



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

STEFANE COSTA TAVARES DA SILVA

Síntese de novos carbaisoflavonóides via reação de alfa-arilação.

BRASÍLIA

2023

STEFANE COSTA TAVARES DA SILVA

Síntese de novos carbaisoflavonóides via reação de alfa-arilação.

Defesa de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade de Brasília – UnB, para obtenção do título de Mestre em Química.
Orientadora: Prof.(a) Dra. Talita de Almeida Fernandes Correia

Coorientador: Prof. Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado.

BRASÍLIA

2023

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero de agradecer ao Senhor Jesus, Dele sempre vem o meu socorro, abrigo, o meu folego de vida, a alegria de cada amanhecer. Em momentos difíceis, é o meu consolo; quando estou fraca, me faz forte; quando me sinto triste, me alegra; quando me sinto incapaz ou insuficiente, pede para acreditar em mim; e quando penso em desistir, fala-me para perseverar.

Gostaria de agradecer a minha família, em especial, meus pais, pois não tiveram a oportunidade de estudar. Minha mãe, Maria Fátima da Costa têm o Fundamental I incompleto e meu pai, Salomão Agostinho da Silva também não concluiu o Fundamental II. Mesmo presenciando muitos momentos de dificuldades, principalmente a financeira, sempre priorizaram o nosso bem-estar e o estudo de suas filhas. Eles nem tem noção do que é a titulação de um mestrado, mas me sentirei extremamente feliz em ser a primeira da minha linhagem familiar a conquistar este título, e ser o orgulho deles. E dizer que todo o esforço que fizeram está valendo a pena.

Meu marido MSc. David de Souza Tavares da Silva foi meu suporte, essencial para conseguir desenvolver este trabalho. Sua dedicação diária em nos proporcionar qualidade de vida, apoio e incentivo a continuar estudando, profissionalizando e trabalhando. Muitas vezes presenciou meu choro, noites mal dormidas, ansiedade e sempre me abraçava e dizia que tudo daria certo.

Gostaria de agradecer imensamente meus orientadores, a Dra. Prof. Talita Fernandes que sempre me tratou com muita condolência e de ter confiado este trabalho em minhas mãos. Ao Dr. Prof. Ângelo Lira, me falta palavras para expressar tamanha gratidão, me encanta à sua maneira humilde de tratar as pessoas, sua didática de ensino, paciência em ensinar do básico ao complexo, com certeza é a minha referência profissional.

Me sinto honrada pela banca avaliadora Dr. Prof. Wender Alves Silva e Dr. José Feliciano Brango Vanegas e Prof. Dra Maria Lucília dos Santos por estar se dedicando para a avaliação desta dissertação.

Gostaria de agradecer ao PPGQ-UnB (Programa de pós-graduação do Instituto de Química) e o laboratório (Laqmos) por toda estrutura para desenvolver este trabalho. Aos meus colegas de laboratório e técnicos. Por fim, a CAPES pelo auxílio financeiro em 24 meses.

RESUMO

Essa dissertação de Mestrado descreve a síntese de novos carbaisoflavonóides pela reação entre um brometo de arila e a tetralona, com aprimoramento do método de α -arilação de tetralonas constituído por sistema catalítico de paládio e um ligante volumoso, base forte, e solvente para a concepção de uma nova ligação (sp^2-sp^3) entre grupos arila e a posição α da tetralona. Foi empregado o aquecimento assistido por micro-ondas para otimização do tempo reacional em 25 minutos. Esta é uma estratégia simples e eficiente para a formação de compostos α -aril carbonílicos, resultando em 8 substâncias inéditas com rendimentos variados (18-85%). Com os produtos alcançados de α -arilação realizou-se a síntese de dibenzocromenos através do método de ciclização promovida por BBr_3 , obtendo-se quatro substâncias, sendo duas inéditas, com rendimentos entre 36 a 77%. Os resultados, apesar de preliminares, foram animadores por ser uma rota de síntese eficiente para obtenção dos produtos desejados e mais curta do que a outra rota já descrita na literatura. As substâncias preparadas nesse trabalho foram espectroscopicamente caracterizadas por RMN 1H , RMN ^{13}C , RMN bidimensional, EM e IV(FTIR).

Palavras-chave: α -arilação; ciclização; carbaisoflavonóides; dibenzocromeno

ABSTRACT

This Master's dissertation describes the synthesis of new carbaisoflavonoids through the reaction between an aryl bromide and tetralone, with an improved method of α -arylation of tetralones using a palladium catalytic system and a bulky ligand, strong base, and solvent to create a new bond (sp^2-sp^3) between aryl groups and the α -position of tetralone. Microwave-assisted heating was employed to optimize the reaction time to 25 minutes. This is a simple and efficient strategy for the formation of α -aryl carbonyl compounds, resulting in eight novel substances with varying yields (18-85%). With the α -arylation products, dibenzocromenes were synthesized using the cyclization method promoted by BBr_3 , yielding four compounds, two of which were novel, with yields ranging from 36 to 77%. Despite being preliminary, the results were promising as an efficient synthetic route to obtain the desired products, and it was shorter than the previously described route in the literature. The substances prepared in this work were spectroscopically characterized using 1H NMR, ^{13}C NMR, two-dimensional NMR, EM, and FTIR.

Keywords: α -arylation; cyclization; carbaisoflavonoids; dibenzocromene.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese de 5-carbapterocarpenos pela α -arilação de tertralonas seguida de ciclização mediada por BBr_3 .	3
Esquema 2. Reação geral da α -arilação catalisada por Pd.	4
Esquema 3. Reação geral de desmetilação seguida de ciclização para obtenção dos carbapetrocarpenos.	4
Esquema 4. Reações de acoplamento cruzado.	5
Esquema 5. Ciclo catalítico geral para reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição, ciclo adaptado. ^{7,8}	6
Esquema 6. Equação química geral para o acoplamento de Kamuda-Tamao-Corriu.	6
Esquema 7. Equação química geral para o acoplamento de Murahashi.	6
Esquema 8. Equação química geral para o acoplamento de Sonogashira.	7
Esquema 9. Equação química geral para o acoplamento de Negishi.	7
Esquema 10. Equação química geral para o acoplamento de Stille.	7
Esquema 11. Equação química geral para o acoplamento de Suzuki-Miyaura.	7
Esquema 12. Reação relatada por Mizoroki em 1971	8
Esquema 13. Reação relatada por Heck em 1972	8
Esquema 14. Equação química geral para a reação de Heck-Mizoroki.	9
Esquema 15. Mecanismo proposto por Heck para a reação um alceno terminal e um haleto de arila, e que se inicia com $Pd(OAc)_2$ associado a ligantes, ciclo adaptado. ²²	10
Esquema 16. Diferenças entre a reação de Heck e os acoplamentos cruzados, ambos catalisados por paládio.	11
Esquema 17. Enolato formado na reação de α -arilação	12
Esquema 18. Reações de arilação de carbonila catalisada por Pd de Buchwald e Hartwig via enolato de cetona.	13
Esquema 19. Primeira α -arilação catalítica enantiosseletiva de cetonas, Buchwald e colaboradores. ³⁰	13
Esquema 20. Reação de α -arilação assimétrica de cetona e enolato publicada por Buchwald e colaboradores. ³¹	14
Esquema 21. Primeira α -arilação enantiosseletiva catalítica de cetonas com triflatos de arila publicada por Hartwig. ³²	14
Esquema 22. Reação geral da síntese de 3,3-diaril-4-cromanonas publicada por Bellina e Rossi. ²⁸	15
Esquema 23. Reação geral para a síntese de carboisoflavononas publicada por Fernandes <i>et al.</i> ^{06, 33}	15
Esquema 24. Reação geral de α -arilação enantiosseletiva de α -fluorocetonas publicada por Hartwig em 2016 ³⁷ .	16
Esquema 25. Reação geral da síntese de α -aril- α -tetralonas e α -flúor- α -aril- α -tetralonas publicada por de Souza <i>et al.</i> ³⁵	16
Esquema 26. Síntese de Carboisoflavonóides, por Miller ^{06,07}	17
Esquema 27. Reação de desoxipterocarpeno não substituído, por Burch. ³⁹	17
Esquema 28. Síntese de 5-carbapterocarpenos e pterocarpeno através da reação de Heck intermolecular ⁴⁰ .	17
Esquema 29. Síntese de α -arilação e ciclização de 5-carbapterocarpenos, feita por Fernandes <i>et al.</i> ³³	18
Esquema 30. Estrutura química do núcleo 11,12-dihidro-6H-dibenzo[c,h]cromeno sintetizado por Chattopadhyay e seu grupo. ³⁸	18
Esquema 31. Síntese de benzodihidronaftopironas e benzo[c]fenantridina relatada por Beugelmans, 1985. ³⁹	19

Esquema 32. Síntese de benzodihidronaftopironas pela reação de α -arilação catalisada por Pd entre bromobenzenos e 1-tetralona, 2006. ⁴⁰	19
Esquema 33. Reação da carbonilação catalisada por Pd para síntese de isocumarinas. ⁴¹	20
Esquema 34. Conversão da testosterona pela ação da aromatase ⁴³	20
Esquema 35. Reação de α -arilação entre o brometo de 2-metóximetilbenzeno e α -tetralona mediada por paládio.....	26
Esquema 36. Reação de ciclização catalisada por ácido de Lewis para a formação de dibenzocromenos.	26
Esquema 37. Reação de metilação do álcool 2-bromobenzílico.	27
Esquema 38. Rotas sintéticas para formação do 4-bromo-1-metoxi-2-(metoximetil)benzeno.	28
Esquema 39. Proposta de fragmentação da carbaisoflovenoide 16aa	38
Esquema 40. Proposta de mecanismo para a reação de α -arilação da α -tetralona 1a com o brometo 2a para a formação do produto 16aa	40
Esquema 41. Reação de ciclização da ariltetralona 16aa para formação do dibenzocromeno 17aa	40
Esquema 42. Mecanismo proposto para formação do dibenzocromeno 17aa com BBr ₃ baseado no ataque nucleofílico do oxigênio do éter benzílico à carbonila da tetralona.....	44
Esquema 43. Mecanismo proposto para formação do dibenzocromeno 17aa com BBr ₃ baseado no ataque nucleofílico do oxigênio carbonílico da tetralona ao carbono benzílico do éter.	45
Esquema 44. Resultados das tentativas de síntese dos dibenzocromenos.	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Padrões estruturais característicos das subclasses dos Isoflavonoides.	1
Figura 2. Estrutura química geral dos isoflavonoides e dos carbaisoflavonoides.	1
Figura 3. Estrutura de inibidores da isoflavanona aromataase, importante para a ligação enzima-ligante.	2
Figura 4. Estrutura de um carbapterocarpeno sintetizado por Miller que apresentou afinidade por receptores estrogênicos.	2
Figura 5. Estrutura química do núcleo 11,12-dihidro-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>c,h</i>]cromeno sintetizado por Chattopadhyay e seu grupo. ⁴¹	18
Figura 6. Estruturas químicas do 17- α -estradiol e 17- β -estradiol ⁴³	20
Figura 7. Exemplos de estruturas químicas que caracterizam as subclasses dos Isoflavonoides.	21
Figura 8. Alguns isoflavonoides e suas atividades biológicas	22
Figura 9. Afinidade de pterocarpenos e carbapterocarpenos por receptores estrogênicos. ^{07,53}	22
Figura 10. Moléculas com efeito dos compostos na atividade intracelular de NS5B. ⁵⁴	23
Figura 11. Exemplos de α -aril- α -tetralonas com potencial de atividade contra hepatite C. ⁵²	23
Figura 12. Moléculas com atividade em OVCAR-8, SF-295, MCT116. ⁰⁷	25
Figura 13. Paladaciclo arila como potencial fonte da ausência da reação de α -arilação desejada.	27
Figura 14. Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) — carbaisoflavonóide 16aa	34
Figura 15. Espectro de RMN de ¹³ C (150 MHz, CDCl ₃) — carbaisoflavonóide 16aa	34
Figura 16. Espectro de RMN bidimensional de COSY ¹ H— ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) — carbaisoflavonóide 16aa	35
Figura 17. Espectro de RMN bidimensional de HSBC ¹ H— ¹³ C, ⁿ J _{CH} n \geq 1 (600 MHz, CDCl ₃) de 16aa	35
Figura 18. Estrutura molecular tridimensional não otimizada do carboisoflavonoide 16aa . Hidrogênio marcados em verde correspondem aos do grupo metileno do éter, CH ₂ -O.	37
Figura 19. Espectro de IV da carboisoflanoide 16aa	38
Figura 20. Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do Dibenzocromenos 17aa	41
Figura 21. Espectro de RMN de ¹³ C (600 MHz, CDCl ₃) do Dibenzocromenos 17aa	43
Figura 22. Espectro de IV do dibenzocromeno 17aa	43
Figura 23. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS ² do dibenzocromeno 4ba	46
Figura 24. RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) — dibenzocromeno 4ba	48
Figura 25. RMN de ¹³ C (150 MHz, CDCl ₃) - dibenzocromeno 4ba	49
Figura 26. Espectro de HRMS-ESI (+) MS ² do dibenzocromeno 5ca	50
Figura 27. Espectro de HRMS-ESI (+) MS ² do dibenzocromeno 5da	50
Figura 28. RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) — dibenzocromeno 5ca	52
Figura 29. RMN de ¹³ C (150 MHz, CDCl ₃) - dibenzocromeno 5ca	52
Figura 30. Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do do dibenzocromeno 5da	54
Figura 31. Espectro de RMN de ¹³ C (600 MHz, CDCl ₃) do dibenzocromeno 5da	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reações iniciais de α -arilação de cetonas catalisada por Pd.....	12
Tabela 2. Otimização das condições reacionais para a α -arilação da α -tetralona 1a com os brometos 5 e 2a à 100 °C sob aquecimento assistido por micro-ondas (80 W).....	29
Tabela 3. Rendimentos dos produtos obtidos com a reação de α -arilação.....	30
Tabela 4. Dados Espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C para 16aa	33
Tabela 5. Dados Espectroscópicos de RMN de HMBC e COSY para o produto 16aa	36
Tabela 6. Dados da frequência da literatura e do espectro de IV do aduto 16aa.....	39
Tabela 7. Dados Espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C para o Dibenzocromenos 17aa	42
Tabela 8. Atribuição das bandas de absorção observadas no espectro de IV do dibenzocromeno 4a	44
Tabela 9. Dados Espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C para o Dibenzocromenos 4ba	47
Tabela 10. Dados Espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C para o Dibenzocromenos 5ca.....	50
Tabela 11. Dados Espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C para o dibenzocromeno 5da.....	52

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1. RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) – 4-bromo-1-metoxi-2-(metoximetil)benzeno (2b)	74
Espectro 2. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) – 4-bromo-1-metoxi-2-(metoximetil)benzeno (2b)	74
Espectro 3. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —4-bromo-1-metoxi-2-(metoximetil)benzeno (2b).....	75
Espectro 4. RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóides (16aa).....	76
Espectro 5. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóides (16aa).....	76
Espectro 6. HSQC – Correlação ^1H — ^{13}C , $^nJ_{\text{CH}} n \geq 1$ (600 MHz, CDCl_3) — Carbaisoflavonóides (16aa).....	77
Espectro 7. RMN bidimensional de HMQC ^1H — ^{13}C , $^nJ_{\text{CH}} n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Carbaisoflavonóides (16aa).....	77
Espectro 8. RMN bidimensional de COSY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Carbaisoflavonóides (16aa).....	78
Espectro 9. RMN bidimensional de NOESY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Carbaisoflavonóides (16aa).....	78
Espectro 10. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS ² , tempo 0,453min —Carbaisoflavonóides (16aa)	79
Espectro 11. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —Carbaisoflavonóides (16aa) ..	79
Espectro 12. Espectro de infravermelho (FTIR)—Carbaisoflavonóides (16aa).....	79
Espectro 13. RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóides (16ba).....	80
Espectro 14. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóides (16ba).....	80
Espectro 15. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS ² , tempo 0,453min —Carbaisoflavonóides (16ba)	81
Espectro 16. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —Carbaisoflavonóides (16ba) ..	82
Espectro 17. Espectro de infravermelho (FTIR)—Carbaisoflavonóides (16ba).....	82
Espectro 18. RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóides (16ca)	82
Espectro 19. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóides (16ca).....	83
Espectro 20. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS ² , tempo 0,453min —Carbaisoflavonóides (16ca).....	83
Espectro 21. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —Carbaisoflavonóides (16ca) ..	84
Espectro 22. Espectro de infravermelho (FTIR)—Carbaisoflavonóides (16ca).....	84
Espectro 23. RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóide (16da)	85
Espectro 24. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóide (16da)	85
Espectro 25. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS ² , tempo 0,453min —Carbaisoflavonóides (16da)	85
Espectro 26. Espectro de infravermelho (FTIR)—Carbaisoflavonóides (16da).....	86
Espectro 27. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —Carbaisoflavonóides (16da) ..	86
Espectro 28. RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóide (16ba)	87
Espectro 29. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóide (16ba).....	87
Espectro 30. RMN bidimensional de HSQC ^1H — ^{13}C , $^nJ_{\text{CH}} n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Carbaisoflavonóides (16ba)	88
Espectro 31. RMN bidimensional de HMQC ^1H — ^{13}C , $^nJ_{\text{CH}} n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Carbaisoflavonóides (16ba)	88
Espectro 32. RMN bidimensional de COSY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Carbaisoflavonóides (16ba)	89

Espectro 33. RMN bidimensional de NOESY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Carbaisoflavonóides (16ba).	89
Espectro 34. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS^2 , tempo 0,941min — Carbaisoflavonóides (16ba).	90
Espectro 35. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —Carbaisoflavonóides (16ba)..	90
Espectro 36. Espectro de infravermelho (FTIR)—Carbaisoflavonóides (16ba).....	90
Espectro 37. RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóide (16bb).....	91
Espectro 38. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóide (16bb).....	91
Espectro 39. RMN bidimensional de HSQC ^1H — ^{13}C , $^nJ_{\text{CH}} n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Carbaisoflavonóides (16bb).	92
Espectro 40. RMN bidimensional de HMQC ^1H — ^{13}C , $^nJ_{\text{CH}} n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Carbaisoflavonóides (16bb).	92
Espectro 41. RMN bidimensional de COSY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Carbaisoflavonóides (16bb).	93
Espectro 42. RMN bidimensional de NOESY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Carbaisoflavonóides (16bb).	93
Espectro 43. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS^2 , tempo 0,448min — Carbaisoflavonóides (16bb).	94
Espectro 44. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —Carbaisoflavonóides (16bb)..	94
Espectro 45. Espectro de infravermelho (FTIR)—Carbaisoflavonóides (16bb).	94
Espectro 46. RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóides (3bc).....	95
Espectro 47. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóide (3bc).	95
Espectro 48. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS^2 , tempo 0,686min — Carbaisoflavonóides (3bc).	96
Espectro 49. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —Carbaisoflavonóides (3bc). ...	96
Espectro 50. Espectro de infravermelho (FTIR)—Carbaisoflavonóides (3bc).....	96
Espectro 51. RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóides (3bd).	97
Espectro 52. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóide (3bd).....	97
Espectro 53. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —Carbaisoflavonóides (3bd)...	98
Espectro 54. Espectro de infravermelho (FTIR)—Carbaisoflavonóides (3bd)	98
Espectro 55. RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) – Carbapterocarpeno(17aa)	99
Espectro 56. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3)- Dibenzocromeno (17aa).....	99
Espectro 57. RMN bidimensional de HSQC ^1H — ^{13}C , $nJ_{\text{CH}} n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzocromeno(17aa).	100
Espectro 58. RMN bidimensional de HMQC ^1H — ^{13}C , $nJ_{\text{CH}} n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzocromeno (17aa).	100
Espectro 59. RMN bidimensional de COSY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzocromeno(17aa).	101
Espectro 60. RMN bidimensional de NOESY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzocromeno(17aa).	101
Espectro 61. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS^2 , tempo 0,453min — Dibenzocromeno(17aa).....	102
Espectro 62. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min — Dibenzocromeno(17aa).....	102
Espectro 63. Espectro de infravermelho (FTIR)— Dibenzocromeno (17aa).....	102
Espectro 64. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min — Carbapterocarpeno (4ba) ...	103
Espectro 65. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS^2 , tempo 0,438min — Carbapterocarpeno(4ba).....	104
Espectro 66. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min — Dibenzocromeno(4ba).	105
Espectro 67. Espectro de infravermelho (FTIR)— Dibenzocromeno (4ba).....	105
Espectro 68. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min — Carbapterocarpeno(5ca)....	106

Espectro 69. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) - Dibenzocromeno (45ca).....	106
Espectro 70. RMN bidimensional de HSQC ^1H — ^{13}C , nJCH $n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzocromeno (5ca).	107
Espectro 71. RMN bidimensional de HMQC ^1H — ^{13}C , nJCH $n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzocromeno (5ca).	107
Espectro 72. RMN bidimensional de COSY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzocromeno(5ca).	108
Espectro 73. RMN bidimensional de NOESY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzocromeno(5ca).	108
Espectro 74. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min — Carbapterocarpeno(5ca)....	109
Espectro 75. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS ² , tempo 0,422min — Carbapterocarpeno(5ca).	109
Espectro 76. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do carbapterocarpenos (5da)....	110
Espectro 77. Espectro de RMN de ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do Dibenzocromenos (5da).....	110
Espectro 78. RMN bidimensional de HMQC ^1H — ^{13}C , nJCH $n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzocromeno (5da).	111
Espectro 79. RMN bidimensional de HSQC ^1H — ^{13}C , nJCH $n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzocromeno (5da).	111
Espectro 80. RMN bidimensional de NOESY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzocromeno(5da).	112
Espectro 81. RMN bidimensional de COSY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzocromeno(5da).	112
Espectro 82. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min — Carbapterocarpeno(5da). ...	113
Espectro 82. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min — Carbapterocarpeno(5da).109	
Espectro 83. Espectro de infravermelho (FTIR)— Carbapterocarpeno (5da).....	114
Espectro 83. Espectro de infravermelho (FTIR)— Carbapterocarpeno (5da).....	110

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	I
LISTA DE FIGURAS	VI
LISTA DE TABELAS	VII
LISTA DE ESPECTROS	VIII
INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS.....	4
REVISÃO BIBLIOGRAFICA.....	5
Reações de acoplamento cruzado	5
Reações de Heck-Mizoroki	8
Reações de α -arilação	11
Sínteses de ciclização para Carbapterocarpenos	16
Carbaisoflavonóides	16
Síntese de dibenzocromenos.....	18
Diferença entre o estradiol e suas funções biológicas	20
Atividades biológicas de isoflavonoides, carbaisoflavonoides e substâncias análogas.	21
Atividade de carba-isoflavonoides e análogos	22
METODOLOGIA PROPOSTA	26
RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	27
Síntese dos carbaisoflavonóides pela reação de α -arilação da α -tetralona.....	27
Reação de ciclização dos carbaisoflovanoides para formação de carbapterocarpenos (dibenzocromenos).	45
CONCLUSÕES	56
PARTE EXPERIMENTAL.....	57
Procedimento geral para a síntese de 4-bromo-1-metoxi-2-(metoximetil)benzeno	58
Procedimento geral para a síntese de Carbaisoflavonóides.....	60
Formação dos dibenzocromenos	65
REFERÊNCIAS	69
ANEXOS.....	73
4-bromo-1-metoxi-2-(metoximetil)benzeno.....	74
Espectros do produto 2-(2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona.	76
6-methoxi-2-(2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona.....	80
7-metoxi-2-(2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona.....	82
5-metoxi-2-(2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona.....	84
2-(4-metoxi-3-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona.....	87
6-metoxi-2-(4-metoxi-2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona.	91
7-methoxi-2-(4-metoxi-3-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona.....	95
11,12-dihydro-6H-dibenzo[c,h]chromene.	95
5-methoxi-2-(5-metoxi-2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-ona Erro! Indicador não definido.	
11,12-dihidro-6H-dibenzo[c,h]cromeno.....	99

2-metoxi-11,12-dihidro-6H-dibenzo[c,h]chromeno.....	103
11,12-dihidro-6H-dibenzo[c,h]cromeno-1-ol	106
11,12-dihidro-6H-dibenzo[c,h]cromeno-1-ol.....	110

1 INTRODUÇÃO

Os isoflavonoides são substâncias químicas encontradas em vegetais e cereais, sendo a maior abundância encontrada na soja. São relatadas aproximadamente 900 estruturas, que estão divididas em 14 classes e 23 subclasses. Dentre esses metabólitos secundários, existem isoflavanonas, isoflavonas, cumestanos, rotenóides, pterocarpanos e pterocarpenos (Figura 1).¹

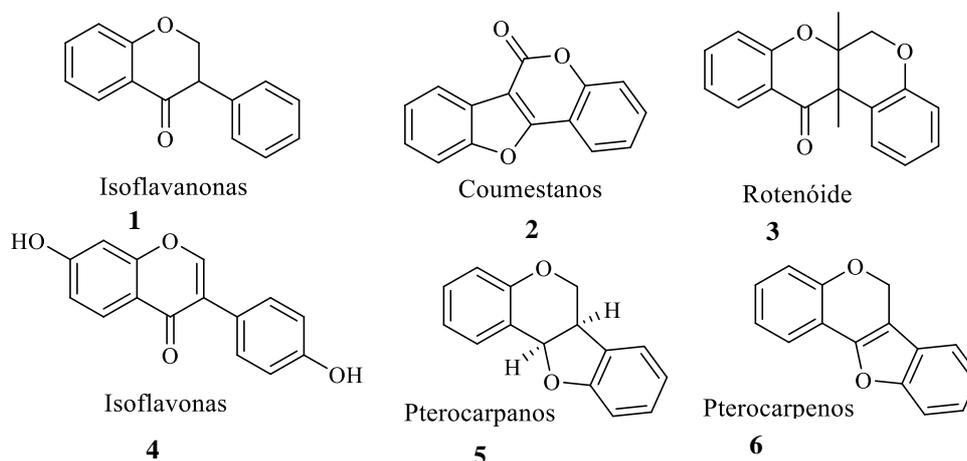


Figura 1. Padrões estruturais característicos das subclasses dos Isoflavonoides.

Dentre as substâncias sintéticas análogas aos isoflavonoides encontram-se os carbaisoflavonóides, uma série de compostos que vêm se destacando por apresentar potencial farmacológico em testes biológicos para tratamentos anti-inflamatórios,² antineoplásicos^{3,4} e antibacterianos. A principal diferença entre os isoflavonoides e os carbaisoflavonóides é o a substituição do oxigênio do anel 4-*H*-cromen-4-ona do primeiro por um CH₂ no segundo, conforme representado na Figura 2.

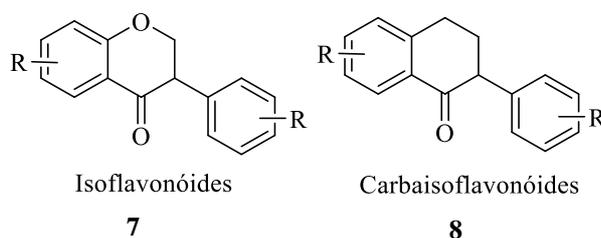


Figura 2. Estrutura química geral dos isoflavonoides e dos carbaisoflavonoides.

¹ PREEDY, Victor R. (Ed.). **Isoflavones: chemistry, analysis, function and effects**. Royal Society of Chemistry, 2013.

² RUMJANEK, Vivian. M. et al. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)**, Rio de Janeiro, 2019. 29-37.

³ BUARQUE, Camila D. et al., **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, n. pág. 6885-6891, 2011.

⁴ SIMAS, Alessandro BC et al., **Tetrahedron letters**, v. 42, n. 25, pág. 4111-4113, 2001.

A principal linha de pesquisa para a aplicação biológica dos carbaisoflavonóides é a antineoplásica, pelo fato de estas substâncias possuírem semelhança com os substratos fitoestrógenos, Figura 3. Devido a isso, podem ser considerados potenciais aliados no desenvolvimento de novos tratamentos contra o câncer de mama, o qual atinge milhares de mulheres mundialmente.⁵

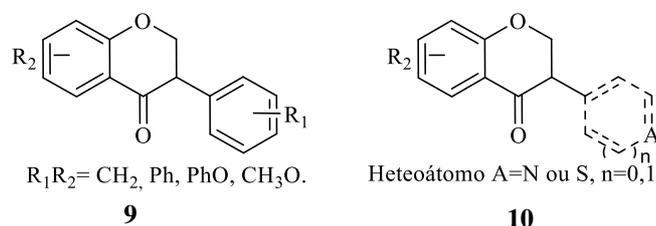


Figura 3. Estrutura de inibidores da isoflavanona aromatase, importante para a ligação enzima-ligante.

Miller comprovou a forte afinidade entre os carbapterocarpenos e os receptores estrogênicos. Isto porque estas substâncias possuem semelhança com o ligante endógeno estradiol, Figura 4. Portanto, têm grande potencial para serem usadas para tratamento de cânceres hormônio dependentes.⁶

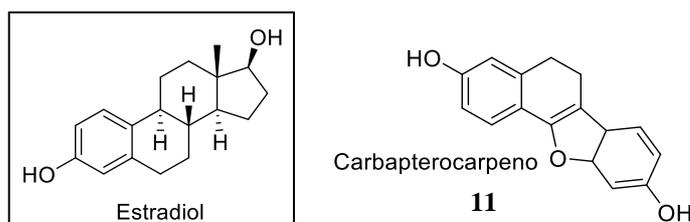


Figura 4. Estrutura de um carbapterocarpeno sintetizado por Miller que apresentou afinidade por receptores estrogênicos.

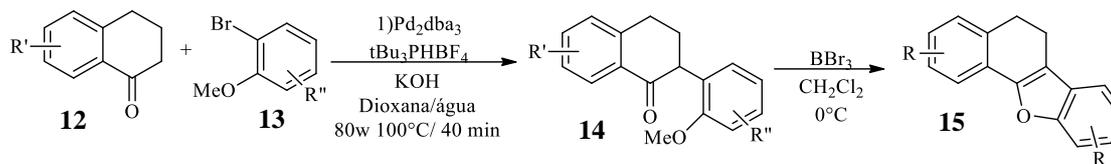
As carbaisoflavanonas, os carbapterocarpenos e análogos sintetizados por Fernandes *et al.* (orientadora desse trabalho) mostraram-se muito atrativos por seus resultados nos testes biológicos para avaliar a atividade citotóxica dessas substâncias frente linhagens de células tumorais de ovário, glioblastoma e carcinoma humano.^{6,7}

A reação de α -arilação catalisada por paládio tem sido um método vantajoso para formação de carbaisoflavonóides e análogos por apresentar rendimentos satisfatórios, ser sustentável e acessível, Esquema 1. O uso do aquecimento assistido por micro-ondas torna a metodologia mais atraente por diminuir o tempo reacional e, com isso, reduzir a formação de impurezas pela degradação térmica de reagentes e do produto. Para a reação de ciclização necessária para a

⁵ BONFIELD, Kevin et al. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 20, n. 8, p. 2603-2613, 2012.

⁶ C. P. Miller, M. D. Collini, R. L. Morris, R.R. Singhaus, U.S. Pat. Appl. Publ. (2006), US 20060004087.

formação dos pterocarpenos, a utilização das condições de desmetilação com ácido de Lewis tem igualmente sido apropriada.⁷



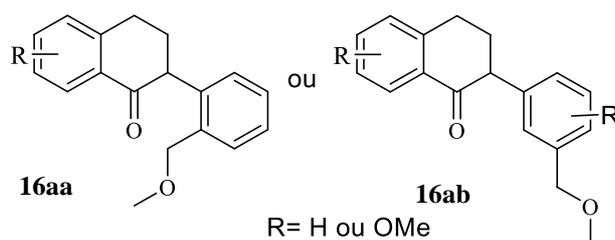
Esquema 1. Síntese de 5-carbapterocarpenos pela α-arilação de tertralonas seguida de ciclização mediada por BBr₃.

⁷ FERNANDES, Talita de almeida. **Aplicação de métodos catalíticos na síntese de succinimidas, cumarinas e desoxi-isoflavonóides**. 2013. Tese (Doutorado)- Pós-graduação em Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

1.1 OBJETIVOS

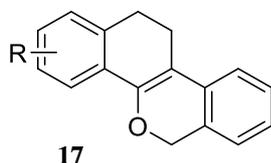
O presente trabalho teve como objetivo a síntese de novas carbaisoflavanonas que permitiram a preparação de novos carbapterocarpenos da série homóloga (dibenzocromenos), com estrutura tetracíclica com 4 anéis de seis membros. (11,12-dihidro-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromenos)

Para obtenção das carbaisoflavanonas utilizou-se a reação de α -arilação de cetonas. Essa etapa reacional empregou compostos carbonílicos e foi catalisada por paládio com ligantes volumosos, uma base forte e solvente, sob aquecimento mediado por micro-ondas (CEMCo., Discover®), Esquema 2.



Esquema 2. Produto de alfa arilação.

Para sintetizar a segunda classe de produtos (dibenzocromenos), as carbaisoflavanonas foram submetidos às condições reacionais de desmetilação seguida de ciclização, promovida por ácido de Lewis e solvente anidro, Esquema 3.



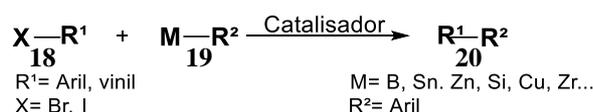
Esquema 3. Poduto de desmetilação seguida de ciclização para obtenção dos carbapterocarpenos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Reações de acoplamento cruzado

A Síntese Orgânica é uma ciência em evolução constante, e é notável a sua importância no desenvolvimento mundial, desde a primeira molécula sintetizada por Wöhler em 1828, até hoje, com uma imensa variedade de estruturas químicas, das mais simples até as complexas. Entre as reações químicas utilizadas em sínteses orgânicas reconhecidas por prêmios Nobel estão exemplos relacionados ao progresso de métodos catalíticos acessíveis e sustentáveis.⁸

Entre as reações mais relevantes na Química Orgânica estão as reações de acoplamento cruzado para formação de ligações carbono-carbono (C-C) ou carbono-heteroátomo (C-H, C-N, C-O, C-S, C-P ou C-M), catalisadas por metais em transição. Essas reações envolvem a formação de ligação entre um eletrófilo, como haletos ou pseudo-haletos de organila (R^1-X), e um nucleófilo organometálico ($M-R^2$) pela ação de um catalisador metálico, Esquema 4.⁸

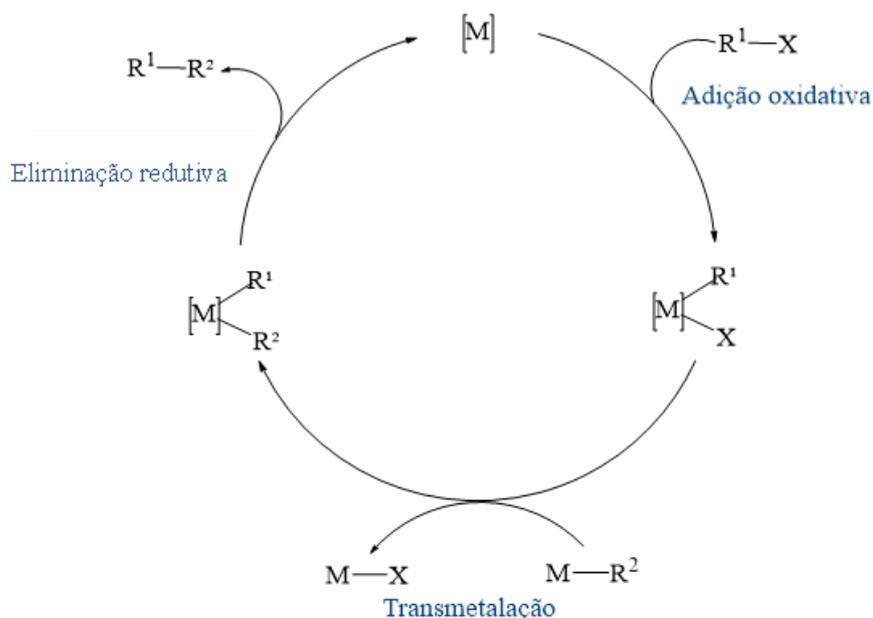


Esquema 4. Reações de acoplamento cruzado.

