Universidade de São Paulo

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área Insumos Farmacêuticos

# Tirosina, substrato em reações de acoplamento cruzado: síntese de dipeptídeos Tyr-Tyr, heterocíclos e investigação da atividade biológica contra células cancerígenas e parasitárias

**Stanley Nunes Siqueira Vasconcelos**

**SÃO PAULO, SP, BRASIL**
**2017**

Stanley Nunes Siqueira Vasconcelos

# Tirosina, substrato em reações de acoplamento cruzado: síntese de dipeptídeos Tyr-Tyr, heterocíclos e investigação da atividade biológica contra células cancerígenas e parasitárias

Versão original

Trabalho apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Doutor.

Orientador:
Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

SÃO PAULO, SP, BRASIL
2017

# AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani, que confiou na minha capacidade. Obrigado pela oportunidade concedida e pela orientação.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela bolsa concedida (2013/17960-7).

Aos amigos do laboratório: Fred, Cristiane, Shamin, Amna, Olga, Ali, Flávia, Daiana, Hugo, Fernando, Gonzalo, Rafael, Evelyn, Nathalia, Ariane, Nuno, Victor Isadora, Karine, Mariana, Joel, Michael, Tatiana, Miguel. Obrigado pelo companheirismo e pela parceria.

Aos amigos do prédio 13: Marcela, Camila, Natanael, Ricardo, Marina, Mauricio, Juliana, Marco, Guilherme, Natan, Fernando, Elis, Tais, dentre outros que participaram de meu desenvolvimento pessoal e profissional durante o período do mestrado.

À galerinha +ou-: Alisson, Daniel, Leandro, Livy, Louise, Maissa, às Marcelas e Vagner, aos carnavais e afins.

Ao Dr. Daniel Carvalho Pimenta e à Dra. Juliana Sciani, Instituto Butantã, pelas análises de massa de alta resolução, bem como testes de atividades antileucêmicas.

Ao Prof. Dr. Carsten Wrenger e à doutora Kamila Meissner do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, pelos testes de atividade antiparasitária.

À Prof. Dra. Sandra H. P. Farsky, à Dra. Carine Drewes e ao doutorando Leonard Kupa, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, pelos testes anticâncer (melanoma).

Ao Prof. Dr. Ataualpa A. C. Braga e ao Dr. Vitor H. Menezes da Silva, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, pela parceria com os cálculos de DFT para compor os mecanismos reacionais.

Ao Prof. Dr. Julio Zukerman-Schpector, Universidade Federal de São Carlos, por colaborar com dados de cristalografia.

A todos os funcionários e técnicos, Elaine, David, Jorge, Irineu, Inês e outros.

A toda minha família, meus pais principalmente, que me ensinaram a cultivar minha força de vontade. Meus tios, primos, avós, e todos os amigos não envolvidos com o laboratório, mas que com certeza atuaram de forma positiva para meu crescimento.

*O trabalho apresentado a seguir é dedicado aos meus pais, Valmíria e Maurício, a quem atribuo toda responsabilidade pelas minhas vitórias. Obrigado pelo apoio, dedicação, e principalmente amor destinado a mim. Vocês são fundamentais na minha vida, amo muito vocês.*

*Dedico também esse trabalho aos meus avós, Divina, José, Maria Nilda e Antônio. Aos meus irmãos, Nayara e Maurício. À minha namorada, amiga e companheira Débora Grahl, sempre presente em minha vida. Obrigado pela paciência que teve e por estar sempre ao meu lado, independentemente de qualquer situação.*

*Amo todos.*

*Não faz mal que seja pouco, o que importa é que o avanço de hoje seja maior que o de ontem, que nossos passos de amanhã sejam mais largos que os de hoje. Atue agora e viva o presente com a certeza de que neste exato instante está se erguendo o futuro, deixe seus méritos gravados na história de suas contínuas vitórias! A dificuldade no momento presente será a glória em seu futuro!*

*(Daisaku Ikeda)*

# SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas..... vii
Lista de Esquemas..... iv
Lista de Tabelas..... xi
Lista de Figuras..... xii
**RESUMO**..... xiii
**ABSTRACT**..... xiv
**1. INTRODUÇÃO** ..... 3
1.1. Tirosina..... 3
1.2. Reações de Acoplamento Cruzado..... 13
1.2.1. Acoplamento de Suzuki-Miyaura..... 14
1.2.2. Acoplamento de Sonogashira..... 17
1.2.3. Acoplamento de Heck..... 20
**2. OBJETIVOS**..... 24
**3. RESULTADOS**..... 25
3.1. Acoplamento com Ariltrifluoroboratos de Potássio..... 25
3.1.1. Aspectos gerais..... 25
3.1.2. Discussão dos resultados..... 27
3.1.3. Conclusão..... 34
3.2. Acoplamento com Alquinos e Formação de Triazóis..... 35
3.2.1. Aspectos gerais..... 35
3.2.2. Discussão dos resultados..... 37
3.2.3. Conclusão..... 50
3.3. Atividade Anticâncer..... 51
3.3.1. Aspectos gerais..... 51
3.3.2. Discussão dos resultados..... 52
3.3.3. Conclusão..... 56
3.4. Acoplamento com Viniltrifluoroboratos de Potássio e Formação de Quinolinas.. 57
3.4.1. Aspectos gerais..... 57
3.4.2. Discussão dos resultados..... 60
3.4.3. Conclusão..... 78
3.5. Dipeptídeos, da Fluorescência à Atividade Antileucêmica..... 79
3.5.1. Aspectos gerais..... 79

3.5.2. Discussão dos resultados..... 81
3.5.3. Conclusão..... 88
3.6. Síntese da Indoliltirosina com Possível Atividade Antimalárica..... 89
3.6.1. Aspectos gerais..... 89
3.6.2. Discussão dos resultados..... 92
3.6.3. Conclusão..... 102
3.7. Adição Estereosseletiva oxa-Michael: Formação de Benzofuranos e Flavonas..... 103
3.7.1. Aspectos gerais..... 103
3.7.2. Discussão dos resultados..... 105
3.7.3. Conclusão..... 119
**4. CONCLUSÃO**..... 120
**5. EXPERIMENTAL**..... 121
5.1. Materiais..... 121
5.2. Métodos..... 122
5.3. Espectros Selecionados de RMN $^{1}H$ e $^{13}C$..... 178
**6. OUTRAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO PERÍODO**..... 317
6.1. Participação em Congressos..... 317

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---|---|
| ))) | Ultrassom |
| 9-BBN | 9-Borabiciclo[3.3.1]nonano |
| Ac | Acetila |
| $Ac_2O$ | Anidrido acético |
| ACN | Acetonitrila |
| AcOH | Ácido acético |
| asc Na | Ascorbato de sódio |
| AZT | Zidovudina |
| Bn | Benzila |
| Boc | *terc*-Butiloxicarbonila |
| $Boc_2O$ | Dicarbonato de di-*terc*-butila |
| $Bu_3N$ | Tributilamina |
| Cbz | Carboxibenzila |
| CCD | Cromatografia de camada delgada |
| DCE | Dicloroeteno |
| DDQ | 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona |
| DEM | Dietoximetano |
| DFT | Teoria da Densidade Funcional |
| DIC | *N,N'*-Diisopropilcarbodiimida |
| DIPEA | *N,N*-Diisopropiletilamina |
| DMF | Dimetilformamida |
| DMG | *N,N*-Dimetilglicina |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| dppf | Difenilfosfinoferroceno |
| EDC | 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida |
| *ee* | Excesso enantiomérico |
| GC-FID | Cromatógrafo a Gás – Detector de Ionização por Chama |
| GFP | Proteína Verde Fluorescente |
| Gly | Glicina |
| GSK | GlaxoSmithKlaine |
| HepG2 | Linhagem de células do fígado |
| HIV | Virus da Imunodeficiência Humana |
| HOBt | 1-Hidroxibenzotriazol |
| HUVEC | Células Endoteliais da Veia Umbilical Humana |
| Hz | Hertz |
| IGT | Indol-3-glioxiltirosina |
| IOAc | Acetato de monoiodo |
| iRBCs | Células vermelhas de sangue infectado |
| IUPAC | União Internacional de Química Pura e Aplicada |
| *J* | Constante de acoplamento |
| KOAc | Acetato de potássio |
| LA | Ácido de Lewis |
| Ln | Ligante |
| *m/z* | Relação massa carga |
| Me | Metila |
| MeCOOO*t*Bu | Peroxiacetato de *terc*-butila |
| MeOH | Metanol |
| MO | Micro-ondas |

| | |
|---|---|
| MOM | Metoximetiléter |
| MTT | Brometo de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-ila)-2,5-difeniltetrazólio |
| *N*-MM | *N*-metil morfonila |
| NMP | *N*-Metilpirrolidina |
| OTf | Trifluorometanosulfonato |
| PBS | Tampão fosfato-salino |
| $PCy_3$ | Triciclohexilfosfina |
| $Pd(OAc)_2$ | Acetato de paládio |
| PF | Ponto de fusão |
| Ph | Fenila |
| pH | Potencial hidrogeniônico |
| $PhI(OAc)_2$ | Diacetato de iodobenzeno |
| PMDETA | 1,1,4,7,7-Pentametildietilenotriamina |
| *ppm* | Parte por milhão |
| RF | Fator de retenção |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |
| Ser | Serina |
| SK-Mel-28 | Células de melanoma metastático humano |
| t.a. | Temperatura ambiente (~20 °C) |
| TBAF | Fluoreto de tetrabutilamônio |
| TCA | Terapia Combinada baseada na Artemisinina |
| TEA | Trietilamina |
| Tf | Trifluorometanosulfona |
| TFA | Ácido trifluoroacético |
| THF | Tetraidrofurano |
| TMEDA | *N,N,N',N'*-Tetrametiletilenodiamina |
| Tr | Trifenilmetila |
| TS | Estado de transição |
| Tyr | Tirosina |
| Val | Valina |
| $\lambda$ | Comprimento de onda |
| $\Phi_f$ | Rendimento quântico de fluorescência |

## LISTA DE ESQUEMAS

***Esquema 1***. *Rota biossintética da adrenalina*..... 3
***Esquema 2***. *Funcionalização da tirosina via formação de fenóxido*..... 6
***Esquema 3***. *Reatividade da tirosina em reação do tipo Ullmann*..... 7
***Esquema 4***. *Formação da indolina **22** e síntese total do KT608A*..... 8
***Esquema 5***. *Orto-arilação catalisada por ródio*..... 9
***Esquema 6***. *Catálise de ródio na ativação C-H, orto-arilação da tirosina*..... 9
***Esquema 7***. *Acetoxilação da tirosina*..... 10
***Esquema 8***. *Diiodação da tirosina e formação de indolina*..... 11
***Esquema 9***. *Iodação e borilação da tirosina, Rubiunamina B*..... 12
***Esquema 10***. *Acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura em 1979*..... 14
***Esquema 11***. *Ciclo catalítico para a reação de Suzuki-Miyaura*..... 15
***Esquema 12***. *Reação de Suzuki-Miyaura na obtenção do Losartan*..... 16
***Esquema 13***. *Reação de Suzuki-Miyaura na obtenção do Crizotinibe*..... 17
***Esquema 14***. *Acoplamento C(sp$^2$)-C(sp) segundo Cassar, Heck e Sonogashira*..... 18
***Esquema 15***. *Ciclo catalítico para a reação de Sonogashira*..... 18
***Esquema 16***. *Reação de Sonogashira na obtenção de Terbinafina*..... 19
***Esquema 17***. *Obtenção do Altinicline (SIB-1508Y)*..... 20
***Esquema 18***. *Obtenção do Tazaroteno*..... 20
***Esquema 19***. *Reação de Heck descrita em 1972*..... 20
***Esquema 20***. *Ciclo catalítico para a reação de Heck*..... 21
***Esquema 21***. *Intermediário na síntese do Singulair*..... 22
***Esquema 22***. *Heck intramolecular na síntese da Olopatadina*..... 23
***Esquema 23***. *Unidades biarílicas derivadas da tirosina reportadas na literatura*..... 25
***Esquema 24***. *Interconversão de grupos funcionais na 3-iodotirosina*..... 26
***Esquema 25***. *Acoplamento de Suzuki-Miyaura segundo Kessler e colaboradores*..... 27
***Esquema 26***. *Proteção da 3-iodotirosina*..... 27
***Esquema 27***. *Reação com ariltrifluoroboratos de potássio*..... 29
***Esquema 28***. *Interconversão de grupos funcionais*..... 32
***Esquema 29***. *Síntese de dipeptídeo seguido de acoplamento cruzado*..... 33
***Esquema 30***. *Síntese de dipeptídeo seguido de bis acoplamento cruzado*..... 33
***Esquema 31***. *Alquiniltirosina como intermediário na síntese de benzofurano*..... 35
***Esquema 32***. *9-BBN-tirosina como substrato na reação de Sonogashira*..... 36
***Esquema 33***. *Proteção da 3-iodotirosina*..... 37
***Esquema 34***. *Exemplos obtidos da reação de acoplamento cruzado Sonogashira*..... 40
***Esquema 35***. *Anéis triazólicos obtidos*..... 43
***Esquema 36***. *Síntese do dipeptídeo **94**, seguido do bis acoplamento de Sonogashira*..... 45
***Esquema 37***. *Tentativa de macrociclização com 1,8-octanodiazida*..... 46
***Esquema 38***. *Formação do ciclopeptídeo **100***..... 47
***Esquema 39***. *Derivados viniltirosinas obtidos via reação de Heck*..... 57
***Esquema 40***. *Comparação entre diferentes protocolos da reação de Povarov*..... 59
***Esquema 41***. *Formação de derivados 3-viniltirosinas*..... 63
***Esquema 42***. *Rotação restrita no eixo axial da quinolina **122a***..... 69
***Esquema 43***. *Reação de cicloadição [4+2] Povarov*..... 71
***Esquema 44***. *Síntese sequencial do triazol **123***..... 72
***Esquema 45***. *Mecanismo proposto para a reação de Povarov*..... 73
***Esquema 46***. *Funcionalização dos dipeptídeos **127** e **128***..... 82
***Esquema 47***. *Síntese de derivados indolil-3-etanona-α-éteres*..... 90
***Esquema 48***. *Síntese multicomponente de derivados indolil-3-glioxila*..... 91

***Esquema 49***. *Reação multicomponente na formação do IGT de partida*..... 92
***Esquema 50***. *Formação do produto* ***144d*** *e* ***144da***..... 96
***Esquema 51***. *Produtos de acoplamento com o IGT* ***143***..... 96
***Esquema 52***. *Formação do produto* ***144a*** *via reação multicomponente*..... 97
***Esquema 53***. *Reações intramoleculares de Heck conhecidas*..... 104
***Esquema 54***. *Histórico da reação carbonilativa intramolecular de Heck*..... 104
***Esquema 55***. *Adição oxa-Michael entre a tirosina e aldeídos/éster propargílicos*..... 109
***Esquema 56***. *Adição de fosfina seguido de eliminação da 3-iodotirosina* ***75***..... 110
***Esquema 57***. *Reação intramolecular de Heck*..... 111
***Esquema 58***. *Proposta mecanística para a reação intramolecular de Heck*..... 112
***Esquema 59***. *Acoplamento carbonilativo intramolecular de Heck*..... 113
***Esquema 60***. *Aldeído como fonte de monóxido de carbono*..... 117
***Esquema 61***. *Exemplos obtidos de derivados 6-alanil-2-arilflavonas*..... 117
***Esquema 62***. *Proposta mecanística para reação de acilação intramolecular redutiva*.... 118

## LISTA DE TABELAS

***Tabela 1***. *Otimização da condição reacional de Suzuki-Miyaura*..... 28
***Tabela 2***. *Condições reacionais para acoplamento entre fenilacetileno e 3-iodotirosina*. 38
***Tabela 3***. *Condições reacionais para formação dos anéis triazólicos*..... 42
***Tabela 4***. *Otimização da reação entre 3-iodotirosina e trans-estiriltrifluoroborato de potássio*..... 61
***Tabela 5***. *Otimização da reação multicomponente de Povarov*..... 67
***Tabela 6***. *Rendimentos quânticos de fluorescência dos dipeptídeos* ***129a*** *e* ***130a***..... 85
***Tabela 7***. *Condições reacionais para acoplamento cruzado da indoliltirosina*..... 94
***Tabela 8***. *Pré análise do IGT* ***143*** *e seus derivados* ***144a-l*** *contra células 3D7 P. falciparum*..... 100
***Tabela 9***. *Otimização da reação de adição oxa-Michael*..... 106

## LISTA DE FIGURAS

***Figura 1***. *Estrutura da Triiodotironina e Tiroxina*..... 4
***Figura 2***. *Peptídeos biologicamente importantes contendo tirosina*..... 5
***Figura 3***. *Crescimento no número de publicações e patentes em acoplamentos cruzados* 14
***Figura 4.*** *Exemplos de reagentes organoboro*..... 15
***Figura 5.*** *RMN $^{1}H$ da 3-iodotirosina **75** e do produto de acoplamento **26g***..... 30
***Figura 6.*** *RMN $^{13}C$ da 3-iodotirosina **75** e do produto de acoplamento **26g***..... 31
***Figura 7.*** *RMN $^{1}H$ e $^{13}C$ da 3-alquiniltirosina **89a***..... 41
***Figura 8.*** *RMN $^{1}H$ e $^{13}C$ da 3-alquiniltirosina **91e***..... 44
***Figura 9***. *Possível formação do polímero triazólico*..... 46
***Figura 10***. *RMN $^{1}H$ do dipeptídeo **98a***..... 48
***Figura 11***. *RMN $^{13}C$ do dipeptídeo **98a***..... 48
***Figure 12.*** *Tirosina contida em peptídeos com atividades biológicas conhecidas*..... 52
***Figura 13***. *Teste de toxicidade dos compostos **84** e **91a***..... 52
***Figura 14***. *Metabolismo celular HUVEC e SK-Mel-28*..... 53
***Figura 15***. *Mecanismo de morte celular HUVEC e SK-Mel-28*..... 54
***Figura 16***. *Proliferação das células HUVEC e SK-Mel-28*..... 55
***Figura 17***. *Núcleos quinolínicos presentes em nosso dia a dia*..... 58
***Figura 18***. *Cromatograma dos compostos **75** e **121a***..... 61
***Figura 19***. *Fluorescência do composto **121a***..... 62
***Figura 20***. *Espectros de RMN $^{1}H$ 3-iodotirosina e **121a***..... 64
***Figura 21***. *Células SK-MEL-28 incubada com o fluoróforo **121a***..... 65
***Figura 22***. *Células de Aspergillus fumigatus incubadas com os fluoróforos **121f** e **121h***. 66
***Figura 23***. *Espectros de RMN $^{1}H$ da 3-viniltirosina **121c** e quinolina **122a***..... 68
***Figura 24***. *Espectro de HRMS/MS **122a***..... 69
***Figura 25***. *Perfil energético para a reação de Povarov*..... 74
***Figura 26***. *Estados de transição otimizados para a reação de Povarov*..... 75
***Figura 27***. *Perfil energético para a reação de Povarov, $^{-}OTf$ usado na desprotonação*.... 76
***Figura 28***. *Cromóforo responsável pela fluorescência no GFP*..... 80
***Figura 29***. *Fluorescência do dipeptídeo **129a***..... 81
***Figura 30***. *Espectros de absorção e fluorescência dos dipeptídeos **129a** (A) e **130a** (B)*... 84
***Figura 31***. *Viabilidade de células leucêmicas Jurkat-E6 após 24 h*..... 86
***Figura 32***. *Viabilidade de células querationócitos HaCaT após 24 h*..... 86
***Figura 33***. *Viabilidade de células melanoma A2058 após 24 h*..... 86
***Figura 34***. *Núcleos indólicos com potencial atividade antimalárica (GSK)*..... 90
***Figura 35***. *(A) CCD exposta a luz UV 254 nm. (B) CCD revelada em solução de vanilina*..... 93
***Figura 36***. *Conversão do material de partida ao produto calculado em HPLC*..... 93
***Figura 37***. *Mistura obtida da síntese entre IGT **143** e 4-bromofeniltrifluoroborato de potássio*..... 95
***Figura 38***. *Espectros de RMN $^{1}H$ e $^{13}C$ dos IGT **144k***..... 98
***Figura 39***. *Determinação dos valores de $EC_{50}$ dos compostos **144b** (A) e **144d** (B)*..... 100
***Figura 40***. *Citotoxicidade dos compostos **144b** e **144d** contra células HepG2*..... 101
***Figura 41***. *Espectros de RMN $^{1}H$ da 3-iodotirosina **75** e do produto **157a***..... 107
***Figura 42***. *Cristalografia de raio-X do produto **157d***..... 108
***Figura 43***. *Fluorescência dos benzofuranos ($CDCl_3$ 365 nm)*..... 111
***Figura 44***. *Espectro de RMN $^{1}H$ do produto **159b***..... 113
***Figura 45***. *Espectro de RMN $^{13}C$ do produto **159b***..... 114
***Figura 46***. *Espectro de RMN $^{1}H$ do produto **160b***..... 115
***Figura 47***. *Espectro de RMN $^{13}C$ do produto **160b***..... 116

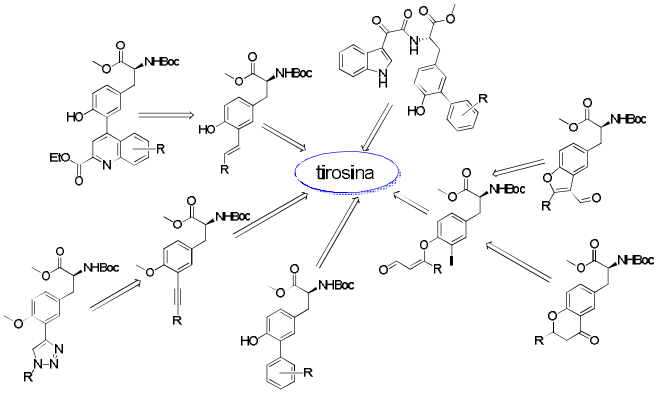
VASCONCELOS, S.N.S. **Tirosina, Substrato em Reações de Acoplamento Cruzado: Síntese de Dipeptídeos Tyr-Tyr, Heterociclos e Investigação da Atividade Biológica Contra Células Cancerígenas e Parasitárias**. 2017.

## RESUMO

Tirosina, um aminoácido proteinogênico, de fundamental importância para nossa sobrevivência, foi objeto de estudo para a confecção da presente tese. Investigado frente às três reações de acoplamento cruzado mais exploradas nos últimos anos, Suzuki-Miyaura, Heck e Sonogashira, a 3-iodotirosina comportou-se como um excelente substrato na formação de unidades biarílicas, derivados estilbeno, formação de heterociclos do tipo 1,2,3-triazóis, quinolinas, benzofuranos e flavonas, bem como a formação de dipeptídeos Tyr-Tyr.

A reação entre a 3-iodotirosina com diferentes nucleófilos de boro via reação de Suzuki-Miyaura, além de dar origem às unidades biarílicas, forneceu derivados do estilbeno, usados como substratos na construção de quinolinas, alcançadas por meio da reação multicomponente de Povarov, com catálise de prata em apenas 40 minutos sob irradiação de micro-ondas. Alguns desses derivados estilbeno, apresentaram ainda uma acentuada fluorescência, a qual foi medida em diferentes polaridades. Ao explorarmos a reação entre a 3-iodotirosina e acetilenos, derivados alquinílicos puderam ser convenientemente preparados, permitindo seu uso como materiais de partida na reação de cicloadição de Huisgen, no preparo de anéis triazólicos.

Produtos provenientes da adição estereosseletiva de oxa-Michael, entre o anel fenólico da tirosina e aldeídos propargílicos, forneceram compostos carbonílicos *α,β*-insaturados capazes de reagirem via acoplamento intramolecular de Heck, levando a derivados 2-aril-3-formil-5-alanilbenzofuranos ou ainda, apenas alterando a atmosfera inerte de nitrogênio por monóxido de carbono, a formação de 2-aril-6-alanilflavonas via acilação intramolecular redutiva.




Além da metodologia de síntese explorada na tese, alguns dos compostos obtidos apresentaram atividade biológica seletiva contra células de melanoma e leucemia, bem como atividade antiparasitária frente ao *Plasmodium falciparum*, não afetando a proliferação de células sadias. Dessa forma, os resultados apresentados, agregam ainda mais valor sintético e biológico ao aminoácido tirosina, explorados de forma inédita.

Palavras-chave: tirosina, acoplamento cruzado, fluorescência, anticâncer, antimalárico

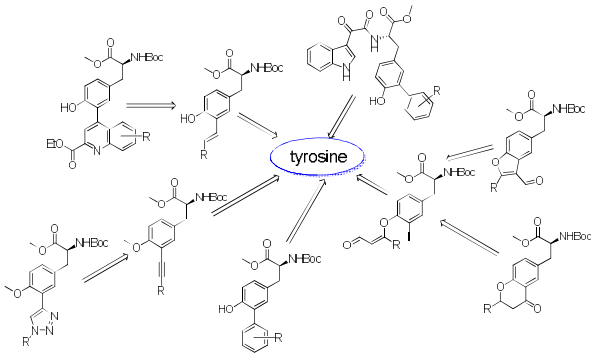
VASCONCELOS, S.N.S. **Tyrosine, a Building Block in Cross-Coupling Reactions: Synthesis of Dipeptides Tyr-Tyr, Heterocycles and Biological Activity Investigations Against Cancer Cells and Parasidic Cells**. 2017.

## ABSTRACT

Tyrosine, a proteinogenic amino acid of fundamental importance for life, was the object of study for the research that is presented in this thesis. When 3-iodotyrosine was used in the three different types of cross-coupling reactions that have been exploited the most in recent years, namely the Suzuki-Miyaura, Heck and Sonogashira coupling reactions, 3-iodotyrosine as an excellent substrate for the formation of biaryl units, stilbene derivatives, 1,2,3-triazole-type heterocycles, quinolines, benzofurans and flavones, and Tyr-Tyr dipeptides. This work is organized into sections in order to facilitate ease of reading.

The reaction between 3-iodotyrosine and different boron nucleophiles via the Suzuki-Miyaura coupling reaction, in addition to giving the biaryl units, also provided stilbene derivatives, which were used as substrates for the construction of quinolines via multicomponent Povarov reactions. The Povarov was performed with silver catalysis under 40 minutes of microwave irradiation. Some of these stilbene derivatives showed a marked fluorescence, which was measured in solvents with different polarities. By exploring the Sonogashira coupling reaction between 3-iodotyrosine and acetylenes, alkynyl derivatives could be conveniently prepared, which in turn could be used as starting materials in Huisgen cycloaddition reactions to synthesize1,2,3-triazole rings.

Products from the stereoselective addition of oxa-Michael, between the phenolic ring of tyrosine and propargyl aldehydes, provided $\alpha,\beta$-unsaturated carbonyl compounds capable of reacting via Heck intramolecular coupling, leading to 2-aryl-3-formyl-5-alanylbenzofurans or by simply changing the inert atmosphere of nitrogen by carbon monoxide, the formation of 2-aryl-6-alanylflavones via reductive intramolecular acylation.




In addition to the synthesis methodology explored in the thesis, some of the compounds showed selective biological activity against melanoma and leukemia cells, as well as antiparasitic activity against *Plasmodium falciparum*, without affecting the proliferation of healthy cells. In this way, the presented results add even more synthetic and biological value to the amino acid tyrosine, explored in an unprecedented way.

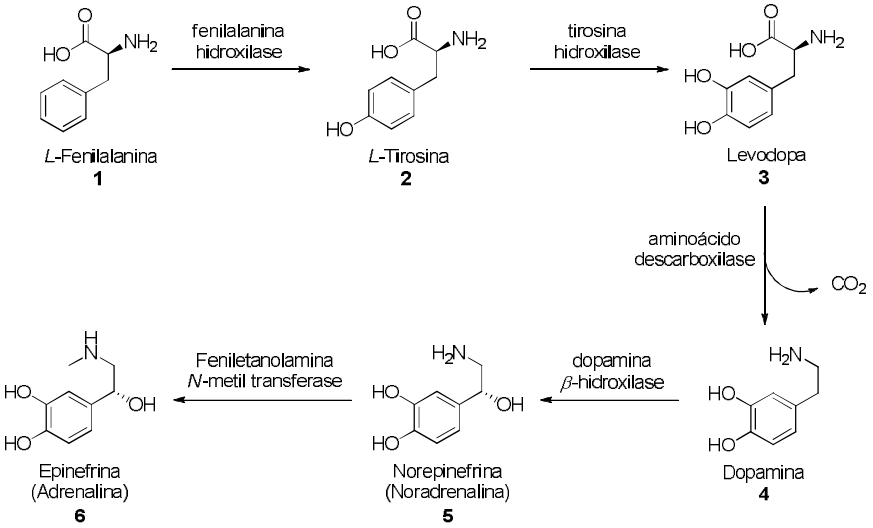
Keyword: tyrosine, cross-coupling, fluorescence, anticancer, antimalarial

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Tirosina

A *L*-tirosina (abreviada como Tyr)[1] ou 4-hidroxifenilalanina (IUPAC: ácido (*S*)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)-propanóico), representa aproximadamente 3% dos aminoácidos presentes nas proteínas do nosso organismo, apesar de não ser um aminoácido essencial, os mamíferos a sintetizam a partir do aminoácido fenilalanina, oriundo dos alimentos. A conversão da fenilalanina **1** para a tirosina é catalisada pela enzima fenilalanina hidroxilase, uma mono-oxigenase que adiciona um grupo hidroxila ao carbono do anel aromático, transformando a fenilalanina na tirosina **2** (Esquema 1).

Na glândula adrenal, a tirosina é convertida na levodopa **3** (usada no tratamento de Parkinson) pela enzima tirosina hidroxilase. Além disso, a enzima tirosina hidroxilase está envolvida na síntese de catecolaminas, tais como os neurotransmissores dopamina **4**, norepinefrina (noradrenalina) **5** e epinefrina (adrenalina) **6** (Esquema 1).[2]




**Esquema 1**. Rota biossintética da adrenalina.

Descoberta em 1846 por Justus Liebig, um químico alemão, foi isolada da proteína do queijo, justificando seu nome, tirosina deriva do grego *tyros*, que significa queijo. Embora também seja encontrada na proteína do leite, a caseína. Além de ser um aminoácido proteinogênico, a tirosina desempenha um papel importante devido à presença do anel

[1] IUPAC-IUBMB Joint Commission on Biochemichal Nomenclature, 1983. http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/aminoacid/.
[2] Yehuda, S. *Pharmacol Biochem Behav*. **2002**, *72*, 7-11.

fenólico. Ele ocorre em proteínas que fazem parte dos processos de transdução, atuando como um receptor de grupos fosfatos que são transferidos pelas proteínas quinases. [3]

A tirosina atua como material de partida na produção do biopolímero melanina, o pigmento responsável pela cor dos cabelos e da pele,[4] além de dar origem aos hormônios triiodotironina (T3) **7** e tiroxina (T4) **8** na glândula tireoide. T3 e T4 são hormônios essenciais em nossas vidas, responsáveis por regular a síntese de proteínas nas células, bem como o desenvolvimento e manutenção do sistema nervoso central (Figura 1).[5]

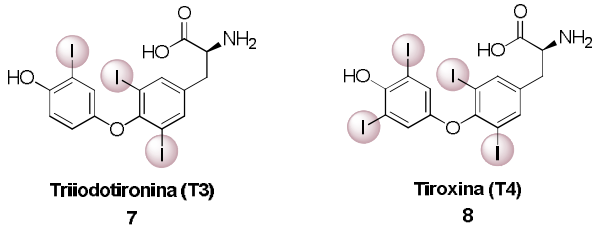



**Figura 1**. Estrutura da Triiodotironina e Tiroxina.

Fragmentos de tirosina estão presentes em compostos biologicamente importantes, como K-13 **9**, um fraco inibidor da aminopeptidase B,[6] isolado da *Micromonospora halophytica ssp. exilisia* e sinteticamente explorado por Ma e colaboradores;[7] antibióticos bicíclicos complexos tais como as cloropeptinas **10**, produzidas pela *Streptomyces sp* e isoladas a partir de amostras de solo. Estudos revelaram que as cloropeptinas apresentaram efeito sinérgico antiviral ou efeitos adicionais na inibição do vírus da imunodeficiência humana (HIV), quando combinada com Zidovudina (AZT);[8] e teicoplanina **11**, usado na profilaxia e infecções serias causada por bactéria *Gram-positiva*,[9] comercializado pelo laboratório francês Sanofi pelo nome Targocid®.

Composto por 9 aminoácidos, incluindo uma tirosina como único aminoácido aromático, a ocitocina **12** é um hormônio conhecido por promover as contrações musculares uterinas. Acredita-se que a ocitocina facilita as interações sociais e os sentimentos ligados aos seres humanos, por vezes é referenciada como o "hormônio do amor". Sendo descoberta em

[3] Rasmussen, D. D.; Ishizuka, B.; Quingley, M. E.; Yen, S. S. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1983**, *57*, 760-763.
[4] Slominski, A.; Tobin, D. J.; Shibahara, S.; Wortsman, J. *Physiol. Rev.* **2004**, *84*, 1155-1228.
[5] Joffe, R. T.; Singer, W. *Psychiatry Res.* **1990**, *32*, 241-251; Tai, S. S.; Bunk, D. M.; White, E.; Welch, M. J. *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 5092-5096.
[6] Kase, H.; Kaneko, M.; Yamada, K. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 450-454.
[7] Cai, Q.; He, G.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5268-5273.
[8] Tanaka, H.; Matsuzaki, K.; Nakashima, H.; Ogino, T.; Matsumoto, A.; Ikeda, H.; Woodruff, H. B.; Omura S. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 58-65.
[9] Lalla, F, de,; Nicolin, R.; Rinaldi, E.; Scarpellini, P.; Rigoli, R.; Manfrin, V.; Tramarin, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 2192-2196.

1906,[10] a estrutura foi elucidada em 1953 e explorada sinteticamente em 1954.[11] A ocitocina é apenas mais um exemplo de biomolécula de origem humana contendo a tirosina.[12]

Unidades biarílicas envolvendo a tirosina, são frequentemente encontradas em proteínas de ocorrência natural das paredes celulares de fungos.[13] Tais unidades biarílicas estão inseridas na classe dos compostos com atividade bactericida, como Arilomicina $A_2$ **13**, isolado da *Streptomyces* TU6075[14] e explorada sinteticamente por Roberts e colaboradores, via reação de macrociclização usando acoplamento de Suzuki-Miyaura.[15]

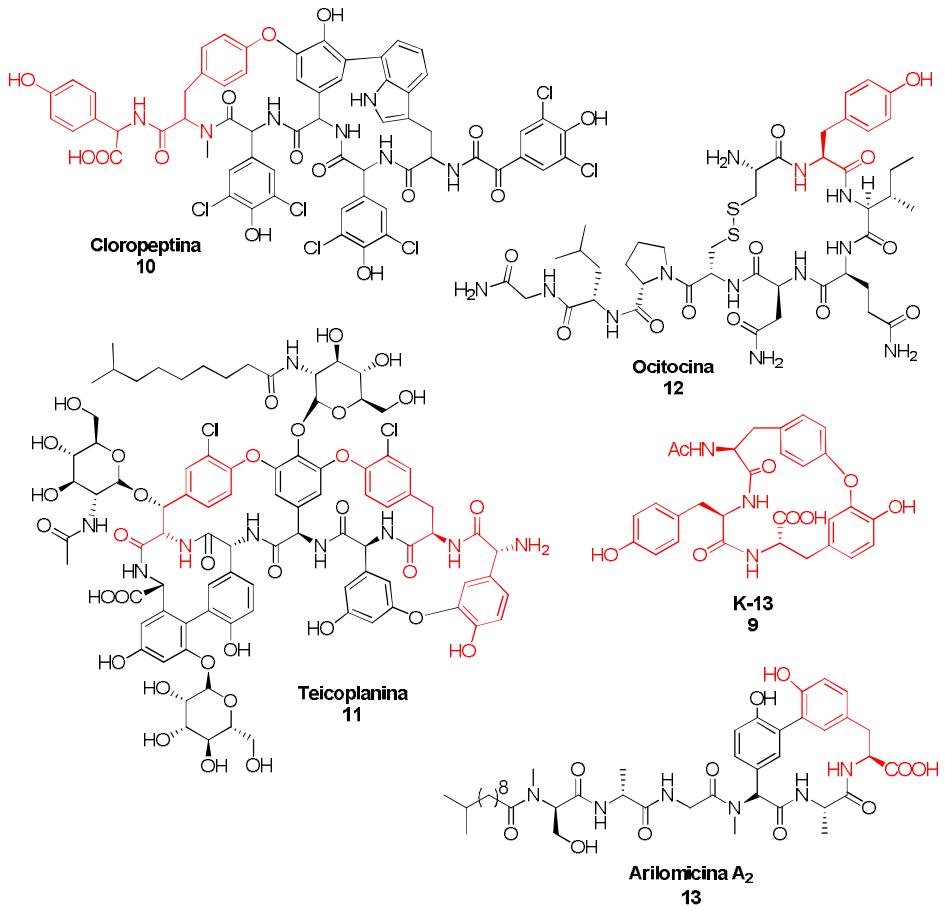
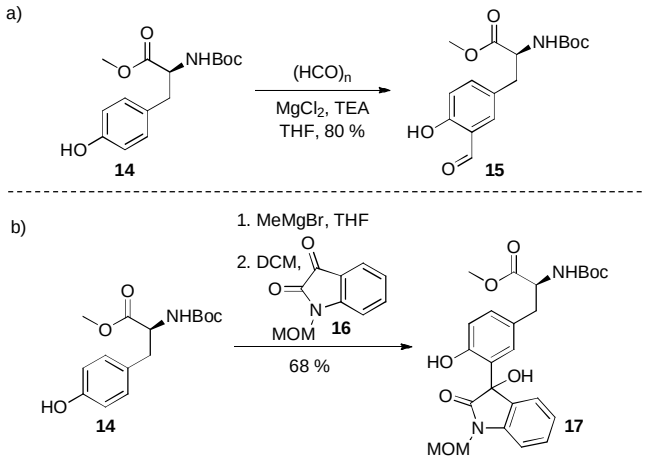



**Figura 2**. Peptídeos biologicamente importantes contendo tirosina.

[10] Dale, H. H. *J. Physiol.* **1906**, *34*, 163-206.
[11] du Vigneaud, V.; Ressler, C.; Swan, J. M.; Roberts, C. W.; Katsoyannis, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3115-3121.
[12] Wang, T.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13244-13247; Lee, H-J.; Macbeth, A. H.; Pagani, J. H.; Young, W. S. *Prog. Neurobiol.* **2009**, *88*, 127-151.
[13] Smail, E. H.; Briza, P.; Panagos, A.; Berenfeld, L. *Infect. Immun.* **1995**, *63*, 4078-4083.
[14] Holtzel, A.; Schmid, D. G.; Nicholson, G. J.; Stevanovic, S.; Schimana, J.; Gebhardt, K.; Fiedler, H. P.; Jung, G. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 571-577; Schimana, J.; Gebhardt, K.; Holtzel, A.; Schimid, D. G.; Sussmuth, R.; Muller, J.; Pukall, R.; Fiedler, H. P. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 565-570.
[15] Roberts, T. C.; Smith, P. A.; Cirz, R. T.; Romesberg, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15830-15838.

Além de desempenhar um papel biológico importante, a tirosina tem atraído a atenção como bloco construtor nas mais variadas transformações sintéticas, tal fato se deve à presença do anel fenólico em sua composição estrutural. O anel aromático presente na tirosina é susceptível às mesmas reações que os análogos fenóis, com um p*Ka* 10,4 (próximo ao do fenol 9,9) a hidroxila fenólica pode ser facilmente desprotonada na presença de bases, levando a formação do fenóxido, um bom nucleófilo de oxigênio ou ainda por ressonância um bom nucleófilo de carbono.[16]

Os esquemas abaixo mostram exemplos onde os autores exploraram a nucleofilicidade do anel fenólico presente na tirosina **14**. Hammarström e colaboradores[17] mediaram a formilação da tirosina com cloreto de magnésio, sendo necessário a adição de trietilamina (TEA) como base em tetrahidrofurano (THF) para a obtenção da 3-formil tirosina **15** em 80% de rendimento (Esquema 2a). Reagentes de Grignard se mostraram efetivos na formação do fenóxido da tirosina, Sammakia e colaboradores[18] isolaram o fenóxido intermediário para subsequente reação com derivados da isatina **16**, devidamente protegida, o produto de adição **17** foi alcançado em 68% de rendimento (Esquema 2b).



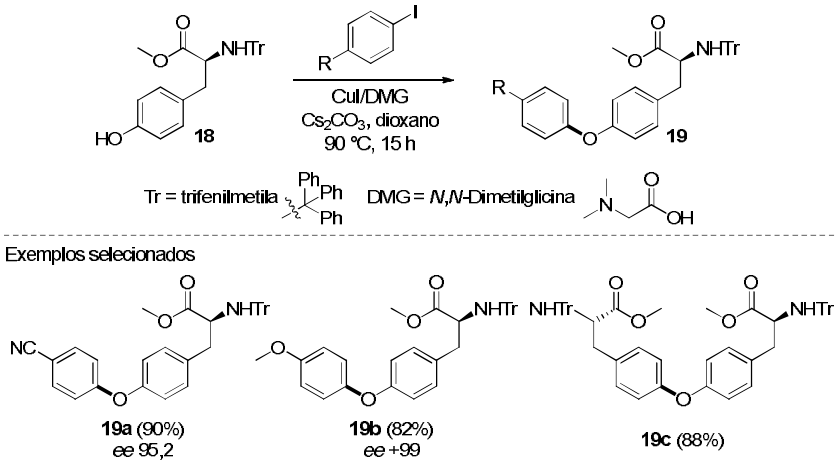

**Esquema 2**. Funcionalização da tirosina via formação de fenóxido.

A nucleofilicidade do fenol presente na tirosina foi investigada frente a reações do tipo Ullmann. Ma e colaboradores[7] exploraram o acoplamento entre a tirosina devidamente protegido **18** e diversos iodetos arílicos, de modo a obter éteres biarílicos **19a-c** (Esquema 3),

[16] Princípios de Bioquímica; Lehninger, A. L.; Nelson, D. L.; Cox, M. M., Ed.; Sarvier: São Paulo, 2000.
[17] Zhang, M-T.; Irebo, T.; Johansson, O.; Hammarström, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13224-13227.
[18] Mai, C-K.; Sammons, M. F.; Sammakia, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2397-2400.

incluindo uma das etapas na síntese total do ciclopeptídeo K13 (Figura 2, estrutura **9**), citado anteriormente como sendo um fraco inibidor da aminopeptidase B.

A reação do tipo Ullmann foi catalisada por iodeto de cobre em combinação com *N*,*N*-dimetilglicina (DMG), apesar do uso de carbonato de césio como base, os produtos não sofreram perda significativa do excesso enantiomérico, os autores atribuíram a supressão da racemização ao grupo protetor usado no nitrogênio, como sendo capaz de estabilizar o carbânion formado em *alfa*, grupos protetores menos impedidos estericamente, tais como metila (Me), benzila (Bn), *terc*-butiloxicarbonila (Boc) e carboxibenzil (Cbz), contribuíram para um decréscimo nos rendimentos, acredita-se que nesses casos, os grupos carboxilados estejam mais disponíveis e compitam com o DMG usado como ligante do cobre, reduzindo a cinética da reação (Esquema 3).

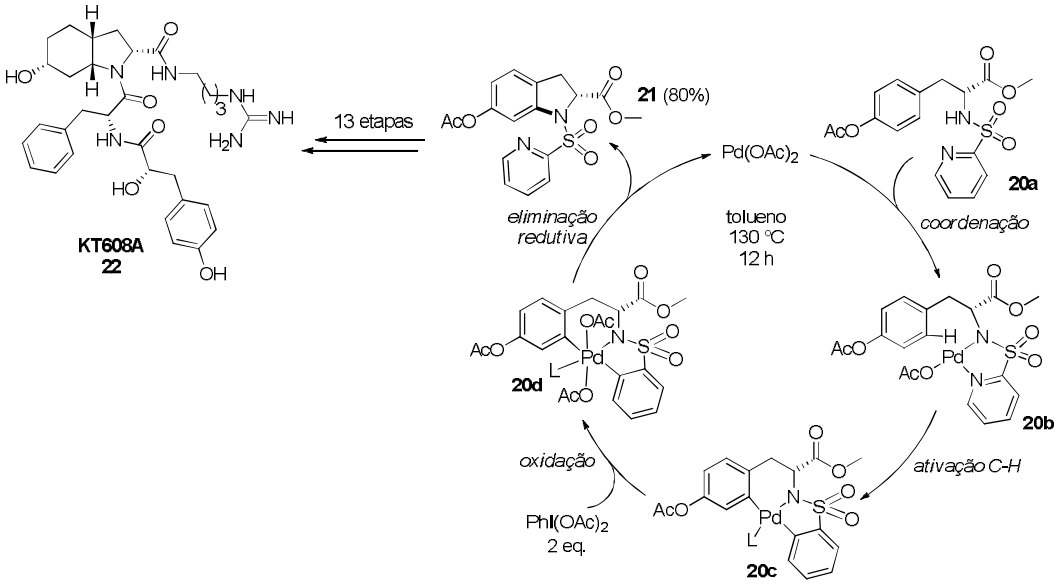



**Esquema 3**. Reatividade da tirosina em reação do tipo Ullmann.

O uso de 2-piridínio-sulfona como um grupo protetor e direcionador, na aminação intramolecular de derivados de ariletilaminas, foi introduzido com sucesso por Yu e colaboradores na formação de indolinas.[19] A síntese de indolinas via ativação da ligação C-H, catalisada por paládio, inspirou Gademann e colaboradores,[20] que recentemente fizeram o uso da tirosina como material de partida na síntese total da Aeroginosina KT608A, uma biotoxina extraída de esponjas marinhas. A reação consistiu primeiramente no preparo da tirosina, que foi devidamente protegida na função ácido e fenol, seguido da amino proteção com o cloreto de 2-piridinío-sulfona.

[19] Mei, T-S.; Leow, D.; Xiao, H.; Laforteza, B. N.; Yu, J-Q. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3059-3061.
[20] Scherer, M.; Gademann, K. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3915-3918.

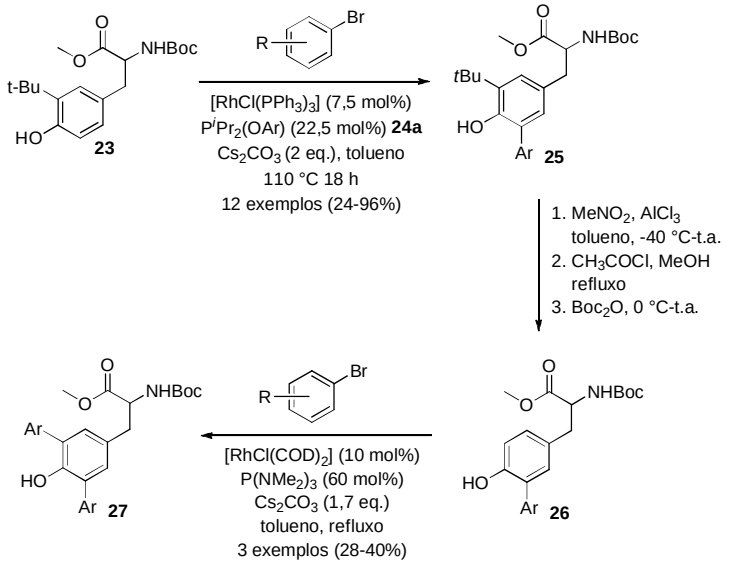
Com a tirosina de partida **20a** preparada, procedeu-se a reação na presença de acetato de paládio $(PdOAc)_2$ como catalisador e diacetato de iodobenzeno $(PhI(OAc)_2)$ como oxidante, após 12 horas a 130 °C, a indolina **21** foi isolada em 80% de rendimento, acredita-se que a reação passe por um complexo intermediário de Pd(IV) **20d**, favorecido pelo oxidante $PhI(OAc)_2$. A síntese total do KT608A **22** compreendeu em 13 etapas adicionais (Esquema 4).




**Esquema 4**. Formação da indolina **22** e síntese total do KT608A.

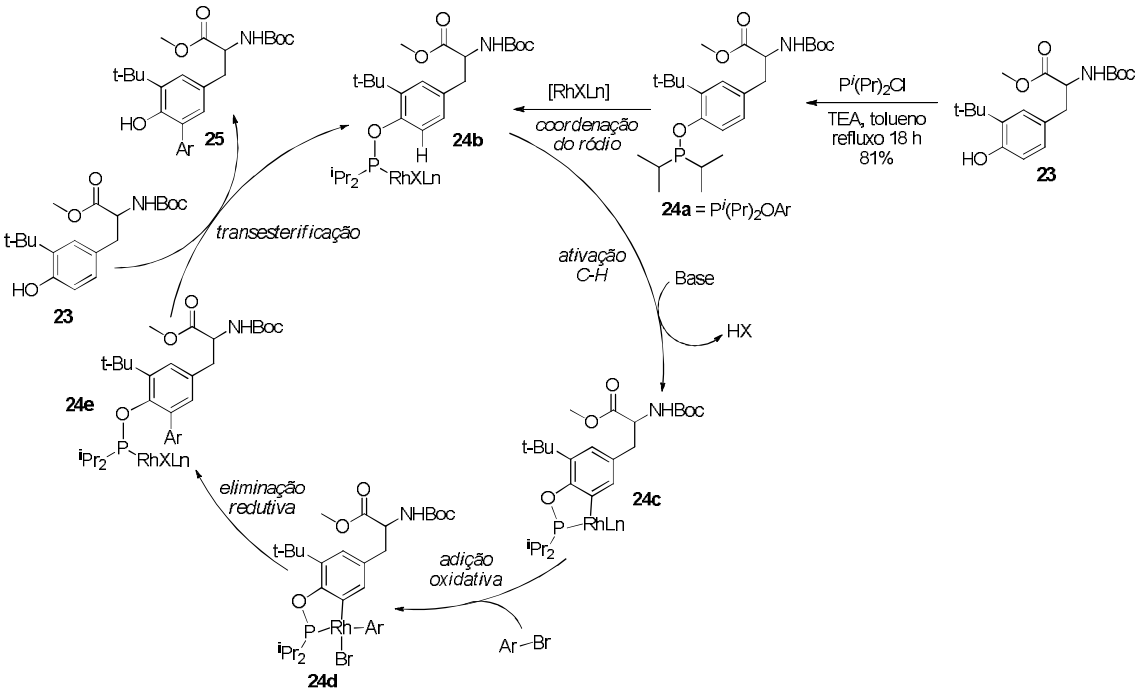
Unidades biarílicas foram convenientemente sintetizadas por Bedford e colaboradores,[21] via catálise de ródio. Com uma das posições *orto*-fenol da tirosina substituída, por um grupo volumoso *terc*-butila **23**, a reação progrediu para a formação de uma biblioteca de unidades biarílicas, derivadas da tirosina, usando 5 mol% de $[RhCl(PPh_3)_3]$ conhecido como catalisador de Wilkinson, 15 mol% de $P^iPr_2(OAr)$ **24a**, preparado a partir da fosfina $P^iPr_2Cl$ e a tirosina **23**, e carbonato de césio em tolueno. Com a remoção do grupo *terc*-butila os autores exploraram uma segunda *orto*-arilação do composto **26**, gerando três novas unidades triarílicas **27**, no entanto com baixos rendimentos. Infelizmente, durante o preparo da tirosina de partida **23**, foi observado a racemização do material, dificultando determinar se a *orto*-arilação afetaria a estereoquímica do produto (Esquema 5).

[21] Bedford, R. B.; Haddow, M. F.; Webster, R. L.; Mitchell, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3119-3127.




**Esquema 5**. *Orto*-arilação catalisada por ródio.

A proposta mecanística para a reação de *orto*-arilação seletiva da tirosina (Esquema 6), foi baseada em estudos previamente publicados pelos autores em reações de *orto*-arilação de fenóis.[22]

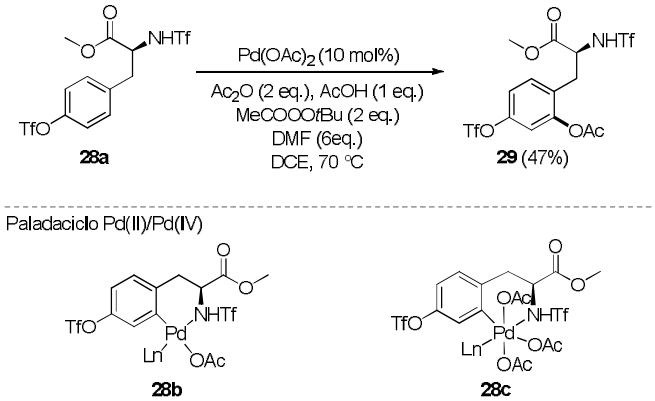



**Esquema 6**. Catálise de ródio na ativação C-H, *orto*-arilação da tirosina.

[22] Bedford, R. B.; Betham, M.; Caffyn, A. J. M.; Charmant, J. P. H.; Lewis-Alleyne, L. C.; Long, P. D.; Polo-Cerón, D.; Prashar, S. *Chem. Commun.* **2008**, 990-992.

Após obtenção do ligante $P^iPr_2(OAr)$ **24a**¸ que atuou como um iniciador da reação, o mecanismo transcorre com a coordenação do ródio ao fósforo **24b**, seguido da ativação C-H auxiliada pela base, levando à *orto*-metalação e formação do metalaciclo **24c**. A adição oxidativa do brometo de arila ao centro metálico, contribui para a formação do complexo de ródio (III) **24d**, subsequente eliminação redutiva fornece o complexo intermediário *orto*-arilado **24e**, a transesterificação com a tirosina de partida **23**, disponibiliza o produto desejado **25**, regenerando o catalizador de ródio complexado ao ligante de fósforo/tirosina **24b** (Esquema 6).

Yu e colaboradores,[23] reportaram a acetoxilação da ligação C($sp^2$)-H na tirosina **28a**, usando como catalisador o $Pd(OAc)_2$, peroxiacetato de *terc*-butila (MeCOOO*t*Bu) como oxidante estequiométrico e dimetilformamida (DMF) como aditivo. O uso do DMF suprimiu a formação do produto diacetoxilado frente ao monoacetoxilado **29**, que foi obtido em 47% de rendimento. Os autores sugeriram que a ativação C($sp^2$)-H regiosseletiva, passe pela formação de um paladaciclo de seis membros Pd(II) **28b**/Pd(IV) **28c**,[24] via inserção do $Pd(OAc)_2$ na ligação C-H, seguido da oxidação do centro metálico a Pd(IV), que rapidamente sofre a eliminação redutiva fornecendo o produto **29** e regenerando o catalisador Pd(II) (Esquema 7).

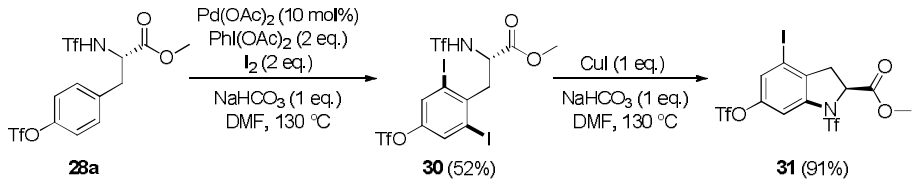



**Esquema 7**. Acetoxilação da tirosina.

A diiodação da tirosina, foi ainda reportada por Yu e colaboradores,[25] usando $PhI(OAc)_2$ e $I_2$. O mecanismo da reação segue o modelo apresentado anteriormente pelo mesmo grupo Pd(II)/Pd(IV), para a acetoxilação da tirosina, com a diferença que o $Pd(OAc)_2$

[23] Vickers, C. J.; Mei, T-S.; Yu, J-Q. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2511-2513.
[24] Giri, R.; Liang, J.; Lei, J-G.; Li, J-J.; Wang, D_H.; Chen, X.; Naggar, I. C.; Guo, C.; Foxman, B. M.; Yu, J-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7420-7424.
[25] Li, J. J.; Mei, T. S.; Yu, J-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6452-6455.

inicial, não é regenerado após a eliminação redutiva. Foi observado a formação da espécie inativa iodeto de paládio ($PdI_2$), que pôde ser convertida de volta ao $Pd(OAc)_2$ pela presença de IOAc (gerado in situ a partir do $PhI(OAc)_2$ e $I_2$).[26] Com a diiodotirosina em mãos, os autores realizaram uma aminação intramolecular catalisada por cobre, de modo a obter o respectivo produto de ciclização, uma indolina (semelhante ao discutido no Esquema 4). Para tanto, a diiodotirosina **30** foi tratada com iodeto de cobre (CuI) e bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) em DMF, a indolina **31** foi obtida em 91% de rendimento (Esquema 8).




**Esquema 8**. Diiodação da tirosina e formação de indolina.

A ligação carbono-hidrogênio está presente em quase todos os compostos orgânicos, desde os hidrocarbonetos, originários do petróleo até as mais complexas biomoléculas, reportada como sendo uma das ligações mais estáveis existentes na química orgânica. Para que tais ligações sejam quebradas e posteriormente funcionalizadas, há a necessidade de sua ativação, pelo uso de energia (craqueamento) ou catalizadores. A ativação C-H implica na ruptura da ligação química, resultando na substituição por uma ligação mais fraca ou mais suscetível a reações.[27]

Embora a ativação de ligações C-H para a funcionalização de moléculas orgânicas seja um tópico relativamente novo, tal técnica tem ganhado cada vez mais adeptos, dispostos a explorar uma gama de aplicações na química orgânica sintética. No entanto, a técnica ainda apresenta limitações inerentes, a baixa reatividade da ligação C-H, por exemplo, implicava o uso de quantidades estequiométricas de catalisadores, apenas na última década quantidades catalíticas de metais foram empregadas,[28] em muitos casos se faz necessário o uso de condições drásticas de temperatura, bem como a adição de agentes oxidantes fortes ou até mesmo a inserção de um grupo que auxilie na seletividade da reação.[29]

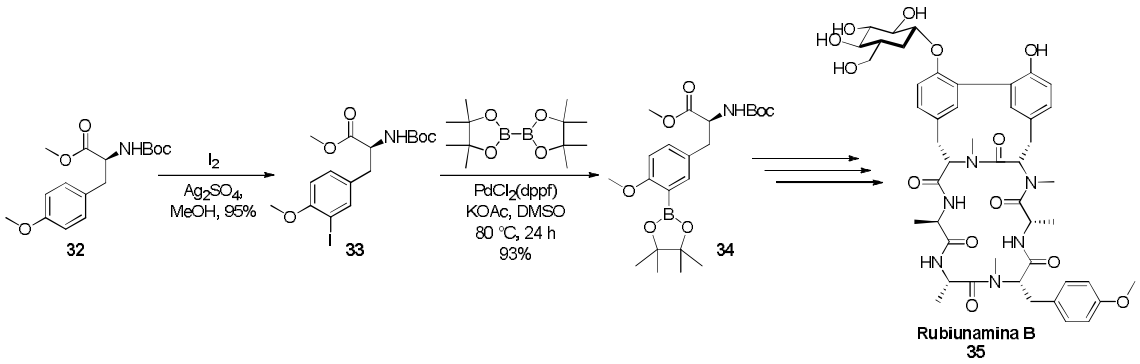
---

[26] Giri, R.; Chen, X.; Yu, J-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112-2115.
[27] Azambuja, F.; Correia, C. R. D. *Quim. Nova* **2011**, *34*, 1779-1790.
[28] Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67-72.
[29] McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885-1898; Newhouse, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362-3374; Noisier, A. F. M.; Brimble, M. A. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8775-8806.

Em contraste com as limitações ainda encontradas na ativação C-H, as reações de acoplamento cruzado tem sido a ferramenta mais explorada na construção de novas ligações C-C. Nesse sentido, as halotirosinas[30] além de desempenharem um papel biológico importante, como os hormônios triiodotironina e a tiroxina, atuam como blocos construtores relevantes do ponto de vista sintético.

Rubiunamina B é um peptídeo biciclico isolado da *Rubia yunnanensis* por Tan e colaboradores, o qual apresentou citotoxidade contra diversas linhagens de câncer.[31] Composta por três tirosinas modificadas estruturalmente, Rubiunamina B foi explorada sinteticamente por Liu e colaboradores.[32]

A halogenação da tirosina **32** representou um intermediário chave na obtenção dos análogos de Rubiunamina B. Na presença de $I_2$ e sulfato de prata ($Ag_2SO_4$), a 3-iodotirosina **33** pôde ser obtida em 95% de rendimento, se transformando em um ótimo substrato eletrofílico em reações de acoplamento cruzado. A presença do iodo na tirosina permitiu a conversão ao respectivo éster borônico **34** em 93% de rendimento, via borilação de Miyaura,[33] transformando em um bom substrato em reações de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura. Etapas adicionais, tais como ligações peptídicas e acoplamento de Suzuki-Miyaura entre a 3-iodotirosina **33** e o éster borônico **34**, foram necessárias na obtenção da Rubiunamina B **35** (Esquema 9).




**Esquema 9**. Iodação e borilação da tirosina, Rubiunamina B.

[30] Tian, L-W.; Feng, Y.; Shimizu, Y.; Pfeifer, T. A.; Wellington, C.; Hooper, J. N. A.; Quinn, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3537-3540.
[31] Fan, J. T.; Chen, Y. S.; Xu, W. Y.; Du, L. C.; Zeng, G. Z.; Zhang, Y. M.; Su, J.; Li, Y.; Tan, N. H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6810-6813.
[32] Liu, N-N.; Zhao, S-M.; Zhao, J-F.; Zeng, G-Z.; Tan, N-H.; Liu, J. P. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6630-6640.
[33] Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.

## 1.2. Reações de Acoplamento Cruzado

As reações de acoplamento cruzado, normalmente, ocorrem entre um organometálico (espécie nucleofílica) e um haleto orgânico (espécie eletrofílica) para formar ligações carbono-carbono, tal processo suporta atualmente a construção de compostos estruturalmente complexos a partir de precursores mais simples, tanto em escala laboratorial quanto industrial.

O desafio na construção de moléculas estruturalmente complexas começa com a incompatibilidade de grupos funcionais, seguido da regiosseletividade, estereosseletividade, quimiosseletividade e enantiosseletividade. Nesse sentido, o uso de reagentes organometálicos tem mostrado ser de grande importância para o processo em questão, devido à versatilidade e eficiência na construção de ligações carbono-carbono, simplificando a síntese de compostos biologicamente ativos, por exemplo. Metais como, Pd, Ni, Cu, Zn, Co, Rh, Ru, Ir e Mo estão entre os mais usados em reações de acoplamento.[34-35]

A química dos organometálicos, nos quais estão inseridos os metais de transição, apresenta características como, presença de orbital *d* nas camadas de valência e a habilidade de variar o número de coordenação e oxidação, tornando-os importantes na catálise organometálica.[36,37] Dos metais de transição, o paládio é um dos mais usados como catalisador, o Pd(II) é um íon metálico com configuração eletrônica $d^8$, que tende a adotar uma geometria quadrado planar, consequentemente tem dois sítios axiais vazios disponíveis para coordenação. Apesar de seu elevado custo, em relação a outros metais, tais como Ni, Cu e Fe, o Pd pode promover acoplamento de substratos de baixa reatividade, por exemplo, cloretos de arila.

No decorrer das últimas décadas, inúmeras reações e estudos envolveram o uso de catalisadores de paládio, tanto que em 2010, os professores Heck, Negishi e Suzuki, foram laureados com o Prêmio Nobel em Química,[38] pelos esforços empreendidos nas reações de acoplamento, para a formação de ligações carbono-carbono, usando catalisadores de paládio. Em termos de números de publicações e patentes, a reação de Suzuki-Miyaura tem provado ser a mais popular, seguido dos acoplamentos de Heck e Sonogashira (Figura 3).[39]

---

[34] Blaser, H.-U.; Indolese, A.; Naud, F.; Nettekoven, U.; Schnyder, A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1583-1598.
[35] Naso, F.; Babudri, F.; Farinola, G. M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1485-1492.
[36] Bochmann, M. *Organometallics 1 – Complexes with Transition Metal – Carbon σ Bonds*; Oxford Chemistry Primers: New York, Vol. *12*, p. 1-91, 1994.
[37] Organic Synthesis; Smith B. M., Ed.; McGRAW-HILL International Editions: New York, 1994.
[38] Seechurn, C. C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062-5085.
[39] Colacot, T. J. *Platinum Metals Rev.* **2011**, 55, 84-90;

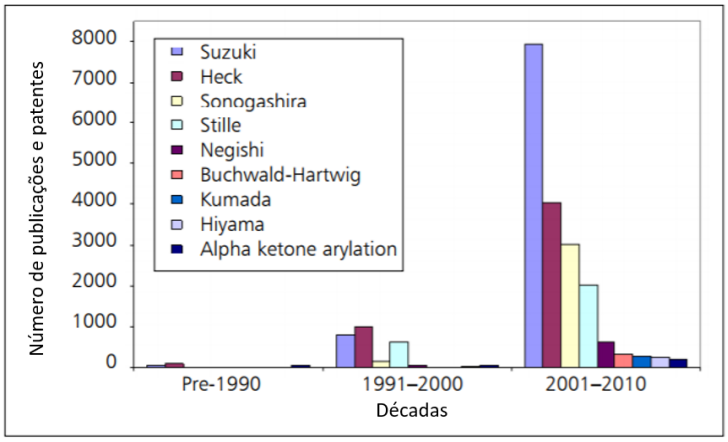
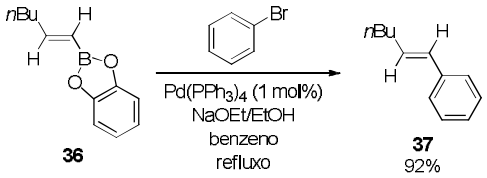



**Figura 3**. Crescimento no número de publicações e patentes em acoplamentos cruzados.

## 1.3. Acoplamento de Suzuki-Miyaura

Em 1979, Norio Miyaura e Akira Suzuki publicaram a reação estereosseletiva entre uma alquenilborana **36** e brometos arílicos, catalisada por paládio (Esquema 10),[40] que mais tarde ficou conhecida como acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura. O acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura ocorre entre espécies de boro (ácidos borônicos, ésteres borônicos e organotrifluoroboratos) e haletos orgânicos ou seus equivalentes (sais de diazônio e triflatos), catalisada por paládio.




**Esquema 10**. Acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura em 1979.

Os reagentes organoboro (Figura 4, **38a-e**) possuem particular importância, pois são tolerantes aos mais diversos grupos funcionais e possuem uma menor toxicidade que os compostos de organoestanho, usados nos acoplamentos de Stille, por exemplo. Nesse sentido, os organotrifluoroboratos de potássio **38d** são vantajosos frente aos demais organometálicos, devido a acessibilidade e facilidade de extração dos produtos, maior estabilidade química e física, e em alguns casos, sendo mais reativos que os demais nucleófilos de boro.[41]

[40] Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866-867.
[41] Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412-443.

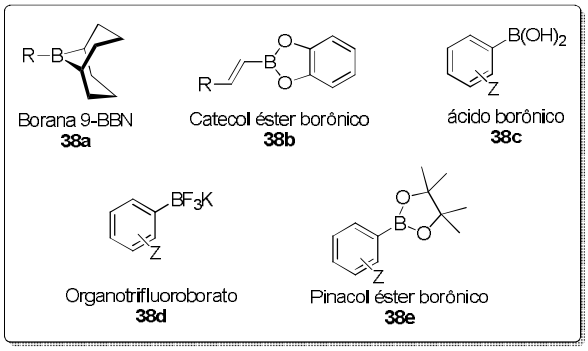
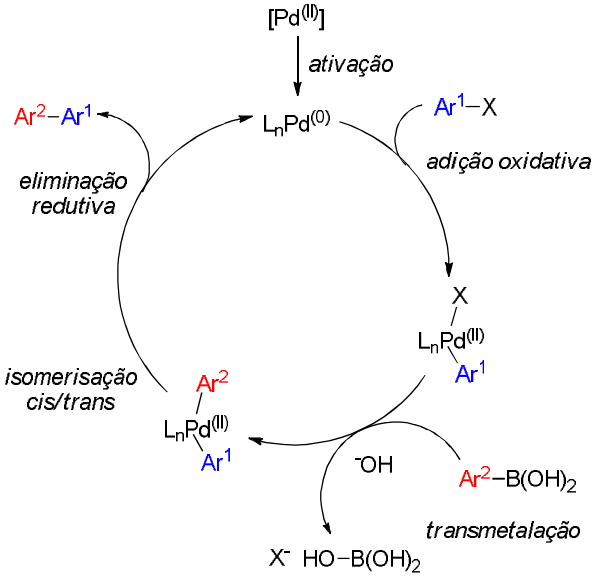



**Figura 4.** Exemplos de reagentes organoboro.

O mecanismo geral de uma reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, ocorre em uma sequência de três principais etapas: a primeira consiste na adição oxidativa do metal de baixa valência (catalisador) a um eletrófilo (haletos orgânicos, por exemplo); a segunda etapa envolve o processo de transmetalação com o nucleófilo, fazendo com que as duas cadeias carbônicas fiquem no mesmo centro metálico; por fim, na terceira etapa, ocorre a eliminação redutiva, onde o catalisador é regenerado e há a formação do produto de acoplamento (Esquema 11).



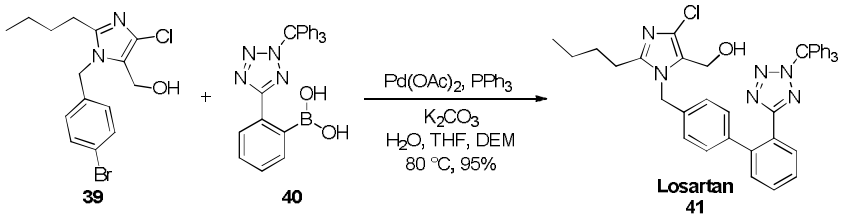

**Esquema 11**. Ciclo catalítico para a reação de Suzuki-Miyaura.

Apontada como uma das transformações mais comuns, para a formação de ligações C-C, as reações de Suzuki-Miyaura passaram a ser rotina em laboratórios de pesquisa e também

no âmbito industrial. Se tornou a ferramenta mais versátil e segura na obtenção de unidades biarílicas.[42]

A exemplo de tamanha notoriedade, pesquisadores da Merck indústrias farmacêuticas, desenvolveram o processo para obtenção do Losartan (medicamento usado no tratamento da hipertensão arterial, comercializado como Cozaar®), no qual a etapa chave consistiu no acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura entre o brometo arílico **39** e o ácido borônico derivado do tetrazol **40**, para formar o núcleo biarílico **41** em 95% de rendimento (Esquema 12). O objetivo a ser alcançado pelos pesquisadores, via rota proposta, era o de minimizar o uso de reagentes caros e nocivos, bem como aumentar a eficiência global da reação.

Até então, a rota sintética para obtenção do Losartan, consistia no uso de compostos de estanho, intermediários obtidos em baixo rendimento e seletividade, consequentemente dificuldade em separar os regioisômeros, desperdício e complicações na recuperação das espécies metálicas usadas.[43]




**Esquema 12**. Reação de Suzuki-Miyaura na obtenção do Losartan.

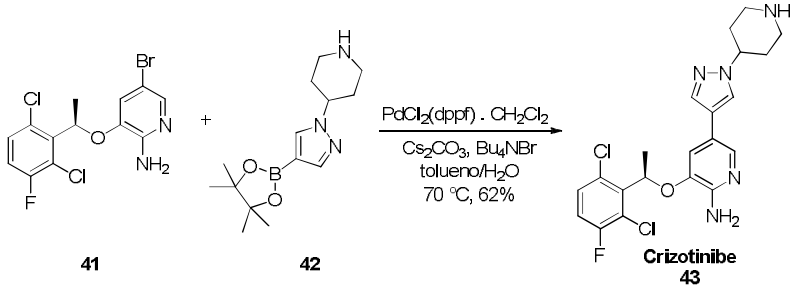
Crizotinibe, produzido e comercializado pelo laboratório Pfizer com o nome de Xalkori®, é um medicamento pertencente aos fármacos anticancerígenos, usado no tratamento de pacientes com câncer de pulmão, é um inibidor seletivo do receptor tirosina quinase. Devido à alta demanda pelo medicamento, os pesquisadores da Pfizer estudaram uma nova rota sintética para obtenção em grande escala do crizotinibe, empregando em uma das etapas a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura. O acoplamento entre o fragmento **41** contendo o bromo e o éster borônico **42** levaram ao produto de interesse em 62% de rendimento, com retenção da configuração (Esquema 13).[44]

---

[42] Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250

[43] Larsen, R. D.; King, A. O.; Chen, C. Y.; Corley, E. G.; Foster, B. S.; Roberts, F. E.; Yang, C.; Lieberman, D. R.; Reamer, R. A.; Tschaen, D. M.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391-6394.

[44] de Koning, P. D.; McAndrew, D.; Moore, R.; Moses, I. B.; Boyles, D. C.; Kissick, K.; Stanchina, C. L.; Cuthbertson, T.; Kamatani, A.; Rahman, L.; Rodriguez, R.; Urbina, A.; Sandoval, A.; Rose, P. R. *Org. Proc. Res. Dev.* **2011**, *15*, 1011-1026.




**Esquema 13**. Reação de Suzuki-Miyaura na obtenção do Crizotinibe.

Aproximadamente quarenta anos desde sua descoberta, a reação de Suzuki-Miyaura faz-se presente nas mais variadas áreas, seja na síntese de produtos naturais, na obtenção de novos fármacos ou construção de ligantes/catalisadores. Fato é que seu uso tende a crescer e se tornar cada vez mais comum, tal crescimento é alavancado pelo desenvolvimento de novas tecnologias, permitindo o emprego de condições reacionais mais brandas (meio aquoso, temperatura ambiente, reações mais rápidas e eficientes).

## 1.4. Acoplamento de Sonogashira

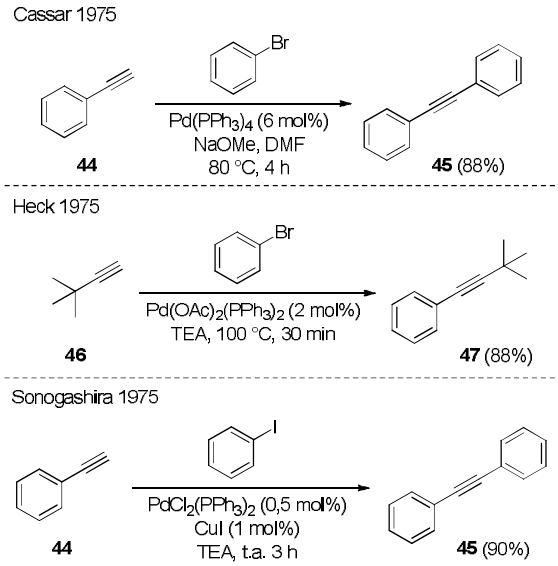
O acoplamento entre um haleto arílico ou vinílico e um alquino terminal, catalisado por paládio, combinado com cobre, é uma das reações mais exploradas para formar ligações C($sp^2$)-C($sp$). Descrito por Sonogashira, Tohda e Hagihara em 1975,[45] ficou conhecido como acoplamento cruzado de Sonogashira. A reação de Sonogashira é um método eficiente para a obtenção de alquinos substituídos, frequentemente empregada na síntese de produtos naturais, polímeros e dendrímeros, substratos para a obtenção de compostos heterocíclicos, agrotóxicos e compostos biologicamente ativos.[46]

Fato interessante que ocorreu naquela época, é que dois grupos distintos de pesquisadores, Cassar e Heck,[47] divulgaram a possibilidade de realizar o mesmo acoplamento, usando apenas paládio, poucos meses antes da descoberta de Sonogashira, no entanto em altas temperaturas, enquanto Sonogashira, usando co-catálise de cobre alcançou os produtos desejados a temperatura ambiente (Esquema 14).[38]

Embora exista a versão "*copper-free*" (ausência de cobre) da reação de Sonogashira, que pode ser chamada convenientemente de Heck-Cassar, alquinilação de Heck ou ainda

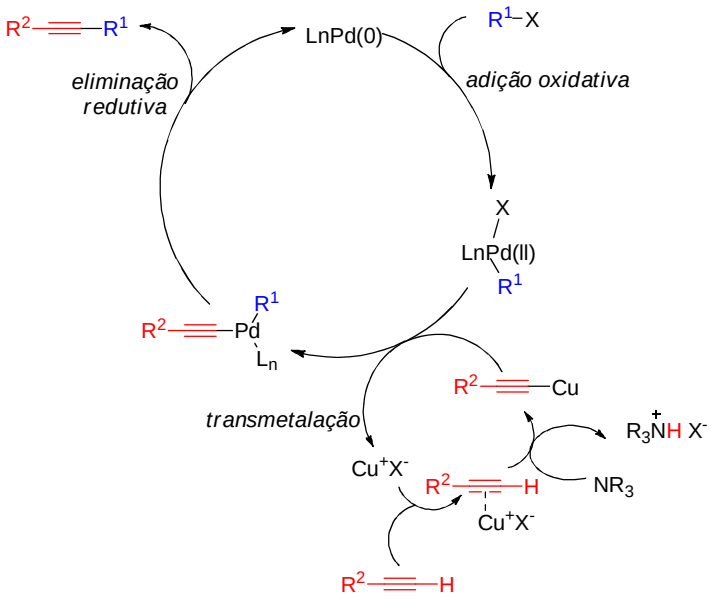
[45] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
[46] Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
[47] Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253-257; Dieck, H.; Heck, F. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259-263.

acoplamento de Sonogashira-Heck-Cassar, o termo mais empregado e encontrado nos dias atuais é acoplamento de Sonogashira na ausência de cobre ou do inglês *copper-free* Sonogashira.




**Esquema 14**. Acoplamento C(*sp*$^2$)-C(*sp*), segundo Cassar, Heck e Sonogashira.

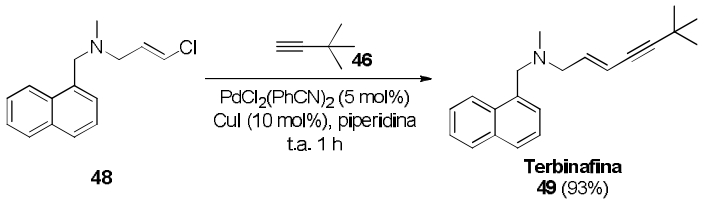
O mecanismo da reação ainda não é bem conhecido, mas baseado no número de publicações, suportadas por dados teóricos e experimentais, acredita-se que existam dois ciclos




**Esquema 15**. Ciclo catalítico para a reação de Sonogashira.

catalíticos independentes. Primeiramente ocorre a adição oxidativa do paládio ao haleto orgânico para formar um complexo de Pd(II); seguida da transmetalação com o reagente de organocobre (acetileto de cobre), formado entre o alquino terminal e o catalisador de cobre, nessa etapa o acetileto substitui o haleto no complexo de paládio, na sequência o catalisador de cobre é regenerado. Na etapa seguinte, a eliminação redutiva fornece o produto desejado e disponibiliza o paládio para o ciclo catalítico (Esquema 15).[48]

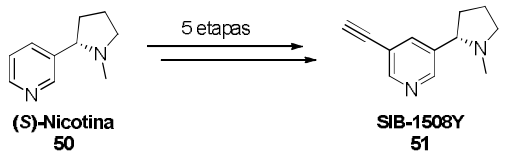
A possibilidade de acrescentar cadeias acetilênicas a compostos potencialmente ativos, tem sido de grande interesse farmacêutico na obtenção de novos fármacos, nesse sentido, a reação de Sonogashira tem se tornado a ferramenta de escolha para tal transformação. Por exemplo, a terbinafina, um potente antifúngico usado no tratamento de micoses tópicas e comercializado pela Novartis com o nome de Lamisil®, apresenta em sua estrutura química um alquino na forma de (*E*)-1,3-enino. Alami e colaboradores[49] sintetizaram a terbinafina **49** em apenas duas etapas, sendo que a última etapa compreendeu na reação entre o cloreto de vinila **48** e o *terc*-butilacetileno **46** via acoplamento cruzado de Sonogashira. O produto foi isolado em 93% de rendimento após uma hora de reação (Esquema 16).




**Esquema 16**. Reação de Sonogashira na obtenção de Terbinafina.

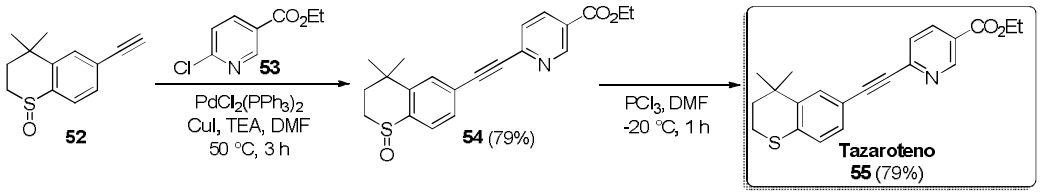
SIB-1508Y, também conhecido como Altiniclina, foi desenvolvido pelo laboratório norte americano SIBIA *Neurosciences Inc.* e estudado como fármaco potencialmente ativo no tratamento de Parkinson. O Altiniclina é mais um exemplo de molécula biologicamente ativa que pode ser obtido via reação de Sonogashira. Em 2006, Comins e colaboradores[50] prepararam o SIB-1508Y usando a (*S*)-nicotina como material de partida, o produto foi isolado com retenção da configuração e rendimento global de 32%, após cinco etapas reacionais (Esquema 17).

[48] Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121.
[49] Alami, M.; Ferri, F.; Gaslain, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 57-58.
[50] Wagner, F. F.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8673-8675.




**Esquema 17**. Obtenção do Altinicline (SIB-1508Y).

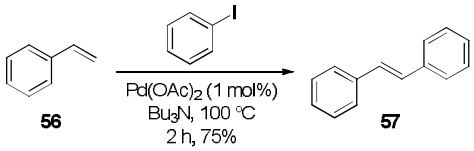
Tazaroteno é um pró-fármaco que na maioria dos sistemas biológicos, é hidrolisado ao ácido tazarotênico, sua forma ativa, usada no tratamento de acnes e psoríase. A estrutura do tazaroteno é composta por uma unidade tiocromano, ligada por um acetileno a um derivado da niacina. A rota sintética descrita para a obtenção do tazaroteno, envolve o acoplamento de Sonogashira entre o sulfóxido acetilênico **52** e o éster 2-cloronicotínico **53** em 79% de rendimento, seguido de uma etapa adicional de redução do sulfóxido, no qual o tazaroteno é isolado por cristalização em hexano em 79% de rendimento (Esquema 18).[51]




**Esquema 18**. Obtenção do Tazaroteno.

## 1.5. Acoplamento de Heck

A reação entre alquenos e haletos de arila ou vinila, catalisada por paládio, foi descrita pela primeira vez no início dos anos 70, pelos pesquisadores Mizoroki[52] e Heck[53] independentemente (Esquema 19). Atualmente, a reação de Heck, como ficou conhecida, representa uma considerável parcela no número de publicações, envolvendo catálise de paládio, ficando atrás apenas da reação de Suzuki-Miyaura.

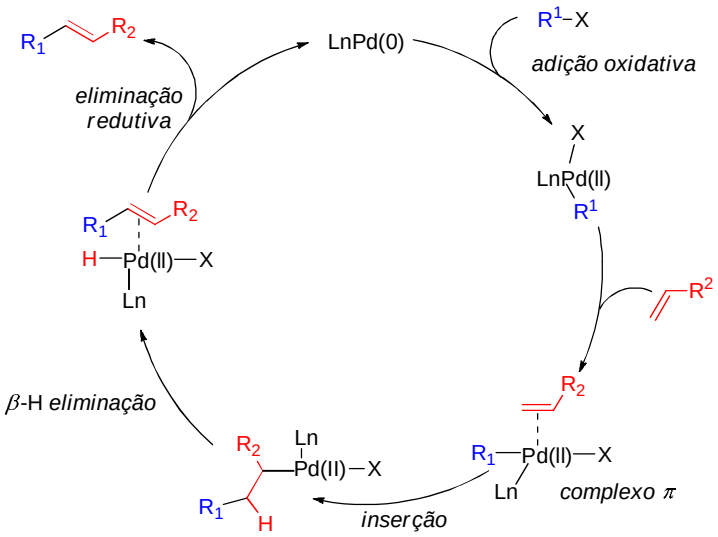



**Esquema 19**. Reação de Heck descrita em 1972.

[51] Chandraratna, R. A. S. U.S. Patent 5,089,509, 1992; Chandraratna, R. A. S. U.S. Patent 5,602,130, 1997; Frigoli, S.; Fuganti, C.; Malpezzi, L.; Serra, S. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 646-650.
[52] Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1971**, *44*, 581-581.
[53] Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.

O mecanismo da reação de Heck é objeto de estudo em constante evolução, a cada dia surgem novos estudos teóricos e práticos, de forma a agregar informações para o estabelecimento de ciclos catalíticos mais sofisticados. Acredita-se, portanto, que o mecanismo geral da reação de Heck, passe por etapas similares às já descritas para as reações de Suzuki-Miyaura e Sonogashira, por exemplo, a adição oxidativa e eliminação redutiva.

A ativação do catalisador de paládio é de suma importância para o sucesso da reação, pois a adição oxidativa do haleto de arila ou vinila ao Pd(0) inicia o ciclo catalítico, fornecendo o complexo de Pd(II), que se coordena ao alqueno após dissociação de um dos ligantes. Após a formação do complexo *pi* (π), o paládio é inserido formando uma ligação alquil-paládio C-Pd(II), essa etapa por vezes é chamada de carbopaladação. A presença de hidrogênio na posição *beta* (*β*) em relação ao paládio, favorece a *β*-eliminação de hidreto, seguido da eliminação redutiva, onde o alqueno de interesse é obtido e o catalisador de paládio é regenerado (Esquema 20).[54]



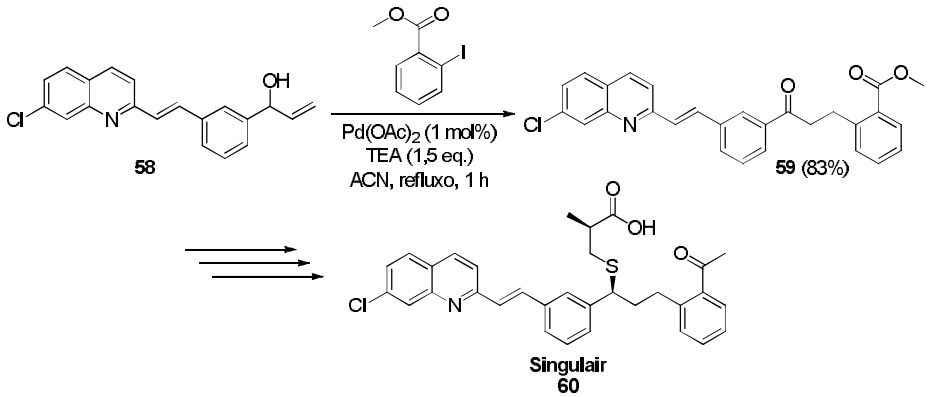

**Esquema 20**. Ciclo catalítico para a reação de Heck.

A eficiência da reação de Heck para a construção de vinilarenos ou compostos contendo duplas ligações conjugadas, é refletida no número de aplicações tanto no âmbito acadêmico, por exemplo, na síntese de produtos naturais, quanto em escala industrial, por exemplo,

[54] The Mizoroki-Heck Reaction; Oestreich, M., Ed.; Wiley: Chichester, 2009.

intermediários na obtenção de herbicidas ou monómeros para a produção de polímeros de estirenos.[55]

Singulair® é um fármaco comercializado com o nome de Montelair, criado pelo laboratório Merck para uso no tratamento da asma. A síntese total do Singulair® compreende em 6 etapas, sendo que a etapa chave é uma reação de Heck entre o álcool alílico **58** e o 2-iodobenzoato de metila, fornecendo o produto cristalizado do próprio meio reacional em 83% de rendimento. A *β*-eliminação de hidreto, nesse caso, foi seletiva na formação da cetona **59**, via equilíbrio ceto-enólico. Os pesquisadores observaram que quando usado 1 mol% de $Pd(OAc)_2$ a reação completou-se em apenas uma hora, mas quando a quantidade de catalisador foi reduzida pela metade, 0,5 mol%, foram necessárias 12 horas para a conversão total do material de partida ao produto **59** (Esquema 21).[56]

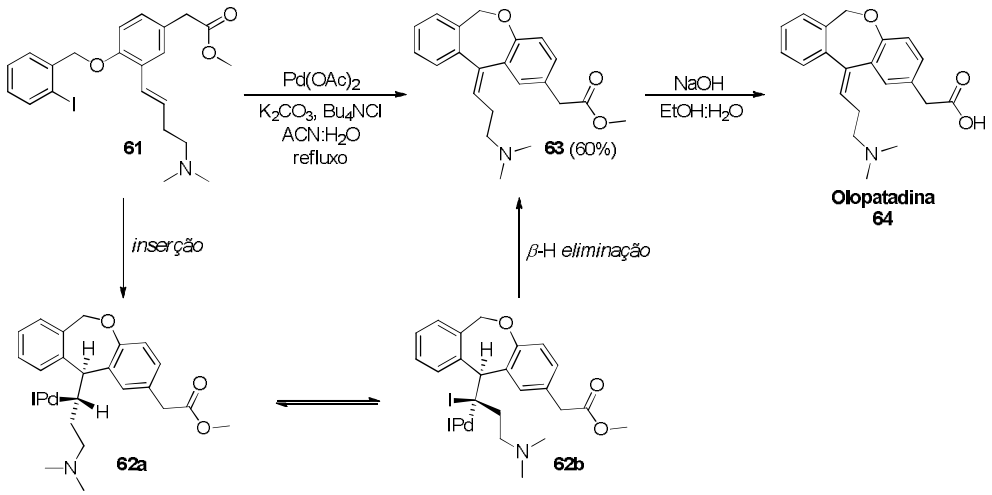



**Esquema 21**. Intermediário na síntese do Singulair.

A olopatadina **64**, um anti-histamínico comercializado no Brasil com o nome de Patanol® pelos laboratórios Alcon do Brasil, é usado para amenizar os sintomas causados pela conjuntivite alérgica. Sua estrutura é formada por um derivado dibenzo[*b,e*]oxepino, contendo uma dupla exocíclica de conformação *Z*. A síntese estereosseletiva da olopatadina, envolvendo a reação de Heck intramolecular a partir da olefina *E* **61**, foi explorada por Bosch e colaboradores.[57] O produto de ciclização **63** foi obtido em 60% de rendimento, com formação exclusiva do isômero *Z*, consistente com a adição *syn* do intermediário arilpaládio,

[55] Torborg, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal*. **2009**, *351*, 3027-3043; Biajoli, A. F. P.; Schwalm, C. S.; Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 2186-2214.
[56] King, A. O.; Corley, E. G.; Anderson, R. K.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Xiang, Y. B.; Belley, M.; Leblanc, Y.; Labelle, M.; Prasit, P.; Zamboni, R. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3731-3735; Shinkai, I.; King, A. O.; Larsen, R. D. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1551-1556.
[57] Bosch, J.;Bachs, J.; Gómez, A. M.; Griera, R.; Écija, M.; Amat, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6340-6344.

formado inicialmente, ao alqueno **62a**, seguido da *β*-eliminação *syn* do hidreto de paládio **62b**. Após uma etapa de hidrólise alcalina do éster, a olopatadina é obtida (Esquema 22).




**Esquema 22**. Heck intramolecular na síntese da Olopatadina.

Independentemente da escala, seja laboratorial ou industrial, os processos envolvendo reações de acoplamento cruzado, entre haletos arílicos ou vinílicos e compostos de boro (Suzuki-Miyaura), alquinos (Sonogashira) ou alquenos (Heck), tem se tornado uma ferramenta indispensável na química orgânica sintética. A versatilidade no preparo de blocos construtores, via reações de acoplamento cruzado, permite a transformação de moléculas portadoras de grupos funcionais, que até então eram sensíveis a reações com organometálicos de lítio ou magnésio, por exemplo.

No entanto, há ainda um universo de possibilidades a serem exploradas, nesse sentido, a presente tese de doutorado apresenta transformações sintéticas acerca do aminoácido tirosina, frente aos três acoplamentos cruzados mais explorados nos dias atuais.

# 2. OBJETIVOS

Visando a funcionalização da 3-iodotirosina, via reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, pretendemos fazer uso de diferentes sais de organotrifluoroboratos de potássio, ácidos borônicos ou ésteres borônicos para obtermos tanto tirosinas biarílicas quanto tirosinas vinílicas, dessa forma atribuir fluorescência a essa classe de compostos, usados como possíveis marcadores fluorescentes ou até mesmo carreadores de fármacos.

A síntese de anéis heterocícliclos do tipo quinolinas, será explorada via reação multicomponente de cicloadição de Povarov, envolvendo as 3-viniltirosinas, provenientes do acoplamento de Suzuki-Miyaura, um aldeído e uma anilina. Por outro lado, o acoplamento cruzado de Sonogashira, reação com diversos alquinos, levará a 3-aquiniltirosinas, as quais servirão de substrato na síntese de anéis triazólicos. Tanto os anéis triazólicos quanto as unidades biarílicas, proveniente do acoplamento de Suzuki-Miyaura, serão combinados de forma a alcançar uma nova classe de dipeptídeos Tyr-Tyr não naturais, possivelmente dotados de fluorescência.

Além das reações clássicas de acoplamento cruzado, a adição de oxa-Michael entre o fenol da tirosina e diversos aldeídos/éster propargílicos fornecerão intermediários chave para explorarmos a reação intramolecular de Heck ou ainda a reação de acilação intramolecular redutiva, tais abordagens nos permitirão alcançar heterociclos do tipo 2-aril-3-formil-5-alanilbenzofuranos e 6-alanil-2-arilflavonas respectivamente.

Com os produtos obtidos, seja via reação de Suzuki-Miyaura ou Sonogashira, avaliaremos possíveis atividades biológicas contra células cancerosas, atividade antiparasitária frente ao *Plasmodium falciparum* e citotoxicidade em células humanas sadias, visto que nos últimos anos, tem surgido um número significativo de trabalhos descrevendo atividades biológicas ligadas a fragmentos da tirosina, o que vem de encontro aos objetivos da presente tese, ao mesmo tempo em que exploramos sinteticamente a reatividade do anel fenólico da tirosina, introduzimos derivados de aminoácidos não naturais, fruto das abordagens sintéticas indicadas aqui.

# 3. RESULTADOS

## 3.1. Acoplamento com Ariltrifluoroboratos de potássio

### 3.1.1. Aspectos gerais

Frequentemente encontrados como parte estrutural de compostos biologicamente ativos, agroquímicos, polímeros e ligantes quirais, por exemplo, as fosfinas de Buchwald, os compostos biarílicos tem sido de fundamental importância no desenvolvimento da química orgânica sintética. O planejamento sintético para alcançar núcleos biarílicos envolve metodologias de ativação C-H, que embora sejam efetivas, são dependentes de grupos direcionadores para alcançar a regiosseletividade, ou ainda a presença de agentes oxidantes fortes.[58]

A reatividade limitada dos anéis aromáticos, em particular o anel fenólico da tirosina, nos remete ao uso das reações convencionais de acoplamento cruzado, as quais atendem as necessidades atuais na funcionalização do aminoácido tirosina, tornando-o unidade biarílica.

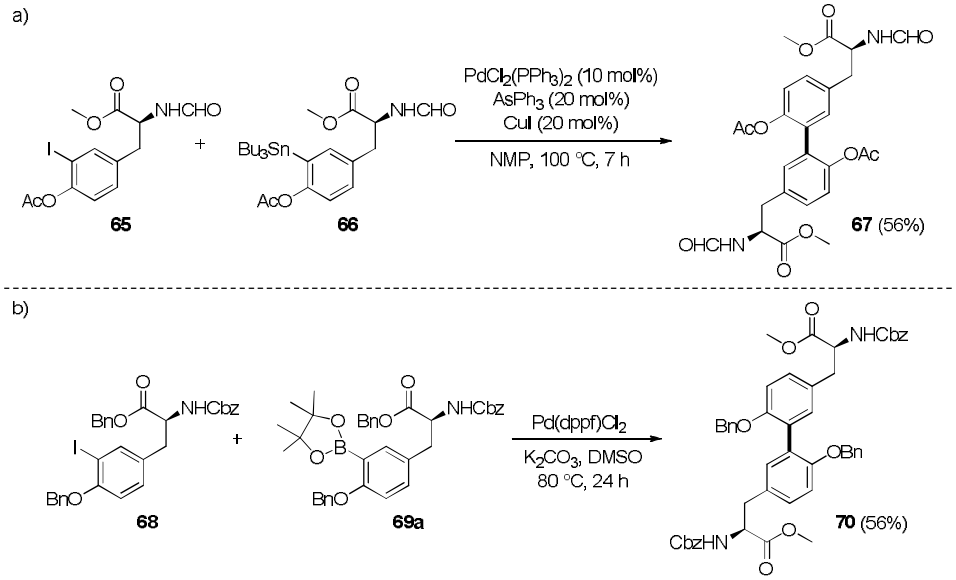
A exemplo de unidades biarílicas envolvendo a tirosina, Achab e colaboradores[59] exploraram a síntese da Hazimicina, um antibiótico acíclico, passando por um intermediário ditirosina, produzido pela reação de acoplamento cruzado de Stille. O acoplamento entre a 3-iodotirosina **65** e a 3-tributilestaniltirosina **66**, catalisado por paládio e CuI-$AsPh_3$ usado como co-catalisadores, forneceu a ditirosina **67** em 56% de rendimento (Esquema 23a).

De forma semelhante, Hutton e colaboradores,[60] optaram pela reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura para a obtenção da ditirosina **70**, trocando a 3-tributilestaniltirosina por um éster 3-pinacolboranatirosina **69a**, tornando as condições reacionais mais amigáveis, livres de compostos de estanho e arsênio. O produto de interesse **70** foi obtido em 56% de rendimento (Esquema 23b).

Os blocos construtores derivados da tirosina, 3-tributilestaniltirosina **66** e 3-pinacolboranatirosina **69a** foram obtidos a partir da 3-iodotirosina, devidamente protegida **65** ou **68** por interconversão de grupos funcionais. Enquanto Achab[59] substituiu o átomo de iodo presente no anel aromático da tirosina por tributilestanho em 71% de rendimento, Hutton[60] fez uso da borilação de Miyaura para a obtenção do éster borônico em 70% de rendimento, ambos os processos foram catalisados por paládio. Convenientemente, o derivado éster borônico **69a**,

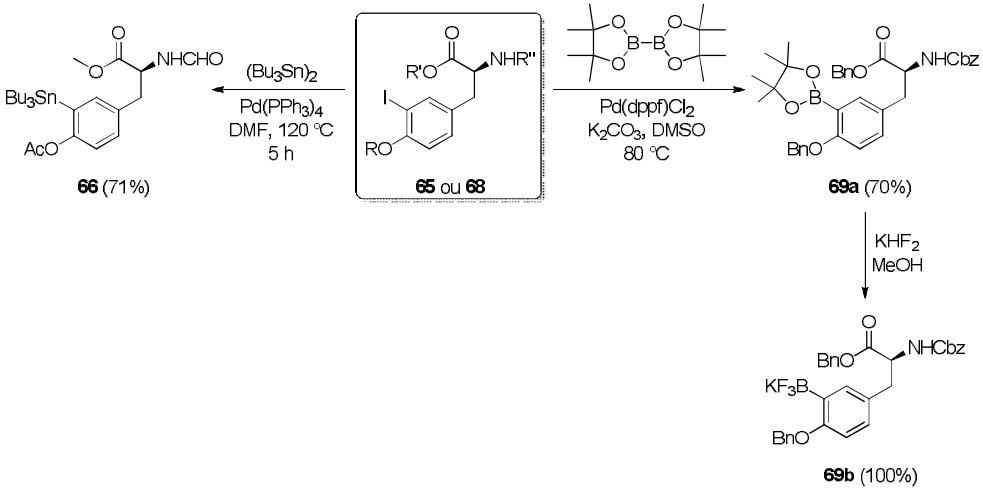
---

[58] Wallace, T. W. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3197-3210; Hussain, I.; Singh, T. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1661-1696.
[59] Achab, S.; Velay, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2627-2630.
[60] Skaff, O.; Jolliffe, K. A.; Hutton, C. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7353-7363.




**Esquema 23**. Unidades biarílicas derivadas da tirosina citadas na literatura.

na presença de hidrogeno fluoreto de potássio ($KHF_2$) e metanol, foi convertido ao correspondente tirosiniltrifluoroborato de potássio **69b** quantitativamente (Esquema 24).

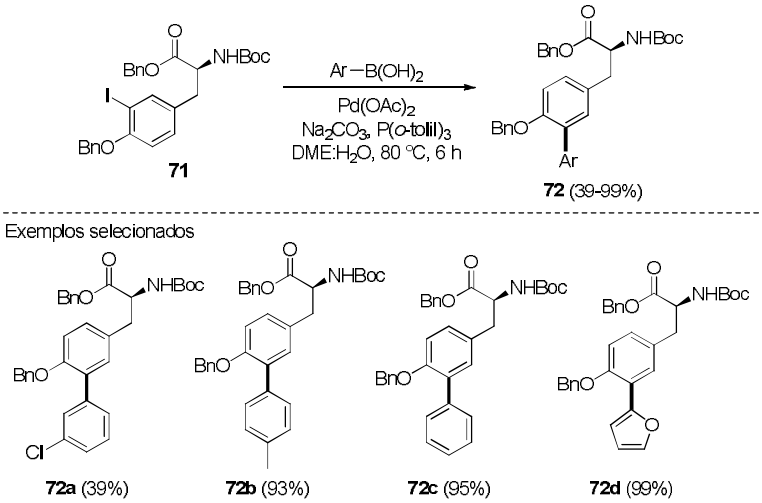



**Esquema 24**. Interconversão de grupos funcionais na 3-iodotirosina.

Análogos biarílicos, derivados da tirosina, foram sintetizados por Kessler e colaboradores.[61] A 3-iodotirosina **71** devidamente protegida, foi reagida com uma variedade de ácidos borônicos arílicos e heteroarílicos, via reação de Suzuki-Miyaura, $Pd(OAc)_2$/P(*o*-tolil)$_3$ explorado como sistema catalítico e carbonato de sódio como base, os autores

[61] Knör, S.; Laufer, B.; Kessler, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5625-5630.

alcançaram os produtos de acoplamento com rendimentos que variaram de 39 a 99% (Esquema 25).

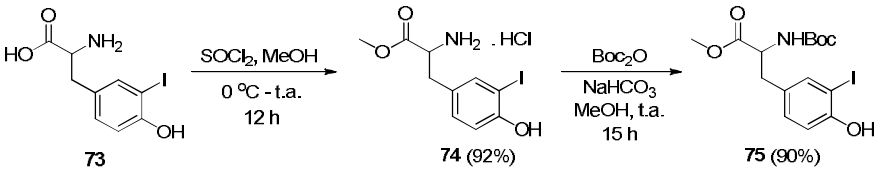



**Esquema 25**. Acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura segundo Kessler e colaboradores.

### 3.1.2. Discussão dos resultados

Estimulados com os resultados apresentados na literatura, propomos a funcionalização da 3-iodotirosina com sais de ariltrifluoroboratos de potássio, objetivando a obtenção de unidades biarílicas derivadas do aminoácido tirosina.

Para tanto, foi usado a 3-iodotirosina **73** disponível comercialmente, sem a prévia proteção, mas o produto de acoplamento não foi observado. Portanto, a 3-iodotirosina foi esterificada com metanol na presença de cloreto de tionila, gerando o cloridrato **74** em 92% de rendimento, seguido da amino proteção com o Boc, fornecendo a tirosina **75** devidamente protegida em 90% de rendimento isolado (Esquema 26).[62]



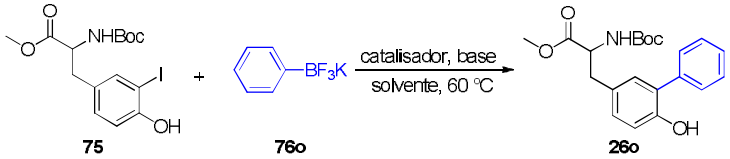

**Esquema 26**. Proteção da 3-iodotirosina.

[62] Peyottes, S.; Coussot, G. Lefebvre, I. Perigaud, C. *J. Med. Chem.* **2007**, *46*, 782-793; Richter, J. M.; Whitefield, B. W.; Maimone, T. J.; Lin, D. W.; Castroviejo, M. P.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12857-12869.

Com a proteção do material de partida estabelecida, iniciamos o estudo de otimização, a fim de encontrar a melhor condição reacional para o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura. Como reagentes padrões para o estudo de otimização, selecionamos a 3-iodotirosina **75** e o feniltrifluoroborato de potássio **76o** (obtido comercialmente), MeOH como solvente, $K_2CO_3$ como base e $Pd(OAc)_2$ como catalisador. Sob essas condições, o produto de acoplamento **26o** foi isolado em 73% de rendimento (Tabela 1, entrada 1).

Mantendo o $K_2CO_3$ como base, diferentes fontes de paládio foram testadas como catalisador, entretanto, o produto foi obtido com rendimentos que variaram de baixo a moderados (Tabela 1, entradas 2-5 e 9). Ao substituirmos $K_2CO_3$ por TEA, o produto desejado foi obtido em apenas 20% de rendimento (Tabela 1, entrada 8). Fonte alternativa de energia, o micro-ondas, foi usado na tentativa de melhorar o rendimento, mas o que observamos foi o inverso, apenas traços do produto foi detectado em cromatografia gasosa (GC-FID) (Tabela 1, entrada 6), assim como quando MeOH foi substituído por tolueno, traços do produto foi detectado via GC-FID (Tabela 1, entrada 7).

**Tabela 1**. Otimização da condição reacional de Suzuki-Miyaura.[a]



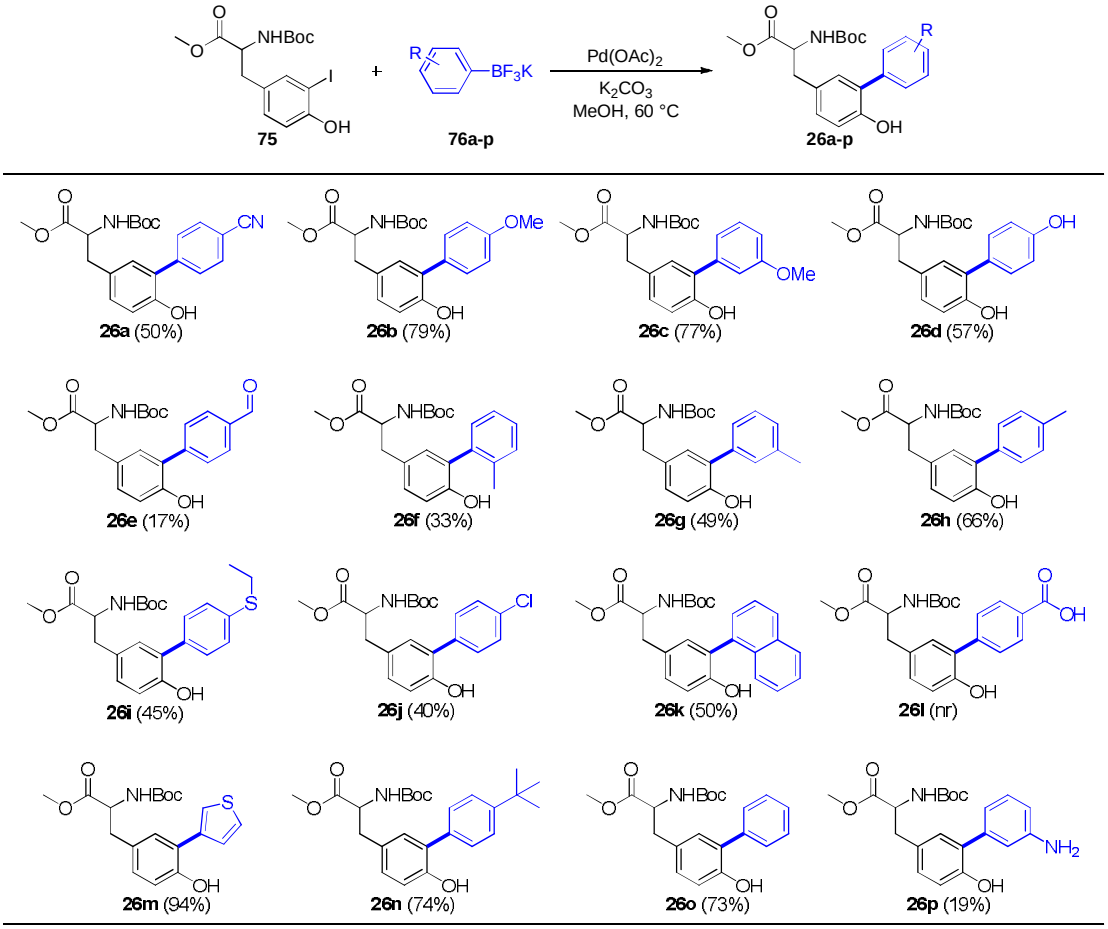

| # | Catalisador | Base | Solvente | Tempo (h) | Rendimento[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Pd(OAc)_2$ | $K_2CO_3$ | MeOH | 7 | 73 |
| 2 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | $K_2CO_3$ | MeOH | 12 | 33 |
| 3 | $Pd(PPh_3)_4$ | $K_2CO_3$ | MeOH | 12 | 48 |
| 4 | $PdCl_2(PPh_3)_2$ | $K_2CO_3$ | MeOH | 12 | 61 |
| 5 | PdPEPPSI-IPr | $K_2CO_3$ | MeOH | 12 | 54 |
| 6 | $Pd(OAc)_2$ | $K_2CO_3$ | MeOH | 3 | traços[c] |
| 7 | $Pd(OAc)_2$ | $K_2CO_3$ | Tolueno | 12 | traços |
| 8 | $Pd(OAc)_2$ | TEA | MeOH | 12 | 20 |
| 9 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | TEA | MeOH | 12 | 46 |

[a] Condições: **75** (0,5 mmol), **76o** (0,5 mmol), catalisador (10 mol%), base (1,5 mmol), solvente (4 mL), 60 °C. [b] Rendimento atribuído ao produto isolado. [c] Reação em micro-ondas.

Com a condição reacional estabelecida, investigamos a versatilidade da 3-iodotirosina **75** frente a reação de acoplamento cruzado. Para tanto, diferentes substituintes ligados ao anel

aromático dos sais de organotrifluoroboratos de potássio foram empregados, os produtos foram alcançados com rendimentos variados, como podemos observar no esquema 27.

Ariltrifluoroboratos contendo grupos retiradores de elétrons substituídos em *para*, como CN, CHO e Cl, forneceram os respectivos produtos de acoplamento cruzado com rendimentos que variaram de 17% a 50% (Esquema 27, **26a**, **26e** e **26j**). O ariltrifluoroborato contendo o grupo carboxílico não levou ao produto **26l** desejado, mesmo após 48 horas de reação, o material de partida foi recuperado.




Rendimento referente aos produtos isolados.

**Esquema 27**. Reação com ariltrifluoroboratos de potássio.

Ariltrifluoroboratos de potássio contendo grupos doadores de elétrons, tais como $CH_3O$, OH, $C_2H_5S$ e *terc*-butila, levaram aos respectivos produtos de acoplamento cruzado com rendimentos que variaram de 45% a 79% (Esquema 27, **26b**, **26c**, **26d**, **26i**, **26n**), em particular, o uso do 3-aminofeniltrifluoroborato de potássio, levou ao produto desejado em apenas 19% de rendimento (Esquema 27, **26p**), é possível que tenhamos perdido parte do

produto durante na extração e purificação, além disso, no decorrer da reação observamos a formação de diversos subprodutos.

Outro aspecto interessante observado foi a sensibilidade da reação frente a efeitos estéricos, a mudança na posição do substituinte metila, presente no anel aromático do sal de boro, *orto*, *meta* e *para*, refletiu diretamente nos rendimentos, os produtos **26f**, **26g** e **26h** foram isolados em 33%, 49% e 66% respectivamente. Anéis aromáticos neutros como naftaleno e fenila, proporcionaram os respectivos produtos em 50% e 73% de rendimento (Esquema 27, **26k** e **26o**). O melhor rendimento foi obtido quando usado o sal de boro do heterociclo tiofeno, o produto **26m** foi isolado em 94% de rendimento.

Ao compararmos os espectros de ressonância magnética de hidrogênio (RMN $^{1}$H), da 3-iodotirosina **75** e do produto de acoplamento **26g**, ficou evidente a diferença nos deslocamentos de cada sinal (Figura 5).

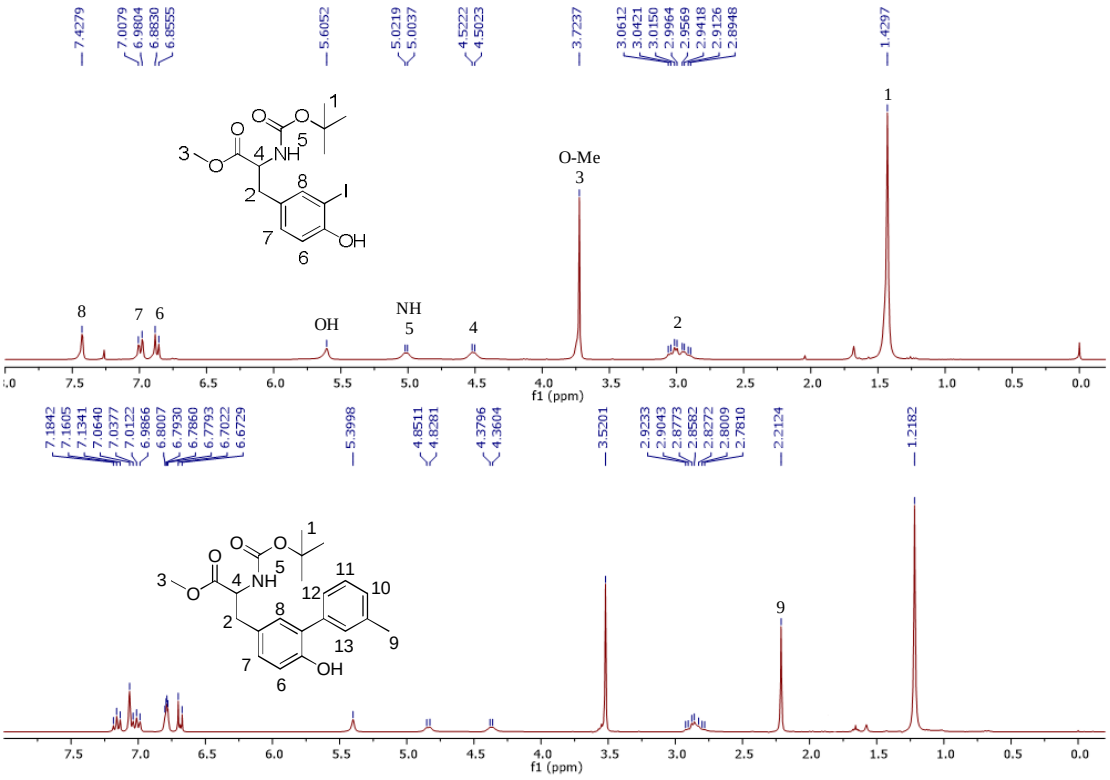



**Figura 5.** RMN $^{1}$H da 3-iodotirosina **75** e do produto de acoplamento **26g**.

O simpleto em 1,42 *ppm*, referente à *terc*-butila do grupo amino protetor, presente na 3-iodotirosina, foi deslocado para 1,21 *ppm* após a reação de acoplamento. O mesmo padrão de deslocamento foi observado para os demais sinais presentes no espectro do produto. Além do

surgimento de sinais na região dos aromáticos, atribuído aos quatro hidrogênios aromáticos, um novo simpleto em 2,21 *ppm* foi observado, ao qual atribuímos os três hidrogênios da metila, proveniente do 3-toliltrifluoroborato de potássio (Figura 5).

Mudanças significativas no espectro de carbono também foram observadas (Figura 6), por exemplo, o sinal em 85,35 *ppm*, referente ao carbono aromático ligado ao átomo de iodo, foi deslocado para 127,92 *ppm* após a reação com o 3-toliltrifluoroborato de potássio, bem como o surgimento do sinal em 21,46 *ppm*, atribuído à metila proveniente do sal de potássio (Figura 6).

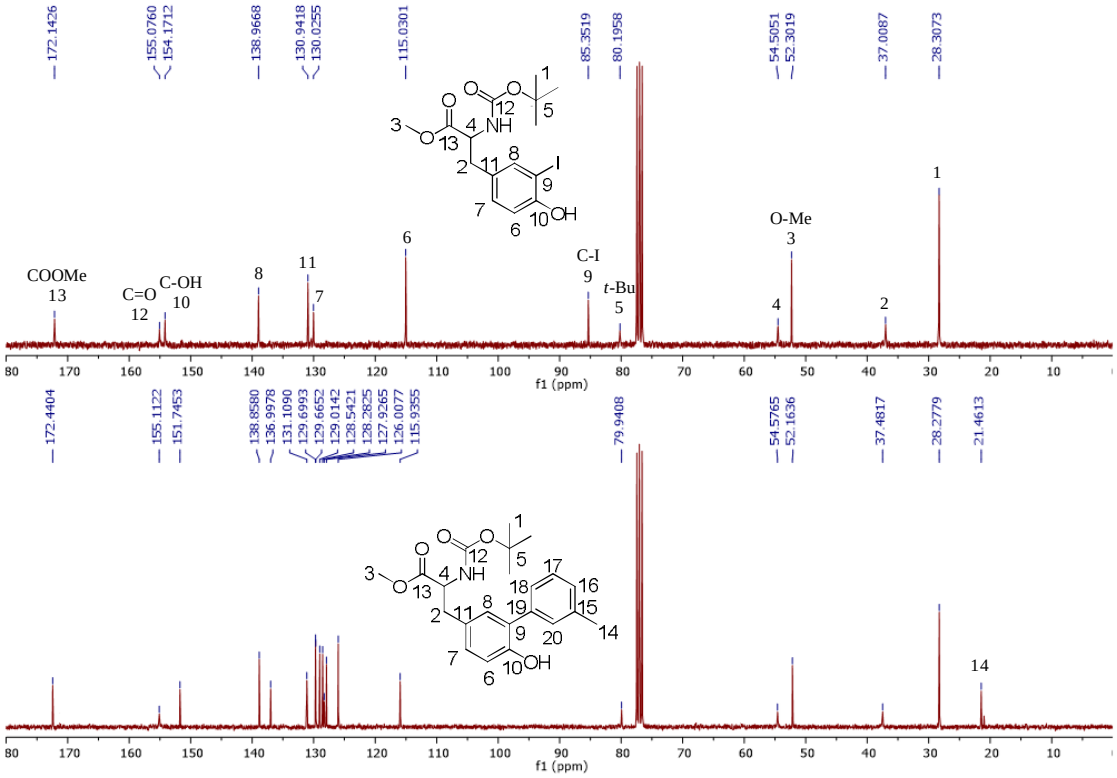
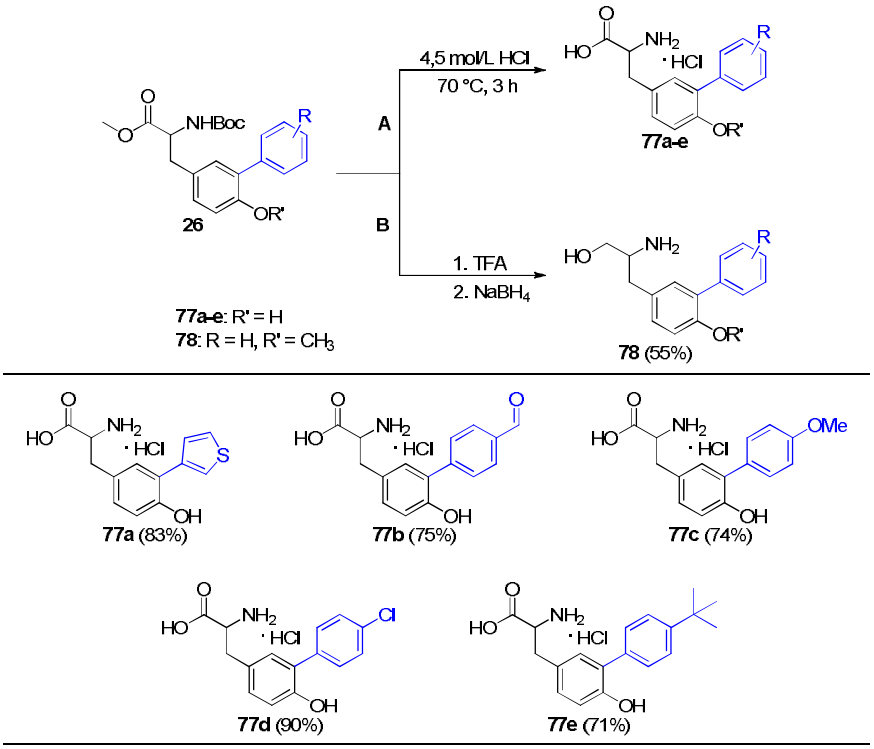



**Figura 6.** RMN $^{13}$C da 3-iodotirosina **75** e do produto de acoplamento **26g**.

A metodologia empregada para a reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, nos forneceu uma biblioteca de unidades biarílicas derivadas da tirosina. Uma das justificativas de se usar a tirosina na síntese de tais unidade biarílicas é a possibilidade de produzirmos aminoácidos sintéticos, consequentemente, a diversificação estrutural de peptídeos. Nesse contexto, a etapa seguinte do trabalho, consistiu na conversão de algumas das unidades biarílicas obtidas aos correspondentes aminoácidos livres.

Os aminoácidos biarílicos **77a-e**, na forma de cloridratos, foram isolados após hidrólise ácida com 4,5 mol/L de HCl a 70 °C por 3 horas[63] (Esquema 28, rota A), com rendimentos que variaram de 74% a 90%. Os produtos foram secos sob pressão reduzida e armazenados em atmosfera inerte, pois apresentaram uma grande afinidade por água (higroscópicos).

Além da desproteção, levando aos correspondentes aminoácidos biarílicos livres, realizamos a remoção seletiva do grupo amino protetor, Boc, na presença de ácido trifluoroacético[64] (TFA) em 82% de rendimento, seguido da redução do éster metílico ao álcool primário, usando boroidreto de sódio[65] ($NaBH_4$). O amino álcool **78** foi isolado em 55% de rendimento (Esquema 28, rota B).



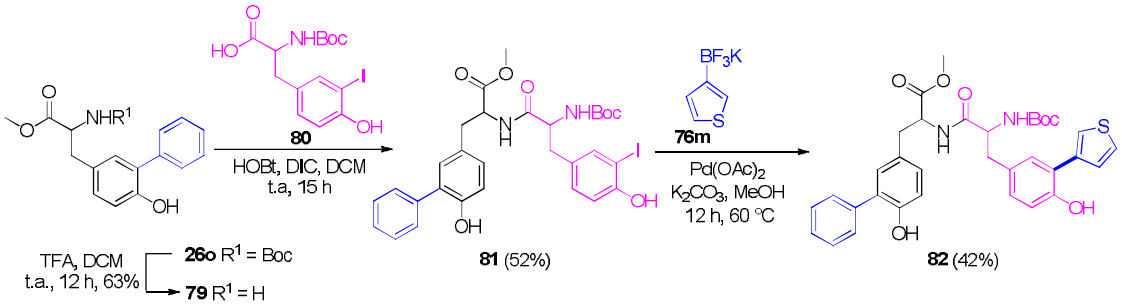

Rendimento referente aos produtos isolados.

**Esquema 28**. Interconversão de grupos funcionais.

Com propósito de sintetizarmos dipeptídeos Tyr-Tyr funcionalizados, o amino éster **79**, obtido a partir da desproteção seletiva do **26o** na presença de TFA, foi reagido com o ácido 3-iodo-*N-terc*-butiloxicarboniltirosina **80**, sob condições de formação de ligação peptídica,

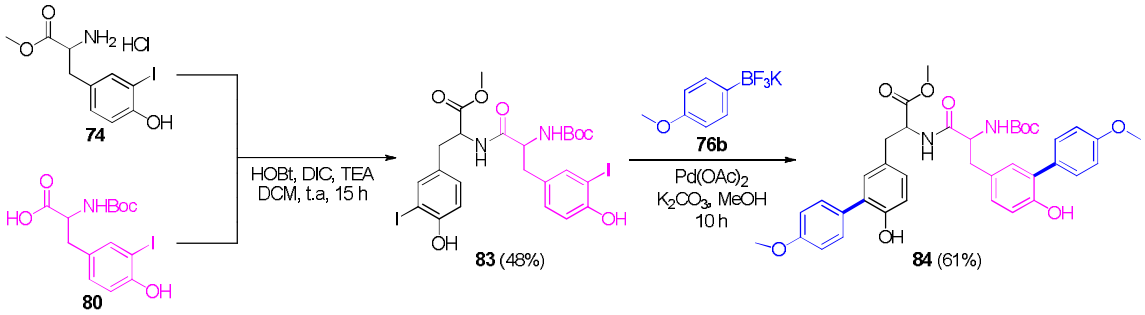
[63] Barfoot, C. W.; Harvey, J. E.; Kenworthy, M. N.; Kilburn, J. P.; Ahmed, M.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3403-3417.
[64] Jia, H.; Li, J.; Zang, Y.; Aoli, T.; Teraguchi, M.; Kaneko, T. *J. Polym. Sci. A. Polym. Chem.* **2012**, *50*, 5134-5143.
[65] 16. Chen, J.; Lu, X.; Lou, W.; Ye, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8541-8548.

usando *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) em DCM por 12 h. Após coluna cromatográfica, o dipeptídeo **81** foi obtido em 52% de rendimento. Com a presença do iodo no fragmento do dipeptídeo, procedemos uma nova reação de acoplamento cruzado, levando a diferentes unidades biarílicas no mesmo fragmento de dipeptídeo, para tanto, o dipeptídeo **81** foi reagido com o 3-tieniltrifluoroborato de potássio **76m** sob catálise de Pd, formando assim o dipeptídeo biarílico Tyr-Tyr **82** em 42% de rendimento (Esquema 29).




**Esquema 29**. Síntese de dipeptídeo seguido de acoplamento cruzado.

Com a mesma abordagem sintética, o dipeptídeo **83** foi obtido em 48% de rendimento após ligação peptídica entre a amina **74** e o ácido **80**. Munidos do dipeptídeo Tyr-Tyr **83**, contendo átomos de iodo no anel aromático, investigamos a possibilidade de usarmos dois equivalentes do 4-metoxifeniltrifluoroborato de potássio **76b**, de forma a obtermos unidades biarílicas simétricas, derivadas do dipeptídeo Tyr-Tyr. Procedemos a reação de acoplamento com a condição otimizada (Tabela 1), após 10 horas de reação, o produto proveniente do bis acoplamento **84** foi isolado exclusivamente em 61% de rendimento (Esquema 30). Surpreendentemente, a formação do produto de monoacoplamento não foi observada.




**Esquema 30**. Síntese de dipeptídeo seguido de bis acoplamento cruzado.

### 3.1.3. Conclusão

Os resultados alcançados na seção, mostraram que a escolha pela reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, entre a 3-iodotirosina devidamente protegida e os sais de ariltrifluoroboratos ou heteroariltrifluoroborato de potássio, forneceu uma biblioteca com 16 unidades biarílicas, derivadas do aminoácido tirosina e sob condições brandas, acetato de paládio foi usado como sistema catalítico, sem a necessidade de ligantes adicionais. Alguns dos exemplos biarílicos obtidos, foram ainda convertidos aos respectivos aminoácidos, após uma simples hidrólise ácida, disponibilizando-os para a formação de peptídeos com diversificação estrutural.

A condição reacional otimizada, permitiu a construção de dipeptídeos Tyr-Tyr funcionalizados de forma simétrica, ou modulando os fragmentos biarílicos de forma a obter dipeptídeos não simétricos, com rendimentos satisfatórios, abrindo um leque de possibilidades a serem exploradas acerca do aminoácido tirosina.

Os resultados obtidos e mostrados na seção 3.1 geraram uma publicação no Journal of Brazilian Chemical Society em 2015:

http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20150038
*J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 26, No. 4, 765-774, 2015.
Printed in Brazil - ©2015 Sociedade Brasileira de Química
0103 - 5053 $6.00+0.00

*Article*

**Synthesis of Biphenyl Tyrosine Via Cross-Coupling Suzuki-Miyaura Reaction Using Aryltrifluoroborate Salts**

*Stanley N. S. Vasconcelos, Cristiane S. Barbeiro, Amna N. Khan and Hélio A. Stefani**

*Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes, 580, 05508-000 São Paulo-SP, Brazil*

We reported a fast and easy method for obtaining biarylic units from tyrosine derivatives via Suzuki-Miyaura cross-coupling using a variety of substituted and unsubstituted potassium aryl- and heteroaryltrifluoroborate salts. The scope of the methodology was also extended to the formation of bis-tyrosine linked dipeptide bonds, leading to biologically interesting compounds. Some biarylic units were obtained as free amino acids through the one step cleavage reaction in good yields.

**Keywords:** tyrosine, boron, aryltrifluoroborates, cross-coupling, Suzuki-Miyaura

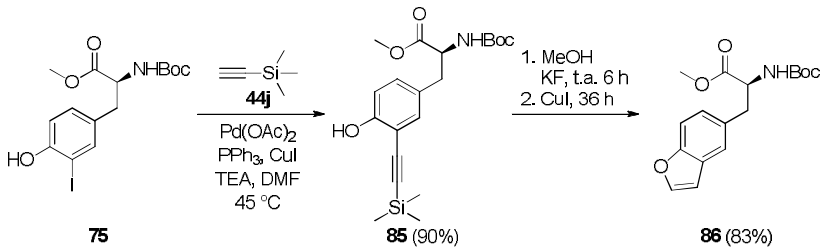
## 3.2. Acoplamento com Alquinos e Formação de Triazóis

### 3.2.1. Aspectos gerais

Aminoácidos aromáticos, substituídos com grupos acetilênicos tem atraído cada vez mais a atenção de pesquisadores ao redor do mundo. Tais aminoácidos, quando incorporados em peptídeos ou proteínas, impõe restrições conformacionais, se tornando essenciais no espaçamento das regiões farmacofóricas durante interações com receptores.[66] Schultz e colaboradores, demonstraram que a alquiniltirosina pode ser geneticamente incorporada, tanto em cepas de *Saccharomyces cerevisiae*, quanto de *Escherichia coli* e usadas posteriormente para modificar proteínas seletivamente, via cicloadição [3+2] com uma azida exógena, no próprio meio de cultura.[67]

Compostos aril acetilênicos podem ser obtidos sinteticamente via acoplamento de Castro-Stephens,[68] entre um iodeto arílico e um acetileto de cobre em piridina, ou via reação de Corey-Fuchs,[69] tratando um aldeído em tetrabrometo de carbono e base de lítio. No entanto, quando se trabalha com aminoácidos, condições mais brandas de reação são indicadas, de modo a suprimir a racemização do centro quiral, por exemplo. Nesse sentido, a reação de Sonogashira tem sido empregada como uma alternativa eficaz na síntese de alquiniltirosinas.

A reação de Sonogashira entre a 3-iodotirosina **75** e o etiniltrimetilsilano **44j**, descrita por Ortar,[70] levou ao produto **85** em 90% de rendimento. Quando usado TEA como base e DMF como solvente, um aquecimento brando de 45 °C foi suficiente para a total conversão do material de partida ao produto (Esquema 31).

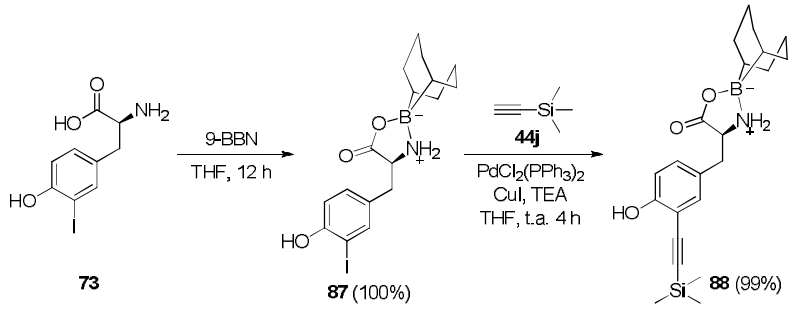



**Esquema 31**. Alquiniltirosina como intermediário na síntese de benzofurano.

[66] Kayser, B.; Altman, J.; Beck, W. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2475-2484.
[67] Deiters, A.; Cropp, T. A.; Mukherji, M.; Chin, J. W.; Anderson, J. C.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11782-11783; Deiters, A.; Schultz, P. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1521-1524.
[68] Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315.
[69] Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772.
[70] Ortar, G. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 190-193.

Resultados menos satisfatórios foram obtidos a 60 °C, usando piperidina como base (56% de rendimento) ou a 90 °C usando apenas TEA, desempenhando o papel de base e solvente (74% de rendimento). Nas condições da reação de Sonogashira, o produto de ciclização **86** não foi observado, somente após a desililação do alquino **85** com fluoreto de potássio (KF) em metanol é que foi observada a ciclização *in situ*, catalisada por CuI, o benzofurano **86** foi isolado em 83% de rendimento (Esquema 31).

Durante a reação de acoplamento cruzado de Sonogashira, Rokita e colaboradores,[71] exploraram o uso do 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (9-BBN), como grupo protetor[72] da tirosina. O uso do 9-BBN como grupo protetor de aminoácidos, oferece a vantagem de se trabalhar com aminoácidos em solventes não aquosos, visto que os aminoácidos livres possuem baixa ou nenhuma solubilidade em solventes orgânicos. Com um rendimento quantitativo, a 3-iodotirosina **73** foi protegida na presença da borana em THF, que em seguida sofreu o acoplamento com o etiniltrimetilsilano **44j**, fornecendo o produto **88** em 99% de rendimento (Esquema 31). O complexo de boro não apresentou estabilidade, quando exposto a uma mistura metanol/clorofórmio, sendo removido facilmente do aminoácido por filtração.




**Esquema 32**. 9-BBN-tirosina como substrato na reação de Sonogashira.

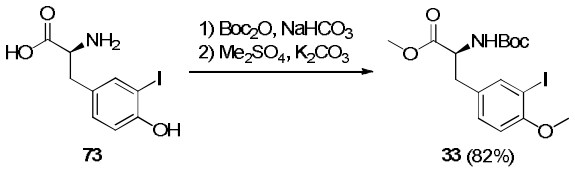
O acoplamento cruzado de Sonogashira, até o presente momento, tem sido a escolha mais sensata na obtenção de aminoácidos com substituintes acetilênicos. As condições reacionais brandas, atribuídas à reação de Sonogashira, a torna atrativa frente às demais possibilidades.

Atraídos pelas possibilidades que a reação de Sonogashira, combinada com o aminoácido tirosina, podem oferecer, apresentamos no decorrer da seção, resultados positivos alcançados e explorados da melhor forma possível.

[71] Walker, W. H.; Rokita, S. E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1563-1566.
[72] Dent III, W. H.; Erickson, W. R.; Fields, S. C.; Parker, M. H.; Tromiczak, E. G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1249-1251.

### 3.2.2. Discussão dos resultados

Conforme descrito anteriormente na seção 3.1., a tirosina **73**, sem a devida proteção de seus grupos funcionais, foi submetida à reação de acoplamento cruzado com alquinos terminais, mas assim como observado anteriormente, o produto desejado não foi obtido. Portanto, o material de partida **33** pôde ser protegido por duas rotas distintas. A primeira alternativa compreendeu na proteção da hidroxila fenólica, a partir da 3-iodotirosina protegida **75**, usando $K_2CO_3$, seguido da adição de iodeto de metila. A segunda rota, mais eficiente, compreendeu em proteger o grupo amino usando o anidrido Boc, a partir da 3-iodotirosina disponível comercialmente, seguido da proteção do ácido e da hidroxila fenólica em apenas uma etapa[73] para obter o material de partida **33** em 82% de rendimento global (Esquema 33).




**Esquema 33**. Proteção da 3-iodotirosina

Com o material de partida **33** disponível, buscamos a melhor condição para a reação de acoplamento cruzado de Sonogashira. Para a reação padrão, usamos o fenilacetileno na estequiometria de 3:1 em relação a 3-iodotirosina protegida. Os resultados obtidos foram compilados tabela 2.

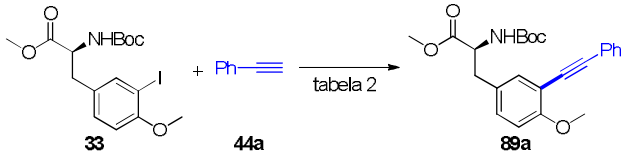
Diferentes fontes de paládio foram avaliadas, quando usado $Pd(PPh_3)_4$ (Tabela 2, entrada 1), comumente empregado em reações de Sonogashira, o produto foi obtido em 75% de rendimento. $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (Tabela 2, entrada 2) previamente descrito na literatura para compostos semelhantes,[71] levou ao produto em 58% de rendimento.

Um fato interessante foi observado para as entradas 3, 5, 6 e 7 da tabela 2, uma possível troca entre ligantes do paládio e o grupo amino éster, presente na tirosina, foi detectada via espectrometria de massas. Entretanto, não foi possível isolar tais espécies para confirmar por meio de outras técnicas espectroscópicas.

A condição catalítica que nos levou ao produto com o melhor rendimento (87%), menor tempo reacional (6 horas) e menor quantidade de impurezas consistiu no uso de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (Tabela 2, entrada 8).

[73] Ghosh, S.; Kumar, A. S.; Mehta, G. N.; Soundararajan, R. *Synthetic Commun.* **2010**, *40*, 2389-2396.

**Tabela 2**. Condições reacionais para acoplamento entre fenilacetileno e 3-iodotirosina.[a]




| # | Catalisador | Base | Solvente | Rendimento[e] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $Pd(PPh_3)_4$ | TEA | THF | 75 |
| 2 | $PdCl_2(PPh_3)_2$ | TEA | THF | 58 |
| 3 | $Pd(OAc)_2$ | TEA | THF | - |
| 4 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | TEA | THF | 87 |
| 5 | $Pd_2(dba)_3$ | TEA | THF | - |
| 6 | Pd(PEPPSI)-*i*Pr | TEA | THF | - |
| 7 | $PdCl_2$ | TEA | THF | - |
| 8 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | $Na_2CO_3$ | THF | 91 |
| 9 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | $K_2CO_3$ | THF | 89 |
| 10 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | $Cs_2CO_3$ | THF | 88 |
| 11 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | DIPEA | THF | 54 |
| 12 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | TMEDA | THF | 8 |
| 13 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | $Na_2CO_3$ | DMSO | 12 |
| 14 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | $Na_2CO_3$ | DCM | 27 |
| 15 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | $Na_2CO_3$ | DMF | 7 |
| 16 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | $Na_2CO_3$ | tolueno | 9 |
| 17 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | $Na_2CO_3$ | MeOH | 24 |
| 18 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | $Na_2CO_3$ | THF | 76[b] |
| 19 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | $Na_2CO_3$ | THF | 35[c] |
| 20 | - | $Na_2CO_3$ | THF | - |
| 21 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | - | THF | - |
| 22 | $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ | $Na_2CO_3$ | THF | 32[d] |

[a] Condições: **33** (0,1 mmol), **44a** (0,3 mmol), catalisador (10 mol%), base (0,1 mmol), CuI (0,1 mmol), solvente (2 mL), 60 °C. [b] CuI (10 mol %). [c] Ausência de cobre. [d] Reação em micro-ondas, 100 °C, 1 h. [e] Rendimento atribuído ao produto isolado.

Ao variarmos as bases, observamos que, quando bases inorgânicas foram empregadas, o rendimento foi superior e o número de impurezas inferior se comparado às bases orgânicas. O uso de *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina (TMEDA) como base (Tabela 2, entrada 12) levou ao produto em apenas 8% de rendimento, atribuímos o baixo rendimento ao mesmo fato citado anteriormente, uma possível troca de ligantes, visto que é uma base bidentada, com pares eletrônicos disponíveis, os quais podem ocupar orbitais vazios do átomo de paládio

resultando na desativação do paládio e redução estequiométrica de base, não havendo base suficiente no meio reacional.

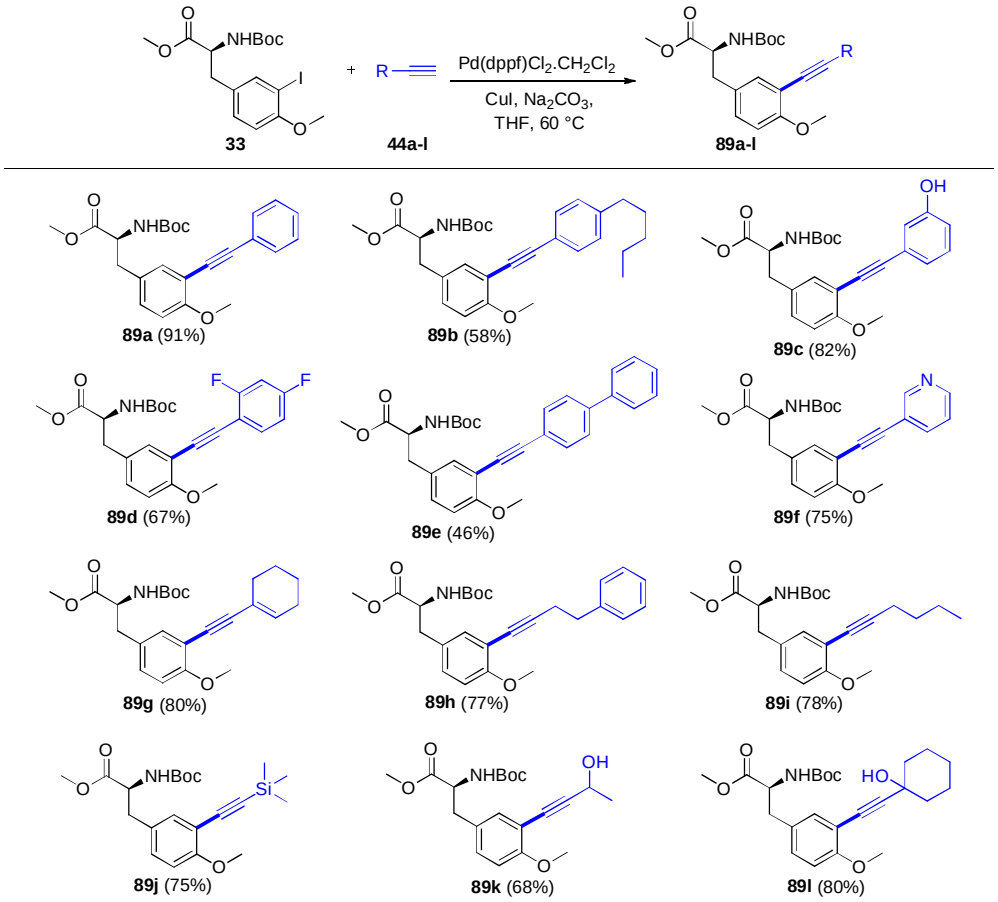
Após avaliarmos o solvente ideal, ficou evidente que a melhor opção foi mantermos o THF. Estabelecemos 24 horas como tempo limite para todas as reações, após esse período, as reações foram devidamente tratadas e purificadas para obtenção do produto isolado.

Quando a quantidade de cobre, agente co-catalítico foi reduzida para 10 mol% (Tabela 2, entrada 18), o produto foi obtido em 76% de rendimento, mesmo após 24 horas de reação não observamos o consumo total do material de partida. Na ausência do sal de cobre, (Tabela 2, entrada 19) o produto desejado foi obtido em 35% de rendimento, em contrapartida, a reação mostrou ser dependente do catalisador de paládio e da base (Tabela 2, entradas 20 e 21), todo o material de partida **33** foi recuperado em ambos os casos e sem a adição da base, apenas o produto de homoacoplamento entre os alquinos **44a** foi observado.

Como fonte alternativa de energia, usamos o reator de micro-ondas (Tabela 2, entrada 22), a reação consistiu na adição de todos os reagentes a um *vial*, o qual foi irradiado a 100 °C por 1 hora, o produto de interesse foi obtido em 32% de rendimento.

Com a condição reacional estabelecida, iniciamos a variação de grupos ligados ao acetileno, como mostrado no esquema 34.

Diversos alquinos foram usados para o acoplamento de Sonogashira com a 3-iodotirosina **33**. Anéis aromáticos ligados ao carbono *sp* dos alquinos levaram aos produtos com rendimentos que variaram de moderados a bons 58% a 91% (Esquema 34, **89a-d**). O produto **89e** contendo uma bifenila foi obtido em 46% de rendimento, enquanto o produto heterocíclico **89f** foi obtido em 75% de rendimento. A reação de acoplamento com o alquinilciclohexeno e o alquinilciclohexanol levou aos respectivos produtos com rendimentos semelhantes, 80% (Esquema 34, **89g** e **89l**). Cadeias alifáticas ligadas a tripla ligação forneceram os produtos desejados com rendimentos próximos, 77% e 78% respectivamente (Esquema 34, **89h** e **89i**), bem como **89j**, em 75% de rendimento. O álcool secundário ligado no alquino levou ao produto em 68% de rendimento (Esquema 34, **89k**).




Rendimento referente aos produtos isolados.

**Esquema 34**. Exemplos obtidos da reação de acoplamento cruzado Sonogashira.

A título de exemplo, o espectro de RMN tanto de hidrogênio quanto de carbono, plotado abaixo (Figura 7), indicam a presença do fenilacetileno como parte da tirosina **89a**, evidenciando o sucesso da reação de acoplamento. As integrais de áreas na região característica de hidrogênios aromáticos, juntas somam 8 unidades, correspondendo aos 8 hidrogênios aromáticos esperados para o produto **89a**. Assim como no espectro de $^{13}C$, os sinais em 93,51 *ppm* e 85,57 *ppm*, atribuídos aos carbonos acetilênicos (Figura 7).

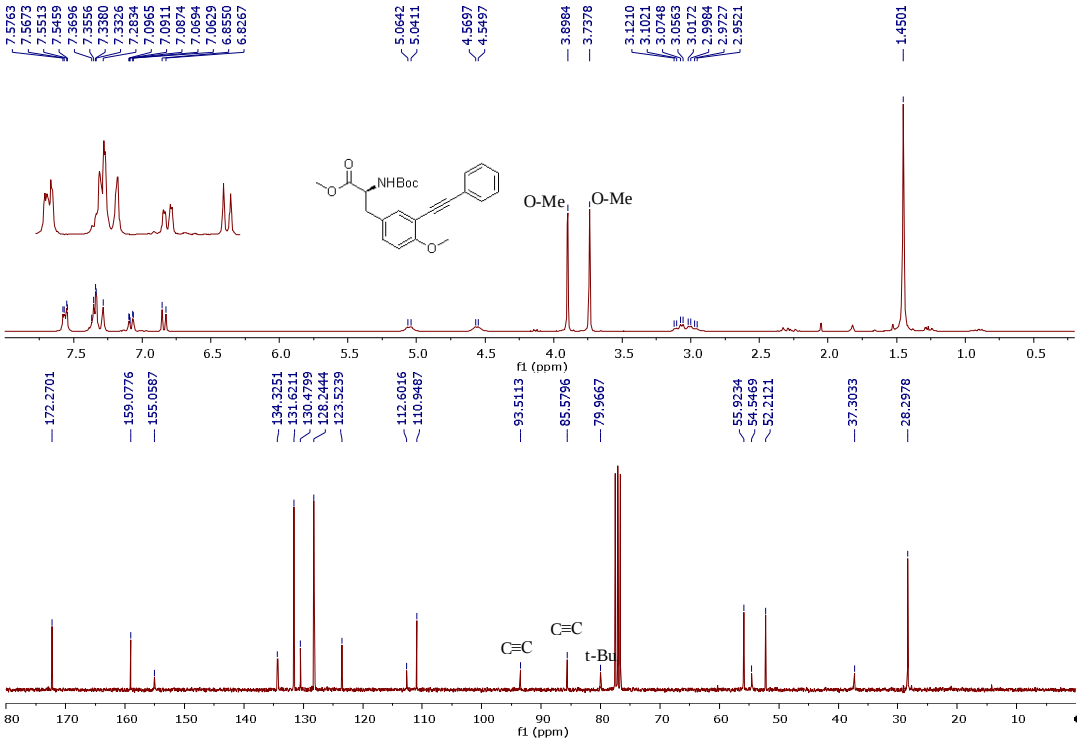



**Figura 7.** RMN $^{1}$H e $^{13}$C da 3-alquiniltirosina **89a**.

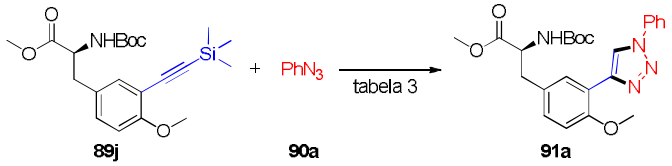
Triazóis são compostos heterocíclicos portadores de propriedades químicas e estruturais únicas, dentre os quais, os do tipo 1,2,3-triazóis tem se tornado alvo atrativo para muitas aplicações na química de materiais e química medicinal.[74] Como não são encontrados naturalmente, os anéis triazólicos podem ser obtidos sinteticamente, a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alquinos, também conhecida como cicloadição de Huisgen.[75] Nesse contexto, investigamos a possibilidade de sintetizarmos anéis triazólicos derivados da alquiniltirosina **89j**.

Inicialmente foram avaliadas as condições reacionais para a cicloadição entre a azida fenílica **90a** e a 3-alquiniltirosina **89j** catalisadas ou mediadas por cobre. Para a obtenção de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituidos, foi necessário adicionar *in situ* uma fonte de fluoreto para a remoção do trimetilsilano do alquino e ocorrência da reação. O fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) foi usado para tal finalidade, porém, antes de sua adição, todas as reações foram analisadas em cromatografia de camada delgada (CCD) e GC-FID, em nenhum dos casos constatamos a formação do produto triazólico trissubstituído (contendo o grupo trimetilsilila).

[74] Holla, B. B. A.; Mahalinga, M.; Karthikeyan, M. S.; Poojary, B.; Akberali, P. M.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1173-1194.
[75] 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry; Huisgen, R., Ed.; Wiley: New York, 1984.

Como podemos observar na tabela 3, após uma triagem com diferentes fontes de cobre, ficou evidente que CuI (Tabela 3, entrada 1), em quantidades estequiométricas seria a melhor opção. Ao trocarmos o aditivo ascorbato de sódio (asc Na) por bases orgânicas, o melhor rendimento foi alcançado quando usado TEA a 60 °C (Tabela 3, entrada 15).

**Tabela 3**. Condições reacionais para formação dos anéis triazólicos.[a]




| # | [Cu] (equiv) | Base ou aditivo | Solvente | Rendimento[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | CuI (1) | asc Na | THF | 67 |
| 2 | $CuSO_4$ (1) | asc Na | THF | 5 |
| 3 | $Cu(OTf)_2$ (1) | asc Na | THF | 17 |
| 4 | $Cu(OAc)_2$ (1) | asc Na | THF | 42 |
| 5 | CuCl (1) | asc Na | THF | 65 |
| 6 | $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (1) | asc Na | THF | traços |
| 7 | Cu/Zn (1) | asc Na | THF | traços |
| 8 | CuI (0,1) | asc Na | THF | 34 |
| 9 | $CuSO_4$ (0,1) | asc Na | THF | - |
| 10 | $Cu(OTf)_2$ (0,1) | asc Na | THF | 29 |
| 11 | $Cu(OAc)_2$ (0,1) | asc Na | THF | 25 |
| 12 | CuCl (0,1) | asc Na | THF | 30 |
| 13 | $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0,1) | asc Na | THF | - |
| 14 | CuI (1) | - | THF | 37 |
| 15 | CuI (1) | TEA | THF | 72 |
| 16 | CuI (1) | PMDETA | THF | 23 |
| 17 | CuI (1) | TMEDA | THF | 5 |
| 18 | CuI (1) | TEA | $H_2O$ | 24 |
| 19 | CuI (1) | TEA | tolueno | 28 |
| 20 | CuI (1) | TEA | ACN | 17 |
| 21 | CuI (1) | TEA | DCM | 26 |
| 22 | - | - | tolueno | -[c] |
| 23 | - | - | tolueno | -[d] |

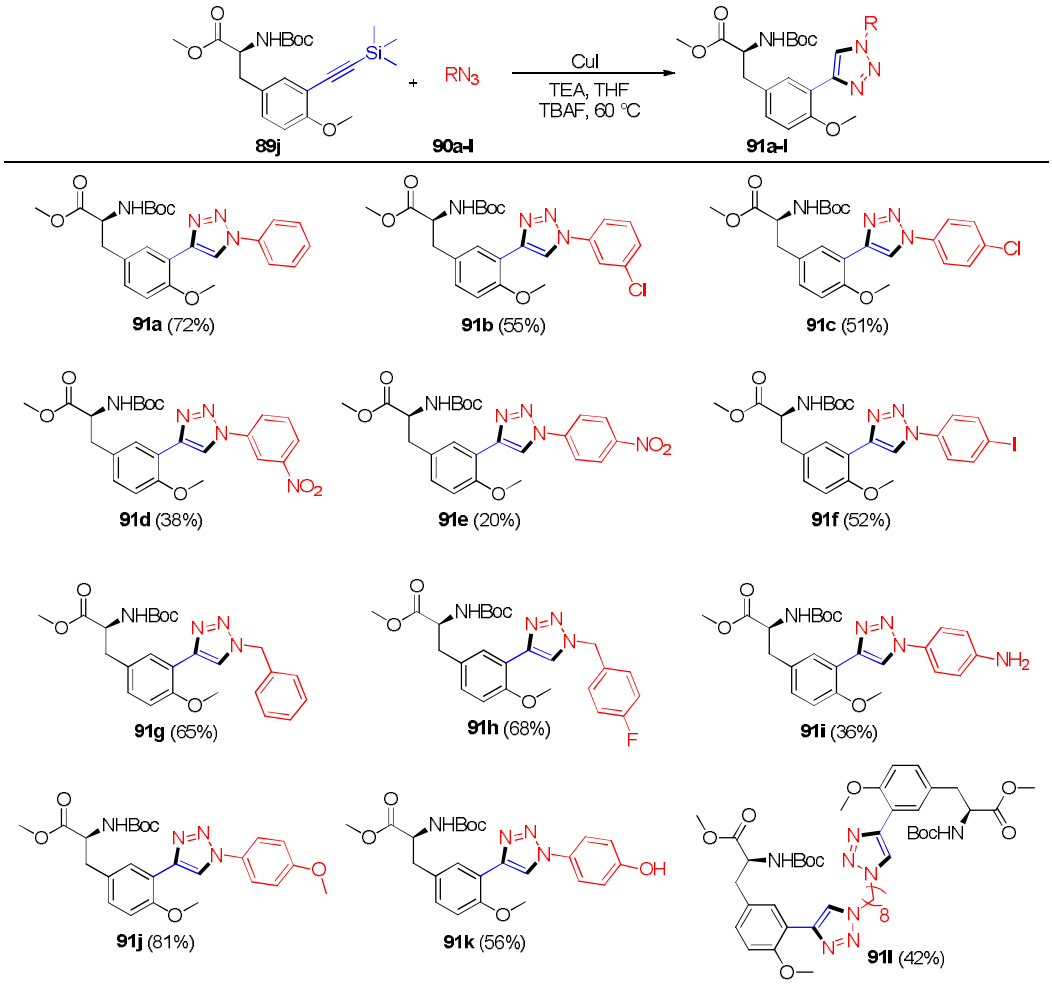
[a] Condições: **89j** (0,1 mmol), **90a** (0,12 mmol), [Cu] (0,1 mmol), base (0,1 mmol), solvente (3 mL), TBAF (1,2 equivalentes), 60 °C. [b] Rendimento atribuído ao produto isolado. [c] Reação em micro-ondas, 120 °C, 1 h, sem adição de TBAF. [d] Reação em micro-ondas, 120 °C, 1 h, 1,2 equivalentes de TBAF.

Solventes, tais como, água, tolueno, DCM e ACN não superaram o rendimento de 72% alcançado com THF (Tabela 3, entradas 18-21). Na tentativa de formar o produto via reação térmica de Huisgen,[76] sem o uso de aditivos ou sais de cobre, irradiamos a reação com micro-ondas a 120 °C por uma hora, mas o material de partida foi totalmente recuperado (Tabela 3,

[76] 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry; Huisgen, R., Ed.; Wiley: New York, 1984.

entrada 22) e na entrada 23 da tabela 3, apenas o produto desililado (perda do grupo TMS) foi obtido, resultado do contato com a fonte de flúor presente no meio reacional, o TBAF.

Diferentes exemplos triazólicos foram obtidos e estão em evidencia no esquema 35. Azidas aromáticas, como a fenilazida levou ao produto triazólico isolado em 72% de rendimento (Esquema 35, **91a**), azidas contendo o átomo de cloro (Esquema 35, **91b** e **91c**) proporcionaram os produtos desejados com rendimentos moderados, 55% e 51% respectivamente, indicando que a posição do cloro no anel aromático da azida, *meta* ou *para* não levou a uma diferença significativa de rendimento nos respectivos produtos, bem como o produto **91f**, o átomo de iodo, ligado na posição *para* do anel aromático, foi alcançado com rendimento semelhante ao seus análogos contendo cloro.




Rendimento atribuído aos produtos isolados.

**Esquema 35**. Anéis triazólicos obtidos.

A reação mostrou-se sensível à presença de grupos retiradores de elétrons presentes nas azidas aromáticas. O produto desejado foi obtido em 38% de rendimento quando o grupo nitro estava em posição *meta* e 20% de rendimento atribuído ao produto com o grupo nitro em posição *para* ao anel triazólico (Esquema 35, **91d** e **91e**).

Ao empregarmos azidas alquílicas, como a azida benzílica e seu análogo contendo flúor ligado na posição *para*, observamos os respectivos rendimentos de 65% e 68% (Esquema 35, **91g** e **91h**). Ao usarmos azidas com grupos doadores de elétrons, **91i**, **91j** e **91k**, foram obtidos rendimentos de 36%, 81% e 56%, respectivamente. Ao usarmos dois equivalentes da 3-alquiniltrimetilsililtirosina **89j** e a octanodiazida **90l**, obtivemos o bistriazol **91l** em 42% de rendimento.

Quando formados, os anéis triazólicos são facilmente identificados em RMN. Na figura 8, ao analisarmos o espectro de RMN $^{1}$H, observamos o surgimento de um simpleto em 8,46 *ppm*, característico do hidrogênio triazólico aromático, assim como os dois dupletos em 8,35-8,32 *ppm* e 8,98-8,95 *ppm*, atribuídos aos hidrogênios do anel *para* dissubstituído, proveniente da 4-nitrofenilazida. No espectro de RMN $^{13}$C, a ausência dos sinais referentes aos carbonos *sp* acetilênicos, frequentemente observados na região próxima a 80 *ppm*, confirmam a conversão da 3-alquiniltirosina **89j** ao produto 3-triazoliltirosina **91e**.

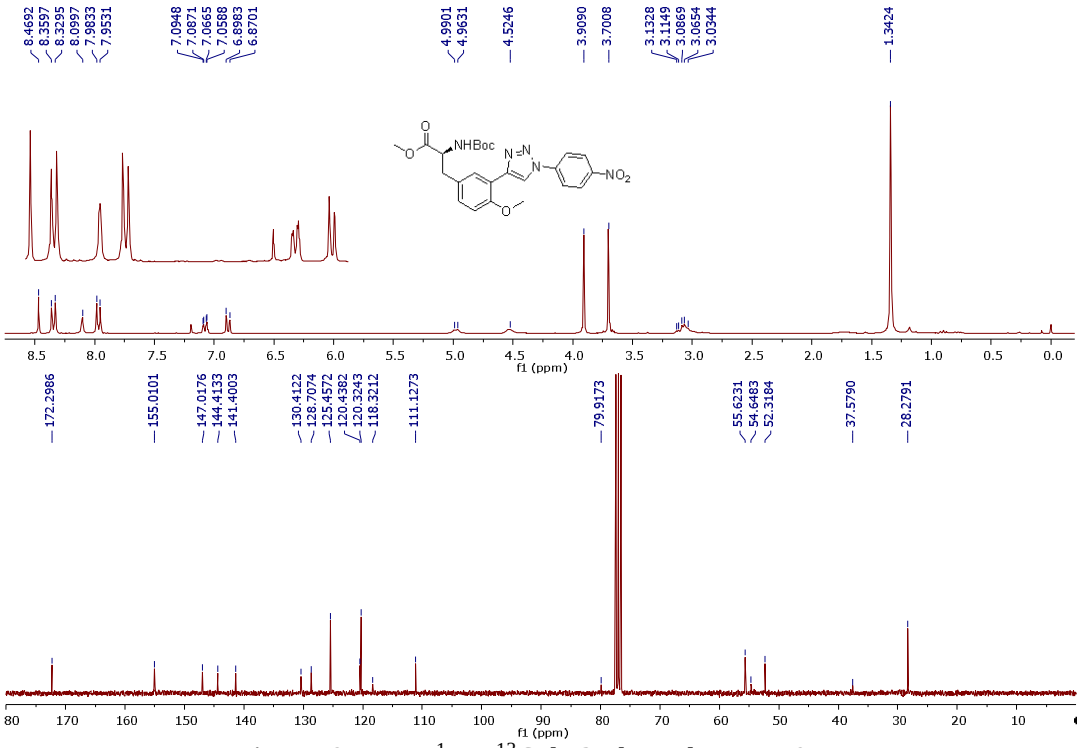
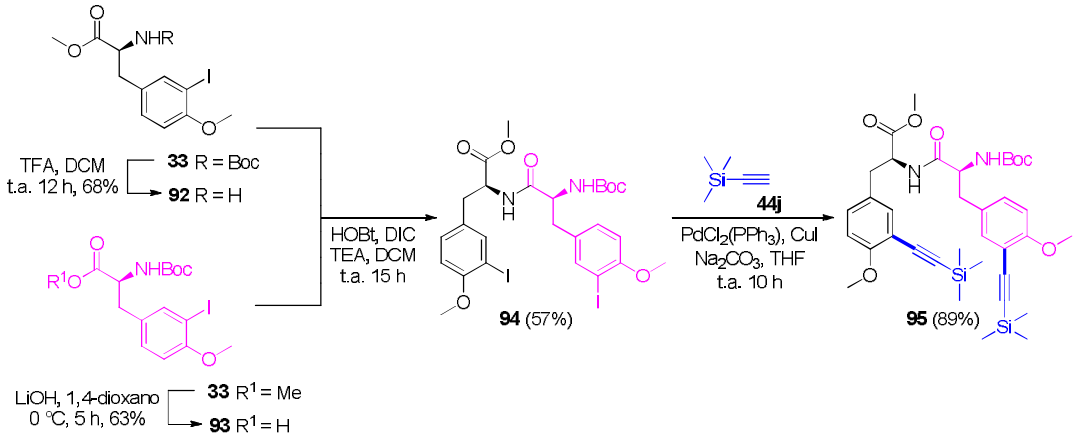



**Figura 8.** RMN $^{1}$H e $^{13}$C da 3-alquiniltirosina **91e**.

Estimulados com os resultados obtidos na síntese de dipeptídeos, mostrado na seção anterior (3.1.2.), desprotegemos seletivamente o grupo amino protetor da 3-iodotirosina **33** na presença de TFA em DCM, e paralelamente, fizemos a hidrólise do éster **33** ao ácido carboxílico **93** em 63% de rendimento, permitindo assim a reação entre os compostos **92** e **93**, via ligação peptídica, mediada por DIC, HOBt em DCM durante 15 h. Após purificação, o dipeptídeo **94** foi isolado em 57% de rendimento. A presença do iodo no fragmento do dipeptídeo, nos permitiu proceder com a reação de bis acoplamento cruzado, em uma única etapa, para tanto, dois equivalentes do etiniltrimetilsilano **44j** foram usados, a fim de fornecer o dipeptídeo **95**, que foi isolado em 89% de rendimento (Esquema 36).



