UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Química de alcaloides carbazólicos: síntese de Claurailas e de
biblioteca de análogos estruturais**

Fernando Fumagalli

Ribeirão Preto
2015

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Química de alcaloides carbólicos: síntese de Claurilas e de
biblioteca de análogos estruturais**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais
e Sintéticos

Orientado(a): Fernando Fumagalli

Orientador(a): Prof. Dr. Flavio da Silva
Emery

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 17/04/2015. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2015

FUMAGALLI, F.	Química de alcaloides carbazólicos: síntese de Claurailas e de biblioteca de análogos estruturais		MESTRADO FCFRP-USP 2015
------------------	--	--	-------------------------------

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Fumagalli, F.

Química de alcaloides carbazólicos: síntese de Claurailas e de biblioteca de análogos estruturais Ribeirão Preto, 2015.

150 p.; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientador: Emery, Flavio da Silva

1. Carbazol 2. Aminoação de Buchwald-Hartwig 3. Acoplamento C-N
4. Ativação C-H 5. Reação de Åkermark-Knölker

FOLHA DE APROVAÇÃO

Fernando Fumagalli

Química de alcaloides carbazólicos: síntese de Claurailas e de biblioteca de análogos estruturais

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientador(a): Prof. Dr. Flavio da Silva Emery

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

Aos meus pais, exemplos de coragem, simplicidade e determinação.

Ao Prof. Dr. Flavio da Silva Emery por ter sido fonte inesgotável de incentivo e motivação durante a realização do trabalho e ser inspiração à minha carreira científica.

AGRADECIMENTOS

À minha família.

Ao Prof. Dr. Flavio da Silva Emery pela enorme dedicação e entusiasmo durante o desenvolvimento deste projeto.

Aos meus amigos e colegas do laboratório de Química Heterocíclica e Medicinal (QHETEM) pelos ensinamentos e pelo clima descontraído e agradável para desenvolver o trabalho.

À FAPESP pela bolsa concedida e financiamento do projeto (processo nº 2013/00727-8, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)).

À CAPES e CNPQ pelo financiamento de projetos no Laboratório de Química Heterocíclica e Medicinal.

Aos membros da banca do meu exame de qualificação, Prof. Dr. Cristiano Raminelli, Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki e Rafael Augusto Soldi pelas correções e sugestões pertinentes feitas a esse trabalho.

Aos funcionários da secretaria de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Eleni Angeli Passos, Rafael Braga Poggi e Rosana dos Santos Florêncio, por toda a ajuda durante todo o mestrado.

À todos os professores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto e da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, que de alguma forma contribuíram para a minha formação.

Ao técnico Murilo Helder de Paula pela enorme contribuição durante os experimentos.

Aos técnicos José Carlos Tomaz, Izabel Cristina Casanova Turatti e Jacqueline Nakau Mendonça Galiote Silva pela realização das análises espectrometria de massas.

Ao técnico Vinicius Palaretti e Clóvis Reis da Silva Junior pela paciência na realização das análises de RMN e Infravermelho, respectivamente.

À todos os que, de alguma forma, colaboraram para a concretização deste trabalho.

Success in research needs four Gs: Glück, Geduld, Geschick und Geld.

“Luck, patience, skill and money.”

Paul Ehrlich - Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1908

RESUMO

FUMAGALLI, F. **Química de alcaloides carbazólicos: síntese de Claurailas e de biblioteca de análogos estruturais**. 2015. 150 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Compostos heterociclos estão muito presentes em nossas vidas, desde processos biológicos até em fármacos. Dentre esses compostos, os carbazóis, vem ultimamente se mostrando promissores como alternativa terapêutica para diversas doenças, principalmente para o câncer. Muitos carbazóis são produtos naturais, como é o caso das Claurailas A-D. Baseando-se na estrutura da Clauraila A, esse trabalho propôs o desenvolvimento de uma biblioteca de análogos desse alcaloide a fim de prospecção biológica. Para a síntese da Clauraila A foram estudadas condições ideais da ciclodeidrogenação da diarilamina precursora desse alcaloide, através da reação de Åkermark-Knölker. Para a obtenção dessa diarilamina, foi realizado uma otimização da reação de aminação de Buchwald-Hartwig. Com o processo otimizado, foram obtidos diversos carbazóis, com diferentes padrões de substituição, em rendimentos bons à moderados, entre eles estão os produtos naturais 6-metoximurraianine e Clausenal. O rendimento global obtido na síntese desses produtos naturais e da Clauraila A são semelhantes aos previamente descritos na literatura, no entanto, em nosso trabalho foi realizada a síntese deste alcaloide em número reduzido de etapas. Durante o processo de otimização da reação de Åkermark-Knölker foi demonstrado, pela primeira vez, o uso de acetilacetato de paládio como fonte de paládio II alternativa ao acetato de paládio. Além disso, com esses resultados foi possível inferir o possível mecanismo dessa reação. Adicionalmente, após tentativas por diversas alternativas sintéticas, foram obtidos compostos dimetilcromenos a partir de aminofenóis utilizando prenal e ácido fenilborônico, que podem ser úteis na síntese de outros carbazóis, como a Clauraila B.

Palavras-chave: carbazol, Aminação de Buchwald-Hartwig, Acoplamento C-N, Ativação C-H, Reação de Åkermark-Knölker.

ABSTRACT

FUMAGALLI, F. **Carbazole alkaloids chemistry: synthesis of Claurailas and library of analogues**. 2015. 150 f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Heterocyclic molecules are very important class of compounds in biological processes and drugs designing. Among all of them, carbazoles show great applicability for treatment of several diseases, especially against cancer. Many carbazoles are natural products, and one of our interests is Clauraila A. This work is based on the Clauraila A structure to development of a library of carbazoles for biological applications. The optimal conditions of the Åkermark-Knölker cyclodehydrogenation of diarylamine was studied to obtaind the carbazole core. The diarylamines were obtained by the optimized Buchwald-Hartwig amination reaction. This synthetic strategy was used to obtain the range of carbazoles, with different substituents in good and moderate yields, including natural products 6-methoxymurrayanine and Clausenal. The overall yield obtained in the synthesis of the natural products were similar to those previously described in the literature, however, unlike the literature our synthesis involved a reduced number of steps to obtain the desired product. In the optimization step of Åkermark-Knölker reaction, we first applied palladium (II) acetylacetonate instead of palladium (II) acetate. Moreover, with the achieved results the possible mechanism of this reaction was proposed. Additionally, after several attempts, dimethylchromenos were obtained from aminophenols using prenal and phenylboronic acid, which will be useful in the synthesis of other carbazoles, such as Clauraila B.

Keywords: carbazole, Buchwald-Hartwig amination, C-N coupling, C-H activation, Åkermark-Knölker reaction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Derivados carbazólicos com atividade atitumoral.....	6
Figura 2. Derivados carbazólicos potencialmente ativos para desordens neurológicas	8
Figura 3. Fármacos derivados carbazólicos comercializados atualmente	9
Figura 4. Derivados carbazólicos potencialmente ativo contra problemas metabólicos.....	10
Figura 5. Alcaloide carbazólicos bioativos de origem natural.....	11
Figura 6. Fatores que influenciam na reação de aminação de Buchwald-Hartwig....	19
Figura 7. Características estruturais importantes dos ligantes dialquil biarilfosfinas..	20
Figura 8. Estrutura de alguns carbazóis naturais com o núcleo dimetilcromeno fundido	24
Figura 9. Representação das interações dos complexos paládio-ligante	38
Figura 10. Representação da distribuição eletrônica no anel B das diarilaminas 5 , 14 e 16	46
Figura 11. Representação da correlação observada no RMN HMBC e COSY para Clauraila A.	47

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Estrutura, propriedades físico-químicas, e estruturas canônicas do núcleo carbazol (9 <i>H</i> -carbazol).....	3
Esquema 2. Representação da estratégia de busca de compostos bioativos na plataforma Integrity®	3
Esquema 3. Principais rotas biosintéticas de carbazóis naturais.	12
Esquema 4. Representação das principais alternativas sintéticas para a construção no anel carbazólico.....	13
Esquema 5. Representação da reação de Fischer-Borsche de obtenção do núcleo carbazólico.....	13
Esquema 6. Representação da reação de Cadogan para obtenção do núcleo carbazólico.....	14
Esquema 7. Representação de ciclização redutiva ao núcleo carbazólico a partir de o-biarilazidas.	14
Esquema 8. Representação da ciclodeidrogenação de diarilamina catalisada por Pd(II) para obtenção do núcleo carbazólico.....	15
Esquema 9. Provável mecanismo de co-catálise pelo ânion carboxilato.....	15
Esquema 10. Rotas mecanísticas atribuídas a reação de Åkermark – Knölker.	16
Esquema 11. Estratégias sintéticas para obtenção de diarilaminas.	17
Esquema 12. Ciclo catalítico da aminação de Buchwald-Hartwig.....	19
Esquema 13. Síntese de Clauraila A utilizando reação de aminação intramolecular catalisada por ácido de Lewis.....	22
Esquema 14. Síntese de Clauraila A pela ciclodeidrogenação de Åkermark–Knölker.	23
Esquema 15. Principais abordagens para a obtenção de formilcarbazóis	23
Esquema 16. Síntese de Åkermark–Knölker e a formação de subprodutos descarbonilados.....	24
Esquema 17. Principais abordagens para obtenção do anel dimetilcromeno em carbazóis.....	25
Esquema 18. Estratégia para a obtenção de anilinas contendo o anel dimetilcromeno.....	26
Esquema 19. Propostas mecanísticas envolvidas nas reações para obtenção do anel dimetilcromeno.	26
Esquema 20. Estratégia retrosintética para obtenção da Clauraila A.....	29
Esquema 21. Abordagem para desenvolvimento da biblioteca de análogos a Clauraila A.....	29
Esquema 22. Estratégia retrosintética para obtenção do anel diometilcromeno a partir de aminofenóis.....	29
Esquema 23. Proposta sintética para obtenção de Clauraila A.....	33
Esquema 24. Estratégia para a obtenção de análogos a Clauraila A variando a anilina.	33
Esquema 25. Estratégia para obtenção do anel dimetilcromeno a partir de aminofenóis.....	33
Esquema 26. Estratégia retrosintética para obtenção da Clauraila A.....	35
Esquema 27. Obtenção da diarilamina 5 a partir da vanilina.	36
Esquema 28. Reação de Ciclodeidrogenação da diarilamina 5	38
Esquema 29. Mecanismo proposto para a descarbonilação da formildiarilamina 5 e do formilcarbazol 1	41

Esquema 30. Estratégias para geração de análogos a Clauraila A, a partir da bromação seguida de reações de acoplamento cruzado	49
Esquema 31. Estratégia sintética para obtenção de 4h utilizando a reação de Suzuki	50
Esquema 32. Mecanismo da reação de aminação de Buchwald-Hartwig e ciclodeidrogenação de Åkermark–Knölker para formação da Clauraila A.	51
Esquema 33. Síntese da aldoxima de Clauraila A	51
Esquema 34. Síntese do anel dimetilcromeno a partir de 3-amino fenol	53
Esquema 35. Esquema sintético para obtenção do anel dimeilcromeno a partir de 40	53
Esquema 36. Esquema sintético para obtenção do anel cromeno a partir de 42	54
Esquema 37. Esquema sintético para obtenção do anel cromeno a partir de 45	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Otimização das condições da reação Buchwald-Hartwig para a síntese da diarilamina 5	36
Tabela 2. Otimização da ciclodeidrogenação de 5 para obter Clauraila A (1).	39
Tabela 3. Síntese de análogos a Clauraila A com diferentes padrões de substituição.	42
Tabela 4. Dados de RMN ^1H , ^{13}C e HMBC para Clauraila A (1).	47

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

DPPE	1,2-Bis(difenilfosfino)etano
DBU	1,8-Diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno
CyJohnPhos	2-(Diciclohexilfosfino)bifenil
JohnPhos	2-(Di- <i>terc</i> -butilfosfino)bifenil
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DavePhos	2-Diciclohexilfosfino-2'-(<i>N,N</i> -dimetilamino)bifenil
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil
SPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimethoxibifenil
<i>t</i> -BuXPhos	2-Di- <i>terc</i> -butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil
EtOAc	Acetato de Etila
ACN	Acetonitrila
AcOH	Ácido Acético
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
GABA	Ácido Gama Amino Butírico
AO	Adição Oxidativa
<i>t</i> BuOH	Álcool <i>terc</i> -butílico
AINE	Anti-inflamatório Não Esteroidal
Aquec.	Aquecimento
TPSA	Área de superfície polar
LHMDS	Bis(trimetilsilil)amido de lítio
CPd	Carbopalladiação
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
COSY	Correlação Espectroscópica
HMBC	Correlação Heteronuclear de Múltipla Ligação
HSQC	Correlação Heteronuclear Única Quântica
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas
δ	Deslocamento Químico
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNMT	DNA Metiltransferase
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	duplo-dupleto
β E	Eliminação Beta
ER	Eliminação Redutiva
EM-EI	Espectrometria de massas – ionização por impacto de elétrons
HMRS	Espectrometria de massas de alta resolução
VEGF	Fator de Crescimento Vascular Endotelial
NFKB	Fator Nuclear kappa B

FSP3	Fração de carbono sp^3
Fapesp	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
HBA	Grupos Aceptores de Ligação de Hidrogênio
HBD	Grupos Doadores de Ligação de Hidrogênio
Hal	Halogênio
DIBAL-H	Hidreto de diisobutilaluminio
IV	Infravermelho
ESI	Ionização por eletronspray
logP	Logaritmo do coeficiente de partição óleo-água
®	Marca registrada
MW	Massa Molecular
CMD	Metalação Desprotonação Concertada
MeOH	Metanol
MO	Micro-ondas
m	Multiplete
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NPY	Neuropeptídeo Y
ppm	Partes por milhão
p. f.	Ponto de Fusão
KSP	Proteína Cinesina do Fuso Mitótico
STAT3	Proteína Sinalizadora da Transdução e Ativação da Transcrição 3
PTPN6	Proteína Tirosina Fosfatase Não receptora 6
q	Quadruplete
PPAR	Receptores Ativados por Proliferador de Peroxissoma
m/z	Relação massa/carga
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
SN	Substituição Nucleofílica
Tautom.	Tautomerismo
Temp.	Temperatura
Boc	terc-butoxicarbonila
NaOtBu	<i>Terc</i> -butóxido de sódio
THF	Tetraidorfurano
TMS	Tetrametilsilano
P(OEt) ₃	Trietilfosfito
PPh ₃	Trifenilfosfina
OTf	Triflato
t	Triplete

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE ESQUEMAS	iv
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	vii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. <i>Atividade biológica dos carbazóis</i>	3
1.2. <i>Carbazóis de origem natural</i>	11
1.3. <i>Estratégias sintéticas para o núcleo carbazólico</i>	12
1.3.1. <i>Estratégias de síntese de diarilaminas precursoras de carbazóis</i>	17
1.3.2. <i>Estratégias sintéticas descritas para Clauraila A</i>	21
1.4. <i>Estratégias de síntese do anel dimetilcromeno</i>	24
2. OBJETIVOS	28
2.1. <i>Objetivo Geral:</i>	29
2.2. <i>Objetivos Específicos:</i>	29
3. MATERIAIS E PLANEJAMENTO SINTÉTICO	30
3.1. <i>Materiais</i>	31
3.1.1. <i>Equipamentos analíticos</i>	31
3.1.2. <i>Outros equipamentos</i>	32
3.1.3. <i>Solventes e Reagentes</i>	32
3.2. <i>Planejamento Sintético</i>	32
3.2.1. <i>Estudo das condições reacionais para obtenção de Clauraila A (1):</i>	32
3.2.2. <i>Síntese de análogos de Clauraila A (1).</i>	33
3.2.3. <i>Estudo das condições reacionais para obtenção do anel dimetilcromeno a partir de aminofenóis</i>	33
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
4.1 <i>Estudo das condições reacionais para obtenção de Clauraila A (1).</i>	35
4.1.1 <i>Reação de aminação de Buchwald-Hartwig</i>	35
4.1.2. <i>Reação de ciclodeidrogenação da diarilamina 5.</i>	38
4.2. <i>Síntese da biblioteca de análogos a Clauraila A e proposta mecanística</i>	41
4.2.1. <i>Sínteses de análogos a Clauraila A: diversidade dos materiais de partida</i>	41
4.2.2. <i>Proposta mecanística para as duas etapas reacionais: aminação de Buchwald-Hartwig e ciclodeidrogenação de Åkermark-Knölker</i>	50

4.2.3. Obtenção de derivados da Clauraila A: transformação de grupo funcional.....	51
4.3. <i>Estudo das condições reacionais para obtenção do anel dimetilcromeno a partir de aminofenóis</i>	52
5. CONCLUSÃO	55
6. EXPERIMENTAL	57
6.1. <i>Síntese de vanilina triflato (3)</i>	58
6.2. <i>Método geral para a obtenção de diarilamina pela reação de aminação de Buchwald-Hartwig</i>	58
6.3. <i>Método geral para obtenção do núcleo carbazol</i>	61
6.4. <i>Síntese 4-bromo-3-metoxi-anilina (31)</i>	64
6.5. <i>Síntese do triflato de p-nitrofenol (35)</i>	65
6.6. <i>Reação de Suzuki para obtenção de 4-nitro-1,1'-bifenil (36):</i>	65
6.7. <i>Obtenção de [1,1'-bifenil]-4-amine (4h):</i>	66
6.8. <i>Síntese da oxima de Clauraila A (37):</i>	66
6.9. <i>Método geral para a proteção do grupo amino de aminofenóis:</i>	67
6.10. <i>Método geral para a obtenção do anel dimetilcromeno:</i>	68
7. REFERÊNCIAS	69
8. ANEXOS	85
8.1. <i>Estruturas dos compostos sintetizados</i>	86
8.2. <i>Anexos Analíticos</i>	87

1. INTRODUÇÃO

Heterociclos constituem uma classe de compostos orgânicos com imensa importância para vida, uma vez que todos os processos biológicos são de natureza química e geralmente envolvem reações com a participação de compostos heterocíclicos (Pozharskii, Soldatenkov e Katritzky, 2011). Os heterociclos mais comuns apresentam em suas estruturas os heteroátomos nitrogênio, oxigênio e enxofre.

Dentre as diferentes classes de heterociclos nitrogenados, os carbazóis são comumente encontrados na natureza e possuem diversas atividades biológicas, incluindo propriedades antibacteriana (Chakraborty *et al.*, 1995), antifúngica (Thevissen *et al.*, 2009), anti-inflamatória (Shen *et al.*, 2014) e antitumoral (Asche e Demeunynck, 2007). Além da atividade biológica, alguns derivados carbazólicos tem sido aplicados como materiais orgânicos com propriedades optoeletrônicas (Bedford *et al.*, 2008) ou como sondas fluorescentes (Sekar *et al.*, 2014). Desta forma, os núcleos carbazólicos vem despertando cada vez mais interesse de pesquisadores de diversas áreas.

Os carbazóis são compostos tricíclicos, com estrutura relacionada ao indol (Esquema 1). Por convenção, os três anéis do núcleo carbazólico são definidos como A, B e C, sendo que a numeração começa no anel A, padronizando assim a nomenclatura desses compostos (Schmidt, Reddy e Knölker, 2012). Devido a presença de um nitrogênio do tipo pirrólico esse núcleo é considerado rico em elétrons, o que pode ser verificado pelas formas canônicas apresentadas no Esquema 1. Além disso, o Esquema 1 apresenta algumas propriedades físico-químicas desse núcleo, as quais são constantemente utilizadas como filtros para fármaco. Essas propriedades foram calculadas através do programa MarvinSketch versão 6.2.0.

Esquema 1. Estrutura, propriedades físico-químicas, e estruturas canônicas do núcleo carbazol (9H-carbazol).

1.1. Atividade biológica dos carbazóis

Considerando a ampla descrição de carbazóis em estruturas de compostos bioativos ou de compostos líderes em programas de descoberta de candidatos a fármacos (Sherer e Snape, 2014), foi realizada uma busca no sistema Integrity® (Thomson-Reuters), visando relacionar principais características estruturais de derivados carbazólicos com a atividade biológica específica. Foi utilizado o 9H-carbazol como subestrutura na pesquisa, realizada na seção “Drugs & Biologics”. A plataforma encontrou 1466 compostos, que foram filtrados à apenas 530 compostos líderes [“do inglês “lead compounds” - compostos inovadores que apresentam atividade relevante em modelos vivos, que apresentam mecanismo de ação, e propriedades farmacocinéticas e físico-químicas definidas (Murray e Rees, 2009)]. Em seguida, dos 530 compostos líderes foram selecionados apenas 117, que estão ou chegaram à fases pré-clínica, clínica (fases I, II e III) ou até mesmo foram lançados no mercado.

Esquema 2. Representação da estratégia da busca de compostos bioativos na plataforma Integrity®

Com a análise dos resultados obtidos, foi possível verificar que a maioria dos compostos selecionados são ativos para câncer (52%). Entre os demais grupos terapêuticos atribuídos a esses derivados carbazólicos, se destacam o tratamento de distúrbios neurológicos (11%), de doenças infecciosas (5%), além de problemas cardiovasculares e metabólicos (cada um com 4%) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribuição dos compostos selecionados de acordo com seu grupo terapêutico.