Os metais do grupo 10 (Ni, Pd e Pt), mais frequentemente o paládio, são utilizados nestas reações. Isso porque eles são muito eficientes nas reações de adição oxidativa com haletos orgânicos (R^1-X), que é a primeira etapa do ciclo catalítico das reações de acoplamento cruzado, Esquema 5. De forma simplificada, a segunda etapa do ciclo catalítico em discussão é uma reação de transmetalção entre o produto da adição oxidativa e outra espécie organometálica. O ciclo termina com uma etapa de eliminação redutiva, na qual ocorre a formação do produto R^1-R^2 .⁹

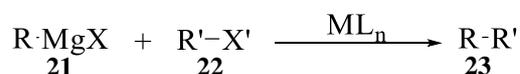
⁸ ACKERMANN, Lutz (Ed.). **Modern arylation methods**. Weinheim: Wiley-VCH, 2009.

⁹ MIYAURA, Norio; BUCHWALD, Stephen L. (Ed.). **Cross-coupling reactions: a practical guide**. Berlin: Springer, 2002.



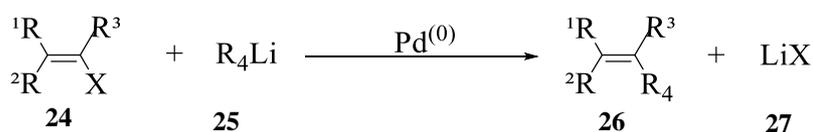
Esquema 5. Ciclo catalítico geral para reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição, ciclo adaptado.^{7,8}

A história das reações de acoplamento cruzado iniciou-se com os resultados de Yamamoto, nos seus estudos de homocoplamento com níquel, em 1970¹⁰. Com resultados de uma reação inovadora, os pesquisadores Kamuda-Tamao-Corriu, em 1972, desenvolveram o acoplamento entre haletos de alquinila ou arila e reagentes de Grignard, catalisado por níquel, Esquema 6.^{11, 12}



Esquema 6. Equação química geral para o acoplamento de Kamuda-Tamao-Corriu.

Em 1975, o paládio começou a ser empregado nas reações de acoplamento cruzado por Murahashi, Esquema 7. Ele já o havia testado em outras reações, já que outros metais não estavam sendo eficientes para a reação até então. Depois da descoberta da eficiência do Pd, este tornou-se o metal de referência, devido a sua estabilidade e a sua reatividade alta nestas reações.¹³



Esquema 7. Equação química geral para o acoplamento de Murahashi.

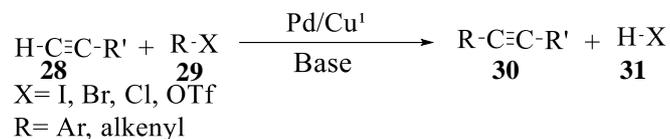
¹⁰ UCHINO, M.; YAMAMOTO, A.; IKEDA, S.. *J. Organomet. Chem.*, 24, C63, 1970

¹¹ TAMAO, Kohei; SUMITANI, Koji; KUMADA, Makoto. *Journal of the American Chemical Society*, v. 94, n. 12, p. 4374-4376, 1972. b) CORRIU, R. J. P.; MASSE, J. P.. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, n. 3, p. 144a-144a, 1972.

¹² CORREIA, Carlos RD. *Revista Processos Químicos*, v. 5, n. 9, p. 79-87, 2011.

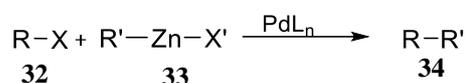
¹³ YAMAMURA, Masaaki; MORITANI, Ichiro; MURAHASHI, Shun-Ichi. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 91, n. 2, p. C39-C4, 1975.

No mesmo ano, Sonogashira fundamentou o acoplamento com a formação de ligações C(sp²)—C(sp), possibilitando a ligação entre arilas ou vinilas a alcinos terminais, Esquema 8.¹⁴



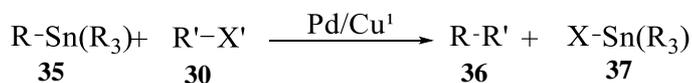
Esquema 8. Equação química geral para o acoplamento de Sonogashira.

Um ano depois, 1978, Negishi conseguiu realizar a carbometalação com o acoplamento entre haletos de arila ou alquenila e derivados organometálicos de Al e Zr, Esquema 9. Porém o acoplamento de Negishi é popular pelo uso dos compostos organozinco e organozircônio.¹⁵



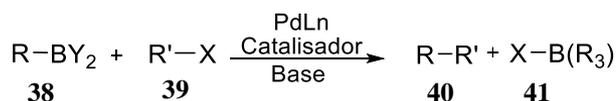
Esquema 9. Equação química geral para o acoplamento de Negishi.

Em 1978, o acoplamento de Stille¹⁶ tornou-se renomado por envolver a reação entre haletos de arila e compostos organoestanho, Esquema 10. Entretanto, essas reações não foram consideradas acessíveis, tão pouco ecológicas, devido à potencial alta toxicidade de compostos de estanho e sua difícil manipulação, em alguns casos.¹¹



Esquema 10. Equação química geral para o acoplamento de Stille.

O acoplamento de Suzuki-Miyaura, 1979, tornou-se inovador pelo processo de ativação do organoboranas, ácidos borônicos ou boronatos para que a etapa de transmetalização ocorresse em velocidades razoáveis, pela ação de bases que se adicionam ao boro, Esquema 11. Hoje, é uma das reações de acoplamento cruzado mais utilizadas, inclusive em escala industrial.^{11,16}



Esquema 11. Equação química geral para o acoplamento de Suzuki-Miyaura.

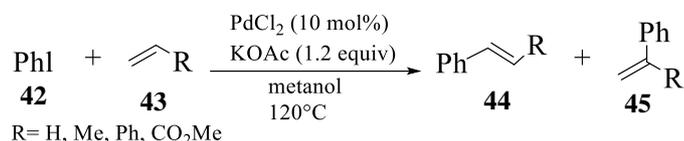
¹⁴ SONOGASHIRA, Kenkichi; TOHDA, Yasuo; HAGIHARA, Nobue.. *Tetrahedron letters*, v. 16, n. 50, p. 4467-4470, 1975.

¹⁵ NEGISHI, Eiichi et al. *Journal of the American Chemical Society*, v. 100, n. 7, p. 2254-2256, 1978.

¹⁶ MILSTEIN, D.; STILLE, J. K. *Journal of the American Chemical Society*, v. 100, n. 11, p. 3636-3638, 1978.

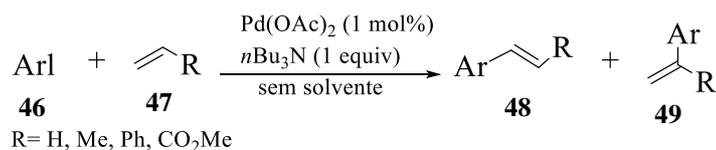
2.2 Reações de Heck-Mizoroki

De forma independente, Mizoroki e Heck desenvolveram uma reação catalisada por paládio, que futuramente seria batizada como reação de Heck-Mizoroki¹⁷. Mizoroki, em 1971, relatou resultados preliminares sobre arilação de alcenos com iodobenzeno catalisada por PdCl₂ e na presença de acetato de potássio como base, Esquema 12.¹⁸



Esquema 12. Reação relatada por Mizoroki em 1971

Em 1972, Heck e Nolley¹⁹ melhoraram essas reações usando Pd(OAc)₂ como catalisador e *n*-Bu₃N como base, sem nenhum solvente adicional, como mostra o Esquema 13. Pela primeira vez, foi proposto um mecanismo completo para essas reações catalíticas por paládio (0).



Esquema 13. Reação relatada por Heck em 1972

Posteriormente, 1973, Mizoroki²⁰ estendeu o trabalho preliminar, Esquema 12, com brometos de arila, entretanto verificou-se serem menos reativos que os iodetos. Contudo, identificou que PdCl₂ era mais eficiente com o uso da fosfina (PPh₃), além disso, era extremamente benéfico para o desempenho da reação. Um ano depois, Heck e Dieck²¹ desenvolveram o uso da PPh₃ em associação com o Pd(OAc)₂. O mais interessante é que a reação foi otimizada para o uso brometos de arila em temperaturas entre 100-135°C. Quatro anos depois²², introduziram triarilfosfinas substituídas associadas ao Pd(OAc)₂ e obtiveram resultados igualmente positivos. Em 1983, Spencer associou à reação de Heck o uso do solvente polar DMF e NaOAc como base.²³

¹⁷ OESTREICH, Martin (Ed.). **The Mizoroki-Heck Reaction**. John Wiley & Sons, 2009.

¹⁸ MIZOROKI, T.; MORI, K. A. O. A. **Bull. Soc. Chem. Jpn.**, 44, 581, 1971.

¹⁹ HECK, R. F.; NOLLEY, J. P. J. **J. Org. Chem.**, 37, 2320-2, 1972.

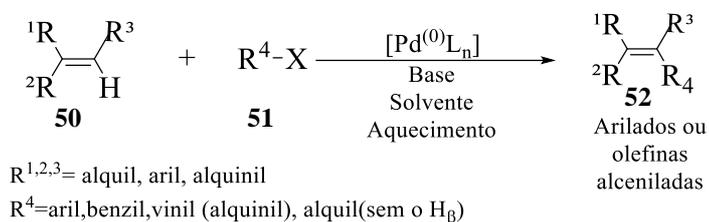
²⁰ MORI, K. . M. T.; OZAKI, A. **Bull. Soc. Chem. Jpn.**, 46, 1505-8, 1973.

²¹ DIECK, H. A.; HECK, R. F. **J. Am. Chem. Soc.**, 96, 1133-6, 1974.

²² ZIEGLER, C. B.; HECK, R. F. **J. Org. Chem.**, 43, 2941-6, 1978.

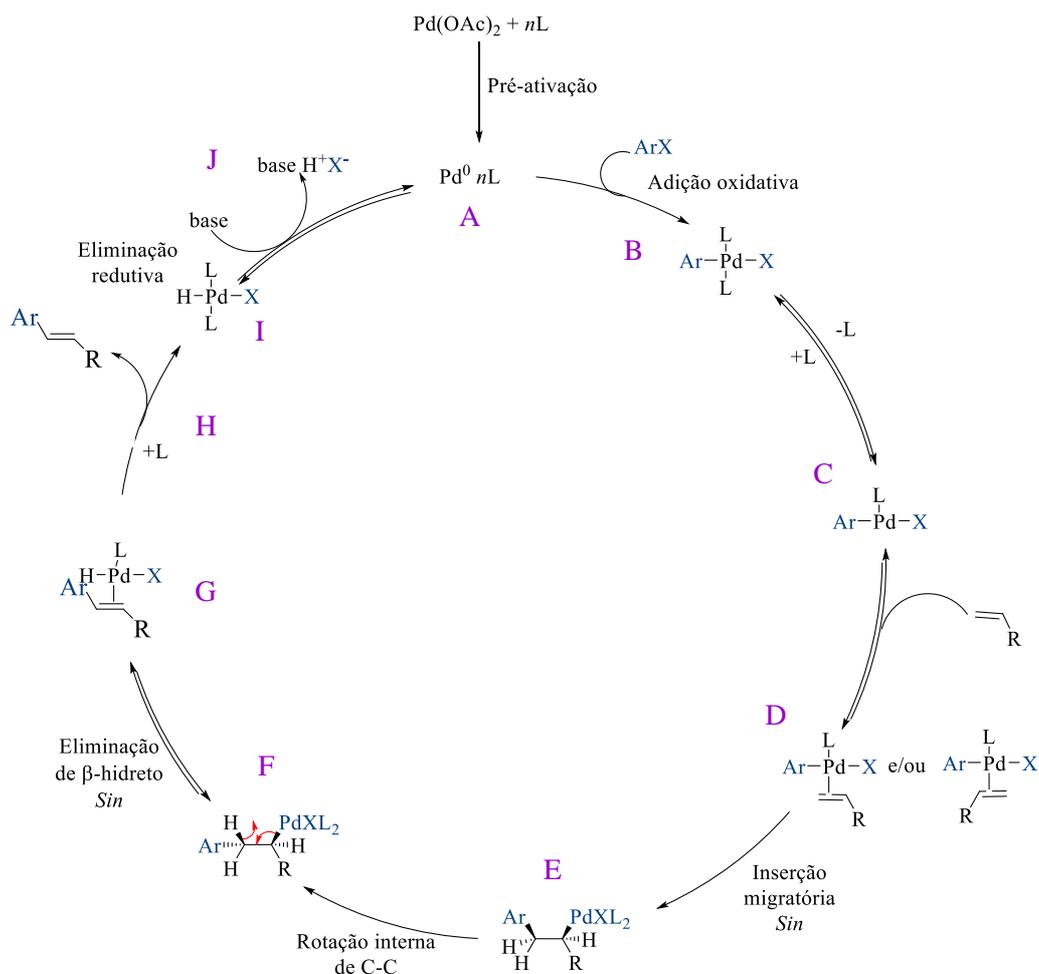
²³ SPENCER, A., **J. Organomet. Chem.**, 258, 101-8, 1983.

A reação de Heck é uma reação muito eficiente para a vinilação de haletos ou pseudohaletos de arila ou vinila. Nela, uma nova ligação entre C(sp²)—C(sp²) é formada pela ação catalítica de paládio, na presença de uma base e ligantes para o paládio, esquema 14.¹⁶



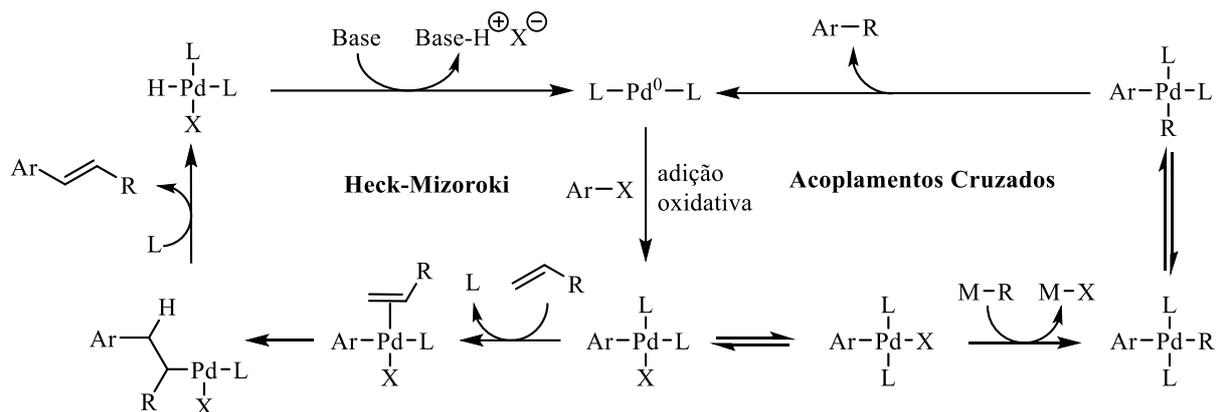
Esquema 14 Equação química geral para a reação de Heck-Mizoroki.

Heck propôs o mecanismo para reações catalisadas por Pd(OAc)₂ associado a ligantes monofosfina. Antes do ciclo catalítico iniciar, ocorre a etapa de pré-ativação o metal, com a redução do Pd(II) para Pd(0). Depois disso, ocorre a etapa de adição oxidativa entre o catalisador de paládio (0) **A** e um haleto de arila **ArX**, formando o complexo de Pd(II) **B**. Após a dissociação de um ligante, forma-se o complexo **C**, ao qual o alceno se coordena, para formar o organopaládio **D**. Este complexo passa por uma reação de inserção 1,2, também conhecida como inserção migratória ou carbopaladação, para a formação do complexo alquilpaládio **E**, dando origem à regioselectividade da reação.²⁰ Mudanças conformacionais permitem a aproximação do paládio a um hidrogênio ligado ao C β. Isso coloca este hidrogênio com orientação espacial *sin* em relação ao átomo de paládio no complexo **F**, o que permite que ocorra a reação de β-eliminação, fornecendo o hidreto de paládio (II) ligado ao alceno arilado, complexo **G**. Após a dissociação do produto da reação de Heck **H**, o hidreto de paládio **I** passa pela etapa de eliminação reductiva irreversível, que regenera o complexo de Pd(0) ativo **A**, fechando o ciclo catalítico desta reação, etapa que acontece com assistência da base **J**, Esquema 15.²⁰



Esquema 15. Mecanismo proposto por Heck para a reação um alceno terminal e um haleto de arila, e que se inicia com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ associado a ligantes, ciclo adaptado.²²

A reação de Heck é frequentemente correlacionada com as reações de acoplamento cruzado catalisadas por Pd. Essa associação cabe à primeira etapa do ciclo catalítico, a adição oxidativa, que rende o intermediário comum de arilpaládio (II), bem como à formação de uma nova ligação C-C. Contudo, as reações de acoplamento cruzado ocorrem entre duas espécies organometálicas, sendo uma delas de paládio, enquanto a reação de Heck é entre uma espécie organometálica de paládio e um alceno, Esquema 16.^{16,24}



Esquema 16. Diferenças entre a reação de Heck e os acoplamentos cruzados, ambos catalisados por paládio.

Em 2010, os químicos Ricard F. Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki foram laureados com o prêmio Nobel de Química, pela pesquisa sobre os “acoplamentos cruzados catalisados por paládio em síntese orgânica”. Esse reconhecimento foi em decorrência do grande avanço na química medicinal, industrial, agronomia e entre outros meios de produção.

2.3 Reações de α -arilação

As reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais abriram perspectivas e novos horizontes. Uma das subclasses de reações derivadas delas é a reação de arilação de compostos do tipo carbonila catalisada por paládio. A grande evolução desta reação é o desenvolvimento das variantes enantiosseletivas, além de uma síntese clássica de compostos do tipo α -aril carbonílicos.²⁴

Esta reação acontece entre cetonas que têm hidrogênio no carbono α e haleto de arila na presença de base forte, solvente e um sistema catalítico constituído por $\text{Pd}(0)$ com um ligante volumoso, de preferência uma fosfina. Ela mostrou-se uma estratégia simples e eficiente para a formação de compostos α -aril carbonílicos. Os protagonistas no desenvolvimento destas reações de α -arilação catalisada por Pd foram Buchwald²⁵, Hartwig²⁶ e Miura²⁷, de forma independente, Tabela 1.

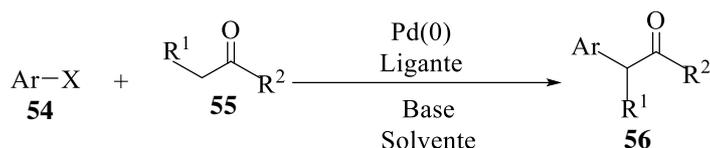
²⁴ BURKE, Anthony J.; MARQUES, Carolina Silva. **Catalytic arylation methods: from the academic lab to industrial processes**. John Wiley & Sons, 2015.

²⁵ PALUCKI, Michael; BUCHWALD, Stephen L. **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n. 45, p. 11108-11109, 1997.

²⁶ HAMANN, Blake C.; HARTWIG, John F. **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n. 50, p. 12382-12383, 1997.

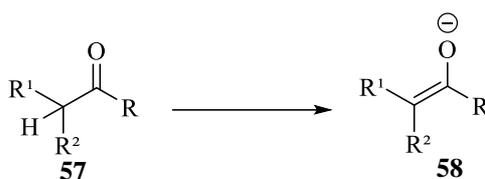
²⁷ SATOH, Tetsuya; MIURA, M., **Angewandte Chemie International Edition in English** v. 36, n. 16, p. 1740-1742, 1997.

Tabela 1. Reações iniciais de α -arilação de cetonas catalisada por Pd.



Grupo de trabalho	Ar-X	Catalisador	Ligante	Base	Solvente	Temp.	Rendimento
Buchwald ²⁸	Brometo de arila	Pd ₂ (dba) ₃	BINAP ou tol-BINAP	NaOtBu	THF	70 °C	63 a 93 %
Hartwig ²⁹	Brometo de arila	Pd ₂ (dba) ₃	DPPF ou DTPF	NaOtBu	THF	70 °C	51 a 94 %
Miura ³⁰	Iodeto de arila	PdCl ₂	LiCl	Cs ₂ CO ₃	DMF	100 °C	63 a 87 %

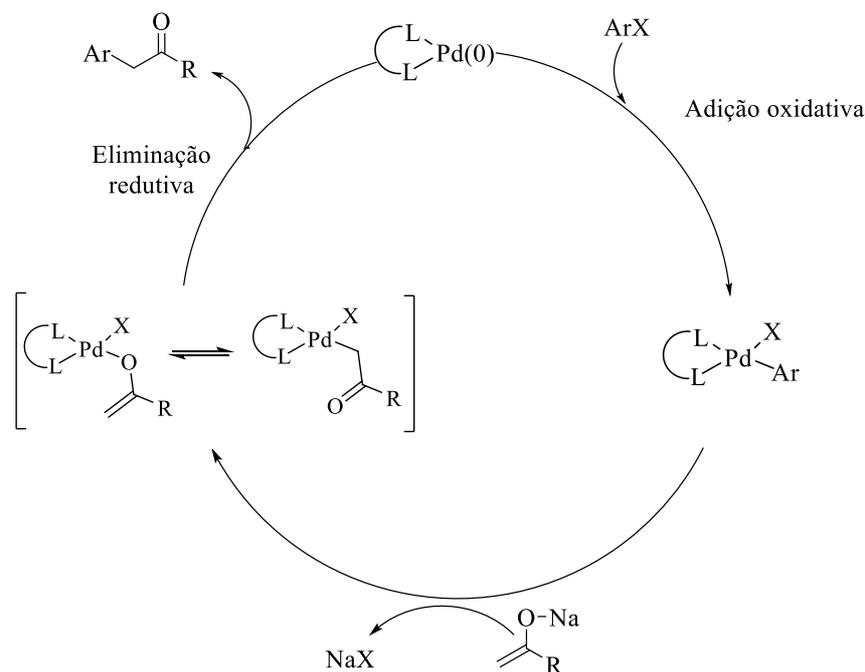
A reação de α -arilação catalisada por paládio é considerada um dos melhores métodos para este fim, pois as suas condições reacionais são mais brandas, e excelente seletividade é observada, além de ser eficiente para uma ampla gama de cetonas²⁴. Uma das principais condições experimentais para se ter uma reação de α -arilação bem-sucedida é o uso da base forte, o que limita a tolerância de grupos funcionais. Apesar deste potencial desafio, a base forte é fundamental, pois a partir da retirada de um hidrogênio α ao grupo carbonila ocorre a formação do enolato, que será acoplado com haleto de arila pela ação catalítica do paládio,²⁸ Esquema 17.



Esquema 17. Enolato formado na reação de α -arilação

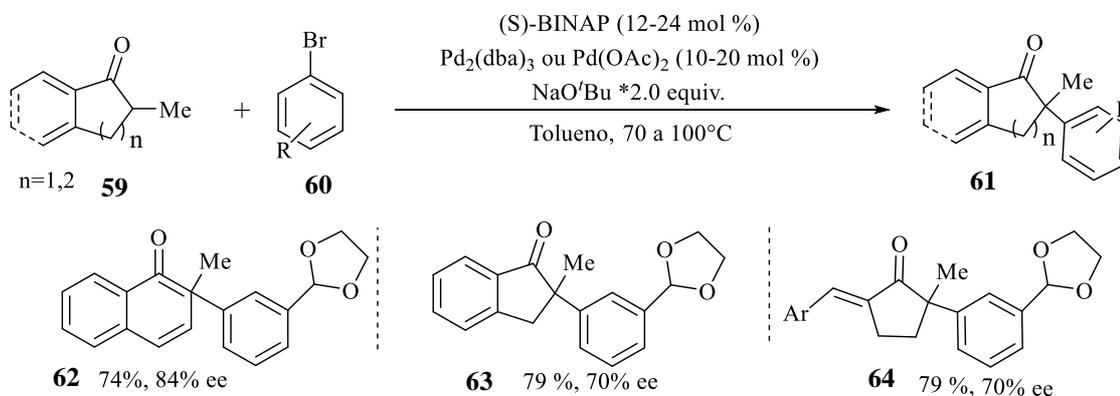
O ciclo catalítico das reações de α -arilação envolve três etapas, Esquema 18. A primeira é a adição oxidativa da espécie de Pd(0) a um haleto de arila, que é seguida de uma reação de substituição do haleto pelo enolato formando *in situ*. Por último, a reação de eliminação reductiva do produto leva também à redução do paládio para que se feche o ciclo de catálise.

²⁸ BELLINA, Fábio; MASINI, Tiziana; ROSSI, Renzo. *Eur. J. Org. Chem.*, 2010. 1339–1344.



Esquema 18. Reações de arilação de carbonila catalisada por Pd de Buchwald e Hartwig via enolato de cetona.

Buchwald e seu grupo foram os primeiros a publicar,²⁹ em 1998, um procedimento experimental que permitia a α -arilação eficiente para α -metil-cetonas cíclicas com brometos de arila, proporcionando as α -arilmetilcetonas quaternárias desejadas com o rendimento de 40-68%, Esquema 19. Também representa a primeira α -arilação catalítica assimétrica de cetonas. Entretanto, uma das limitações da reação era que a quantidade utilizada do catalisador costumava a ser muito alta.³⁰

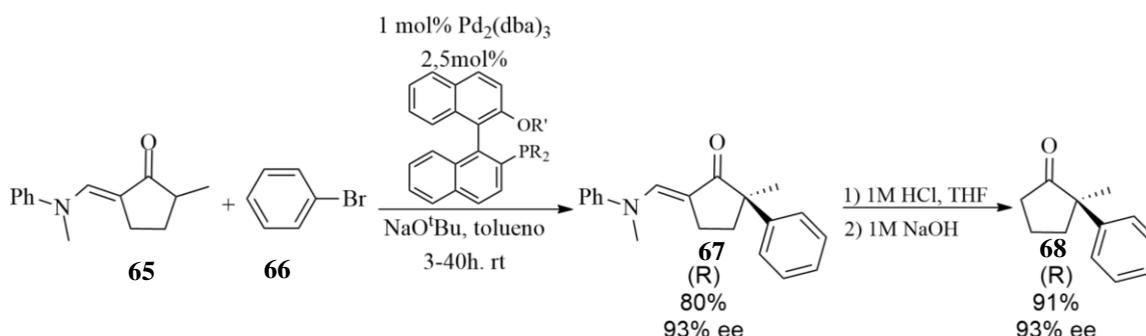


Esquema 19. Primeira α -arilação catalítica enantiosseletiva de cetonas, Buchwald e colaboradores.³⁰

²⁹ ÅHMAN, J. et al. *Journal of the American Chemical Society*.v. 120, n. 8, p. 1918-1919,1998.

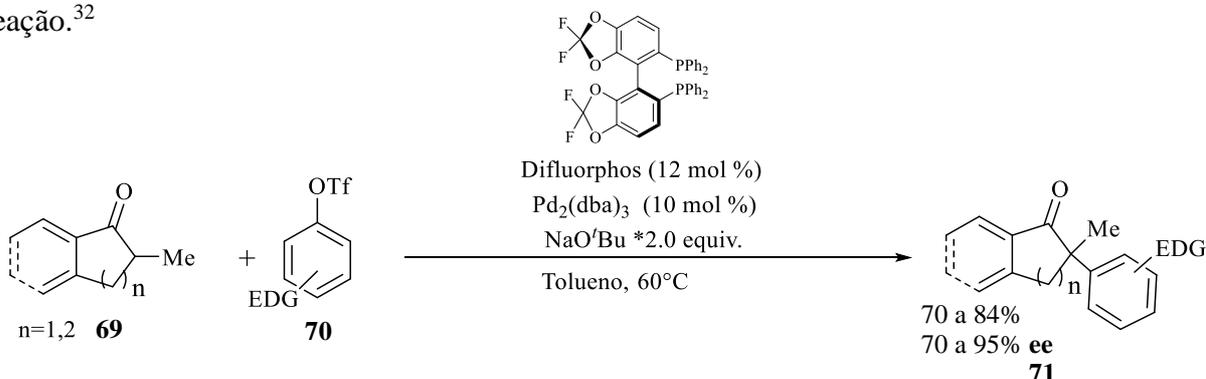
³⁰ HAO, Yong-Jia et al. *ACS Catalysis* , v. 10, n. 2, pág. 955-993, 2019.

O grupo de Buchwald, em 2002, buscando aperfeiçoar o método, empregou um ligante de monofosfina quiral e volumoso, eficiente para arilação de ciclopentanonas protegidas e brometos de arila, para proporcionar as α -arilmethylcetona quaternárias opticamente ativas com rendimentos de até 86% e 94% ee, Esquema 20. O grupo protetor foi retirado por hidrólise ácida com HCl pela reação de retro-Claisen de cetona.³¹



Esquema 20. Reação de α -arilação assimétrica de cetona e enolato publicada por Buchwald e colaboradores.³¹

Hartwig e colaboradores, em 2008, testaram a α -arilação catalítica assimétrica com triflatos de arila pela primeira vez. O ligante com flúor e $\text{Pd}(\text{dba})_2$ apresentou-se um sistema catalítico eficiente para a reação com várias cetonas cíclicas, como α -metil tetralonas, ciclohexanonas e ciclopentanonas, Esquema 21. A partir daí, houve maior enantiosseletividade como resultado desta reação.³²



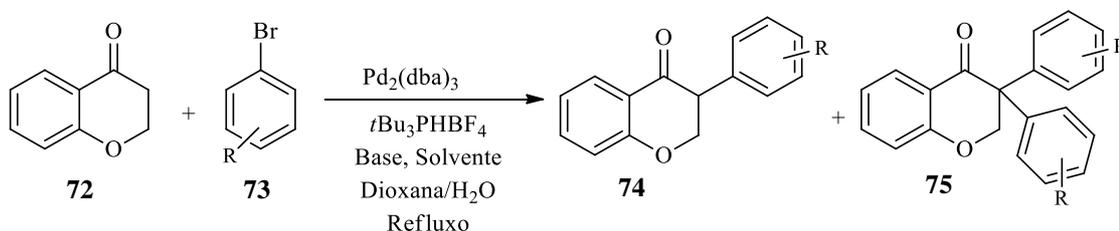
Esquema 21. Primeira α -arilação enantiosseletiva catalítica de cetonas com triflatos de arila publicada por Hartwig.³²

O grupo de Buchwald descobriu o efeito benéfico da adição de uma pequena quantidade de água, que acelera drasticamente a redução de Pd(II) para espécies catalíticas ativas de Pd(0), o que conseqüentemente, aumenta o rendimento desta reação.²⁵

³¹ HAMADA, Takayuki e *et al.* **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 7, pág. 1261-1268, 2002.

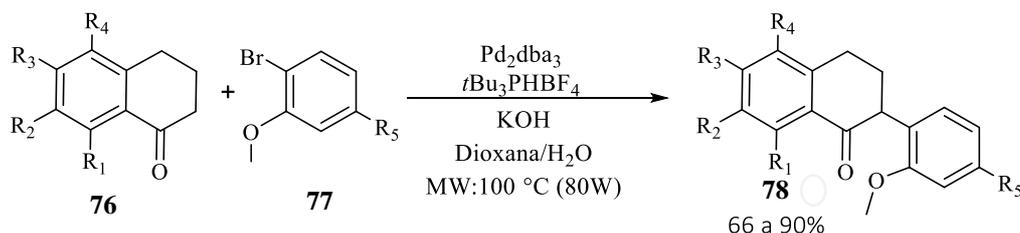
³² LIAO, Xuebin; WENG, Zhiqiang; HARTWIG, John F.. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 1, pág. 195-200, 2008.

Bellina e Rossi utilizaram a adição da água na reação em uma proporção de 1:4 com dioxana, respectivamente, em refluxo e tiveram rendimentos bons, de 46 a 72%, na síntese de 3,3-diaril-4-cromanonas, substâncias da classe das isoflavonas, Esquema 22. Para isso, usaram o sistema catalítico $t\text{Bu}_3\text{PHBF}_4/\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ com as bases KHCO_3 , NaHCO_3 e $t\text{BuONa}$.²⁸



Esquema 22. Reação geral da síntese de 3,3-diaril-4-cromanonas publicada por Bellina e Rossi.²⁸

Fernandes *et al.*^{06,33}, pouco tempo depois, se basearam no método de Bellina e Rossi para a síntese de carboisoflavonoides, a partir da α -tetralona e brometos de arila, Esquema 23. A reação foi bem-sucedida, com rendimentos entre 58 e 81%. Em seu método, utilizou-se refluxo e aquecimento assistido por micro-ondas e percebeu-se que este último otimizava o tempo reacional sem prejudicar o resultado.^{06,33}



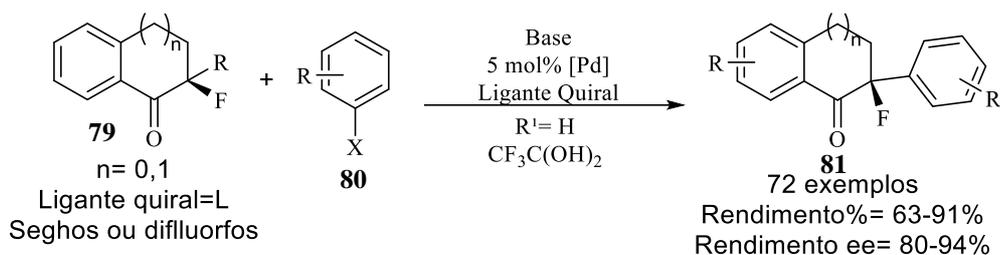
R1, R2, R3, R4, R5= H ou Me

Esquema 23. Reação geral para a síntese de carboisoflavononas publicada por Fernandes *et al.*^{06, 33}.

O grupo de Hartwig,³⁴ em 2016, publicou pela primeira vez a reação de α -arilação enantiosseletiva intermolecular de eletrófilos arila com compostos α -fluorocarbonila com catalisadores de Pd. Neste trabalho, obtiveram altos rendimentos e enantiosseletividades com catalisadores ligados a monofosfina e a bisfosfina, Esquema 24.

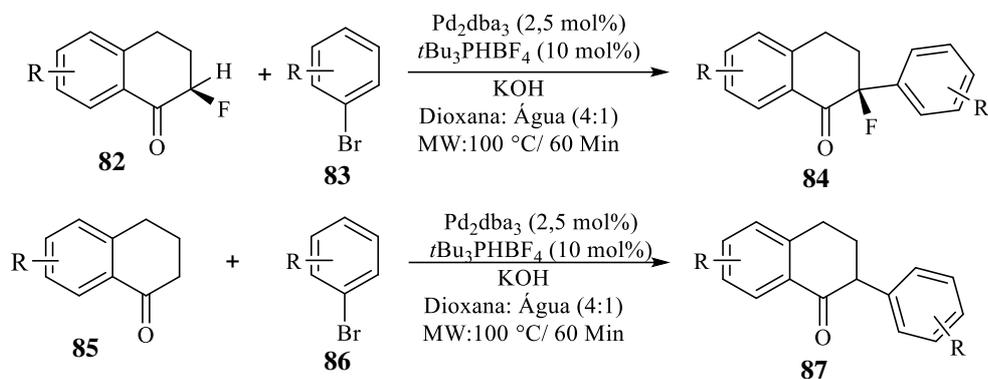
³³ FERNANDES, T. D. A. et al. *Eur. J. Org. Chem.*, 1314–1320. 2014.

³⁴ JIAO, Zhiwei et al. *Journal of the American Chemical Society*, v. 138, n. 49, pág. 15980-15986, 2016.



Esquema 24. Reação geral de α -arilação enantiosseletiva de α -fluorocetonas publicada por Hartwig em 2016³⁷.