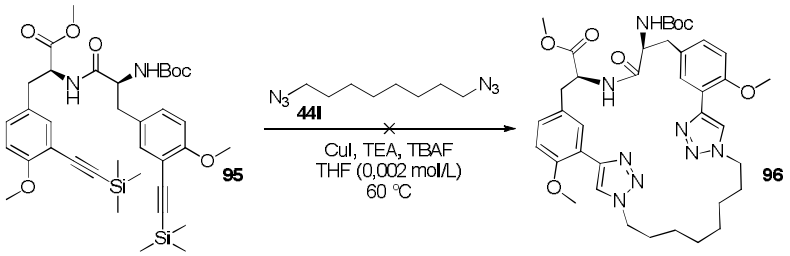

**Esquema 36**. Síntese do dipeptídeo **94**, seguido do bis acoplamento de Sonogashira.

Macrociclos, frequentemente constituídos por tirosinas, tem apresentado atividades biológicas distintas,[77] fato que nos incentivou na confecção de um macrociclo, constituído não só por tirosinas, mas também por anéis triazólicos. Portanto, de posse do peptídeo **95**, realizamos a reação de cicloadição com a 1,8-octanodiazida **44l**, na tentativa de formar um bistriazol, consequentemente, o macrociclo **96** (Esquema 37), empregando as mesmas condições otimizadas para obtenção das 3-triazoliltirosinas, contidas no esquema 35. O material de partida **95** foi consumido por completo, mas o produto desejado não foi observado.

Embora tenhamos transcorrido a reação em meio diluído, 0,002 mol/L de solvente, acreditamos que a formação de um polímero triazólico, como mostrado na Figura 9, tenha ocorrido. A explicação poderia estar na facilidade de uma das pontas da azida, encontrar com o alquino de outro fragmento do dipeptídeo **95**, formando o polímero, visto que não existe

[77] Marsault, E.; Peterson, M. L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961-2004.

nenhum impedimento para tal fato. É provável que a cicloadição intramolecular não tenha sido favorecida nessas condições.




**Esquema 37**. Tentativa de macrociclização com 1,8-octanodiazida.

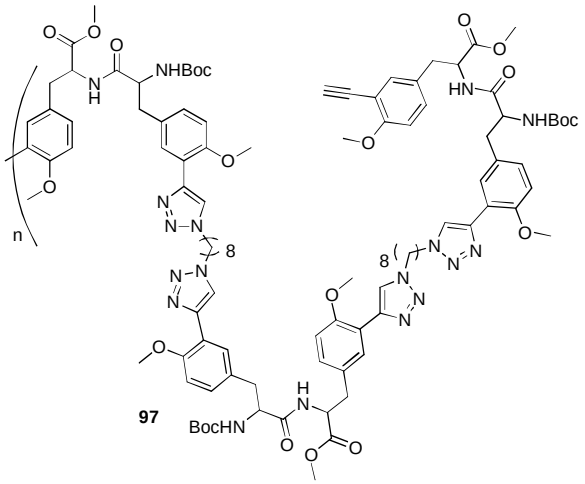


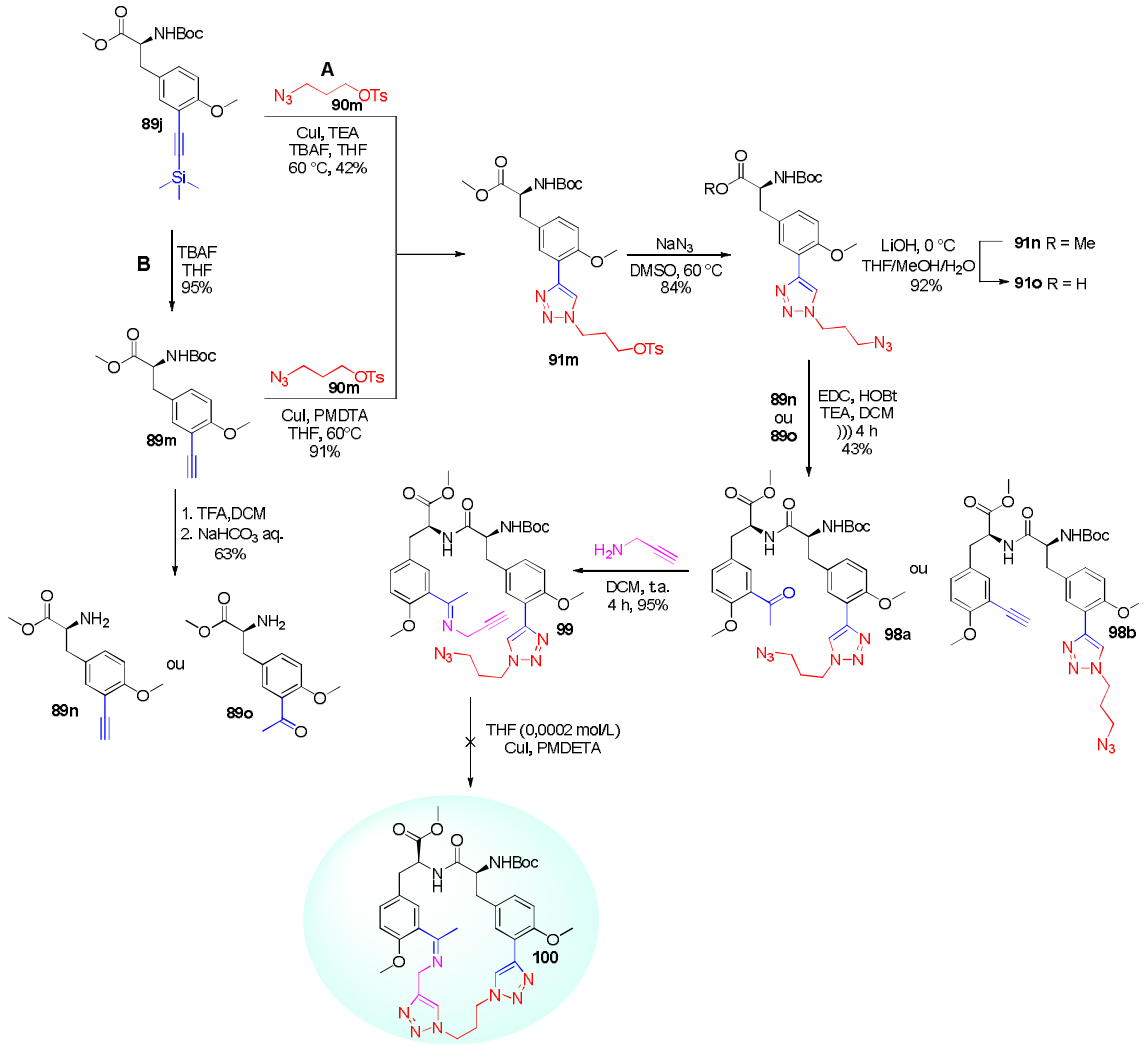

**Figura 9**. Possível formação do polímero triazólico.

Como alternativa, mostramos duas abordagens sintéticas diferentes no preparo do anel triazólico **91m**. Na primeira rota, o anel triazólico foi obtido via reação *one-pot*, ou seja, a cicloadição ocorreu seguida da desililação em uma única etapa, o produto foi isolado com um rendimento de 42% (Esquema 38, Rota A). Enquanto que na rota B, a 3-alquiniltirosina **89j** foi primeiramente desililada e isolada em 95% de rendimento, na sequência reagida com a azida **90m**, na presença de PMDETA. Após 4 horas de reação, o produto **91m** foi isolado em 91% de rendimento (Esquema 38, Rota B).

A rota B, apesar de possuir duas etapas, levou ao produto desejado com um melhor rendimento e não foi observada a formação do produto triazólico detosilado.

Após obtenção do anel triazólico **91m**, partimos para a substituição da tosila na presença de 5 equivalentes de azida de sódio ($NaN_3$), embora existam relatos em nosso grupo de pesquisa, de que a reação necessite de 24 horas para completa conversão, observamos em CCD que após 4 horas a 60 °C todo o material de partida havia sido consumido. A azida **91n**

foi isolada em 84% de rendimento. Em seguida, a hidrólise alcalina do éster forneceu a tirosina triazólica **91o**, com a porção ácida livre em 92% de rendimento (Esquema 38).




**Esquema 38**. Formação do ciclopeptídeo **100**.

Para a ligação peptídica, entre o ácido **91o** e a amina livre **89n**, fizemos uso do ultrassom como fonte alternativa de energia,[78] no entanto, quando isolamos o possível produto **98b**, proveniente da ligação peptídica, constatamos que na realidade, estávamos de posse da cetona **98a**. Se observarmos o espectro de RMN $^{1}$H correspondente ao produto obtido (Figura 10), veremos um simpleto em 2,57 *ppm*, integrado para três hidrogênios, ao qual atribuímos à metila da cetona **98a**. Da mesma forma, o espectro de RMN $^{13}$C correspondente ao produto

[78] Barbeiro, C. S.; Vasconcelos, S. N. S.; Zukerman-Schpector, J.; Caracelli, I.; Pimenta, D. C.; Rodrigues, A. C. B.; Fernandes, A. S.; Correra, T. C.; Bastos, E. L.; Stefani, H. A. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5647-5652.

obtido (Figura 11), apresentou um sinal em 199 *ppm*, característico de cetonas, bem como a ausência de sinais acetilênicos (aproximadamente 80 *ppm*), reforçou a hipótese da formação da cetona **98a** e não o dipeptídeo **98b** como esperado (Esquema 38).

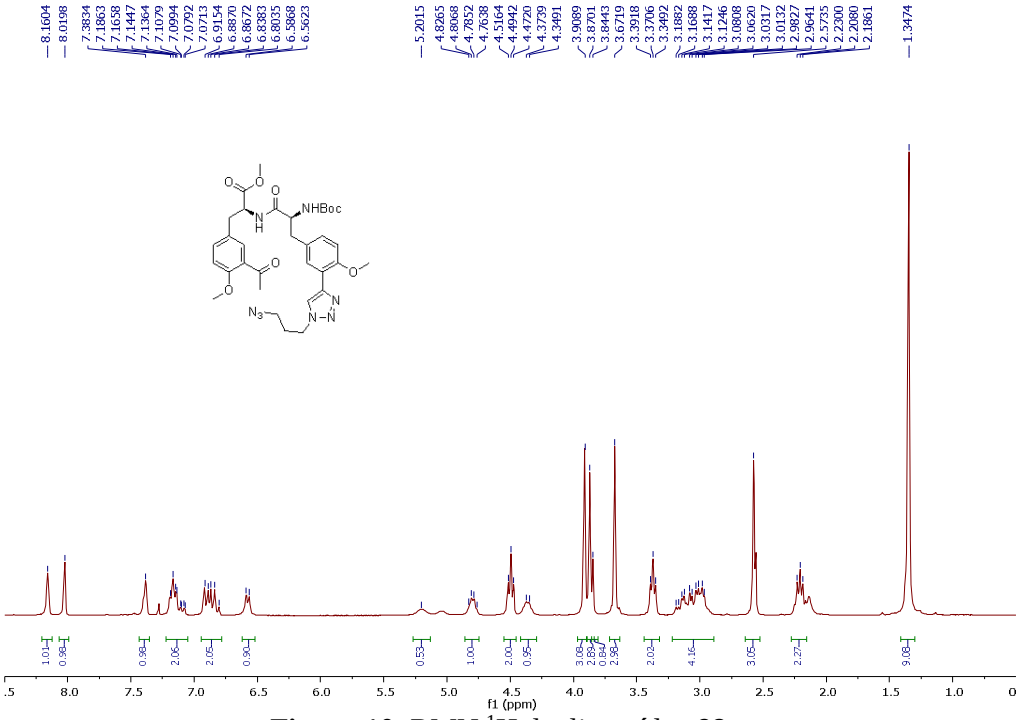



**Figura 10**. RMN $^{1}$H do dipeptídeo **98a**.

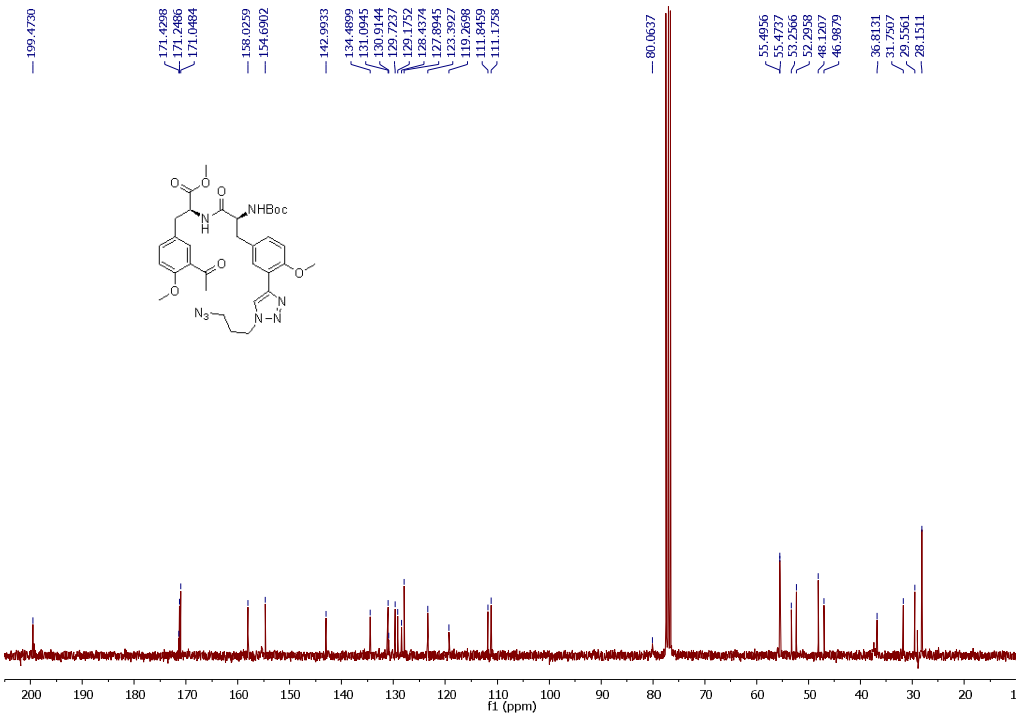



**Figura 11**. RMN $^{13}$C do dipeptídeo **98a**.

Acreditamos que a hidratação do alquino, convertendo-o em cetona, tenha ocorrido na etapa de remoção do grupo amino protetor da 3-alquiniltirosina **89m**. A presença de TFA além de levar ao produto desprotegido **89n**, atuou como promotor na hidratação do alquino, formando-se a 3-acetiltirosina **89o**.

Dispondo do dipeptídeo **98a**, optamos por reagi-lo com a amina propargílica, de forma a obtermos a imina **99**, isolada em 95% de rendimento após 4 horas de reação. Agora, o dipeptídeo **99**, provido tanto de uma azida quanto de um alquino terminal, poderia levar ao ciclopeptídeo **100**, via reação de cicloadição intramolecular. Com esse propósito, dispomos o dipeptídeo **99** em THF a 0,0002 mol/L (solução diluída), na presença de PMDETA e CuI, mas infelizmente o produto desejado **100** não foi alcançado, mesmo variando condições de temperatura e tempo reacional. Embora o material de partida tenha sido consumido, em nenhum dos casos o produto foi identificado.

### 3.2.3. Conclusão

3-Alquiniltirosinas foram geradas a partir da reação de Sonogashira, usando diferentes derivados acetilênicos. Os produtos foram isolados com rendimentos de até 91%, sem a perda da atividade ótica, fornecendo um bom substrato na síntese de anéis triazólicos. Os exemplos obtidos com a reação de cicloadição [3+2], entre diferentes azidas orgânicas e o 3-alquiniltrimetilsililtirosina, catalisada por cobre e desililado *in situ* pela adição de uma fonte de fluoreto, nos forneceu uma quimioteca de compostos 3-triazoliltirosinas com rendimentos satisfatórios.

Abordagens diferentes foram apresentadas na tentativa de formar macrociclos, contendo fragmentos triazólicos e tirosinas, embora sem sucesso ainda, as rotas sintéticas apresentadas ficam à disposição para futuras tentativas.

Os resultados positivos, bem como alguns deles negativos, mostrados na seção 3.2, geraram uma publicação no Molecular Diversity em 2016:

Mol Divers (2016) 20:469–481
DOI 10.1007/s11030-015-9642-y

ORIGINAL ARTICLE

**Functionalization of protected tyrosine via Sonogashira reaction: synthesis of 3-(1,2,3-triazolyl)-tyrosine**

**Stanley N. S. Vasconcelos[1] · Anwar Shamim[2] · Bakhat Ali[1] · Isadora M. de Oliveira[3] · Hélio A. Stefani[1]**

Received: 7 July 2015 / Accepted: 15 October 2015 / Published online: 26 October 2015
© Springer International Publishing Switzerland 2015

## 3.3. Atividade Anticâncer

### 3.3.1. Aspectos gerais

O melanoma é uma malignidade de melanócitos, que são células produtoras de pigmento, encontradas na pele e nos olhos. A taxa de melanoma maligno tem aumentado nos últimos anos e só no Brasil, o melanoma foi responsável pela morte de 1.547 pessoas, sendo 903 homens e 644 mulheres em 2013, já em 2016, aproximadamente 6.670 novos casos foram registrados, sendo 3.000 homens e 2.670 mulheres, segundo o Instituto Nacional de Câncer.[79]

Com um alto índice metastático, os pacientes com melanoma no estágio IV, apresentam um prognóstico com uma sobrevida média de 8 a 10 meses. Estágios avançados da doença são resistentes às abordagens terapêuticas estabelecidas, incluindo quimioterapia, excisão cirúrgica, radioterapia e imunoterapias.[80] Desse modo, a busca incessante por métodos alternativos, que possam atender a demanda da população, incluindo a descoberta de novas moléculas, a serem usadas no tratamento do melanoma, vem atraindo a atenção de pesquisadores das mais variadas áreas.

Componente estrutural dos peptídeos e proteínas, os aminoácidos são rotineiramente empregados como blocos construtores, na síntese de moléculas mais complexas e biologicamente ativas, devido seu baixo custo, grande disponibilidade e baixa toxicidade. Nesse sentido, a tirosina, sendo um dos poucos aminoácidos aromáticos, dispondo de um anel fenólico, se torna um substrato atrativo, frente as mais diversas funcionalizações, como mostrado até o momento na presente tese.

O fato da tirosina ser encontrada como componente estrutural de diversos compostos biologicamente ativos, incluindo peptídeos como a valorfina **102**, com propriedades antiproliferativas contra células tumorais e a triptorelina **101**, usada no tratamento do câncer de mama e próstata (Figura 12),[81] nos incentivou a testar nossos compostos frente às células tumorais, mais especificamente células de melanoma metastático humano (SK-Mel-28).

Para os ensaios biológicos, contamos com a colaboração do grupo de pesquisas da professora Dra. Sandra H. P. Farsky, do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

---

[79] Instituto Nacional de Câncer, visitado em setembro de 2017 e disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma

[80] Balch, C. M.; Gershenwald, J. E.; Soong, S. J.; Thompson, J. F.; Atkins, M. B.; Byrd, D. R.; Buzaid, A. C.; Cochran, A. J.; Coit, D. G.; Ding, S.; Eggermont, A. M.; Flaherty, K. T.; Gimotty, P. A.; Kirkwood, J. M.; McMasters, K. M.; Mihm Jr, M. C.; Morton, D. L.; Ross, M. I.; Sober, A. J.; Sondak,V. K. *J. Clin. Oncol.* **2009**, *27*, 6199-6206.

[81] Sachdeva, S. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2017**, *23*, 49-60.

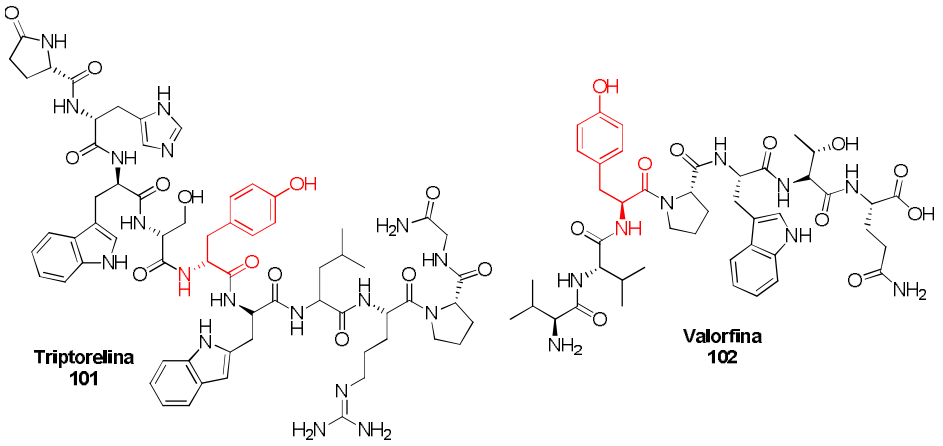



**Figure 12.** Tirosina contida em peptídeos com atividades biológicas conhecidas.

### 3.3.2. Discussão dos resultados

A toxicidade do dipeptídeo **84** (descrito na seção 3.1.), bem como a do 3-triazoliltirosina **91a** (descrito na seção 3.2.), foram testadas em células endoteliais humanas sadias (HUVEC) e células tumorais de melanoma (SK-Mel 28) (Figura 13).

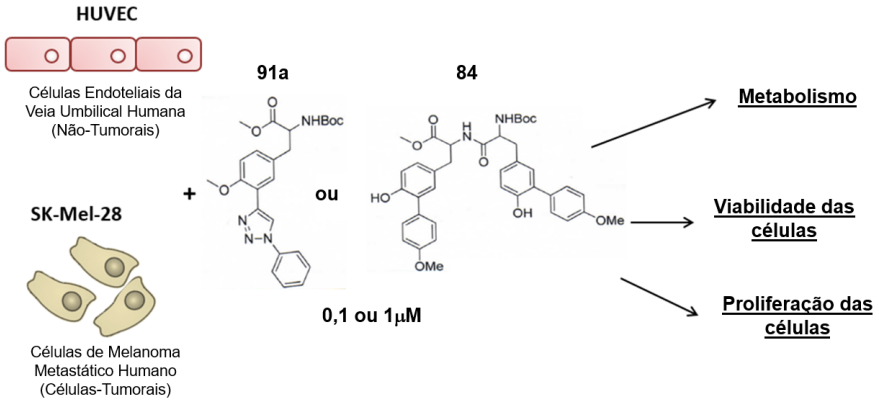



**Figura 13**. Teste de toxicidade dos compostos **84** e **91a**.

As células de melanoma maligno da pele humana (SK-Mel-28), assim como as células endoteliais da veia umbilical humana (HUVEC) foram mantidas em meio RMPI 1540,[82] contendo 10% de soro fetal bovino a 37 °C com 5% $CO_2$. Quando as células atingiram a confluência, elas foram tripsinizadas, centrifugadas, contadas em um hemocitômetro, chapeadas e incubadas com meio de cultura por 24 horas. Após adesão, o meio de cultura foi substituído por uma solução contendo os compostos **84** (0,1 ou 1 μM) ou **91a** (0,1 ou 1 μM)

[82] Vitrocell Embrolife, Campinas, São Paulo, Brasil.

ou veículo (0,1% DMSO). A solução dos compostos **84** e **91a** foram preparadas a partir de uma solução de DMSO (10 mM) e armazenada a temperatura ambiente e ao abrigo da luz.

O metabolismo celular foi quantificado com o auxílio do ensaio colorimétrico, na presença do brometo de (3-(4,5-dimetiltiazol-2-ila)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). MTT é um composto amarelo, solúvel em agua, que quando em contato com redutases mitocondriais, ativas em células, é convertido ao cristal de formazan, um produto insolúvel em água. Assim, $1x10^3$ células de SK-Mel-28 ou HUVEC foram preparadas e incubadas com uma solução dos compostos **84** ou **91a** ou veículo por 14, 24 e 48 horas a 37 °C e 5% de $CO_2$. Na sequência, as células foram lavadas e incubadas com 100 μL da solução MTT (0,5 mg/mL) em meio RPMI por 3 horas, ao abrigo da luz.

Após incubação, a solução de MTT foi removida e as células foram lavadas com 300 μL de tampão fosfato-salino (PBS). Então 200 μL de DMSO foram adicionados a cada poço da placa e misturado por 5 minutos. A densidade ótica foi lida por espectrometria a 570 nm. 10% de DMSO foi empregado como controle positivo. A porcentagem de células viáveis foi calculada comparando a absorbância das células tratadas e não tratadas (incubadas somente com RPMI, correspondendo a 100% de viabilidade).

Os resultados mostrados na figura 14, indicaram que os compostos **84** e **91a** prejudicaram apenas o metabolismo das células SK-Mel-28, não afetando o metabolismo das células HUVEC. Esse efeito foi observado 24 e 48 horas após incubação das células, em duas concentrações diferentes.

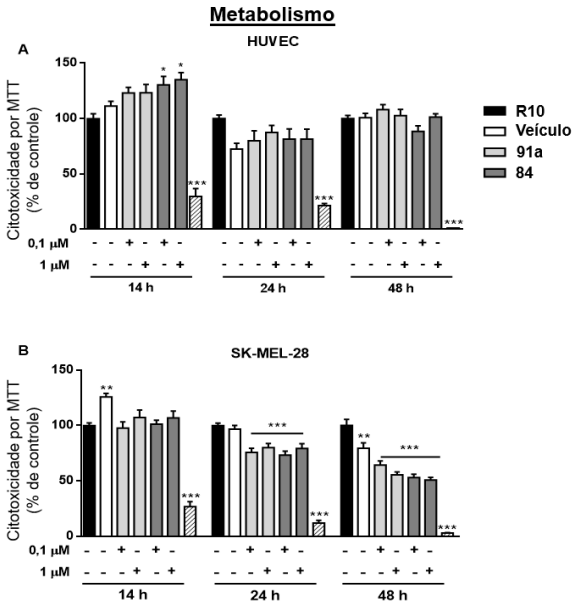



**Figura 14**. Metabolismo celular HUVEC e SK-Mel-28.

Sabendo que a apoptose e a necrose prejudicam o metabolismo celular, investigamos se os compostos **84** e **91a** poderiam induzir a apoptose ou a necrose nas células SK-Mel-28.

Um método baseado na citometria de fluxo, usando anexina-V e corante iodeto de propídio, foi empregado para determinar a habilidade da solução dos compostos **84** e **91a** em induzir a apoptose ou necrose respectivamente. A anexina-V liga-se a fosfatidilserina exposta em membranas celulares apoptóticas e o iodeto de propídio marca as células necróticas, que perde a integridade da membrana plasmática. Portanto, $1x10^4$ células foram incubadas por 48 horas, na sequência, as células foram lavadas com PBS, tripsinizadas, centrifugadas e incubadas com anexina-V por 30 minutos. Após esse período, 0,5 μg/10 μL de iodeto de propídio foi adicionado e analisado no citômetro de fluxo.

Os resultados obtidos com o experimento indicaram que os compostos **84** e **91a** não induziram a morte celular nas concentrações avaliadas. A porcentagem de células SK-Mel-28 ou HUVEC na apoptose, apoptose tardia ou necrose foram similares, tanto no ensaio com os compostos **84** e **91a**, quanto no ensaio usando apenas o veículo (Figura 15).

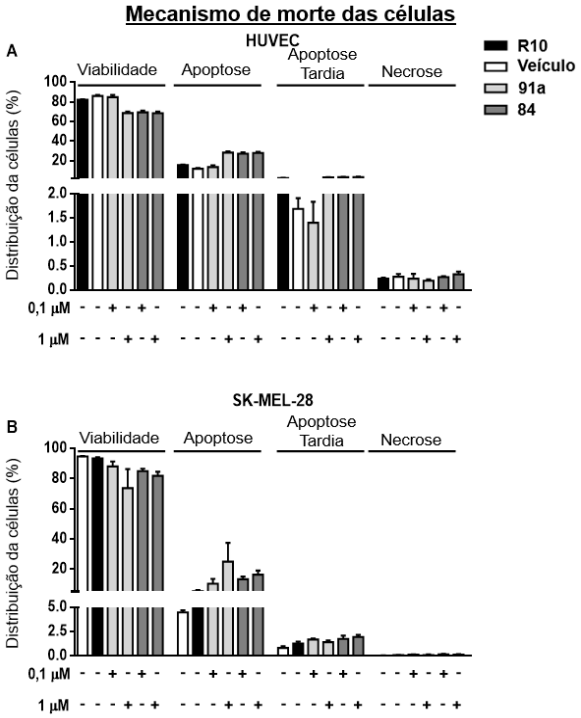



**Figura 15**. Mecanismo de morte celular HUVEC e SK-Mel-28.

Como a redução no metabolismo das células SK-Mel-28 pode prejudicar a proliferação celular, foi realizado o chapeamento das células e adesão ($1x10^4$ células/poço) com o corante

azul de tripano, usado para quantificar a proliferação das células de SK-MEL-28 e HUVEC, após incubação com a solução dos compostos **84**, **91a** e veículo em 14, 24 e 48 horas. Seguido da quantificação do número de células, com auxílio de um hemocitômetro.

A incubação das células de SK-Mel-28 em concentrações diferentes dos compostos **84** e **91a**, levaram a uma redução no número de células, quando comparamos com as células incubadas apenas com o veículo. Por outro lado, a proliferação das células HUVEC, tratadas com as soluções dos compostos **84** e **91a** foi similar à proliferação das células tratadas apenas com o veículo. Indicando que os compostos **84** e **91a** não afetam a proliferação das células não tumorais HUVEC (Figura 16). Sendo o dipeptídeo **84** o mais efetivo contra as células tumorais.

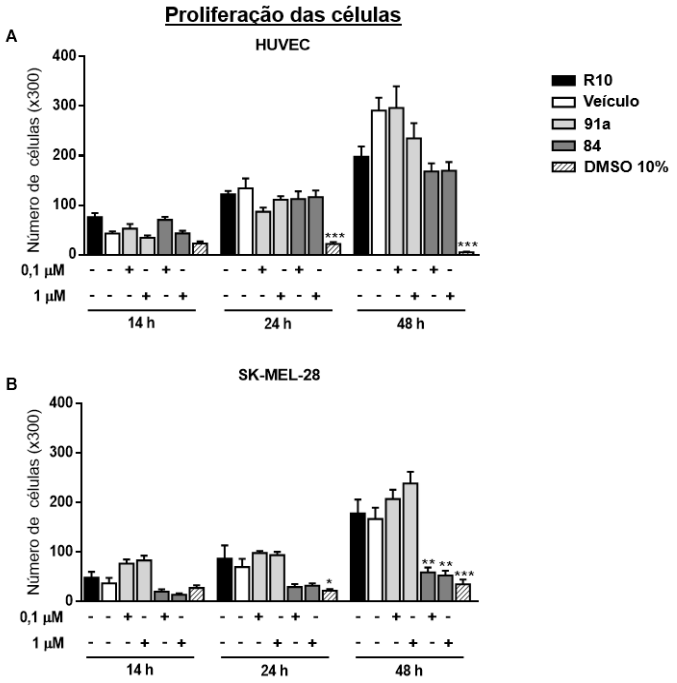



**Figura 16**. Proliferação das células HUVEC e SK-Mel-28.

### 3.3.3. Conclusão

A toxicidade inédita da 3-triazoliltirosina **91a**, bem como a do dipeptídeo **84** foi demonstrada em células metastáticas de melanoma, sugerindo que tais compostos tem um potencial citotóxico seletivo

Os resultados alcançados mostram a especificidade dos compostos **91a** e **84** para células cancerígenas, tais aspectos podem ser considerados para futuras aplicações clínicas. Os dados obtidos mostraram que os compostos **91a** e **84** não foram tóxicos frente à HUVEC quando incubados até 48 horas. Entretanto, ambos em concentrações de 0,1 $\mu mol/L^{-1}$ e 1 $\mu mol/L^{-1}$ reduziram em 30% e 40% a viabilidade de SK-Mel 28 em 24 e 48 horas de incubação, respectivamente.

A seletividade citotóxica, atribuída aos compostos estudados na seção 3.3, geraram uma publicação no European Journal of Medicinal Chemsitry em 2016:

European Journal of Medicinal Chemistry 114 (2016) 1–7

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medicinal Chemistry

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/ejmech

Research paper

## Evaluation of toxicity on epithelial and tumor cells of biaryl dipeptide tyrosines

Stanley N.S. Vasconcelos [a], Carine C. Drewes [b], Leonard de Vinci Kanda Kupa [b], Sandra H.P. Farsky [b], Hélio A. Stefani [a, *]

[a] Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil
[b] Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

ARTICLE INFO

*Article history:*
Received 22 December 2015
Received in revised form
23 February 2016
Accepted 24 February 2016
Available online 2 March 2016

ABSTRACT

We report a method to obtain biaryl dipeptide tyrosine via Suzuki–Miyaura and alkynyl dipeptide tyrosine by Sonogashira cross-coupling reactions. Analysis of the biological action of biaryl dipeptide tyrosine 4d compound showed its ability to impair the metabolism and proliferation of SK-Mel-28 human melanoma lineage cells, independently of mitochondrial membrane depolarization, apoptosis and necrosis. Moreover, 4d compound did not cause toxicity to human umbilical vein endothelial cells (HUVEC), suggesting its toxic specificity to cancer cells.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

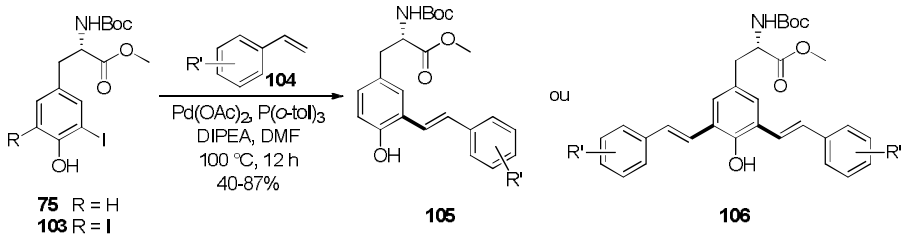
## 3.4. Acoplamento com Viniltrifluoroboratos de Potássio e Formação de Quinolinas

### 3.4.1. Aspectos gerais

De extrema importância na química sintética, os compostos vinílicos apresentam uma infinidade de aplicações tanto em plantas industriais, por meio da polimerização de olefinas,[83] por exemplo, na produção de plásticos ou em escala laboratorial, compreendendo as reações de metátese,[84] hidrogenação,[85] adição eletrofílica,[86] Diels-Alder,[87] bem como a reação de Aza-Diel-Alder,[88] que será abordada mais adiante na seção com o nome de reação de Povarov.

Os compostos vinílicos podem ser obtidos de diferentes maneiras, no entanto a reação de Wittig, entre um aldeído e um sal de fosfônio, tem sido uma boa fonte de substratos para a reação de acoplamento cruzado de Heck ou ainda, a partir da reação de hidroboração de alquinos, levando à formação de vinilboranas, consequentemente a obtenção de blocos construtores amplamente explorados na reação de Suzuki-Miyaura.

Para nossa surpresa, enquanto desenvolvíamos a primeira etapa do trabalho a ser apresentado nessa seção, Wang e colaboradores[89] publicaram a síntese de derivados viniltirosinas via reação de Heck, além de explorarem as propriedades fotoquímicas que tais derivados apresentam. Os compostos 3-iodotirosina **75** ou 3,5-diiodotirosina **103** foram reagidos com diferentes estirenos **104** na presença de catalisador de paládio, levando aos respectivos estilbenos **105** ou **106**, derivados da tirosina (Esquema 39).




**Esquema 39**. Derivados viniltirosinas obtidos via reação de Heck.

---

[83] Dai, S.; Zhou, S.; Zhang, W.; Chen, C. *Macromolecules* **2016**, *49*, 8855-8862; Moshonov, M.; Aharonovich, S.; Eisen, M. S. *Macromolecules*, **2016**, *49*, 9287-9290.
[84] Saá, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10960-10961; Zielinski, G. K.; Grela, K. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9440-9454; Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. Quim. Nova **2005**, 28, 692-702.
[85] Ohno, S.; Wilde, M.; Mukai, K.; Yoshinobu, J.; Fukutani, K. *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 11481-11489.
[86] Schnatter, W. F. K.; Rogers, D. W.; Zavitsas, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10348-10361.
[87] Diels, O. Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122.
[88] Glushkov, V. A.; Tolstikov, A. G. *Russ. Chem. Rev.* **2008**, *77*, 137-159; Mazaheripour, A.; Dibble, D. J.; Umerani, M. J.; Park, Y. S.; Lopez, R.; Laidlaw, D.; Vargas, E.; Ziller, J. W.; Gorodetsky, A. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 156-159.
[89] Cheruku, P.; Huang, J-H.; Yen, H-J.; Iyer, R. S.; Rector, K. D.; Martinez, J. S.; Wang, H-L. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1150-1158.

Apesar de Wang e colaboradores terem explorado a reação de Heck, na obtenção de derivados 3-viniltirosinas, a reação foi restrita ao uso de derivados vinilarenos, limitando a amplitude da reação. Em contrapartida, o uso da reação de Suzuki-Miyaura, permite aplicarmos temperaturas mais brandas (60 °C), que as praticadas na reação de Heck (100 °C), além do uso de cadeias alquílicas ligadas ao alceno. Portanto, a notoriedade do nosso trabalho não foi comprometida, visto que além de explorarmos a síntese de derivados 3-alqueniltirosinas, alcançados via acoplamento de Suzuki-Miyaura, mostramos a aplicabilidade de tais derivados na síntese multicomponente de quinolinas.

As quinolinas são compostos heterocíclicos constituídos por um anel benzênico fundido a um anel piridínico, podendo ser encontrada como parte estrutural de inúmeros fármacos. Por muitos anos, acreditou-se que o uso da cloroquina **111** bem como da primaquina **110**, ambos agentes antimaláricos contendo a quinolina, poderiam levar a erradicação da malária.[90] Embora derivados quinolínicos tenham sido usados no combate da malária, atividades anticâncer também foram atribuídas a alcaloides quinolínicos, o bosutinib **108** por exemplo, é um inibidor da tirosina quinase usado no tratamento da leucemia, produzido e comercializado pelos laboratórios Pfizer com o nome de Bosulif® (Figura 17).[91]

Além da atividade biológica atribuída a núcleos quinolínicos, a versatilidade do alcaloide quinina **107** pode ser evidenciada por sua presença como aditivo em bebidas, por exemplo a água tônica, seu uso como padrão fluorescente na fotoquímica, bem como catalisador quiral na síntese orgânica (Figura 17).[92]

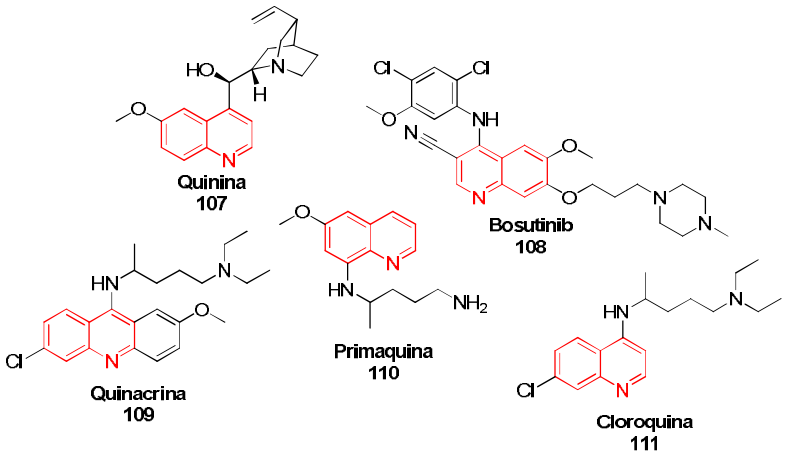
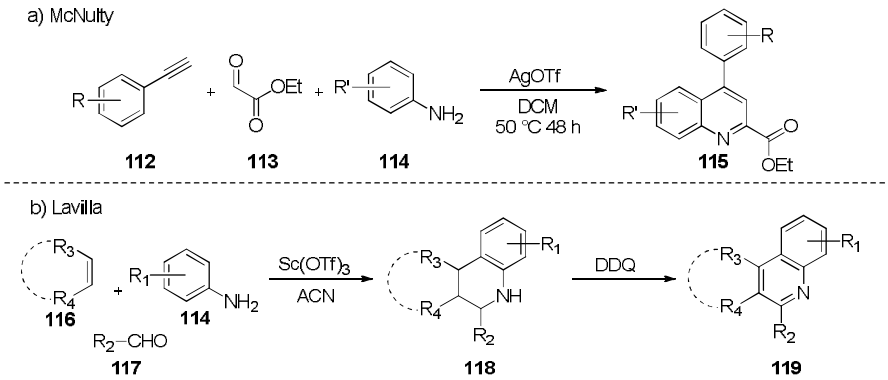



**Figura 17**. Núcleos quinolínicos presentes em nosso dia a dia.

[90] Foley, M.; Tilley, L. *Pharmacol. Ther.* **1998**, *79*, 55-87.
[91] Vultur, A.; Buettner, R.; Kowolik,C.; Liang, W.; Smith, D.; Boschelli, F.; Jove, R. *Mol. Cancer Ther.* **2008**, *7*, 1185-1194.
[92] Tian, S-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621-631.

A reação de cicloadição [4+2], entre *N*-aril iminas e dienófilos, também conhecida como reação de Povarov,[93] é um método que tem sido convenientemente explorado no preparo de quinolinas. Embora em seu trabalho original Povarov tenha usado $BF_3$.OEt como catalisador, muitos outros sistemas catalíticos surgiram ao longo dos tempos, por exemplo $SnCl_2$,[94] $Fe(Otf)_3$,[95] $SbCl_3$,[96] além de ácidos de Bronsted[97] ou ainda α-quimotripsina, uma enzima sintetizada no pâncreas bovino e usada por He e colaboradores.[98]

Como limitação, a reação de Povarov exige o uso de um alquino como dienófilo, a fim de obter um produto final aromático. McNulty e colaboradores,[99] reagiram derivados arilacetilênicos **112** com glioxalato de etila **113** e diferentes anilinas **114**, com catálise de triflato de prata (AgOTf), obtendo os respectivos produtos quinolílicos aromáticos (Esquema 40a). Contrariando as exigências da reação de Povarov, Lavilla e colaboradores[100] fizeram uso de alquenos como fonte de dienófilos, no entanto a abordagem é dependente da adição de um agente oxidante, se o produto desejado ao final for aromático, a reação foi catalisada por triflato de escândio ($Sc(Otf)_3$) em acetonitrila, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) foi usado como agente oxidante (Esquema 40b).




**Esquema 40**. Comparação entre diferentes protocolos da reação de Povarov.

[93] Povarov, L. S. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656-670.
[94] Suresh, R.; Muthusubramanian, S.; Senthilkumaran, R.; Manickam, G. *J. Org. Chem.***2012**, *77*, 1468-1476.
[95] Yao, C.; Qin, B.; Zhang, H.; Lu, J.; Wang, D.; Tub, S. *RSC Advances* **2012**, *2*, 3759-3764.
[96] Maiti, G.; Karmakar, R.; Kayal, U. *Tetrahedron Lett*. **2013**, *54*, 2920-2923.
[97] Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598-4599; Sun, J.; Gao, H.; Wu, Q.; Yan, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1839-1843; Simões, J. B.; de Fátima, A.; Sabino, A. A.; Barbosa, L. C. A.; Fernandes, S. A. *RSC Advances.* **2014**, *4*, 18612-18615.
[98] Li, L.; Cai, X.; Xiang, Y.; Zhang, Y.; Song, J.; Yang, D.; Guan, Z.; He, Y. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3148-3156.
[99] McNulty, J.; Vemula, R.; Bordón, C.; Yolken, R.; Jones-Brando, L. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 255-260.
[100] E. Vicente-García, R. Ramón, S. Preciado, R. Lavilla, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 980-987.

### 3.4.2. Discussão dos resultados

Para a obtenção do material de partida, a tirosina, obtida comercialmente, foi esterificada com metanol na presença de cloreto de tionila seguido da amino proteção com Boc, assim como descrito anteriormente na seção 3.1.[101]

A fim de avaliarmos a condição reacional ideal, para o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, estabelecemos como substratos padrões a 3-iodotirosina **75** e o *trans*-estiriltrifluoroborato de potássio **120a**, os resultados obtidos foram compilados na tabela 4.

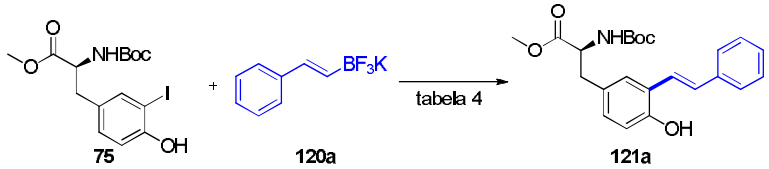
$K_2CO_3$ e MeOH foram usados como base e solvente para avaliarmos diferentes fontes de paládio como catalisador. Como primeira opção de catalisador, o $Pd(OAc)_2$ levou ao produto com rendimento satisfatório de 89% (Tabela 4, entrada 1), ao trocarmos as fontes de paládio para $PdCl_2(PPh_3)_2$ e $Pd(dppf)Cl_2{\cdot}CH_2Cl_2$ foi observado um decréscimo no rendimento, 62% e 73% (Tabela 4, entradas 2 e 3), quando usamos $Pd(PPh_3)_4$, o produto foi obtido em baixo rendimento 38% (Tabela 4, entrada 4).

A substituição de $K_2CO_3$ por $Cs_2CO_3$ como base, levou a um acréscimo no rendimento, fazendo uso de 1 equivalente da base, o produto foi isolado em 91% de rendimento (Tabela 4, entrada 5), o uso de base orgânica tal como TEA forneceu o produto em 65% (Tabela 4, entrada 6). Na ausência de base, o produto também foi obtido em rendimento moderado de 60% (Tabela 4, entrada 7) embora o material de partida não tenha sido consumido por completo, a reação foi interrompida após 24 horas. Ao compararmos os solventes, constatamos que MeOH permaneceu como melhor opção, as reações com tolueno e 1,4-dioxano levaram aos produtos nos respectivos rendimentos, 24% e 46% (Tabela 4, entradas 9 e 10).

Os produtos de acoplamento cruzado foram analisados via cromatografia líquida de alta performance (HPLC). O uso do HPLC auxiliou na obtenção dos rendimentos, bem como das purezas, isso porque o material de partida 3-iodotirosina **75** e o produto de acoplamento **121a** possuem o mesmo fator de retenção (RF) na placa de CCD, dificultando a purificação em coluna cromatográfica de fase normal. Em alguns casos, os compostos foram purificados em HPLC preparativo, usando coluna de fase reversa.

[101] Vasconcelos, S. N. S.; Barbeiro, C. B.; Khan, A. N.; Stefani, H. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *4*, 765-774.

**Tabela 4**. Otimização da reação entre 3-iodotirosina e *trans*-estiriltrifluoroborato de potássio.[a]




| # | Catalisador | Base (eq) | Solvente | Rendimento[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $Pd(OAc)_2$ | $K_2CO_3$ (1) | MeOH | 89 |
| 2 | $PdCl_2(PPh_3)_2$ | $K_2CO_3$ (1) | MeOH | 62 |
| 3 | $Pd(dppf)Cl_2{\cdot}CH_2Cl_2$ | $K_2CO_3$ (1) | MeOH | 73 |
| 4 | $Pd(PPh_3)_4$ | $K_2CO_3$ (1) | MeOH | 38 |
| 5 | $Pd(OAc)_2$ | $Cs_2CO_3$ (1) | MeOH | 91 |
| 6 | $Pd(OAc)_2$ | TEA (1) | MeOH | 65 |
| 7 | $Pd(OAc)_2$ | - | MeOH | 60 |
| 8 | $Pd(OAc)_2$ | $Cs_2CO_3$ (2) | MeOH | 68 |
| 9 | $Pd(OAc)_2$ | $Cs_2CO_3$ (1) | tolueno | 24 |
| 10 | $Pd(OAc)_2$ | $Cs_2CO_3$ (1) | 1,4-dioxano | 46 |

[a] Condições: **3** (0,25 mmol), **25a** (0,3 mmol), catalisador (10 mol%), base, solvente (3 mL), 60 °C, 24 horas. [b] Rendimento atribuído ao produto isolado.

Usando uma coluna de fase reversa, ZORBAX SB-C18 semipreparativa 9,4 x 250 mm empacotada com partículas de 5-microns, a melhor separação entres os compostos **75** e **121a** (Figura 18) foi obtida em modo isocrático na seguinte proporção 4:4:2 de acetonitrila:metanol:água respectivamente, fluxo de 4 mL por minutos em comprimento de onda de 254 nm.

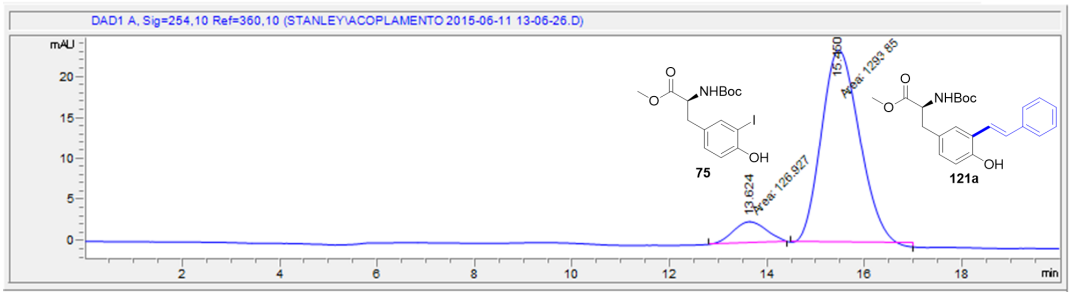
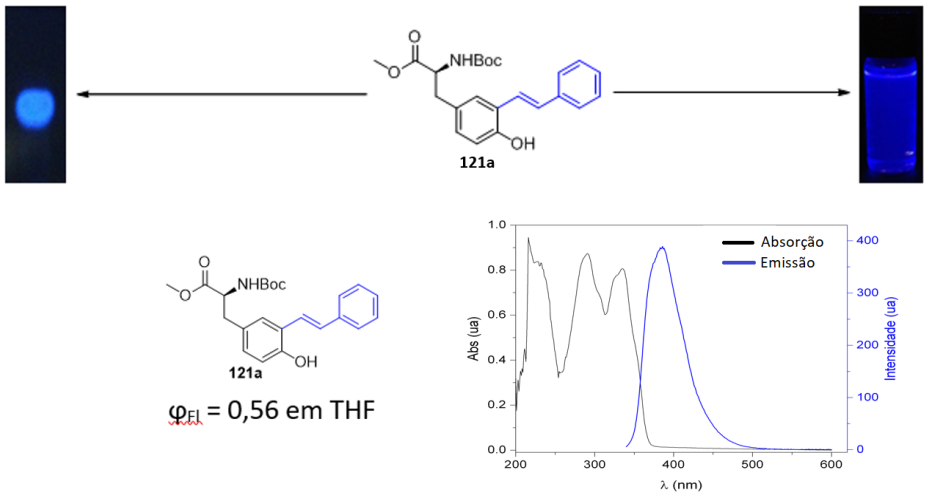



**Figura 18**. Cromatograma dos compostos **75** e **121a**.

Quando usado dois comprimentos de onda para a detecção no HPLC, observamos que ambos os compostos, material de partida e produto, eram detectados em 254 nm, mas em 365 nm, apenas o produto de acoplamento foi detectado. Como mostrado na figura 19, o produto **121a**, proveniente do acoplamento entre a 3-iodotirosina **75** e o *trans*-estiriltrifluoroborato de potássio **120a**, apresentou fluorescência quando exposta à luz no comprimento de onda de 365 nm, tanto em solução quanto no seu estado sólido. Medidas preliminares de fluorescência foram feitas para o composto **121a**, o qual apresentou rendimento quântico de fluorescência de 56% (Figura 19).



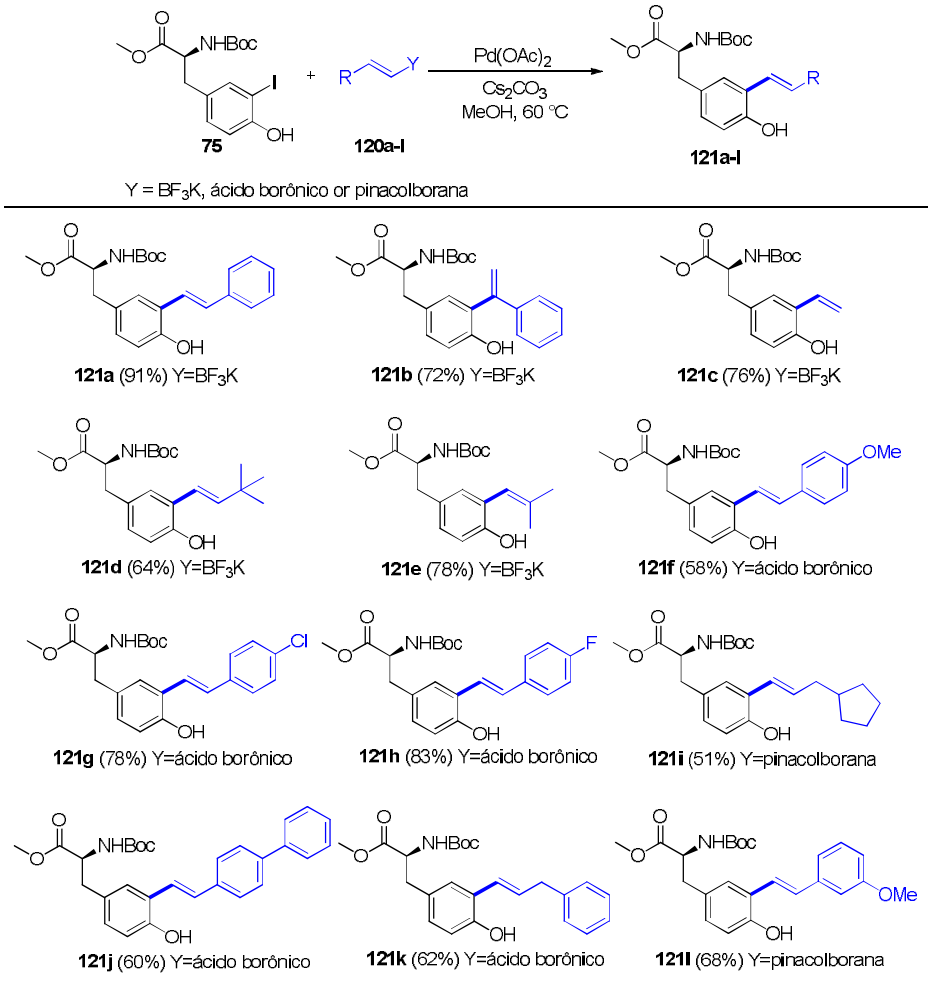

Condições experimentais: $\lambda^{ex}$ = 320 nm; $\lambda^{em}$ = 340 - 600 nm; f $^{ex}$ = 5 nm; f $^{em}$ = 10 nm; tensão = 600 V. Composto utilizado como padrão de rendimento quântico de fluorescência: sulfato de quinino, $\phi_{Fl}$ = 0,546 em $H_2SO_4$ 1,0 mol/L.

**Figura 19**. Fluorescência do composto **121a**.

Com as condições reacionais para o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura estabelecidas, partimos para a obtenção de diferentes derivados 3-viniltirosinas, variando os substratos vinílicos provenientes dos compostos de boro.

Como mostrado no esquema 41, o acoplamento entre a 3-iodotirosina **75** e *trans*-estiriltrifluoroborato de potássio levou ao produto desejado em 91% de rendimento (Esquema 41, **121a**), um decréscimo no rendimento foi observado quando o grupo fenila passou a estar ligado ao mesmo carbono que o boro, o produto foi obtido em 72% (Esquema 41, **121b**). Com o objetivo de alcançarmos um alqueno monossubstituído, fizemos uso do viniltrifluoroborato de potássio **120c**, o qual rendeu 76% do produto (Esquema 41, **121c**). Cadeias alquílicas ligadas ao alqueno também forneceram os produtos desejados com rendimentos moderados, 64% e 78% (Esquema 41, **121d** e **121e**).

Além de sais de organotrifluoroboratos de potássio, ácidos borônicos e pinacol boranas também foram empregados como fonte de alquenos, em todos os casos a reação levou à formação dos respectivos produtos. A reação da 3-iodotirosina **75** com o ácido 4-metoxifenilvinil borônico levou ao produto **121f** em 58% de rendimento, em contrapartida a presença do mesmo grupo OMe, quando ligado em *meta* no vinil pinacol borana rendeu 68% do produto **121l** (Esquema 41).




Rendimento atribuído aos produtos isolados. Todas as reações foram mantidas por um tempo máximo de 24 horas e acompanhadas por HPLC.

**Esquema 41**. Formação de derivados 3-viniltirosinas.

Apesar dos ésteres borônicos apresentarem uma reatividade reduzida, em relação aos seus análogos ácidos borônicos,[41] além da disposição do grupo OMe presente no anel aromático, esperávamos que o rendimento do produto **121f** fosse superior ao do produto **121l**, no entanto o resultado observado foi inverso, ácidos borônicos por sua vez estão mais

susceptíveis à formação de homoacoplamento (observado no decorrer da reação), o que poderia explicar a diferença no rendimento dos produtos **121f** e **121l**.

Os ácidos borônicos vinílicos contendo halogênios em *para* levaram aos respectivos produtos em 83% (4-F) e 78% (4-Cl) (Esquema 41, **121g** e **121h**). Quando comparamos os rendimentos da reação entre os grupos alquílicos, ligados ao carbono $sp^2$ vinílico dos compostos de boro, observamos o rendimento de 62% atribuído ao produto **121k**, proveniente da reação com o ácido borônico e de 51% ao produto **121i**, proveniente da reação com o éster borônico. A reação não foi afetada pelo volume do grupo bifenila do ácido borônico **25j**, tanto que o produto foi isolado em 60% de rendimento (Esquema 41, **121j**).

O sucesso das reações de acoplamento, entre a 3-iodotirosina e os compostos de boro, foi evidenciado com as análises complementares de RMN (Figura 20). Ao compararmos as diferenças entre os espectros de RMN $^1$H do material de partida e do produto, observamos o deslocamento do simpleto referente à hidroxila fenólica, no espectro do material de partida o sinal é detectado em 5,60 *ppm*, já no espectro do produto o simpleto largo é detectado em 6,39 *ppm*.

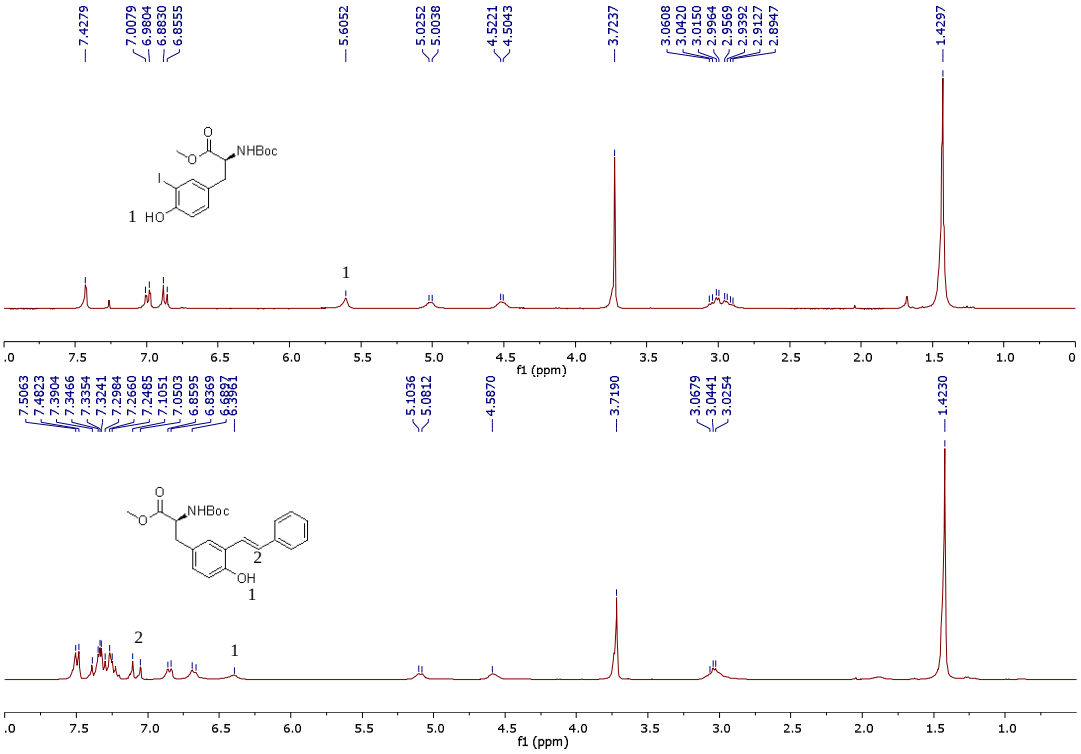



**Figura 20**. Espectros de RMN $^1$H 3-iodotirosina e **121a**.

Outra observação importante foi o surgimento do dupleto 7,10-7,05 *ppm* com constante de acoplamento de $J$ = 16,4 Hz, característico de compostos vinílicos com configuração *E*, no entanto, o segundo dupleto de mesma constante de acoplamento, foi sobreposto por sinais aromáticos, referentes à fenila do produto **121a** (Figura 20).

Todos os compostos derivados do núcleo estilbeno (**121a**, **121f**, **121g**, **121h**, **121j** e **121l**) apresentaram fluorescência quando expostos a luz ultravioleta (365 nm), nos incentivando explorar tais compostos como possíveis marcadores de células. Ensaios preliminares, em colaboração com o Instituto Butantã, foram realizados com os compostos dotados de fluorescência em diferentes culturas de células, tais como SK-MEL-28 (melanoma) e células de fungos (*Aspergillus fumigatus*).

Como observado na figura 21, o composto ou fluoróforo **121a** (azul) entrou seletivamente em células do tipo SK-MEL-28 e está alojado próximo ao núcleo (vermelho). Entretanto, experimentos adicionais, concebidos pela doutora Juliana Mozer (Instituto Butantã), indicaram que o composto **121a** não apresentou toxicidade para a linhagem de células cancerosas, não inibindo a proliferação das células.

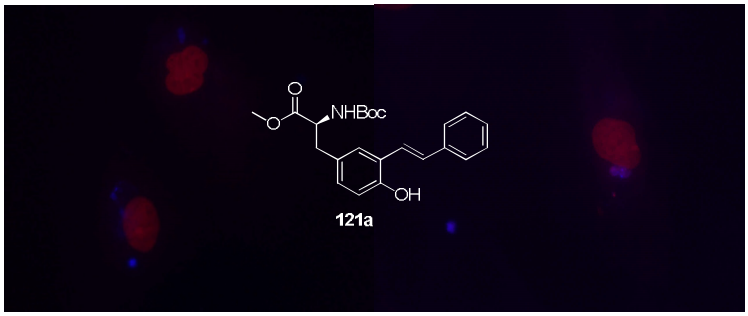



**Figura 21**. Células SK-MEL-28 incubada com o fluoróforo **121a**.

Quando submetidos a incubação com células do fungo *Aspergillus fumigatus*, os compostos **121f** e **121h** conseguiram entrar nas células como podemos observar na figura 22. Representado em vermelho estão os núcleos marcados como controle do experimento (Figura 22a), a coloração rosa na figura 22b se dá pela sobreposição do núcleo das células com o fluoróforo **121f**, bem como na figura 22c, onde ocorre a sobreposição do fluoróforo **121h** com os núcleos das células. Assim como nas células SK-Mel-28, os compostos **121f** e **121h** não apresentaram toxicidade para o fungo, dessa forma não houve alteração na proliferação das células.

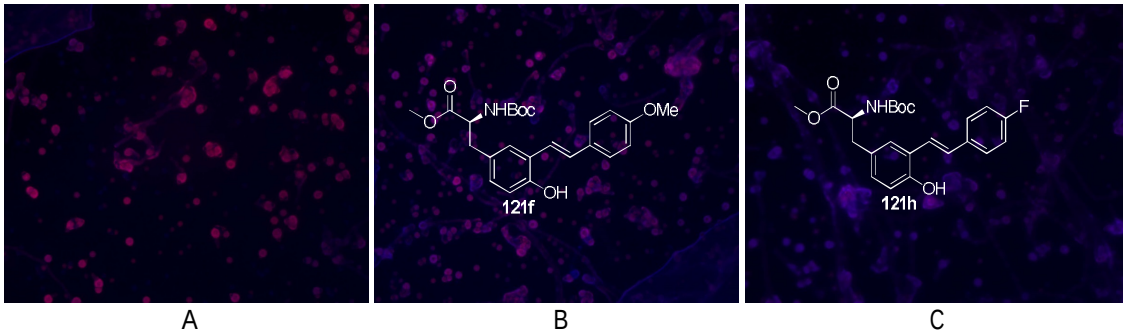



**Figura 22**. Células de *Aspergillus fumigatus* incubadas com os fluoróforos **121f** e **121h**.

Apesar de todos os fluoróforos (**121a**, **121f**, **121g**, **121h**, **121j** e **121l**) terem sido testados, apenas os derivados **121a**, **121f** e **121h** foram capazes de entrar com facilidade nas células estudadas. Embora os compostos não tenham apresentado toxicidade à linhagem de células SK-Mel-28 e de fungos *Aspergillus fumigatus*, entraram de forma seletiva e se alojaram próximo aos núcleos das respectivas células. Tais resultados representam aplicações promissoras a serem exploradas, visto que os derivados 3-viniltirosina, dotados de fluorescência, podem ser usados como possíveis carreadores de fármacos.

Além das aplicações biológicas, os produtos de acoplamento contidos no esquema 41, abrem um leque de possibilidades a serem exploradas sinteticamente, tais como formação de epóxidos, obtidos via oxidação da dupla ligação na presença de um peroxiácido, por exemplo; ciclização com a hidroxila fenólica presente no anel aromático da tirosina, levando a derivados benzofurânicos; a adição de halogênios na dupla ligação ou ainda a formação de quinolinas, via reação multicomponente de Povarov[102], envolvendo o composto 3-alqueniltirosina, um aldeído e uma amina, sendo a abordagem escolhida por nós.

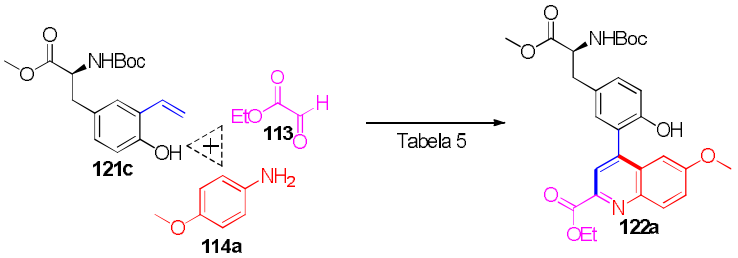
Fez-se necessário um estudo de otimização da reação, a fim de obter o produto com a melhor taxa de conversão, analisada em HPLC, no menor tempo reacional. A reação padrão consistiu em usarmos a 3-viniltirosina **121c**, o glioxalato de etila **113** e a *p*-anisidina **114a** e sulfato de magnésio ($MgSO_4$) como agente dessecante (Tabela 5).

Mantendo a acetonitrila como solvente padrão, diferentes triflatos metálicos foram usados como catalisadores, tal como $Zn(OTf)_2$ que levou ao produto com uma taxa de conversão de 64% (Tabela 5, entrada 1). Conversões próximas foram alcançadas quando usado $Cu(OTf)_2$ e $Sc(OTf)_3$, 91% e 92% respectivamente (Tabela 5, entradas 2 e 4).

[102] Glushkov, V. A.; Tolstikov, A. G. *Russ. Chem. Rev.* **2008**, *77*, 137-159.

Os triflatos de itérbio e de prata proporcionaram os produtos com a mesma taxa de conversão, 95% (Tabela 5, entradas 3 e 5). Para nossa surpresa, a ausência do ácido de Lewis também levou ao produto desejado, no entanto com uma taxa de conversão de 68% (Tabela 5, entrada 6). Quando usado o $BF_3 \cdot Et_2O$, como ácido de Lewis, o produto foi alcançado com uma taxa de conversão de 83%, por outro lado, quando usado o ácido tríflico, como ácido de Brønsted-Lowry, a quinolina **122a** não foi obtida (Tabela 5, entradas 7 e 8). Como fonte de paládio (II), o $Pd(OAc)_2$ levou ao produto em 47% de conversão (Tabela 5, entrada 9).

**Tabela 5**. Otimização da reação multicomponente de Povarov.[a]




| # | Catalisador | Temperatura | Solvente | Conversão[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $Zn(OTf)_2$ | 80 °C | ACN | 64 |
| 2 | $Cu(OTf)_2$ | 80 °C | ACN | 91 |
| 3 | $Yb(OTf)_3$ | 80 °C | ACN | 95 |
| 4 | $Sc(OTf)_3$ | 80 °C | ACN | 92 |
| 5 | AgOTf | 80 °C | ACN | 95 |
| 6 | - | 80 °C | ACN | 68 |
| 7 | $BF_3 \cdot Et_2O$ | 80 °C | ACN | 83 |
| 8 | Ácido tríflico | 80 °C | ACN | 0 |
| 9 | $Pd(OAc)_2$ | 80 °C | ACN | 47 |
| 10 | AgOTf | 40 °C | DCM | 84 |
| 11 | AgOTf | 110 °C | tolueno | 26 |
| 12 | AgOTf | 90 °C | ACN | 97[c] |

[a] Condições: 3-viniltirosina (0,1 mmol), *p*-anisidina (1 eq.), glioxalato de etila (1 eq.), catalisador (0,1 eq.), $MgSO_4$ (3 eq), ACN (1 mL), 80 °C, 15 horas. [b] Conversão calculada em HPLC. [c] 40 minutos em micro-ondas.

Como os catalisadores $Yb(OTf)_3$ e AgOTf levaram ao produto **122a** com a mesma taxa de conversão, optamos por usar em nossas reações o AgOTf, devido seu valor comercial e facilidade de obtenção frente ao Yb(OTf). Após escolha do catalisador, testamos a reação em diferentes solventes, DCM a 30 °C e tolueno a 110 °C, em ambos os casos observamos

formação do produto, no entanto em DCM a conversão do material de partida ao produto foi de 84% e em tolueno 26% (Tabela 5, entradas 10 e 11).

A substituição do sistema de aquecimento em banho de óleo por irradiação de micro-ondas (MO) a 90 °C, influenciou positivamente a taxa de conversão, o uso do micro-ondas como fonte alternativa de energia permitiu alcançarmos o produto **122a** com uma taxa de conversão de 97% em apenas 40 minutos, tornando essa condição a ideal para explorarmos a reação (Tabela 5, entrada 12).

Os produtos da reação de cicloadição apresentaram algumas características peculiares no espectro de RMN $^{1}$H, como exemplo, selecionamos o espectro do produto **122a** e comparamos com o espectro do material de partida **121c** (Figura 23). O sinal referente aos nove hidrogênios presentes na *t*-Bu do grupo amino protetor Boc, é apresentado normalmente como sendo um simpleto (1,41 ppm no espectro do material de partida **121c**), entretanto, no espectro atribuído ao produto **122a** aparece como um dupleto 1,41-1,47 *ppm*, com integral referente a nove hidrogênios, assim como o sinal atribuído aos três hidrogênios do éster metílico presente no produto **122a** (dupleto 3,73-3,65 *ppm*), com integral referente a três hidrogênios.

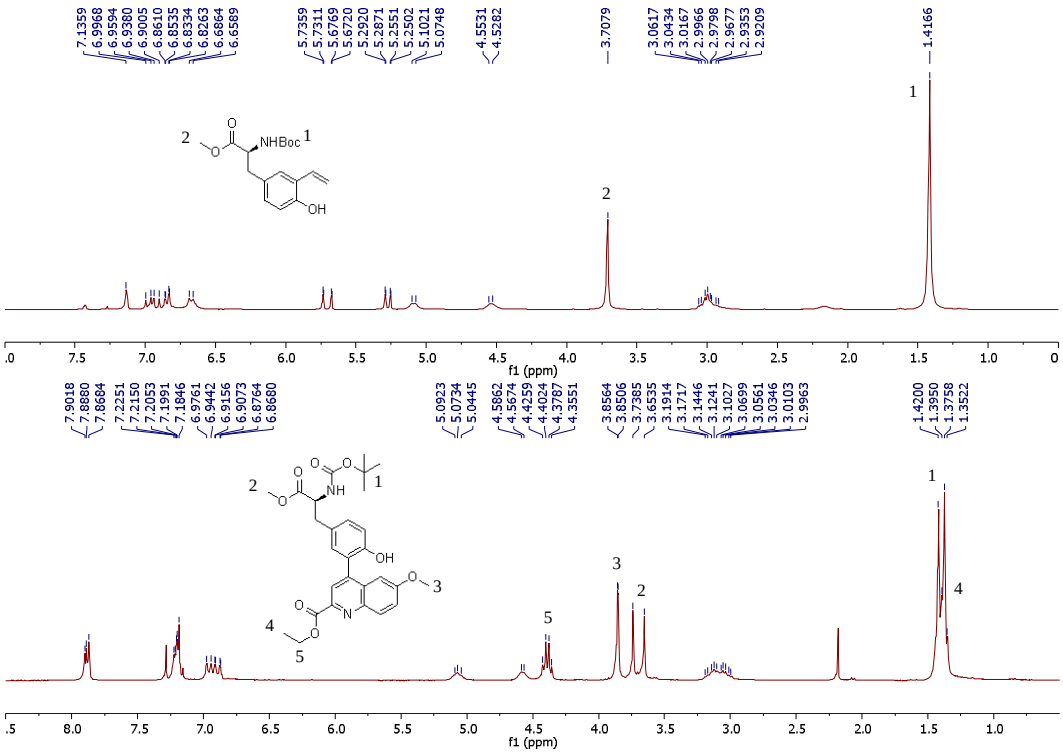
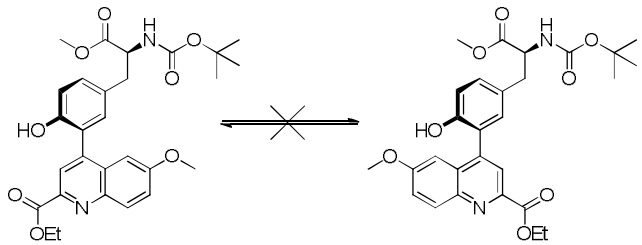



**Figura 23**. Espectros de RMN $^{1}$H da 3-viniltirosina **121c** e quinolina **122a**.

Em contrapartida, os sinais atribuídos ao núcleo quinolínico não foram duplicados, a exemplo podemos indicar os três hidrogênios atribuídos ao O-Me, proveniente da *p*-anisidina usada na reação de cicloadição, apresentado como sendo um simpleto em 3,85 *ppm* e o quarteto em 4,40 *ppm* referente aos hidrogênios metilênicos do éster etílico, provenientes do glioxalato de etila (Figura 23).

Acreditamos que a reação tenha levado a formação de atropoisômeros (eixo de quiralidade formada por sistemas $sp^2$-$sp^2$), devido a rotação restrita no eixo axial entre o anel fenólico e o anel quinolínico (Esquema 42), justificando a duplicidade de alguns sinais. Assim como observado em nossos experimentos, Bedford e colaboradores ao formar compostos biarílicos, com rotação axial possivelmente restringida pela presença de um grupo *t*-butila, também observaram a duplicidade de alguns sinais em RMN.[103]



**Esquema 42**. Rotação restrita no eixo axial da quinolina **122a**.

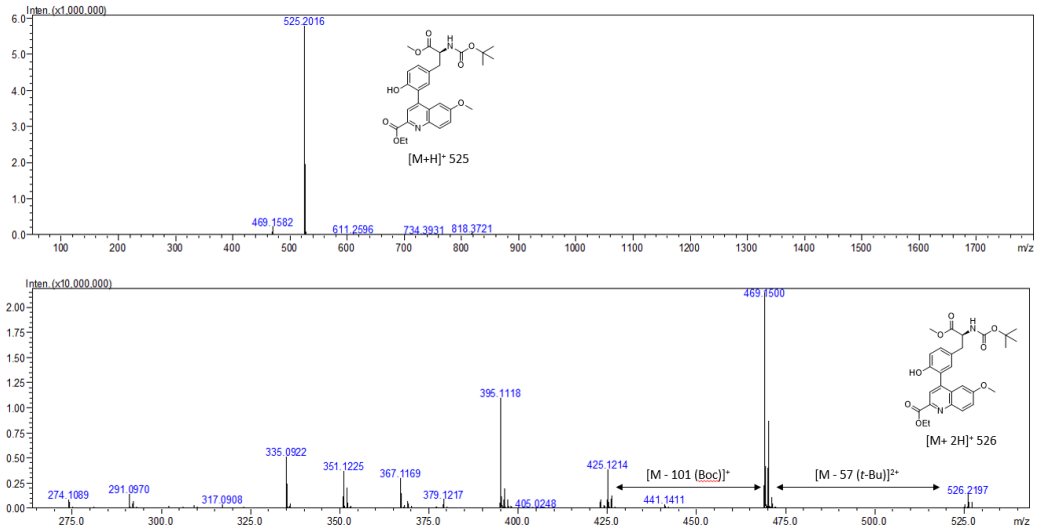



**Figura 24**. Espectro de HRMS/MS **122a**.

[103] Bedford e colaboradores, ver referência 21. Mais informações sobre atropoisomerismo podem ser consultadas no review publicado por Fraga *et al*. *Quim. Nova.* **2007**, *30*, 125-135.

Com base nos resultados de RMN e HRMS/MS, podemos confirmar a estrutura do produto **122a** da reação de Povarov, a massa calculada para o íon molecular protonado é de *m/z* 525, o que está de acordo com a massa encontrada, bem como as fragmentações do íon molecular no MS-MS mostrada na figura 24.

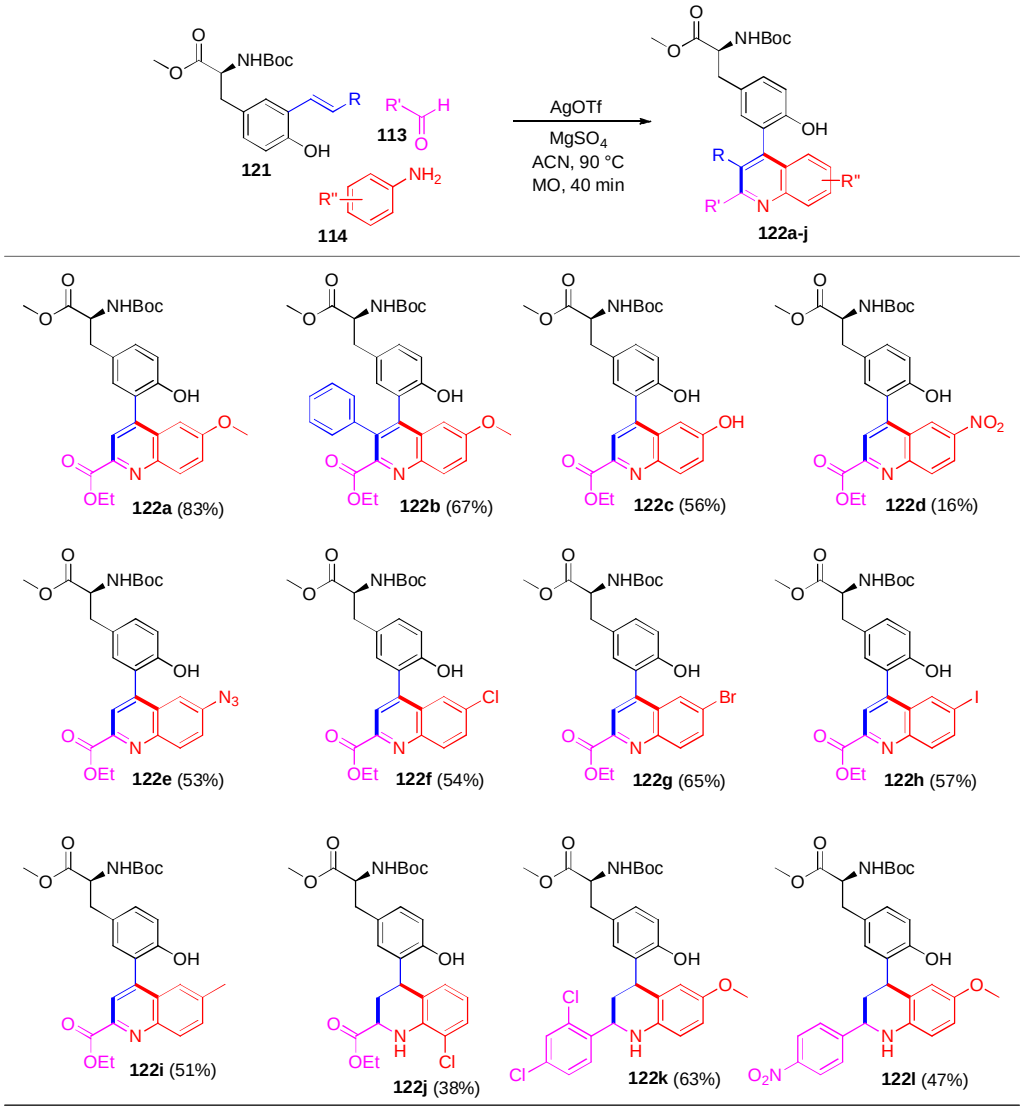
Com a melhor condição para a reação multicompenente de Povarov em mãos, bem como a caracterização do produto **122a**, inciamos a obtenção de diferentes núcleos quinolínicos a partir da 3-viniltirosina **121c**, como mostrado no esquema 43. A quinolina **122a** foi isolada após 40 minutos de reação, sob irradiação de micro-ondas a 90 °C, em 83% de rendimento, mesmo com uma taxa de conversão chegando a 97%. A obtenção do produto **122b** em 67% de rendimento isolado mostra que a reação não é limitada ao uso de alquenos terminais, derivados do estilbeno também podem ser usados como substratos. Quando substituimos a *p*-anisidina por 4-aminofenol alcançamos o produto **122c** em 56% de rendimento.

A anilina contendo o grupo $NO_2$, atuando como retirador de elétrons, forneceu o produto quinolínico **122d** em apenas 16% de rendimento, o rendimento neste caso esta diretamente relacionado à baixa taxa de conversão da reação, mesmo mantendo a reação por 4 horas em micro-ondas, o consumo do material de partida (3-viniltirosina) não passou dos 42%, ao final da reação a 4-nitroanilina não reagida foi detectada em CCD, é possível que a etapa de formação da imina, reação entre o glioxalato de etila e a anilina, não tenha sido favorecida nas condições empregadas (Esquema 43).

A 4-azidoanilina forneceu o produto de cicloadição com um rendimento moderado de 53%. Anilinas constituídas por halogênios ligados na posição *para* do anel aromático foram usadas, a quinolina **122f** resultante da reação com a 4-cloroanilina foi isolada em 54% de rendimento, o maior rendimento alcançado com a série de anilinas halogenadas foi proveniente da anilina substituída com bromo, que forneceu o produto **122g** em 65% e a 4-iodoanilina que foi responsável por fornecer a quinolina **122h** em 57% de rendimento. Rendimento próximo foi observado para a quinolina **122i**, proveninente da reação com a 4-toluilanilina, 51%. (Esquema 43).

A reação de Povarov funcionou bem quando usamos anilinas substituidas em *para*, entretanto, anilinas com substituíntes em *meta*, não levaram ao produto desejado, sendo o material de partida recuperado. Para nossa surpresa a 2-cloroanilina levou a formação da tetrahidroquinolina **122j** em 38% de rendimento, mesmo após 4 horas de irradiação em micro-ondas o produto aromático não foi formado. Resultados inesperados também foram alcançados quando substituímos o glioxalato de etila (fonte de aldeído) por 1,4-

diclorobenzaldeído ou 4-nitrobenzaldeído, somente as tetraidroquinolinas **122k** e **122l** foram obtidas em 63% e 47% de rendimento respectivamente (Esquema 43).

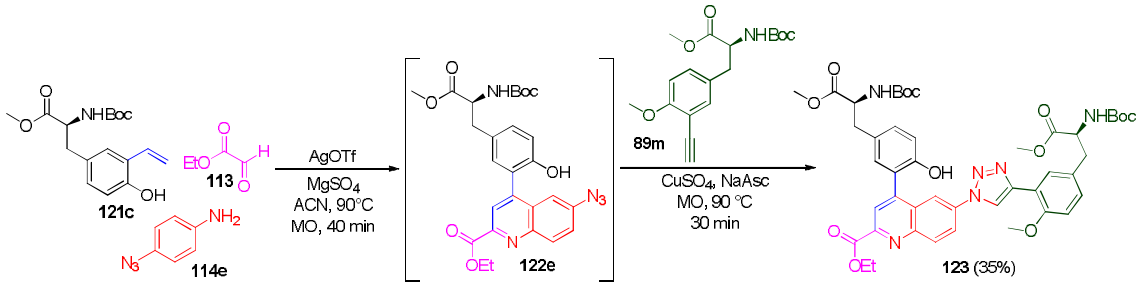



Rendimento atribuído aos produtos isolados.

**Esquema 43**. Reação de cicloadição [4+2] Povarov.

A fim de mostrar a versatilidade da metodologia desenvolvida, a quinolina **122e**, dotada do grupo azida, foi formada em micro-ondas com catálise de triflato de prata, após os 40 minutos necessários para a reação completa de Povarov, fizemos a adição da 3-alquiniltirosina **89m** à mistura reacional, seguido de sulfato de cobre e ascorbato de sódio. O *vial* contendo a mistura resultante foi selado novamente e exposto por mais 30 minutos sob irradiação de

micro-ondas. Tal procedimento foi capaz de nos fornecer o produto triazólico **123** em 35% de rendimento global (Esquema 44).

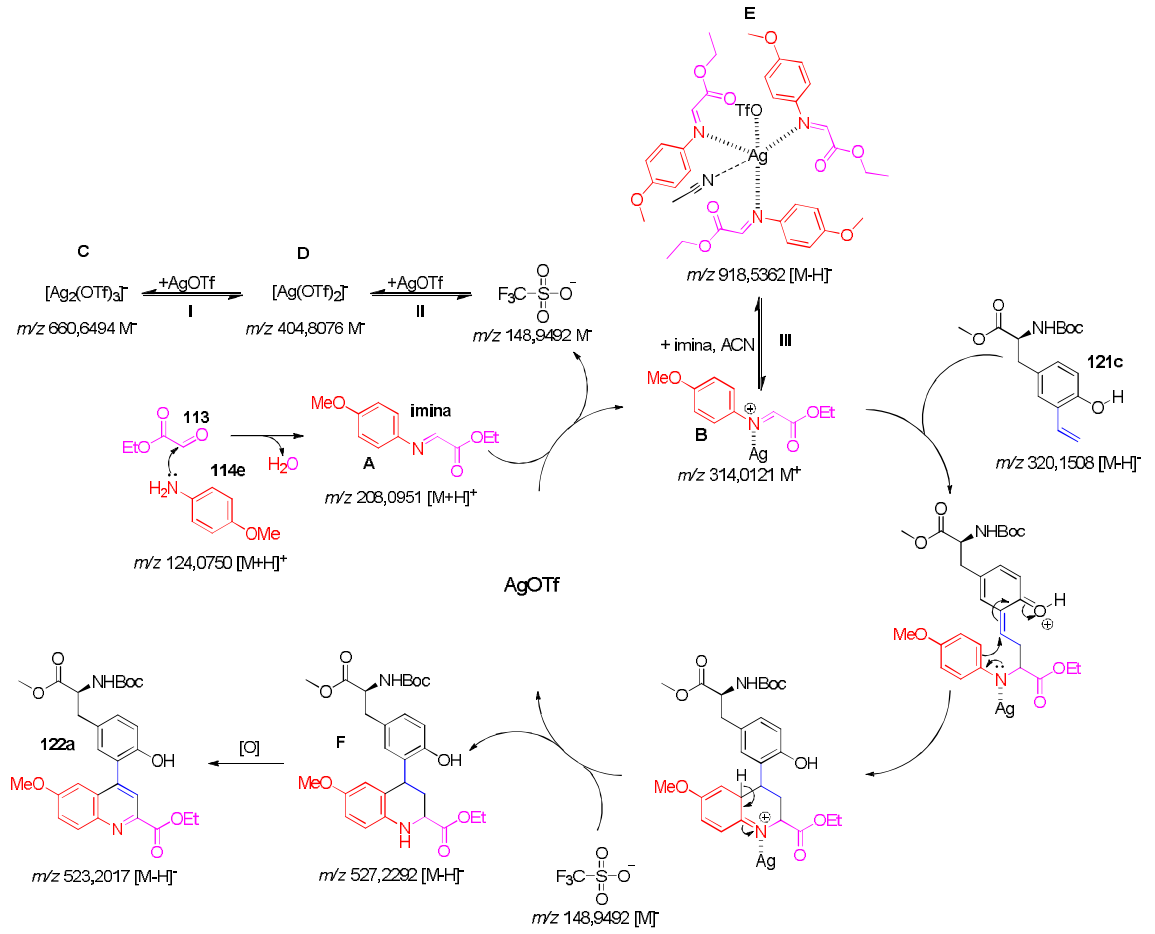



**Esquema 44**. Síntese sequencial do triazol **123**.

Com o intuito de agregarmos mais informação ao trabalho, uma proposta mecanistica foi confeccionada com base em resultados fornecidos por espectrometria de massas de alta resolução (Esquema 45). Os experimentos consistiram em coletarmos alíquotas da reação em determinados momentos e injetá-las no massas, obtendo assim espectros de possíveis intermediários. Os experimentos foram realizados em parceria com o Dr. Daniel Carvalho Pimenta (Instituto Butantã).

Na reaçao de Povarov, acreditamos que o metal (prata) atue como ácido de Lewis (LA), catalisando a reação entre a imina e a 3-viniltirosina **121c**. Supomos que a reação de Povarov inicia-se com a formação da imina **A** *in situ*, via reação de condensação entre a anilina **114** e o glioxalato de etila **113**, eliminando um equivalente de $H_2O$, que na sequência reage com o AgOTf, levando ao complexo imina/prata(I) **B** (*m/z* 314,0121 detectado no massas). Assim como o complexo **B**, detectamos no massas uma série de outros complexos contendo a prata. A existência dos complexos **C** $[Ag_2(OTf)_3]^-$ (*m/z* 660,6494) e **D** $[Ag(OTf)_2]^-$ (*m/z* 404,8076) nos leva a suspeitar que tais complexos podem ser formados por associação, envolvendo o complexo inicial de AgOTf. Além disso, o complexo **E** (*mz* 918,5362) detectado, sugere que tanto a imina **A** quanto o solvente ACN, podem atuar como ligantes no centro metálico (Esquema 45).

Acreditamos que o produto de ciclização **F** (*m/z* 527,2292) seja obtido após a regeneração do AgOTf, que retorna ao ciclo catalítico. Seguido da oxidação espontânea da hidroquinolina **F** ao produto **122a** (*m/z* 523,2017) detectado com o espetrômetro de massas em modo negativo de análise (Esquema 45).




**Esquema 45**. Mecanismo proposto para a reação de Povarov.

A fim de refinar a proposta mecanística, combinamos os resultados obtidos por HRMS com estudos computacionais, baseados no método de teoria da densidade funcional (DFT), em colaboração com o professor Dr. Ataualpa A. C. Braga (Instituto de Química da Universidade de São Paulo). Dessa forma, foi construído um perfil energético (Figura 25) de acordo com o mecanismo mostrado no esquema 45, para tanto o complexo de prata intermediário **B** foi usado como ponto de partida.

A dissociação do $^{-}$OTf a partir do complexo neutro de AgOTf (Figura 25, **I1**) é endotérmica em 13,5 kcal/mol, sugerindo uma forte interação entre o ânion $^{-}$OTf e a prata. No entanto, a reação de cicloadição de Povarov inicia-se com o ataque nucleofílico da 3-alqueniltirosina **121c** ao carbono eletrofílico da imina, presente no complexo **B**, essa etapa ocorre como um único processo de cicloadição [4+2], associado ao estado de transição **TS1** (Figura 26) com 10,6 kcal/mol acima dos materiais de partida, a qual leva a formação do **I3** (-6,5 kcal/mol).

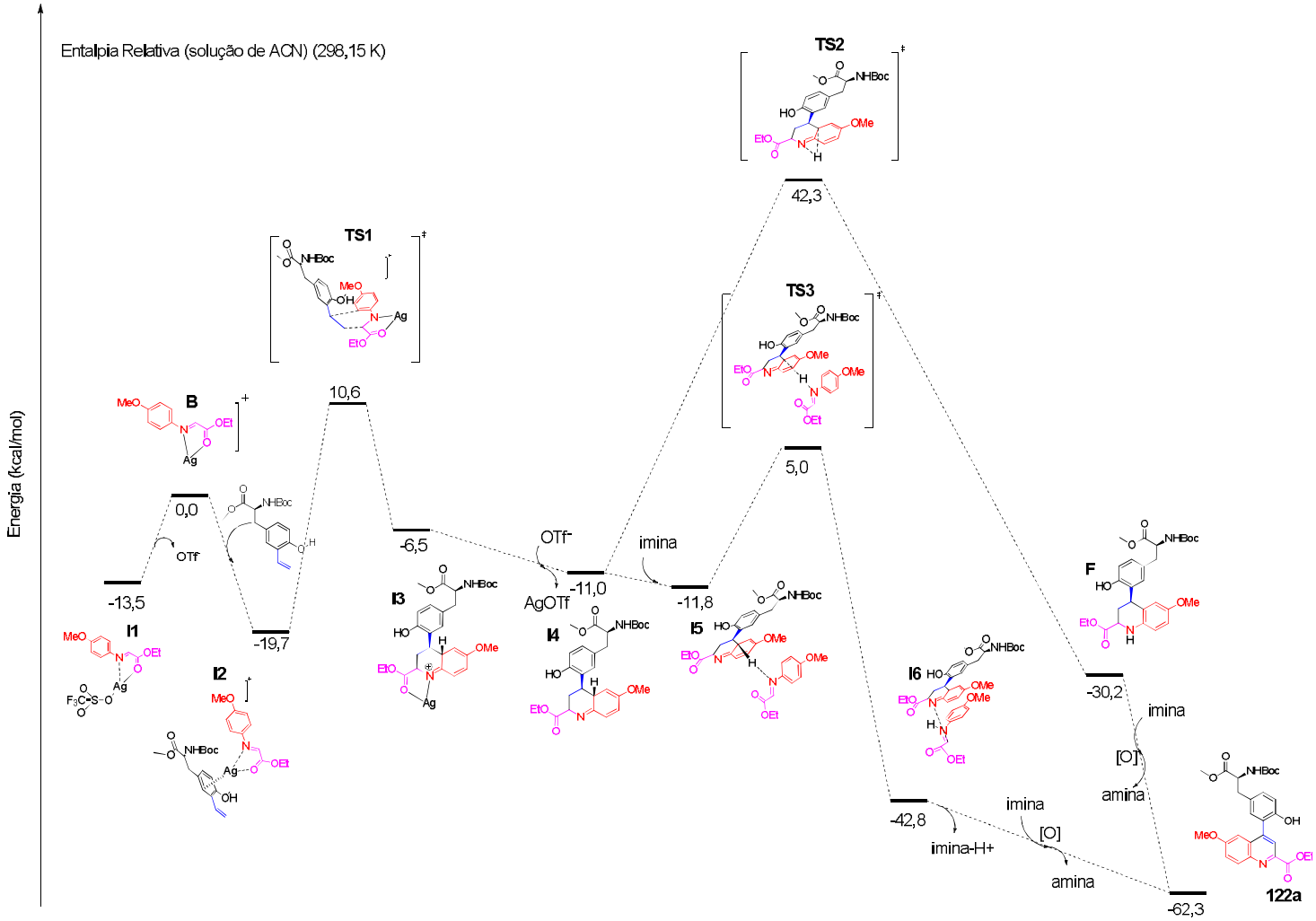



**Figura 25**. Perfil energético para a reação de Povarov.

O estado de transição **TS1** (Figura 26), mostra o comprimento da ligação C-C sendo formada entre o carbono terminal do alqueno e o carbono eletrofílico da imina, 1,87 (Å). A formação da segunda ligação C-C, que ocorre na sequencia com uma distancia maior, 2,85 Å, indicando um grau de assincronismo em relação à reação de cicloadição [4+2]. O intermediário **I3** é convertido ao intermediário **I4** de forma concomitante à regeneração do catalisador AgOTf, nessa etapa foi observado um decréscimo de energia em 4,5 kcal/mol, sugerindo que o mecanismo seja plausível por essa via (Figura 25).

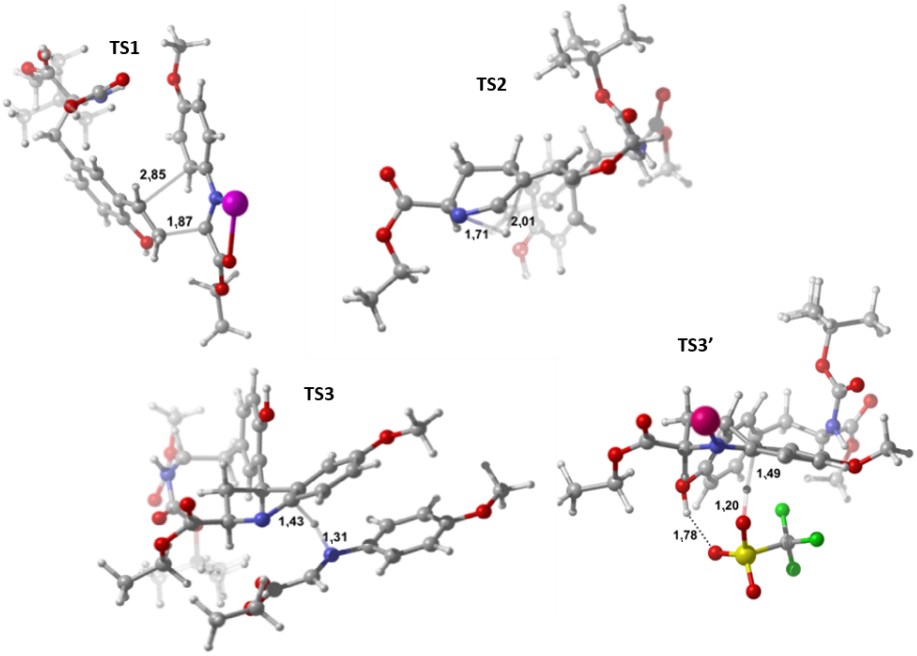



**Figura 26**. Estados de transição otimizados para a reação de Povarov.

A segunda etapa da reação envolve a transferência 1,3 de hidrogênio, a qual permite a conversão do intermediário **I4** à hidroquinolina **F**. No entanto, uma energia de ativação de 53,3 kcal/mol foi calculada para o processo, representando um caminho bastante improvável, talvez essa alta energia de ativação seja decorrente da formação de um estado de transição **TS2**, no qual há a formação de um anel de quatro membros tensionado (Figura 26, **TS2**). Como alternativa, um mecanismo de transferência 1,3 de hidrogênio catalisado pela imina, envolvendo processo ácido/base, é proposto e plausível com as espécies formadas durante o ciclo reacional. O estado de transição quase linear **TS3**, correspondente à abstração do hidrogênio pela imina, reduziu a energia de ativação de 53,3 kcal/mol no **TS2** para 16,8 kcal/mol em **TS3**.

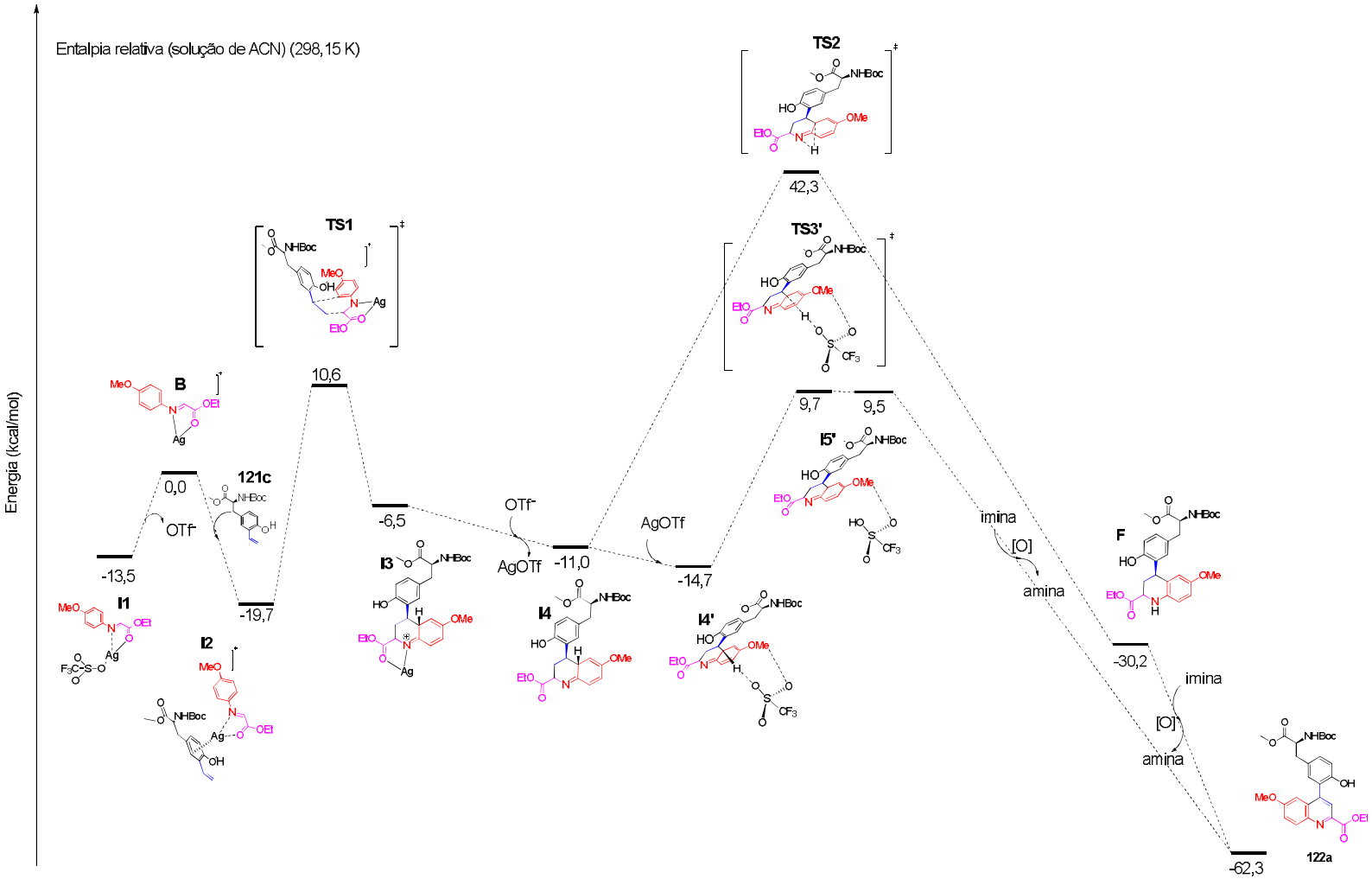



**Figura 27**. Perfil energético para a reação de Povarov, ⁻OTf usado na desprotonação.

O processo de desprotonação catalisado por $^{-}$OTf também foi calculado, entretanto, a energia de ativação requerida para o processo é maior que a calculada no processo em que a imina catalisa a desprotonação, sendo termodinamicamente desfavorável (Figura 26 **TS3'** e Figura 27).

A etapa seguinte do processo, compreendeu em investigarmos a transferência do próton do ácido conjugado ao átomo de nitrogênio do cicloaduto, formando assim a hidroquinolina **F**. Embora não tenhamos encontrado o estado de transição relacionado a esse processo, Domingo e colaboradores[104] sugeriram que nesse caso, o processo ácido/base em acetonitrila, não possui uma barreira energética calculável.

Finalmente, a última etapa do mecanismo de Povarov envolve a conversão da hidroquinolina **F** ao produto aromático **122a**. Apesar da oxidação de hidroquinolinas às correspondentes quinolinas aromáticas ser descrita,[97] como sendo um processo espontâneo em acetonitrila, os cálculos obtidos por nós mostraram que o processo oxidativo promovido pela imina é extremamente exotérmico, uma diferença energética de 32,3 kcal/mol entre a hidroquinolina **F** e o produto **122a** (Figura 27) foi encontrada, entretanto, o mecanismo envolvendo a etapa de oxidação permanece incerto.

[104] Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Sáez, J. A.; Mekelleche, S. M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 25268-25278.

### 3.4.3. Conclusão

O acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura entre a 3-iodotirosina e derivados vinílicos de boro, explorado na seção, nos forneceu uma quimioteca composta por doze derivados 3-viniltirosinas em bons rendimentos. Dentre os quais, selecionamos aqueles dotados de fluorescência para testes biológicos, apesar dos resultados negativos de toxicidade frente à células SK-Mel-28 e de fungos *Aspergillus fumigatus*, os compostos entraram facilmente nas células e se alojaram próximo ao núcleo celular, abrindo um horizonte a ser explorado, já que os fluoróforos encontrados podem atuar como possíveis carreadores de fármacos.

Além de atuarem como potenciais marcadores de células ou carreadores de fármacos, os compostos fornecidos pela reação de Suzuki-Miyaura, mostraram ser intermediários chave na síntese de quinolinas e tetraidroquinolinas, via reação multicomponente de Povarov, catalisada por prata e sob irradiação de micro-ondas em apenas 40 minutos.

Baseados em intermediários reacionais observados em HRMS e suportados por estudos computacionais de DFT, fomos capazes de propor uma rota mecanística para a reação de cicloadição [4+2] de Povarov. As tirosinas funcionalizadas com alquenos ou ainda com quinolinas, representam uma abordagem sem precedentes, que pode levar à síntese de aminoácidos modificados estruturalmente com importantes aplicações biológicas.

Os resultados alcançados na seção 3.3 geraram uma publicação no Asian Journal of Organic Chemistry em 2017:

ACES Asian Chemical Editorial Society
DOI: 10.1002/ajoc.201700154
ASIAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY
Full Paper

Functionalized Quinoline Synthesis

**3-Alkenyltyrosines Accessed by Suzuki–Miyaura Coupling: A Key Intermediate in the Synthesis and Mechanistic Study of Povarov Multicomponent Reactions**

Stanley N. S. Vasconcelos,[a] Vitor H. Menezes da Silva,[b] Ataualpa A. C. Braga,[b] Anwar Shamim,[b] Frederico B. Souza,[a] Daniel C. Pimenta,[c] and Hélio A. Stefani*[a]

**Abstract:** 3-Vinyl and 3-stilbenyl tyrosine derivatives, accessed by the Suzuki–Miyaura coupling reaction in good yields, are presented. These synthetic olefins then provided a fast and effective synthesis of functionalized quinolines by a silver-catalyzed, microwave-mediated Povarov reaction in just 40 min. In addition, we demonstrate a tandem one-pot microwave-mediated Povarov–CuAAC (copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition) synthesis to provide a 1,2,3-triazole ring with 35% overall yield. We propose a Povarov/aromatization mechanism, based on high-resolution mass spectrometry experiments, combined with computational studies based on density functional theory (DFT) methods.

## 3.5. Dipeptídeos, da Fluorescência à Atividade Antileucêmica

### 3.5.1. Aspectos gerais

Ao ser irradiada, uma molécula pode sofrer uma transição eletrônica do estado fundamental para um estado eletronicamente excitado, resultando na promoção de elétron de um orbital ocupado para um orbital desocupado de maior energia. Uma vez no estado eletronicamente excitado, a energia absorvida deve ser, de alguma forma, liberada ou consumida e pode ocorrer através de duas formas: fluorescência ou fosforescência.

Espectros de fluorescência são geralmente apresentados como espectro de emissão. Um espectro de emissão é uma curva de intensidade de fluorescência (I) *versus* comprimento de onda ($\lambda$) em nanômetros ou número de onda ($cm^{-1}$). O comportamento do espectro de emissão é altamente sensível a estrutura química dos fluoróforos e à polaridade do solvente de escolha no qual estão dissolvidos.

O rendimento quântico de fluorescência ($\Phi_f$) é uma das características mais importantes de um fluoróforo, o qual define, o quanto um composto é fluorescente. Por definição, o rendimento quântico de fluorescência é a razão entre o número de fótons emitidos pelo número de fótons absorvidos. Uma das formas de determinar o $\Phi_f$ é utilizando um padrão secundário, de rendimento quântico conhecido, como por exemplo o sulfato de quinino. É importante que o padrão tenha propriedades de absorção e emissão similares às da amostra.[105]

Aminoácidos aromáticos, tais como o triptofano, fenilalanina e tirosina, são naturalmente dotados de fluorescência, embora detenham rendimentos quânticos de fluorescência considerados baixos, são frequentemente usados como blocos construtores na síntese de sondas fluorescentes. A tirosina, em particular, devido a presença do anel fenólico, é sensível à polaridade do meio, as propriedades fotofísicas nesse caso, sofre influência direta do pH. A desprotonação da hidroxila fenólica da tirosina, leva a um deslocamento batocrômico do máximo de emissão de 310 nm para aproximadamente 340 nm.[106]

Isolado em 1962,[107] a proteína verde fluorescente, comumente chamada de GFP, é um cromóforo de ocorrência natural na água viva *Aequorea victoria*. O uso do GFP se tornou uma das ferramentas mais importantes na biologia moderna, tanto que os pesquisadores

---

[105] Principles and Applications of Fluorescence Spectroscopy; Albani, J. R., Ed.; Blackwell Publishing: Malásia, 2007; Principles of Fluorescence Spectroscopy; Lakowicz, J. R., Ed.; Springer: Singapura, 2006; Síntese de 4-cloro-1-hidroxinaftaleno-2-oxazolinas a partir do ácido 1-hidroxi-2-naftóico: ciclização e halogenação *one-pot* empregando cloreto de tionila; Barbeiro, C. S., Dissertação de mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2017.
[106] Munishkina, L. A.; Fink, A. L. *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **2007**, *1768*, 1862-1885.
[107] Shimomura, O.; Johnson, F. H.; Saiga, Y. *J. Cell. Comp. Physiol.* **1962**, *59*, 223-229.

Osamu Shimomura, Martin Chalfie e Roger Tsien foram laureados com o prêmio Nobel de química em 2008, pela descoberta, desenvolvimento de estudos e aplicações do GFP. Apesar do GFP ser estruturalmente composto por 238 aminoácidos, o cromóforo responsável pela fluorescência compreende em um resíduo de apenas três aminoácidos, Ser-Tyr-Gly, sendo a tirosina o aminoácido central (Figura 28, **124a**).[108]

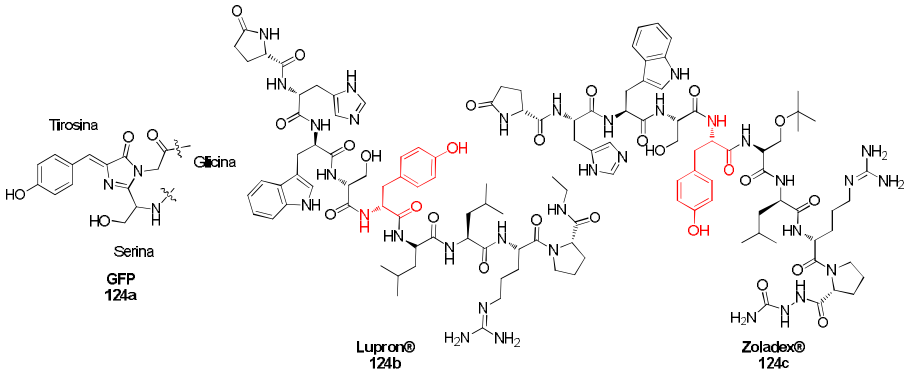



**Figura 28**. Cromóforo responsável pela fluorescência no GFP.

A presença da tirosina em peptídeos não está limitada à fluorescência. O uso de peptídeos como agentes terapêuticos no tratamento de câncer, diabetes e doenças cardiovasculares, tem alavancado o mercado de fármacos nos últimos anos, por exemplo o dipeptídeo Val-Tyr, isolado do músculo da sardinha, foi estudado como sendo um regulador da pressão sanguínea e é atualmente comercializado com o nome Valtyron® para uso no tratamento da hipertensão.[109] Dos quatro medicamentos peptídicos disponíveis no mercado cujas vendas ultrapassam 1 bilhão de dólares anualmente, três são usados no tratamento de câncer e dois deles possuem a tirosina como aminoácido central, o Leoprolide, comercializado como Lupron® **124b** e o Goserelina comercializado como Zoladex® **124c**.[110]

Como evidenciado na seção 3.3 da presente tese, tanto o dipeptídeo Tyr-Tyr **84** funcionalizado via reação de Suzuki-Miyaura quanto o 3-triazoliltirosina **91a**, apresentaram atividade citotóxica seletiva frente a linhagem de células SK-Mel-28, enquanto que para a linhagem de células não tumorais HUVEC apresentaram pouca ou nenhuma citotoxicidade.

Dessa forma, apresentamos a síntese e funcionalização de dipeptídeos Tyr-Tyr a fim de calcular a fluorescência dos derivados dotados do núcleo estilbeno como fluoróforos e separadamente, investigar uma possível atividade citotóxica dos dipeptídeos frente a linhagem de células Jurkat-E6 (leucemia) e HaCaT (células sadias).

[108] Sinkeldam, R. W.; Greco, N. J.; Tor, Y. *Chem. Rev.* **2010,** *110*, 2579-2619.
[109] Osajima, K.; Ninomiya, T.; Harwood, M.; Danielewska-Nikiel, B. *Int. J. Toxicol.* **2009**, *28*, 34-356.
[110] Thundimadathil, J. *J. Amino Acids* **2012**, 967347.

### 3.5.2. Discussão dos resultados

Para o desenvolvimento de nossos estudos, fizemos o uso de dois dipeptídeos Tyr-Tyr distintos. O dipeptídeo **127** foi sintetizado em 57% de rendimento via ligação peptídica entre o cloridrato da 3-iodotirosina **74**, na forma de éster e a *N*-Boc-tirosina **126**. Enquanto que a síntese do dipeptídeo **128** envolveu o uso da 3-triazoliltirosina **125**, obtida com o ácido carboxílico livre em 92% de rendimento após hidrólise alcalina[111] da 3-triazoliltirosina **91j**, abordado na seção 3.2, seguido da ligação peptídica com a tirosina **92** em 68% de rendimento. Em ambas ligações peptídicas fizemos o uso de 1,2 equivalentes de EDC e HOBt em DCM, sob irradiação de ultrassom.

Os procedimentos para ligações peptídicas, descrito na literatura fazem uso de agitação magnética convencional, os quais levam aos produtos em aproximadamente 15 horas de reação ou mais, assim como evidenciado na formação dos peptídeos descritos na seção 3.1 e 3.2. Ao adaptarmos as condições reacionais para o banho de ultrassom, os dipeptídeos **127** e **128** foram obtidos em apenas 2 horas de reação (Esquema 46).

Com o dipeptídeo **127** em mãos, testamos três diferentes sais de organotrifluoroboratos de potássio, frente ao acoplamento de Suzuki-Miyaura, para tanto $Pd(OAc)_2$ foi usado como catalisador em 10 mol%, 1 equivalente de $Cs_2CO_3$ foi usado como base e MeOH como solvente a 60 °C, condições otimizadas na seção 3.1,[101] condições que levaram ao dipeptídeo **129a** em 87% de rendimento, após reação com o *trans*-estiriltrifluoroborato de potássio. O primeiro dipeptídeo da nossa série apresentou fluorescência quando exposto à luz no comprimento de onda de 365 nm (Figura 29) (Esquema 46, **129a**).

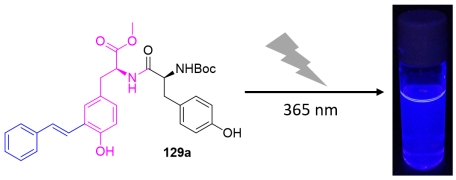
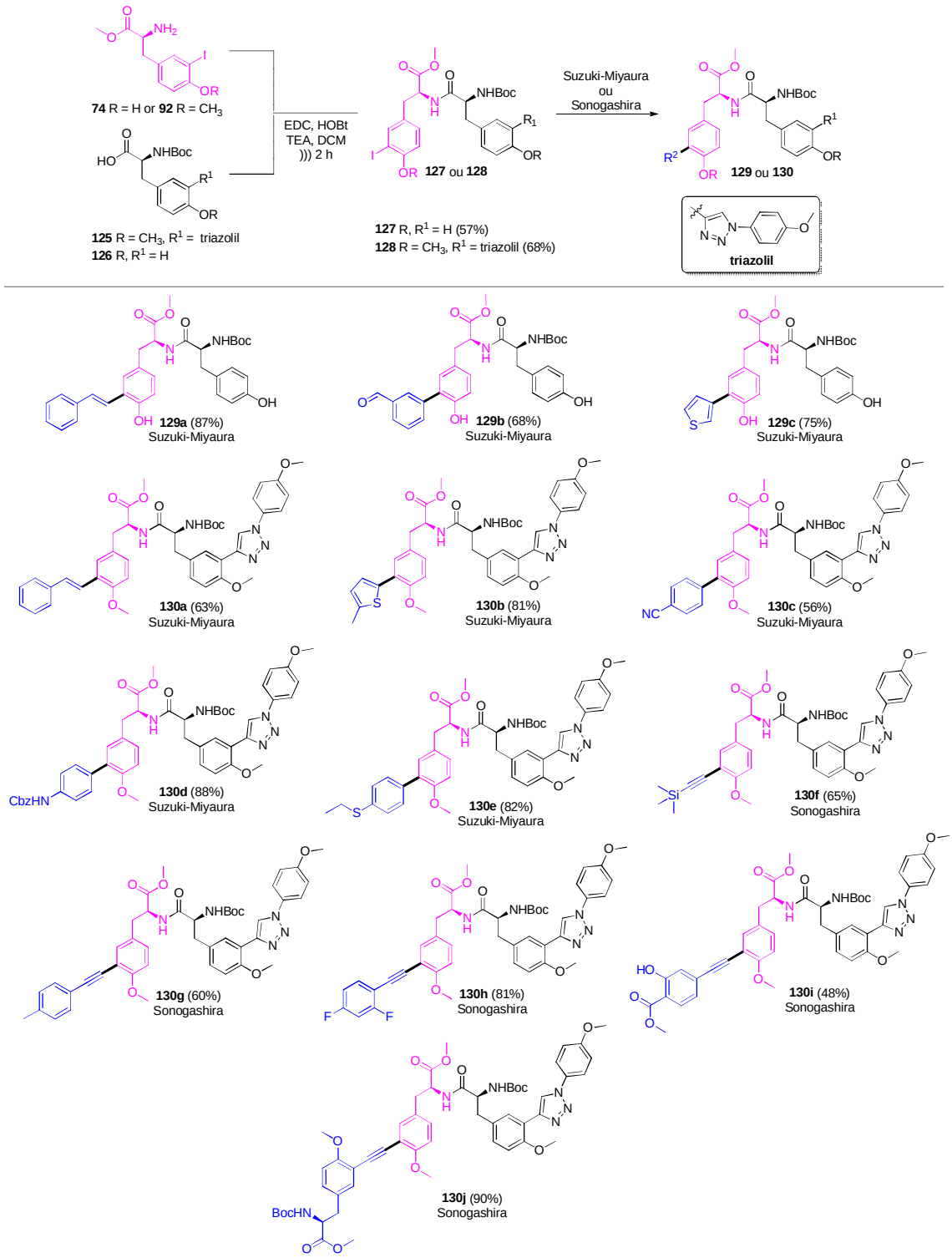



**Figura 29**. Fluorescência do dipeptídeo **129a**.

O uso do aldeído contido no sal de boro levou a um decréscimo no rendimento do produto, o dipeptídeo **129b** foi isolado em 68% de rendimento enquanto o tiofeniltrifluoroborato de potássio forneceu o dipeptídeo **129c** em 75% de rendimento.

[111] Liu, N-N.: Zhao, S-M.; Zhao, J-F.; Zeng, G-Z.; Tan, N-H.; Liu, J-P. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6630-6640.




Rendimento referente aos produtos isolados.

**Esquema 46**. Funcionalização dos dipeptídeos **127** e **128**.

Assim como o dipeptídeo **127** forneceu produtos funcionalizados, provenientes do acoplamento de Suzuki-Miyaura, investigamos a mesma reatividade para o dipeptídeo **128**.

Dotado de um núcleo triazólico como cadeia lateral, o dipeptídeo **128** foi primeiramente funcionalizado com diferentes sais de organotrifluoroboratos de potássio, dessa forma o dipeptídeo **130a**, contendo um derivado estilbeno, possivelmente dotado de fluorescência, foi sintetizado em 63% de rendimento.

A reação de acoplamento com diferentes ariltrifluoroboratos de potássio apresentou sensibilidade à presença de grupos doadores ou retiradores de elétrons nos sais de boro. Quando usado o sal de boro com o derivado tiofeno, o dipeptídeo **130b** foi isolado em 81%. Rendimentos superiores foram alcançados quando usado sais de boro substituídos em *para* com -SEt e -NHCBz, os dipeptídeos resultantes **130e** e **130d** foram obtidos em 82% e 88% de rendimento respectivamente. Por outro lado, o dipeptídeo **130c**, contendo o substituinte ciano na posição *para*, foi alcançado em 56%, o menor rendimento da série (Esquema 46).

Fazendo uso de $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ como catalisador e CuI como co-catalisador, condições otimizadas na seção 3.2,[112] o dipeptídeo **128** atuou como um bom substrato na obtenção de dipeptídeos alquinílicos, via reação de Sonogashira. O dipeptídeo **130f** pôde ser alcançado em 65% de rendimento, levando a um produto passível de novas funcionalizações, visto que o grupo TMS pode ser removido dando origem a um alquino terminal.

Alquino substituído com *p*-toluil levou ao dipeptídeo **130g** em 60%, por outro lado, o alquino contendo átomos de flúor ligados na posição 2 e 4 do anel aromático, forneceu o produto desejado **130h** em 81% de rendimento, comportamento contrário ao observado nas reações de Suzuki-Miyaura. O dipeptídeo **130j**, composto por três aminoácidos tirosina, foi obtido em 90% de rendimento após reação com a 3-alquiniltirosina **89m**, bem como o alquino derivado do éster salicílico, responsável por fornecer o dipeptídeo **130i** em 48% de rendimento (Esquema 46). Tais resultados indicam a possibilidade de alcançarmos produtos de acoplamento ainda mais complexos, apenas modulando a fonte de alquino.

A etapa seguinte do trabalho consistiu em explorarmos as propriedades fotofísicas dos dipeptídeos contendo derivados estilbeno. Dessa forma, selecionamos os dipeptídeos **129a** e **130a**, que apresentaram fluorescência quando expostos a luz no comprimento de onda de 365 nm. As análises fotofísicas apresentadas na seção foram obtidas em colaboração com o grupo de pesquisa do professor Dr. Erick Leite Bastos, Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

Os espectros de absorção e fluorescência dos compostos **129a** e **130a** foram adquiridos a temperatura ambiente em THF, ACN e MeOH. Ambos os dipeptídeos apresentaram o

[112] Vasconcelos, S. N. S.; Shamim, A.; Ali, B.; de Oliveira, I. M.; Stefani, H. A. *Mol. Divers.* **2016**, *20*, 469-481.

máximo de absorção em ~290 nm e ~330 nm (Figura 30). A banda centrada em ~290 nm não sofreu influência da polaridade do solvente, por outro lado, a banda em ~330 nm para THF apresenta um pequeno deslocamento com o aumento da polaridade dos solventes (ACN e MeOH).

Os espectros de fluorescência das soluções dos dipeptídeos **129a** e **130a** em THF, ACN ou MeOH são similares e não dependem da polaridade do meio (Figura 30). Acreditamos que esta ausência de solvatocromismo pode estar relacionada com o efeito do núcleo peptídico na polaridade local, uma vez que estilbenos substituídos com grupos doadores de elétrons mostram ser sensíveis ao solvatocromismo.[113]

A similaridade dos espectros de absorção e fluorescência dos dipeptídeos **129a** e **130a**, sugerem que a fluorescência de ambos compostos seja resultante da porção estilbeno (Figura 30), o núcleo triazólico presente no dipeptídeo **130a** tem um efeito mínimo na fluorescência.

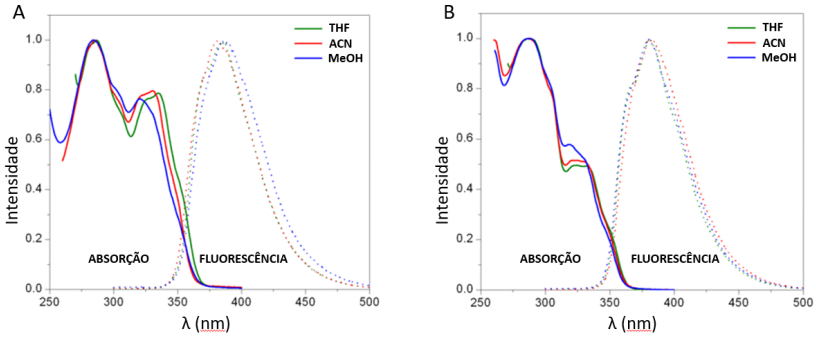



**Figura 30**. Espectros de absorção e fluorescência dos dipeptídeos **129a** (A) e **130a** (B).

O dipeptídeo **129a** apresentou um alto rendimento quântico de fluorescência. Como observado o rendimento quântico sofreu influência da polaridade do solvente, 17% encontrado em metanol, 23% em acetonitrila e 25% em THF (Tabela 6), esses valores estão acima dos encontrados na literatura para núcleos *p*-hidroxiestilbenos (~5%), no entanto, estão abaixo dos valores encontrados para núcleos *m*-hidroxiestilbenos (~92%),[113] infelizmente não encontramos valores de referência para núcleos *o*-hidroxiestilbeno. Diferentemente do dipeptídeo **129a**, os rendimentos quânticos de fluorescência observados para o dipeptídeo **130a** não sofreram grandes variações, possivelmente pela presença da metila usada como

[113] Lewis, F. D.; Crompton, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4044-4045; Lewis, F. D.; Kalgutkar, R. S.; Yang, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12045-12053.

grupo protetor da hidroxila fenólica, os rendimentos quânticos de fluorescência analisados para o dipeptídeo **130a** foram de 19%, 21% e 16% nos solventes THF, acetonitrila e metanol respectivamente (Tabela 6).

| | $\Phi_f$ |
|---|---|
| **129a** | |
| THF | 0,25 |
| MeCN | 0,23 |
| MeOH | 0,17 |
| **130a** | |
| THF | 0,19 |
| MeCN | 0,21 |
| MeOH | 0,16 |

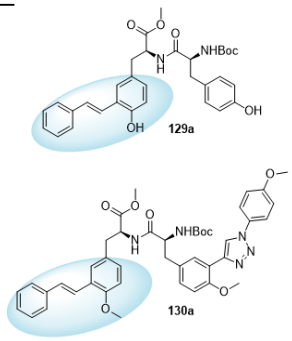



**Tabela 6**. Rendimentos quânticos de fluorescência dos dipeptídeos **129a** e **130a**.

Devido a aplicabilidade crescente envolvendo peptídeos no tratamento de diferentes tipos de câncer, sugerimos testes de toxicidade de alguns dos dipeptídeos apresentados aqui, frente a linhagens de células HaCaT (queratinócitos imortalizados extraídos da pele humana),[114] células Jurkat-E6 (células leucêmicas) e células A2058 (células de melanoma humano). Os ensaios foram realizados em parceria com a Dra. Juliana Sciani do Instituto Butantã.

De uma forma geral, os dipeptídeos testados foram capazes de reduzir a viabilidade das células Jurkat-E6 (Figura 31), mas infelizmente alguns dos dipeptídeos também se mostraram tóxicos frente a células não tumorais HaCaT, principalmente em elevadas concentrações (Figura 32).

Com exceção do dipeptídeo **129c**, as células A2058 de melanoma humano não responderam ao tratamento com os dipeptídeos, não foi observado uma redução significativa na viabilidade das células, mesmo quando tratadas em concentrações de 100 µM. No caso do dipeptídeo **129c**, embora ativo, observamos efeito significativo somente quando usado na concentração de 50 µM, por isso não foram realizados ensaios com concentrações menores que 5 µM (Figura 33).

[114] Os queratinócitos são células presentes na epiderme e que exercem um papel central em respostas inflamatórias na pele, participando ativamente do desenvolvimento e manutenção de certas patologias, como por exemplo a psoríase.

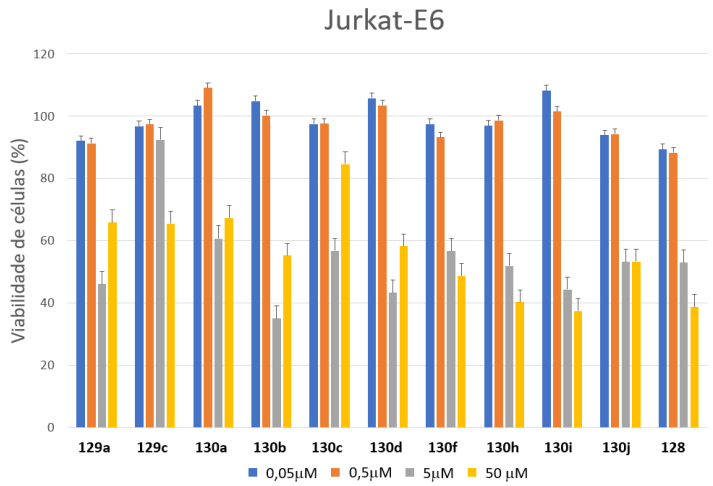



**Figura 31**. Viabilidade de células leucêmicas Jurkat-E6 após 24 h.

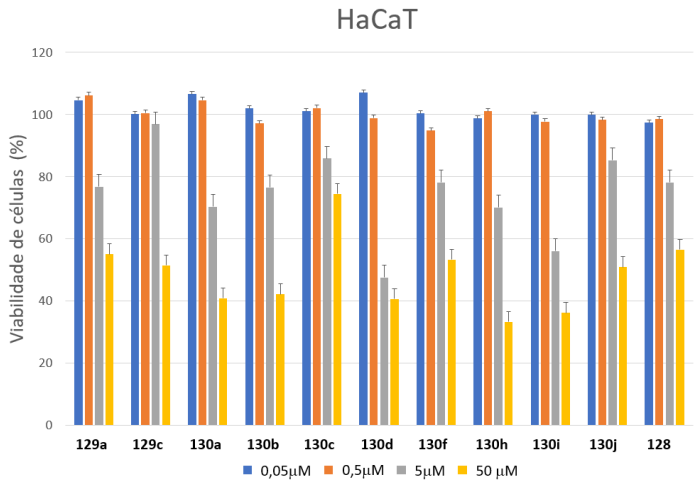



**Figura 32**. Viabilidade de células querationócitos HaCaT após 24 h.

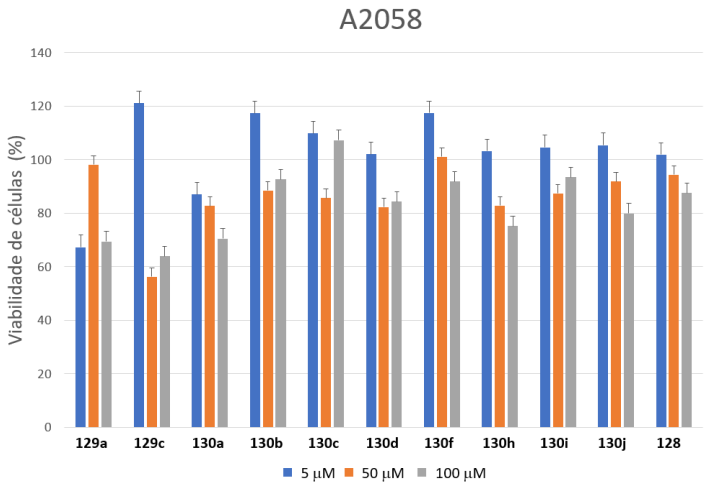



**Figura 33**. Viabilidade de células melanoma A2058 após 24 h.

O efeito resposta à concentração foi observado para as células HaCaT e Jurkat-E6 para diversos dipeptídeos. Os dipeptídeos **128**, **130f**, **130h**, **130i** e **130j** apresentaram atividade em resposta à concentração, as células quando incubadas com os dipeptídeos na concentração de 50 µM sofreram maiores efeitos, reduzindo a viabilidade de células em ambas linhagens. Os demais dipeptídeos (**129a**, **129c**, **130a, 130b** e **130c**) em concentração de 50 µM não foram efetivos.

Os dipeptídeos **128**, **129a** e **130j** foram responsáveis por uma redução de 5% a 10% na viabilidade das células Jurkat-E6, enquanto que nas mesmas concentrações 0,05 µM e 0,5 µM não causaram efeito nas células não tumorais HaCaT. Subindo a concentração para 5 µM observamos uma redução de 50% na viabilidade de células Jurkat-E6 e nas células não tumorais HaCaT a redução foi de aproximadamente 10%. Resultados semelhantes foram alcançados com o dipeptídeo **130c**, baixa atividade nas células não tumorais e intensa redução na viabilidade das células Jurkat-E6, mas somente na concentração de 5 µM.

Com exceção dos dipeptídeos **129a** e **129c**, todos os demais dipeptídeos testados apresentam o núcleo triazólico na sua estrutura. Entretanto, o dipeptídeo **130d** portador do núcleo triazólico não apresentou nenhuma atividade, indicando que a estrutura como um todo é importante na redução da viabilidade de células Jurkat-E6, o núcleo triazólico isoladamente não possui um papel determinante na atividade.

### 3.5.3. Conclusão

A metodologia desenvolvida permitiu sintetizarmos dipeptídeos Tyr-Tyr, via ligação peptídica, mediada por irradiação de ultrassom, bem como funcionalizá-los com sais de organotrifluoroboratos de potássio ou ainda alquinos terminais, para tanto, as reações de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura e Sonogashira foram exploradas. Alguns dos dipeptídeos funcionalizados apresentaram fluorescência, resultante dos fragmentos estilbeno, com taxas de rendimentos quânticos de fluorescência consideradas boas, quando comparadas a dados divulgados na literatura para compostos semelhantes.

Tanto a síntese quanto as propriedades fluorescentes dos dipeptídeos apresentados na seção geraram uma publicação no ChemistrySelect em 2016:

ChemPubSoc Europe
DOI: 10.1002/slct.201600319
Chemistry SELECT Full Papers

Organic & Supramolecular Chemistry

**Synthesis of a Tyr-Tyr Peptide Library and Fluorescence of the Stilbenyl Derivatives**

Stanley N. S. Vasconcelos,[a] Ana Clara Beltran Rodrigues,[b] Erick Leite Bastos,[b] and Hélio A. Stefani*[a]

Além das propriedades fluorescentes presentes nos dipeptídeos sintetizados, fomos surpreendidos com a atividade biológica apresentada por alguns dipeptídeos. Alguns dos compostos foram capazes de reduzir a viabilidade de células Jurkat-E6 leucêmicas após 24 horas de incubação, por outro lado, não influenciaram na viabilidade das células não cancerosas HaCaT, sugerindo uma atividade seletiva, quando usados na concentração de 5 µM. Os resultados biológicos, alcançados com os dipeptídeos apresentados na seção, foram enviados recentemente para serem publicados na revista Medicinal Chemistry: Submetido – JMS-MC-2017-1378 - 20/08/2017.

## 3.6. Síntese da Indoliltirosina Com Possível Atividade Antimalárica

### 3.6.1. Aspectos gerais

Transmitida pela fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*, a malária é uma doença infecciosa, causada pelo parasita protozoário do gênero *Plasmodium*. Originou-se no continente africano, mas com a migração do homem, atingiu a Europa e Ásia. Acredita-se que a malária já tenha sido descrita em textos religiosos e médicos da antiguidade, que relacionavam algumas febres sazonais a forma de punição divina.

Atualmente, mais de 40% da população mundial vive em áreas endêmicas, compreendendo 105 países. Com uma estimativa de 300 a 500 milhões de novos casos, a malária causa de 1,5 a 2,7 milhões de mortes todo ano. A ausência de vacina efetiva torna o tratamento da malária dependente da administração de um número limitado de fármacos, pois a alta taxa mutacional do parasita permite que ele se adapte rapidamente às mudanças do ambiente, resultando na resistência ao fármaco e um aumento na distribuição do parasita geograficamente.[115]

A terapia combinada baseada na artemisinina (TCA) atualmente representa o pilar no tratamento da malária. Desde a descoberta da artemisinina presente no extrato da *Artemisia annua*, pela qual You-You Tu[116] foi laureado com o prêmio Nobel de medicina em 2015, as TCAs tem sido usada na cura de milhões de pacientes nos últimos anos. No entanto, há evidencias clínicas de resistência contra todas as classes de medicamentos antimaláricos existentes, incluindo cloroquina e artemisinina. O *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina se espalhou para a maioria das áreas endêmicas, bem como a resistência à artemisinina, descrita pela primeira vez em 2008.[117] O surgimento inevitável da resistência a medicamentos antimaláricos exige, consequentemente, o desenvolvimento contínuo de novos fármacos eficazes.

Em 2010, A GlaxoSmithKlaine (GSK) selecionou mais de 13.000 compostos, provenientes de uma coleção de quase 2 milhões de compostos, como sendo eficazes na inibição do crescimento do *Plasmodium falciparum* em coelhos, o estudo foi refinado

---

[115] Laporta, G. Z.; Linton, Y.; Wilkerson, R. C.; Bergo, E. S.; Nagaki, S. S.; Sant'Ana, D. C.; Sallum, M. A. M. *Parasit. Vectors* **2015**, *8*, 426-438.
[116] Liao, F.; *Molecules* **2009**, *14*, 5362-5366.
[117] Nosten, F.; McGready, R.; d'Alessandro, U.; Bonell, A.; Verhoeff, F.; Menendez, C.; Mutabingwa, T.; Brabin, B. *Current Drug Safety* **2006**, *1*, 1-15; Yang, Y.; Yu, Y.; Li, S.; Li, J.; Wu, Y.; Yu, J.; Ge, J.; Huang, Z.; Jiang, L.; Rao, Y.; Yang, M. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1994-2005; Zhang, Y.; Plattner, J. J.; Easom, E. E.; Waterson, D.; Ge, M.; Li, Z.; Li, L.; Jian, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3909-3911.

posteriormente com auxílio de técnicas computacionais, análise das propriedades físico-químicas e dissimilaridade a fim de conhecer as estruturas com maior potencial antimalárico, o estudo refinado levou a um grupo seleto de 47 compostos, dentre os quais, ao menos três são compostos contendo o núcleo indólico substituído na posição 3 (Figura 34).[118]

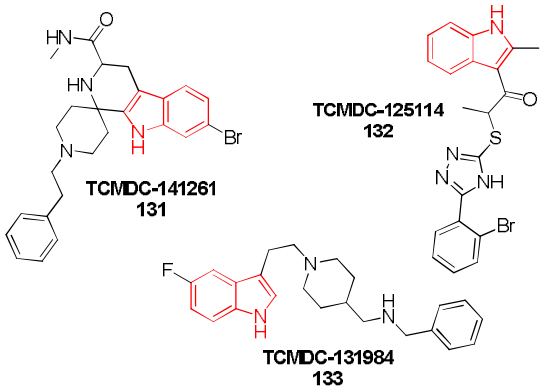
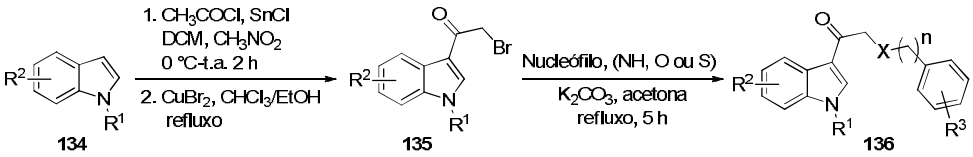



**Figura 34**. Núcleos indólicos com potencial atividade antimalárica (GSK).

Um estudo de relação estrutura atividade, desenvolvido por Veale e colaboradores,[119] resultou na descoberta de novos compostos indólicos com atividade antimalárica. A rota sintética de escolha consistiu na reação de substituição nucleofílica à carbonila do cloreto de acetila, seguido da halogenação do carbono α-carbonílico para formar o intermediário **135**. A substituição nucleofílica com diferentes anilinas, fenóis ou ainda tióis levaram aos compostos **136** de interesse (Esquema 47). Quando testados contra o *Plasmodium falciparum in vitro*, alguns dos compostos chegaram a apresentar atividade em escala nano molar.

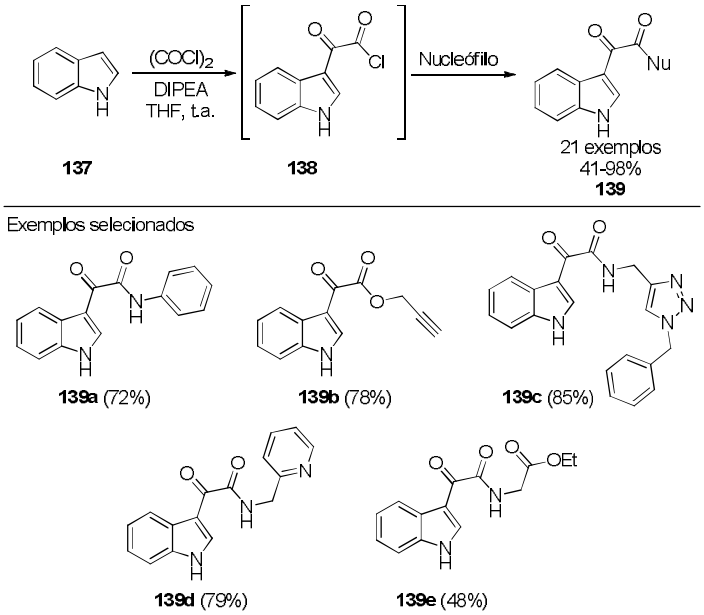



**Esquema 47**. Síntese de derivados indolil-3-etanona-α-éteres.

[118] Gamo, F. J.; Sanz, L. M.; Vidal, J.; de Cozar, C.; Alvarez, E.; Lavandera, J. L. Vanderwall, D. E. Green, D. V. S.; Kumar, V.; Hasan, S.; Brown, J. R.; Peishoff, C. E.; Cardon, L. R.; Garcia-Bustos, J. F.; *Nature* **2010**, *465*, 305-312; Calderón, F.; Barros, D.; Bueno, J. M.; Coterón, J. M.; Fernández, E.; Gamo, F. J.; Lavandera, J. L.; León, M. L.; Macdonald, S. J. F.; Mallo, A.; Manzano, P.; Porras, E.; Fiandor, J. M.; Castro, J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 741-746; Pieroni, M.; Azzali, E.; Basilico, N.; Parapini, S.; Zolkiewski, M.; Beato, C.; Annunziato, G.; Bruno, A.; Vacondio, F.; Costantino, G. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1959-1970.
[119] Svogie, A. L.; Isaacs, M.; Hoppe, H. C.; Khanye, S. D.; Veale, C. G. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *114*, 79-88.

Recentemente, nosso grupo de pesquisas publicou a síntese de derivados indólicos substituídos na posição 3, via reação multicomponente, os compostos obtidos se assemelham estruturalmente com os publicados por Veale e colaboradores (Esquema 47).

Na ocasião, o indol foi reagido com o cloreto de oxalila, seguido da adição de nucleófilos *in situ* para gerar os derivados **139** (Esquema 48).[120] A abordagem multicomponente permite o acesso a derivados indol-3-glioxila com bons rendimentos globais de forma rápida. O uso do cloreto de oxalila fornece o produto final com duas carbonilas, que podem por conveniência serem reduzidas a álcoois, atribuindo hidrofilicidade à molécula ou ainda serem reduzidas a carbonos metilênicos, favorecendo a rotação entre os carbonos $sp^3$.




**Esquema 48**. Síntese multicomponente de derivados indolil-3-glioxila.

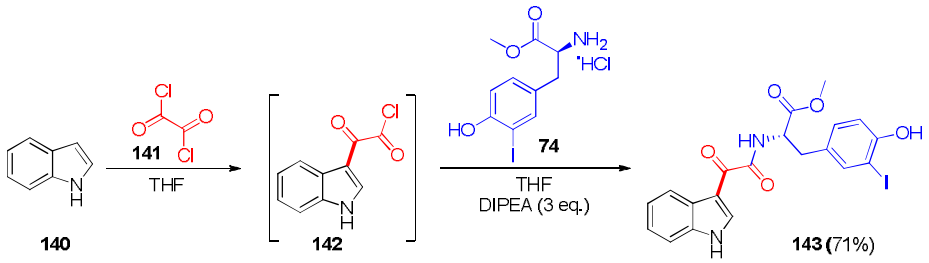
Estimulados com as atividades antimaláricas atribuídas a núcleos indólicos, bem como a facilidade encontrada por nosso grupo de pesquisa em obter derivados indolil-3-glioxila, inclusive com derivado de aminoácido (Esquema 48, **139e**), propusemos a síntese multicomponente de derivados indol-3-glioxililtirosina (IGT). O envolvimento da 3-iodotirosina como nucleófilo na reação, nos possibilitou funcionalizá-la posteriormente via acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura, fornecendo unidades biarílicas ligadas a derivados indólicos.

[120] Stefani, H. A.; Vasconcelos, S. N. S.; Souza, F. B.; Manarin, F.; Zukerman-Schpector, J. *Tetrahedron Lett*. **2013**, *54*, 5821-5825.

Com base nos resultados de atividade biológica atribuídos à tirosina, discutidos nas sessões 3.3 e 3.5 da presente tese, submetemos os compostos sintetizados a testes biológicos a fim de avaliar uma possível atividade antimalárica frente ao *Plasmodium falciparum*, para tanto, contamos com a colaboração do Prof. Dr. Carsten Wrenger do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

### 3.6.2. Discussão dos resultados

De forma a obter o material de partida indol-3-glioxiltirosina (IGT) iniciamos nossa rota sintética conforme esquema 49. O indol **140** foi reagido a temperatura ambiente com o cloreto de oxalila **141** via reação de acilação de Friedel-Crafts para formar o intermediário **142** o qual foi reagido *in-situ* com o cloridrato da 3-iodotirosina **74**, foi necessário a adição de três equivalentes de DIPEA para neutralizar o ácido clorídrico gerado como subproduto, ao final, o IGT **143** foi isolado em 71% de rendimento (Esquema 49).




**Esquema 49**. Reação multicomponente na formação do IGT de partida.

A presença do iodo no anel fenólico do IGT **143** nos permitiu prosseguir com as reações de acoplamento cruzado, na presença de sais de ariltrifluoroboratos de potássio, base, catalisador de paládio e solvente. O uso de placas de CCD para acompanhar a reação se tornou inviável nesse caso, tanto o material de partida quanto o produto, quando aplicados na placa, apresentaram características semelhantes quando expostos a luz ultravioleta (Figura 35A) ou até mesmo quando a placa foi revelada em solução de vanilina (Figura 35B).

Nesse sentido, o uso do HPLC auxiliou na obtenção das taxas de conversão do material de partida ao produto, durante o processo de otimização das condições reacionais, como podemos ver, o material de partida IGT **143** aparece como um pico em 14,3 minutos no cromatograma e o produto de acoplamento **144a** como um pico em 16,3 minutos (Figura 36).

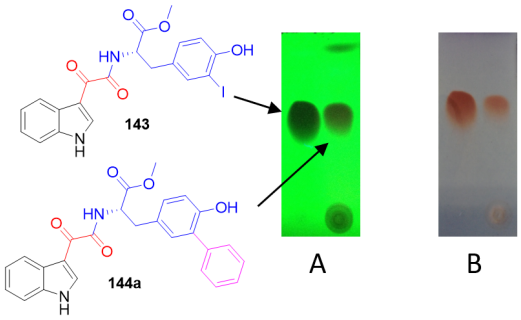



**Figura 35**. (A) CCD exposta a luz UV 254 nm. (B) CCD revelada em solução de vanilina.

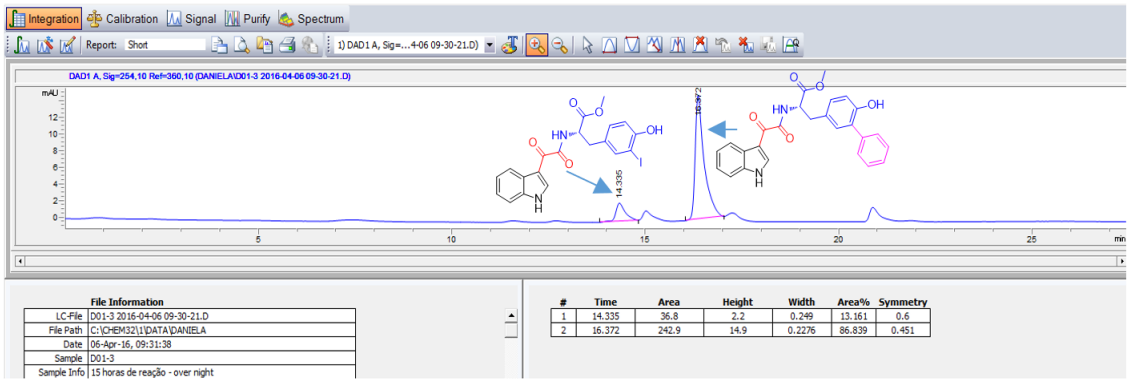
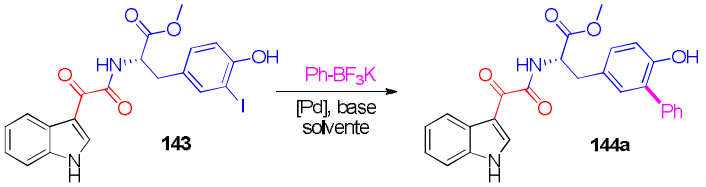



**Figura 36**. Conversão do material de partida ao produto calculado em HPLC.

Ao usarmos o $Pd(OAc)_2$ como catalisador, $Cs_2CO_3$ como base e MeOH como solvente, observamos uma taxa de 86% de conversão do material de partida ao produto após 3 horas de reação, essa conversão foi mantida mesmo após 24 horas de reação a 60 °C. Notamos um aumento na taxa de conversão de 86% para 93% (Tabela 7, entrada 1) apenas sonicando o solvente antes de iniciarmos a reação, a sonicação foi realizada com o propósito de remover o oxigênio dissolvido no meio, tal procedimento foi adotado em todas as entradas da tabela. Diferentes fontes de $Pd^{II}$ foram testadas, no entanto, os rendimentos permaneceram inferiores ao alcançado com $Pd(OAc)_2$; os catalisadores de $PdCl_2(PPh_3)_2$ e $Pd(dppf)Cl_2$ levaram a taxas de conversão de 72% e 86% respectivamente após 24 horas (Tabela7, entradas 2 e 3).

Quando alteramos a fonte de catalisador para $Pd^0$ (Tabela 7, entradas 4 e 5) não observamos diferença significativa na conversão, se compararmos com os resultados alcançados com $Pd^{II}$, 77% para o $Pd_2(dba)_3$ e 75% para $Pd(PPh_3)_4$.

**Tabela 7**. Condições reacionais para acoplamento cruzado da indoliltirosina.[a]




| # | Catalisador | Base | Solvente | (%)[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | $Pd(OAc)_2$ | $Cs_2CO_3$ | MeOH | 93 |
| 2 | $PdCl_2(PPh_3)_2$ | $Cs_2CO_3$ | MeOH | 72 |
| 3 | $Pd(dppf)Cl_2$ | $Cs_2CO_3$ | MeOH | 86 |
| 4 | $Pd_2(dba)_3$ | $Cs_2CO_3$ | MeOH | 77 |
| 5 | $Pd(PPh_3)_4$ | $Cs_2CO_3$ | MeOH | 75 |
| 6 | $Pd(OAc)_2$ | $Na_2CO_3$ | MeOH | 71 |
| 7 | $Pd(OAc)_2$ | $K_2CO_3$ | MeOH | 76 |
| 8 | $Pd(OAc)_2$ | TEA | MeOH | 33 |
| 9 | $Pd(OAc)_2$ | DIPEA | MeOH | - |
| 10 | $Pd(OAc)_2$ | - | MeOH | 17 |
| 11 | $Pd(OAc)_2$ | $Cs_2CO_3$ | THF | - |
| 12 | $Pd(OAc)_2$ | $Cs_2CO_3$ | ACN | - |
| 13 | $Pd(OAc)_2$ | $Cs_2CO_3$ | 1,4-dioxano | 15 |
| 14 | $Pd(OAc)_2$ | $Cs_2CO_3$ | tolueno | 32 |

[a] Condições: **143** (0,2 mmol), ariltrifluoroborato de potássio (0,24 mmol), catalisador (10 mol%), base (0,2 mmol), solvente (2 mL), 60 °C. [b] Conversão do material de partida ao produto calculada em HPLC.

Após encontrarmos a melhor fonte de paládio a ser usada como catalisador, investigamos a influência da base, na estequiometria de 1 equivalente, carbonato de sódio e carbonato de potássio levaram ao produto em 71% e 76% de conversão respectivamente (Tabela 7, entradas 6 e 7). Bases orgânicas como TEA e DIPEA foram testadas, TEA levou ao produto com uma taxa de conversão de apenas 33% (Tabela 7, entrada 8) e DIPEA não levou a formação do produto de interesse (Tabela 7, entrada 9), enquanto que a ausência da base forneceu o produto em apenas 17% de conversão (Tabela 7, entrada 10).

A substituição do MeOH por solventes polares apróticos tais como THF e ACN não forneceu o produto (Tabela 7, entradas 11 e 12), no entanto o 1,4-dioxano levou a uma conversão de 15% (Tabela 7, entrada 13), embora o uso do tolueno como solvente tenha

fornecido o produto de interesse, a taxa de conversão foi de apenas 32% (Tabela 7, entrada 14). Dessa forma optamos por manter o MeOH como solvente, $Pd(OAc)_2$ como catalisador e $Cs_2CO_3$ como base.

O sal de feniltrifluoroborato de potássio, usado como substrato padrão para a otimização da reação levou ao produto **144a** em 88% de rendimento isolado (Esquema 51), embora sua conversão tenha sido de 93% (Tabela 7).

A presença de halogênios ligados na posição *para* dos sais de ariltrifluoroboratos de potássio levaram aos produtos com variações de rendimento, quando usado o sal 4-fluorofeniltrifluoroborato de potássio o produto de acoplamento **144b** foi alcançado em 79% de rendimento, um decréscimo no rendimento foi observado ao substituirmos o flúor por cloro no sal de ariltrifluoroborato de potássio, 66% de rendimento referente ao produto **144c**.

Ao reagirmos o IGT **143** com o 4-bromofeniltrifluoroborato de potássio notamos que após 24 horas de reação, o material de partida não havia sido consumido por completo, entretanto, a análise da reação em HPLC indicou a formação tanto do produto **144d** quanto do subproduto **144da** na respectiva proporção de 7:3 (Figura 37).

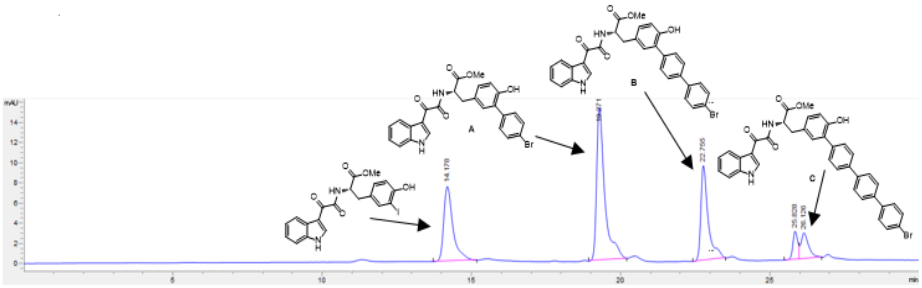
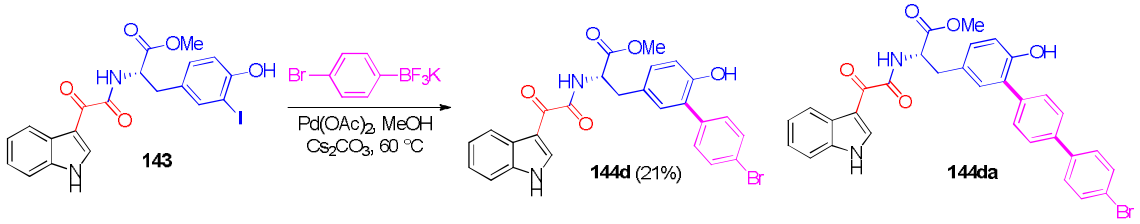
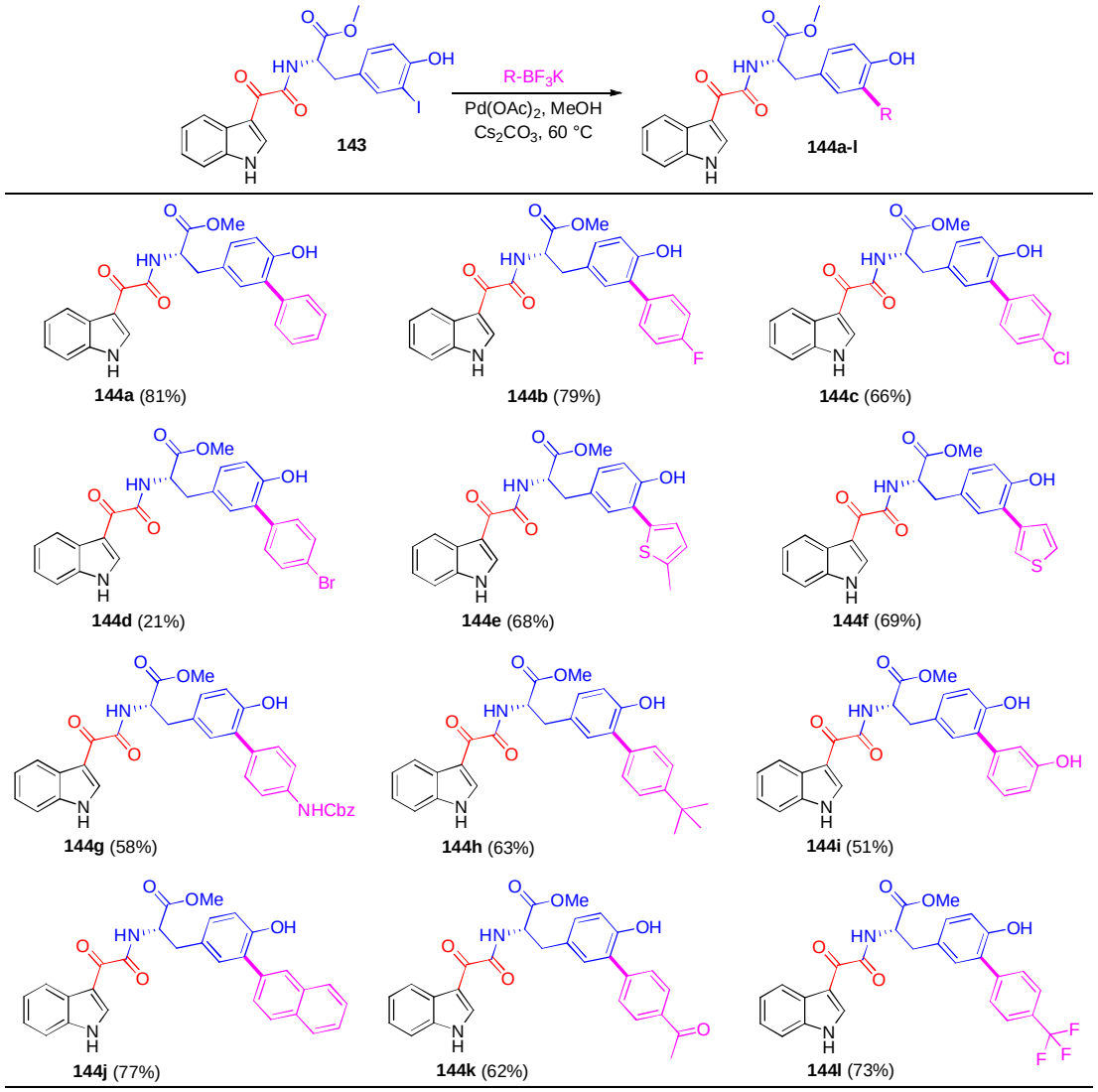



**Figura 37**. Mistura obtida da síntese entre IGT **143** e 4-bromofeniltrifluoroborato de potássio.

O material **144da** foi identificado como sendo o produto de acoplamento cruzado entre **144d** e o sal de feniltrifluoroborato de potássio ainda presente no meio reacional (Esquema 50). Para obtenção dos produtos **144d** e **144da** isoladamente, fizemos uso do HPLC preparativo de fase reversa, uma mistura de MeOH:$H_2O$ foi usada como fase móvel. O produto **144d** foi isolado em apenas 21% de rendimento, enquanto que apenas traços do subproduto **144da** foram obtidos.




**Esquema 50**. Formação do produto **144d** e **144da**.




Rendimento atribuído aos produtos isolados.

**Esquema 51**. Produtos de acoplamento com o IGT **143**.

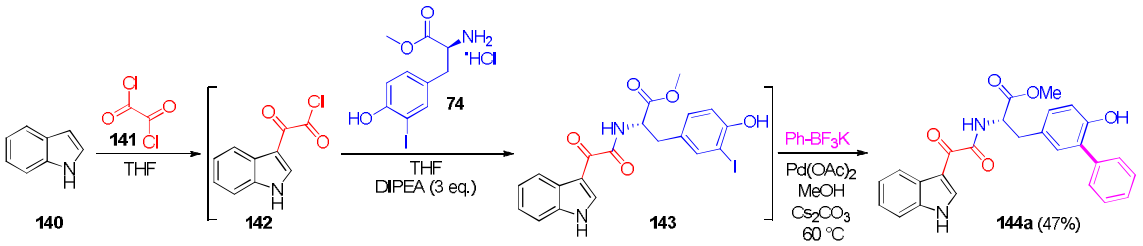
Derivados do tiofeniltrifluoroborato de potássio forneceram produtos com rendimentos próximos, 68% de rendimento atribuído ao produto **144e** contendo uma metila na posição 5 do anel heterocíclico e 69% de rendimento ao produto **144f**. Sais de potássio substituídos com

grupos doadores de elétrons na posição *para* levaram aos respectivos produtos **144g** e **144h** em 58% e 63% de rendimento. Embora a taxa de conversão para a reação com o 3-hidroxifeniltrifluoroborato de potássio tenha sido de 77%, mesmo após 48 horas, o produto **144i** foi alcançado em 51% de rendimento (Esquema 51).

Sais de ariltrifluoroboratos de potássio contendo grupos volumosos ou retiradores de elétrons não afetaram o desenvolvimento da reação, as taxas de conversão ficaram próximas a 90% e rendimentos moderados a bons foram adquiridos, o derivado IGT **144j** foi isolado em 77% de rendimento, o produto **144k** contendo em sua estrutura o grupo acetila levou a um rendimento de 62% assim como o IGT **144l** portador de um grupo fortemente retirador de elétrons ($CF_3$) alcançado com 73% de rendimento (Esquema 51).

Com o propósito de realizar todas as etapas reacionais via reação multicomponente *one-pot*, investigamos alguns parâmetros a serem considerados, por exemplo, a etapa de formação do glioxilindol **142** e do IGT **143** devem ser realizadas em solventes inertes ao meio, ou seja, não podemos usar solventes próticos ou com caráter nucleofílico, evitando assim a substituição no cloreto de acila **142** ou até mesmo a decomposição do cloreto de oxalila **141**. Por isso o uso de solventes eterados ou apróticos seriam a melhor opção para as primeiras etapas, justificando o uso de THF, de fácil disponibilidade na forma anidra e fácil remoção.

