nitrogênio com o anel indólico, que acaba blindando o hidrogênio desta posição.

Quanto ao espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , podemos destacar os C-2 e C-3, os quais agora estão mais desprotegidos ( $\delta$  99,7-139,2 ppm), comparados aos carbonos acetilênicos de seu material de partida ( $\delta$  72,4-95,6 ppm). Os carbonos acetilênicos apresentam uma proteção a mais oferecida pelo efeito anisotrópico da tripla ligação, já os C-2 e C-3 dos arilindóis, são aromáticos e sofrem desproteção pelo efeito anisotrópico do anel. Contudo a diferença de deslocamento entre esses dois carbonos justifica-se pelo fato de o C-3 sofrer proteção advinda da ressonância dos elétrons do nitrogênio com o anel aromático. Já o C-2 é mais desblindado, pois além do efeito de anisotrópico de desproteção transmitido pelo anel, ele é um carbono quaternário e principalmente por estar diretamente ligado ao nitrogênio que o desprotege por efeito indutivo.

Os demais sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos 2-arilindóis não foram exibidos, pois tiveram seus deslocamentos e desdobramentos semelhantes aos das 2-alquinilanilinas, já discutidos anteriormente. Todavia serão abordados e discutidos os sinais referentes ao composto **72a**, os quais são compatíveis com os encontrados na literatura.<sup>69</sup>

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **72a** pode-se observar um singlete largo em 8,33 ppm referente ao H-1; um dublete em torno de 6,82 ppm referente ao H-3, onde ocorre acoplamento alílico entre H-3 e H-5. Um triplo dublete é observado em torno de 7,12 ppm ( $J$  6,00 e 3,00 Hz) relativo ao H-6 acoplado em *orto* com H-5 e H-7, e *meta* com H-8. Em  $\delta$  7,20 ppm o H-7 mostrou um sinal que se desdobrou em triplo dublete ( $J$  6,00 e 3,00 Hz). O sinal do H-13 se desdobrou em um triplo tripleto ( $J$  9,00 e 3,00 Hz) em  $\delta$  7,33 ppm. Em 7,40 ppm encontra-se um multiplete proporcional a três hidrogênios, os quais são os dois H-12 e H-8. O último multiplete foi detectado em  $\delta$  7,64 ppm, relativo a três hidrogênios, os dois H-11 e o H-5.

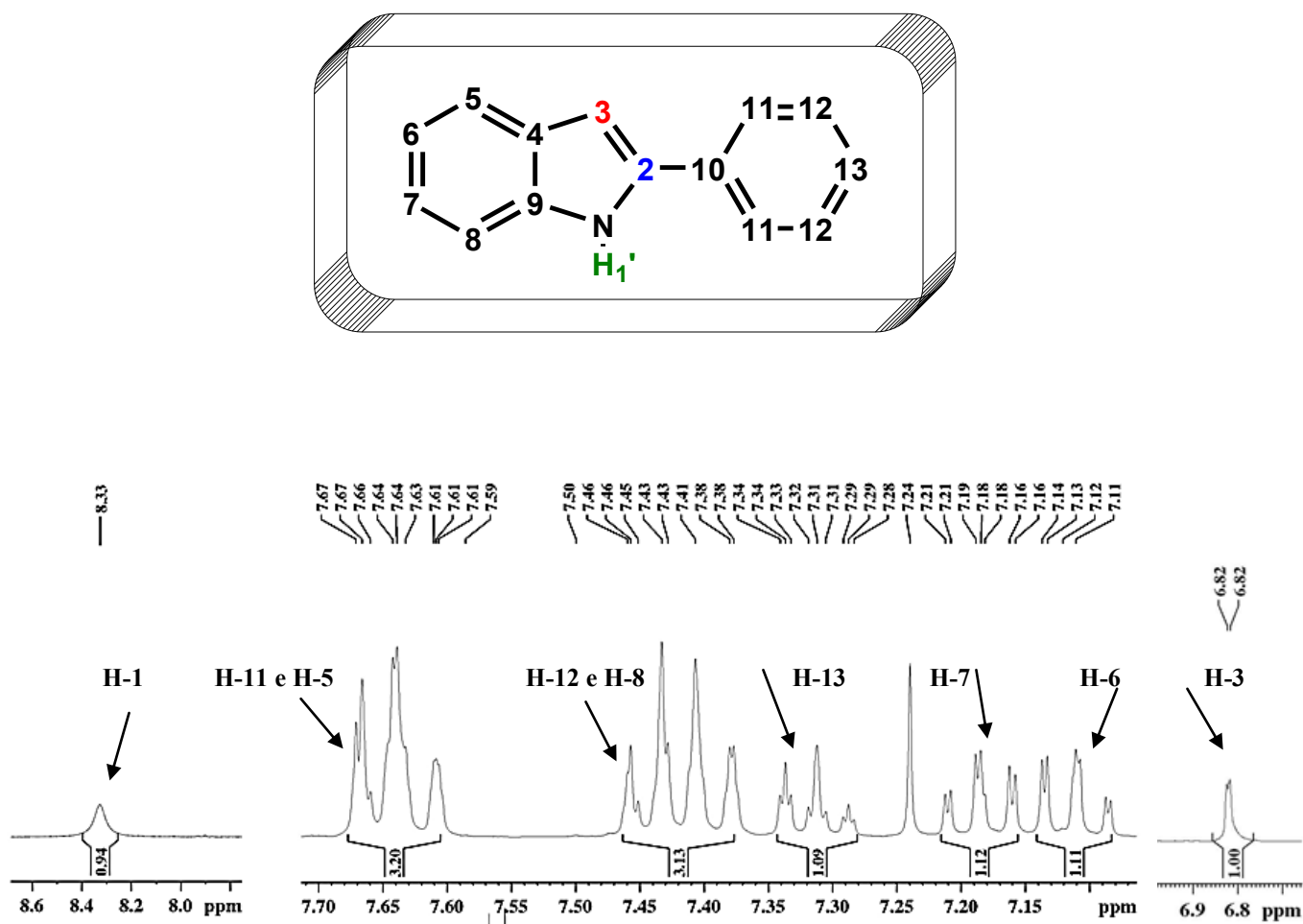
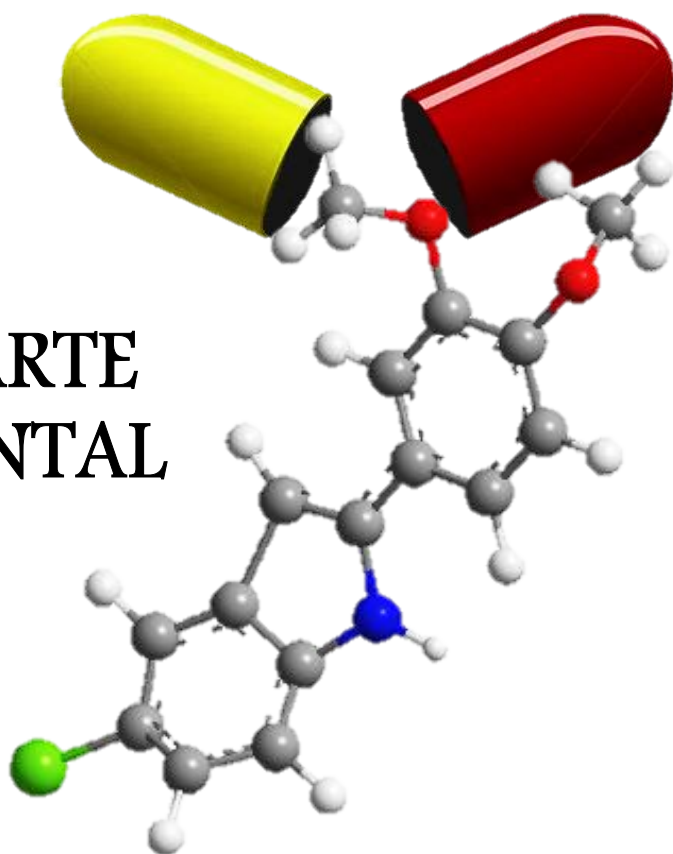


Figura 16. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-arylindol 72a.

# 6 PARTE EXPERIMENTAL



## 6 PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 INSTRUMENTAÇÃO E PROCEDIMENTOS GERAIS

- ❖ Os solventes utilizados foram tratados conforme as metodologias previstas por Perrin & Armarego.<sup>70</sup>
- ❖ Para as cromatografias em camada delgada (CCD) foram utilizadas folhas de alumínio sílica gel 60 F254.
- ❖ As purificações em coluna cromatográfica utilizaram sílica do tipo *Flash* (230-400 Mesh) como fase estacionária.
- ❖ Para as revelações cromatográficas foram utilizados solução de vanilina/ácido sulfúrico/etanol, lâmpada de ultravioleta no comprimento de onda de 254 nm.
- ❖ Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram obtidos em espectrômetro Bruker DPX-300 (300 e 75 MHz, respectivamente).
- ❖ Os espectros de massas foram obtidos em espectrômetro de massas de alta resolução 10000 (FWHM) Bruker Daltonics, ESI-TOF- MicroTOF-Q, modo de ionização positiva e considerados erros de até 5 ppm.
- ❖ Os espectros de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT-135 e bidimensionais foram obtidos em CDCl<sub>3</sub> e/ou DMSO-d<sub>6</sub>, tendo como referência interna os sinais relativos ao hidrogênio residual do solvente e/ou tetrametilsilano (TMS).
- ❖ Os espectros apresentados foram processados através do programa TOPSPIN 1.3 ou 3.2 da Bruker.

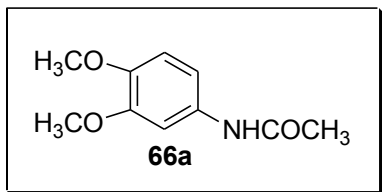
### 6.2 SÍNTESE DA 3,4-DIMETOXIACETANILIDA

A um balão de duas bocas e com agitação magnética foi adicionado a 3,4 dimetoxianilina (30,0 mmol/ 1,0 equiv.), anidrido acético (36 mmol/ 1,2 equiv.) e diclorometano (60 mL). A reação foi realizada sob temperatura ambiente e monitorada por placa cromatográfica, durando 1 hora e 30 minutos. Após o término da reação, a mesma foi extraída com acetato de etila (3 X 50 mL) e lavada com solução saturada de carbonato de sódio (3 X 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido à pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização usando água fervente e carvão ativo, seguido de filtração e resfriamento da solução, a qual foi submetida ao pH 8, com adição de solução de 0,1 M de NaOH.

- **3,4-dimetoxiacetanilida (66a).**<sup>50</sup>

O produto foi obtido como sólido branco com 70% de rendimento.

Ponto de Fusão: 130-131°C



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):**  $\delta$  2.16 (*s*, 3H), 3.85 (*s*, 3H), 3.87 (*s*, 3H), 6.79 (*d*, *J* 8.4 Hz, 1H), 6.85 (*dd*, *J* 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (*sl*, 1H), 7.30 (*d*, *J* 2.0 Hz, 1H).

### 6.3 SÍNTESE DAS 2-iodoANILINAS

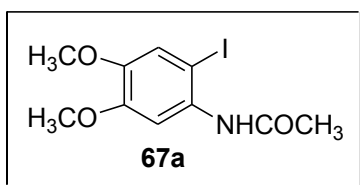
#### 6.3.1 Síntese da 3,4-dimetoxi-2-iodoacetanilida

A um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo, agitação magnética e atmosfera de N<sub>2</sub> foi adicionada a 3,4-dimetoxiacetanilida (20 mmol/ 1,0 equiv.), dicloroetano (30 mL), ácido acético (6 mL) e aqueceu-se até 50°C. Depois, ICl (28 mmol/ 1,4 equiv.) foi dissolvido em 15 mL de dicloroetano e esta solução foi adicionada gota-a-gota ao balão contendo a 3,4-dimetoxiacetanilida. A reação foi concluída em 48 horas e extraída com acetato de etila (3 X 50 mL) e posteriormente lavada com solução saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e NaCl (3 X 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido à pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização usando água fervente e carvão ativo, seguido de filtração e resfriamento da solução, a qual foi submetida ao pH 8, com adição de solução de 0,1 M de NaOH.

- **3,4-dimetoxi-2-iodoacetanilida (67a)**<sup>51</sup>

O produto foi obtido como sólido branco com 60% de rendimento.

Ponto de Fusão: 140-141,5°C.



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** 2,21 (*s*, 3H); 3,83 (*s*, 3H); 3,86 (*s*, 3H); 7,14 (*s*, 1H); 7,21 (*sl*, 1H); 7,84 (*s*, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)**<sup>51</sup>: 24,80; 56,1; 56,4, 77,6; 106,4; 120,4; 132,4; 146,6; 149,7; 168,4.

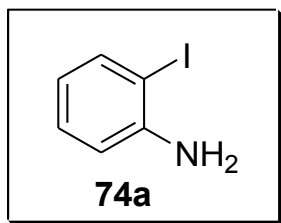
#### 6.3.2 Síntese da 2-iodoanilina

A um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo, foi adicionado o 2-nitroiodobenzeno (50 mmol/ 1equiv.), etanol:água (330:17 ml), esponja de aço como fornecedor de Fe<sup>0</sup> (500 mmol/ 10 equiv.) e cloreto de cálcio (500 mmol/ 10 equiv.). A reação foi mantida em refluxo por 24 horas e então foi obtida a 2-iodoanilina. Após resfriamento de meio reacional, a reação foi extraída com acetato de etila (3 X 50 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (3 X 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido à pressão reduzida.

- **2-iodoanilina 74a**<sup>54</sup>

O produto foi obtido puro na forma de um sólido marrom, com 70% de rendimento.

Ponto de Fusão: 55-58°C



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** 4,06 (*sl*, 2H); 6,46 (*t*, 1H); 6,73 (*dd*, *J* 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H); 7,12 (*t*, 1H); 7,61 (*d*, *J* 9,0 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)<sup>54</sup>:** 84,22; 114,77; 120,00; 129,36; 139,00; 146,77.

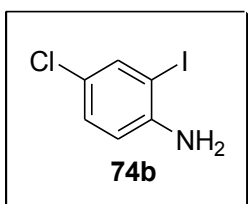
### 6.3.3 Síntese do 4-cloro-2-iodoanilina

A um balão de duas bocas com agitação magnética foi preparada uma emulsão de 4-cloroanilina (50 mmol/1 equiv.) em água (125 mL) e tolueno (4 mL), a qual foi mantida a 18°C e então foi adicionado NaHCO<sub>3</sub> (79 mmol/1,58 eq) e I<sub>2</sub> (50 mmol/ 1equiv.) e mantida por 24 horas. Depois a mistura reacional foi vertida em água (100 ml) e o pH ajustado para 6-7 com HCl 2M, e depois extraída com acetato de etila (3 X 50 mL) e lavada com solução saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> e NaCl (3 X 50 mL).

- **4-cloro-2-iodoanilina (74b)**<sup>54</sup>

O produto foi obtido puro como um sólido marrom, com 90% de rendimento.

Ponto de Fusão: 40-42°C.



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** 4,06 (*sl*, 2H); 6,63 (*d*, *J* 8,7 Hz, 1H); 7,08 (*dd*, *J* 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H); 7,58 (*d*, *J* 3,0 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)<sup>54</sup>:** 83,46; 114,90; 123,18; 129,26; 138,29; 145,57.

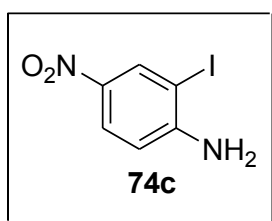
### 6.3.4 Síntese do 4-nitro-2-iodoanilina

A um balão de duas bocas sob agitação magnética, contendo uma solução a 0°C de ICl (30 mmol/ 1,0 equiv.), água (12 mL) e HCl concentrado (5,076 mL), foi adicionado uma solução de 4-nitroanilina (30 mmol/ 1,0 equiv.) em água (35 mL) e HCl concentrado (2,77 mL). Após 20 horas, a mistura reacional foi filtrada e lavada com solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

- **4-nitro-2-iodoanilina (74c)**<sup>54</sup>

O produto foi obtido como um sólido amarelo puro com 94% de rendimento.

Ponto de Fusão: 105-108°C.



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** 4,82 (*sl*, 2H); 6,67 (*d*, *J* 9,0Hz, 1H); 8,04 (*dd*, *J* 9,0 Hz e 3,0 Hz, 1H); 8,54 (*d*, *J* 3,0 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)**<sup>54</sup>: 80,5; 112,2; 125,7; 135,5; 139,2; 152,3.

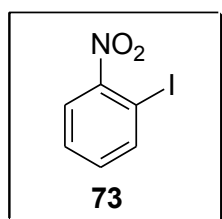
### 6.4 SÍNTESE DO 2-NITROIODOBENZENO

A um balão de duas bocas sob agitação magnética contendo uma solução de p-TSOH.H<sub>2</sub>O (450 mmol/3 equiv.) em MeCN (100 mL) foi adicionado 2-nitroanilina (150 mmol/ 1equiv.). O precipitado resultante de sal de amina foi refrigerado a 10-15°C e nele foi adicionado gota-a-gota uma solução de NaNO<sub>2</sub> (3,75 mmol/ 2,5 equiv.) e KI (468 mmol/ 3,12 equiv.) em água (700 mL). Após a adição total, pode-se observar por CCD, o consumo de todo material de partida. A mistura reacional depois foi vertida em 300 mL de água e solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> foi adicionada até pH 9-10. Depois a reação foi tratada com Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2M, 20 mL) e o precipitado 2-nitroiodobenzeno foi filtrado.

- **2-nitroiodobenzeno (73)**<sup>71</sup>

O produto foi obtido como um sólido amarelo com 95% de rendimento.

Ponto de Fusão: 52-53°C.



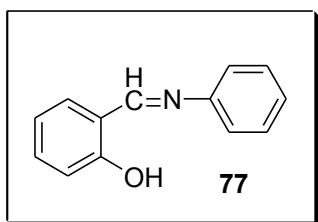
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**<sup>71</sup>: 7,25 (*td*, *J* 6 e 3 Hz, 1H); 7,46 (*td*, *J* 6 Hz, 1H); 7,85 (*dd*, *J* 8,1 e 1,4Hz); 8,3 (*d*, *J* 9,00 Hz)

## 6.5 SÍNTESE DO CATALISADOR DE SULFONATO DE COBRE

### 6.5.1 Obtenção do feniliminometilfenol (**77**)<sup>57</sup>

A um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo, manta de aquecimento com agitação magnética contendo etanol (1,46 mL), foi adicionado salicilaldeído (5 mmol, 1,0 equiv.), anilina (5 mmol/ 1,0 equiv.) e uma quantidade catalítica de ácido *p*-toluenosulfônico (1%). A mistura reacional foi agitada e mantida em refluxo por 2 horas. Após resfriamento de meio reacional, a reação foi extraída com acetato de etila (3 X 50 mL) e lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 X 50 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e o solvente foi removido à pressão reduzida.

O produto foi obtido puro como cristais amarelos, com 98% de rendimento.

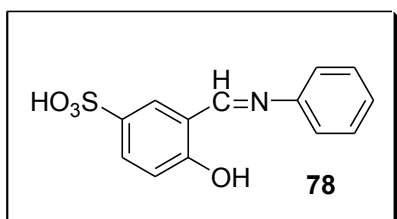


**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** 6,93 (*t*, 1H); 7,00 (*d*, *J* 9,00, 1H); 7,25 (*m*, 3H); 7,40 (*m*, 4H); 8,61 (*s*, 1H); 13,25 (*sl*, 1H).

### 6.5.2 Obtenção do ácido saliciladimina-5-sulfônico (**78**)<sup>58</sup>

A um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo e agitação magnética contendo H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (5,35 mL), foi adicionado o feniliminometilfenol **77** (10 mmol), sintetizado anteriormente, e a mistura reacional foi aquecida por 2 horas mantendo a temperatura em torno de 100°C. Depois de resfriada, a solução foi lentamente adicionada em água gelada com vigorosa agitação até precipitar o produto amarelo. A mistura foi reaquecida até todo sólido se redissolver e logo depois, resfriada. O precipitado cristalino amarelo formado foi filtrado, lavado com pequenas quantidades de água gelada, etanol, acetona e seco ao ar, o qual foi identificado como *N*-fenilsaliciladimine-5-sulfônico.

O produto foi obtido puro como cristais amarelos, com 73% de rendimento.

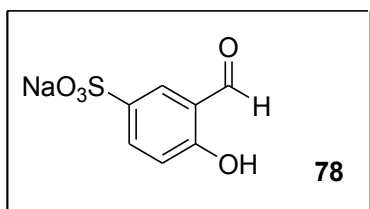


**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** 6,93 (*d*, *J* 8,7 Hz, 1H); 7,41 (*m*, 5H); 8,00 (*dl*, 1H); 8,14 (*s*, 1H); 9,96 (*sl*, 1H).

### 6.5.3 Obtenção do ácido salicilaldeído-5-sulfônico (79)<sup>58</sup>

A um balão de duas bocas equipado com manta de aquecimento e agitação magnética contendo água em ebulição, foi adicionado o ácido saliciladimina-5-sulfônico **78** ( 15 mmol/ 1,0 equiv.) e logo após, pequenas quantidades de NaCO<sub>3</sub> anidro (12,92 mmol/ 0,86 equiv.). Depois de a evolução de CO<sub>2</sub> cessar, a anilina foi removida por passagem de uma corrente contínua de ar através de ebulição por várias horas. Água foi adicionada quando necessário para manter o volume. A solução, então, foi finalmente evaporada até secar e o resíduo filtrado e lavado várias vezes com etanol.

O produto foi obtido puro como cristais branco, com 99% de rendimento.

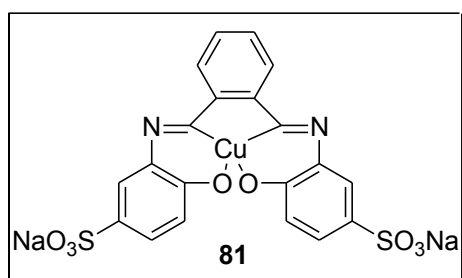


RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 6,61 (*d*, *J* 3,00, 1H); 7,48 (*dd*, *J* 9,00 e 2,8 Hz, 1H); 7,75 (*d*, *J* 2,8 Hz, 1H); 8,21 (*s*, 1H); 10,07 (*s*, 1H).

### 6.5.4 Síntese do complexo sulfonato de cobre (81)<sup>59</sup>

Um balão de duas bocas foi equipado com condensador de refluxo e agitação magnética e nele adicionado uma solução de *o*-fenilenodiamina (0,5 mmol/ 1,0 equiv.) e 5-sulfonatosalicilaldeído (1,0 mmol/ 2 equiv.) em metanol/ água (10:1/ 2 mL). A esta solução foi adicionado Cu(OAc)<sub>2</sub> (0,6 mmol/ 0,6 equiv.) A reação foi mantida em refluxo por 6 horas. Logo depois do resfriamento, foi filtrada e o precipitado foi lavado com diclorometano para que se removesse o Cu(OAc)<sub>2</sub> que não reagiu.

O produto foi obtido puro na forma de um sólido esverdeado, com 50% de rendimento.



IV:  $\nu$  bar = 1610 cm<sup>-1</sup> (C=N); 1025, 1115 cm<sup>-1</sup>(SO<sub>3</sub>); 443 cm<sup>-1</sup>(Cu-N).

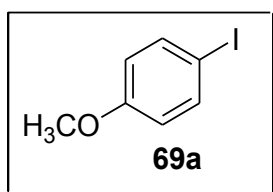
## 6.6 SÍNTESE DOS IODETOS ARILA E BROMETO DE ARILA

A um balão de duas bocas, equipado com refluxo, manta de aquecimento e dessecador, foi adicionado o composto aromático de interesse **68** a ser iodado (75 mmol/ 1,0 equiv.), iodeto de potássio (90 mmols/ 1,2 equiv.), água destilada (247 ml) e Oxone® (45 mmols/ 0,6 equiv.). A reação foi mantida em aquecimento brando e deixada sob refluxo por 12 horas. Após a reação retornar à temperatura ambiente, foi realizada a extração adicionando solução de tiosulfato de sódio 10% ao balão e então a mistura foi extraída com hexano (3 X 150 mL). A porção orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada, e, o solvente evaporado a pressão reduzida. O material foi purificado por recristalização em hexano e em seguida filtrado em funil de Buchner.

- **1-iodo-4-metoxibenzeno (69a)**<sup>72</sup>

O produto foi obtido como um sólido branco, com 82% de rendimento.

Ponto de Fusão: 52°C.



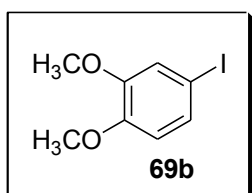
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 3,75 (*s*, 3H); 6,66 (*d*, 2H); 7,54 (*d*, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 55,2; 82,6; 116,3; 138,1; 159,3.

- **4-iodo-1,2-dimetoxibenzeno (69b)**<sup>73</sup>

O produto foi obtido como um sólido branco com rendimento de 89%.

Ponto de fusão: 35°C.



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 3,84 (*s*, 3H); 3,85 (*s*, 3H); 6,61 (*d*, *J* 8,4 Hz, 1H); 7,11 (*d*, *J* 1,9 Hz, 1H); 7,21 (*dd*, *J* 8,4 e *J* 1,9 Hz, 1H).

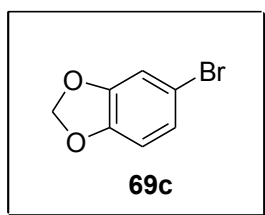
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 55,8; 55,9; 82,2; 113,1; 120,2; 129,6; 149,0; 149,7.

- **5-bromo-1,3-benzodioxol (69c)**<sup>74</sup>

O produto foi obtido como um óleo incolor com 80% de rendimento.

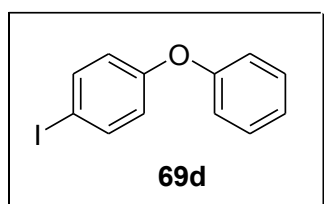
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 5,92 (*s*, 2H); 6,40 (*d*, *J* 8,2 Hz, 1H); 6,91 (*dd*, *J* 8,2 e *J* 1,9 Hz, 1H); 6,92 (*d*, *J* 1,9 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 101,6; 109,5; 112,3; 113,1; 124,3; 147,0; 148,6.



- **1-(4-iodofenóxi)benzeno (69d)**<sup>75</sup>

O produto foi obtido na forma de óleo de coloração vermelho escuro com 83% de rendimento.



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 6,75 (*m*, 2H); 6,98 (*m*, 2H); 7,11 (*tl*, *J* 7,4 Hz 1H); 7,33 (*m*, 2H); 7,59 (*m*, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 88,8; 119,1; 120,8; 123,8; 129,9; 138,6; 156,8; 157,4.

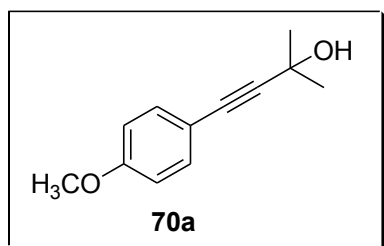
## 6.7 SÍNTESE DOS ÁLCOOIS ACETILÊNICOS

A um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo, agitação magnética e atmosfera de nitrogênio; foi adicionado, os haletos de arila **69** de interesse (50 mmols/1,0 equiv.), o catalisador de paládio (1,0 mmol/0,02equiv.), iodeto de cobre (2,5 mmols/0,05 equiv.), trifenilfosfina (3,5 mmol/ 0,07 equiv.), o acetileno 2-metil-3-butin-2-ol (184 mmols/3,68 equiv.) e a trietilamina (375 mL/ 52,8 equiv.). A mistura foi mantida sob refluxo e atmosfera de nitrogênio por 24 horas e posteriormente, recuperou-se a trietilamina por destilação simples. A extração foi realizada com acetato de etila (3 X 100 mL) e lavada com água (3 X 50 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O material obtido foi purificado por coluna cromatográfica *flash* com eluente hexano/acetato.<sup>70</sup>

- **4-(4-metoxifenil)-2-metil-3-butin-2-ol (70-a)**<sup>76</sup>

O produto foi obtido como um sólido amarelo com 85% de rendimento.

Ponto de fusão: 53°C



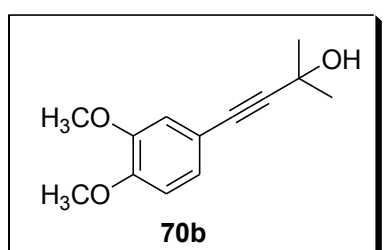
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  1,59 (*s*, 6H); 2,08 (*s*, 1H); 3,78 (*s*, 3H); 6,81 (*m*, 2H); 7,33 (*m*, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  31,6; 55,2; 65,6; 81,9; 92,4; 113,9; 114,8; 133,1; 159,5.

- **4-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-3-butin-2-ol (70-b)**<sup>77</sup>

O produto foi obtido como um sólido amarelo em 89% de rendimento.

Ponto de fusão: 48°C.



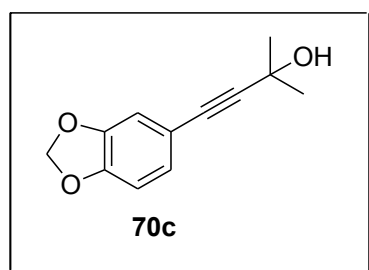
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  1,59 (*s*, 6H); 2,14 (*sl*, 1H); 3,84 (*s*, 3H); 3,85 (*s*, 3H); 6,75 (*d*, *J* 8,3Hz, 1H); 6,89 (*d*, *J* 1,8 Hz, 1H); 6,98 (*dd*, *J* 8,3 e *J* 1,8 Hz, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  31,0; 31,5; 55,8; 55,9; 65,6; 82,1; 92,3; 110,9; 114,4; 114,9; 124,9; 148,5; 149,4.

- **4-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-metil-3-butin-2-ol (70-c)**

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 76% de rendimento.

Ponto de fusão: 44°C.

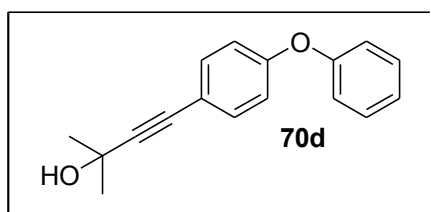


**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  1,59 (*s*, 6H); 2,22 (*sl*, 1H); 5,93 (*s*, 2H); 6,70 (*d*, *J* 8,0 Hz, 1H); 6,83 (*d*, *J* 1,5 Hz, 1H); 6,90 (*dd*, *J* 8,0 e *J* 1,5 Hz, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  31,5; 65,6; 81,9; 92,1; 101,2; 108,3; 111,6; 115,9; 126,2; 147,3; 147,8.

- **2-metil-4-(4-fenóxifenil)but-3-in-ol (70-d)**<sup>78</sup>

O produto foi obtido como um sólido amarelo com 93% de rendimento.



**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  1,60 (*s*, 6H); 1,99 (*s*, 1H); 6,90 (*m*, 2H); 6,99 (*m*, 2H); 7,12 (*tl*, 1H); 7,35 (*m*, 4H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  31,5; 65,6; 81,7; 93,4;

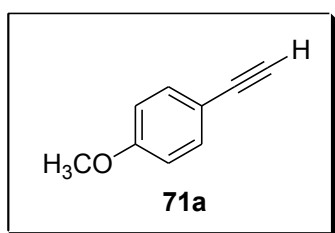
117,3; 118,3; 119,4; 123,8; 129,9; 133,2; 157,5.

## 6.8 SÍNTESE DOS ACETILENOS TERMINAIS

A um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo, agitação magnética e atmosfera de nitrogênio foi adicionado o álcool acetilênico **70** de interesse (38 mmols/1,0equiv.) e o tolueno (285 mL). Após ligar o refluxo, foi adicionado o KOH (114 mmols/3,0 equiv.). A reação foi mantida em torno de 12 horas e ao finalizar, o excesso de tolueno foi recuperado por destilação. A extração foi realizada com hexano (3 X 50ml), a fase orgânica foi lavada com água (3 X 50 mL) e seca com MgSO<sub>4</sub> anidro; e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Os acetilenos terminais sintetizados foram purificados em coluna cromatográfica *flash*, utilizando hexano como eluente.<sup>69</sup>

- **1-etinil-4-metoxibenzeno (71a)**<sup>79</sup>

O produto foi obtido na forma de um óleo incolor com rendimento de 65%.



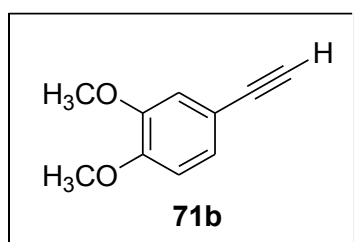
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 2,98 (*s*, 1H); 3,79 (*s*, 3H); 6,82 (*d*, 2H); 7,41 (*d*, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 55,3; 75,7; 83,6; 113,9; 114,1; 133,6; 159,9.

- **4-etinil-1,2-dimetoxibenzeno (71b)**<sup>80</sup>

O produto foi obtido como um sólido branco com 85% de rendimento.

Ponto de fusão: 73°C



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 2,98 (*s*, 1H); 3,85 (*s*, 3H); 3,86 (*s*, 3H); 6,77 (*d*, *J* 8,3 Hz, 1H); 6,96 (*d*, *J* 1,8 Hz, 1 H); 7,08 (*dd*, *J* 8,7 e *J* 1,8 Hz, 1H).

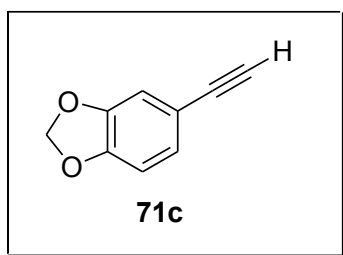
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 55,8; 75,6; 83,7; 110,8; 114,1; 114,6; 125,4; 148,5; 149,8.

- **5-etinil-1,3-benzodioxol (71c)**<sup>81</sup>

O produto foi obtido como um óleo amarelo com 81% de rendimento.

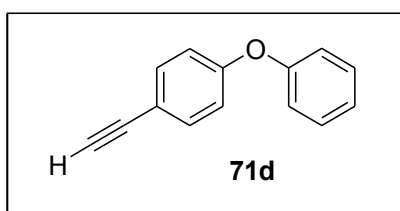
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 2,95 (*s*, 1H); 5,96 (*s*, 2H); 6,73 (*d*, *J* 8,0 Hz, 1H); 6,91 (*d*, *J* 1,4 Hz, 1H); 7,00 (*dd*, *J* 8,0 e *J* 1,4 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 75,5; 83,5; 101,3; 108,4; 112,0; 115,3; 126,9; 147,4; 148,3.



• **1-(4-etinilfenóxi)benzeno (71d)**<sup>79</sup>

O produto foi obtido como um óleo amarelo claro com 90% de rendimento.



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 3,01 (*s*, 1H); 6,91 (*d*, *J* 8,8 Hz, 2H); 7,01 (*dl*, *J* 8,1 Hz, 2H); 7,13 (*tl*, *J* 7,4 Hz, 1H); 7,35 (*m*, 2H); 7,44 (*d*, *J* 8,8 Hz, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 76,5; 83,3; 116,5; 118,2;

119,5; 123,9; 129,9; 133,8; 156,3; 158,0.

## 6.9 SÍNTESE DO CLORETO DE BIS-(TRIFENILFOSFINA) PALÁDIO II – PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

A um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo, agitação magnética e atmosfera de N<sub>2</sub> foi adicionado PdCl<sub>2</sub> (8 mmols/ 1,0 equiv.), LiCl (24mmols/ 3,0 equiv.) e etanol (30mL) e o meio foi aquecido até a completa solubilização das substâncias. Logo após, o refluxo foi desligado e adicionado PPh<sub>3</sub> (5,246 g; 20 mmols/ 2,5 equiv.) em pequenas quantidades, e em seguida, o refluxo foi religado. A reação durou 1 hora e o catalisador PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>) formado foi filtrado à vácuo e lavado com etanol.<sup>82</sup>

➤ Rendimento: 97%

## 6.10 SÍNTESE DAS ALQUINILANILINAS

A um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo, agitação magnética e atmosfera de N<sub>2</sub> foi adicionado o catalisador de paládio PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>) (0,1 mmol/ 1,0 equiv.), sintetizado previamente, THF (6,4 mL), e um aquecimento brando foi ligado até a solubilização do catalisador. Logo depois, PPh<sub>3</sub> (0,25 mmol/ 2,5 equiv.) foi adicionada gradualmente e hidrazina (0,4 mmol/ 4 equiv.) gota-a-gota. A mudança de cor do meio reacional de amarelo à verde escuro, revelou a formação do Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> desejado. O balão

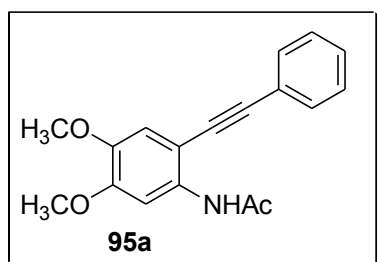
então foi resfriado em banho de gelo, para que a reação não prosseguisse. Após este processo, foram adicionadas no mesmo balão, o qual voltou a agitação, atmosfera de N<sub>2</sub> e temperatura ambiente, as 2-iodoanilinas de interesse **67a/ 74** (2 mmol/ 1,0 equiv.), CuI (0,2 mmol/ 0,1 equiv.) e após 15 minutos o acetileno terminal desejado **70** (4 mmol/ 2,0 equiv.), e a reação foi mantida por mais 15 minutos. Em um segundo balão, foi preparada uma solução contendo TBAOH (5 mmol/ 2,5 equiv.) e etanol (9 mL), a qual foi adicionada gota-a-gota no primeiro balão. Ao término do gotejamento, a reação foi extraída com hexano (3 X 50ml), a fase orgânica foi lavada com solução de cloreto de amônio (3 X 50 mL) e seca com MgSO<sub>4</sub> anidro; e, o solvente evaporado sob pressão reduzida.

Os produtos foram purificados por recristalização em hexano ou em coluna cromatográfica *flash*, utilizando uma eluição de hexano/acetato, com aumento gradual da polaridade e 5% de trietilamina.

- **N-4,5-dimetoxi-2-(2-feniletil)fenilacetamida (95a)**

O produto foi obtido como um sólido branco com 82 % de rendimento.

Ponto de fusão: 136°C



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 2,22 (*s*, 3H); 3,86 (*s*, 3H), 3,91 (*s*, 3H), 6,93 (*s*, 1H); 7,36 (*m*, 3H); 7,50 (*m*, 2H); 7,85 (*sl*, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 24,99; 56,05; 56,12; 84,35; 95,28; 103,02; 103,59; 113,35; 122,61; 128,59; 128,67;

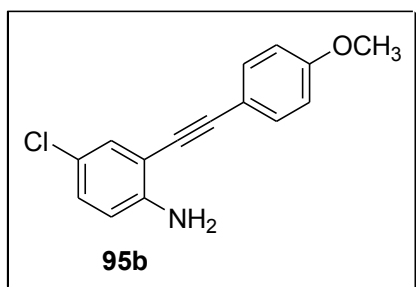
131,5; 134,02; 144,76; 150,08, 168,02.

**Espectro de massas de alta resolução:** *m/z* 296,1275 [M + H]<sup>+</sup> (Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> [M + H]: 296,1286).

- **4-cloro(2-(4-metoxifenil)etnil)anilina (95b)**<sup>69,83</sup>

O produto foi obtido como um sólido bege com 92 % de rendimento.

Ponto de fusão: 97-99°C



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 3,82 (s, 3H); 4,23 (sl, 2H); 6,62 (d, J 8,4 Hz, 1H); 6,87 (d, 2H); 7,04 (dd, J 8,7 e 2,7 Hz); 7,30 (d, J 3,00 Hz, 1H), 7,43 (d, 2H).

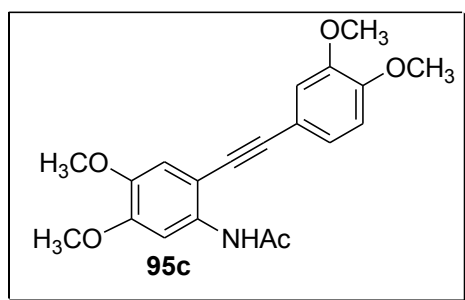
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 55,33; 83,27; 95,6; 109,63; 114,09; 114,89; 115,32; 121,16; 129,30; 131,21; 132,99; 146,17; 159,85.

**Espectro de massas de alta resolução:**  $m/z$  258,0678 [M + H]<sup>+</sup> (Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NCIO [M + H]: 258,0685).

- ***N*-(4,5-dimetoxi-2-(3,4-dimetoxifenil)etnil)fenil)acetamida (95c)**

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 55 % de rendimento.

Ponto de fusão: 189°C.



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 2,2 (s, 3H); 3,85 (m, 12H); 6,84 (d, J 9,0 Hz, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,10 (dd, J 9,0 e 1,8 Hz, 1H); 7,83 (sl, 1H); 8,10 (s, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 56,23; 56,29; 56,36; 56,36; 82,97; 95,31; 103,85; 111,41; 113,61; 114,33;

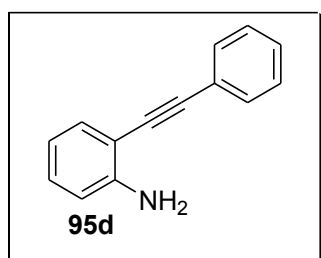
114,73; 125,06; 133,89; 148,84, 149,90.

**Espectro de massas de alta resolução:**  $m/z$  356,1490 [M + H]<sup>+</sup> (Calculado para para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]: 356,1598).

- **2-(feniletinil)anilina (95d)<sup>69</sup>**

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 89 % de rendimento.

Ponto de fusão: 92-93°C.



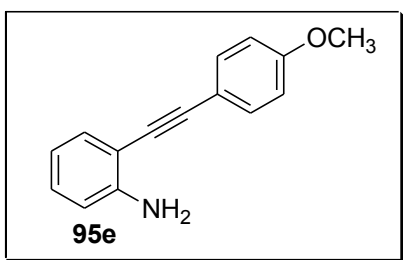
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 4,26 (sl, 2H); 6,70 (m, 2H); 7,13 (td, J 9,00 e 3,0 Hz, 1H); 7,33 (m, 4H); 7,53 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 85,78; 94,75; 108,20; 114,55; 118,23; 123,28; 128,21; 128,36; 129,71; 131,47; 132,16; 147,38.

- **2-(4-metoxifenil)etnilanilina (95e)<sup>69,83</sup>**

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 75 % de rendimento.

Ponto de fusão: 109-110°C.



**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  3,86 (*s*, 3H); 4,24 (*sl*, 2H); 6,70 (*m*, 2H); 6,86 (*d*, 2H); 7,11 (*td*, *J* 7,8 e 1,2 Hz); 7,30 (*dd*, *J* 9,0 e 3,0 Hz, 1H); 7,44 (*d*, 2H).

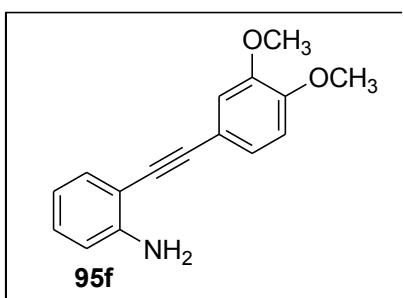
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  55,31; 84,42; 94,65; 108,45; 114,02; 114,36; 115,43; 118,06; 129,38; 132,00;

132,92; 147,49; 159,61.

- **2-(3,4-dimetoxifenil)etinilanilina (95f)**

O produto foi obtido na forma de um sólido marrom com 82 % de rendimento.

Ponto de fusão: 142°C.



**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  3,86 (*s*, 3H); 3,89 (*s*, 3H); 4,25 (*sl*, 2H); 6,71 (*m*, 2H); 6,81 (*t*, 1H); 7,00 (*dd*, *J* 6,0 e 1,8 Hz, 1H); 7,12 (*m*, 2H); 7,33 (*dl*, *J* 9,00 Hz, 1H);

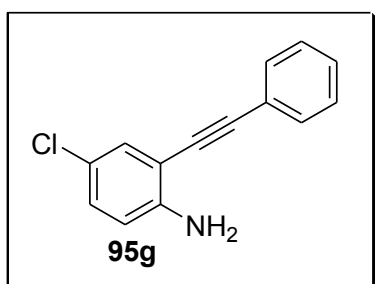
**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  56,18; 56,27; 72,76; 81,48; 111,04; 114,18; 114,31; 114,81; 118,01; 124,77; 126,15; 129,49; 132,05; 147,65; 148,66; 150,29.

**Espectro de massas de alta resolução:**  $m/z$  254,1180  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]$ : 254,1181).

- **4-cloro-(2-feniletinil)anilina (95g)<sup>69,84</sup>**

O produto foi obtido na forma de um sólido marrom com 84 % de rendimento.

Ponto de fusão: 115-117°C.



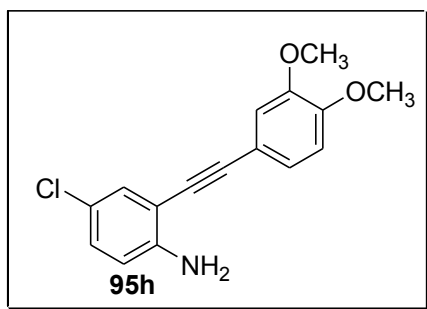
**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  4,26 (*sl*, 2H); 6,63 (*d*, *J* 8,31 Hz, 1H); 7,04 (*dd*, *J* 8,64 e 2,4 Hz); 7,33 (*m*, 4H); 7,50 (*m*, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  84,62; 95,58; 109,32; 115,40; 122,29; 122,82; 128,43; 122,82; 129,65; 131,35; 131,81; 146,35.

- **4-cloro-2(3,4dimetoxifenil)etinilanilina (95h)**

O produto foi obtido na forma de um sólido bege com 75 % de rendimento.

Ponto de fusão: 114°C.



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 3,89 (*s*, 3H); 3,89 (*s*, 3H); 4,23 (*sl*, 2H); 6,64 (*d*, *J* 8,61 Hz); 6,83 (*d*, *J* 8,31 Hz, 1H); 7,00 (*d*, *J* 1,62 Hz, 1H); 7,04 (*dd*, *J* 8,64 e 2,4 Hz); 7,10 (*dd*, *J* 8,28 e 1,77 Hz, 1H); 7,30 (*d*, *J* 2,31 Hz, 1H);

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 55,93; 55,97; 83,17;

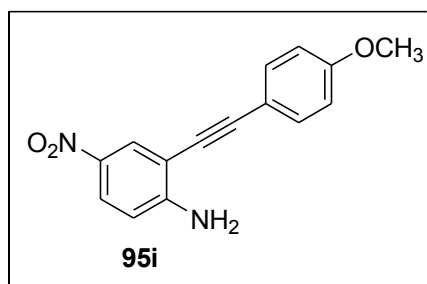
110,07; 111,36; 114,24; 114,47; 115,64; 122,31; 125,18; 129,67; 131,53; 146,22; 149,79; 151,10.

**Espectro de massas de alta resolução:** *m/z* 288,0789 [M + H]<sup>+</sup> (Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NCIO<sub>2</sub> [M + H]: 288,0791).

- **2-(2-(4-metóxfenil)etnil)-4-nitrobenzamina (95i)**

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 95% de rendimento.

Ponto de fusão: 120°C.



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 3,82 (*s*, 3H); 4,95 (*sl*, 2H); 6,6 (*d*, *J* 9Hz, 1H); 6,89 (*d*, 2H); 7,46 (*d*, 2H); 8,01 (*dd*, *J* 2,61 e 9,00 Hz, 1H); 8,26 (*d*, *J* 2,61 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 55,37; 82,05; 96,34; 107,65; 112,77; 114,20; 114,20; 125,66; 128,52; 133,15;

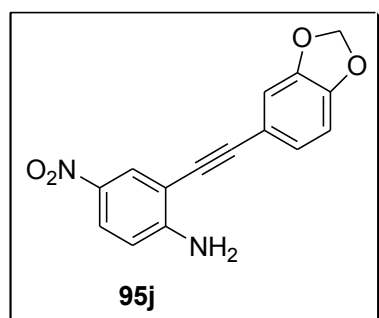
152,71; 160,18.

**Espectro de massas de alta resolução:** *m/z* 269,0918 [M + H]<sup>+</sup> (Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]: 269,0926).

- **2-(2-(benzo[1,3]dioxol-5il)etnil)-4-nitrobenzamina (95j)**

O produto foi obtido como um sólido amarelo com 75% de rendimento.

Ponto de fusão: 185°C.



**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  4,99 (*sl*, 2H); 6,05 (*s*, 2H); 6,73 (*d*, *J* 9,00, 1H); 6,86 (*d*, *J* 8,04 Hz, 1H); 7,01 (*d*, *J* 1,53Hz, 1H); 8,07 (*dd*, *J* 2,61 e 9,00, 1H); 8,11 (*dd*, *J* 1,61 e 8,01 Hz, 1H); 8,31 (*d*, *J* 2,58, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  81,76; 96,21; 101,53; 107,40; 108,67; 111,44; 113,37; 115,34; 125,77; 126,50;

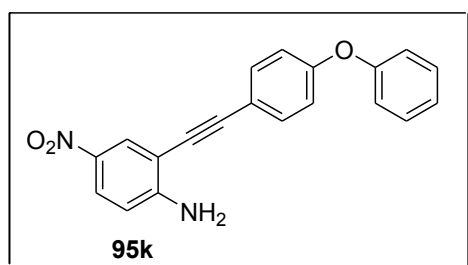
128,61; 138,63; 147,64; 152,70.

**Espectro de massas de alta resolução:** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]: 283,0719; encontrado: 283,0708.

- **4-nitro-2-(2-(4-fenóxifenil)etnil)benzamina (95k)**

O produto foi obtido como um sólido amarelo com 88% de rendimento.

Ponto de fusão: 117°C.



**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  4,97 (*s*, 2H); 6,68 (*d*, *J* 9,00 Hz, 1H); 6,98 (*d*, 2H); 7,03 (*d*, 2H); 7,17 (*tt*, 1H); 7,36 (*m*, 2H); 7,48 (*m*, 2H); 8,02 (*dd*, *J* 2,61 e 9,03 Hz, 1H); 8,27 (*d*, *J* 2,61 Hz, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  82,68; 95,88;

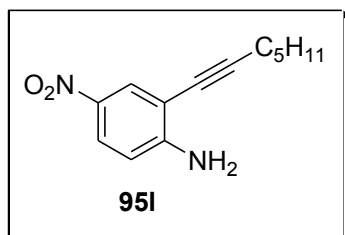
107,36; 112,86; 116,49; 118,74; 119,65; 124,16; 125,84; 128,65; 129,98; 133,29; 138,57; 152,75; 156,08; 158,34.

**Espectro de massas de alta resolução:**  $m/z$  331,1067 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  (Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 331,1082).

- **2-(hept-1-inil)-4-nitrobenzamina (95l)**

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo escuro com 97% de rendimento.

Ponto de fusão: 49°C.



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 0,90 (*t*, 3H); 1,41(*m*, 4H); 1,61 (*qt*, 2H); 2,45 (*t*, 2H); 4,87 (*s*, 2H); 6,63 (*d*, *J* 9,00, 1H); 7,96 (*dd*, *J* 2,61 e 9,00, 1H); 8,15 (*d*, *J* 2,58, 1H);

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 13,96; 19,51; 22,18; 28,38;

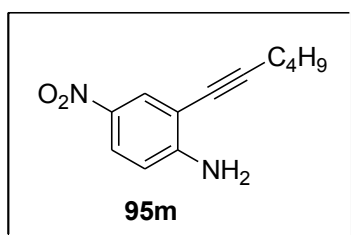
31,13; 74,88; 97,90; 108,13; 112,52; 125,27; 128,58; 138,34; 152,99.

**Espectro de massas de alta resolução:** *m/z* 255,1102 [M + Na]<sup>+</sup> (Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 255,1110).

- **2-(hex-1-inil)-4-nitrobenzamina (95m)**<sup>85</sup>

O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 74% de rendimento.

Ponto de fusão: 40°C.



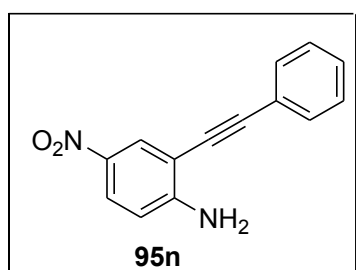
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 0,94 (*t*, 3H); 1,5 (*m*, 4H); 2,46 (*t*, 2H); 4,86 (*sl*, 2H); 6,63 (*d*, *J* 9,00 Hz, 1H); 7,97 (*dd*, *J* 2,61 e 8,97 Hz, 1H); 8,15 (*d*, 2,58 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 13,59; 19,31; 22,07; 30,68; 73,64; 98,39; 109,15; 118,10; 125,12; 128,54; 139,22; 151,54.

- **4-nitro-2-(2-feniletinil)benzamina (95n)**<sup>86</sup>

O produto foi obtido na forma de sólido amarelo com 95% de rendimento.