O último trabalho publicado de α -arilação para obtenção de carbaisoflavonona e análogos foi de Souza *et al.*³⁵ que realizou uma nova síntese de α -aril- α -tetralonas e α -fluor- α -aril- α -tetralonas com a metodologia proposta por Fernandes *et al.* A única variação foi no tempo em micro-ondas de 40 min para 60 min. Apresentando rendimentos de bons a excelentes, entre 43 e 92%, Esquema 25.³⁵



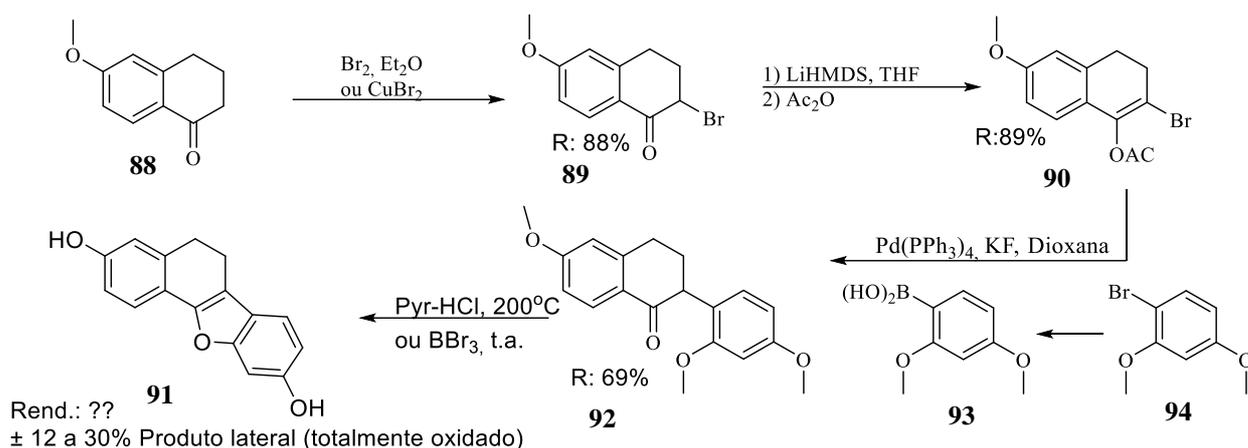
Esquema 25. Reação geral da síntese de α -aril- α -tetralonas e α -fluór- α -aril- α -tetralonas publicada por de Souza *et al.*³⁵

2.4 Sínteses de Carbapterocarpenos

2.4.1 Carbaisoflavonóides

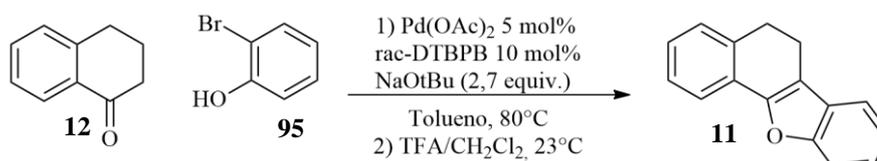
Substâncias da classe dos carbaisoflavonóides foram originalmente relatadas na patente depositada por Miller em 2006. O trabalho contou com a transformação da tetralona em um derivado bromoenolacetato após duas etapas, e este derivado foi acoplado com ácido fenilborônico (preparado a partir do brometo de arila) em uma reação de Suzuki. A ariltetralona obtida foi assim transformada em um carbapterocarpeno, Esquema 26.^{06,07}

³⁵ DE SOUZA, G. *et al.* **Bioorganic Chemistry**, v. 110, p. 104790, 2021.



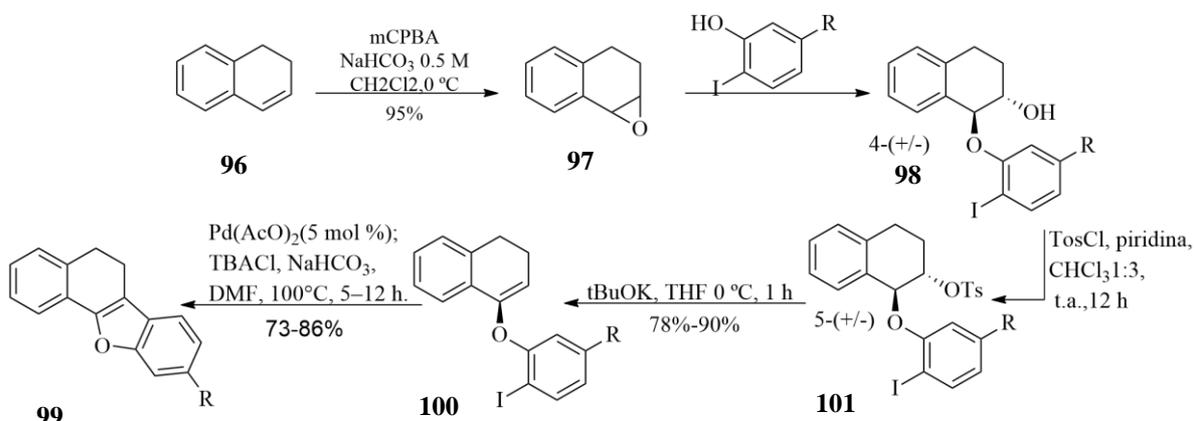
Esquema 26. Síntese de Carbaisoflavonóides, por Miller^{06,07}.

Burch sintetizou, em 2008, um carbapterocarpeno via arilação de enolato catalisado por paládio com orto-bromofenol, seguida de ciclização, com rendimento de 72%, Esquema 27.³⁶



Esquema 27. Reação de desoxypterocarpeno não substituído, por Burch.³⁹

Sant'ana *et al.* sintetizou, no mesmo ano, o produto patenteado por Miller através de uma rota sintética diferente, tendo a uma reação de Heck intramolecular como etapa chave na formação do sistema tetracíclico. Após a epoxidação do 1,2-dihidronaftaleno, este foi aberto regioselectivamente com o *orto*-iodofenol. O álcool formado foi tosilado e sequencialmente convertido no enol éter necessário para a reação de Heck intramolecular que conduziu para o 5-carbapterocarpeno desejado³⁷, Esquema 28.

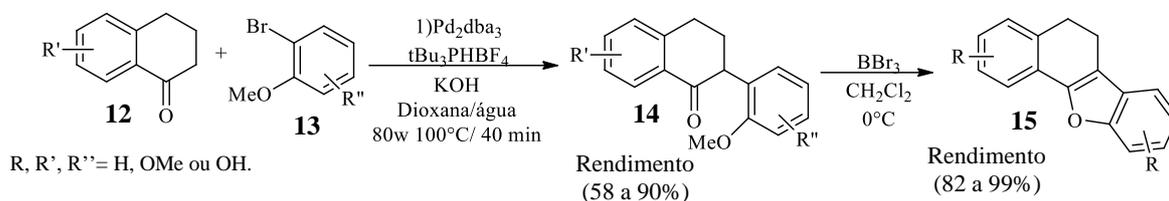


Esquema 28. Síntese de 5- carbapterocarpenos e pterocarpeno através da reação de Heck intermolecular⁴⁰.

³⁶ EIDAMSHAUS, Christian; BURCH, Jason D., *Organic letters*, v. 10, n. 19, p. 4211-4214, 2008.

³⁷ SANT'ANA, Danilo P. et al., *Tetrahedron letters*, v. 50, n. 27, pág. 3753-3755, 2009.

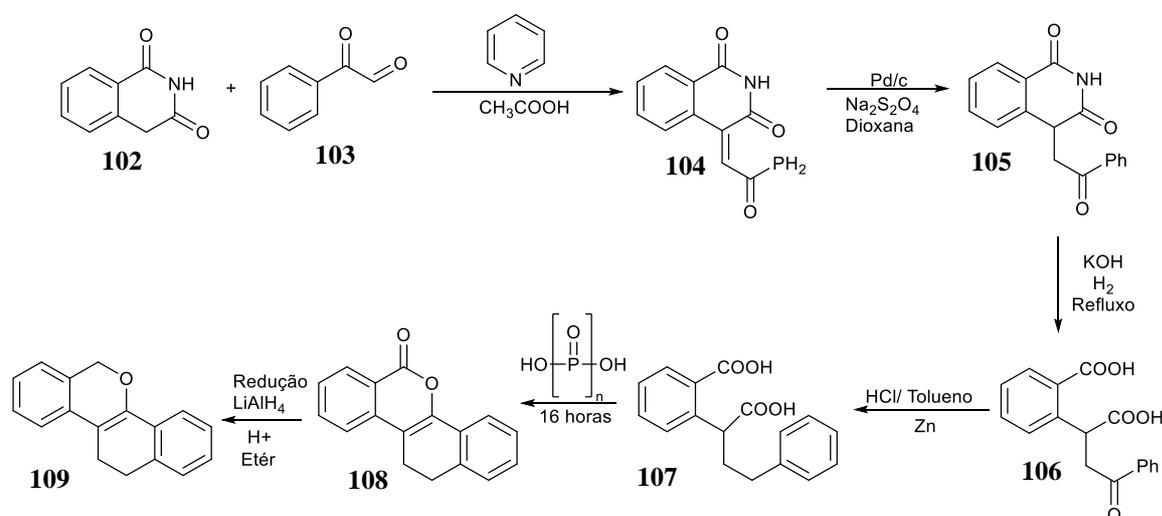
Fernandes *et al*, também sintetizaram 5-carbapterocarpenos através do método de α -arilação de tetralonas com *o*-metóxi-brometos de arila seguida de ciclização com BBr_3 , Esquema 29. Neste trabalho, foram obtidos ótimos rendimentos e substâncias químicas com estruturas inéditas.^{07,33}



Esquema 29. Síntese de α -arilação e ciclização de 5-carbapterocarpenos, feita por Fernandes *et al*.³³

2.4.2 Síntese de dibenzocromenos e derivados

O núcleo 11,12-dihidro-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromeno que, a partir deste momento, nomearemos como dibenzocromeno é um homólogo superior dos pterocarpenos. O primeiro relato da preparação de membros desta classe química data de 1974 e é de autoria de Chattopadhyay e seu grupo.³⁸ Trata-se de uma síntese com 7 etapas e, até o presente momento, foi o único trabalho encontrado na literatura que comunica a síntese deste núcleo, Esquema 30.



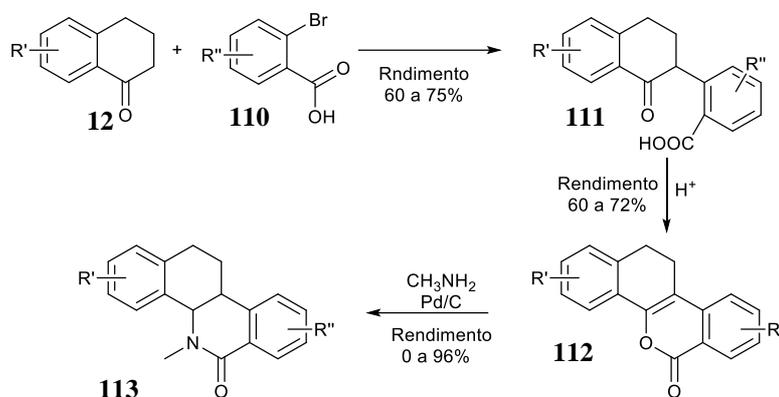
Esquema 30. Estrutura química do núcleo 11,12-dihidro-6*H*-dibenzo[*c,h*]cromeno sintetizado por Chattopadhyay e seu grupo.³⁸

Beugelmans sintetizou benzodihidronaftopironas e benzo[*c*]fenantridinas, respectivamente lactonas e lactamas contendo o núcleo benzodihidronaftopirona.³⁹ A rota iniciou-se a partir da reação de α -arilação de tetralonas em condições de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, seguida de ciclização, para formação das

³⁸ CHATTERJEA, J.; BHAKTA, S.; CHATTOPADHYAY, A *Journal of the Indian Chemical Society*, Patna-5, 30 abril 1974. 757-762.

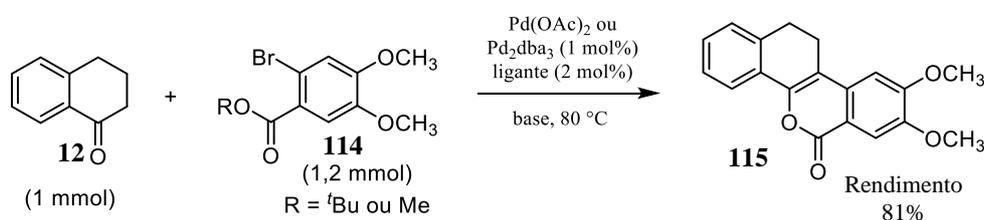
³⁹ BEUGELMANS, Rene et al. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 50, n. 24, p. 4933-4938, 1985.

lactonas, Esquema 31. Estas foram submetidas a condições de aminólise com metilamina, seguida de aromatização mediada por paládio para formar as lactamas. O interesse nessas moléculas foi a avaliação de sua ação como agente antitumoral³⁹.



Esquema 31. Síntese de benzodihidronaftopironas e benzo[c]fenantridina relatada por Beugelmans, 1985.³⁹

Konno sintetizou benzodihidronaftopironas através da reação de acoplamento de α -arilação catalisado por Pd de Buchwals's e Nolan's. A partir de brometos de arila substituídos em *orto* com os grupos funcionais ácido carboxílico ou éster, ocorreu a α -arilação e na mesma reação a ciclização, Esquema 32. Os rendimentos foram de ruins a satisfatórios (10-81%) dependendo dos reagentes da reação.⁴⁰

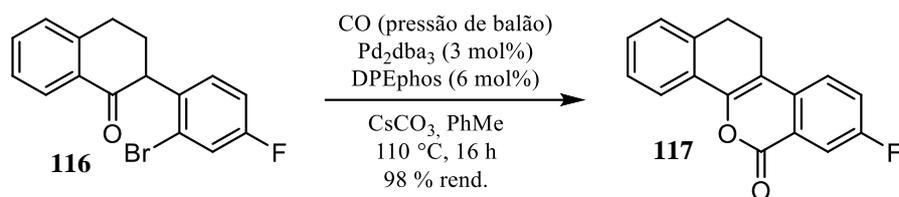


Esquema 32. Síntese de benzodihidronaftopironas pela reação de α -arilação catalisada por Pd entre bromobenzenos e 1-tetralona, 2006.⁴⁰

Outra estratégia empregada na síntese de uma benzodihidronaftopirona encontrada na literatura é a relatada por Tadd e colaboradores e se baseia na reação de carbonilação catalisada por paládio de α -(*o*-haloaril)-cetonas. Esta ocorreu sob atmosfera de CO combinada com Cs₂CO₃ como base e o sistema catalítico Pd₂(dba)₃ e o ligante DPEphos (etér bis[fenil]) durante 16 horas a 110°C. Os rendimentos obtidos foram excelentes de 69 a 98%, Esquema 33.⁴¹

⁴⁰ KONNO, Fujiko et al.. **The Journal of Organic Chemistry** , v. 71, n. 26, pág. 9818-9823, 2006

⁴¹ TADD, Andrew C.; FIELDING, Mark R.; WILLIS, Michael C. **Chemical Communications** , n. 44, pág. 6744-6746, 2009.



Esquema 33. Reação da carbonilação catalisada por Pd para síntese de isocumarinas.⁴¹

2.5 Diferença entre o estradiol e suas funções biológicas

O estrogênio é um grupo de hormônios que compreende várias substâncias esteroidais. Entre tais o estradiol é consideravelmente importante, ele é produzido pelo corpo humano, sendo duas formas o 17- α -estradiol e 17- β -estradiol mais ativo(40x), Figura 6.⁴²

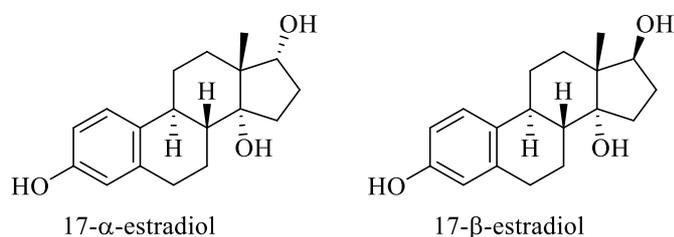
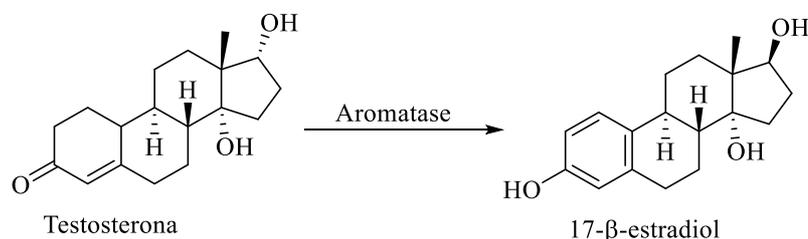


Figura 5. Estruturas químicas do 17- α -estradiol e 17- β -estradiol⁴³

Nos homens, é derivado da testosterona a partir da ação da enzima aromatase, Esquema 34⁴³.



Esquema 34. Conversão da testosterona pela ação da aromatase⁴³

Os receptores de estrogênio alfa (ER α) estão situados nos tecidos reprodutivos femininos (útero, ovário), mama, rim, ossos, tecido adiposo branco e fígado. Já os receptores de estrogênio beta (ER β) são encontrados principalmente no ovário, sistema nervoso central, sistema cardiovascular, pulmão, órgãos reprodutores masculinos (próstata), cólon, rim e sistema imunológico. Na anatomia celular, esses receptores são encontrados, em sua maioria, no núcleo, mas também são encontrados no citoplasma e mitocôndria.⁴³

⁴² HALBE, Hans Wolfgang. *Revista de Medicina*, v. 49, n. 4, p. 226-234, 1965.

⁴³ JIA, M. *et al. Elsevier*, v. 29, n. 4, p. 557-568, 2015.

Os receptores de estrogênio alfa (α) e beta (β) são fatores de transcrição que envolvem a regulação de muitos processos fisiológicos complexos em humanos. A irregularidade dos receptores de estrogênio pode causar o desenvolvimento de várias doenças como câncer, doenças metabólicas e cardiovasculares, neurodegeneração, inflamação e osteoporose. A fim de desenvolver tratamentos e terapias farmacológicas cria-se a necessidade da síntese de novas substâncias com afinidade dos receptores de estrogênio. Os trabalhos desenvolvidos por Miller e sua equipe apresentaram um grande potencial e serão discutidos logo a seguir.⁴⁴

2.6 Atividades biológicas de isoflavonoides, carbaisoflavonoides e substâncias análogas.

Em 1899, foi isolado por Brorom o primeiro isoflavonóide. Este foi obtido da espécie *Genista tinctoria*, e a sua caracterização estrutural só foi possível em 1926. Os isoflavonoides possuem grupo diversificado e é subdividida por metabólitos secundários derivados da subfamília *papilionoidea* da família *Leguminosae* (ou *Fabaceae*). Atualmente, sabe-se que existem aproximadamente 900 isoflavonoides, divididos em 14 classes e 23 subclasses com base nas similaridades estruturais. Entre estas classes incluem-se isoflavonas, isoflavanonas, isoflavanos, cumestanos, rotenoides, pterocarpenos e pterocapanos.^{41,44}

Em meados do século passado, estudos comprovaram que homens asiáticos tinham baixa incidência de câncer de próstata, isso foi atribuído à sua dieta alimentar rica em legumes fitoestrogênicos, em especial a soja. O consumo dos isoflavonoides pode promover a prevenção do câncer de mama, redução da osteoporose, doenças cardiovasculares, sintomas da menopausa, e entre outros. Isto porque os isoflavonoides produzem efeitos semelhantes aos dos hormônios de estrogênio humano (estradiol e testosterona).⁴¹ Além disso, outras pesquisas mostram que os isoflavonoides naturais ou sintéticos possuem atividade anti-inflamatória⁴⁵, antineoplásica^{46,47}, antibacteriana, antiofídica, antiviral e antiparasitária,⁴⁸ Figura 8.

⁴⁴ PREEDY, Victor R. (Ed.). **Isoflavones: chemistry, analysis, function and effects**. Royal Society of Chemistry, 2013.

⁴⁵ RUMJANEK, V. M. et al. **Bentham Science Publishers**, Rio de Janeiro, 2019. 29-37.

⁴⁶ BUARQUE, Camila D. et al., **Química bioorgânica e medicinal**, v. 19, n. pág. 6885-6891, 2011.

⁴⁷ SIMAS, Alessandro BC et al., **Tetrahedron letters**, v. 42, n. 25, pág. 4111-4113, 2001.

⁴⁸ Ribeiro, G. A.; Cunha-Junior, E. F.; Pinheiro, R. O.; Silva, S. A. G.; CantoCavalheiro, M. M.; da Silva, A. J. M.; Costa, P. R. R.; Netto, C. D.; Melo, R. C. N.; Almeida-Amaral, E. E.; Torres-Santos, **E. C. J. Antimicrob. Chemother.**, 2013, 68, 789-799;

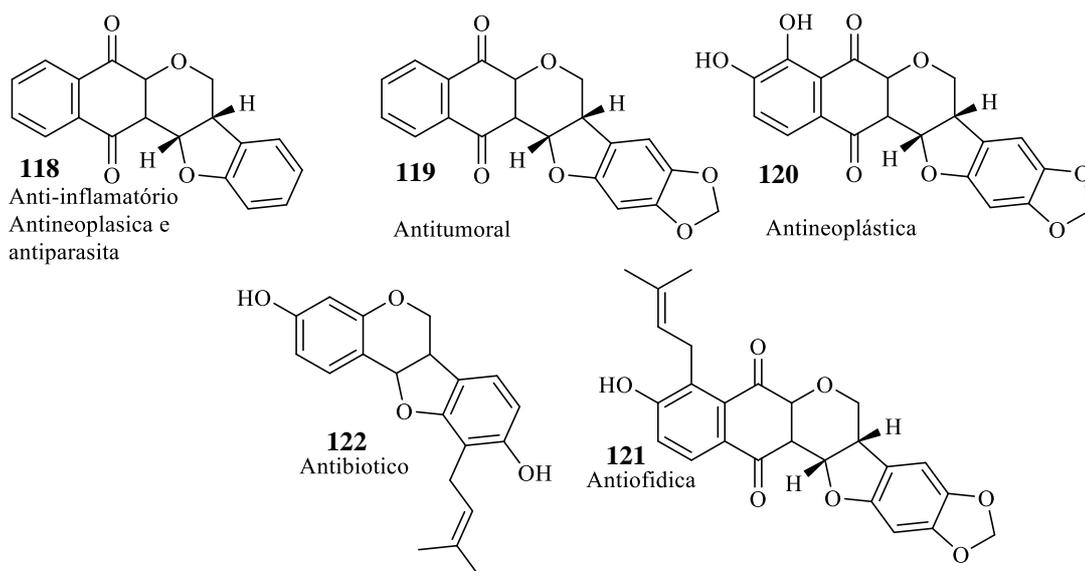


Figura 7. Alguns isoflavonoides e suas atividades biológicas

2.6.1 Atividade de carba-isoflavonoides e análogos

Os pterocarpenos e 5-carba análogos patenteados por Miller apresentaram forte afinidade por receptores de estrogênio, o que os coloca como potenciais agentes para o tratamento de cânceres hormônio-dependentes.⁰⁷ Esta afinidade é comparável à do ligante endógeno estradiol. Os 5-carbapterocarpenos mostraram-se equipotentes, outrora mais ativos que os pterocarpenos⁰⁷. Na Figura 09, é apresentada a concentração mediana da inibição (IC_{50}), sendo está a concentração que causa a redução de 50% em uma medição não quantificada para a população de teste. Os valores representados α e β (receptores de estrogênio) em μM é a avaliação da habilidade de competir com 17- β -estradiol para ambos os receptores de estrogênio ($ER\alpha$) e ($ER\beta$). Os resultados obtidos no padrão farmacológico do teste de algumas estruturas apresentaram afinidade preferencial para os receptores de estrogênio $ER\beta$, outros para $ER\alpha$.^{07,49}

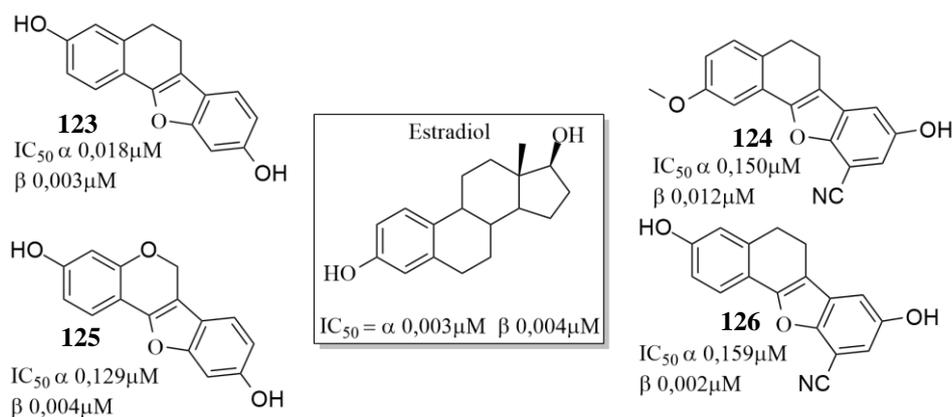


Figura 8. Afinidade de pterocarpenos e carbapterocarpenos por receptores estrogênicos.^{07,53}

⁴⁹ CASARETT, L. J. Casarett & Doulls toxicology: The basic science of poisons Klaassen CD New York, United States. 2008.

Os 5-carbapterocarpenos também apresentaram potencial de atividade contra a hepatite C. O melhor perfil nas células repórter da replicação de Huh7/Rep-Feo1b foi observado com $EC_{50} = 1,5 \mu\text{M/SI} = 70$), e *in vitro* ($EC_{50} = 5,5 \mu\text{M/SI} = 20$), Figura 10.⁵⁰ Sendo que o EC_{50} , ou Concentração Efetiva 50%, é a concentração de uma substância que causa 50% do efeito biológico máximo em um sistema experimental, sendo uma medida importante na farmacologia e toxicologia, Já o IS (índice de seletividade) refere-se à capacidade de um teste ou ensaio biológico em distinguir com precisão as células ou organismos saudáveis dos doentes.⁵¹

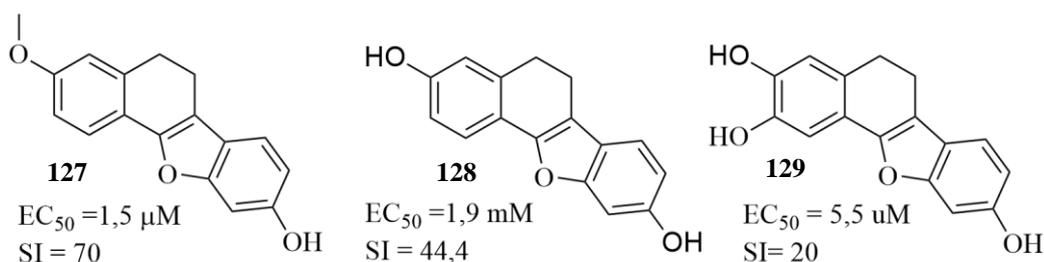


Figura 9. Moléculas com efeito dos compostos na atividade intracelular de NS5B.⁵⁴

Uma nova série de 1-carba-isoflavanonas e derivados demonstrou propriedades antivirais com potencial de atividade e seletividade *in vitro* contra célula de replicação do vírus da hepatite C.⁵² Na Figura 11, apresenta-se a concentração citotóxica de 50% (CC_{50}) é a concentração do composto de teste necessária para reduzir a viabilidade celular em 50%. É definida como a concentração do material que reduziu a viabilidade celular em 50% quando comparada aos controles não tratados.⁵⁰

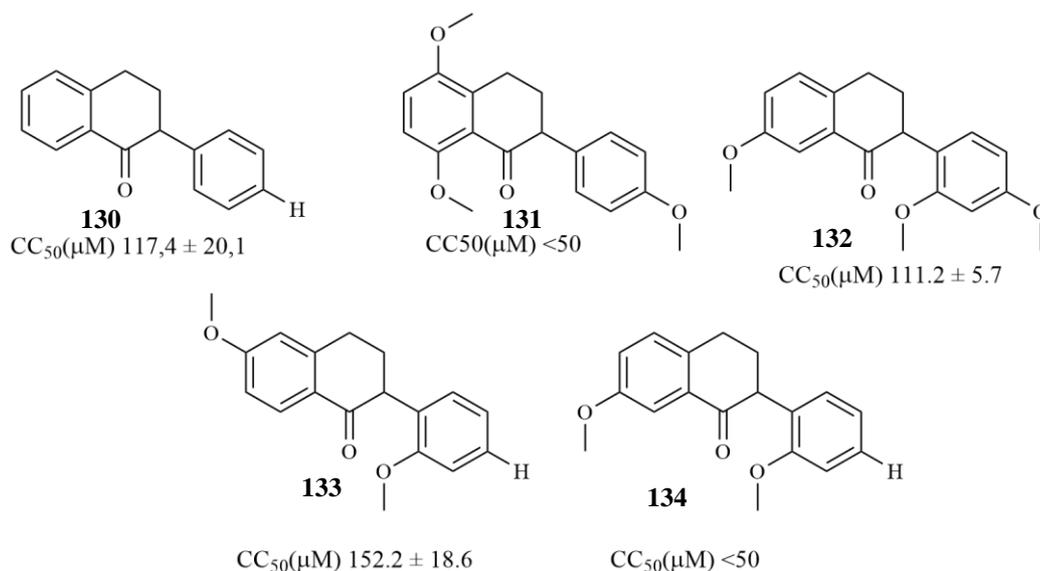


Figura 10. Exemplos de α -aril- α -tetralonas com potencial de atividade contra hepatite C.⁵²

⁵⁰ FERNANDES, T. D. A. et al.. *Eur. J. I of Med. Chem.*, Rio de Janeiro, 1-18. 2016.

⁵¹ BREZANI, Viliam et al. . *Vírus*, v. 10, n. 7, pág. 360, 2018.

⁵² MANVAR, FERNANDES, et al. *Eur. J. I of Med. Chem.*, New Jersey, 51-54. 2015.

Fernandes⁰⁷ realizou o teste de atividade anticâncer em uma série de carbaisoflavononas. Foi avaliada a porcentagem de inibição do crescimento em linhagens de células tumorais de ovário (OVCAR-8), glioblastoma humano (SF-295) e carcinoma de cólon humano (HCT116) com a Concentração dos ensaios biológicos 25 µg/mL. Três moléculas apresentaram-se muito ativas para a linhagem de célula tumoral de ovário (LQB305, a LQB307 e a LQB308), outras onze apresentaram atividade moderada (50-75%). Para a linhagem de glioblastoma humano (SF-295) cinco compostos tiveram elevada de porcentagem de inibição de crescimento (LQB305, LQB307, LQB313, LQB317 e LQB32). Nas linhagens de carcinoma de cólon humano (HCT116), quase todos os compostos apresentaram elevada atividade, conforme pode ser visto na Figura 12.

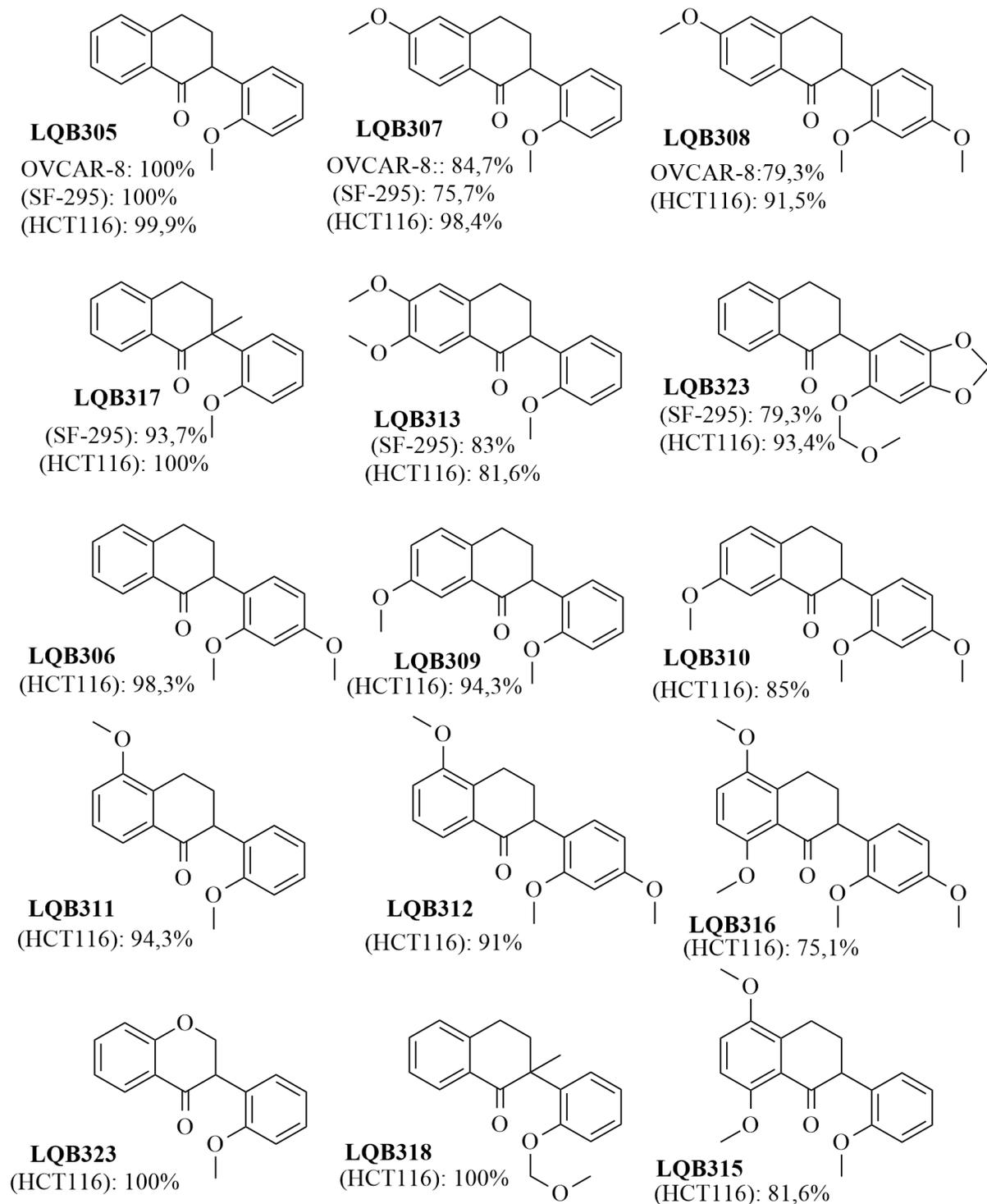
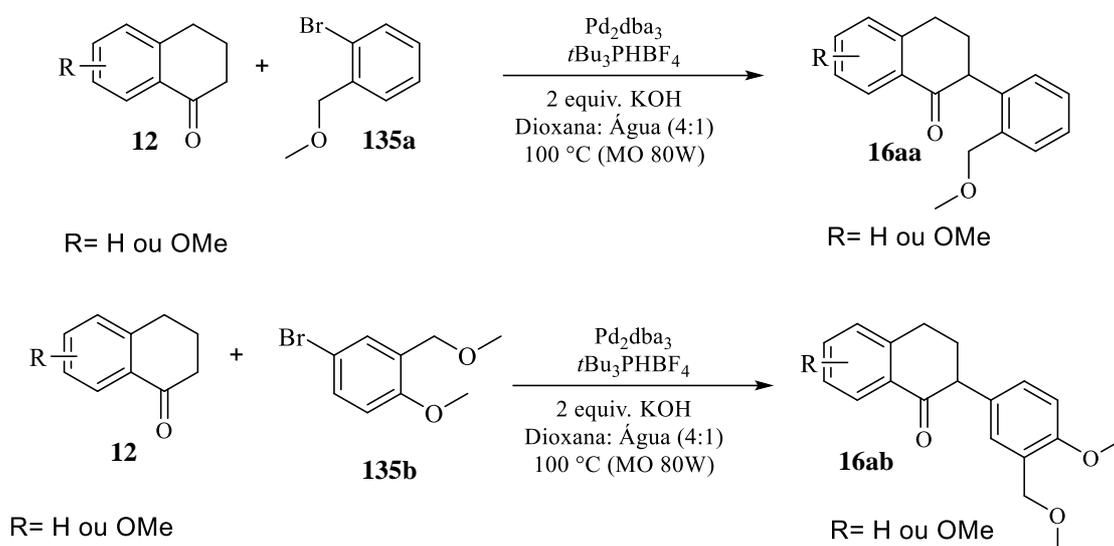


Figura 11. Moléculas com atividade em OVCAR-8, SF-295, MCT116.⁰⁷

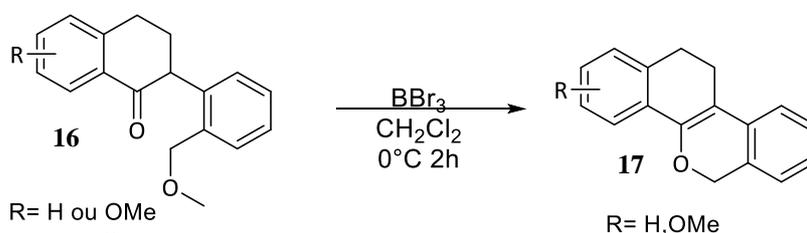
3 METODOLOGIA PROPOSTA

A rota de síntese para os dibenzocromenos utilizada neste projeto de mestrado se baseia nas metodologias descritas no trabalho de Fernandes para a síntese de carbapterocarpenos.^{07,33} Na primeira etapa desta síntese, ocorre a reação de α -arilação entre as tetralonas **12** e 2-bromobenzílicos **135**, que foi realizada inicialmente com o mesmo sistema catalítico (2,5 mol% de Pd₂dba₃, 10 mol% tBu₂PHBF₄, KOH) em uma mistura de solvente 1,4 dioxana/água, atmosfera de N_{2(g)} e aquecimento à 100 °C assistido por micro-ondas (80W). Além disso, será empregada a otimização do método com 3 diferentes brometos, bases e solventes em diferentes proporções.