A otimização da reação (Tabela 7) mostrou que o acoplamento cruzado funcionou bem quando usado metanol como solvente, já o uso de solventes eterados (THF e 1,4-dioxano) levaram ao produto com baixa ou nenhuma taxa de conversão. Portanto, após a substituição no cloreto de acila **142** com o cloridrato da 3-iodotirosina **74**, o IGT resultante **143** foi seco e mantido sob vácuo por 3 horas. Após esse período, foi solubilizado em MeOH e adicionado o sal de feniltrifluoroborato de potássio, $Pd(OAc)_2$ e $Cs_2CO_3$, a mistura foi mantida a 60 °C por 48 horas. A mistura reacional foi analisada em HPLC mostrando a formação do produto de interesse. O material foi purificado em coluna de fase reversa gerando o produto **144a** com um rendimento global de 47% (Esquema 52).




**Esquema 52**. Formação do produto **144a** via reação multicomponente.

Tomando como exemplo o IGT **144k**, ao analisarmos os espectros de RMN obtidos em acetona deuterada, observamos a efetividade da reação. O espectro de RMN $^{1}$H apresentou todos os sinais esperados para o produto, por exemplo, o simpleto em 2,55 *ppm*, integrado para 3 hidrogênio foi atribuído à metila da cetona (proveniente do sal de boro). Os sinais provenientes da tirosina, em destaque para o multipleto 3,20-3,04 *ppm* integrado para 2 hidrogênios, característico dos hidrogênios benzílicos da tirosina e o simpleto em 3,70 *ppm*, atribuído aos 3 hidrogênios do éster metílico. Assim como observado em todos os exemplos obtidos, no espectro de RMN $^{1}$H do IGT **144k** notamos o surgimento do simpleto em 12,22 *ppm*, extremamente deslocado, o qual atribuímos ao hidrogênio *N*-H indólico (Figura 38).

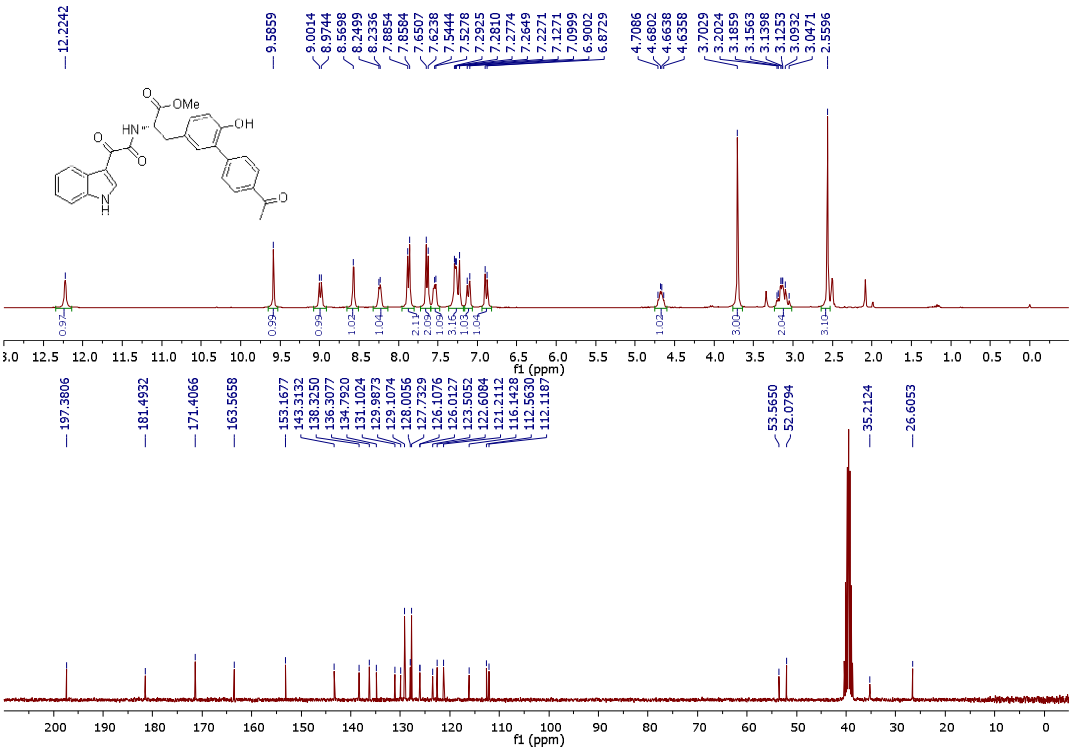



**Figura 38**. Espectros de RMN $^{1}$H e $^{13}$C dos IGT **144k**.

Os dados fornecidos no espectro de RMN $^{13}$C estão de acordo com o esperado, os sinais em 26,60 *ppm* e 197,38 *ppm* foram atribuídos à metila e à carbonila da cetona (proveniente do sal de boro) respectivamente, indicando o sucesso do acoplamento entre o IGT **143** de partida com 4-acetilfeniltrifluoroborato de potássio. Os sinais referentes às carbonilas proveniente do cloreto de oxalila foram encontrados em 181,49 *ppm* e 163,56 *ppm* (Figura 38). Juntos, os dados de RMN, HRMS e infravermelho confirmam a estrutura dos produtos de acoplamento sintetizados na seção.

De posse dos produtos devidamente funcionalizados, investigamos o efeito dos compostos contra o patógeno *Plasmodium falciparum*, que é o agente causador da forma mais virulenta de malária em humanos. Três concentrações diferentes foram testadas (100, 50 e 25 µM), a fim de avaliar a eficiência dos compostos por meio do ensaio descrito por Smilkstein e colaboradores.[121]

Os ensaios consistiram em usar 100 µL do meio (RPMI 1640 contendo 10% Albumax) com os compostos nas suas respectivas concentrações, células vermelhas de sangue infectado (iRBCs) foram adicionadas, resultando na parasitemia de 0,5% e 2% hematócrito. Como controle, iRBCs sem os compostos bem como eritrócitos não infectados foram preparados. Os ensaios foram realizados em triplicata e incubados por 96 horas a 37 °C sob uma mistura de gases (5% $O_2$, 5% $CO_2$ e 90% $N_2$). Na sequência as células foram lizadas (destruição ou dissolução da célula causada pela rotura da membrana plasmática) pela adição de 100 µL de SYBR *Green I* (0,2 µL/mL de SYBR *Green I*) em tampão (20 mM Tris-HCl, pH 7,5; 5 mM EDTA; 0,008% Saponina; 0,08% Triton X-100) e incubado por 1 hora a temperatura ambiente na ausência de luz.

A fluorescência foi medida com o auxílio de um SpectraMax i3x com leitor de fluorescência de placa multi-poços (Molecular Devices, USA) nos comprimentos de onda de excitação e emissão centrados em 485 nm e 530 nm, respectivamente, e um ajuste de ganho igual a 50. A análise de dados foi obtida usando os programas SoftMax Pro e GraphPad Prism 5. Para os compostos que mostraram uma inibição de crescimento superior a 85% na concentração de 25 µM, determinou-se um valor de $EC_{50}$.

Como observado na tabela 8, o IGT **143** de partida reduziu a proliferação do parasita em aproximadamente 20%, quando incubado na concentração de 25 µM. No entanto, seus derivados **144a-l**, mostrados no esquema 51, foram testados nas mesmas concentrações e mostraram um efeito antimalárico mais forte (reduzindo a proliferação de 60% a 90% quando incubados na concentração de 25 µM) quando comparados ao IGT **143**.

Os compostos que produziram uma inibição de crescimento do parasita em uma taxa superior a 85% foram considerados potenciais antimaláricos e, portanto, determinamos seus valores individuais de $EC_{50}$ (**144b** e **144d**). Os valores de $EC_{50}$ dos compostos **144b** e **144d** foram determinados na faixa de concentração de 2 µM a 500 µM. Os valores de $EC_{50}$ obtidos

[121] Smilkstein, M.; Sriwilaijaroen, N.; Kelly, J. X.; Wilairat, P.; Riscoe, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 1803-1806.

foram 1,3 µM ± 1,09 e 3,7 µM ± 1,07 para os compostos **144b** e **144d** respectivamente (Figura 39).

**Tabela 8**. Pré análise do IGT **143** e seus derivados **144a-l** contra células 3D7 *P. falciparum.*

| Composto/ Concentração | 100 µM % viabilidade | 50 µM % viabilidade | 25 µM % viabilidade |
|---|---|---|---|
| **IGT 143** | 43,17 ± 7,9 | 55,27 ± 2,3 | 86,83 ± 5,6 |
| **144a** | 3,15 ± 1,3 | 9,04 ± 0,6 | 22,11 ± 1,9 |
| **144b** | 1,76 ± 0,5 | 3,95 ± 0,9 | 6,96 ± 0,9 |
| **144c** | 8,64 ± 1,7 | 13,01 ± 2,3 | 19,41 ± 3,8 |
| **144d** | 1,87 ± 0,6 | 7,5 ± 2,9 | 13,01 ± 7,5 |
| **144e** | 7,55 ± 1,6 | 10,13 ± 1,7 | 26,69 ± 5,4 |
| **144f** | 5,78 ± 0,9 | 9,86 ± 0,8 | 29,76 ± 2,8 |
| **144g** | 4,97 ± 2,3 | 5,18 ± 2,1 | 21,00 ± 3,0 |
| **144h** | 5,01 ± 1,2 | 8,25 ± 1,8 | 27,23 ± 5,7 |
| **144i** | 9,18 ± 2,3 | 11,07 ± 1,4 | 33,19 ± 1,4 |
| **144j** | 8,50 ± 1,7 | 10,67 ± 2,1 | 24,89 ± 5,3 |
| **144k** | 10,22 ± 1,1 | 13,94 ± 2,3 | 23,23 ± 3,9 |
| **144l** | 5,14 ± 0,8 | 11,41 ± 0,6 | 20,38 ± 2,9 |

A tabela apresenta a viabilidade do *P. falciparum* em % normalizada com o controle de células 3D7 na concentração equivalente de solvente (DMSO).

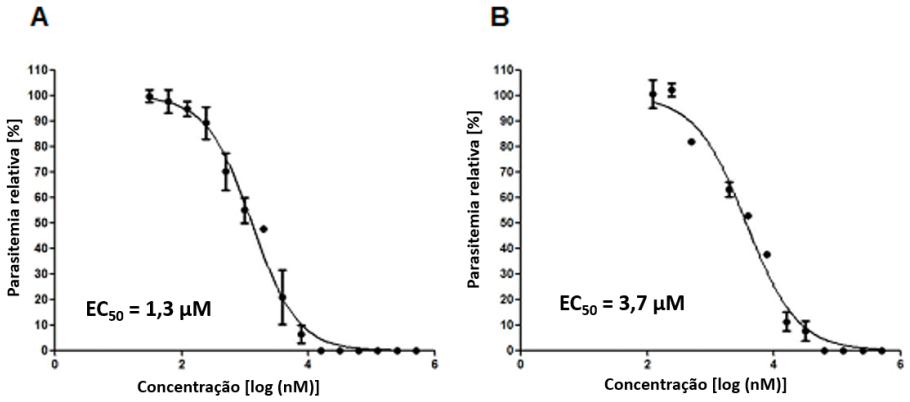



**Figura 39**. Determinação dos valores de $EC_{50}$ dos compostos **144b** (A) e **144d** (B).

Células HepG2 foram incubadas em concentrações crescentes dos compostos **144b** e **144d** (5, 50 e 500 µM) para determinar sua citotoxicidade. No entanto, não foram encontradas alterações significativas na viabilidade celular, nem mesmo a uma concentração de 5 µM ou a uma concentração 10 vezes maior (50 µM). Apenas em uma concentração 100 vezes maior (500 µM), que a dos respectivos valores de $EC_{50}$ da cultura de *P. falciparum*, observamos um claro efeito citotóxico contra as células HepG2 (Figura 40). No entanto, o composto **144d**

ainda revelou uma viabilidade de cerca de 20% a uma concentração de 500 μM, o que sugere uma baixa citotoxicidade contra células humanas.

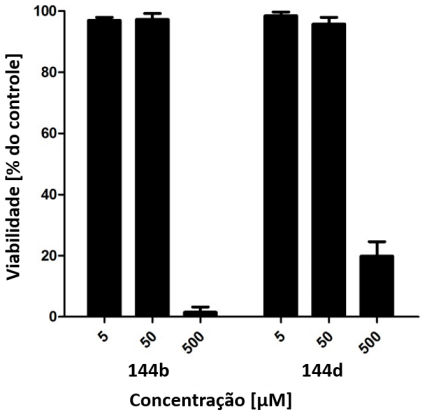



**Figura 40**. Citotoxicidade dos compostos **144b** e **144d** contra células HepG2.

### 3.6.3. Conclusão

Em conclusão, demonstramos a síntese multicomponente do indol-3-glioxiltirosina de forma rápida e limpa. O indol-3-glixiltirosina permitiu ainda alcançarmos unidades biarílicas, via reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura usando diferentes sais de ariltrifluoroboratos de potássio com bons rendimentos. A viabilidade do processo *one-pot* foi evidenciada ao funcionalizarmos o indol com cloreto de oxalila, seguido da substituição com a 3-iodotirosina e acoplamento cruzado no mesmo frasco reacional, poupando etapas de extração e purificação, abordagem que forneceu o produto em **144a** em 47% de rendimento após 3 etapas.

A utilidade biológica dos derivados indol-3-glioxiltirosina foi demonstrada contra o patógeno *Plasmodium falciparum*, que é o agente causador da forma mais virulenta de malária humana, em baixos níveis micromolares. Um ensaio de viabilidade das células sugeriu uma baixa citotoxicidade contra células humanas, com mudanças insignificantes na viabilidade celular.

Os resultados alcançados e apresentados na seção, foram enviados recentemente para serem publicados no jornal Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters: Submetido-BMCL-D-17-01323R1 - 03/10/2017.

## 3.7. Adição Estereosseletiva oxa-Michael: Formação de Benzofuranos e Flavonas

### 3.7.1. Aspectos gerais

Desde os primórdios da química orgânica sintética, a formação de ligações carbono-carbono tem sido um desafio para os químicos. Antes mesmo das primeiras citações de reações de acoplamento cruzado, as reações de adição conjugada entre um nucleófilo de carbono a um composto carbonílico *α,β*-insaturado, conhecida como adição de Michael, tem ganhado destaque desde sua descoberta em 1887 por Arthur Michael[122] e representa nos dias atuais um dos métodos mais versáteis na transformação química.

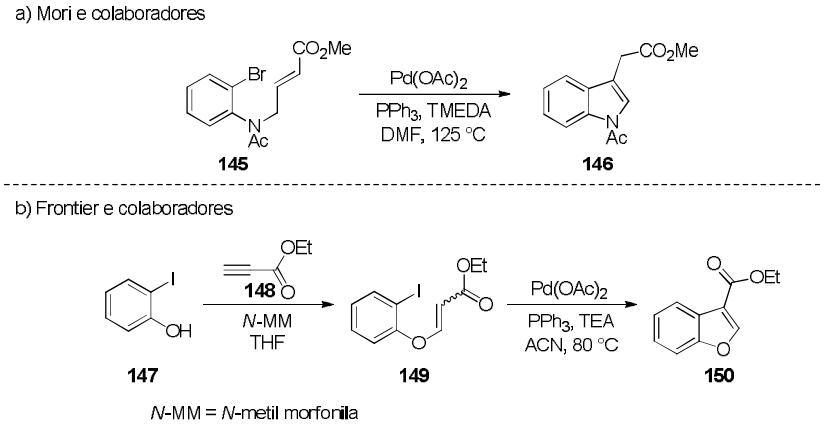
Com o passar do tempo, variações da reação de Michael foram surgindo e logo ganhando espaço como ferramenta na construção de novas moléculas, por exemplo as reações de aza-Michael, sulfa-Michael e oxa-Michael compreendem nas respectivas adições de aminas, tióis e álcoois a compostos carbonílicos *α,β*-insaturado.[123] A reação de oxa-Michael em particular, oferece o acesso a blocos construtores usados eficientemente na síntese de compostos heterocíclicos contendo oxigênio, tais como cromenos, tetraidropiranos, benzofuranos, flavonas dentre outros.[124]

Nesse sentido, a reação intramolecular de Heck vem sendo explorada como alternativa na obtenção de anéis heterocíclicos e até mesmo macrociclos, a partir dos blocos construtores gerados na reação de adição oxa-Michael. Desde a sua primeira publicação em 1977 por Mori e colaboradores (Esquema 53a), na obtenção de anéis indólicos **146**, as reações intramoleculares de Heck tem se mostrado uma ferramenta importante na síntese de produtos naturais de estrutura complexa.[125] Frontier e colaboradores[126] reportaram o uso sequencial da reação de adição oxa-Michael entre o 2-iodofenol **147** e etil propiolato **148**, seguido da ciclização intramolecular do iodeto **149** levando ao benzofurano **150** com catálise de paládio (Esquema 53b).

Como alternativa, o acoplamento carbonilativo, empregando monóxido de carbono em reações de ciclizações intramoleculares, tem sido uma estratégia promissora na síntese de anéis heterocíclicos, principalmente quando se deseja uma carbonila como membro estrutural do anel.

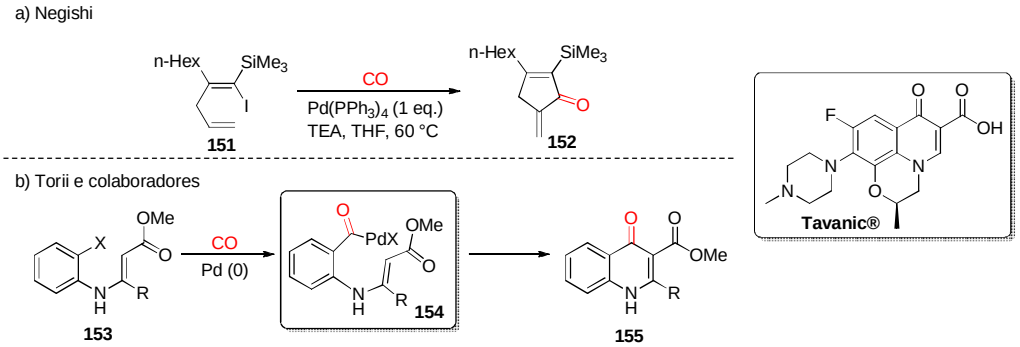
---

[122] Michael, A. *Journal für Praktische Chemie*. 2nd series. **1887**, *35*, 349-356.
[123] Nising, C. F.; Bräse, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 988-999.
[124] Tang, Y.; Oppenheimer, J.; Song, Z.; You, L.; Zhang, X.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10785-10813.
[125] Dounay, A. B.; Humphreys, P. G.; Overman, L. E.; Wroblesk, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5368–5377; Chen, J.; Xie, J.; Bao, D.; Liu, S.; Zhou, Q. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2714-2717.
[126] Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *12*, 1037-1040; Malona, J. A.; Colbourne, J. M.; Frontier, A. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5661-5664; Sakamoto, T.; Nagano, T.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Synthesis* **1990**, 215-218.




**Esquema 53**. Reações intramoleculares de Heck conhecidas.

Em 1983, Negishi[127] publicou o primeiro exemplo de reação carbonilativa intramolecular de Heck, usando quantidades estequiométricas de paládio, o produto ciclizado **152** foi obtido em rendimento moderado de 54% (Esquema 54a). Frequentemente, atividade antibiótica é correlacionada a núcleos de quinolonas,[128] por exemplo a Levofloxacina, comercializada pelo laboratório francês Sanofi com o nome Tavanic® (Esquema 54), um antibiótico de amplo espectro, usado no tratamento de infecções respiratórias e urinárias.[129] Desse modo derivados de quinolonas podem ser convenientemente preparados via reação carbonilativa, como demonstrado por Torii e colaboradores.[130] A adição oxidativa do paládio à ligação carbono-halogênio, seguido da inserção do monóxido de carbono fornece o intermediário **154**, que na sequência leva ao produto de ciclização intramolecular carbonilativa **155** (Esquema 54b).




**Esquema 54**. Histórico da reação carbonilativa intramolecular de Heck.

[127] Negishi, E.; Miller, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6761-6763; Wu, X.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4986-5009.
[128] Naeem, A.; Badshah, S. L.; Muska, M.; Ahmad, N.; Khan, K. *Molecules* **2016**, *21*, 268-287.
[129] Noel, G. J. *Clin. Med. Ther.* **2009**, *1*, 433-458.
[130] Torii, S.; Okumoto, H.; Xu, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7175-7178.

Com base no sistema descrito por Frontier e Torii (Esquemas 53b e 54b), no qual são obtidos anéis benzofurânicos, a partir de ésteres $\alpha,\beta$-insaturados, propusemos a obtenção de anéis heterocíclicos do tipo benzofurânicos e flavonas derivados do aminoácido tirosina, a abordagem empregada será uma estratégia para alcançarmos derivados de aminoácidos não naturais, que por eventualidade possam apresentar atividade biológica. Para tanto, reagimos aldeídos $\alpha,\beta$-insaturados com a tirosina, via reação de adição oxa-Michael, cujo produtos serviram de substratos nas reações intramoleculares de Heck e ciclizações carbonilativas.

### 3.7.2. Discussão dos resultados

Como partida, fez-se necessário um estudo para avaliarmos a melhor condição reacional para formarmos os produtos de adição oxa-Michael, para tanto diferentes bases, solventes e uso de aditivos ou aquecimento foram investigados. A 3-iodotirosina **75** e o fenilpropiolaldeído **156** foram nossos materiais de partida de escolha na otimização da reação.

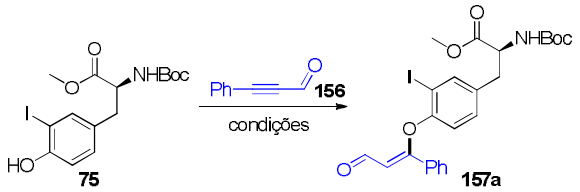
Bases inorgânicas combinadas com cloreto de magnésio levaram ao produto de adição oxa-Michael **157a** em 58% e 63% de conversão, com uma proporção *Z/E* de 53:47 na entrada 1 e 73:27 na entrada 2 da tabela 9. As taxas de conversão, bem como a proporção *Z/E* foram obtidas analisando o espectro de RMN de hidrogênio da mistura reacional, sem prévia purificação. Substituindo as bases inorgânicas por TEA (trietilamina), a taxa de conversão foi elevada para 80% e a razão *Z/E* 83:17 (Tabela 9, entrada 3). Quando o solvente foi substituído por THF, o produto desejado não foi alcançado (Tabela 9, entrada 4).

Mantendo a TEA como base e tolueno como solvente, a taxa de conversão foi reduzida para 19% (Tabela 9, entrada 5), o uso de micro-ondas como fonte alternativa de energia foi investigado, a conversão ao produto não foi satisfatória, apenas 15% (Tabela 9, entrada 6), ao dobrarmos a quantidade de base e excluirmos o uso de cloreto de magnésio no meio reacional, observamos um acréscimo considerável na taxa de conversão, 85% de conversão e razão *Z/E* 87:13 (Tabela 9, entrada 7). Notamos que ao elevarmos a temperatura, bem como o tempo de exposição no micro-ondas, a taxa de conversão e a relação *Z/E* não foram beneficiadas (Tabela 9, entradas 8, 10, 13 e 14).

Em condições ambientes de pressão (1 atm) e temperatura (~20 $^{0}$C), o produto foi obtido após 3 horas de reação com uma taxa de conversão de 91% e relação *Z/E* 90:10 (Tabela 9, entrada 9). Ao substituirmos o tolueno por DCM ou aumentarmos a quantidade de base para 5 equivalentes não observamos melhora no desempenho da reação (Tabela 9, entradas 11 e 12), empregando o ultrassom também como fonte alternativa de energia, o

produto desejado foi obtido em 85% de conversão e uma razão *Z/E* 91:9 após 2 horas sob radiação de ultrassom (Tabela 9, entrada 15).

**Tabela 9**. Otimização da reação de adição oxa-Michael.




| # | Base (eq) | Solvente | *Z/E*[a] | Aditivo | T °C | Conv.[b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $Cs_2CO_3$ (1) | DCM | 53:47 | $MgCl_2$ | t.a. | 58 |
| 2 | $Na_2CO_3$ (1) | DCM | 73:27 | $MgCl_2$ | t.a. | 63 |
| 3 | TEA (1) | DCM | 83:17 | $MgCl_2$ | t.a. | 80 |
| 4 | TEA (1) | THF | 0 | $MgCl_2$ | t.a. | 0 |
| 5 | TEA (1) | tolueno | 84:16 | $MgCl_2$ | t.a. | 19 |
| 6 | TEA (1) | tolueno | 85:15 | $MgCl_2$ | MO 50 °C | 15[c] |
| 7 | TEA (2) | tolueno | 87:13 | - | MO 50 °C | 85[c] |
| 8 | TEA (2) | tolueno | 88:12 | - | MO 50 °C | 87[d] |
| 9 | TEA (2) | tolueno | 90:10 | - | t.a. | 91[e] |
| 10 | TEA (2) | DCM | 83:17 | - | MO 50 °C | 84[d] |
| 11 | TEA (2) | DCM | 86:14 | - | t.a. | 86[e] |
| 12 | TEA (5) | tolueno | 88:12 | - | t.a. | 87[e] |
| 13 | TEA (5) | tolueno | 86:14 | - | MO 50 °C | 87[c] |
| 14 | TEA (5) | tolueno | 85:15 | - | MO 100 °C | 85[c] |
| 15 | TEA (2) | tolueno | 91:9 | - | ))) | 85[f] |

Condições: Tempo reacional: 24 h. [a] Proporção *Z/E* determinada por RMN $^1$H. [b] Conversão determinada por RMN $^1$H. [c] 20 Minutos sob irradiação de micro-ondas. [d] 60 Minutos sob irradiação de micro-ondas. [e] Tempo reacional: 3 h. [f] 2 Horas sob irradiação de ultrassom.

Com o auxílio da ressonância magnética nuclear de hidrogênio, foi possível calcular a taxa de conversão do material de partida **75** ao produto **157a** sem a necessidade de coluna cromatográfica, além de servir de suporte na determinação da razão isomérica *Z/E*. A figura 41 corresponde aos espectros de RMN de hidrogênio do material de partida **75** e do produto de adição oxa-Michael **157a**. A taxa de conversão foi calculada com base nas integrais dos sinais, ou simpletos, referentes aos ésteres metílicos, presentes tanto no material de partida **75** 3,72 *ppm* quanto no produto **157a** 3,66 *ppm*.

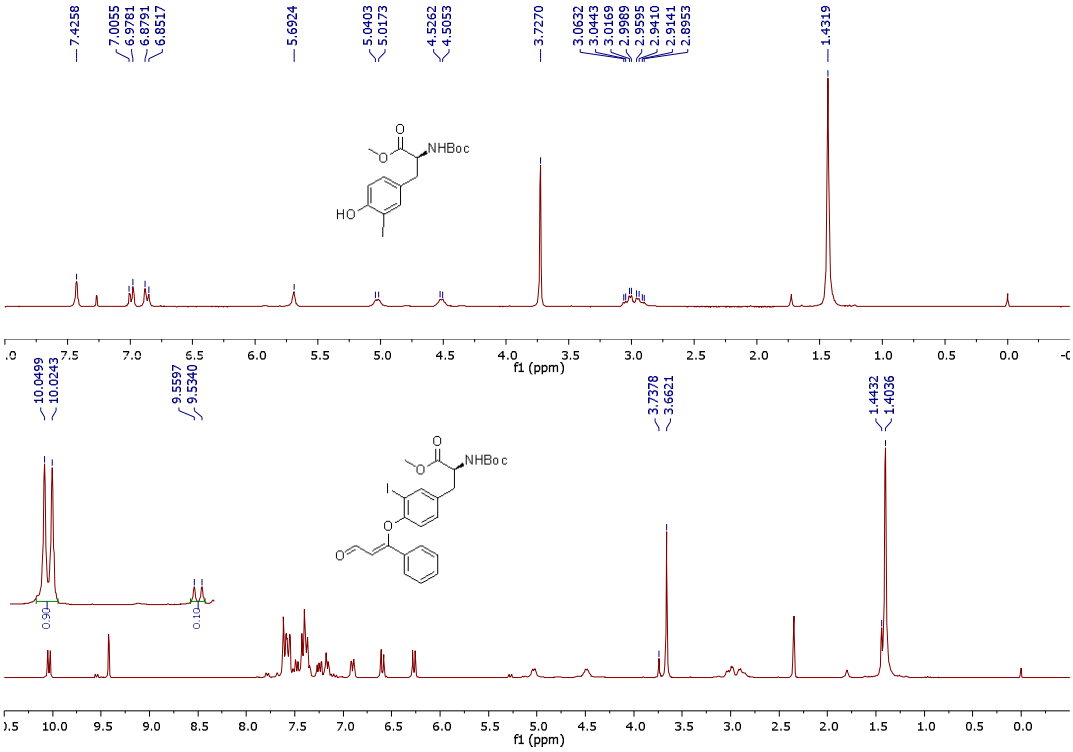



**Figura 41**. Espectros de RMN $^{1}$H da 3-iodotirosina **75** e do produto **157a**.

A ausência de hidrogênio na posição *β* em relação a carbonila do aldeído impossibilitou distinguir o isômero *E* do *Z* apenas com os dados de RMN, no entanto um cristal referente ao produto **157d** foi obtido e analisado em cristalografia de raio-X. A cristalografia indicou a formação do isômero *Z* (Figura 42), portanto, assumimos que o isômero *Z* seja o produto predominante na reação de adição oxa-Michael. As integrais dos dupletos centrados em 10,03 *ppm* (*J* = 7,7 Hz, 0,9 H), atribuído ao aldeído do isômero *Z* e 9,54 *ppm* (*J* = 7,7 Hz, 0,1H), atribuído ao aldeído do isômero *E*, dessa forma foi possível determinar a razão 90:10 dos isômeros *Z/E* no produto **157a** (Figura 41).

A amplitude da reação foi avaliada (Esquema 55) usando as condições reacionais otimizadas (Tabela 9, entrada 9), 2 equivalentes de TEA, tolueno como solvente em temperatura ambiente. O átomo de iodo, presente no anel aromático da tirosina, influenciou positivamente no rendimento dos produtos desejados **157a-h** (Esquema 55).

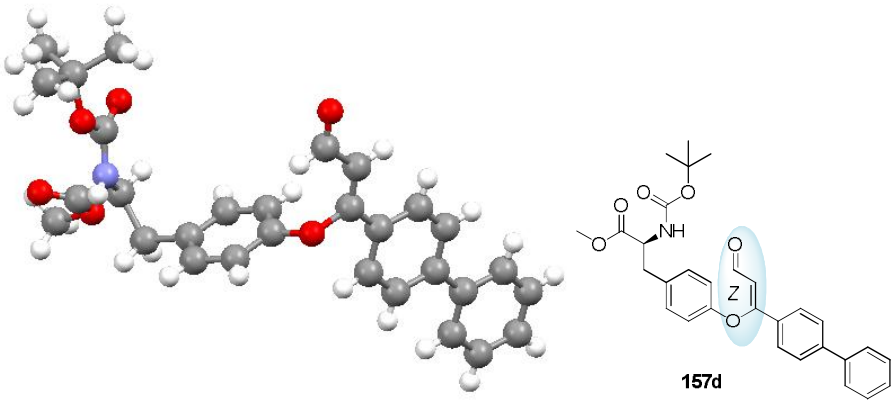



**Figura 42**. Cristalografia de raio-X do produto **157d**.

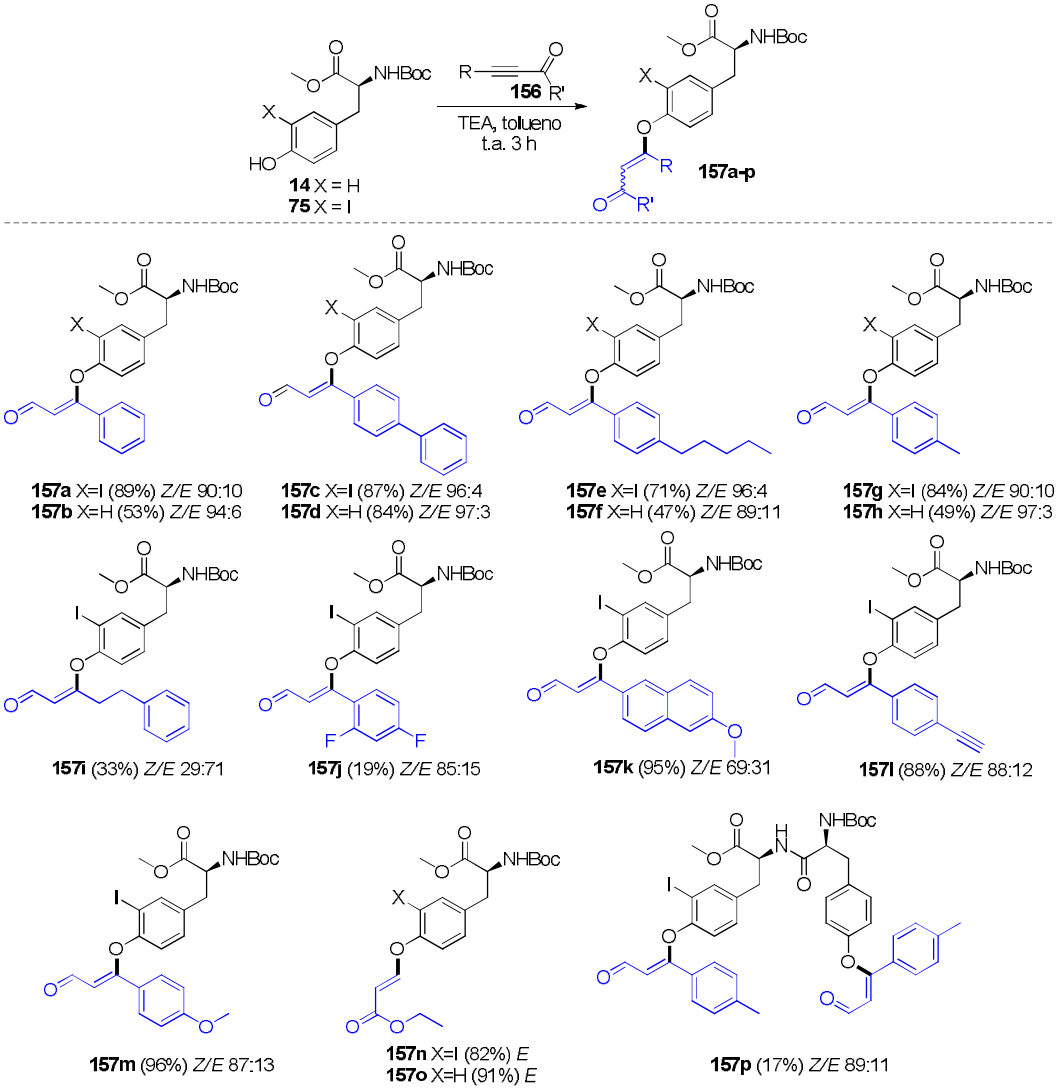
A reação entre a 3-iodotirosina **75** e o fenilpropiolaldeído **156**, levou ao produto desejado com rendimento de 89% e uma razão *Z/E* 90:10, apesar de um rendimento menor quando usado a tirosina sem iodo em sua estrutura 53%, a razão *Z/E* foi elevada para 94:6, resultados semelhantes foram obtidos com os compostos **157g** (84% de rendimento, *Z/E* 90:10) e **157h** (49% de rendimento, *Z/E* 93:7).

Quando usado bifenilpropiolaldeído, os produtos **157c** (87% de rendimento, *Z/E* 96:4) e **157d** (84% de rendimento, *Z/E* 97:3) foram alcançados com bons rendimentos e ótimas razões *Z/E* em comparação com os demais produtos. Aos analisarmos os produtos **157e** (71% de rendimento, *Z/E* 96:4) e **157f** (47% de rendimento, *Z/E* 89:11), notamos que a diferença no rendimento da reação, com ou sem iodo no anel da tirosina, manteve o padrão de rendimento observado em todos os casos apresentados no esquema 55, entretanto, a razão *Z/E* foi inversa aos demais casos.

Aldeído propargílico de cadeia alquílica, ligada ao carbono *sp* do alquino, forneceu o produto desejado com baixo rendimento e estereosseletividade, produto **157i** (33% de rendimento, *Z/E* 29:71). Uma baixa estereosseletividade também foi observada no produto **157k**, apesar do elevado rendimento (95% de rendimento, *Z/E* 69:31). Aldeído propargílico contendo grupo retirador de elétrons, como o 2,4-difluorofenilpropiolaldeído, reduziu consideravelmente o rendimento da reação, o produto **157j** foi alcançado com 19% de rendimento e uma razão *Z/E* 85:15. Contrariamente, o produto **157m**, obtido a partir do 4-metoxifenilpropiolaldeído (doador de elétrons), forneceu um alto rendimento de 96% e razão *Z/E* 87:13. O 4-etinilfenilpropiolaldeído levou ao produto desejado **157l** em bom rendimento e estereosseletividade (88%, *Z/E* 88:12).

Além de aldeídos propargílicos, o escopo da reação foi estendido ao uso do propiolato de etila, um éster propargílico. Os resultados obtidos da reação entre o propiolato de etila e a

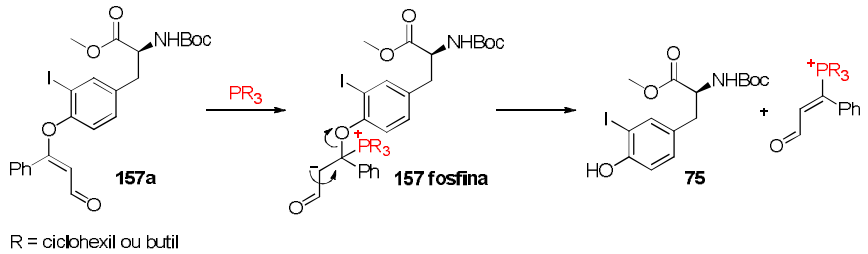
tirosina foram satisfatórios, nesse caso a reação levou a formação exclusiva dos isômeros *E*, com base no cálculo da constante de acoplamento ($J$ = 12,3 Hz), os produtos **157n** e **157o** foram isolados com rendimentos de 82% e 91% respectivamente. A adição oxa-Michael entre o 4-toluilpropiolaldeído e um Tyr-Tyr dipeptídeo foi investigada, para tanto, 2 equivalentes de aldeído propargílico foram empregados, o produto **157p** foi obtido em baixo rendimento, apenas 17% do produto foi isolado com uma razão *Z/E* 89:11, o baixo rendimento pode ser atribuído à complexidade na purificação cromatográfica, a reação levou a formação de diversos subprodutos não caracterizados (Esquema 55).




**Esquema 55**. Adição oxa-Michael entre a tirosina e aldeídos/éster propargílicos.

Finalizado o estudo da reação de adição oxa-Michael, partimos para a etapa seguinte do trabalho. A fim de alcançar heterociclos benzofurânicos, alguns dos produtos mostrados no esquema 55 foram reagidos na presença de paládio via reação intramolecular de Heck.

Inicialmente fizemos uso das mesmas condições descritas por Frontier e colaboradores (Esquema 53b), sob essas condições e em atmosfera de nitrogênio observamos o consumo total do aldeído de partida **157a**, após 7 horas de reação. O produto benzofurânico **158a** foi isolado em 64% de rendimento (Esquema 57). Ao substituirmos o ligante $PPh_3$ por $PCy_3$ ou $PBu_3$ não observamos a formação do produto de ciclização desejado, mas sim a reversão do aldeído **157a** à 3-iodotirosina **75**. Sabendo-se que, as fosfinas alquílicas são mais nucleofílicas que as arílicas, acreditamos que tenha ocorrido a adição conjugada das fosfinas na dupla ligação,[131] seguido de eliminação da 3-iodotirosina **75** (Esquema 56), comportamento observado em espectrometria de massas. A ausência de base e ou fosfina não levou ao consumo do material de partida.



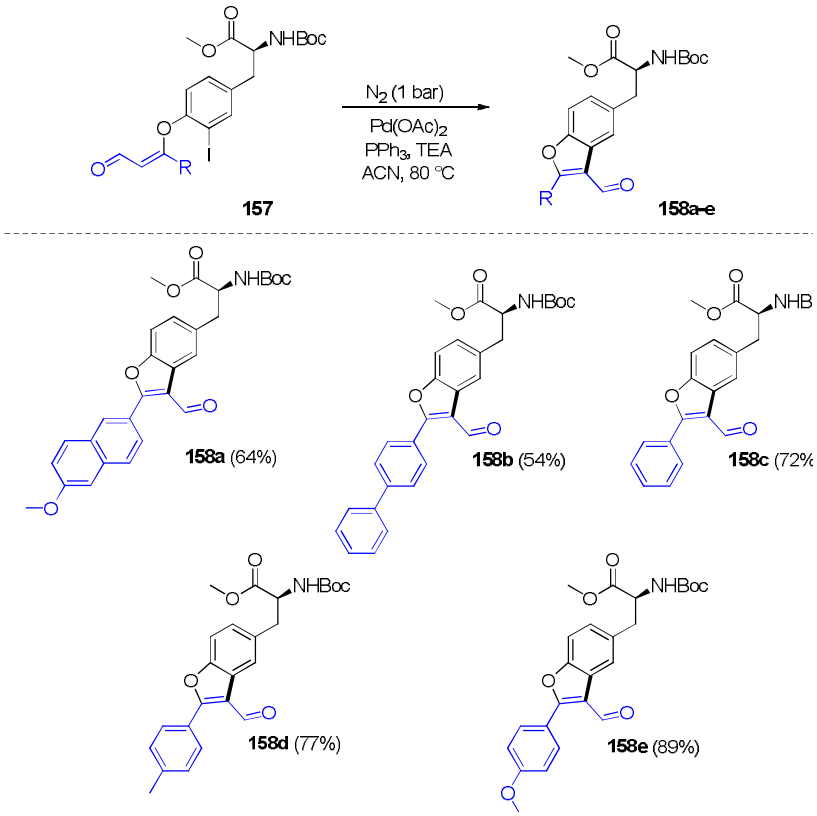

**Esquema 56**. Adição de fosfina seguido de eliminação da 3-iodotirosina **75**.

O aldeído contendo uma bifenila levou ao produto com o menor rendimento da série de benzofuranos, o produto de ciclização **158b** foi isolado em 54% de rendimento, enquanto que o aldeído substituído com o grupo metoxi, doando elétrons para o sistema carbonílico $\alpha,\beta$-insaturado, levou ao benzofurano **158e** em 89% de rendimento, o maior rendimento da série. Rendimentos próximos foram alcançados com os aldeídos substituídos com o grupo fenila e toluila, os produtos ciclizados **158c** e **158d** foram isolados em 72% e 77% de rendimento respectivamente (Esquema 57).

A reação intramolecular de Heck mostrou ser sensível aos grupos ligados ao sistema carbonílico $\alpha,\beta$-insaturado, grupos doadores de elétrons levaram aos respectivos produtos com rendimentos superiores aos alcançados com grupos neutros ligados ao mesmo sistema.

[131] Boeck, F.; Blazejak, M.; Anneser, M. R.; Hintermann, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012,** *8*, 1630-636; Gimbert, C.; Moreno-Mañas, M.; Perez, E.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8305–8310; Methot, J. L.; Roush, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035-1050.

Quando fizemos uso dos aldeídos **157i**, dotado de um grupo alquílico e **157j**, contendo retiradores de elétrons no anel aromático, não observamos a formação do correspondente benzofurano **158**.




**Esquema 57**. Reação intramolecular de Heck.

Os produtos provenientes da reação intramolecular de Heck, quando isolados e expostos à luz ultravioleta, no comprimento de onda de 365 nm, apresentaram fluorescência de coloração azul. Embora não tenhamos quantificado os dados fotofísicos de rendimento quântico de fluorescência, os benzofuranos alcançados abrem uma gama de aplicações a serem exploradas futuramente (Figura 43).

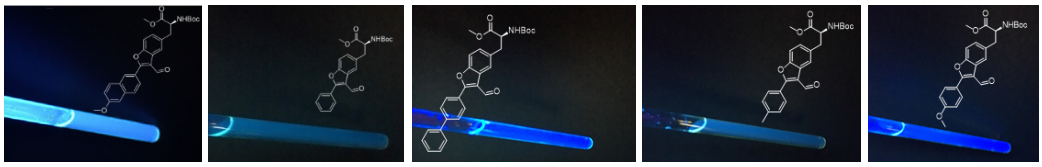
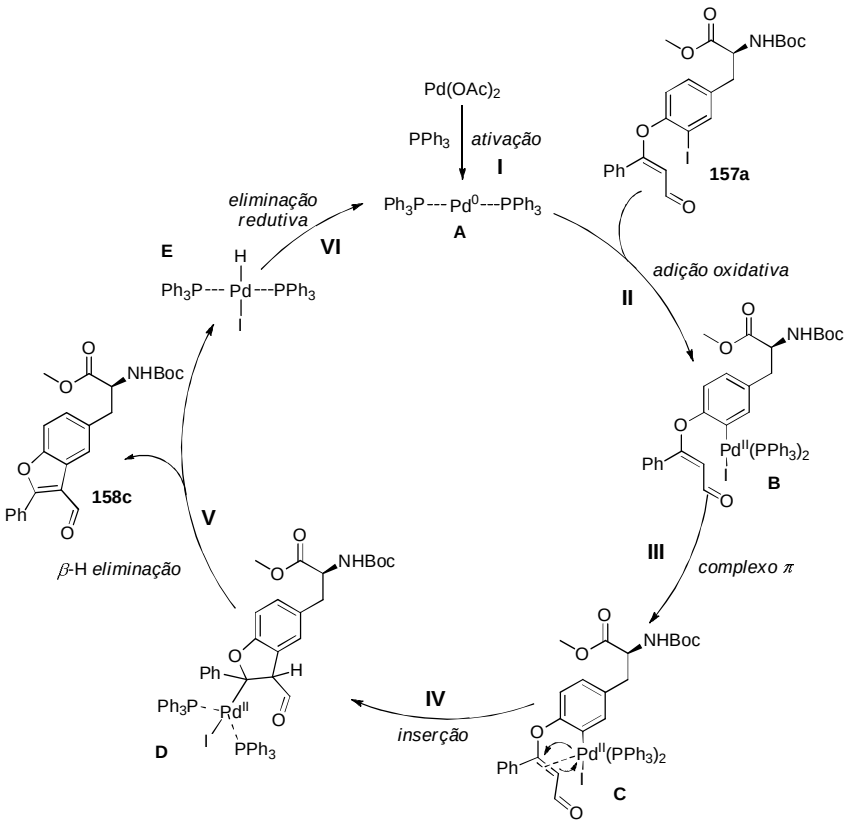


**Figura 43**. Fluorescência dos benzofuranos ($CDCl_3$ 365 nm).

De acordo com os produtos **158a**-**158e** obtidos via reação intramolecular de Heck, apresentamos abaixo o possível mecanismo reacional. O acetato de paládio Pd(II) em solução é dissociado, levando a troca de ligantes e ativação **I** na presença de $PPh_3$. Após adição do material de partida **157a**, o paládio se insere, via adição oxidativa **II** entre a ligação C*sp*$^2$ e iodo, formando o intermediário **B**, seguido da complexação **III** do paládio aos elétrons π da nuvem eletrônica da dupla ligação **C**, favorecendo a inserção **IV** do metal ao centro quaternário **D** e *beta* eliminação de hidreto **V** para a formação do produto desejado **158c**. O paládio agora, tendo como ligantes um átomo de hidrogênio e um átomo de iodo **E**, além das fosfinas, que apresenta-se no estado de oxidação (II), é reduzido a Pd(0) com o auxílio da base **VI**, retornando ao ciclo catalítico (Esquema 58).

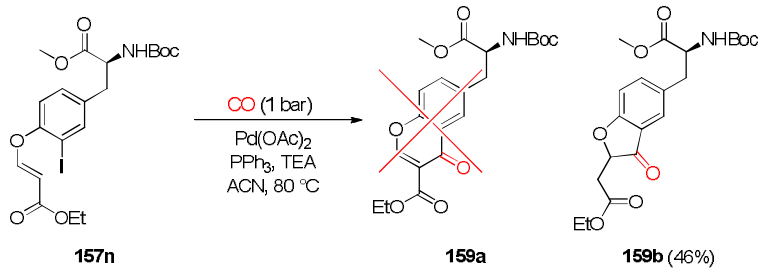



**Esquema 58**. Proposta mecanística para a reação intramolecular de Heck.

Tomando como base as quinolonas sintetizadas pelo grupo do Torii (Esquema 54b), propomos a ciclização carbonilativa de Heck para o produto de adição oxa-Michael **157n**, obtido a partir da reação entre a 3-iodotirosina **75** e o propiolato de etila, com o intuito de gerarmos um derivado flavona **159a** (Esquema 59).

O sistema reacional consistiu em adicionarmos os reagentes a um reator pressurizado com monóxido de carbono (1 bar), equipado com aquecimento. Após 3 horas sob agitação e aquecimento, a mistura reacional foi analisada em CCD, onde constatamos o consumo total do material de partida **157n**.

Quando analisamos o material resultante da reação em RMN $^1$H (Figura 44), observamos a presença do duplo tripleto 4,88 *ppm* (*J* = 7,6, 4,1 Hz, 1H) atribuído ao hidrogênio do núcleo benzofuranona **159b**, bem como o multipleto na região de 3 *ppm*, com integrais para 4 hidrogênio, sendo dois hidrogênios benzílicos e dois hidrogênios em α ao éster etílico. Com essas informações pudemos afirmar que a reação não levou à correspondente flavona **159a**, mas sim à benzofuranona **159b** em 46% de rendimento (Esquema 59).




**Esquema 59**. Acoplamento carbonilativo intramolecular de Heck.

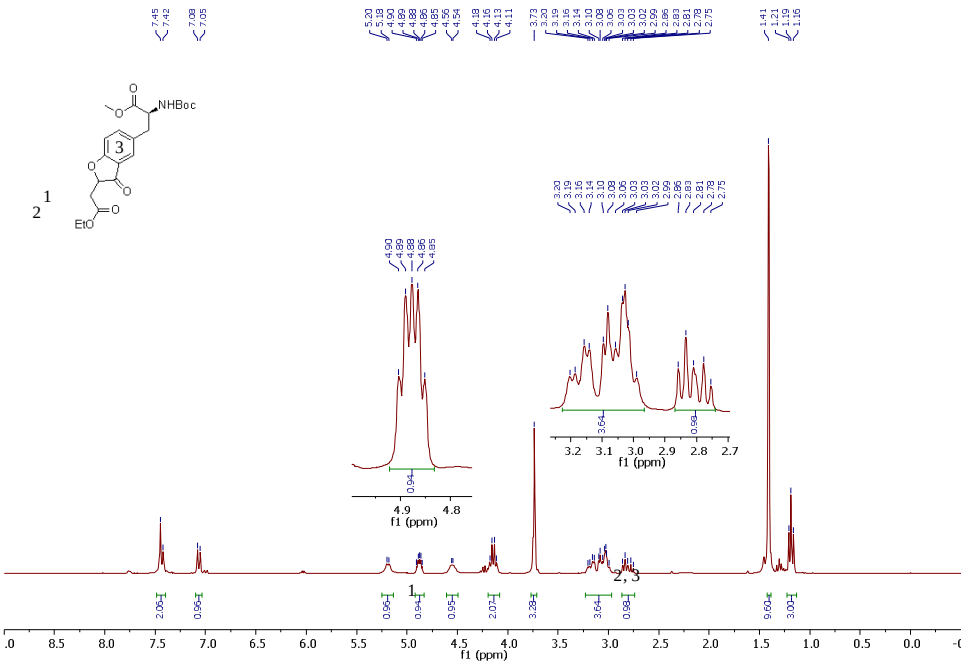



**Figura 44**. Espectro de RMN $^1$H do produto **159b**.

A presença da carbonila, proveniente do acoplamento carbonilativo usando monóxido de carbono, foi confirmada em RMN $^{13}C$ (Figura 45). O sinal em 199,91 *ppm* foi atribuído à carbonila cetônica da benzofuranona **159b**.

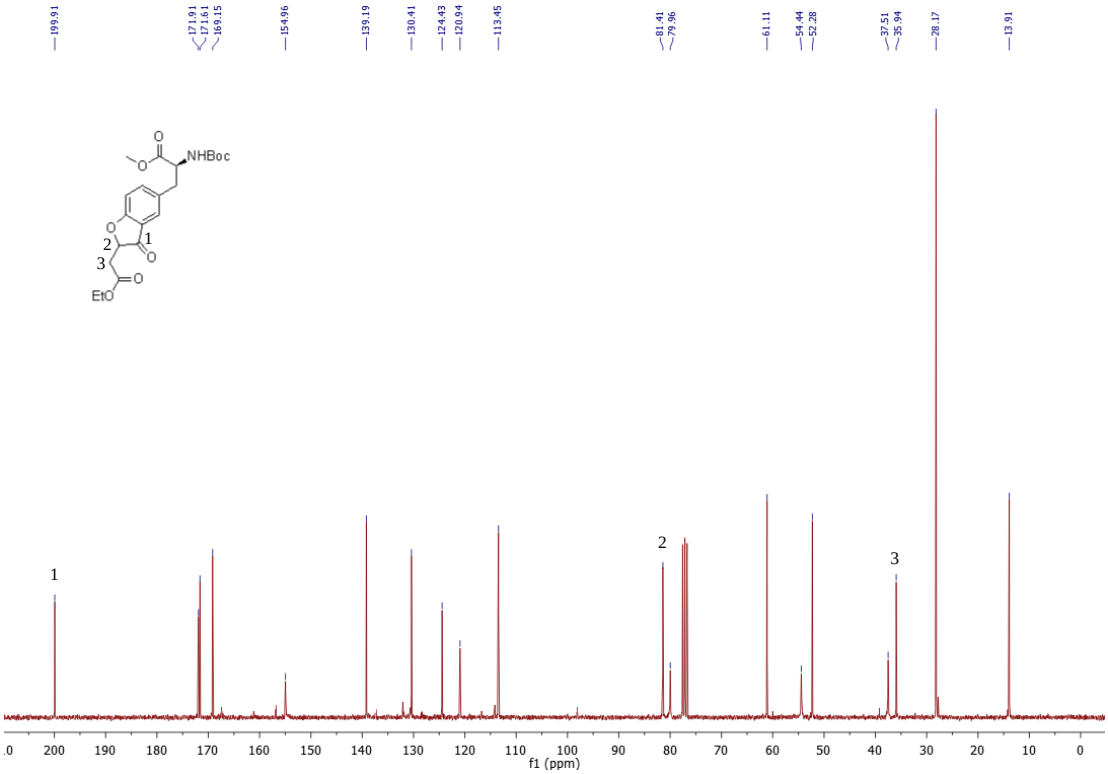



**Figura 45**. Espectro de RMN $^{13}C$ do produto **159b**.

Embora a reação de Heck seja caracterizada pela etapa de *beta* eliminação de hidreto, agregando uma dupla ligação ao produto final, esperávamos a formação do éster *α,β*-insaturado na benzofuranona **159b** (dupla exocíclica), entretanto tais características não foram observadas. Negishi e colaboradores, em 1996, relataram a ausência da *beta* eliminação de hidreto em reações carbonilativas, o grupo sugeriu que o átomo de oxigênio, presente na carbonila adjacente (éster) poderia estabilizar o intermediário alquil paládio. Uma rápida inserção de CO, antecedendo a decomposição do intermediário alquil paládio, também foi considerada, de modo a contribuir no processo.[132]

[132] Negishi, E.; Ma, S.; Amanfu, J.; Copéret, C.; Miller, J. A.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5919-5931; Lee, C.; Oh, K. S.; Kim, K. S.; Ahn, K. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1213-1216; Lu, X. *Top. Catal.* **2005**, *35*, 73-86.

Tentados com a possibilidade de formar produtos provenientes do acoplamento carbonilativo, a partir de aldeídos *α,β*-insaturados e com base na obtenção do produto **159b**, dispomos os reagentes sob as mesmas condições empregadas anteriormente nas reações de Heck intramolecular, mostradas no esquema 57, a única diferença foi a substituição da atmosfera de nitrogênio por uma atmosfera de monóxido de carbono. Portanto, um reator de aço inoxidável, contendo os reagentes sob pressão de 1 bar de monóxido de carbono, foi aquecido a 80 °C por 3 horas, seguido da purificação dos produtos.

Para nossa surpresa, ao analisarmos os produtos obtidos, notamos a ausência do sinal referente ao aldeído em aproximadamente 9,50 *ppm*, bem como o surgimento de um quarteto centrado em 6,27 *ppm* (*J* = 4,4 Hz), com integral para 1 hidrogênio e um multipleto em 3,73-3,60 *ppm*, com integral para 2 hidrogênios, juntamente com o simpleto do éster metílico (Figura 46).

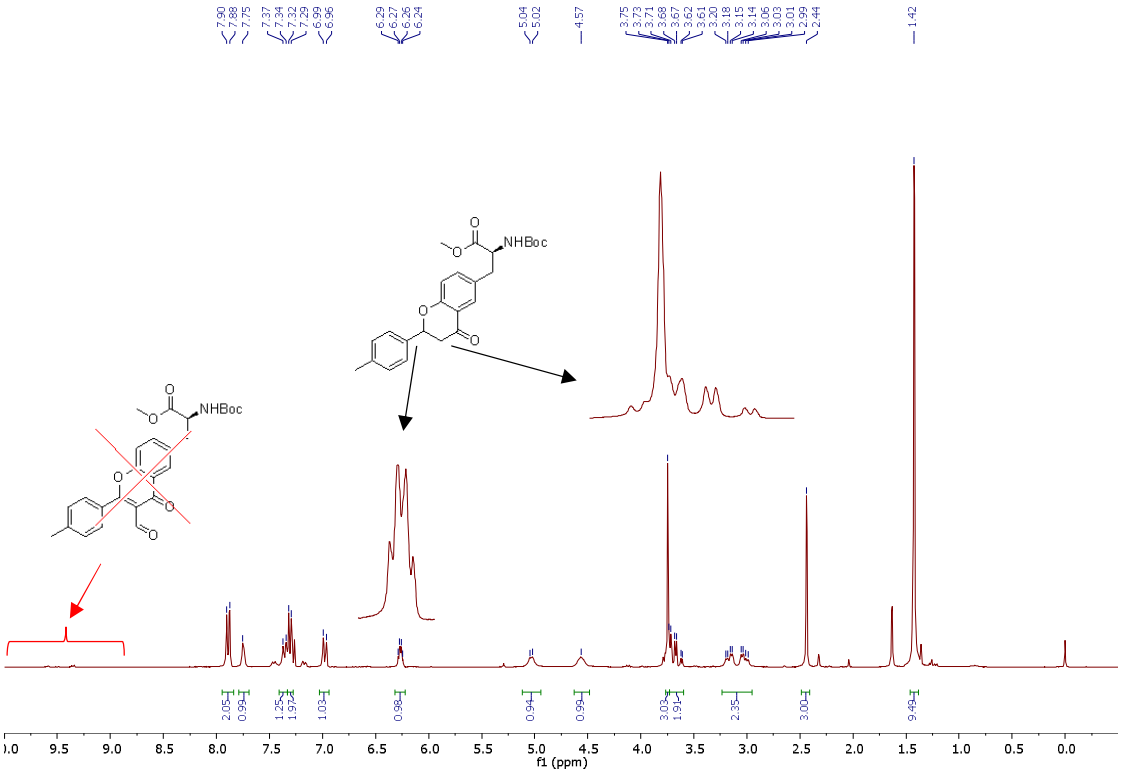



**Figura 46**. Espectro de RMN $^{1}$H do produto **160b**.

O espectro de carbono (Figura 47) nos forneceu uma informação importante para chegarmos à estrutura do produto formado, a presença do sinal em 193,4 *ppm*, característico de carbonilas de cetonas, não só confirmou a formação do produto carbonilativo, como sugeriu que o aldeído tenha atuado como espécie ativa na reação, fonte de monóxido de

carbono. A esses espectros (Figura 46 e 47) atribuímos o produto **160b**, o qual foi obtido em 70% de rendimento.

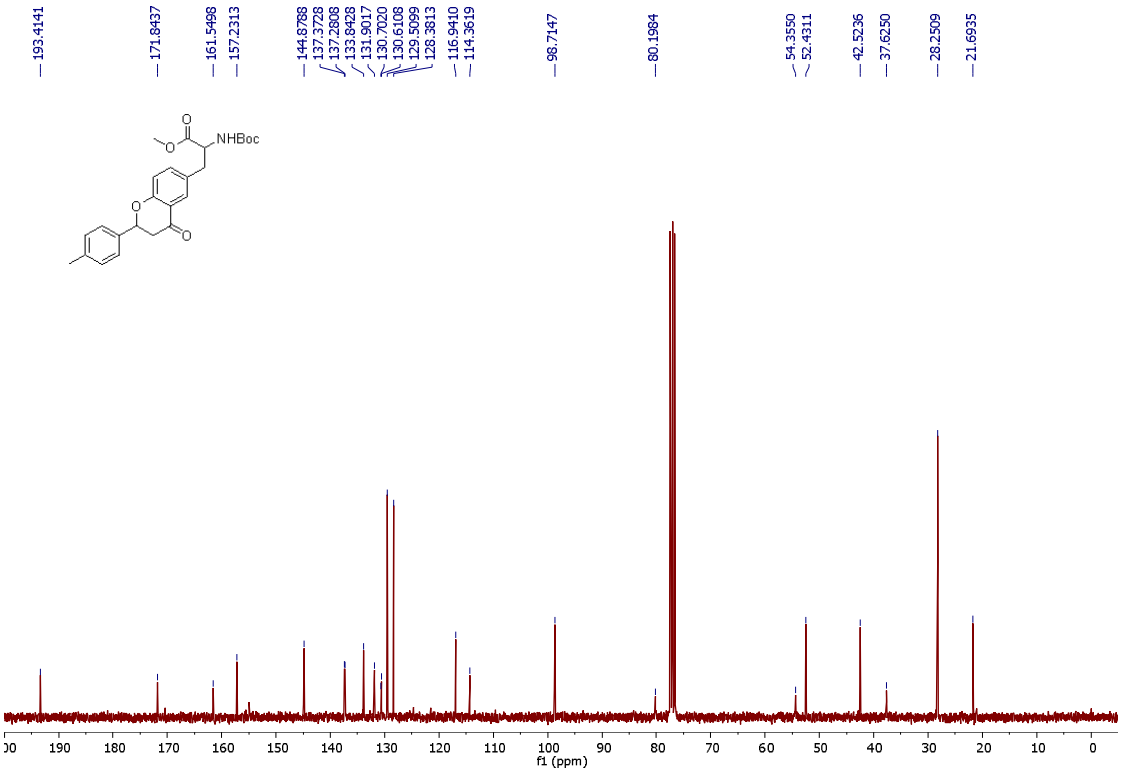


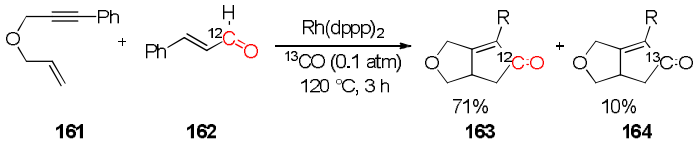

**Figura 47**. Espectro de RMN $^{13}C$ do produto **160b**.

Takagi e colaboradores em 2002,[133] exploraram o uso de aldeídos como fonte de monóxido de carbono na formação de derivados ciclopentenonas, via reações de Pauson-Khand, catalisadas por complexos de ródio. Quando o cinamaldeído foi substituído por $CO_{(gás)}$, os mesmos produtos foram alcançados, com rendimentos semelhantes aos de quando usado cinamaldeído como fonte de CO.

Um experimento sugerido pelos autores, que consistiu em usar uma mistura de cinamaldeído e $^{13}CO$ gasoso, marcado com o isótopo $^{13}C$, levou ao produto sem carbono marcado em 71% de rendimento (monóxido de carbono proveniente do cinamaldeído) e ao produto com carbono marcado em 10% de rendimento (monóxido de carbono proveniente do

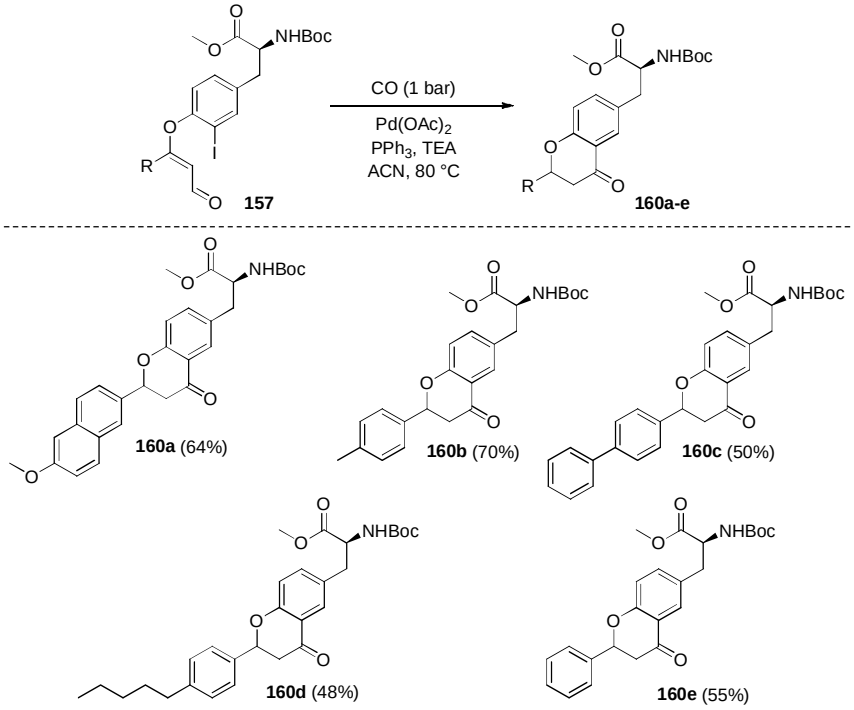
[133] Kobayashi, T.; Koga, Y.; Narasaka, K. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 73-87; Shibata, T.; Toshida, N.; Takagi, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1619-1621; Shibata, T.; Toshida, N.; Takagi, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7446-7450.

$^{13}$CO gasoso). Os resultados fornecidos pelo experimento controle, indicaram o aldeído como sendo a principal fonte de monóxido de carbono (Esquema 60).




**Esquema 60**. Aldeído como fonte de monóxido de carbono.

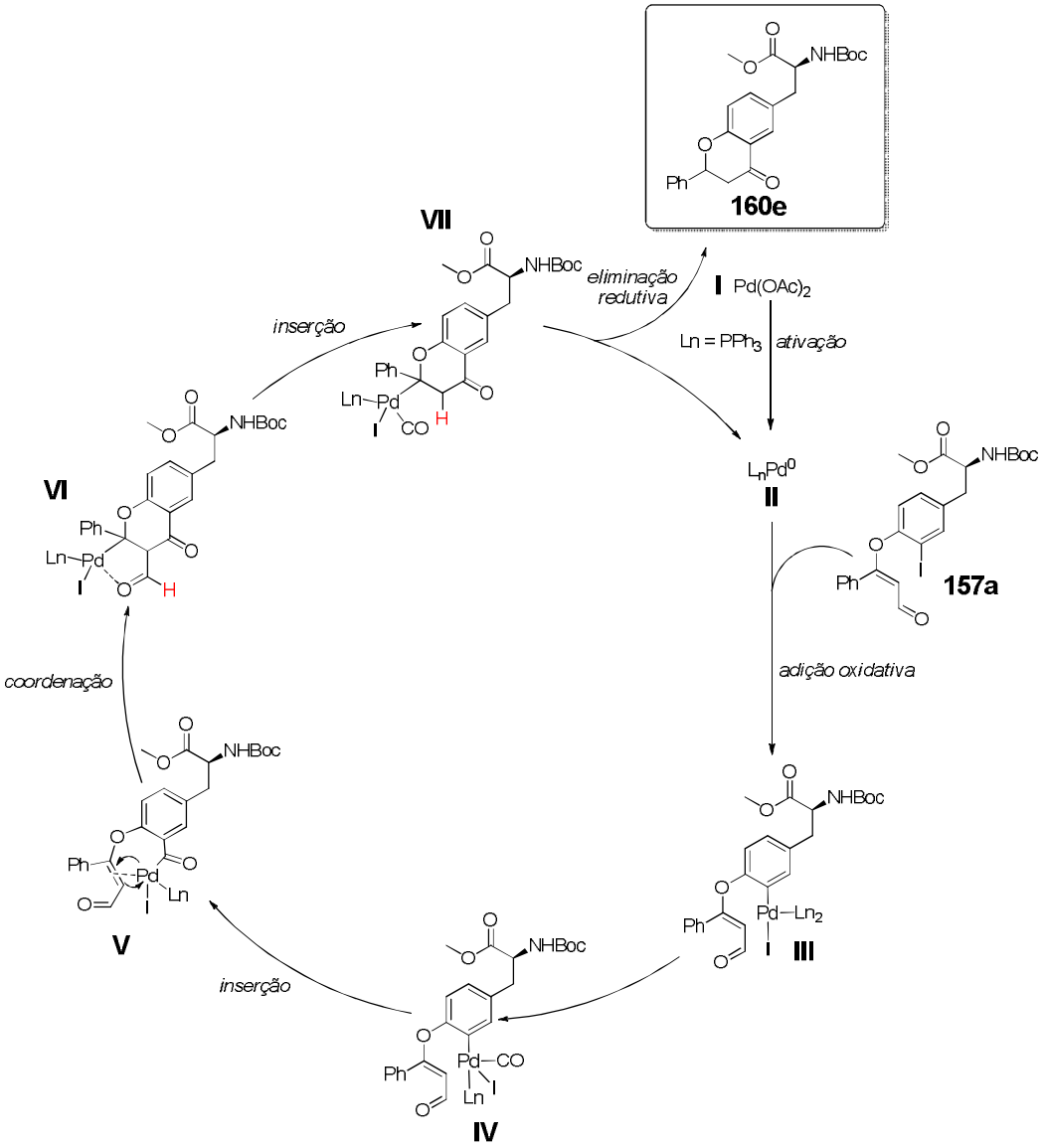
Conhecendo o rumo da reação, usamos diferentes aldeídos $\alpha,\beta$-insaturados, de modo a obter seus derivados 6-alanil-2-arilflavonas via reação de acilação intramolecular redutiva. O aldeído de partida contendo o grupo 6-metoxinaftaleno, foi convertido ao produto **160a** em 64% de rendimento, enquanto o derivado bifenil **160c** e 4-pentil **160d** foram alcançados em 50% e 48% de rendimento respectivamente e a flavona **160e** em 55% de rendimento (Esquema 61).




**Esquema 61**. Exemplos obtidos de derivados 6-alanil-2-arilflavonas.

De acordo com os produtos **160a**-**160e** obtidos via reação de acilação intramolecular redutiva, apresentamos abaixo um possível mecanismo reacional. O acetato de paládio Pd(II) em solução é dissociado, levando a troca de ligantes e ativação **II** na presença de $PPh_3$. Após

adição do material de partida **157a**, o paládio se insere, via adição oxidativa entre a ligação C$sp^2$ e iodo, formando o complexo **III**. A atmosfera de monóxido de carbono favorece a complexação de uma molécula de CO ao centro metálico **IV**, favorecendo a inserção do CO a fim de formar a carbonila, concomitantemente à complexação do paládio aos elétrons π da dupla ligação **V**. A formação do alquil paládio no carbono *β*-carbonílico induz a complexação do metal ao oxigênio carbonílico do aldeído **VI**, mantendo o metal no estado de oxidação Pd(II), seguido da descarbonilação e eliminação redutiva do complexo **VII** suprimindo a *beta* eliminação de hidreto, formando o produto **160e** (Esquema 62).




**Esquema 62**. Proposta mecanística para reação de acilação intramolecular redutiva.

### 3.7.3. Conclusão

A adição estereosseletiva oxa-Michael do fenol presente na tirosina ou na 3-iodotirosina a diferentes aldeídos propargílicos, nos forneceu produtos com estereoquímica predominantemente *Z*, como evidenciado na análise de cristalografia de raio-X, no entanto, quando usado o propiolato de etila, como fonte de éster propargílico, os produtos foram alcançados com a estereoquímica exclusivamente *E*. Somando um total de 16 produtos de adição oxa-Michael descritos de forma inédita, com rendimentos que variaram de 17% a 91%.

Os compostos provenientes da adição de oxa-Michael se comportaram como bons substratos na síntese de compostos heterocícliclos de oxigênio de 5 membros e 6 membros. Para nossa surpresa, a atmosfera aplicada ao meio reacional influenciou diretamente na formação dos produtos. Quando aplicada atmosfera inerte de nitrogênio, núcleos 2-aril-3-formil-5-alanilbenzofuranos foram obtidos de forma seletiva via reação intramolecular de Heck, enquanto as reações realizadas sob atmosfera de monóxido de carbono levaram exclusivamente a derivados 6-alanil-2-arilflavonas, via acilação intramolecular redutiva.

Baseado nos heterociclos de cinco membros obtidos, confeccionamos uma proposta mecanística para a reação intramolecular de Heck, suportada por dados previamente descritos na literatura. De forma semelhante, os heterociclos de 6 membros obtidos, nos incentivou a propor o possível mecanismo envolvido na reação de acilação intramolecular redutiva, embora as etapas de descarbonilação e supressão da *beta* eliminação de hidreto ainda sejam um enigma para nós, buscaremos suporte em técnicas de DFT a fim de tentar esclarecer tais vias.

Os resultados apresentados estão sendo compilados para a confecção de um manuscrito, que será submetido para publicação em breve.

# 4. CONCLUSÃO

No decorrer da tese, apresentamos uma conclusão referente a cada seção discutida, de forma a facilitar o entendimento do leitor. No entanto, vale ressaltar que de uma maneira geral foram alcançados resultados satisfatórios, alguns desses resultados foram obtidos de forma planejada, outros nem tanto, mas que no final agregaram conhecimento, abrindo uma gama de possibilidades a serem exploradas acerca do aminoácido tirosina.

A 3-iodotirosina mostrou ser um excelente substrato frente às três reações de acoplamento cruzado mais exploradas, Suzuki-Miyaura, Heck e Sonogashira, comportando-se como um bloco construtor na formação de unidades biarílicas, derivados estilbeno, formação de heterociclos do tipo 1,2,3-triazóis, quinolinas, benzofuranos e flavonas, bem como a formação de dipeptídeos Tyr-Tyr.

Além da síntese, parâmetros fotofísicos, aspectos mecanísticos baseados em dados de HRMS e cálculos de DFT, atividades anticâncer, antileucêmica e antiparasitária foram investigadas, fornecendo resultados interessantes e sem precedentes na literatura, tanto que foi possível disseminarmos os conhecimentos adquiridos no desenrolar do trabalho, através de publicações em periódicos especializados, bem como a apresentação de trabalhos em encontros científicos.

# 5. EXPERIMENTAL

## 5.1. Material

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN $^{1}H$) foram obtidos a 300 MHz. Os deslocamentos químicos são apresentados em *ppm*, tendo como referência o sinal de $CDCl_3$ ou tetrametilsilano (TMS) como referência externa. Os dados são apresentados da seguinte maneira: deslocamento químico (δ), multiplicidade, constante de acoplamento (*J*) em Hertz e quantidade de hidrogênio. Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN $^{13}C$) foram obtidos a 75 MHz, usando um Bruker DPX 300. Abreviações para denotar a multiplicidade de um sinal em particular são: s (simpleto), d (dupleto), t (tripleto), q (quarteto), quint (quinteto), sx (sexteto) e m (multipleto).

A cromatografia em coluna foi realizada utilizando sílica gel (230-400 mesh). Cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada utilizando sílica gel UV254, 0,20 mm de espessura (fabricante Merck). Para a respectiva visualização, placas de CCD foram colocadas sob luz ultravioleta e reveladas posteriormente com iodo e solução de vanilina.

A análise de raio-X obtida em um difratômetro Bruker APEX II CCD. Reações desenvolvidas em micro-ondas foram realizadas em um reator Anton Paar Monowave 300 Synthesizer. Os dados de HRMS foram extraídos de um espectrômetro de alta resolução ESI-TOF Shimadzu LCMS-IT-TOF. As análises de infravermelho foram obtidas em um Cary 630 FTIR Agilent Technologies. Os dados de ponto de fusão foram medidos em um Buchi Melting Point B – 545. Para acompanhar as reações fizemos uso de um HPLC Agilent Tecnologies 1260 infinity equipado com detector DAD, um GC-MS Agilent Tecnologies 7820a/5977B quadrupolo e um GC-FID Agilent Tecnologies 6850.

Outros solventes utilizados, como metanol, éter etílico, THF e tolueno, foram obtidos através do sistema de purificação de solventes (fabricante Pure Solv, modelo MDS5 Solvent System 24/40). Reagentes usados são de grau analítico ou o mais elevado grau disponível comercialmente e foram utilizados sem a necessidade de purificação adicional.

Reações sensíveis ao ar e a umidade foram realizadas em recipientes sob uma atmosfera positiva de nitrogênio. Temperaturas acima da temperatura ambiente foram mantidas através da utilização de banho em óleo com uma chapa de aquecimento elétrico ligado a um controlador (fabricante Fisatom, modelo 572A). Após extração e purificação, os produtos foram secos no rotaevaporador (fabricante Büchi, modelo R-205).

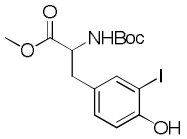
## 5.2. Métodos

### 3-iodo-*L*-tirosina metil éster (74)

A uma solução de 3-iodotirosina (3,07 g, 10 mmol) em MeOH seco (20 mL) foi adicionado lentamente cloreto de tionila ($SOCl_2$) (1,5 mL, 20 mmol) a 0 °C sob atmosfera de nitrogênio. A solução resultante foi agitada vigorosamente por 12 horas a temperatura ambiente. Na sequência, a solução foi concentrada, o produto bruto foi purificado por cristalização em MeOH que forneceu **74** como um sólido branco. Rendimento: 3,27 g (92%).[134]

### 3-iodotirosina (75)

A uma solução de cloridrato de 3-iodo-*L*-tirosina metil éster (3,27 g, 9,2 mmol) em MeOH seco (20 mL) foi adicionado bicarbonato de sódio (3,86 g, 46 mmol) seguido pela adição de di-*terc*-butil dicarbonato ($Boc_2O$) (2,0 g, 9,2 mmol). A suspensão resultante foi agitada por 15 horas a temperatura ambiente. Após esse período, a solução foi filtrada em Celite®. O solvente foi removido sob vácuo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica (eluindo com acetato de etila / hexano 2:8).[135] O produto foi armazenado a temperatura ambiente e com o passar do tempo se tornou sólido.



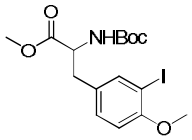

**3-Iodotirosina (75)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 3,48 g (90%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 46,5 °. PF 109-111 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3224, 1661, 1631, 1460, 1374, 1344, 1326, 1303, 1249, 1212, 1188, 1113, 1089, 1018, 972, 797. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (s, 1H); 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 5,61 (s, 1H); 5,11 – 4,95 (m, 1H); 4,59 – 4,43 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 2,98 (ddt, *J* = 18,7, 13,3, 5,5 Hz, 2H); 1,43 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,1; 155,08; 154,17; 138,97; 130,94; 130,03; 115,03; 85,35; 80,20; 54,51; 52,30; 37,01; 28,31. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{15}H_{20}INO_5 + H]^+$: 422,0464. Encontrado: 422,0466.

---

[134] Peyottes, S.; Coussot, G. Lefebvre, I. Perigaud, C. *J. Med. Chem.* **2007**, *46*, 782-793.
[135] Richter, J. M.; Whitefield, B. W.; Maimone, T. J.; Lin, D. W.; Castroviejo, M. P.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12857-12869.

**3-iodotirosina (33)**

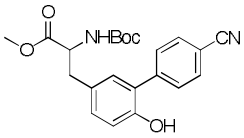
$NaHCO_3$ (2,45 g, 29,32 mmol) e ($Boc_2O$) (4,8 g, 22 mmol) foram adicionados a uma solução da 3-iodotirosina **73** (5,0 g, 14,66 mmol) em (30 mL) a temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada a mesma temperatura por 4 horas. Acetato de etila (50 mL) foi adicionado a mistura reacional, seguido da adição de água (20 mL). A fase orgânica foi separada, a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (40 mL). A mistura de acetato de etila resultante foi concentrada levando à tirosina protegida com o Boc e usada logo na sequência. $K_2CO_3$ (6 g, 43,33 mmol) e $Me_2SO_4$ (4,5 g, 36,11 mmol) foram adicionados a solução da tirosina protegida com Boc (5,2 g, 14,44 mmol) em acetona (50 mL) a temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por 12 horas. Na sequência a mistura foi filtrada em Celite® e lavada com acetona (50 mL). A acetona foi removida sob vácuo e o material resultante foi purificado em coluna cromatográfica (eluindo com acetato de etila / hexano 2:8).



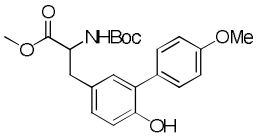

**3-Iodotirosina (33)**. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor. Rendimento: 5,23 g (82%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 42,7 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3255, 2877, 1685, 1648, 1441, 1393, 1322, 1210, 1119, 1015, 983, 786. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (s, 1H); 6,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 5,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,50 – 4,32 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 2,90 (ddd, *J* = 34,0, 13,7, 5,7 Hz, 2H); 1,34 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,07; 157,18; 154,97; 140,16; 130,30; 110,86; 85,90; 79,88; 56,33; 54,51; 52,23; 36,86; 28,29. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{16}H_{22}INO_5 + H]^+$: 436,0621. Encontrado: 436,0627.

**Procedimento para acoplamentos com ariltrifluoroboratos de potássio 26a-p**

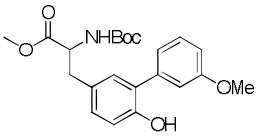
A um balão de 25 mL sob atmosfera de nitrogênio contendo $Pd(OAc)_2$ (11,23 mg, 10 mol%), sal de ariltrifluoroborato de potássio (0,5 mmol), 3-iodo-*N*-Boc-tirosina metil éster (210,5 mg, 0,5 mmol), e MeOH seco (4 mL) foi adicionado $K_2CO_3$ (207,6 mg, 1,5 mmol). A mistura reacional foi agitada e aquecida a 60 °C. A reação foi monitorada por CCD. Em seguida, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada com solução saturada de $NH_4Cl$ (3 X 20 mL), a fase orgânica foi coletada, seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila / hexano 2:8).



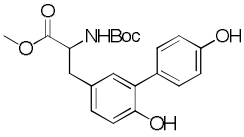

**Tirosina (26a)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 99 mg (50%). RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (d, *J* = 4,6 Hz, 4H); 6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,42 (s, 1H); 4,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,48 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,08 – 2,81 (m, 2H); 1,32 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,40; 155,18; 152,21; 142,82; 132,10; 131,30; 130,60; 129,92; 128,32; 126,51; 118,89; 116,60; 110,65; 80,27; 60,50; 52,33; 37,56; 28,27. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{22}H_{24}N_2O_5 + Na]^+$: 419,1583. Encontrado: 419,1547.



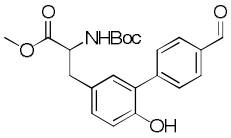

**Tirosina (26b)**. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor. Rendimento: 158 mg (79%). RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 - 7,28 (m, 2H); 6,92 - 6,88 (m, 4H); 6,80 - 6,77 (m, 1H); 4,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 4,48 - 4,44 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,03-2,81 (m, 2H); 1,33 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,49; 159,26; 154,30; 151,84; 139,07; 131,17; 130,88; 130,22; 129,95; 129,38; 127,06; 115,92; 115,05; 114,55; 80,03; 55,33; 52,30; 52,22; 37,50; 28,31 (3C). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{22}H_{27}NO_6 + Na]^+$: 424,1736. Encontrado: 424,1707.



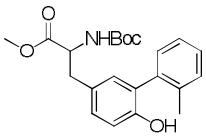

**Tirosina (26c)**. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor. Rendimento: 154 mg (77%). RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 - 7,26 (m, 1H); 6,95 - 6,78 (m, 6H); 4,95 (s, 1H); 4,50 - 4,41 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 3,03 - 2,87 (m, 2H); 1,22 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,47; 160,17; 155,18; 151,77; 138,50; 131,03; 130,19; 129,86; 127,95; 121,23; 116,06; 115,05; 114,63; 113,49; 80,05; 55,01; 54,59; 52,23; 37,50; 28,30 (3C). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{22}H_{27}NO_6 + Na]^+$: 424,1736. Encontrado: 424,1699.



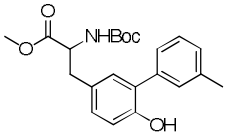

**Tirosina (26d)**. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor. Rendimento: 110 mg (57%). RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 6,89 (dd, *J* = 5,8, 2,3 Hz, 3H); 6,84 (s, 1H); 6,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 5,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,56 – 4,42 (m, 1H); 3,62 (s, 3H); 2,96 (tt, *J* = 13,9, 7,1 Hz, 2H); 1,32 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,59; 156,67; 155,32; 151,63; 138,45; 130,93; 130,38; 129,80; 127,89; 120,79; 116,07; 114,98; 80,31; 60,50; 54,66; 52,33; 28,26. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{21}H_{25}NO_6 + Na]^+$: 410,1580. Encontrado: 410,1540.



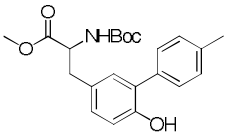
**Tirosina (26e)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 33 mg (17%). RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H); 7,95 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,79 (dt, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H); 7,71 (dt, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H); 7,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,01 – 6,88 (m, 2H); 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 5,71 (s, 1H); 4,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 4,50 (s, 1H); 3,65 (s, 3H); 2,98 (ddd, *J* = 27,1, 11,3, 6,6 Hz, 2H); 1,32 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192,20; 172,41; 155,14; 151,86; 138,62; 136,75; 135,18; 131,37; 130,56; 130,23; 129,34; 128,55; 126,92; 116,43; 80,10; 54,57; 52,29; 37,59; 28,27. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{22}H_{25}NO_6 + Na]^+$: 422,1580. Encontrado: 422,1549.



**Tirosina (26f)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 63 mg (33%). RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 – 7,08 (m, 5H); 6,98 – 6,90 (m, 1H); 6,86 – 6,75 (m, 2H); 5,02 – 4,87 (m, 1H); 4,78 (s, 1H); 4,55 – 4,40 (m, 1H); 3,62 (s, 3H); 2,98 (dt, *J* = 12,6, 6,2 Hz, 2H); 2,08 (s, 3H); 1,33 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,39; 155,00; 151,70; 141,59; 137,30; 135,78; 135,61; 131,08; 130,65; 130,33; 129,86; 129,77; 129,26; 128,52; 127,83; 127,71; 127,11; 126,40; 125,50; 115,47; 79,90; 54,00; 52,14; 37,51; 28,29; 19,74. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{22}H_{27}NO_5 + Na]^+$: 408,1787. Encontrado: 408,1748.

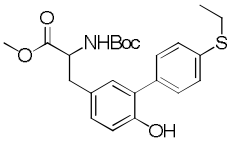


**Tirosina (26g)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 94 mg (49%). RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,05 – 6,97 (m, 1H); 6,79 (dd, *J* = 4,3, 2,2 Hz, 2H); 6,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 4,84 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H); 4,46 – 4,25 (m, 1H); 3,52 (s, 3H); 2,88 (dt, *J* = 15,0, 7,5 Hz, 2H); 2,21 (s, 3H); 1,22 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,44; 155,11; 151,75; 138,86; 137,00; 131,11; 129,70; 129,67; 129,01; 128,54; 128,28; 127,93; 126,01; 115,94; 79,94; 54,57; 52,16; 37,48; 28,28; 21,46. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{22}H_{27}NO_5 + Na]^+$: 408,1787. Encontrado: 408,1756.

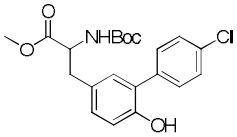


**Tirosina (26h)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 127 mg (66%). RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,82 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H); 6,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 5,72 – 5,44 (m, 1H); 4,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 4,41 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H); 3,56 (s, 3H); 2,91 (dt, *J* = 14,7, 7,0 Hz, 2H); 2,25 (s, 3H); 1,26 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ

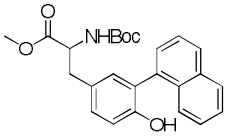
172,47; 155,16; 151,87; 137,51; 135,67; 134,15; 133,82; 131,16; 129,75; 129,51; 128,90; 128,75; 128,63; 128,20; 127,87; 115,95; 79,98; 67,92; 52,18; 28,29; 25,59; 21,15. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{22}H_{27}NO_5 + Na]^+$: 408,1787. Encontrado: 408,1753.



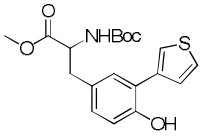

**Tirosina (26i)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 97 mg (45%). RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (s, 4H); 6,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H); 6,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 5,63 (s, 1H); 4,96 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 4,56 – 4,38 (m, 1H); 3,63 (s, 3H); 2,93 (td, *J* = 14,7, 14,2, 6,4 Hz, 4H); 1,42 – 1,22 (m, 12H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,44; 155,15; 151,84; 136,46; 134,59; 131,13; 130,84; 129,69; 129,48; 129,10; 128,03; 127,64; 116,14; 115,03; 80,04; 60,44; 52,22; 37,50; 28,29; 27,46; 14,36. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{23}H_{29}NO_5S + Na]^+$: 454,1664. Encontrado: 454,1639.




**Tirosina (26j)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 81 mg (40%). RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (s, 4H); 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 5,40 (s, 1H); 4,94 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 4,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H); 3,64 (s, 3H); 2,96 (qd, *J* = 14,8, 14,3, 4,4 Hz, 2H); 1,33 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,38; 155,07; 151,67; 135,70; 133,69; 131,16; 130,44; 130,00; 129,05; 128,28; 127,08; 116,24; 80,03; 60,41; 52,23; 37,49; 28,28. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{21}H_{24}ClNO_5 + Na]^+$: 428,1241. Encontrado: 428,1215.

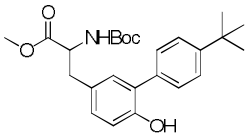



**Tirosina (26k)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 105 mg (50%). RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H); 7,81 – 7,72 (m, 2H); 7,49 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H); 7,46 – 7,38 (m, 2H); 7,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 6,93 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H); 6,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 5,71 (s, 1H); 4,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 4,57 – 4,44 (m, 1H); 3,62 (s, 3H); 3,09 – 2,76 (m, 2H); 1,32 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,48; 155,19; 152,03; 134,66; 133,56; 132,67; 131,42; 129,84; 128,75; 128,18; 128,10; 128,03; 127,82; 127,72; 127,19; 126,48; 126,29; 116,19; 80,05; 60,43; 52,22; 37,54; 28,30. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{25}H_{27}NO_5 + Na]^+$: 444,1787. Encontrado: 428,1757.

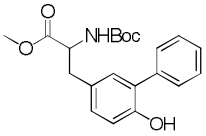



**Tirosina (26m)**. O produto foi obtido na forma de um óleo marrom. Rendimento: 177 mg (94%). RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (dd, *J* =

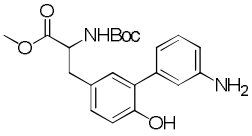
2,9, 1,4 Hz, 1H); 7,36 (td, *J* = 3,9, 2,9, 1,6 Hz, 1H); 7,21 (ddd, *J* = 7,7, 3,8, 1,5 Hz, 1H); 7,02 (s, 1H); 6,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,81 – 6,74 (m, 1H); 5,58 (s, 1H); 5,04 – 4,83 (m, 1H); 4,49 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H); 3,64 (s, 3H); 2,98 (td, *J* = 12,3, 11,0, 3,7 Hz, 2H); 1,33 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,44; 155,12; 151,93; 137,43; 130,57; 129,51; 128,05; 126,52; 123,00; 116,14; 80,04; 60,41; 52,21; 37,51; 28,28. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{19}H_{23}NO_5S + Na]^+$: 400,1195. Encontrado: 400,1156.




**Tirosina (26n)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 157 mg (74%). RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (s, 2H); 7,31 (s, 2H); 6,91 (s, 2H); 6,81 (s, 1H); 5,53 (d, *J* = 20,4 Hz, 1H); 4,95 (s, 1H); 4,49 (s, 1H); 3,63 (s, 3H); 2,96 (s, 2H); 1,32 (s, 9H); 1,28 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,48; 155,15; 151,85; 150,77; 134,06; 131,19; 129,54; 128,68; 128,11; 127,93; 126,06; 115,96; 79,98; 54,58; 52,20; 37,50; 34,63; 31,33; 28,30. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{25}H_{33}NO_5 + H]^+$: 428,2437. Encontrado: 428,1837.



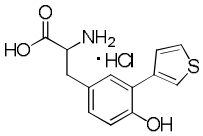

**Tirosina (26o)**. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor. Rendimento: 135 mg (73%). RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H); 7,43 – 7,35 (m, 1H); 7,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H); 6,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 5,14 – 5,00 (m, 1H); 4,64 – 4,51 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,08 (td, *J* = 12,1, 10,3, 6,1 Hz, 2H); 1,42 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,47; 155,16; 151,82; 137,21; 131,23; 129,72; 129,06; 129,01; 128,98; 128,24; 127,96; 127,69; 116,07; 80,02; 54,56; 52,20; 37,48; 28,28. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{21}H_{25}NO_5 + Na]^+$: 394,1630. Encontrado: 394,1585.



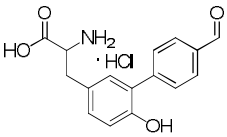

**Tirosina (26p)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 36 mg (19%). RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,07 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,99 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,78 (s, 1H); 6,71 - 6,68 (m, 2H); 6,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,52 (s, 1H); 4,79 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H); 4,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 3,52 (s, 3H); 2,93 - 2,76 (m, 2H); 1,21 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,46; 146,15; 142,65; 130,76; 130,38; 129,78; 129,53; 127,91; 118,80; 117,69; 115,28; 114,62; 114,10; 113,94; 52,19; 28,30 (3C). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{21}H_{26}N_2O_5 + Na]^+$: 409,1739. Encontrado: 409,1699.

**Procedimento geral para desproteção do aminoácido**

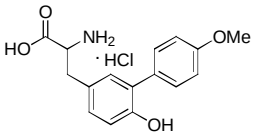
O aminoácido protegido (0,25 mmol) foi aquecido a 70 °C com 4,5 mol/L de HCl (2 mL) por 3 h. Na sequência a solução foi resfriada, a fase aquosa foi diluída em água (10 mL) e lavada com éter dietílico (10 mL). A fase aquosa foi então evaporada sob pressão reduzida levando a um sólido que foi lavado com éter dietílico. Após decantação e seco, o produto foi obtido.[136]




**Tirosina (77a)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco (higroscópico). Rendimento: 62 mg (83%). RMN $^{1}$H (300 MHz, $D_2O$) δ 7,67 – 7,53 (m, 1H); 7,45 (dd, *J* = 4,9, 3,0 Hz, 1H); 7,41 – 7,32 (m, 1H); 7,24 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,06 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H); 6,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,20 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H); 3,26 – 2,98 (m, 2H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $D_2O$) δ 171,68; 152,43; 137,52; 130,75; 129,51; 128,14; 125,98; 125,88; 123,76; 123,68; 116,89; 54,43; 34,92. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{13}H_{13}NO_3S + H]^+$: 264,0694. Encontrado: 264,0590.



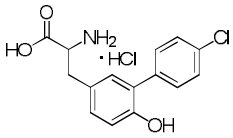

**Tirosina (77b)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco (higroscópico). Rendimento: 60 mg (75%). RMN $^{1}$H (300 MHz, $D_2O$) δ 9,81 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,55 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,14 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H); 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H); 6,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,30 – 4,11 (m, 1H); 3,14 (qd, *J* = 14,7, 6,4 Hz, 2H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $D_2O$) δ 196,30; 171,73; 152,35; 138,48; 135,96; 135,74; 131,57; 130,46; 130,43; 129,31; 129,08; 127,73; 126,19; 116,83; 54,44; 34,93. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{16}H_{15}NO_4 + H]^+$: 286,1079. Encontrado: 286,0980.



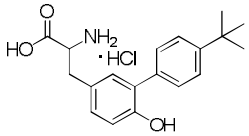

**Tirosina (77c)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco (higroscópico). Rendimento: 59 mg (74%). RMN $^{1}$H (300 MHz, $D_2O$) δ 7,36 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H); 7,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 6,86 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 4,21 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,15 (ddt, *J* = 27,4; 14,8, 6,1 Hz, 2H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $D_2O$) δ 171,60; 158,20; 155,18; 152,22; 131,57; 130,87; 130,46; 129,49; 128,81; 126,03; 125,73; 116,68; 115,99;

[136] Barfoot, C. W.; Harvey, J. E.; Kenworthy, M. N.; Kilburn, J. P.; Ahmed, M.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3403-3417.

114,03; 55,45; 54,37; 34,89. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{16}H_{17}NO_4 + H]^+$: 288,1236. Encontrado: 288,1130.



**Tirosina (77d)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco (higroscópico). Rendimento: 73 mg (90%). RMN $^1$H (300 MHz, $D_2O$) δ 7,41 (s, 2H); 7,14 (dd, *J* = 14,4, 8,2 Hz, 2H); 6,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 4,21 (ddd, *J* = 7,7, 5,6, 2,8 Hz, 1H); 3,30 – 3,03 (m, 2H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $D_2O$) δ 171,93; 155,15; 152,29; 131,51; 130,87; 130,66; 130,11; 128,49; 125,89; 116,81; 115,98; 53,56; 34,93. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{15}H_{14}ClNO_3 + H]^+$: 292,0740. Encontrado: 292,0646.

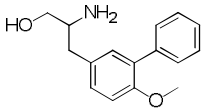


**Tirosina (77e)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco (higroscópico). Rendimento: 62 mg (71%). RMN $^1$H (300 MHz, $D_2O$) δ 7,20 - 7,05 (m, 4H); 7,01 - 6,82 (m, 3H); 3,92 - 3,84 (m, 1H); 3,01 - 2,84 (m, 2H); 0,99 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $D_2O$) δ 169,70; 152,57; 149,58; 134,94; 134,89; 131,54; 128,97 (2C); 128,66; 126,03; 124,99 (2C); 116,57; 67,85; 33,98; 31,00; 25,07 (3C). HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{19}H_{24}NO_3 + H]^+$: 314,1756. Encontrado: 314,1669.

**Procedimento geral para obtenção de amino álcool**

Uma solução de *N*-Boc-(aril)-tirosina metil éster **26** (128 mg, 0,5 mmol) e TFA (1,5 mL) em DCM (3 mL) foi agitada até o consumo completo do material de partida (CCD). Na sequência uma solução saturada de $NaHCO_3$ foi adicionada cuidadosamente, a mistura foi extraída com DCM, a fase orgânica foi coletada, seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. Uma solução de MeOH (4 mL) contendo o composto amino éster foi resfriada a 0 °C e então adicionado $NaBH_4$ (8 eq) em uma única porção. A solução resultante foi agitada por 24 horas a temperatura ambiente. Após a reação se completar (CCD), o solvente foi evaporado sob vácuo e então, água (5 mL) foi adicionada e o produto bruto foi extraído com EtOAc (3 × 3 mL). O extrato orgânico foi lavado com solução saturada de NaCl, secada com $MgSO_4$, e então concentrada sob vácuo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica[137] (eluindo em acetato de etila / hexano 9:1).

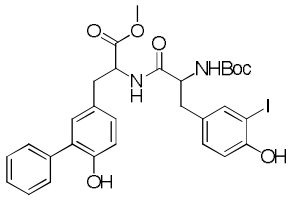
[137] Chen, J.; Lu, X.; Lou, W.; Ye, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8541-8548.



**Tirosinol (78)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 35 mg (55%). RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 - 7,41 (m, 2H); 7,34 - 7,29 (m, 2H); 7,26 - 7,23 (m, 1H); 7,06 - 7,01 (m, 2H); 6,84 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,62 - 3,56 (m, 2H); 3,39 - 3,34 (m, 1H); 3,75 - 3,69 (m, 1H); 3,56 - 3,49 (m, 1H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 155,32; 138,29; 131,64; 130,94; 130,19; 129,48 (2C); 129,17; 128,01 (2C); 127,02; 111,60; 65,29; 55,72; 54,36; 29,10. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{16}H_{19}NO_2 + H]^+$: 258,1494. Encontrado: 258,1457.

**Síntese do dipeptídeo 81**

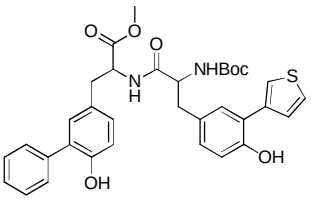
Uma solução de **80** (203 mg, 0,5 mmol) em DCM seco foi resfriado a 0 °C e 1-hidroxibenzotriazol (1,1 eq) foi adicionado, seguido pela adição de ciclohexilcarbodi-imida (1,2 eq). Após 1 h, a mistura foi aquecida a temperatura ambiente para a adição do composto **79** solubilizado em DCM. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 15 horas. A ureia formada foi filtrada e o sobrenadante foi seco para levar ao produto bruto.[138] O produto foi purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila / hexano 5:5).



**Dipeptídeo (81)**. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor. Rendimento: 171 mg (52%). RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 - 7,35 (m, 5H); 6,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,82 (s, 1H); 6,77 - 6,76 (m, 2H); 6,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,35 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 5,78 (s, 1H); 4,95 (s, 1H); 4,73 - 4,67 (m, 1H); 4,17 (s, 1H); 3,61 (s, 3H); 2,96 - 2,93 (m, 2H); 2,81 - 2,79 (m, 2H); 1,32 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,52; 170,83; 155,35; 154,33; 151,93; 139,10; 137,12; 131,08; 130,82; 130,19; 129,68; 129,06 (5C); 128,38; 127,75; 127,53; 116,21; 115,17; 85,30; 52,46; 42,38; 37,19; 37,01; 28,27 (3C); 23,45. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{30}H_{33}IN_2O_7 + H]^+$: 661,1411. Encontrado: 661,1390.

[138] Joshi, K. B.; Verma, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2860-2863.

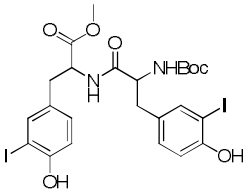
**Para o composto 82, consultar o procedimento geral para acoplamento com ariltrifluoroboratos de potássio**




**Dipeptídeo (82)**. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor. Rendimento: 64 mg (42%). RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 - 7,28 (m, 7H); 7,22 - 7,19 (m, 1H); 7,07 (s, 1H); 6,86 - 6,79 (m, 2H); 6,76 - 6,67 (m, 3H); 6,30 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,11 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 4,96 (s, 1H); 4,69-4,65 (m, 1H); 4,22 (s, 1H); 3,55 (s, 3H); 2,95 - 2,75 (m, 4H); 1,30 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,52; 171,07; 152,12; 151,90; 137,51; 137,13; 131,02; 130,59; 129,68; 129,29; 129,05 (4C); 129,03 (2C); 128,36; 128,09; 127,71; 127,56; 126,05; 123,05; 116,41; 116,17; 60,44; 53,44; 52,30; 42,34; 37,18; 28,25 (3C); 23,45; 14,19. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado $[C_{34}H_{36}N_2O_7S + H]^+$: 617,2321. Encontrado: 617,2300.

**Síntese do dipeptídeo 83**

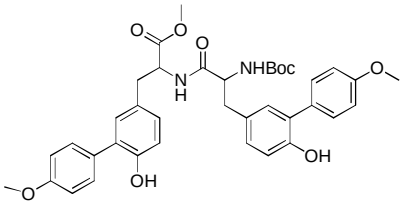
Uma solução de **80** (203 mg, 0,5 mmol) em DCM seco foi resfriado a 0 °C e 1-hidroxibenzotriazol (1,1 eq) foi adicionado, seguido de diciclohexilcarbodi-imida (1,2 eq). Após 1 h, a mistura foi aquecida a temperatura ambiente e então o composto **74** solubilizado em DMF foi adicionado, seguido de TEA (1,2 eq). A mistura reacional foi agitada por 15 horas a temperatura ambiente. O precipitado diciclohexilureia foi filtrado e lavado com DCM. O sobrenadante foi concentrado sob vácuo, o material bruto foi acidificado com HCl 1 mol/L a pH 2-3 sob um banho contendo gelo/água e extraído com DCM. A fase orgânica foi secada com $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo.[8] O produto foi purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila / hexano 5:5).




**Dipeptídeo (83)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 170 mg (48%). RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,36 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 7,25 - 7,20 (m, 2H); 7,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 6,86 (dd, *J* = 1,8 Hz, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,66 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 5,19 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 4,74 (dd, *J* = 6,0 Hz, *J* = 13,0 Hz, 1H); 4,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,30 (s, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,02 - 2,89 (m, 4H); 1,41 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,35 (2C); 157,55; 155,57; 154,78; 154,67; 139,28 (2C); 130,72; 130,62; 129,83; 129,13; 115,31; 115,26; 84,93; 60,55; 53,48; 52,64; 42,34; 28,32

(3C); 23,46; 14,19. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{24}H_{28}I_2N_2O_7 + H]^+$: 710,2973. Encontrado: 711,0029.

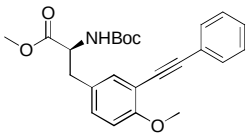
**Para o composto 84, consultar o procedimento geral para acoplamento com ariltrifluoroboratos de potássio**




**Dipeptídeo (84)**. O produto foi obtido na forma de um óleo viscoso incolor. Rendimento: 102 mg (61%). RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H); 7,02 - 6,96 (m, 6H); 6,87 - 6,79 (m, 4H); 6,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 5,70 (s, 1H); 5,04 (s, 1H); 4,80 - 4,74 (m, 1H); 4,32 (s, 1H); 3,84 (s, 6H); 3,65 (s, 3H); 2,99 - 2,88 (m, 4H); 1,40 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,53; 171,05; 159,22; 159,20; 151,93; 131,17; 130,99; 130,21; 129,31; 128,31; 128,06; 128,02; 127,54; 116,08; 116,01; 114,53; 114,48; 55,34 (2C); 53,44; 52,28; 42,32; 28,25 (3C); 23,46. HRMS (ESI-TOF) *m/z* calculado para $[C_{38}H_{32}N_2O_9 + H]^+$: 671,2969. Encontrado: 671,2944.

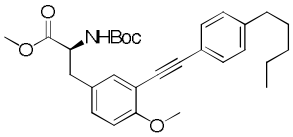
**Procedimento geral para a reação de acoplamento de Sonogashira (89a-l)**

*N*-Boc-3-iodo-*L*-tirosina metil éster **33** (43,5 mg, 0,1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2{\cdot}CH_2Cl_2$ (8,1 mg, 0,01 mmol), e CuI (19 mg, 0,1 mmol) foram adicionados a um balão devidamente seco e sob atmosfera de nitrogênio. THF (2 ml), recém destilado foi adicionado via seringa, seguido de $Na_2CO_3$ (10,5 mg, 0,1 mmol). A mistura resultante foi agitada por 10 minutos e então o alquino **44a-l** (0,3 mmol) foi adicionado lentamente. A solução foi agitada a 60 °C até o consumo total do material de partida (CCD) (6 horas). À mistura foi adicionado 10 mL de solução saturada de $NH_4Cl$ e então extraída com acetato de etila (15 mL) três vezes. As fases orgânicas foram combinadas e secadas com $MgSO_4$, o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila / hexano 3:7).

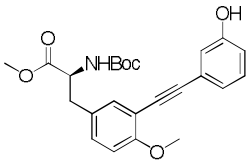



**Tirosina (89a)**. O produto foi obtido na forma de um óleo marrom. Rendimento: 37,2 mg (91%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,52, $CHCl_3$): + 59,1 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3372, 2977, 1707, 1596, 1495, 1369, 1253, 1164, 1030, 780, 739, 683. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (dd, *J* = 7,0 Hz, 2,2 Hz, 2H); 7,38 - 7,31 (m, 3H); 7,28 (s, 1H); 7,11 - 7,05 (m, 1H); 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 5,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H);

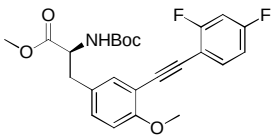
4,63 - 4,48 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,04 (ddt, *J* = 19,5, 13,9, 5,9 Hz, 2H); 1,45 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,27; 159,08; 155,06; 134,33; 131,62; 130,48; 128,24; 123,52; 112,60; 110,95; 93,51; 85,58; 79,97; 55,92; 54,55; 52,21; 37,30; 28,30. HRMS calculado para $[C_{24}H_{27}NO_5 + Na]^+$: 432,1640. Encontrado: 432,1643.




**Tirosina (89b)**. O produto foi obtido na forma de um óleo marrom. Rendimento: 27,7 mg (58%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,39, $CHCl_3$): + 56.3 º. IR (filme) cm$^{-1}$: 3372, 2933, 1715, 1495, 1369, 1253, 1160, 1022, 817, 739. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 - 7,33 (m, 2H); 7,12 - 6,92 (m, 3H); 6,70 (dd, *J* = 24,4 Hz, 8,4 Hz, 2H); 4,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,50 - 4,41 (m, 1H); 3,79 (d, *J* = 10,9 Hz, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,03 - 2.84 (m, 2H); 2,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,61 - 1,46 (m, 2H); 1,35 (s, 9H); 1,25 (m, 4H); 0,81 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,27; 159,01; 157,25; 143,27; 140,22; 134,27; 131,52; 130,24; 128,35; 128,01; 120,62; 112,84; 110,93; 110,86; 93,76; 84,84; 79,99; 56,33; 55,93; 52,23; 52,20; 35,85; 31,41; 30,88; 28,29; 22,49; 13,98. HRMS calculado para $[C_{29}H_{37}NO_5 + Na]^+$: 502,2462. Encontrado: 502,2466.

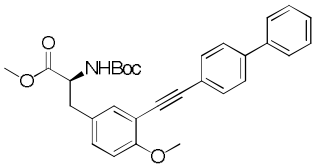



**Tirosina (89c)**. O produto foi obtido na forma de um óleo marrom. Rendimento: 34,8 mg (82%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,33, $CHCl_3$): + 47,6 º. IR (filme) cm$^{-1}$: 3346, 2981, 1689, 1581, 1503, 1443, 1369, 1261, 1156, 1026, 873, 788, 739, 691. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 - 7,21 (m, 1H); 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,12 - 7,04 (m, 3H); 6,89 - 6,77 (m, 3H); 5,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,60 - 4,51 (m, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,02 (qd, *J* = 13,8 Hz, 6,0 Hz, 2H); 1,45 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,38; 159,08; 156,02; 155,31; 134,28; 130,47; 129,43; 127,96; 124,47; 123,80; 118,40; 115,86; 112,59; 111,02; 93,48; 85,28; 80,34; 55,92; 54,56; 52,32; 37,29; 28,29. HRMS calculado para $[C_{24}H_{27}NO_6 + Na]^+$: 448,1629. Encontrado: 448,1631.

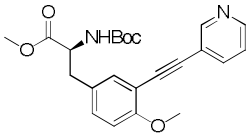



**Tirosina (89d)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 29,8 mg (67%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,12, $CHCl_3$): + 49,6 º. IR (filme) cm$^{-1}$: 3372, 2981, 1711, 1607, 1510, 1443, 1369, 1257, 1164, 1026, 974, 855, 821, 784. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (td, *J* = 8,6 Hz, 8,2 Hz, 6,5 Hz, 1H); 7,28 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 7,10 (dd, *J* = 8,5 Hz, 2,4 Hz, 1H); 6,93 - 6,82 (m, 3H); 5,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 4,56 (s, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,03 (qd, *J* = 13,4 Hz, 5,6 Hz, 2H); 1,44 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,21; 159,13; 155,01; 134,35; 134,16; 130,93;

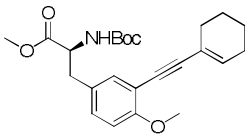
128,13; 112,07; 111,61; 111,27; 110,99; 108,66; 104,51; 104,18; 103,85; 90,43; 85,63; 80,00; 55,96; 54,51; 52,21; 37,30; 28,26. HRMS calculado para $[C_{24}H_{25}F_2NO_5 + Na]^+$: 468,1090. Encontrado: 468,1092.



**Tirosina (89e)**. O produto foi obtido na forma de um óleo marrom. Rendimento: 22,3 mg (46%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,11, $CHCl_3$): + 48,4 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3361, 2977, 1715, 1503, 1443, 1369, 1283, 1253, 1167, 1026, 847, 769, 702. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (dd, *J* = 7,2 Hz, 2,7 Hz, 6H); 7,40 - 7,32 (m, 2H); 7,30 - 7,24 (m, 1H); 7,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 6,99 (dd, *J* = 8,5 Hz, 2,3 Hz, 1H); 6,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 4,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 2,95 (qd, *J* = 13,9 Hz, 6,0 Hz, 2H); 1,36 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,28; 159,09; 140,84; 140,40; 134,34; 132,05; 130,50; 128,83; 128,09; 127,58; 126,99; 126,92; 122,45; 112,65; 110,96; 93,46; 86,28; 80,01; 55,96; 54,55; 52,24; 37,36; 28,31. HRMS calculado para $[C_{30}H_{31}NO_5 + Na]^+$: 508,2001. Encontrado: 508,2003.

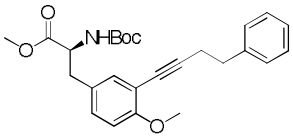


**Tirosina (89f)**. O produto foi obtido na forma de um óleo marrom. Rendimento: 30,7 mg (75%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,27, $CHCl_3$): + 49,3 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3372, 2951, 1711, 1499, 1369, 1272, 1246, 1164, 1026, 739, 702. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1H); 8,54 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 7,83 (dt, *J* = 7,9 Hz, 1,9 Hz, 1H); 7,34 - 7,25 (m, 2H); 7,11 (dd, *J* = 8,5 Hz, 2,3 Hz, 1H); 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 5,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 4,55 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,16 - 2,92 (m, 2H); 1,44 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,21; 159,18; 152,24; 148,39; 138,38; 134,36; 131,09; 128,19; 122,94; 120,72; 111,81; 110,93; 89,95; 88,94; 80,00; 55,91; 54,51; 52,23; 37,32; 28,28. HRMS calculado para $[C_{23}H_{26}N_2O_5 + H]^+$: 411,1800. Encontrado: 411,1804.

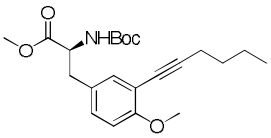


**Tirosina (89g)**. O produto foi obtido na forma de um óleo marrom. Rendimento: 33 mg (80%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,34, $CHCl_3$): + 37,8 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3342, 2977, 1711, 1506, 1521, 1369, 1257, 1167, 1030, 840, 739, 706. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 (s, 1H); 7,09 - 6,96 (m, 1H); 6,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 6,22 (tt, *J* = 4,0 Hz, 1,8 Hz, 1H); 4,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,56 - 4,47 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 2,98 (dq, *J* = 20,0 Hz, 8,7 Hz, 4,7 Hz, 2H); 2,29 - 2,21 (m, 2H); 2,18 - 2,10 (m, 2H); 1,71 - 1,56 (m, 4H); 1,43 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,27;

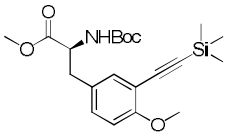
158,80; 155,04; 135,02; 134,16; 129,85; 127,89; 120,84; 113,07; 110,81; 95,47; 82,73; 79,92; 55,87; 54,50; 52,16; 37,28; 29,25; 28,27; 25,75; 22,35; 21,53. HRMS calculado para $[C_{24}H_{31}NO_5 + Na]^+$: 436,1640. Encontrado: 436,1646.



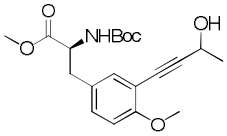
**Tirosina (89h)**. O produto foi obtido na forma de um óleo marrom. Rendimento: 33,6 mg (77%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,28, $CHCl_3$): + 73,6 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 2977, 1707, 1503, 1369, 1283, 1253, 1160, 1026, 810, 739, 709. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,21 (m, 5H); 7,16 - 6,94 (m, 2H); 6,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 5,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 4,58 - 4,49 (m, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,00 (dt, *J* = 19,9 Hz, 7,8 Hz, 4H); 2,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,45 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,28; 158,99; 155,06; 140,76; 134,46; 129,73; 128,53; 128,45; 128,34; 127,90; 126,25; 113,07; 110,77; 93,81; 79,94; 55,85; 54,51; 52,17; 37,30; 35,25; 28,29; 21,99. HRMS calculado para $[C_{26}H_{31}NO_5 + Na]^+$: 460,1621. Encontrado: 460,1625.



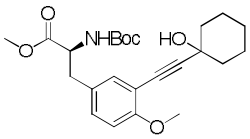
**Tirosina (89i)**. O produto foi obtido na forma de um óleo marrom. Rendimento: 33,3 mg (78%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,40, $CHCl_3$): + 47,5 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3372, 2974, 1704, 1503, 1447, 1369, 1272, 1246, 1160, 1026, 821, 762. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14 (s, 1H); 6,99 (dd, *J* = 8,5 Hz, 2,2 Hz, 1H); 6,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 4,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,52 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 2,98 (qd, *J* = 13,7 Hz, 6,0 Hz, 2H); 2,52 - 2,41 (m, 2H); 1,62 (dd, *J* = 14,6 Hz, 7,1 Hz, 2H); 1,59 - 1,44 (m, 4H); 1,43 (s, 9H); 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,26; 158,92; 155,01; 134,46; 130,24; 129,51; 127,84; 113,31; 110,84; 110,74; 94,71; 79,88; 55,85; 54,49; 52,22; 52,13; 37,25; 30,89; 28,26; 21,97; 19,41; 13,61. HRMS calculado para $[C_{22}H_{31}NO_5 + Na]^+$: 412,1960. Encontrado: 412,1963.



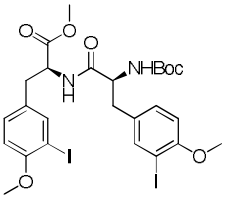
**Tirosina (89j)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 30,3 mg (75%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,07, $CHCl_3$): + 51,4 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3394, 2974, 2151, 1711, 1506, 1249, 1160, 1026, 847, 825, 762. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 (s, 1H); 7,04 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,5 Hz, 1H); 6,82 (dd, *J* = 15,8 Hz, 8,5 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,52 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,00 (qd, *J* = 13,3 Hz, 5,6 Hz, 2H); 1,44 (s, 10H); 0,27 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,16; 159,38; 154,96; 134,97; 130,59; 127,84; 126,26; 110,85; 101,01; 55,87; 54,42; 52,13; 29,05; 28,24; 0,00. HRMS calculado para $[C_{21}H_{31}NO_5Si + Na]^+$: 428,1734. Encontrado: 428,1735.



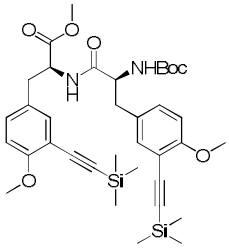
**Tirosina (89k)**. O produto foi obtido na forma de um óleo marrom. Rendimento: 25,6 mg (68%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,38, $CHCl_3$): + 62,3 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3376, 2936, 1715, 1499, 1443, 1369, 1272, 1246, 1167, 1026, 739. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (s, 1H); 7,05 (dd, *J* = 8,5 Hz, 2,3 Hz, 1H); 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 5,05 - 4,97 (m, 1H); 4,84 - 4,73 (m, 1H); 4,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 3,85 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H); 3,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H); 2,98 (qd, *J* = 14,6 Hz, 14,1 Hz, 5,6 Hz, 2H); 1,43 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,24; 159,03; 155,03; 134,47; 130,53; 128,04; 111,88; 110,83; 95,36; 79,98; 58,86; 55,84; 54,48; 52,20; 37,26; 28,27; 24,33. HRMS calculado para $[C_{20}H_{27}NO_6 + Na]^+$: 400,1599. Encontrado: 400,1601.



**Tirosina (89l)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 34,5 mg (80%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,17, $CHCl_3$): + 57,3 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3439, 2936, 1704, 1503, 1443, 1369, 1257, 1164, 1063, 1026, 966, 739. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 (s, 1H); 7,03 (dd, *J* = 8,5 Hz, 2,3 Hz, 1H); 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 5,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 3,84 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H); 3,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H); 3,00 (tt, *J* = 17,1 Hz, 8,3 Hz, 2H); 2,54 (s, 1H); 2,06-2,00 (m, 2H); 1,75-1,54 (m, 8H); 1,43 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,24; 159,11; 155,02; 134,23; 130,25; 127,94; 112,32; 110,92; 97,20; 80,46; 79,94; 69,17; 60,36; 55,86; 54,50; 52,17; 40,11; 37,23; 29,02; 28,27; 25,29; 23,41. HRMS calculado para $[C_{24}H_{33}NO_6 + Na]^+$: 454,1865. Encontrado: 454,1869.



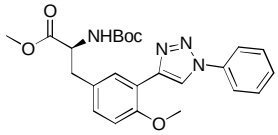
**dipeptídeo (94)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 210 mg (57%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 49,5 º. PF 132-134 °C. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7.61 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,18 – 7,10 (m, 1H); 6,96 (dd, *J* = 8,3 Hz, 1,8 Hz, 1H); 6,76 – 6,61 (m, 3H); 5,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,75 (q, *J* = 5,9 Hz, 1H); 4,40 – 4,27 (m, 1H); 3,82 (s, 6H); 3,69 (s, 3H); 2,97 (q, *J* = 7,0 Hz, 6,4 Hz, 4H); 1,40 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 171,30; 170,82; 157,20; 157,12; 155,28; 140,10; 140,05; 130,75; 130,43; 130,28; 129,86; 111,01; 110,87; 86,07; 85,86; 80,23; 56,39; 56,32; 55,72; 53,32; 52,45; 36,90; 36,54; 28,31. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $C_{26}H_{32}I_2N_2O_7 + H^+$: 739,0377, encontrado: 739,0375.



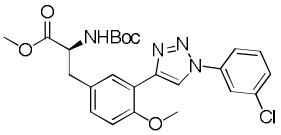
**dipeptídeo (95)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 60,3 mg (89%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,10, $CHCl_3$): + 22,2 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3301, 2959, 2154, 1748, 1719, 1666, 1503, 1443, 1268, 1253, 1175, 11,38, 1030, 847, 765. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (qd, *J* = 7,6 Hz, 4,9 Hz, 3,2 Hz, 2H); 7,30 - 7,23 (m, 3H); 7,13 - 7,09 (m, 1H); 6,92 (dd, *J* = 8,5 Hz, 2,3 Hz, 1H); 6,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 4,93 (s, 1H); 4,75 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H); 4,26 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 3,86 (s, 6H); 3,70 (s, 3H); 3,06 - 2,86 (m, 4H); 1,43 (s, 9H); 0,26 (s, 18H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,24; 170,64; 159,42; 159,36; 135,16; 134,78; 134,66; 130,77; 130,62; 128,25; 127,42; 112,38; 111,00; 110,80; 100,97; 98,64; 60,30; 55,85; 55,79; 53,26; 52,23; 36,87; 28,19; 0,00. HRMS calculado para $[C_{36}H_{50}N_2O_7Si_2 + H]^+$: 679,3350. Encontrado: 679,3355.

**Procedimento geral para a reação de cicloadição azida-alquino (91a-l)**

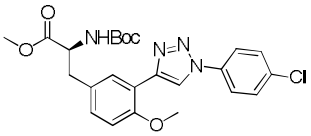
Em um balão de duas bocas de fundo redondo, sob atmosfera de nitrogênio contendo CuI (19 mg, 0,1 mmol), THF (3 mL), azida orgânica (0,12 mmol), *N*-Boc-3-(trimetilsililetinil)-tirosina metil éster (40,5 mg, 0,1 mmol) e TEA (14 μL, 0,1 mmol) foi adicionado TBAF (12 μL, 0,12 mmol, 1,0 mol/L em THF). A solução resultante foi agitada a 60 °C até o consumo do material de partida (CCD). À mistura foi adicionado 10 mL de solução saturada de $NH_4Cl$ e então extraída com acetato de etila (15 mL) três vezes. As fases orgânicas foram combinadas e secadas com $MgSO_4$, o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila / hexano 3:7).



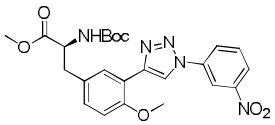
**Tirosina (91a)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 81,3 mg (72%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,19, $CHCl_3$): + 64,7 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3372, 2977, 1745, 1707, 1603, 1506, 1443, 1369, 1253, 1164, 1026, 814, 762, 739, 695. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,71 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,40 (dt, *J* = 30,2 Hz, 7,5 Hz, 3H); 7,03 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,3 Hz, 1H); 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 5,00 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,52 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,06 (q, *J* = 10,5 Hz, 7,4 Hz, 2H); 1,33 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,36; 155,15; 154,90; 143,53; 137,26; 129,83; 129,65; 128,56; 128,49; 121,01; 120,55; 119,09; 111,08; 79,84; 55,53; 54,67; 52,29; 37,54; 28,27. HRMS calculado para $[C_{24}H_{29}N_4O_5 + H]^+$: 453,2005. Encontrado: 453,2009.



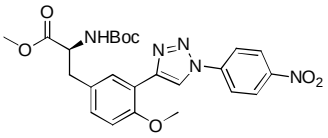
**Tirosina (91b)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 66,4 mg (55%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,37, $CHCl_3$): + 60,3 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3372, 2977, 1745, 1711, 1503, 1443, 1369, 1283, 1249, 1160, 1026, 762, 695. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,67 - 7,58 (m, 1H); 7,44 - 7,27 (m, 2H); 7,04 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,3 Hz, 1H); 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 5,05 - 4,95 (m, 1H); 4,52 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,06 (dt, *J* = 14,8 Hz, 7,0 Hz, 2H); 1,33 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,35; 155,13; 154,93; 143,79; 138,09; 135,45; 130,76; 130,04; 128,58; 128,49; 120,77; 120,63; 118,76; 118,47; 111,09; 79,87; 55,56; 54,68; 52,30; 37,54; 28,28. HRMS calculado para $[C_{24}H_{27}ClN_4O_5 + H]^+$: 487,1625. Encontrado: 487,1629.



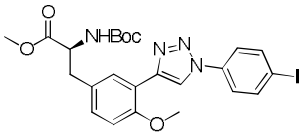
**Tirosina (91c)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 61,5 mg (51%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,11, $CHCl_3$): + 60,9 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3353, 2977, 1741, 1693, 1503, 1451, 1361, 1249, 1175, 1026, 836, 806 732. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,04 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,3 Hz, 1H); 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 4,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,07 (dt, *J* = 14,5 Hz, 7,0 Hz, 2H); 1,33 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,34; 155,12; 154,90; 143,76; 135,73; 134,17; 129,99; 129,81; 128,58; 121,63; 120,78; 118,84; 111,08; 79,86; 55,54; 54,67; 52,29; 37,54; 28,27. HRMS calculado para $[C_{24}H_{27}ClN_4O_5 + H]^+$: 487,1625. Encontrado: 487,1630.



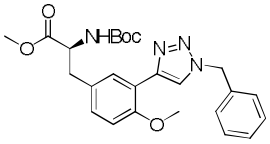
**Tirosina (91d)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 46,9 mg (38%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,02, $CHCl_3$): + 14,1 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3372, 2977, 1745, 1711, 1540, 1506, 1443, 1354, 1257, 1167, 1033, 806, 743. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,25 - 8,06 (m, 3H); 7,67 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 4,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,53 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,07 (td, *J* = 12,0 Hz, 10,2 Hz, 5,7 Hz, 2H); 1,34 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,32; 154,99; 148,94; 144,26; 137,94; 130,86; 130,32; 128,65; 125,90; 122,85; 120,57; 118,41; 115,06; 111,11; 79,90; 55,62; 54,66; 52,32; 37,54; 28,28. HRMS calculado para $[C_{24}H_{27}N_5O_7 + H]^+$: 498,1875. Encontrado: 498,1878.



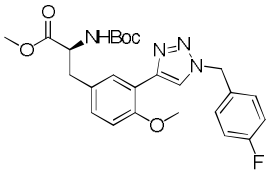
**Tirosina (91e)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 24,7 mg (20%). $[\alpha]_D^{20}$ ($c$ = 0,08, $CHCl_3$): + 37,0 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3346, 2974, 1741, 1689, 1521, 1506, 1346, 1253, 1175, 1026, 858, 754. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (s, 1H); 8,34 (d, $J$ = 9,1 Hz, 2H); 8,10 (s, 1H); 7,97 (d, $J$ = 9,1 Hz, 2H); 7,08 (dd, $J$ = 8,5 Hz, 2,3 Hz, 1H); 6,88 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H); 4,98 (d, $J$ = 8,1 Hz, 1H); 4,52 (s, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,09 (dt, $J$ = 15,8 Hz, 7,3 Hz, 2H); 1,34 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,30; 155,01; 147,02; 144,41; 141,40; 130,41; 128,71; 125,46; 120,44; 120,32; 118,32; 111,13; 79,92; 55,62; 54,65; 52,32; 37,58; 28,28. HRMS calculado para $[C_{24}H_{27}N_5O_7 + H]^+$: 498,1875. Encontrado: 498,1877.



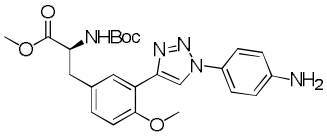
**Tirosina (91f)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 74,5 mg (52%). $[\alpha]_D^{20}$ ($c$ = 0,10, $CHCl_3$): + 58,0 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3346, 2974, 1741, 1689, 1495, 1443, 1361, 1249, 1171, 1026, 806. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 7,88 (d, $J$ = 8,7 Hz, 2H); 7,59 (d, $J$ = 8,7 Hz, 2H); 7,14 (dd, $J$ = 8,4 Hz, 2,3 Hz, 1H); 6,96 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H); 5,06 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H); 4,62 (d, $J$ = 7,4 Hz, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,15 (s, 1H); 1,43 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,34; 154,92; 143,83; 138,77; 136,91; 130,03; 128,63; 122,04; 120,60; 111,09; 93,19; 55,57; 52,32; 37,57; 28,97; 28,94; 28,29. HRMS calculado para $[C_{24}H_{27}IN_4O_5 + H]^+$: 579,1050. Encontrado: 579,1053.



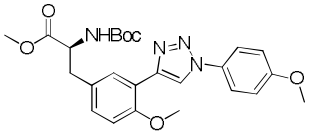
**Tirosina (91g)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 75,8 mg (65%). $[\alpha]_D^{20}$ ($c$ = 0,06, $CHCl_3$): + 51,5 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3353, 2929, 1745, 1711, 1506, 1458, 1369, 1253, 1167, 1030, 817, 728. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,33 - 7,16 (m, 5H); 7,00 (dd, $J$ = 8,4 Hz, 2,3 Hz, 1H); 6,80 (d, $J$ = 8,5 Hz, 1H); 5,50 (s, 2H); 4,95 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H); 4,50 (d, $J$ = 7,8 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 3,02 (t, $J$ = 7,4 Hz, 2H); 1,33 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,39; 154,75; 143,31; 135,08; 129,66; 129,01; 128,53; 127,75; 123,12; 111,00; 55,42; 54,02; 52,30; 29,67; 28,95; 28,27. HRMS calculado para $[C_{25}H_{30}N_4O_5 + H]^+$: 467,2160. Encontrado: 467,2165.



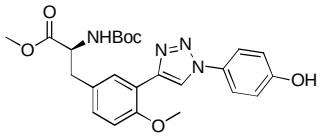
**Tirosina (91h)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 83 mg (68%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,06, $CHCl_3$): + 60,0 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3372, 2977, 1748, 1715, 1510, 1443, 1369, 1253, 1227, 1167, 1074, 1052, 1030, 821, 776. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,21 (dd, *J* = 8,6 Hz, 5,4 Hz, 2H); 6,99 (t, *J* = 8,5 Hz, 3H); 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 5,48 (s, 2H); 4,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,50 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 3,05 (dt, *J* = 14,9 Hz, 7,3 Hz, 2H); 1,33 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,37; 154,74; 143,47; 130,99; 129,68; 129,57; 128,49; 122,91; 116,14; 115,85; 110,99; 55,43; 53,23; 52,29; 37,54; 28,98; 28,27. HRMS calculado para $[C_{25}H_{29}FN_4O_5 + H]^+$: 485.2076. Encontrado: 485.2079.



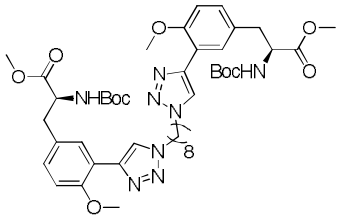
**Tirosina (91i)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 43 mg (36%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,13, $CHCl_3$): + 46,9 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3372, 2936, 1745, 1711, 1506, 1443, 1369, 1253, 1164, 1074, 1052, 1026, 817, 739, 706. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,03 (dd, *J* = 8,5 Hz, 2,3 Hz, 1H); 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 4,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,52 (s, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,06 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H); 1,34 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,40; 154,84; 146,95; 143,11; 129,62; 128,93; 128,52; 122,35; 121,28; 115,26; 111,07; 55,52; 54,57; 52,31; 37,55; 28,28. HRMS calculado para $[C_{24}H_{29}N_5O_5 + H]^+$: 468,2110. Encontrado: 468,2112.



**Tirosina (91j)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 45 mg (81%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,12, $CHCl_3$): + 27,8 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3372, 2977, 1748, 1715, 1521, 1443, 1369, 1257, 1171, 1041, 840. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H); 7,66 - 7,56 (m, 2H); 7,07 - 6,89 (m, 3H); 6,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,52 (s, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,11 - 3,03 (m, 2H); 1,34 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,37; 159,69; 154,86; 143,34; 130,77; 129,73; 128,55; 122,23; 121,26; 119,24; 114,72; 111,07; 60,34; 55,62; 55,52; 54,67; 52,30; 37,56; 28,28; 23,54. HRMS calculado para $[C_{25}H_{30}N_4O_6 + H]^+$: 483,2120. Encontrado: 483,2120.

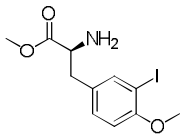


**Tirosina (91k)**. O produto foi obtido na forma de um óleo marrom. Rendimento: 67 mg (56%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,22, $CHCl_3$): + 52,4 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3372, 2936, 2195, 1745, 1711, 1503, 1443, 1369, 1249, 1160, 1060, 1026, 739, 706. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (s, 1H); 8,08 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,03 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,3 Hz, 1H); 6,87 (dd, *J* = 14,3 Hz, 8,5 Hz, 3H); 5,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 4,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,06 (td, *J* = 15,2 Hz, 14,5 Hz, 6,2 Hz, 2H); 1,34 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,59; 157,22; 154,93; 143,20; 129,91; 129,82; 128,45; 122,30; 121,50; 116,35; 111,14; 60,45; 55,51; 52,44; 37,70; 28,28. HRMS calculado para $[C_{24}H_{28}N_4O_6 + H]^+$: 469,1960. Encontrado: 469,1963.



**Tirosina (91l)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 36,2 mg (42%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,19, $CHCl_3$): + 1,1 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3361, 2977, 1741, 1704, 1614, 1525, 1506, 1443, 1369, 1253, 1167, 1030, 832, 739. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (s, 2H); 7,00 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,3 Hz, 2H); 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 4,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 4,50 (s, 2H); 4,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H); 3,84 (s, 6H); 3,68 (s, 6H); 3,09 - 2,91 (m, 4H); 1,86 (t, *J* = 6,9 Hz, 4H); 1,30 (m, 17H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,39; 154,72; 142,82; 129,46; 128,47; 122,93; 119,55; 111,01; 55,46; 54,66; 52,27; 50,11; 37,53; 30,27; 28,74; 28,26; 26,34. HRMS calculado para $[C_{44}H_{62}N_8O_{10} + H]^+$: 863,4564. Encontrado: 863,4566.

**Sintese da tirosina 92**

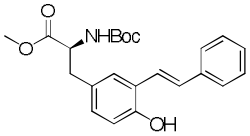


Uma solução do composto **33** (1,19 g, 3,2 mmol) em DCM seco (10 mL) foi tratada com TFA (2,5 mL) a 0 °C. Após permanecer sob agitação a essa temperatura por 2 horas, o solvente foi removido sob vácuo e o residual foi tratado com solução saturada de $NaHCO_3$ (20 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O produto foi usado sem a necessidade de purificação. O produto **92** foi obtido com um óleo incolor e usado sem purificação. Rendimento 546 mg (68%).[139]

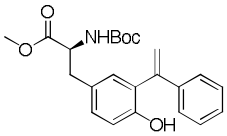
[139] Liu, N.; Zhao, S-M.; Zhao, J-F.; Zeng, G-Z.; Tan, N-H.; Liu, J-P. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6630-6640.

**Procedimento para acoplamento com viniltrifluoroboratos de potássio (121a-g)**

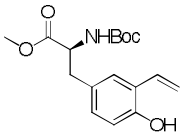
A um balão de 25 mL sob atmosfera de nitrogênio contendo $Pd(OAc)_2$ (5,6 mg, 10 mol%), sal do viniltrifluoroborato de potássio (0,3 mmol), 3-iodo-*L*-*N*-Boc-tirosina metil éster **75** (105 mg, 0,25 mmol) e MeOH (3 mL) foi adicionado $Cs_2CO_3$ (81,4 mg, 0,25 mmol). A mistura reacional foi agitada e aquecida a 60 °C. A reação foi monitorada por CCD. Em seguida, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada com solução saturada de $NH_4Cl$ (3 x 20 mL), a fase orgânica foi coletada, seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila / hexano 2:8).



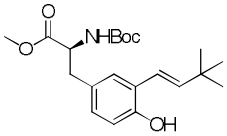

**Tirosina (121a)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 90,3 mg (91%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, $CHCl_3$): + 59,0 º. PF 123-125 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3371, 1764, 1683, 1521, 1441, 1371, 1298, 1253, 1222, 1169, 1151, 1110, 1069, 1026, 963, 853, 817, 801, 760, 693. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,43 - 7,18 (m, 5H); 7,08 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H); 6,85 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H); 6,7 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,40 (s, 1H); 5,09 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H); 4,59 (s, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,15 - 2,86 (m, 2H); 1,42 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,71; 155,37; 152,83; 137,74; 129,55; 129,23; 128,60; 127,71; 127,46; 126,52; 124,70; 123,22; 116,19; 80,33; 54,67; 52,32; 37,76; 28,33. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{23}H_{27}NO_5 + H]^+$: 398,1967, encontrado: 298,1160 [M – Boc].



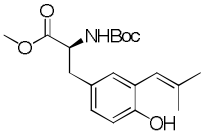

**Tirosina (121b)**. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor. Rendimento: 71,4 mg (72%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, $CHCl_3$): + 64,0 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3362, 2980, 1709, 1689, 1492, 1449, 1369, 1246, 1218, 1160, 1050, 1020, 782, 761, 702. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (s, 5H); 7,04 - 6,94 (m, 1H); 6,86 (dd, *J* = 5,2 Hz, 2,9 Hz, 2H); 5,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 5,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 5,30 (s, 1H); 5,04 - 4,95 (m, 1H); 4,57 - 4,48 (m, 1H); 3,63 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H); 3,10 - 2,94 (m, 2H); 1,40 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,30; 155,03; 152,29; 145,20; 139,43; 131,26; 130,25; 128,66; 128,53; 128,53; 127,71; 127,67; 127,01; 116,60; 115,98; 79,90; 54,53; 52,09; 37,38; 28,27. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{23}H_{27}NO_5 + H]^+$: 398,1967, encontrado: 298,1160 [M – Boc].



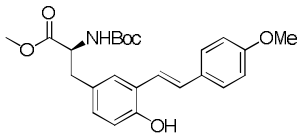
**Tirosina (121c)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 61 mg (76%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, $CHCl_3$): + 56,3 º. PF 101-102 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3354, 2980, 1687, 1503, 1438, 1369, 1251, 1214, 1158, 1018, 907, 823, 808, 780. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,13 (s, 1H); 6,95 (dd, *J* = 17,7 Hz, 11,2 Hz, 1H); 6,84 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,2 Hz, 1H); 6,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 5,70 (dd, *J* = 17,7 Hz, 1,5 Hz, 1H); 5,27 (dd, *J* = 11,1 Hz, 1,5 Hz, 1H); 5,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,54 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 3,71 (s, 3H); 2,99 (qd, *J* = 13,8 Hz, 4,9 Hz 2H); 1,41 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,67; 155,35; 152,74; 131,57; 129,42; 127,72; 127,39; 124,88; 116,09; 114,82; 80,28; 54,62; 52,27; 37,58; 28,29. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{17}H_{23}NO_5 – H]^+$: 320,1503, encontrado: 320,1508.



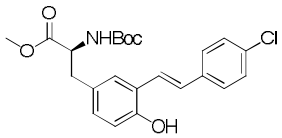
**Tirosina (121d)**. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor. Rendimento: 60 mg (64%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, $CHCl_3$): + 67,4 º.IR (filme) $cm^{-1}$: 3371, 2956, 1689, 1503, 1439, 1367, 1251, 1216, 1160, 1108, 1061, 1022, 978, 817, 734. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 6,79 (dd, *J* = 8,1 Hz, 2,1 Hz, 1H); 6,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,53 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H); 6,22 (s, 1H); 5,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,55 (s, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,10-2,89 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 1,12 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,64; 155,27; 152,22; 143,21; 128,41; 127,67; 127,47; 125,22; 118,88; 115,87; 80,12; 52,19; 37,55; 33,64; 29,62; 28,31. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{21}H_{31}NO_5 + H]^+$: 378,2280, encontrado: 278,1890 [M – Boc].



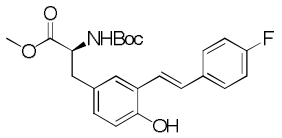
**Tirosina (121e)**. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor. Rendimento: 68 mg (78%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, $CHCl_3$): + 46,0 º.IR (filme) $cm^{-1}$: 3371, 2978, 1689, 1495, 1439, 1369, 1249, 1214, 1160, 1115, 1058, 1020, 823, 776. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94 - 6,71 (m, 3H); 6,12 (s, 1H); 5,58 (s, 1H); 5,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 3,69 (s, 3H); 2,99 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H); 1,92 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H); 1,70 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H); 1,41 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,51; 155,15; 152,27; 139,59; 130,82; 128,75; 127,08; 124,97; 118,88; 115,06; 79,90; 54,56; 52,11; 37,48; 28,26; 25,90; 19,45. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{19}H_{27}NO_5 + H]^+$: 350,1967, encontrado: 350,1962.




**Tirosina (121f)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 62.2 mg (58%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, $CHCl_3$): + 66,2 º. PF 54-55 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3373, 2978, 1687, 1605, 1512, 1439, 1369, 1249, 1162, 1106, 1061, 1032, 972, 910, 858, 821, 732. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,30 – 7,24 (m, 1H); 7,06 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H); 6,88 (dd, *J* = 11,2 Hz, 8,7 Hz, 3H); 6,71 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 5,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 4,60 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,16 – 2,92 (m, 2H); 1,45 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,71; 159,20; 155,36; 152,67; 130,84; 130,62; 129,11; 128,83; 127,72; 127,45; 125,02; 121,09; 116,12; 115,07; 114,10; 80,26; 55,31; 54,69; 52,29; 37,72; 28,32. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{24}H_{29}NO_6 + H]^+$: 428,2073, encontrado: 328,1230 [M – Boc].

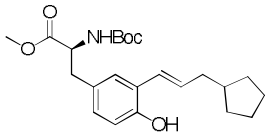



**Tirosina (121g)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 83.8 mg (78%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, $CHCl_3$): + 46,3 º. PF 132-134 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3371, 2980, 1689, 1609, 1506, 1493, 1439, 1395, 1369, 1262, 1220, 1166, 1095, 1063, 1015, 974, 864, 815, 735. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,14 (dd, *J* = 15,5 Hz, 8,4 Hz, 4H); 6,87 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H); 6,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 4,89 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H); 4,43 (s, 1H); 3,57 (s, 3H); 2,87 (tt, *J* = 16,1 Hz, 8,3 Hz, 2H); 1,26 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,58; 155,23; 152,64; 138,91; 136,23; 133,04; 130,97; 129,45; 128,76; 128,31; 128,10; 127,80; 127,64; 124,37; 123,77; 116,17; 115,03; 80,22; 60,45; 52,29; 37,77; 28,31. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{23}H_{26}ClNO_5 + H]^+$: 432,1577, encontrado: 332,1440 [M – Boc].

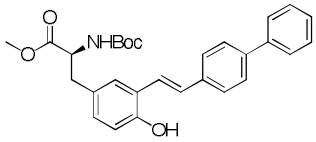



**Tirosina (121h)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 86 mg (83%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, $CHCl_3$): + 43,0 º.PF 56-58 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3371, 2980, 1687, 1605, 1510, 1439, 1369, 1223, 1158, 1061, 1018, 972, 910, 862, 821, 732. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (dd, *J* = 8,6 Hz, 5,4 Hz, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,11 – 6,95 (m, 2H); 6,86 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,72 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 5,11 (s, 1H); 4,56 (dd, *J* = 14,1 Hz, 6,5 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,03 (qd, *J* = 17,2 Hz, 15,5, 5,3 Hz, 2H); 1,44 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,67; 172,23; 163,85; 160,58; 155,33; 155,20; 154,38; 152,99; 139,11; 134,04; 133,99; 130,79; 129,82; 129,23; 128,09; 127,99; 127,89; 127,55; 124,54; 123,16; 123,13; 116,15; 115,62; 115,33; 115,06;

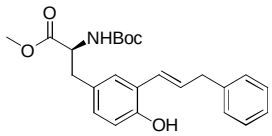
85,10; 60,52; 52,29; 37,70; 28,30. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{23}H_{26}FNO_5 + H]^+$: 416,1873, encontrado: 316,1740 [M – Boc].




**Tirosina (121i)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 51,7 mg (51%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, $CHCl_3$): + 58,8 º.IR (filme) $cm^{-1}$: 3376, 2952, 2868, 1747, 1719, 1693, 1611, 1506, 1439, 1369, 1261, 1168, 1063, 1024, 976. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,08 (s, 1H); 6,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 6,57 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 6,26 – 6,11 (m, 1H); 5,15 – 4,95 (m, 1H); 4,56 (s, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,01 (s, 2H); 2,31 – 2,16 (m, 2H); 2,02 – 1,71 (m, 3H); 1,71 – 1,50 (m, 4H); 1,44 (s, 9H); 1,29 – 1,09 (m, 2H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,56; 155,21; 151,98; 132,40; 128,51; 127,91; 127,64; 125,16; 124,43; 115,87; 80,05; 54,59; 52,17; 40,02; 39,78; 37,57; 32,33; 28,29; 25,14. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{23}H_{33}NO_5 + H]^+$: 404,2437, encontrado: 304,1642 [M – Boc].

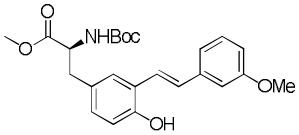



**Tirosina (121j)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 71,4 mg (60%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, $CHCl_3$): + 32,7 º. PF 148-150 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3373, 2980, 1683, 1605, 1505, 1439, 1369, 1253, 1220, 1164, 1063, 1024, 912, 825, 767, 735, 700. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, *J* = 12,0 Hz, 4H); 7,36 (q, *J* = 5,6 Hz, 3,7 Hz, 2H); 7,28 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H); 7,25 – 7,16 (m, 1H); 7,05 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H); 6,91 (dd, *J* = 8,3 Hz, 2,1 Hz, 1H); 6,80 (dd, *J* = 6,5 Hz, 3,8 Hz, 1H); 6,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,99 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H); 4,48 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H); 3,65 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H); 3,07 – 2,78 (m, 2H); 1,36 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,63; 155,27; 154,16; 152,68; 140,70; 140,22; 138,95; 136,77; 130,96; 129,20; 128,77; 127,77; 127,28; 126,95; 126,89; 124,73; 123,18; 116,19; 115,04; 80,23; 54,67; 52,31; 37,78; 28,34. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{29}H_{31}NO_5 + H]^+$: 474,2280, encontrado: 374,2000 [M – Boc].




**Tirosina (121k)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 63,3 mg (62%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, $CHCl_3$): + 51,5 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3371, 2978, 1687, 1607, 1495, 1439, 1369, 1253, 1216, 1160, 1059, 1022, 976, 912, 734, 702. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (s, 1H); 7,28 (dq, *J* = 16,0 Hz, 7,4 Hz, 5H); 7,11 (s, 1H); 6,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,69 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H); 6,34 (dt, *J* = 15,4 Hz, 7,0 Hz, 1H); 5,13 – 5,01 (m, 1H); 4,61 – 4,47 (m, 1H); 3,72 (d, *J* = 11,4 Hz, 3H); 3,58 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H); 3,09 – 2,88 (m, 2H); 1,43 (d, *J* =

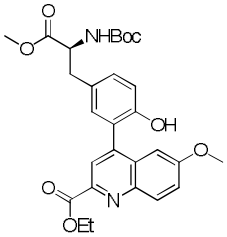
13,9 Hz, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,59; 155,25; 154,40; 152,36; 140,30; 139,13; 130,80; 130,54; 129,83; 128,75; 128,62; 128,54; 128,46; 127,95; 127,53; 126,83; 126,11; 125,51; 124;73; 115,98; 115,07; 85,10; 54,60; 52,21; 39,81; 30,90; 28,28. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{24}H_{29}NO_5 + H]^+$: 412,2124, encontrado: 312,1300 [M – Boc].




**Tirosina (121l)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 72,5 mg (68%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, $CHCl_3$): + 61,0 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3350, 2982, 1743, 1691, 1605, 1506, 1438, 1371, 1255, 1164, 1054, 976, 782. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,35 – 7,21 (m, 2H); 7,21 – 7,04 (m, 3H); 7,04 – 6,93 (m, 1H); 6,85 (dd, *J* = 17,6 Hz, 8,0 Hz, 3H); 6,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 5,23 – 5,06 (m, 1H); 4,69 – 4,47 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,16 – 2,83 (m, 2H); 1,44 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,69; 159,83; 155,37; 153,09; 139,30; 130,77; 129,53; 129,28; 129,20; 127,63; 124,59; 123,67; 119,31; 116,19; 115,07; 113,20; 111,75; 85,07; 55,24; 54,70; 52,29; 37,69; 28,32. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{24}H_{29}NO_6 + H]^+$: 428,2073, encontrado: 328,1230 [M – Boc].

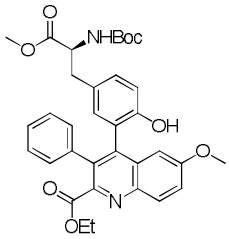
**Procedimento para formação da quinolina via reação multicomponente Povarov (122a-l)**

3-Viniltirosina **121c** (64,2 mg, 0,2 mmol) em ACN (1 mL), glioxalato de etila **113** (40 μL, 0,2 mmol), anilina **114** (0,2 mmol), $MgSO_4$ (144 mg, 6 eq.) e AgOTf (5,14 mg, 10 mol%) foram adicionados a um *vial* de 10 mL SiC, vedado com um septo de silicone PTFE. O *vial* foi levado ao micro-ondas e mantido a 90 °C por 40 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada com solução saturada de $NH_4Cl$, a fase orgânica foi coletada, seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila / hexano 4:6).

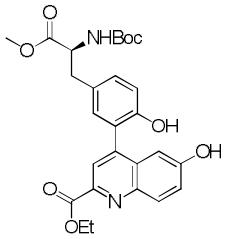



**Quinolina (122a)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 86,6 mg (83%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 47,1 º. PF 124-126 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3386, 2980, 1749, 1717, 1495, 1229, 1158, 1022, 867. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 – 7,84 (m, 2H); 7,26 – 7,17 (m, 3H); 6,96 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 6,89 (dd, *J* = 11,8 Hz, 2,5 Hz, 1H); 5,13 – 5,01 (m, 1H); 4,64 – 4,52 (m, 1H); 4,39 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,85 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H); 3,74 (s, 1H); 3,65 (s, 2H); 3,09 (dtd, *J* = 22,1 Hz, 12,8 Hz, 11,5 Hz, 5,1 Hz, 2H); 1,39

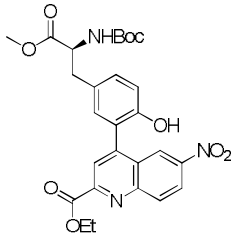
(dd, *J* = 13,1 Hz, 7,3 Hz, 12H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,25; 164,54; 159,72; 152,99; 144,45; 143,21; 131,65; 131,39; 131,26; 131,15; 129,60; 127,96; 124,28; 123,15; 122,72; 117,76; 103,42; 79,97; 62,02; 60,38; 55,65; 52,24; 37,53; 28,27; 14,10. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{28}H_{32}N_2O_8 – H]^+$: 523,2080, encontrado: 523,2017.



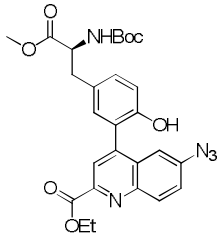

**Quinolina (122b)**. O produto foi obtido na forma de um sólido marrom. Rendimento: 75,3 mg (67%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 39,2 º. PF 87-89 °C. IR (sólido) cm$^{-1}$: 2980, 1719, 1737, 1620, 1495, 1218, 1162, 1020, 836, 702. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); 7,40 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,8 Hz, 1H); 7,19 (d, *J* = 3,7 Hz, 5H); 7,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 6,86 (dd, *J* = 9,9 Hz, 4,1 Hz, 2H); 6,72 (t, *J* = 2,8 Hz, 2H); 4,79 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 4,42 (d, *J* = 20,3 Hz, 1H); 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,77 (dd, *J* = 12,3 Hz, 1,8 Hz, 3H); 3,59 (d, *J* = 25,2 Hz, 3H); 2,92 (dd, *J* = 9,6 Hz, 4,4 Hz, 2H); 1,39 (d, *J* = 23,2 Hz, 9H); 1,06 – 0,93 (m, 3H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,22; 171,64; 169,76; 167,23; 159,43; 158,78; 158,30; 154,95; 148,93; 145,92; 142,59; 142,38; 137,13; 136,99; 136,56; 133,45; 133,36; 131,58; 130,3; 129,35; 129,17; 127,58; 127,44; 127,35; 127,03; 125,37; 122,92; 121,16; 115,98; 115,87; 115,09; 114,58; 111,47; 103,73; 80,10; 64,01; 61,98; 61,58; 55,56; 55,48; 52,16; 52,02; 37,26; 28,32; 28,21; 14,03; 13,61. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{34}H_{36}N_2O_8 + H]^+$: 601,2549, encontrado: 601,2540.



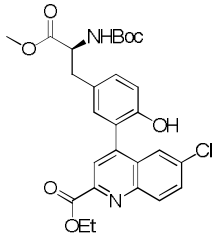

**Quinolina (122c)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 57,1 mg (56%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 44,3 º. PF 122-124 °C. IR (sólido) cm$^{-1}$: 3332, 2980, 1711,1689, 1497, 1371, 1223, 1169, 1026, 838. RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,23 (s, 1H); 9,50 (s, 1H); 8,08 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,41 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,5 Hz, 1H); 7,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,09 (s, 1H); 7,04 – 6,90 (m, 2H); 4,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 4,22 (q, *J* = 8,5 Hz, 1H); 3,63 (s, 3H); 3,08 – 2,71 (m, 2H); 1,35 (d, *J* = 22,2 Hz, 12H). RMN $^{13}$C (75 MHz, DMSO) δ 172,56; 165,03; 157,36; 155,31; 153,09; 144,96; 143,99; 142,45; 131,85; 129,61; 128,10; 122,96; 121,53; 115,74; 106,99; 78,21; 61,12; 55,25; 51,67; 35,61; 28,03; 14,18. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{27}H_{30}N_2O_8 + H]^+$: 511,2080, encontrado: 511,2075.



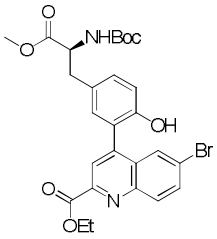
**Quinolina (122d)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 17,2 mg (16%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 37,5 º. PF 125-127 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3363, 2982, 1721, 1704, 1689, 1611, 1503, 1158, 1214, 1020, 730. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1H); 7,55 (s, 1H); 6,98 – 6,84 (m, 1H); 6,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 6,58 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 5,36 (s, 1H); 5,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 4,49 (s, 2H); 3,61 (d, *J* = 18,4 Hz, 3H); 2,95 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H); 1,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 12H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,31; 171,72; 155,21; 153,05; 149,12; 138,34; 129,24; 129,16; 128,48; 128,30; 125,45; 125,18; 124,38; 122,66; 116,17; 113,08; 80,02; 61,95; 60,46; 52,15; 37,54; 28,26; 14,06. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{27}H_{29}N_3O_9 + H]^+$: 540,1982, encontrado: 540,1980.



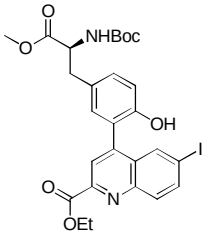
**Quinolina (122e)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 56,7 mg (53%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 21,8 º. PF 107-109 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 2978, 2112, 1711, 1689, 1236, 1162, 1020, 832. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (dd, *J* = 13,6, 8,4 Hz, 2H); 7,35 – 7,16 (m, 3H); 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,92 (s, 1H); 5,10 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,57 (s, 1H); 4,40 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,69 (d, *J* = 16,4 Hz, 3H); 3,23 – 2,95 (m, 2H); 1,38 (d, *J* = 9,4 Hz, 12H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,24; 171,20; 164,33; 155,08; 153,01; 146,25; 145,81; 144,72; 140,55; 132,15; 131,63; 131,30; 129,08; 128,11; 123,68; 123,08; 122,83; 117,78; 113,96; 80,06; 62,31; 54,64; 52,24; 37,50; 28,24; 14,07. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{27}H_{29}N_5O_7 + H]^+$: 536,2145, encontrado: 536,2138.



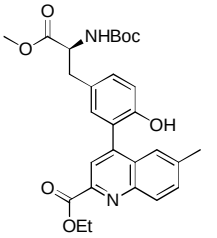
**Quinolina (122f)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 57 mg (54%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 41,5 º. PF 110-112 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 2978, 1721, 1704, 1493, 1262, 1162, 1108, 832, 732. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (dd, *J* = 19,5 Hz, 10,0 Hz, 2H); 7,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,51 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,93 (s, 1H); 5,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 4,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 4,40 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 3,69 (d, *J* = 10,6 Hz, 3H); 3,05 (qd, *J* = 18,7 Hz, 16,3 Hz, 5,5 Hz, 2H); 1,48 – 1,30 (m, 12H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,28; 171,28; 164,18; 155,11; 153,12; 147,12; 146,55; 145,35; 135,02; 131,70; 131,47; 131,34; 131,23; 128,92; 128,16; 124,99; 123,63; 122,95; 117,83; 80,09; 62,46; 60,43; 52,24; 37,64; 28,25; 14,04. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{27}H_{29}ClN_2O_7 + H]^+$: 529,1741, encontrado: 529,1735.



**Quinolina (122g)**. O produto foi obtido na forma de uma espuma amarela. Rendimento: 74,3 mg (65%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 28,1 º. PF 110-112 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 2978, 1723, 1493, 1501, 1369, 1164, 1108, 1020, 793. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H); 7,87 – 7,73 (m, 2H); 7,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,27 – 7,17 (m, 1H); 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,92 (s, 1H); 5,09 (s, 1H); 4,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 4,40 (q, *J* = 6,9 Hz, 6,4 Hz, 2H); 3,70 (d, *J* = 10,1 Hz, 3H); 3,22 – 2,88 (m, 2H); 1,36 (dd, *J* = 14,4 Hz, 5,8 Hz, 12H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,27; 164,17; 155,07; 153,03; 147,26; 146,32; 146,18; 145,54; 133,84; 131,76; 131,55; 131,29; 129,26; 128,26; 123,66; 122,98; 117,92; 80,10; 62,51; 54,66; 52,27; 37,62; 28,27; 14,05. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{27}H_{29}BrN_2O_7 + H]^+$: 573,1236, encontrado: 573,1230.

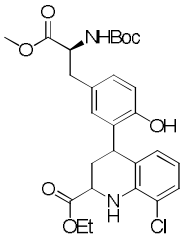


**Quinolina (122h)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 70,7 mg (57%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 35,6 º. PF 145-147 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 2976, 1721, 1711, 1501, 1493, 1262, 1164, 1022, 827. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (dd, *J* = 10,5 Hz, 2,0 Hz, 1H); 7,93 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H); 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,22 (td, *J* = 5,7 Hz, 2,7 Hz, 1H); 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,93 (s, 1H); 5,08 (s, 1H); 4,58 (s, 1H); 4,43 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,70 (d, *J* = 9,6 Hz, 3H); 3,08 (d, *J* = 18,0 Hz, 2H); 1,51 – 1,30 (m, 12H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,27; 164,30; 152,78; 147,60; 146,07; 145,71; 139,22; 134,87; 131,81; 131,62; 131,40; 128,52; 123,54; 122,93; 117,80; 96,13; 80,10; 62,56; 54,69; 52,34; 37,71; 28,33; 14,13. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{27}H_{29}IN_2O_7 + H]^+$: 621,1097, encontrado: 621,1092.

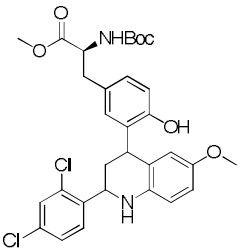


**Quinolina (122i)**. O produto foi obtido na forma de uma espuma amarela. Rendimento: 51,8 mg (51%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 24,0 º. PF 111-113 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 2978, 1711, 1501, 1369, 1212, 1162, 1020, 829. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (ddd, *J* = 15,8, 11,0, 3,9 Hz, 2H); 7,50 – 7,30 (m, 2H); 7,17 (q, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,92 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H); 5,09 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,67 – 4,49 (m, 1H); 4,35 (qd, *J* = 7,1, 2,7 Hz, 2H); 3,67 (d, *J* = 21,3 Hz, 3H); 3,21 – 2,88 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 1,39 (d, *J* = 12,4 Hz, 12H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,30; 164,45; 155,09; 153,27; 145,91; 145,83; 145,64; 139,21; 132,41; 131,36; 129,70; 128,18; 127,79; 127,59; 124,68; 124,28; 122,33; 117,84; 80,00; 62,10; 54,70; 52,21;

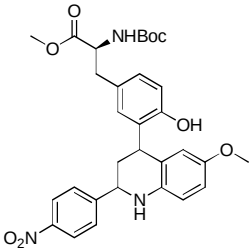
37,58; 28,26; 21,92; 14,03. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{28}H_{32}N_2O_7 + H]^+$: 509,2287, encontrado: 509,2280.




**Quinolina (122j)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 40,4 mg (38%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 26,0 º. PF 90-92 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3391, 2980, 1721, 1687, 1501, 1214, 1162, 1020, 737. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 6,85 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,68 (dd, *J* = 17,6, 7,1 Hz, 2H); 6,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 6,49 (td, *J* = 7,7, 3,5 Hz, 1H); 5,07 (d, *J* = 15,4 Hz, 2H); 4,52 (dt, *J* = 14,6, 7,3 Hz, 2H); 4,16 (ddd, *J* = 20,4, 14,0, 8,9 Hz, 3H); 3,59 (dd, *J* = 24,4, 12,3 Hz, 3H); 2,92 (dq, *J* = 14,7, 9,6, 5,9 Hz, 2H); 2,49 (dt, *J* = 13,4, 4,7 Hz, 1H); 2,24 (dd, *J* = 24,1, 12,3 Hz, 1H); 1,40 (s, 9H); 1,28 – 1,13 (m, 3H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,31; 155,29; 153,31; 142,79; 142,47; 139,85; 139,77; 130,77; 129,92; 129,71; 129,47; 128,70; 128,59; 127,79; 127,47; 127,38; 127,07; 124,57; 118,66; 118,64; 117,44; 117,38; 116,12; 115,90; 80,10; 61,55; 60,51; 54,49; 53,91; 52,18; 37,52; 31,69; 28,29; 14,01. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{27}H_{33}ClN_2O_7 + Na]^+$: 555,1874, encontrado: 555,1870.