Ponto de fusão: 107-108°C.



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 5,02 (*sl*, 2H); 7,45 (*m*, 3H); 7,58 (*m*, 2H); 7,76 (*d*, *J* 9,00, 1H); 8,10 (*dd*, *J* 2,61 e 9,00, 1H); 8,35 (*d*, *J* 2,58, 1H)

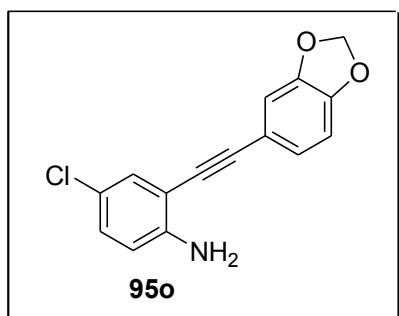
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 83,28; 96,23; 107,22; 112,88; 122,15; 125,97; 128,57; 128,76; 129,03; 131,63; 138,61;

152,74.

- **2-(2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)etnil)-4-clorobenzamina (95o)**

O produto foi obtido na forma de um sólido bege com 83% de rendimento.

Ponto de fusão: 115°C.



**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  4,22 (*sl*, 2H); 5,98 (*s*, 2H); 6,60 (*d*, *J* 8,64 Hz); 6,78 (*d*, *J* 8,04 Hz, 1H); 6,93 (*d*, *J* 1,59 Hz, 1H); 7,01 (*dd*, *J* 1,62 e 7,04 Hz, 1H); 7,06 (*dd*, *J* 2,46 e 8,55 Hz), 7,28 (*d*, *J* 2,46 Hz, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  82,97; 95,52; 101,43; 108,58; 109,60; 111,42; 115,97; 122,44; 126,27; 129,46;

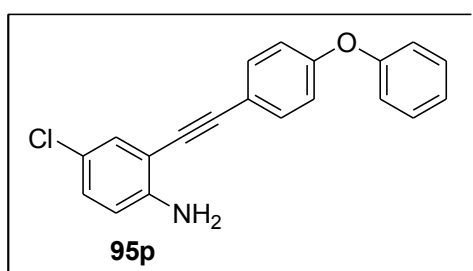
145,99; 147,52; 162,79; 165,33.

**Espectro de massas de alta resolução:**  $m/z$  272,0473  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NClO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 272,0478).

- **4-cloro-2-(2-(4-fenoxifenil)etnil)benzammina (95p)**

O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 98% de rendimento.

Ponto de fusão: 132°C.



**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  4,29 (*sl*, 2H); 6,70 (*d*, *J* 8,64 Hz, 1H); 7,02 (*m*, 2H); 7,10 (*m*, 3H); 7,21 (*td*, *J* 1,06 e 8,43 Hz, 1H); 7,36 (*d*, *J* 2,61, 1H); 7,41 (*m*, 2H); 7,52 (*m*, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  95,18; 99,07; 111,75;

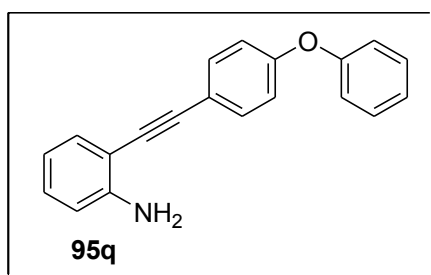
117,25; 118,36; 119,16; 119,51; 122,39; 123,98; 129,53; 129,92; 131,28; 133,13; 146,26; 156,29; 157,90.

**Espectro de massas de alta resolução:**  $m/z$  320,0845  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{NClO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 320,0842).

- **2-(2-(4-fenoxifenil)etnil)benzammina (95q)**

O produto foi obtido na forma de um sólido bege com 73% de rendimento.

Ponto de fusão: 107,8°C.



**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  4,24 (*sl*, 2H); 6,72 (*m*, 2H); 6,95 (*d*, 2H); 7,12 (*d*, 2H); 7,35 (*m*, 3H); 7,48 (*m*, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  85,14; 94,28; 108,22; 114,48; 117,82; 118,19; 118,40; 119,42; 123,86; 129,61;

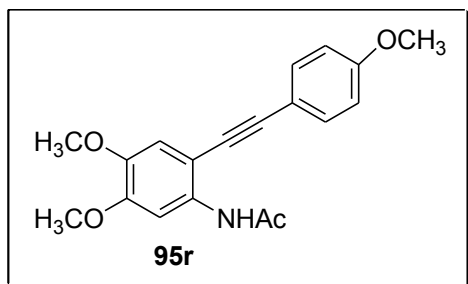
129,90; 132,09; 133,07; 147,40; 157,56.

**Espectro de massas de alta resolução:**  $m/z$  286,1228  $[M + H]^+$  (Calculado para  $C_{20}H_{15}NO$   $[M + H]^+$ : 286,1232).

• ***N*-(4,5-dimetóxi-2-(2-(4-metóxi-fenil)etnil)fenil)acetamida (95r)**

O produto foi obtido na forma de um sólido bege com 81% de rendimento.

Ponto de fusão: 138°C.



**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  2,20 (*s*, 3H); 3,82 (*s*, 3H); 3,85 (*s*, 3H); 3,91 (*s*, 3H); 6,90 (*m*, 2H); 6,92 (*s*, 1H); 7,45 (*m*, 2H); 7,84 (*s*, 1H); 8,10 (*sl*, 1H);

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  24,97; 83,07; 95,26; 103,42; 103,57; 113,33; 114,22; 114,63; 132,87;

133,78; 144,76; 149,80; 159,94; 168,04.

**Espectro de massas de alta resolução:**  $m/z$  326,1385  $[M + H]^+$  (Calculado para  $C_{19}H_{20}NO_4$   $[M + H]^+$ : 326,1392).

## 6.11 SÍNTESE DOS 2-ARILINDÓIS

A um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo, agitação magnética e atmosfera de  $N_2$  foi adicionado o catalisador de paládio  $PdCl_2(PPh_3)$  (0,1 mmol/ 1,0 equiv.), sintetizado previamente, THF (6,4 mL) e um aquecimento brando foi ligado até a solubilização do catalisador. Logo depois,  $PPh_3$  (0,25 mmol/ 2,5 equiv.) foi adicionada gradualmente e hidrazina (0,4 mmol/ 4 equiv.) gota-a-gota. A mudança de cor do meio reacional de amarelo à verde escuro, revelou a formação do  $Pd(PPh_3)_4$  desejado. O balão então foi resfriado em banho de gelo para que a reação não prosseguisse. Após este processo, foi adicionada ao mesmo balão a 2-iodoanilina de interesse **67a**/**74** (2 mmol/ 1,0 equiv.),  $CuI$  (0,2 mmol/ 0,1 equiv.), sob agitação, refluxo e atmosfera de  $N_2$  e após 15 minutos o acetileno terminal desejado **70** (4 mmol/ 2,0 equiv.). A reação foi mantida por mais 15 minutos. Em um segundo balão, foi preparada uma solução contendo TBAOH (5 mmol/ 2,5 equiv.) e MeCN (9 mL), a qual foi adicionada gota-a-gota ao primeiro balão. Ao término do gotejamento, a reação foi transferida a um balão de uma boca e o solvente foi eliminado por pressão reduzida. Após a reação ser rotoevaporada, o conteúdo resultante consistiu em uma emulsão de água e que retornou às condições de agitação, atmosfera de  $N_2$  e um aquecimento de 185°C. A reação foi mantida por período determinado na tabela 7. A reação foi extraída com

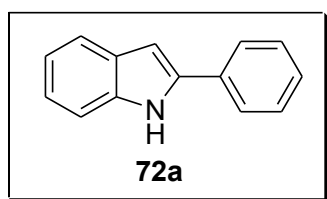
hexano (3 X 50ml), a fase orgânica foi lavada com solução de cloreto de amônio (3 X 50 mL) e seca com MgSO<sub>4</sub> anidro; e, o solvente evaporado sob pressão reduzida.

Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica com sílica *flash*, utilizando uma eluição de hexano/acetato, com aumento gradual da polaridade e 5% de trietilamina.

- **2-fenil-1H-indol (72a)**<sup>69,87</sup>

O produto foi obtido na forma de um sólido bege com 95 % de rendimento.

Ponto de fusão: 188-189°C.



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 6,82 (*m*, 1H); 7,12 (*td*, *J* 9,00 e 3,00 Hz, 1H); 7,20 (*m*, 1H); 7,33 (*m*, 2H); 7,38 (*m*, 2H); 7,64 (*m*, 3H); 8,33 (*sl*, 1H).

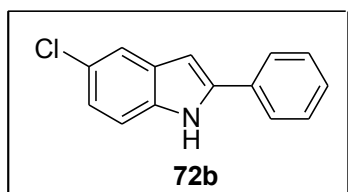
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 99,98; 111,88; 120,27; 120,66;

122,35; 125,15; 127,72; 129,03; 129,4; 132,6; 137,0; 138,0.

- **5-Cloro-2-fenil-1H-indol (72b)**<sup>69,88</sup>

O produto foi obtido na forma de um sólido bege com 88 % de rendimento.

Ponto de fusão: 160-163°C.



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 6,74 (*s*, 1H); 7,13 (*dd*, *J* 9,00 e 3,00 Hz, 1H); 7,31 (*m*, 2H); 7,44 (*m*, 2H); 7,57 (*s*, 1H); 7,62 (*m*, 2H); 8,34 (*sl*, 1H).

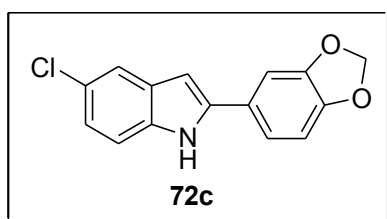
**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 99,55; 111,82; 119,97;

125,23; 125,85; 128,11; 129,09; 130,32; 131,87; 135,11; 139,29.

- **2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-cloro-1H-indol (72c)**

O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 80% de rendimento.

Ponto de fusão: 173°C.



**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):** δ 6,00 (*s*, 2H); 6,59 (*s*, 1H); 6,85 (*d*, *J* 9,00, 1H); 7,07 (*d*, 1H); 7,10 (*m*, 2H); 7,26 (*d*, *J* 9,00, 1H); 7,52 (*sl*, 1H); 8,36 (*sl*, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):** δ 98,83; 101,39; 106,05;

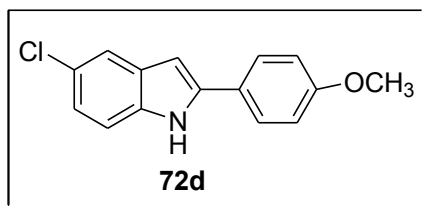
111,75; 118,97; 119,72; 119,97; 122,27; 125,77; 126,24; 130,34; 134,96; 147,70; 148,38.

**Espectro de massas de alta resolução:**  $m/z$  272,0475  $[M + H]^+$  (Calculado para  $C_{15}H_{10}NClO_2$   $[M + H]^+$ : 272,0478).

• **5-cloro-2-(4-metóxfenil)-1H-indol (72d)**

O produto foi obtido na forma de um sólido branco com 75% de rendimento.

Ponto de fusão: 228°C.



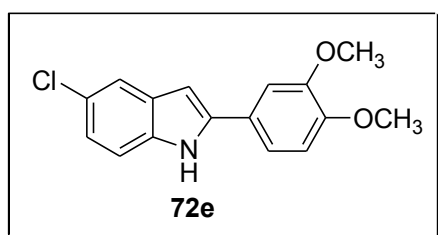
**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  3,84 (*s*, 3H); 6,63 (*s*, 1H); 6,96 (*d*,  $J$  9,00 Hz, 2H); 7,1 (*dd*,  $J$  9,00 Hz); 7,26 (*d*,  $J$  9,00 Hz, 1H); 7,55 (*m*, 3H); 8,26 (*sl*, 1H).

**Espectro de massas de alta resolução:** Calculado para  $C_{15}H_{12}NClO$   $[M + H]$ : 258,0685; encontrado: 258,0680.

• **5-cloro-2-(3,4-dimetóxfenil)-1H-indol (72e)**

O produto foi obtido na forma de um sólido bege com 70% de rendimento.

Ponto de fusão: 174°C.

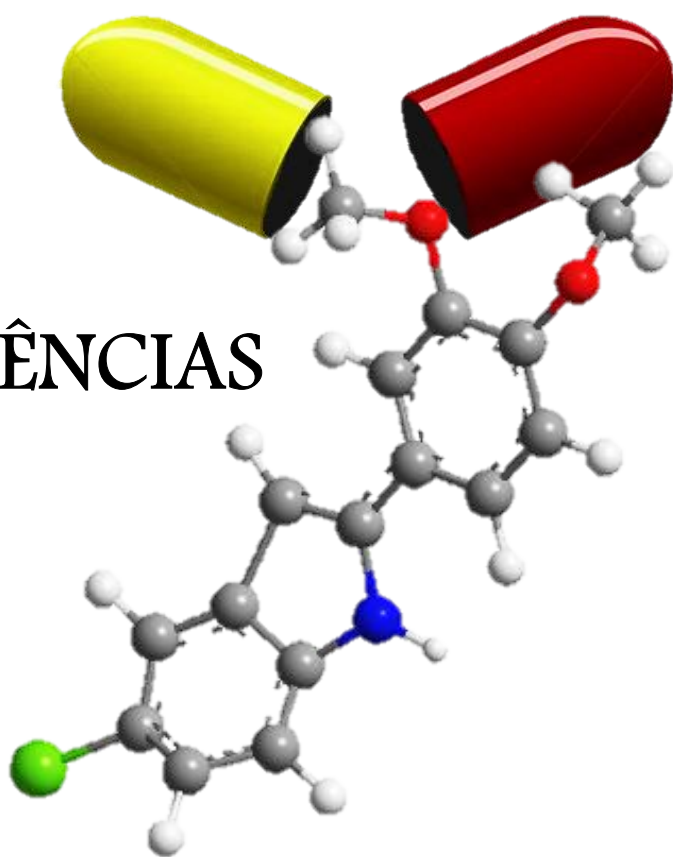


**RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz):**  $\delta$  3,91 (*s*, 3H); 3,95 (*s*, 3H); 6,63 (*s*, 1H); 6,91 (*d*,  $J$  8,16 Hz, 1H); 7,10 (*dd*,  $J$  8,58 e 1,98 Hz, 1H); 7,15 (*m*, 1H); 7,18 (*d*,  $J$  1,83 Hz); 7,28 (*d*,  $J$  8,58 Hz); 7,54 (*d*,  $J$  1,89 Hz, 1H), 8,36 (*sl*, 1H).

**RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz):**  $\delta$  56,00; 56,00; 98,55; 108,89; 111,56; 111,73; 117,80; 119,64; 122,11; 125,07; 125,68; 128,48; 130,43; 135,06; 149,23; 149,42.

**Espectro de massas de alta resolução:**  $m/z$  288,0786  $[M + H]^+$  (Calculado para  $C_{16}H_{14}NClO_2$   $[M + H]^+$ : 288,0791).

## 7 REFERÊNCIAS



## 7 REFERÊNCIAS

1. Gontijo, C. M. F., Melo M. N. *Rev. Bras. Epidemiol* **2004**, 7, 338.
2. Disponível em: <[http://www.sbpcnet.org.br/livro/57ra/programas/CONF\\_SIMP/textos/lucil ewinter.html](http://www.sbpcnet.org.br/livro/57ra/programas/CONF_SIMP/textos/lucil ewinter.html)>. Acesso em: 27/01/202013.
3. Disponível em: <<https://apps.who.int/inf-fs/en/fact116.html>>. Acesso em: 27/01/202013
4. Disponível em: <<http://www.campograndenews.com.br/cidades/numero-de-mortes-por-leishmaniose-teve-aumento-de-43-7-no-estado>>. Acesso em: 14/01/2014
5. Rath S, Trivelin L. A.; Imbrunite T. R.; Tomazela D. M.; Jesus M. N.; Marzal P. C.; Andrade J. H. F.; Tempone A. G. *Quim Nova*. **2003**, 26, 550- 553.
6. Croft, S.; Coombs, G. *Trends Parasitol*. **2003**, 19, 502-508.
7. Sindermann H.; Croft S. L.; Engel K. R.; Bommer W.; Eibl H. J.; Unger C.; Engel J. *Med Microbiol Immunol*. **2004**, 193, 173-180.
8. Disponível em: <<http://www.saredrogarias.com.br/medicamentos-referencia/ambisome>>. Acesso em: 27/01/2013.
9. Carvalho P. B.; Ferreira E. I. *Fitoterapia* **2001**, 72, 599-618.
10. Paula C. D. R.; Sampaio J. H. D.; Cardoso D. R. C.; Sampaio R. N. R. *Rev. Soc. Brás. Med. Trop*. **2003**, 36, 365-371.
11. Nakamura, C. V.; Santos, A. O.; Vendrametto, M. C.; Luize, P. S.; Dias, B. F. P.; Cortez, D. A.G.; Ueda-Nakamura, T. *Rev. Bras. Farmacogn*. **2006**, 16, 61.
12. França F.; Cuba C. A.; Moreira E. A.; Almeida M.; Virgens M. L.; Marsden P. D. *Rev Soc Bras Med Trop*. **1993**, 26, 151-155.
13. França F.; Lago E. L.; Marsden P. D. *Rev Soc Bras Med Tro*. **1996**, 29, 229-232.
14. Mathias L.A.; Emily A. J. *Ethnopharmacol*. **1993**, 40, 53-75.
15. Silva S. A. G.; Da Costa S. S.; Mendonça S. C. F.; Silva E. M.; Moraes V. L.; Rossi-Bergman V. L. G. *Acta Tropical*. **1995**, 6, 201-210.
16. Moreira R. C. R.; Costa J. M. L.; Saldanha A. C.; Silva A. R. *Rev. Soc. Bras. Méd. Trop*. **1998**, 31 (Supl. 1): T248, 126.
17. Antony J Davis & Lukasz Kedzierski. *Current Opinion in Investigational Drugs* **2005**, 6, 163-169.
18. Chan-Bacab M. J.; Pena-Rodriguez L. M. *Nat Prod Rep*. **2001**, 18, 674-688.

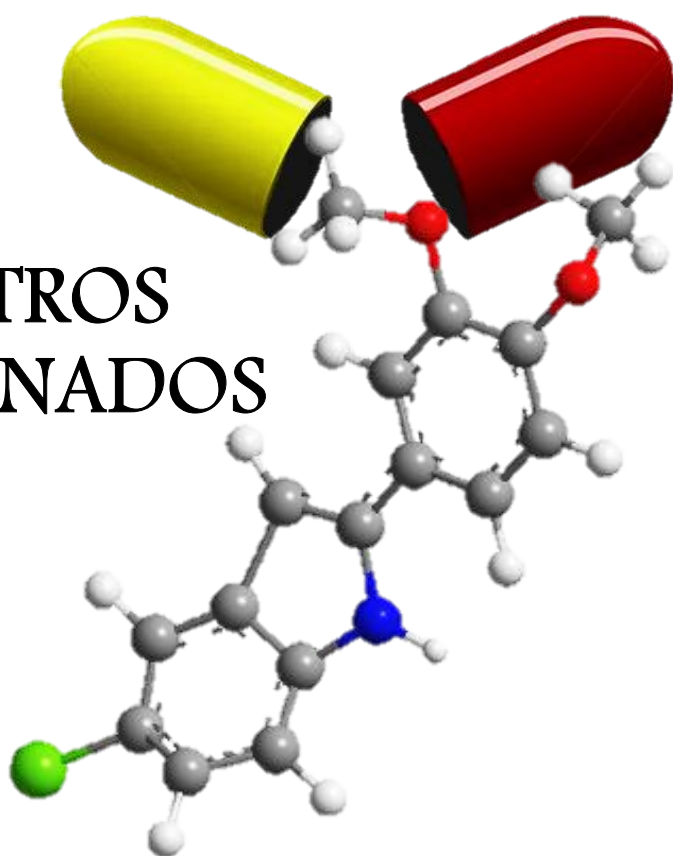
19. Fournet A.; Munoz V. *Curr Top Med Chem* **2002**, *2*, 1215-1237.
20. Barata L. E.; Santos L. S.; Ferri P. H.; Phillipson J. D.; Paine A.; Croft S. L. *Phytochemistry*. **2000**, *55*, 589-595.
21. Kayser O.; Kiderlen A. F.; Laatsch H.; Croft S. L. *Acta Trop.* **2000**, *77*, 307-314.
22. Lunardi F.; Guzela M.; Rodrigues A. T.; Correa R.; Eger-Mangrich I.; Steindel M.; Grisard E. C.; Assreuy J.; Calixto J. B.; Santos A. R.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003** *47*, 1449-1451.
23. Chen M.; Zhai L.; Christensen S. B.; Theander T. G.; Kharazmi A. *Antimicrob Agents Chemother.* **2001**, *45*, 2023-2029.
24. Ward, R. S. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 75
25. Apers, S.; Vlietinck, Pieters, L. *Phytochem. Reviews* **2003**, *2*, 201.
26. Del Rey, B.; Ramos, A. C.; Caballero, E.; Inchausti, A.; Yaluff, G.; Medarde, M.; Arias, A. R.; Feliciano, A. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2711
27. Madalengoitia, J. S.; Tepe, J. J.; Werbovetz, K. A.; Lehnert, E. K.; Macdonald, T. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *9*, 1807.
28. Miller, T. A.; Vachaspati, P. R.; Labroli, M. A.; Thompson, C. D.; Bulman, A. L.; Macdonald, T. L. *Bioorg. Med. Chem. Let.* **1998**, *9*, 1065-1970.
29. Order, V. R. B.; Lindwall, H. G. *Chem. Rev.* **1941**, *30*, 69-96.
30. Arcadi, A.; Bianchi, G.; Marinelli, F. *Synthesis.* **2004**, *4*, 610-618.
31. Rosa , F. A. F. *Síntese e Avaliação da Atividade Reguladora de Crescimento Vegetal de Novos Compostos Indólicos Derivados do Safrol e Relacionados ao Ácido Indol-3-acético*. [Dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2002.
32. Hsu, J. C.; Dev, A.; Wing, A.; Brew, T. C.; Bjeldanes, F. L.; Firestone, L. G. *Biochem. Pharmac.* **2006**, *72*, 1714–1723.
33. Disponível em: <<http://www.embrafarma.com.br/novo/modules/pdf/ec8956637a99787bd197eacd77acce5e.pdf>>. Acesso em: 20/01/2013.
34. Junior, J.F. *Indol-3-Carbinol e Câncer: antiproliferativo, apoptótico e antiangiogênico*. **2009**. Disponível em: < <http://www.medicinacomplementar.com.br/temajul09.asp>>. Acesso em: 27/08/2014.
35. Chen, I.; Safe, S.; Bjeldanes, L. *Biochem. Pharmac.* **1996**, *51*, 1069-1076.
36. Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma, A. K.; Choi, E. H. *Molecules.* **2013**, *18*, 6620-6662.

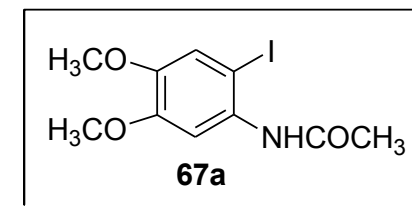
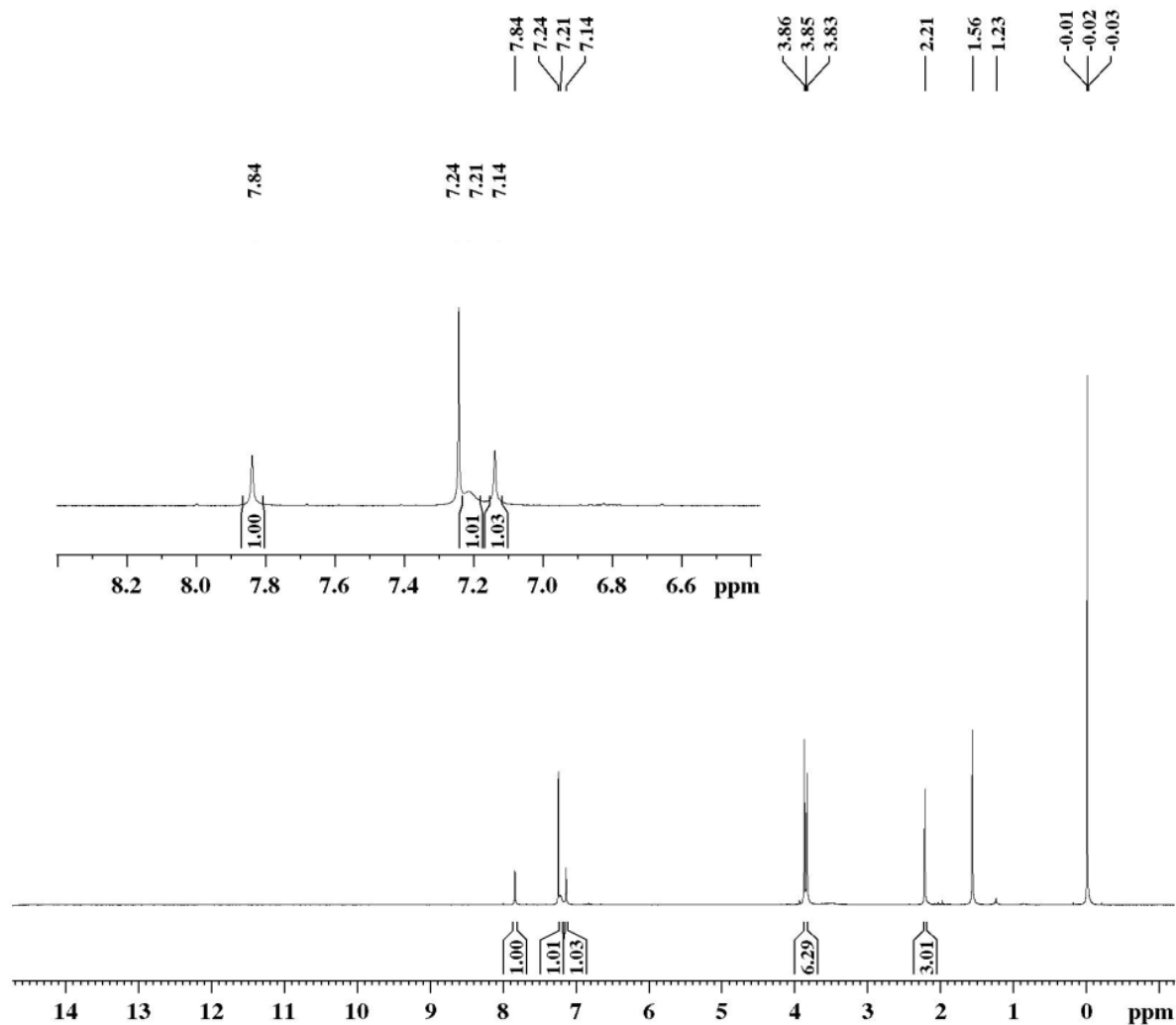
37. Robinson, B. *Chem. Rev.* **1962**, 373-401.
38. Gribble, G.W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, *1*, 1045–1075.
39. Houlihan, J. W.; Parrino, A. V.; Uike, Y. *Org. Chem.* **1981**, *46*, 4511–4515.
40. Houlihan, W. J.; Uike, Y.; Parrino, A. V. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4515-4517.
41. Baranowska, H. M.; Williams, J. D.; Li, B.; Peet, N. P.; *Tetra. Letters.* **2012**, *53*, 4785–4788.
42. Arcadi, A.; Bianchi, G.; Marinelli, F. *Synthesis.* **2004**, *4*, 610–618.
43. Sonogashira, K. *J. Organometalic. Chem.* **2002**, *653*, 46-49.
44. Saejueng, P.; Bates, C. G.; Venkataraman, D. *Synthesis*, **2005**, *10*, 1706–1712.
45. Sakai, N.; Annaka, K.; Fujita, A.; Sato, A.; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4160–4165.
46. (a) Stoll, A. H.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 113–116. (b) Batail, N.; Bendjeriou, A.; Lomberget, T.; Barret, I.; Dufaud, V.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2055 – 2062. (c) Larock, C. R.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652–7662. (d) Yu, L.; Jiang, X.; Wang, L.; Li, Z.; Wu, D.; Zhou, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 5560–5562. (e) Hong, K. B.; Lee, C. W.; Yum, E. K. *Tetrahedron Letters.* **2004**, *45*, 693–697. (f) Leboho, T. C.; Michael, J. P.; Otterlo, W. A. L. V.; Vuuren, S. F. V.; Koning, C. B. *Bioorg. & Med. Chem. Let.* **2009**, *19*, 4948–4951.
47. Rudisillt, D. E.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5856-5866.
48. Nazario, C. E. D.; Santana, A. S.; Kawasoko, C. Y.; Carollo, C. A.; Hurtado, G. R.; Viana, L. H.; Barbosa, S. L.; Guerrero, P. G. J; Marques, F. A.; Dabdoub, V. B.; Dabdoub, M. J.; Baroni, A. C. M. *Tetrahedron Letters.* **2011**, *52*, 4177–4181
49. Santana, A. S. ; Carvalho, D. B.; Casemiro, N. S.; Hurtado, G. R.; Viana, L. H.; Kassab, N. M.; Barbosa, S. L. ; Marques, F. A.; Guerrero, P. G.; Baroni, A. C.M. *Tetrahedron Letters.* **2012**, *53*, 5733-5738.
50. Mizuno M.; Inagaki A.; Makoto Yamashita, Soma N.; Maeda Y.; Nakatani H. *Tetrahedron Letters.* **2006**, *62*, 4065–4070.
51. Zhu, S.; Ruchelman A. L.; , Zhou N.; Liu A.; Liub L. F.; Voiea E. J. L. *Bioorg. & Med. Chem.* **2006**, *14*, 3131–3143.
52. Li G.; Li X.; Hong R. *Org. Letters.* **2009**, *11*, 4036–4039.
53. a) Solomons, T.W.G.; Fryhle, C. B. *Química Orgânica*, 7ªed., Vol. 1, LTC: Rio de Janeiro, **2000**. b) Sistemas EEL. *Orgânica 2.* **2010**, 175-229.

54. Hoshino Y.; Okuno M.; Kawamura E.; Hond K.; Inoue S. *Chem. Commun.* **2009**, *45*, 2281–2283.
55. Sharp P. P.; Banwell M. G.; Renner J.; Lohmann K.; Willis A. C. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2616–2619.
56. Lee K. L.; Foley M. A.; Chen L.; Behnke M. L.; Lovering F. E.; Kirincich S. J.; Wang W.; Shim J.; Tam S.; Shen M. W. H.; Khor S. P.; Xu X.; Goodwin D. G.; Ramarao M. K.; Nutter C. N.; Donahue F.; Ku M. S.; Clark J. D.; Kew J. C. M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1380-1400.
57. Ni X.; Liang Z.; Ling J.; Li X.; Shen Z. *Polym. Int.* **2011**, *60*, 1745-1752.
58. Berry K. J.; Moya F.; Murray K.S.; Bergen A. M. B. V. D.; West B. O. *J.C.S. Dalton.* **1982**, 109-116.
59. Wang Y.; Wu Z.; Wang L.; Li Z.; Zhou X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8971-8974.
60. a) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Kazemi, S. *Can. J. Chem.*, **2009**, *87*, 1675. b) Konishi, H.; Aritomi, K.; Okano, T.; Kiji, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 591.
61. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrah. Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
62. Vuligonda, V.; Thacher, S. M.; Chandraratna, R. A. S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2298.
63. Chinchilla R.; Najera C. *Chemical Reviews.* **2007**, *107*, 874-922.
64. Lehn J. M. *Chem. Int.* **1990**, *29*, 1304-1319.
65. Martines M. A. U.; Davolos M. R.; Júnior M. J. *Quím. Nova.* **2000**, *23*, 251-256.
66. Kabalka G.W.; Wang L.; Namboodiri V.; Pagni R. M. *Tetrahedron Letters.* **2000**, *41*, 5151-5184.
67. Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726 e referências citadas.
68. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos.* 7ª Ed. Rio de Janeiro: LTC, **2007**.
69. Perea-Buceta J. E.; Wirtanen T.; Laukkanen O. V.; Nieger M. K. M. M.; Melchionna M.; Huittinen N.; Sanchez J. A. L.; Helaja J. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12051 –12055.
70. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals.* 3rd ed. Oxford: Pergamon Press, **1988**.
71. Gorkushko D. A.; Filimonov V. D.; Krasnokutskaya E. A.; Semenischeva N. I.; Go B. S.; Hwang H. Y.; Cha E. H.; Chi K. W. *Tetrahedron Letters.* **2008**, *49*, 1080–1082.
72. Cannon, K. A.; et.al. *Organometallics*, **2011**, *30*, 4067.

73. Yusubov, M. S., et.al. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 30, 5935.
74. Pan, J.; Wang, X.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4974.
75. Qu, X.; Li, T.; Zhu, Y.; Sun, P.; Yang, H.; Mao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5043.
76. Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, G. C. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1729.
77. Klyatskaya, S. V.; Tretyakov, E. V.; Vasilevsky, S. F. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, 50, 868.
78. Havens, S. J.; Hergenrother, P. M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1763.
79. Chang, H. K.; Liao, Y. C.; Liu, R. S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (21), 8139.
80. Fang, Z.; et.al. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4241.
81. Satoh, T.; Sakamoto, T.; Watanabe, M.; Takano, K. *Chem. Pharm. Bull.*, **2003**, 51, 966.
82. Oskooie, H. A.; Heravi, M. M.; Behbahani, F. K. *Molecule*, **2007**, 12, 1438.
83. Brand J. P.; Chevalley C.; Waser J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 565–569.
84. Bartolo G.; Veltri L.; Salerno G.; Mancuso R.; Costa M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3355 – 3363.
85. Sanz R.; Guilarte V.; Castro M. P. *Synlett.* **2008**, 19, 3006-3010.
86. Sakai N.; Annaka K.; Fujita A.; Sato A.; Konakahara T. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (11), 4160–4165.
87. Deprez N. R.; Kalyani D.; Krause A.; Sanford M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4972-4973.
88. Cano R.; Yus M.; Ramón D. J. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 1393-1400.

# 8 ESPECTROS SELECCIONADOS





## Current Data Parameters

NAME NAD015  
EXPNO 1  
PROCNO 1

## F2 - Acquisition Parameters

Date\_ 20130625  
Time 10.36  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm Dual 13C/  
PULPROG zg  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 8  
DS 0  
SWH 4789.272 Hz  
FIDRES 0.073078 Hz  
AQ 6.8419585 sec  
RG 812.7  
DW 104.400 usec  
DE 6.00 usec  
TE 300.0 K  
D1 1.00000000 sec  
TD0 1

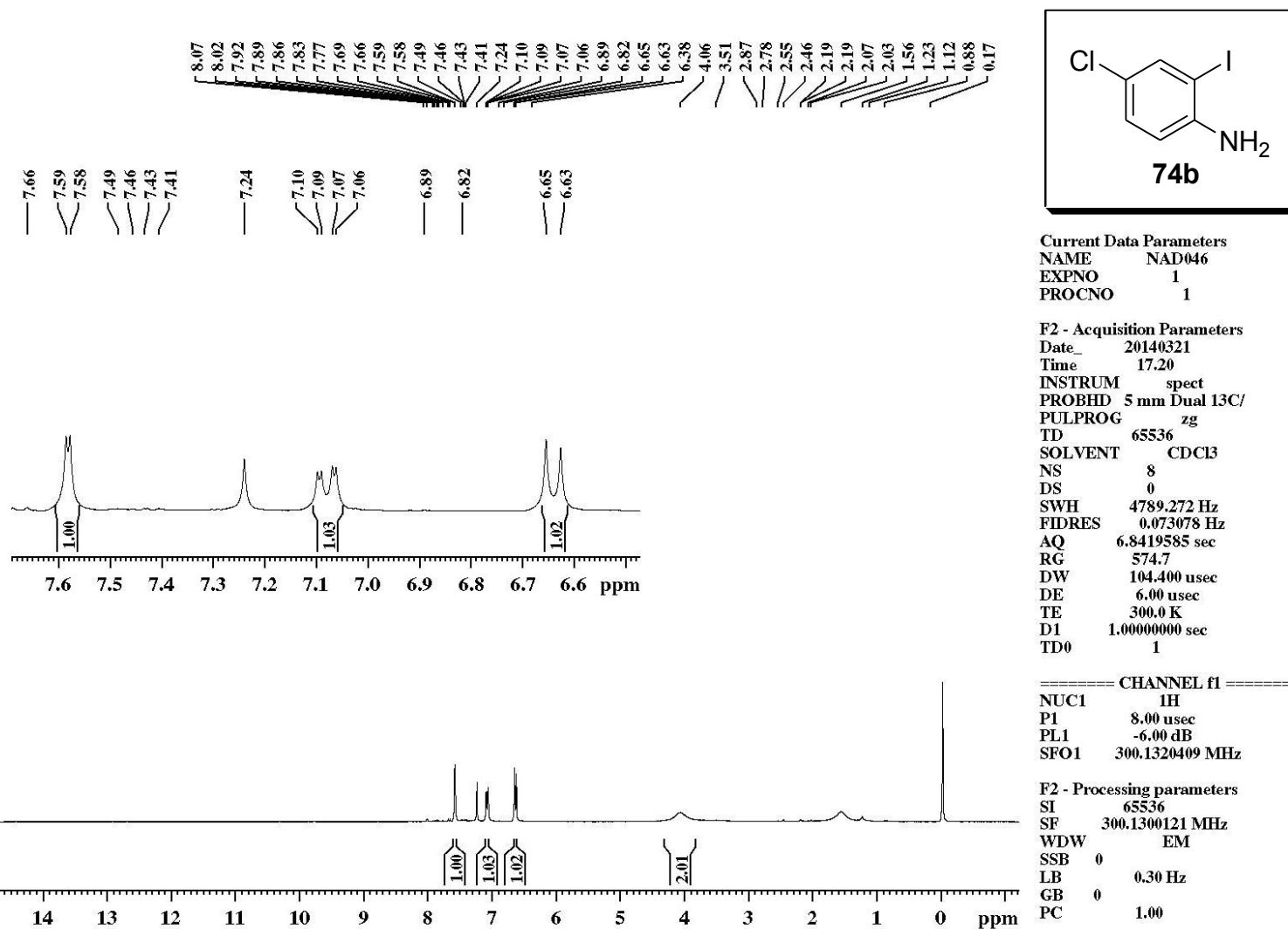
## ===== CHANNEL f1 =====

NUC1 1H  
P1 8.00 usec  
PL1 -6.00 dB  
SFO1 300.1320409 MHz

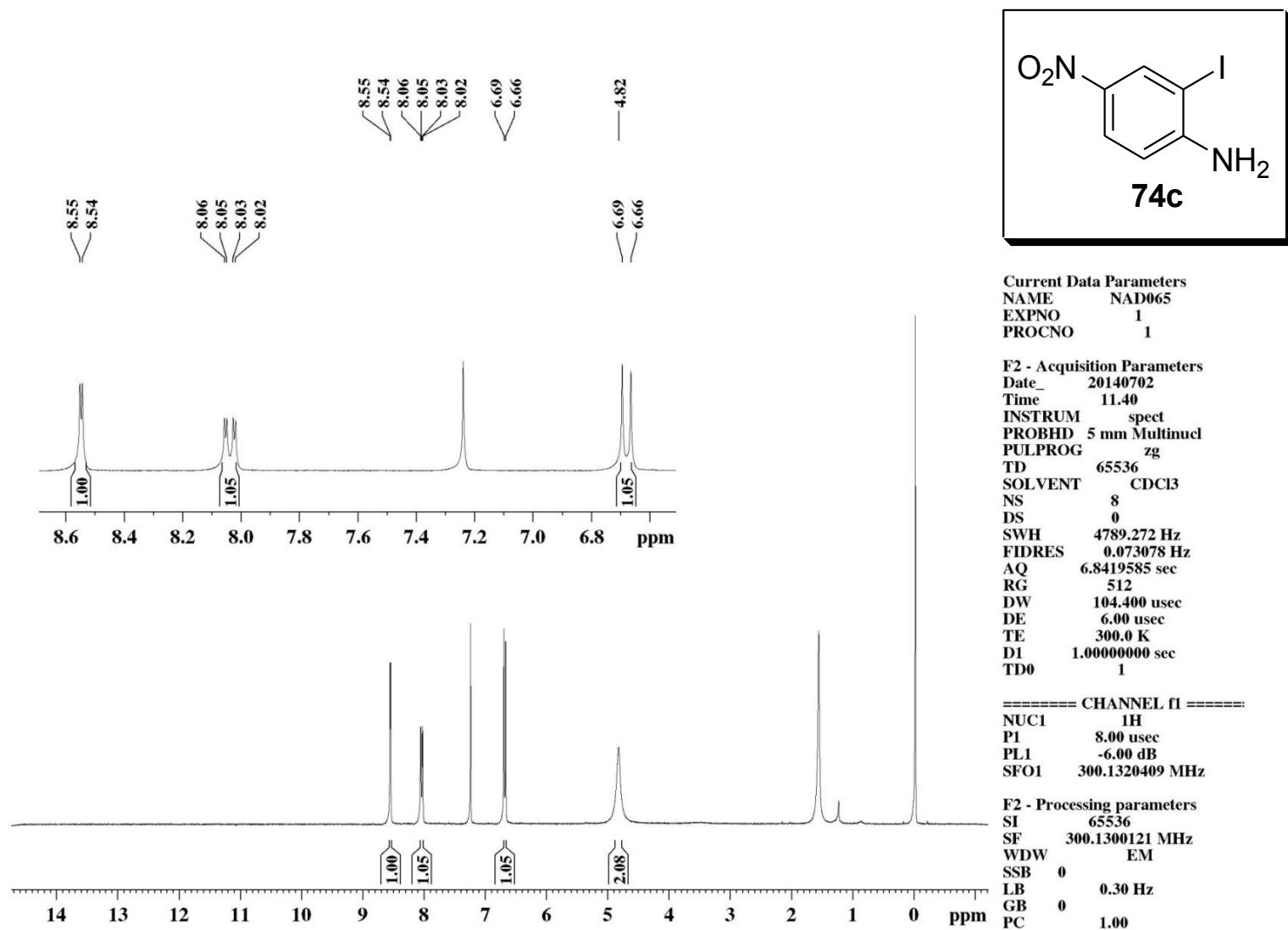
## F2 - Processing parameters

SI 65536  
SF 300.1300118 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 0.60

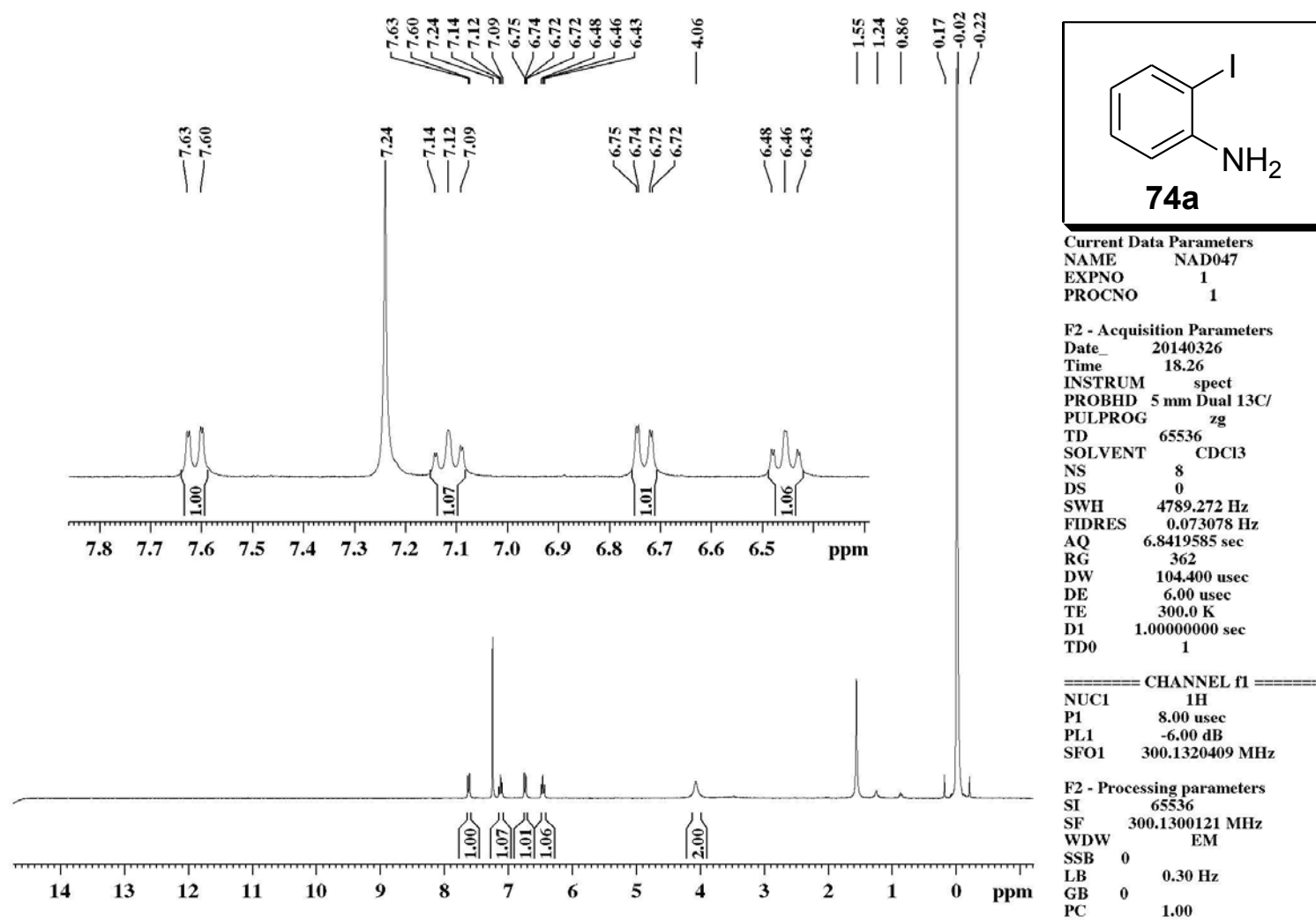
**Espectro 1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4,5-dimetoxi-2-iodoacetanilida **67a**.



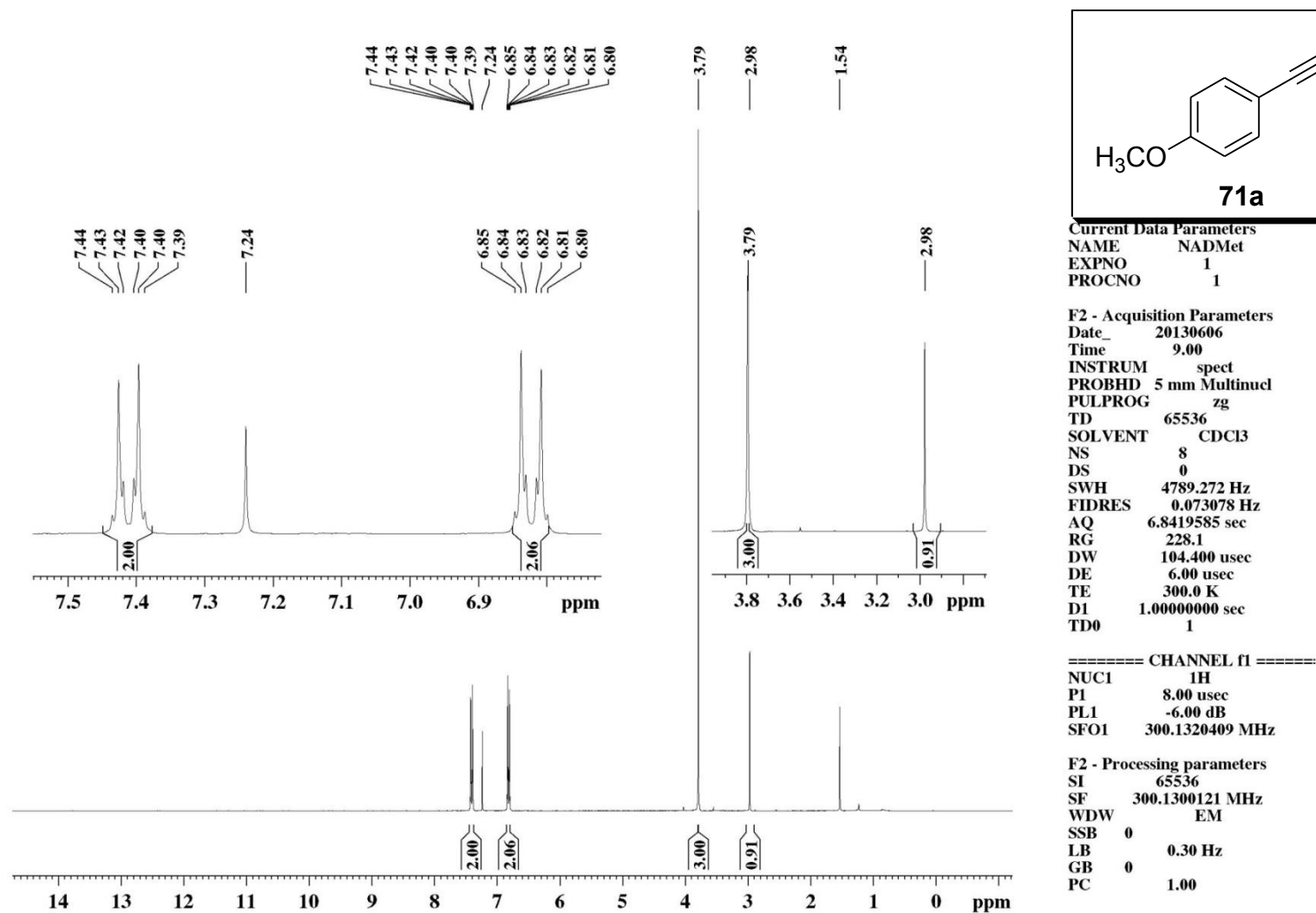
**Espectro 2.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-cloro-2-iodoanilina **74b**.



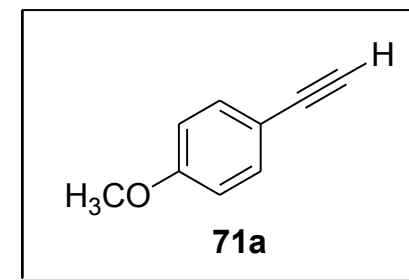
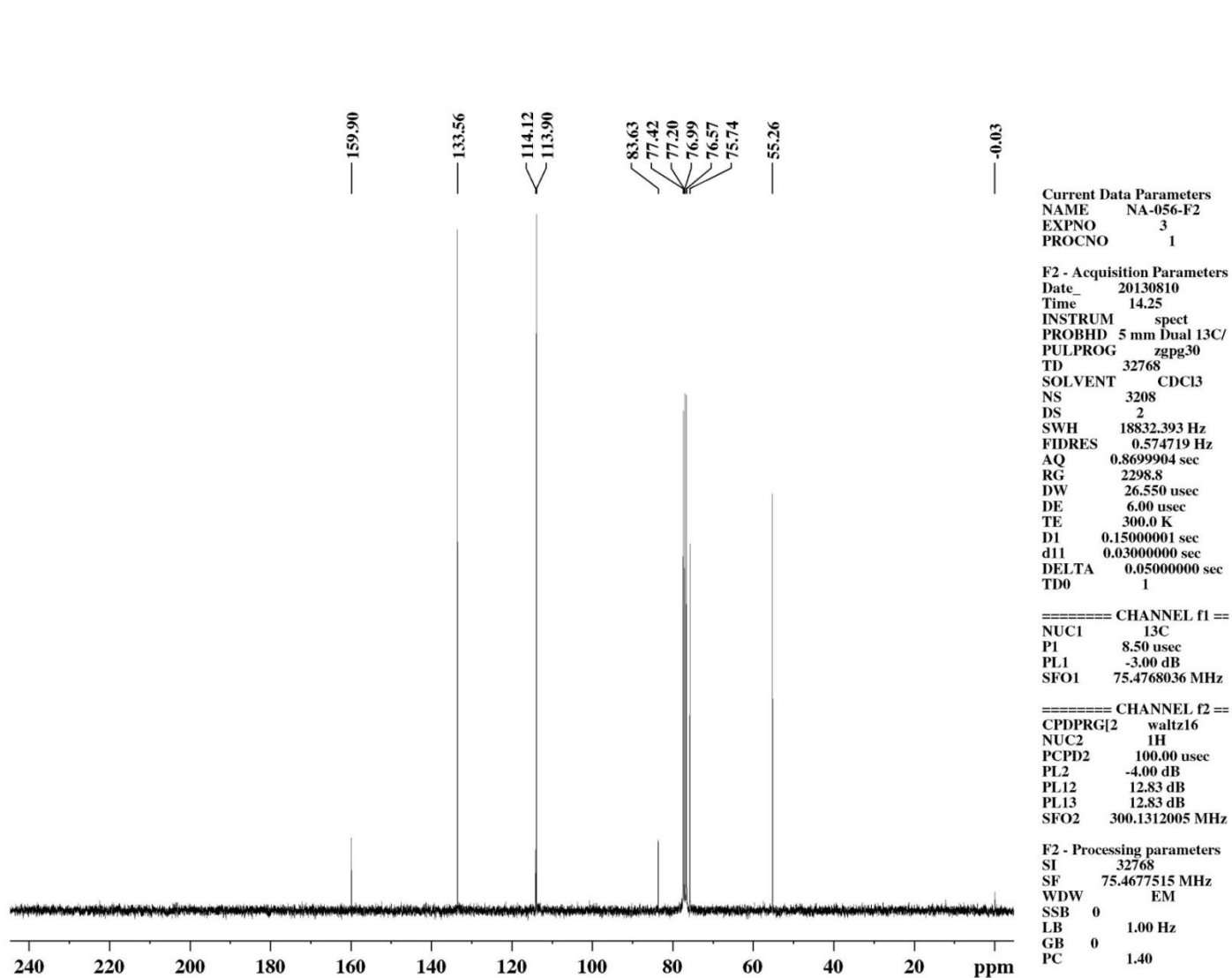
**Espectro 3.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-nitro-2-iodoanilina **74c**.