Esquema 35. Reações de α -arilação entre o brometo de 2-metóximetilbenzeno e α -tetralona mediada por paládio.

A segunda etapa da reação tratou-se da ciclização para a formação dos dibenzocromenos. Ela foi testada em condição reacional semelhante à descrita por Fernandes². A metodologia se baseou no uso do BBr₃ como ácido de Lewis em CH₂Cl₂ anidro à 0 °C por 2 h.



Esquema 36. Reação de ciclização catalisada por ácido de Lewis para a formação de dibenzocromenos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Síntese dos carbaisoflavonóides pela reação de α -arilação da α -tetralona.

A reação de α -arilação que foi testada neste mestrado se baseou nos trabalhos de Bellina²⁸ e Fernandes.^{07,33} Foi utilizado um sistema catalítico com 2,5 mol% de Pd₂dba₃, 10 mol% tBu₂PHBF₄, KOH, em uma mistura de solventes 1,4 dioxana/água com a atmosfera de N_{2(g)} e aquecimento assistido por micro-ondas (100 °C / 80 W). De início, os materiais de partida foram o álcool 2-bromobenzílico e α -tetralona. Entretanto mesmo depois de várias tentativas, a reação de α -arilação não aconteceu. A hipótese para este insucesso foi de que a hidroxila livre do produto da etapa de adição oxidativa entre o haleto de arila e o catalisador de paládio estaria se complexando com o metal e formando um intermediário paladaciclo, semelhante ao proposto como estrutura **120**, muito estável que retiraria o metal do ciclo catalítico, Figura 13.

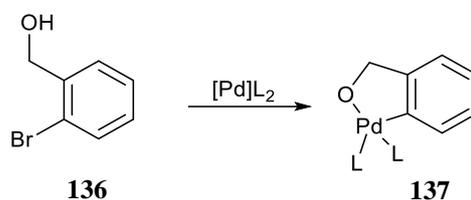
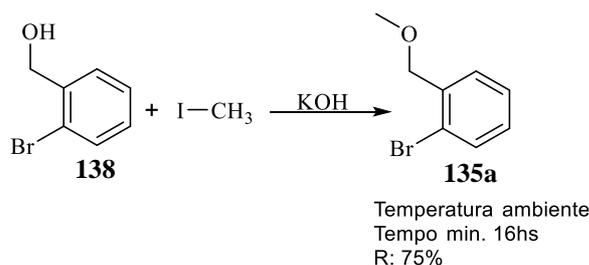


Figura 12. Paladaciclo arila como potencial fonte da ausência da reação de α -arilação desejada.

Analisando-se os dados na literatura, percebeu-se que reações catalisadas com paládio e que envolvem brometos semelhantes tem melhor desempenho quando a hidroxila está protegida.^{07,33} Por esta razão, o álcool foi submetido à reação de metilação com iodometano e hidróxido de potássio por 16h, levando à formação do éter desejado em 75% de rendimento, Esquema 37.⁵³



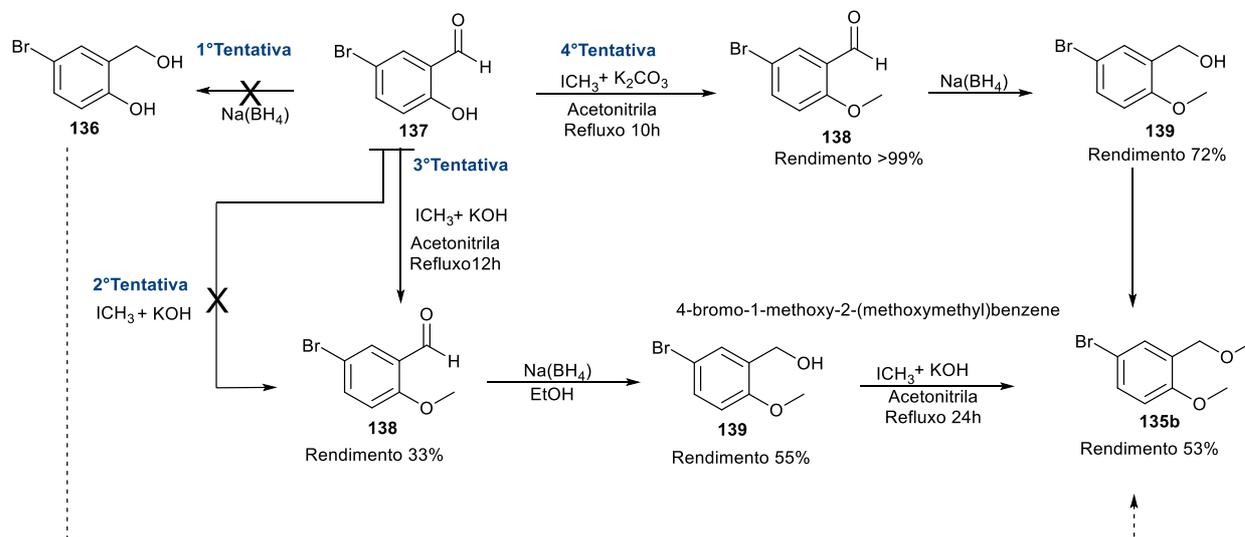
Esquema 37. Reação de metilação do álcool 2-bromobenzílico.

Para diversificar os brometos que seriam testados na reação de α -arilação, foi proposta a utilização de um segundo brometo, o 4-bromo-1-metoxi-2-(metoximetil)benzeno (**135b**), que foi preparado a partir do 2-bromo-4-hidroxibenzaldeído (**7**), Esquema 38. A primeira tentativa para fazer esta síntese se baseou em dois passos: reduzir o aldeído **137** para álcool **136** com NaBH₄⁵⁴

⁵³ SAADATI, MEFTAH-BOOSHEHRI, H. **LETTER**, New York, 16 jul. 2013. 1702-1706.

⁵⁴ SILVA, Vinicius Sobral *et al.*. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 17, n. 18, p. 4498-4511, 2019.

e, em seguida promover a metilação das duas hidroxilas.⁵³ Porém, a reação de redução não aconteceu, provavelmente devido à presença da hidroxila fenólica, que pode reagir com as espécies intermediárias de borohidreto e modificar a sua capacidade redutiva. Para testar esta hipótese, a segunda tentativa foi iniciada pela proteção da hidroxila fenólica de **137**, seguindo uma metodologia descrita para a metilação de fenóis.⁵³ A reação não aconteceu, o que levou a uma terceira tentativa na qual utilizou-se ICH_3 , HBr e acetonitrila como solvente, sob refluxo por no mínimo 12 horas.⁵⁵ Foi observada a formação do produto. O 2-bromo-4-metoxibenzaldeído (**122**) foi formado em 33% de rendimento. Seguindo com a preparação do brometo desejado, foi realizada a redução do aldeído de **138** com NaBH_4 para a formação do álcool **139** em 55% de rendimento.⁵⁴ O produto final **135b** foi obtido após a metilação da hidroxila remanescente em 53% de rendimento.⁵⁵ Uma quarta tentativa foi proposta com base nas observações já realizadas. Para evitar a adição de acetonitrila ao aldeído de **138**, e evitar a formação do produto lateral indesejado, foi utilizado K_2CO_3 como base para a metilação do fenol.⁵⁵ Esta transformação rendeu o aldeído **138** em rendimento quantitativo. O rendimento da etapa de redução com NaBH_4 foi otimizado de forma a fornecer o álcool **139** em 72% de rendimento. Ao seguir o mesmo procedimento previamente utilizado para metilação de **139**, foi obtido rendimento semelhante para a formação do produto **135b**.



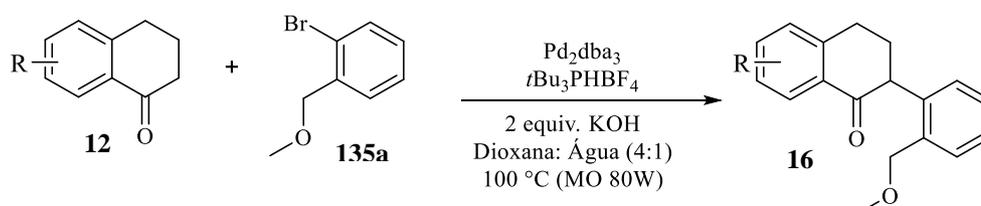
Esquema 38. Rotas sintéticas para formação do 4-bromo-1-metoxi-2-(metoximetil)benzeno.

Com o uso do 1-bromo-2-(metoximetil)benzeno (**135a**) e 4-bromo-1-metoxi-2-(metoximetil)benzeno (**135b**), a reação α -arilação da α -tetralona passou a acontecer, já que sinais atribuídos ao produto desejado puderam ser observados na análise por RMN ^1H do bruto reacional (a discussão dos dados espectrais será apresentada posteriormente no texto). Para otimizar este

⁵⁵ JEONG, Eunhye *et al.* *Dyes and Pigments*, v. 162, p. 348-357, 2019.

resultado, foram realizados experimentos nos quais foram variadas as quantidades do brometo e da base com relação à tetralona, e foi testado o uso de outros solventes (tabela 2). De acordo com os trabalhos de Yin⁵⁶ e Grasa⁵⁷ os solventes dioxana, tolueno, THF e DMF e as bases KOH, NaOH, Na^tBuO e K^tBuO favorecem resultados satisfatórios para esta reação.

Tabela 2. Otimização das condições reacionais para a α -arilação da α -tetralona **12** e **135a** à 100 °C sob aquecimento assistido por micro-ondas (80 W).



Solvente		Base	Brometo	Resultado	Conversão ⁵⁸ CG-EM (%)
Solvente I	Solvente II				
		Proporção	(120 mol%)		
Tolueno	Água	4:1	KOH	135a	Não observado
Tolueno	-	1	KOH	135a	Não observado
Tolueno	-	1	KOH	135a	Não observado
Tolueno	-	1	KOH	135a	Não observado
Dioxana	-	1	KOH	135a	Não observado
Dioxana	Água	4:1	KOH	135a	Observado
Tolueno	Água	4:1	KOH	135a	Observado
THF	-	1	KOH	135a	Não observado
THF	Água	4:1	KOH	135a	observado
DMF	-	1	KOH	135a	Não observado
DMF	Água	4:1	KOH	135a	Observado
Dioxana	Água	4:1	NaOH	135a	Observado
Dioxana	Água	4:1	KOtBu	135a	Não observado

No decorrer desta parte da pesquisa, observou-se a formação do produto de α -arilação da α -tetralona **12** com 1-bromo-2-(metoximetil)benzeno **135a** quando a mistura de solvente:água em uma proporção de (4:1) bem como na presença das bases de KOH ou NaOH .

⁵⁶XIAO, Zheng-Kang; YIN, Hui-Ying; SHAO, Li-Xiong. **Organic & Biomolecular Chemistry**, Republic of China, 2015. 9012-9021.

⁵⁷ GRASA, G. A.; COLACOT, **American Chemical Society**, New Jersey, 4 outubro 2004. 5489-5492

⁵⁸ (A conversão foi calculada de acordo com a área do produto formado no espectro de CG/EM)

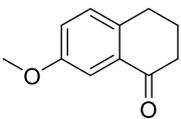
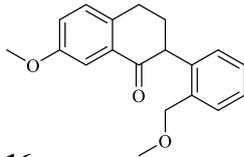
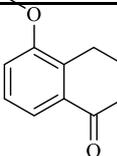
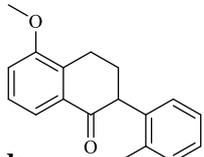
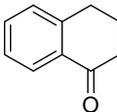
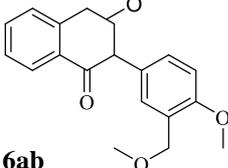
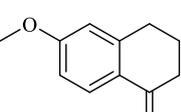
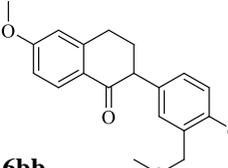
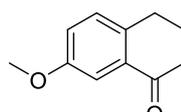
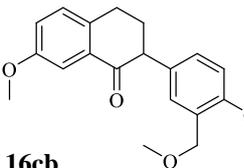
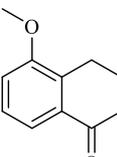
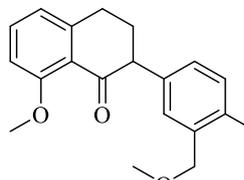
Sobre o tempo reacional, os trabalhos de Fernandes^{07,33} e Souza³⁵ empregaram de 40 e 60 minutos, respectivamente. Utilizando-se a mistura de solventes dioxana/água (4:1) e KOH, foram avaliados os resultados das reações com tempo de 20, 25, 40, e 60 minutos. Por meio da análise de CG/EM, observou-se que a partir de 25 minutos não havia mais aumento da conversão e este foi o tempo considerado otimizado e utilizado nas reações posteriores.

Com esta condição otimizada, foram realizadas reações de α -arilação entre quatro α -tetralonas diferentes e o 1-bromo-2-(metoximetil)benzeno (**135a**), Tabela 3. O brometo **135a** foi testado em duas quantidades relativas às α -tetralonas, 120 mol% e 150 mol%, com objetivo de se otimizar a formação do produto desejado.

Por meio dos resultados, pode-se observar as reações de α -arilação não parecem ser sensíveis à posição do substituinte metoxila presente nos anéis aromáticos das tetralonas testadas, quando se utilizou o brometo **135a**. Os produtos desejados (carbaisoflavonoides) **16aa**, **16ab**, **16ac**, e **16ad**, com diferentes padrões de substituição na parte aromática vinda da tetralona **12** foram obtidos em bons rendimentos, que variaram de 58 a 84%. Entretanto, os resultados alcançados com as tetralonas com o brometo **135b** foram piores, ocasionando a diminuição de rendimentos reacionais na formação de três dos quatro produtos esperados, **16ba**, **16bb**, **16bc** (Tabela 3).

Tabela 3. Rendimentos dos produtos obtidos com a reação de α -arilação.

α -tetralona 12	brometo 135 (mol%)	Rendimento Replicatas			Produto 16
		1°	2°	Média	
 12a	120	72%	76%	74%	 16aa
	150	68%	78%	73%	
 12b	120	84%	—	84%	 16ba
	150	60%	—	60%	

 12c	135a	120	87%	81%	84%	 16ca
		150	58%	—	58%	
 12d	135a	120	70%	70%	70%	 16da
 12a	135b	120	18%	19%	18%	 16ab
 12b	135b	120	35%	30%	32%	 16bb
 12c	135b	120	30%	44%	37%	 16cb
 12d	135b	120	85%	—	85%	 16db

Legenda:

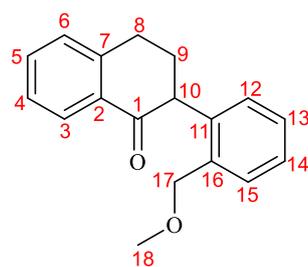
(—) Reação não realizada.

O produto **16aa** é o mais simples entre as α -ariltetralonas sintetizadas nesta pesquisa, por não apresentar substituintes no anel aromático. Logo, este serviu como padrão para análise dos demais espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , Tabela 4.

O espectro de RMN ^1H de **16aa** apresenta 13 sinais de ressonância, Figura 14. Com base nas correlações observadas no espectro de COSY ^1H - ^1H , foram observados cinco sistemas de spin, Tabela 4. Ao sistema de spin dos hidrogênios aromáticos da α -tetralona, foram atribuídos os sinais com ressonância em δ 8,09 (1H), 7,36 (2H) e 7,27 (1H). Ao sistema de spin dos hidrogênios do grupo arila ligado ao $\text{C}\alpha$ foram atribuídos os sinais em δ 7,51 (1H), 7,30 (2H) e 7,14 (1H). O fato de vários desses sinais terem se mostrado como multipletos, não permitiu determinar o acoplamento pelos valores das suas constantes. Outro sistema de spin evidenciado pela análise do

espectro de COSY ^1H - ^1H se refere aos hidrogênios dos carbonos saturados da α -tetralona, que apresentaram sinais em δ 4,16 (1H) atribuído ao H-C10, δ 3,14 (1H) e δ 3,23 (1H) atribuídos aos H-C9, e δ 2,38-2,44 (1H) e 2,49 (1H) atribuídos aos H-C8. Os sinais com deslocamento químico em 4,59 (1H) e 4,39 (1H) ppm foram atribuídos aos hidrogênios do metileno C17 e o sinal em δ 3,34 (1H) foi atribuído aos hidrogênios da metila C18.

Tabela 4. Dados Espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C para **16aa**.



2-(2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (16aa)

N°	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	$\delta(\text{ppm})$	Multiplicidade, J (Hz)	N° de H	$\delta(\text{ppm})$
1	—	—	—	189,6
2	—	—	—	133,7
3	8,09	duplete largo $J = 7,9$	1	128,6
4	7,36	multiplete	1	127,2
5	7,36	multiplete	1	133,4
6	7,27	multiplete	1	129,2
7	—	—	—	144,5
8	2,38-2,44	multiplete	1	30,1
	2,49	duplete de duplete de duplete $J = 12,7$ e $4,0$	1	
9	3,14	duplete de tripletos $J = 16,5$ e $3,8$	1	31,6
	3,23	duplete de duplete de duplete $J = 16,5$ e $12,0$ e $4,5$	1	
10	4,16	duplo duplete $J = 12,5$ e $4,6$	1	51,21
11	—	—	—	136,6
12	7,30	multiplete	1	128,1
13	7,30	multiplete	1	128,7
14	7,51	tripleto de duplete $J = 5,7$ e $1,4$	1	127,1
15	7,14	duplete de duplete $J = 1,4$ e $7,6$	1	130,0
16	—	—	—	140,0
17	4,59	duplete $J = 11,9$	1a	73, 9
	4,39	duplete $J = 11,9$	1b	
18	3,34	simpleto	3	58,3

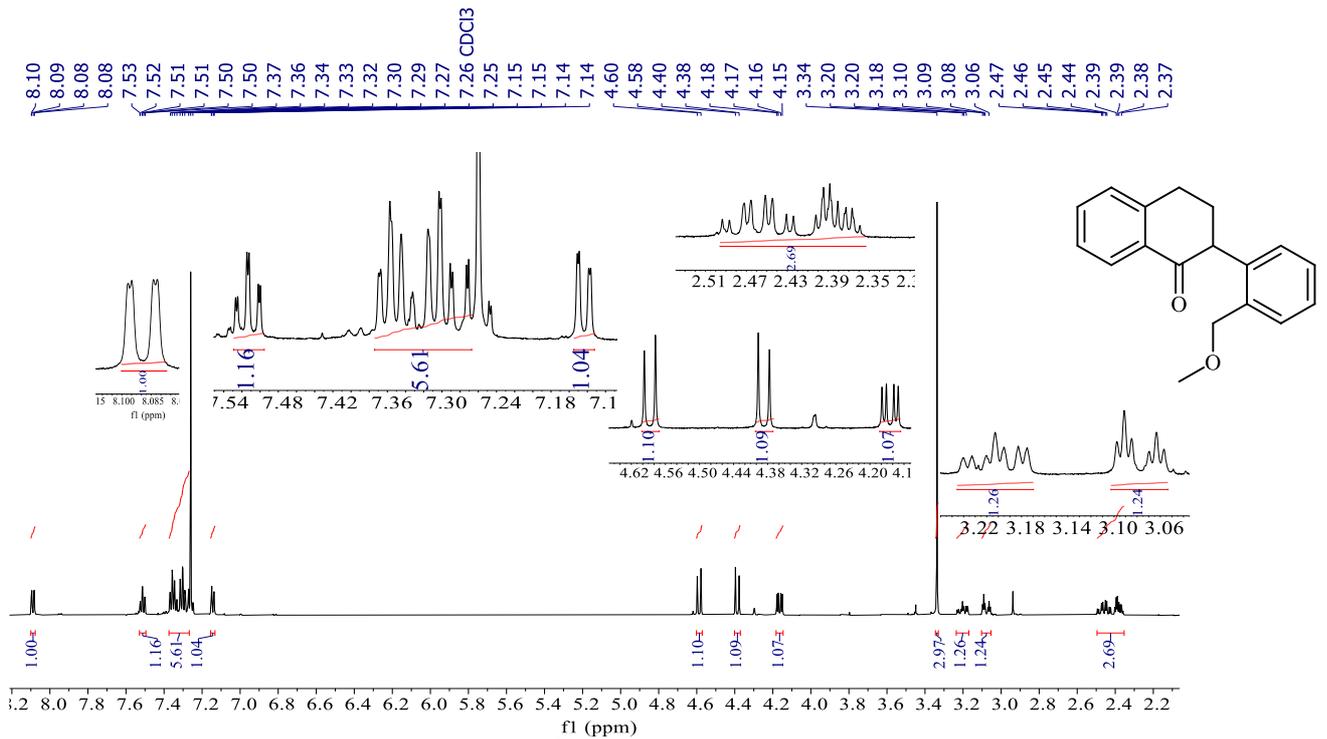


Figura 13. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) — carbaisoflavonóide 16aa.

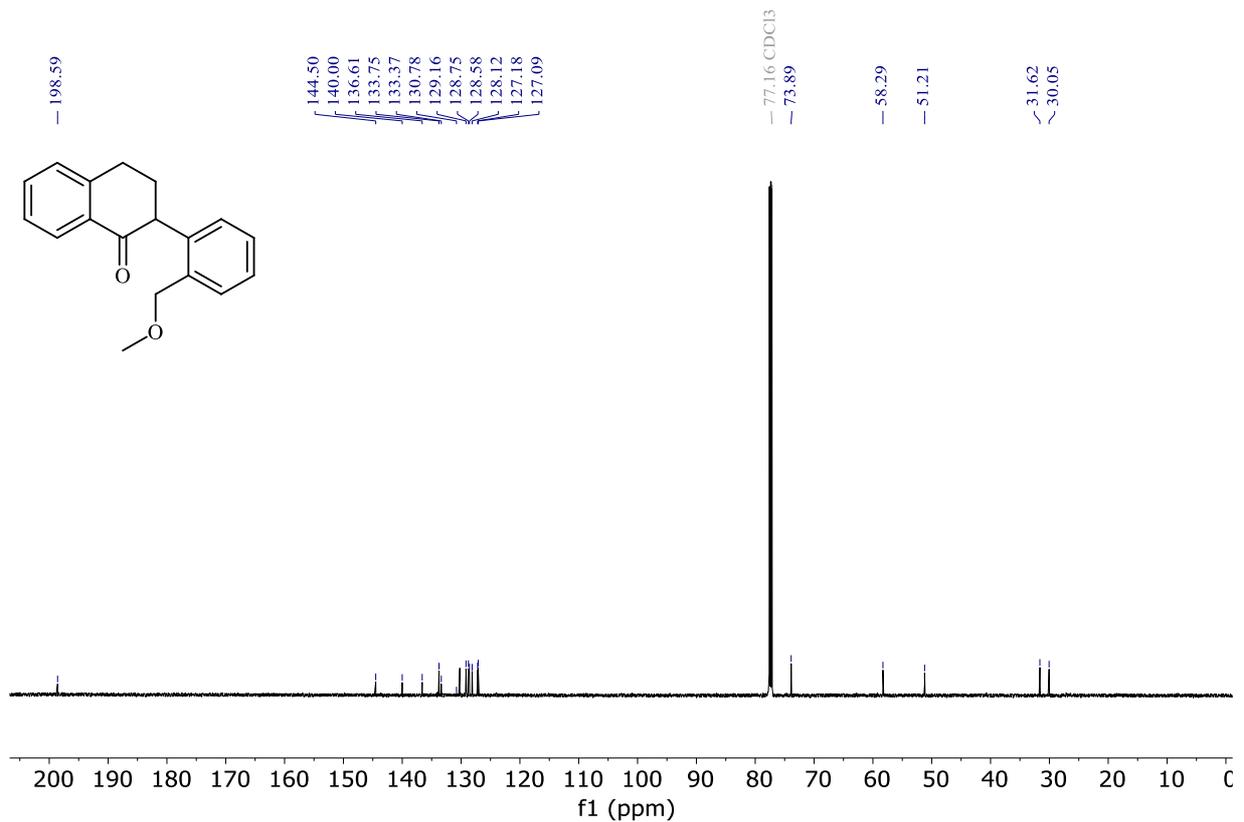


Figura 14. Espectro de RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) — carbaisoflavonóide 16aa.

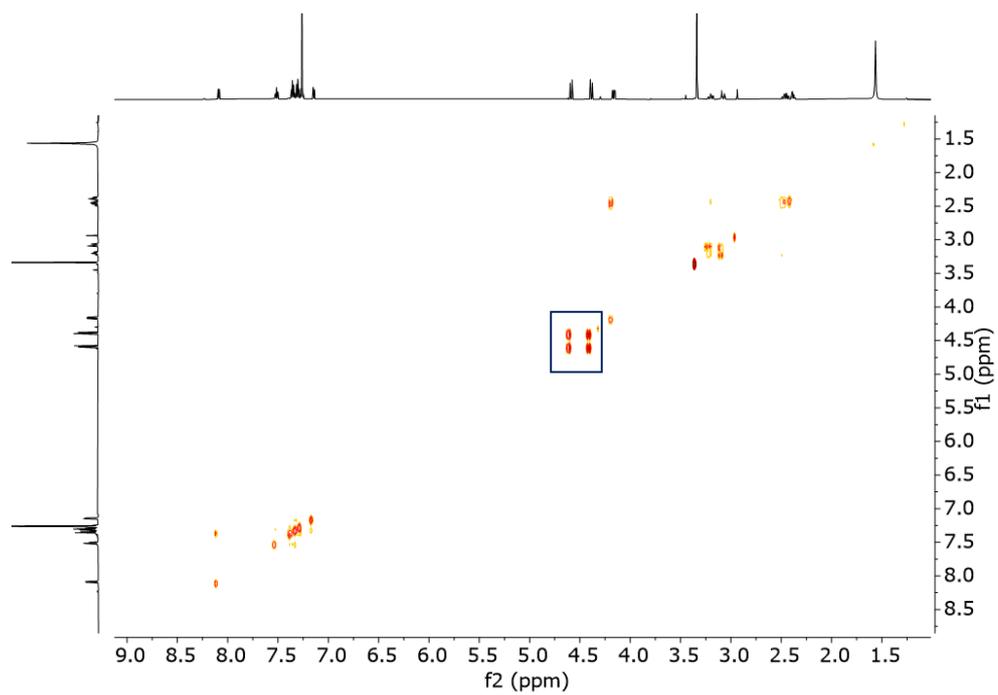


Figura 15. Espectro de RMN bidimensional de COSY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — carbaisoflavonóide **16aa**.

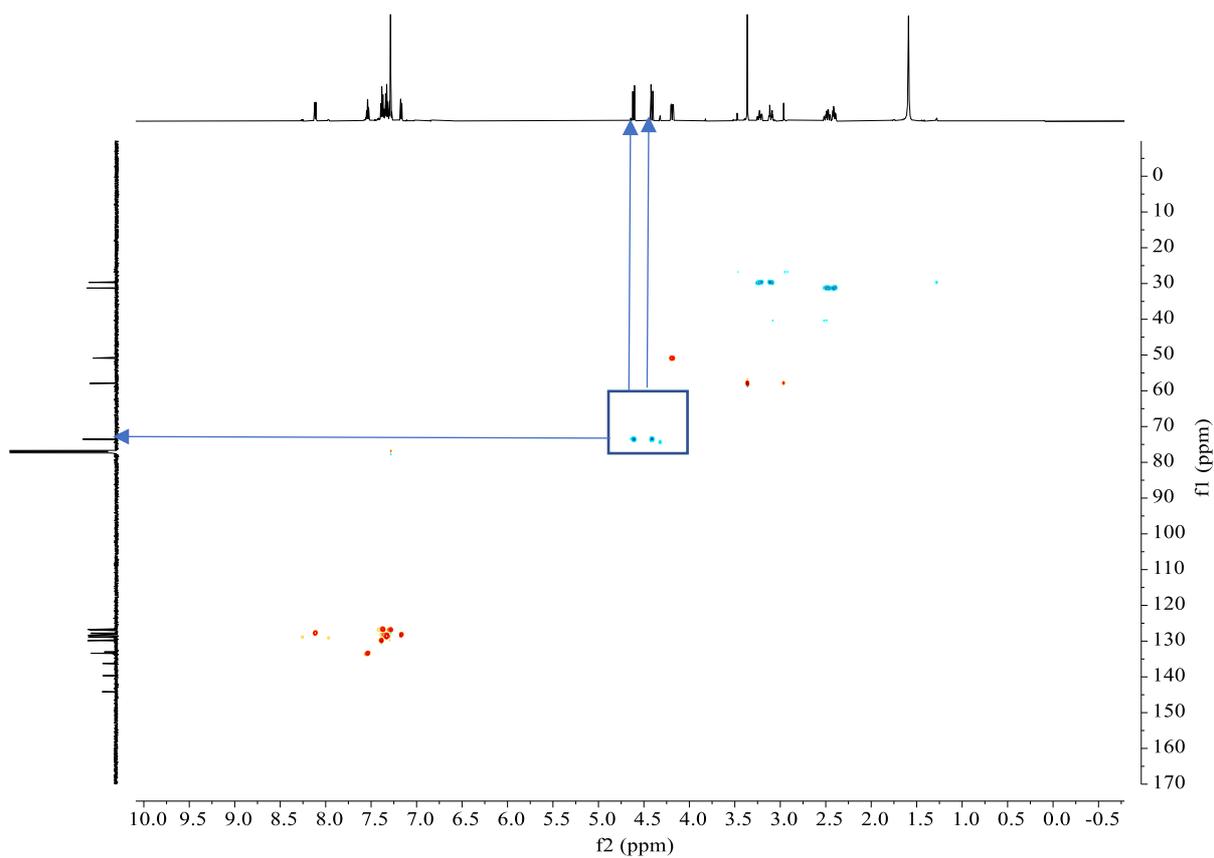


Figura 16. Espectro de RMN bidimensional de HSQC ^1H — ^{13}C , $^nJ_{\text{CH}} n \geq 1$ (600 MHz, CDCl_3) de **16aa**.

Tabela 5. Dados Espectroscópicos de RMN de HM(S)BC e COSY para o produto **16aa**. Colocar em anexo!

N°	¹ H δ(ppm)	HMBC ¹³ C		COSY	
		n°	δ(ppm)	H1δ(ppm)	Estrutura molecular
8	2,42	1 7 9 10 16	189,6 144,5 31,6 51,2 140,0	3,14 4,16	
9	3,14	2 7 8 10 12	133,7 144,5 30,0 51,2 128,1	-	
10	4,16	1 8 9 11 12 13 16	189,6 30,05 31,6 136,6 128,1 128,7 140,0	2,42	
17	4,59 4,39	11 15 16 18	136,6 130,0 140,0 58,29	-	

Legenda:

- Posição do carbono analisado
- Carbonos acoplados ¹H—¹³C
- Prótons acoplados ¹H—¹H.

Na literatura de RMN, esclarece-se que quando há um grupo funcional éter, os hidrogênios dos carbonos ligados ao oxigênio são mais desblindados do que aqueles de um hidrocarboneto correspondente, por exemplo, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_3$ versus $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ⁵⁹. Desta forma, aos hidrogênios do grupo metila da função éter foi atribuído o simpleto δ 3,34 ppm. Sobre os hidrogênios ligados ao metileno da função éter, esperava-se também um simpleto como nos produtos (**16ba**, **16bb**, **3bc,3bd**), obviamente integrando para dois hidrogênios. Contudo, esses hidrogênios dos produtos (**16aa**, **16ab**, **3ac,3ad**) foram atribuídos a dois dupletos, δ 4,39 e δ 4,59, cada um deles integrando para um hidrogênio. A análise do espectro de HMBC ¹H—¹³C ajudou nesta atribuição, já que estes sinais de RMN ¹H apresentam correlação ¹J_{C-H} com o sinal de RMN ¹³C em δ 73,9. É presumível

⁵⁹ PAVIA, D. L. et al. **INTRODUÇÃO À ESPECTROSCOPIA**. 4^ª. 2010.

que este fenômeno ocorreu devido aos hidrogênios encontrarem-se em ambientes químicos diferentes, em função de elevada restrição conformacional imposta pela substituição *orto* no grupo arila ligado ao C α , Figura 18. Apesar de este mesmo padrão estrutural estar presente nas estruturas **16ba**, **16bb**, **3bc** e **3bd**, a presença da metoxila no anel que veio do brometo **2b** parece causar alguma mudança conformacional que posiciona os hidrogênios deste metileno em ambientes químicos semelhantes.

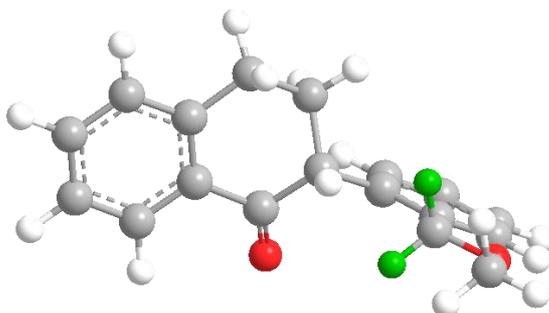
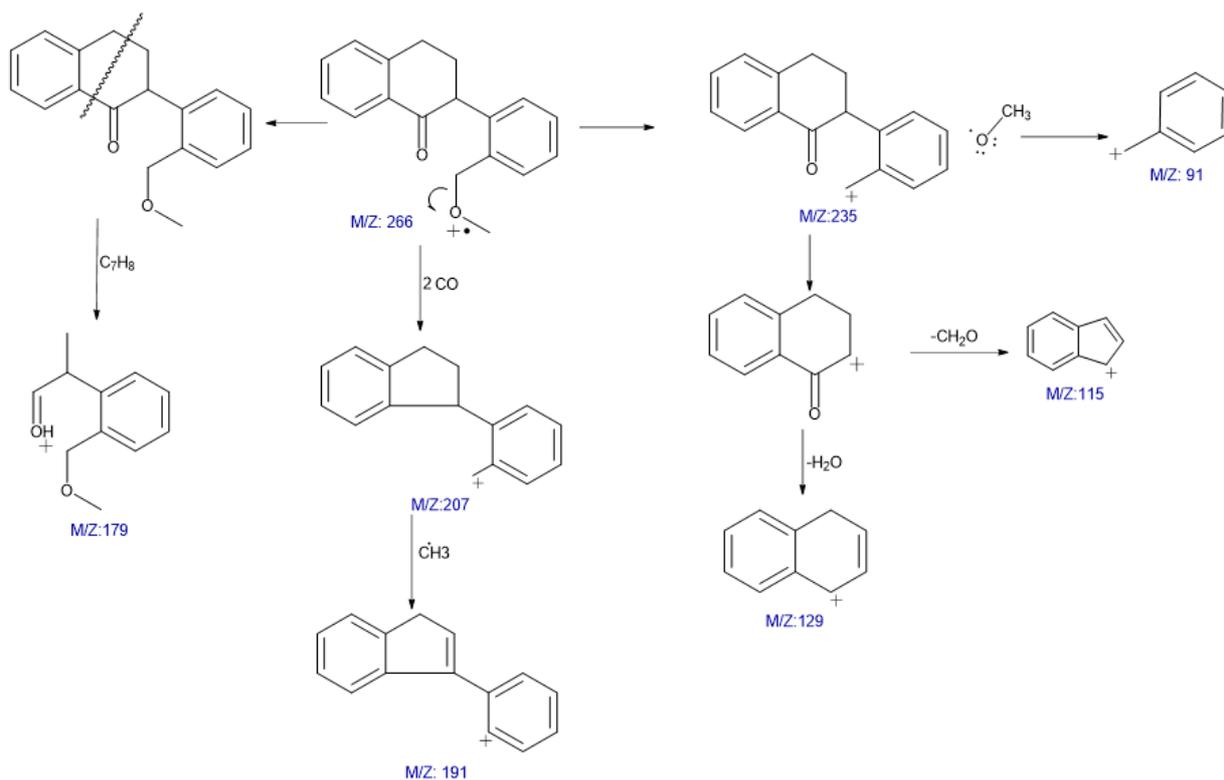


Figura 17. Estrutura molecular tridimensional desenhada pelo ChemDraw Software simplificando a apresentação do carboisoflavonoide **16aa**. Hidrogênio marcados em verde correspondem aos do grupo metileno do éter, CH₂-O.

O espectro de RMN ¹³C de **16aa** Figura 14 contém dezoito sinais de ressonância, que foram atribuídos com base nos experimentos de HSQC ¹H-¹³C e HMBC ¹H-¹³C, Tabela 5. Os sinais em δ 30,05 e 31,6 correspondem aos dois carbonos sp³ C8 e C9. O sinal em δ 51,2 refere-se carbono terciário C10 que está ligando com o carbono carbonílico e o anel aromático vindo do brometo **2a**. Em δ 58,3, observa-se o sinal atribuído à metila do éter C18 e o C17 teve o sinal atribuído a si o sinal δ 73,9. O sinal mais desblindado é observado em δ 189,9 e foi atribuído ao carbono carbonílico C1. Os demais sinais foram atribuídos aos carbonos dos anéis aromáticos.

