

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE DE DERIVADOS INDÓLICOS E AVALIAÇÃO  
FRENTE AO *Plasmodium falciparum***

Marcelo Augusto Pereira Januário\*

Tese apresentada como parte  
dos requisitos para obtenção  
do título de DOUTOR EM  
CIÊNCIAS, área de  
concentração: QUÍMICA  
ORGÂNICA

Orientadora: Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa

\*bolsista CNPq

**São Carlos – SP**

**2024**





**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia  
Programa de Pós-Graduação em Química

---

**Folha de Aprovação**

---

Defesa de Tese de Doutorado do candidato Marcelo Augusto Pereira Januário, realizada em 08/03/2024.

**Comissão Julgadora:**

  
Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa (UFSCar)

  
Prof. Dr. Andrei Leitão (IQSC/USP)

  
Prof. Dr. Caio Costa Oliveira (UNICAMP)

  
Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab (UFSCar)

  
Prof. Dr. Márcio Weber Paixão (UFSCar)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Química.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por toda a boa preparação e condições para concluir este trabalho e me guiar em todos os meus caminhos.

À minha querida e eternamente amada mãe, Alexina, que sempre esteve comigo em cada uma das minhas conquistas.

Ao meu irmão, pelo suporte incondicional.

À Profa. Dra. Arlene G. Corrêa pela orientação, confiança, paciência, profissionalismo.

Ao professor Rafael Guido, pela realização dos ensaios biológicos.

Aos colegas de laboratório pelas discussões sobre o trabalho e conversas descontraídas, tão necessárias no dia a dia. Agradeço especialmente à Lorena, Hérika, Ingrid Vieira, Ana Cláudia e Neto, pelas maravilhosas risadas que dividimos, principalmente nos dias mais nebulosos.

Ao Carlos André, doutorando no Laboratório de Produtos Naturais/UFSCar, pela paciência e disponibilidade para realizar os experimentos de HRMS.

Ao CNPq pela bolsa (141425/2020-2) e financiamentos (465357/2014-8, 429748/2018-3 e 302140/2019-0) concedidos.

À FAPESP pelos financiamentos concedidos (2013/07600-3, 2014/50249-8, e 2014/50918-7).

À CAPES pelos financiamentos concedidos (Código Financeiro 001).



## LISTA DE ABREVIATURAS

ACT = derivados da artemisinina

AIBN = Azobisisobutironitrila

Boc<sub>2</sub>O = Dicarbonato de di-*terc*-butila

CCD = Cromatografia em Camada Delgada

CG-EM=Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa

DCE = Dicloroetano

DCM = Diclorometano

DETA = Dietilenotriamina

DME = Dimetóxietano

DMF = Dimetilformamida

DMSO = Dimetilsulfóxido

E.T. = Estado de transição

GD = Grupo diretor

*N*-PCA = Pirrolidinilcarboxamida

OMS = Organização Mundial de Saúde

RMN = Ressonância magnética nuclear

HRMS = High Resolution Mass Spectrometry

SAR = *Structure-activity relationship*

TBAF = Fluoreto de tetra-*N*-butilamónio

TCCA = Ácido tricloroisocianúrico

TFA = Ácido trifluoroacético

TFE = Trifluoretanol

THF =Tetraidrofurano

TsCl = Cloreto de tosila

TsOH = Ácido *p*-toluenossulfônico

## LISTA DE TABELAS

TABELA 3.1. ESTUDO DA REAÇÃO DE FUNCIONALIZAÇÃO DO INDOL EM C-2 COM NITROESTIRENOS MEDIADAS POR $Cp^*Co(CO)_2$ OU $[RuCl_2(p\text{-cimeno})_2]$ . .....	45
TABELA 3.2. OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO PARA OBTENÇÃO DE <b>43</b> .....	48
TABELA 3.3. OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO PARA OBTENÇÃO DE <b>40c</b> .....	52
TABELA 3.4. AVALIAÇÃO DE SOLVENTES. ....	56
TABELA 3.5. CLASSIFICAÇÃO DE ÍONS DE ACORDO COM A TEORIA HSAB. ....	61
TABELA 3. 6. ESTUDOS REALIZADOS COM O OBJETIVO DE REMOÇÃO DO GD DE <b>40c</b> . ....	63
TABELA 3. 7. ESTUDOS DE REDUÇÃO DO COMPOSTO <b>40c</b> .....	67
TABELA 3.8. OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO DE UGI COM O SUBSTRATO <b>50a</b> . ....	70
TABELA 3. 9. TENTATIVAS DE SÍNTESE DE <b>59g</b> .....	79
TABELA 3. 10. TENTATIVAS DE SÍNTESE DE <b>59h</b> .....	81

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.1. CASOS DE MALÁRIA (MILHÕES) POR PAÍS ENTRE 2000 E 2022 (PAÍSES SELECIONADOS) E (B) PERCENTUAL DE MORTES NO MESMO PERÍODO, POR REGIÃO. ....	3
FIGURA 1. 2. FÁRMACOS ATUALMENTE UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA MALÁRIA. ....	4
FIGURA 1. 3. EXEMPLOS DE COMPOSTOS BIOATIVOS CONTENDO O INDOL EM SUAS ESTRUTURAS .....	10
FIGURA 1. 4. DERIVADOS INDÓLICOS FUNCIONALIZADOS EM C-2 ATIVOS FRENTE A VÁRIAS ESPÉCIES DE <i>PLASMODIUM</i> . ....	11
FIGURA 1.5. CRESCIMENTO DA PUBLICAÇÃO DE PROTOCOLOS BASEADOS EM ATIVAÇÃO C-H ENTRE 1996-2015. ....	16
FIGURA 1. 6. ESTRUTURA DE UM PEPTÍDEO E EXEMPLO DA COMPOSIÇÃO ESTRUTURAL DE UM PEPTIDOMIMÉTICO.....	30
FIGURA 3. 1. PERFIL DESEJADO PARA OS PEPTIDOMIMÉTICOS ( <b>59a-f</b> ) DA SÉRIE A1.....	77
FIGURA 3.2. PERFIL DESEJADO PARA OS PEPTIDOMIMÉTICOS ( <b>60</b> ) DA SÉRIE B.....	82
FIGURA 3. 3. PERFIL DESEJADO PARA OS PEPTIDOMIMÉTICOS ( <b>63</b> ) DA SÉRIE C.....	83

## LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1. 1. CONVERSÃO DA HEMOGLOBINA A HEMEOZOÍNA.....	5
ESQUEMA 1. 2. ORIGEM DO NITD609, PRIMEIRO DERIVADO INDÓLICO EM ESTUDOS CLÍNICOS DE FASE II PARA MALÁRIA.....	12
ESQUEMA 1. 3. ESTRUTURAS CANÔNICAS DE RESSONÂNCIA PARA O INDOL.....	13
ESQUEMA 1. 4. SÍNTESE DE INDÓIS DE FISHER.....	13
ESQUEMA 1. 5. OUTROS MÉTODOS TRADICIONAIS PARA OBTENÇÃO DO ESQUELETO INDÓLICO.....	14
ESQUEMA 1.6. INTERMEDIÁRIOS REATIVOS RESULTANTES DO ATAQUE DO INDOL A ELETRÓFILOS NAS POSIÇÕES C-2 E C-3.....	15
ESQUEMA 1.7. a) MECANISMO CMD ASSISTIDO POR BASE (EXEMPLIFICADO PARA ACETATO), E b) INTERAÇÕES QUALITATIVAS DE ORBITAIS MOLECULARES SINÉRGICAS DURANTE A ATIVAÇÃO C-H.....	19
ESQUEMA 1. 8. a) ESTRUTURA QUÍMICA DE COMPLEXOS Rh(III)Cp* E Co(III)Cp*. b) CLIVAGEM DA ESTRUTURA DIMÉRICA DE [MCp*Cl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> POR AÇÃO DO SAL AgX (M = CENTRO METÁLICO) EM DCE.....	21
ESQUEMA 1. 9. TRABALHO PIONEIRO DE ATIVAÇÃO C-H EMPREGANDO [RhCp*Cl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> .....	21
ESQUEMA 1. 10. TRABALHO PIONEIRO DE ATIVAÇÃO C-H EMPREGANDO UM COMPLEXO DE Co(III)Cp*.....	22
ESQUEMA 1.11. ESQUEMA GERAL PARA FUNCIONALIZAÇÃO SELETIVA DO INDOL EM C-2: ACOPLAMENTO CRUZADO (a) X ATIVAÇÃO C-H (b).....	23
ESQUEMA 1.12. EXEMPLOS DE PROTOCOLOS DE ACOPLAMENTO CRUZADO PARA FUNCIONALIZAÇÃO DO INDOL EM C-2.....	23
ESQUEMA 1.13. ADIÇÃO DO INDOL EM C-2 A IMINAS PROTEGIDAS VIA ATIVAÇÃO C-H.....	25
ESQUEMA 1. 14. ADIÇÃO DO INDOL EM C-2 A ESPÉCIES ALFA, BETA-INSATURADAS VIA ATIVAÇÃO C-H.....	27
ESQUEMA 1. 15. TRABALHOS DE FUNCIONALIZAÇÃO DO INDOL COM B-NITROOLEFINAS.....	28
ESQUEMA 1. 16. FUNCIONALIZAÇÃO DE ARENOS MEDIADA POR CATÁLISE COM [Cp*RhCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> .....	29
ESQUEMA 1.17. PROPOSTAS MECANÍSTICAS PARA A REAÇÃO DE UGI.....	32
ESQUEMA 1. 18. REAÇÕES DE UGI-SMILE (a) E UGI-SPLIT (b).....	33
ESQUEMA 1.19. REAÇÃO DE UGI APLICADA EM MODO <i>ONE POT</i> .....	34
ESQUEMA 1. 20. OBTENÇÃO DE BENZODIAZEPINAS VIA UGI E POSTERIOR CICLIZAÇÃO REDUTIVA.....	35
ESQUEMA 3. 1. REAÇÃO MODELO A SER ESTUDADA NA PRIMEIRA PARTE DO TRABALHO. ...	37
ESQUEMA 3. 2. SÍNTESE DO ALDEÍDO PROTEGIDO <b>20b</b> .....	37
ESQUEMA 3. 3. SÍNTESE DAS NITROOLEFINAS <b>21</b> .....	38
ESQUEMA 3. 4. MECANISMO PROPOSTO PARA A FORMAÇÃO DOS B-NITROESTIRENOS. ....	39
ESQUEMA 3.5. SÍNTESE DOS DERIVADOS INDÓLICOS <b>26a</b> E <b>26b</b> .....	39

ESQUEMA 3. 6. MECANISMO PROPOSTO PARA A FORMAÇÃO DE <b>26a</b> E <b>26b</b> .	40
ESQUEMA 3. 7. TENTATIVAS DE OBTER <b>26c</b> .	41
ESQUEMA 3. 8. OBTENÇÃO DOS CLORETOS ( <b>26a-c</b> ).	41
ESQUEMA 3. 9. SÍNTESE DOS DERIVADOS INDÓLICOS <b>26c-I</b> EMPREGADOS COMO MATERIAIS DE PARTIDA.	42
ESQUEMA 3. 10. PROPOSTA DE MECANISMO PARA A FORMAÇÃO DOS DERIVADOS INDÓLICOS <b>26c-I</b> .	43
ESQUEMA 3.11. SÍNTESE DE CP*CO(CO) <sub>l2</sub> ( <b>39</b> ).	44
ESQUEMA 3. 12. OBTENÇÃO DO COMPOSTO <b>43</b> .	46
ESQUEMA 3. 13. CORRELAÇÕES IMPORTANTES OBSERVADAS NO EXPERIMENTO DE HMBC DO COMPOSTO <b>43</b> .	47
ESQUEMA 3. 14. CORRELAÇÕES DE HMBC PARA O COMPOSTO <b>40c</b> IDENTIFICADAS PARA O HIDROGÊNIO DA POSIÇÃO 3.	50
ESQUEMA 3. 15. CORRELAÇÕES DE HMBC PARA O COMPOSTO <b>40c</b> IDENTIFICADAS PARA OS HIDROGÊNIOS DAS POSIÇÕES 8 E 14.	50
ESQUEMA 3.16. ESTRUTURA CRISTALOGRÁFICA DO COMPOSTO <b>40c</b> .	51
ESQUEMA 3. 17. ESTUDO DO ESCOPO E LIMITAÇÕES DA REAÇÃO DE ALQUILAÇÃO DE INDÓIS.	58
ESQUEMA 3.18. MECANISMO PROPOSTO PARA A FORMAÇÃO DOS PRODUTOS <b>40c</b> E <b>43</b> .	60
ESQUEMA 3.19. REMOÇÃO DO GRUPO DIMETILCARBOXAMIDA DE DERIVADOS INDÓLICOS FUNCIONALIZADOS USANDO TBAF (A) E CLIVAGEM DE UREIAS PROMOVIDA POR DETA (B).	64
ESQUEMA 3.20. POSSIBILIDADES DE REAÇÕES INDESEJADAS PARA AS TENTATIVAS DE REMOÇÃO DO GRUPO DIRETOR DE <b>40c</b> .	64
ESQUEMA 3. 21. TRANSFORMAÇÕES A SEREM ESTUDADAS NESTA ETAPA.	65
ESQUEMA 3.22. MECANISMO PROPOSTO PARA REDUÇÃO DE <b>40c</b> .	68
ESQUEMA 3. 23. REDUÇÃO SEGUIDA POR REAÇÃO DE UGI.	71
ESQUEMA 3.24. CORRELAÇÕES IMPORTANTES OBSERVADAS NO HMBC PARA <b>58a</b> .	73
ESQUEMA 3.25. METODOLOGIA DESENVOLVIDA NESSE TRABALHO (a) E MÉTODO SIMILAR PUBLICADO POR LIU <i>ET AL.</i> (b).	74
ESQUEMA 3. 26. COMPOSTOS SINTETIZADOS NESTE TRABALHO QUE NÃO APRESENTARAM ATIVIDADE FRENTE <i>P. falciparum</i> .	75
ESQUEMA 3. 27. PEPTIDOMIMÉTICOS ( <b>59</b> ) SINTETIZADOS PARA A SÉRIE A.	79
ESQUEMA 3.28. PRODUTOS DE UGI ( <b>60</b> ) DA SÉRIE B.	82
ESQUEMA 3. 29. PRODUTOS DE UGI ( <b>63</b> ) DA SÉRIE C.	84
ESQUEMA 3. 30. PEPTIDOMIMÉTICOS SINTETIZADOS PARA ESTUDOS DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE.	85



## RESUMO

SÍNTESE DE DERIVADOS INDÓLICOS E AVALIAÇÃO AO FRENTE *Plasmodium falciparum*. A malária é uma doença infecciosa que conduz a um quadro agudo com risco de vida, sendo causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e transmitida pela picada da fêmea de mosquitos do gênero *Anopheles*. Os *N*-heterociclos são comuns em produtos farmacêuticos, como por exemplo o núcleo indólico, presente em diversos fármacos e ocupando uma notável posição no que se refere à geração de novos agentes antimaláricos. Derivados indólicos funcionalizados na posição C-2 estão entre os compostos mais ativos frente à *P. falciparum*. Protocolos de ativação C-H na posição C-2 do indol com espécies eletrodeficientes vêm sendo muito estudados e, através deles, a funcionalização direta do anel é alcançada sem o uso de condições reacionais drásticas. Nitrocompostos são uma janela de oportunidades em síntese orgânica e possibilitam o rápido acesso, por exemplo, a amins via redução, as quais podem ser trapeadas *in situ*, e levar a produtos funcionalizados de forma *one pot*, tática comumente aplicada na síntese de produtos de Ugi. Este trabalho teve como objetivo a síntese de 2-nitroalquilindóis através do desenvolvimento de um protocolo de adição do indol em C-2 a nitroestirenos via ativação C-H e posterior modificação sintética - redução e condensação de Ugi - dos derivados nitro para síntese de peptidomiméticos, na busca por compostos ativos frente à cepa 3D7 de *P. falciparum*. No tocante à reação de ativação C-H, foi desenvolvida uma metodologia para a síntese de (2-(2-nitro-1-feniletil)-1H-indol-1-yl)(pirrolidin-1-il)metanonas, catalisada por Rh(III), obtendo-se um total de 18 compostos, com rendimentos entre 39 e 80%. Em seguida, foi estudada a redução dos nitroalquilindóis às correspondentes amins. Encontrada a condição ótima para redução, iniciaram-se os estudos da reação de Ugi, que culminaram na síntese de 14 compostos, com rendimentos globais entre 22 e 71%. Por fim, a atividade antiplasmodial dos compostos sintetizados foi realizada frente a *P. falciparum*, e resultados promissores foram obtidos em relação aos peptidomiméticos, motivando a síntese de novos miméticos para estudos de relação estrutura-atividade. Baseando-se no esqueleto do composto mais ativo, foram preparados 21 compostos, com rendimentos entre 37 e 94%.

## ABSTRACT

SYNTHESIS OF INDOLE DERIVATIVES AND EVALUATION AGAINST *Plasmodium falciparum*. Malaria is an infectious disease that leads to an acute, life-threatening condition. It is caused by protozoa of the genus *Plasmodium* and transmitted by the bite of female mosquitoes of the genus *Anopheles*. *N*-heterocycles are common in pharmaceutical industry, such as the indole nucleus, present in several drugs and occupying a notable position with respect to the generation of new antimalarial agents. Indole derivatives functionalized at the C-2 position are among the most active compounds against *P. falciparum*. C-H activation protocols at C-2 of indole with electron withdrawing groups have been widely studied and, through them, direct functionalization of the ring is achieved without the use of drastic reaction conditions. Nitrocompounds are a window of opportunity in organic synthesis and enable rapid access, for example, to amines via reduction, which can be trapped *in situ* to lead to functionalized products in a one pot fashion, a strategy commonly applied in the synthesis of Ugi adducts. This work aimed to synthesize 2-nitroalkylindoles through the development of a protocol for alkylation of indole at C-2 with nitrostyrenes via C-H activation and subsequent synthetic modification - Ugi reduction and condensation - of the nitro derivatives for the synthesis of peptidomimetics, towards the search for active compounds against the 3D7 strain of *P. falciparum*. Regarding the C-H activation reaction, a method was developed for the synthesis of (2-(2-nitro-1-phenylethyl)-1H-indol-1-yl)(pyrrolidin-1-yl)methanones, catalysed by Rh(III), obtaining a total of 18 compounds, with yields between 39 and 80%. Next, the reduction of nitroalkylindoles to the corresponding amines was studied. Once the optimal condition for reduction was found, studies of the Ugi reaction began, which culminated in the synthesis of 14 compounds, with overall yields between 22 and 71%. Finally, the antiplasmodial activity of the synthesized compounds was performed against *P. falciparum*, and promising results were obtained with the peptidomimetics, motivating the synthesis of new adducts to contribute with the structure-activity relationship studies. Based on the skeleton of the most active compound, twenty-one compounds were prepared in 37 - 94% yield.



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Malária: uma doença negligenciada.....	1
1.1.1 Desenvolvimento de novos medicamentos antimaláricos: alguns desafios....	7
1.2. <i>N</i> -Heterociclos.....	9
1.2.1. Derivados indólicos funcionalizados em C-2 com potencial antimalárico .....	10
1.3. O anel indólico: reatividade e métodos tradicionais de obtenção .....	12
1.3.1 Funcionalização do indol.....	14
1.3.1.1 Ativação C-H.....	15
1.3.1.2. Mecanismos de ativação C-H.....	17
1.3.1.3 Grupos diretores .....	18
1.3.1.4 Desprotonação-metalacão assistida por base (CMD) .....	19
1.3.1.5 Rh(III)Cp* e de Co(III)Cp* .....	20
1.3.1.6 Acoplamento cruzado x ativação C-H na funcionalização do indol em C-2: aplicações.....	22
1.4. Reação Multicomponente e Química Verde .....	29
1.4.1 A reação de Ugi .....	29
1.5. Nitrocompostos em síntese orgânica.....	33
2. OBJETIVOS.....	36
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
3.1 Síntese dos materiais de partida .....	37
3.1.1 Síntese das nitroolefinas.....	37
3.1.2 Síntese dos derivados indólicos .....	39
3.1.2.1 <i>N</i> -Piridinil e <i>N</i> -pirimidilindol .....	39
3.1.2.2. <i>N</i> -Pirrolidinilindol-carboxamidas e <i>N</i> -acilindóis <b>26c-26l</b> .....	40
3.1.2.3. Síntese do catalisador Cp*Co(CO)I <sub>2</sub> .....	43
3.2. Estudo da reação de funcionalização C-H.....	44
3.2.1. Remoção do grupo diretor .....	62
3.3. Obtenção do peptidomiméticos.....	64
3.3.1 Estudos para a redução do grupo nitro .....	65
3.3.2 Estudo da reação de Ugi.....	68
3.4 Avaliação da atividade antimalárica .....	74
3.5. Síntese de peptidomiméticos para estudos da relação estrutura-atividade .....	77
3.5.1. Série A1: Análise da redução do tamanho da cadeia.....	77
3.5.2. Série A2: Análise da redução do tamanho da cadeia e carbono espaçador	80
3.5.3. Série B: Análise da redução do tamanho da cadeia e carbono espaçador ..	81
3.5.4. Série C: Mudança de posição da cadeia.....	82
3.5.5. Resultados preliminares da relação estrutura-atividade.....	86
4. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS.....	89

5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL .....	91
5.1 Informações gerais .....	91
5.2. Procedimentos de síntese .....	91
5.2.1. Síntese dos materiais de partida .....	91
5.2.2.1. Síntese de 2,4 bis(benziloxi)benzaldeído ( <b>20b</b> ) <sup>136</sup> .....	91
5.2.2.2. Procedimento Geral A: Síntese das $\beta$ -nitroolefinas ( <b>21a-u</b> ) <sup>137</sup> .....	92
5.2.2.3 Síntese dos derivados indólicos 26a e 26b <sup>138</sup> .....	98
5.2.2.4. Síntese de Diiodopentametilciclopentadienilcobalto (III) ( <b>39</b> ) <sup>87</sup> .....	99
5.2.2.5. Procedimento Geral B: Síntese dos derivados indólicos <b>26c-l</b> .....	100
5.2.3. Procedimento Geral C: síntese dos derivados indólicos <b>40a-v</b> .....	104
5.2.4. Síntese de 3-(2-nitro-1-feniletil)-1-(piridin-2-il)-1H-indol ( <b>41a</b> ) .....	114
5.2.5. Síntese de (7-(2-nitro-1-feniletil)-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona ( <b>43</b> ) .....	114
5.2.6. Procedimento para redução dos nitrocompostos ( <b>40</b> ) <sup>152</sup> .....	115
5.2.7. Procedimento Geral D: Reação de Ugi <sup>155</sup> .....	115
5.2.8. Procedimento Geral E: Síntese dos produtos de ugi da Série A ( <b>59a-d</b> ), Série B (60a, 60d) e Série C ( <b>63a, 63 c</b> ): <sup>155</sup> .....	125
5.2.9. Procedimento Geral F: <sup>159</sup> N-benzilação dos compostos <b>59a e 60a</b> .....	129
5.2.10. Procedimento Geral G: N-proteção de <b>59a e 60a</b> com tosil ou Boc .....	130
5.2.11. Síntese da amina <b>62</b> : .....	134
5.2.12. Síntese dos derivados nitroindólicos ( <b>64</b> ): <sup>160</sup> .....	135
5.2.13. Síntese das aminas ( <b>76</b> ): .....	135
5.3. Procedimentos para obtenção do rendimento via CG-EM. ....	135
5.4. Avaliação da atividade antiplasmodial .....	136
5.4.1. Cultivo in vitro do <i>Plasmodium falciparum</i> .....	136
5.4.2. Ensaio de SYBR green para avaliação de atividade inibitória do composto contra o <i>P. falciparum</i> .....	136
5.4.3. Citotoxicidade em células de hepatocarcinoma humano (HepG2) .....	137
5.4.4. Cálculo do índice de seletividade (IS) .....	137
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	139
ANEXOS .....	155



# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Malária: uma doença negligenciada

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DNTs) ameaçam mais de 1,7 bilhões de pessoas que vivem nas comunidades mais pobres e marginalizadas do mundo, e são causadas por uma variedade de patógenos, incluindo vírus, bactérias, parasitas, fungos e toxinas. Esses agravos incapacitam as pessoas, tirando não apenas sua saúde, mas também suas chances de permanecer na escola, de se sustentar ou mesmo de ser aceito por sua família ou comunidade.<sup>1</sup> Essas enfermidades também apresentam indicadores inaceitáveis e investimentos reduzidos nas áreas de pesquisa, produção de medicamentos e em seu controle.

A malária está inserida no grupo das DNTs, e é uma doença infecciosa parasitária que conduz a um quadro agudo com risco de vida, representando grave ameaça à saúde global.<sup>2</sup> É causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e transmitida pela picada da fêmea infectada de mosquitos do gênero *Anopheles*,<sup>2</sup> e seus sintomas típicos são febre alta acompanhada de calafrios, sudorese intensa e cefaleia, ocorrendo em padrões cíclicos, a depender da espécie de plasmódio infectante, podendo inclusive evoluir para manifestações mais graves, como malária pulmonar, anemia grave e malária cerebral.<sup>3</sup>

Dentre todos os lugares acometidos por essa enfermidade, a África (FIGURA 1.1) é o mais afetado. Neste continente, a moléstia atinge majoritariamente crianças menores de 5 anos e mulheres grávidas, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).<sup>6</sup> Para se ter ideia da gravidade do cenário, entre 2000 e 2022, somente a África respondeu por 82% dos casos e 94% das mortes globais.<sup>4,5,6</sup>

A malária humana é causada principalmente por cinco espécies de *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale curtisi* e *P. ovale wallikeri*, as quais apresentam diferenças em sua distribuição geográfica, gravidade patológica e biologia.<sup>3</sup> *P. falciparum* é predominante no continente africano e é encontrada em outras regiões tropicais e subtropicais, sendo considerada a espécie de maior impacto na saúde pública, já que causa a forma mais grave da doença. A espécie *P. vivax* é mais amplamente distribuída no mundo, sendo encontrada em regiões da Ásia e das Américas,<sup>3</sup> e principalmente no Brasil, onde é responsável por mais de 80% dos casos de malária.<sup>7</sup> Em 2022, o país registrou 129.606 casos da

doença, quase exclusivamente restritos à região da Amazônia Legal (99% de todos os casos notificados).<sup>7</sup> Apesar de ser uma forma mais branda da doença do que aquela causada por *P. falciparum*, a malária por *P. vivax* pode evoluir para quadros mais graves, como trombocitopenia, por exemplo.<sup>8</sup>

O controle da malária inclui o tratamento medicamentoso dos casos e medidas de proteção contra os vetores para prevenir e/ou limitar os contatos com hospedeiros humanos durante os quais ocorre a transmissão.<sup>9</sup> Os agentes antimaláricos atualmente em uso agrupam-se em três classes principais: derivados de quinolona, antifolatos e derivados de artemisinina (FIGURA 1. 2).

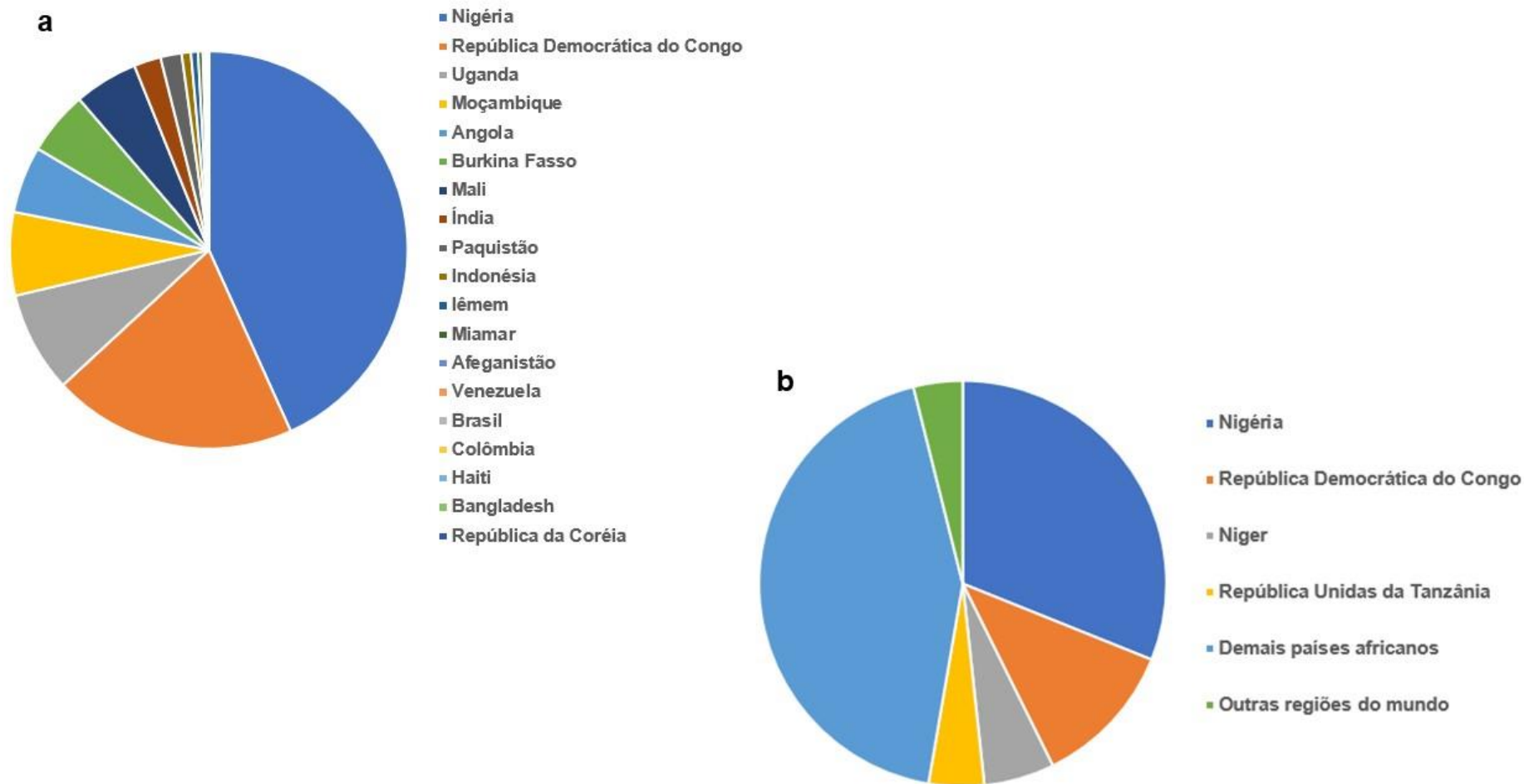


FIGURA 1.1. (a) Distribuição de casos de malária (milhões) no mundo entre 2000 e 2022 e (b) Percentual de mortes no mesmo período, para a África e outras regiões. Fonte: OMS, 2023

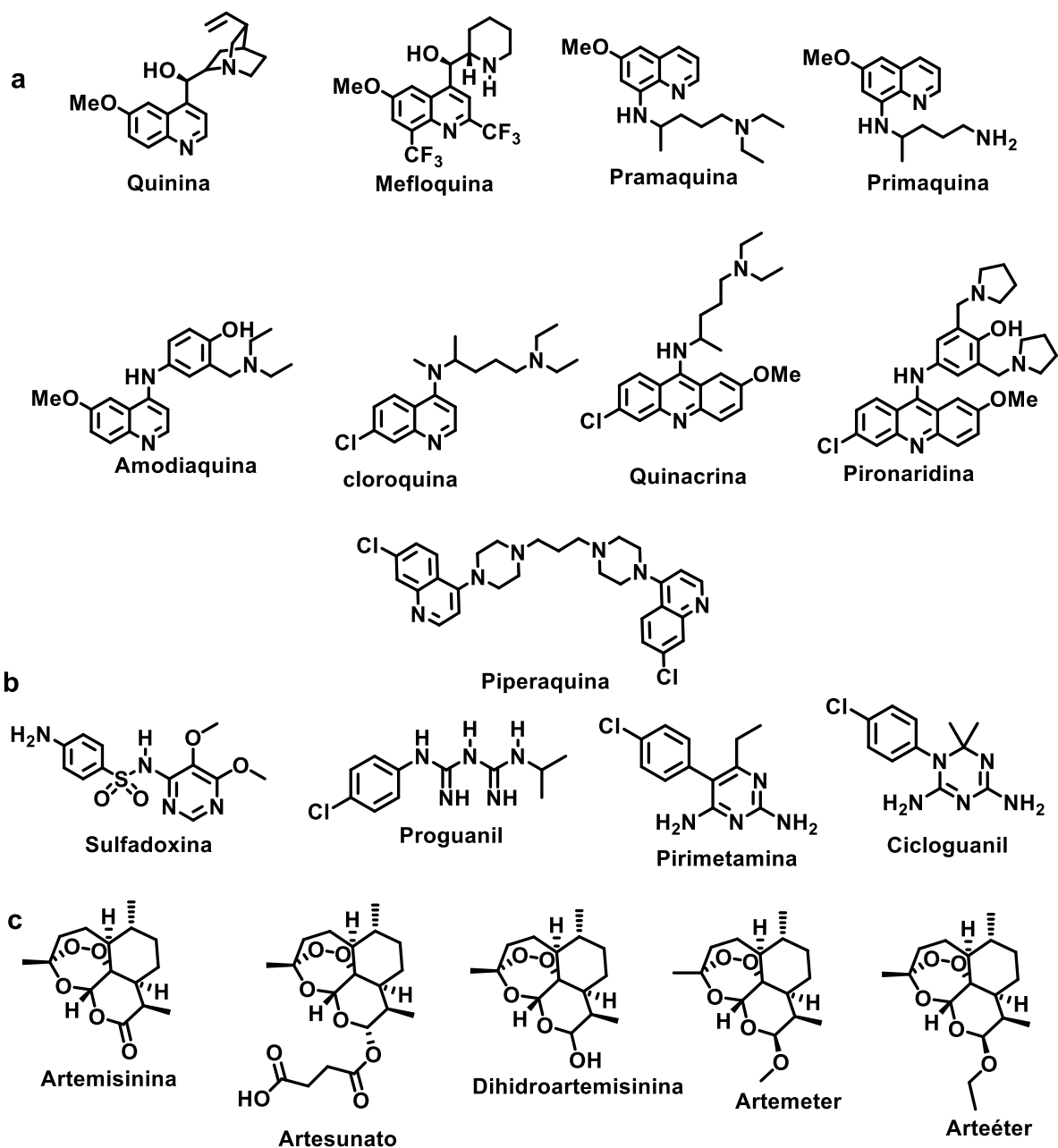
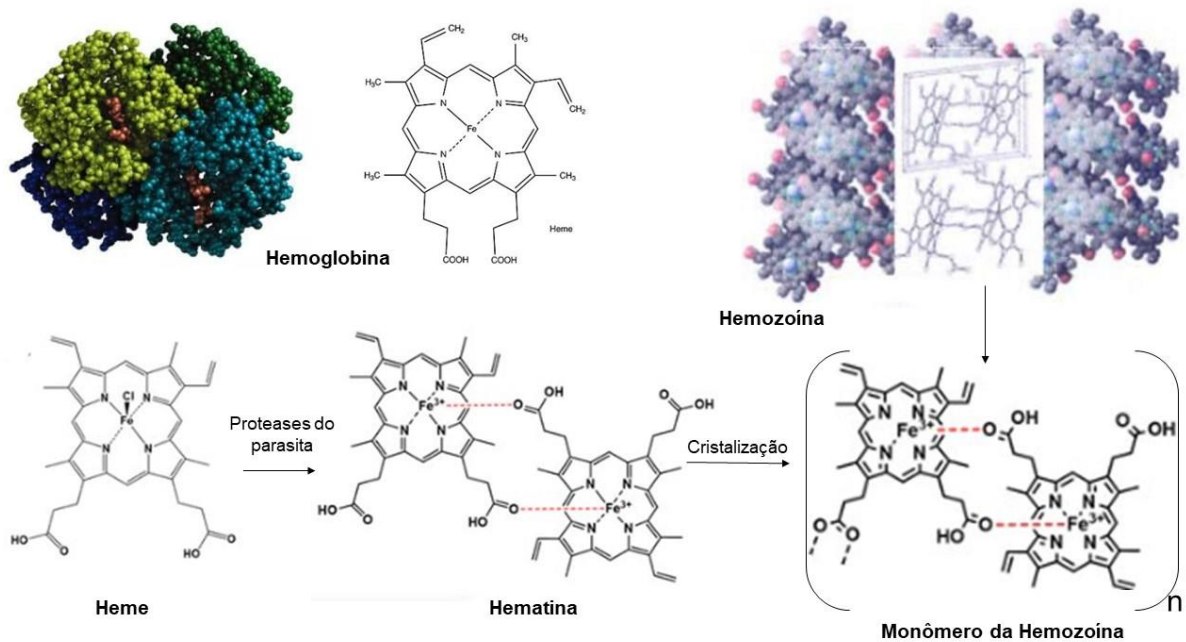


FIGURA 1. 2. Fármacos utilizados no tratamento da malária: a) derivados da quinina; (b) antifolatos e c) derivados da artemisinina.

A hemoglobina (ESQUEMA 1. 1) é a proteína transportadora de oxigênio molecular ( $O_2$ ) encontrada nos eritrócitos (ou glóbulos vermelhos),<sup>10</sup> e de forma simplificada, pode ser considerada como um tetrâmero em que cada unidade apresenta um grupo porfirínico contendo um íon ferroso central, também conhecido como heme (ESQUEMA 1. 1), que consiste em um sistema de quatro anéis tetrapirrol complexados com ferro.<sup>10</sup> A ligação com o ferro ocorre em seu estado de oxidação

$Fe^{2+}$ , sendo formado um complexo com seis ligantes, quatro dos quais são átomos de nitrogênio da protoporfirina.<sup>10</sup>



ESQUEMA 1. 1. Conversão da Hemoglobina a Hemozoína. Adaptado de Lee *et al.*,<sup>11</sup> e O'Neill *et al.*<sup>12</sup>

A hemoglobina do hospedeiro é transportada para o interior do parasita em um compartimento ácido, conhecido como vacúolo digestório,<sup>12</sup> onde será clivada por enzimas a aminoácidos, essenciais ao desenvolvimento do *Plasmodium*. Nesse processo, o grupo heme é liberado e oxidado à hematina (ESQUEMA 1. 1), uma substância tóxica que se acumulada no interior do parasita.<sup>10, 12</sup> Por essa razão, o protozoário desenvolveu um mecanismo para conversão de hematina a hemozoína (pigmento malárico) por meio de biocristalização.<sup>13</sup> Como a formação da hemozoína (ESQUEMA 1. 1) é essencial para a sobrevivência desses parasitas, ela é considerada um alvo estratégico no desenvolvimento de agentes antimaláricos. Os derivados da quinina, por exemplo, tem como alvos esse subproduto metabólico.<sup>13</sup>

O mecanismo de ação preciso das quininas ainda não é completamente entendido; no entanto, uma das hipóteses amplamente aceita é que, nos vacúolos digestivos do parasita -  $pH \sim 4,7$  - esses compostos tornam-se protonados e se ligam-se à hematina, interrompendo a conversão do heme em hemozoína, conforme já discutido, levando à morte da célula parasitária.<sup>14</sup> Existem outras propostas para o mecanismo de ação destes compostos, que incluem inibição da síntese de proteínas e interação com o DNA, por exemplo.<sup>10</sup>

Da mesma forma, o mecanismo de ação da artemisinina e derivados ainda não está completamente esclarecido, mas pensa-se que um dos principais alvos desses fármacos é, do mesmo modo, a interrupção do processo de formação da hemozoína. Por outro lado, pesquisas sugerem que a ligação endoperóxido na artemisinina é clivada pelo íon  $Fe^{2+}$  da hemoglobina, liberando radicais livres, que são altamente tóxicos para processos vitais do parasita.<sup>13</sup> Já os antifolatos são antimetabolitos, compostos que bloqueiam a síntese do ácido di-hidrofólico, necessário para a síntese de tetra-hidrofolato, importante no processo de síntese de ácidos nucleicos e aminoácidos indispensáveis ao parasita.<sup>10</sup>

Até hoje não foi identificado ou fabricado um único fármaco que possa eliminar todas as cepas de *Plasmodium*. Assim, para combater eficazmente a infecção, a combinação de medicamentos é frequentemente administrada ao mesmo tempo.<sup>26</sup> Em consonância com as diretrizes da OMS, o tratamento recomendado para adultos (excluindo mulheres grávidas no primeiro trimestre) e crianças com malária não complicada causada por *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* ou *P. knowlesi* deve ser realizado via terapias combinadas à base de derivados da artemisinina (ACT), dentre elas arteméter + lumefantrina, artesunato + amodiaquina, artesunato + sulfadoxina-pirimetamina, e outros.<sup>3</sup> A cloroquina também pode ser usada para tratar a malária não complicada causada por outras espécies de protozoários que não *P. falciparum* em áreas com infecções susceptíveis à cloroquina. Para a malária grave, o tratamento de escolha é a administração intravenosa ou intramuscular de artesunato, seguida de terapia combinada com ACT.<sup>3</sup>

Uma grande adversidade associada aos tratamentos é a resistência de *P. falciparum* aos agentes antimaláricos disponíveis, em especial a cloroquina. Nos anos 1950 já haviam relatos na Tailândia,<sup>15</sup> sendo que nas décadas seguintes, as cepas resistentes se espalharam de forma constante pela América do Sul, Sudeste Asiático e Índia.<sup>15</sup> Na África, as cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina foram observadas pela primeira vez em 1978, e, nos dez anos seguintes, foram notificados casos de parasitas resistentes em todos os países da África tropical.<sup>16</sup> Em cada país recentemente afetado, a resistência à cloroquina progrediu espalhando-se por um número crescente de locais e regiões.<sup>16</sup> Por outro lado, a resistência à artemisinina foi relatada pela primeira vez no oeste do Camboja em 2008 e desde então, parasitas resistentes se espalharam rapidamente pelo Sudeste Asiático.<sup>15</sup> Além disso, estudos recentes confirmam o surgimento de resistência parcial à artemisinina em várias áreas

de África,<sup>15,16,17</sup> de modo que, em suma, *P. falciparum* atualmente é resistente a quase todos os medicamentos antimaláricos.<sup>15,16,17,18,19,20</sup> Quanto às outras espécies de *Plasmodium*, já são conhecidos relatos de resistência de cepas de *P. vivax* frente à cloroquina<sup>21,22</sup> e primaquina<sup>21</sup>, assim como *P. malariae* frente à cloroquina.<sup>23</sup>

Concernente a medidas de prevenção, a vacina RTS,S/AS01 está indicada, desde 2019, para locais de transmissão moderada ou alta de malária, já disponível em países como Gana e Malawi, com perspectiva de alcançarem outros países africanos já no corrente ano.<sup>6</sup> Delimitando outro marco significativo no combate a esta moléstia, a OMS recomendou em outubro do ano passado uma segunda vacina contra a malária, a R21/Matrix-M (R21), para prevenir a malária causada pelo *P. falciparum* em crianças que vivem em áreas de risco.<sup>6</sup>

Com inovações na investigação científica e esforços intensificados de cientistas, parceiros industriais, financiadores, partes interessadas, instituições de saúde pública e sistemas de saúde em todo o mundo, tem-se notado uma crescente ênfase na abordagem de eliminação da malária nos últimos anos. A principal linha de ação das referidas entidades passa pelo desenvolvimento de medicamentos e vacinas como potencial bloqueio da transmissão e políticas de erradicação do vetor, quimioprevenção e melhoria dos sistemas de saúde.<sup>15,24,25</sup> Não obstante aos avanços, ainda há um longo caminho a ser percorrido quando o assunto é a erradicação da malária.

### **1.1.1 Desenvolvimento de novos medicamentos antimaláricos: alguns desafios**

Os medicamentos para a malária não complicada por *P. falciparum* devem ser combinações de doses fixas para prevenir a resistência e maximizar a adesão, mas o processo para descobrir estas combinações precisa se concentrar primeiro na entrega de um único composto como medicamento candidato e depois na avaliação dos melhores parceiros para terapia combinada, considerando o mecanismo de ação de cada medicamento e sua correspondência farmacológica.<sup>25</sup>

Um agente antimalárico ideal deve proteger contra a malária, eliminar os protozoários, ser seguro e bem tolerado - podendo ser usado em mulheres grávidas e crianças - curar em dose única, ser barato e fácil de administrar.<sup>25,26</sup> Além disso, deve também ser ativo contra a maioria das cepas resistentes aos medicamentos em circulação, no âmbito da malária multirresistente,<sup>26,27,28</sup> em que a maioria dos mecanismos de resistência estudados em laboratório abrange uma única alteração

genética, quando múltiplas mutações podem estar envolvidas.<sup>25</sup> Do mesmo modo, é importante incluir nos estudos acerca da resistência, cepas de parasitas recentemente adaptadas que provavelmente foram expostas a ACTs e, portanto, diferem de cepas de parasitas substancialmente mais antigas que foram expostas à cloroquina.<sup>25</sup> Por último, mas não menos importante, é necessário compreender até que ponto o contexto genético afeta a probabilidade de aparecimento de resistência aos medicamentos.<sup>25</sup>

As estratégias para desenvolvimento de agentes antimalarials com novos modos de ação vão desde o isolamento e modificação de produtos naturais até o planejamento e síntese de inibidores para alvos conhecidos,<sup>15,25,27,28,29</sup> passando pela triagem de bibliotecas de compostos. No que tange aos produtos naturais, é oportuno frisar que, embora tenham sido utilizados com sucesso para tratamento de primeira linha, a descoberta de medicamentos para a malária nessa classe enfrenta uma série de desafios que vão desde o acesso e fornecimento/reabastecimento até à composição variável da fonte (devido a fatores ambientais), além de dificuldades práticas associadas a misturas complexas após fracionamento guiado por bioensaios.<sup>15,25,27,28,29,30</sup>

Outro entrave associado ao desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos antimalarials é que a maioria desses medicamentos não apresenta diversidade química, o que pode levar à resistência cruzada,<sup>26, 31</sup> observada quando a capacidade dos protozoários de resistir a determinado antimalárico pode ser estendida a fármacos com ações semelhantes. Conseqüentemente, é imprescindível a introdução de novos medicamentos com mecanismos de ação inovadores.<sup>25</sup> Além disso, muitos alvos quimioterápicos ainda não foram validados devido ao conjunto confuso de possibilidades.<sup>18</sup> Portanto, é de extrema urgência o estabelecimento um novo alvo de fármacos validado com estudos detalhados, sobretudo dos processos bioquímicos e metabólicos do parasita.

Os sistemas de administração e a farmacocinética também continuam a ser um fator dificultador. Por exemplo, fornecer medicamentos quimiopreventivos com duração de eficácia de um mês sem a necessidade de administração repetida é extremamente desafiador.<sup>24</sup> Outro obstáculo no caminho para novos fármacos antimaláricos é o fato de que experimentos com parasitas são lentos e levam meses para serem concluídos, limitando o número de compostos que podem ser examinados.<sup>25</sup>

## 1.2. *N*-Heterociclos

As estruturas heterocíclicas de nitrogênio são núcleos comuns em uma variedade de fármacos,<sup>32</sup> o que consolida a relevância destes esqueletos no planejamento de novos medicamentos.<sup>33</sup> Atualmente, mais de 85% de todos os compostos biologicamente ativos são heterociclos ou contêm pelo menos uma porção heterocíclica e, muito frequentemente, o nitrogênio como heteroátomo.<sup>32</sup> Adicionalmente, a existência de *N*-heterociclos em unidades fundamentais como os aminoácidos, purinas e pirimidinas - componentes essenciais do DNA e do RNA - demonstra o papel insubstituível desses núcleos na natureza e em fontes não naturais.<sup>33</sup>

Dentre os *N*-heterociclos, destaca-se o indol, núcleo presente em diversos fármacos comerciais, como é o caso da fluvastatina, zolmitriptano e ondasetrona, utilizados no tratamento da hipercolesterolemia, enxaqueca aguda e náuseas, respectivamente (FIGURA 1. 3a). O esqueleto indólico também é parte integrante da estrutura de uma miríade de compostos reconhecidamente bioativos, com destaque para a ciclotriptostatina G, um produto natural com atividade antitumoral,<sup>34</sup> o composto PF-00835231, da Pfizer, potente inibidor da enzima M<sup>P10</sup> de SARS-CoV-2,<sup>35</sup> e o composto **1** com atividade anticancer (FIGURA 1. 3b).<sup>36</sup>

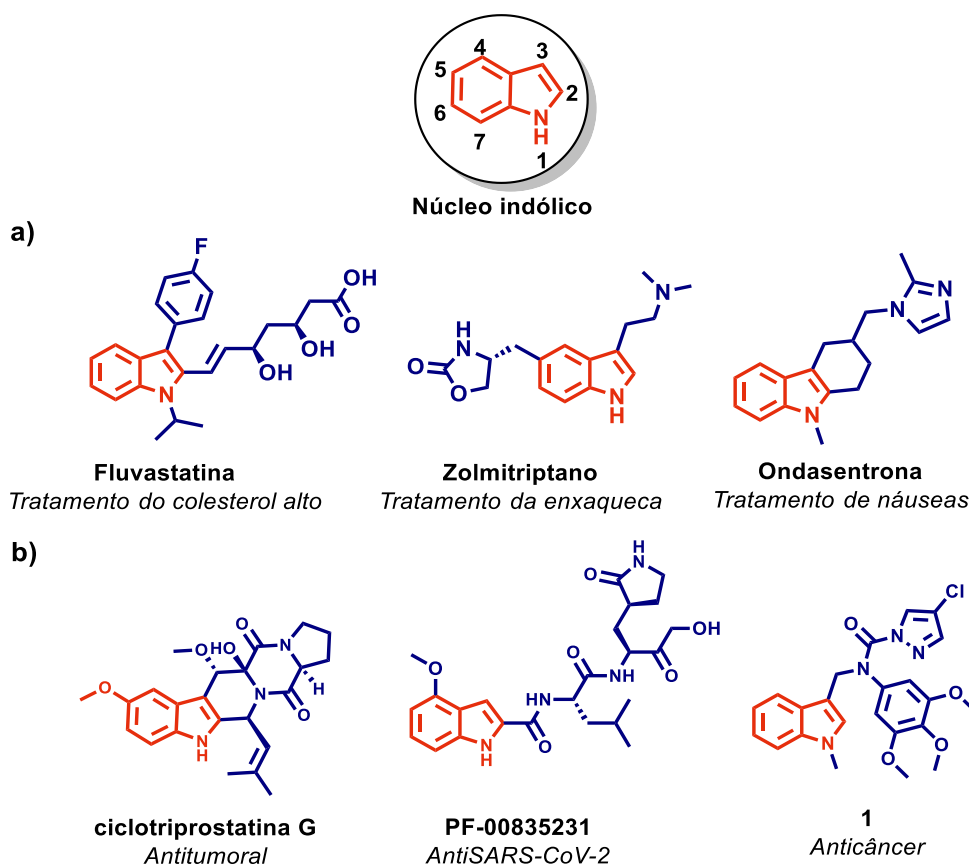


FIGURA 1. 3. Exemplos de compostos contendo o indol em suas estruturas (a) fármacos e (b) substâncias bioativas.

### 1.2.1. Derivados indólicos funcionalizados em C-2 com potencial antimalárico

O indol, considerado uma estrutura privilegiada, ocupa uma proeminente posição no que se refere à geração de novos candidatos a fármacos antimaláricos. Nesta conjuntura, derivados indólicos de origem natural<sup>37,38,39</sup> ou sintética,<sup>40</sup> e em especial os que são funcionalizados na posição C-2, estão inseridos no grupo dos compostos mais ativos frente às cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina. É o caso dos alcalóides indólicos naturais finderol B,<sup>41</sup> dimetilisoboreverina<sup>41</sup> e pimentelamina C,<sup>42</sup> com valores de IC<sub>50</sub> entre 80 e 360 nM (FIGURA 1. 4a). Quanto aos derivados sintéticos de relevância nesse aspecto, podem ser citados os compostos **2**,<sup>43</sup> **3**,<sup>44</sup> **4**,<sup>45</sup> e **5**,<sup>45</sup> com valores de IC<sub>50</sub> também na faixa de nanomolar (FIGURA 1. 4b).

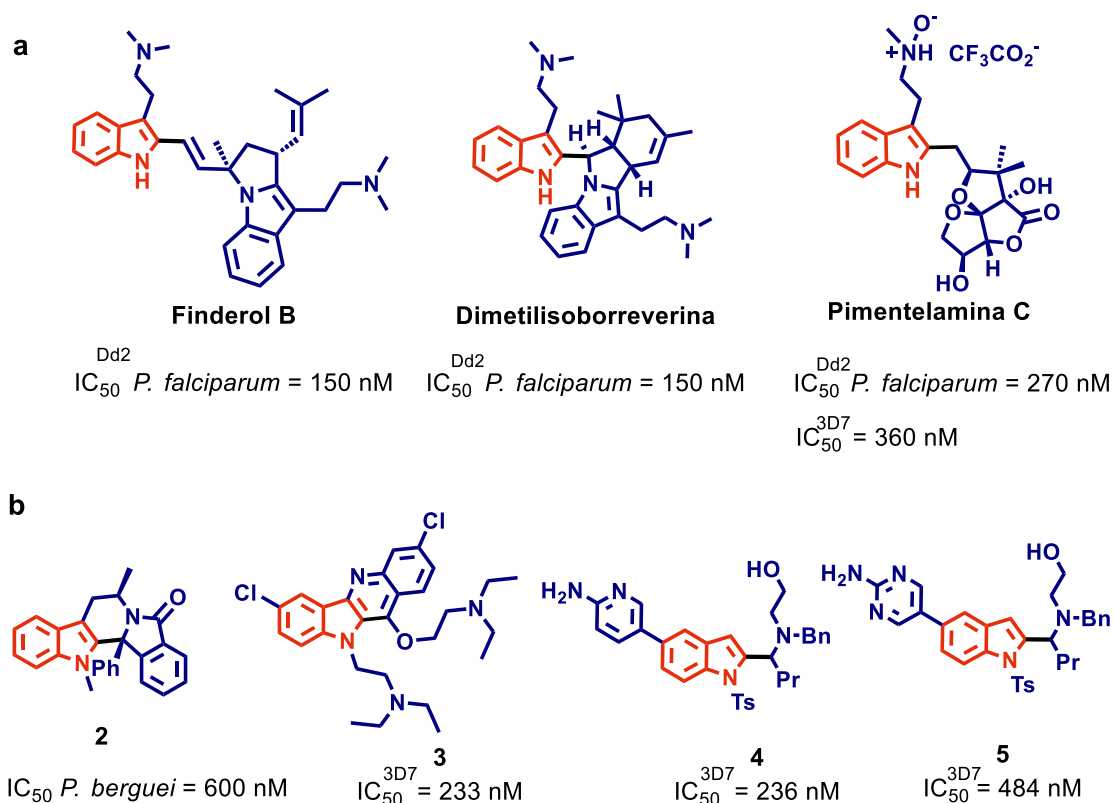
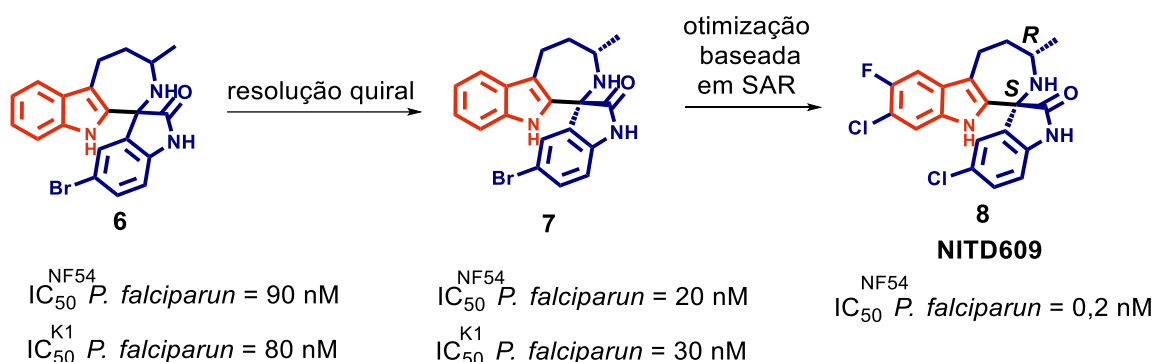


FIGURA 1. 4. Derivados indólicos funcionalizados em C-2 de origem natural (a) ou sintética (b) ativos frente a várias espécies de *Plasmodium*.

Por meio de um ensaio de alta performance (*highthroughput screening*, HTS) com mais de 12.000 compostos, Yeung e colaboradores<sup>46</sup> identificaram o espiroindol racêmico **6** (ESQUEMA 1. 2), que exibiu atividade contra as cepas NF54 e K1 de *P. falciparum* na ordem de 80 e 90 nM, respectivamente. Em testes com camundongos infectados por *P. berghei*, uma única dose de 100 mg/kg de **6** resultou em uma redução de 96% na parasitemia. Encorajados por estes resultados, os autores conduziram estudos de relações estrutura-atividade (SAR), e otimizaram a estrutura de **6**, chegando na espiroindolona **8** (NITD609/KAE609/Cipargamina), o primeiro derivado indólico a completar com sucesso estudos clínicos de fase II para malária nos últimos 25 anos (ESQUEMA 1. 2).<sup>25,47</sup> As investigações de SAR mostraram que a configuração (1*R*,3*S*) é essencial para a bioatividade observada, e que os substituintes flúor e cloro no anel benzênico na porção indólica contribuem para o aumento da potência desse composto.<sup>46</sup> NITD609 apresenta bom perfil de segurança hepática e tolerabilidade, com baixa citotoxicidade, cardiotoxicidade e atividade mutagênica, e é capaz de eliminar rapidamente a parasitemia em adultos com malária não complicada por *P. falciparum* ou *P. vivax* na dose de 30 mg/dia

durante 3 dias, além de apresentar meia-vida longa e excelente biodisponibilidade.<sup>29</sup> No entanto, já existem estudos que apontam para o risco de resistência dos protozoários à Cipargamina (**8**),<sup>48</sup> deixando claro que são necessários estudos complementares antes da total implementação do mesmo.

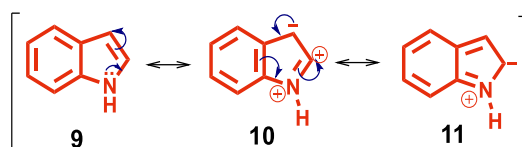


ESQUEMA 1. 2. Origem do NITD609, primeiro derivado indólico em estudos clínicos de fase II para malária.

Frente ao panorama apresentado, é imperiosa a contínua busca por novos agentes terapêuticos/combinções de medicamentos que sejam eficazes no combate à resistência aos fármacos atualmente disponíveis, tenham maior eficácia e ação mais rápida para o tratamento da malária, mormente nos países em desenvolvimento.<sup>27</sup> Tendo em vista o reconhecido potencial dos derivados indólicos funcionalizados em C-2 neste particular, é especialmente relevante direcionar os esforços sintéticos para essa classe de compostos.

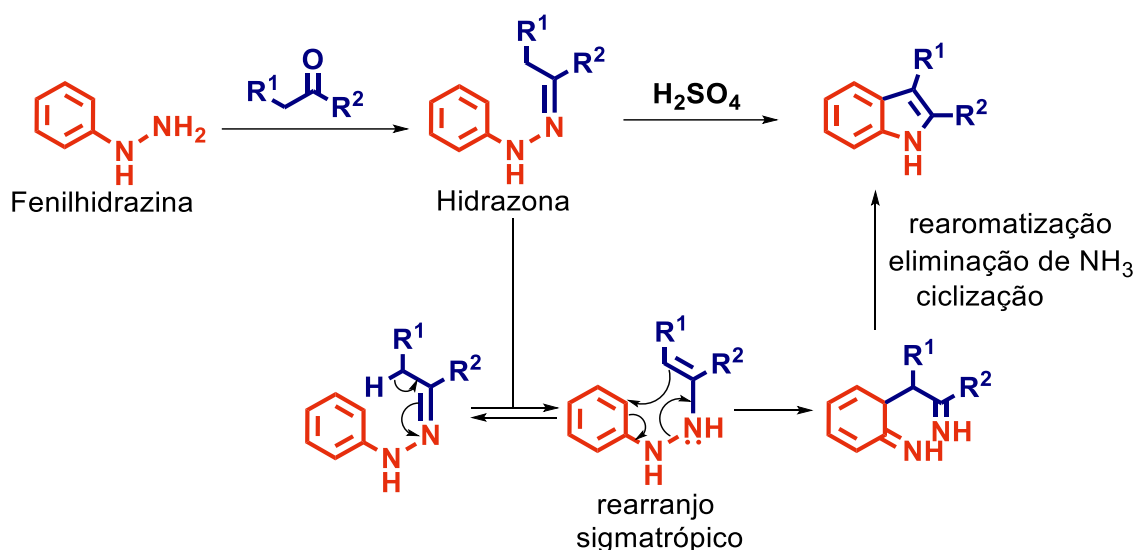
### 1.3. O anel indólico: reatividade e métodos tradicionais de obtenção

O indol (**9**) possui uma estrutura bicíclica, que consiste em um anel benzênico acoplado a um anel pirrólico; é um heterociclo aromático, tendo todos os átomos hibridizados em  $sp^2$ , cada um deles possuindo um orbital p puro, que se sobrepõem para gerar um orbital molecular  $\pi$  contendo 10 elétrons (oito elétrons de oito carbonos e dois elétrons do par isolado do N).<sup>49</sup> O par de elétrons não-ligante do nitrogênio participa da manutenção da aromaticidade da estrutura - portanto menos disponível - e em consequência disso, o indol é considerado uma base fraca ( $pK_a = 16,2$ ). No ESQUEMA 1. 3 são mostradas estruturas de ressonância para este núcleo.



ESQUEMA 1. 3. Estruturas canônicas de ressonância para o indol.

A síntese de indóis de Fischer foi desenvolvida em 1883 por Amil Fischer,<sup>50</sup> e trata-se da condensação da fenilhidrazina e um composto carbonílico com hidrogênios na posição  $\alpha$  gerando uma hidrazona, que é convertida ao indol após tautomerização, rearranjo sigmatrópico [3,3] e posterior ciclização (ESQUEMA 1. 4).<sup>50</sup> Essa ferramenta sintética é frequentemente usada para gerar indóis substituídos nas posições 2 e/ou 3.



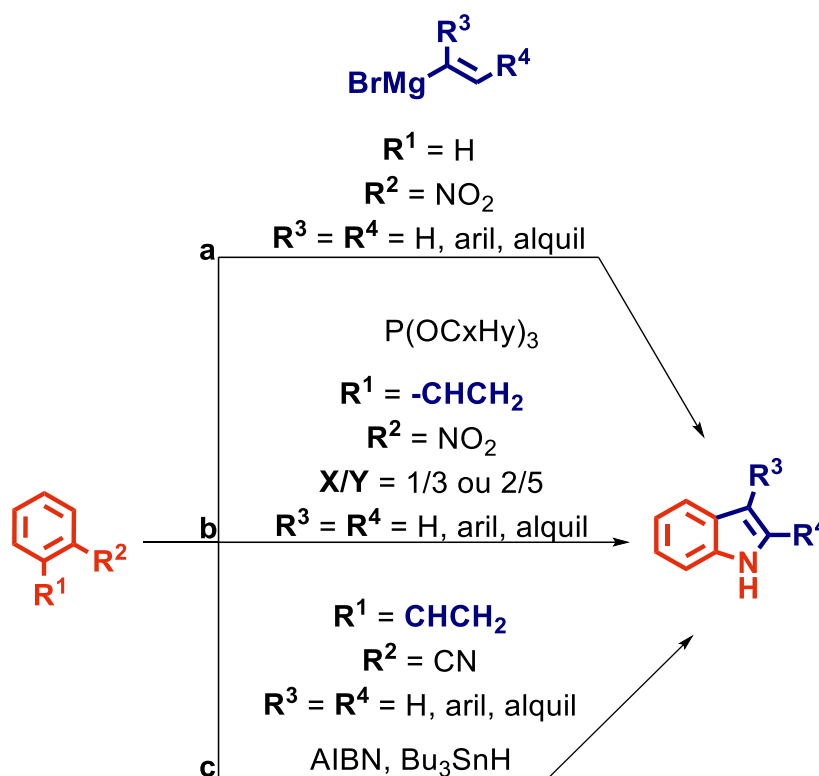
ESQUEMA 1. 4. Síntese de indóis de Fisher.

Este método apresenta várias desvantagens - como por exemplo, a escolha de um catalizador adequado para o mecanismo proposto, temperatura em que ocorre a reação de ciclização, e isomerização do indol. Dessa forma, uma variedade de modificações sintéticas foi introduzida para aumentar a viabilidade e diminuir o impacto ambiental da ciclização de Fischer, tais como, a utilização de catalizadores ácidos, reutilizáveis e líquidos iônicos.<sup>51</sup>

Outros exemplos de metodologias para síntese deste núcleo são os protocolos de Bartoli<sup>52</sup> e Cadogan–Sundberg,<sup>53</sup> que consistem na reação de *o*-nitroarenos com reagentes de Grignard vinílicos (ESQUEMA 1. 5, a) e trialquilfosfitos (ESQUEMA 1. 5, b) respectivamente. Por sua vez, na síntese de indóis de Fukuyama,

esqueletos 2,3-dissubstituídos podem ser acessados a partir da reação entre *o*-isocianoestireno ou 2-alqueniltioanila por via radicalar (ESQUEMA 1.5, c).<sup>54</sup>

Melhorias nesses protocolos bem como o surgimento de novos métodos mais eficientes para síntese do esqueleto indólico são objeto de extensas revisões da literatura,<sup>55</sup> onde se percebe significativos avanços nesta temática, os quais refletem uma reflexão para o estabelecimento de processos sintéticos mais sustentáveis. Entretanto, a funcionalização do indol via ativação C-H para síntese de compostos de interesse farmacológico - que será discutida posteriormente - traz uma proposta muito valerosa para os químicos sintéticos.

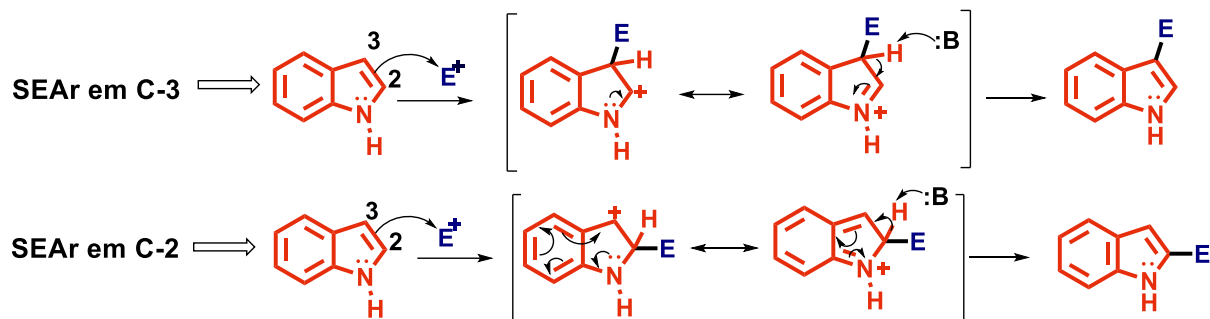


ESQUEMA 1.5. Outros métodos tradicionais para obtenção do esqueleto indólico.

### 1.3.1 Funcionalização do indol

O anel indólico é rico em elétrons, o que o torna bastante reativo frente a reações de substituição eletrofílica.<sup>49</sup> O sítio mais nucleofílico é C-3, o que ocorre devido ao intermediário reativo, que é bastante estável devido à deslocalização eficiente da carga positiva pelo par de elétrons livre do nitrogênio, levando ao produto majoritário de substituição após desprotonação (ESQUEMA 1.6).<sup>49</sup> Em contrapartida, o intermediário proveniente da entrada do eletrófilo na posição C-2 é menos estável, uma vez que para estabilização da carga positiva gerada é necessária a participação

do anel benzênico, acarretando a perda da aromaticidade e, portanto, o surgimento de uma espécie mais energética - portanto menos estável - levando ao produto de substituição minoritário (ESQUEMA 1.6).<sup>49</sup>



ESQUEMA 1.6. Intermediários reativos resultantes do ataque do indol a eletrófilos nas posições C-2 e C-3.

### 1.3.1.1 Ativação C-H

Antes de expor a versatilidade e eficiência desta ferramenta sintética na funcionalização seletiva do indol em C-2, é necessário a introdução da fundamentação teórica que rege os princípios da ativação C-H.

O progresso nas reações de acoplamento catalisadas por metais de transição mudou os paradigmas da síntese orgânica por meio do surgimento de estratégias econômicas em termos de recursos e ambientalmente benignas para a construção de moléculas estruturalmente complexas e diversas.<sup>56,57</sup> Contudo, a pré-funcionalização dos materiais de partida - onde geralmente são necessárias quantidades estequiométricas de reagentes por vezes tóxicos e a formação de subprodutos - compromete a eficiência global desta abordagem. Paralelamente, a ativação C-H mediada por metais de transição se estabeleceu como uma alternativa cada vez mais atrativa em termos de economia de etapas e de átomos para a construção de moléculas complexas, uma vez que emprega quantidades catalíticas dos metais,<sup>56,57</sup> além de evitar o uso de materiais de partida pré-funcionalizados, reduzindo assim a geração simultânea de resíduos.

Uma ligação C-H isolada em uma molécula possui reatividade muito baixa devido à grande barreira energética associada à clivagem e à natureza apolar desta ligação. Conseqüentemente, a substituição de um átomo de hidrogênio por outro elemento ou grupo funcional continua sendo um dos maiores desafios para a

química orgânica sintética, principalmente devido à baixa seletividade, uma vez que as ligações C-H são abundantes, com energias de dissociação e reatividade semelhantes.<sup>57</sup> Contudo, houveram notáveis avanços neste campo ao longo dos últimos anos, o que pode ser constatado no levantamento feito por Wu e colaboradores (FIGURA 1.5a),<sup>58</sup> e Carvalho *et al.* (FIGURA 1. 6),<sup>59</sup> além do expressivo número de revisões abordando essa temática.<sup>60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74</sup> Entre os metais que mediam estas transformações, podem ser citados Pd,<sup>75</sup> Ru,<sup>76,77,78</sup> Rh,<sup>61,76,79,80</sup> Fe,<sup>81</sup> Mn,<sup>72</sup> e Co.<sup>62</sup>

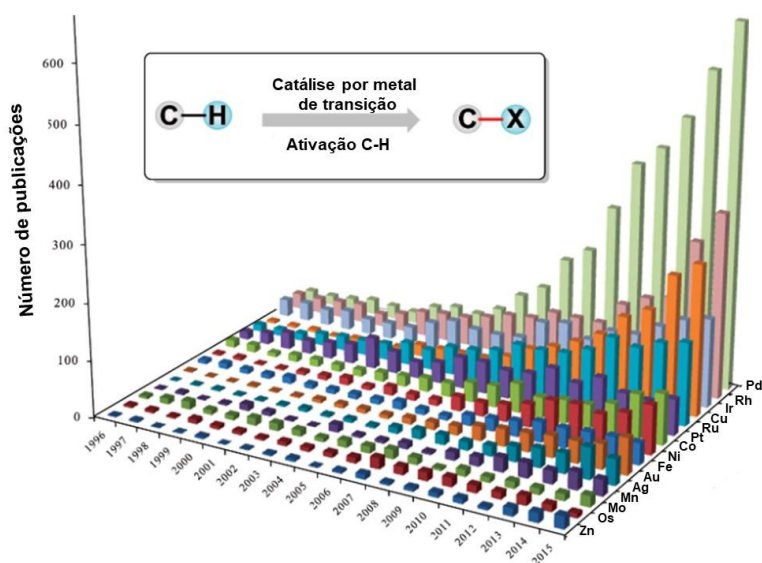


FIGURA 1.5. Crescimento da publicação de protocolos baseados em ativação C-H entre 1996-2015. Adaptado de Wu *et al.*,<sup>58</sup>

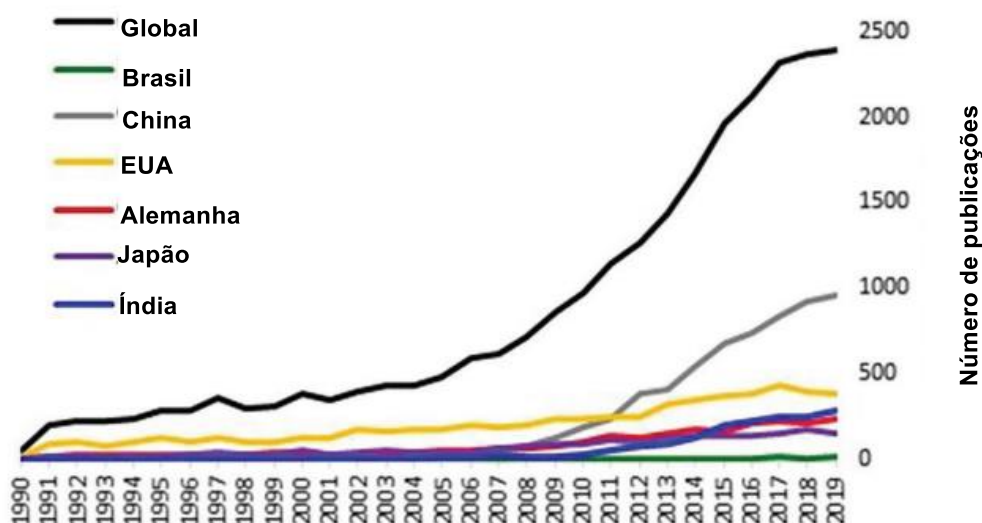


FIGURA 1. 6. Número de publicações abordando o tema “ativação C-H.” Adaptado de Carvalho *et al.*, 2021.<sup>59</sup>

### 1.3.1.2. Mecanismos de ativação C-H

Inicialmente, convém fazer uma distinção entre os termos 'ativação' e 'funcionalização' C-H, tal como sugerem Gallego *et al.*:<sup>74</sup>

- *Ativação de C-H*: etapa mecanística específica que envolve a clivagem direta de uma ligação C-H que ocorre devido a uma interação com um metal de transição, onde o resultado é uma nova ligação carbono-metal (C-M);
- *Funcionalização C-H*: processo que envolve a substituição de uma ligação C-H por outro elemento ou grupo funcional, onde a funcionalização é mais frequentemente precedida por um evento de ativação C-H.

Os processos de ativação C-H têm sido historicamente separados em três ou quatro mecanismos clássicos diferentes, mas é importante salientar que novas propostas vão surgindo, de acordo com o progresso da área.<sup>60,74</sup> Cada mecanismo pode ser descrito por uma variedade de fatores, por exemplo, se o metal é de transição de baixa ou alta valência, se o estado de oxidação muda caso um ligante esteja envolvido durante o estado de transição do evento de clivagem da ligação e/ou o tipo do ligante envolvido.<sup>60</sup> De um modo em geral, há hoje um consenso entre a comunidade científica de que o mecanismo de ativação C-H pode ser de quatro tipos:<sup>60,74</sup>

- I. *Adição oxidativa*: Geralmente acontece com complexos metálicos ricos em elétrons de baixa valência, como Pd(0) e Rh(I), apresentando ligantes do tipo L (L = neutro) fortemente doadores. Nesse mecanismo, a ligação C-H se quebra, aumentando em dois o estado de oxidação e o número de coordenação do metal;
- II. *Metátese da ligação sigma (SBM)*: Comumente envolve os metais da primeira série de transição quando os elétrons d não estão disponíveis para adição oxidativa. Forma-se um estado de transição de quatro membros, no qual o átomo de hidrogênio de uma ligação C-H é transferido para uma ligação metal-carbono existente. O estado de oxidação não muda durante a reação e o ligante receptor é geralmente outro fragmento hidreto;
- III. *Adição 1,2 através de uma ligação múltipla*: Frequentemente associada aos metais da primeira série de transição. Neste mecanismo, o átomo de hidrogênio do fragmento C-H adiciona-se através de uma ligação dupla ou tripla, reduzindo assim o átomo ligado ao metal e formando uma nova ligação carbono-metal (C-M) no processo;

- IV. Desprotonação-metalacão concertada (CMD) e ativação de ligante de metal ambifílico (AMLA): Geralmente ocorrem em complexos eletropositivos de metais de transição de alta valência, como é o caso de Co(III) e Rh(III). Nestes sistemas, o estado de oxidação do metal não muda durante a etapa de ativação C-H. Normalmente, ligantes carboxilato são usados como base intramolecular para desprotonar a ligação C-H envolvida.

De acordo com Altus e colaboradores,<sup>57</sup> a principal diferença entre os mecanismos AMLA e CMD seria que AMLA pode ser visto como mais anfifílico (eletrofílico ou nucleofílico), enquanto o CMD é mais nucleofílico. Outra distinção importante reside no número de estados de transição, onde mecanismos do tipo AMLA são os que possuem dois estados de transição e CMD apenas um. Uma revisão de Macgregor e Davies explora algumas das diferenças sutis entre AMLA e CMD.<sup>82</sup>

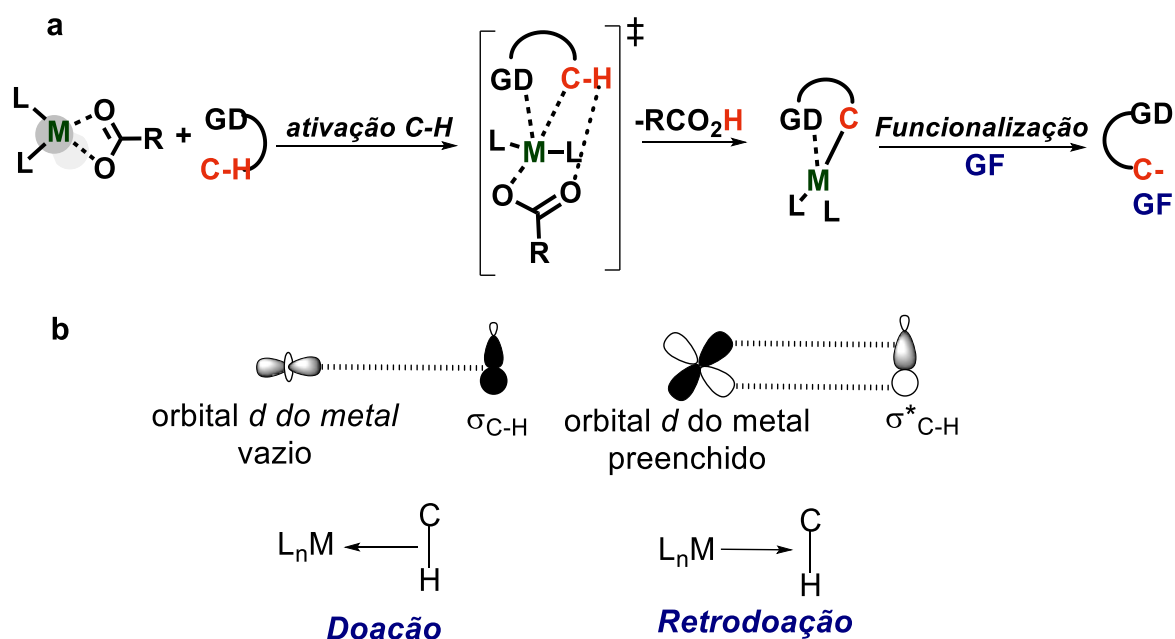
### 1.3.1.3 Grupos diretores

A ativação de uma ligação C-H de modo exclusivo pode ser alcançada em razão de sua reatividade intrínseca, por exemplo, se essa for a mais ácida na molécula; caso contrário, outras estratégias devem ser consideradas, como o emprego de um grupo diretor (GD).<sup>83</sup> O GD é comumente uma base de Lewis e, em termos de química de coordenação, é um ligante (nitrogenado, oxigenado ou baseado em S, Si, P, por exemplo) que pode ser monodentado (como piridinas, pirimidinas, ácidos carboxílicos, oximas e nitrilas)<sup>69,84,85</sup> ou bidentado (GDs baseados em quinolinas, pirazóis e triazóis, por exemplo),<sup>61,80, 86</sup> cuja função é se coordenar ao centro metálico do catalisador, aproximando-o da ligação alvo para ativação, mesmo que esta não seja a mais reativa na molécula.<sup>85,87</sup> De um modo geral, esses eventos levam à formação de um intermediário metalacido de cinco ou seis membros estável cinética e termodinamicamente que será funcionalizado posteriormente.<sup>85</sup> Para o sucesso deste tipo de funcionalização, o GD deve se comportar como um ligante lábil ou semi-lábil no centro do metal, a fim de não bloquear permanentemente um sítio de coordenação (ou seja, envenenamento do catalisador). Neste aspecto, grupos diretores de coordenação fraca (como amidas e uréias)<sup>88,89</sup> têm se mostrado bastante apropriados. Mecanicamente, a ideia é que as moléculas que possuem GDs se coordenem ao centro metálico, precedendo a ativação do C-H.<sup>74</sup>

### 1.3.1.4 Desprotonação-metalacão assistida por base (CMD)

O termo CMD foi introduzido por Fagnou 2010<sup>90</sup> e descreve a clivagem assistida por base de uma ligação C-H em que um metal de transição de alta valência, como Rh(III), Co(III), etc., faz uma ligação  $\sigma$  com um fragmento orgânico auxiliado pelo grupo diretor, de forma reversível. A formação do complexo  $\sigma$  polariza a ligação C-H, aumentando a acidez do hidrogênio, e isto permite que uma base fraca - classicamente um ligante carboxilato - desprotone o hidrocarboneto levando a uma nova ligação C-M em um intermediário ciclometalado e a um ácido carboxílico.<sup>91,92</sup> A ligação C-M é nucleofílica, podendo, portanto, atacar espécies eletrofílicas, levando à formação da ligação C-C de interesse.<sup>91,92</sup>

Mais especificamente, o mecanismo da ativação C-H catalisada por metal de transição via CMD (ESQUEMA 1.7) envolve doação (ESQUEMA 1.7a) de densidade eletrônica do orbital  $\sigma_{C-H}$  da ligação C-H para o orbital d vazio do metal, processo acompanhado de retrodoação (doação reversa, ESQUEMA 1.7b) de densidade eletrônica do orbital d preenchido do metal para o orbital  $\sigma^*_{C-H}$ .<sup>74</sup> Essa transferência sinérgica de elétrons entre os orbitais leva, eventualmente, à clivagem da ligação. É importante ressaltar que fatores eletrônicos e estéricos dos ligantes e a acidez da(s) ligação(ões) envolvida(s) influenciam esse processo.<sup>74</sup>



ESQUEMA 1.7. a) Mecanismo CMD assistido por base (exemplificado para acetato), e b) Interações qualitativas de orbitais moleculares sinérgicas durante a ativação C-H. Adaptado de Gallego *et al.*<sup>74</sup> e Luo *et al.*<sup>92</sup>

Vários tipos de ligantes carboxilato encontram vasta utilidade na ativação C-H devido à sua capacidade de agir tanto como base quanto como ligante espectador.<sup>91</sup> Atuando como base, carboxilatos ricos em elétrons são preferenciais em relação aos análogos pobres em elétrons, enquanto que para servir como ligante espectador, os carboxilatos pobres em elétrons são mais adequados.<sup>91</sup> O efeito estérico do grupo R do carboxilato (RCO<sub>2</sub><sup>-</sup>) tem um efeito importante no decurso da reação, onde geralmente grupos mais volumosos tendem a proporcionar rendimentos mais baixos.<sup>91</sup> Contudo, é importante frisar que essas influências estéricas e eletrônicas podem variar de acordo com as especificidades dos substratos/condições reacionais envolvidas na reação em estudo.<sup>92</sup>

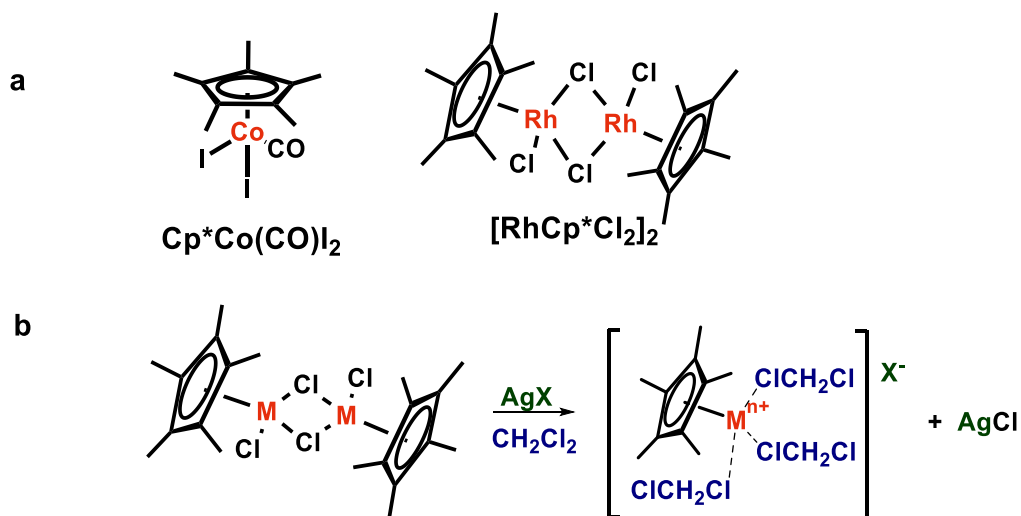
Complementarmente, estudos computacionais mostraram que a entrada do carboxilato na esfera de coordenação do metal pode acarretar a diminuição da energia de ativação para formação do metalacido,<sup>92</sup> tornando coerente o emprego destas espécies químicas em protocolos de ativação C-H.

#### 1.3.1.5 Rh(III)Cp\* e de Co(III)Cp\*

Conforme já mencionado, as reações de ativação C-H empregam metais de transição como Pd, Rh, Ru e Ir, com destaque para complexos de Rh(III) e de Co(III) contendo o ligante pentametilciclopentadienila (Cp\*)<sup>93,94,95,96,97</sup> (ESQUEMA 1. 8a). Ao contrário dos seus análogos contendo o ligante ciclopentadienila (Cp), estes complexos são mais estáveis, já que apresentam uma grande energia de dissociação M-\*Cp como resultado dos efeitos estéricos e de doação de elétrons dos cinco grupos metila, conferindo robustez para permitir reações que às vezes requerem altas temperaturas.<sup>98,99</sup> Em conjunto com estes catalisadores, usualmente são empregados sais de Ag<sup>+</sup>X<sup>-</sup> cuja função é precipitar os íons haleto, clivando a estrutura do organometálico e liberando sítios na esfera de coordenação do metal.<sup>98</sup> Além disso, X<sup>-</sup> pode atuar como contra-íon, levando a espécies catalíticas iônicas mais ativas a depender de cada caso.<sup>91</sup>

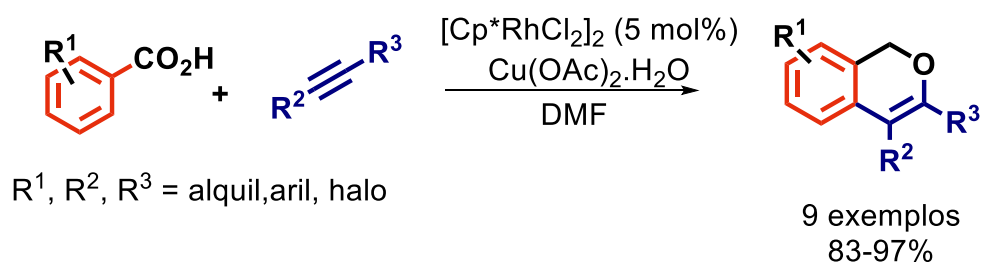
Outra característica peculiar dos complexos organometálicos pentametilciclopentadienila é a propriedade de formar, em solução, espécies de fórmula geral [M(η<sup>5</sup>(Cp\*)(solvente)<sub>3</sub>(Y)<sub>2</sub>] em solventes de coordenação fraca, como DCM/DCE e acetona (ESQUEMA 1. 8b), cujas ligações M-solvente são especialmente lábeis. Desse modo, as moléculas de solvente coordenadas momentaneamente estabilizam o centro metálico e podem ser deslocadas por uma ampla gama de

ligantes sob condições suaves, o que poderia, ao menos em tese, favorecer a atividade catalítica.<sup>98</sup>



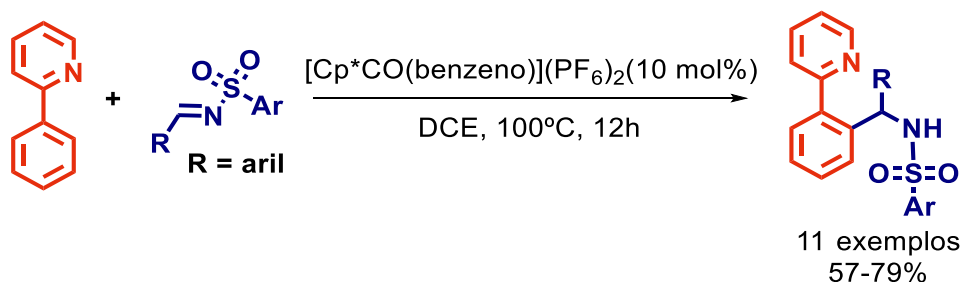
ESQUEMA 1. 8. a) Estrutura química de complexos Rh(III)Cp\* e Co(III)Cp\*. b) Clivagem da estrutura dimérica de  $[\text{MCp}^*\text{Cl}_2]_2$  por ação do sal AgX (M = centro metálico) em DCE.

O trabalho de Satoh e Miura em 2007 (ESQUEMA 1. 9) na funcionalização C-H do ácido benzóico é o primeiro relato do emprego de um complexo de Rh(III)Cp\* em ativação C-H.<sup>100</sup> Embora se trate de um metal precioso, portanto mais caro e mais raro, essa classe de organometálicos tem mostrado altamente eficientes em ativação C-H.<sup>79,97,101,102</sup>



ESQUEMA 1. 9. Trabalho pioneiro de ativação C-H empregando  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ .

Em 2013, Matsunaga e colaboradores<sup>94</sup> tornaram público o primeiro protocolo de ativação C-H mediado por Co(III)Cp\*, que consistia na adição de 2-fenilpiridinas a sulfoniliminas, enonas e *N*-acilpirróis  $\alpha,\beta$ -insaturados (ESQUEMA 1. 10). O uso de Co tem uma série de vantagens em relação ao Rh, já que é mais barato, menos tóxico e mais abundante.<sup>103</sup>

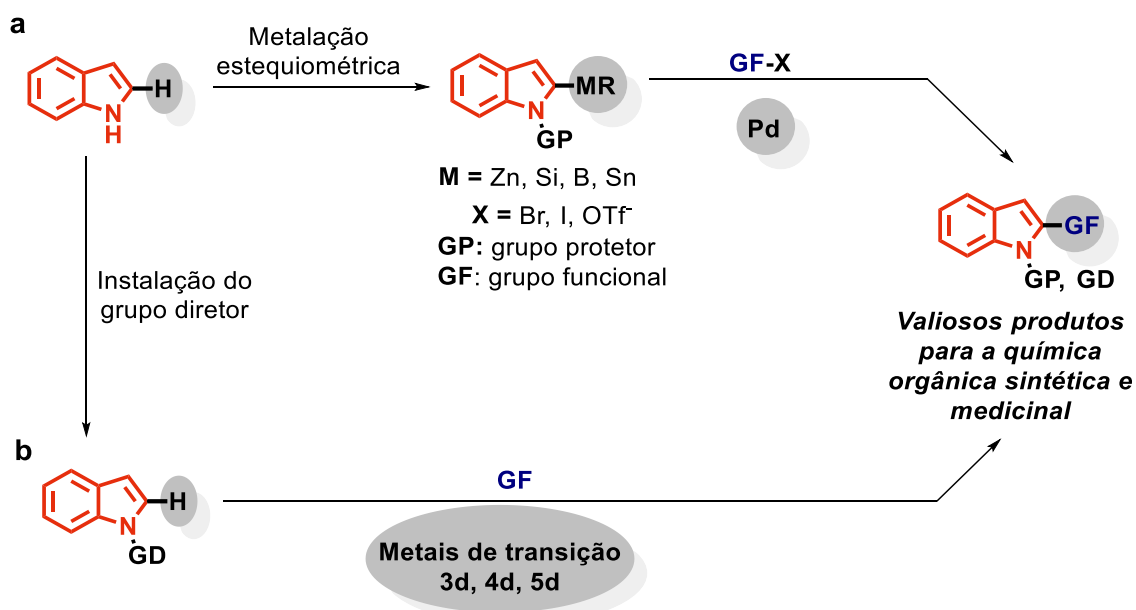


ESQUEMA 1. 10. Trabalho pioneiro de ativação C-H empregando um complexo de Co(III)Cp\*.

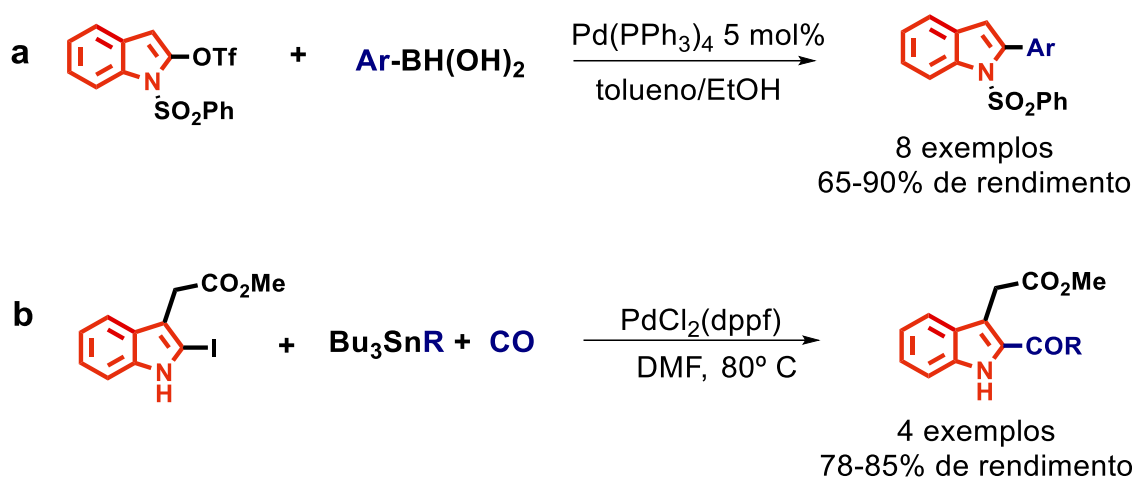
### 1.3.1.6 Acoplamento cruzado x ativação C-H na funcionalização do indol em C-2: aplicações

Uma boa parte dos métodos tradicionais para a funcionalização seletiva do indol em C-2 compreendem as reações de acoplamento cruzado (Kumada-Corriu, Sonogashira, Negishi, Stille, Suzuki-Miyaura, Hiyama-Denmark), que são transformações entre um haleto arila (ArX) - ou seu equivalente - com um reagente organometálico (R-M) mediadas geralmente por Pd, resultando na formação de uma ligação C-C (ESQUEMA 1.11a).<sup>49</sup> Nesse tipo de abordagem, há a necessidade de pré-funcionalização do parceiro de acoplamento, sobretudo para preparação do substrato contendo o sítio nucleofílico, a ligação C-M, o que geralmente é feito via metalação estequiométrica.<sup>104</sup> Em função das várias etapas reacionais, há alta geração de resíduos, além da possibilidade de formação de subprodutos oriundos de reações paralelas de redução do haleto, protonólise do parceiro organometálico, homoacoplamento entre o haleto ou entre organometálico, etc.<sup>49</sup> Outro inconveniente é o fato de que o parceiro organometálico em muitos casos é instável ou tóxico.<sup>49</sup>

No ESQUEMA 1.12a<sup>105</sup> e b<sup>106</sup> são mostrados exemplos de funcionalização direta do indol em C-2 via acoplamento cruzado.



ESQUEMA 1.11. Esquema geral para funcionalização seletiva do indol em C-2: acoplamento cruzado (a) x ativação C-H (b).

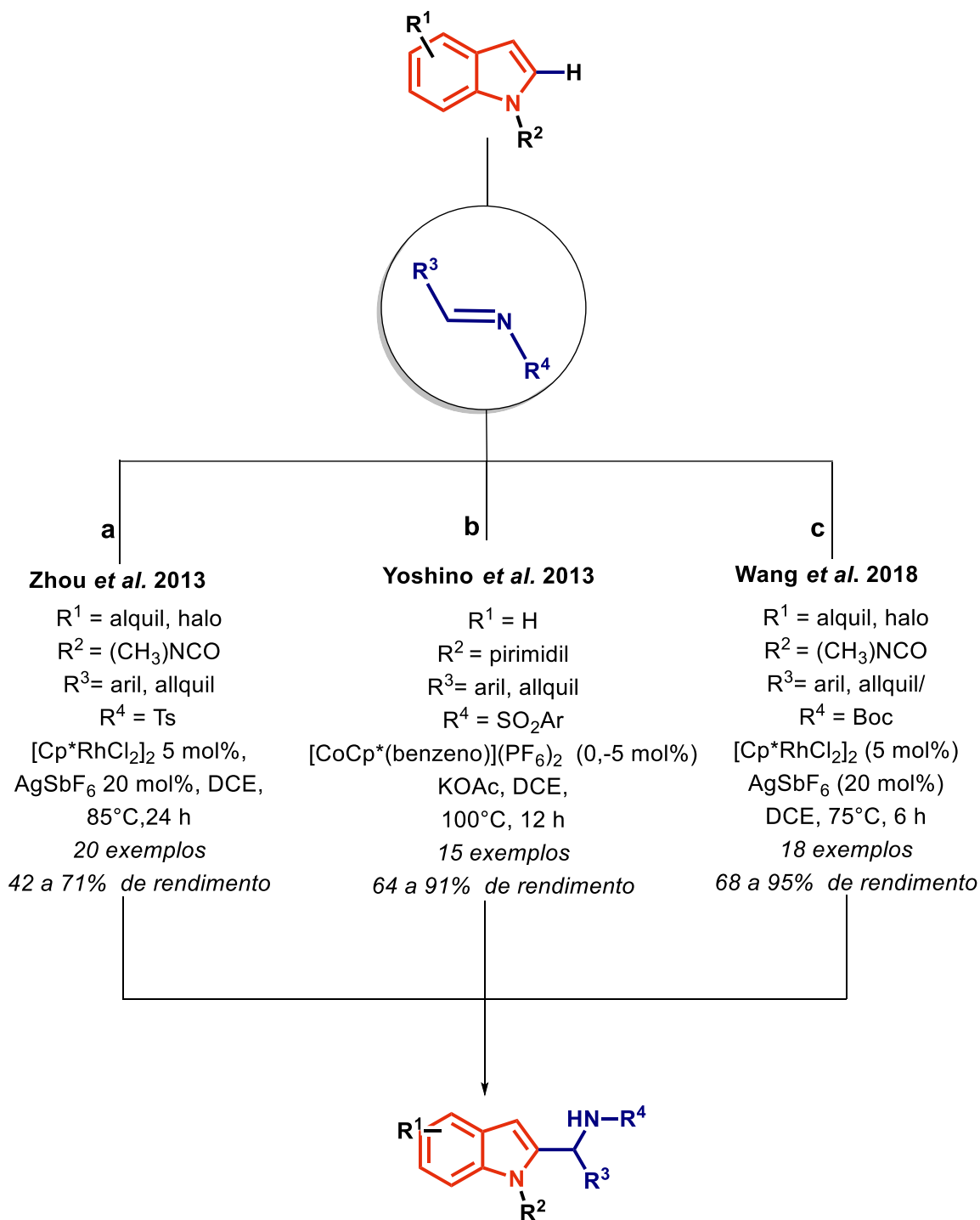


ESQUEMA 1.12. Exemplos de protocolos de acoplamento cruzado para funcionalização do indol em C-2.

Nos últimos anos vem ocorrendo um crescimento massivo de protocolos de funcionalização direta do indol na posição C-2 via ativação C-H (ESQUEMA 1.11b), mediados por metais de transição 4d/5d, e mais recentemente com outros metais da primeira série de transição além do cobalto.<sup>107</sup> Entre as transformações mais estudadas estão a arilação,<sup>74,91,107,108</sup> alquilação,<sup>64,74,108</sup> olefinação,<sup>107,109</sup> alquinilação,<sup>64,108</sup> alilação,<sup>64</sup> acilação,<sup>64,108</sup> cianação,<sup>68</sup> borilação,<sup>108</sup> enaminilação,<sup>64</sup> hidroarilação,<sup>108</sup> trifluoretilação,<sup>108</sup> aminação,<sup>107</sup> e formação de ligação C-halo.<sup>107</sup>

Particularmente, a alquilação seletiva de indóis em C-2 via ativação C-H é uma das reações mais exploradas, sendo que as metodologias estabelecidas geralmente lançam mão da reatividade de alcenos ativados, onde, na etapa de

funcionalização propriamente dita, um sítio eletrodeficiente será alvo do ataque do carbono nucleofílico da ligação C-M de um metalacilo indólico formado previamente. Nesta direção, na década de 2010 foram reportados trabalhos baseados, essencialmente, na adição do indol a iminas protegidas via ativação C-H para síntese de 2-alkilaminas indólicas. Sob tal perspectiva, Zhou *et al.*<sup>110</sup> (ESQUEMA 1.13a) utilizaram a *N*-sulfonilaldimina como parceiro eletrofílico e quantidades catalíticas de Rh(III) e AgSbF<sub>6</sub>, chegando aos produtos desejados com rendimentos moderados. Por sua vez, Wang e colaboradores<sup>111</sup> (ESQUEMA 1.13c) empregaram *N*-Boc-iminas como agentes alquilantes, obtendo os produtos funcionalizados de interesse com rendimentos entre bons e excelentes. Por fim, ainda em 2013, na vanguarda das metodologias mediadas por organometálicos de Co(III), Yoshino *et al.*<sup>94</sup> obtêm, com sucesso, produtos de adição do indol em C-2 a *N*-tosiliminas substituídas, com excelentes rendimentos (ESQUEMA 1.13b).



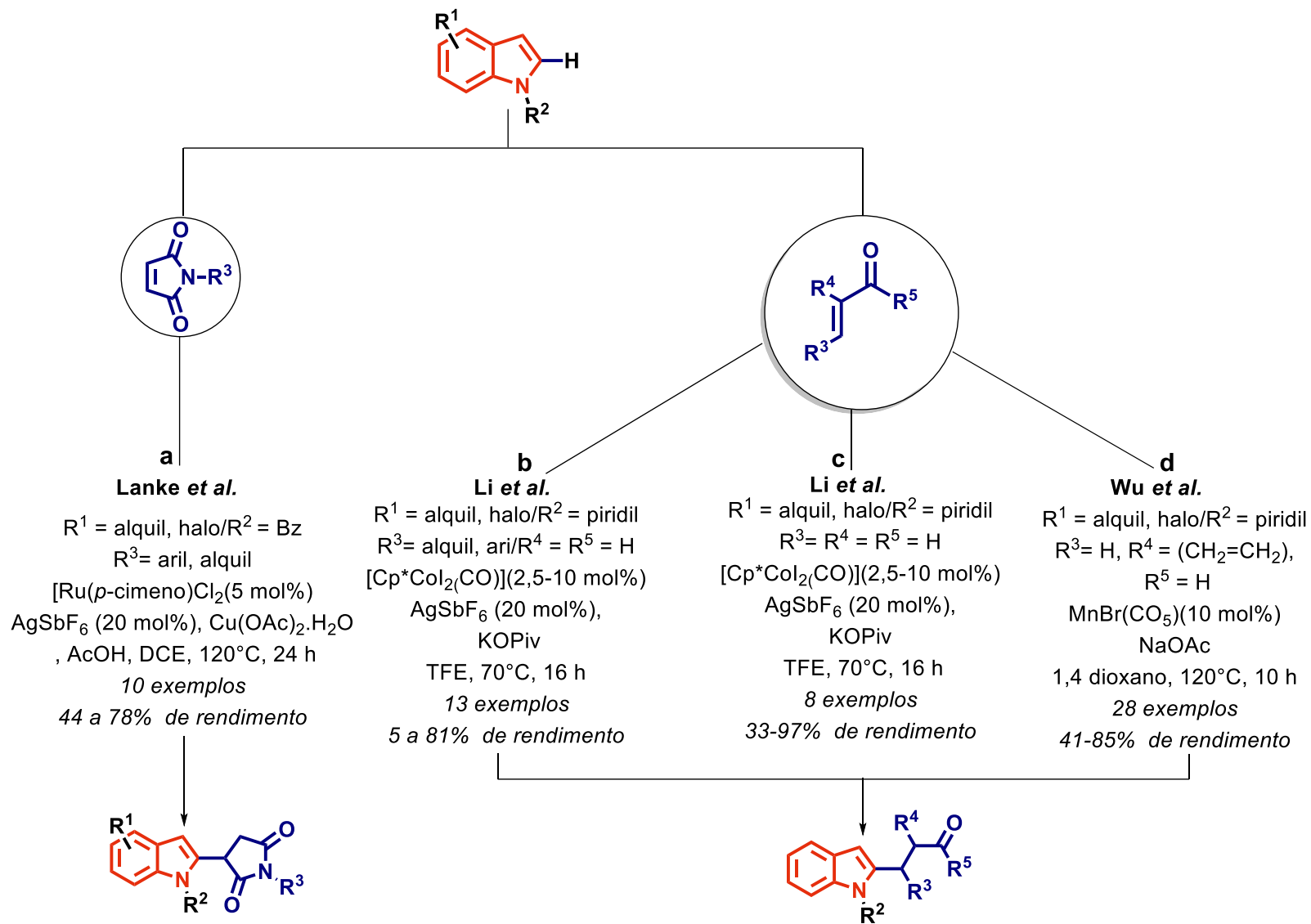
ESQUEMA 1.13. Adição do indol em C-2 a iminas protegidas via ativação C-H.

Trabalhos envolvendo a adição de Michael de indóis em C-2 via ativação C-H também foram relatados. Lanke e colaboradores<sup>112</sup> (ESQUEMA 1. 14a), por exemplo, estabeleceram um método na presença de baixa carga catalítica de Ru,  $\text{CuOAc}_2$  como base e  $\text{AgSbF}_6$  empregando maleimidias e, desse modo, obtendo os produtos de adição com rendimentos medianos. Nesta mesma concepção, Li *et al.*<sup>113</sup> (ESQUEMA 1. 14b,c) demonstraram de forma exitosa, que enonas, acrilatos e

glioxilatos podem atuar como eletrófilos eficientes na alquilação regioseletiva do indol em C-2 via ativação C-H. Neste caso, foi usada uma reduzida carga catalítica de Co(III) e AgSbF<sub>6</sub> na presença de KOPiv como base, sendo excelentes os rendimentos dos produtos almeçados.

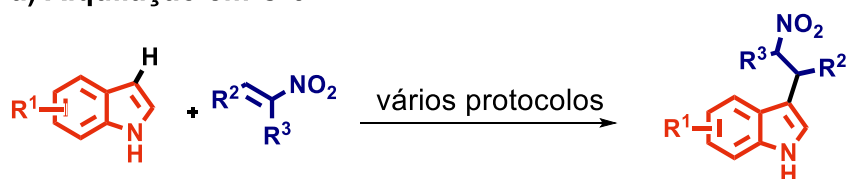
De modo similar, Wu e colaboradores<sup>114</sup> (ESQUEMA 1. 14d) reportam a primeira síntese de indóis funcionalizados em C-2 via ativação C-H usando alcenos polares com as funcionalidades haleto e ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado no mesmo substrato. Essa metodologia foi desenvolvida na presença de Mn (um metal 3d abundante e mais viável economicamente) e NaOAc como base. Os rendimentos dos produtos alquilados foram de medianos a bons.

No período de escrita do projeto para este trabalho de doutorado (primeiro semestre de 2020), observou-se que não haviam ainda na literatura relatos de alquilação seletiva de indóis de forma direta via ativação C-H em C-2 empregando  $\beta$ -nitroestirenos como eletrófilos. De fato, após intensa pesquisa bibliográfica, encontrou-se uma variedade de procedimentos sintéticos compreendendo a adição de indóis a esses nitroalcenos, porém exclusivamente na posição C-3, a maioria via adição de Michael ou Friedel-Crafts<sup>115</sup> (ESQUEMA 1. 15a). Paralelamente, Potter e colaboradores<sup>116</sup> obtiveram dois exemplos de nitroalquilindóis na posição C-4 como avaliação do escopo de sua metodologia (ESQUEMA 1. 15b). Em termos de síntese de 2-aquilindóis, os únicos exemplos encontrados na literatura naquela época abrangiam a síntese em duas etapas, via alquilação enantiosseletiva e posterior aromatização do diidroindol (ESQUEMA 1. 15c).<sup>117</sup>

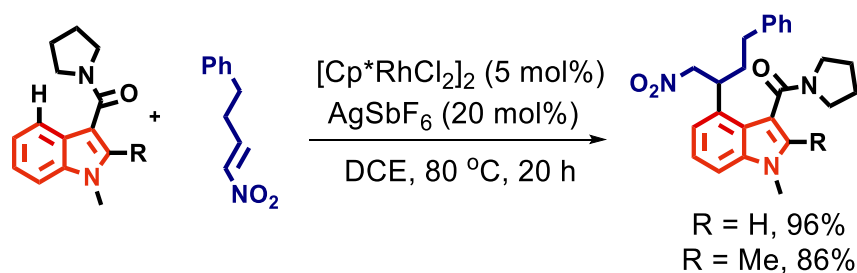


ESQUEMA 1. 14. Adição do indol em C-2 a espécies  $\alpha,\beta$ -insaturadas via ativação C-H.

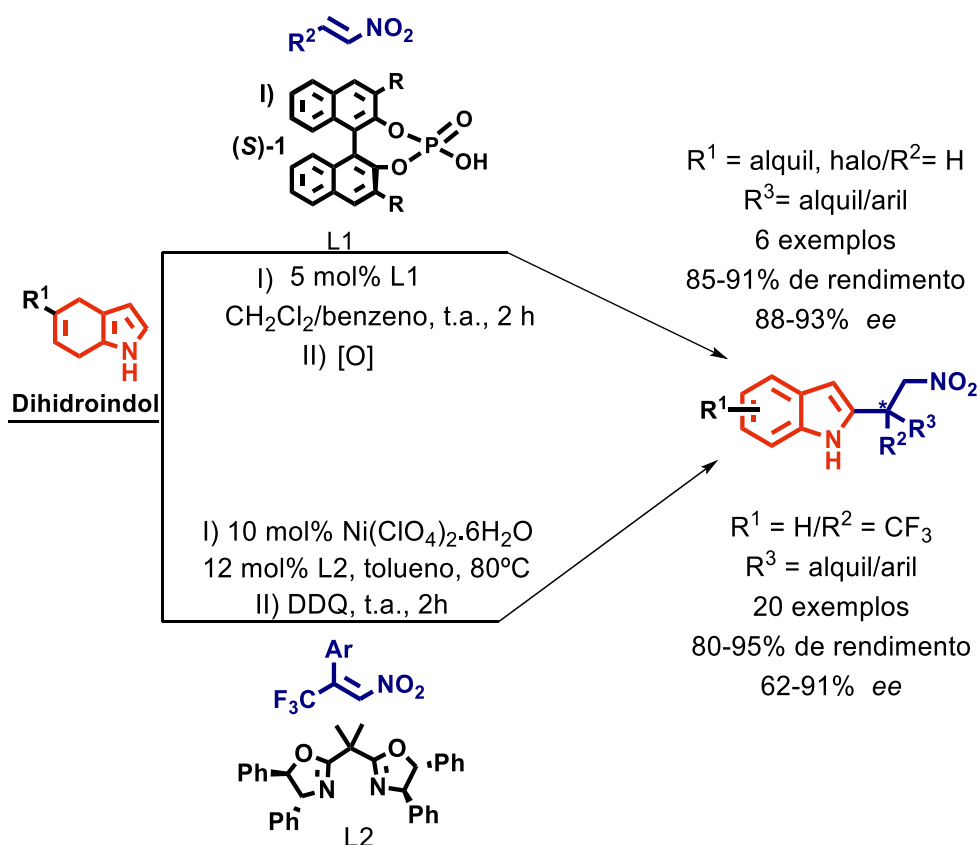
a) Alquilação em C-3



b) Alquilação em C-4



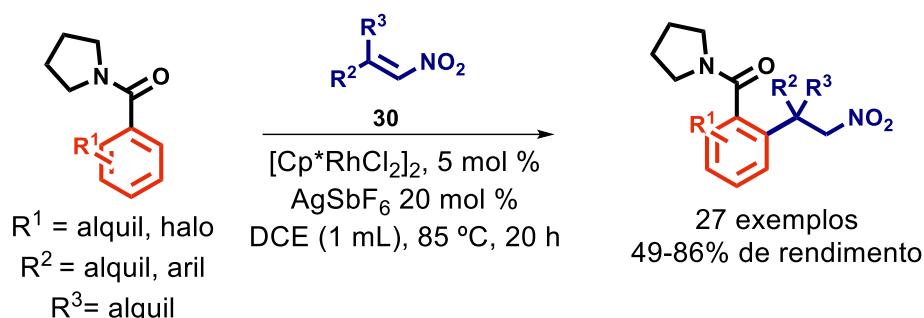
c) Alquilação em C-2



ESQUEMA 1. 15. Trabalhos de funcionalização do indol com  $\beta$ -nitroolefinas.

O trabalho de Potter *et al.*, anteriormente mencionado, foi o pioneiro no que se refere à alquilação direta empregando nitroolefinas, demonstrando que a combinação de [RhCp\*Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> com o grupo diretor pirrolidinilcarboxamida (PCA) é capaz de mediar eficientemente a funcionalização de arenos com estes alcenos polares,

levando aos nitrocompostos funcionalizados com rendimentos satisfatórios (ESQUEMA 1. 16).



ESQUEMA 1. 16. Funcionalização de arenos mediada por catálise com  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ .

#### 1.4. Reação Multicomponente e Química Verde

As reações multicomponentes (MCRs) são ferramentas sintéticas privilegiadas, estando definitivamente consagradas como procedimentos eficientes para a síntese de baixo custo e operacionalmente simples de muitos compostos bioativos.<sup>118,119</sup>

MCRs são definidas como reações em que três ou mais materiais de partida reagem entre si para formar compostos multifuncionalizados de forma *one pot*.<sup>120</sup> Por suas especificidades, as MCRs estão intimamente alinhadas com os princípios da Química Verde, ciência que pode ser entendida como o desenho, desenvolvimento e implementação de produtos químicos e processos para reduzir ou eliminar o uso e/ou geração de substâncias nocivas à saúde humana e ao ambiente.<sup>121</sup> Este conceito já é relativamente comum em aplicações industriais, especialmente em países com indústrias química e farmacêutica bastante desenvolvidas e que apresentam controle rigoroso na emissão de poluentes e vem, gradativamente, sendo incorporado ao meio acadêmico, no ensino e pesquisa.<sup>121</sup>

##### 1.4.1 A reação de Ugi

No âmbito das MCRs destacam-se as reações multicomponentes baseadas em isocianetos (IMCRs),<sup>122,123</sup> que têm atraído a atenção dos químicos orgânicos desde o desenvolvimento da primeira, a reação de Passerini, que é uma condensação de três componentes (P-3CR), onde o acoplamento entre um aldeído, um ácido carboxílico e uma isonitrila proporciona o esqueleto  $\alpha$ -aciloxicarboxamida.<sup>124</sup> Outra IMCR de suma importância é a reação tetracomponente de Ugi (U-4C),

descoberta em 1959,<sup>125</sup> e que se processa a partir de um composto carbonílico, amina primária, ácido carboxílico e isonitrila, levando ao produto de Ugi, uma  $\alpha$ -acilaminoamida, também conhecida como peptidomimético (FIGURA 1. 7).<sup>120,126</sup>

Peptidomiméticos ou peptídeos são definidos como compostos cujos elementos estruturais essenciais imitam um peptídeo, que retêm a capacidade de interagir com o alvo biológico e produzir o mesmo efeito.<sup>127</sup> Esses compostos são muito utilizados no planejamento de novos fármacos, e apresentam, muitas vezes, mais vantagens que os peptídeos naturais, como maior estabilidade metabólica, boa biodisponibilidade, alta afinidade e seletividade ao receptor.<sup>127,128</sup>

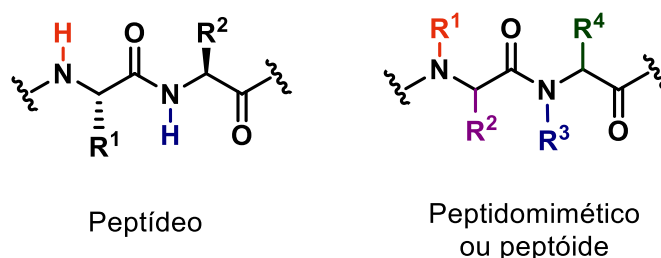


FIGURA 1. 7. Estrutura de um peptídeo e exemplo da composição estrutural de um peptidomimético. Adaptado de Kessler *et al.*<sup>129</sup>

Uma classificação recente dos peptidomiméticos com base em seus graus de modificação estrutural em relação aos peptídeos naturais é:<sup>128</sup>

- **Classe A:** são os mais semelhantes aos peptídeos naturais, já que apenas um número limitado de modificações locais são introduzidas na estrutura para estabilizar a conformação. Neste caso, as cadeias laterais desses miméticos mostram um alinhamento muito próximo com o esqueleto do peptídeo nativo (ou peptídeo pai).
- **Classe B:** ainda possuem caráter semelhante a um peptídeo, mas contêm modificações mais pronunciadas em suas estruturas, tanto na cadeia principal quanto nas cadeias laterais.
- **Classe C:** são caracterizados por modificações globais na cadeia principal, pois possuem uma estrutura não-peptídica não-natural que substitui completamente a espinha dorsal de um peptídeo natural; aqui a estrutura peptídica é globalmente alterada.

A reação de Ugi traz uma proposta intimamente alinhada com os princípios da Química Verde, sendo econômica e ambientalmente amigável.<sup>120</sup> Esta reação não catalisada tem uma elevada economia de átomos - uma vez que somente

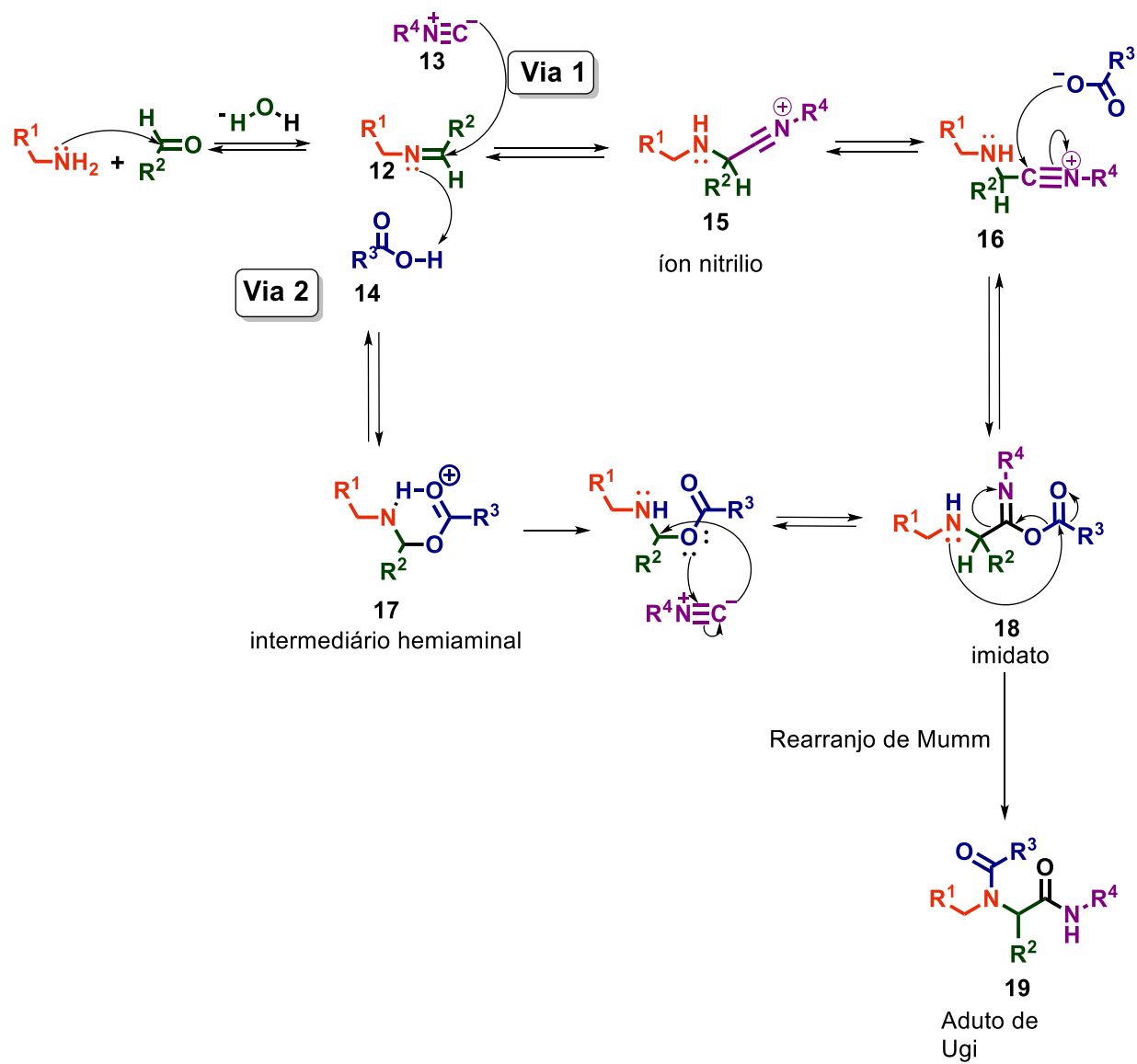
uma molécula de água é perdida<sup>130</sup> - e se processa bem tanto em solventes próticos como apróticos e também em água. Todavia, a preferência é pelos primeiros, uma vez que são capazes de estabilizar os intermediários polares via ligação de hidrogênio.<sup>130</sup>

As MCRs normalmente têm duas (ou mais) vias de reação ocorrendo ao mesmo tempo e com a transformação de Ugi não é diferente.<sup>131</sup> O mecanismo clássico envolve a formação *in situ* do intermediário imina **12** (ou imínio), seguida por um E.T. de três componentes, a partir do qual existem duas possibilidades para o prosseguimento da reação: adição de isocianeto (visão clássica, ESQUEMA 1.17, Via 1) levando ao íon nitrílio **15** ou inserção de ácido carboxílico (ESQUEMA 1.17, Via II) como proposto há alguns anos, levando ao intermediário hemiaminal **17**.<sup>130</sup> Ambas as propostas convergem para o intermediário imidato **18**, semelhante a um anidrido de ácido no qual um dos átomos de oxigênio foi trocado por um átomo de nitrogênio.<sup>130</sup> Este sofre o rearranjo Mumm, onde ocorre o ataque do nitrogênio da amina secundária à carboxila, levando a rearranjos eletrônicos que culminam no produto final **19**.<sup>130,132</sup> Por sua vez, a formação do intermediário hemiaminal ainda é controversa, e por este motivo, o mecanismo mais aceito para a reação multicomponente de Ugi de 4 componentes é pela formação do íon nitrílio, que inclusive, já foi detectado no meio reacional em investigações mecanísticas.<sup>130</sup>

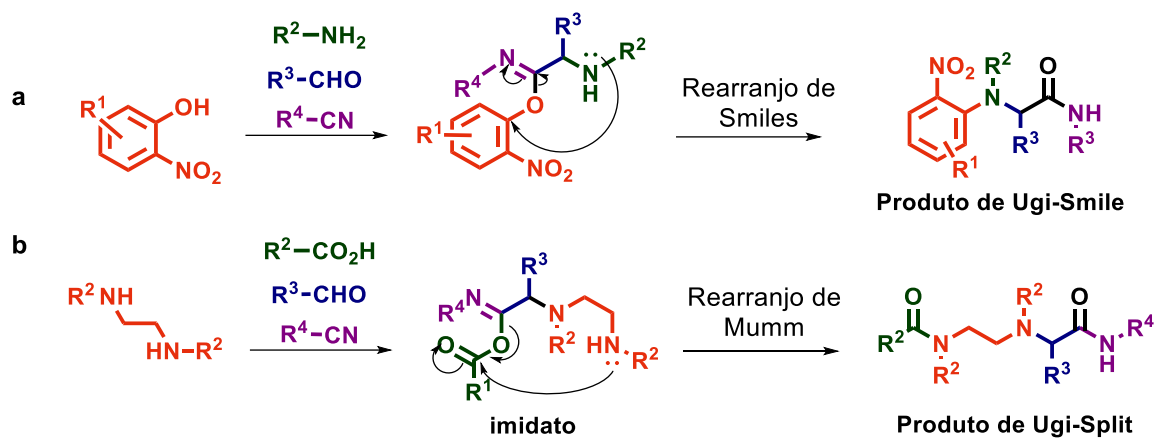
Algumas variações da reação de Ugi foram descritas, como a Ugi-Smile (ESQUEMA 1. 18a) em que o ácido carboxílico é trocado por um fenol ácido (como nitrofenol). O grupo nitro desempenha um papel duplo: aumenta a acidez do fenol, permitindo uma melhor ativação da imina para o ataque do isocianeto e ativa o anel aromático para a S<sub>N</sub> intramolecular. O rearranjo de Mumm é substituído pelo rearranjo de Smile, levando ao produto, uma *N*-arilcarboxamida (

ESQUEMA 1. 18a). Em contrapartida, na reação de Ugi-Split,<sup>133</sup> cujo diferencial é o emprego de uma amina secundária ao invés de primária, gera-se uma estrutura molecular na qual um átomo de N é acilado e o outro é alquilado em um passo sem a necessidade de proteger grupos.<sup>134</sup> A etapa chave do mecanismo, neste caso, é o rearranjo 'remoto' final de Mumm a partir do intermediário imidato (

ESQUEMA 1. 18b), que ocorre graças ao segundo átomo de N, conseguindo desta forma a dessimetrização regioquímica observada do núcleo de diamina em apenas uma etapa.



ESQUEMA 1.17. Propostas mecanísticas para a reação de Ugi. Adaptado de Rocha *et al.*<sup>130</sup>

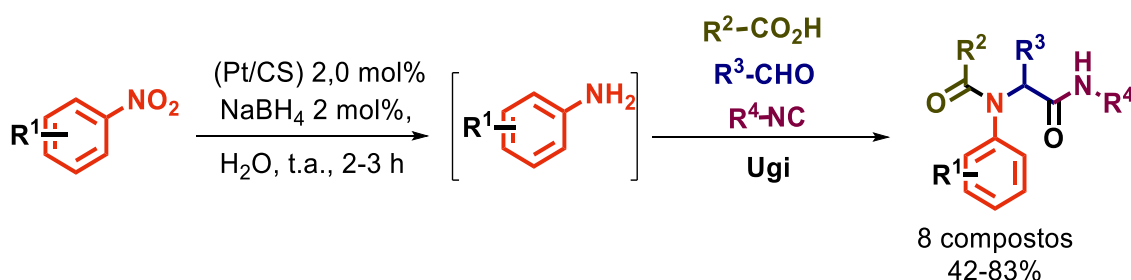


ESQUEMA 1. 18. Reações de Ugi-Smiley (a) e Ugi-Split (b)

## 1.5. Nitrocompostos em síntese orgânica

Nitrocompostos são uma janela de oportunidades em síntese orgânica, com potenciais aplicações em vários campos, como farmacêutico e de materiais.<sup>135</sup> Uma parte da utilidade sintética dessa classe origina-se do efeito retirador de elétrons do grupo nitro<sup>135</sup> que, por ressonância, torna o carbono  $\alpha$  relativamente ácido, o qual pode ser facilmente desprotonado por uma base adequada, levando ao ânion nitronato, um excelente nucleófilo para reações de formação de ligações C-C<sup>136</sup> como a de Henry<sup>137</sup> e de Mannich.<sup>138</sup> O ânion nitronato também é um excelente doador de Michael.<sup>136</sup>

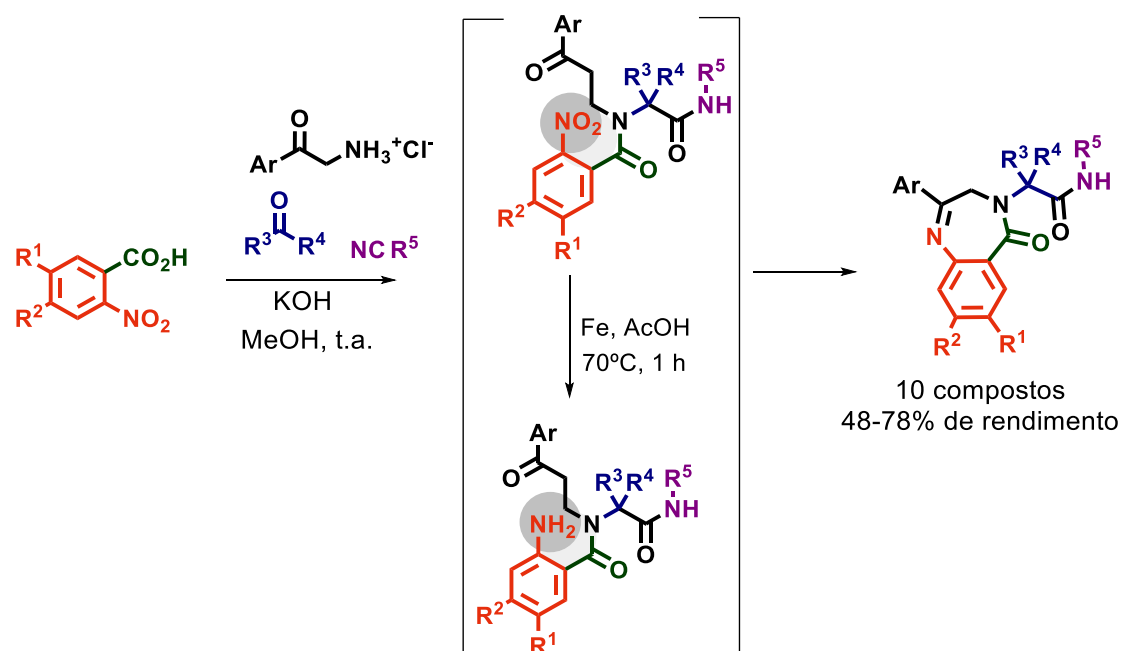
Nitrocompostos possibilitam fácil acesso a outras funcionalidades, como alcanos,<sup>139</sup> aldeídos, cetonas<sup>140</sup> e ácidos carboxílicos.<sup>141</sup> Contudo, uma das mais vastas aplicações dessa classe de compostos é, indubitavelmente, a síntese de aminas via redução, transformação para qual há um considerável número de procedimentos mediados por catálise homogênea ou heterogênea.<sup>142</sup> As aminas provenientes da redução de nitrocompostos podem ser trapeadas *in situ*, levando a produtos funcionalizados de forma *one pot*, tática, inclusive, aplicada na síntese de produtos de Ugi. Como exemplo, pode-se citar o trabalho de Hamzavi *et al.*<sup>143</sup> (ESQUEMA 1.19) para redução de nitroarenos mediada por um catalisador heterogêneo de Pt imobilizado em quitosana (CS) e NaBH<sub>4</sub> em água. As aminas correspondentes foram empregadas na reação de Ugi para obtenção de uma série de miméticos com excelentes rendimentos.