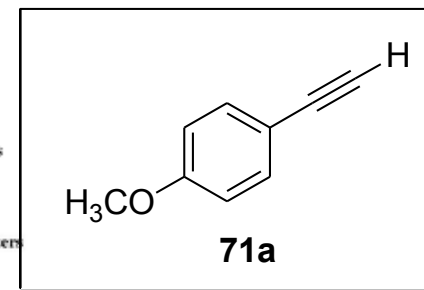
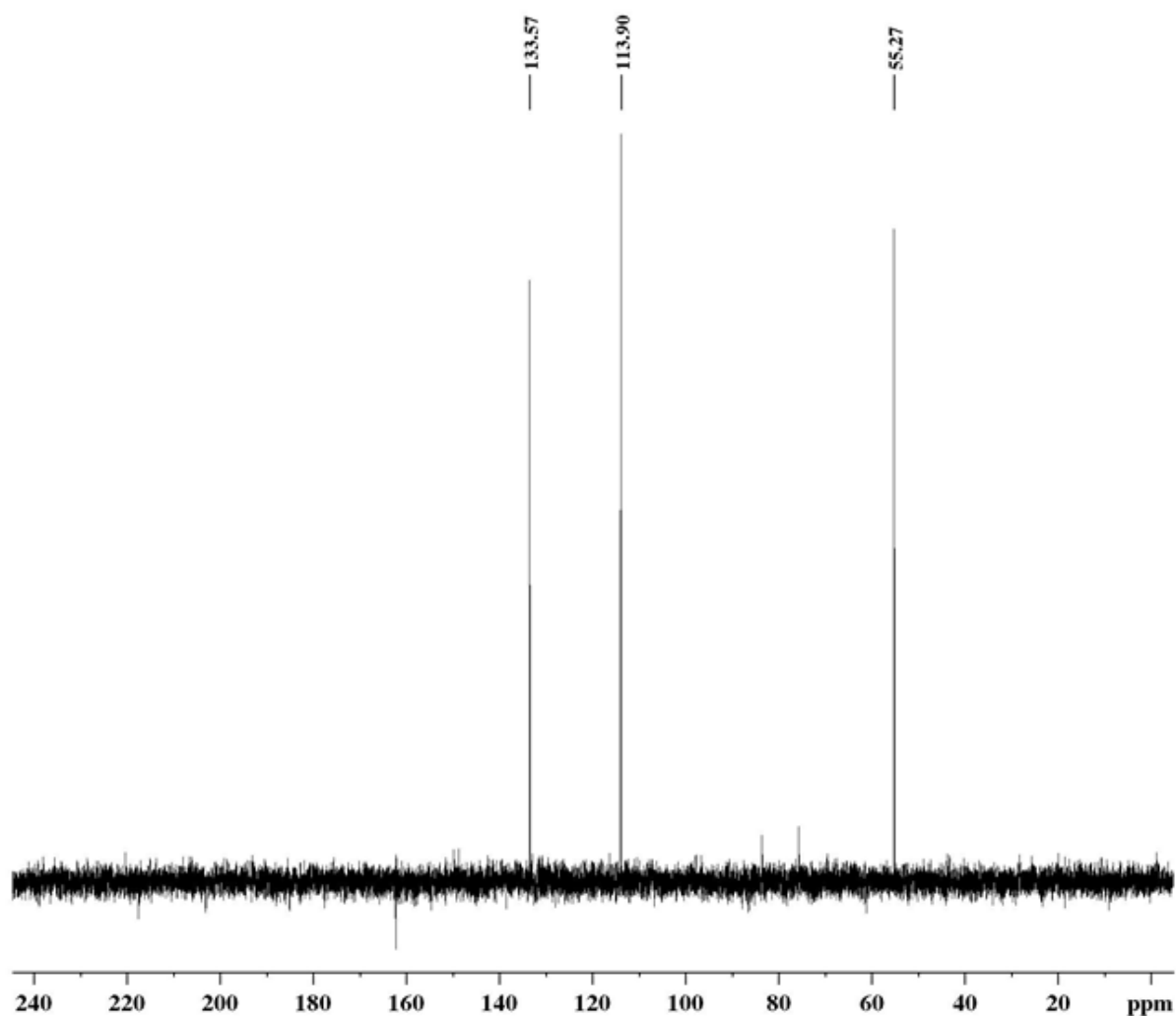
**Espectro 4.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-iodoanilina **74a**.



**Espectro 5.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-etinil-4-metoxibenzeno **71a**.



**Espectro 6.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-etinil-4-metoxibenzeno **71a**.



Current Data Parameters  
 NAME NA-056-F2  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

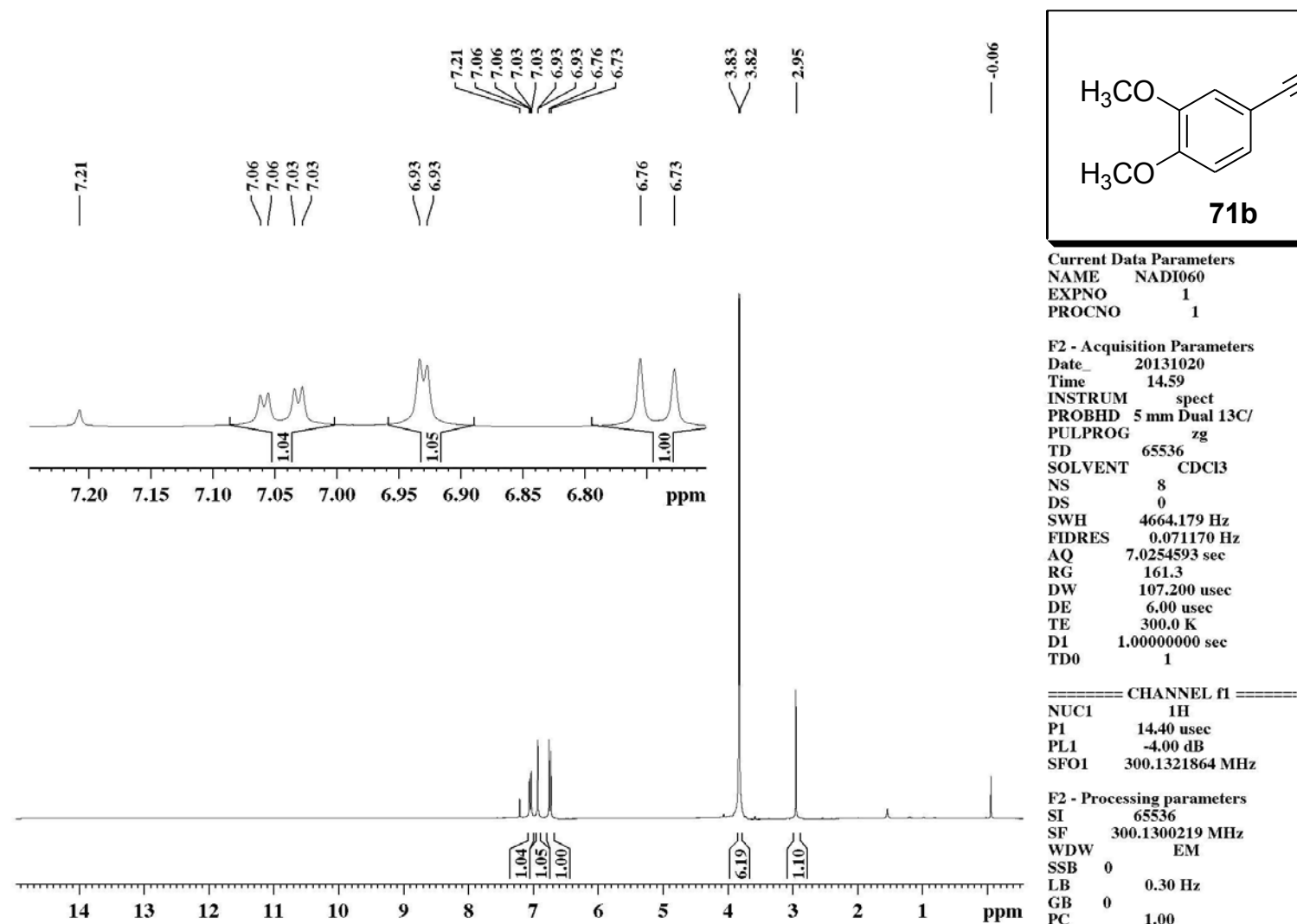
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20130810  
 Time 13.20  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 250  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7399808 sec  
 RG 2896.3  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 dI2 0.00002000 sec  
 DELTA 0.00001082 sec  
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 p2 17.00 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

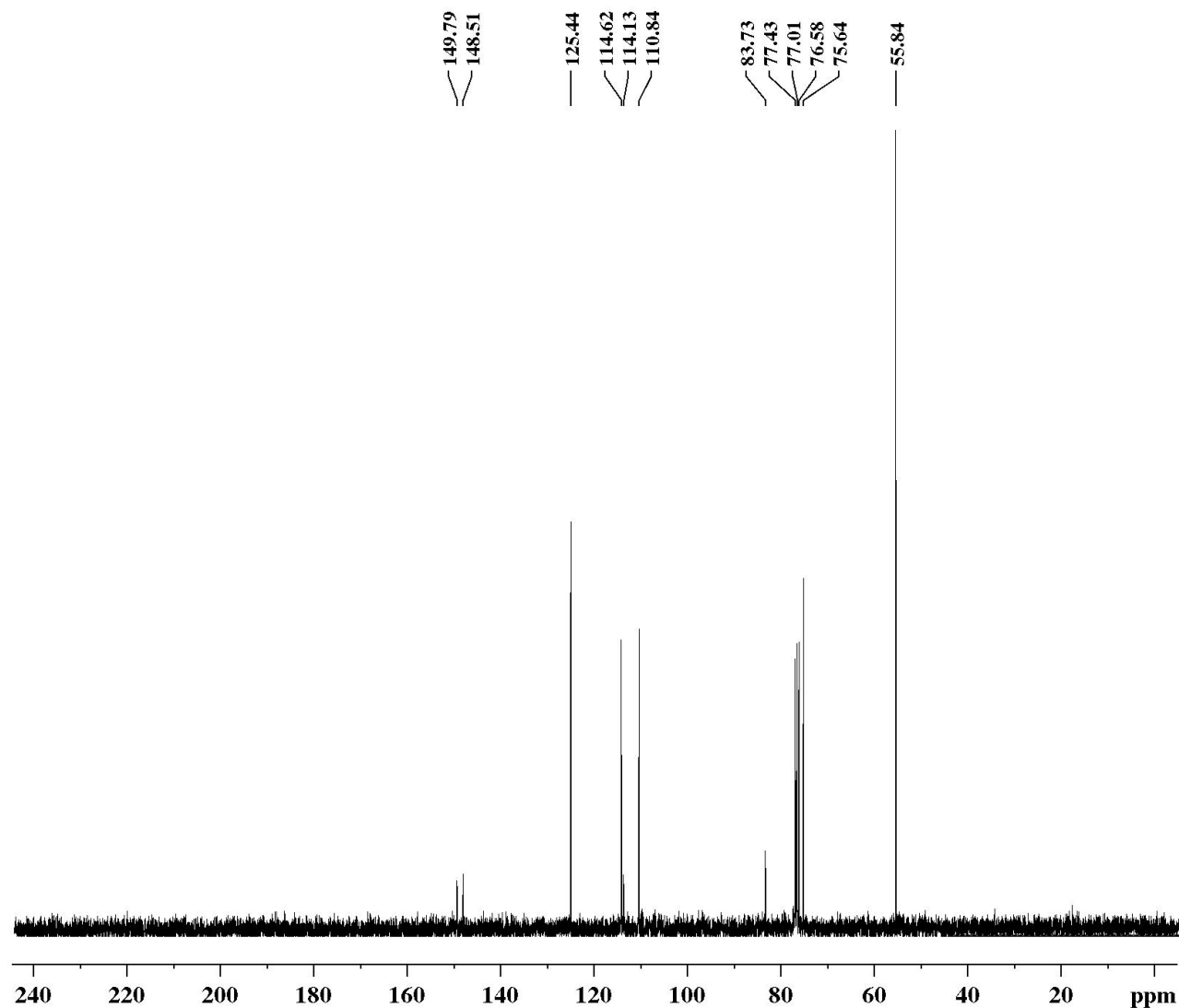
===== CHANNEL f2 ==  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 14.40 usec  
 p4 28.80 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677515 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

**Espectro 7.** Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 1-etinil-4-metoxibenzeno **71a**.



**Espectro 8.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-etinil-1,2-dimetoxibenzeno **71b**.



## Current Data Parameters

NAME NAD1072  
EXPNO 3  
PROCNO 1

## F2 - Acquisition Parameters

Date\_ 20131114  
Time 15.03  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm Dual 13C/  
PULPROG zgpg30  
TD 32768  
SOLVENT CDCl3  
NS 311  
DS 2  
SWH 18832.393 Hz  
FIDRES 0.574719 Hz  
AQ 0.8699904 sec  
RG 13004  
DW 26.550 usec  
DE 6.00 usec  
TE 300.0 K  
D1 0.15000001 sec  
d11 0.03000000 sec  
DELTA 0.05000000 sec  
TD0 1

## ===== CHANNEL f1 ==

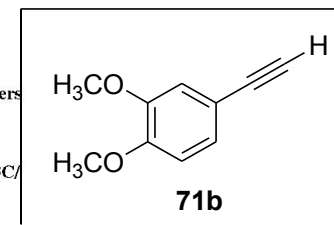
NUC1 13C  
P1 8.50 usec  
PL1 -3.00 dB  
SFO1 75.4768036 MHz

## ===== CHANNEL f2 ==

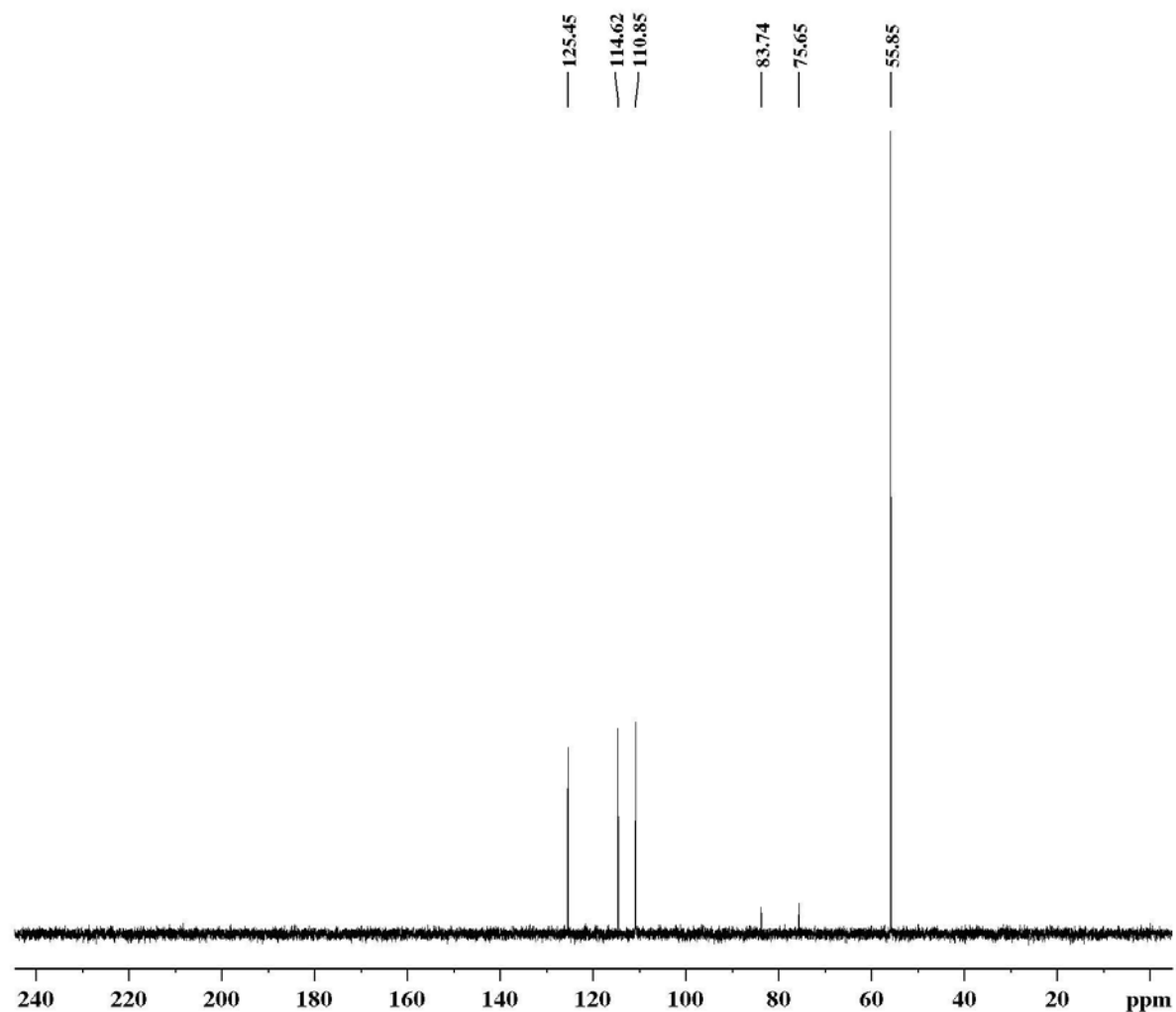
CPDPRG[2] waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -4.00 dB  
PL12 12.83 dB  
PL13 12.83 dB  
SFO2 300.1312005 MHz

## F2 - Processing parameters

SI 32768  
SF 75.4677524 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40



**Espectro 9.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-etinil-1,2-dimetoxibenzeno **71b**.



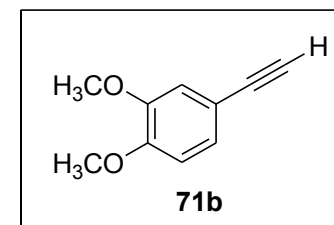
Current Data Parameters  
 NAME NADI072  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20131114  
 Time 15.22  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 238  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7399808 sec  
 RG 6502  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 d12 0.00002000 sec  
 DELTA 0.00001082 sec  
 TD0 1

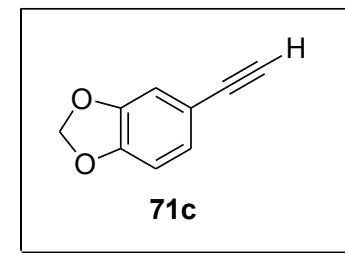
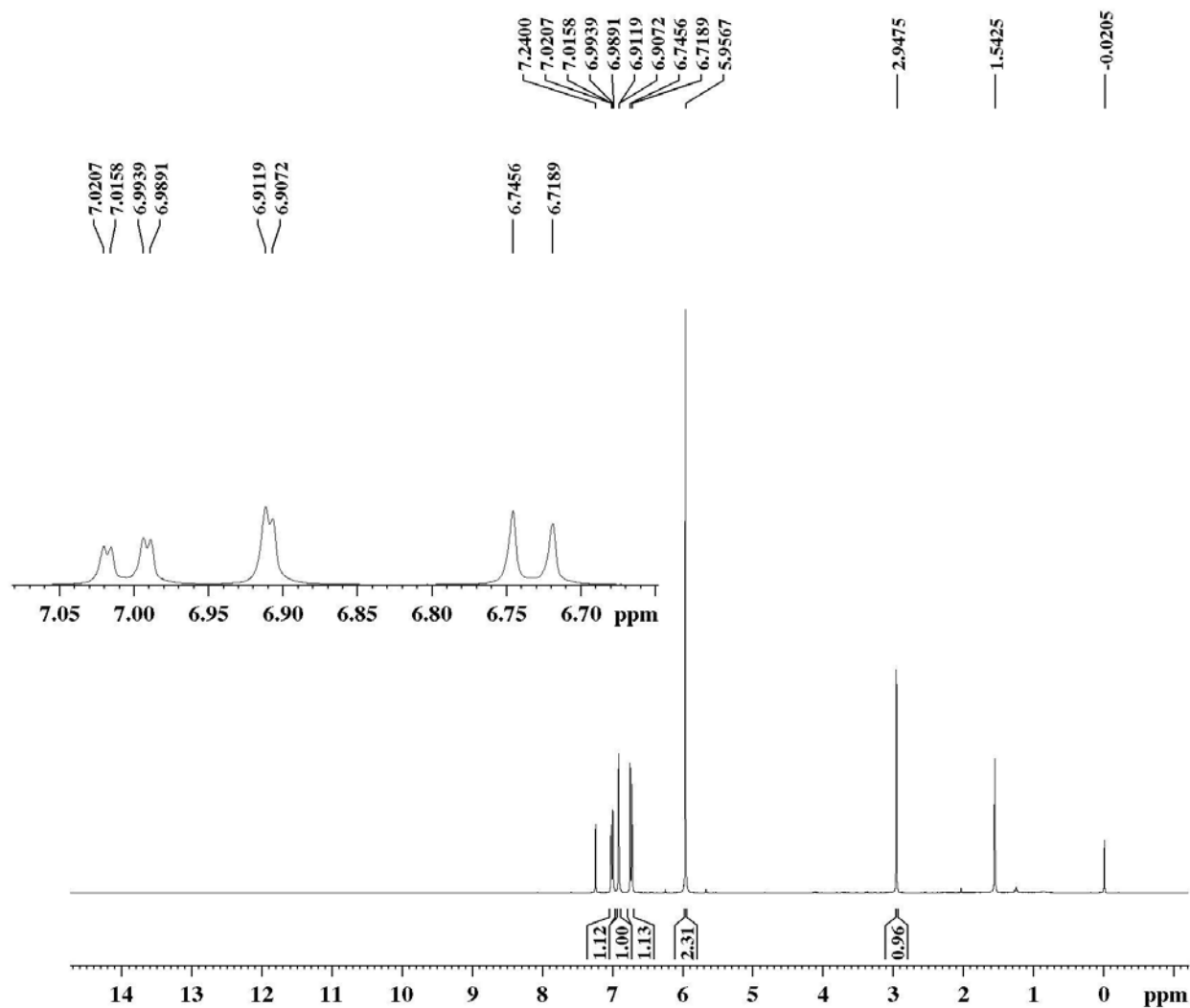
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 p2 17.00 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG[2] waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 14.40 usec  
 p4 28.80 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677520 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



**Espectro 10.** Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-etinil-1,2-dimetoxibenzeno **71b**.



Current Data Parameters

NAME NADACT  
EXPNO 12  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date\_ 20141108  
Time 7.47  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm Dual 13C/  
PULPROG zg  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 8  
DS 0  
SWH 4789.272 Hz  
FIDRES 0.073078 Hz  
AQ 6.8419585 sec  
RG 362  
DW 104.400 usec  
DE 6.00 usec  
TE 300.0 K  
D1 1.00000000 sec  
TD0 1

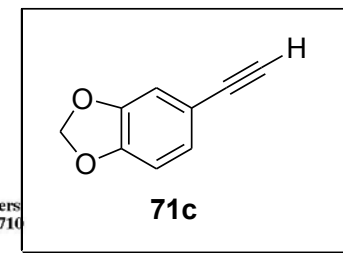
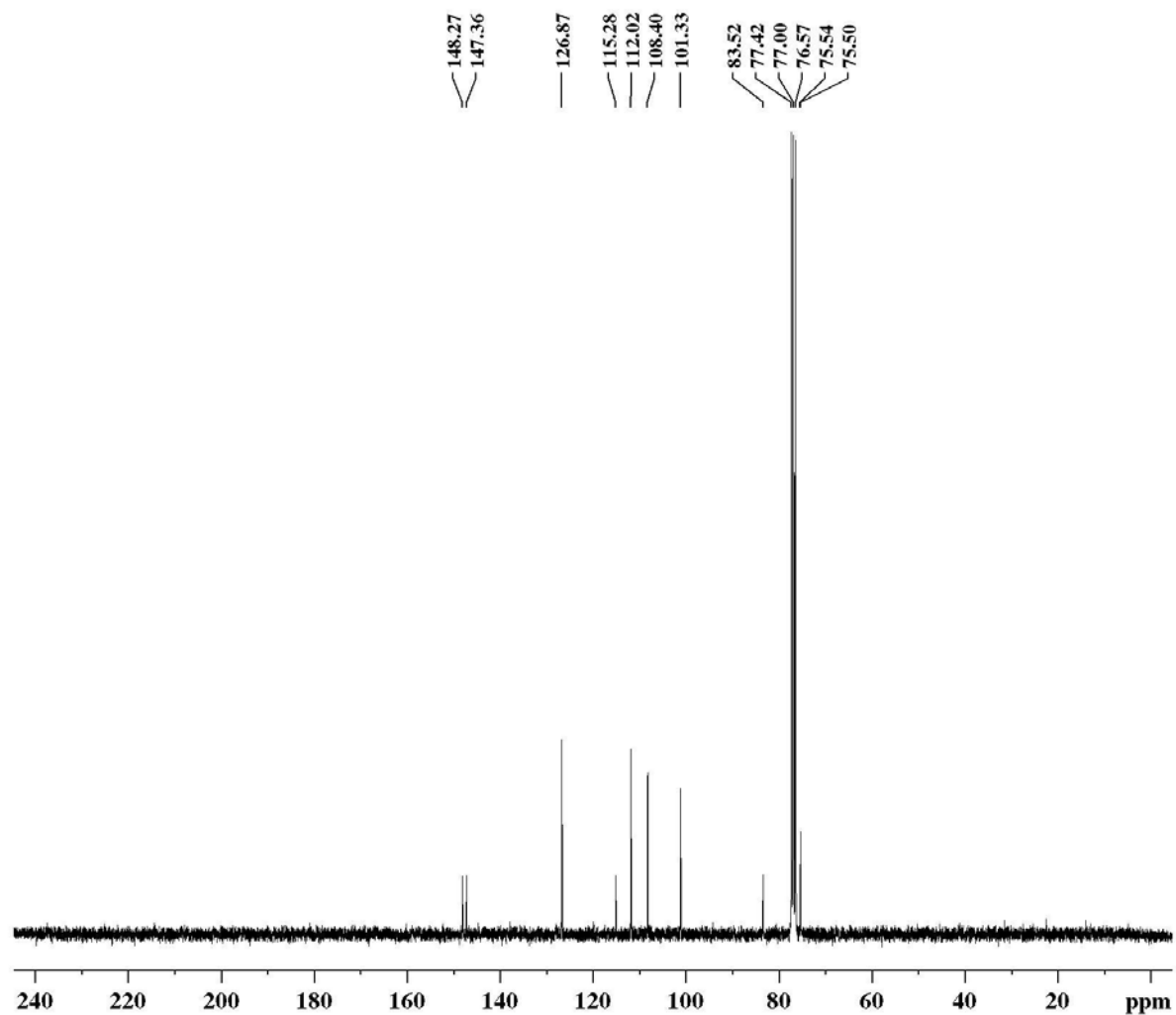
===== CHANNEL f1 =====

NUC1 1H  
P1 14.40 usec  
PL1 -4.00 dB  
SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters

SI 65536  
SF 300.1300121 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

Espectro 11. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, em CDCl<sub>3</sub>) do 5-etinil-1,3-benzodioxol **71c**.



Current Data Parameters  
 NAME 061TATI2710  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

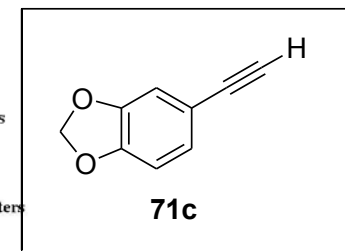
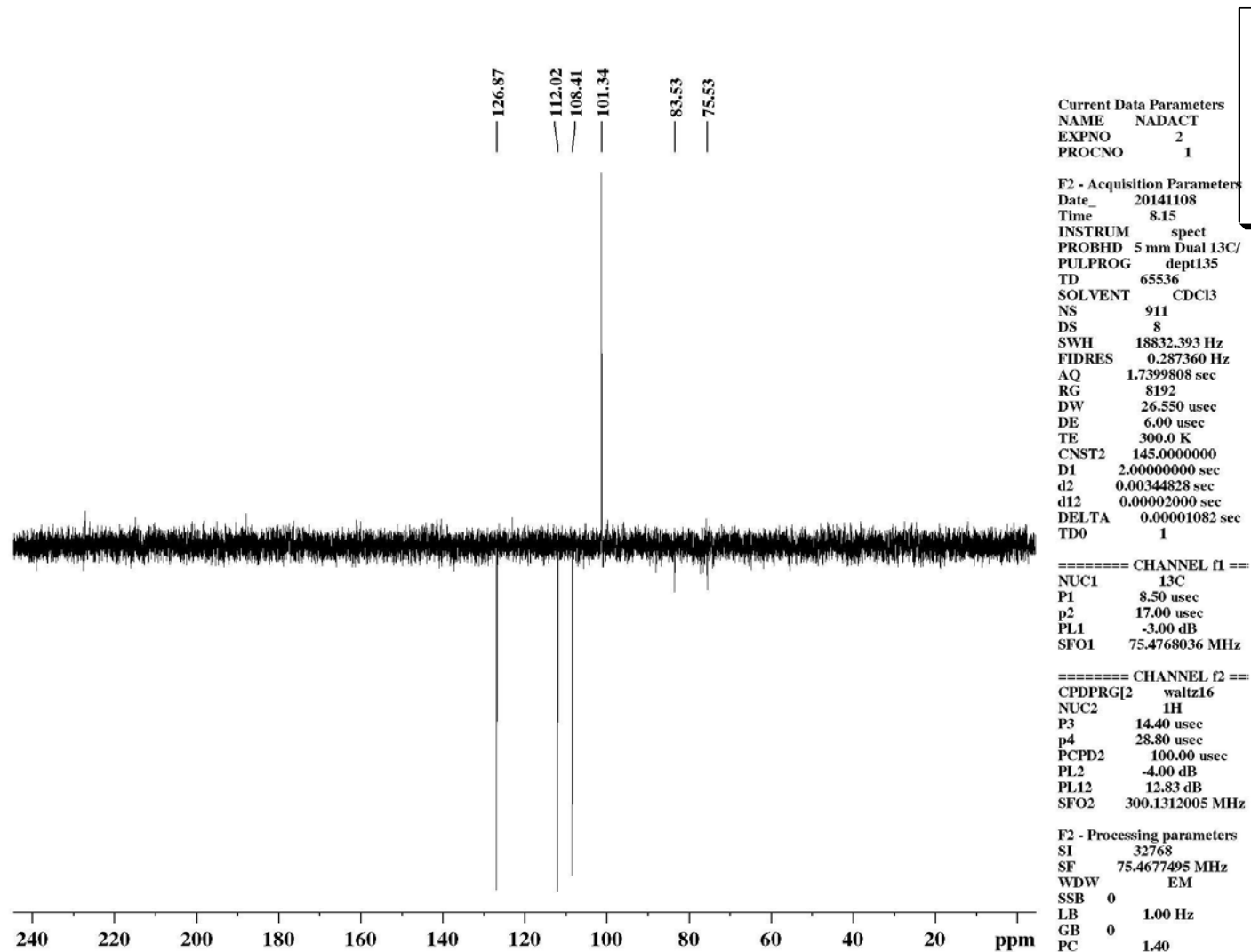
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20101117  
 Time 14.25  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Multinucl  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 12651  
 DS 2  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.574719 Hz  
 AQ 0.8699904 sec  
 RG 5160.6  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.15000001 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 0.05000000 sec  
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

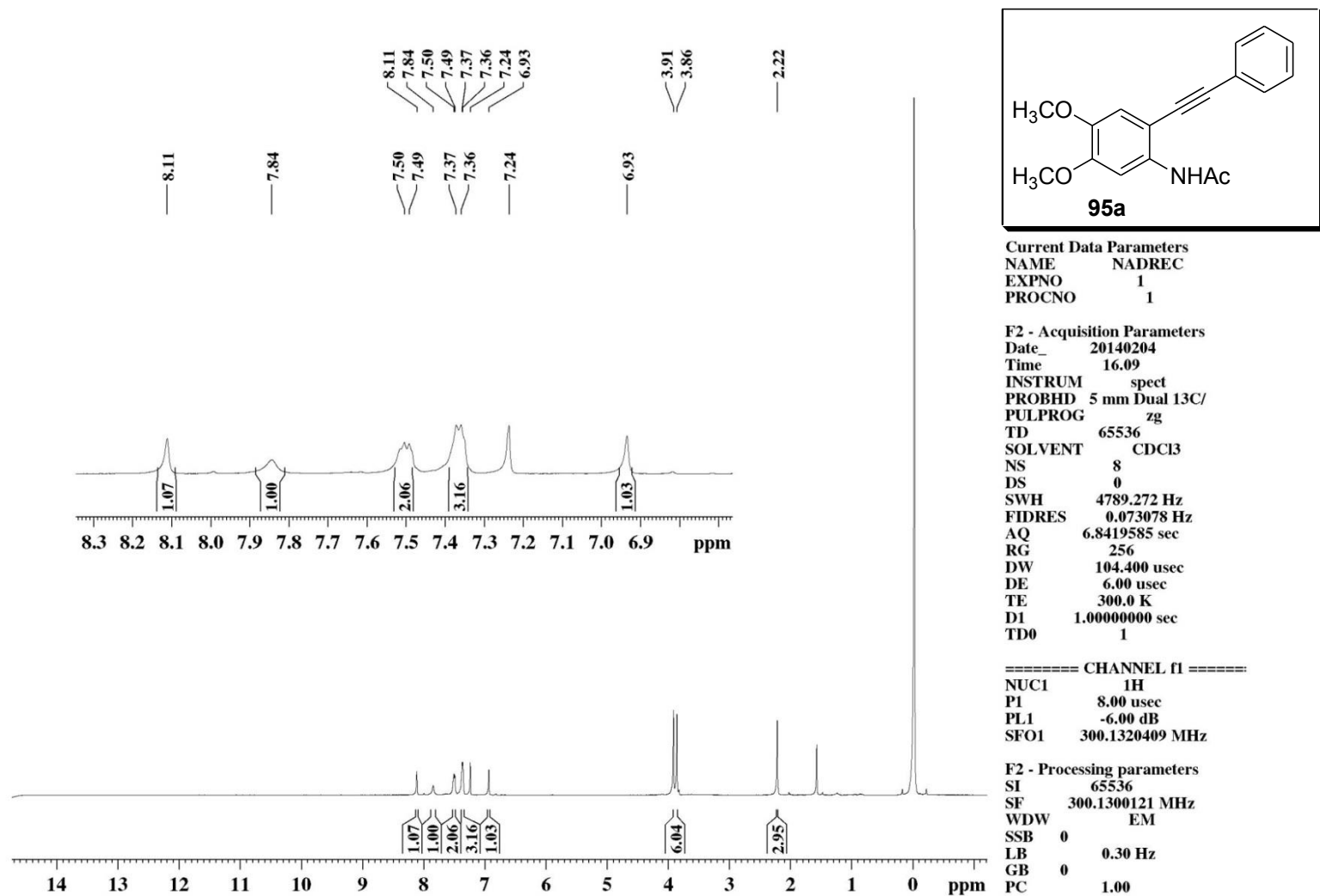
===== CHANNEL f2 ==  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 PL13 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677498 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

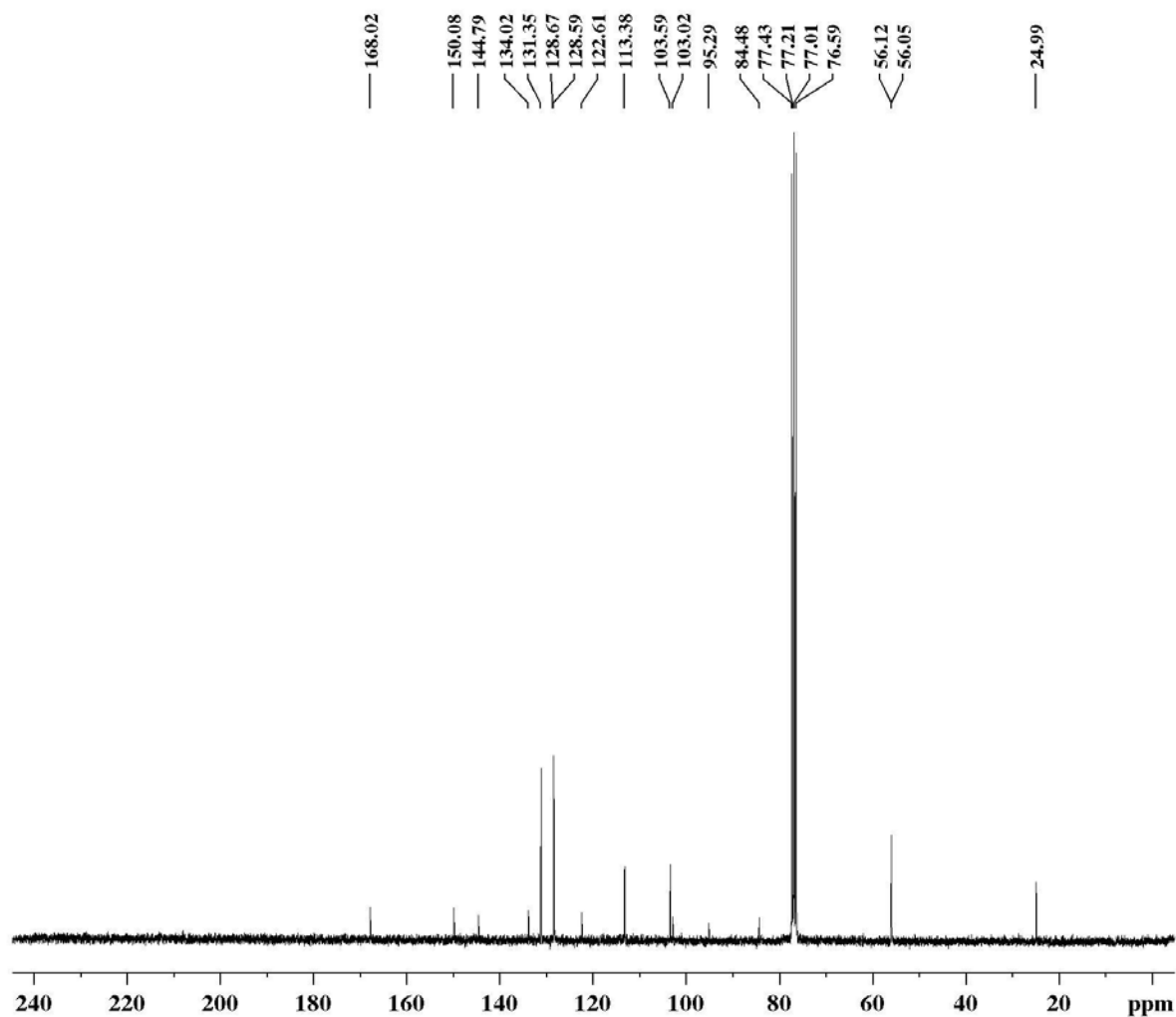
**Espectro 12.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-etinil-1,3-benzodioxol **71c**.



Espectro 13. Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-etinil-1,3-benzodioxol **71c**.



**Espectro 14.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do *N*-4,5-dimetoxi-2-(2-feniletíl)fenilacetamida **95a**.



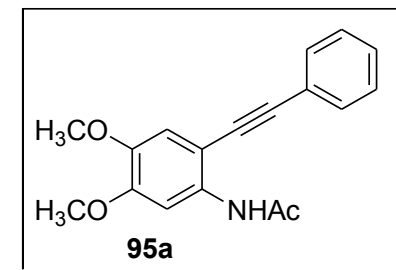
Current Data Parameters  
 NAME NADREC  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20140312  
 Time 14.24  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 7049  
 DS 2  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.574719 Hz  
 AQ 0.8699904 sec  
 RG 13004  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.1500001 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 0.05000000 sec  
 TD0 1

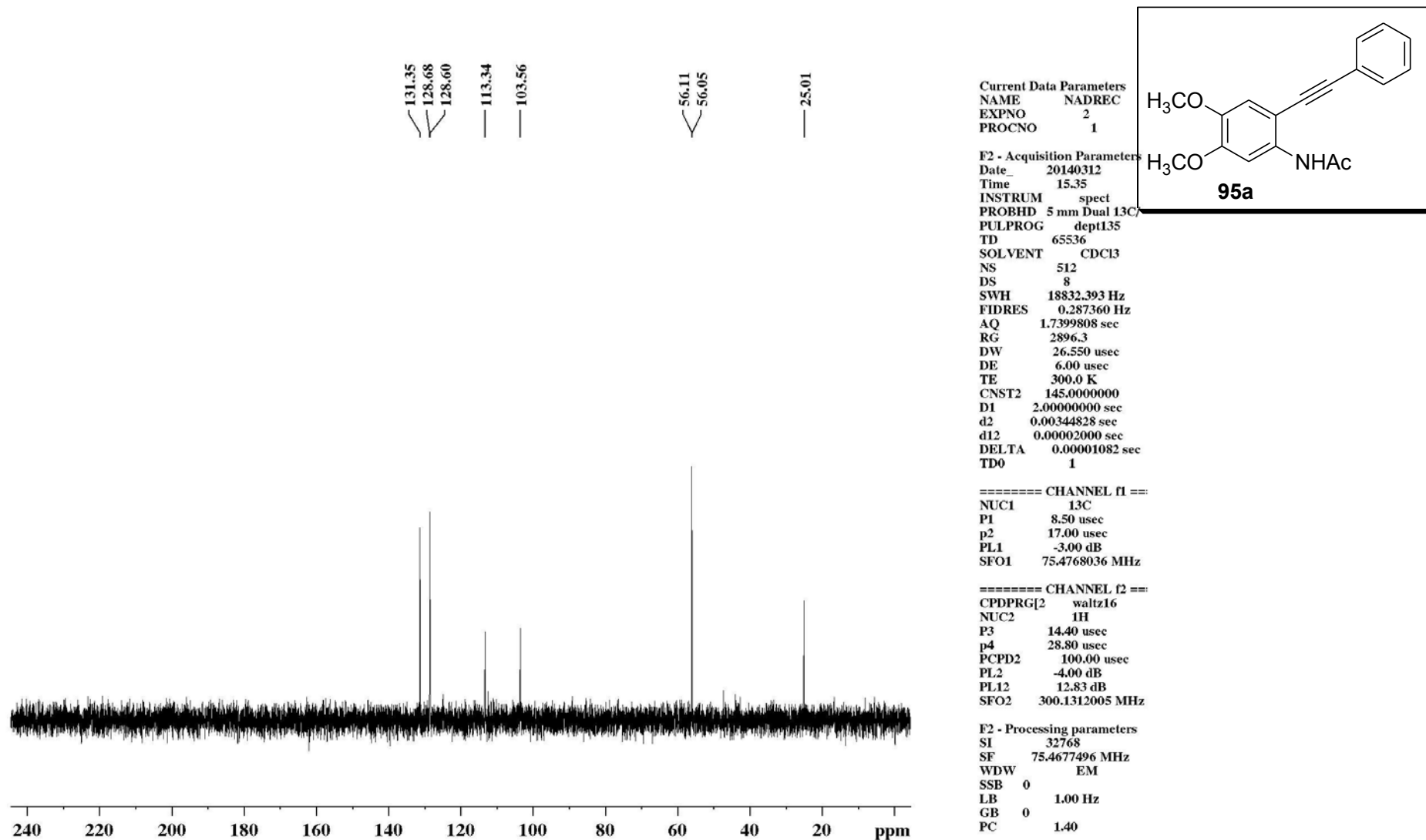
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 PL13 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

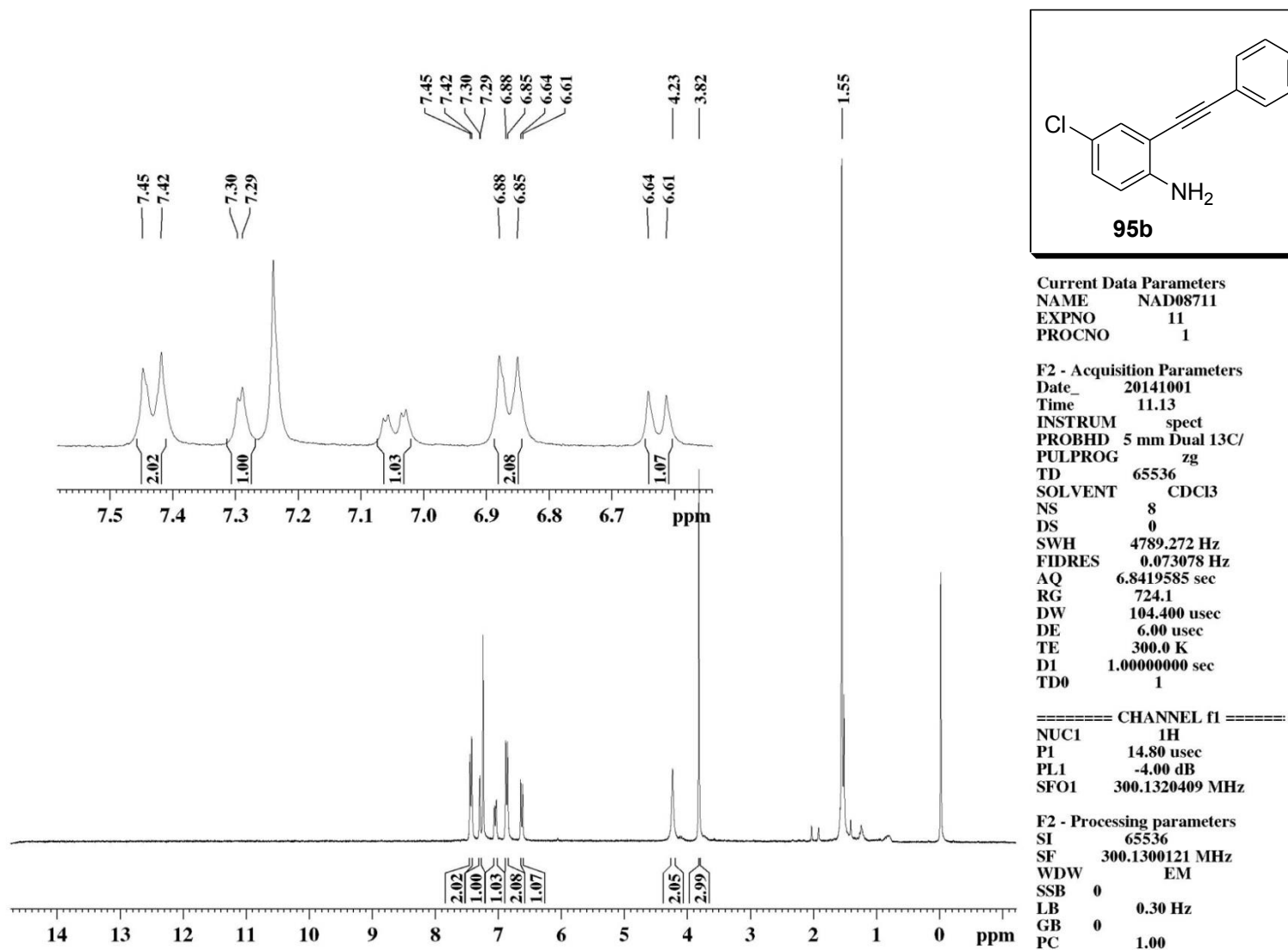
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677498 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



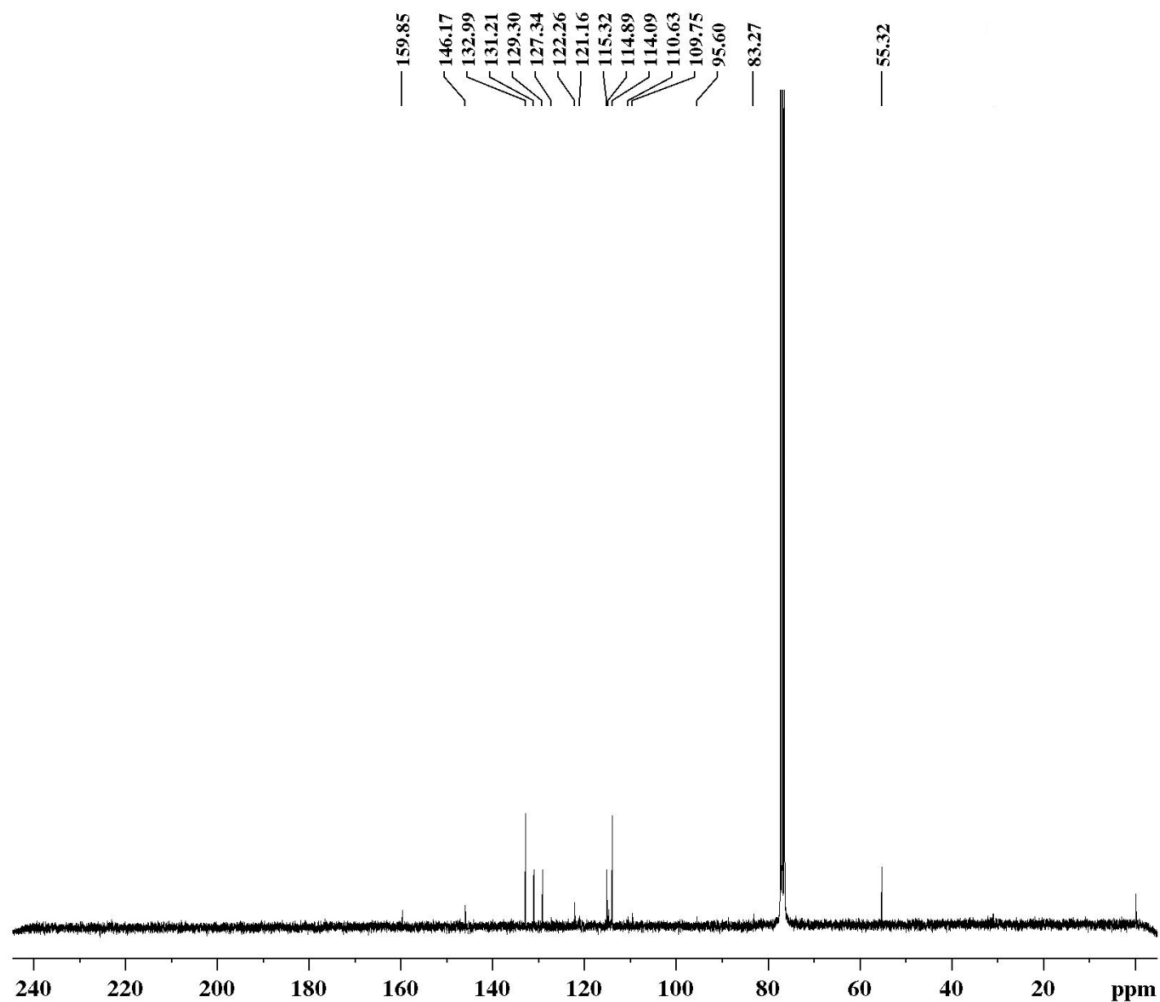
**Espectro 15.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do *N*-4,5-dimetoxi-2-(2-feniletíl)fenilacetamida **95a**.



**Espectro 16.** Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do *N*-4,5-dimetoxi-2-(2-feniletil)fenilacetamida **95a**.