Seguindo com a caracterização estrutural da molécula **16aa**, também foi realizada a análise de uma amostra por espectrometria de massa ESI/MS⁺. Como esperado, o pico do íon molecular protonado foi observado, $m/z = 267$, além de dois picos de maiores abundância: 1) $m/z = 235$, atribuído ao [M - CH₂O]⁺, 2) $m/z = 179$, atribuído à fragmentação da tetralona. Propostas para as fragmentações observadas estão representadas no Esquema 39.

Através dos espectros de infravermelho foi possível observar as bandas de absorção típicas de alguns modos vibracionais dos grupos funcionais presentes na estrutura de **16aa**, Figura 19. As atribuições propostas estão apresentadas na Tabela 6, e foram feitas por comparação com base em valores tipicamente encontrados na literatura para esses grupos funcionais ⁵⁷.



Esquema 39. Proposta de fragmentação da carbaisoflavonoide **16aa**

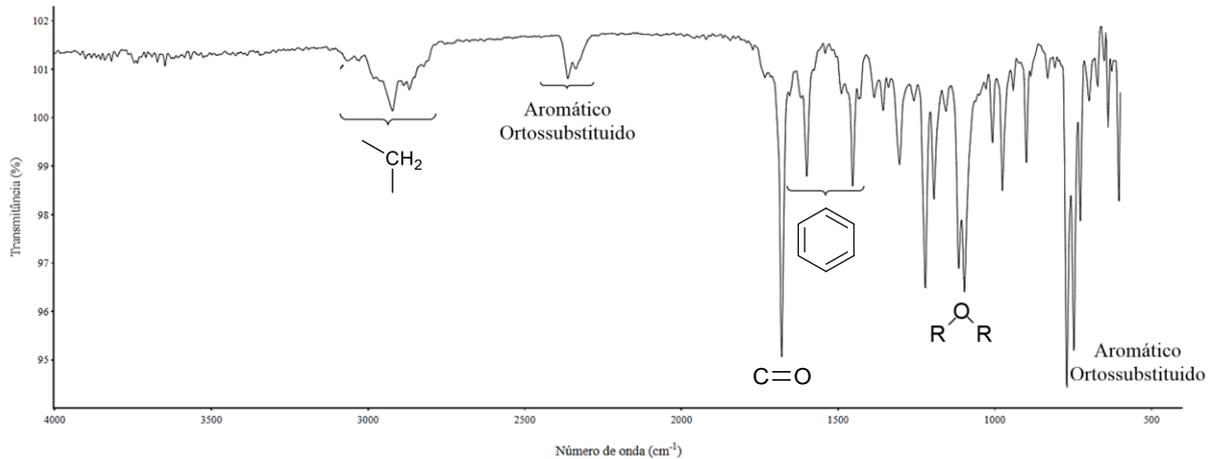


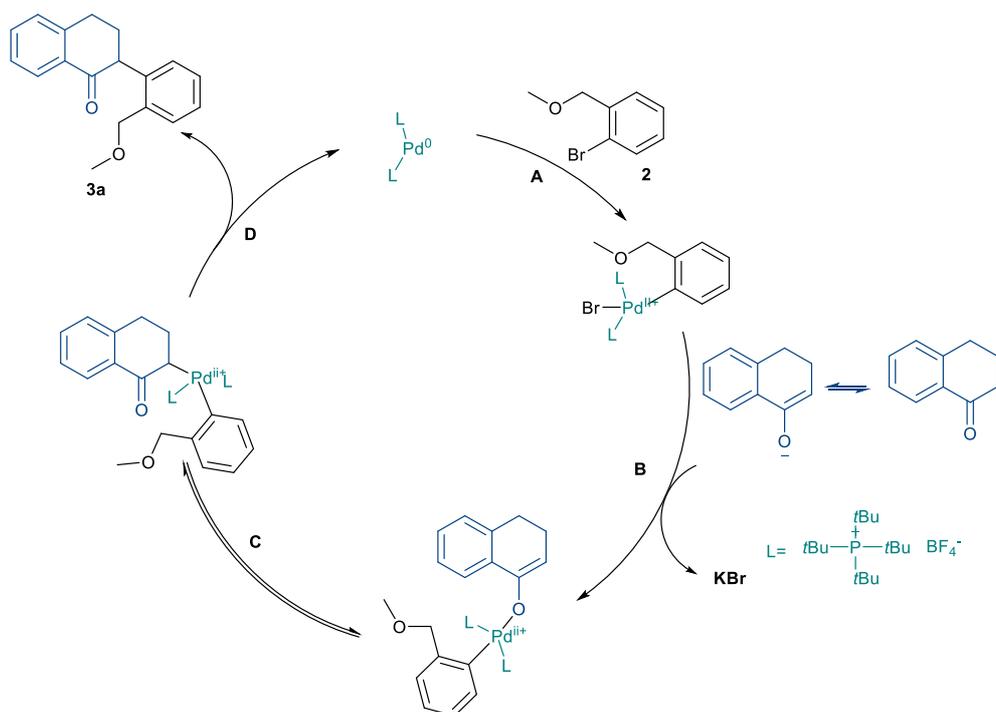
Figura 18. Espectro de IV da carbaisoflavonoide **16aa**.

Tabela 6. Dados da frequência da literatura e do espectro de IV do aduto 16aa.

Ligação	Função	Frequência típica da literatura (cm ⁻¹)	Frequência observada (cm ⁻¹)
C-H	Alcanos	2962-2853 ⁵⁹	2915-2829
C=O	Cetonas	1630-1850 ⁵⁹	1715
C=C	Aromáticos	1600-1650, 1450-1500 ⁵⁹	1614-1440
C-H	Éter	1300-1000 ⁵⁹	1093

Os estiramentos relacionados com os anéis aromáticos foram observados na região entre 1614 e 1440 cm⁻¹, já as deformações angulares fora do plano os relativas aos dois anéis aromáticos dissubstituídos na posição orto foram atribuídos a uma banda forte em 750 cm⁻¹ e a uma banda harmônica fora do plano em 2396 cm⁻¹. O estiramento da cetona alfa beta insaturada possui absorções intensas com uma banda aguda em 1715 cm⁻¹, além de uma banda harmônica próxima a 3.700 cm⁻¹.

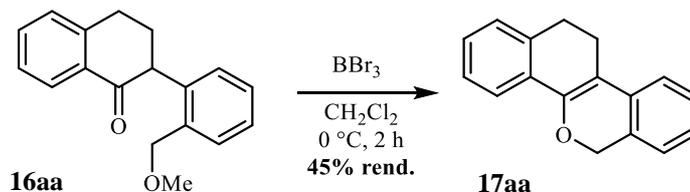
O mecanismo proposto para o acoplamento realizado está representado no pelo ciclo catalítico contido no Esquema 40. Ele inicia-se quando o paládio (0) e o brometo de arila **2a** passam pela reação de adição oxidativa, etapa A. Paralelamente, a α -tetralona **1a** sofre a desprotonação do C α à carbonila pela ação de hidróxido. Numa reação de troca de ligantes, etapa B, este enolato se coordena com o complexo arilpaládio (II). Após a etapa C, uma isomerização do complexo formado entre enolato e arilpaládio(II) gera o complexo alquil arilpaládio (II), e segue-se a eliminação redutiva com a geração do produto **3a** e regeneração do Pd(0), etapa D, fechando o ciclo catalítico proposto.



Esquema 40. Proposta de mecanismo para a reação de α -arilação da α -tetralona **1a** com o brometo **2a** para a formação do produto **16aa**.

4.2 Reação de ciclização dos carbaisoflovanoides para formação de carbapterocarpenos (dibenzocromenos).

Com base no trabalho de Fernandes^{07,33}, a segunda etapa da reação foi a reação de ciclização em meio ácido da ariltetralona **16aa** para a formação do dibenzocromeno **17aa**. A ariltetralona **16aa** foi submetida as condições reacionais com o BBr_3 e CH_2Cl_2 a seco em ambiente anidro a 0°C por 2 h. Nestas condições, foi possível sintetizar o tetraciclo **17aa**. O ácido de Lewis serviu como promotor para a formação do quarto anel da molécula. Além da reação ser bem-sucedida na primeira tentativa, o produto foi obtido puro após o *workup* da reação, sem necessidade de realização de purificação por coluna cromatográfica. O produto **17aa** foi obtido em rendimento de 45%, com dados espectrais em ótima qualidade para caracterização molecular, como pode ser observado na discussão a seguir.



Esquema 41. Reação de ciclização da ariltetralona **16aa** para formação do dibenzocromeno **17aa**.

O espectro de RMN ^1H de **17aa** contém onze sinais de ressonância, Figura 20. Dois deles, tripletos em 2,73 ppm (2H) e 2,96 ppm (2H), foram atribuídos aos prótons 9 e 8, respectivamente.

O sinal em 5,15 ppm (2H) foi atribuído ao metileno 17, pois este conecta o anel aromático C11-C16 ao átomo de oxigênio do enol éter. Os demais sinais de ressonância foram atribuídos aos prótons dos anéis aromáticos.

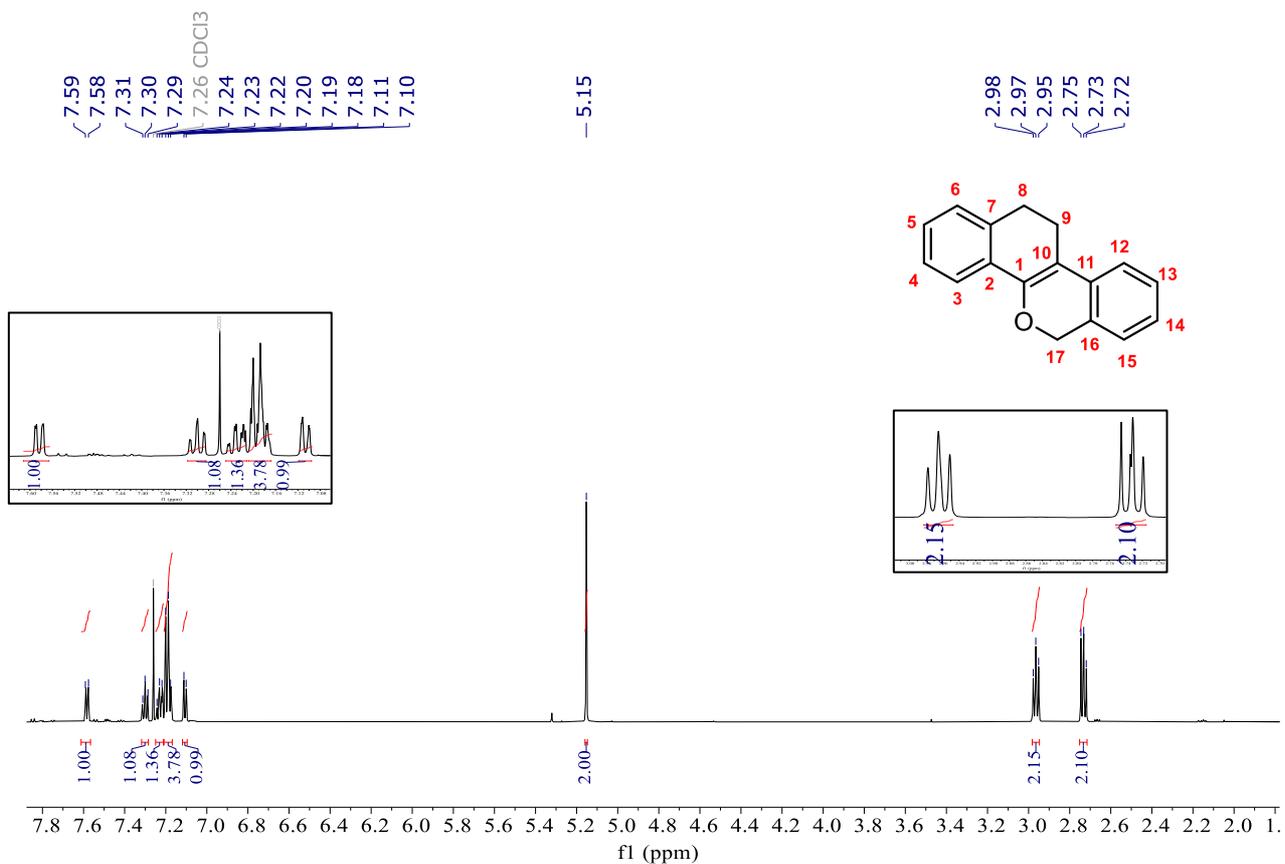
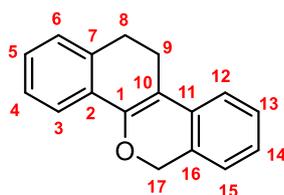


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do Dibenzocromenos **17aa**.

Tabela 7. Dados Espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C para o Dibenzocromenos **17aa**.



11,12-dihidro-6H-dibenzo[*c,h*]cromeno (17aa)

$\delta(\text{ppm})$	RMN de ^1H		RMN de ^{13}C	
	Multiplicidade, J (Hz)	Nº de H	Nº	$\delta(\text{ppm})$
—	—	—	1	148,9
—	—	—	2	121,3
7,58	—	1	3	124,3
7,18	Multipleteo	1	4	119,8
7,19	—	1	5	128,3
7,23	—	1	6	127,9
—	—	—	7	131,2
2,96	Tripleteo $J = 2,0$	2	8	27,3
2,73	Tripleteo $J = 1,8$	2	9	22,3
—	—	—	10	110,6
—	—	—	11	136,4
7,49	—	1	12	126,6
7,40	—	1	13	127,2
7,10	Multipleteo	1	14	128,9
7,28	—	1	15	126,4
—	—	1	16	133,3
5,15	Simpleto	1	17	68,6

O espectro de RMN ^{13}C de **17aa** apresenta dezessete picos, Figura 21. Os sinais em 22,3 e 27,3 ppm foram atribuídos aos carbonos 9 e 8, respectivamente. O sinal em 68,5 ppm foi atribuído ao carbono do metileno 17. O sinal mais desblindado, em 148,9 ppm, foi atribuído ao C1, o carbono α sp^2 do enol éter. Os demais sinais entre 136,3 e 110,4 ppm foram atribuídos aos carbonos dos anéis aromáticos.

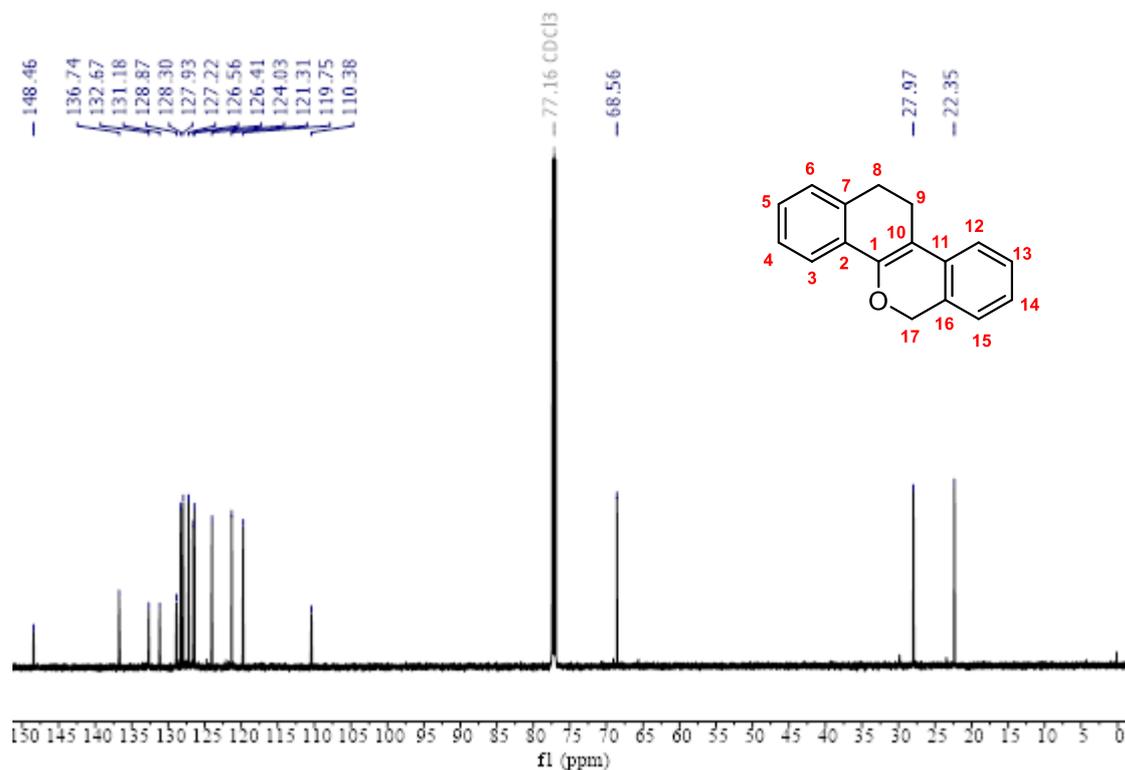


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do Dibenzocromeno **17aa**.

As bandas de absorção observadas no espectro de infravermelho do dibenzocromeno **17aa** (Figura 22) foram atribuídas aos modos vibracionais dos grupos funcionais presentes na sua estrutura, tendo como base os valores de referência da literatura. A atribuição pode ser verificada na Tabela 8.⁵⁷

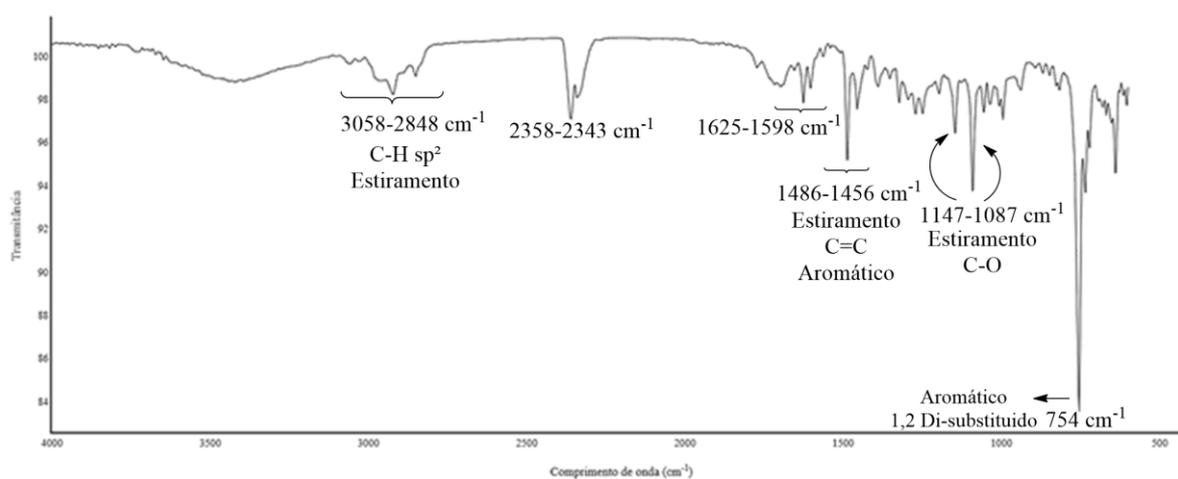
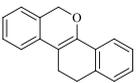


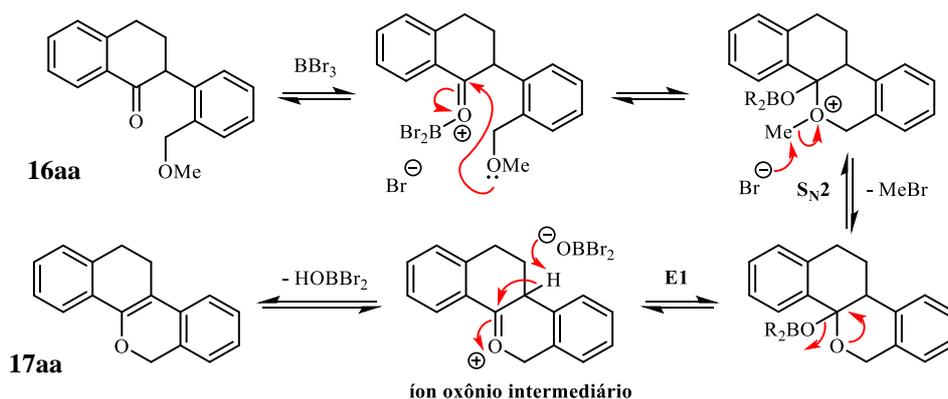
Figura 21. Espectro de IV do dibenzocromeno **17aa**.

Tabela 8. Atribuição das bandas de absorção observadas no espectro de IV do dibenzocromeno **17aa**.

Ligação	Função	Frequência teórica cm^{-1}	frequência observada cm^{-1}
C-H	Alcanos Aromáticos	3050-3010 ⁵⁹	3058-2848
C=C	Aromáticos	1600-1650, 1450-1500 ⁵⁹	1486-1456
	Isochtomano ³⁸	1620	1625-1598
C-O	Éter	1300-1000 ⁵⁹	1147-1087

As absorções relativas aos modos vibracionais de estiramento dos anéis aromáticos foram observadas em $1486\text{-}1456\text{ cm}^{-1}$ (C=C) e $3058\text{-}2848\text{ cm}^{-1}$ (C-H). A deformação angular fora do plano característica de anéis aromáticos 1,2-dissubstituídos foram observadas como uma banda forte em 754 cm^{-1} . Os estiramentos das ligações C-O da função enol éter foram atribuídos às bandas entre $1147\text{-}1087\text{ cm}^{-1}$.

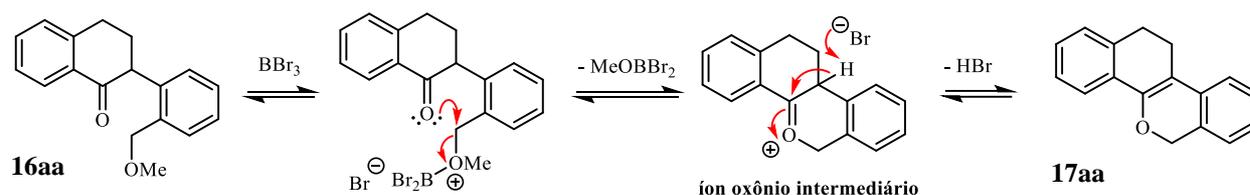
Dois possíveis mecanismos podem ser propostos para esta reação, como será apresentado nos esquemas 42 e 43. No primeiro deles, o BBr_3 se complexa com o oxigênio da carbonila de **16aa** e a ativa para o ataque nucleofílico do oxigênio da metoxila benzílica, formando o tetraciclo. Sequencialmente, ocorre a remoção da metila pelo ataque nucleofílico de brometo, o que neutraliza o oxigênio do heterociclo formado. A formação da ligação dupla C=C do enol éter do dibenzocromeno ocorre por um mecanismo E1, que se inicia pela formação de um intermediário oxônio, seguida da retirada de um próton do carbono beta pela ação de uma base como Br_2BO^- .



Esquema 42. Mecanismo proposto para formação do dibenzocromeno **17aa** com BBr_3 baseado no ataque nucleofílico do oxigênio do éter benzílico à carbonila da tetralona

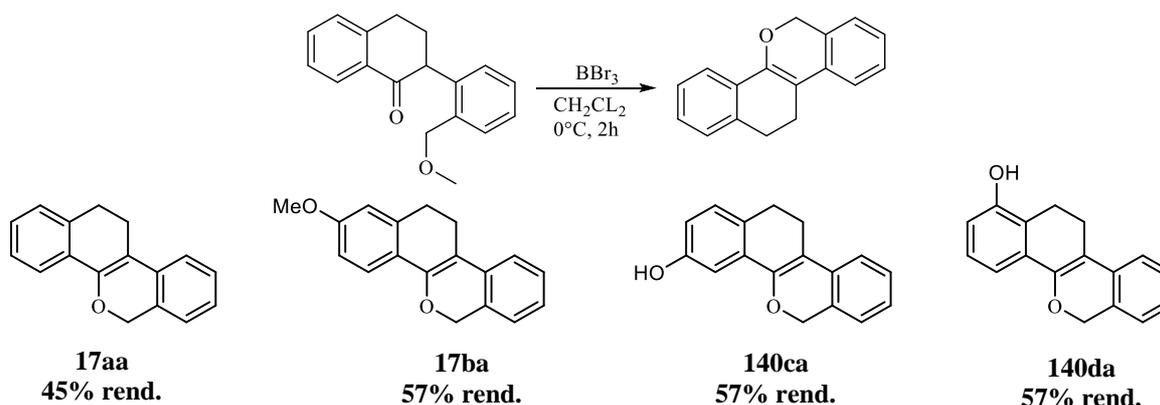
O outro mecanismo possível aconteceria pela complexação do BBr_3 ao oxigênio do éter metil benzílico, que o tornaria um bom grupo de saída para uma reação $\text{S}_{\text{N}}2$, na qual o oxigênio da carbonila seria o nucleófilo, Esquema 42. Isso levaria à formação de um íon oxônio intermediário,

semelhante ao mecanismo descrito no Esquema 42, que teria o próton do carbono beta retirada pela ação de uma base como brometo.



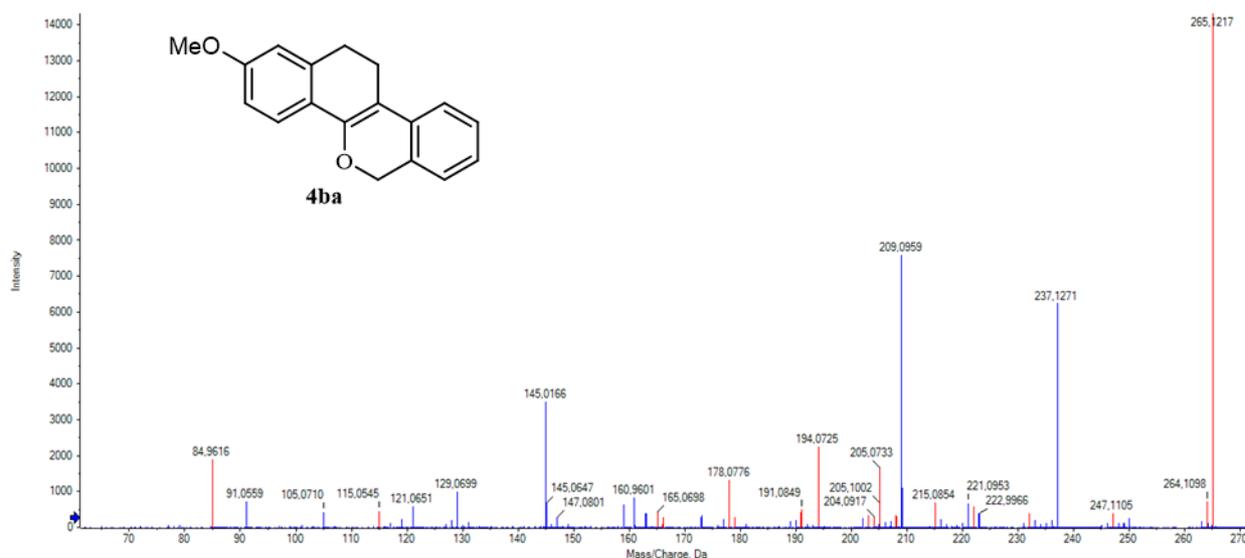
Esquema 43. Mecanismo proposto para formação do dibenzocromeno **17aa** com BBr_3 baseado no ataque nucleofílico do oxigênio carbonílico da tetralona ao carbono benzílico do éter.

As ariltetralonas **16aa**, **16ba**, **16ca** e **16d** foram submetidas à ação de BBr_3 para obtenção dos respectivos dibenzocromenos. Esquema 44. A análise por CG/EM da reação com os carbaisoflavanonas **16aa**, **16ab**, **16ac** e **16ad** revelou o consumo dessas substâncias e a formação de produtos. Os produtos **16ab**, **16ac** e **16ad** são produtos impuros.



Esquema 44. Resultados das tentativas de síntese dos dibenzocromenos.

O produto formado na reação com **16ab** demandou purificação por coluna cromatográfica, entretanto não foi possível a obtenção de uma amostra pura. A análise por CG/EM e HRMS-ESI(+) de uma amostra enriquecida no produto principal permitiu detectar íons com m/z 264 e 265, respectivamente $[\text{M}]^+$ e $[\text{M}+\text{H}]^+$ para o dibenzocromeno **17ab**, Figura 23 para HRMS-ESI(+). Além disso, a avaliação do espectro de HRMS-ESI(+) com o PeakView Software[®] sugeriu que 14 íons detectados nesse espectro podem ter sua origem em fragmentações da estrutura de **17ba** com o percentual baixo de erro. A massa dessa amostra enriquecida em **17ba** representou 57% da massa reacional.

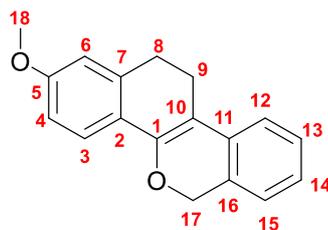


Legenda: ■ Picos não identificados pelo software Pikeve ■ Picos identificados pelo software Pikeve **17**

Figura 22. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS² do dibenzocromeno **4ba**.

Apesar de não se tratar de uma amostra pura de **17ba**, os espectros de RMN ¹H e ¹³C desta amostra possuem sinais de ressonância que foram atribuídos à estrutura deste dibenzocromeno, o que nos permitiu, mesmo que de forma preliminar, identifica-lo na amostra analisada, Tabela 9. É importante ressaltar que essa análise foi realizada através da comparação com os dados com os dados de RMN ¹H e ¹³C obtidos para o dibenzocromeno **17ba**, principalmente para os hidrogênios do carbono 17, um simpleto em 5,13 ppm com integração para 2 hidrogênios, sugerindo que houve a ciclização prevista. Além disso, os átomos de carbono 8 e 9 exibiram alterações no deslocamento químico em comparação com as informações referentes ao composto inicial **16bb**. A presença do sinal em 3,82 ppm, que foi atribuído ao carbono 18 e confirma que a metila permaneceu na estrutura **17ba**.

Tabela 9.Dados Espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C para o Dibenzocromenos **17ba**.



2-metoxi-11,12-dihidro-6H-dibenzo[c,h]chromeno

$\delta(\text{ppm})$	RMN de ^1H		RMN de ^{13}C	
	Multiplicidade, J (Hz)	N $^{\circ}$ de H	N $^{\circ}$	$\delta(\text{ppm})$
—	—	—	1	148,3
—	—	—	2	119,2
7,28	—	1	3	125,7
6,74	Dupleto	1	4	111,04
—	—	—	5	159,4
6,74	Dupleto	1	6	113,3
—	—	—	7	128,4
2,93	Tripleto $J=2,3$	2	8	27,6
2,70	Tripleto $J= 2,3$	2	9	22,0
—	—	—	10	106,2
—	—	—	11	138,6
7,51	—	1	12	126,8
7,15	—	1	13	121,8
7,08	Multipeto	1	14	129,1
7,15	—	1	15	123,8
—	—	1	16	132,7
5,13	Simpleto	2	17	68,8
3,82	Simpleto	3	18	55,2

O espectro de RMN ^1H de **17ba** apresenta quinze sinais de ressonância, sendo que apenas nove referem-se à estrutura do produto desejado, Figura 24. Dois deles, dois tripletos, um em 2,70 ppm (2H) e outro em 2,93 ppm (2H), foram atribuídos aos prótons 9 e 8, respectivamente. O sinal em 5,13 ppm (2H) foi atribuído ao metileno 17, pois este conecta o anel aromático ao átomo de

oxigênio do enol éter. O sinal 3,82 com simpleto no carbono 18 faz referência ao metoxila. Os demais picos foram atribuídos aos prótons dos anéis aromáticos.

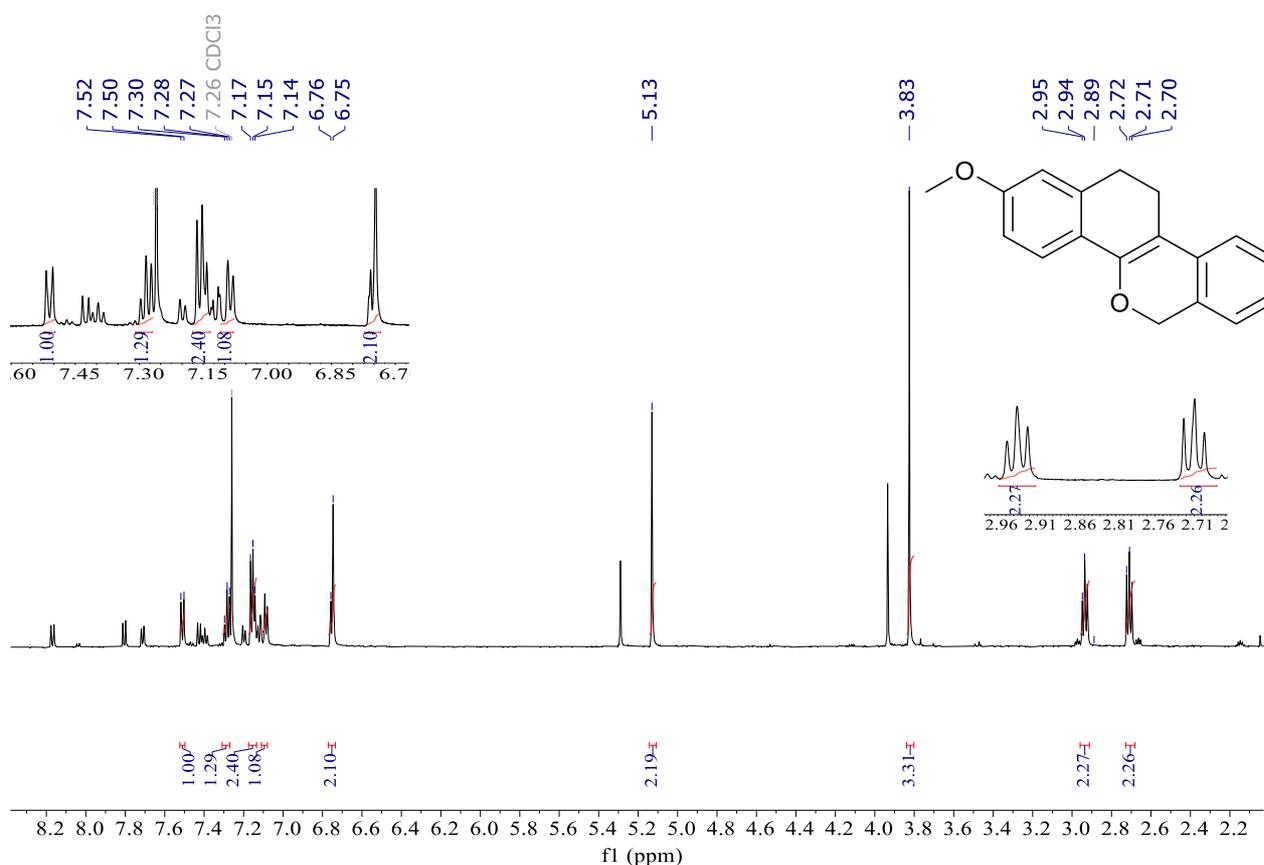


Figura 23. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) — dibenzocromeno **17ba**.

O RMN ¹³C do composto **17ba** exibe vinte picos no total, sendo que apenas dezoito deles podem ser atribuídos à estrutura em análise, Figura 25. Os sinais em 22,0 e 27,6 ppm foram atribuídos aos carbonos 9 e 8, respectivamente. O sinal em 68,9 ppm foi identificada como proveniente do carbono 17 do metileno é o sinal em 55,2 ppm refere-se a metoxila. O sinal mais desblindado, em 159,4 ppm, foi atribuído ao C5. As demais ressonâncias na faixa 148,3 - 106,2 ppm foram atribuídas aos átomos de carbono nos anéis aromáticos.