ESQUEMA 1.19. Reação de Ugi aplicada em modo *one pot* na síntese de *N*-fenilbenzamidas.

As benzodiazepinas são uma importante classe de fármacos antidepressivos e anticonvulsivantes.<sup>144</sup> Marcaccini *et al.*<sup>145</sup> (ESQUEMA 1. 20)

descreveram uma rota simples para a obtenção de derivados benzodiazepínicos em duas etapas: primeiramente, os produtos de Ugi são obtidos e isolados, sendo que na etapa seguinte - ciclização reductiva - o grupo nitro do peptidomimético é reduzido *in situ* por uma suspensão de Fe em AcOH e a amina recém gerada ataca a carbonila da cetona, levando às benzodiazepinas. Os rendimentos estiveram na faixa entre 48 e 78%.



ESQUEMA 1. 20. Obtenção de benzodiazepinas via Ugi e posterior ciclização reductiva.

## 2. OBJETIVOS

Os objetivos gerais deste trabalho foram a síntese de derivados indólicos na busca por compostos ativos frente à cepa 3D7 de *P. falciparum*.

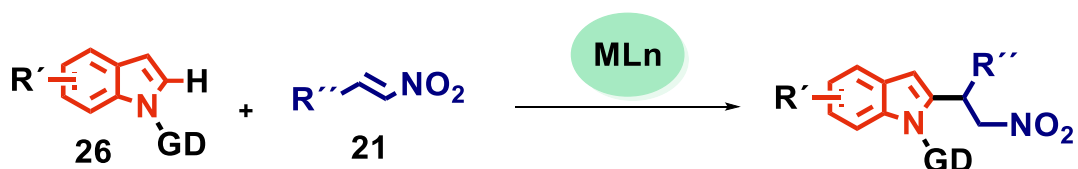
Os objetivos específicos foram:

- funcionalização direta do indol em C-2 com nitroolefinas via ativação C-H, seguido da redução dos derivados nitroindólicos e posterior reação Ugi para síntese de peptidomiméticos indólicos.

- avaliação da atividade antimalárica dos compostos sintetizados para contribuir com os estudos da relação estrutura-atividade biológica.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira etapa do trabalho envolveu o estudo da reação de alquilação na posição C-2 do indol com nitroolefinas via ativação C-H catalisada por metal de transição (ESQUEMA 3. 1).

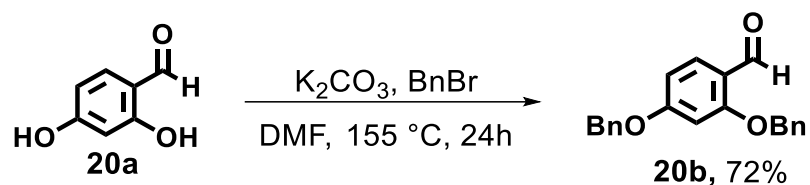


ESQUEMA 3. 1. Reação modelo a ser estudada na primeira parte do trabalho.

#### 3.1 Síntese dos materiais de partida

O estudo da reação de funcionalização do indol em C-2 se iniciou com a preparação dos materiais de partida, as nitroolefinas **21**, e os derivados indólicos **26** contendo grupos diretores.

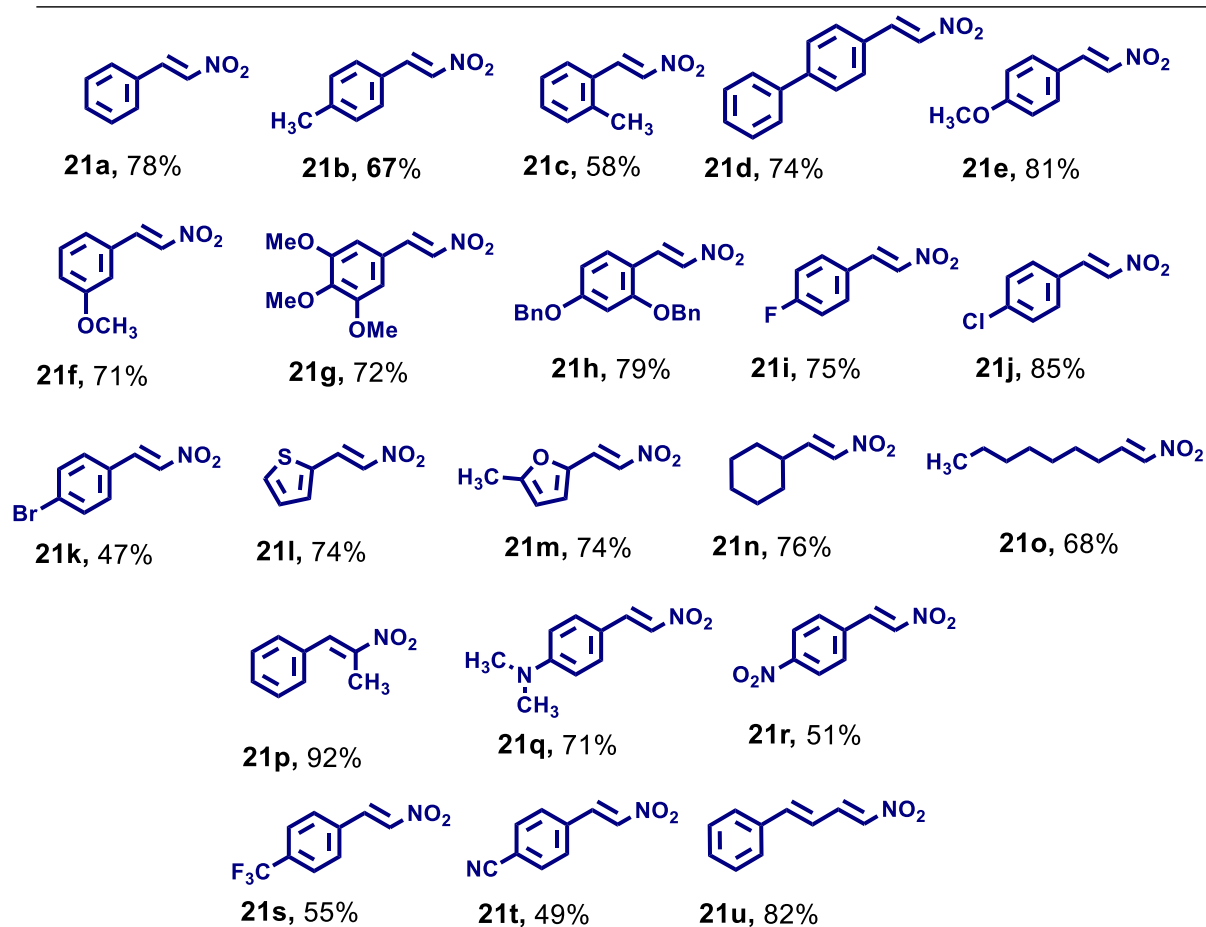
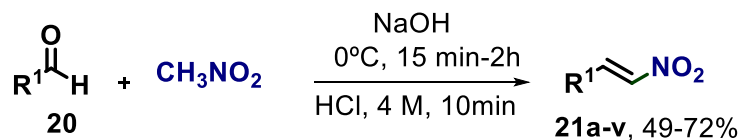
O aldeído benzilado **20b** foi obtido de acordo com a metodologia de Kumar *et al.*<sup>146</sup> (ESQUEMA 3. 2).



ESQUEMA 3. 2. Síntese do aldeído protegido **20b**.

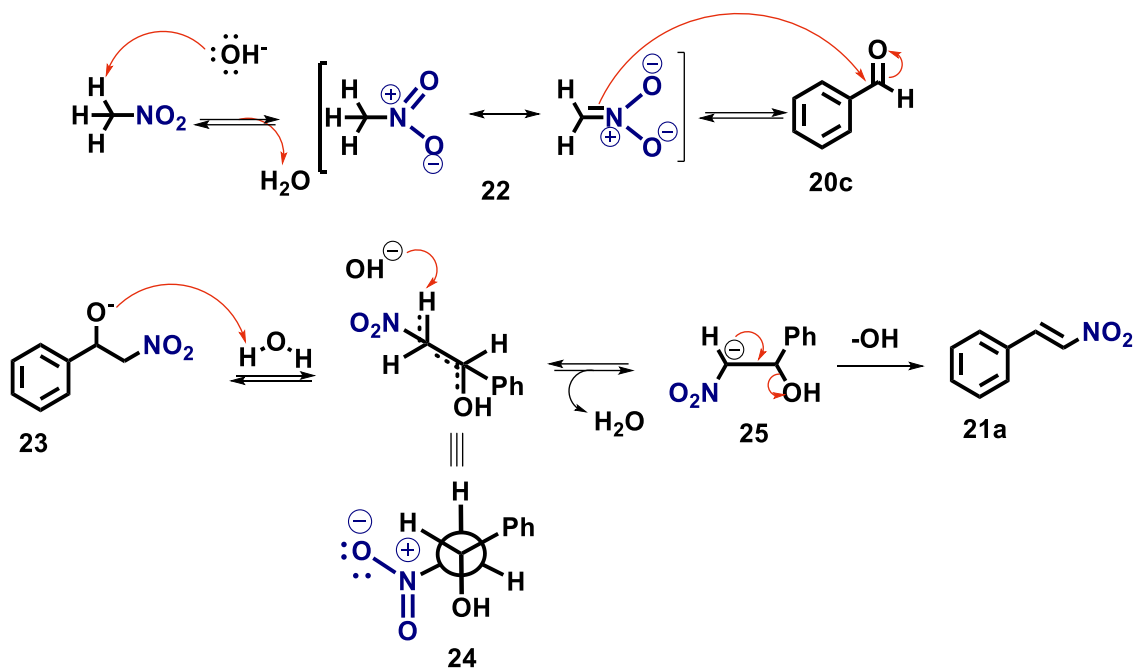
##### 3.1.1 Síntese das nitroolefinas

Os nitroestirenos **21** utilizados foram sintetizados de acordo com metodologia previamente descrita na literatura,<sup>147</sup> a partir de aldeídos comerciais (com exceção de **21h**), sendo obtidos com rendimentos de 49 a 92% (ESQUEMA 3. 3).



ESQUEMA 3. 3. Síntese das nitroolefinas **21**.

A proposta mecanística para a formação dos nitroestirenos **21** (ESQUEMA 3. 4) envolve a abstração do hidrogênio ácido  $\alpha$  ao grupo nitro no nitrometano pela base, levando ao ânion nitronato **22** estabilizado por ressonância, cujo centro nucleofílico ataca a carbonila do aldeído **20c**, gerando o intermediário **23** e o nitroálcool **24** posteriormente após protonação. Na sequência, a abstração de um hidrogênio ácido de **24** forma a espécie **25**, que fornece o produto **21** após eliminação do tipo E1cB. O produto majoritário com geometria *E* é proveniente da conformação de menor energia do intermediário **24**, no qual os grupos mais volumosos estão em lados diametralmente opostos de modo a minimizar efeitos estéricos.



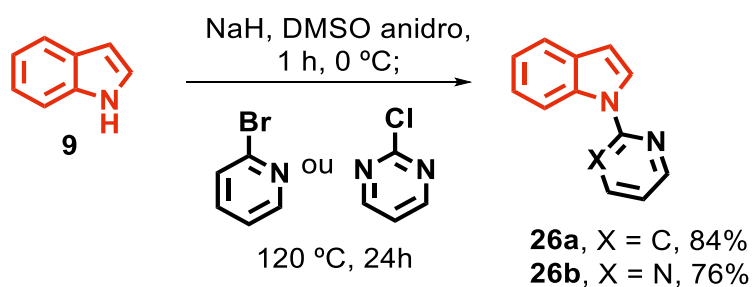
ESQUEMA 3. 4. Mecanismo proposto para a formação dos  $\beta$ -nitroestirenos.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  para **21a** (FIGURA A. 1, ANEXOS) mostra os sinais característicos da estrutura, em especial um dubleto em  $\delta$  8,01 (d,  $J = 13,7$  Hz, 1H), compatível com sinal de hidrogênio olefínico vizinho à grupo bastante eletronegativo. Os demais dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  estão em conformidade com os reportados na literatura.<sup>147</sup>

### 3.1.2 Síntese dos derivados indólicos

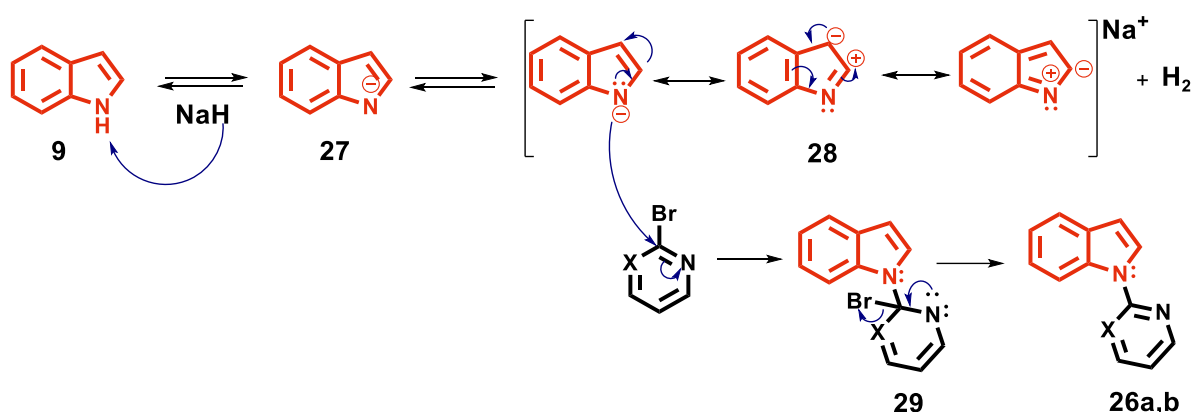
#### 3.1.2.1 *N*-Piridinil e *N*-pirimidilindol

Os produtos desejados **26** foram sintetizados a partir do indol (**9**) e haletos de arila comerciais via metodologia de Zhu *et al.*<sup>148</sup> (ESQUEMA 3.5).



ESQUEMA 3.5. Síntese dos derivados indólicos **26a** e **26b**.

O mecanismo de substituição nucleofílica aromática para a formação de **26a** e **26b** (ESQUEMA 3. 6) envolve a desprotonação do indol pelo hidreto, gerando a espécie nucleofílica **27**, que ataca o carbono ligado ao haleto, levando à espécie **29**. O produto de interesse (**26a** ou **26b**) é formado por perda de Br, e consecutiva restauração da aromaticidade em **29**.



ESQUEMA 3. 6. Mecanismo proposto para a formação de **26a** e **26b**.

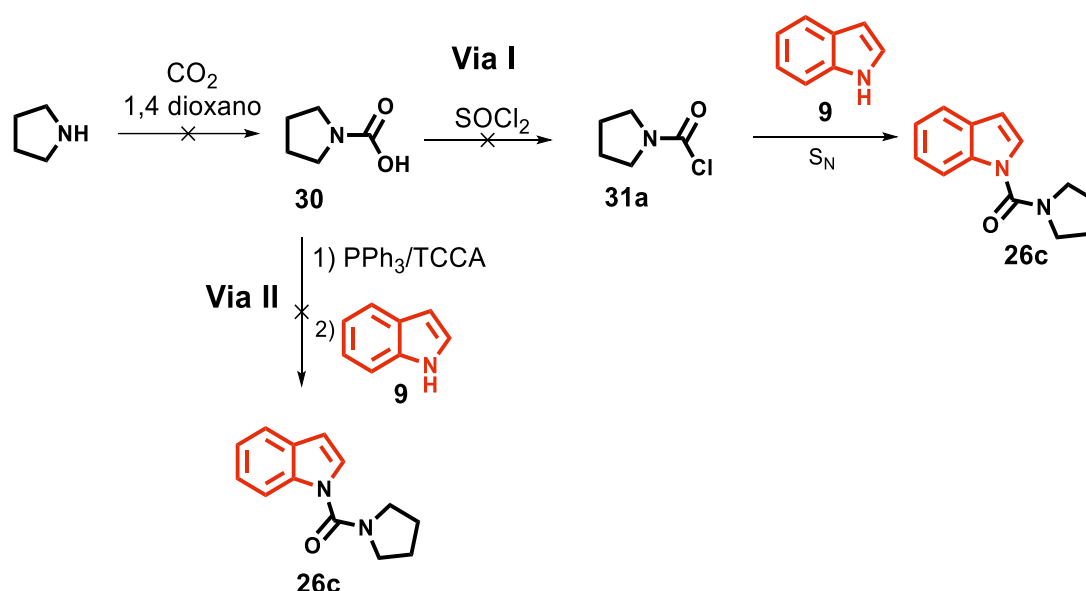
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **26a** (FIGURA A. 43, ANEXOS) identificam-se sinais para os hidrogênios da porção pirrólica do anel indólico não substituída ( $\delta$  7,77, d,  $J = 3,4$  Hz, 1H e  $\delta$  6,77 d,  $J = 3,4$  Hz, 1H), além de um duplete típico de H vizinho ao nitrogênio da unidade piridínica ( $\delta$  8,61, d,  $J = 4,9$  Hz, 1H). Os demais dados de RMN  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  (FIGURA A. 46, ANEXOS) também estão em concordância com os da literatura.<sup>148</sup>

### 3.1.2.2. *N*-Pirrolidinilindol-carboxamidas e *N*-acilindóis 26c-26l

Inicialmente, a proposta era chegar à indolcarboxamida **26c** via substituição nucleofílica no cloreto não comercial **31a** pelo indol desprotonado em condições anidras. A primeira estratégia para acesso a **31a** consistia na tentativa de carboxilação da pirrolidina por  $\text{CO}_2$  e posterior conversão do ácido **30** formado *in situ* em cloreto de ácido por ação de  $\text{SOCl}_2$  (ESQUEMA 3. 7, Via I), um procedimento ambientalmente amigável devido às condições reacionais brandas e o não emprego de materiais tóxicos.<sup>149</sup> Todavia, essas reações não foram bem sucedidas.

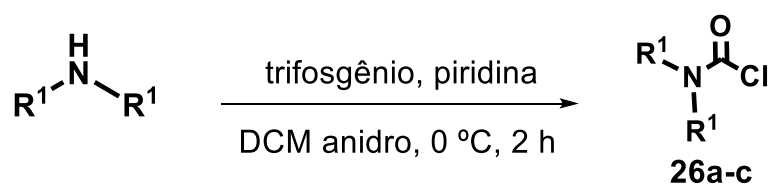
Assim sendo, foram conduzidas novas tentativas de obtenção do ácido **30** com base no trabalho de Ghodsinia *et al.*,<sup>150</sup> que relataram um método mais verde e rápido para acesso a derivados de carbamatos e uréias a partir de aminas

primárias/secundárias utilizando um sistema catalítico de ácido tricloroisocianúrico (TCCA) com PPh<sub>3</sub> (ESQUEMA 3. 7, Via II). Semelhantemente ao primeiro teste, entretanto, não foi identificada a formação do intermediário **31a**. Um motivo plausível para o fracasso dessas reações poderia ser a não pressurização adequada do sistema com CO<sub>2</sub>. Deste modo, a concentração de CO<sub>2</sub> disponível para promover o ataque à amina não seria suficiente.

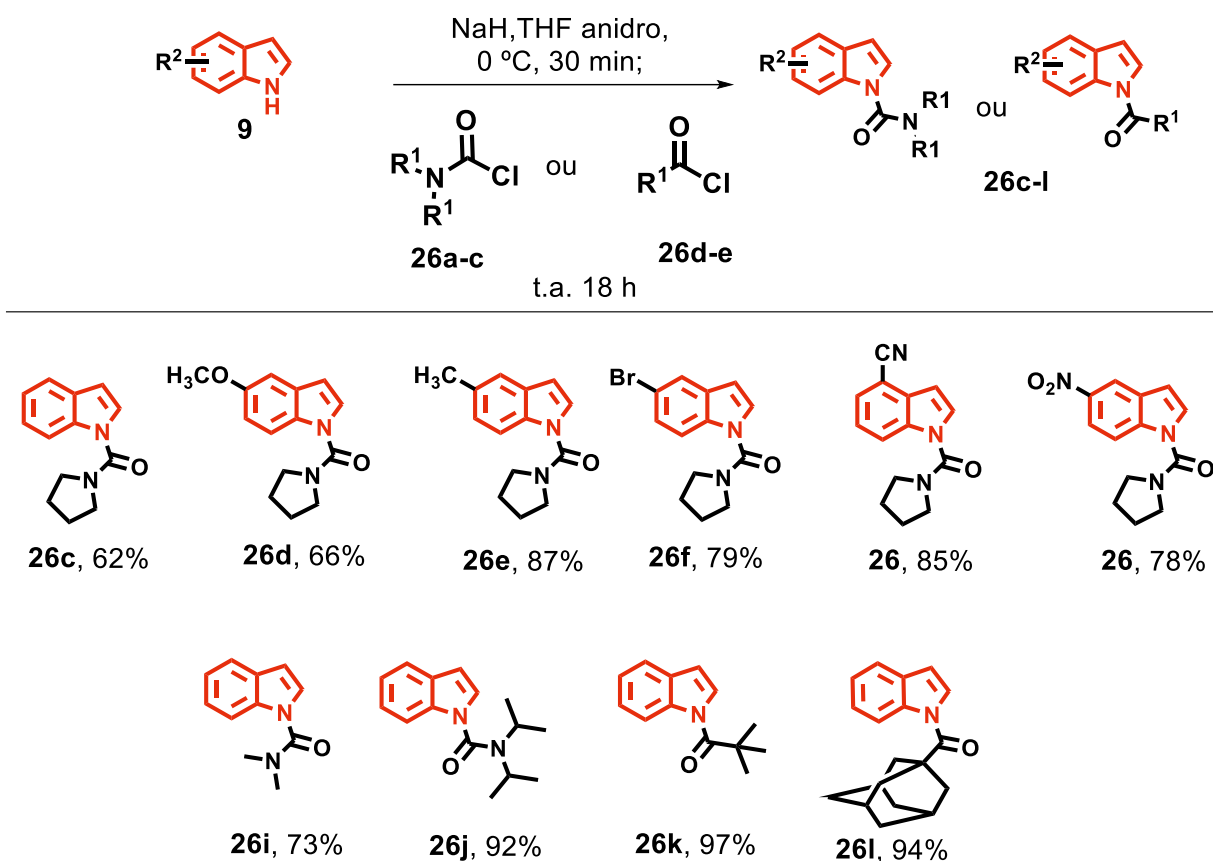


ESQUEMA 3. 7. Tentativas de obter **26c**.

Uma vez que as metodologias mais verdes avaliadas não proporcionaram o resultado desejado – isto é, chegar ao composto **26c** – foram efetuados testes de obtenção de **31a** por meio do emprego da metodologia de Patel *et al.*,<sup>151</sup> que sintetizaram o referido cloreto por meio da acilação da pirrolidina com trifosgênio e quantidades catalíticas de piridina (ESQUEMA 3. 7). Neste caso, **31a** foi obtido com sucesso e empregado na etapa seguinte sem purificação adicional, levando à *N*-PCA **26c** com 62% de rendimento. Os demais compostos **26d-26i** (ESQUEMA 3. 8) foram sintetizados a partir dos indóis substituídos e das respectivas aminas ou cloretos de ácido obtidos de fontes comerciais.

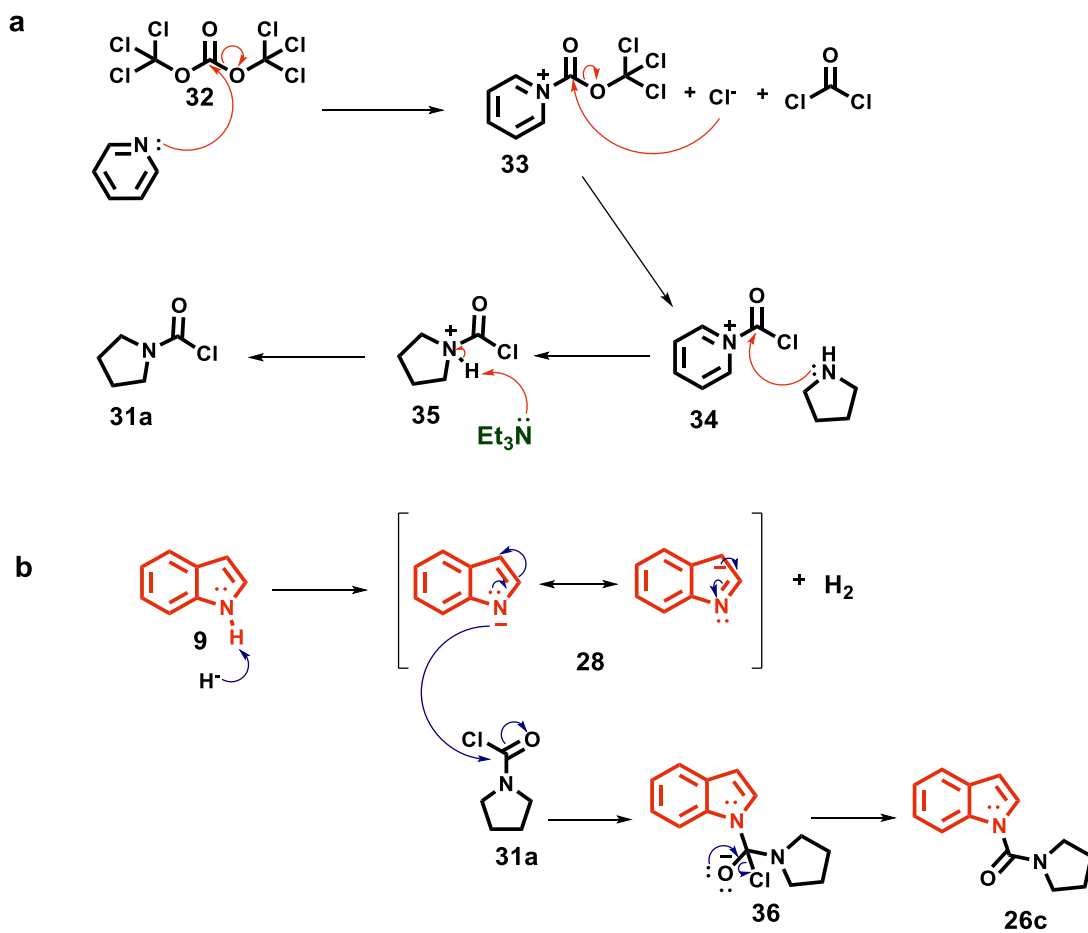


ESQUEMA 3. 8. Obtenção dos cloretos (**26a-c**).



ESQUEMA 3. 9. Síntese dos derivados indólicos **26c-l** empregados como materiais de partida.

O mecanismo para a formação das carboxamidas ou acilindóis **26** (ESQUEMA 3. 10a) inicia-se pelo ataque nucleofílico da piridina ao trifosgênio (**32**), levando ao intermediário reativo **33**, o qual é convertido em **34** pelo ataque do Cl<sup>-</sup>. Em seguida, a espécie **35** é obtida pelo ataque da pirrolidina a **34**, gerando o cloreto **31a** após abstração de um hidrogênio pela Et<sub>3</sub>N (ESQUEMA 3. 10). Por fim, a espécie nucleofílica **28** ataca **31a**, formando **36** e em seguida o produto **26c**, após a saída do cloreto.

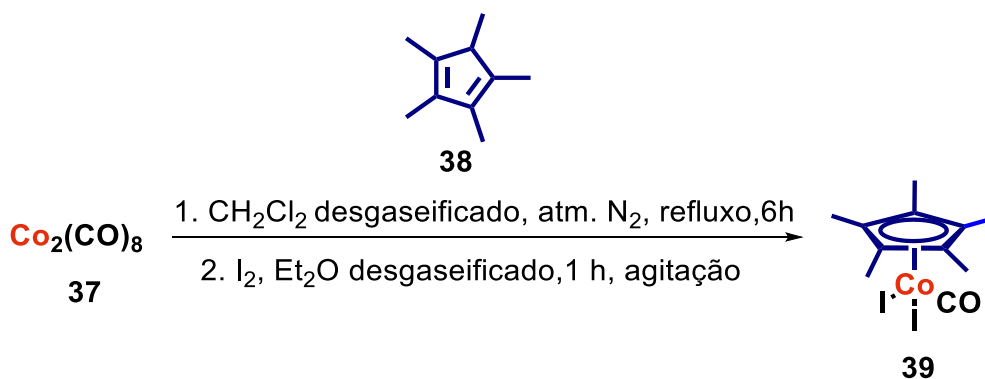


ESQUEMA 3. 10. Proposta de mecanismo para a formação dos derivados indólicos **26c-l**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **26c** (FIGURA A. 49, ANEXOS) verificam-se deslocamentos químicos para os hidrogênios da unidade pirrólica do anel indólico não substituída ( $\delta$  7,39 d,  $J = 3,5$  Hz, 1H e  $\delta$  6,61 d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), além de sinais para os hidrogênios metilênicos do anel da pirrolidina ( $\delta$  3,63 t,  $J = 6,2$  Hz, 4 H e  $\delta$  2,01 – 1,93, m, 4H). Os demais dados de RMN  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  (FIGURA A. 50, ANEXOS) estão em perfeita concordância com os da literatura.<sup>152</sup>

### 3.1.2.3. Síntese do catalisador $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{l}_2$

O organometálico  $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{l}_2$  (**39**) foi sintetizado de acordo com a metodologia de Sun *et al.*,<sup>95</sup> tendo sido obtido com rendimento de 81 % (ESQUEMA 3.11). Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  estão em concordância com os da literatura.



ESQUEMA 3.11. Síntese de Cp\*Co(CO)I<sub>2</sub> (**39**).

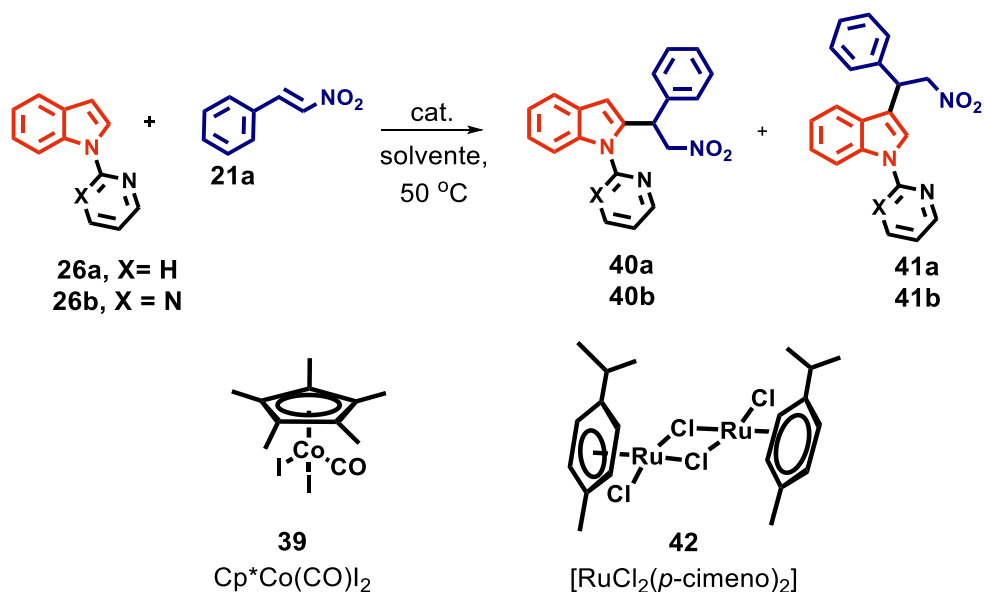
### 3.2. Estudo da reação de funcionalização C-H

Em concordância com o que já foi discutido na introdução, Li *et al.* reportam uma metodologia para alquilação regioseletiva de indóis em C-2 mediada por Cp\*Co(CO)I<sub>2</sub>/AgSbF<sub>6</sub> e piridinil/pirimidi como grupos diretores, empregando enonas e acrilatos como agentes alquilantes (ESQUEMA 1. 14b e c). Com base neste trabalho, foi examinada inicialmente a reação de *N*-piridinilindol **26a** com β-nitroestireno (**21a**) em TFE anidro, na presença de Cp\*Co(CO)I<sub>2</sub> (**39**, 2,5 mol %) sem base e sem abstrator de Cl<sup>-</sup> (TABELA 3.1, entrada 1), porém nenhum produto foi obtido. Mantendo o percentual de **39** em 2,5 mol%, avaliou-se a reação usando 10% mol de AgSbF<sub>6</sub> com, respectivamente, 1 e 2 equiv. de KOiPr como base (TABELA 3.1, entradas 2 e 3, nessa ordem) e novamente o produto de interesse (**40**) não se formou, tendo sido identificado somente o derivado alquilado em C-3 (**41a**)

Com o dobro da carga catalítica, foram empregados 10 e 20 mol% de AgSbF<sub>6</sub> e 1 equiv. de KOiPr (TABELA 3.1, entradas 4 e 5, nesta ordem), enquanto que com o quádruplo de catalisador, o parâmetro variado foi a quantidade de base (TABELA 3.1, entradas 6, 1 equiv. e entrada 7, 2 equiv. de KOiPr). Em todos esses casos, unicamente **41a** foi obtido. Na presença de 1 equiv. de KAOc, 10 mol% de AgSbF<sub>6</sub> e DCE anidro (TABELA 3.1, entrada 8), não houve formação de produto. Ao empregar 2,5 mol% do organometálico de Ru(II) **42** e 20 mol % de AgSbF<sub>6</sub> (TABELA 3.1, entrada 9) nenhum produto foi identificado.

Com base no trabalho de Lanke e colaboradores, explorou-se a reação na presença de 2,5 mol% de **42** e 1 equiv. de Cu(OAc)<sub>2</sub>. (TABELA 3.1, entrada 10), tendo se formado exclusivamente **41a**. O composto desejado não foi obtido nem mesmo empregando o substrato indólico **26b** e 10 mol% dos organometálicos **39** (TABELA 3.1, entrada 11) e **42** (TABELA 3.1, entrada 12).

TABELA 3.1. Estudo da reação de funcionalização do indol em C-2 com nitroestirenos mediadas por  $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$  ou  $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cimeno})_2]$ .



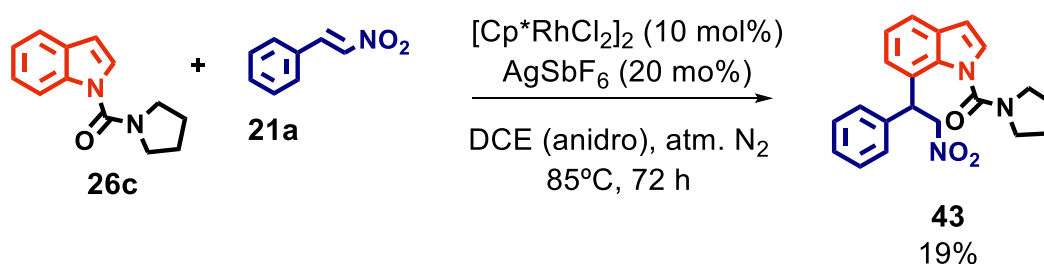
Entrada <sup>a</sup>	Catalisador (mol%)	$\text{AgSbF}_6$ (mol%)	Base (equiv.)	<b>41a</b> , Rend. (%) <sup>b</sup>
1	<b>39</b> (2,5)	-	-	-
2	<b>39</b> (2,5)	10	KOPiv (1)	16
3	<b>39</b> (2,5)	10	KOPiv (2)	29
4	<b>39</b> (5,0)	10	KOPiv (1)	18
5	<b>39</b> (5,0)	20	KOPiv (1)	12
6	<b>39</b> (10)	20	KOPiv (1)	37
7 <sup>c</sup>	<b>39</b> (10)	20	KOPiv (2)	39
8	<b>39</b> (2,5)	10	KOAc (1)	-
9 <sup>d</sup>	<b>42</b> (5,0)	20	-	-
10	<b>42</b> (5,0)	20	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1)	16
11 <sup>e</sup>	<b>42</b> (5,0)	20	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1)	0
12	<b>42</b> (10)	20	KOPiv (2)	0

<sup>a</sup>**26a** (0,1 mmol), **21a** (0,2 mmol), tubo schlenk, 50 °C,  $\text{N}_2$ , TFE anidro (0,5 mL); <sup>b</sup> rendimento isolado; <sup>c</sup>DCE anidro (0,5 mL). <sup>d</sup>Lanke *et al.*,<sup>112</sup> <sup>e</sup>Substrato **26b** foi empregado.

O composto **41a** foi caracterizado por RMN  $^1\text{H}$ , em cujo espectro (FIGURA A. 112, ANEXOS) verificam-se sinais que corroboram com a estrutura proposta, como um deslocamento químico típico de H desblindado devido à vizinhança com N em  $\delta$  7,60 (s, 1H, H-2), consistente com substituição no C-3 da

unidade pirrólica do indol. Além disso, foi identificado um sinal característico de hidrogênio metínico ( $\delta$  5,14, t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), acoplado a hidrogênios metilênicos diastereotópicos vizinhos a grupo bastante eletronegativo ( $\delta$  5,06, dd,  $J = 12,4, 7,9$  Hz, 1H) e  $\delta$  4,91, dd,  $J = 12,4, 7,9$  Hz, 1H).

Diante do insucesso em obter o produto de interesse via combinação de grupos diretores nitrogenados e os organometálicos de Co(III) ou Ru(II), e tendo como inspiração o já mencionado protocolo de ativação de Potter e colaboradores (ESQUEMA 1. 16), decidiu-se explorar a reação de funcionalização com o substrato indólico **26c**, 10% mol do organometálico  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ , 20 mol% de  $\text{AgSbF}_6$  como abstrator de  $\text{Cl}^-$ , DCE anidro a 85 °C (ESQUEMA 3. 12). Desta feita, em 72 h de reação, foi identificado um produto, cujos dados de RMN revelaram se tratar do composto **43**, derivado alquilado na posição 7 do anel indólico.

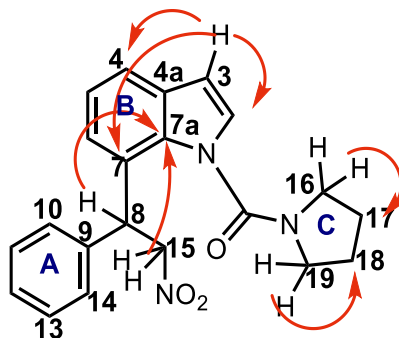


ESQUEMA 3. 12. Obtenção do composto **43**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **43** (FIGURA A. 114, ANEXOS) identifica-se um sinal típico do H-3 da porção pirrólica do indol não substituída ( $\delta$  6,58, d,  $J = 3,4$  Hz, 1 H). Além disso, foi detectado sinal compatível com grupo metínico ( $\delta$  5,80, t,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-8), acoplado hidrogênios metilênicos diastereotópicos vizinhos a grupo bastante eletronegativo ( $\delta$  5,17, dd,  $J = 12,8, 7,8$  Hz, 1H e  $\delta$  4,89, dd,  $J = 12,8, 7,8$  Hz, 1H). No espectro de DEPT135 (FIGURA A. 116, ANEXOS) verificam-se deslocamentos consistentes com sinais de grupos CH de anel aromático, um sinal para grupo  $\text{CH}_2$  vizinho a átomo eletronegativo ( $\delta$  79,5) e sinais compatíveis com os grupos metilênicos do anel pirrolidínico na região entre  $\delta$  50 e 20.

A análise conjunta dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (FIGURA A. 115, ANEXOS) e de RMN 2D de **43** permitiu a identificação de quatro carbonos quaternários em  $\delta$  131,2 (C-9)/133,2 (C-4a)/128,8 (C-7) e 139,7 (C-7a), os quais aparecem conectados aos hidrogênios H-3, H-8 e H-13 de acordo com o mapa de correlações de HMBC (FIGURA A. 117, ANEXOS e ESQUEMA 3. 13). Este experimento permitiu identificar, ainda, a conexão entre o hidrogênio H-8 com os

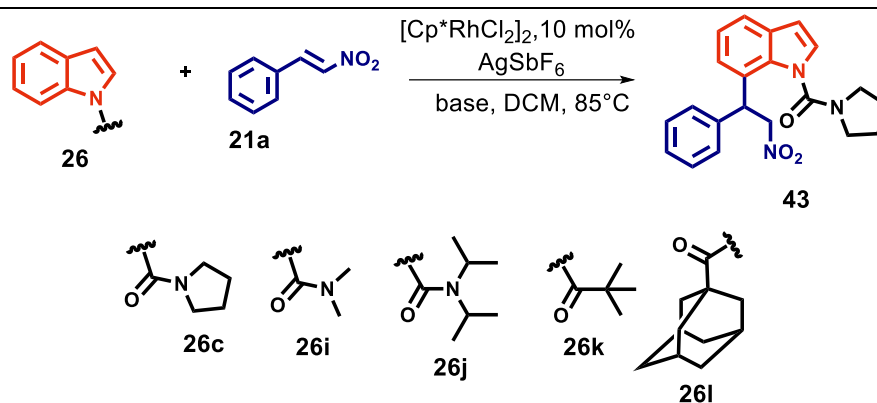
carbonos em 79,5 (C-15) e 139,7 (C-7a), o que ratifica a junção entre as unidades A e B de **43**. Já os hidrogênios metilênicos H-15 aparecem correlacionados a carbonos em  $\delta$  47,1 (C-8) e  $\delta$  139,7 (C-7a). A presença do anel pirrolidínico pôde ser inferida pelo sinal  $\delta$  152,8 no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , típico de carbono carboxílico, além de uma correlação entre um hidrogênio em  $\delta$  3,64 e um carbono em  $\delta$  25,8 no HMBC, que, a princípio, poderia se tratar do acoplamento entre os hidrogênios metilênicos H-16/19 e os carbonos vizinhos C-17/C-18, respectivamente.



ESQUEMA 3. 13. Correlações importantes observadas no experimento de HMBC do composto **43**.

O composto **43** é ainda inédito, além do fato de ser um produto de funcionalização C-H mais difícil de obter que o derivado em C-2, mormente devido à alta estabilidade das ligações  $\text{sp}^2$  no anel aromático, que não contam com a nucleofilicidade inerente à posição 2 do anel indólico. Por conseguinte, decidiu-se otimizar a metodologia para obtenção do mesmo, vislumbrando a possibilidade de se chegar a um bom trabalho de ativação C-H. Dessa forma, foram examinadas as condições reacionais mostradas na TABELA 3.2, entretanto não houveram avanços no aumento do rendimento de **43**, nem mesmo mediante o emprego de outras carboxamidas (**26i** e **26j**) ou até grupos diretores reconhecidamente seletivos para funcionalização seletiva na posição 7 como o pivaloil (**26k**)<sup>153</sup> e adamantil (**26l**)<sup>153</sup> que, em razão do grande volume, ocasionariam, ao menos em teoria, um impedimento estérico inviabilizando a alquilação em C-2.

TABELA 3.2. Otimização da reação para obtenção de **43**.



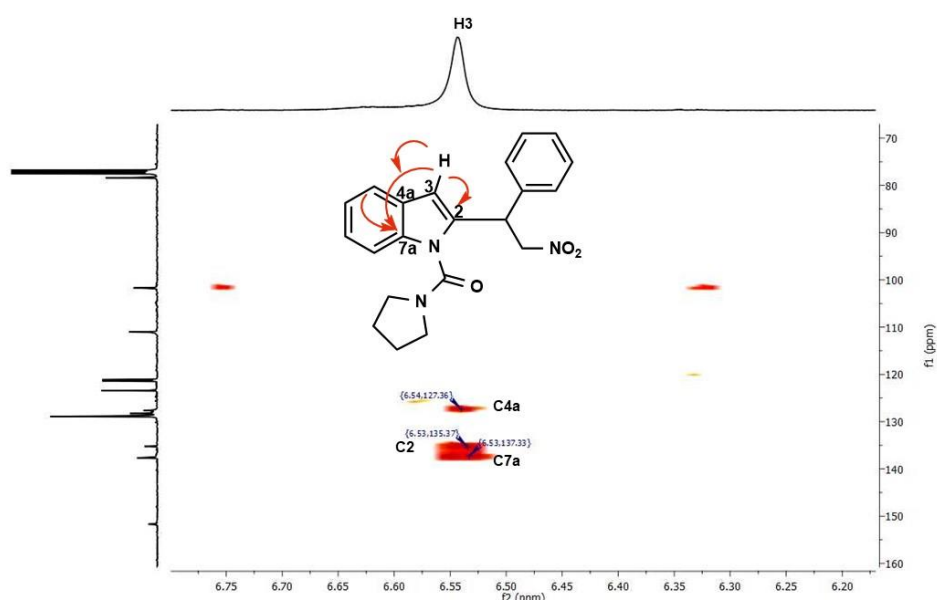
Entrada <sup>a</sup>	$\text{AgSbF}_6$ (mol%)	Tempo (h)	<b>43</b> , Rend.(%) <sup>b</sup>
1	20	72	19
2	30	72	26 <sup>c</sup>
3	40	72	13 <sup>c</sup>
4	40	72	17 <sup>c</sup>
5	40	96	39 <sup>c</sup>
6 <sup>d</sup>	40	96	33
7 <sup>e</sup>	40	96	14
<b>8</b>	<b>50</b>	<b>96</b>	<b>45</b>
9 <sup>f</sup>	40	96	28
10 <sup>g</sup>	40	96	19
11 <sup>g</sup>	20	96	0
12 <sup>g</sup>	20	96	traços
13 <sup>h</sup>	20	96	0
14 <sup>i</sup>	20	96	0
15 <sup>j</sup>	20	96	0
16 <sup>k</sup>	20	96	0

<sup>a</sup>**26c** (0,1 mmol), **21a** (0,15 mmol), Tubo de Schlenk selado,  $\text{N}_2$ ,  $85^\circ\text{C}$ ; DCE tratado (1,5 mL). <sup>b</sup> isolado. <sup>c</sup>**26c** foi parcialmente recuperado. <sup>d</sup> $100^\circ\text{C}$ ; <sup>e</sup>  $60^\circ\text{C}$  <sup>f</sup>  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})_2]/\text{AgSbF}_6$  5/20 mol%. <sup>g</sup> $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ , 5 mol%. Foram empregados, respectivamente, <sup>h</sup>*N*-dimetil-*N,N*-carboxamidaindol (**26i**), <sup>i</sup>*N*-diisopropil-*N,N*-carboxamidaindol (**26j**), <sup>j</sup>*N*-pivaloilindol (**26k**) e <sup>k</sup>*N*-adamantilindol (**26l**), como grupos diretores.

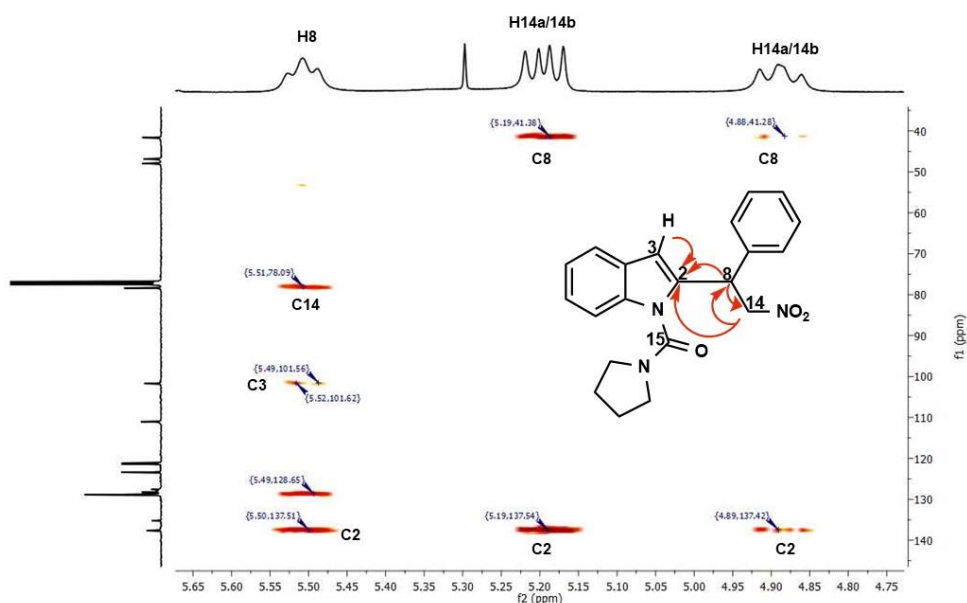
Durante os estudos de otimização do composto **43**, uma análise mais cuidadosa em CCD do bruto reacional em algumas das condições reacionais revelou um composto diferente dos materiais de partida **21a** e **26c** e também do derivado indólico **43**. Esse composto foi isolado com 27% de rendimento e os dados espectroscópicos de RMN 1D e 2D confirmaram que se tratava do produto de alquilação em C-2 esperado **40c**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **40c** (FIGURA A. 72, ANEXOS) identifica-se um sinal típico do H-3 da porção pirrólica do indol substituída ( $\delta$  6,54, s, 1 H), também um sinal de hidrogênio metínico ( $\delta$  5,51 t,  $J = 7,4$  Hz, 1H, H-8) acoplado a hidrogênios metilênicos diastereotópicos vizinhos a grupo bastante eletronegativo ( $\delta$  5,19, dd,  $J = 12,8, 7,0$  Hz, 1H e  $\delta$  4,94 - 4,85, m, 1H). No espectro de DEPT135 (FIGURA A. 74, ANEXOS) verificam-se deslocamentos consistentes com sinais de grupos CH de anel aromático, um sinal para grupo  $\text{CH}_2$  vizinho a átomo/grupo eletronegativo ( $\delta$  78,3) e sinais compatíveis com os quatro grupos metilênicos do anel pirrolidínico em  $\delta$  47,8, 46,7, 25,2 e 24,5.

A análise conjunta dos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT135 de **40c** permitiu a identificação de quatro carbonos quaternários em  $\delta$  137,6 (C-2)/127,5(C-4a)/128,7 (C-8a) e 135,1 (C-7a), os quais aparecem conectados aos hidrogênios H-3, H-8 (C-2), H-3, H-4 (C-4a, C 7a), H-8, H-14 (C-8a) de acordo com o mapa de correlações de HMBC (FIGURA A. 76, ANEXOS e ESQUEMA 3. 14). Este experimento permitiu identificar, ainda, a conexão entre o hidrogênio H-8 com os carbonos em  $\delta$  78,3 (C-14) e  $\delta$  137,6 (C-2) (ESQUEMA 3. 15), o que ratifica a junção entre as unidades indólica e alquílica. Já os hidrogênios metilênicos H-14 aparecem correlacionados a carbonos em  $\delta$  41,5 (C-8) e  $\delta$  137,6 (C-2) (ESQUEMA 3. 15).



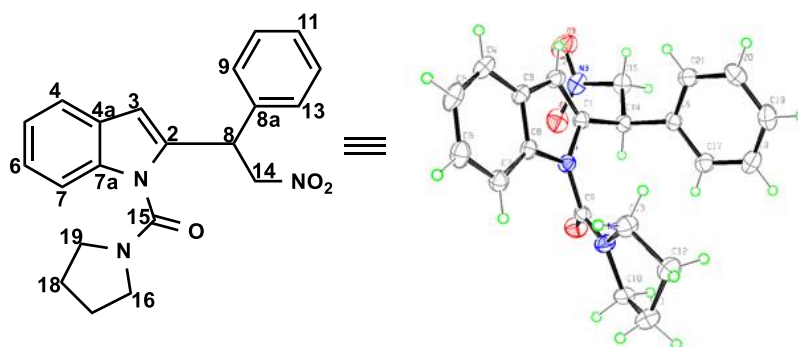
ESQUEMA 3. 14. Correlações de HMBC para o composto **40c** identificadas para o hidrogênio da posição 3.



ESQUEMA 3. 15. Correlações de HMBC para o composto **40c** identificadas para os hidrogênios das posições 8 e 14.

Por sua vez, a presença do anel pirrolidínico pode ser inferida pelo sinal para carbono carboxílico em  $\delta$  151,6 no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , além de uma correlação entre um hidrogênio em  $\delta$  3,59 e um carbono em  $\delta$  24,5 no HMBC, que pode se tratar do acoplamento entre os hidrogênios metilênicos H-16/19 e os carbonos vizinhos C-17/C-18, respectivamente. Complementarmente, a estrutura de **40c** foi confirmada por

cristalografia de raios-X (ESQUEMA 3.16) e também por Espectrometria de Massas de Alta Resolução.



ESQUEMA 3.16. Estrutura cristalográfica do composto **40c**.

Antes de dar início à otimização da metodologia, a reação entre **26c** e o  $\beta$ -nitroestireno **21a** foi investigada a 50 °C na presença de 5 mol % de  $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$  (TABELA 3.3, entrada 1) e de  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})_2]$  (TABELA 3.3, entrada 2) nas mesmas condições, e não houve formação de produto.

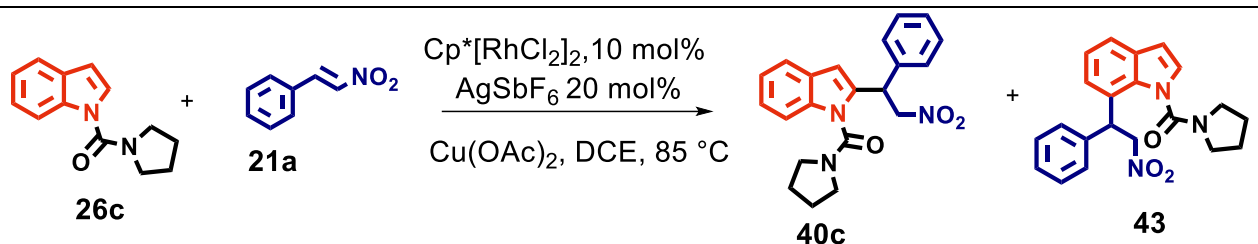
Ante ao exposto, seguiu-se no estudo da reação de funcionalização na presença de  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  pela análise da influência de bases orgânicas. Conforme previamente discutido na introdução, essas espécies químicas, quando empregadas adequadamente, podem desempenhar um papel duplo na ativação C-H, entrando na esfera de coordenação do catalisador levando a uma espécie iônica com melhor atividade catalítica, além de atuar na desprotonação da ligação de interesse na etapa que antecede a formação do intermediário ciclometalado (SEÇÃO 1.3.1.4 Desprotonação-metalção assistida por base (CMD)). Assim, foi investigada uma condição na presença de 10 mol% de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , 1,5 equiv. de **26c**, 1 equiv. de **21a**,  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  10 mol%,  $\text{AgSbF}_6$  20 mol%, a 85°C por 96 h, e neste caso, o rendimento isolado de **40c** subiu para 51% (TABELA 3.3, entrada 4). Utilizando estes mesmos parâmetros em um tempo reacional de 2 dias, o rendimento de **26c** praticamente não se alterou (TABELA 3.3, entrada 5), razão pela qual os testes seguintes também foram feitos 48 h. Reduzir a carga catalítica para 5 mol% (TABELA 3.3, entrada 6) e inverter a proporção estequiométrica entre os MPs, de 3 equiv. de **26c** para 1 equiv. de **21a** (TABELA 3.3, entrada 7), levaram à obtenção de **40c** quantidades inferiores (28 % e 42 %, nessa ordem).

Nos testes seguintes foi especulada uma menor carga de base (5 mol%) em 48 (TABELA 3.3, entrada 8) e 96 h de reação (TABELA 3.3, entrada 9), e os rendimentos continuaram baixos (38 e 49%, respectivamente). As quantidades de 20,

30, 50 e 100 mol% (TABELA 3.3, entradas 10 a 13, nessa sequência) de Cu(OAc)<sub>2</sub> do mesmo modo resultaram em pouca variação no rendimento de **40c**.

Mantendo o percentual de Cu(OAc)<sub>2</sub> em 10 mol%, o aumento (TABELA 3.3, entrada 14) ou diminuição (TABELA 3.3, entrada 15) da temperatura não surtiu efeito significativo no rendimento

TABELA 3.3. Avaliação do emprego de Cu(OAc)<sub>2</sub> na reação para obtenção de **40c**.



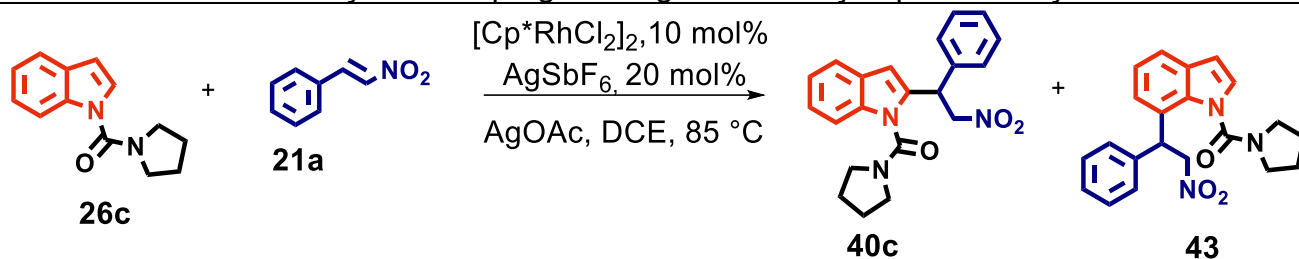
Entrada <sup>a</sup>	26c: 21a	Base (mol%)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>	
					40c	43
1 <sup>[c]</sup>	1,5:1	-	50	96	-	-
2 <sup>[d]</sup>	1,5:1	-	50	96	-	-
3	1,5:1	-	85	96	27	19
4	1,5:1	Cu(OAc) <sub>2</sub> 10	85	96	51	10
5	1,5:1	Cu(OAc) <sub>2</sub> 10	85	48	47	12
6 <sup>d</sup>	1,5:1	Cu(OAc) <sub>2</sub> 10	85	48	28	0
7 <sup>e</sup>	1,5:1	Cu(OAc) <sub>2</sub> 10	85	48	42	12
8	1,5:1	Cu(OAc) <sub>2</sub> 5	85	48	38	9
9	1,5:1	Cu(OAc) <sub>2</sub> 5	85	48	49	7
10	1,5:1	Cu(OAc) <sub>2</sub> 20	85	48	46	9
11	1,5:1	Cu(OAc) <sub>2</sub> 30	85	48	44	4
12	1,5:1	Cu(OAc) <sub>2</sub> 50	85	48	48	8
13	1,5:1	Cu(OAc) <sub>2</sub> 100	85	48	49	0
14	1,5:1	Cu(OAc) <sub>2</sub> 10	65	48	0	0
15	1,5:1	Cu(OAc) <sub>2</sub> 10	100	48	37	0

<sup>a</sup>0,15 mmol de **26c**, 0,1 mmol of **21a**, [Cp\*[RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (10 mol%)/AgSbF<sub>6</sub> (20 mol%), atm. N<sub>2</sub>, DCE seco (1,5 mL); <sup>b</sup>Rendimento do composto isolado; <sup>c</sup>*N*-piridinilindol foi empregado; <sup>d</sup>*N*-pirimidilindol foi empregado; <sup>e</sup>0,1 mol de **26c**; 0,15 mol de **21a**.

Diante do insucesso em elevar o rendimento de **40c** com Cu(OAc)<sub>2</sub>, decidiu-se avaliara reação na presença de 20 mol% de AgOAc (TABELA 3. 4, entrada 1), e o rendimento de **40c** aumentou para 56%, mostrando que esta base foi mais eficiente que as demais já no primeiro teste. Assim, foi investigado o emprego de 10 a 40% de AgOAc (TABELA 3. 4, entradas 2 a 4), condições nas quais o produto **40c** foi obtido com rendimentos entre 39 a 68%. Neste ponto da otimização, a proporção

estequiométrica entre **26c** e **21a** foi invertida para 1:1,5 (TABELA 3. 4, entrada 5) e 1:3 equiv.(TABELA 3. 4, entrada 6) na presença de 40 mol% de AgOAc, o que possibilitou a obtenção de **40c** com 71 e 74%, nessa sequência. Utilizando os mesmos parâmetros da entrada 6, a reação foi mantida por 72 h ao invés de 48 h, e **40c** foi obtido com 80% de rendimento (TABELA 3. 4, entrada 7). Aumentar a quantidade de AgOAc para 50 e 100 mol% causou uma atenuação no rendimento de **40c** (73 e 51%, nessa ordem, TABELA 3. 4, entradas 8 e 9), ao passo que a redução dessa base para 30 e 10 mol% semelhantemente acarretou declínio considerável no rendimento de **40c** (TABELA 3. 4, entradas 10 e 11, respectivamente), especialmente no segundo caso.

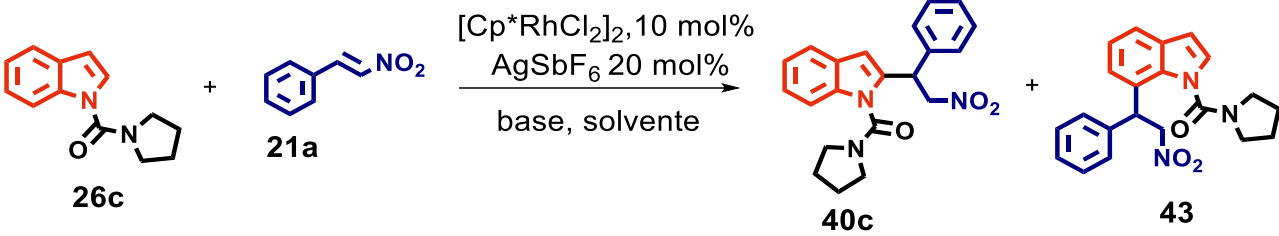
O aumento de temperatura para 100, 110 ou 140 °C (TABELA 3. 4, entradas 12 a 14, nessa ordem) bem como sua redução 60°C (TABELA 3. 4, entrada 15) ocasionaram queda no rendimento de **40c**. Ficou demonstrado, ainda, que o AgSbF<sub>6</sub> é fundamental para a metodologia, visto que na ausência deste sal (TABELA 3. 4, entrada 17), nenhum produto foi obtido. Similarmente, a reação não funcionou na ausência de [Cp\*RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (TABELA 3. 4, entrada 18) e com a redução da carga catalítica para 5 mol% (TABELA 3.3, entrada 19), obteve-se **40c** com rendimento moderado de 52%. O emprego de [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cimeno)<sub>2</sub>] ao invés de [Cp\*RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> se mostrou menos eficiente, levando a um rendimento de apenas 36% para **40c** (TABELA 3. 4, entrada 16).

TABELA 3. 4. Avaliação do emprego de AgOAc na reação para obtenção de **40c**.

Entrada <sup>a</sup>	30c:21a	Base (mol%)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>	
					40c	43
1	1,5:1	AgOAc, 20	85	48	56	18
2	1,5:1	AgOAc 10	85	48	39	16
3	1,5:1	AgOAc 30	85	48	65	22
4	1,5:1	AgOAc 40	85	48	68	18
5	1:1,5	AgOAc 40	85	48	71	20
6	1:3	AgOAc 40	85	48	74	17
<b>7</b>	<b>1:3</b>	<b>AgOAc 40</b>	<b>85</b>	<b>72</b>	<b>80</b>	<b>15</b>
8	1:3	AgOAc 50	85	72	73	11
9	1:3	AgOAc 100	85	72	51	10
10	1:3	AgOAc 30	85	72	65	18
11	1:3	AgOAc 10	85	72	39	18
12	1:3	AgOAc 40	100	72	69	13
13	1:3	AgOAc 40	110	72	43	22
14	1:3	AgOAc 40	140	72	38	44
15	1:3	AgOAc 40	60	72	47	5
16 <sup>c</sup>	1:3	AgOAc 40	85	72	36	0
17 <sup>d</sup>	1:3	AgOAc 40	85	96	0	0
18 <sup>e</sup>	1:3	AgOAc 40	85	96	0	0
19 <sup>f</sup>	1:3	AgOAc 40	85	96	52	13
20 <sup>g</sup>	1:3	AgOAc 40	85	96	52	13

<sup>a</sup>0,15 mmol de **26c**, 0,1 mmol of **21a**,  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$  (10 mol%)/ $\text{AgSbF}_6$  (20 mol%), atm.  $\text{N}_2$ , DCE seco (1,5 mL); <sup>b</sup>Rendimento do composto isolado; <sup>c</sup> $[\text{RuCl}_2(\text{pcimeno})_2]$  em vez de  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ ; <sup>d</sup>Reação realizada na ausência de  $\text{AgSbF}_6$ ; <sup>e</sup>Reação realizada na ausência de  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ ; <sup>f</sup>Foi empregado 5 mol% de  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ ; <sup>g</sup>*N*-pirimidilindol foi empregado.

Outras bases como NaOAc, KOAc e KOiPr (TABELA 3. 5TABELA 3.3) foram investigadas, mas não se logrou êxito na obtenção de **40c** com rendimento satisfatório.

TABELA 3. 5. Avaliação de outras bases na reação de obtenção de **40c**


Entrada <sup>a</sup>	30c:21a	Base (mol%)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>b</sup>	
					40c	43
1	1,5:1	NaOAc, 20	85	48	0	0
2	1,5:1	KOAc, 20	85	48	0	0
3	1,5:1	KOPiv, 20	85	48	0	0
4	1:3	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag 20	85	48	40	22

<sup>a</sup>0,15 mmol de **26c**, 0,1 mmol of **21a**, [Cp\*RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (10 mol%)/AgSbF<sub>6</sub> (20 mol%), atm. N<sub>2</sub>, DCE seco (1,5 mL); <sup>b</sup>Rendimento do composto isolado.

Diante de todas as implicações que permeiam o uso de DCE,<sup>154</sup> foram avaliados outros solventes polares apróticos como DMSO (TABELA 3.6), DMF, ACN, 1,4-e THF e também solventes polares próticos como EtOH, MeOH e AcOEt, além de tolueno e anisol. A reação funcionou unicamente em THF e AcOEt, porém **40c** foi isolado com rendimento muito baixo, nesses casos.

De posse da condição reacional ótima, o escopo reacional da metodologia foi avaliado, começando pelas nitroolefinas substituídas. Como pode ser visto no

ESQUEMA 3. 17, a metodologia desenvolvida tolera bem β-nitroestirenos substituídos com grupos doadores de elétrons, já que os produtos correspondentes contendo grupos metila (**40d**, **40e**), hidroxila protegidos (**40g**, **40h**, **40i**, **40j**) e halogênios na posição *para* (**40k**, **40l**, **40m**) foram obtidos com rendimentos moderados a bons (45 -78%). Provavelmente, devido ao fator estérico, o produto *o*-metil substituído **40e** formou-se com rendimento menor (54%) que **40d** (69%).

TABELA 3.6. Avaliação de solventes.

Entrada <sup>a</sup>	Solvente <sup>b</sup>	40c, Rend. (%) <sup>c</sup>
1	DCE	87(80) <sup>d</sup>
2	DMSO	0
3	ACN	0
4	1,4-dioxano	0
5	THF	21
6	tolueno	0
7	anisol	0
8	DMF	traços
9	EtOH	0
10	AcOEt	10
11	MeOH	0

<sup>a</sup>Condições: Tubo Schlenk, atm. N<sub>2</sub>, 85 °C;

<sup>b</sup>anidro, 0,5 mL; 0,02 mmol **26c** e 0,06 mmol **21a**,

72 h. <sup>c</sup>Rendimentos calculados por CG-EM;

<sup>d</sup>Rendimento isolado.

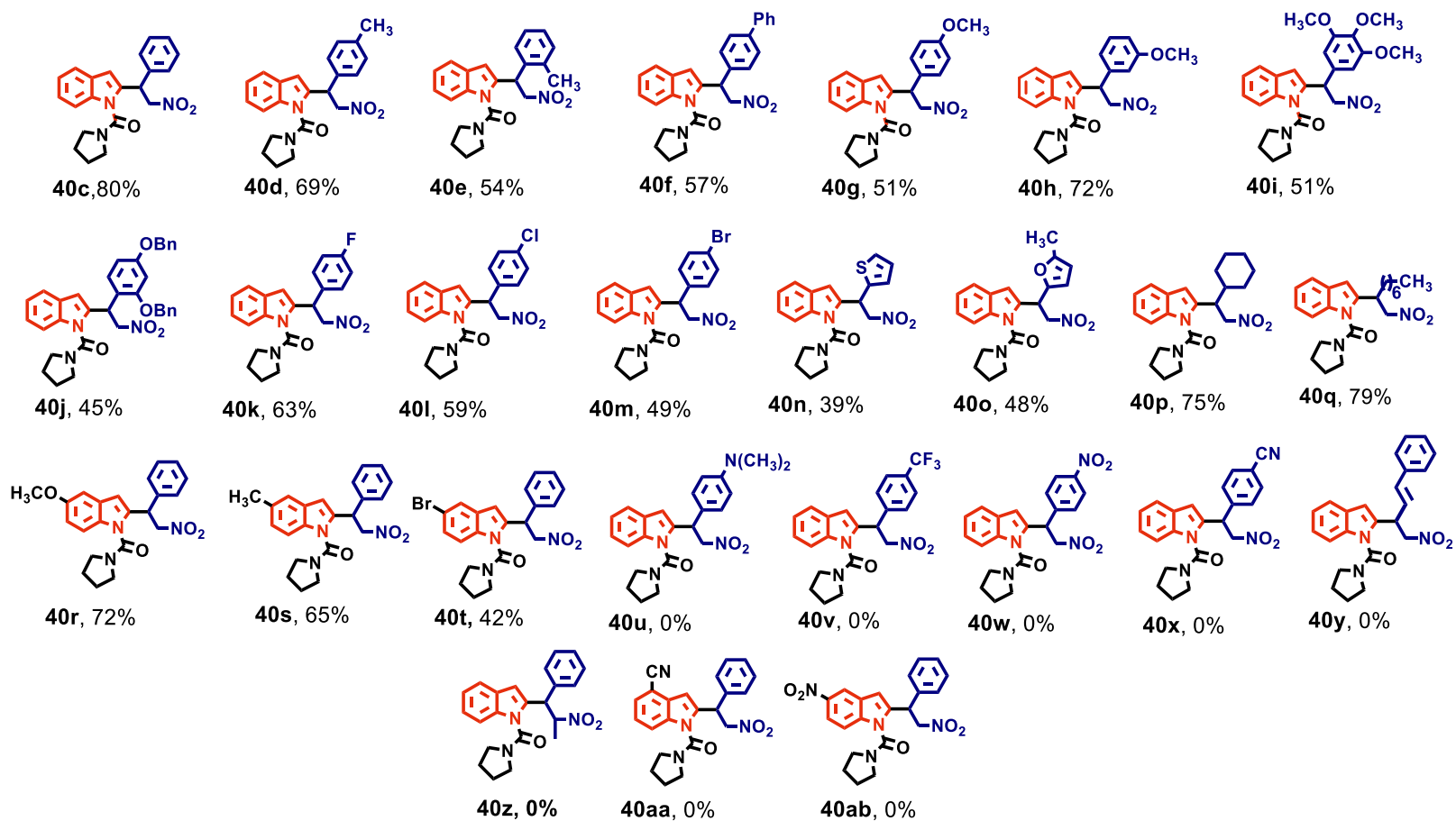
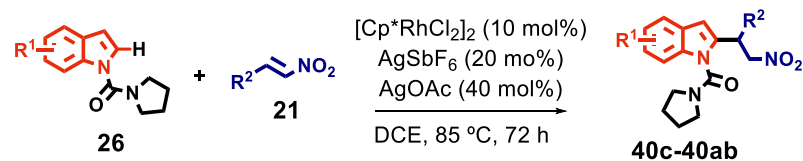
Por outro lado, o emprego de uma nitroolefina contendo grupo doador fraco como o fenil forneceu o produto **40f** com rendimento moderado (57%), enquanto o grupo *p*-dimetilamino revelou uma limitação da metodologia, uma vez que o respectivo produto **40u** não foi identificado. Este resultado possivelmente está associado ao fato de o nitrogênio ter se complexado com o Rh, envenenando o catalisador. Semelhantemente, o protocolo desenvolvido não foi efetivo para nitroolefinas portando grupos retiradores de elétrons (*p*-NO<sub>2</sub>, *p*-CF<sub>3</sub> e *p*-CN), posto que os produtos correlatos **40v**, **40w** e **40x** não foram obtidos. Uma hipótese plausível para esse desfecho seria a complexação insatisfatória das β-nitroolefinas como catalisador na etapa do mecanismo em que elas deveriam entrar no ciclo catalítico (ESQUEMA 3.18), sendo isso reflexo da alta deficiência eletrônica da dupla ligação destes alcenos ativados, a qual é potencializada pela presença dos mencionados grupos. Além disso, no caso do β-nitroestireno **21t** em especial, é admissível que o nitrogênio do grupo ciano se complexa com o Rh, o que também contribuiria para o fracasso da metodologia, neste contexto.

As β-nitroolefinas heteroaromáticas foram razoavelmente toleradas, uma vez que os produtos contendo os fragmentos tiofeno (**40n**) e furfuril (**40o**) foram obtidos com rendimentos baixo e moderado (39 e 48%), respectivamente, e, neste caso, os heteroátomos podem ter atuado como eventuais ligantes, doando o par de elétrons que não participa da aromaticidade da estrutura para o centro metálico do

catalisador, uma das razões dentre as possíveis que explicaria a queda observada no rendimento dos produtos.

Afim de concluir o estudo do escopo das  $\beta$ -nitroolefinas aromáticas, foi explorada a reação do *N*-pirrolidinilindol **26c** com o  $\beta$ -nitroestireno **21p** nas condições padrão e, como já se suspeitava, não houve formação do produto. Uma interpretação verossímil para este resultado é que a presença do grupo metil vizinho ao grupo nitro impossibilita a complexação de **21p** com o Rh por efeito estérico, interrompendo o mecanismo da reação e levando à falha do protocolo.

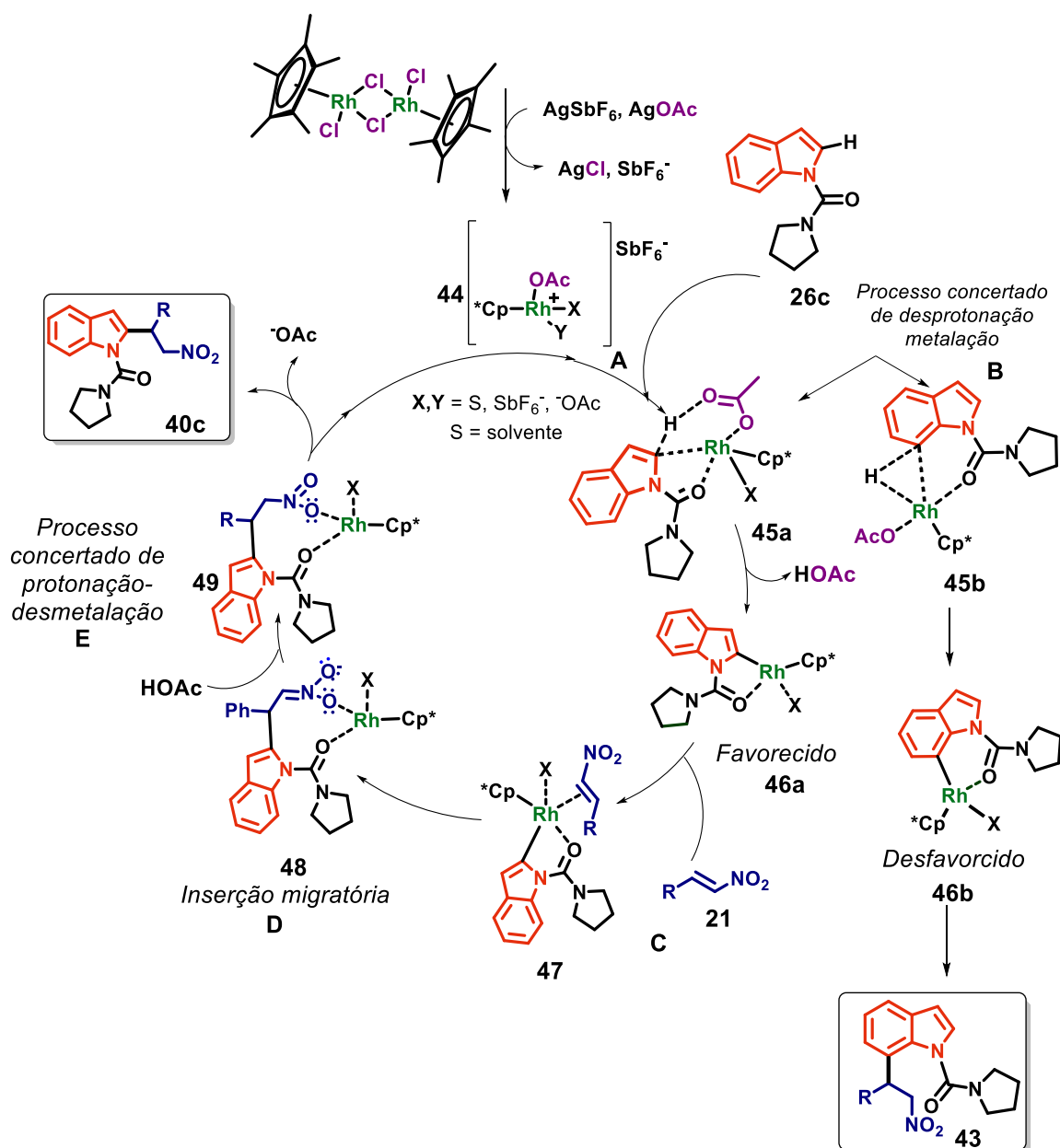
No tocante aos produtos **40p** e **40q** contendo  $\beta$ -nitroolefinas alifáticas, a reação funcionou bem, proporcionando os compostos de interesse com bons rendimentos (75-79%). Em contrapartida, o emprego de um nitroestireno derivado do cinamaldeído não se formou em quantidades apreciáveis, e este desfecho pode estar relacionado a uma provável competição entre as ligações duplas de **21u** pelo centro metálico do catalisador na etapa de complexação do nitroestireno com o catalisador (ETAPA C, ESQUEMA 3.18), levando a um baixo rendimento do produto correspondente. Todavia, essa seria apenas uma conjectura, já que o produto de adição 1,4 (**40y**, ESQUEMA 3.15) não foi identificado.



ESQUEMA 3. 17. Estudo do escopo e limitações da reação de alquilação de indóis.

Concernente ao escopo dos indóis substituídos, os produtos **40r** e **40s** contendo grupos doadores na posição C-5 do anel foram obtidos com bons rendimentos (65 e 72%, respectivamente). A reação levou a um rendimento de 42% do composto de interesse **40t**, quando foi empregado o indol bromosubstituído na mesma posição. No entanto, a reação não funcionou para indóis substituídos com CN e NO<sub>2</sub>. Estes resultados parecem indicar que o efeito retirador de elétrons desses grupos ocasiona, por efeito de ressonância, uma menor densidade eletrônica no oxigênio da carboxila do grupo diretor, prejudicando sua complexação com o Rh durante o CMD (ETAPA B, ESQUEMA 3.18). Adicionalmente, existe a chance de complexação entre o grupo ciano e o catalisador, conforme já salientado para o produto **40x**.

Com base no estudo do escopo e na literatura,<sup>113</sup> propõe-se o seguinte mecanismo (ESQUEMA 3.18) para a reação: na presença de AgSbF<sub>6</sub> e AgOAc, a estrutura dimérica de [Cp\**Rh*Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> é clivada via precipitação de AgCl. Posteriormente, <sup>-</sup>OAc entra na esfera de coordenação do metal dando origem à espécie **44** cataliticamente ativa. Então, via processo concertado de desprotonação-metalatação, *N*-PCA se complexa com Rh, a base abstrai o hidrogênio da ligação C-H de forma intramolecular reversível e é formada a ligação C-Rh. Esses eventos, que ocorrem de forma simultânea, leva à formação do intermediário ciclometalado **45a** contendo a ligação C-Rh. Eventualmente, *N*-PCA rotaciona e consegue ativar a ligação C-H da posição 7, de modo que, por meio dos mesmos eventos acima descritos, forma-se o intermediário **45b**. Em seguida, com a entrada de **21a** no ciclo catalítico, forma-se **47**, que gera **48** após a etapa de inserção migratória. Finalmente, via processo concertado de protonação-desmetalatação, obtêm-se os produtos **40c** e **43**, e o catalisador é liberado.



ESQUEMA 3.18. Mecanismo proposto para a formação dos produtos **40c** e **43**.

Comparando qualitativamente as estruturas das bases utilizadas (TABELA 3.7) sob a ótica da teoria de ácidos e bases de Pearson (Teoria HSAB),<sup>155</sup> tem-se, no caso dos metais alcalinos, compostos mais iônicos, uma vez que os íons Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> são considerados ácidos duros devido à sua alta carga, pequeno raio e baixa polarizabilidade.<sup>155</sup> Similarmente, o ânion OAc<sup>-</sup> é classificado como base dura em razão de sua baixa polarizabilidade, principalmente.<sup>155</sup> Desta maneira, as bases NaOAc e KOAc são mais estáveis devido à interação entre os íons, que é do tipo duro-duro, e em consequência disso, há uma baixa concentração de íons OAc<sup>-</sup> no meio reacional aptos a participarem do processo catalítico. Em contrapartida, os centros metálicos de Cu(OAc)<sub>2</sub> e AgOAc são considerados ácidos moles, em função de sua

maior polarizabilidade. Neste caso, a ligação dos mesmos com  $^-OAc$  é menos iônica e mais covalente, sendo do tipo mole-duro, interações mais fracas e que podem, portanto, serem rompidas mais facilmente. Assim sendo, é provável que haja uma maior concentração de ânions  $^-OAc$  no meio reacional, o que seria uma justificativa razoável para a melhora no rendimento da reação em estudo quando se empregou os referidos acetatos de  $Ag^+$  e  $Cu^{2+}$ . Segundo este raciocínio, em teoria,  $AgOAc$  seria mais eficiente ainda, já que o  $Ag^+$  é mais polarizável que  $Cu^{2+}$  em função do maior número de elétrons, sugerindo que a interação deste íon com o acetato é ainda mais fraca e, portanto, poderia levar a uma concentração maior de ânions  $^-OAc$  meio reacional.

TABELA 3.7. Classificação de íons de acordo com a Teoria HSAB.<sup>155</sup>

Íon	Nº de elétrons	Conf. eletrônica	Polarizabilidade*	Classificação
$Na^+$	10	[Kr] 3S <sup>1</sup>	Baixa	Duro
$K^+$	18	[Ar] 4S <sup>1</sup>	Baixa	Duro
$Cu^{2+}$	27	[Ar] 3d <sup>9</sup>	Alta	Mole
$Ag^+$	46	[Kr] 4d <sup>10</sup>	Mais alta	Mais mole
$^-OAc$	-	-	baixa	Duro

\*Polarizabilidade refere-se à facilidade com que a nuvem eletrônica de uma espécie química pode ser distorcida sob a ação de um momento dipolar induzido por um íon ou por uma molécula polar.

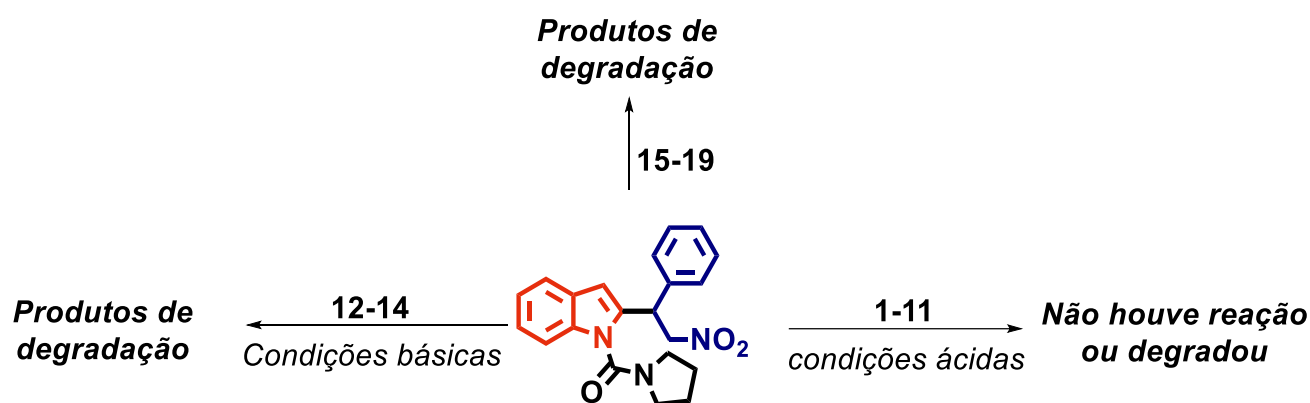
No tocante aos grupos diretores, os nitrogenados piridinil e pirimidil não se mostraram apropriados na reação em estudo, e isto pode estar relacionado ao fato de que o nitrogênio, sendo uma base de Lewis mais eficiente do que o oxigênio, se coordena mais fortemente com o centro metálico do catalisador, prejudicando a catálise, já que é desejável que a referida ligação coordenada seja lábil (SEÇÃO 1.3.1.3 Grupos diretores) sob pena de desativação do catalisador. Neste aspecto, o grupo PCA se revelou mais adequado, presumivelmente por ser um grupo diretor oxigenado. Além disso, essa carboxamida tem maior liberdade conformacional que os grupos piridinil e pirimidil e espera-se que em razão disso, ele entre na esfera de coordenação do organometálico mais facilmente.

### 3.2.1. Remoção do grupo diretor

Como forma de demonstrar a versatilidade da metodologia desenvolvida, foram conduzidas tentativas de remoção do auxiliar de coordenação PCA do composto **40c** tanto por hidrólise ácida (TABELA 3. 8, entradas 1 a 11)<sup>156</sup> quanto por hidrólise básica (TABELA 3. 8, entradas 12 a 14).<sup>110</sup> No entanto, nenhuma delas foram bem sucedidas.

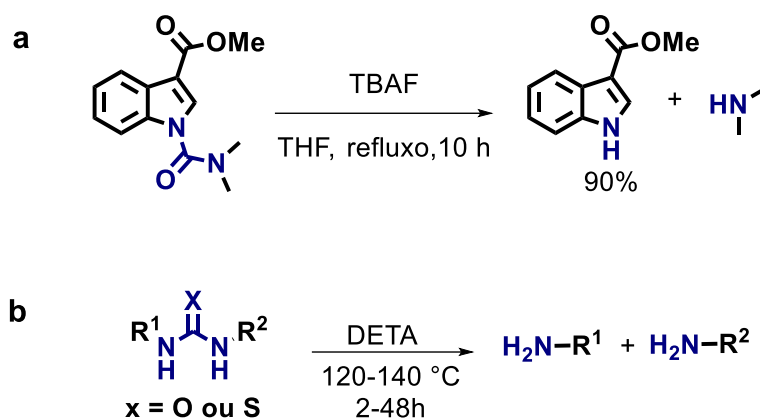
Metodologias que promovem a clivagem de uréias por meio de nucleófilos específicos também foram exploradas. Exemplificando, Lv *et al.*<sup>157</sup> removeram o grupo dimetilcarboxamida de indóis *N*-protegidos utilizando o íon F<sup>-</sup>, o qual promoveu o ataque nucleofílico à carboxila da uréia, levando ao indol livre com rendimento de 90% (ESQUEMA 3.19). Analogamente, Noshita *et al.*<sup>158</sup> efetuaram a cisão seletiva de uréias e carbamatos não ativados empregando DETA, sem catalisadores/aditivos ou solventes. Nesta perspectiva, foram investigadas tais condições, porém obteve-se apenas produtos de degradação (TABELA 3. 8, entradas 15 a 19) nos dois casos.

TABELA 3. 8. Estudos realizados com o objetivo de remoção do GD de **40c**.



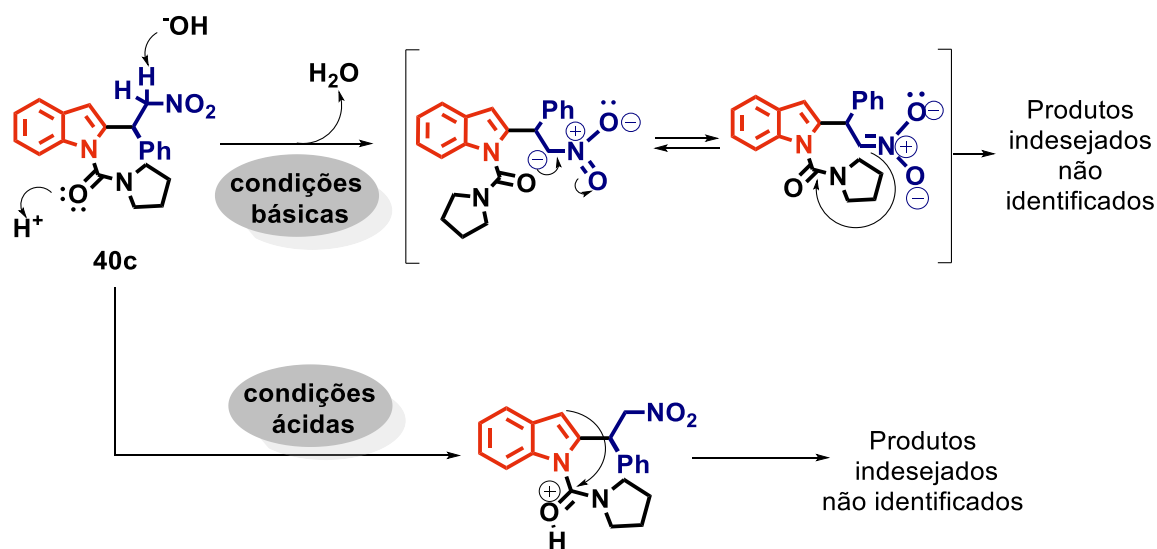
Entrada	Condições
<b>1</b> <sup>a,d,e</sup>	TFA : H <sub>2</sub> O, 1 equiv.
<b>2</b> <sup>a,e a,d,e</sup>	TFA : H <sub>2</sub> O, 1 equiv., refluxo
<b>3</b>	TFA : H <sub>2</sub> O, 2 equiv.
<b>4</b> <sup>a,d</sup>	HCl 0,1M, 1 equiv.
<b>5</b> <sup>a,d</sup>	HCl 0,5 M, 1 equiv.
<b>6</b> <sup>a</sup>	HCl 0,5M, 1 equiv., refluxo
<b>7</b> <sup>a</sup>	HCl 1M, 1 equiv., refluxo
<b>8</b> <sup>a,d</sup>	HCl 4M, 1 equiv.
<b>9</b> <sup>a</sup>	HCl 4M, 1 equiv., refluxo
<b>10</b> <sup>a</sup>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0,2 M, 90°C
<b>11</b> <sup>b,d,e</sup>	TsOH
<b>12</b> <sup>a,d</sup>	KOH <sub>saturado</sub> : EtOH 1:3
<b>13</b> <sup>c</sup>	KOH <sub>saturado</sub> : EtOH 1:3, refluxo
<b>14</b> <sup>a</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> : H <sub>2</sub> O: MeOH 1:3, 100 °C
<b>15</b> <sup>a</sup>	TBAF 1M, THF, refluxo
<b>16</b> <sup>f</sup>	TBAF 1M, THF
<b>17</b>	DETA, 4 equiv.
<b>18</b>	DETA, 2 equiv.
<b>19</b>	DETA, 1 equiv.

<sup>a</sup>24 h; <sup>b</sup>36 h; <sup>c</sup>48 h; <sup>d</sup>t.a; <sup>e</sup>DCM; <sup>f</sup>140 °C, 2-24 h.



ESQUEMA 3.19. Remoção do grupo dimetilcarboxamida de derivados indólicos funcionalizados usando TBAF (a) e clivagem de ureias promovida por DETA (b).

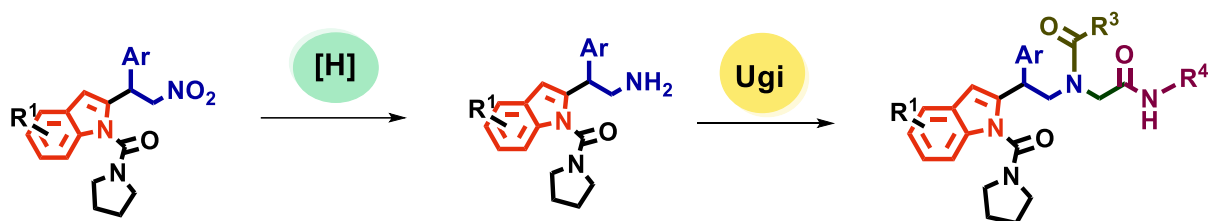
O carbono metilênico  $\alpha$  ao grupo nitro é um sítio ácido em potencial, podendo ser desprotonado nas condições básicas estudadas e, deste modo, levar a produtos indesejados (ESQUEMA 3.20a); esse um argumento admissível para o fracasso dos métodos avaliados nesses casos. Paralelamente, é aceitável considerar que o intermediário proveniente da ativação nas condições ácidas examinadas pode ter sido alvo de uma investida do C-3 do indol ao invés da água ou do  $F^-$ , levando a produtos indesejados, os quais não foram identificados (ESQUEMA 3.20b).



ESQUEMA 3.20. Possibilidades de reações indesejadas para as tentativas de remoção do grupo diretor de **40c**.

### 3.3. Obtenção do peptidomiméticos

Nesta seção, o objetivo foi empregar os 2-nitroalquilindóis **40** para obtenção dos peptidomiméticos **58**, via redução e posterior emprego das aminas correspondentes na reação de Ugi (ESQUEMA 3.19).



ESQUEMA 3. 21. Transformações a serem estudadas nesta etapa.

### 3.3.1 Estudos para a redução do grupo nitro

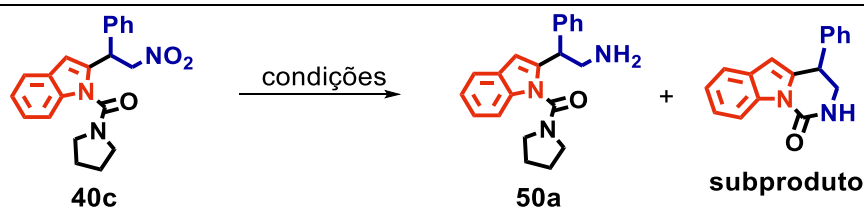
A primeira condição investigada no intuito de reduzir **40c** foi a de Herrera et al., que empregam Pd/C e formato de amônio,<sup>159</sup> porém não houve nenhum consumo do material de partida, mesmo com variação das quantidades de Pd/C ou NH<sub>4</sub>HCO<sub>2</sub> (TABELA 3. 9, entradas 1 a 4). Uma suspensão de Fe/H+aq é uma estratégia eficaz para redução de nitrocompostos,<sup>160</sup> e por essa razão, foram examinadas algumas condições aplicando este procedimento, usando excesso de AcOH (TABELA 3. 9, entradas 5 a 11). Neste caso, em todos os testes efetuados, observou-se a formação de um único composto (subproduto no esquema da TABELA 3. 9), cujas análises de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C são compatíveis com um possível produto de ciclização originário do ataque da amina recém-formada à carboxila da uréia. Entretanto, não foram efetuadas investigações mais detalhadas para a completa caracterização estrutural do mesmo.

Em vista do insucesso em reduzir **40c** com as metodologias discutidas anteriormente, considerou-se a aplicação do protocolo de Letort e colaboradores,<sup>161</sup> um método ambientalmente amigável para reduzir alquil/arilnitrocompostos na presença de NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>, pequenas quantidades de Pd/C e 2-MeTHF como solvente. Nesse aspecto, inicialmente foi testada a condição padrão do trabalho destes autores (TABELA 3. 9, entrada 12), ocasião em que, de fato, foi possível obter a amina **50a**, juntamente com o subproduto já mencionado, sendo de aproximadamente 44% o rendimento da reação. Diante desse resultado, foi efetuada uma pequena otimização para as condições de redução, entretanto nenhum dos

testes conduzidos com esse sistema catalítico, foi possível eliminar o aludido subproduto, nem com aumento de carga de Pd/C (TABELA 3. 9, entradas 15, 16 e 18) e de temperatura (TABELA 3. 9, entrada 21), ou até diante de uma temperatura (TABELA 3. 9, entrada 13) e tempo reacional (TABELA 3. 9, entrada 22) menores.

A metodologia de Itoh *et al.*<sup>162</sup> foi então escolhida para dar continuidade aos estudos de redução, onde 3-nitroalquilindóis são reduzidos às correspondentes aminas por meio de uma suspensão de NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O/NaBH<sub>4</sub> em MeOH, agitação, 30 minutos à 0 °C. Neste caso, o procedimento se mostrou adequado desde o primeiro teste (TABELA 3. 9, entrada 23), em que foi obtida a amina desejada **50a** com rendimento aproximado de 49%. A reação foi investigada em um tempo reacional de 45 minutos, em duplicata, levando, respectivamente a 62 e 59% de rendimento aproximado para **50a** (TABELA 3. 9, entradas 24 e 25, nessa ordem). Quando a reação foi deixada por 1h (TABELA 3. 9, entrada 26), a amina foi obtida com rendimento aproximado de 68%.

Para finalizar esse processo de otimização, a carga dos reagentes foi aumentada em várias proporções, como mostram as entradas 27 a 29 da TABELA 3. 9. Assim sendo, a condição expressa na entrada 26, isto é, o emprego de NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O/NaBH<sub>4</sub> 1:3, MeOH, agitação, 1 h, à 0 °C e, foi escolhida como condição padrão. É oportuno mencionar que em nenhuma ocasião, a amina **50a** foi purificada, sendo a mistura reacional apenas extraída com AcOEt e o produto bruto usado na etapa seguinte.

TABELA 3. 9. Estudos de redução do composto **40c**

Entrada	Reagentes (equiv.)		Temperatura (°C)	Rend. (%) <sup>a</sup>
				50a + subprod.
1 <sup>b</sup>	Pd/C (0,5)	NH <sub>4</sub> HCO <sub>2</sub> (5)	t.a	0
2 <sup>b</sup>	Pd/C (0,6)	NH <sub>4</sub> HCO <sub>2</sub> (5)	t.a	0
3 <sup>b</sup>	Pd/C (0,8)	NH <sub>4</sub> HCO <sub>2</sub> (5)	t.a	0
4 <sup>b</sup>	Pd/C (1)	NH <sub>4</sub> HCO <sub>2</sub> (7)	t.a	0
5 <sup>c</sup>	Fe:AcOH (1:6)		80	Subproduto (58) <sup>l</sup>
6 <sup>b</sup>	Fe:AcOH (1:6)		40	Subproduto <sup>m</sup>
7 <sup>c</sup>	Fe:AcOH (0,5:6)		80	Subproduto <sup>m</sup>
8 <sup>c</sup>	Fe:AcOH (0,3:6)		80	Subproduto <sup>m</sup>
9 <sup>c</sup>	Fe:AcOH (0,2:6)		80	Subproduto <sup>m</sup>
10 <sup>c</sup>	Fe:AcOH (0,1:3)		80	Subproduto <sup>m</sup>
11 <sup>c</sup>	Fe:AcOH (0,1:1)		80	Subproduto <sup>m</sup>
12 <sup>d</sup>	Pd/C (0,6)	NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> /H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub>	60	44
13 <sup>d</sup>	Pd/C (0,6)	NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> /H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub>	45	37
14 <sup>d</sup>	Pd/C (0,6)	NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> /H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub>	t. a.	11
15 <sup>d</sup>	Pd/C (1,2)	NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> /H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub>	60	52
16 <sup>d</sup>	Pd/C (1,2)	NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> /H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub>	45	43
17 <sup>d,e</sup>	Pd/C (0,6)	NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> /H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub>	60	33
18 <sup>d, e</sup>	Pd/C (1,2)	NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> /H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub>	60	47
19 <sup>d, f</sup>	Pd/C (0,6)	NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> /H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub>	60	39
20 <sup>d, f</sup>	Pd/C (1,2)	NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> /H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub>	60	41
21 <sup>d</sup>	Pd/C (0,6)	NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> /H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub>	80	24
22 <sup>d,g</sup>	Pd/C (0,6)	NaH <sub>2</sub> PO <sub>2</sub> /H <sub>3</sub> PO <sub>2</sub>	60	35
23 <sup>h,i</sup>	NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O (1)	NaBH <sub>4</sub> (3)	0	49
24 <sup>h, j</sup>	NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O (1)	NaBH <sub>4</sub> (3)	0	62
25 <sup>h, j</sup>	NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O (1)	NaBH <sub>4</sub> (3)	0	59
<b>26<sup>h, k</sup></b>	<b>NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (1)</b>	<b>NaBH<sub>4</sub> (3)</b>	<b>0</b>	<b>68</b>
27 <sup>h, k</sup>	NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O (1)	NaBH <sub>4</sub> (5)	0	57
28 <sup>h, k</sup>	NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O (2)	NaBH <sub>4</sub> (6)	0	51
29 <sup>[h, k]</sup>	NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O (2)	NaBH <sub>4</sub> (7)	0	54

<sup>a</sup>aproximado; <sup>b</sup>MeOH, 24 h; subproduto identificado via CCD e RMN; <sup>c</sup>EtOH, 5-24h;

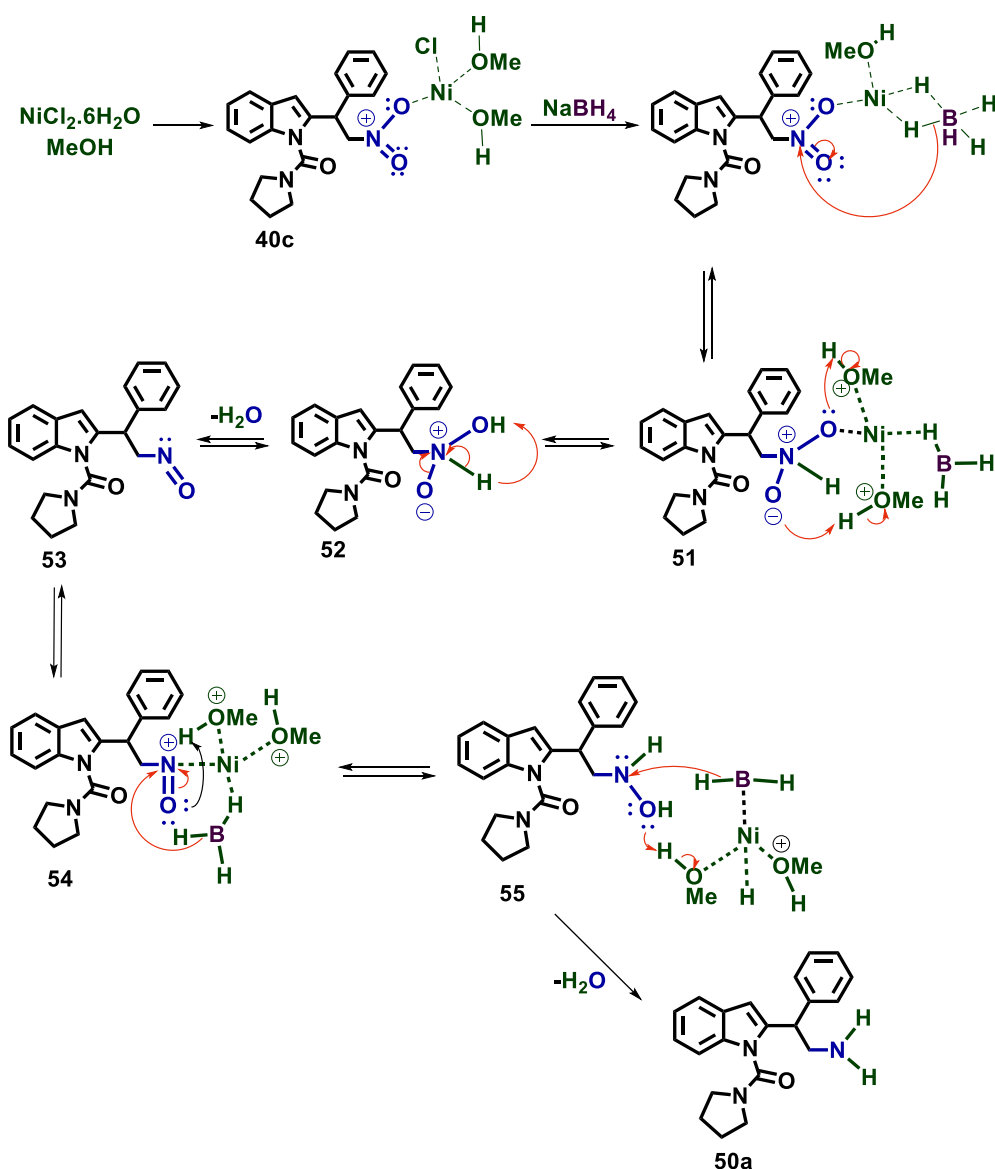
<sup>d</sup>NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>, 4:1 equiv., MeTHF, 24 h; <sup>e</sup>NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>, 3:1 equiv.;

<sup>f</sup>NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>/H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>, 2:1 equiv; <sup>g</sup>12 h; <sup>h</sup>MeOH, 0°C, 0,25 h; <sup>i</sup>0,5 h; <sup>j</sup>0,75 h; <sup>k</sup>1 h; <sup>l</sup>rendimento

isolado; <sup>m</sup> Observado por CCD.

Embora o sistema NaBH<sub>4</sub>-NiCl<sub>2</sub>-MeOH seja extensivamente usado para redução de substratos orgânicos, seu mecanismo ainda é motivo de controvérsias,

particularmente em razão da dificuldade de caracterizar devidamente as espécies presentes em solução.<sup>163</sup> Não obstante, com base na literatura,<sup>164</sup> propõe-se que a formação da amina **50a** (ESQUEMA 3.20) passa pela geração da espécie **51**, que gera **52** após redução do nitrogênio. A espécie **53** dá origem ao intermediário hidroxilamina **54**, o qual é reduzido posteriormente e leva a **55**, que fornece a amina **50a** após liberação de água.



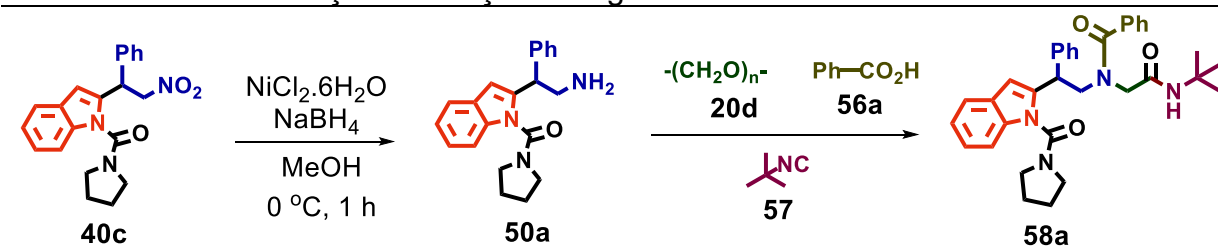
ESQUEMA 3.22. Mecanismo proposto para redução de **40c**.

### 3.3.2 Estudo da reação de Ugi

Uma vez estabelecida a melhor condição para obtenção da amina **50a**, os esforços foram direcionados para a síntese do produto de Ugi de interesse **58a**. Numa abordagem inicial, estudou-se a adição consecutiva de ácido benzóico (**56a**), paraformaldeído e isocianeto de *t*-butila (**57**) ao tubo contendo **50a** em MeOH, 55 °C por 72 h<sup>165</sup> (TABELA 3.10 ,entrada 1) e neste caso, o composto desejado **58a** foi isolado com 67% de rendimento. A partir daí, uma breve otimização foi realizada, de modo que a redução do tempo reacional (48, 36, 24 h ou t.a., TABELA 3.10, entradas 2 a 4, nessa sequência) ou da temperatura (45 °C e t.a., TABELA 3.10, entradas 5 e 6, respectivamente) resultaram em um rendimento menor de **58a**.

A estratégia de pré-formação da imina via condensação do paraformaldeído com **50a** em MeOH a t.a. (por 40 ou 20 minutos, TABELA 3.10, entradas 7 e 8, nessa ordem) seguida da adição do ácido benzóico e da isonitrila, mostrou-se inadequada, dado que **58a** foi isolado com baixos rendimentos, e vários subprodutos CCD, o que também aconteceu quando o solvente da reação foi alterado para TFE (TABELA 3.10, entrada 9). Contudo, quando a ordem de adição dos componentes foi modificada, ou seja, acrescentar o ácido e o paraformaldeído ao tubo contendo **50a** e após 10 minutos adicionar a isonitrila, o rendimento isolado de **58a** chegou a 71 % (TABELA 3.10, entrada 10).

Objetivando o fim destes estudos de otimização, a reação foi efetuada em uma mistura de MeOH/DCM 2:1 como solvente (TABELA 3.10, entrada 11), o que permitiu o isolamento de **58a** com rendimento ligeiramente maior que ao da entrada anterior, enquanto o aumento da escala para 0,1 mmol proporcionou a obtenção do peptidomimético **58a** com 69% de rendimento. Deste modo, a condição expressa na entrada 10 da TABELA 3.10, ou seja, adição do ácido benzóico e paraformaldeído e ao tubo contendo a amina **50a** em MeOH e após 10 minutos acrescentar isocianeto de *t*-butila, 55°C, 72h, foi escolhida para a síntese da nova série de peptidomiméticos almejada.

TABELA 3.10. Otimização da reação de Ugi com o substrato **50a**.

Entrada <sup>a</sup>	Temp. (°C)	Tempo (h)	Solvente	58a, Rend. (%) <sup>b</sup>
1	55	72	MeOH	67
2	55	48	MeOH	59
3	55	36	MeOH	37
4	55	24	MeOH	24
5	45	72	MeOH	51
6	t.a.	72	MeOH	47
7 <sup>c</sup>	55	72	MeOH	33
8 <sup>d</sup>	55	72	MeOH	25
9	55	72	TFE	0
10 <sup>e</sup>	55	72	MeOH	71
11	55	72	MeOH:DCM 2:1	74
12 <sup>f</sup>	55	72	MeOH	69

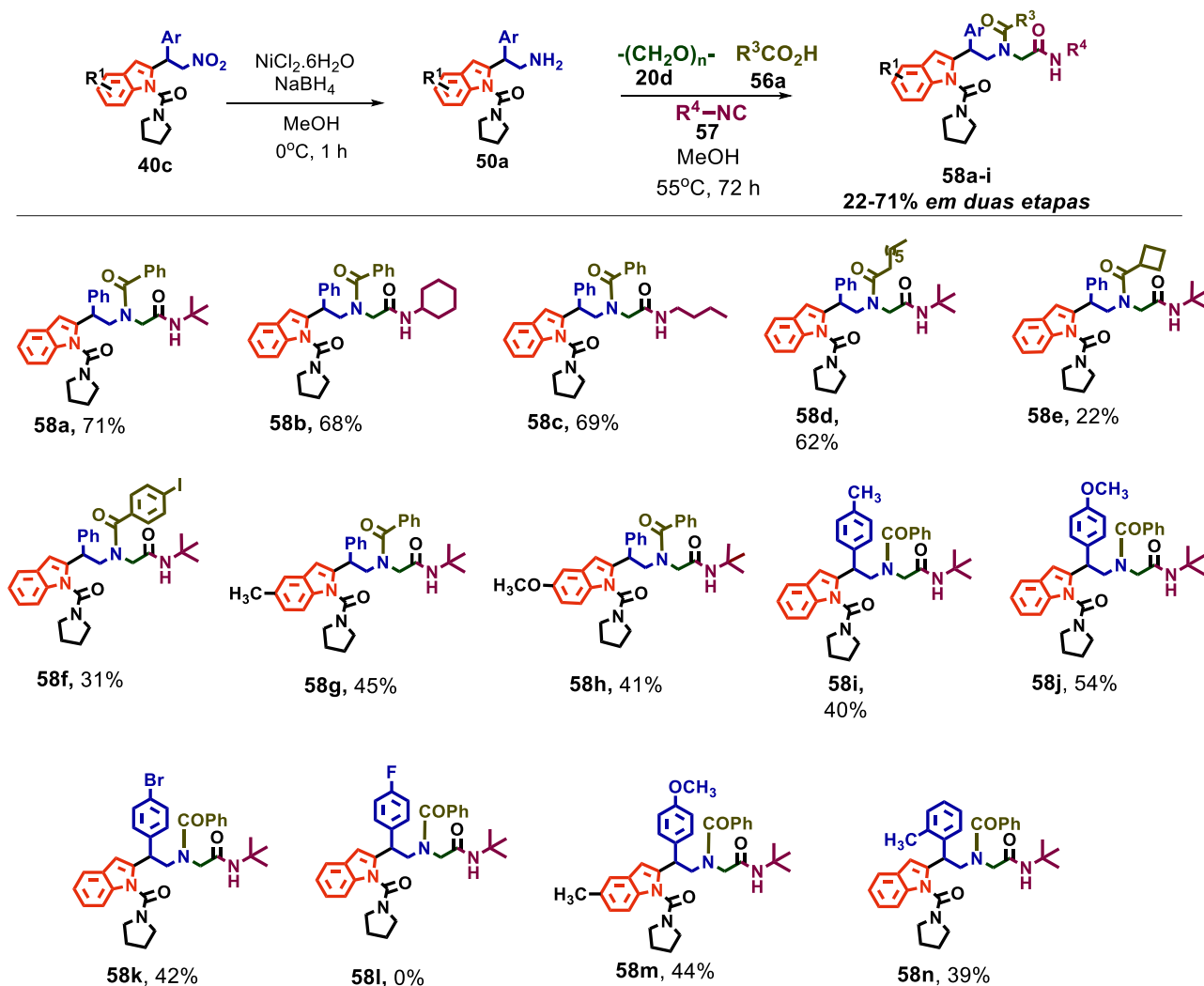
<sup>a</sup>Escala 0,02 mmol de **58a**, 1 equiv. de cada componente, adição consecutiva, tubo selado, 55°C, MeOH (0,2 mL), 72 h; <sup>b</sup>Rendimento do composto isolado; h; <sup>c</sup> 45 °C; <sup>d</sup> t.a.; <sup>e</sup> pré-formação da imina 30 minutos; <sup>d</sup> pré-formação da imina 15 minutos<sup>e</sup> Ordem de adição: amina + aldeído + ácido, depois isocianeto; <sup>f</sup> Escala: 0,1 mmol.

Os compostos **58** (ESQUEMA 3. 23) foram obtidos com rendimentos razoáveis levando-se em consideração as duas transformações, ou seja, redução e reação Ugi. De modo geral, o emprego do substrato amina sem substituições no anel indólico ou benzênico - com exceção de **58e** e **58f** - levou aos produtos correspondentes com rendimentos superiores a 60%. Semelhantemente, os compostos **58b** e **58c**, sintetizados com os isocianetos de ciclohexila e *n*-butila, foram obtidos com 68 e 69% de rendimento, respectivamente.

A utilização de um ácido carboxílico alifático e cíclico nas condições otimizadas levou a resultados discrepantes em termos de rendimento, porém não surpreendentes, dado que a tensão de anel do ácido ciclobutanóico leva a uma mudança na hibridação de sp<sup>3</sup> para sp<sup>2</sup> pode ter contribuído para o baixo rendimento observado no caso do produto **58e** (apenas 22%).

Em contrapartida, quando empregado um ácido alifático de cadeia aberta, o rendimento foi quase três vezes maior (62%). Concernente ao produto **58f**, o tamanho do iodo explicaria também o baixo rendimento para o produto desejado.

Paralelamente, os peptidomiméticos contendo um grupo metoxi (**58h**, **58l**, **58m**), metil (**58g**, **58i**, **58l**) e halogenado (**58k**) foram isolados com rendimentos na faixa dentro do esperado (40-63%), dado eventuais efeitos eletrônicos dos substituintes.

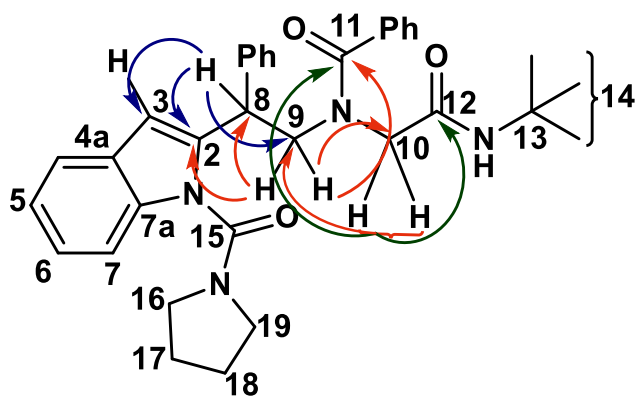


ESQUEMA 3. 23. Redução seguida por reação de Ugi.

A análise de RMN dos produtos de Ugi se mostrou complicada, devido à presença de rotâmeros de amidas; não obstante, foi possível estabelecer completamente a estrutura de **58a** através de experimentos 1D e 2D. Para facilitar, foram considerados unicamente sinais para o confômero majoritário.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **58a** (FIGURA A. 121, ANEXOS) observa-se um dubleto característico do hidrogênio mais desblindado do núcleo indólico, H-7, em  $\delta$  7,64 ppm ( $J = 7,6$  Hz, 1H), além de um singlete típico de hidrogênio de grupo CH compatível com o sinal de H-3 quando a posição 2 está substituída ( $\delta$  6,81, 1H). Na região de alifáticos, identifica-se um tripleto em  $\delta$  4,89 ( $J = 6,0$  Hz, 1H), referente ao acoplamento de H-8 com seus vizinhos H-9a/b, que são hidrogênios metilênicos diastereotópicos e aparecem como um duplo dubleto em  $\delta$  4,33 ( $J = 13,3$  e 6,0 Hz, 1H) e um multipletto em  $\delta$  4,00-3,89 (1H). Devido ao fato de estarem em ambientes químicos diferentes, os hidrogênios H-10 provenientes do paraformaldeído acoplam-se entre si e ocorrem como um par de dubletos em  $\delta$  3,61 e  $\delta$  3,27 ppm, com uma constante geminal da ordem de 17 Hz. Por fim, na região entre  $\delta$  3,5 e 0,8, são encontrados uma série de multipletos e/ou singletos alargados correspondentes aos grupos  $\text{CH}_2$  do anel da pirrolidina, além do singlete referente ao grupo *t*-butil oriundo do isocianeto em  $\delta$  1,15 (9H).

Fundamentalmente, o experimento de HSQC (FIGURA A. 125, ANEXOS) mostra os hidrogênios H-3, H-7, H-8, H-9, H-10 e H-14 correlacionados aos seus respectivos carbonos em  $\delta$  101,5, 121,1, 40,7, 49,6 e 28,7, nesta ordem. De maneira complementar, verificou-se por meio do DEPT135, que os grupos das posições 8 e 14 são metínicos, ao passo que os da posição 9 e 10 são metilênicos. Pela análise conjunta dos experimentos de RMN  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC (FIGURA A. 129, ANEXOS) foi possível identificar um carbono quaternário em  $\delta$  140,6 (C-2), o qual aparece conectado aos hidrogênios H-9 e H-8 no mapa de correlações de HMBC (ESQUEMA 3.24). O mesmo experimento evidencia conexões importantes de H-9 com os carbonos C-8 ( $\delta$  40,7), C-10 ( $\delta$  49,6), C-2 e C-11 ( $\delta$  172,0), e também de H-10a/b com C-9, C-11 e C-12 ( $\delta$  167,5), ratificando a ligação entre as porções amina, aldeído, ácido e isocianeto de **58a**. Complementarmente, foi possível assinalar no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , os carbonos carboxílicos C-11, C-12 e C-15 ( $\delta$  151,3), além de um sinal para carbono quaternário em  $\delta$  50,7, atribuído a C-13.



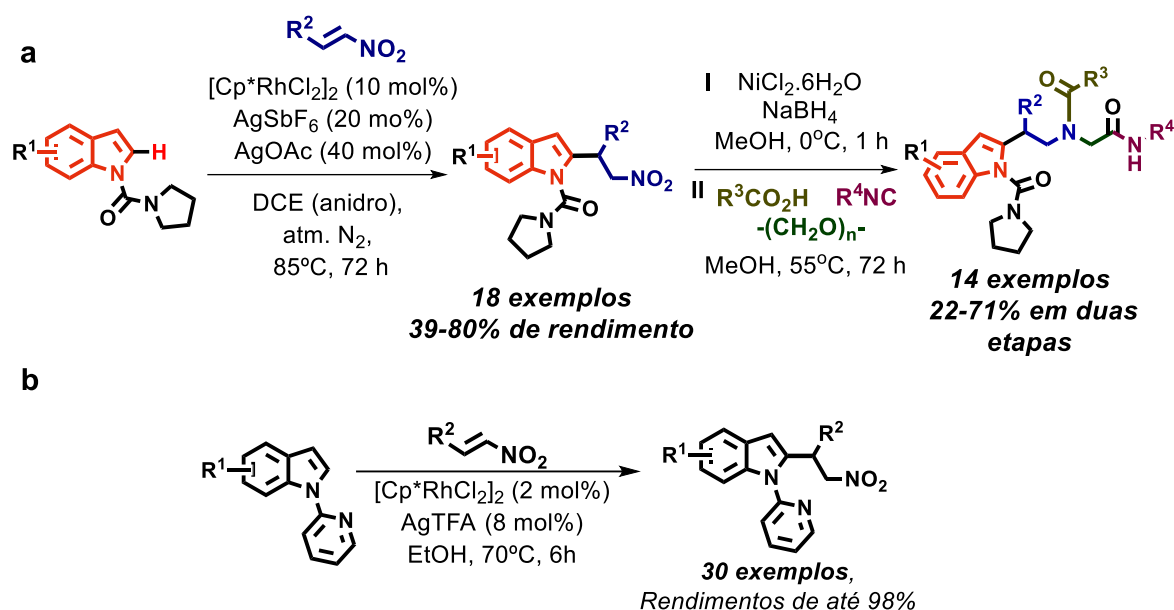
- Correlações entre H-8/C-2/C-3/C-9
- Correlações entre H-9/C-2/C-10
- Correlações entre H-10/C-9/C-11/C-12

ESQUEMA 3.24. Correlações importantes observadas no HMBC para **58a**.

Curiosamente, outros aldeídos alifáticos - e os aromáticos - não funcionaram na reação de Ugi com o substrato **50a**, o que pode estar relacionado à já aludida nucleofilicidade do C-3 do indol (SEÇÃO 1.3.1 Funcionalização do indol) reativo o suficiente para efetuar um ataque intramolecular no intermediário ativado imina, levando, provavelmente, a produtos de ciclização.

Conforme já exposto anteriormente, os espectros de RMN dos produtos de Ugi (**58**) apresentaram sinais duplicados/adicionais devido à presença de rotâmeros. Em um dos casos mais representativos, o do composto **58c**, por exemplo (FIGURA A. 135, ANEXOS), o espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 25°C mostrou quatro sinais para o hidrogênio H-7 do indol ( $\delta = 7,92, 7,81, 7,63$  e  $7,54$ , sendo os dois primeiros singletos largos e os dois últimos dubletos com relativas constantes de acoplamento  $J$  na faixa de 7,5 Hz), além de três singletos para o grupo metínico da posição 3 ( $\delta = 6,87, 6,78, 6,46$ ). Para eliminar a interferência desses isômeros conformacionais, um experimento de VT-RMN  $^1\text{H}$  foi conduzido (FIGURA A. 138, ANEXOS), o qual permitiu observar que os sinais de H-7 e H-3 coalescem a 65 °C, aparecendo como um dubleto e singletos únicos em  $\delta = 7,58$  e  $6,64$ , respectivamente, e com boa resolução a 115 °C.

Estando a síntese da série de peptidomiméticos finalizada, o manuscrito foi redigido e submetido ao *Eur. J. Org. Chem.* No entanto, após a submissão, tomou-se conhecimento de que dias antes havia sido publicada uma metodologia de ativação C-H na posição C-2 de indóis empregando nitroolefinas, infelizmente muito semelhante a que nós desenvolvemos (ESQUEMA 3.25).<sup>166</sup> Não obstante, o trabalho aqui descrito foi publicado, embora num periódico de menor fator de impacto.<sup>167</sup>

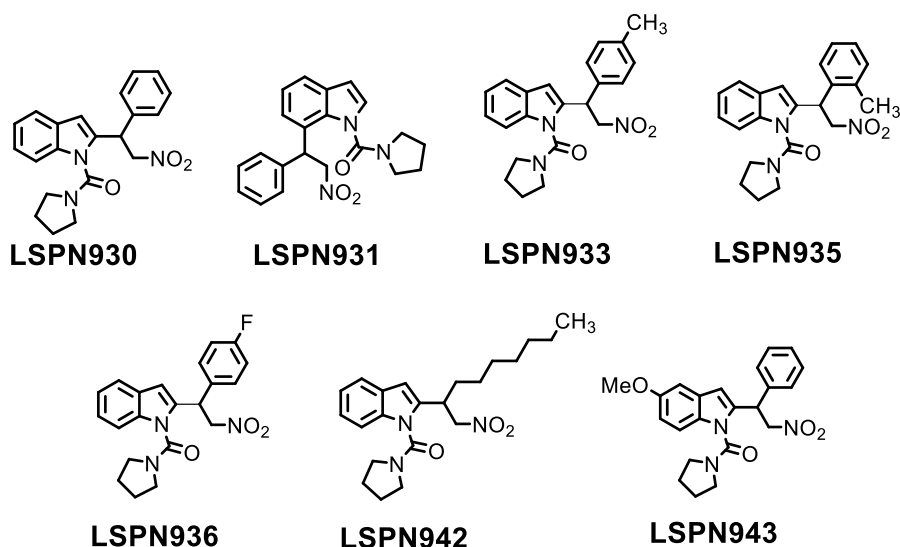


ESQUEMA 3.25. Metodologia desenvolvida nesse trabalho (a) e método similar publicado por Liu *et al.* (b).

### 3.4 Avaliação da atividade antimalárica

A avaliação da atividade antimalárica dos compostos sintetizados foi feita no Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos (CIBFar), coordenado pelo Prof. Dr. Glaucius Oliva no Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo (IFSC-USP).

Num primeiro momento, os compostos **LSPN928**, **LSPN929**, **LSPN930**, **LSPN931**, **LSPN932**, **LSPN935**, **LSPN933**, **LSPN935**, **LSPN936**, **LSPN940**, **LSPN942**, **LSPN943**, **LSPN952**, **LSPN953**, **LSPN954**, **LSPN956**, **LSPN957** e **LSPN958** foram testados na concentração inicial de 50  $\mu\text{M}$ , em dois experimentos independentes contra a cepa 3D7 de *P. falciparum* (TABELA 3. 11) tendo o artesunato como controle. Os compostos considerados não ativos ( $\text{IC}_{50}^{3\text{D}7} > 10 \mu\text{M}$ ) estão apresentados no ESQUEMA 3. 26 e os que exibiram atividade ( $\text{IC}_{50}^{3\text{D}7} < 10 \mu\text{M}$ ) tiveram sua citotoxicidade ( $\text{CC}_{50}^{\text{HepG}2}$ ) determinada e índice de seletividade (IS) calculado.<sup>168</sup> O IS mede o quanto um composto é ativo contra o parasita sem causar danos às células e para o desenvolvimento de um composto promissor com atividade antiplasmodial, espera-se que o mesmo apresente um (IS > 10).