Uma análise mais detalhada sobre esses compostos revelou alguns aspectos importantes. Algumas propriedades, como as características físico-químicas, foram calculadas pelo programa Vortex® (Versão 2013.02.19972 – Dotmatics Ltda) e estão apresentadas nos gráficos de dispersão a seguir (Gráfico 2). Foram calculados o logP (XlogP), área de superfície polar (TPSA_NOPS), fração de Csp³ (FSP3), ligações rotacionáveis (RotBondCount); massa exata (MW_EXACT) e número de grupos aceptores (HBA) e doadores (HBD) de ligação de hidrogênio.

Um dos filtros mais importantes utilizados pela indústria farmacêutica para a busca de novos fármacos biodisponíveis por via oral é a “regra dos cinco” de Lipinski (Boyd, Turnbull e Walse, 2012). A regra original define quatro parâmetros físico-químicos (Massa molar < 500, logP ≤ 5, HBD ≤ 5 e HBA ≤ 10) (Lipinski, 2004). Se esse filtro fosse aplicado aos 117 compostos selecionados, 93 estariam violando pelo menos uma das regras citadas acima. logP (78 compostos) é a propriedade com o maior número de violações dentre o conjunto de compostos. Talvez esse padrão observado seja a razão para muitos desses compostos não terem chegado às fases clínicas mais avançadas.

Gráfico 2. Espectro de distribuição dos 117 compostos selecionados de acordo com algumas propriedades calculadas para esses compostos

Visto isso, a seguir estão apresentados os padrões estruturais dos principais compostos de cada classe terapêutica, juntamente com uma descrição da atividade e do mecanismo de ação deles. Iniciando pela classe mais prevalente, é possível verificar uma grande variedade de padrões estruturais e mecanismos de ação desses derivados carbazólicos (Figura 1).

Figura 1. Derivados carbazólicos com atividade antitumoral

A intercalação com o DNA é um dos principais mecanismos atribuídos aos compostos carbazólicos pelas características planares de muitos deles (Pieroni *et al.*, 2012), como é o caso do acetato de eliptínio (Celiteptium®), fármaco atualmente comercializado para o tratamento de câncer. Além desse mecanismo, acredita-se que esse fármaco e alguns de seus análogos estruturais, como é o caso da Reteleptina, apresentem atividade inibitória sobre topoisomerase II (Kattan *et al.*, 1994). As topoisomerasas são importantes no processo de replicação celular, rompendo e

reformando a fita dupla do DNA. Essas enzimas são do interesse farmacológico por causa das quebras das cadeias que ocorrem na ausência de topoisomerasas, que levam a danos irreparáveis no DNA, levando à morte celular (Sherer e Snape, 2014). Outros dois compostos apresentados na Figura 1, ER-37328 (Nakamura *et al.*, 2002) e Rebecamicina (Prudhomme, 2003), apresentam atividade contra essa classe de enzimas, sendo um dos principais alvos terapêuticos de derivados carbazólicos.

A Rebecamicina (Figura 1) pertence a uma classe de compostos de origem natural que apresentam o mesmo padrão estrutural da Staurosporina. Esses compostos são amplamente estudados para diversos alvos terapêuticos, mas principalmente para o tratamento de câncer. O composto antitumoral CEP-11981 (Figura 1) é um exemplo de estrutura relacionada a Staurosporina, tendo a atividade inibitória sobre tirosina quinase de VEGF (fator de crescimento vascular endotelial) (Pili *et al.*, 2014). Considerando que a angiogenese (formação de novos vasos sanguíneos a partir de outros já existentes) desempenha papel essencial no desenvolvimento e progressão do câncer, a inibição de VEGF é um alvo terapêutico importante contra o câncer.

Outro mecanismo de ação atribuído à alguns derivados carbazólicos é relacionado à ativação de proteínas supressoras de tumores. O composto CBL-0137 (Figura 1), da classe das Curaxinas, ativa uma dessas proteínas (p53), além de inibir o fator nuclear kappa B (NFkB), que geralmente está aumentado em casos de câncer (Gasparian *et al.*, 2011). Já o produto natural Mahanina (Figura 1) também influencia em última instância a quantidade da proteína supressora de tumor RASSF1A, pela inibição da atividade das enzimas epigenéticas DNA metil transferases (DNMT1 e 3b) que previnem a metilação do gene precursor dessa proteína (Agarwal *et al.*, 2013).

Processos envolvidos na metástase também são alvo de alguns carbazóis antitumorais. O composto Ehop-016 (Figura 1) inibe a proteína sinalizadora intracelular Rac que é responsável pela migração/invasão e metástase das células cancerígenas (Montalvo-Ortiz *et al.*, 2012). Já o composto KED-4-69 (Figura 1), inibindo a tirosina fosfatase PTPN6, impede a ação da proteína sinalizadora da transdução e ativação da transcrição (STAT3) que é responsável por várias etapas da metástase (Hou *et al.*, 2014).

Outro alvo passível de exploração para os derivados carbazólicos é a interferência no processo de divisão celular. A proteína cinesina do fuso mitótico (KSP, também conhecida como Eg5) tem papel essencial na formação e manutenção do

fuso mitótico bipolar. Portanto a inibição de KSP interrompe o processo de mitose levando a morte celular apoptótica (Takeuchi *et al.*, 2011). Na Figura 1 é apresentado a estrutura de um desses inibidores.

Em suma, é possível verificar a diversidade estrutural de carbazóis relacionados aos variados alvos terapêuticos envolvidos na terapia antitumoral, demonstrando a versatilidade desse núcleo heterociclo para este fim. Contudo, esses compostos podem ser utilizados para outras patologias, como em desordens neurológicas, sendo que alguns deles estão apresentados na Figura 2.

Figura 2. Derivados carbazólicos potencialmente ativos para desordens neurológicas

Um desses compostos, o Rimcazol (Figura 2), embora tenha sido inicialmente estudado como potencial fármaco antipsicótico (Gilmore, Liu e Matsumoto, 2004), recentemente vem sendo utilizado devido a atividade atenuante sobre convulsões induzidas por cocaína. Essa atividade se deve a inibição do receptor sigma 1 (Matsumoto *et al.*, 2001). Já o composto NNC-05-2045 (Figura 2) tem efeito anticonvulsivante por inibição do transportador (GAT3) do neurotransmissor GABA

(ácido gama amino butírico), sendo um potencial fármaco antiepilético (Dalby *et al.*, 1997).

Além da atividade anticonvulsivante, alguns derivados carbazólicos apresentam eficácia no tratamento de doenças neurodegenerativas. Um exemplo é o composto P7C3-S243 (Figura 2), que está associado à redução da morte de células nervosas sendo um importante aliado no tratamento de doenças neurodegenerativas, como o Parkinson (Naidoo *et al.*, 2014). Já o composto SLOH (Figura 2), por meio da inibição da agregação de peptídeos beta-amilóides, impede a formação de placas de fibrilas que podem induzir uma cascata de eventos que levam a morte de células neurais, o qual está relacionado com a doença de Alzheimer (Yang *et al.*, 2012). Além disso, considerando que na doença de Alzheimer há deficiência de neurotransmissor colinérgico, muitos compostos tem sido desenvolvidos para a inibição da enzima acetilcolinesterase, como é o caso do composto S3 (Thiratmatrakul *et al.*, 2014) apresentado na Figura 2.

Novamente, é possível verificar a versatilidade da aplicação do núcleo carbazólico no tratamento de diversas doenças. Consolidando esse aspecto, há vários outros derivados carbazólicos que apresentam atividades biológicas distintas, como no tratamento de problemas metabólicos (diabetes, obesidade e dislipidemias), cardiovasculares e como anti-inflamatórios. Esses dois últimos possuem fármacos comercializados atualmente (Figura 3).

Figura 3. Fármacos derivados carbazólicos comercializados atualmente

O fármaco carprofen (Rimadyl®) (Figura 3) foi utilizado durante 10 anos (1985-1995) como anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) em humanos, mas por razões comerciais atualmente é apenas usado em cães (Mealey, 2013). Já o fármaco Carvedilol (Coreg®) (Figura 3), um inibidor adrenérgico β_1 (Molenaar *et al.*, 2006), é amplamente utilizado no tratamento da hipertensão em humanos.

Os demais compostos apresentados abaixo na Figura 4 apresentam atividade relacionadas a distúrbios metabólicos. Para o tratamento da diabetes, Chiglitazar (Figura 4) é um agonista de PPAR α/γ (fator de transcrição celular importante em vários

Além da atividade antidiabética, os carbazóis também são ativos em outros distúrbios metabólicos. O composto YM-53601 tem atividade inibitória sobre a enzima esqualeno sintetase, que é vital para a biossíntese do colesterol, melhorando problemas de dislipidemias (Ugawa *et al.*, 2003). Além disso, alguns compostos tem sido utilizados no controle da obesidade através de diferentes alvos. A utilização de antagonistas de receptores NPY do tipo Y1 ou Y5 suprime o apetite dos pacientes, acarretando em perda de peso (Block *et al.*, 2002) (Leslie *et al.*, 2007). Na Figura 4 está representado um exemplo de inibidor para cada tipo desses receptores. Já a utilização de agonistas adrenérgicos β_3 , como é o caso do composto LY-377604 (Figura 4), leva a perda de peso e melhora no controle glicêmico, sendo importante no tratamento da obesidade e da diabetes (Jesudason *et al.*, 2011).

Figura 4. Derivados carbazólicos potencialmente ativo contra problemas metabólicos

A atividade anti-infecciosa também é muito comum em derivados carbazólicos. Vários dos padrões estruturais apresentados anteriormente apresentam também alguma atividade anti-infecciosa, como é o caso do produto natural, Mahanina (Figura 1), que além da atividade antitumoral, apresenta, por exemplo, atividade antimicrobiana (Nagappan *et al.*, 2011).

1.2. Carbazóis de origem natural

Os produtos naturais são grande fonte de novos compostos carbazólicos bioativos, sendo que alguns desses carbazóis estão apresentados na Figura 5. As principais características estruturais observadas nesses alcaloides são a presença constante de grupamento hidroxila, metoxila e prenila, além do anel cromeno ou anéis quinoidais (Roy, 2012).

Figura 5. Alcaloide carbazólicos bioativos de origem natural.

Essa prevalência de características estruturais possivelmente está relacionada à processos biossintéticos na planta ou organismo vivo. Por exemplo, a Clausenawallina H, provavelmente é um precursor biossintético da Clauraila D. Outras reações de biossíntese comuns para esses alcaloides são a oxidação de grupamentos metila à aldeído ou ácido carboxílico, assim como a hidroxilação e prenilação do anel, ou a metilação das hidroxilas fenólicas (Esquema 3) (Schmidt, Reddy e Knölker, 2012).

Esquema 3. Principais rotas biosintéticas de carbazóis naturais. (Baseado em Schmidt, Reddy e Knölker, 2012)

A maioria desses carbazóis naturais apresentam atividade citotóxica contra células cancerígenas, condizente com o que foi apresentado anteriormente. No entanto, alguns desses alcaloides podem apresentar atividades anti-infecciosas como leishmanicida, que é o caso da Lansina (Pieroni *et al.*, 2012), ou antimicrobiana, como é o caso da Clausenawallina H (Maneerat *et al.*, 2013).

Um desses alcaloides carbazólicos, Clauraila A, atraiu nosso interesse devido a atividade citotóxica seletiva contra células de câncer de pulmão da linhagem NCI-H187 (Songsiang *et al.*, 2011). É de interesse também, devido ao isolamento recente das Claurailas A-D e aos poucos estudos sintéticos e químico medicinais relacionados a esses carbazóis, inclusive em relação a síntese de anéis dimetilcromenos presente, por exemplo na Clauraila D (Figura 5).

1.3. Estratégias sintéticas para o núcleo carbazólico

Diversas alternativas de síntese do anel carbazólico são encontradas na literatura, sendo que as estratégias mais representativas (Gao *et al.*, 2014) estão apresentadas no Esquema 4. É possível verificar que muitos desses métodos utilizam síntese com catálise por metais de transição (Yoshikai e Wei, 2013), no entanto há diversas outras estratégias sintéticas que são utilizadas porém com menor frequência, e que podem ser verificadas nas revisões sobre síntese de carbazóis (Schmidt, Reddy e Knölker, 2012) (Roy, 2012).

Esquema 4. Representação das principais alternativas sintéticas para a construção no anel carbazólico.

Uma das principais estratégias sintéticas utilizada com sucesso na obtenção de diversos carbazóis naturais é a síntese de Fischer-Borsche (Schmidt, Reddy e Knölker, 2012). A reação envolve a condensação inicial entre uma cicloexanona e fenilidrazinas, formando arilidrazonas substituídas, que sofrem heterociclização ao tetraidrocarbazol, seguido de aromatização (Esquema 5) (Humne *et al.*, 2014). Apesar de ser uma técnica ainda muito utilizada, a etapa de oxidação do composto tetraidrocarbazol é um processo que impõe limitações em relação aos materiais de partidas que podem ser utilizados. Recentemente, foram desenvolvidas reações em apenas uma etapa, por meio de estratégias mais “verdes” (Xiao *et al.*, 2012), que constituem alternativas para compostos que possuem grupos funcionais sensíveis aos agentes oxidantes utilizados na reação de Fischer-Borsche (Esquema 5).

Esquema 5. Representação da reação de Fischer-Borsche de obtenção do núcleo carbazólico.

Outra estratégia comumente utilizada para a obtenção do núcleo carbazólico é a síntese de Cadogan (Freeman, Urvoy e Criswell, 2005). Essa reação é caracterizada por processo de ciclização deoxigenativa de compostos *o*-nitrobifenil, utilizando principalmente os agentes redutores trietilfosfina ($\text{P}(\text{OEt})_3$) ou trifenilfosfina (PPh_3)

(Esquema 6). É um tipo de reação que tem boa tolerância quanto aos substituintes dos materiais de partida, porém, o principal problema está relacionado com a economia atômica, uma vez que utiliza excesso desses agentes redutores. Além disso, o uso de trietilfosfina pode levar a formação de subprodutos *N*-alquilados (Freeman, Urvoy e Criswell, 2005). No entanto, esse tipo de reação atualmente vem sendo realizada mais eficientemente com a utilização de outros agentes oxidantes, tais como o DPPE (1,2-Bis(difenilfosfina)etano) (Peng *et al.*, 2011).

Esquema 6. Representação da reação de Cadogan para obtenção do núcleo carbazólico.

Outra estratégia de obtenção do núcleo carbazólico, também muito utilizada e descrita na literatura, envolve a formação intramolecular de uma ligação C-N, através da utilização de *o*-azidobifenil, em altas temperaturas (Mas-Montoya *et al.*, 2013). É possível realizar essas reações sob temperaturas mais amenas, com a utilização de catalisadores metálicos de ródio ou rutênio (Stokes *et al.*, 2009) (Shou *et al.*, 2009), aumentando a viabilidade dessa estratégia. Outro ponto positivo desta estratégia é a facilidade de obtenção dos compostos biarílicos que são utilizados como materiais de partida dessas reações, nitrobifenil e azidobifenil. Esses compostos biarílicos podem ser obtidos através de reações de acoplamento cruzado como a reação de Suzuki – Miyaura (Ullah, McNulty e Robertson, 2012).

Esquema 7. Representação de ciclização redutiva ao núcleo carbazólico a partir de *o*-bilarilazidas.

Apesar do grande escopo das estratégias citadas anteriormente, a ciclodeidrogenação de diarilaminas catalisada por paládio é o método mais versátil e prático para a obtenção do núcleo carbazólico (Schmidt, Reddy e Knölker, 2012). Essa ciclização oxidativa catalisada por Pd(II) foi inicialmente realizada por Åkermark e colaboradores (Åkermark *et al.*, 1975), no entanto, inicialmente eram necessárias quantidades estequiométricas de paládio. Visando a redução na quantidade de

paládio utilizado, Knölker e colaboradores vem estudando a utilização de diversos reagentes oxidantes para a reoxidação do paládio, tornando possível a utilização de quantidades catalíticas do mesmo (Knölker e O'sullivan, 1994). Portanto, é comum considerar essa reação de ciclodeidrogenação como a reação de Åkermark – Knölker, na qual são amplamente utilizados o acetato de paládio como fonte de Pd(II) e acetato de cobre como agente reoxidante (Esquema 8).

Esquema 8. Representação da ciclodeidrogenação de diarilamina catalisada por Pd(II) para obtenção do núcleo carbazólico.

Apesar de haver uma condição clássica e eficiente para essa reação, algumas variações vem sendo estudadas. O uso de fontes de Pd(II) diferentes de acetato de paládio é pouco relatada. Tentativas de utilização de cloreto de paládio (PdCl₂) não levaram à conversão de diversas diarilaminas (Watanabe *et al.*, 2007), no entanto, com a utilização de catálise por pentacloreto de molibdênio (MoCl₅) foi possível realizar a ciclodeidrogenação de apenas diarilaminas ricas em elétrons, restringindo a aplicação dessa estratégia (Trosien, Böttger e Waldvogel, 2013) e ressaltando ainda mais a importância da catálise por paládio (II).

Outra variável da reação de Åkermark – Knölker é o solvente. O ácido acético é amplamente utilizado, no entanto, o uso de ácido pivalico tem se mostrado mais eficiente (Liégault *et al.*, 2008). Além disso, a adição de quantidades catalíticas de carbonato de potássio pode gerar o íon carboxilato, que pode agir como co-catalisador (Esquema 9) e melhorar os rendimentos reacionais (Liégault *et al.*, 2008). Reações sem o uso de ácido e/ou em reator por micro-ondas também são uma estratégia viável para esse tipo de reação (Sridharan, Martín e Menéndez, 2009).

Esquema 9. Provável mecanismo de co-catálise pelo ânion carboxilato.

Apesar dessa estratégia ser muito utilizada, o mecanismo reacional ainda não está totalmente esclarecido. A reação de Åkermark–Knölker é uma reação que envolve duas ativações de ligação C-H. Acredita-se que essas duas ativações ocorram por dois caminhos diferentes, devido as características eletrônicas e estéricas relativas ao paládio (Watanabe *et al.*, 2009). Alguns autores vem se esforçando para encontrar o mecanismo mais provável para essa reação. Watanabe e colaboradores sugerem que as duas etapas de ativação C-H podem ocorrer por quatro rotas mecanísticas distintas, como pode ser verificado no Esquema 10.

Esquema 10. Rotas mecanísticas atribuídas a reação de Åkermark–Knölker (Adaptado de Watanabe *et al.*, 2009).

A partir de estudos mecanísticos, Watanabe e colaboradores concluíram que a primeira ativação C-H provavelmente ocorre através de uma reação de substituição

nucleofílica. Acredita-se que a segunda ativação se processa por carbopaladiação seguida de eliminação redutiva (Watanabe *et al.*, 2009), porém é ressaltado que as outras rotas não podem ser completamente excluídas. Essa ressalva é necessária, uma vez que recentes estudos computacionais das energia dos estados de transição dos intermediários mecanísticos, apontaram que a reação provavelmente se processa através de duas etapas de metalação-desprotonação concertada (CMD) (Anil Kumar *et al.*, 2015), por alguns denominada como metátese de ligação sigma.

Apesar do mecanismo de reação não ser de todo definido, a ciclodeidrogenação catalisada por Pd(II) é uma estratégia bem sucedida na síntese de diferentes carbazóis com padrões de substituição variados, sendo a mais utilizada para esses fins. Além disso, essa estratégia permite facilmente a geração de análogos estruturais variando os blocos de construção, sendo uma excelente ferramenta para a criação de bibliotecas de compostos com fim de prospecção biológica.

1.3.1. Estratégias de síntese de diarilaminas precursoras de carbazóis

Para a aplicação da reação de Åkermark–Knölker é necessário obter inicialmente os compostos do tipo diarilamina. O Esquema 11 apresenta as principais metodologias sintéticas que podem ser aplicadas para esse fim.

A) Rearranjo de Smile

B) Utilização de reagentes de Grignard

C) Acoplamento de Ullmann-Goldberg

D) Aminação de Buchwald-Hartwig

Esquema 11. Estratégias sintéticas para obtenção de diarilaminas.

A utilização de reações baseadas no rearranjo de Smile, apesar de ser uma estratégia importante por não utilizar metais, apresentam algumas limitações principalmente em relação aos matérias de partida, uma vez que fenóis pouco ativados ou substituídos na posição *orto* por halogênios têm baixa reatividade ou formação de subprodutos (Acemoglu *et al.*, 2004). Uma outra alternativa ao uso de metais de transição, porém não muito utilizada devido as suas limitações, é a síntese de diarilamina utilizando reagentes de Grignard e compostos nitroaromáticos (Kienle *et al.*, 2007).

Uma outra estratégia é o acoplamento de Ullmann–Goldberg. Desenvolvida nos anos 80, essa técnica perdeu espaço com a descoberta dos catalisadores de paládio, no entanto, voltou a ser utilizada nos últimos anos. Nesta estratégia é utilizado, além de solvente, uma fonte de Cu(I) catalítico, ligante e base. Essa estratégia tem a vantagem do custo reduzido, no entanto, também apresenta limitações em relação aos matérias de partida, pois essas reações só funcionam bem com brometos ou iodetos de arila (Kunz, Scholz e Ganzer, 2003). Apesar dessas limitações, esta estratégia deve ser considerada como uma técnica complementar a catálise de paládio, uma vez que a catálise por cobre tem custo reduzido (Monnier e Taillefer, 2009).