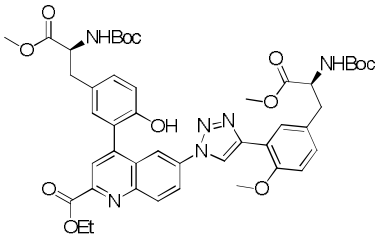



**Quinolina (122k)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento 75,6 mg (63%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 23,1 º.PF 103-105 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3362, 2954, 1687, 1501, 1160, 823. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,39 (d, *J* = 19,8 Hz, 1H); 7,25 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 6,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,85 (s, 2H); 6,79 – 6,56 (m, 2H); 6,37 (s, 1H); 5,02 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H); 4,90 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 4,58 (dd, *J* = 20,4, 14,8 Hz, 2H); 3,78 – 3,54 (m, 6H); 2,95 (s, 2H); 2,42 – 2,15 (m, 2H); 1,41 (d, *J* = 11,7 Hz, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,48; 155,18; 154,33; 153,17; 152,94; 139,54; 139,34; 139,09; 133,52; 133,37; 130,83; 129,89; 129,25; 128,57; 127,96; 127,63; 116,37; 115,06; 114,43; 113,83; 80,03; 55,68; 54,53; 53,18; 52,31; 52,07; 37,64; 37,44; 28,29. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{31}H_{34}Cl_2N_2O_6 + Na]^+$: 623,1692, encontrado: 623,1675.



**Quinolina (122l)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 54 mg (47%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 33,4 º. PF 115-117 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 2976, 1704, 1689, 1501, 1441, 1227, 1160, 856. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 – 6,93 (m, 1H), 6,81 (q, *J* = 9,3, 8,1 Hz, 2H), 6,64 (ddd, *J* = 16,9, 13,2, 8,7 Hz, 2H), 6,36 – 6,29 (m, 1H), 5,04 (d, *J* = 41,2 Hz, 1H), 4,52 (dd, *J* = 26,0, 8,0 Hz, 2H), 3,75 – 3,50 (m, 6H), 3,20 – 2,80 (m, 2H), 2,36 – 2,06 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,41; 158,64; 155,16; 153,19; 152,86; 152,54; 151,42; 148,03; 147,37; 144,29; 138,96; 131,24; 127,92; 127,47; 123,82; 123,79; 123,12; 116,91; 116,13; 113,66; 103,49; 80,04; 60,47; 57,14; 55,63; 55,41; 52,28; 52,04; 37,66; 28,25. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{31}H_{35}N_3O_8 + Na]^+$: 600,2321, encontrado: 600,2315.

3-Viniltirosina **121c** (64,2 mg, 0,2 mmol) em ACN (1 mL), glioxalato de etila **113** (40 μL, 0,2 mmol), 4-azidoanilina (0,2 mmol), $MgSO_4$ (144 mg, 6 eq.) e AgOTf (5,14 mg, 10 mol%) foram adicionados a um *vial* de 10 mL SiC, vedado com um septo de silicone PTFE. O *vial* foi levado ao micro-ondas e mantido a 90 °C por 40 minutos. Na sequência o sistema foi aberto e adicionado ascorbato de sódio (0,3 mmol), $CuSO_4$ (0,2 mmol) e 3-alquiniltirosina **7** (0,2 mmol). O vial foi levado novamente ao micro-ondas e mantido por 30 minutos adicionais a 90 °C. Em seguida, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada com solução saturada de $NH_4Cl$, a fase orgânica foi coletada, seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi removido sob vácuo. O produto foi purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila / hexano 5:5).

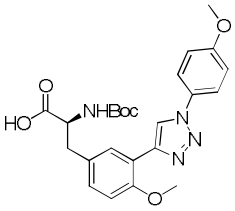


**Quinolina (123)**. O produto foi obtido na forma de um sólido laranja. Rendimento: 60,9 mg (35%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 47,2 º. PF 125-127 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 2978, 1709, 1501, 1253, 1164, 1022, 793. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,13 – 7,94 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 21,9, 7,5 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,44 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,72 (d, *J* = 9,5 Hz, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,10 (t, *J* = 10,2 Hz, 4H), 1,40 (s, 18H), 1,30 (s, 3H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,36; 172,12; 164,40; 154,99; 152,99; 143,98; 136,44; 132,28; 131,84; 130,08; 128,48; 123,28; 121,14; 118,65; 117,72; 111,07;

99,98; 79,93; 77,22; 62,50; 60,39; 55,49; 54,70; 52,30; 37,54; 28,26; 14,13. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{45}H_{52}N_6O_{12} + H]^+$: 869,3721, encontrado: 869,3715.

**Síntese da tirosina 125**

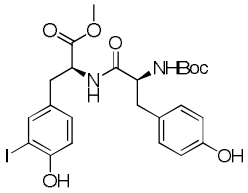
Uma solução da tirosina **91j** (1,56 g, 3,23 mmol) em THF/MeOH/ $H_2O$ (10,5:3,5:3,5, 17,5 mL) foi tratada com LiOH (155 mg, 6,46 mmol) a 0 °C. A mistura reacional foi mantida a esta temperatura por 1 h, então os solventes orgânicos foram removidos sob vácuo. Em seguida, uma solução aquosa de ácido cítrico 15% foi adicionada lentamente até atingir pH 3. A mistura foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas e secadas com $MgSO_4$, filtradas e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi usado sem a necessidade de purificação. A tirosina **125** foi obtida como um óleo incolor. Rendimento 1,39 g (92%),



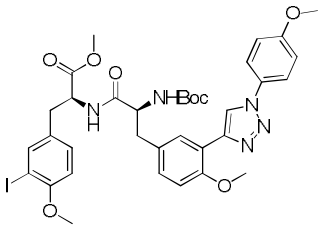

**Triazol (125)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 1.39 g (92%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 25,9 º. PF 165-166 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3404, 3341, 2976, 1739, 1693, 1516, 1255, 1168, 1058, 1022, 832, 802. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H); 8,15 (s,1H); 7,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,01 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H); 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 6,79 (s, 2H); 5,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 4,63 (s, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,26 - 3,14 (m, 2H); 1,40 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174,60; 159,80; 154,87; 143,37; 130,59; 130,35; 128,77; 122,31; 121,46; 118,66; 114,73; 111,12; 79,97; 60,41; 55,62; 55,54; 37,10; 28,28. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{24}H_{29}N_4O_6 + H]^+$: 469,2087, encontrado: 469,2080.

**Procedimento para ligação peptídica (127 e 128)**

A uma solução do ácido (4 mmol) em DCM seco foi adicionado HOBt (1,2 eq), EDC (1,2 eq), TEA (1,2 eq) e a amina (4 mmol). A mistura resultante foi mantida em banho de ultrassom por 2 horas. Em seguida a mistura reacional foi diluída com DCM e lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ (3 x 20 mL), as fases orgânicas foram combinadas e secadas com $MgSO_4$, filtradas e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila / hexano 5:5).



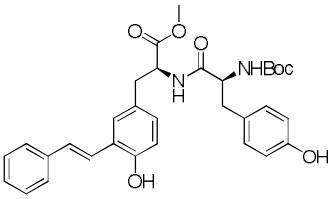
**Dipeptídeo (127)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 1,33 g (57%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 53,8 º. PF 83-84 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3286, 2921, 1659, 1518, 1443, 1369, 1223, 1164, 1041, 1022, 829. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (s, 1H); 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,76 (dt, *J* = 25,8 Hz, 8,3 Hz, 4H); 6,56 (s, 2H); 5,12 (s, 1H); 4,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 4,28 (s, 1H); 3,68 (s, 3H); 2,94 (tt, *J* = 15,0 Hz, 7,4 Hz, 4H); 1,41 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,59; 171,35; 155,67; 155,26; 154,53; 139,13; 130,73; 130,39; 129,32; 115,75; 115,19; 85,01; 53,43; 52,50; 37,54; 36,51; 28,28. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{24}H_{29}IN_2O_7 + H]^+$: 585,1097, encontrado: 585,1099.



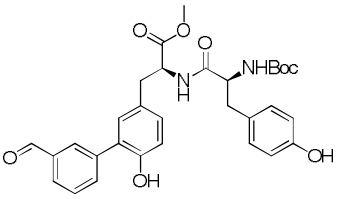
**Dipeptídeo (128)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 2,13 g (68%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 26,3 º. PF 100-101 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 2939, 1689, 1518, 1441, 1367, 1252, 1169, 1024, 834, 804. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 7,07 - 6,88 (m, 4H); 6,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 5,07 (s, 1H); 4,86 - 4,71 (m, 1H); 4,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,80 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,18 - 2,89 (m, 4H); 1,38 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,25; 171,02; 159,71; 157,21; 154,85; 143,32; 140,09; 130,73; 130,34; 130,00; 129,82; 128,99; 128,62; 122,23; 121,26; 119,28; 114,73; 111,31; 110,83; 85,79; 56,27; 55,63; 53,32; 52,26; 36,61; 28,22. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{35}H_{40}IN_5O_8 + H]^+$: 786,1999, encontrado: 786,1992.

**Procedimento para acoplamentos de Suzuki-Miyaura (129a-c e 130a-e)**

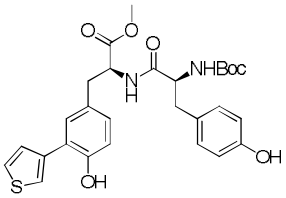
A um balão de duas bocas (25 mL) de fundo redondo, sob atmosfera de nitrogênio, contendo $Pd(OAc)_2$ (2,2 mg, 10 mol%), sal de organotrifluoroborato de potássio (0,12 mmol), dipeptídeo **127** ou **128** (0,1 mmol) e MeOH (3 mL) foi adicionado $Cs_2CO_3$ (32,6 mg, 0,1 mmol). A mistura resultante foi agitada a 60 °C até o consumo do material de partida (CCD), Na sequência, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada com solução saturada de $NH_4Cl$ (3 x 20 mL), as fases orgânicas foram combinadas e secadas com $MgSO_4$, filtradas e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila / hexano 5:5).



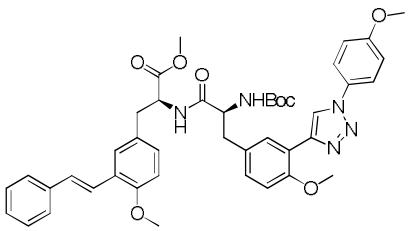
**Dipeptídeo (129a)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 48 mg (87%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, $CHCl_3$): + 32,5 º. PF 133-134 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3327, 2981, 17411655, 1514, 1443, 1369, 1238, 1167, 1108, 1026, 821, 762, 695. RMN $^1H$ (300 MHz, MeOH) δ 7,51 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,21 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 4,67 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,22 (s, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,12 - 2,65 (m, 4H); 1,33 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, MeOH) δ 174,32; 173,26; 157,21; 155,26; 139,58; 131,35; 130,36; 129,62; 129,12; 128,80; 128,46; 128,23; 127,46; 125,77; 124,82; 116,87; 116,21; 80,74; 57,60; 55,27; 52,74; 37,96; 30,42; 28,68. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{32}H_{37}N_2O_7 + H]^+$: 561,2600, encontrado: 561,2592.



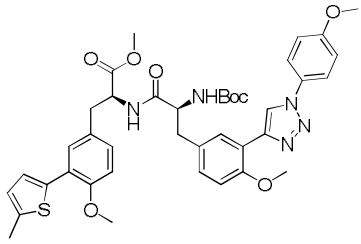
**Dipeptídeo (129b)**. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor. Rendimento: 38 mg (68%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, $CHCl_3$): + 31,4 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3308, 2980, 1687, 1657, 1615, 1516, 1441, 1369, 1208, 1162, 1048, 1022, 829. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,88 (s, 1H), 7,97 (s, 1H); 7,75 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 6,89 (dd, *J* = 20,2 Hz, 8,1 Hz, 3H); 6,78 (td, *J* = 7,5 Hz, 6,3, 3,3 Hz, 2H); 6,74 – 6,58 (m, 3H); 5,25 (s, 1H); 4,74 (d, *J* = 23,4 Hz, 1H); 4,28 (s, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,11 – 2,76 (m, 4H); 1,36 (d, *J* = 9,7 Hz, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193,20; 171,69; 171,41; 155,74; 155,29; 154,65; 152,51; 139,24; 138,98; 136,22; 135,53; 131,23; 130,68; 130,35; 129,16; 129,07; 128,53; 127,51; 127,01; 116,59; 115,69; 115,18; 84,80; 52,56; 37,51; 37,08; 28,21. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{31}H_{34}N_2O_8 + H]^+$: 563,2393, encontrado: 563,2390.



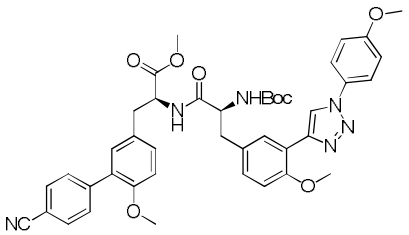
**Dipeptídeo (129c)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 42 mg (75%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, $CHCl_3$): + 38,5 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3326, 2938, 1657, 1516, 1441, 1371, 1266, 1249, 1164, 1043, 1026, 795. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (dd, *J* = 2,8 Hz, 1,5 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H); 7,05 (s, 1H); 6,94 – 6,83 (m, 2H); 6,74 (s, 2H); 6,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H); 5,21 (s, 1H); 4,76 (s, 1H); 4,27 (s, 1H); 3,63 (s, 3H); 3,07 – 2,79 (m, 4H); 1,38 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,69; 155,67; 155,27; 152,40; 137,62; 130,33; 129,17; 128,05; 127,44; 127,17; 125,73; 123,14; 116,43; 115,66; 56,08; 53,50; 52,48; 37,08; 28,24. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{28}H_{32}N_2O_7S + Na]^+$: 563,1827, encontrado: 563,1820.



**Dipeptídeo (130a)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 48 mg (63%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 22,7 º. PF 122-123 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3308, 2956, 2836, 1734, 1691, 1520, 1441, 1248, 1171, 1022, 953, 830, 696. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,48 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H); 7,35 (s, 1H); 7,27 (s, 2H); 7,18 (q, *J* = 8,2, 7,5 Hz, 2H); 7,08 - 6,96 (m, 3H); 6,94 - 6,82 (m, 2H); 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 5,04 (s, 1H); 4,86 (dd, *J* = 7,8 Hz, 5,4 Hz, 1H); 4,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,08 (dd, *J* = 14,2 Hz, 5,8 Hz, 4H); 1,37 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,51; 170,98; 159,70; 156,06; 154,82; 143,30; 137,86; 130,76; 129,81; 129,37; 129,26; 128,97; 128,63; 128,49; 127,85; 127,31; 127,19; 126,58; 126,42; 123,32; 122,22; 121,21; 119,27; 114,72; 111,28; 111,04; 55,63; 55,54; 53,43; 52,19; 37,39; 29,03; 28,20; 23,50. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{43}H_{47}N_5O_8 + H]^+$: 762,3502, encontrado: 762,3500.

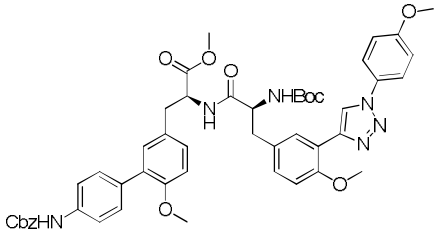


**Dipeptídeo (130b)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 61 mg (81%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 29,4 º. PF 78-79 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3324, 2935, 2838, 1737, 1709, 1672, 1503, 1518, 1441, 1367, 1251, 1169, 1026, 914, 834, 802, 732. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (s, 1H); 8,19 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,27 - 7,11 (m, 3H); 7,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 6,94 - 6,73 (m, 3H); 6,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 6,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 5,06 (s, 1H); 4,85 (dt, *J* = 7,7 Hz, 5,6 Hz, 1H); 4,39 (s, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,08 (dd, *J* = 17,3 Hz, 6,0 Hz, 4H); 2,45 (s, 3H); 1,37 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,42; 170,95; 159,70; 154,83; 154,59; 143,33; 139,70; 136,79; 130,76; 129,80; 129,02; 128,85; 128,61; 128,01; 125,59; 125,20; 123,64; 122,23; 121,23; 119,24; 114,72; 111,73; 111,27; 80,21; 55,63; 55,54; 53,35; 52,24; 37,54; 37,24; 28,19; 15,14. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{40}H_{46}N_5O_8S + H]^+$: 756,3067, encontrado: 756,3065.

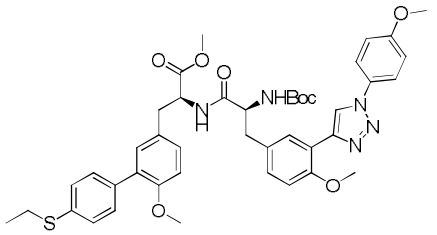


**Dipeptídeo (130c)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 43 mg (56%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 35,2 º. PF 101-102 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3311, 2939, 2836, 2227, 1737, 1691, 1641, 1518, 1441, 1367,

1249, 1169, 1037, 832, 804. RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H); 8,19 (dd, *J* = 17,9 Hz, 2,3 Hz, 1H); 7,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,59 (q, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,21 – 7,10 (m, 1H); 7,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 4H); 6,97 – 6,83 (m, 2H); 6,71 – 6,54 (m, 1H); 5,06 (s, 1H); 4,82 (dq, *J* = 20,1 HZ, 6,3 Hz, 1H); 4,46 – 4,30 (m, 1H); 3,98 – 3,85 (m, 6H); 3,79 (d, *J* = 13,9 Hz, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,18 – 2,89 (m, 4H); 1,37 (d, *J* = 6,7 Hz, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,43; 171,11; 159,74; 157,21; 155,43; 154,80; 143,24; 143,07; 140,09; 131,71; 131,49; 130,71; 130,14; 130,00; 129,75; 128,56; 128,36; 122,25; 121,28; 114,74; 111,49; 111,24; 110,83; 110,40; 56,27; 55,63; 55,56; 53,34; 52,25; 37,55; 37,13; 28,20. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{42}H_{45}N_6O_8 + H]^+$: 761,3298, encontrado: 761,3295.




**Dipeptídeo (130d)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 78 mg (88%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 21,6 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3311, 2976, 2838, 1709, 1672, 1596, 1520, 1441, 1369, 1251, 1218, 1171, 1030, 836. RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (s, 1H); 8,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,71 – 7,62 (m, 3H); 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H); 7,38 – 7,29 (m, 5H); 7,13 (t, *J* = 9,4 Hz, 2H); 7,05 – 6,91 (m, 6H); 6,88 (dd, *J* = 8,6 Hz, 1,2 Hz, 1H); 6,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 6,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 5,17 (s, 2H); 4,98 – 4,76 (m, 2H); 4,37 (s, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,10 (qd, *J* = 14,2, 7,0 Hz, 4H); 1,35 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,47; 170,96; 159,70; 155,61; 155,31; 154,80; 153,41; 143,35; 140,10; 136,88; 136,25; 133,37; 131,60; 130,71; 130,07; 129,94; 129,82; 129,63; 129,10; 129,03; 128,64; 128,54; 128,19; 128,12; 127,92; 122,18; 121,26; 119,13; 118,52; 114,72; 111,36; 110,84; 66,82; 55,63; 55,55; 53,39; 52,23; 37,53; 37,11; 28,17. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{49}H_{52}N_6O_{10} + H]^+$: 885,3823, encontrado: 885,3825.

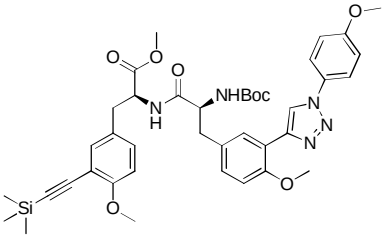



**Dipeptídeo (130e)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 65 mg (82%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 46,3 º. PF 107-108 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3319, 2931, 2834, 1724, 1687, 1648, 1520, 1441, 1393, 1367, 1249, 1171, 1030, 830, 810. RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H); 8,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H); 7,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,13 (s, 1H); 7,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 6,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H); 6,86 (dd, *J* = 14,8 Hz, 8,7 Hz, 2H); 6,55 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 5,05 (s, 1H); 4,85 (q, *J*

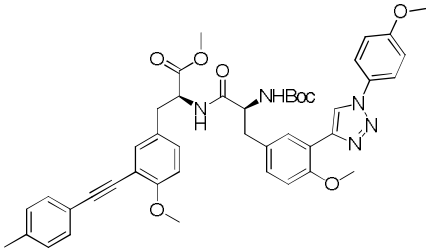
= 6,1 Hz, 1H); 4,37 (s, 1H); 3,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); 3,76 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,10 (dt, *J* = 14,5 Hz, 7,1 Hz, 4H); 2,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,37 (s, 9H); 1,31 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,52; 170,96; 159,67; 155,51; 154,78; 143,30; 135,65; 135,31; 131,46; 130,72; 129,90; 129,82; 129,36; 128,91; 128,60; 128,39; 127,95; 122,23; 121,28; 114,70; 111,29; 111,23; 55,65; 55,54; 53,38; 52,27; 37,21; 28,99; 28,20; 27,53; 14,42. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{43}H_{49}N_5O_8S + H]^+$: 796,3380, encontrado: 796,3376.

**Procedimento para acoplamentos Sonogashira (130f-j)**

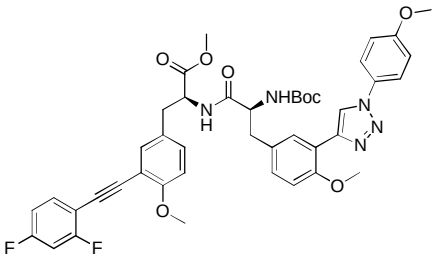
Dipeptídeo **128** (74 mg, 0,1 mmol), $Pd(dppf)Cl_2{\cdot}CH_2Cl_2$ (8,1 mg, 0,01 mmol) e CuI (19 mg, 0,1 mmol) foram adicionados a balão devidamente seco e sob atmosfera de nitrogênio, THF (3 ml) recém destilado foi adicionado via seringa, seguido de $Na_2CO_3$ (10,5 mg, 0,1 mmol). A mistura resultante foi agitada por 10 minutos e então o alquino (0,3 mmol) foi adicionado lentamente. A solução foi agitada a 60 °C até o consumo total do material de partida (CCD). À mistura foi adicionado 10 mL de solução saturada de $NH_4Cl$ e então extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secadas com $MgSO_4$, filtradas e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila / hexano 5:5).



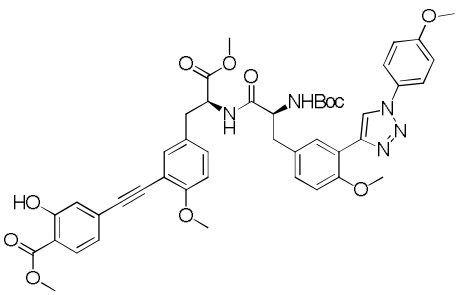

**Dipeptídeo (130f)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 49 mg (65%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 36,9 º. PF 113-114 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3321, 2957, 2838, 2149, 1726, 1687, 1648, 1520, 1501, 1441, 1367, 1248, 1171, 1134, 1032, 836, 761. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H); 8,20 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H); 7,73 – 7,64 (m, 2H); 7,20 – 7,10 (m, 2H); 7,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 6,99 – 6,87 (m, 2H); 6,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 6,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 5,05 (s, 1H), 4,78 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H); 4,36 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 3,18 – 2,92 (m, 4H); 1,39 (s, 9H); 0,23 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,34; 170,91; 159,67; 159,37; 155,26; 154,77; 143,27; 134,66; 130,72; 129,75; 128,99; 128,57; 127,65; 122,20; 121,19; 119,19; 114,68; 112,36; 111,23; 110,79; 101,04; 98,53; 80,15; 55,79; 55,58; 55,53; 53,33; 52,13; 37,51; 37,00; 28,18; 0,00. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{40}H_{49}N_5O_6Si + H]^+$: 756,3429, found: 756,3430.



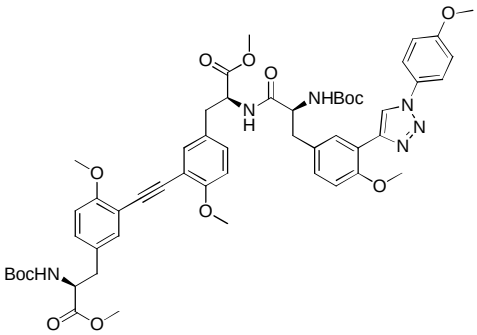
**Dipeptídeo (130g)**. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor. Rendimento: 46 mg (60%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 25,0 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 2935, 2838, 1739, 1715, 1682, 1520, 1443, 1369, 1253, 1173, 1035, 819. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,67 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,15 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H); 7,10 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 6,96 (dd, *J* = 8,5 Hz, 2,3 Hz, 1H); 6,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 6,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 5,07 (s, 1H); 4,87 – 4,76 (m, 1H); 4,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,85 (d, *J* = 3,7 Hz, 6H); 3,65 (s, 3H); 3,18 – 2,94 (m, 4H); 2,33 (s, 3H); 1,38 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,39; 170,99; 159,69; 158,97; 154,83; 143,31; 138,13; 134,10; 131,52; 130,75; 130,35; 129,82; 128,94; 128,63; 127,81; 122,20; 121,21; 120,43; 119,24; 114,72; 112,73; 111,29; 110,85; 93,71; 84,87; 55,85; 55,62; 55,54; 53,35; 52,23; 37,51; 37,07; 29,01; 28,21; 21,45. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{44}H_{47}N_5O_8 + H]^+$: 774,3502, encontrado: 774,3502.



**Dipeptídeo (130h)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 64 mg (81%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 29,0 º. PF 131-132 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3321, 2933, 2836, 1736, 1669, 1661, 1518, 1441, 1369, 1249, 1171, 1121, 1086, 1033, 970, 836, 804. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,33 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,52 – 7,41 (m, 1H); 7,17 (s, 2H); 7,07 – 6,96 (m, 3H); 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 6,80 (q, *J* = 8,7 Hz, 3H); 6,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 5,08 (s, 1H); 4,82 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H); 4,39 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,86 (d, *J* = 3,7 Hz, 6H); 3,66 (s, 3H); 3,19 – 2,92 (m, 4H); 1,38 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,35; 171,05; 159,70; 159,09; 154,81; 143,29; 134,21; 131,02; 130,73; 129,76; 129,00; 128,62; 127,91; 122,20; 121,21; 119,21; 114,72; 111,97; 111,54; 111,27; 110,94; 108,66; 104,44; 104,10; 103,76; 90,45; 85,62; 80,22; 80,21; 55,89; 55,61; 55,53; 53,34; 52,24; 37,52; 36,97; 28,18. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{43}H_{43}F_2N_5O_8 + H]^+$: 796,3158, encontrado: 796,3160.



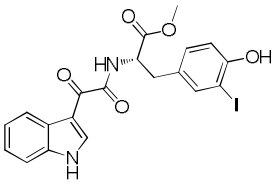

**Dipeptídeo (130i)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 40 mg (48%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 35,1 º. PF 119-120 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3322, 2959, 2838, 2207, 1728, 1687, 1674, 1648, 1618, 1520, 1441, 1341, 1276, 1249, 1218, 1177, 1149, 1110, 1030, 832, 786. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,70 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,16 (s, 2H); 7,10 (s, 1H); 7,02 (d, *J* = 9,4 Hz, 4H); 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 6,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 6,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 5,04 (s, 1H); 4,82 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H); 4,38 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 3,92 (s, 6H); 3,86 (s, 6H); 3,66 (s, 3H); 3,17 – 2,94 (m, 4H); 1,39 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,32; 171,01; 170,14; 161,13; 159,69; 159,29; 154,84; 143,28; 134,28; 131,24; 130,80; 130,75; 129,79; 129,63; 128,93; 128,62; 127,92; 122,47; 122,18; 121,18; 120,27; 119,26; 114,71; 111,80; 111,30; 110,91; 92,49; 88,89; 55,86; 55,62; 55,54; 53,31; 52,29; 37,02; 28,21. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{45}H_{47}N_5O_{11} + H]^+$: 834,3350, encontrado: 834,3351.




**Dipeptídeo (130j)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 89 mg (90%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 27,0 º. PF 98-99 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3343, 2974, 2840, 1709, 1520, 1501, 1441, 1367, 1279, 1249, 1164, 1024, 834, 802, 732. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (s, 1H); 8,20 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H); 7,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,17 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H); 7,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H); 6,97 (dd, *J* = 8,5 Hz, 2,3 Hz, 1H); 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 6,81 – 6,73 (m, 2H); 6,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 5,16 (s, 1H); 5,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,81 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H); 4,52 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H); 4,41 (s, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,90 – 3,82 (m, 9H); 3,71 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,20 – 2,90 (m, 6H); 1,42 (s, 9H); 1,38 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,36; 171,43; 171,01; 159,65; 159,01; 158,95; 155,12; 154,78; 143,31; 134,22; 134,13; 130,69; 130,46; 130,26; 129,85; 128,99; 128,57; 127,88; 127,73; 122,20; 121,24; 119,10; 114,69; 112,78; 112,70; 111,24; 110,81; 89,71; 79,96; 67,95; 55,90; 55,86; 55,63; 55,55; 54,52; 53,47; 53,38; 52,27; 52,24; 37,23; 37,04; 28,28; 28,20; 25,60. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{53}H_{62}N_6O_{13} + H]^+$: 991,4453, encontrado: 991,4451.

**Procedimento para obtenção multicomponente do indolglioxiltirosina IGT 143**

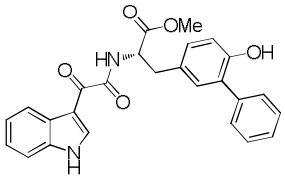
A um balão de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio contendo indol (58,5 mg, 0,5 mmol), em THF seco (4 mL) foi adicionado cloreto de oxalila (52 μL, 76,2 mg, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. Após 15 minutos *N*,*N*-diisopropilethilamina (DIPEA) (196 μL, 155 mg, 1,2 mmol) foi adicionado ao sistema seguido da adição do cloridrato da 3-iodotirosina **74** (214 mg, 0,6 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Após esse período a mistura foi diluída em acetato de etila e lavada com solução saturada de $NH_4Cl$, a fase orgânica foi coletada e seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente removida sob vácuo. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila/hexano 1:2).



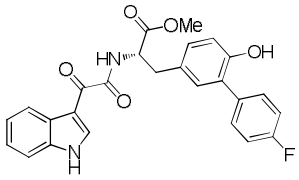
**IGT (143)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 349 mg (71%). PF 94-96 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3365, 1721, 1667, 1628, 1492, 1425, 1343, 1242, 1216, 1182, 1130, 1039, 1013, 881, 786, 743. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12,25 (s, 1H); 10,13 (s, 1H); 8,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,57 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 8,29 – 8,17 (m, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,58 – 7,50 (m, 1H); 7,29 (q, *J* = 5,1 Hz, 4,5 Hz, 2H); 7,10 (dd, *J* = 8,3 Hz, 2,0 Hz, 1H); 6,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,60 (td, *J* = 8,7 Hz, 5,3 Hz, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,05 (qd, *J* = 14,0 Hz, 7,4 Hz, 2H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, DMSO) δ 181,40; 171,29; 163,63; 155,26; 139,14; 138,33; 136,30; 130,16; 129,74; 126,00; 123,49; 122,60; 121,21; 114,72; 112,56; 112,08; 84,24; 53,52; 52,06; 34,60. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{20}H_{17}IN_2O_5 + H]^+$: 493,0560, encontrado: 493,0558.

**Procedimento para acoplamentos Suzuki-Miyaura no IGT (144a-l)**

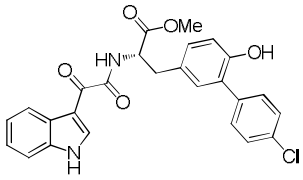
A um balão de duas bocas (25 mL) de fundo redondo, sob atmosfera de nitrogênio, contendo $Pd(OAc)_2$ (4,4 mg, 10 mol%), sal de ariltrifluoroborato de potássio (0,24 mmol), IGT **143** (98,4 mg, 0,2 mmol), e MeOH (2 mL) foi adicionado $Cs_2CO_3$ (65 mg, 0,2 mmol). A mistura resultante foi agitada a 60 °C até o consumo do material de partida (CCD). Na sequência, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada com solução saturada de $NH_4Cl$ (3 x 20 mL), as fases orgânicas foram combinadas e secadas com $MgSO_4$, filtradas e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila / hexano 5:5).



**IGT (144a)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 72 mg (81%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, AcOEt): - 15,1 º. PF 75-77 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3311, 1737, 1657, 1622, 1490, 1423, 1356, 1274, 1240, 1212, 1156, 1128, 1104, 1013, 791, 748, 700. RMN $^1$H (300 MHz, Acetona-*d*6) δ 11,25 (s, 1H); 8,95 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H); 8,36 (dd, *J* = 6,1 Hz, 3,2 Hz, 1H); 8,18 (s, 2H); 7,62 – 7,51 (m, 3H); 7,38 – 7,19 (m, 6H); 7,09 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,4 Hz, 1H); 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,95 – 4,74 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,34 – 3,11 (m, 2H). RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona) δ 181,28; 172,18; 163,15; 154,01; 140,74; 139,60; 137,37; 134,94; 132,54; 131,43; 130,94; 130,17; 129,28; 128,86; 128,72; 127,69; 127,43; 124,54; 123,59; 123,57; 122,75; 117,12; 115,77; 113,61; 113,11; 54,47; 52,56; 37,21. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{26}H_{22}N_2O_5 + H]^+$: 443,1607, encontrado: 443,1599.

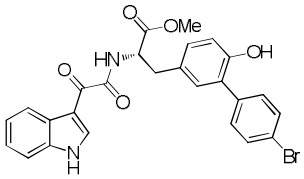


**IGT (144b)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 91 mg (79%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, AcOEt): - 21,0 º. PF 79-82 °C. IR (filme) $cm^{-1}$: 3308, 1743, 1704, 1628, 1493, 1428, 1357, 1274, 1222, 1160, 1132, 1015, 842, 815, 791, 750. RMN $^1$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) δ 11,26 (s, 1H); 8,96 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H); 8,44 – 8,35 (m, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,57 (t, *J* = 3,7 Hz, 2H); 7,35 – 7,24 (m, 2H); 7,21 (s, 1H); 7,06 (q, *J* = 9,5, 8,8 Hz, 3H); 6,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 4,87 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,27 (td, *J* = 16,4 Hz, 15,2 Hz, 6,5 Hz, 2H). RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona) δ 181,31; 172,22; 164,27; 163,26; 161,04; 156,46; 153,96; 139,68; 137,39; 135,82; 135,78; 132,47; 132,07; 131,97; 130,35; 128,95; 128,17; 127,69; 124,63; 123,68; 122,78; 117,18; 115,53; 115,24; 113,64; 113,17; 54,50; 52,64; 37,20. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{26}H_{21}FN_2O_5 + H]^+$: 461,1513, encontrado: 461,1508.

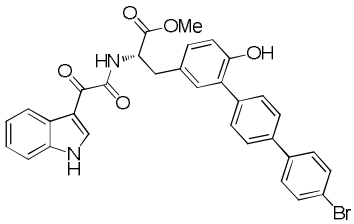


**IGT (144c)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 63 mg (66%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, AcOEt): - 11,4 º. PF 89-91 °C. IR (filme) $cm^{-1}$: 3300, 1739, 1700, 1628, 1490, 1425, 1357, 1242, 1222, 1130, 1091, 1015, 836, 791, 750. RMN $^1$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) δ 11,25 (s, 1H); 8,96 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 8,48 – 8,31 (m, 2H); 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 3H); 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 4H); 7,22 (s, 1H); 7,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,95 – 4,82 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,27 (td, *J* = 16,8 Hz, 15,3, 6,5 Hz, 2H). RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona) δ 185,60; 176,51; 167,56; 158,29; 143,97; 142,64; 141,68; 137,21; 136,67; 136,11; 134,96; 133,34; 133,10; 133,07; 132,17; 132,02;

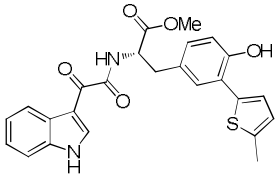
131,98; 128,93; 127,99; 127,93; 127,08; 121,54; 117,93; 117,47; 58,78; 56,96; 41,49. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{26}H_{21}ClN_2O_5 + H]^+$: 477,1217, encontrado: 477,1212.



**IGT (144d)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 22 mg (21%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, AcOEt): - 27,4 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3304, 1739, 1700, 1628, 1490, 1428, 1359, 1242, 1182, 1158, 1134, 1011, 834, 793, 752. RMN $^1H$ (300 MHz, Acetona-$d_6$) δ 11,25 (s, 1H); 8,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 8,36 (dd, *J* = 6,0 Hz, 3,1 Hz, 2H); 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,56 – 7,42 (m, 5H); 7,34 – 7,25 (m, 3H); 7,22 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,12 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,3 Hz, 1H); 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,85 (td, *J* = 8,0 Hz, 5,3 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,24 (qd, *J* = 13,9 Hz, 6,5 Hz, 2H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, Acetona) δ 181,30; 172,15; 163,16; 153,94; 139,61; 138,78; 137,37; 132,29; 132,14; 131,74; 130,67; 129,07; 127,85; 127,67; 124,57; 123,62; 122,74; 121,04; 117,21; 113,61; 113,13; 54,42; 52,58; 37,14. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{26}H_{21}BrN_2O_5 + H]^+$: 521,0712, encontrado: 521,0710.

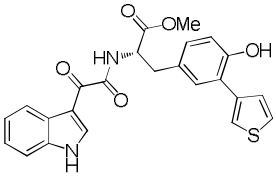


**IGT (144da)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 7 mg (6%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, AcOEt): - 17,0 º. PF 115-116 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3358, 1743, 1682, 1637, 1486, 1432, 1361, 1244, 1130, 1005, 821, 754, 672, 665. RMN $^1H$ (300 MHz, Acetona-$d_6$) δ 11,26 (s, 1H); 8,97 (s, 1H); 8,48 – 8,34 (m, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,60 (dq, *J* = 18,8 Hz, 8,4 Hz, 8H); 7,39 – 7,21 (m, 3H); 7,11 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,4 Hz, 1H); 6,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,86 (td, *J* = 8,0 Hz, 5,1 Hz, 1H); 3,77 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H); 3,26 (qd, *J* = 13,9 Hz, 6,3 Hz, 2H). ). RMN $^{13}C$ (75 MHz, Acetona) δ 181,36; 172,18; 163,17; 154,14; 140,79; 139,66; 139,19; 138,61; 137,42; 132,72; 132,48; 130,80; 130,40; 129,55; 129,00; 128,59; 127,73; 127,08; 124,59; 123,64; 122,81; 121,80; 117,21; 113,67; 113,16; 54,49; 52,60; 37,12. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{32}H_{25}BrN_2O_5 + H]^+$: 597,1025, encontrado: 597,1018.

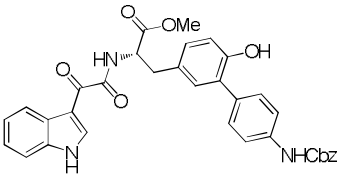


**IGT (144e)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 63 mg (68%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, AcOEt): - 30,5 º. PF 73-75 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3306, 1737, 1689, 1628, 1492, 1423, 1357, 1242, 1216, 1158, 1128, 1013, 791, 750. RMN $^1H$ (300 MHz, Acetona-$d_6$) δ 11,24 (s, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 8,36 (dd, *J* = 5,6 Hz, 3,0 Hz, 1H); 8,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,55 (dd, *J* = 5,5 Hz, 2,8 Hz, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,37 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H);

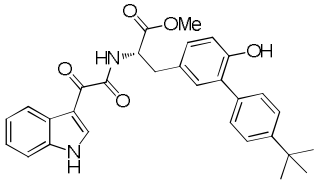
7,27 (dd, *J* = 5,9 Hz, 3,1 Hz, 2H); 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,68 (s, 1H); 4,85 (dt, *J* = 13,9 Hz, 6,8 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,23 (qd, *J* = 14,0 Hz, 4,2 Hz, 2H); 2,40 (s, 3H). RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona) δ 181,21; 172,20; 163,28; 153,13; 140,76; 139,78; 139,67; 138,52; 137,37; 131,46; 130,94; 129,66; 129,51; 128,89; 127,70; 126,27; 126,16; 124,59; 123,63; 122,80; 122,63; 117,29; 115,83; 113,65; 113,14; 84,47; 54,55; 52,67; 37,21; 15,10. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{25}H_{22}N_2O_5S + H]^+$: 463,1327, encontrado: 463,1320.



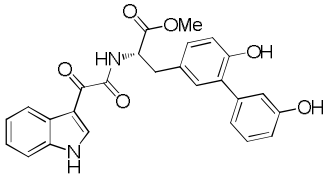

**IGT (144f)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 69 mg (77%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, AcOEt): - 12,0 º. PF 77-79 °C. IR (sólido) cm$^{-1}$: 3313, 1739, 1700, 1628, 1493, 1426, 1357, 1242, 1212, 1130, 1013, 851, 789, 750. RMN $^1$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) δ 11,24 (s, 1H); 8,96 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,42 – 8,32 (m, 1H); 8,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H); 7,48 (s, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,28 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H); 7,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H); 6,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,87 (td, *J* = 7,9 Hz, 5,5 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,26 (td, *J* = 13,9 Hz, 6,5 Hz, 2H). RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona) δ 181,31; 172,24; 163,29; 154,10; 139,67; 139,47; 137,37; 131,26; 129,80; 129,10; 128,79; 127,68; 125,23; 124,60; 123,84; 123,65; 122,78; 117,29; 115,83; 113,62; 113,15; 54,52; 52,63; 37,28. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{24}H_{20}N_2O_5S + H]^+$: 449,1171, encontrado: 449,1170.



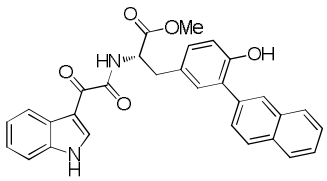

**IGT (144g)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 69 mg (58%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, AcOEt): - 17,6 º. PF 80-82 °C. IR (sólido) cm$^{-1}$: 3311, 1700, 1628, 1531, 1493, 1428, 1404, 1359, 1317, 1216, 1158, 1132, 1056, 842, 791, 750, 700. RMN $^1$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) δ 11,23 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 8,44 – 8,32 (m, 1H); 8,28 – 8,10 (m, 2H); 7,57 (s, 5H); 7,49 – 7,19 (m, 8H); 7,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 6,92 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H); 5,19 (s, 2H); 4,96 – 4,81 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,25 (tt, *J* = 13,9 Hz, 6,1 Hz, 2H). RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona) δ 181,31; 172,27; 163,29; 154,46; 154,04; 139,66; 138,80; 137,91; 137,37; 134,03; 132,29; 130,62; 129,91; 129,31; 128,92; 128,85; 127,68; 124,60; 123,67; 122,78; 118,96; 117,17; 113,63; 113,16; 66,96; 54,52; 52,64; 37,32. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{34}H_{29}N_3O_7 + H]^+$: 592,2083, encontrado: 592,2080.



**IGT (144h)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 63 mg (63%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, AcOEt): - 10,5 º. PF 86-88 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3354, 2957, 1737, 1674, 1628, 1493, 1426, 1359, 1274, 1242, 1214, 1181, 1158, 1130, 1015, 842, 793, 750. RMN $^1$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) δ 11,25 (s, 1H); 8,96 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 8,38 (dd, *J* = 5,8 Hz, 3,2 Hz, 1H); 8,24 – 8,06 (m, 2H); 7,57 (dd, *J* = 5,9 Hz, 3,2 Hz, 1H); 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,38 – 7,25 (m, 4H); 7,24 – 7,17 (m, 1H); 7,13 – 7,01 (m, 1H); 6,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,84 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,23 (qd, *J* = 13,9 Hz, 6,4 Hz, 2H); 1,29 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona) δ 181,30; 172,19; 163,15; 154,07; 150,11; 139,64; 137,39; 136,60; 132,51; 129,90; 129,84; 129,18; 128,78; 127,71; 125,59; 124,57; 123,61; 122,79; 117,09; 113,65; 113,14; 54,52; 52,59; 37,18; 34,96; 31,66. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{30}H_{30}N_2O_5 + H]^+$: 499,2233, encontrado: 499,2230.

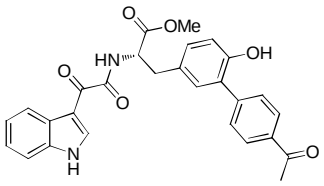


**IGT (144i)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 47 mg (51%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, AcOEt): - 24,8 º. PF 102-104 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3324, 1739, 1700, 1620, 1585, 1492, 1423, 1359, 1315, 1287, 1222, 1158, 1132, 1013, 881, 829, 789, 752, 700. RMN $^1$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) δ 11,24 (s, 1H); 8,95 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H); 8,36 (dq, *J* = 7,1 Hz, 4,4 Hz, 3,6 Hz, 1H); 8,19 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H); 8,11 (s, 1H); 7,63 – 7,51 (m, 1H); 7,32 – 7,24 (m, 2H); 7,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H); 7,16 – 7,11 (m, 2H); 7,02 (dd, *J* = 7,8 Hz, 1,4 Hz, 1H); 6,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,76 (ddd, *J* = 7,9 Hz, 2,6 Hz, 1,1 Hz, 1H); 4,86 (td, *J* = 7,8 HZ, 5,5 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,34 – 3,16 (m, 2H). RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona) δ 181,25; 172,24; 163,24; 157,90; 153,98; 140,87; 139,64; 137,37; 132,35; 130,14; 129,86; 129,34; 128,76; 127,68; 124,57; 123,62; 122,78; 121,45; 117,31; 117,15; 114,65; 113,61; 113,13; 54,54; 52,60; 37,29. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{26}H_{22}N_2O_6 + H]^+$: 459,1556, encontrado: 459,1550.

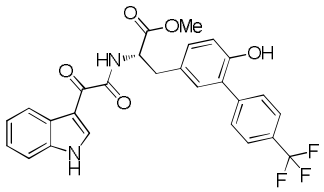


**IGT (144j)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 76 mg (77%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, AcOEt): - 18,5 º. PF 80-82 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3302, 1739, 1704, 1628, 1492, 1423, 1357, 1242, 1222, 1158, 1127, 1013, 862, 823, 791, 750. RMN $^1$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) δ 11,24 (s, 1H); 8,99 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H); 8,51 – 8,41 (m, 1H); 8,41 – 8,12 (m, 2H); 8,02 (s, 1H); 7,89 – 7,72 (m, 4H); 7,56 (dd, *J* = 5,1 Hz, 3,3 Hz, 1H); 7,47 – 7,39 (m, 2H); 7,35 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,34 – 7,23 (m, 2H); 7,14 (dd, *J* = 8,3 Hz,

1,9 Hz, 1H); 6,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,98 – 4,86 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,31 (td, *J* = 15,6 Hz, 14,7, 6,4 Hz, 2H). RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona) δ 181,37; 172,25; 163,29; 156,48; 154,29; 140,77; 139,76; 137,43; 137,30; 134,47; 133,32; 132,90; 131,47; 130,93; 130,43; 129,22; 129,00; 128,94; 128,85; 128,80; 128,32; 128,02; 127,74; 126,71; 126,58; 124,67; 123,73; 122,87; 117,31; 115,85; 113,69; 113,22; 113,18; 84,51; 54,57; 52,71; 37,27. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{30}H_{24}N_2O_5 + H]^+$: 493,1763, encontrado: 493,1760.



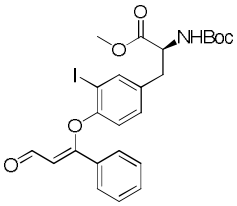

**IGT (144k)**. O produto foi obtido na forma de uma goma amarela. Rendimento: 60 mg (62%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,3, AcOEt): -38,2 º. IR (filme) cm$^{-1}$: 3257, 1750, 1670, 1605, 1493, 1426, 1356, 1268, 1216, 1184, 1134, 1015, 963, 843, 829, 784, 747, 680. RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 12,22 (s, 1H); 9,59 (s, 1H); 8,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,24 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H); 7,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H); 7,36 – 7,18 (m, 3H); 7,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,67 (q, *J* = 8,5 Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,15 (td, *J* = 13,9 Hz, 7,3 Hz, 2H); 2,56 (s, 3H). RMN $^{13}$C (75 MHz, DMSO) δ 197,38; 181,49; 171,41; 163,57; 153,17; 143,31; 138,33; 136,31; 134,79; 131,10; 129,99; 129,11; 128,01; 127,73; 126,11; 126,01; 123,51; 122,61; 121,21; 116,14; 112,56; 112,12; 53,56; 52,08; 35,21; 26,61. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{28}H_{24}N_2O_6 + H]^+$: 485,1712, encontrado: 485,1712.



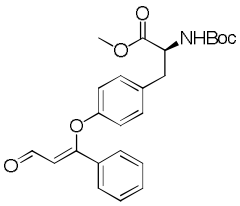

**IGT (144l)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 75 mg (73%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, AcOEt): - 27,0 º. PF 78-80 °C. IR (sólido) cm$^{-1}$: 3313, 1737, 1674, 1620, 1493, 1428, 1328, 1242, 1164, 1125, 1112, 1071, 1018, 849, 793, 752. RMN $^1$H (300 MHz, Acetona-*d*$_6$) δ 11,25 (s, 1H); 8,95 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H); 8,50 (s, 1H); 8,37 (dd, *J* = 6,0 Hz, 3,2 Hz, 1H); 8,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,69 – 7,51 (m, 3H); 7,30 (dd, *J* = 6,4 HZ, 3,1 Hz, 3H); 7,16 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,1 Hz, 1H); 6,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,87 (td, *J* = 8,1 HZ, 5,4 Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,37 – 3,13 (m, 2H). RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona) δ 181,31; 172,15; 163,21; 154,12; 143,74; 139,62; 137,38; 132,51; 131,21; 130,95; 130,77; 129,20; 129,08; 128,66; 127,67; 127,61; 127,34; 125,59; 125,54; 125,49; 125,44; 124,59; 123,75; 123,63; 123,58; 122,74; 117,30; 115,78; 113,62; 113,14; 54,43; 52,61; 37,13. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{27}H_{21}F_3N_2O_5 + H]^+$: 511,1480, encontrado: 511,1475.

**Procedimento geral para adição oxa-Michael (157a-p)**

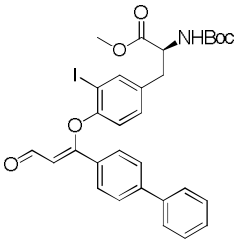
A um *vial*, equipado com uma barra magnética e selado com um septo de silicone foram adicionados 3-iodotirosina ou tirosina (0,25 mmol), tolueno (1 mL), TEA (70 μL, 0,5 mmol) e aldeído propargílico ou propiolato de etila (0,25 mmol) a temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. O material resultante foi secado e purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila / hexano 3:7).



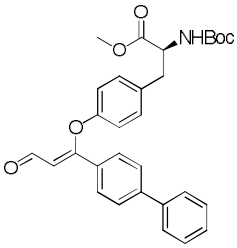

**Tirosina (157a)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 122 mg (89%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 38,1 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3242, 2877, 1685, 1654, 1601, 1566, 1430, 1400, 1322, 1229, 1182, 1121, 1099, 1009, 978, 817, 672. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,57 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,38 (q, *J* = 7,5, 6,5 Hz, 3H); 6,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 5,12 – 4,97 (m, 1H); 4,56 – 4,40 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 2,94 (ddd, *J* = 38,0, 13,6, 5,8 Hz, 2H); 1,40 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190,37; 171,86; 166,85; 155,17; 140,66; 133,30; 132,13; 131,62; 130,52; 129,09; 128,54; 127,35; 116,63; 116,03; 85,79; 80,05; 54,32; 52,25; 37,09; 28,29. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{24}H_{26}INO_6 + H]^+$: 552,0883, encontrado: 552,0880.



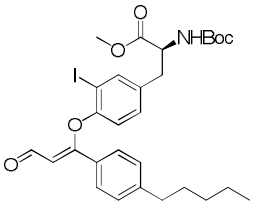

**Tirosina (157b)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 56 mg (53%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 35,0 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3227, 2879, 1654, 1609, 1555, 1456, 1402, 1322, 1238, 1171, 1123, 1104, 981, 814, 747, 711, 674. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,06 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,62 – 7,54 (m, 2H); 7,43 – 7,31 (m, 3H); 7,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 4,97 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H); 4,57 – 4,45 (m, 1H); 3,64 (s, 3H); 2,98 (ddt, *J* = 19,6, 13,8, 6,0 Hz, 2H); 1,39 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190,62; 172,15; 167,07; 156,28; 154,95; 132,78; 131,38; 131,07; 130,75; 129,96; 128,94; 128,55; 127,46; 121,27; 116,91; 116,52; 79,98; 54,40; 52,14; 37,68; 28,25. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{24}H_{27}NO_6 + H]^+$: 426,1917, encontrado: 426,1915.



**Tirosina (157c)**. O produto foi obtido na forma de uma espuma amarela. Rendimento: 136 mg (87%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 28,5 º. PF 79-91 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3233, 2879, 1687, 1657, 1566, 1553, 1434, 1322, 1259,1188, 1128, 1011, 976, 821, 737, 678. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,68 – 7,59 (m, 5H); 7,59 – 7,51 (m, 2H); 7,40 (dt, *J* = 13,2, 6,9 Hz, 3H); 6,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 5,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,54 – 4,43 (m, 1H); 3,65 (s, 3H); 2,95 (ddd, *J* = 39,5, 13,7, 5,8 Hz, 2H); 1,39 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190,38; 171,89; 166,59; 155,34; 154,92; 144,41; 140,72; 139,49; 133,33; 130,85; 130,62; 128,96; 128,23; 127,87; 127,69; 127,03; 116,46; 115,95; 85,77; 80,09; 54,33; 52,27; 37,12; 28,28. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{30}H_{30}INO_6 + H]^+$: 628,1196, encontrado: 628,1192.

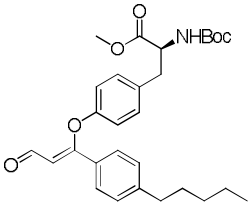


**Tirosina (157d)**. O produto foi obtido na forma de cristais amarelo. Rendimento: 105 mg (84%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 26,0 º. PF 149-151 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3289, 2887, 1700, 1639, 1613, 1551, 1458, 1398, 1363, 1303, 1214, 1168, 1119, 1095, 1022, 994, 974, 819, 789, 741, 715, 668. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,07 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H); 7,62 – 7,52 (m, 4H); 7,41 (dt, *J* = 13,4, 7,1 Hz, 3H); 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,30 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 5,03 – 4,92 (m, 1H); 4,60 – 4,44 (m, 1H); 3,64 (s, 3H); 2,98 (ddt, *J* = 19,6, 14,0, 6,1 Hz, 2H); 1,38 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190,59; 172,15; 166,75; 156,45; 144,22; 139,61; 131,50; 131,10; 130,83; 128,93; 128,16; 127,94; 127,56; 127,04; 116,84; 116,37; 80,01; 54,44; 52,16; 37,71; 28,25. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{30}H_{31}NO_6 + H]^+$: 502,2230, encontrado: 502,2226.

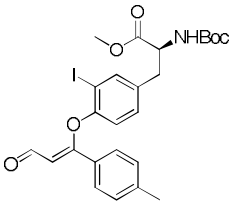


**Tirosina (157e)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 110 mg (71%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 31,7 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3252, 2857, 2833, 2762, 1685, 1654, 1611, 1601, 1566, 1555, 1432, 1322, 1229, 1184, 1123, 1009, 978, 814. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,00 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 6,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,26 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 5,06 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 4,54 – 4,42 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 2,95 (ddd, *J* = 36,6, 13,7, 5,5 Hz, 2H); 2,59 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 1,58 (p, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,40 (s, 9H); 1,34 – 1,25 (m, 4H); 0,87 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190,46; 171,87; 167,06; 155,43; 154,90; 147,39; 140,63; 133,09; 130,53; 129,37; 129,17; 127,33; 115,96; 115,83;

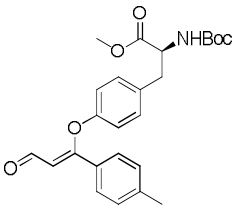
85,65; 80,05; 54,32; 52,24; 37,10; 35,81; 31,41; 30,63; 28,26; 22,42; 13,94. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{29}H_{36}INO_6 + H]^+$: 622,1666, encontrado: 622,1661.



**Tirosina (157f)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 58 mg (47%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 34,5 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3250, 2857, 2833, 2762, 1687, 1655, 1611, 1553, 1454, 1322, 1240, 1173, 1127, 1106, 1022, 979, 810. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,03 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 7,49 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H); 7,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H); 7,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H); 6,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H); 6,24 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 5,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 4,52 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 3,64 (s, 3H); 2,98 (qd, *J* = 14,3, 6,0 Hz, 2H); 2,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 1,59 (p, *J* = 7,6, 6,8 Hz, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,35 – 1,21 (m, 4H); 0,88 (t, *J* = 6,1 Hz, 3H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190,67; 172,16; 167,25; 156,55; 154,98; 147,13; 131,01; 130,90; 130,74; 130,03; 129,02; 128,59; 127,43; 116,75; 115,88; 79,95; 54,43; 52,12; 37,68; 35,82; 31,44; 30,67; 28,25; 22,44; 13,94. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{29}H_{37}NO_6 + H]^+$: 496,2699, encontrado: 496,2695.

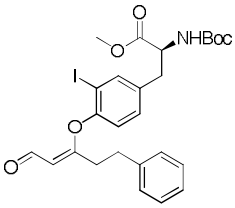


**Tirosina (157g)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 118 mg (84%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 20,6 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3250, 2879, 1687, 1654, 1611, 1568, 1460, 1434, 1322, 1229, 1188, 1128, 1009, 979, 802. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,01 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 5,13 – 5,02 (m, 1H); 4,54 – 4,43 (m, 1H); 3,67 (s, 3H); 2,95 (ddd, *J* = 39,0, 13,3, 6,4 Hz, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,40 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190,43; 171,88; 167,08; 155,33; 154,91; 142,36; 140,62; 133,15; 130,51; 129,85; 129,23; 127,33; 115,98; 115,94; 85,71; 80,04; 54,32; 52,24; 37,07; 28,26; 21,49. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{25}H_{28}INO_6 + H]^+$: 566,1040, encontrado: 566,1037.

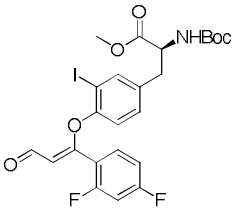


**Tirosina (157h)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 54 mg (49%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 22,4 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3259, 2879, 2758, 1687, 1654, 1603, 1553, 1456, 1322, 1236, 1171, 1125, 1106, 1022, 979, 799, 713. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,47 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H); 7,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H); 7,03 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H); 6,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H); 6,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 4,98 (d, *J* =

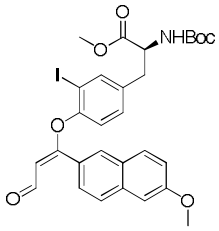
3,5 Hz, 1H); 4,59 – 4,44 (m, 1H); 3,65 (s, 3H); 2,99 (tt, *J* = 17,0, 9,7 Hz, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,39 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190,65; 172,16; 167,25; 156,44; 154,97; 142,08; 130,93; 130,72; 129,87; 129,70; 127,44; 116,83; 115,88; 79,95; 54,40; 52,13; 37,66; 28,24; 21,45. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{25}H_{29}NO_6 + H]^+$: 440,2073, encontrado: 440,2068.



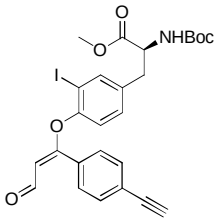

**Tirosina (157i)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 48 mg (33%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 32,9 º. IR (filme) cm$^{-1}$: 3242, 2879, 2836, 1685, 1648, 1566, 1432, 1391, 1322, 1184, 1121, 1024, 1007, 985, 814, 713, 680. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,02 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 9,63 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,30 (dq, *J* = 16,7, 7,5 Hz, 4H); 7,14 (ddd, *J* = 15,7, 8,2, 5,2 Hz, 2H); 6,86 (dd, *J* = 8,2, 4,1 Hz, 1H); 5,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 5,07 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H); 4,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 4,61 – 4,47 (m, 1H); 3,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H); 3,22 – 3,05 (m, 4H); 3,05 – 2,89 (m, 1H); 2,84 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 2,54 – 2,45 (m, 1H); 1,43 (d, *J* = 5,9 Hz, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190,21; 189,41; 176,74; 171,81; 154,95; 153,23; 151,53; 140,86; 139,85; 139,50; 136,52; 135,01; 130,93; 130,65; 128,67; 128,60; 128,55; 128,52; 128,28; 126,66; 126,55; 122,28; 119,16; 115,09; 108,39; 89,75; 88,52; 80,23; 52,40; 37,35; 34,45; 33,80; 32,83; 32,66; 28,32. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{26}H_{30}INO_6 + H]^+$: 580,1196, encontrado: 580,1193.



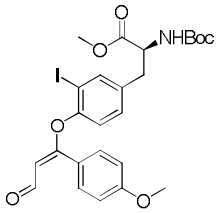

**Tirosina (157j)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 28 mg (19%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 25,8 º. IR (filme) cm$^{-1}$: 3227, 2877, 2831, 1758, 1685, 1648, 1611, 1559, 1452, 1432, 1385, 1322, 1210, 1177, 1125, 1100, 1007, 979, 940, 825, 793. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,63 – 7,57 (m, 1H); 7,49 (q, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,26 (s, 1H); 6,98 – 6,82 (m, 3H); 6,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 4,98 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H); 4,49 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 3,69 (s, 3H); 2,95 (ddd, *J* = 40,1, 12,8, 6,1 Hz, 3H); 1,41 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190,23; 171,80; 159,84; 154,88; 154,53; 140,83; 136,84; 133,78; 131,17; 130,98; 130,81; 130,59; 122,22; 120,60; 120,48; 115,92; 112,63; 112,58; 112,30; 110,97; 105,63; 105,28; 104,94; 104,85; 85,96; 80,19; 54,28; 52,30; 37,13; 28,26. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{24}H_{24}F_2INO_6 + H]^+$: 588,0695, encontrado: 588,0692.



**Tirosina (157k)**. O produto foi obtido na forma de uma espuma amarela. Rendimento: 150 mg (95%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 31,0 º. PF 85-87 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3229, 2875, 2753, 1685, 1654, 1601, 1560, 1430, 1346, 1322, 1300, 1229, 1179, 1158, 1127, 1086, 1054, 987, 901, 827, 789. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,76 – 7,61 (m, 3H); 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,27 – 7,04 (m, 4H); 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 5,35 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 5,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 5,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 4,47 (s, 1H); 3,94 (s, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,73 (s, 1H); 3,61 (s, 3H); 3,20 – 2,76 (m, 3H); 1,44 (s, 4H); 1,37 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192,28; 190,39; 175,31; 171,88; 171,85; 167,22; 159,51; 159,35; 155,56; 154,92; 152,14; 140,96; 140,66; 136,60; 136,30; 136,20; 133,19; 131,04; 130,57; 130,30; 128,26; 128,08; 127,84; 127,77; 127,20; 127,01; 126,88; 126,66; 123,97; 122,39; 120,03; 119,92; 116,15; 115,91; 109,43; 105,84; 105,81; 89,75; 85,72; 80,03; 55,42; 54,33; 52,38; 52,21; 37,33; 37,04; 28,33; 28,24. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{29}H_{30}INO_7 + H]^+$: 632,1145, encontrado: 632,1143.

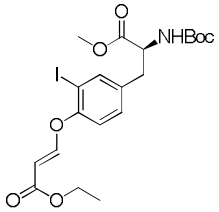


**Tirosina (157l)**. O produto foi obtido na forma de uma espuma amarela. Rendimento: 126 mg (88%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 33,0 º. PF 65-68 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3170, 2877, 1685, 1648, 1601, 1566, 1432, 1322, 1257, 1227, 1184, 1125, 1102, 1009, 978, 817. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,01 (s, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,53 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 6,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 5,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,49 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,22 (s, 1H); 2,95 (ddd, *J* = 42,6, 14,2, 6,3 Hz, 2H); 1,40 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 191,48; 190,18; 173,86; 171,85; 171,80; 165,77; 155,02; 154,89; 151,76; 141,02; 140,76; 136,82; 133,54; 132,72; 132,57; 132,33; 132,17; 132,04; 131,10; 130,84; 130,59; 130,06; 127,22; 125,52; 122,33; 117,06; 116,83; 115,91; 109,68; 85,77; 82,57; 80,33; 80,08; 54,29; 52,28; 37,10; 28,26. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{26}H_{26}INO_6 + H]^+$: 576,0883, encontrado: 576,0880.

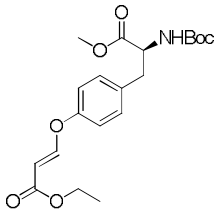


**Tirosina (157m)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 139 mg (96%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 28,5 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3250, 2877, 2749, 1687, 1654, 1603, 1551, 1462, 1432, 1352, 1322, 1303, 1216, 1186, 1136, 1058, 996, 814. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ

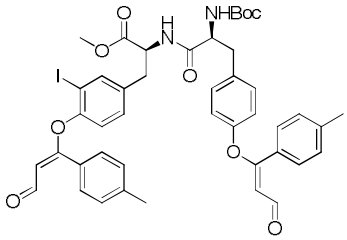
9,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,58 – 7,47 (m, 2H); 6,98 – 6,83 (m, 3H); 6,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 5,16 – 5,01 (m, 1H); 4,57 – 4,41 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 3,09 – 2,81 (m, 2H); 1,40 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192,04; 190,33; 171,87; 171,81; 171,00; 166,85; 162,42; 162,29; 155,45; 154,91; 152,06; 140,90; 140,60; 136,53; 133,11; 131,89; 130,98; 130,53; 129,16; 124,18; 124,14; 122,38; 116,69; 115,79; 115,06; 114,60; 114,44; 113,97; 108,77; 89,69; 85,60; 80,00; 55,46; 55,39; 54,32; 53,44; 52,34; 52,24; 37,04; 28,29; 28,24. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{25}H_{28}INO_7 + H]^+$: 582,0989, encontrado: 582,0986.




**Tirosina (157n)**. O produto foi obtido na forma de cristais brancos. Rendimento: 106 mg (82%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 34,5 º. PF 95-97 °C. IR (sólido) cm$^{-1}$: 3224, 2875, 1683, 1652, 1629, 1596, 1542, 1479, 1434, 1391, 1322, 1249, 1197, 1153, 1117, 1078, 1020, 996, 964, 912, 814, 797. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,15 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H); 6,97 (s, 1H); 5,49 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H); 5,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,60 – 4,48 (m, 1H); 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,04 (ddd, *J* = 46,0, 13,9, 6,3 Hz, 2H); 1,43 (s, 9H); 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,82; 166,79; 158,67; 154,90; 154,20; 140,70; 135,38; 130,76; 118,78; 102,74; 87,67; 80,12; 60,14; 54,33; 52,35; 37,20; 28,28; 14,27. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{20}H_{26}INO_7 + H]^+$: 520,0832, encontrado: 520,0829.



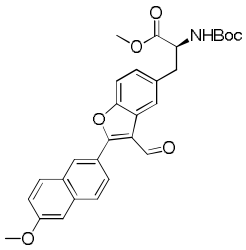

**Tirosina (157o)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 89 mg (91%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,2, $CHCl_3$): + 36,7 º. IR (filme) cm$^{-1}$: 3259, 2881, 1687, 1652, 1596, 1551, 1456, 1393, 1322, 1244, 1177, 1130, 1078, 1013, 985, 922, 810. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H); 7,14 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 5,54 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H); 5,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 4,57 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,18 – 2,95 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,10; 167,13; 158,87; 154,93; 132,89; 130,79; 118,06; 102,23; 80,01; 60,04; 54,43; 52,23; 37,72; 28,26; 14,29. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{20}H_{27}NO_7 + H]^+$: 394,1866, encontrado: 394,1862.



**Dipeptídeo (157p)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 37 mg (17%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 23,0 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3200, 2879, 2753, 1685, 1601, 1553, 1456, 1432, 1393, 1344, 1322, 1276, 1261, 1229, 1173, 1130, 1106, 1059, 1009, 991, 979, 866, 797, 771, 711, 681. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 2H); 7,50 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,45 (dd, *J* = 8,2, 6,0 Hz, 4H); 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H); 7,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,42 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,22 (dd, *J* = 7,7, 2,0 Hz, 2H); 4,86 (s, 1H); 4,73 – 4,62 (m, 1H); 4,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 3,62 (s, 3H); 3,09 – 2,77 (m, 4H); 2,32 (s, 6H); 1,37 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 190,64; 190,42; 171,02; 170,75; 167,18; 167,09; 156,45; 155,47; 142,38; 142,13; 140,57; 132,76; 131,23; 130,71; 130,44; 129,85; 129,80; 129,72; 129,25;127,41; 127,34; 121,44; 116,93; 116,15; 115,95; 115,82; 85,80; 80,47; 53,11; 52,33; 37,29; 36,69; 28,22; 21,47. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{44}H_{45}IN_2O_9 + H]^+$: 873,2248, encontrado: 873,2243.

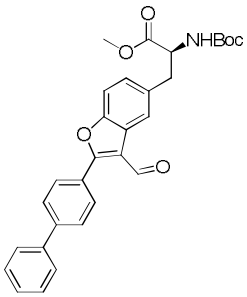
**Procedimento geral para reação intramolecular de Heck (158a-e)**

O aldeído *α,β*-insaturado **157** (0,1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,2 mg, 10 mol%), $PPh_3$ (5,2 mg, 20 mol%), TEA (70 µL, 0,5 mmol) e acetonitrila (5 mL) foram adicionados a um vaso de aço inox, equipado com uma barra magnética, o sistema foi selado e purgado com nitrogênio gasoso e mantido a 1 bar de pressão. O sistema foi mantido sob agitação e aquecimento a 80 °C por 3 horas. Em seguida, o sistema foi aberto e resfriado à temperatura ambiente. O material resultante foi transferido para um balão, secado sob vácuo e purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila / hexano 2:8).

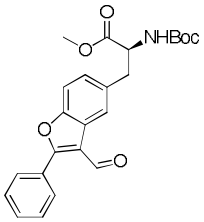


**Benzofurano (158a)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 32 mg (64%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 73,6 º. PF 83-85 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3222, 2879, 1680, 1631, 1601, 1572, 1473, 1436, 1344, 1320, 1210, 1179, 1147, 1127, 1028, 992, 888, 868, 825, 778, 706, 687. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,41 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,88 (s, 2H); 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 5,05 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H); 4,71 – 4,57 (m, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,24 (qd, *J* = 13,9, 5,6 Hz, 2H); 1,43 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 186,64; 172,23; 166,08; 159,40; 155,09; 153,27; 135,88; 132,86; 130,37; 129,52; 128,43; 127,76; 127,16; 125,97; 125,69;

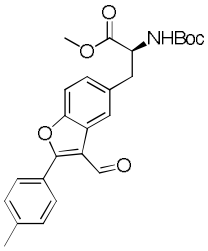
123,58; 123,13; 120,20; 117,09; 111,02; 105,86; 79,97; 55,45; 54,83; 52,29; 38,36; 28,29. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{29}H_{30}NO_7 + H]^+$: 504,2022, encontrado: 504,2018.




**Benzofurano (158b)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 27 mg (54%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 58,0 º. PF 148-150 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3239, 2883, 1702, 1693, 1633, 1607, 1471, 1421, 1393, 1324, 1300, 1225, 1208, 1171, 1154, 1125, 1035, 1020, 966, 897, 829, 810, 788, 748, 709, 674. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,41 (s, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,72 – 7,64 (m, 2H); 7,51 (dt, *J* = 7,6, 3,0 Hz, 3H); 7,44 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H); 7,20 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H); 5,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); 4,65 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,25 (qd, *J* = 13,9, 5,5 Hz, 2H); 1,44 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 186,40; 172,22; 165,33; 155,09; 153,33; 144,02; 139,73; 132,97; 129,50; 129,05; 128,25; 127,80; 127,37; 127,19; 125,88; 123,21; 117,42; 111,11; 79,98; 54,85; 52,32; 38,37; 28,31. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{30}H_{29}NO_6 + H]^+$:500,2073, encontrado: 500,2065.

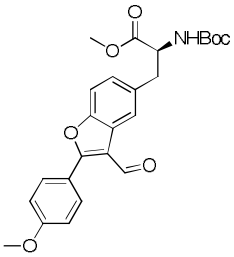



**Benzofurano (158c)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 30 mg (72%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 82,7 º. PF 125-127 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3242, 2881, 1702, 1693, 1637, 1609, 1475, 1423, 1393, 1326, 1300, 1210, 1171, 1156, 1127, 1033, 1020, 998, 966, 899, 864, 829, 786, 750, 674. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,33 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,85 (dd, *J* = 6,5, 2,8 Hz, 2H); 7,62 – 7,53 (m, 3H); 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,18 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H); 4,69 – 4,57 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,23 (qd, *J* = 13,6, 5,6 Hz, 2H); 1,42 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 186,50; 172,19; 165,67; 155,08; 153,27; 132,93; 131,14; 129,15; 129,10; 128,57; 127,32; 125,75; 123,21; 117,35; 111,09; 79,98; 54,85; 52,28; 38,32; 28,28. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{24}H_{25}NO_6 + H]^+$: 424,1760, encontrado: 424,1752.




**Benzofurano (158d)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 33 mg (77%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 79,5 º. PF 114-116 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3237, 2881, 2833, 2751, 1700, 1691, 1633, 1607, 1475, 1421, 1391, 1324, 1305, 1298, 1210, 1171, 1154, 1145, 1127, 1035, 1020, 966, 897, 864, 830, 797, 784, 754, 700. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,32 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,38

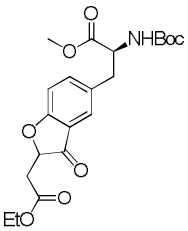
(d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 5,10 – 4,98 (m, 1H); 4,70 – 4,56 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,23 (qd, *J* = 13,7, 5,5 Hz, 2H); 2,47 (s, 3H); 1,43 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 186,52; 172,21; 166,04; 155,08; 153,16; 141,77; 132,81; 129,87; 129,00; 127,12; 125,85; 125,76; 123,11; 116,96; 111,01; 79,93; 54,84; 52,27; 38,32; 28,28; 21,53. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{25}H_{27}NO_6 + H]^+$: 438,1917, encontrado: 438,1912.




**Benzofurano (158e)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 40 mg (89%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 82,0 º. PF 105-107 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3229, 2881, 2745, 1702, 1691, 1631, 1616, 1557, 1475, 1460, 1411, 1393, 1326, 1305, 1212, 1173, 1127, 1071, 1032, 1022, 996, 966, 897, 832, 812, 793, 765. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,30 (s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,19 – 7,11 (m, 1H); 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 5,05 (s, 1H); 4,63 (s, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,23 (tt, *J* = 19,6, 9,5 Hz, 2H); 1,43 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 186,36; 172,21; 165,86; 162,07; 155,07; 153,00; 132,75; 130,64; 126,92; 125,97; 122,95; 121,00; 116,37; 114,68; 110,90; 79,91; 55,50; 54,86; 52,25; 38,28; 28,27. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{25}H_{27}NO_7 + H]^+$: 454,1866, encontrado: 454,1860.

**Procedimento geral para reação carbonilativa (159a)**

O éster *α,β*-insaturado **157n** (0,1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,2 mg, 10 mol%), $PPh_3$ (5,2 mg, 20 mol%), TEA (70 µL, 0,5 mmol) e acetonitrila (5 mL) foram adicionados a um vaso de aço inox, equipado com uma barra magnética, o sistema foi selado e purgado com monóxido de carbono e mantido a 1 bar de pressão. O sistema foi mantido sob agitação e aquecimento a 80 °C por 3 horas. Em seguida, o sistema foi aberto e resfriado à temperatura ambiente. O material resultante foi transferido para um balão, secado sob vácuo e purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila / hexano 2:8).

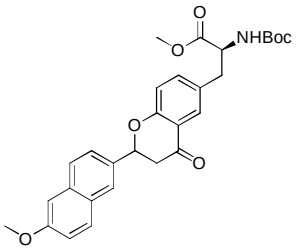



**Benzofuranona (159a)**. O produto foi obtido na forma de um óleo verde. Rendimento: 19 mg (46%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 48,0 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3259, 2883, 1663, 1568, 1443, 1393, 1350, 1324, 1255, 1208, 1171, 1123, 976, 821, 758. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 5,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 4,88 (dt, *J* = 7,6, 4,1 Hz, 1H); 4,61 – 4,49 (m, 1H); 4,14 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,23 – 2,97 (m, 3H); 2,87 –

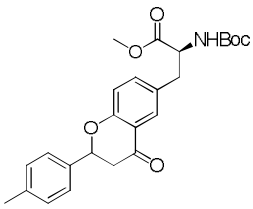
2,74 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 199,91; 171,91; 171,61; 169,15; 154,96; 139,19; 130,41; 124,43; 120,94; 113,45; 81,42; 79,96; 61,11; 54,44; 52,28; 37,51; 35,94; 28,17; 13,91. HRMS (ESI-TOF) *m/z,* calculado para $[C_{21}H_{27}NO_8 + H]^+$: 422,1815, encontrado: 422,1811.

**Procedimento geral para reação de acilação intramolecular redutiva (160a-e)**

O aldeído *α,β*-insaturado **157** (0,1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,2 mg, 10 mol%), $PPh_3$ (5,2 mg, 20 mol%), TEA (70 µL, 0,5 mmol) e acetonitrila (5 mL) foram adicionados a um vaso de aço inox, equipado com uma barra magnética, o sistema foi selado e purgado com monóxido de carbono e mantido a 1 bar de pressão. O sistema foi mantido sob agitação e aquecimento a 80 °C por 3 horas. Em seguida, o sistema foi aberto e resfriado à temperatura ambiente. O material resultante foi transferido para um balão, secado sob vácuo e purificado em coluna cromatográfica (eluindo em acetato de etila / hexano 2:8).

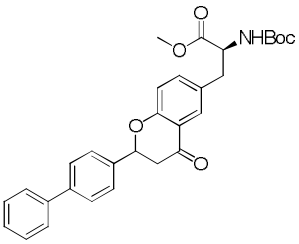



**Flavona (160a)**. O produto foi obtido na forma de uma espuma amarela. Rendimento: 32 mg (64%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 38,0 º. PF 84-86 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3240, 2875, 2836, 1685, 1654, 1631, 1624, 1568, 1436, 1393, 1344, 1322, 1255, 1225, 1207, 1156, 1125, 989, 953, 884, 827, 786, 758. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1H); 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); 7,84 – 7,72 (m, 2H); 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,22 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H); 7,17 (s, 1H); 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,32 (q, *J* = 4,7 Hz, 1H); 5,06 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H); 4,57 (s, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,92 – 3,77 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,10 (ddd, *J* = 45,2, 13,9, 5,6 Hz, 2H); 1,42 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193,40; 171,86; 161,59; 160,17; 157,25; 137,70; 137,29; 131,92; 131,70; 131,29; 130,62; 130,20; 127,74; 127,41; 124,33; 119,99; 116,96; 114,38, 105,7; 98,84; 80,17; 55,45; 54,37; 52,43; 42,51; 37,60; 28,26. HRMS (ESI-TOF) *m/z,* calculado para $[C_{29}H_{31}NO_7 + H]^+$: 506,2179, encontrado: 506,2172.

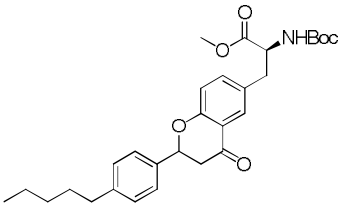



**Flavona (160b)**. O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento: 31 mg (70%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 36,5 º. PF 70-72 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3248, 2879, 2831, 1689, 1631, 1568, 1555, 1445, 1393, 1374, 1344, 1322, 1255, 1207, 1184, 1169, 1125, 1024, 963, 944, 810, 789, 758. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, *J* = 8,1 Hz,

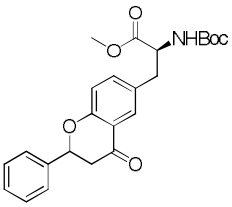
2H); 7,75 (s, 1H); 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,27 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H); 5,03 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H); 4,57 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,73 – 3,60 (m, 2H); 3,10 (ddd, *J* = 44,4, 13,6, 5,5 Hz, 2H); 2,44 (s, 3H); 1,42 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193,41; 171,84; 161,55; 157,23; 144,88; 137,37; 137,28; 133,84; 131,90; 130,70; 130,61; 129,51; 128,38; 116,94; 114,36; 98,71; 80,20; 54,35; 52,43; 42,52; 37,62; 28,25; 21,69. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{25}H_{29}NO_6 + H]^+$: 440,2073, encontrado: 440,2067.



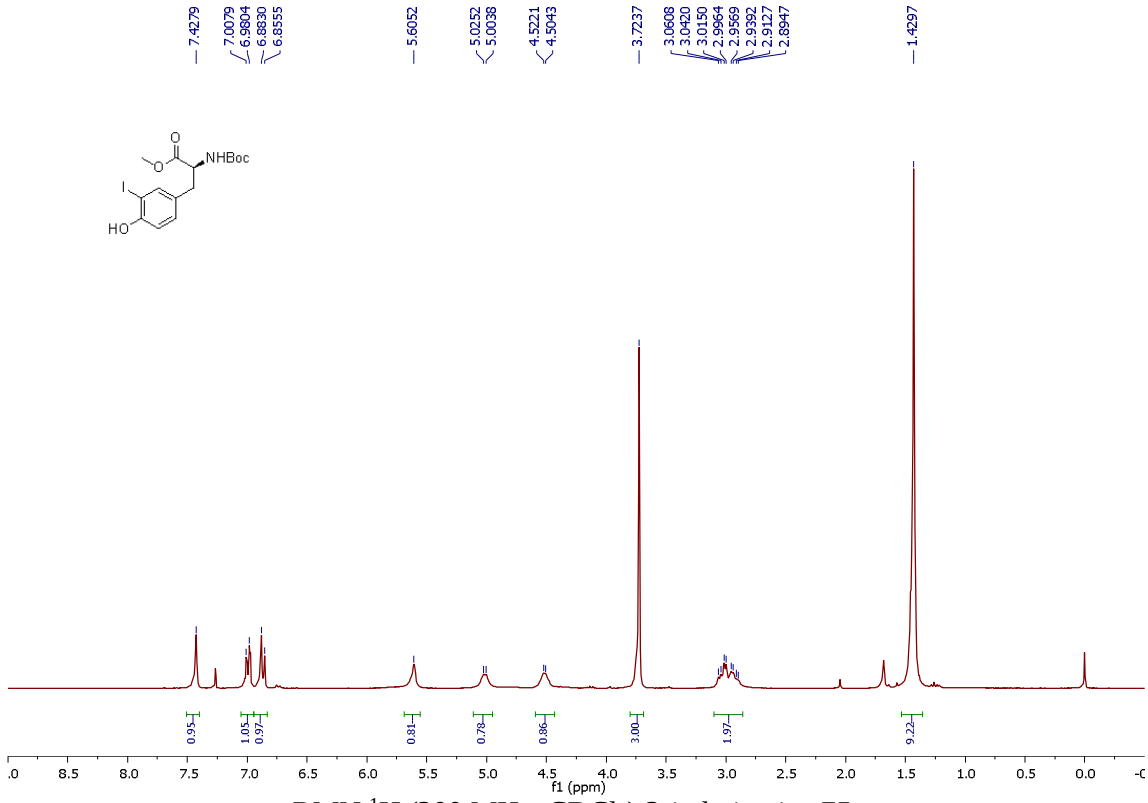

**Flavona (160c)**. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo. Rendimento: 25 mg (50%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 39,2 º. PF 94-96 °C. IR (sólido) $cm^{-1}$: 3259, 2879, 1691, 1629, 1568, 1551, 1445, 1391, 1374, 1346, 1322, 1257, 1205, 1179, 1125, 1013, 955, 806, 741, 672. RMN $^1$H (300 MHz, CDCl3) δ 7,91 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,75 (s, 1H); 7,37 – 7,26 (m, 3H); 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,36 – 6,23 (m, 1H); 5,13 – 4,95 (m, 1H); 4,57 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,72 – 3,61 (m, 2H); 3,10 (ddd, *J* = 44,6, 13,7, 4,5 Hz, 2H); 2,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,64 – 1,60 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 1,37 – 1,23 (m, 4H); 0,90 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193,42; 171,84; 157,24; 149,83; 137,28; 134,02; 131,89; 130,61; 128,87; 128,41; 124,73; 116,95; 114,37; 98,73; 80,20; 54,34; 52,43; 42,53; 37,62; 36,00; 31,39; 30,68; 28,25; 22,45; 13,94. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{30}H_{31}NO_6 + H]^+$: 502,2230, encontrado: 502,2227.



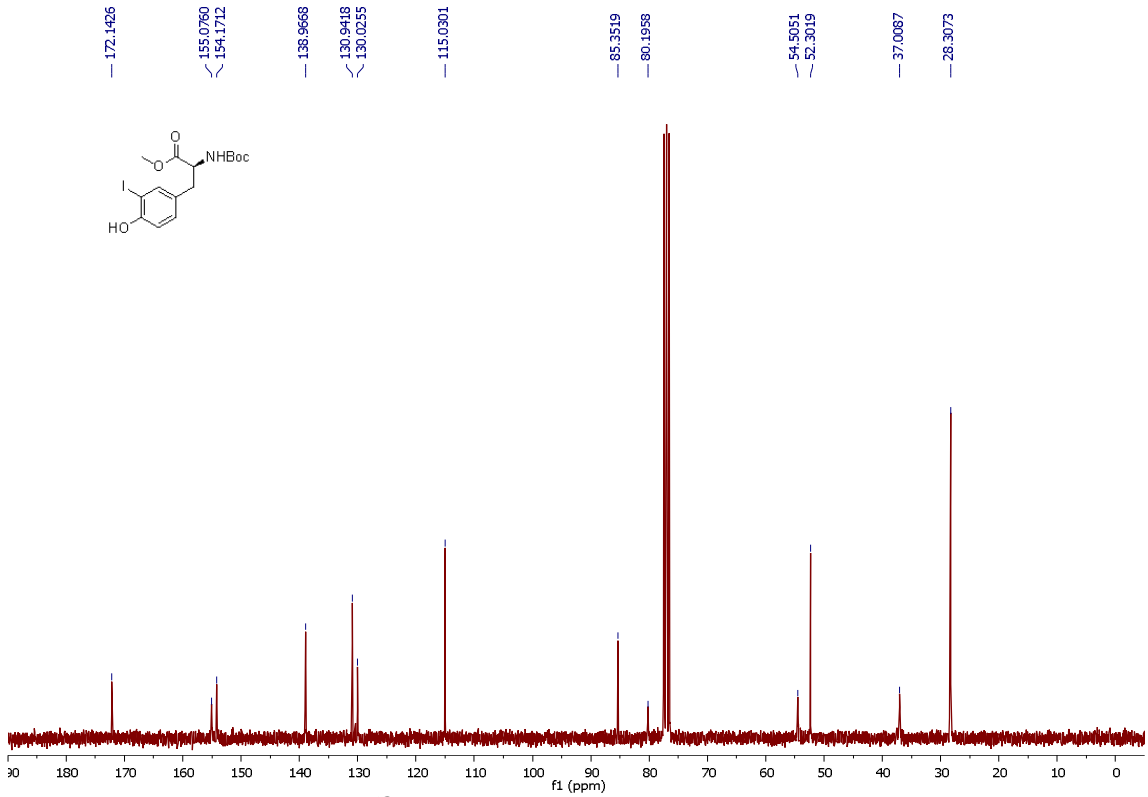

**Flavona (160d)**. O produto foi obtido na forma de um óleo marrom. Rendimento: 24 mg (48%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 32,4 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3257, 2859, 2833, 2764, 1689, 1654, 1631, 1568, 1553, 1445, 1393, 1374, 1346, 1322, 1255, 1205, 1181, 1125, 1024, 950, 806, 758. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,64 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,51 – 7,35 (m, 5H); 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,30 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H); 5,03 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H); 4,64 – 4,50 (m, 1H); 3,85 – 3,67 (m, Hz, 5H); 3,10 (ddd, *J* = 44,9, 13,7, 5,4 Hz, 2H); 1,43 (s, 9H). RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193,40; 171,84; 157,22; 154,95; 146,63; 139,60; 137,42; 137,32; 134,95; 131,95; 130,74; 130,65; 129,00; 128,88; 128,44; 127,46; 127,29; 116,96; 114,37; 98,66; 80,25; 54,34; 52,45; 42,68; 37,65; 28,26. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{29}H_{37}NO_6 + H]^+$: 496,2699, encontrado: 496,2695.



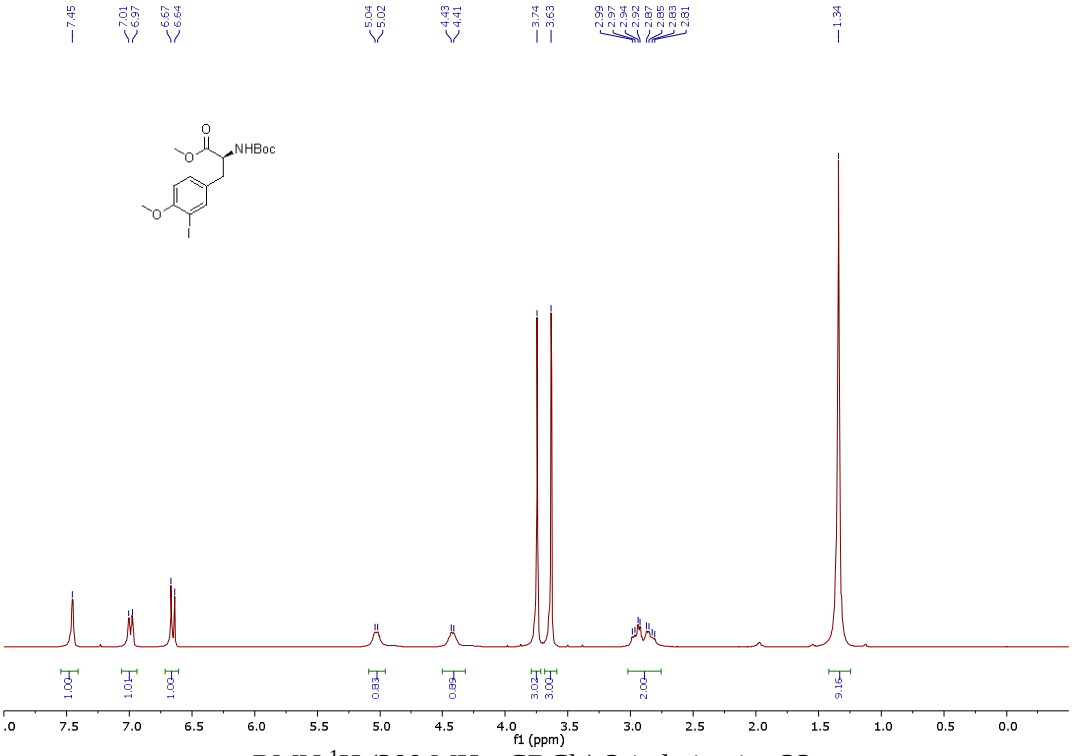

**Flavona (160e)**. O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo. Rendimento: 23 mg (55%). $[\alpha]_D^{20}$ (*c* = 0,1, $CHCl_3$): + 35,7 º. IR (filme) $cm^{-1}$: 3559, 2879, 1687, 1654, 1633, 1568, 1546, 1445, 1402, 1374, 1346, 1322, 1255, 1207, 1175, 1125, 1022, 968, 948, 810, 760, 734, 713, 668. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,76 (s, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 1H); 7,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,38 (s, 1H); 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,28 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H); 5,04 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H); 4,65 – 4,48 (m, 1H); 3,83 – 3,63 (m, 5H); 3,10 (ddd, *J* = 44,9, 14,2, 6,0 Hz, 2H); 1,42 (s, 9H). RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193,82; 171,79; 161,50; 157,20; 137,31; 136,26; 133,89; 131,92; 130,63; 128,84; 128,25; 124,81; 116,94; 114,36; 98,60; 80,22; 54,35; 52,44; 42,65; 37,63; 28,25. HRMS (ESI-TOF) *m/z*, calculado para $[C_{24}H_{27}NO_6 + H]^+$: 426,1917, encontrado: 426,1911.



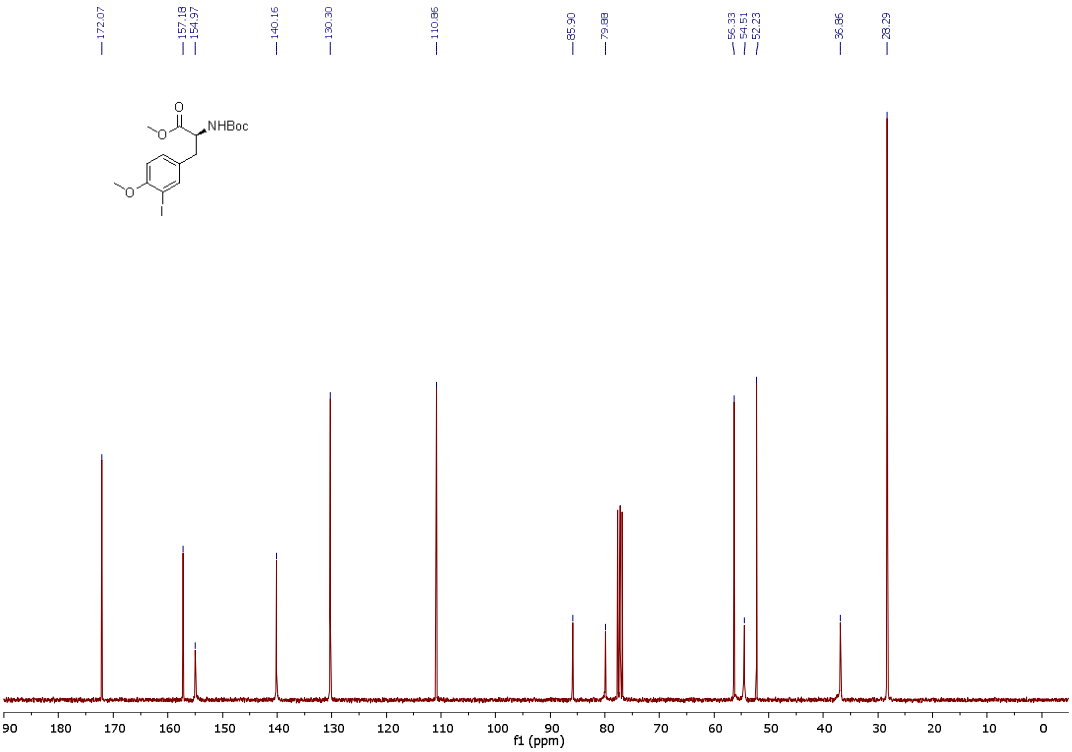

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 3-iodotirosina **75**.



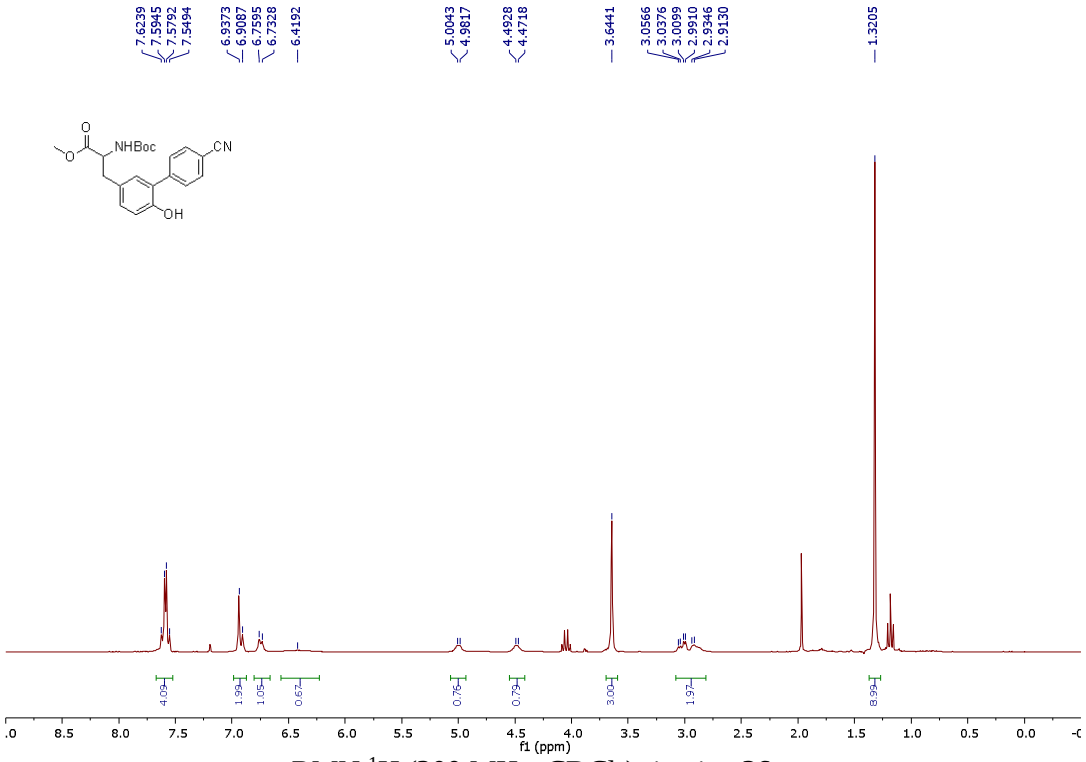

RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) 3-iodotirosina **75**.



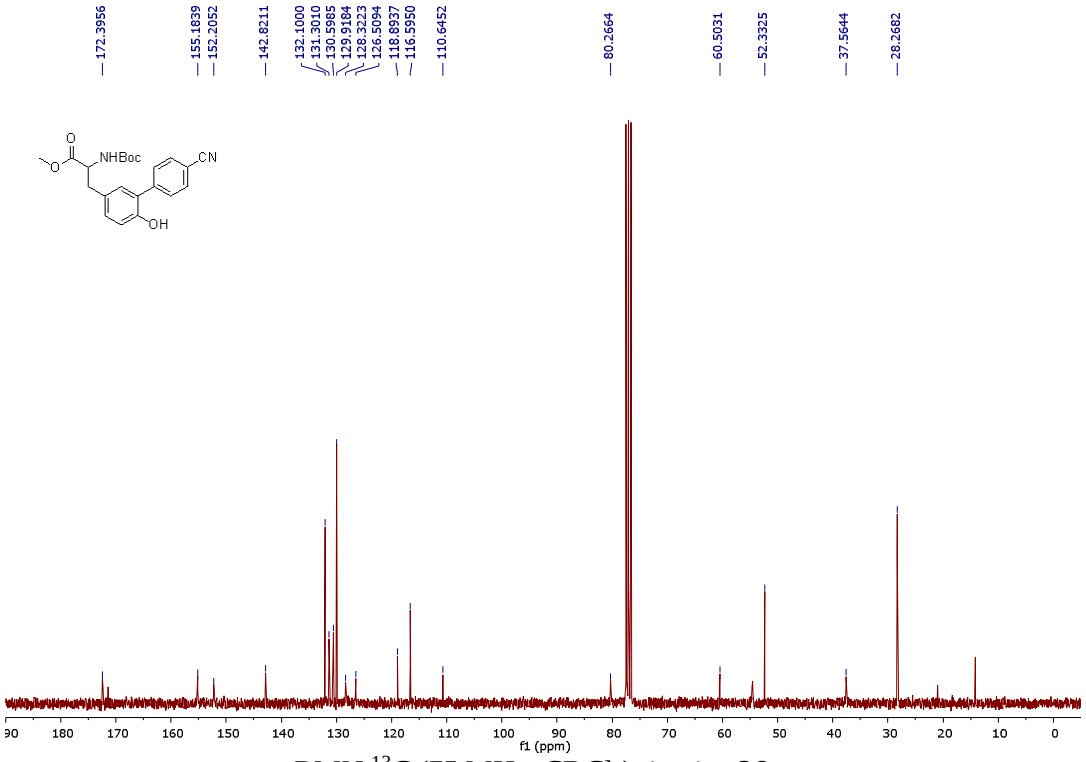

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $CDCl_3$) 3-iodotirosina **33**.



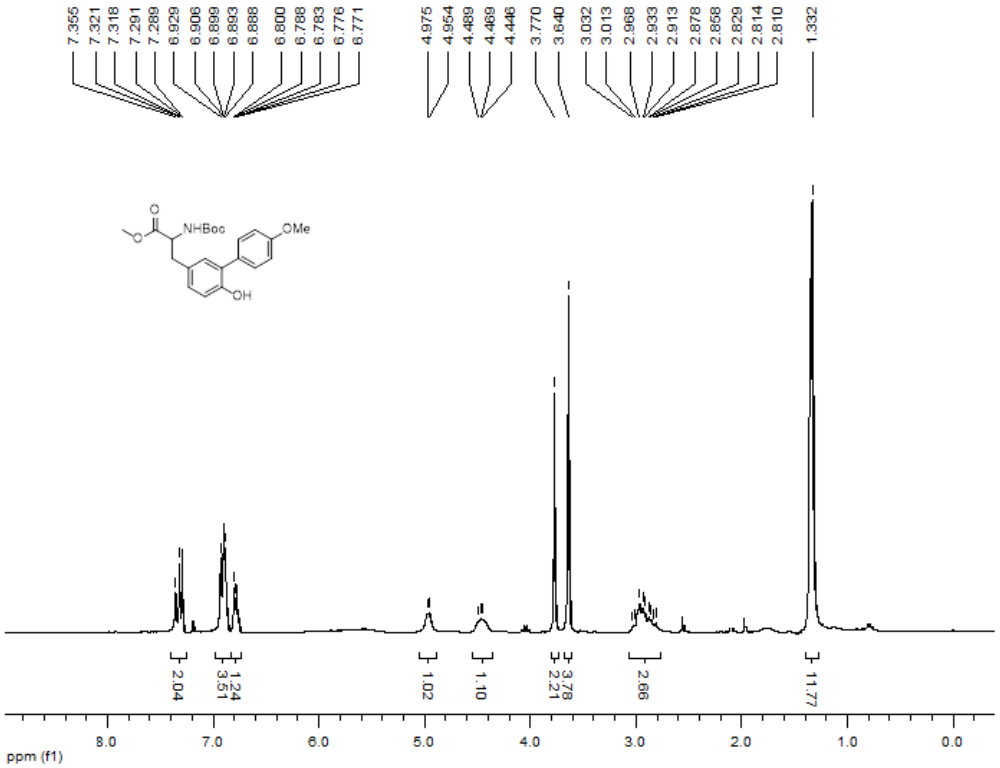

RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) 3-iodotirosina **33**.



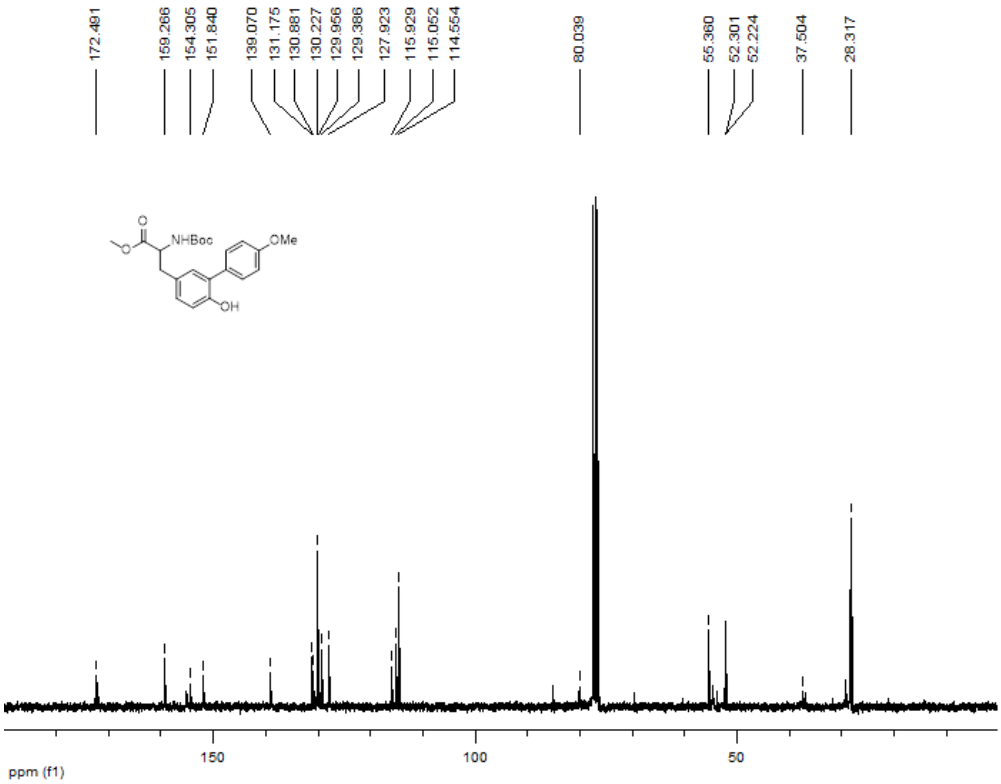

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26a**.



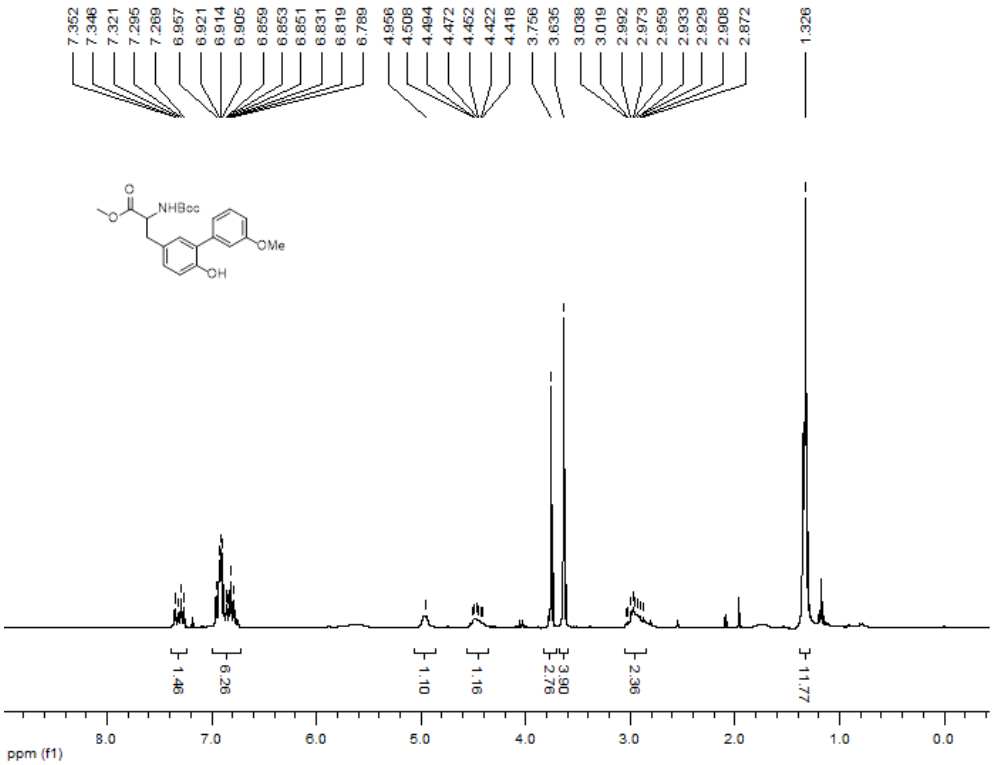

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26a**.



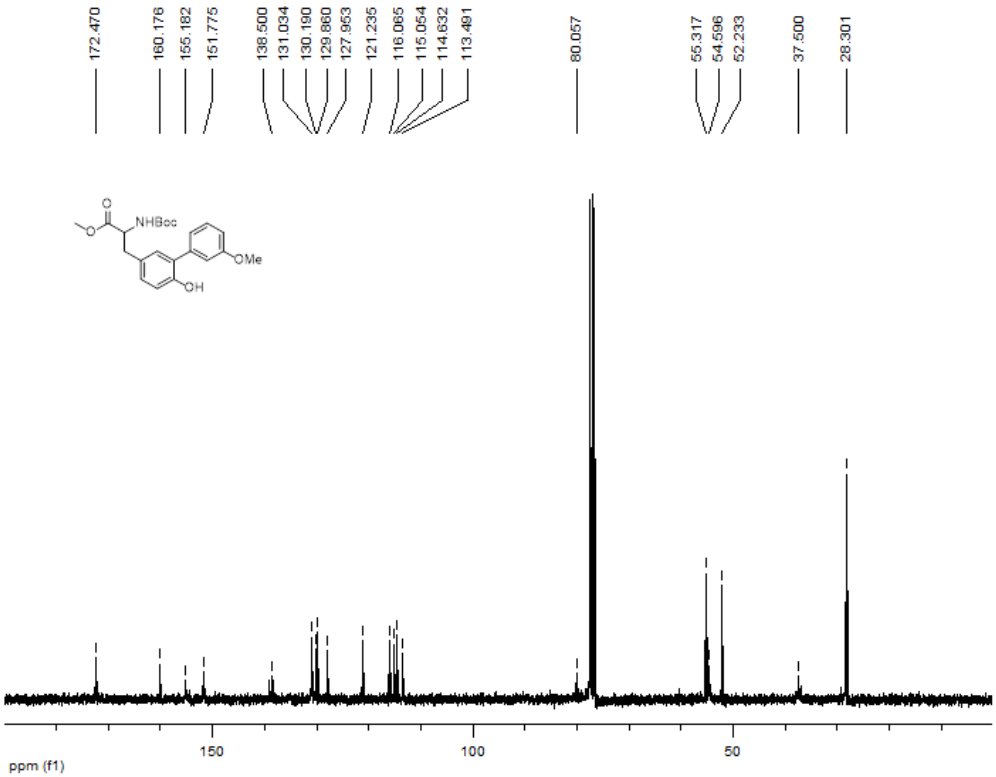

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26b**.



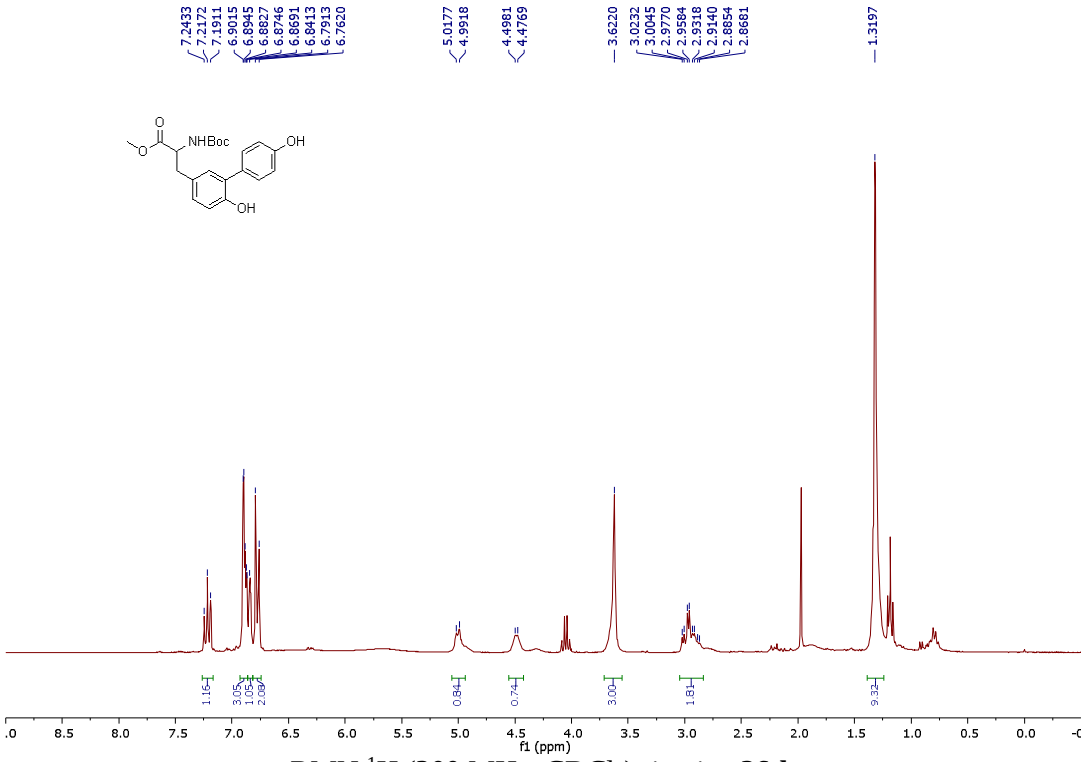

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26b**.



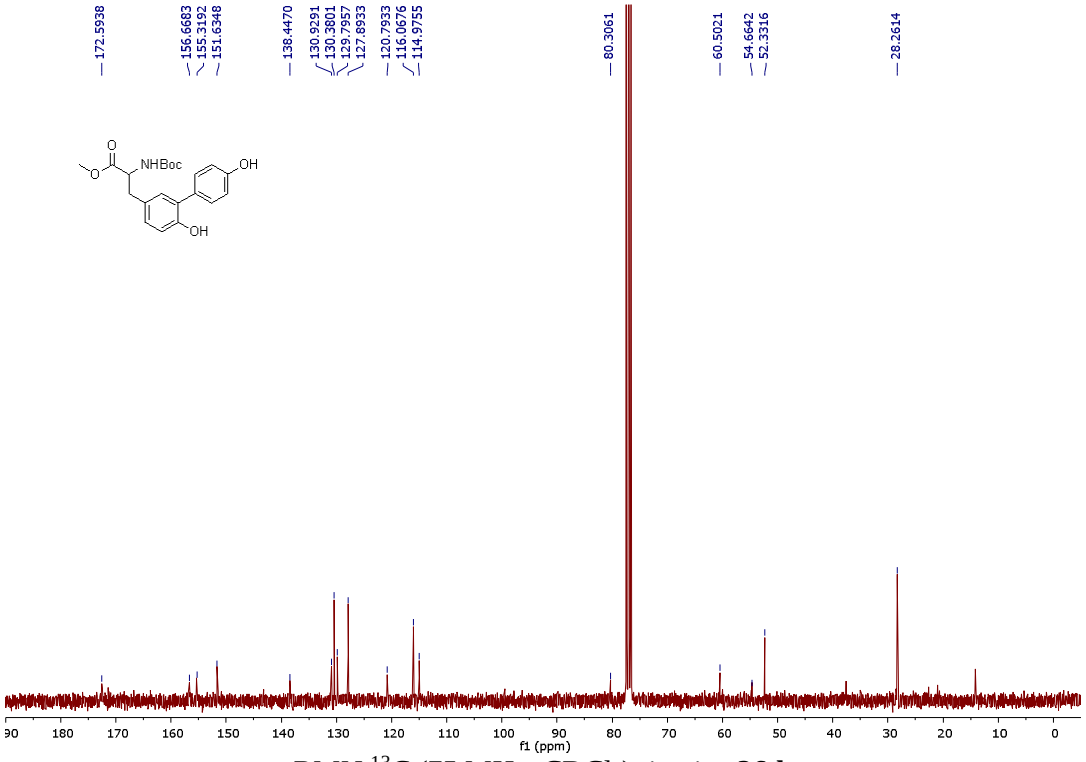

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26c**.



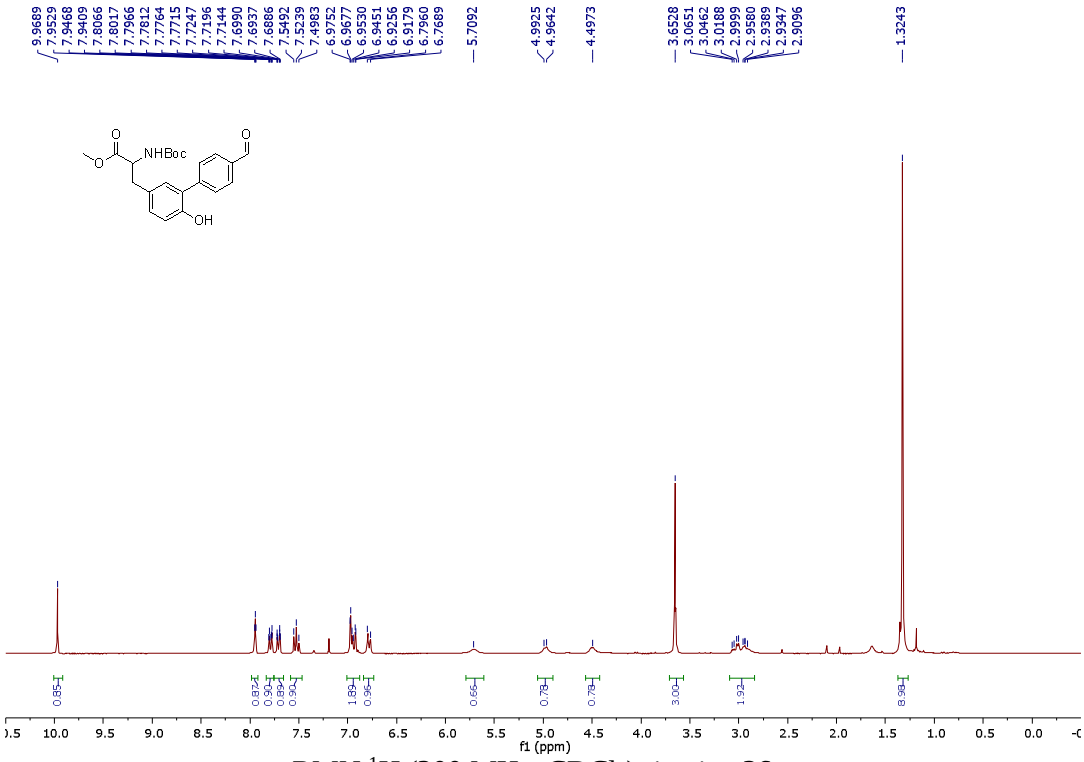

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26c**.



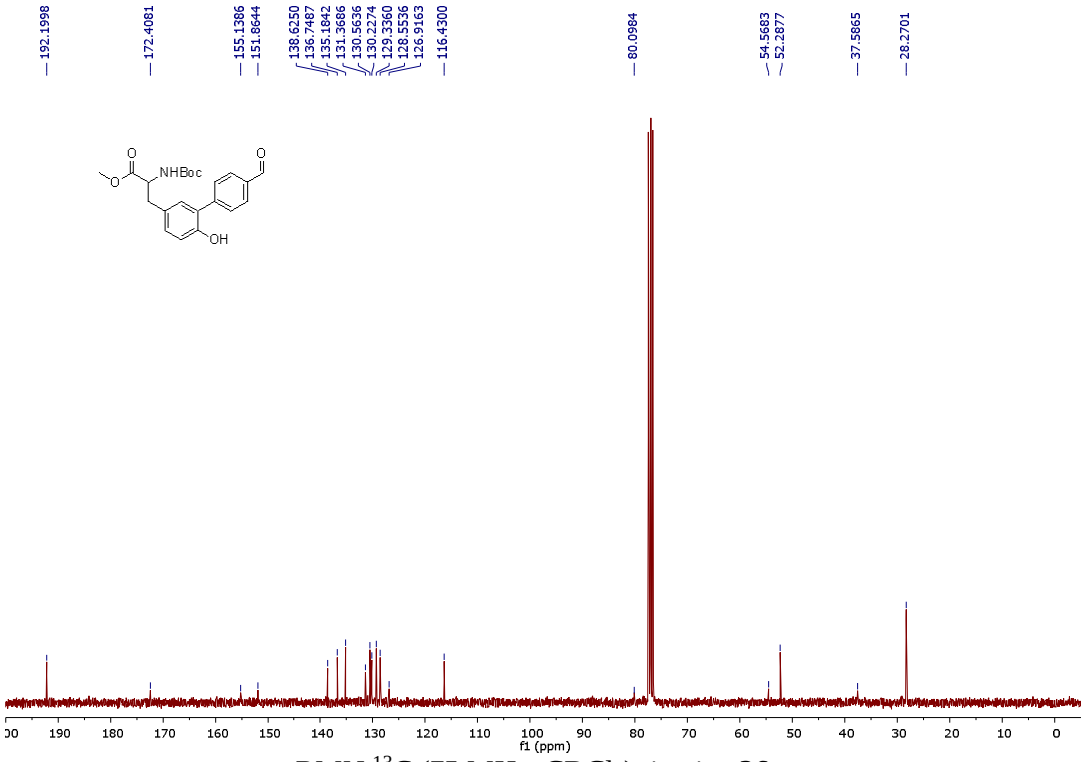

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26d**.



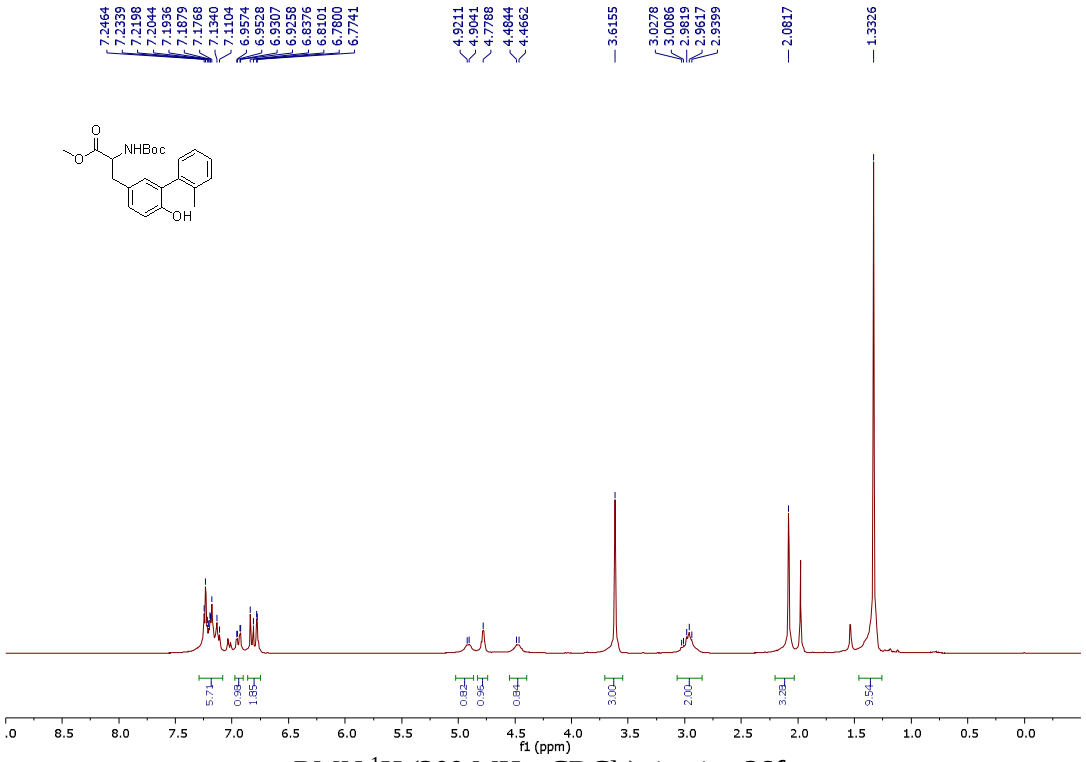

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26d**.



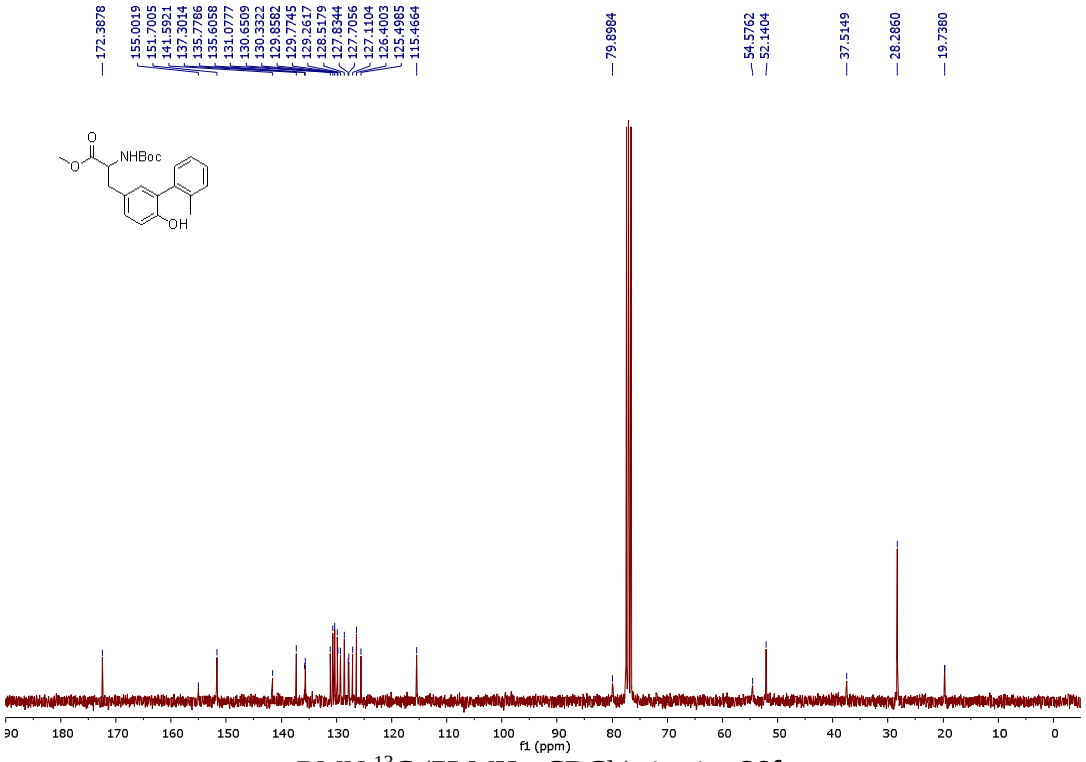

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26e**.



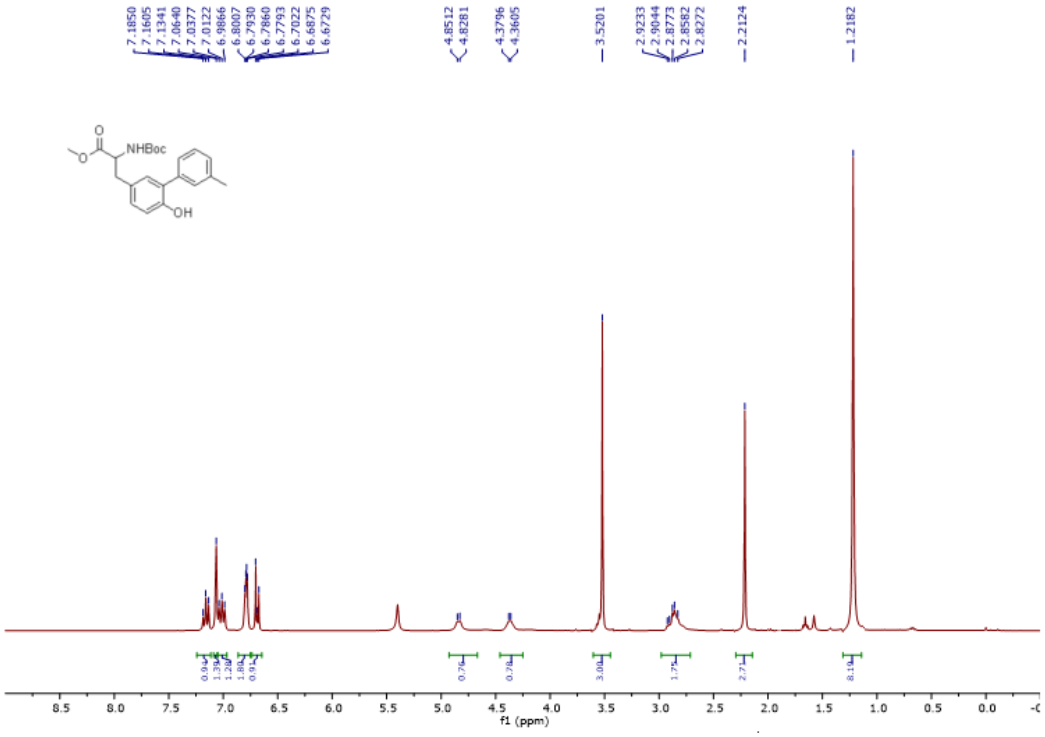

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26e**.



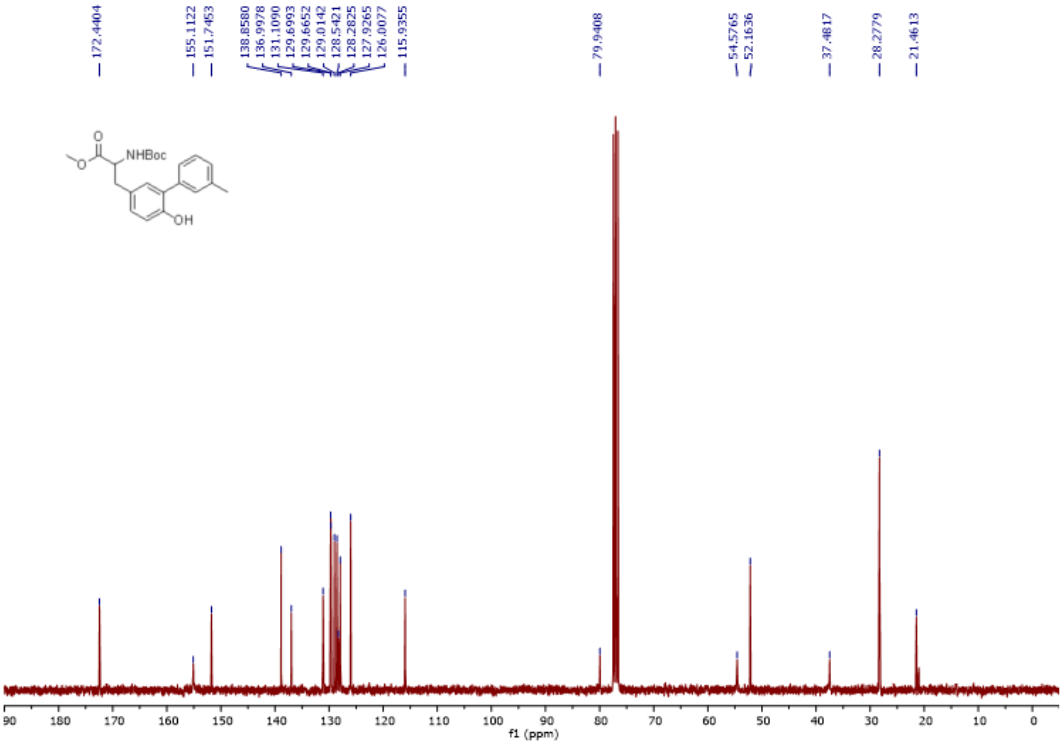

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26f**.



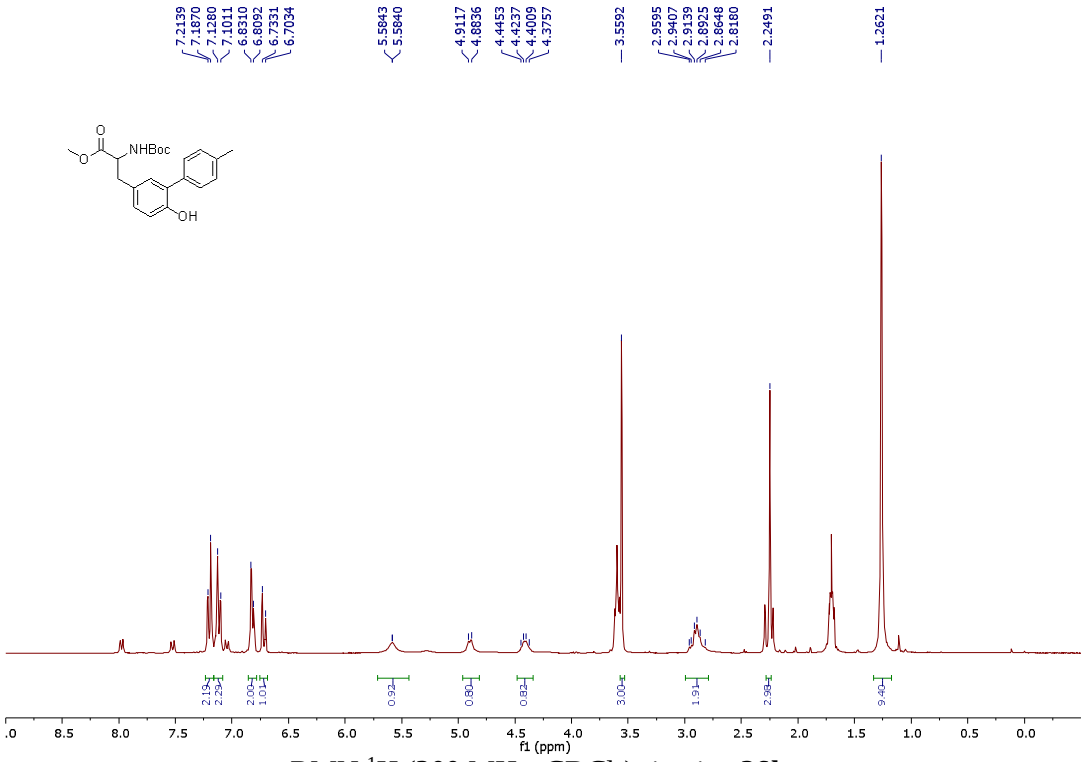

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26f**.



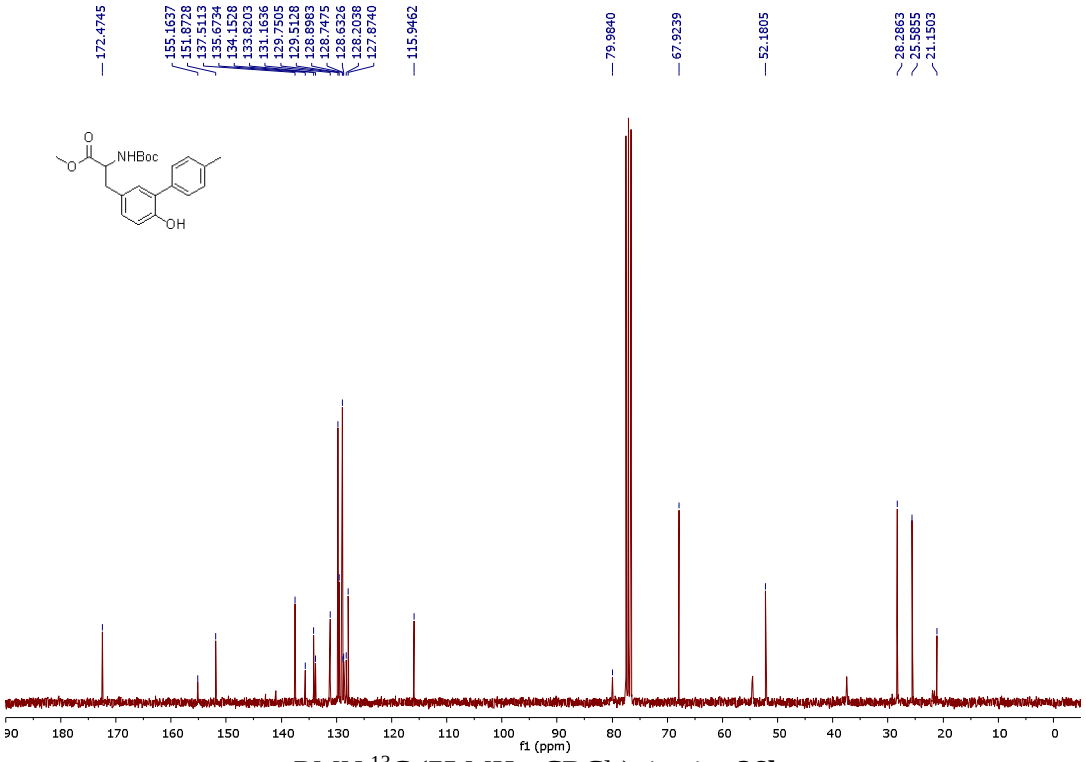

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26g**.



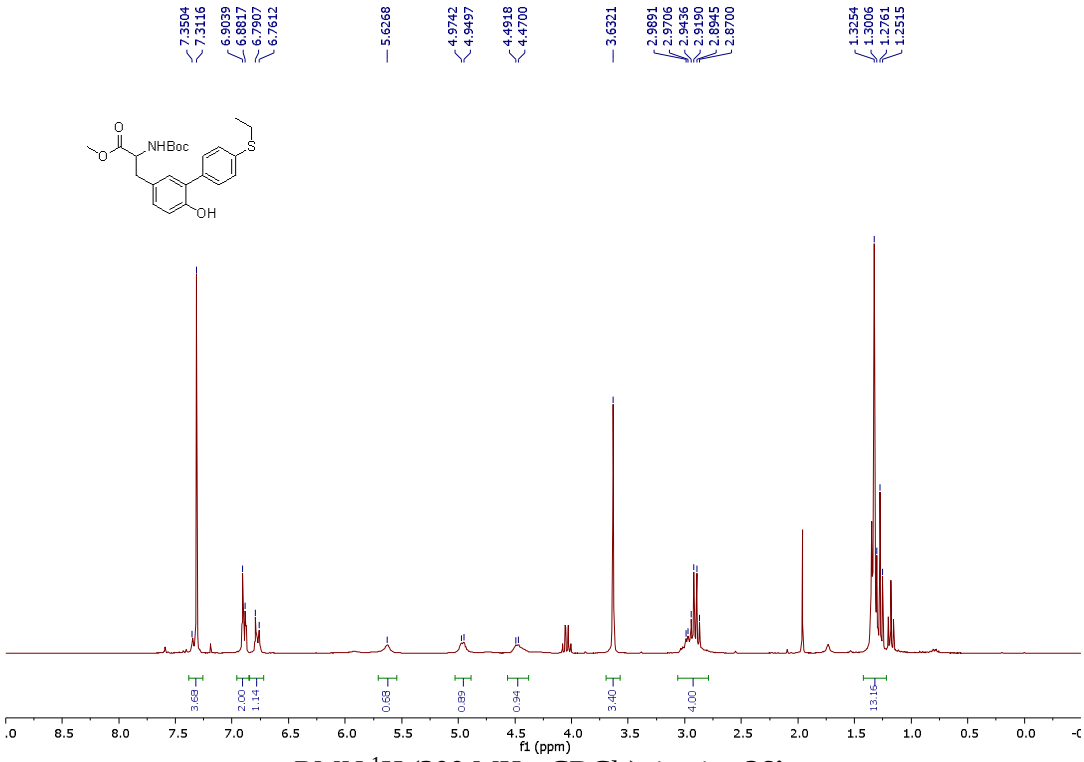

RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26g**.



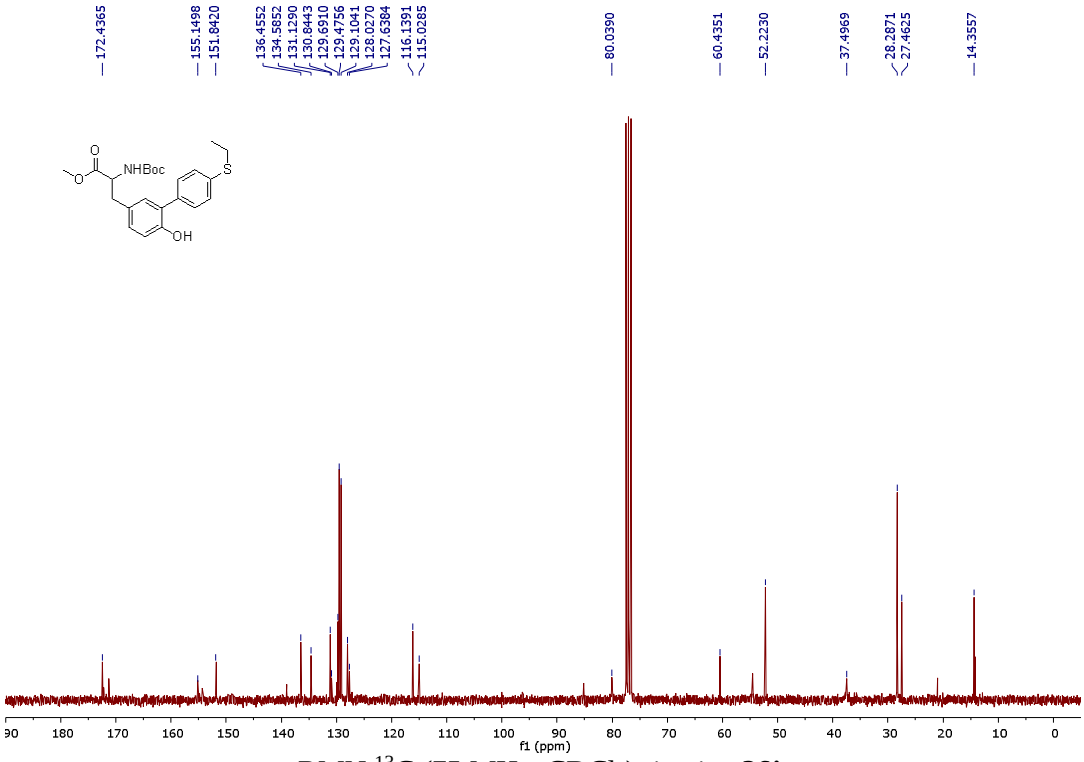

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26h**.



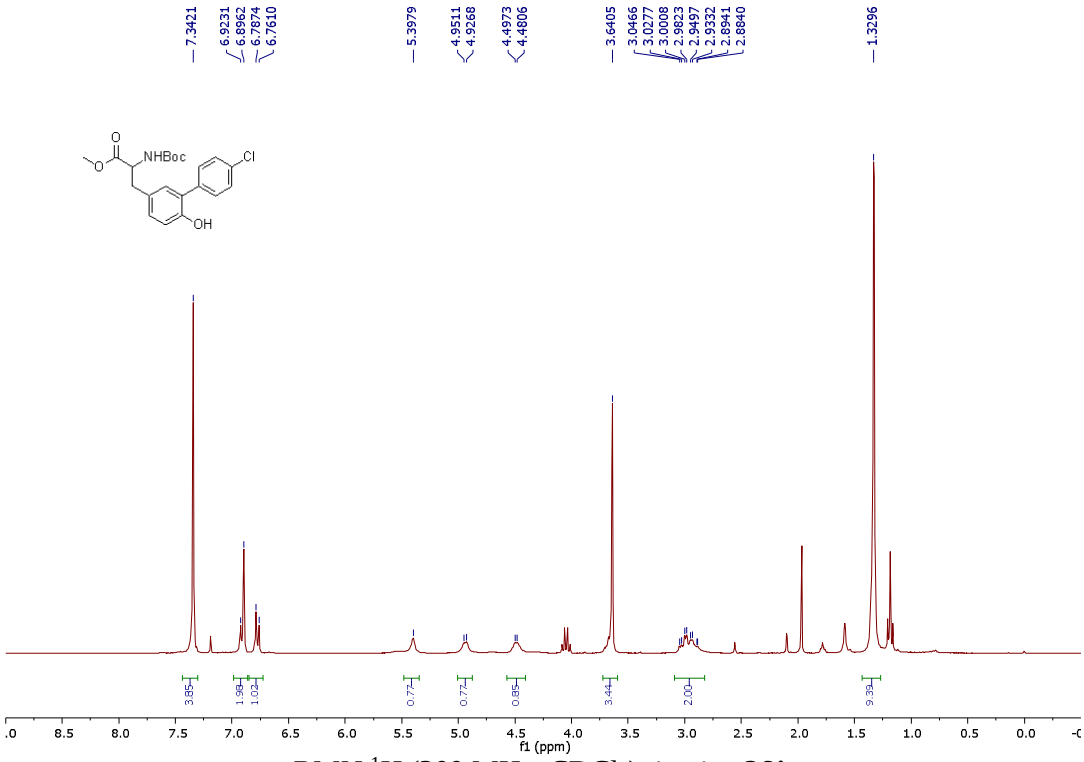

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26h**.



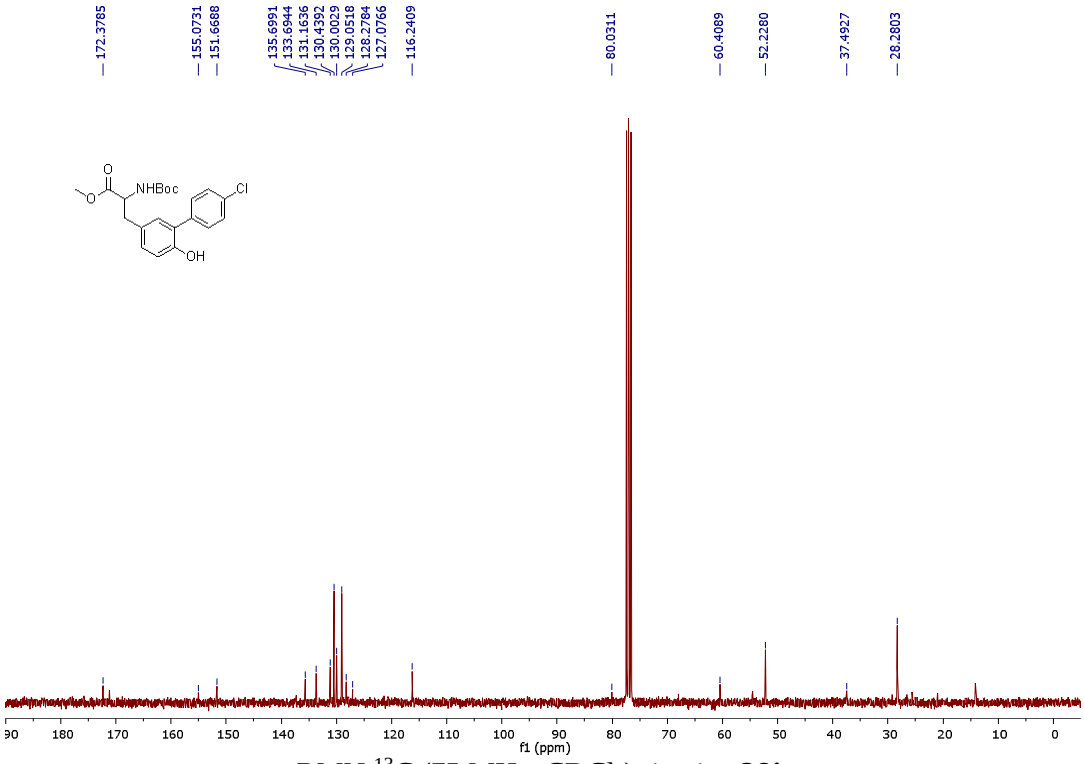

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26i**.



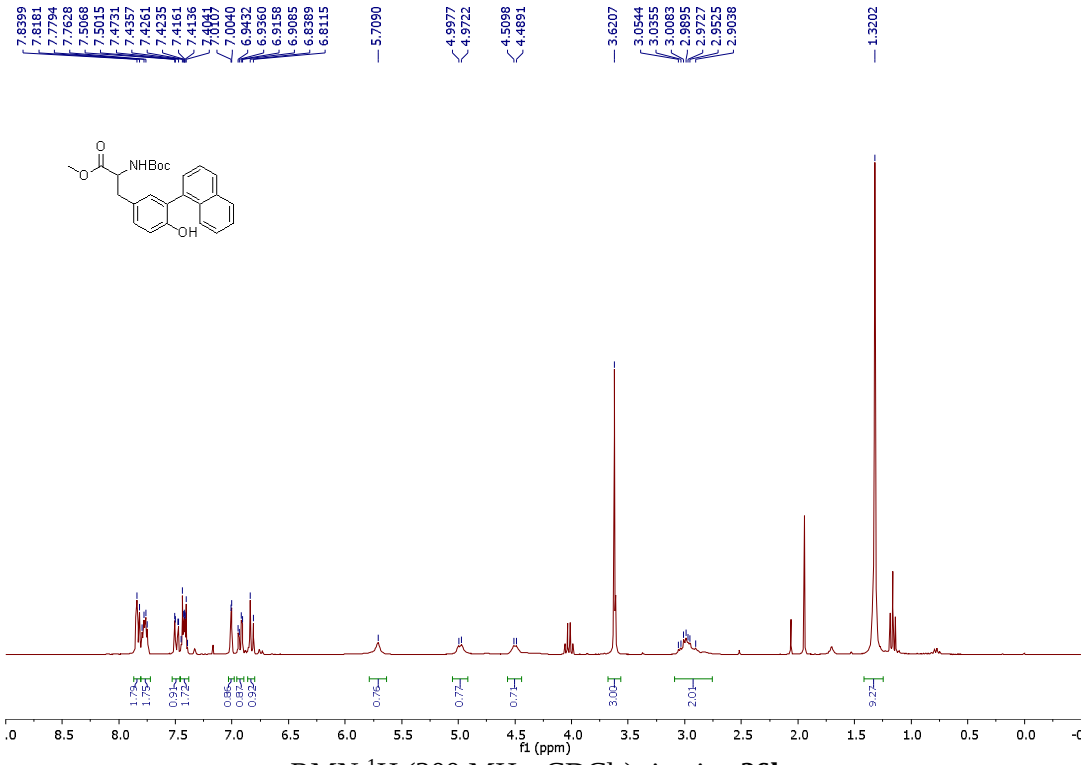

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26i**.



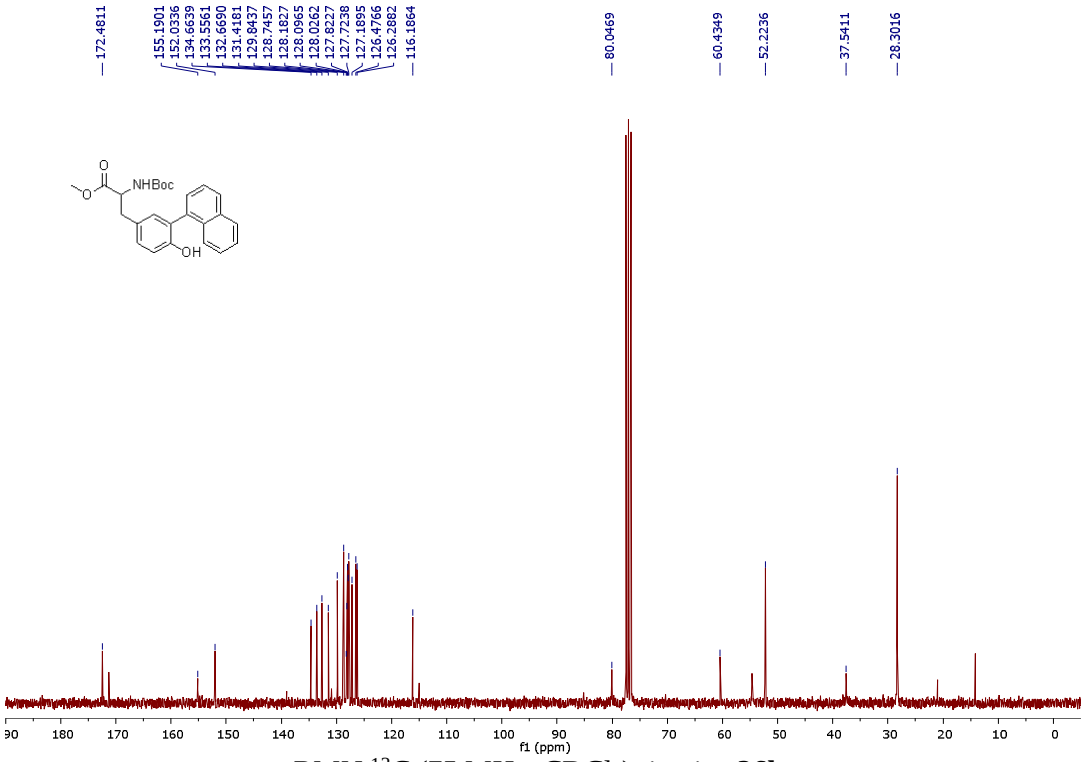

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26j**.



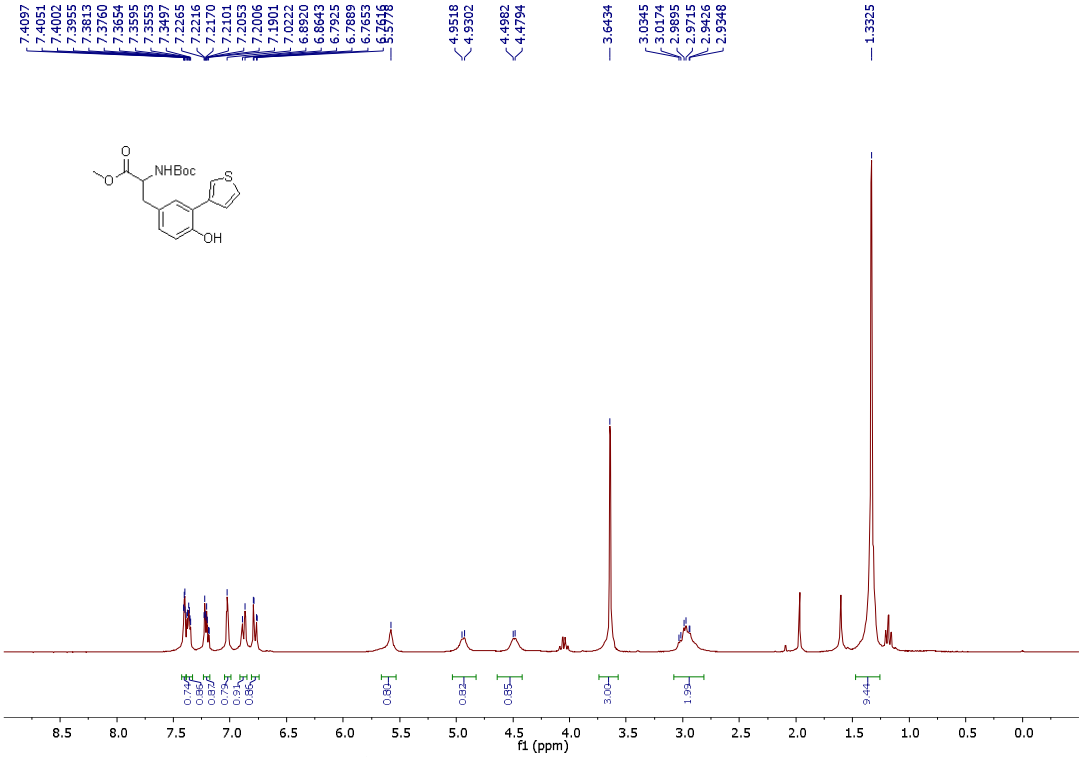

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26j**.



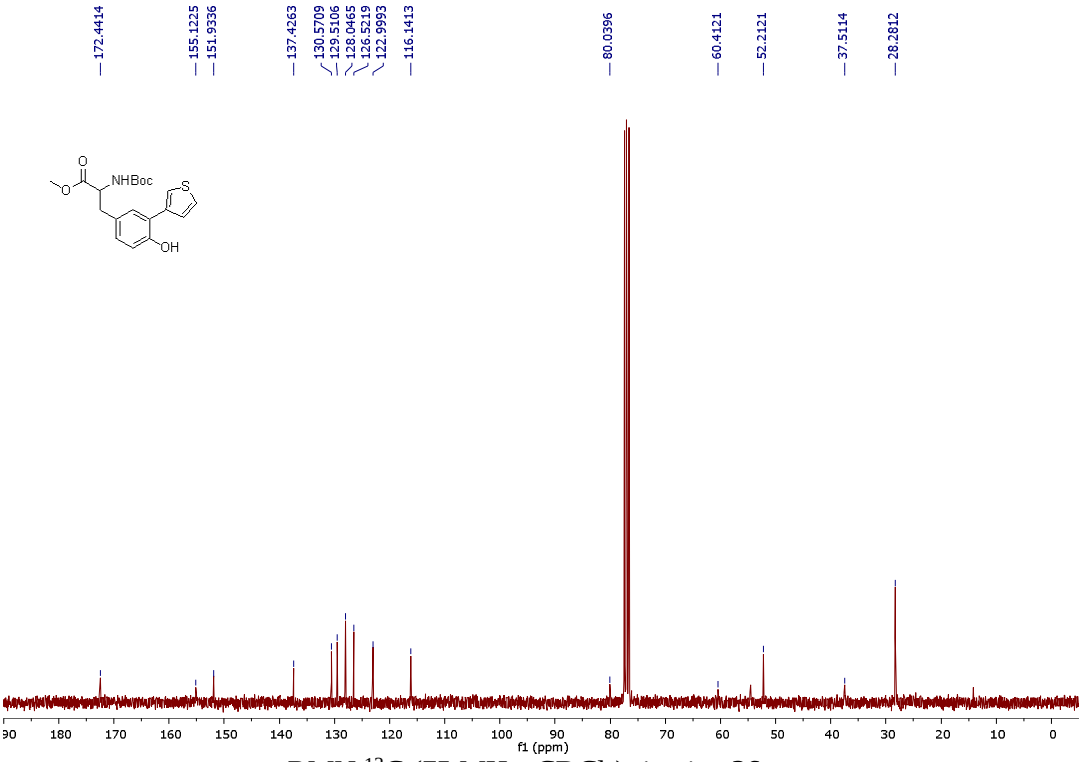

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26k**.



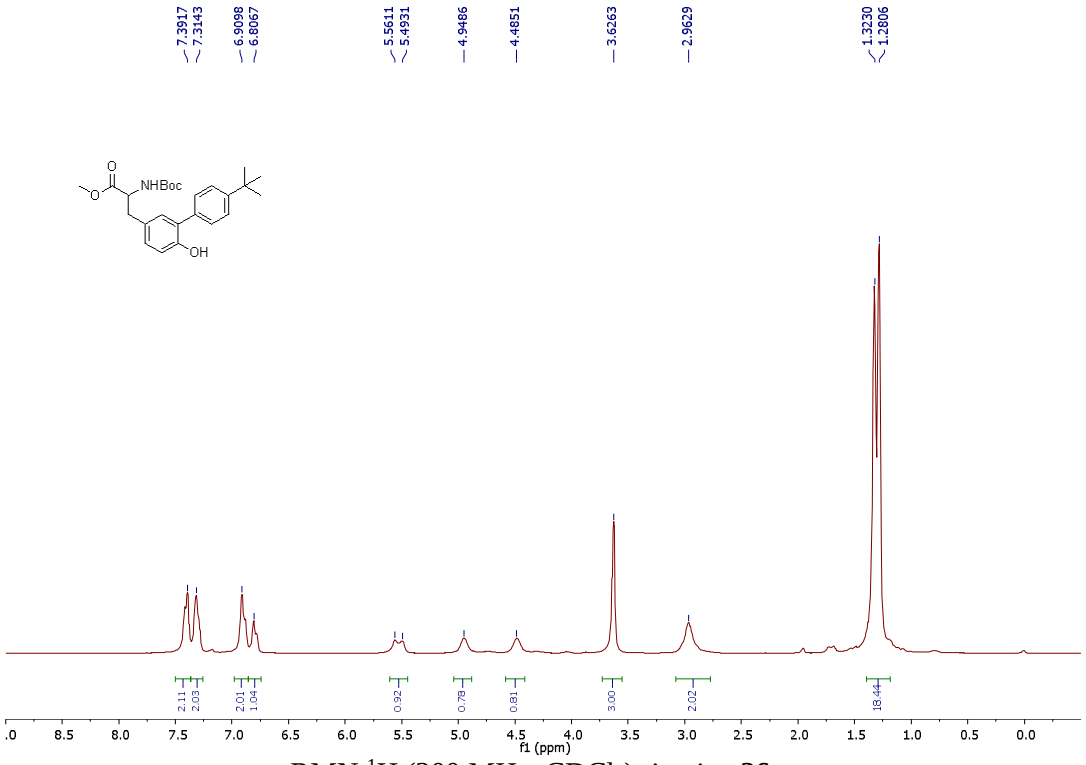

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26k**.



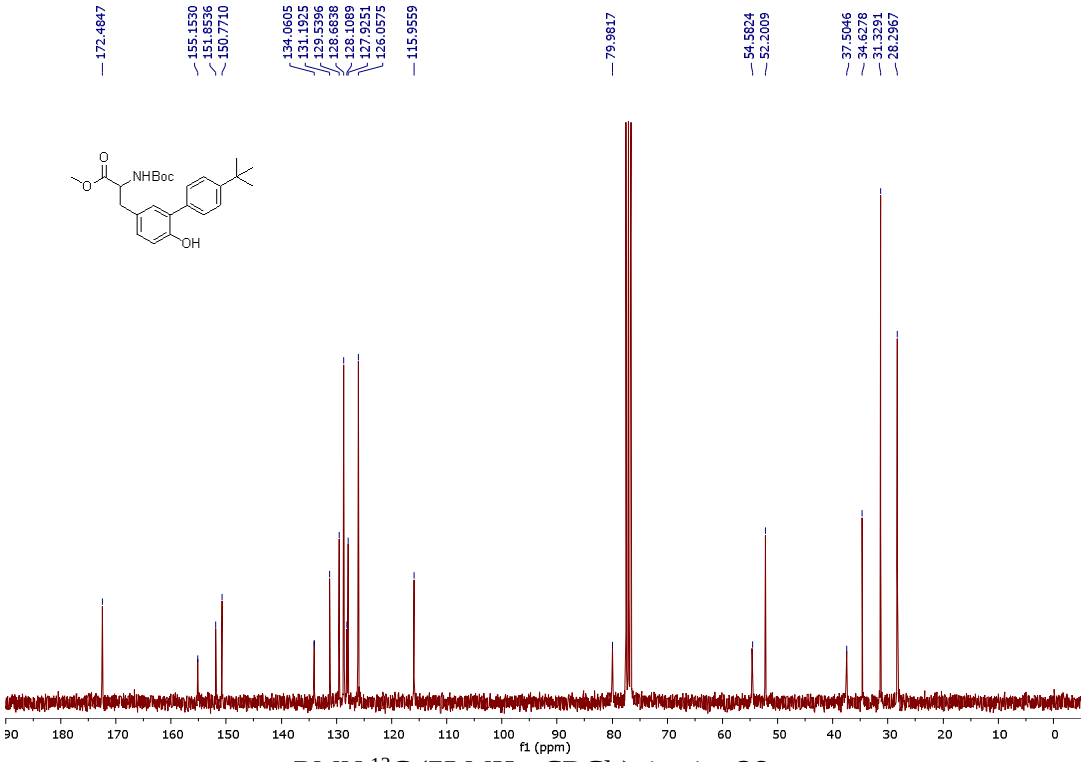

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26m**.



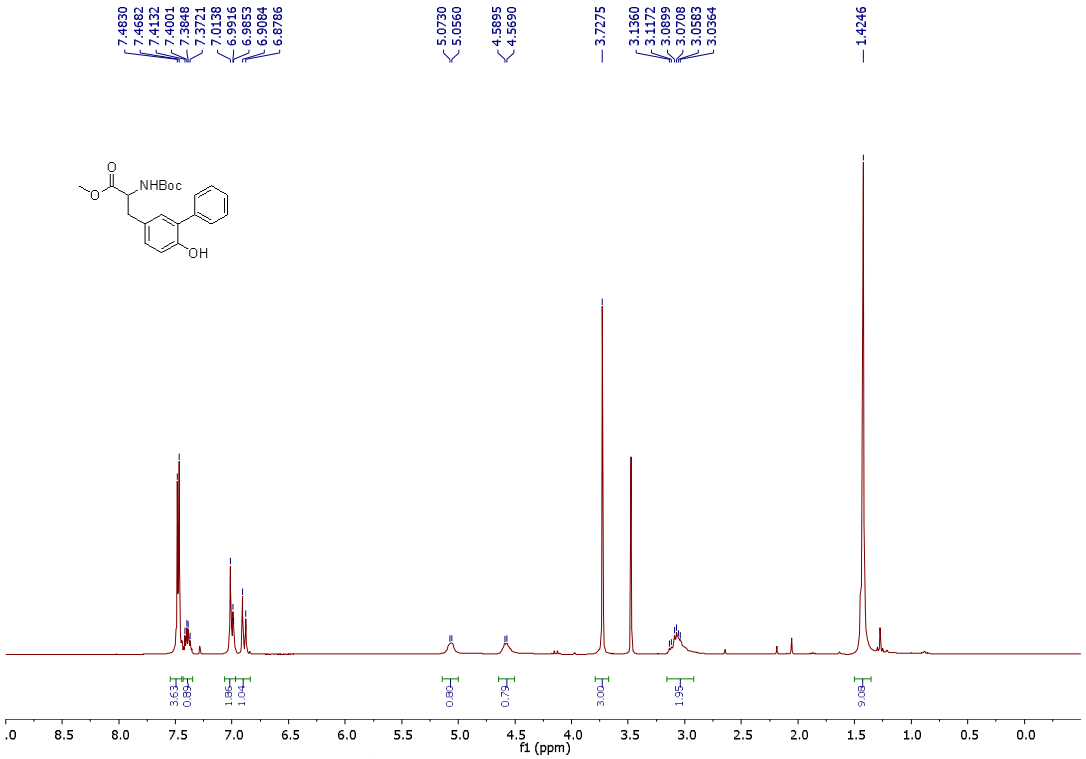

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26m**.