**Espectro 17.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-cloro(2-(4-metoxifenil)etil)anilina **95b**.



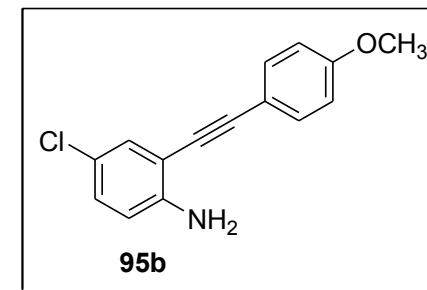
Current Data Parameters  
 NAME NAD08711  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20141015  
 Time 8.07  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 23546  
 DS 2  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.574719 Hz  
 AQ 0.8699904 sec  
 RG 14596.5  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.15000001 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 0.05000000 sec  
 TD0 1

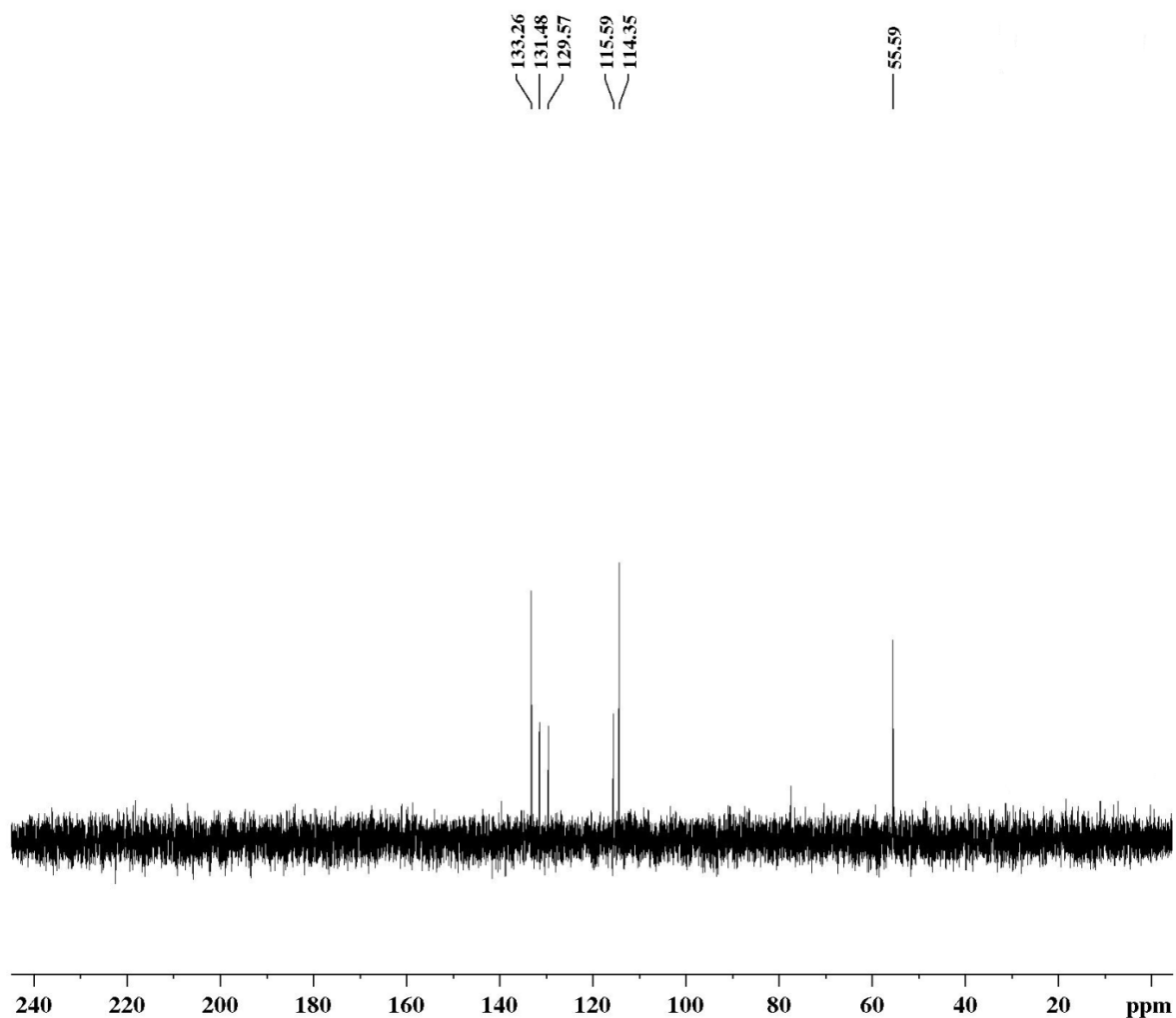
===== CHANNEL f1 ==  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==  
 CPDPRG[2] waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 PL13 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677498 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



Espectro 18. Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-cloro(2-(4-metoxifenil)etnil)anilina **95b**.



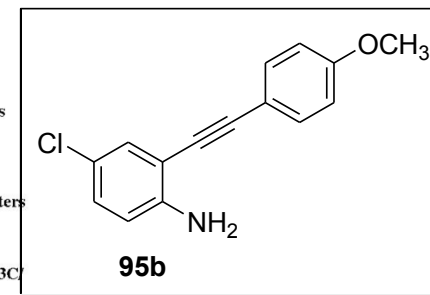
Current Data Parameters  
 NAME NAD08711  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20141015  
 Time 1.02  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 3072  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7399808 sec  
 RG 2896.3  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 d12 0.00002000 sec  
 DELTA 0.00001082 sec  
 TD0 1

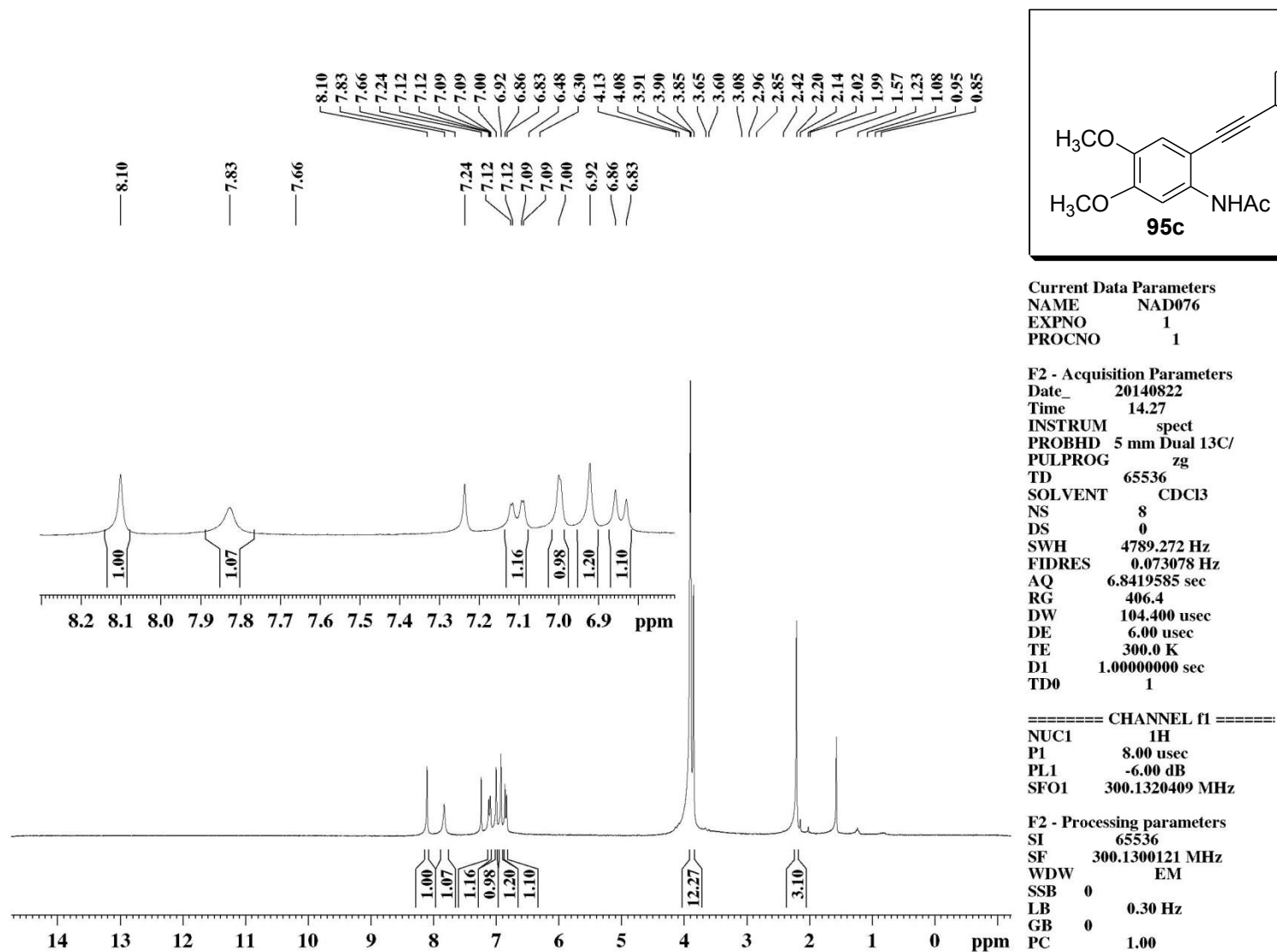
===== CHANNEL f1 ==  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 p2 17.00 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 14.40 usec  
 p4 28.80 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

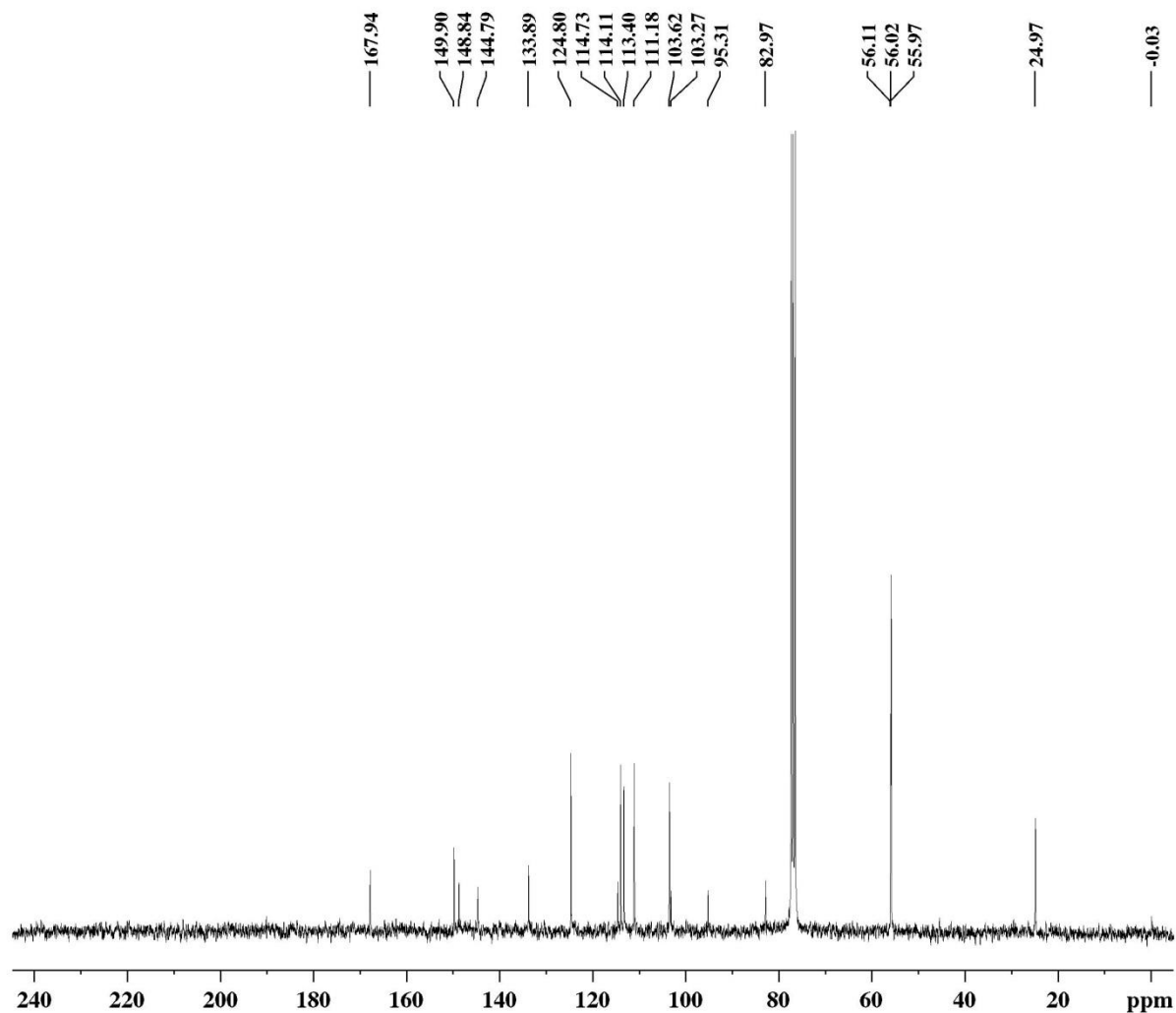
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677299 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



Espectro 19. Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-cloro(2-(4-metoxifenil)etnil)anilina **95b**.



**Espectro 20.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) *N*-(4,5-dimetoxi-2-(3,4-dimetoxifenil)etnil)fenil)acetamida **95c**.



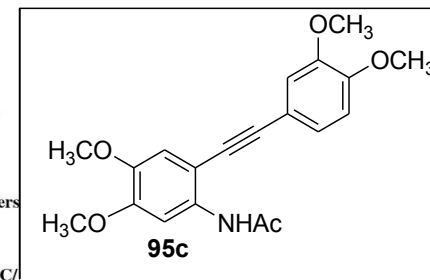
Current Data Parameters  
 NAME NAD071  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20141017  
 Time 14.14  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 6193  
 DS 2  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.574719 Hz  
 AQ 0.8699904 sec  
 RG 13004  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.15000001 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 0.05000000 sec  
 TD0 1

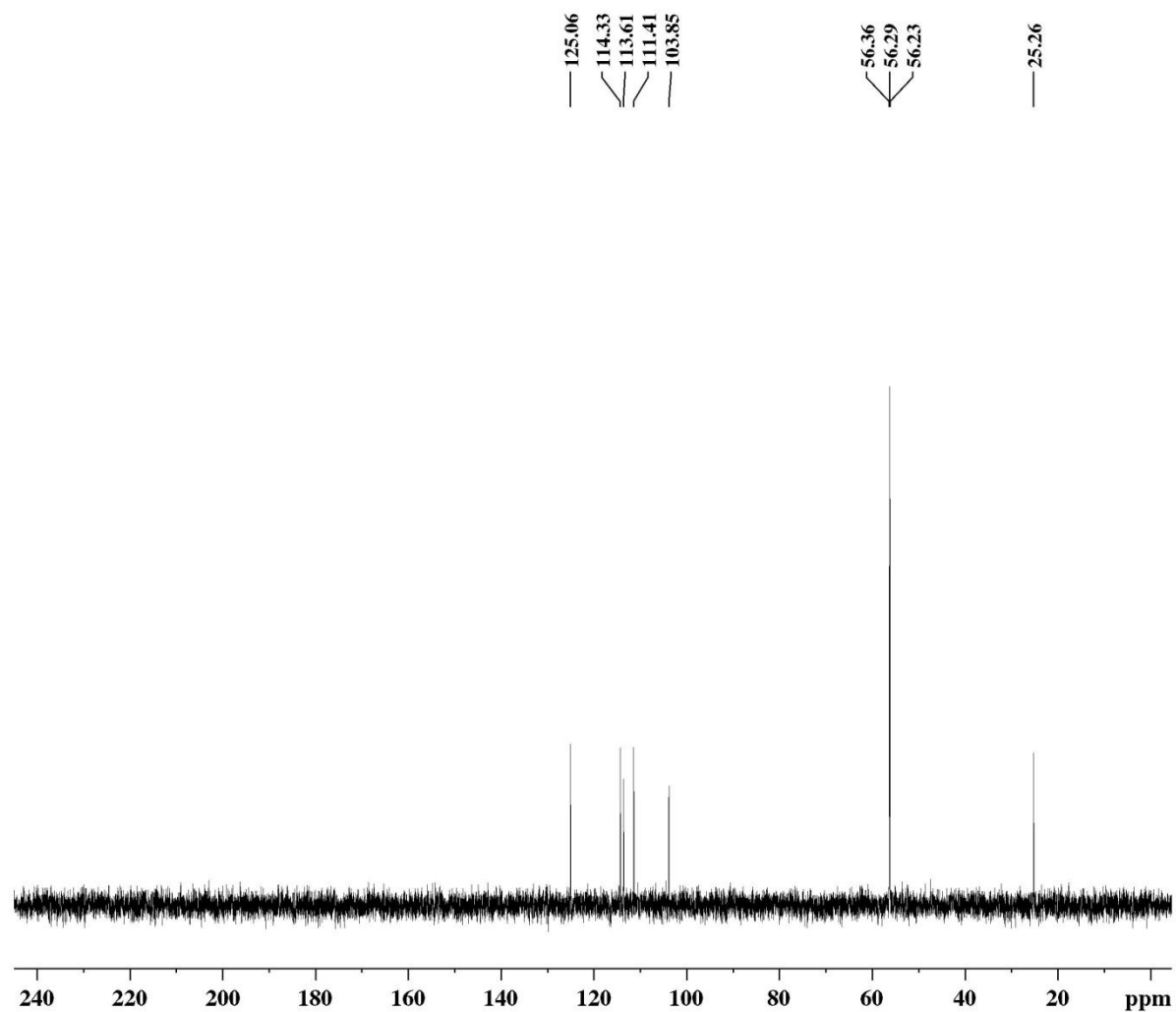
===== CHANNEL f1 ==  
 NUC1 13C  
 P1 8.75 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==  
 CPDPRG[2] waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.59 dB  
 PL13 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677498 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 3.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



Espectro 21. Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) *N*-(4,5-dimetoxi-2-(3,4-dimetoxifenil)etil)fenil)acetamida **95c**.



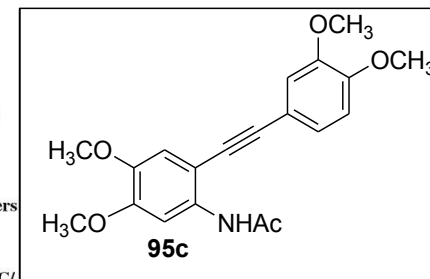
Current Data Parameters  
 NAME NAD071  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20141028  
 Time 16.21  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 512  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7399808 sec  
 RG 6502  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 d12 0.00002000 sec  
 DELTA 0.00001114 sec  
 TD0 1

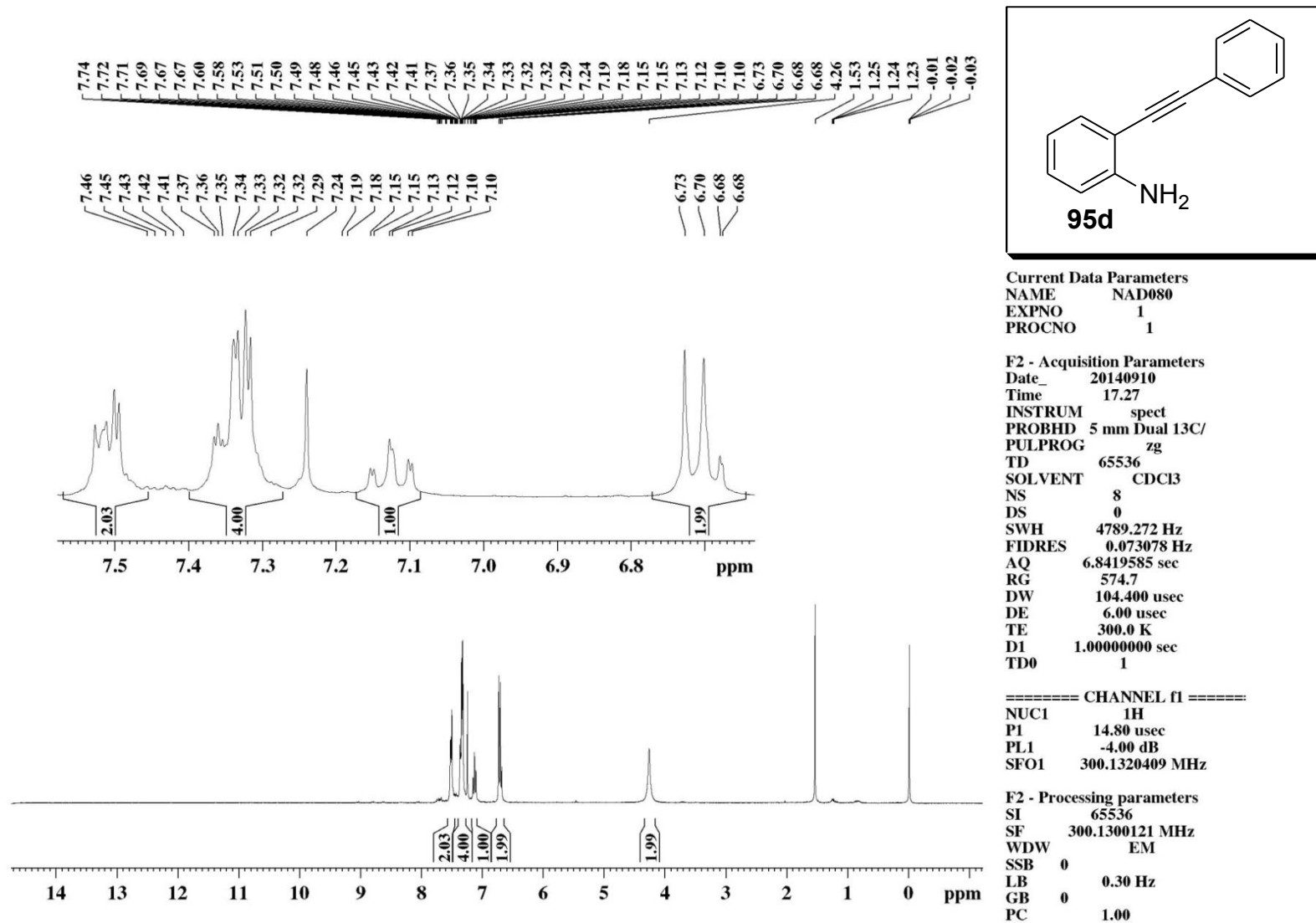
==== CHANNEL f1 ==  
 NUC1 13C  
 P1 8.75 usec  
 p2 17.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ==  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 14.80 usec  
 p4 29.60 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.59 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

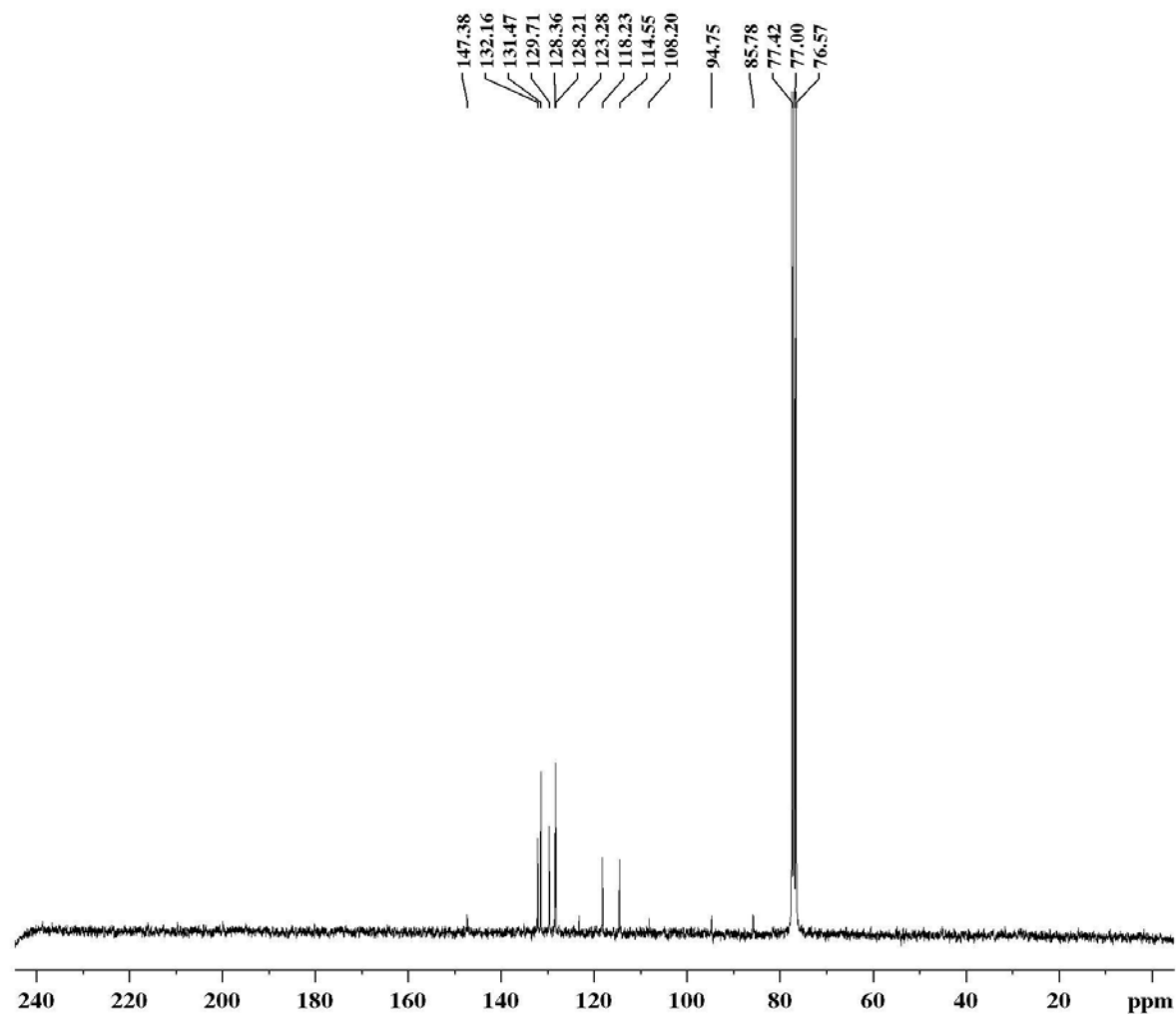
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677299 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



Espectro 22. Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) *N*-(4,5-dimetoxi-2-(3,4-dimetoxifenil)etnil)fenil)acetamida **95c**.



Espectro 23. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, em CDCl<sub>3</sub>) 2-(feniletinil)anilina **95d**.



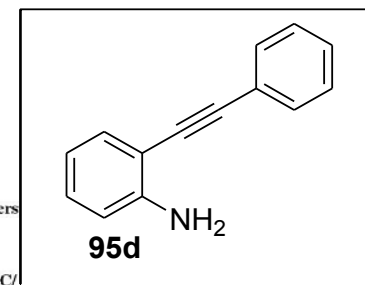
Current Data Parameters  
NAME NAD080c  
EXPNO 3  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20141003  
Time 19.24  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm Dual 13C/  
PULPROG zgpg30  
TD 32768  
SOLVENT CDCl3  
NS 7035  
DS 2  
SWH 18832.393 Hz  
FIDRES 0.574719 Hz  
AQ 0.8699904 sec  
RG 13004  
DW 26.550 usec  
DE 6.00 usec  
TE 300.0 K  
D1 0.1500001 sec  
d11 0.03000000 sec  
DELTA 0.05000000 sec  
TD0 1

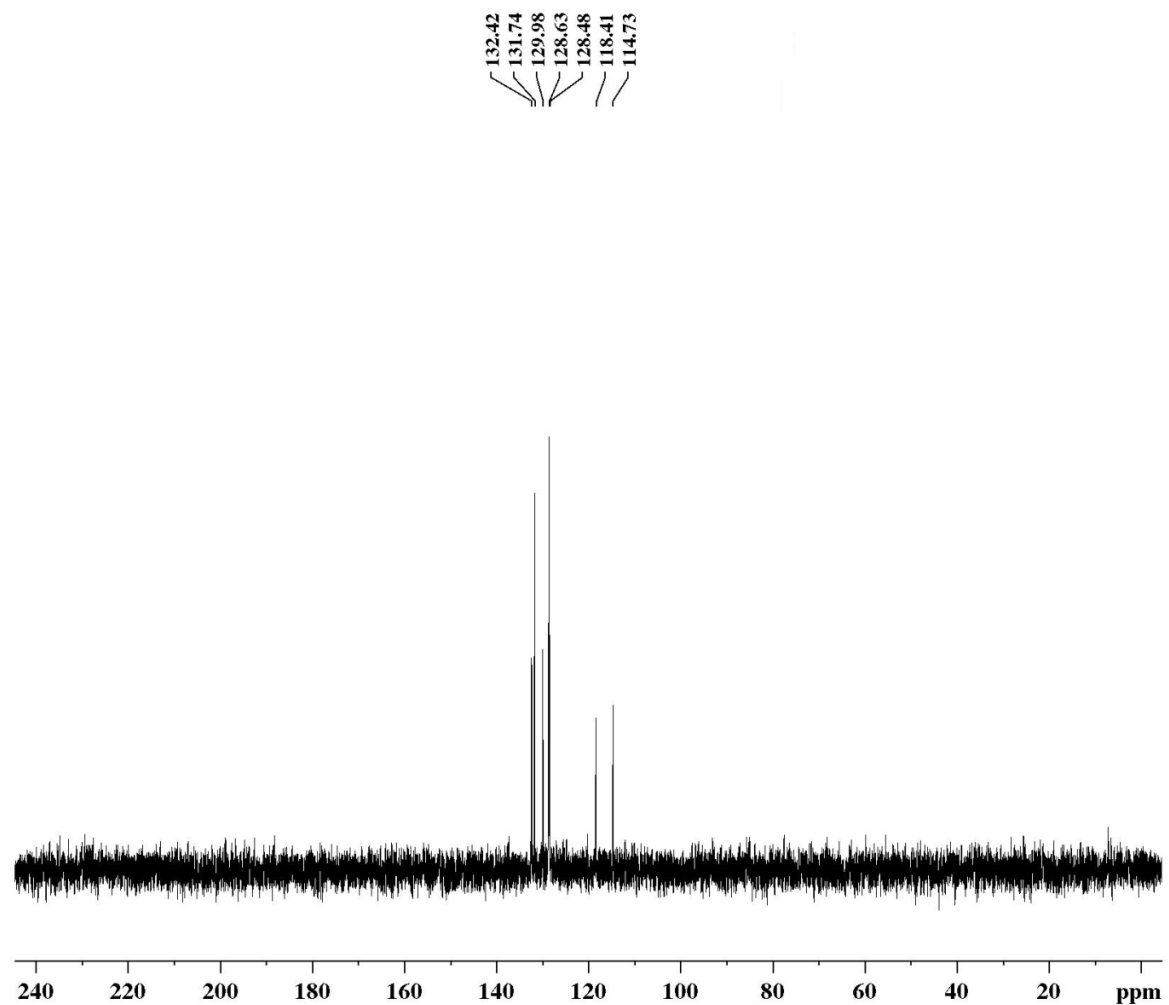
==== CHANNEL f1 ===  
NUC1 13C  
P1 8.75 usec  
PL1 -3.00 dB  
SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ===  
CPDPRG2 waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -4.00 dB  
PL12 12.59 dB  
PL13 12.83 dB  
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 75.4677498 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 3.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40



Espectro 24. Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) 2-(feniletinil)anilina **95d**.



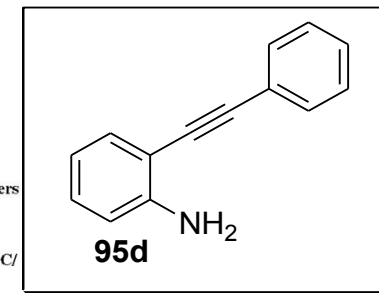
Current Data Parameters  
 NAME NAD080  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20141023  
 Time 15.22  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 2984  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7399808 sec  
 RG 10321.3  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 d12 0.00002000 sec  
 DELTA 0.00001114 sec  
 TD0 1

===== CHANNEL f1 ==  
 NUC1 13C  
 P1 8.75 usec  
 p2 17.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

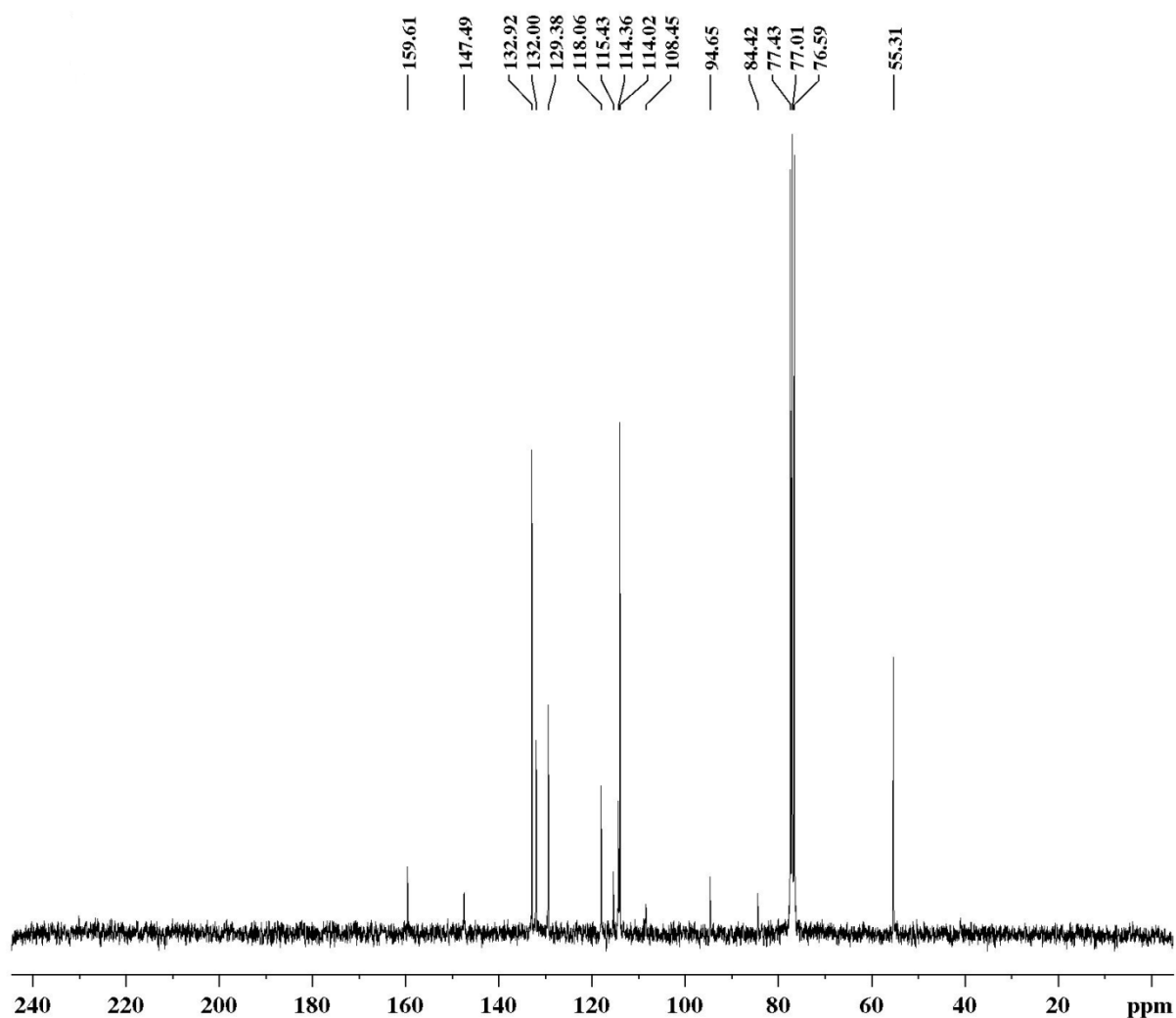
===== CHANNEL f2 ==  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 14.80 usec  
 p4 29.60 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.59 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677299 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



**Espectro 25.** Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) 2-(feniletinil)anilina **95d**.





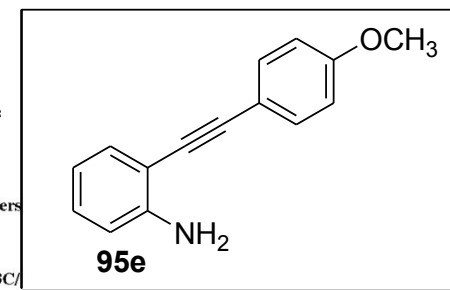
Current Data Parameters  
 NAME NAD073  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20140904  
 Time 17.38  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 2692  
 DS 2  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.574719 Hz  
 AQ 0.8699904 sec  
 RG 13004  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.15000001 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 0.05000000 sec  
 TD0 1

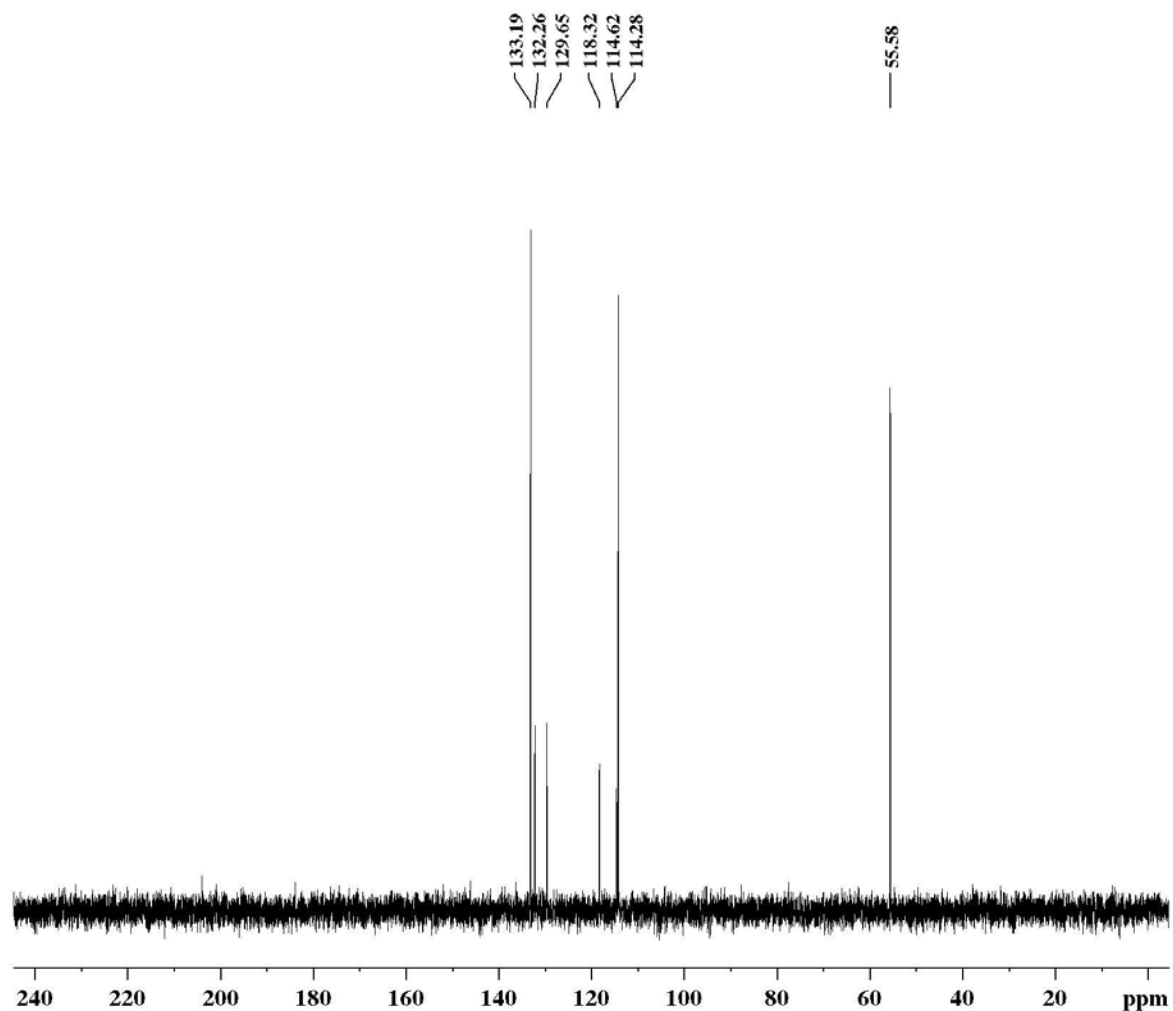
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 8.75 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG[2] waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.59 dB  
 PL13 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677498 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 3.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



Espectro 27. Espectro de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(4-metoxifenil)etinilanilina **95e**.



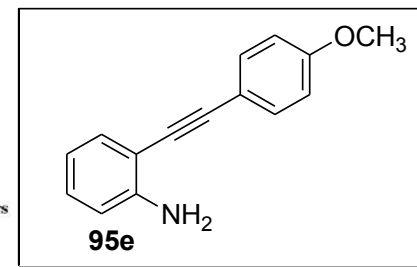
Current Data Parameters  
 NAME NAD073  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20140904  
 Time 18.12  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 512  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7399808 sec  
 RG 4597.6  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 d12 0.00002000 sec  
 DELTA 0.00001114 sec  
 TD0 1

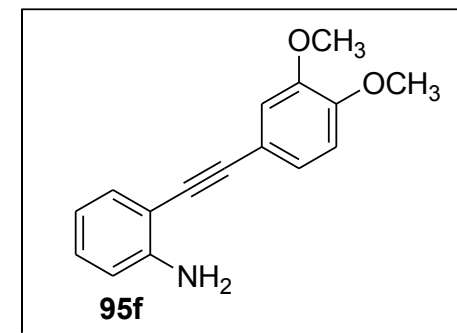
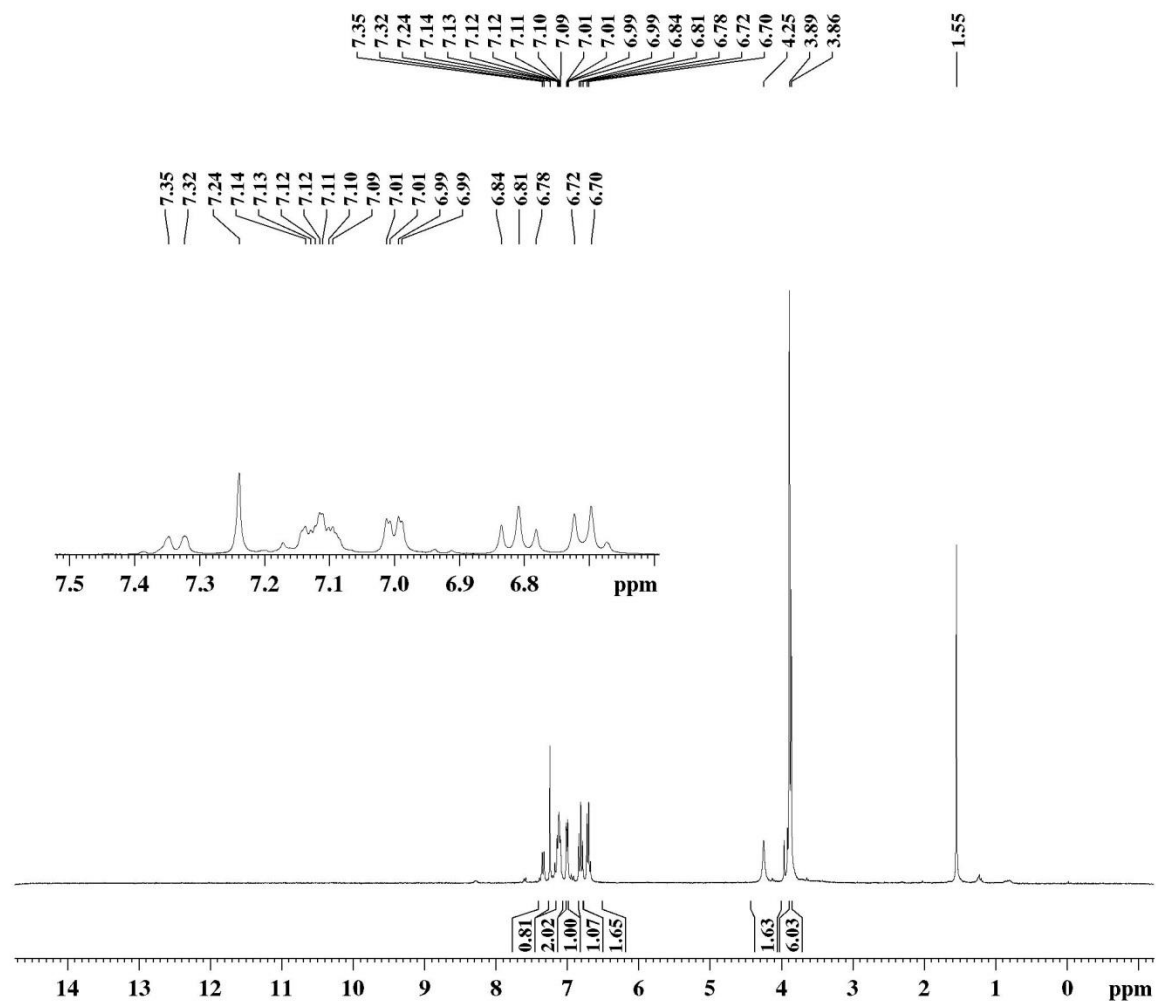
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 8.75 usec  
 p2 17.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 14.80 usec  
 p4 29.60 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.59 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677299 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



Espectro 28. Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(4-metoxifenil)etnilanilina **95e**.



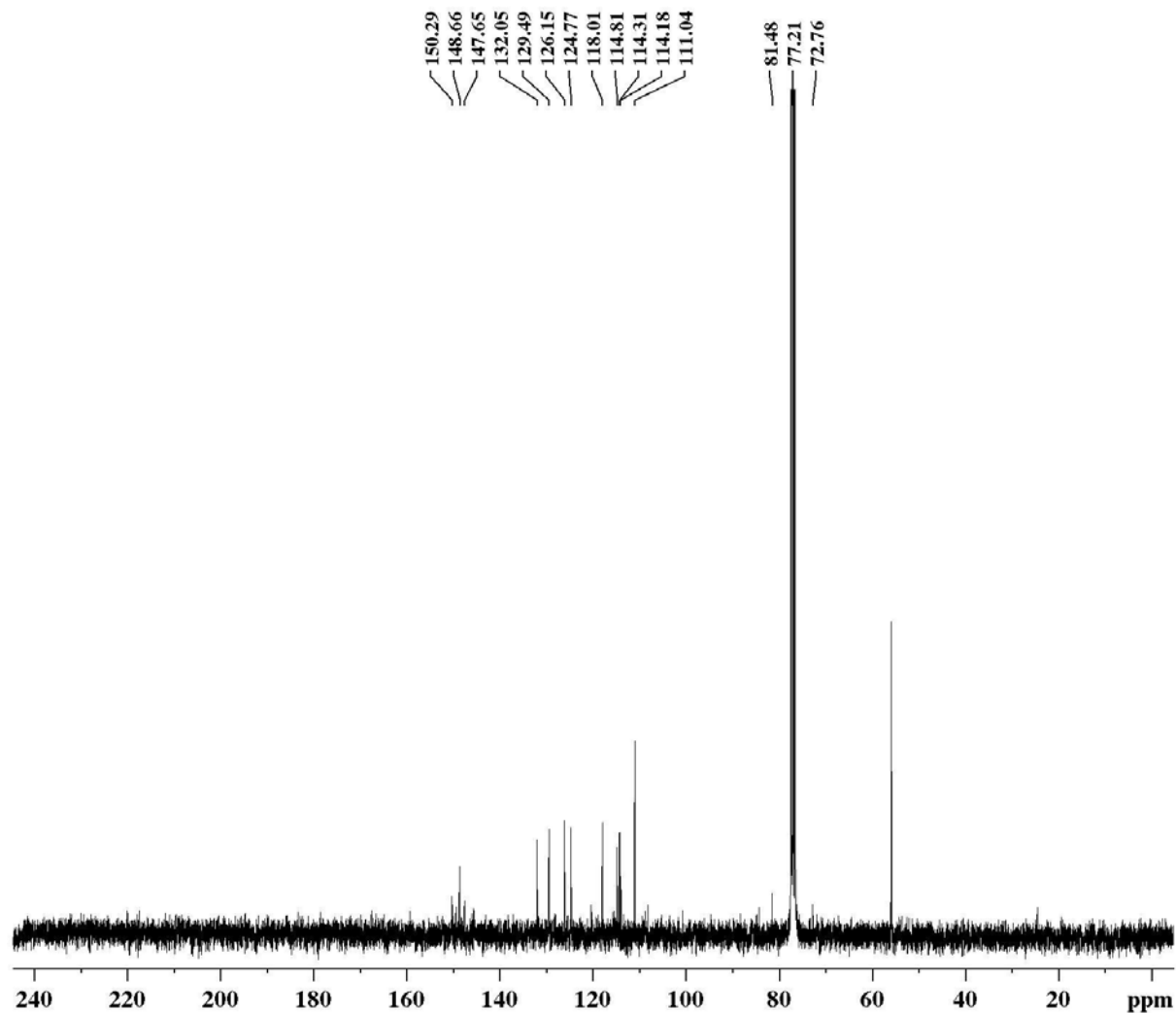
Current Data Parameters  
 NAME DIMETOXIREP  
 EXPNO 10  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20140822  
 Time 10.45  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG zg  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 8  
 DS 0  
 SWH 4789.272 Hz  
 FIDRES 0.073078 Hz  
 AQ 6.8419585 sec  
 RG 574.7  
 DW 104.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 8.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.1300121 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

Espectro 29. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, em CDCl<sub>3</sub>) do 2-(3,4-dimetoxifenil)etinilanilina **95f**.