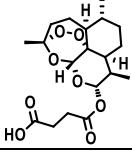
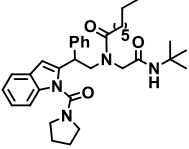
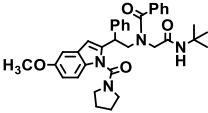
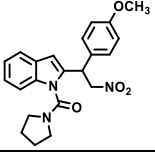
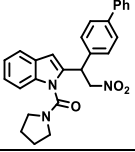
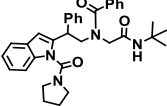
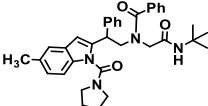
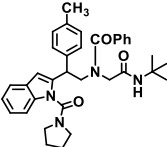
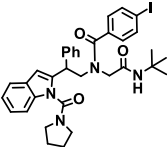
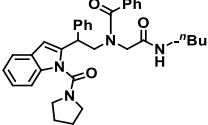
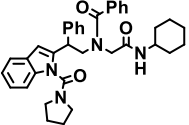


ESQUEMA 3. 26. Compostos sintetizados neste trabalho que não apresentaram atividade frente *P. falciparum* ( $IC_{50}^{3D7} > 10 \mu M$ ).

Paralelamente, quatro compostos (**LSPN928**, **LSPN932**, **LSPN940** e **LSPN953**) exibiram atividade moderada, com  $IC_{50}$  acima de  $10 \mu M$ , enquanto **LSPN929**, **LSPN952**, **LSPN956**, **LSPN957**, **LSPN958** e **LSPN954** atividade promissora. Por sua vez, **LSPN954** ( $IC_{50}^{3D7} = 1,7 \mu M$ ,  $IS > 29$ ) foi o composto mais promissor da série.

Examinando estes resultados, em termos de estrutura-atividade, observa-se que, relação ao composto de entrada da série (**LSPN952**), a substituição no indol por grupos doadores de elétrons está relacionada à uma diminuição da atividade (**LSPN929** e **953**), enquanto que a presença de um grupo metil no anel fenílico do componente amina pode ser a causa da melhora na mesma (**LSPN954**). Por outro lado, a variação do o isocianeto provocou uma redução na atividade tanto para *n*-butil (**LSPN957**) quanto para ciclohexil (**LSPN958**), sendo este decréscimo mais pronunciado no primeiro caso, sugerindo que um grupo mais volumoso é mais relevante para a atividade em destaque.

TABELA 3. 11. Perfil antimalárico dos compostos sintetizados.

<span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: green; margin-right: 5px;"></span> Mais promissor <span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: blue; margin-right: 5px; margin-left: 20px;"></span> Promissor <span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: red; margin-left: 20px;"></span> Atividade moderada				
Composto	Estrutura	IC <sub>50</sub> (μM), DP	CC <sub>50</sub> <sup>HepG2</sup> (μM)(>)	aIS (>)
<sup>168</sup> Artesunato (controle)		0,015±0,001	110	7000
<b>LSPN928</b>		13±1	50	4
<b>LSPN929</b>		7±2	100	14
<b>LSPN932</b>		9,5	nd	nd
<b>LSPN940</b>		9,4	nd	nd
<b>LSPN952</b>		3,6±0,3	100	28
<b>LSPN953</b>		12±2	100	8
<b>LSPN954</b>		1,7±0,4	50	29
<b>LSPN956</b>		1,1±0,04	6,25	6
<b>LSPN957</b>		4,5±0,3	100	22
<b>LSPN954</b>		2,3±0,5	12,5	5

### 3.5. Síntese de peptidomiméticos para estudos da relação estrutura-atividade

Baseando-se no **LSPN954**, que foi o composto mais potente nos bioensaios frente ao *P. falciparum*, foi planejada a síntese de novos compostos visando contribuir com o estudo da relação estrutura-atividade destes peptidomiméticos.

#### 3.5.1. Série A1: Análise da redução do tamanho da cadeia

Nesta primeira série, a transformação proposta era reduzir o tamanho da cadeia pseudopeptídica através da retirada das porções fenil e PCA (FIGURA 3.2, destaque em laranja e roxo claro, respectivamente) e avaliar o impacto desta modificação estrutural na atividade antimalárica. Desta forma, em princípio, os produtos de Ugi desejados difeririam de **LSPN954** pela troca entre os componentes amina e ácido. Complementarmente, seria fundamental a síntese do peptidomimético *N*-protegido **59g** (TABELA 3. 12).

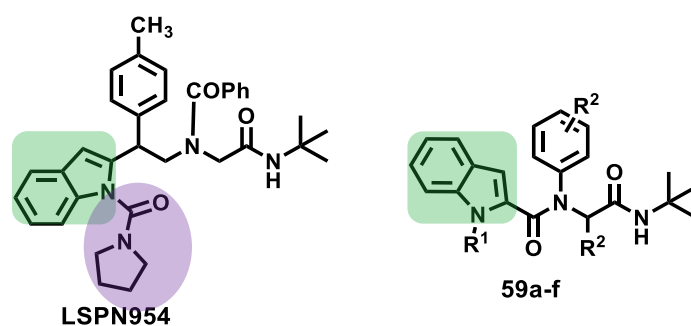


FIGURA 3. 1. Perfil desejado para os peptidomiméticos (**59a-f**) da Série A1.

Os compostos **59a-d** foram sintetizados de acordo com a metodologia de Wang *et al.*,<sup>165</sup> empregando como substrato indólico o ácido comercial **56b** e os rendimentos obtidos estão apresentados no ESQUEMA 3.24.

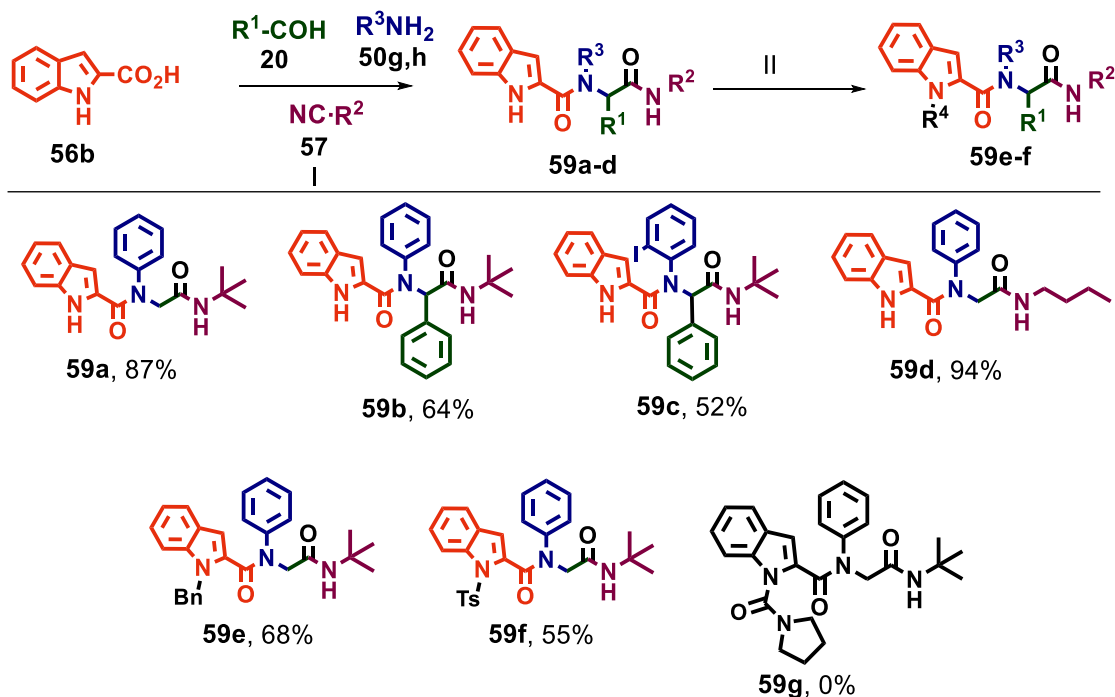
Uma das possibilidades para a obtenção de **59g** seria através de substituição nucleofílica da espécie proveniente da *N*-desprotonação de **59a** ao cloreto de *N*-pirrolidinilcarbamoíla **31a**, no entanto, nenhum dos testes efetuados (TABELA 3. 12) levou ao produto almejado. Em algumas das tentativas, inclusive, a análise em CCD mostrou um produto majoritário cujos espectros de RMN <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C revelaram não se tratar do composto desejado, mas hipoteticamente de um produto de ciclização no C-3 do indol, devido à ausência dos sinais correspondentes a esse

grupo CH. Entretanto, não foram conduzidos estudos adicionais para a elucidação do aludido composto.

Uma vez que o hidreto é uma base forte - portanto reações paralelas são possíveis em virtude de outros sítios ácidos na cadeia do peptidomimético - cogitou-se o emprego de bases mais fracas para a *N*-desprotonação seletiva do indol. Neste contexto, foram avaliadas bases como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e NaOH, porém **59g** não foi obtido em nenhuma das condições reacionais investigadas (TABELA 3. 12). Por conseguinte, optou-se pela proteção do indol com outro grupo, já que mesmo não se tratando da porção PCA, o mimético protegido ainda permitiria tirar conclusões a respeito pertinência (ou não) da *N*-proteção para a atividade em referência. Dessa forma, foi bem sucedida a *N*-alquilação de **59a** com BnBr, usando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base,<sup>169</sup> permitindo a obtenção do composto benzilado **59e** com 58% de rendimento.

Da Silva *et al.*<sup>45</sup> obtiveram derivados indólicos *N*-tosilados ativos na faixa nanomolar frente à *P. falciparum*. Tendo por base este trabalho, foi realizada a tosilação de **59a**, transformação realizada via substituição nucleofílica clássica já discutida neste texto (SEÇÃO 3.1.2.1 *N*-Piridinil e *N*-pirimidilindol). Desta maneira, o composto tosilado **59f** foi obtido com 55% de rendimento. Apesar da supramencionada discussão relacionada ao NaH, esta foi a única base que funcionou para a proteção com o grupo tosila, embora o produto de interesse tenha sido obtido com um rendimento mediano. Bases como NaOH, KOH e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> não foram efetivas.

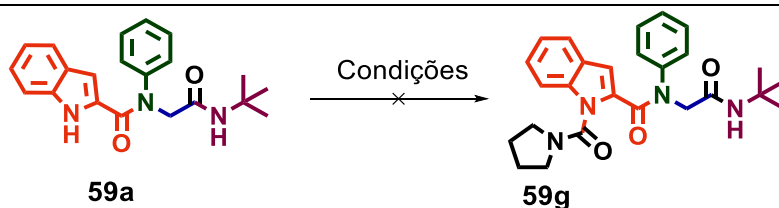
Com o intuito de finalizar essa série, foi efetuada a síntese do composto **59b**, em que o paraformaldeído foi substituído pelo benzaldeído, do composto **59c** pela troca da anilina pela 2-iodoanilina, e do produto **59d**, o qual foi preparado empregando o isocianeto de *N* ao invés do de *t*-butila.



I) 1 equiv. de cada componente, MeOH, t.a., 24 h; II, **59e**: 0,2 mmol **59a**, BnBr 1,5 equiv., Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1,5 equiv., DMF, 155 °C, 24 h; II, **59f**: 0,2 mmol **59a**, NaH 1,5 equiv., 0 °C, 30 min; TsCl, 1,5 equiv., t.a. 24 h.

ESQUEMA 3. 27. Peptidomiméticos (**59**) sintetizados para a Série A.

TABELA 3. 12. Tentativas de síntese de **59g**



Entrada	<sup>a</sup> Base	Temperatura (°C)	Resultado
1	<sup>b</sup> NaH	0	Degradação
2	<sup>c</sup> NaOH	0	Não reagiu
3	<sup>d,e</sup> K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	Não reagiu
4	<sup>e</sup> Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	Degradação
5	<sup>d,e</sup> K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	90	Não reagiu
6	<sup>e</sup> Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	90	Degradação
7	<sup>e</sup> Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	155	Degradação

<sup>a</sup> Solvente anidro, 1,2 equiv. de base; 30 min, seguido de adição do cloreto de *N*-pirrolidinilcarbamoíla, 1,5 equiv., agitação, t.a., 24 h; <sup>b</sup> THF; <sup>c</sup> DMSO; <sup>d</sup> 3 equiv. <sup>e</sup> DMF.

Em suma, a investigação da atividade antimalárica dos compostos **59** sintetizados nessa série viabilizará a tirada de conclusões sobre o impacto das

modificações estruturais efetuadas na atividade em apreço, por comparação direta com a estrutura de **59a**.

### **3.5.2. Série A2: Análise da redução do tamanho da cadeia e carbono espaçador**

A fim de verificar se a influência de um carbono espaçador entre o anel indólico e a cadeia pseudopeptídica é relevante para a atividade, foram realizadas tentativas de síntese do produto de Ugi **59h** (TABELA 3. 13) empregando o ácido **56c** (TABELA 3. 13). Primeiramente, a reação de Ugi foi examinada na escala de 0,05 mmol do ácido, anilina (**50g**), paraformaldeído (**20a**) e isocianeto de *t*-butila (**57a**) em MeOH, à t.a., em 24 h (TABELA 3. 13, entrada 1): neste caso, curiosamente, foi obtida apenas uma mistura complexa de subprodutos, e **56c** foi todo consumido. Diante desse resultado, o tempo reacional foi reduzido para 12 e 6 horas, respectivamente (TABELA 3. 13, entradas 2 e 3, nessa ordem) mas o perfil do bruto reacional pouco se alterou, porém houve um menor consumo dos materiais de partida, especialmente na condição da entrada 3.

Considerando que a temperatura poderia a causa do insucesso da reação, foram conduzidos testes a 20 e a 10 °C (TABELA 3. 13, entradas 4 e 5, respectivamente), todavia verificou-se em CCD após 24 h que os materiais de partida ficaram praticamente inalterados - ao menos visualmente - além da formação de subprodutos em quantidades não isoláveis.

Sabendo que solventes polares apróticos costumam também proporcionar bons resultados para a reação de Ugi (SEÇÃO 1.4.1 A reação de Ugi), foi investigado o emprego de THF e DCM (TABELA 3. 13, entradas 6 e 7, nessa sequência), porém o perfil da mistura reacional após 24 h foi semelhante aos casos das entradas 4 e 5, com ínfimo consumo dos materiais de partida.

Diante do insucesso em obter o produto de Ugi com o paraformaldeído, foi realizado um teste com o benzaldeído (TABELA 3. 13, entrada 8), e, neste caso, o composto desejado (**59i**) foi isolado com 69% de rendimento. Ao aumentar a escala da reação para 0,1 mmol (TABELA 3. 13, entrada 9), chegou-se a **59i** com 82% de rendimento.

TABELA 3. 13. Tentativas de síntese de **59h**.

<sup>a</sup> Entrada	Aldeído	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rendimento de <b>59i</b> (%)
1	<b>20d</b>	MeOH	t.a.	24	-
2	<b>20d</b>	MeOH	t.a.	12	-
3	<b>20d</b>	MeOH	t.a.	6	-
4	<b>20d</b>	MeOH	20	24	-
5	<b>20d</b>	MeOH	10	24	-
6	<b>20d</b>	THF	t.a.	24	-
7	<b>20d</b>	DCM	t.a.	24	-
8	<b>20a</b>	MeOH	t.a.	18	69
9	<b>20a</b>	MeOH	t.a.	18	82

<sup>a</sup>0,1 mmol de **56c**.

O fato de o composto **59h** não ter sido obtido causou surpresa, tendo em vista de que se trata de uma transformação química que envolve um procedimento operacional simples. Contudo, a incompatibilidade do paraformaldeído com algum dos componentes empregados nas condições examinadas seria uma das explicações viáveis para o fracasso da reação, considerando que (**59i**) foi obtido com rendimento satisfatório quando benzaldeído foi empregado (TABELA 3. 13).

Mesmo que o composto **59h** não tenha sido obtido, ainda será possível racionalizar o efeito do carbono espaçador na possível atividade antimalárica, por comparação direta entre as estruturas dos compostos **59b** e **59i**.

### 3.5.3. Série B: Análise da redução do tamanho da cadeia e carbono espaçador

Semelhante à série A, o objetivo aqui foi verificar efeitos da redução da cadeia pela remoção dos fragmentos destacados na estrutura de **LSPN954** (FIGURA 3.2), e adicionalmente esclarecer se a presença do carbono espaçador em **60** (FIGURA 3.2, ressaltado em roxo), desempenha papel relevante na atividade. Nesta parte, o esqueleto dos miméticos desejados difeririam dos compostos **59** pela troca

entre os componentes amina e ácido. O substrato indólico nesta série é alquilamina não comercial **62** obtida via redução da amida **61**. (ESQUEMA 3.28).

Os pseudopeptídeos inéditos - livres no *N* (**60a**, **60b**) e protegidos no mesmo sítio (**60b-d**) - foram obtidos com rendimentos entre 57 e 91% (ESQUEMA 3.28). Os compostos protegidos foram obtidos pelo emprego das mesmas metodologias correlatas usadas na série A.

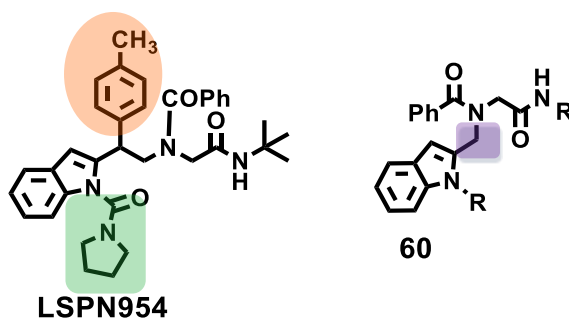
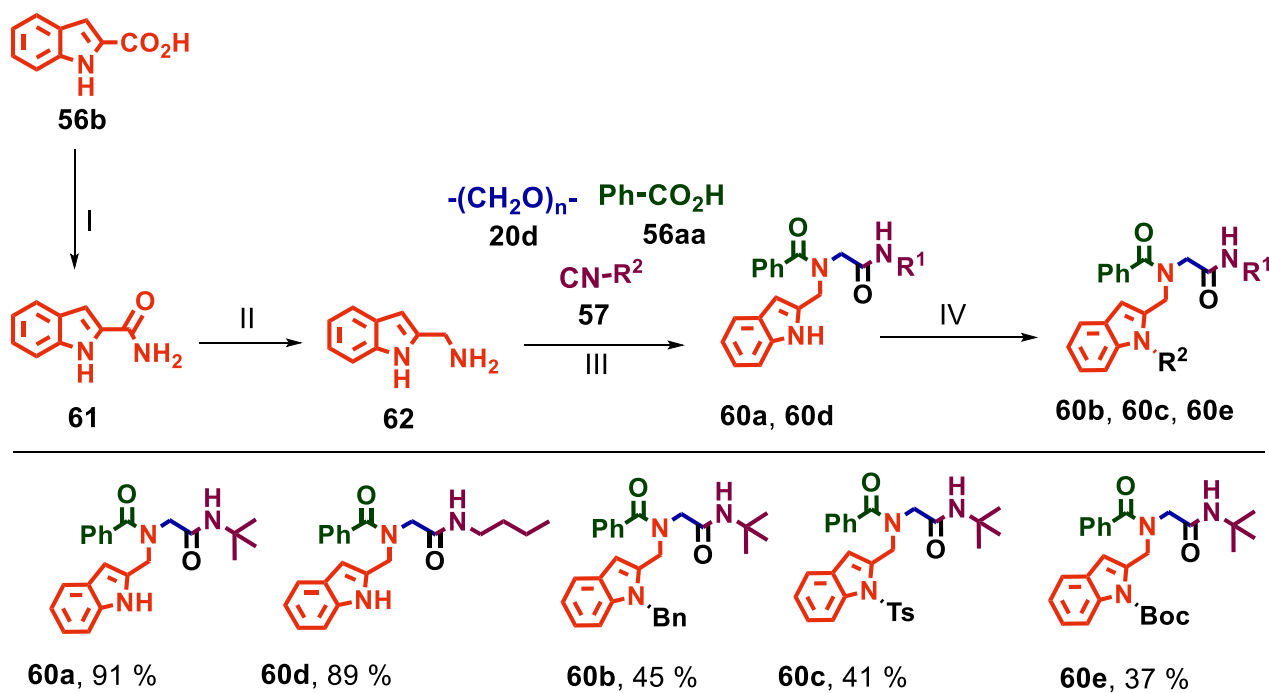


FIGURA 3.2. Perfil desejado para os peptidomiméticos (**60**) da Série B.



condições: Ia)  $\text{SOCl}_2$ , 1,5 eq., tolueno, refluxo, 2 h; b) 1,4-dioxano, 0°C,  $\text{NH}_3$  solução, 1,5 equiv., 1 h; II)  $\text{LiAlH}_4$  2 equiv., THF anidro, 0 °C, 10 min., depois refluxo, 7h; III) 1 equiv. de cada componente, MeOH, 24 h; IV) **60b**:  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  1,5 equiv., BnBr 1,5 eq., DMF, 155 °C; **60c**: NaH, 1,5 eq., DMF anidro, 0 °C, 30 min., então TsCl, 1,5 equiv., t.a., 24 h. **60d**: NaH, 1,5 equiv., DMF anidro, 0 °C, 30 min., então  $\text{Boc}_2\text{O}$ , 1, 5 equiv., t.a., 24 h.

ESQUEMA 3.28. Produtos de Ugi (**60**) da Série B.

### 3.5.4. Série C: Mudança de posição da cadeia

Nessa série, o propósito seria a obtenção de pseudopeptídeos cuja cadeia esteja instalada em C-3 ao invés de C-2 (FIGURA 3. 3, destaque em rosa), com a finalidade de esclarecer se a posição da mesma é indispensável para a atividade. Os compostos desejados (**63**, FIGURA 3. 3) seriam aqueles sem substituição **63a** e também *parametil* substituído **63b** (FIGURA 3. 3) no anel benzênico da porção amina, onde seria possível tirar conclusões a respeito da importância do substituinte para a atividade em estudo.

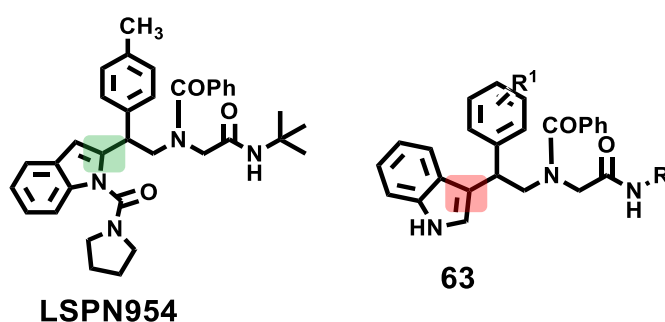
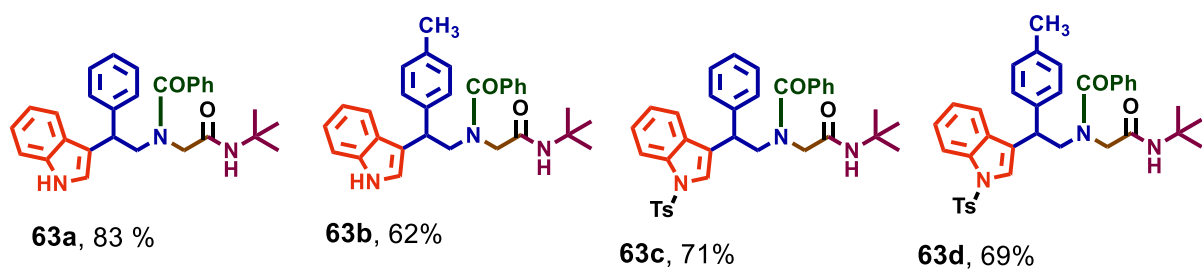
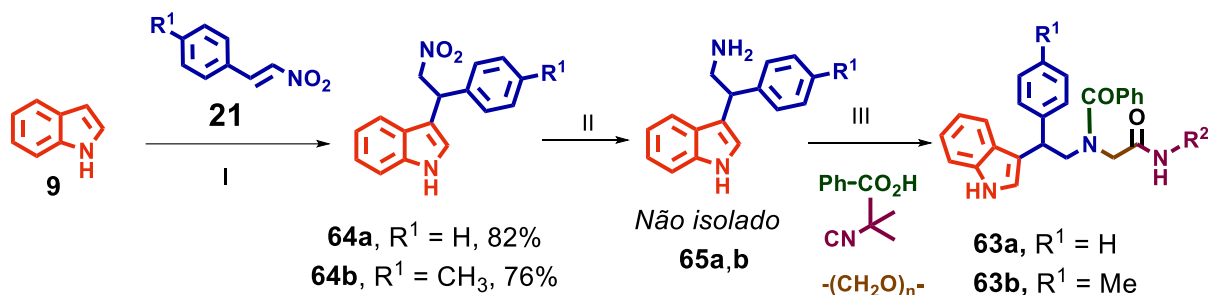


FIGURA 3. 3. Perfil desejado para os peptidomiméticos (**63**) da Série C.

Os compostos almeçados nesta série (ESQUEMA 3. 29) foram obtidos a partir das correspondentes aminas **65**, oriundas da redução dos nitrocompostos **64**, preparados via metodologia de Habib *et al.*<sup>170</sup> Esse método consiste no simples aquecimento do indol (**9**) com o nitroestireno (**21a**) a 100°C sem solvente ou catalisador, levando aos produtos de adição em C-3 **64a** e **64b** com bons rendimentos. A redução dos nitrocompostos foi efetuada através do protocolo já discutido na SEÇÃO 3.3. e as aminas correlatas foram empregadas na reação de Ugi sem purificação adicional, apenas extração.



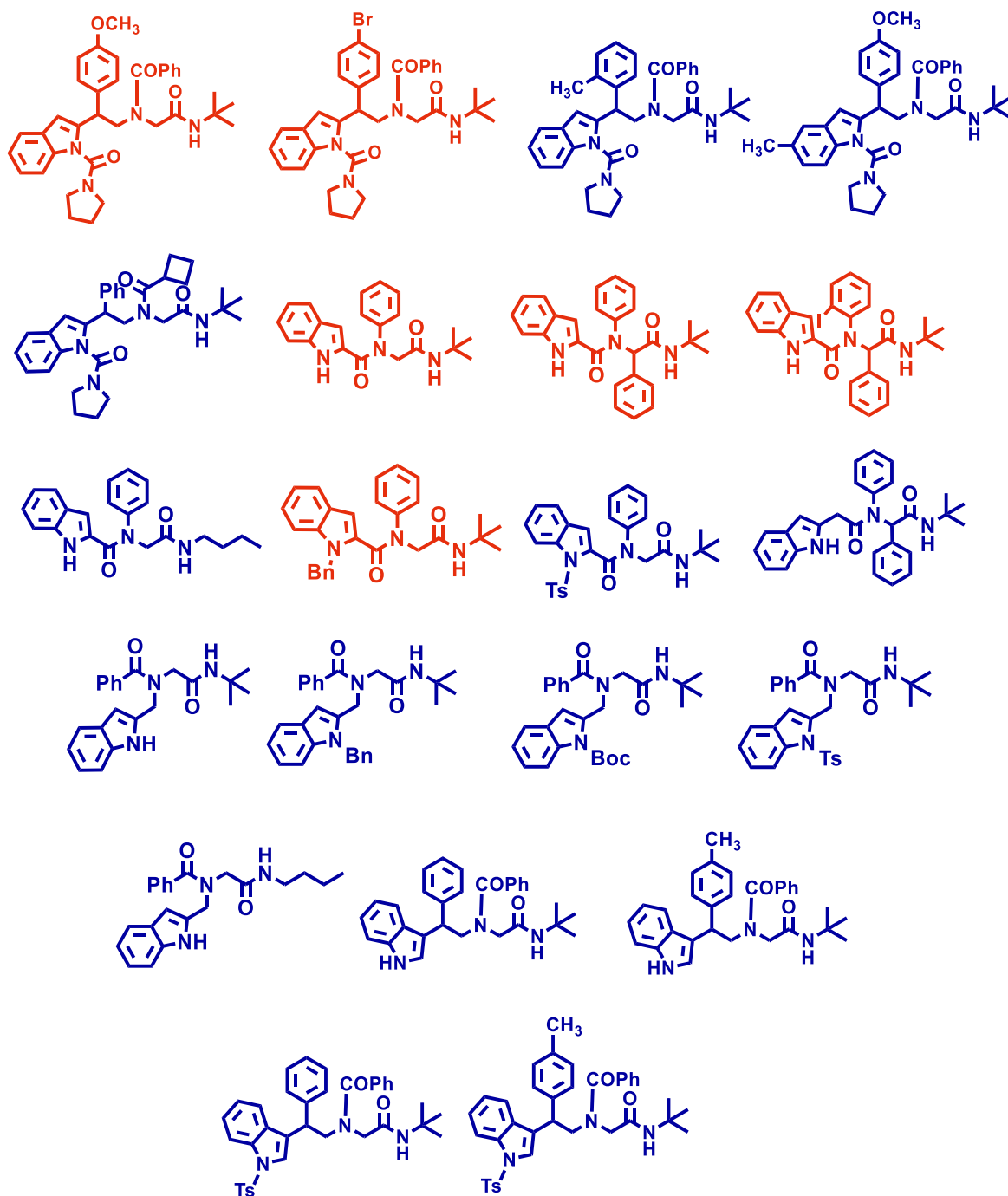
condições reacionais: I) 1 equiv. de **9**, 1,2 equiv. de **21**, 100°C, 12 h; II) NiCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O (1equiv.), NaBH<sub>4</sub> (3 equiv.), 0 °C, MeOH, 30 min.; III) 1 equiv. de cada componente, MeOH, t.a., 24 h.III) 1 eq. de cada componente, MeOH, t.a., 24 h.IV) 0,15 mmol **63a**, NaH 1,5 equiv., 0 °C, 30 min; TsCl, 1,5 equiv., t.a. 24 h;

### ESQUEMA 3. 29. Produtos de Ugi (**63**) da série C.

De uma forma em geral, os rendimentos para os peptidomiméticos *N*-desprotegidos das três séries estão de acordo com o que se espera para a reação de Ugi, que geralmente fornece os compostos desejados com rendimentos satisfatórios. Por outro lado, os produtos *N*-protegidos - em especial o protegido com Boc (**60d**) e os tosilados - foram obtidos com rendimentos medianos a bons. Um dos fatores que podem explicar esse resultado, ao menos hipoteticamente, é a já mencionada reatividade do NaH, capaz de desprotonar outros potenciais sítios nucleofílicos do peptidomimético, levando a reações paralelas e eventuais subprodutos, os quais não foram investigados.

Por fim, são mostrados no ESQUEMA 3. 30 todos os compostos sintetizados nas três séries. Os mesmos já foram enviados para a avaliação da atividade antimalárica e os resultados são aguardados para conclusão desta parte do trabalho.

- Compostos já avaliados
- Compostos em avaliação



ESQUEMA 3. 30. Peptidomiméticos sintetizados para estudos da relação estrutura-atividade.

### 3.5.5. Resultados preliminares da relação estrutura-atividade

A relação estrutura-atividade biológica (*structure-activity relationship*, SAR) estuda as alterações estruturais moleculares que podem ser realizadas para ampliar a utilidade dos fármacos.

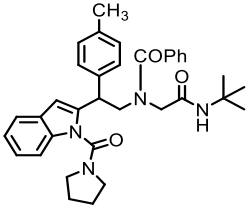
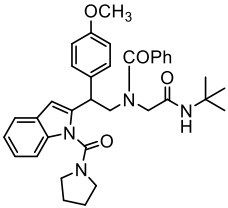
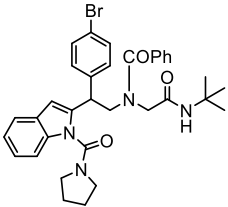
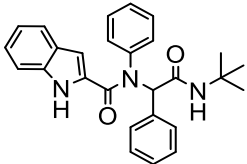
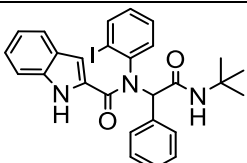
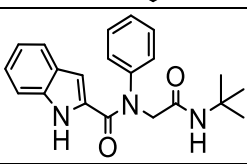
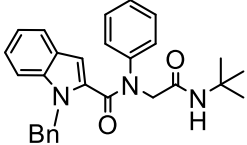
O composto mais promissor dentre os avaliados anteriormente foi o **LSPN954**, que contém uma *p*-substituição por metila no anel benzênico da porção amina (TABELA 3. 14). O valor de atividade para o análogo **LSPN955** - *p*-metoxi substituído na mesma posição – foi equivalente ao **LSPN954** ( $IC_{50} = 1,7 \text{ uM}$ ) mostrando que a substituição do anel por um grupo doador mais forte não é tolerável. Em contrapartida, a substituição da metila por bromo levou ao derivado **LSPN959**, que apresentou atividade, aproximadamente, 2 vezes maior que o derivado metílico ( $IC_{50} = 1 \text{ uM}$ ). Esses dados sugerem que grupos mais volumosos substituídos na posição para do anel fenílico são favoráveis para o aumento de potência.

Em relação aos compostos da Série A (SEÇÃO 3.5.1. Série A1: Análise da redução do tamanho da cadeia) no momento é possível concluir que a redução da cadeia pela retirada do anel benzênico e do fragmento PCA (destaque em verde e roxo, respectivamente), não se mostrou adequada, uma vez que o composto com as modificações estruturais descritas (**59a**) não foi ativo (TABELA 3. 14). Além disso, ficou claro que a *N*-proteção do indol é importante para a atividade, posto que a benzilação do anel levou a um composto ativo. Todavia, os valores indicados sugerem que a proteção por um grupo oxigenado pode ser crucial para a melhora da atividade, o que pode ser concluído pela comparação direta entre **LSPN954** e **LSPN1146** (TABELA 3. 14).

No que se refere à reação entre disposição espacial e atividade, resta esclarecer se a carboxila na posição específica proporcionada pela conformação do anel pirrolidínico de PCA é crucial para a atividade ou se outro grupo oxigenado poderia ser igualmente adequado. Caso a síntese de **59g** (TABELA 3. 12) tivesse sido bem-sucedida, seria possível concluir sobre a essencialidade de tal fragmento; contudo, a avaliação do pseudopeptídeo *N*-tosilado **59f** (ESQUEMA 3. 27) poderá trazer respostas neste sentido.

Os resultados dos bioensaios para os demais compostos (ESQUEMA 3. 30) são aguardados para finalização deste estudo de SAR.

TABELA 3. 14. Resultados preliminares dos estudos de SAR.

Composto	Estrutura	IC <sub>50</sub> (μM)	Erro (+-)	IS (>)
LSPN954		1,7	0,4	29
LSPN955		1,8	0,3	56
LSPN959		1,05	0,06	95
LSPN1141		>30	n.d	n. d
LSPN1142		8,0	0,7	12
LSPN1143		>30	n.d.	n. d.
LSPN1146		6	1	4,2



## 4. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Neste trabalho, foram conduzidos estudos envolvendo ativação C-H, uma ferramenta sintética valiosa para a obtenção eficiente de produtos de interesse para a química sintética e farmacêutica.

Num primeiro momento, foi desenvolvida uma metodologia eficaz para síntese de derivados nitroindólicos altamente funcionalizados a partir da adição de indóis a nitroestirenos via ativação C-H mediada por Rh(III). Foram obtidos 18 compostos com rendimentos moderados a bons, sendo que um dos principais destaques do protocolo desenvolvido é o rápido acesso a alquilaminas indólicas via redução. Essa parte do trabalho rendeu uma publicação em periódico internacional.

Dando seguimento ao projeto, foram realizadas modificações nos compostos obtidos na primeira parte, através de redução e posterior reação de Ugi com as aminas correspondentes, levando à síntese de 14 novos peptidomiméticos estruturalmente diversificados, com rendimentos entre medianos e bons.

Por fim, todos os compostos sintetizados foram enviados para avaliação da atividade biológica contra a malária causada por *P. falciparum*, onde 8 miméticos e 2 derivados nitroindólicos apresentaram atividade antimalárica promissora na região do baixo micromolar. Estes resultados são relevantes, uma vez que há a possibilidade de condução de estudos teóricos em planejamento racional, para melhora da potência apresentada.

Considerando o composto mais ativo da série, foi conduzido um estudo de SAR, através da síntese de 21 miméticos e os resultados preliminares são animadores, já que algumas das modificações estruturais realizadas levaram a um esqueleto mais ativo.

Como perspectivas, espera-se a conclusão dos bioensaios para completar o estudo de relação estrutura-atividade, por meio do qual será possível planejar a síntese de novos compostos com atividade antimalárica mais potente. Outra possibilidade é finalizar os estudos de otimização para o derivado indólico nitroalquilado na posição 7 do anel, o qual é ainda um composto inédito.



## 5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 5.1 Informações gerais

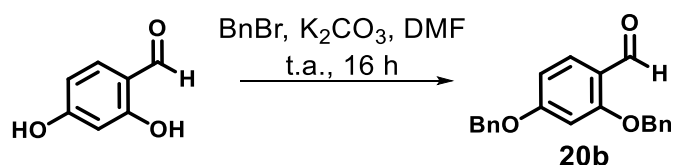
Todos os reagentes comercialmente disponíveis foram adquiridos da Sigma-Aldrich. A análise em CG foi realizada usando um aparelho Shimadzu GCMS-QP2010S, equipado com uma coluna HP5-MS 60m x 1,25 $\mu$ m. Hélio foi usado como gás de arraste. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN  $^1$ H) foram registrados nos espectrômetros Bruker ARX 400 MHz. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais utilizou-se a seguinte abreviação: s (singlete), sl (singlete largo), d (dublete), t (triplete), q (quadruplete), m (multiplete).

As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas em placas de sílica gel 60 F254 suportada em folhas de alumínio e reveladas sobre luz ultravioleta e/ou coradas em reveladores como vanilina ácida, permanganato de potássio e ninidrina. A purificação dos produtos foi realizada por coluna cromatográfica ou cromatografia em camada delgada preparativa, em que se utilizou sílica gel 60, 230-400 mesh ASTM Merck e sílica gel 60 A, 70-230 mesh AldrichCo. Os pontos de fusão foram determinados utilizando um aparelho básico de ponto de fusão Büchi M-560. Os dados HRMS foram adquiridos em um UHPLC Shimadzu Nexera LC-30AD equipado com QqTOF Bruker Daltonics Impact HD ou em uma cromatografia líquida de ultra-alto desempenho – espectrometria de massa em tandem de ionização por eletrospray (UHPLC-ESI-MS/MS) usando um Agilent 6545 LC/ Sistema Q-TOF MS.

### 5.2. Procedimentos de síntese

#### 5.2.1. Síntese dos materiais de partida

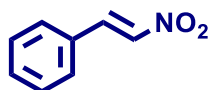
##### 5.2.2.1. Síntese de 2,4 bis(benziloxi)benzaldeído (20b)<sup>146</sup>



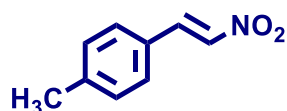
Uma mistura de 2,4 hidroxibenzaldeído (0,7 g, 5 mmol, 1 equiv.), brometo de benzila (2,5 mL, 20 mmol, 4 equiv.) e carbonato de potássio anidro (2,76 g, 20 mmol, 4 equiv.) em DMF (10 mL) foi agitada por 16h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi, então, filtrada, o solvente foi removido in vácuo e o resíduo purificado por coluna de cromatografia (Hex:AcOEt 5-20%) levando ao aldeído protegido como um sólido branco com 72 % de rendimento (1,14 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,39 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (m, 8H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 6,64 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,11 (s, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 188,3; 165,1; 162,7; 135,92; 135,88; 130,5; 128,7; 128,4; 128,3; 127,6; 127,3; 119,4; 107,0; 100,1; 70,4.

### 5.2.2.2 Procedimento Geral A: Síntese das β-nitroolefinas (21a-u)<sup>147</sup>

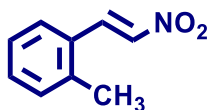
Em um balão de 50 mL previamente colocado sob um banho de gelo, o aldeído apropriado (5 mmol), nitrometano (0,33 mL, 6 mmol) e MeOH (10 mL) foram adicionados. Em seguida, adicionou-se NaOH (0,24 g, 6 mmol) em porções e deixou-se a mistura reacional em agitação a 0°C durante o tempo indicado em cada caso. O excesso de NaOH foi neutralizado com HCl 4M e o produto de interesse foi purificado por recristalização ou cromatografia em coluna, conforme indicado.



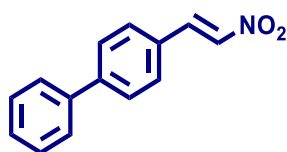
**(E)-(2-nitrovinil)benzeno (21a):**<sup>147</sup> Sintetizado a partir de benzaldeído (0,51 mL), purificado por recristalização em metanol e obtido como um sólido amarelo pálido com 78% de rendimento (0,58 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,41 (m, 6H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 139,1; 137,1; 132,1; 131,6; 129,4; 129,1.



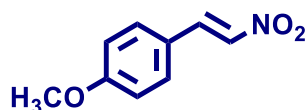
**(E)-1-metil-4-(2-nitrovinil)benzeno (21b):**<sup>147</sup> Sintetizado a partir de *p*-tolualdeído (0,58 mL), purificado por recristalização em metanol e obtido como um sólido amarelo com 67% de rendimento (0,55 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 143,1; 139,2; 136,3; 130,1; 129,2; 127,2; 21,7.



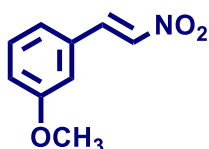
**(E)-1-metil-2-(2-nitrovinil)benzeno (21c):**<sup>147</sup> Sintetizado a partir de *o*-tolualdeído (0,58 mL), purificado em coluna cromatográfica (Hex : AcOEt 10%) e obtido como um óleo amarelo com 58% de rendimento (0,47 g). **RMN <sup>1</sup>H:** δ 8,21 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 2,39 (s, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 139,3; 137,7; 136,8; 132,0; 131,5; 129,7, 129,0; 127,4; 126,8; 20,0.



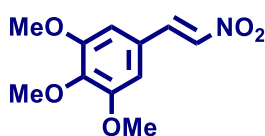
**(E)-4-(2-nitrovinil)-1,1'-bifenil (21d):**<sup>147</sup> Sintetizado a partir de bifenil-4-carboxaldeído (0,91 g), purificado por recristalização em MeOH e obtido como um sólido amarelo com 74% (0,83 g) de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 4H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 145,0; 139,6; 138,7; 136,9; 129,7; 129,0; 128,9; 128,3; 128,0; 127,1.



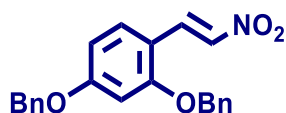
**(E)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benzeno (21e):**<sup>147</sup> Sintetizado a partir de *p*-metoxibenzaldeído (0,61 mL), purificado por recristalização em metanol e obtido como um sólido amarelo com 81% de rendimento (0,73 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 3H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162,9; 139,0; 135,0; 132,0; 130,9; 128,1; 122,6; 114,9; 55,5.



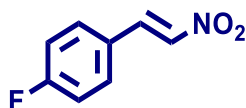
**(E)-1-metoxi-3-(2-nitrovinil)benzeno (21f):**<sup>147</sup> Sintetizado a partir de *m*-metoxibenzaldeído (0,61 mL), purificado por recristalização em metanol e obtido como um sólido amarelo com 71% de rendimento (0,64 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,06 – 7,02 (m, 2H), 3,82 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160,1; 139,0; 137,4; 131,3; 130,4; 121,8; 117,9; 113,9; 55,4.



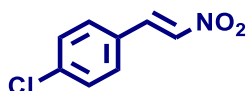
**(E)-1,2,3-trimetoxi-5-(2-nitrovinil)benzeno (21g):**<sup>147</sup> Sintetizado a partir de 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (0,98 g), purificado por recristalização em MeOH e obtido como um sólido amarelo com 72% (0,86 g) de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 6H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153,7; 141,7; 139,4; 136,3; 125,3; 106,4; 61,1; 56,3.



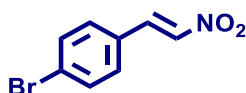
**(E)-(((4-(2-nitrovinil)-1,3-fenileno)bis(oxi))bis(metileno))dibenzeno (21h):** Sintetizado a partir de 2,4-bis(benziloxi)benzaldeído (**23**) (1,1 g, 3,5 mmols), seguindo o procedimento, purificado através de coluna cromatográfica (Hex: AcOEt, 5-10%) e obtido como um sólido alaranjado com 79% rendimento (1,42 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,12 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 11H), 6,66 - 6,61 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,11 (s, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163,3; 160,2; 136,3; 135,9; 135,6; 135,5; 135,0; 134,3; 128,9; 128,8; 128,6; 128,4; 127,8; 127,6; 127,5; 127,0; 112,9; 107,2; 100,8; 70,8; 70,4.



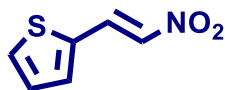
**(E)-1-fluoro-4-(2-nitrovinil)benzeno (21i):**<sup>147</sup> Sintetizado a partir de *p*-fluorobenzaldeído (0,54 mL), purificado por recristalização em MeOH e obtido como um sólido amarelo com 75% de rendimento (0,63 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 3H), 7,21 - 7,10 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164,9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 254,8 Hz); 137,9; 136,9; 131,4; 131,3; 126,3; 116,9; 116,7.



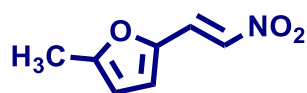
**(E)-1-cloro-4-(2-nitrovinil)benzeno (21j):**<sup>147</sup> Sintetizado a partir de *p*-clorobenzaldeído (0,7 g), purificado por recristalização em MeOH e obtido como um sólido amarelo com 85% de rendimento (0,78 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C**: δ 138,4; 137,7; 137,4; 130,3; 129,8; 128,5.



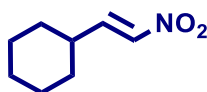
**(E)-1-bromo-4-(2-nitrovinil)benzeno (21k):**<sup>147</sup> Sintetizado a partir de *p*-bromobenzaldeído (0,92 g), purificado por recristalização em MeOH e obtido como um sólido amarelo com 47% (0,53 g) de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,95 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 3H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137,8; 137,5; 132,8; 130,4; 129,0; 126,8.



**(E)-2-(2-nitrovinil)tiofeno (21l):**<sup>147</sup> Sintetizado a partir de 2-tiofenocarboxaldeído (0,46 mL), purificado por cromatografia em coluna (Hex: AcOEt 5-10%) e obtido como um sólido amarelo com 74% de rendimento (0,58 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,16 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (dd, *J* = 5,0, 3,8 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135,4; 134,7; 133,8; 132,1; 131,6; 128,9.



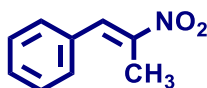
**(E)-2-metil-5-(2-nitrovinil)furano (21m):**<sup>171</sup> Sintetizado a partir de 5-metilfurfural (0,5 mL), purificado por cromatografia em coluna (Hex:AcOEt 5-10%) e obtido como um sólido amarelo com 74% de rendimento (0,57 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158,4; 145,3; 133,3; 125,5; 122,2; 110,3; 14,1.



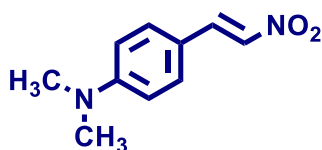
**(E)-(2-nitrovinil)ciclo-hexano (21n):**<sup>147</sup> Sintetizado a partir de ciclohexanocarboxaldeído (0,60 mL), purificado por cromatografia em coluna (Hex:AcOEt 5-10%) e obtido como um óleo amarelo pálido com 76% de rendimento (0,59 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28-7,17 (m, 1H), 6,95 (dd, *J* = 13,5, 1,3 Hz, 1H), 2,27 (tdd, *J* = 10,5, 7,3, 3,6 Hz, 1H), 1,89 - 1,76 (m, 4H), 1,77 - 1,68 (m, 1H), 1,41 - 1,29 (m, 2H), 1,28 - 1,14 (m, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 147,4; 138,3; 37,6; 31,4; 25,6, 25,5.



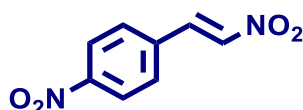
**(E)-1-nitronon-1-eno (21o):**<sup>147</sup> Sintetizado a partir de octanal (0,41 mL), purificado por cromatografia em coluna (Hex: AcOEt 5-10%) e obtido como um óleo amarelo pálido com 68% de rendimento (0,58 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 2,25 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,53-1,48 (m, 2H), 1,31 - 1,28 (m, 9H), 0,88 - 0,77 (m, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 142,9; 139,5; 31,6; 29,0; 28,9; 28,5; 27,7; 22,6; 14,0.



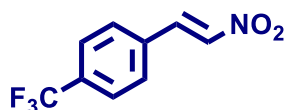
**(E)-(2-nitroprop-1-en-1-il)benzeno (21p):**<sup>172</sup> Sintetizado a partir de benzaldeído (0,51 mL) e nitroetano (0,43 mL), purificado por recristalização em MeOH e obtido como um sólido amarelo com 92% de rendimento (0,75 g). **RMN <sup>1</sup>H**: δ 8,09 (s, 1H), 7,54 - 7,34 (m, 5H), 2,45 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 147,8; 133,6; 132,4; 129,9; 128,9; 14,0.



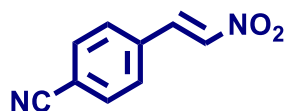
**(E)-N,N-dimetil-4-(2-nitrovinil)anilina (21q):**<sup>173</sup> Sintetizado a partir de *p*-dimetilaminobenzaldeído (0,75 g), purificado por recristalização em MeOH e obtido como um sólido amarelo com 71% de rendimento (0,68 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,11 (s, 6H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152,5; 140,1; 132,5; 131,5; 112,6; 40,5.



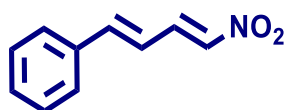
**(E)-1-nitro-4-(2-nitrovinil)benzeno (21r):**<sup>147</sup> Sintetizado a partir de *p*-nitrobenzaldeído (0,75 g), purificado por recristalização em MeOH e obtido como um sólido amarelo com 51% de rendimento (0,49 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,38 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 8,24 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 149,4; 141,4; 137,3; 137,0; 131,3; 124,5; 124,1.



**(E)-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benzeno (21s):**<sup>147</sup> Sintetizado a partir de *p*-trifluorometilbenzaldeído (0,68 mL), purificado por recristalização em MeOH e obtido como um sólido amarelo com 55% de rendimento (0,30 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,95 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138,9; 137,1; 133,6; 133,5 (t, *J*<sub>CF</sub> = 16,5 Hz); 129,3; 126,4; 124,8, 122,1.



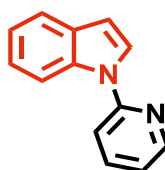
**(E)-4-(2-nitrovinil)benzonitrila (21t):**<sup>147</sup> Sintetizado a partir de *p*-cianobenzaldeído (0,66 g), purificado por recristalização em MeOH e obtido como um sólido amarelo com 49% de rendimento (0,43 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139,5; 136,6; 134,4; 133,1; 132,9; 129,4; 117,9; 115,2.



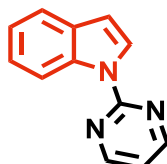
**((1E,3E)-4-nitrobuta-1,3-dien-1-il)benzeno (21u):**<sup>174</sup> Sintetizado a partir de cinamaldeído (0,62 mL), purificado por cromatografia em coluna (Hex: AcOEt 5-10%) e obtido como um sólido amarelo com 63% de rendimento (0,55 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80 (t, *J* = 12,1 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 3H), 7,27 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 15,5, 12,1 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146,1; 139,2; 138,6; 135,1; 130,4; 129,1; 127,8; 120,6.

### 5.2.2.3 Síntese dos derivados indólicos 26a e 26b<sup>148</sup>

A uma solução de indol (0,6 g, 5 mmol) em DMSO anidro (6 mL) preparada em um balão de 50 mL (duas vias), previamente colocado em banho de gelo e equipado com condensador de refluxo, foi adicionado KOH (0,7 g, 12,5 mmol). A mistura reacional foi colocada sob agitação a 0°C por 0,5 h. Em seguida, adicionou-se 2-bromopiridina (0,572 mL, 6 mmol) ou 2-cloropirimidina (0,69 g, 6 mmol) ainda a 0°C. A mistura foi então aquecida a 120 °C, colocada sob refluxo e deixada sob agitação por 24 h, em atmosfera de N<sub>2</sub>. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, e em seguida foram adicionados acetato de etila (40 mL) e H<sub>2</sub>O (2 × 30 mL). A fase aquosa foi então extraída com acetato de etila (2 × 30 mL), a fase orgânica combinada foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtrada. Os solventes foram evaporados sob vácuo, o resíduo bruto purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (hexano: acetato 5:1), levando à obtenção dos produtos desejados.

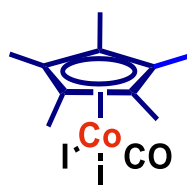


**1-(piridin-2-il)-1H-indol (26a):**<sup>148</sup> Obtido como um óleo levemente amarelado, com 84% de rendimento (0,83 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,61 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,75 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,77 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 152,5; 149,0; 138,5; 135,1; 130,5; 126,0; 123,2; 121,3; 121,1; 119,8; 114,6; 113,0; 105,6.



**1-(pirimidin-2-il)-1H-indol (26b):**<sup>148</sup> Obtido como um sólido branco cristalino, com 76% de rendimento (0,74 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,19 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158,1; 157,8; 135,4; 131,3; 125,8; 123,7; 122,2; 120,9; 116,3, 116,1, 107,0.

#### 5.2.2.4. Síntese de Diiodopentametilciclopentadienilcobalto (III) (39).<sup>95</sup>



A um balão de 100 mL seco, de duas vias, foram adicionados, sucessivamente, Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> (**37**) (1,0 g, 2,92 mmol), diclorometano seco e degaseificado (20 mL) e pentametilciclopentadieno (**38**) (1,15 mL, 7,09 mmol). A mistura foi colocada sob refluxo em atmosfera de N<sub>2</sub> por 6 h e depois resfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo resultante foi dissolvido em éter etílico degaseificado (10 mL) e em seguida, uma solução de iodo molecular (1,86 g, 7,01 mmol) em DCM seco (5 mL) foi adicionada gota a gota à temperatura ambiente com agitação. A mistura foi deixada sob agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Depois desse período, o solvente foi eliminado sob vácuo e o resíduo purificado em coluna de sílica gel de (Hex 100%, em seguida DCM/Hex 4:1), levando a **39**, que foi obtido como um sólido púrpura-preto cristalino, com 73,6 % de

rendimento (2,23 g). **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,26 (s, 15 H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  100,5; 11,1.

#### 5.2.2.5. Procedimento Geral B: Síntese dos derivados indólicos 26c-I

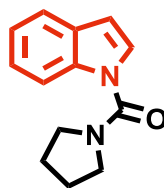
##### Parte I. Síntese do cloreto de *N*-pirrolidinilcarbamoíla (**31a**)<sup>151</sup>

A uma solução de pirrolidina destilada (0,45 mL, 5,5 mmol) em DCM seco (10 mL) previamente preparado em um frasco seco de 50 mL em banho de gelo, piridina destilada (0,88 mL, 0,01 mmol) e trifosgênio (0,8 g, 2,72 mmol) foram adicionados consecutivamente e em porções. A mistura reacional foi agitada durante 1 h em banho de gelo, depois aquecida até à temperatura ambiente e deixada a agitar durante mais 1 h. Após este período, DCM (20 mL) foi adicionado ao frasco, seguido de lavagem com HCl 1 M (3 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (3x10 mL) extração da fase aquosa com DCM (2 x 20 mL), secagem da fase orgânica com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtração e concentração em vácuo. O resíduo (óleo marrom) foi usado na etapa subsequente sem purificação adicional. Os demais cloretos foram sintetizados empregando a dimetilamina (3 mL, 5,5 mmol) ou diisopropilamina (5,5 mmol, 0,8 mL).

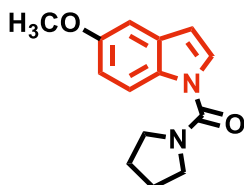
##### Parte II<sup>152</sup>

NaH (60% em óleo mineral, 0,25 g, 10,24 mmol) foi adicionado, em porções, a uma solução de indol (5 mmol) em THF anidro (20 mL) em um balão de 50 mL de duas vias em banho de gelo purgado com  $\text{N}_2$ . A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Após resfriamento a  $0^\circ\text{C}$  novamente, adicionou-se cloreto de *N*-pirrolidinilcarbamoíla e a mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 16 horas. Após esse período, solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2x20 mL) foi adicionada gradualmente, a mistura resultante foi extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL), a fase orgânica foi combinada, lavada com solução saturada de NaCl (1x20 mL), seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, concentrada em vácuo e purificada por coluna cromatográfica, levando ao produto de interesse (**26c-h**). Os compostos **26i-30l** foram obtidos através do mesmo procedimento, empregando os respectivos cloretos comerciais (**31d**, 5,5 mmol, 0,6 mL, **31e**, 5,5 mmol, 1,09 g).

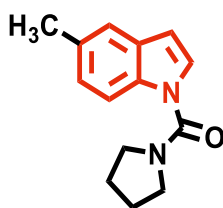
Nos casos onde foram identificadas a presença de rotâmeros, apenas os sinais correspondentes ao confômero majoritário foram reportados.



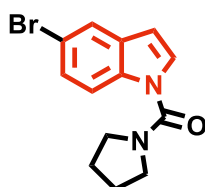
**(1H-indol-1-yl)(pirrolidin-1-il)metanona (26c):**<sup>110</sup> Sintetizado partindo do indol (0,59 g), e obtido, após purificação por coluna (Hex: AcOEt, 15-30%), como um sólido branco com 62% de rendimento (0,683 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,63-3,60 (m, 4H), 2,01 - 1,93 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153,3; 135,6; 129,2; 125,4; 123,5; 121,8; 120,9; 114,1, 105,5; 48,7; 25,5. **RMN DEPT 135** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 125,4; 123,5; 121,8; 120,9; 114,2; 105,5; 48,7; 25,5



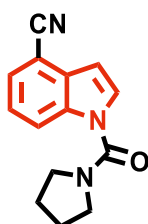
**(5-metoxi-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (26d).** Sintetizado partindo de 5-metoxindol (0,74 g), e obtido, após purificação por coluna (Hex: AcOEt, 15-30%), como um sólido branco com 66% de rendimento (0,81 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,61-3,58 (m, 4H), 1,99-1,88 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155,4; 153,4; 130,7; 129,9; 125,9; 115,0; 112,9; 105,3; 102,9; 55,7; 48,7; 25,5.



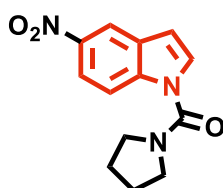
**(5-metil-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (26e).** Sintetizado partindo de 5-metilindol (0,61 mL), sendo obtido, após purificação por coluna (Hex:AcOEt, 15-30%), como um sólido branco com 87% de rendimento (0,99 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,61 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,99 - 1,90 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 153,5; 133,9; 131,2; 129,5; 125,5; 125,0; 120,6; 113,8; 105,2; 48,7; 25,5; 21,4.



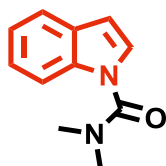
**(5-bromo-1H-indol-1-yl)pirrolidin-1-il)metanona (26f):** Sintetizado partindo de 5-bromoindol (0,97 g), sendo obtido, após purificação por coluna (Hex:AcOEt, 15-30%), como um sólido branco com 79% de rendimento (0,11 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 6,41 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,50 – 3,47 (m, 4H), 1,88 – 1,81 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 152,8; 134,4; 130,9; 126,5; 126,3; 123,4; 123,0; 115,7; 115,0; 104,8; 48,8; 25,5.



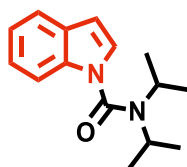
**1-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indole-5-carbonitrilo (26g).** Sintetizado a partir de 4-cianoindol (0,71 g), sendo obtido, após purificação por cromatografia em coluna (Hex: AcOEt, 35-50%), como um sólido branco com 85% de rendimento (0,96 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,30 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,61-3,58 (m, 4H), 2,07 - 1,89 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152,1; 135,5; 130,6; 127,8; 126,8; 123,3; 119,1; 118,2; 103,9; 103,4; 48,8; 25,5.



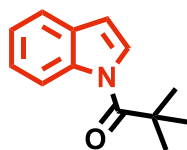
**(5-nitro-1H-indol-1-yl)pirrolidin-1-il)metanona (26h):** Sintetizado partindo de 5-nitroindol (0,81 g), e obtido, após purificação por cromatografia em coluna (Hex: AcOEt, 35-50%), como um sólido levemente amarelado com 78% de rendimento (1,01 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,52 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,64-3,61 (m, 4H), 2,05 – 1,95 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152,1; 143,1; 138,7; 128,6; 128,2; 118,8; 117,6; 114,3; 106,7; 48,8; 25,5.



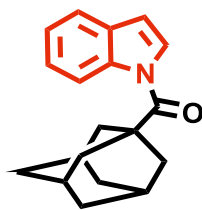
***N,N*-dimetil-1H-indol-1-carboxamida (26i):**<sup>110</sup> Sintetizado partindo do indol (0,59 g), e obtido, após purificação por coluna (Hex: AcOEt, 15-30%), como um sólido branco com 73% de rendimento (0,69 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,02 (s, 6H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155,1; 135,5; 129,4; 126,3; 123,5; 121,8; 121,0; 113,7; 105,7; 38,4.



***N,N*-diisopropil-1H-indol-1-carboxamida (26j):** Sintetizado partindo do indol (0,59 g), e obtido, após purificação por coluna (Hex: AcOEt, 15-30%), como um sólido branco com 92% de rendimento (1,1 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 2H), 6,54 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,70 (dt, *J* = 13,4, 6,7 Hz, 2H), 1,29 (s, 6 H), 1,24 (s, 6H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152,7; 135,9; 128,9; 125,3; 123,2; 121,4; 120,8; 112,9; 104,8; 48,6; 21,1.



**1-(1H-indol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona (26k):**<sup>153</sup> Sintetizado partindo do indol (0,59 g), e obtido, após purificação por coluna (Hex: AcOEt, 15-30%), como um sólido branco com 97% de rendimento (0,98 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,6 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,4 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,3 – 7,2 (m, 1H), 7,1 (dd, *J* = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 6,5 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 1,4 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177,1; 136,8; 129,5; 125,7; 125,2; 123,6; 120,6; 117,4; 108,4; 41,3; 28,7.

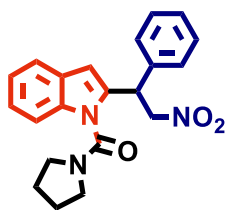


**Adamantan-1-il)(1H-indol-1-il)metanona (26I):**<sup>153</sup> Sintetizado partindo do indol (0,59 g), e obtido, após purificação por coluna (Hex: AcOEt, 15-30%), como um sólido branco com 94% de rendimento (1,3 g). ). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *presença de rotâmeros*) δ 8,4 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,8 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,5 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,3 – 7,2 (m, 1H), 7,2 – 7,1 (m, 1H), 6,5 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 2,1 (d, *J* = 2,8 Hz, 6H), 2,0 (sl, 3H), 1,7 – 1,6 (sl, 6H), **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *presença de rotâmeros*) δ 176,7; 136,8; 129,2; 125,6; 125,0; 123,5; 120,4; 117,4; 107,9; 44,2; 40,5; 39,6; 38,9; 36,4; 36,3; 28,5; 28,3; 27,9; 27,7.

### 5.2.3. Procedimento Geral C: síntese dos derivados indólicos 40a-v

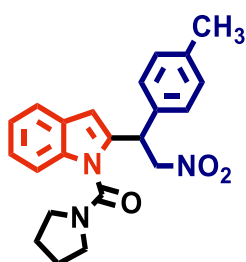
Em um tubo Schlenk de 10 mL purgado com N<sub>2</sub>, foram adicionados, consecutivamente, *N*-PCA (**26c**) (0,1 mmol, 0,021 g), β-nitroolefinas (**21a-v**) (0,3 mmol), [Cp\**Rh*(Cl)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (0,0062 g, 10 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (0,0062 g, 20 mol%), AgOAc (0,0067 g, 40 mol%) e DCE anidro (1,5 mL). A mistura de reação foi agitada a 85°C por 72 h, sendo resfriada até a temperatura ambiente após este período, filtrada através de celite com eluída com AcOEt (40mL) concentrada e purificada por cromatografia preparativa ou cromatografia em coluna, conforme apropriado, levando aos indoís 2-nitrofuncionalizados.

Nos casos onde foram identificadas a presença de rotâmeros, apenas os sinais correspondentes ao confôrmero majoritário foram reportados.

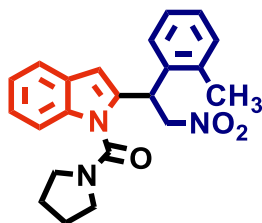


**(2-(2-nitro-1-feniletil)-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (40c):** Sintetizado a partir do β-nitroestireno **21a** (0,045 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex: AcOEt, 10%) sendo obtido com 80% de rendimento (0,029 g, 0,08 mmol) como um sólido amarelo esverdeado claro. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 5H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* =

7,9 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,51 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 5,19 (dd,  $J = 12,8, 7,4$  Hz, 1H), 4,94 - 4,85 (m, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 1H), 3,50 - 3,28 (m, 1H), 3,02 - 2,95 (m, 1H), 1,96 - 1,91 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 2H), 1,53 (sl, 1H), 1,02 - 0,93 (m, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151,6; 137,6; 135,1; 128,8; 128,7; 128,2; 127,5; 123,3; 121,3; 121,0; 110,9; 101,6; 78,3; 47,8; 46,8; 41,6; 25,2; 24,5. **DEPT135** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  128,8(CH); 128,7(CH); 128,6(CH); 128,2(CH); 123,3(CH); 121,3(CH); 121,0(CH); 110,9(CH); 101,6 (CH); 78,3( $\text{CH}_2$ ); 47,8( $\text{CH}_2$ ); 46,7( $\text{CH}_2$ ); 41,5(CH); 25,2( $\text{CH}_2$ ); 24,5( $\text{CH}_2$ ). **HRMS** (ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$  [(M+H)]<sup>+</sup>: 364,1656, encontrado: 364,1652.

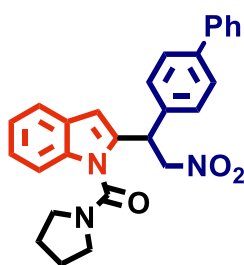


**(2-(2-nitro-1-(p-tolil)etil)-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (40d):** Sintetizado a partir do  $\beta$ -nitroestireno **21b** (0,049 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex: AcOEt, 10%) sendo obtido com 69% de rendimento (0,026 g, 0,07 mmol) como um sólido amarelo claro. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,20-7,09 (m, 7 H), 6,52 (s, 1 H), 5,49-5,40 (m, 1 H), 5,17 (dd,  $J = 12,6, 7,1$  Hz, 1H), 4,92-4,81 (m, 1H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,39-3,28 (m, 1H), 3,05-2,91 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (sl, 1H), 1,81-1,62 (m, 2H), 1,55 (sl, 1H), 0,97 (sl, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151,6; 139,9; 137,8; 135,1; 134,5; 129,4; 128,6; 127,8; 127,5; 123,2; 121,2; 121,0; 110,9; 101,5; 78,4; 47,8; 46,7; 41,2; 25,0; 24,5; 21,0. **HRMS (ESI):**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$  [(M+H)]<sup>+</sup>: 378,1812, encontrado: 378,1809.



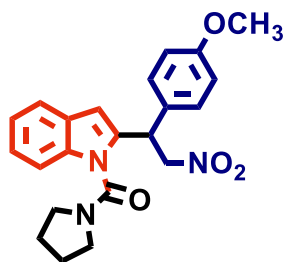
**(2-(2-nitro-1-(o-tolil)etil)-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (40e):** Sintetizado a partir do  $\beta$ -nitroestireno **21c** (0,049 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex: AcOEt, 10%), sendo obtido com 54% de rendimento (0,0021 g, 0,06 mmol) como um sólido amarelo esverdeado. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,61 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H),

7,26 - 7,11 (m, 5H), 7,03 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 6,96 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,81 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 5,17-5,11 (m, 1H), 4,74 (dd,  $J = 12,1, 7,0$  Hz, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,22-2,11 (m, 1H), 1,78-1,06 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 1H), 1,07-0,95 (m, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151,7; 138,1; 137,3; 135,9; 135,2; 131,0; 128,1; 127,9; 127,6; 126,3; 123,2; 121,2; 121,0; 110,9; 102,7; 77,6; 47,9; 46,8; 37,9; 25,2; 24,5; 19,2. **HRMS (ESI)**:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$   $[(\text{M}+\text{H})]^+$ : 378,1812, encontrado: 378,1812.



**(2-(1-([1,1'-bifenil]-4-yl)-2-nitroetil)-1H-indol-1-yl)(pirrolidin-1-yl)metanona (40f):**

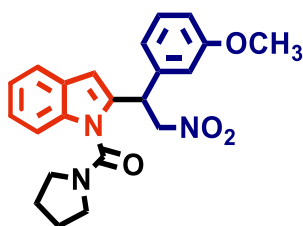
Sintetizado a partir do  $\beta$ -nitroestireno **21d** (0,068 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex: AcOEt, 20%), sendo obtido com 57% de rendimento (0,025 g, 0,057 mmol) como um sólido marrom-amarelado. **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,61 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 7,7$  Hz, 4H), 7,43 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,37 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,17 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,56 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 5,23 (dd,  $J = 12,8, 7,3$  Hz, 1H), 4,96-4,91 (m, 1H), 3,47 (sl, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,78-1,58 (m, 2H), 1,51 (sl, 1H), 0,99-0,86 (m, 1H). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151,6; 141,3; 140,3; 137,5; 136,6; 135,2; 129,2; 128,9; 127,4; 127,4; 126,9; 123,4; 121,3; 121,0; 110,9; 101,7; 78,2; 47,9; 46,8; 41,2; 25,1; 24,5. **HRMS (ESI)**:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$   $[(\text{M}+\text{H})]^+$ : 440,1969, encontrado: 440,1977.



**(2-(1-(4-metoxifenil)-2-nitroetil)-1H-indol-1-yl)(pirrolidin-1-yl)metanona (40g):**

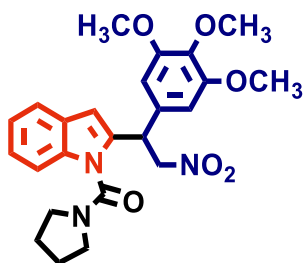
Sintetizado a partir do  $\beta$ -nitroestireno **21e** (0,054 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex: AcOEt, 25%), sendo obtido com 78% de rendimento (0,030 g, 0,08

mmol) como um sólido amarelo. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,14 (m, 4H), 7,12 - 7,09 (m, 1H), 6,8 (d, *J* = 8,2 Hz), 6,51 (s, 1 H), 5,47-5,42 (m, 1 H), 5,16 (dd, *J* = 12,6, 7,1 Hz, 1H), 4,92-4,79 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,47 (sl, 1H), 3,39-3,29 (m, 1H), 3,08-2,94 (m, 1H), 2,02 (sl, 1H), 1,88-1,65 (m, 2H), 1,57 (sl, 1H), 1,12-0,93 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159,4; 151,7; 137,9; 135,1; 129,8; 129,5; 128,9; 127,5; 123,3; 121,2; 121,0; 114,1; 110,9; 101,4; 78,4; 55,4; 47,9; 46,8; 40,8; 25,2; 24,6. **HRMS (ESI)**: *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 394,1761, encontrado: 394,1756.



**(2-(1-(3-metoxifenil)-2-nitroetil)-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (40h):**

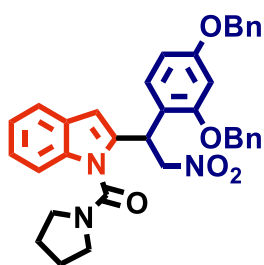
Sintetizado a partir do β-nitroestireno **21f** (0,054 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex: AcOEt, 25%) sendo obtido com 72% de rendimento (0,029 g, 0,07 mmol) como um sólido amarelo. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,24-7,07 (m, 4 H), 6,86-6,75 (m, 3H), 6,53 (s, 1 H), 5,52-5,42 (m, 1H), 5,16 (dd, *J* = 7,3, 12,8 Hz, 1H), 4,93-4,84 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,48 (sl, 1H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,05-1,97 (sl, 1H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,55 (sl, 1H), 1,06 (sl, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159,8; 151,7; 139,1; 137,5; 135,2; 129,8; 127,5; 123,3; 121,3; 121,0; 120,8; 114,4; 113,5; 110,9; 101,6; 78,1; 55,3; 47,9; 46,8; 41,6; 25,2; 24,5. **HRMS (ESI)**: *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 394,1761, encontrado: 394,1755.



**(2-(2-nitro-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etil)-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (40i):**

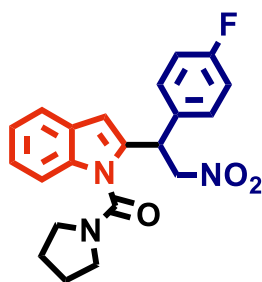
Sintetizado a partir do β-nitroestireno **21g** (0,071 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex: AcOEt, 35%), sendo obtido com 51% de rendimento (0,023 g, 0,05 mmol) como um sólido amarelado. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,59 (d, *J* = 7,7 Hz,

1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,16 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 6,53 (s, 1 H), 6,44 (s, 2 H), 5,45 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 5,17 (dd,  $J = 12,5, 7,7$  Hz, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 3,78 (s, 9H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,65 (sl, 1H), 1,16-1,07 (m, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153,4; 151,6; 137,6; 137,4; 135,2; 133,2; 127,5; 123,4; 121,3; 121,1; 110,9; 105,5; 101,5; 78,1; 60,8; 56,3; 48,0; 46,8; 41,8; 25,3; 24,6. **HRMS (ESI)**: m/z calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$  [(M+H)]<sup>+</sup>: 454,1793, encontrado: 454,1981.



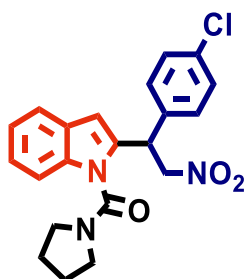
**(2-(1-(2,4-bis(benziloxi)fenil)-2-nitroetil)-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona**

**(40j)**: Sintetizado a partir do  $\beta$ -nitroestireno **21h** (0,10 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex:AcOEt, 30%), sendo obtido com 45% de rendimento (0,025 g, 0,045 mmol) como um sólido marrom-amarelado. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, Acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7,61 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 4H), 7,24-7,18 (m, 5H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 7,08 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,59 (dd,  $J = 7,8, 2,1$  Hz, 1H, s, 1H, sobreposto), 5,74-5,64 (m, 1H), 5,35 (dd,  $J = 13,0, 8,1$  Hz, 1H), 5,20-5,13 (m, 3H), 5,09 (s, 2H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,81-1,67 (sl, 1H), 1,66-1,48 (m, 2H), 1,13-0,95 (sl, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 159,9; 157,6; 151,2; 138,0; 137,3; 136,9; 135,1; 131,4; 128,6; 128,5; 128,3; 127,9; 127,73; 127,71; 127,6; 126,2; 124,3; 122,7; 120,8; 120,6; 118,2; 117,9; 114,0; 110,9; 110,7; 105,8; 102,3; 76,5; 69,8; 69,7; 47,4; 46,5; 37,3; 25,0; 24,2. **HRMS (ESI)**: m/z calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$  [(M+H)]<sup>+</sup>: 576,2492, encontrado: 576,2492.



**(2-(1-(4-fluorofenil)-2-nitroetil)-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (40k):**

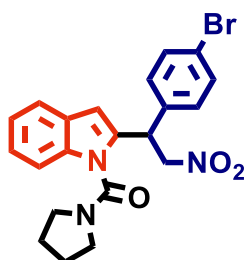
Sintetizado a partir do  $\beta$ -nitroestireno **21i** (0,050 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex: AcOEt, 20%) sendo obtido com 68% de rendimento (0,026 g, 0,07 mmol) como um sólido amarelo. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 3H), 7,15 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,98 (t,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,54-5,49 (m, 1H), 5,18 (dd,  $J = 12,4, 6,6$  Hz, 1H), 4,91 - 4,81 (m, 1H), 3,47 (sl, 1H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 2H), 1,67 (sl, 1H), 1,13-0,98 (sl, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162,4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 248,4$  Hz); 151,6; 137,2; 135,1; 133,5; 130,4; 127,5; 125,4; 123,5; 121,2 (d,  $J_{\text{C-C-F}} = 33,0$  Hz); 115,6 (d,  $J_{\text{C-C-F}} = 21,6$  Hz); 111,0; 101,9; 78,3; 47,9; 46,8; 40,8; 25,2; 24,5. **RMN  $^{19}\text{F}$**  (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -115,5. **HRMS (ESI)**:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$  [(M+H)] $^+$ : 382,1561, encontrado: 382,1564.



**(2-(1-(4-clorofenil)-2-nitroetil)-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (40l):**

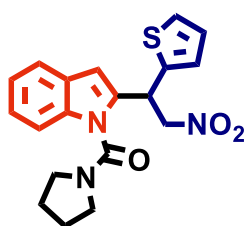
Sintetizado a partir do  $\beta$ -nitroestireno **21j** (0,055 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex: AcOEt, 20%) sendo obtido com 59% de rendimento (0,023 g, 0,06 mmol) como um sólido marrom-amarelado. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 3H), 7,15 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,53-5,41 (m, 1H), 5,16 (dd,  $J = 12,3, 6,6$  Hz, 1H), 4,92- 4,78 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,38-3,25 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,08-1,92 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,14-0,98 (m, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151,5; 137,0; 136,2; 135,1; 134,2; 130,2; 128,9; 127,4; 123,5; 121,5; 121,1; 111,0;

101,9; 78,0; 48,0; 46,8; 40,9; 25,2; 24,6. **HRMS (ESI):** m/z calculado para  $C_{21}H_{20}ClN_3O_3 [(M+H)]^+$ : 398,1266, encontrado: 398,1266.



**(2-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (40m):**

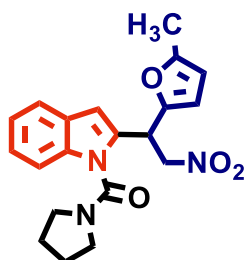
Sintetizado a partir do  $\beta$ -nitroestireno **21k** (0,068 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex: AcOEt, 20%) sendo obtido com 49% de rendimento (0,021 g, 0,05 mmol) como um sólido castanho-amarelado. **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,59 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 7,10 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,53 - 5,43 (m, 1H), 5,18 (dd,  $J=12,5, 6,6$  Hz, 1H) 4,87-4,84 (m, 1H), 3,47 (sl, 1H), 3,39 -3,28 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,02 (sl, 1H), 1,85 -1,69 (m, 2H), 1,65 (s, 2H), 1,07 (sl, 1H). **RMN  $^{13}C$**  (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  151,5; 136,9; 136,7; 135,1; 132,0; 131,9; 127,5; 127,4; 123,5; 122,2; 121,5; 121,1; 111,0; 101,9; 77,9; 47,9; 48,0; 46,9; 25,2; 24,5. **HRMS (ESI):** m/z calculado para  $C_{21}H_{20}BrN_3O_3 [(M+H)]^+$ : 442,0760, encontrado: 442,0760.



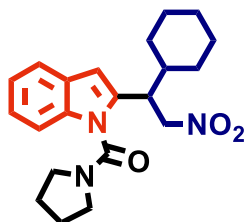
**(2-(2-nitro-1-(tiofen-2-il)etil)-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (40n):**

Sintetizado a partir da  $\beta$ -nitroolefina **21I** (0,047 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex: AcOEt, 25%), sendo obtido com 39% de rendimento (0,014 g, 0,04 mmol) como um sólido marrom- amarelado. **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,61 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,22 (t,  $J = 8,0$ , 2H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 6,98 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,62 - 5,58 (m, 2H), 5,32 - 5,25 (m, 1H), 3,59 - 3,36 (m, 2H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 1H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,64 (sl, 1H), 1,18 - 1,11 (m, 1H). **RMN  $^{13}C$**  (101 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  151,2; 140,9; 138,0; 135,0; 127,5; 127,2; 126,9; 123,7; 121,6; 121,5; 111,4; 101,5; 78,3,

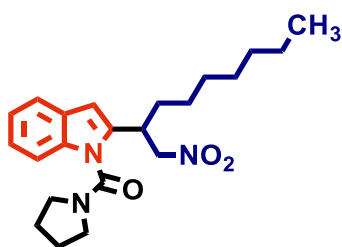
48,0, 47,0, 36,7; 25,4; 24,6. **HRMS (ESI):** m/z calculado para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 338,1321, encontrado: 338,1304.



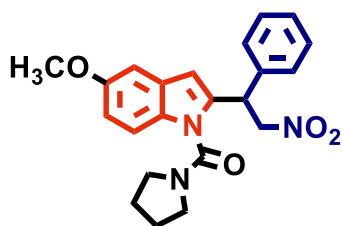
**(2-(1-(5-metilfuran-2-il)-2-nitroetil)-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (40o):** Sintetizado partindo da  $\beta$ -nitroolefina **21m** (0,046 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex: AcOEt, 20%), sendo obtido com 48 % de rendimento (0,017 g, 0,05 mmol) como um sólido marrom-amarelado. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,18 (sl, 1H), 6,02 (sl, 1H), 5,52 - 5,46 (m, 1H), 5,40 - 5,18 (m, 2H), 3,61 - 3,43 (m, 3H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,91 - 1,75 (m, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  152,4; 151,3; 148,9; 135,6; 134,9; 127,6; 123,7; 121,5; 121,3; 111,6; 111,4; 109,3; 107,0; 102,6; 76,0; 48,0; 47,2; 35,4; 25,5; 24,7; 13,6.



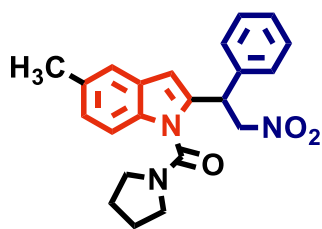
**(2-(1-ciclo-hexil-2-nitroetil)-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (40p):** Sintetizado a partir da  $\beta$ -nitroolefina **21n** (0,047 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex: AcOEt, 10%), sendo obtido com 75% de rendimento (0,028 g, 0,07 mmol) como um óleo amarelo claro. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,54 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,80 - 4,65 (m, 2H), 3,86 - 3,83 (m, 2H), 3,70 (sl, 1H), 3,30-3,17 (m, 1H), 2,90 (sl, 1H), 2,17-2,05 (m, 1H), 2,02-1,84 (m, 3H), 1,84-1,59 (m, 6H), 1,36-0,98 (m, 5H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CHCl<sub>3</sub>):  $\delta$  150,9; 137,6; 133,0; 126,9; 121,6; 120,2; 119,6; 110,6; 101,5; 77,5; 47,5; 46,3; 40,5; 40,3; 30,0; 28,9; 25,3; 25,2; 25,0; 24,8; 23,8.



**(2-(1-nitrononan-2-yl)-1H-indol-1-yl)(pirrolidin-1-yl)metanona (40q):** Sintetizado a partir da  $\beta$ -nitroolefina **21o** (0,047 g) e purificado por cromatografia em coluna (Hex:AcOEt, 5-15%), sendo obtido com 79% de rendimento (0,030 g, 0,08 mmol) como um óleo marrom claro. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , presença de rotâmeros)  $\delta$  7,55 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 2 H), 7,15 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 4,79-4,67 (m, 1 H), 4,01 (sl, 1H), 3,85 (sl, 1H), 3,69 (sl, 1H), 3,33 (sl, 1H), 3,02 (sl, 1H), 2,08 (sl, 1H), 2,02-1,68 (m, 5H), 1,50-1,14 (m, 11H), 0,85 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , presença de rotâmeros):  $\delta$  151,9; 139,0; 134,3; 127,9; 122,7; 121,1; 120,7; 111,3; 102,8; 80,0; 48,5; 47,1; 36,1; 32,9; 31,6; 29,3; 28,9; 26,8; 25,7; 24,7; 22,5; 13,9. **HRMS (ESI):** m/z calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$  [(M+H)]<sup>+</sup>: 386,2434, encontrado: 386,2445.

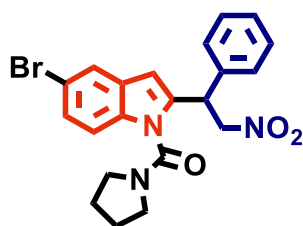


**(5-metoxi-2-(2-nitro-1-feniletil)-1H-indol-1-yl)(pirrolidin-1-yl)metanona (40r).** Sintetizado a partir de *N*-PCA **30d** (0,026 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex: AcOEt, 25%), sendo obtido com 72% de rendimento (0,028 g, 0,07 mmol) como um sólido marrom. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,27-7,18 (m, 5H), 7,04 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,84 (dd,  $J = 8,2$ , 2,0 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,53-5,42 (m, 1H), 5,18 (dd,  $J = 12,7$ , 7,3 Hz, 1H), 4,91-4,84 (m, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,46-3,37 (sl, 1H), 3,36-3,24 (sl, 1H), 3,09-2,91 (sl, 1H), 2,01 (sl, 1H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,52 (sl, 1H), 1,03 (sl, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155,0; 151,7; 138,1; 137,6; 130,2; 128,9; 128,6; 128,1; 112,9; 111,7; 102,9; 101,5; 78,2; 55,8; 47,9; 46,7; 41,6; 25,1; 24,5. **HRMS (ESI):** m/z calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$  [(M+H)]<sup>+</sup>: 394,1761, encontrado: 394,1766.



**(5-metil-2-(2-nitro-1-feniletil)-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (40s).**

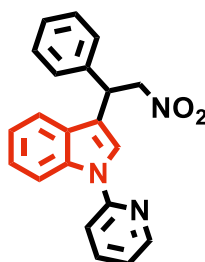
Sintetizado a partir de *N*-PCA **30e** (0,023 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex:AcOEt, 20%), sendo obtido com 65% de rendimento (0,025 g, 0,06 mmol) como um sólido amarelo pálido. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,30 (s, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 5H), 6,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,44 - 5,38 (m, 1H), 5,11 (dd, *J* = 12,8, 7,2 Hz, 1H), 4,88 - 4,75 (m, 1H), 3,37 (sl, 1H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 2,96 - 2,98 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,87 - 1,85 (m, 1H), 1,72 - 1,54 (m, 2H), 1,43 (sl, 1H), 0,95 - 0,81 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151,8; 137,6; 133,5; 130,7; 128,8; 128,7; 128,1; 127,7; 124,7; 120,8; 110,7; 101,3; 78,3; 47,9; 46,7; 41,6; 25,2; 24,5; 21,3. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 378,1812, encontrado: 378,1814.



**(5-bromo-2-(2-nitro-1-feniletil)-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (40t).**

Sintetizado partindo de *N*-PCA **30f** (0,030 g) e purificado por cromatografia preparativa (Hex: AcOEt, 25%), sendo obtido com 42% de rendimento (0,018 g, 0,04 mmol) como um espesso óleo marrom. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,65 (s, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 12,7, 7,5 Hz, 1H), 4,91 - 4,68 (m, 1H), 3,43 (sl, 1H), 3,33 - 3,14 (m, 1H), 2,92 - 2,75 (m, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,76 - 1,60 (m, 2H), 1,50 - 1,41 (m, 1H), 1,36 (sl), 0,93 - 0,85 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151,0; 138,9; 137,1; 133,8; 129,2; 128,9; 128,7; 128,3; 126,2; 123,6; 114,4; 112,3; 100,9; 78,0; 47,9; 46,8; 41,5; 25,5; 24,5. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 442,0761, encontrado: 442,0771.

#### 5.2.4. Síntese de 3-(2-nitro-1-feniletil)-1-(piridin-2-il)-1H-indol (41a)



Em um balão de 10 mL de duas vias previamente aquecido para eliminação do ar e posteriormente ambientado com N<sub>2</sub>, foram adicionados os compostos **26a** (0,01942 g, 0,1 mmol), **21a** (0,02983 g, 0,2 mmol, 1 equiv.), Cp\*Co(CO)I<sub>2</sub> (0,0014 - 0,007g, 1-5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (0,005-0,01 g, 10-20 mol%), KOPiv (0,056 g) ou Cu(OAc)<sub>2</sub> (0,055 g) e TFE ou DCM (3 mL). A mistura reacional foi deixada sob agitação à temperatura de 70°C. Após o resfriamento à temperatura ambiente, à mistura reacional foi adicionado água destilada (20 mL). Em seguida, extraiu-se a fase aquosa com AcOEt (3 x 10 mL), as fases orgânicas foram reunidas e secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após filtragem e concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi submetido a cromatografia em coluna em gel de sílica (Hex: AcOEt 4:1), levando à obtenção de **41a** como um óleo amarelado com rendimentos variáveis entre 16-37%. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,49 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,14-7,06 (m, 2H), 5,14 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 12,4, 7,9 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 12,4, 7,9 Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 151,6; 148,7; 139,0; 138,6; 135,5; 129,0; 128,9; 128,8; 127,9; 127,8; 127,5; 123,9; 123,4; 123,2; 121,6; 120,5; 119,4; 117,4; 115,0; 112,8; 79,3; 41,4.

#### 5.2.5. Síntese de (7-(2-nitro-1-feniletil)-1H-indol-1-il)(pirrolidin-1-il)metanona (43)



Em um tubo de Schlenk de 10 mL purgado com N<sub>2</sub>, foram adicionados, consecutivamente, **26c** (0,021 g, 0,1 mmol), **21a** (0,022 g, 0,15 mmol, 1 equiv), [Cp\* Rh(Cl)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (0,0061 g, 10 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (0,010 g, 30 mol%) e DCE anidro (1,5 mL). A mistura reacional foi deixada sob agitação a uma temperatura de 85°C por 72 h, sendo resfriada à temperatura ambiente após este período. Água destilada (20 mL) foi

adicionada ao bruto reacional, seguido de extração com AcOEt (3 x 10 mL), lavagem da fase orgânica com solução saturada de NaCl, secagem com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtração, concentração em vácuo, e purificação do resíduo por cromatografia preparativa (éter de petróleo: AcOEt, 25%), levando a **43**, obtido como um sólido amarelado com 26% rendimento (0,0094 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,16 - 7,07 (m, 4H), 6,58 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 5,80 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,17 (dd, *J* = 12,8, 7,8 Hz, 1H), 4,89 (dd, *J* = 12,8, 7,8 Hz, 1H), 3,64 (sl, 2H), 3,29 (sl, 1H), 2,58 (sl, 1H), 1,98 (sl, 2H), 1,83 (sl, 1H), 1,67 (sl, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152,8; 139,7; 133,2; 131,2; 128,8; 128,3; 127,5; 126,9; 124,7; 121,9; 121,7; 120,8; 105,6; 79,5; 48,9; 47,1; 43,5; 25,8; 24,7. **DEPT135** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 128,8; 128,3; 127,5; 126,9; 121,9; 121,7; 120,8; 105,6; 79,5; 48,8; 47,1; 43,5; 25,8; 24,7.

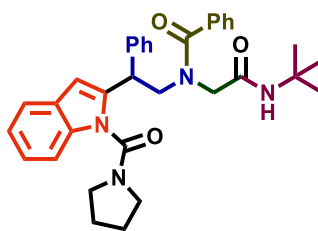
### 5.2.6 Procedimento para redução dos nitrocompostos (**40**)<sup>162</sup>

A uma suspensão de **40c** (0,1 mmol) e NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (0,071 g, 0,3 mmol) em MeOH (1 mL) foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (0,023 g, 0,6 mmol) a 0°C e a mistura foi agitada a 0°C durante 0,5-1 h. Em seguida, adicionou-se NH<sub>4</sub>Cl saturado (3x10 mL) a 0 °C e extraiu-se com AcOEt (3x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtradas e concentradas em vácuo. O produto bruto foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

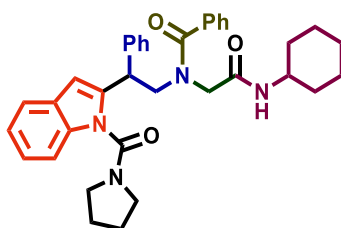
### 5.2.7. Procedimento Geral D: Reação de Ugi<sup>165</sup>

No tubo contendo as aminas (**50a, b**, 0,1 mmol), paraformaldeído (0,0033 g, 0,1 mmols), os ácidos carboxílicos (**56**, 0,1 mmol) e MeOH (0,5 mL) foram adicionados consecutivamente. Após agitação durante 10 minutos à t. a., adicionou-se os isocianetos (**57**) apropriados (0,1 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 55 °C e deixada em agitação por 72 h, depois resfriada a t. a. e purificado por cromatografia preparativa, levando aos produtos de Ugi **58**.

Os espectros de RMN dos produtos de Ugi são atípicos devido à presença de rotâmeros de amida. Os dados espectroscópicos são relatados apenas para o confômero majoritário, exceto para **58c**, a 25 °C.

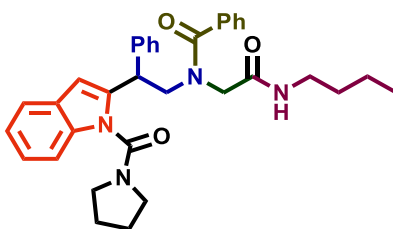


**N-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fenil-2-(1-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il)etil)benzamida (58a):** Sintetizado a partir da amina **59a**, purificado por cromatografia preparativa (Hex:AcOEt, 50%) e obtido com 71% de rendimento (0,040 g, 0,07 mmol) como um sólido branco, p.f. 153-155°C. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *mistura de rotâmeros*) δ 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 5H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,89 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,33 (dd, *J* = 13,3, 6,0 Hz, 1H), 4,00-3,89 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 1,81-1,76 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 3H), 1,15 (s, 9H), 0,90-0,81 (m). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *mistura de rotâmeros*) δ 172,0; 167,5; 151,3; 140,6; 139,9; 137,3; 136,5; 134,9; 134,7; 129,8; 129,5; 129,0; 128,9; 128,7; 128,3; 127,9; 127,6; 127,3; 127,0; 126,5; 123,0; 121,1; 110,9; 101,5; 52,8; 50,7; 49,6; 47,4; 46,8; 40,7; 28,8; 25,3; 24,4. **DEPT135** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *mistura de rotâmeros*) δ 129,5 (CH); 129,0 (CH); 128,9(CH); 128,7 (CH); 128,3 (CH); 127,9 (CH); 127,6 (CH); 127,0 (CH); 126,5 (CH); 123,2 (CH); 123,0 (CH); 121,1 (CH); 110,9 (CH); 101,5 (CH); 52,8 (CH<sub>2</sub>); 49,6 (CH<sub>2</sub>); 47,4 (CH<sub>2</sub>); 46,8 (CH<sub>2</sub>); 40,7 (CH); 28,8 (CH); 25,3 (CH<sub>2</sub>); 24,4 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): *m/z* calculado para C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 551,3016, encontrado: 551,3026.

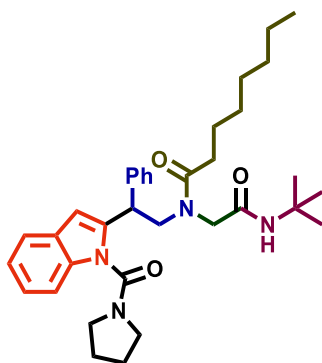


**N-(2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fenil-2-(1-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il)etil)benzamida (58b):** Sintetizado a partir de amina **50a** e ciclohexilisocianeto (12 µL), purificado por cromatografia preparativa (Hex:AcOEt, 50%) e obtido com 68% de rendimento (0,037 g, 0,07 mmol) como um sólido branco, p.f. 151-153°C. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *mistura de rotâmeros*) δ 7,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 6H), 7,23-7,15 (m, 4H), 7,08 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 6,79 (s, 1H), 4,91 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 13,1, 5,7 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 13,7, 5,7 Hz, 1H) 3,63 (d, *J* = 17,3 Hz,

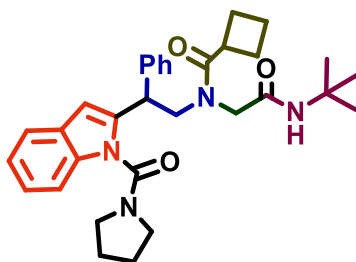
1H), 3,53 – 3,45 (m, 1H), 3,27 (d,  $J = 17,3$  Hz, 1H), 3,21 – 3,07 (m, 1H), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 1,82 – 1,44 (m, 11 H), 1,27 – 1,14 (m, 5H), 0,92 – 0,76 (m, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO- $d_6$ , *mistura de rotâmeros*)  $\delta$  171,9; 167,0; 151,3; 140,6; 139,9; 137,1; 136,5; 134,9; 134,8; 129,6; 129,0; 128,8; 128,7; 127,8; 127,6; 127,0; 126,4; 123,1; 123,0; 121,1; 110,9; 101,5; 52,6; 49,6; 48,0; 47,6; 46,8; 32,9; 32,6; 25,6; 25,1; 25,1; 24,9; 24,8. HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3$  [(M+H)] $^+$ : 577,3173, encontrado: 577,3176.



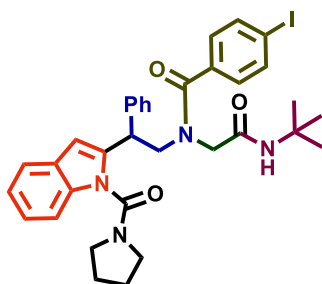
***N*-(2-(butilamino)-2-oxoetil)-*N*-(2-fenil-2-(1-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il)etil)benzamida (68c)**: Sintetizado a partir de amina **58a** e *N*-butilisocianeto (10  $\mu\text{L}$ ), purificado por cromatografia preparativa (Hex:AcOEt, 50%) e obtido com 69% de rendimento (0,039 g, 0,07 mmol) como um sólido branco, p.f. 166 – 167 °C. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 25°C, *mistura de rotâmeros*):  $\delta$  7,81 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 8H), 7,26 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 3H), 7,16 – 7,11 (m, 2H), 7,09 (d,  $J = 6,5$  Hz, 4H), 6,79 (s, 1H), 4,91 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,37 (dd,  $J = 13,2, 6,3$  Hz, 1H), 4,05 – 3,83 (m, 2H), 3,64 (d,  $J = 17,2$  Hz, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,24 (d,  $J = 17,2$  Hz, 1H), 3,19 – 3,13 (m, 1H), 3,09 – 3,06 (m, 1H), 2,98-2,94 (m, 3H), 2,88-2,82 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 0,90 – 0,77 (m, 7H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO- $d_6$ , 25°C, *mistura de rotâmeros*)  $\delta$  171,9; 171,7; 167,9; 151,3; 151,1; 140,5; 137,0; 134,9; 134,8; 129,6; 129,0; 128,8; 127,7; 127,5; 126,4; 123,2; 123,0; 121,2; 110,9; 101,5; 52,6; 49,5; 47,6; 46,8; 31,7; 31,4; 29,4; 25,1; 24,4; 19,9; 19,8; 14,0. **RMN  $^1\text{H}$**  (115 °C)  $\delta$  7,58 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 4H), 7,29 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 5H), 7,11 – 7,08 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,81 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,26 (dd,  $J = 13,7, 6,5$  Hz, 1H), 4,08 – 3,97 (m, 1H), 3,79 (d,  $J = 16,7$  Hz, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,32 (sl, 1H), 3,21 (sl, 1H), 3,08-3,03 (m, 3H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 3H), 1,32 – 1,17 (m, 4H), 0,87 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). **HRMS (ESI)**:  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3$  [(M+H)] $^+$ : 551,3016, encontrado: 551,3021.



**N-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fenil-2-(1-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il)etil)octanamida (58d)**: Sintetizado a partir de amina **50a** e ácido octanóico (10  $\mu$ L), purificado por cromatografia preparativa (Hex:AcOEt, 30%) e obtido com 62% de rendimento (0,035 g, 0,03 mmol) como um bastão sólido amarelo claro, p.f. 163-164  $^{\circ}$ C. **RMN  $^1$ H** (400 MHz, MeOD- $d_4$ , *mistura de rotâmeros*)  $\delta$  7,52 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 7,23 – 7,13 (m, 3H), 7,08 – 7,05 (m, 3H), 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,72 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 1H), 4,60 (dd,  $J$  = 13,5, 5,9 Hz, 1H), 4,35 (dd,  $J$  = 13,5, 5,9 Hz, 1H), 3,82 (d,  $J$  = 17,5 Hz, 1H), 3,76 – 3,62 (m, 1H), 3,52 (d,  $J$  = 17,5 Hz, 1H), 3,37 – 3,26 (m, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,96 – 2,81 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 2H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,85 – 1,68 (m, 1H), 1,58 – 1,47 (m, 2H), 1,46 – 1,30 (m, 2H), 1,26 – 1,08 (m, 17H), 0,87 – 0,85 (m, 1H), 0,71 – 0,77 (m, 4H). **RMN  $^{13}$ C** (101 MHz, MeOD- $d_4$ , *mistura de rotâmeros*)  $\delta$  175,4; 168,3; 152,4; 140,2; 139,9; 139,0; 135,0; 128,8; 128,6; 128,3; 127,2; 122,9; 122,7; 120,9; 120,8; 120,6; 110,2; 101,9; 52,8; 50,9; 49,2; 46,4; 41,1; 32,9; 31,9; 31,5; 28,9; 28,8; 27,5; 27,4; 24,9; 24,7; 23,9; 22,3; 13,0. **DEPT135** (101 MHz, MeOD- $d_4$ , *mistura de rotâmeros*)  $\delta$  128,8 (CH); 128,6 (CH); 127,5 (CH); 122,9 (CH); 120,9 (CH); 120,8 (CH); 120,7 (CH); 120,6 (CH); 110,2 (CH); 101,9 (CH); 52,7 (CH<sub>2</sub>); 49,1(CH<sub>2</sub>); 46,4 (CH<sub>2</sub>); 41,1 (CH); 32,9 (CH<sub>2</sub>); 31,9(CH<sub>2</sub>); 31,5 (CH<sub>2</sub>); 28,9 (CH); 28,8(CH<sub>2</sub>); 27,5 (CH<sub>2</sub>); 24,9 (CH<sub>2</sub>); 24,7 (CH<sub>2</sub>); 23,9 (CH<sub>2</sub>); 22,3 (CH<sub>2</sub>); 13,0 (CH). **HRMS (ESI)**:  $m/z$  calculado para C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 573,3799, encontrado: 573,3796.

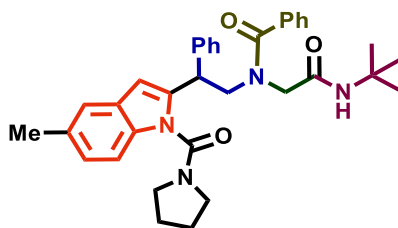


**N-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-N-(2-fenil-2-(1-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il)etil)ciclobutanacarboxamida (58e):** Sintetizado a partir de amina **50a** e ácido ciclobutanóico (10  $\mu$ L), purificado por cromatografia preparativa (Hex:AcOEt, 30%) e obtido com 22% de rendimento (0,012 g, 0,01 mmol) como um sólido marron pegajoso. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, MeOD- $d_4$ , mistura de rotâmeros):  $\delta$  7,53 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 7,07 – 6,98 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,60 (dd,  $J = 13,3, 6,4$  Hz, 1H), 4,34 (dd,  $J = 13,3, 6,4$  Hz, 1H), 4,11 – 4,06 (m, 1H), 3,83 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1H), 3,76 – 3,65 (m, 3H), 3,53 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,98 – 2,81 (m, 1H), 2,07 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,87 – 1,62 (m, 4H), 1,51 – 1,30 (m, 4H), 1,27 (s, 9H), 0,80-0,78 (m, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, MeOD- $d_4$ , mistura de rotâmeros)  $\delta$  176,4; 168,3; 152,5; 140,2; 139,2; 135,0; 128,7; 127,9; 127,8; 127,5; 122,9; 120,9; 120,8; 120,7; 110,1; 101,8; 52,4; 50,9; 49,4; 46,4; 42,7; 40,9; 37,2; 36,2; 27,5; 27,4; 25,6; 24,7; 24,5; 24,2; 23,9; 17,3. **DEPT135** (101 MHz, MeOD- $d_4$ , mistura de rotâmeros)  $\delta$  128,7(CH); 128,3(CH); 127,5(CH); 127,2(CH); 122,9(CH); 120,9(CH); 120,8(CH); 120,7(CH); 110,1(CH); 101,8(CH); 52,4(CH $_2$ ); 49,4(CH $_2$ ); 46,4(CH $_2$ ); 42,7(CH $_2$ ); 40,9(CH); 37,2(CH), 28,0 (CH); 27,5(CH $_2$ ), 27,4(CH $_2$ ), 25,6(CH $_2$ ), 24,7(CH $_2$ ), 23,9(CH $_2$ ), 17,3 (CH $_2$ ).

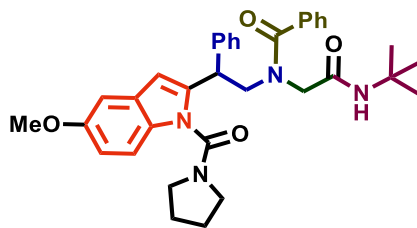


**N-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-4-iodo-N-(2-fenil-2-(1-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il)etil)benzamida (58f):** Sintetizado a partir de amina **50a** e ácido 4-iodobenzoico (0,025 g), purificado por cromatografia preparativa (Hex:AcOEt, 50%) e obtido com 31% de rendimento (0,019 g, 0,03 mmol) como um sólido branco, p. f. 149 - 152  $^{\circ}\text{C}$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , mistura de rotâmeros)  $\delta$  7,74 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,63 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,31 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 2H), 7,19 (t,  $J =$

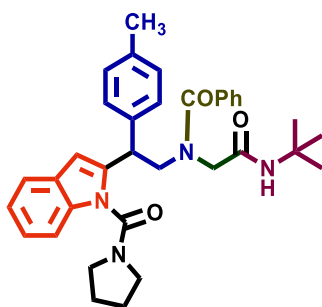
7,5 Hz, 3H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 6,86 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,80 (sl, 1H), 4,87 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,30 (dd,  $J = 13,3, 6,0$  Hz, 1H), 3,94-3,96 (m, 1H), 3,62 (d,  $J = 17,4$  Hz, 1H), 3,41- 3,33 (m, 1H, sobreposto ao sinal de água), 3,31 (d,  $J = 17,4$  Hz, 1H), 3,21-3,12 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 1,82 – 1,64 (m, 2H), 1,71 – 1,67 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,17 (s, 9H), 0,93 – 0,76 (m, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO- $d_6$ , mistura de rotâmeros)  $\delta$  171,3; 167,3; 151,3; 140,5; 139,8; 137,5; 137,4; 134,8; 137,4; 136,6; 134,9; 129,1; 128,9; 128,8; 128,6; 127,8; 127,6; 123,2; 123,0; 121,3; 121,2; 121,1; 110,9; 101,5; 96,3; 52,8; 50,7; 49,7; 47,6; 46,8; 40,8; 29,0; 25,1; 24,4. **DEPT135** (101 MHz, DMSO- $d_6$ , mistura de rotâmeros)  $\delta$  137,5 (CH); 137,4 (CH); 128,9 (CH); 128,8 (CH); 128,6 (CH); 127,6 (CH); 123,2 (CH); 123,0 (CH); 121,3 (CH); 121,2 (CH); 121,1 (CH); 110,9 (CH); 101,5 (CH); 52,8 (CH $_2$ ); 49,7 (CH $_2$ ); 47,6 (CH $_2$ ); 46,8 (CH $_2$ ); 40,8 (CH); 29,0 (CH); 25,1 (CH $_2$ ); 24,4 (CH $_2$ ). **HRMS (ESI)**: m/z calculado para C $_{34}$ H $_{37}$ N $_4$ O $_3$  [(M+H)] $^+$ : 677,1983, encontrado: 677,1984.



**N-(2-(terc-butilamino)-2-oxoetil)-N-(2-(5-metil-1-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il)-2-feniletil)benzamida (58g)**: Sintetizado a partir da amina **50b** (0,035 g), purificado por cromatografia preparativa (Hex:AcOEt, 50%) e obtido com 45% de rendimento (0,022 g, 0,05 mmol) como um sólido branco, p.f. 158 - 159 °C. **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, MeOD- $d_4$ , mistura de rotâmeros):  $\delta$  7,41 – 7,31 (m, 9H), 7,23 – 7,19 (m, 2H), 7,14 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,01 – 6,95 (m, 1H), 6,89 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,92 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,46 (dd,  $J = 13,6, 6,3$  Hz, 1H), 4,25 – 3,99 (m, 1H), 3,81 (d,  $J = 17,3$  Hz, 1H), 3,50 – 3,34 (m, 2H), 3,29 – 3,13 (m, 1H), 2,96 – 2,91 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,88 – 1,86 (m, 1H), 1,75 -1,71 (m, 1H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,02 – 0,84 (m, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO- $d_6$ , mistura de rotâmeros)  $\delta$  172,0; 167,5; 151,5; 140,7; 137,3; 133,4; 129,9; 129,7; 129,5; 128,9; 128,8; 128,7; 128,1; 127,6; 127,0; 126,4; 124,5; 124,4; 120,9; 120,8; 110,7; 101,1; 52,8; 50,7; 49,6; 47,6; 46,7; 29,0; 28,8; 25,1; 24,4; 21,4. **HRMS (ESI)**: m/z calculado para C $_{35}$ H $_{40}$ N $_4$ O $_3$  [(M+H)] $^+$  : 565,3173, encontrado: 565,3179.

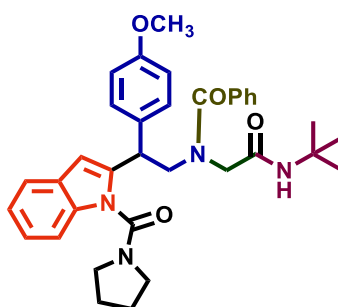


***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-*N*-(2-(5-metoxi-1-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il)-2-feniletil)benzamida (58h):** Sintetizado a partir da amina **50c** (0,036 g), purificado por cromatografia preparativa (Hex:AcOEt, 60%), e obtido com 41% de rendimento (0,023 g, 0,04 mmol) como um sólido amarelo, p. f. 182 - 184 °C. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>, *mistura de rotâmeros*) δ 7,41 – 7,29 (m, 8H), 7,15 – 7,13 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,92 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,45 (dd, *J* = 13,2, 6,3 Hz, 1H), 4,23 – 3,98 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 – 3,60 (m, 2H), 3,53 – 3,33 (m, 1H), 3,28 – 3,15 (m, 1 H), 2,95 – 2,90 (m, 1H), 1,97 – 1,93 (m, 1H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,62 – 1,61 (m, 1H), 1,57 – 1,45 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 1,03 – 0,81 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>, *mistura de rotâmeros*) δ 174,7; 169,9; 156,2; 141,1; 140,4; 137,1; 136,1; 133,4; 131,0; 130,3; 129,6; 129,4; 129,0; 128,3; 127,6; 126,9; 126,0; 113,4; 112,4; 112,3; 111,8; 103,9; 55,8; 52,9; 50,2; 49,3; 47,9; 47,4; 41,9; 28,7; 25,8; 24,9. **HRMS (ESI):** *m/z* calculado para C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [(M+H)]<sup>+</sup> : 581,3122, encontrado: 581,3125.



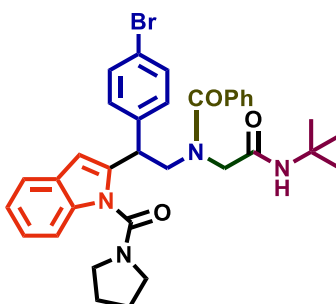
***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-*N*-(2-(4-metilfenil)-2-(1-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il)etil) benzamida (58i):** Sintetizado a partir da amina **50d** (0,035 g), purificado por cromatografia preparativa (Hex:AcOEt, 50%) e obtido com 40% de rendimento (0,020 g, 0,04 mmol) como um sólido amarelo, p.f. 155 – 157 °C . **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>, *mistura de rotâmeros*) δ 7,50 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,35-7,19 (m, 3H), 7,09 – 6,94 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,67 (sl, 1H), 4,81 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, sobreposto ao sinal de água residual), 4,37 (dd, *J* = 13,4, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 1H ), 3,69 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,41 – 3,25 (m, 2H), 3,18 – 3,08 (m, 1H), 2,88-2,76 (m,1H), 2,19 (s, 3H), 1,87 – 1,83 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,40 – 1,38 (m, 1H), 1,10

(s, 9H), 0,91 – 0,71 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>, mistura de rotâmeros) δ 173,7; 168,1; 152,6; 139,7; 137,0; 136,1; 129,3; 129,1; 128,9; 128,6; 128,5; 128,2; 127,9; 127,7; 126,7; 126,0; 122,8; 122,7; 121,3; 120,8; 120,7; 120,6; 110,0; 101,4; 53,8; 52,1; 50,8; 47,0; 46,4; 40,4; 27,8; 24,7; 23,9; 19,7. **HRMS (ESI)**: m/z calculado para C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)]<sup>+</sup> : 565,3174, encontrado: 565,3176.

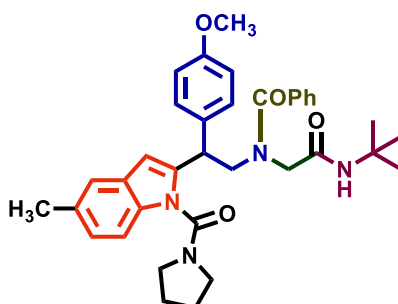


***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-*N*-(2-(4-metoxifenil)-2-(1-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il)etil)benzamida (58)**. Sintetizado a partir da amina **50e** (0,04 g), purificado por cromatografia preparativa (Hex:AcOEt, 50%) e obtido com 54% de rendimento (0,03 g, 0,05 mmol) como um sólido amarelo, p.f. 117 °C – 118 °C. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>, mistura de rotâmeros) δ 7,48 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 5H), 7,12 – 6,94 (m, 9H), 6,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,49 (dd, *J* = 14,3, 5,9 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 14,3, 5,9 Hz, 1H), 4-08-3,88 (m, 1H), 3,73 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,41 – 3,26 (m, 1H), 3,24 – 3,11 (m, 1H), 2,86-2,6 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,86 – 1,75 (m, 1H), 1,74 – 1,52 (m, 1H), 1,43-1,33 (m, 1H), 1,14 (s, 9H), 1,01 – 0,69 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>, mistura de rotâmeros) δ 175,1; 169,4; 160,8; 154,0; 141,3; 137,6; 136,8; 136,5; 136,3; 133,3; 132,6; 131,2; 130,9; 130,8; 129,7; 129,5; 128,1; 127,5; 124,3; 124,2; 122,3; 122,1; 115,4; 115,2; 111,5; 102,8; 55,9; 53,6; 50,9; 49,3; 47,9; 41,5; 29,0; 26,3; 25,5. **DEPT135** (101 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>, mistura de rotâmeros) δ 131,2; 130,8; 129,7; 129,5; 128,1; 127,5; 124,3; 124,2; 122,3; 122,1;

115,4; 115,2; 111,5; 102,8; 55,9; 53,6; 50,9; 49,3, 47,9; 41,5; 29,0; 26,2; 25,5. HRMS (ESI): m/z calculado para C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 581,3128, encontrado: 581,3116.

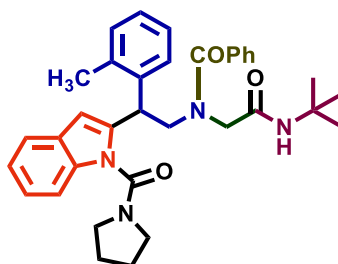


**N-(2-(4-bromofenil)-2-(1-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il)etil)-N-(2-(tert-butilamino)-2-oxoetil)benzamida (58k).** Sintetizado a partir da amina **50f** (0,04 g), purificado por cromatografia preparativa (Hex:AcOEt, 50%) e obtido com 42% de rendimento (0,03 g, 0,05 mmol) como um sólido amarelo, p.f. 127 °C – 128 °C. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>, mistura de rotâmeros) δ 7,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 8H), 7,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,34 (s, 1H, *NH*), 4,86 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H) 4,37 (dd, *J* = 13,2, 6,5 Hz, 1H), 4,08 – 4,04 (m, 1H), 3,76 – 3,67 (m, 1H), 3,45 – 3,28 (m, 1H), 3,16 – 3,08 (m, 1H), 2,91 – 2,77 (m, 2H), 1,88 – 1,83 (m, 1H), 1,67 – 1,61 (m, 1H), 1,57 – 1,53 (m, 1H), 1,45 – 1,40 (m, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,95 – 0,74 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>, mistura de rotâmeros) δ 173,7; 167,9; 152,6; 140,1; 139,4; 136,1; 135,0; 132,3; 129,3; 129,2; 128,7; 128,4; 128,2; 128,0; 127,9; 127,4; 126,6; 125,9; 122,8; 120,8; 120,7; 113,1; 110,0; 101,6; 52,0; 50,8; 49,2; 48,2; 47,9; 40,8; 27,5; 27,4; 24,7. **DEPT135** (100 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>, mistura de rotâmeros) δ 132,3(CH); 129,3(CH); 129,2; 128,7(CH); 128,4(CH); 128,2(CH); 127,9(CH); 127,4(CH); 126,6(CH); 125,9(CH); 122,8(CH); 120,8(CH); 110,0(CH); 101,6 (CH); 52,0 (CH<sub>2</sub>); 49,2 (CH<sub>2</sub>); 48,2 (CH<sub>2</sub>); 47,9 (CH<sub>2</sub>); 40,8 (CH); 27,5 (CH<sub>2</sub>); 27,4 (CH<sub>2</sub>); 24,7 (CH<sub>2</sub>). HRMS(ESI): m/z calculado para C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 628,2049; encontrado: 629,2128.



**N-(2-(tert-butilamino)-2-oxoetil)-N-(2-(4-metoxifenil)-2-(5-metil-1-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il)etil)benzamida(58k):** Sintetizado a partir da amina **50f** (0,04

g), purificado por cromatografia preparativa (Hex:AcOEt, 50%) e obtido com 43% de rendimento (0,026 g, 0,03 mmol) como um sólido amarelo, p.f. 115 °C - 117 °C. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>, mistura de rotâmeros) δ 7,45 – 7,29 (m, 6H), 7,25 – 7,08 (m, 2H), 7,05-6,96 (m, 1H), 6,95 – 6,84 (m, 1H), 6,88 – 6,71 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,22 – 3,90 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,55 – 3,36 (m, 1H), 3,19 – 2,88 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,10 – 1,9 (m, 2H), 2,02 – 1,85 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,60-1,56 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,10 – 0,79 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>, mistura de rotâmeros) δ 175,0; 169,3; 160,7; 154,2; 141,2; 137,5; 134,8; 133,3; 131,6; 131,4; 131,0; 130,7; 129,6; 129,4; 128,3; 127,4; 126,6; 125,6; 125,4; 121,8; 115,2; 115,0; 111,1; 102,4; 55,8; 53,3; 50,7; 49,6; 48,8; 47,8; 41,4; 28,9; 26,1; 25,4; 21,4. **DEPT135** (101 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>, mistura de rotâmeros) δ 131,0(CH); 129,6(CH); 127,4(CH); 125,4(CH); 121,8(CH); 115,0(CH); 111,1(CH); 102,4(CH); 55,8(CH); 53,3(CH<sub>2</sub>); 49,6(CH<sub>2</sub>); 48,8(CH<sub>2</sub>); 47,8(CH<sub>2</sub>); 41,4(CH); 28,9(CH); 26,1(CH<sub>2</sub>); 25,4(CH<sub>2</sub>); 21,4(CH). HRMS (ESI): m/z calculado para C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[(M+H)]<sup>+</sup> : 595,3295, encontrado: 595,3295.

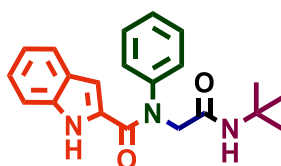


**N-(2-(*tert*-butylamino)-2-oxoetil)-N-(2-(1-(pirrolidina-1-carbonil)-1H-indol-2-il)-2-(*o*-tolil)etil)benzamida(58I):**Sintetizado a partir da amina **50d** (0,035 g), purificado por cromatografia preparativa (Hex:AcOEt, 50%) e obtido com 39% de rendimento (0,02 g, 0,02 mmol) como um sólido amarelo, p.f. 126 - 129°C. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>, mistura de rotâmeros) δ 7,63 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 6H), 7,25 (d, *J* = 7,5 Hz), 7,21 – 7,11 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 13,2, 7,5 Hz, 1H), 4,18 – 4,09 (m, 1H), 3,87 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,81 – 3,76 (m, 1H); 3,54 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,40-2,23 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,53-1,50 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 0,92 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>, mistura de rotâmeros) δ 173,9; 167,9; 152,6; 139,9; 138,5; 136,9; 136,1; 135,1; 130,5; 130,4; 129,4; 129,3; 128,6; 128,3; 128,0; 127,9; 127,7; 127,0; 126,7; 126,5; 126,2; 125,9; 122,8; 122,7; 120,8; 120,6; 109,9; 102,5; 51,8; 50,8; 49,3;

47,6; 46,5; 36,8; 27,4; 24,8; 23,9; 18,4. **DEPT135** (100 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>, mistura de rotâmeros)  $\delta$  130,4(CH); 129,49CH); 129,3(CH); 128,3(CH); 128,0(CH); 127,0(CH); 126,5(CH); 126,2(CH); 125,9(CH); 122,7(CH); 120,8(CH); 120,6(CH); 109,9(CH); 102,5(CH); 51,8 (CH<sub>2</sub>); 49,3 (CH<sub>2</sub>); 47,6(CH<sub>2</sub>); 46,5 (CH<sub>2</sub>); 36,8 (CH); 27,4 (CH); 24,8 (CH<sub>2</sub>); 23,9(CH<sub>2</sub>); 18,4(CH). HRMS (ESI): m/z calculado para C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 565,3173, encontrado: 565,3176.

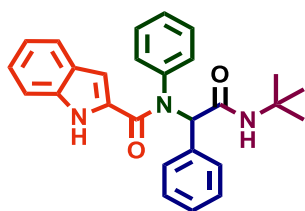
### 5.2.8. Procedimento Geral E: Síntese dos produtos de ugi da Série A (59a-d), Série B (60a, 60d) e Série C (63a, 63 c):<sup>165</sup>

Em um tubo selado, uma mistura de ácido carboxílico (**56b**, 0,5 mmol, 0,08 g ou **56c**, 0,1 mmol, 0,017 g), amina (**50g**, **50h**, **62** ou **65**, 0,5 mmol), paraformaldeído (**20d**, 0,5 mmol, 0,015 g) ou benzaldeído (**20c**, 51  $\mu$ L) e isocianeto de *t*-butila (**57a**, 0,5 mmol, 56,5  $\mu$ L) ou *N*-butila (**57b**, 0,5 mmol, 53  $\mu$ L) em MeOH (1 mL) foi agitada à t.a. por 24h. Em seguida, a mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo purificado por coluna cromatográfica ou cromatografia preparativa (Hex:AcOEt 40%) em cada caso, levando aos produtos de interesse.



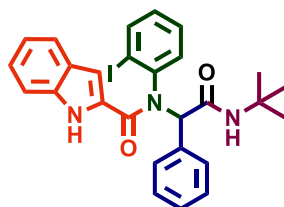
#### ***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-*N*-fenil-1H-indol-2-carboxamida (59a):<sup>165</sup>**

Sintetizado a partir de anilina (**50g**, 45,6  $\mu$ L), paraformaldeído e isocianeto de *t*-butila, obtido como um sólido levemente amarelado, p.f. 206 °C - 208 °C, com 87% de rendimento (0,127 g). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,44 (s, 1H, *NH*), 7,47 – 7,34 (m, 3H), 7,32 – 7,27 (m, 4H), 7,18 – 7,14 (m, 1H), 6,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,24 (s, 1H, *NH*), 4,34 (s, 2H), 1,29 (s, 9H). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  167,8; 162,7; 142,8; 135,5; 130,1; 129,0; 128,6; 128,4; 127,6; 125,0; 122,4; 120,5; 111,6; 108,2; 56,5; 51,4; 28,8.



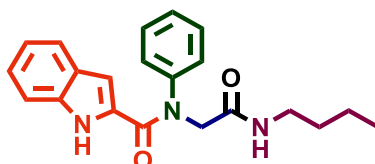
***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)-*N*-fenil-1H-indol-2-carboxamida (59b):**<sup>165</sup>

Sintetizado a partir de anilina (50g, 45,6 µL), benzaldeído e isocianeto de *t*-butila, obtido como um sólido branco, p. f. 204,5 °C – 206,8 °C, com 64% de rendimento (0,136 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *presença de rotâmeros*) δ 9,28 (s, 1H, NH), 7,27 – 7,10 (m, 13H), 6,92 – 6,88 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 1,27 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *presença de rotâmeros*) δ 168,6; 162,3; 140,0; 135,3; 134,5; 131,2; 130,4; 130,2; 130,0; 129,3; 129,0; 128,7; 128,5; 128,4; 128,3; 127,7; 127,0; 124,7; 122,4; 120,1; 111,5; 107,7; 67,2; 51,7; 28,7.



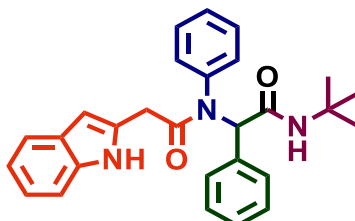
***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-feniletil)-*N*-(2-iodofenil)-1H-indol-2-carboxamida**

**(59c):**<sup>175</sup> Sintetizado a partir de 2-iodoanilina (50h, 0,109 g), benzaldeído e isocianeto de *t*-butila, obtido como um sólido amarelo, com 52% de rendimento (0,143 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *mistura de rotâmeros*): δ 9,65 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 4H), 7,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 5H), 7,3 – 6,97 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,89 (s, 1H, NH), 5,11 (s, 1H), 1,32 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *mistura de rotâmeros*) δ 169,0; 162,4; 141,9; 140,3; 135,9; 133,4; 132,4; 131,5; 130,4; 129,9; 129,8; 129,6; 129,3; 128,9; 128,8; 127,5; 124,8; 122,5; 121,2; 120,2; 112,4; 111,8; 109,6; 107,5; 66,9; 51,7; 28,8.

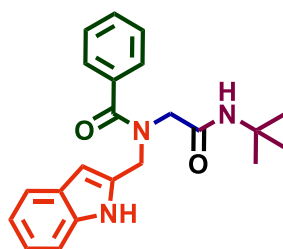


***N*-(2-(butilamino)-2-oxoetil)-*N*-feni-1H-indol-2-carboxamida (59d):** Sintetizado a partir de anilina, paraformaldeído e isocianeto de *N*-butila, obtido como um sólido levemente amarelado, p. f. 159 °C – 161 °C, com 94% de rendimento (0,16 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,59 (s, 1H, NH), 7,97 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m,

5H), 7,39 (d,  $J = 8,0$ , Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,12 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,90 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 5,21 (s, 1H, *NH*), 4,38 (s, 2H), 3,08 (dd,  $J = 12,7, 6,8$  Hz, 2H), 1,42 – 1,33 (m, 2H), 1,29 – 1,19 (m, 3H), 0,85 (t,  $J = 7,3$  Hz, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  167,9; 161,9; 143,9, 136,0; 130,2; 130,0; 129,0; 128,7; 127,2; 124,0; 121,9; 120,1; 112,6; 106,3; 53,8; 38,7; 31,7; 19,9; 14,1. HRMS (ESI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$  [(M+H)] $^+$  : 350,1863, encontrado: 350,1859.

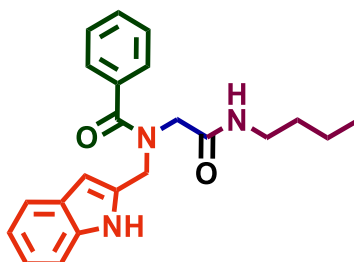


***N*-(2-(butilamino)-2-oxoetil)-*N*-feni-1H-indol-2-carboxamida (59i)**: Sintetizado a partir do ácido **59c**, benzaldeído e isocianeto de *t*-butila, obtido como um sólido amarelado, p. f. 139,1 °C – 140,8 °C, com 82% de rendimento (0,036 g). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,27 (s, 1H), 7,39 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,18 – 7,05 (m, 8H), 7,01 (d,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 6,96 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 5,88 (s, 1H, *NH*), 5,45 (s, 1H), 3,55 (s, 2H), 1,26 (s, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,7; 168,7; 139,8; 136,3; 134,4; 132,2; 130,3; 129,0; 128,5; 128,5; 128,4; 128,2; 121,2; 119,8; 119,4; 110,9; 100,8; 66,2; 51,8; 34,2; 28,7.