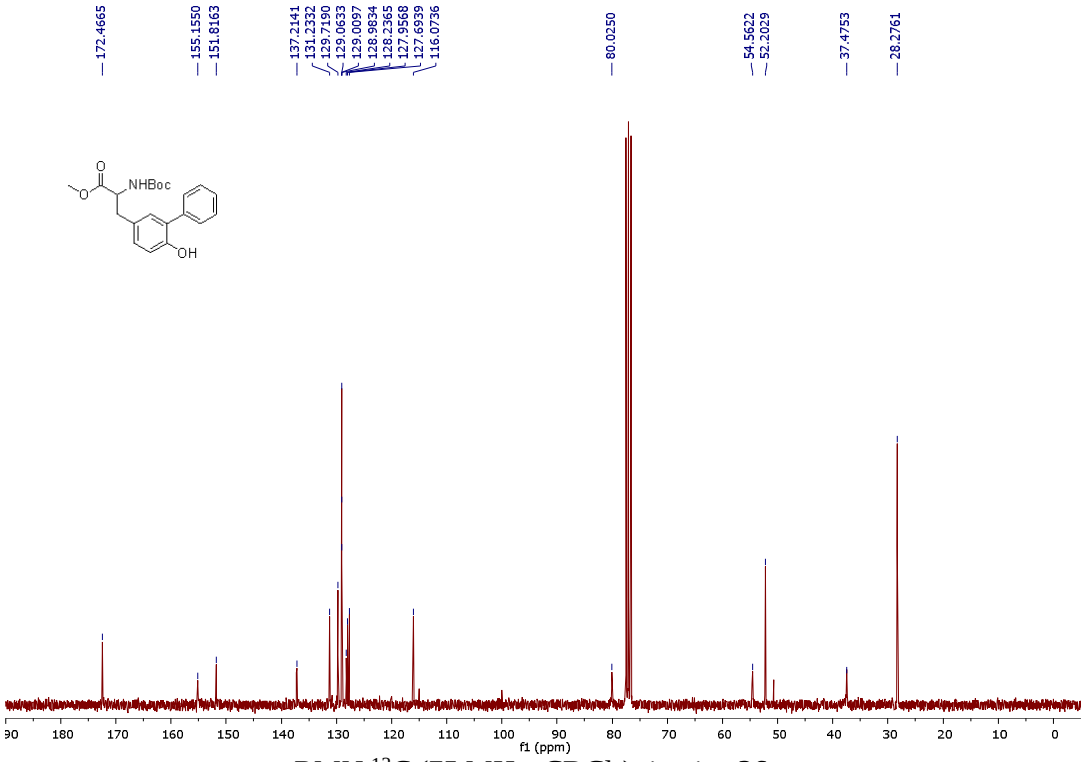

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26n**.



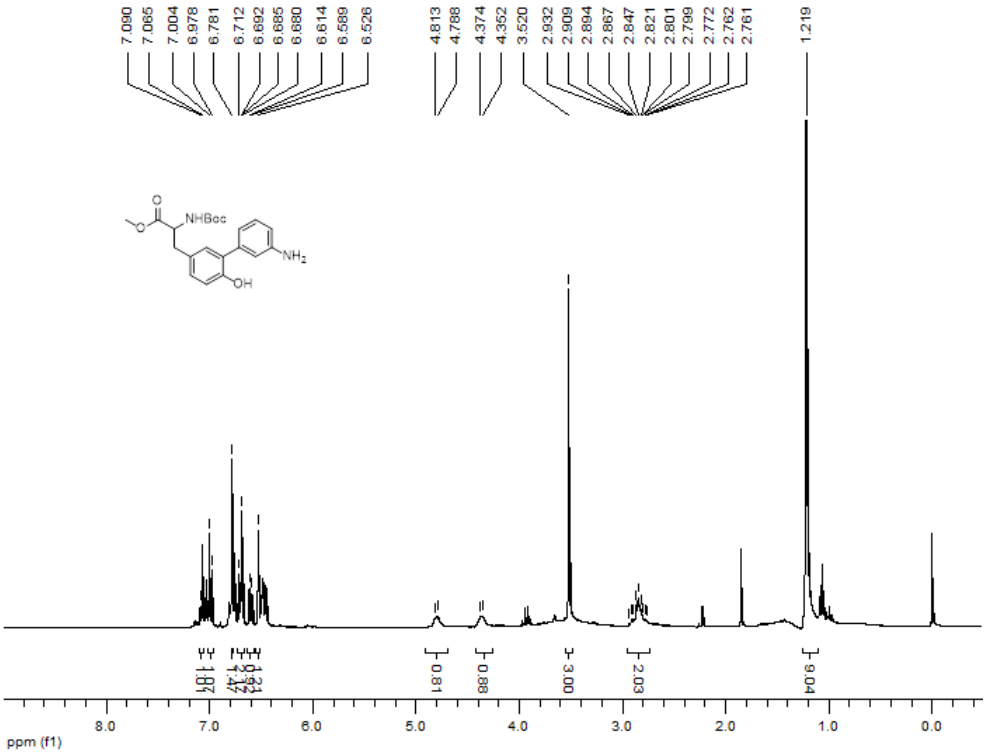

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26n**.



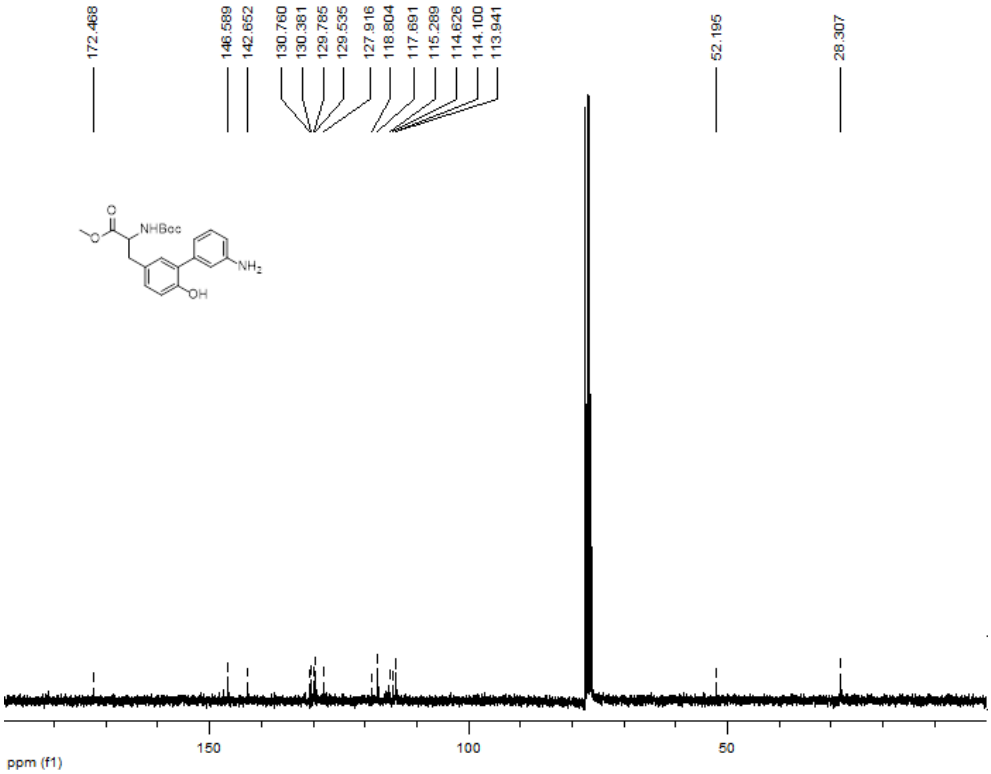

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26o**.



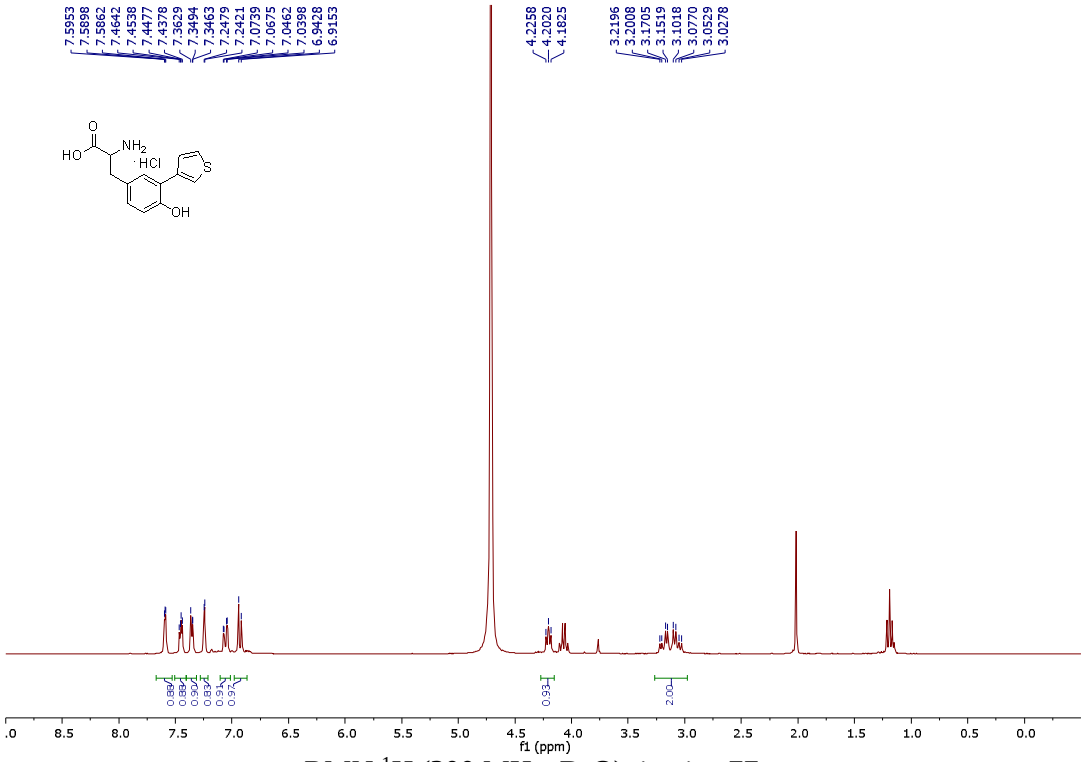

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26o**.



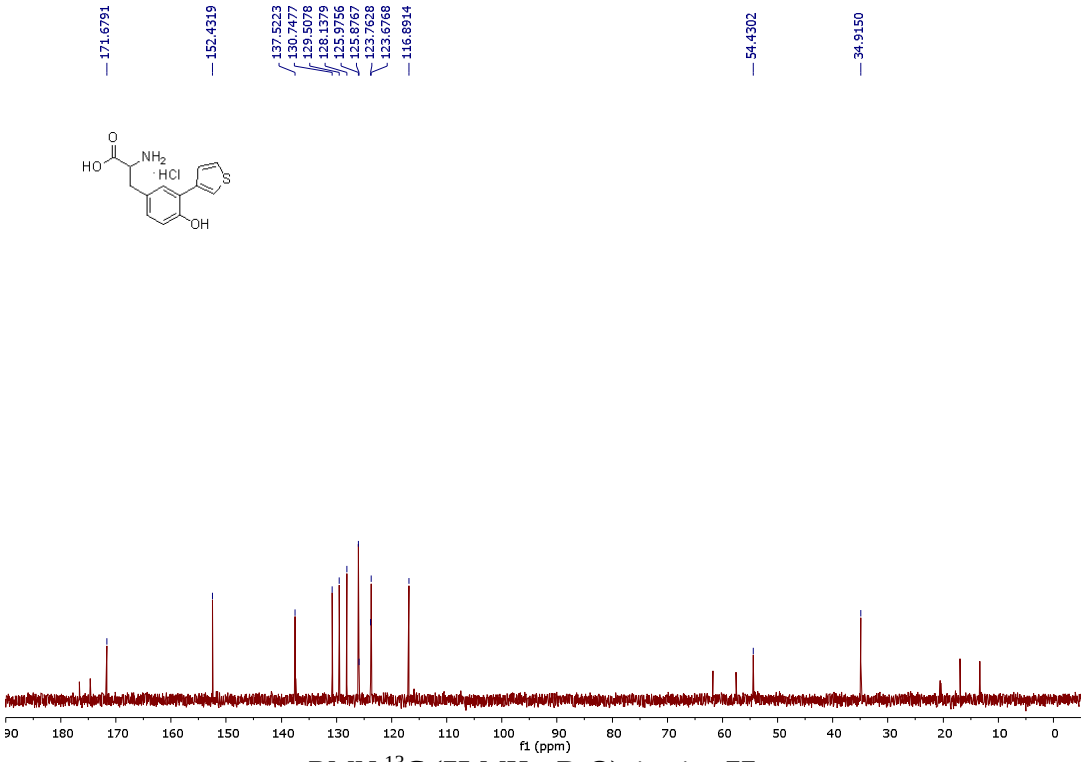

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26p**.



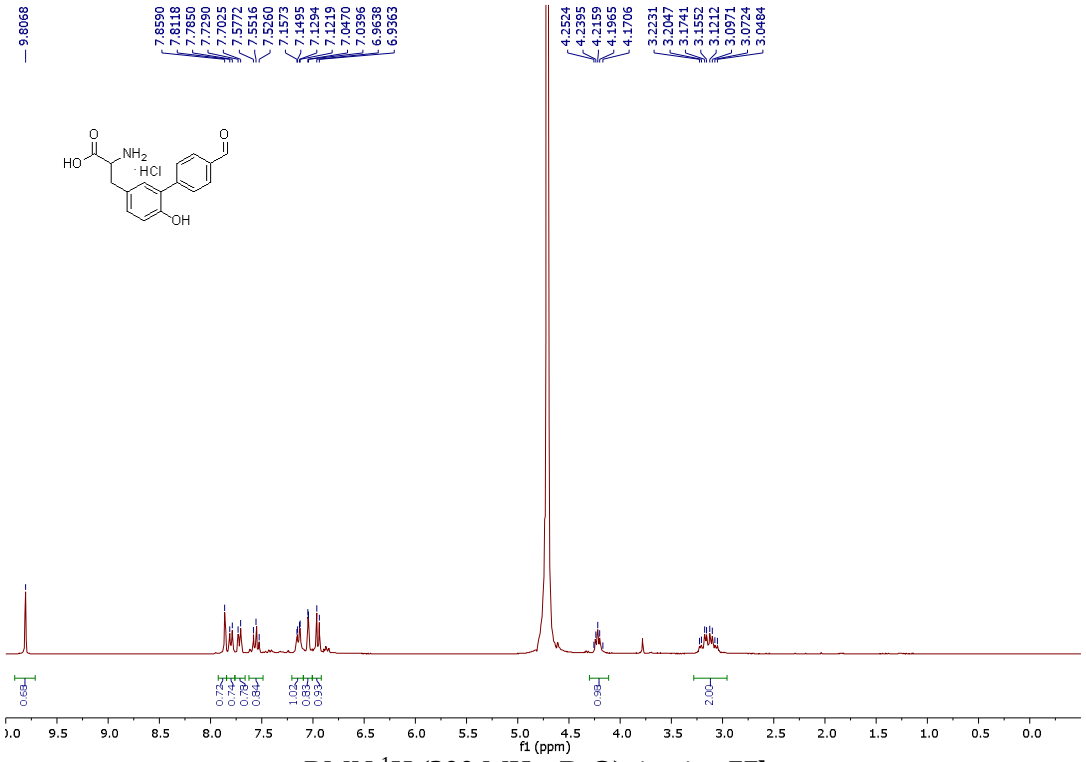

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **26p**.



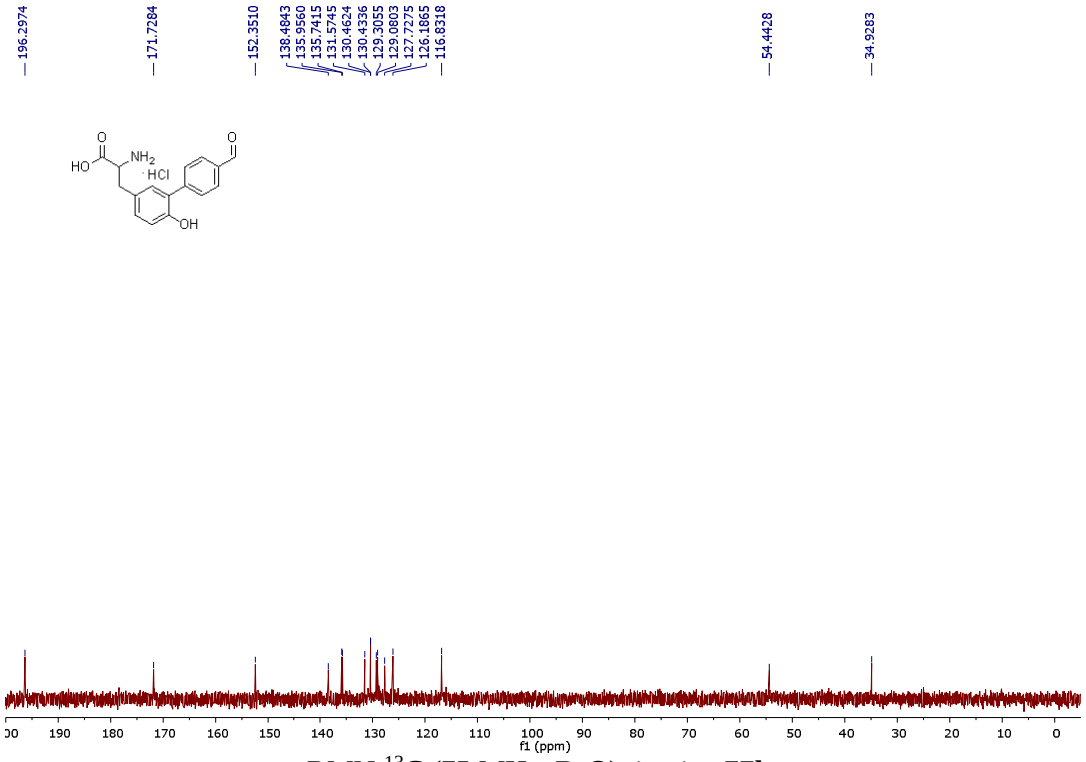

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $D_2O$) tirosina **77a**.



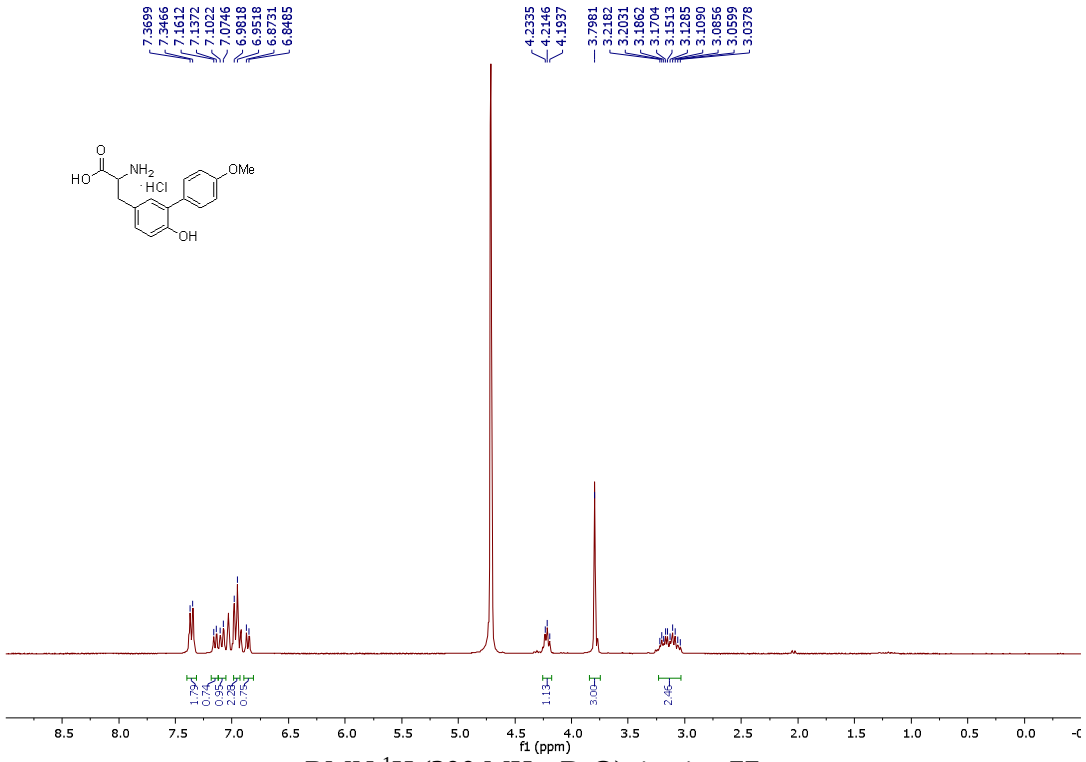

RMN $^{13}C$ (75 MHz, $D_2O$) tirosina **77a**.



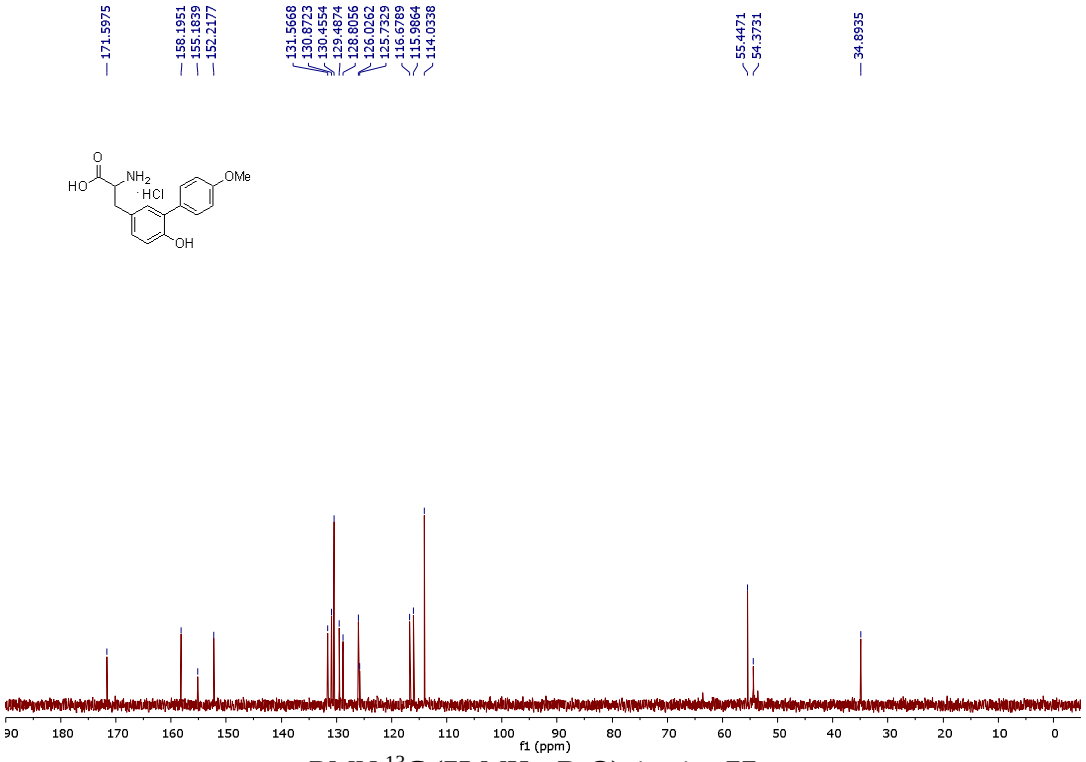

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $D_2O$) tirosina **77b**.



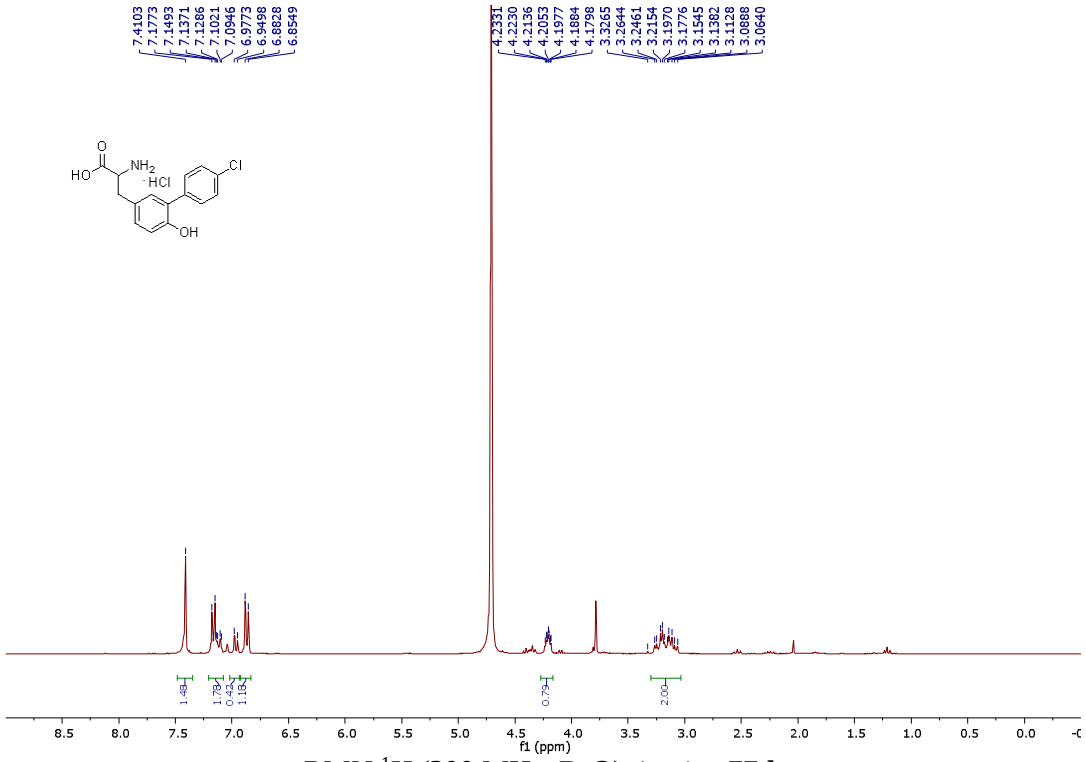

RMN $^{13}C$ (75 MHz, $D_2O$) tirosina **77b**.



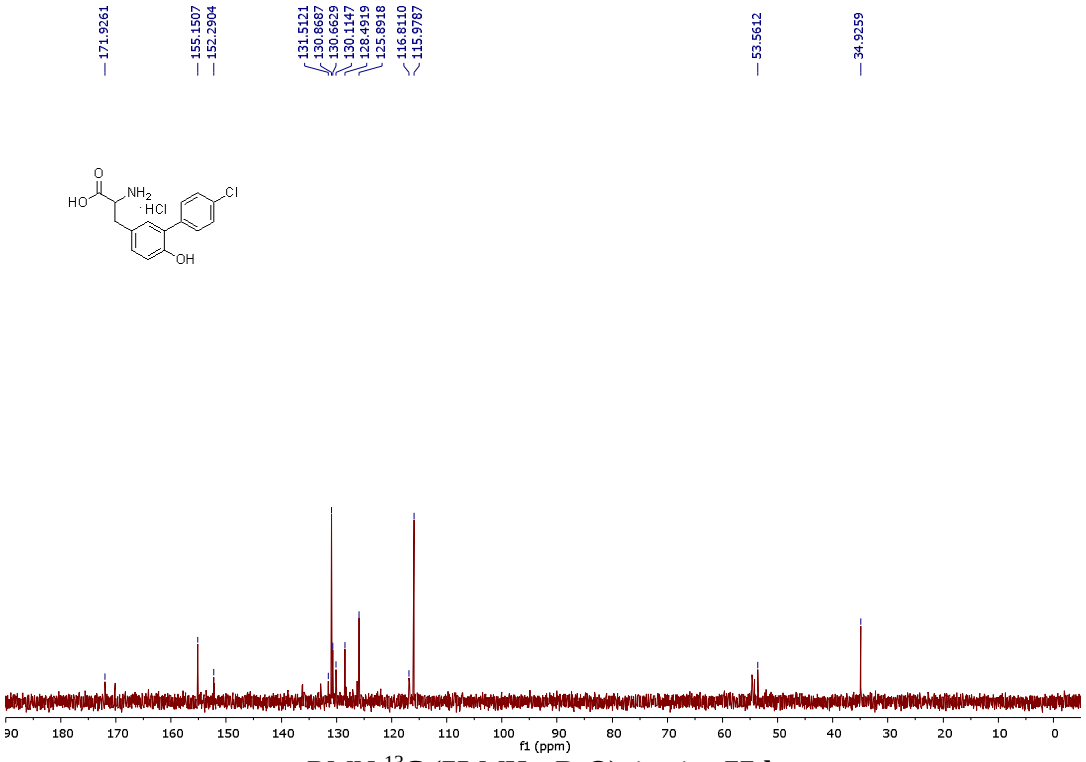

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $D_2O$) tirosina **77c**.



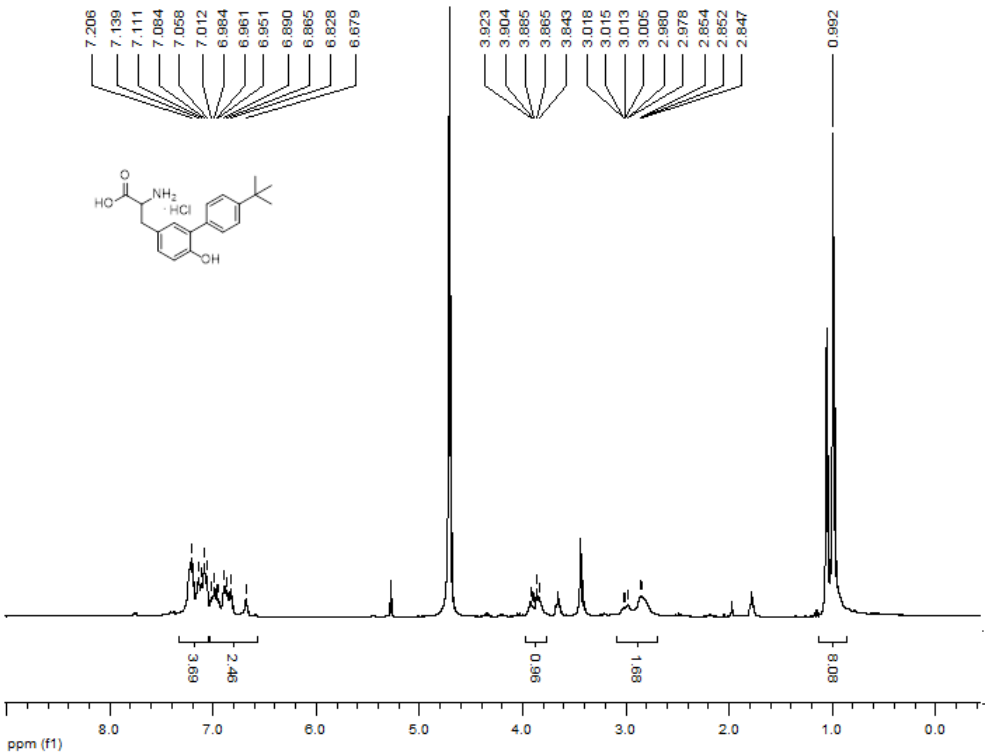

RMN $^{13}C$ (75 MHz, $D_2O$) tirosina **77c**.



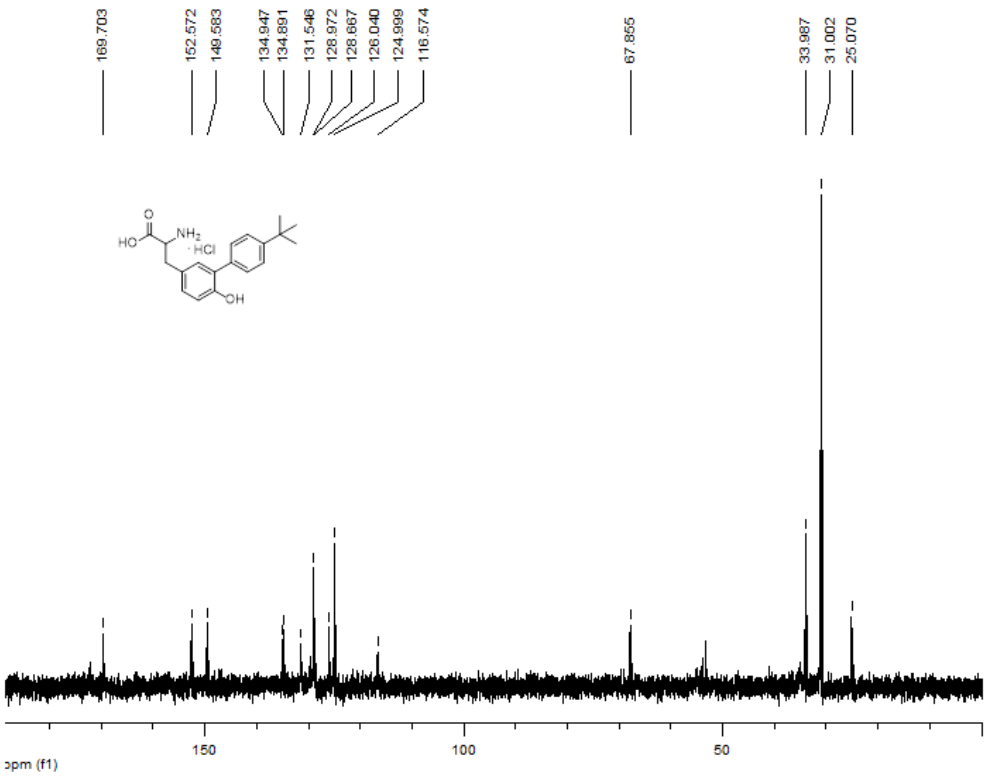

RMN $^{1}$H (300 MHz, $D_2O$) tirosina **77d**.



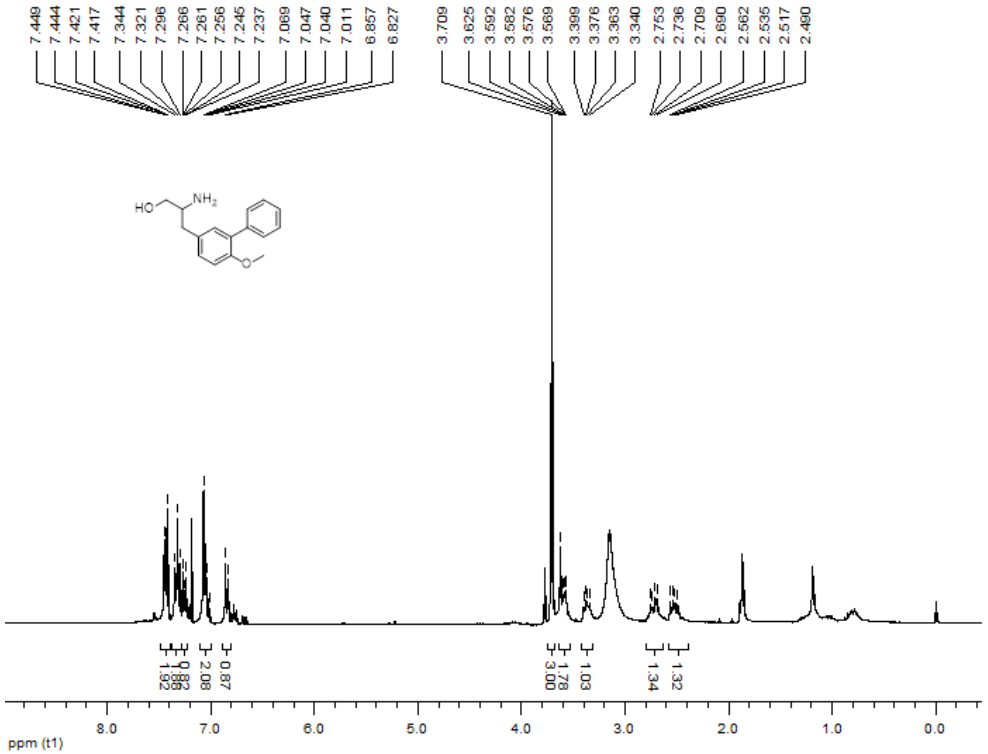

RMN $^{13}$C (75 MHz, $D_2O$) tirosina **77d**.



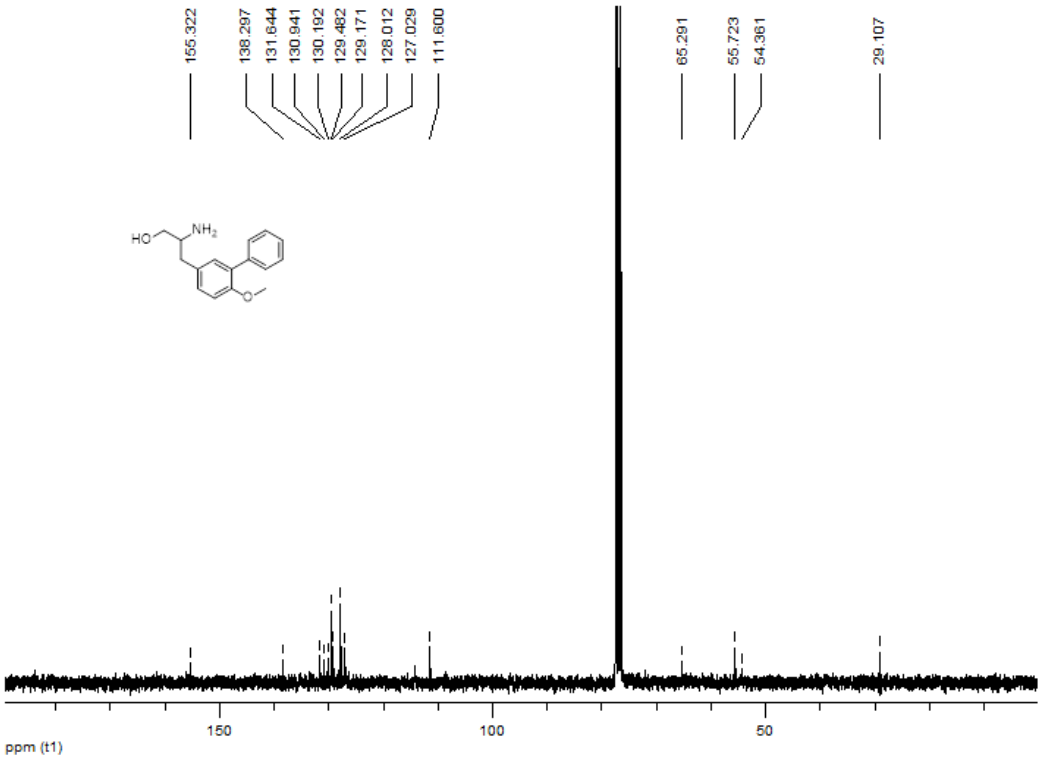

RMN $^{1}$H (300 MHz, $D_2O$) tirosina **77e**.



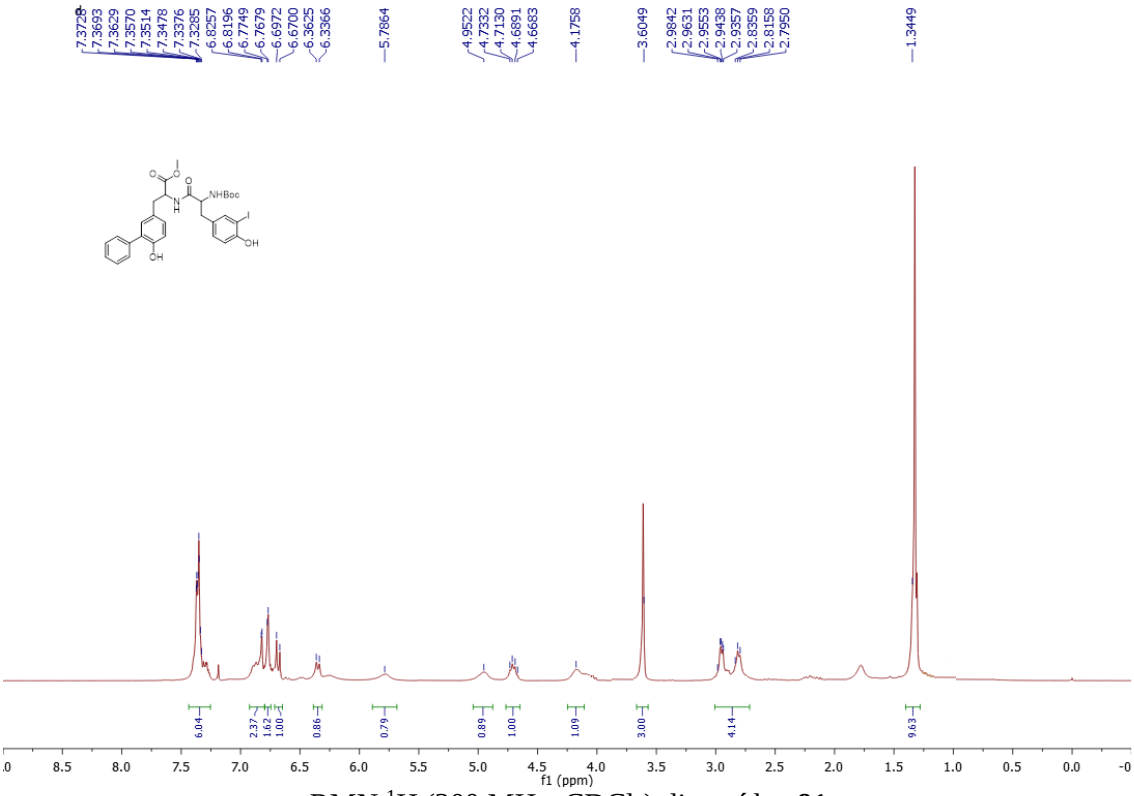

RMN $^{13}$C (75 MHz, $D_2O$) tirosina **77e**.



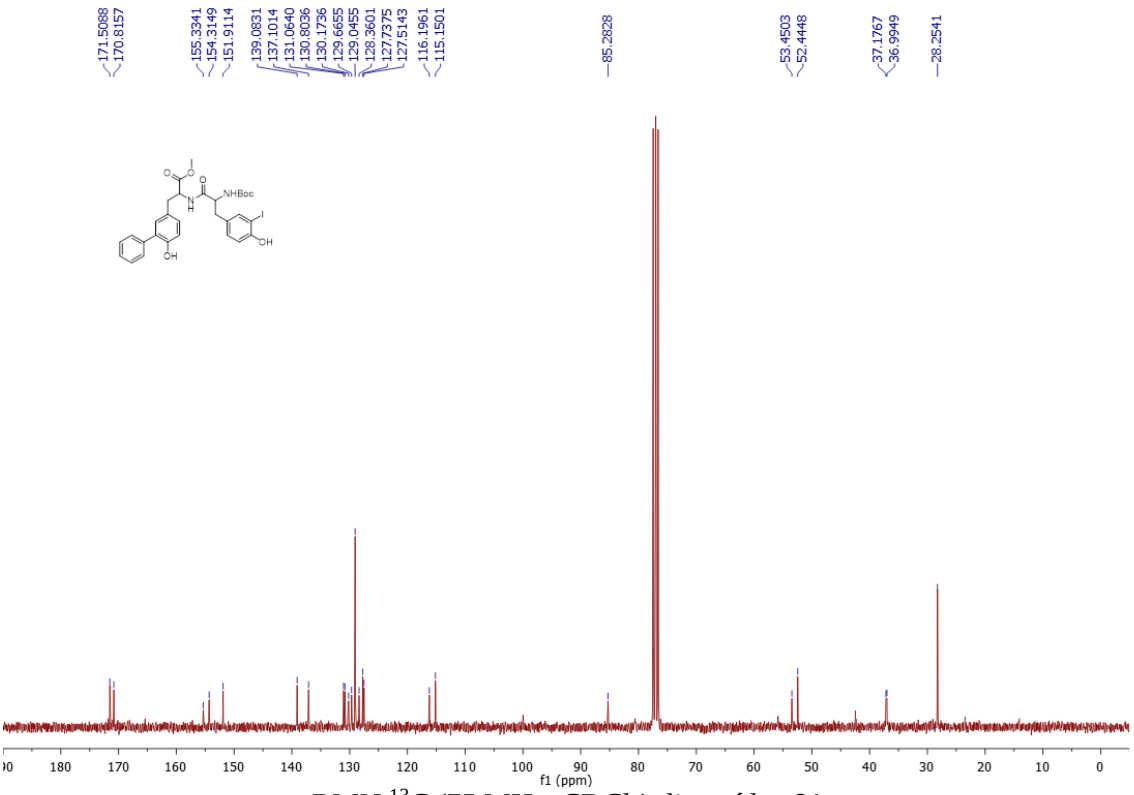

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosinol **78**.



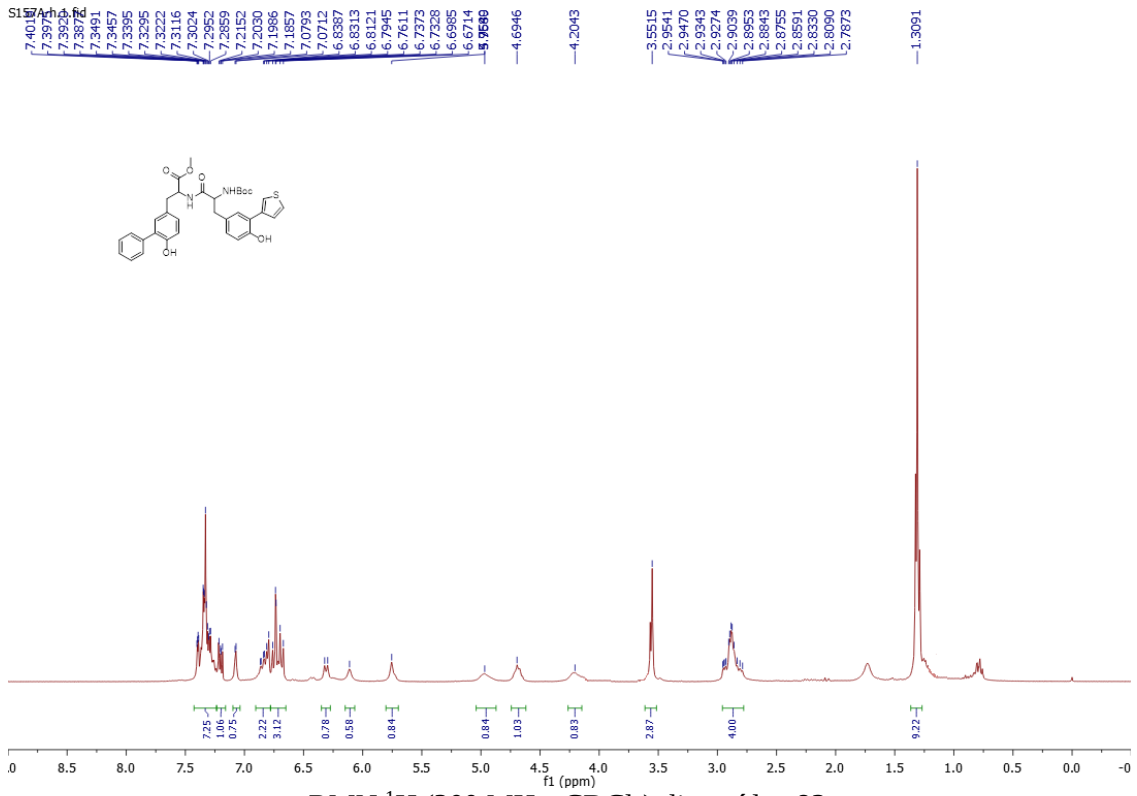

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosinol **78**.



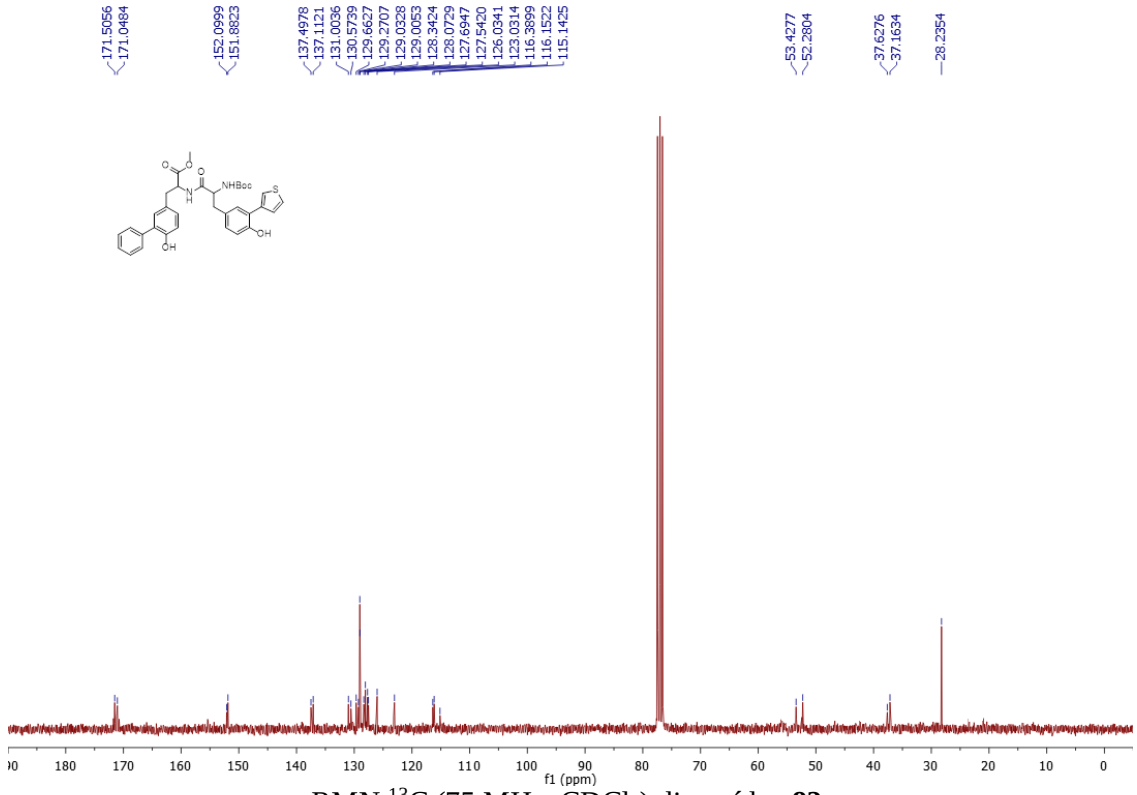

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **81**.



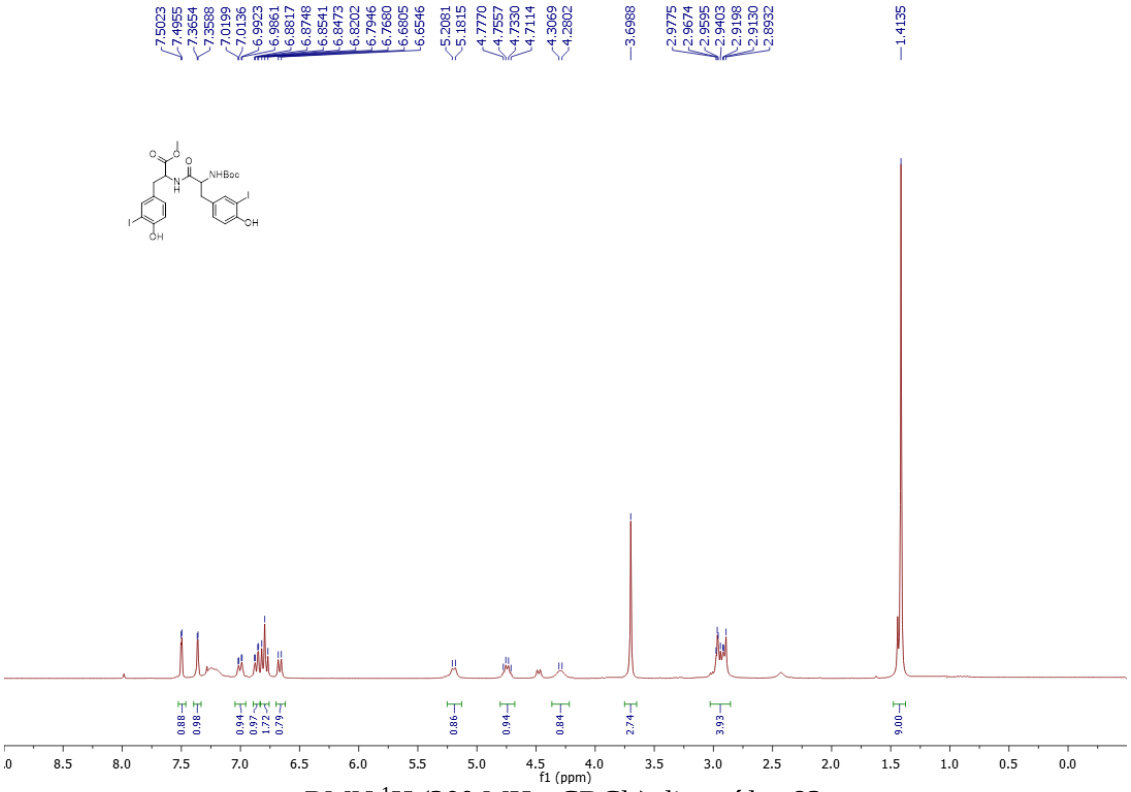

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **81**.



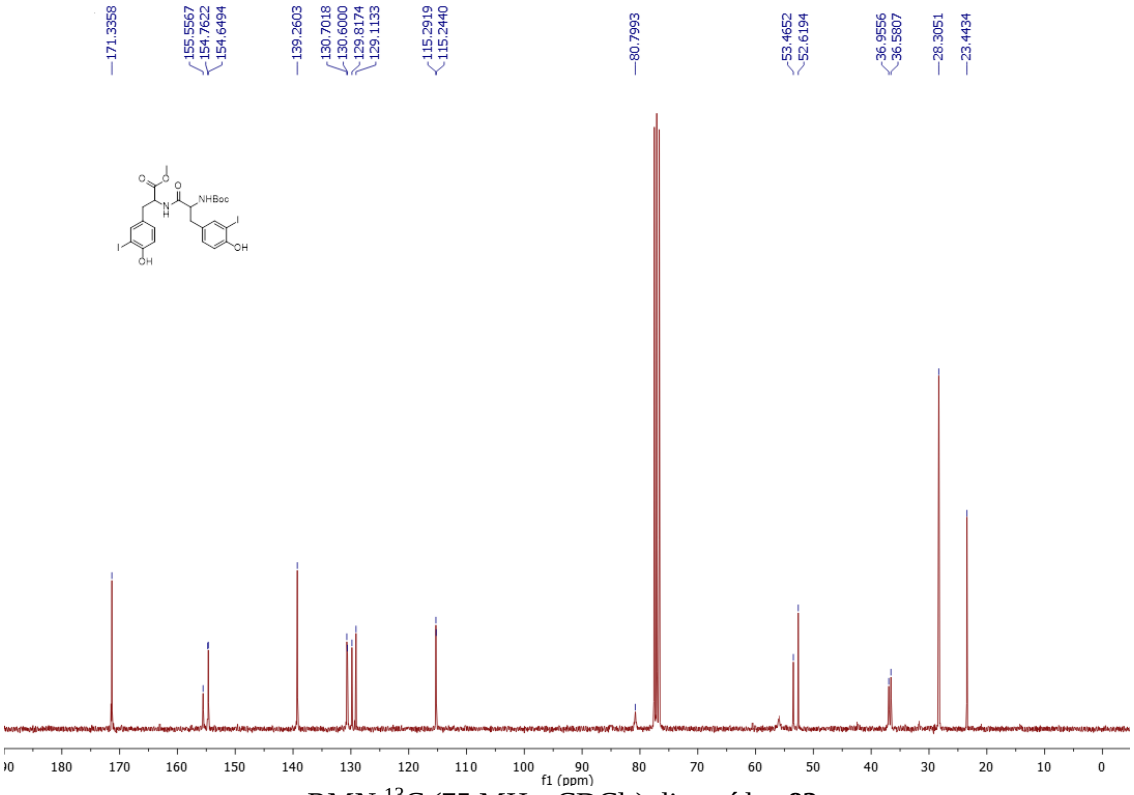

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **82**.



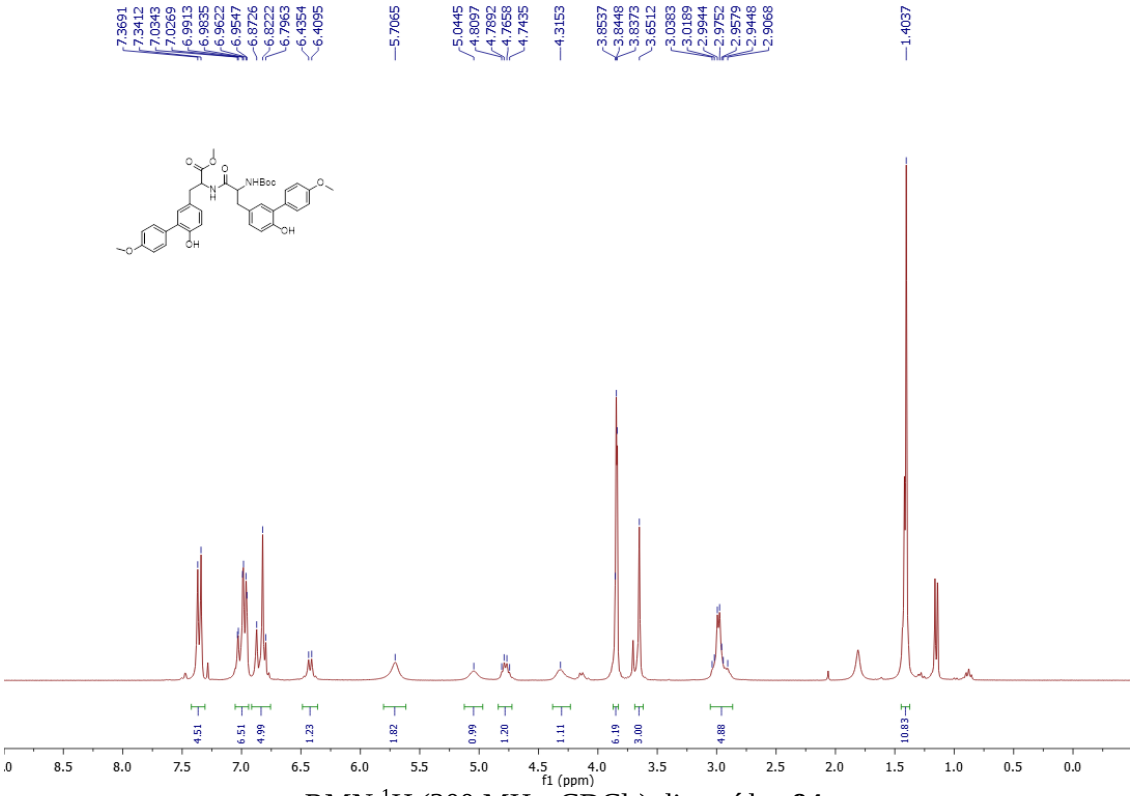

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **82**.



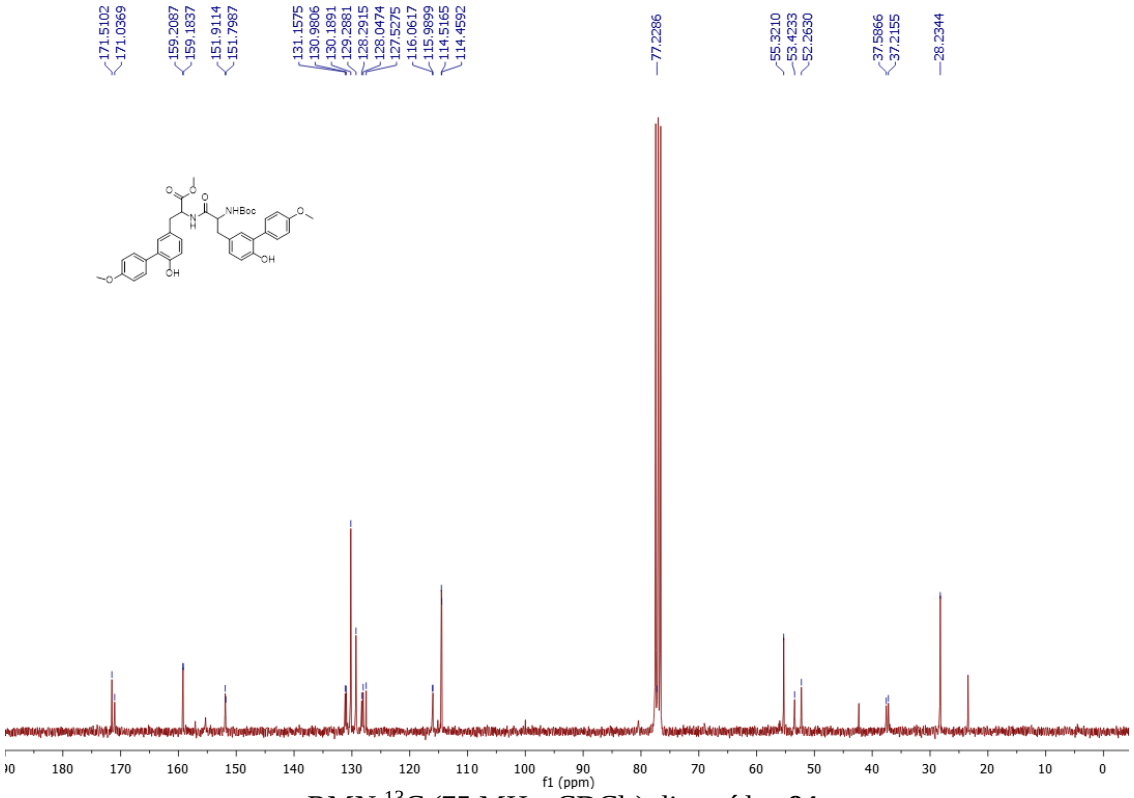

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **83**.



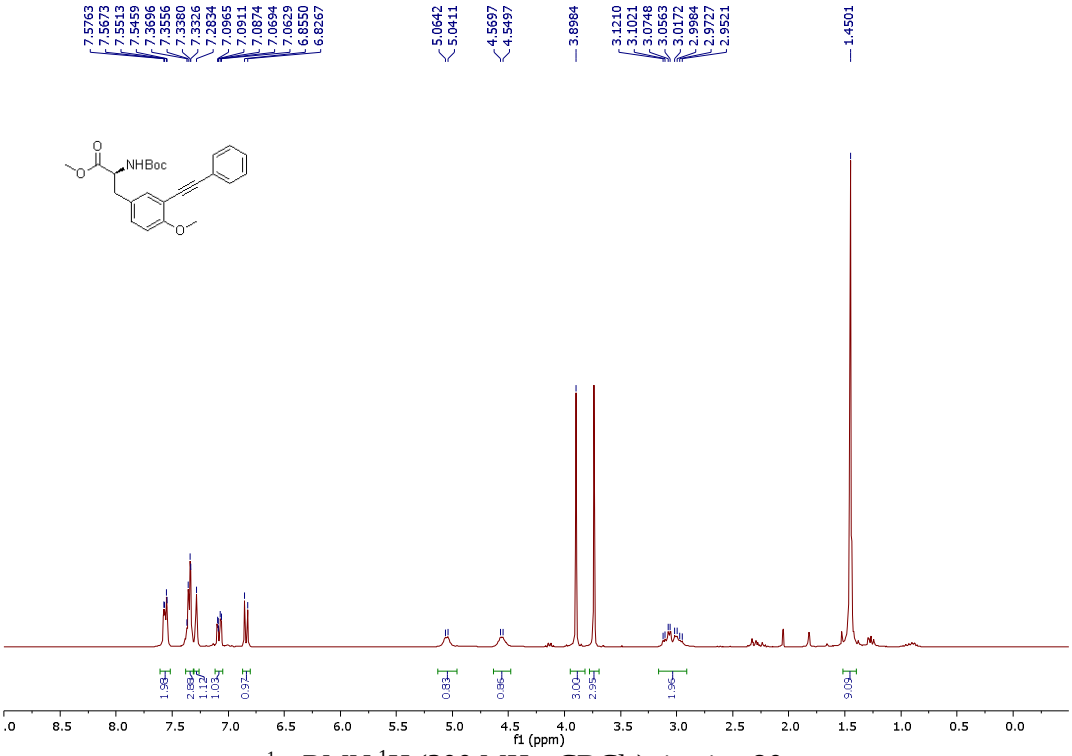

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **83**.



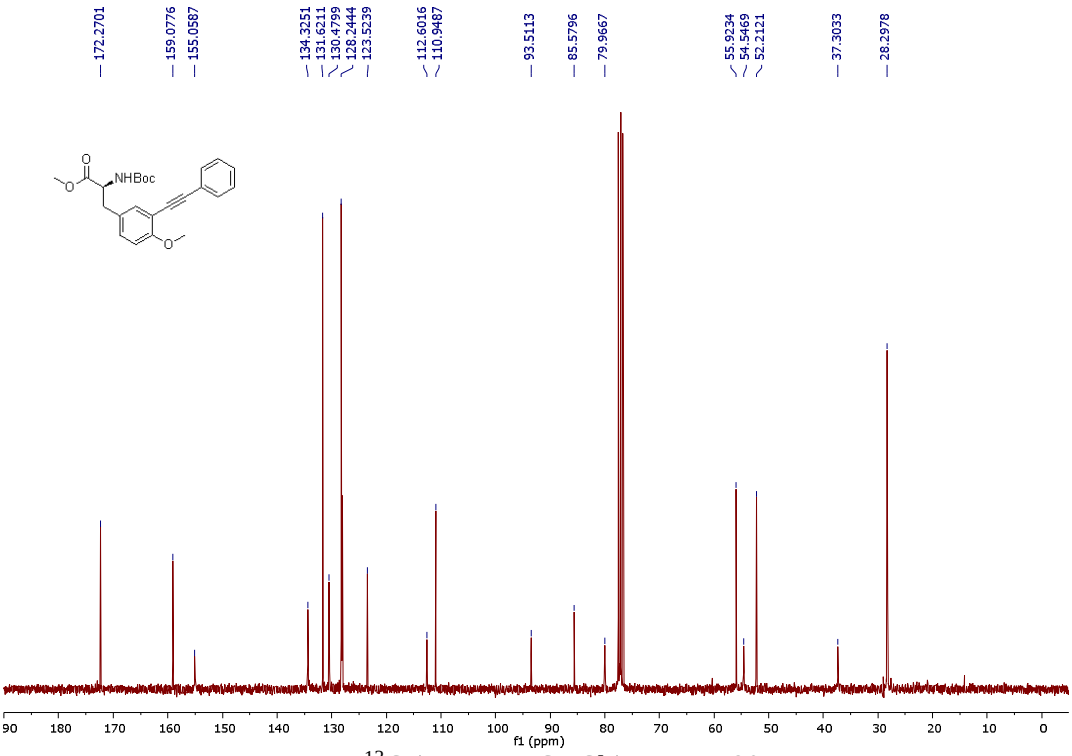

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **84**.



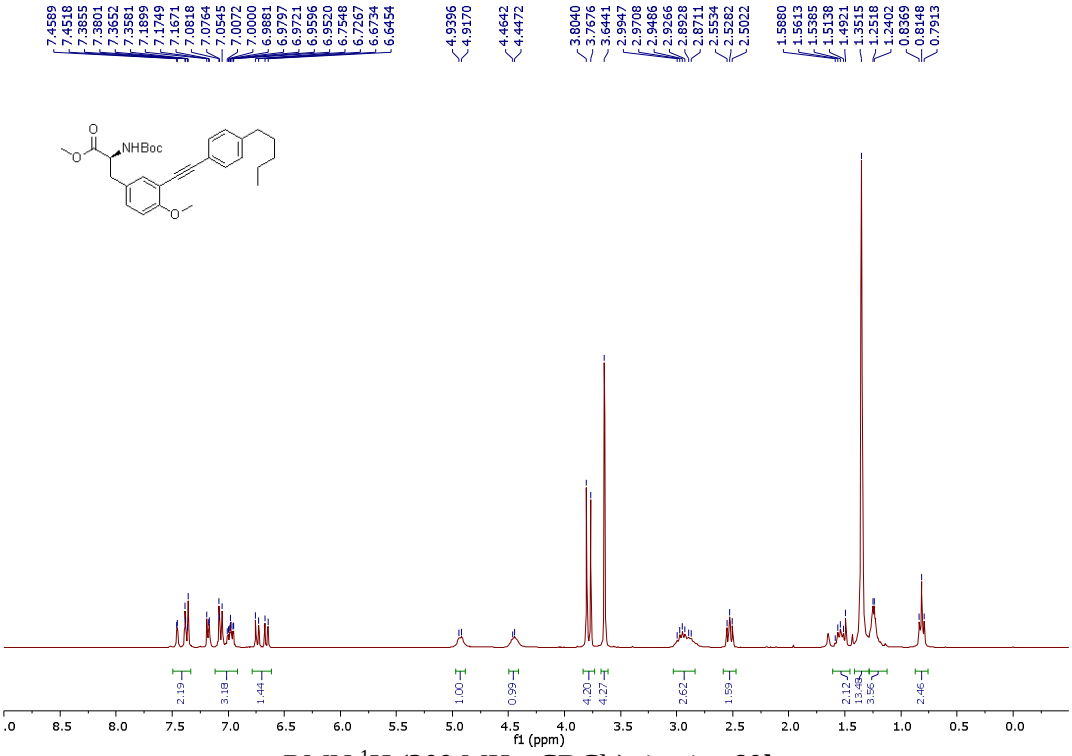

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **84**.



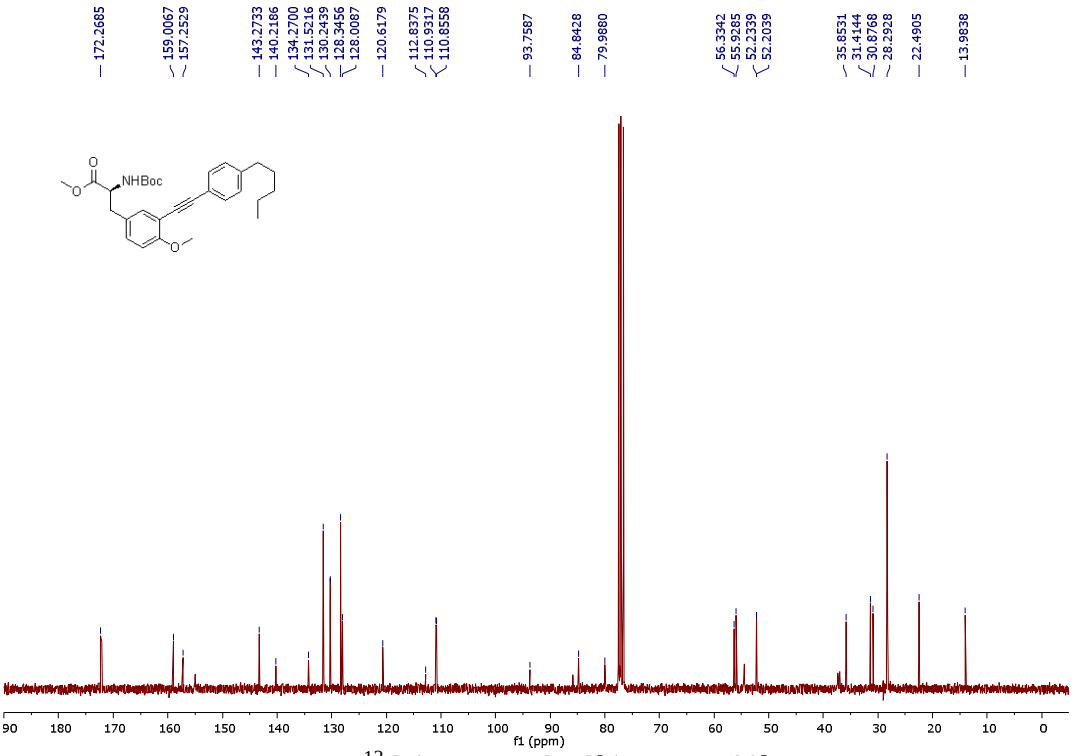

$^{1}$H RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80a**.



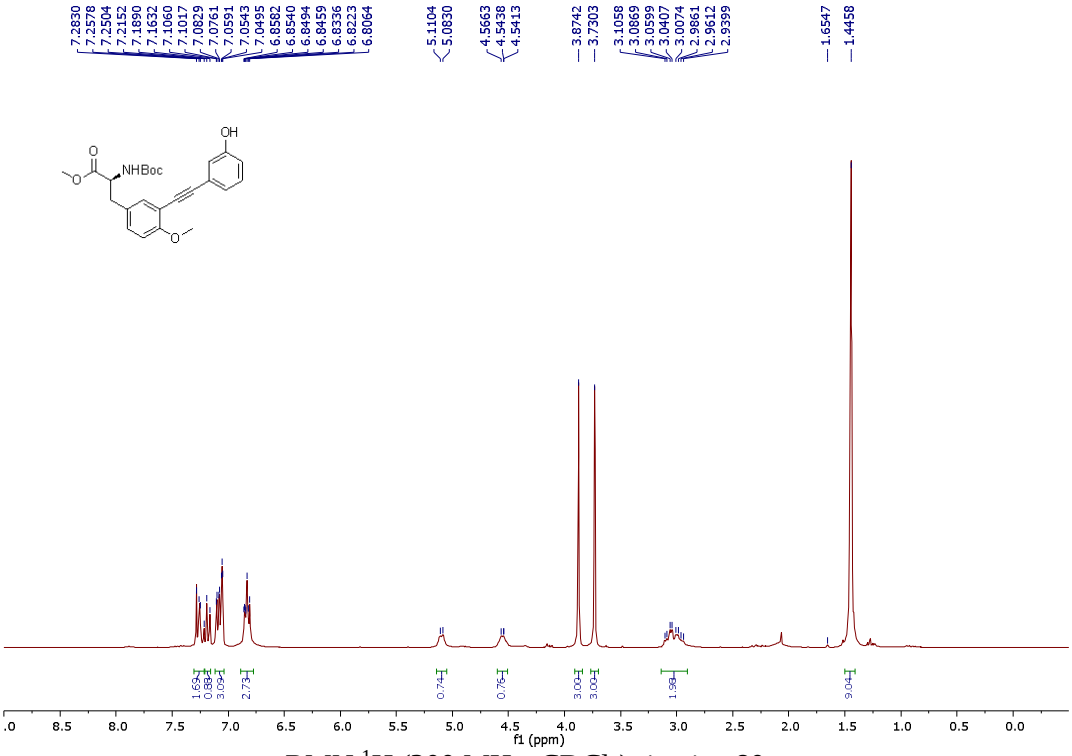

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80a**.



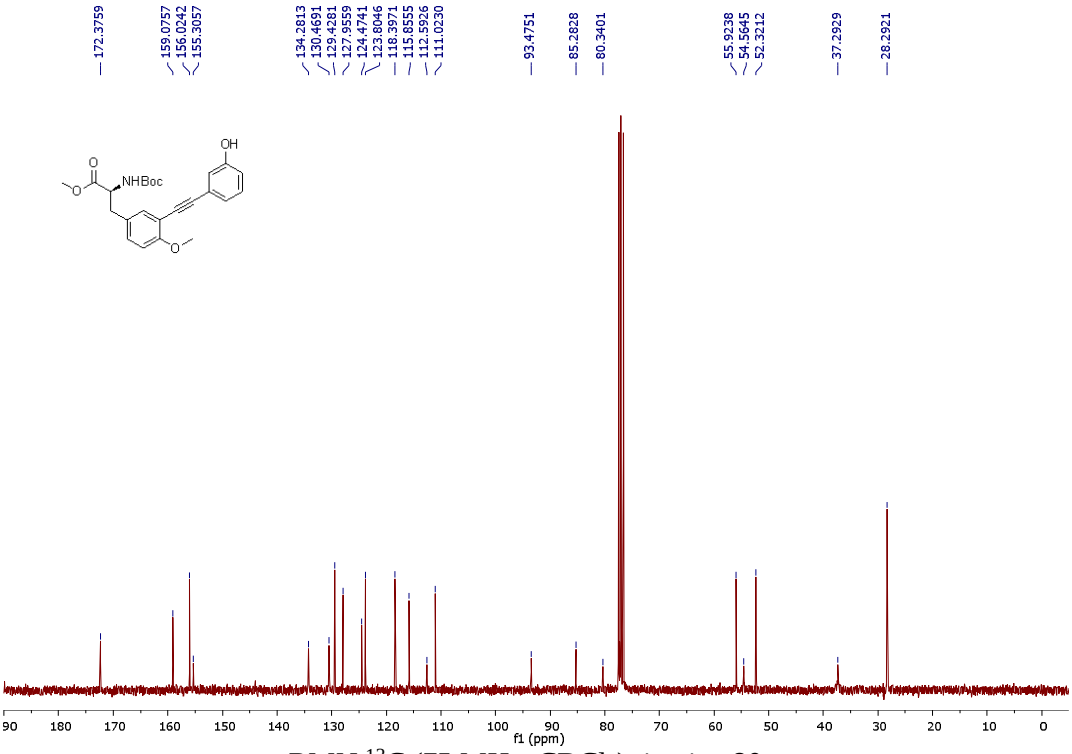

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80b**.



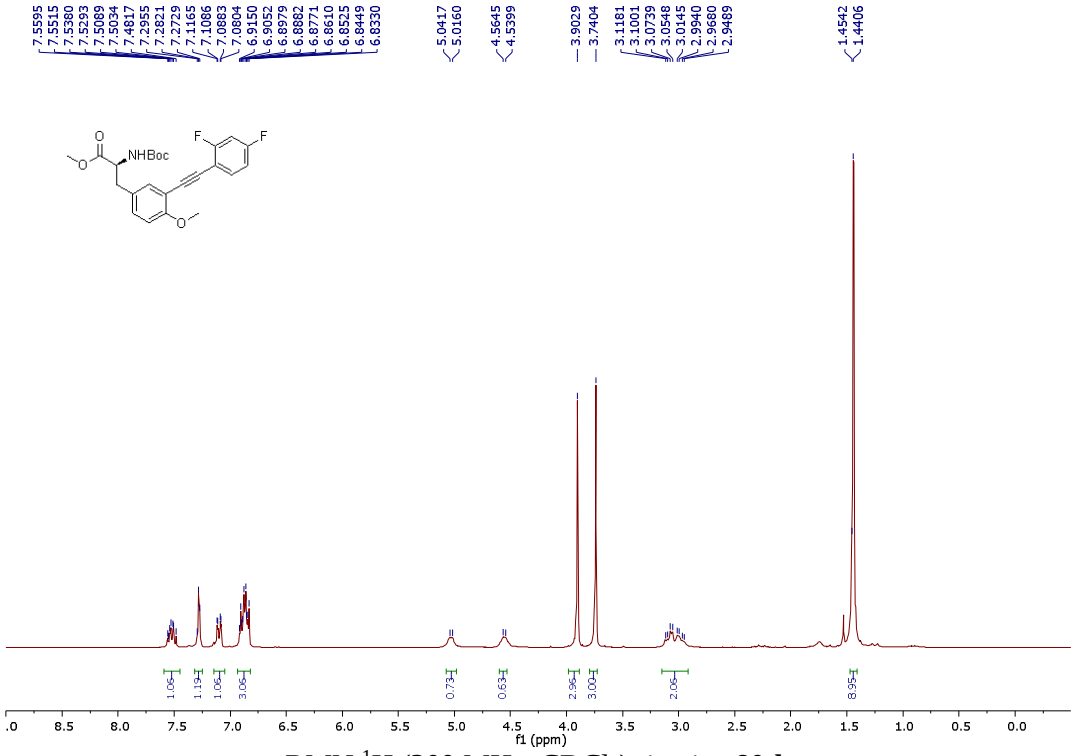

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80b**.



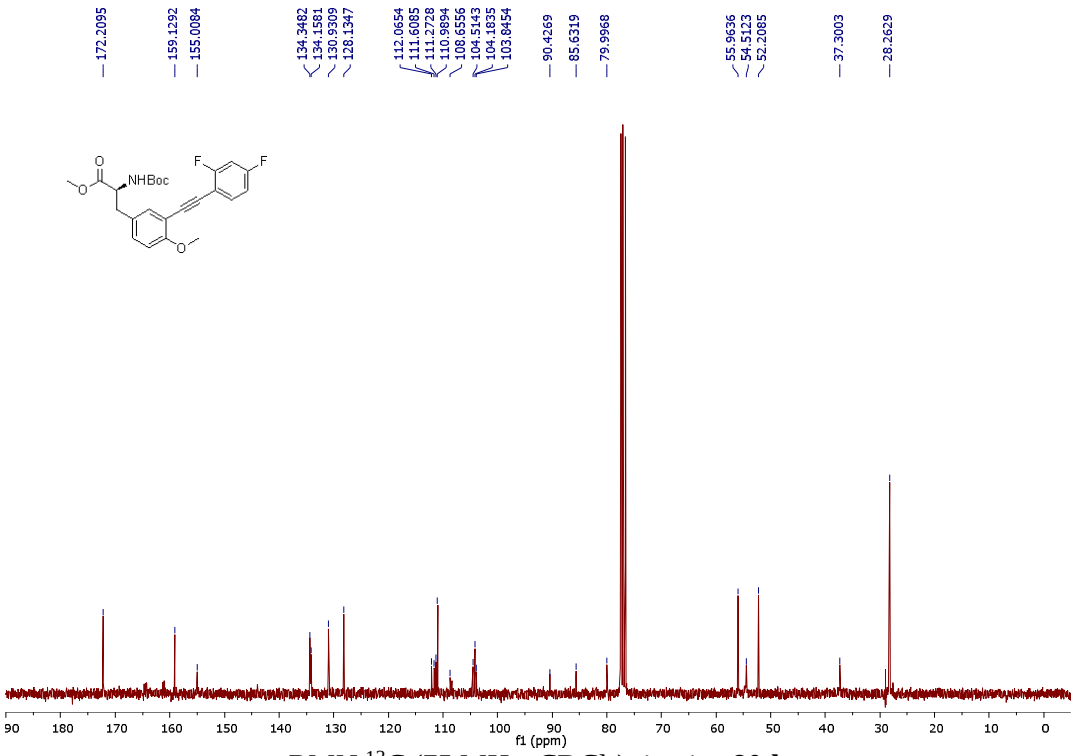

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80c**.



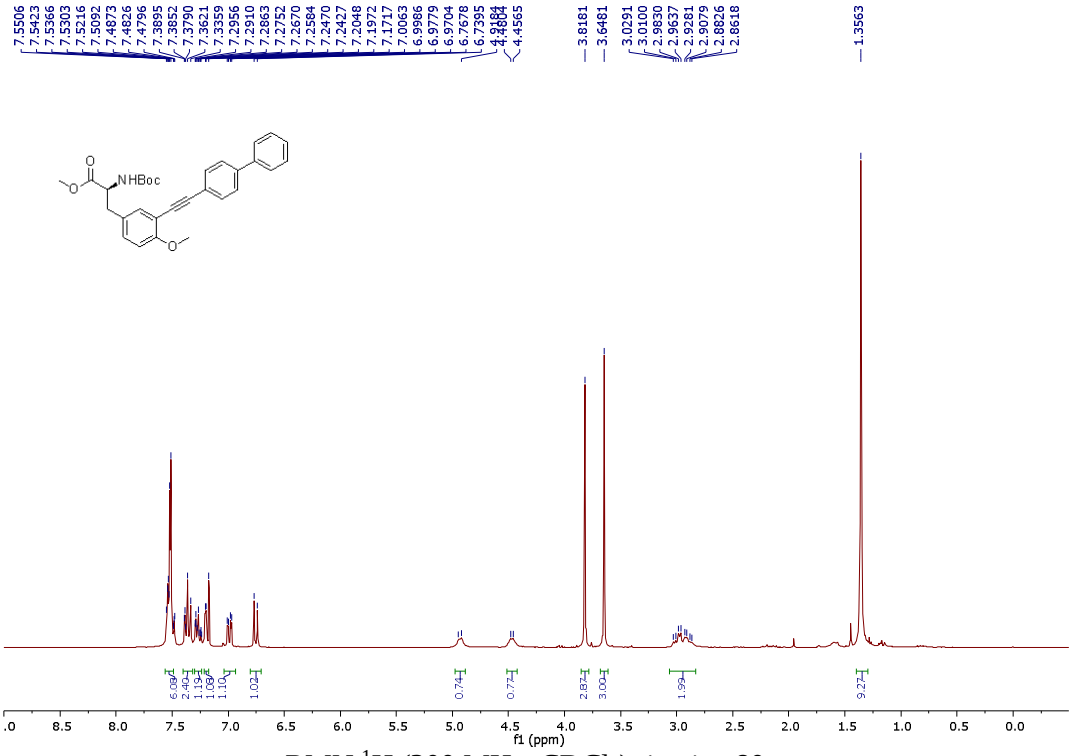

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80c**.



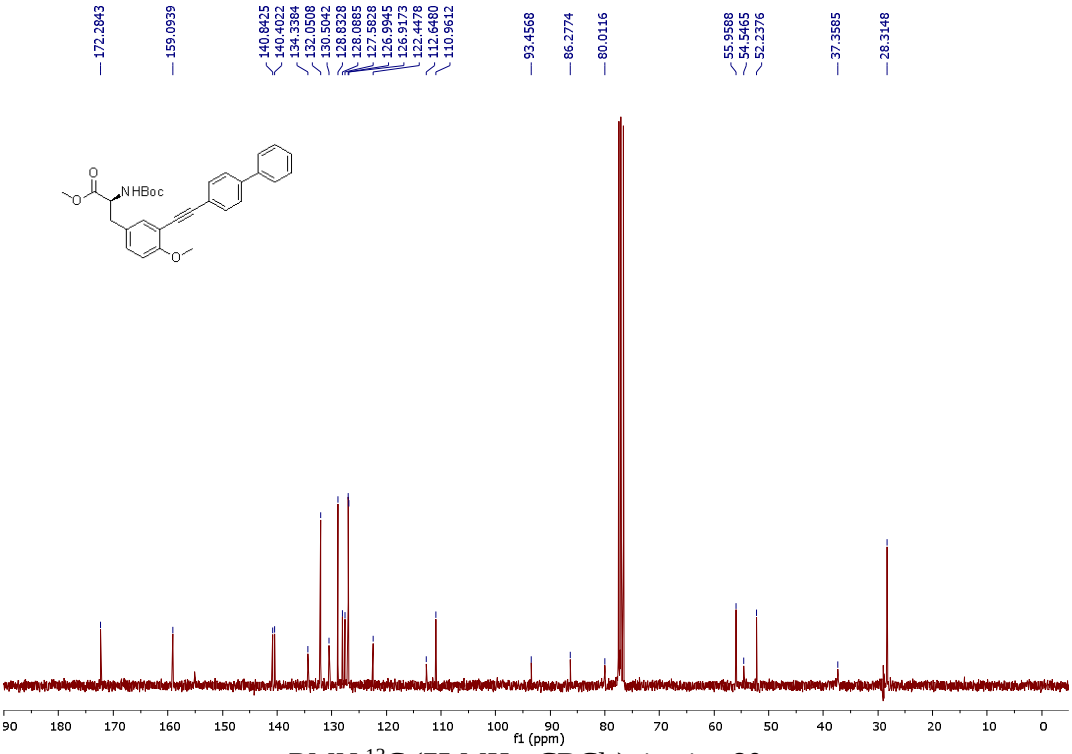

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80d**.



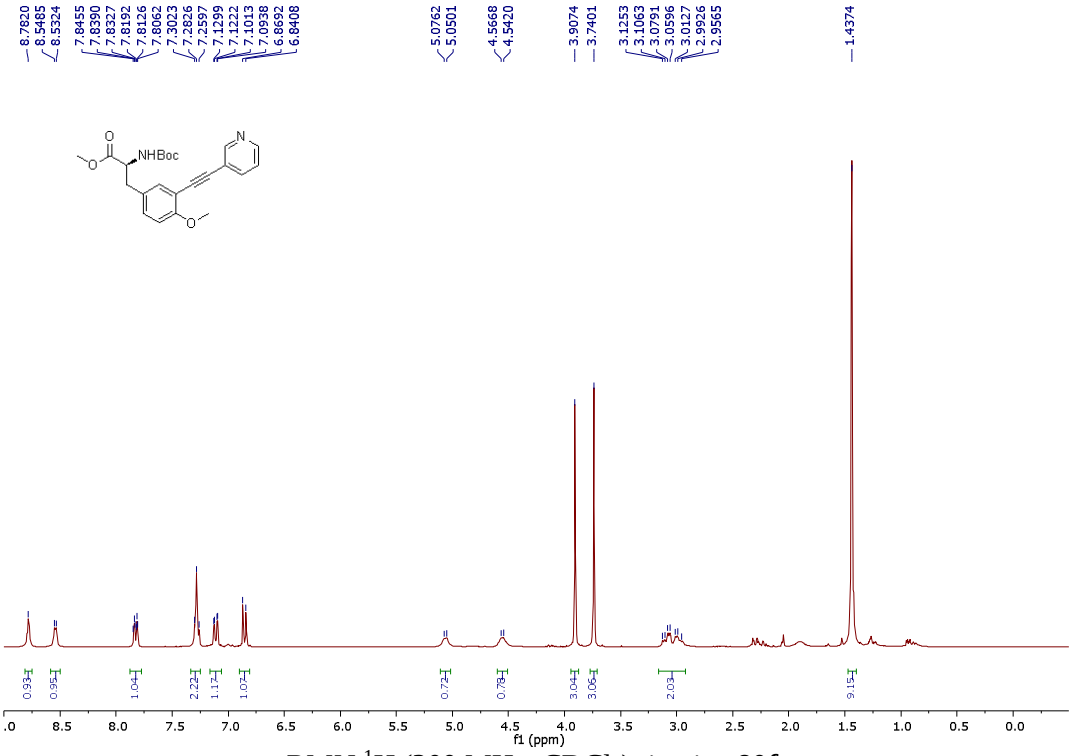

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80d**.



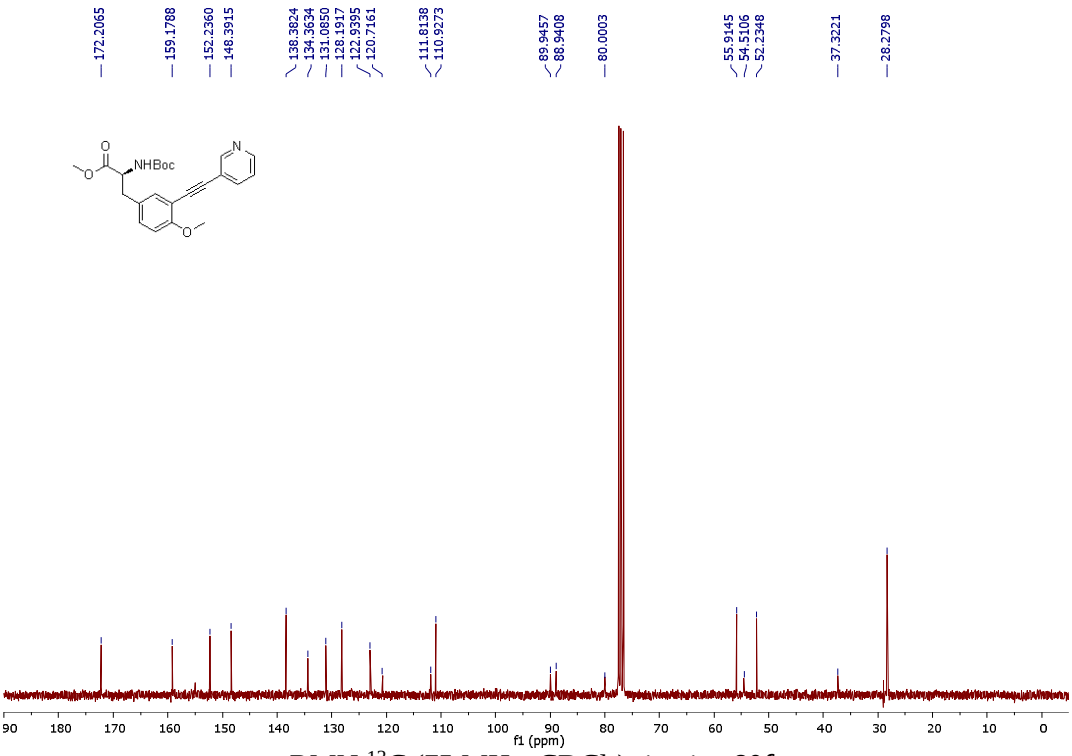

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80e**.



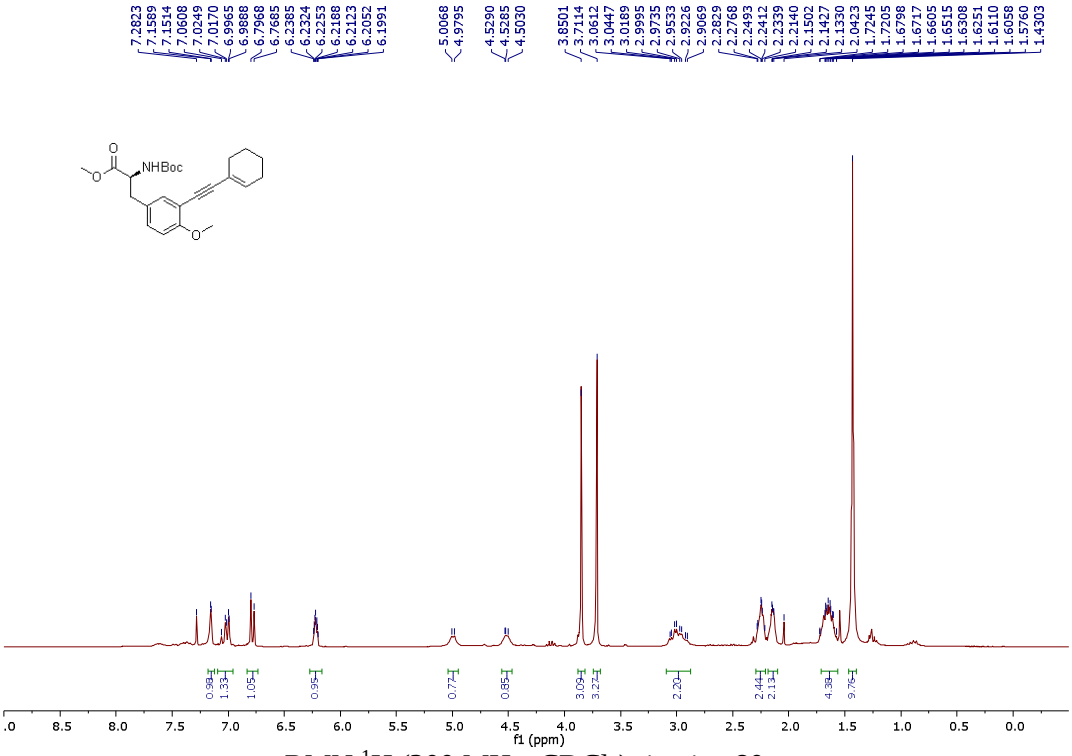

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80e**.



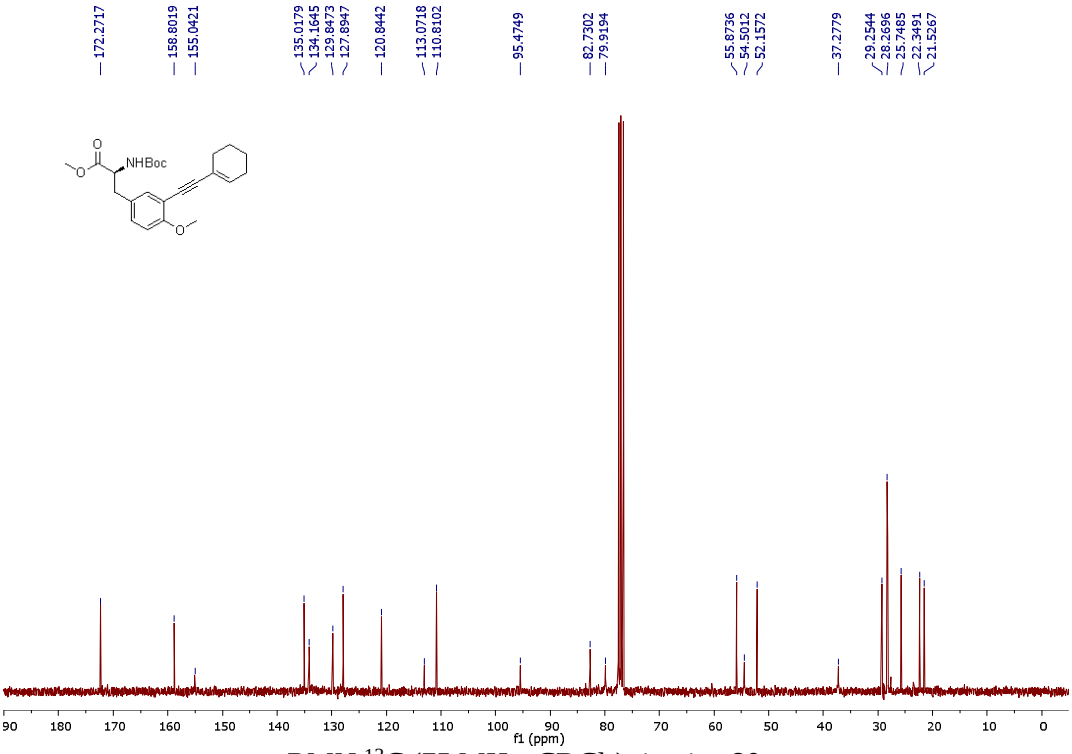

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80f**.



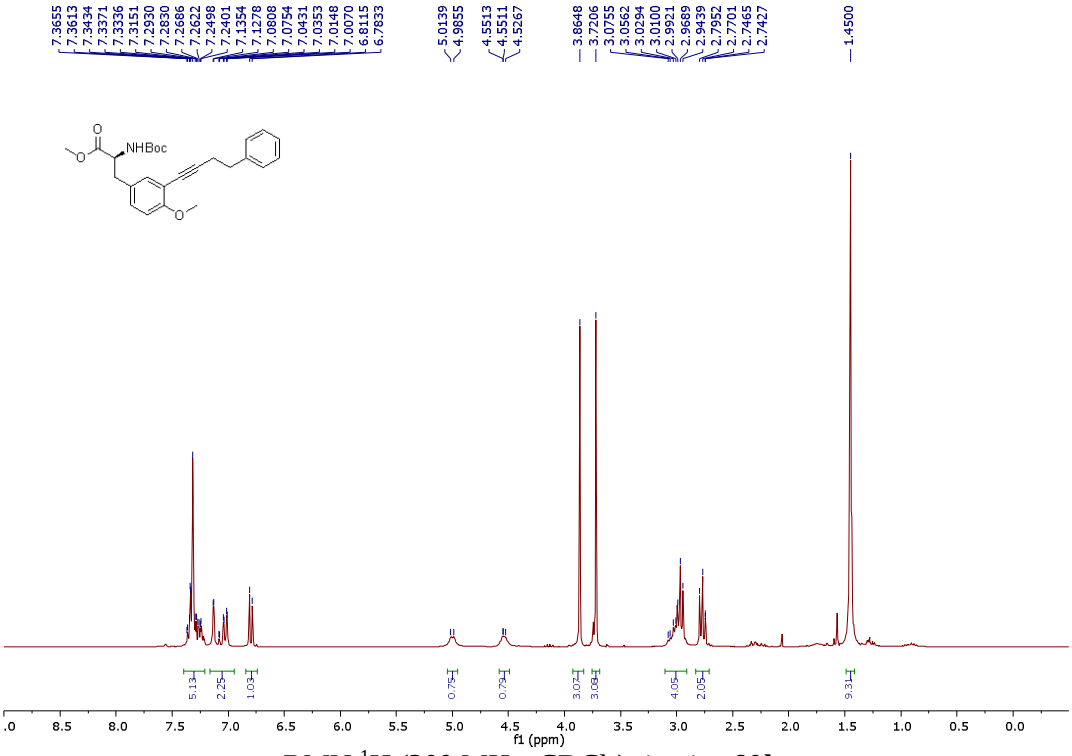

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80f**.



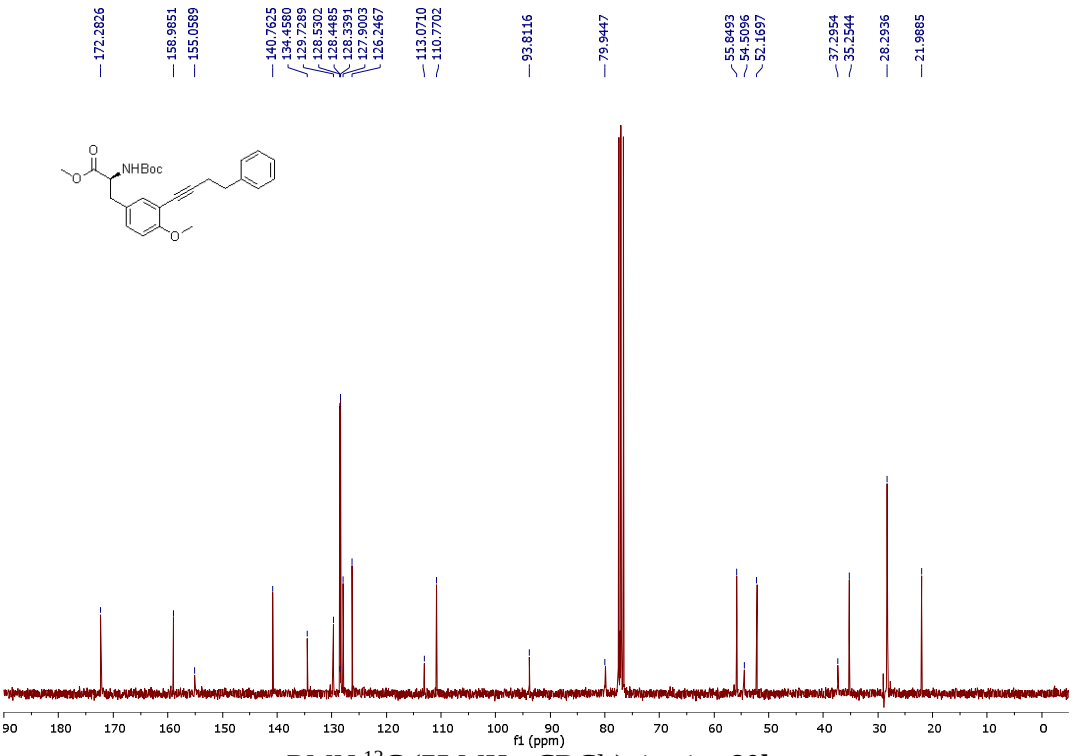

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80g**.



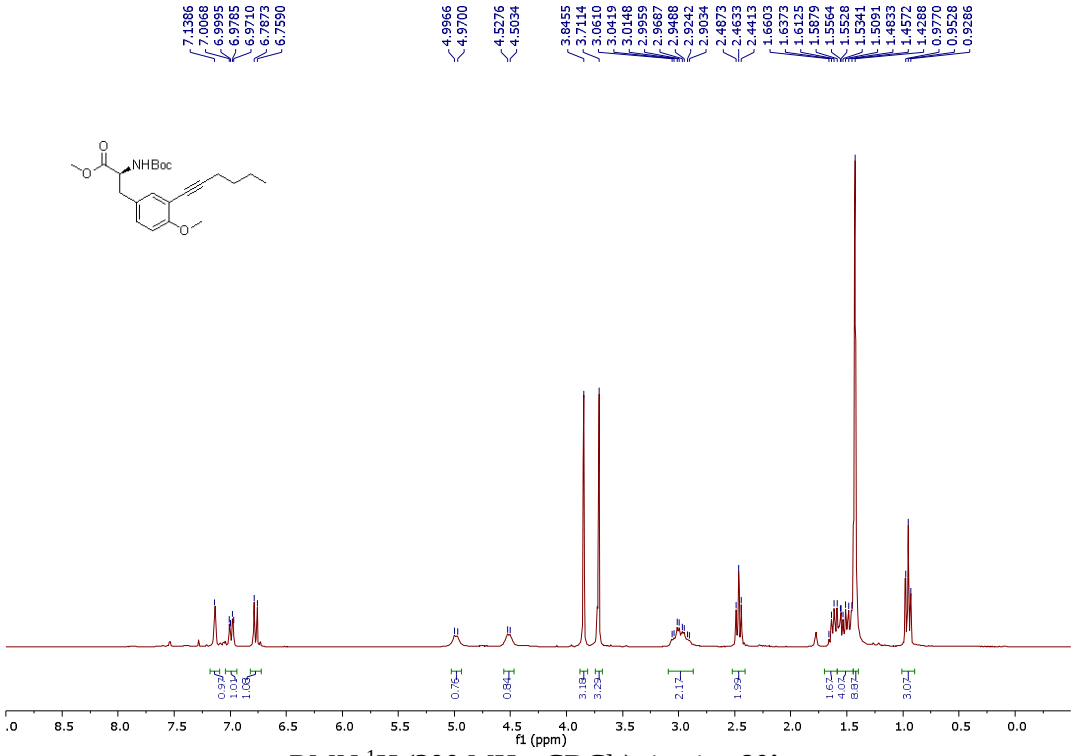

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80g**.



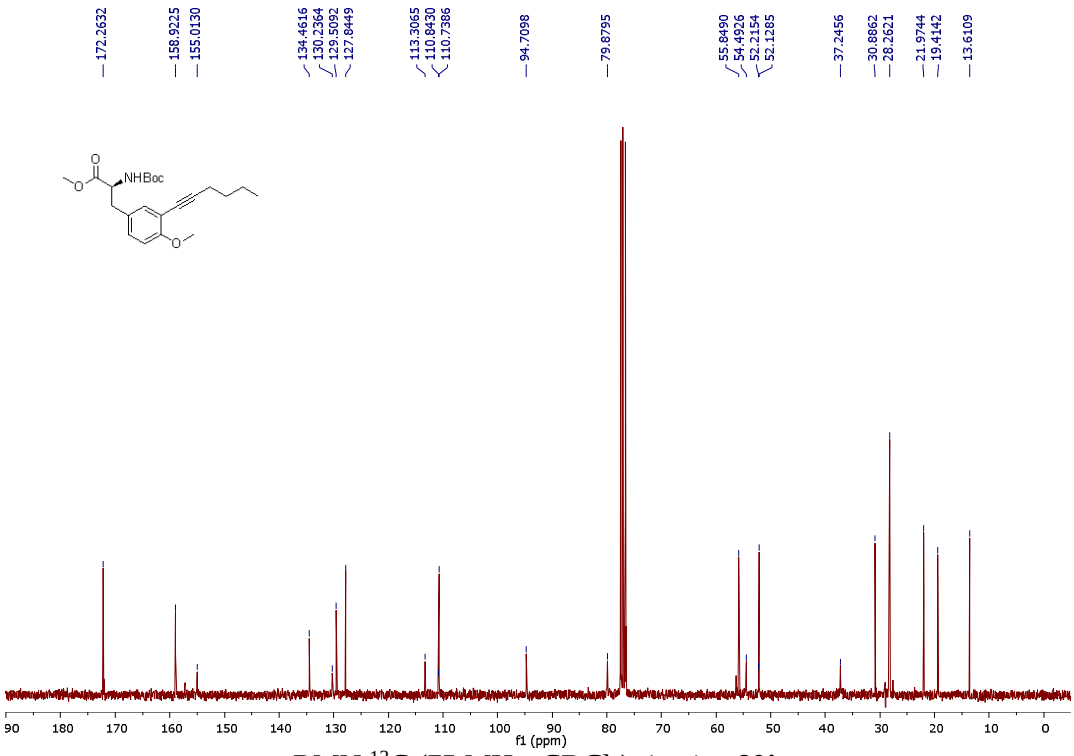

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80h**.



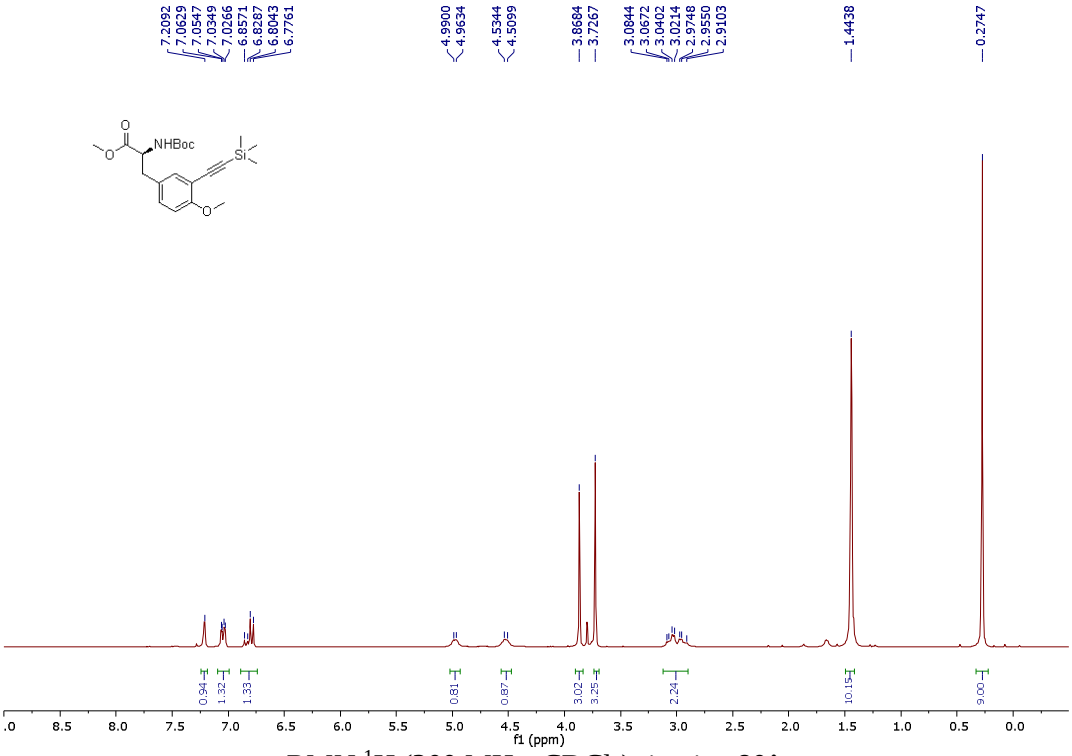

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80h**.



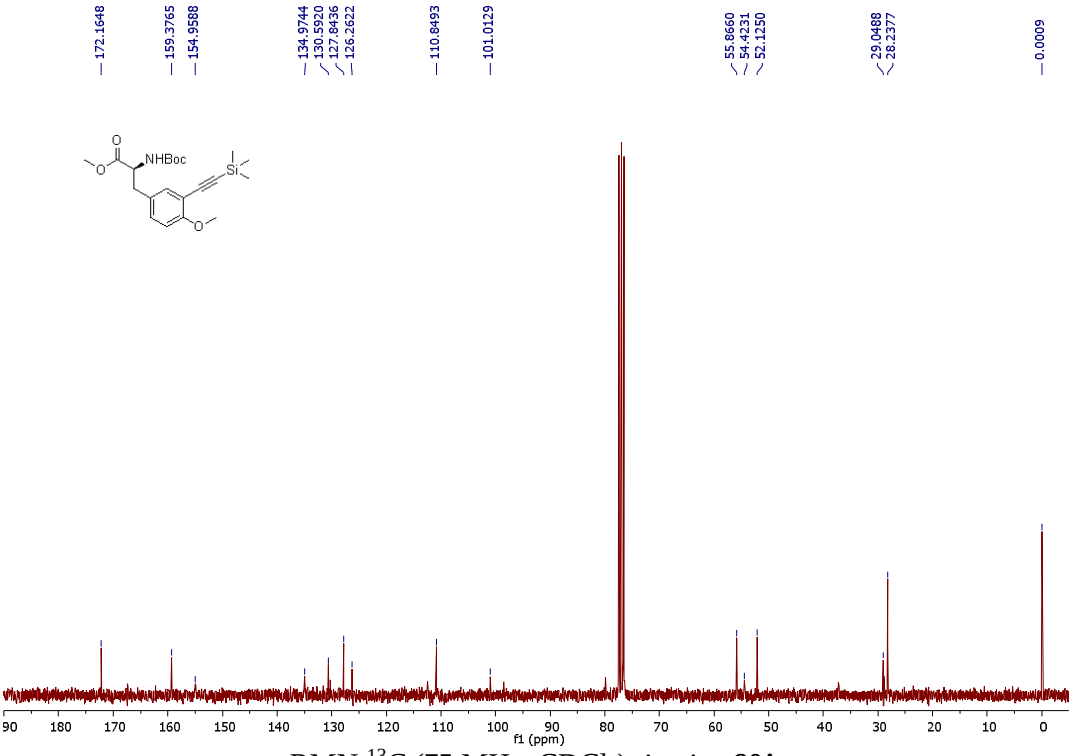

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80i**.



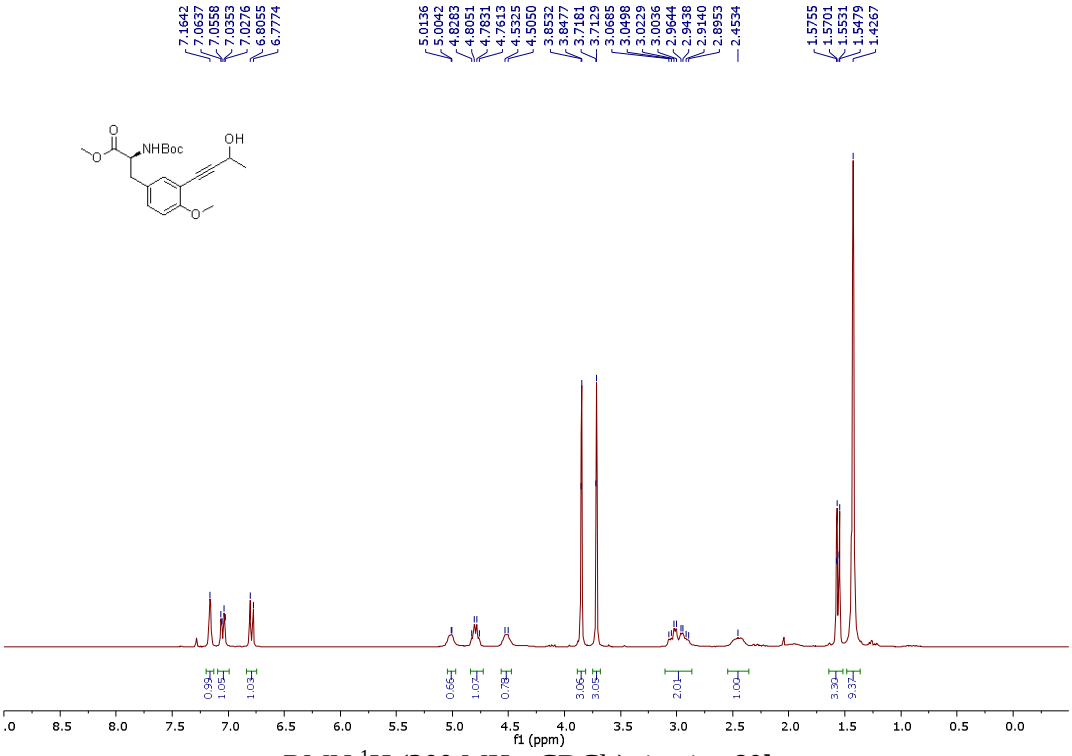

RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80i**.



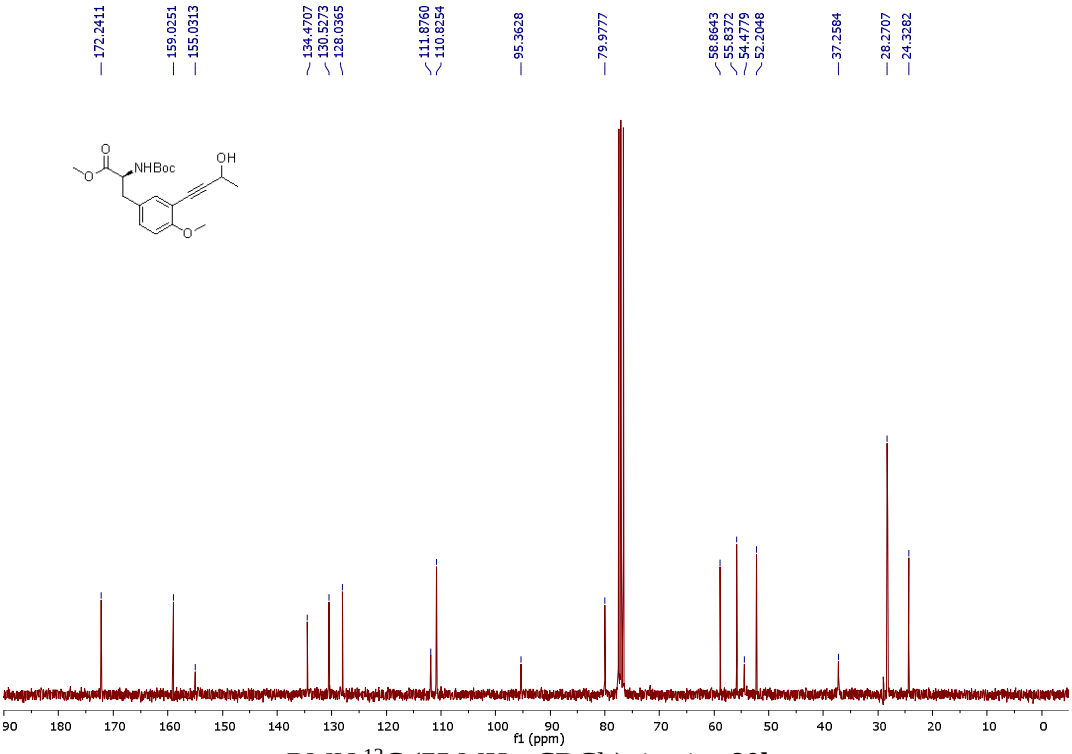

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80j**.



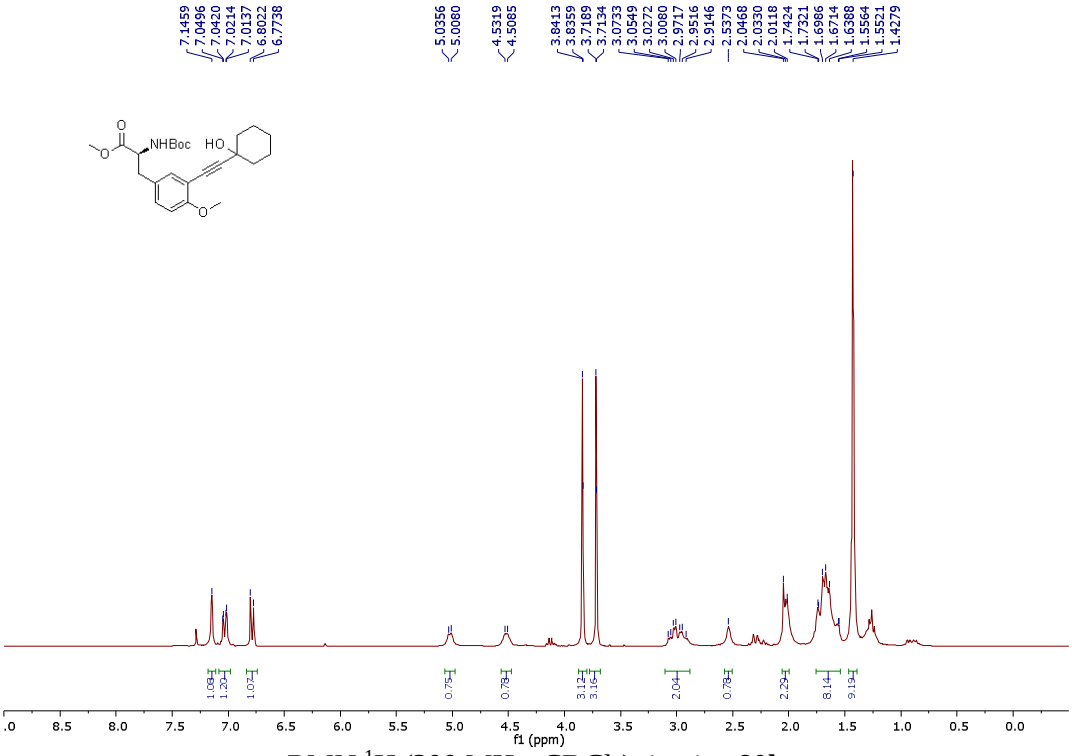

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80j**.



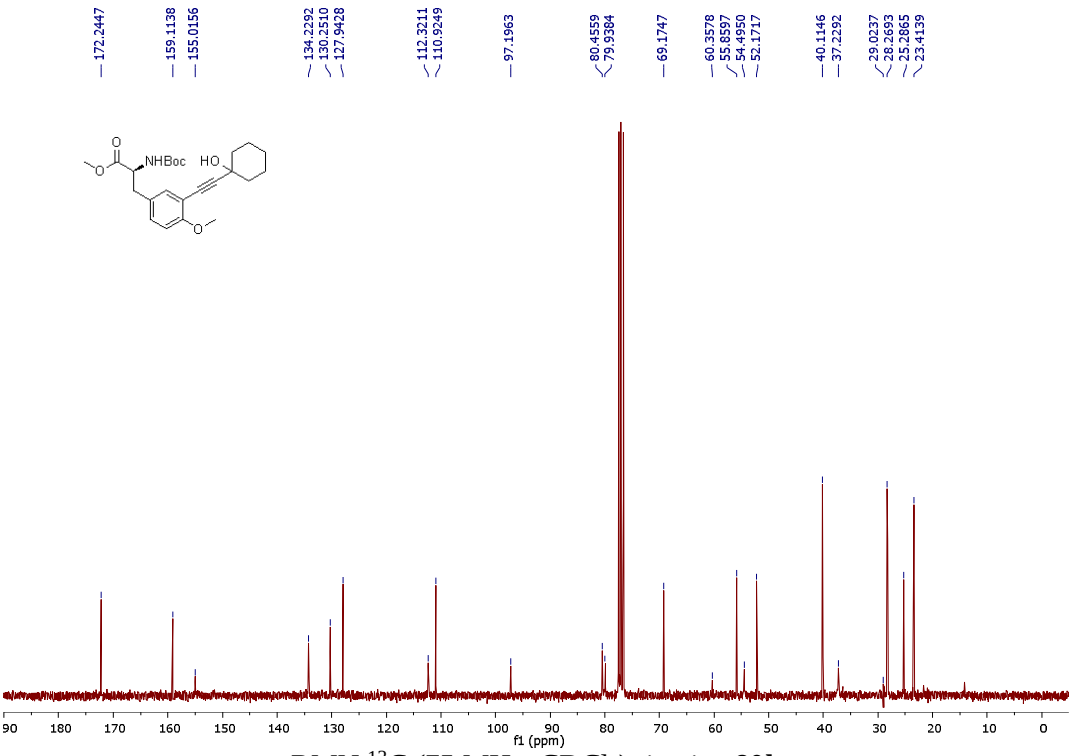

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80k.**



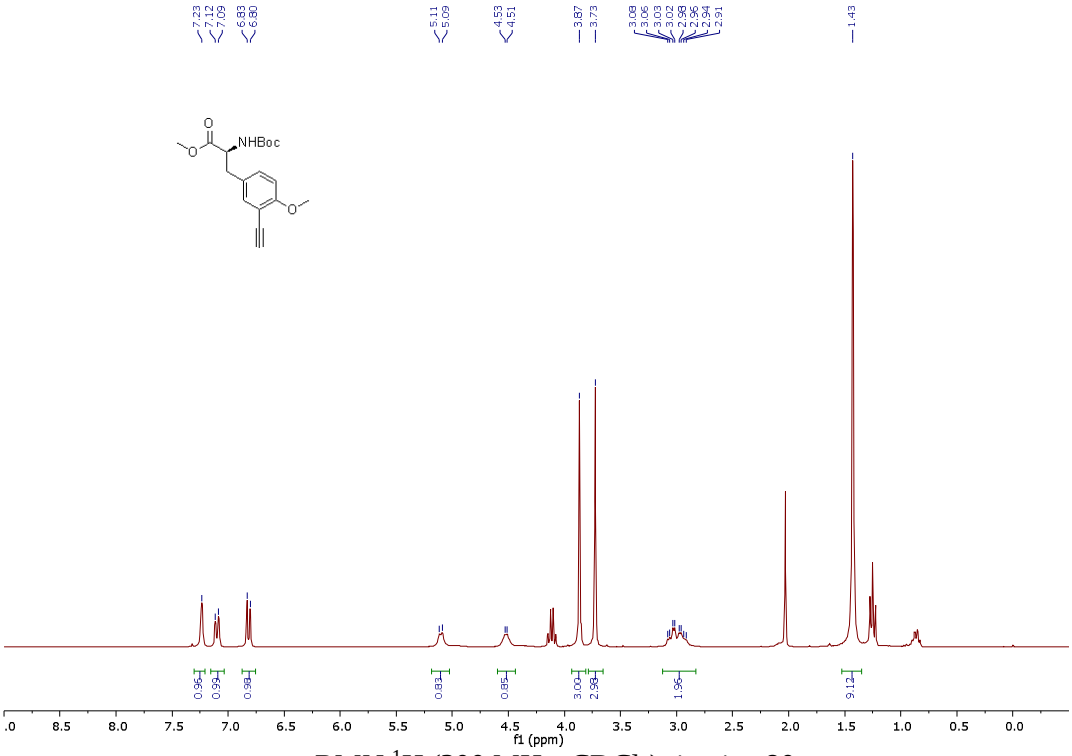

RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80k**.



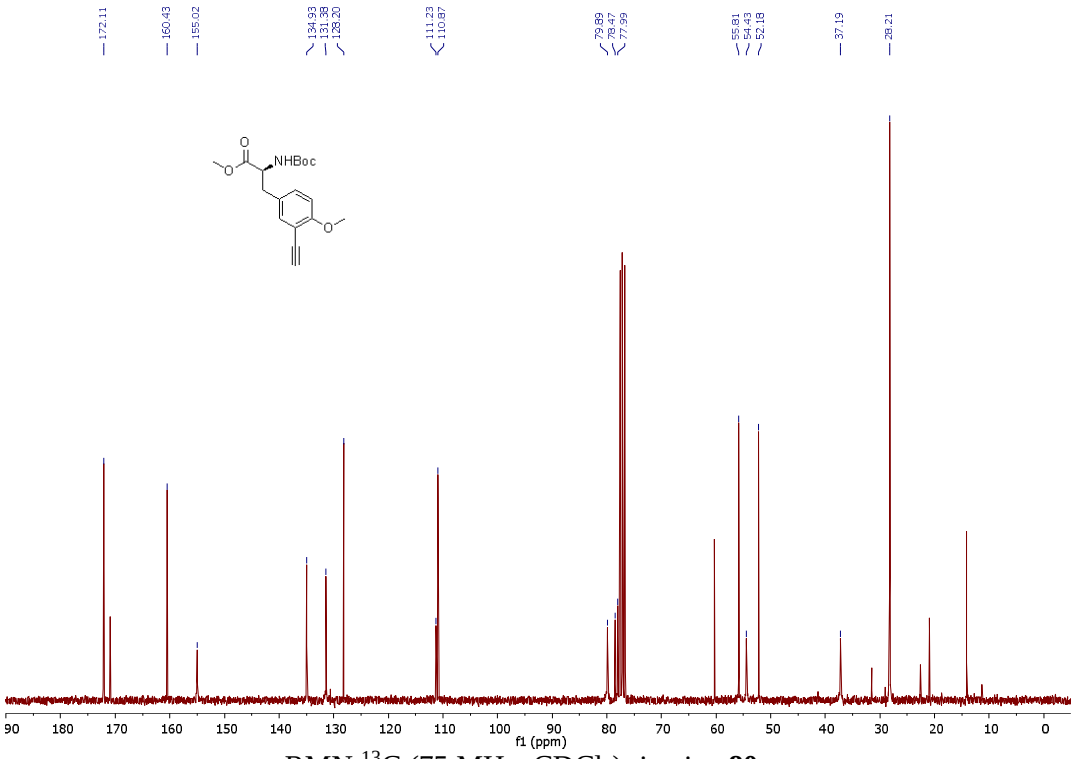

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80l**.



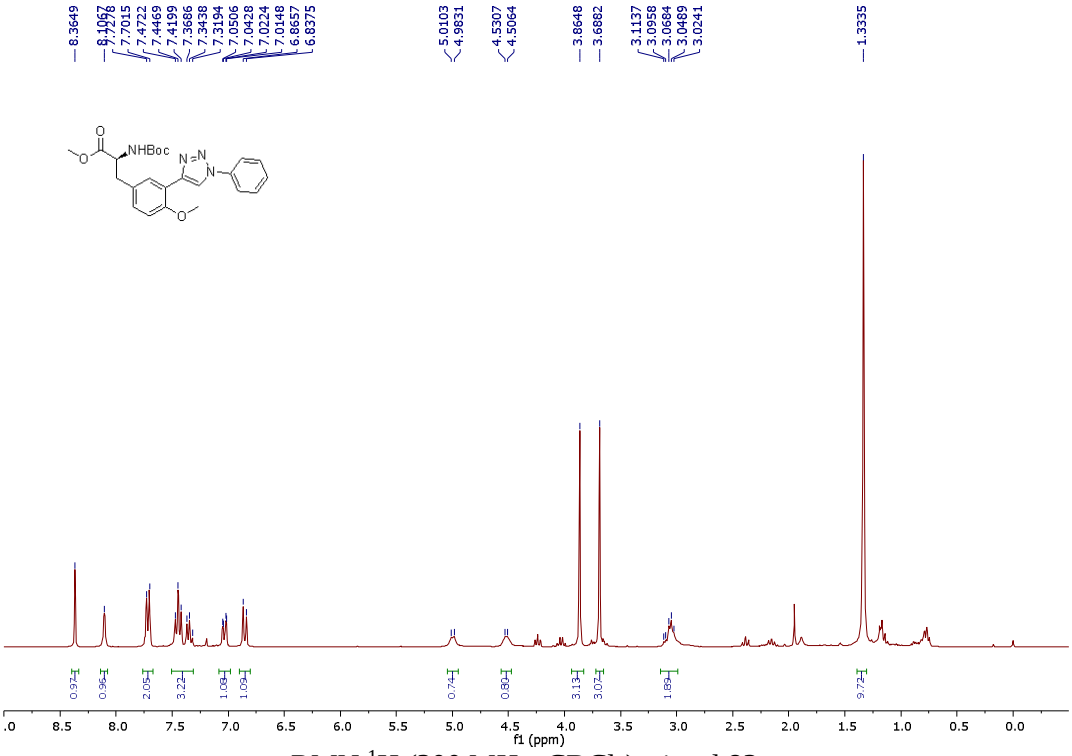

RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80l**.



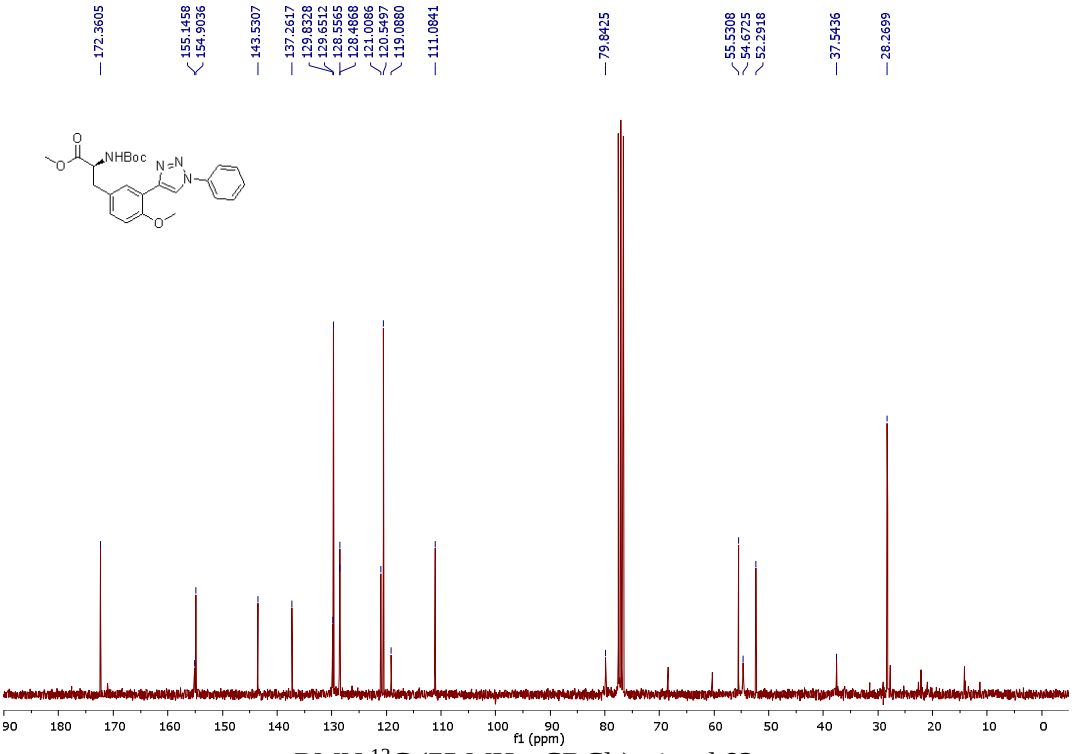

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80m**.



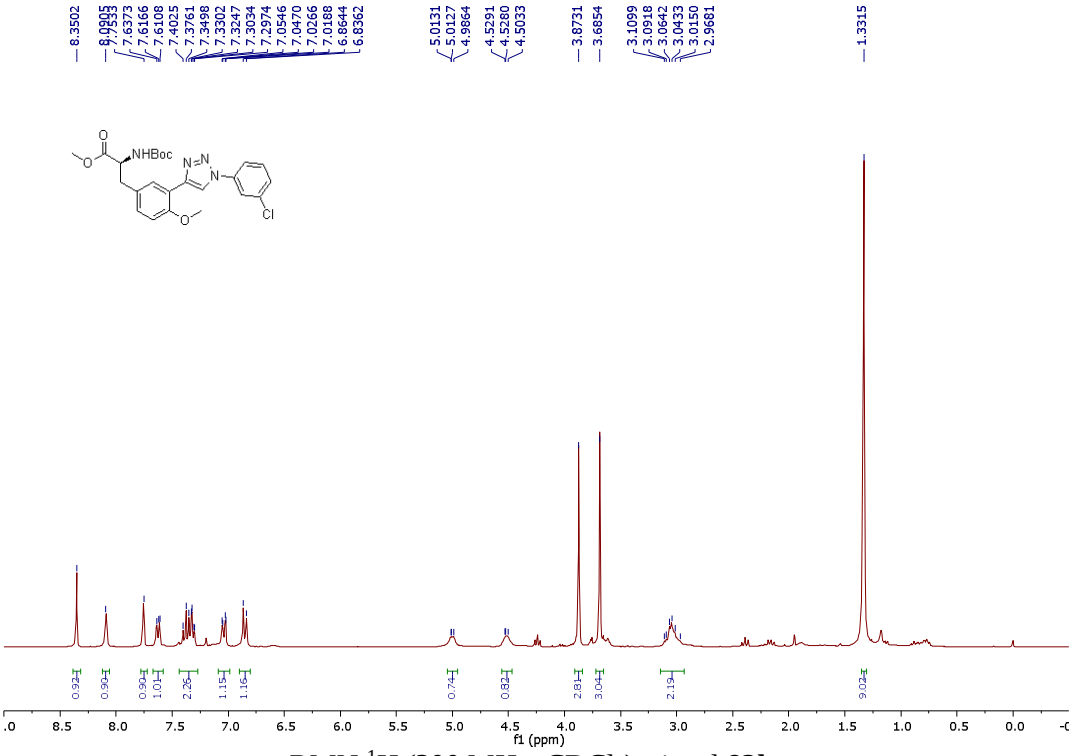

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **80m**.



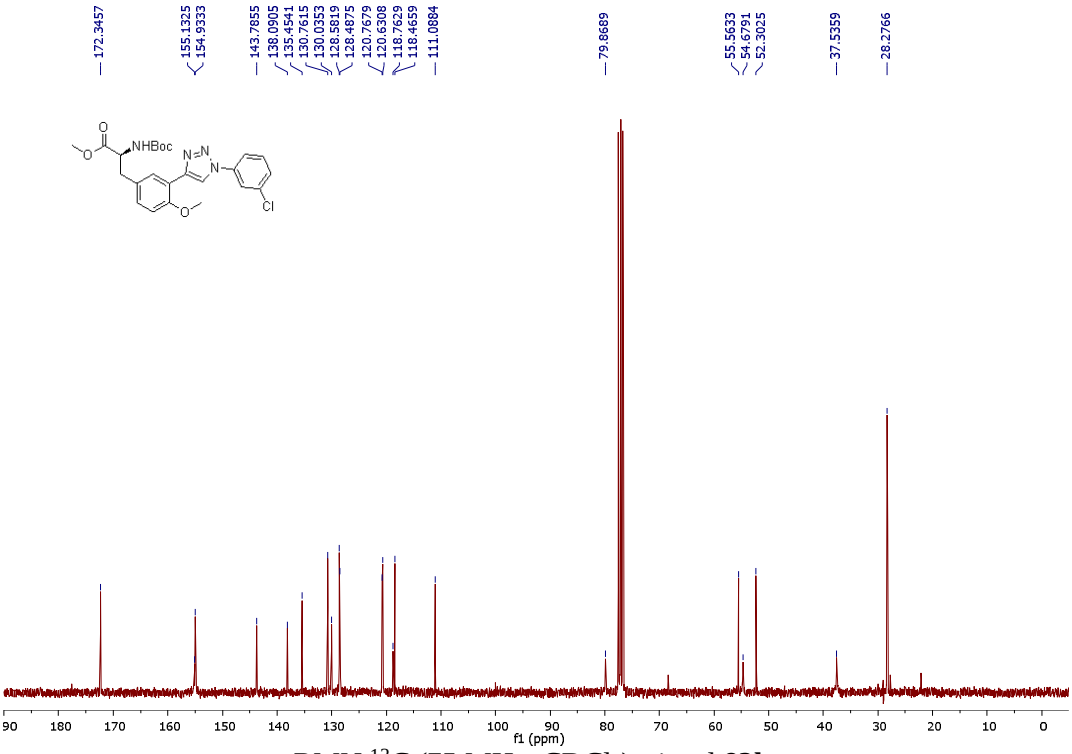

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) triazol **82a**.



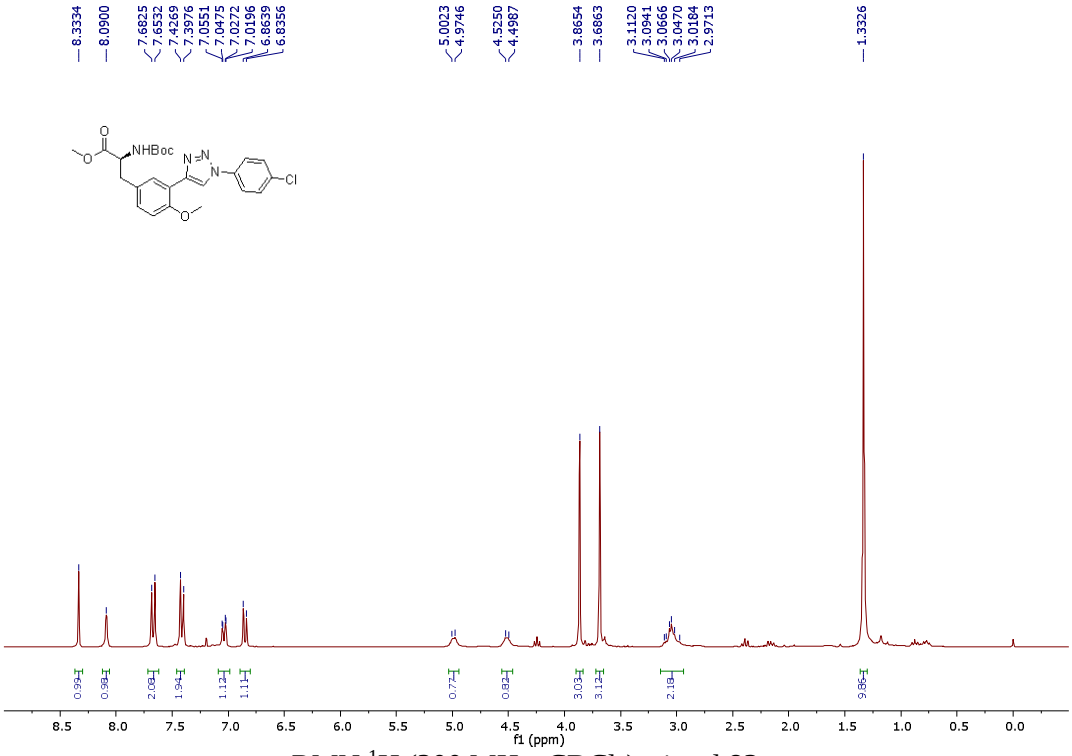

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) triazol **82a**.



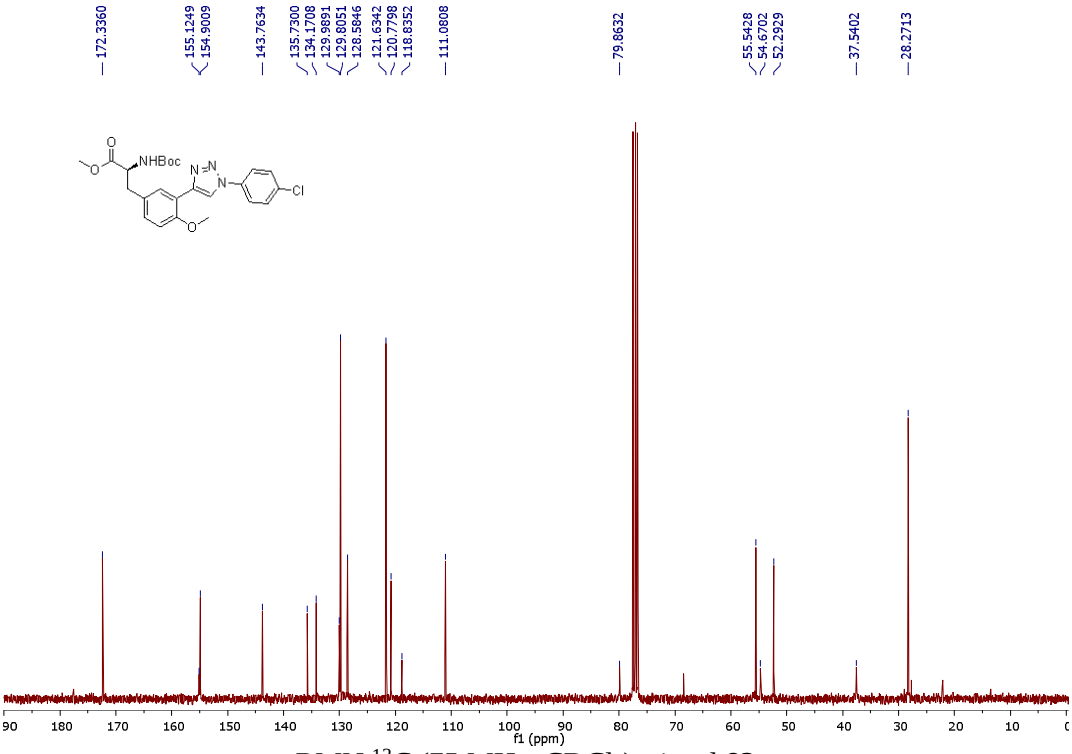

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) triazol **82b**.



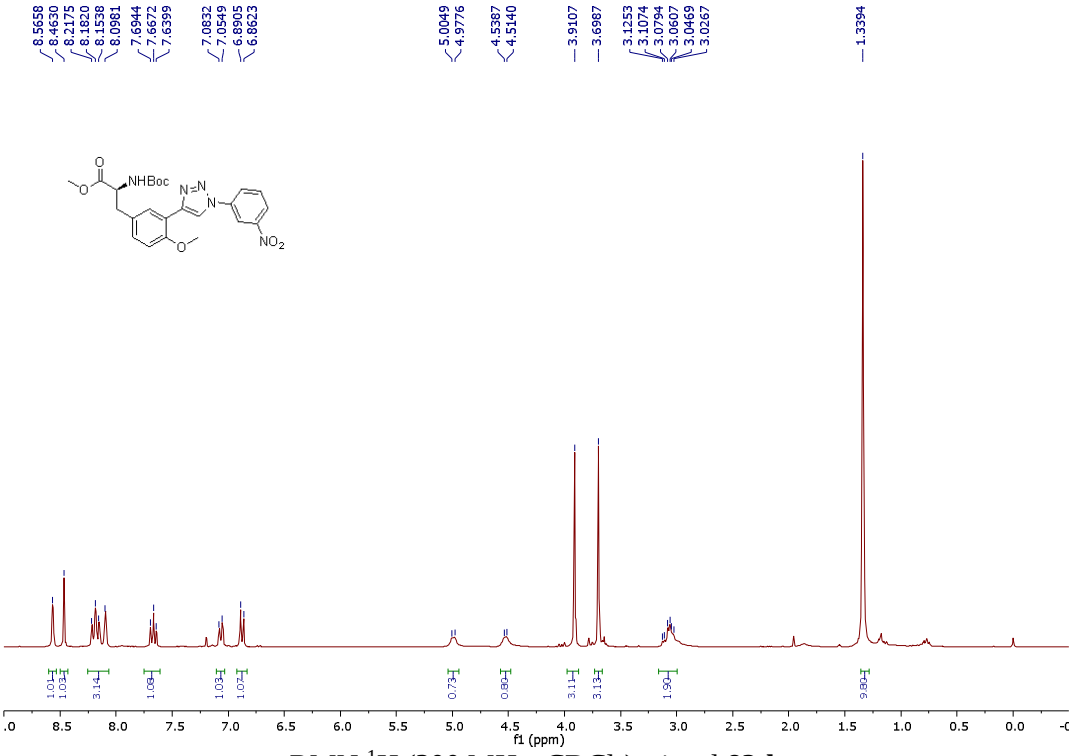

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) triazol **82b.**



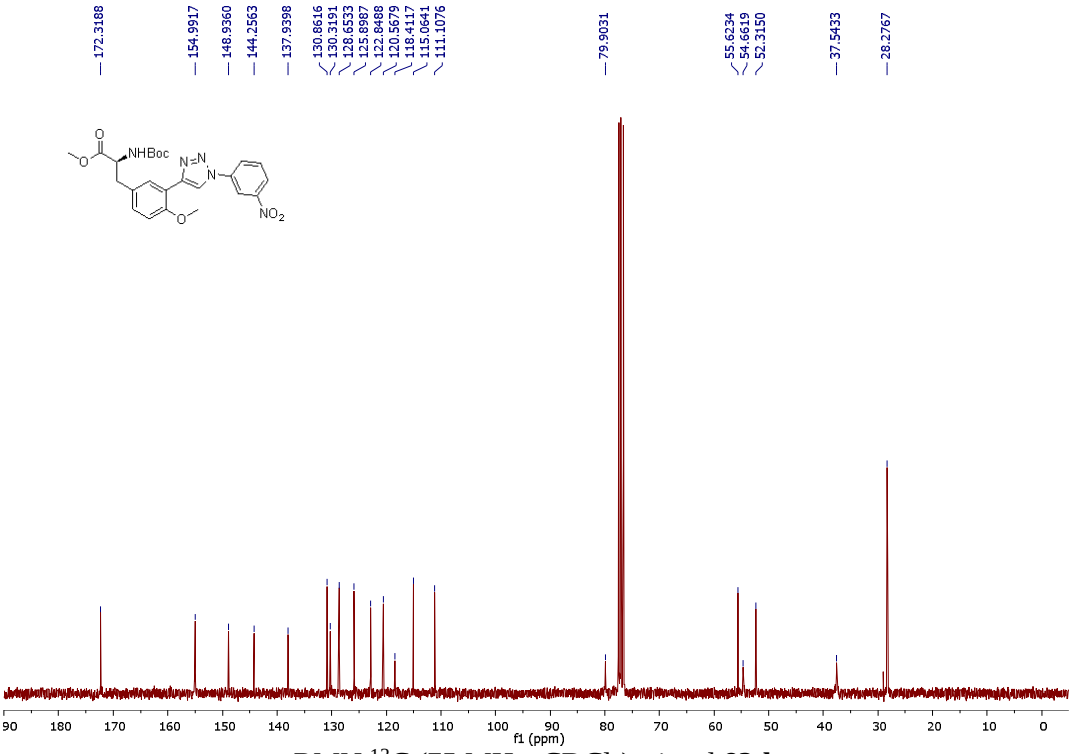

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) triazol **82c**.



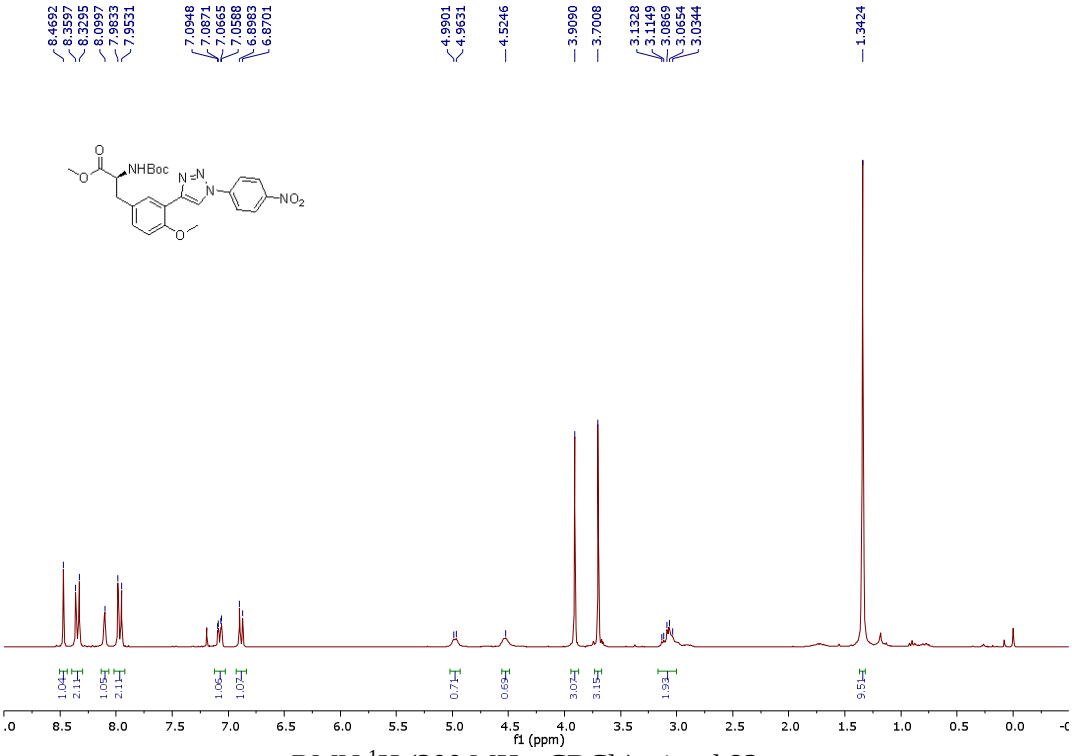

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) triazol **82c**.



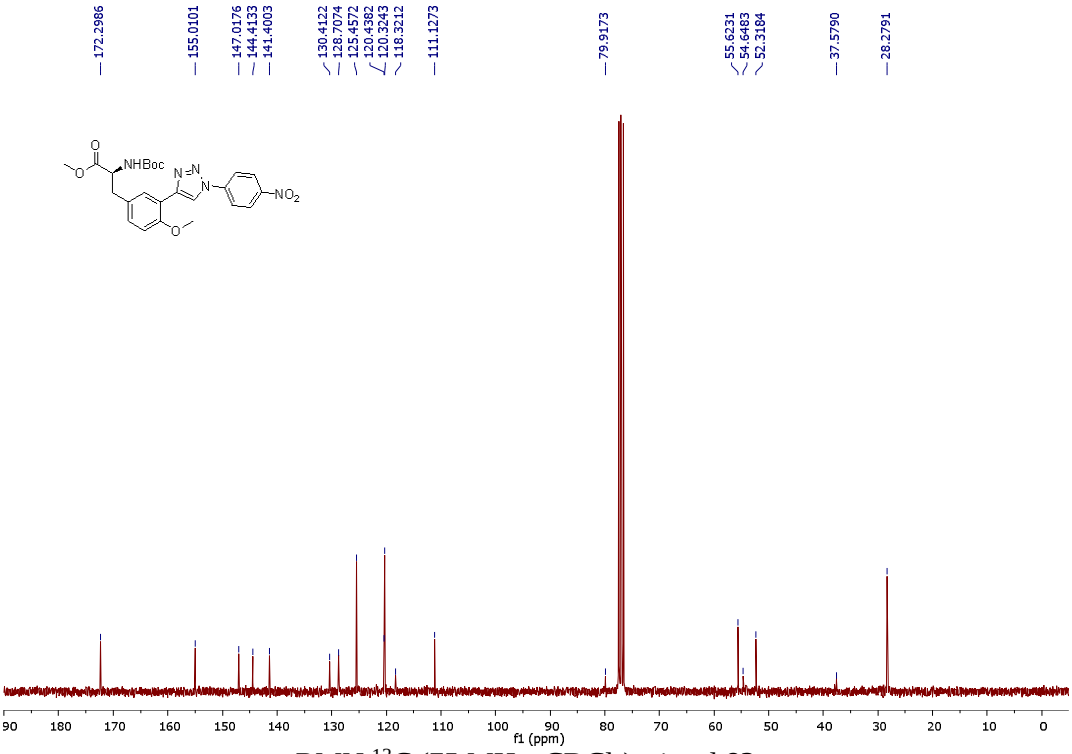

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) triazol **82d**.



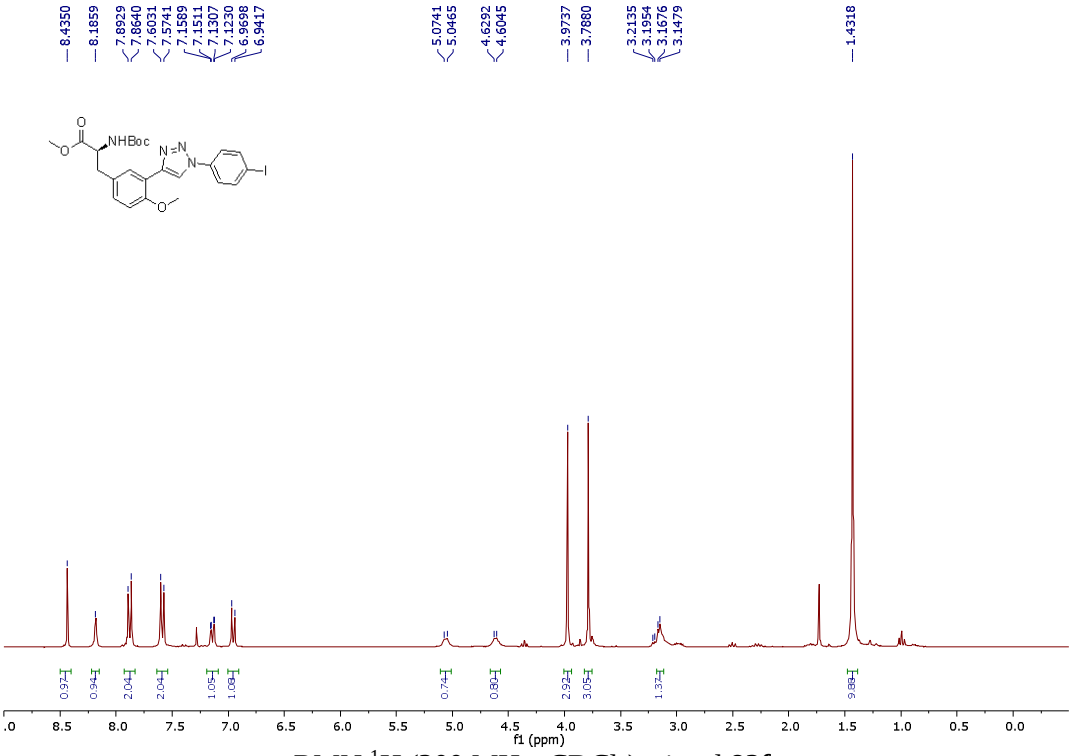

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) triazol **82d**.



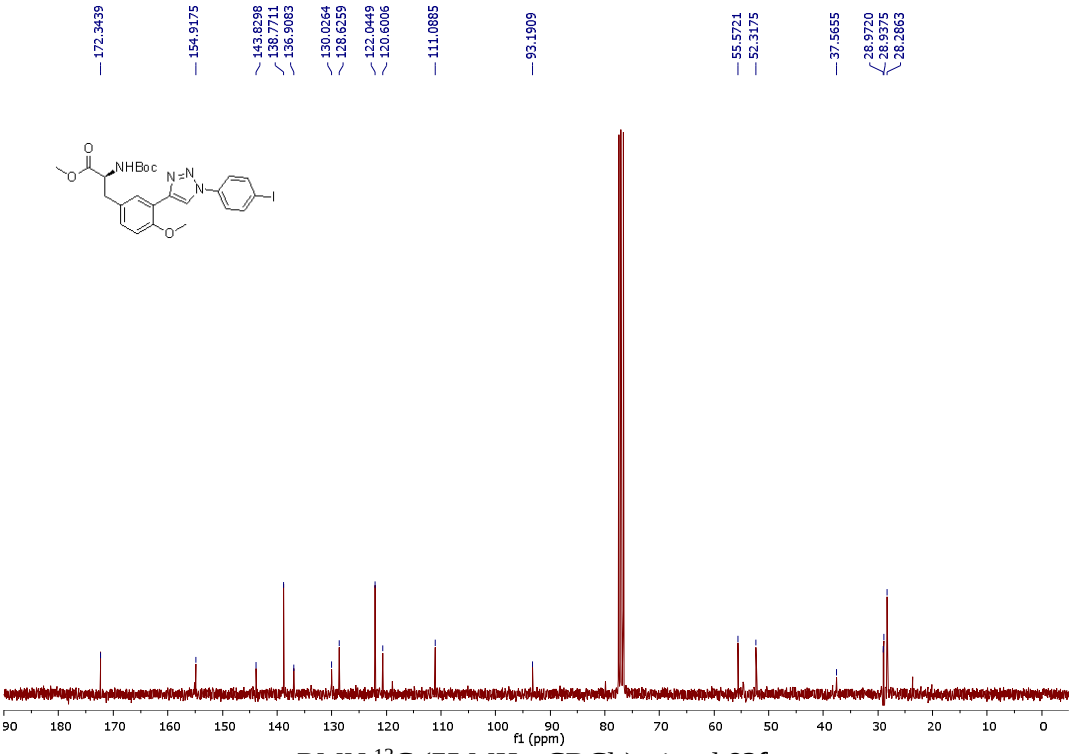

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) triazol **82e**.



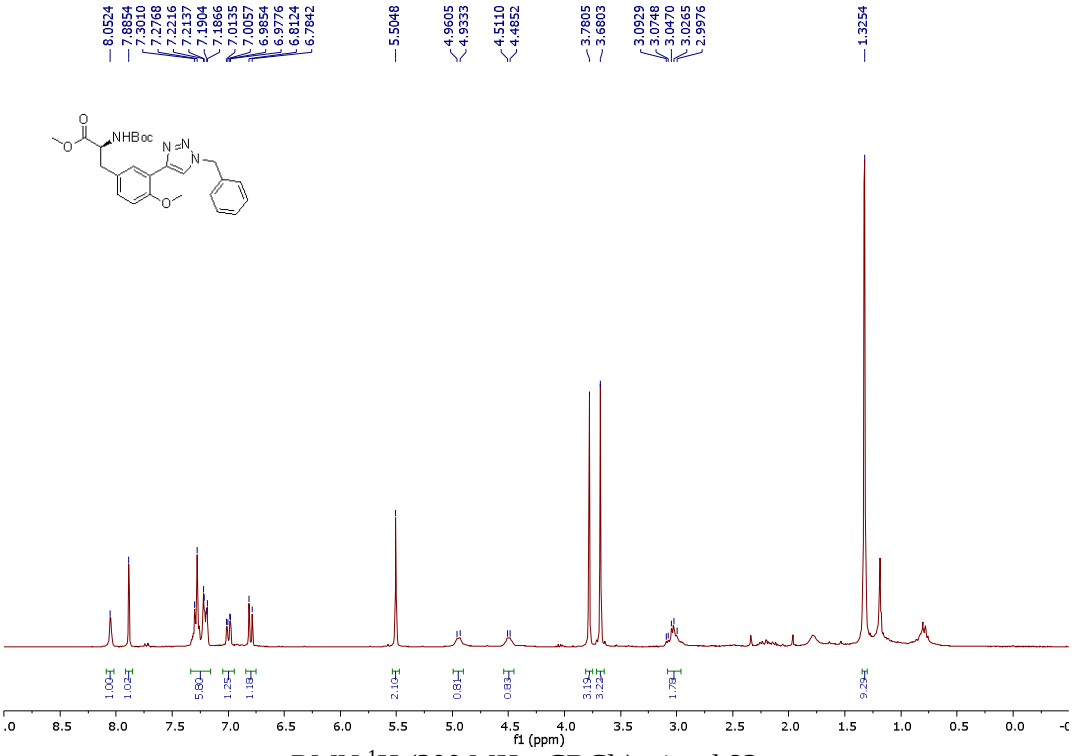

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) triazol **82e**.



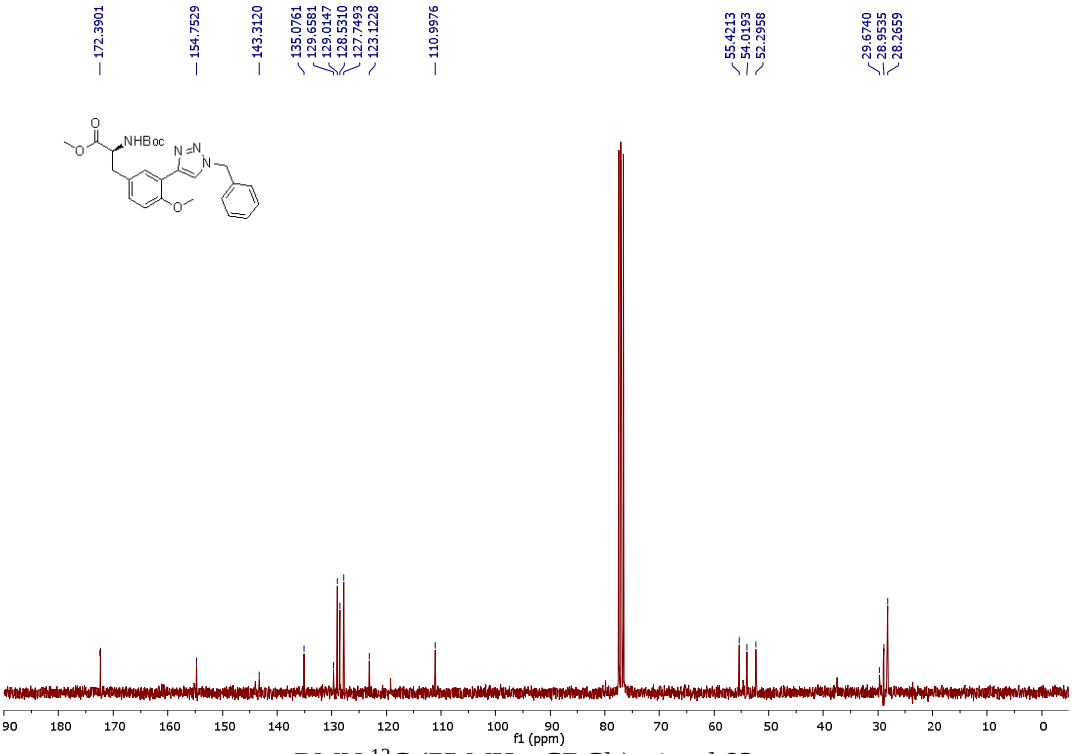

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) triazol **82f**.