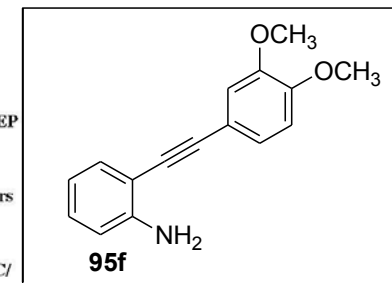
Current Data Parameters  
 NAME DIMETOXIREP  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20140822  
 Time 12.24  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 4134  
 DS 2  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.574719 Hz  
 AQ 0.8699904 sec  
 RG 13004  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.15000001 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 0.05000000 sec  
 TD0 1

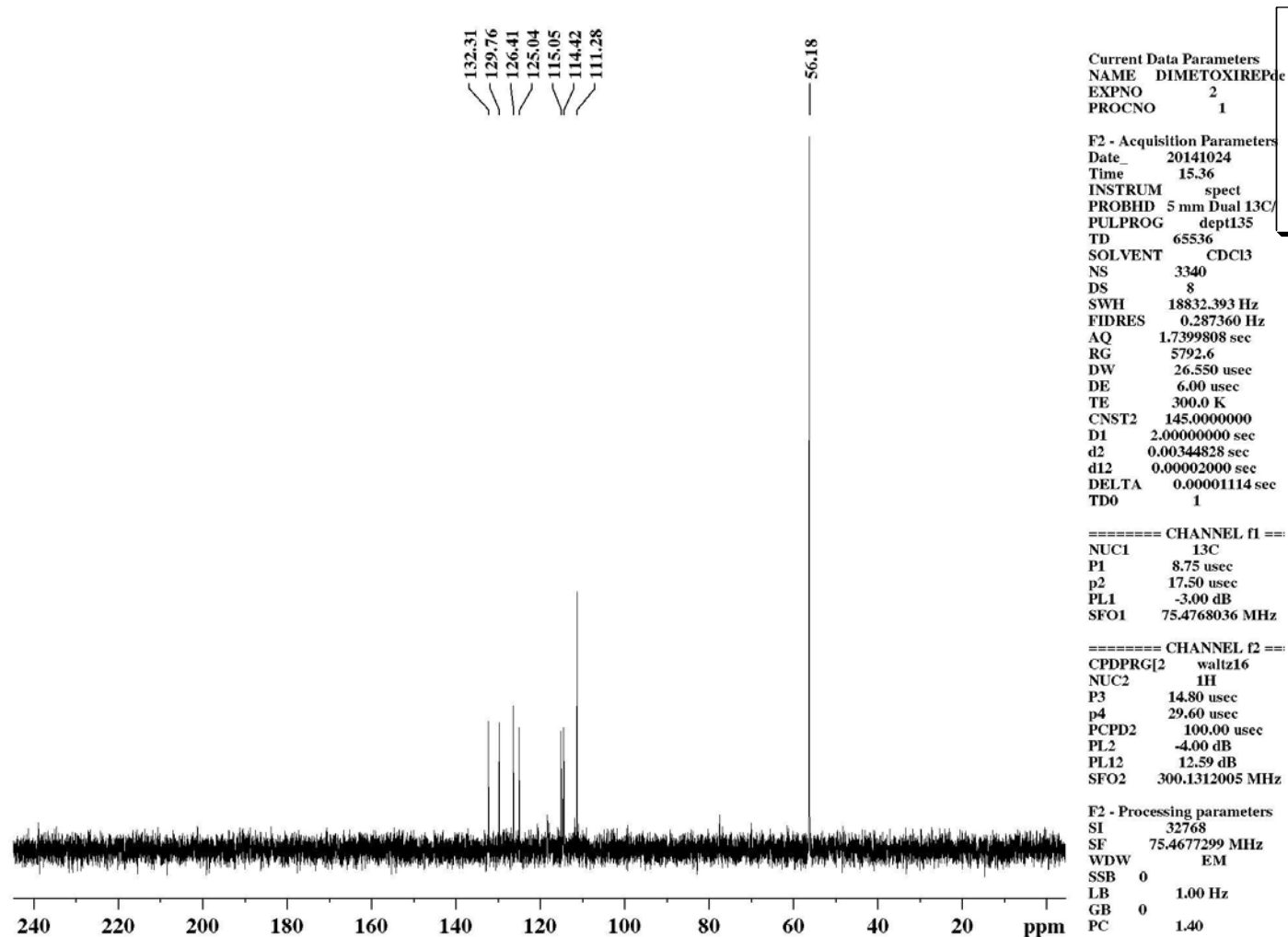
==== CHANNEL f1 ====  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ====  
 CPDPRG[2] waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 PL13 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

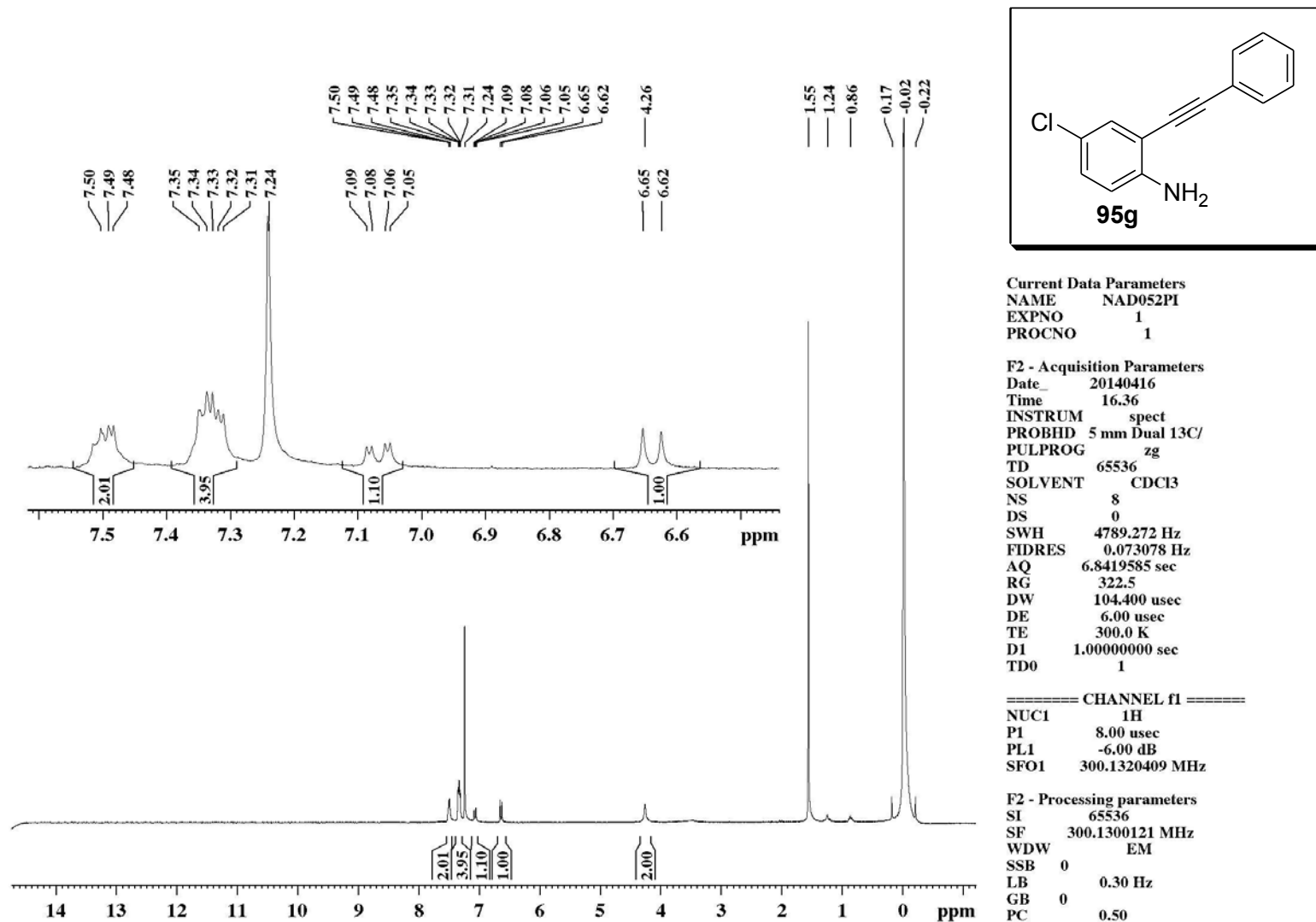
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677498 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



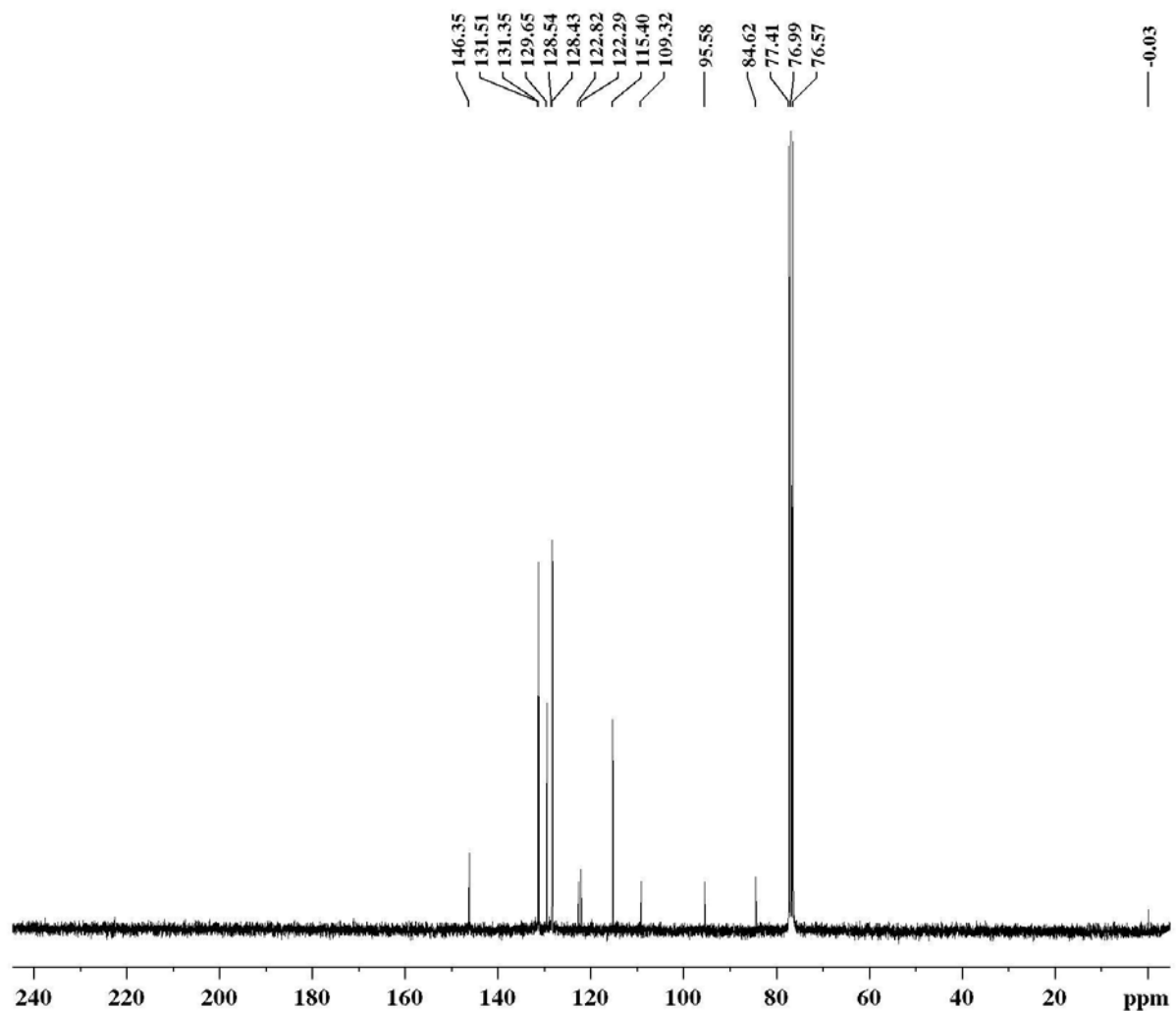
Espectro 30. Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(3,4-dimetoxifenil)etinilanilina **95f**.



**Espectro 31.** Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(3,4-dimetoxifenil)etinilanilina **95f**.



**Espectro 32.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-cloro-(2-feniletinil)anilina **95g**.



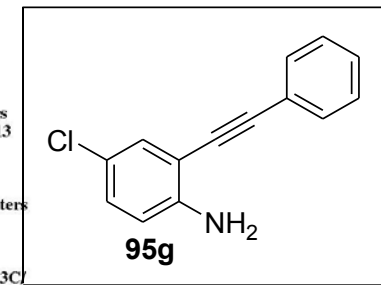
Current Data Parameters  
 NAME NAD52PIC13  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20141014  
 Time 17.52  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 3741  
 DS 2  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.574719 Hz  
 AQ 0.8699904 sec  
 RG 13004  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.15000001 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 0.05000000 sec  
 TD0 1

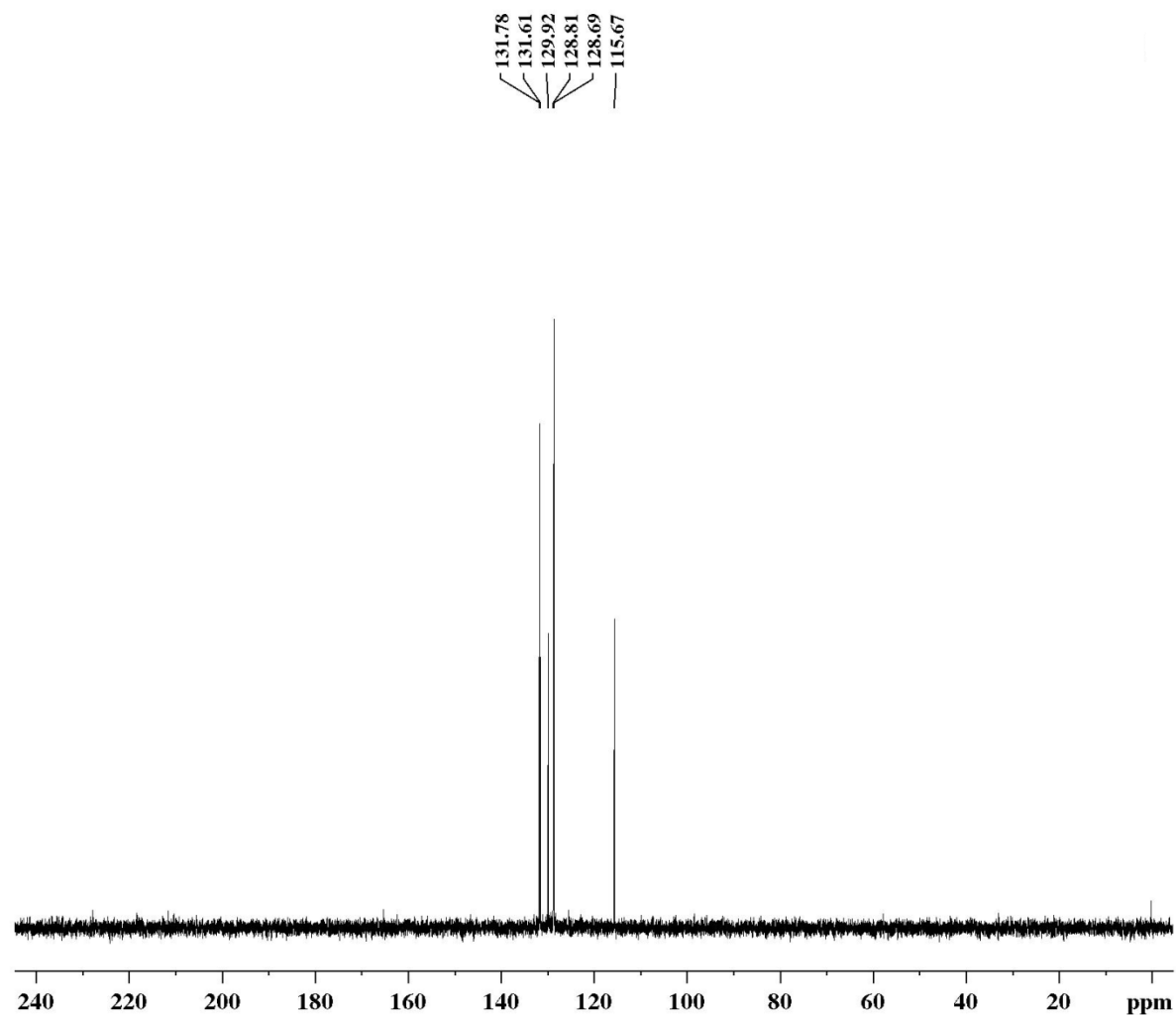
==== CHANNEL f1 ===  
 NUC1 13C  
 P1 8.75 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ===  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.59 dB  
 PL13 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677498 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



Espectro 33. Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-cloro-(2-feniletinil)anilina **95g**.



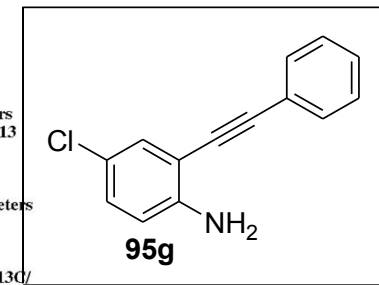
Current Data Parameters  
 NAME NAD52PIC13  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20141014  
 Time 21.41  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 3041  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7399808 sec  
 RG 6502  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 d12 0.00002000 sec  
 DELTA 0.00001114 sec  
 TD0 1

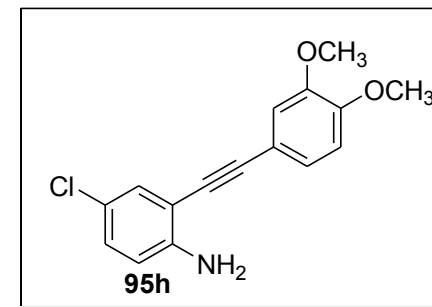
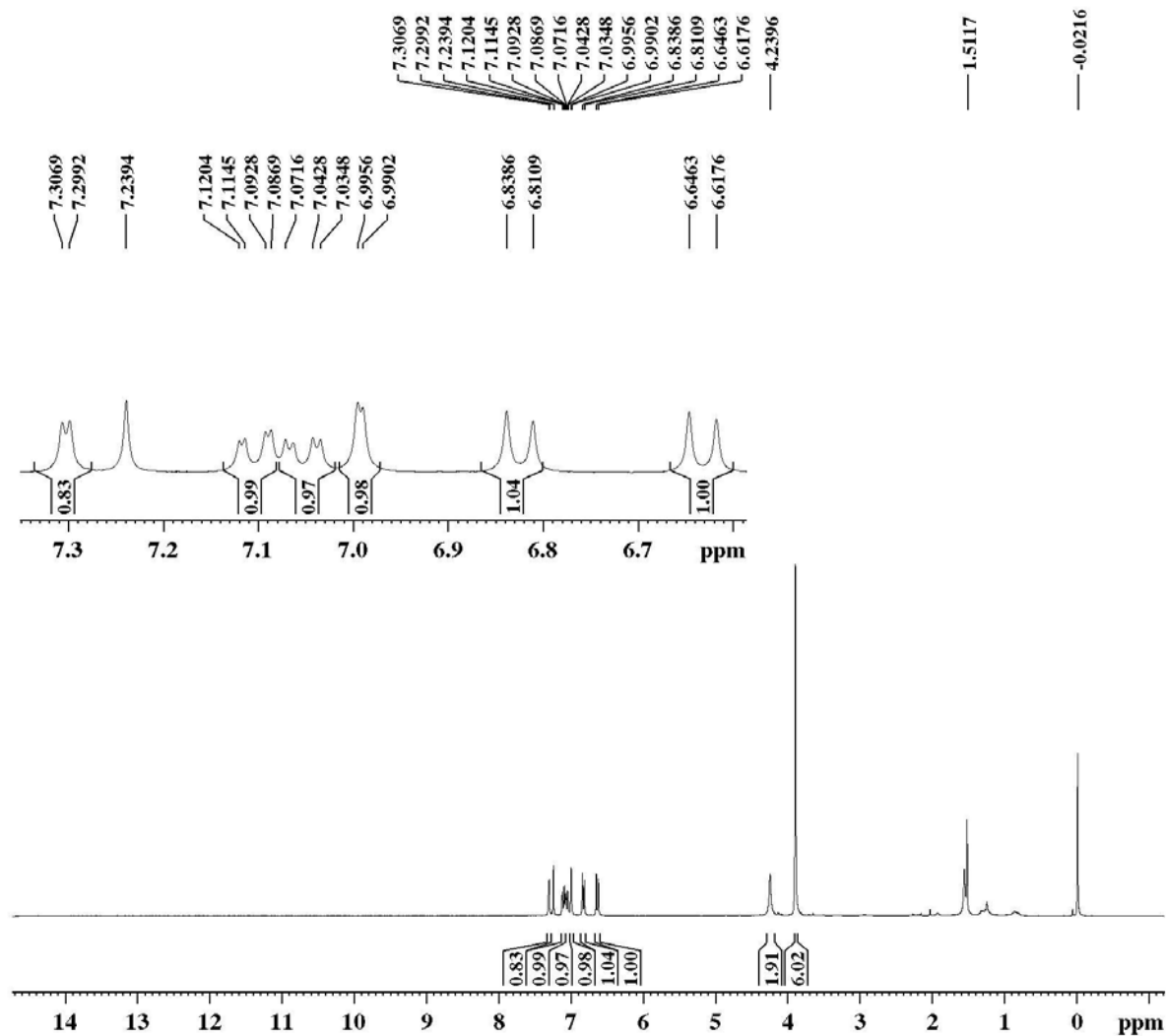
===== CHANNEL f1 ==  
 NUC1 13C  
 P1 8.75 usec  
 p2 17.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==  
 CPDPRG[2] waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 14.80 usec  
 p4 29.60 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.59 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677299 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



**Espectro 34.** Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-cloro-(2-feniletinil)anilina **95g**.



## Current Data Parameters

NAME NAD086A  
EXPNO 1  
PROCNO 1

## F2 - Acquisition Parameters

Date\_ 20141016  
Time 11.53  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm Dual 13C/  
PULPROG zg  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 8  
DS 0  
SWH 4789.272 Hz  
FIDRES 0.073078 Hz  
AQ 6.8419585 sec  
RG 574.7  
DW 104.400 usec  
DE 6.00 usec  
TE 300.0 K  
D1 1.00000000 sec  
TD0 1

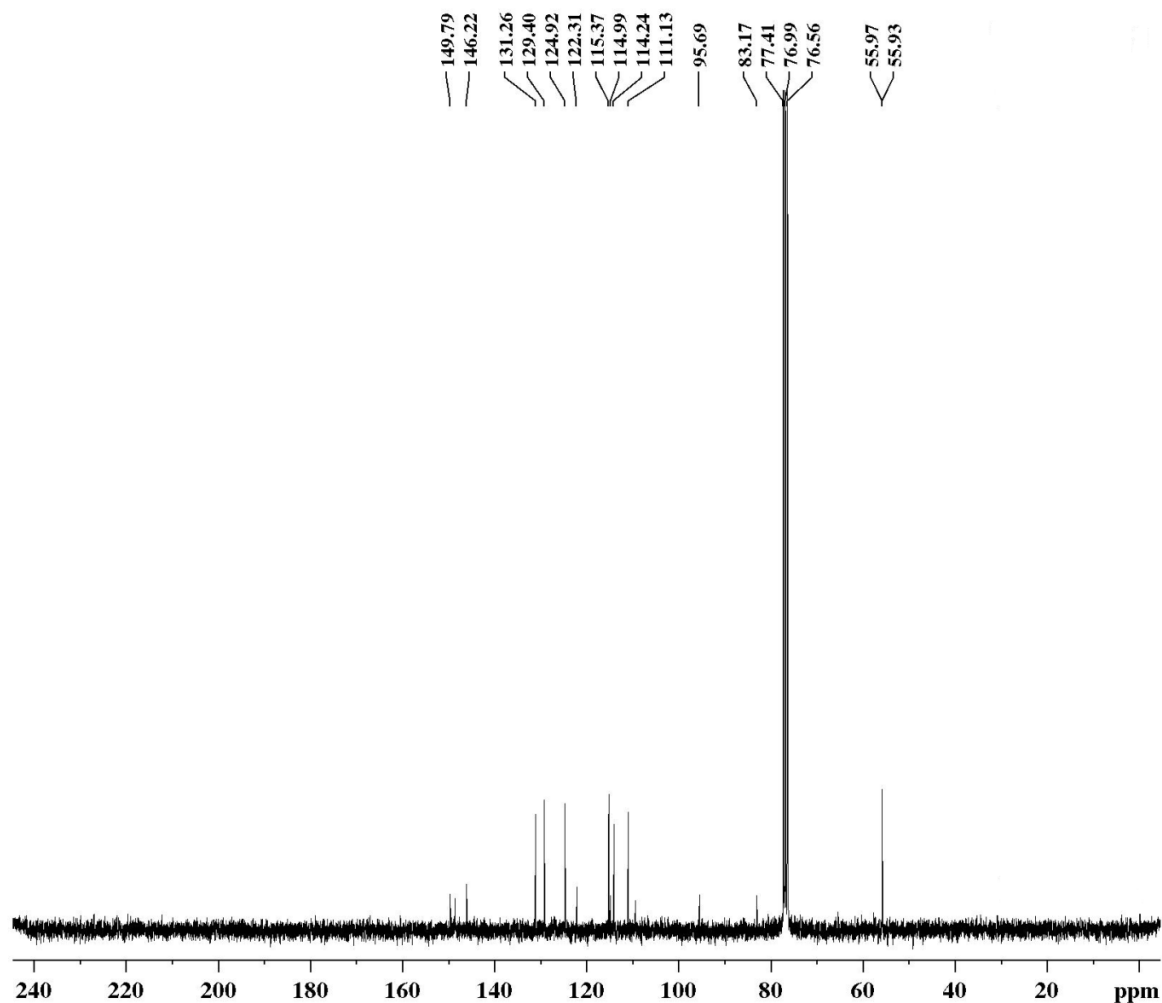
## ===== CHANNEL f1 =====

NUC1 1H  
P1 14.80 usec  
PL1 -4.00 dB  
SFO1 300.1320409 MHz

## F2 - Processing parameters

SI 65536  
SF 300.1300121 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

Espectro 35. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-cloro-2-(3,4dimetoxifenil)etnilanilina **95h**.



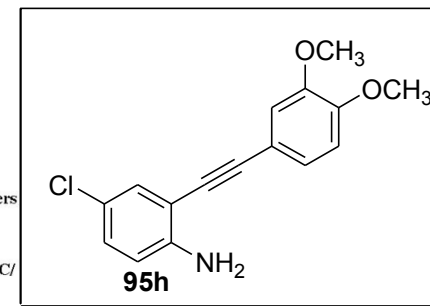
Current Data Parameters  
 NAME NAD086A  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20141016  
 Time 13.44  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 4935  
 DS 2  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.574719 Hz  
 AQ 0.8699904 sec  
 RG 13004  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.15000001 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 0.05000000 sec  
 TD0 1

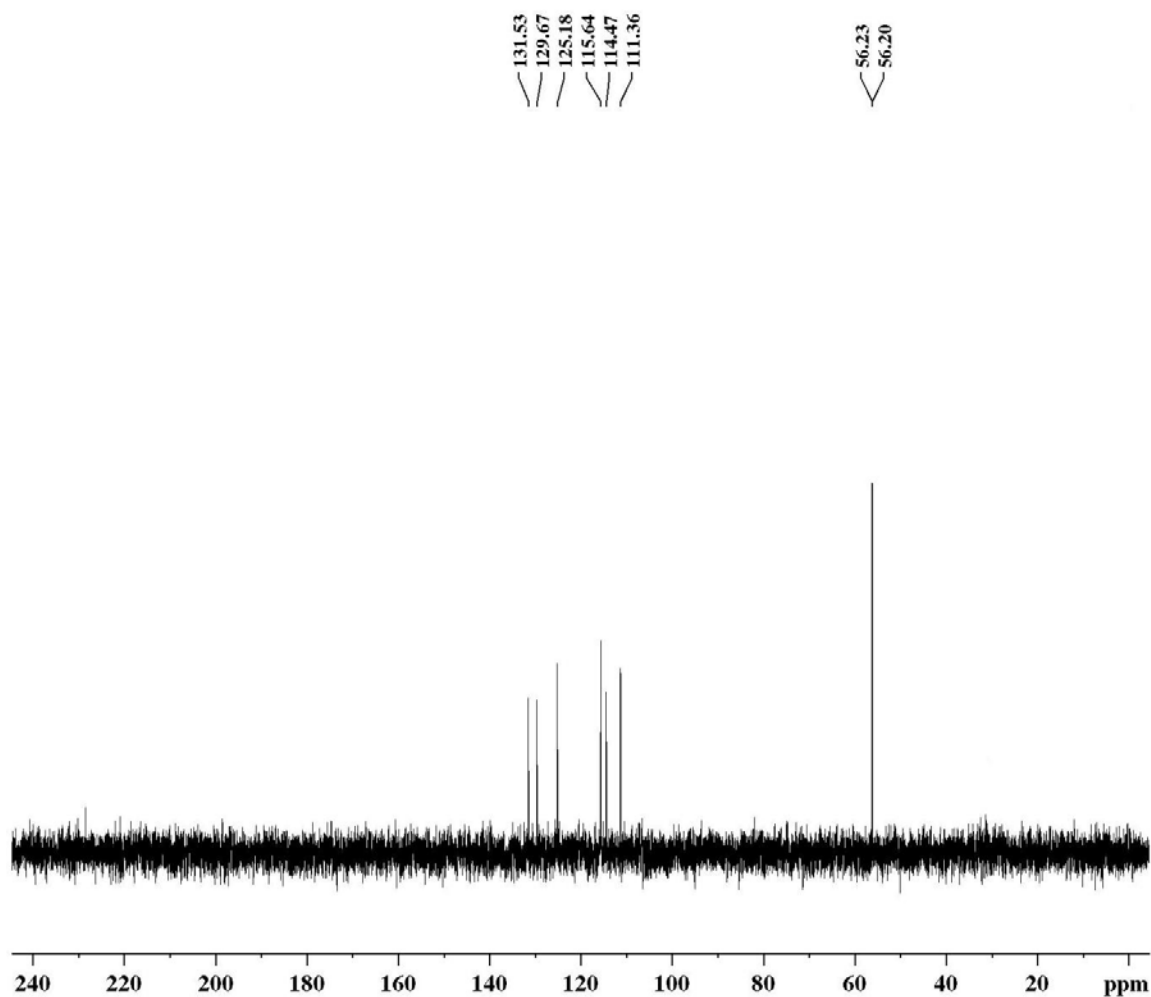
==== CHANNEL f1 ===  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ===  
 CPDPRG[2] waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 PL13 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677498 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



Espectro 36. Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-cloro-2-(3,4dimetoxifenil)etinilanilina **95h**.



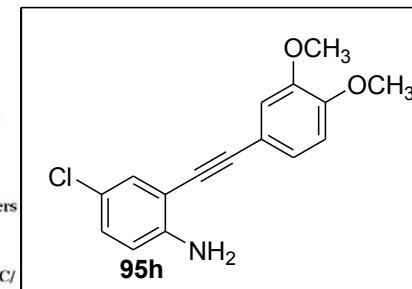
Current Data Parameters  
 NAME NAD086A  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20141016  
 Time 13.06  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 1024  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7399808 sec  
 RG 2896.3  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 d12 0.00002000 sec  
 DELTA 0.00001082 sec  
 TD0 1

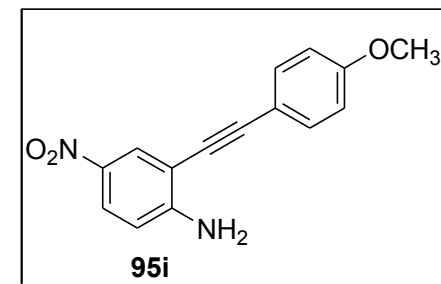
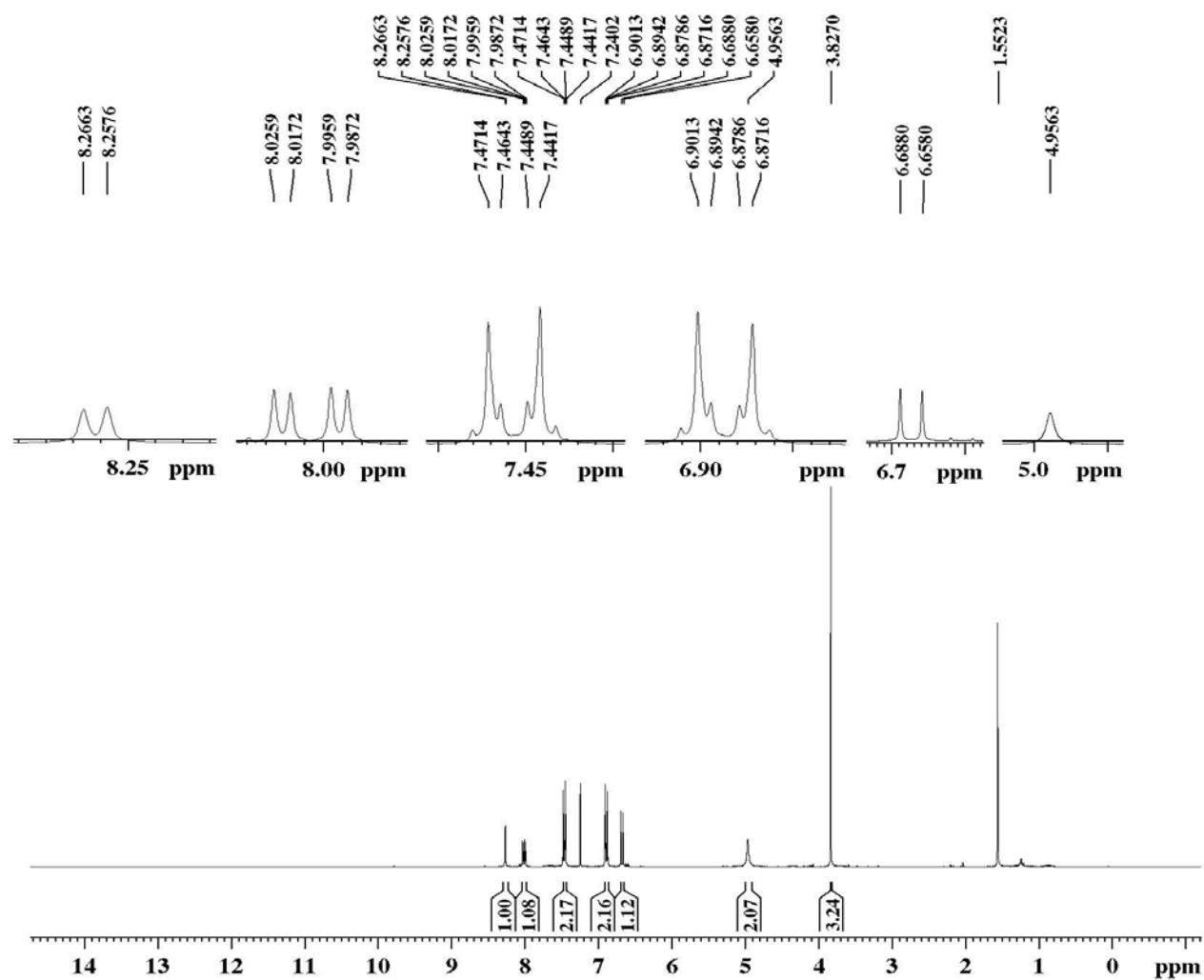
==== CHANNEL f1 ===  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 p2 17.00 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ===  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 14.40 usec  
 p4 28.80 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677299 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



Espectro 37. Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-cloro-2-(3,4dimetoxifenil)etilanilina **95h**.



Current Data Parameters  
 NAME NAD091  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

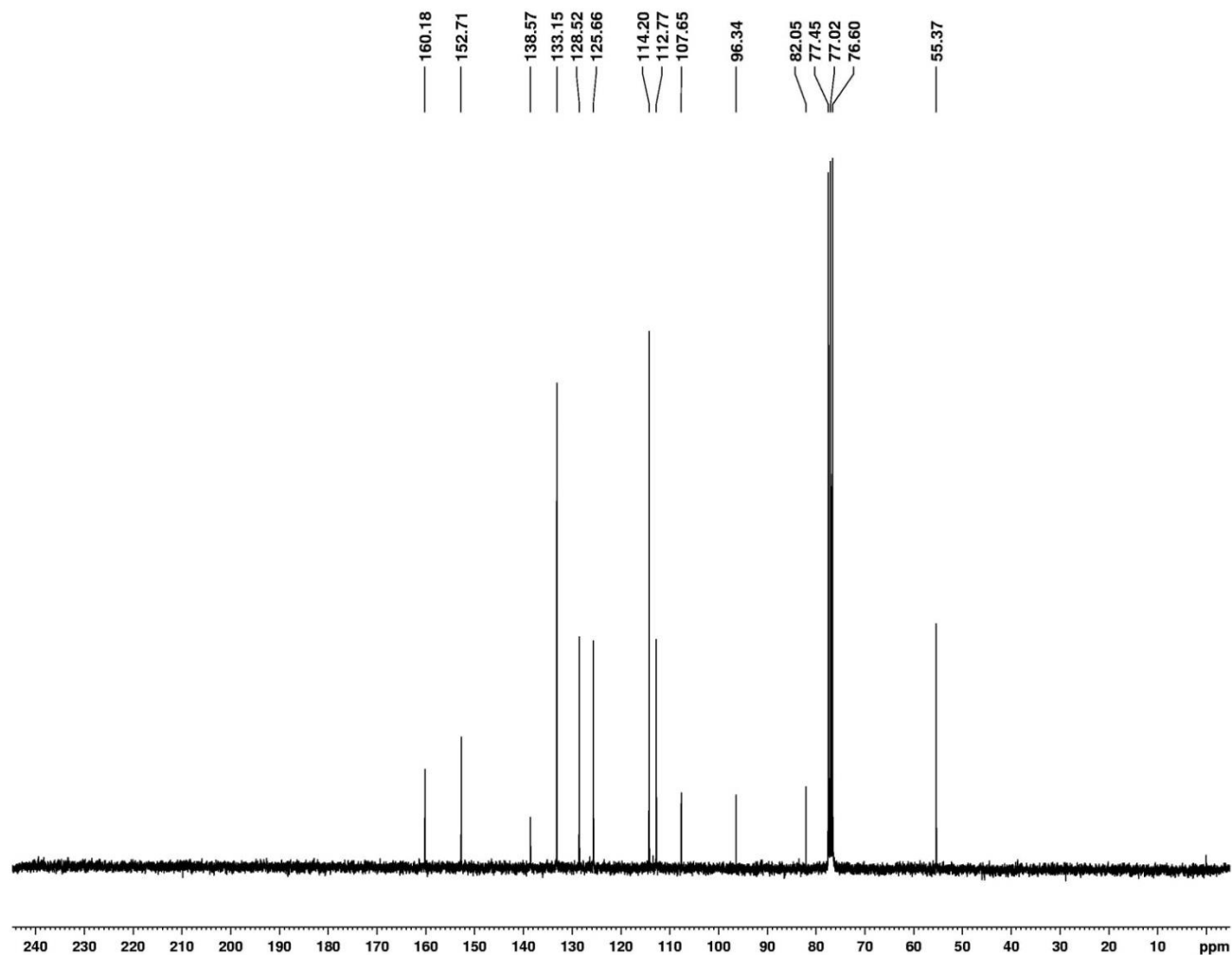
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20141216  
 Time 12.04  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG zg  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 8  
 DS 0  
 SWH 4789.272 Hz  
 FIDRES 0.073078 Hz  
 AQ 6.8419585 sec  
 RG 574.7  
 DW 104.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 14.80 usec  
 PL1 -4.00 dB  
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.1300121 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

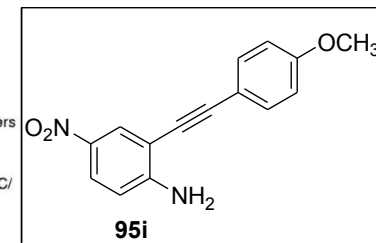
**Espectro 38.** Espectro de  $^1\text{H}$  (300MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(2-(4-metóxi-fenil)etnil)-4-nitrobenzamina **95i**.

13c- CDCl3 - NAD091-abril - ACMB - Nadia



Current Data Parameters  
 NAME NAD091-abril  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150408  
 Time\_ 12.49  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 1790  
 DS 2  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.574719 Hz  
 AQ 0.8700404 sec  
 RG 13004  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 2.0000000 sec  
 d11 0.0300000 sec  
 DELTA 1.8999998 sec  
 TDO 1



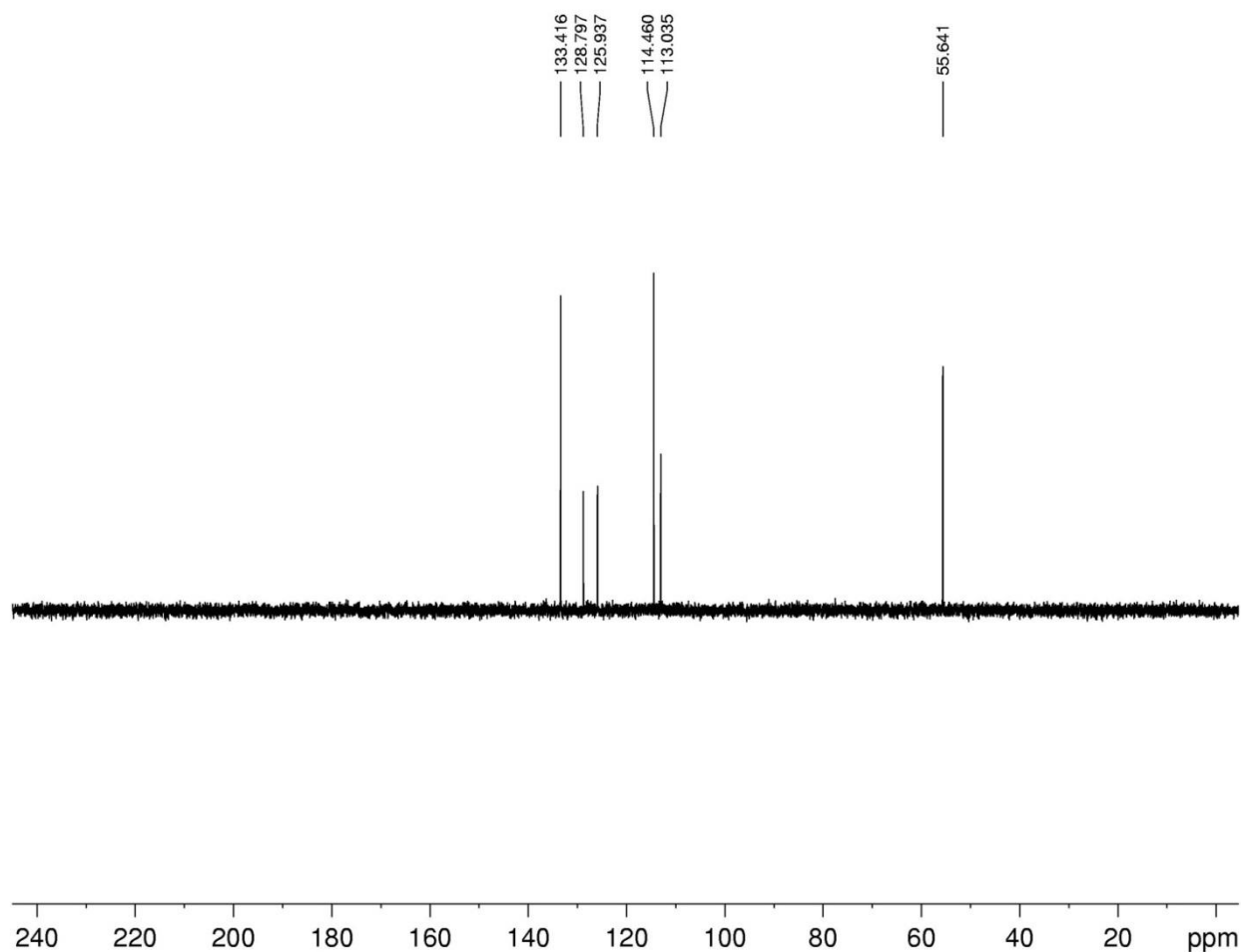
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 PL13 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677498 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

**Espectro 39.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(2-(4-metóxi-fenil)etnil)-4-nitrobenzamina **95i**.

DC13 - NAD091-abril - ACMB - 1



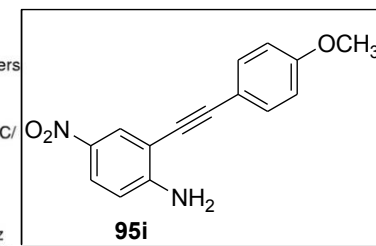
Current Data Parameters  
 NAME NAD091-abril  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150408  
 Time 11.28  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 320  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7400308 sec  
 RG 2896.3  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.000000  
 D1 2.0000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 d12 0.00002000 sec  
 DELTA 0.0001082 sec  
 TDO 1

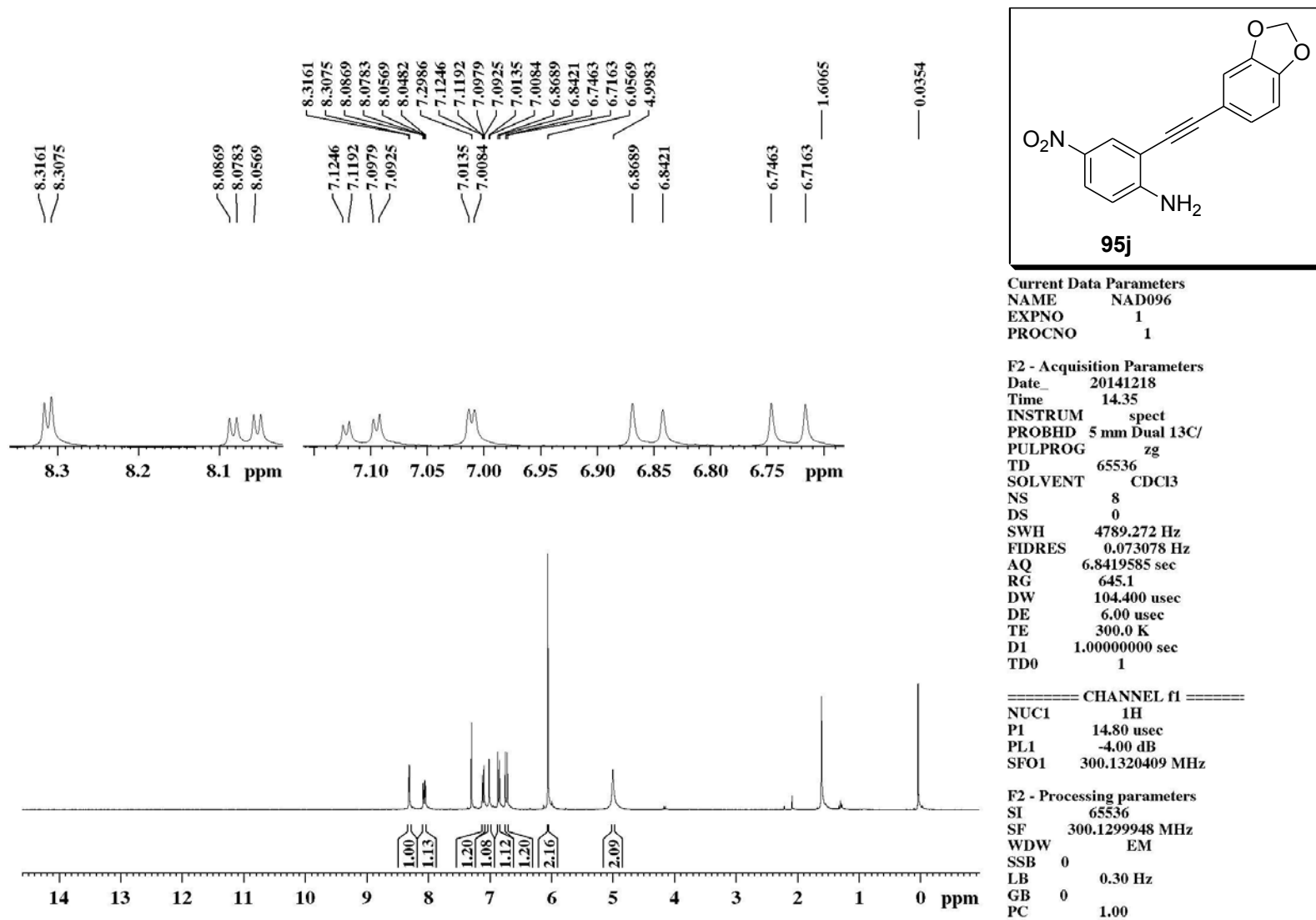
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 p2 17.00 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 14.40 usec  
 p4 28.80 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

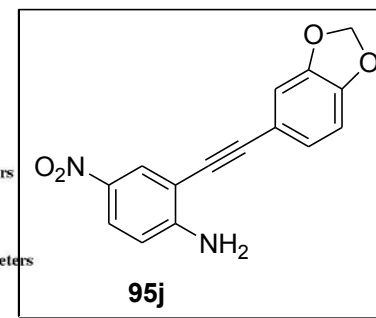
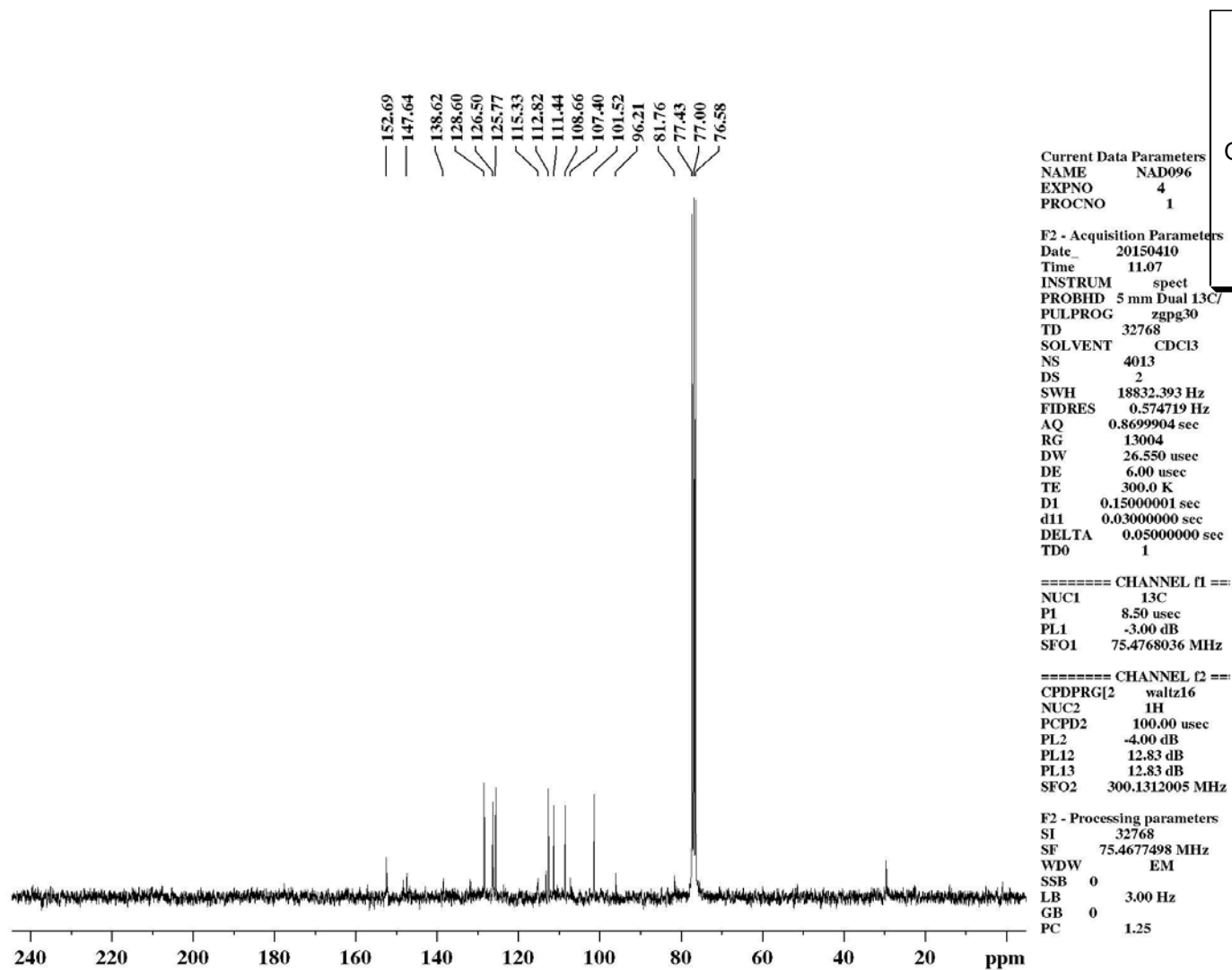
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677299 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



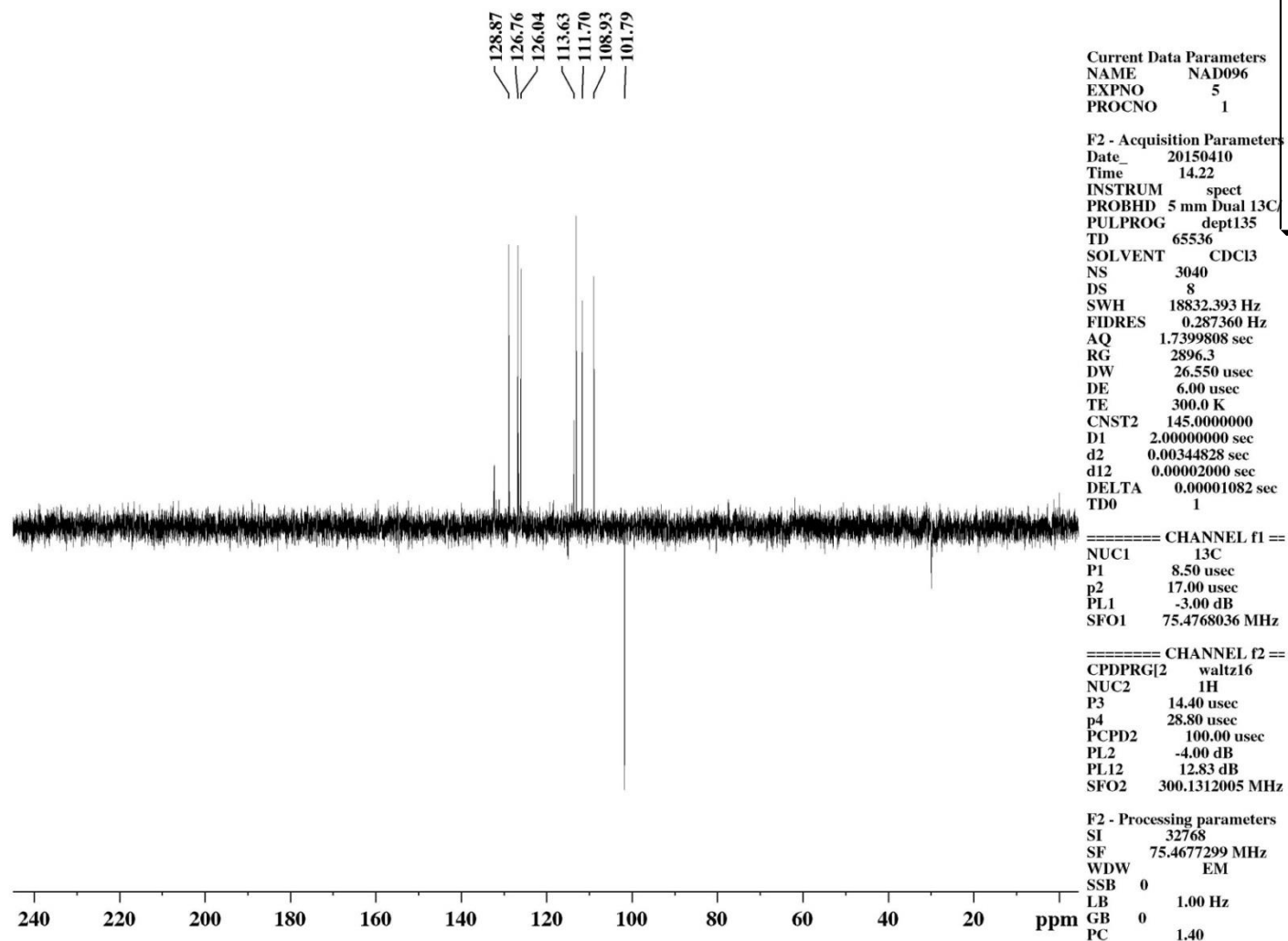
**Espectro 40.** Espectro de DEPT (75MHz, em CDCl<sub>3</sub>) do 2-(2-(4-metóxi-fenil)etnil)-4-nitrobenzamina **95i**.