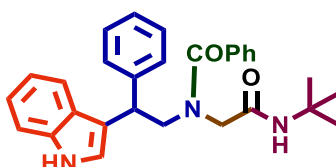


***N*-((1H-indol-2-il)metil)-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)benzamida (60a)**  
Sintetizado a partir da amina **62** (0,07 g, 0,5 mmol), paraformaldeído, ácido benzóico (**56a**) e isocianeto de *t*-butila (**57a**, 56  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol), obtido como um sólido amarelado, com 91% de rendimento (0,17 g). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , mistura de 3 rotâmeros):  $\delta$  11,08 (s, 1H, *NH*), 7,61 – 7,34 (m, 7H), 7,07 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 1,24 (s, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz, DMSO- $d_6$ , mistura de 3 rotâmeros).  $\delta$  171,8; 167,7; 136,9; 136,8; 135,2; 135,1; 133,3; 130,0; 129,9; 129,0; 128,9; 128,7; 127,0; 126,8; 121,4; 119,5; 111,7; 101,4; 51,3; 50,9; 43,3;

28,8. HRMS (ESI): m/z calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)]<sup>+</sup> : 364,2020, encontrado: 364,2016.

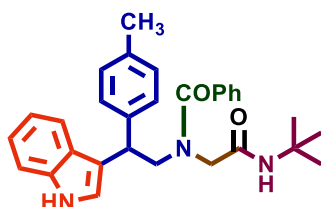


**N-((1H-indol-2-yl)methyl)-N-(2-(butilamino)-2-oxoetil)benzamida (70d):** Sintetizado a partir da amina **73** (0,07 g, 0,5 mmol), paraformaldeído, ácido benzóico (**56a**, 0,06 g) e isocianeto de *n*-butila, obtido como um sólido amarelado, com 89% de rendimento (0,17 g). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *mistura de 2 rotâmeros*): δ 11,0 (s, 1H, NH), 7,85 – 7,83 (m, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 4H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,05 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,10 – 3,02 (m, 4H), 1,28 – 1,15 (m, 4H), 0,85 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *mistura de 2 rotâmeros*) δ 171,8; 168,0; 136,9; 136,6; 136,3; 135,3; 135,0; 130,1; 129,9; 128,8; 128,3; 127,1; 121,4; 120,1; 119,5; 111,8; 101,4; 51,0; 43,0; 31,7; 31,5; 19,9; 14,0. HRMS (ESI): m/z calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)]<sup>+</sup> : 364,2020, encontrado: 364,2025.



**N-(2-(1H-indol-3-yl)-2-feniletil)-N-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)benzamida (63a):** Sintetizado a partir da amina **65a** (0,12 g, 0,5 mmol), paraformaldeído e isocianeto de *t*-butila, obtido como um sólido branco, p. f. 118,7 °C – 119,8 °C, com rendimento de 82% (0,19 g). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *presença de rotâmeros*) δ 11,0 (s, 1H, NH), 7,61 – 7,53 (m, 1H), 7,6 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 6H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 7,12 – 6,96 (m, 3H), 6,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,76 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 13,2, 6,9 Hz, 1H), 4,0 – 3,9 (m, 2H), 3,62 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,27 (m, 9H). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *presença de rotâmeros*) δ 171,9; 167,7; 143,6; 137,5; 136,9; 136,8; 133,2; 130,0; 129,7; 129,4; 129,0; 128,7; 128,6; 127,2; 127,0; 126,9; 126,8; 126,5; 122,5; 121,6; 119,0; 118,8; 115,9; 115,3; 111,9; 52,5; 50,8; 50,7; 29,0. **DEPT135** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *presença de rotâmeros*) δ 133,2 (CH); 130,0

(CH); 129,7 (CH); 129,4 (CH); 129,0 (CH); 128,7(CH); 128,6(CH); 127,0(CH), 126,8(CH); 126,5(CH); 122,5(CH); 121,6(CH); 119,0(CH); 118,9(CH); 111,9(CH); 52,5 (CH<sub>2</sub>); 48,0 (CH<sub>2</sub>); 41,4 (CH); 29,0 (CH). HRMS (ESI): m/z calculado para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)]<sup>+</sup> : 454,2489, encontrado: 454,2497.

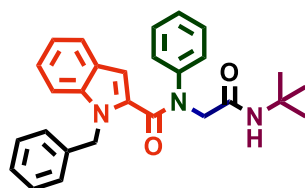


### ***N*-(2-(1H-indol-3-yl)-2-(*p*-tolil)etil)-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)benzamida**

**(63b):** Sintetizado a partir da amina **65b** (0,13 g, 0,5 mmol), sendo obtido como um sólido branco, p. f. 106,3 – 108,5 °C, com rendimento de 65% (0,14 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *mistura de rotâmeros*): δ 10,93 (s, 1H, *NH*), 7,46 – 7,38 (m, 4H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 7,09 – 7,01 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,91 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,71 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,42 – 4,35 m, 1H), 4,16 (dd, *J* = 13,3, 7,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,85 (m, 1H), 3,59 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,15 (s, 9H). **RMN**<sup>13</sup>**C** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *presença de rotâmeros*) δ 171,8; 167,6; 140,6; 139,6; 137,4; 136,7; 135,6; 129,7; 129,4; 129,2; 128,6; 128,4; 127,2; 127,0; 126,5; 122,4; 121,5; 119,1; 118,7; 116,0; 115,5; 111,9; 52,5; 50,9; 41,0; 29,5; 29,00; 21,1. HRMS (ESI): m/z calculado para C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)]<sup>+</sup> : 468,2646, encontrado: 468,2649.

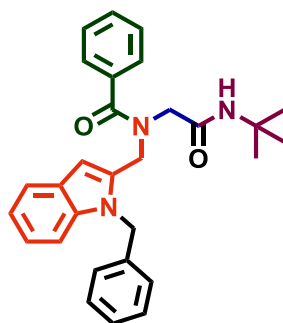
### **5.2.9. Procedimento Geral F:<sup>169</sup> *N*-benzilação dos compostos 59a e 60a**

Uma suspensão do mimético apropriado (0,15 mmols), DMF e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,08 g, 0,23 mmols) foi aquecida sob refluxo por 24 h. Após este período, o bruto reacional foi concentrado em vácuo e extraído na sequência com AcOEt ( 3x 10 mL). A fase orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, concentrada em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia preparativa (Hex:AcOEt 20%) levando ao produto de interesse em cada caso.



### **1-benzil-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-*N*-fenil-1H-indol-2-carboxamida (59f)**

Sintetizado a partir de **59f** (0,052 g) e obtido como um sólido amarelo, p. f. 138 °C – 139,0°C, com 68% de rendimento (0,045 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *mistura de rotâmeros*) δ 7,55 – 7,35 (m, 3H), 7,34 – 7,23 (m, 4H), 7,22 – 7,13 (m, 4H), 7,1 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,05 – 7,02 (m, 5H); 6,87 – 6,84 (m, 2H), 6,18 (s, 1H, *NH*), 6,13 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 1,26 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *mistura de rotâmeros*) δ 167,6; 164,3; 143,8; 138,5; 138,0; 134,9; 130,6; 129,7; 129,4; 128,7; 128,2; 127,9; 127,5; 127,4; 126,9, 126,8; 126,7; 125,9; 124,4; 122,2, 120,4; 116,6, 109,9; 55,7; 47,4; 29,7; **DEPT135** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *mistura de rotâmeros*) δ 129,4(CH); 128,7(CH); 127,9(CH); 127,5(CH); 126,9(CH); 126,7 (CH); 124,4(CH); 122,2(CH); 120,4(CH); 109,9 (CH); 55,7(CH<sub>2</sub>); 47,3 (CH<sub>2</sub>); 28,7 (CH). HRMS (ESI): *m/z* calculado para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)]<sup>+</sup> : 440,2333, encontrado: 440,2339.



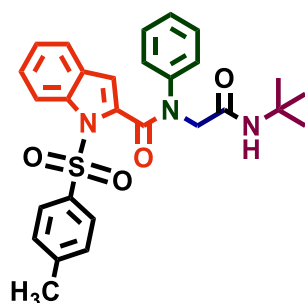
***N*-((1-benzil-1H-indol-2-il)metil)-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)benzamida (**60b**)**

Sintetizado a partir de **60a** (0,054 g) e obtido como um sólido amarelo, p. f. 158 °C – 160 °C, com 45% de rendimento (0,03 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *presença de rotâmeros*) δ 7,58 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,27 – 7,25 (sl, 5H), 7,14 – 7,01 (sl, 2H), 7,08 – 7,02(m, 1H); 6,89 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 6,54 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,23 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, *presença de rotâmeros*) δ 174,4; 169,2; 139,8; 139,5; 136,9; 135,3; 129,8; 128,9; 128,1; 127,9; 127,6; 126,7; 126,5; 126,0; 125,7; 125,4; 123,3, 121,9; 120,2; 119,6; 109,8; 105,9; 52,2; 50,9; 47,4; 42,2; 28,8. **DEPT135** (101 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 129,3 (CH), 128,9(CH), 128,1(CH), 127,8(CH), 127,4(CH), 126,7(CH), 123,3(CH), 121,5(CH), 120,9(CH), 111,1(CH), 105,8(CH), 47,5(CH<sub>2</sub>), 46,0(CH<sub>2</sub>), 42,2(CH<sub>2</sub>), 28,8 (CH). HRMS (ESI): *m/z* calculado para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [(M+H)]<sup>+</sup> : 454,2489, encontrado: 454,2495.

**5.2.10. Procedimento Geral G:<sup>176</sup> *N*-proteção de **59a** e **60a** com tosil ou Boc**

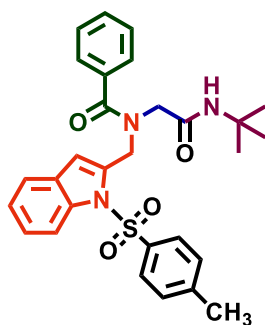
NaH (60% em óleo mineral, 0,006 g, 0,23 mmol) foi adicionado, em porções, a uma solução de **59a**, **60a** ou **63a** (0,15 mmol) em DMF anidro (0,5 mL) em um balão de 10 mL de duas vias em banho de gelo purgado com N<sub>2</sub>. A mistura foi

agitada à temperatura ambiente durante 1h. Após resfriamento a 0°C novamente, adicionou-se uma solução de TsCl (0,04 g, 0,23 mmol) ou Boc<sub>2</sub>O (0,05 g, 0,23) em DMF e a mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas. Após esse período, solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2x20 mL) foi adicionada, o bruto reacional extraído com AcOEt (3x5 mL), a fase orgânica combinada, lavada com solução saturada de NaCl (1x5 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, concentrada em vácuo e purificada por cromatografia preparativa levando aos produtos desejados.



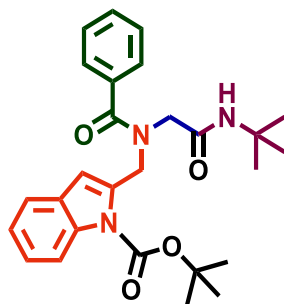
***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-*N*-fenil-1-tosil-1H-indol-2-carboxamida (59f):**

Sintetizado a partir de **59a** (0,052 g), obtido como sólido levemente amarelado, p. f. 153 °C – 156°C, com 55% de rendimento (0,04 g). **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, presença de rotâmeros) δ 8,2 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (sl, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 9H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,42 (sl, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,28 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, presença de rotâmeros) δ 167,3; 162,6; 146,1; 144,1; 143,4; 136,0; 134,9; 130,4; 130,3; 129,9; 129,6; 129,0; 128,6; 128,0; 127,8; 126,0; 124,2; 122,6; 121,9; 120,1; 114,1; 112,6; 106,1; 54,1; 50,9; 50,7, 28,9; 21,5. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [(M+H)]<sup>+</sup> : 504,1951, encontrado: 504,1949.



***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-*N*-((1-tosil-1H-indol-2-il)metil)benzamida (60c)**

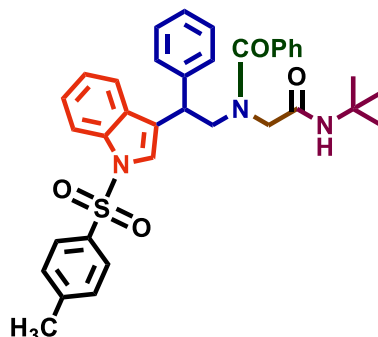
Sintetizado a partir de **60a** (0,054 g) e obtido como um sólido branco, p. f. 176 °C – 178°C, com 41% de rendimento (0,03 g). **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, presença de rotâmeros) δ 7,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 3H), 7,62 – 7,52 (m, 3H), 7,49 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). **RMN<sup>13</sup>C** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, presença de rotâmeros) δ 171,9; 167,5; 146,0; 137,3; 136,9; 136,4; 136,1; 135,0; 130,8; 130,3; 129,7; 129,5; 128,9; 128,2; 127,2; 126,7; 126,5; 126,3; 125,2; 124,3; 121,6; 114,4; 109,7; 52,5; 50,8; 45,1; 29,0; 21,5. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [(M+H)]<sup>+</sup> : 518,2108, encontrado: 518,2109.



***Tert*-butil 2-((*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)benzamido)metil)-1H-indol-1-carboxilato (60e):**

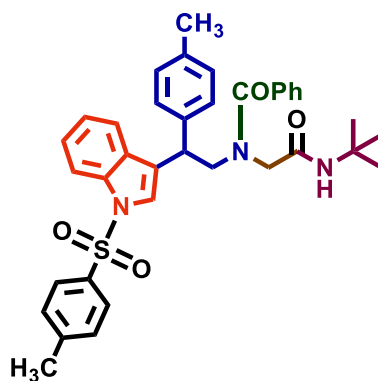
Sintetizado a partir de **60a** (0,054 g) e Boc<sub>2</sub>O (0,07 g), obtido como um sólido marrom claro grudento, com 37% (0,02 g) de rendimento. **RMN<sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, presença de rotâmeros de amidas e do Boc) δ 8,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,66 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,46 – 7,41 (m, 3H), 7,29-7,20 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,66 (s, 9H), 1,24 (s, 9H). **RMN<sup>13</sup>C** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, presença de rotâmeros de amidas e do Boc) δ 171,9; 167,6; 150,2; 137,9; 137,0; 136,8; 136,7; 130,2; 129,9; 129,1; 129,0; 128,8; 128,6; 127,2; , 126,7; 124,4; 123,4; 123,3; 120,9; 120,7; 115,5; 107,3; 84,9; 52,5; 50,8; 46,0, 29,0; **DEPT135** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, presença de rotâmeros de amidas e do Boc) δ 130,2(CH); 128,8(CH); 127,2(CH); 126,7(CH); 124,4(CH); 123,4(CH); 123,3(CH); 120,9(CH),

115,5(CH); 107,3 (CH); 52,5 (CH<sub>2</sub>); 46,0 (CH<sub>2</sub>); 29,0(CH). HRMS (ESI): m/z calculado para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [(M+H)]<sup>+</sup> : 464,2544, encontrado: 464,2545.



***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-*N*-(2-fenil-2-(1-tosil-1H-indol-3-il)etil)benzamida**

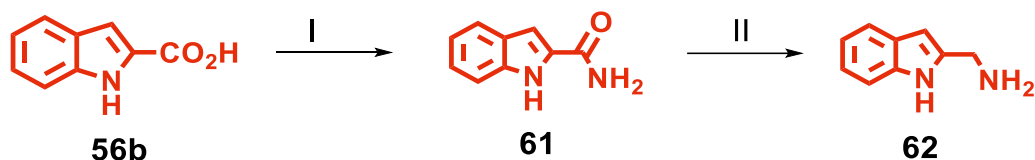
**(63c)**: Sintetizado a partir de **63a** (0,068 g), obtido como um sólido branco, pf. 106,3 °C – 108,5 °C com 71% (0,064 g) de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, presença de rotâmeros) δ 7,91 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 4H), 7,32 – 7,27 (m, 6H), 7,22 – 7,14 (m, 3H), 7,06 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 4,72 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 13,4, 7,4 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 13,4, 7,4 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,15 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, presença de rotâmeros) δ 172,0; 167,7; 145,7; , 141,7; 137,2; 134,9; 134,5; 130,6; 129,6; 128,9; 128,7; 128,6; 127,3; 127,2; 126,6; 125,4; 124,0; 123,7; 120,5; 113,8; 52,8; 50,7; 40,2; 28,8; 21,5. **DEPT135** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, presença de rotâmeros) δ 130,6(CH); 129,6(CH); 128,9(CH); 128,7(CH); 128,6(CH); 127,3(CH); 127,2(CH); 126,6(CH); 125,4(CH); 123,7(CH); 120,5(CH) ; 113,8(CH); 52,8(CH<sub>2</sub>); ; 50,7(CH<sub>2</sub>); 40,2(CH); 28,8(CH); 21,5 (CH). HRMS (ESI): m/z calculado para C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [(M+H)]<sup>+</sup>: 608,2578, encontrado: 608,2595.



### ***N***-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-*N*-(2-(*p*-tolil)-2-(1-tosil-1H-indol-3il)etil)benzamida (**63d**):

Sintetizado a partir de **63a** (0,068 g), obtido como um sólido branco, pf. 109,4 °C – 111,6 °C com 69% (0,064 g) de rendimento. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, presença de rotâmeros): δ 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,43 – 7,31 (m, 8H), 7,29 – 7,27 (m, 3H), 7,17 – 7,04 (m, 1H), 6,99 – 6,94 (m, 3H), 4,74 – 4,66 (m, 1H), 4,11 (dd, *J* = 13,4, 6,5 Hz, 1H), 4,03 – 3,87 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,60 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,17 (s, 9H). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, presença de rotâmeros) δ 171,8; 167,6; 141,9; 140,4; 139,4; 137,4; 135,7; 130,6; 129,4; 129,3; 128,7; 128,4; 127,4; 127,0; 126,9; 126,5; 123,7; 121,7; 119,3; 118,8; 115,5; 114,8; 113,7; 110,0; 52,6; 51,0; 50,7; 29,5; 21,1. DEPT135 (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, presença de rotâmeros) δ 130,6(CH); 129,6(CH); 129,5; 129,4(CH); 129,3(CH); 128,7(CH); 128,4(CH); 128,3(CH); 127,2(CH); 127,0(CH); 126,9(CH); 126,6(CH); 126,5(CH); 121,7(CH); 119,3(CH); 119,0(CH); 118,8 (CH); 110,0 (CH); 52,6(CH<sub>2</sub>); 51,0(CH<sub>2</sub>); 40,2(CH); 29,0(CH); 21,1(CH). HRMS (ESI): *m/z* calculado para C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [(M+H)]<sup>+</sup> : 622,2734, encontrado: 622,2741.

#### 5.2.11. Síntese da amina **62**:<sup>177</sup>



**1H-indol-2-carboxamida (61)**: Em um balão de 50 mL, uma solução contendo **56b** (0,8 g, 5 mmols), 6 gotas de DMF e SOCl<sub>2</sub> (0,4 mL, 7,5 mmols) em tolueno (20 mL) foi deixada sob refluxo por 2 horas. Em seguida, o solvente foi eliminado sob vácuo e o resíduo redissolvido em 1,4 dioxano (20 mL) e colocado em banho de gelo, sobre agitação. Após 2 minutos, 1,2 mL de solução de NH<sub>3</sub> (28-30% em água, 7,5 mmol) foi adicionada e a mistura foi deixada sob agitação por 1 h à t.a. O sólido formado foi filtrado e recristalizado em MeOH, levando a **61** como um sólido branco com 97% de rendimento. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,5 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H). **RMN**<sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 163,3; 136,9; 132,2; 127,6; 123,7; 121,9; 120,1; 112,7; 103,5.

**(1H-indol-2-yl)metanamina (62):**<sup>177</sup> A uma suspensão de LiAlH<sub>4</sub> (0,24 g, 6,3 mmols) em THF anidro (20 mL) em um balão de 50 mL, previamente resfriada em banho de gelo, foi adicionada a amida **61** (0,78 g, 4,9 mmols) em porções durante 10 minutos. Em seguida, a mistura foi aquecida em refluxo por 7 h. O bruto reacional foi, então resfriado em banho de gelo e uma solução de THF/água (6:4) foi acrescentada ao balão, seguido de agitação por 1 h à t.a, filtração, extração com AcOEt (3 x 15 mL), adição de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtração e concentração em vácuo. O sólido remanescente foi aplicado nas próximas reações sem purificação adicional.

#### **5.2.12. Síntese dos derivados nitroindólicos (64):**<sup>170</sup>

Uma mistura de indol (**9**, 0,11g, 1 mmol) e β-nitroestireno **21a** ou **21b** (0,17g, 1,1 mmol) foi suspensa em um tubo de vidro aberto e aquecida a 100° C. Após o fim da reação (monitoramento por TLC), o bruto reacional foi purificado em coluna (Hex:AcOEt 10-30%) levando aos produtos alquilados em C-3 **64a** e **64b** com rendimentos respectivos de 82% e 76%.

#### **5.2.13. Síntese das aminas (76):**

Mesmo procedimento aplicado na redução dos compostos **40** (SEÇÃO 3.3. ). O bruto reacional contendo a amina desejada foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

### **5.3. Procedimentos para obtenção do rendimento via CG-EM.**

Para construção da curva de calibração, foram injetadas no GC-EM, em triplicata, soluções do composto **40c** em AcOEt correspondentes a sete pontos, com concentrações compreendendo o intervalo entre 10 e 110% (1µL de cada concentração), com taxa de split 1:20. A temperatura do injetor utilizada foi 250 °C e as injeções se deram em velocidade linear com fluxo da coluna de 0,64mL/min, utilizando uma coluna HP5-MS (60m x 1,25µm) com rampa de aquecimento em temperatura inicial igual a 50 °C e mantendo por 5min, a uma taxa de 15 °C/min a temperatura foi elevada á 200 °C e mantida por 5min, finalizando com aumento da temperatura para 300 °C a uma taxa de 20 °C/min e mantendo durante 15 minutos, totalizando um tempo de corrida igual a 40 min. A média dos valores das áreas dos picos correspondentes a **40c** em cada teor foram obtidas e relacionadas às

respectivas concentrações por meio de uma correlação linear. Para aferição do rendimento, alíquotas de volume previamente calculado foram retiradas do bruto reacional, o solvente evaporado sobre pressão reduzida e o resíduo dissolvido em AcOEt (1 mL). A solução final foi injetada no CG para obtenção do valor da área relativa a **40c** em cada caso.

#### **5.4. Avaliação da atividade antiplasmodial<sup>178</sup>**

##### **5.4.1. Cultivo in vitro do *Plasmodium falciparum***

*P. falciparum* (cepa 3D7) foi mantido em cultura contínua de acordo com Trager e Jensen (1976), sob atmosfera controlada de 5% CO<sub>2</sub>, 5% O<sub>2</sub>, 90% N<sub>2</sub>, a 37°C. O meio de cultura utilizado foi o RPMI 1640 com 25 mM de HEPES (pH 7,4), 24 mM de NaHCO<sub>3</sub>, 11 mM de glicose, 3,67 mM de hipoxantina e 0,05 g/L de gentamicina, suplementados com 0,5% Albumax II. A parasitemia foi acompanhada diariamente por meio de esfregaços sanguíneos corados pelo método panótipo rápido.

##### **5.4.2. Ensaio de SYBR green para avaliação de atividade inibitória do composto contra o *P. falciparum***

Os parasitas foram sincronizados na fase de anel por meio do tratamento com 5% de sorbitol (peso/volume) conforme descrito por Lambros e Vanderberg (1979). Após a sincronização dos parasitas na fase de anel, a cultura com 0,5% de parasitemia, 2,5% de hematócrito foi adicionada em placas de 96 poços e incubada com os compostos nas concentrações de 50 a 0,781 µM, obtidas por meio de 7 diluições seriadas de fator 2. Em cada placa, foram adicionados em paralelo, poços de controle negativo e positivo de inibição, com hemácias parasitadas sem adição de composto e hemácias não parasitadas, respectivamente. As concentrações de DMSO foram mantidas abaixo de 0.1%. As placas foram incubadas por 72 h, a 37 °C em estufa umidificada com atmosfera de 5% CO<sub>2</sub>, 5% O<sub>2</sub>, 90% N<sub>2</sub>. Após incubação, o meio de cultura foi removido, e as hemácias foram ressuspensas com 100 µL de tampão PBS (116 mM NaCl, 10 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 3 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) e lisadas com 100 µL de tampão de lise (20 mM Tris-Base, 5 mM EDTA, 0.0008% Triton X-100 (v/v), 0,008% saponina (m/v), pH 8,0) adicionado de 0,002% SYBR green I (v/v) . As placas foram incubadas à temperatura ambiente por 30 min e a fluorescência correspondente à densidade de parasitas foi determinada em leitor de placas SpectraMAX Gemini EM

(excitação à 485 nm e emissão à 535 nm). A concentração inibitória 50% (IC<sub>50</sub><sup>3D7</sup>) foi determinada por análise de regressão não-linear da curva concentração-resposta utilizando o programa GraphPad Prism 8.1.3.

#### 5.4.3. Citotoxicidade em células de hepatocarcinoma humano (HepG2)<sup>168</sup>

Células de hepatocarcinoma (HepG2) foram cultivadas em meio RPMI 1640 suplementado com 10% de soro bovino fetal (v/v), bicarbonato de sódio 24 mmol.L<sup>-1</sup>, gentamicina 40 mg/mL e HEPES 10 mmol.L<sup>-1</sup>, pH 7,4. Para a análise de citotoxicidade, foram plaqueadas 1 x 10<sup>4</sup> células/mL por poço em microplaca de 96 poços. Após 24 horas, as células foram incubadas com os compostos diluídos em 7 diluições seriadas de fator 2, durante 72 h, a 37 °C, sob atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub>. Células sem tratamento foram mantidas como controle, sob as mesmas condições. Ao fim da incubação, foram avaliadas por meio de microscopia, as concentrações em que os compostos são insolúveis e que ocorre precipitação, sendo estas removidas da análise. A citotoxicidade dos compostos foi avaliada por meio da adição de 40 µL de resazurina (0,15 mg/mL) em cada poço e as placas foram mantidas durante 4 horas, a 37°C. A leitura da fluorescência foi realizada em um leitor de placas SpectraMAX Gemini EM (excitação a 560 nm e emissão a 590 nm). A concentração inibitória 50% (IC<sub>50</sub><sup>HepG2</sup>) foi determinada por análise de regressão não-linear da curva concentração-resposta utilizando o programa GraphPad Prism 8. 1.4

#### 5.4.4. Cálculo do índice de seletividade (IS)<sup>168</sup>

Tendo obtido os valores de IC<sub>50</sub><sup>P.falc</sup> e IC<sub>50</sub><sup>HepG2</sup> para os compostos, o índice de seletividade foi determinado utilizando a seguinte razão:

$$\text{IS: } IC_{50}^{\text{HepG2}} / IC_{50}^{\text{P.falc}}$$

Valores de IS acima de 10 são indicativos de compostos bem tolerados pelo modelo celular utilizado.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- 1 Disponível em <https://bvsmms.saude.gov.br/agir-agora-agir-juntos-investir-em-dtns-30-01-dia-mundial-das-doencas-tropicais-negligenciadas/>, acesso em 13/02/2024.
- 2 GOMES, G.R.; RAQUEL, C.; BARBOSA, R.; CARVALHO, A. F. "Correction : Asymptomatic Plasmodium Vivax Malaria in the Brazilian Amazon : Submicroscopic Parasitemic Blood Infects *Nyssorhynchus darlingi*" PLoS Negl. Trop. Dis., **15**(10): 1149, 2023.
- 3 ORNELLAS-GARCIA, U.; CUERVO, P. "Malaria and Leishmaniasis : Updates on Co-Infection". Front. Immunol., **14**(1122411):1, 2023.
- 4 ROSENTHAL, P.J. "Malaria in 2022 : Challenges and Progress." Am. J. Trop. Med. Hyg., **106**(6):1565, 2022.
- 5 NYEKO, R.; OTIM, F.; OBIYA, E.M.; ABALA, C. "Anti-Malarial Drug Use, Appropriateness and Associated Factors among Children under-Five with Febrile Illnesses Presenting to a Tertiary Health Facility: A Cross Sectional Study." Malar. J., **22**(1):103, 2023.
- 6 WORLD MALARIA REPORT, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2023. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>, acesso em 16/01/2024.
- 7 CAROLINE, A.; ALVES, D.J.; CECÍLIA, A.; MÁRIO, J.; PERES, V.; MARIA, J.; NASCIMENTO, D.S.; REGINA, D.; BARBOSA, L.; FIGUEIREDO, J.V. VIANA, G. M, R.; PÓVOA, M.M. "Morphological Atypia and Molecular Profile of Plasmodium Vivax : Findings from an Outbreak in the Brazilian Amazon." Parasite, **30**:38, 2023.
- 8 ALEX, R.; MENEZES, D.O.; MENDES, A.M.; SILVA, G.D.V.; PEITER, P.C. "Malária Na Fronteira Do Brasil Com a Guiana Francesa : A Influência Dos Determinantes Sociais e Ambientais Da Saúde Na Permanência Da Doença." Saude e soc., **29**(2):1, 2020.
- 9 SUH, P.F.; NDILLE, E.E.; TCHOUAKUI, M.; SANDEU, M.M.; TAGNE, D.; WONDJI, C.; NDO, C. "Impact of Insecticide Resistance on Malaria Vector Competence : A Literature Review." Malar. J. **22**(1):19, 2023.
- 10 FRANÇA, C. C. T.; DOS SANTOS, M.; FIGUEROA-VILLAR, D. J." Malária: Aspectos históricos e Quimioterapia." Quim. Nova, **31**(5):1271, 2008.
- 11 LEE, H. J.; KIM, R. H.; LEE, H.J.; KWEON LEE, K. S.; CHUN, S. Y.; HAN, O. S.; YOO, Y. H.; PARK, C.; WOKIM, W. S. "Enhanced In-Vitro Hemozoin Polymerization by Optimized Process using Histidine-Rich Protein II (HRPII)." Polymers, **11**(1162):1, 2019.

---

12 O' NEILL, M. P.; WARD, A. S.; BERRY, G. N.; JEYADEVANC, P. J.; BIAGINI, A. G.; ASADOLLALY, E.; PARK, K. B.; BRAY, G. P. "A Medicinal Chemistry Perspective on 4-Aminoquinoline Antimalarial Drugs." *Curr. Med. Chem.*, **6**:479, 2006.

13 DING, X. C.; RASO, G.; BECK, H. P. "Plasmodium sensitivity to artemisinins: magic bullets hit elusive targets." *Trends Parasitol.*, **27**(2):73, 2011.

14 HEMPELMANN, E. "Hemozoin biocrystallization in *Plasmodium falciparum* and the antimalarial activity of crystallization inhibitors". *Parasitology Research.*, **100** (4):671, 2007.

15 WANG, S.; HUANG, F.; YAN, H.; YIN, J.; XIA, Z. "A Review of Malaria Molecular Markers for Drug Resistance in *Plasmodium Falciparum* and *Plasmodium Vivax* in China." *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, **13**(1167220):1, 2023.

16 TRAPE, J. F. "The public health impact of chloroquine resistance in Africa." *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **64**:1, 2001.

17 MIHRETEAB, S.; PLATON, L.; BERHANE, A.; STOKES, B.H.; WARSAME, M.; CAMPAGNE, P.; CRISCUOLO, A.; MA, L.; PETIOT, N.; DODERER-LANG, C. "Increasing Prevalence of Artemisinin-Resistant HRP2-Negative Malaria in Eritrea." *N. Engl. J. Med.*, **389**:1191, 2023.

18 IMRAT, K.; VERMA, A.,;RANI M. P. "Recent Advances in Antimalarial Drug Discovery: Challenges and Opportunities"[Internet]. *Plasmodium Species and Drug Resistance.* IntechOpen; 2021. Disponível em <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.97401>, acesso em 05/01/2024.

19 CONRAD, M.D.; ASUA, V.; GARG, S.; GIESBRECHT, D.; NIARÉ, K.; SMITH, S.; NAMUGANGA, J.F.; KATAIRO, T.; LEGAC, J.; CRUDALE, R.M. "Evolution of Partial Resistance to Artemisinins in Malaria Parasites in Uganda." *N. Engl. J. Med.*, **389**:722, 2023

20 CHINNAPPANNA, N.K.R.; YENNAM, G.; CHAITANYA, C.B.H.N.V.; POTTATHIL, S.; BORAH, P.; VENUGOPALA, K.N.; DEB, P.K.; MAILAVARAM, R.P. "Recent Approaches in the Drug Research and Development of Novel Antimalarial Drugs with New Targets." *Acta Pharm.*, **73**(1): 1, 2023.

21 STANLEY, P.; RAJKUMARI, N.; SIVARADJY, M. "Molecular detection of antimalarial resistance in *Plasmodium vivax* isolates from a tertiary care setting in Puducherry." *Indian J. Med. Microbiol.*, **11**(47):100496, 2023.

22 NALLAPATI, T. V.; GUPTA, N.; HANDE, M. H.; SARAVU, K. "A systematic review of CQ-resistant *Plasmodium vivax* malaria infections in India." *Pathog. Glob. Health*, **23**:1, 2023.

23 VESTERGAARD, L.S.; RINGWALD, P. "Responding to the Challenge of Antimalarial Drug Resistance by Routine Monitoring to Update National Malaria Treatment Policies." *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **77**:153, 2007.

- 
- 24 PICCOLI F. A.; GREGORY B. A.; DALPIZOLO, C.; PRETTO S, I.; JOSÉ M. A.; TASCA, T. "Estratégias e Desafios No Combate à Malária." *Rev. Lib.*, **10**: 201, 2009.
- 25 SIQUEIRA-NETO, J. L.; WICHT, K.J.; CHIBALE, K.; BURROWS, J.N.; FIDOCK, D.A.; WINZELER, E.A. "Antimalarial Drug Discovery: Progress and Approaches." **22**:807, 2023.
- 26 BELETE, M. T. "Recent Progress in the Development of New Antimalarial Drugs with Novel Targets." *Drug Des. Devel. Ther.*, **14**:3875, 2020.
- 27 PANDEY, S.K.; ANAND, U.; SIDDIQUI, W.A.; TRIPATHI, R. Drug Development Strategies for Malaria: With the Hope for New Antimalarial Drug Discovery-An Update." *Adv. Med.* **14**(5060665): 1, 2023.
- 28 SINGH, A.P.; RATHI, B. "Editorial: Advances in anti-malarial drug discovery." *Front. Drug Discov.* **3**:1335842, 2023.
- 29 TSE, E.G.; KORSIK, M.; TODD, M.H. "The Past, Present and Future of Anti-Malarial Medicines." *Malar. J.* **18**:1, 2019.
- 30 GUANTAI, E.; CHIBALE, K. "How Can Natural Products Serve as a Viable Source of Lead Compounds for the Development of New/Novel Anti-Malarials?." *Malar. J.* **10**:1, 2011.
- 31 UMUMARARUNGU, T.; NKURANGA, J.; HABARUREMA, H. G.; NYANDWI, B. J.; MUKAZAYIRE, J. M.; MUKIZA, J.; MUGANGA, R.; HAHIRWA, I.; MPENDA, M.; KATEMBEZI, N. A.; OLAWODE, O. E.; KAYITARE, E.; KAYUMBA, C. P. "Recent developments in antimalarial drug discovery." *Bioorg. Med. Chem.*, **88**:117339, 2023.
- 32 EGBUJOR, M.C.; TUCCI, P.; ONYEIJE, U.C.; EMERUWA, C.N.; SASO, L. "NRF2 Activation by Nitrogen Heterocycles : A Review." *Molecules*, **28**(6): 2751, 2023.
- 33 MAJEE, S.; SARAV, M.; BANIK, B.K.; RAY, D. "Recent Advances in the Green Synthesis of Active N -Heterocycles and Their Biological Activities." *Pharmaceuticals* **16**(873): 1, 2023.
- 34 ZHANG, Y.; GENG, C.; ZHANG, X.; ZHU, H.; SHAO, C. CAO, F.; WANG, C-Y. "Discovery of Bioactive Indole-Diketopiperazines from the Marine-Derived Fungus *Penicillium Brasilianum* Aided By Genomic Information." *Mar. Drugs.*, **17**(9): 514, 2019.
- 35 DE VRIES, M.; MOHAMED, A.S.; PRESCOTT, R.A.; VALERO-JIMENEZ, A.M.; DESVIGNES, L.; O'CONNOR, R.; STEPPAN, C.; DEVLIN, J.C.; IVANOVA, E.; HERRERA, A. "A Comparative Analysis of SARS-CoV-2 Antivirals Characterizes 3CL pro Inhibitor PF-00835231 as a Potential New Treatment for COVID-19." *J. Virol.*, **95**(7):10, 2021.
- 36 REN, A.; WEI, W.; LIANG, Z.; ZHOU, M.; LIANG, T.; ZANG, N. "Synthesis and Bioactive Evaluation of N-((1-Methyl-1H-Indol-3-Yl)Methyl)-N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)Acetamide Derivatives as Agents for Inhibiting Tubulin Polymerization." *RSC Med. Chem.*, **14**:113, 2023.

- 
- 37 SURUR, A.S.; HULUKA, S.A.; MITKU, M.L.; ASRES, K. "Indole: The after next Scaffold of Antiplasmodial Agents?" *Drug Des. Devel. Ther.*, **14**:4855, 2020.
- 38 KUMAR, D.; SHARMA, S.; KALRA, S.; SINGH, G.; MONGA, V.; KUMAR, B. "Medicinal Perspective of Indole Derivatives: Recent Developments and Structure-Activity Relationship Studies." *Curr. Drug Targets*, **21**(9):864, 2020.
- 39 CHAUHAN, M.; SAXENA, A.; SAHA, B. "An Insight in Anti-Malarial Potential of Indole Scaffold: A Review." *Eur. J. Med. Chem.*, **5**(218):113400, 2021.
- 40 PACHECO, P.A.F.; SANTOS, M.M.M. "Recent Progress in the Development of Indole-Based Compounds Active against Malaria, Trypanosomiasis and Leishmaniasis." *Molecules*, **27**(1):319, 2022.
- 41 FERNANDEZ, L.S.; BUCHANAN, M.S.; CARROLL, A.R.; FENG, Y.J.; QUINN, R.J.; AVERY, V.M. "Flinderoles A-C: Antimalarial Bis-Indole Alkaloids from *Flindersia* Species." *Org. Lett.*, **11**(2):329, 2009.
- 42 ROBERTSON, L.P.; DU, S.; WANG, Y.; WANG, D.; AVERY, V.M.; CARROLL, A.R. "Pimentelamines A – C, Indole Alkaloids Isolated from the Leaves of the Australian Tree *Flindersia Pimenteliana*." *J. Nat. Prod.*, **80**(12): 3211, 2017.
- 43 HORROCKS, P.; FALLON, S.; DENMAN, L.; DEVINE, O.; DUFFY, L.J.; HARPER, A.; MEREDITH, E.L.; HASENKAMP, S.; SIDAWAY, A.; MONNERY, D. "Synthesis and Evaluation of a Novel Series of Indoloisoquinolines as Small Molecule Anti-Malarial Leads." *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **22**:1770, 2012.
- 44 PAULO, A.; FIGUEIRAS, M.; MACHADO, M.; CHARNEIRA, C.; LAVRADO, J.; SANTOS, A.S.; LOPES, D.; GUT, J.; ROSENTHAL, J. P.; NOGUEIRA, F.; MOREIRA, R. "Bis-alkylamine Indolo[3,2-b]quinolines as Hemozoin Ligands: Implications for Antimalarial Cytostatic and Cytocidal Activities." *J. Med. Chem.* 2014, **57**(8):3295, 2014.
- 45 DA SILVA G.; LUZ A.F.S.; DUARTE, D.; FONTINHA, D.; SILVA, V, L, M.; ALMEIDA, P., FA, MADUREIRA, A, M.; SIMÕES, S.; PRUDÊNCIO, M.; NOGUEIRA, F, SILVA, A. M. S.; MOREIRA, R. "Facile Access to Structurally Diverse Antimalarial Indoles Using a One-Pot A3 Coupling and Domino Cyclization Approach." *ChemMedChem.*, **18**(17): e202300264, 2023.
- 46 YEUNG, B. K. S.; ZOU, B.; ROTTMANN, M.; LAKSHMINARAYANA, S. B.; HUA ANG, H.S.; LEONG, S. Y.; TAN, J.; WONG, J.; KELLER-MAERKI, S.; FISCHLI, C.; GOH, A.; SCHMITT, K. E.; KRASTEL, P.; FRANCOIS, E.; KUHEN, K.; PLOUFFE, D.; HENSON, K.; WAGNER, T.; WINZELER, A. E.; PETERSEN, F.; BRUN, R.; DARTOIS, V.; DIAGANA, T. T.; KELLER, H. T. "Spirotetrahydro  $\beta$ -Carbolines (Spiroindolones): A New Class of Potent and Orally Efficacious Compounds for the Treatment of Malaria." *J. Med. Chem.*, **53**(14): 5155, 2010.
- 47 Disponível em <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01860989>, acesso em 05/01/2024.

- 
- 48 FLANNERY, E.L.; MCNAMARA, C.W.; KIM, S.W.; KATO, T.S.; LI, F.; TENG, C.H.; GAGARING, K.; MANARY, M.J.; BARBOA, R.; MEISTER, S. "Mutations in the P-Type Cation-Transporter ATPase 4, PfATP4, Mediate Resistance to Both Aminopyrazole and Spiroindolone Antimalarials." *ACS Chem. Biol.* **10**(2): 413, 2015.
- 49 JOULE, A. J.; MILLS, K. "Heterocyclic Chemistry", 5<sup>th</sup> edition, 2010, Wiley-Blackwell, cap 19, p. 369-370.
- 50 BRATULESCU, G. "A new and efficient one-pot synthesis of indoles." *Tetrahedron*, **49**(6):984, 2008.
- 51 HUMPHREY, G. R.; KUETHE, J. T. "Practical methodologies for the synthesis of indoles." *Chem. Rev.*, **106**(7):2875, 2006.
- 52 BARTOLI, G.; PALMIERI, G.; BOSCO, M.; DALPOZZO, R. "The reaction of vinyl Grignard reagents with 2-substituted nitroarenes: A new approach to the synthesis of 7-substituted indoles". *Tetrahedron Lett.*, **30**(16): 2129, 1989.
- 53 SUNDBERG, RICHARD J. "Deoxygenation of Nitro Groups by Trivalent Phosphorus. Indoles from *o*-Nitrostyrenes". *J. Org. Chem.*, **30**(11): 3604, 1965.
- 54 TOKUYAMA, H.; YAMASHITA, T.; REDING, M. T.; KABURAGI, Y.; FUKUYAMA, T. "Radical Cyclization of 2-Alkenylthioanilides: A Novel Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles". *J. Am. Chem. Soc.*, **121**(15): 3791, 1999.
- 55 [a] GRIBBLE, W. G. "Recent developments in indole ring synthesis—methodology and applications." *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1**:1045, 2000. [b] TABER, F. D.; TIRUNAHARI, K. P. "Indole synthesis: a review and proposed classification." *Tetrahedron*, **67**(38): 7195, 2011. [c] BARTOLI, G.; DALPOZZO, R.; NARD, M. "Applications of Bartoli indole synthesis." *Chem. Soc. Rev.*, **43**:4728, 2014. [d] ROSSI-ASHTON, A. J.; HO, E. J. TAYLOR, J.K.R.; UNSWORTH, P. W. "Indole Synthesis Using Silver Catalysis." *Chem. Asian J.*, **14**(11): 1900, 2019. [e] NETO, J. S.S.; ZENI, G. "Recent advances in the synthesis of indoles from alkynes and nitrogen sources." *Org. Chem. Front.*, **7**:155, 2020. [f] FENG, R.; DONG, Z-B. "Recent Advances in Indole Synthesis and the Related Alkylation." *Chem. Asian J.*, **12**(6): e202300092, 2023.
- 56 DHAWA, U.; KAPLANERIS, N.; ACKERMANN, L. "Green Strategies for Transition Metal-Catalyzed C-H Activation in Molecular Syntheses." *Org. Chem. Front.*, **8**:4886, 2021.
- 57 ALTUS, K.M.; LOVE, J.A. "The Continuum of Carbon–Hydrogen (C–H) Activation Mechanisms and Terminology." *Commun. Chem.*, **4**(1): 173, 2021.
- 58 WU, Y.; WAN, Y.; ZHANG, F. "Characteristics and Trends of C-H Activation Research: A Review of Literature." *Curr. Org. Synth.*, **15**(6): 781, 2018.
- 59 CARVALHO, L. R.; DIAS, G. G.; M. PEREIRA, M. L. C.; GHOSH, P.; MAITI, D.; DAS, N. E. "A Catalysis Guide Focusing on C–H Activation Processes." *J. Braz. Chem. Soc.*, **32**(5): 917, 2021.

- 
- 60 ROGGE, T.; KAPLANERIS, N.; CHATANI, N.; KIM, J.; CHANG, S.; PUNJI, B.; SCHAFFER, L.L.; MUSAEV, D.G.; WENCEL-DELORD, J.; ROBERTS, C.A. Richmond Sarpong, R.; Wilson, Z.E.; Brimble, A. M.; Johansson, M.; Ackermann, L. "C–H Activation." *Nat.Rev. Methods Primers*, **1**:43, 2021.
- 61 REJ, S.; DAS, A.; CHATANI, N. "Strategic Evolution in Transition Metal-Catalyzed Directed C–H Bond Activation and Future Directions." *Coord. Chem. Rev.*, **431**:213683, 2021.
- 62 SAMBIAGIO, C.; SCHÖNBAUER, D.; BLIECK, R.; DAO-HUY, T.; POTOTSCHNIG, G.; SCHAFF, P.; WIESINGER, T.; ZIA, M.F.; WENCEL-DELORD, J.; BESSET, T. Maes, W. U. B.; Schnürch, M. "A Comprehensive Overview of Directing Groups Applied in Metal-Catalyzed C-H Functionalization." *Chem. Soc. Rev.*, **47**:6603, 2018.
- 63 CHEN, Y-K, D.; YOUN, S.W. "C-H Activation: A Complementary Tool in the Total Synthesis of Complex Natural Products." *Eur. J. Org. Chem.*, **18**(31): 9452, 2012.
- 64 RITLENG, V.; SIRLIN, C.; PFEFFER, M. "Ru, Rh, and Pd-Catalyzed C – C Bond Formation Involving C – H Activation and Addition on Unsaturated Substrates : Reactions and Mechanistic Aspects." *Chem. Rev.*, **102**(5):1731, 2002.
- 65 ZWEIG, J.E.; KIM, D.E.; NEWHOUSE, T.R. "Methods Utilizing First-Row Transition Metals in Natural Product Total Synthesis." *Chem. Rev.*, **117**(18): 11680, 2017.
- 66 GANDEEPAN, P.; MU, T.; ZELL, D.; CERA, G.; WARRATZ, S. "3d Transition Metals for C – H Activation." *Chem. Rev.*, **119** (4): 2192, 2019.
- 67 LIU, W.; ACKERMANN, L. "Manganese-Catalyzed C – H Activation." *ACS Catal.*, **6**(6): 3743, 2016.
- 68 SANDTORV, A.H. "Transition Metal-Catalyzed C-H Activation of Indoles." *Adv. Synth. Catal.* 2015, **357**(11): 2403, 2015.
- 69 MOSELAGE, M.; LI, J.; ACKERMANN, L. "Cobalt-catalyzed C-H activation." *ACS Catal.*, **6**(2): 498, 2016. .
- 70 CHIRILA, P.G.; WHITEOAK, C.J. "Recent Advances Using [Cp\*Co(CO)I<sub>2</sub>] Catalysts as a Powerful Tool for C-H Functionalization." *Dalt. Trans.*, **46**:9721, 2017.
- 71 DALTON, T.; FABER, T.; GLORIUS, F. "C – H Activation : Toward Sustainability and Applications." *ACS Cent. Sci.*, **7**(2): 245, 2021.
- 72 GIRI, R.; SHI, B.F.; ENGLE, K.M.; MAUGEL, N.; YU, J.Q. "Transition Metal-Catalyzed C–H Activation Reactions: Diastereoselectivity and Enantioselectivity." *Chem. Soc. Rev.*, **38**:3242, 2009.
- 73 QI, X.; LI, Y.; BAI, R.; LAN, Y. "Mechanism of Rhodium-Catalyzed C-H Functionalization: Advances in Theoretical Investigation." *Acc. Chem. Res.*, **50**(11):

---

2799, 2017.

- 74 GALLEGO, D.; BAQUERO, E. A. "Recent Advances on Mechanistic Studies on C-H Activation Catalyzed by Base Metals." *Open Chem.*, **16**(1): 1001, 2018.
- 75 CHEN, X.; ENGLE, K.M.; WANG, D.H.; JIN-QUAN, Y. "Palladium(II)-Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality." *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**(29): 5094.
- 76 DONG, Z.; REN, Z.; THOMPSON, S.J.; XU, Y.; DONG, G. "Transition-Metal-Catalyzed C – H Alkylation Using Alkenes." *Chem. Rev.*, **117**(13): 9333, 2022.
- 77 ACKERMANN, L.; VICENTE, R.; POTUKUCHI, H.K.; PIROVANO, V. "Mechanistic Insight into Direct Arylations with Ruthenium(II) Carboxylate Catalysts." *Org. Lett.*, **12**(21): 5032, 2010.
- 78 DUARAH, G.; KAISHAP, P.P.; BEGUM, T.; GOGOI, S. "Recent Advances in Ruthenium(II)-Catalyzed C–H Bond Activation and Alkyne Annulation Reactions." *Adv. Synth. Catal.*, **361**(4): 654, 2019.
- 79 COLBY, D.A.; TSAI, A.S.; BERGMAN, R.G.; ELLMAN, J.A. "Rhodium Catalyzed Chelation-Assisted C-H Bond Functionalization Reactions." *Acc. Chem. Res.*, **45**(6): 814, 2012.
- 80 REJ, S.; CHATANI, N. "Rhodium-Catalyzed C(Sp<sup>2</sup>)- or C(Sp<sup>3</sup>)-H Bond Functionalization Assisted by Removable Directing Groups." *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**(25): 8304, 2019.
- 81 GANDEEPAN, P.; MÜLLER, T.; ZELL, D.; CERA, G.; WARRATZ, S.; ACKERMANN, L. "3d Transition Metals for C-H Activation." *Chem. Rev.*, **119**(4): 2192, 2018.
- 82 Davies, L. D.; Macgregor, A. S.; McMullin, L. C. "Computational Studies of Carboxylate-Assisted C–H Activation and Functionalization at Group 8–10 Transition Metal Centers." *Chem. Rev.*, **117**(13): 8649, 2017.
- 83 CASPERS, L.D.; NACHTSHEIM, B.J. "Directing-Group-Mediated C-H Alkylations." *Chem. Asian J.*, **13**(10): 1231, 2018.
- 84 RASHEED, O.K.; SUN, B. "Advances in Development of C – H Activation / Functionalization Using a Catalytic Directing Group." *Chem. Eur. J.*, **3**(21): 5689, 2018.
- 85 MURALI, K.; MACHADO, L.A.; CARVALHO, R.L.; PEDROSA, L.F. "Decoding Directing Groups and Their Pivotal Role in C-H Activation." *Chem. Eur. J.*, **27**(49): 12453, 2021.
- 72 REJ, S.; ANO, Y.; C, N. "Bidentate Directing Groups: An Efficient Tool in C–H Bond Functionalization Chemistry for the Expedient Construction of C–C Bonds." *Chem. Rev.* 2020, **120**(3): 1788, 2020.

- 
- 87 YE, C.H.; CHEN, W.C.; GANDEEPAN, P.; HONG, Y.C.; SHIH, C.H.; CHENG, C.H. "Rh(III)-Catalyzed Dual Directing Group Assisted Sterically Hindered C-H Bond Activation: A Unique Route to Meta and Ortho Substituted Benzofurans." *Org. Biomol. Chem.*, **12**:9105, 2014.
- 88 ENGLE, K.M.; MEI, T.S.; WASA, M.; YU, J.Q. "Weak Coordination as a Powerful Means for Developing Broadly Useful C-H Functionalization Reactions." *Acc. Chem. Res.* **45**(6): 788, 2012.
- 89 ZHU, R.; FARMER, M.E.; CHEN, Y.; YU, J. "A Simple and Versatile Amide Directing Group for C-H Functionalizations." *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**(26): 10578, 2016.
- 90 LAPOINTE, D.; FAGNOU, K. "Overview of the Mechanistic Work on the Concerted Metallation-Deprotonation Pathway" *Chem. Lett.*, **39**:1118, 2010.
- 91 GHOSH, S.; SHILPA, S.; RAGHAVAN, C.A. "Role of Additives in Transition Metal Catalyzed C – H Bond Activation Reactions: A Computational Perspective" *Top. Catal.*, **65**:141, 2022.
- 92 LUO, X.; BAI, R.; LIU, S.; SHAN, C.; CHEN, C.; LAN, Y. "Mechanism of Rhodium-Catalyzed Formyl Activation: A Computational Study" *J. Org. Chem.*, **81**(6):2320, 2016.
- 93 YOSHINO, T.; MATSUNAGA, S. "(Pentamethylcyclopentadienyl) Cobalt (III) - Catalyzed C – H Bond Functionalization: From Discovery to Unique Reactivity and Selectivity." *Adv. Synth. Catal.*, **359**(8):1245, 2017.
- 94 YOSHINO, T.; IKEMOTO, H.; MATSUNAGA, S.; KANAI, M. "A Cationic High-Valent Cp\*Co(III) Complex for the Catalytic Generation of Nucleophilic Organometallic Species: Directed C - H Bond Activation." *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**(8): 2207, 2013.
- 95 SUN, B.; YOSHINO, T.; MATSUNAGA, S.; KANAI, M. "Air-Stable Carbonyl(Pentamethylcyclopentadienyl)Cobalt Diodide Complex as a Precursor for Cationic (Pentamethylcyclopentadienyl)Cobalt(III) Catalysis: Application for Directed C-2 Selective C-H Amidation of Indoles." *Adv. Synth. Catal.*, **356**(7): 1491, 2014.
- 96 LUO, C.Z.; GANDEEPAN, P.; JAYAKUMAR, J.; PARTHASARATHY, K.; CHANG, Y.W.; CHENG, C.H. "Rh(III)-Catalyzed C-H Activation: A Versatile Route towards Various Polycyclic Pyridinium Salts." *Chem. Eur. J.*, **19**(42): 14181, 2013.
- 97 SINGH CHAUHAN, A.N.; MALI, G.; DUA, G.; SAMANT, P.; KUMAR, A.; ERANDE, R.D. "[RhCp\*Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>-Catalyzed Indole Functionalization: Synthesis of Bioinspired Indole-Fused Polycycles." *ACS Omega*, **8**(31): 27894, 2023.
- 98 WHITE, C.; YATES, A.; MAITLIS, P. M. "( $\eta^5$ -Pentamethylcyclopentadienyl)Rhodium and Iridium compounds." *Inorg. Synth.*, **29**:228, 1992.
- 99 PIOUS, T.; ROMANOV-MICHAILIDIS, F.; ROMANOVA-MICHAELIDES, M.; JACKSON, K.E.; SEMAKUL, N.; TAGGART, T.D.; NEWELL, B.S.; RITHNER, C.D.; PATON, R.S.; ROVIS, T. "Correlating Reactivity and Selectivity to Cyclopentadienyl Ligand Properties in Rh(III)-Catalyzed C-H Activation Reactions: An Experimental and Computational Study." *J. Am. Chem. Soc.*, **139**(3): 1296, 2017.

- 
- 100 UEURA, K.; SATOH, T.; MIURA, M. "An Efficient Waste-Free Oxidative Coupling via Regioselective C-H Bond Cleavage: Rh/Cu-Catalyzed Reaction of Benzoic Acids with Alkynes and Acrylates under Air." *Org. Lett.*, **9**(7): 1407, 2007.
- 101 WANG, R.; XIE, X.; LIU, H.; ZHOU, Y. "Rh(III)-Catalyzed C-H Bond Activation for the Construction of Heterocycles with Sp<sup>3</sup>-Carbon Centers." *Catalysts*, **9**(10): 823, 2019.
- 102 SONG, G.; LI, X. "Substrate Activation Strategies in Rhodium(III)-Catalyzed Selective Functionalization of Arenes." *Acc. Chem. Res.* 2015, **48**(4): 1007, 2015.
- 103 ENGHAG, P. "Encyclopedia of the Elements: Technical Data - History - Processing - Applications." Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004.
- 104 CACCHI, S.; FABRIZI, G. "Synthesis and Functionalization of Indoles through Palladium-Catalyzed Reactions." *Chem. Rev.* 2005, **105**(7): 2873, 2005.
- 105 JOSEPH, B.; MALAPEL, B.; MÉROUR, J.Y. "1-(Phenylsulfonyl)Indol-2-Yl Triflate: A Versatile Reagent for the Synthesis of 2-Substituted Indoles." *Synth. Commun.*, **26**:3289, 1996.
- 106 TOKUYAMA, H.; KABURAGI, Y.; CHEN, X.; FUKUYAMA, T. "Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles by Palladium-Mediated Coupling of 2-Iodoindoles." *Synthesis (Stuttg)*. **2000**(3): 429, 2000.
- 107 JAGTAP, R.A.; PUNJI, B. "C-H Functionalization of Indoles by 3d Transition-Metal Catalysis." *Asian J. Org. Chem.*, **9**(3): 326, 2020.
- 108 URBINA, K.; TRESP, D.; SIPPS, K.; SZOSTAK, M. "Recent Advances in Metal-Catalyzed Functionalization of Indoles." *Adv. Synth. Catal.*, **363**(11): 2723, 2021.
- 109 PETRINI, M. "Regioselective Direct C-Alkenylation of Indoles." *Chem. Eur. J.* **23**(64):16115, 2017.
- 110 ZHOU, B.; YANG, Y.; LIN, S.; LI, Y. "Rhodium-Catalyzed Direct Addition of Indoles to *N*-Sulfonylaldimines." *Adv. Synth. Catal.*, **355**(2): 360, 2013.
- 111 WANG, J.; WANG, H.; YUE, C. "Rhodium(III) - Catalyzed Addition of Indoles with BOC-Imines via C-H Bond Activation." *J. Braz. Chem. Soc.*, **29**(6):1175, 2018.
- 112 LANKE, V.; BETTADAPUR, K.R.; PRABHU, K.R. "Site-Selective Addition of Maleimide to Indole at the C-2 Position: Ru(II)-Catalyzed C-H Activation." *Org. Lett.*, **7**(19): 4662, 2015.
- 113 LI, J.; ZHANG, Z.; MA, W.; TANG, M.; WANG, D.; ZOU, L.H. "Mild Cobalt(III)-Catalyzed C-H Hydroarylation of Conjugated C=C/C=O Bonds." *Adv. Synth. Catal.*, 2017, **359**(10): 1717, 2017.

- 
- 114 WU, S.; YANG, Q.; HU, Q.; WANG, Y.; CHEN, L.; ZHANG, H.; WU, L.; LI, J. "Manganese-Catalyzed Direct C2-Allylation of Indoles." *Org. Chem. Front.*, **5**:2852, 2018.
- 115 LANCIANESI, S.; PALMIERI, A.; PETRINI, M. "Synthetic Approaches to 3-(2-Nitroalkyl) Indoles and Their Use to Access Tryptamines and Related Bioactive Compounds." *Chem. Rev.*, **114**(14): 7108, 2014.
- 116 POTTER, T.J.; KAMBER, D.N.; MERCADO, B.Q.; ELLMAN, J.A. "Rh(III)-Catalyzed Aryl and Alkenyl C-H Bond Addition to Diverse Nitroalkenes." *ACS Catal.*, **7**(1): 150, 2017.
- 117 [a] SHENG, Y.F.; LI, G.Q.; KANG, Q.; ZHANG, A.J.; YOU, S.L. "Asymmetric Friedel-Crafts Reaction of 4,7-Dihydroindoles with Nitroolefins by Chiral Brønsted Acids under Low Catalyst Loading." *Chem. Eur. J.*, **15**(14): 3351, 2009. [b] WU, H.; LIU, R.R.; SHEN, C.; ZHANG, M. DI; GAO, J.; JIA, Y.X. "Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of 4,7-Dihydroindoles with  $\beta$ -CF<sub>3</sub>- $\beta$ -Disubstituted Nitroalkenes." *Org. Chem. Front.*, **2**:124, 2015.
- 118 CIOC, R.C.; RUIJTER, E.; ORRU, R.V.A. "Multicomponent Reactions: Advanced Tools for Sustainable Organic Synthesis." *Green Chem.*, **16**:2958, 2014.
- 119 GRAEBIN, C.S.; RIBEIRO, F. V.; ROGÉRIO, K.R.; KÜMMERLE, A.E. "Multicomponent Reactions for the Synthesis of Bioactive Compounds: A Review." *Curr. Org. Synth.*, **16**(6): 855, 2019.
- 120 FOUAD, M.A.; ABDEL-HAMID, H.; AYOUP, M.S. "Two Decades of Recent Advances of Ugi Reactions: Synthetic and Pharmaceutical Applications." *RSC Adv.*, **10**:42644, 2020.
- 121 LENARDÃO, E.J.; FREITAG, R.A.; DABDOUB, M.J.; FERREIRABATISTA, A.C.; DA CRUZ SILVEIRA, C. "Green Chemistry" - Os 12 Princípios Da Química Verde e Sua Inserção Nas Atividades de Ensino e Pesquisa." *Quim. Nova*, **26**(1): 123, 2003.
- 122 SADJADI, S.; HERAVI, M.M. "Recent Application of Isocyanides in Synthesis of Heterocycles." *Tetrahedron*, **67**(15): 2707, 2011.
- 123 QIU, G.; DING, Q.; WU, J. "Recent Advances in Isocyanide Insertion Chemistry." *Chem. Soc. Rev.*, **42**:5257, 2013.
- 124 REZA KAZEMIZADEH, A.; RAMAZANI, A. "Synthetic Applications of Passerini Reaction." *Curr. Org. Chem.*, **16**(4): 418, 2012.
- 125 UGI, I.; MEYER, R.; FETZER, U.; STEINBRÜCKNER, C. "Versuche mit Isonitrilen." *Angew. Chem.*, **71** (11): 386, 1959.
- 126 [a] TRON, G.C. "Off the Beaten Track: The Use of Secondary Amines in the Ugi Reaction." *Eur. J. Org. Chem.*, **10**:1849, 2013. [b] GUPTA, S.S.; KUMARI, S.; KUMAR, I.; SHARMA, U. "Eco-Friendly and Sustainable Synthetic Approaches to Biologically Significant Fused N-Heterocycles." *Chem. Heterocycl. Compd.*, **56**:433,

- 
2020. [c] HOOSHMAND, S.E.; ZHANG, W. "Ugi Four-Component Reactions Using Alternative Reactants." *Molecules*, **28**(4): 1642, 2023.
- 127 LENCI, E.; TRABOCCHI, A. "Peptidomimetic Toolbox for Drug Discovery." *Chem. Soc. Rev.*, **49**:3262, 2020.
- 128 [a] MACHADO, A.; LIRIA, C.W.; PROTI, P.B.; REMUZGO, C.; MIRANDA, M.T.M. "Sínteses Química e Enzimática de Peptídeos: Princípios Básicos e Aplicações." *Quim. Nova*, **27**(5): 781, 2004. [b] PELAY-GIMENO, M.; GLAS, A.; KOCH, O.; GROSSMANN, T.N. "Structure-Based Design of Inhibitors of Protein-Protein Interactions: Mimicking Peptide Binding Epitopes". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**(31): 8896, 2015.
- 129 KESSLER, H. "Peptoids—A New Approach to the Development of Pharmaceuticals." *Angew. Chem. Int. Ed.* 1993, **32**(4): 543, 1993.
- 130 ROCHA, R.O.; RODRIGUES, M.O.; NETO, B.A.D. "Review on the Ugi Multicomponent Reaction Mechanism and the Use of Fluorescent Derivatives as Functional Chromophores." *ACS Omega*, **5**(2): 972, 2020.
- 131 ALVIM, H.G.O.; DA SILVA JÚNIOR, E.N.; NETO, B.A.D. "What Do We Know about Multicomponent Reactions? Mechanisms and Trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs." *RSC Adv.*, **4**:54282, 2019.
- 132 CHÉRON, N.; RAMOZZI, R.; KAÏM, L. EL; GRIMAUD, L.; FLEURAT-LESSARD, P. "Challenging 50 Years of Established Views on Ugi Reaction: A Theoretical Approach." *J. Org. Chem.*, **77**(3):1361, 2012.
- 133[a]STUCCHI,M.; LESMA, G. "Split-Ugi Reaction with Chiral Compounds: Synthesis of Piperazine- and Bispidine-Based Peptidomimetics." *Helv. Chim. Acta*, **99**(4):315, 2016. [b] FLORES-REYES, C. J.; ISLAS-JÁCOME, A.; GONZÁLEZ-ZAMORA, E. "The Ugi three-component reaction and its variants." *Org. Chem. Front.*, **8**:5460, 2021.
- 134 EL KAIM, L.; GRIMAUD, L. "The Ugi–Smiles and Passerini–Smiles Couplings: A Story About Phenols in Isocyanide-Based Multicomponent Reactions." *Eur. J. Chem.*, **35**:7749, 2014.
- 135 [a] YAN, G.; YANG, M. "Recent Advances in the Synthesis of Aromatic Nitro Compounds" *Org. Biomol. Chem.*, **11**:2554, 2013. [b] NISHIWAKI, N. "A Walk through Recent Nitro Chemistry Advances." *Molecules*, **25**(16): 3680, 2020. [c] BALLINI, R.; BOSICA, G.; FIORINI, D.; PALMIERI, A.; PETRINI, M. "Conjugate Additions of Nitroalkanes to Electron-Poor Alkenes: Recent Results." *Chem. Rev.*, **105**(3): 933, 2005. [d] SQUELLA, J.; BOLLO, S.; NUNEZ-VERGARA, L. "Recent Developments in the Electrochemistry of Some Nitro Compounds of Biological Significance." *Curr. Org. Chem.*, **9**(6): 565, 2005.
- 136 BALLINI, R.; PALMIERI, A. "Formation of Carbon-Carbon Double Bonds: Recent Developments via Nitrous Acid Elimination (NAE) from Aliphatic Nitro Compounds." *Adv. Synth. Catal.*, **361**(22): 5070, 2010.

- 
- 137 [a]SINGH, N.; PANDEY, J. "Advances in Henry Reaction: A Versatile Method in Organic Synthesis" *Mini. Rev. Org. Chem.*, **17**(3): 297, 2020. [b] LUZZIO, F.A. "The Henry Reaction: Recent Examples. *Tetrahedron*, **57**(6): 915, 2001.
- 138 [a] FILHO, J.F.A.; LEMOS, B.C.; DE SOUZA, A.S.; PINHEIRO, S.; GRECO, S.J. "Multicomponent Mannich Reactions: General Aspects, Methodologies and Applications." *Tetrahedron*, **73**(50): 6977, 2017. [b] NOBLE, A.; ANDERSON, J.C. Nitro-Mannich Reaction." *Chem. Rev.*, **113**:2887, 2013.
- 139 STULL, D.R.; WESTRUM, E.F.; JR; SINKE, G.C.; CLARKE, J.K.A.; ROONEY, J.J.; ADU; GRUBMGLLER, P.; MAIER, W.F.; SCHLEYER, P.V.R. "The Chemical Thermodynamics of Organic Compounds." Wiley, 1984.
- 140 SUKHORUKOV, A.Y. "Interrupted Nef and Meyer Reactions: A Growing Point for Diversity-Oriented Synthesis Based on Nitro Compounds." *Molecules*, **28**(2): 686, 2023.
- 141 CUNDALL, B.R.B.; LOCKE, A.W. "The kinetics and mechanism of the acid-catalysed hydrolysis of nitroalkanes." *J. Chem. Soc. B*, **98**:103, 1968.
- 142 [a] ORLANDI, M.; BRENNNA, D.; HARMS, R.; JOST, S.; BENAGLIA, M. "Recent Developments in the Reduction of Aromatic and Aliphatic Nitro Compounds to Amines." *Org. Process. Res. Dev.*, **22**(4): 430, 2018. [b] SERT, H.; KILBAS, B.; SEN, F. "Recent Advances in the Reduction of Nitro Compounds by Heterogenous Catalysts." *Curr. Org. Chem.*, **21**(9): 794, 2017. [c] FORMENTI, D.; FERRETTI, F.; SCHARNAGL, F.K.; BELLER, M. "Reduction of Nitro Compounds Using 3d-Non-Noble Metal Catalysts." *Chem. Rev.*, **119**(4): 2611, 2019. [d] NASROLLAHZADEH, M.; NEZAFAT, Z.; GORAB, M.G.; SAJJADI, M. "Recent Progresses in Graphene-Based (Photo) Catalysts for Reduction of Nitro Compounds." *Mol. Catal.*, **484**:110758, 2020. [e] VENGATESH, G.; NANJAN, P. "Reduction of Electron-Rich Nitro Heteroarenes; A Comprehensive Review." *Curr. Org. Chem.*, **26**(17): 1626, 2022.
- 143 HAMZAVI, S.F.; JAMILI, S.; YOUSEFZADI, M.; MASHINCHIAN MORADI, A.; AMROLLAHI BIUKI, N. "Immobilization of Platinum Nanoparticles on the Functionalized Chitosan Particles: An Efficient Catalyst for Reduction of Nitro Compounds and Tandem Reductive Ugi Reactions." *Mol. Divers*, **24**(4): 985, 2020.
- 144 JACKSON, W.C. "A Historical Dictionary of Psychiatry." *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, **8**(5): 313, 2006.
- 145 MARCACCINI, S.; MILICIANI, M.; PEPINO, R." A Facile Synthesis of 1,4-Benzodiazepine Derivatives via Ugi Four-Component Condensation." *Tetrahedron Lett.*, **46**(4): 711, 2005.
- 146 KUMAR, S.; LEE, H.Y.; LIOU, J.P. "Total Synthesis of Two Glycosylated Stilbenes, Oxyresveratrol 2-O- $\beta$ -d -Glucopyranoside and 2,3,5,4'-Tetrahydroxystilbene 2-O- $\beta$ -d -Glucopyranoside." *J. Nat. Prod.*, **80**(5): 1294, 2017.
- 147 KIYOKAWA, K.; NAGATA, T.; HAYAKAWA, J.; MINAKATA, S. "Straightforward Synthesis of 1,2-Dicyanoalkanes from Nitroalkenes and Silyl Cyanide Mediated by

- 
- Tetrabutylammonium Fluoride." Chem. Eur. J., **21**:1280, 2015.
- 148 ZHU, C.; SONG, S.; ZHOU, L.; WANG, D.X.; FENG, C.; LOH, T.P. "Nonconventional Difluoroalkylation of C(Sp<sup>2</sup>)-H Bonds through Hydroarylation." Chem. Commun., **53**:9482, 2017.
- 149 Mase, N.; Horibe, T. "Organocatalytic Knoevenagel Condensations by Means of Carbamic Acid Ammonium Salts." Org. Lett., **15**( 8): 1854, 2013.
- 150 GHODSINIA, S.S.E.; AKHLAGHINIA, B. "A High-Yielding, Expedient, and Multicomponent Synthesis of Urea and Carbamate Derivatives by Using Triphenylphosphine/Trichloroisocyanuric Acid System." Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.,**191**(1): 104, 2016.
- 151 ZHU, Y.; OLSON, S.H.; GRAHAM, D.; PATEL, G.; HERMANOWSKI-VOSATKA, A.; MUNDT, S.; SHAH, K.; SPRINGER, M.; THIERINGER, R.; WRIGHT, S.; XIAO, J.; ZOKIAN, H.; DRAGOVIC, J.; BALKOVEC, M. J. "Phenylcyclobutyl Triazoles as Selective Inhibitors of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type I." Bioorganic Med. Chem. Lett.,**18**(11): 3412, 2008.
- 152 HARTUNG, C.G.; FECHER, A.; CHAPPELL, B.; SNIECKUS, V. "Directed Ortho Metalation Approach to C-7-Substituted Indoles. Suzuki—Miyaura Cross Coupling and the Synthesis of Pyrrolophenanthridone Alkaloids." Org. Lett., **5**(11): 1899, 2003.
- 153 [a] KIM, Y.; PARK, Y.; CHANG, S. "Delineating Physical Organic Parameters in Site-Selective C-H Functionalization of Indoles." ACS Cent. Sci., **4**(6): 768, 2018. [b] KIM, Y.; PARK, J.; CHANG, S. "A Direct Access to 7-Aminoindoles via Iridium-Catalyzed Mild C-H Amidation of N-Pivaloylindoles with Organic Azides." Org. Lett. **18**(8): 1892, 2016. [c] XU, L.; TAN, L.; MA, D. "Rhodium-Catalyzed Regioselective C7-Functionalization of Indole Derivatives with Acrylates by Using an *N*-Imino Directing Group." Synlett, **28**(20): 2839, 2017.
- 154 JORDAN, A.; STOY, P.; SNEDDON, H.F. "Chlorinated Solvents: Their Advantages, Disadvantages, and Alternatives in Organic and Medicinal Chemistry." Chem. Rev. 2021, **121**(3):1582.
- 155 [a] SHRIVER, D. F., ATKINS, P. W. "Química Inorgânica." Porto Alegre: Bookman, 2008. [b] LEE, J. D. "Química Inorgânica não tão concisa." São Paulo, Edgard Blucher, 2000. [c] CHRIS J. J. "A química dos elementos dos blocos d e f." Porto Alegre: Bookman, 2002.
- 156 [a] JOLLIFFE, J.D.; ARMSTRONG, R.J.; SMITH, M.D. "Biaryls by a Cation-Directed O-Alkylation." Nature Chem.,**9**:558, 2017. [b] RAMOS, L.M.; GUIDO, B.C.; NOBREGA, C.C.; CORRÊA, J.R.; SILVA, R.G.; DE OLIVEIRA, H.C.B.; GOMES, A.F.; GOZZO, F.C.; NETO, B.A.D." The Biginelli Reaction with an Imidazolium-Tagged Recyclable Iron Catalyst: Kinetics, Mechanism, and Antitumoral Activity." Chem.Eur. J. **19**(13): 4156, 2013. [c] IKCHOON LEEKIM, C. K.; LEE, C. B. "Theoretical studies on the hydrolysis of urea in acid solution." J. Phys. Org. Chem., **2**:281, 1989. [d] ARMSTRONG, C. V.; FARLOW, W. D.; MOODIE, B. R. "The hydrolysis of amides, esters, and related compounds in acid solution. Part I.

---

Amides, carbamates, and ureas." J. Chem. Soc. B, 1099, 1968.

- 157 LV, H.; SHI, J.; WU, B.; GUO, Y.; HUANG, J.; YI, W. "One-Pot Synthesis of 2,3-Difunctionalized Indoles: Via Rh(III)-Catalyzed Carbenoid Insertion C-H Activation/Cyclization." *Org. Biomol. Chem.*, **15**: 8054, 2017.
- 158 NOSHITA, M.; SHIMIZU, Y.; MORIMOTO, H.; OHSHIMA, T. "Diethylenetriamine-Mediated Direct Cleavage of Unactivated Carbamates and Ureas." *Org. Lett.*, **18**(23): 6062, 2016.
- 159 HERRERA, R.P.; SGARZANI, V.; BERNARDI, L.; RICCI, A. "Catalytic Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes by Using a Simple Thiourea Organocatalyst." *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**(40): 6576, 2005.
- 160 RAMESH, C. "Iron-Acetic Acid: A Versatile Reductive Cyclizing Agent." *Synlett*, **4**:587, 2011.
- 161 LETORT, S.; LEJEUNE, M.; KARDOS, N.; MÉTAY, E.; POPOWYCZ, F.; LEMAIRE, M.; DRAYE, M. "New Insights into the Catalytic Reduction of Aliphatic Nitro Compounds with Hypophosphites under Ultrasonic Irradiation". *Green Chem.*, **19**:4583, 2017.
- 162 ITOH, J.J.; FUCHIBE, K.; AKIYAMA, T. "Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes: Cooperative Effect of 3 Å Molecular Sieves." *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**(21): 4016, 2008.
- 163 [a] SASSYKOVA, L.R.; AUBAKIROV, Y.A.; SENDILVELAN, S.; TASHMUKHAMBETOVA, Z.K.; ZHAKIROVA, N.K.; FAIZULLAEVA, M.F.; BATYRBAYEVA, A.A.; RYSKALIYEVA, R.G.; TYUSSYUPOVA, B.B.; ABILDIN, T.S. "Studying the Mechanisms of Nitro Compounds Reduction (A-Review)." *Orient. J. Chem.*, **35**(1):22, 2019. [b] FOUNTOULAKI, S.; DAIKOPOULOU, V.; GKIZIS, P.L.; TAMIOLAKIS, I.; ARMATAS, G.S.; LYKAKIS, I.N. "Mechanistic Studies of the Reduction of Nitroarenes by NaBH<sub>4</sub> or Hydrosilanes Catalyzed by Supported Gold Nanoparticles." *ACS Catal.*, **4**(10): 3504, 2014
- 164 [a] OJO, O. S.; STEEL, J. H.; MIRAS, N. H. "Expeditious access to cis-β-aryl, γ-alkyl disubstituted (±)-γ-butyrolactones via nickel-hydride catalysis." *Org. Biomol. Chem.*, **21**:6738, 2023. [b] ADITYA, T.; PAL, A.; TARASANKAR PAL, T. "Nitroarene reduction: a trusted model reaction to test nanoparticle catalysts." *Chem. Commun.*, **51**:9410, 2015. [c] EL-HOUT, S.I.; EL-SHEIKH, M.S.; HASSAN, A.M.H.; HARRAZ, A. F.; IBRAHIM, I.A.; EL-SHARKAWY, A. E. "A green chemical route for synthesis of graphene supported palladium nanoparticles: A highly active and recyclable catalyst for reduction of nitrobenzene." *Appl. Catal. A: Gen.*, **503**:176, 2015.
- 165 WANG, Q.; OSIPYAN, A.; KONSTANTINIDOU, M.; BUTERA, R.; MGIMPATSANG, K.C.; SHISHKINA, S. V.; DÖMLING, A. "Pd-Catalyzed de Novo Assembly of Diversely Substituted Indole-Fused Polyheterocycles." *J. Org. Chem.*, **84**(18): 12148, 2019.
- 166 LIU, S.L.; ZHAO, R.; LI, M.; YANG, H.; ZHOU, L.; FANG, S. "Synthesis of 2-(2-Nitroalkyl)Indoles by Rhodium(III)-Catalyzed C-H Alkylation." *Org. Lett.*, **25**(9):1375, 2023.

- 
- 167 JANUÁRIO, M.A.P.; DE SOUZA, D.P.; ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; CORRÊA, A.G. "Rh(III)-Catalyzed C-2 Alkylation of Indoles Followed by a Post-Synthetic Modification via the Ugi Reaction." *ChemistryOpen*, **12** (6): 1, 2023.
- 168 DE SOUZA, E. G.; BUENO, V. R.; DE SOUZA, O. J.; ZANINI, L. C.; CRUZ, C. F.; OLIVA, G.; Rafael Victório Carvalho GUIDO, C. V. R.; AGUIAR, C. C. A. "Antiplasmodial profile of selected compounds from Malaria Box: in vitro evaluation, speed of action and drug combination studies." *Malar. J.*, **18**:447, 2019.
- 169 PATEL, O.P.S.; ARUN, A.; SINGH, P.K.; SAINI, D.; KARADE, S.S.; CHOURASIA, M.K.; KONWAR, R.; YADAV, P.P. "Pyranocarbazole Derivatives as Potent Anti-Cancer Agents Triggering Tubulin Polymerization Stabilization Induced Activation of Caspase-Dependent Apoptosis and Downregulation of Akt/MTOR in Breast Cancer Cells." *Eur. J. Med. Chem.*, **1**(167): 226, 2019.
- 170 HABIB, P.M.; KAVALA, V.; KUO, C.W.; RAIHAN, M.J.; YAO, C.F. "Catalyst Free Conjugate Addition of Indoles and Pyrroles to Nitro Alkenes under Solvent Free Condition (SFC): An Effective Greener Route to Access 3-(2-Nitro-1-Phenylethyl)-1H-Indole and 2-(2-Nitro-1-Phenylethyl)-1H-Pyrrole Derivatives." *Tetrahedron*, **66**(34): 7050, 2010.
- 171 MARIA V. SOROKINAPANKOVA, S.A.; KUZNETSOV, A. M. "Oxidative Aminoaziridination of 2-Vinylfuran Derivatives as an Approach to Hexa-2,5-diene-1,4-dione Monohydrazones." *Asian J. Org. Chem.*, **5**(3): 389, 2016.
- 172 AKULA, P. S., HONG, B., LEE, G. "Catalyst- and substituent-controlled switching of chemoselectivity for the enantioselective synthesis of fully substituted cyclobutane derivatives via 2+2 annulation of vinylogous ketone enolates and nitroalkene." *Org. Lett.*, **20**(24): 7835, 2018.
- 173 TANG, R-J.; MILCENT, T.; CROUSSE, B. "Friedel-Crafts Alkylation Reaction with Fluorinated Alcohols as Hydrogen-Bond Donors and Solvents." *RSC Adv.*, **8**:10314, 2018.
- 174 ARAI, M.; MIYAUCHI, Y.; MIYAHARA, T.; ISHIKAWA, T.; SAITO, S. "Synthesis of 4-Acetoxyindoles and Related Derivatives by Means of Air Oxidation of 4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles Obtained from Nitroalkenes and Cyclohexane-1,3-diones." *Synlett*, **1**:122, 2009.
- 175 ALAVIJEH, N.S.; RAMEZANPOUR, S.; ALAVIJEH, M.S.; BALALAIE, S.; ROMINGER, F.; MISRA, A.; BIJANZADEH, H.R. "Synthesis and Lipophilicity Evaluation of Some Novel Indole-Containing Pseudopeptides" *Monatsh. Chem.*, **14**:349, 2014.
- 176 YAO, Y.F.; WANG, Z.C.; WU, S.Y.; LI, Q. FANG; YU, C.; LIANG, X.Y.; LV, P.C.; DUAN, Y.T.; ZHU, H.L. "Identification of Novel 1-Indolyl Acetate-5-Nitroimidazole Derivatives of Combretastatin A-4 as Potential Tubulin Polymerization Inhibitors" *Biochem. Pharmacol.*, **1**(137):10, 2017.

- 
- 177 CSOMÓ, P.; FODOR, L.; MÁNDITY, I.; BERNÁTH, G. "An Efficient Route for the Synthesis of 2-Arylthiazino[5,6-b]Indole Derivatives." *Tetrahedron*, **63**(23): 4983, 2007.
- 178 [a] DENIZOT, F.; LANG, R. "Rapid colorimetric assay for cell growth and survival: Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability." *J. Immunol. Methods*, **89**(2): 271, 1986. [b] LAMBROS, C.; VANDERBERG, P.J. "Synchronization of *Plasmodium falciparum* Erythrocytic Stages in Culture." *J. Parasitol.*, **65**(3): 418, 1979. [c] TRAGER, W.; JENSEN, J. "Human malaria parasites in continuous culture." *Science*, **193**:673, 1976. [d] SMILKSTEIN, M.; SRIWILAIJAROEN, N.; KELLY, J. X. P. WILAIRAT, P.; RISCOE, M. "Simple and inexpensive fluorescence-based technique for high-throughput antimalarial." *Antimicrob. Agents Chemother.*, **48**:1803, 2004.

# ANEXOS

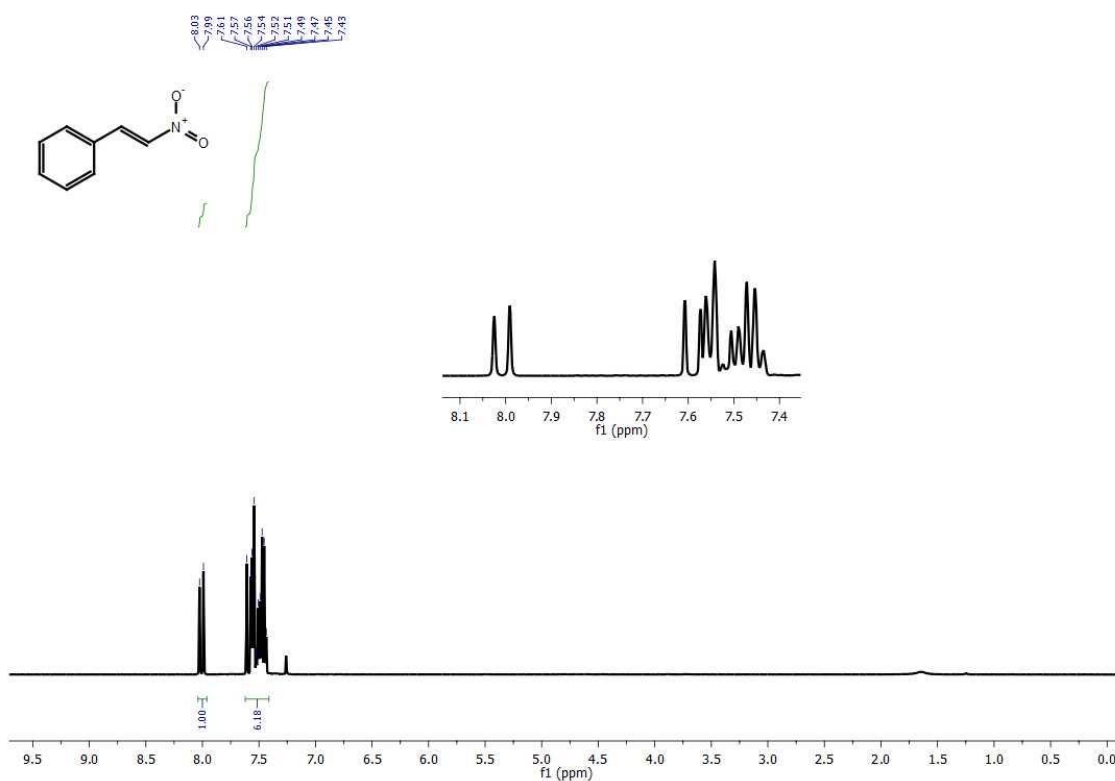


FIGURA A. 1. RMN  $^1\text{H}$  do composto **21a** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

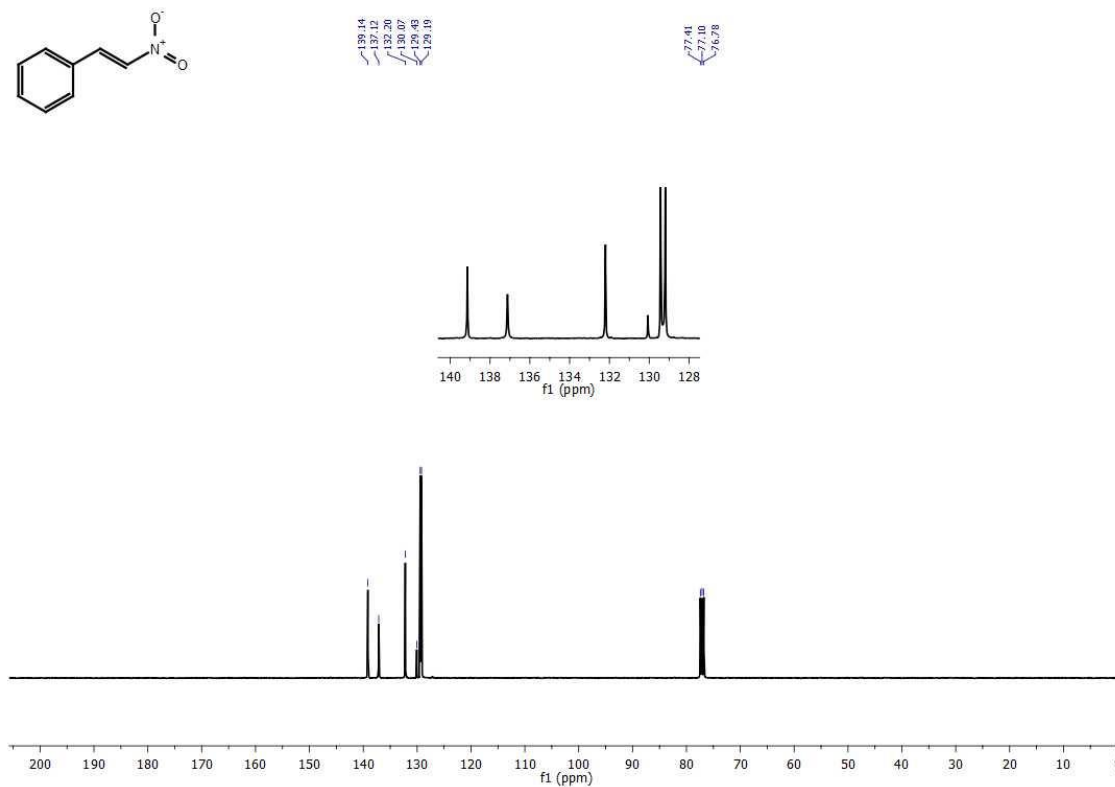


FIGURA A. 2. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **21a** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

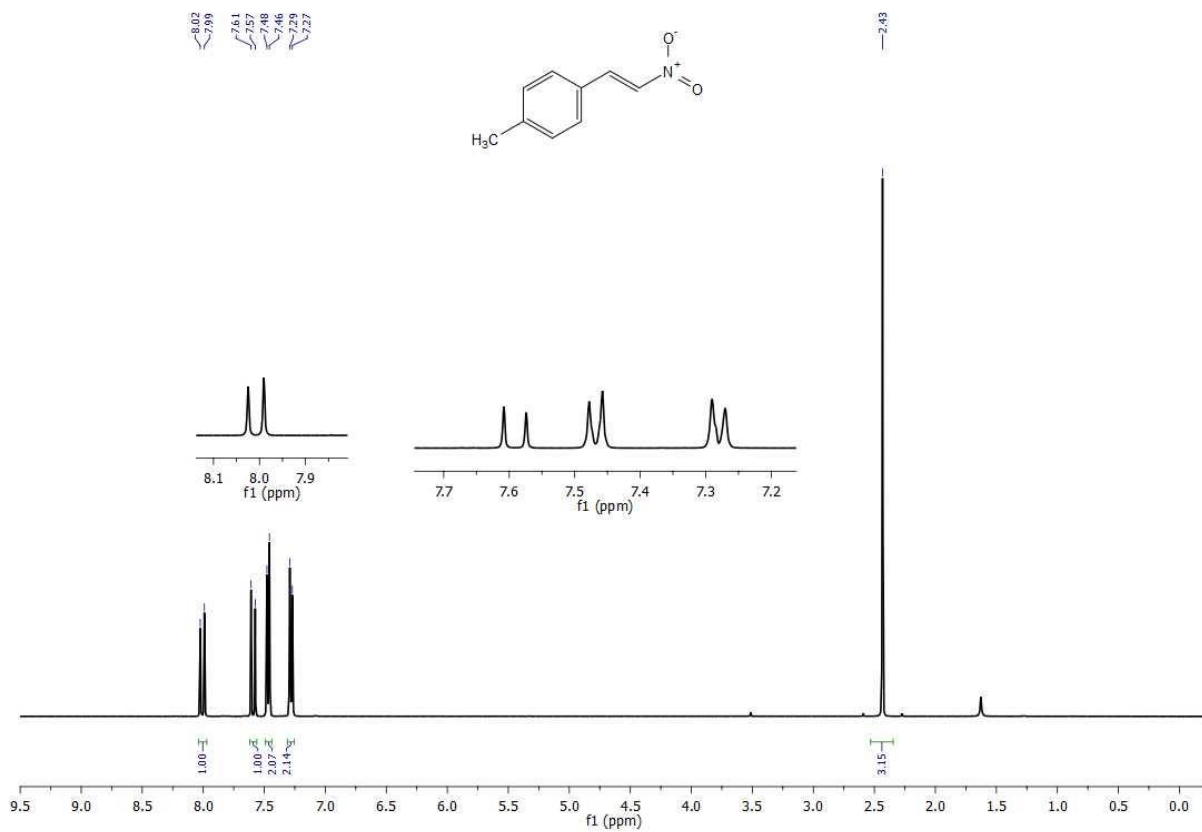


FIGURA A. 3. RMN <sup>1</sup>H do composto **21b** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

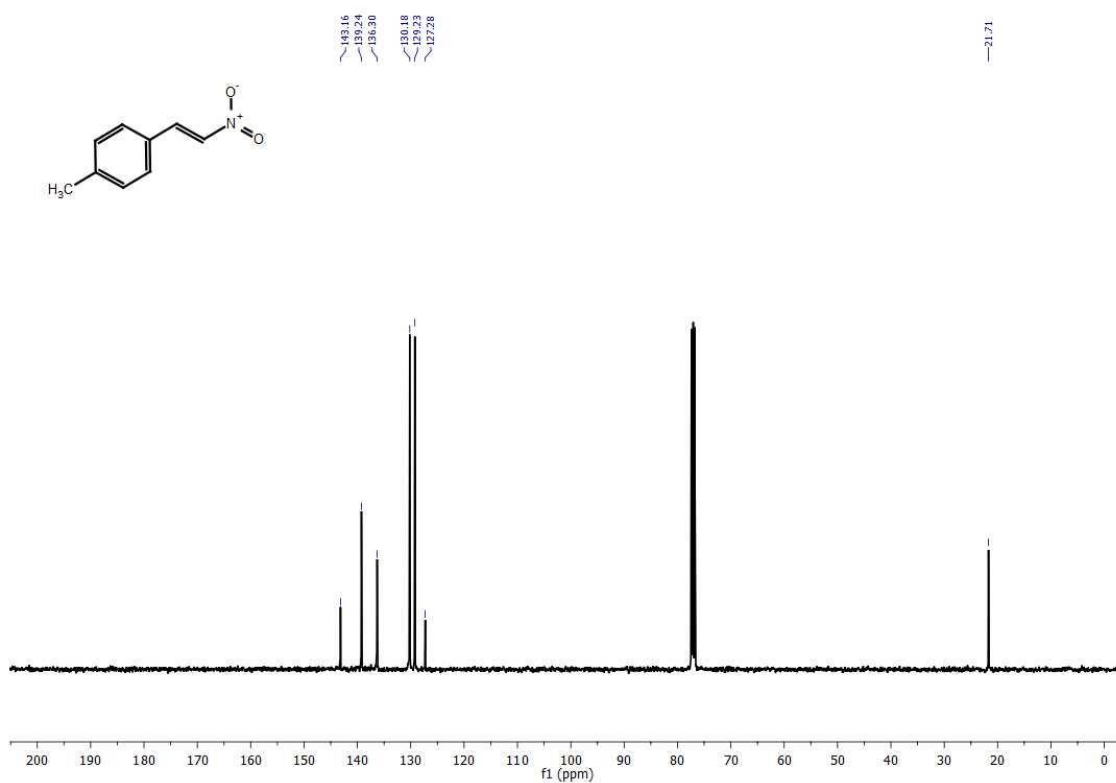


FIGURA A. 4. RMN <sup>13</sup>C do composto **21b** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

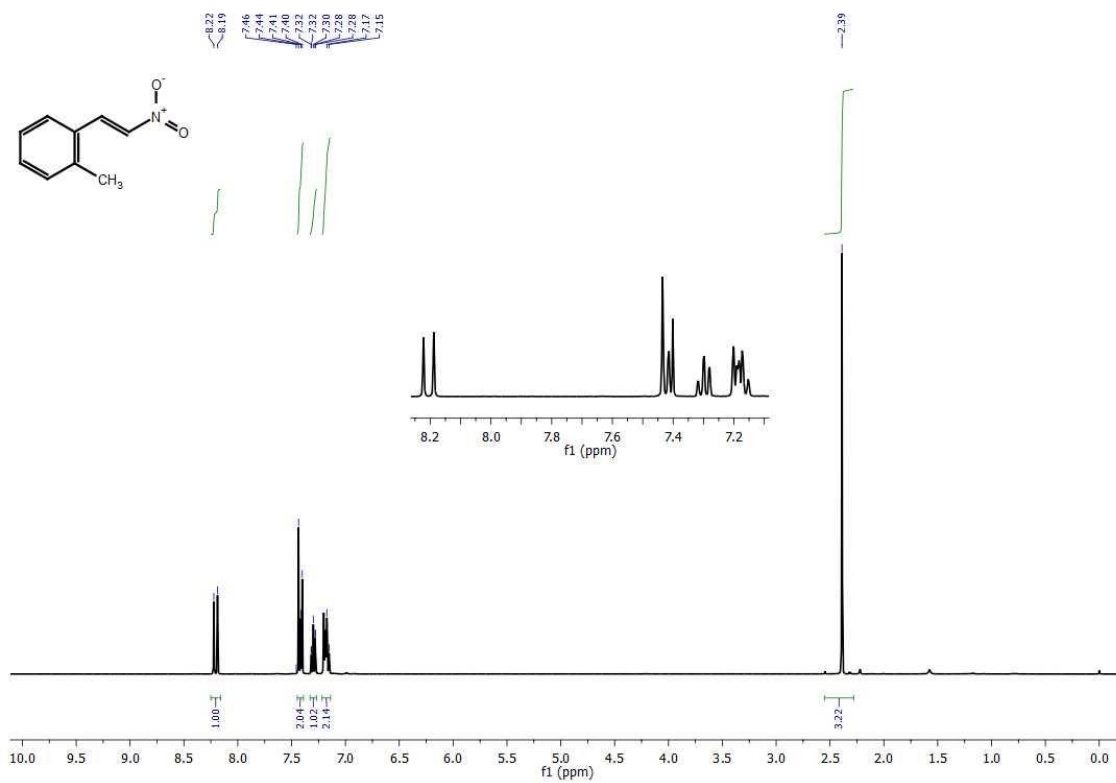


FIGURA A. 5. RMN <sup>1</sup>H do composto **21c** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

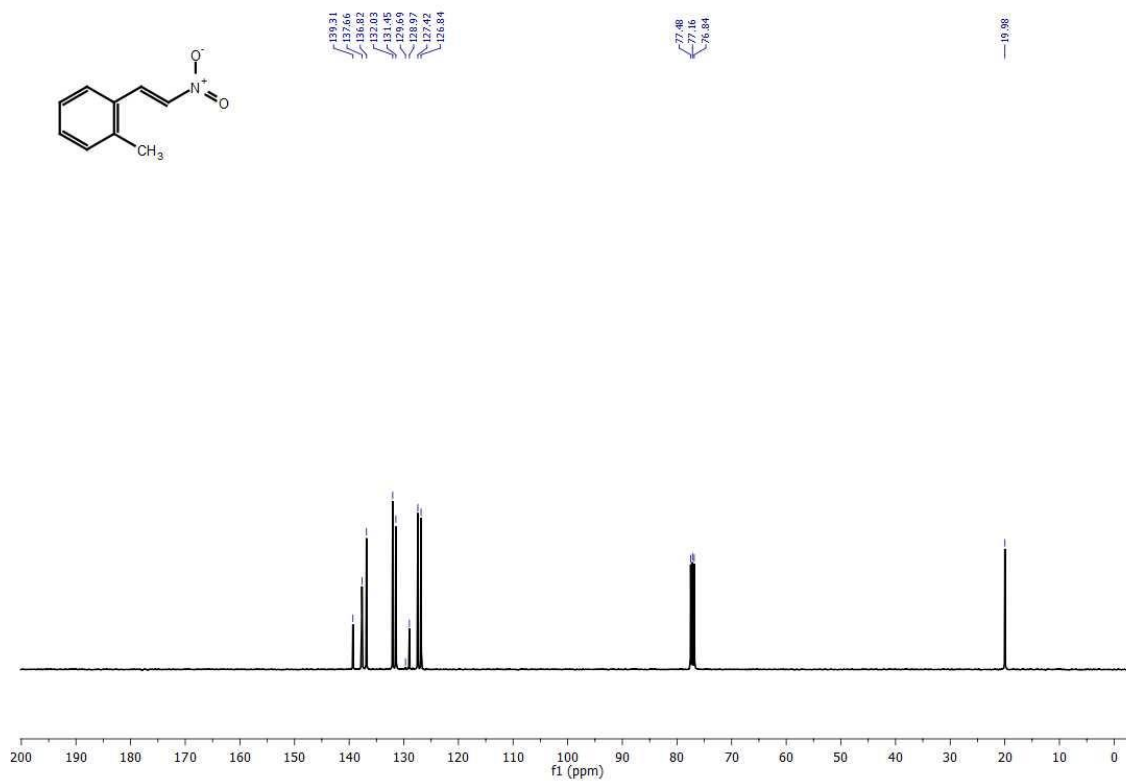


FIGURA A. 6. RMN <sup>13</sup>C do composto **21c** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

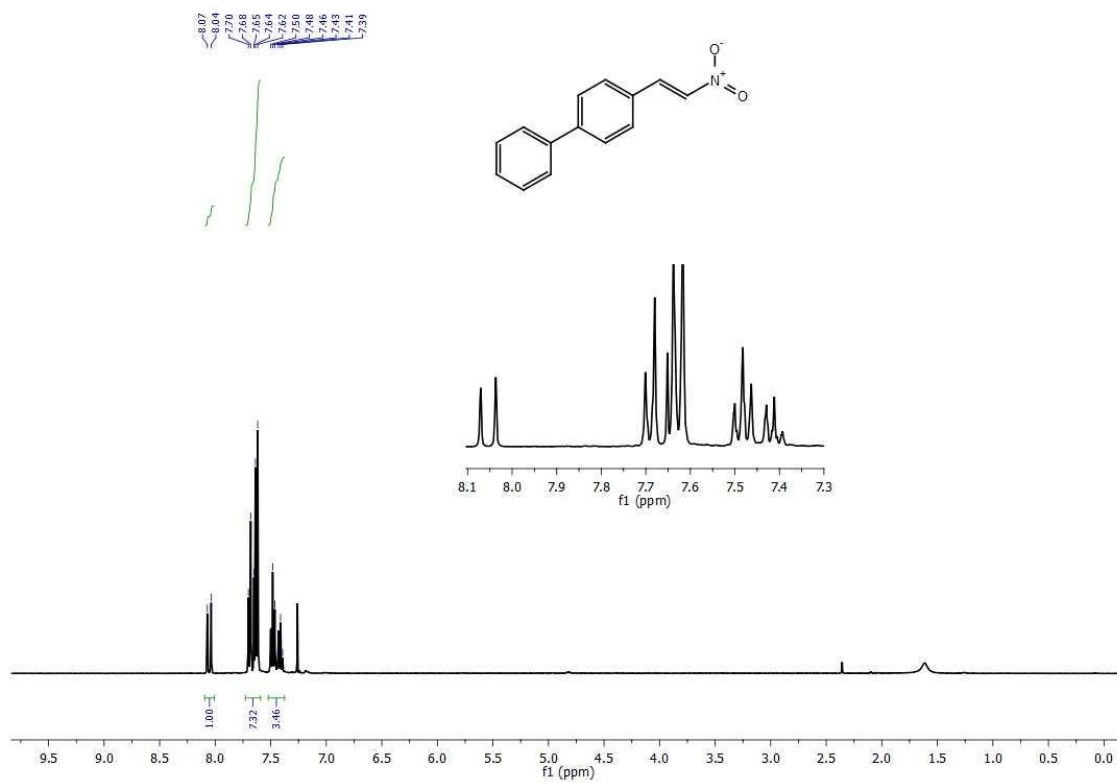


FIGURA A. 7. RMN <sup>1</sup>H do composto **21d** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

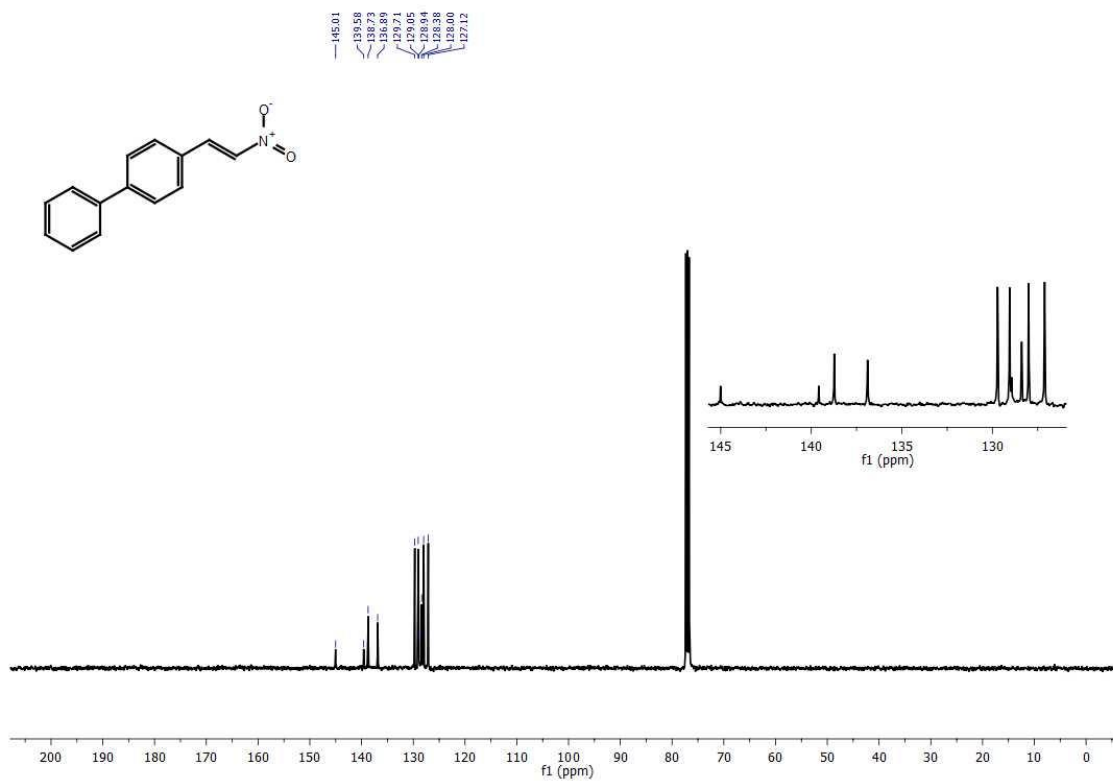


FIGURA A. 8. RMN <sup>13</sup>C do composto **21d** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

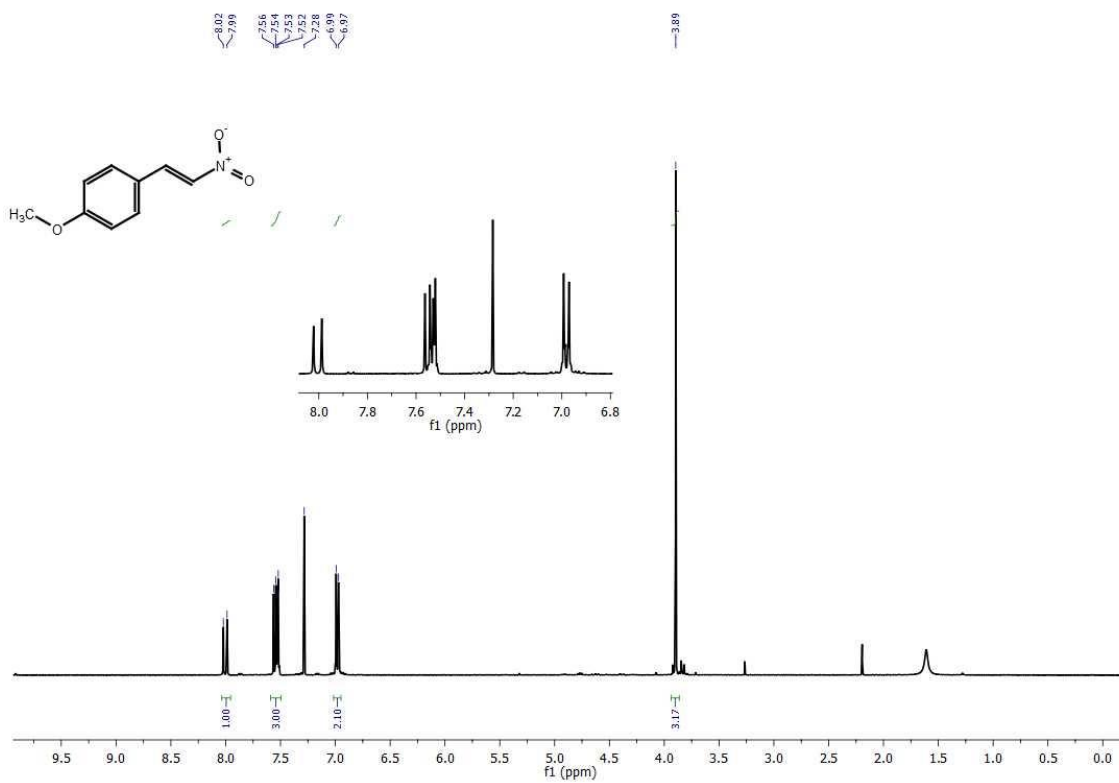


FIGURA A. 9. RMN <sup>1</sup>H do composto **21e** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

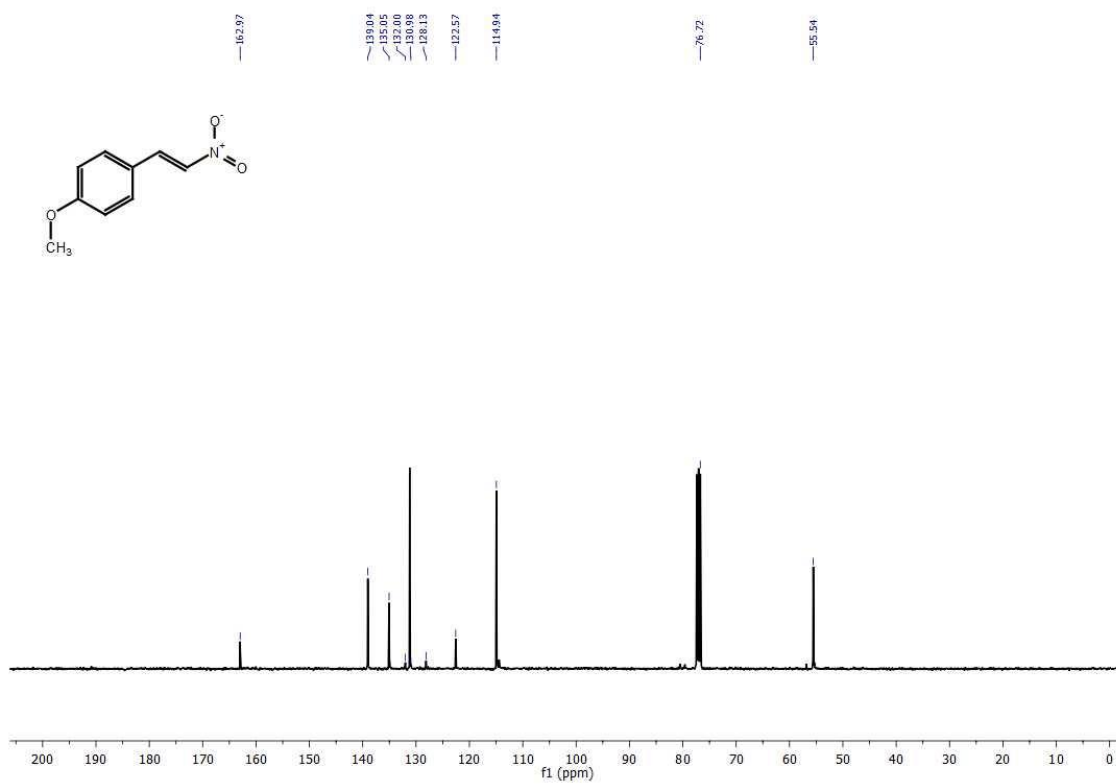


FIGURA A. 10. RMN <sup>13</sup>C do composto **21e** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

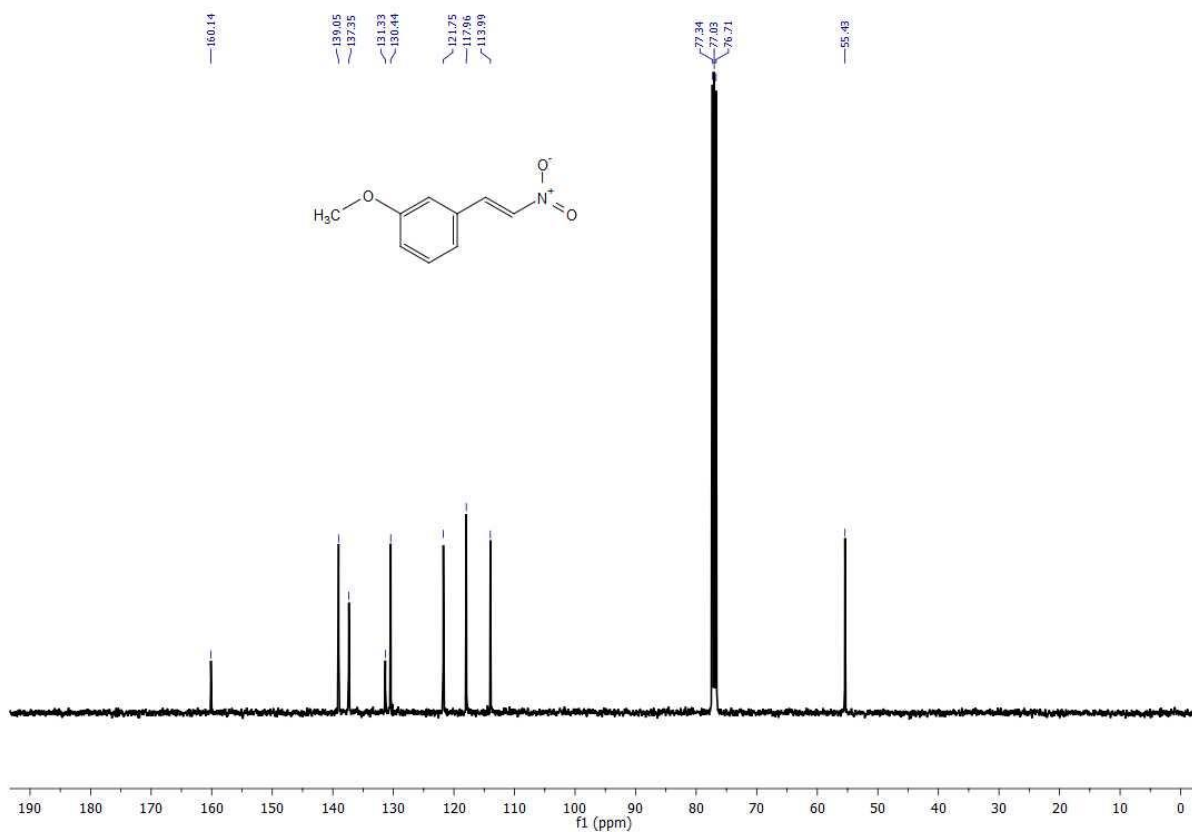


FIGURA A. 11. RMN <sup>1</sup>H do composto **21f** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

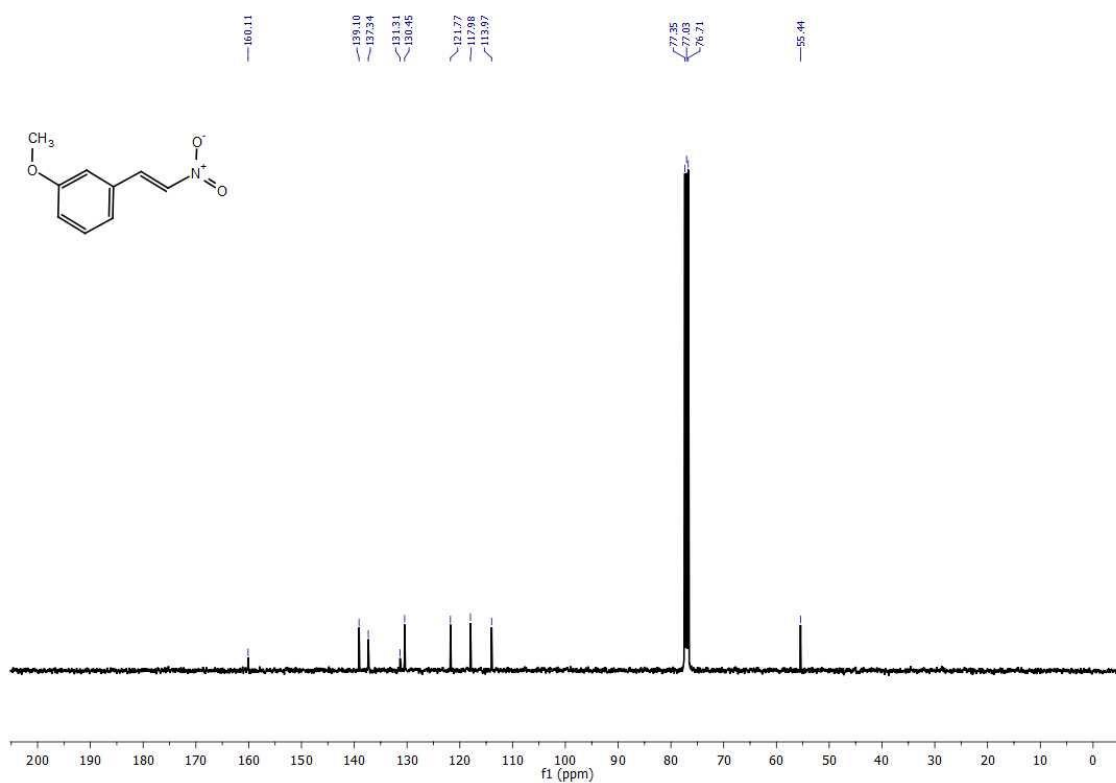


FIGURA A. 12. RMN <sup>13</sup>C do composto **21f** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

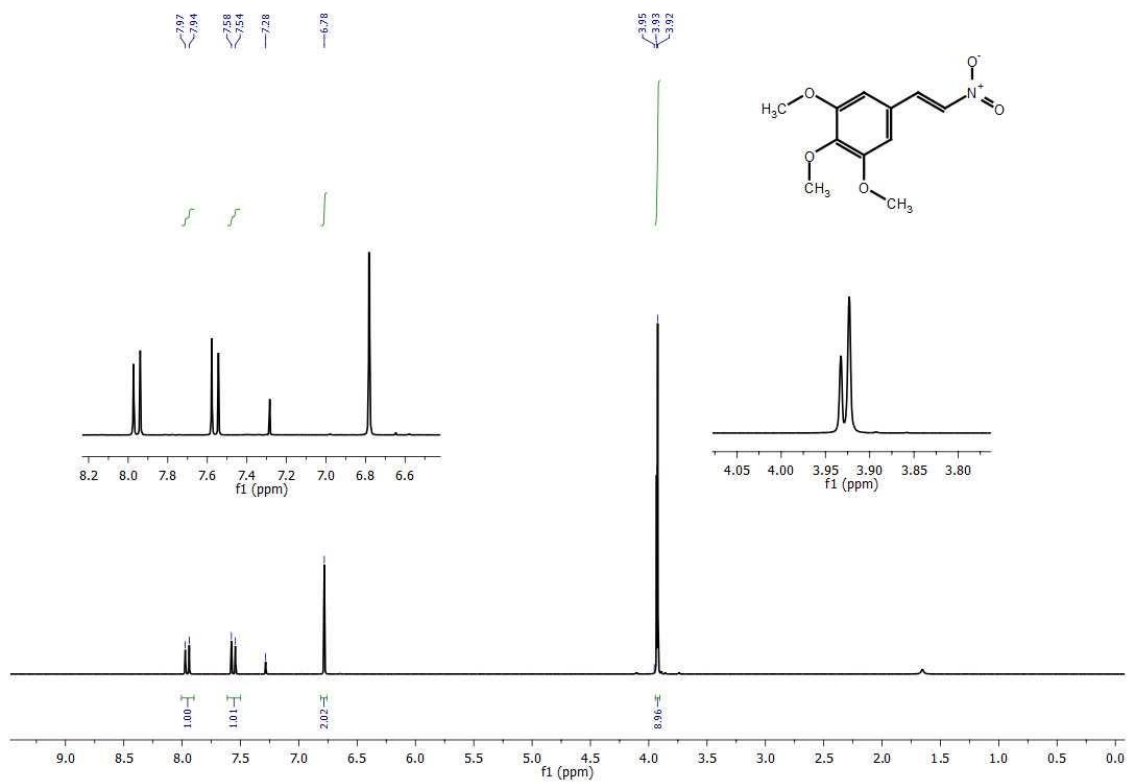


FIGURA A. 13. RMN <sup>1</sup>H do composto **21g** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

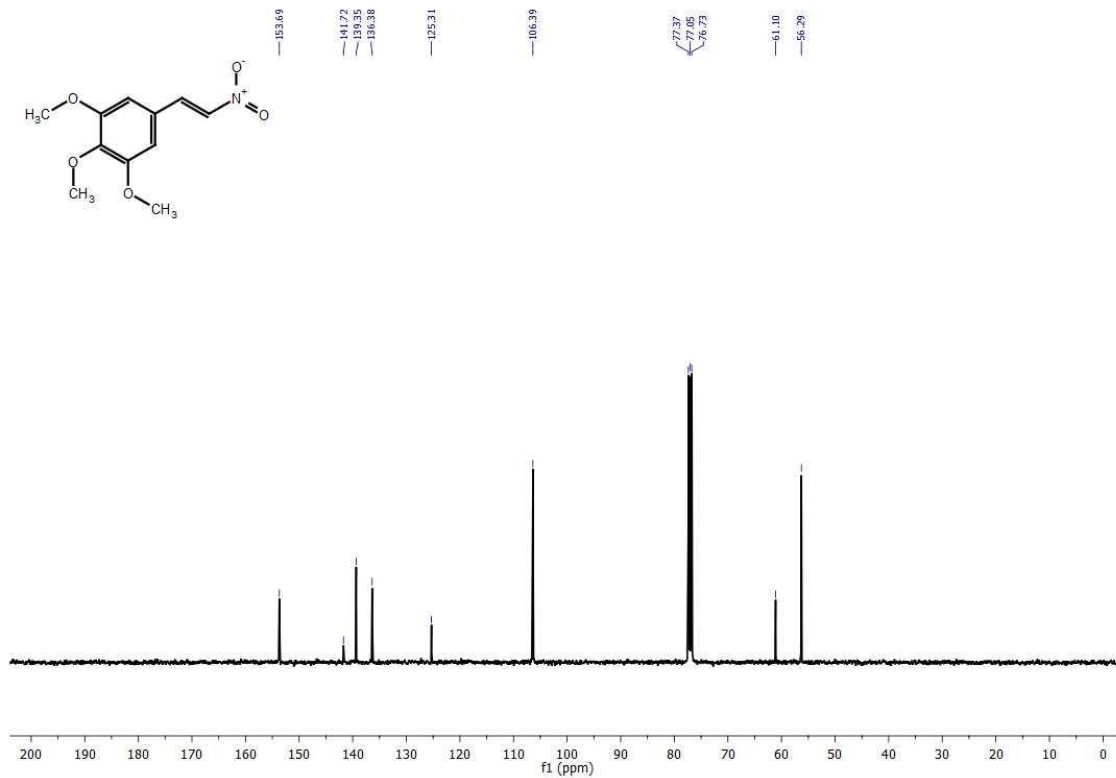


FIGURA A. 14. RMN <sup>13</sup>C do composto **21g** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

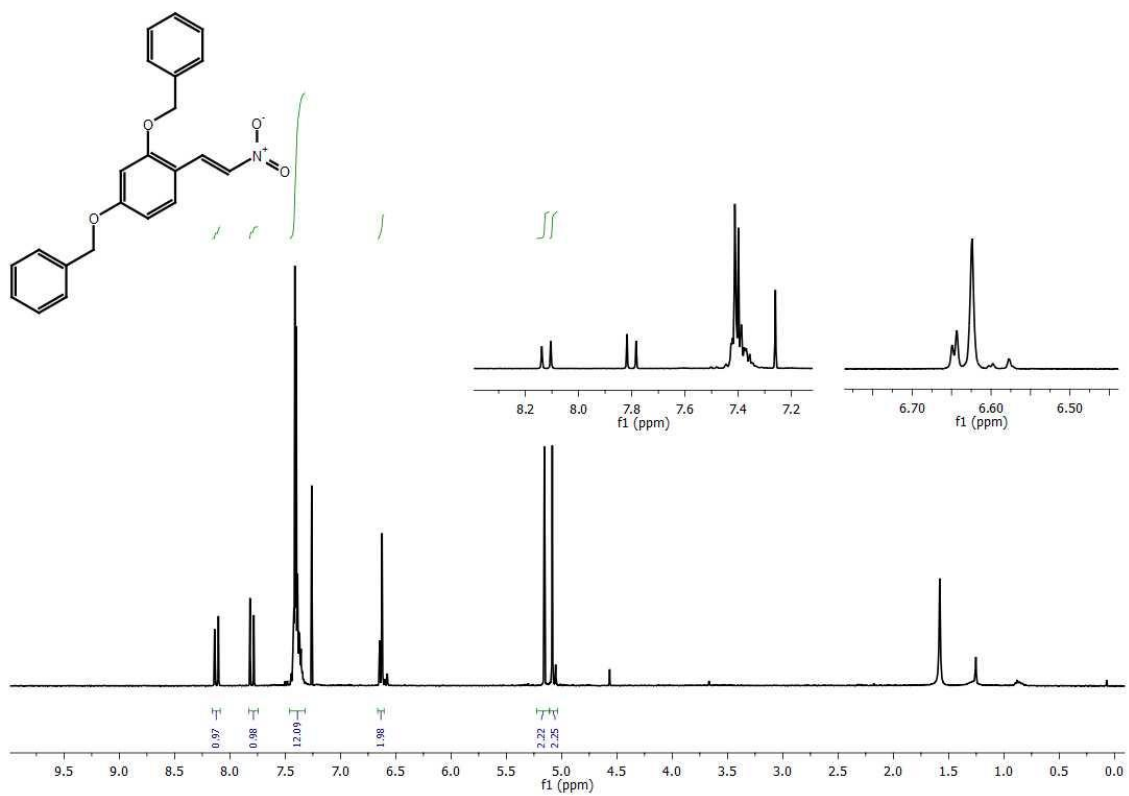


FIGURA A. 15. RMN <sup>1</sup>H do composto **21h** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

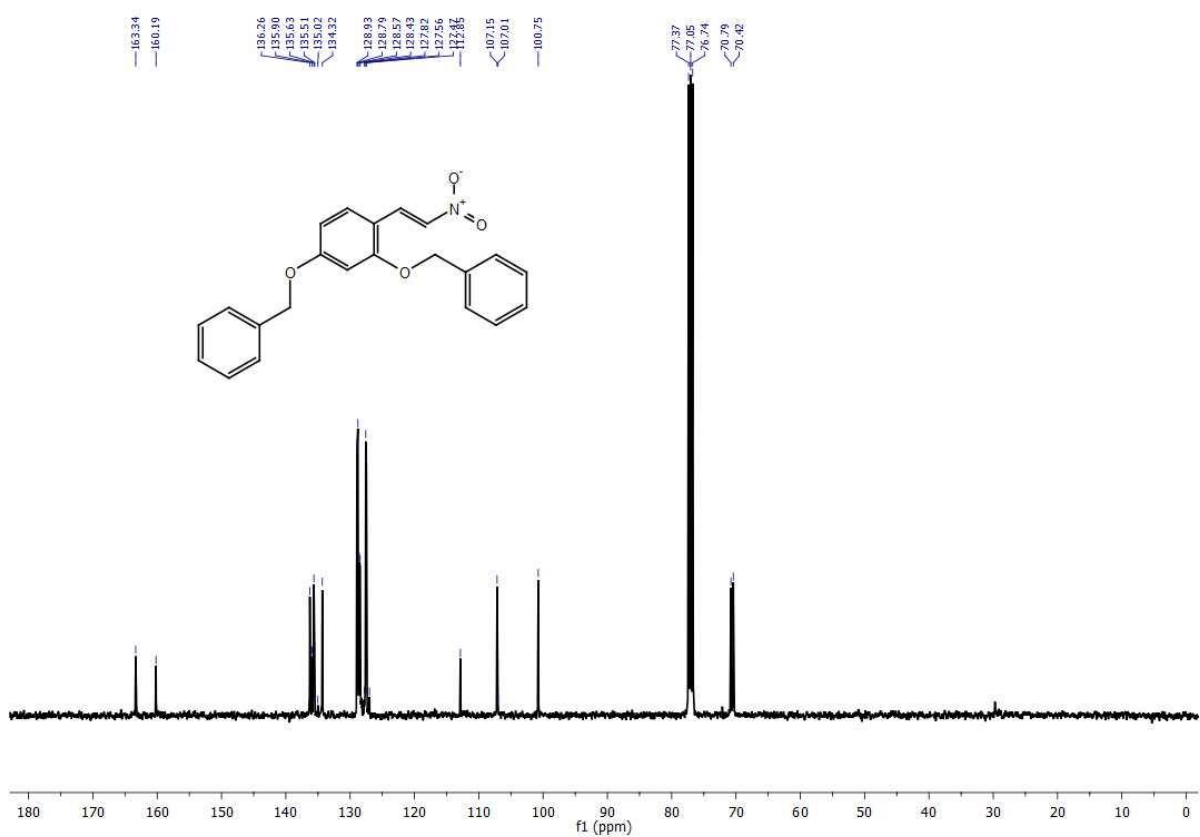


FIGURA A. 16. RMN <sup>13</sup>C do composto **21h** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz

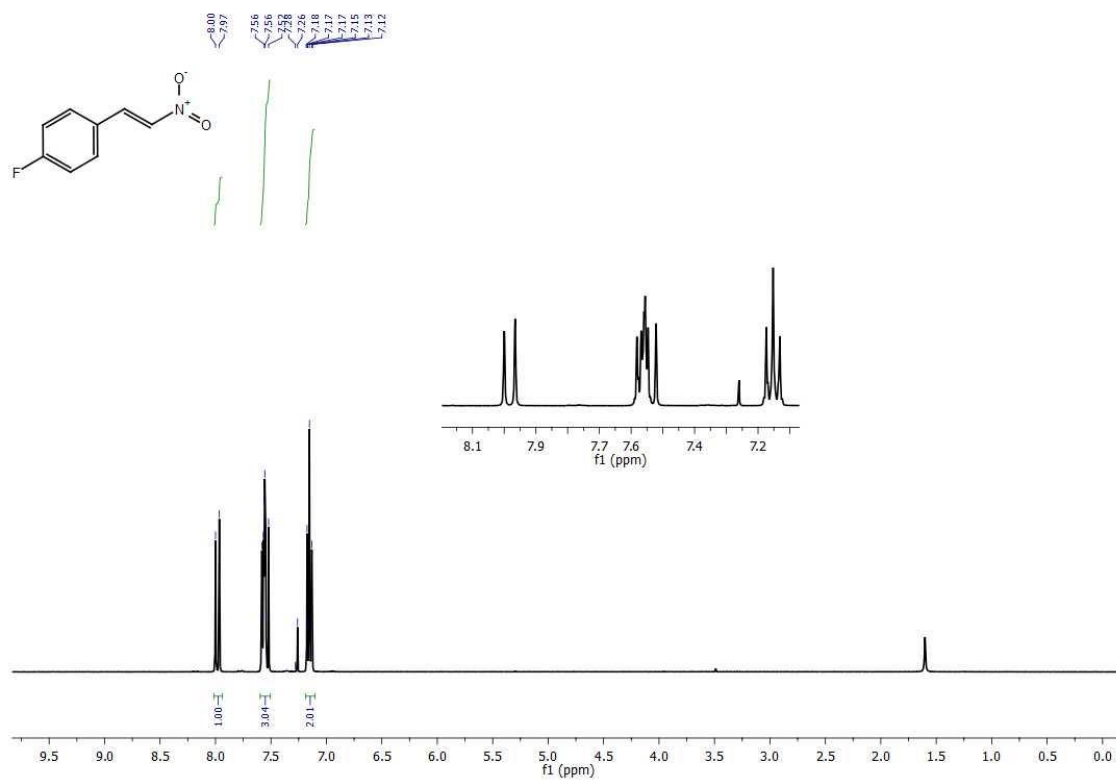


FIGURA A. 17. RMN <sup>1</sup>H do composto **21i** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

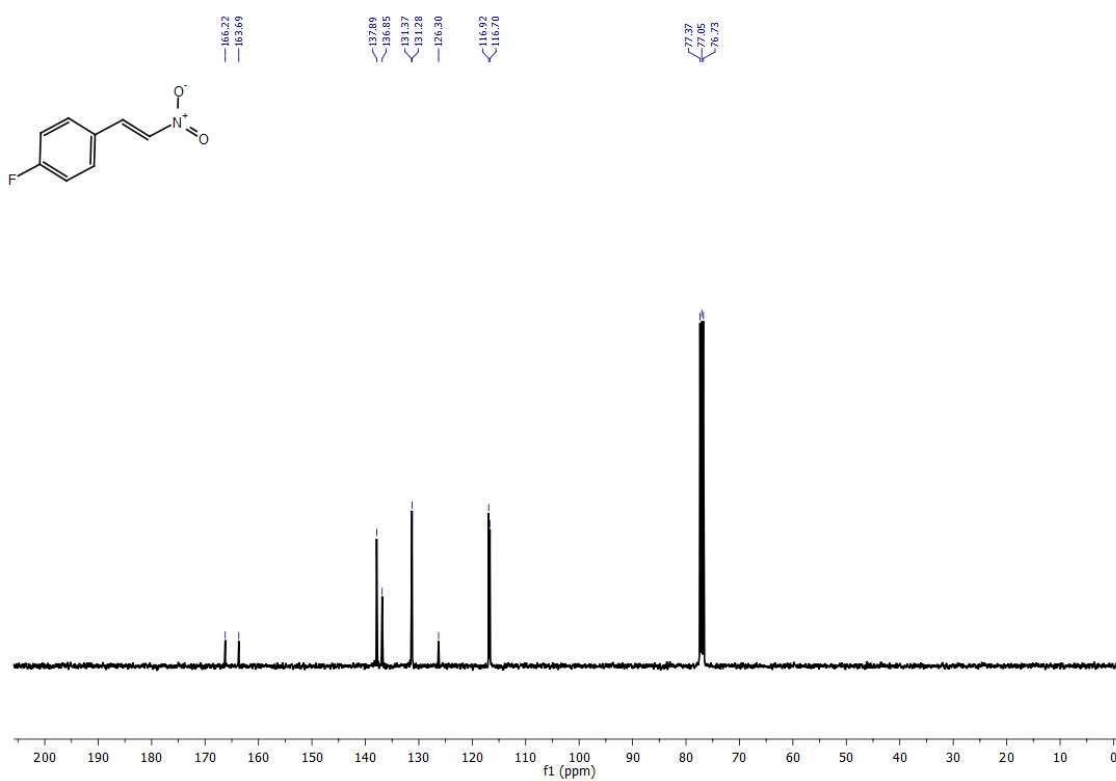


FIGURA A. 18. RMN <sup>13</sup>C do composto **21i** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

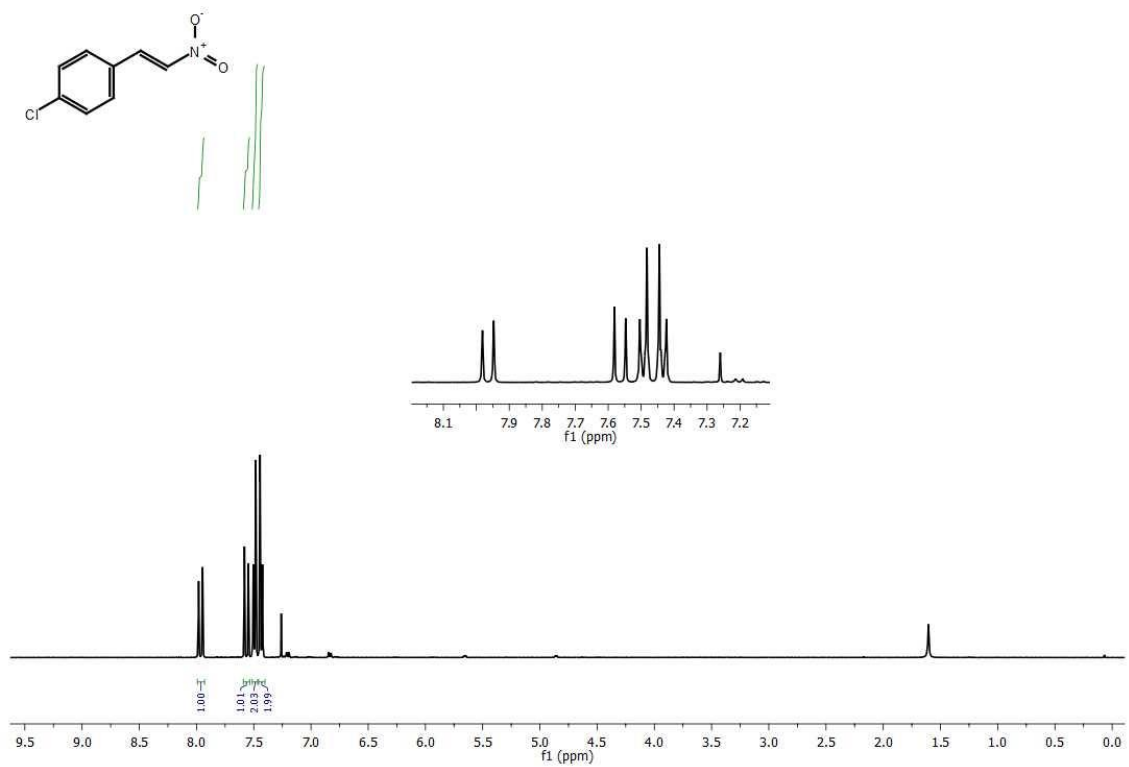


FIGURA A. 19. RMN <sup>1</sup>H do composto **21j** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

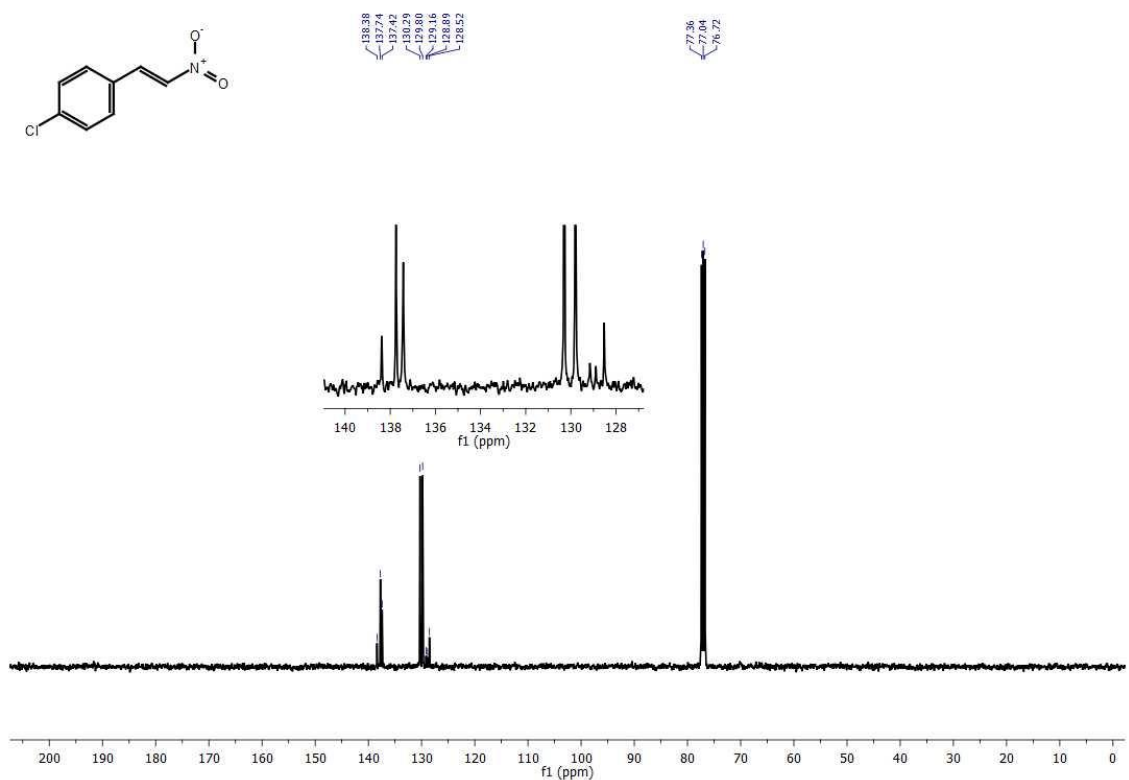


FIGURA A. 20. RMN <sup>13</sup>C do composto **21j** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

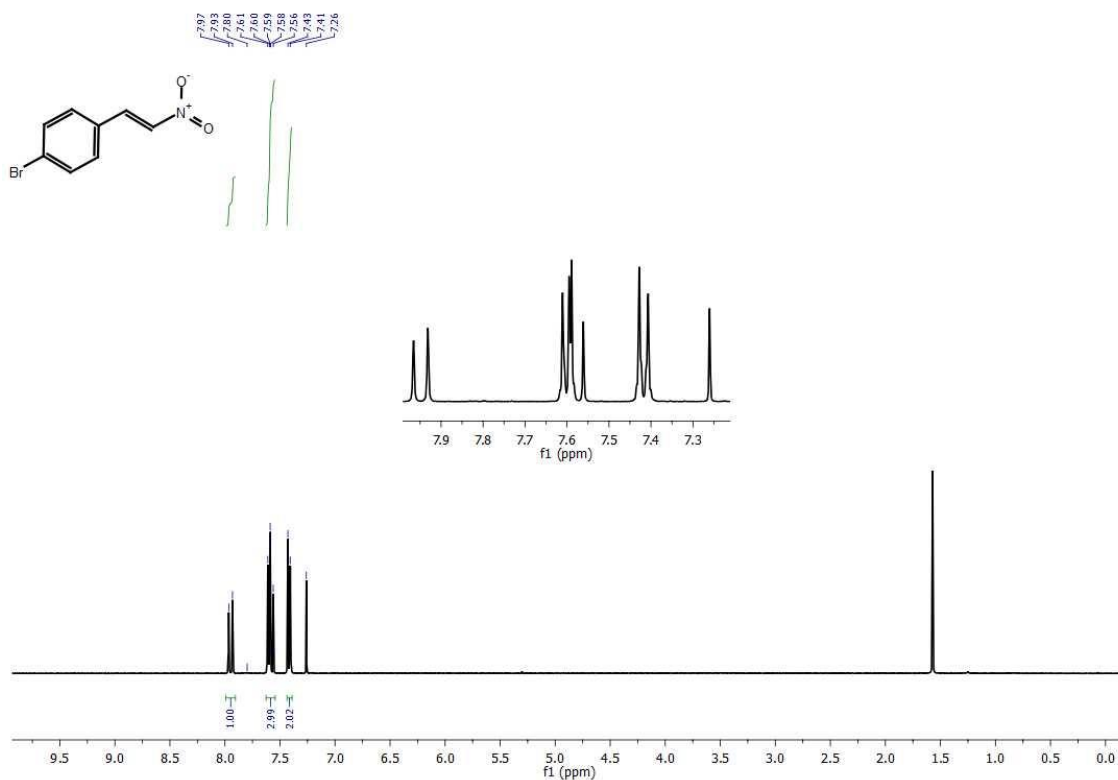


FIGURA A. 21. RMN <sup>1</sup>H do composto **21k** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

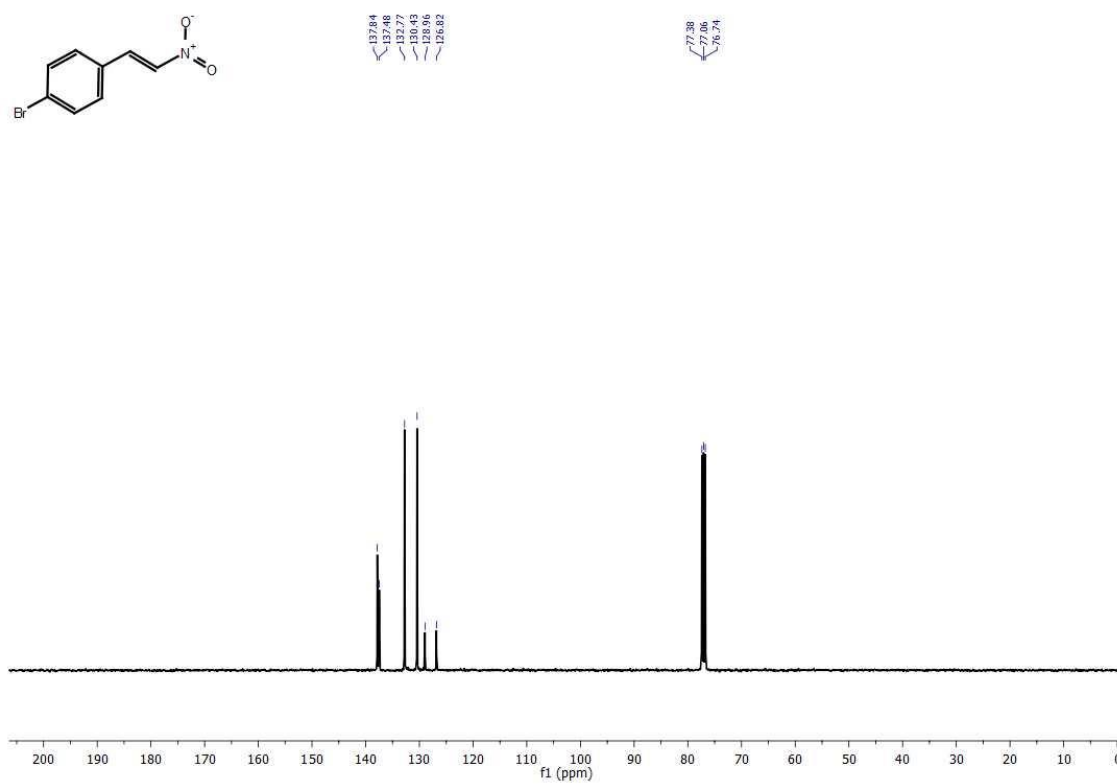


FIGURA A. 22. RMN <sup>13</sup>C do composto **21k** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

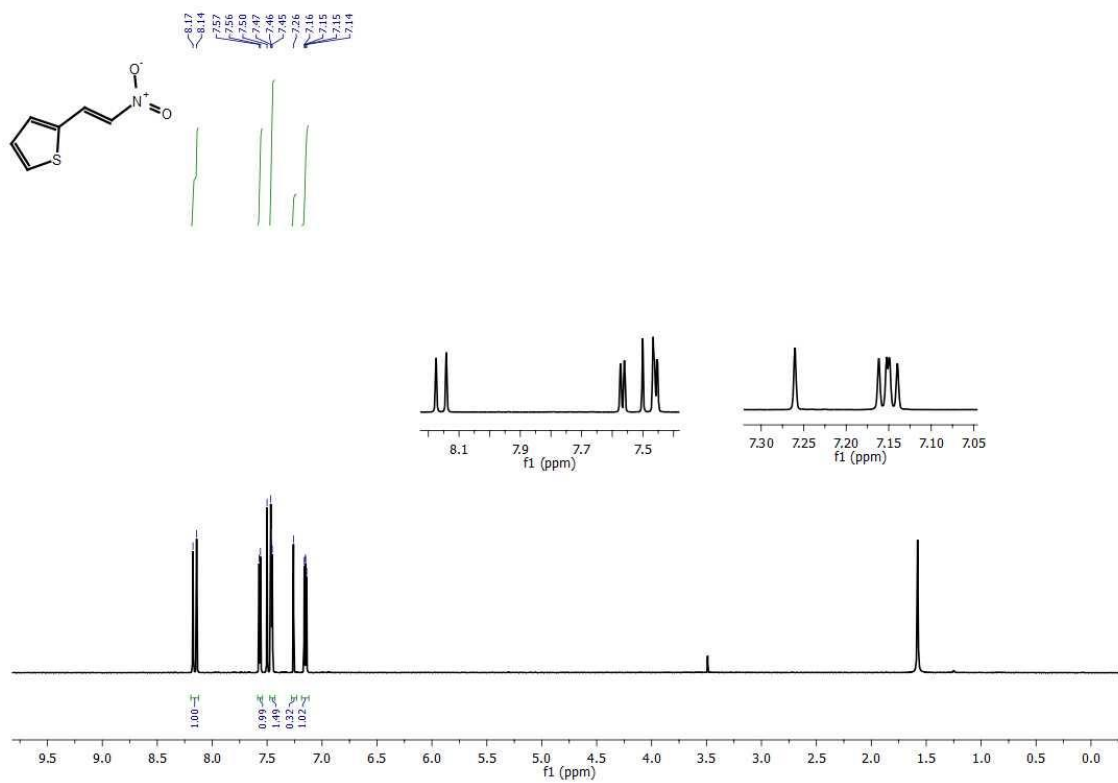


FIGURA A. 23. RMN <sup>1</sup>H do composto **21** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

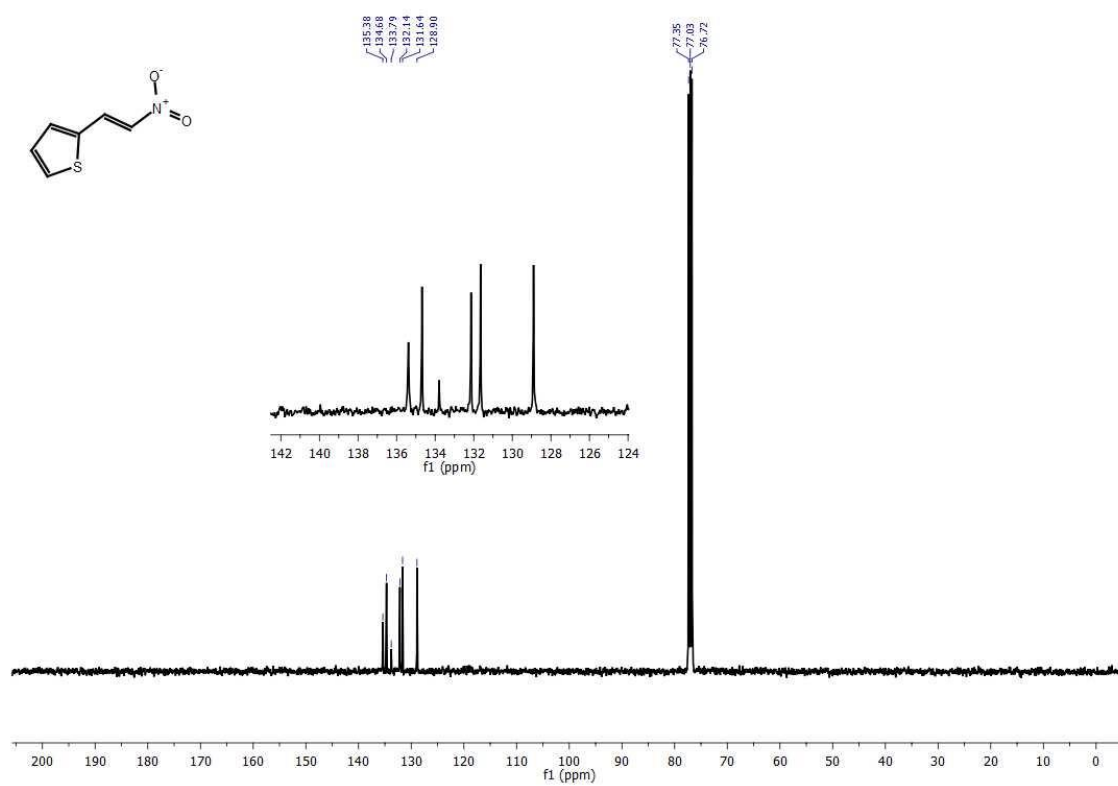


FIGURA A. 24. RMN <sup>13</sup>C do composto **21** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

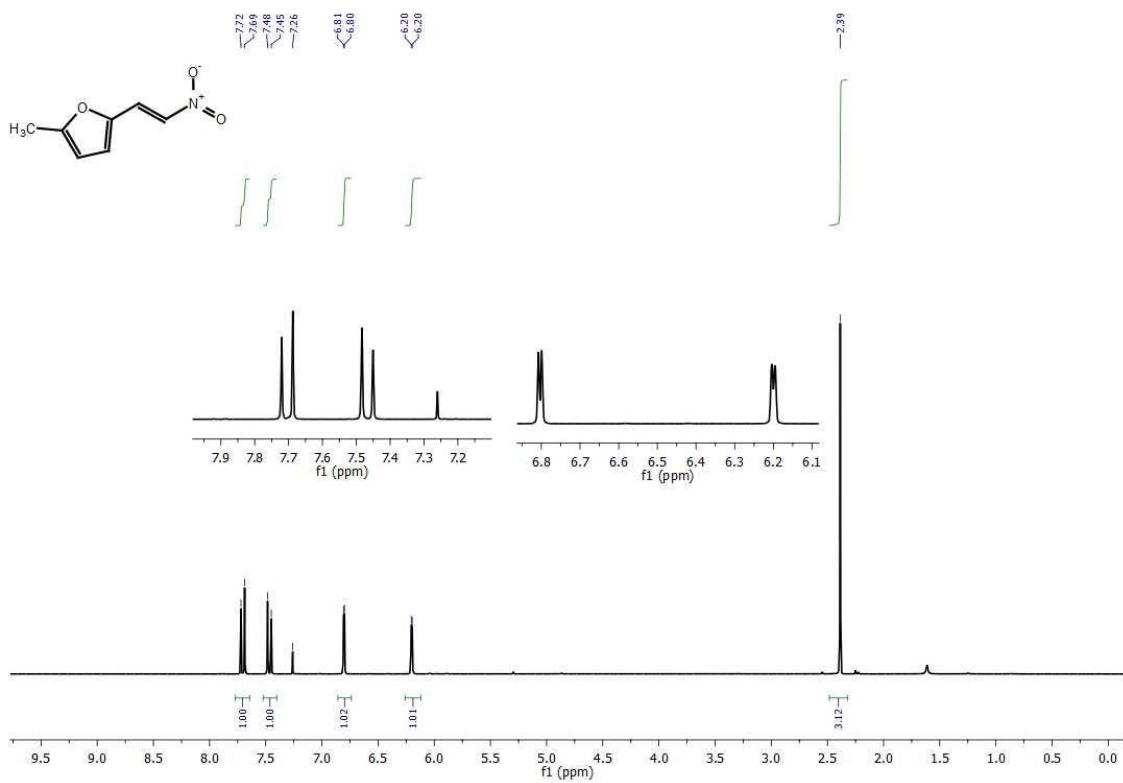


FIGURA A. 25. RMN <sup>1</sup>H do composto **21m** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

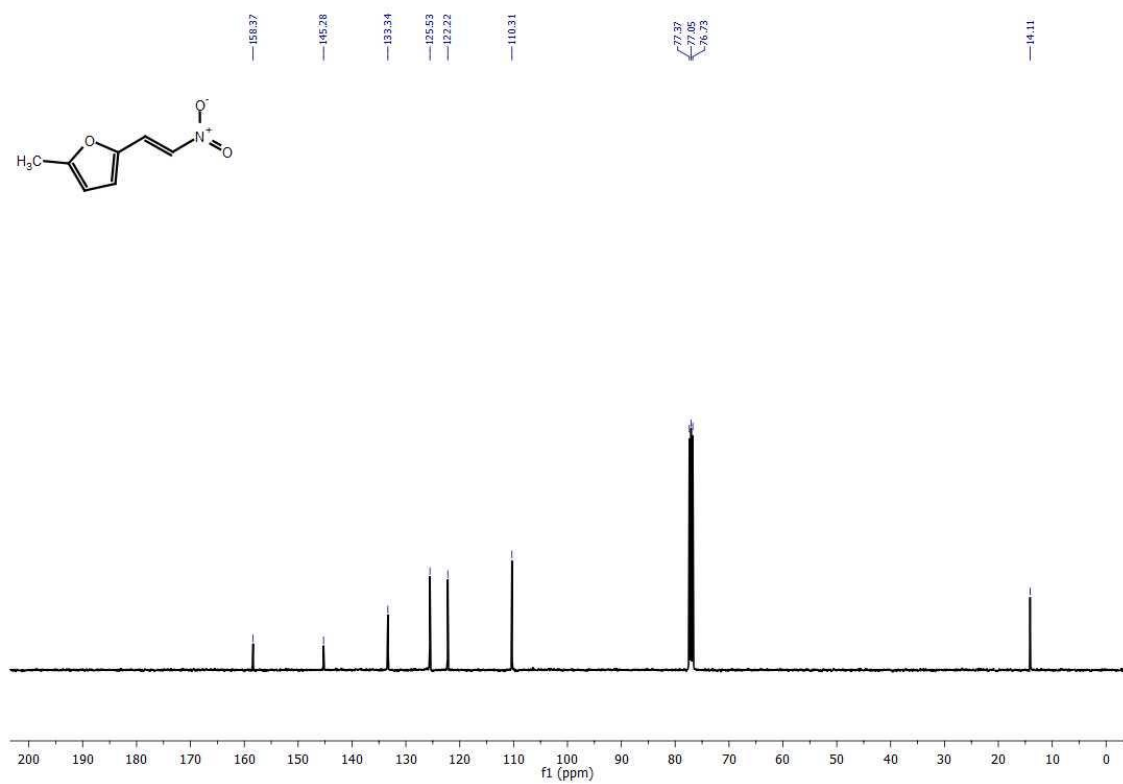


FIGURA A. 26. RMN <sup>13</sup>C do composto **21m** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

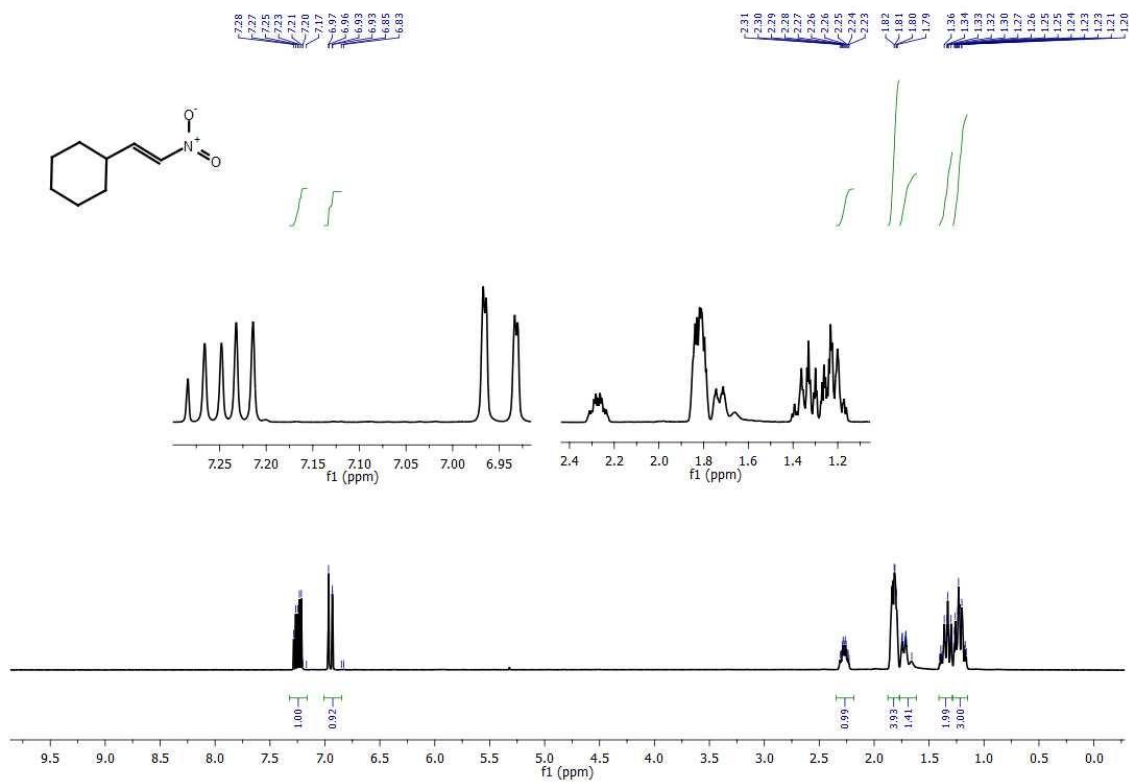


FIGURA A. 27. RMN <sup>1</sup>H do composto **21n** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

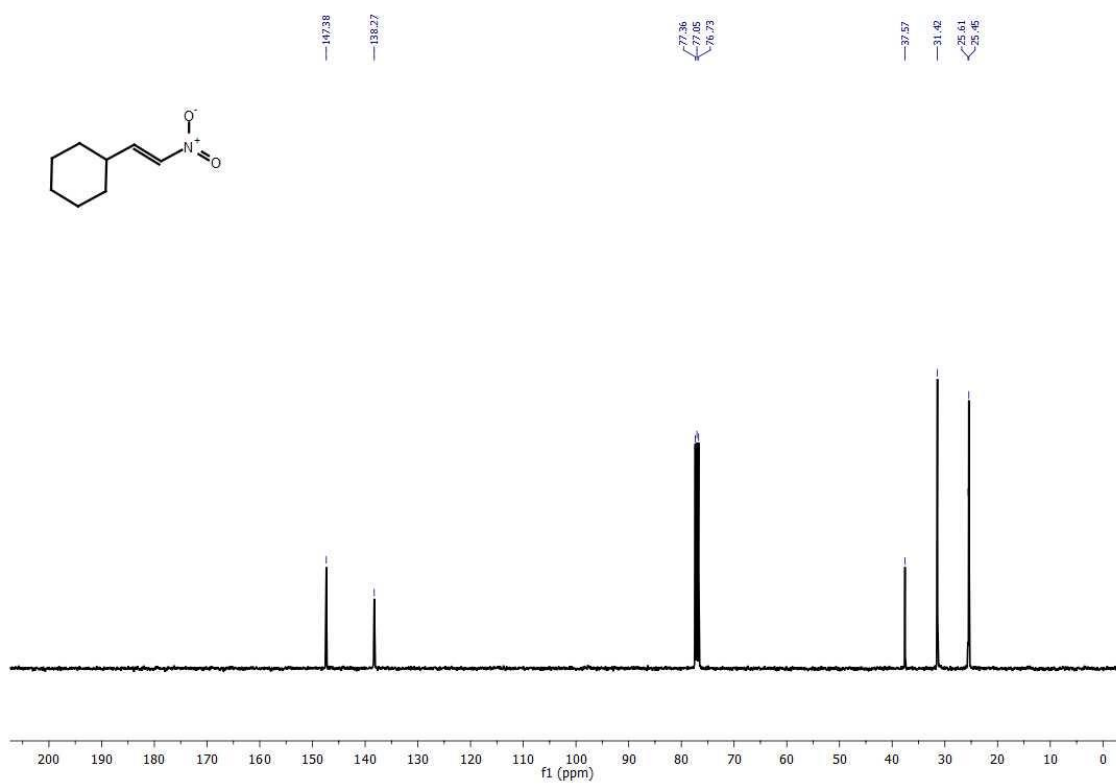


FIGURA A. 28. RMN <sup>13</sup>C do composto **21n** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

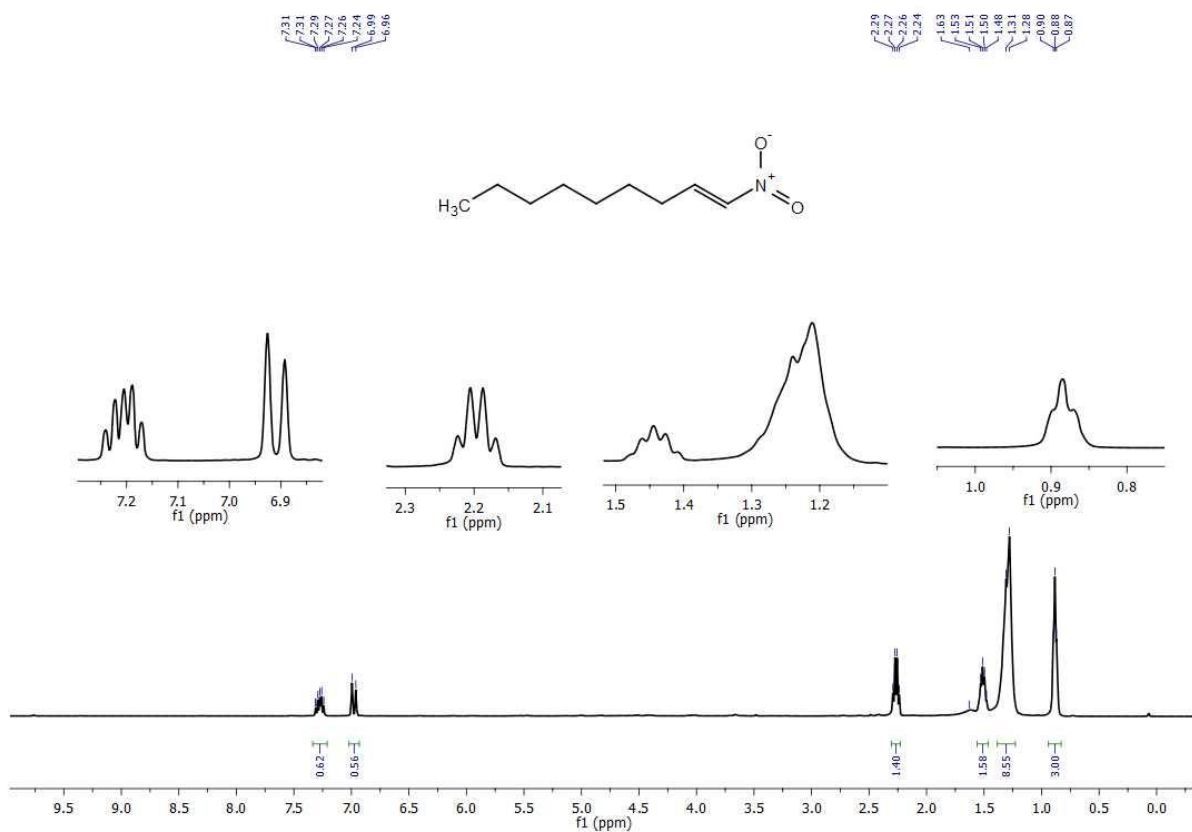


FIGURA A. 29. RMN <sup>1</sup>H do composto **21o** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

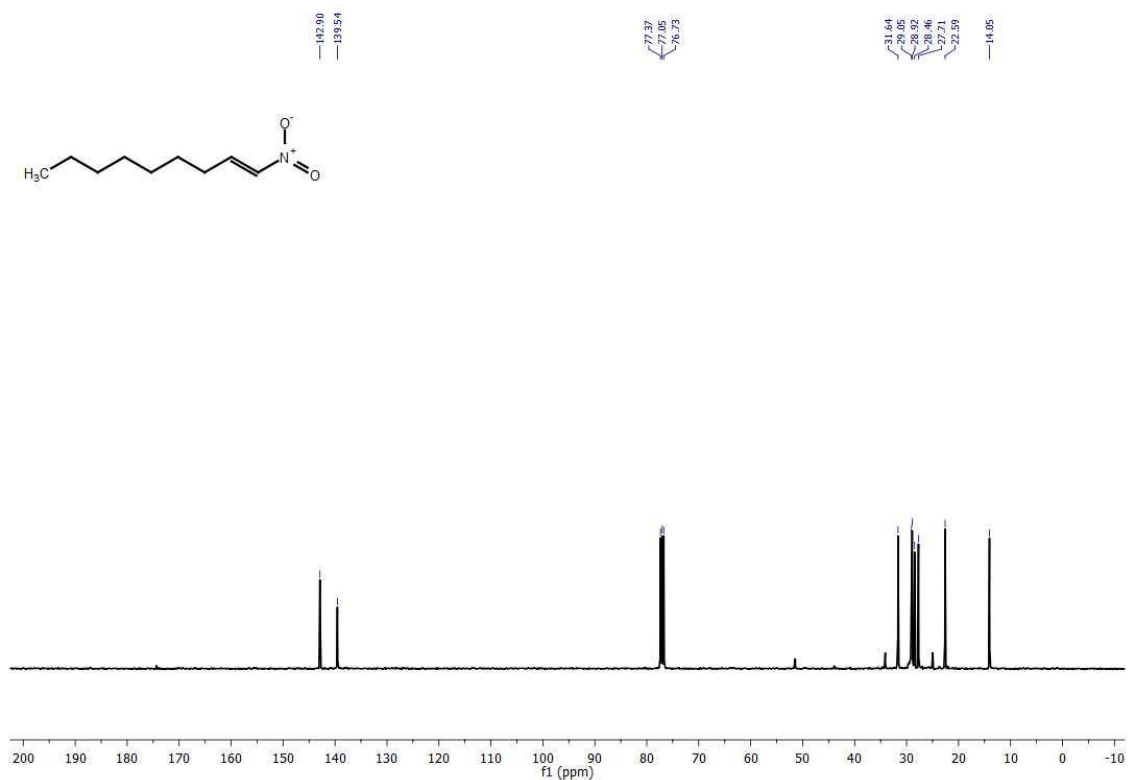


FIGURA A. 30. RMN <sup>13</sup>C do composto **21o** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

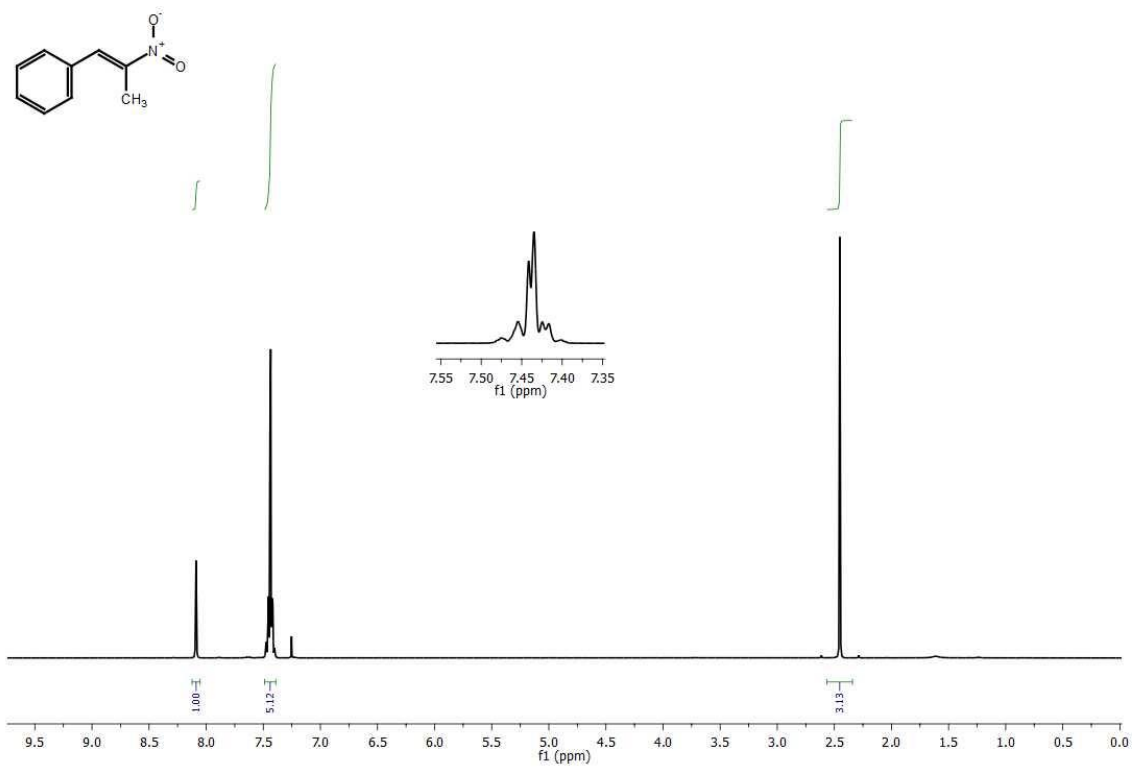


FIGURA A. 31. RMN <sup>1</sup>H do composto **21** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

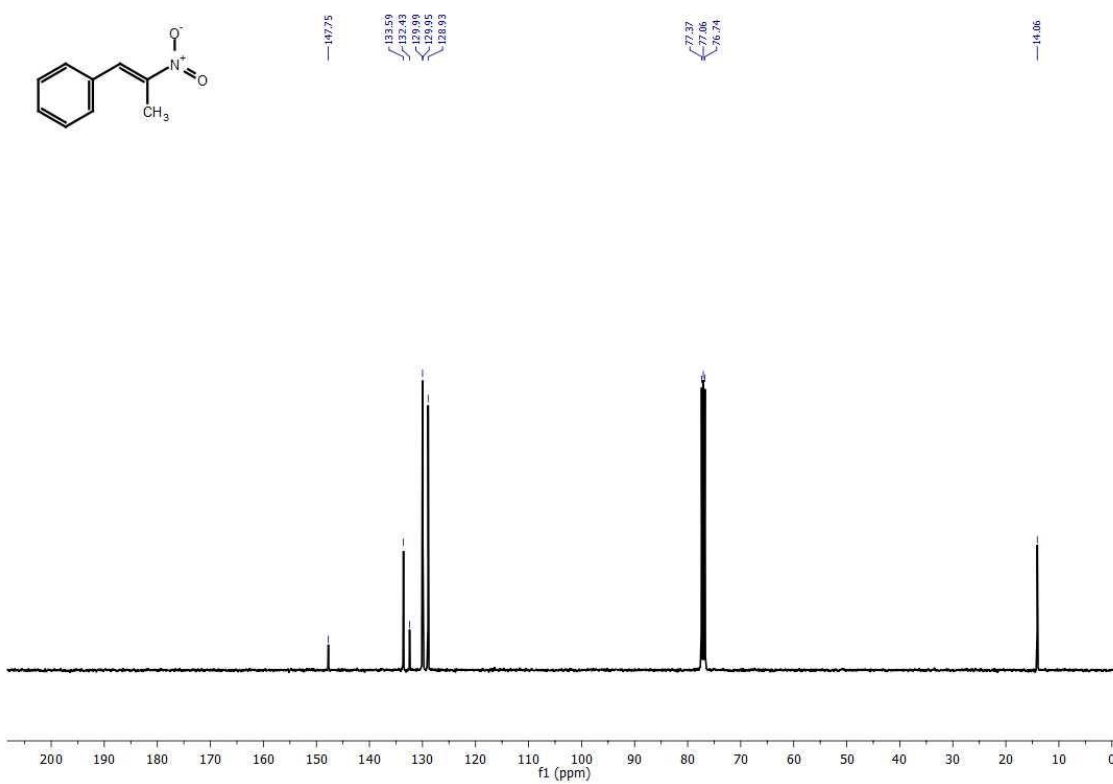


FIGURA A. 32. RMN <sup>13</sup>C do composto **21** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

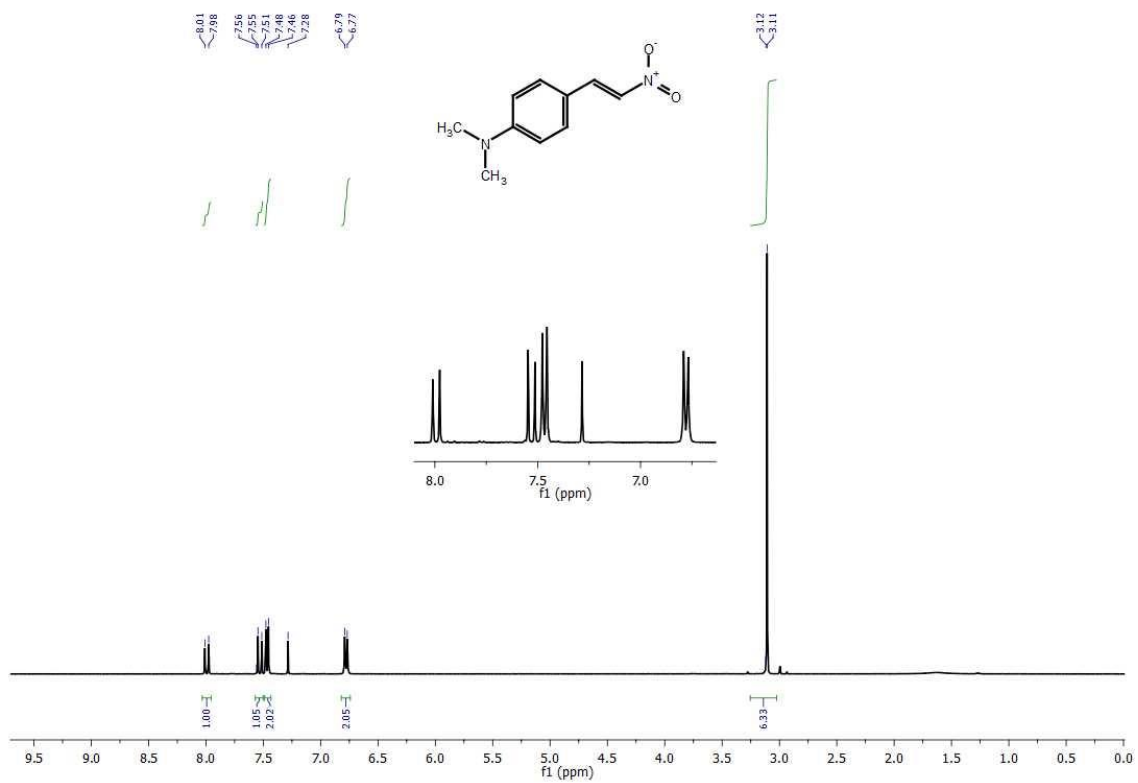


FIGURA A. 33. RMN  $^1\text{H}$  do composto **21q** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

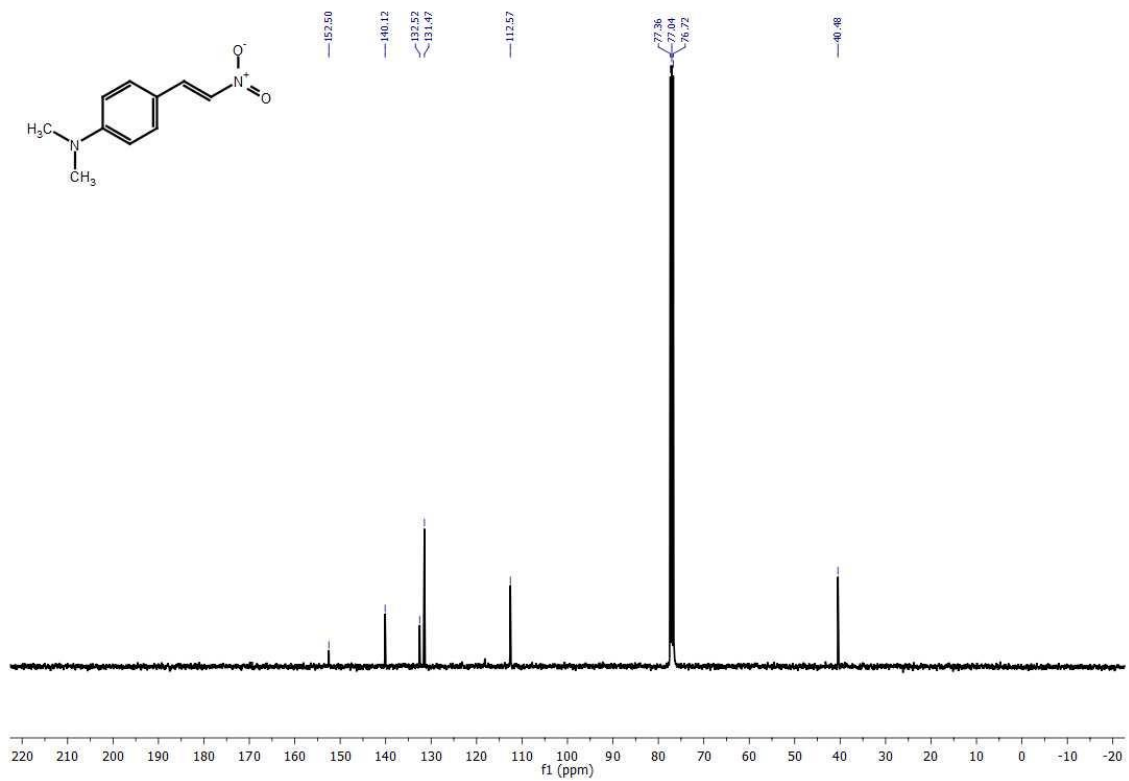


FIGURA A. 34. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **21q** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz

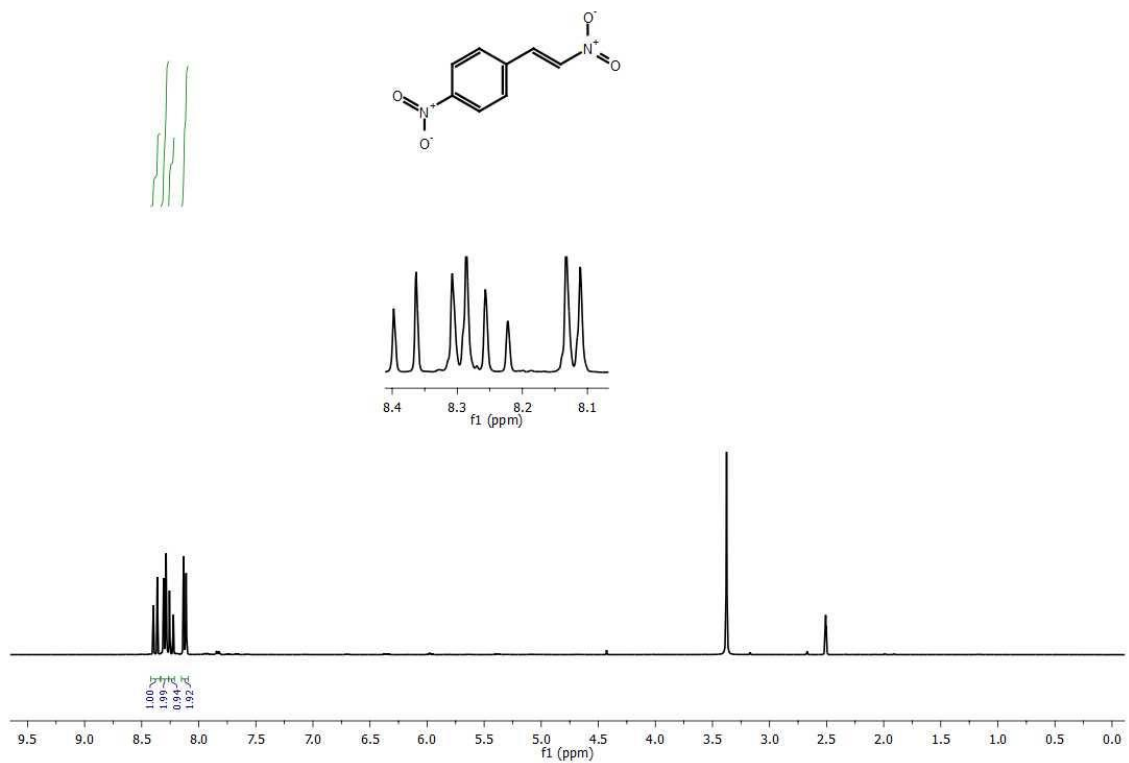


FIGURA A. 35. RMN  $^1\text{H}$  do composto **21r** em DMSO-*d*<sub>6</sub>, a 400 MHz.

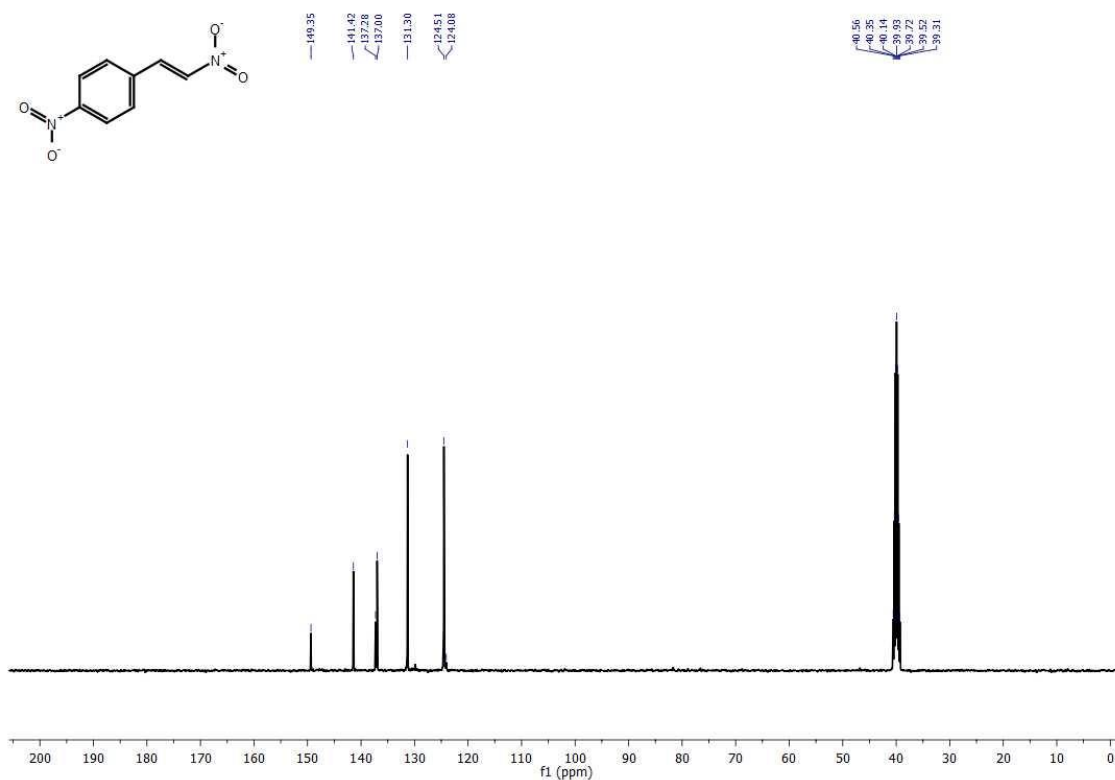


FIGURA A. 36. RMN <sup>13</sup>C do composto **21r** em DMSO-*d*<sub>6</sub>, a 100 MHz.

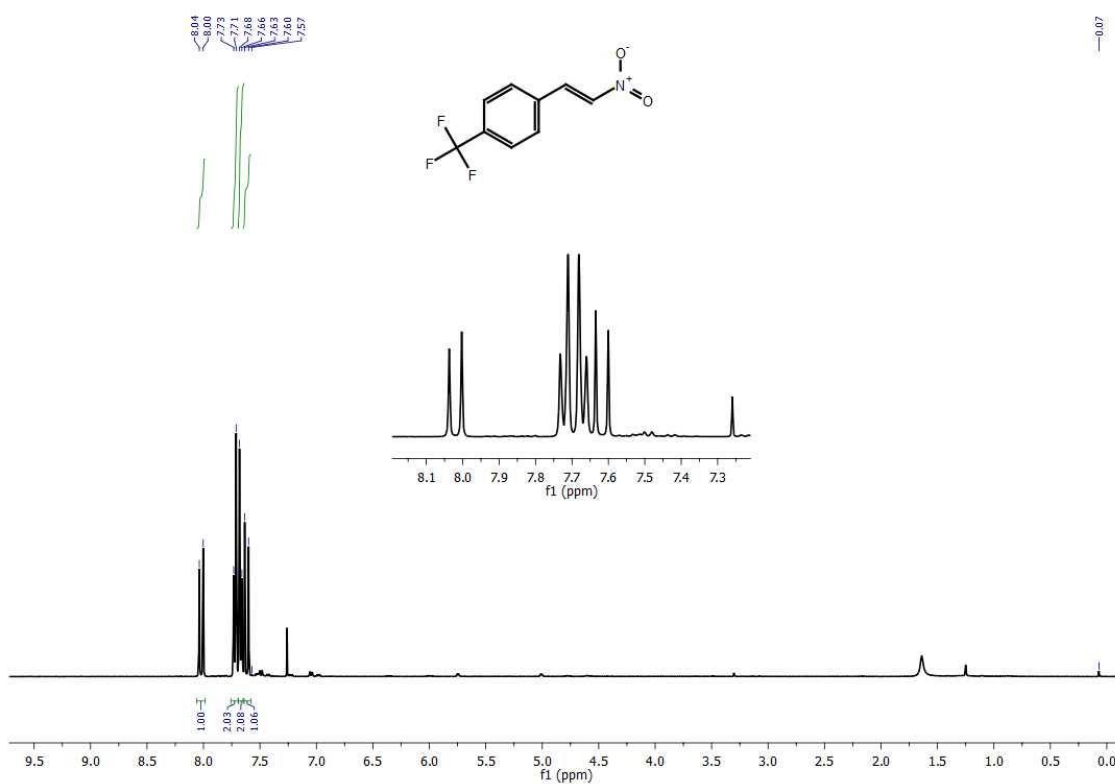


FIGURA A. 37. RMN <sup>1</sup>H do composto **21s** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

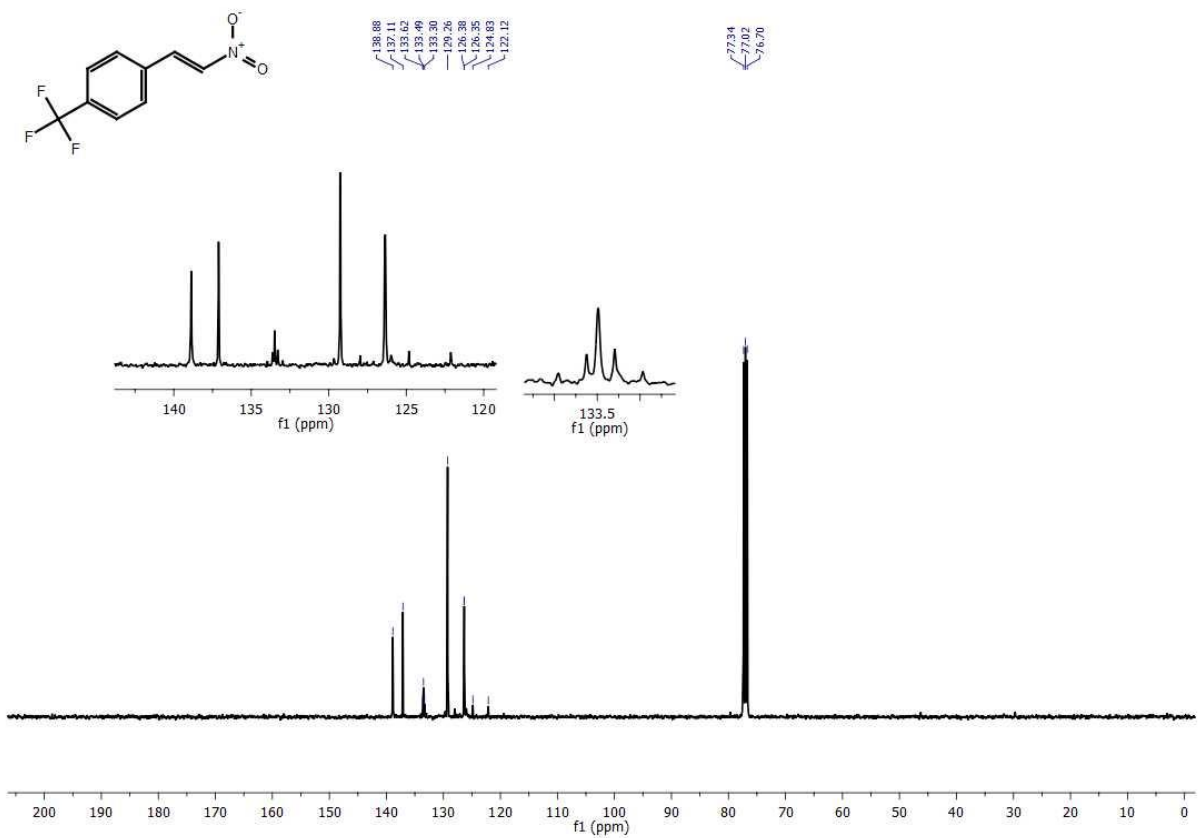


FIGURA A. 38. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **21s** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz

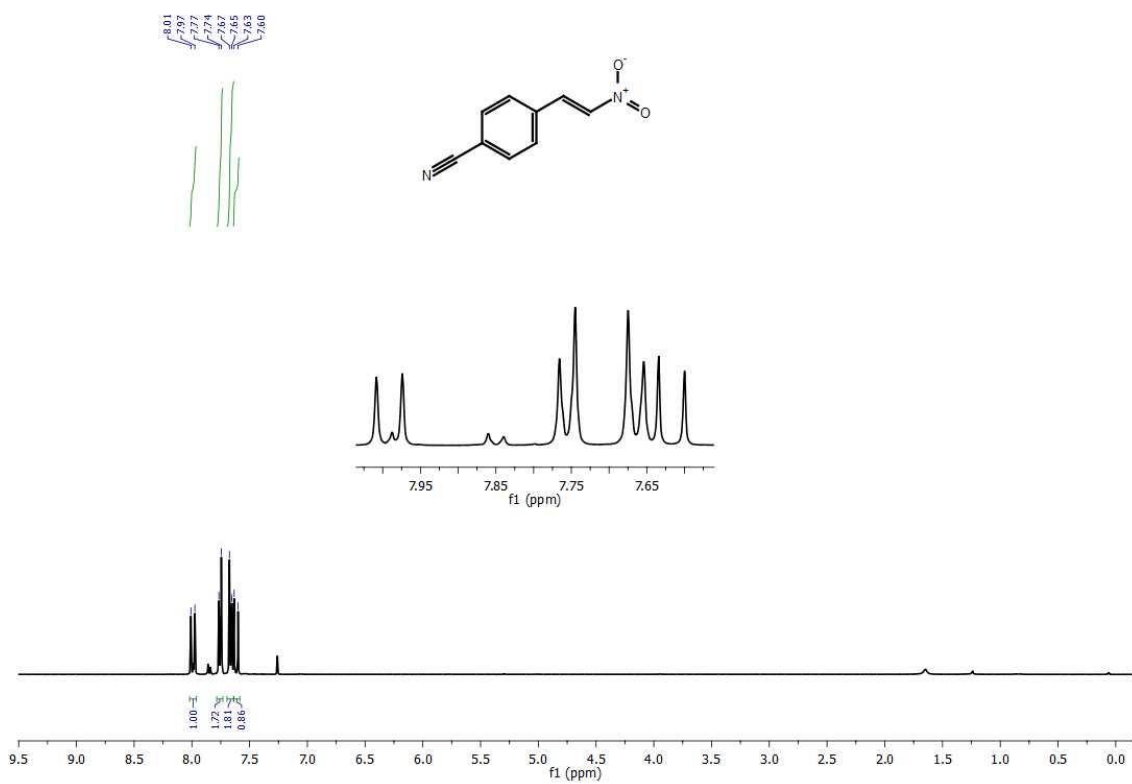


FIGURA A. 39. RMN  $^1\text{H}$  do composto **21t** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

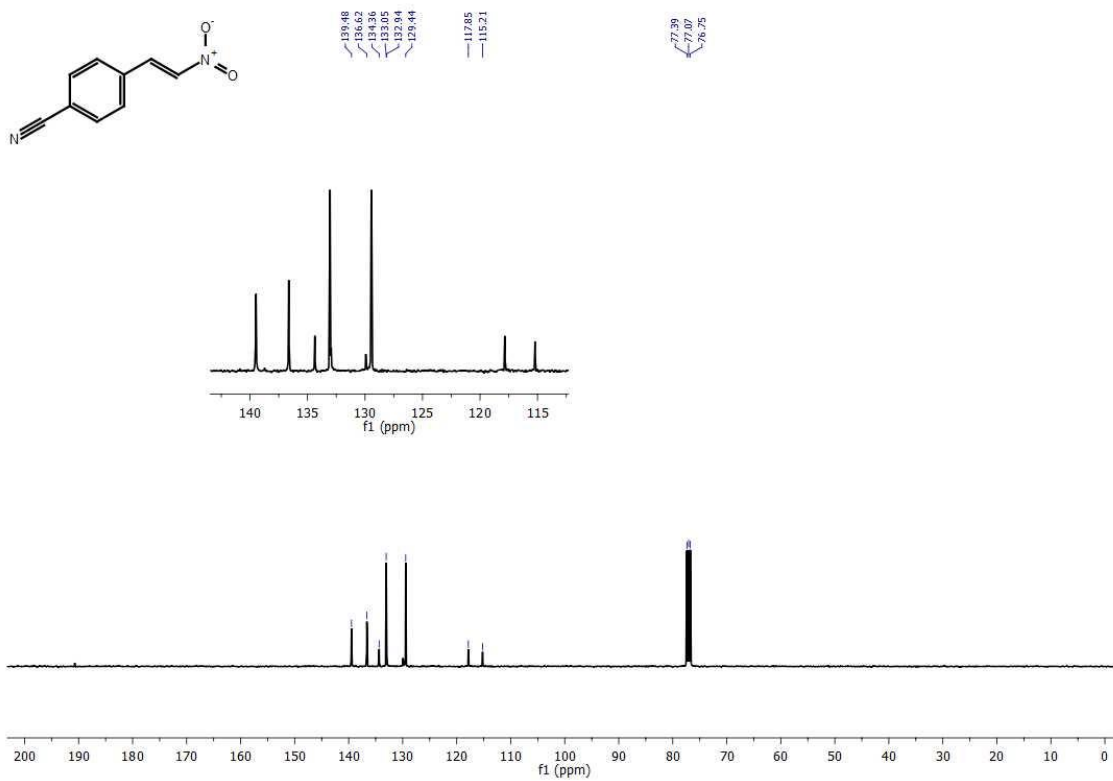


FIGURA A. 40. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **21t** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

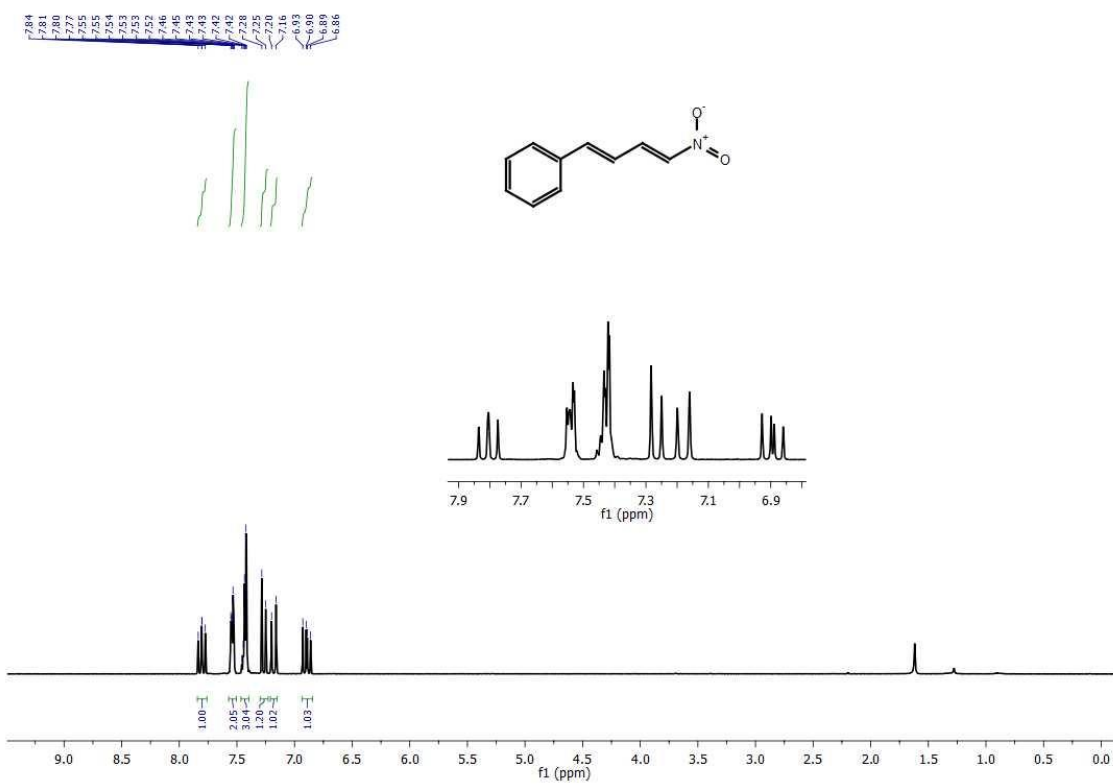


FIGURA A. 41. RMN  $^1\text{H}$  do composto **21u** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

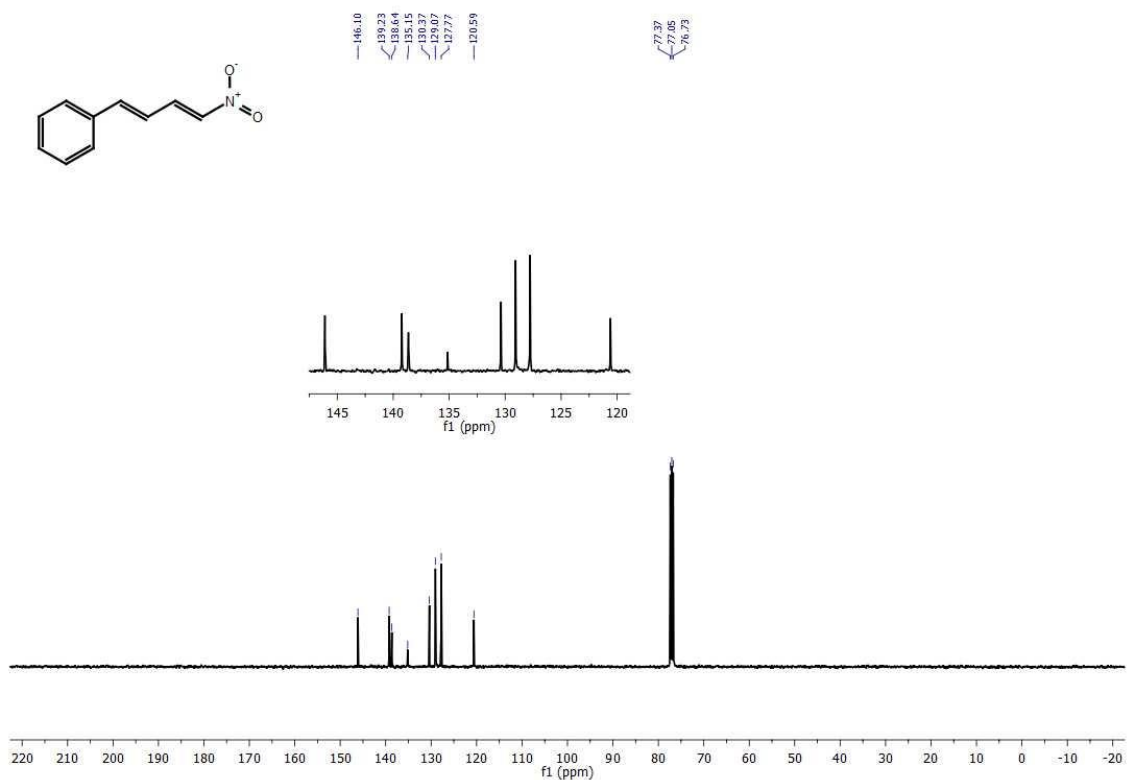


FIGURA A. 42. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **21u** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

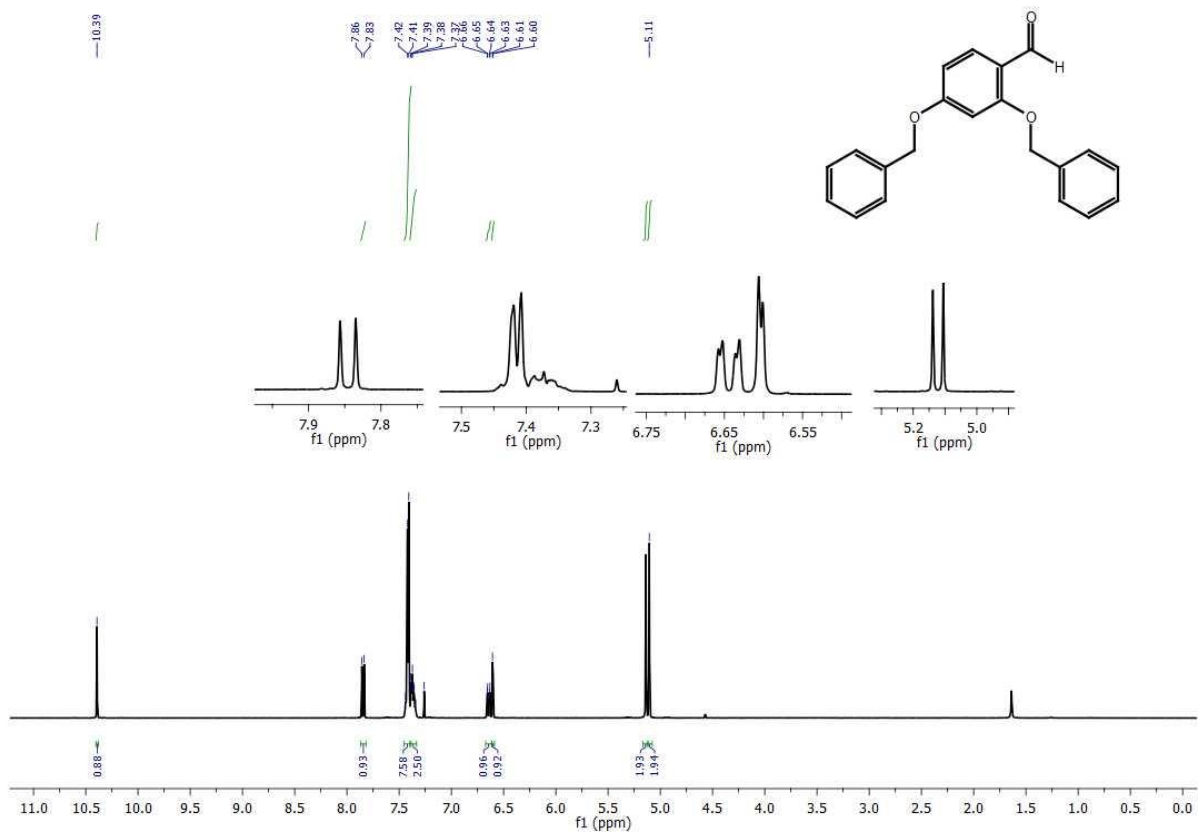


FIGURA A. 43. RMN  $^1\text{H}$  do composto **20b** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

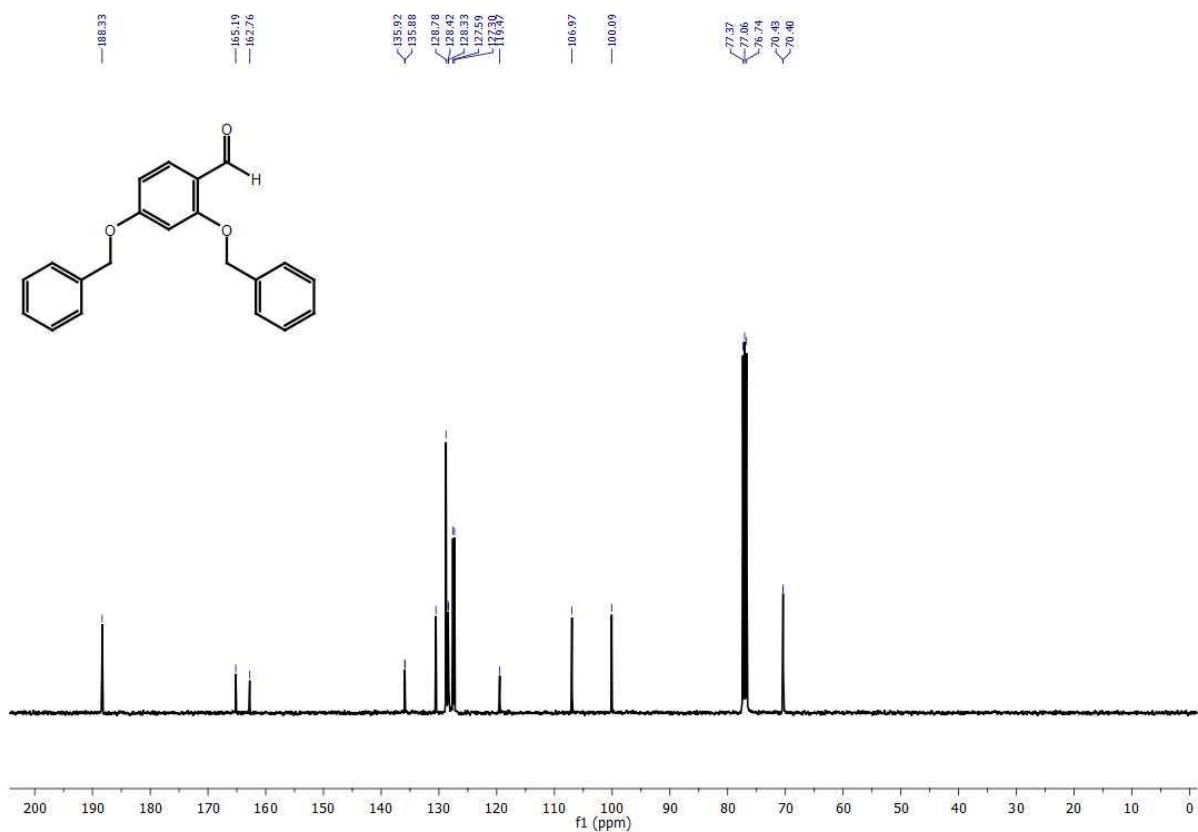


FIGURA A. 44. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **20b** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

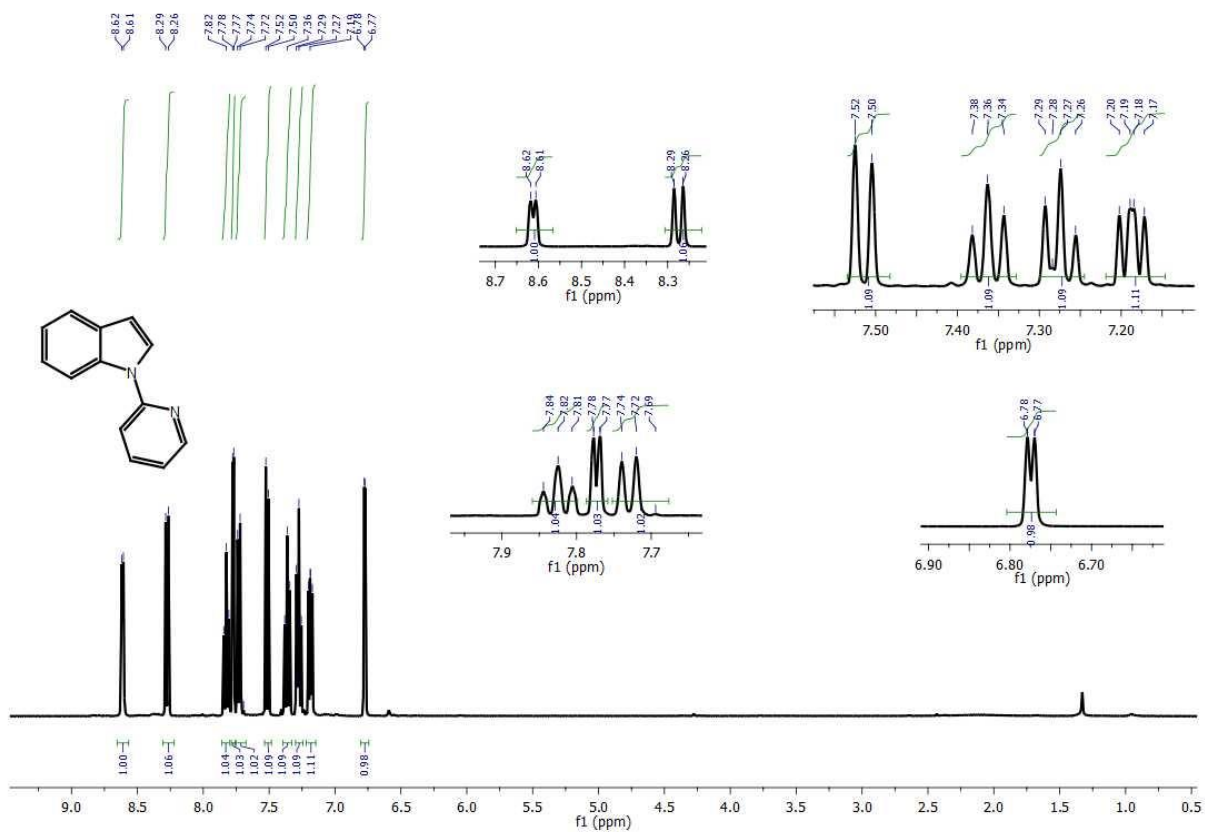


FIGURA A. 45. RMN  $^1\text{H}$  do composto **26a** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

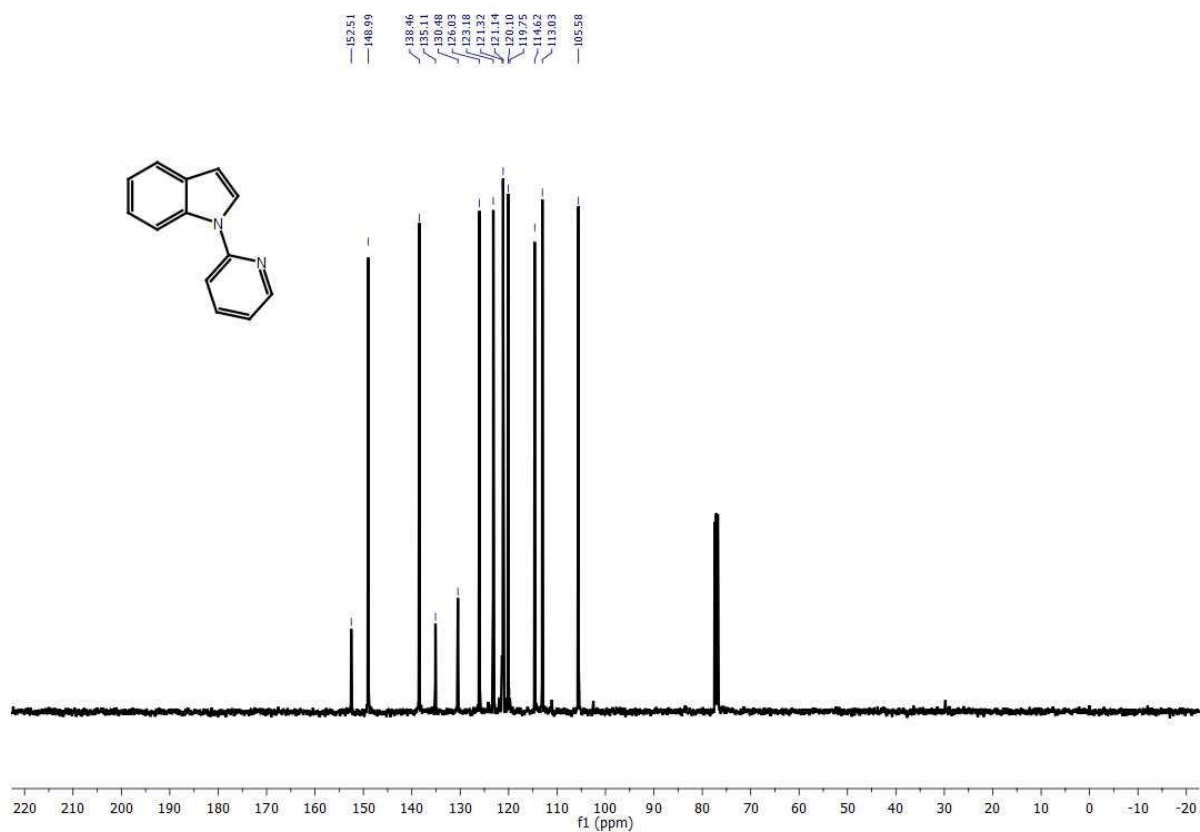


FIGURA A. 46. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **26a** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

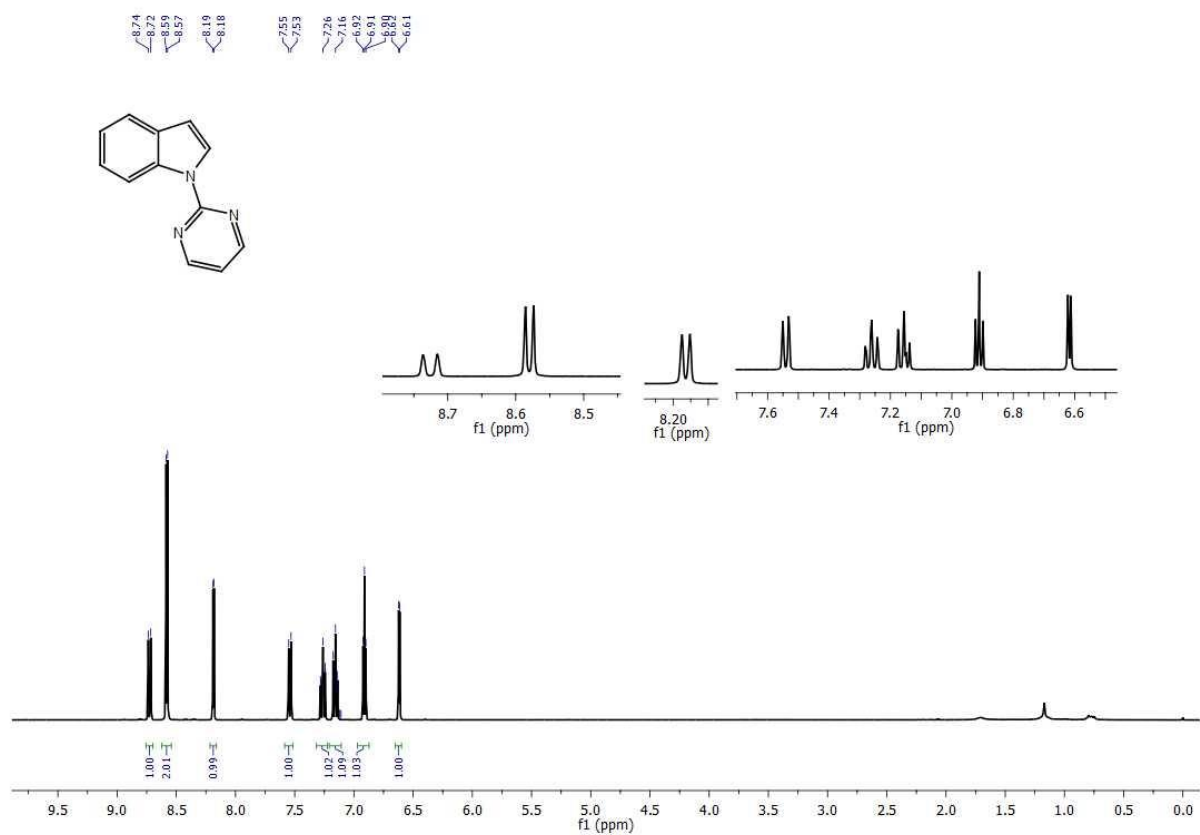


FIGURA A. 47. RMN  $^1\text{H}$  do composto **26b** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

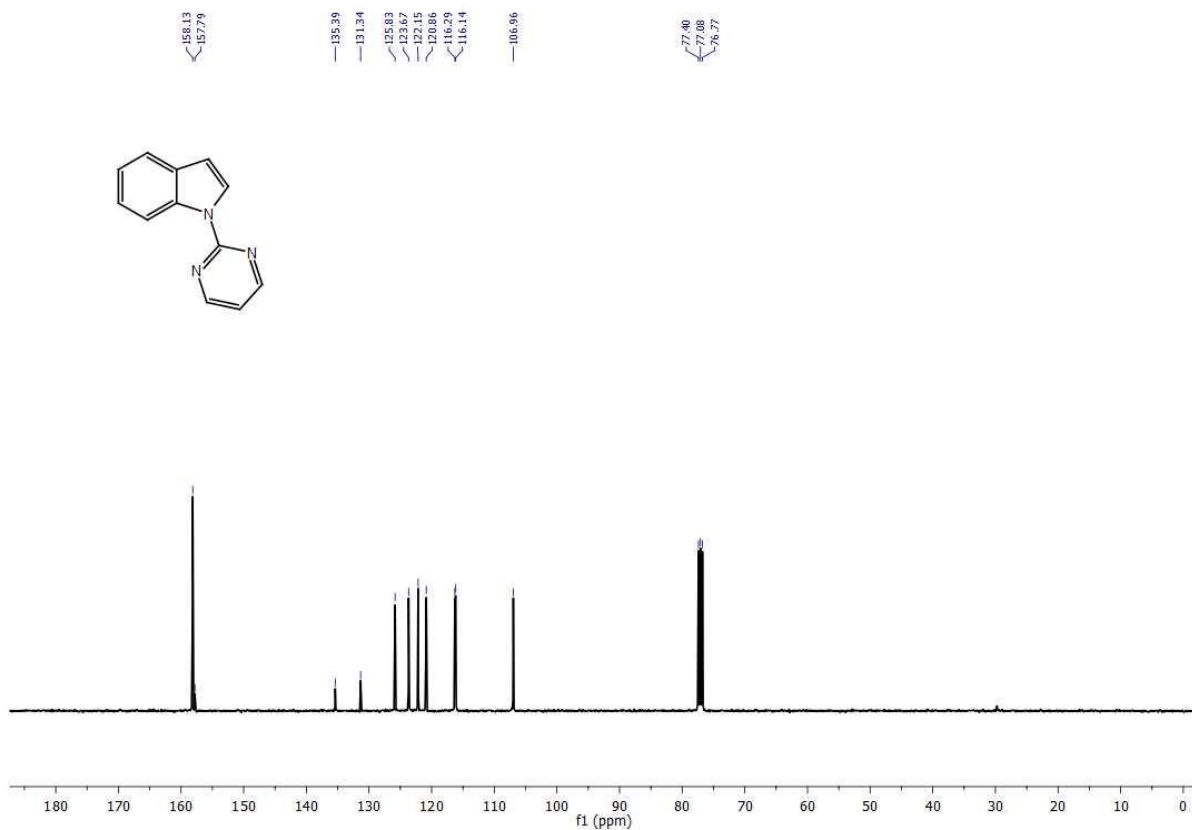


FIGURA A. 48. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **26b** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

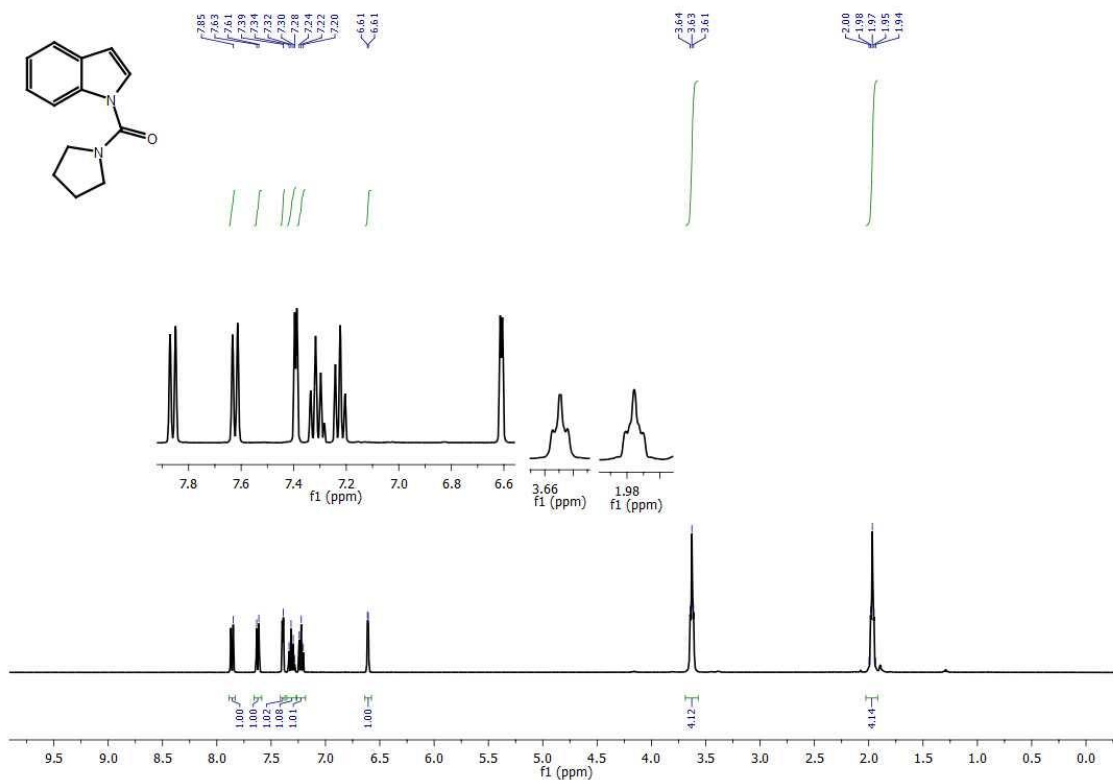


FIGURA A. 49. RMN  $^1\text{H}$  do composto **26c** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

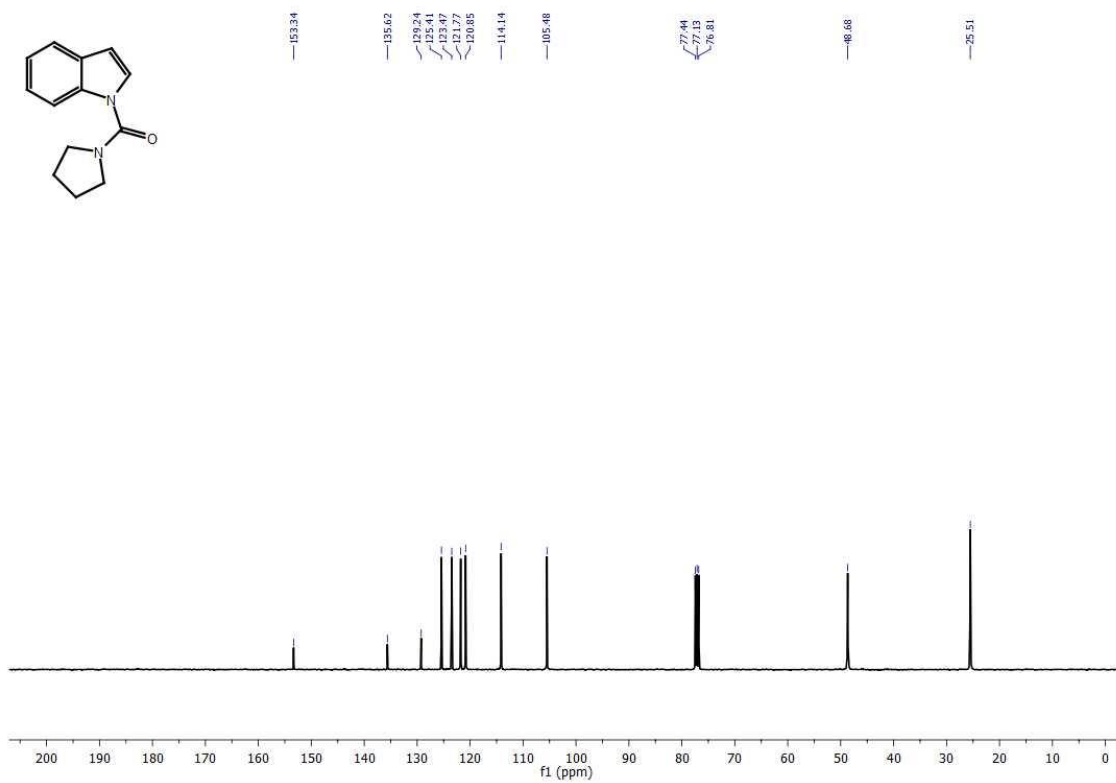


FIGURA A. 50. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **26c** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

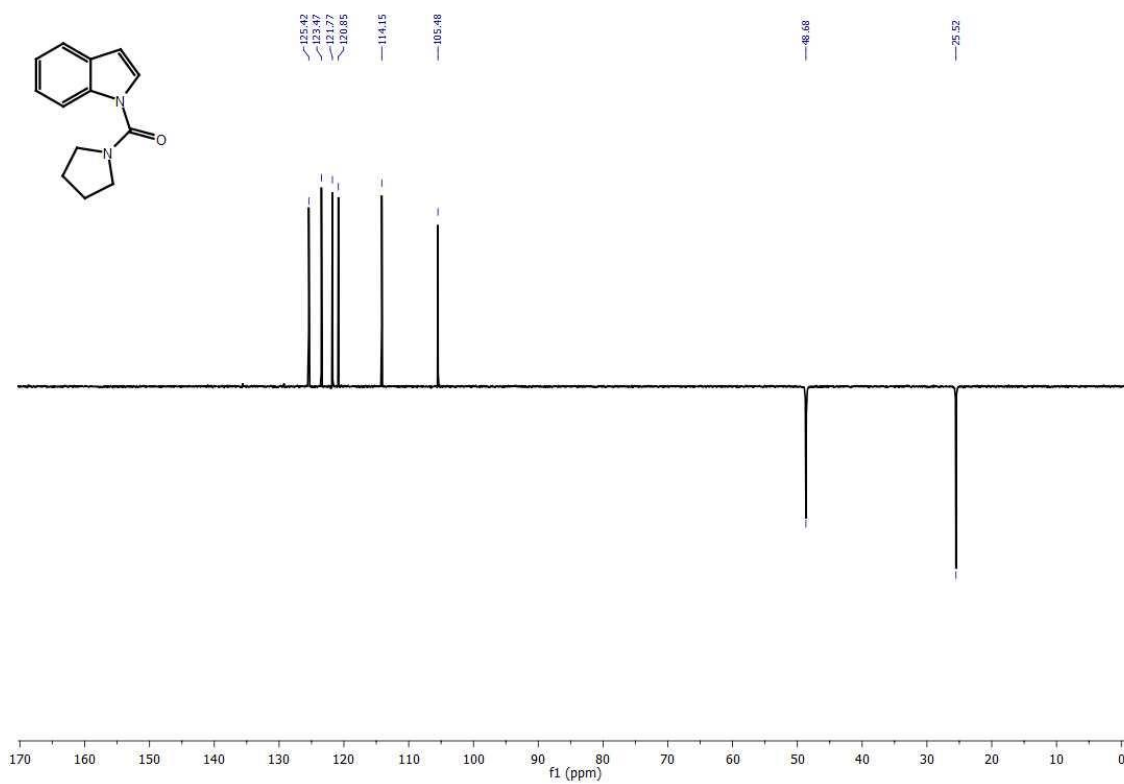


FIGURA A. 51. DEPT-135 do composto **26c** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

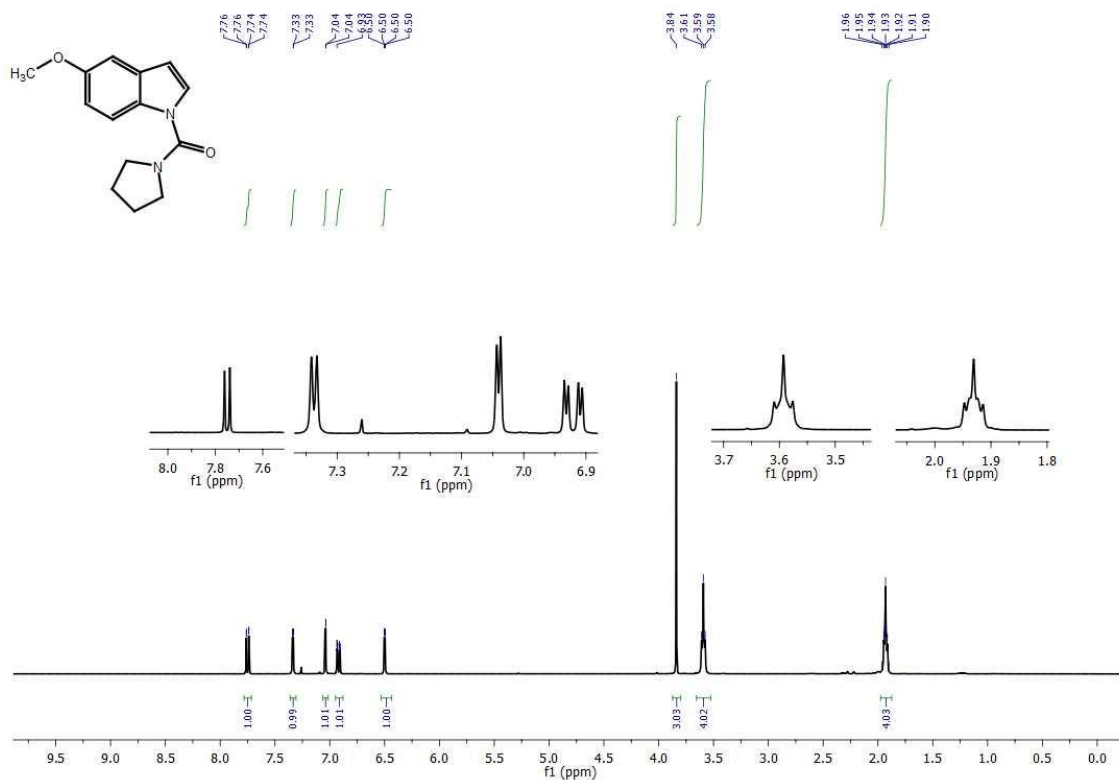


FIGURA A. 52. RMN <sup>1</sup>H do composto **26d** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

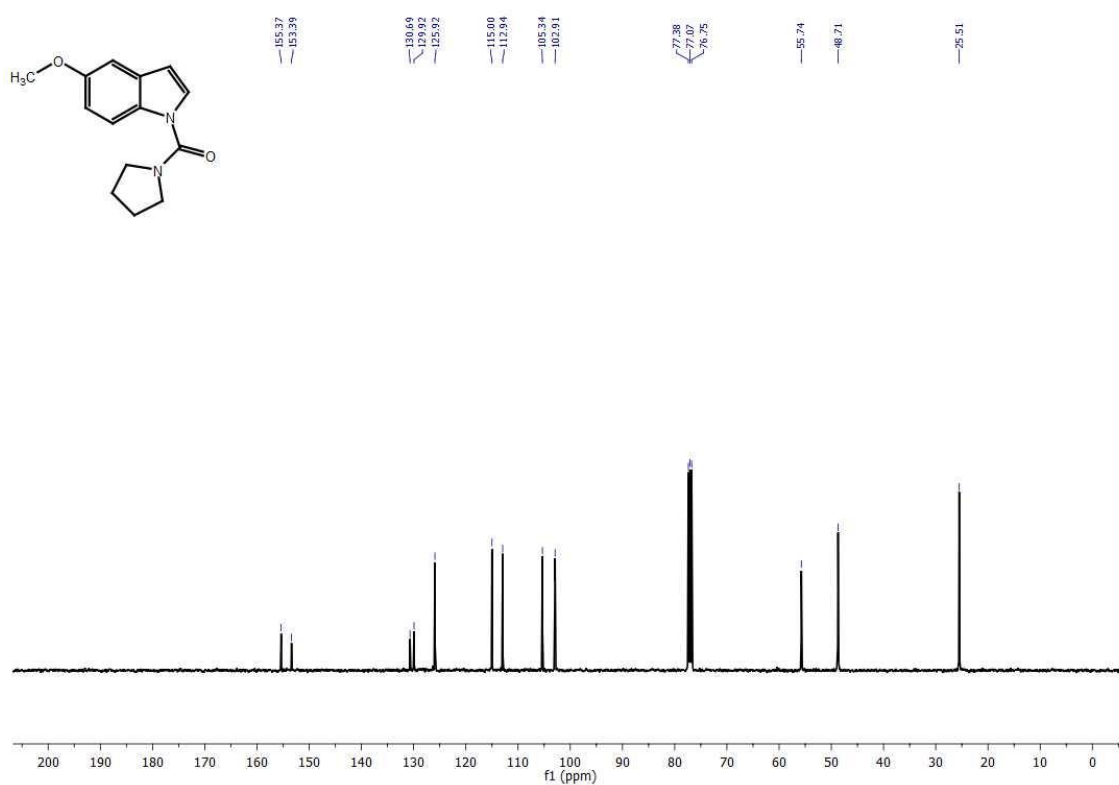


FIGURA A. 53. RMN <sup>13</sup>C do composto **26d** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

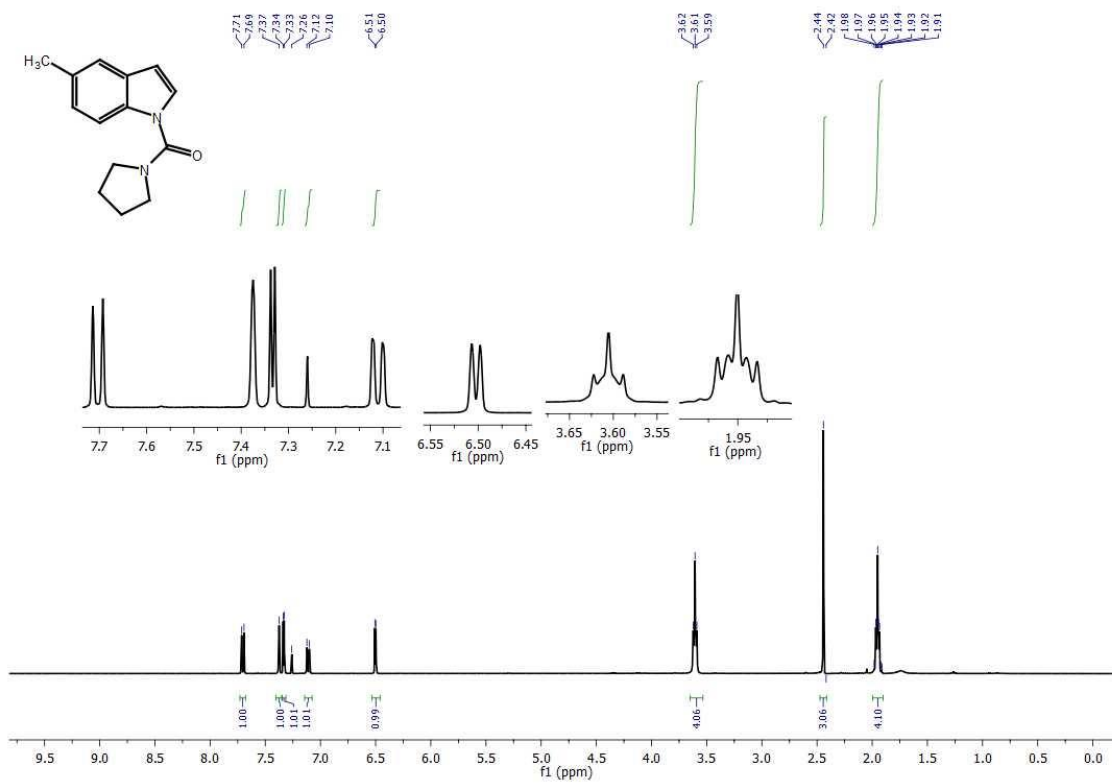


FIGURA A. 54. RMN <sup>1</sup>H do composto **26e** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

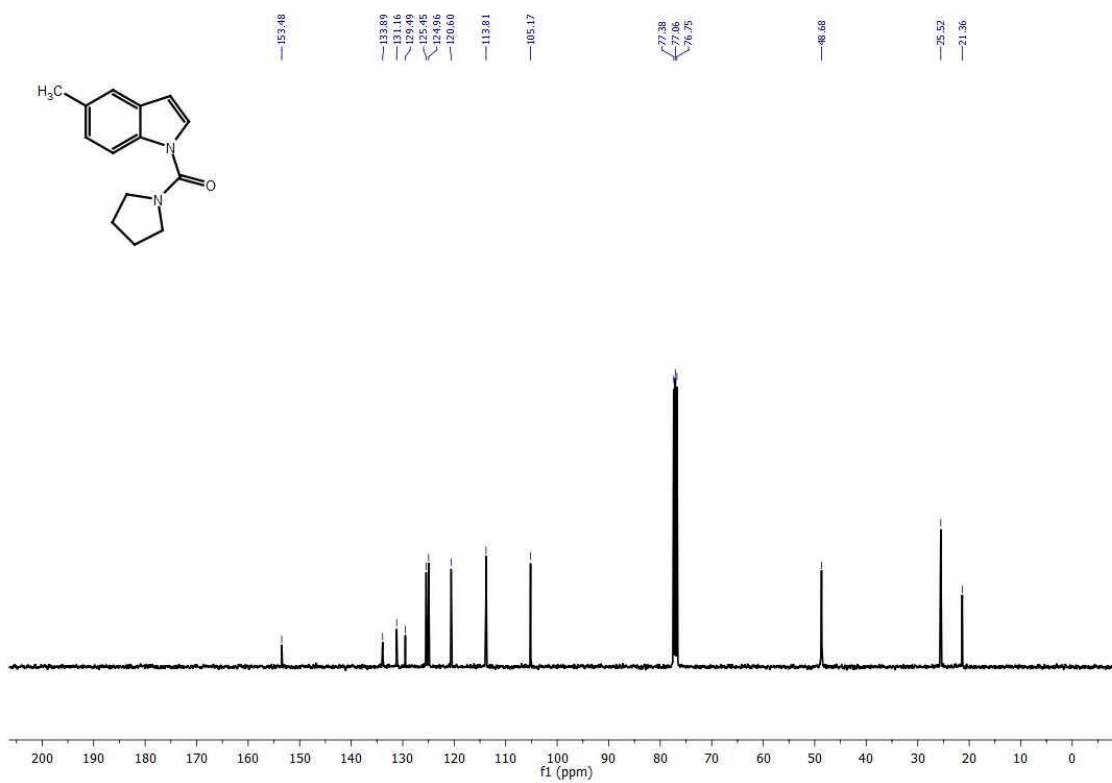


FIGURA A. 55. RMN <sup>13</sup>C do composto **26e** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

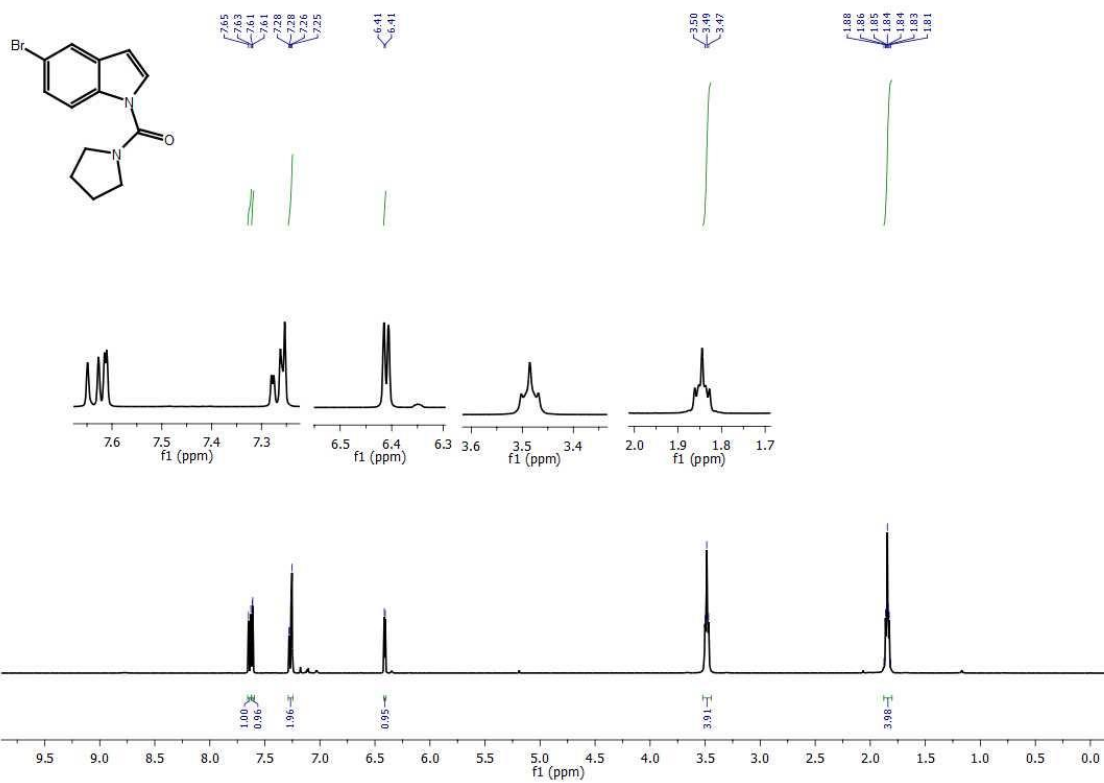


FIGURA A. 56. RMN <sup>1</sup>H do composto **26f** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

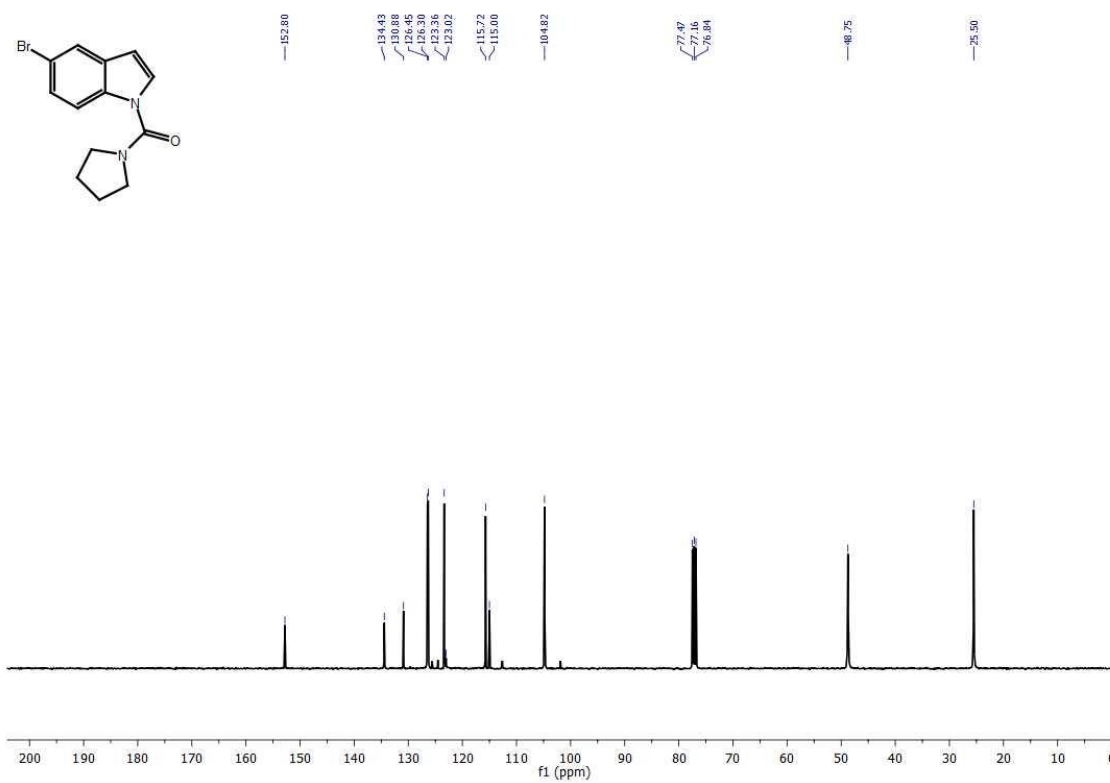


FIGURA A. 57. RMN <sup>13</sup>C do composto **26f** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

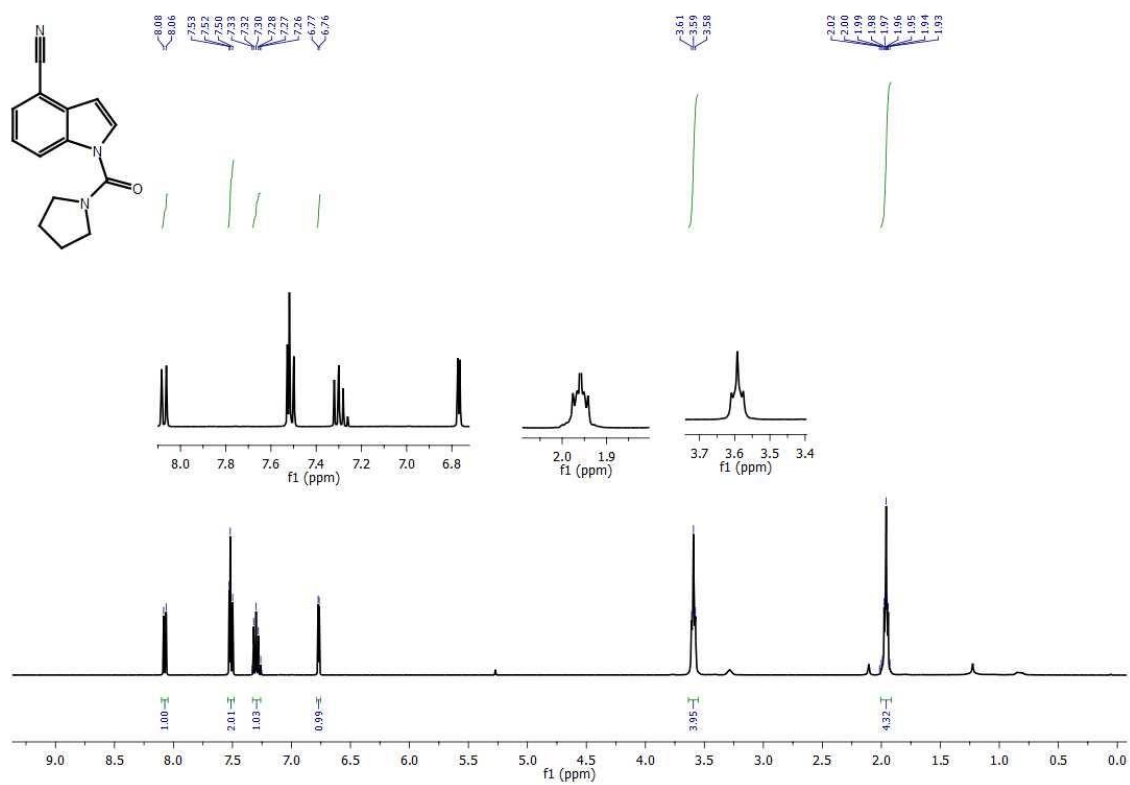


FIGURA A. 58. RMN  $^1\text{H}$  do composto **26g** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

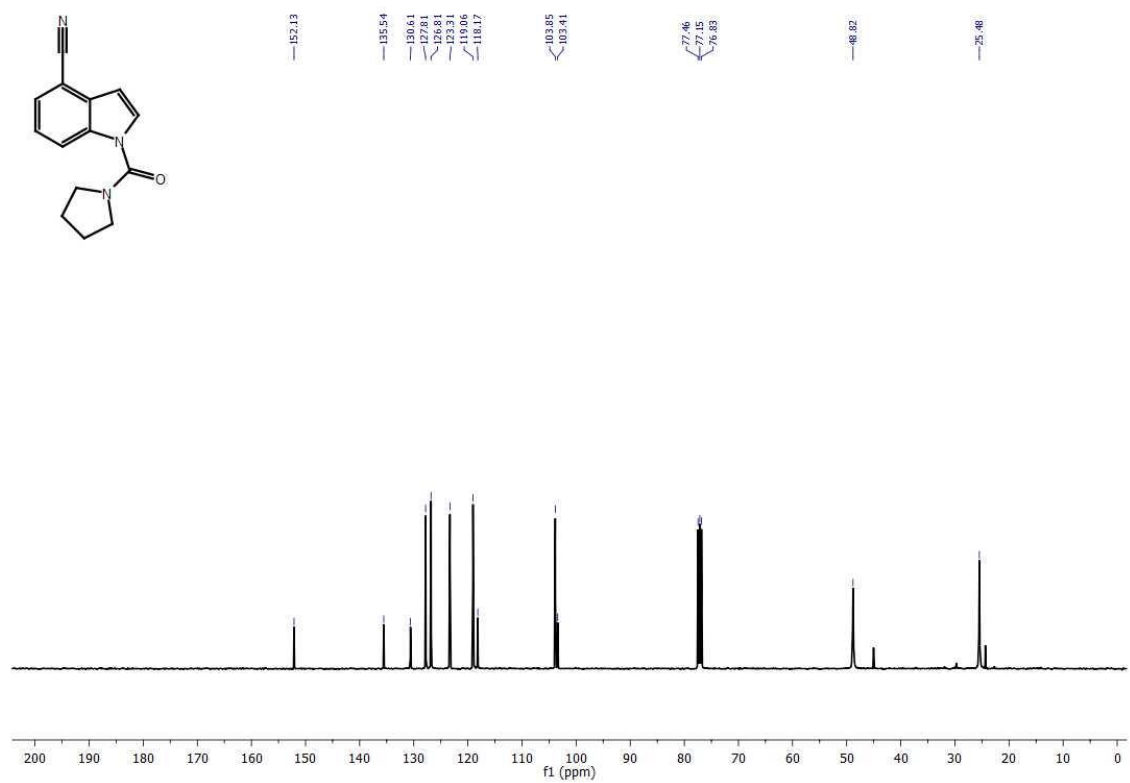


FIGURA A. 59. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **26g** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

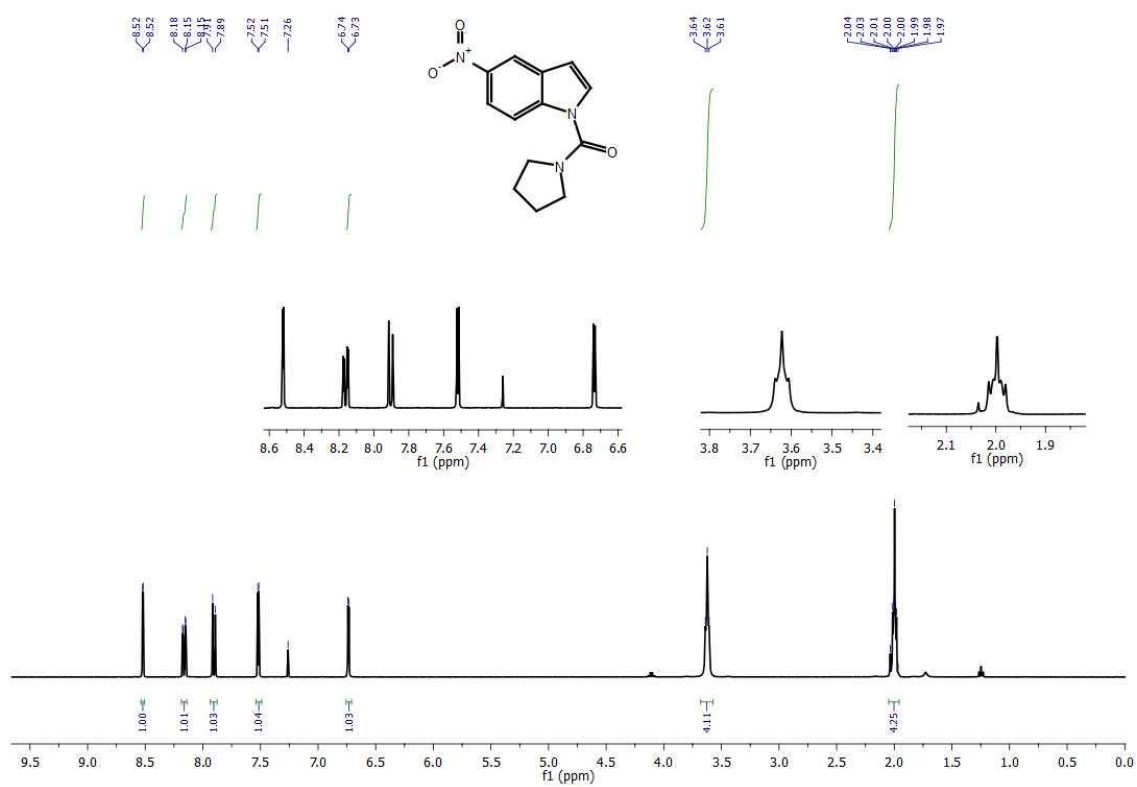


FIGURA A. 60. RMN <sup>1</sup>H do composto **26h** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

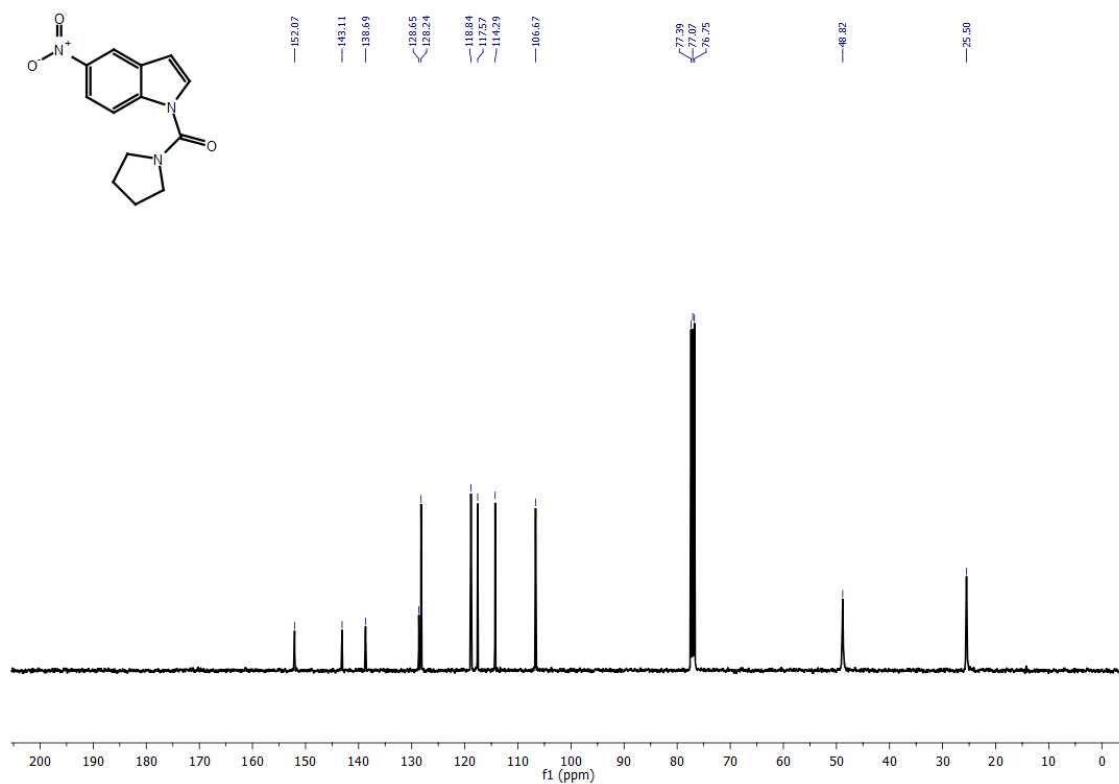


FIGURA A. 61. RMN <sup>13</sup>C do composto **26h** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