Contudo, o método mais difundido na preparação de diarilamina é a reação de aminação de Buchwald–Hartwig, que utiliza a catálise por espécies de paládio (0). Essa prevalência se deve a vários fatores, principalmente pela eficiência e a facilidade na geração de análogos (Surry e Buchwald, 2011), além de ser um processo que pode ser facilmente escalonável e que utiliza ligantes seguros (Buchwald *et al.*, 2006).

A aminação de Buchwald–Hartwig é uma reação de acoplamento C-N catalisada por paládio, entre uma amina e haletos ou pseudo-haletos, como triflatos. Ao contrário da reação de Åkermark–Knölker, a reação de aminação de Buchwald–Hartwig possui o mecanismo reacional bem estabelecido (Esquema 12). A reação se inicia com redução da fonte de Pd(II) pelo ligante, para formação de complexo paládio(0)-ligante. Em seguida, esse complexo faz uma adição oxidativa ao haleto de arila, por conseguinte ocorre a ligação com a amina, seguida por desprotonação e eliminação redutiva, resultando na diarilamina (Surry e Buchwald, 2008) (Schmidt, Reddy e Knölker, 2012).

Esquema 12. Ciclo catalítico da aminação de Buchwald-Hartwig.(Baseado em Surry e Buchwald, 2011).

Apesar de sua grande versatilidade e aplicabilidade na síntese de diarilaminas, propriedades físicas, eletrônicas e estruturais dos reagentes utilizados devem ser levadas em consideração durante o desenvolvimento experimental dessa reação de acoplamento C-N, uma vez que esses fatores podem influenciar nos rendimentos reacionais, como pode ser verificado na Figura 6.

Figura 6. Fatores que influenciam na reação de aminação de Buchwald-Hartwig. (Baseado em Surry e Buchwald, 2008)

A fonte de paládio é importante para eficiência da formação do complexo paládio-ligante, onde o monoligado (L_1Pd) é o mais reativo. Considerando isso, as fontes de Pd(II) mais utilizadas são Pd(OAc)_2 e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (Surry e Buchwald, 2011). O solvente utilizado também tem papel importante na reação. Os solventes mais utilizados são tolueno e dioxano (Surry e Buchwald, 2011). No entanto, devido à dificuldade de

solubilização de alguns matérias de partida, é possível utilizar solventes mais polares como por exemplo, DMSO (Kim *et al.*, 2009) ou *t*-butanol (Huang *et al.*, 2003), inclusive em mistura com outros solventes.

Em relação a base utilizada nesse tipo de reação, alguns cuidados devem ser tomados. Não deve ser apenas considerado o valor de pK_a , mas também os grupos funcionais presentes nos substratos. Bases fortes como LHMDs e NaOt-Bu favorecem altos rendimentos reacionais, no entanto são incompatíveis com alguns grupos funcionais eletrófilos, como o triflato. Já a utilização de bases inorgânicas reduzem esse problema, no entanto bases como K_3PO_4 e K_2CO_3 muitas vezes necessitam de um tempo maior para que a reação se proceda. Apesar de a base carbonato de cério ser uma base de custo elevado, é a melhor das base inorgânicas, permitindo realizar a reação com altos rendimentos e com excelente tolerância à grupos funcionais, sendo portanto amplamente utilizada nesse tipo de reação (Surry e Buchwald, 2011).

Um dos fatores mais importantes na determinação do sucesso da reação de aminação de Buchwald-Hartwig é a estrutura do ligante. O uso de ligantes dialquil biarilfosfina geralmente proporciona reações em tempo reduzido e sobre condições reacionais amenas. Os diferentes substituintes nos anéis aromáticos ou no átomo de fósforo desses ligantes modificam drasticamente a eficiência da reação (Surry e Buchwald, 2011). Esses fatores aliados às estruturas dos ligantes dialquil biarilfosfina utilizados em nosso trabalho, estão apresentados na Figura 7.

Figura 7. Características estruturais importantes dos ligantes dialquil biarilfosfinas. (Baseado em Surry e Buchwald, 2011)

As características dos materiais de partida, também utilizados na reação de Buchwald-Hartwig, devem ser levadas em consideração na escolha das condições reacionais (Figura 6). Embora a aminação de Buchwald-Hartwig ocorra facilmente com brometos e cloretos de arilas (ricos, pobres ou neutros eletronicamente) (Roiban, Mehler e Reetz, 2014), a utilização de iodetos de arila nem sempre proporciona esse acoplamento C-N, provavelmente devido a formação de dímeros não reativos de Pd com o ânion iodeto (Widenhoefer e Buchwald, 1996). Já sulfonatos aromáticos são uma opção interessante para esse tipo de reação, uma vez que expande as opções dos blocos de construção pois os sulfonatos são facilmente obtidos da grande gama de compostos fenólicos existentes. Podem ser utilizados ariltriflatos (Watanabe *et al.*, 2009), arilnonaflatos (Anderson *et al.*, 2003), ariltosilatos (Xie *et al.*, 2011) e arilmesilatos (Alsabeh e Stradiotto, 2013), no entanto, esses dois últimos são menos comuns devido à dificuldade de adição oxidativa necessária para que a reação ocorra (Surry e Buchwald, 2011).

Em relação ao nucleófilo na reação de aminação de Buchwald-Hartwig, várias aminas primárias ou secundárias, aromáticas ou alifáticas, podem ser utilizadas. No entanto, como está sendo discutido a obtenção de diarilamina, neste caso os nucleófilos são as anilinas. Anilinas primárias são uma das melhores classes de nucleófilos para a aminação de Buchwald-Hartwig, mesmo sendo menos nucleofílica que aminas alifáticas. A ausência de hidrogênio beta nas anilinas evita a eliminação indesejada de Pd-H durante o ciclo catalítico, favorecendo altos rendimentos. No entanto, anilinas com baixa nucleofilicidade, como as anilinas heteroaromáticas, apresentam dificuldade no processo de eliminação redutiva do ciclo catalítico (Surry e Buchwald, 2011).

1.3.2. Estratégias sintéticas descritas para Clauraila A

Considerando os fatores discutidos nos itens anteriores, é possível inferir que a síntese do núcleo carbazólico de diferentes produtos naturais por meio da aplicação consecutiva das técnicas de ciclodeidrogenação de Åkermark–Knölker e aminação de Buchwald-Hartwig, é uma das abordagens mais eficientes e, por isso, foi considerada no desenvolvimento de nosso projeto, que se baseou na estrutura do alcaloide Clauraila A.

Esse carbazol natural com atividade antitumoral ($IC_{50}=13.5\mu M$ contra linhagens NCI-H187 de células de câncer de pulmão) foi recentemente isolado de *Clausena*

harmanddiana (Songsiang *et al.*, 2011) juntamente com as Claurailas C-D, as quais apresentam em sua estrutura o anel dimetilcromeno, característico de séries de carbazóis naturais. Dentre esses quatro alcaloides, apenas a Clauraila A apresenta síntese descrita na literatura. Uma das estratégias que foram utilizadas na sua síntese foi a aminação intramolecular catalisada por ácido de Lewis (Yang *et al.*, 2011). Essa ciclização foi realizada após a obtenção do composto diaril-ditriazeno, como pode ser verificado no Esquema 13.

Esquema 13. Síntese de Clauraila A utilizando reação de aminação intramolecular catalisada por ácido de Lewis.

A síntese de Clauraila A mais recentemente descrita na literatura, utilizou ciclodeidrogenação de Åkermark–Knölker (Esquema 14), no entanto a obtenção da diarilamina foi realizada por um método desenvolvido pelo próprio grupo do professor Joaquín Tamariz (Bautista *et al.*, 2013). Este método envolve o uso de *exo*-2-oxazolidinona dieno em uma cicloadição de Diels-Alder.

Esquema 14. Síntese de Clauraila A pela ciclodeidrogenação de Åkermark–Knölker.

E possível verificar que essas duas estratégias aplicadas na síntese da Clauraila A são originais e distintas. Um aspecto que deve ser destacado é o fato de esse alcaloide natural apresentar um grupo formila diretamente ligado ao anel. Na primeira estratégia, a obtenção do grupamento aldeído foi realizada por meio de redução do éster a um grupo álcool, seguida da oxidação ao grupamento formil. Essa estratégia de oxidação (Esquema 15) é a mais utilizada na síntese de formilcarbazóis, principalmente quando se utiliza a reação de Åkermark–Knölker (Börger e Knölker, 2008) (Hesse *et al.*, 2014) (Julich-Gruner, Schmidt e Knölker, 2014).

Esquema 15. Principais abordagens para a obtenção de formilcarbazóis

A aplicação dessa estratégia citada acima, se deve principalmente ao fato de que a reação de ciclodeidrogenação de formildiarilaminas, como foi apresentado no Esquema 14, pode formar subprodutos descarbonilados dependendo das condições utilizadas (Esquema 16). Para evitar esses produtos indesejados é recomendado que a reação seja realizada em temperaturas inferiores a 140°C (Bernal *et al.*, 2007).

Esquema 16. Síntese de Åkermark-Knölker e a formação de subprodutos descarbonilados.

Apesar da possibilidade de obtenção de produtos indesejados, a ciclodeidrogenação de formildiarilaminas catalisada por Pd(II) ainda é uma boa opção para obtenção de formilcarbazóis, uma vez que, quando bem estabelecidas as condições reacionais, é possível obter altos rendimentos reacionais com número reduzido de etapas.

1.4. Estratégias de síntese do anel dimetilcromeno

A fusão do fragmento dimetilcromeno ao núcleo carbazólico é comum em compostos naturais bioativos, como pode ser verificado na Figura 8 (Itoigawa *et al.*, 2000) (Maneerat *et al.*, 2012) (Ma *et al.*, 2013).

Figura 8. Estrutura de alguns carbazóis naturais com o núcleo dimetilcromeno fundido

Do ponto de vista sintético, a formação desta estrutura tetracíclica ocorre, em geral, nas últimas etapas reacionais da síntese de carbazóis. O material de partida mais comum para a heterociclicização ao dimetilcromeno são as hidroxilas fenólicas, no entanto, as metodologias reacionais usuais fornecem baixos rendimentos, apesar de muitos estudos estarem descritos para a otimização deste processo (Adler e Baldwin, 2009) (Zeng, Ju e Hua, 2011). O Esquema 17 apresenta as principais abordagens para a obtenção desse O-heterociclo.

Uma vez que vários carbazóis de origem naturais tem o grupamento prenil vizinho à um grupamento hidroxila, uma das estratégias para a obtenção do anel dimetilcromeno é a partir de uma ciclização oxidativa (Esquema 17) (Lebold e Kerr, 2007). Uma outra alternativa muito utilizada, é obtenção de um éter propargílico a

partir de hidroxicarbazóis utilizando haletos (Tran-Thi *et al.*, 2004) ou álcoois propargílicos (Hesse *et al.*, 2013) (Kumar *et al.*, 2013) (Esquema 17). Após a obtenção do carbazol com o éter propargílico, a etapa seguinte se processa através de eletrociclização realizada em altas temperaturas (Dai *et al.*, 2013). Outra estratégia para a obtenção desse O-heterociclo em carbazóis é utilizando condensação de aldeídos α,β -insaturados à fenóis pela catálise do ácido fenilborônico (Esquema 17) (Tran-Thi *et al.*, 2004) (Pandit e Lee, 2012).

Esquema 17. Principais abordagens para obtenção do anel dimetilcromeno em carbazóis.

É possível verificar diversas alternativas sintéticas para a obtenção desse anel dimetilcromeno, no entanto, considerando o fato que a obtenção do núcleo carbazólico tem custo elevado, é razoável supor que se deva evitar perder esse material em reações subsequentes de baixos rendimentos, como é o caso para a maioria das metodologias. Para evitar isso, o ideal seria obter esse anel cromeno em etapas anteriores, por exemplo, antes da reação de aminação de Buchwald-Hartwig. Neste sentido, alguns trabalhos apresentam a síntese desse anel O-heterociclo a partir de fenóis amino protegidos (Yogo, Ito e Furukawa, 1991) (Panteleon *et al.*, 2003) ou fenóis nitrados (Evans *et al.*, 1983) (Liao e List, 2010), que após a obtenção do anel cromeno, através de reações de desproteção e redução respectivamente, é formada a anilina contendo o anel dimetilcromeno em sua estrutura (Esquema 18), que então pode ser utilizada para a formação da diarilamina, e consequente ciclodeidrogenação ao carbazol.

Esquema 18. Estratégia para a obtenção de anilinas contendo o anel dimetilcromeno.

Mecanicamente, as estratégias disponíveis para a realização da síntese do anel dimetilcromeno, a partir de compostos fenólicos, envolvem a formação de um intermediário comum, orto-quinona metídeo, que após eletrociclização forma o anel cromeno. Porém, o mecanismo para a formação desse intermediário pode seguir por duas rotas diferentes, dependendo dos materiais de partida utilizados (Esquema 19). Quando o álcool ou haleto propargílico é utilizado, ocorre a formação de um éter propargílico, que sofre rearranjo [3,3]-sigmatrópico para a formação desse composto quinoidal (Esquema 19) (Brown e Lewis, 1992). Alternativamente, quando o aldeído prenal é utilizado, ocorre a formação inicial de um composto borofenil-benzodioxí que se decompõem ao intermediário quinoidal, para então passar pelo processo de eletrociclização formando o anel dimetilcromeno (Esquema 19) (Bissada *et al.*, 1994) (Adler e Baldwin, 2009).

Esquema 19. Propostas mecanísticas envolvidas nas reações para obtenção do anel dimetilcromeno.

Considerando o exposto até o momento, é possível constatar a importância do núcleo carbazólico dentro da química medicinal, devido à grande aplicação biológica para diversas doenças e alvos terapêuticos, além de ser um heterociclo comumente encontrado em produtos naturais. Um desses compostos é o alcaloide natural Clauraila A, ativo contra células tumorais, o que tem atraído o interesse de químicos medicinais. Além desse formilcarbazol, outros padrões estruturais como o núcleo dimetilcromeno tem despertado o interesse de pesquisadores dessa área. Dessa forma, nosso trabalho visou a síntese da Clauraila A e análogos, por meio da síntese de Åkermark–Knölker, obtendo uma biblioteca diversa de compostos para fins de prospecção biológica. Além disso, apresentamos um estudo metodológico para a obtenção do anel dimetilcromeno a partir de aminofenóis, que pode ser útil na síntese de outros carbazóis naturais como é o caso da Clauraila B.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral:

Estudar a viabilidade do método de ciclodeidrogenação de diarilamina para a obtenção do produto natural Clauraila A e desenvolver uma biblioteca de análogos estruturais, visando a obtenção de novas moléculas bioativas

2.2. Objetivos Específicos:

a) Avaliar condições reacionais ideais para a síntese da Clauraila A, tanto na reação de aminação de Buchwald-Hartwig quanto na ciclodeidrogenação de Åkermark-Knölker;

Esquema 20. Estratégia retrossintética para obtenção da Clauraila A

b) Realizar a síntese de análogos estruturais da Clauraila A, utilizando anilinas diversas para a obtenção de diarilaminas e carbazóis com diferentes padrões de substituição;

Esquema 21. Abordagem para desenvolvimento da biblioteca de análogos a Clauraila A

c) Estudar condições reacionais ideais na obtenção do anel dimetilcromeno a partir de aminofenóis.

Esquema 22. Estratégia retrossintética para obtenção do anel dimetilcromeno a partir de aminofenóis.

3. *MATERIAIS E PLANEJAMENTO SINTÉTICO*

3.1. Materiais

3.1.1. Equipamentos analíticos

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H) e os de Carbono-13 (RMN de ^{13}C) foram registrados utilizando os seguintes equipamentos e especificações, espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX500 - Ultra Shield (R), com magneto de 11,74 T e sonda multinuclear de detecção inversa (^1H : 500,13 MHz e ^{13}C : 125,77 MHz) para tubos de 5 mm de diâmetro, com sistema de "lock" de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm $^{-1}$). Espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX400 - Ultra Shield (R), com magneto de 9,4T e sonda multinuclear de detecção inversa (^1H : 400 MHz e ^{13}C : 101 MHz) para tubos de 5 mm de diâmetro, com sistema de "lock" de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm $^{-1}$). Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s= simpleto, sl= simpleto largo, d=duplete, t= triplete, q= quadruplete, quin= quintuplete, dd= duplo duplete, ddd= duplo duplo duplete, dt= duplo triplete, m= multiplete), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

Os espectros de massas foram obtidos em aparelho de alta resolução, necessitando de calibração interna, antes de realizar as análises. Usa-se para calibração interna uma solução de NA-TFA a 10mg/ml(TOF). O modelo utilizado foi um ultrOTOFG - ESI-TOF Mass Spectrometer, de Bruker Daltonics, Billerica, MA, EUA, sob essas condições: Bomba de Infusão, Fluxo 300 $\mu\text{l/h}$. O modo de detecção foi positivo e negativo para as amostras. Também foram obtidos através de GC/EM, modelo QP-2010, Shimatsu, coluna DB-5MS (30m x 0.25mm x 0.25 μm).

As análises cromatográficas em camada delgada (C.C.D.) foram realizadas utilizando-se cromatofolhas de alumínio de sílica gel 60 F254-MERCK. Para a visualização dos componentes nas análises em C.C.D., foi utilizada uma lâmpada ultravioleta (254nm).

As análises de absorção no infravermelho foram realizadas em espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 1600-FT, em celas de KBr para líquidos (filme).

3.1.2. Outros equipamentos

Abaixo é apresentada os equipamentos utilizados durante procedimentos sintéticos, os quais são mais detalhados na sessão experimental.

- Agitador magnético: Corning PC-320
- Balanças: Mettler PE 400/ Sartorius BP 121S
- Bomba de alto vácuo: Precision Model D 150
- Evaporador rotatório: Büchi R-210
- Luz ultravioleta: Spectroline CM-10
- Ponto de fusão: Marconi MA 381
- Micro-ondas Anton Paar Monowave 300

3.1.3. Solventes e Reagentes

Os solventes utilizados nos processos de síntese, extração e purificação foram devidamente separados e encaminhados para o centro de tratamento de resíduos. Solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados, conforme métodos usuais descritos na literatura (Wiemer, 1989). Todos os reagentes foram adquiridos da Sigma-Aldrich Brazil LTDA.

3.2. Planejamento Sintético

As estratégias sintéticas utilizadas neste trabalho foram divididas em três sessões. Inicialmente, foram estudadas as condições reacionais para a obtenção da Clauraila A (**1**). Em seguida, utilizando essas condições otimizadas, foi realizada a síntese de análogos de **1**, e por fim foi realizado um estudo das condições reacionais para obtenção do anel dimetilcromeno a partir de aminofenóis.

3.2.1. Estudo das condições reacionais para obtenção de Clauraila A (**1**):

Visando a obtenção de **1**, inicialmente foi realizada a síntese do triflato de vanilina (Choshi *et al.*, 1996), que em seguida foi utilizado na reação de aminação de Buchwald-Hartwig. Para essa reação de acoplamento C-N foram avaliadas as condições reacionais ótimas, utilizando como blocos de construção o triflato de vanilina (**3**) e a *m*-anisidina (**4a**). Para tanto, foram estudados diferentes solventes, bases e ligantes. Depois da obtenção de **5** foi realizada um estudo das condições reacionais da ciclodeidrogenação de diarilamina (Knölker, 2009) para obter o núcleo carbazólico. Foram avaliadas variações como o solvente e fonte de paládio (II). O Esquema 23 apresenta as estratégias sintéticas citadas acima.

Esquema 23. Proposta sintética para obtenção de Clauraila A.

3.2.2. Síntese de análogos de Clauraila A (1).

A estratégia sintética utilizada para a obtenção de carbazóis em nosso trabalho, possibilitou o desenvolvimento de uma biblioteca de carbazóis com grupos funcionais diversificados, variando as anilinas como blocos de construção. O Esquema 24 apresenta essa estratégia sintética.

Esquema 24. Estratégia para a obtenção de análogos a Clauraila A variando a anilina.

3.2.3. Estudo das condições reacionais para obtenção do anel dimetilcromeno a partir de aminofenóis

Considerando a relevante presença de anéis dimetilcromenos em carbazóis bioativos de origem natural, como a Clauraila D, o estudo sintético para estes compostos é importante. Além disso, devido ao número reduzido de relatos na literatura da síntese desses anéis O-heterociclo a partir de aminofenóis, nosso trabalho propôs estudar alternativas sintéticas disponíveis na literatura para a síntese de anéis dimetilcromenos e aplicá-las na síntese desses anéis utilizando aminofenóis como materiais de partida.

Esquema 25. Estratégia para obtenção do anel dimetilcromeno a partir de aminofenóis

4. *RESULTADOS E DISCUSSÃO*

Os resultados e discussões estão apresentados de acordo com divisão anteriormente descrita na seção 3.2 “Planejamento Sintético”. Iniciando com estudo das condições ideais para as reações de obtenção da Clauraila A (**1**), seguido da síntese de análogos e derivados de **1** e por fim o estudo de estratégias sintéticas para obtenção do anel dimetilcromeno a partir de aminofenóis.