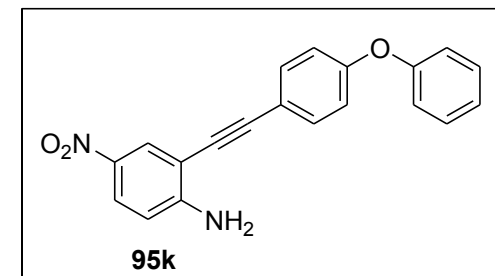
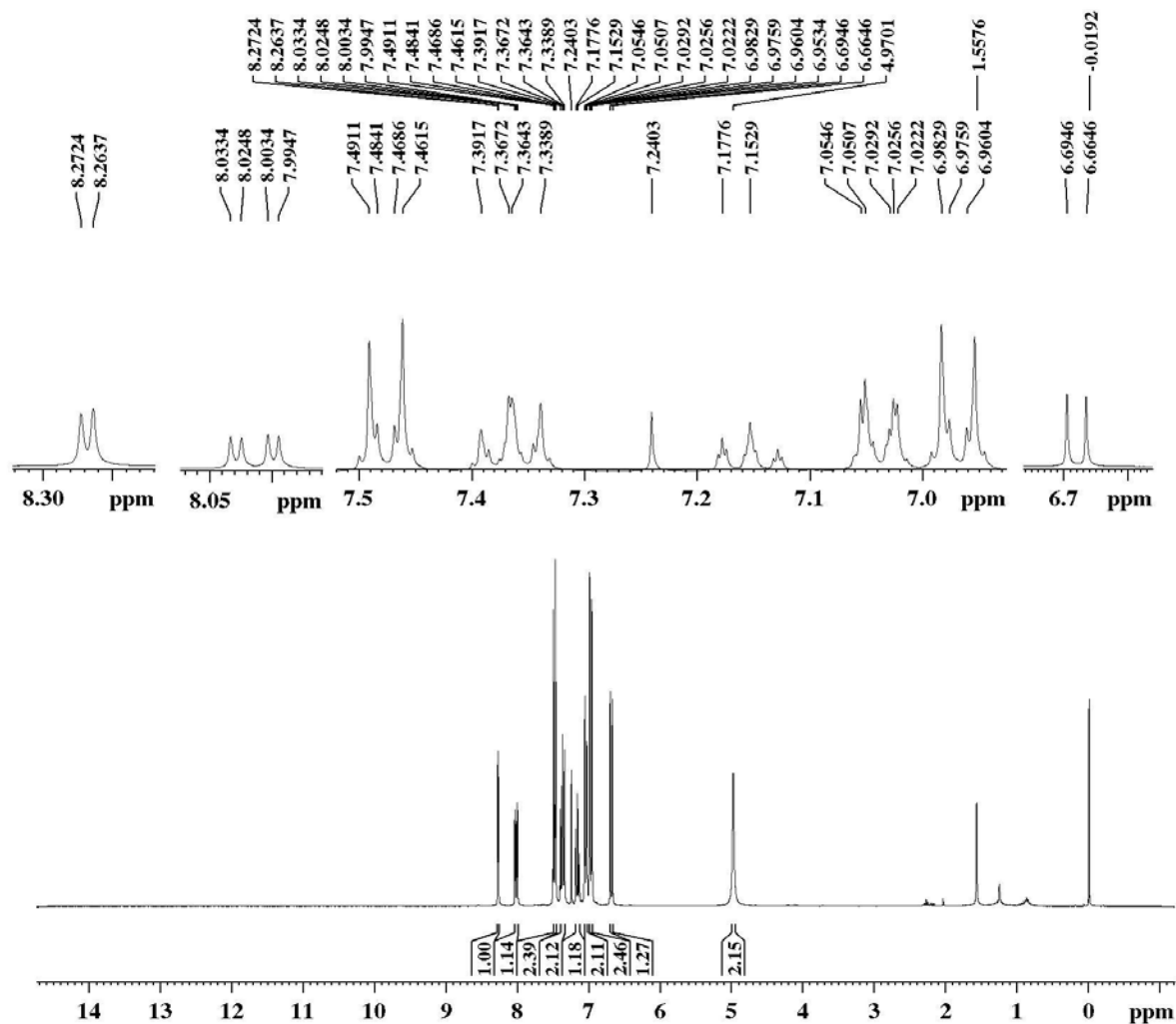
**Espectro 41.** Espectro de  $^1\text{H}$  (300MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(2-(benzo[1,3]dioxol-5il)etnil)-4-nitrobenzamina **95j**.



**Espectro 42.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(2-(benzo[1,3]dioxol-5il)etinil)-4-nitrobenzamina **95j**.



Espectro 43. Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(2-(benzo[1,3]dioxol-5il)etnil)-4-nitrobenzamina **95j**.



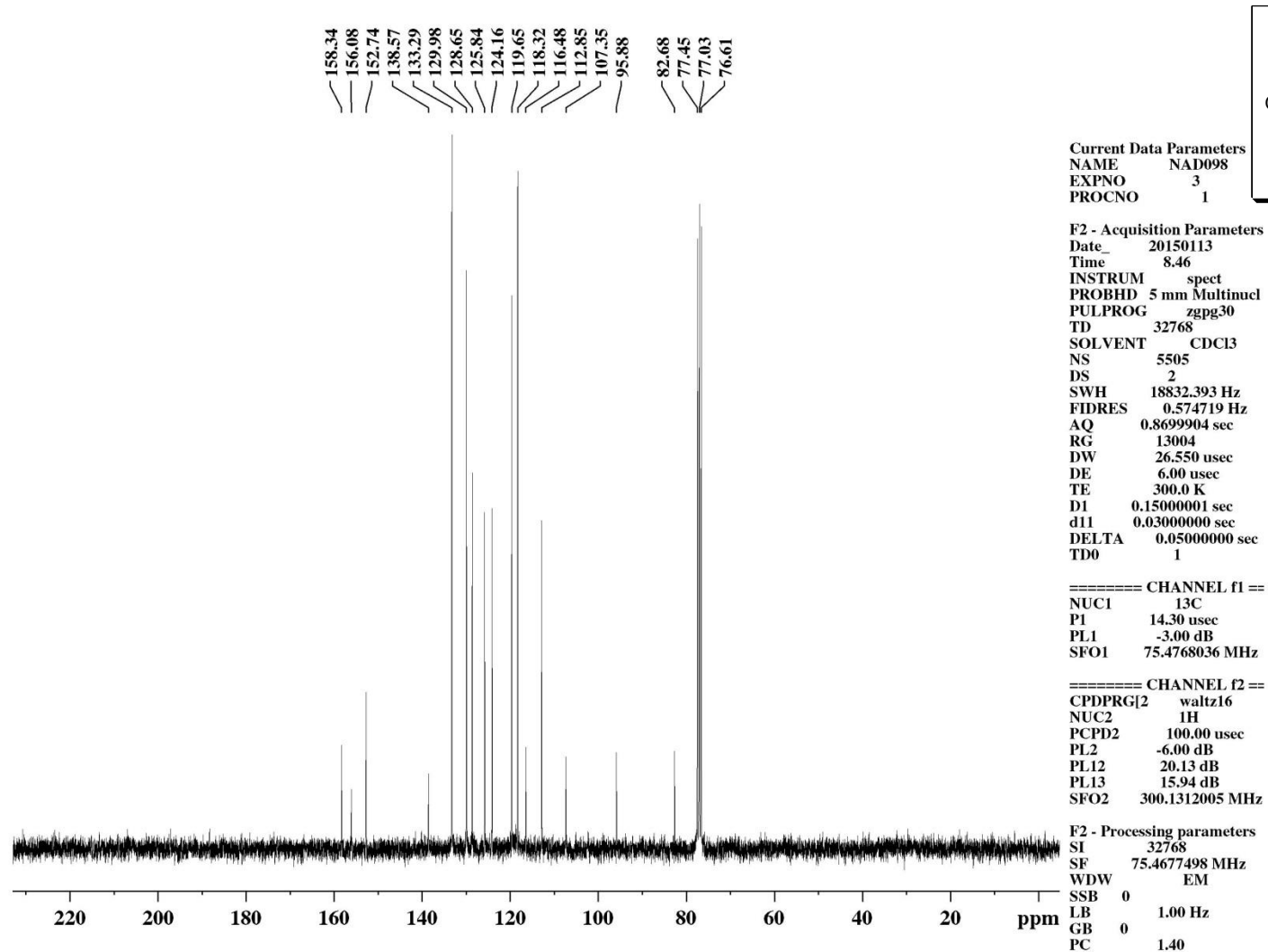
Current Data Parameters  
 NAME NAD098  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150106  
 Time 14.12  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG zg  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 8  
 DS 0  
 SWH 4789.272 Hz  
 FIDRES 0.073078 Hz  
 AQ 6.8419585 sec  
 RG 256  
 DW 104.400 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 TD0 1

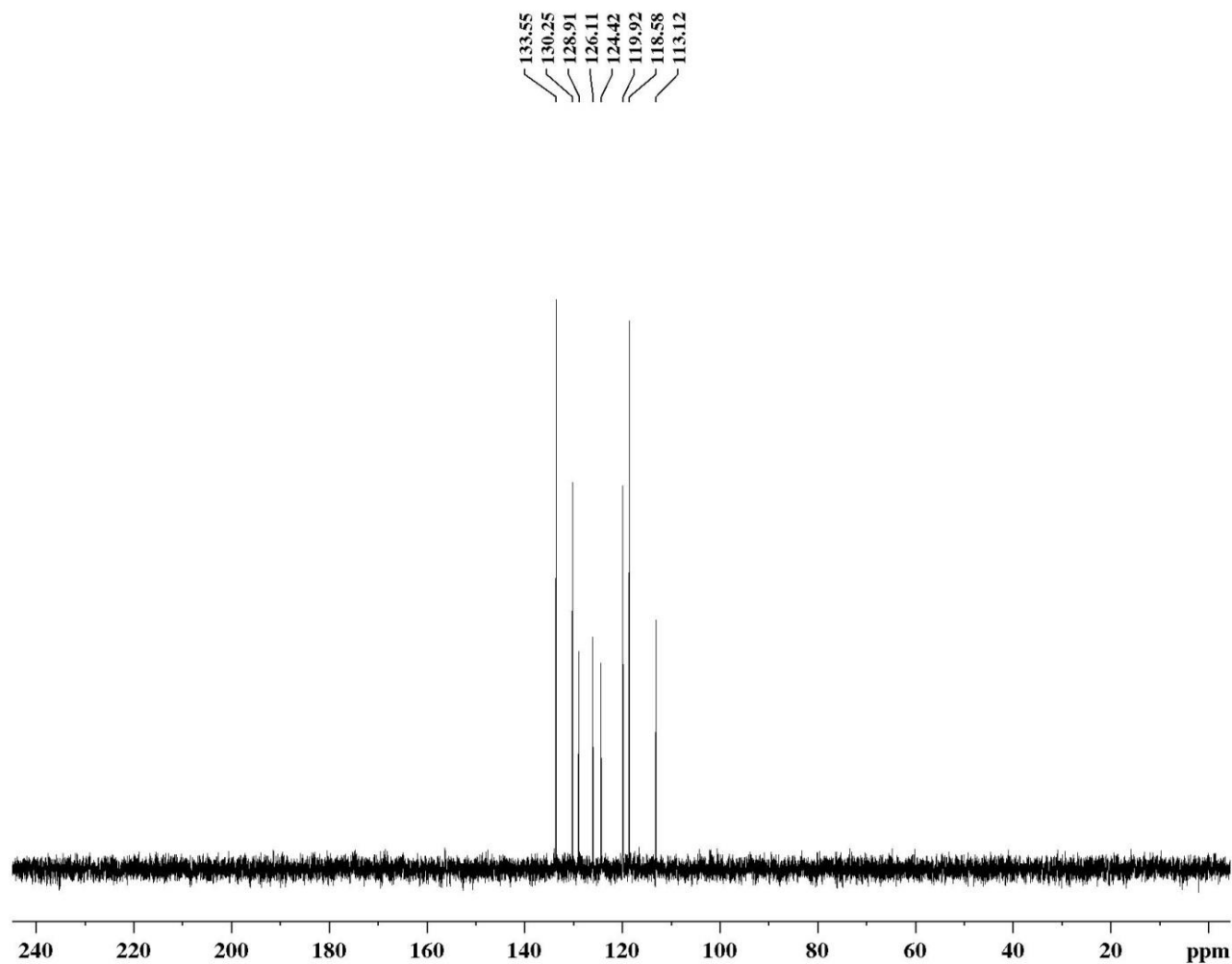
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 14.80 usec  
 PL1 -4.00 dB  
 SFO1 300.1320409 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 65536  
 SF 300.1300121 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

Espectro 44. Espectro de  $^1\text{H}$ (300MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-nitro-2-(2-(4-fenóxi-fenil)etnil)benzamina **95k**.



Espectro 45. Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-nitro-2-(2-(4-fenóxi-fenil)etnil)benzammina **95k**.



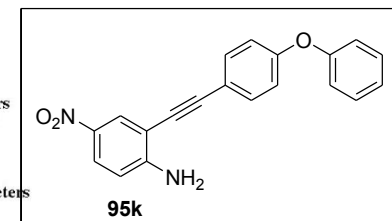
Current Data Parameters  
 NAME NAD098  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150113  
 Time 11.05  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Multinucl  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 1869  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7399808 sec  
 RG 7298.2  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.0000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 d12 0.00002000 sec  
 DELTA 0.00001821 sec  
 TD0 1

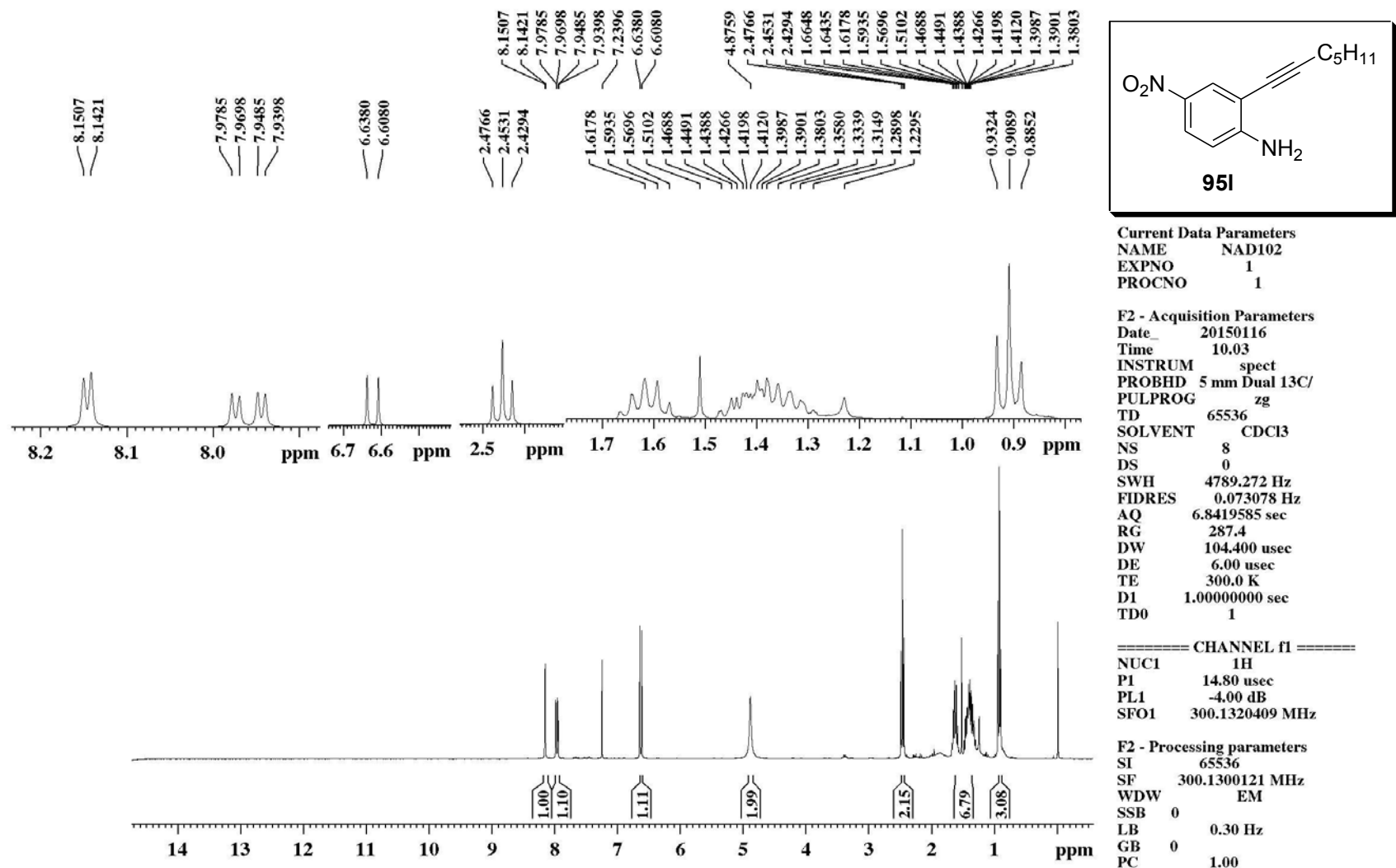
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 14.30 usec  
 p2 28.60 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG[2] waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 4.94 usec  
 p4 9.88 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -6.00 dB  
 PL12 20.13 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

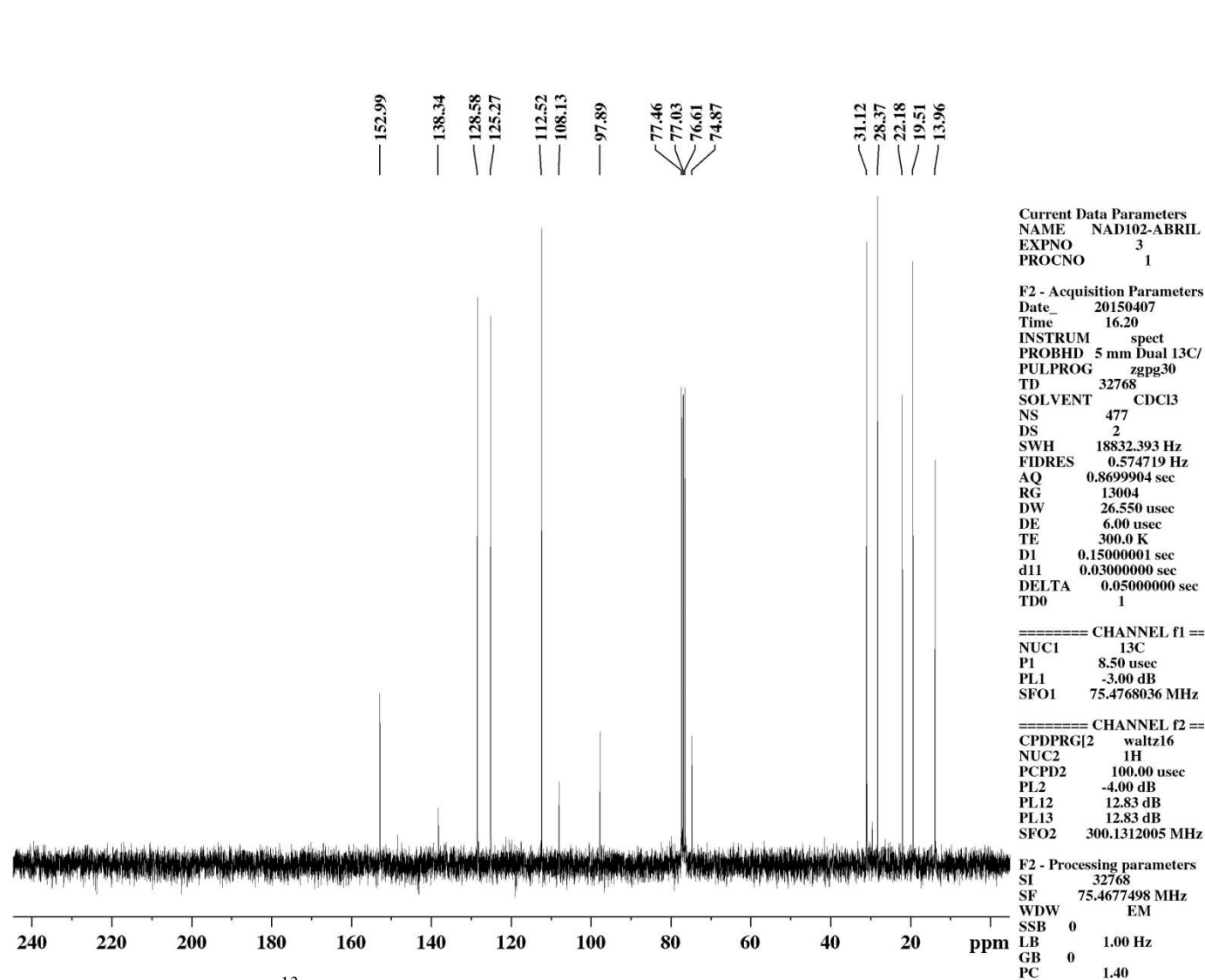
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677299 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



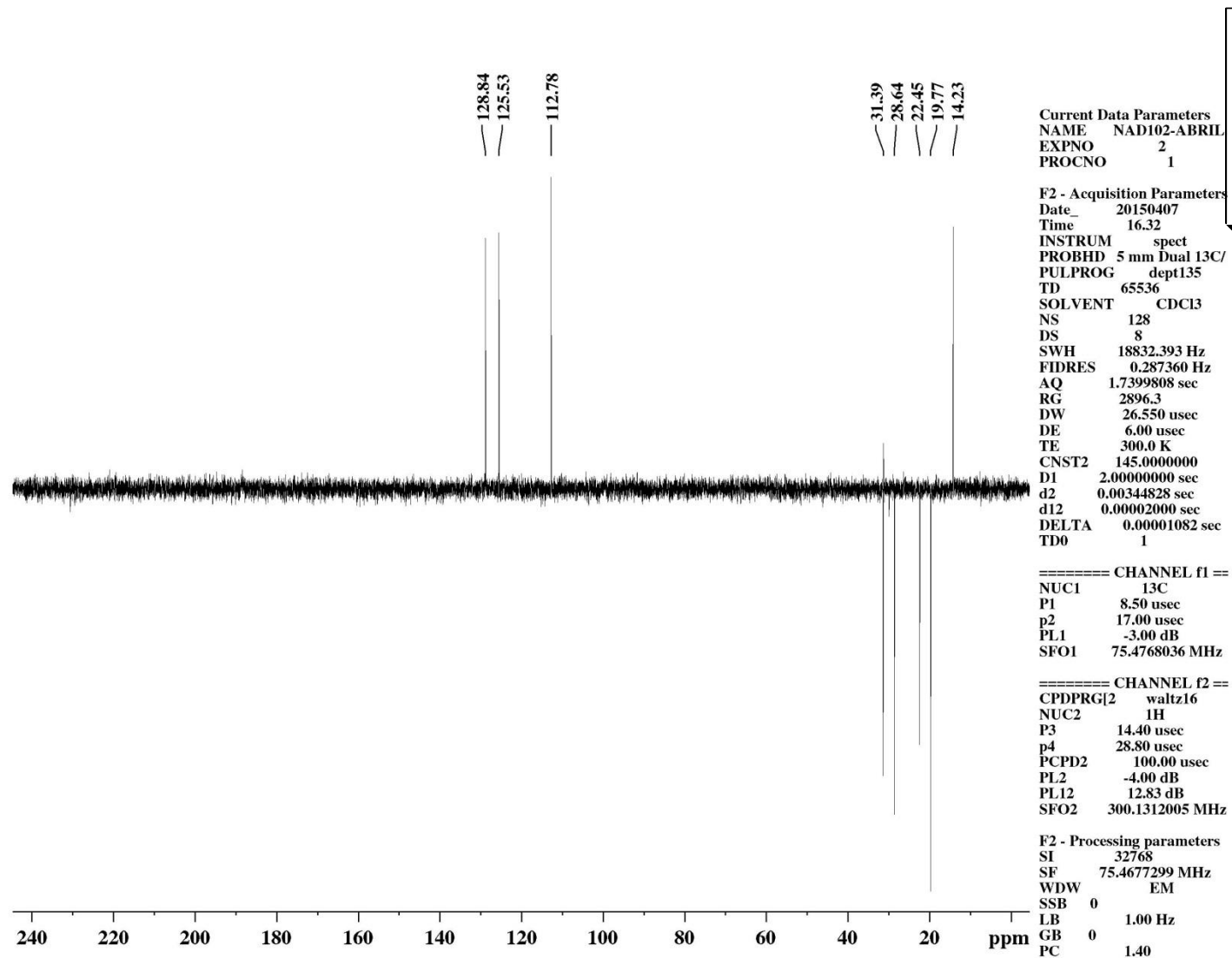
**Espectro 46.** Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-nitro-2-(2-(4-fenóxifenil)etnil)benzamina **95k**.



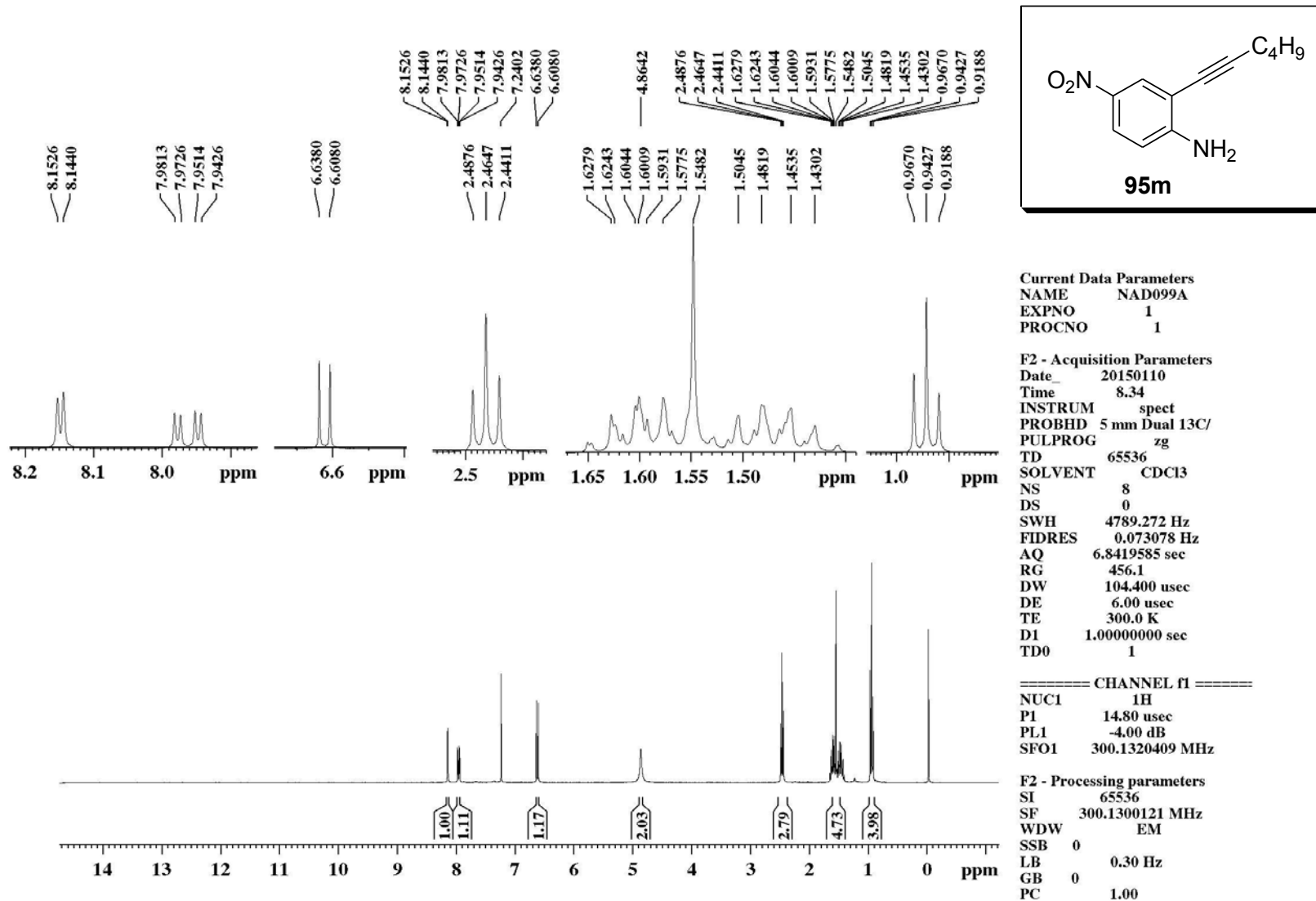
Espectro 47. Espectro de <sup>1</sup>H(300MHz, em CDCl<sub>3</sub>) do 2-(hept-1-inil)-4-nitrobenzamina 95I.



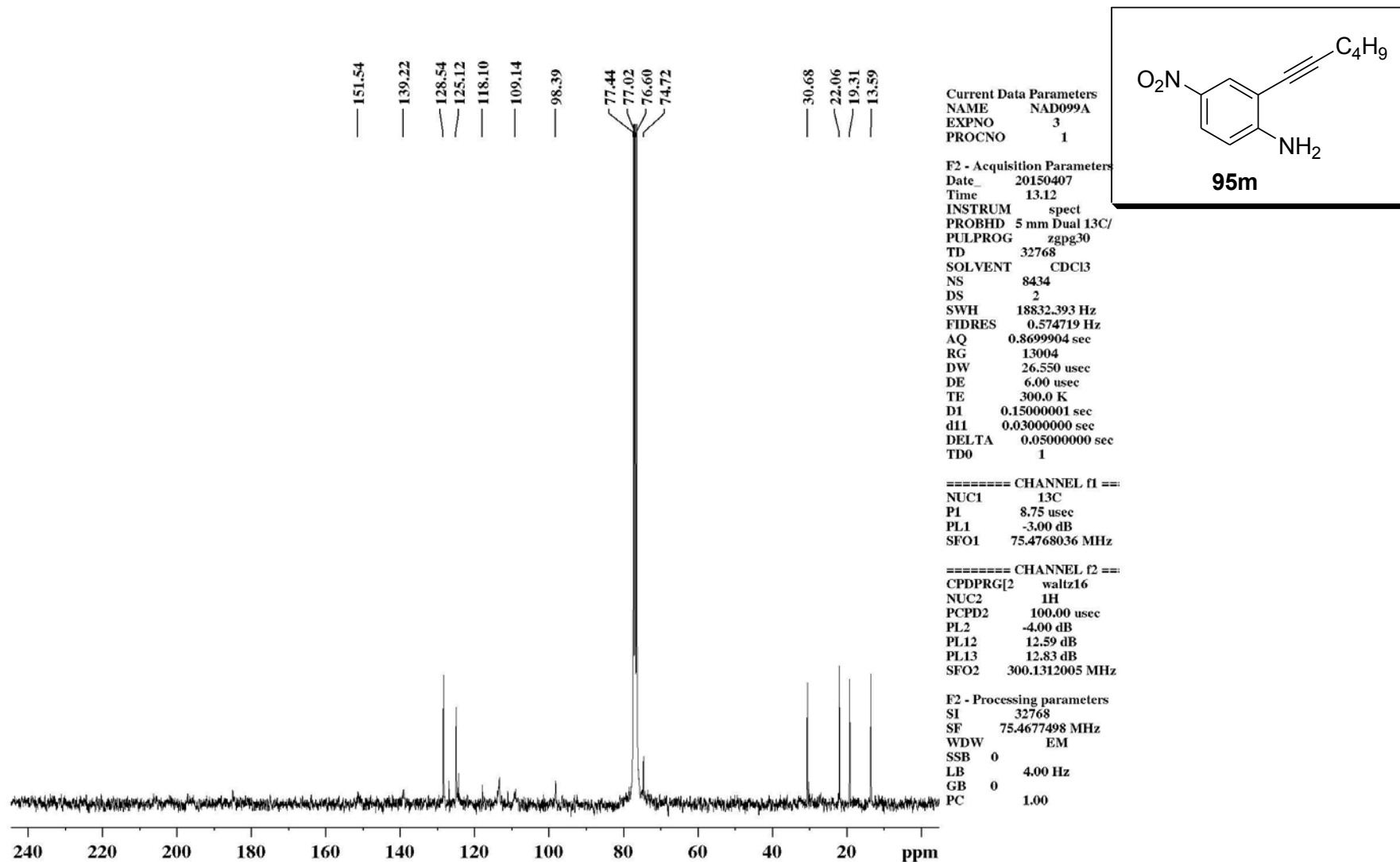
Espectro 48. Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(hept-1-ynil)-4-nitrobenzamina 95I.



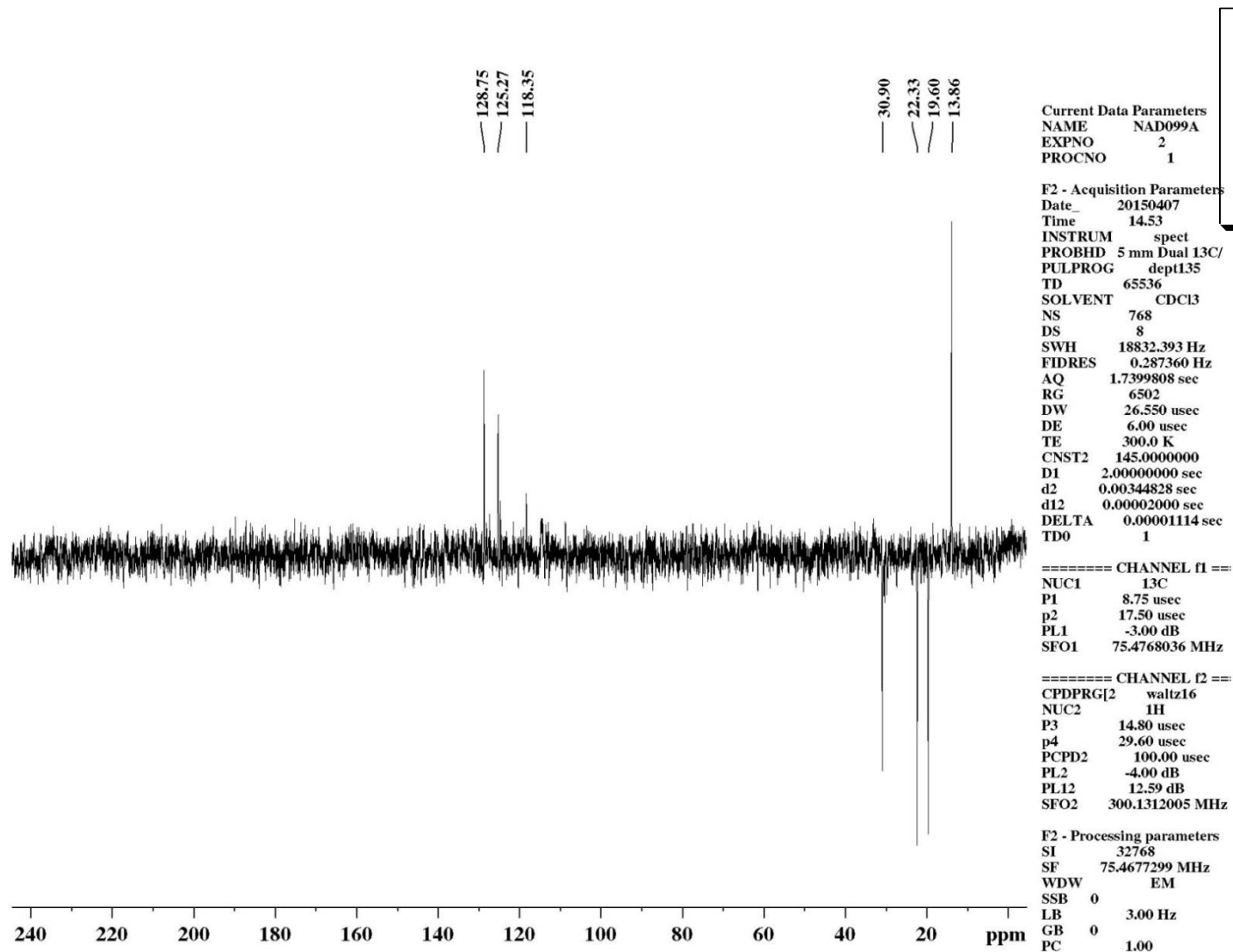
Espectro 49. Espectro de DEPT (75MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(hept-1-inil)-4-nitrobenzamina **95l**.



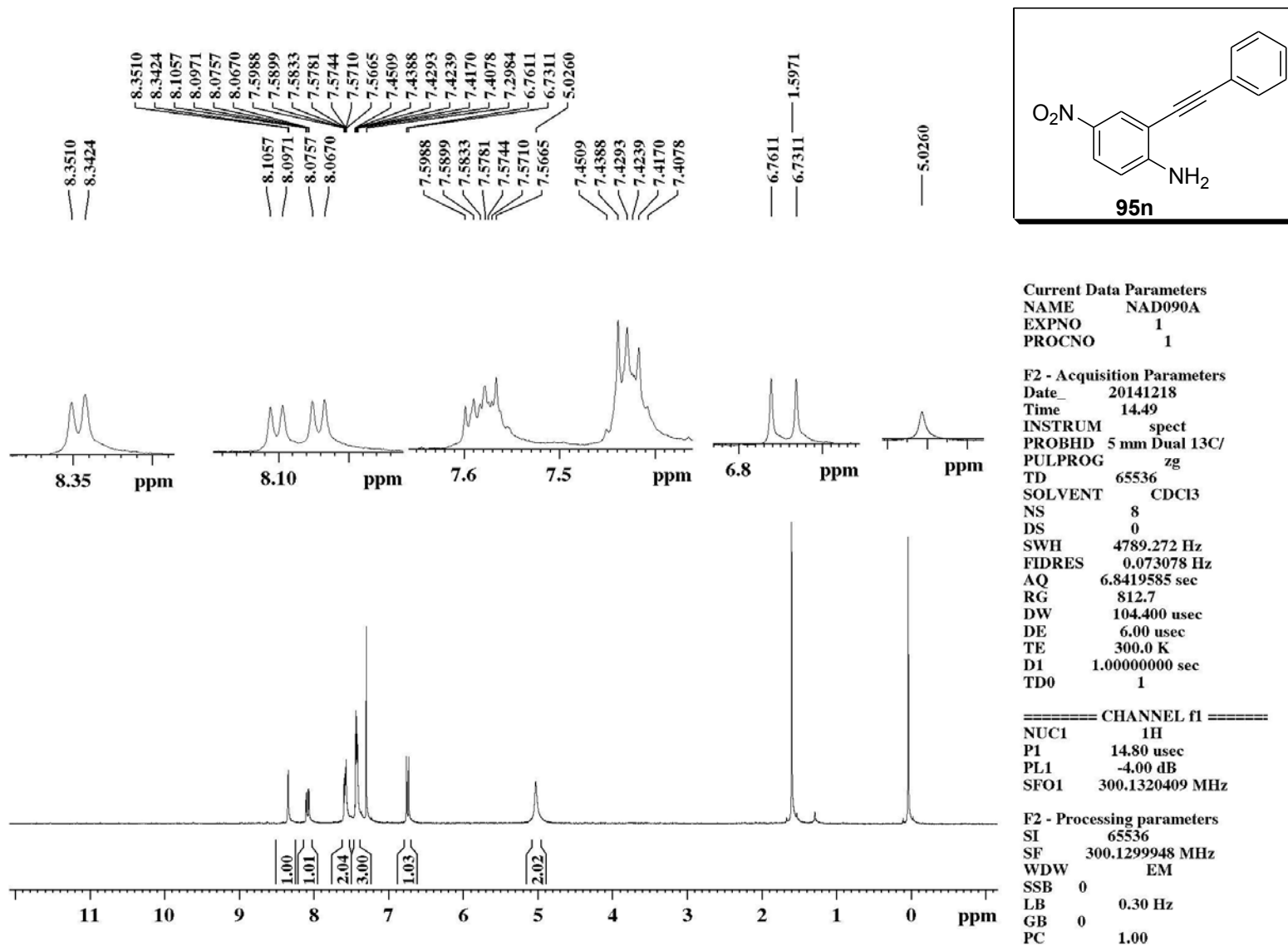
Espectro 50. Espectro de  $^1\text{H}$ (300MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(hex-1-inil)-4-nitrobenzamina **95m**.



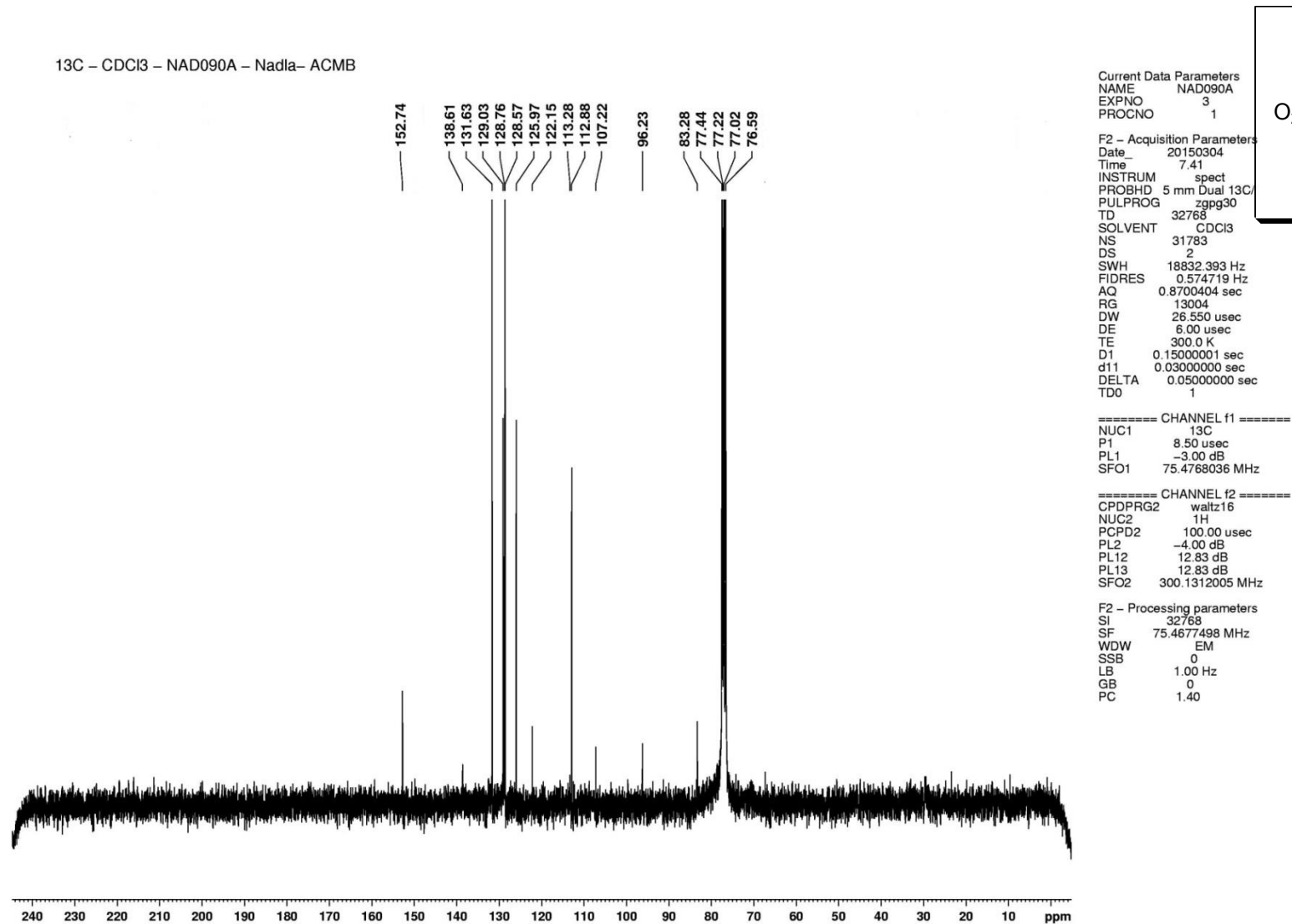
Espectro 51. Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(hex-1-inil)-4-nitrobenzamina **95m**.



Espectro 52. Espectro de DEPT (75MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(hex-1-inil)-4-nitrobenzamina **95m**.

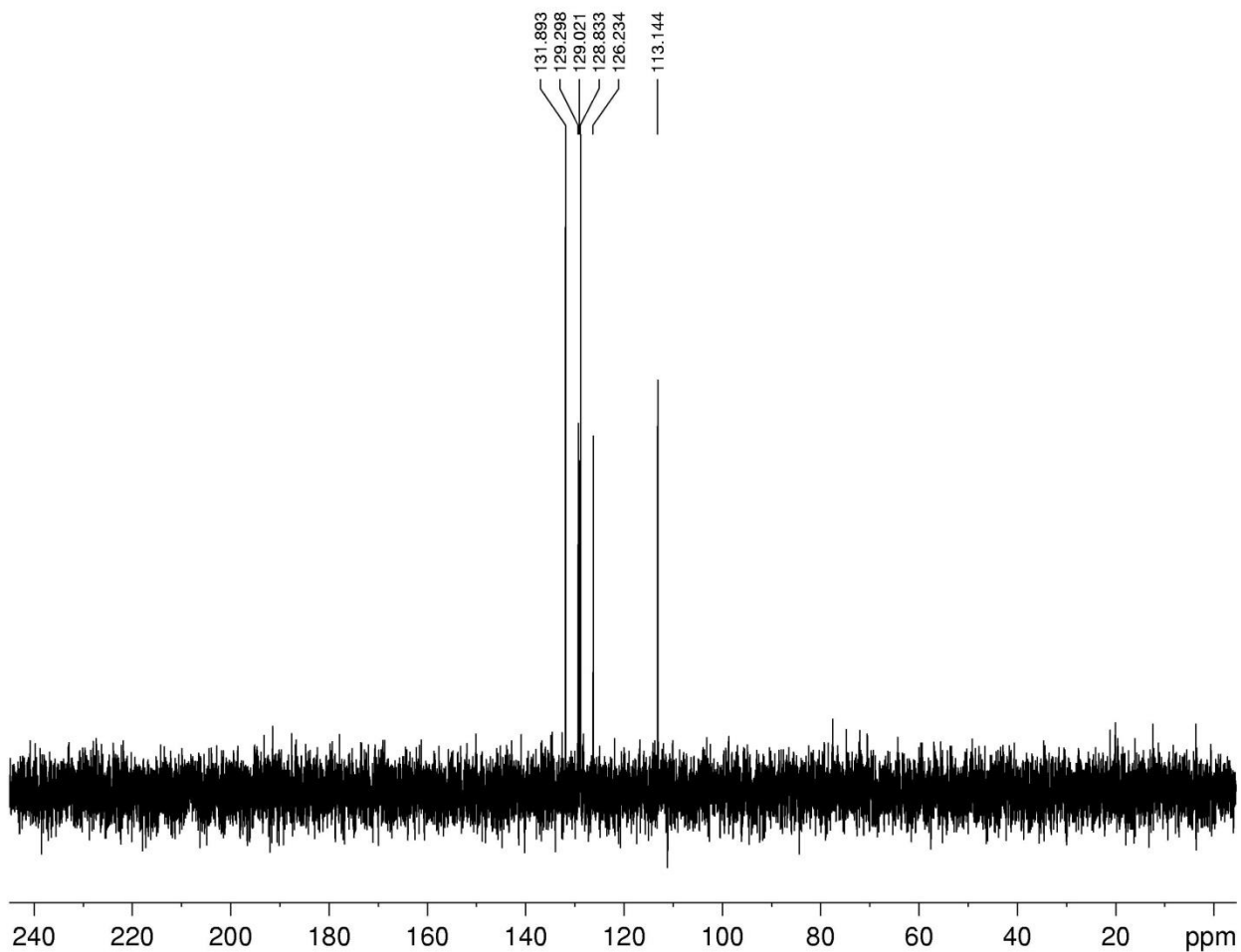


**Espectro 53.** Espectro de  $^1\text{H}$ (300MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-nitro-2-(2-feniletinil)benzamina **95n**.



**Espectro 54.** Espectro de <sup>13</sup>C (75MHz, em CDCl<sub>3</sub>) do 4-nitro-2-(2-feniletinil)benzamina **95n**.

DEPT135 - CDC13 - NAD090A - Nadla- ACMB



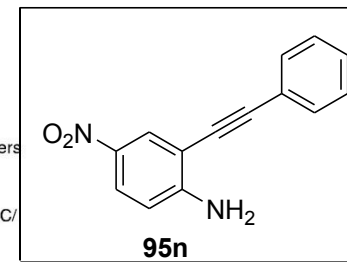
Current Data Parameters  
 NAME NAD090A  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date 20150303  
 Time 22.06  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDC13  
 NS 5120  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7400308 sec  
 RG 2896.3  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.000000  
 D1 2.0000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 d12 0.00002000 sec  
 DELTA 0.00001082 sec  
 TDO 1

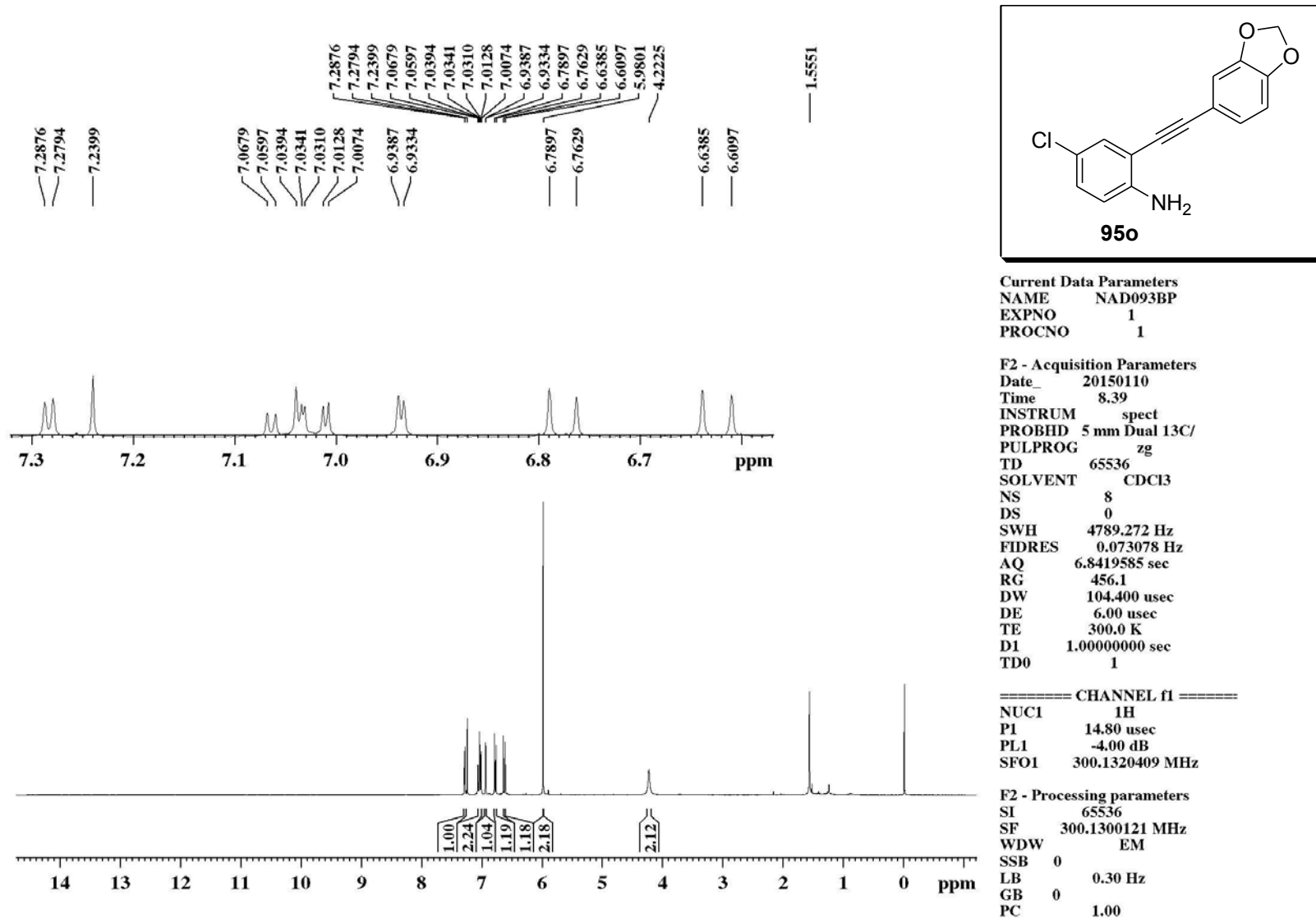
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 p2 17.00 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 14.40 usec  
 p4 28.80 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

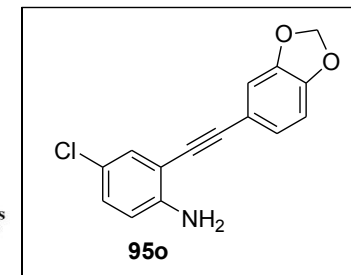
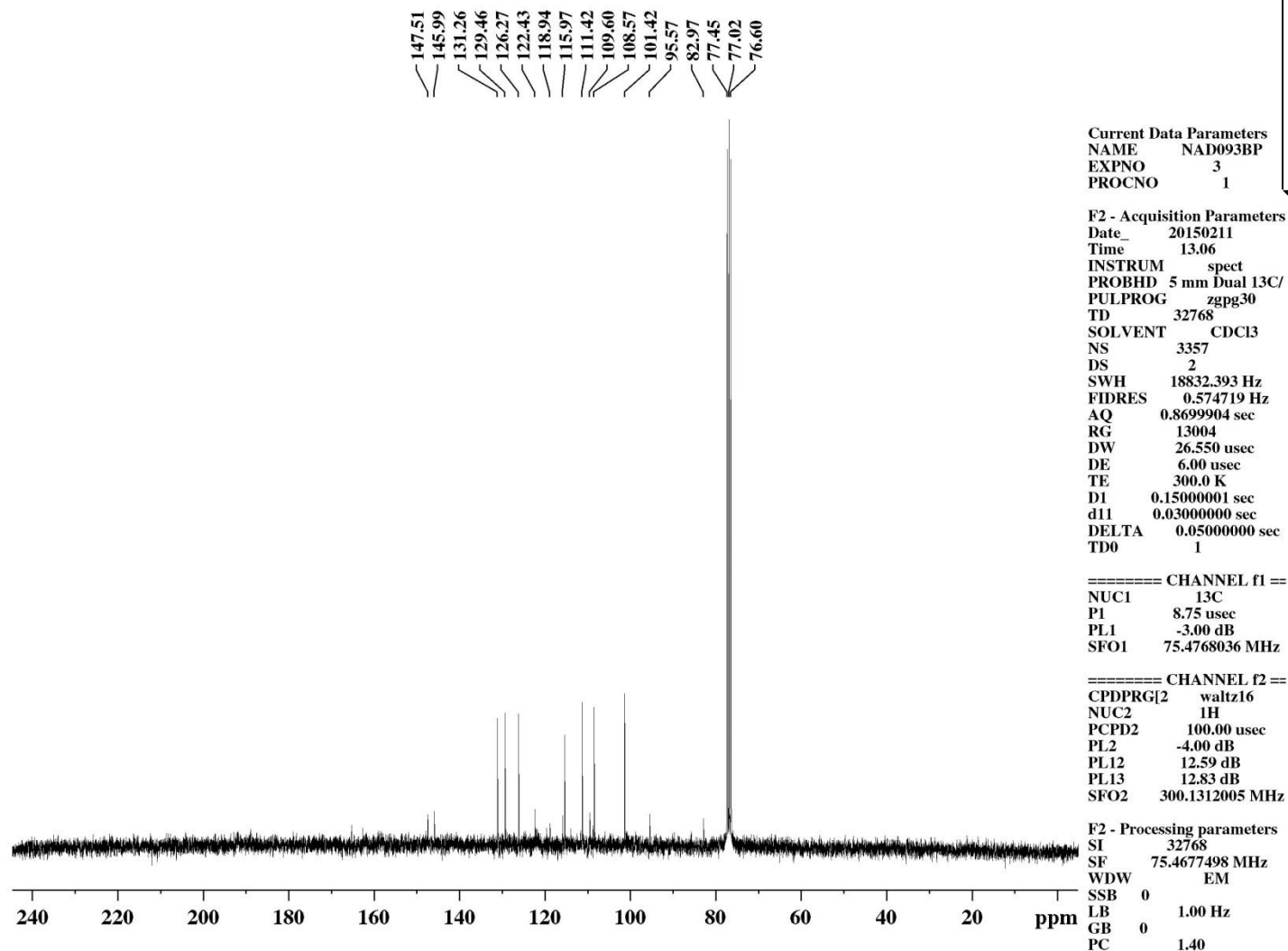
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677299 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



**Espectro 55.** Espectro de DEPT (75MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-nitro-2-(2-feniletinil)benzamina **95n**.