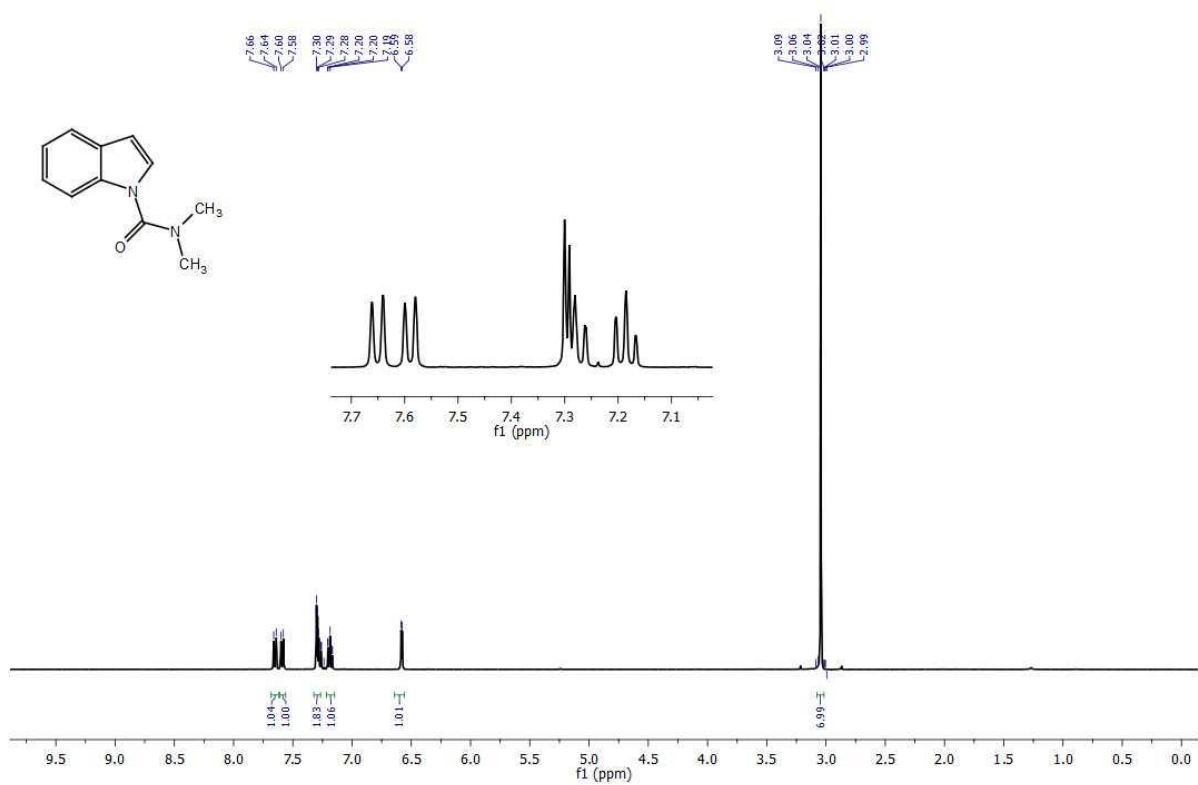


FIGURA A. 62. RMN <sup>1</sup>H do composto **26i** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

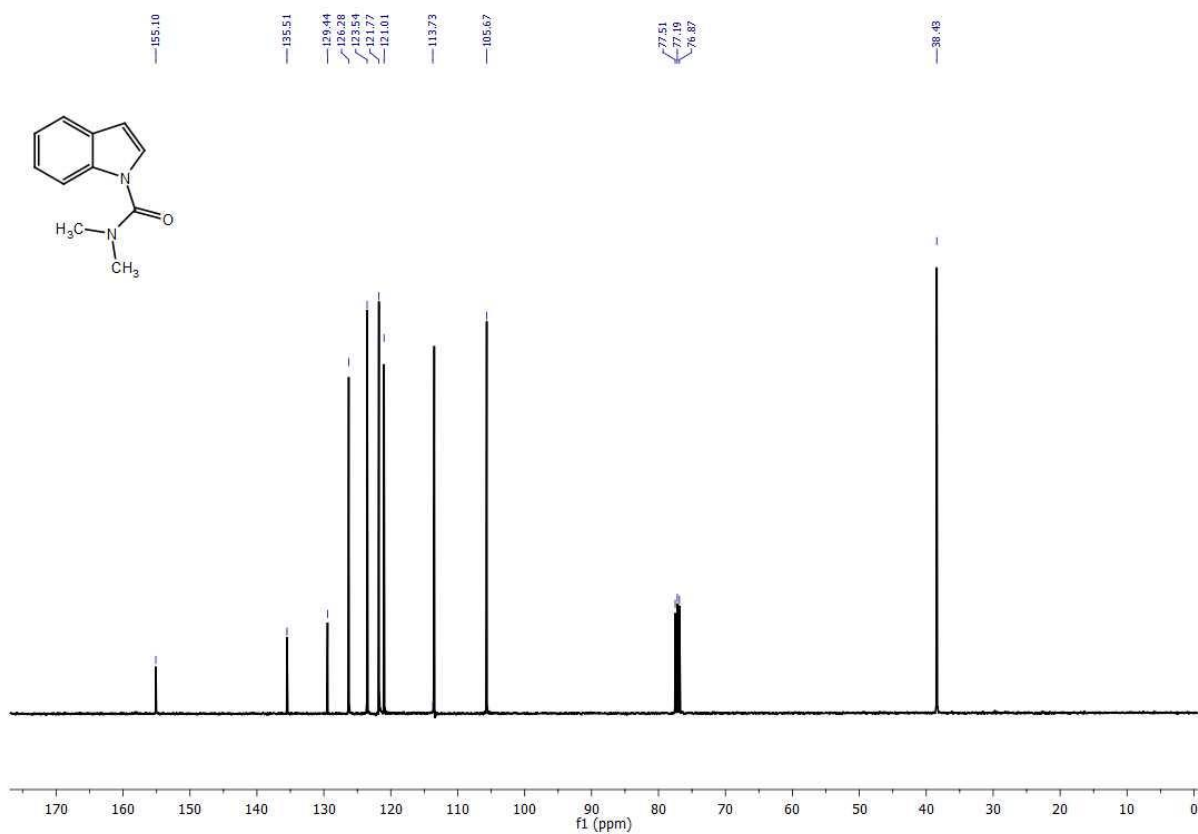


FIGURA A. 63. RMN <sup>13</sup>C do composto **26i** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

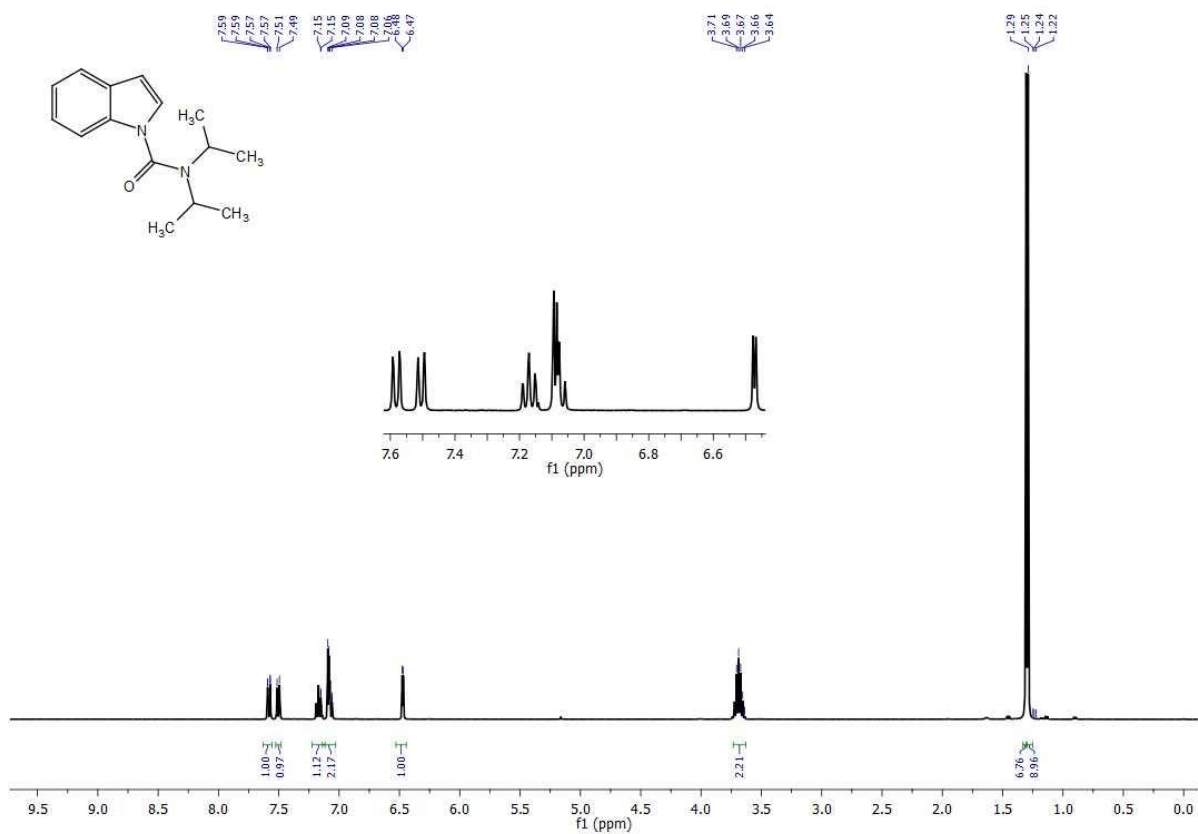


FIGURA A. 64. RMN <sup>1</sup>H do composto **26j** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

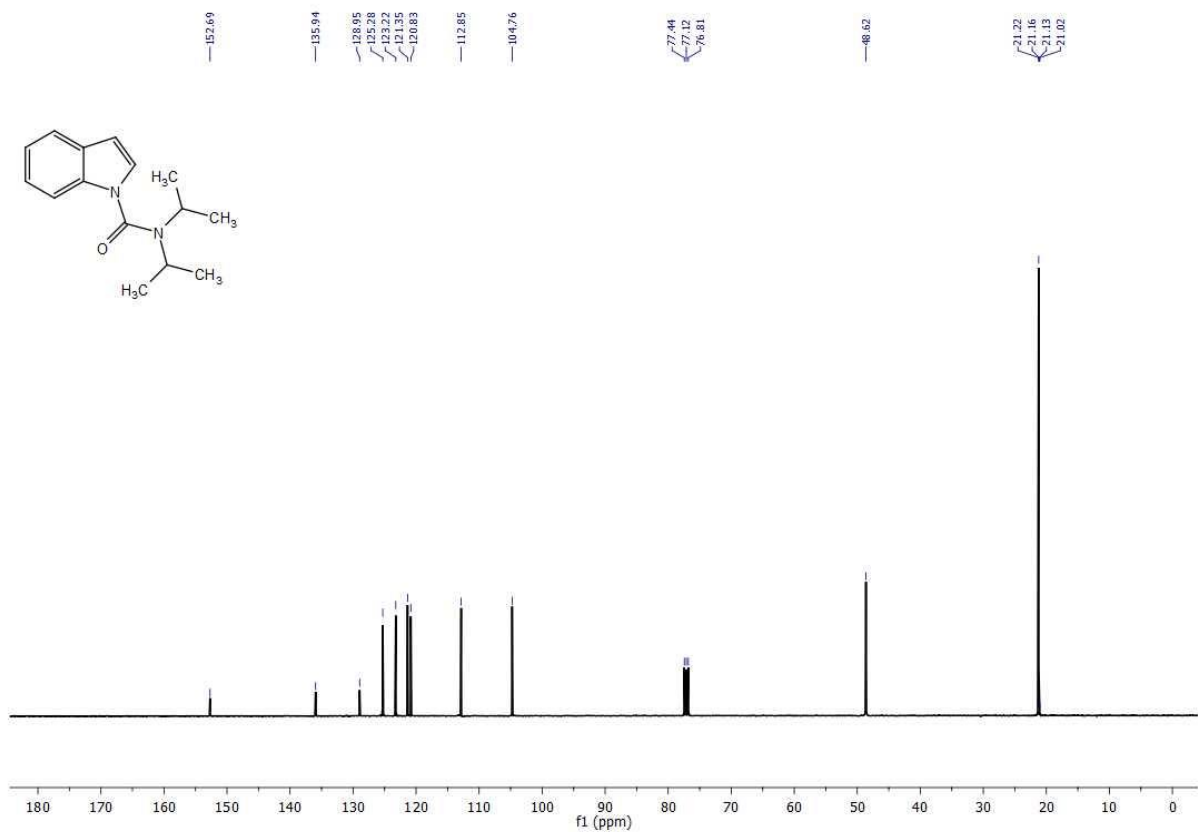


FIGURA A. 65. RMN <sup>13</sup>C do composto **26j** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz

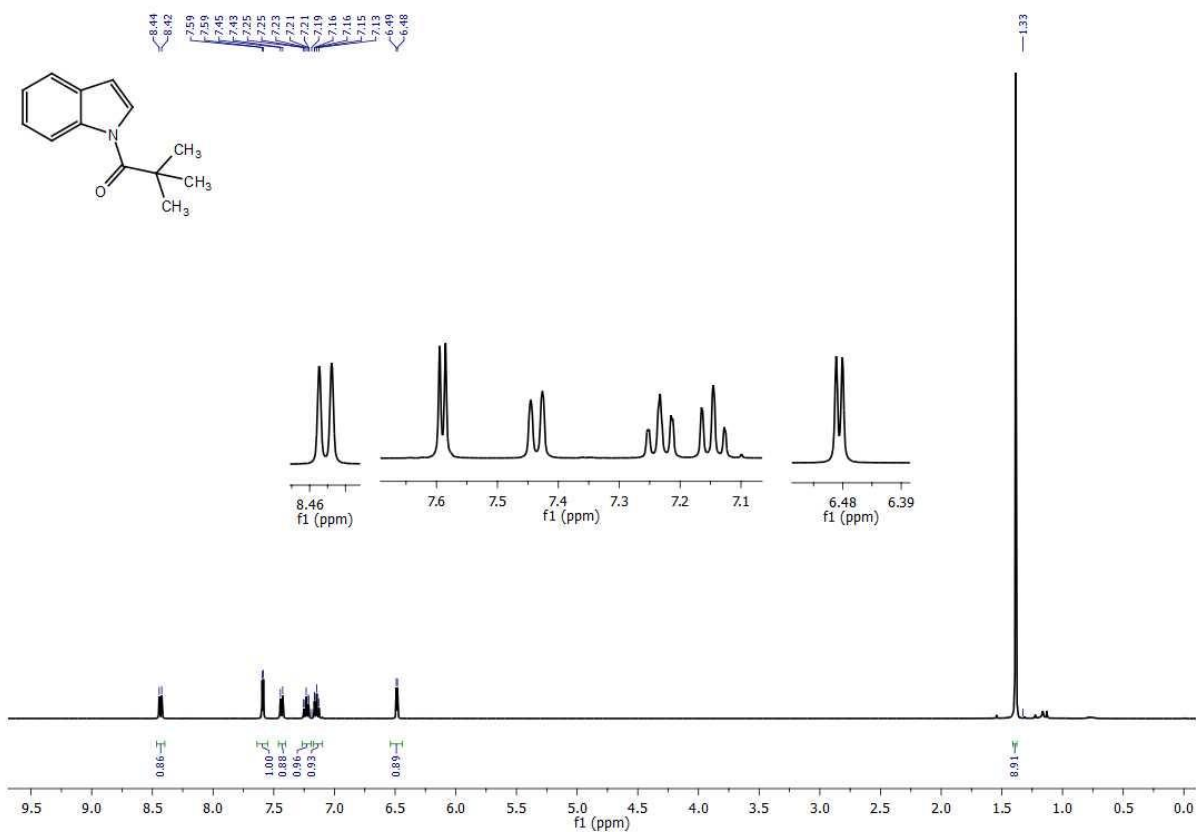


FIGURA A. 66. RMN <sup>1</sup>H do composto **26k** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

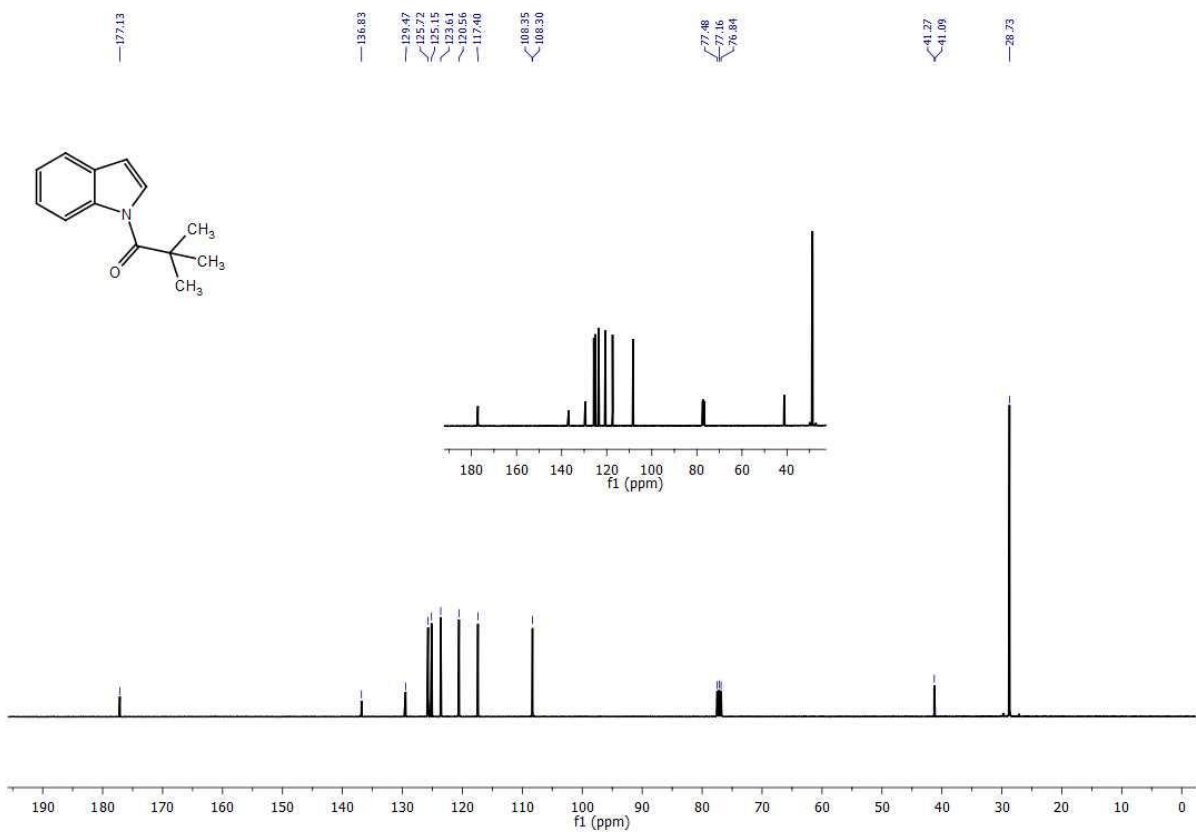


FIGURA A. 67. RMN <sup>13</sup>C do composto **26k** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

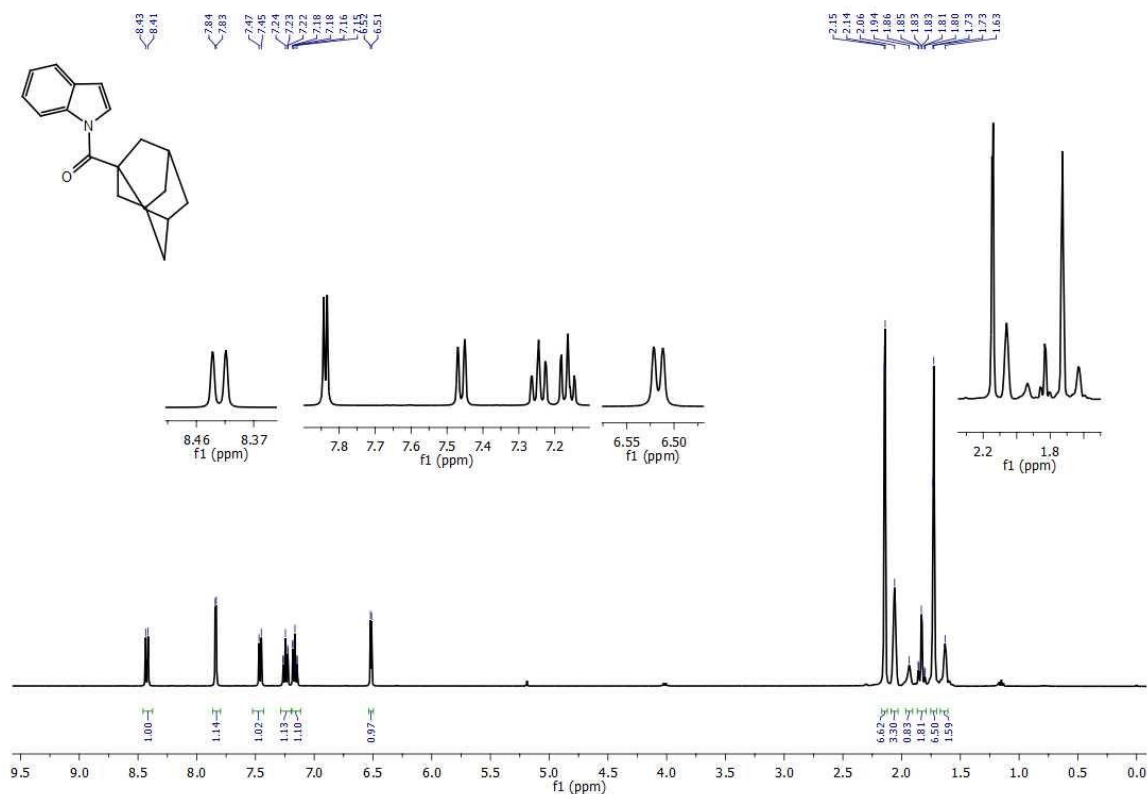


FIGURA A. 68. RMN <sup>1</sup>H do composto **26i** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz (Presença de rotâmeros).

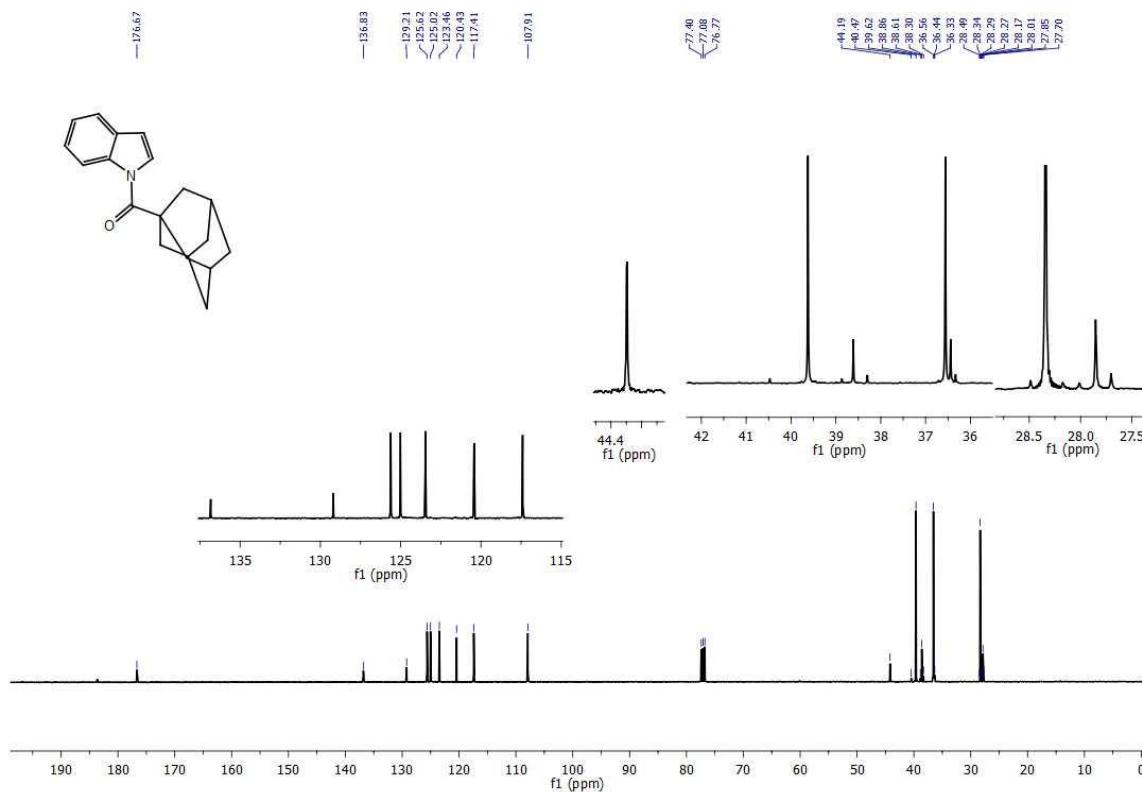


FIGURA A. 69. RMN <sup>13</sup>C do composto **26i** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz (Presença de rotâmeros).

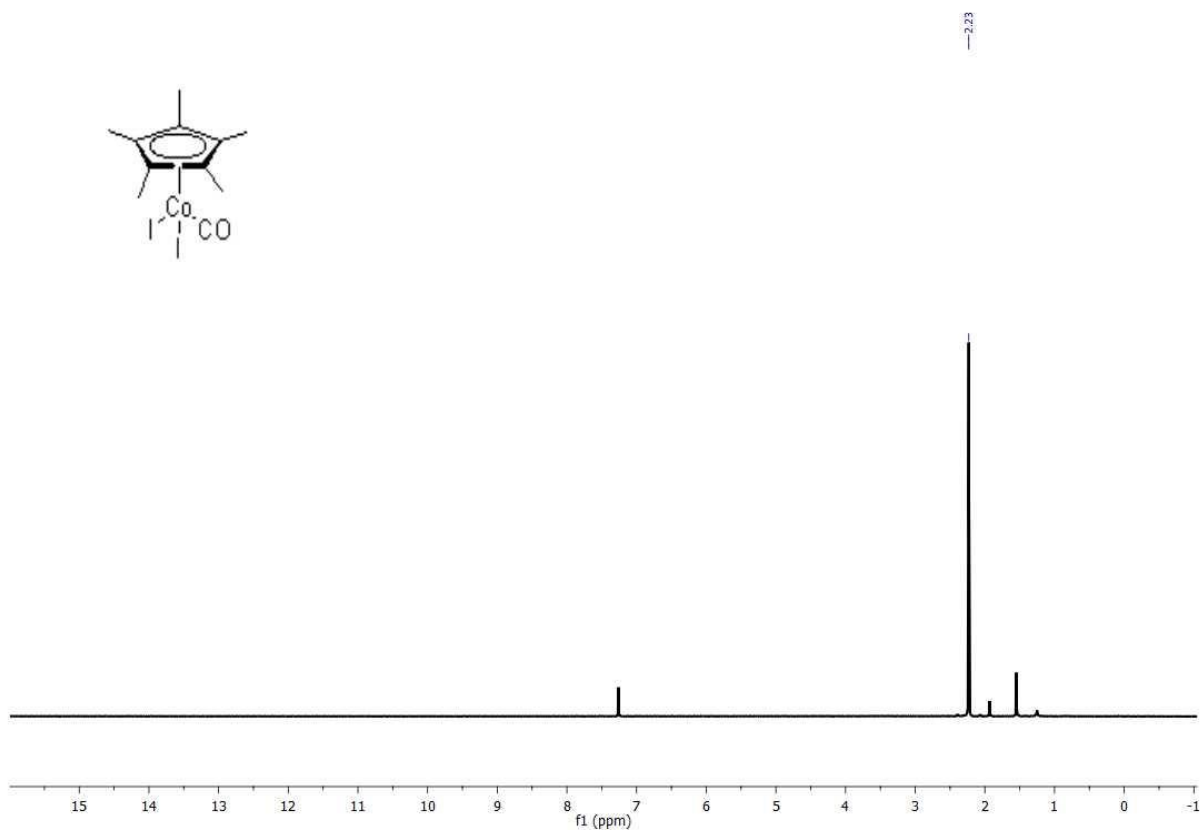


FIGURA A. 70. RMN <sup>1</sup>H do composto **39** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

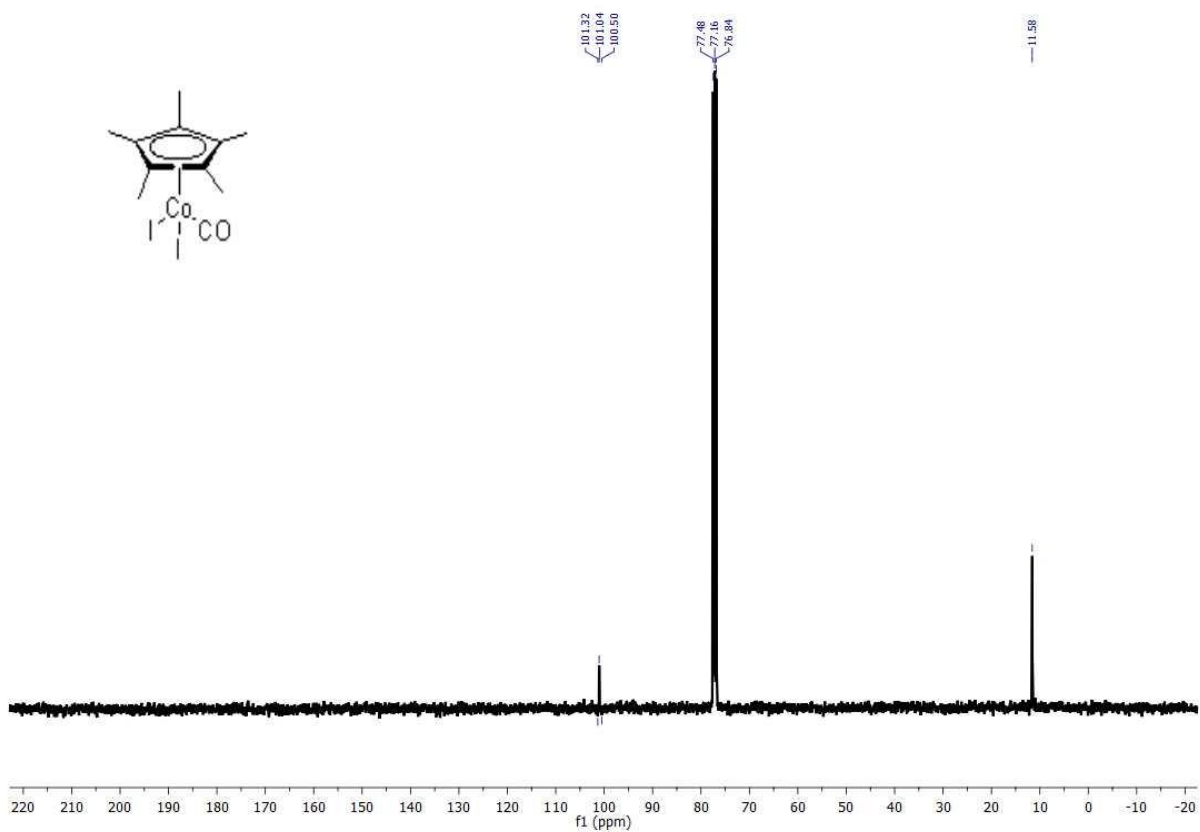


FIGURA A. 71. RMN <sup>13</sup>C do composto **39** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz

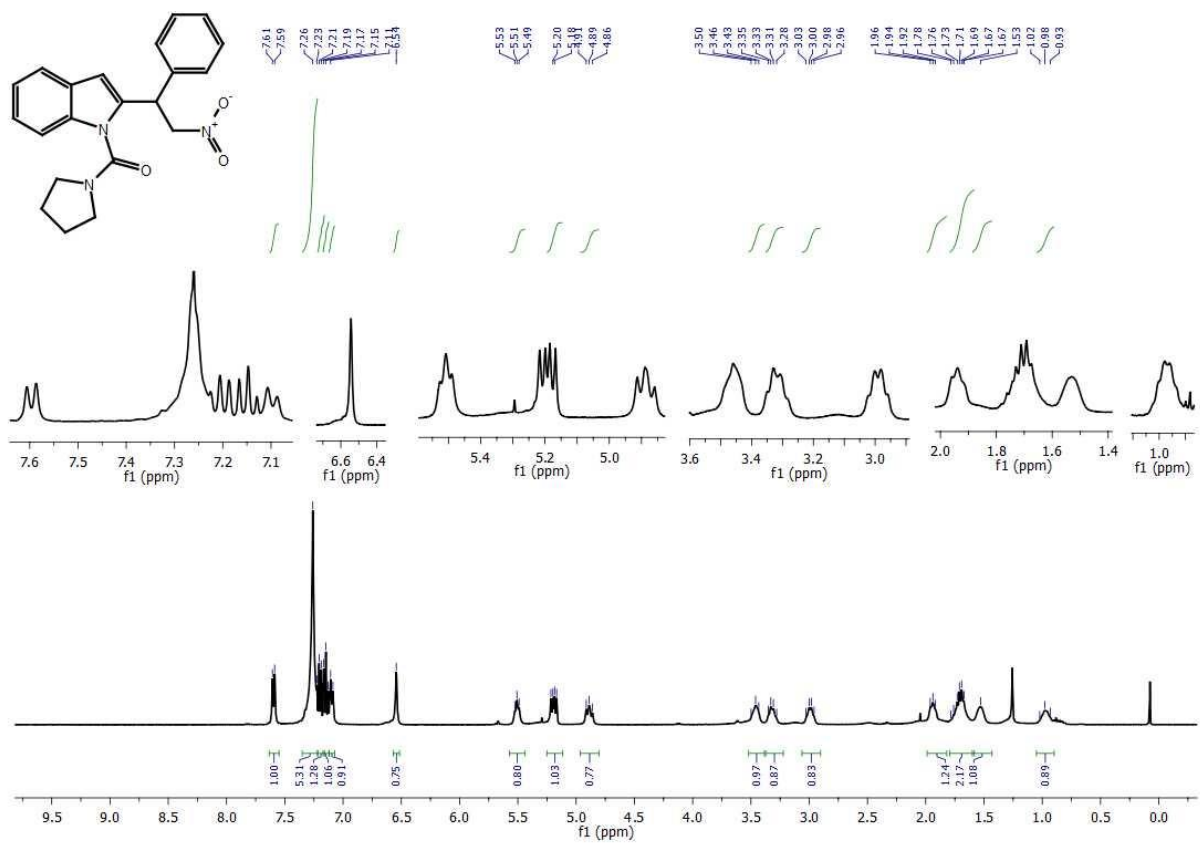


FIGURA A. 72. RMN <sup>1</sup>H do composto **40c** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

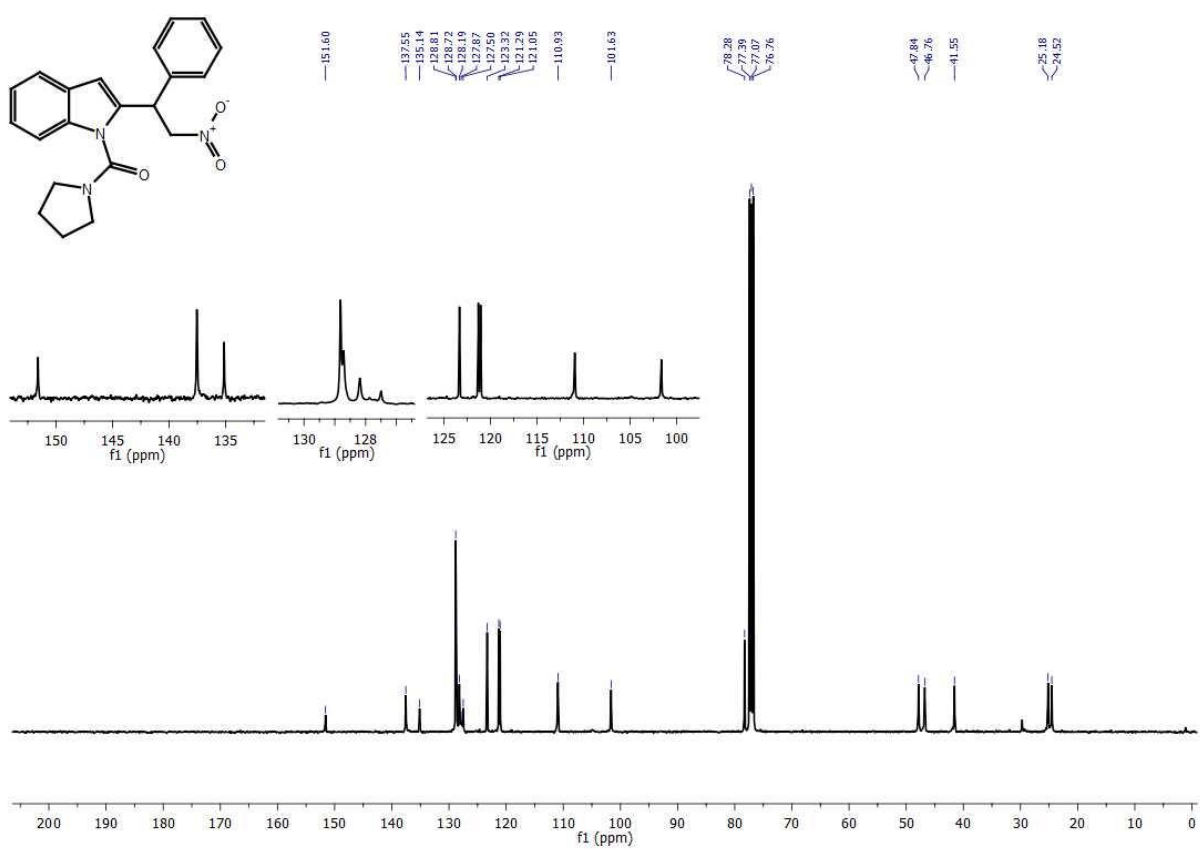


FIGURA A. 73. Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **40c** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

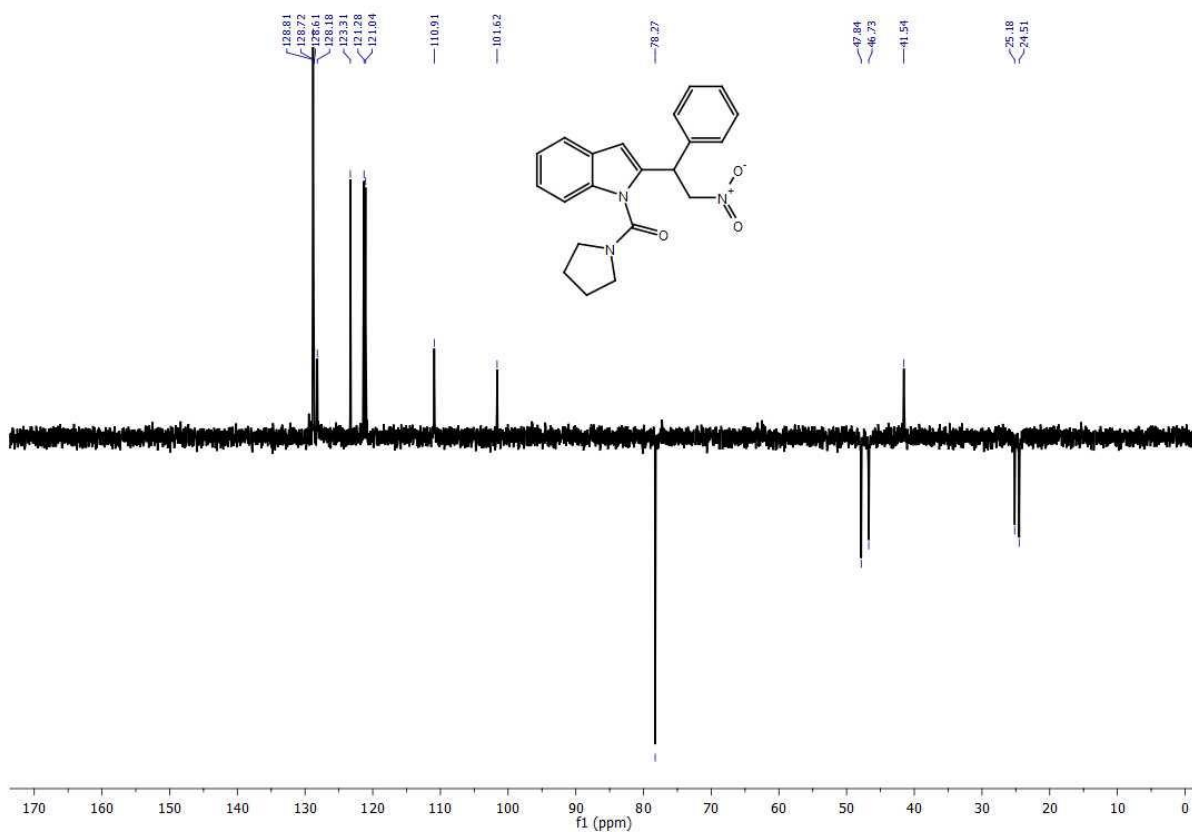


FIGURA A. 74. DEPT135 do composto **40c** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

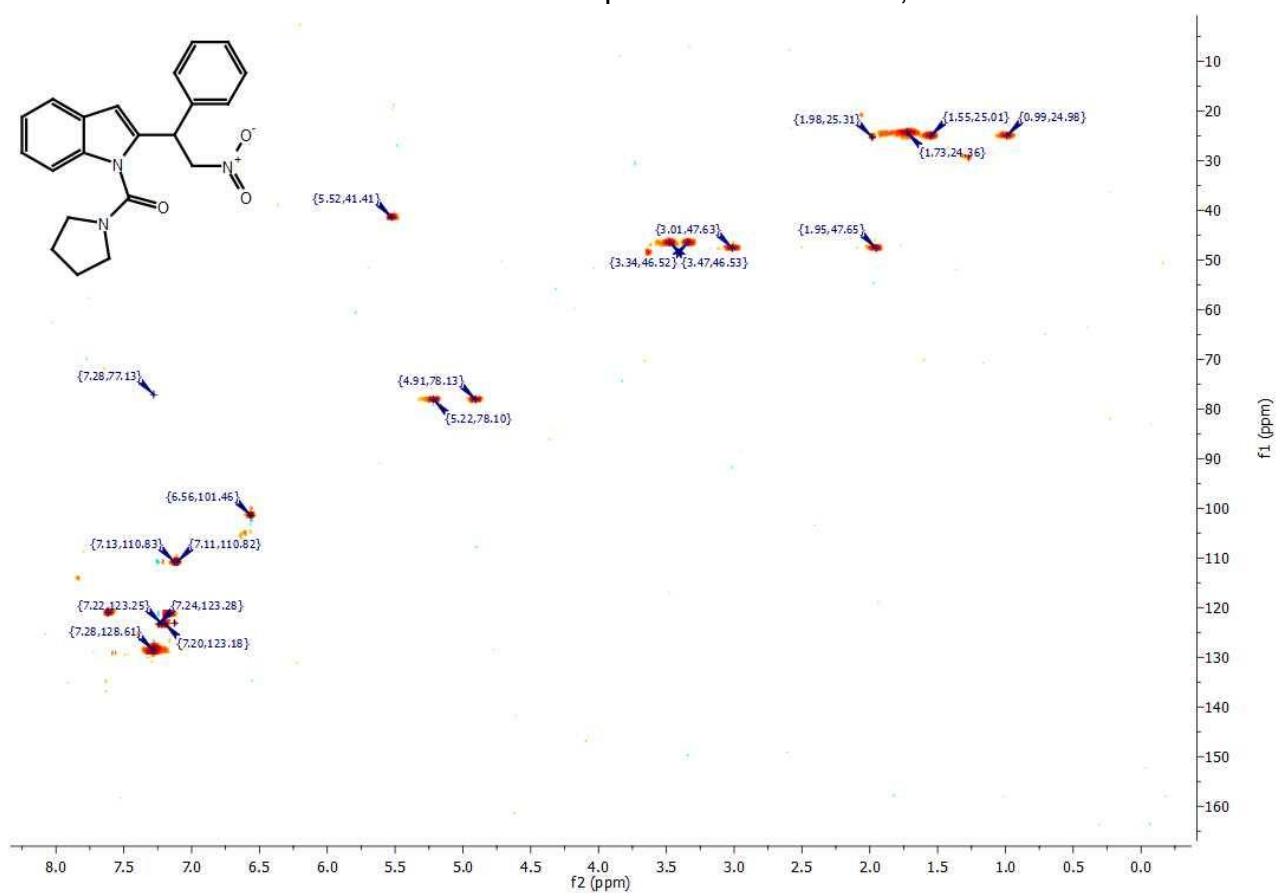


FIGURA A. 75. Mapa de contornos HSQC para o composto **40c** em  $\text{CDCl}_3$ .

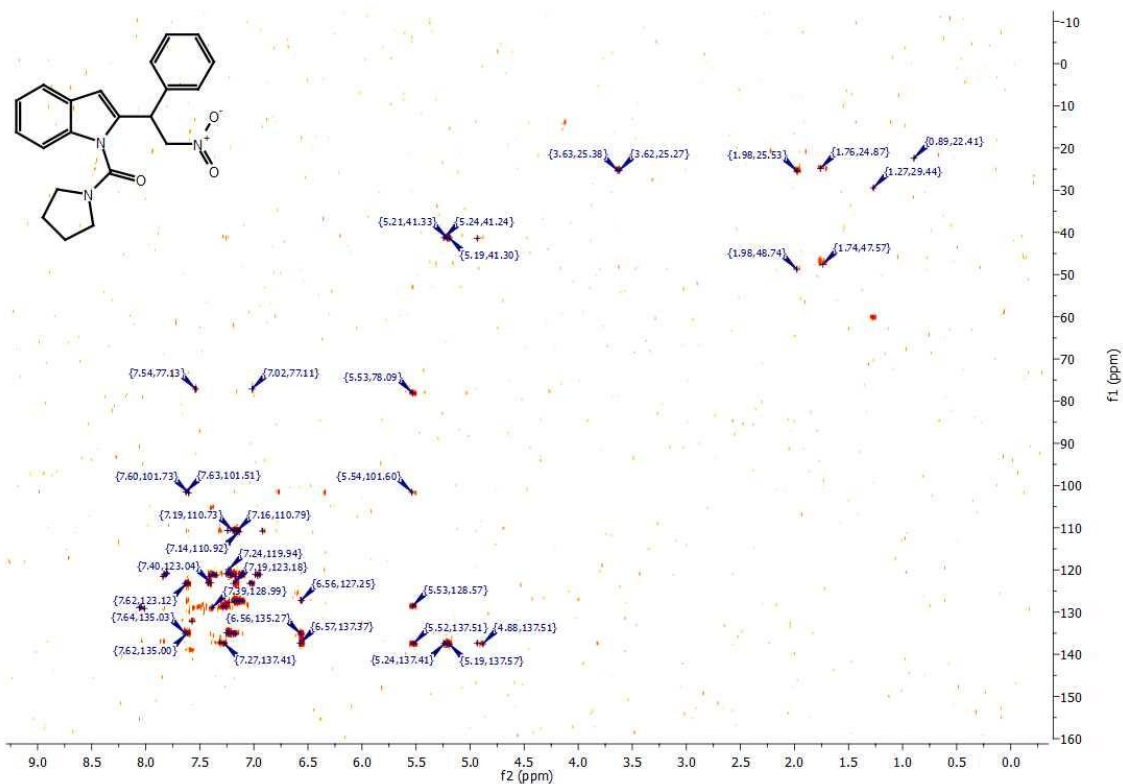


FIGURA A. 76. Mapa de contornos HMBC para o composto **40c** em  $\text{CDCl}_3$ .

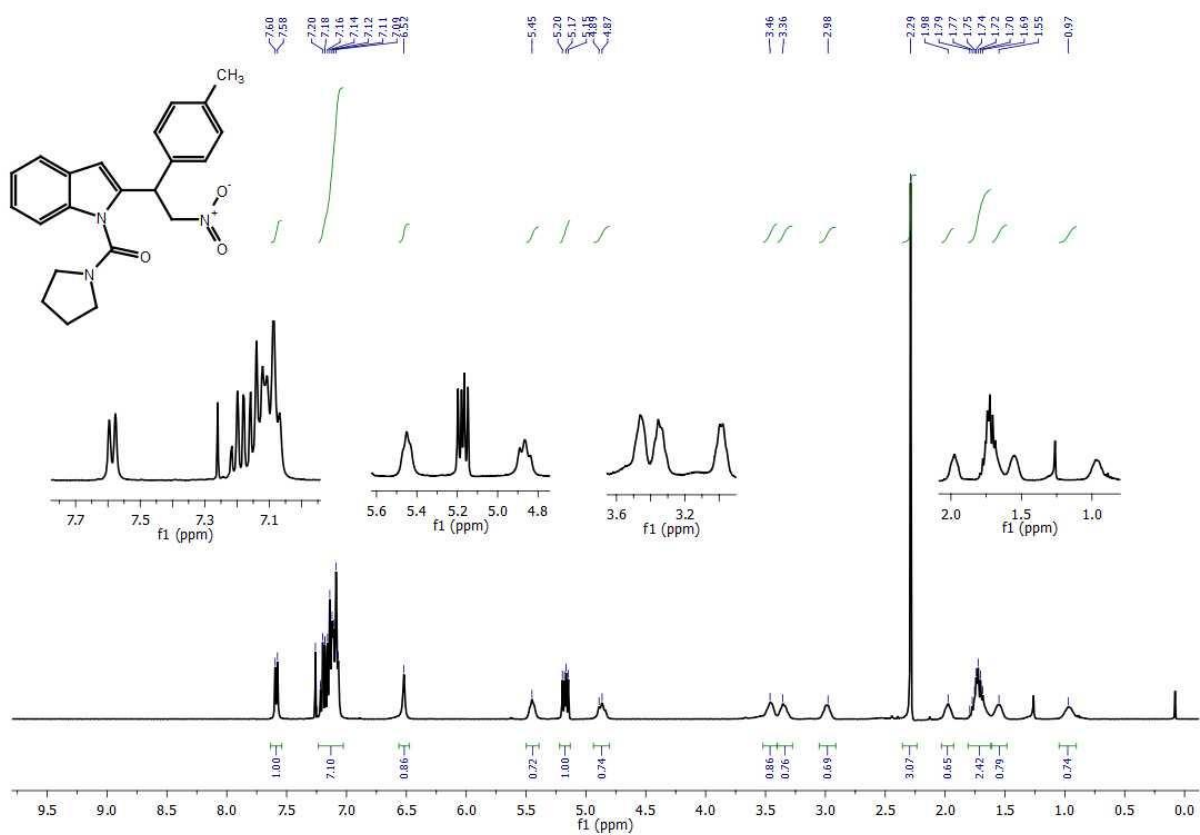


FIGURA A. 77. RMN  $^1\text{H}$  do composto **40d** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

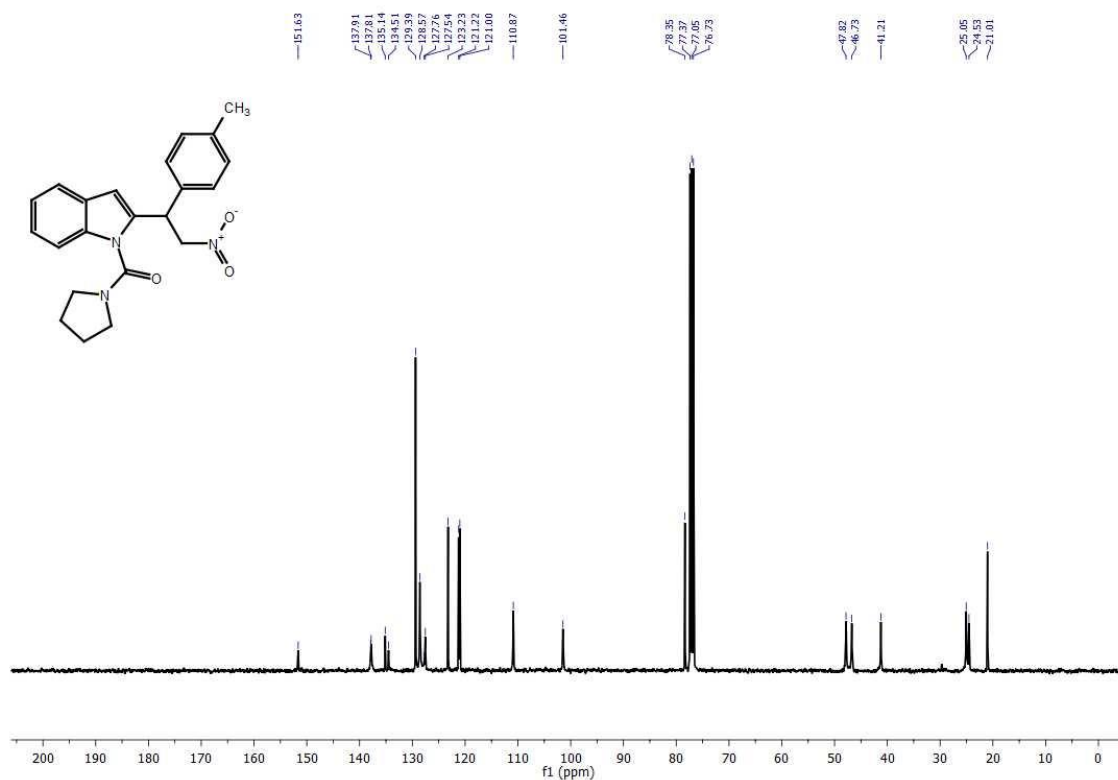


FIGURA A. 78. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **40d** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

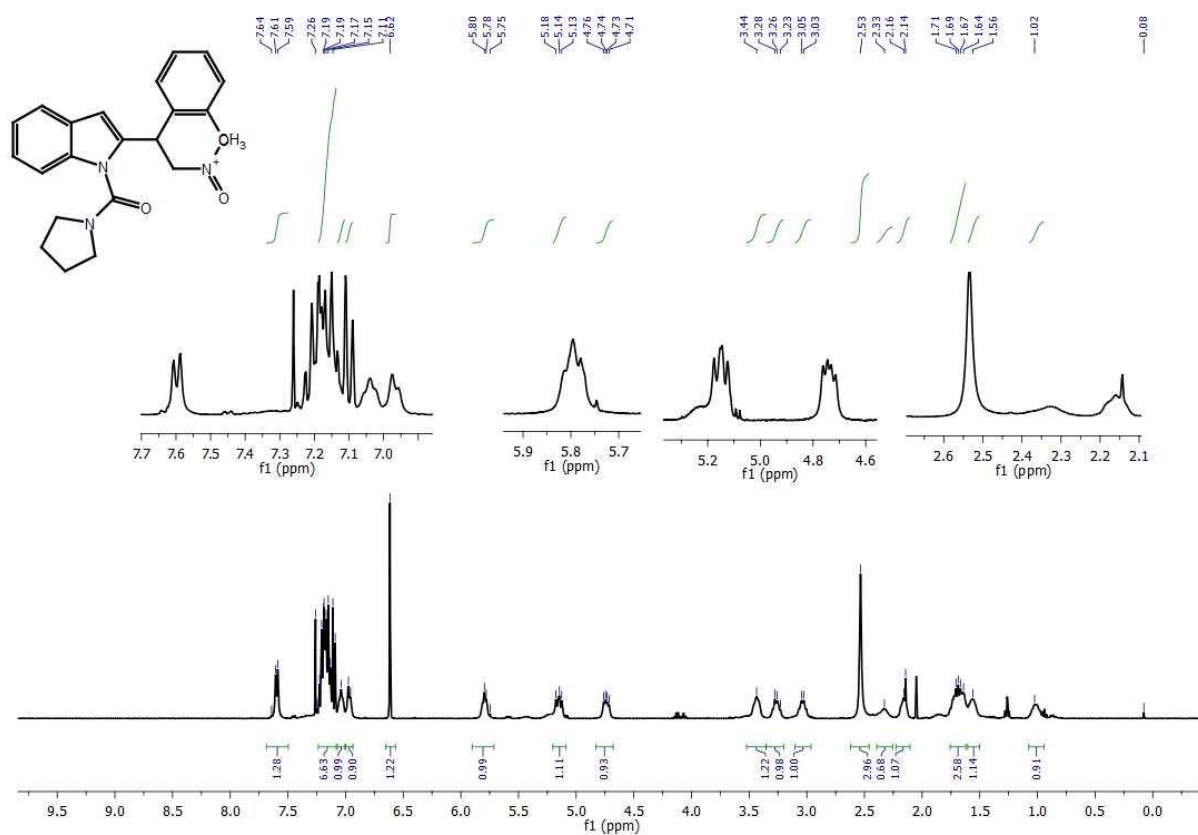


FIGURA A. 79. RMN  $^1\text{H}$  do composto **40e** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

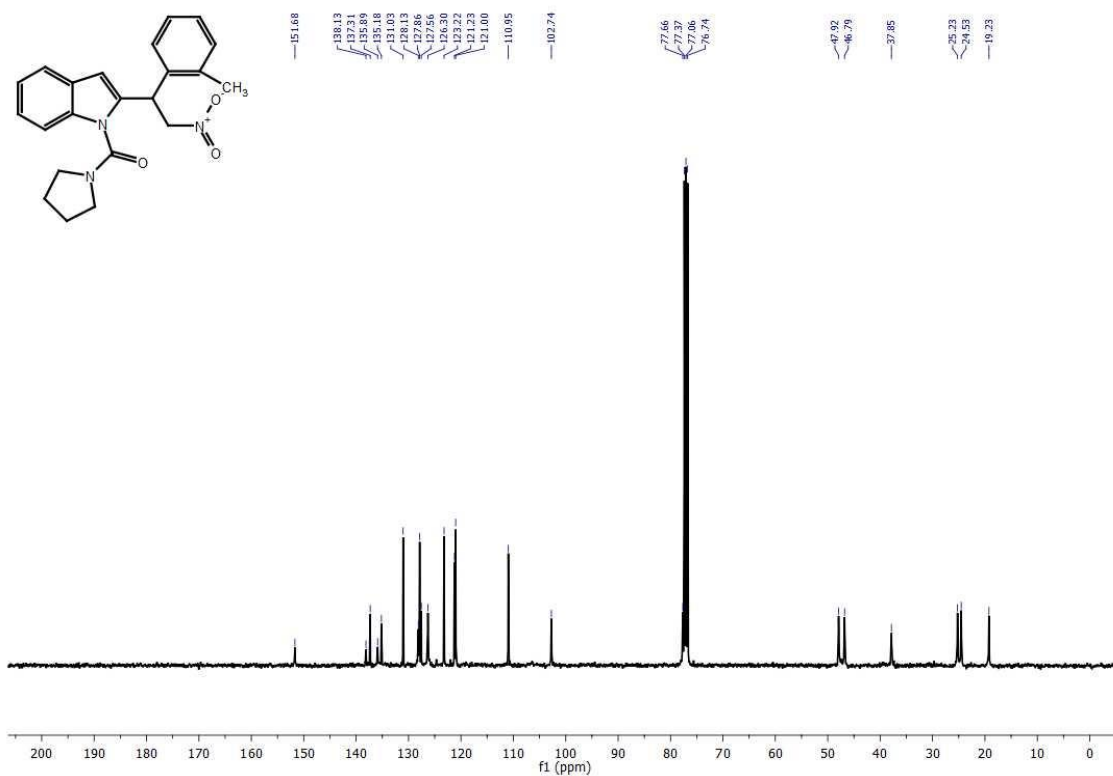


FIGURA A. 80. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **40e** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

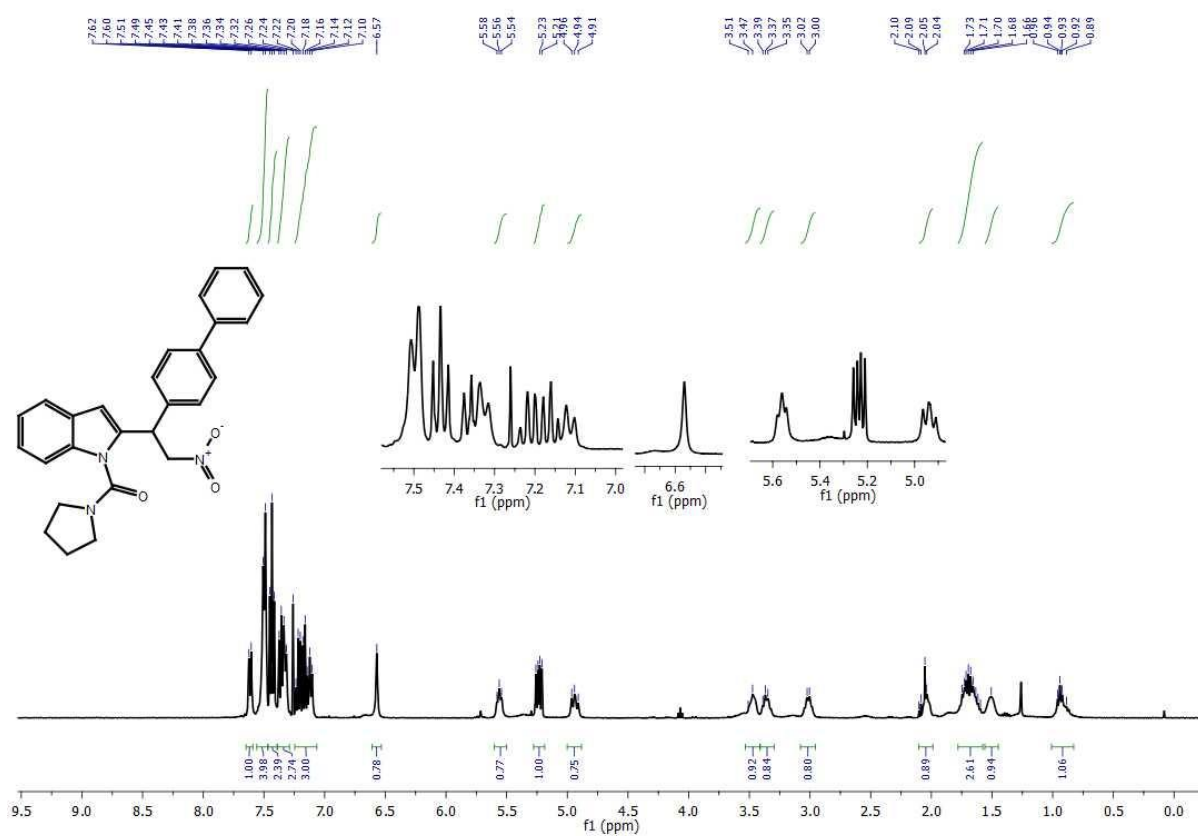


FIGURA A. 81. RMN  $^1\text{H}$  do composto **40f** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

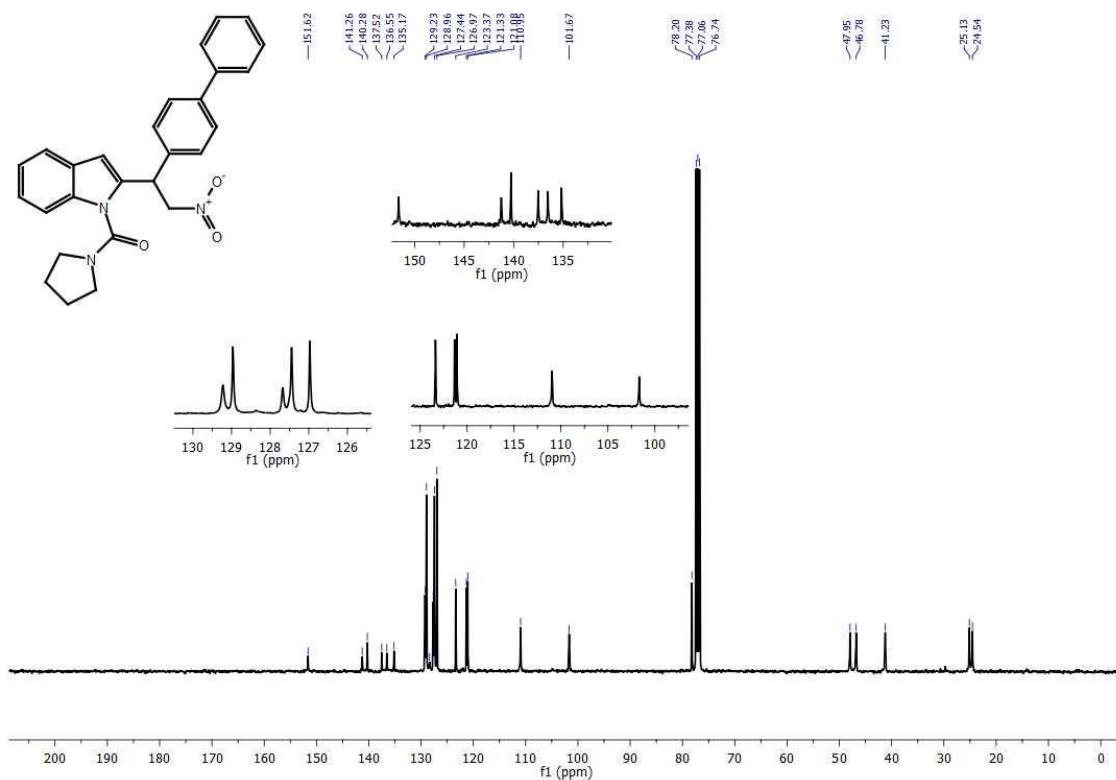


FIGURA A. 82. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **40f** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

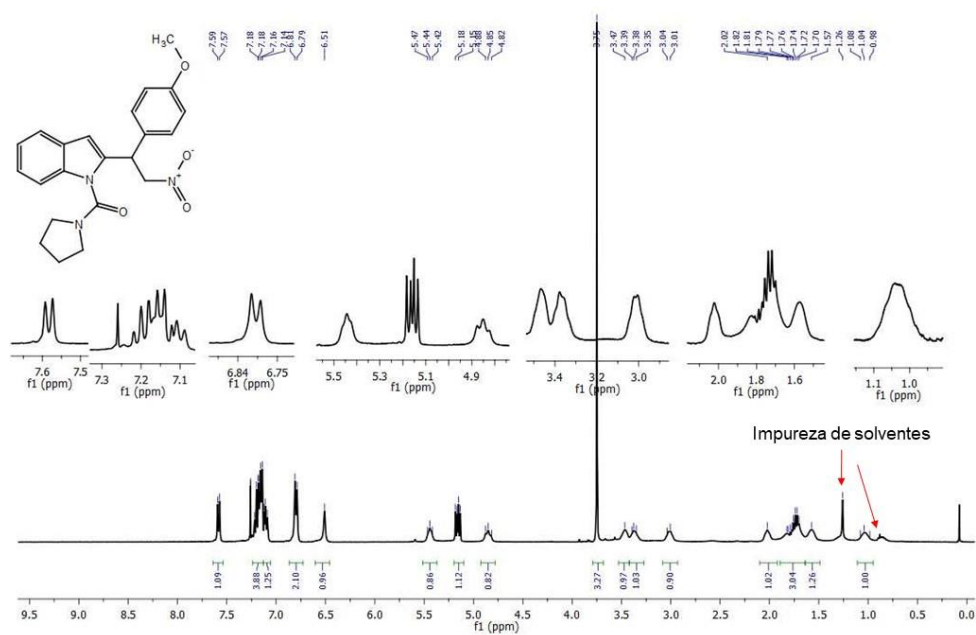


FIGURA A. 83. RMN  $^1\text{H}$  do composto **40g** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

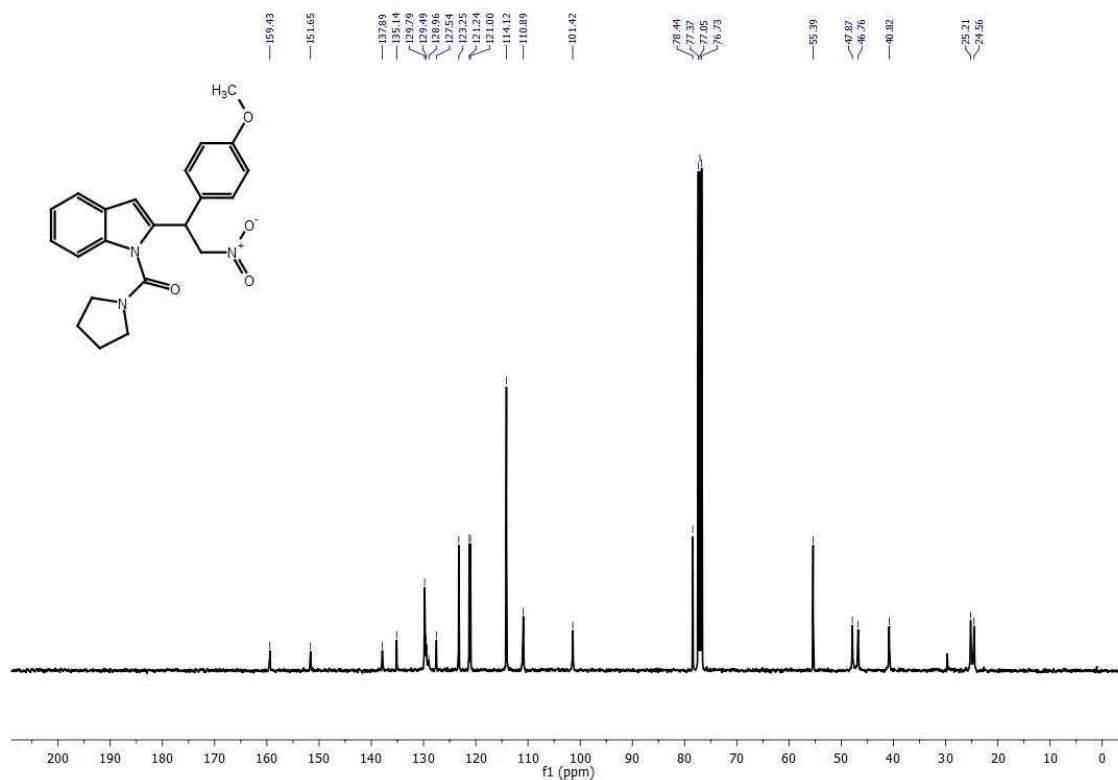


FIGURA A. 84. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **40g** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

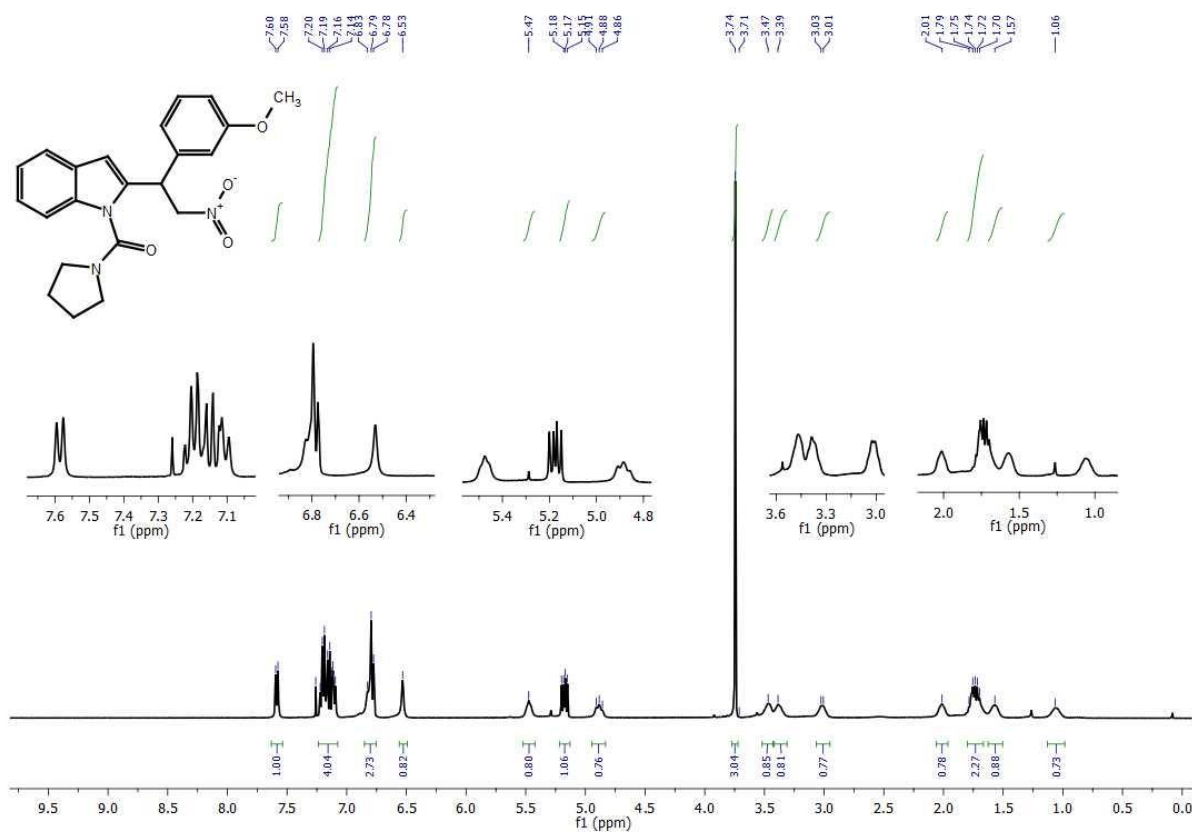


FIGURA A. 85. RMN  $^1\text{H}$  do composto **40h** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

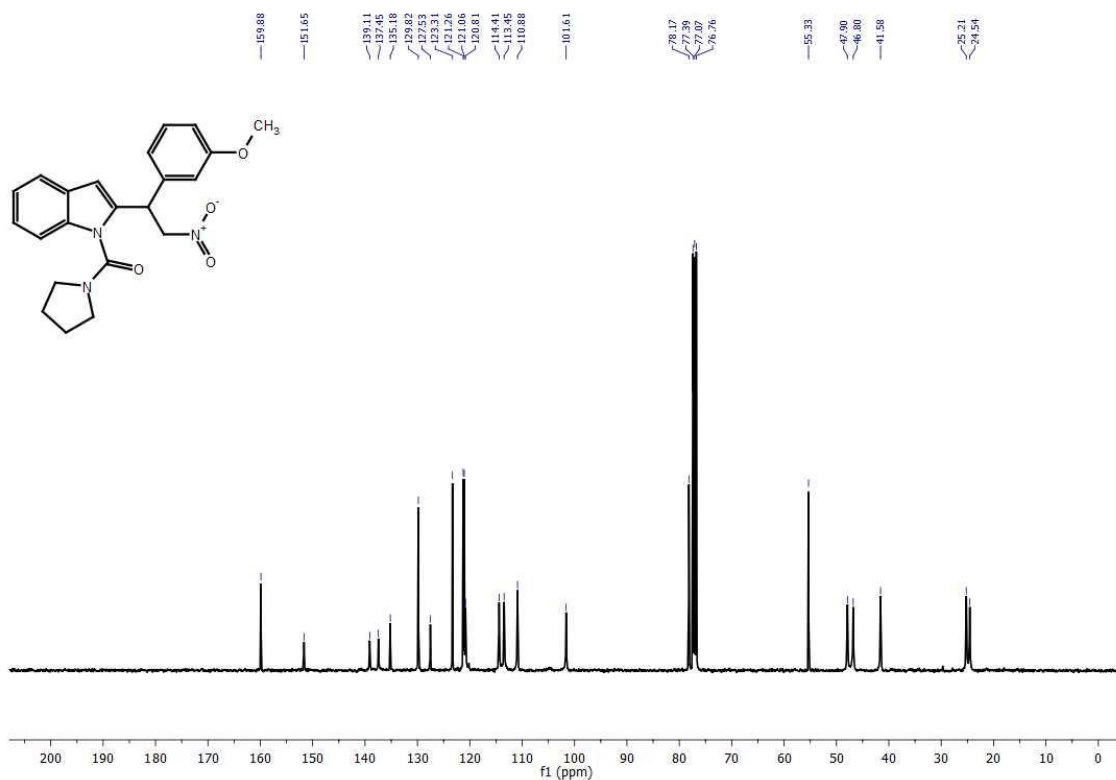


FIGURA A. 86. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **40h** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

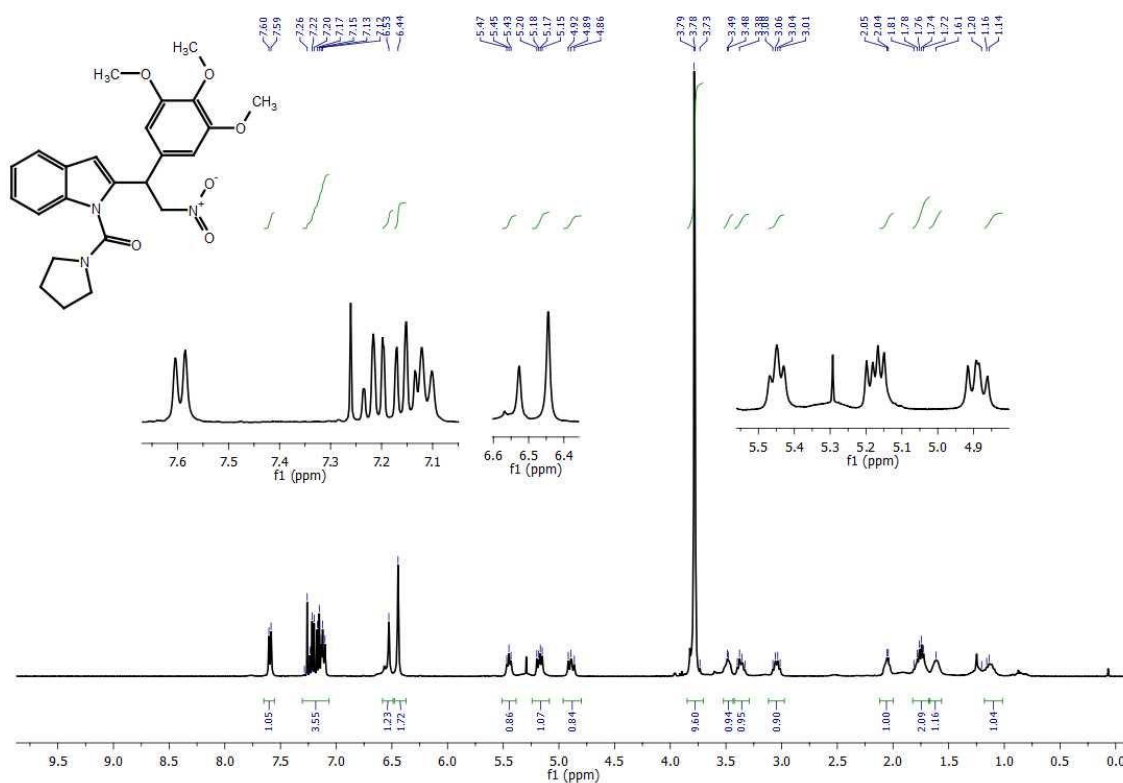


FIGURA A. 87. RMN  $^1\text{H}$  do composto **40i** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

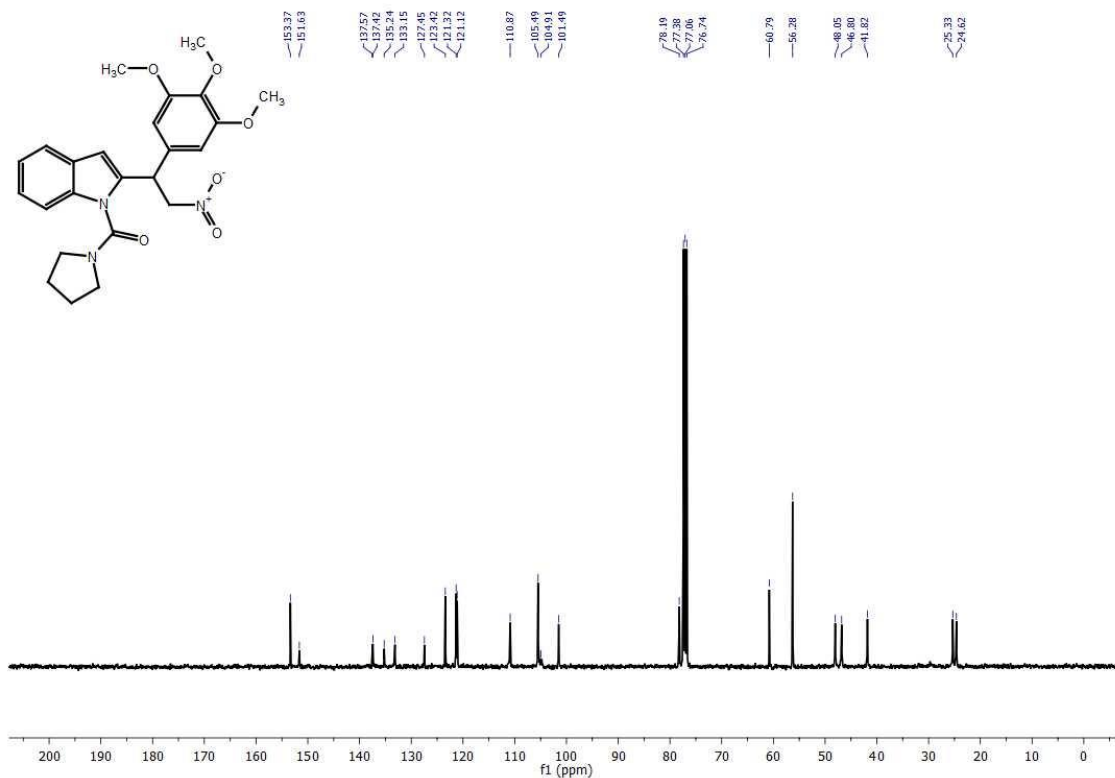


FIGURA A. 88. RMN  $^{13}\text{C}$  de **40i** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz

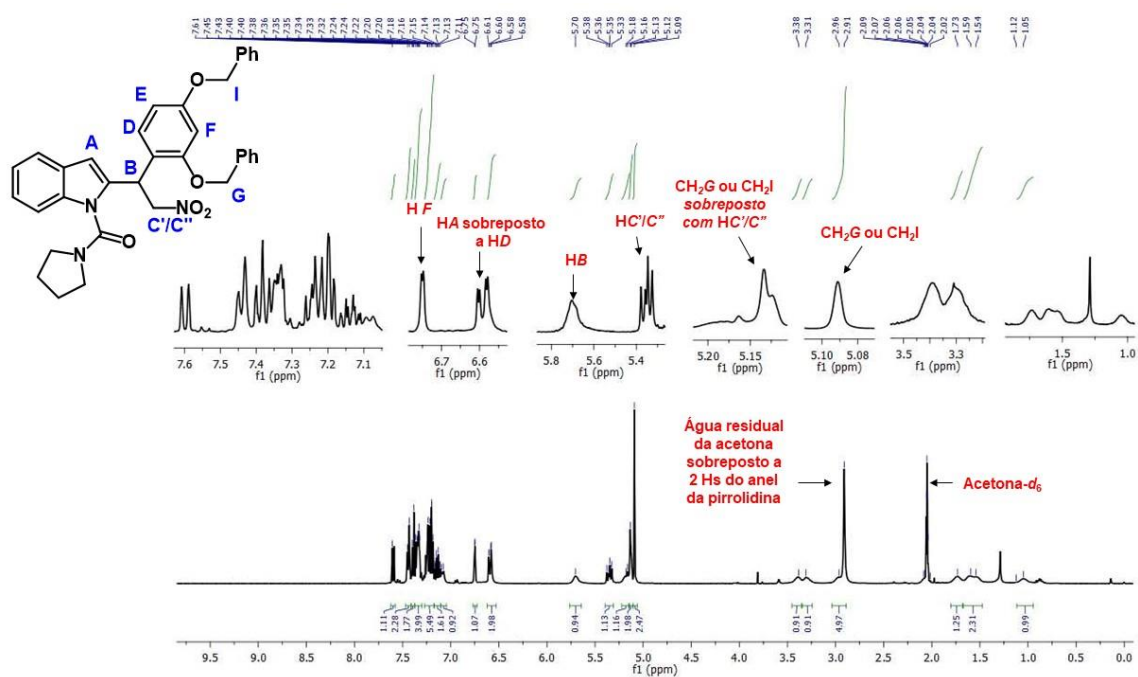


FIGURA A. 89. RMN  $^1\text{H}$  de **40j** em  $\text{Acetona-}d_6$ , a 400 MHz.

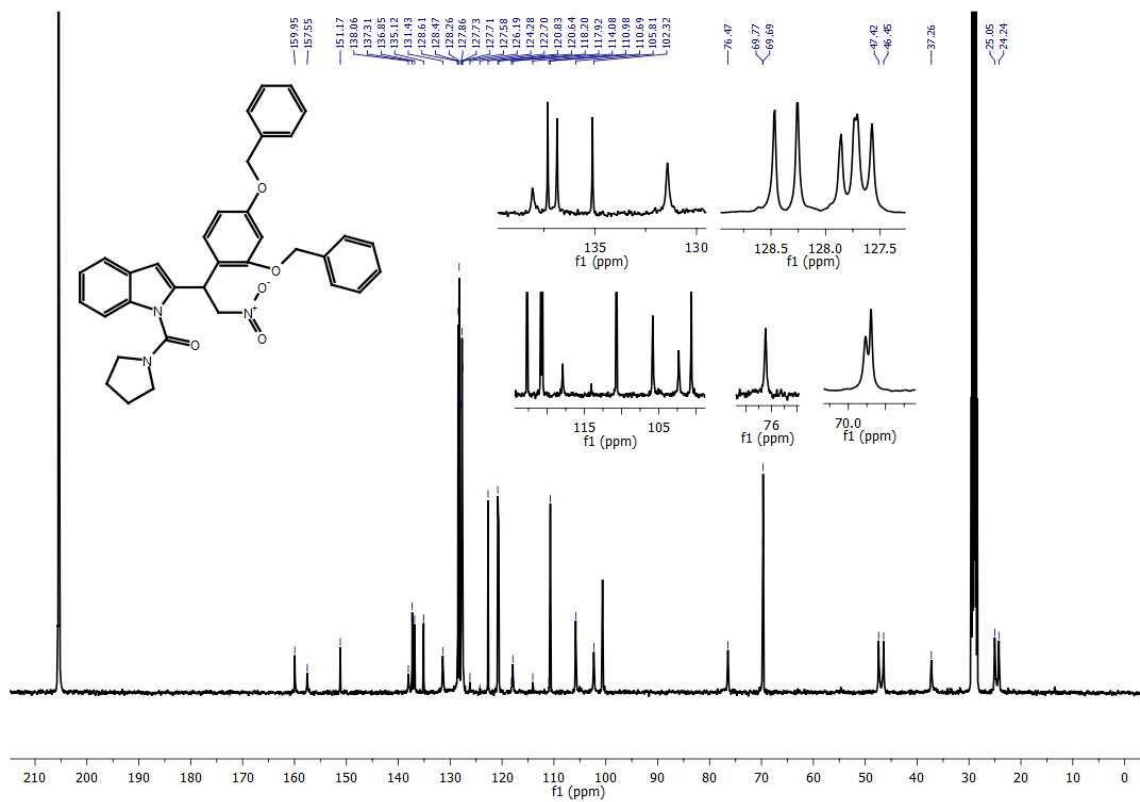


FIGURA A. 90. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **40j** em Acetona- $d_6$ , a 100 MHz.

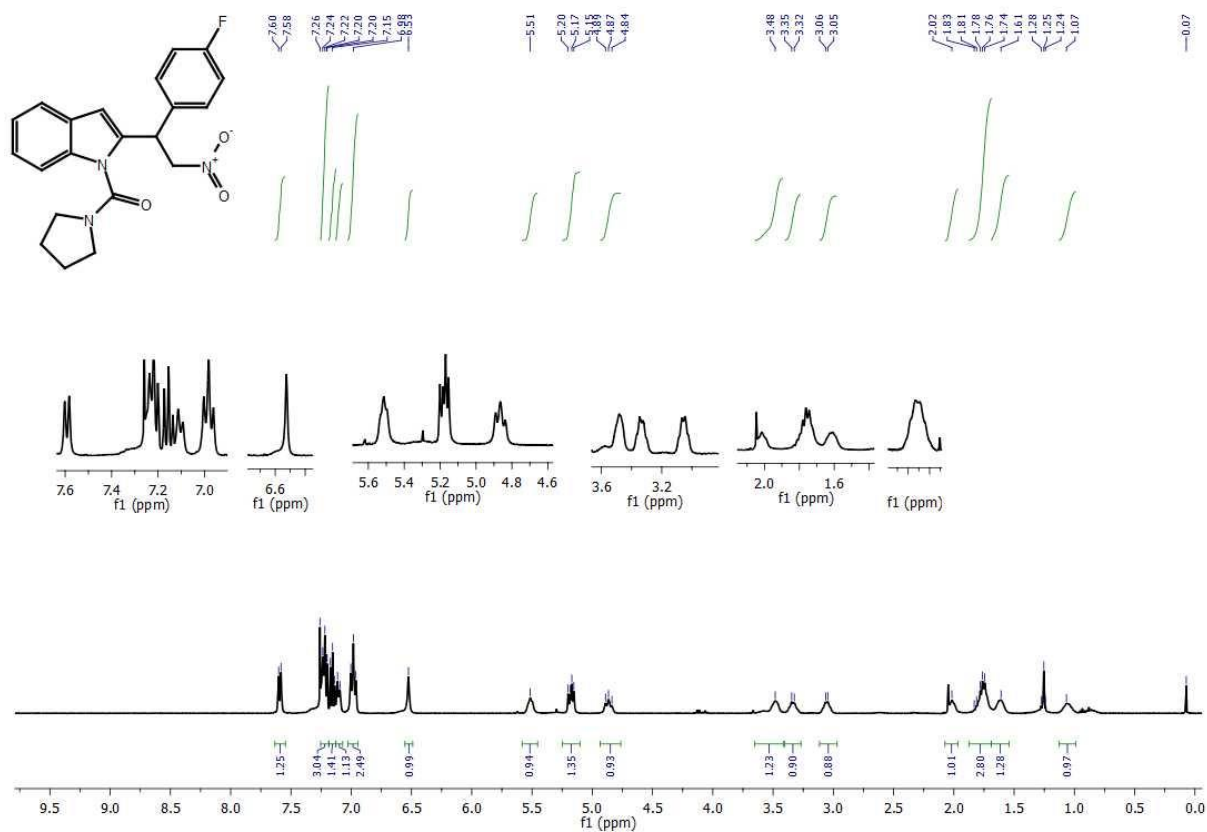


FIGURA A. 91. RMN  $^1\text{H}$  do composto **40k** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

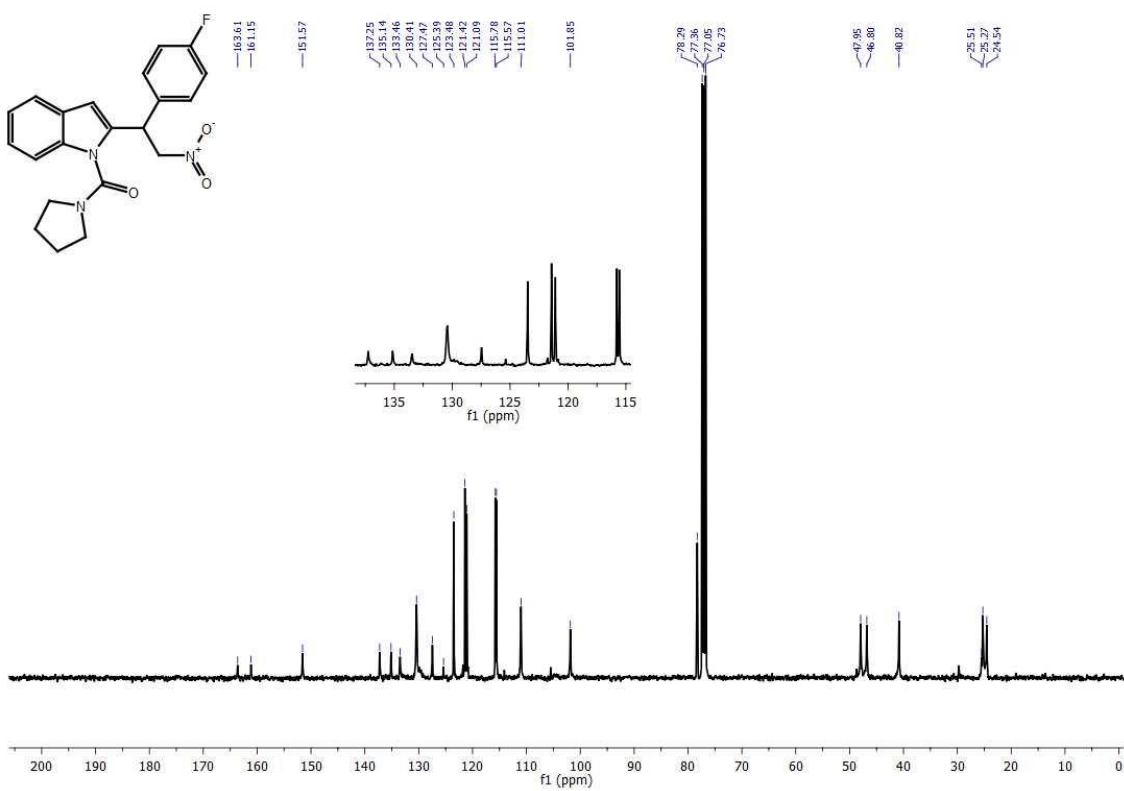


FIGURA A. 92. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **40k** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

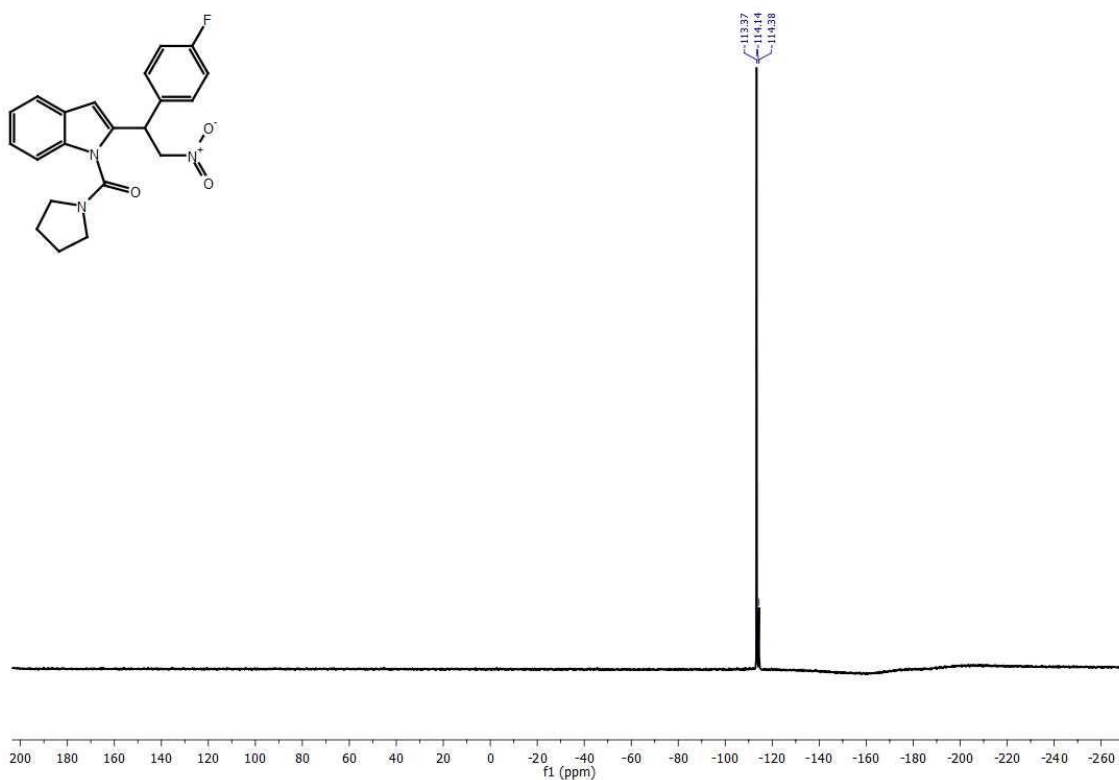


FIGURA A. 93. RMN  $^{19}\text{F}$  do composto **40k** em  $\text{CDCl}_3$ , a 377 MHz.

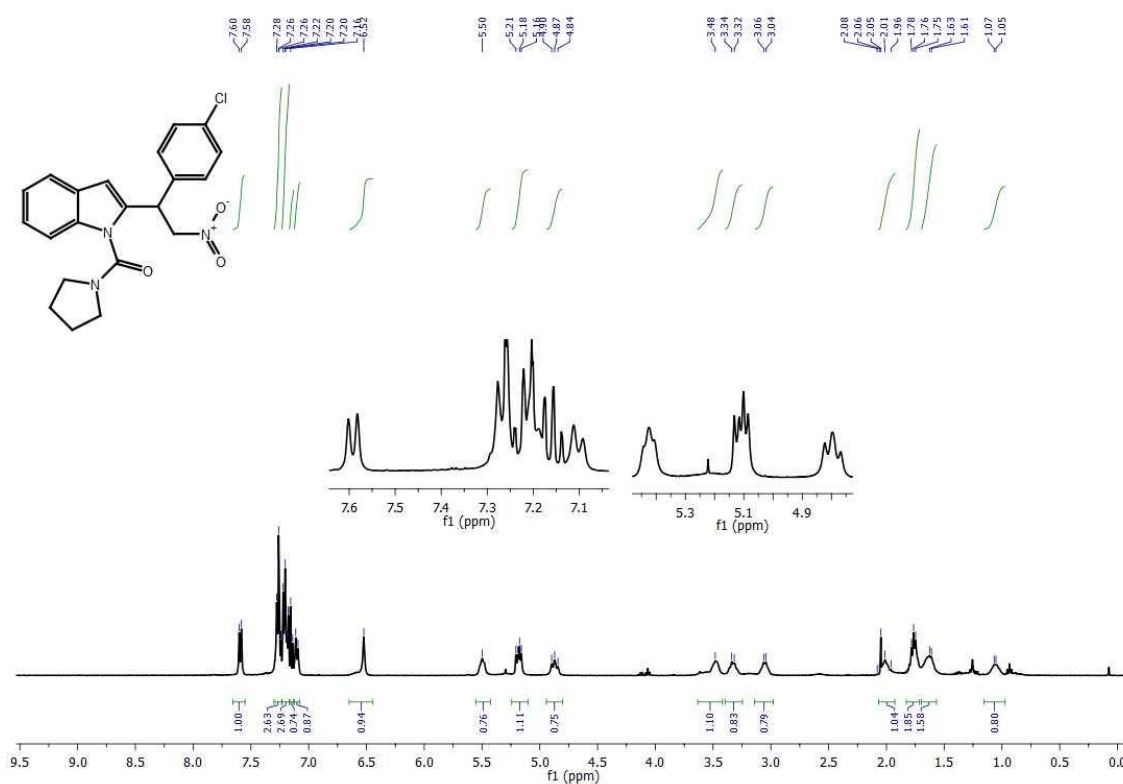


FIGURA A. 94. RMN  $^1\text{H}$  do composto **40l** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

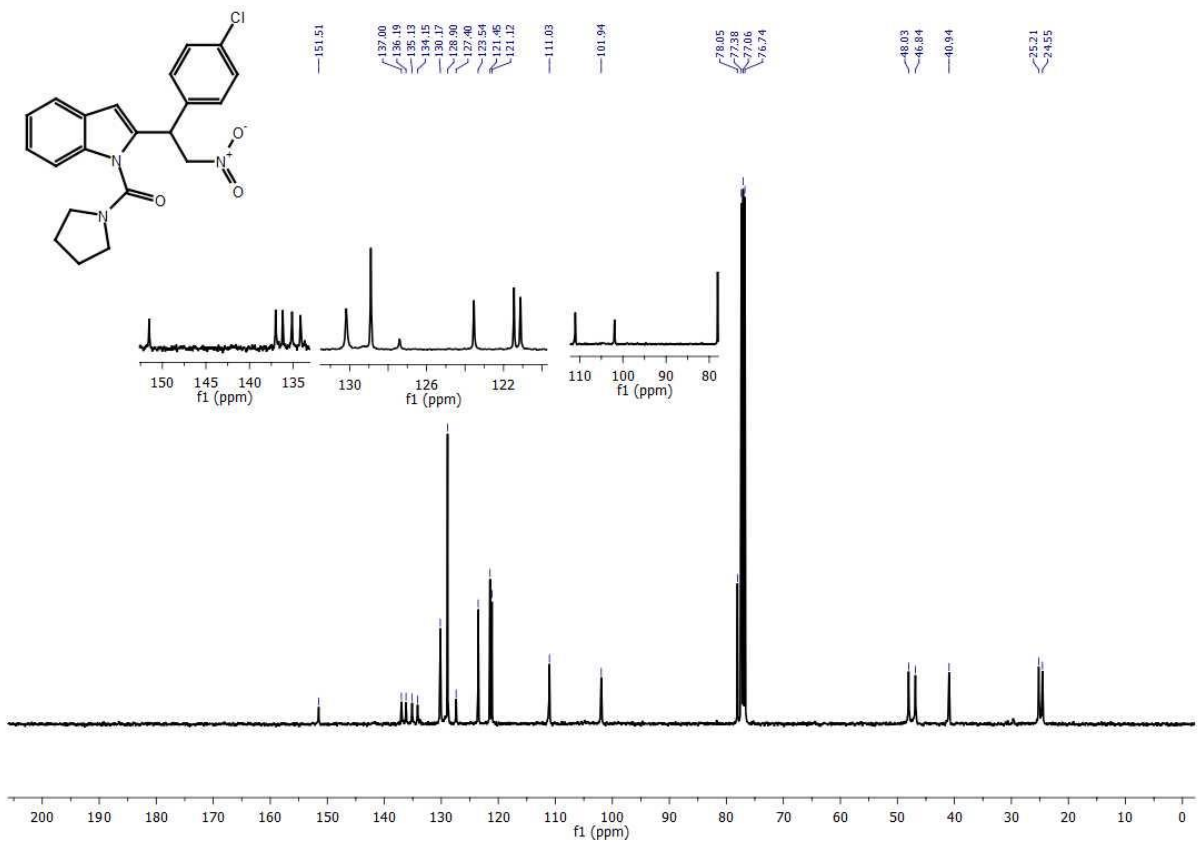


FIGURA A. 95. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **40i** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

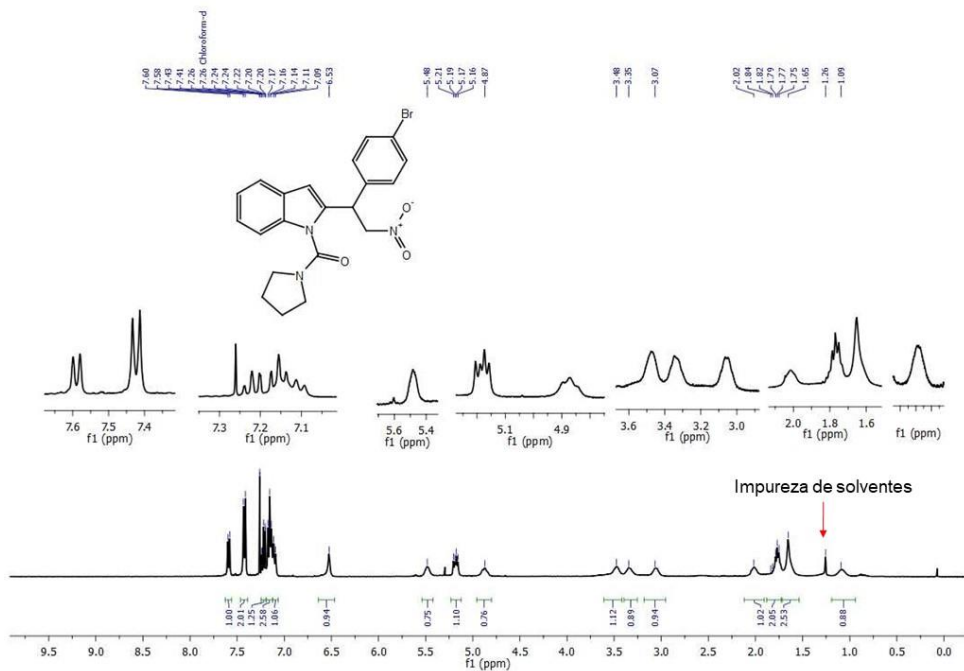


FIGURA A. 96. RMN  $^1\text{H}$  do composto **40m** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

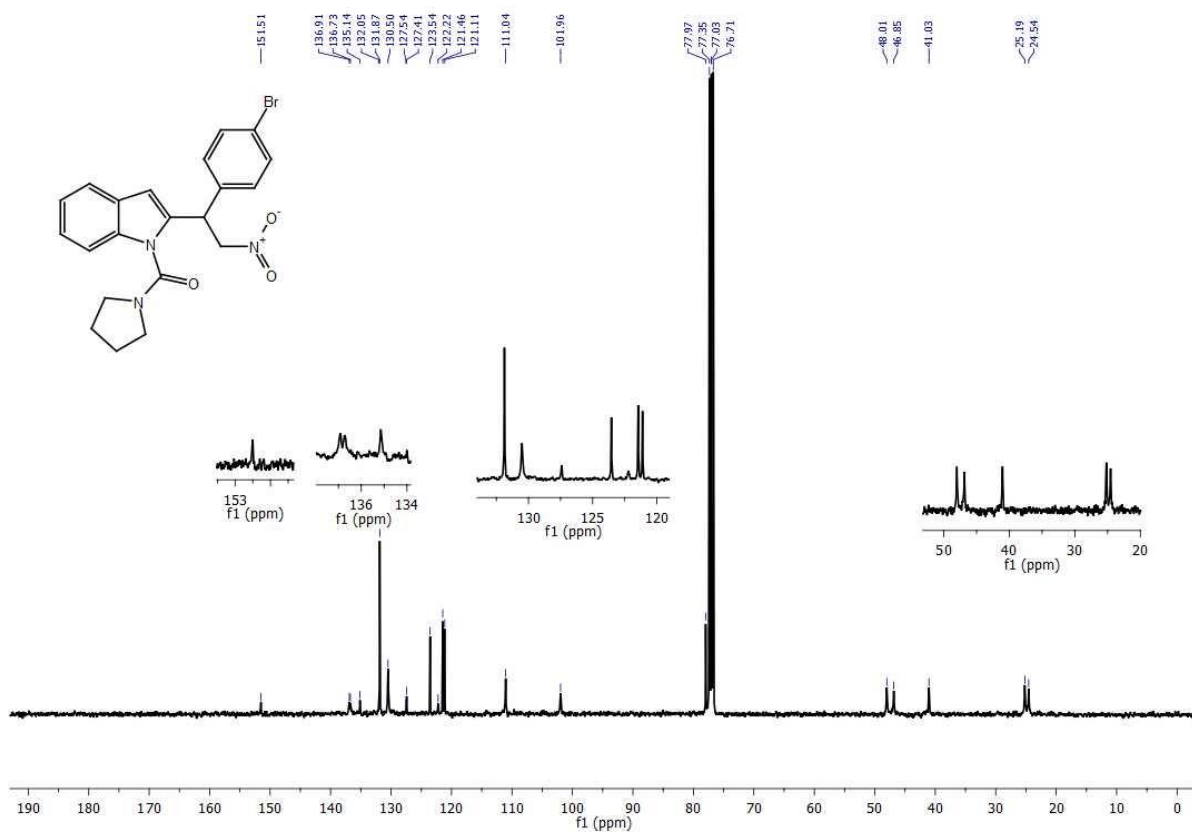


FIGURA A. 97. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **40m** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

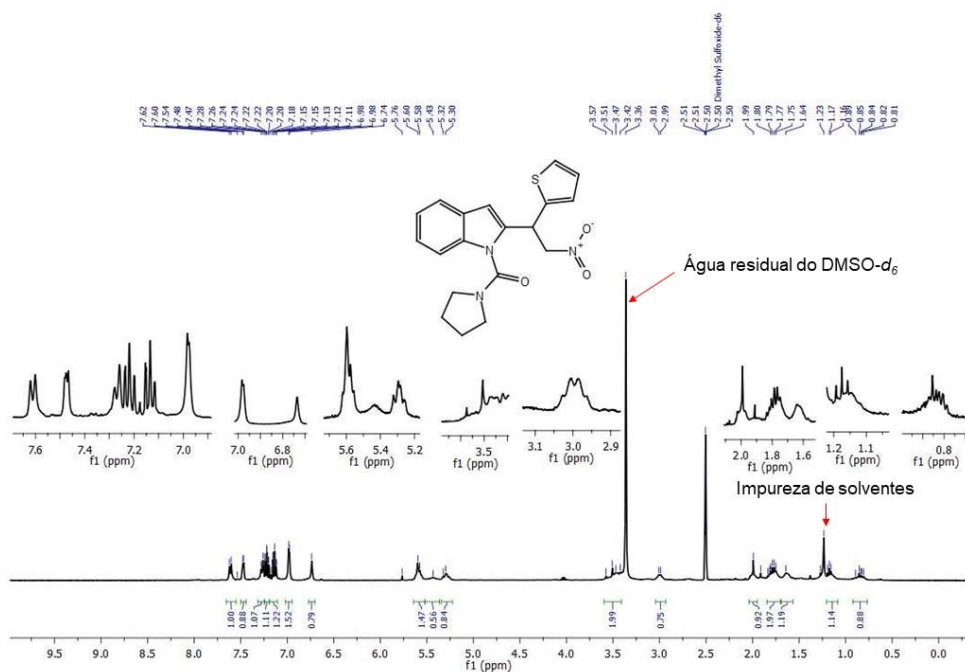


FIGURA A. 98. RMN  $^1\text{H}$  do composto **40n** em  $\text{DMSO-d}_6$ , a 400 MHz.

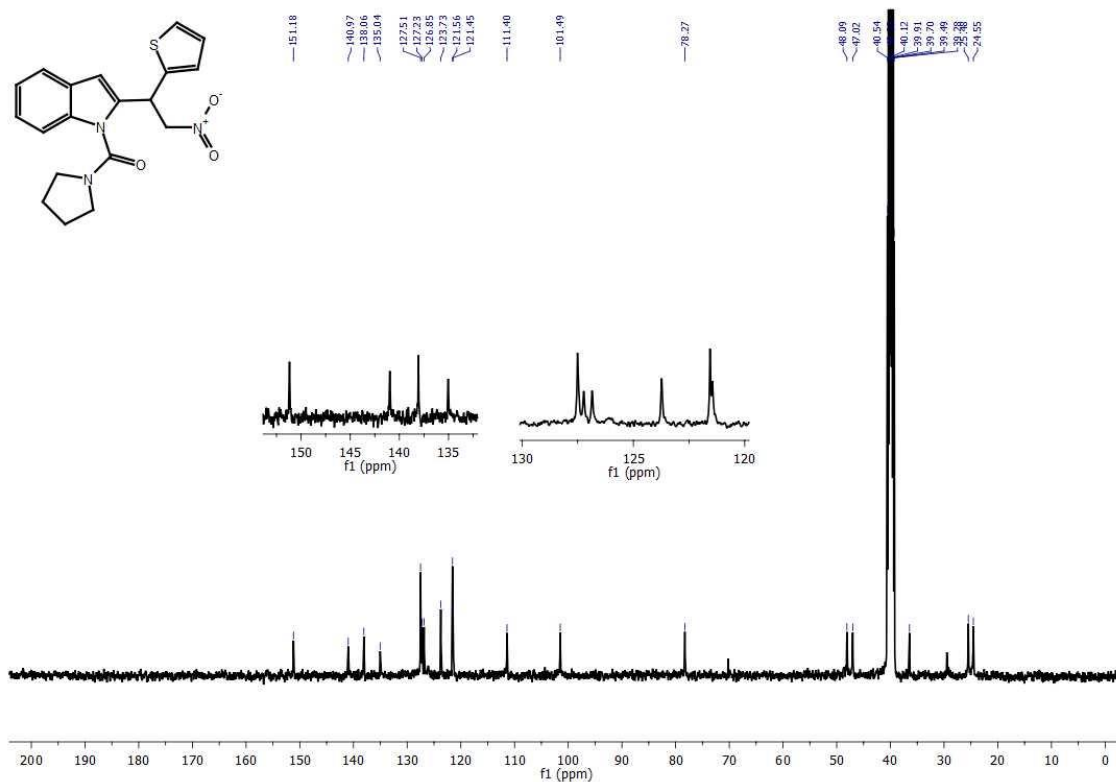


FIGURA A. 99. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **40n** em DMSO- $d_6$ , a 100 MHz.

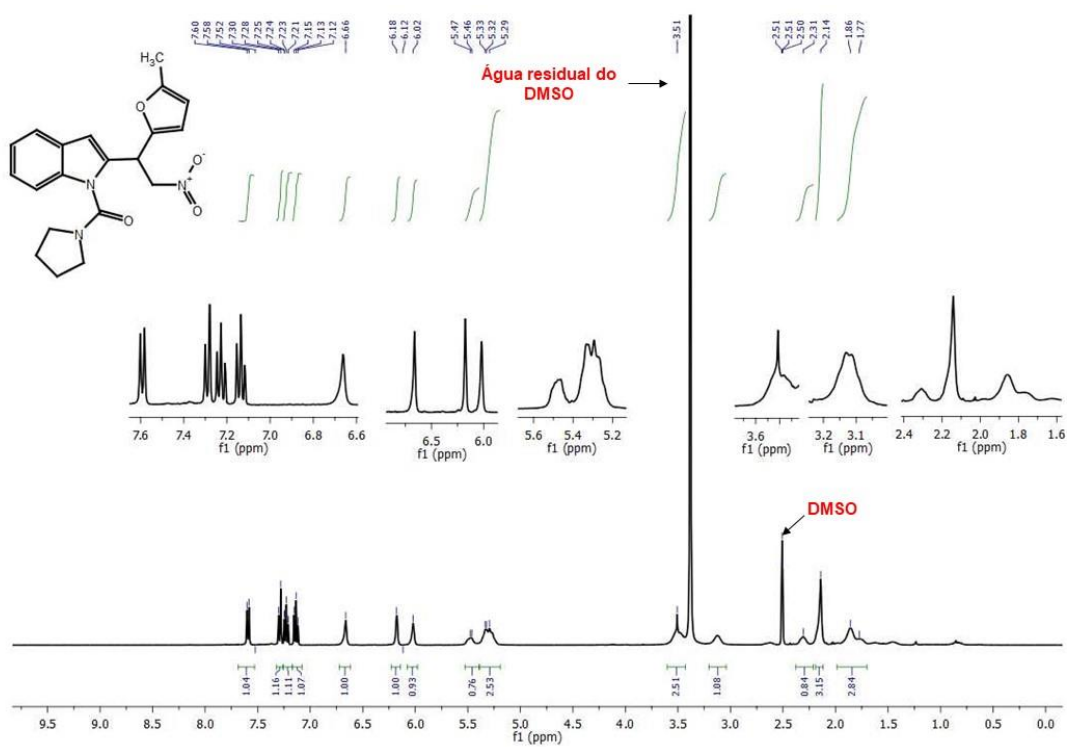


FIGURA A. 100. RMN  $^1\text{H}$  do composto **40o** em DMSO- $d_6$ , a 400 MHz.

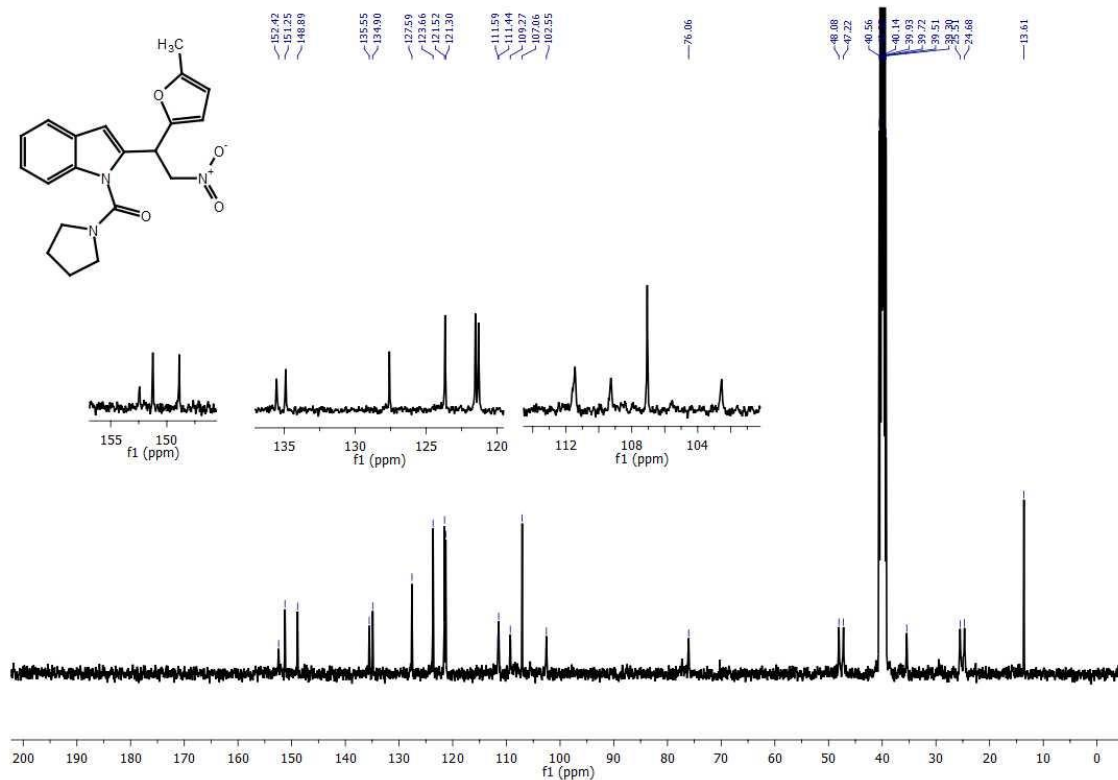


FIGURA A. 101. RMN <sup>13</sup>C do composto **40o** em DMSO-d<sub>6</sub>, a 100 MHz.

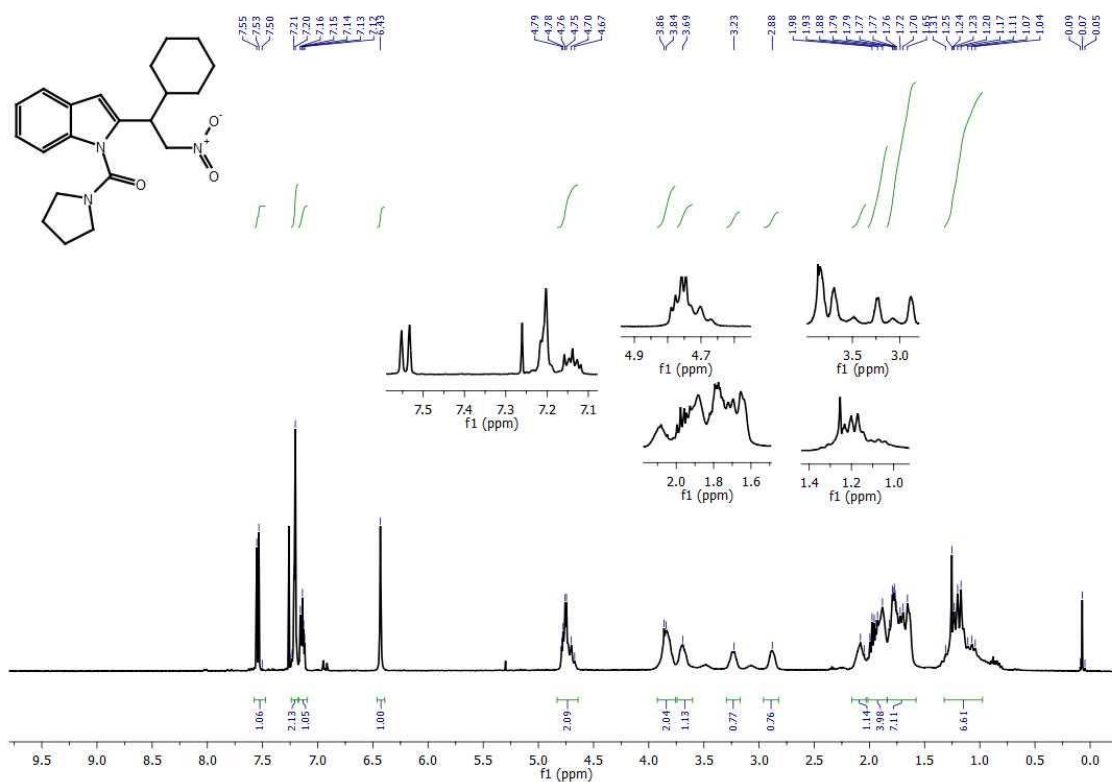


FIGURA A. 102. RMN <sup>1</sup>H do composto **40p** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

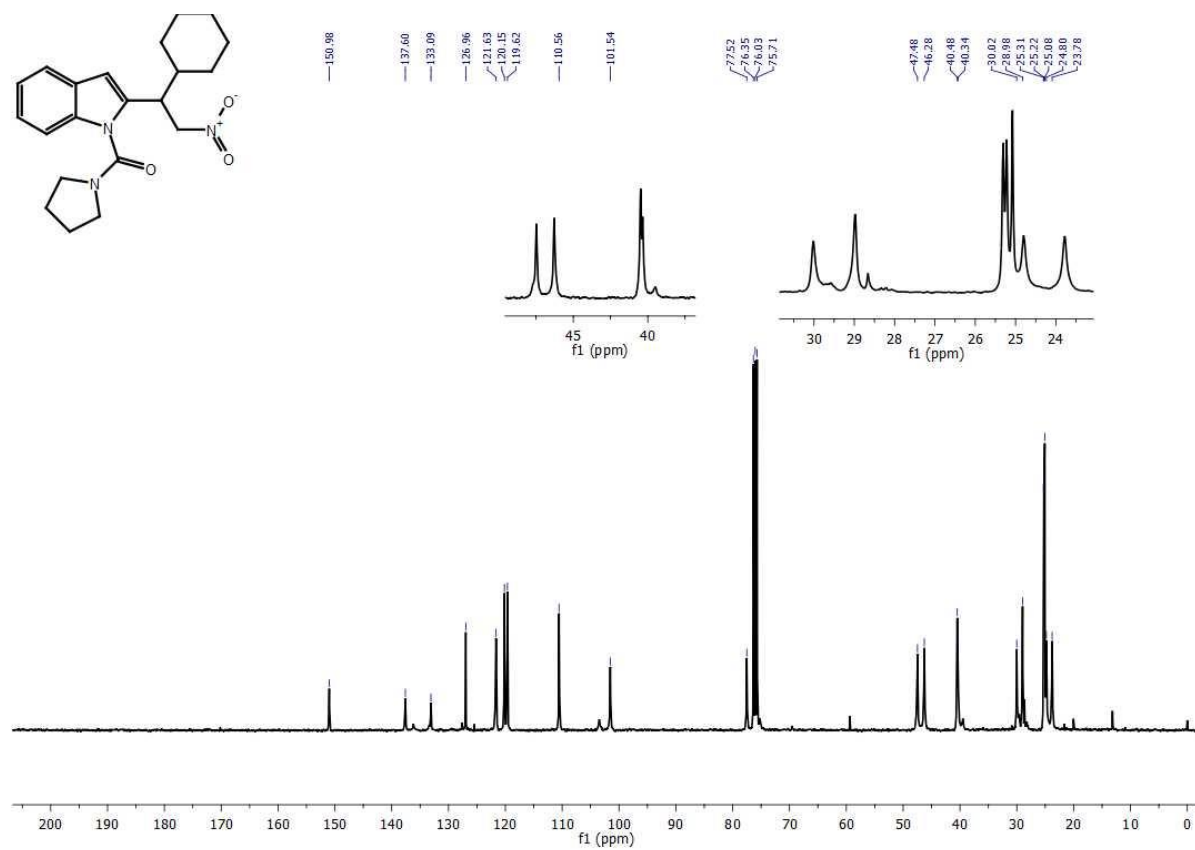


FIGURA A. 103. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **40p** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

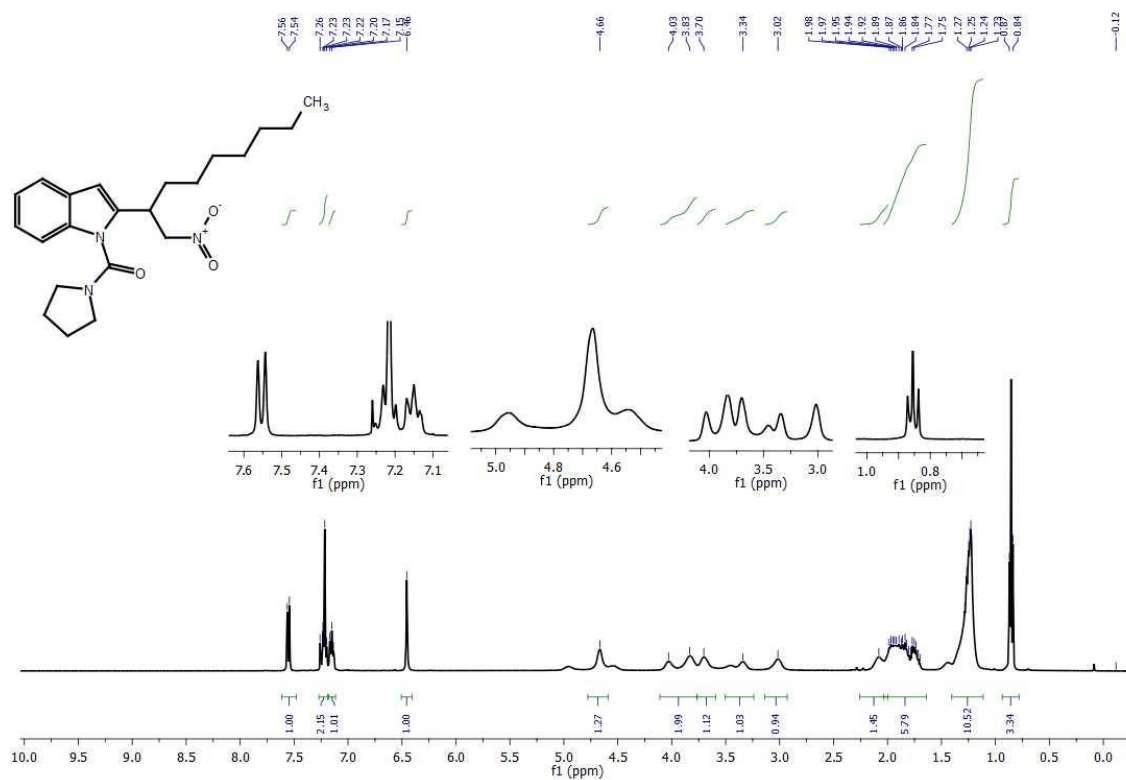


FIGURA A. 104. RMN  $^1\text{H}$  do composto **40q** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

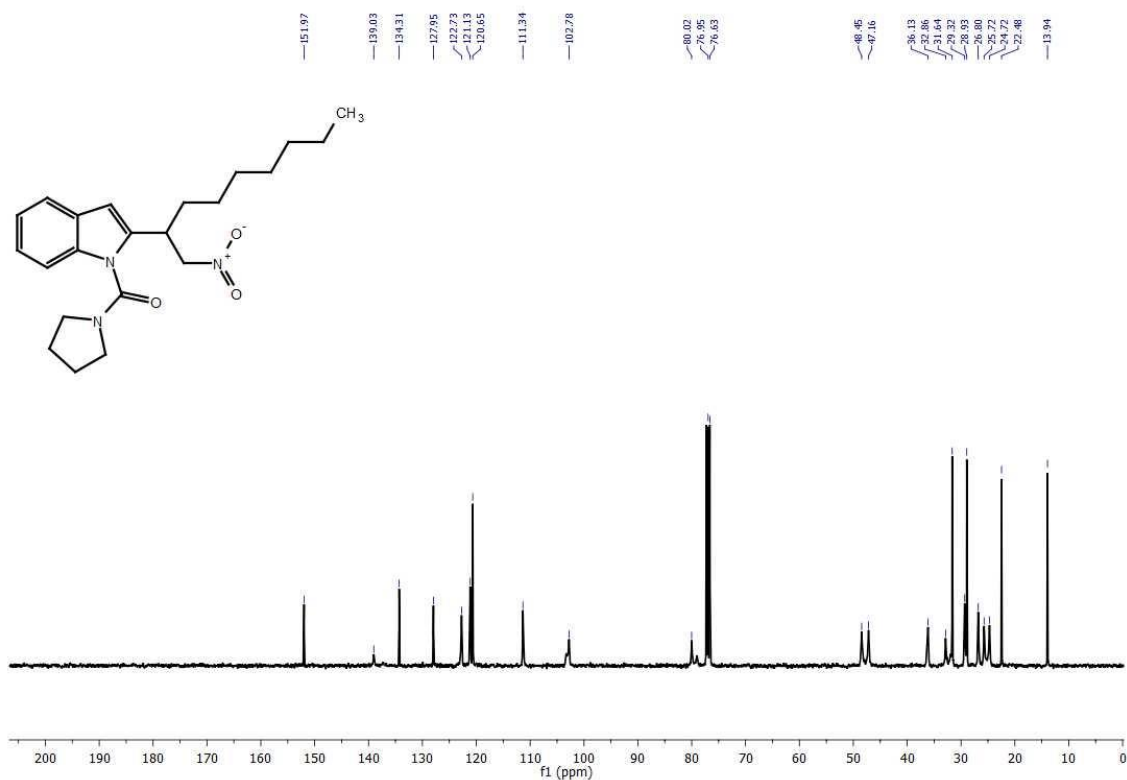


FIGURA A. 105. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **40q** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz

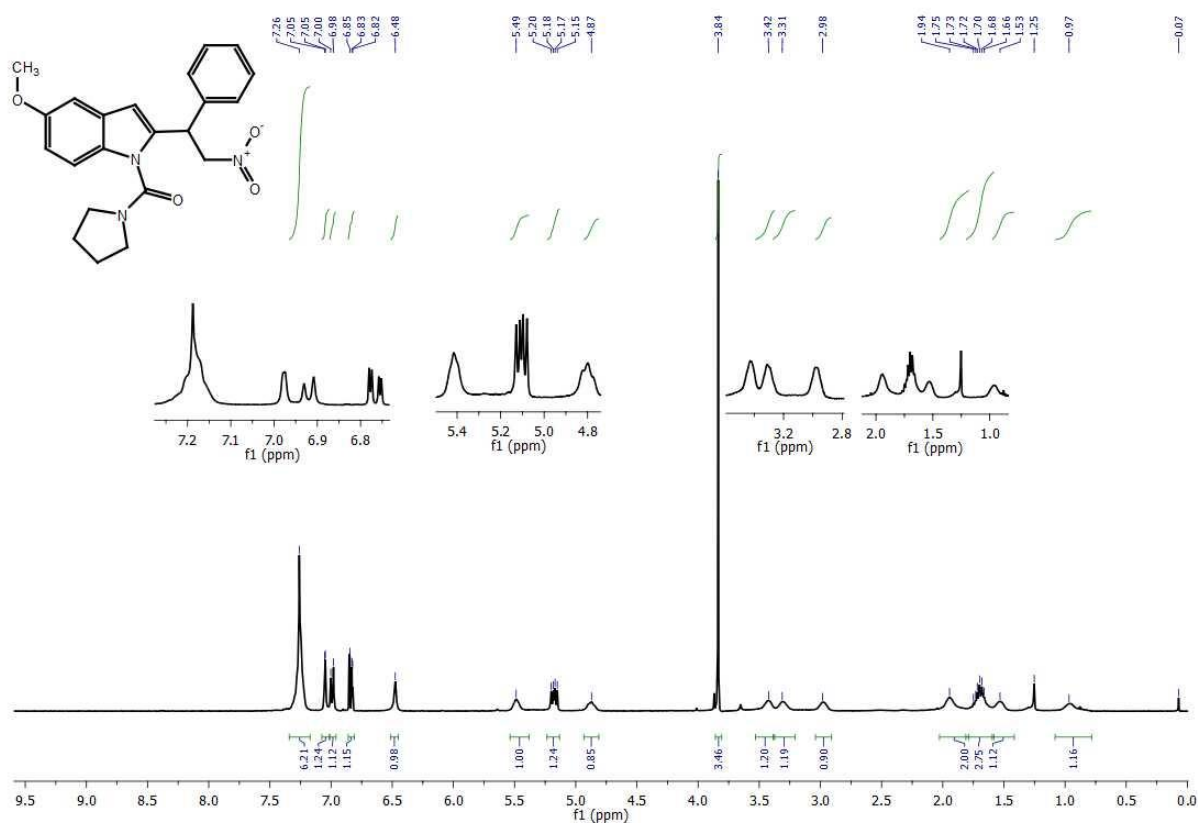


FIGURA A. 106. RMN  $^1\text{H}$  do composto **40r** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.