4.1 Estudo das condições reacionais para obtenção de Clauraila A (**1**).

A síntese de Clauraila A (**1**) envolveu duas etapas de acordo com o método apresentado anteriormente. Na primeira etapa foi utilizada a aminação de Buchwald-Hartwig para obtenção da diarilamina. A segunda etapa envolveu a ciclodehidrogenação dessa diarilamina pela síntese de Åkermark-Knölker (Esquema 26). Ambos processos sintéticos podem ser otimizados de acordo com os materiais de partida utilizados, portanto, a seguir estão apresentados os estudos de otimização dessas técnicas utilizando como material de partida vanilina e *m*-anisidina.

Esquema 26. Estratégia retrossintética para obtenção da Clauraila A.

4.1.1 Reação de aminação de Buchwald-Hartwig

De acordo com o exposto anteriormente na seção 1 “Introdução”, os rendimentos de reações de Buchwald-Hartwig podem ser influenciados por vários fatores, como por exemplo o ligante utilizado. Portanto, é necessário estabelecer as melhores condições de acordo com os materiais de partida utilizados.

A estratégia sintética de obtenção da Clauraila A (**1**) inicia-se com a formação da diarilamina **5**, a partir da reação do triflato de vanilina (**3**) com *m*-anisidina. O triflato **3**, reagente para a aminação de Buchwald-Hartwig é obtido a partir de vanilina (**2**), em bons rendimentos (84%, Esquema 27). A viabilidade desta estratégia se deve pela ampla disponibilidade e baixo custo de **2**.

Em seguida foi estudada a aminação de Buchwald-Hartwig, utilizando **3** e *m*-anisidina (**4a**) (Esquema 27). Neste sentido, foram avaliadas as influências do solvente, da base e do ligante sob o rendimento reacional na formação da diarilamina de interesse (Tabela 1). A confirmação da obtenção da diarilamina **5** foi feita a partir

da espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear (RMN) e está discutida na seção 4.2.

Esquema 27. Obtenção da diarilamina **5** a partir da vanilina.

A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos do estudo de otimização da síntese da diarilamina **5**. Inicialmente, devido a ampla utilização e aplicação na aminação de Buchwald-Hartwig, o ligante XPhos (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil) foi utilizado, variando o solvente e base utilizados (Entradas 1 a 5, Tabela 1). É possível verificar que o tolueno foi o melhor solvente nas condições testadas (Entrada 1, Tabela 1). Por outro lado, a adição de um solvente polar prótico, visando melhorar a solubilização da base (Surry e Buchwald, 2011) (Entrada 2, Tabela 1), teve inesperadamente influência negativa no rendimento reacional.

Tabela 1. Otimização das condições da reação Buchwald-Hartwig para a síntese da diarilamina **5**.

Entrada	Ligante	Solvente	Base	Rendimento ^a [b]
1	XPhos	Tolueno	Cs ₂ CO ₃	68 [30]
2	XPhos	Tolueno/ <i>t</i> -BuOH(5%)	Cs ₂ O ₃	50 [29]
3	XPhos	Dioxano	Cs ₂ CO ₃	38 [55]
4	XPhos	Tolueno	DBU	0 [70]
5	Xphos	Tolueno	NaOtBu	50 [6]
6	SPhos	Tolueno	Cs ₂ CO ₃	72 [9]
7	<i>t</i> -BuXPhos	Tolueno	Cs ₂ CO ₃	28 [58]
8	DavePhos	Tolueno	Cs ₂ CO ₃	31 [40]
9	CyJohnPhos	Tolueno	Cs ₂ CO ₃	29 [23]
10	JohnPhos	Tolueno	Cs ₂ CO ₃	15 [75]

Condições: *m*-anisidina (1,1eq), Pd(OAc)₂ (10mol%), ligante (15mol%), base (1,2eq), solvente, atmosfera de N₂, 100°C, 24 h. ^arendimento em % calculado para a diarilamina isolada, ^bporcentagem de triflato de Vanilina recuperado.

A utilização de bases diferentes de carbonato de céσιο não melhoram o rendimento da reação de formação da diarilamina **5**. No caso do uso DBU (Entrada 4,

Tabela 1), uma base orgânica solúvel no meio reacional, a reação não ocorreu. Essa verificação prática condiz com recentes estudos teóricos que demonstram que DBU (1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno) é ineficiente como base em solventes apolares, devido à alta energia necessária para desprotonação e dissociação do haleto ou pseudo-haleto (triflato) (Sunesson *et al.*, 2014). Ao utilizar uma base relativamente forte (NaOtBu: Entrada 5, Tabela 1) a reação ocorre, porém, em baixo rendimento reacional, possivelmente por ter proporcionado reações indesejadas, como a hidrólise do grupamento triflato (Surry e Buchwald, 2011).

Para avaliar a influência dos ligantes optou-se por manter o tolueno como solvente e o carbonato de cézio como base (Entradas 6 a 10, Tabela 1), por apresentarem, em nossos resultados, excelente tolerância aos grupos funcionais, além de promover rendimentos mais altos. Com relação à modificação do ligante, apenas o SPhos (2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimethoxibifenil) apresentou bons resultados (Entrada 6, Tabela 1), inclusive melhores que o XPhos (Entrada 1, Tabela 1). O uso dos demais ligantes *t*-BuXPhos (2-Di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil), DavePhos (2-Diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenil), CyJohnPhos (2-(Diciclohexilfosfino)bifenil) e JohnPhos (2-(Di-*tert*-butilfosfino)bifenil) não resultou em bons rendimentos reacionais, inclusive com baixa recuperação dos produtos de partidas utilizados (Entradas 7 a 10, Tabela 1).

A diferença nos rendimentos obtidos utilizando diferentes ligantes se deve a estrutura desses compostos. A interação entre o paládio e o anel inferior B (Figura 9) está diretamente relacionado com a estabilidade catalítica. Quando os substituintes desse anel B do ligante são volumosos essa estabilidade catalítica aumenta favorecendo a reação. É o caso dos ligantes SPhos e XPhos, que têm esse anel substituído por grupos metoxi e isopropil, respectivamente (Figura 8) (Surry e Buchwald, 2008). Ligantes 2'-monosubstituídos (DavePhos), ou sem substituição no anel inferior B (CyJohnPhos e JohnPhos), tendem a formar uma espécie de heterociclo com paládio que reduz a ativação das espécies catalíticas, o que leva aos baixos rendimentos reacionais, como observado em nosso trabalho (Tabela 1).

Figura 9. Representação das interações dos complexos paládio-ligante

A análise de todos esses resultados possibilitou definir o seguinte ambiente reacional como ideal para os substratos **3** e **4a**: SPhos como ligante, tolueno como solvente e carbonato de cézio como base, além do acetato de paládio, como fonte de Pd(II). Essas condições foram empregadas em todas as reações de aminação de Buchwald-Hartwig na sequência do trabalho.

4.1.2. Reação de ciclodeidrogenação da diarilamina **5**.

Do mesmo modo que as condições reacionais influenciam na reação de aminação Buchwald-Hartwig, a eficiência da reação de ciclodeidrogenação catalisada por Pd(II) também é afetada pelas propriedades estruturais e eletrônicas do material de partida e dos reagentes utilizados. Visando estudar os efeitos das condições reacionais para a obtenção da Clauraila A (**1**), foi realizado a ciclodeidrogenação da diarilamina **5** (Esquema 28), seguindo o planejamento sintético apresentado no Esquema 28. Neste caso, foram utilizadas diferentes fontes de paládio, solventes, aditivos e métodos de aquecimento, como pode ser verificado na Tabela 2. Em todas as condições reacionais avaliadas houve formação majoritária da Clauraila A (**1**), no entanto, foi possível verificar a formação de seu regioisômero 5-metoxi (Esquema 28).

Esquema 28. Reação de Ciclodeidrogenação da diarilamina **5**.

A confirmação estrutural da Clauraila A (**1**) foi feita a partir da espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear (RMN) e está discutida na seção 4.2. No

entanto, não foi possível confirmar por espectrometria de RMN a formação do regioisômero da Clauraila A (Esquema 28 e Tabela 2) devido ao baixo rendimento reacional, sendo apenas verificado a sua formação na cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM). A formação preferencial da Clauraila A (**1**), em detrimento ao seu regioisômero 5-metoxi, pode estar relacionado ao fato do impedimento estéreo proporcionado pelo grupamento metoxila (Watanabe *et al.*, 2007).

Nesta etapa de otimização da ciclodeidrogenação da diarilamina **5**, os rendimentos foram calculados por CG/EM, utilizando o produto bruto obtido após a extração e concentração da fase orgânica. A porcentagem de conversão foi calculada sobre a quantidade de diarilamina **5** restante na reação, observada no cromatograma. Além disso, são apresentadas as porcentagens de produtos descarbonilados, originados de reações indesejadas, que serão discutidas mais adiante. Todas essas informações podem ser acessadas na Tabela 2.

Tabela 2. Otimização da ciclodeidrogenação de **5**.

Entrada	Fonte de Pd(II)	Solvente	Conversão ^c (%)	Rendimento ^c (%) ^[d]	Produtos descarbonilados ^e
1 ^a	Pd(OAc) ₂	Ác. Acético	95	72 [4]	0; 0
2 ^a	Pd(OAc) ₂	Ác. Piválico	25	12 [1]	2; 2
3 ^{a*}	Pd(OAc) ₂	Ác. Acético	75	30 [3]	4; 19
4 ^{a*}	Pd(OAc) ₂	Ác. Piválico	34	24 [3]	2; 4
5 ^a	PdI ₂	Ác. Acético	0	0 [-]	-
6 ^a	Pd(acac) ₂	Ác. Acético	92	66 [5]	8; 0
7 ^b	Pd(OAc) ₂	DMF	27	2 [0]	4; 1
8 ^b	Pd(OAc) ₂	Ác. Acético	37	8 [1]	5; 6
9 ^b	Pd(OAc) ₂	Ác. Piválico	87	44 [3]	2; 20

Condições: ^aReação em solução usando fonte de Pd(II) (30 mol%), Cu(OAc)₂ (2,5 eq.), solvente, 120 °C, 48 h. ^{*}Adicionalmente, 30 mol% de K₂CO₃ foi utilizado nas entradas 3 e 4. ^bReação em micro-ondas usando fonte de Pd(II) (30 mol%), Cu(OAc)₂ (2,5 eq.), solvente, 130 °C, 1 h, ^cDeterminado por CG-EM ^dporcentagem do carbazol regioisômero 5-metoxi da Clauraila A determinado por CG-EM. ^eRelação da porcentagem de diarilamina:carbazol descarbonilado determinado por CG-EM.

Analisando os dados obtidos e apresentados na tabela 2, algumas relações podem ser feitas. Inicialmente, quando avaliada a influência do solvente na eficiência reacional (Entradas 1 e 2, Tabela 2), verificou-se que o ácido acético, sob aquecimento convencional (banho de óleo e refluxo), apresentou melhor resultado. Quando a reação foi realizada sob aquecimento por reator em micro-ondas (Entradas 8 e 9,

Tabela 2), houve uma inversão do resultado e o ácido píválico apresentou melhor eficiência. Realizando a reação em micro-ondas sem a utilização de ácido, a Clauraila A foi obtida em baixo rendimento (Entrada 7, Tabela 2) muito aquém dos obtidos com diarilaminas semelhantes já descritas na literatura (Sridharan, Martín e Menéndez, 2009). Quando quantidades catalíticas de carbonato de potássio foram utilizadas na reação, para a formação do íon carboxilato (Liégault *et al.*, 2008) (Entradas 3 e 4, Tabela 2), o rendimento reacional reduziu em comparação a que foi realizada em ácido acético, porém melhorou em relação ao uso de ácido píválico.

A utilização de iodeto de paládio ao invés de acetato de paládio (Entrada 5, Tabela 2) não levou à conversão da diarilamina ao carbazol, corroborando com dados da literatura citados anteriormente (Watanabe *et al.*, 2007). No entanto, nosso trabalho apresenta o primeiro relato de sucesso do uso de uma fonte de paládio II diferente de acetato de paládio, nesse tipo de reação. Com a utilização de acetilacetato de paládio [Pd(acac)₂] na ciclodeidrogenação da diarilamina **5** (Entrada 6, Tabela 2) obteve-se a Clauraila A em bom rendimento, semelhante ao resultado obtido quando o acetato de paládio foi utilizado nas mesmas condições reacionais (Entrada 1, Tabela 2). Esse resultado é mais um suporte para estabelecer o mecanismo da reação de Åkermar-Knölker, que está melhor discutido na seção 4.2.

Conforme apresentado na introdução, um dos problemas da ciclodeidrogenação de formildiarilaminas são as reações indesejáveis, caracterizadas principalmente pela descarbonilação. Mesmo tendo a precaução de utilizar temperaturas inferiores a 140 °C, como recomendado por alguns autores (Bernal *et al.*, 2007), foi verificada a formação de compostos descarbonilados, diarilamina ou carbazol, em quase todas as condições estudadas, exceto na apresentada na Entrada 1 da Tabela 2. A utilização de acetato de paládio para realizar a descarbonilação de aldeídos foi descrita recentemente, utilizando cicloexano como solvente, em temperaturas entre 100-140 °C (Modak *et al.*, 2012), mostrando que a combinação de acetato de paládio e temperaturas elevadas favorecem este tipo de reação.

Na Tabela 2 estão apresentadas as porcentagens de carbazol e diarilamina descarbonilados, formadas em cada condição aplicada. Não é possível verificar uma relação evidente entre a condição reacional utilizada e a quantidade de produto descarbonilado, porém é possível inferir que o uso de quantidades catalíticas de carbonato de potássio (Entradas 3 e 4, Tabela 2), bem como o uso de aquecimento por reator em micro-ondas (Entradas 8 e 9, Tabela 2), aparentemente favorecem esse

tipo de reação indesejada. Baseando-se em processos de descarbonilação propostos quando espécies de rutênio são utilizadas para esse fim (Lupp, Christensen e Fristrup, 2014), a seguir é apresentada uma proposta mecanística (Esquema 29).

Esquema 29. Mecanismo proposto para a descarbonilação da formildiarilamina **5** e do formilcarbazol **1**.

Mesmo considerando a descarbonilação, o uso de acetato de paládio (ou de acetilacetato de paládio) é a melhor alternativa disponível para a síntese de carbazóis a partir de diarilaminas. Portanto, considerando a eficiência no uso de acetato de paládio na ciclodeidrogenação de diarilaminas ao aplicar as condições sintéticas apresentadas na Entrada 1 da Tabela 2, as reações para obtenção do anel carbazólico dos análogos da Clauraila A, seguiram esta metodologia.

4.2. Síntese da biblioteca de análogos a Clauraila A e proposta mecanística

4.2.1. Sínteses de análogos a Clauraila A: diversidade dos materiais de partida

Estabelecidas as melhores condições de aminação de Buchwald-Hartwig e de ciclodeidrogenação da diarilamina **5** ao anel carbazólico, outras anilinas (**4a – m**) foram utilizadas no intuito de obter uma biblioteca variada de análogos de **1**. A Tabela 3 apresenta esses resultados.

Tabela 3. Estudo da síntese de análogos a Clauraila A com diferentes padrões de substituição.

	Triflato de Vanilina, 3	Anilina, 4	Carbazol
Entrada	Anilina	Diarilamina (rendimento ^a)	Produto (rendimento ^a)
1	 4a	 5 (72%)	 Clauraila A, 1 (48%)
2	 4b	 6 (92%)	 Clausenal, 7 (20%)
3	 4c	 8 (64%)	 6-metoximurraianina, 9 (26%)
4	 4d	 10 (90%)	 11 (46%)
5	 4e	 12 (75%)	 13 (22%)
6	 4f	 14 (89%)	 15 (8%)

Entrada	Anilina	Diarilamina (rendimento ^a)	Produto (rendimento ^a)
7	4g	16 (65%)	17 (14%)
8	4h	18 (87%)	19 (30%)
9	4i	20 (80%)	21 (Não Formado)
9	4j	22 (34%)	23 (Não Formado)
10	4k	24 (Não formado)	25, Não realizado
11	4l	26 (33%)	27 (26%)
12	4m	28 (Não formado)	29, Não realizado

^arendimento calculado para o produto isolado.

Inicialmente, vale destacar a dificuldade para a purificação desses compostos carbazólicos, visto que o rendimento da ciclodeidrogenação de **5** observado por CG-EM (Entrada 1, Tabela 2) é maior quando comparado ao rendimento calculado para o produto puro isolado (Entrada 1, Tabela 3). Este fato se deve provavelmente pela perda de produto durante o processo de purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica. No entanto, o rendimento calculado por CG-EM para os compostos **7** e **9** não diferem do calculado pela quantidade de produto puro isolado.

Para facilitar a discussão, nesta etapa os três ciclos aromáticos do anel carbazol foram nomeados de A, B e C (Tabela 3), sendo que a numeração da molécula se inicia no anel A (Schmidt, Reddy e Knölker, 2012). Analisando os análogos de posição do grupamento metoxila no anel C (Entradas 1 a 3, Tabela 3), na reação de acoplamento C-N, verifica-se que o efeito de ativação no anel é dependente da distância em relação ao grupamento amino, onde o grupamento metoxila em 'orto' teve maior influência positiva. Esse efeito deve-se principalmente pelo aumento da nucleofilicidade da amina, o que facilita a reação de aminação (Biscoe, Barder e Buchwald, 2007). Entretanto, quando se analisa a reação de ciclodeidrogenação, verifica-se a alta reatividade da diarilamina com grupo doador de elétrons na posição 'meta', podendo ser explicada pela alta densidade de elétrons na posição onde ocorre a ativação C-H, quando comparado com os compostos substituídos nas posições 'orto' e 'para' (Watanabe *et al.*, 2009).

Esses carbazóis substituídos por metoxila no anel C (**1**, **7** e **9**, Clauraila A, Clausenal e 6-metoximurraianine, respectivamente), são de origem natural e já tem síntese descrita na literatura. Para Clauraila A e Clausenal, os rendimentos obtidos em nosso trabalhos são bem semelhantes ao apresentado na literatura, no entanto, nossa rota sintética é realizada em número reduzido de etapas. Para Clauraila A (**1**), o rendimento global foi de 29%, em três etapas, sendo que na literatura é encontrado rendimentos globais de 27,7%, em 5 etapas (Bautista *et al.*, 2013), e 29,8% em 4 etapas (Yang *et al.*, 2011). Já a síntese de Clausenal (**7**) foi obtida com rendimento global aproximado de 15%, sendo que alguns autores conseguiram 11% de rendimento global em uma estratégia sintética com 5 etapas reacionais (Chakraborty *et al.*, 1995).

A síntese de 6-metoximurraianine (**9**) é a mais descrita na literatura, com rendimentos que variam desde 16%, semelhante ao nosso (14%), porém em 6 etapas (González-Romero *et al.*, 2007), a rendimentos maiores, tais como: 26% em 4 etapas

(Bernal *et al.*, 2007) e 39% em 4 etapas (Bautista, Jerezano e Tamariz, 2012)), e rendimentos globais bem superiores [74% em 4 etapas (Börger e Knölker, 2012) e 82% em 5 etapas (Börger e Knölker, 2008)]. Além de rendimentos muitos semelhantes ao da literatura e ao número reduzido de etapas sintéticas, vale ressaltar que em nosso trabalho foi utilizado um material de partida barato e de grande disponibilidade (Vanilina), destacando ainda mais a viabilidade e interesse de nosso trabalho.

Retomando a discussão sobre os análogos de Clauraila A obtidos, quando se analisa a influência de grupos substituintes desativadores na reação de acoplamento cruzado e da ciclodeidrogenação (Entradas 4, 5, 9, 10, 11 e 13, Tabela 3), é possível perceber que, em geral, as reações ocorrem de forma menos eficiente. Com a utilização das anilinas **4d** (*p*-Cl) e **4e** (*p*-F), foi possível obter as diarilaminas **10** e **12** em bons rendimentos [**10** (90%) e **12** (75%)], porém os carbazóis **11** e **13** foram obtidos em rendimentos moderados [**11** (46%) e **13** (22%)]. Com a utilização da anilina **4h** (*p*-Ph) foi possível obter a diarilamina **18** (87%) e em seguida o carbazol **19** (30%). Entretanto, com o uso das anilinas **4i** (*p*-imidazol) e **4j** (*m*-CF₃), as diarilaminas **20** (84%) e **22** (34%) foram obtidas, porém seus respectivos carbazóis **21** e **23** não foram formados nas condições reacionais estudadas.

A questão eletrônica é fundamental na reação de ciclodeidrogenação, visto que no mecanismo da reação, o anel faz um ataque ao paládio, fazendo uma reação de substituição nucleofílica, logo, em anéis pouco ativados ou desativados, como é o caso na diarilamina **22** (*m*-CF₃), essas reações não são favoráveis (Watanabe *et al.*, 2009). Por outro lado, o fato de não ser possível obter o carbazol **21** (6-imidazol) a partir da diarilamina **20**, pode estar relacionado à capacidade que o nitrogênio tipo piridínico do anel imidazol tem de fazer ligação coordenada com o paládio, impedindo que ele realizasse a reação de ciclização (Surry e Buchwald, 2011). A reação de acoplamento C-N com as anilinas **4k** (*p*-NO₂) e **4m** (*m*-SO₃H) não formou as diarilaminas **24** e **28**. A não obtenção de **28** se deve a dificuldade de solubilização de **4m**. Já a baixa nucleofilicidade da anilina **4k**, provavelmente impossibilitou a obtenção de **24**.