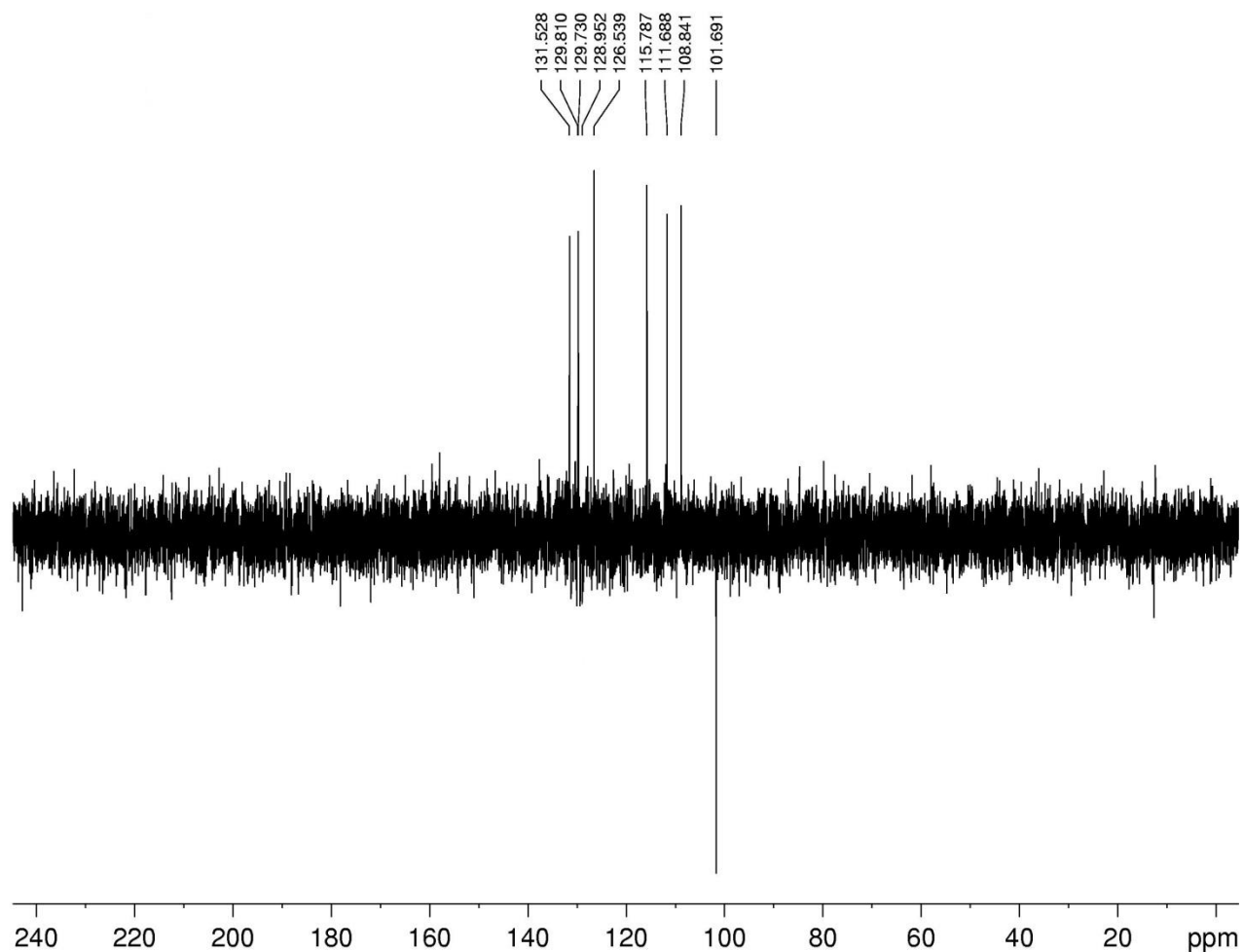


**Espectro 56.** Espectro de  $^1\text{H}$ (300MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)etiril-4-clorobenzamina **95o**.



**Espectro 57.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)etinizl-4-clorobenzamina **95o**.

CDC13 - NAD093BP -Adriano -



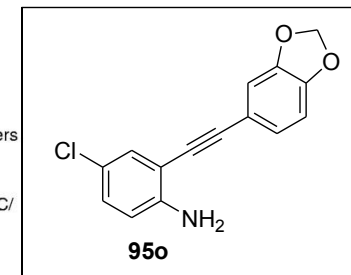
Current Data Parameters  
 NAME NAD093BP  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150211  
 Time 15.18  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 1092  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7400308 sec  
 RG 4096  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 d12 0.00002000 sec  
 DELTA 0.00001114 sec  
 TD0 1

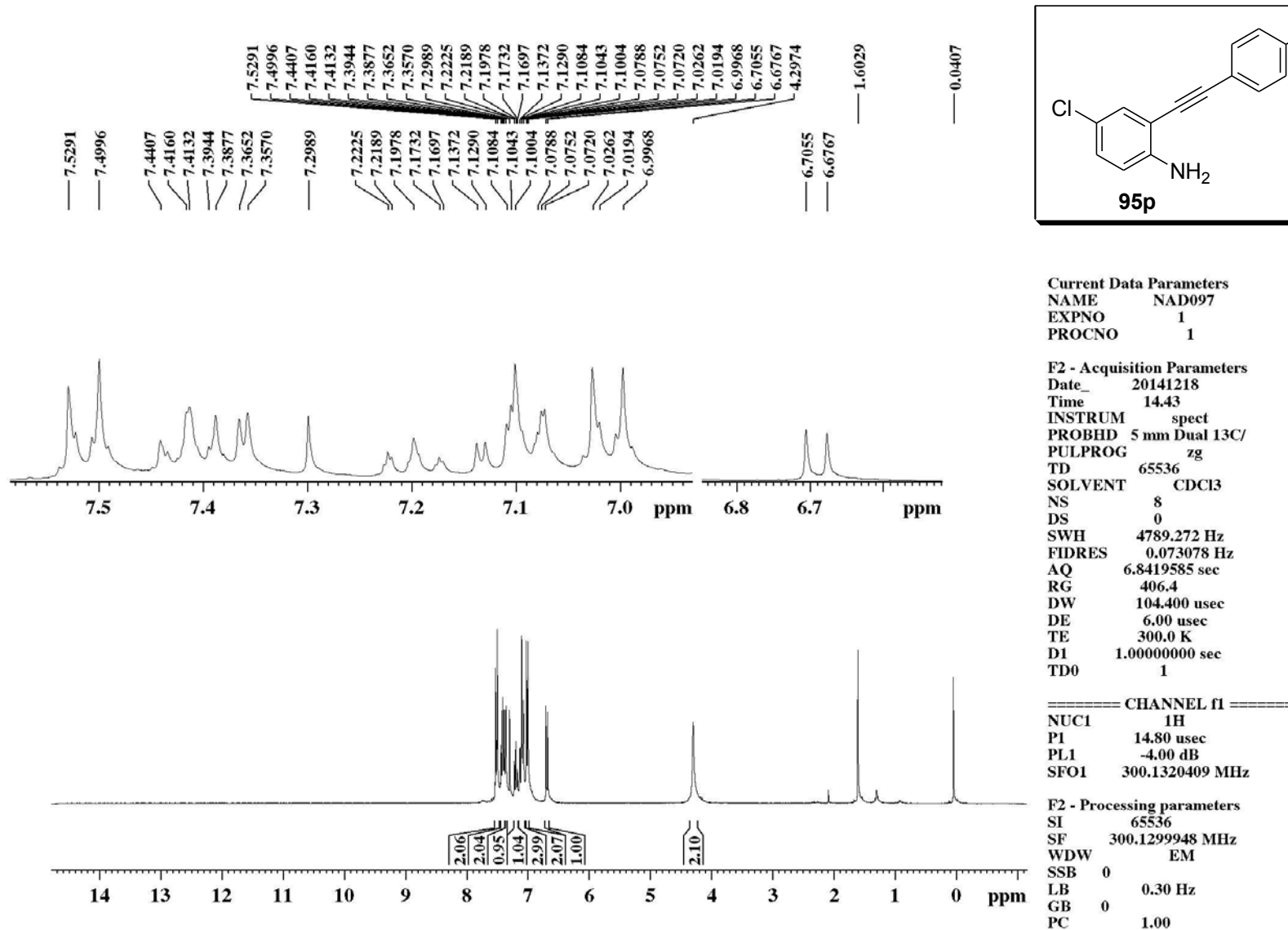
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 8.75 usec  
 p2 17.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 14.80 usec  
 p4 29.60 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.59 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

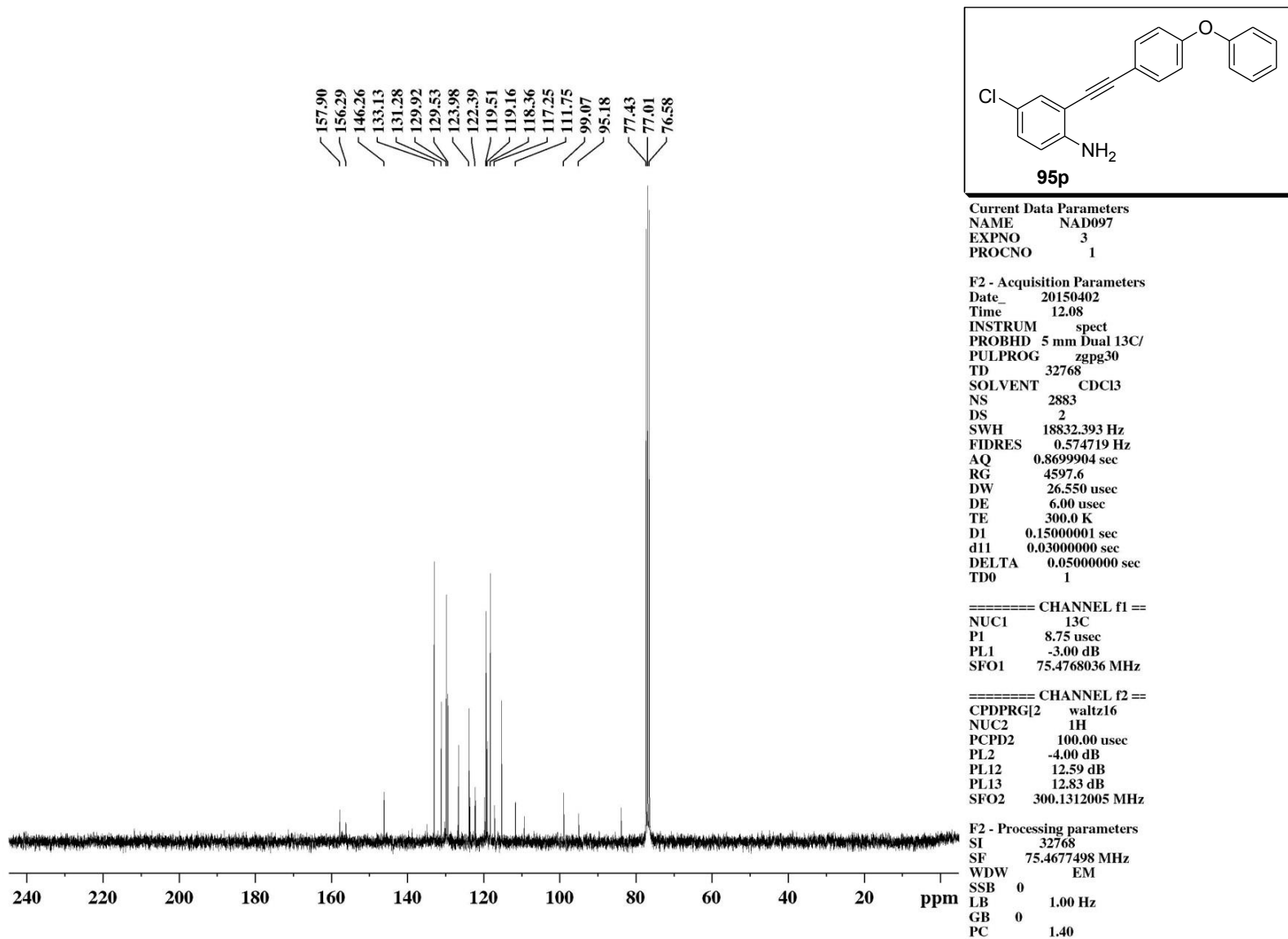
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677299 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



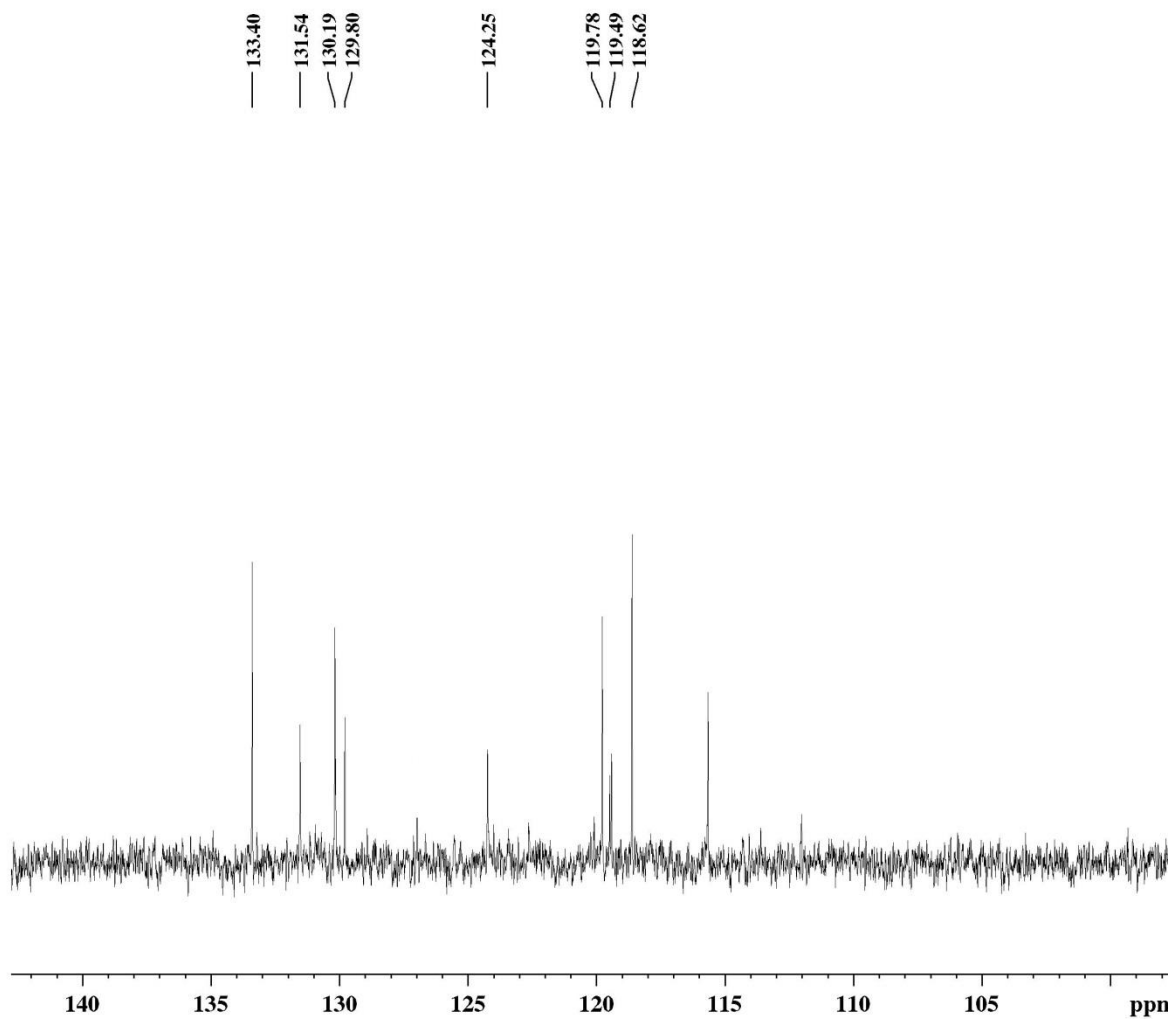
**Espectro 58.** Espectro de DEPT (75MHz, em CDCl<sub>3</sub>) do 2-(2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)etnil-4-clorobenzamina **95o**.



Espectro 59. Espectro de  $^1\text{H}$ (300MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-cloro-2-(2-(4-fenóxifenil)etil)benzammina **95p**.



**Espectro 60.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-cloro-2-(2-(4-fenóxi)fenil)etnil)benzamina **95p**.



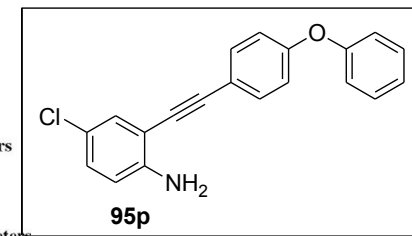
Current Data Parameters  
 NAME NAD097  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150402  
 Time 12.36  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 280  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7399808 sec  
 RG 5792.6  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.000000  
 D1 2.00000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 d12 0.00002000 sec  
 DELTA 0.00001114 sec  
 TD0 1

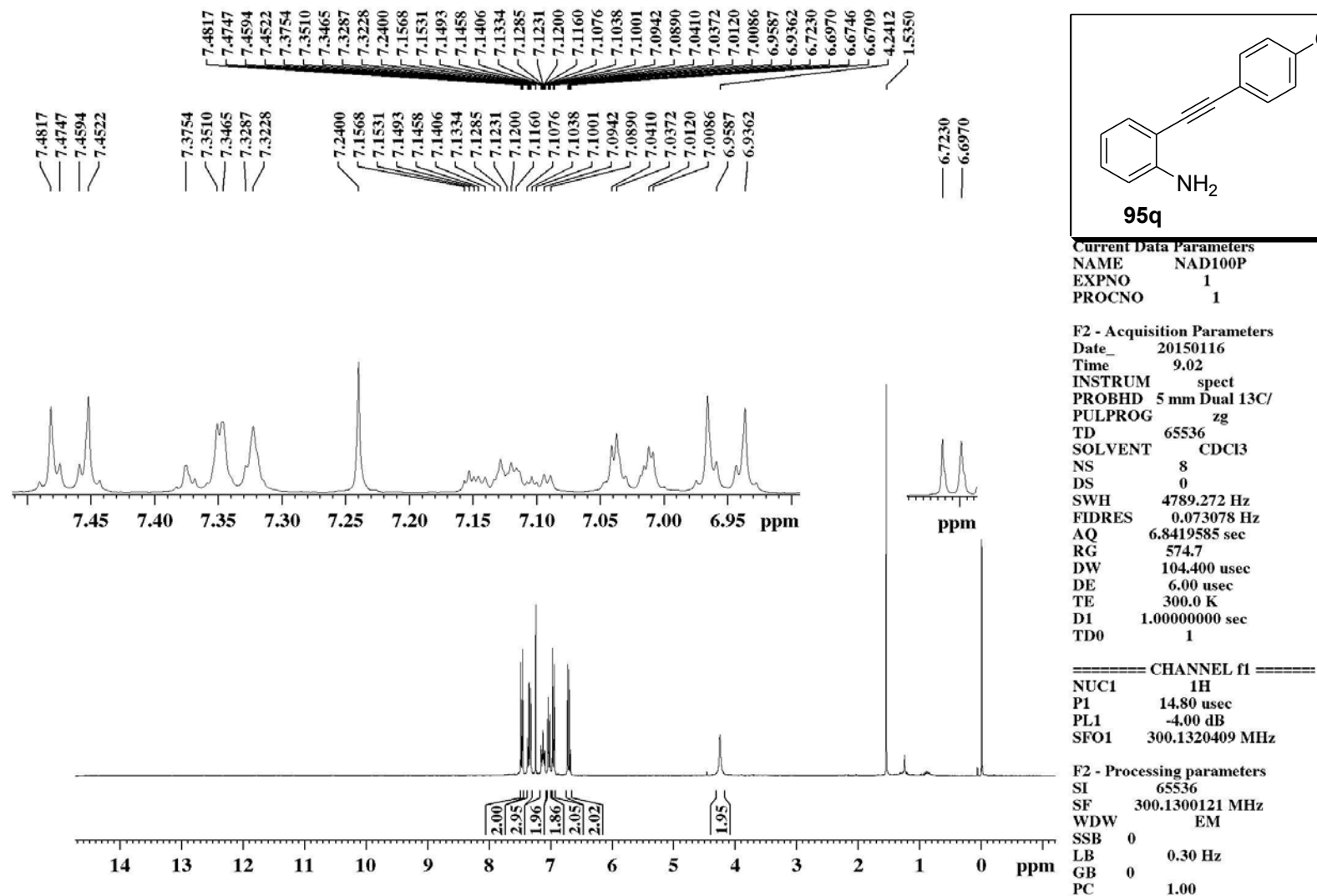
===== CHANNEL f1 ==  
 NUC1 13C  
 P1 8.75 usec  
 p2 17.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 14.80 usec  
 p4 29.60 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.59 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

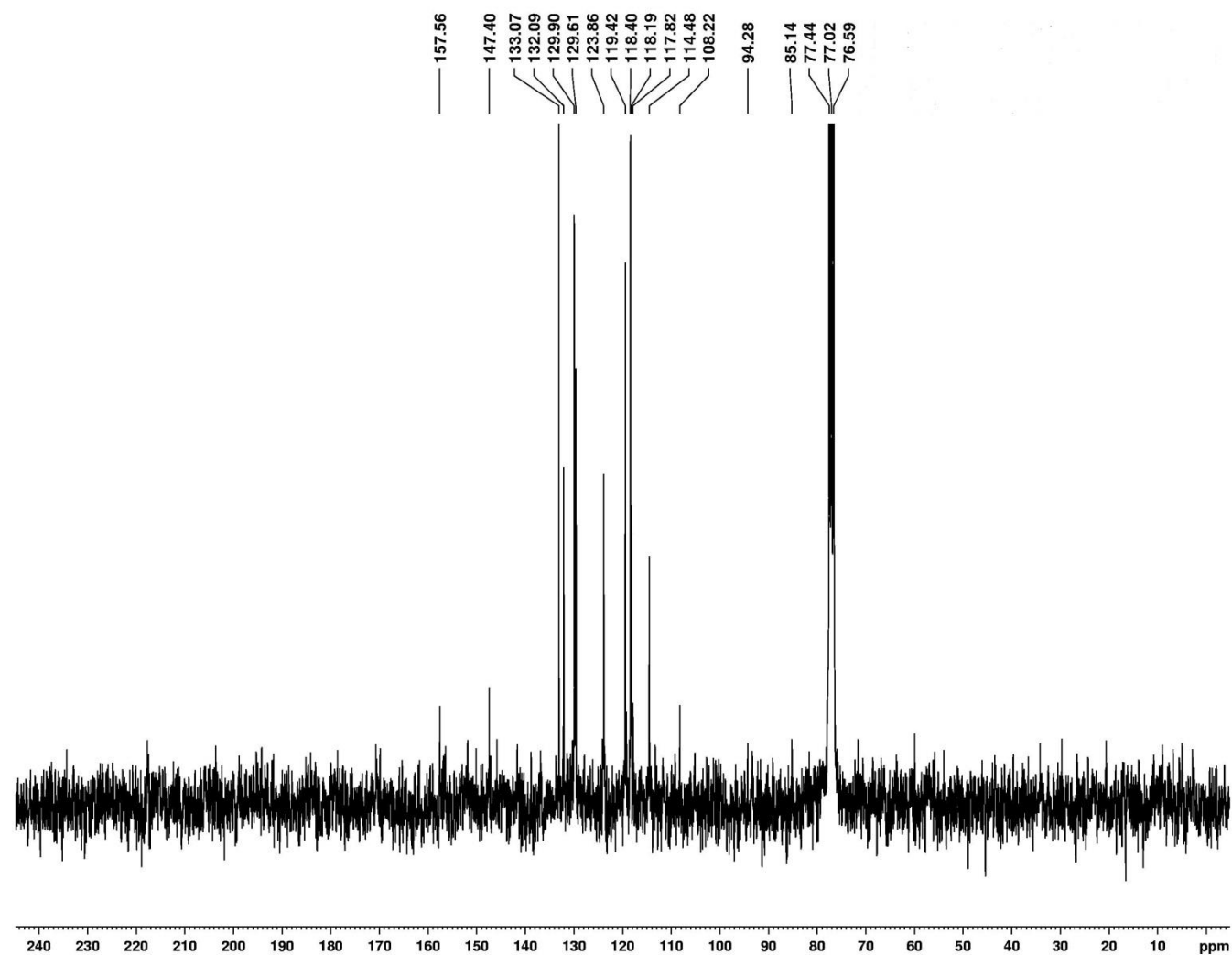
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677299 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



**Espectro 61.** Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 4-cloro-2-(2-(4-fenóxifenil)etnil)benzamina **95p**.



**Espectro 62.** Espectro de  $^1\text{H}$ (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(2-(4-fenóxi-fenil)etnil)benzamina **95q**.

13c- CDCl<sub>3</sub> – NAD100P – ACMB – Nadla

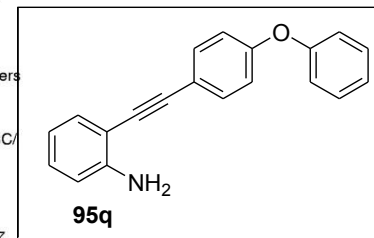
Current Data Parameters  
 NAME NAD100P  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150225  
 Time 14.45  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl<sub>3</sub>  
 NS 5062  
 DS 2  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.574719 Hz  
 AQ 0.8700404 sec  
 RG 13004  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.15000001 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 0.05000000 sec  
 TD0 1

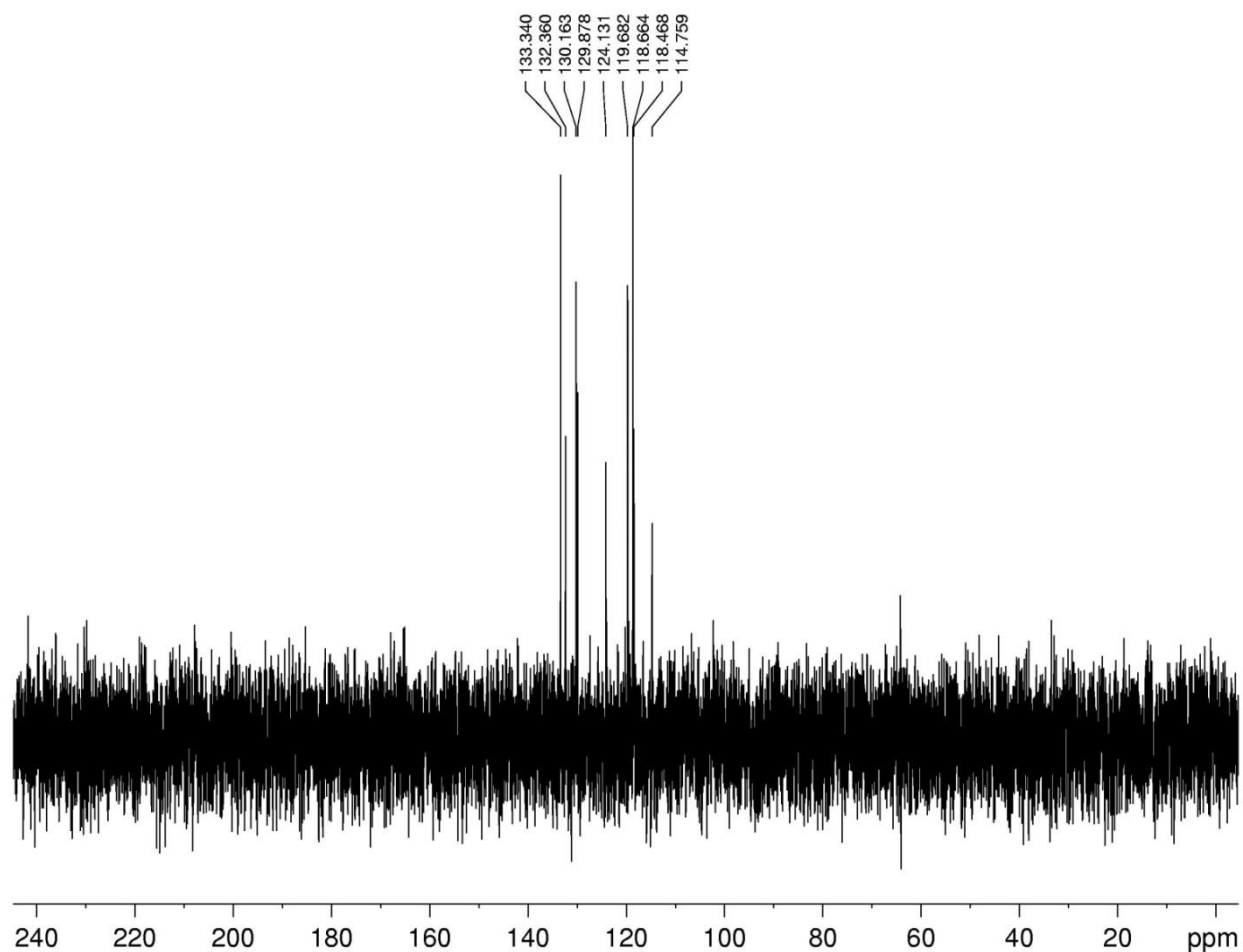
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 PL13 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677498 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 3.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



Espectro 63. Espectro de <sup>13</sup>C (75 MHz, em CDCl<sub>3</sub>) do 2-(2-(4-fenóxifenil)etnil)benzammina 95q.

.35- CDCl<sub>3</sub> - NAD100P - ACMB - 1

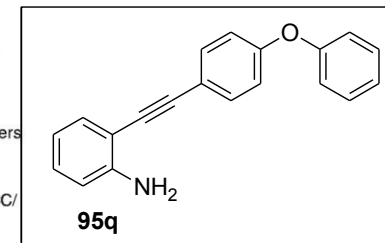
Current Data Parameters  
 NAME NAD100P  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150225  
 Time 13.13  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl<sub>3</sub>  
 NS 512  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7400308 sec  
 RG 2896.3  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 d2 0.0034828 sec  
 d12 0.00002000 sec  
 DELTA 0.00001082 sec  
 TD0 1

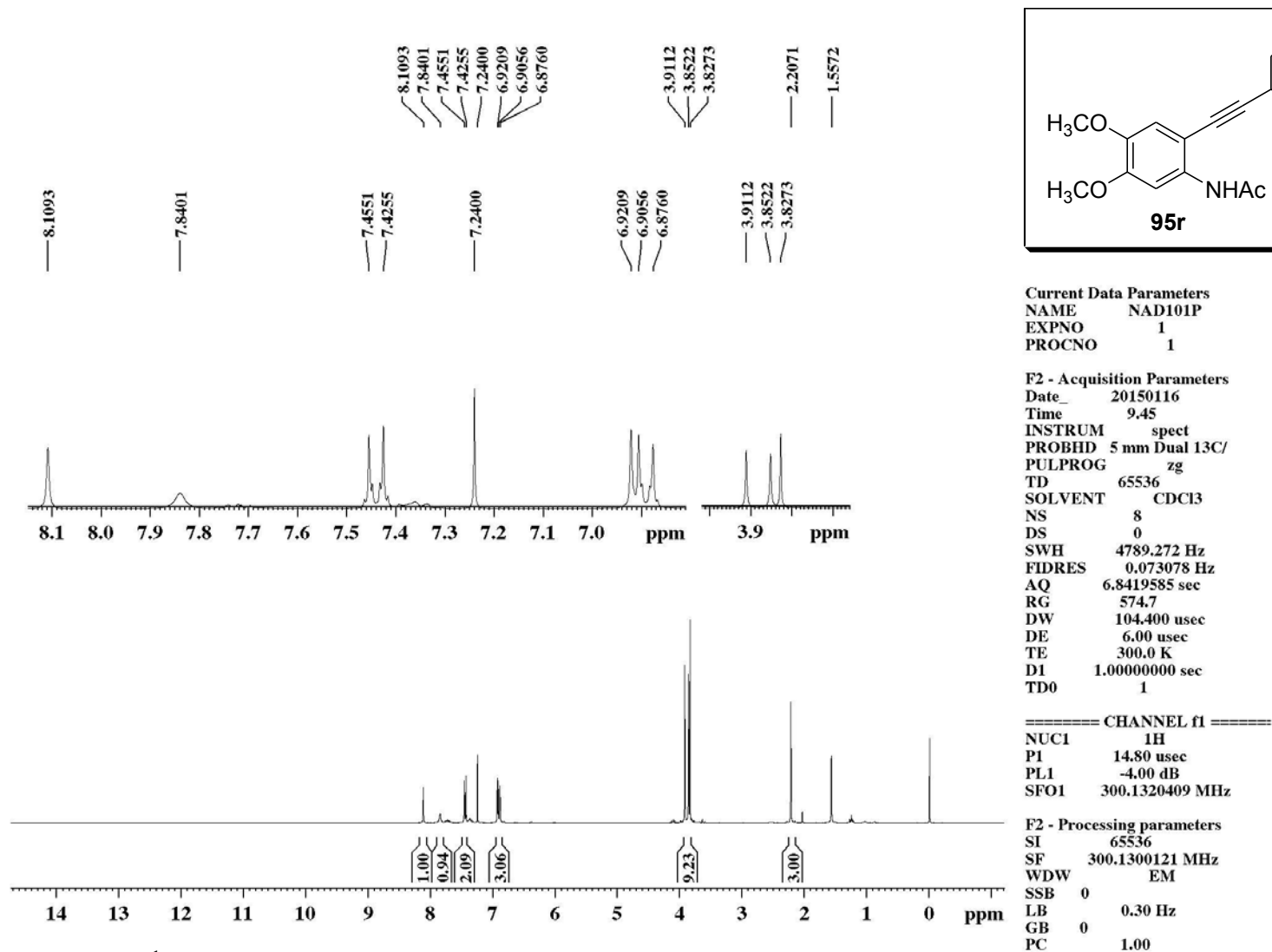
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 p2 17.00 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 14.40 usec  
 p4 28.80 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

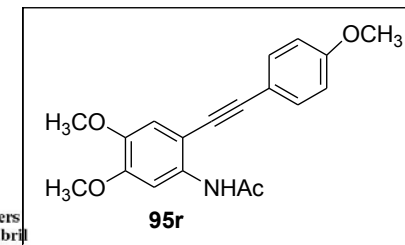
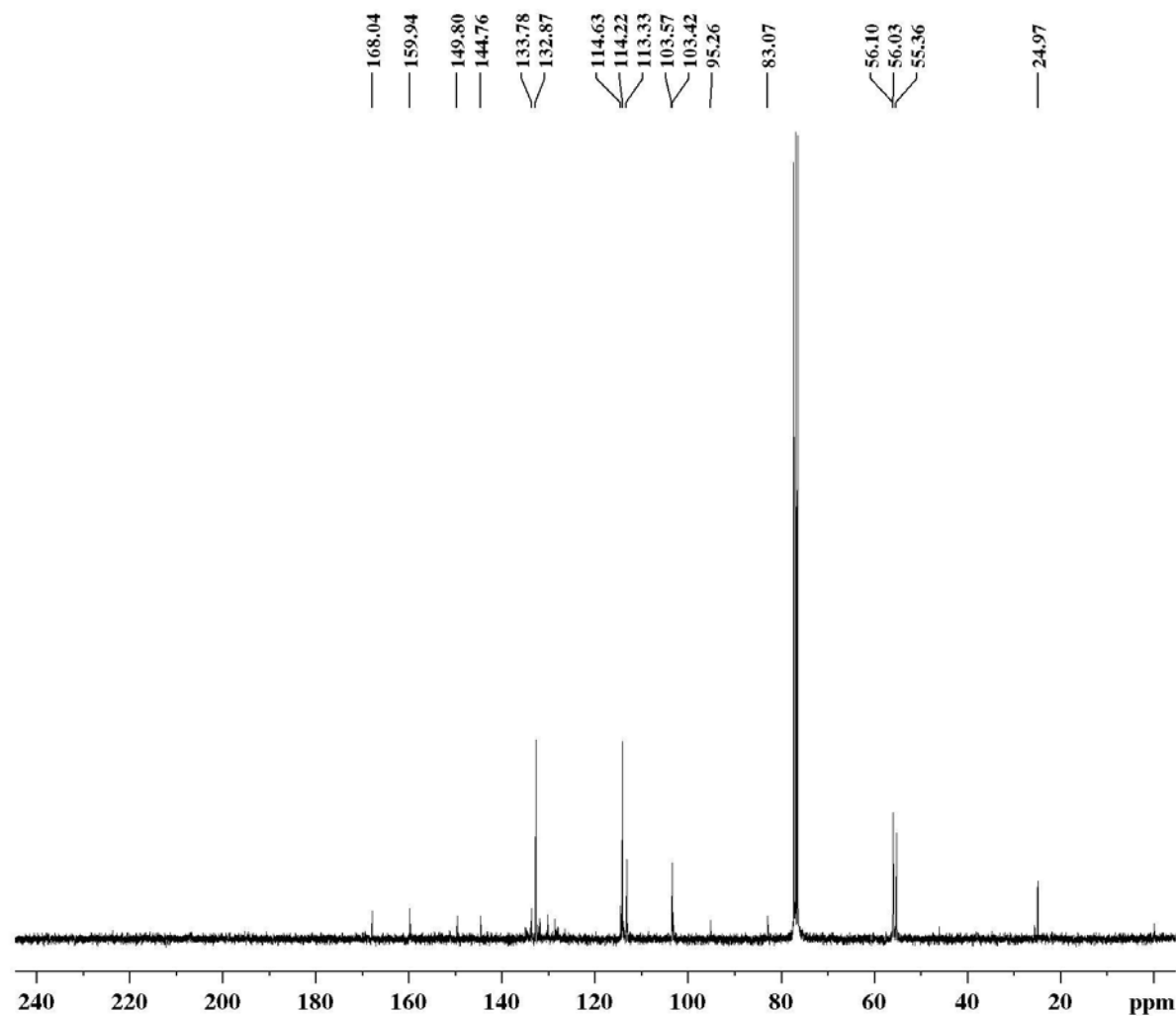
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677299 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



**Espectro 64.** Espectro de DEPT (75 MHz, em CDCl<sub>3</sub>) do 2-(2-(4-fenóxifenil)etnil)benzamina **95q**.



**Espectro 65.** Espectro de  $^1\text{H}$  (300MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do *N*-(4,5-dimetóxi-2-(2-(4-metóxi-fenil)etnil)fenil)acetamida **95r**.



Current Data Parameters  
 NAME NAD101Ps-abril  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

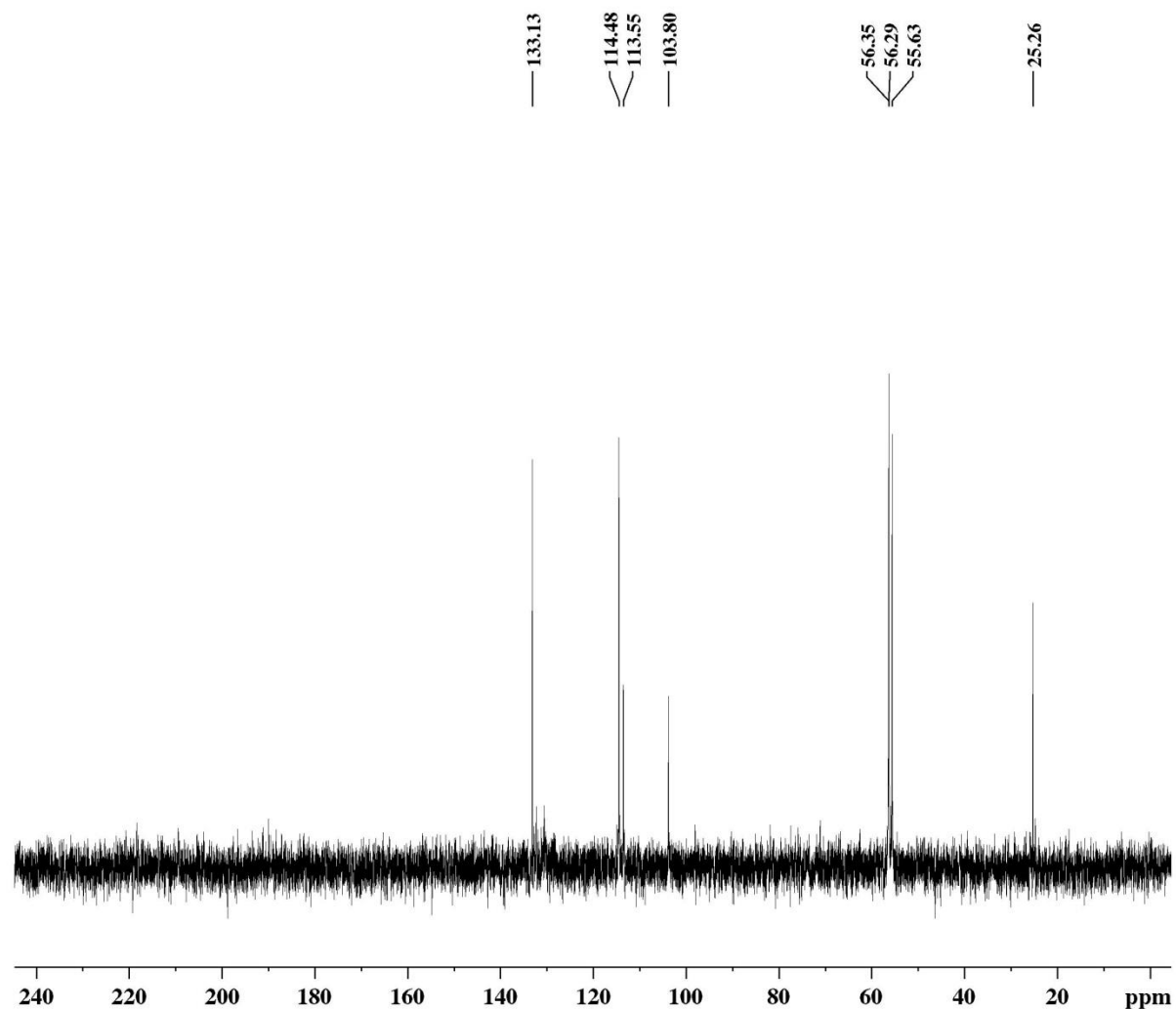
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150409  
 Time 12.54  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 11901  
 DS 2  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.574719 Hz  
 AQ 0.8699904 sec  
 RG 13004  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.15000001 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 0.05000000 sec  
 TD0 1

==== CHANNEL f1 ====  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ====  
 CPDPRG[2] waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 PL13 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677498 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.25

**Espectro 66.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do *N*-(4,5-dimetóxi-2-(2-(4-metóxi)fenil)etnil)fenil)acetamida **95r**.



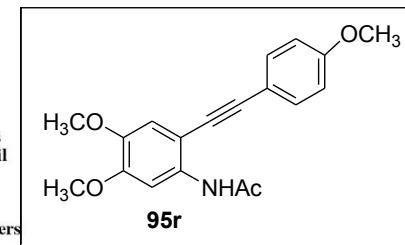
Current Data Parameters  
 NAME NAD101Ps-abril  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150410  
 Time 9.34  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Dual 13C/  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 2048  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7399808 sec  
 RG 5792.6  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 d12 0.00002000 sec  
 DELTA 0.00001114 sec  
 TD0 1

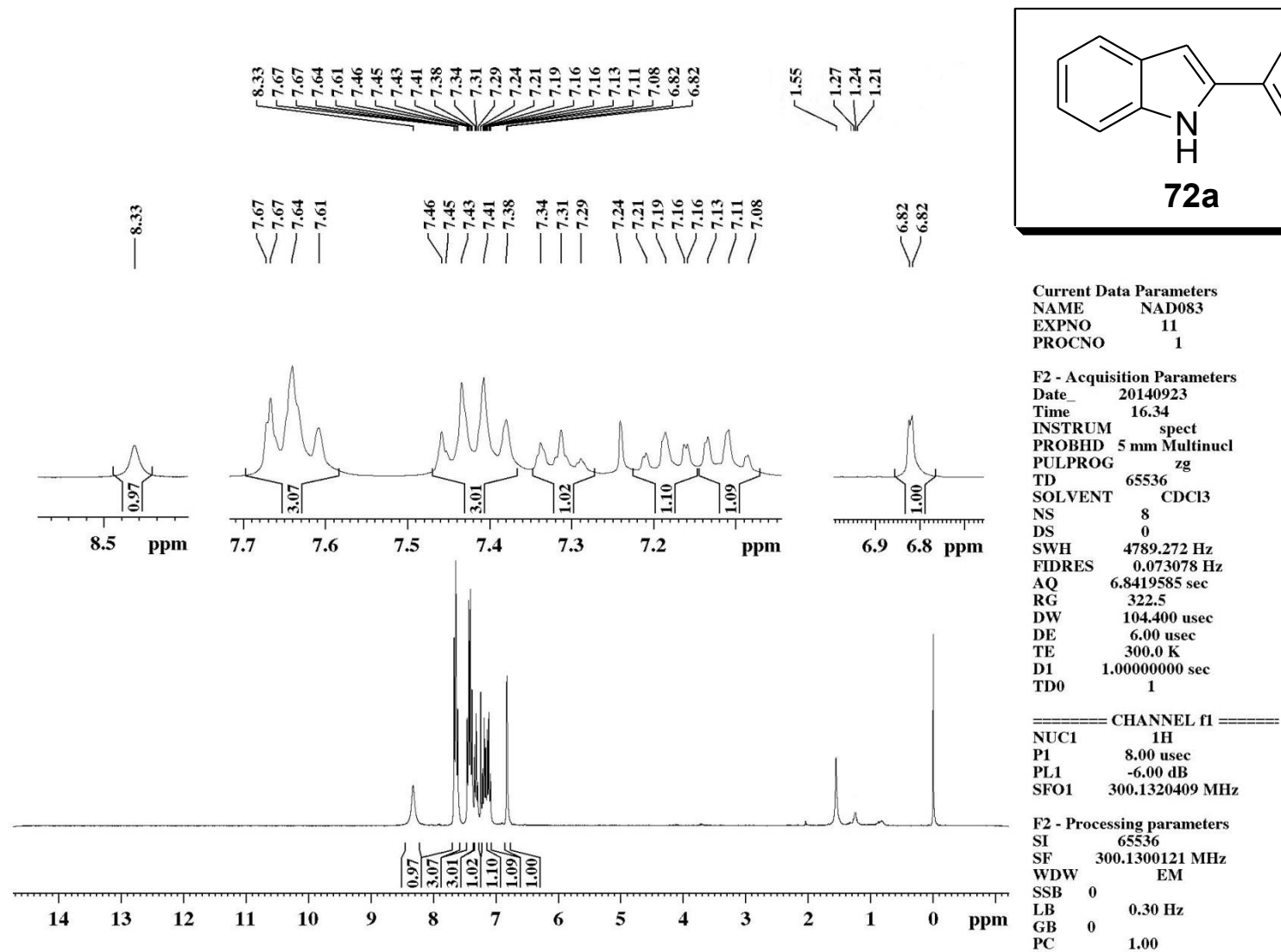
==== CHANNEL f1 ==  
 NUC1 13C  
 P1 8.75 usec  
 p2 17.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ==  
 CPDPRG[2] waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 14.80 usec  
 p4 29.60 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.59 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677299 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

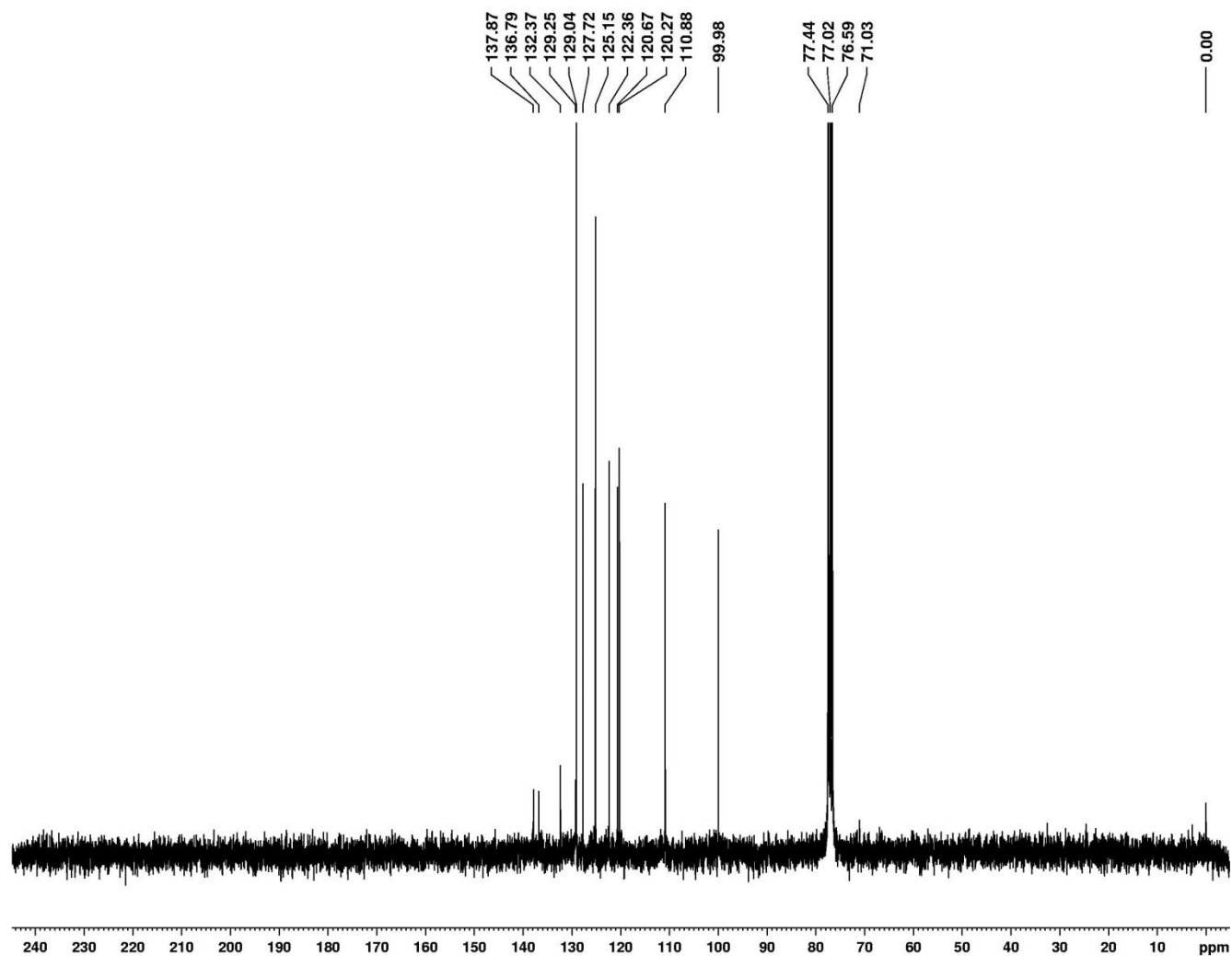


**Espectro 67.** Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do *N*-(4,5-dimetóxi-2-(2-(4-metóxi-fenil)etnil)fenil)acetamida **95r**.