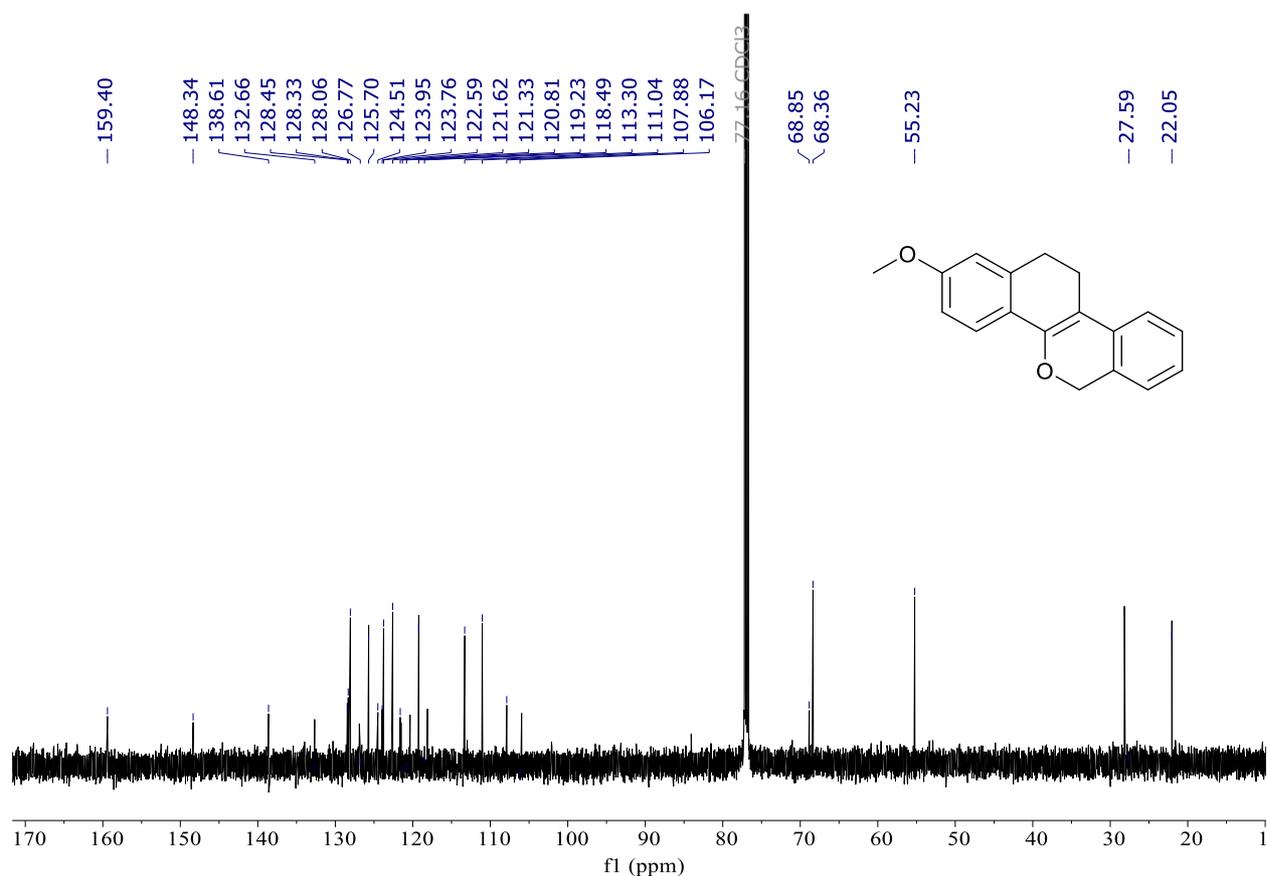


Figura 24. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) - dibenzocromeno **17ba**

Todos os sinais atribuídos são característicos da possível molécula, e são confirmados tanto no RMN de ^1H quanto do ^{13}C . Com base nisso, considera-se que o produto foi sintetizado. Entretanto, será essencial realizar novas experimentações para se obter uma amostra com maior pureza. Cabe salientar que, a purificação por coluna cromatográfica foi tentada, contudo, a molécula apresenta instabilidade nesta condição de purificação. Por esta razão não foi possível realizar sua caracterização plena.

A análise por HRMS-ESI(+) dos produtos obtidos a partir das carbaisoflavonóides **16ca** e **16da** não apontou a presença dos íons correspondentes aos produtos esperados **17ca** e **17da**. Para ambas as reações, o produto principal apresentou o íon m/z 251, que corresponde aos íons dos fenóis **140ca** e **140da** protonados. Estes produtos foram formados pela reação de desmetilação promovida pela ação de BBr_3 em **17ca** e **17da**. A análise por meio do PeakView Software[®] identificou 11 íons nesse espectro que teriam sua origem em fragmentações das estruturas de **17ca**, Figura 26, e **17da**, Figura 27, com baixo percentual de erro. A recuperação final da massa reacional foi de 77% para **17ca** e 36% para **17da**.

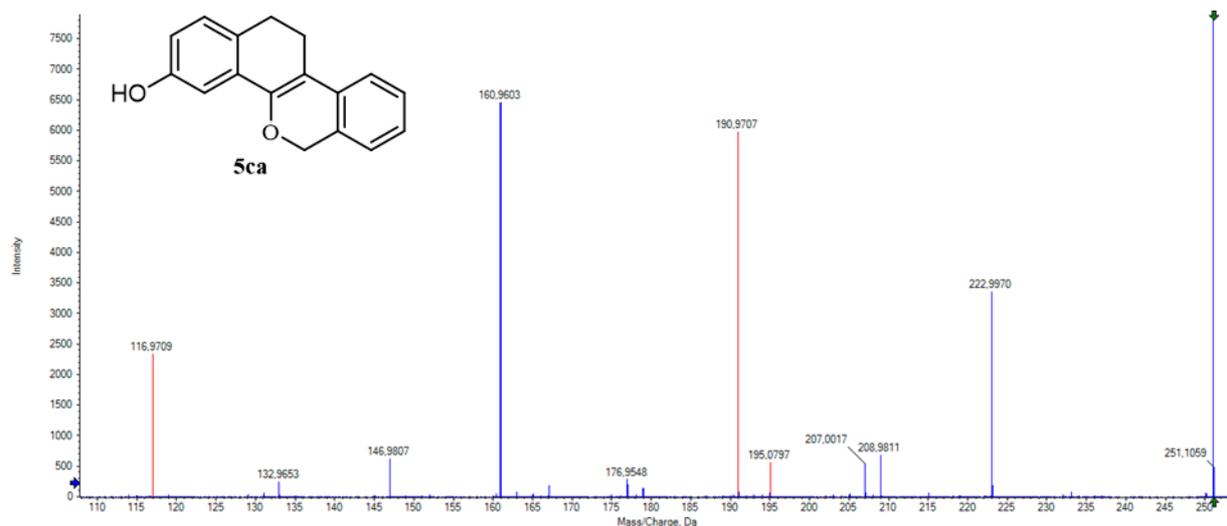


Figura 25. Espectro de HRMS-ESI (+) MS² do dibenzocromeno **140ca**.

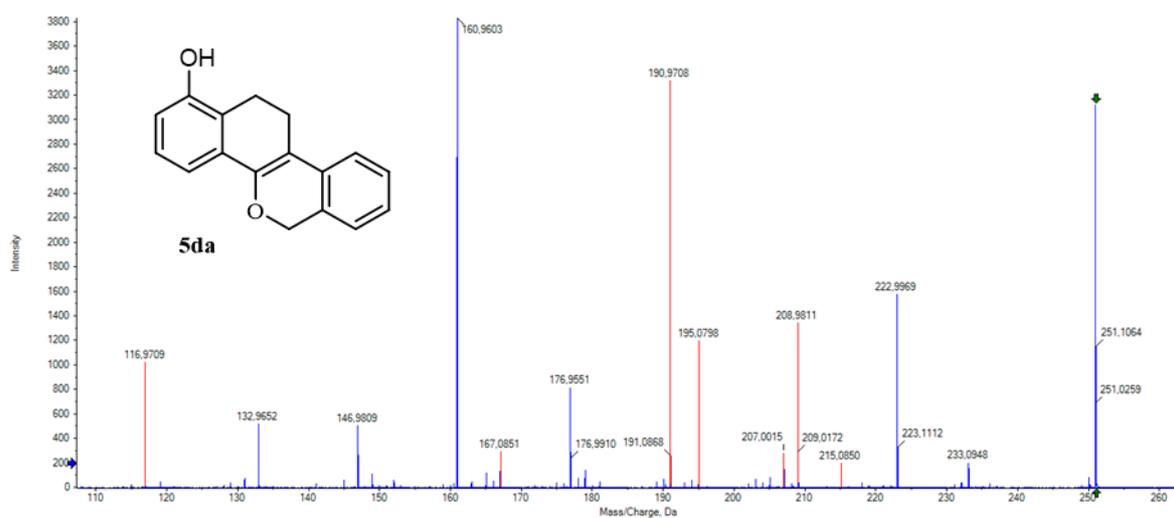
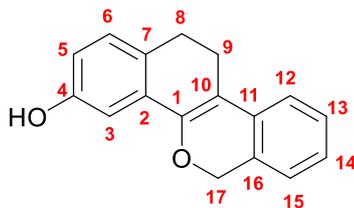


Figura 26. Espectro de HRMS-ESI (+) MS² do dibenzocromeno **140da**.

Apesar de não terem sido obtidas amostras puras, mesmo após tentativas de purificação por cromatografia em coluna, os picos relacionados a essas moléculas foram identificadas nos espectros de RMN ¹H e ¹³C, Tabelas 10 e 11. Foi realizada a análise de RMN ¹H, ¹³C, HMQC, HSQC, COSY e NOESY do possível produto **5ca**, para assim se atribuir com maior clareza os picos e correlações, Tabela 10. Mesmo havendo impurezas na amostra analisada, foi possível relacionar os sinais observados com os núclídeos da estrutura desse dibenzocromeno. Cabe salientar que esta análise foi feita por similaridade com os dados de RMN ¹H e ¹³C obtidos para o dibenzocromeno **17ba**, principalmente para os hidrogênios do carbono 17, um simpleto com integração 2, o que confirma a ciclização esperada. Além disso, os carbonos 8 e 9 apresentaram mudanças no deslocamento químico, quando comparados aos dados do reagente de partida **16ca**. A ausência dos sinais relacionados aos ¹H e ¹³C da metila reforçam a formação do fenol em **140ca**.

Tabela 10. Dados Espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C para o Dibenzocromenos **140ca**.



11,12-dihidro-6H-dibenzo[*c,h*]cromeno-3-ol

$\delta(\text{ppm})$	RMN de ^1H			RMN de ^{13}C
	Multiplicidade, J (Hz)	Nº de H	Nº	$\delta(\text{ppm})$
—	—	—	1	148,7
—	—	—	2	120,1
7,29		1	3	126,7
—	—	—	4	108,7
6,67	Dupleto	1	5	154,6
7,10			6	118,7
—	—	—	7	132,6
2,70	Multipleteo $J=2,6$	2	8	22,8
2,87	Tripleteo $J= 2,4$	2	9	27,3
—	—	—	10	104,8
—	—	—	11	132,8
7,69		1	12	128,4
7,40		1	13	121,8
7,30	Multipleteo	1	14	129,2
7,47		1	15	128,9
—	—	1	16	130,0
5,13	Simpleto	2	17	68,7

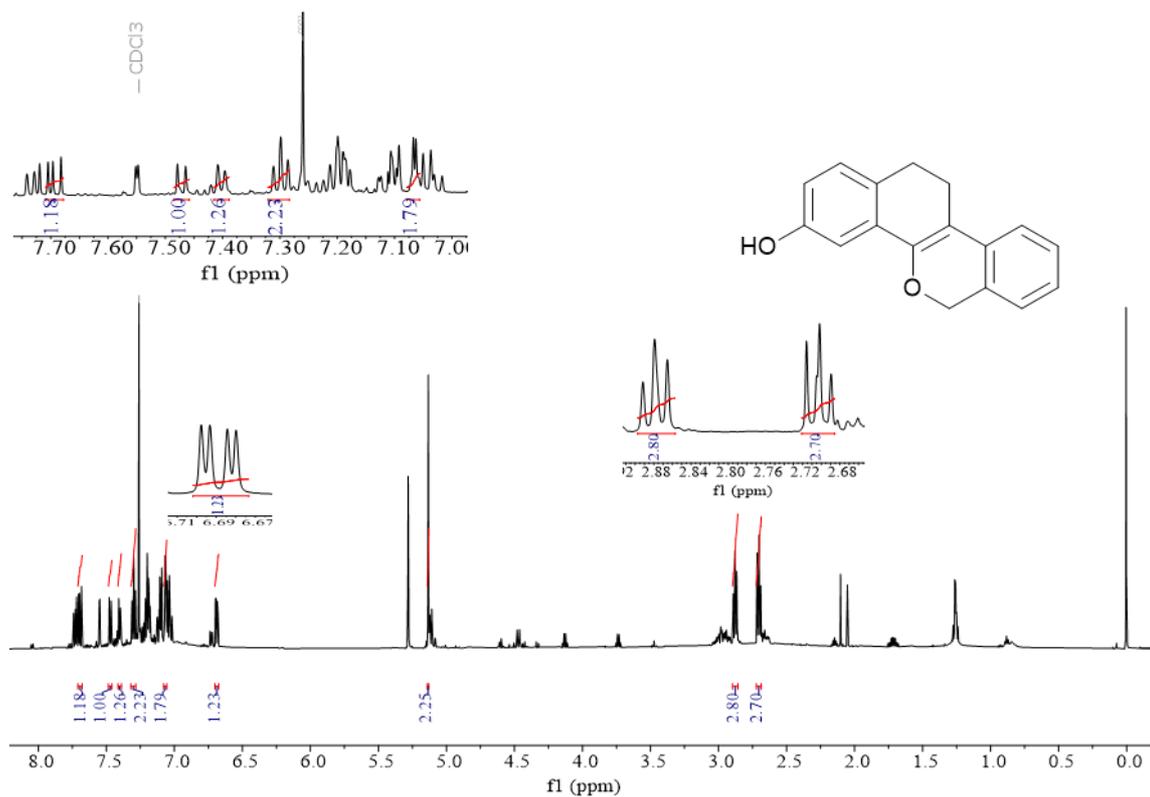


Figura 27. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) — dibenzocromeno 140ca.

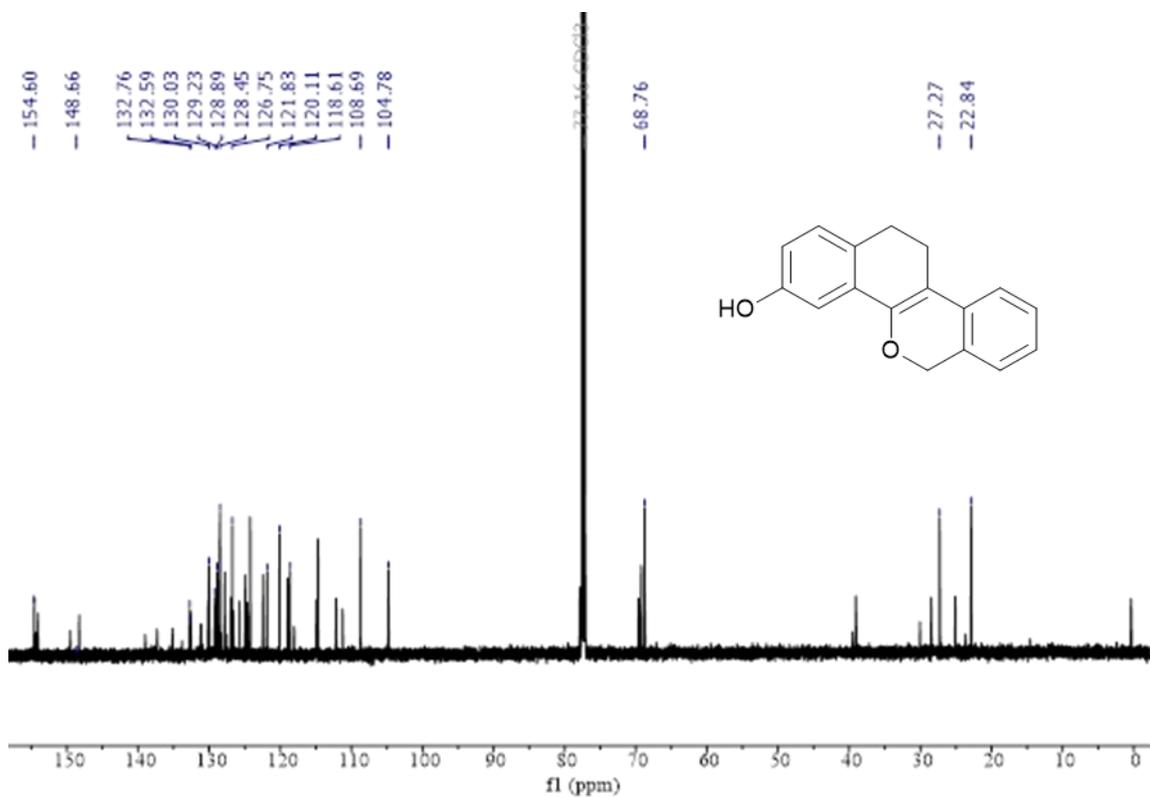
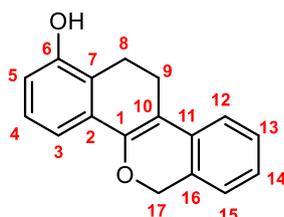


Figura 28. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) - dibenzocromeno 140ca.

O espectro de RMN ^1H de **140da** apresenta dezesseis sinais de ressonância, sendo que apenas nove refere-se a proposta estudada, Figura 30. Dois deles, tripletos em 2,36 ppm (2H) e multipletto 2,64 ppm (2H), foram atribuídos aos prótons 9 e 8, respectivamente. O sinal em 5,32 ppm (2H) foi atribuído ao metileno 17, pois este conecta o anel aromático ao átomo de oxigênio do enol éter. Os demais picos foram atribuídos aos prótons dos anéis aromáticos.

Tabela 11. Dados Espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C para o dibenzocromeno **140da**.



11,12-dihidro-6H-dibenzo[c,h]cromeno-1-ol

$\delta(\text{ppm})$	RMN de ^1H		RMN de ^{13}C		
	Multiplicidade, J (Hz)	Nº de H	Nº	$\delta(\text{ppm})$	
—	—	—	1	152,9	
—	—	—	2	128,5	
6,73	Dupleto $J=1,5$	1	3	113,4	
7,07	Multipletto	1	4	124,5	
6,86	Dupleto $J=0,9$	1	5	115,0	
—	—	—	6	151,3	
—	—	—	7	130,8	
2,97	Multipletto $J=2,6$	2	8	24,0	
2,74	Tripleto $J= 2,4$	2	9	23,0	
—	—	—	10	109,6	
—	—	—	11	139,1	
7,42	Dupleto $J=1,5$	1	12	125,8	
7,22		1	13	126,7	
7,16	Multipletto	1	14	127,5	
7,23		1	15	124,2	
—	—	1	16	136,6	
5,32	Simpleto	1	17	69,2	

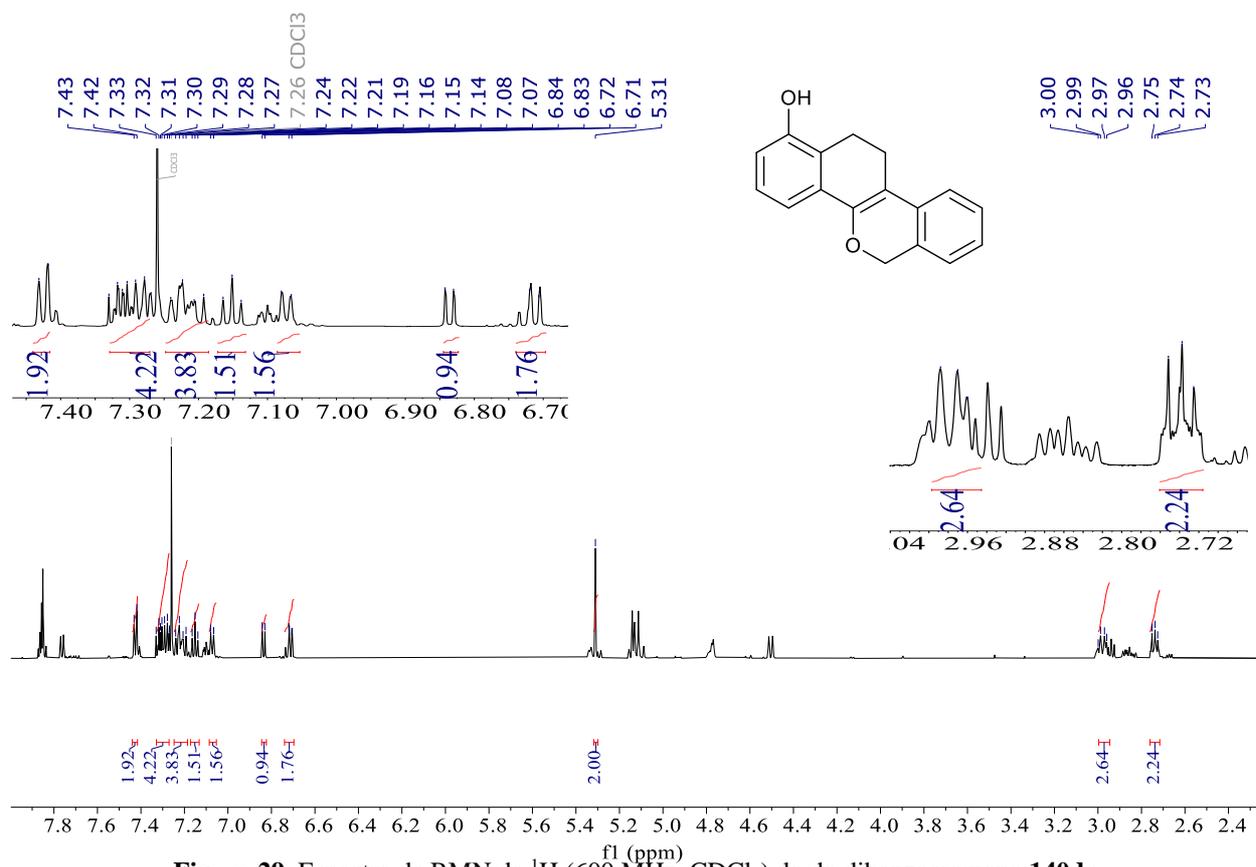


Figura 29. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) do do dibenzocromeno **140da**.

O espectro de RMN ¹³C de **140da** apresenta trinta e três picos, sendo que apenas dezessete foram atribuídos à estrutura estudada, Figura 31. Os sinais em 23,3 e 24,0 ppm foram atribuídos aos carbonos 9 e 8, respectivamente. O sinal em 69,2 ppm foi atribuído ao carbono do metileno 17. O sinal mais desblindado, em 152,3 ppm, foi atribuído ao C1 que carbono sp² α do enol éter. Os demais sinais entre 152,8 a 109,0 ppm foram atribuídos aos carbonos dos anéis aromáticos, Figura 28.

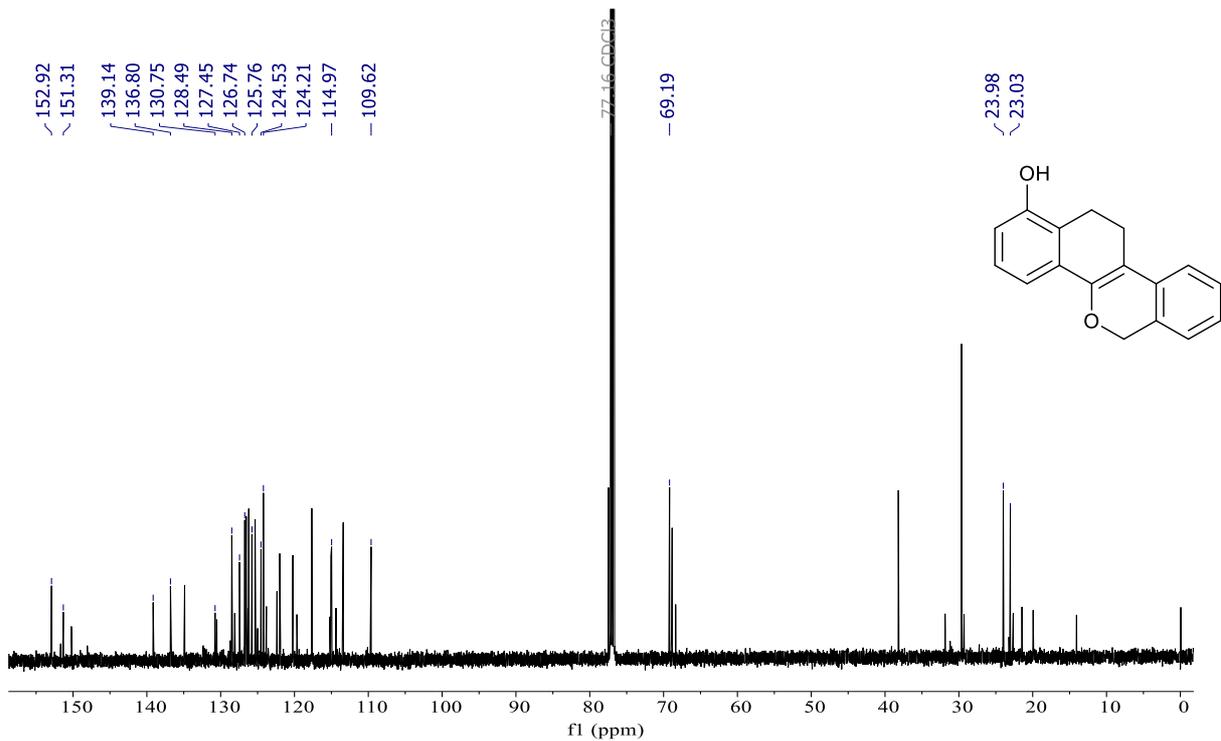


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) do dibenzocromeno **140da**.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Em virtude dos dados apresentados, pôde-se concluir que o método proposto para a reação de α -arilação em formação dos carbaisoflavonoides apresentou eficiência que variou de modesta 18%, para a substância **16ba**, a muito boa, com 85% de rendimento para a obtenção de **16bd**, sempre utilizando-se o tempo otimizado de 25 minutos para o aquecimento assistido por micro-ondas. A caracterização estrutural dessas substâncias pode ser plenamente realizada, com destaque para o uso da RMN bidimensional.

A reação de ciclização a partir dos carbaisoflavonoides da série **3** por meio do método proposto por Fernandes *et al.*, que se baseia na ação de BBr_3 como ácido de Lewis, ainda carece de otimização. Quatro dibenzocromenos foram obtidos. Aqueles originados a partir dos carbaisoflavonoides contendo grupo metoxila no anel aromático vindo da tetralona - **16ba**, **16ca** e **16da** – levaram à formação de dibenzocromenos. Contudo, um deles, o **17ba**, foi obtido na forma de éter metil fenílico, enquanto que os outros dois foram obtidos na forma fenólica, **140ca** e **140da**. Isso sugere que o tempo de reação é um parâmetro que precisa ser otimizado. Isso permitiria obter seletivamente o produto na forma de éter, série de dibenzocromenos **17**, ou na forma fenólica, série de dibenzocromenos **140**. Fica a perspectiva de que mudanças nas condições de reação, como mudança no tempo ou temperatura da reação, ou mesmo o uso de novos ácidos de Lewis sejam testados futuramente.

Esta é uma rota de síntese promissora para a obtenção dessas substâncias e permitirá, futuramente, a obtenção de novas substâncias para terem sua atividade citotóxica testada frente células tumorais.

6 PARTE EXPERIMENTAL

O acompanhamento da reação e as análises preliminares de impurezas foram realizadas por cromatografia em camada delgada em cromatoplasas de alumínio revestida de sílica gel 60 matrix (Merck®) irradiadas com luz ultravioleta de 254 nm (Câmara escura UV AG - DC - 02, ACS Gold) e/ou reveladas com solução alcoólica de 5% de ácido fosfomolibídico seguido de aquecimento. A purificação dos carbaisoflavonóides foi realizada por coluna cromatográfica com 20 mm de diâmetro e 50 cm de altura utilizando sílica gel (70-230 mesh), e como eluente acetato de etila:hexano em diferentes proporções, a depender do material que estava sendo purificado. As reações foram assistidas pelo reator de micro-ondas (CEMCo., Discover®).

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram adquiridos através do equipamento de Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear, da marca Bruker, modelo Magneto Ascend 600 Console Avance III HD com a operação em campo magnético de aproximadamente 14T. Os deslocamentos químicos (δ) estão em partes por milhão (ppm). Como referência nos espectros de ^1H (7,26 ppm) e ^{13}C (77,0 ppm), ambos com clorofórmio deuterado (CDCl_3). As multiplicidades das absorções nos espectros de RMN de ^1H são expressas seguindo a convenção: simpleto (s), duplete (d), duplo duplete (dd), duplo duplo duplete (ddd), duplete de tripleto (dt), tripleto (t), tripleto de tripleto (tt), quadruplete (q), quadruplete de tripleto (qt), octeto (oct), multiplete (m).

Os espectros de massa em alta resolução foram obtidos pelo Cromatógrafo líquido de ultra-alto desempenho (UHPLC) acoplado a um espectrômetro de massas do tipo Q-TOF da marca AB Sciex, modelo Cromatógrafo Líquido Eksigent Ekspert 100-XL, Espectrômetro AB Sciex TripleTOF 5600+. As informações de massa acurada (< 1 ppm) com o modo de ionização positivo.

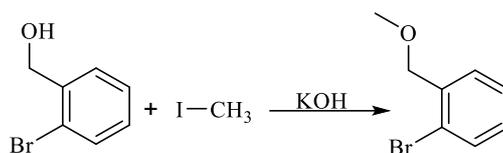
Os espectros de massa foram obtidos através do equipamento Cromatógrafo Gasoso acoplado a Espectrômetro de Massas (GC-EM), da marca Shimadzu, modelo Cromatógrafo GC-2010 com o detector GCMS-QP2010 Plus e injetor AOC-5000.

Os espectros de infravermelho foram obtidos através do equipamento Espectrômetro de Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) da marca Varian 640-IR com medidas espectroscópicas na região do infravermelho ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$), equipado com detector TA DLaTGS.

Os solventes foram evaporados em evaporador rotatório (Heidolph) sob temperatura controlada e sob pressão reduzida em bomba a vácuo (Welch® 1376, DuoSeal® VACUUM PUMP).

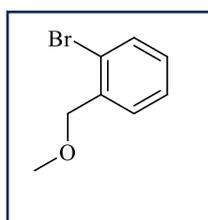
A atribuição do nome das moléculas foi realizada pelo programa ChemDraw Ultra 12,0.

6.1 Procedimento geral para a síntese de 1-bromo-2-(metoximetil)benzeno.



Em um balão de fundo redondo, foi preparada uma solução contendo (2-bromofenil)metanol (2 mmol) e iodometano (4 mmol). Sob agitação magnética, foi adicionado hidróxido de potássio (5,4 mg) ao meio reacional e este foi colocado sob refluxo por 16 horas. Em seguida, o meio reacional foi filtrado a vácuo em uma camada de sílica que foi extraída com acetato de etila. Os voláteis foram removidos em evaporador rotativo e formado o produto.

1-bromo-2-(metoximetil)benzeno.



Característica: Óleo amarelado

FM: C₈H₉BrO

PM: 201,06g/mol

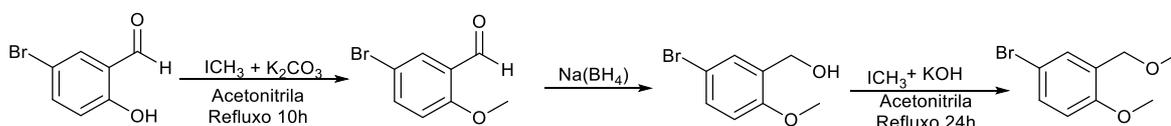
Rendimento: 75%

Purificação: acetato de etila: hexano (5:95)

Dados Espectroscópicos

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃): δ 7.54 (dd; *J* = 8,0; 1,2 Hz; 1H); 7,48 – 7,45 (m; 1H); 7,32 (td; *J* = 7,5; 1,2 Hz; 1H); 7,15 (tdt; *J* = 7,3; 1,7, 0,6 Hz; 1H); 4,53 (s; 2H); 3,47 (s; 3H).

6.2 Procedimento geral para a síntese de 4-bromo-1-metoxi-2-(metoximetil)benzeno



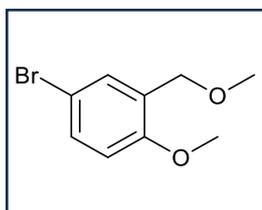
Em um balão de fundo redondo, foi preparada uma solução contendo 2-bromo-4-hidroxibenzaldeído (2 mmol) e iodometano (4 mmol) em acetonitrila (10 mL). Sob agitação magnética, foi adicionado carbonato de potássio (5,4 mg) ao meio reacional e este foi colocado sob refluxo por 10-18 horas. Em seguida, o meio reacional foi filtrado a vácuo em uma camada de sílica que foi extraída com acetato de etila. Os voláteis foram removidos em evaporador rotativo e o produto resultante foi utilizado na próxima reação sem maiores etapas de purificação.

Em um balão de fundo redondo, foi prepara solução do 2-bromo-4-methoxibenzaldeído (1mmol) obtido na etapa anterior em metanol (10 mL). O balão foi colocado em banho de gelo e

a ele foi adicionado o borohidreto de sódio (2 mmol) sob agitação magnética. Esta condição foi mantida por 10 a 20 minutos, sendo monitorado o pH e o avanço da reação por CCD (cromatografia em camada delgada). Em seguida, adicionou-se NaOH concentrado até o pH 14, esperou-se 10 minutos e neutralizou-se a solução com HCl concentrado. Logo após, realizou-se a extração com acetato de etila (3 de vezes 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas, os voláteis foram removidos em evaporador rotativo e o produto resultante foi utilizado na próxima reação sem maiores etapas de purificação.

Em um balão de fundo redondo, foi preparada uma solução do (2-bromo-4-metoxifenil)metanol obtido na etapa anterior em acetonitrila (10 mL). A ela foram adicionados o iodometano (2 mL) e o hidróxido de potássio (3 mg). O meio foi colocado sob refluxo por 24 horas. A seguir, o meio reacional foi filtrado a vácuo em uma camada de sílica que foi extraída com acetato de etila. Os voláteis foram removidos em evaporador rotativo e o produto resultante foi purificado em coluna de sílica na proporção de acetato de etila: hexano (10:90). Foram obtidos 2,4 mg de um óleo amarelado que foi caracterizado como o 4-bromo-1-metoxi-2-(metoximetil)benzeno (**2b**).

4-bromo-1-metoxi-2-(metoximetil)benzeno - 135b



Característica: Óleo amarelado

FM: C₉H₁₁BrO₂

PM: 231,09 g/mol

Rendimento: 72%

Purificação: acetato de etila: hexano (10:90)

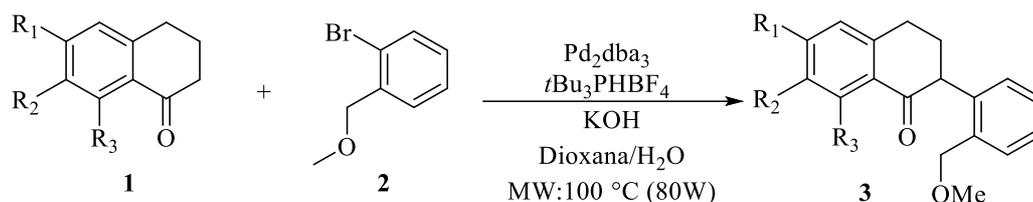
Dados Espectroscópicos

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃): δ 8,09 (dd; *J* = 7,8; 1,4 Hz; 1H); 7,49 (td; *J* = 7,5; 1,5 Hz; 1H); 7,33 (tt; *J* = 7,3; 1,1 Hz; 1H); 7,27 (d; *J* = 13,5 Hz; 2H); 7,20 (d; *J* = 2,4 Hz; 1H); 7,08 (dd; *J* = 8,4; 2,4 Hz; 1H); 6,85 (d; *J* = 8,4 Hz; 1H); 4,49 (s; 2H); 3,83 (s; 3H); 3,76 (dd; *J* = 11,1; 5,1 Hz; 1H); 3,41 (s; 3H); 3,12 (ddd; *J* = 15,7; 10,2; 5,0 Hz; 1H); 3,05 (dt; *J* = 16,6; 4,5 Hz; 1H); 2,49 – 2,37 (m; 2H).

RMN de ¹³C (151 MHz; CDCl₃): δ 198,6; 156,2; 144,2; 133,5; 133,0; 131,7; 129,1; 128,9; 128,6; 127,9; 126,9; 126,7; 110,5; 69,7; 58,5; 55,6; 53,9; 31,4; 29,1.

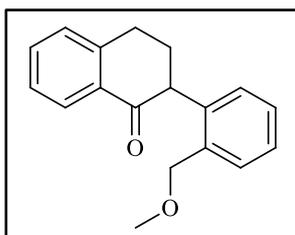
CG/EM (m/z): 45, 51, 63, 77, 89, 90, 108, 119, 123, 135, 151, 157, 171, 185, 199, 215, 232, 223.