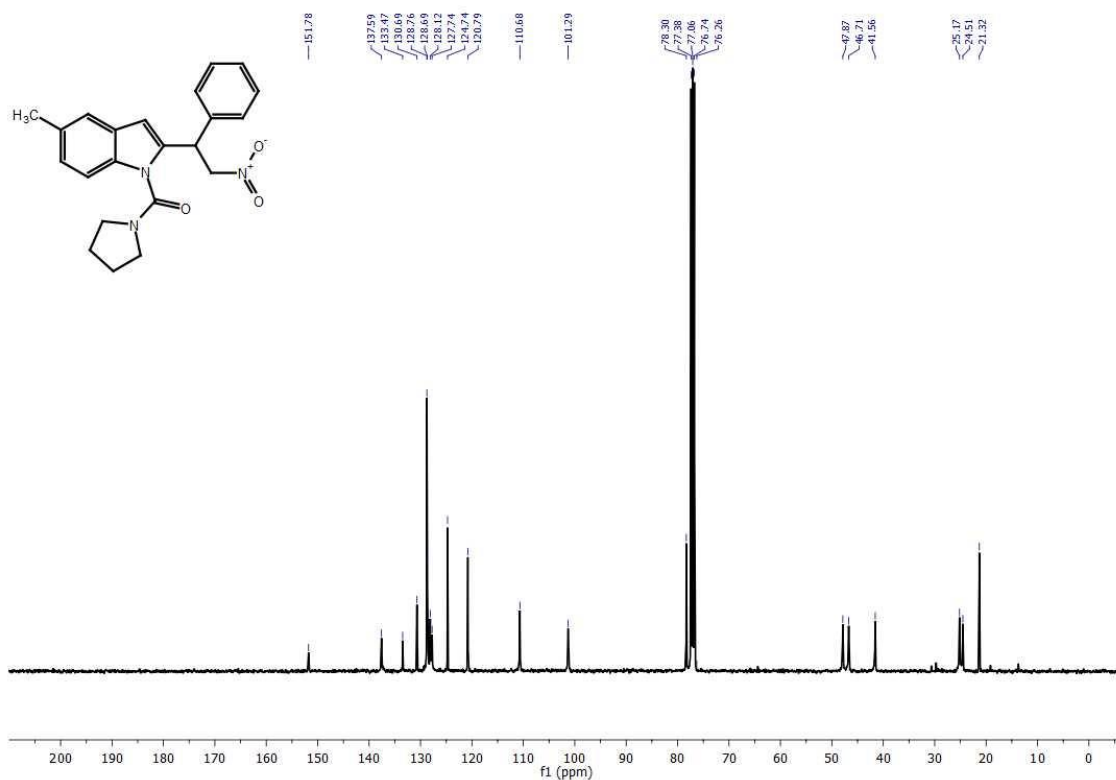


FIGURA A. 109. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **40s** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

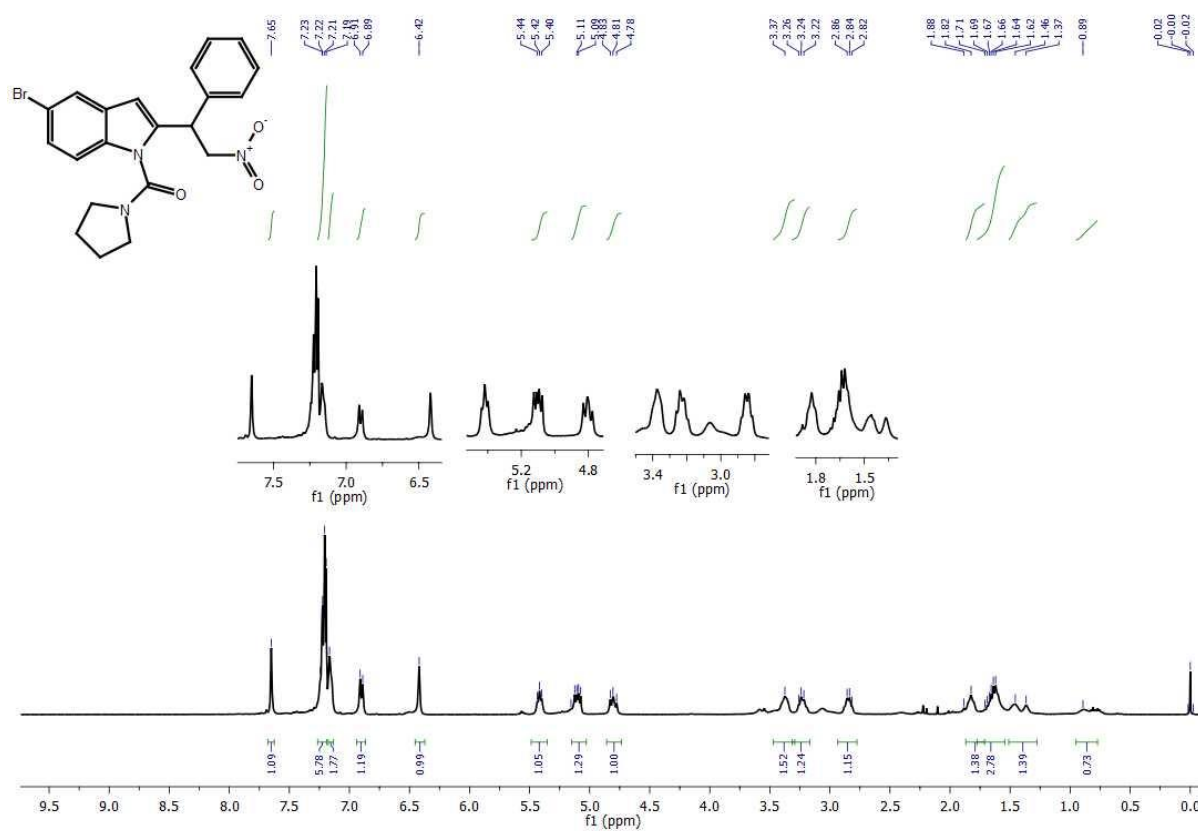


FIGURA A. 110. RMN  $^1\text{H}$  do composto **40d** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

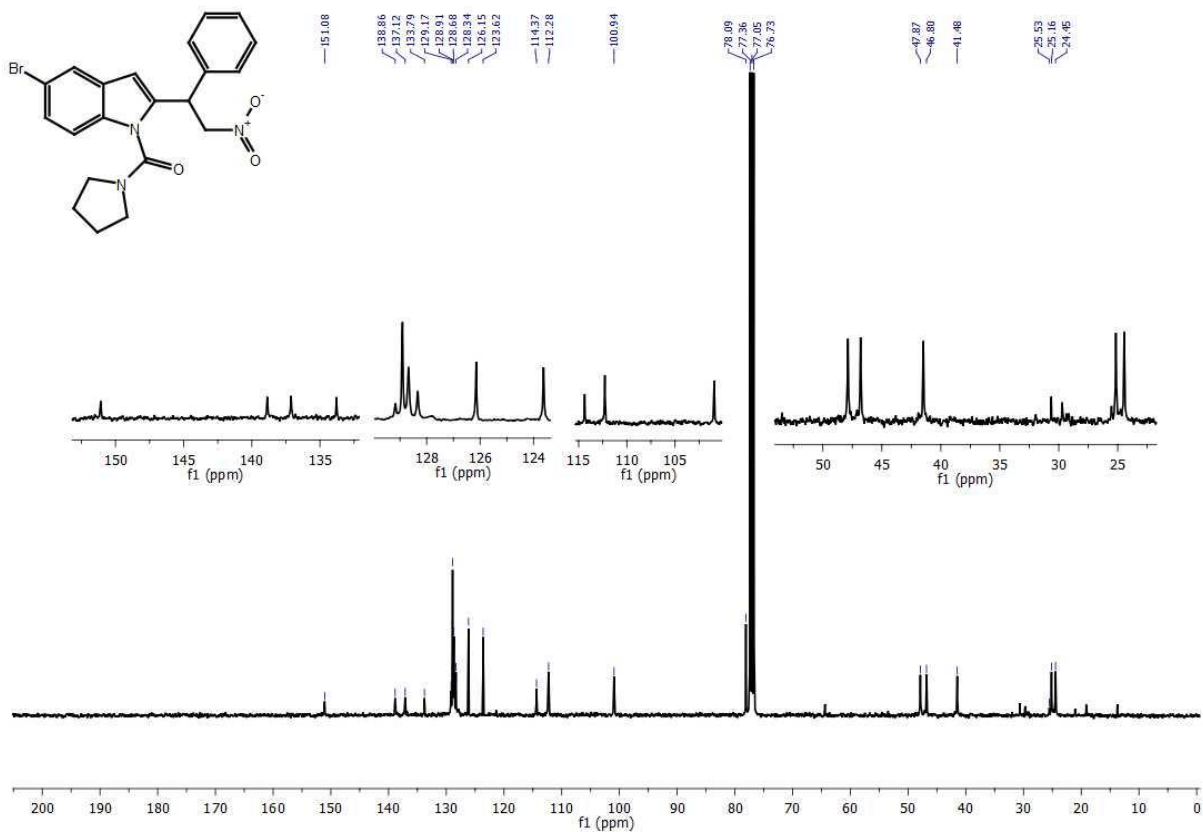


FIGURA A. 111. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **40t** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

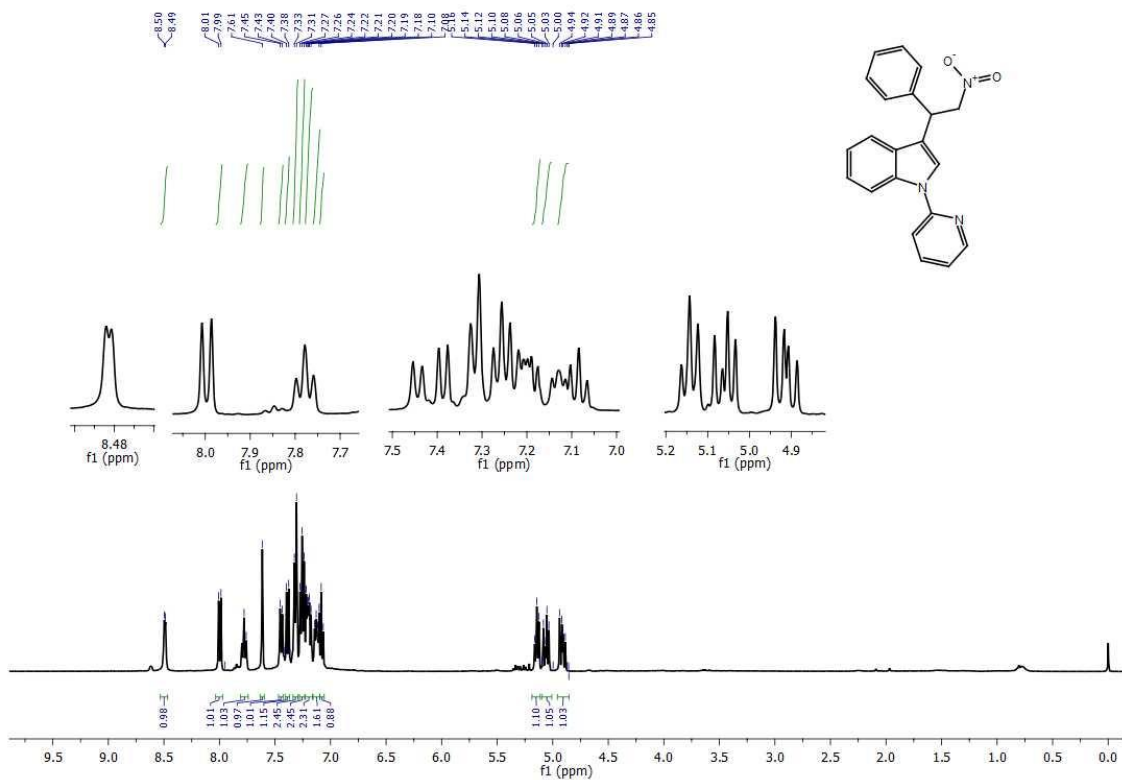


FIGURA A. 112. RMN  $^1\text{H}$  do composto **41a** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

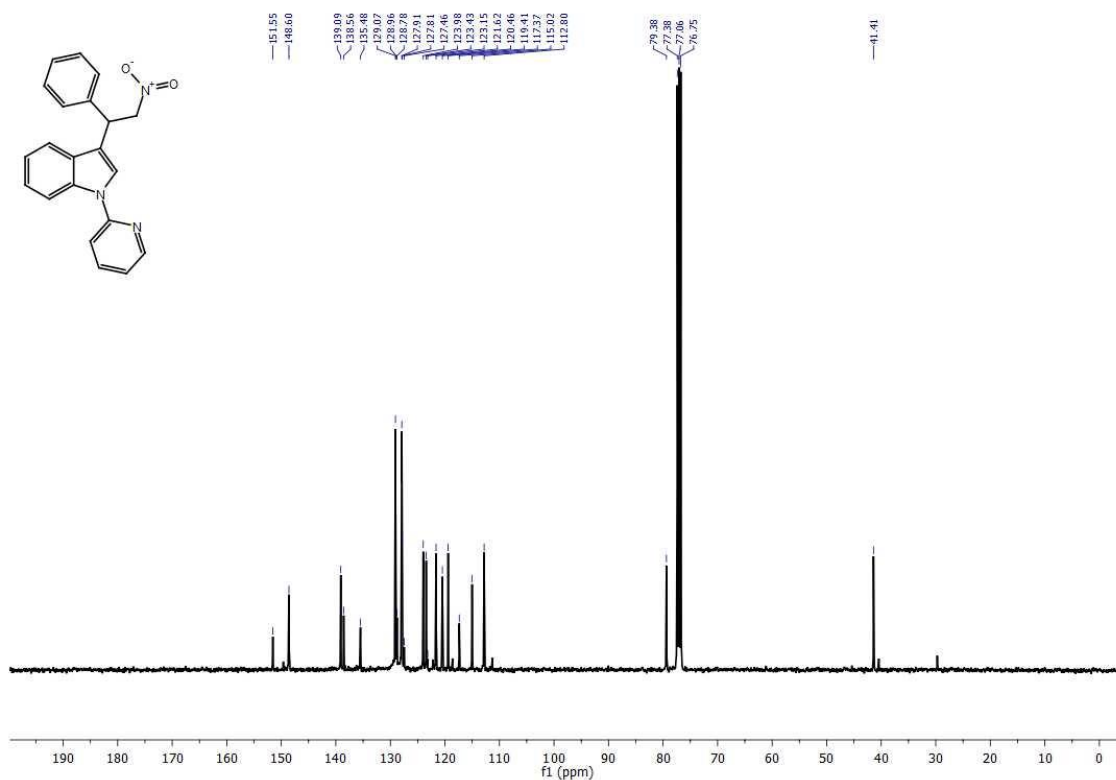


FIGURA A. 113. RMN <sup>13</sup>C do composto **41a** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

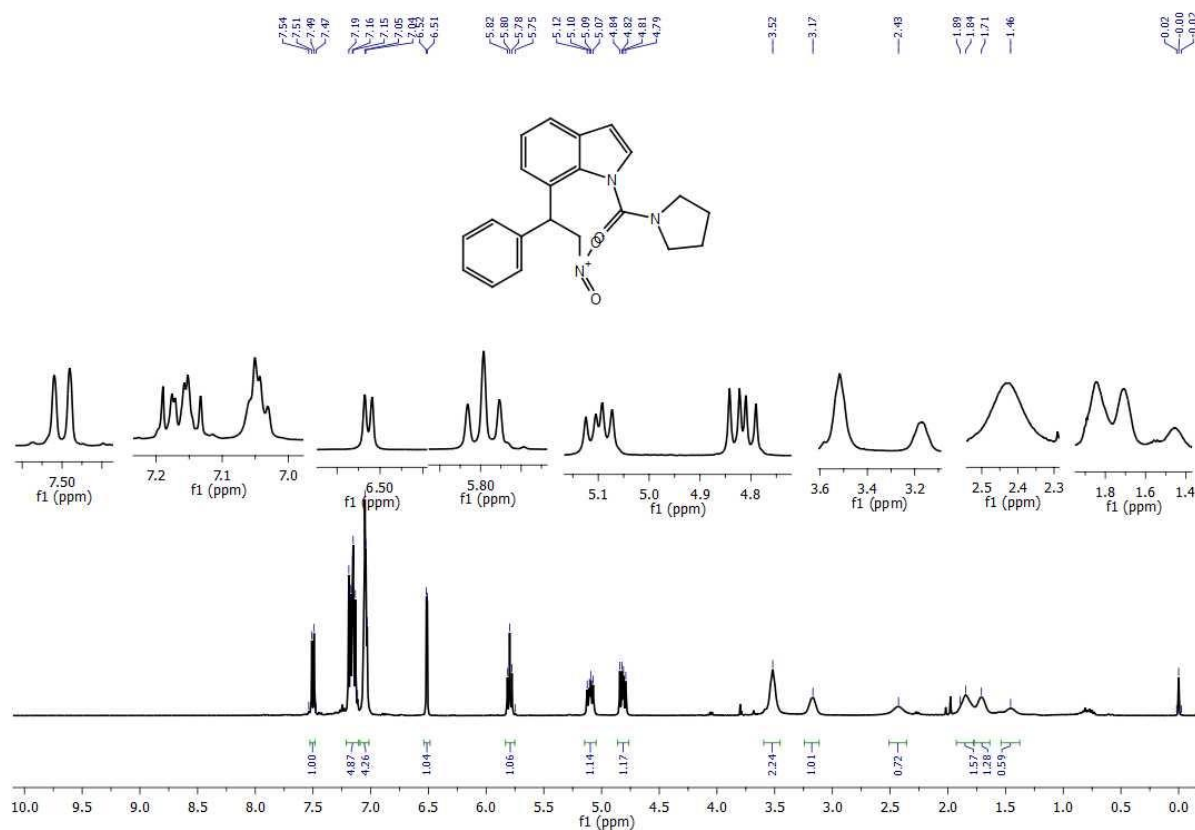


FIGURA A. 114. RMN <sup>1</sup>H do composto **43** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz.

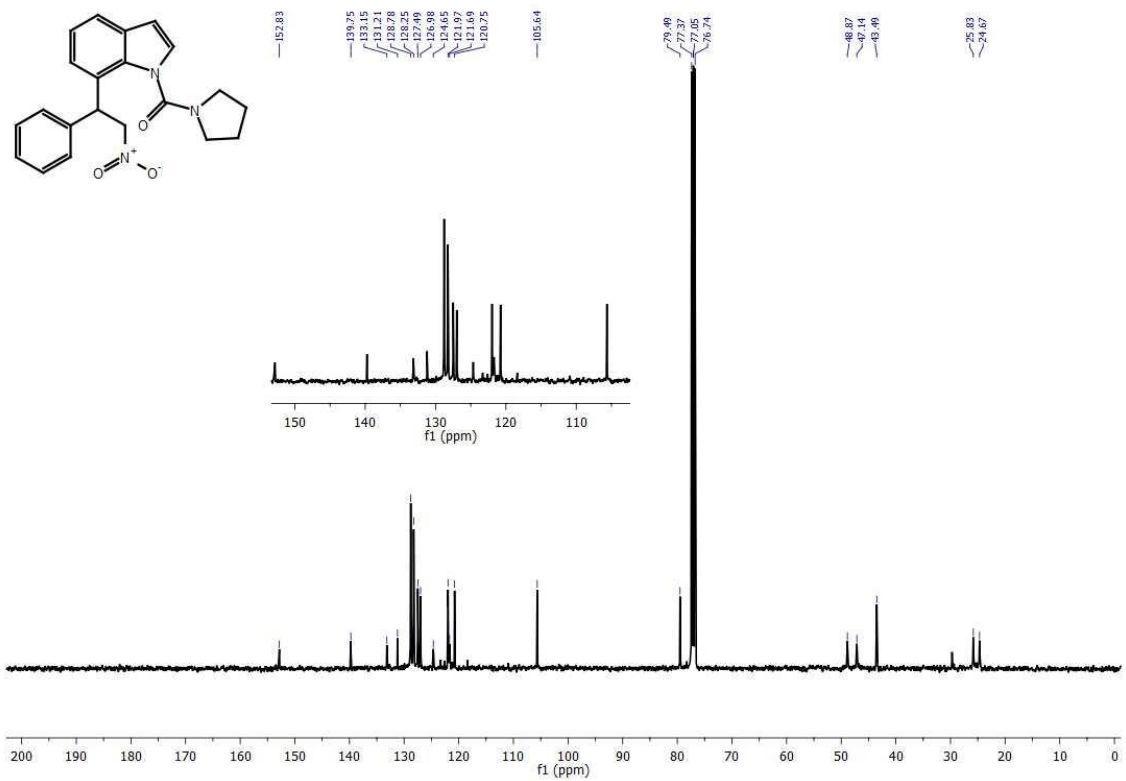


FIGURA A. 115. RMN <sup>13</sup>C do composto **43** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

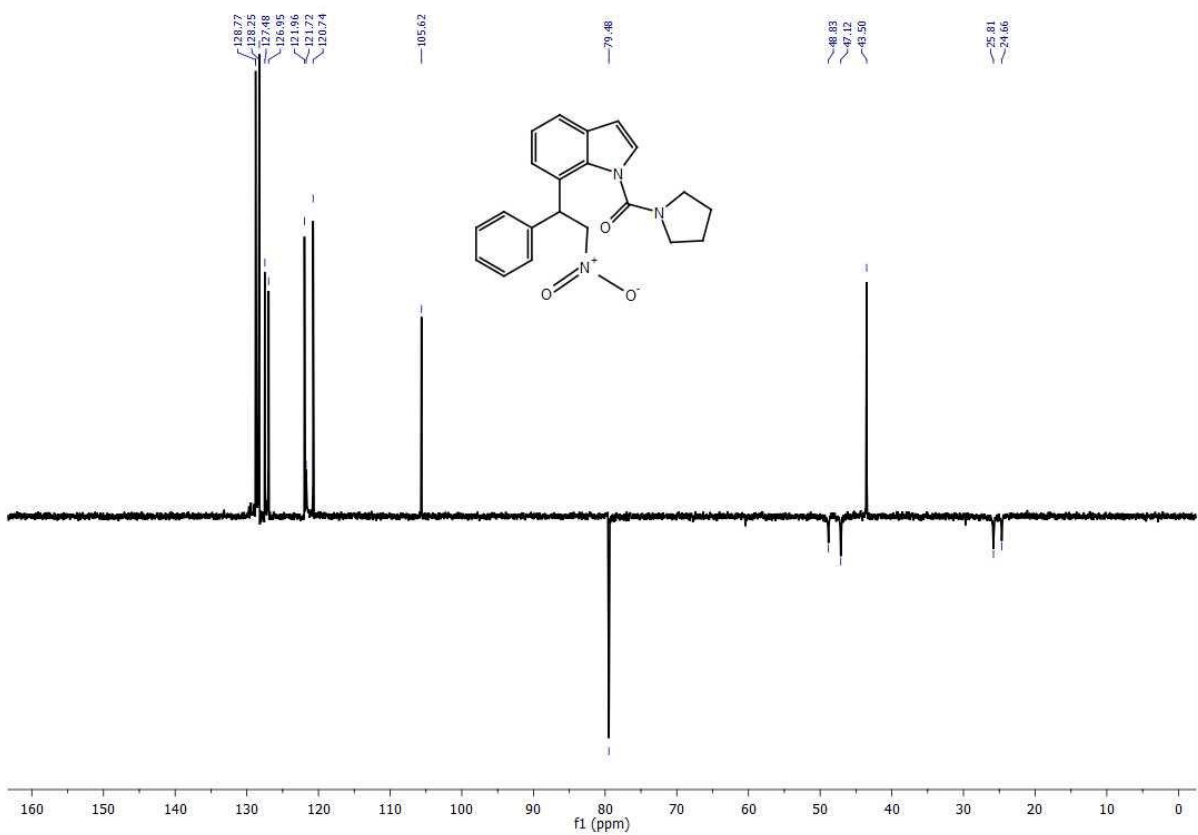


FIGURA A. 116. DEPT135 do composto **43** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz.

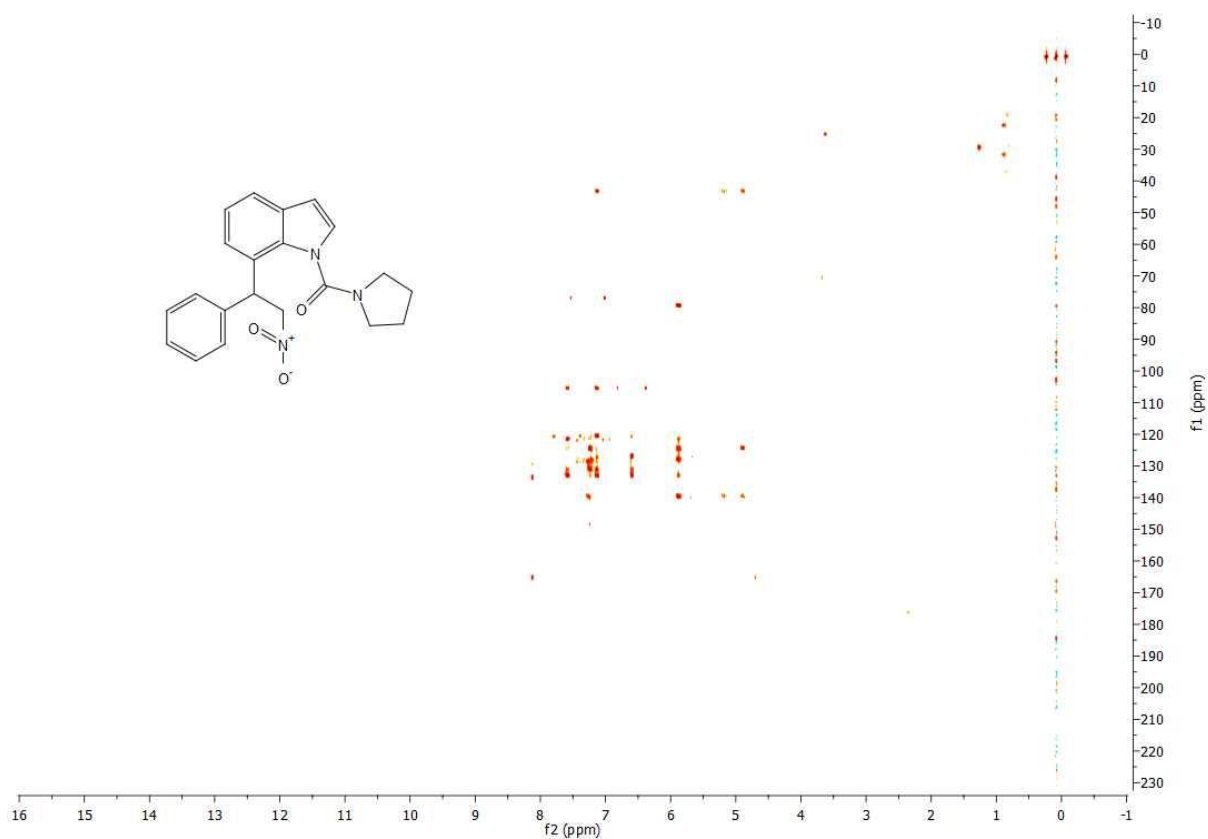


FIGURA A. 117. Mapa de correlações de HMBC para o composto **43**.

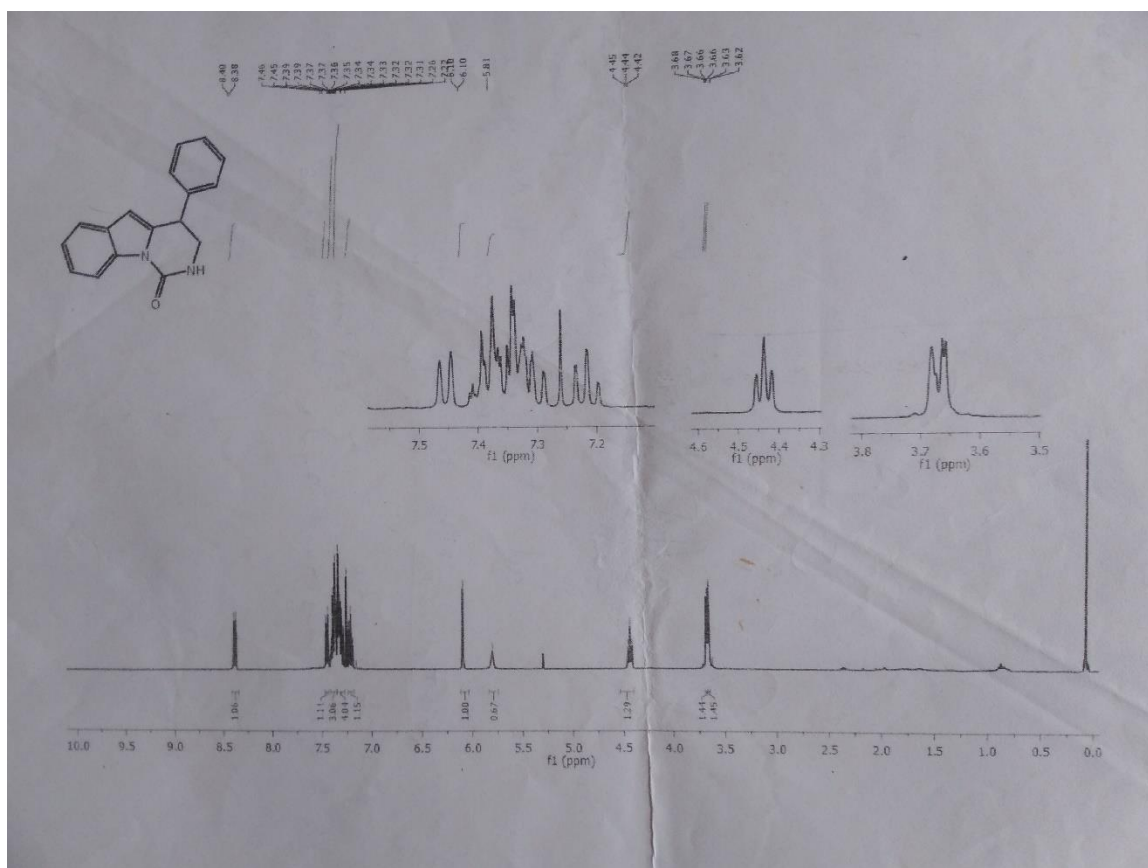


FIGURA A. 118. Espectro de <sup>1</sup>H do subproduto de redução da amina **50a** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

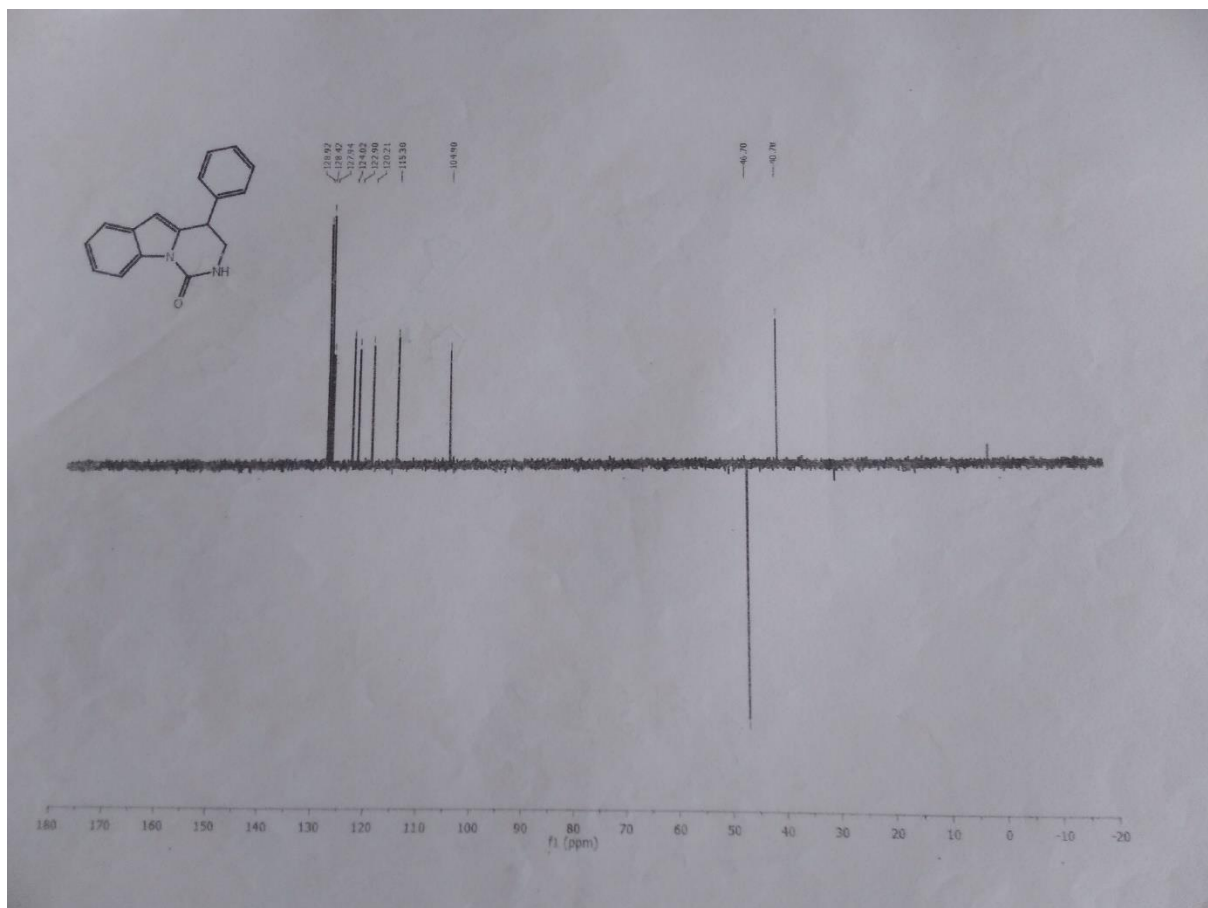


FIGURA A. 119. DEPT135 do subproduto de redução da amina **50a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

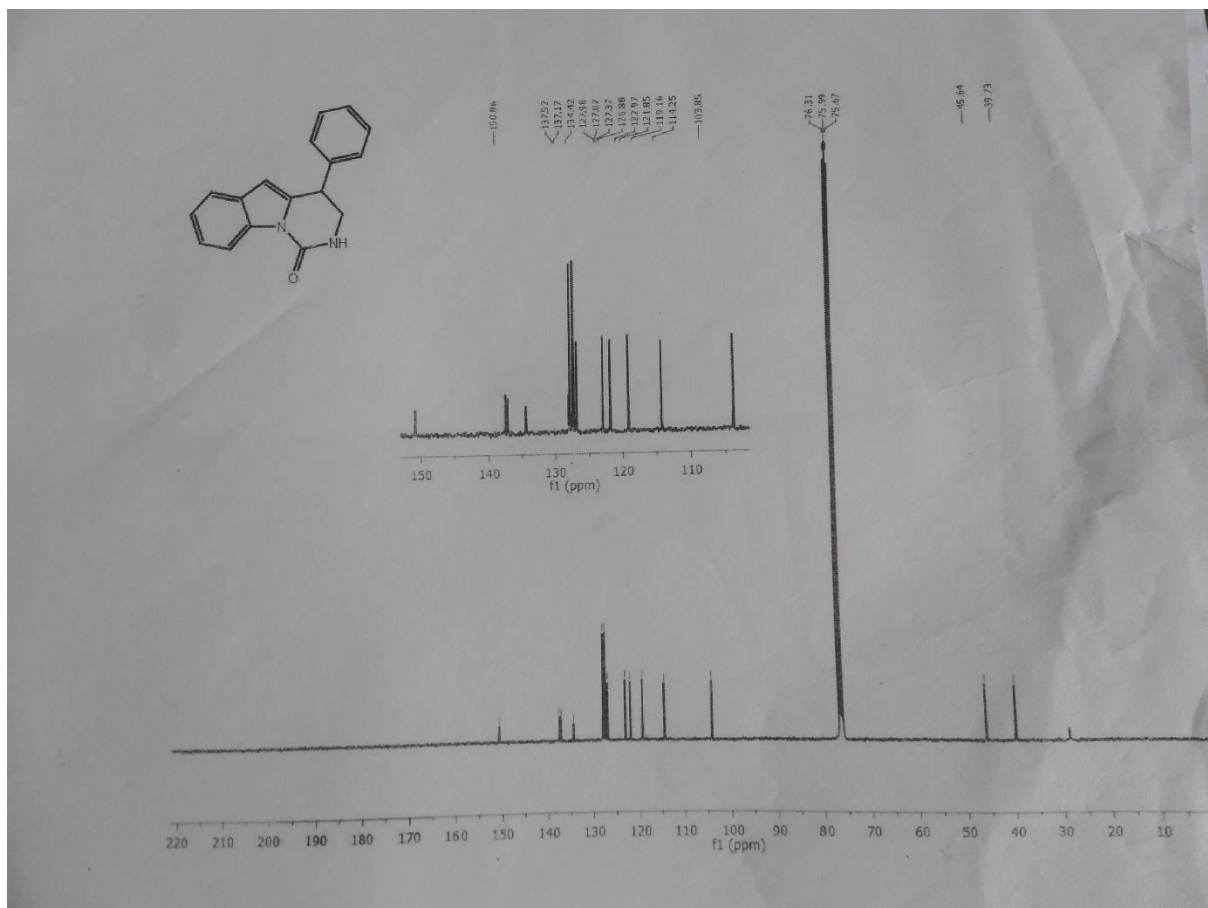


FIGURA A. 120. DEPT135 do subproduto de redução da amina **50a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

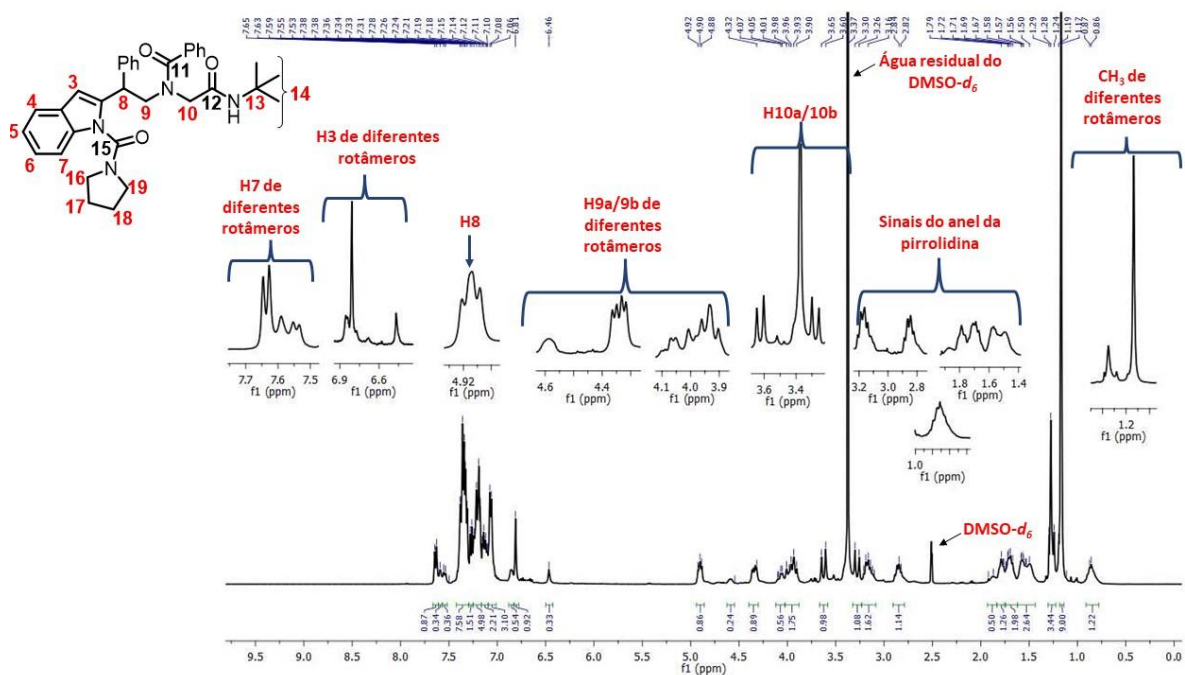


FIGURA A. 121. RMN  $^1\text{H}$  de **58a** ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz, mistura de rotâmeros).

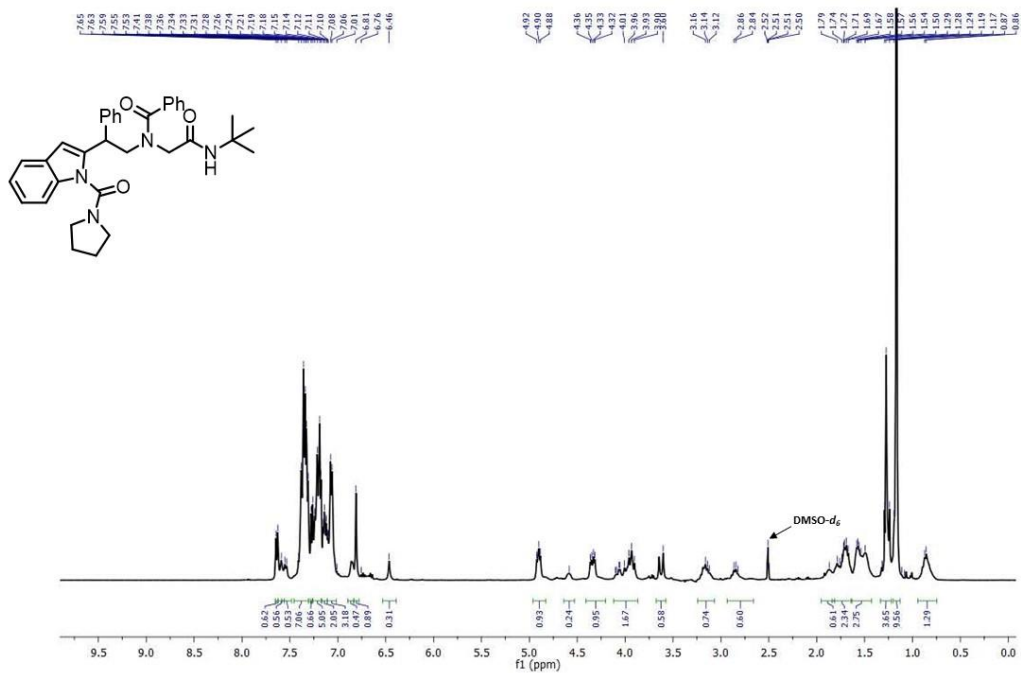


FIGURA A. 122. RMN  $^1\text{H}$  de **58a** com supressão de sinal de água (DMSO- $d_6$ , 400 MHz, mistura de rotâmeros).

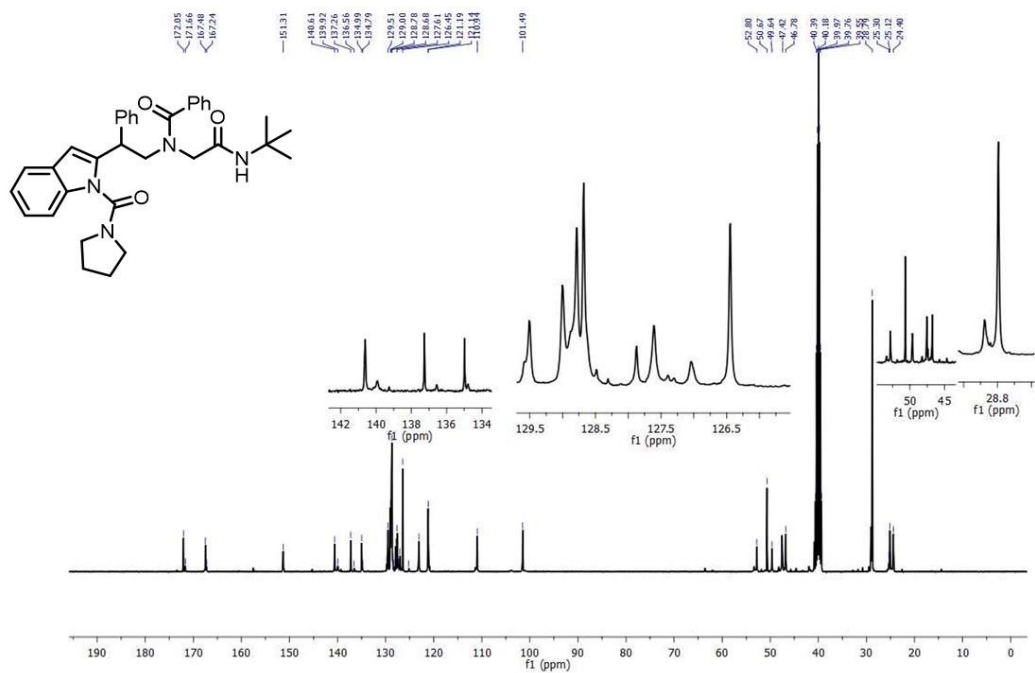


FIGURA A. 123. RMN  $^{13}\text{C}$  de **58a** (DMSO- $d_6$ , 100 MHz, mistura de rotâmeros).

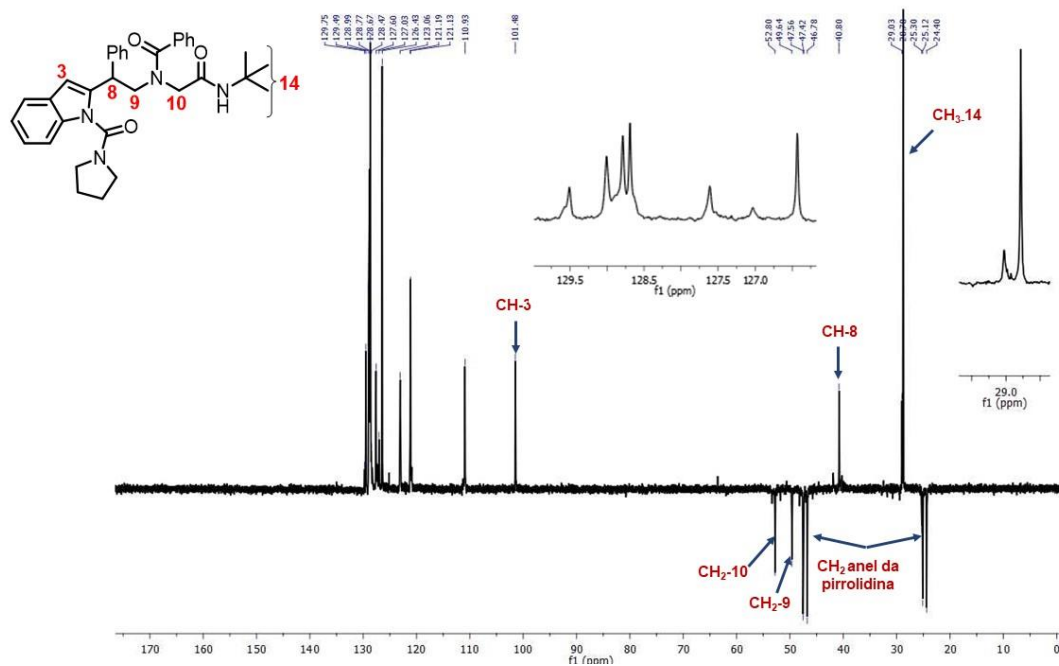


FIGURA A. 124. DEPT135  $^{13}\text{C}$  de **58a** (mistura de rotâmeros, DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

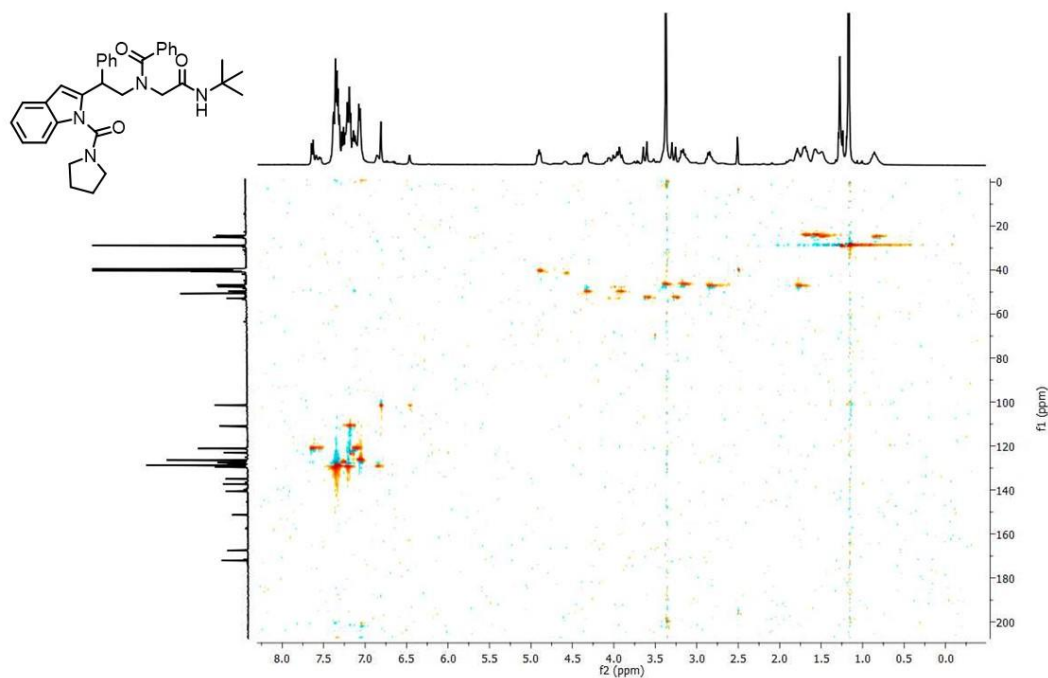


FIGURA A. 125. Mapa de correlação de HSQC para **58a** (mistura de rotâmeros, 400 e 100 MHz, DMSO- $d_6$ ).

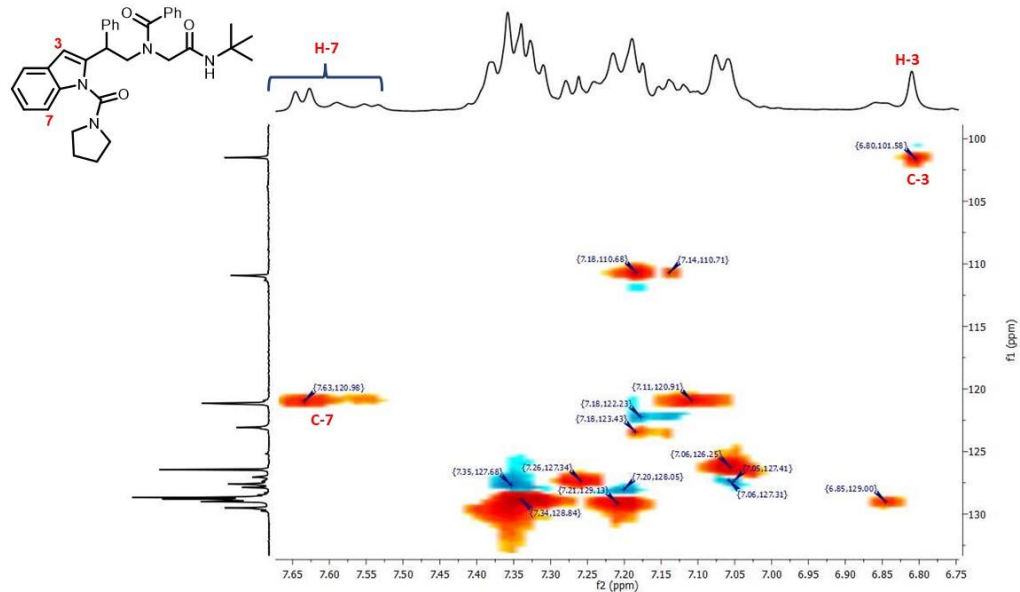


FIGURA A. 126. Experimento HSQC para **58a** destacando C3 e C7 (mistura de rotâmeros, 400 e 100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

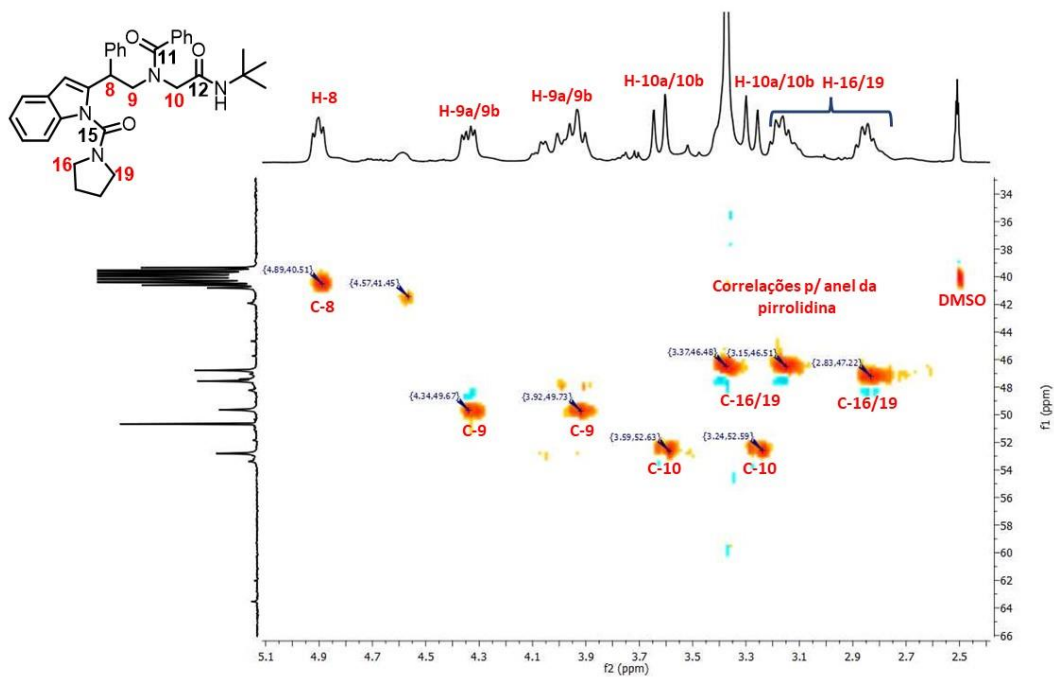


FIGURA A. 127. Experimento de HSQC para **58a** destacando C8-C10 e C16-C19 (mistura de rotâmeros, 400 e 100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

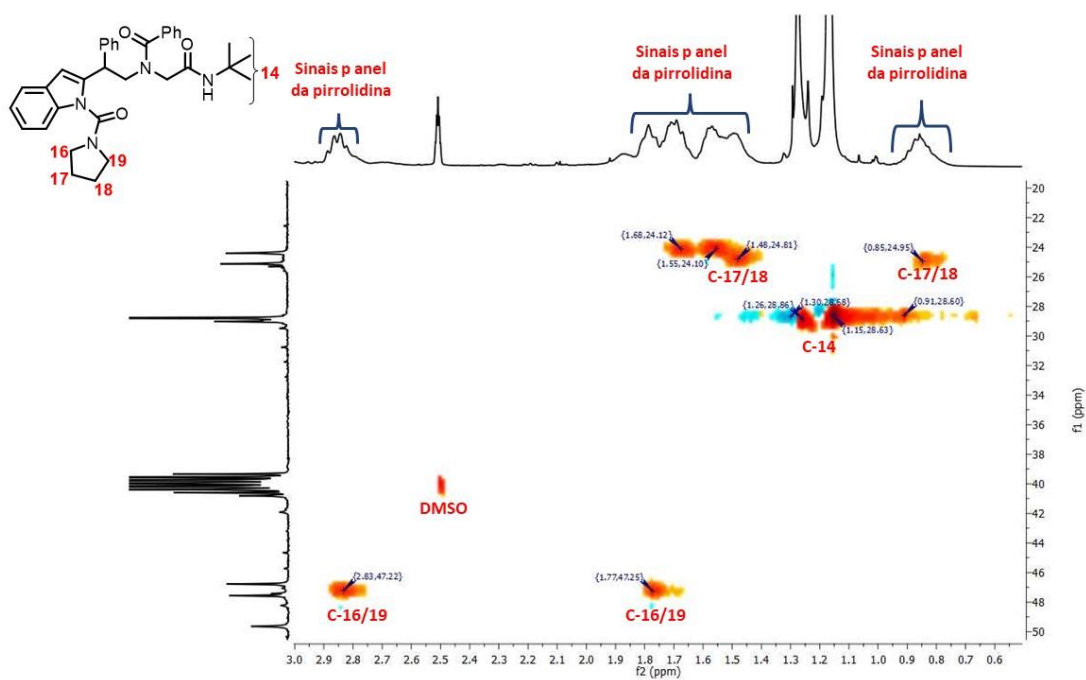


FIGURA A. 128. Experimento HSQC para **58a** destacando o anel da pirrolidina (mistura de rotâmeros, 400 e 100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

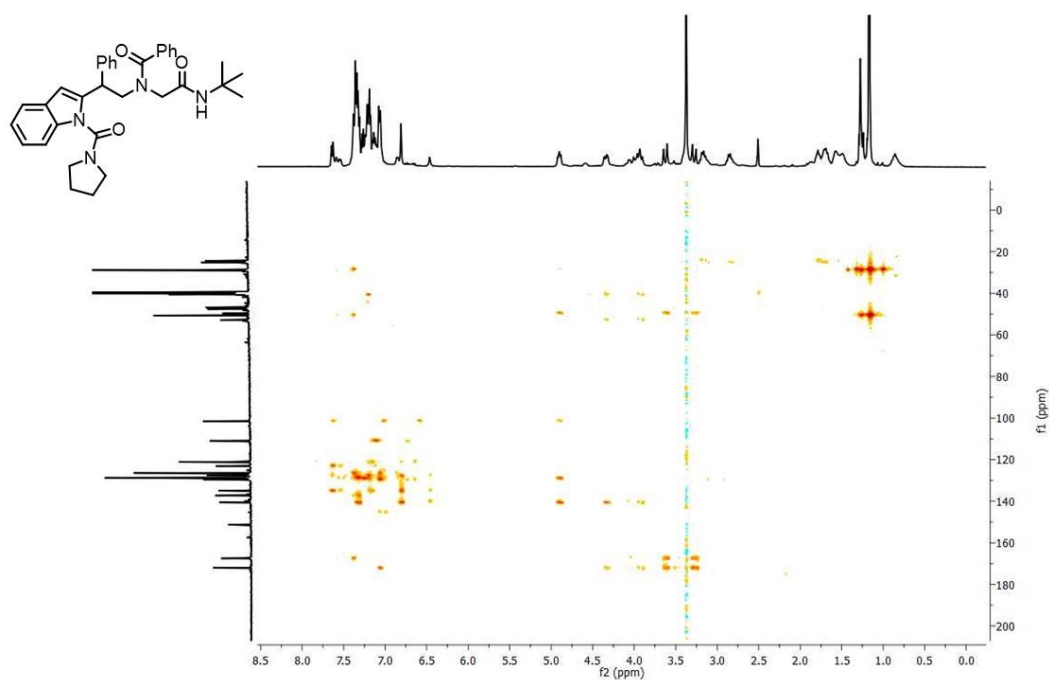


FIGURA A. 129. Mapa de correlações de HMBC de **58a** (mistura de rotâmeros 400 e 100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

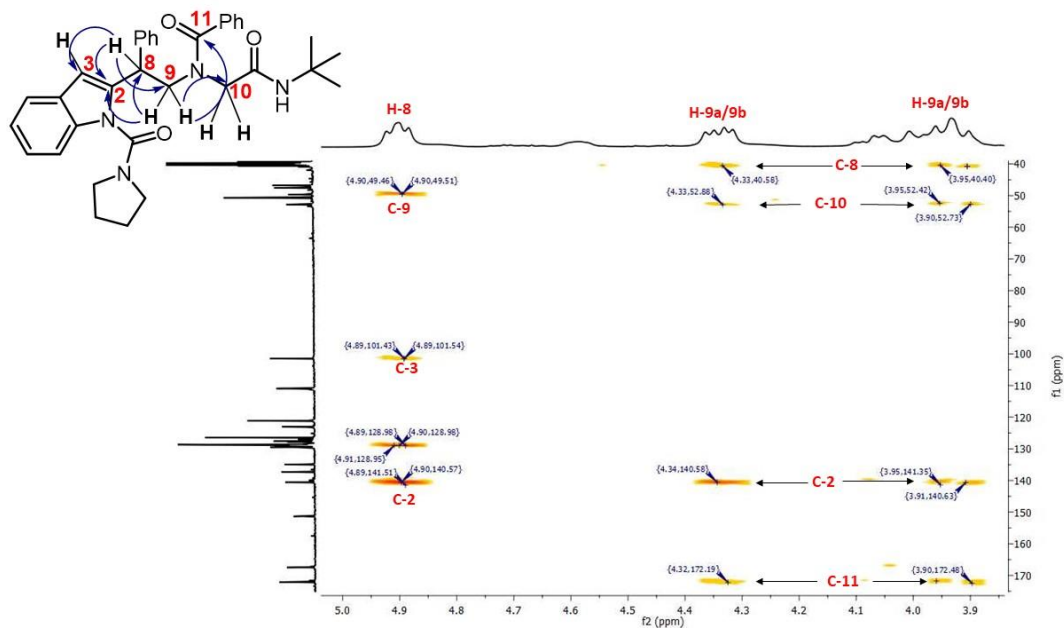


FIGURA A. 130. Experimento HMBC para **58a** destacando C2, C3 e C8-C11 (mistura de rotâmeros, 400 e 100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

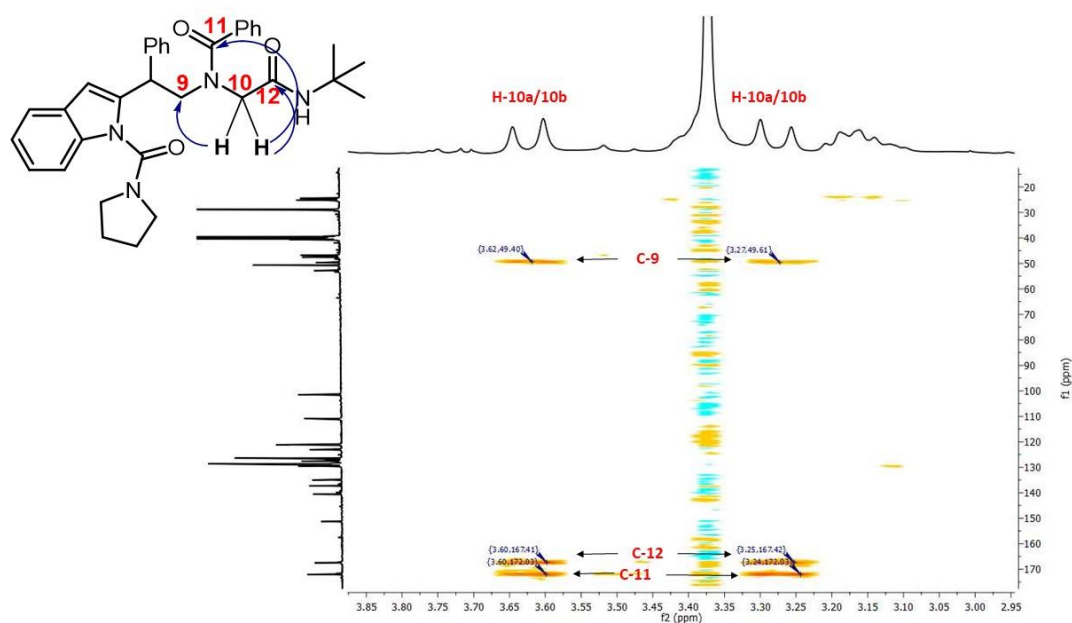


FIGURA A. 131. Experimento HMBC para **58a** destacando C9-C12 (mistura de rotâmeros, 400 e 100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

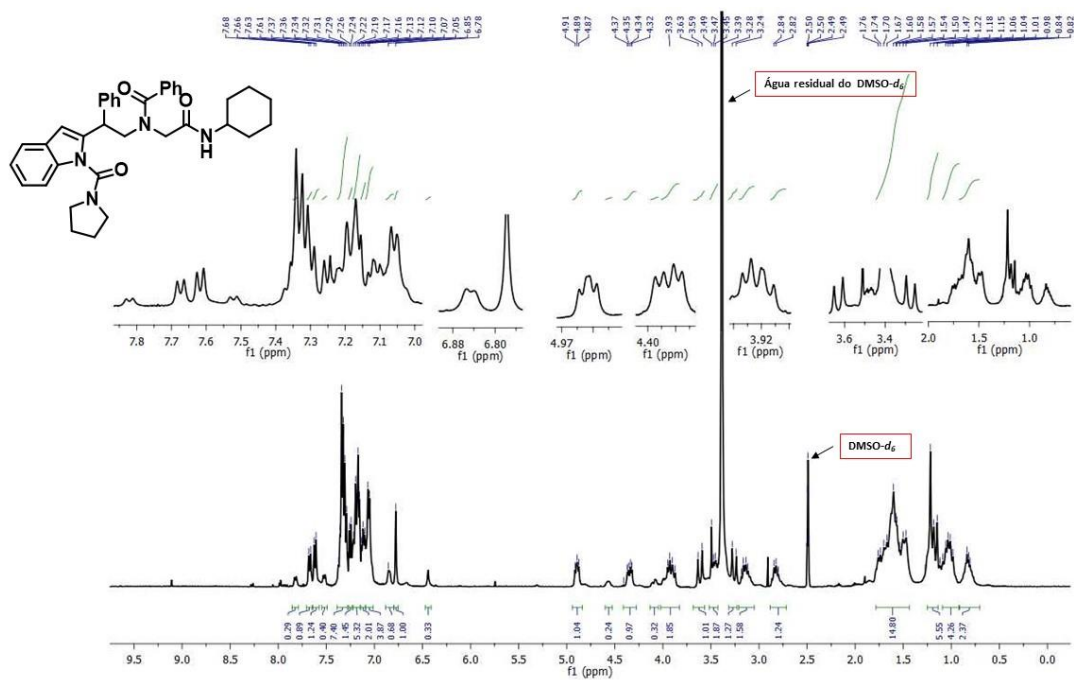


FIGURA A. 132. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) de **58b** (mistura de rotâmeros).

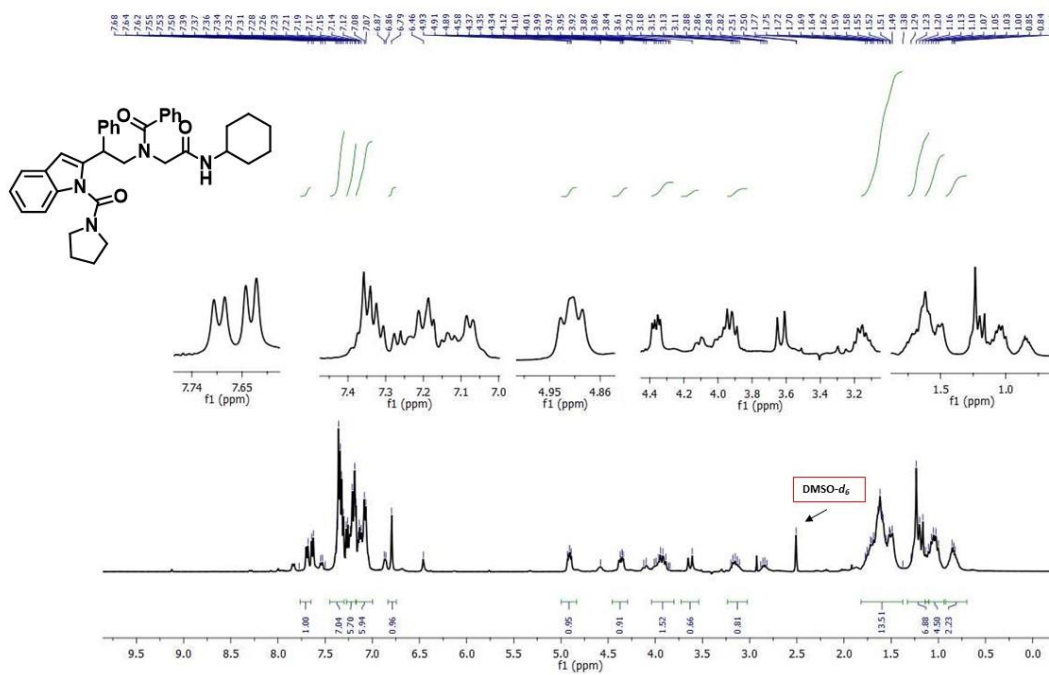


FIGURA A. 133. RMN  $^1\text{H}$  com supressão de água (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) de **58b** (mistura de rotâmeros).



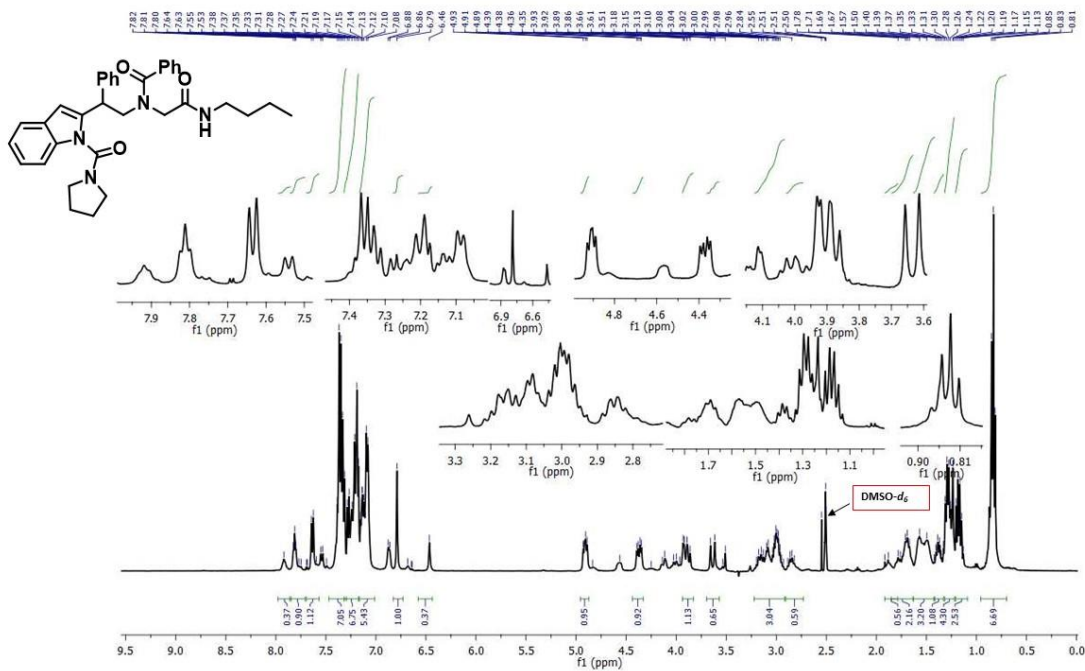


FIGURA A. 136. RMN <sup>1</sup>H de **58c** com supressão de água (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz, mistura de rotâmeros) a 25°C.

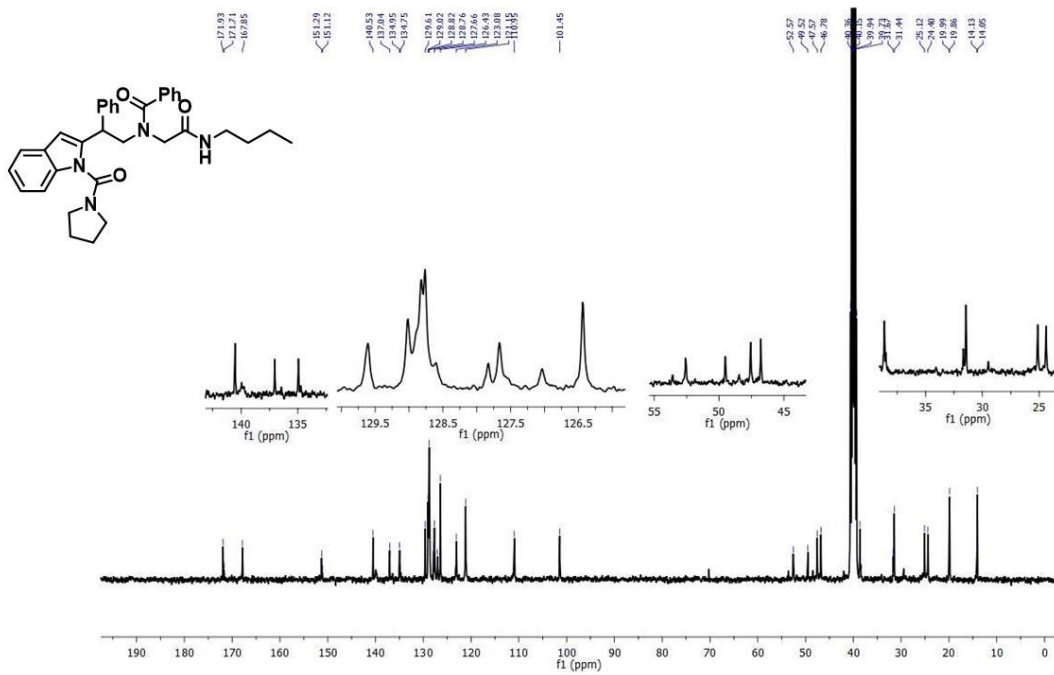


FIGURA A. 137. RMN <sup>13</sup>C de **58c** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz, mistura de rotâmeros).

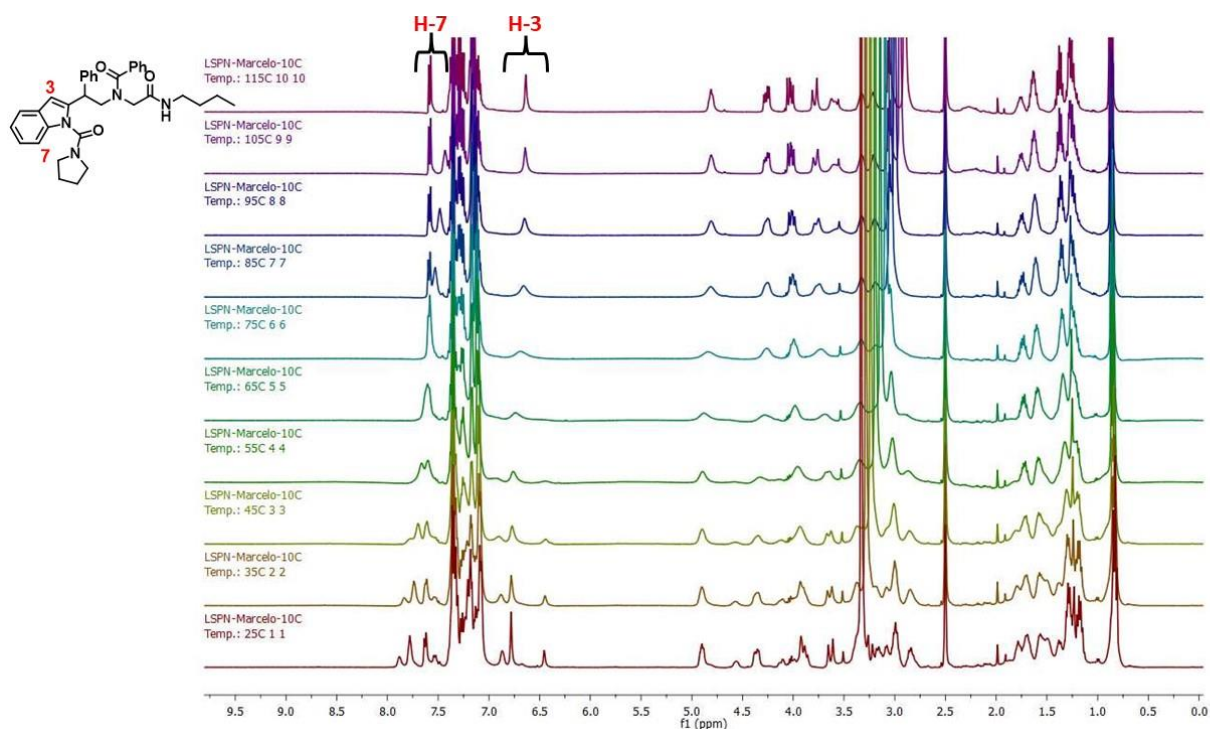


FIGURA A. 138. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz) com variação de temperatura ( $25^\circ$  -  $115^\circ\text{C}$ ) para **58c** (mistura de rotâmeros).

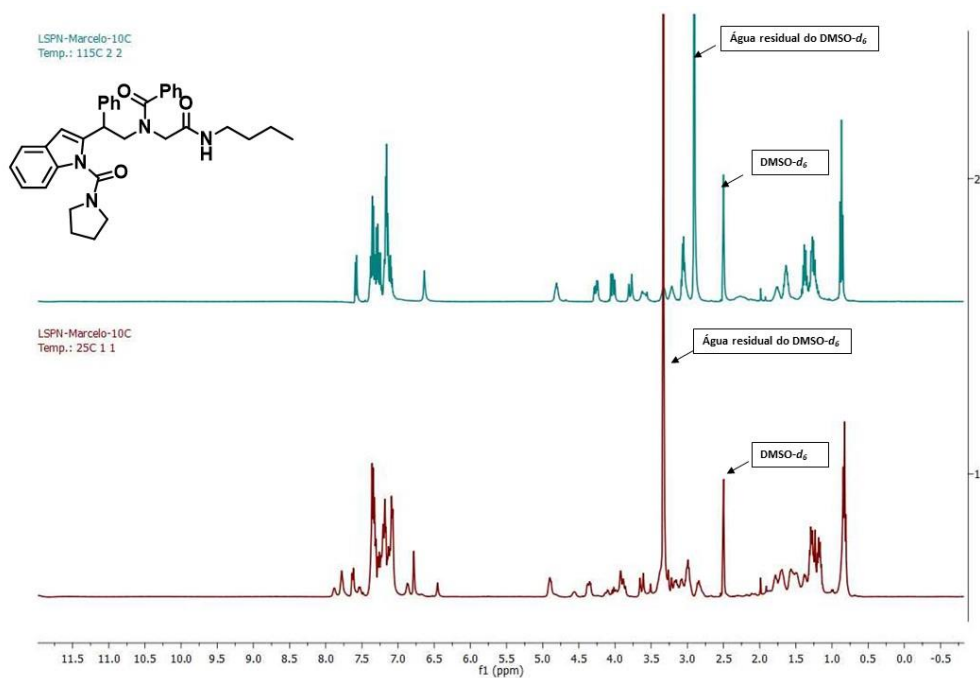


FIGURA A. 139. RMN  $^1\text{H}$  de **58c** (mistura de rotâmeros,  $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz) a 25 e  $115^\circ\text{C}$ .

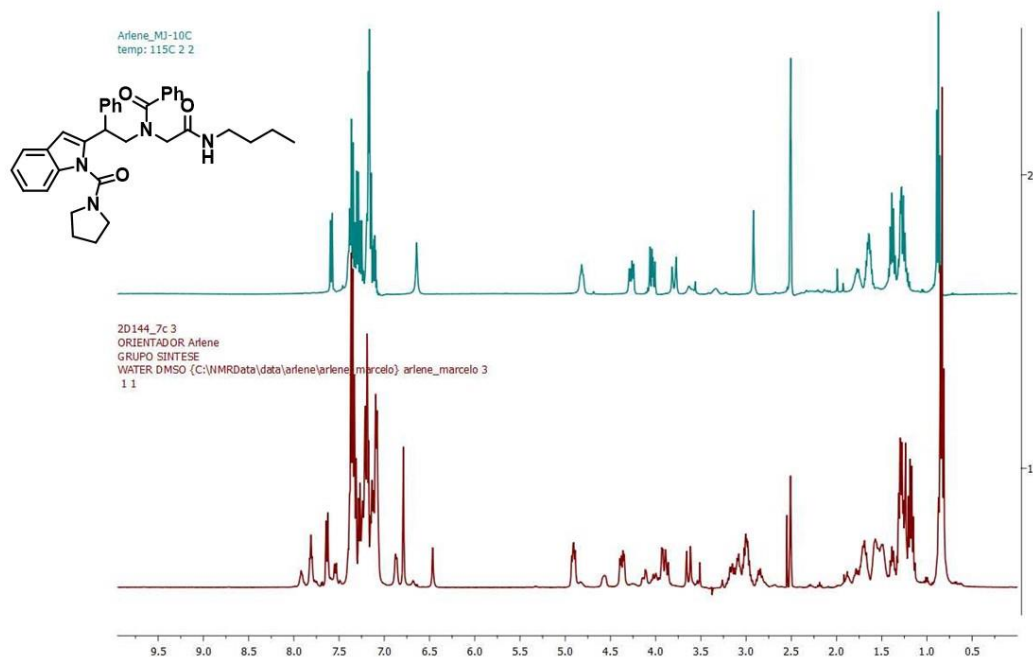


FIGURA A. 140. RMN  $^1\text{H}$  de **58c** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) a 25 e 115 °C com supressão de água.

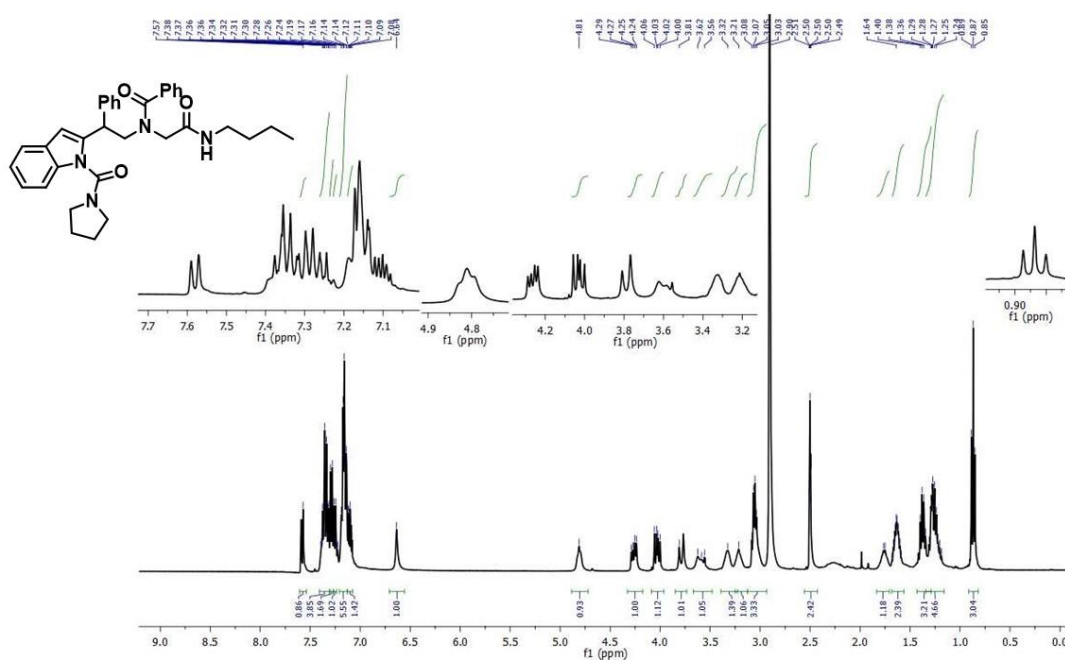


FIGURA A. 141. RMN  $^1\text{H}$  de **58c** (confômero majoritário, DMSO- $d_6$ , 400 MHz) a 115 °C.

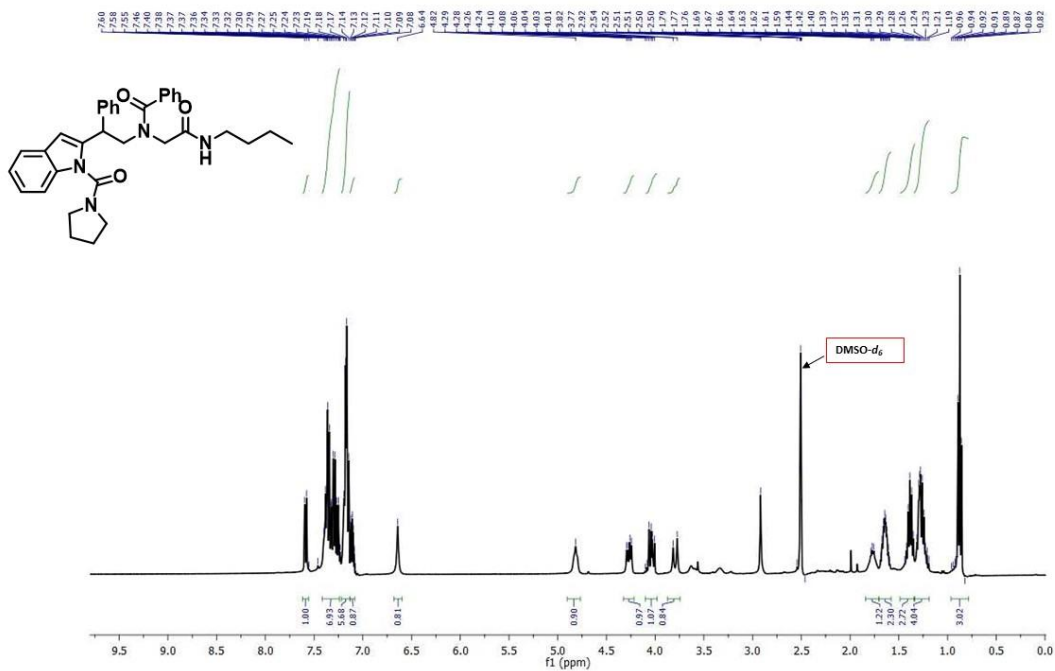


FIGURA A. 142. RMN <sup>1</sup>H de **58c** (conformero majoritário, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) a 115°C com supressão do sinal da água.

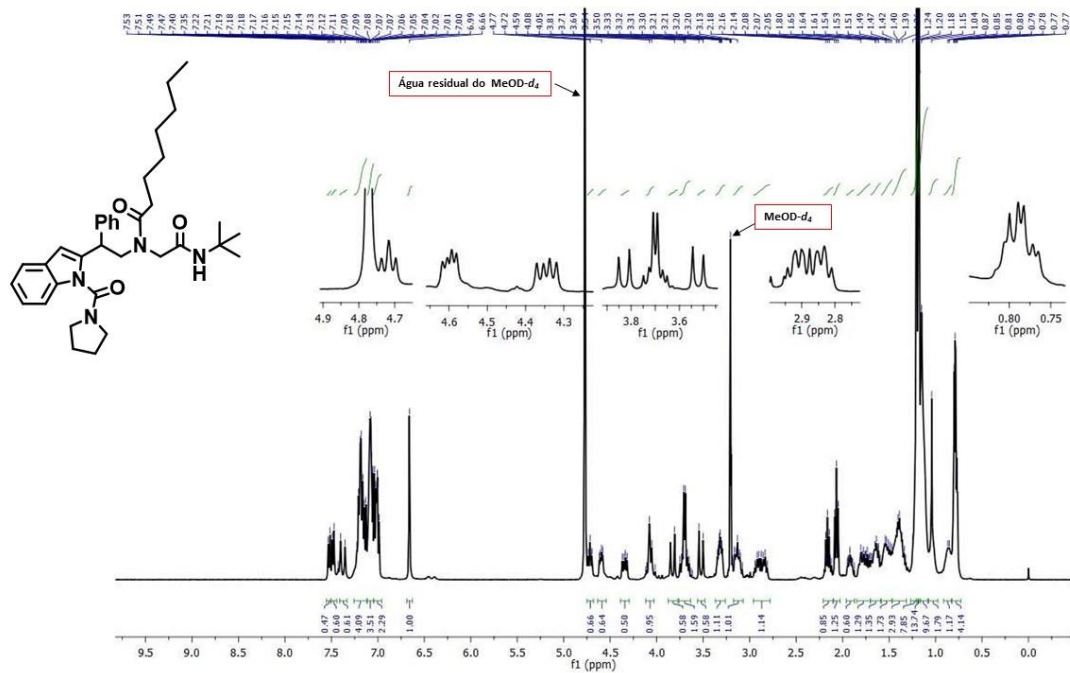


FIGURA A. 143. RMN <sup>1</sup>H de **58d** (mistura de rotâmeros, MeOD-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz).

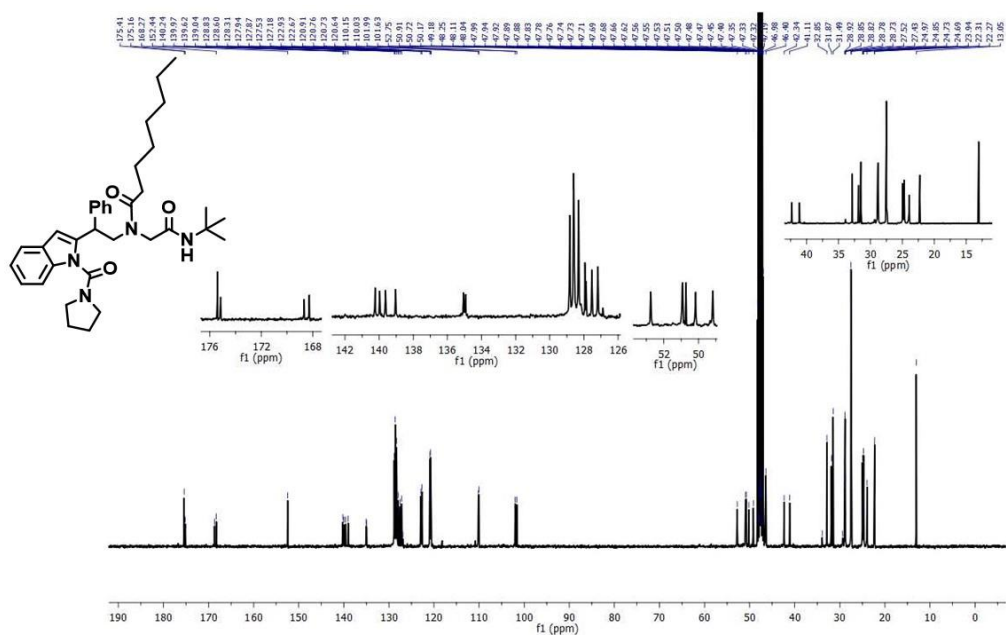


FIGURA A. 144. RMN <sup>13</sup>C de **58d** (mistura de rotâmeros, MeOD-*d*<sub>4</sub>, 100 MHz).

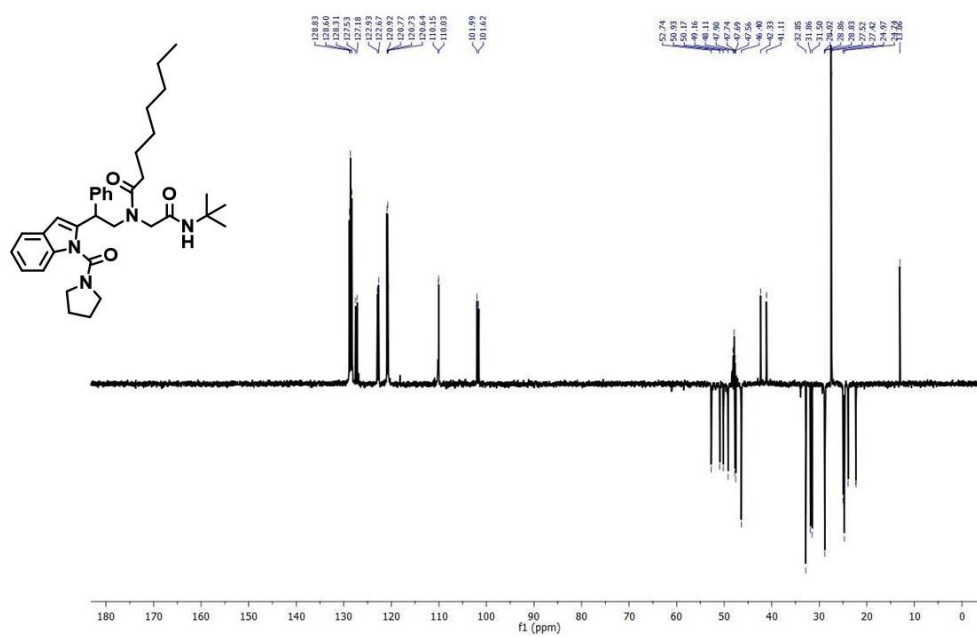
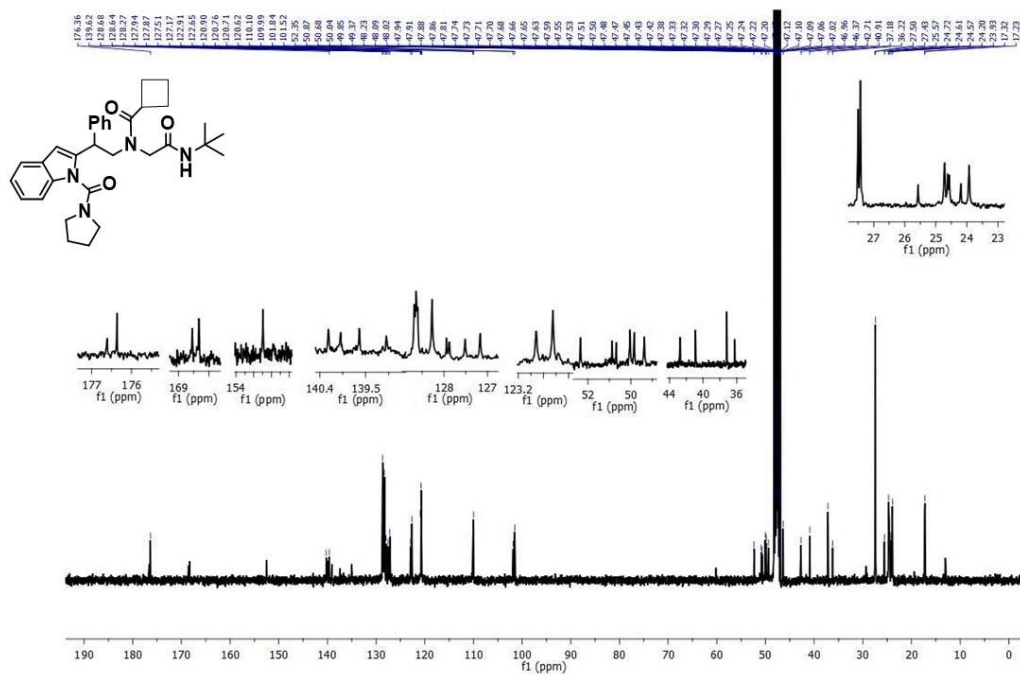


FIGURA A. 145. DEPT135 (MeOD-*d*<sub>4</sub>, 100 MHz) de **58d** (mistura de rotâmeros).







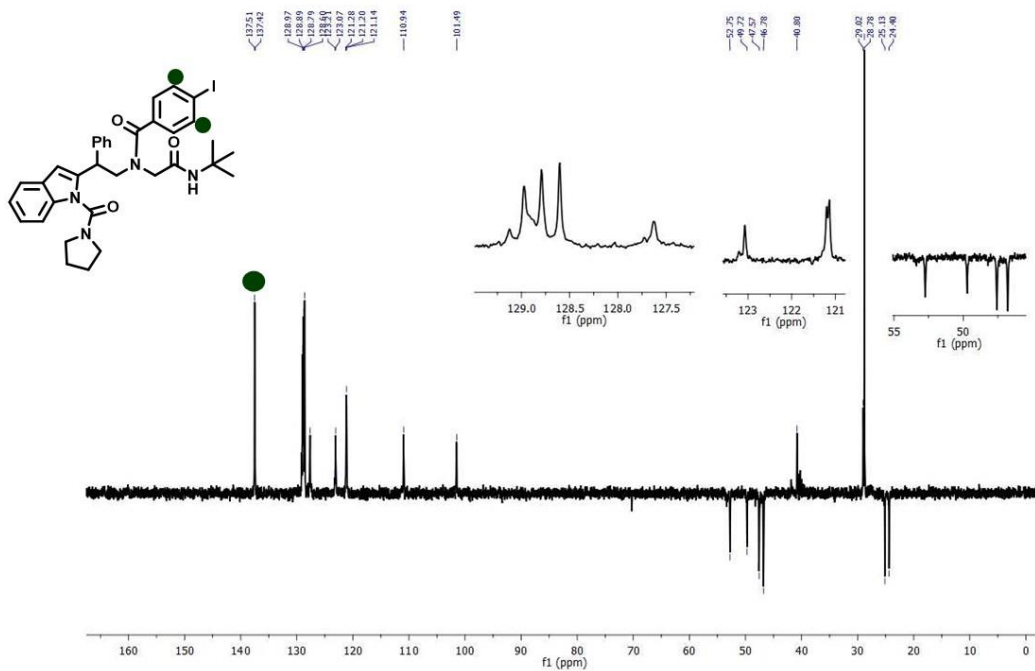


FIGURA A. 152. DEPT135 de **58f** (mistura de rotâmeros, DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

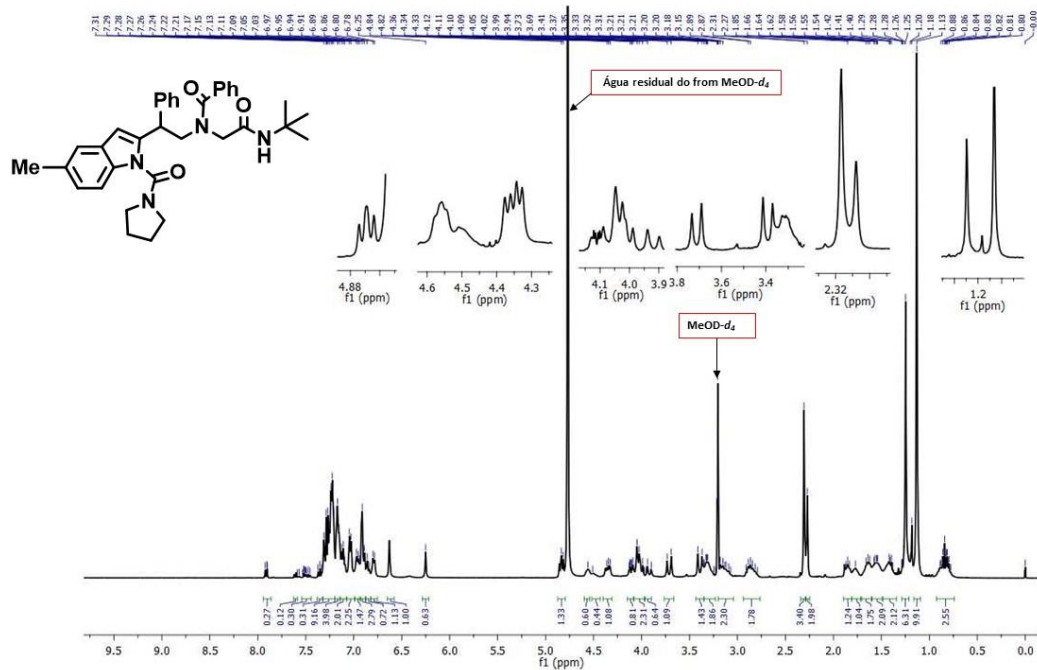
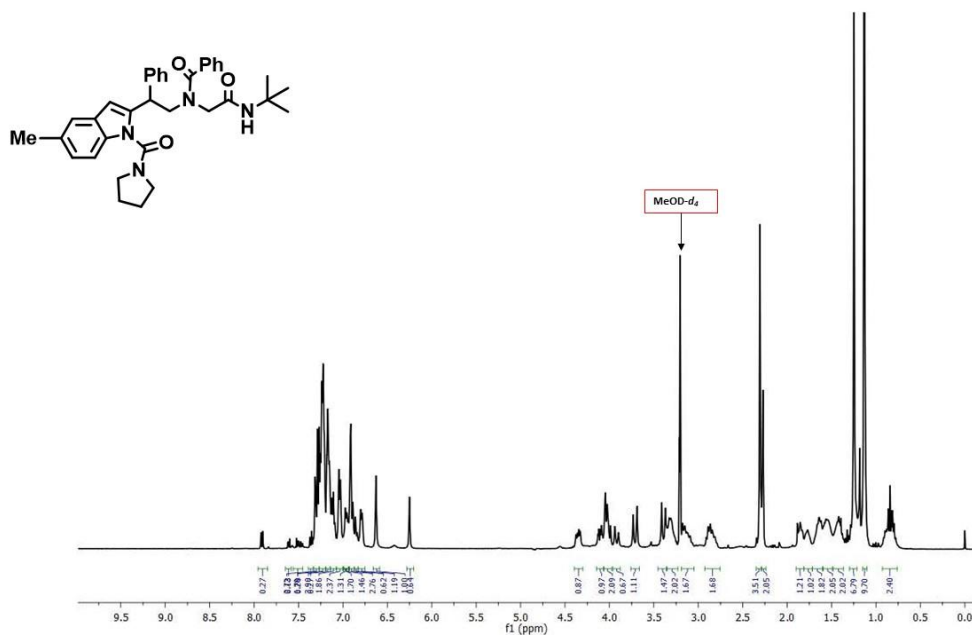


FIGURA A. 153. RMN  $^1\text{H}$  (MeOD- $d_4$ , 400 MHz) de **58g** (mistura de rotâmeros).



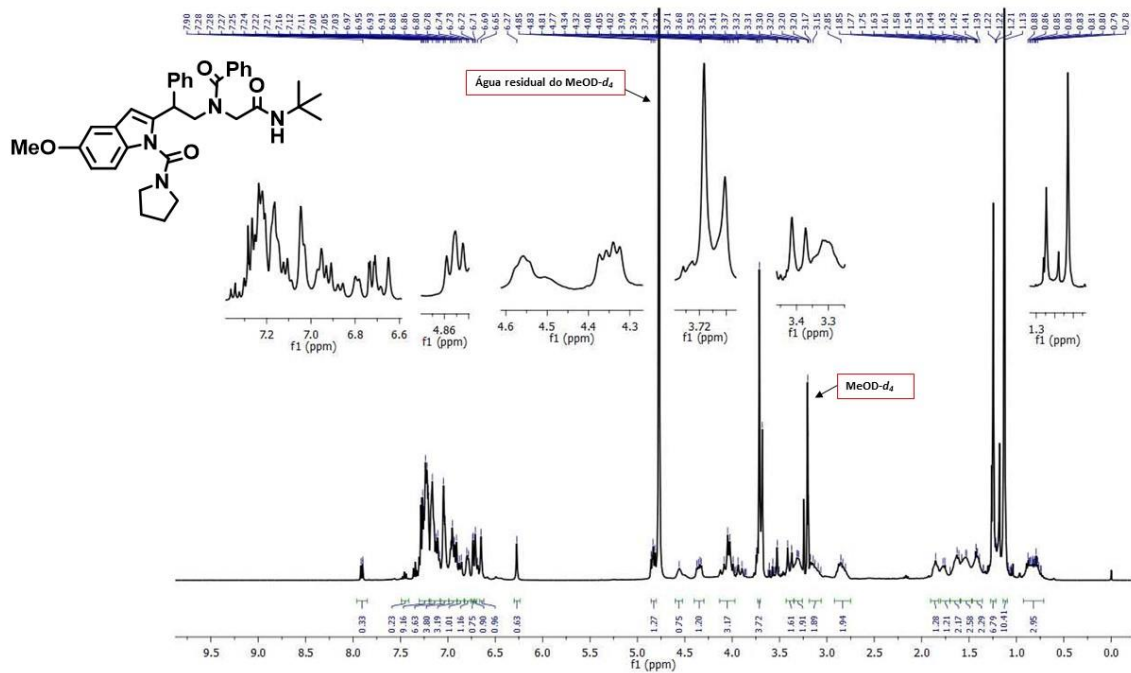


FIGURA A. 156. RMN  $^1\text{H}$  de **58h** (MeOD- $d_4$ , 400 MHz, mistura de rotâmeros).

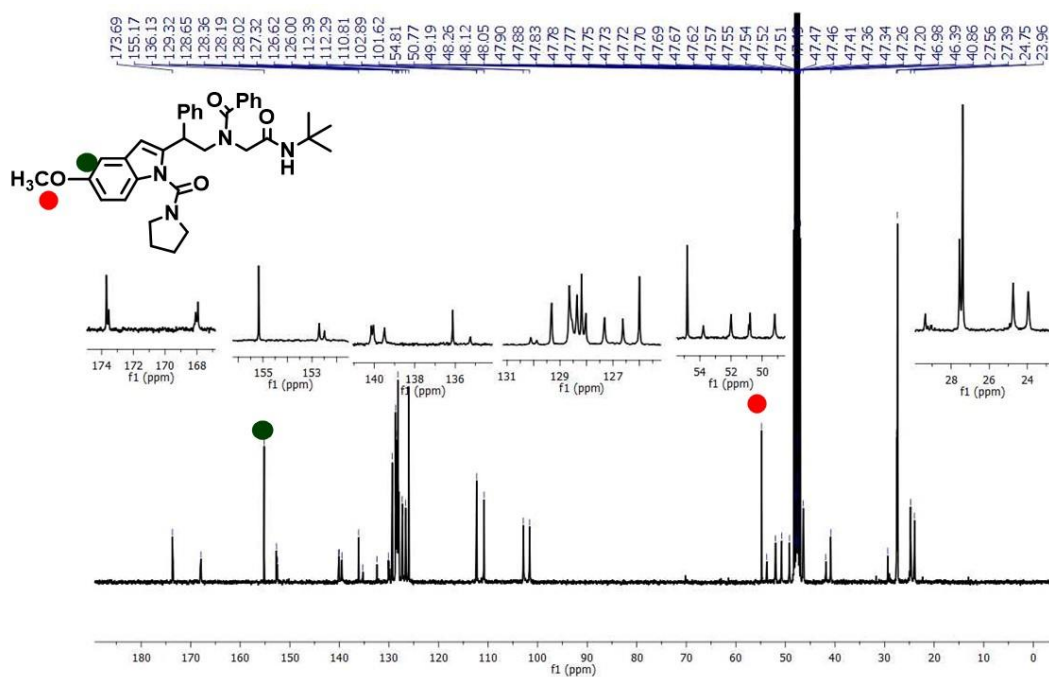
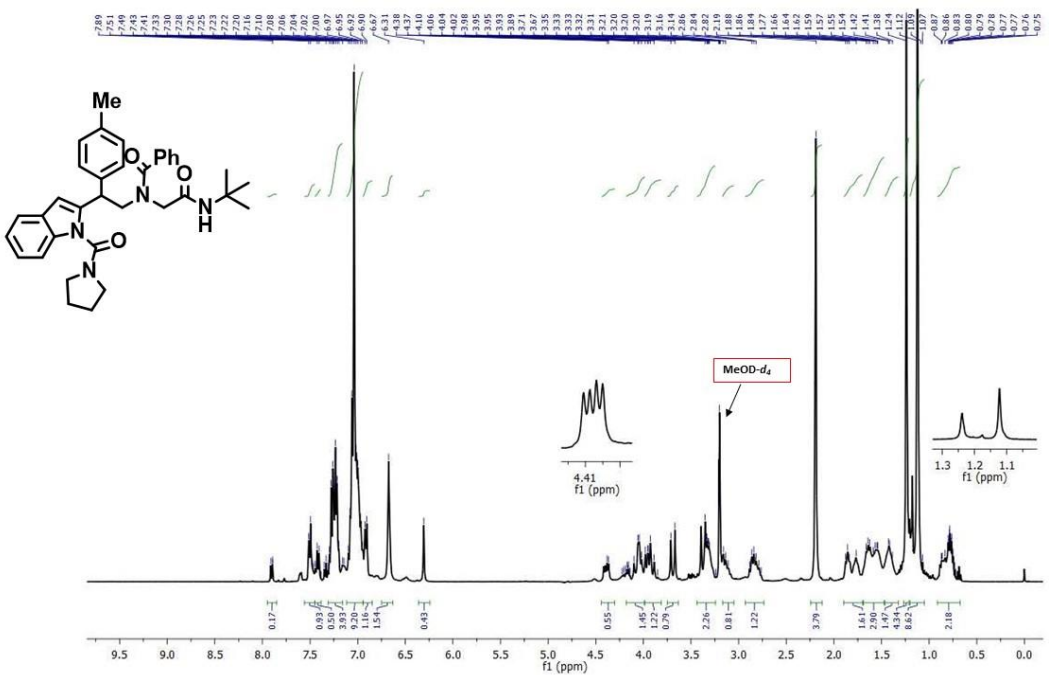
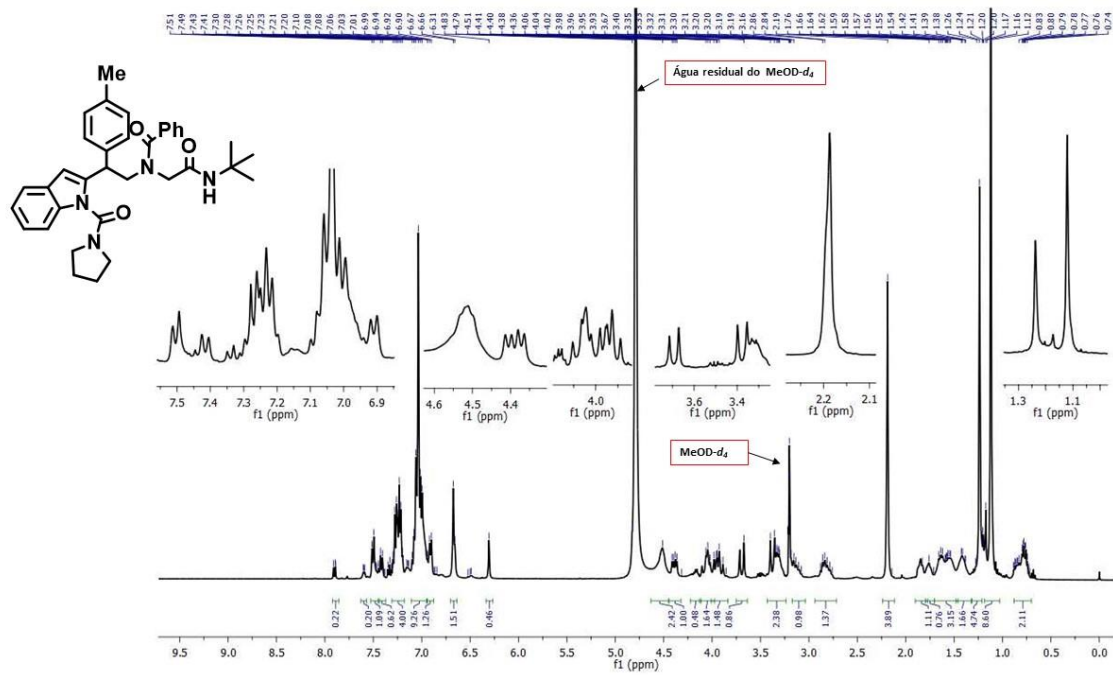


FIGURA A. 157. RMN  $^{13}\text{C}$  de **58h** (MeOD- $d_4$ , 100 MHz, mistura de rotâmeros).





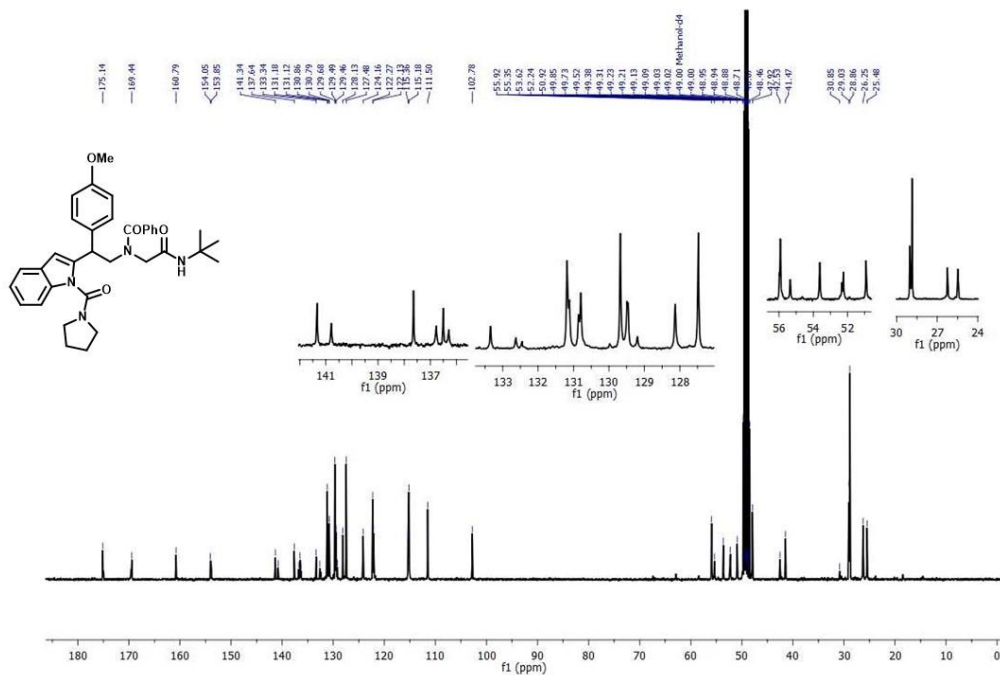


FIGURA A. 162. RMN  $^{13}\text{C}$  de **58j** (MeOD- $d_4$ , 400 MHz, mistura de rotâmeros).

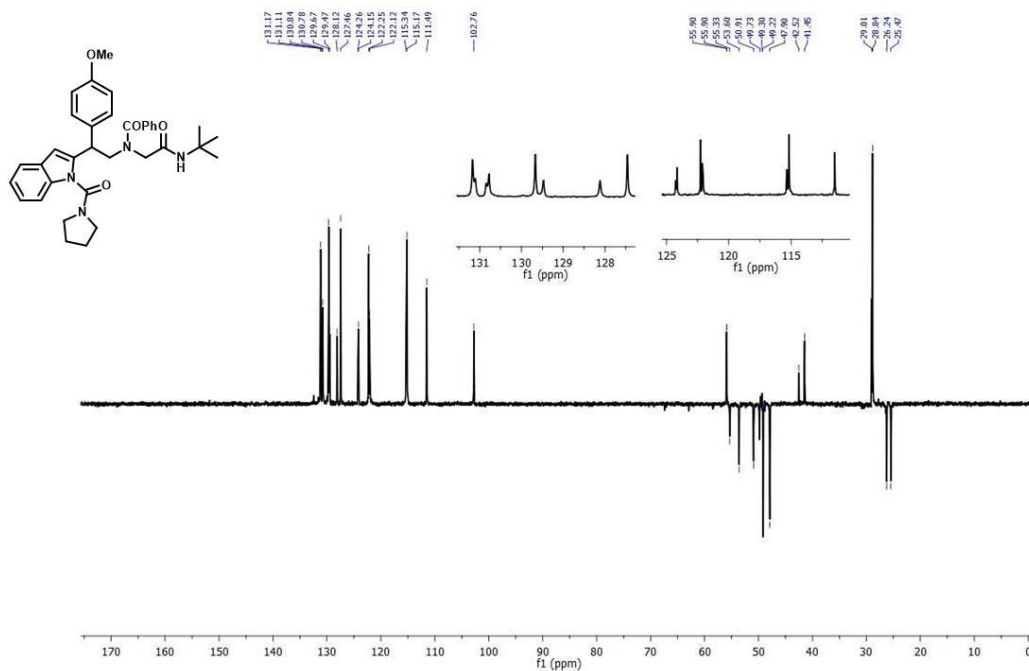


FIGURA A. 163. DEPT135 de **58j** (MeOD- $d_4$ , 400 MHz, mistura de rotâmeros).

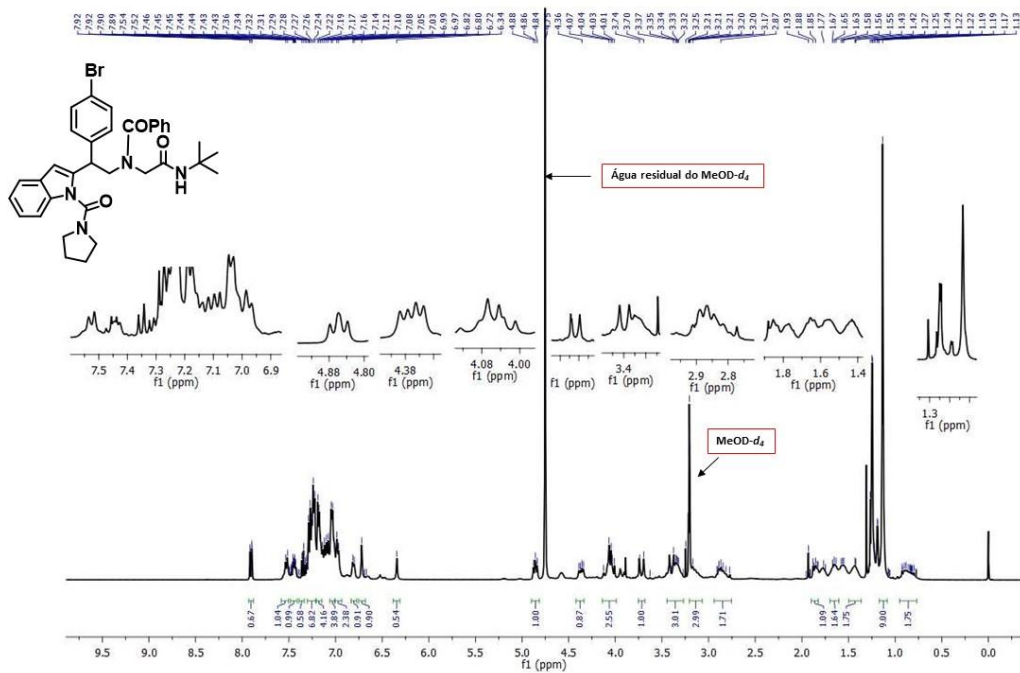


FIGURA A. 164. RMN  $^1\text{H}$  de **58k** ( $\text{MeOD-}d_4$ , 400 MHz, mistura de rotâmeros).

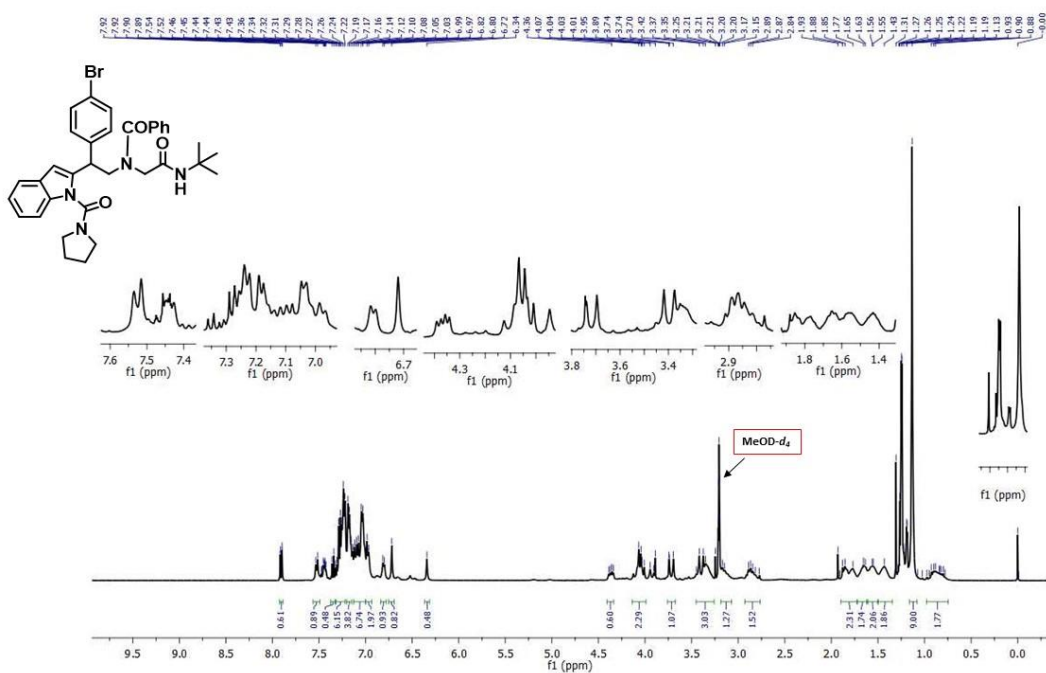


FIGURA A. 165. RMN  $^1\text{H}$  de **58k** ( $\text{MeOD-}d_4$ , 400 MHz, mistura de rotâmeros) com supressão do sinal da água.

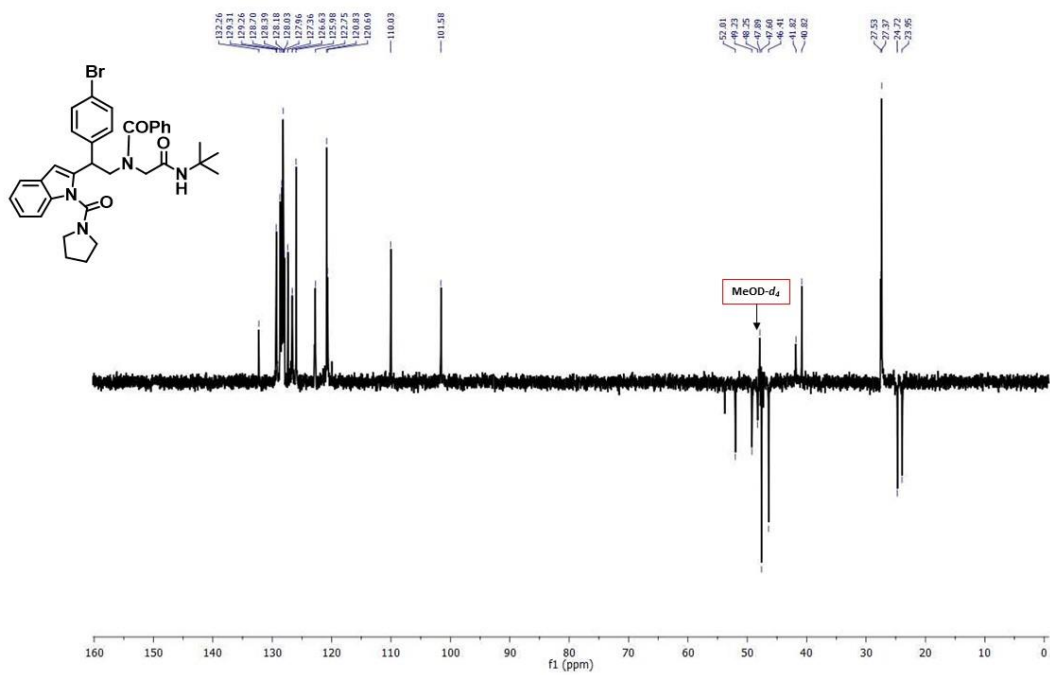


FIGURA A. 166. DEPT135 de **58k** (MeOD- $d_4$ , 100 MHz, mistura de rotâmeros).

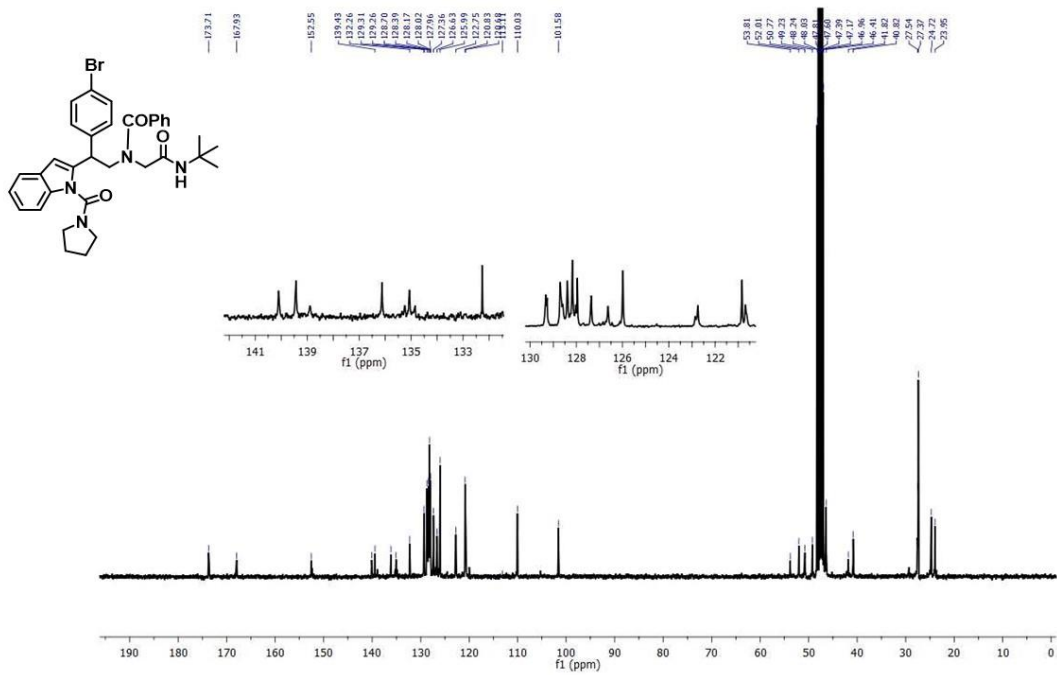


FIGURA A. 167. RMN  $^{13}\text{C}$  de **58k** (MeOD- $d_4$ , 100 MHz, mistura de rotâmeros).