Quando a anilina utilizada é duplamente ativada [**4f** (2,3-metilenodioxi) e **4g** (2,3-dioxano)] (Entradas 6 e 7, Tabela 3), a reação de aminação ocorre com rendimentos muito semelhantes aos de outras anilinas ativadas [**4a** (*m*-OCH₃), **4b** (*o*-OCH₃) e **4c** (*p*-OCH₃)], porém na reação de ciclodeidrogenação o rendimento é baixo, pois ocorre uma distribuição mais uniforme dos elétrons nos carbonos do anel

aromático (Figura 10), onde o ideal seria uma concentração maior na posição (1' ou 5') onde ocorre a ativação C-H (Figura 10). As diarilaminas obtidas utilizando as anilinas **4a** (*m*-OCH₃), **4f** (2,3-dioxol) e **4g** (2,3-dioxano) (Entradas 1, 6 e 7, Tabela 3) podem gerar carbazóis regioisômeros, porém somente os regioisômeros **1**, **15** e **17**, respectivamente, foram obtidos por isolamento. Essa regioseletividade se deve principalmente ao impedimento estéreo do substituinte na posição 2' (Figura 10) (Watanabe *et al.*, 2007).

Figura 10. Representação da distribuição eletrônica no anel B das diarilaminas **5**, **14** e **16**.

Por fim o uso do aminofenol **4i** (*m*-OH) apresentou resultado inesperado, com possível formação da molécula **27** a partir da diarilamina **26**. Uma vez verificada a formação do composto **27** e não do seu respectivo carbazol, nota-se a necessidade de proteção do grupo hidroxila da diarilamina antes de realizar a reação de ciclodeidrogenação. Essa estratégia de proteção da hidroxila geralmente é aplicada para a síntese de carbazóis substituídos com hidroxila (Forke *et al.*, 2008) (Börger e Knölker, 2012).

Todos os compostos sintetizados e descritos na Tabela 3 foram identificados por espectrometria de massas e por outras técnicas espectroscópicas, quando possível. Outras técnicas utilizadas para a confirmação desses compostos foram a ressonância magnética nuclear (RMN) e a espectroscopia de infravermelho.

A estrutura da Clauraila A (**1**) foi confirmada por espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear (RMN) e espectrometria de infravermelho (Anexos 6 a 13). A partir dos espectros de RMN uni e bidimensionais foi possível construir a Tabela 4.

Tabela 4. Dados de RMN ^1H , ^{13}C e HMBC para Clauraila A (**1**).

Numero	δ_{H} (J em Hz)	δ_{C}	HMBC
1		145,89	
1a		133,94	
2	7,403, s	102,91	C-4, C-1,CHO, C-1a, C-3
3		130,3	
4	8,091, s	119,58	C-2, C-1a, C-1, CHO,C-4a ,C-5a
4a		123,96	
5	7,969, d (8,6)	121,51	C-4a, C-5a, C-8a, C-7, C-6, C-8
5a		117,45	
6	6,94,dd (8,6;2,1)	109,74	C-8, C-5a, C-7
7		159,64	
8	6,974, d (1,9)	95,38	C-5a, C-6, C-8a, C-7
8a		140,84	
9	8,541,NH, s		C-8a, C-1a, C-4a, C-5a
1-OCH ₃	4,05, s	55,84	C-1
7-OCH ₃	3,91, s	55,73	C-7
CHO	10,032, s	192,11	C-3, C-1, C-2, C-4

A Figura 11 mostra o comportamento da Clauraila A (**1**) nos espectros de RMN bidimensionais, os quais foram úteis para confirmar que o produto isolado foi a Clauraila A (**1**) e não o seu regioisômero.

Figura 11. Representação da correlação observada no RMN HMBC e COSY para Clauraila A (**1**).

Quando comparado os dados da Tabela 4 com o apresentado por Songsiang, U. e colaboradores, que isolaram o produto natural Clauraila A (**1**), verifica-se que em nosso trabalho no qual os espectros foram adquiridos em aparelho de 500MHz,

obteve-se uma maior resolução no espectro de RMN de hidrogênio, verificando um acoplamento meta entre os hidrogênios dos carbonos 6 e 8, não verificados nos espectro adquiridos em 400MHz, anteriormente descritos por esses autores (Songsiang *et al.*, 2011).

Nos espectros de infravermelho de todos os carbazóis e diarilaminas de nosso trabalho é de fácil distinção a banda de estiramento N-H entre 3100-3400 cm^{-1} e a banda de absorção do aldeído entre 2800-2850 cm^{-1} . Quando se analisa os espectros de RMN é comum em todos esses compostos a presença do sinal em torno de δ 10 ppm no espectro de RMN de ^1H e δ 190 ppm no espectro de RMN de ^{13}C , referente à carbonila da função aldeído das moléculas. Também é observado pelo menos um sinal relativo à metoxila ligada ao anel A, o qual aparece como simpleto em δ 3-4 ppm.

A observação anterior, indicando a obtenção majoritária de apenas um regioisômero utilizando as anilinas **4a**, **4f** e **4g** pôde ser confirmada pelos espectros de RMN de ^1H . Para a molécula **1**, já foi discutido anteriormente. Para as moléculas **15** e **17** a obtenção majoritária de apenas um regioisômero é verificada pela análise do espectro de RMN de ^1H , onde os hidrogênios 5 e 8 se apresentam como simpletos (Anexos 53 e 62).

O padrão de substituição '*para*' da molécula **9** apresenta padrão de sinais no RMN de ^1H muito semelhantes a **1**, com dois dupletos e um duplo duplete referentes aos hidrogênios do anel C (Anexo 26). Para outra molécula '*para*' substituída por cloro **11** é possível visualizar apenas o acoplamento em '*orto*' entre os hidrogênios 7 e 8 (Anexo 35). A molécula **13** é mais uma '*para*' substituída, porém com a presença do átomo de flúor na posição 6, desta forma, é observado além do acoplamento H-H, o acoplamento H-F (Anexo 44). No espectro de RMN de ^{13}C (Anexo 45) também é possível verificar os carbonos que acoplam com o flúor. As considerações acima, sobre os espectros das moléculas da Tabela 3 e outras informações, podem ser verificadas e confirmadas na seção de anexos.

A estratégia de se obter análogos à Clauraila A (**1**), com outros anéis acoplados ao carbazol através de reações de acoplamento cruzado, era uma das estratégias inicialmente propostas. Para isso, inicialmente foi realizado a bromação da Clauraila A (**1**), porém a baixa conversão em produtos mono- e di-bromados de difícil separação inviabilizou essa rota sintética. A alternativa então empregada foi a bromação de um dos materiais de partida (*m*-anisidina **4a**), para em seguida ser utilizada em reações de acoplamento cruzado. Neste caso, foi obtido o composto mono-bromado **31**

conforme metodologia descrita por Zysman-Colman e colaboradores (Zysman-Colman, Arias e Siegel, 2009).

Após obter a *m*-anisidina bromada (**31**), foram feitas tentativas para acoplar um segundo anel aromático à molécula através da reação de Suzuki, porém sem sucesso, obtendo-se somente o composto bifênil, como mostrado no Esquema 30. A formação do subproduto bifênil é descrito como um dos problemas que podem acontecer com as reações de Suzuki (Kotha, Lahiri e Kashinath, 2002). São dois prováveis motivos para a formação da bifênila: um acoplamento entre dois compostos boranos ou então pela troca aril-aril, entre um grupamento aril do ligante de trifenilfosfina e a anilina bromada. Devido ao insucesso desta estratégia, buscou-se então estabelecer esse tipo de reação de acoplamento cruzado utilizando materiais de partida mais simples, como pode ser verificado no Esquema 30.

Esquema 30. Estratégias para geração de análogos a Clauraila A (**1**), a partir da bromação seguida de reações de acoplamento cruzado

Visando então a padronização da técnica da reação de Suzuki em nosso laboratório, foi utilizado como material de partida o *p*-nitrofenol (Esquema 31). Após a obtenção do triflato de **34**, foi realizado com sucesso a reação de acoplamento do segundo anel aromático através da reação de Suzuki (O'connell *et al.*, 2012). Em seguida o composto **36** foi reduzido quantitativamente a **4h** (Shie *et al.*, 2014). Assim, foi possível utilizar **4h** na obtenção do carbazol **19**, análogo a Clauraila A (**1**) (Tabela 3).

Esquema 31. Estratégia sintética para obtenção de 4h utilizando a reação de Suzuki

4.2.2. Proposta mecanística para as duas etapas reacionais: aminação de Buchwald-Hartwig e ciclodeidrogenação de Åkermark-Knölker

Os resultados apresentados na seção anterior, ajudam a entender melhor o mecanismo da reação de Åkermark-Knölker, que ainda não é totalmente esclarecido. O alto rendimento da reação quando a diarilamina **5** é utilizada condiz com a proposta de uma reação de substituição nucleofílica, como proposto anteriormente por Watanabe e colaboradores (Watanabe *et al.*, 2009). Para a segunda etapa do mecanismo proposto um processo de metalação-desprotonação concertada (CMD), também conhecida como metátese de ligação sigma, seguida de eliminação redutiva. Essa afirmação é baseada nos resultados que obtivemos durante a etapa de otimização dessa reação, onde apenas fontes de paládio II com substituintes carbonílicos ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e $\text{Pd}(\text{acac})_2$) proporcionam a ciclodeidrogenação. Sabe-se que um aspecto importante da metátese de ligação sigma é o papel do ligante (acetato ou íons carboxilatos), que dão assistência para a quebra da ligação C-H, por agirem como uma base intramolecular na desprotonação (Kapdi, 2012). Com isso, unindo os dados obtidos em nosso trabalho com os dados da literatura foi possível estabelecer o mecanismo mais provável da obtenção da Clauraila A (**1**). O Esquema 32 apresenta a proposta mecanística da aminação de Buchwald-Hartwig e da ciclodeidrogenação de Åkermark-Knölker na síntese **1** em nosso trabalho.

Esquema 32. Mecanismo da reação de aminação de Buchwald-Hartwig e ciclodeidrogenação de Åkermark-Knölker para formação da Clauraila A (1).

4.2.3. Obtenção de derivados da Clauraila A: transformação de grupo funcional

Uma outra abordagem para a geração de uma biblioteca diversa de compostos para prospecção biológica pode ser realizada através da manipulação química de um composto bioativo, como é o caso da Clauraila A (1). Neste contexto, as oximas são importantes intermediários na síntese de vários anéis heterociclos, como tetrazól e isoxazol, além de ser facilmente obtida a partir de aldeídos. Além disso, recentemente foi relatado que a obtenção de derivados oxima de formilcarbazóis melhorou a atividade antitumoral desses compostos (Thongthoom, Promsuwan e Yenjai, 2011).

Nesse contexto foi realizada a síntese da oxima da Clauraila A (1), com bons rendimentos, utilizando cloridrato de hidroxilamina em metanol e piridina (Vo *et al.*, 2013) (Esquema 33). A estrutura foi confirmada por espectrometria de massas e espectrometria de RMN (Anexos 86 a 88). Foram realizadas tentativas de obtenção do anel tetrazol e isoxazol a partir de 37, conforme literatura (Landge *et al.*, 2011; Patil, Kumthekar e Nagarkar, 2012), porém sem sucesso.

Esquema 33. Síntese da aldoxima de Clauraila A (1).

4.3. Estudo das condições reacionais para obtenção do anel dimetilcromeno a partir de aminofenóis

Anéis 2,2-dimetilcromenos ainda são subexplorados na química medicinal, ou seja, poucos compostos são ou estão sendo estudadas para atividade biológica em humanos, porém, muitos compostos naturais e outros sintéticos contendo esse O-heterociclo, apresentam alguma atividade biológica descrita. Exemplos de carbazóis naturais que apresentam atividade citotóxica e tem em sua estrutura esse anel O-heterocíclico são as Claurailas B-D, que ainda não possuem síntese descrita na literatura. Poucos trabalhos até hoje exploraram a síntese de cromenos a partir de aminofenóis (Yogo, Ito e Furukawa, 1991). Desta forma, neste trabalho estudamos estratégias sintéticas para obtenção de cromenos de aminofenóis úteis para a síntese carbazóis.

Conforme descrito anteriormente na introdução, a síntese de cromenos a partir de compostos fenólicos pode ser realizada utilizando um haleto propargílico (3-cloro-3,3-dimetilbutino) ou uma acroleína (prenal), ou até mesmo um álcool propargílico (3-hidroxi-3,3-dimetilbutino). Em nosso trabalho, inicialmente foi necessária a proteção do grupo amino, uma vez que, tentativas de heterociclização ao anel dimetilcromeno com amina livre, não tiveram resultado satisfatório. Portanto, o 3-aminofenol foi protegido com *tert*-butil-carbonato (Boc) (Anexo 89), para em seguida prosseguirmos à obtenção do anel dimetilcromeno (Esquema 34).

Utilizando o alcino em condições clássicas desse tipo de reação (Kolokythas *et al.*, 2002) obteve-se baixa conversão, em uma mistura complexa de produtos, que não foram identificados. O mesmo insucesso foi obtido com a utilização do álcool propargílico, seja utilizando BF₃ eterato catalítico (Madabhushi *et al.*, 2012), seja realizando a transformação da hidroxila em um grupo de saída (triflato ou trifluoracetato), com catálise de cloreto de cobre II (Godfrey Jr *et al.*, 1994). No entanto, quando foi utilizado o aldeído prenal (Bissada *et al.*, 1994), a reação ocorreu e foi obtida uma mistura dos isômeros **39a** e **39b**, na proporção de 12:1, com rendimento total de 20%. Na análise dos espectros de RMN ¹H (Anexo 91) dessa mistura é difícil afirmar qual isômero é o que está em maior concentração, visto que os sinais dos hidrogênios do anel benzênico estão todos em um mesmo grupo de sinais, com característica de multiplete.

Esquema 34. Síntese do anel dimetilcromeno a partir de 3-amino fenol

Considerando a estratégia sintética a qual obtivemos o produto dimetilcromeno, um outro composto testado nesse tipo de reação foi o *p*-nitro-fenol (Esquema 35). Neste caso, a vantagem deste método de obtenção do anel cromeno é o número reduzido de etapas, com obtenção da amina livre após reação de redução do grupamento nitro a amina, evitando as etapas de proteção e desproteção. Porém, não foi obtido o anel dimetilcromeno utilizando **40**.

Esquema 35. Esquema sintético para obtenção do anel dimeilcromeno a partir de **40**.

Outro aminofenol testado foi 2-metil-5-amino-fenol (**42**), onde foi possível obter o produto cromeno desejado com apenas 9% de rendimento, partindo da anilina protegida **43** reagindo com o aldeído prenal sob catálise de ácido fenilborônico. A obtenção da molécula **44** foi confirmada por espectrometria de massas e RMN ^1H (Anexos 93 e 94). A obtenção desse cromeno possibilitará a síntese do carbazol

natural Clauraila B (Esquema 36). No entanto, tentativas de desproteção do composto **44** foram realizadas sem sucesso. Ao realizar a estratégia clássica com ácido clorídrico (Latli, 2004), o produto desprotegido foi obtido em baixos rendimentos (37%), sendo apenas verificado por CG-EM. Na busca de novas alternativas de desproteção, recentemente alguns autores descreveram a utilização de água (Wang, Liang e Qu, 2009), porém quando utilizada em reações envolvendo nossos produtos, não houve desproteção. Portanto, considerando a quantidade reduzida obtida do cromeno **44** e a dificuldade de desproteção desse composto, não foi possível realizar a síntese da Clauraila B neste trabalho.

Esquema 36. Esquema sintético para obtenção do anel cromeno a partir de **42**.

O cromeno **47** pode ser útil na síntese da Clauraila C e D, carbazóis com atividade citotóxica já citados anteriormente. A escolha de 3-cloro-4-aminofenol (**45**) como material de partida é devido a necessidade de seletividade na reação de ciclização, para obtenção do anel carbazólico, uma vez que com os resultados de nosso trabalho, foi possível verificar que substituintes na posição 'meta' impossibilitariam a heterociclicização na posição desejada. O Esquema 37 apresenta a estratégia adotada, entretanto, não foi possível obter o cromeno desejado, provavelmente devido ao anel benzênico da estrutura **40** ser pouco ativado.

Esquema 37. Esquema sintético para obtenção do anel cromeno a partir de **45**.

Com os resultados acima obtidos é possível concluir que quanto mais rico em elétrons o anel for, mais facilmente ocorre a reação para obtenção do anel cromeno utilizando o aldeído prenal, sob catálise de ácido fenilborônico.

5. CONCLUSÃO

Ao final desse trabalho foi possível atender os principais objetivos propostos. A estratégia de ciclodeidrogenação de diarilamina (reação de Åkermark-Knölker) foi eficaz tanto na síntese da Clauraila A quanto na obtenção da biblioteca de análogos desse alcaloide natural.

Durante este trabalho foi realizado um estudo de otimização extensivo sobre as reações de aminação de Buchwald-Hartwig e na ciclodeidrogenação de Åkermark-Knölker para a síntese da Clauraila A. No processo de otimização da aminação de Buchwald-Hartwig, foi possível estabelecer o tolueno como melhor solvente e carbonato de cério, como a melhor base. Além disso, foi verificada a grande influência da estrutura do ligante utilizado nessa reação, onde SPhos e Xphos apresentaram os melhores resultados, por apresentarem o anel inferior B mais rico em elétrons.

No processo de otimização da reação de Åkermark-Knölker foi possível propor o mecanismo mais provável para esse tipo de reação, devido ao primeiro relato de uso de acetilacetato de paládio como fonte de Pd(II) alternativa ao acetato de paládio. Além disso, foi possível estabelecer uma estratégia sintética ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, ácido acético, 48 h, 120°C) que proporcionou bons rendimentos sem as reações indesejadas comuns na ciclodeidrogenação de formildiarilaminas.

Além da Clauraila A, outros dois carbazóis naturais foram sintetizados, todos com rendimentos globais semelhantes ao presente na literatura. A estratégia sintética utilizada em nosso trabalho, além de número reduzido de etapas, utilizou material de partida barato e de grande disponibilidade, a Vanilina. Ainda foi possível aplicar essa estratégia na síntese de pelo menos 9 carbazóis (6 inéditos) e 11 diarilaminas (10 inéditas). Durante este processo foi possível verificar as questões eletrônicas dos materiais de partida que afetam os rendimentos dessas reações. De modo geral, os melhores resultados, para ambas as reações (aminação de Buchwald-Hartwig e reação de Åkermark-Knölker), foram obtidos quando anilinas com anéis ativados foram utilizadas.

Um outro objetivo do trabalho, era estabelecer uma estratégia para a síntese de cromenos a partir de aminofenóis, que após o estudo de diferentes alternativas sintéticas foi possível obtê-los utilizando a estratégia do uso de prenal e ácido fenilborônico. No entanto, os rendimentos foram baixos, o que impossibilitou a obtenção de um carbazol com anel dimetilcromeno.

6. *EXPERIMENTAL*

6.1. Síntese de triflato de vanilina (3)

A uma solução de Vanilina (3 mmol) em piridina (5 ml), em banho de gelo, foi adicionado lentamente o anidrido trifílico (3 mmol). A reação foi mantida sob agitação por 2 horas. Após consumo total do material de partida, verificado por CCD, a reação foi extraída com acetato de etila, e a fase orgânica lavada 3 vezes com água destilada, e mais 3 vezes com solução saturada de sulfato de cobre. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 9:1), para obtenção de um óleo amarelo pálido, com rendimento de 84%. **HRMS-ESI:** $[M+H]^+$ calculado para $C_9H_8F_3O_5S^+$: 285,0039; encontrado: 285,0045.

6.2. Método geral para a obtenção de diarilamina pela reação de aminação de Buchwald-Hartwig

Tolueno seco (5 ml) foi adicionado a um balão contendo triflato de vanilina (0.5 mmol), anilina (0.6 mmol), acetato de paládio (10 mol%), ligante SPhos (15 mol%) e carbonato de cério (1,2 eq) em atmosfera de nitrogênio. A reação foi mantida sob agitação em refluxo e atmosfera de nitrogênio por 24 horas. Após o consumo total do material de partida, verificado por CCD, a reação foi extraída com acetato de etila, e a fase orgânica lavada com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 8:2).

3-metoxi-4-((3-metoxifenil)amino)benzaldeído (5): foi obtido um óleo amarelo-alaranjado com 72% de rendimento.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,72 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,22 (m, 2H), 6,80 (d, J = 7,9 Hz,

1H), 6,76 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,63 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 190,61, 160,79, 147,30, 141,32, 140,15, 130,39, 128,05, 113,91, 110,78, 109,19, 107,89, 107,40, 55,95, 55,46. **HRMS-ESI:** $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$, 258,1125; encontrado: 258,1127.