6.3 Procedimento geral para a síntese de Carbaisoflavononas.



Uma suspensão de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6,9 mg; 0,0075 mmol), $t\text{Bu}_3\text{PHBF}_4$ (8,7 mg; 0,030 mmol), KOH (42 mg; 0,75 mmol), brometo de arila (0,36 mmol) e tetralona (0,30 mmol) em uma mistura de dioxana/água degaseificada (4:1; v/v; 3 mL) foi aquecida com assistência de irradiação de micro-ondas (80W de potência inicial, 100 °C, 25 min) sob atmosfera de nitrogênio gasoso e. Após este período, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente, diluída em acetato de etila (20 mL), lavada com solução saturada de NH_4Cl (15 mL), seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel.

2-(2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (16aa)



Característica: Óleo viscoso levemente amarelado

FM: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$

PM: 266,13 g/mol

Rendimento: 74%

Purificação: acetato de etila: hexano (10:90)

Dados Espectroscópicos

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H); 7,51 (td, $J = 2,31; 1,5$ Hz, 1H); 7,37 – 7,33 (m, 3H); 7,30 (t, $J = 7,4$ Hz; 2H); 7,14 (d, $J = 7,5$ Hz; 1H); 4,59 (d, $J = 2,31$ Hz, 1H); 4,39 (d, $J = 2,52$ Hz, 1H); 4,16 (dd, $J = 12,5; 4,6$ Hz; 1H); 3,34 (s, 3H); 3,20 (ddd, $J = 16,5; 12,1; 4,6$ Hz; 1H); 3,14 (dt, $J = 17,1; 4,0$ Hz; 1H); 2,50 – 2,33 (m; 2H).

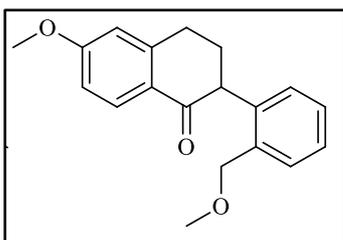
RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ 198,6; 144,5; 140,0; 136,6; 133,7; 133,4; 129,2; 128,7; 128,6; 128,1; 127,2; 127,1; 58,3; 51,2; 31,6; 30,0.

FTIR ν (cm^{-1}): 2915-2829, 1715, 1614-1440, 1093

ESI/MS+ (m/z): 91, 105, 129, 178, 179, 191, 207, 217, 235, 267($\text{M}+\text{H}^+$).

CG/EM (m/z): 45, 51 65, 77, 90, 103, 118, 121, 131, 152, 165, 178, 202, 215, 234, 266.

6-metoxi-2-(2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (16ba)



Característica: sólido branco parcialmente fundido na temperatura ambiente

FM: C₁₉H₂₀O₃

PM: 296,14 g/mol

Rendimento: 84%

Purificação: acetato de etila: hexano (10:90)

Dados Espectroscópicos

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (d; *J* = 8,7 Hz; 1H); 7,36 (dd; *J* = 7,5; 2,2 Hz; 1H); 7,29 (td; *J* = 7,4; 1,7 Hz; 1H); 7,24 (dd; *J* = 7,4; 1,5 Hz; 1H); 7,13 (dd; *J* = 7,4; 1,6 Hz; 1H); 6,86 (dd; *J* = 8,5; 2,7 Hz; 1H); 6,75 (d; *J* = 2,5 Hz; 1H); 4,60 (d; *J* = 11,7 Hz; 1H); 4,38 (d; *J* = 11,8 Hz; 1H); 4,11 (dd; *J* = 12,1; 4,8 Hz; 1H); 3,88 (s; 3H); 3,34 (s; 3H); 3,15 (ddd; *J* = 16,6; 11,6; 4,6 Hz; 1H); 3,02 (dt; *J* = 16,7; 4,0 Hz; 1H); 2,45 – 2,33 (m, 2H).

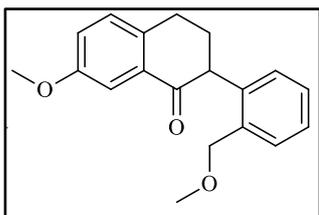
RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃): δ 197,2; 163,7; 146,8; 140,0; 136,4; 130,4; 130,0; 128,5; 128,4; 127,5; 126,9; 126,8; 113,3; 112,7; 58,1; 55,6; 50,6; 31,5; 30,0.

IV (FTIR) ν (cm⁻¹): 2977-2848, 2360-2343, 1671, 1592, 1245, 1091, 1022, 860, 755

ESI/MS+ (m/z): 91, 105, 129, 145, 159, 178, 194, 209, 221, 237, 247, 265, 297 (M+H⁺).

CG/EM (m/z): 40, 51, 63, 77, 91, 105, 121, 131, 148, 165, 178, 189, 203, 221, 235, 245, 264, 266, 281, 296

7-metoxi-2-(2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (16ca)



Característica: Óleo viscoso amarelado

FM: C₁₉H₂₀O₃

PM: 296,14 g/mol

Rendimento: 84%

Purificação: acetato de etila: hexano (15:85)

Dados Espectroscópicos

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (d; *J* = 2,8 Hz; 1H); 7,36 (d; *J* = 5,5 Hz; 1H); 7,31 – 7,28 (t; 1H); 7,26 (d; *J* = 8,4 Hz; 1H); 7,22 (d; *J* = 8,4 Hz; 1H); 7,13 (d; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,10 (dd; *J* = 8,4; 2,8 Hz; 1H); 4,58 (d; *J* = 11,8 Hz; 1H); 4,39 (d; *J* = 11,7 Hz; 1H); 4,13 (dd; *J* = 12,4; 4,6 Hz; 1H); 3,85 (s; 3H); 3,34 (s; 3H); 3,12 (ddd; *J* = 16,4; 11,7; 4,6 Hz; 1H); 3,01 (dt; *J* = 16,3; 4,0 Hz; 1H); 2,46 – 2,33 (m; 2H).

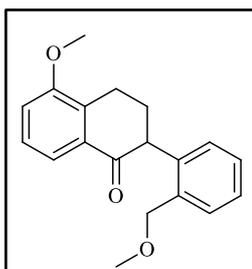
RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃): 198,4; 158,5; 139,9; 136,9; 136,4; 133,9; 130,2; 130,0; 128,5; 128,3; 126,9; 121,9; 109,8; 58,1; 55,7; 50,8; 31,7; 29,0.

IV (FTIR) ν (cm⁻¹): 2933-2834, 1661, 1608, 1496, 1419, 1312, 1270, 1172, 1089-1031, 883, 811, 752

ESI/MS+ (m/z): 91, 105, 121, 129, 145, 165,178, 194, 221, 237, 247, 265, 297 (M+H⁺)

CG/EM (m/z): 40, 51 63, 77, 91, 105, 121, 131, 148, 165, 178, 189, 203, 221, 231, 245, 264, 266, 296.

5-metoxi-2-(2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (16da)



Característica: Óleo viscoso incolor

FM: C₁₉H₂₀O₃

PM: 296,14 g/mol

Rendimento: 70%

Purificação: acetato de etila: hexano (12:88)

Dados Espectroscópicos

RNM de ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (d; J = 8,3 Hz; 1H); 7,36 (d; J = 7,4 Hz; 1H); 7,31 (t; J = 8,4 Hz; 2H); 7,26 (d; J = 1,3.1 Hz; 1H); 7,17 – 7,15 (d; 1H); 7,06 (d; J = 8,0 Hz; 1H); 4,55 (d; J = 11,9 Hz; 1H); 4,38 (d; J = 11,7 Hz; 1H); 4,16 – 4,12 (dd; 1H); 3,90 (s; 3H); 3,33 (s; 3H); 3,25 (dt; J = 17,9; 3,9 Hz; 1H); 2,87 (dt; J = 17,2; 8,4 Hz; 1H); 2,42 – 2,37 (m; 2H).

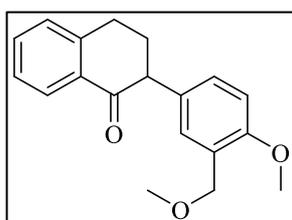
RNM de ¹³C (151 MHz, CDCl₃): δ 198,4; 156,9; 139,6; 136,3; 134,2; 133,2; 129,8; 128,4; 128,2; 127,0; 126,9; 119,4; 114,3; 73,6; 58,1; 55,8; 50,3; 30,5; 23,2.

IV (FTIR) ν (cm⁻¹): 2933, 2362-2331, 1681, 1581, 1486, 1261, 1081-1037, 792-742

ESI/MS+ (m/z): 91, 105, 121, 145, 165,178, 191, 194, 209, 215, 237, 247, 265, 297 (M+H⁺)

CG/EM (m/z): 41, 51 65, 77, 90, 105, 121, 131, 148, 165, 178, 189, 203, 221, 231, 249, 264, 266, 296.

2-(4-metoxi-3-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona



Característica: Óleo amarelado

FM: C₁₉H₂₀O₃

PM: 296,14 g/mol

Rendimento: 18,3%

Purificação: acetato de etila: hexano (15:85)

Dados Espectroscópicos

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (tt, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J =

8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (dd, $J = 11.1, 5.1$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.12 (ddd, $J = 15.7, 10.2, 5.0$ Hz, 1H), 3.05 (dt, $J = 16.6, 4.5$ Hz, 1H), 2.49 – 2.37 (m, 2H).

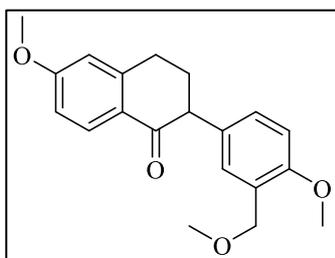
RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ 198.6, 156.2, 144.2, 133.5, 133.0, 131.7, 129.1, 128.9, 128.6, 127.9, 126.8, 126.7, 110.5, 69.7, 58.5, 55.6, 53.9, 31.4, 29.1.

FTIR ν (cm^{-1}): 2915-2829, 1715, 1614-1440, 1093

ESI/MS+ (m/z): 81, 84, 93, 95, 109, 127, 131, 145, 153, 175, 193, 207, 232, 236, 251, 261, 261, 263, 279, 296.

CG/EM (m/z): 40, 45, 63, 77, 90, 103, 118, 131, 151, 165, 178, 191, 205, 221, 231, 246, 264, 296.

6-metoxi-2-(4-metoxi-2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona(16bb)



Característica: Óleo amarelado

FM: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4$

PM: 326,15 g/mol

Rendimento: 30,8%

Purificação: acetato de etila: hexano (15:85)

Dados Espectroscópicos

RMN de ^1H (600 MHz; CDCl_3): δ 8,06 (d; $J = 8,8$ Hz; 1H); 7,19 (d; $J = 2,3$ Hz; 1H); 7,07 (dd; $J = 8,4; 2,4$ Hz; 1H); 6,87 – 6,81 (m; 2H); 6,72 (d; $J = 2,5$ Hz; 1H); 4,49 (s; 2H); 3,87 (s; 3H); 3,82 (s; 3H); 3,71 (dd; $J = 10,1; 5,6$ Hz; 1H); 3,41 (s; 3H); 3,10 – 2,95 (m; 2H); 2,42 – 2,35 (m; 2H).

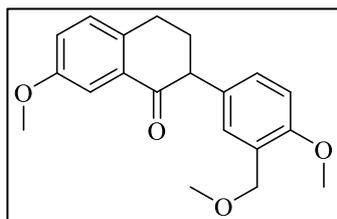
RMN de ^{13}C (151 MHz; CDCl_3): δ 197,2; 163,5; 156,0; 146,5; 131,8; 130,2; 129,0; 128,4; 126,5; 113,2; 112,5; 110,3; 69,6; 58,3; 55,4; 53,4; 31,4; 29,2.

FTIR ν (cm^{-1}): 2915-2829, 1715, 1614-1440, 1093

ESI/MS+ (m/z): 91, 107, 121, 135, 175, 179, 194, 207, 222, 237, 239, 250, 265, 267, 277, 294, 295, 327. ($\text{M}+\text{H}^+$).

CG/EM (m/z): 40, 45, 63, 77, 91, 105, 120, 134, 148, 161, 178, 191, 207, 221, 235, 251, 261, 276, 293, 294, 311, 326.

7-metoxi-2-(4-metoxi-3-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (16cb)



Característica: Óleo amarelado escuro

FM: C₂₀H₂₂O₄

PM: 326,15 g/mol

Rendimento: 37%

Purificação: acetato de etila: hexano (15:85)

Dados Espectroscópicos

RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃): δ 7,57 (d; *J* = 2,9 Hz; 1H); 7,20 – 7,17 (m; 2H); 7,07 (ddd; *J* = 8,5; 7,2; 2,6 Hz; 2H); 6,84 (d; *J* = 8,4 Hz; 1H); 4,49 (s; 2H); 3,84 (d; *J* = 0,7 Hz; 3H); 3,83 (d; *J* = 0,7 Hz; 3H); 3,73 (dd; *J* = 10,2; 5,8 Hz; 1H); 3,41 (d; *J* = 0,7 Hz; 3H); 3,07 – 2,95 (m; 2H); 2,44 – 2,35 (m; 2H).

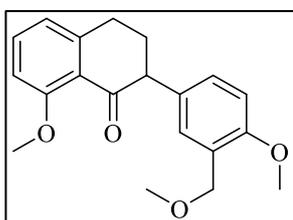
RMN de ¹³C (151 MHz; CDCl₃): δ 197,2; 163,5; 146,5; 131,8; 130,2; 129,0; 128,4; 126,5; 113,2; 112,5; 110,3; 69,6; 58,3; 55,4; 53,4; 31,4; 29,2.

FTIR ν (cm⁻¹): 2915-2829, 1715, 1614-1440, 1093

ESI/MS+ (m/z): 99, 140, 145, 160, 170, 190, 191, 195, 204, 214, 226, 234, 244, 266, 280, 290, 294, 295, 327.

CG/EM (m/z): 40, 45, 63, 77, 91, 105, 120, 135, 148, 161, 178, 191, 207, 221, 235, 251, 261, 276, 293, 294, 311, 326.

5-metoxi-2-(4-metoxi-3-metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (16db)



Característica: Óleo amarelado

FM: C₂₀H₂₂O₄

PM: 326,15 g/mol

Rendimento: 85%

Purificação: acetato de etila: hexano (15:85)

Dados Espectroscópicos

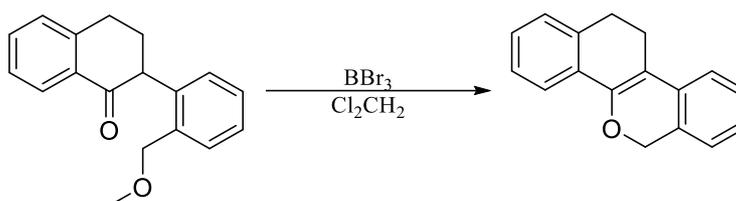
RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃): δ 7,69 (dd; *J* = 7,9; 1,1 Hz; 1H); 7,29 (t; *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,19 (d; *J* = 2,3 Hz; 1H); 7,07 (dd; *J* = 8,4; 2,4 Hz; 1H); 7,04 (dd; *J* = 8,1; 1,1 Hz; 1H); 6,84 (d; *J* = 8,4 Hz; 1H); 4,49 (s; 2H); 3,88 (s; 3H); 3,82 (s; 3H); 3,76 – 3,71 (m; 1H); 3,41 (s; 3H); 3,14 (dt; *J* = 17,7; 4,5 Hz; 1H); 2,89 – 2,81 (m; 1H); 2,41 – 2,37 (m; 2H).

RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ 198,75; 156,8; 156,1; 133,9; 133,1; 131,4; 129,1; 128,5; 126,9; 126,5; 119,4; 114,2; 110,3; 69,6; 58,4; 55,7; 55,5; 53,2; 30,4; 22,4.

FTIR ν (cm^{-1}): 2915-2829, 1715, 1614-1440, 1093

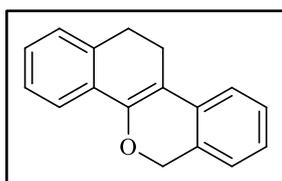
CG/EM (m/z): 41, 45, 65, 77, 90, 105, 120, 135, 148, 161, 178, 189, 207, 221, 235, 251, 261, 276, 293, 294, 311, 326.

6.1 Formação dos dibenzocromenos



O carbaisoflavonóide (0,16 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 anidro (3 mL) e agitado protegido da luz sob atmosfera de nitrogênio a 0°C por 15 min. BBr_3 (226 μL ; 2,4 mmol) foi então adicionado gota a gota com agitação vigorosa. A mistura foi agitada a 0°C por 90 min. Depois, a mistura reacional foi cuidadosamente vertida em um erlenmeyer com água (20 mL) a 0°C e mantida sob agitação constante por 20 min. A suspensão resultante foi extraída com acetato de etila (4 x 15 mL). A fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de NaCl , seca sob Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para gerar o produto puro como um sólido.

11,12-dihidro-6H-dibenzo[c,h]cromeno (17aa)



Característica: sólido marrom

FM: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}$

PM: 234,10 g/mol

Rendimento: 45%

Dados Espectroscópicos Purificação: acetato de etila: hexano (7:93)

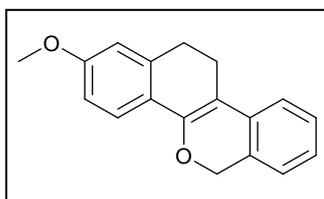
RNM de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,58 (d; $J = 9,1$ Hz; 1H); 7,30 (t; $J = 7,6$ Hz; 2H); 7,24 – 7,20 (m; 2H); 7,18 (t; $J = 7,7$ Hz; 2H); 7,10 (d; $J = 7,8$ Hz; 1H); 5,15 (s; 2H); 2,98 – 2,94 (m; 2H); 2,75 – 2,71 (m; 2H).

RNM de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ 148,7; 136,4; 133,3; 131,4; 129,0; 128,3; 128,0; 126,6; 126,4; 127,7; 125,0; 121,7; 119,9; 110,6; 68,7; 27,3; 22,3.

CG/EM (m/z): 51, 63, 77, 89, 90, 101, 115, 128, 139, 152, 165, 176, 189, 202, 215, 202, 215, 231, 234

IV (FTIR) ν (cm⁻¹): 3058-2848, 1486-1456, 1625-1598, 1147-1087.

2-metoxi-11,12-dihidro-6H-dibenzo[c,h]chromeno (17ba)



Característica: Óleo amarelado

FM: C₁₈H₁₆O₂

PM: 264,12 g/mol

Recuperação de massa reacional: 57%

Dados Espectroscópicos

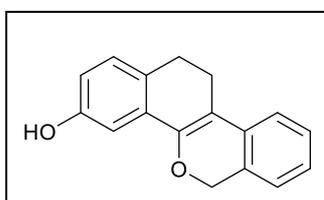
RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃): δ 7,52 – 7,50 (m; 1H); 7,44 – 7,38 (m; 1H); 7,28 (t; J = 7,4 Hz; 1H); 7,15 (t; J = 6,7 Hz; 2H); 7,11 – 7,08 (m; 1H); 6,75 (d; J = 7,0 Hz; 2H); 5,29 (s; 1H); 5,13 (s; 2H); 3,93 (s; 1H); 3,82 (d; J = 0,9 Hz; 3H); 2,94 (t; J = 7,9 Hz; 2H); 2,71 (dd; J = 8,8; 7,0 Hz; 2H).

RMN de ¹³C (151 MHz; CDCl₃): δ 159,40; 148,34; 138,61; 132,67; 128,44; 128,33; 128,06; 126,90; 125,70; 124,51; 123,95; 123,91; 123,76; 122,59; 121,62; 121,52; 120,35; 119,23; 118,11; 113,30; 111,04; 107,88; 105,96; 55,26; 55,24; 28,17; 22,05.

ESI/MS+ (m/z): 84, 91, 105, 115, 121, 129, 145, 147, 160, 165, 178, 191, 194, 204, 205, 209, 215, 221, 222, 237, 247, 264, 265.

CG/MS (m/z): 45, 51, 63, 77, 95, 101, 115, 124, 132, 152, 165, 178, 189, 202, 219, 235, 249, 262, 264.

11,12-dihidro-6H-dibenzo[c,h]chromeno-3-ol (140ca)



Característica: Óleo amarelado

FM: C₁₇H₁₄O₂

PM: 250,1 g/mol

Recuperação de massa reacional: 77,5%

Dados Espectroscópicos

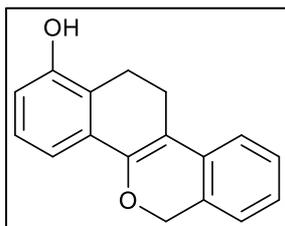
RMN de ¹H (600 MHz; CDCl₃): δ 7,71 – 7,68 (m; 1H); 7,47 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 7,41 – 7,39 (m; 1H); 7,30 (dd; J = 8,0; 6,8 Hz; 2H); 7,06 (q; J = 2,8 Hz; 2H); 6,69 (dd; J = 8,0; 2,7 Hz; 1H); 5,13 (s; 2H); 2,88 (dd; J = 8,9; 6,9 Hz; 3H); 2,70 (dd; J = 8,9; 6,9 Hz; 3H).

RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ 154,6; 132,8; 132,6; 130,0; 129,2; 128,9; 128,4; 126,7; 121,8; 120,1; 118,6; 108,7; 104,8; 68,8; 27,3; 22,8,

ESI/MS+ (m/z): 116, 132, 146, 160, 176, 190, 195, 207, 208, 222, 251, 252

CG/EM (m/z): 44, 51, 63, 77, 95, 101, 115, 124, 139, 152, 165, 178, 189, 202, 221, 231, 250, 251.

11,12-dihidro-6H-dibenzo[c,h]cromeno-1-ol (140da)



Característica: Óleo amarelo escuro

FM: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$

PM: 250,3 g/mol

Recuperação de massa reacional: 36%

Dados Espectroscópicos

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,43 (d; $J = 7,6$ Hz; 2H); 7,33 – 7,27 (m; 5H); 7,15 (t; $J = 7,8$ Hz; 1H); 7,07 (dd; $J = 7,4$; 1,4 Hz; 2H); 6,84 (dd; $J = 7,4$; 1,0 Hz; 1H); 6,71 (dt; $J = 7,9$; 1,1 Hz; 2H); 5,31 (s; 2H); 2,99 – 2,95 (m; 3H); 2,76 – 2,71 (m; 2H).

RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ 152,9; 151,3; 139,1; 136,8; 130,7; 128,5; 127,4; 126,7; 125,8; 124,5; 124,2; 115,0; 109,6; 69,2; 24,0; 23,0.

FTIR ν (cm^{-1}): 3058-2848, 1486-1456, 1625-1598, 1147-1087.

ESI/MS+ (m/z): 116, 132, 146, 160, 167, 176, 190, 191, 195, 207, 208, 209, 215, 222, 233, 251. ($\text{M}+\text{H}^+$).

CG/EM (m/z): 44, 51, 63, 82, 95, 101, 115, 124, 139, 152, 165, 178, 189, 202, 219, 231, 248, 251.

7 REFERÊNCIAS

ACKERMANN; LUTZ. **Modern Arylation Methods**: Palladium-catalyzed arylation reactions of alkenes (Mizoroki-Heck reaction and related processes). 1. ed. Germany: Wiley-VCH, 2009. p. 1-259.

AHMAN, J. *et al.* Asymmetric Arylation of Ketone Enolates. **Journal of the American Chemical Society**, Cambridge, v. 120, n. 8, p. 1918-1919, 1998.

BELLINA *et al.* Palladium-Catalyzed Direct Arylation of 4-Chromanones: Selective Synthesis of Racemic Isoflavanones and 3, 3-Diaryl-4-chromanones. **European Journal of Organic Chemistry**, Italia, v. 7, n. 7, p. 1339-1344, 2010.

BEUGELMANS, R. *et al.* Studies in SRN1 series. Part 14. Direct synthesis of benzo [c] phenanthridines and benzo [c] phenanthridones via SRN1 reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, França, v. 50, n. 24, p. 4933-4938, 1985.

BONFIELD, Kevin *et al.* Development of a new class of aromatase inhibitors: Design, synthesis, and inhibitory activity of 3-phenylchroman-4-one (isoflavanone) derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 20, n. 8, p. 2603-2613, 2012.

BUARQUE, Camilla D. *et al.* Pterocarpanquinones, aza-pterocarpanquinone and derivatives: synthesis, antineoplastic activity on human malignant cell lines and antileishmanial activity on *Leishmania amazonensis*. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 19, n. 22, p. 6885-6891, 2011.

CASARETT, L. J. Casarett & Doull's toxicology: The basic science of poisons Klaassen CD New York, United States. 2008.

CHATTOPADHYAY, A.K., *et al.* Naphthoisocoumarins and Related Compounds. **Journal of the Indian Chemical Society**, Índia, v. 51, n. 28, p. 757-762, 1974.

CORREIA, Carlos RD. O Prêmio Nobel de Química de 2010, Acoplamentos Cruzados e o BMOS-14. **Revista Processos Químicos**, v. 5, n. 9, p. 79-87, 2011.

CORRIU, R. J. P.; MASSE, J. P. Activation of Grignard reagents by transition-metal complexes. A new and simple synthesis of trans-stilbenes and polyphenyls. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 3, p. 144a-144a, 1972.

DE SOUZA, Luana G. *et al.* Synthesis of new α -Aryl- α -tetralones and α -Fluoro- α -aryl- α -tetralones, preliminary antiproliferative evaluation on drug resistant cell lines and in silico prediction of ADMETox properties. **Bioorganic Chemistry**, v. 110, p. 104790, 2021.

DIECK, H. A.; HECK, R.F. Organophosphinepalladium complexes as catalysts for vinylic hydrogen substitution reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 96, n. 4, p. 1133-1136, 1974.

FERNANDES, Talita de A. *et al.* 5-Carba-pterocarpens: A new scaffold with anti-HCV activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 112, p. 33-38, 2016.

FERNANDES, Talita de A. *et al.* Synthesis of 5-Carbapterocarpens by α -Arylation of Tetralones Followed by One-Pot Demethylation/Cyclization with BBr₃. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2014, n. 6, p. 1314-1320, 2014.

GRASA, Gabriela A.; COLACOT, Thomas J. α -Arylation of ketones using highly active, air-stable (DtBPF) PdX₂ (X= Cl, Br) catalysts. **Organic letters**, v. 9, n. 26, p. 5489-5492, 2007.

HALBE, Hans Wolfgang. Biossíntese dos estrogênios. **Revista de Medicina**, v. 49, n. 4, p. 226-234, 1965.

HAMADA, Takayuki *et al.* An improved catalyst for the asymmetric arylation of ketone enolates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 7, p. 1261-1268, 2002.

HAMANN, Blake C.; HARTWIG, John F. Palladium-catalyzed direct α -arylation of ketones. Rate acceleration by sterically hindered chelating ligands and reductive elimination from a transition metal enolate complex. **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n. 50, p. 12382-12383, 1997.

HAO, Yong-Jia. *et al.* Catalytic Enantioselective α -Arylation of Carbonyl Enolates and Related Compounds. **American Chemical Society**, People's Republic of China, v. 10, n. 2, p. 955-993, 2019.

HECK, Richard F.; NOLLEY JR, J. P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. **The Journal of organic chemistry**, v. 37, n. 14, p. 2320-2322, 1972.

JIA, M. *et al.* Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. **Elsevier**, United States, v. 29, n. 4, p. 557-568, 2015.

JIAO, Zhiwei *et al.* Palladium-catalyzed enantioselective α -arylation of α -fluoroketones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 49, p. 15980-15986, 2016.

KONNO, Fujiko *et al.* Concise Synthesis of Arnottin I and (-)-Arnottin II. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 26, p. 9818-9823, 2006.

LIAO, Xuebin; WENG, Zhiqiang; HARTWIG, John F. Enantioselective α -arylation of ketones with aryl triflates catalyzed by difluorophos complexes of palladium and nickel. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 1, p. 195-200, 2008.

MARQUES, Fernanda. **Estudo in vitro revela composto com alta atividade e seletividade contra o T. cruzi**. Agência Fiocruz de Notícias, Rio de Janeiro, 8 de junho de 2009. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/print/3058>. Acesso em: 07 Mai. 2023.

MANVAR, Dinesh *et al.* Synthesis and biological evaluation of α -aryl- α -tetralone derivatives as hepatitis C virus inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 93, p. 51-54, 2015.

MILLER, C. P. *et al.* US Pat. Appl. Publ. (2006). **US 20060004087**, 2006.

MILSTEIN, D.; STILLE, J. K. A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. **Journal of the American Chemical Society**, v. 100, n. 11, p. 3636-3638, 1978.

MIYAURA, Norio. Organoboron compounds. **Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide**, p. 11-59, 2002.

MIZOROKI, Tsutomu; MORI, Kunio; OZAKI, Atsumu. Arylation of olefin with aryl iodide catalyzed by palladium. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 44, n. 2, p. 581-581, 1971.

MORI, Kunio; MIZOROKI, Tsutomu; OZAKI, Atsumu. Arylation of olefin with iodobenzene catalyzed by palladium. **Bulletin of the chemical society of Japan**, v. 46, n. 5, p. 1505-1508, 1973.

NEGISHI, Ei-ichi; BABA, Shigeru. Novel stereoselective alkenyl–aryl coupling via nickel-catalysed reaction of alkenylanes with aryl halides. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 15, p. 596b-597b, 1976.

PALUCKI, Michael; BUCHWALD, Stephen L. Palladium-catalyzed α -arylation of ketones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n. 45, p. 11108-11109, 1997.

PAVIA, Donald L. et al. **Introdução à espectroscopia**. Cengage Learning, 2010.

RIBEIRO, Grazielle Alves et al. LQB-118, an orally active pterocarpanquinone, induces selective oxidative stress and apoptosis in *Leishmania amazonensis*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 4, p. 789-799, 2013.

RUMJANEK, Vivian M. et al. Insights into the Biological Evaluation of Pterocarpanquinones and Carbapterocarpanes with Anti-tumor Activity against MDR Leukemias. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)**, v. 19, n. 1, p. 29-37, 2019.

SAADATI, Fariba; MEFTAH-BOOSHEHRI, Hamid. Antimony (V) chloride as an efficient reagent for deprotection of methyl ethers. **Synlett**, v. 24, n. 13, p. 1702-1706, 2013.

SANT'ANA, Danilo P. et al. Synthesis of 5-deoxypterocarpanes, pterocarpanes, and coumestans by intramolecular Heck reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 27, p. 3753-3755, 2009.

SATOH, Tetsuya et al. Palladium-catalyzed regioselective mono- and diarylation reactions of 2-phenylphenols and naphthols with aryl halides. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 36, n. 16, p. 1740-1742, 1997.

SILVA, Vinicius Sobral *et al.* Unprecedented E-stereoselectivity on the sigmatropic Hurd–Claisen rearrangement of Morita–Baylis–Hillman adducts: a joint experimental–theoretical study. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 17, n. 18, p. 4498-4511, 2019.

SONOGASHIRA, Kenkichi; TOHDA, Yasuo; HAGIHARA, Nobue. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. **Tetrahedron letters**, v. 16, n. 50, p. 4467-4470, 1975.

SPENCER, Alwyn. A highly efficient version of the palladium-catalysed arylation of alkenes with aryl bromides. **Journal of organometallic chemistry**, v. 258, n. 1, p. 101-108, 1983.

TADD, Andrew C.; FIELDING, Mark R.; WILLIS, Michael C. Palladium-catalyzed aryl halide carbonylation–intramolecular O-enolate acylation: efficient isocoumarin synthesis, including the synthesis of thunberginol A. **Chemical communications**, n. 44, p. 6744-6746, 2009.

TAMAO, Kohei; SUMITANI, Koji; KUMADA, Makoto. Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 94, n. 12, p. 4374-4376, 1972.

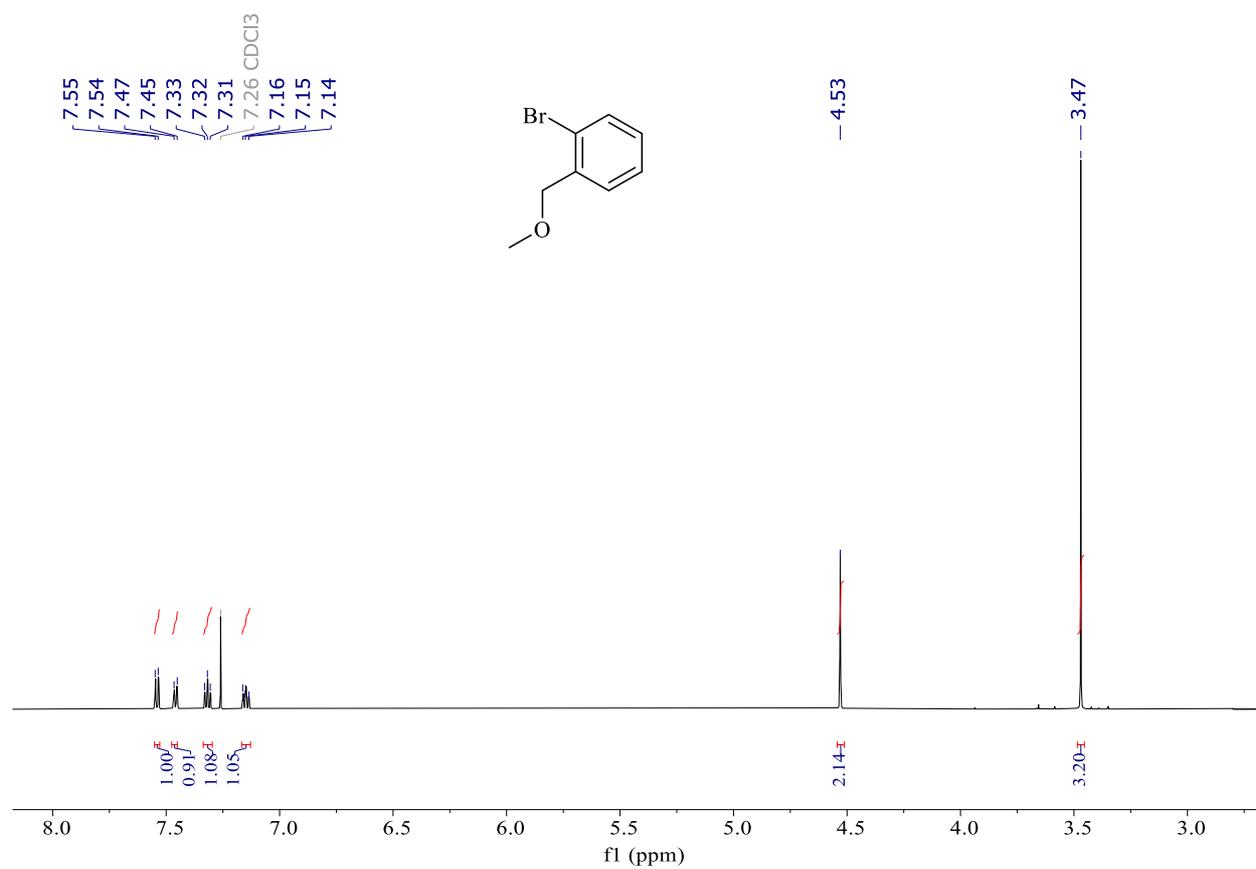
UCHINO, Masahiro; YAMAMOTO, Akio; IKEDA, Sakuji. Preparation of a phenyl—nickel complex, phenyl (dipyridyl) nickel chloride, an olefin dimerization catalyst. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 24, n. 3, p. C63-C64, 1970.

XIAO, Zheng-Kang; YIN, Hui-Ying; SHAO, Li-Xiong. N-Heterocyclic carbene-palladium (II)-1-methylimidazole complex catalyzed α -arylation of oxindoles with aryl chlorides and aerobic oxidation of the products in a one-pot procedure. **Organic letters**, v. 15, n. 6, p. 1254-1257, 2013.

YAMAMURA, Masaaki; MORITANI, Ichiro; MURAHASHI, Shun-Ichi. The reaction of σ -vinylpalladium complexes with alkyllithiums. Stereospecific syntheses of olefins from vinyl halides and alkyllithiums. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 91, n. 2, p. C39-C42, 1975.