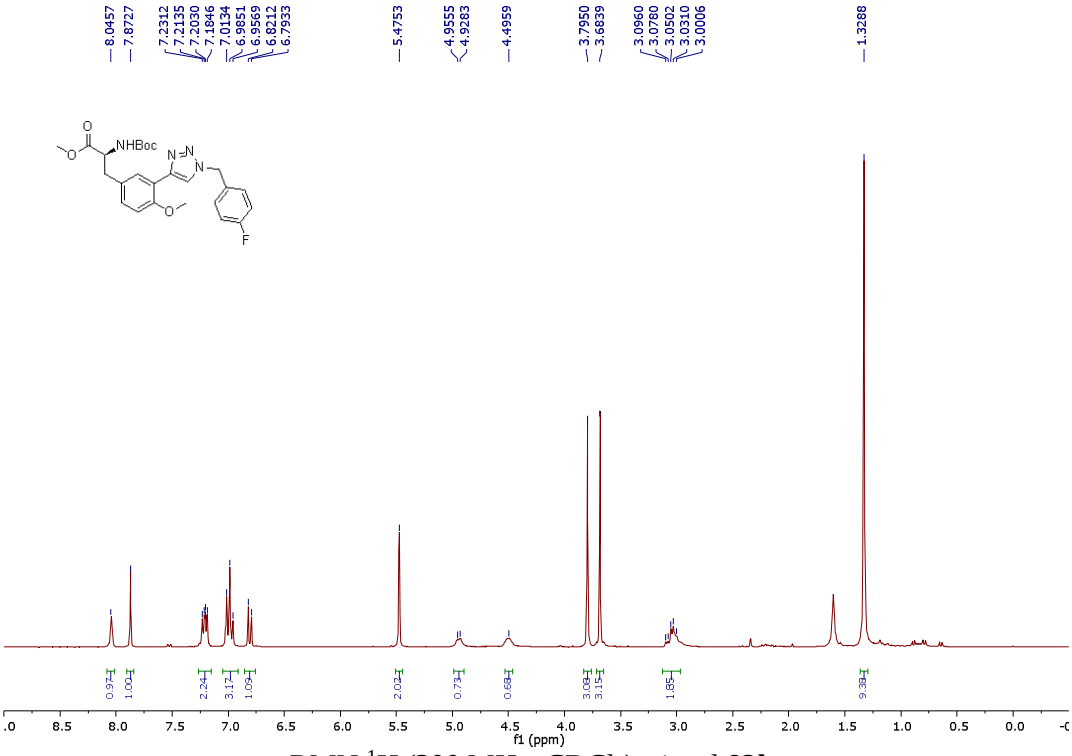

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) triazol **82f**.



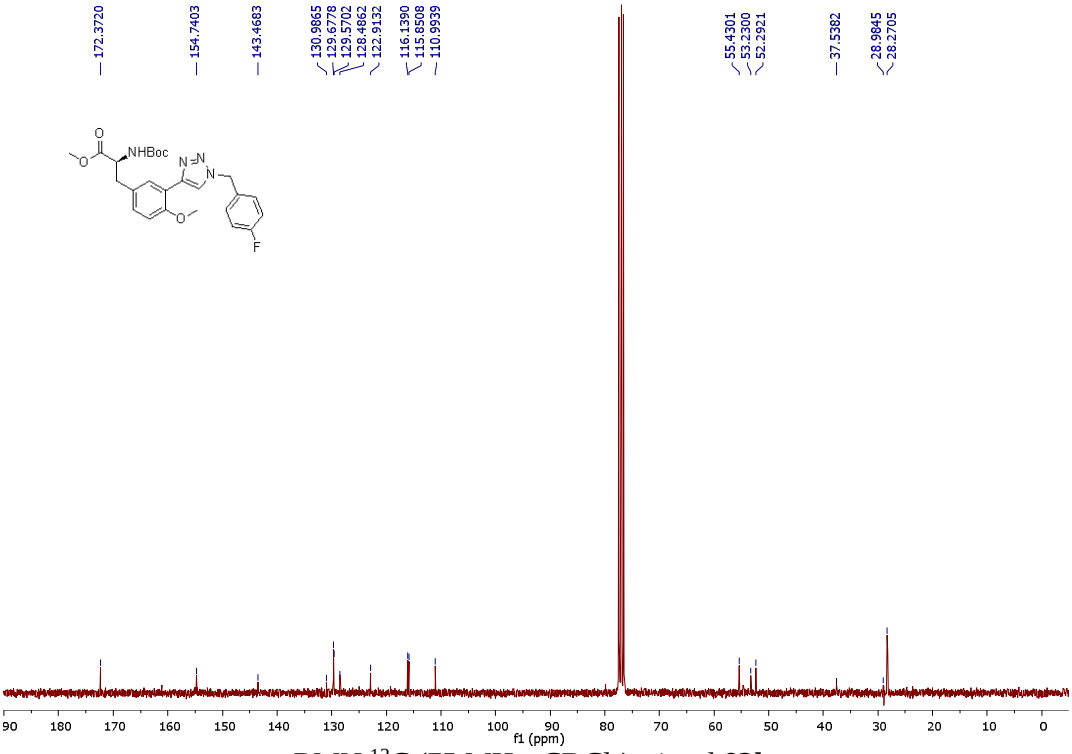

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) triazol **82g**.



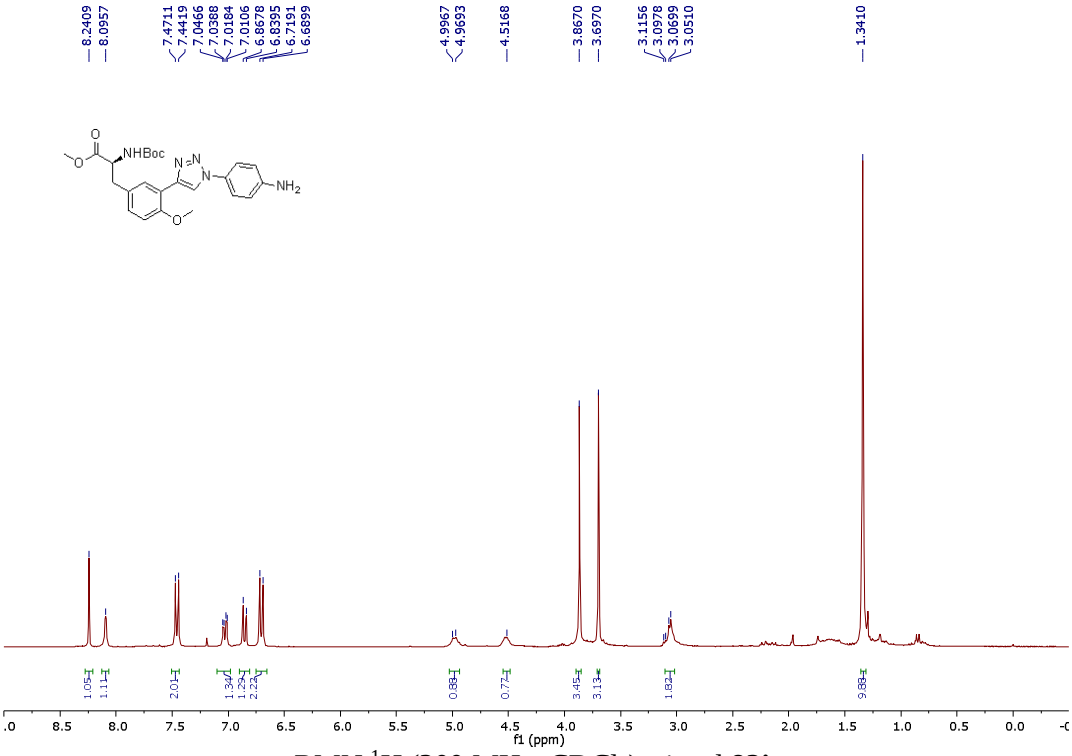

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) triazol **82g**.



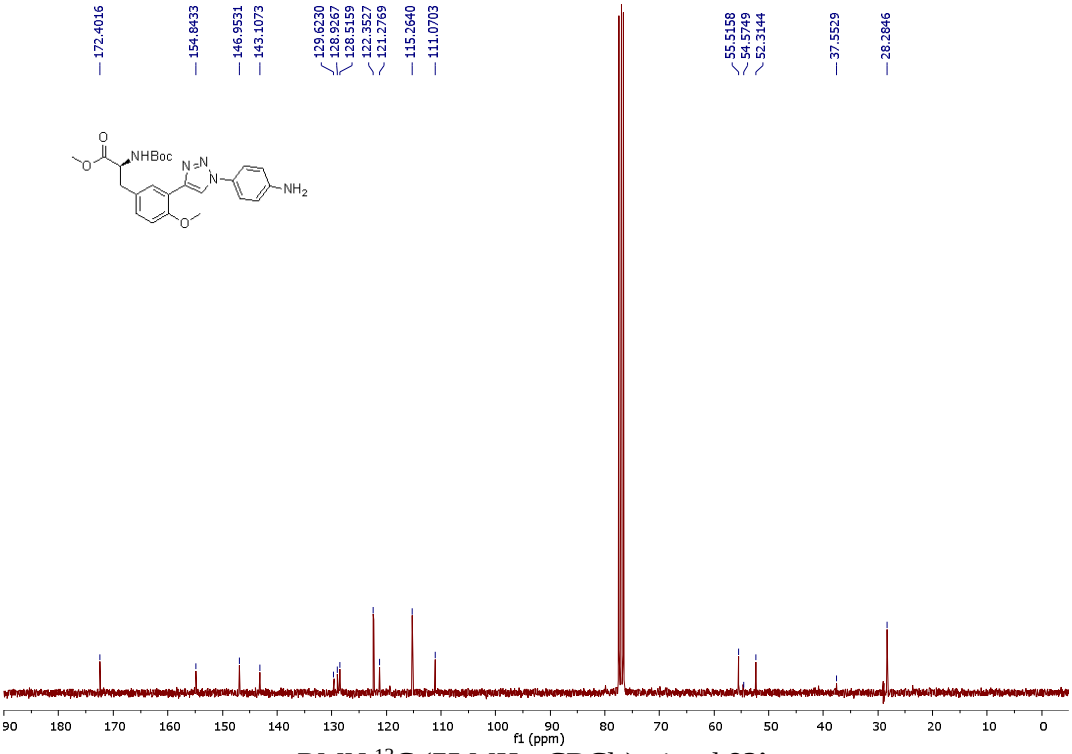

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) triazol **82h**.



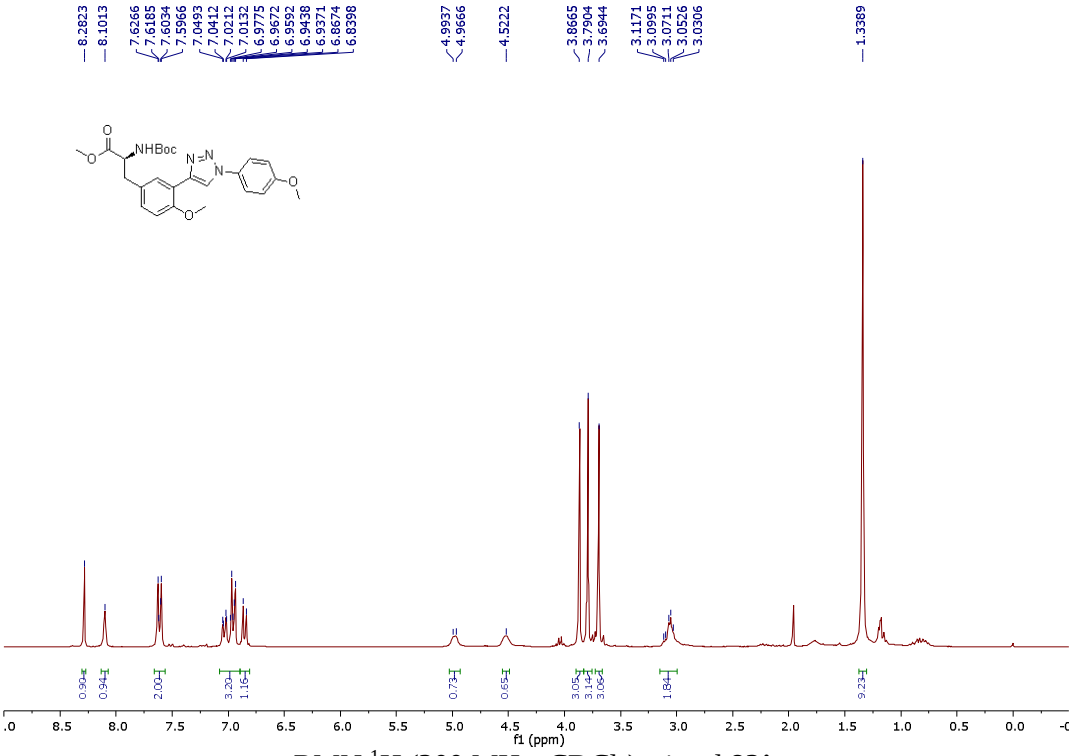

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) triazol **82h**.



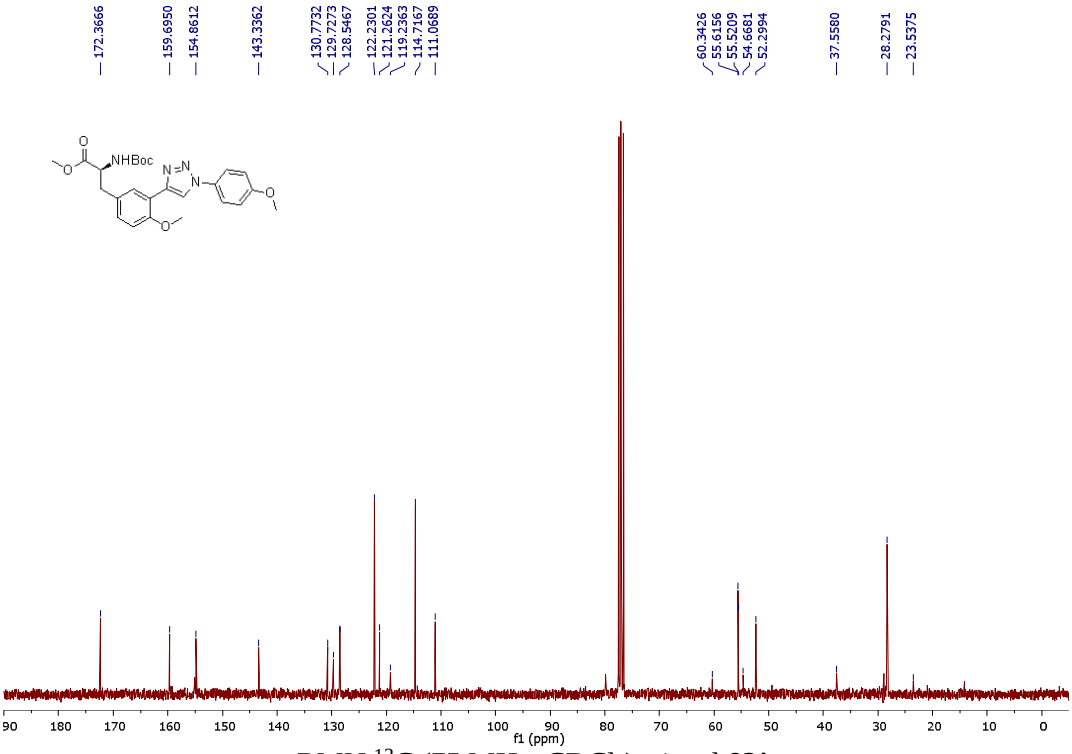

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) triazol **82i**.



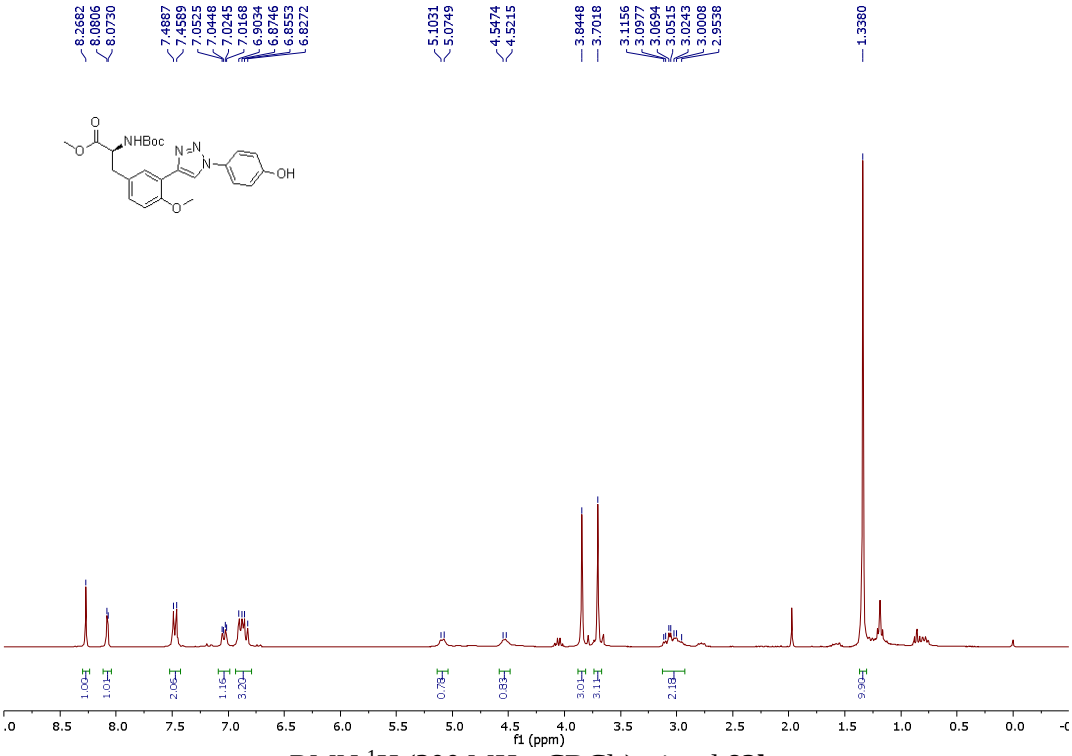

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) triazol **82i**.



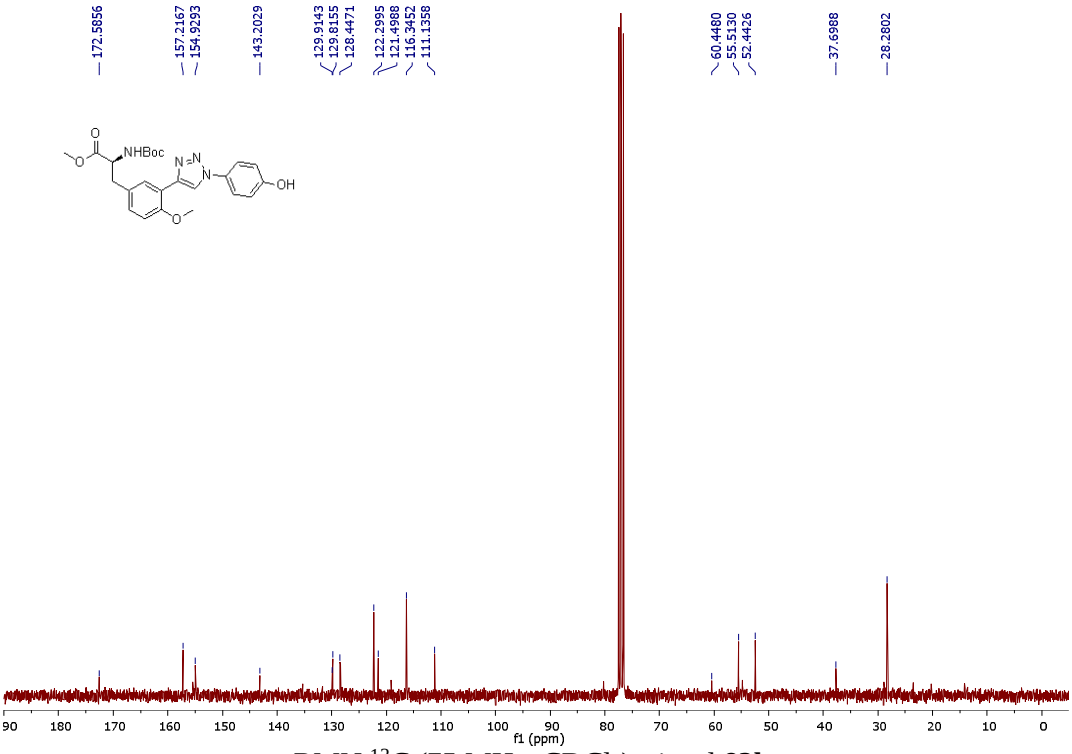

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) triazol **82j**.



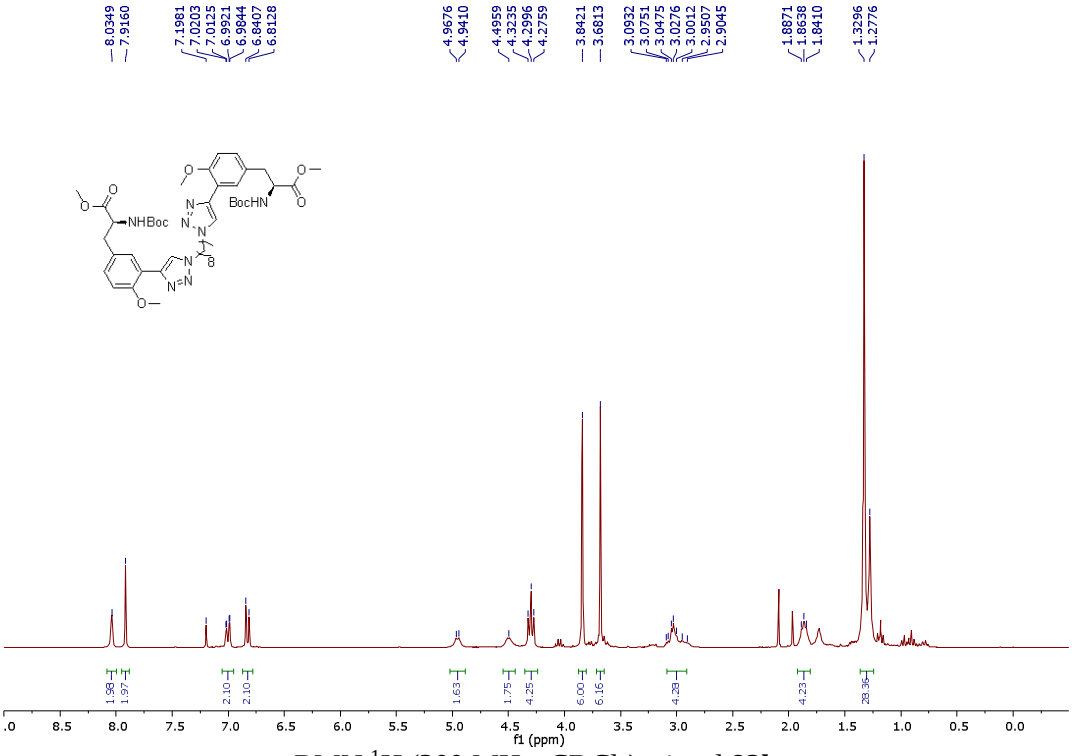

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) triazol **82j**.



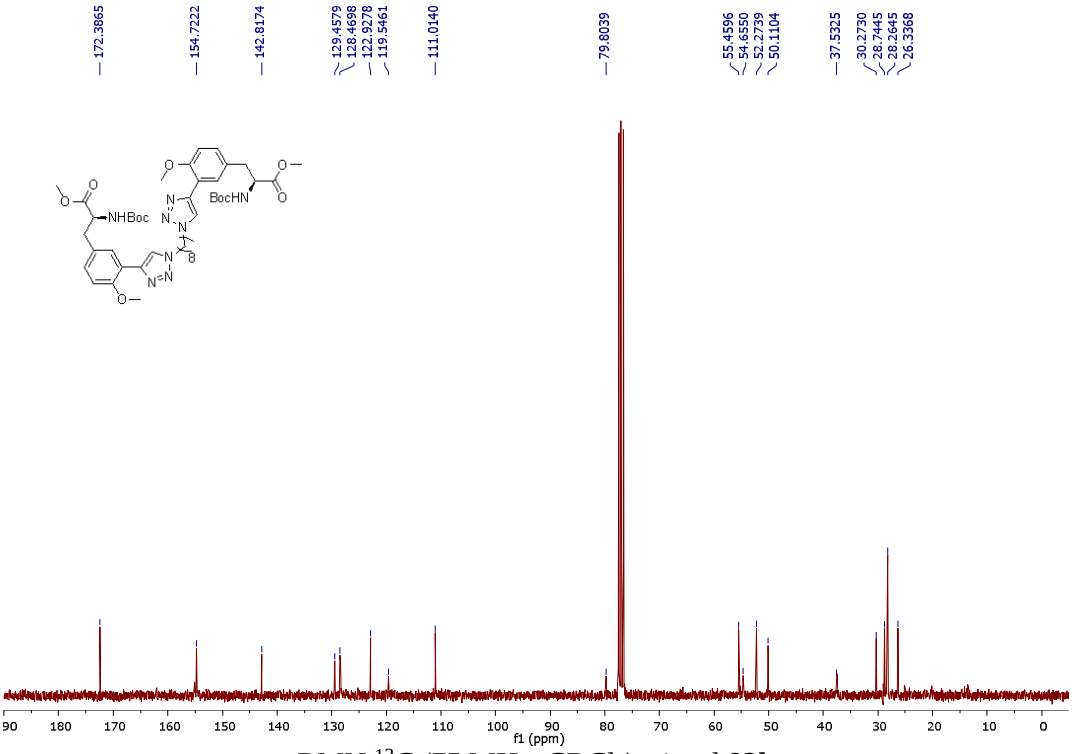

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) triazol **82k**.



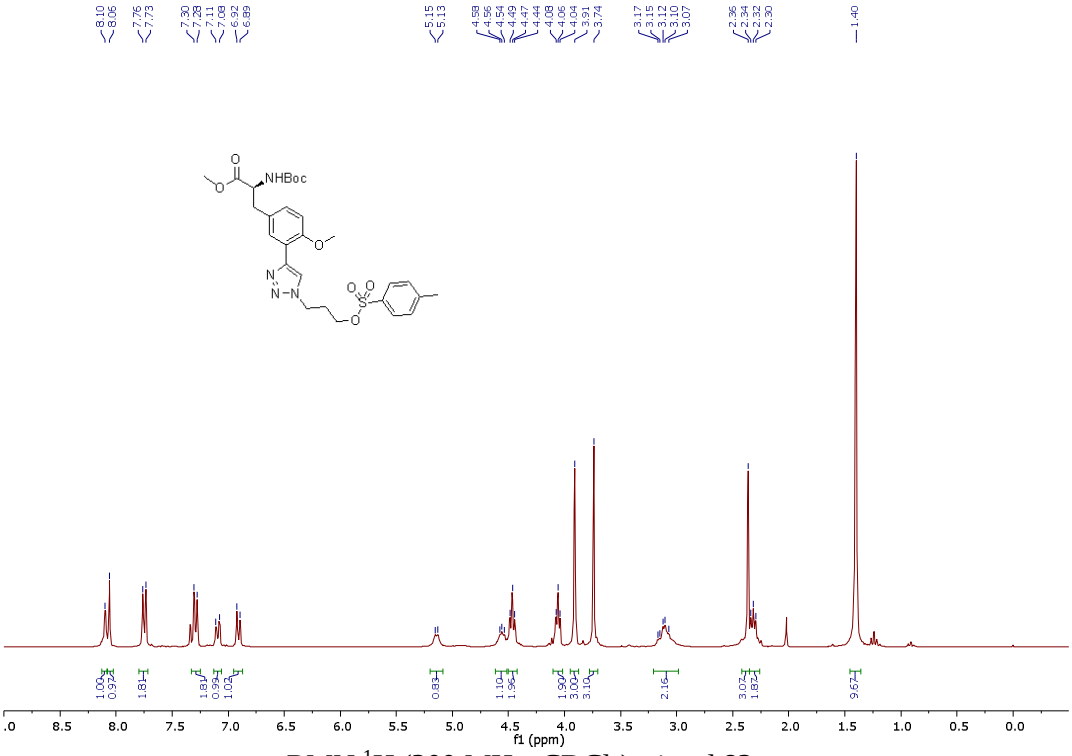

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) triazol **82k**.



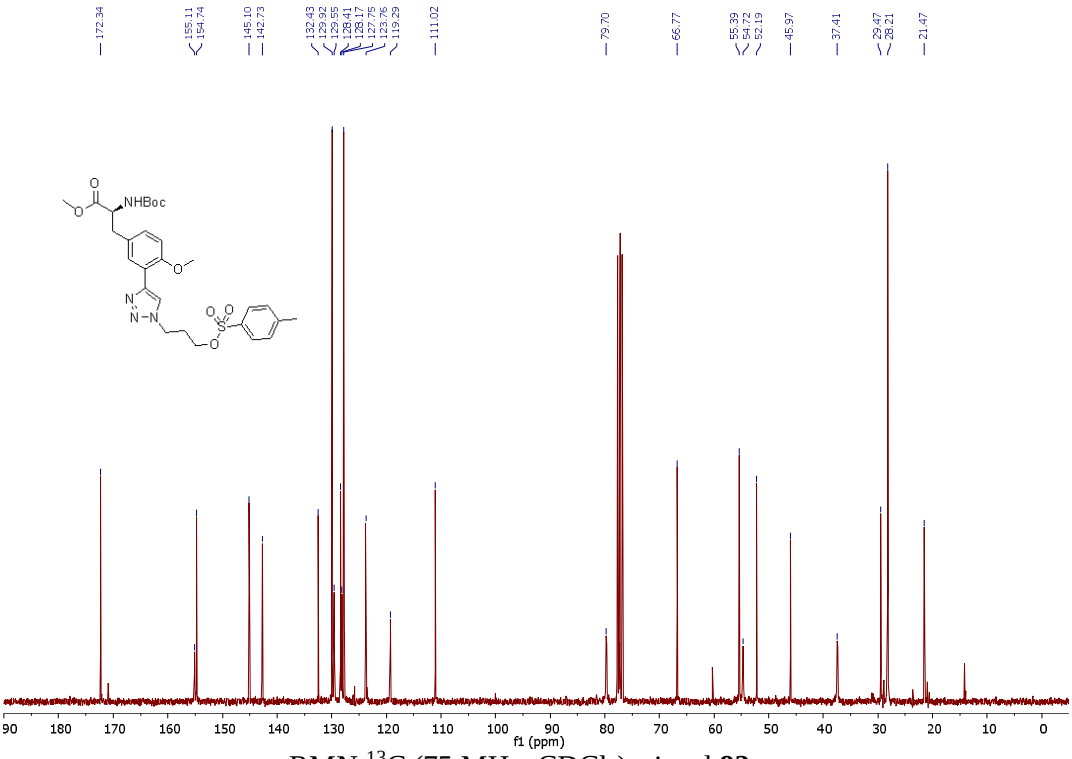

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $CDCl_3$) triazol **82l**.



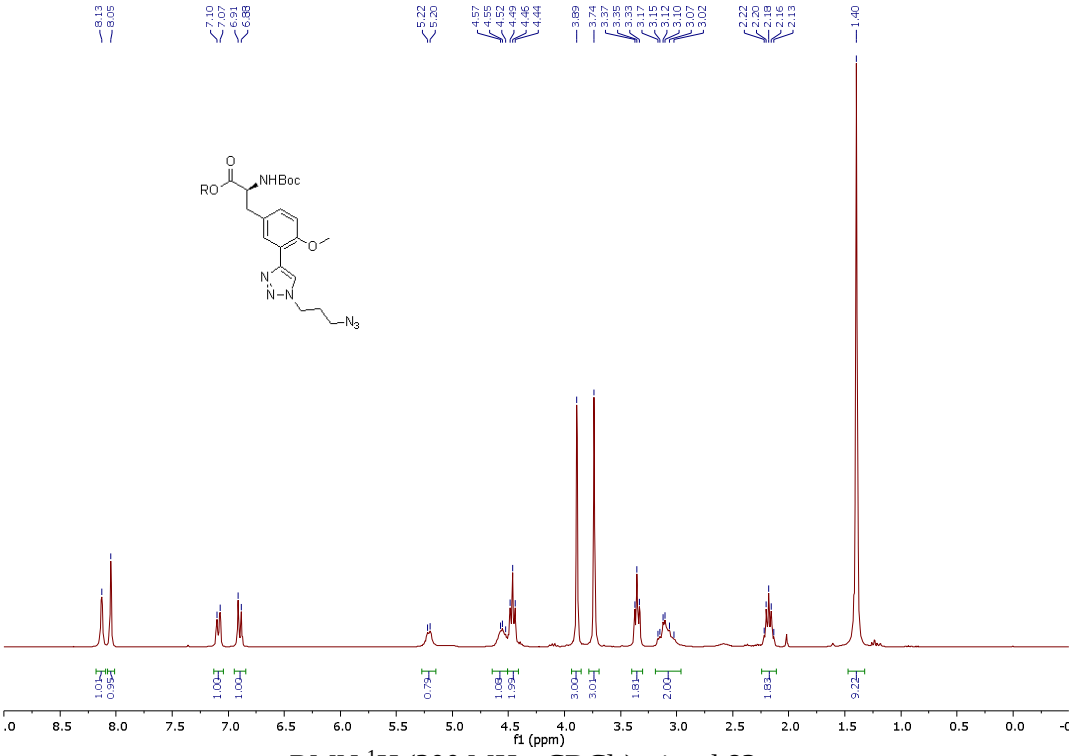

RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) triazol **82l**.



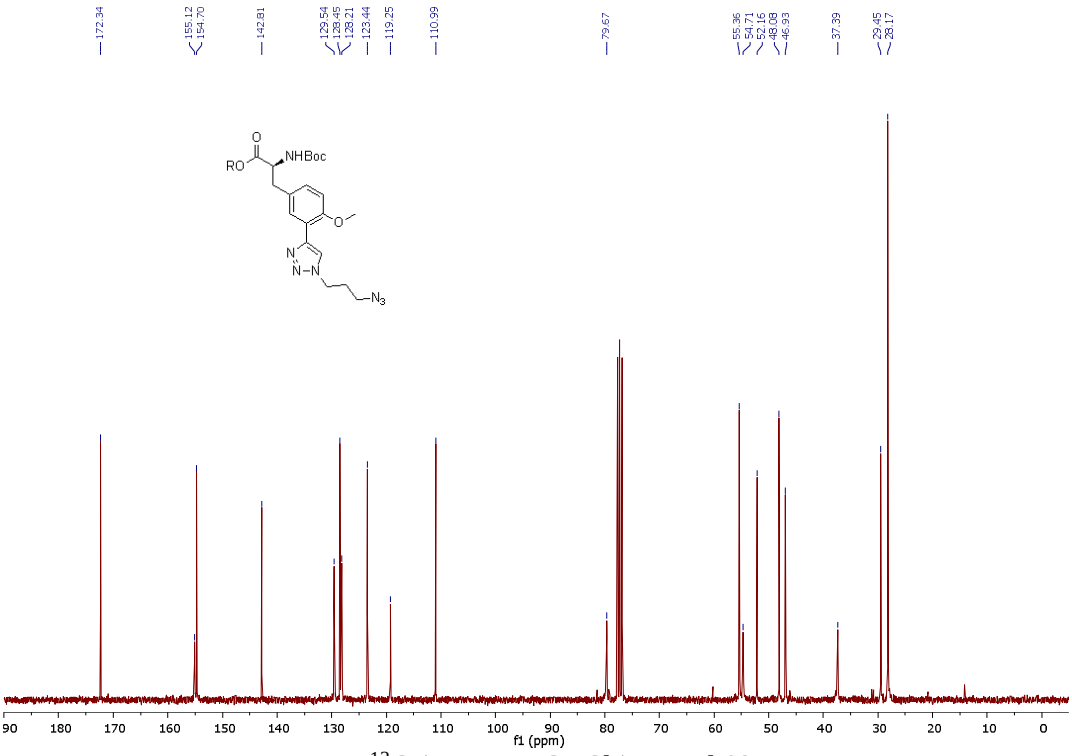

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) triazol **82m**.



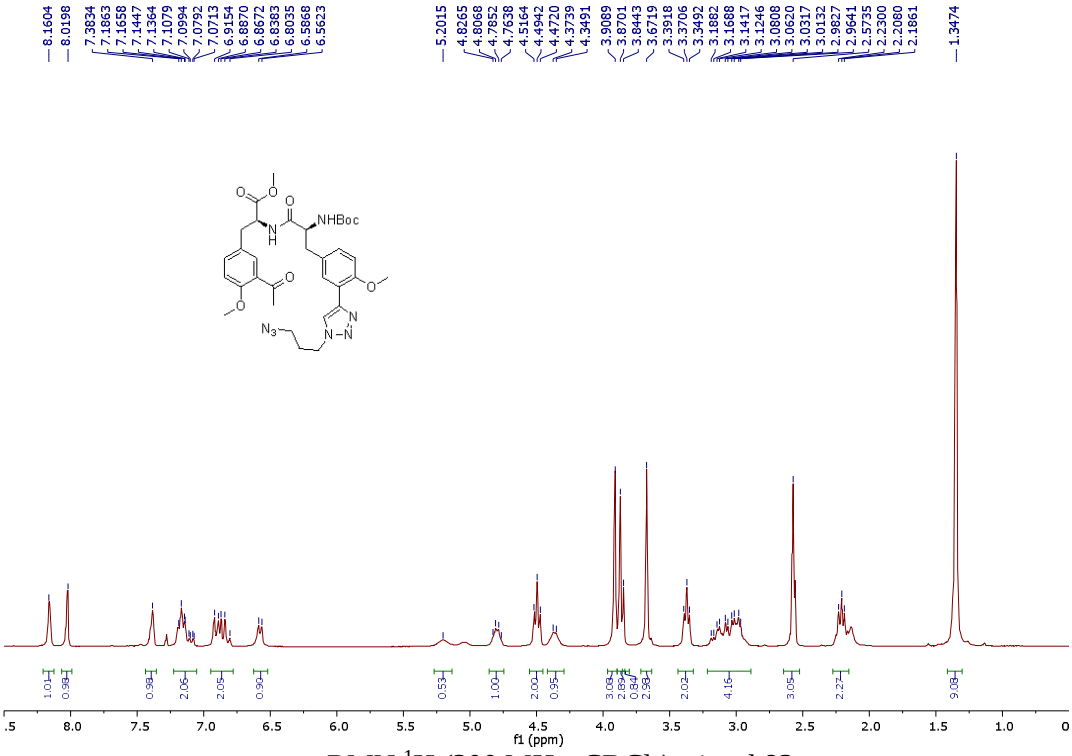

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) triazol **82m**.



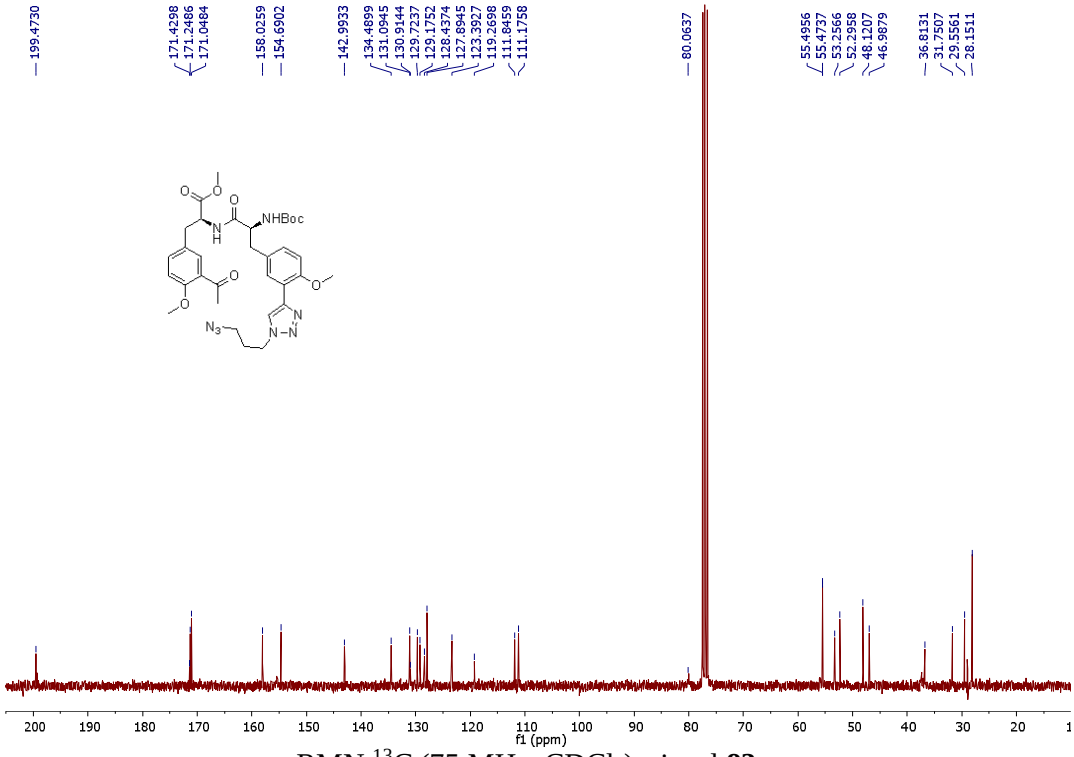

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) triazol **82n**.



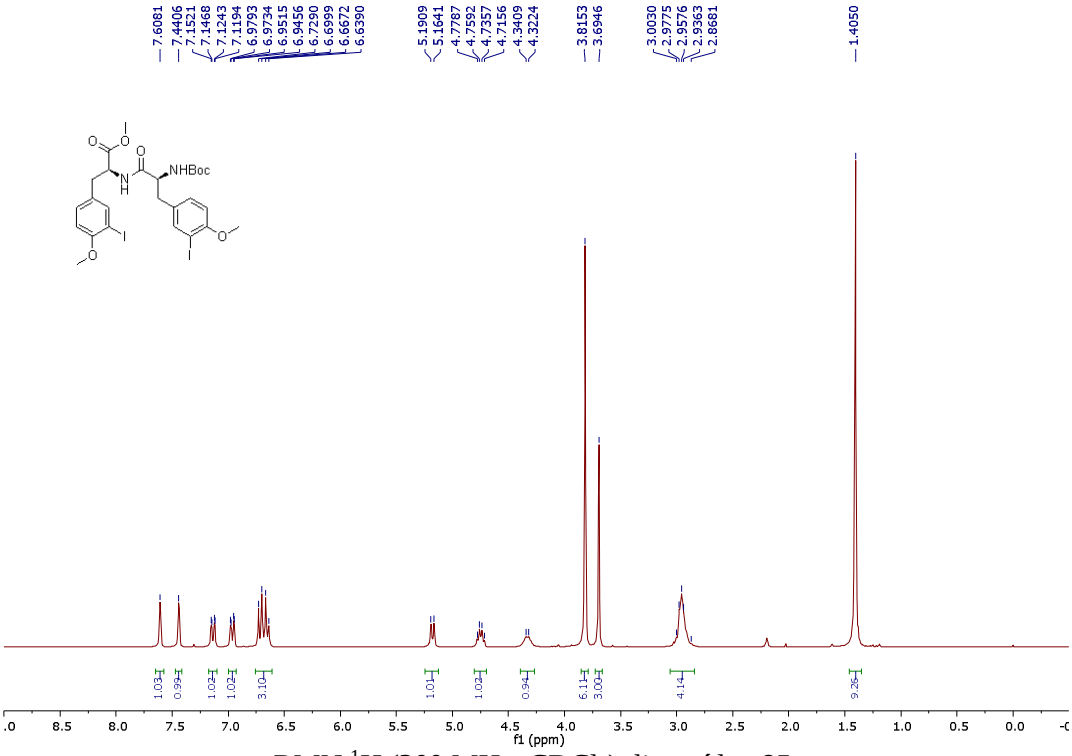

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) triazol **82n**.



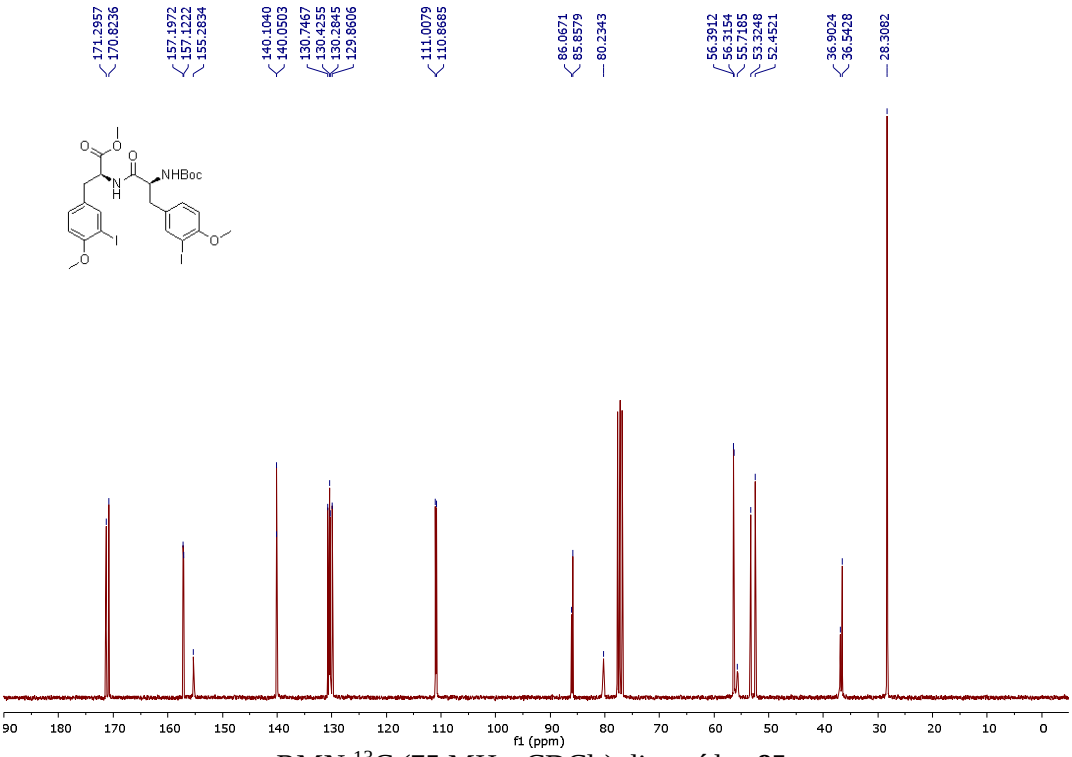

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) triazol **83a**.



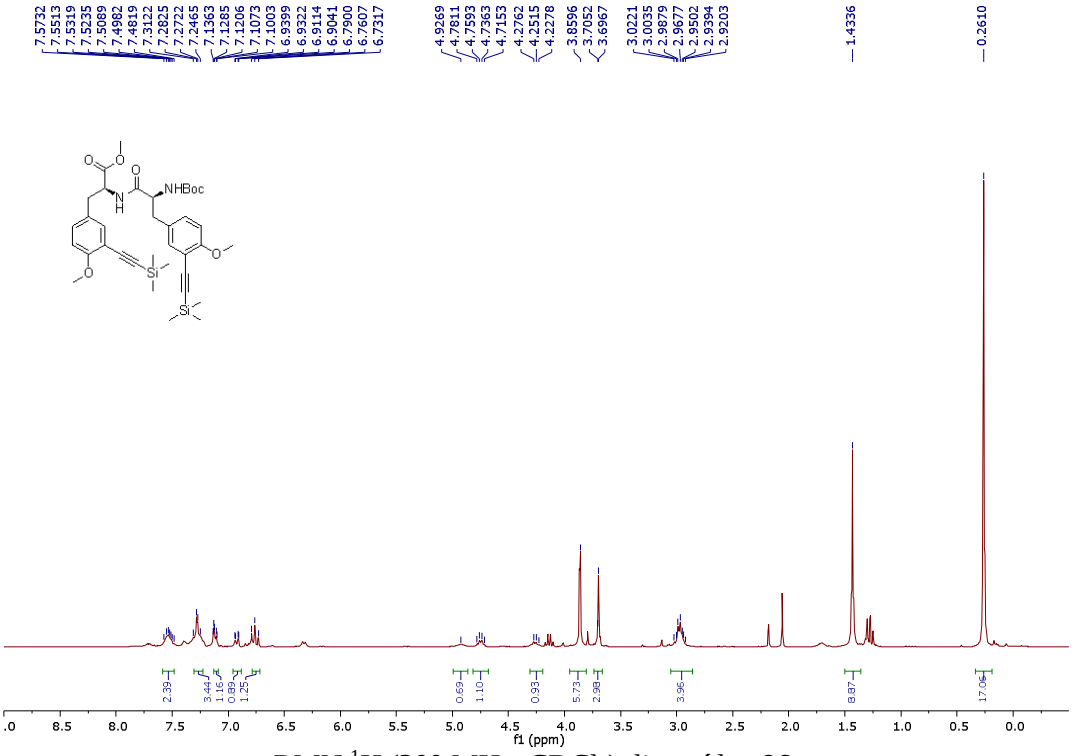

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) triazol **83a**.



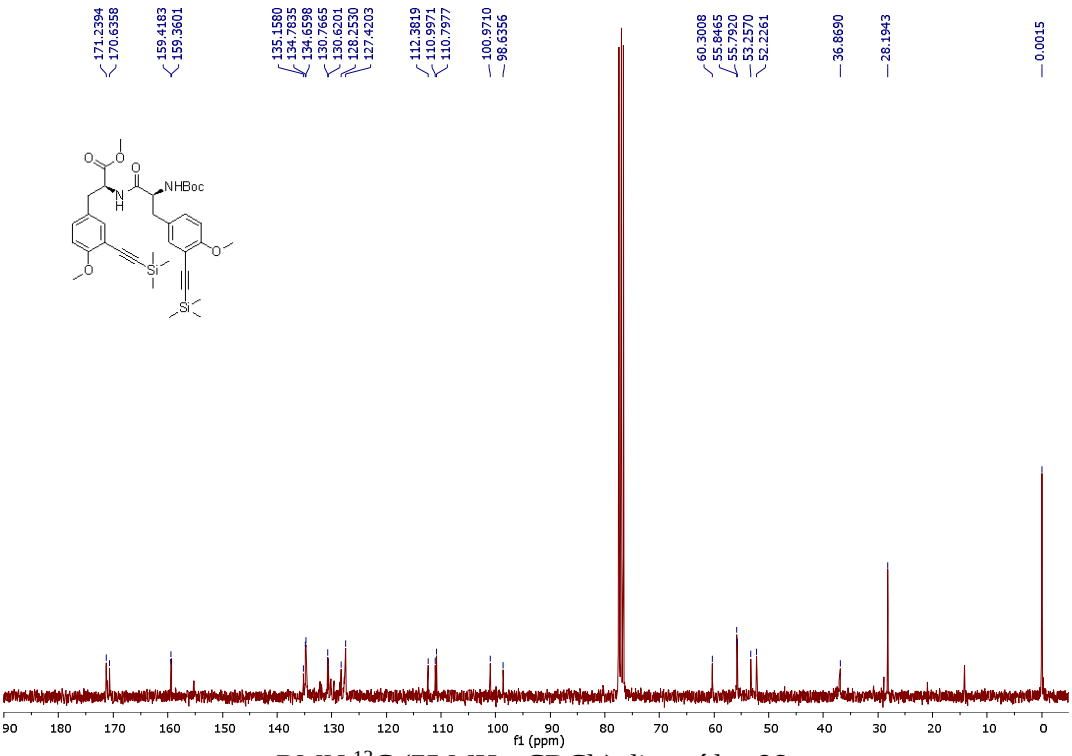

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **85**.



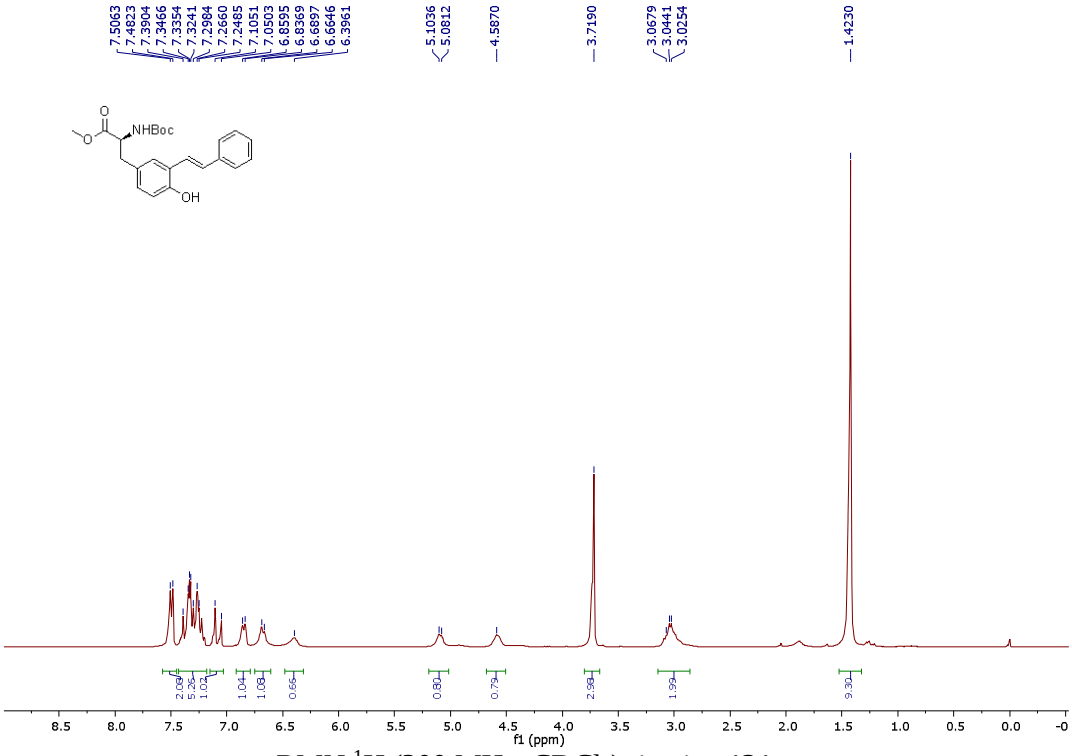

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **85**.



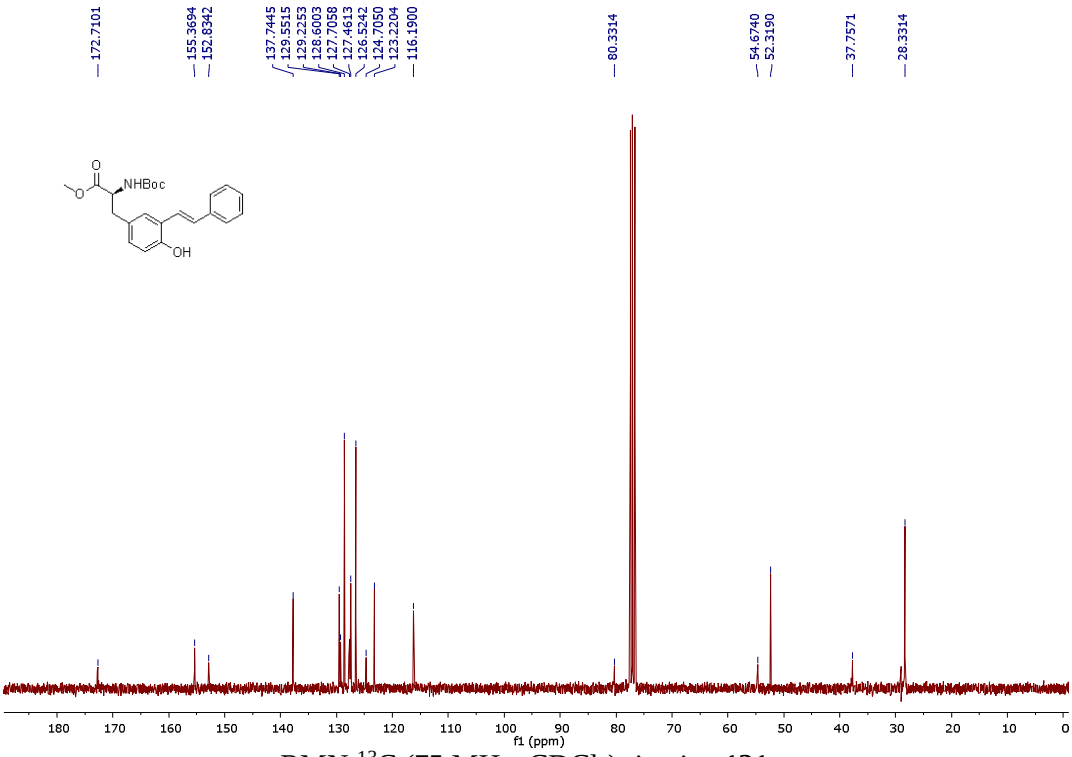

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **86**.



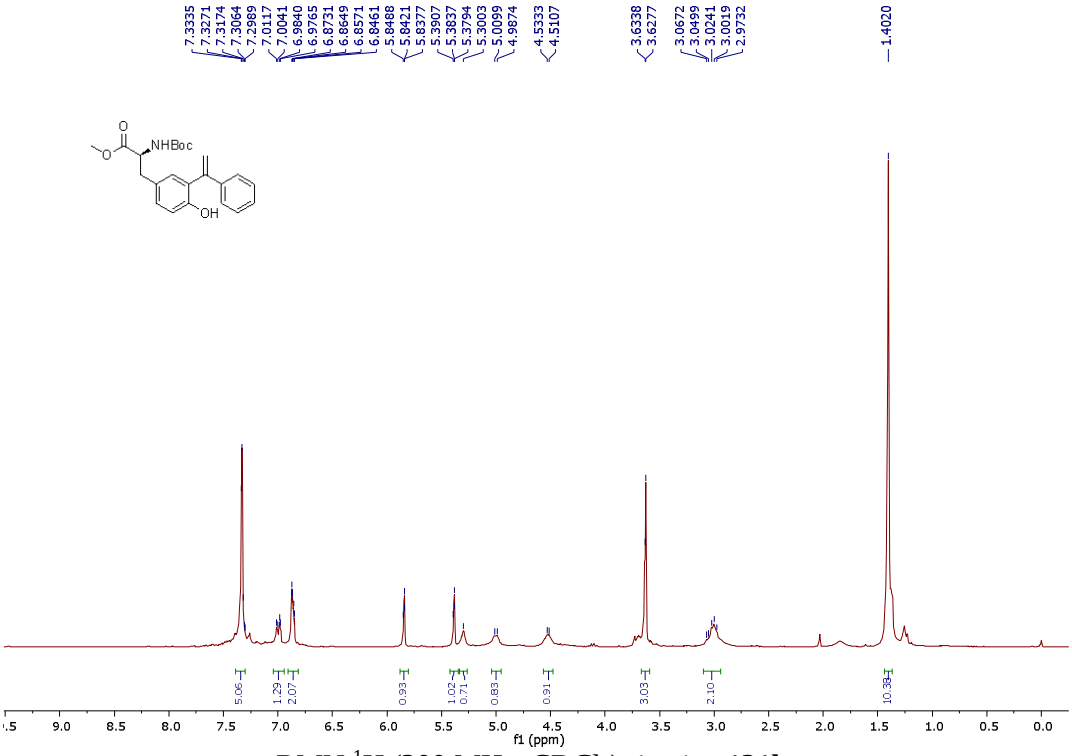

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **86**.



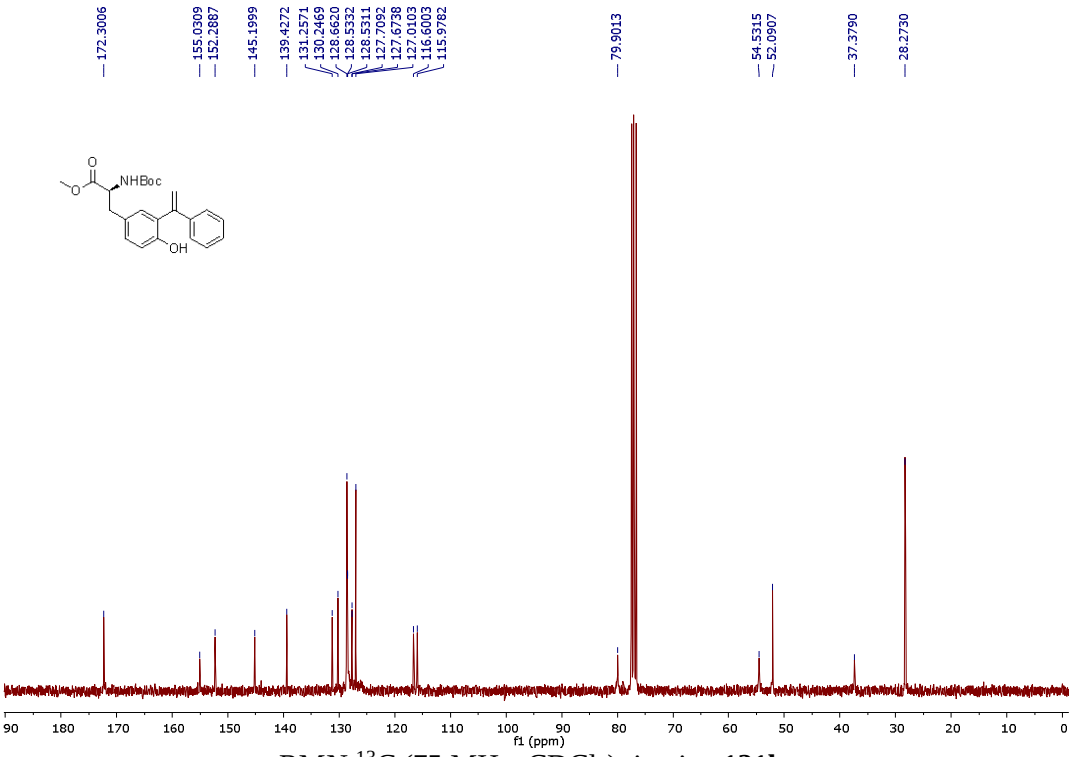

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121a**.



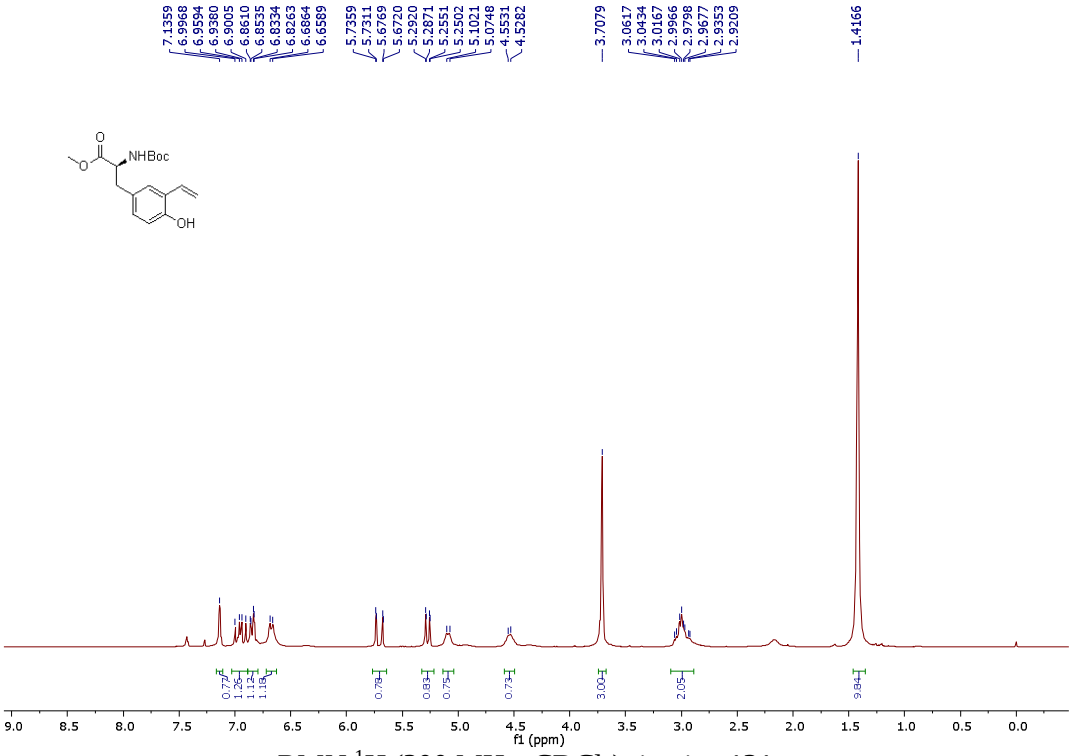

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121a**.



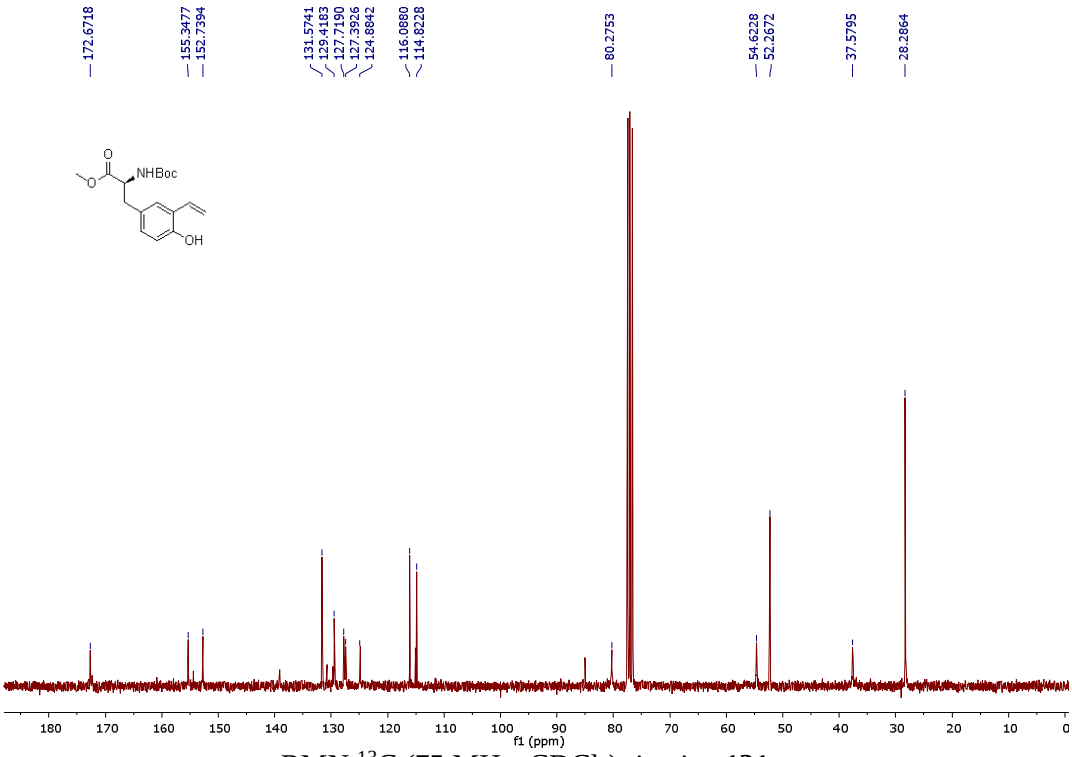

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121b**.



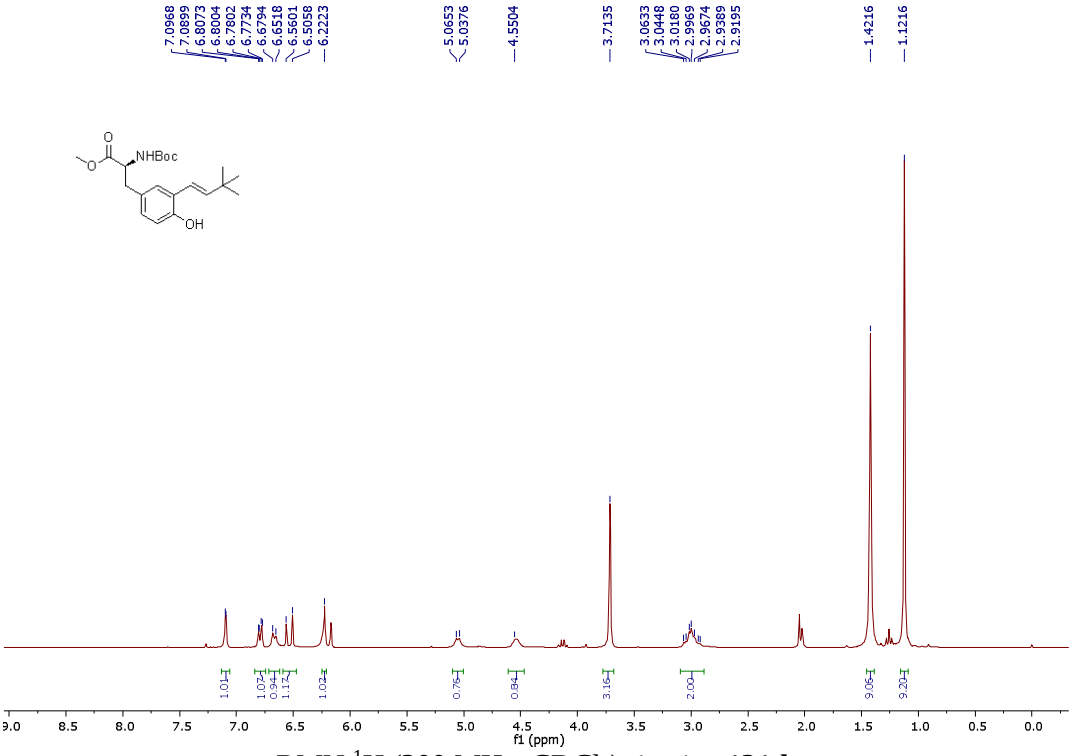

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121b**.



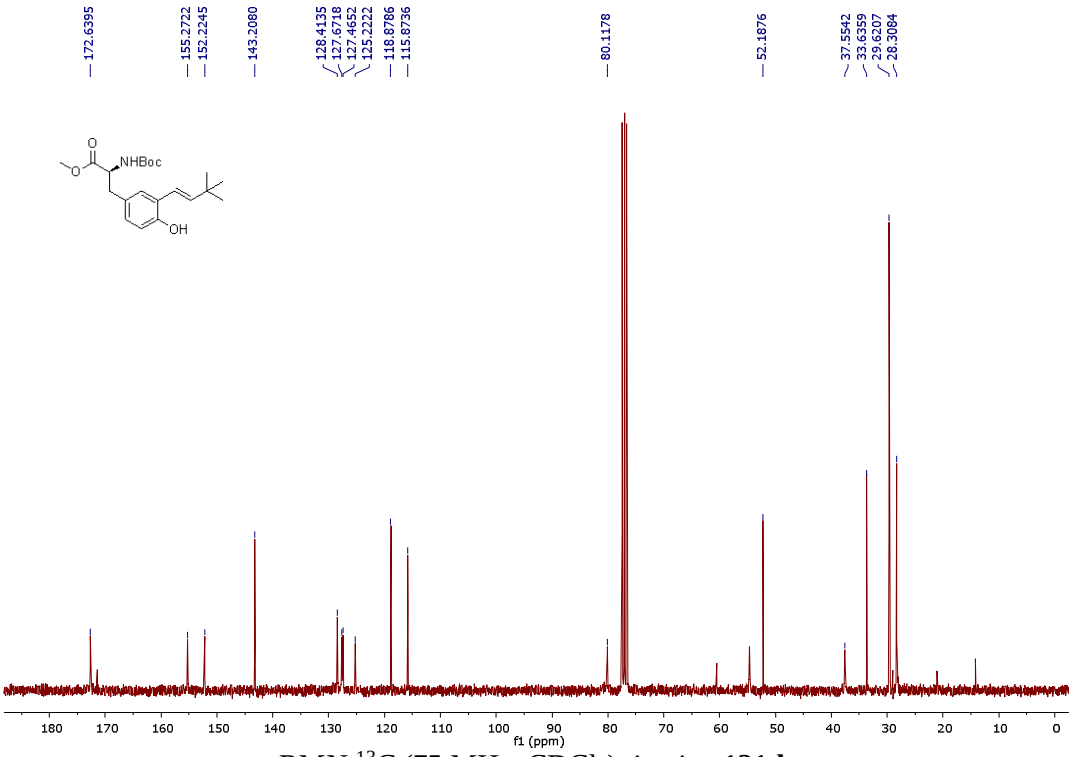

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121c**.



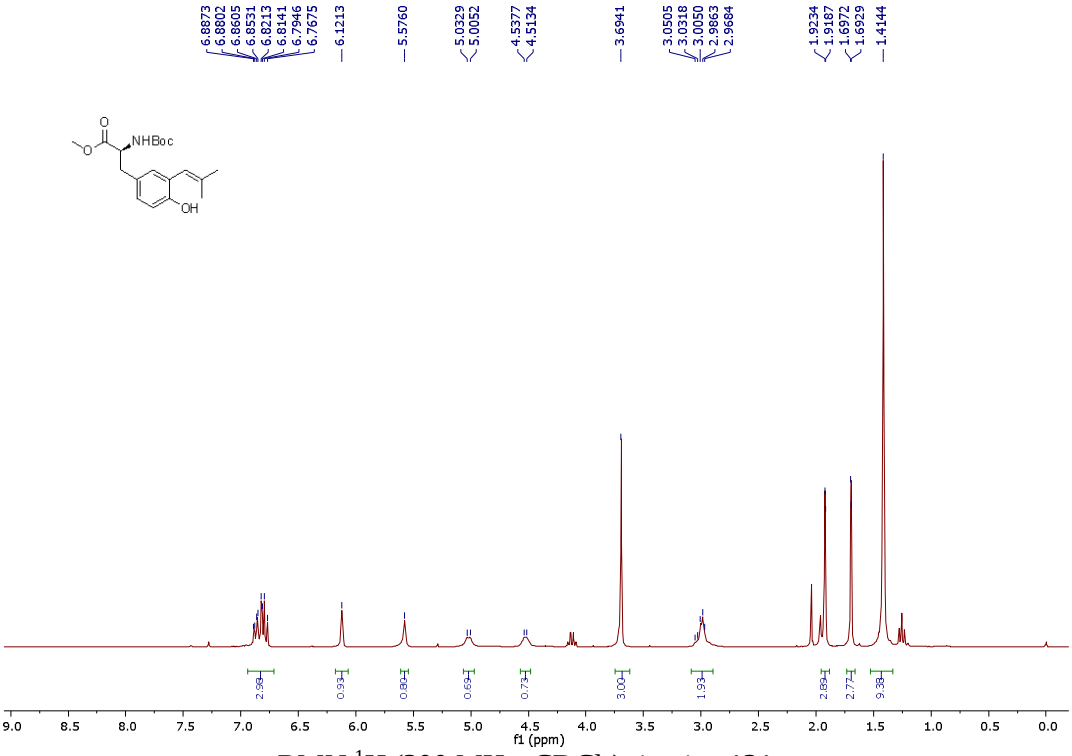

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121c**.



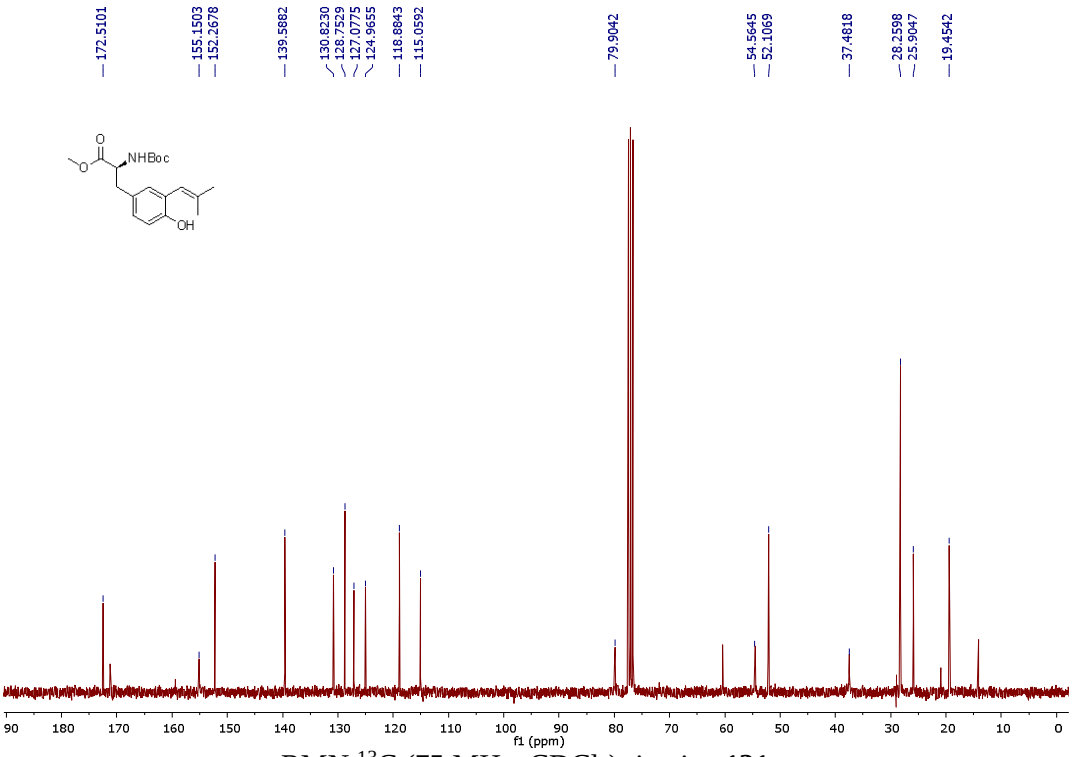

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121d**.



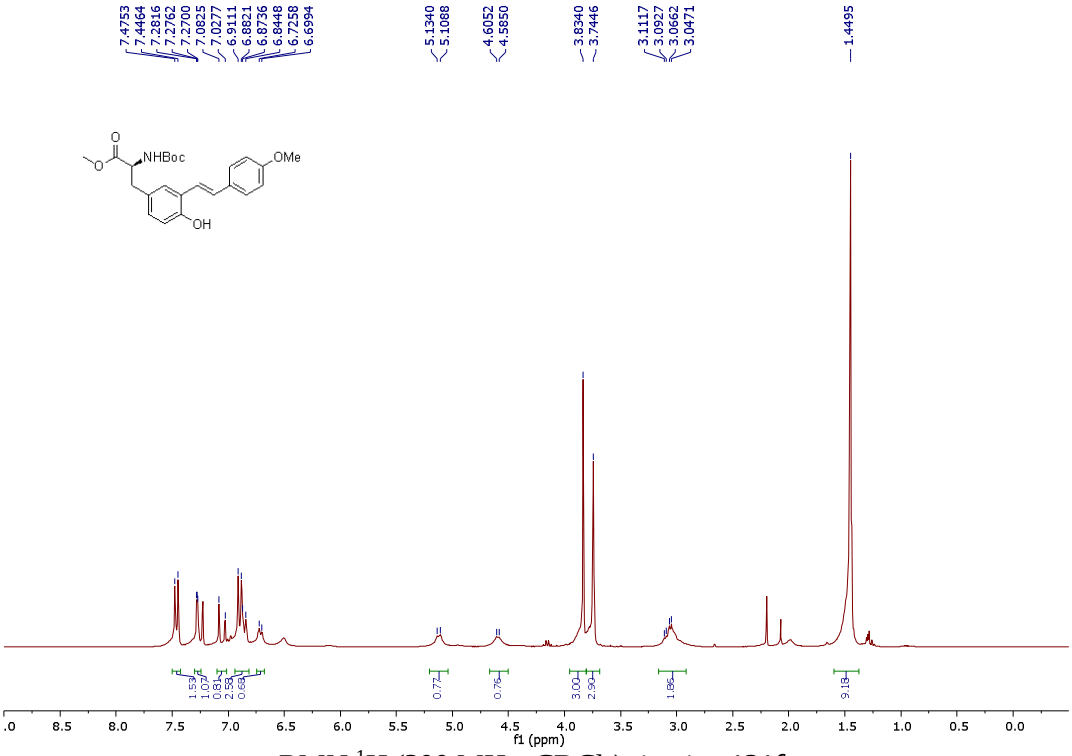

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121d**.



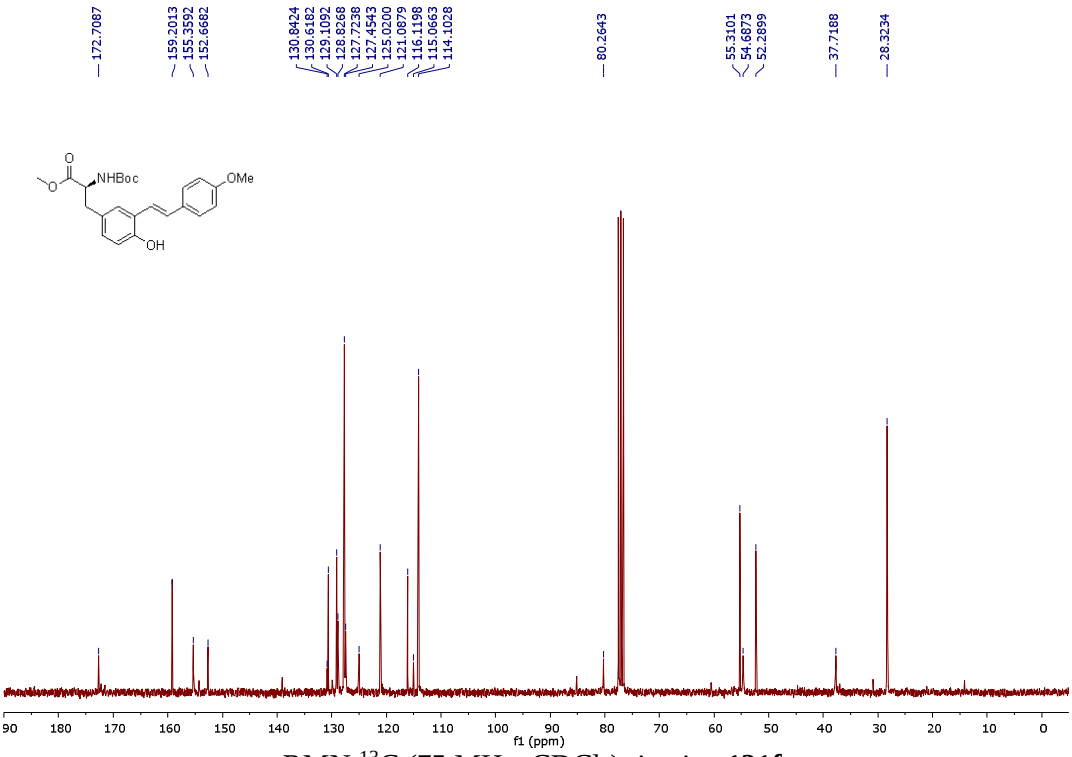

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121e**.



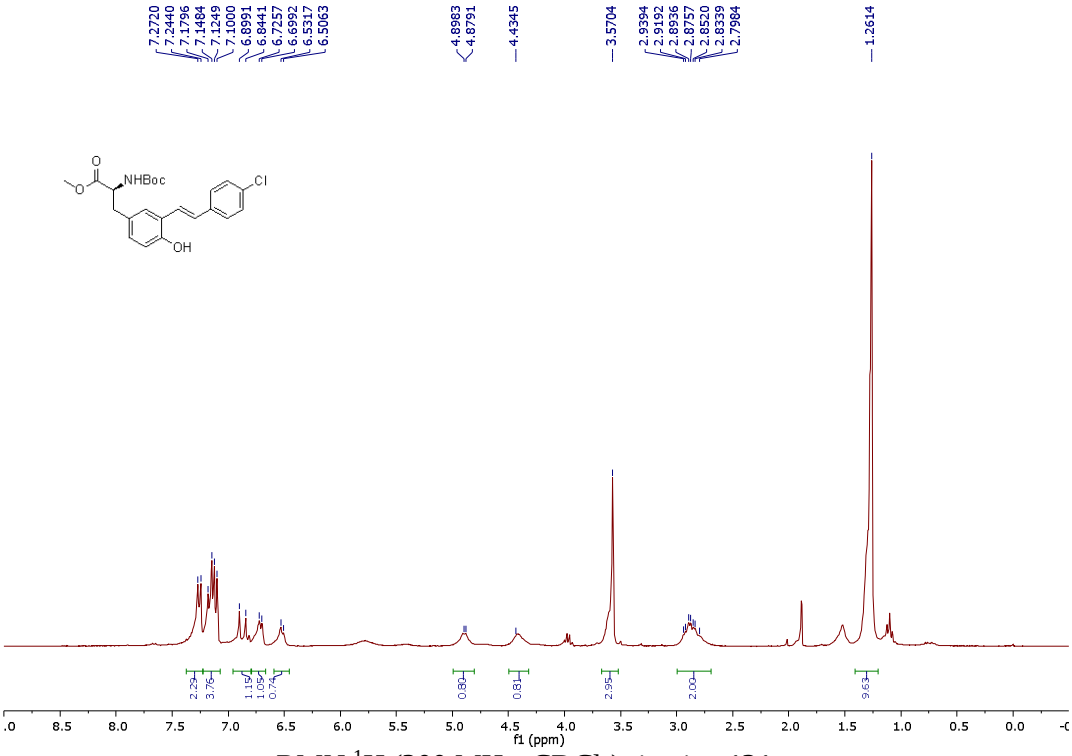

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121e**.



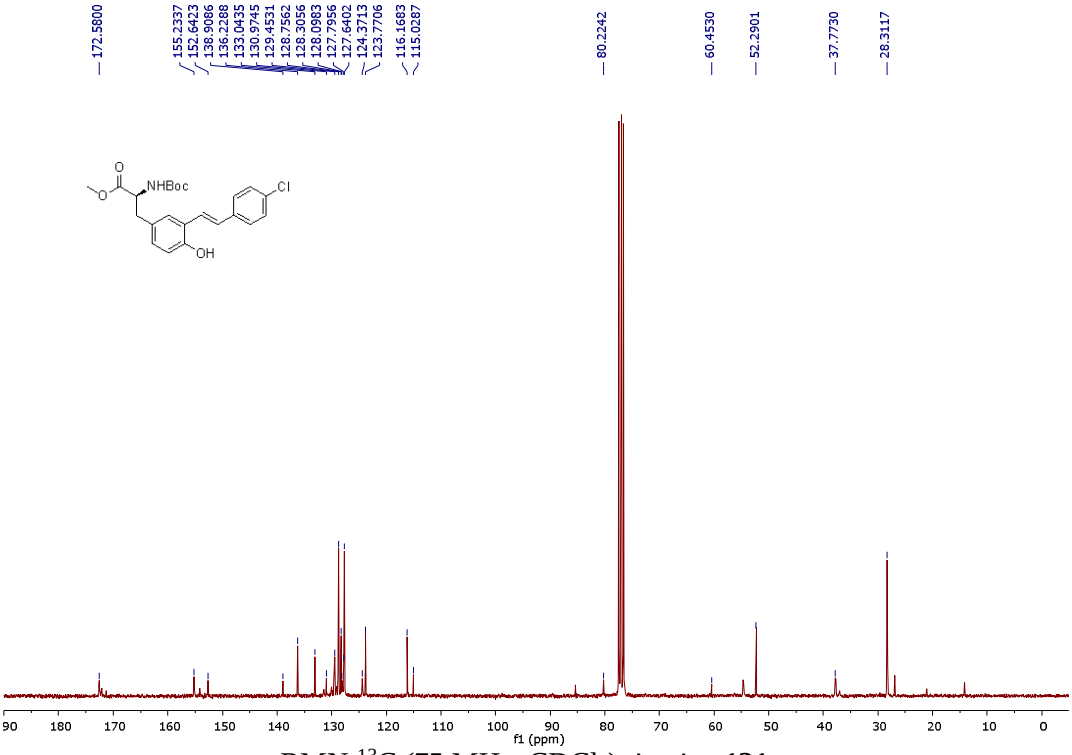

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121f**.



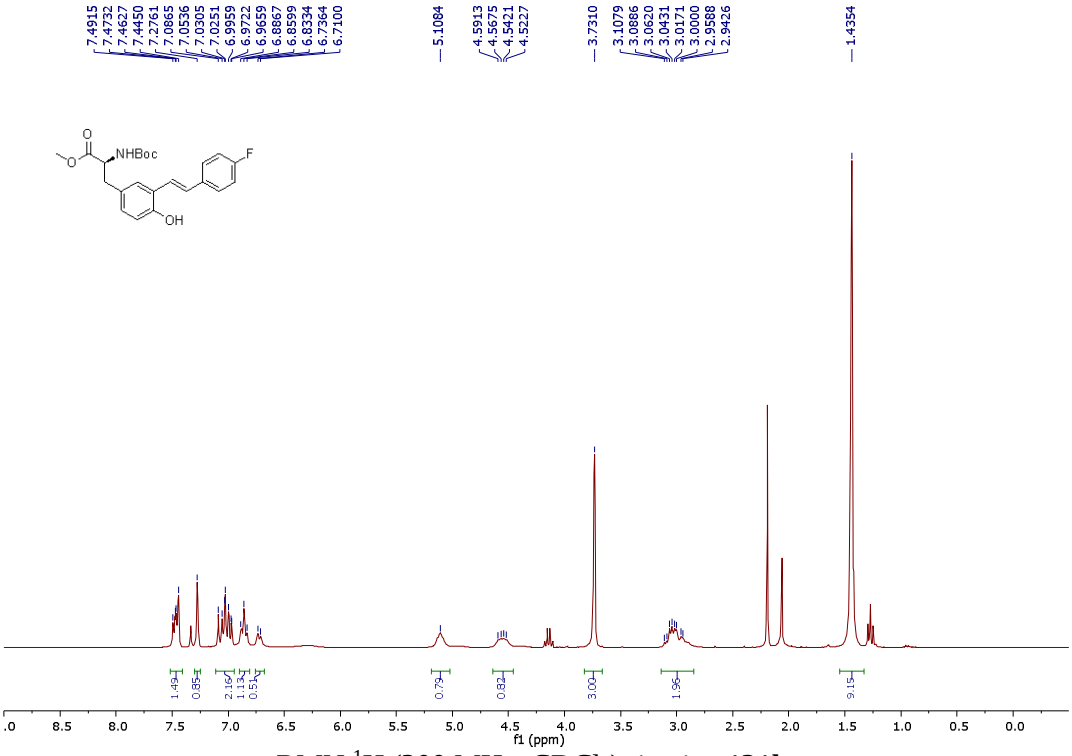

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121f**.



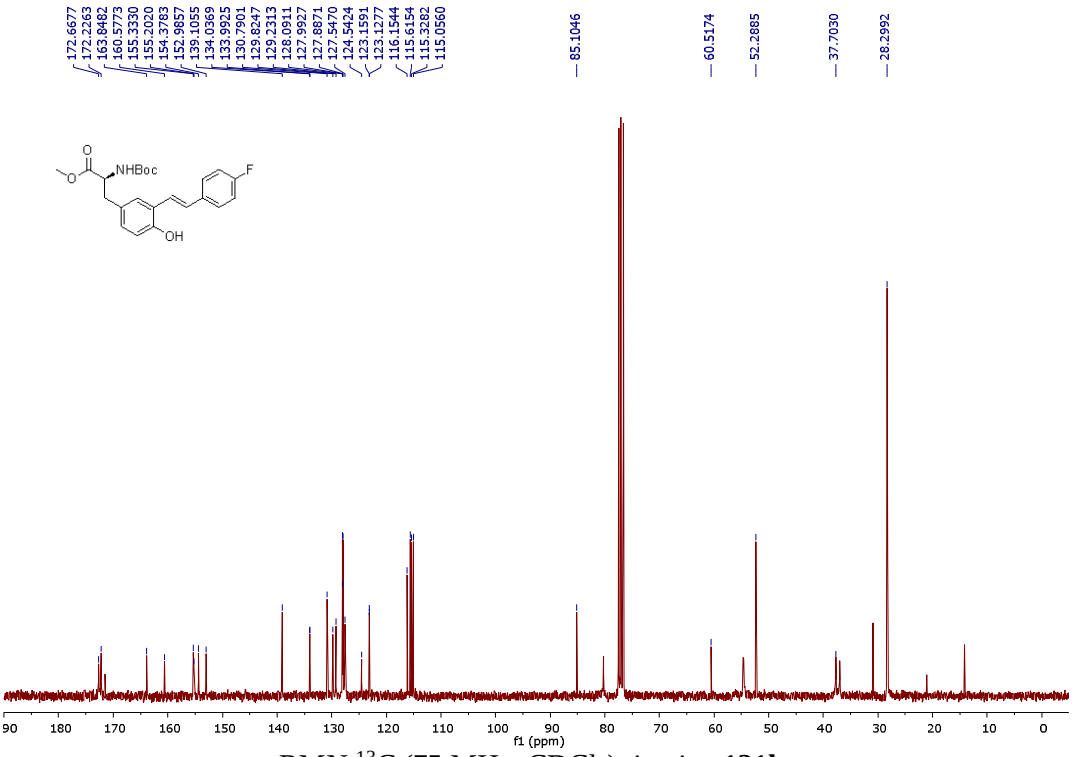

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121g**.



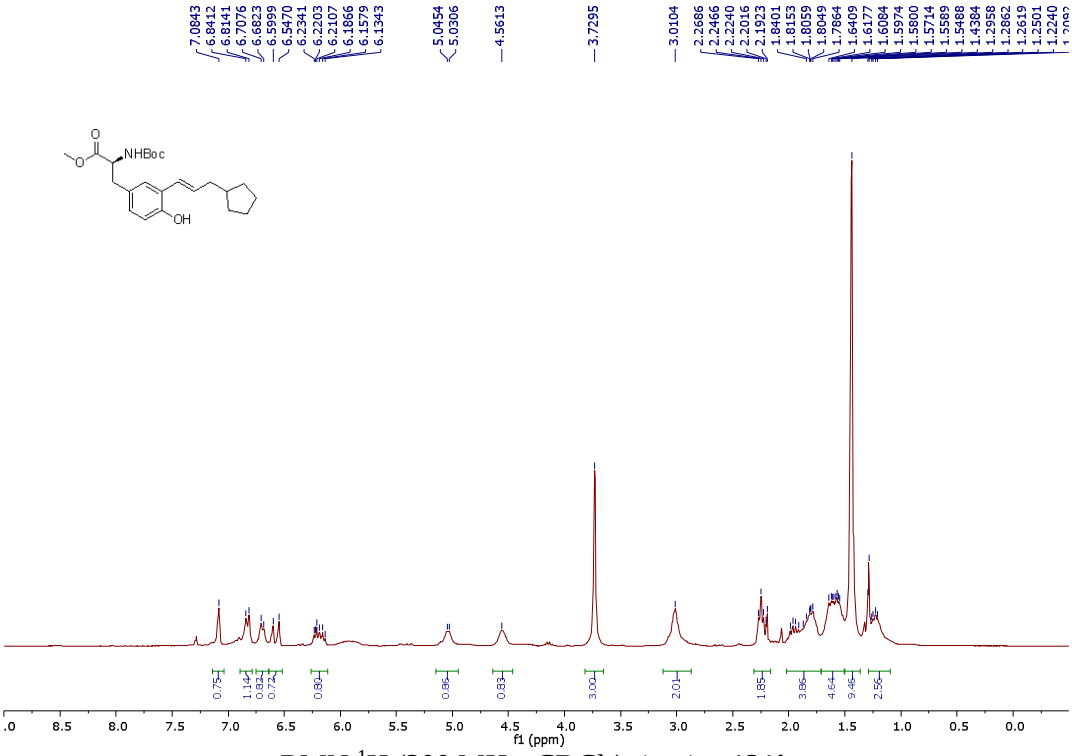

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121g**.



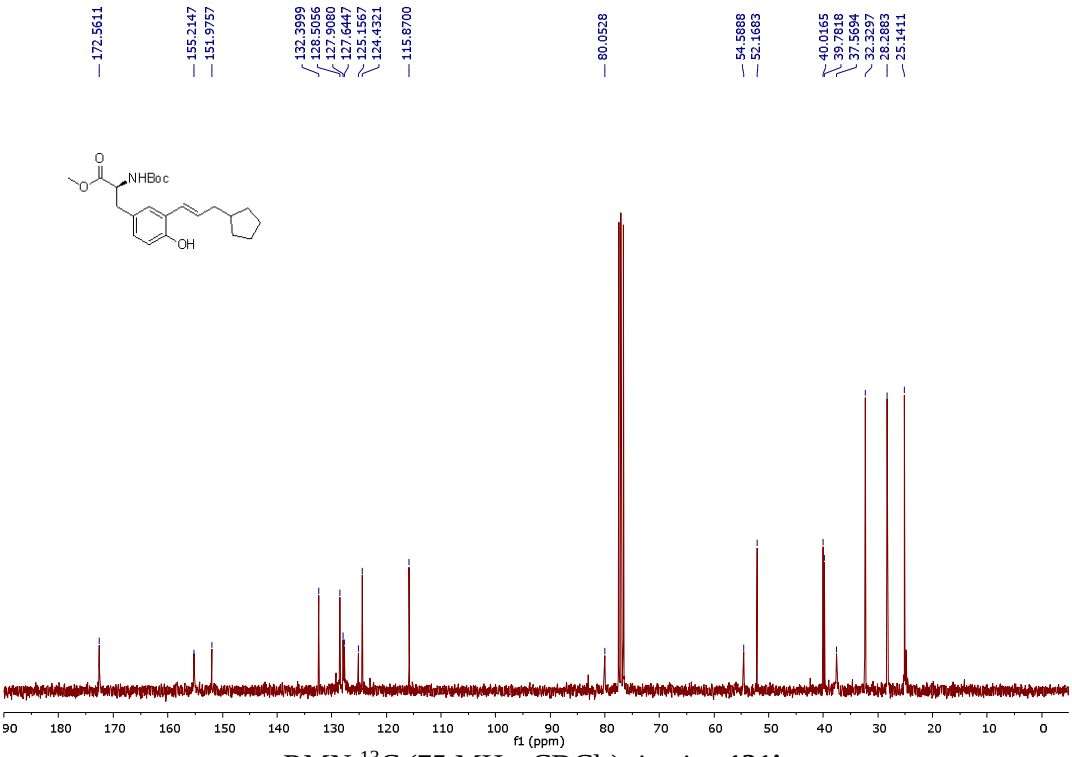

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121h**.



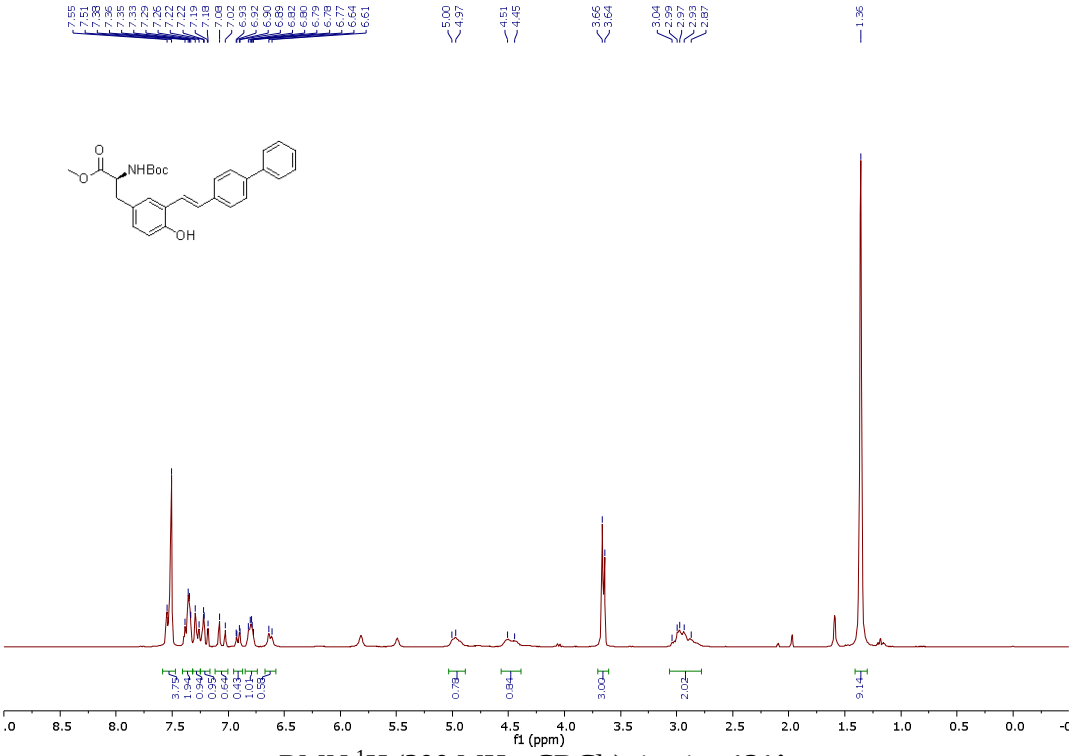

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121h**.



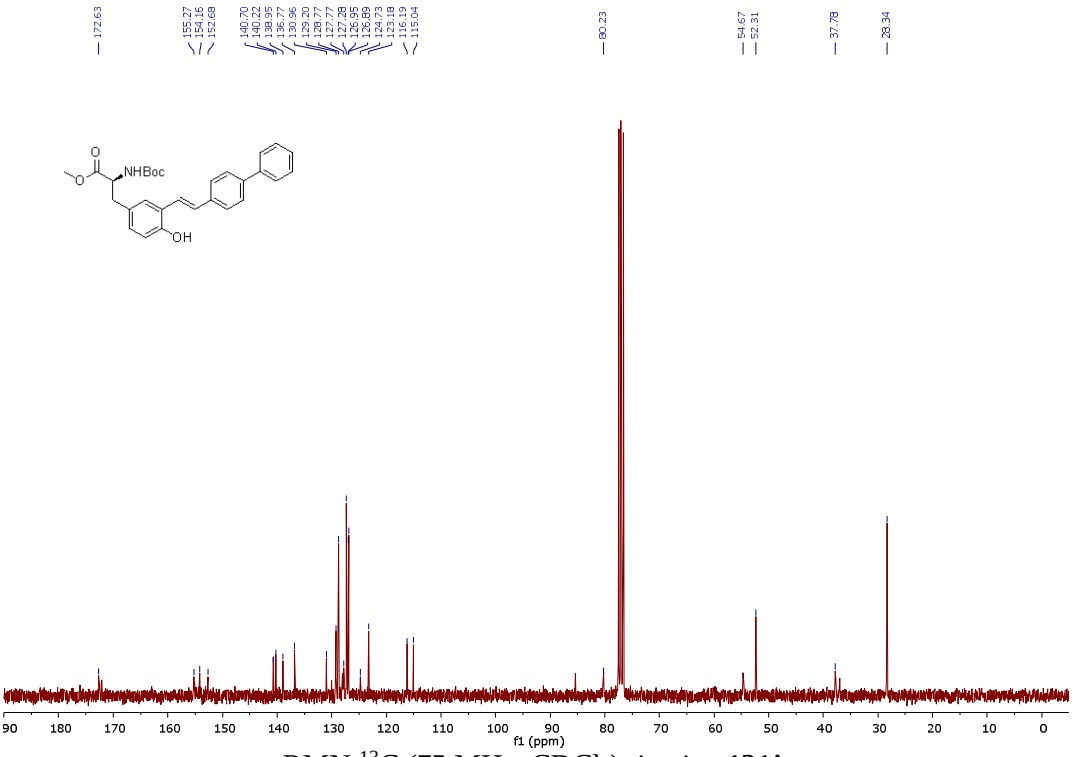

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121i**.



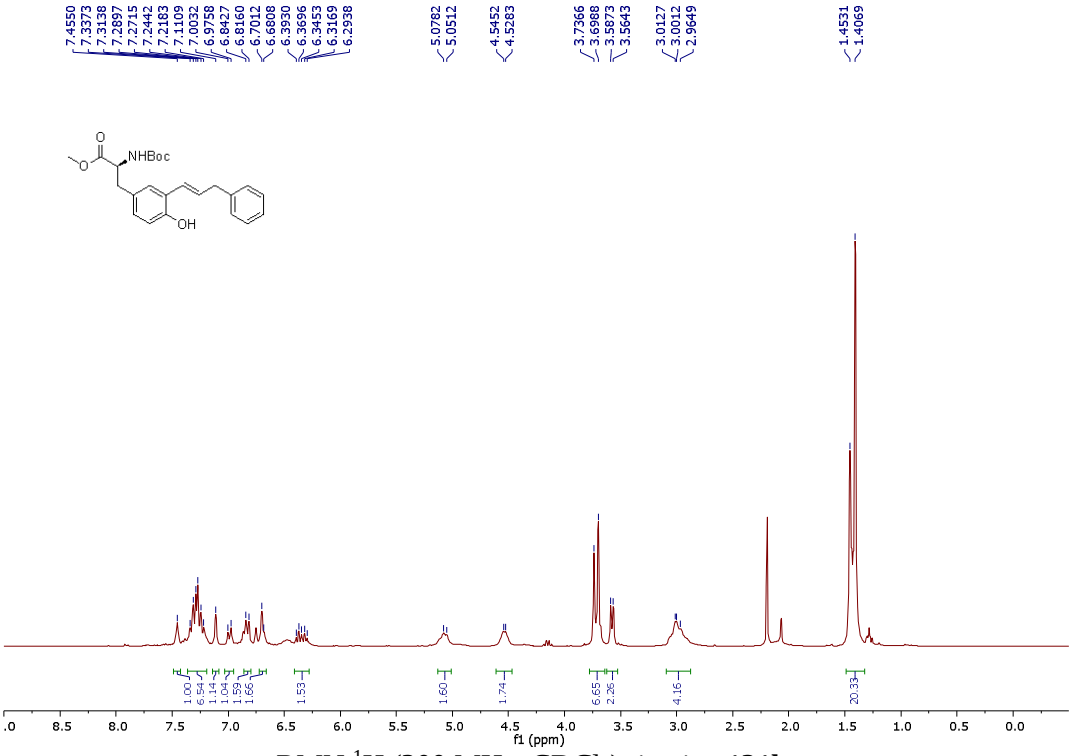

RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121i**.



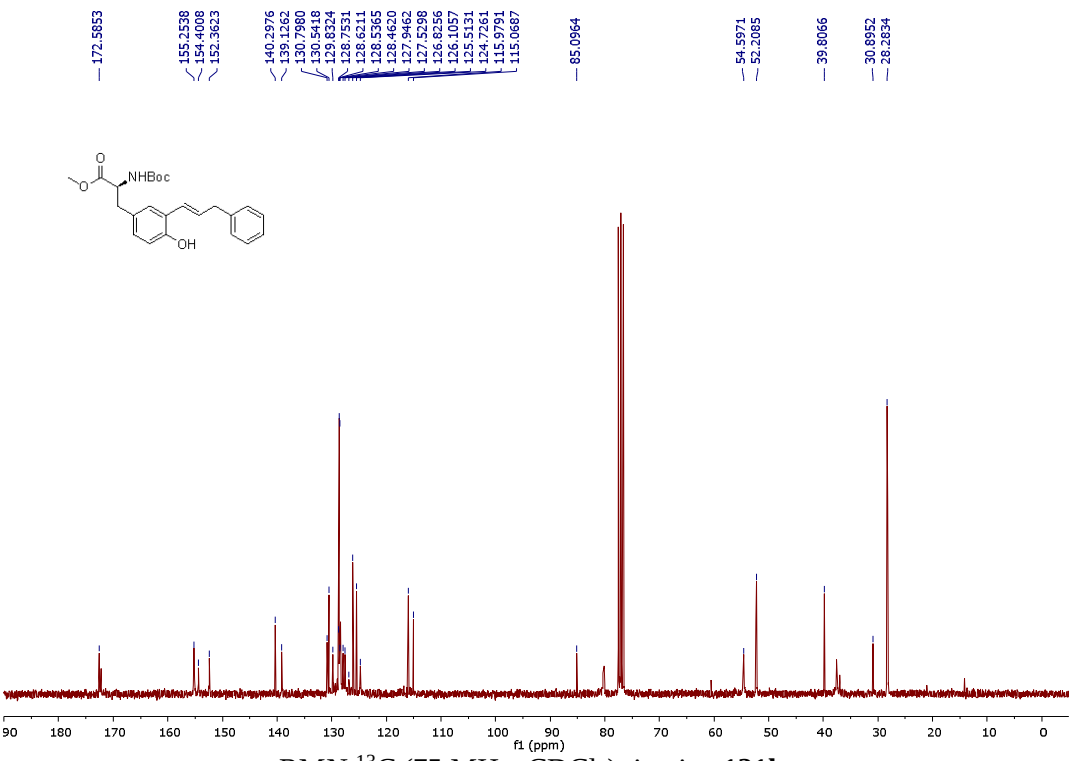

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121j**.



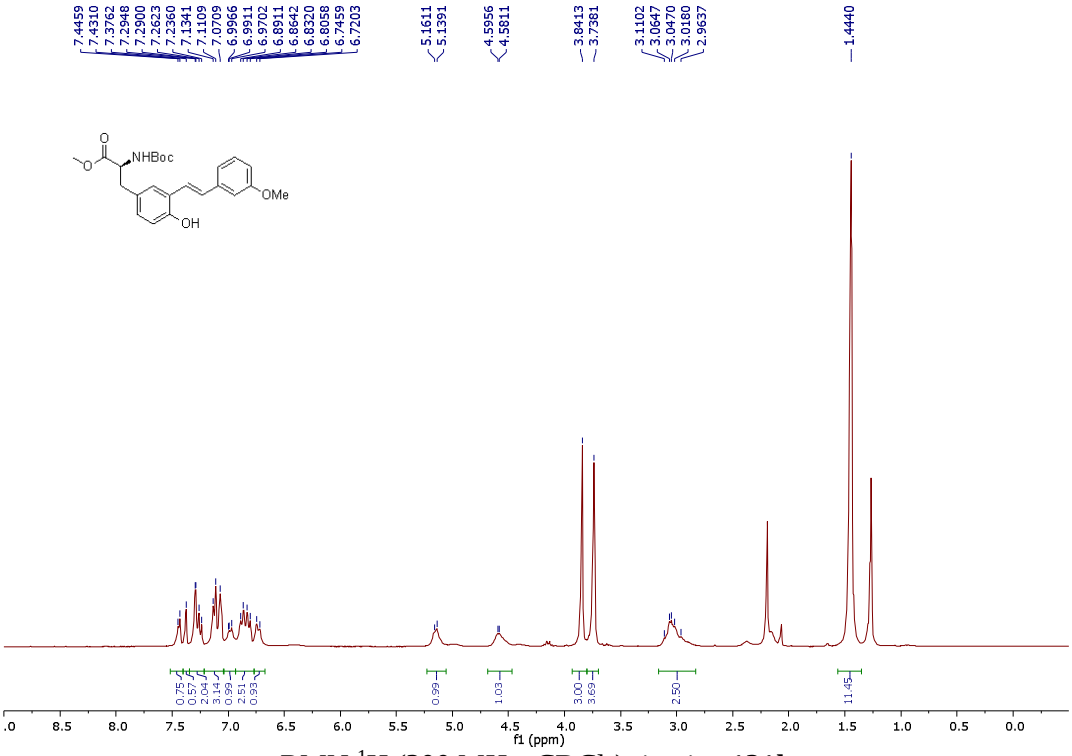

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121j**.



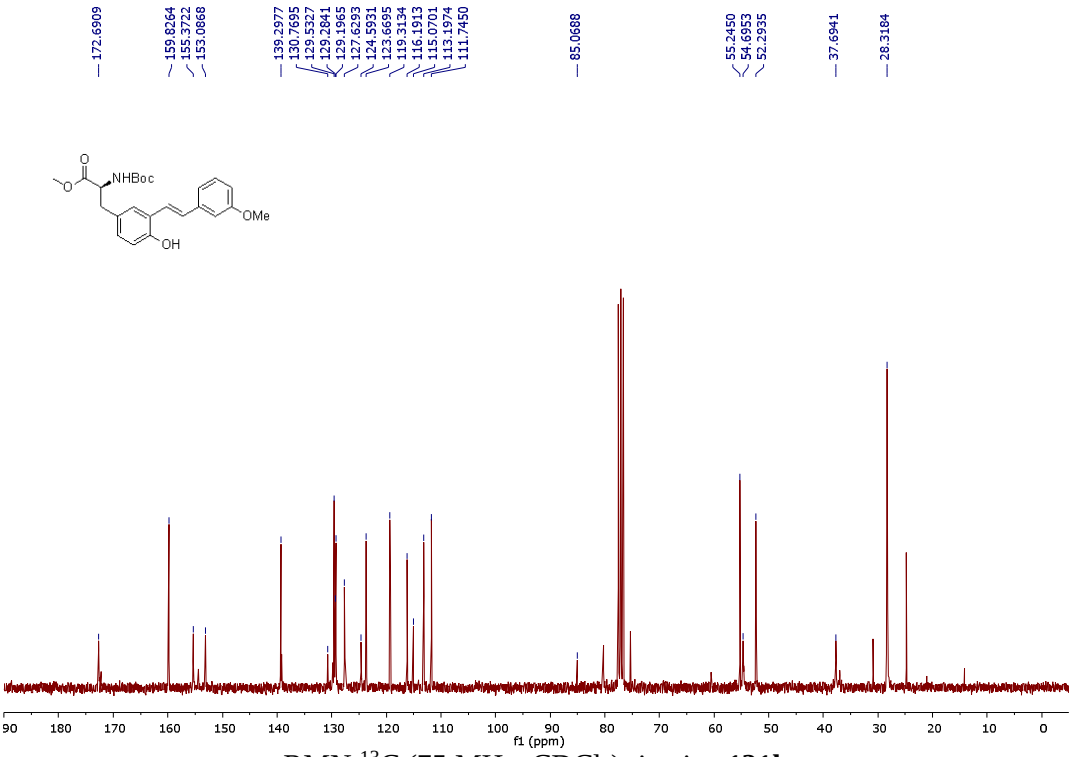

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121k**.



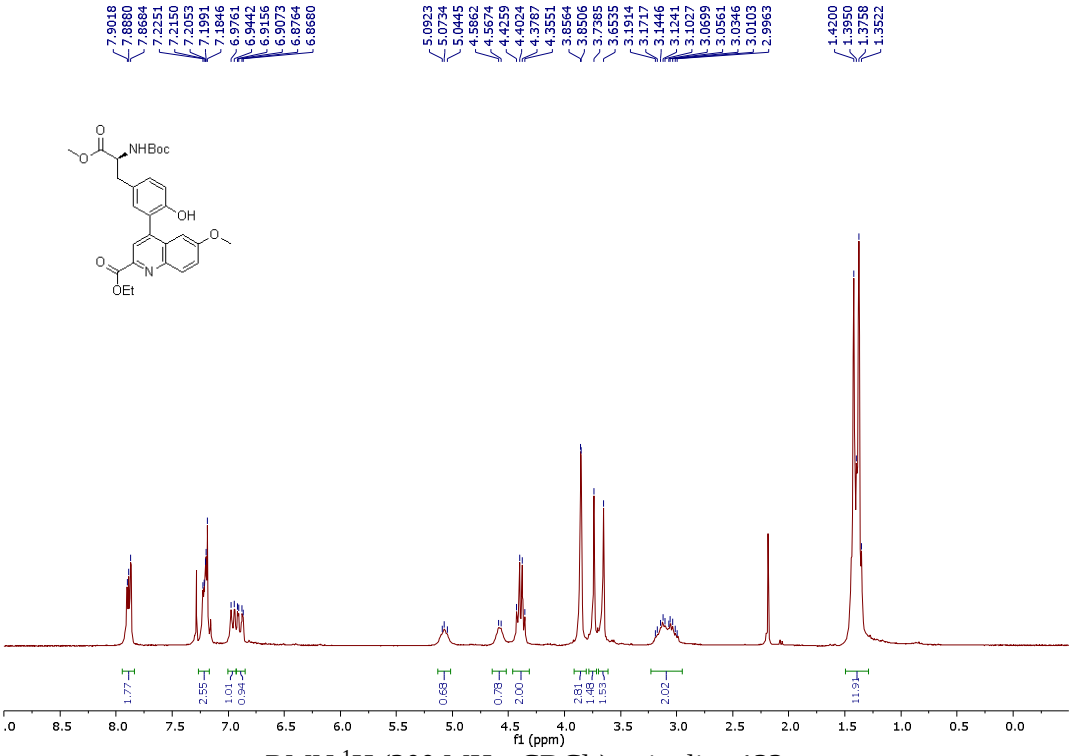

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121k**.



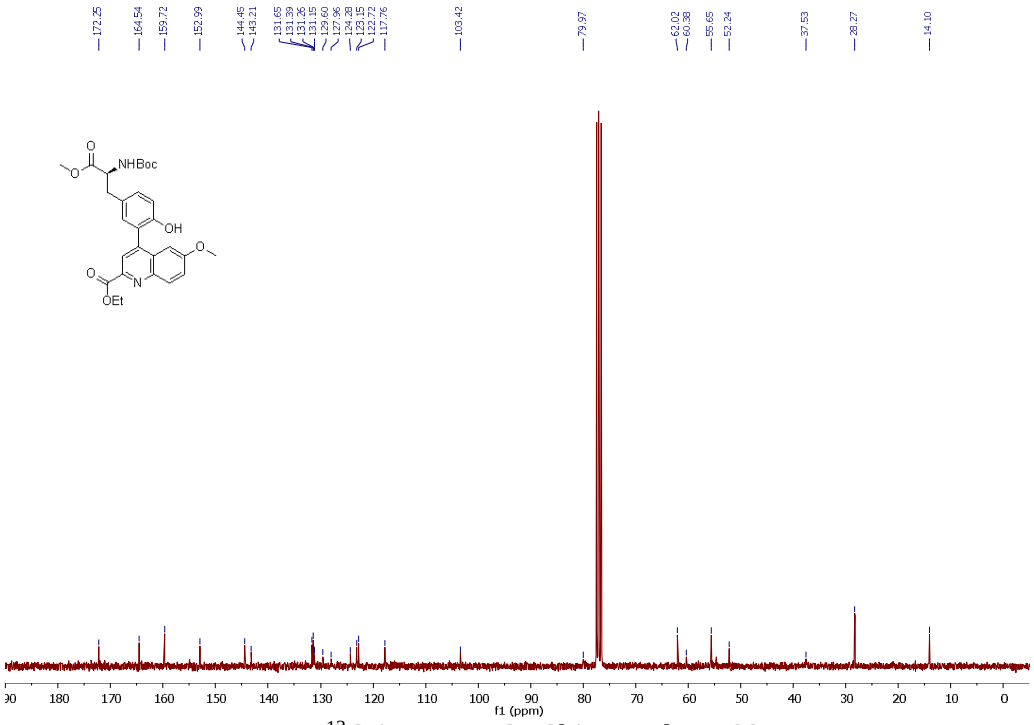

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121l**.



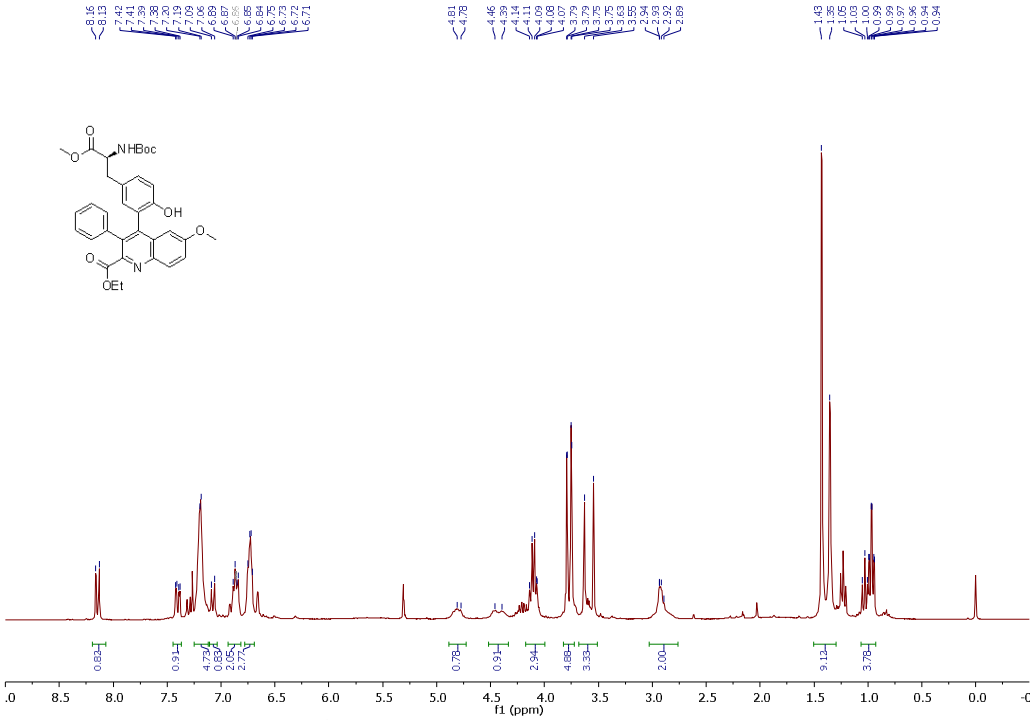

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **121l**.



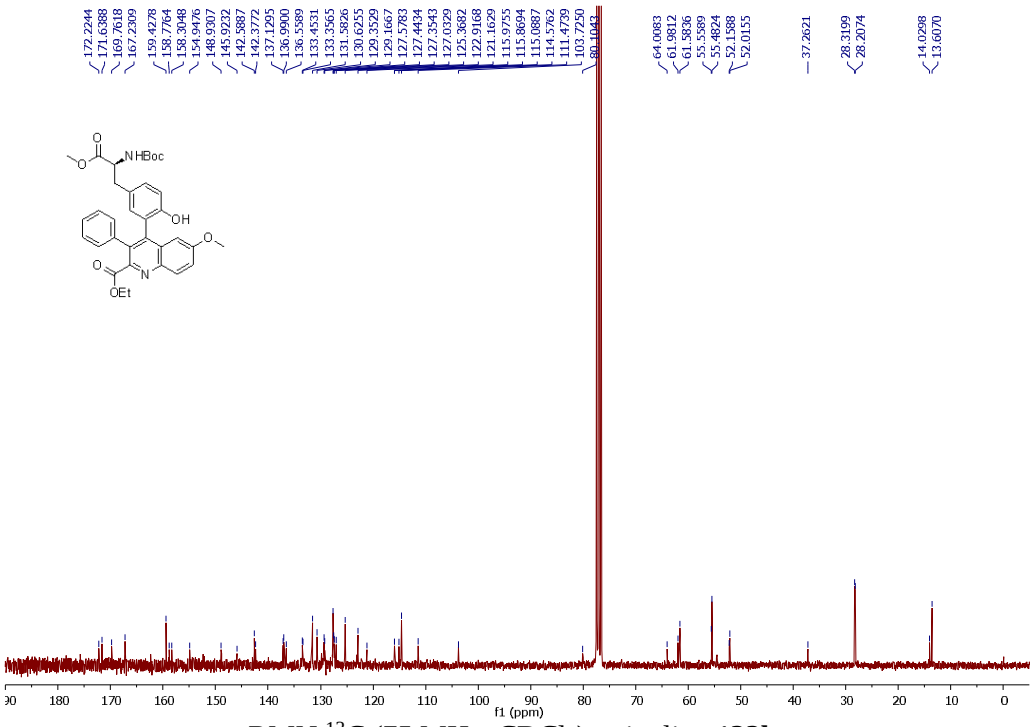

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122a**.



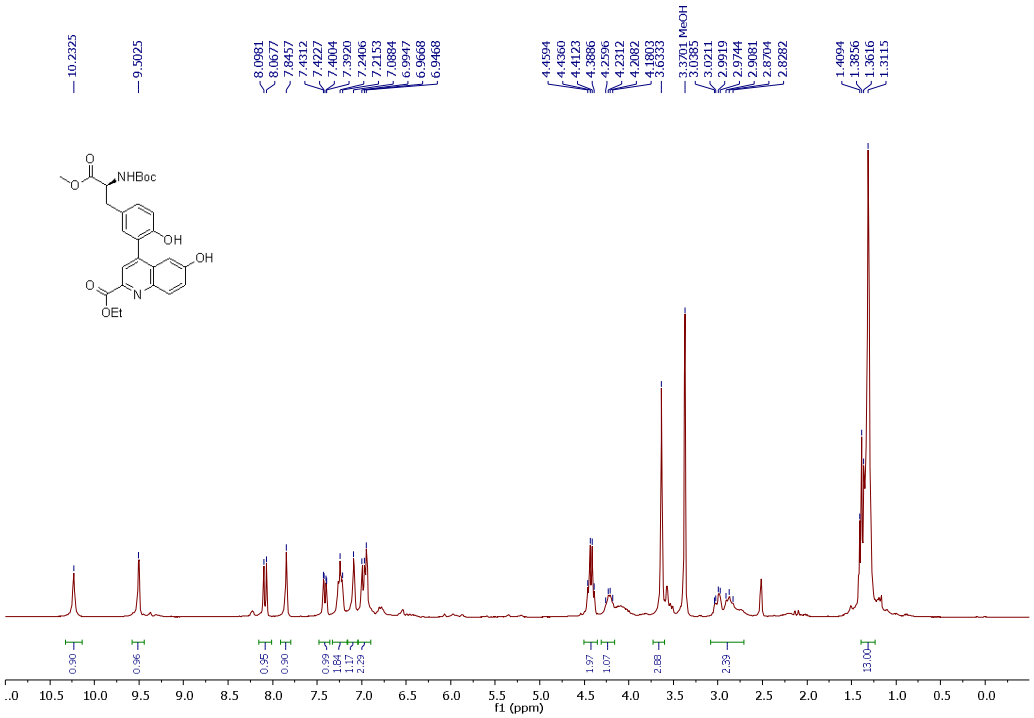

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122a**.



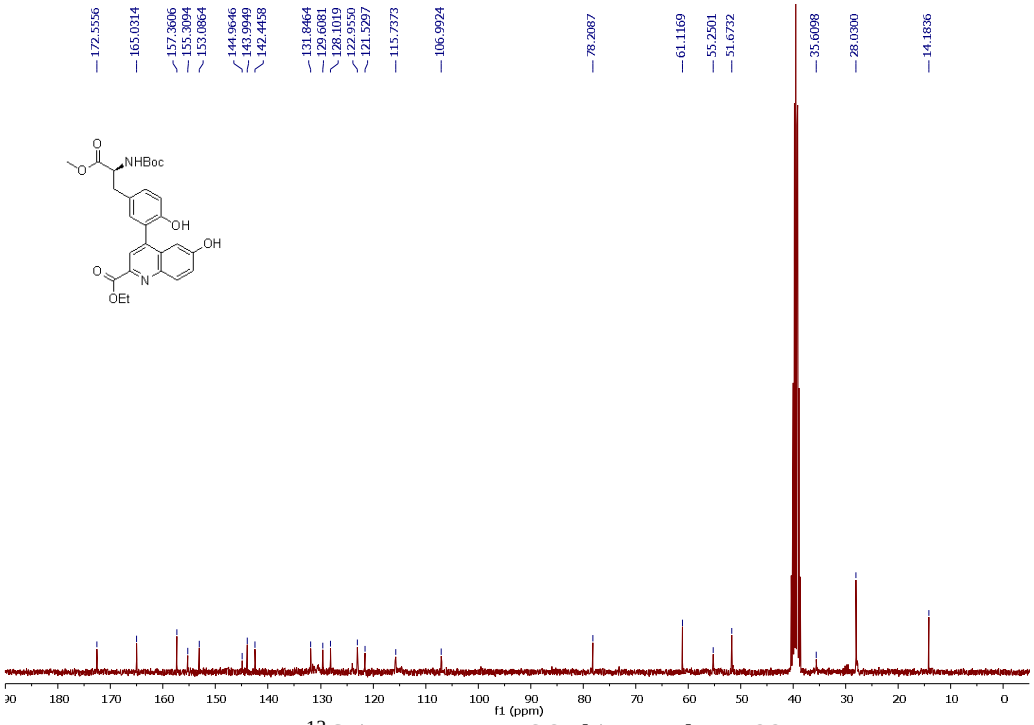

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122b**.



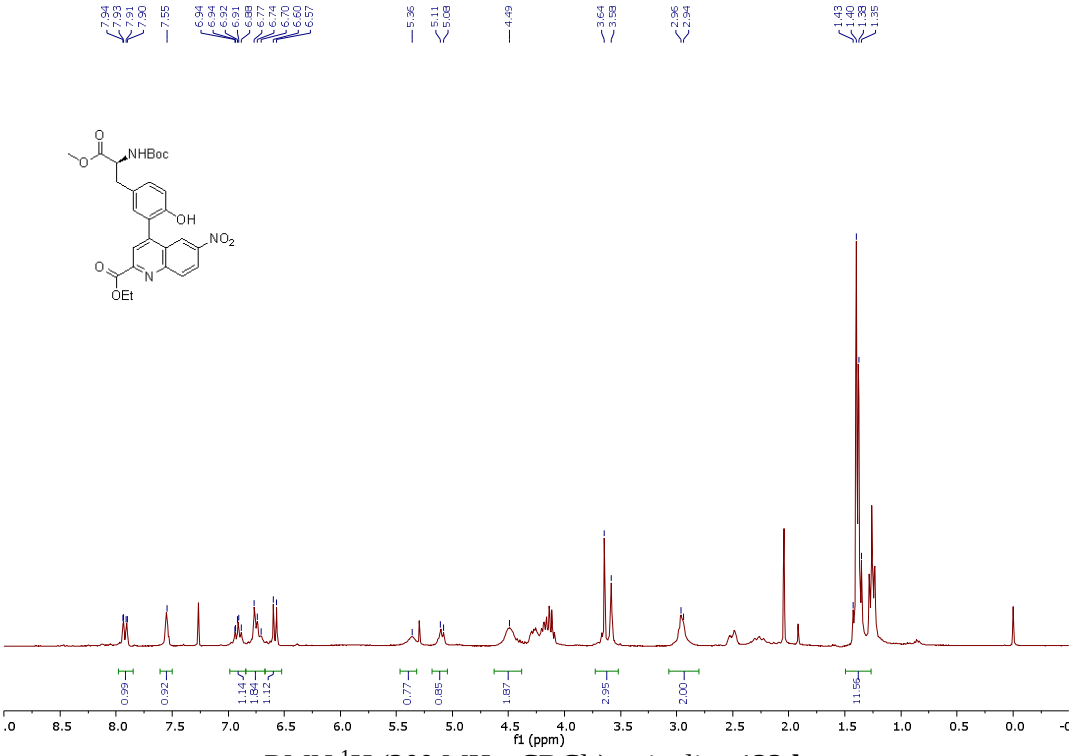

RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122b**.



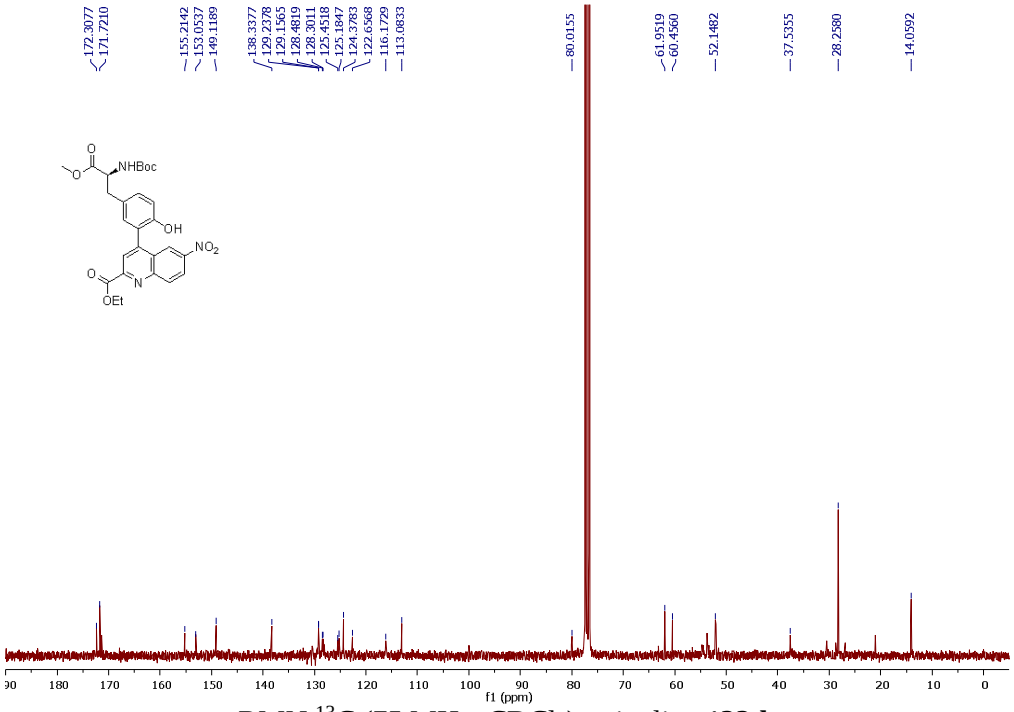

RMN $^{1}$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) quinolina **122c**.



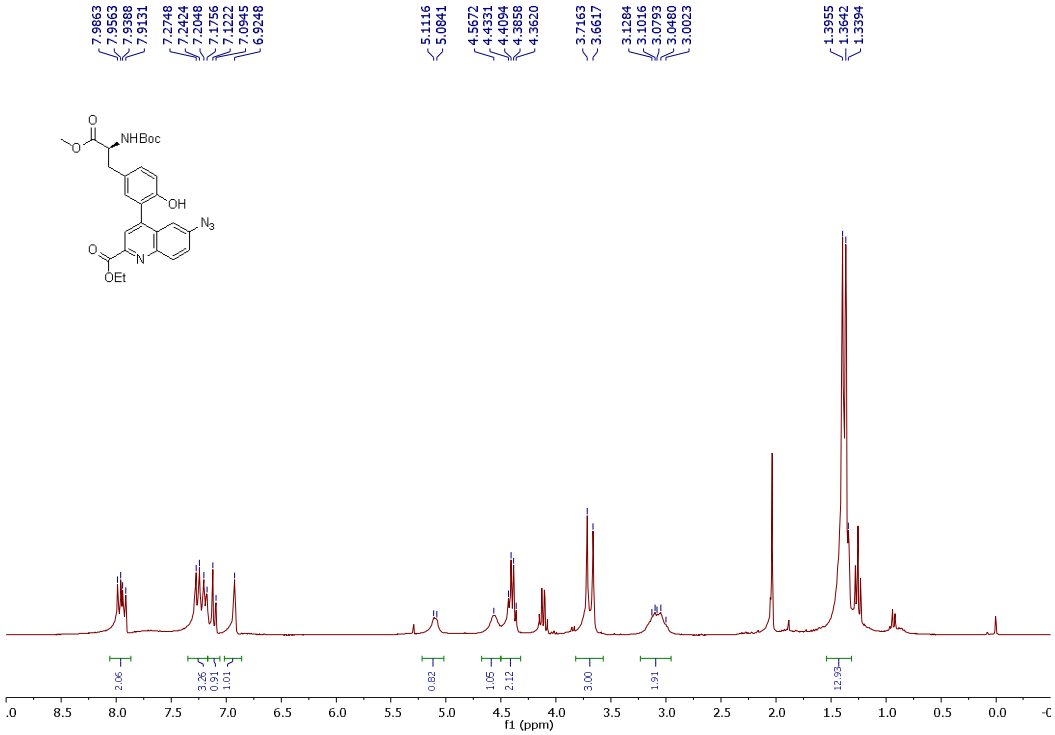

RMN $^{13}$C (75 MHz, DMSO-$d_6$) quinolina **122c**.



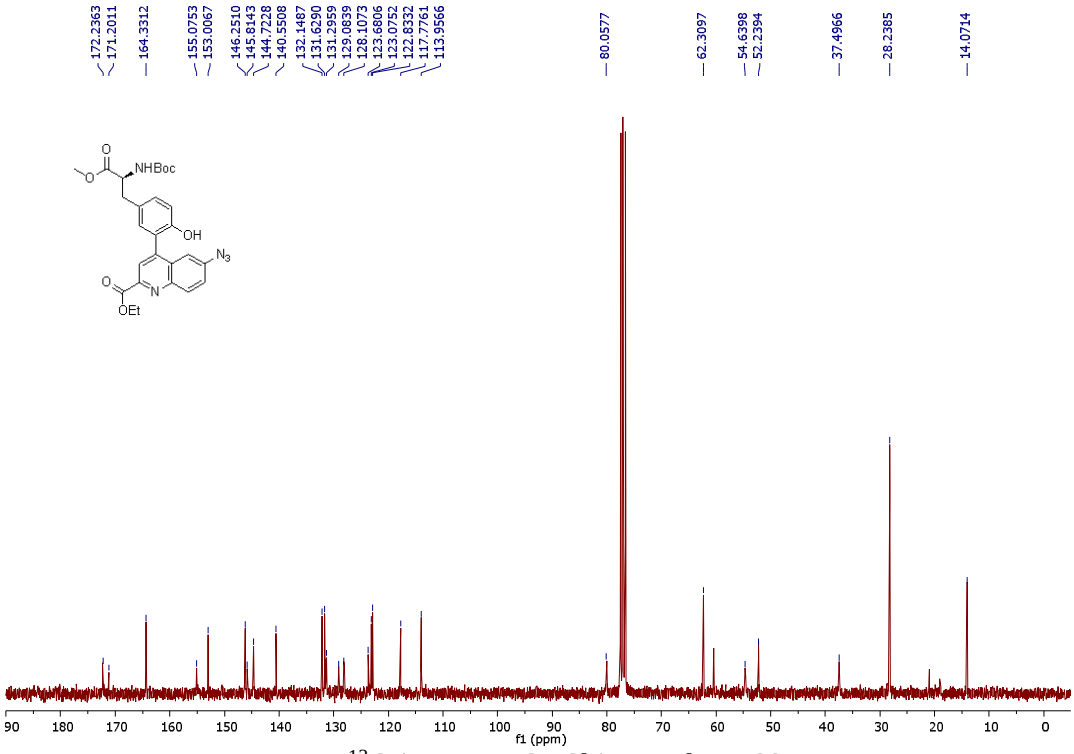

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122d**.



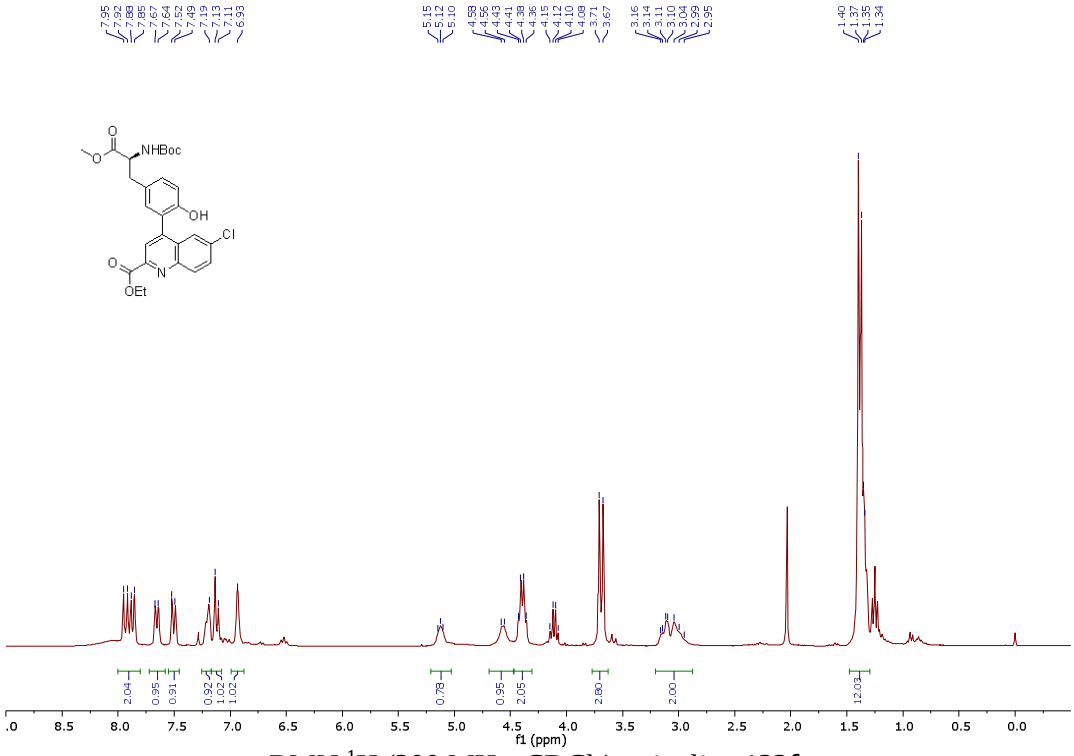

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122d**.



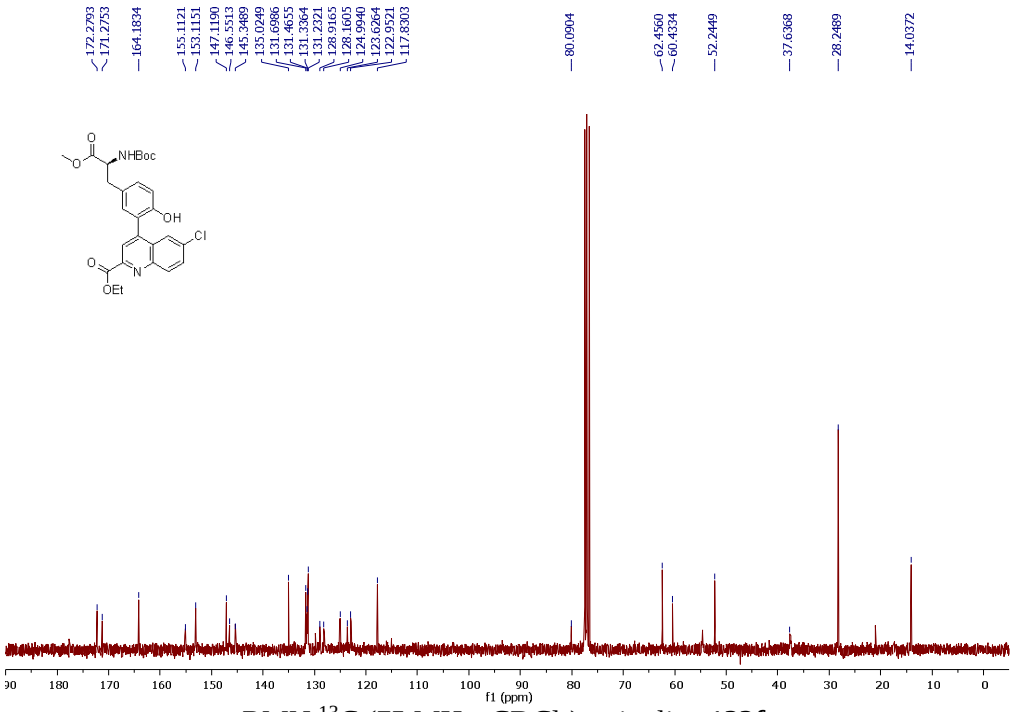

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122e**.



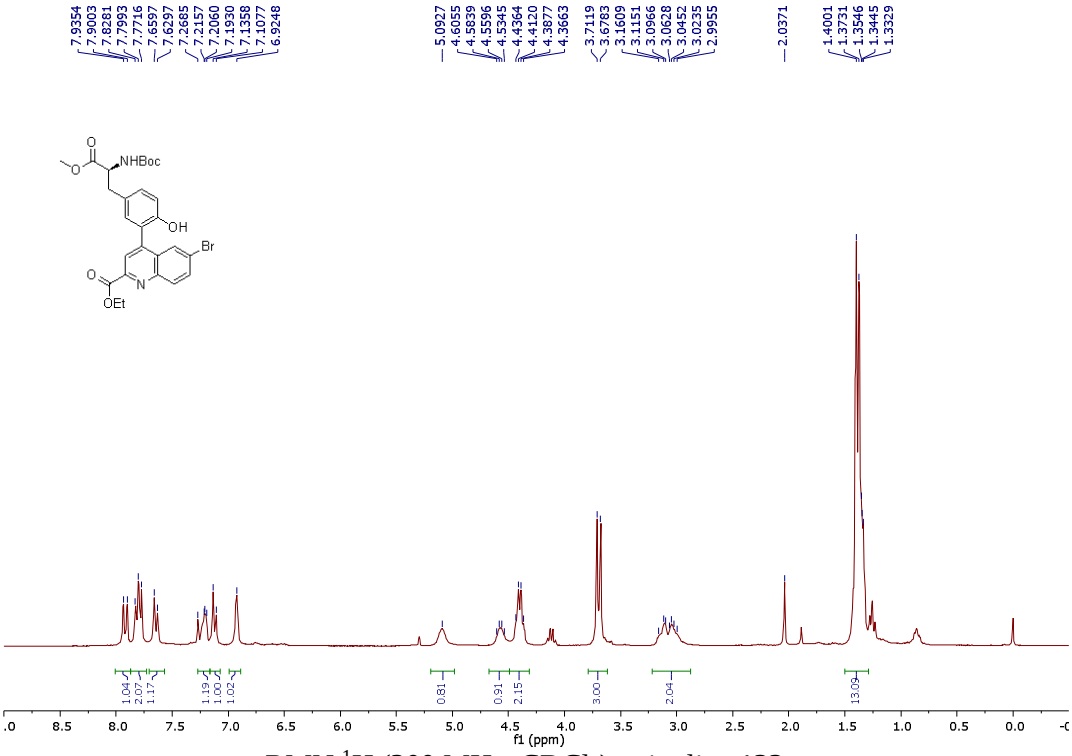

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122e**.



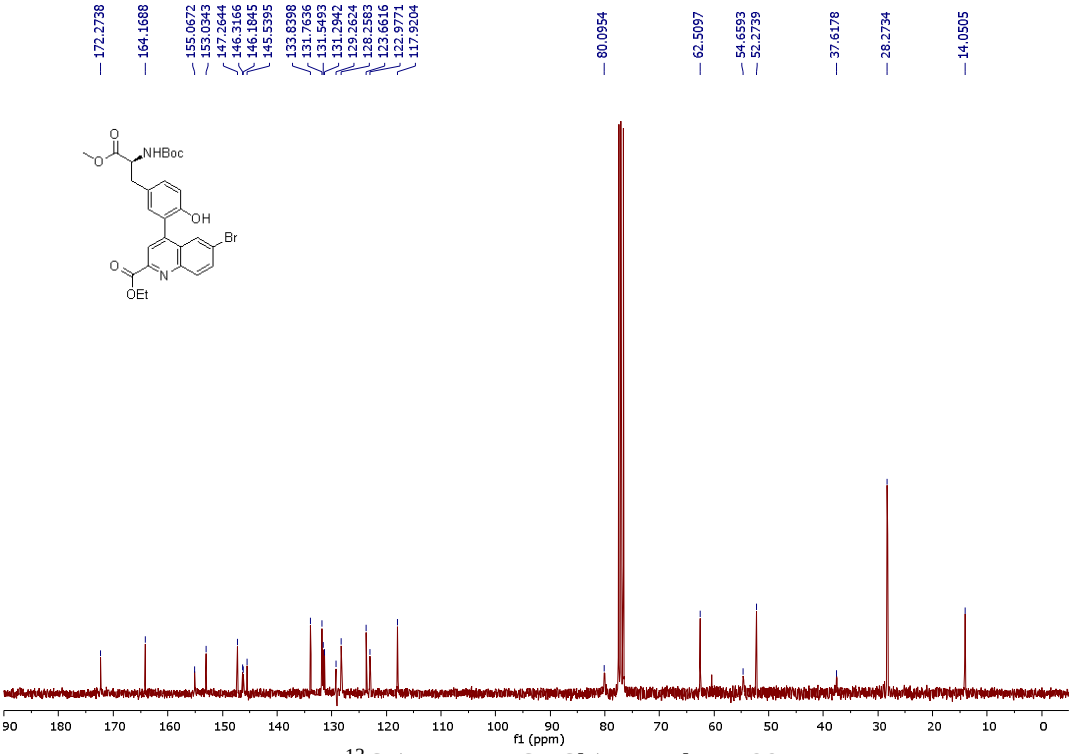

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122f**.



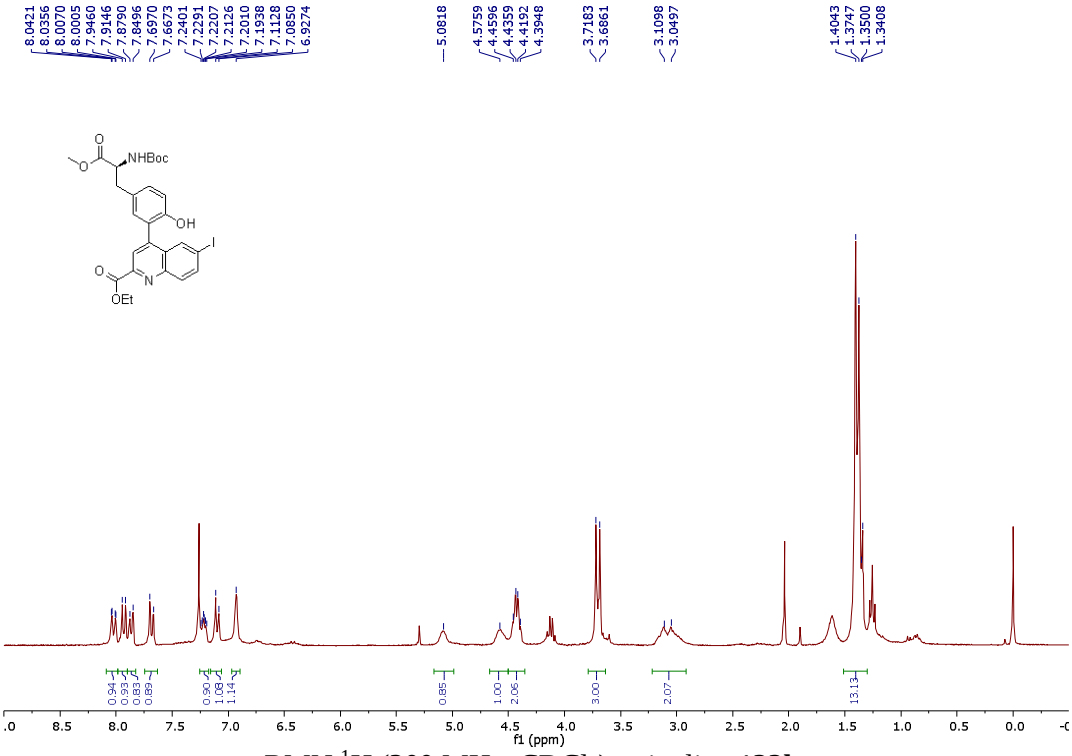

RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122f**.



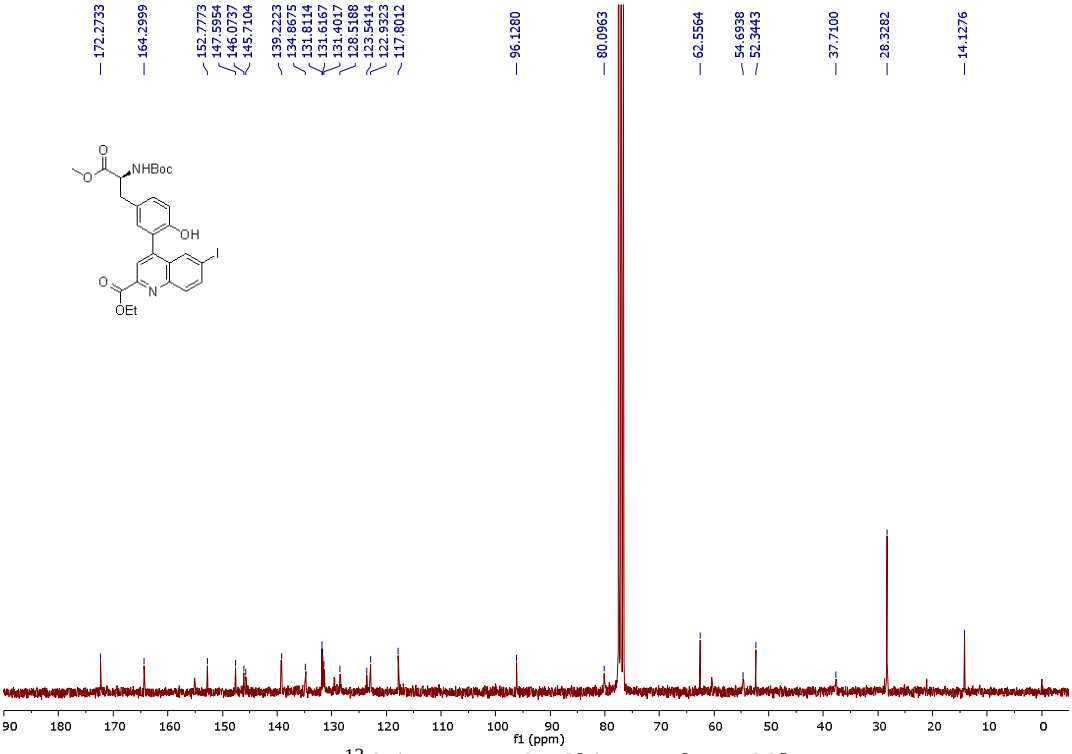

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122g**.



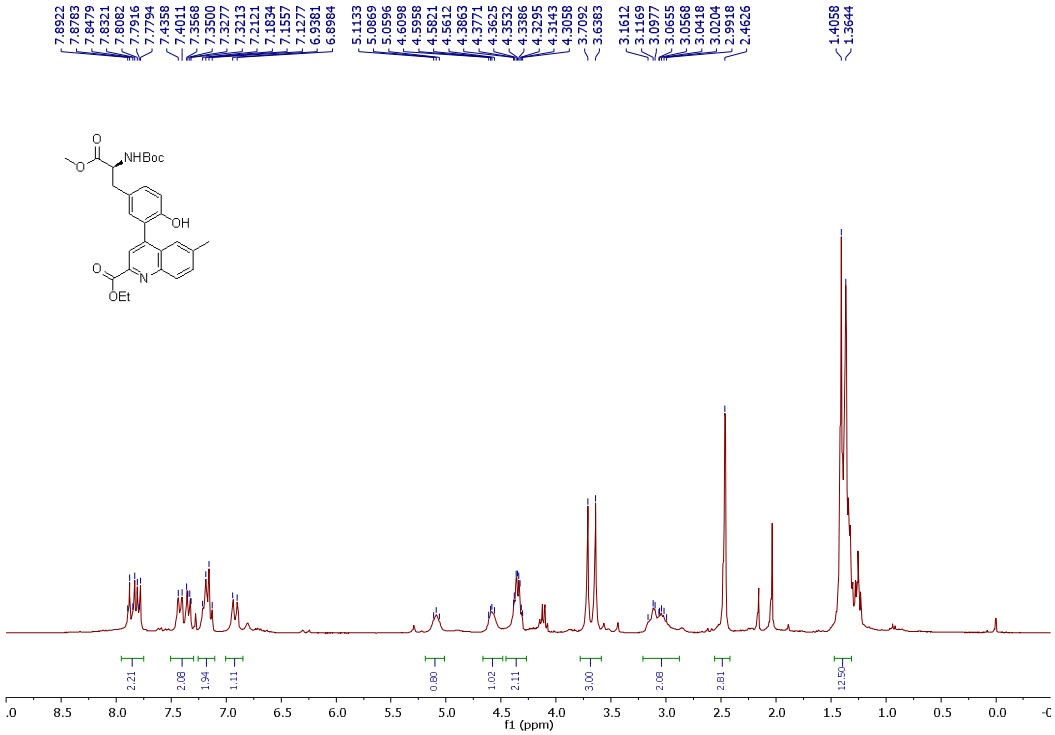

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122g**.



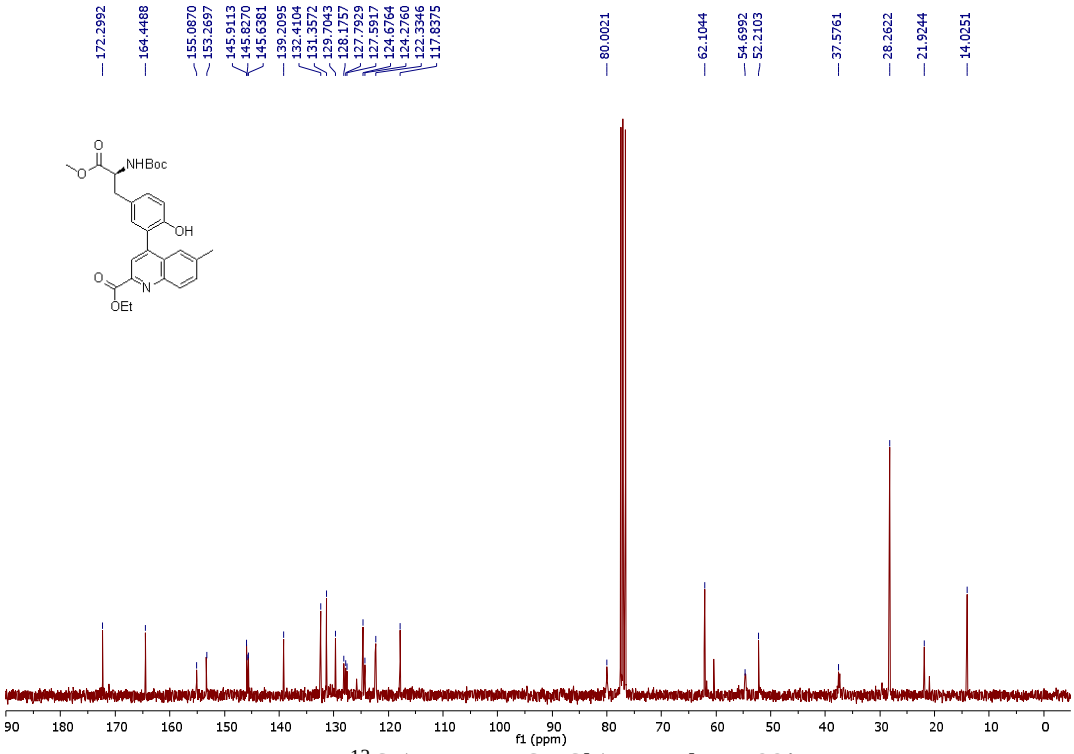

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122h**.



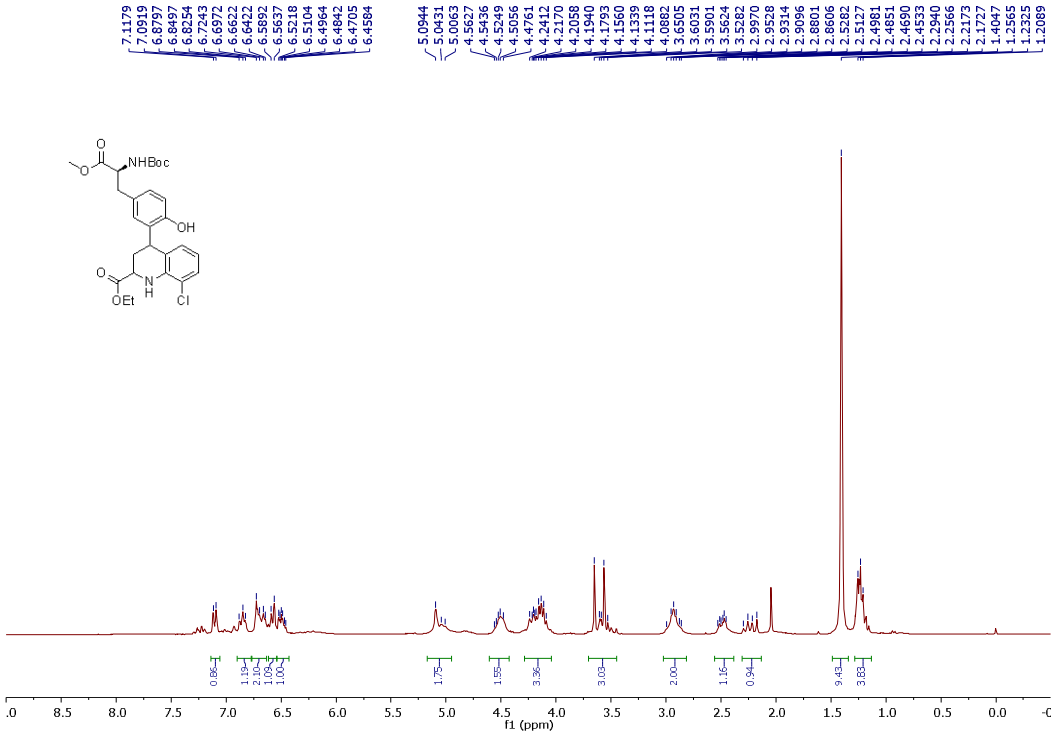

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122h**.



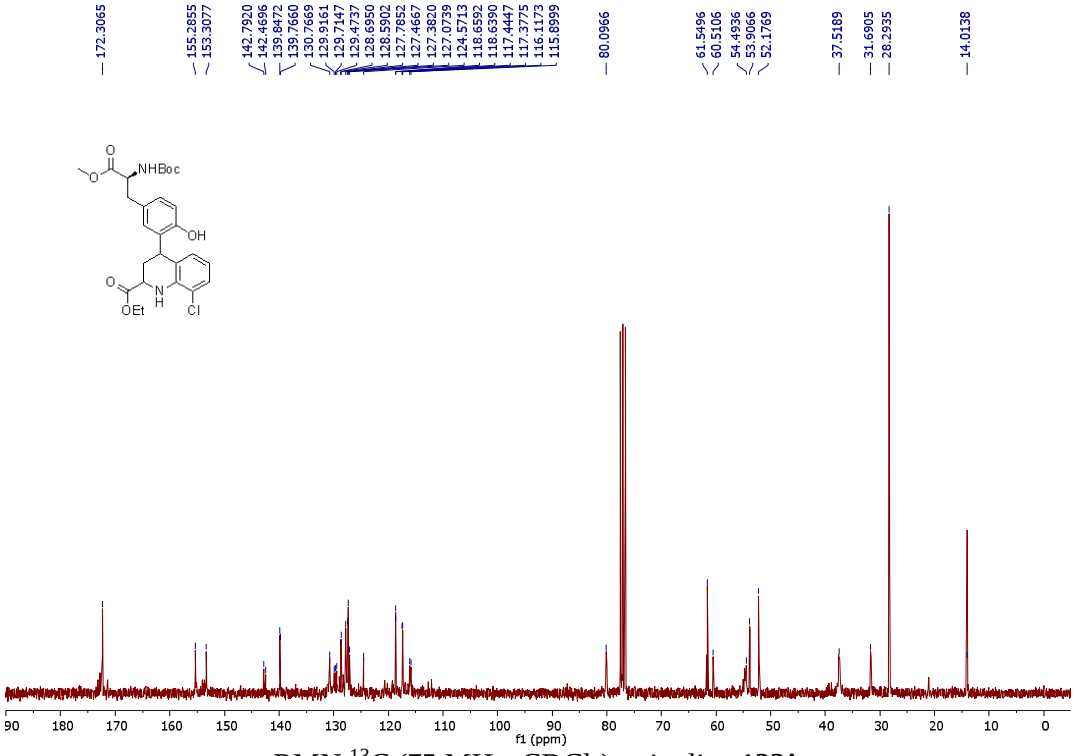

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122i**.