3-metoxi-4-((2-metoxifenil)amino)benzaldeído (6): foi obtido um óleo amarelo-alaranjado com 92% de rendimento. **^1H NMR**

(300 MHz, CDCl_3) δ 9,76 (s, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,08 – 6,93 (m, 4H), 3,99 (s,

3H), 3,89 (s, J = 2,0 Hz, 3H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 190,54, 150,78, 147,90, 139,98, 129,60, 128,06, 127,87, 123,47, 120,87, 119,70, 111,30, 110,68, 107,96, 55,99, 55,83. **HRMS-ESI:** $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$, 258,1125; encontrado: 258,1144.

3-metoxi-4-((4-metoxifenil)amino)benzaldeído (8): foi obtido um óleo amarelo-alaranjado com 64% de rendimento.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,71 (s, 1H), 7,36 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,22 –

7,14 (m, 2H), 6,98 – 6,89 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,82 (s, 3H). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 190,55, 156,96, 146,74, 142,06, 132,55, 128,38, 127,18, 125,13, 114,90, 109,40, 107,63, 55,87, 55,64. **HRMS-ESI:** $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$, 258,1125; encontrado: 258,1132.

3-metoxi-4-((4-clorofenil)amino)benzaldeído (10): foi obtido um óleo amarelo-alaranjado com 90% de rendimento.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37

(t, J = 2,54 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 2,56 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,54 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 2,56 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H). **^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6)** δ 190,41, 147,78, 139,90, 139,37, 129,01, 128,02, 126,40, 125,93, 122,27, 111,58, 109,03, 55,70. **HRMS-ESI:** $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClNO}_2^+$, 260,0484; encontrado: 260,0476.

3-metoxi-4-((4-fluorfenil)amino)benzaldeído (12):foi obtido um sólido amarelo com 75% de rendimento. **¹H NMR****(400 MHz, CDCl₃)** δ 9,75 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H),7,33 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 7,12 – 7,05(m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,98 (s, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)**δ 190,58, 160,91, 158,49, 147,03, 141,07, 135,91 (d, *J* = 2,2 Hz), 127,98 (d, *J* = 21,7Hz), 124,51 (d, *J* = 8,1 Hz), 116,46 (d, *J* = 22,6 Hz), 109,81, 107,87, 55,95. **IV (ATR)** **$\tilde{\nu}$ (cm⁻¹):** 3306, 3058, 3019, 2974, 2939, 2917, 2842, 1668, 1583, 1508, 1465, 1428,

1418, 1352, 1303, 1256, 1214, 1155, 1128, 1029, 863, 843, 813, 731, 664, 585, 557,

512. **HRMS-ESI:** [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₃FNO₂⁺: 246,0925; encontrado:246,0938. **Ponto de Fusão:** 88-90°C **4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilamino)-3-metoxibenzaldeído (14):**foi obtido um sólido amarelo com 89% de rendimento. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**δ 9,73 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,6Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz,1H), 6,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H),5,99 (s, 2H), 3,97 (s, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 190,56, 148,48, 146,83,

144,89, 141,72, 133,91, 128,27, 127,48, 116,69, 109,80, 108,81, 107,70, 105,37,

101,58, 55,92. **IV (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹):** 3401, 3072, 2984, 2956, 2905, 2815, 2727, 1672,

1598, 1536, 1497, 1437, 1359, 1297, 1263, 1240, 1186, 1163, 1119, 1034, 923, 868,

782, 734, 610, 542. **HRMS-ESI:** [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₁₄NO₄⁺: 272,0917;encontrado: 272,0934. **Ponto de Fusão:** 146-149 °C. **4-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)amino)-3-****metoxibenzaldeído (16):** foi obtido um óleo amarelo com65% de rendimento. **¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 9,68(s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d,*J* = 1,7 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,4Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,23 (s, 4H), 3,91 (s, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*****d*₆)** δ 189,96, 146,81, 143,49, 141,22, 139,79, 133,72, 126,87, 126,66, 117,24, 115,80,111,51, 109,79, 108,51, 64,15, 63,92, 55,58. **HRMS-ESI:** [M+H]⁺ calculado paraC₁₆H₁₆NO₄⁺: 286,1074; encontrado 286,1083.

4-([1,1'-bifenil]-4-amino)-3-metoxibenzaldeído (18): foi obtido um sólido amarelo com 87% de rendimento. **¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)** δ 9,74 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 4H), 7,45 (m, 3H), 7,41 – 7,34 (m, 3H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 3,95 (s, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 190,24, 147,64, 140,22, 139,72, 139,66, 134,20, 128,87, 127,72, 127,30, 126,87, 126,43, 126,11, 121,11, 111,41, 109,00, 55,70. **HRMS-ESI:** [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₁₈NO₂⁺: 304,1332; encontrado: 304,1325. **Ponto de Fusão:** 158-160 °C.

4-((4-(1H-imidazol-1-il)fenil)amino)-3-metoxibenzaldeído (20): foi obtido um óleo amarelo-alaranjado com 80% de rendimento. **MS-ESI:** [M+H]⁺ calculado para C₁₇H₁₆N₃O₂⁺: 294,1237; encontrado: 294.

3-metoxi-4-((3-(trifluorometil)fenil)amino)benzaldeído (22): foi obtido um sólido amarelo pálido com 34% de rendimento. **MS-ESI:** [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₃FO₂⁺: 246,0925; encontrado: 246. **Ponto de Fusão:** 114-115 °C.

3-metoxi-4-((3-hidroxifenil)amino)benzaldeído (26): foi obtido um óleo avermelhado com 33% de rendimento. **HRMS-ESI:** [M+H]⁺ calculado para C₁₄H₁₄NO₃, 244,0968; encontrado: 244,0968.

6.3. Método geral para obtenção do núcleo carbazol

A uma solução de diarilamina (0,4mmol) em 5mL de solvente (ácido acético ou ácido píválico), foi adicionado acetato de paládio (30 mol%) e acetato de cobre II (2,5 eq). A reação foi mantida em agitação em refluxo por 48 horas. Após consumo total do material de partida, verificado por CCD, a reação foi extraída em acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio 10%. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, e O resíduo sólido purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato

de etila 8:2). A reação em micro-ondas foi realizada em tubo selado de 10 mL contendo as mesmas quantidades dos reagentes acima, porém utilizando 0,5 mL de solvente. A mistura foi irradiada a 130 °C por 1 hora. O procedimento de purificação seguiu a mesma metodologia descrita acima para a reação em solução.

1,7-dimetoxi-9H-carbazol-3-carbaldeído, Clauraila A (1):

foi obtido um sólido amarelo pálido com rendimento de acordo com a tabela 2. **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ_H: 10,03 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,91 (s, 3H); **¹³C RMN (125MHz, CDCl₃)** δ_C: 192,11, 159,64, 145,89, 140,84, 133,9, 130,30, 123,96, 121,51, 119,58, 117,45, 109,74, 102,91, 95,38, 77,34, 77,09, 76,83, 55,84, 55,73. **IV (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹):** 3197, 3138, 2933, 2850, 1660, 1631, 1612, 1577, 1550, 1490, 1450, 1344, 1278, 1240, 1195, 1163, 1139, 1115, 1037, 1022, 947, 881, 840, 804, 771, 704, 673, 609, 584, 567, 540. **HRMS-ESI:** [M+Na]⁺ calculado para C₁₅H₁₃NNaO₃⁺, 278,0788; encontrado: 278,0797. **Ponto de fusão:** 177-180°C.

1,8-dimetoxi-9H-carbazol-3-carbaldeído (7): foi obtido um

sólido cinza com rendimento de 20%. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)** δ 11,97 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (s, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆)** δ 191,78, 146,51, 146,39, 133,76, 130,18, 129,40, 124,28, 123,54, 120,79, 120,07, 112,77, 107,16, 103,28, 55,63, 55,57. **IV (ATR) ν (cm⁻¹):** 3258, 2938, 2859, 1671, 1634, 1585, 1510, 1490, 1465, 1348, 1253, 1193, 1141, 1096, 1035, 851, 787, 670, 557. **HRMS-ESI:** [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₁₄NO₃⁺: 256,0968; encontrado: 256,0997. **Ponto de fusão:** 165-170°C.

1,6-dimetoxi-9H-carbazol-3-carbaldeído (9): foi obtido um

sólido amarelo com rendimento de 26%. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 10,04 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,94 (s, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 191,99, 154,85, 146,18, 134,29, 129,92, 124,31, 123,68, 121,08, 120,75, 116,22, 112,42, 103,33, 103,20, 56,12, 55,92. **IV (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹):** 3153, 2961, 2848, 1655, 1608, 1578, 1498, 1464, 1329, 1306, 1262, 1255, 1102, 1031, 946, 844,

805, 707, 669, 603, 542. **HRMS-ESI:** $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{14}NO_3^+$: 256,0968; encontrado: 256,0978. **Ponto de fusão:** $>215^\circ\text{C}$.

6-cloro-1-metoxi-9H-carbazol-3-carbaldeído (11): foi obtido um sólido amarelo com rendimento de 46%. **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 10,04 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,43 (s, 1H),

4,07 (s, 3H). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 191,74, 146,18, 137,67, 134,59, 130,48, 126,82, 126,28, 124,81, 122,78, 120,48 (2C), 112,53, 103,86, 55,89. **HRMS-ESI:** $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_9ClNO_2^+$: 258,0327; encontrado: 258,0330. **Ponto de fusão:** $195-197^\circ\text{C}$.

6-fluor-1-metoxi-9H-carbazol-3-carbaldeído (13): foi obtido um sólido amarelo com rendimento de 22%. **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 10,05 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,8, 4,2$ Hz, 1H), 7,23

(td, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H). **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 191,87 (s), 159,15 (s), 146,36 (s), 135,82 (s), 135,25 (s), 130,36 (s), 124,38 (s), 123,45 (s), 120,74 (s), 114,80 (d, $J = 25,8$ Hz), 112,35 (d, $J = 9,5$ Hz), 106,58 (d, $J = 23,9$ Hz), 103,86 (s), 56,00 (s). **IV (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}):** 3429, 3207, 3052, 3009, 2917, 2840, 1663, 1650, 1610, 1584, 1502, 1496, 1362, 1330, 1265, 1240, 1217, 1144, 1030, 955, 847, 791, 713, 671, 606. **HRMS-ESI:** $[M+H]^+$ calculado para $C_{14}H_{11}FNO_2^+$: 244,0768; encontrado: 244,0774. **Ponto de fusão:** $192-194^\circ\text{C}$.

6-metoxi-5H-[1,3]dioxolo[4,5-b]carbazol-8-carbaldeído (15): foi obtido um sólido amarelo com rendimento de 8%. **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)** δ 10,02 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,06

(s, 3H). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)** δ 191,98, 148,46, 148,01, 145,97, 143,48, 134,83, 133,69, 130,08, 123,93, 119,65, 102,13, 101,37, 99,62, 92,69, 55,77. **IV (ATR) $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}):** 3432, 3320, 2964, 2906, 2866, 1670, 1619, 1576, 1509, 1491, 1468, 1352, 1316, 1273, 1139, 1128, 1039, 945, 830, 803, 659, 563. **HRMS-ESI:** $[M+H]^+$ calculado para $C_{15}H_{12}NO_4^+$: 270,0761; encontrado: 270,0766. **Ponto de fusão:** $199-201^\circ\text{C}$.

7-metoxi-2,3-diidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-b]carbazol-9-carbaldeído (17): foi obtido um sólido amarelo pálido com 14% de rendimento. **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 10,01 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39

(d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,34 – 4,36 (m, 2H), 4,31 – 4,33 (m, 2H), 4,05 (s, 3H). **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 192,05, 145,98, 144,12, 139,54, 134,83, 134,60, 130,01, 123,85, 120,01, 117,79, 107,98, 103,04, 99,22, 64,83, 64,31, 55,89. **IV (ATR)** $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3378, 2970, 2929, 2811, 2727, 1676, 1611, 1576, 1492, 1465, 1340, 1304, 1286, 1206, 1134, 1062, 909, 845, 787, 733, 681, 584, 541. **HRMS-ESI:** $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_4^+$: 284,0917; encontrado: 284,0923. **Ponto de fusão:** >215 °C.

1-metoxi-6-fenil-9H-carbazol-3-carbaldeído (19): foi obtido um sólido amarelo com 30% de rendimento. **^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ 12,06 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,81 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,79 – 7,77 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H). **^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6)** δ 191,77, 146,10, 140,98, 139,71, 134,33, 132,43, 129,38, 128,96, 126,81, 126,71, 125,49, 123,61, 123,34, 120,29, 118,83, 112,44, 103,75, 55,68. **HRMS-ESI:** $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$: 302,1176; encontrado: 302,1176. **Ponto de fusão:** >215 °C.

3-((4-formil-2-metoxifenil)amino)fenil acetate (27): foi obtido um óleo amarelo com rendimento de 26%. **MS-ESI:** $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_4^+$ 286,1074; encontrado 286.

6.4. Síntese 4-bromo-3-metoxi-anilina (31)

A uma solução de 3-metoxi-anilina (5 mmol) em acetonitrila (5 ml) a 0 °C foi adicionado, gota a gota, uma solução de *N*-bromo-succinimida (5 mmol) em acetonitrila (5 ml). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 18 horas. Após o consumo total do material de partida, verificado por CCD, a reação foi extraída com acetato de etila, e a fase orgânica lavada com água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido purificado por cromatografia em gel de sílica (Hexano/Acetato de

Etila 8:2), para a obtenção de um sólido cinza claro, com rendimento de 27%. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,24 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 1H). **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 156,43, 147,27, 133,44, 108,55, 99,70, 99,45, 56,04. **HRMS-ESI:** [M+H]⁺ calculado para C₇H₉BrNO⁺ 200,9862; encontrado 200,9868. **Ponto de fusão:** 95-97 °C. (p.f. literatura: 94-95 °C) (Zysman-Colman, Arias e Siegel, 2009).

6.5. Síntese do triflato de *p*-nitrofenol (35).

A uma solução de *p*-nitrofenol (3 mmol) em piridina (5 ml), em banho de gelo, foi adicionado lentamente o anidrido trifílico (3 mmol). A reação foi mantida sob agitação por 2 horas. Após consumo total do material de partida, verificado por CCD, a reação foi extraída com acetato de etila, e a fase orgânica lavada 3 vezes com água destilada, e mais 3 vezes com solução saturada de sulfato de cobre. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 9:1), para obtenção de um sólido amarelo, com rendimento de 70%. **Ponto de fusão:** 52-54 °C (p.f. literatura: 52-56 °C) (Chung e Toy, 2005).

6.6. Reação de Suzuki para obtenção de 4-nitro-1,1'-bifenil (36):

Tolueno seco (5 ml) foi adicionado a um balão contendo triflato de *p*-aminofenol **35** (0.5 mmol), anilina (0.6 mmol), acetato de paládio (10 mol%), ligante SPhos (15 mol%) e carbonato de cézio (1,2 eq) em atmosfera de nitrogênio. A reação foi mantida em agitação em refluxo e atmosfera de nitrogênio por 24 horas. Após o consumo total do material de partida, verificado por CCD, a reação foi extraída com acetato de etila e a

fase orgânica lavada com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 9.5:0.5), para a obtenção de um sólido amarelo, com rendimento de 60%. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8,32 (t, *J* = 1,96, 1H), 8,29 (t, *J* = 1,98, 1H), 7,76 (t, *J* = 1,97, 1H), 7,73 (t, *J* = 2,01, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,55 – 7,41 (m, 3H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 147,79, 147,27, 138,94, 129,30, 129,06, 127,95, 127,53, 124,25. **HRMS-ESI:** [M+Na]⁺ calculado para C₁₂H₉NNaO₂⁺: 222,0525; encontrado: 222,0533. **Ponto de fusão:** 114-115 °C (p.f. literatura 113-115 °C)(Modak *et al.*, 2011).

6.7. Obtenção de [1,1'-bifenil]-4-amine (4h):

A uma solução de **36** (0.4 mmol) em THF:EtOH (1:1) [10 ml] foi adicionado N₂H₂.H₂O (0,3 ml) e Pd/C (10 mol%). A mistura reacional foi mantida sob agitação em refluxo por 1 hora. Após o consumo total do material de partida, verificado por CCD, a reação foi filtrada a vácuo utilizando celite. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente destilado sob pressão reduzida, para a obtenção de um sólido amarelo, com 98% de rendimento. **¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)** δ 7,54 – 7,53 (m, 1H), 7,52 – 7,50 (m, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 4H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,67 – 6,64 (m, 1H), 6,63 – 6,60 (m, 1H), 5,22 (s, 2H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆)** δ 148,82, 141,17, 129,15, 127,88, 127,60, 126,08, 125,80, 114,68. **HRMS-ESI:** [M+H]⁺ calculado para C₁₂H₁₂N⁺: 170,0964; encontrado: 170,0969. **Ponto de fusão:** 69-70 °C (p.f. literatura 54 °C)(Markiewicz, Wiest e Helquist, 2010).

6.8. Síntese da oxima de Clauraila A (37):

A uma solução de **1** (0,14 mmol) em etanol (10 ml) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (1,2 eq.) e piridina (1 eq.). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por duas horas. Após o consumo total do material de partida, verificado por CCD, o solvente da reação foi destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido foi redissolvido em acetato de etila (20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução de ácido clorídrico 1 % (2 x 10 mL) e seca com sulfato de magnésio. O solvente foi destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 9:1), para a obtenção de um sólido amarelo, com rendimento de 84%. **¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)** δ 11,40 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,82 (s, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆)** δ 158,58, 149,16, 145,51, 141,20, 130,21, 124,73, 123,48, 121,07, 116,40, 112,48, 108,54, 101,91, 94,78, 55,30, 55,24. **HRMS-ESI:** [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₁₅N₂O₃⁺: 271,1077; encontrado: 271,1080. **Ponto de fusão:** 162-164 °C.

6.9. Método geral para a proteção do grupo amino de aminofenóis:

A uma suspensão de aminofenol (0,5 mmol) em água (3 ml) a temperatura ambiente, foi adicionado anidrido de Boc (0,6 mmol). A reação foi mantida sob agitação por 4 horas. Após o consumo total do material de partida, verificado por CCD, a reação foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 9:1).

terc-butil(3-hidroxifenil)carbamato (38): foi obtido um sólido branco com 95% de rendimento. **MS-EI:** Calculado para C₁₁H₁₅NO₃ 209,1052; encontrado 209. **Ponto de fusão:** 137-140 °C (p.f. literatura: 130-131 °C)(Tomašić *et al.*, 2011).

tert-butyl(3-hidroxi-4-metilfenil)carbamato (43): foi obtido um sólido amarelado com 97% de rendimento. **HRMS-ESI:** $[M+Na]^+$ calculado para $C_{12}H_{17}NNaO_3^+$: 246,1101; encontrado: 246,11148. **Ponto de fusão:** 117-119 °C.

tert-butyl(2-cloro-4-hidroxifenil)carbamato (46): foi obtido um óleo amarelo com 24% de rendimento.

6.10. Método geral para a obtenção do anel dimetilcromeno:

A uma solução de aminofenol *N*-Boc (0,4 mmol) em tolueno (5 ml) foi adicionado ácido fenilborônico (0,6 mmol), 3-metil-butenal (0,8 mmol) e ácido acético (0,12 mmol). A reação foi mantida sob agitação em refluxo com o sistema Dean-Stark por 48 horas. Após o consumo total do material de partida, verificado por CCD, a reação foi extraída com acetato de etila e lavada com solução de bicarbonato de sódio 5%. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 9:1).

tert-butyl (2,2-dimetil-2H-cromen-5-il)carbamato (39a)/tert-butyl (2,2-dimetil-2H-cromen-7-il)carbamato (39b) o produto obtido foi um óleo amarelo pálido com 18% de rendimento.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,87 – 6,82 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 6,26 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,40 (s, 6H). **HRMS-ESI:** $[M+Na]^+$ calculado para $C_{16}H_{21}NNaO_3^+$: 298,1414; encontrado: 298,1438.

tert-butyl (2,2,8-trimetil-2H-cromen-5-il)carbamato (44): o produto obtido foi um óleo amarelo pálido com 9% de rendimento. **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 7,03 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,41 (s, 6H). **MS-EI:** Calculado para $C_{17}H_{23}NO_3$: 289,1678; encontrado 289.

7. REFERÊNCIAS

ACEMOGLU, M. et al. Synthesis of new N-aryl oxindoles as intermediates for pharmacologically active compounds. **Tetrahedron**, v. 60, n. 50, p. 11571-11586, 2004. ISSN 0040-4020. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004040200401587X>>.

ADLER, M. J.; BALDWIN, S. W. Direct, regioselective synthesis of 2,2-dimethyl-2H-chromenes. Total syntheses of octandrenolone and precocenes I and II. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 36, p. 5075-5079, 2009. ISSN 0040-4039. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403909012635>>.

AGARWAL, S. et al. Mahanine restores RASSF1A expression by down-regulating DNMT1 and DNMT3B in prostate cancer cells %U <http://www.molecular-cancer.com/content/12/1/99>. **Molecular Cancer**, v. 12 %@ 1476-4598, n. 1 %M doi:10.1186/1476-4598-12-99, p. 99, 2013.

AKERMARK, B. et al. Palladium-promoted cyclization of diphenyl ether, diphenylamine, and related compounds. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 40, n. 9, p. 1365-1367, 2014/10/26 1975. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo00897a048>>.