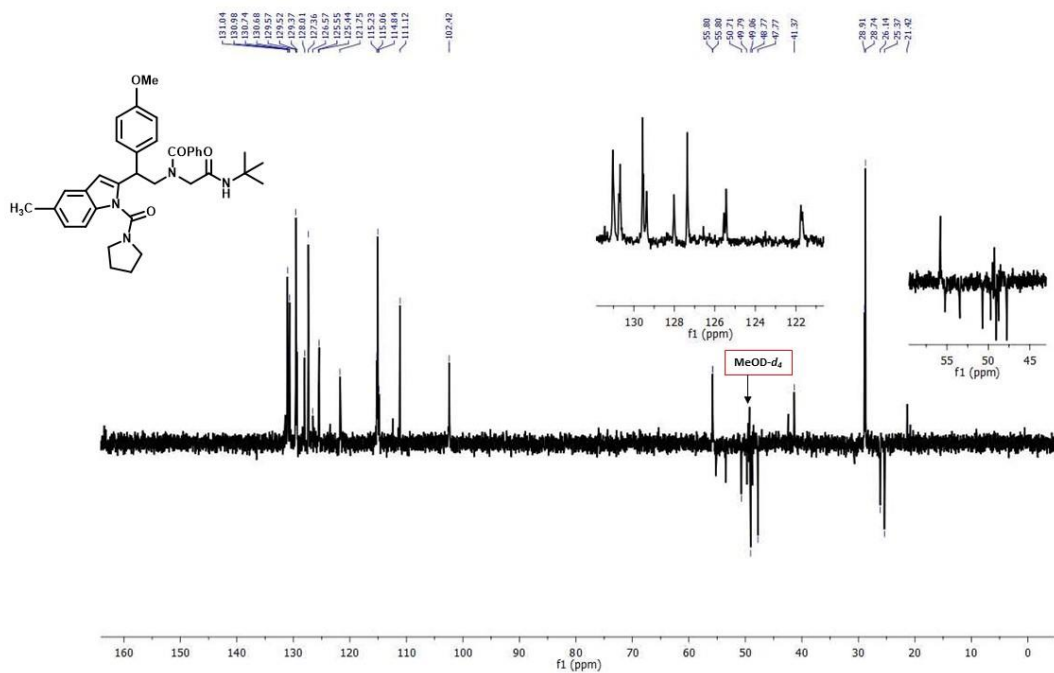


FIGURA A. 170. DEPT135 de **58k** (MeOD- $d_4$ , 100 MHz, mistura de rotâmeros).

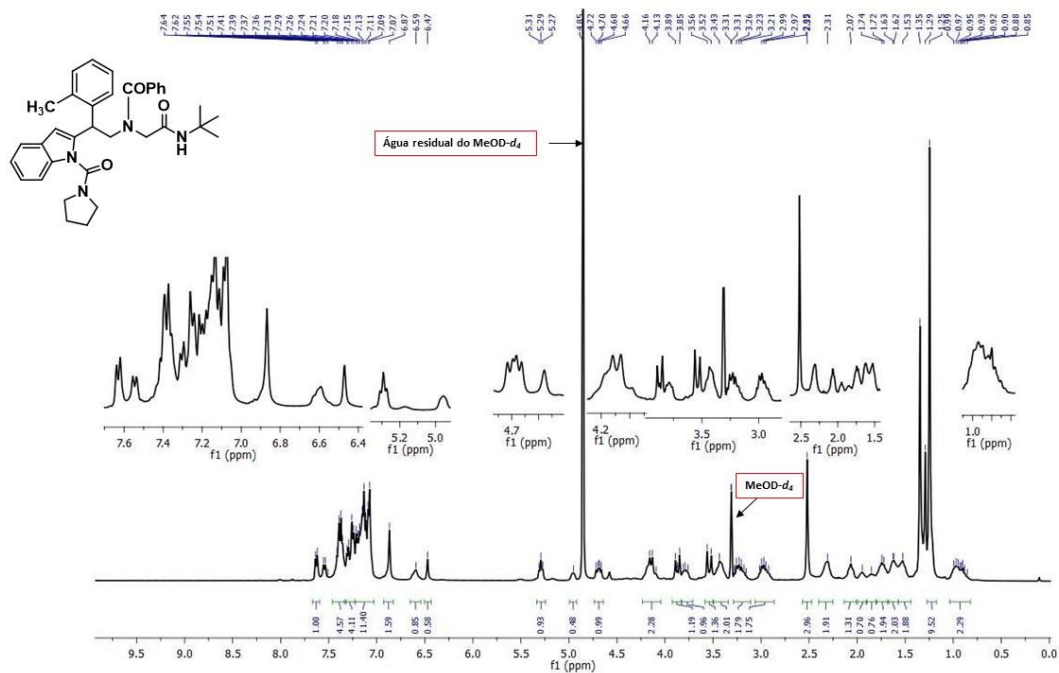


FIGURA A. 171. RMN  $^1\text{H}$  de **58l** (mistura de rotâmeros, MeOD- $d_4$ , 400 MHz).

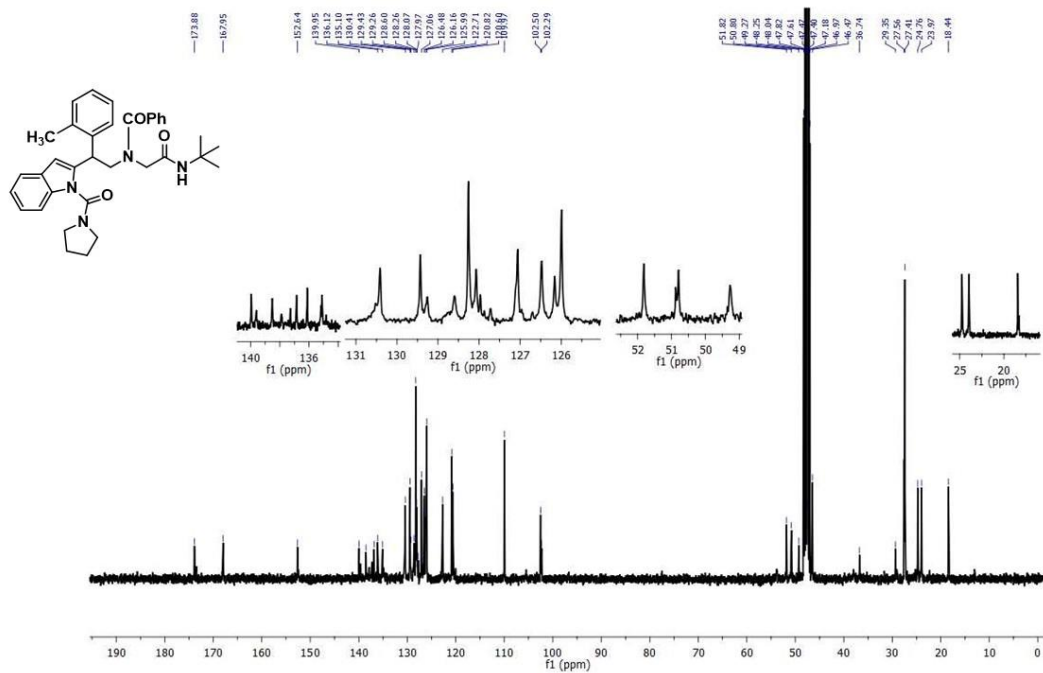


FIGURA A. 172. RMN  $^{13}\text{C}$  de **58I** (mistura de rotâmeros,  $\text{MeOD-}d_4$ , 400 MHz).

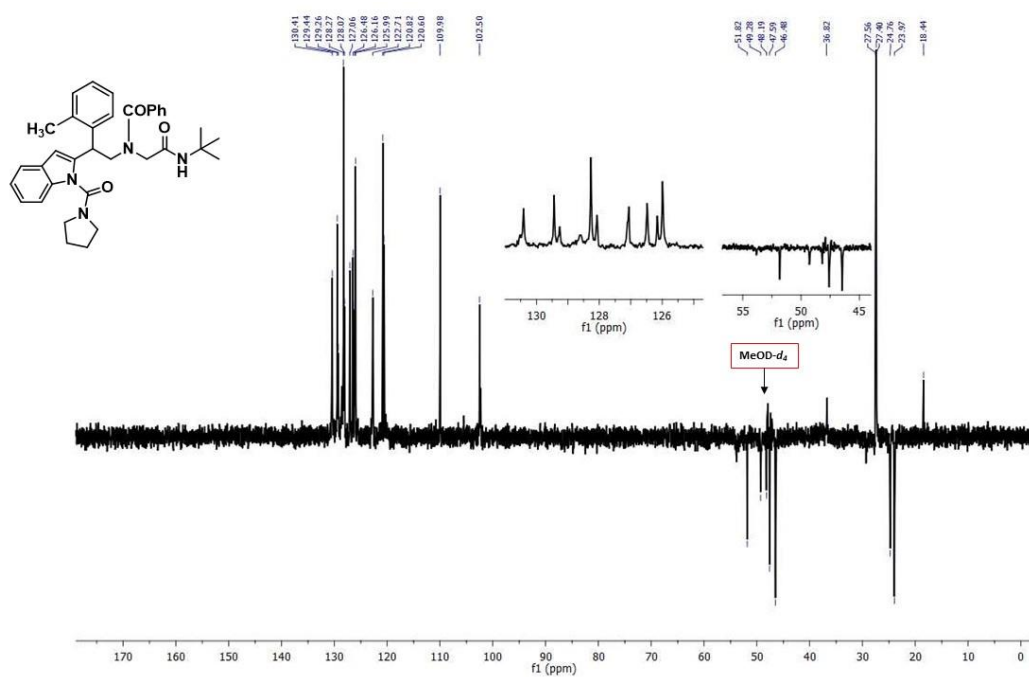


FIGURA A. 173. DEPT135 de **58I** (mistura de rotâmeros,  $\text{MeOD-}d_4$ , 400 MHz).

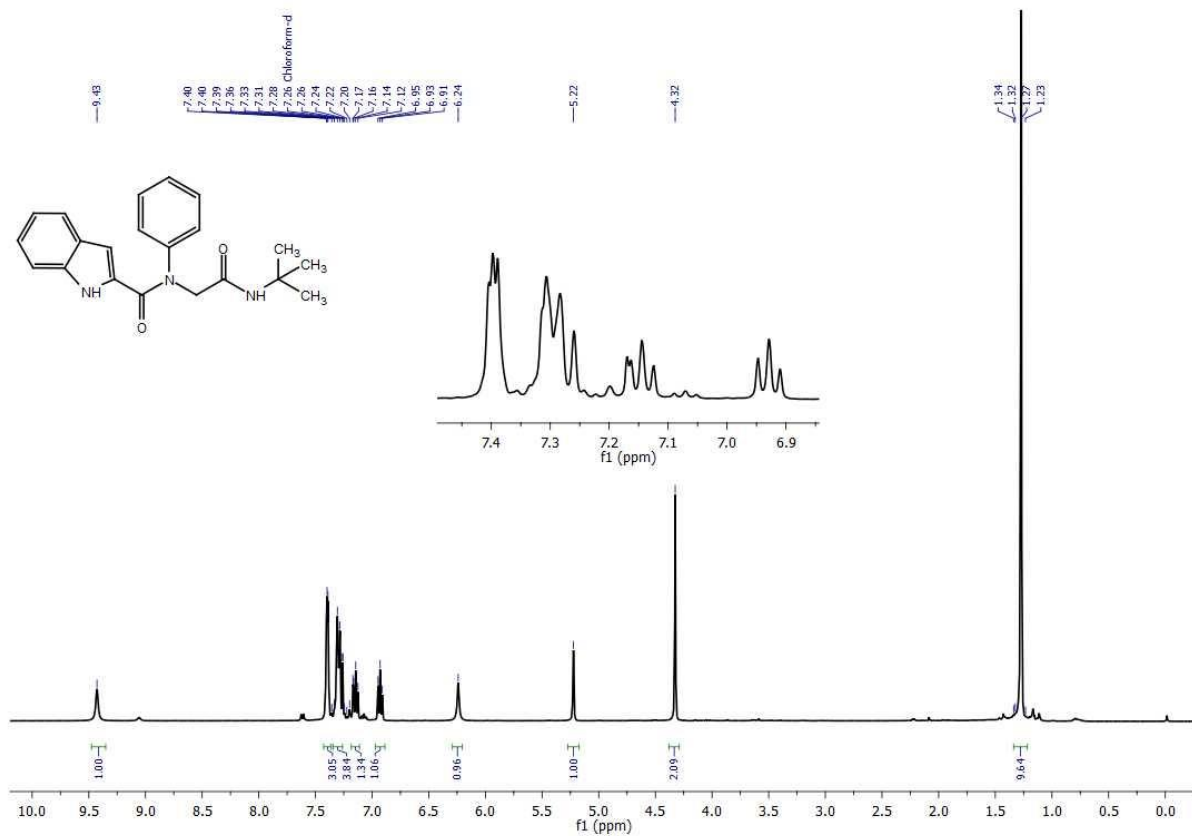


FIGURA A. 174. RMN  $^1\text{H}$  de **59a** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz.

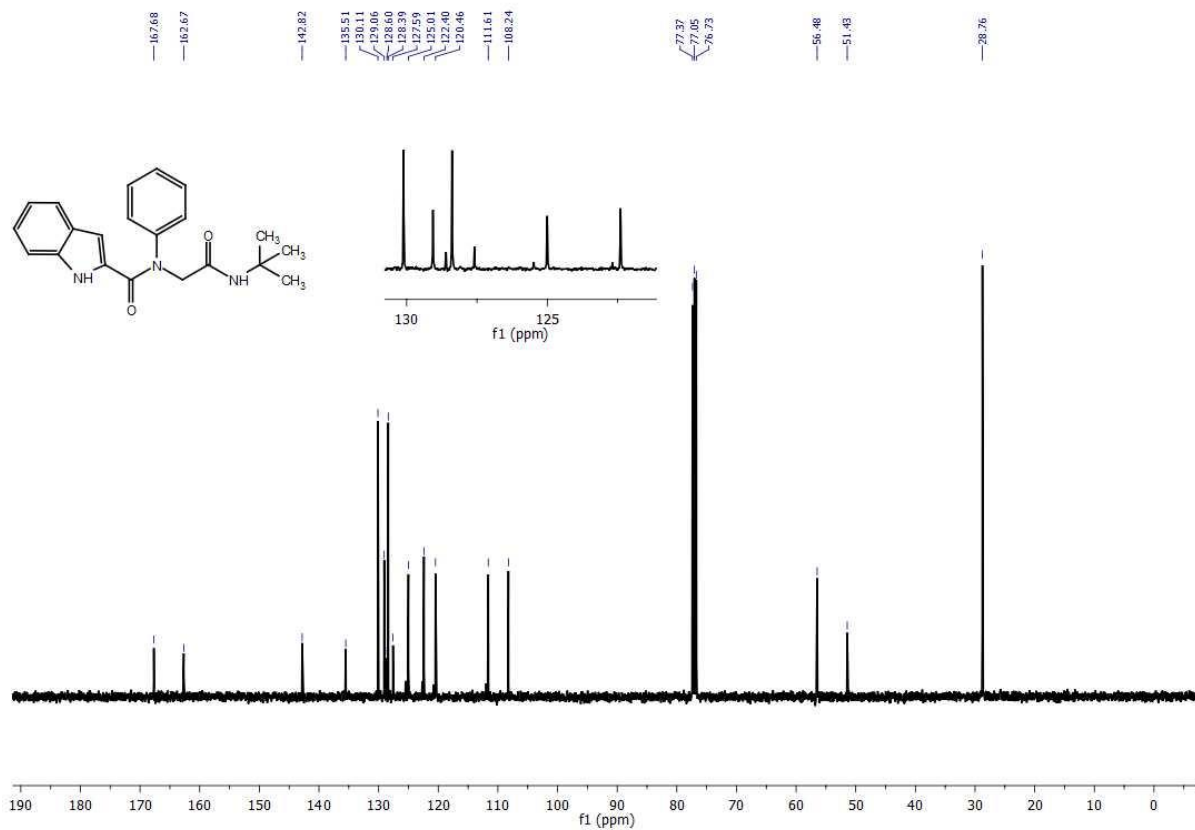


FIGURA A. 175. RMN  $^{13}\text{C}$  de **59a** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz.

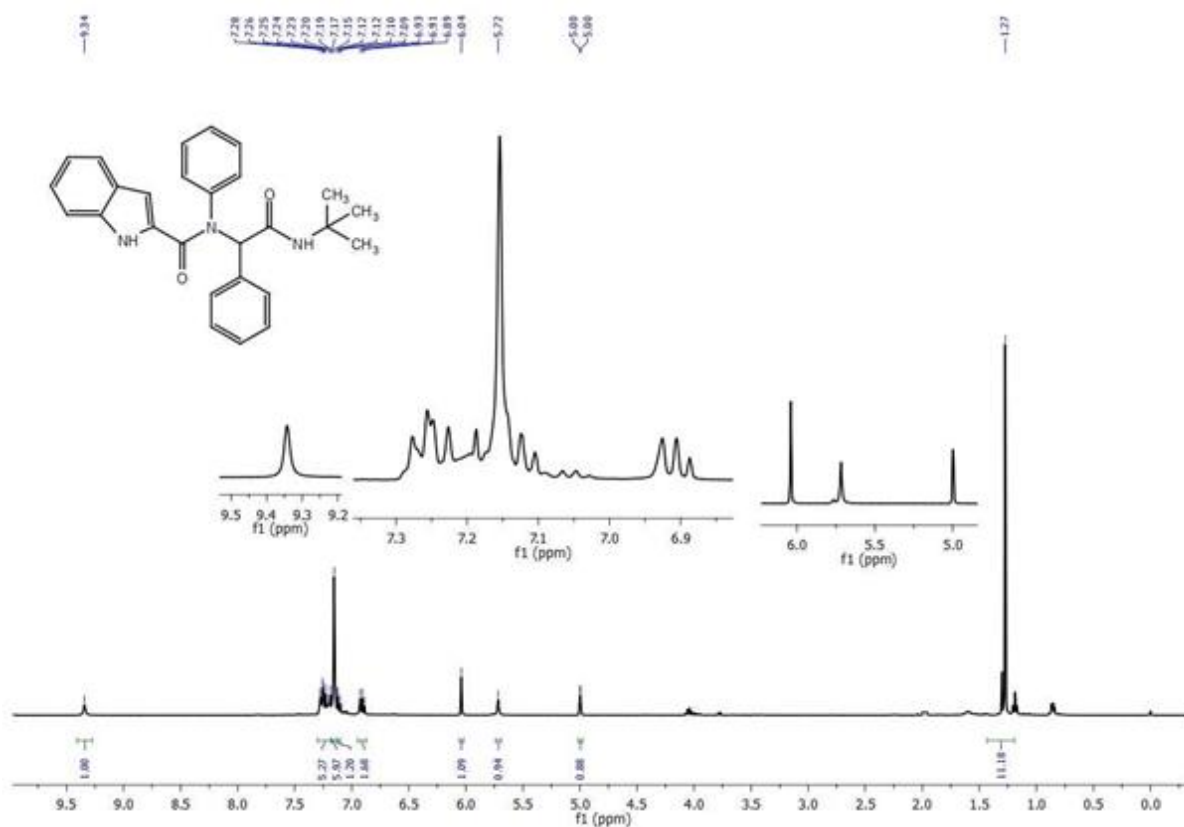


FIGURA A. 176. RMN <sup>1</sup>H de **59b** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz (presença de rotâmeros).

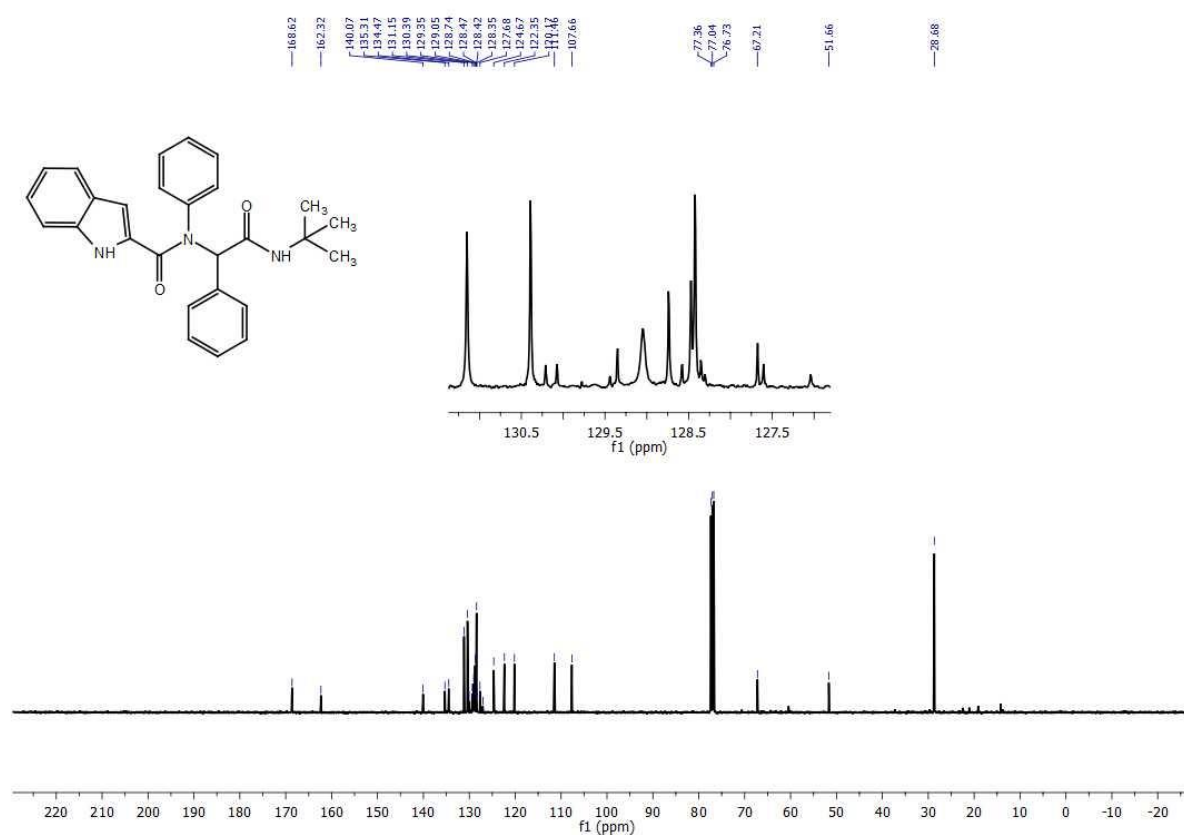


FIGURA A. 177. RMN <sup>13</sup>C do composto **59b** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz (Presença de rotâmeros).



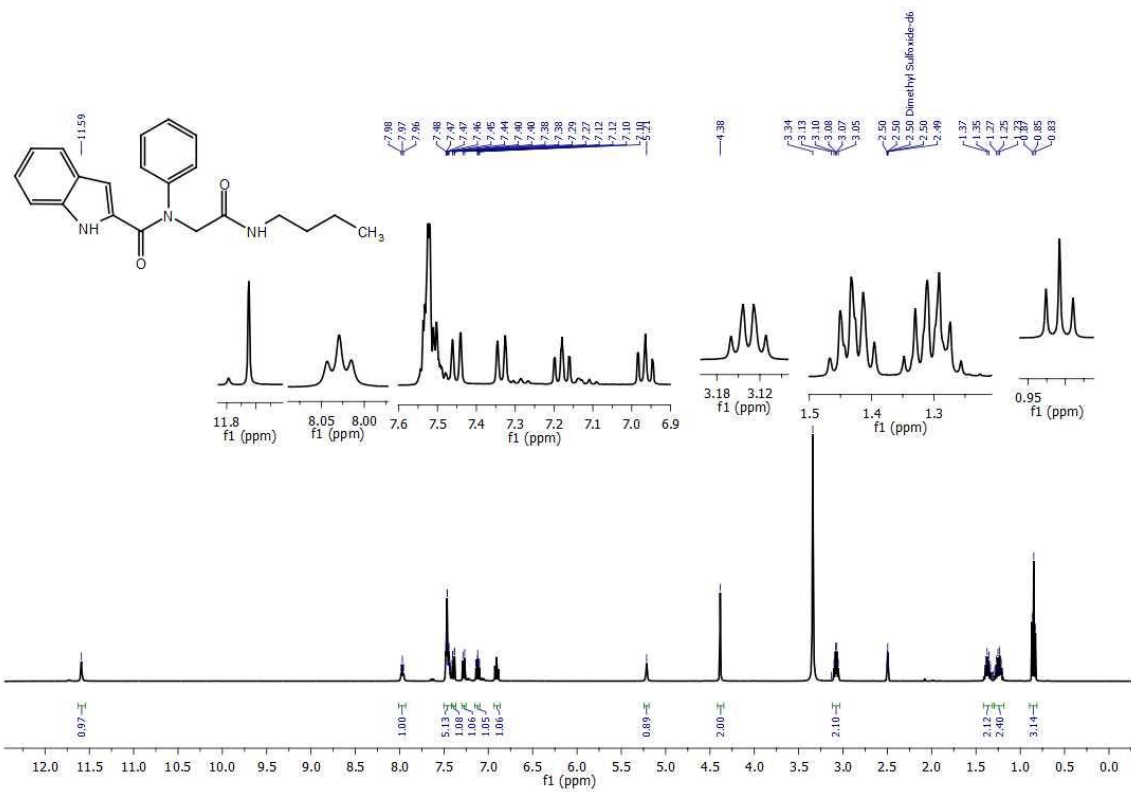


FIGURA A. 180. RMN <sup>1</sup>H do composto **59d** em DMSO-*d*<sub>6</sub>, a 400 MHz (Presença de rotâmeros).

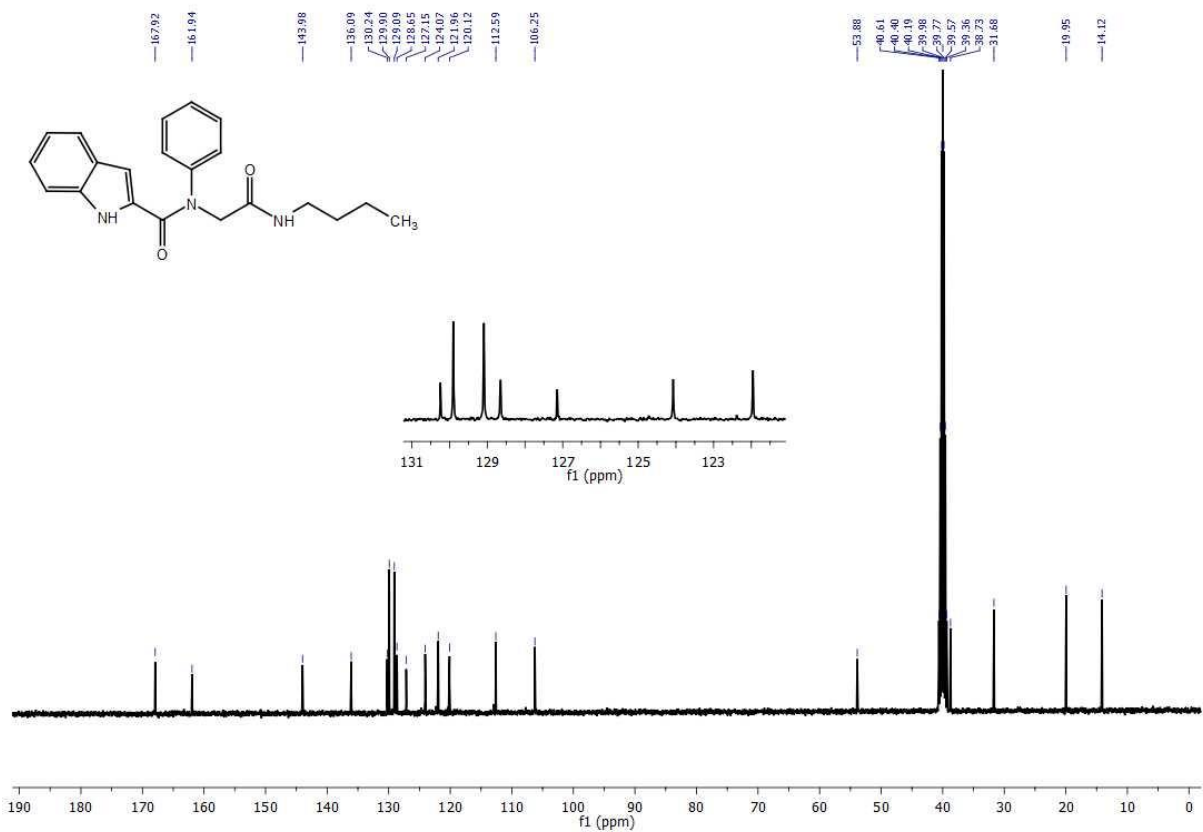


FIGURA A. 181. RMN <sup>13</sup>C do composto **59d** em DMSO-*d*<sub>6</sub>, a 100 MHz (Presença de rotâmeros).

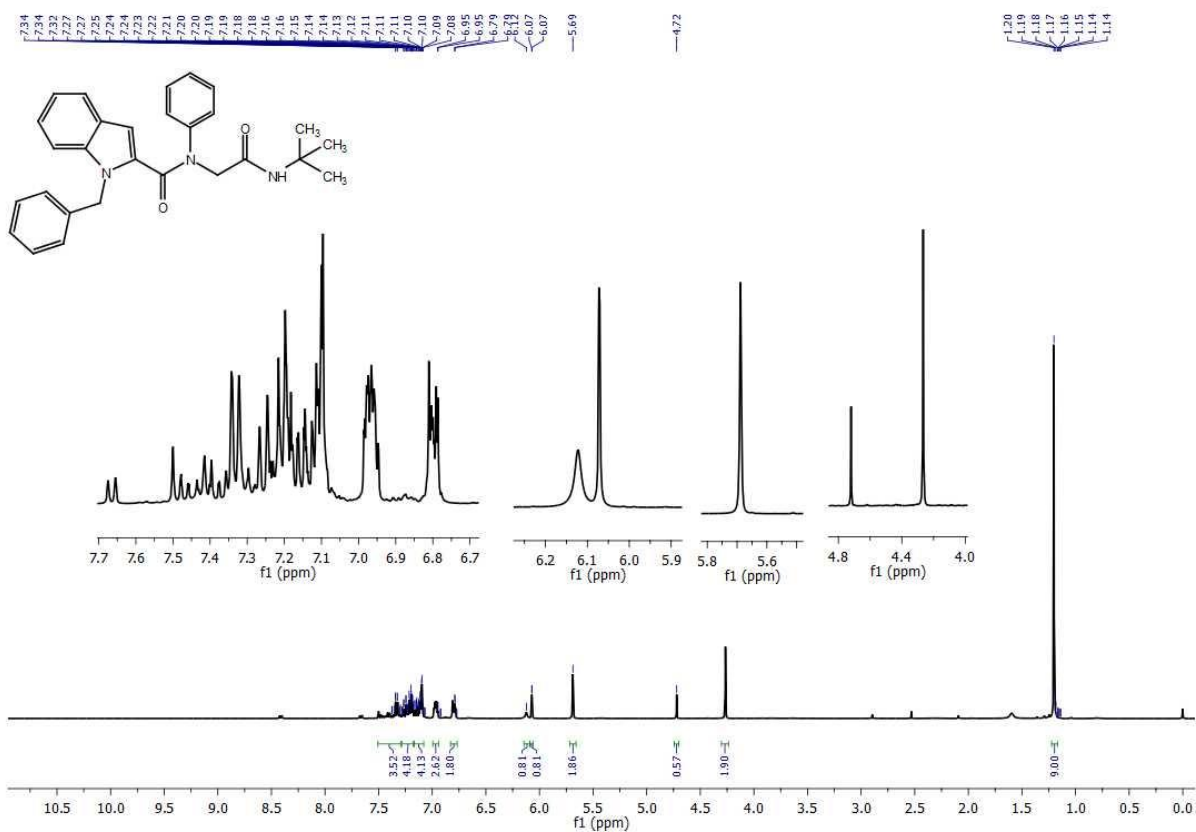


FIGURA A. 182. RMN <sup>1</sup>H do composto **59e** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz (Mistura de rotâmeros).

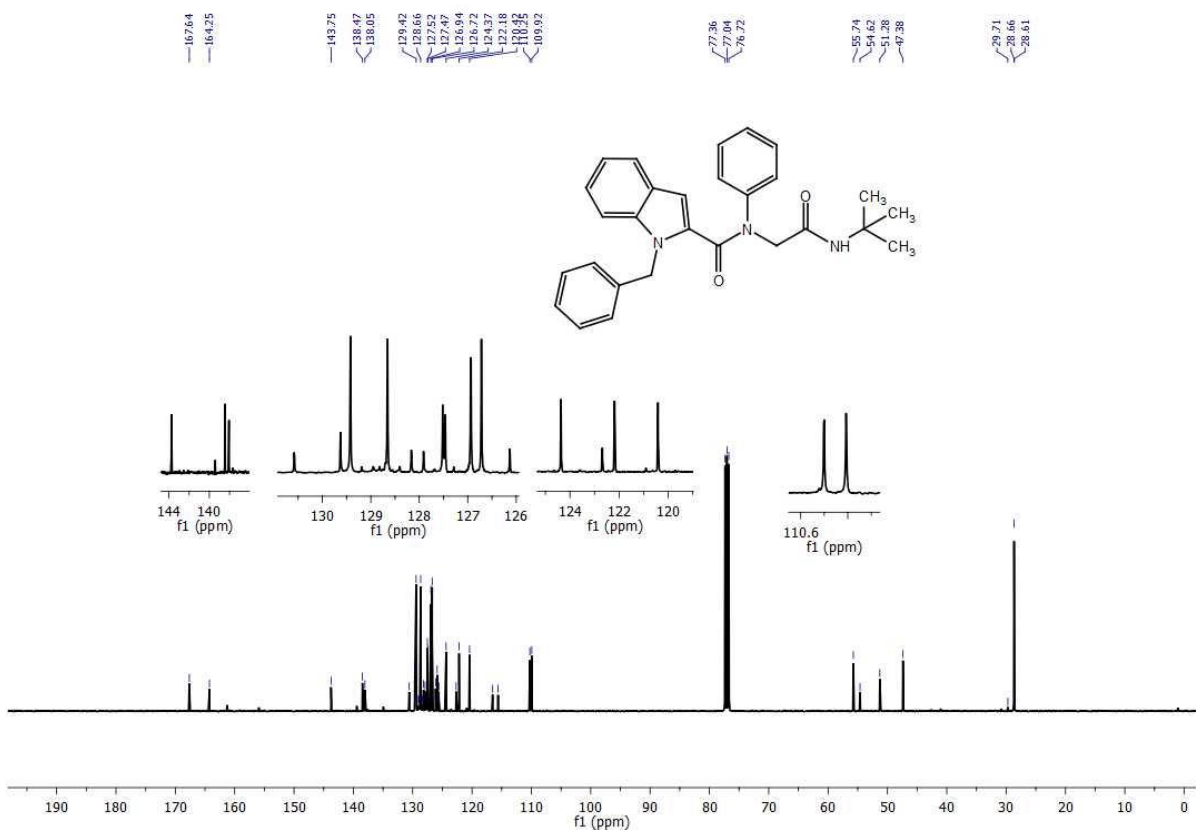


FIGURA A. 183. RMN <sup>13</sup>C do composto **59e** em CDCl<sub>3</sub>, a 100 MHz (Mistura de rotâmeros).

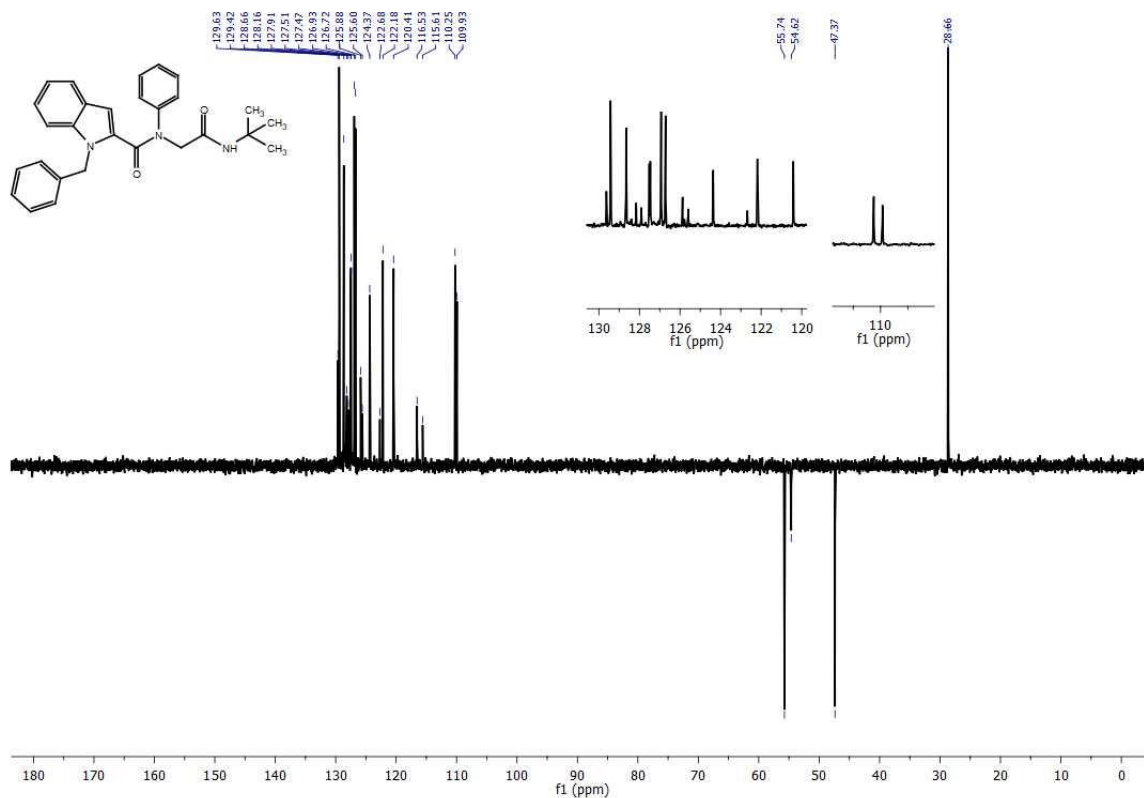


FIGURA A. 184. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **59b** em  $\text{CDCl}_3$ , a 100 MHz (Presença de rotâmeros).

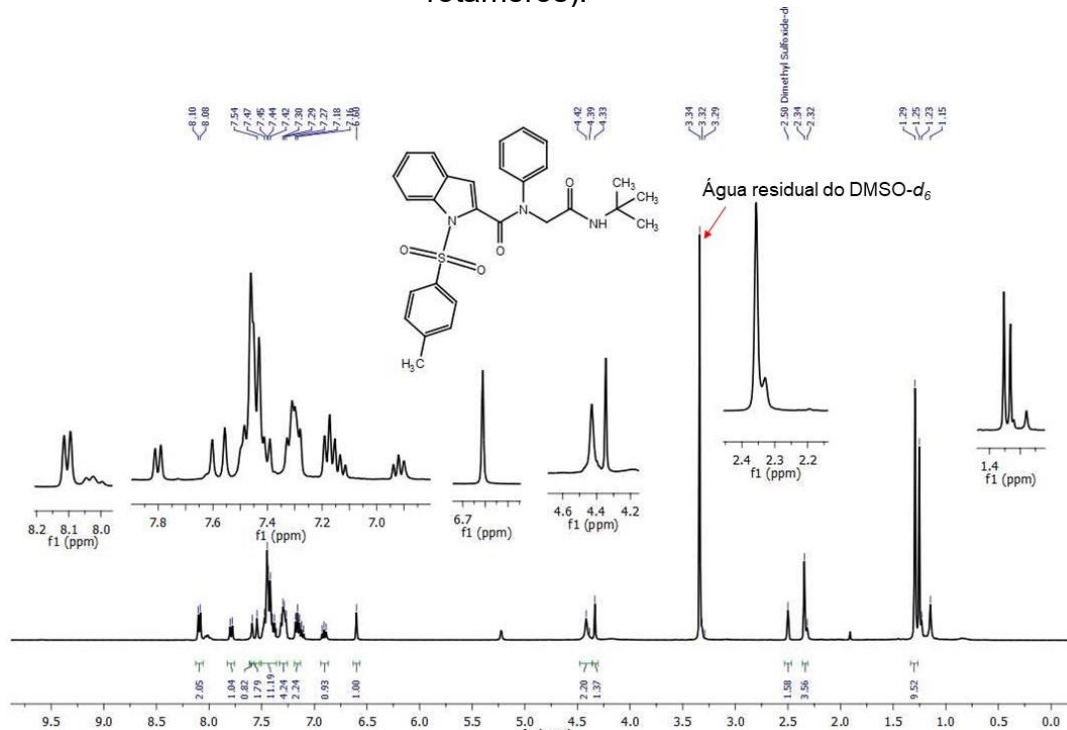


FIGURA A. 185. RMN  $^1\text{H}$  do composto **59f** em  $\text{DMSO}-d_6$ , a 400 MHz (Presença de rotâmeros).

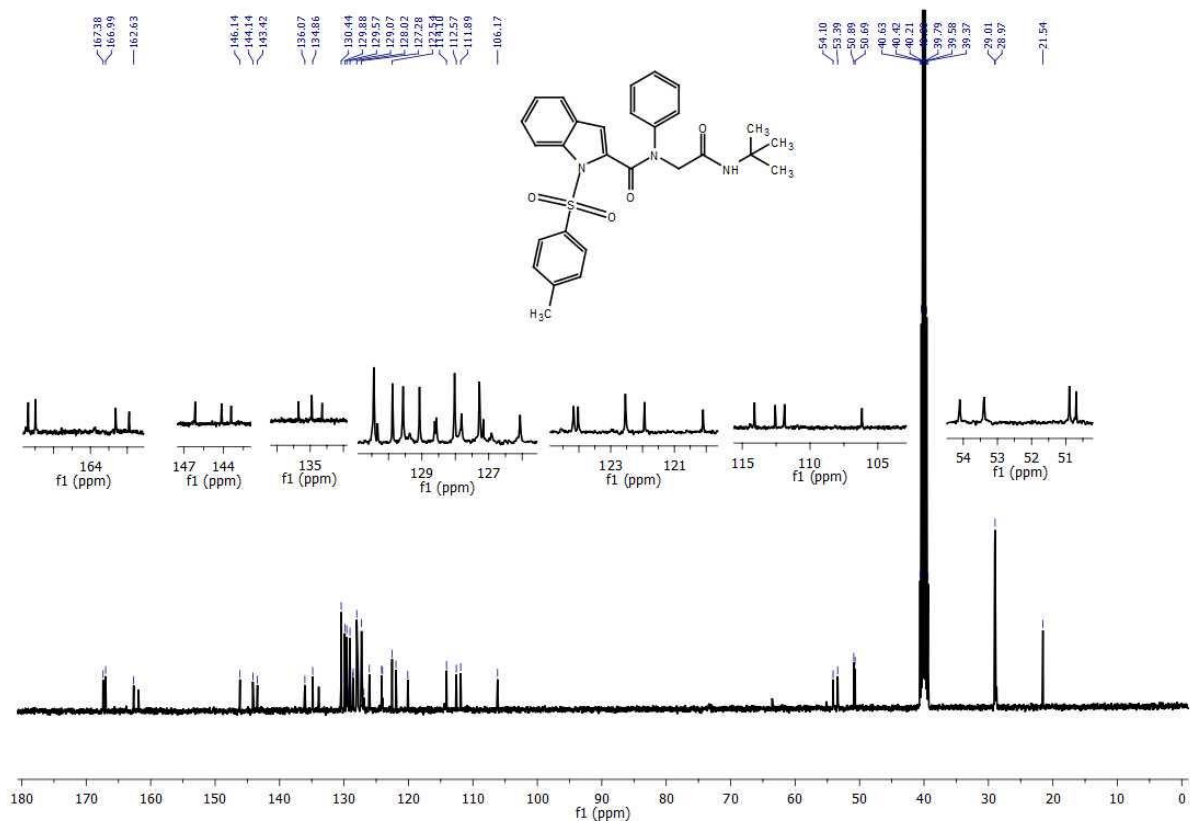


FIGURA A. 186. RMN <sup>13</sup>C do composto **59f** em DMSO-*d*<sub>6</sub>, a 100 MHz (Presença de rotâmeros).

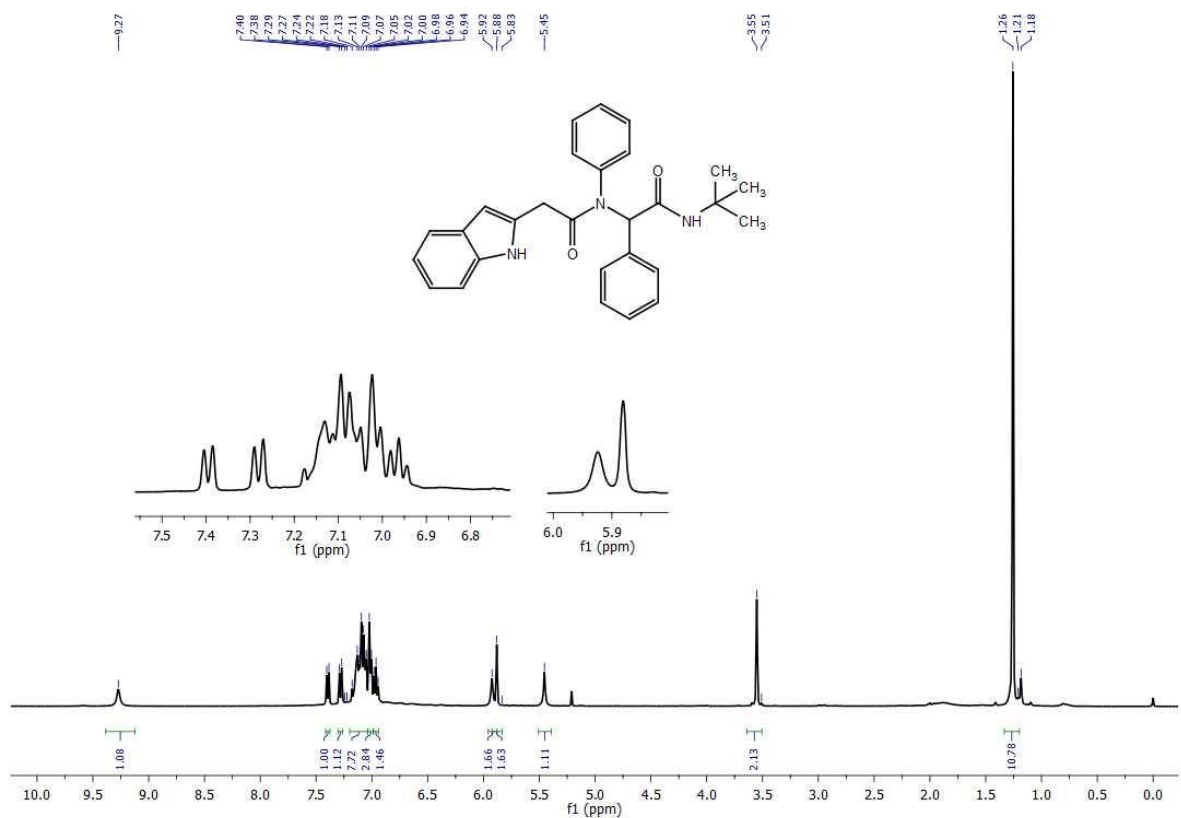


FIGURA A. 187. RMN <sup>1</sup>H do composto **59i** em CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz (Presença de rotâmeros).

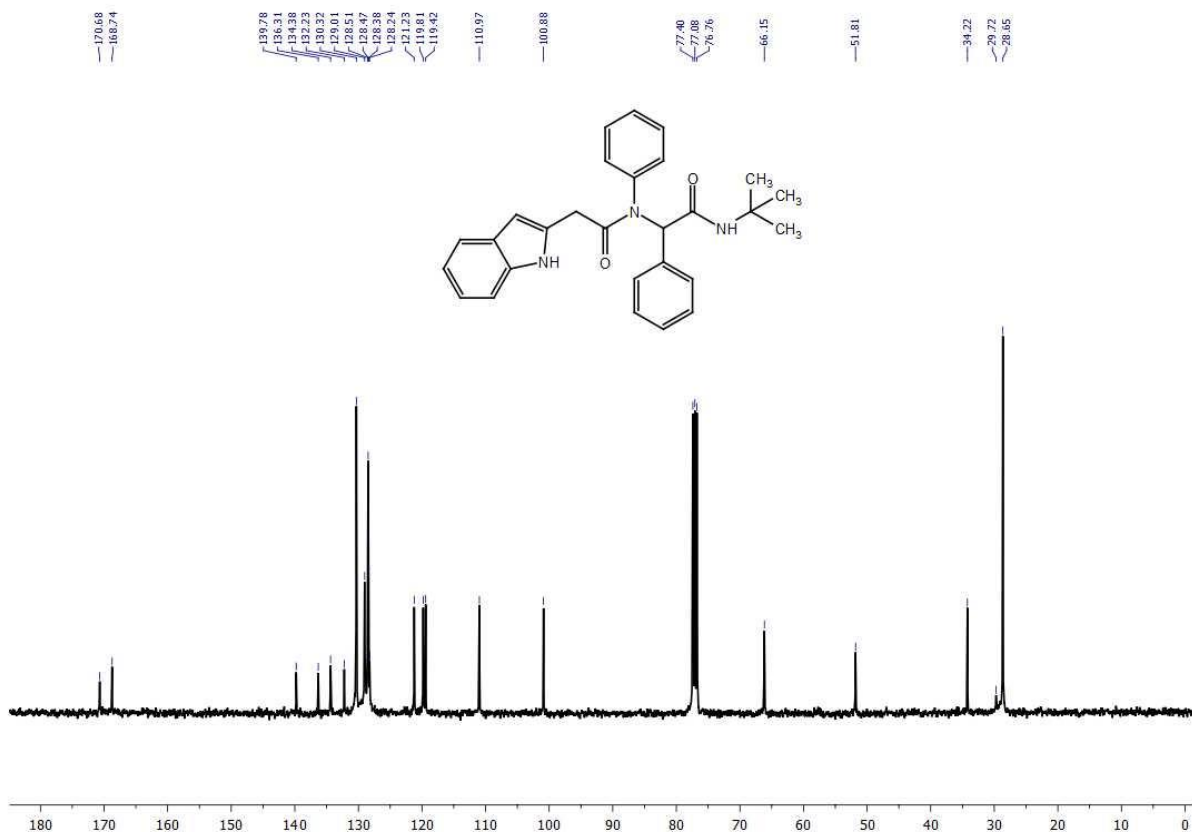


FIGURA A. 188. RMN  $^1\text{H}$  do composto **59i** em  $\text{CDCl}_3$ , a 400 MHz (Presença de rotâmeros).

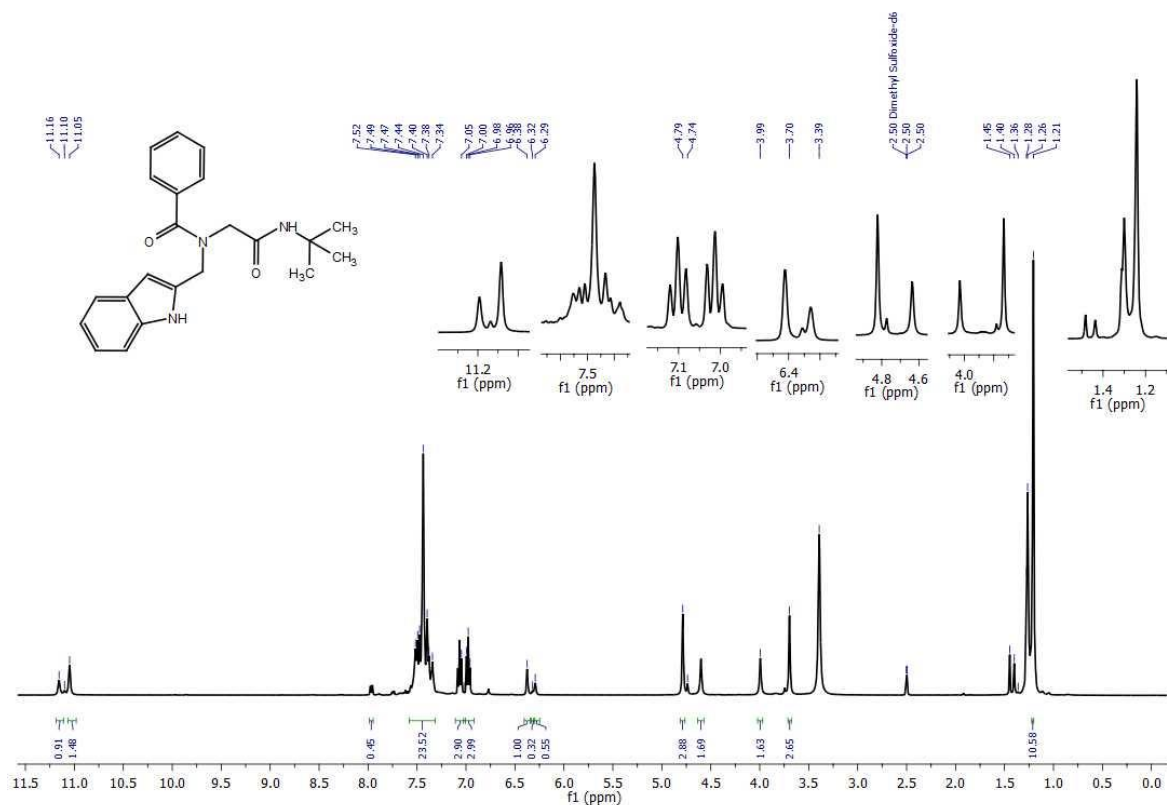


FIGURA A. 189. RMN  $^1\text{H}$  do composto **60a** em  $\text{DMSO}-d_6$ , a 400 MHz (Presença de rotâmeros).

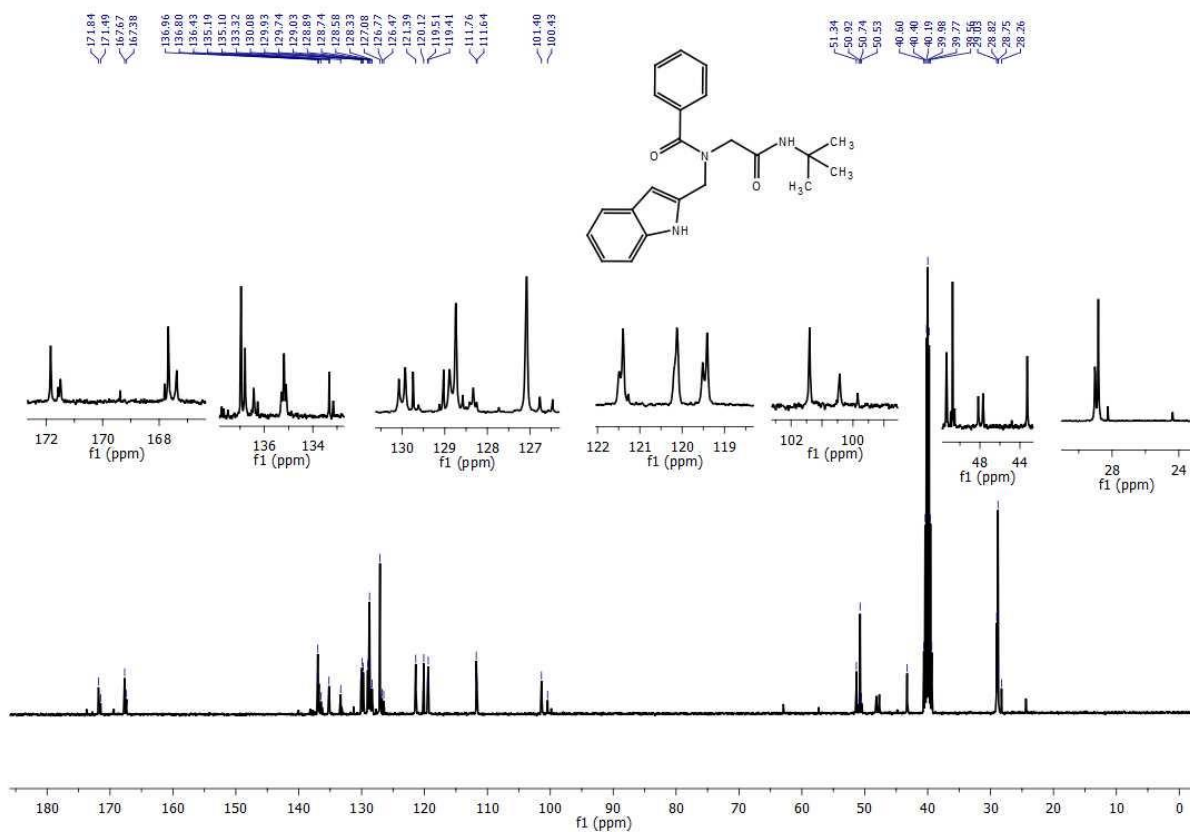


FIGURA A. 190. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **60a** em  $\text{DMSO-}d_6$ , a 100 MHz (Mistura de rotâmeros).

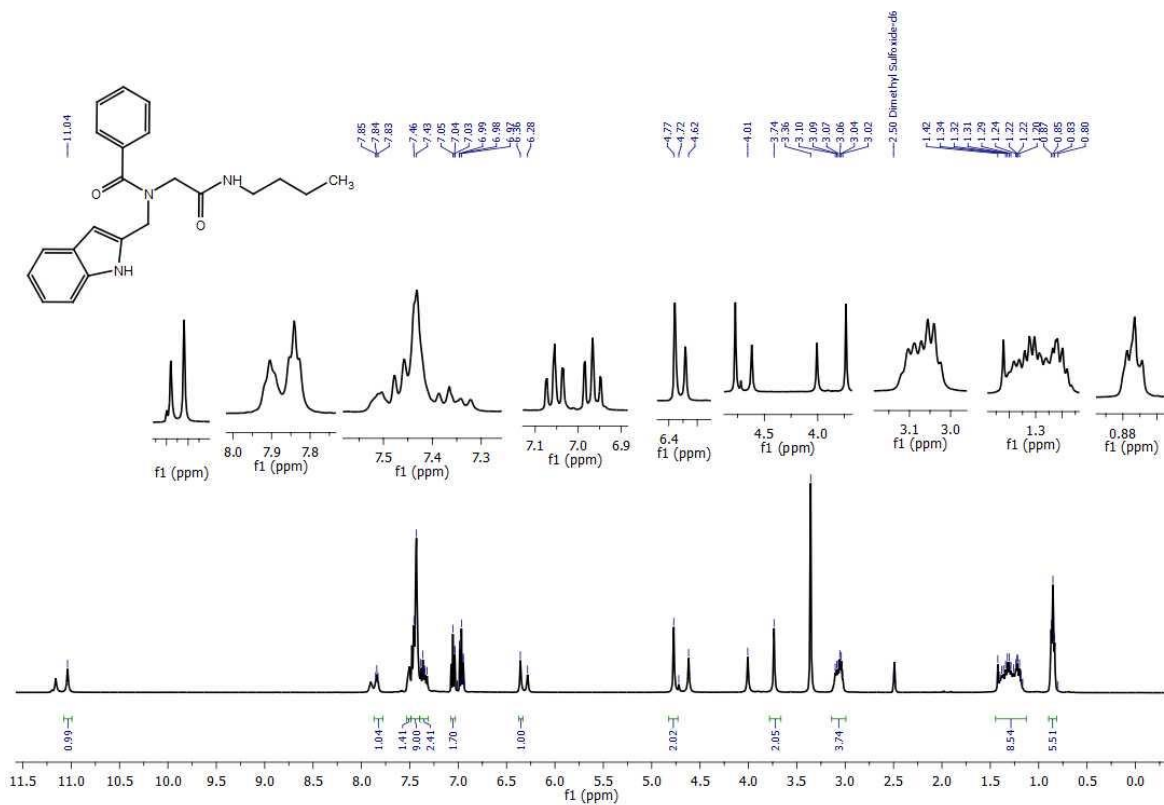


FIGURA A. 191. RMN  $^1\text{H}$  do composto **60e** em  $\text{DMSO-}d_6$ , a 400 MHz (Mistura de rotâmeros).

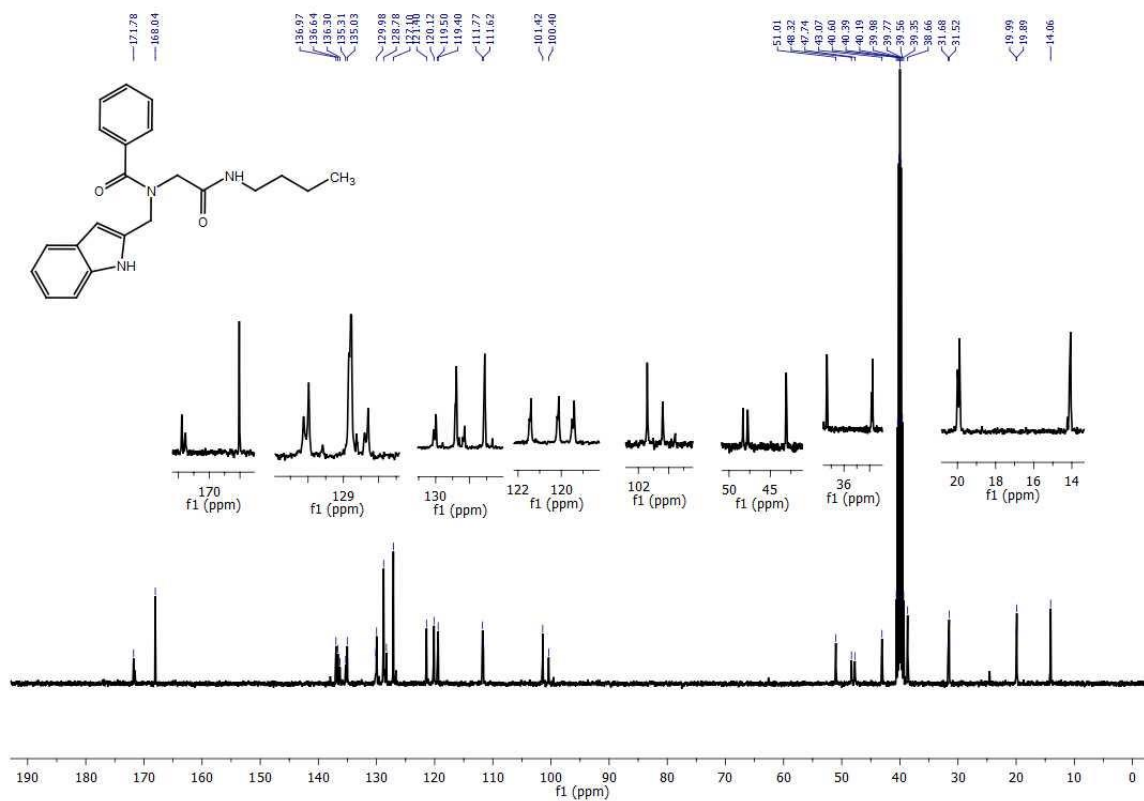


FIGURA A. 192. RMN <sup>13</sup>C do composto **60e** em DMSO-*d*<sub>6</sub>, a 100 MHz (Mistura de rotâmeros).

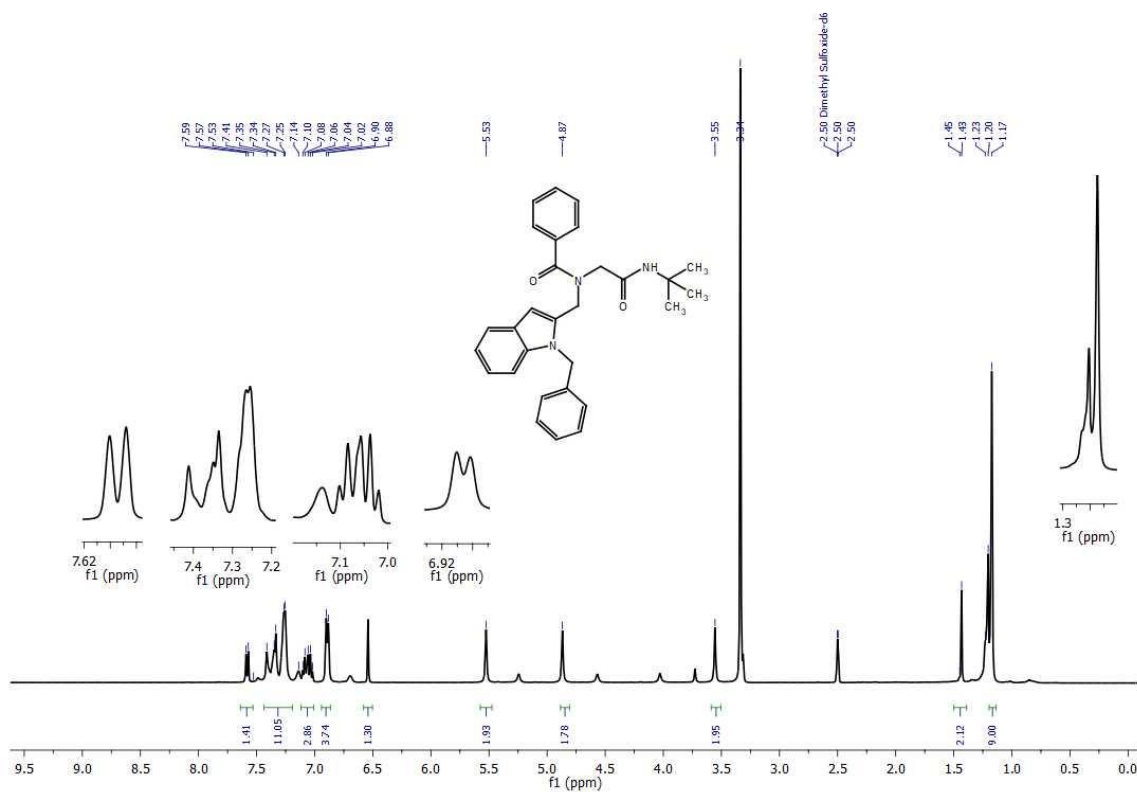


FIGURA A. 193. RMN <sup>1</sup>H do composto **60b** em DMSO-*d*<sub>6</sub>, a 400 MHz (Mistura de rotâmeros).

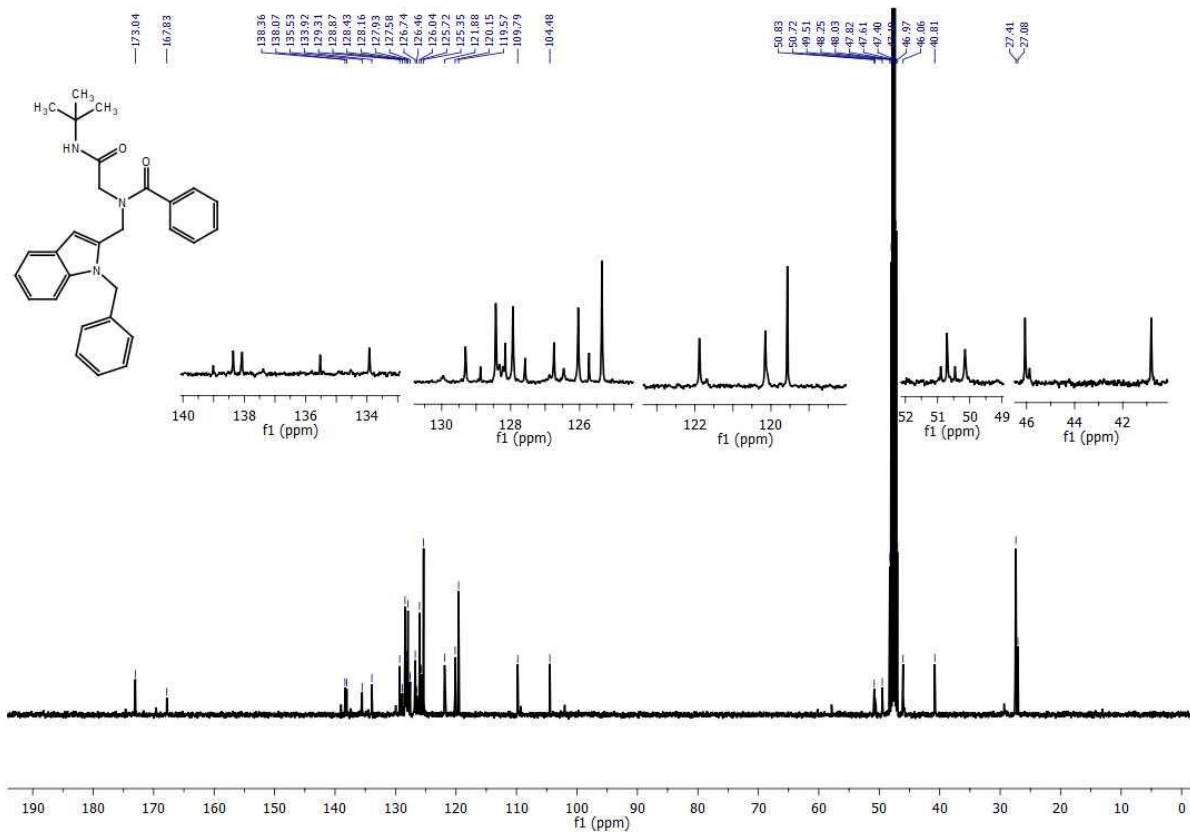


FIGURA A. 194. RMN  $^1\text{H}$  do composto **60b** em  $\text{DMSO-}d_6$ , a 100 MHz (Mistura de rotâmeros).

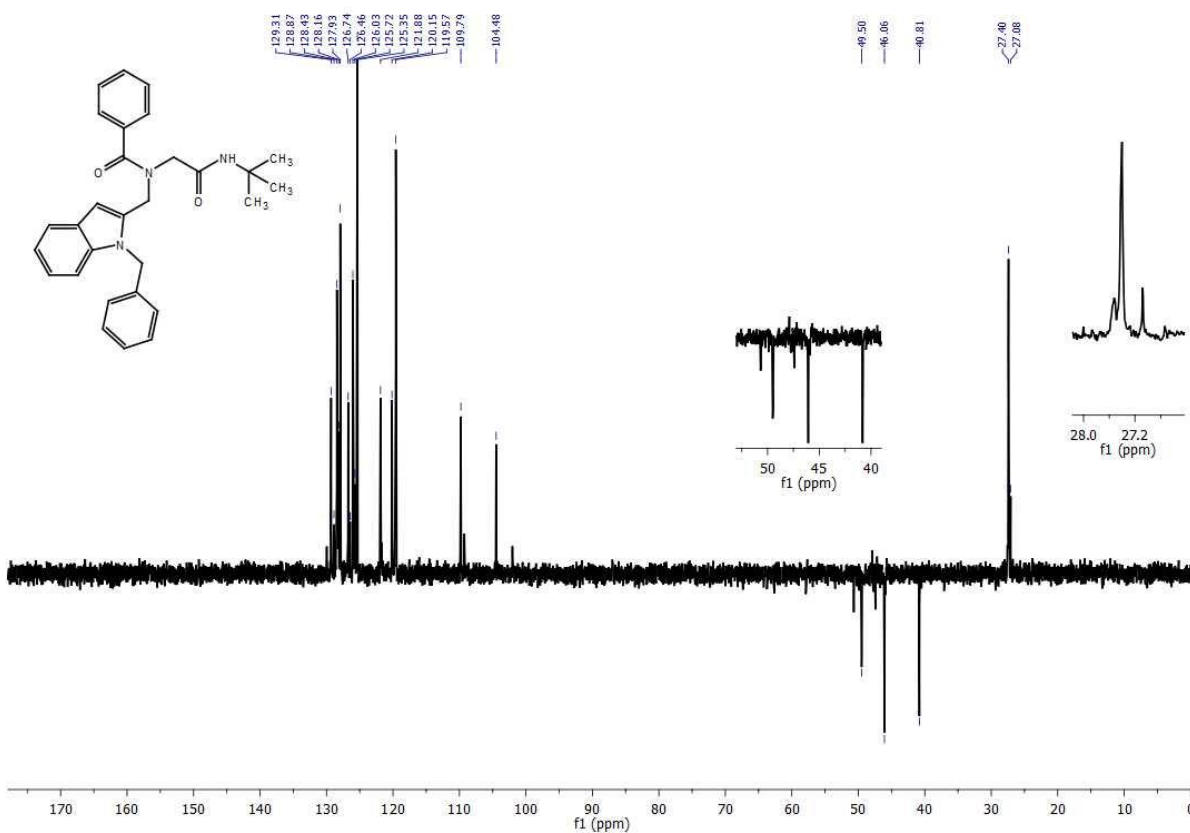


FIGURA A. 195. DEPT135 do composto **60b** em  $\text{DMSO-}d_6$ , a 100 MHz (Mistura de rotâmeros).

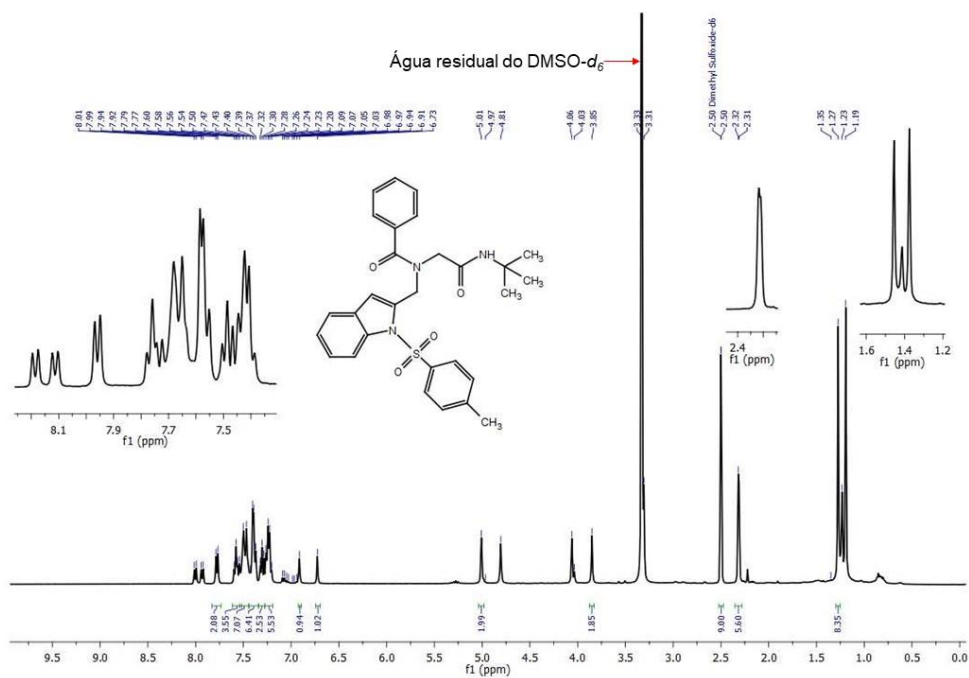


FIGURA A. 196. RMN  $^1\text{H}$  do composto **60c** em  $\text{DMSO-}d_6$ , a 400 MHz (Presença de rotâmeros).

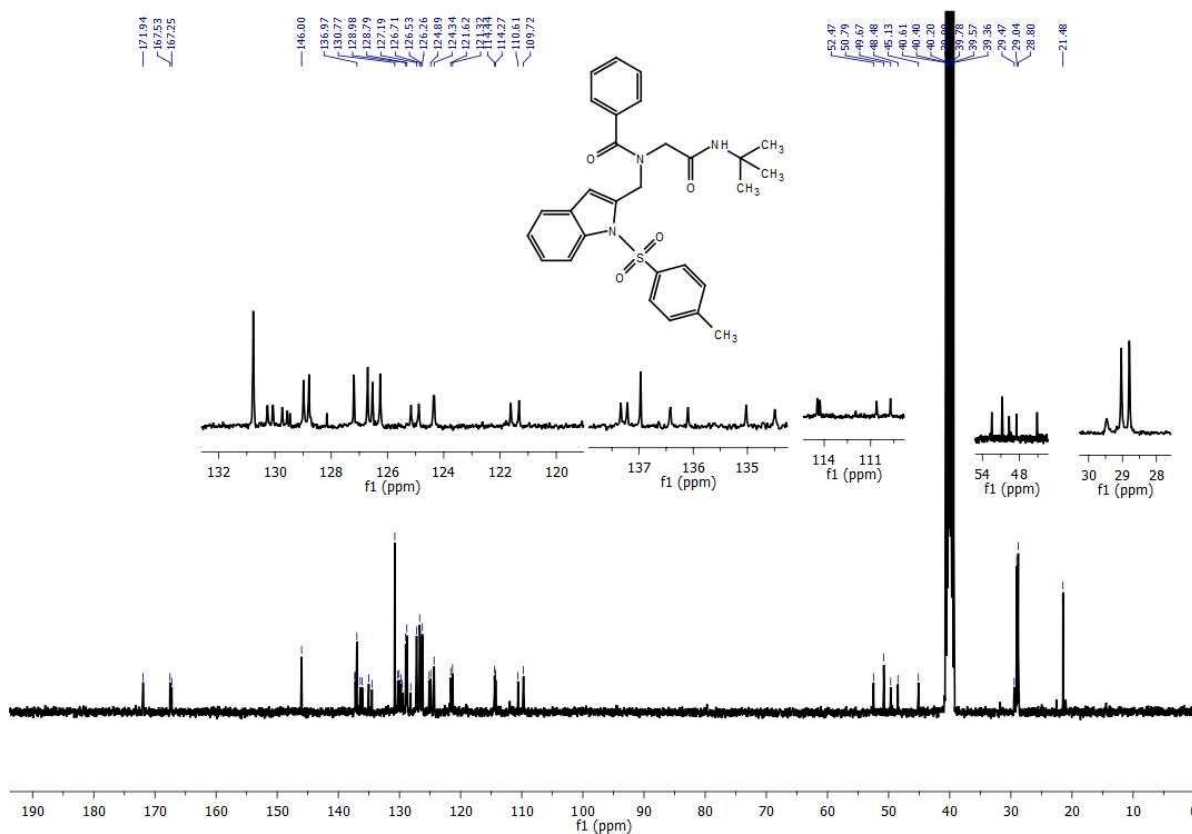


FIGURA A. 197. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **60c** em  $\text{DMSO-}d_6$ , a 100 MHz (Presença de rotâmeros).

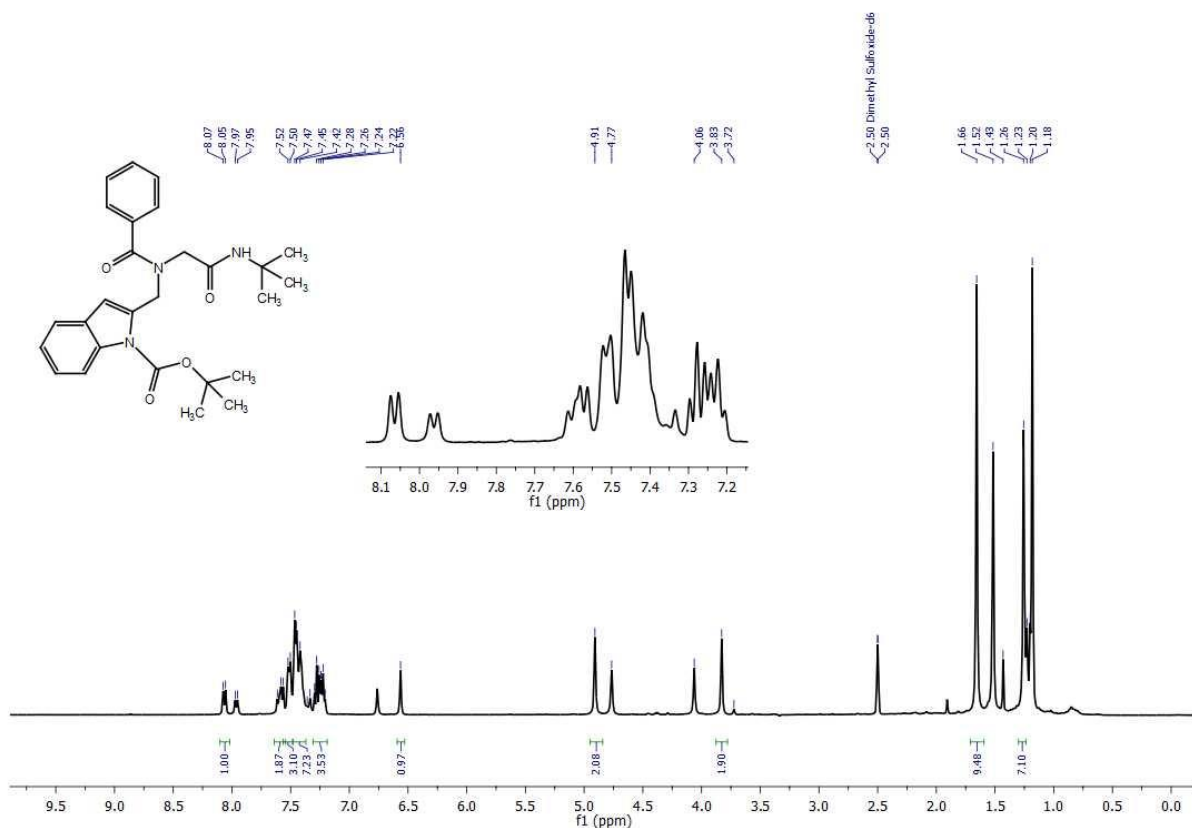


FIGURA A. 198. RMN  $^1\text{H}$  do composto **60d** em  $\text{DMSO-}d_6$ , a 400 MHz (Mistura de rotâmeros de amidas e do Boc) com supressão do sinal da água.

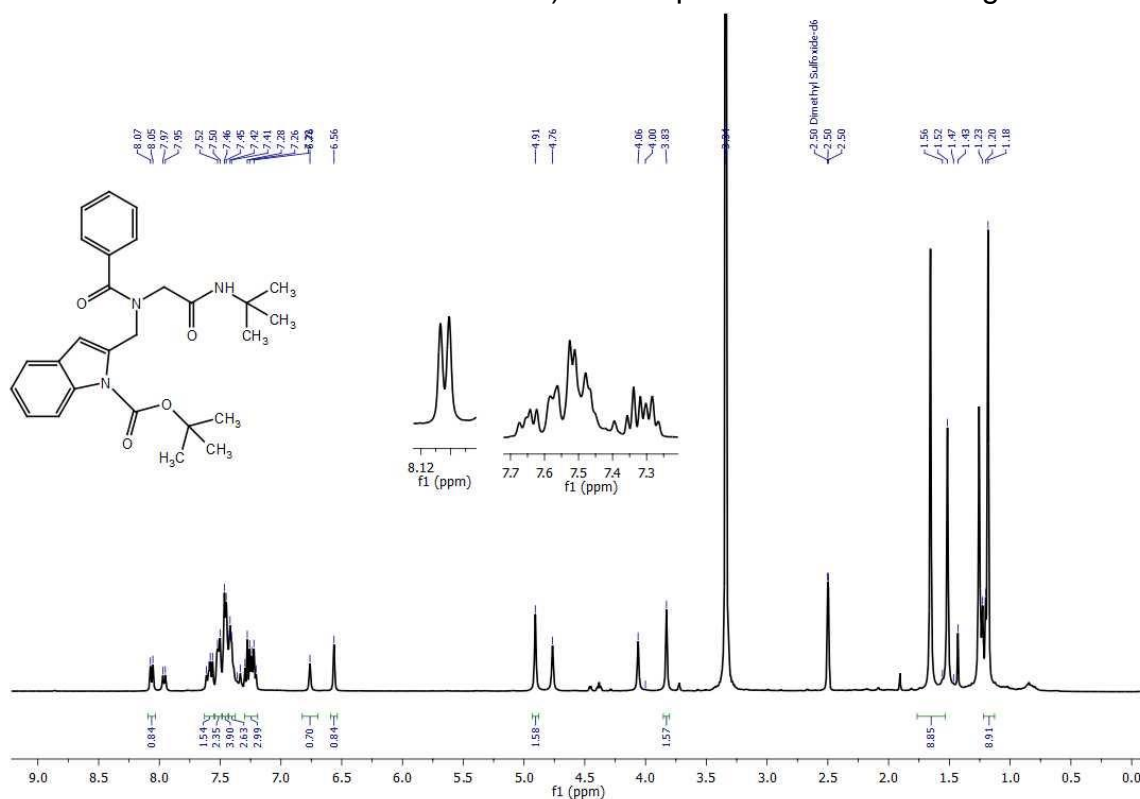


FIGURA A. 199. RMN  $^1\text{H}$  do composto **60d** em  $\text{DMSO-}d_6$ , a 400 MHz (Mistura de rotâmeros de amidas e do Boc).

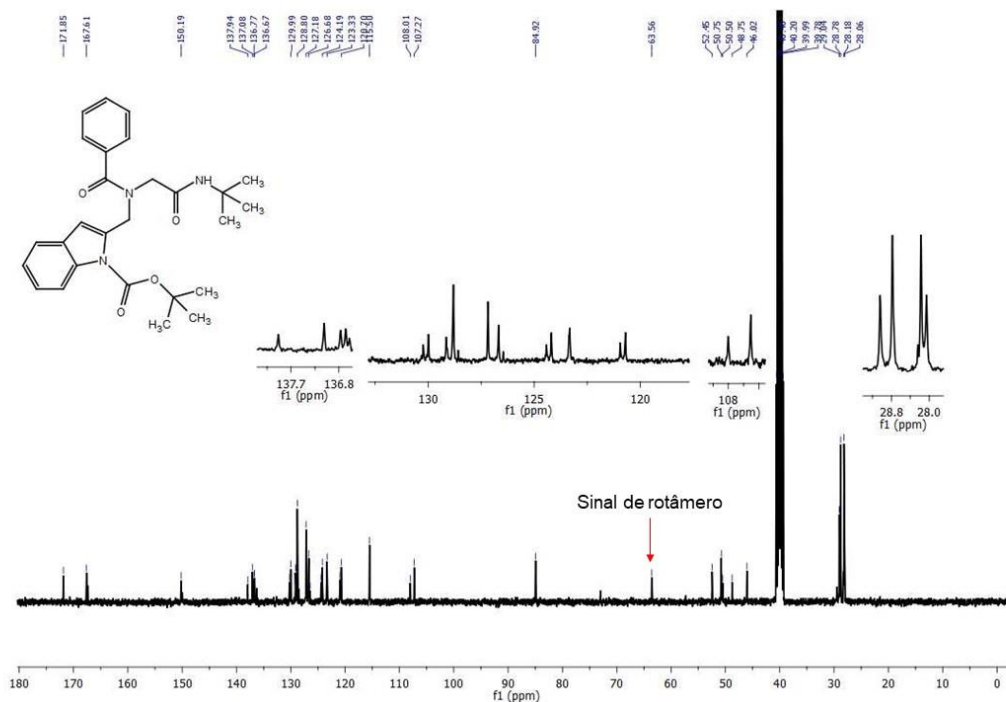


FIGURA A. 200. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **60d** em  $\text{DMSO-}d_6$ , a 400 MHz (Mistura de rotâmeros de amidas e do Boc).

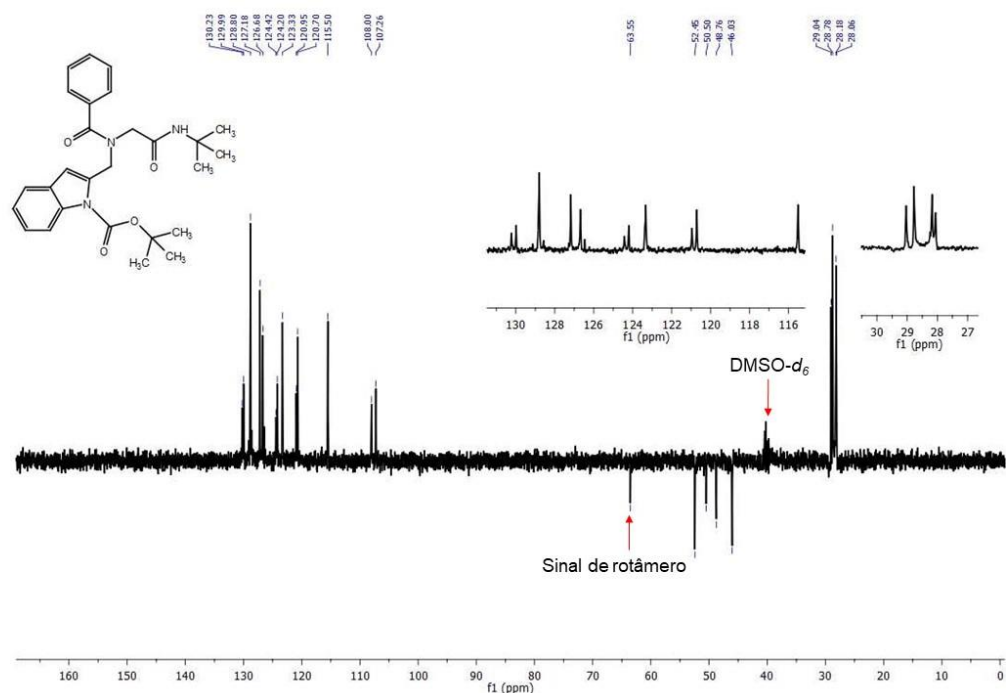


FIGURA A. 201. DEPT135 do composto **60d** em  $\text{DMSO-}d_6$ , a 400 MHz (Mistura de rotâmeros de amidas e do Boc).

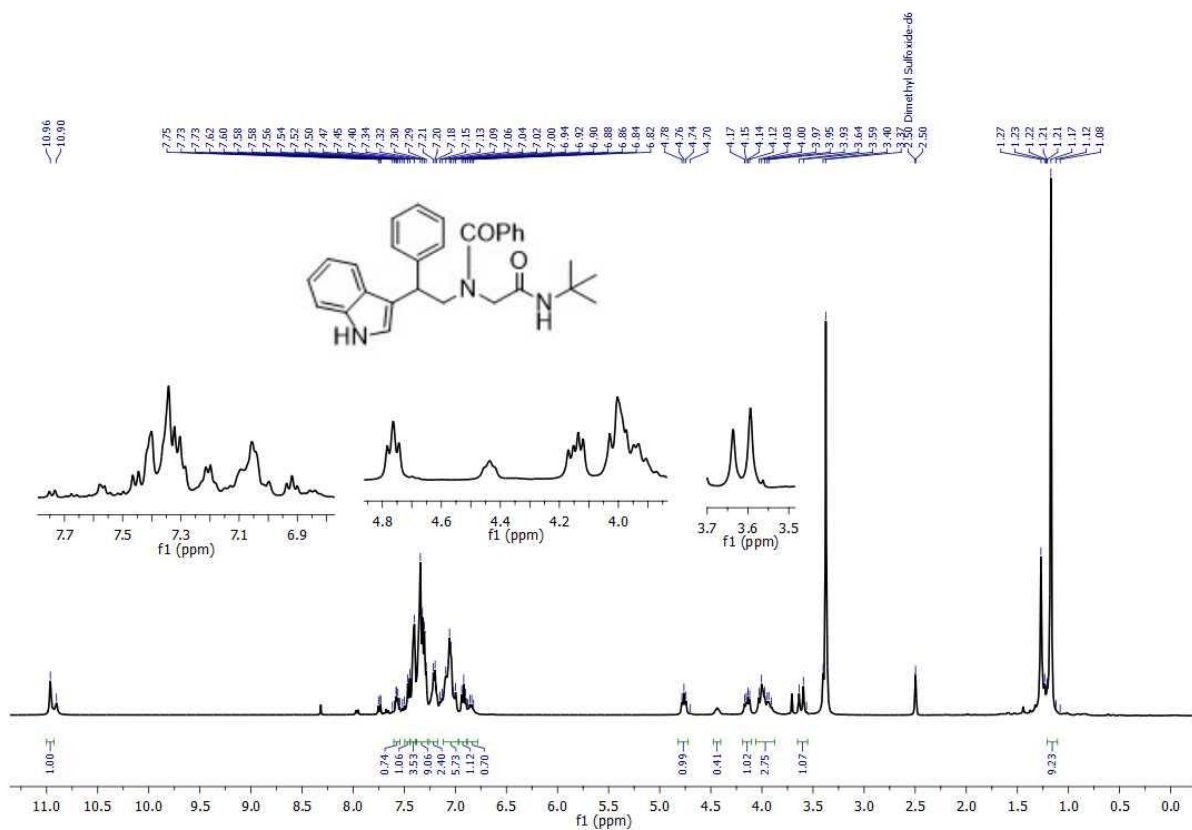


FIGURA A. 202. RMN <sup>1</sup>H do composto **63a** em DMSO-*d*<sub>6</sub>, a 400 MHz (Presença de rotâmeros).

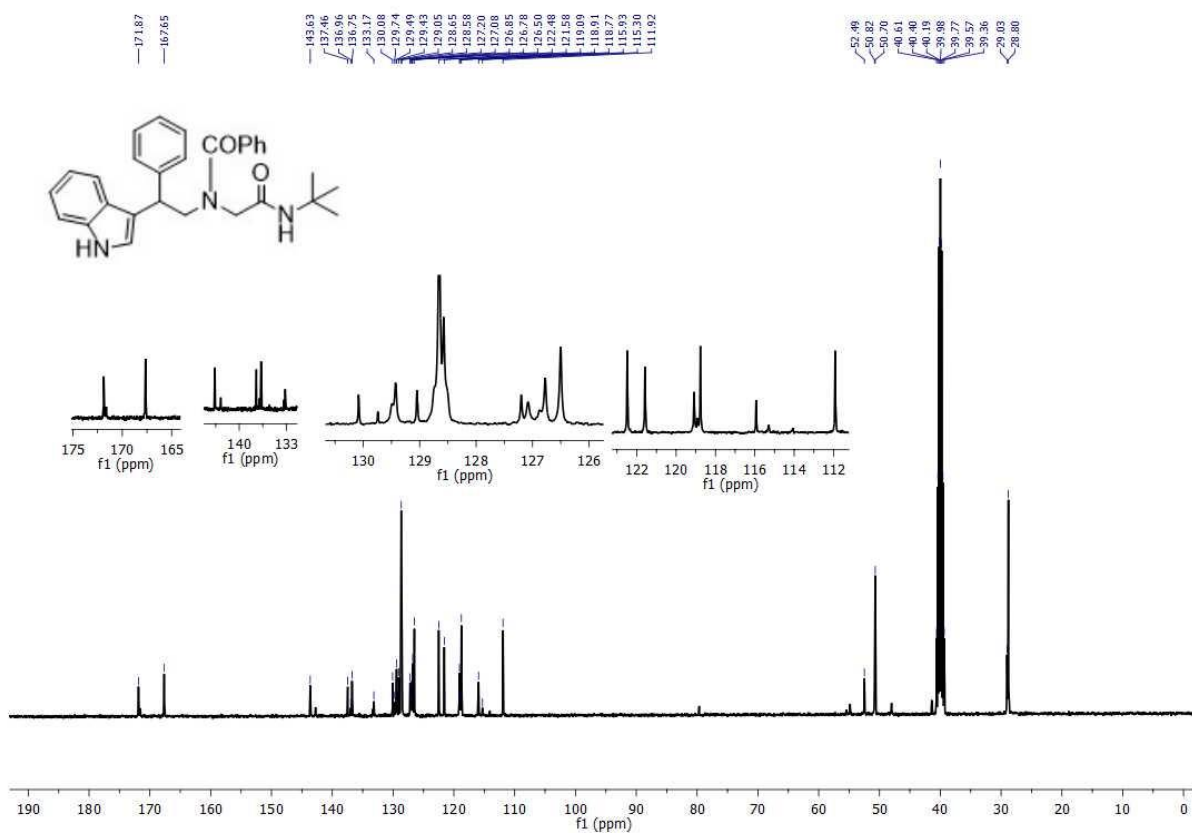


FIGURA A. 203. RMN <sup>13</sup>C do composto **63a** em DMSO-*d*<sub>6</sub>, a 400 MHz (Mistura de rotâmeros).



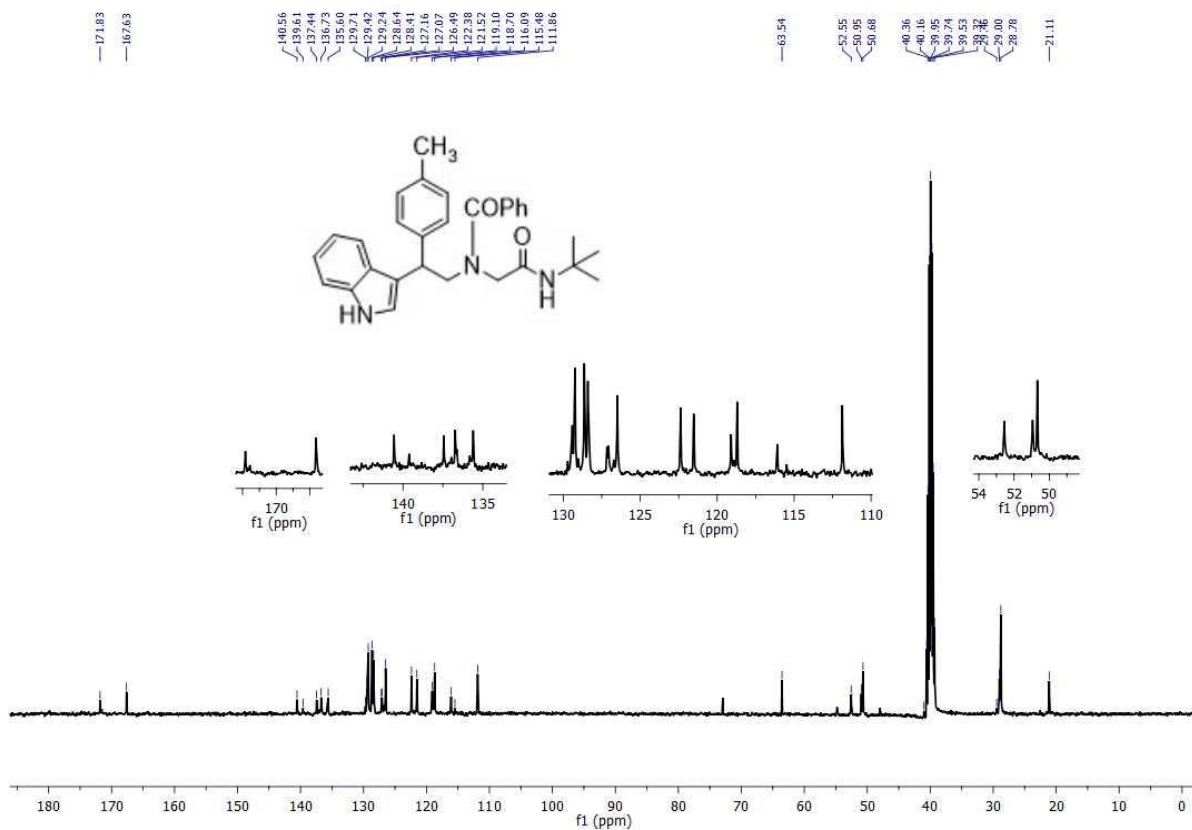


FIGURA A. 206. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **63b** em DMSO- $d_6$ , a 400 MHz (Mistura de rotâmeros).

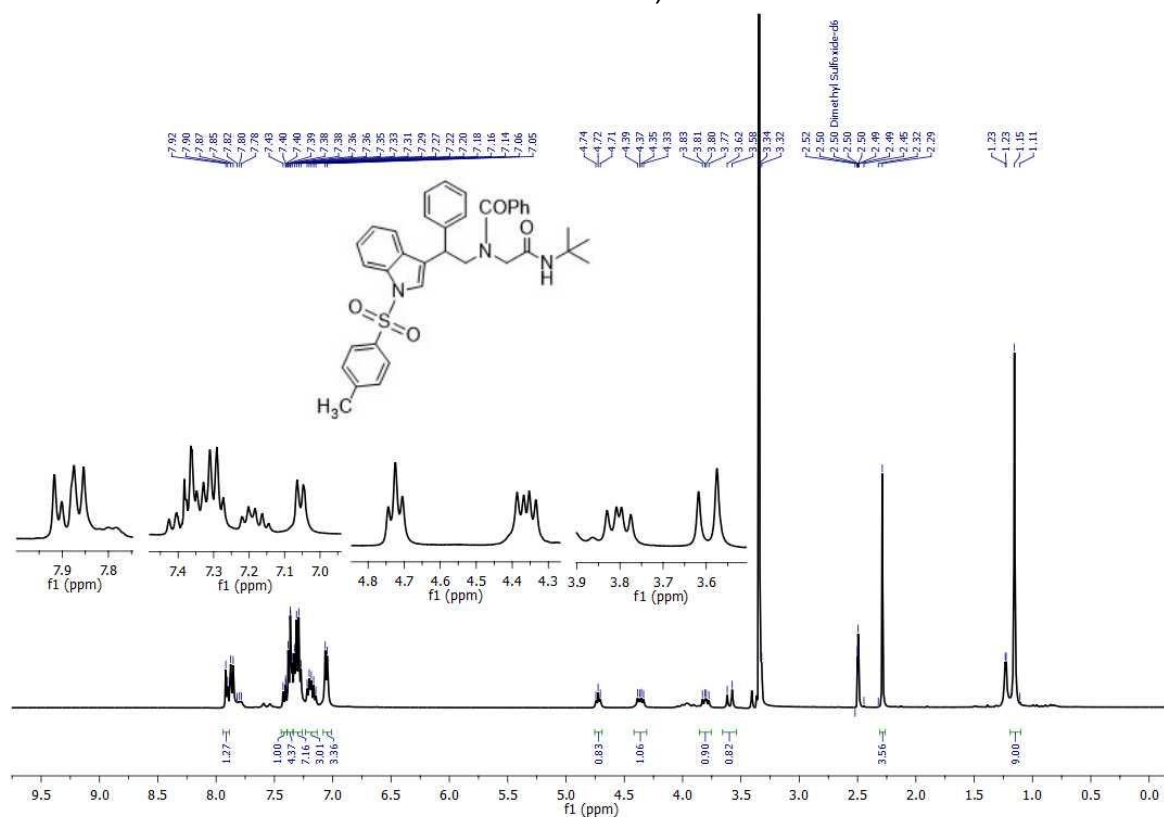


FIGURA A. 207. RMN  $^1\text{H}$  do composto **63c** em DMSO- $d_6$ , a 400 MHz (Mistura de rotâmeros).

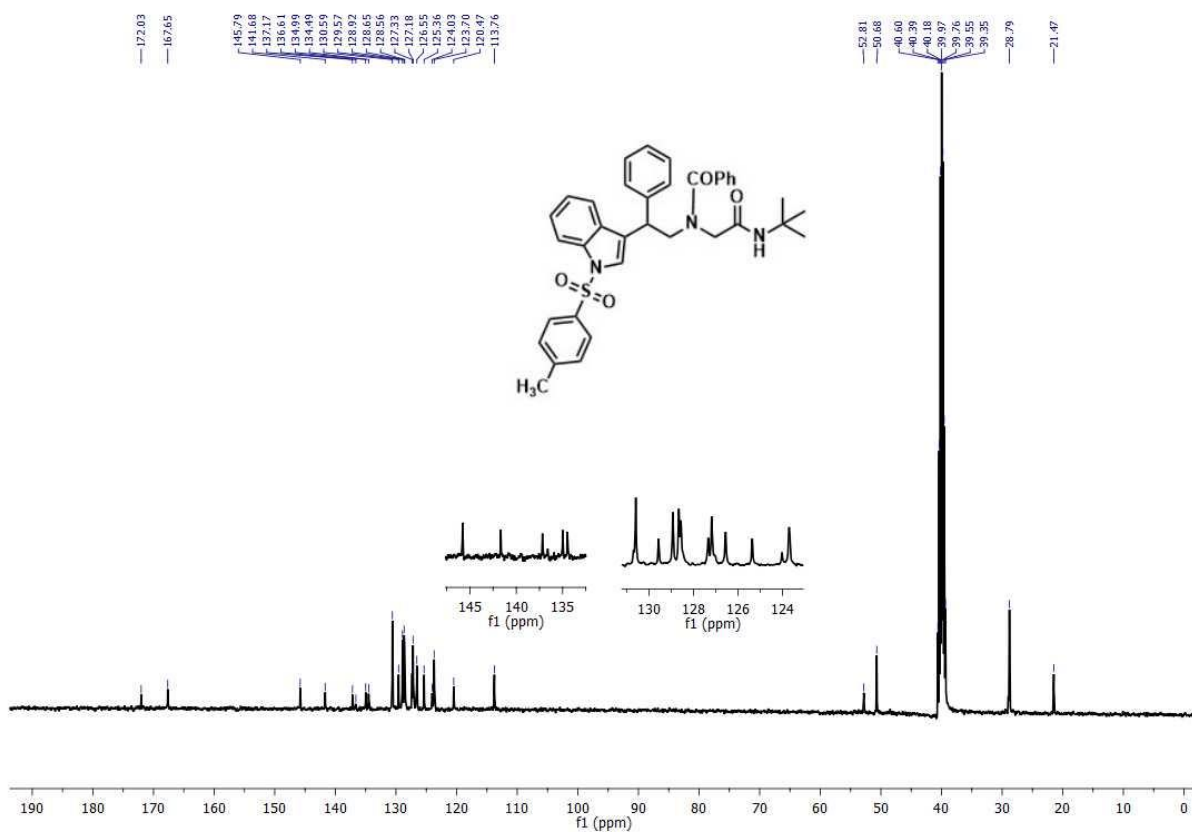


FIGURA A. 208. RMN <sup>13</sup>C do composto **63c** em DMSO-*d*<sub>6</sub>, a 400 MHz (Mistura de rotâmeros).

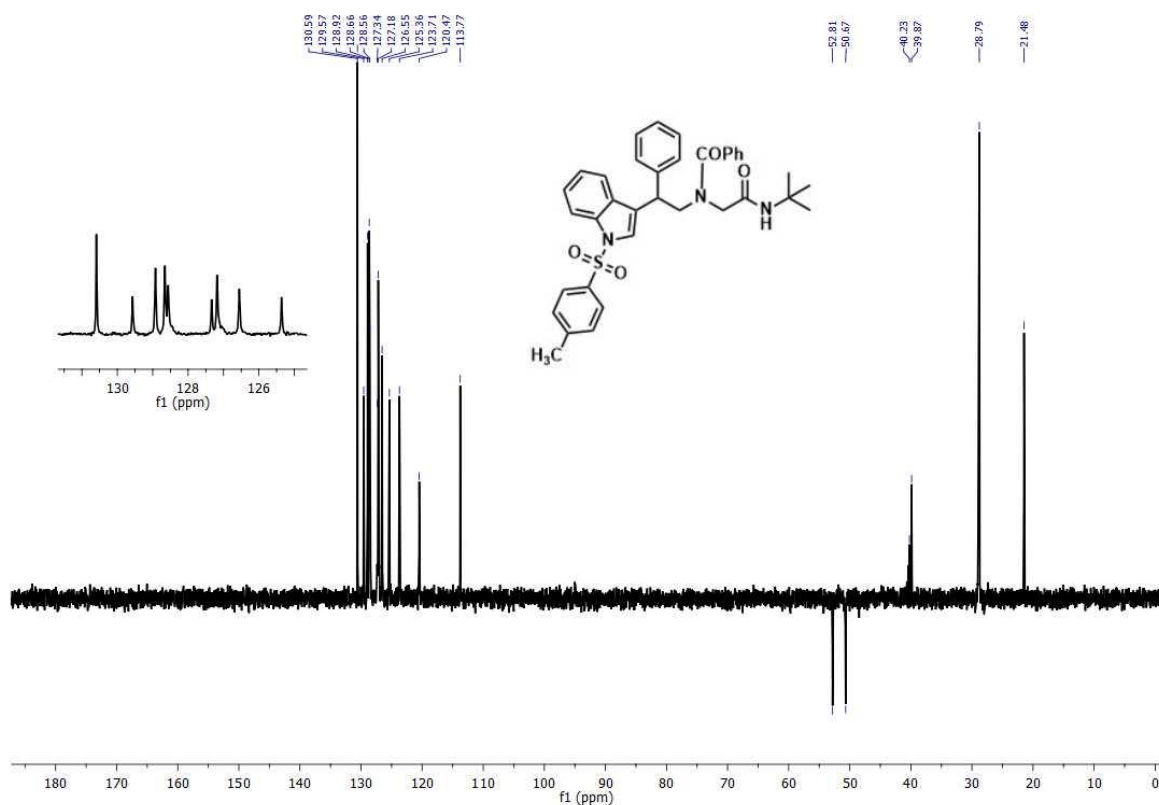


FIGURA A. 209. DEPT135 do composto **63c** em DMSO-*d*<sub>6</sub>, a 400 MHz (Mistura de rotâmeros).

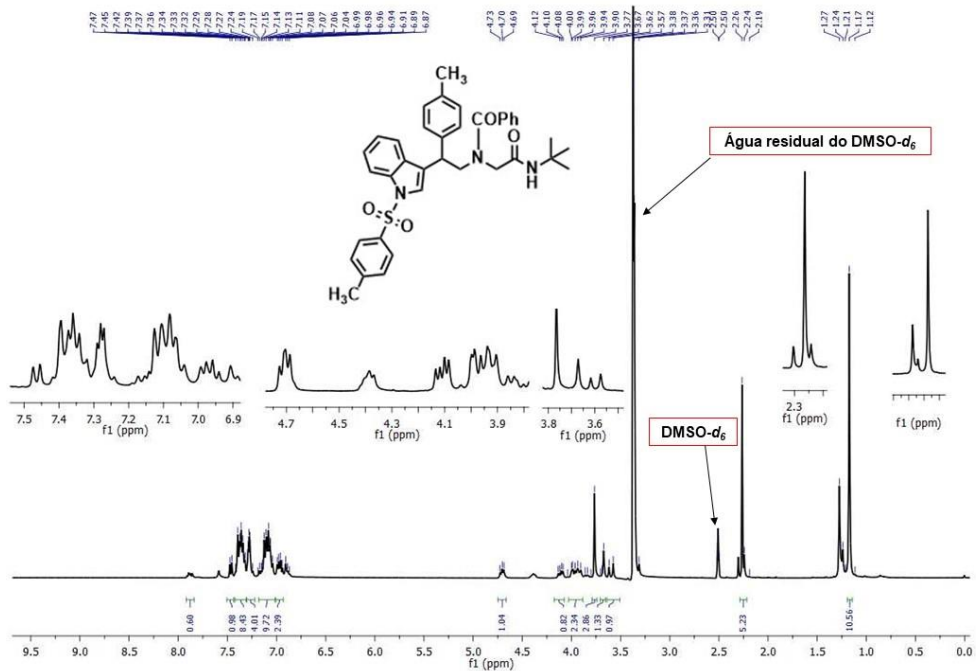


FIGURA A. 210. RMN  $^1\text{H}$  do composto **63d** em  $\text{DMSO-}d_6$ , a 400 MHz (Mistura de rotâmeros).

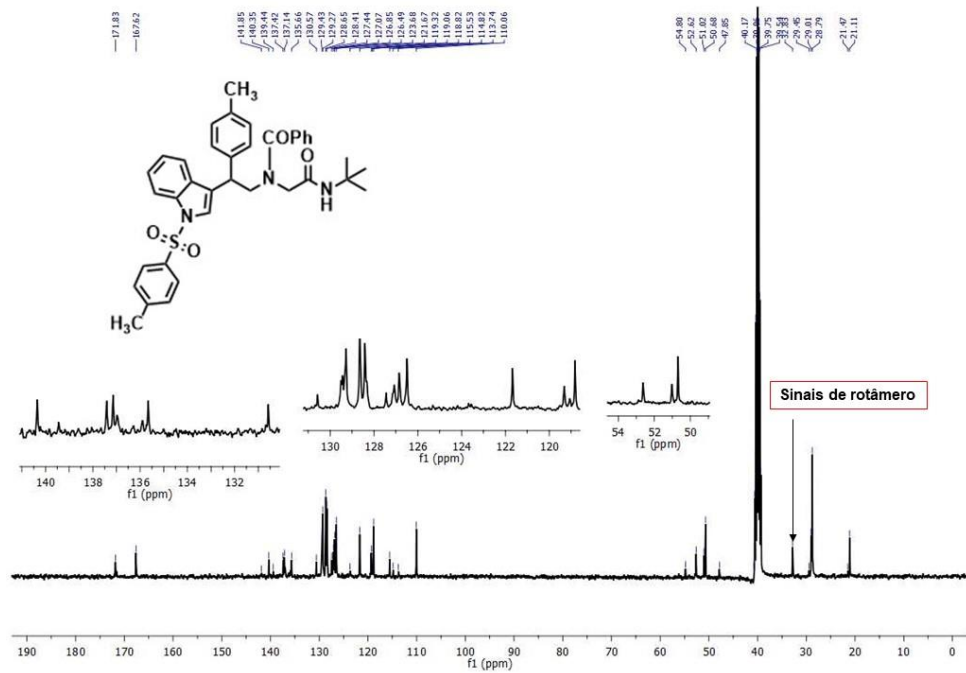


FIGURA A. 211. RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **63d** em  $\text{DMSO-}d_6$ , a 100 MHz (Mistura de rotâmeros).

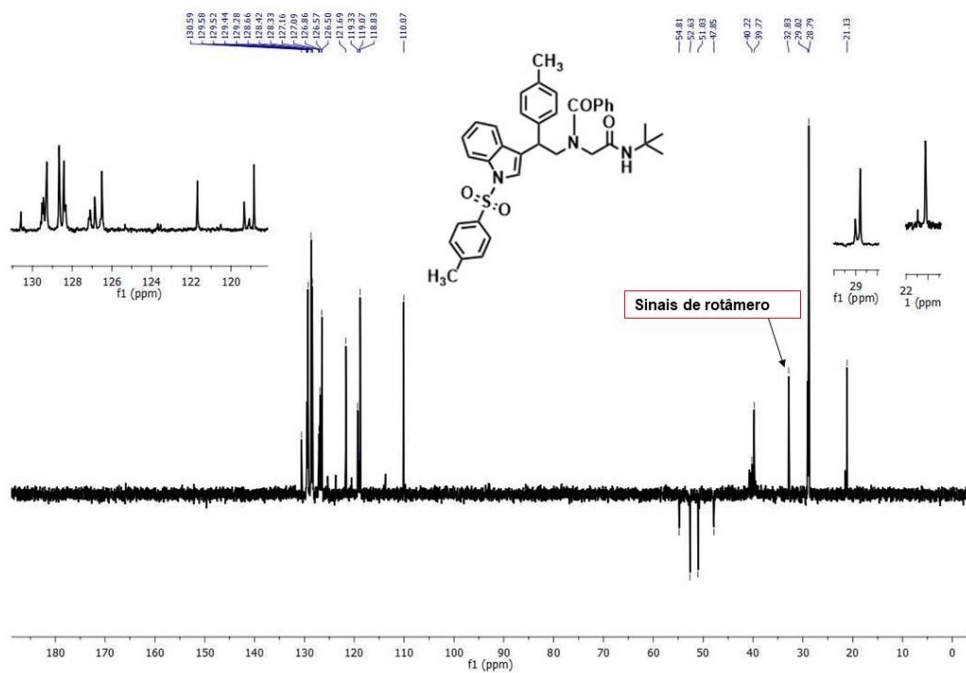


FIGURA A. 212. DEPT135 do composto **63d** em DMSO-*d*<sub>6</sub>, a 100 MHz (Mistura de rotâmeros).

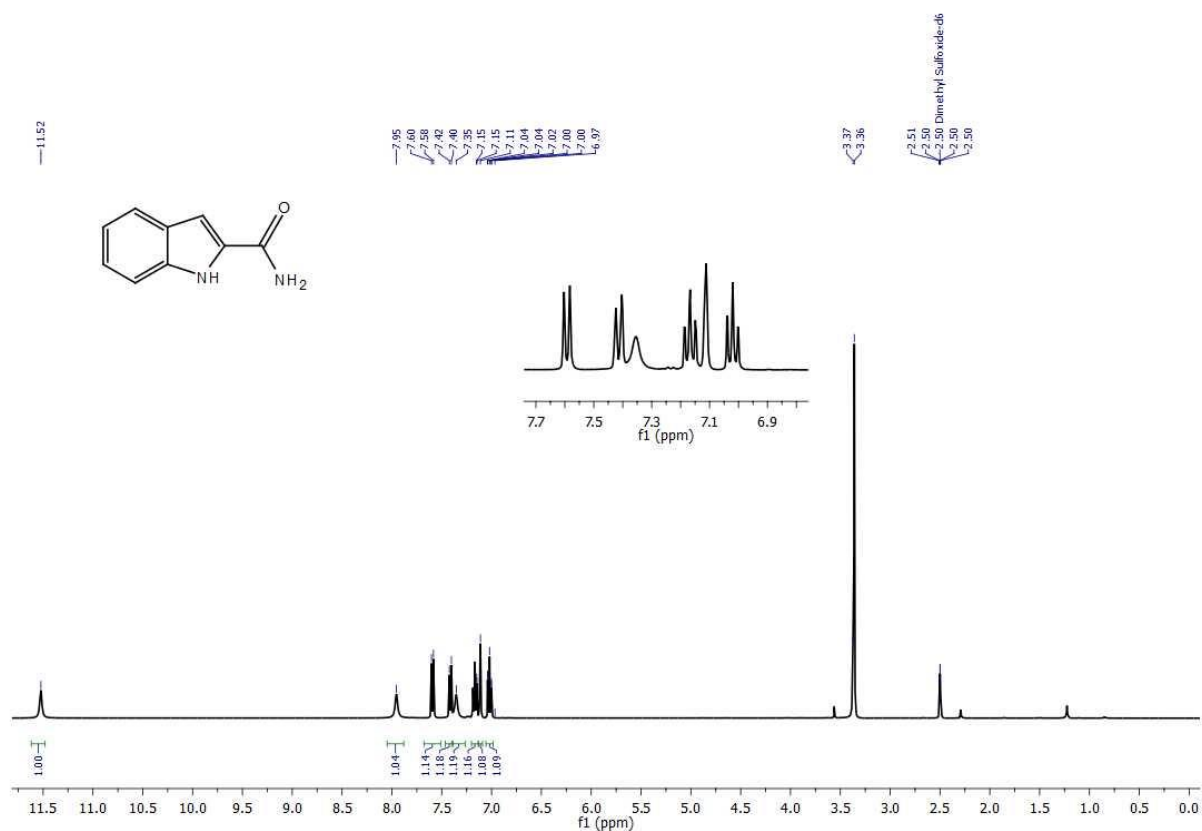


FIGURA A. 213. RMN <sup>13</sup>C do composto **61** em DMSO-*d*<sub>6</sub>, a 400 MHz.

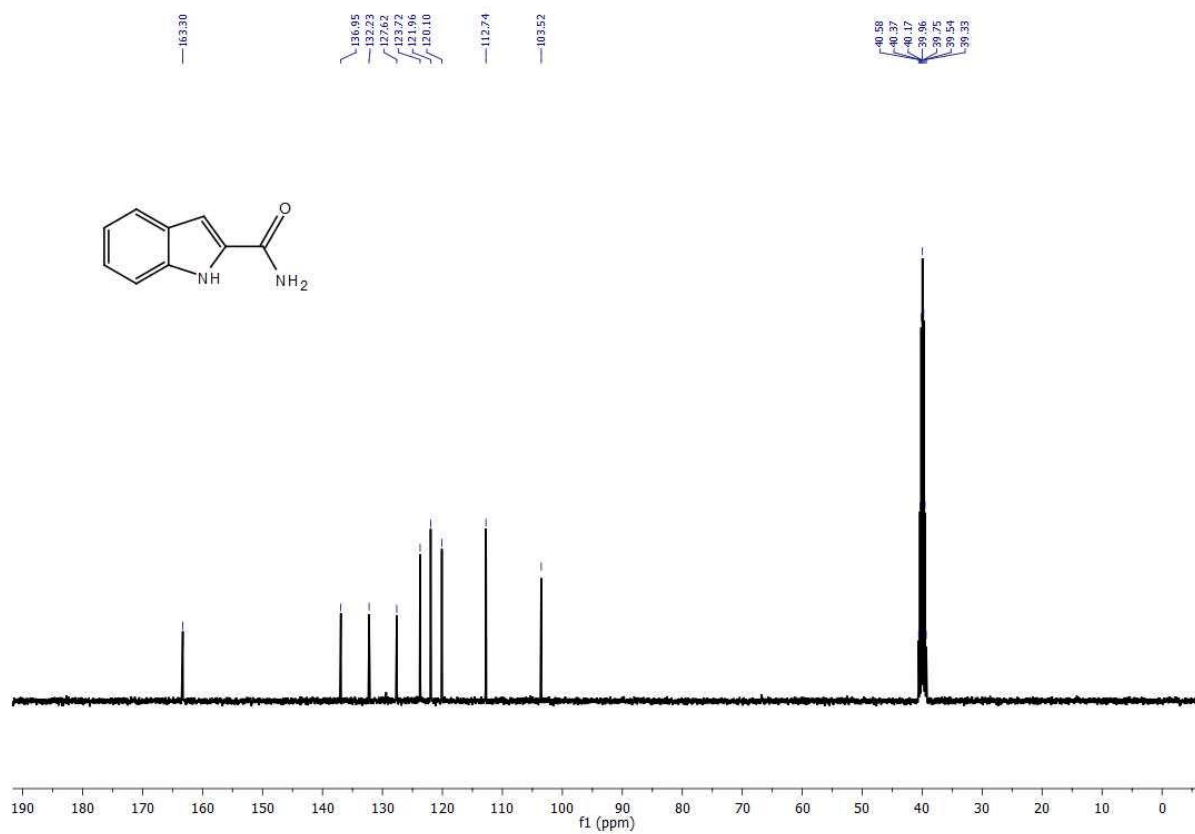
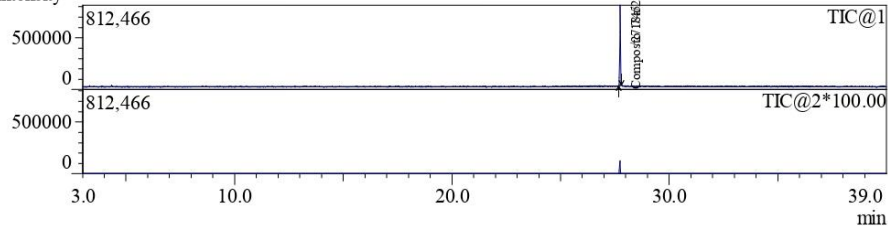


FIGURA A. 214. RMN <sup>13</sup>C do composto **61** em DMSO-*d*<sub>6</sub>, a 400 MHz.

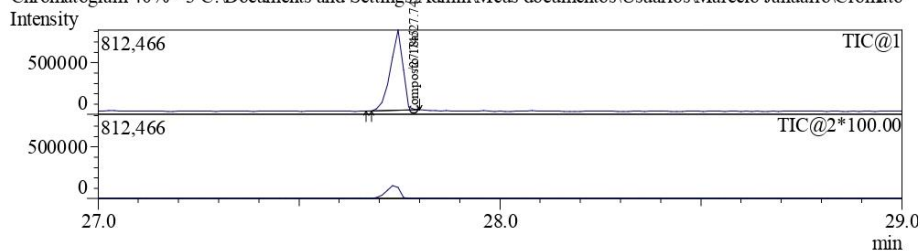
## Identificação

Analyzed by : Marcelo Januario  
 Analyzed : 8/10/2021 18:14:27  
 Sample Name : 40% - 3  
 Vial # : 4  
 Injection Volume : 1.00  
 Method File : C:\Documents and Settings\Admin\Meus documentos\Usuários\Marcelo Januario\Curva de

Chromatogram 40% - 3 C:\Documents and Settings\Admin\Meus documentos\Usuários\Marcelo Januario\Cromato



Chromatogram 40% - 3 C:\Documents and Settings\Admin\Meus documentos\Usuários\Marcelo Januario\Cromato



Peak Report TIC			
Peak#	R. Time	Area	Area%
1	27.745	1655793	49.97
2	27.745	1657848	50.03
		3313641	100.00

## Column Performance Report

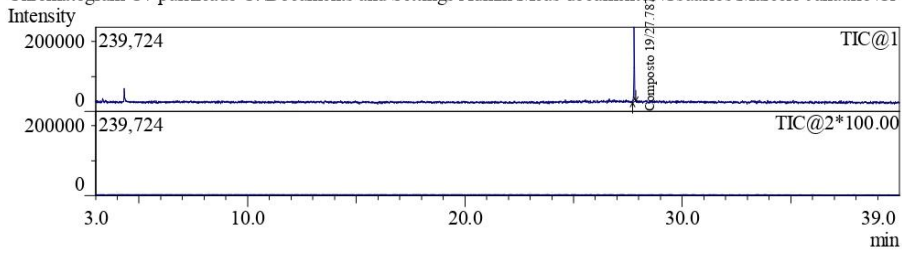
Peak#	R. Time	Name	Resolution
1	27.745	Composto 18a	--
2	27.745		0.000

FIGURA A. 215. CGC-EM obtido para o composto **40c**.

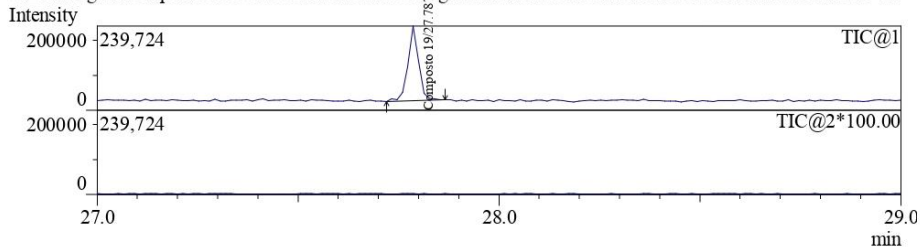
Identificação

Analyzed by : Marcelo Januario  
 Analyzed : 25/10/2021 14:22:33  
 Sample Name : C7 purificado  
 Vial # : 2  
 Injection Volume : 1.00  
 Method File : C:\Documents and Settings\Admin\Meus documentos\Usuários\Marcelo Januario\Curva de

Chromatogram C7 purificado C:\Documents and Settings\Admin\Meus documentos\Usuários\Marcelo Januario\Cri



Chromatogram C7 purificado C:\Documents and Settings\Admin\Meus documentos\Usuários\Marcelo Januario\Cri



Peak Report TIC			
Peak#	R. Time	Area	Area%
1	27.787	389412	100.00
		389412	100.00

Column Performance Report

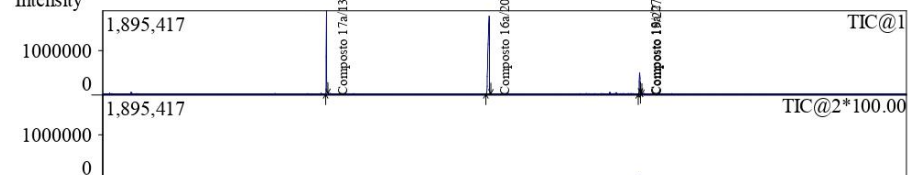
Peak#	R. Time	Name	Resolution
1	27.787	Composto 19	--

FIGURA A. 216. CGC-EM obtido para o composto **43**.

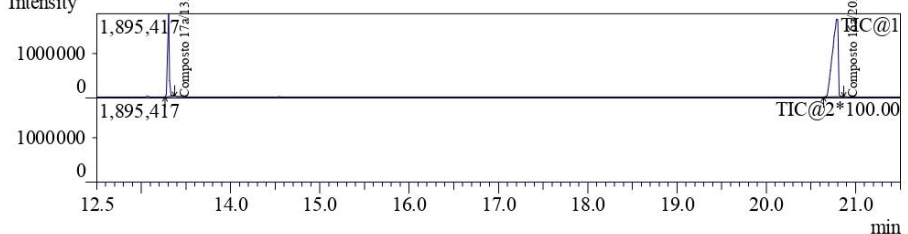
## Identificação

Analyzed by : Marcelo Januario  
 Analyzed : 27/10/2021 12:15:24  
 Sample Name : MJ 115  
 Vial # : 2  
 Injection Volume : 1.00  
 Method File : C:\Documents and Settings\Admin\Meus documentos\Usuários\Marcelo Januario\Curva de

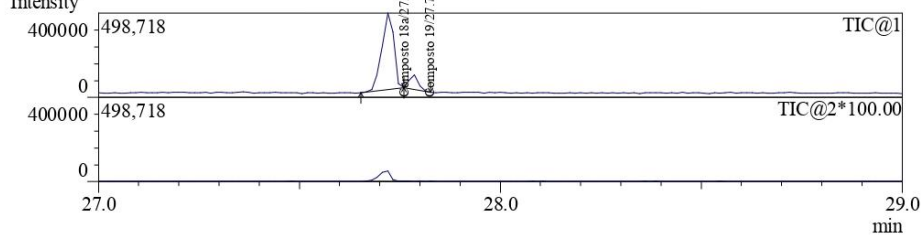
Chromatogram MJ 115 C:\Documents and Settings\Admin\Meus documentos\Usuários\Marcelo Januario\Cromato



Chromatogram MJ 115 C:\Documents and Settings\Admin\Meus documentos\Usuários\Marcelo Januario\Cromato



Chromatogram MJ 115 C:\Documents and Settings\Admin\Meus documentos\Usuários\Marcelo Januario\Cromato



Peak#	R. Time	Area	Area%
1	13.305	2563810	22.54
2	20.793	7727003	67.92
3	27.722	965590	8.49
4	27.784	120011	1.05
		11376414	100.00

## Column Performance Report

Peak#	R. Time	Name	Resolution
1	13.305	Composto 17a	--
2	20.793	Composto 16a	85.051
3	27.722	Composto 18a	70.868
4	27.784	Composto 19	1.116

1 / 2

FIGURA A. 217. CGC-MS obtido para a mistura reacional contendo os materiais de partida **26c** e **21a** e para os compostos **40c** e **43**.