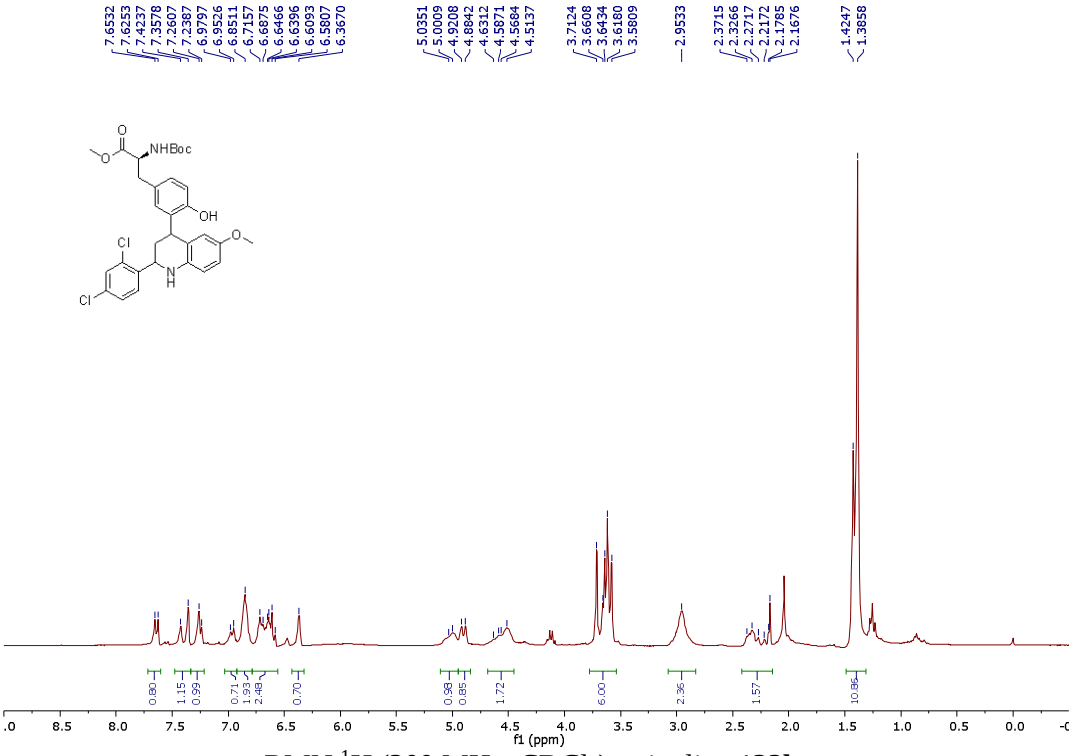

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122i**.



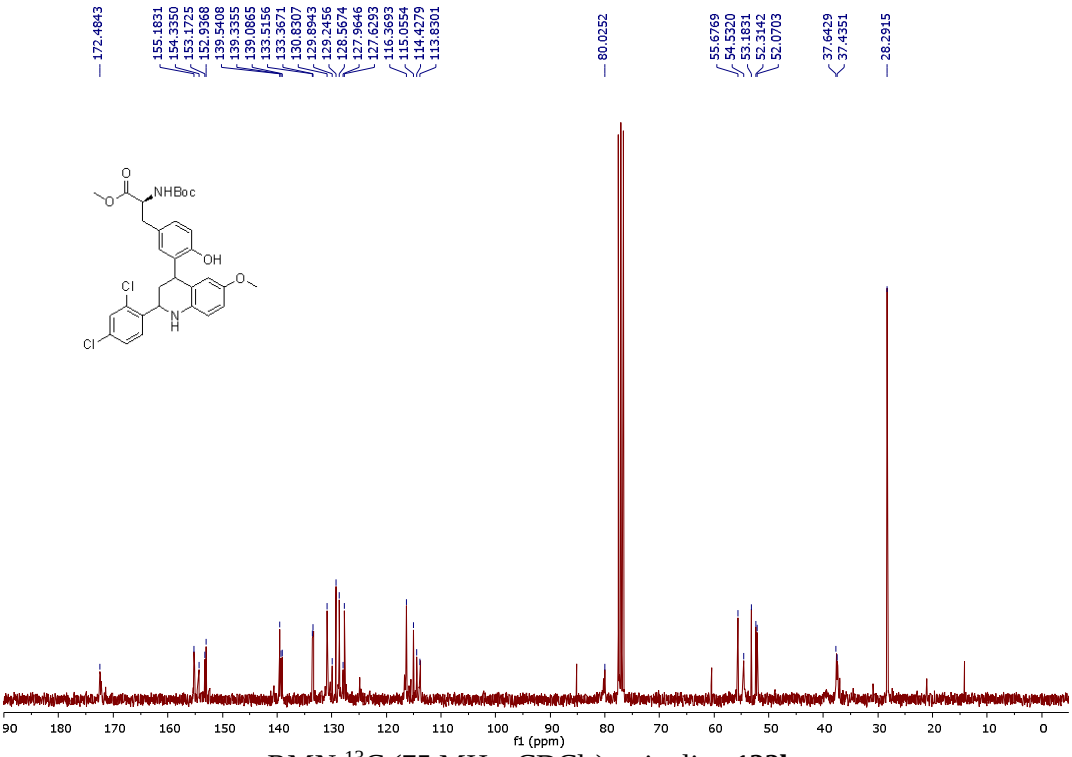

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122j**.



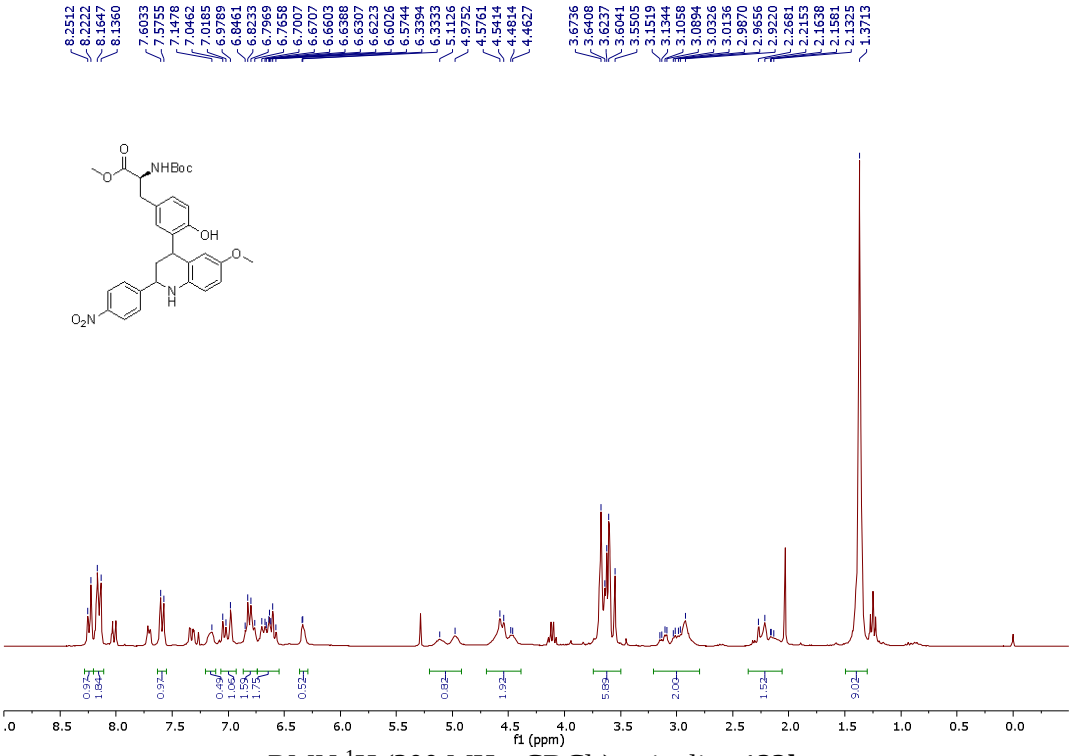

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122j**.



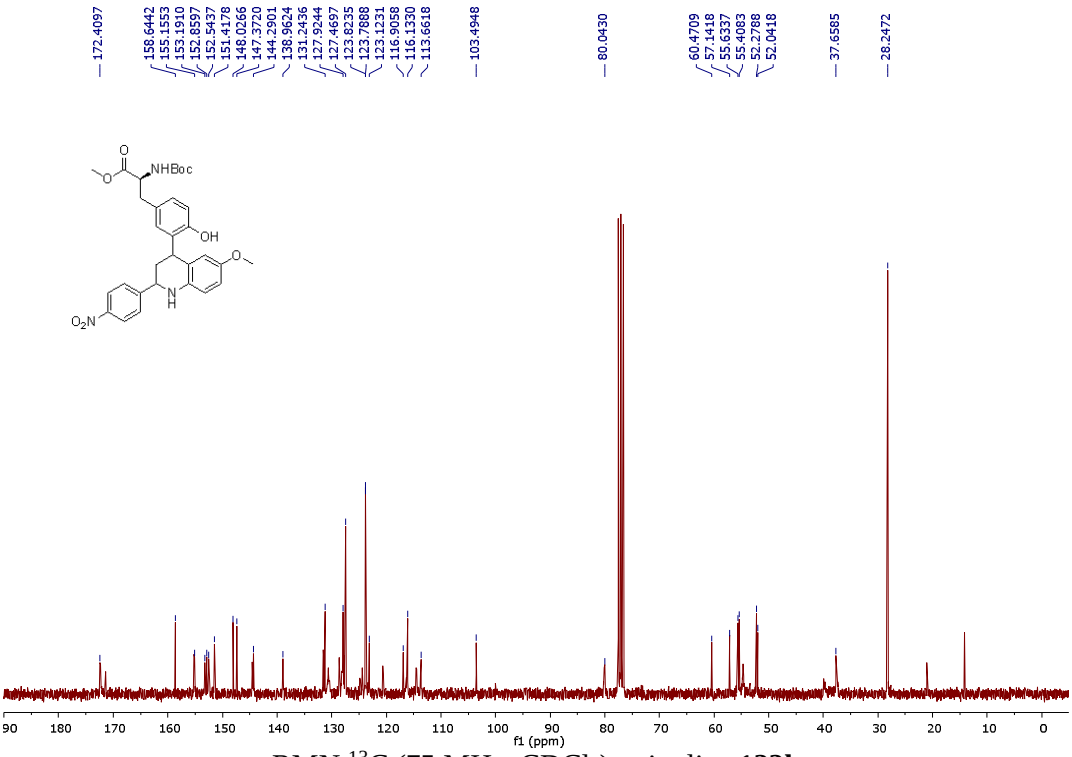

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122k**.



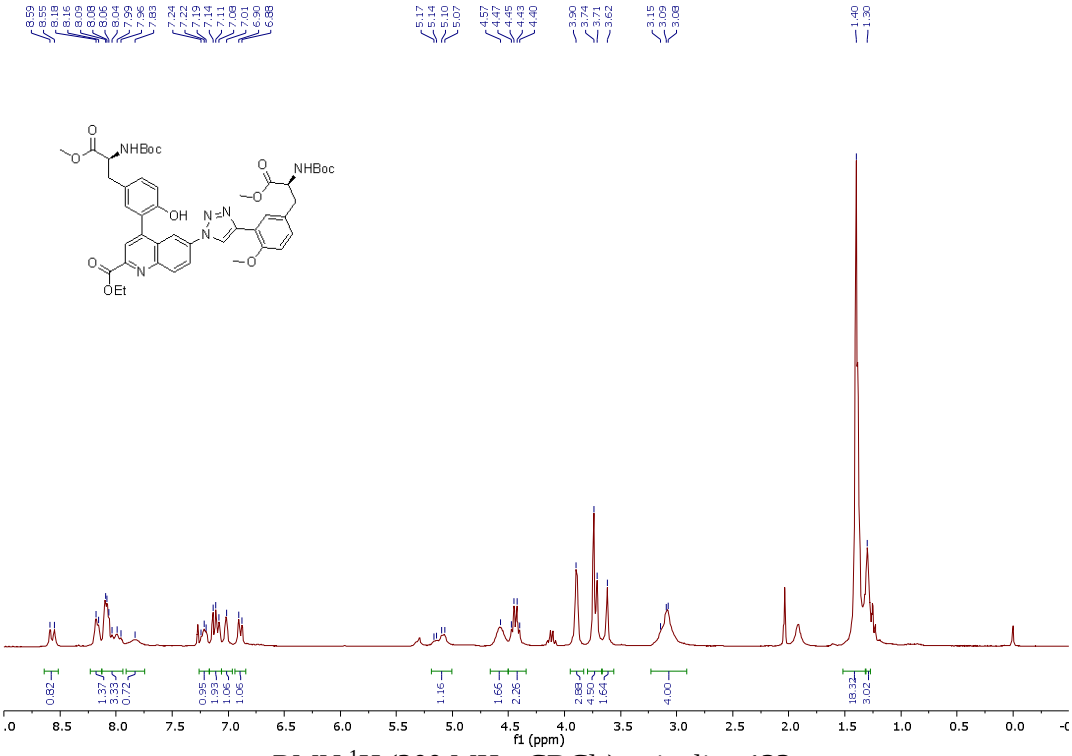

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122k**.



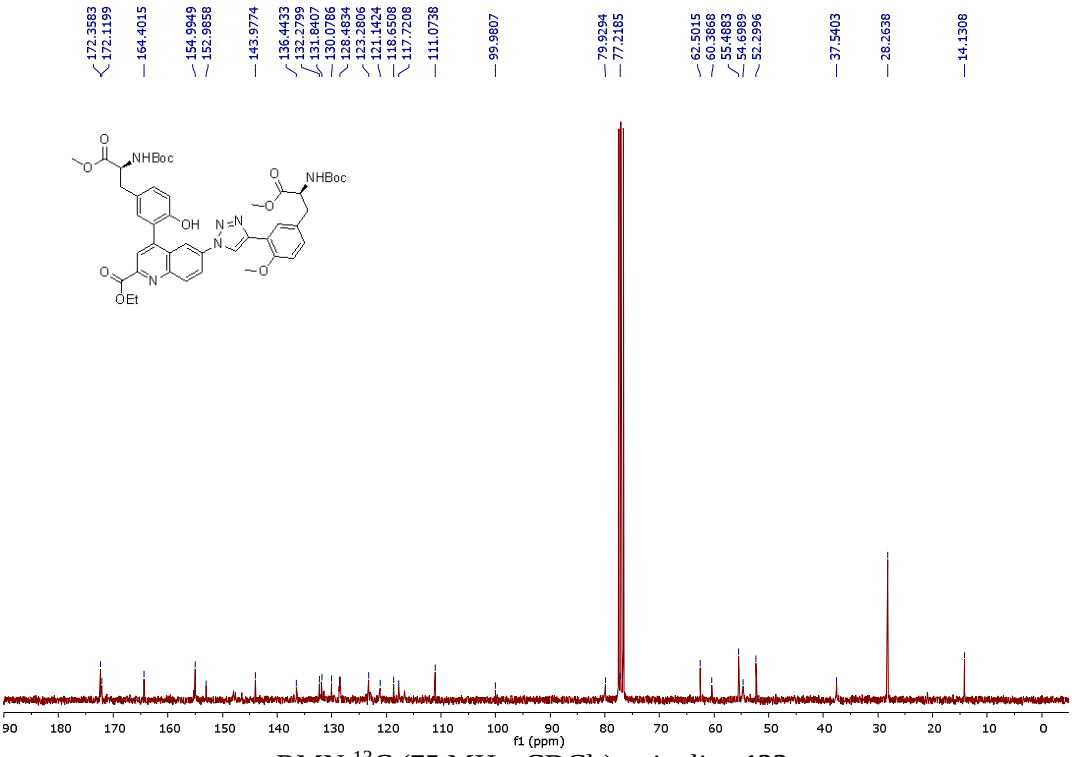

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122l**.



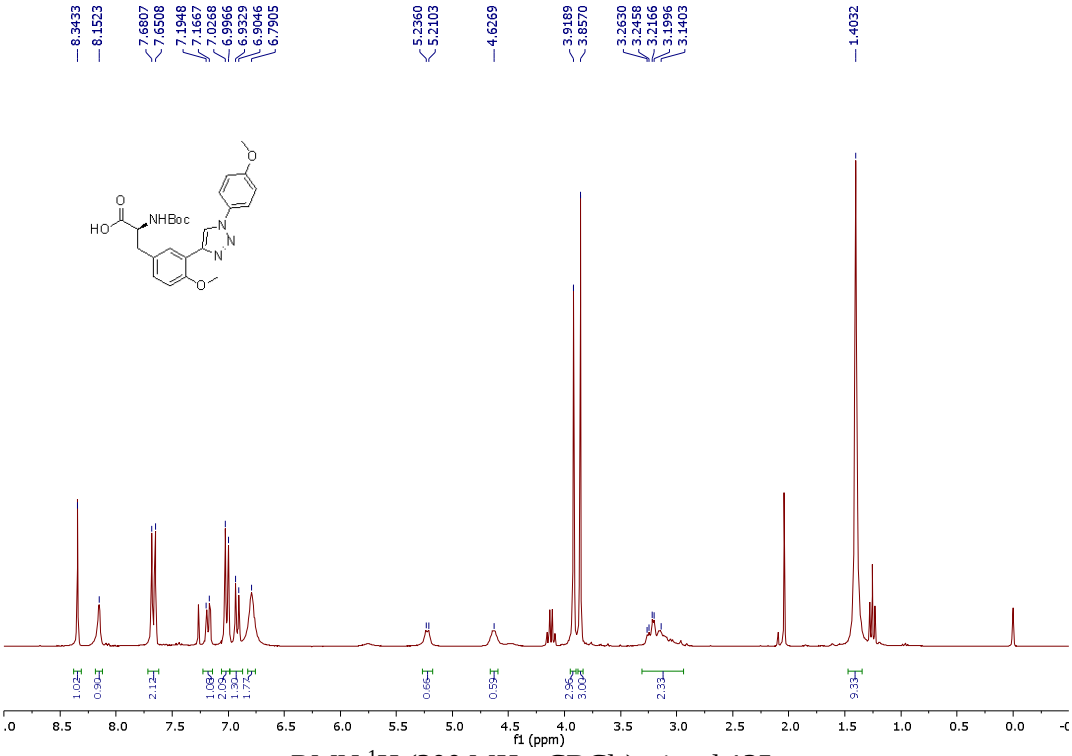

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) quinolina **122l**.



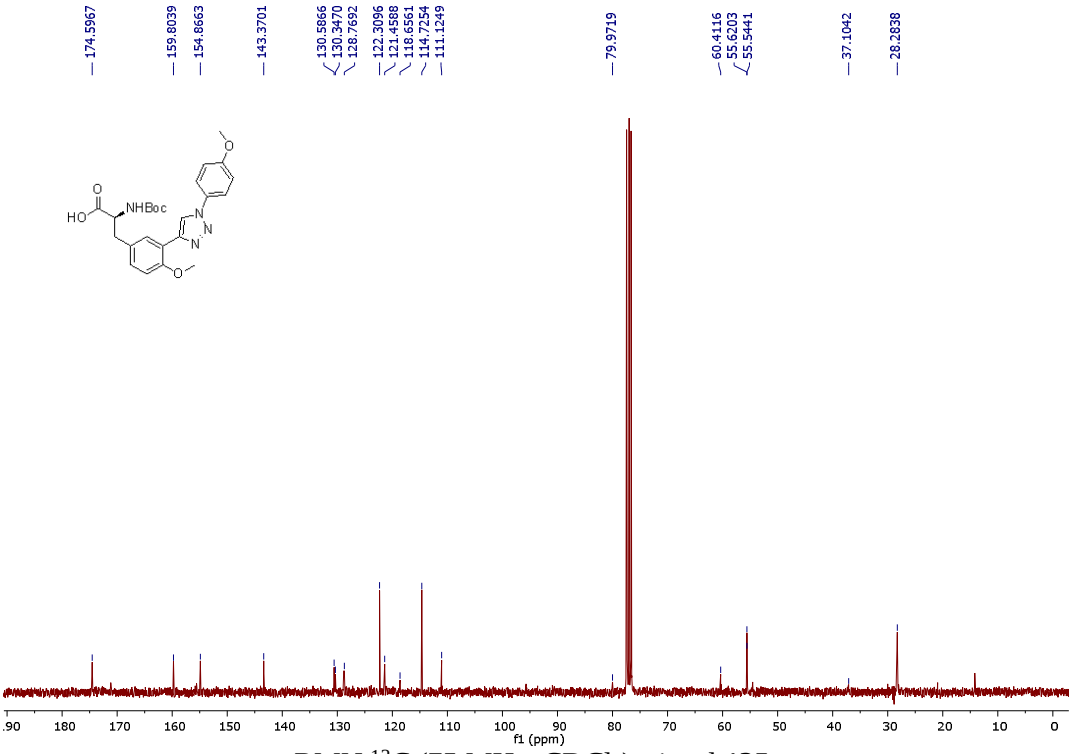

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $CDCl_3$) quinolina **123**.



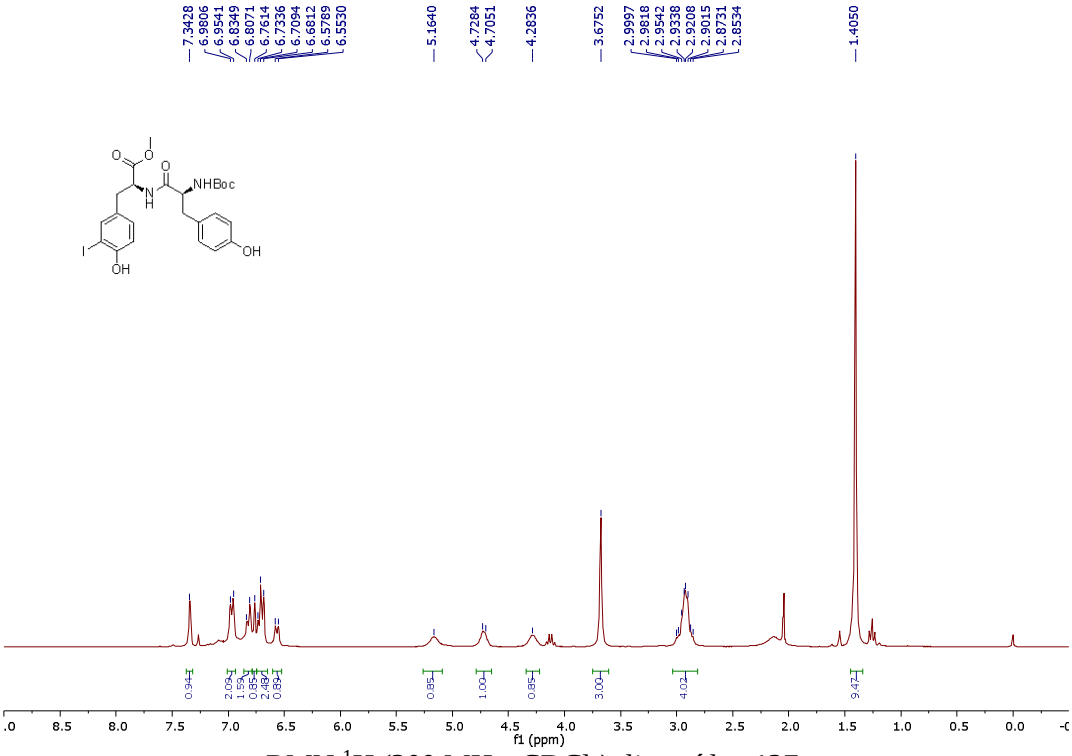

RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) quinolina **123**.



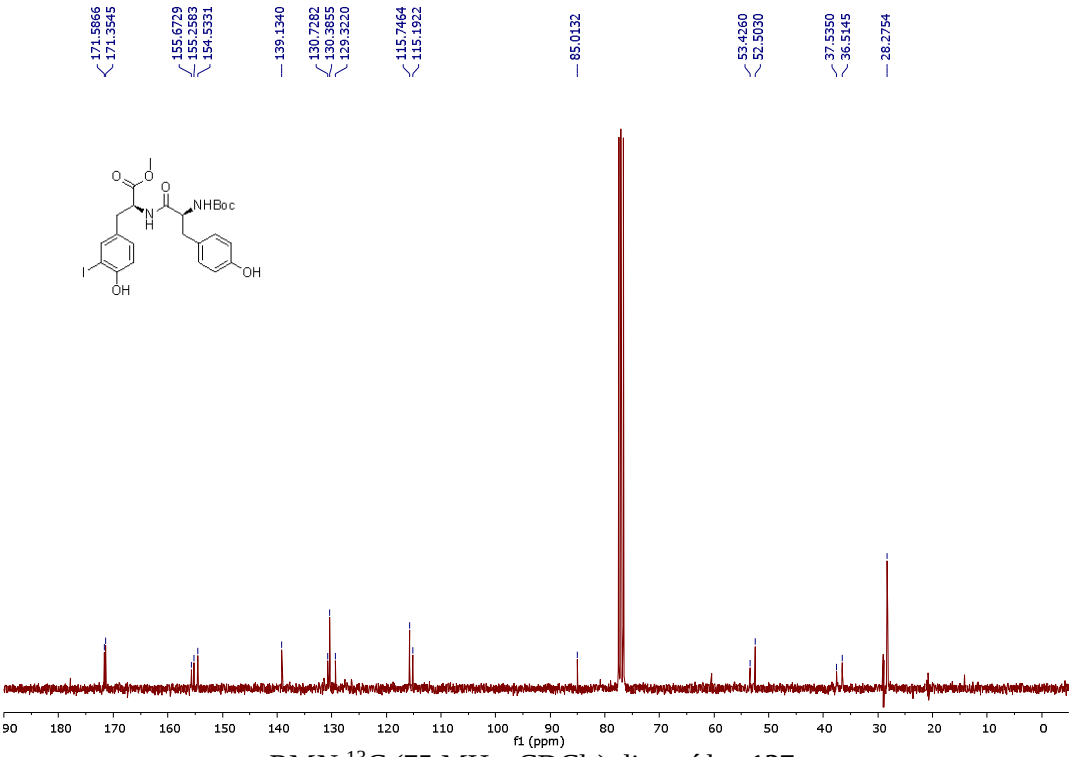

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) triazol **125**.



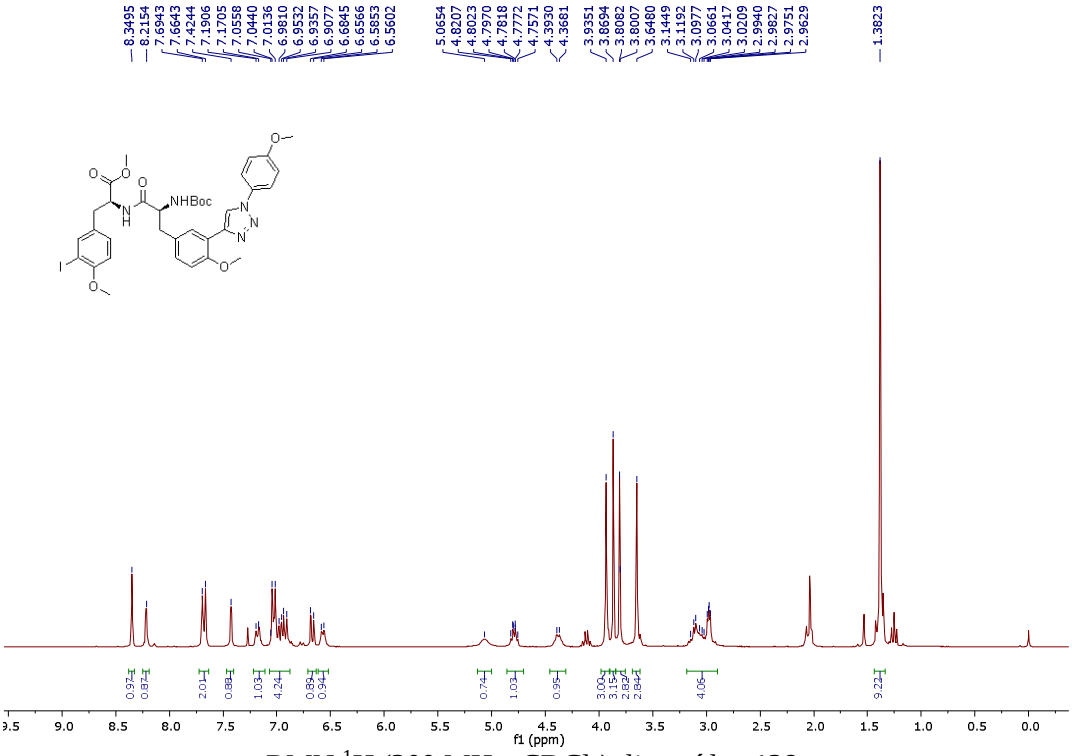

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) triazol **125**.



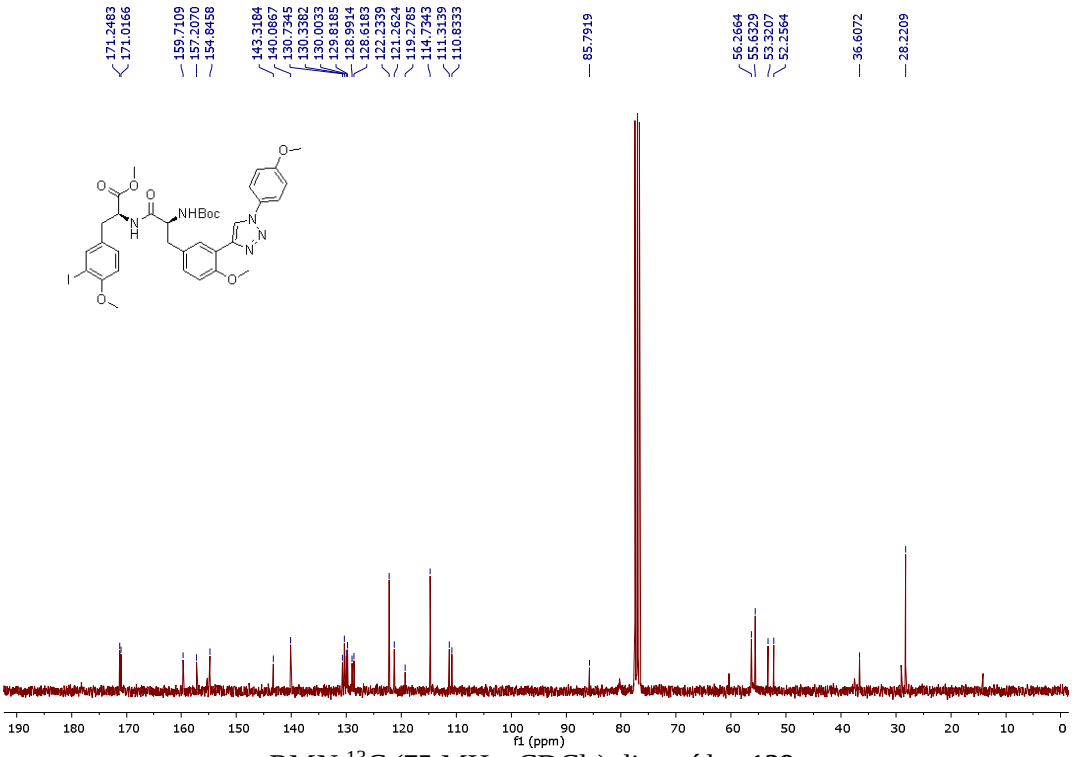

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **127**.



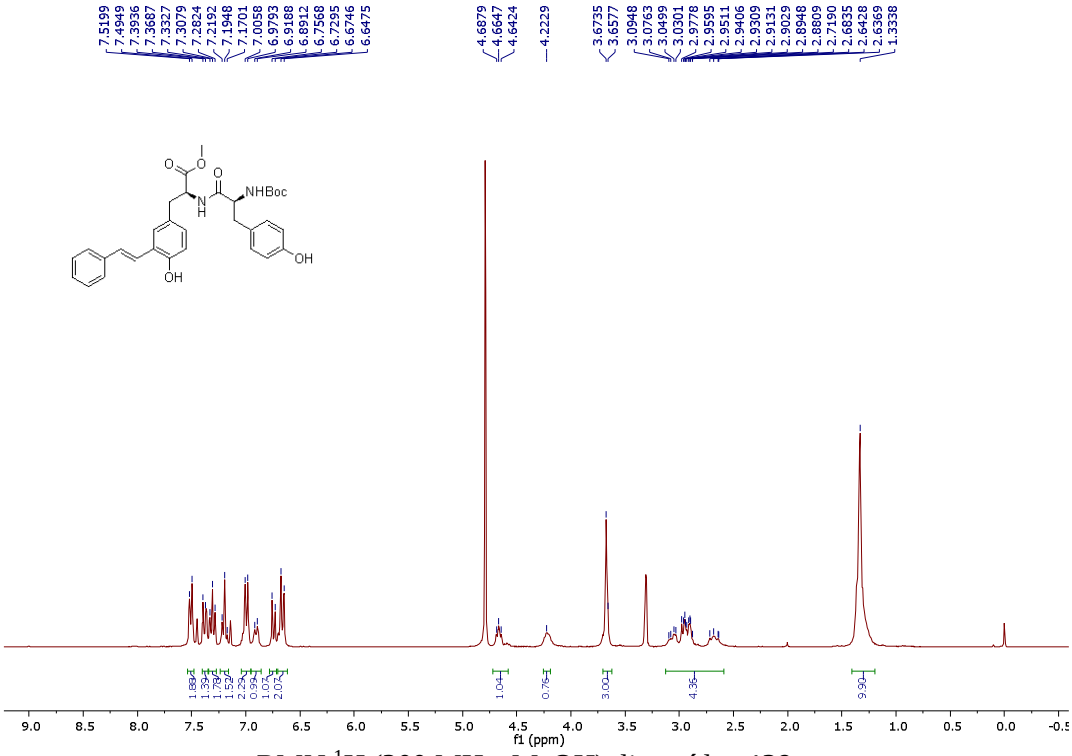

RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **127**.



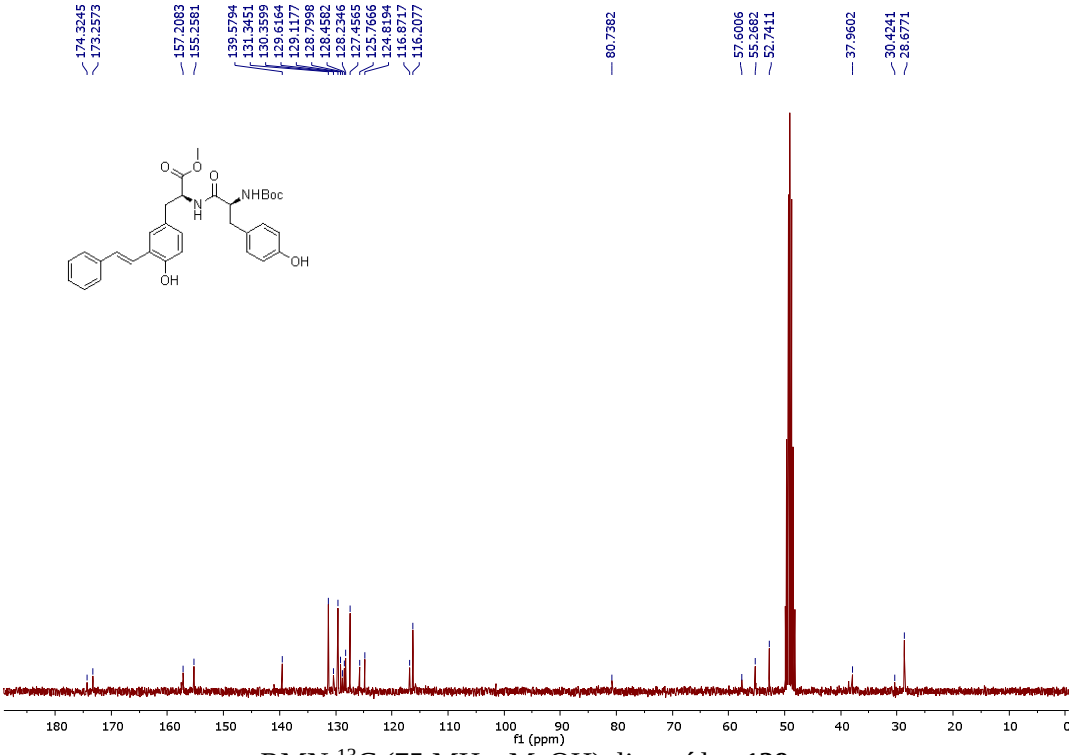

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **128**.



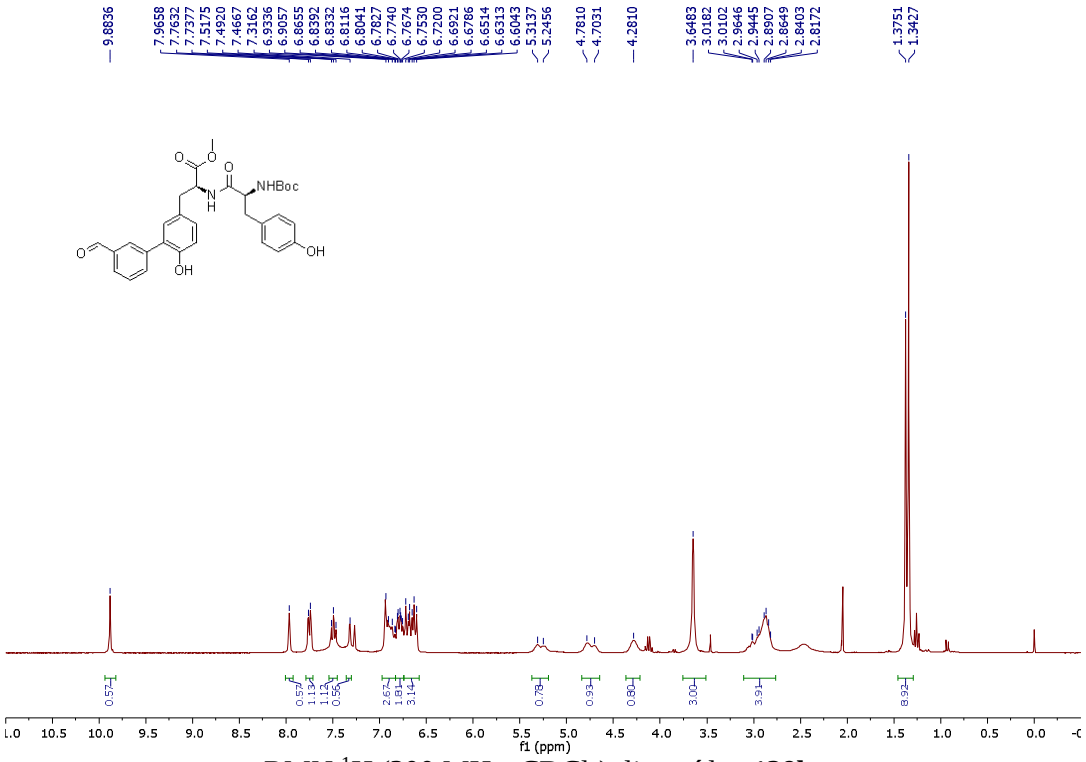

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **128**.



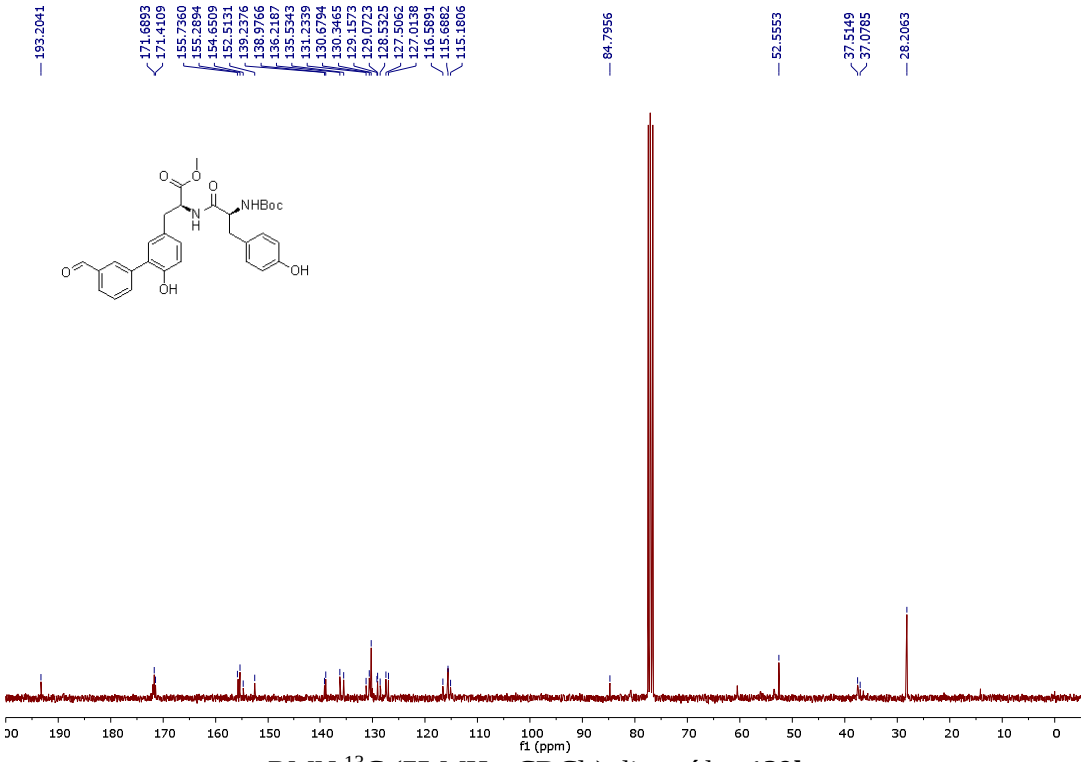

RMN $^{1}$H (300 MHz, MeOH) dipeptídeo **129a**.



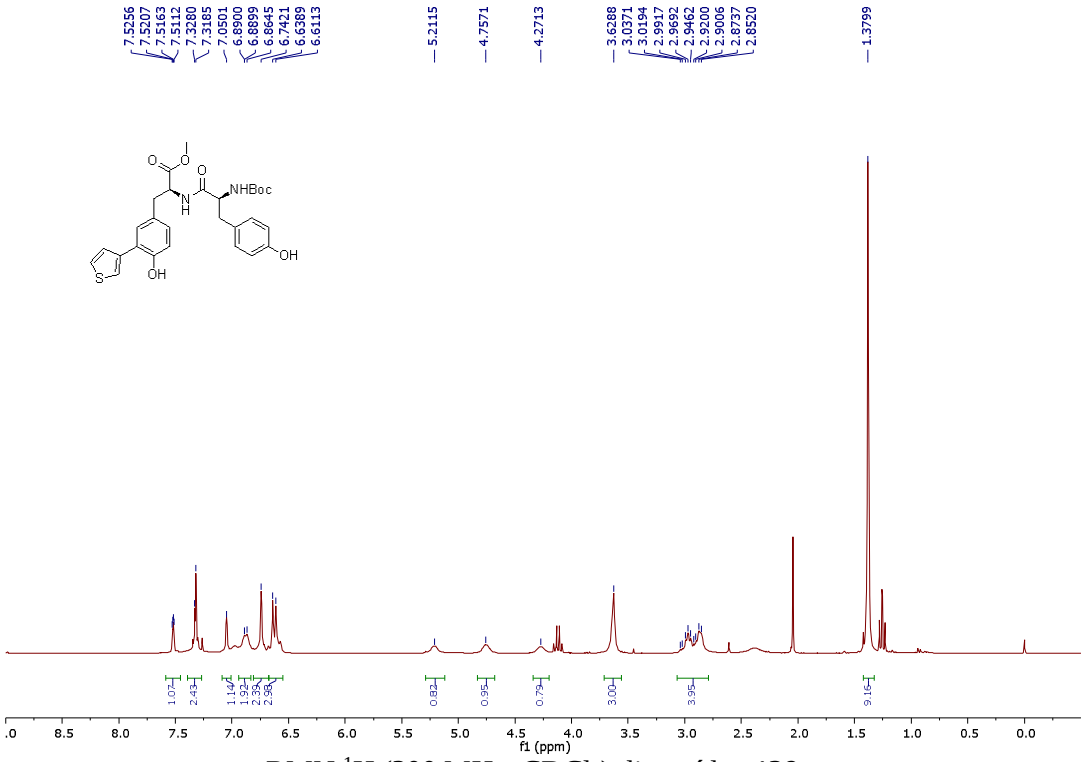

RMN $^{13}$C (75 MHz, MeOH) dipeptídeo **129a**.



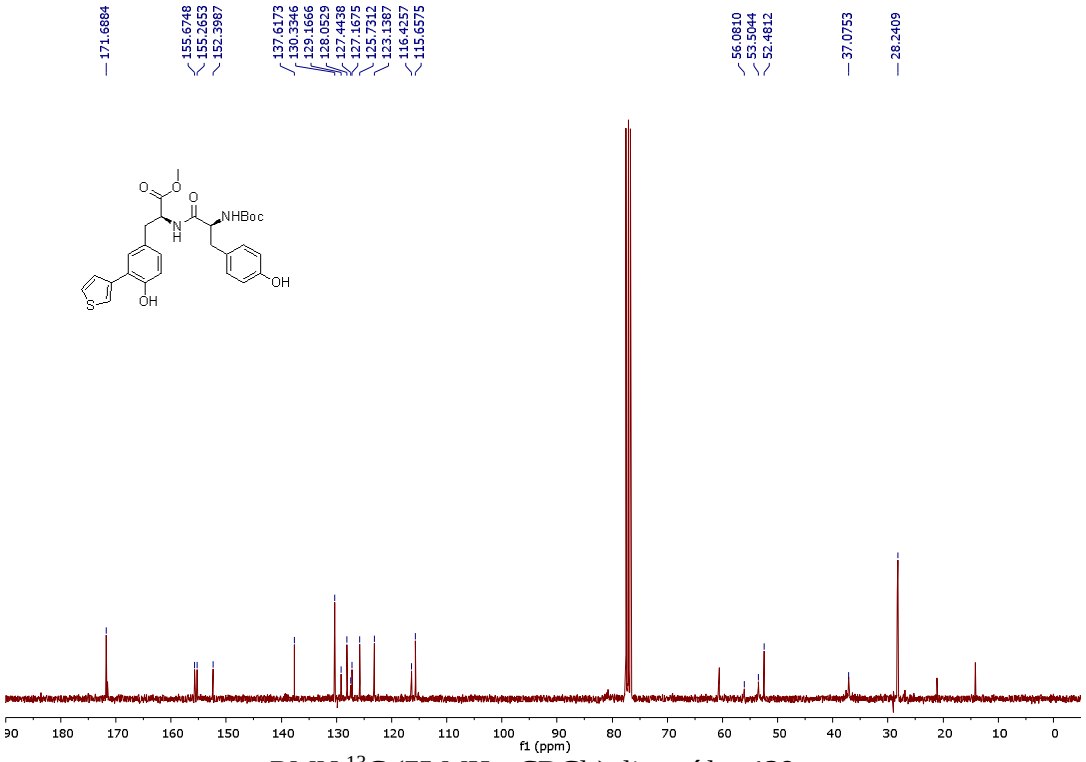

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **129b**.



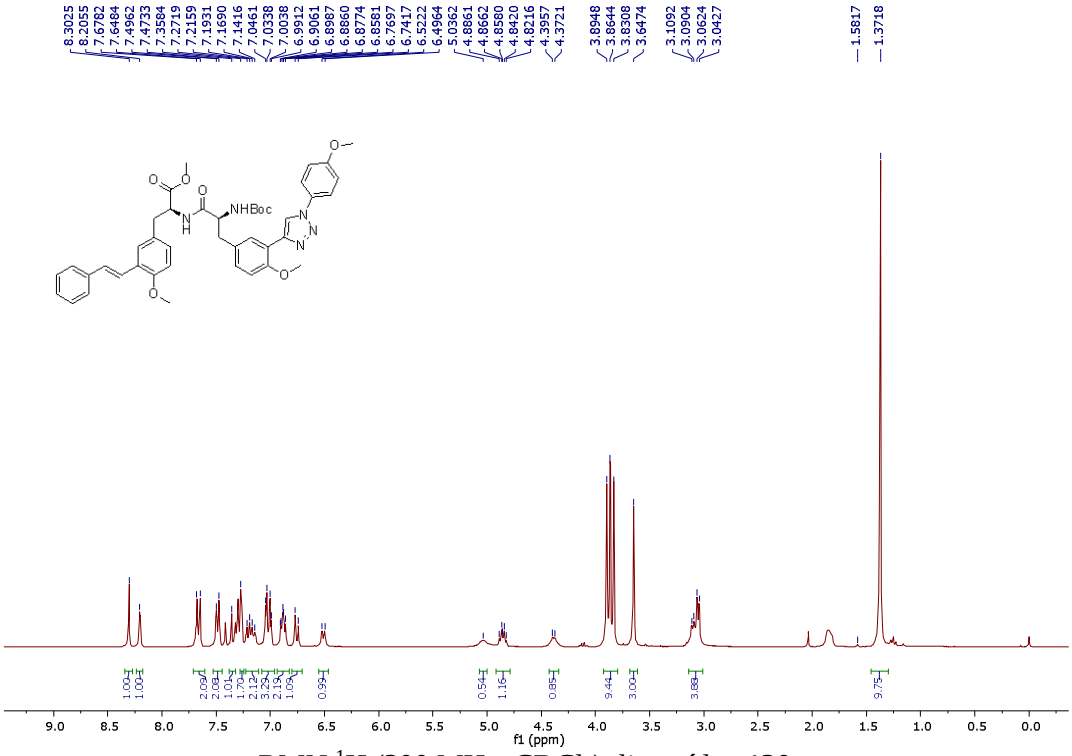

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **129b**.



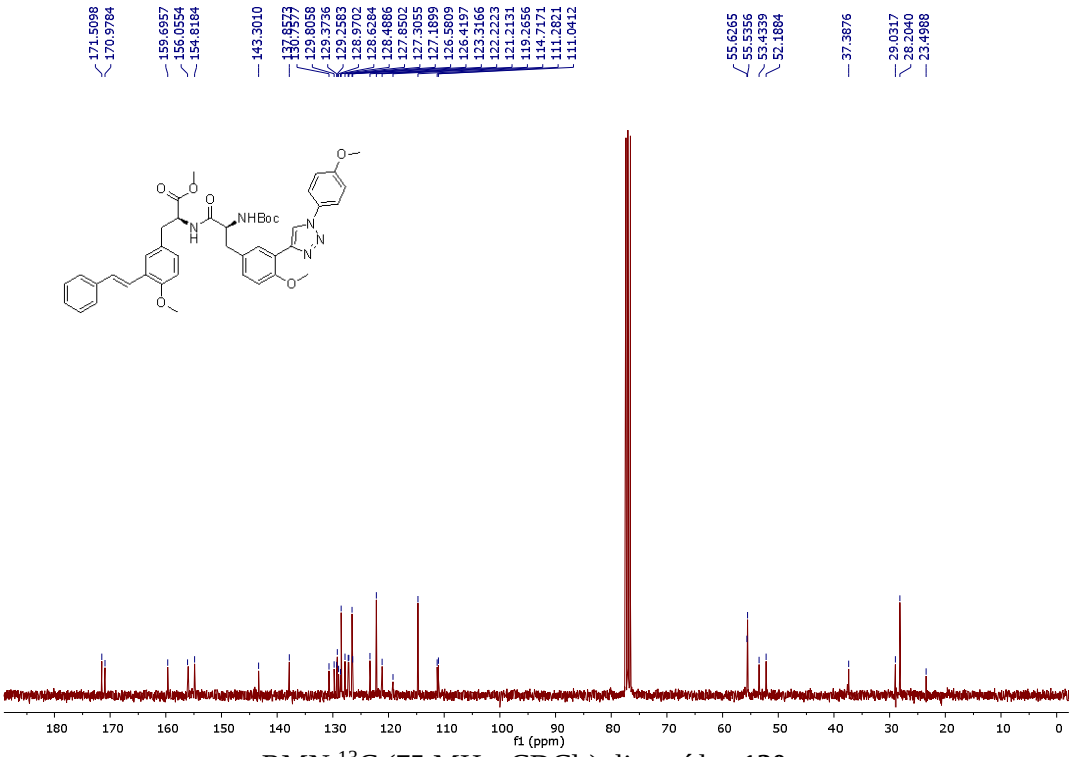

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **129c**.



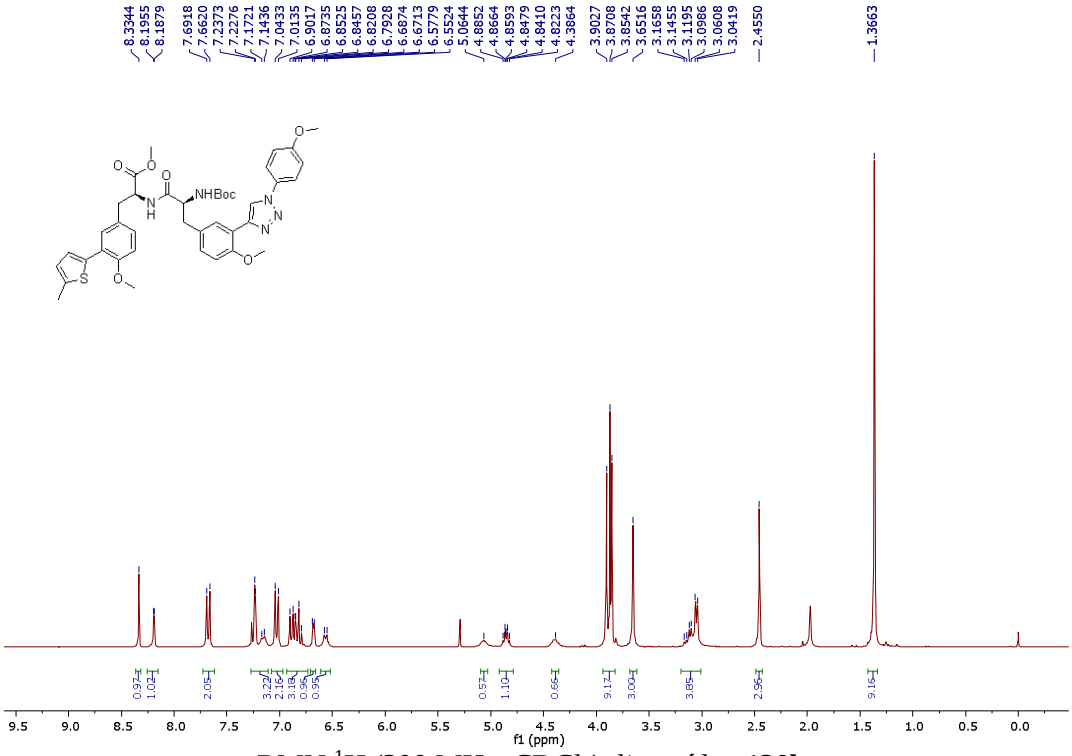

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **129c**.



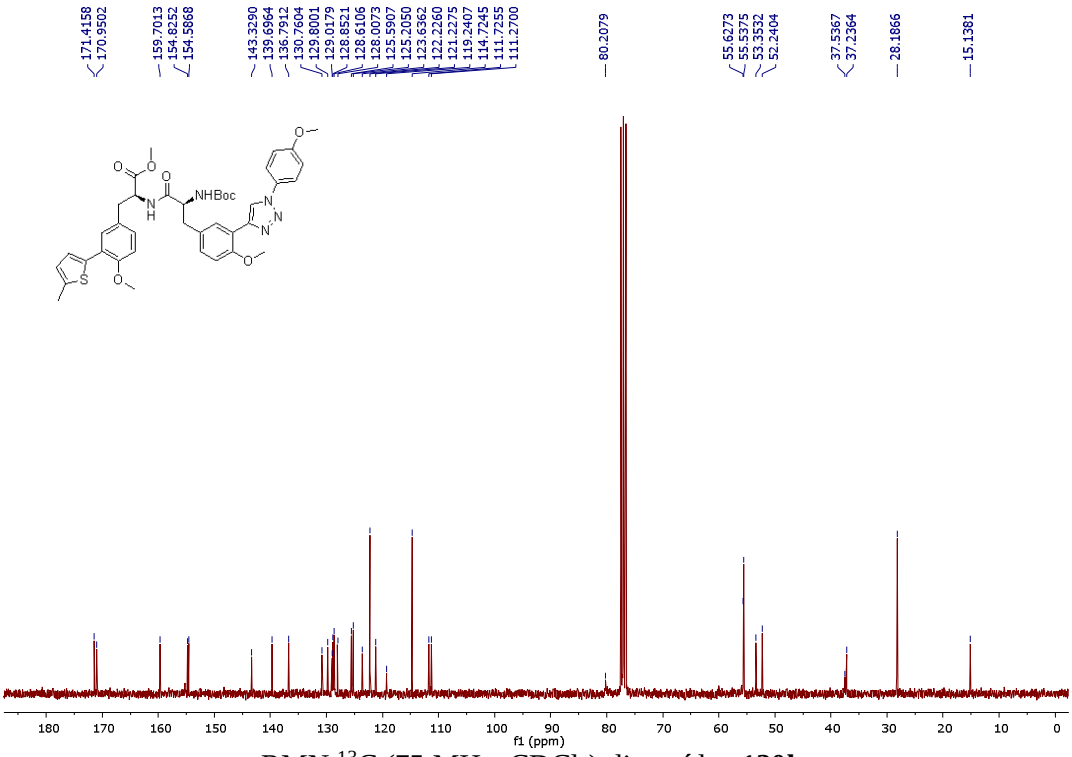

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130a**.



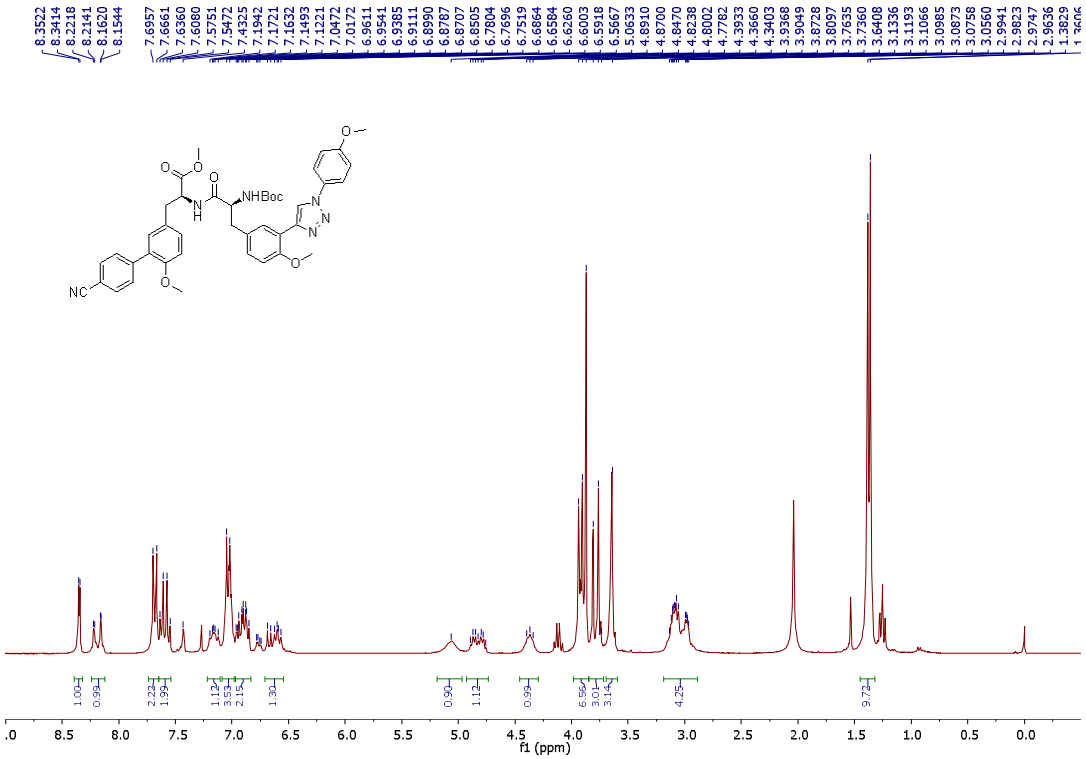

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130a**.



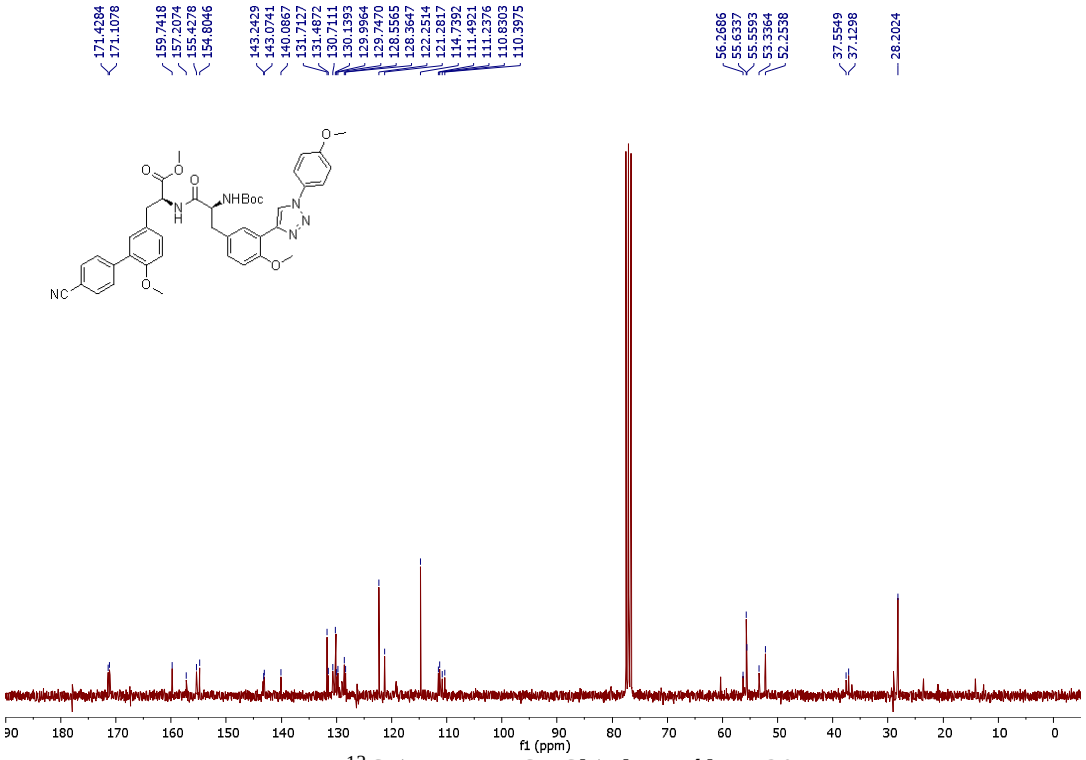

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130b**.



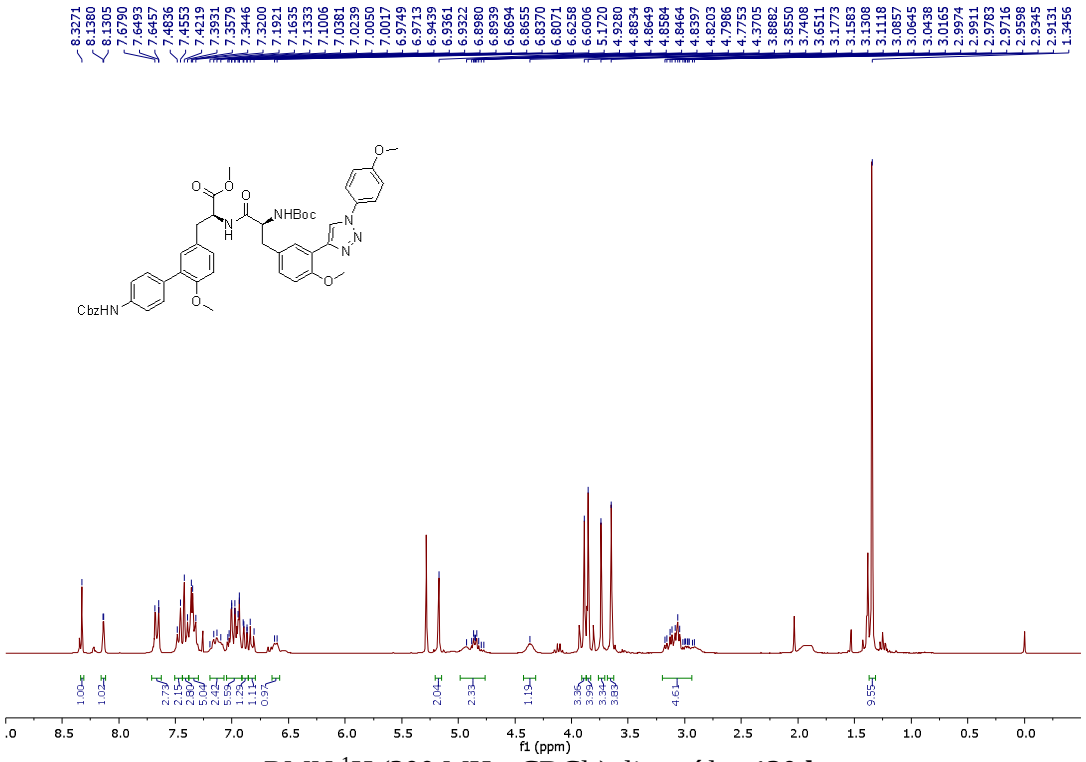

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130b**.



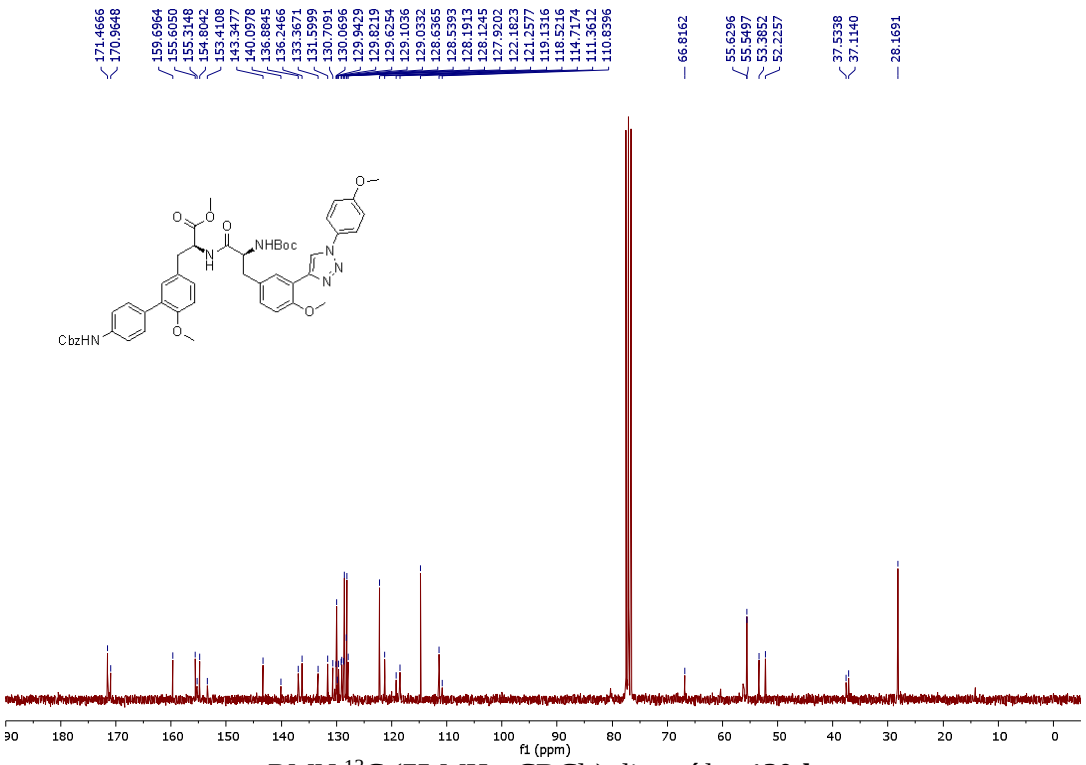

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130c**.



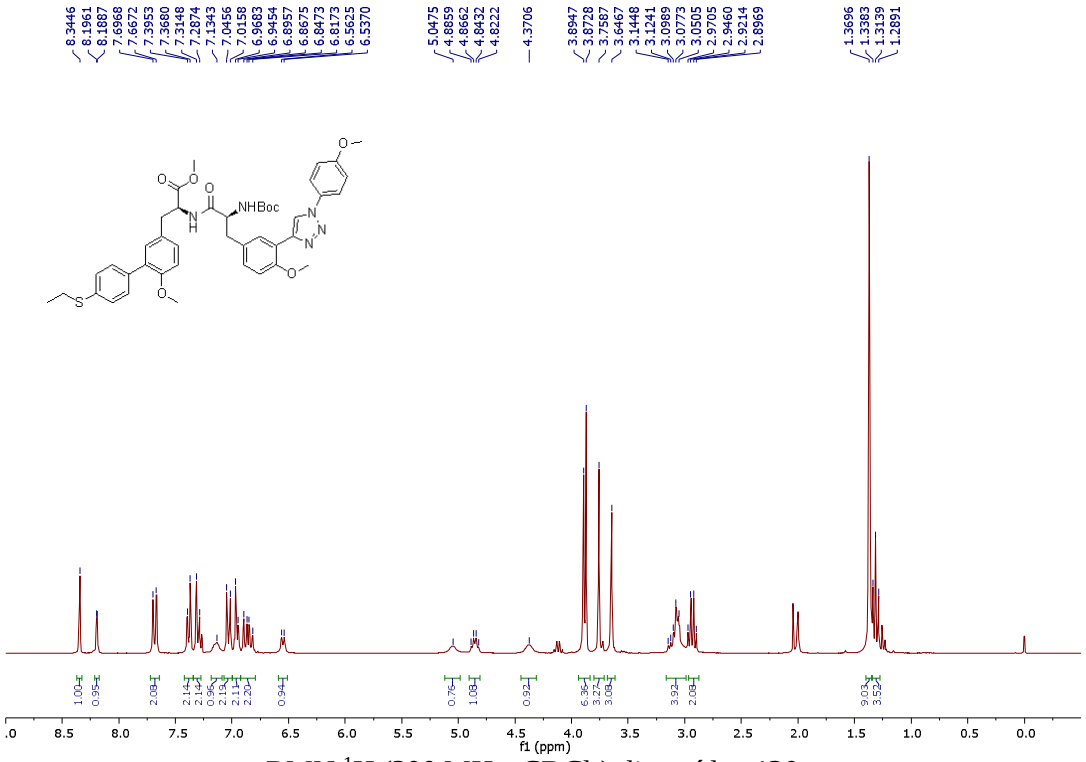

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130c**.



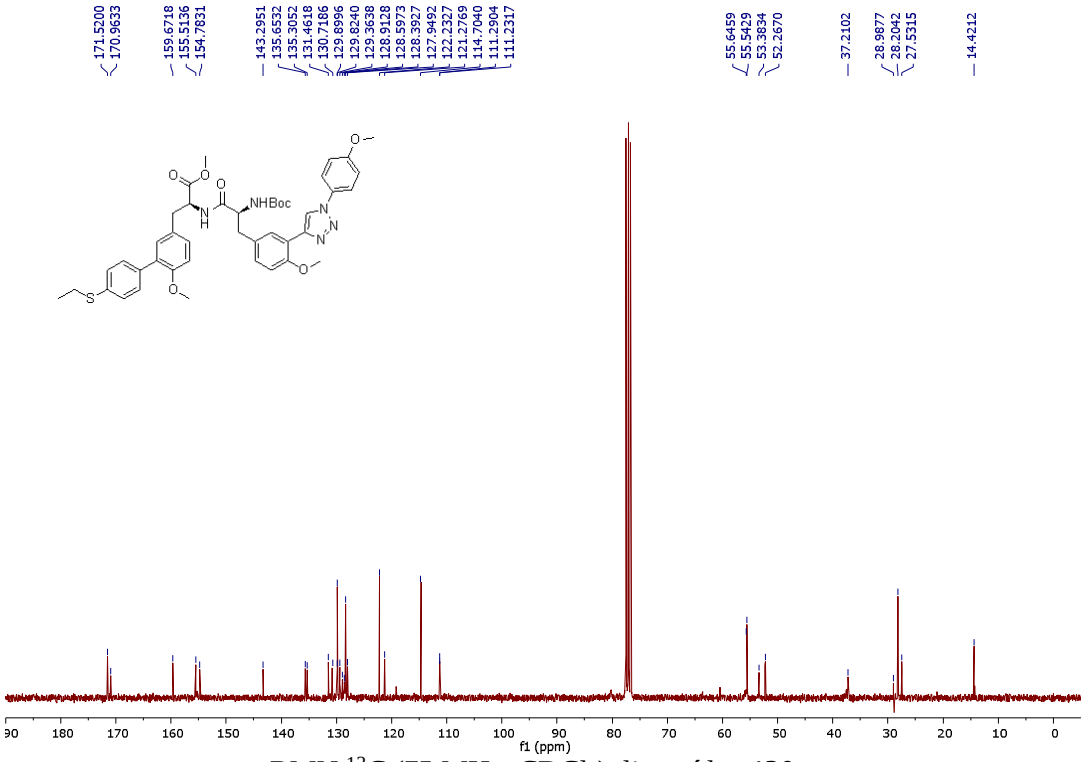

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130d**.



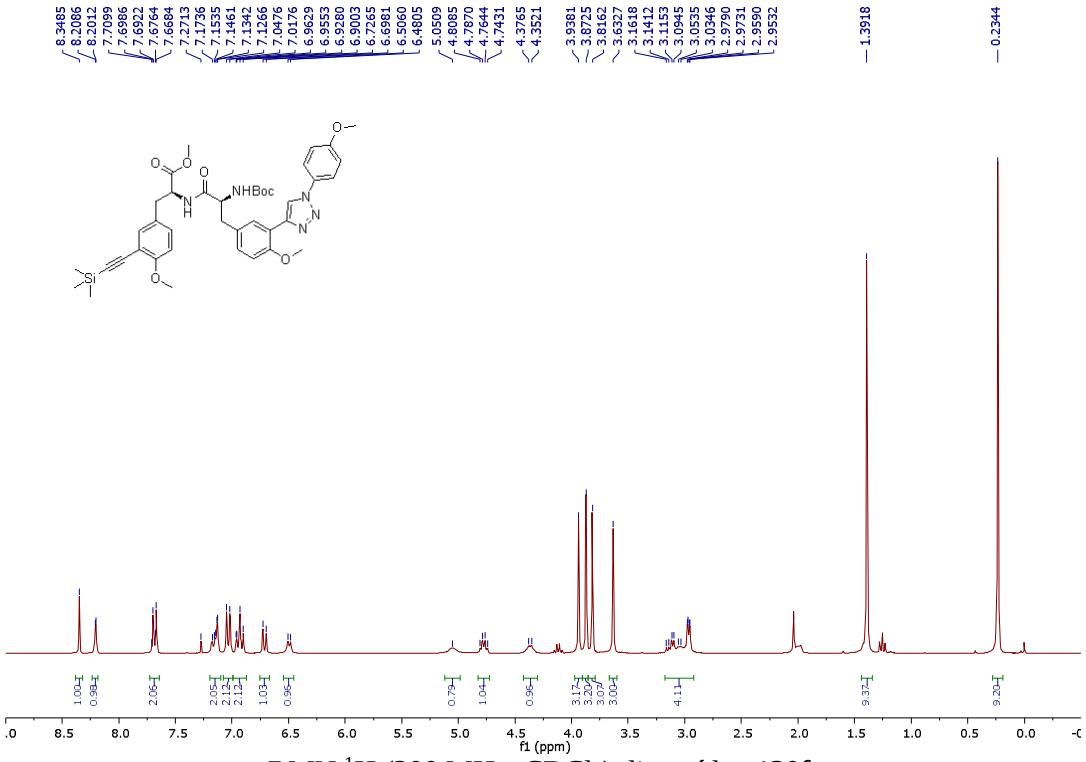

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130d**.



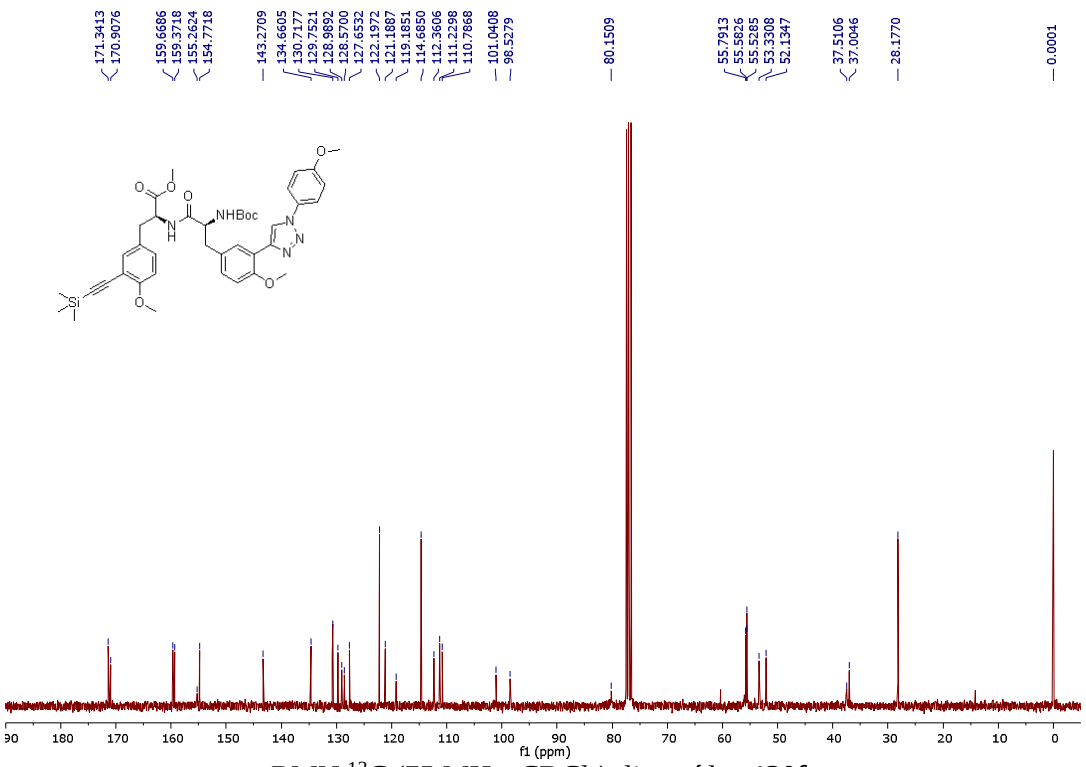

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130e**.



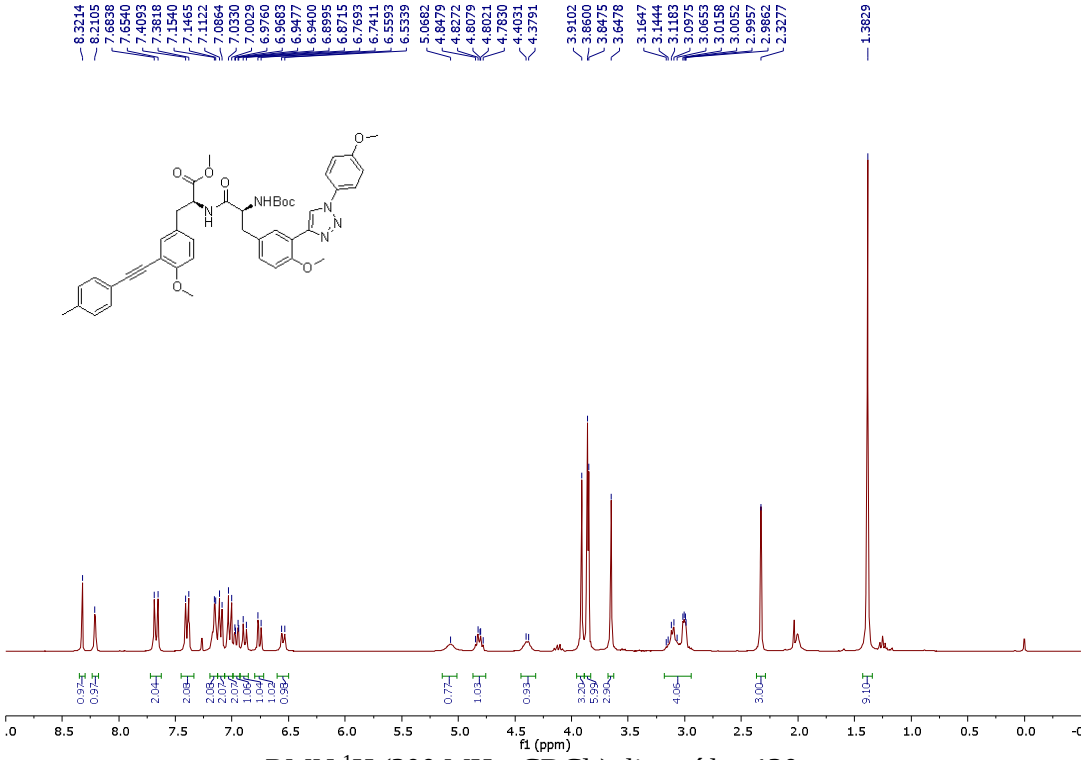

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130e**.



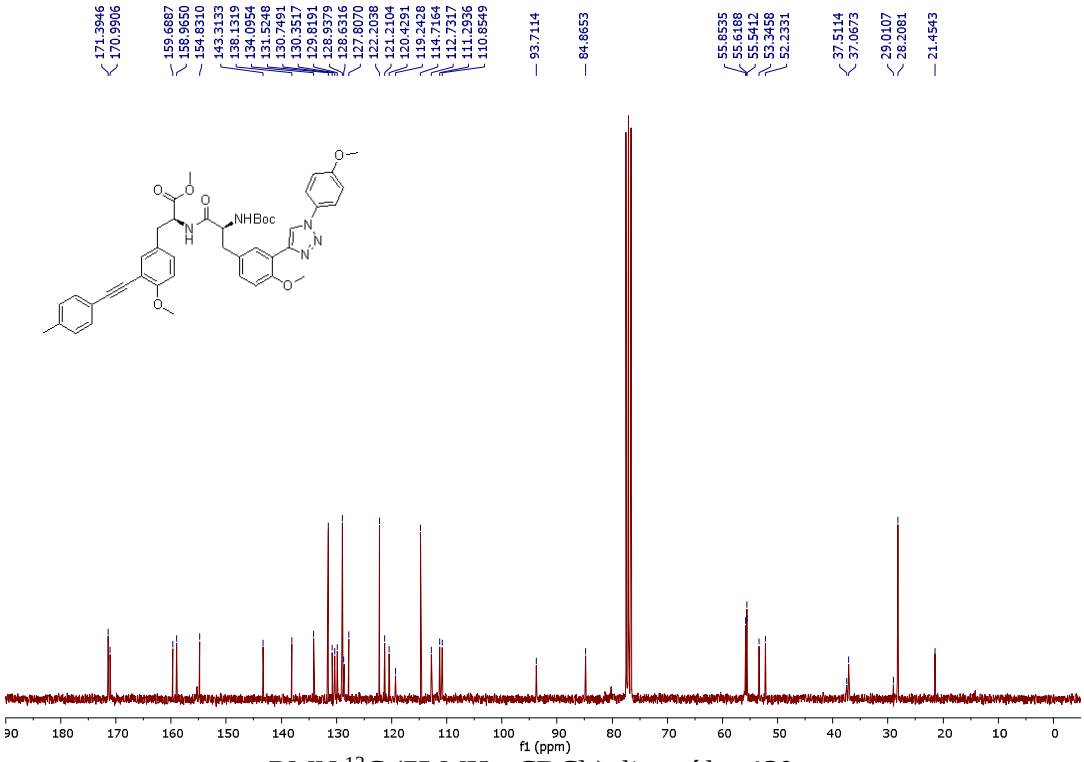

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130f**.



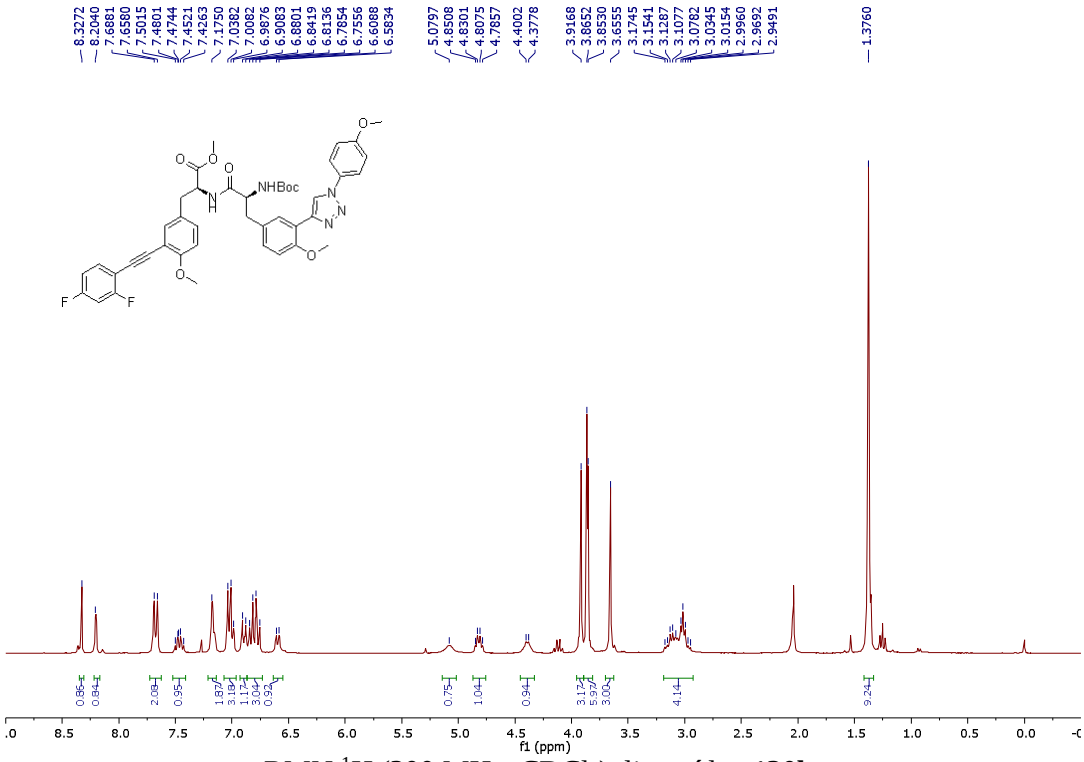

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130f**.



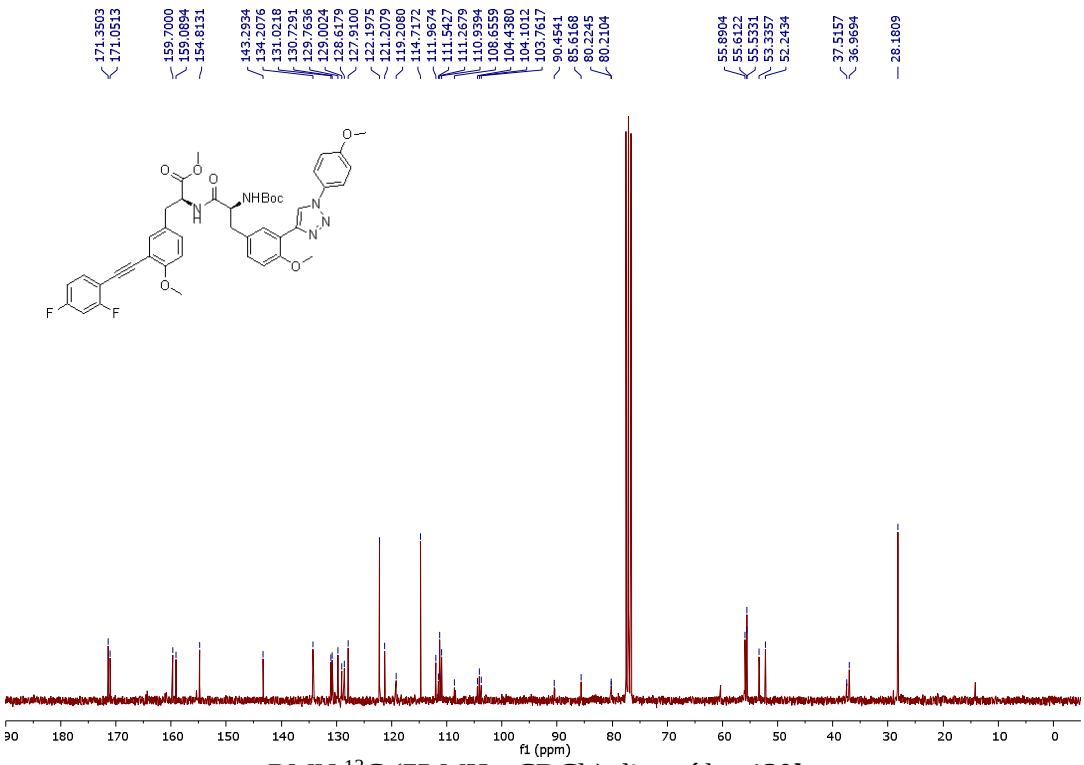

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130g**.



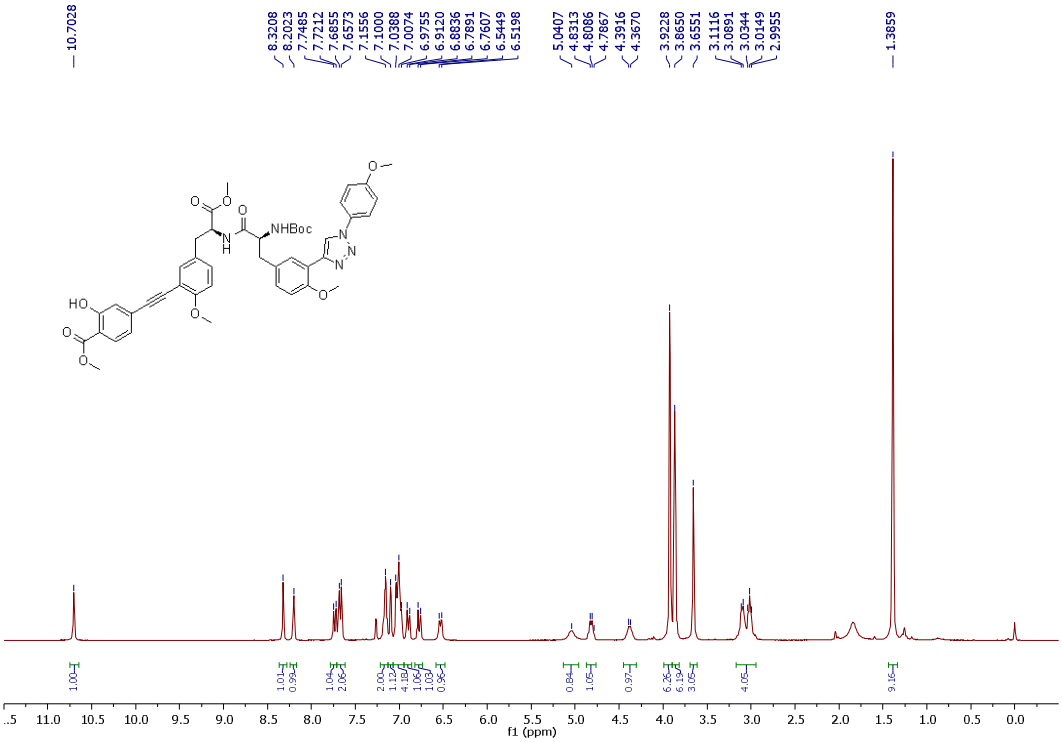

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130g**.



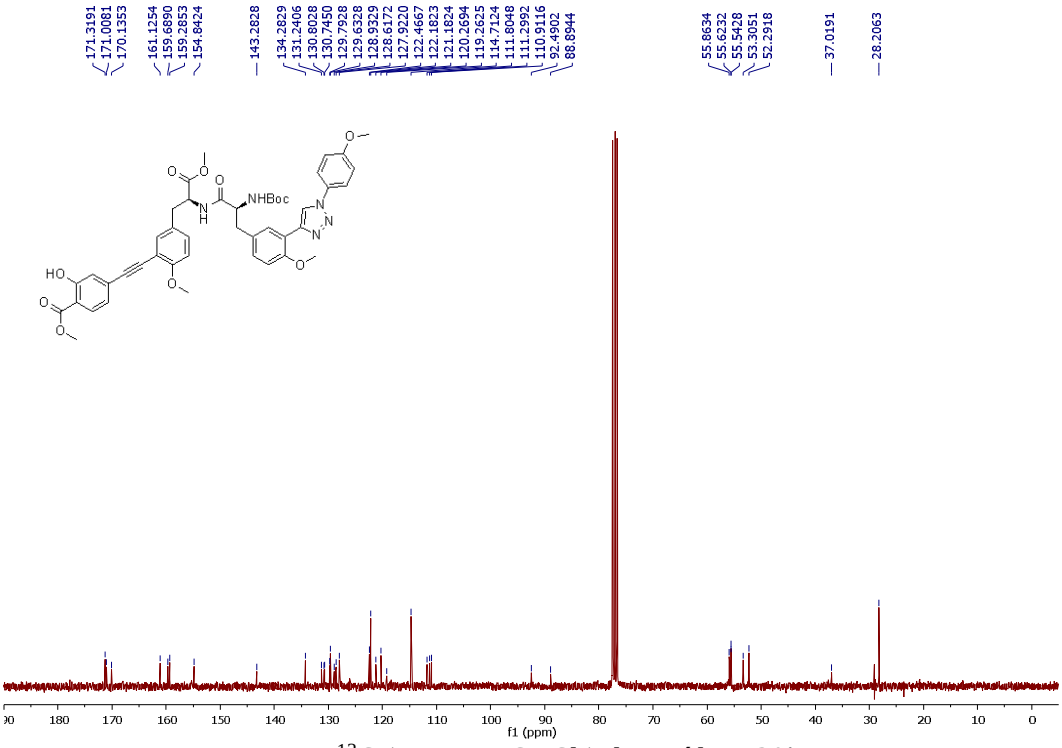

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130h**.



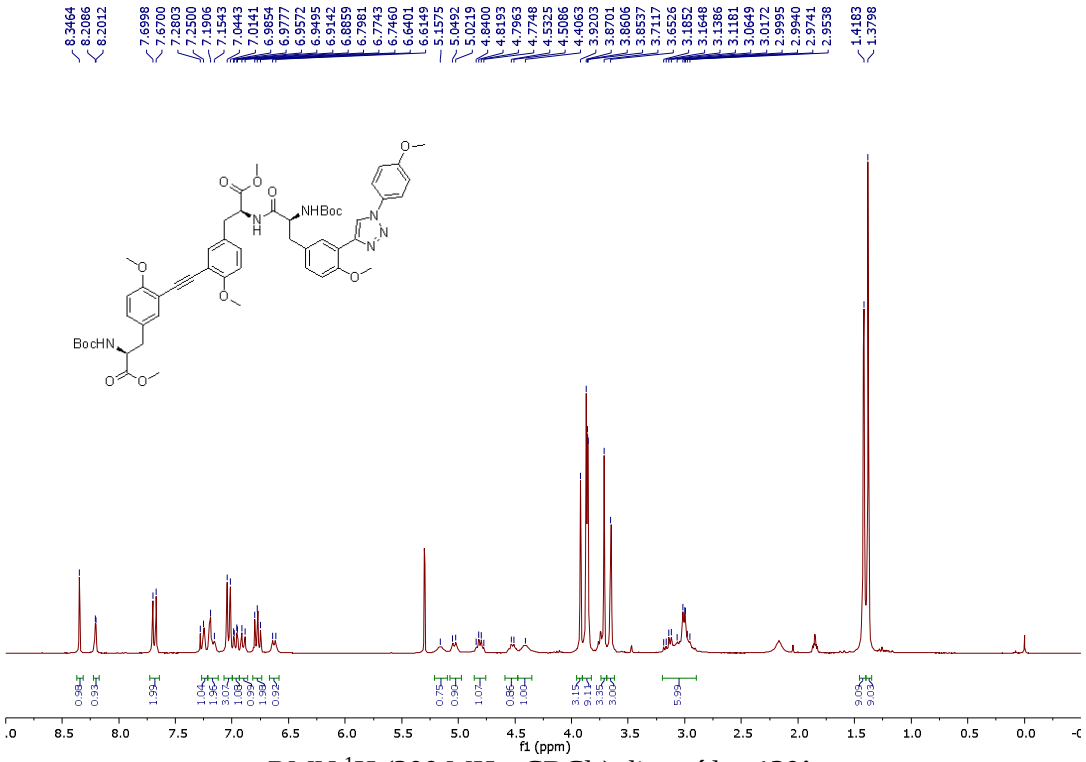

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130h**.



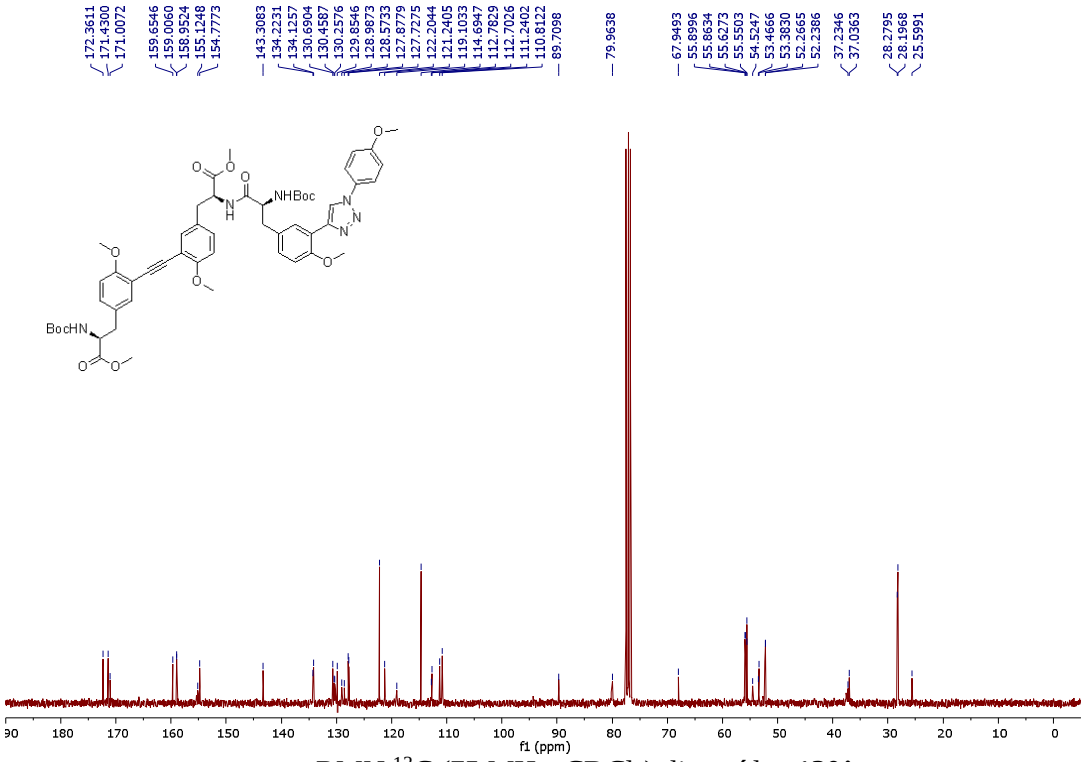

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130i**.



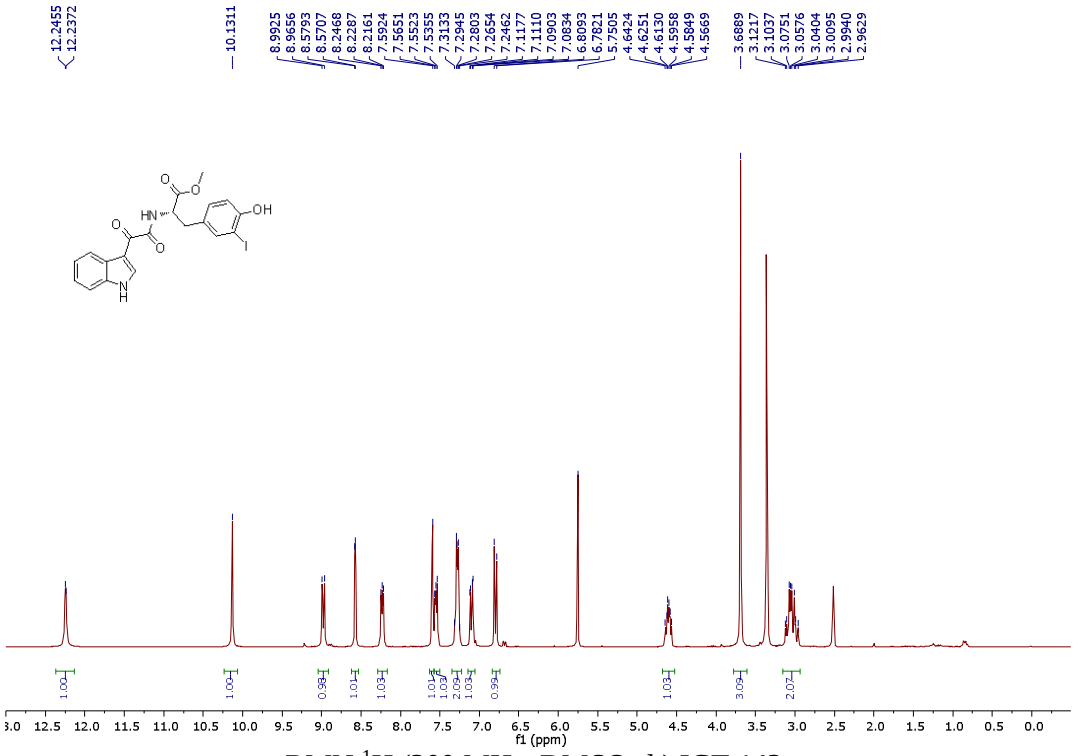

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130i**.



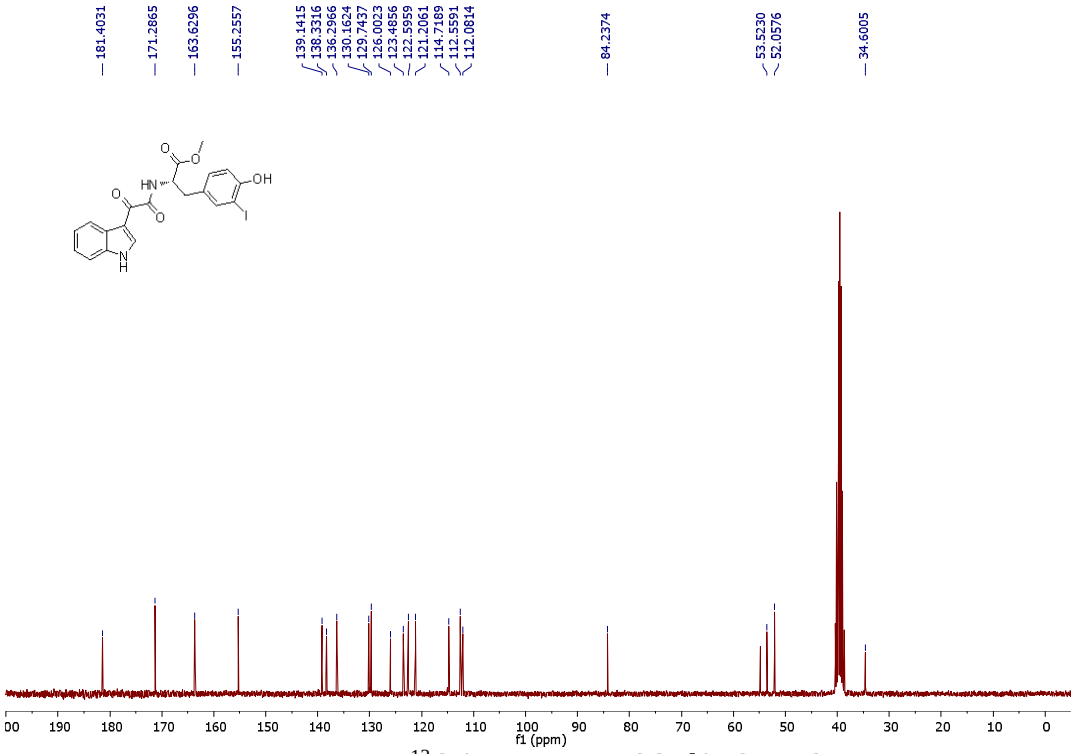

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130j**.



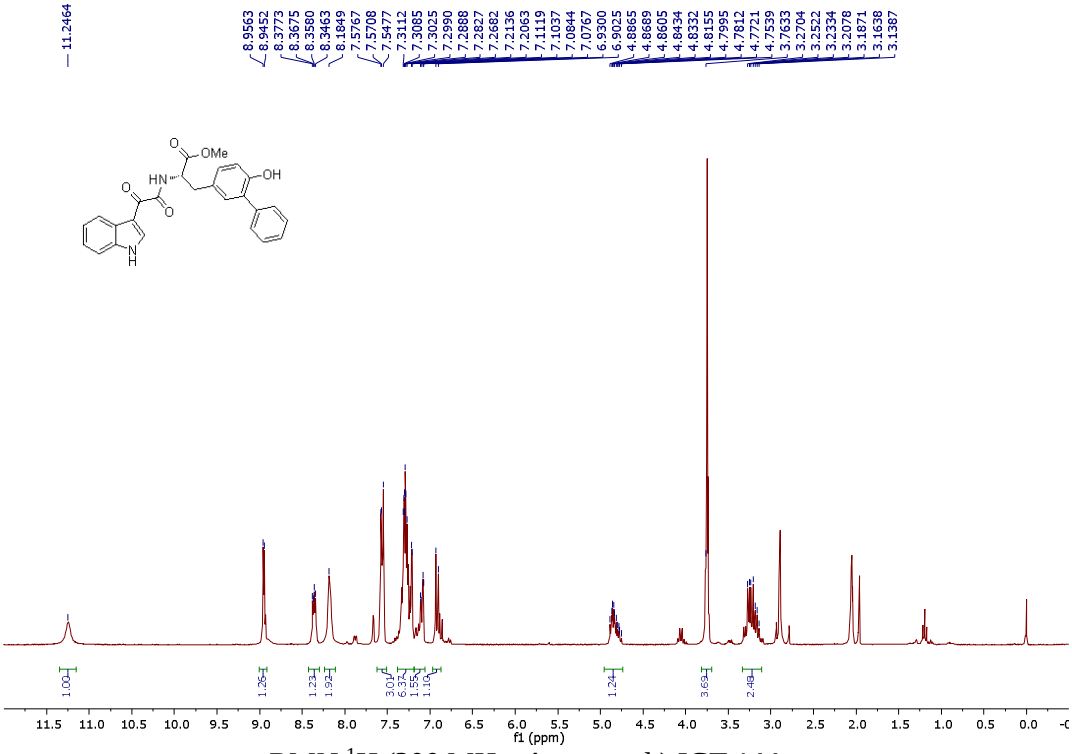

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **130j**.



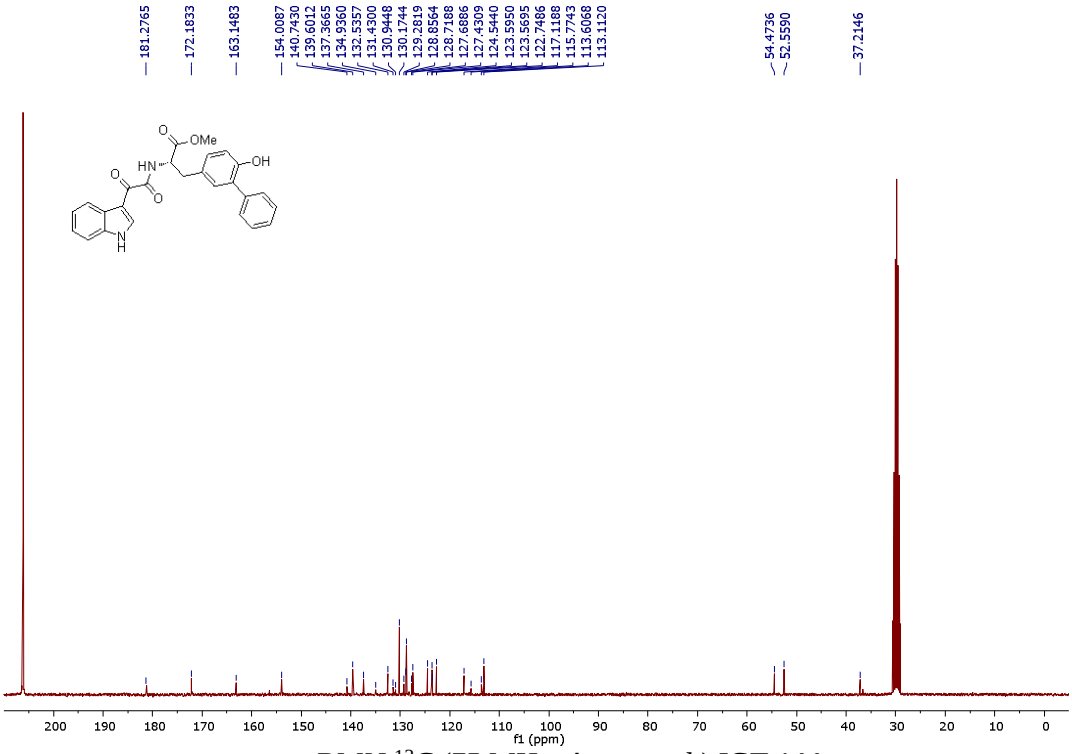

RMN $^{1}$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) IGT **143**.



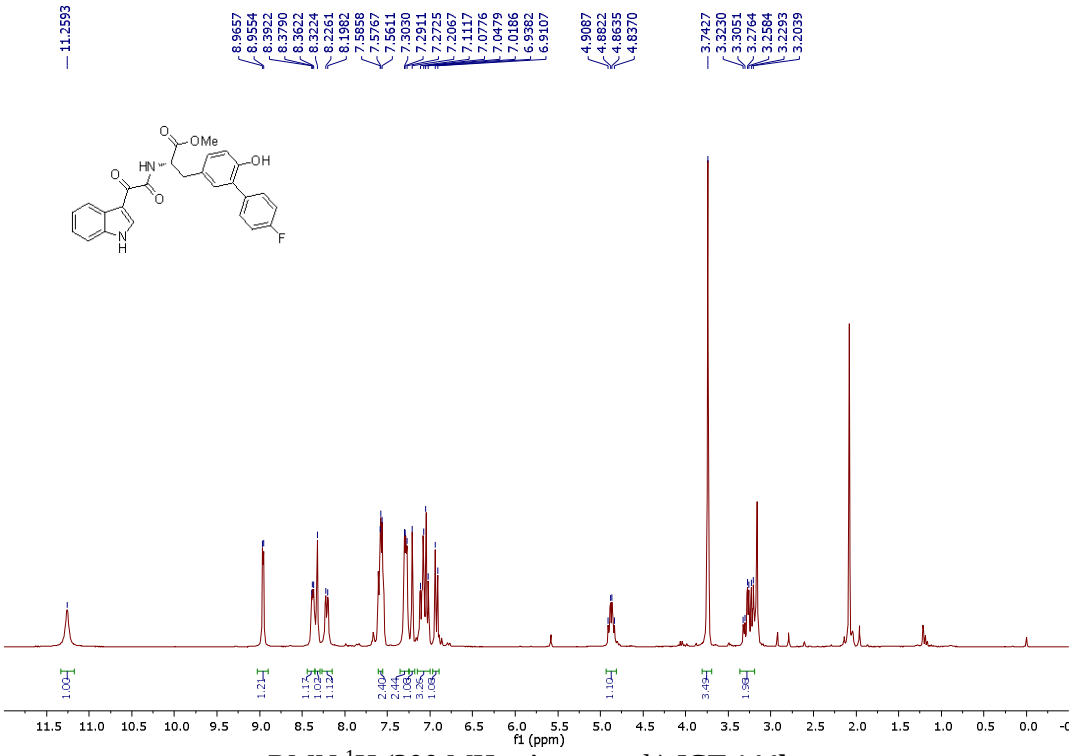

RMN $^{13}$C (75 MHz, DMSO-$d_6$) IGT **143**.



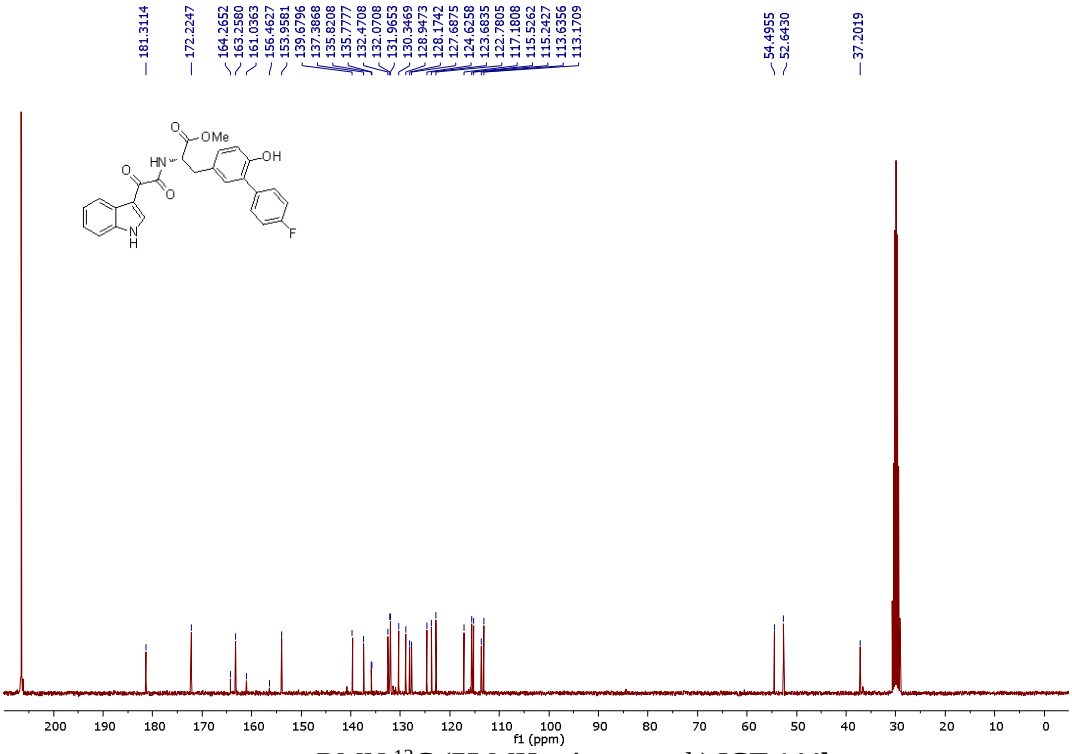

RMN $^{1}$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144a**.



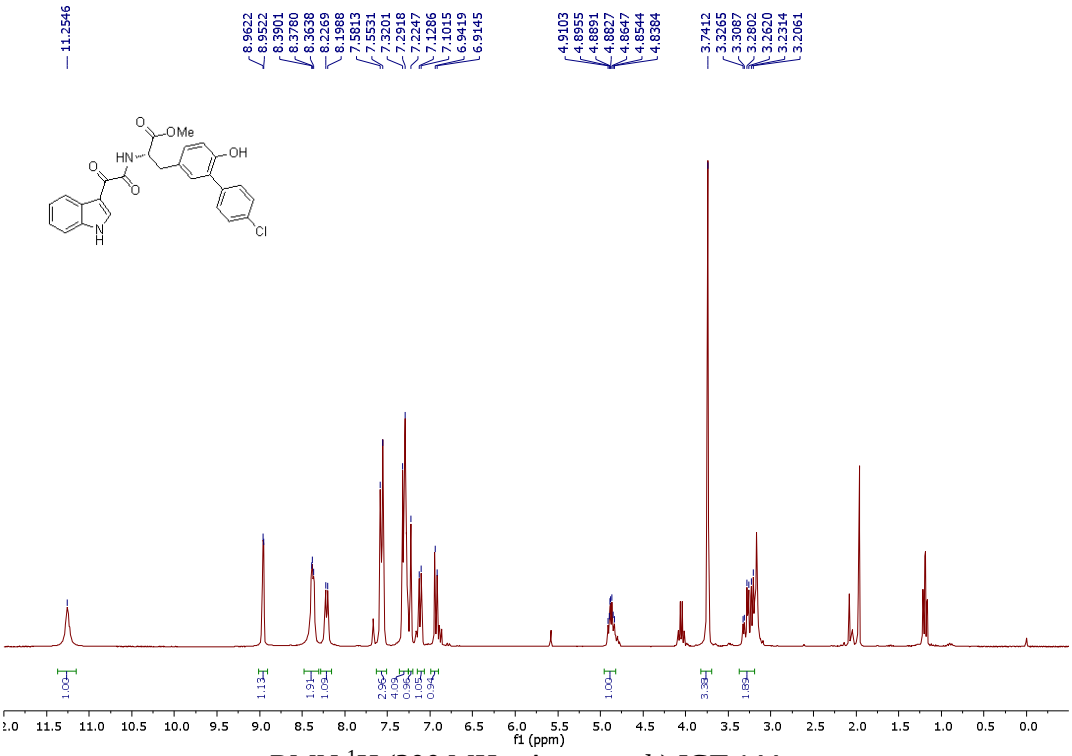

RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144a**.



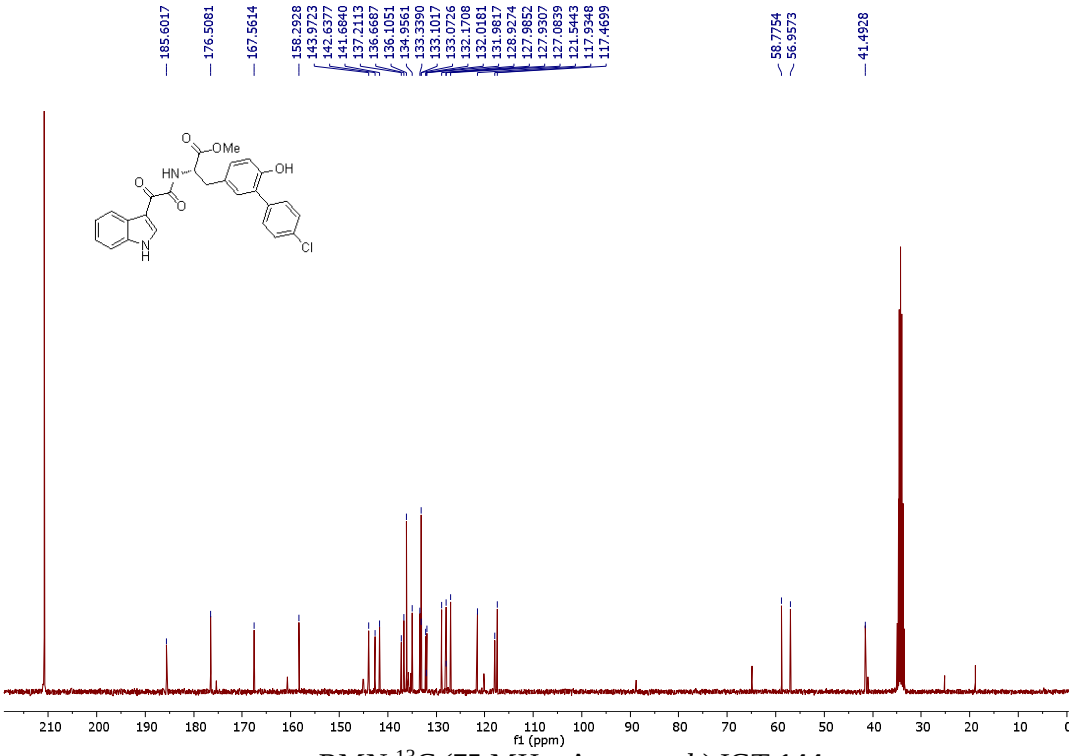

RMN $^{1}$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144b**.



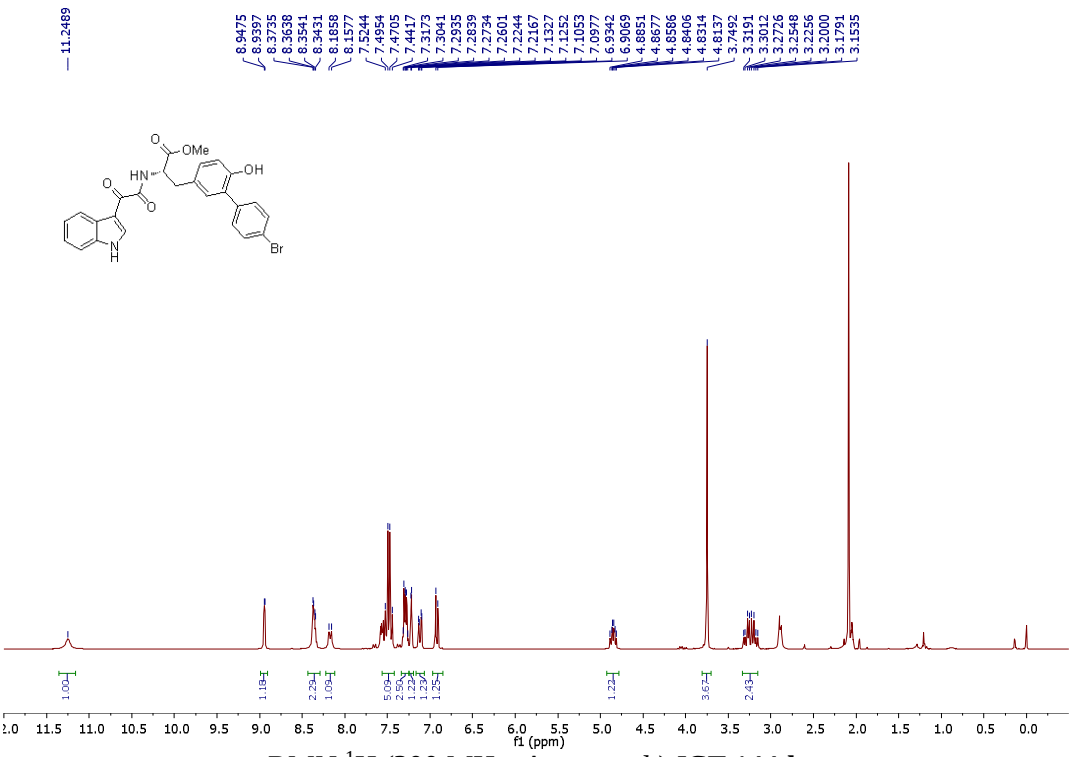

RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144b**.



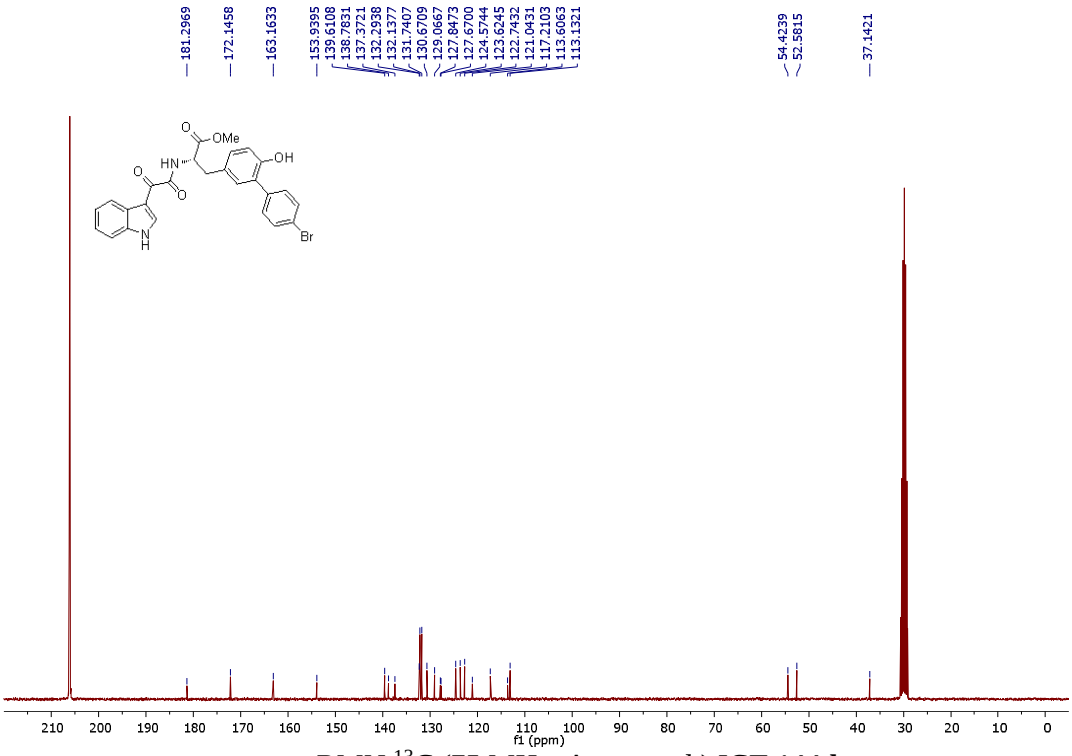

RMN $^{1}$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144c**.



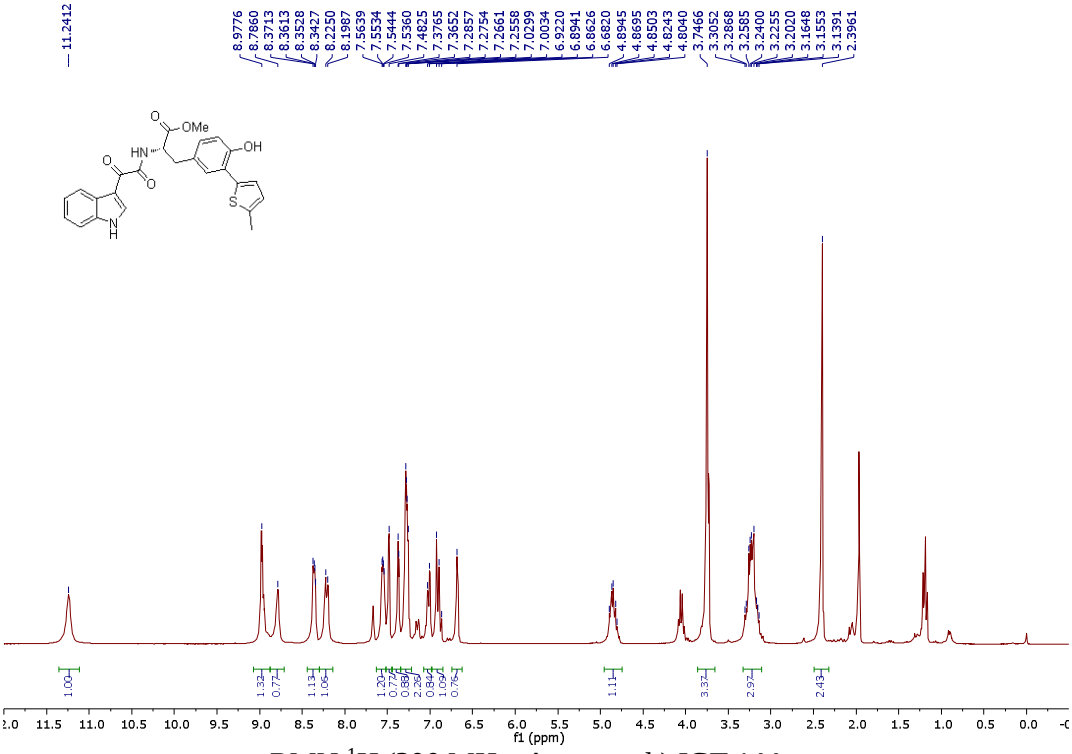

RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144c**.



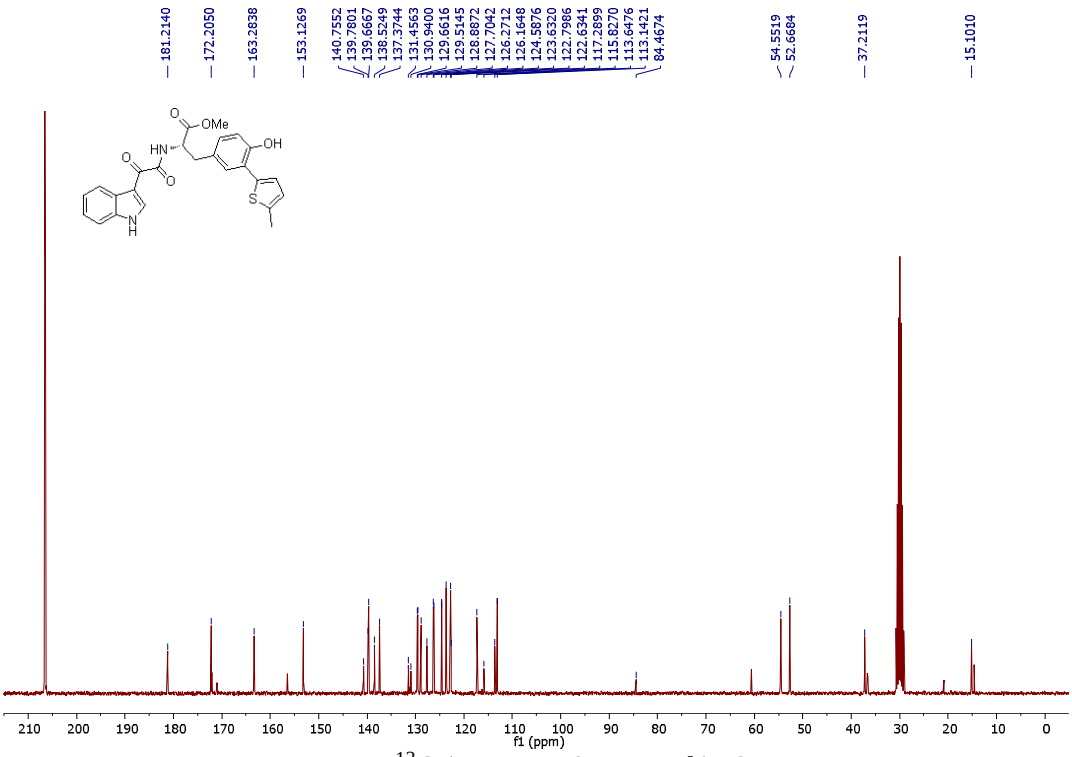

RMN $^{1}$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144d**.



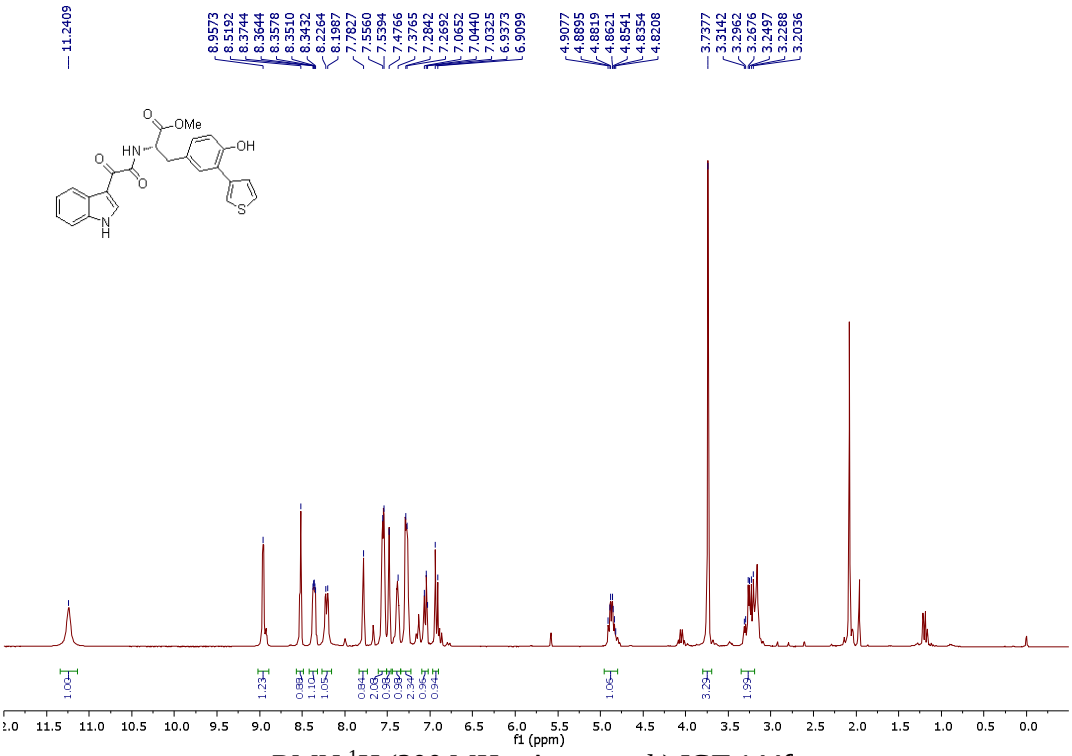

RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144d**.



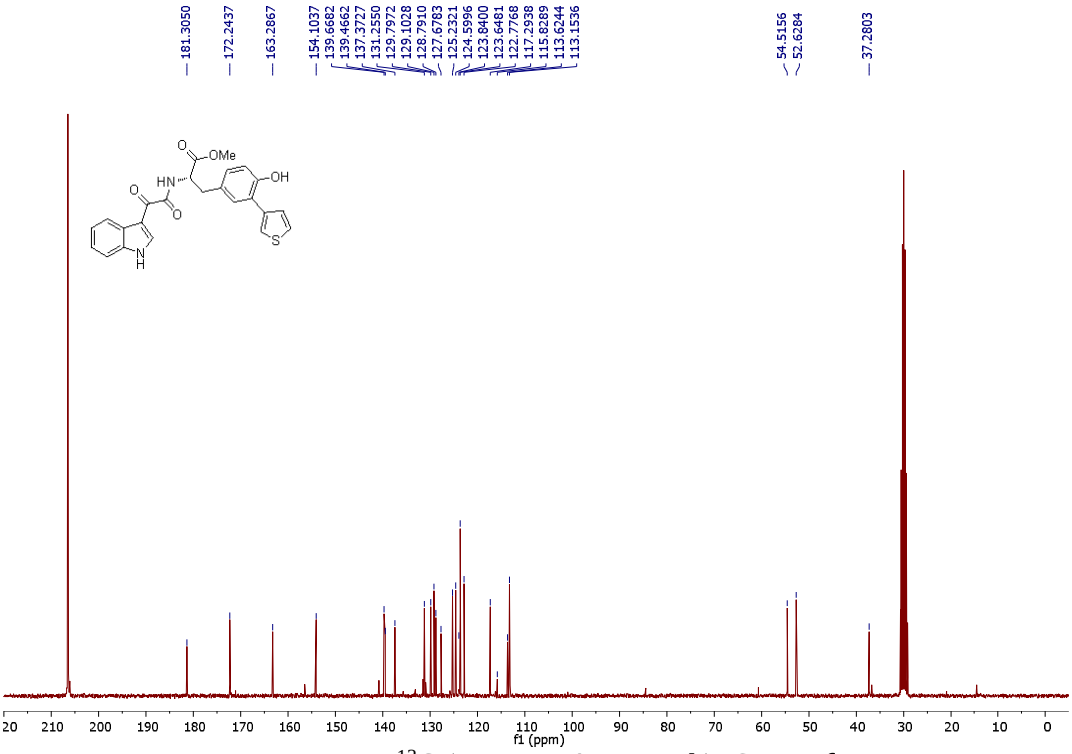

RMN $^{1}$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144e**.



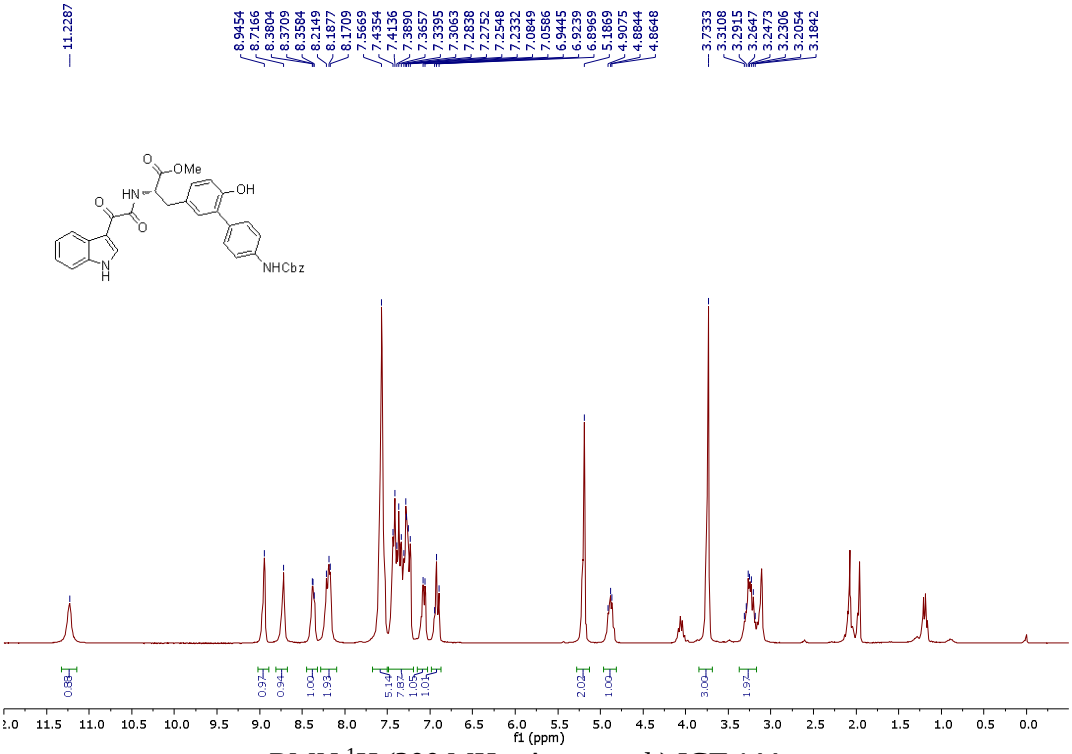

RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144e**.



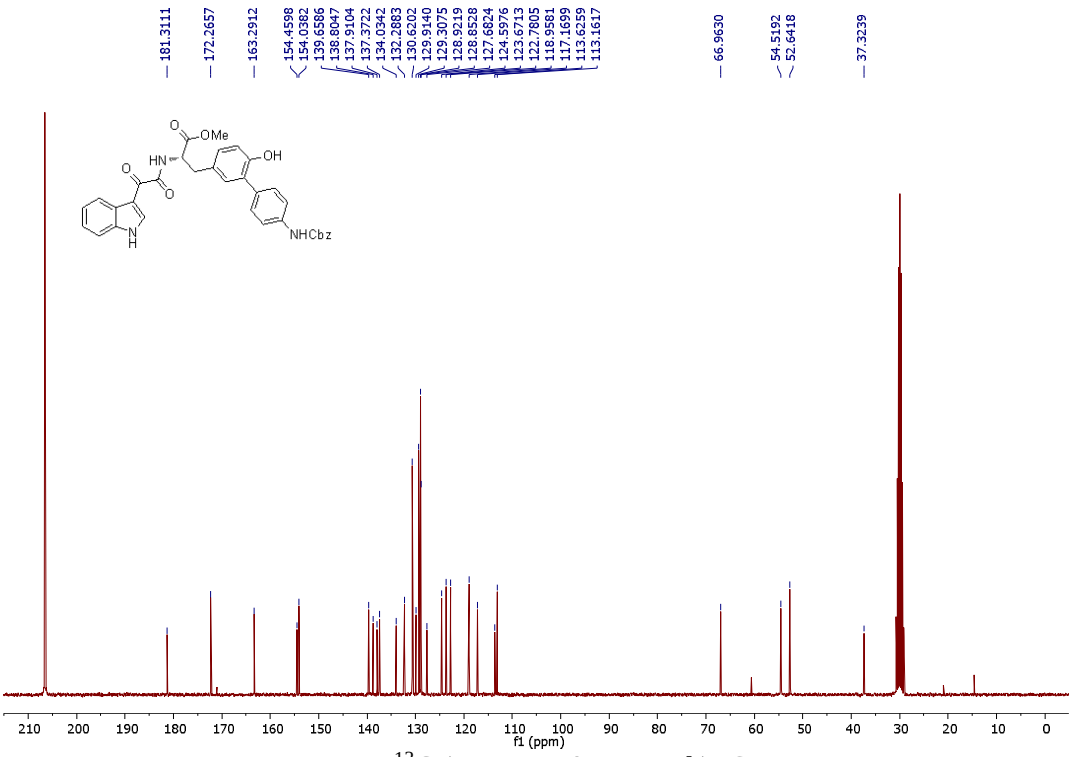

RMN $^{1}$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144f**.



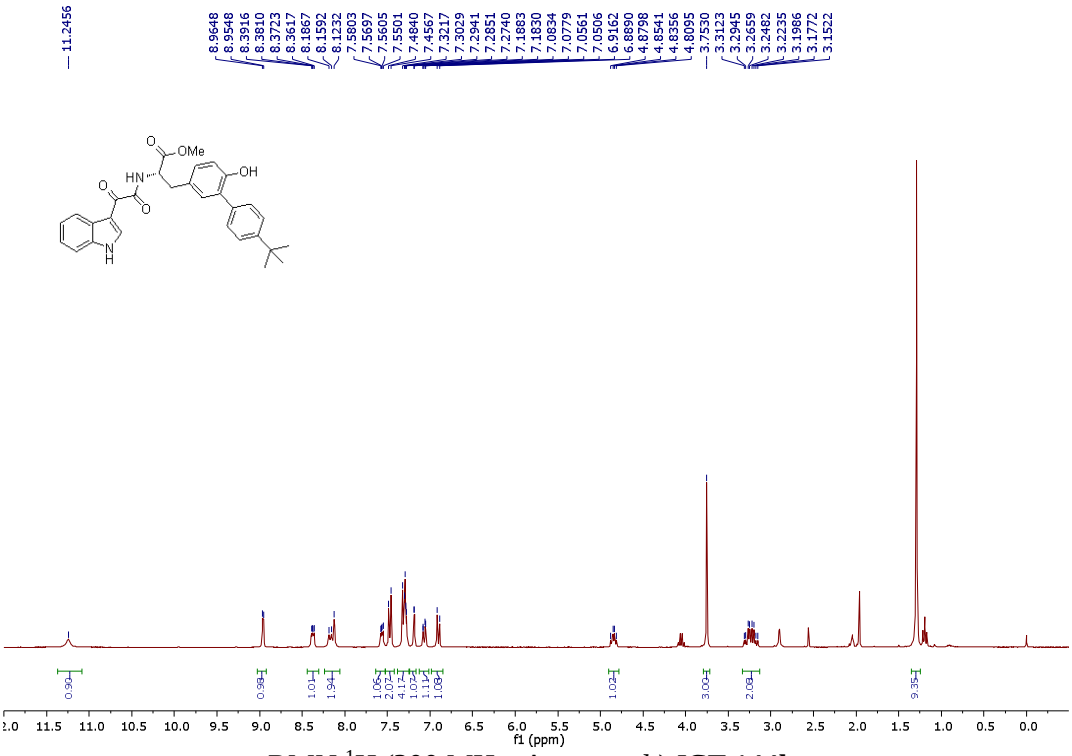

RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144f**.



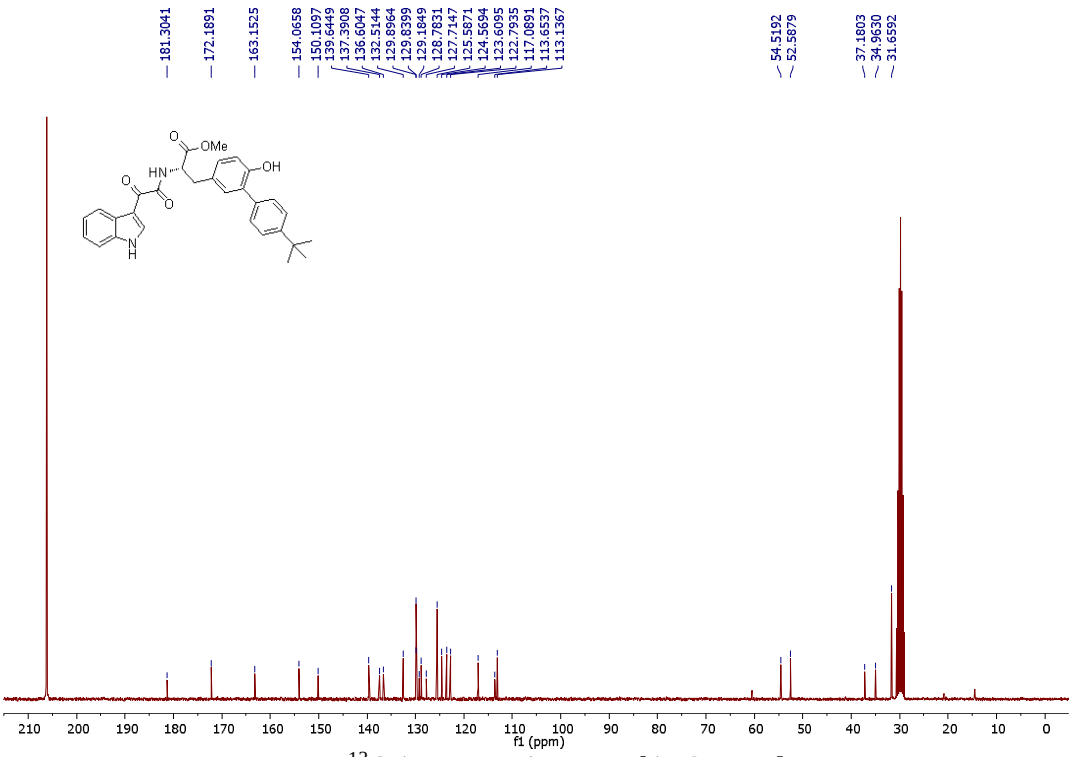

RMN $^{1}$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144g**.



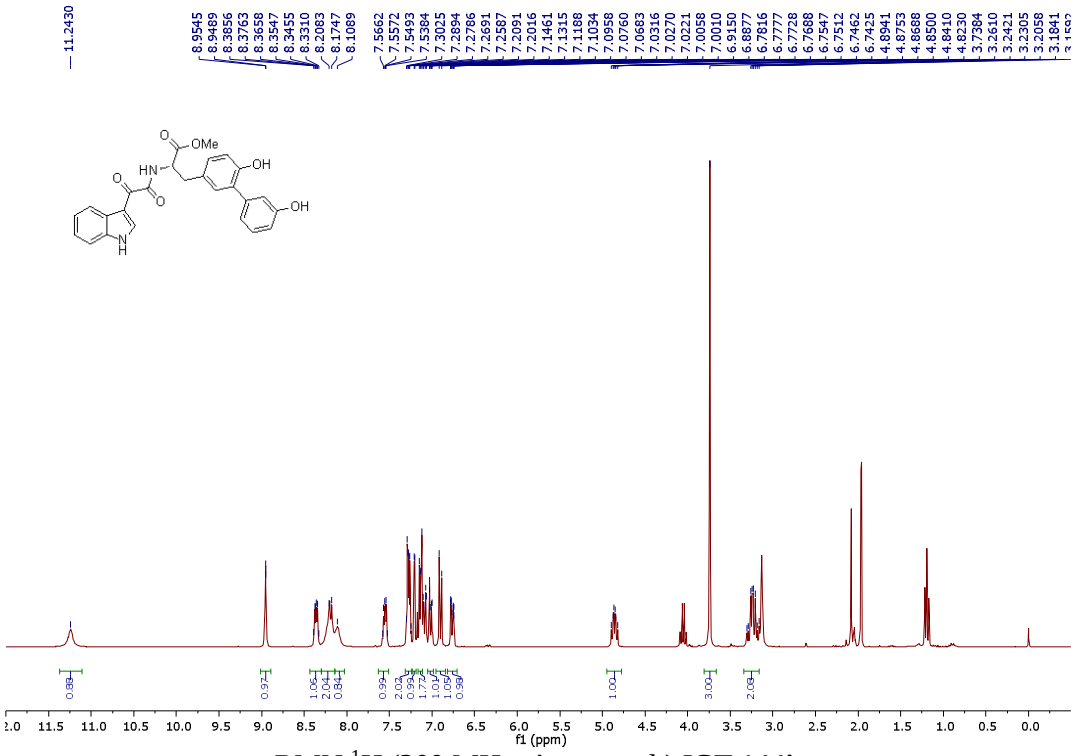

RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144g**.



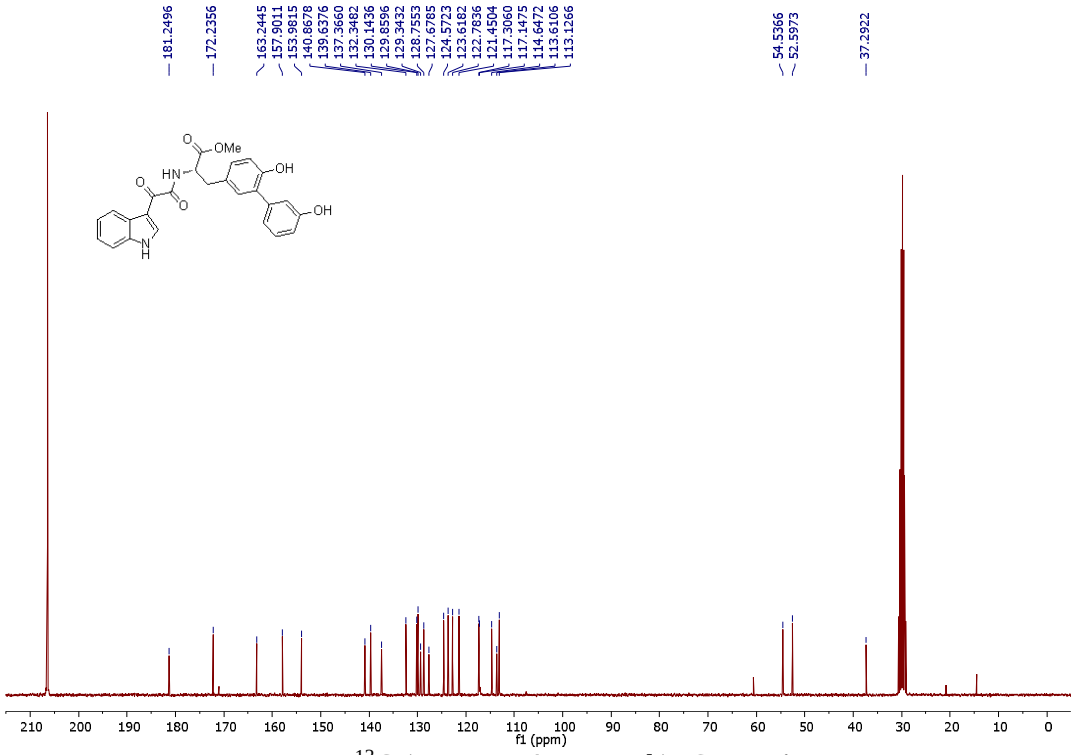

RMN $^{1}$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144h**.



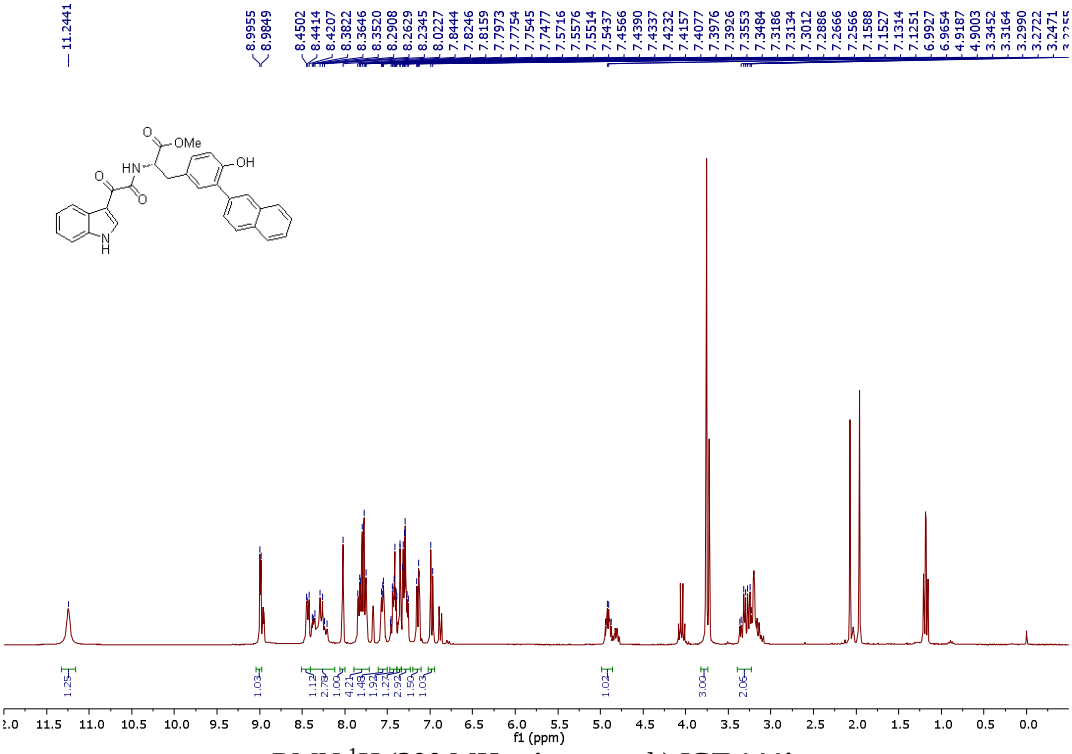

RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144h**.



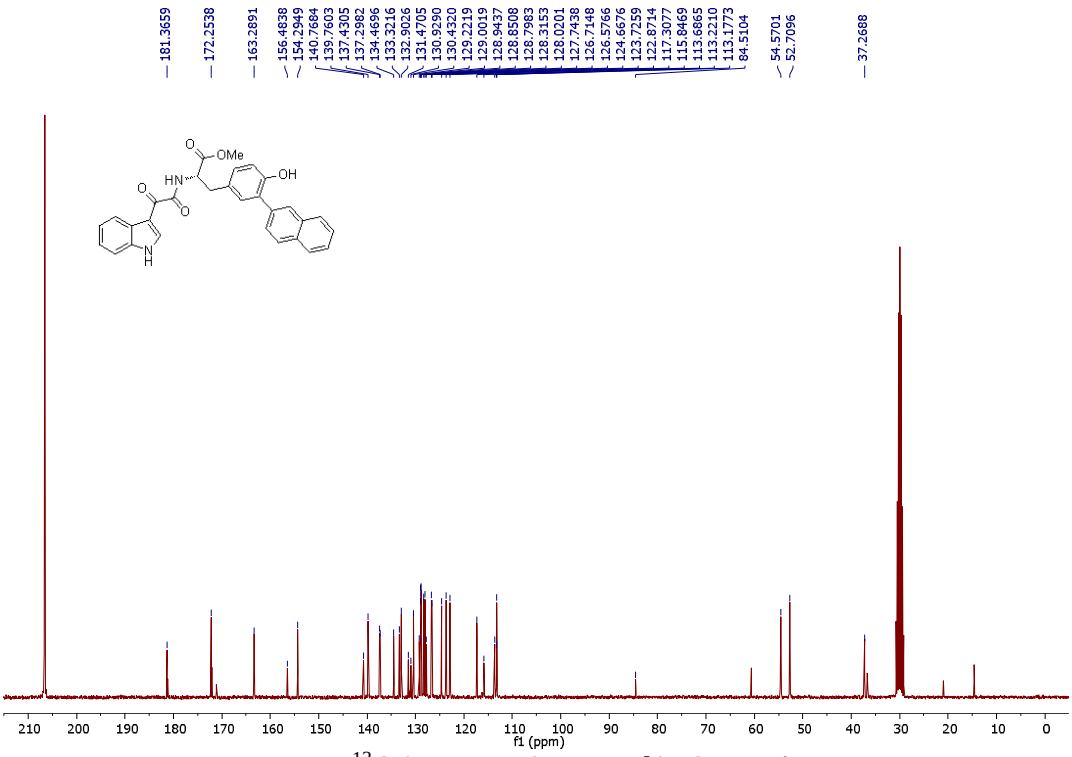

RMN $^{1}$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144i**.



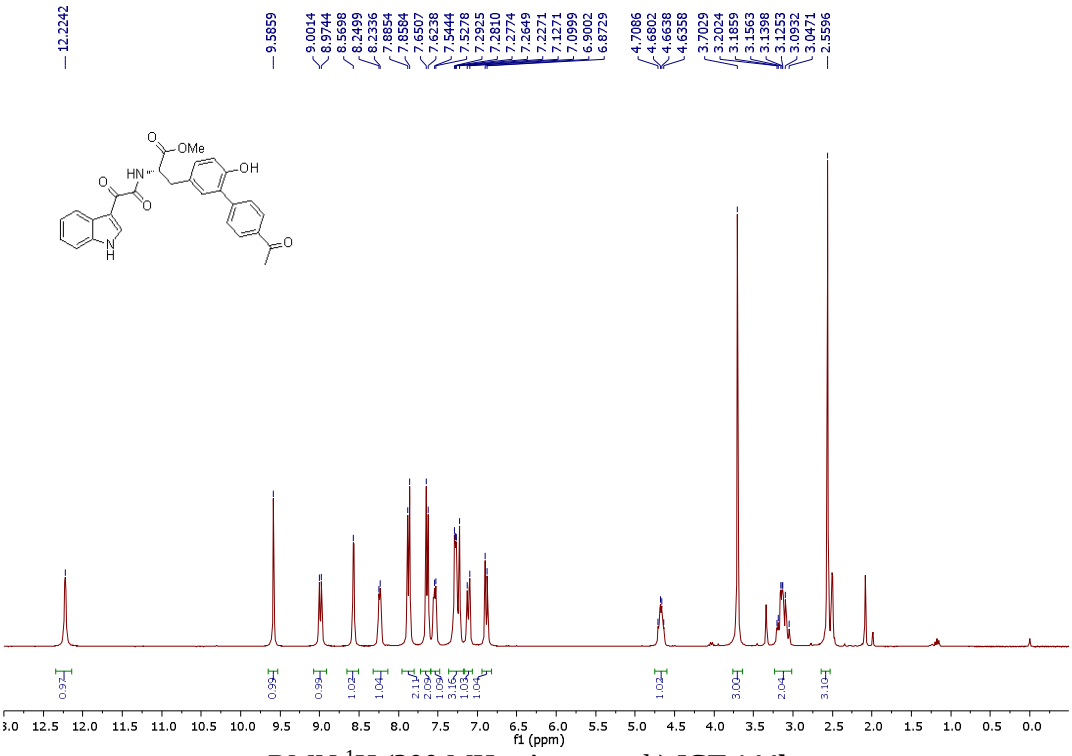

RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144i**.



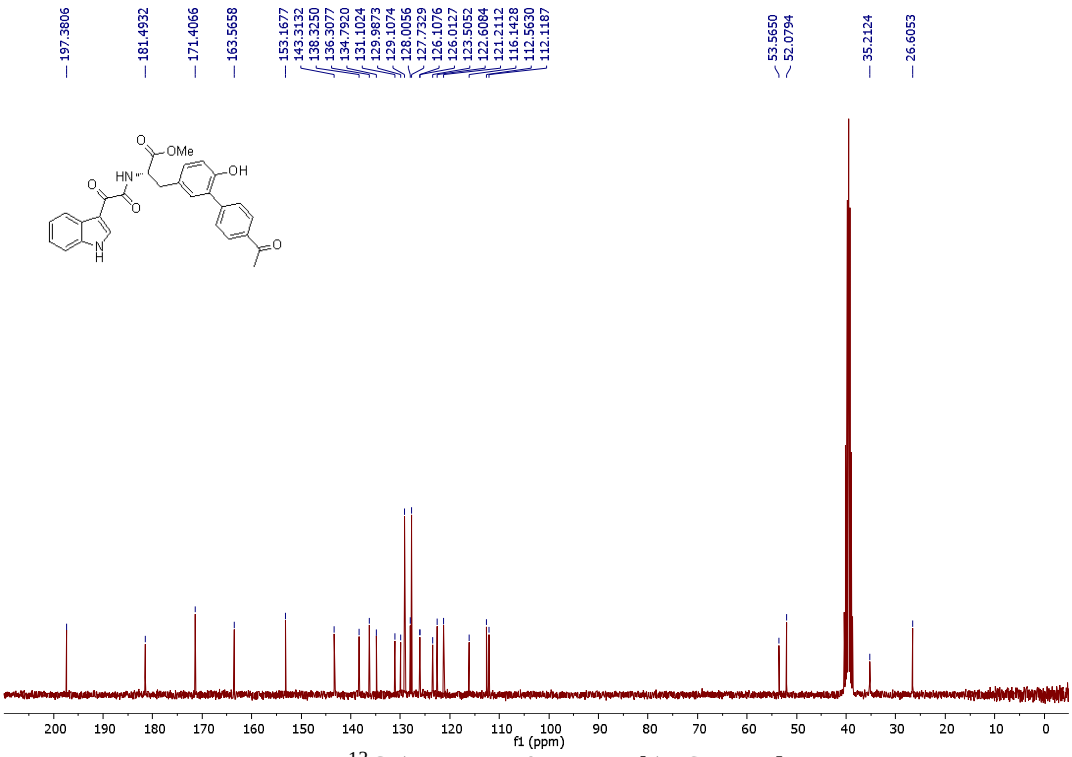

RMN $^{1}$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144j**.



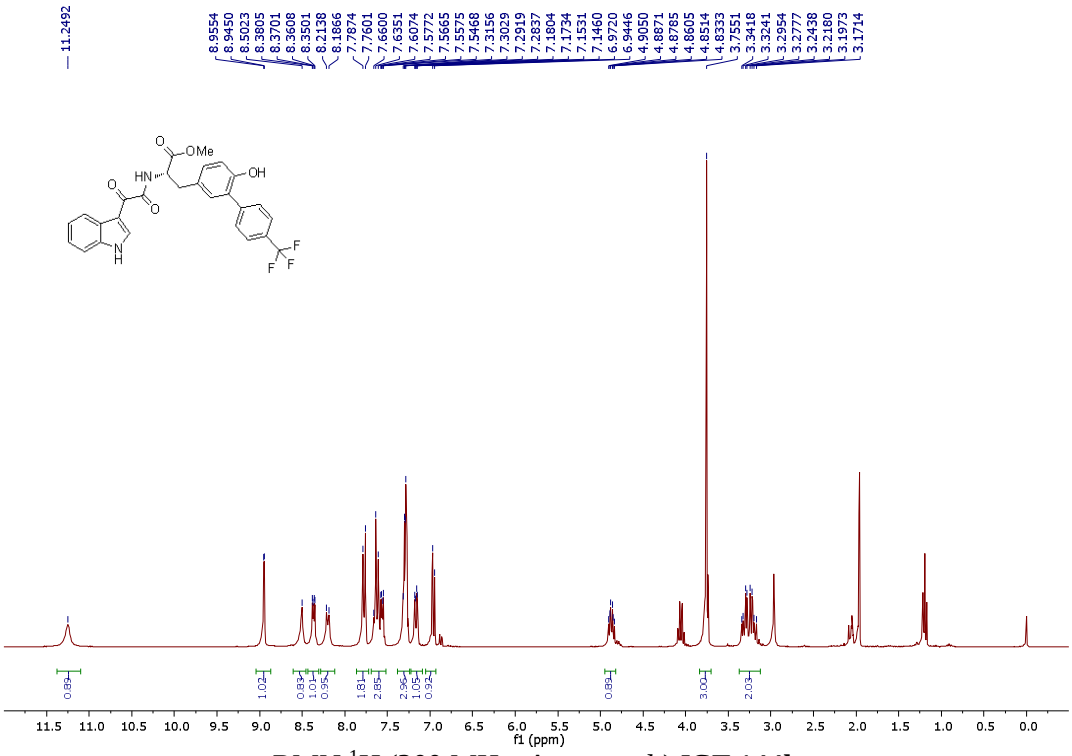

RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144j**.