ALSABEH, P. G.; STRADIOTTO, M. Addressing Challenges in Palladium-Catalyzed Cross-Couplings of Aryl Mesylates: Monoarylation of Ketones and Primary Alkyl Amines. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 28, p. 7242-7246, 2013. ISSN 1521-3773. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201303305>>.

ANDERSON, K. W. et al. Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Nonaflates. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 25, p. 9563-9573, 2015/02/24 2003. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo034962a>>.

ANIL KUMAR, K. et al. Cu-catalyzed arylation of the amino group in the indazole ring: regioselective synthesis of pyrazolo-carbazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 5, p. 1481-1491, 2015. ISSN 1477-0520. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/C4OB02044H>>.

ASCHE, C.; DEMEUNYNCK, M. Antitumor carbazoles. **Anti-cancer agents in medicinal chemistry**, v. 7, n. 2, p. 247-267, 2007. ISSN 1871-5206. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2174/187152007780058678>>.

BAUTISTA, R. et al. A concise total synthesis of the natural carbazole clauraila A. **Natural Product Research**, v. 27, n. 19, p. 1749-1756, 2014/07/22 2013. ISSN 1478-6419. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1080/14786419.2012.751599>>.

BAUTISTA, R.; JEREZANO, A. V.; TAMARIZ, J. Synthetic Approach for Constructing the 1-Oxygenated Carbazole Core and Its Application to the Preparation of Natural Alkaloids. **Synthesis**, v. 44, n. 21, p. 3327-3336, 2012. ISSN 0039-7881.

BEDFORD, R. B. et al. Intramolecular direct arylation in the synthesis of fluorinated carbazoles. **Tetrahedron**, v. 64, n. 26, p. 6038-6050, 2008. ISSN 0040-4020. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402008003803> >.

BERNAL, P. et al. *exo*-2-Oxazolidinone Dienes in the Total Synthesis of the Natural Carbazoles, 6-Methoxymurrayanine and Clausenine. **Synthesis**, n. 13, p. 1943-1948, 2007. ISSN 0039-7881.

BISCOE, M. R.; BARDER, T. E.; BUCHWALD, S. L. Electronic Effects on the Selectivity of Pd-Catalyzed C–N Bond-Forming Reactions Using Biarylphosphine Ligands: The Competitive Roles of Amine Binding and Acidity. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 38, p. 7232-7235, 2007. ISSN 1521-3773. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200702122> >.

BISSADA, S. et al. One-pot synthesis of precocene I and II and a formal synthesis of robustadiol A and B via 2-phenyl-4H-1,3,2-benzodioxaborin. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 72, n. 8, p. 1866-1869, 2013/06/01 1994. ISSN 0008-4042. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1139/v94-237> >.

BLOCK, M. H. et al. Discovery and Optimization of a Series of Carbazole Ureas as NPY5 Antagonists for the Treatment of Obesity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 16, p. 3509-3523, 2015/02/22 2002. ISSN 0022-2623. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jm011125x> >.

BOYD, S. M.; TURNBULL, A. P.; WALSE, B. Fragment library design considerations. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 2, n. 6, p. 868-885, 2012. ISSN 1759-0884. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/wcms.1098> >.

BROWN, P. E.; LEWIS, R. A. Studies of chromenes. Part 10. Oxiranes of nitrochromenes. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 5, p. 573-577, 1992. ISSN 0300-922X. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/P19920000573> >.

BUCHWALD, S. L. et al. Industrial-Scale Palladium-Catalyzed Coupling of Aryl Halides and Amines –A Personal Account. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 348,

n. 1-2, p. 23-39, 2006. ISSN 1615-4169. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1002/adsc.200505158>>.

BÖRGER, C.; KNÖLKER, H.-J. Transition Metals in Organic Synthesis, Part 85. A General Approach to 1,6-Dioxygenated Carbazole Alkaloids - First Total Synthesis of Clausine G, Clausine I, and Clausine Z. **Synlett**, n. 11, p. 1698-1702, 2008. ISSN 0936-5214.

_____. Transition metals in organic synthesis. Part 101: Convergent total synthesis of 1,6-dioxygenated carbazole alkaloids. **Tetrahedron**, v. 68, n. 33, p. 6727-6736, 2012. ISSN 0040-4020. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402012008356>>.

CHAKRABORTY, A. et al. Carbazole alkaloid with antimicrobial activity from clausena heptaphylla. **Phytochemistry**, v. 38, n. 3, p. 787-789, 1995. ISSN 0031-9422. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/003194229400666H>>.

CHOSHI, T. et al. Total syntheses of carazostatin and hyellazole by allene-mediated electrocyclic reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 15, p. 2593-2596, 1996. ISSN 0040-4039. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0040403996003784>>.

CHUNG, C. W. Y.; TOY, P. H. A polystyrene-supported triflating reagent for the synthesis of aryl triflates. **Tetrahedron**, v. 61, n. 3, p. 709-715, 2005. ISSN 0040-4020. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402004018496>>.

DAI, W. et al. Asymmetric Epoxidation of Alkenes Catalyzed by a Porphyrin-Inspired Manganese Complex. **Organic Letters**, v. 15, n. 16, p. 4138-4141, 2015/02/25 2013. ISSN 1523-7060. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1021/ol401812h>>.

DALBY, N. O. et al. Anticonvulsant properties of two GABA uptake inhibitors NNC 05-2045 and NNC 05-2090, not acting preferentially on GAT-1. **Epilepsy Research**, v. 28, n. 1, p. 51-61, 1997. ISSN 0920-1211. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920121197000338>>.

EVANS, J. M. et al. Synthesis and antihypertensive activity of substituted trans-4-amino-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3-ols. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 11, p. 1582-1589, 2015/02/25 1983. ISSN 0022-2623. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1021/jm00365a007>>.

FORKE, R. et al. Transition Metals in Organic Synthesis, Part 87: An Efficient Palladium--Catalyzed Route to 2-Oxygenated and 2,7-Dioxygenated Carbazole Alkaloids - Total Synthesis of 2-Methoxy-3-methylcarbazole, Glycosinine, Clausine L, Mukonidine, and Clausine V. **Synlett**, v. 2008, n. EFirst, p. 1870-1876, 2008. ISSN 0936-5214.

FREEMAN, A. W.; URVOY, M.; CRISWELL, M. E. Triphenylphosphine-Mediated Reductive Cyclization of 2-Nitrobiphenyls: A Practical and Convenient Synthesis of Carbazoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 13, p. 5014-5019, 2015/02/22 2005. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo0503299>>.

GAO, H. et al. Rapid Synthesis of Fused N-Heterocycles by Transition-Metal-Free Electrophilic Amination of Arene C-H Bonds. **Angewandte Chemie**, v. 126, n. 10, p. 2739-2743, 2014. ISSN 1521-3757. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201309973> >.

GASPARIAN, A. V. et al. Curaxins: Anticancer Compounds That Simultaneously Suppress NF- κ B and Activate p53 by Targeting FACT. **Science Translational Medicine**, v. 3, n. 95, p. 95ra74-95ra74, 2011. Disponível em: < <http://stm.sciencemag.org/content/3/95/95ra74.abstract> >.

GILMORE, D. L.; LIU, Y.; MATSUMOTO, R. R. Review of the Pharmacological and Clinical Profile of Rimcazole. **CNS Drug Reviews**, v. 10, n. 1, p. 1-22, 2004. ISSN 1527-3458. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1527-3458.2004.tb00001.x> >.

GODFREY JR, J. D. et al. Improved synthesis of aryl 1,1-dimethylpropargyl ethers. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 35, p. 6405-6408, 1994. ISSN 0040-4039. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403900782311> >.

GONZÁLEZ-ROMERO, C. et al. Conjugate systems in the construction of heterocycles and quaternary stereocenters **Pure and Applied Chemistry**, n. 2, p. 181-191, 2007.

HESSE, R. et al. Efficient Construction of Pyrano[3,2-a]carbazoles: Application to a Biomimetic Total Synthesis of Cyclized Monoterpenoid Pyrano[3,2-a]carbazole Alkaloids. **Chemistry – A European Journal**, v. 19, n. 42, p. 14098-14111, 2013. ISSN 1521-3765. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201301792> >.

_____. Palladium(II)-Catalyzed Synthesis of the Formylcarbazole Alkaloids Murrayaline A–C, 7-Methoxymukonal, and 7-Methoxy-O-methylmukonal. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2014, n. 19, p. 4014-4028, 2014. ISSN 1099-0690. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201402201>>.

HOU, S. et al. Novel Carbazole Inhibits Phospho-STAT3 through Induction of Protein-Tyrosine Phosphatase PTPN6. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 15, p. 6342-6353, 2015/02/21 2014. ISSN 0022-2623. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jm4018042> >.

HUANG, X. et al. Expanding Pd-Catalyzed C-N Bond-Forming Processes: The First Amidation of Aryl Sulfonates, Aqueous Amination, and Complementarity with Cu-Catalyzed Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 22, p. 6653-6655, 2015/02/23 2003. ISSN 0002-7863. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ja035483w> >.

HUMNE, V. et al. Iodine-catalyzed aromatization of tetrahydrocarbazoles and its utility in the synthesis of glycozoline and murrayafoline A: a combined experimental and computational investigation. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 12, n. 27, p. 4832-4836, 2014. ISSN 1477-0520. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/C4OB00635F> >.

ITOIGAWA, M. et al. Antitumor Agents. 203. Carbazole Alkaloid Murrayaquinone A and Related Synthetic Carbazolequinones as Cytotoxic Agents1. **Journal of Natural Products**, v. 63, n. 7, p. 893-897, 2000. ISSN 0163-3864. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/np000020e> >.

JESUDASON, C. D. et al. Combination of a Beta Adrenoceptor Modulator and a Norepinephrine-Serotonin Uptake Inhibitor for the Treatment of Obesity. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 2, n. 8, p. 583-586, 2015/02/22 2011. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ml200071k> >.

JULICH-GRUNER, K. K.; SCHMIDT, A. W.; KNÖLKER, H.-J. Synthesis of Carbaalexin B, Clausine A, Clauszoline M, and 2,8-Dihydroxy-3-methylcarbazole. **Synthesis**, v. 46, n. 19, p. 2651-2655, 2014. ISSN 0039-7881.

KAPDI, A. R. Organometallics aspects of C-H bond activation/functionalization. In: (Ed.). **Organometallic Chemistry: Volume 38**: The Royal Society of Chemistry, v.38, 2012. p.48-74. ISBN 978-1-84973-376-2.

KATTAN, J. et al. Phase I Study of Retelliptine Dihydrochloride (SR 95325 B) Using a Single Two-Hour Intravenous Infusion Schedule. **American Journal of Clinical Oncology**, v. 17, n. 3, p. 242-245, 1994. ISSN 0277-3732. Disponível em: < http://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Fulltext/1994/06000/Phase_I_Study_of_Retelliptine_Dihydrochloride__SR.13.aspx >.

KIENLE, M. et al. Modern Amination Reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2007, n. 25, p. 4166-4176, 2007. ISSN 1099-0690. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200700391> >.

KIM, K.-H. et al. Benzo[c][2,7]naphthyridines as inhibitors of PDK-1. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, n. 17, p. 5225-5228, 2009. ISSN 0960-894X. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X0900955X> >.

KNÖLKER, H.-J. Synthesis of Biologically Active Carbazole Alkaloids Using Selective Transition-metal-catalyzed Coupling Reactions. **Chemistry Letters**, v. 38, n. 1, p. 8-13, 2009.

KNÖLKER, H.-J.; O'SULLIVAN, N. Indoloquinones - 3. Palladium-promoted synthesis of hydroxy-substituted 5-Cyano-5H-benzo[b]carbazole-6, 11-diones. **Tetrahedron**, v. 50, n. 37, p. 10893-10908, 1994. ISSN 0040-4020. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004040200185701X> >.

KOLOKYTHAS, G. et al. Design and synthesis of some new pyranoxanthenone aminoderivatives with cytotoxic activity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, n. 11, p. 1443-1446, 2002. ISSN 0960-894X. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X02002184> >.

KOTHA, S.; LAHIRI, K.; KASHINATH, D. Recent applications of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 58, n. 48, p. 9633-9695, 2002. ISSN 0040-4020. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402002011882> >.

KUMAR, V. P. et al. Total Synthesis of the Biscarbazole Alkaloids Murrafoline A–D by a Domino Sonogashira Coupling/Claisen Rearrangement/Electrocyclization Reaction. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 42, p. 11073-11077, 2013. ISSN 1521-3773. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201305993> >.

KUNZ, K.; SCHOLZ, U.; GANZER, D. Renaissance of Ullmann and Goldberg Reactions - Progress in Copper Catalyzed C-N-, C-O- and C-S-Coupling. **Synlett**, v. 2003, n. 15, p. 2428-2439, 2003. ISSN 0936-5214.

LANDGE, K. P. et al. Synthesis and Biological Evaluation of Focused Isoxazolylpiperidinylpiperazine Library for Dopamine D3 and D4 Receptor Antagonists **Bulletin Korean Chemical Society**, v. 32, n. 7, p. 2449-2452, 2011.

LATLI, B. Synthesis of deuterium, tritium, and carbon-14 labeled BIRB 796, a p38 MAP kinase inhibitor. **Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals**, v. 47, n. 12, p. 847-856, 2004. ISSN 1099-1344. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/jlcr.873> >.

LEBOLD, T. P.; KERR, M. A. Total Synthesis of Eustifolines A-D and Glycomaurrol via a Divergent Diels-Alder Strategy. **Organic Letters**, v. 9, n. 10, p. 1883-1886, 2015/02/24 2007. ISSN 1523-7060. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ol070381m> >.

LESLIE, C. P. et al. Novel carbazole derivatives as NPY Y1 antagonists. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 4, p. 1043-1046, 2007. ISSN 0960-894X. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X06013230> >.

LI, P.-P. et al. The PPAR α / γ dual agonist chiglitazar improves insulin resistance and dyslipidemia in MSG obese rats. **British Journal of Pharmacology**, v. 148, n. 5, p. 610-618, 2006. ISSN 1476-5381. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706745> >.

LIAO, S.; LIST, B. Asymmetric Counteranion-Directed Transition-Metal Catalysis: Enantioselective Epoxidation of Alkenes with Manganese(III) Salen Phosphate Complexes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, n. 3, p. 628-631, 2010. ISSN 1521-3773. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200905332> >.

LIPINSKI, C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 1, n. 4, p. 337-341, 2004. ISSN 1740-6749. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1740674904000551> >.

LIÉGAULT, B. et al. Intramolecular Pd(II)-Catalyzed Oxidative Biaryl Synthesis Under Air: Reaction Development and Scope. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 13, p. 5022-5028, 2014/07/09 2008. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo800596m> >.

LUPP, D.; CHRISTENSEN, N. J.; FRISTRUP, P. Synergy between experimental and theoretical methods in the exploration of homogeneous transition metal catalysis. **Dalton Transactions**, v. 43, n. 29, p. 11093-11105, 2014. ISSN 1477-9226. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/C4DT00342J> >.

MA, Y.-Z. et al. Claulansine F promotes neuritogenesis in PC12 cells via the ERK signaling pathway. **Acta Pharmacologica Sinica**, United States, v. 34, n. 12, p. 1499-

1507, 2013. ISSN 1745-7254. Disponível em: < <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=24096602&lang=pt-br&site=ehost-live> >.

MADABHUSHI, S. et al. An efficient and simple method for synthesis of 2,2-disubstituted-2H-chromenes by condensation of a phenol with a 1,1-disubstituted propargyl alcohol using BF₃·Et₂O as the catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 39, p. 5275-5279, 2012. ISSN 0040-4039. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403912012610> >.

MANEERAT, W. et al. Clausenawallines G–K, carbazole alkaloids from Clausena wallichii twigs. **Phytochemistry**, v. 88, n. 0, p. 74-78, 2013. ISSN 0031-9422. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942213000022> >.

_____. Bioactive Carbazole Alkaloids from Clausena wallichii Roots. **Journal of Natural Products**, v. 75, n. 4, p. 741-746, 2012/12/01 2012. ISSN 0163-3864. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/np3000365> >.

MARKIEWICZ, J. T.; WIEST, O.; HELQUIST, P. Synthesis of Primary Aryl Amines Through a Copper-Assisted Aromatic Substitution Reaction with Sodium Azide. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 14, p. 4887-4890, 2010/02/12 2010. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo101002p> >.

MAS-MONTOYA, M. et al. Isomeric carbazolocarbazoles: synthesis, characterization and comparative study in Organic Field Effect Transistors. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 1, n. 10, p. 1959-1969, 2013. ISSN 2050-7526. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/C2TC00363E> >.

MATSUMOTO, R. R. et al. Rimcazole analogs attenuate the convulsive effects of cocaine: correlation with binding to sigma receptors rather than dopamine transporters. **Neuropharmacology**, v. 41, n. 7, p. 878-886, 2001. ISSN 0028-3908. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390801001162> >.

MEALEY, K. Clinical Pharmacology and Therapeutics, An Issue of Veterinary Clinics: Small Animal Practice In: (Ed.). **Clinical Pharmacology and Therapeutics, An Issue of Veterinary Clinics: Small Animal Practice**: Elsevier Health Sciences, 2013. ISBN 978-0-323-18878-4.

MODAK, A. et al. A general and efficient aldehyde decarbonylation reaction by using a palladium catalyst. **Chemical Communications**, v. 48, n. 35, p. 4253-4255, 2012. ISSN 1359-7345. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/C2CC31144E> >.

_____. Triazine functionalized ordered mesoporous polymer: a novel solid support for Pd-mediated C-C cross-coupling reactions in water. **Green Chemistry**, v. 13, n. 5, p. 1317-1331, 2011. ISSN 1463-9262. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/C1GC15045F> >.

MOLENAAR, P. et al. **Carvedilol blocks β_2 - more than β_1 -adrenoceptors in human heart.** 2006. 128-139 Disponível em: < <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/cardiovascres/69/1/128.full.pdf> >.

MONNIER, F.; TAILLEFER, M. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 38, p. 6954-6971, 2009. ISSN 1521-3773. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200804497> >.

MONTALVO-ORTIZ, B. L. et al. Characterization of EHOp-016, a novel small molecule inhibitor of Rac GTPase. **Journal of Biological Chemistry**, March 1, 2012 2012. Disponível em: < <http://www.jbc.org/content/early/2012/03/02/jbc.M111.334524.abstract> >.

MURRAY, C. W.; REES, D. C. The rise of fragment-based drug discovery. **Nat Chem**, v. 1, n. 3, p. 187-192, 2009. ISSN 1755-4330. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nchem.217> >.

NAGAPPAN, T. et al. Biological Activity of Carbazole Alkaloids and Essential Oil of *Murraya koenigii* Against Antibiotic Resistant Microbes and Cancer Cell Lines. **Molecules**, v. 16, n. 11, p. 9651-9664, 2011. ISSN 1420-3049. Disponível em: < <http://www.mdpi.com/1420-3049/16/11/9651> >.

NAIDOO, J. et al. Discovery of a Neuroprotective Chemical, (S)-N-(3-(3,6-Dibromo-9H-carbazol-9-yl)-2-fluoropropyl)-6-methoxypyridin-2-amine [(-)-P7C3-S243], with Improved Druglike Properties. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 9, p. 3746-3754, 2015/02/22 2014. ISSN 0022-2623. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jm401919s> >.

NAKAMURA, K. et al. Antitumor Activity of ER-37328, a Novel Carbazole Topoisomerase II Inhibitor. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 1, n. 3, p. 169-175, January 1, 2002 2002. Disponível em: < <http://mct.aacrjournals.org/content/1/3/169.abstract> >.

O'CONNELL, D. P. et al. Design and synthesis of boronic acid inhibitors of endothelial lipase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 3, p. 1397-1401, 2012. ISSN 0960-894X. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X1101715X> >.

PANDIT, R. P.; LEE, Y. R. One-Pot Synthesis of Pyranocarbazoles by Ethylenediamine Diacetate Catalyzed Domino Aldol-Type Reaction/ 6π -Electrocyclization of Hydroxycarbazoles to α,β -Unsaturated Aldehydes and Conversion into Other Pyranocarbazoles. **Synthesis**, v. 44, n. 18, p. 2910-2918, 2012. ISSN 0039-7881.

PANTELEON, V. et al. Synthesis, Conformational Analysis and Free Radical Scavenging Activity of Some New Spiropyraquinolinones. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 51, n. 5, p. 522-529, 2003.

PATIL, U. B.; KUMTHEKAR, K. R.; NAGARKAR, J. M. A novel method for the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazole from oxime and sodium azide. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 29, p. 3706-3709, 2012. ISSN 0040-4039. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403912006909> >.

PENG, H. et al. Solvent-free synthesis of δ -carboline/carbazoles from 3-nitro-2-phenylpyridines/2-nitrobiphenyl derivatives using DPPE as a reducing agent. **Tetrahedron**, v. 67, n. 32, p. 5725-5731, 2011. ISSN 0040-4020. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004040201100888X> >.

PIERONI, M. et al. Synthesis and Structure–Activity Relationships of Lansine Analogues as Antileishmanial Agents. **ChemMedChem**, v. 7, n. 11, p. 1895-1900, 2012. ISSN 1860-7187. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/cmdc.201200346> >.