Espectro 68. Espectro de  $^1\text{H}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-fenil-1H-indol **72a**.

13C- CDCI3 - NADINDOLFE - ACMB - Nadla



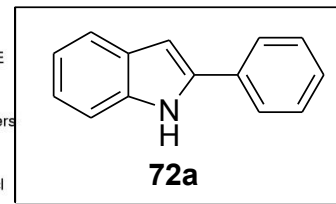
Current Data Parameters  
 NAME NADINDOLFE  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150310  
 Time 19.21  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Multinucl  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCI3  
 NS 7055  
 DS 2  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.574719 Hz  
 AQ 0.8700404 sec  
 RG 13004  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.1500001 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 0.05000000 sec  
 TDO 1

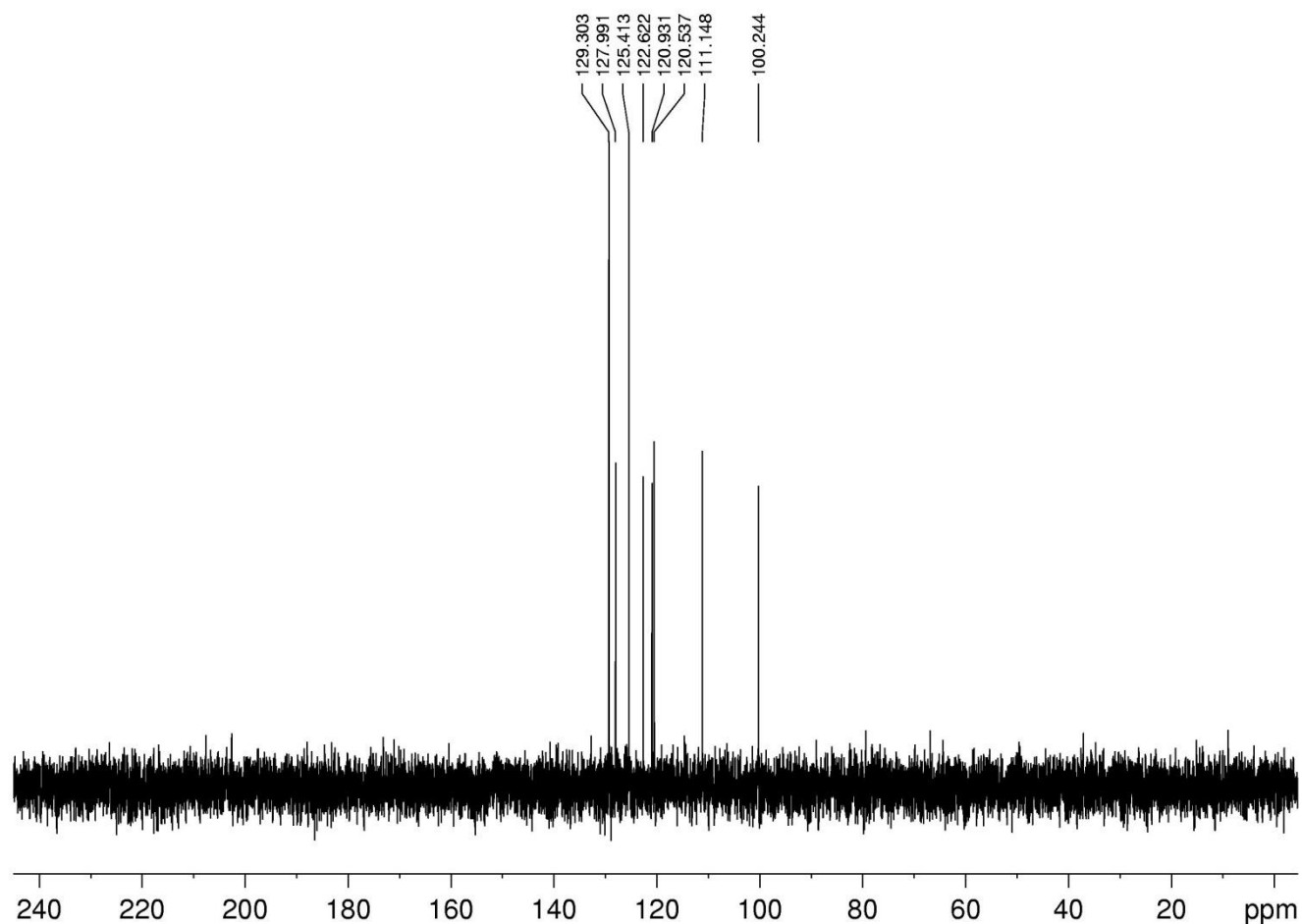
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 PL13 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677498 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



**Espectro 69.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2-fenil-1H-indol **72a**.

Dept135- CDCl<sub>3</sub> - NADINDOLFE - ACMB - NadlaEspectro 70. Espectro de DEPT (75 MHz, em CDCl<sub>3</sub>) do composto 2-fenil-1H-indol **72a**.

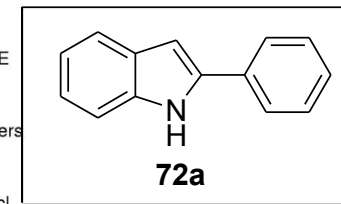
Current Data Parameters  
 NAME NADINDOLFE  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

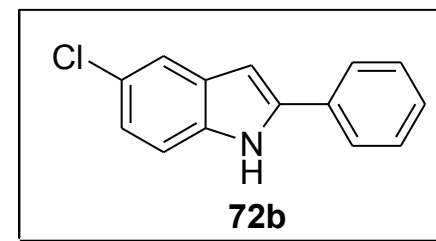
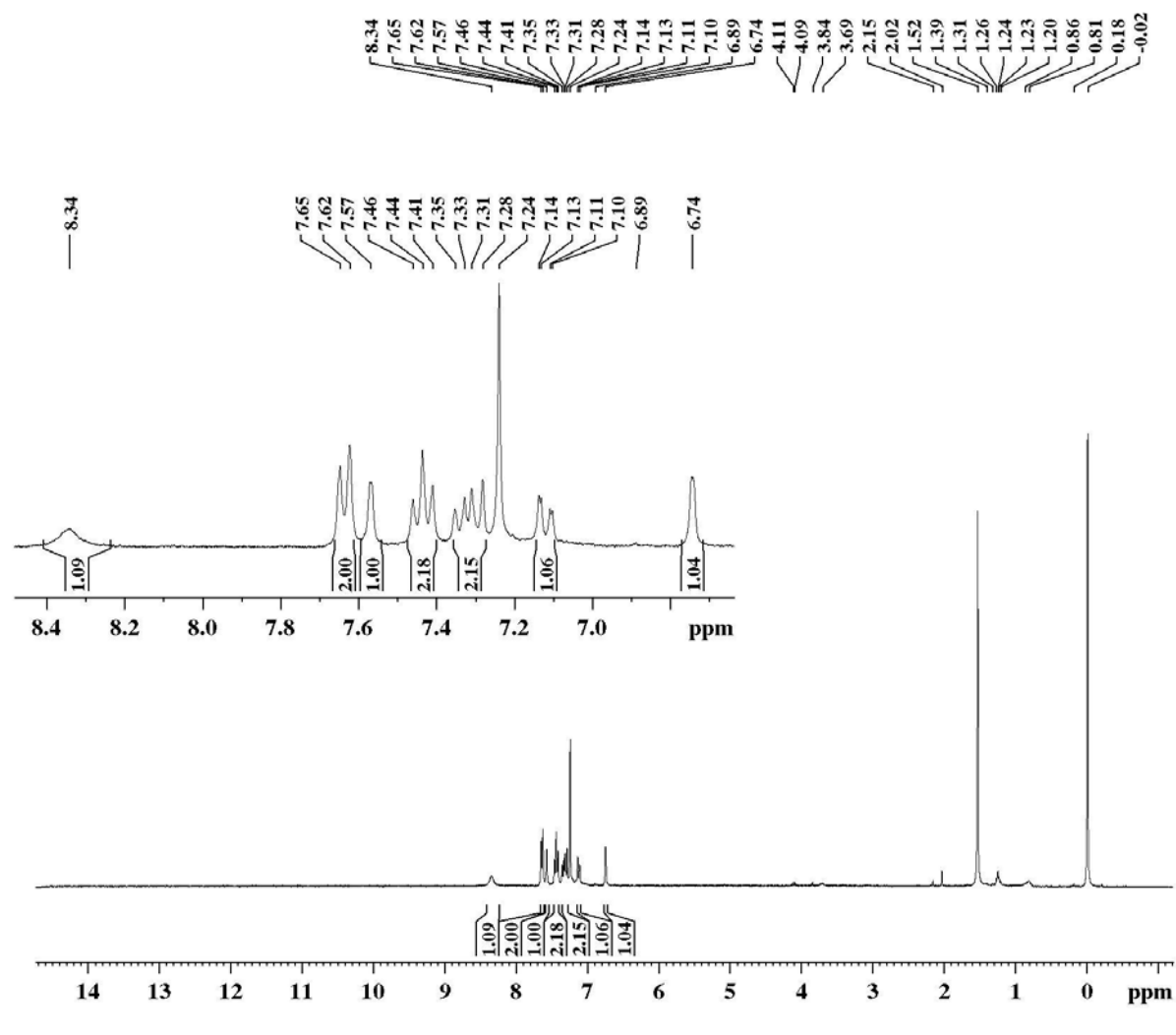
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150310  
 Time\_ 20.55  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Multinucl  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl<sub>3</sub>  
 NS 1400  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7400308 sec  
 RG 2896.3  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.0000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 d12 0.00002000 sec  
 DELTA 0.00001082 sec  
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 p2 17.00 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 14.40 usec  
 p4 28.80 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677299 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40





## Current Data Parameters

NAME NAD088a  
EXPNO 1  
PROCNO 1

## F2 - Acquisition Parameters

Date\_ 20141016  
Time 14.51  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm Dual 13C/  
PULPROG zg  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 8  
DS 0  
SWH 4789.272 Hz  
FIDRES 0.073078 Hz  
AQ 6.8419585 sec  
RG 812.7  
DW 104.400 usec  
DE 6.00 usec  
TE 300.0 K  
D1 1.00000000 sec  
TD0 1

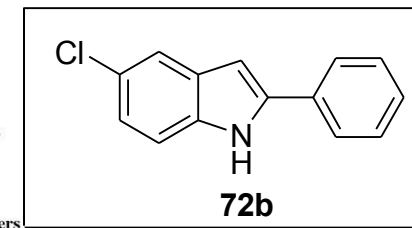
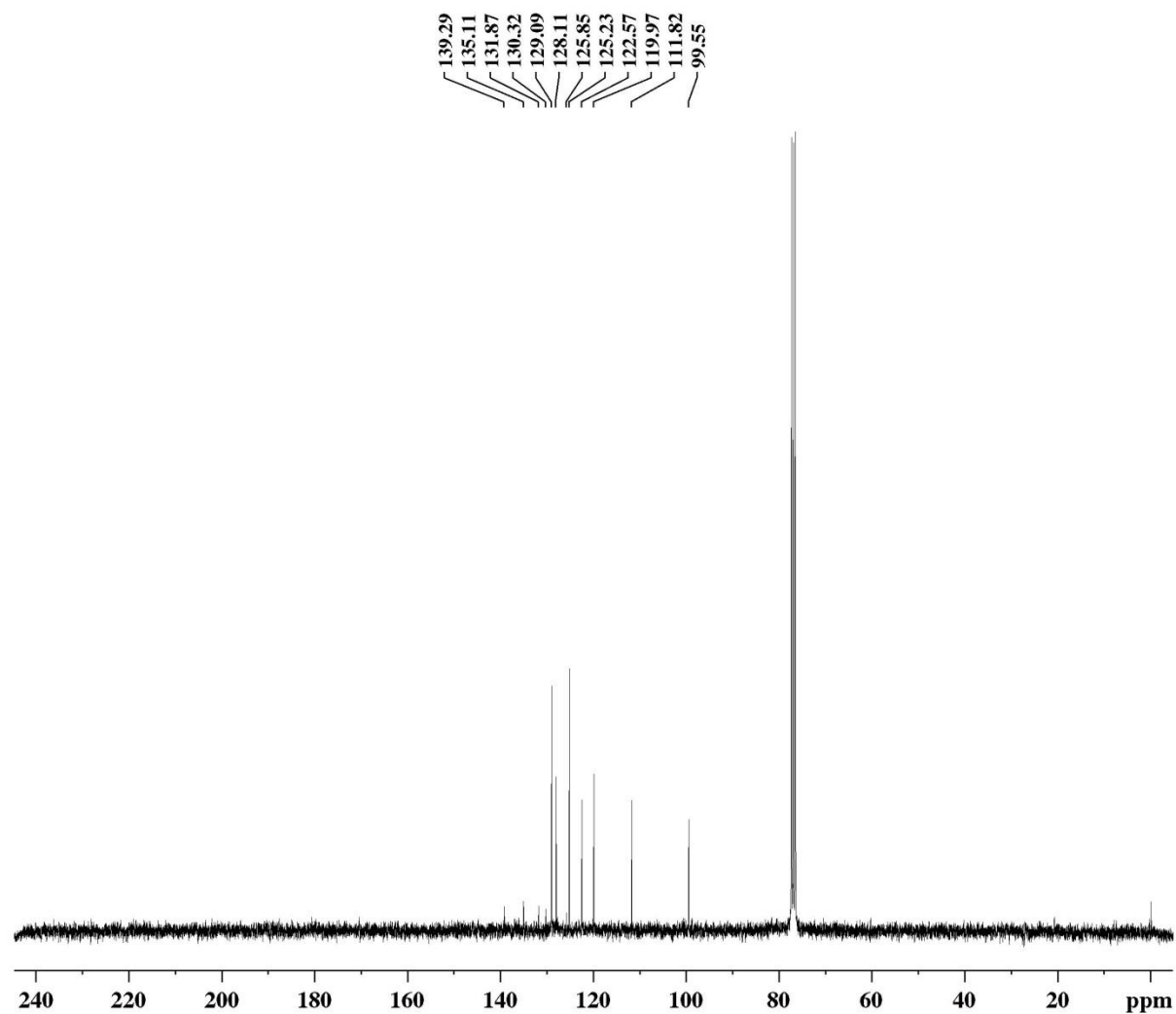
## ===== CHANNEL f1 =====

NUC1 1H  
P1 14.80 usec  
PL1 -4.00 dB  
SFO1 300.1320409 MHz

## F2 - Processing parameters

SI 65536  
SF 300.1300121 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

Espectro 71. Espectro de  $^1\text{H}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-Cloro-2-fenil-1H-indol 72b.



Current Data Parameters  
NAME NAD088a  
EXPNO 3  
PROCNO 1

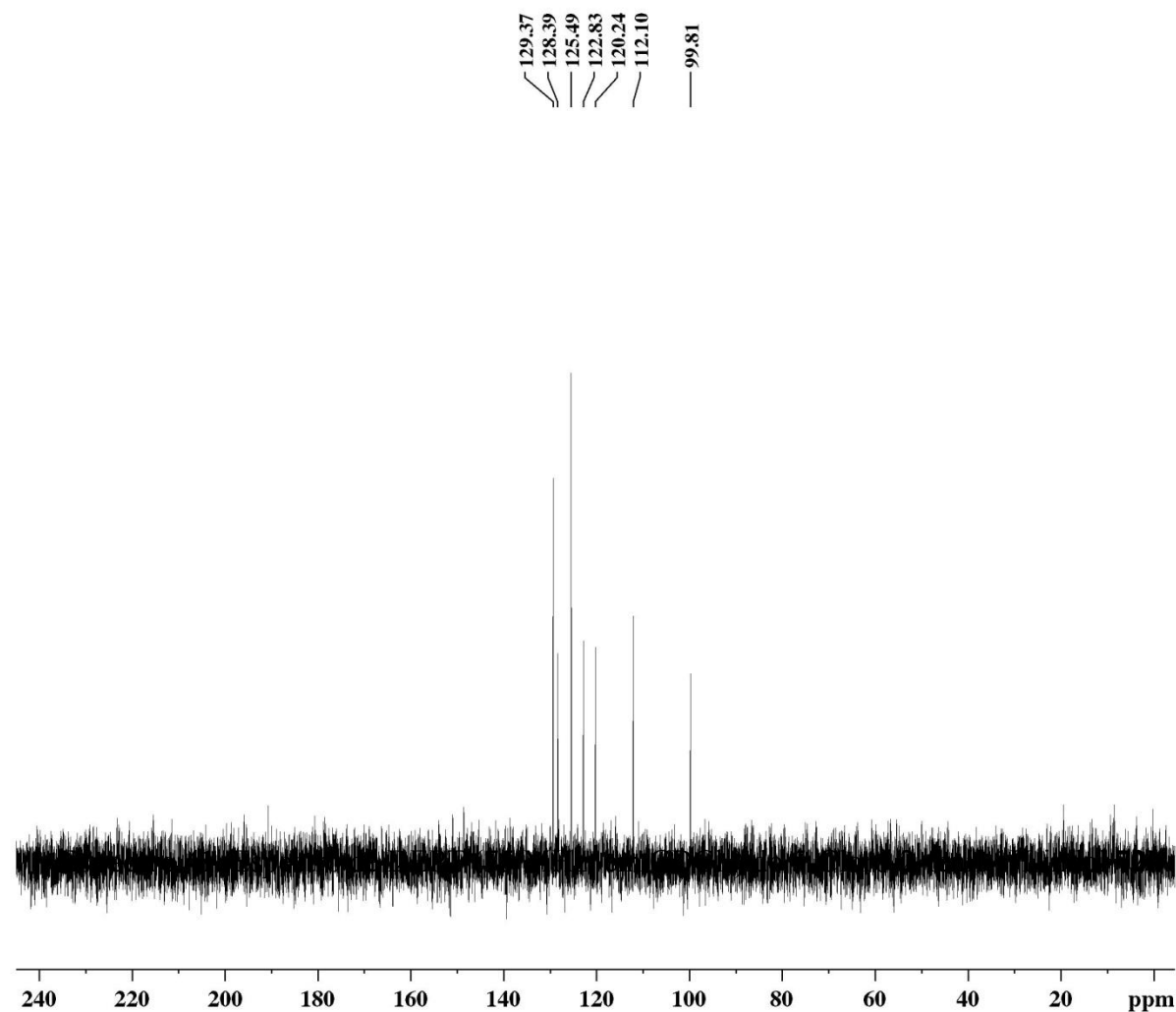
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20141028  
Time 15.43  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm Dual 13C/  
PULPROG zgpg30  
TD 32768  
SOLVENT CDCl3  
NS 6738  
DS 2  
SWH 18832.393 Hz  
FIDRES 0.574719 Hz  
AQ 0.8699904 sec  
RG 13004  
DW 26.550 usec  
DE 6.00 usec  
TE 300.0 K  
D1 0.15000001 sec  
d11 0.03000000 sec  
DELTA 0.05000000 sec  
TD0 1

==== CHANNEL f1 ==  
NUC1 13C  
P1 8.75 usec  
PL1 -3.00 dB  
SFO1 75.4768036 MHz

==== CHANNEL f2 ==  
CPDPRG[2] waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -4.00 dB  
PL12 12.59 dB  
PL13 12.83 dB  
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 75.4677498 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

**Espectro 72.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-Cloro-2-fenil-1H-indol **72b**.



Espectro 73. Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-Cloro-2-fenil-1H-indol **72b**.

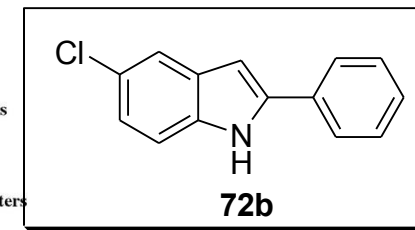
Current Data Parameters  
NAME NAD088a  
EXPNO 2  
PROCNO 1

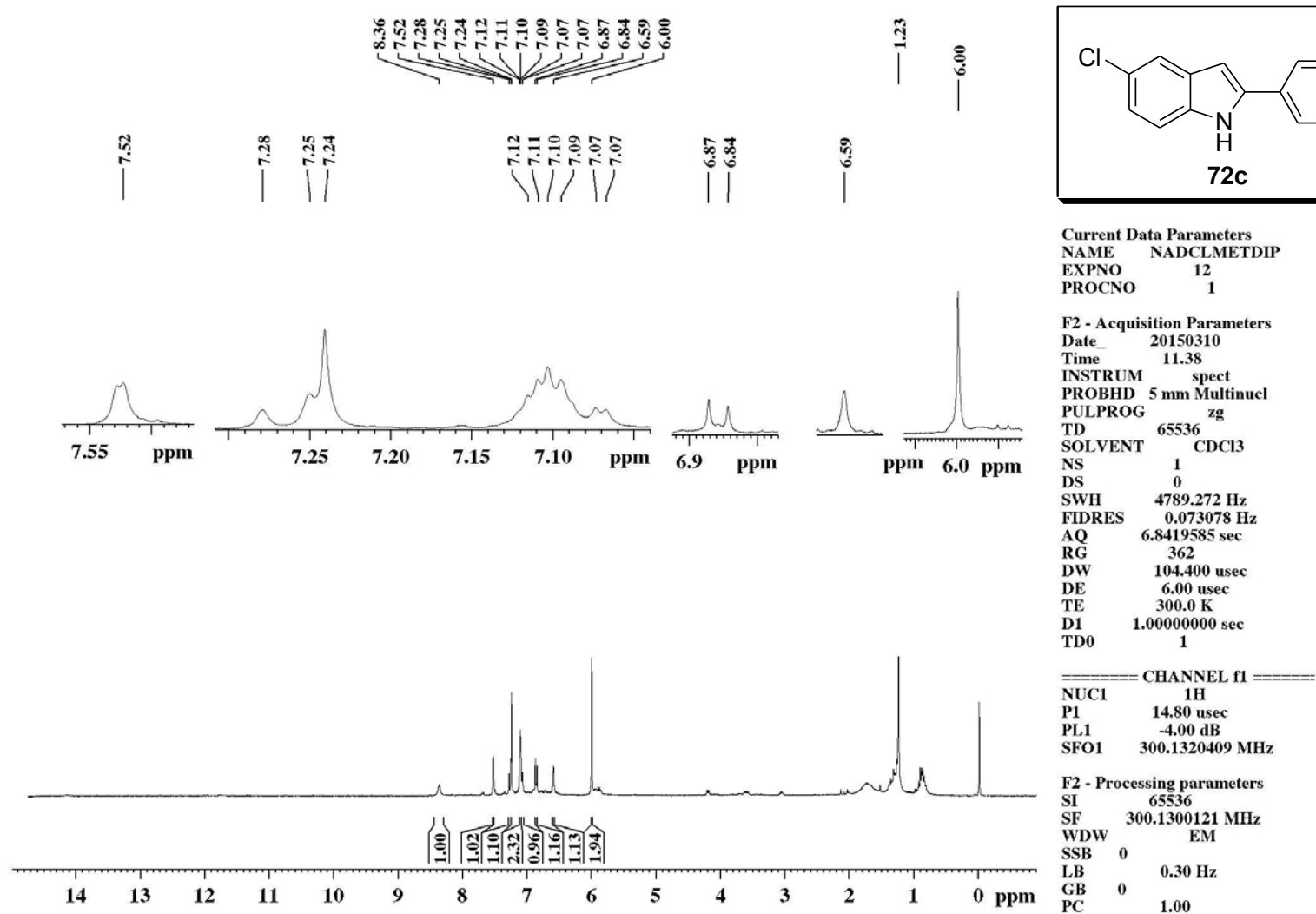
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20141028  
Time 13.42  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm Dual 13C/  
PULPROG dept135  
TD 65536  
SOLVENT  $\text{CDCl}_3$   
NS 1024  
DS 8  
SWH 18832.393 Hz  
FIDRES 0.287360 Hz  
AQ 1.7399808 sec  
RG 5792.6  
DW 26.550 usec  
DE 6.00 usec  
TE 300.0 K  
CNST2 145.0000000  
D1 2.00000000 sec  
d2 0.00344828 sec  
d12 0.00002000 sec  
DELTA 0.00001114 sec  
TD0 1

===== CHANNEL f1 ==  
NUC1 13C  
P1 8.75 usec  
p2 17.50 usec  
PL1 -3.00 dB  
SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 ==  
CPDPRG[2] waltz16  
NUC2 1H  
P3 14.80 usec  
p4 29.60 usec  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -4.00 dB  
PL12 12.59 dB  
SFO2 300.1312005 MHz

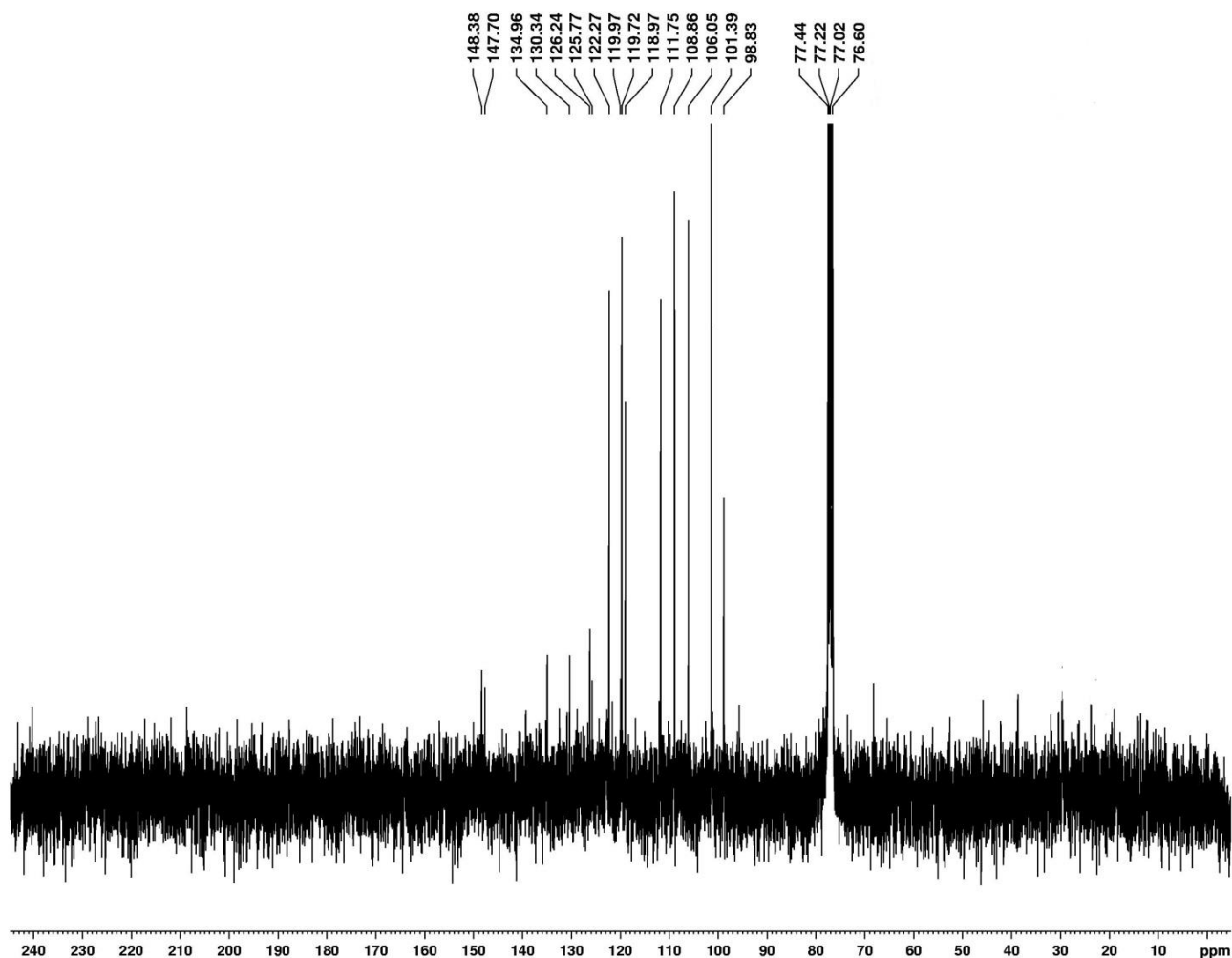
F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 75.4677299 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40





**Espectro 74.** Espectro de  $^1\text{H}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-cloro-1H-indol **72c**.

13C- CDCl3 – NADCLMETDIP – ACMB – Nadia



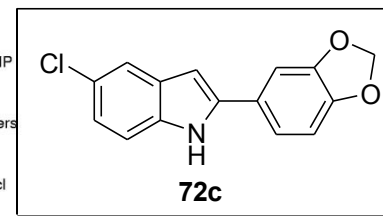
Current Data Parameters  
 NAME NADCLMETDIP  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150310  
 Time\_ 14.14  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Multinucl  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 5100  
 DS 2  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.574719 Hz  
 AQ 0.8700404 sec  
 RG 13004  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 0.1500001 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 0.05000000 sec  
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

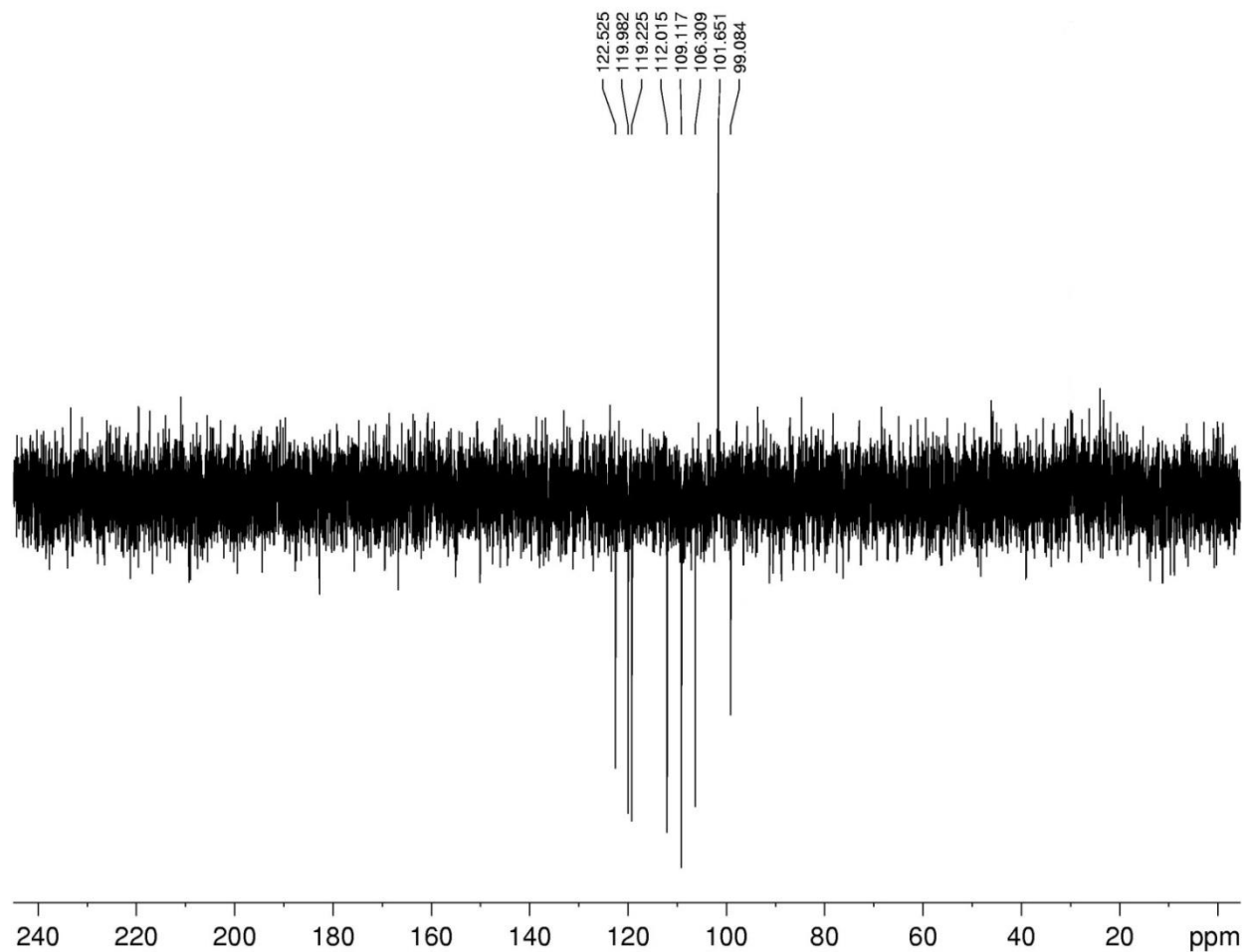
===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 PL13 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677498 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



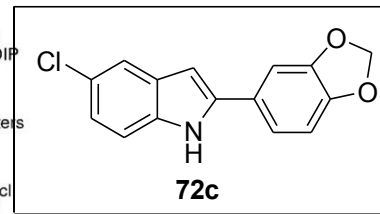
**Espectro 75.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-cloro-1H-indol **72c**.

5- CDC13 - NADCLMETDIP - ACMB



Current Data Parameters  
 NAME NADCLMETDIP  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20150310  
 Time 15.59  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm Multinucl  
 PULPROG dept135  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 1200  
 DS 8  
 SWH 18832.393 Hz  
 FIDRES 0.287360 Hz  
 AQ 1.7400308 sec  
 RG 2896.3  
 DW 26.550 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.0000000  
 D1 2.00000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 d12 0.00002000 sec  
 DELTA 0.00001082 sec  
 TD0 1

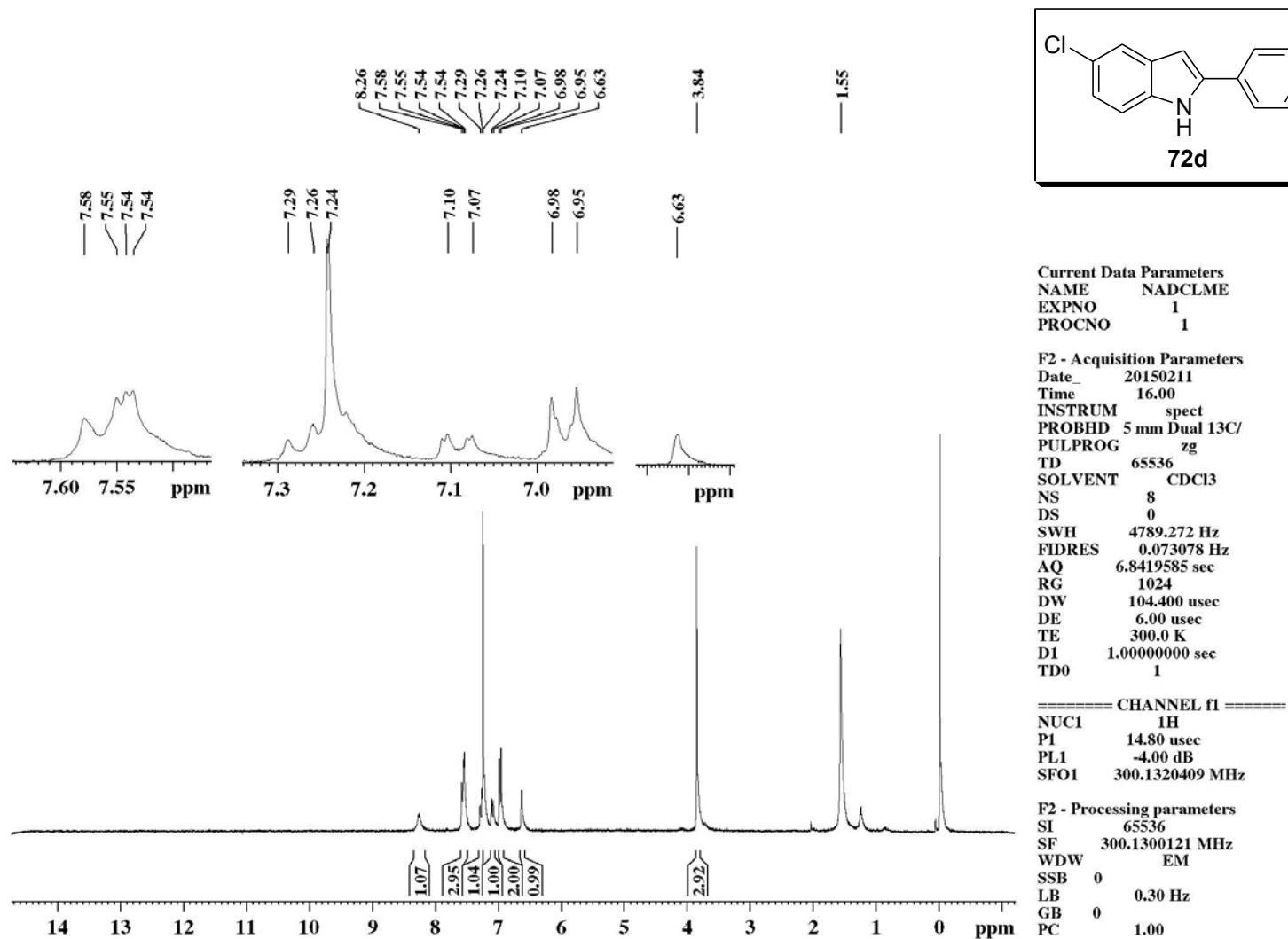


===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 8.50 usec  
 p2 17.00 usec  
 PL1 -3.00 dB  
 SFO1 75.4768036 MHz

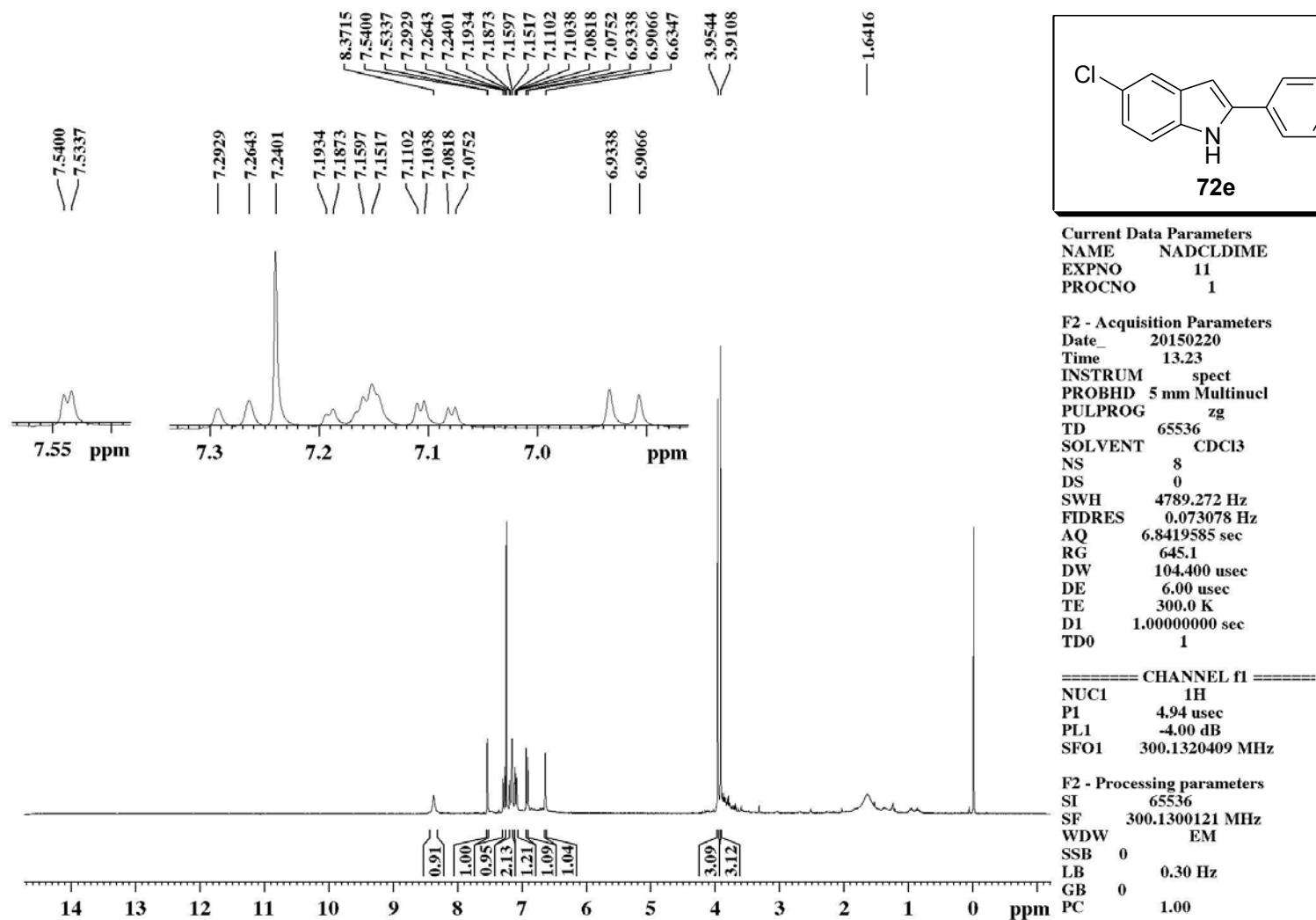
===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 14.40 usec  
 p4 28.80 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -4.00 dB  
 PL12 12.83 dB  
 SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 75.4677299 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

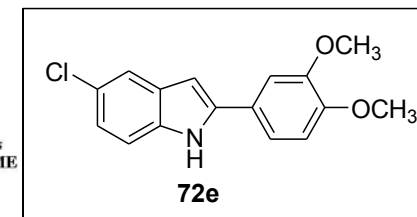
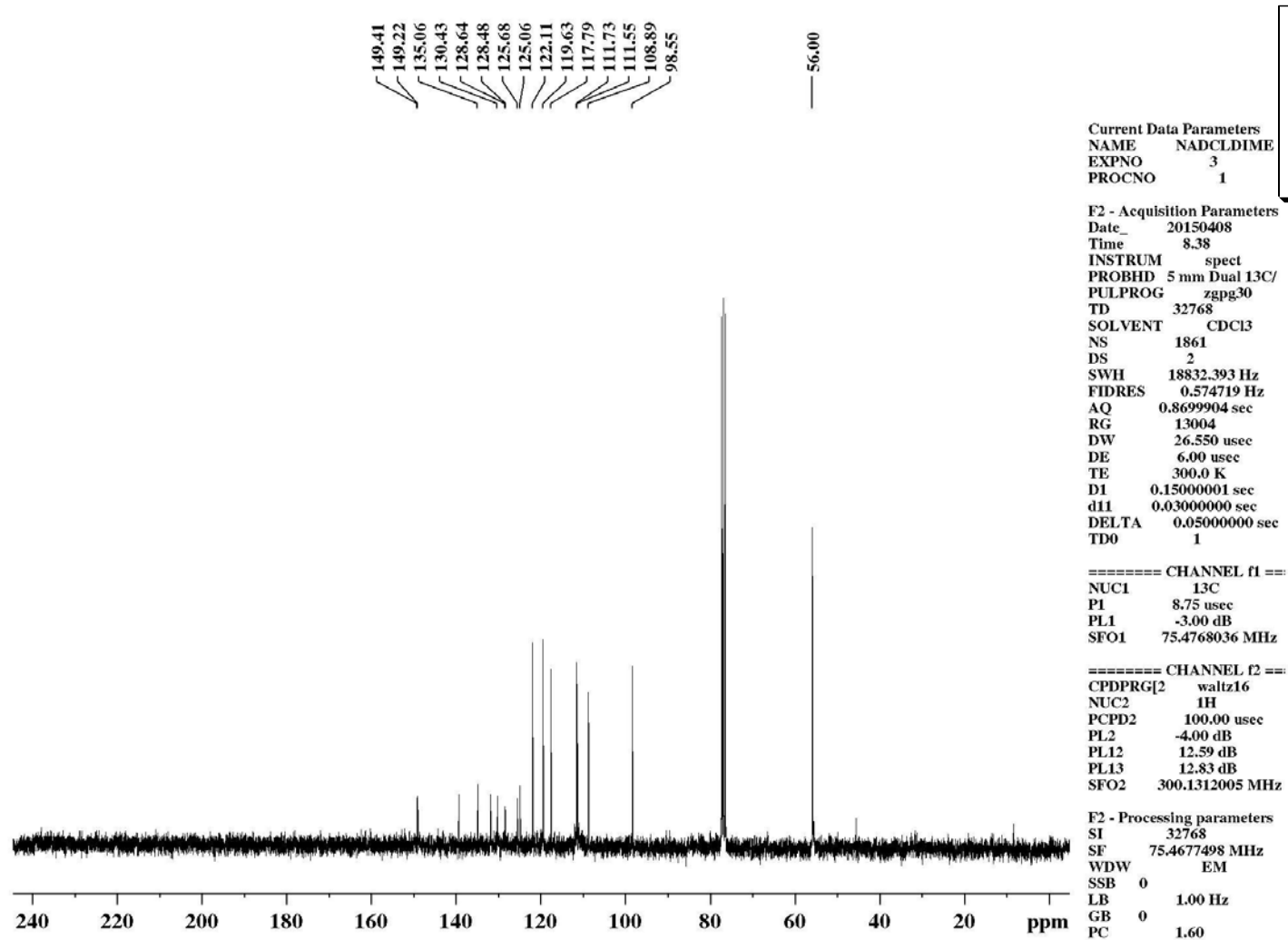
**Espectro 76.** Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-cloro-1H-indol **72c**.



**Espectro 77.** Espectro de  $^1\text{H}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-cloro-2-(4-metóxfenil)-1H-indol **72d**.

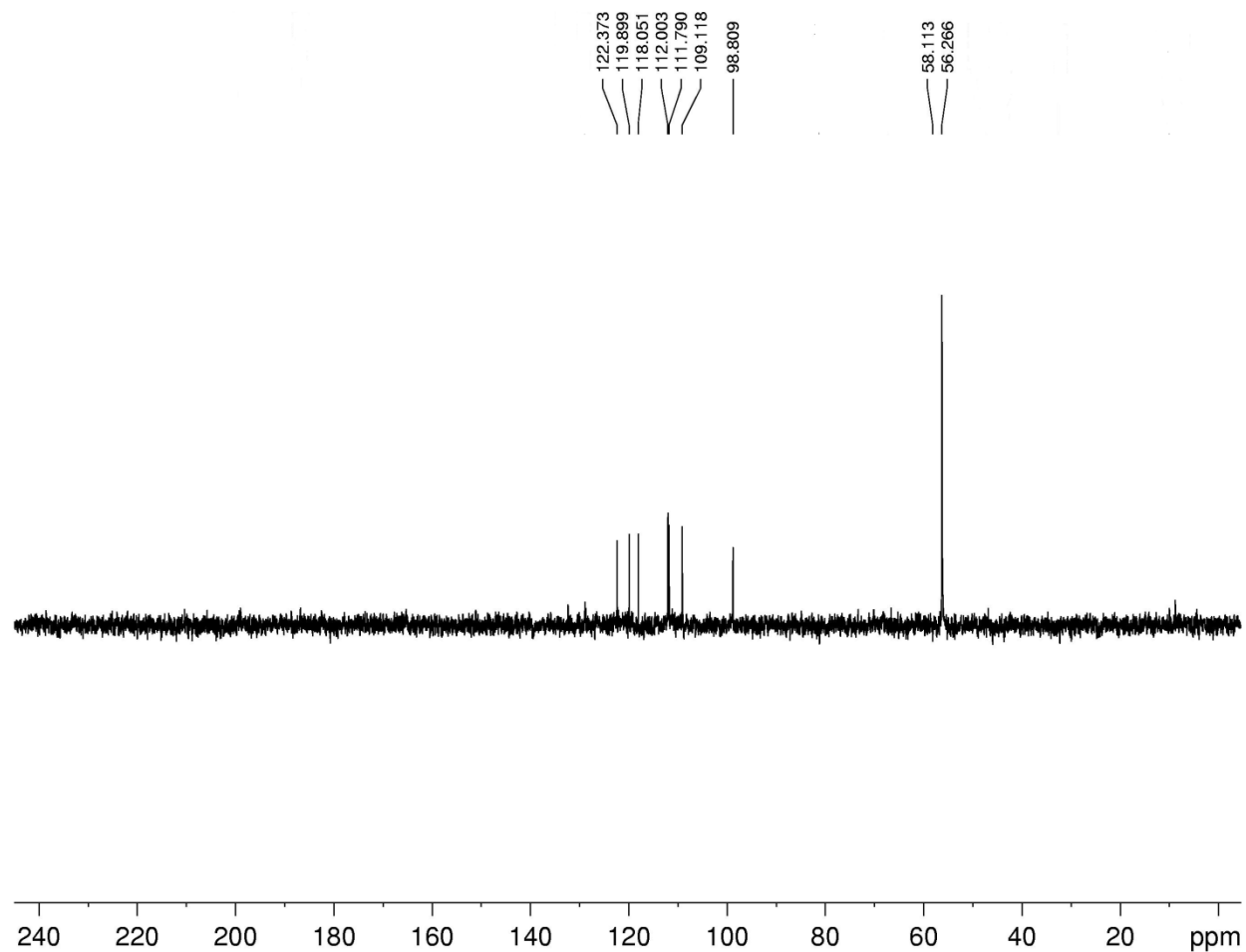


**Espectro 78.** Espectro de  $^1\text{H}$  (300 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-cloro-2-(3,4-dimetóxi-fenil)-1H-indol **72e**.



Espectro 79. Espectro de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-cloro-2-(3,4-dimetóxilfenil)-1H-indol **72e**.

35- CDC13 - NADCLDIME - ACMB -



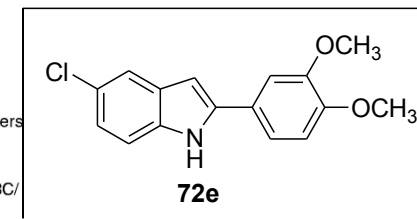
Current Data Parameters  
NAME NADCLDime  
EXPNO 2  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20150408  
Time 10.02  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm Dual 13C/  
PULPROG dept135  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 320  
DS 8  
SWH 18832.393 Hz  
FIDRES 0.287360 Hz  
AQ 1.7400308 sec  
RG 6502  
DW 26.550 usec  
DE 6.00 usec  
TE 300.0 K  
CNST2 145.0000000  
D1 2.00000000 sec  
d2 0.00344828 sec  
d12 0.00002000 sec  
DELTA 0.00001114 sec  
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 13C  
P1 8.75 usec  
p2 17.50 usec  
PL1 -3.00 dB  
SFO1 75.4768036 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
CPDPRG2 waitz16  
NUC2 1H  
P3 14.80 usec  
p4 29.60 usec  
PCPD2 100.00 usec  
PL2 -4.00 dB  
PL12 12.59 dB  
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 75.4677299 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 2.00 Hz  
GB 0  
PC 1.00



Espectro 80. Espectro de DEPT (75 MHz, em  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-cloro-2-(3,4-dimetóxi-fenil)-1H-indol **72e**.