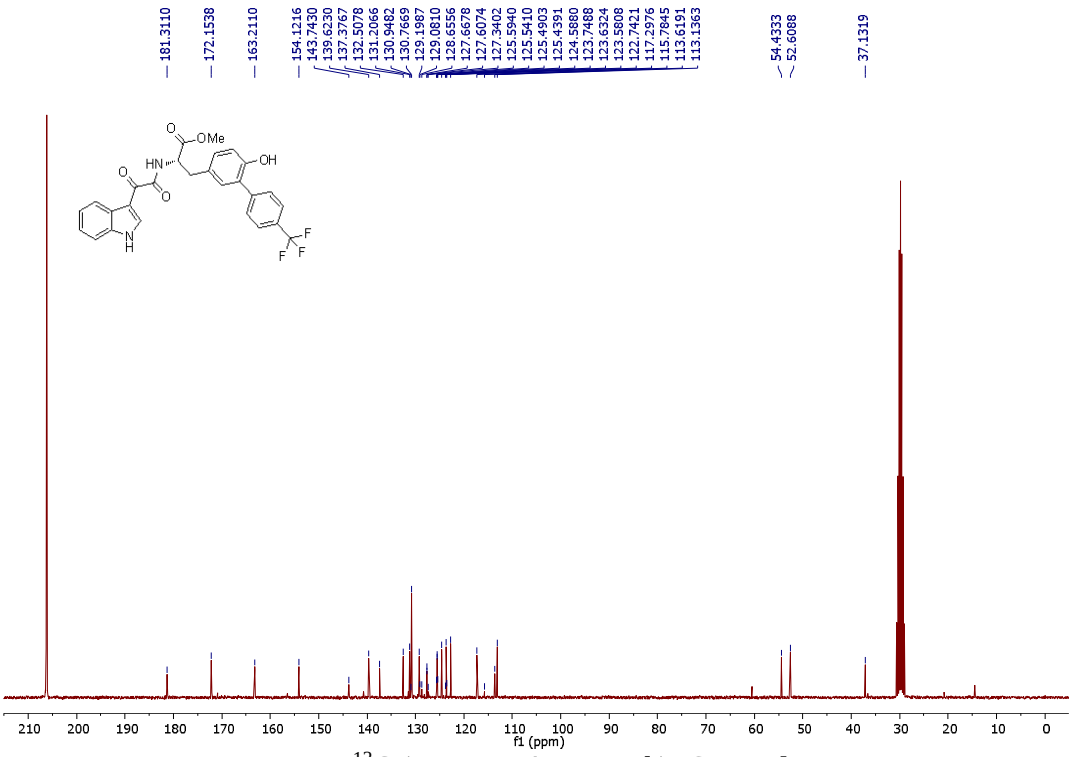

RMN $^{1}$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144k**.



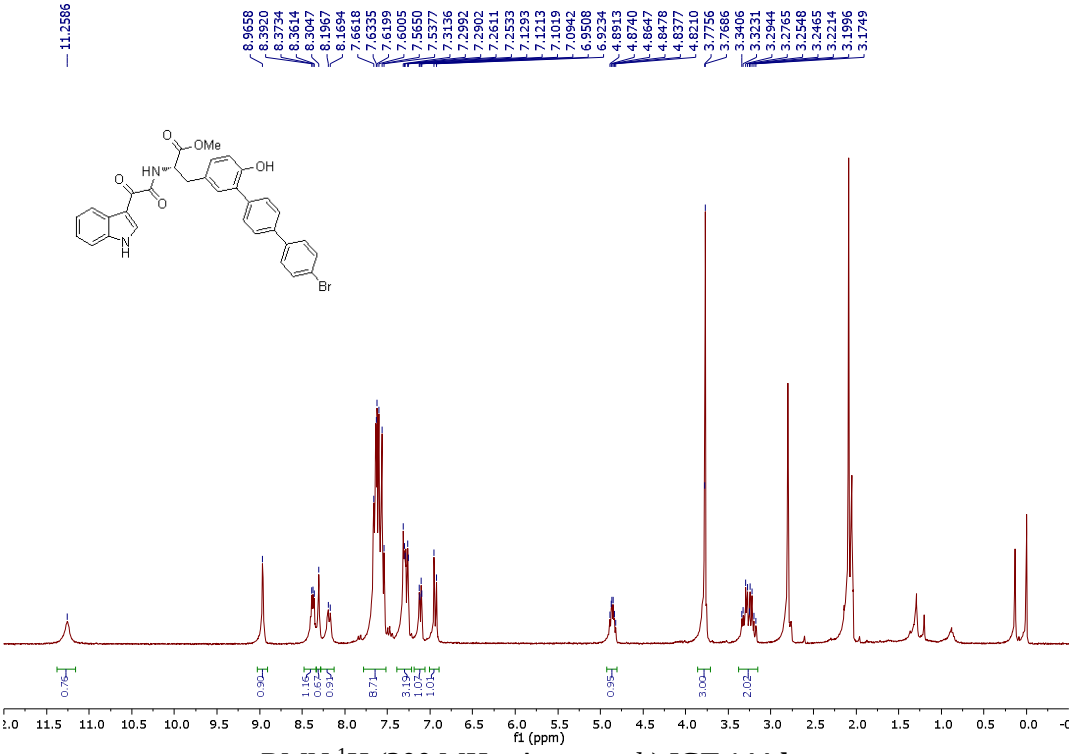

RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144k**.



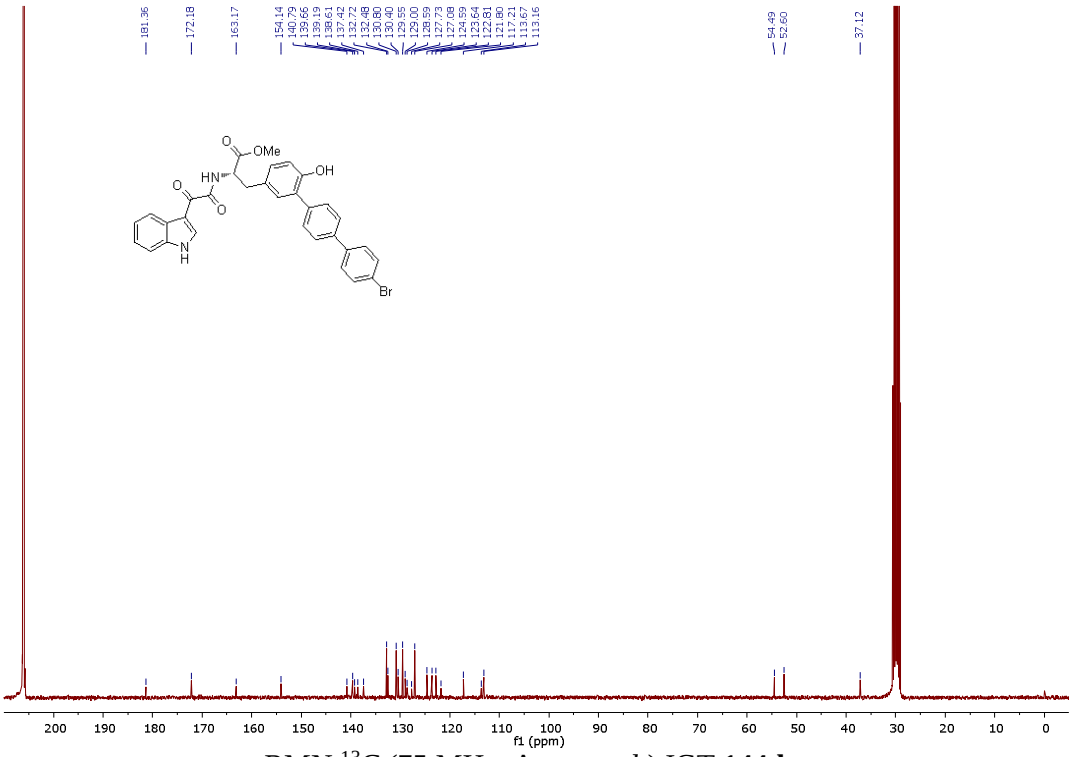

RMN $^{1}$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144l**.



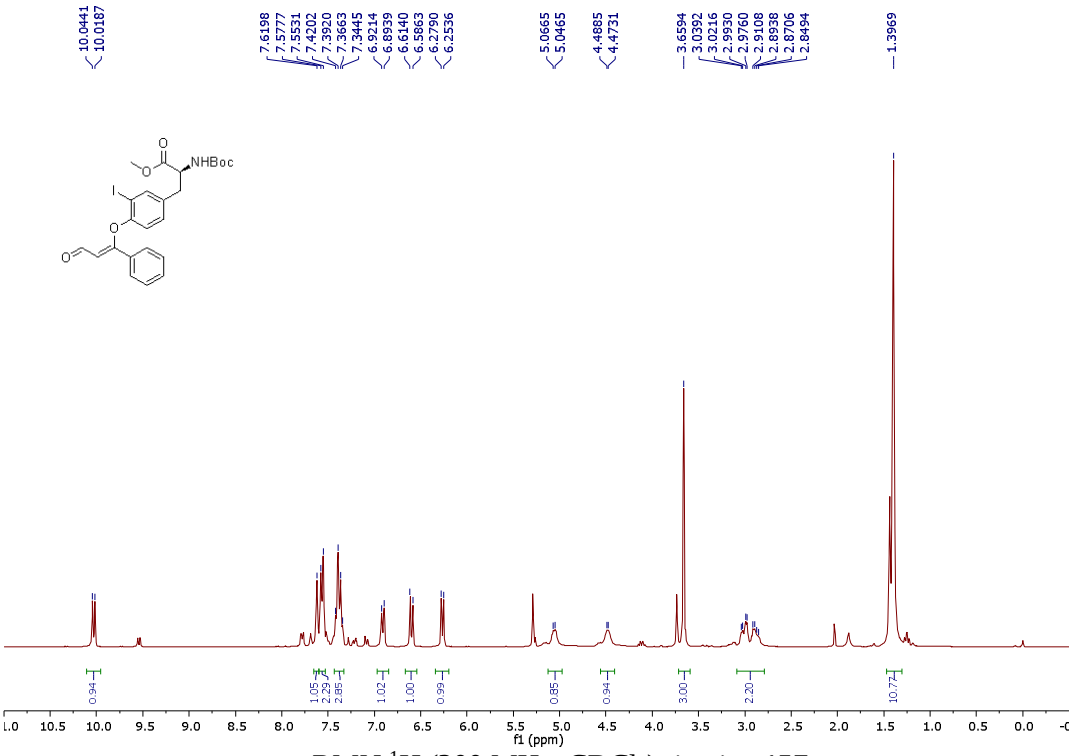

RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144l**.



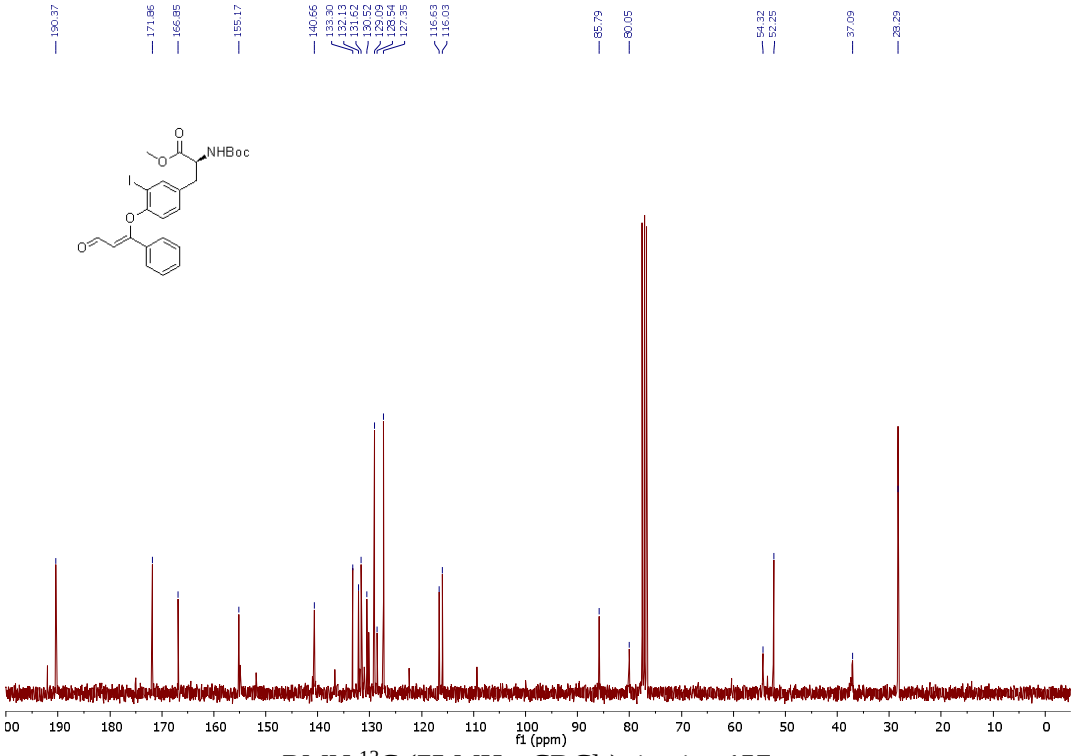

RMN $^{1}$H (300 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144da**.



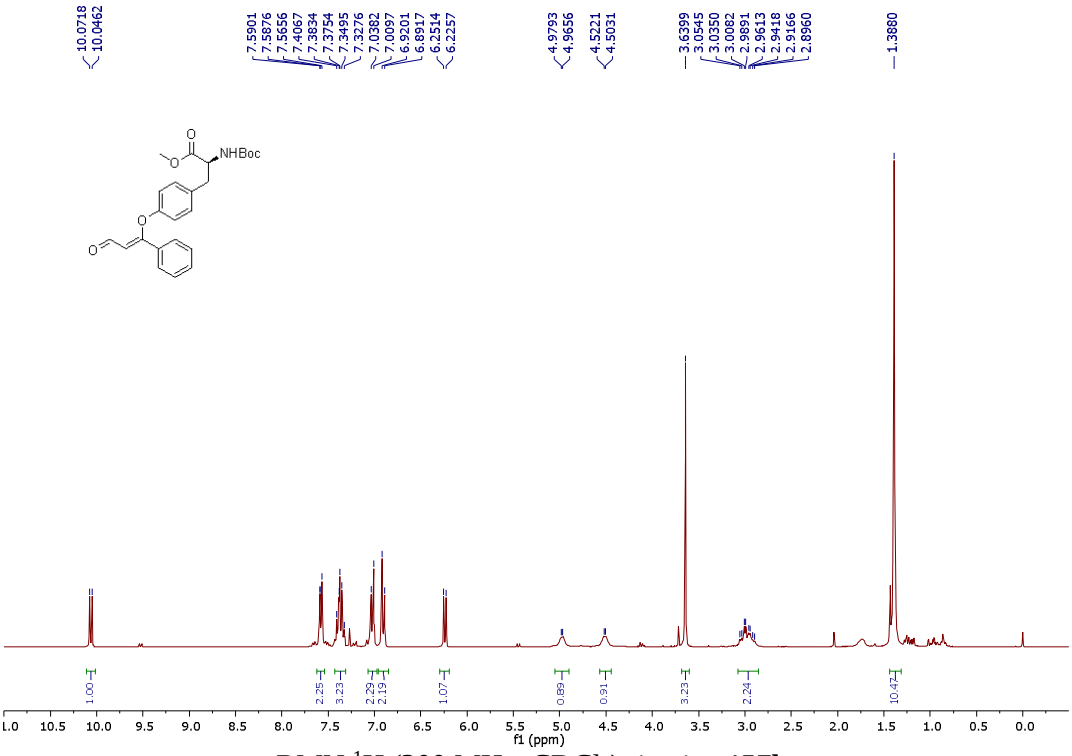

RMN $^{13}$C (75 MHz, Acetona-$d_6$) IGT **144da**.



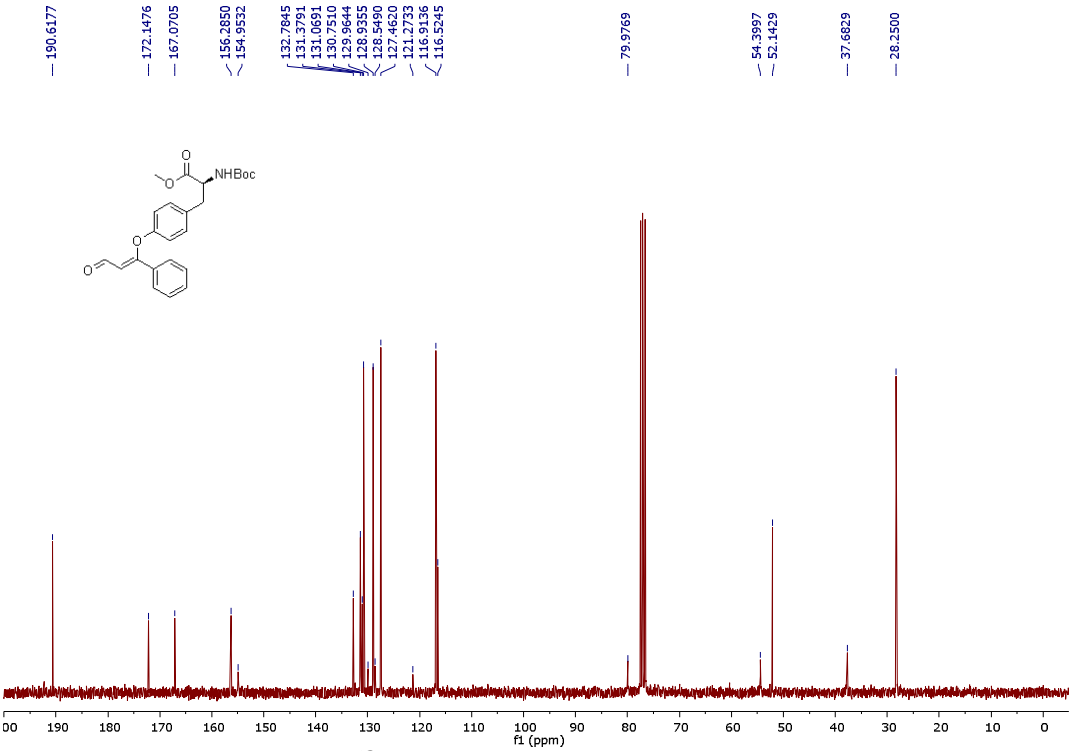

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157a**.



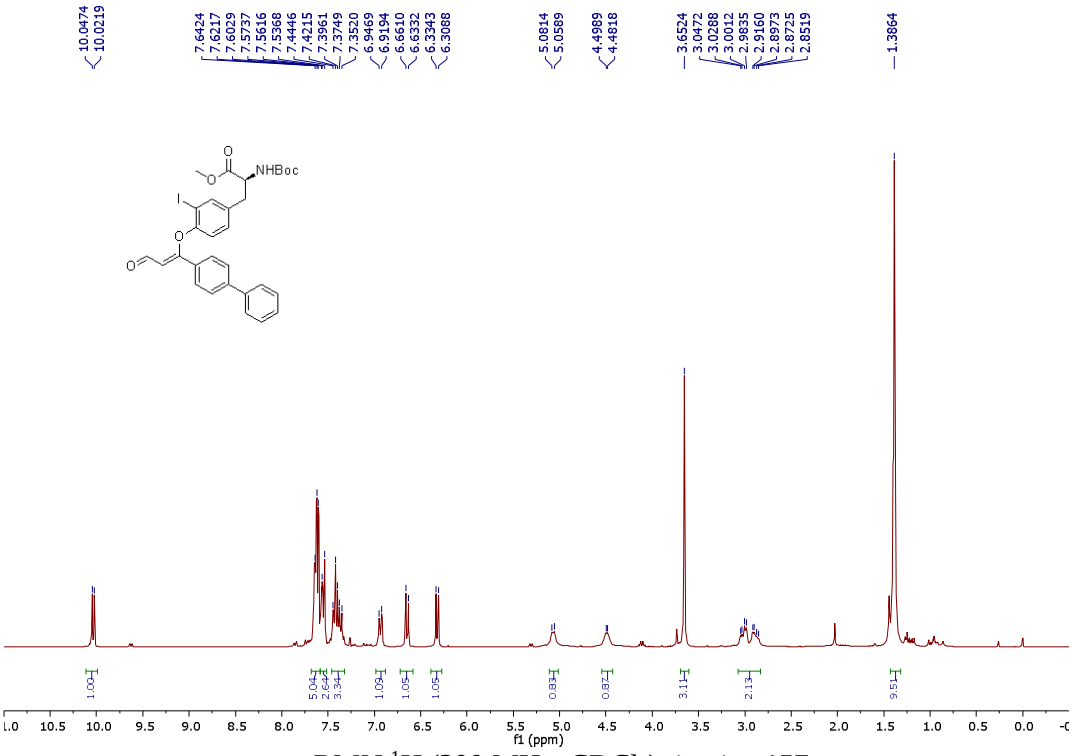

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157a**.



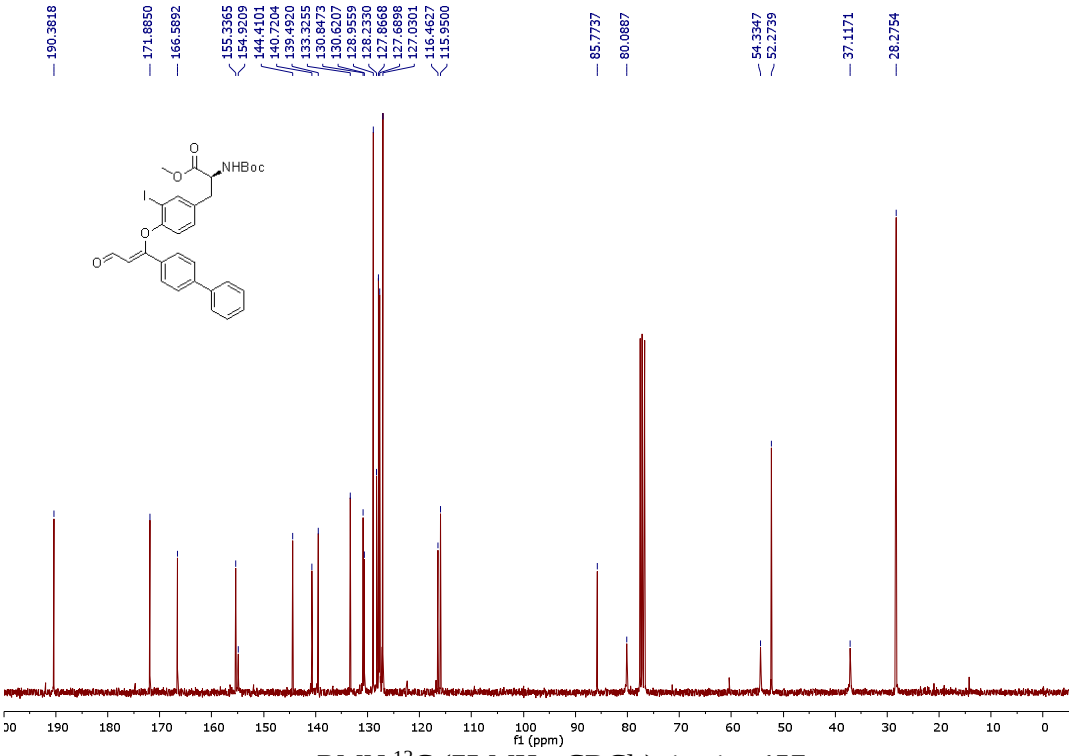

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157b**.



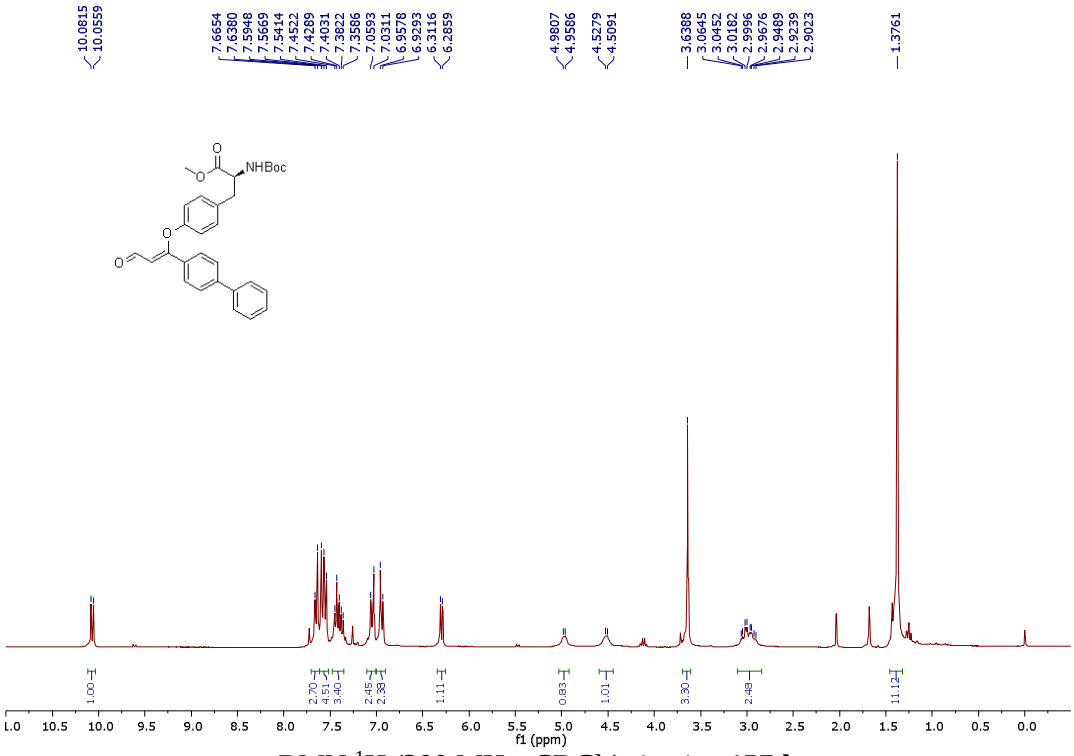

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157b**.



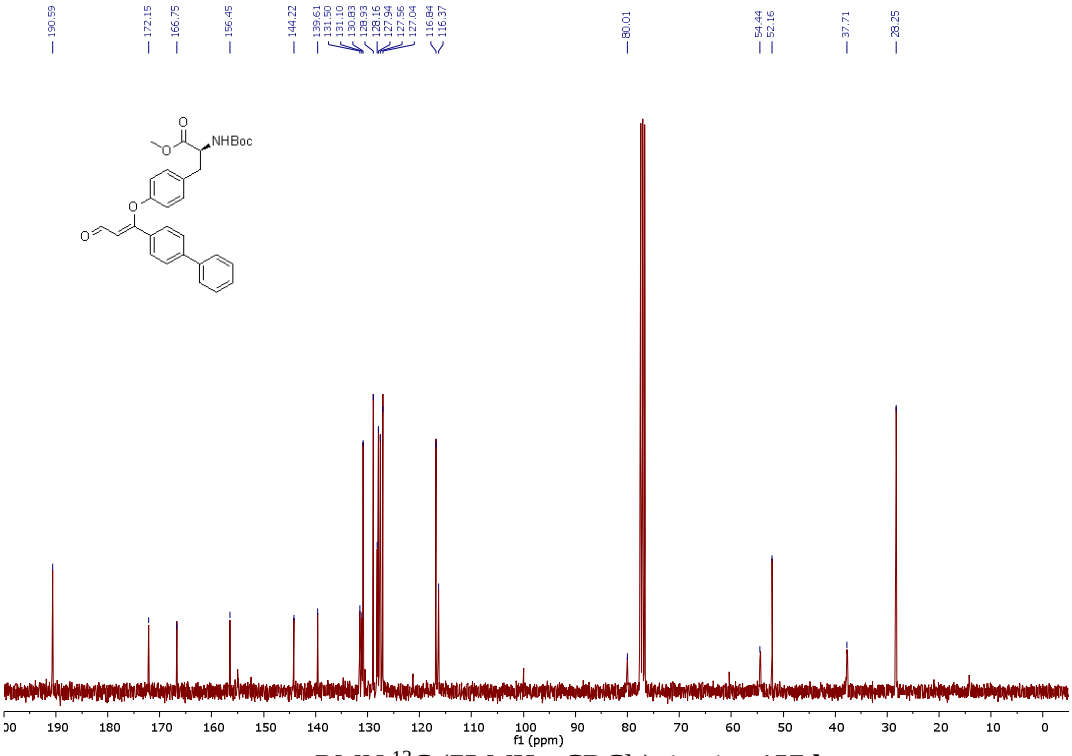

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157c**.



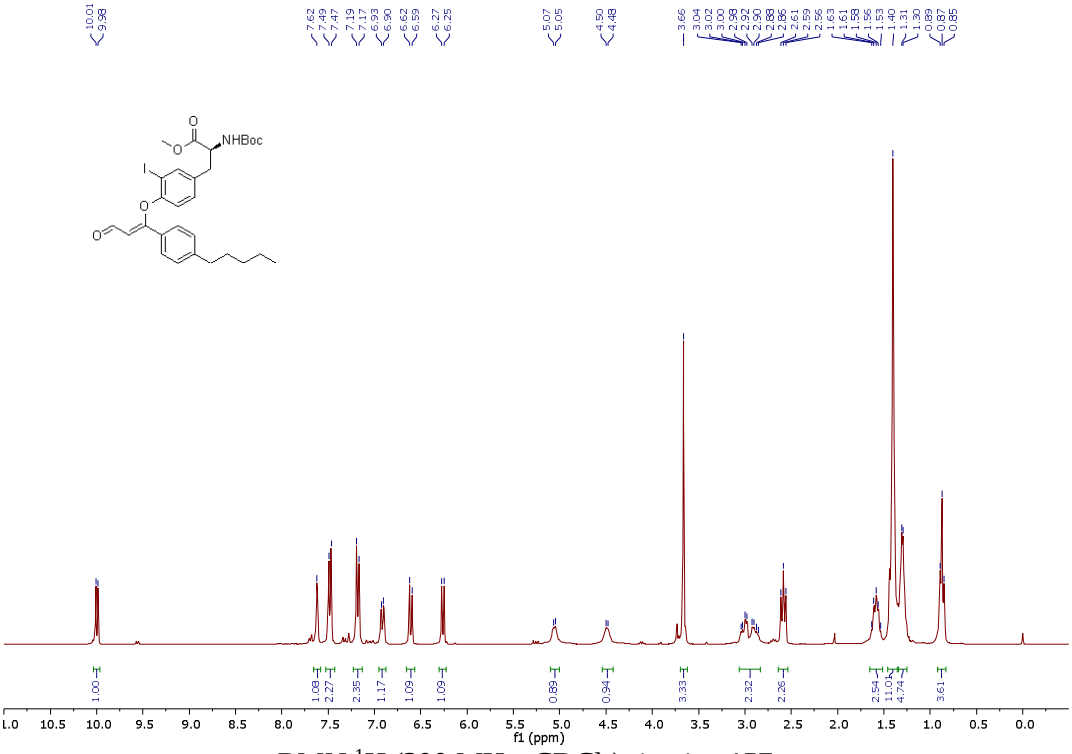

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157c**.



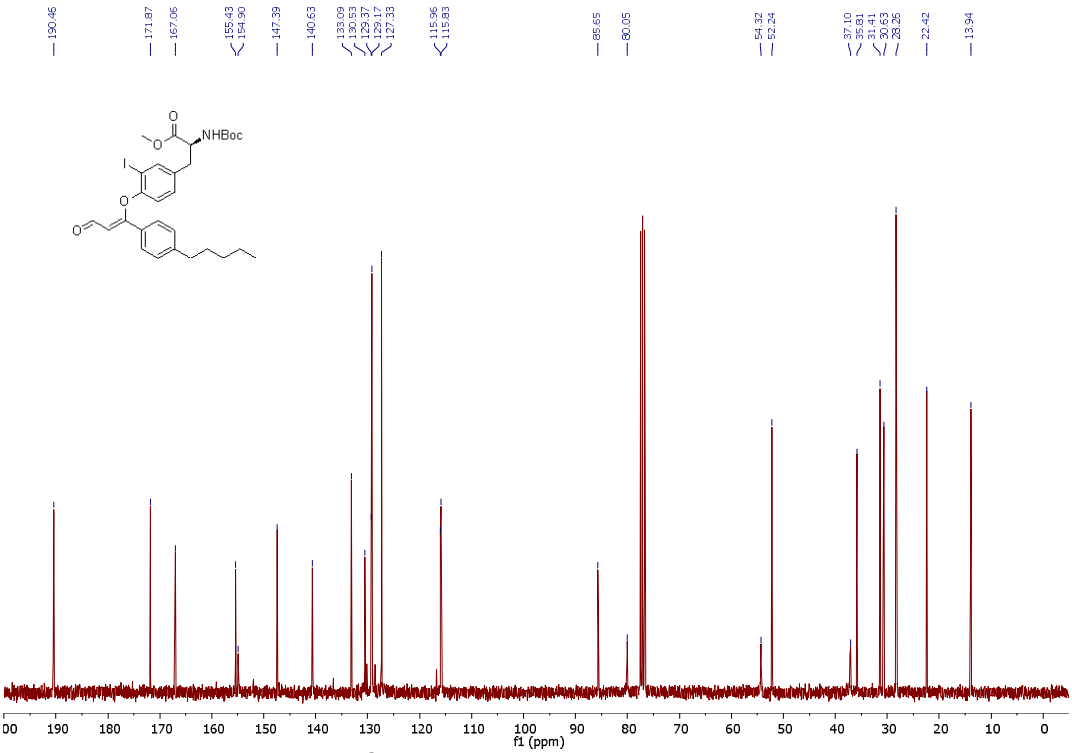

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157d**.



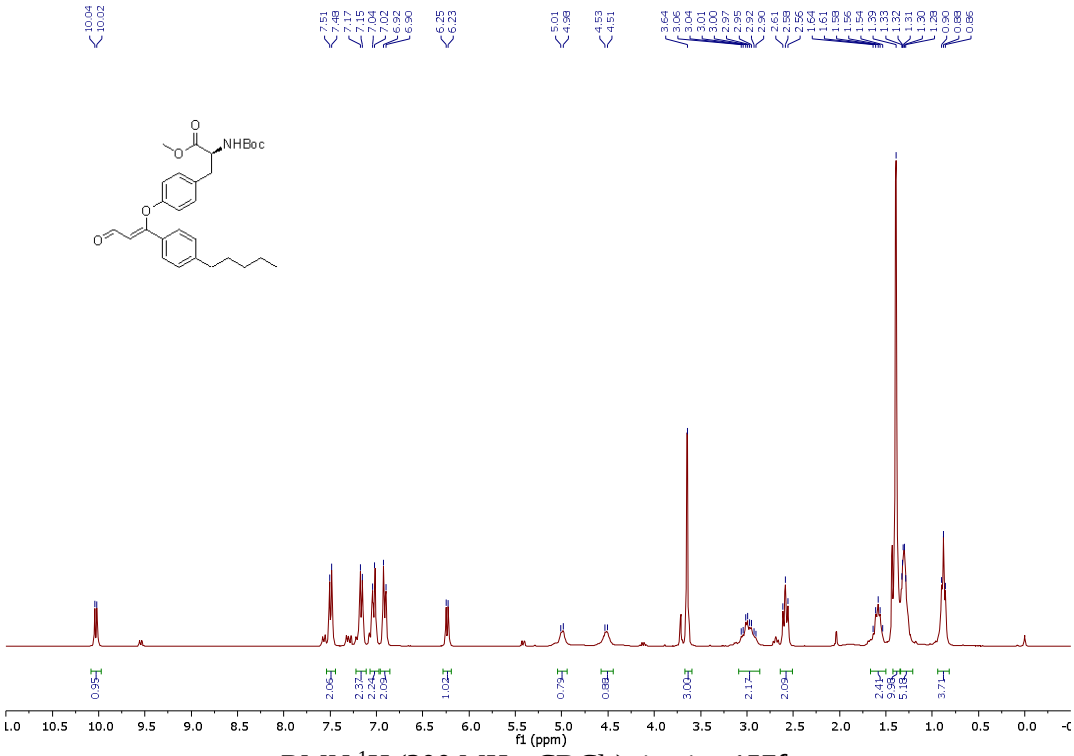

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157d**.



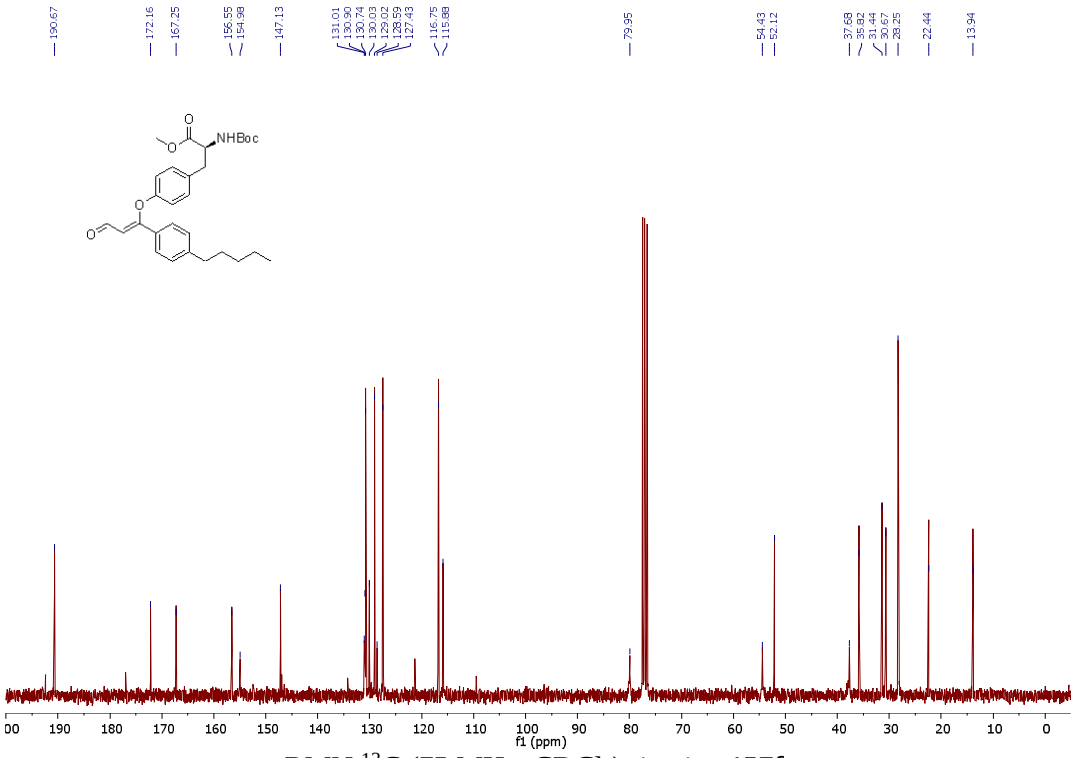

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157e**.



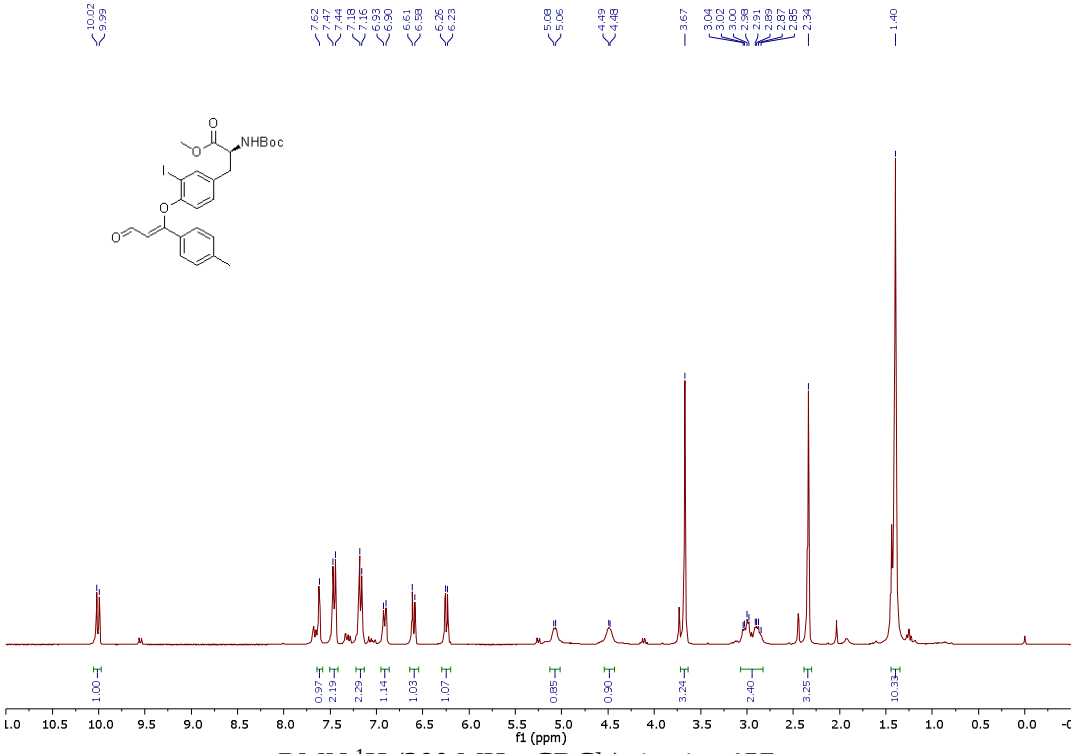

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157e**.



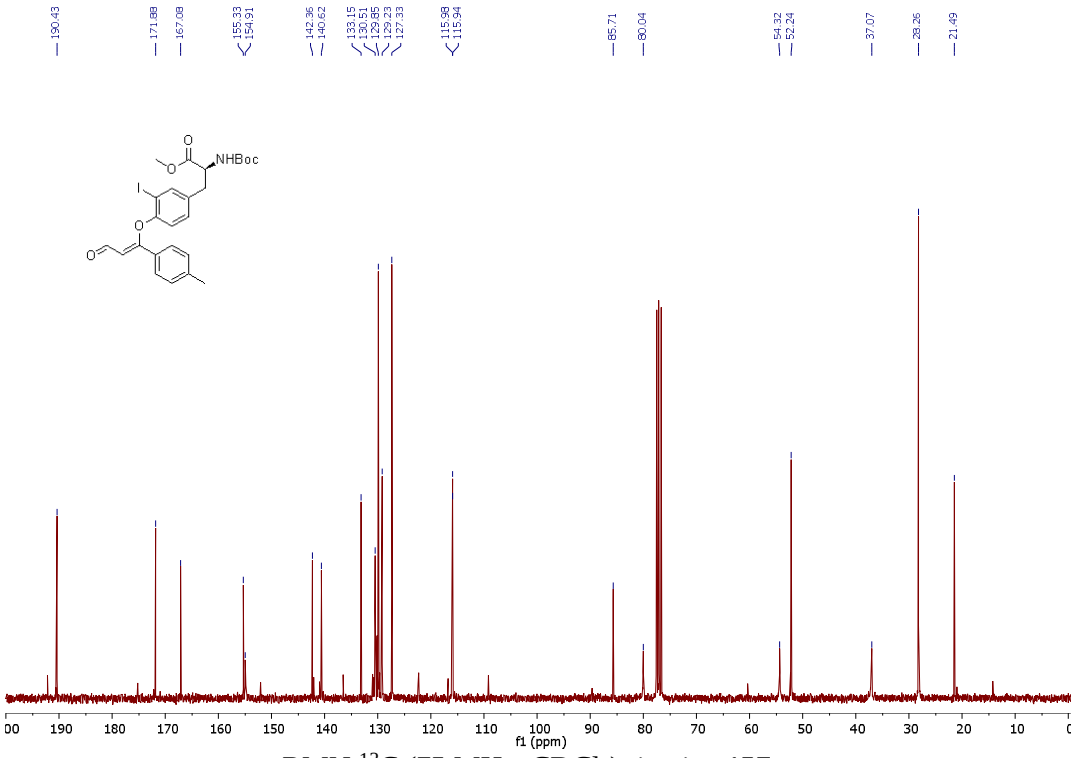

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157f**.



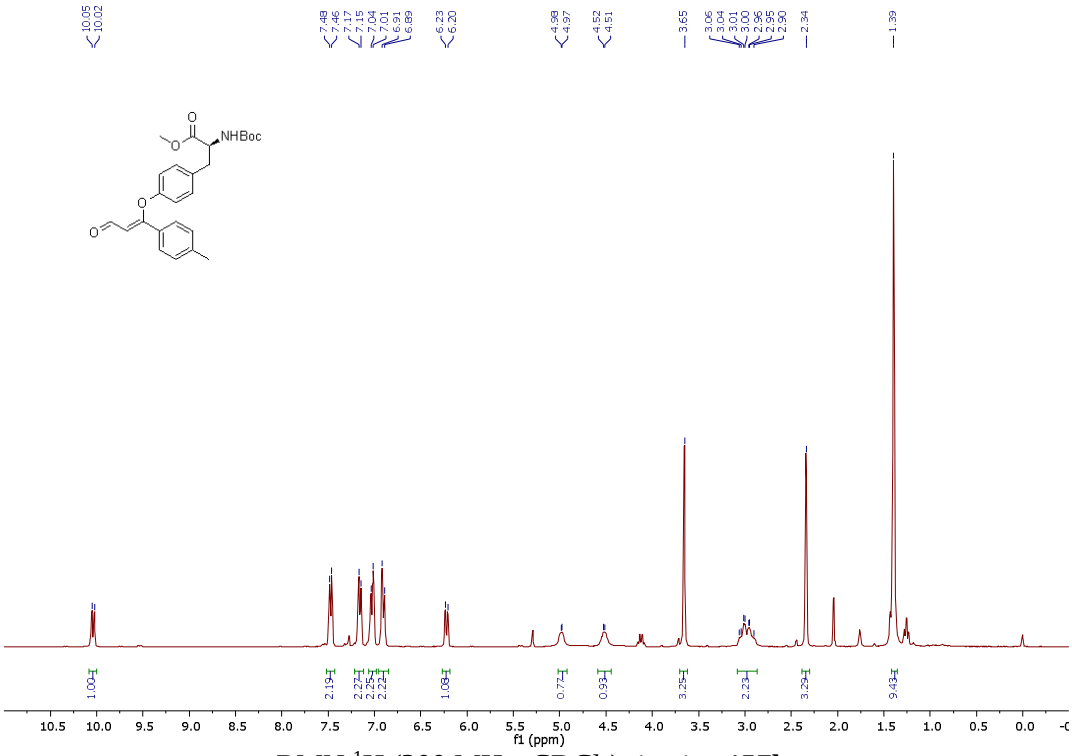

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157f**.



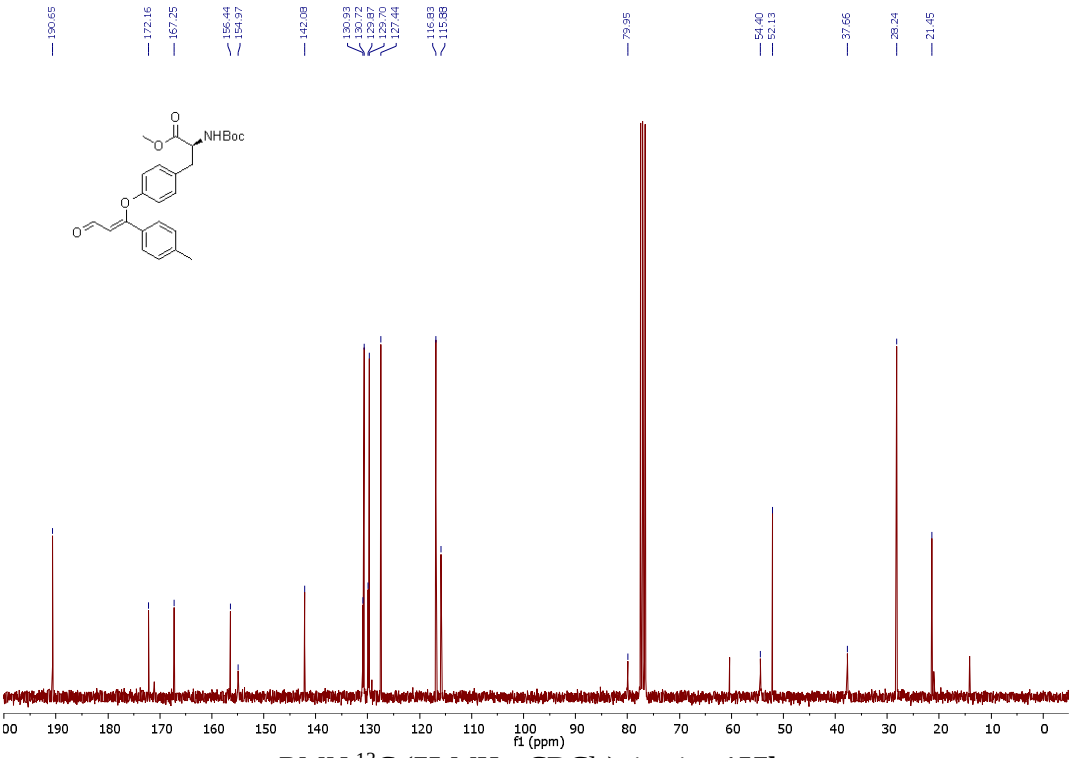

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157g**.



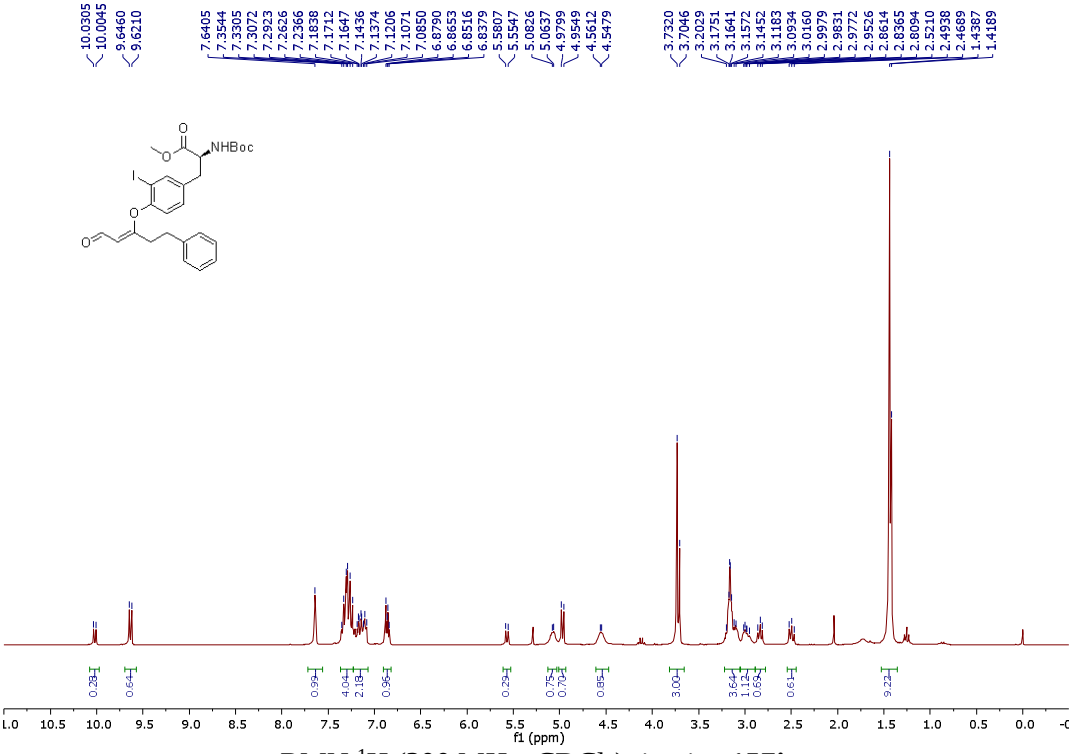

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157g**.



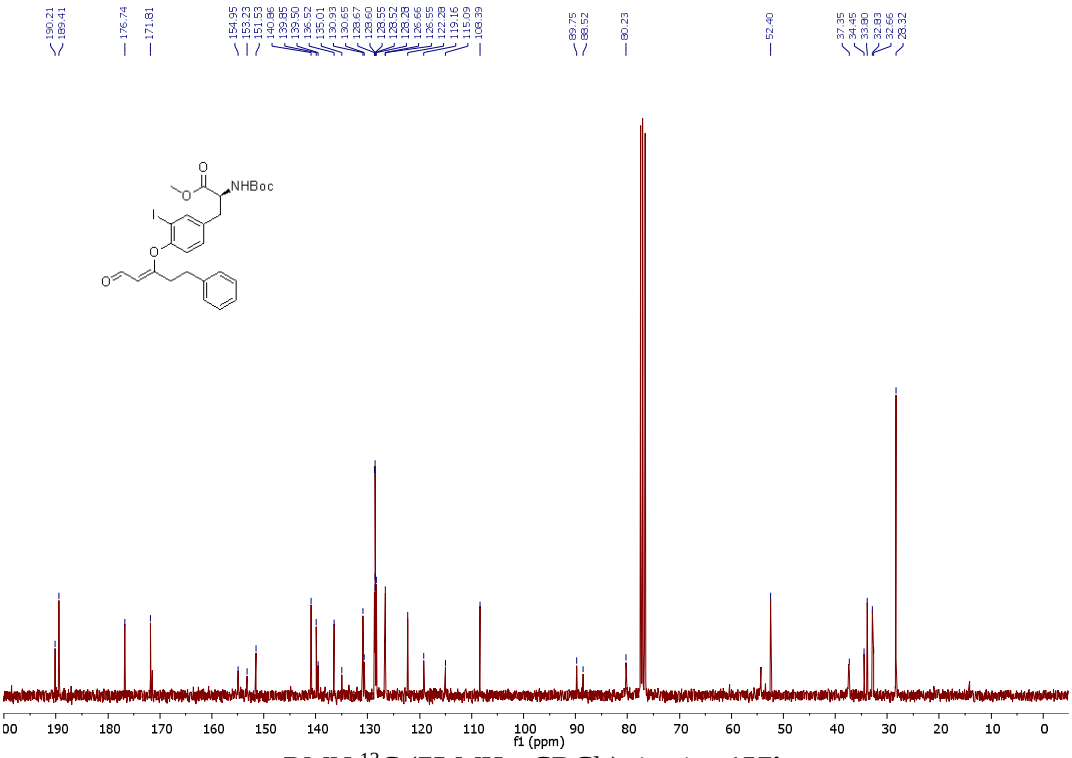

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157h**.



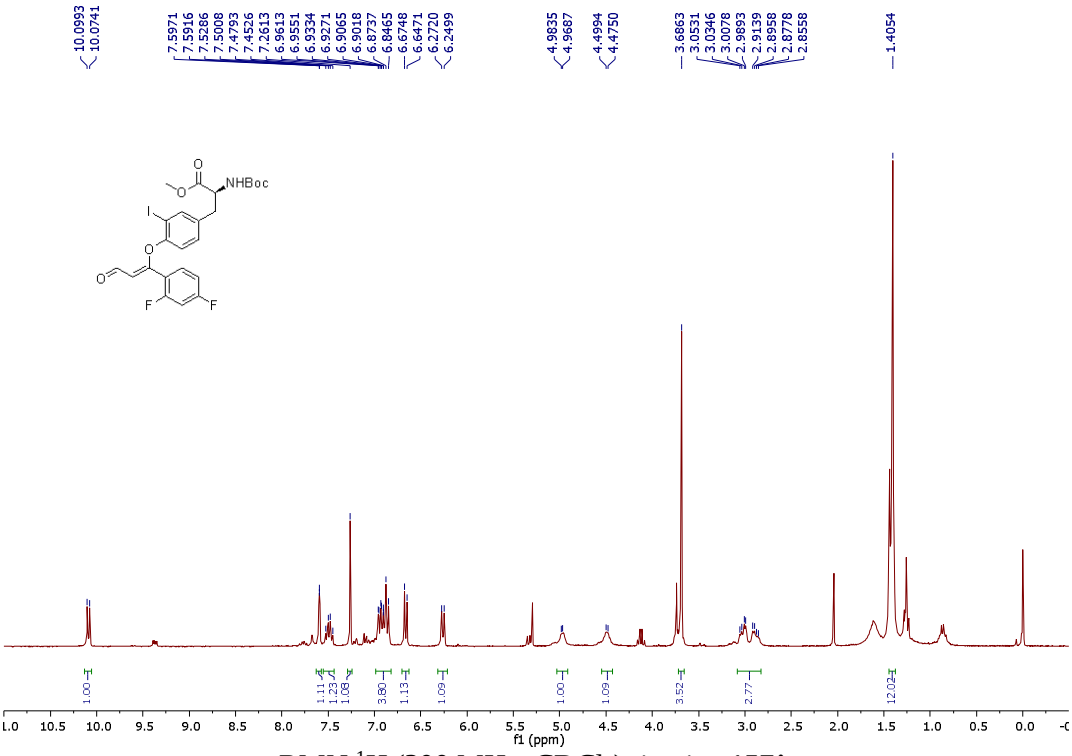

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157h**.



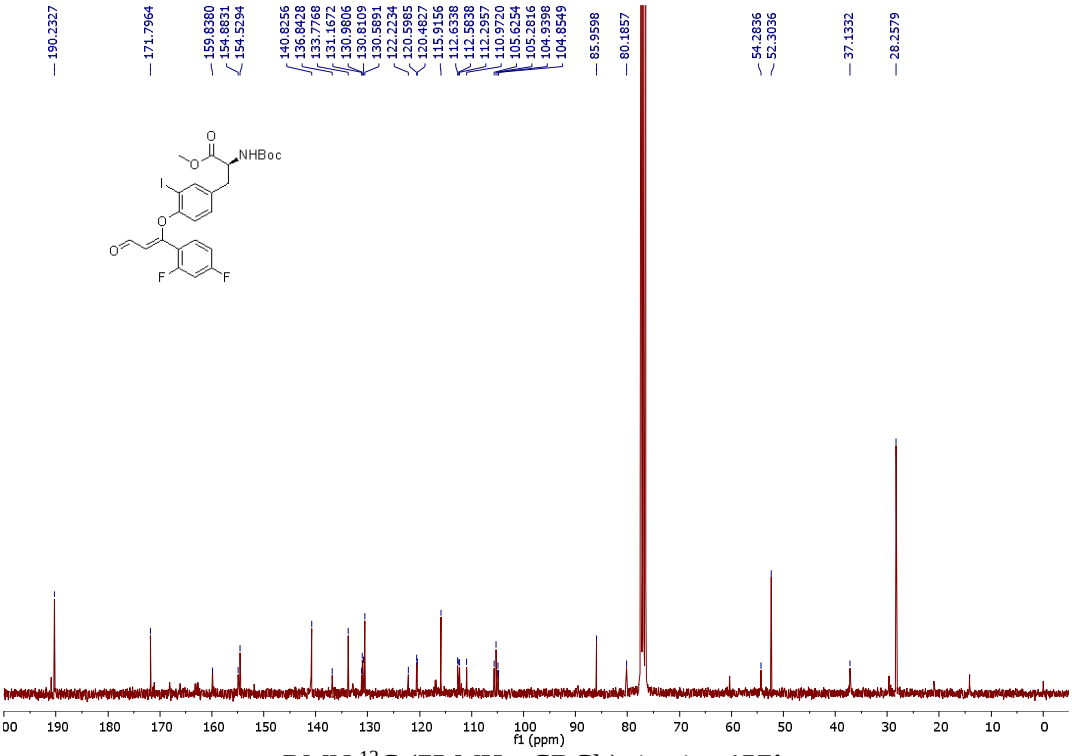

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157i**.



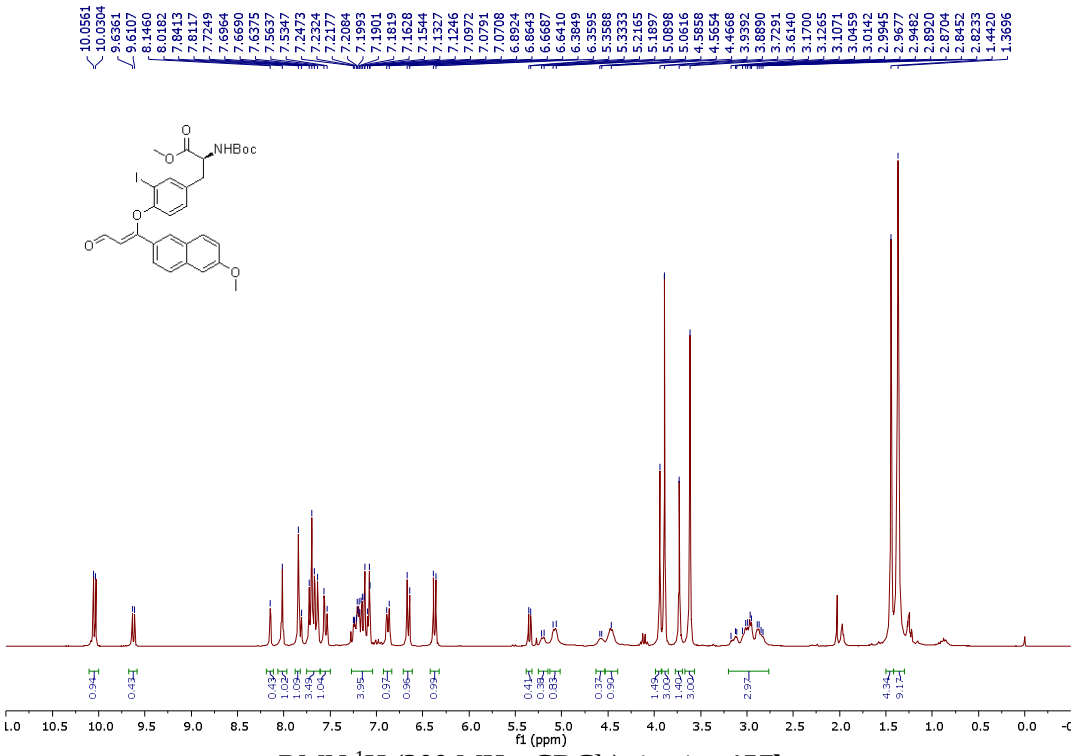

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157i**.



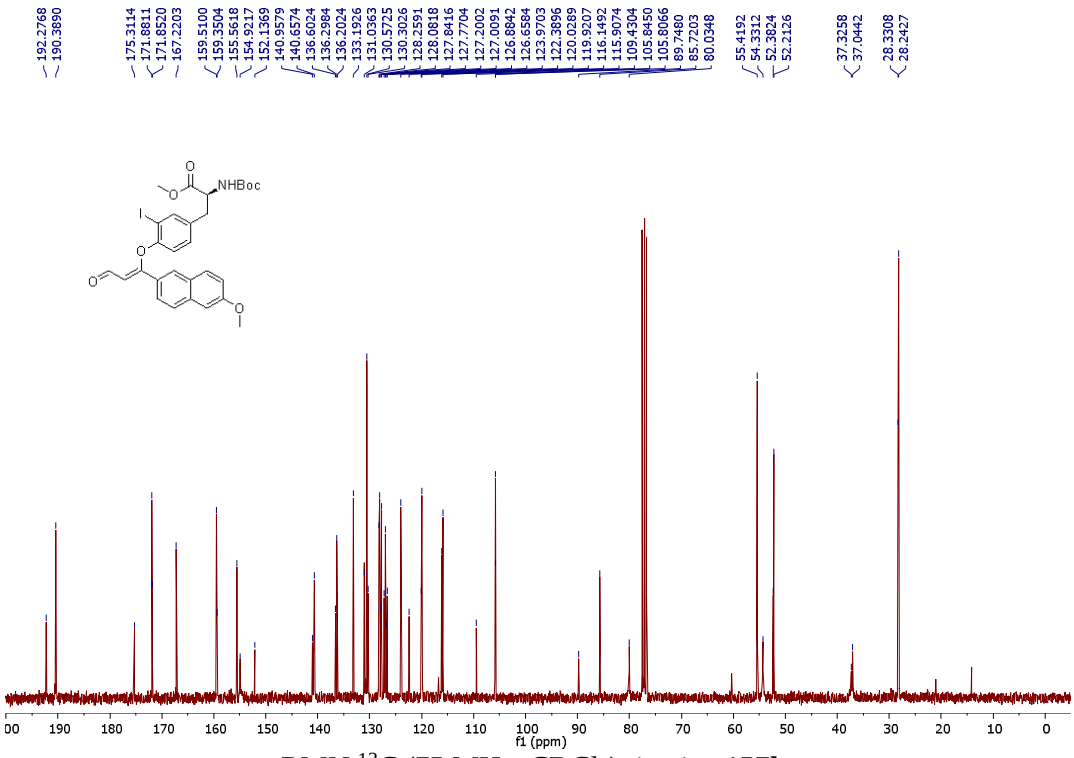

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157j**.



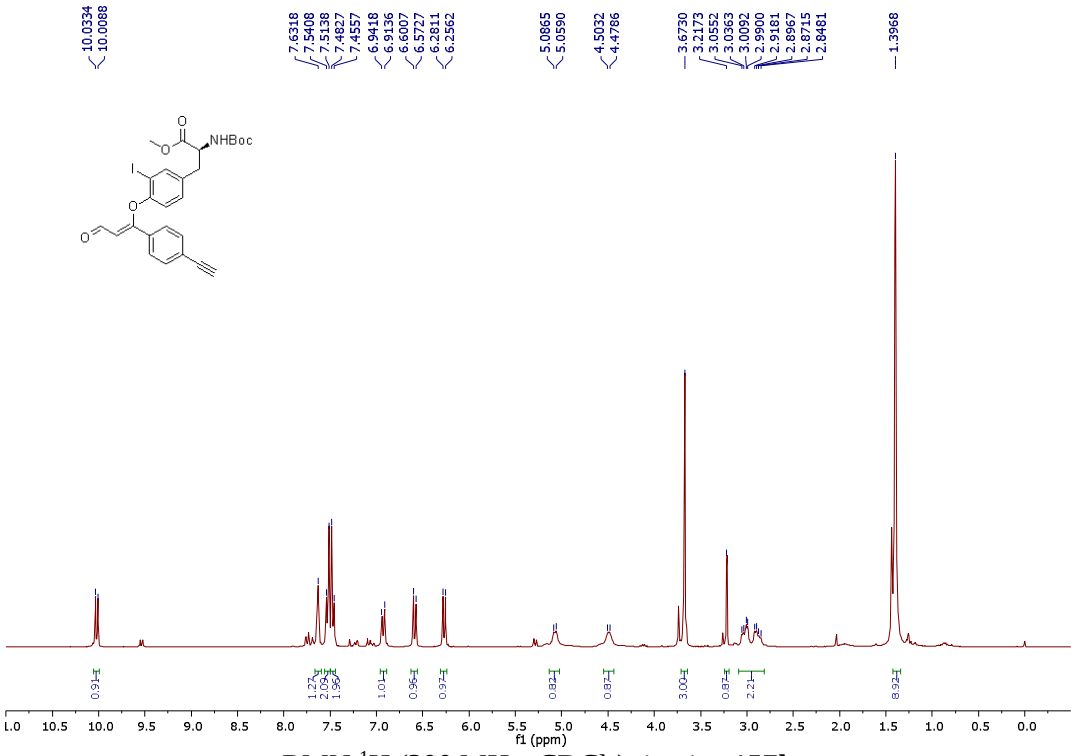

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157j**.



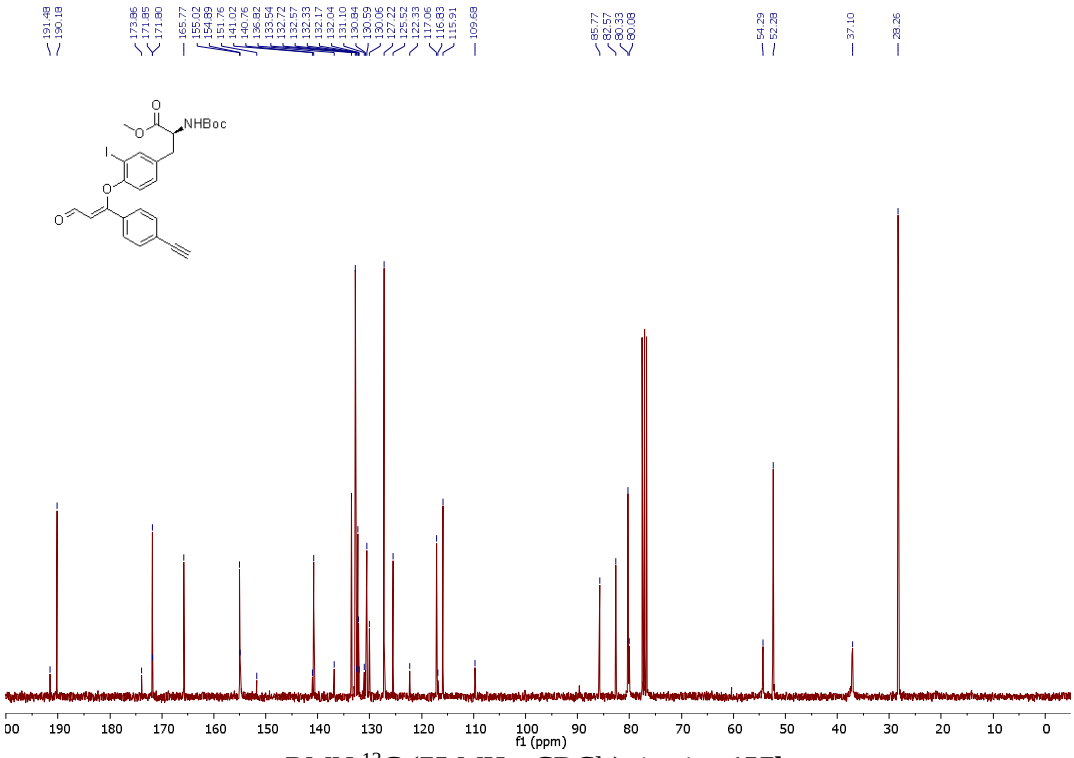

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157k**.



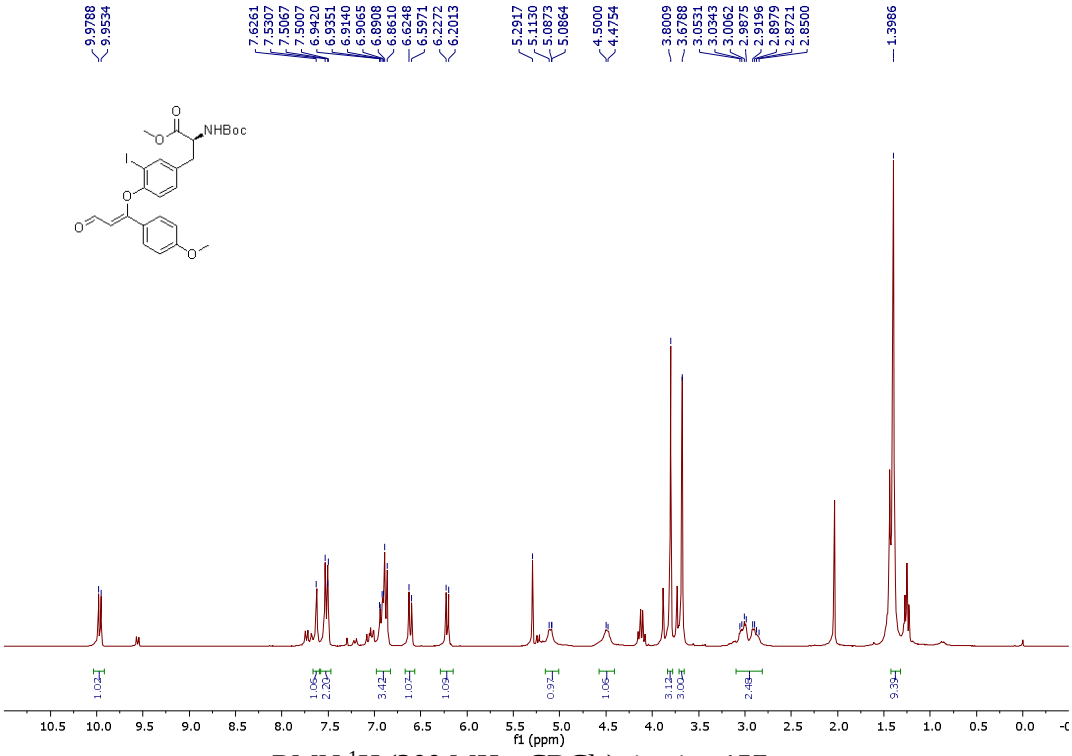

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157k**.



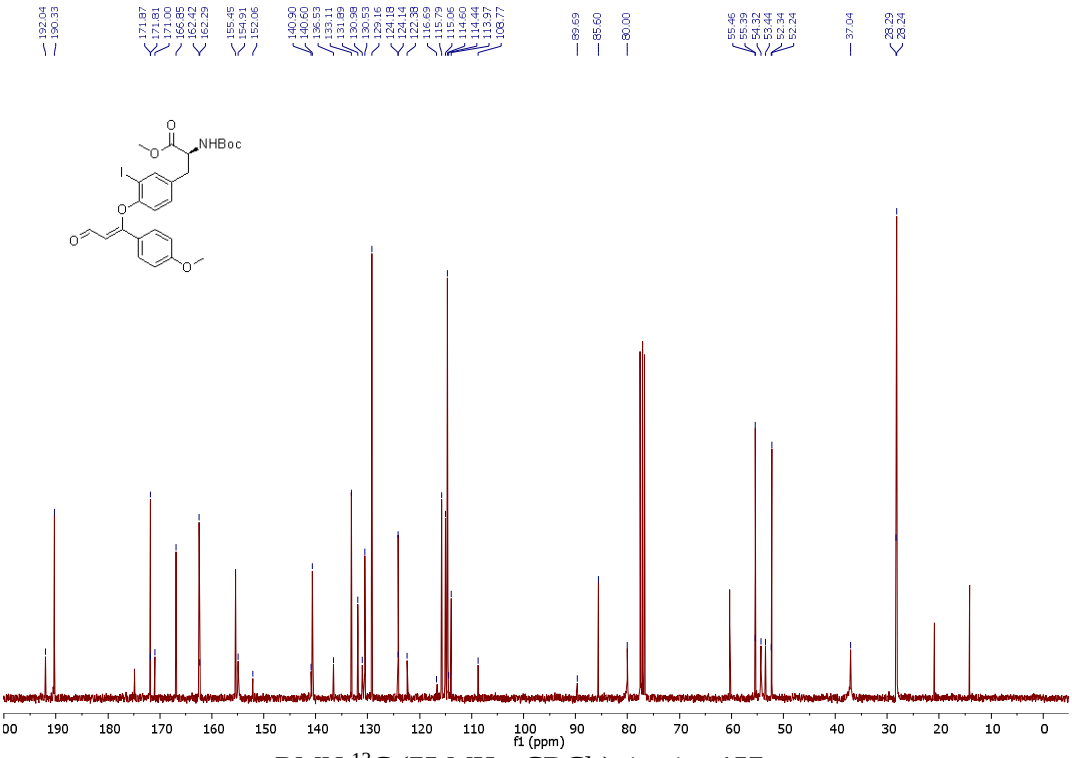

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157l**.



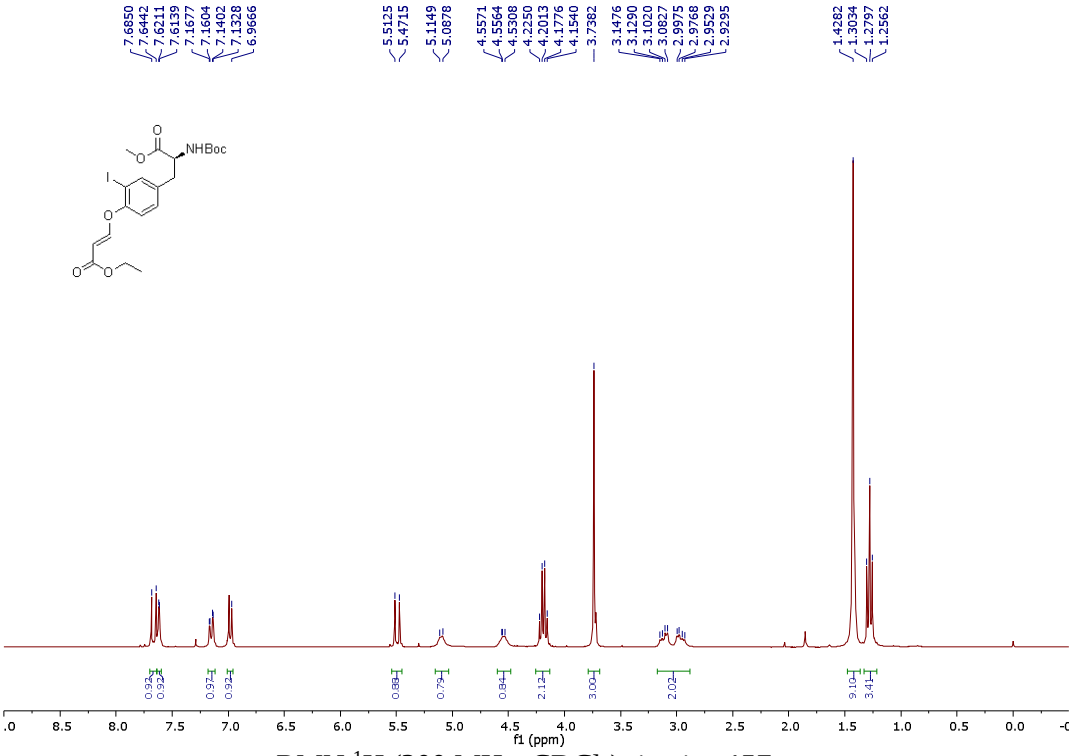

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157l**.



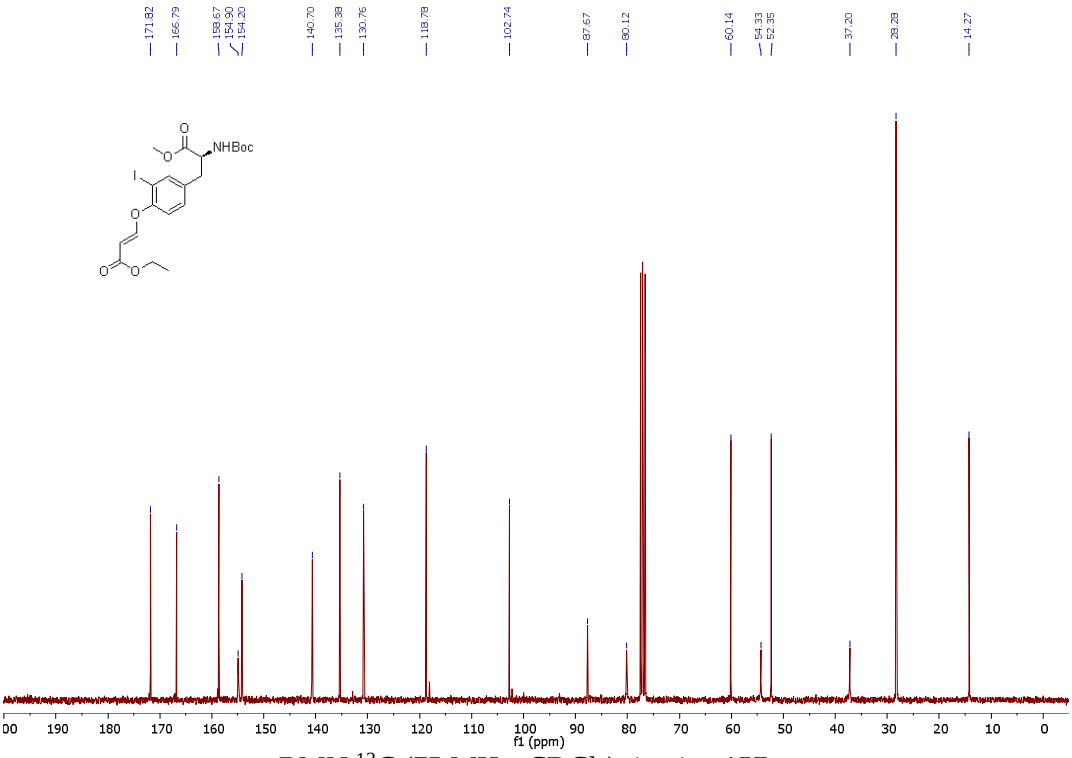

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157m**.



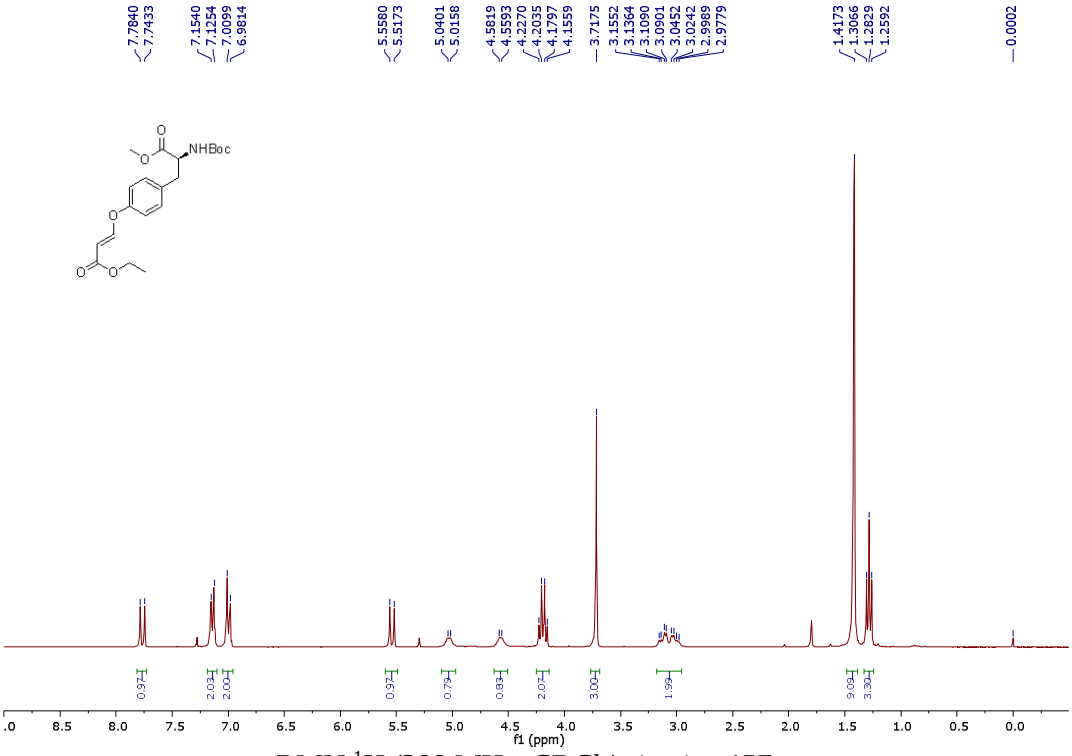

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157m**.



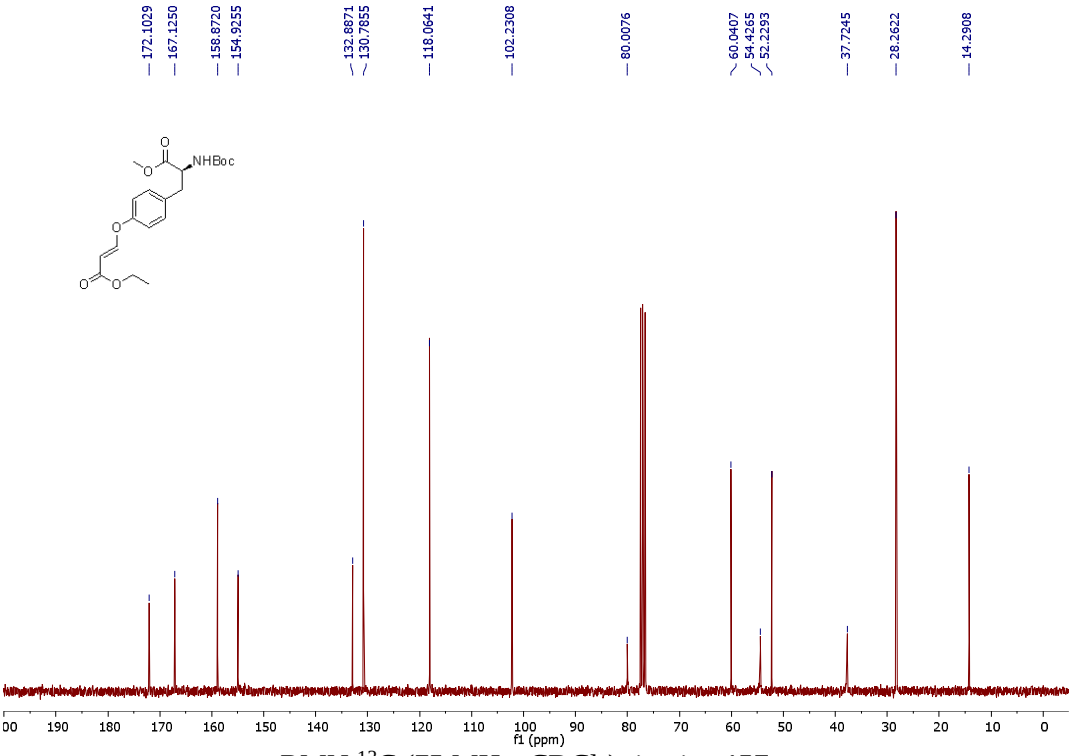

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157n**.



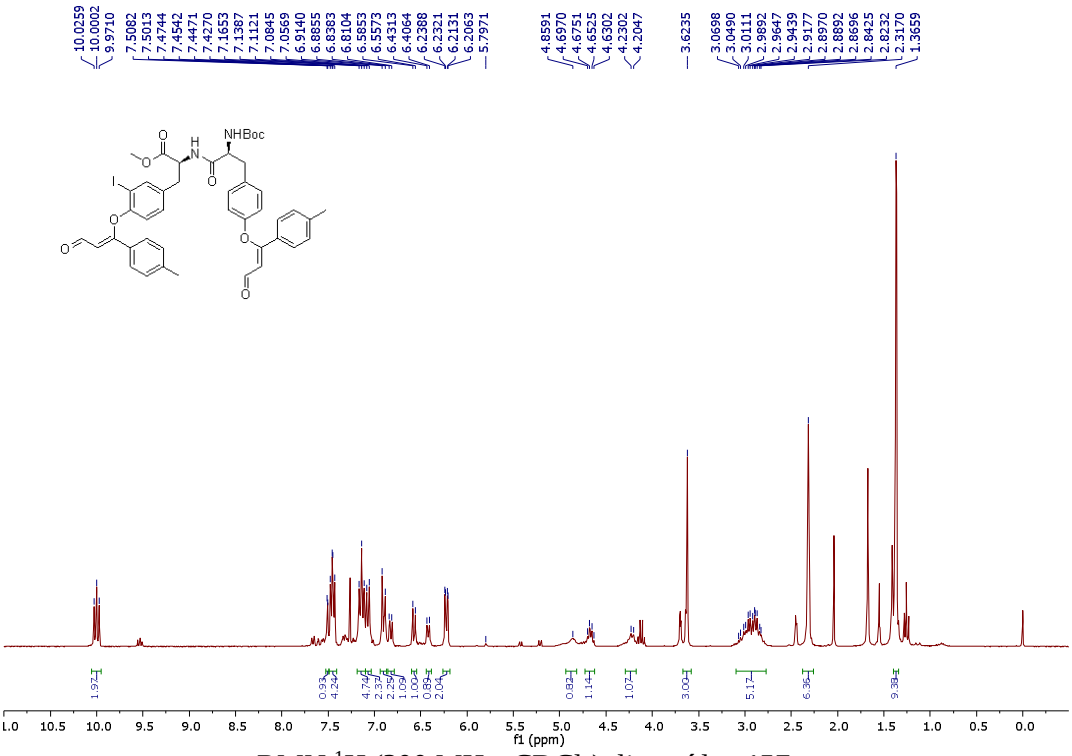

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157n**.



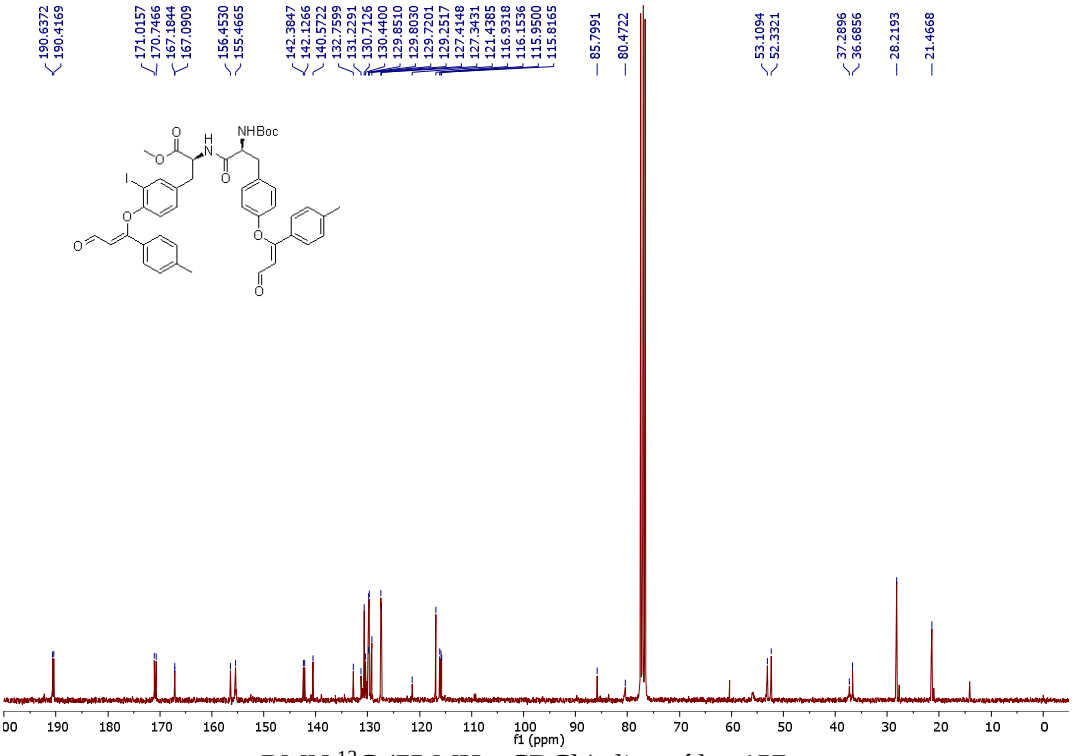

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157o**.



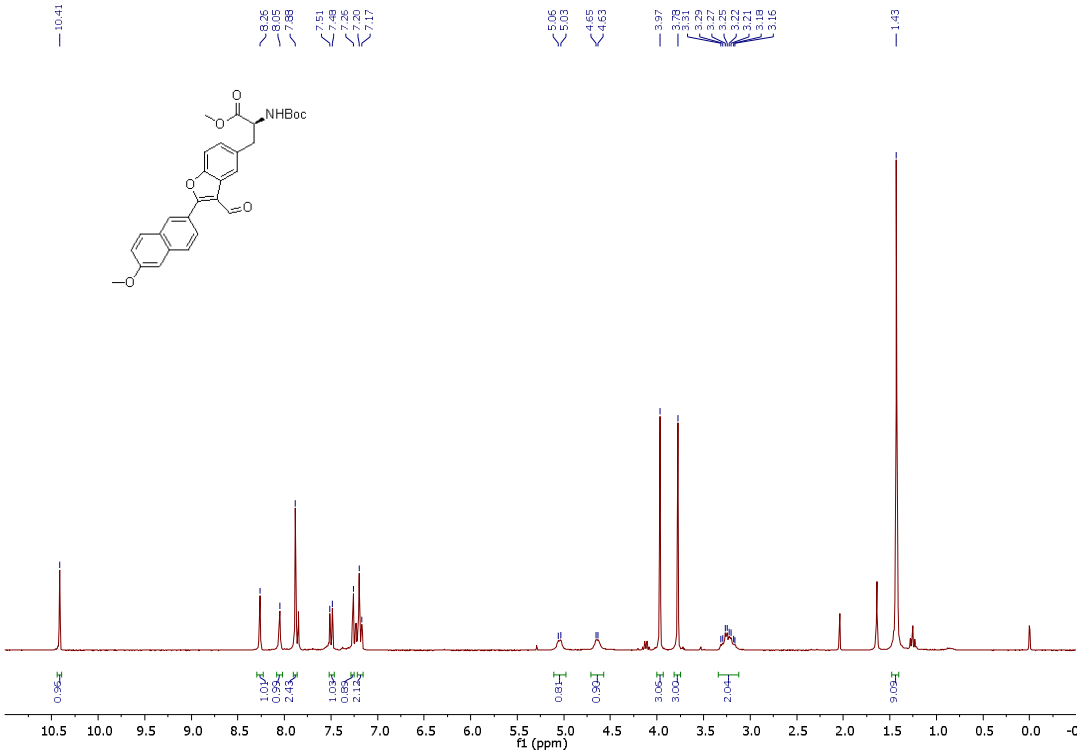

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) tirosina **157o**.



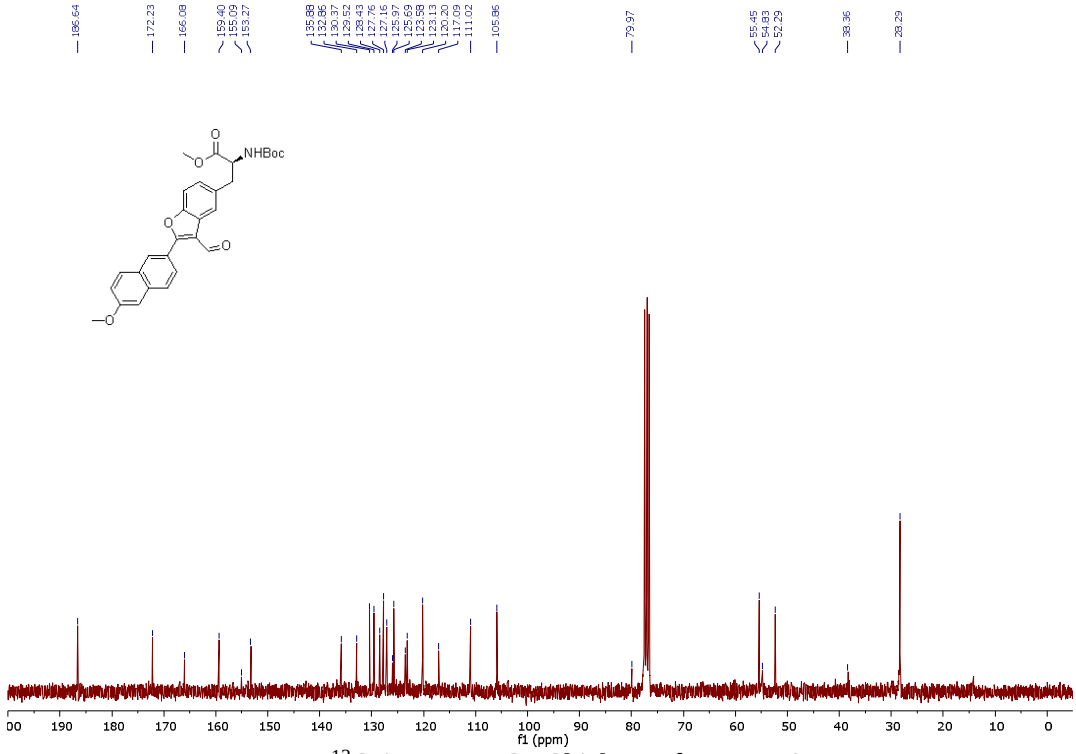

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **157p**.



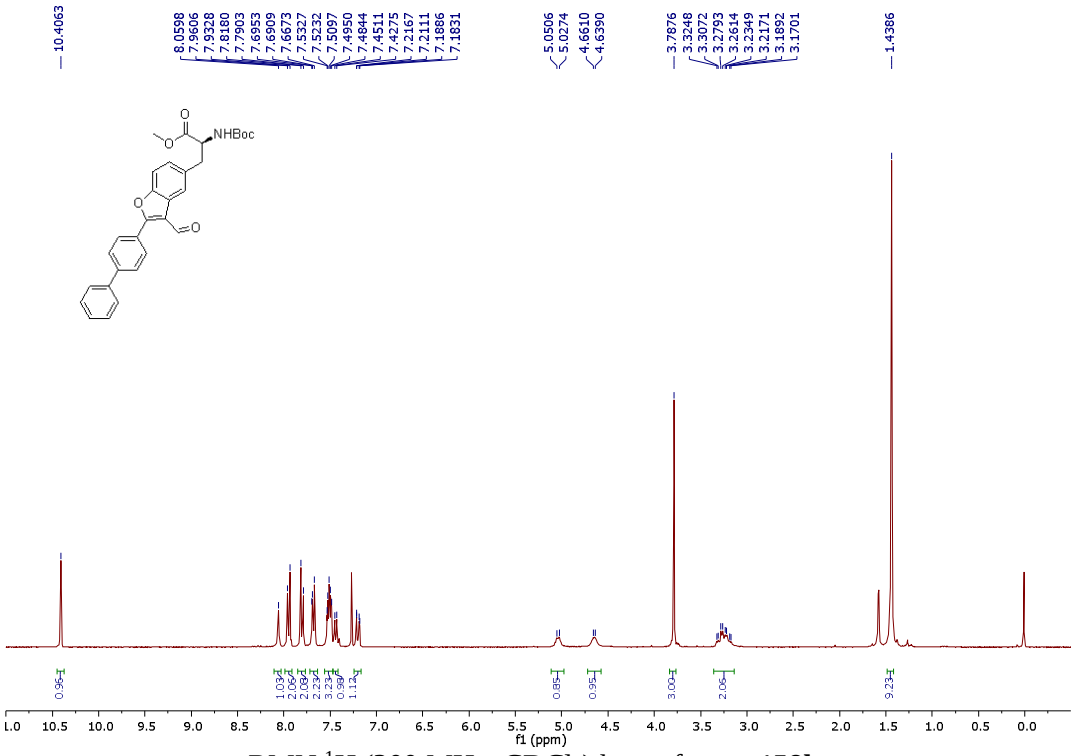

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) dipeptídeo **157p**.



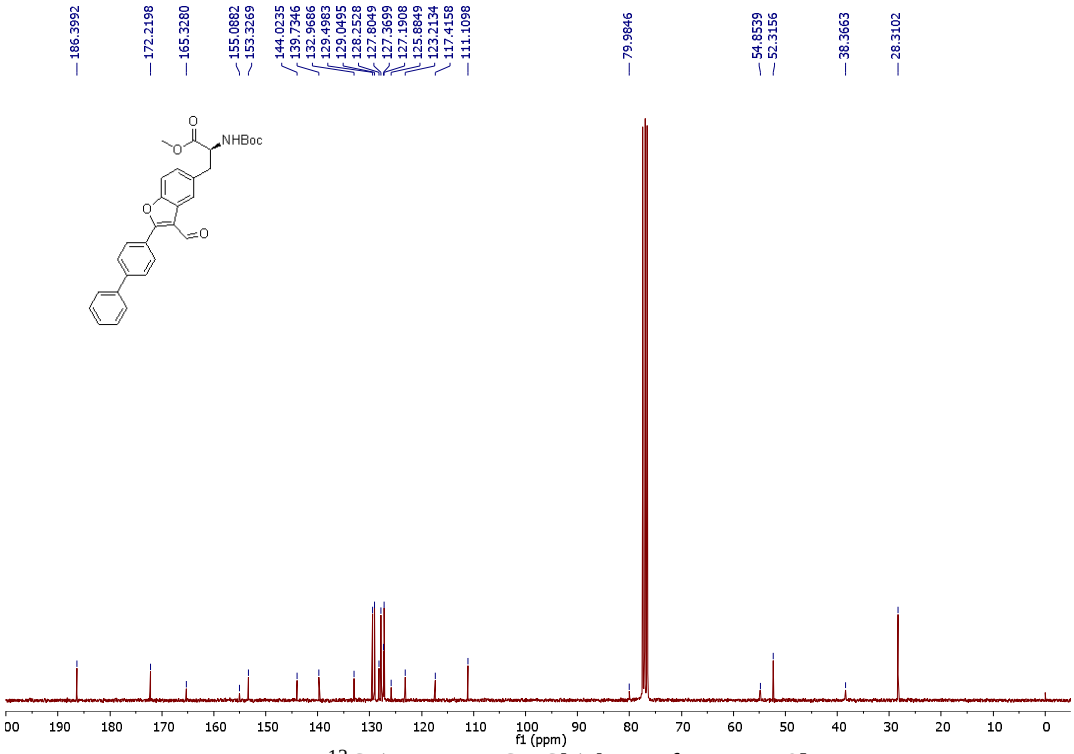

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) benzofurano **158a**.



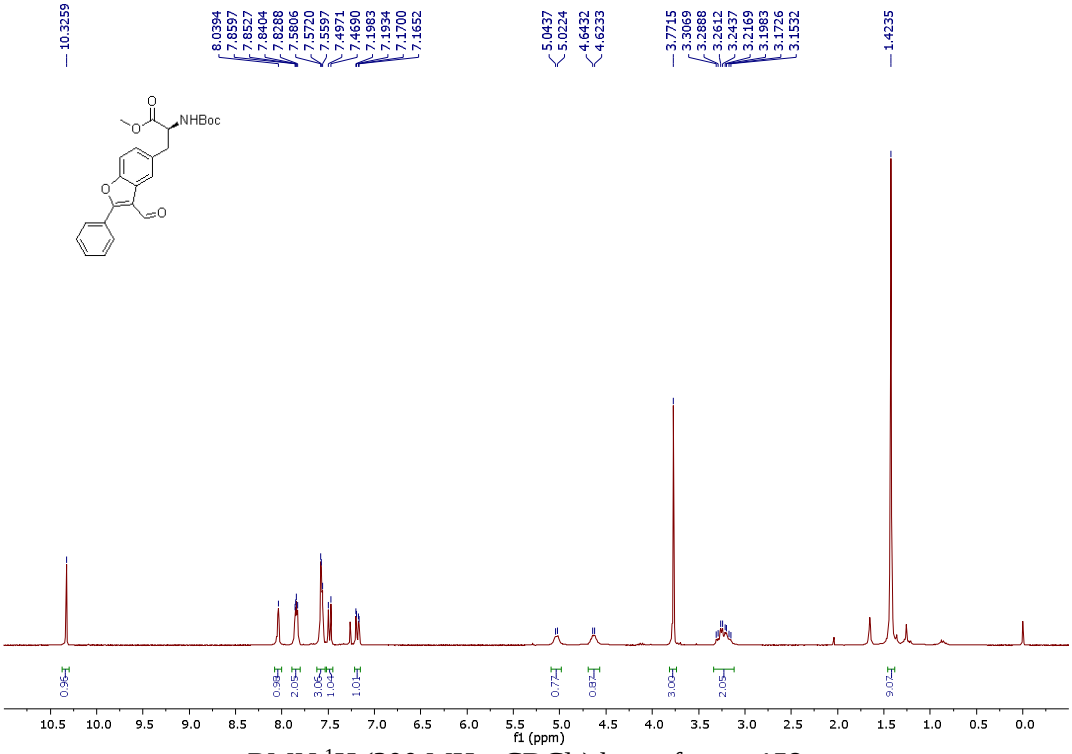

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) benzofurano **158a**.



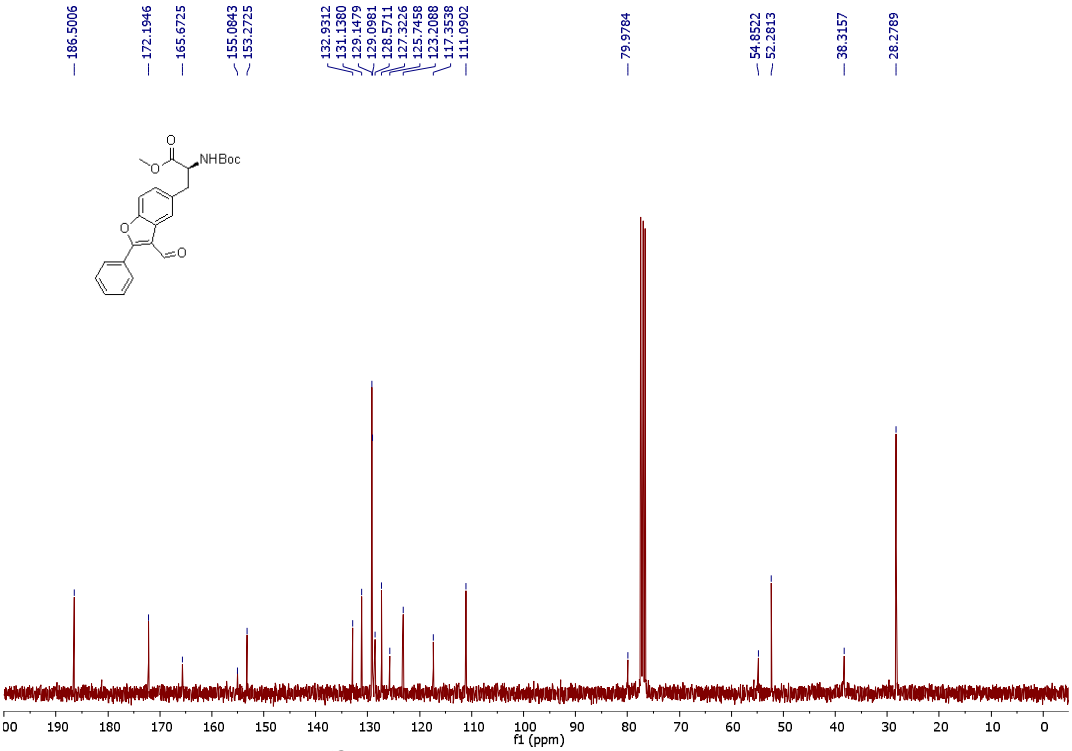

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) benzofurano **158b**.



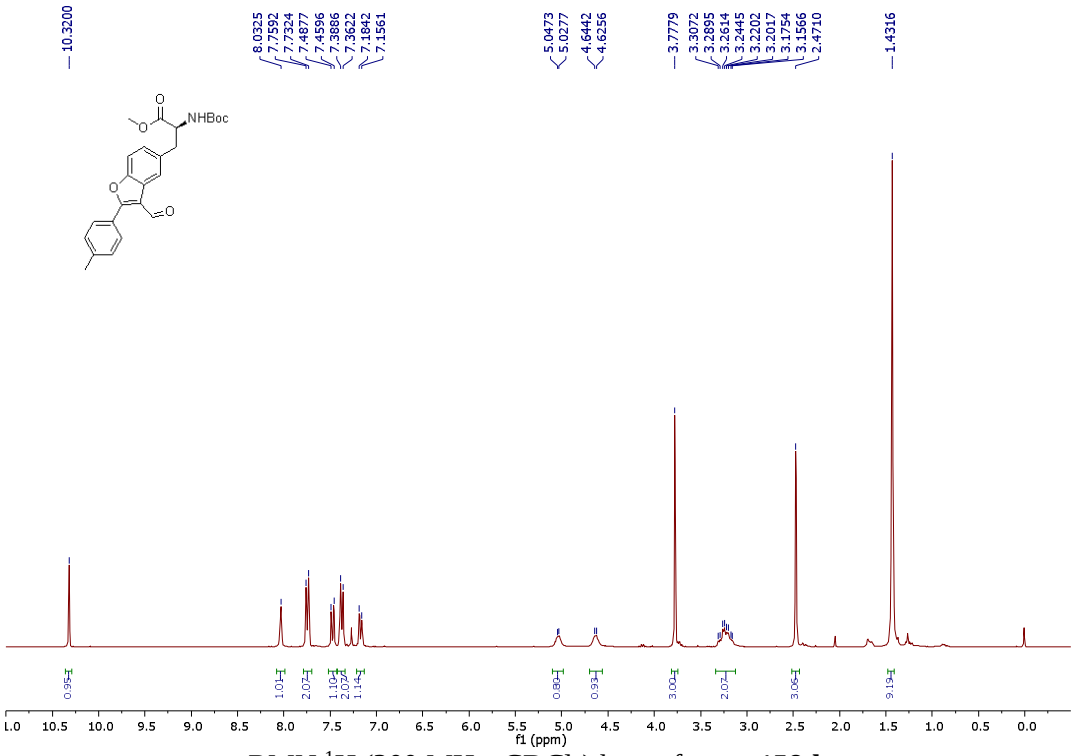

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) benzofurano **158b**.



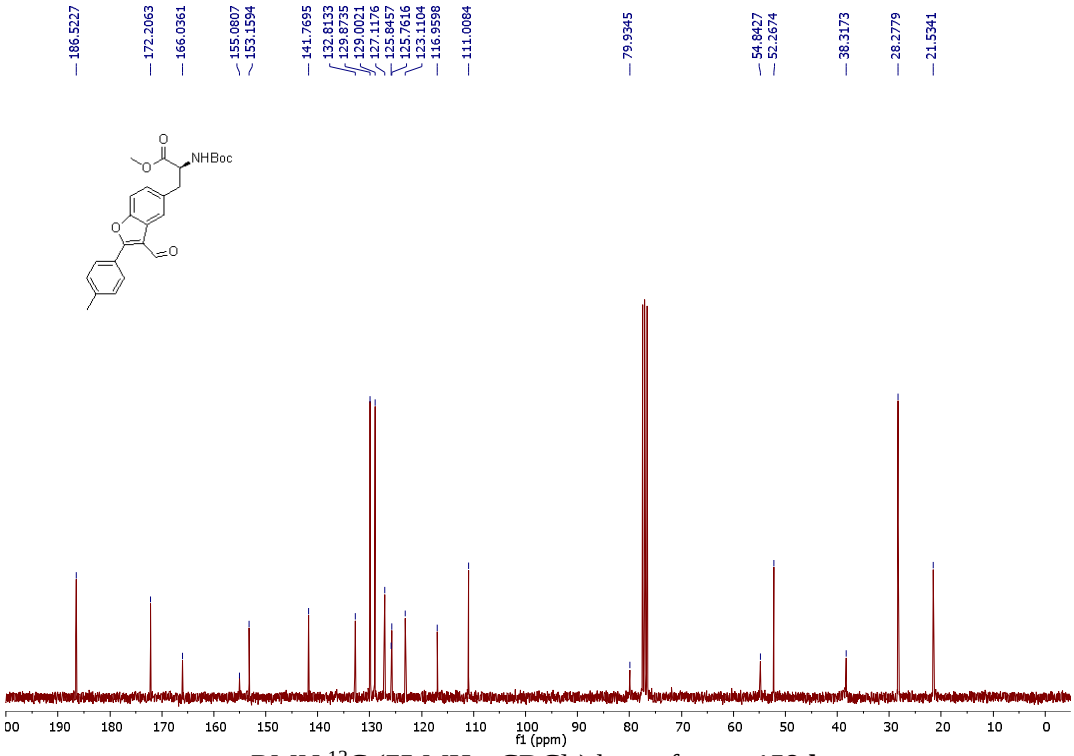

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) benzofurano **158c**.



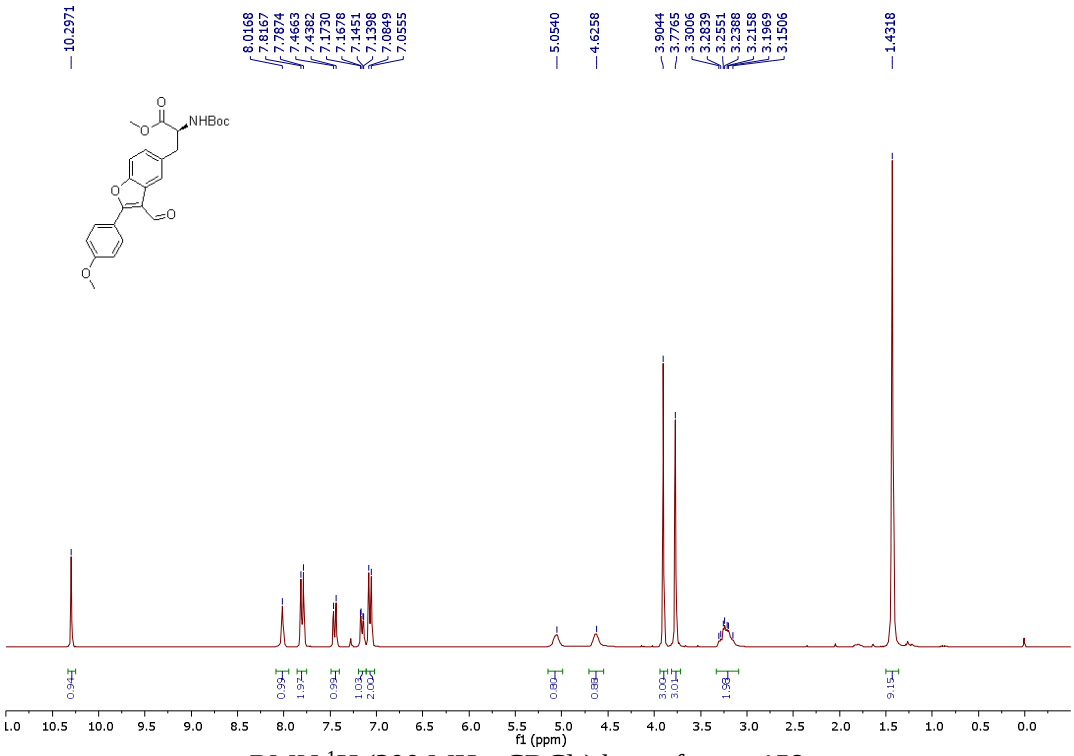

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) benzofurano **158c**.



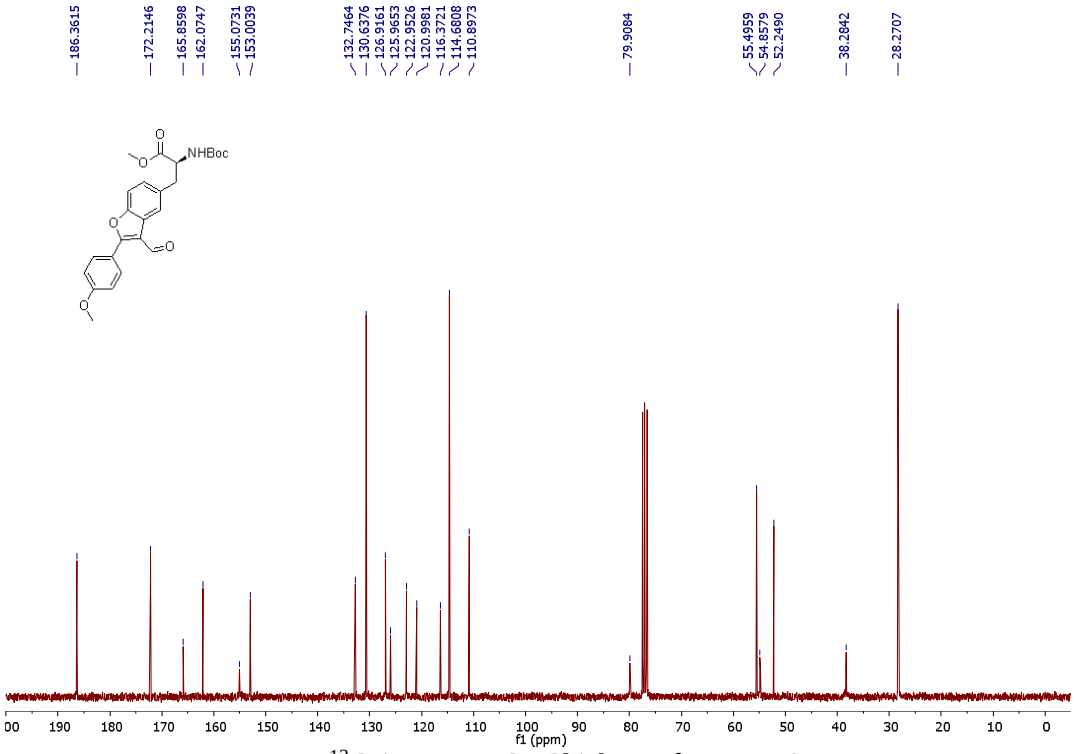

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) benzofurano **158d**.



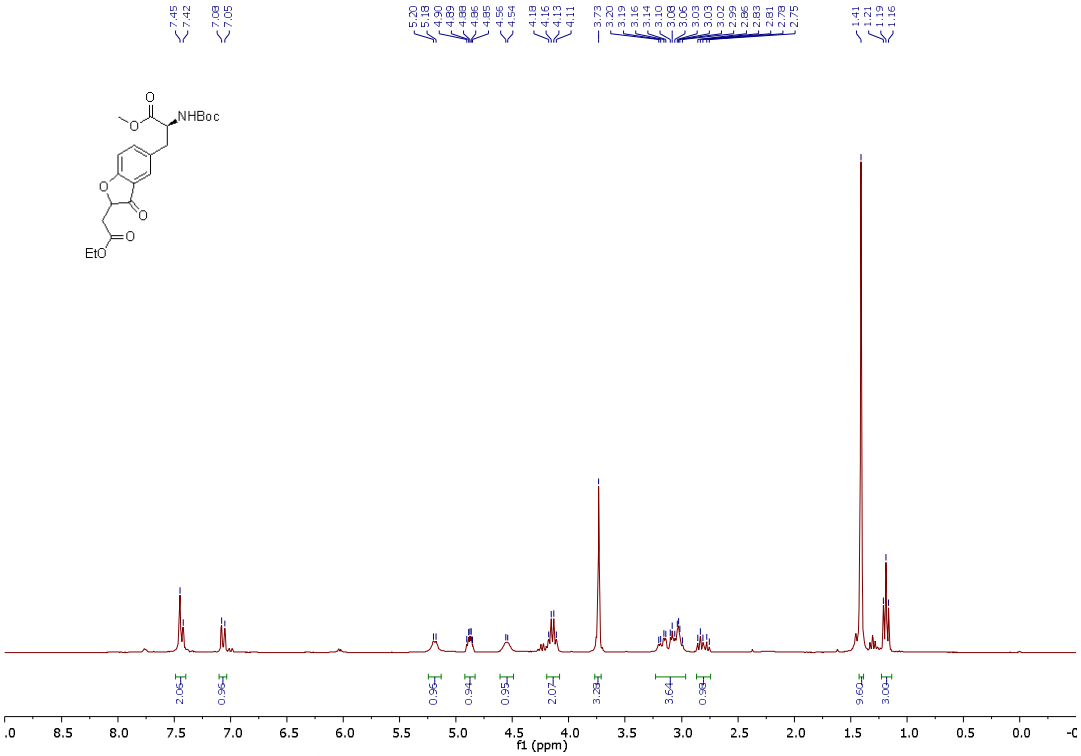

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) benzofurano **158d**.



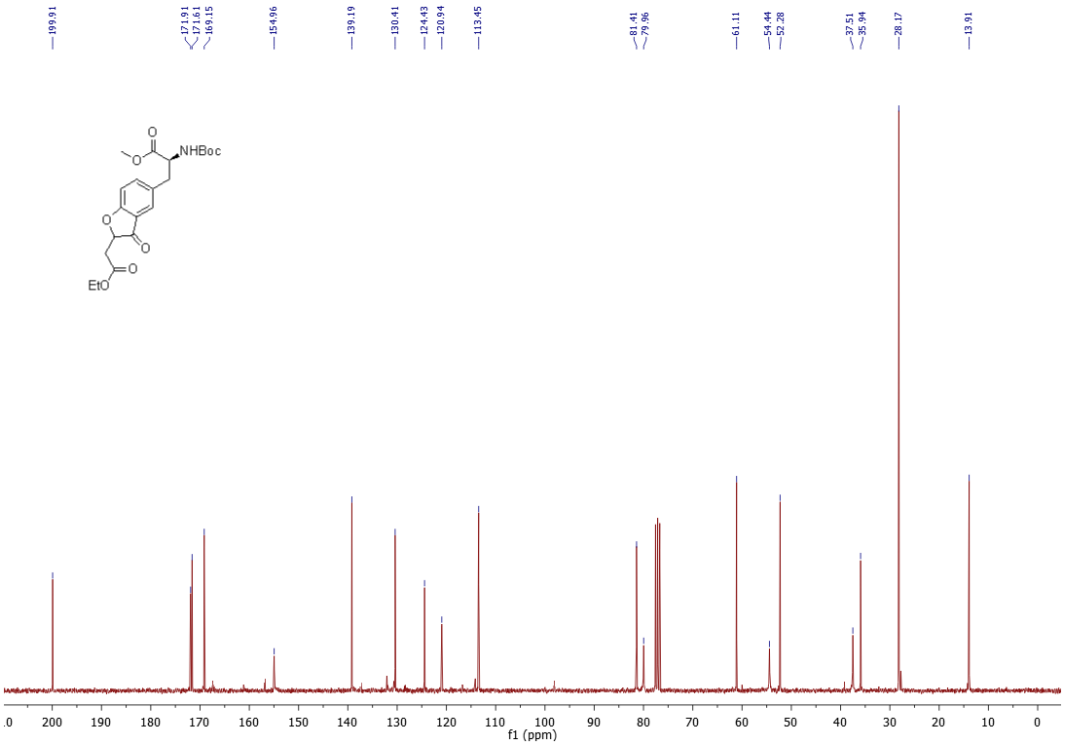

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) benzofurano **158e**.



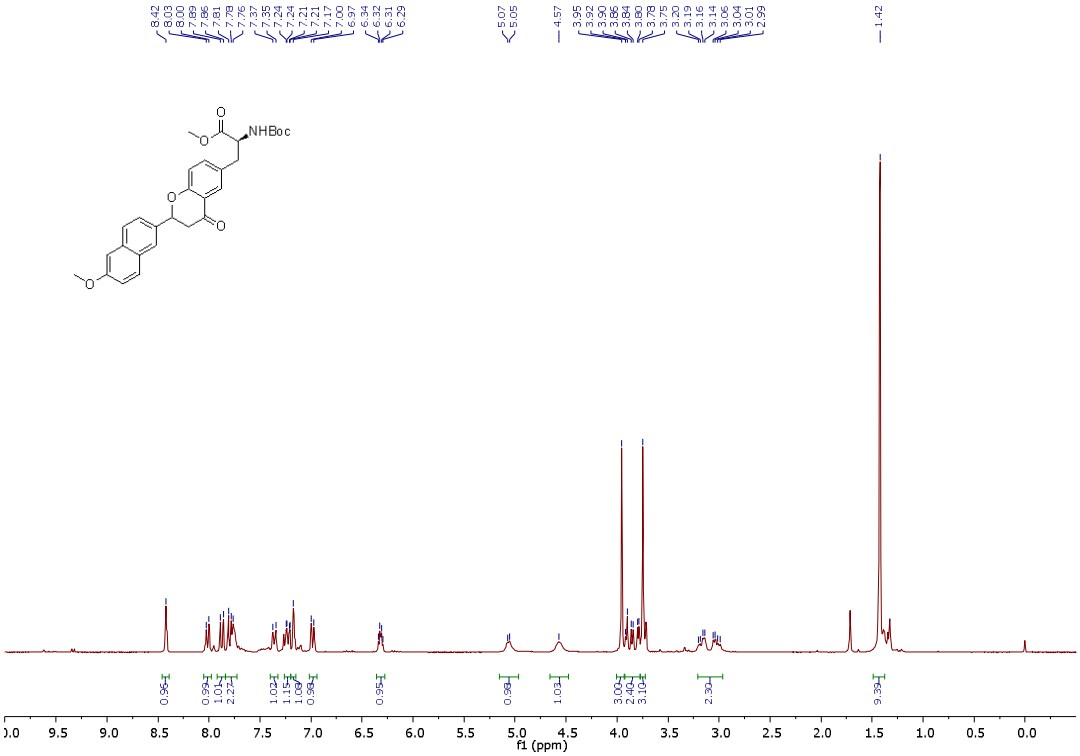

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) benzofurano **158e**.



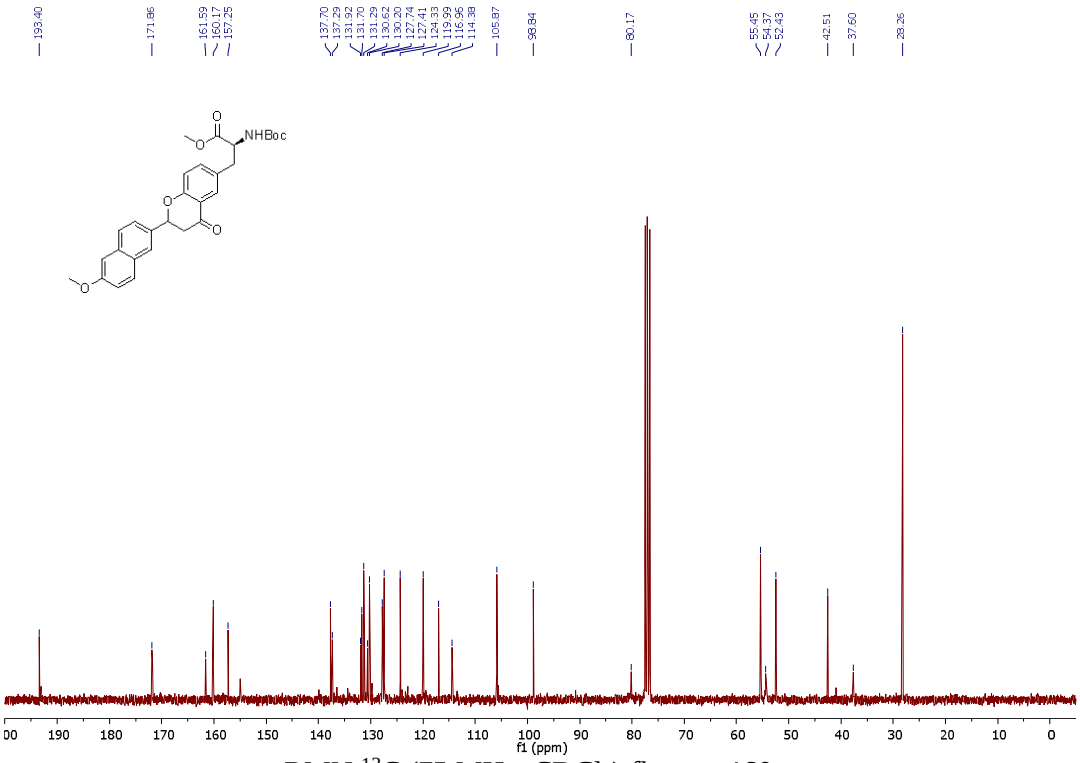

RMN $^{1}H$ (300 MHz, $CDCl_3$) benzofuranona **159a**.



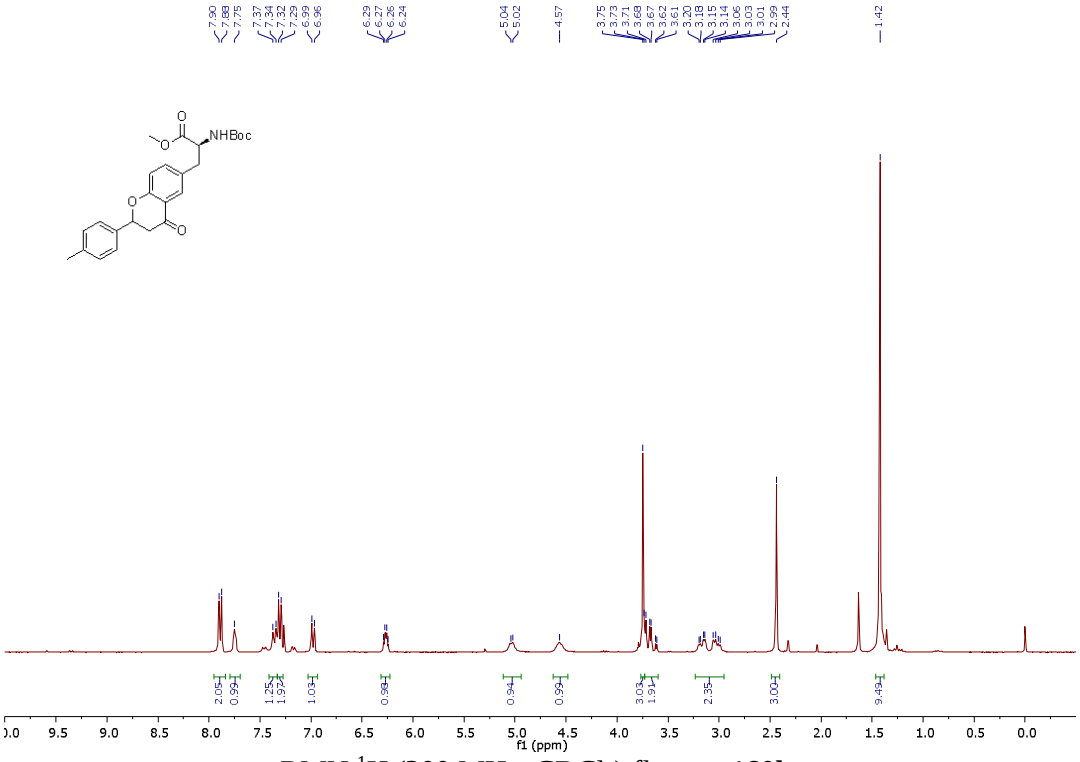

RMN $^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$) benzofuranona **159a**.



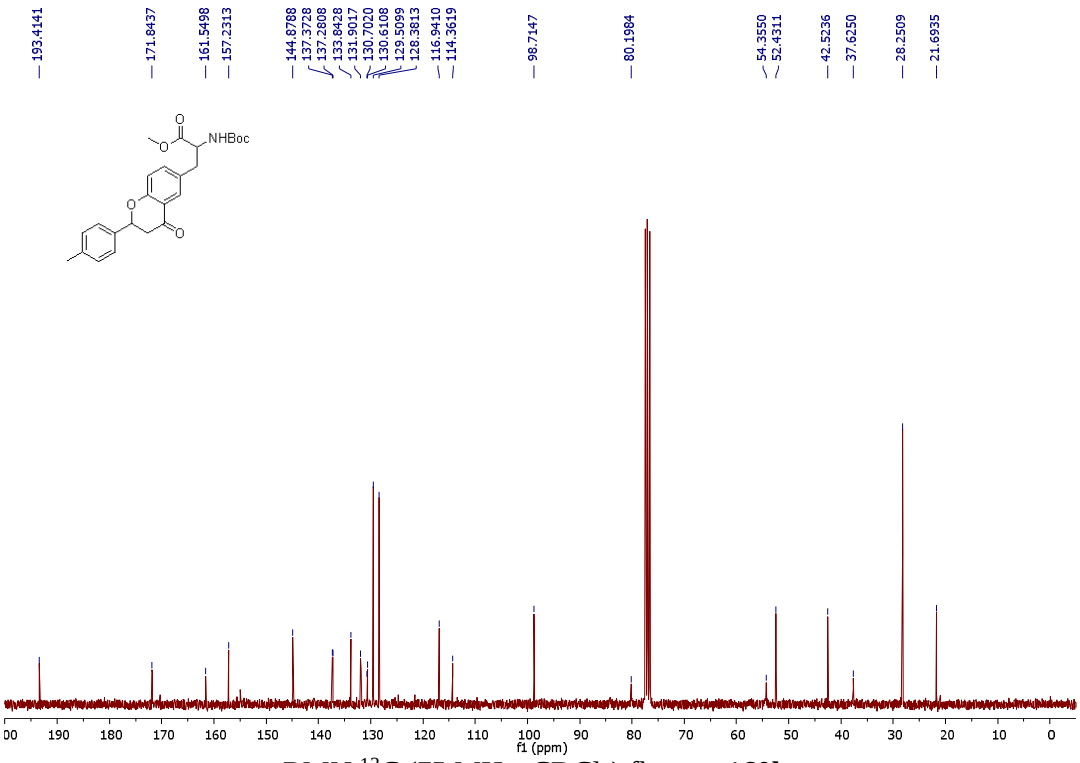

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) flavona **160a**.



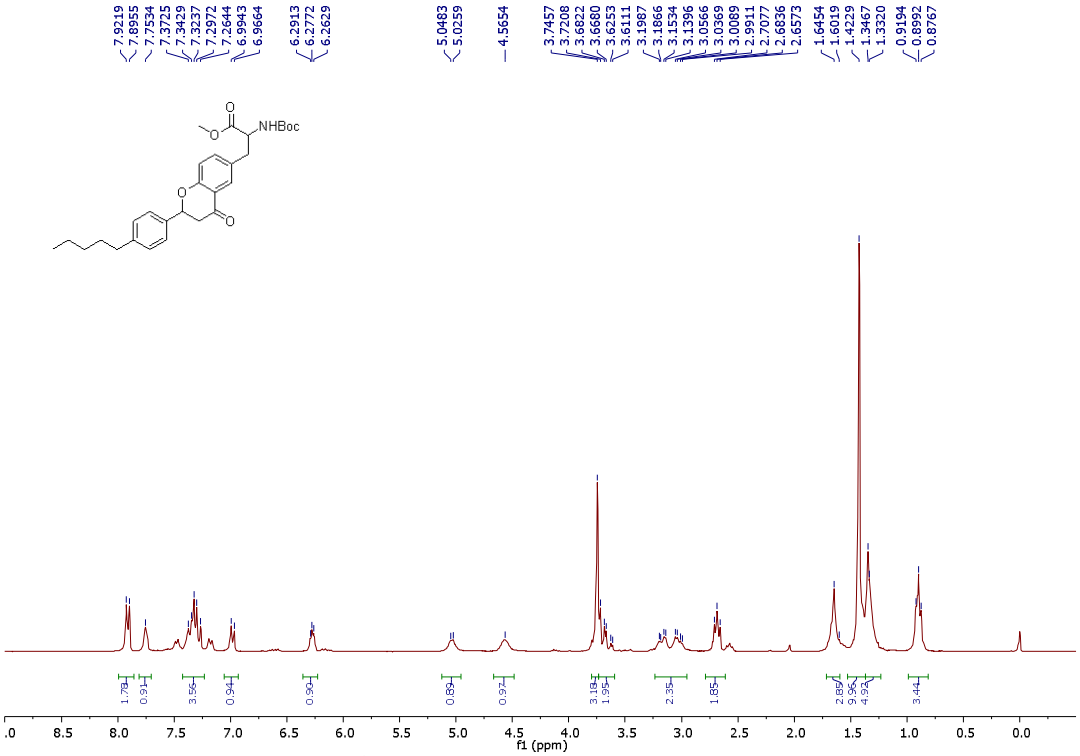

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) flavona **160a**.



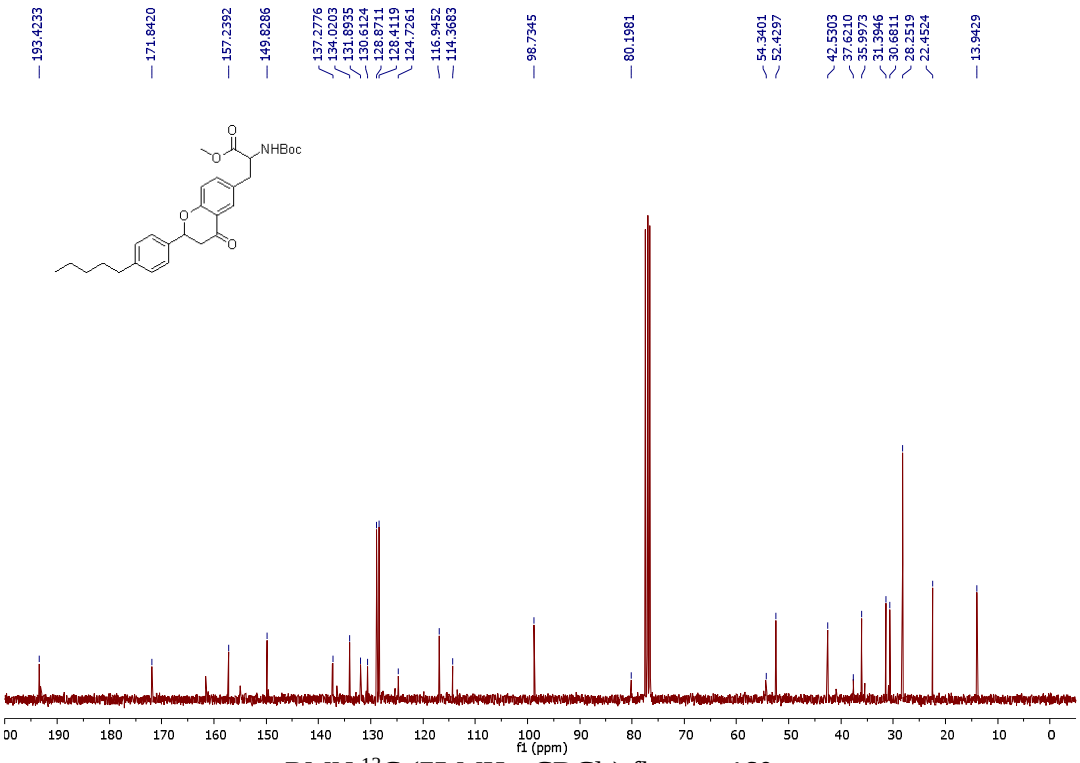

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) flavona **160b**.



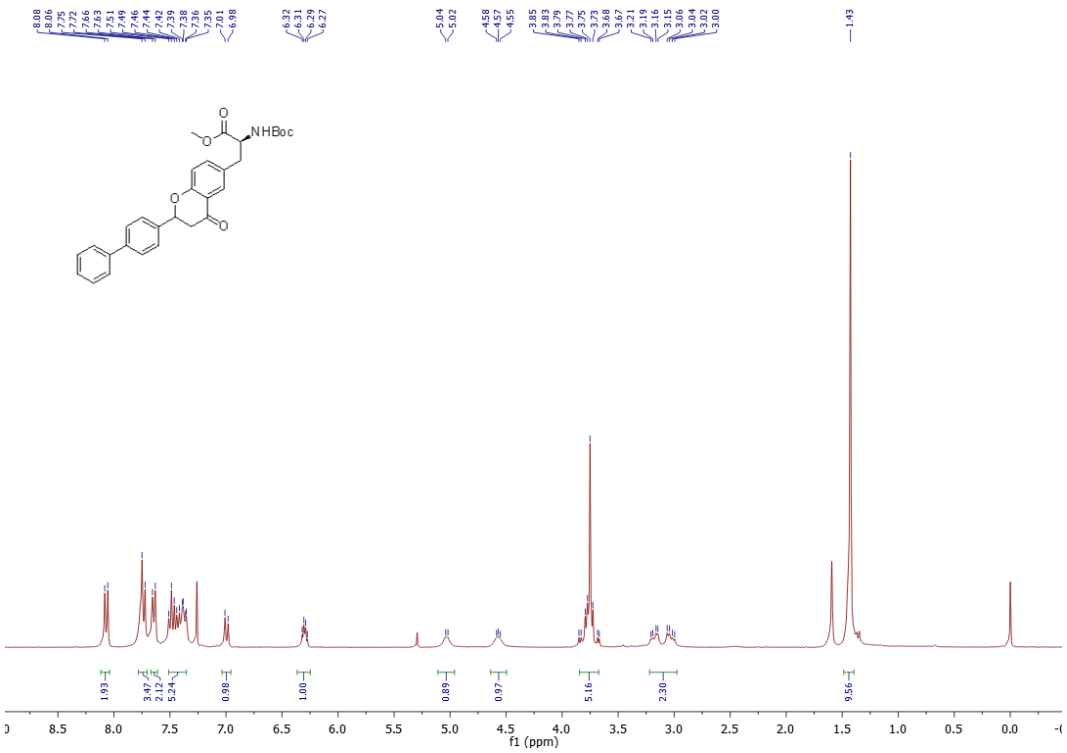

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) flavona **160b**.



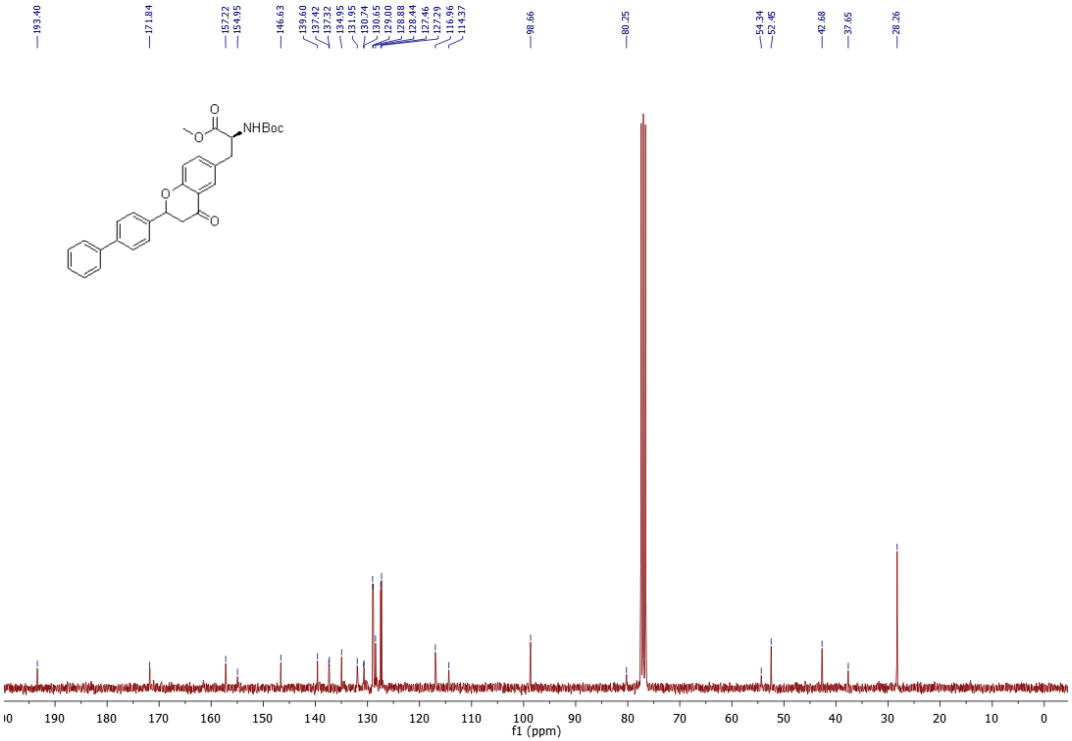

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) flavona **160c**.



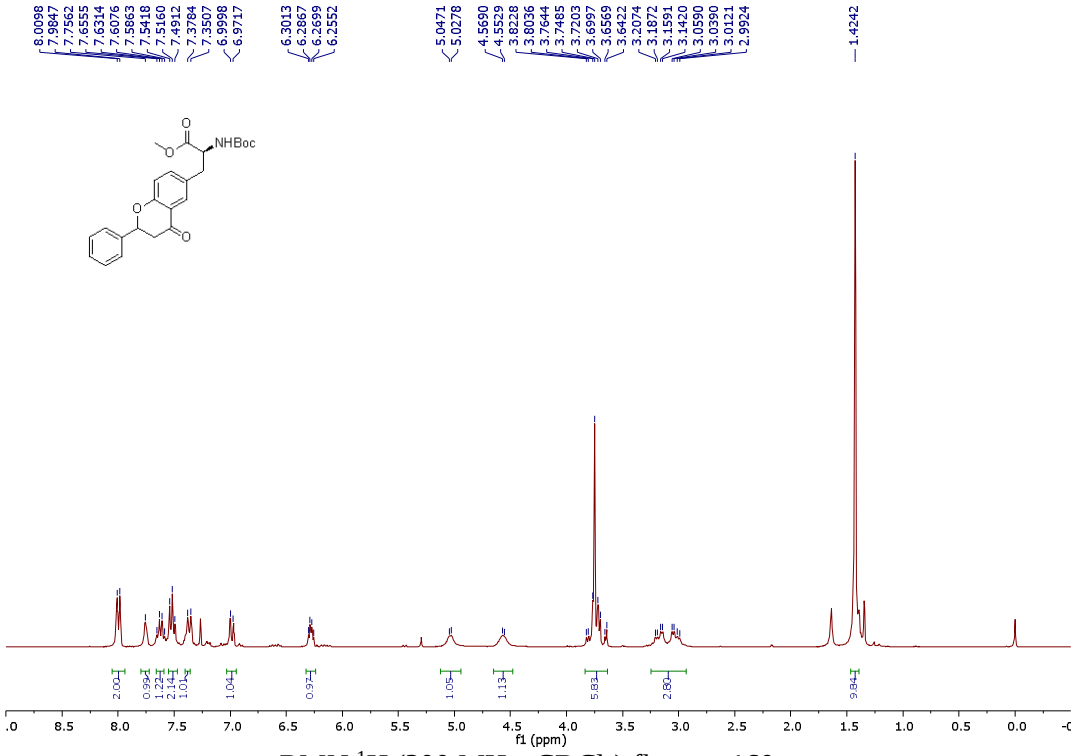

RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) flavona **160c**.



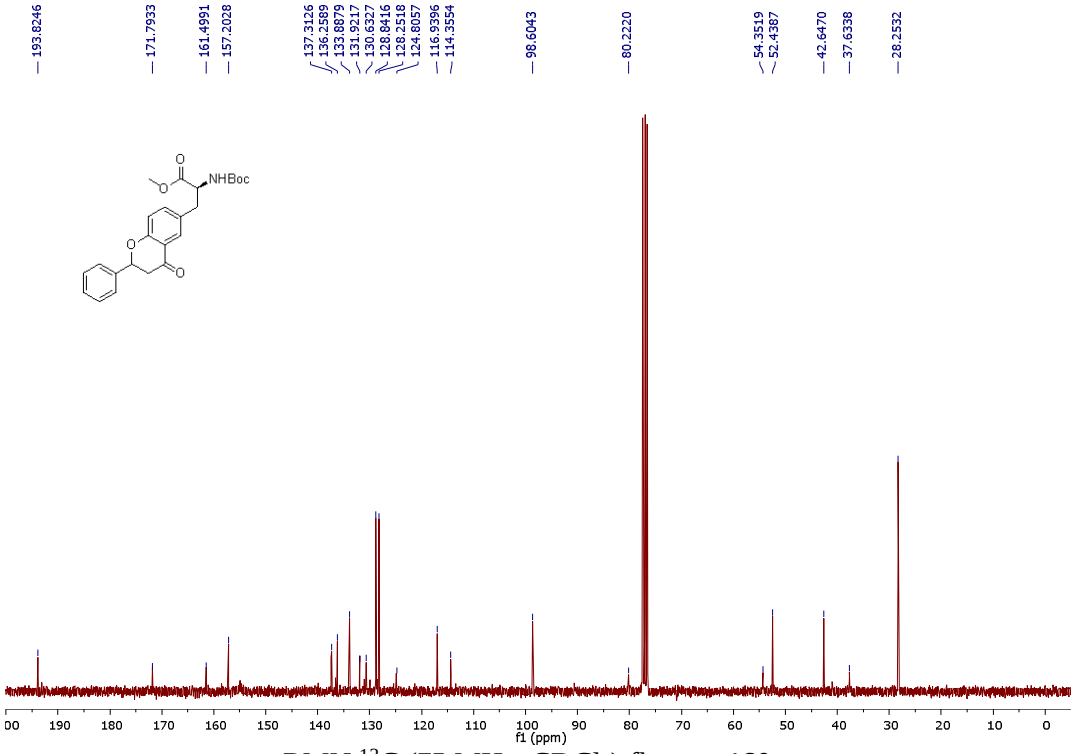

RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) flavona **160d**.




RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) flavona **160d**.




RMN $^{1}$H (300 MHz, $CDCl_3$) flavona **160e**.




RMN $^{13}$C (75 MHz, $CDCl_3$) flavona **160e**.

# 6. OUTRAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO PERÍODO

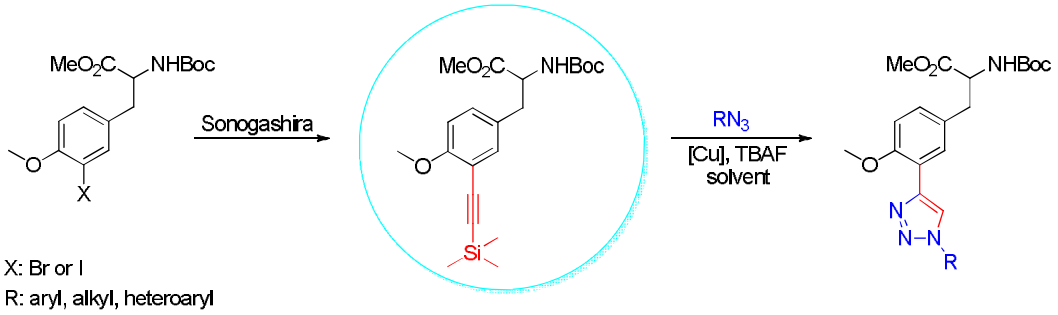
## 6.1. *Participação em congresso*

### 248th ACS National Meeting & Exposition

Do dia 10 ao dia 14 de agosto de 2014 ocorreu o "248th ACS National Meeting & Exposition" na cidade de São Francisco, Califórnia, onde foi apresentado o trabalho relacionado ao projeto, com o título: Functionalization of protected tyrosine via Sonogashira reaction: Synthesis of 1,2,3-triazoles.

Abaixo é mostrado o resumo do trabalho que foi apresentado no dia 13 de agosto, das 19:00 as 21:00 h.

We described the preparation of 3-(trimethylsilyl-ethynyl)-protected-tyrosine using a Sonogashira cross-coupling reaction. The product was readily converted to different 1,2,3-triazoles via [3+2] cycloaddition reaction between organic azides and a terminal triple bond, generated by in situ deprotection of the silyl group. The synthetic viability of this protocol was supported by its good yields, short reaction times and obtaining of heterocyclic compounds derivatives of tyrosine, an essential amino acid.

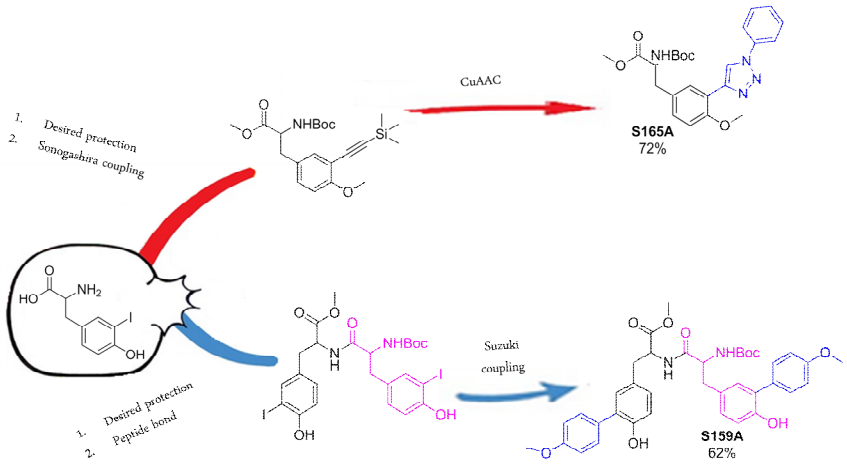


**16th Tetrahedron Symposium**

Do dia 16 ao dia 19 de junho de 2015 ocorreu o "16th Tetrahedron Symposium" na cidade de Berlim, Alemanha, onde foi apresentado o trabalho relacionado ao projeto, com o título: Triazolyl Tyrosine: Synthesis and Investigation as Potential Anticancer Compounds.

Abaixo é mostrado o resumo do trabalho que foi apresentado no dia 18 de junho, das 16:50 as 17:20 h e no dia 19 de junho, das 11:05 as 12:05 h.

Tyrosine is aminoacid constitutive in a broad amount of endogenous compounds, such as neurotransmitters and monocyclic peptides. Nevertheless, tyrosine combined with some heterocyclic or aryl compounds has been shown to be potent and selective inhibitors of the tyrosine kinase. Hence, we here synthesized one heterocyclic tyrosine derivative and one biaryl tyrosine derivative dipeptide (Scheme 1) and its cytotoxicity was tested in vitro.



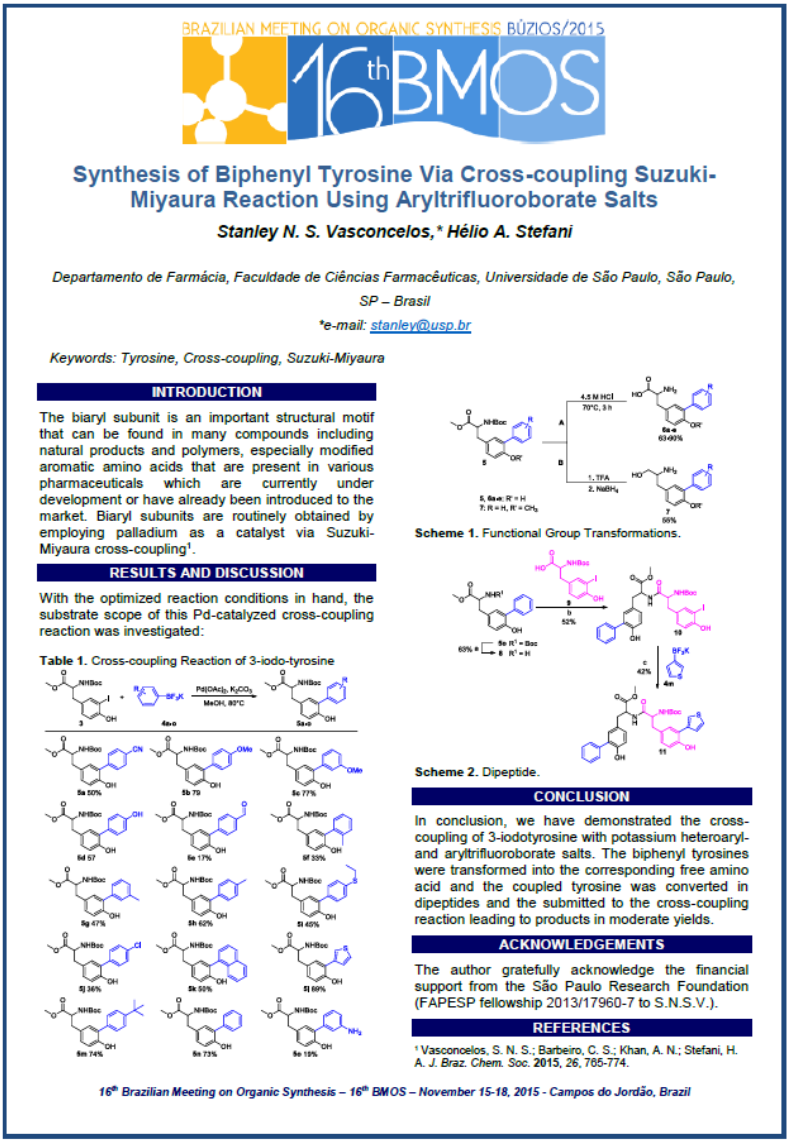

**Scheme 1**. General reaction

The toxicity of compounds S165A and S159A was tested in human endothelial vascular endothelial cell (HUVEC) and human melanoma cell (SK-Mel 28) using tetrazolium salt (MTT). DMSO was used as positive control. Data obtained showed that compounds were not toxic to HUVEC, when incubated until 48 hours. Conversely, both compounds, at concentrations of 01µM-10µM reduced 30% and 40% of SK-Mel 28 viability at 24 and 48 hours of incubation, respectively. Together, data herein presented show a specificity of S165A and S159A compound to cancer cell, which may be an important feature to future clinical application.

## 16th BMOS - Brazilian Meeting on Organic Synthesis

Do dia 15 ao dia 18 de novembro de 2015 ocorreu o "16th BMOS – Brazilian Meeting on Organic Synthesis" na cidade de Búzios – Rio de Janeiro - Brasil, onde foi apresentado o trabalho relacionado ao projeto, com o título: Synthesis of Biphenyl Tyrosine Via Cross-coupling Suzuki- Miyaura Reaction Using Aryltrifluoroborate Salts.

Abaixo é mostrado o resumo do trabalho apresentado:



BRAZILIAN MEETING ON ORGANIC SYNTHESIS BÚZIOS/2015

16th BMOS

**Synthesis of Biphenyl Tyrosine Via Cross-coupling Suzuki-Miyaura Reaction Using Aryltrifluoroborate Salts**

***Stanley N. S. Vasconcelos,* Hélio A. Stefani***

*Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil*

**e-mail: stanley@usp.br*

*Keywords: Tyrosine, Cross-coupling, Suzuki-Miyaura*

**INTRODUCTION**

The biaryl subunit is an important structural motif that can be found in many compounds including natural products and polymers, especially modified aromatic amino acids that are present in various pharmaceuticals which are currently under development or have already been introduced to the market. Biaryl subunits are routinely obtained by employing palladium as a catalyst via Suzuki-Miyaura cross-coupling[1].

**RESULTS AND DISCUSSION**

With the optimized reaction conditions in hand, the substrate scope of this Pd-catalyzed cross-coupling reaction was investigated:

**Table 1.** Cross-coupling Reaction of 3-iodo-tyrosine

**Scheme 1.** Functional Group Transformations.

**Scheme 2.** Dipeptide.

**CONCLUSION**

In conclusion, we have demonstrated the cross-coupling of 3-iodotyrosine with potassium heteroaryl- and aryltrifluoroborate salts. The biphenyl tyrosines were transformed into the corresponding free amino acid and the coupled tyrosine was converted in dipeptides and the submitted to the cross-coupling reaction leading to products in moderate yields.

**ACKNOWLEDGEMENTS**

The author gratefully acknowledge the financial support from the São Paulo Research Foundation (FAPESP fellowship 2013/17960-7 to S.N.S.V.).

**REFERENCES**

[1] Vasconcelos, S. N. S.; Barbeiro, C. S.; Khan, A. N.; Stefani, H. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 765-774.

*16th Brazilian Meeting on Organic Synthesis – 16th BMOS – November 15-18, 2015 - Campos do Jordão, Brazil*

## 252nd American Chemical Society National Meeting & Exposition

Do dia 21 ao dia 25 de agosto de 2016 ocorreu o "252nd American Chemical Society National Meeting & Exposition" na cidade da Philadelphia, Estados Unidos, onde foi apresentado o trabalho relacionado ao projeto, com o título: Synthesis of a Tyr-Tyr Peptide Library and Fluorescence of the Stilbenyl Derivatives.

Abaixo é mostrado o resumo do trabalho que foi apresentado no dia 23 de agosto, das 20:00 as 22:00 h.

### Synthesis of a Tyr-Tyr Peptide Library and Fluorescence of the Stilbenyl Derivatives

**Stanley N. S. Vasconcelos**, Ana Clara B. Rodrigues, Erick L. Bastos, Helio A. Stefani
*Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil*

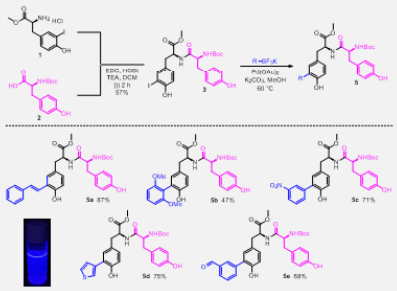
**ABSTRACT**

An expeditious ultrasound–assisted synthesis of a tyrosine–tyrosine peptide library is presented. Dipeptide synthesis and functionalization, *via* Suzuki-Miyaura or Sonogashira cross-coupling reactions, was carried out and led to twelve extended conjugation derivatives in moderate to good yields. Both *o*-hydroxy- and *o*-methoxy-*trans*-stilbenyl-Tyr-Tyr peptides emit blue fluorescence when irradiated with ultraviolet light. The fluorescence quantum yield of solutions of these peptides in methanol, acetonitrile or THF was 0.20 ± 0.05. Quantum chemical calculations at the Time-Dependent Density Functional Theory (TDDFT) level suggests that, for both peptides, emission originates from the stilbene core.

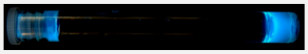
**INTRODUCTION**

The synthetic modification of amino acids and peptides allows the addition of novel features, such as enhanced membrane permeability, fluorescence labelling, improved pharmacokinetic properties and higher bioactivity, that make these synthetic compounds many times more effective than their natural analogs. The use of stable synthetic fluorescent peptides can also be beneficial for studying the mechanism of drug action and location of metabolites.

**RESULTS AND DISCUSSION**



**Scheme 1**. Formation of Tyr-Tyr peptide **5**.



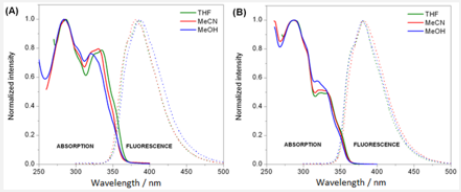
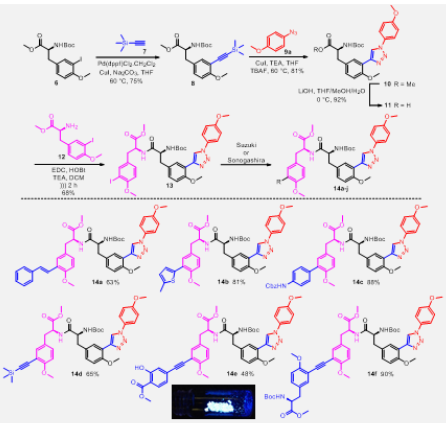



**Figure 1**. Normalized absorption (—) and fluorescence (····) spectra of **5a** (A) and **14a** (B) in THF (green), MeCN (red), or MeOH (blue) at 25 °C.



**Scheme 2**. Formation of triazolyl Tyr-Tyr peptide 14.

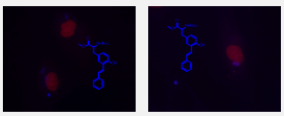


**Figure 2**. Melanoma tumor cells. Red (cell nucleus) blue (*trans*-stilbene tyrosine core).

**CONCLUSION**

Tyr-tyr peptides can be conveniently synthesized and chemically modified by combining sonochemistry and cross-coupling reactions. The presence of o-hydroxystilbene resulted in two fluorescent derivatives whose properties do not depend on solvent polarity. This library of peptides has the potential resourse to identify traceable bioactive compounds.

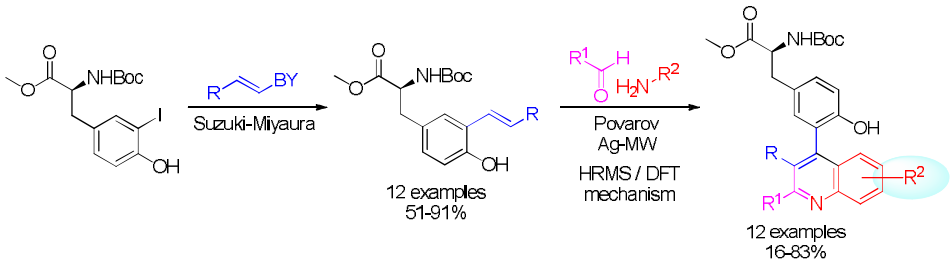
**ACKNOWLEDGMENT**

FAPESP (2013/17960-7) and (2012/00424-2).

1. Vasconcelos, S. N. S.; Rodrigues, A. C. B.; Bastos, E. L.; Stefani, H. A. *ChemistrySelect* **2016**, *6*, 1287.

**18th Tetrahedron Symposium**

Do dia 27 ao dia 30 de junho de 2017 ocorreu o "18th Tetrahedron Symposium" na cidade de Budapeste, Hungria, onde foi apresentado o trabalho relacionado ao projeto, com o título: 3-Alkenyltyrosines accessed by the Suzuki-Miyaura coupling: a key intermediate in the synthesis and mechanistic study of Povarov multicomponent reactions.

Abaixo é mostrado o resumo do trabalho que foi apresentado no dia 29 de junho, das 10:40 as 11:20 h e no dia 29 de junho, das 14:00 as 14:50 h.

3-Vinyl and stilbenyl tyrosine derivatives accessed by Suzuki-Miyaura coupling reaction in good yields is presented. The synthetic olefin provided a fast and effective synthesis of functionalized quinolines via Povarov-silver catalyzed microwave reaction in just 40 minutes, as well as the reaction scope demonstrated in a sequential *one-pot* microwave-Povarov-CuAAC-assisted synthesis to provide a triazole ring with 35% overall yield. A Povarov/aromatization mechanism has been proposed based on high-resolution mass spectrometry experiments combined these findings with computational studies based on density functional theory methods.