PILI, R. et al. An open-label study to determine the maximum tolerated dose of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor CEP-11981 in patients with advanced cancer. **Investigational New Drugs**, v. 32, n. 6, p. 1258-1268, 2014. ISSN 0167-6997. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10637-014-0147-9> >.

POZHARSKII, A. F.; SOLDATENKOV, A. T.; KATRITZKY, A. R. Heterocycles in Life and Society. In: (Ed.). **Heterocycles in Life and Society**: John Wiley & Sons, Ltd, 2011. p.371-382. ISBN 9781119998372.

PRUDHOMME, M. Rebeccamycin analogues as anti-cancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 2, p. 123-140, 2003. ISSN 0223-5234. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523403000114> >.

ROIBAN, G.-D.; MEHLER, G.; REETZ, M. T. Palladium-Catalysed Amination of Aryl- and Heteroaryl Halides Using tert-Butyl Tetraisopropylphosphorodiamidite as an Easily Accessible and Air-Stable Ligand. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2014,

n. 10, p. 2070-2076, 2014. ISSN 1099-0690. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201301789> >.

ROY, J., AMIT KUMARMAL, DIPAKRANJAN. Recent trends in the synthesis of carbazoles: an update. **Tetrahedron**, v. 68, n. 31, p. 6099-6121, 2012.

SCHMIDT, A. W.; REDDY, K. R.; KNÖLKER, H.-J. Occurrence, Biogenesis, and Synthesis of Biologically Active Carbazole Alkaloids. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 6, p. 3193-3328, 2012/12/01 2012. ISSN 0009-2665. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/cr200447s> >.

SEKAR, N. et al. Synthesis of Novel Carbazole based Styryl: Rational Approach for Photophysical Properties and TD-DFT. **Journal of Fluorescence**, v. 24, n. 5, p. 1457-1472, 2014. ISSN 1053-0509. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10895-014-1429-5> >.

SHEN, D.-Y. et al. Constituents of the Roots of Clausena lansium and Their Potential Anti-inflammatory Activity. **Journal of Natural Products**, v. 77, n. 5, p. 1215-1223, 2014/10/24 2014. ISSN 0163-3864. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/np500088u> >.

SHERER, C.; SNAPE, T. J. Heterocyclic scaffolds as promising anticancer agents against tumours of the central nervous system: Exploring the scope of indole and carbazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, n. 0, 2014. ISSN 0223-5234. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523414010290> >.

SHIE, J.-J. et al. An Azido-BODIPY Probe for Glycosylation: Initiation of Strong Fluorescence upon Triazole Formation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 28, p. 9953-9961, 2015/02/10 2014. ISSN 0002-7863. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ja5010174> >.

SHOU, W. G. et al. Ruthenium-Catalyzed Intramolecular Amination Reactions of Aryl- and Vinylazides. **Organometallics**, v. 28, n. 24, p. 6847-6854, 2015/02/22 2009. ISSN 0276-7333. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/om900275j> >.

SONGSIANG, U. et al. Claurailas A-D, Cytotoxic Carbazole Alkaloids from the Roots of Clausena harmandiana. **Journal of Natural Products**, v. 74, n. 2, p. 208-212, 2012/12/01 2011. ISSN 0163-3864. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/np100654m> >.

SRIDHARAN, V.; MARTÍN, M. A.; MENÉNDEZ, J. C. Acid-Free Synthesis of Carbazoles and Carbazolequinones by Intramolecular Pd-Catalyzed, Microwave-Assisted Oxidative Biaryl Coupling Reactions – Efficient Syntheses of Murrayafoline A, 2-Methoxy-3-methylcarbazole, and Glycozolidine. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2009, n. 27, p. 4614-4621, 2009. ISSN 1099-0690. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200900537> >.

STOKES, B. J. et al. Rh₂(II)-Catalyzed Synthesis of Carbazoles from Biaryl Azides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 8, p. 3225-3228, 2015/02/22 2009. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo9002536> >.

SUNESSON, Y. et al. Role of the Base in Buchwald–Hartwig Amination. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 24, p. 11961-11969, 2014/12/19 2014. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo501817m> >.

SURRY, D. S.; BUCHWALD, S. L. Biaryl Phosphane Ligands in Palladium-Catalyzed Amination. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, n. 34, p. 6338-6361, 2008. ISSN 1521-3773. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/anie.200800497> >.

_____. Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: a user's guide. **Chemical Science**, v. 2, n. 1, p. 27-50, 2011. ISSN 2041-6520. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/C0SC00331J> >.

TAKEUCHI, T. et al. Structure–Activity Relationships of Carboline and Carbazole Derivatives as a Novel Class of ATP-Competitive Kinesin Spindle Protein Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 13, p. 4839-4846, 2015/02/21 2011. ISSN 0022-2623. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jm200448n> >.

TANG, Y.-B. et al. 3-Phenylpropanoic Acid-Based Phosphotyrosine (pTyr) Mimetics: Hit Evolution to a Novel Orally Active Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) Inhibitor. **ChemMedChem**, v. 9, n. 5, p. 918-921, 2014. ISSN 1860-7187. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/cmdc.201400007> >.

THEVISSEN, K. et al. Antifungal carbazoles. **Current Medicinal Chemistry**, Netherlands, v. 16, n. 17, p. 2205-2211, 2009. ISSN 0929-8673. Disponível em: < <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=19519387&lang=pt-br&site=ehost-live> >.

THIRATMATRAKUL, S. et al. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of novel tacrine–carbazole hybrids as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 75, n. 0, p. 21-30, 2014. ISSN 0223-5234. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523414000518> >.

THONGTHOOM, T.; PROMSUWAN, P.; YENJAI, C. Synthesis and cytotoxic activity of the heptaphylline and 7-methoxyheptaphylline series. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 9, p. 3755-3761, 2011. ISSN 0223-5234. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523411004211> >.

TOMAŠIĆ, T. et al. Structure-Based Design of a New Series of d-Glutamic Acid Based Inhibitors of Bacterial UDP-N-acetylmuramoyl-L-alanine:d-glutamate Ligase (MurD). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 13, p. 4600-4610, 2015/02/12 2011. ISSN 0022-2623. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jm2002525> >.

TRAN-THI, H. A. et al. Synthesis and cytotoxic activity of pyranocarbazole analogues of ellipticine and acronycine. **Chem Pharm Bull (Tokyo)**, v. 52, n. 5, p. 540-5, May 2004. ISSN 0009-2363. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15133204> >.

TROSIEN, S.; BÖTTGER, P.; WALDVOGEL, S. R. Versatile Oxidative Approach to Carbazoles and Related Compounds Using MoCl₅. **Organic Letters**, v. 16, n. 2, p. 402-405, 2014/07/09 2013. ISSN 1523-7060. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/ol403304t> >.

UGAWA, T. et al. YM-53601, a novel squalene synthase inhibitor, suppresses lipogenic biosynthesis and lipid secretion in rodents. **British Journal of Pharmacology**, v. 139, n. 1, p. 140-146, 2003. ISSN 1476-5381. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0705229> >.

ULLAH, E.; MCNULTY, J.; ROBERTSON, A. Highly Chemoselective Mono-Suzuki Arylation Reactions on All Three Dichlorobenzene Isomers and Applications Development. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2012, n. 11, p. 2127-2131, 2012. ISSN 1099-0690. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201200160> >.

VO, Q. V. et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of aromatic glucosinolates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 19, p. 5945-5954, 2013. ISSN 0968-0896. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089613006792> >.

WANG, J.; LIANG, Y.-L.; QU, J. Boiling water-catalyzed neutral and selective N-Boc deprotection. **Chemical Communications**, n. 34, p. 5144-5146, 2009. ISSN 1359-7345. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/B910239F> >.

WATANABE, T. et al. Palladium-Catalyzed Direct Synthesis of Carbazoles via One-Pot N-Arylation and Oxidative Biaryl Coupling: Synthesis and Mechanistic Study. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 13, p. 4720-4726, 2012/12/01 2009. ISSN 0022-3263. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/jo9003376>>.

_____. One-pot synthesis of carbazoles by palladium-catalyzed N-arylation and oxidative coupling. **Chemical Communications**, n. 43, p. 4516-4518, 2007. ISSN 1359-7345. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/B707899D>>.

WIDENHOEFER, R. A.; BUCHWALD, S. L. Halide and Amine Influence in the Equilibrium Formation of Palladium Tris(o-tolyl)phosphine Mono(amine) Complexes from Palladium Aryl Halide Dimers. **Organometallics**, v. 15, n. 12, p. 2755-2763, 2015/02/24 1996. ISSN 0276-7333. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1021/om9509608>>.

WIEMER, B. D. D. Perrin and W. L. F. Armarego: Purification of Laboratory Chemicals. 3. Aufl., Oxford. Pergamon Press, 1988, 391 S., zahlr. Tab., \$ 37,50, ISBN 0-08-034714-2. **Acta hydrochimica et hydrobiologica**, v. 17, n. 6, p. 632-632, 1989. ISSN 1521-401X. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/aheh.19890170605> >.

XIAO, F. et al. One-pot synthesis of carbazoles from cyclohexanones and arylhydrazine hydrochlorides under metal-free conditions. **Green Chemistry**, v. 14, n. 12, p. 3277-3280, 2012. ISSN 1463-9262. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1039/C2GC36473E>>.

XIE, X. et al. Palladium-Catalyzed Monoarylation of Aryl Amine with Aryl Tosylates. **Synlett**, v. 2011, n. 07, p. 955-958, 2011. ISSN 0936-5214.

YANG, W. et al. Inhibition of Beta-Amyloid Peptide Aggregation by Multifunctional Carbazole-Based Fluorophores. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, n. 8, p. 1804-1810, 2012. ISSN 1521-3773. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201104150> >.

_____. Lewis Acid-Promoted Synthesis of Unsymmetrical and Highly Functionalized Carbazoles and Dibenzofurans from Biaryl Triazenes: Application for the Total Synthesis of Clausine C, Clausine R, and Clauraila A. **Chemistry – A European Journal**, v. 17, n. 49, p. 13665-13669, 2011. ISSN 1521-3765. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201102802> >.

YOGO, M.; ITO, C.; FURUKAWA, H. Synthesis of Some Carbazolequinone Alkaloids and Their Analogues. Facile Palladium-Assisted Intramolecular Ring Closure of Arylamino-1, 4-benzoquinones to Carbazole-1, 4-quinones. **CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN**, v. 39, n. 2, p. 328-334, 1991.

YOSHIKAI, N.; WEI, Y. Synthesis of Pyrroles, Indoles, and Carbazoles through Transition-Metal-Catalyzed C–H Functionalization. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 2, n. 6, p. 466-478, 2013. ISSN 2193-5815. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/ajoc.201300016> >.

ZENG, H.; JU, J.; HUA, R. ReCl(CO)₅-catalyzed cyclocondensation of phenols with 2-methyl-3-butyn-2-ol to afford 2,2-dimethyl-2H-chromenes. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 30, p. 3926-3928, 2011. ISSN 0040-4039. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403911008525> >.

ZYSMAN-COLMAN, E.; ARIAS, K.; SIEGEL, J. S. Synthesis of arylbromides from arenes and N-bromosuccinimide (NBS) in acetonitrile — A convenient method for aromatic bromination. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 87, n. 2, p. 440-447, 2013/05/24 2009. ISSN 0008-4042. Disponível em: < <http://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/V08-176> >.

8.1. Estruturas dos compostos sintetizados

8.2. Anexos Analíticos

Anexo 1. Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto 3.

Anexo 2. Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto 5.

Anexo 3. Espectro de RMN de ^1H obtido em CDCl_3 a 500 MHz para o composto **5**. **Anexo 4.** Espectro de RMN de ^{13}C obtido em CDCl_3 a 126 MHz para o composto **5**.

Anexo 5. Espectro de RMN de experimento do tipo DEPT obtido em CDCl_3 a 126 MHz para o composto **5**.

Anexo 6. Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **1**.

Anexo 7. Espectro de RMN de ^1H obtido em CDCl_3 a 500 MHz para o composto **1**. **Anexo 8.** Espectro de RMN de ^{13}C obtido em CDCl_3 a 126 MHz para o composto **1**.

Anexo 9. Espectro de RMN de ^{13}C de experimento tipo DEPT obtido em CDCl_3 a 126 MHz para o composto **1**.

Anexo 10. Mapa de contornos COSY (^1H - ^1H) obtido em CDCl_3 a 500 MHz para o composto **1**.

Anexo 11. Mapa de contornos HSQC (^1H - ^{13}C) obtido em CDCl_3 a 500 MHz para o composto **1**.

Anexo 12. Mapa de contornos HMBC (^1H - ^{13}C) obtido em CDCl_3 a 500 MHz para o composto **1**.

Anexo 13. Espectro de infravermelho para o composto **1**. **Anexo 14.** Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **6**.

Anexo 15. Espectro de RMN de ^1H obtido em CDCl_3 a 300 MHz para o composto **6**.

Anexo 16. Espectro de RMN de ^{13}C obtido em CDCl_3 a 75MHz para o composto **6**.

Anexo 17. Espectro de RMN de experimento do tipo DEPT obtido em CDCl_3 a 75 MHz para o composto **6**.

Anexo 18. Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **7**.

Anexo 19. Espectro de RMN de ^1H obtido em DMSO- d_6 a 400 MHz para o composto **7**. **Anexo 20.** Espectro de RMN de ^{13}C obtido em DMSO- d_6 a 101 MHz para o composto **7**.

Anexo 21. Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **8**. **Anexo 22.** Espectro de RMN de ^1H obtido em CDCl_3 a 400 MHz para o composto **8**.

Anexo 23. Espectro de RMN de ^{13}C obtido em CDCl_3 a 101 MHz para o composto **8**. **Anexo 24.** Espectro de RMN de experimento do tipo DEPT obtido em CDCl_3 a 101 MHz para o composto **8**.

Anexo 25. Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **9**. **Anexo 26.** Espectro de RMN de ^1H obtido em CDCl_3 a 400 MHz para o composto **9**.

Anexo 27. Espectro de RMN de ^{13}C obtido em CDCl_3 a 101 MHz para o composto **9**. **Anexo 28.** Espectro RMN de experimento do tipo DEPT obtido em CDCl_3 a 101 MHz para o composto **9**.

Anexo 29. Espectro de infravermelho para o composto **9**. **Anexo 30.** Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **10**.

Anexo 31. Espectro de RMN de ^1H obtido em DMSO- d_6 a 400 MHz para o composto 10. **Anexo 32.** Espectro de RMN de ^{13}C obtido em DMSO- d_6 a 101 MHz para o composto 10.

Anexo 33. Espectro RMN de experimento do tipo DEPT obtido em DMSO-d₆ a 101 MHz para o composto **10**.

Anexo 34. Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **11**.

Anexo 35. Espectro de RMN de ^1H obtido em CDCl_3 a 400 MHz para o composto **11**. **Anexo 36.** Espectro de RMN de ^{13}C obtido em CDCl_3 a 101 MHz para o composto **11**.

Anexo 37. Espectro de RMN de experimento do tipo DEPT obtido em CDCl_3 a 101 MHz para o composto **11**.

Anexo 38. Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **12**.

Anexo 39. Espectro de RMN de ^1H obtido em CDCl_3 a 400 MHz para o composto **12**. **Anexo 40.** Espectro de RMN de ^{13}C obtido em CDCl_3 a 101 MHz para o composto **12**.

Anexo 41. Espectro de RMN de experimento do tipo DEPT obtido em CDCl_3 a 101 MHz para o composto **12**.

Anexo 42. Espectro de infravermelho para o composto **12**.

Anexo 43. Espectro de massas ESI de alta resolução o composto **13**. **Anexo 44.** Espectro de RMN de ^1H obtido em CDCl_3 a 500 MHz para o composto **13**.

Anexo 45. Espectro de RMN de ^{13}C obtido em CDCl_3 a 126 MHz para o composto **13**. **Anexo 46.** Espectro de infravermelho para o composto **13**.

Anexo 47. Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto 14. **Anexo 48. Espectro de RMN de ^1H obtido em CDCl_3 a 400 MHz para o composto 14.**

Anexo 49. Espectro de RMN de ^{13}C obtido em CDCl_3 a 101 MHz para o composto **14**.

Anexo 50. Espectro RMN de experimento do tipo DEPT obtido em CDCl_3 a 101 MHz para o composto **14**.

Anexo 51. Espectro de infravermelho para o composto **14**. **Anexo 52.** Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **15**.

Anexo 53. Espectro de RMN de ^1H obtido em CDCl_3 a 400 MHz para o composto **15**. **Anexo 54.** Espectro de RMN de ^{13}C obtido em CDCl_3 a 101 MHz para o composto **15**.

Anexo 55. Espectro de RMN de experimento do tipo DEPT obtido em CDCl_3 a 101 MHz para o composto **15**.

Anexo 56. Espectro de infravermelho para o composto **15**.

Anexo 57. Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **16**. **Anexo 58.** Espectro de RMN de ^1H obtido em DMSO- d_6 a 300 MHz para o composto **16**.

Anexo 59. Espectro de RMN de ^{13}C obtido em DMSO-d6 a 75 MHz para o composto **16**. **Anexo 60.** Espectro de RMN de experimento do tipo DEPT obtido em DMSO-d6 a 75 MHz para o composto **16**.

Anexo 61. Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **17**. **Anexo 62.** Espectro de RMN de ^1H obtido em CDCl_3 a 500 MHz para o composto **17**.

Anexo 63. Espectro de RMN de ^{13}C obtido em CDCl_3 a 126 MHz para o composto **17**. **Anexo 64.** Espectro de RMN de experimento do tipo DEPT obtido em CDCl_3 a 126 MHz para o composto **17**.

Anexo 65. Espectro de infravermelho para o composto 17. **Anexo 66.** Espectro de massas ESI de alta resolução para composto 18.

Anexo 67. Espectro de RMN de ^1H obtido em DMSO- d_6 a 300 MHz para o composto 18. **Anexo 68.** Espectro de RMN de ^{13}C obtido em DMSO- d_6 em 75 MHz para composto 18.

Anexo 69. Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **19**. **Anexo 70.** Espectro de RMN de ^1H obtido em DMSO- d_6 a 400 MHz para o composto **19**.

Anexo 71. Espectro de RMN de ^{13}C obtido em DMSO-d6 a 101 MHz para o composto **19**. **Anexo 72.** Espectro de RMN de experimento do tipo DEPT obtido em DMSO-d6 a 101 MHz para o composto **19**.

Anexo 73. Espectro de massas ESI da molécula 20. **Anexo 74.** Espectro de massas ESI da molécula 22.

Anexo 75. Espectro de massas ESI de alta resolução da molécula 26. **Anexo 76. Espectro de massas ESI do provável produto 27.**

Anexo 77. Espectro de massas ESI de alta resolução da molécula **31**. **Anexo 78.** Espectro de RMN de 1H obtido em $CDCl_3$ a 500 MHz para o composto **31**.

Anexo 79. Espectro de RMN de ^{13}C obtido em CDCl_3 a 126 MHz para o composto **31**. **Anexo 80.** Espectro de massas ESI de alta resolução da molécula **36**.

Anexo 81. Espectro de RMN de ^1H obtido em CDCl_3 a 300 MHz para o composto **36**. **Anexo 82.** Espectro de RMN de ^{13}C obtido em CDCl_3 a 75 MHz para o composto **36**.

Anexo 83. Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **4h**. **Anexo 84.** Espectro de RMN de ^1H obtido em DMSO- d_6 a 300 MHz para o composto **4h**.

Anexo 85. Espectro de RMN de ^{13}C obtido em DMSO- d_6 a 75 MHz para o composto **4h**. **Anexo 86.** Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **37**.

Anexo 87. Espectro de RMN de ^1H obtido em DMSO- d_6 em 400 MHz para o composto **37**.

Anexo 88. Espectro de RMN de ^{13}C obtido em DMSO- d_6 em 101 MHz para o composto **37**.

Anexo 89. Espectro de massas EI(CG/EM) da molécula 38.

Line#:6 R.Time:13.400(Scan#:1881) MassPeaks:94
RawMode:Averaged 13.395-13.405(1880-1882) BasePeak:57.05(7455961)
BG Mode:Calc. from Peak

Anexo 90. Espectro de massas EI das moléculas 39a/b

Line#:11 R.Time:14.875(Scan#:2176) MassPeaks:104
RawMode:Averaged 14.870-14.880(2175-2177) BasePeak:57.10(313378)
BG Mode:Calc. from Peak

Line#:12 R.Time:16.020(Scan#:2405) MassPeaks:161
RawMode:Averaged 16.015-16.025(2404-2406) BasePeak:204.00(2488212)
BG Mode:Calc. from Peak

Anexo 91. Espectro de RMN de ^1H obtido em CDCl_3 a 400 MHz para os compostos **39a/b**. **Anexo 92.** Espectro de massa ESI de alta resolução para o composto **43**.

Anexo 93. Espectro de massas EI(CG/EM) da molécula **44**.

<< Target >>

Line#:7 R.Time:15.235(Scan#:2248) MassPeaks:211

RawMode:Averaged 15.230-15.240(2247-2249) BasePeak:218.00(2459799)

BG Mode:Calc. from Peak

Anexo 94. Espectro de RMN de ^1H obtido em CDCl_3 a 500 MHz para o composto **44**.