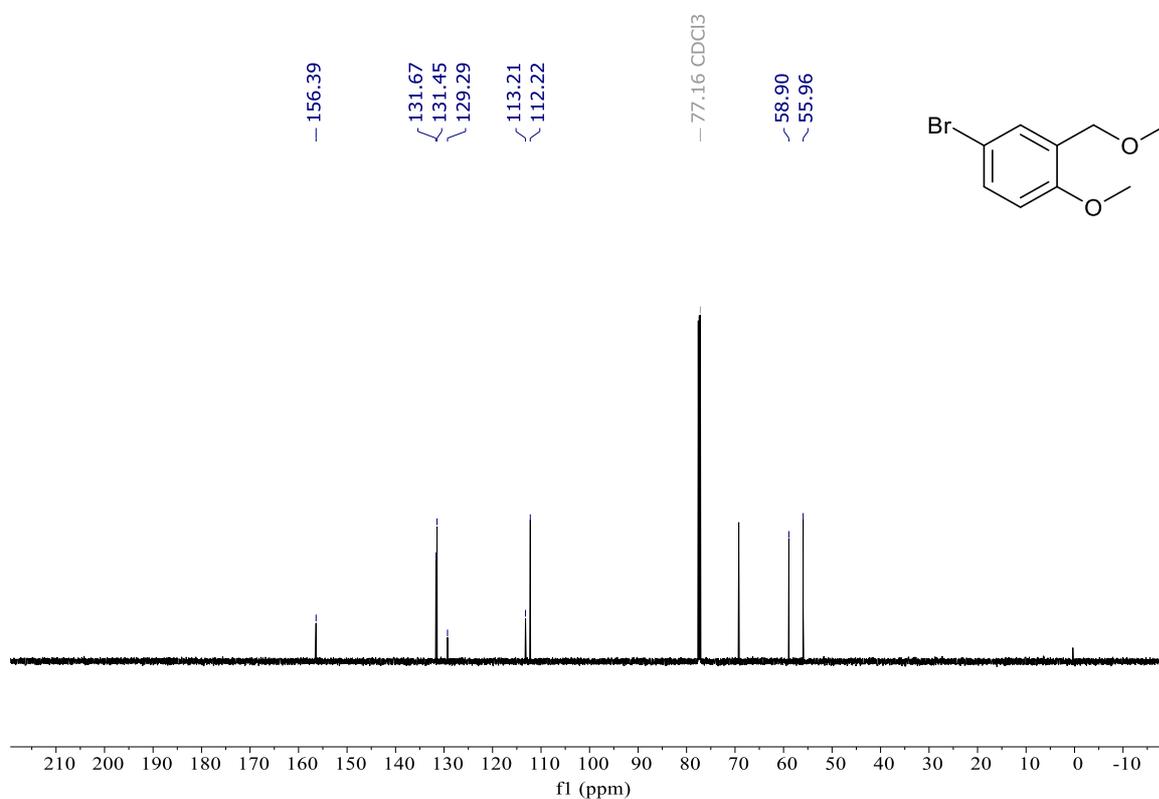
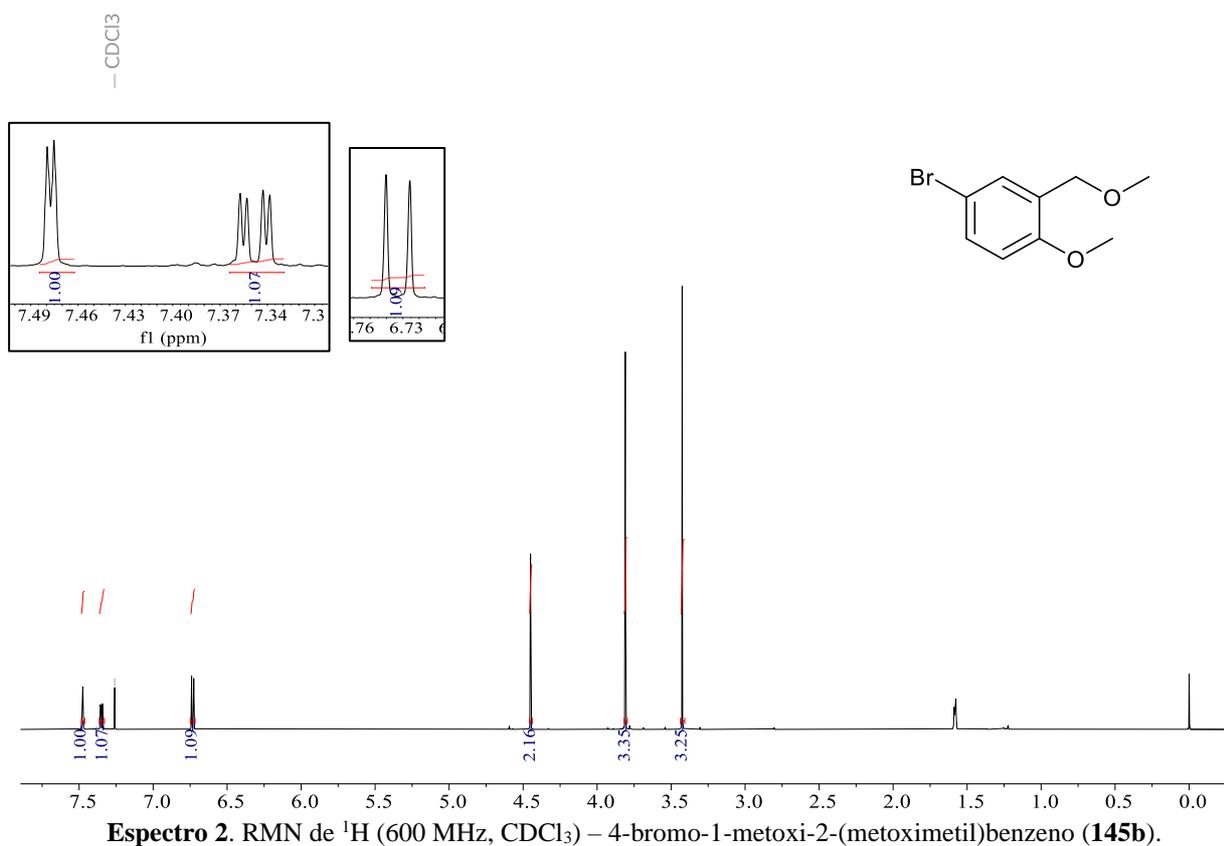
8 ANEXOS

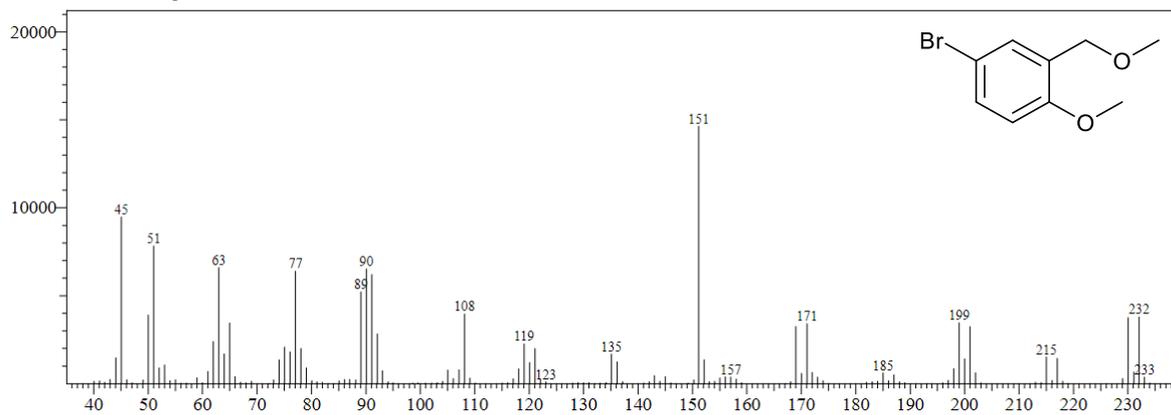
1-bromo-2-(metoximetil)benzeno



Espetro 1. RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) –1-bromo-2-(metoximetil)benzeno (**2a**).

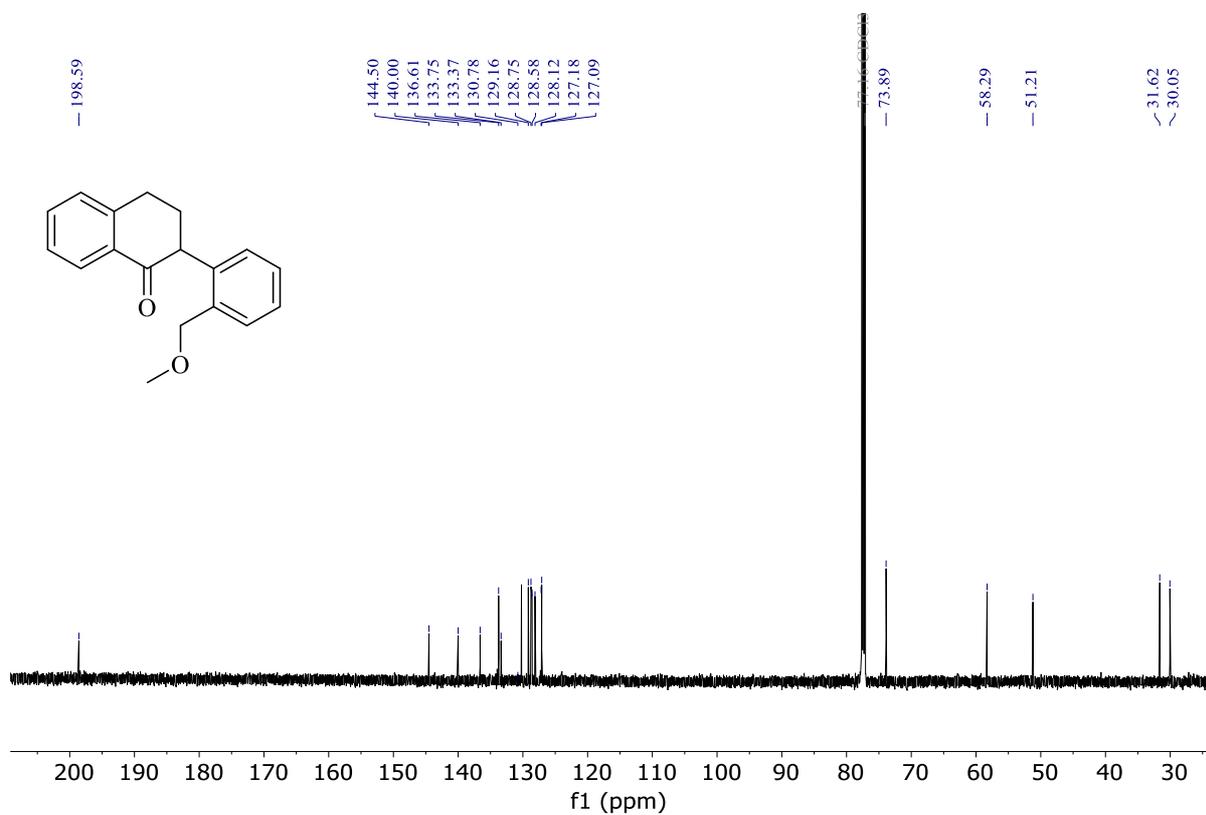
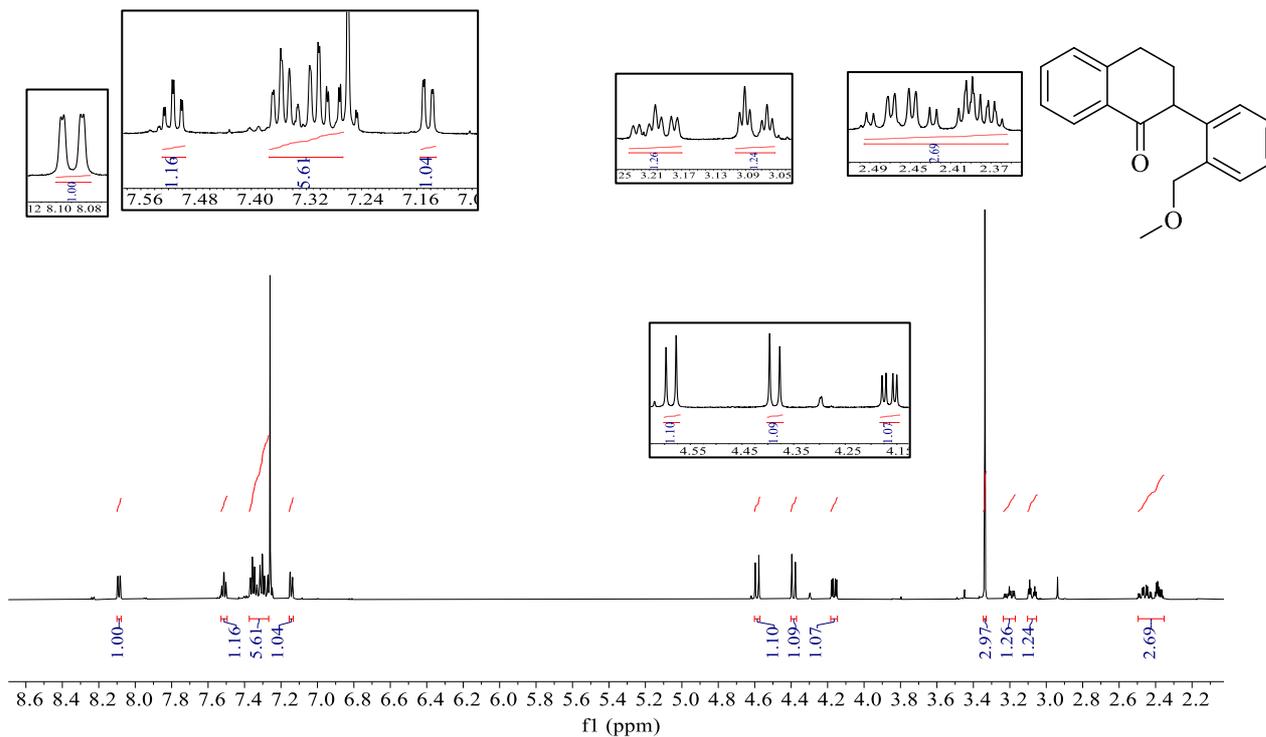
8.1 4-bromo-1-metoxi-2-(metoximetil)benzeno

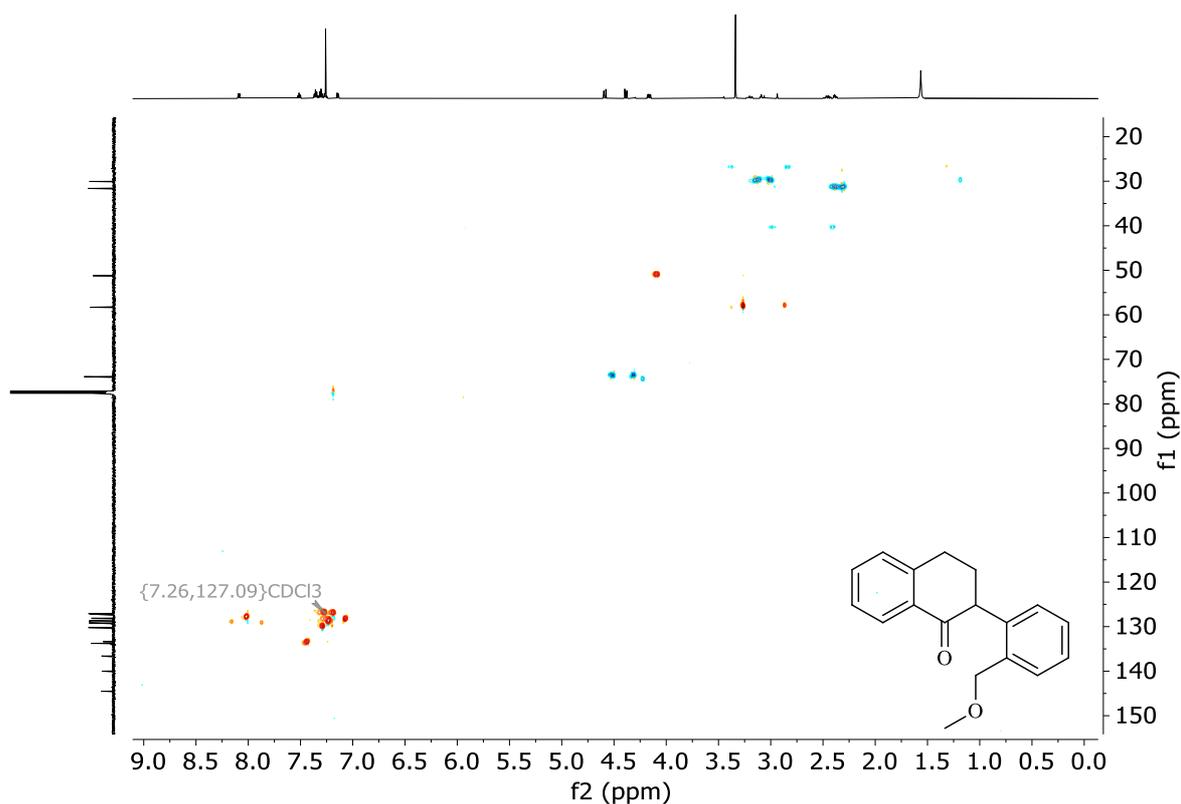




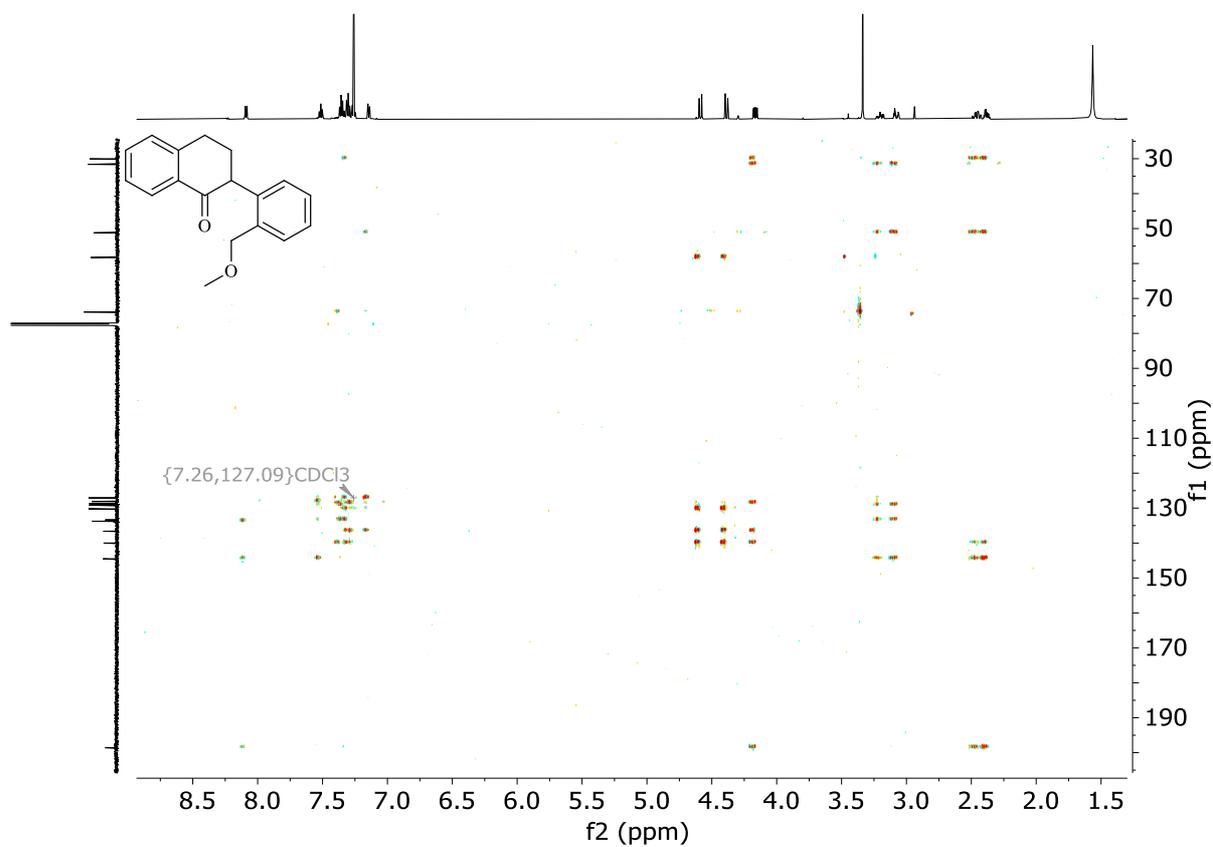
Espectro 4. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —4-bromo-1-metoxi-2-(metoximetil)benzeno (**145b**).

8.2 Espectros do produto 2-(2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (16aa).

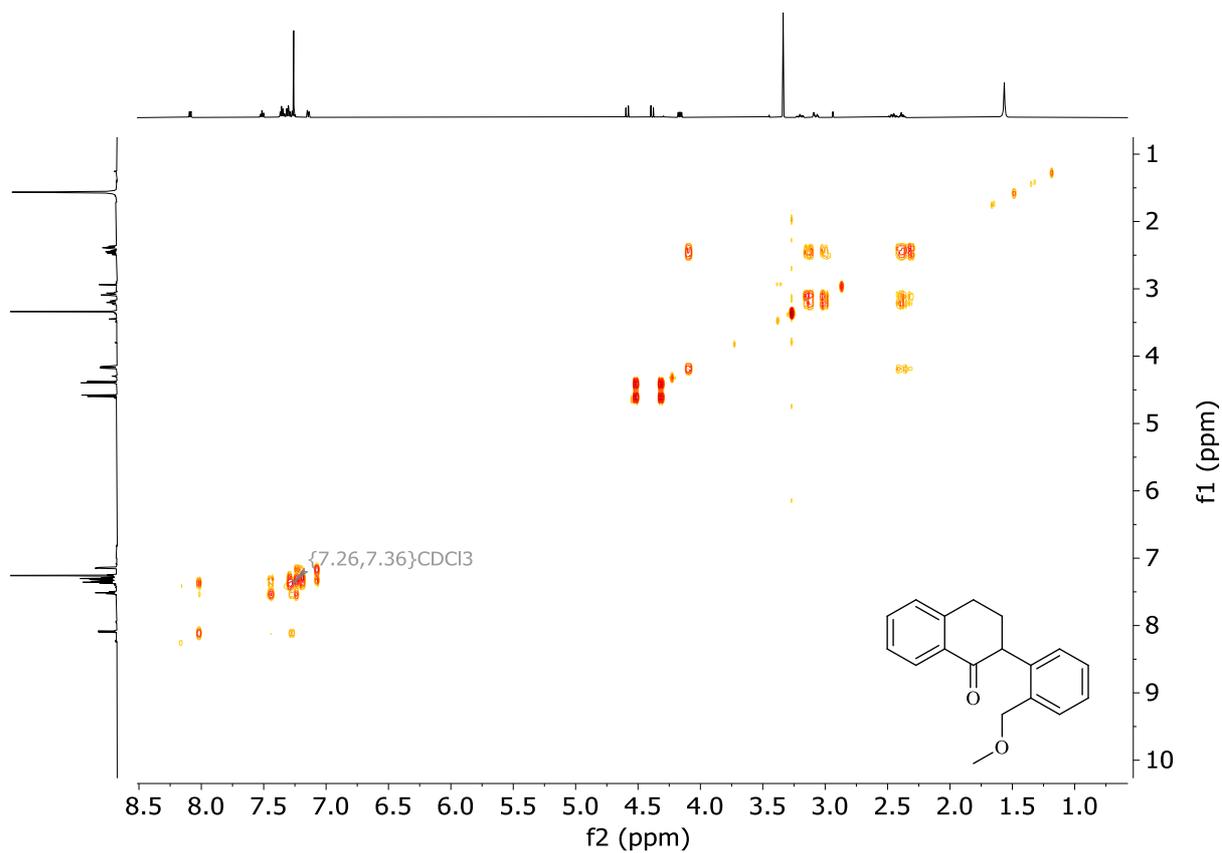




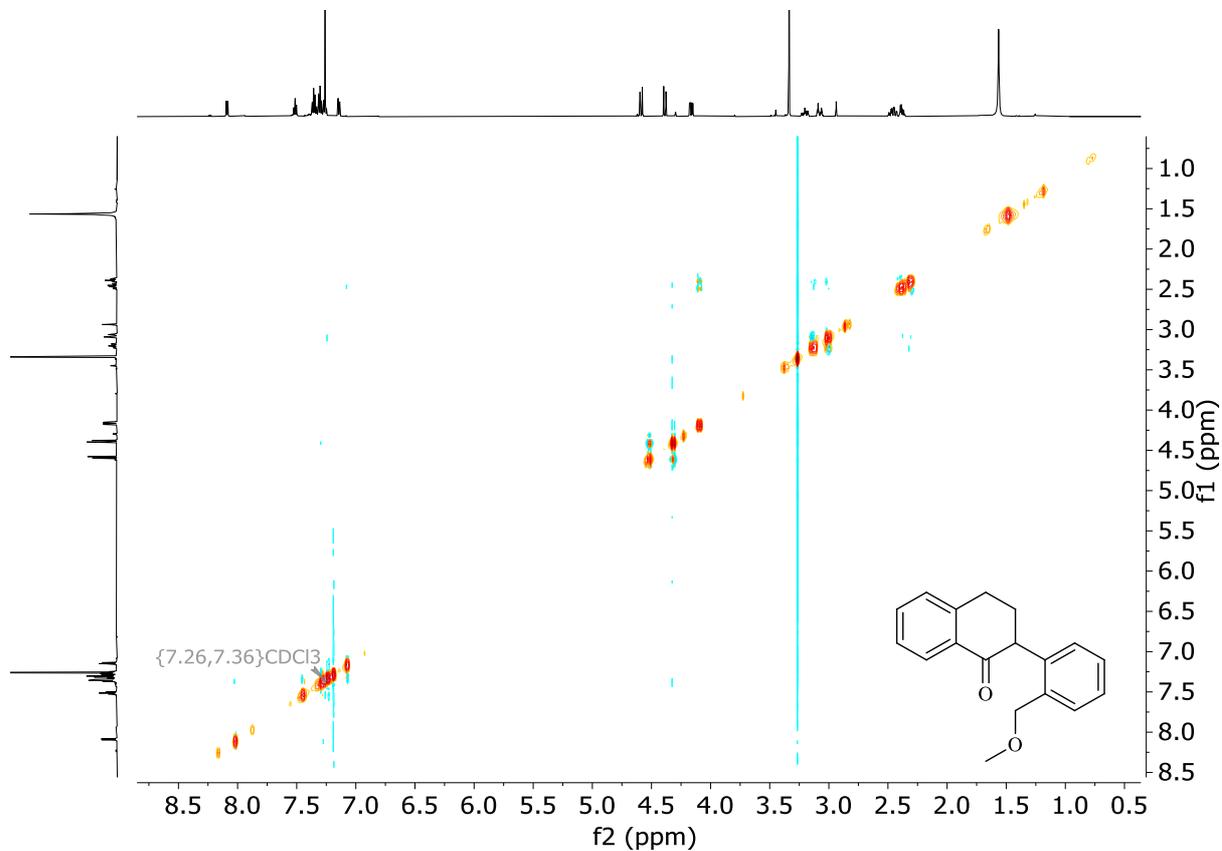
Espectro 7. HSQC – Correlação ^1H – ^{13}C , $^nJ_{\text{CH}} n \geq 1$ (600 MHz, CDCl₃) — Carbaisoflavonóides (**16aa**).



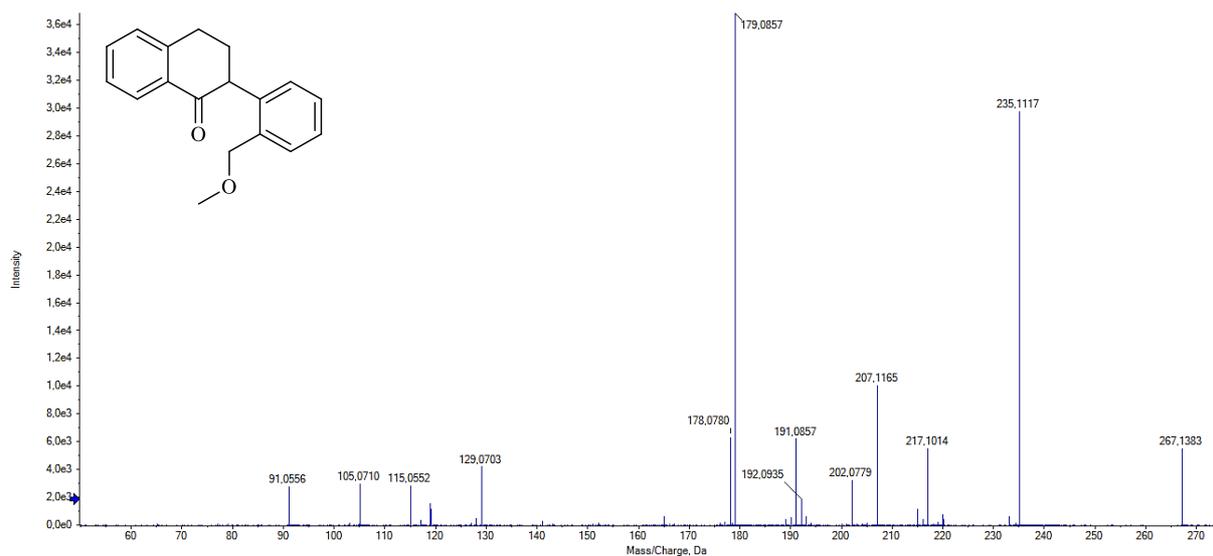
Espectro 8. RMN bidimensional de HMBC ^1H – ^{13}C , $^nJ_{\text{CH}} n \geq 2$ (600 MHz, CDCl₃) — Carbaisoflavonóides (**16aa**).



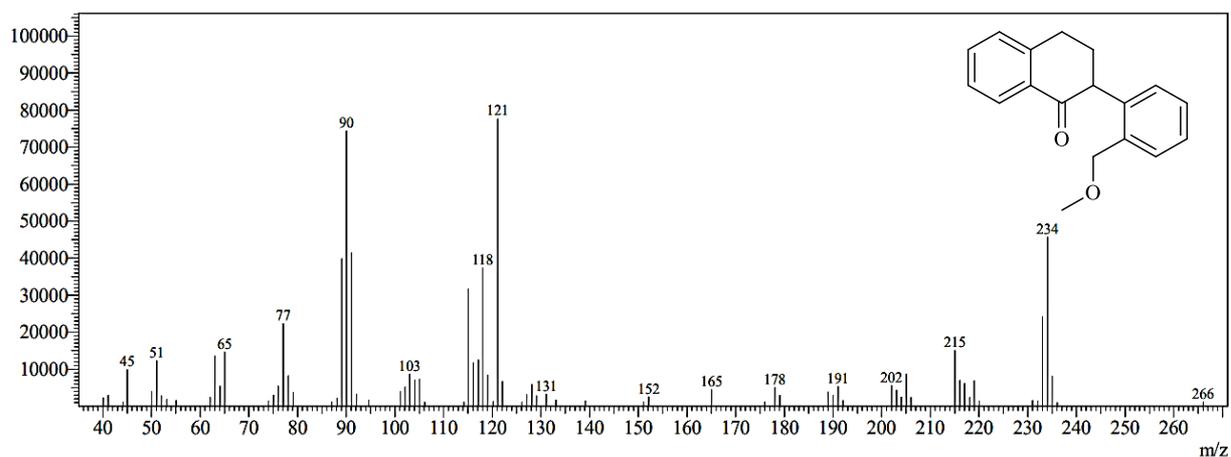
Espectro 9. RMN bidimensional de COSY ¹H—¹H (600 MHz, CDCl₃) — Carbaioflavonóides (**16aa**).



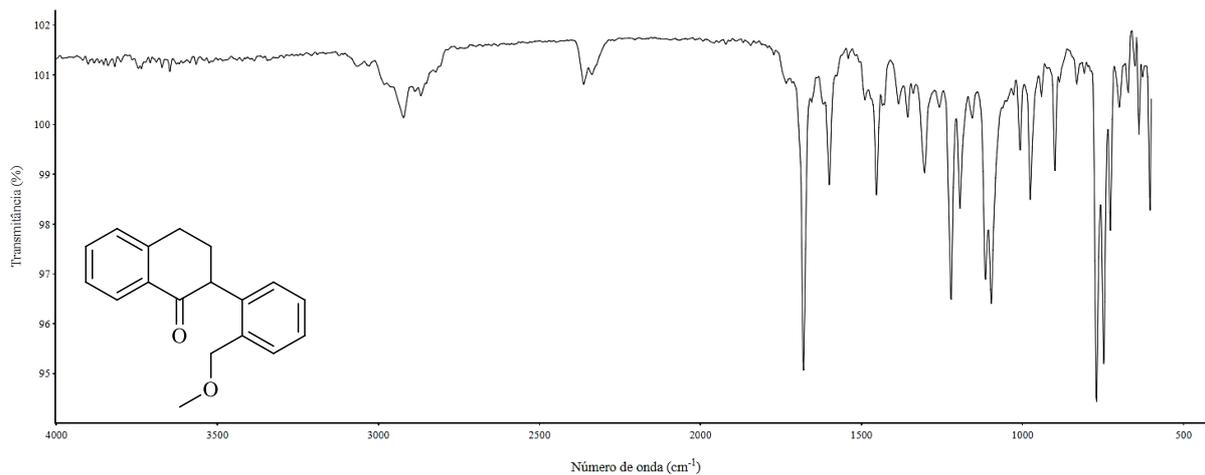
Espectro 10. RMN bidimensional de NOESY ¹H—¹H (600 MHz, CDCl₃) — Carbaioflavonóides (**16aa**).



Espectro 11. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS², tempo 0,453min
—Carbaisoflavonóides (**16aa**).

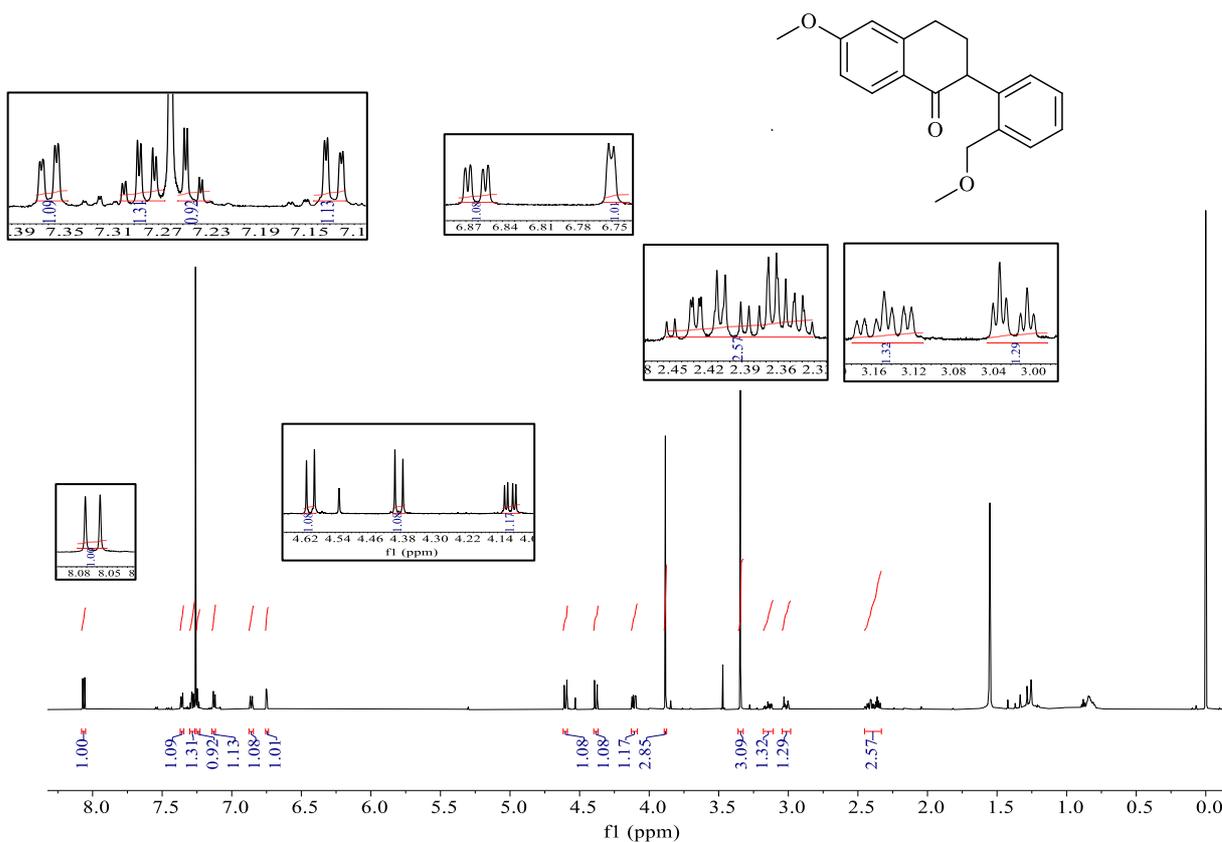


Espectro 12. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —Carbaisoflavonóides (**16aa**).

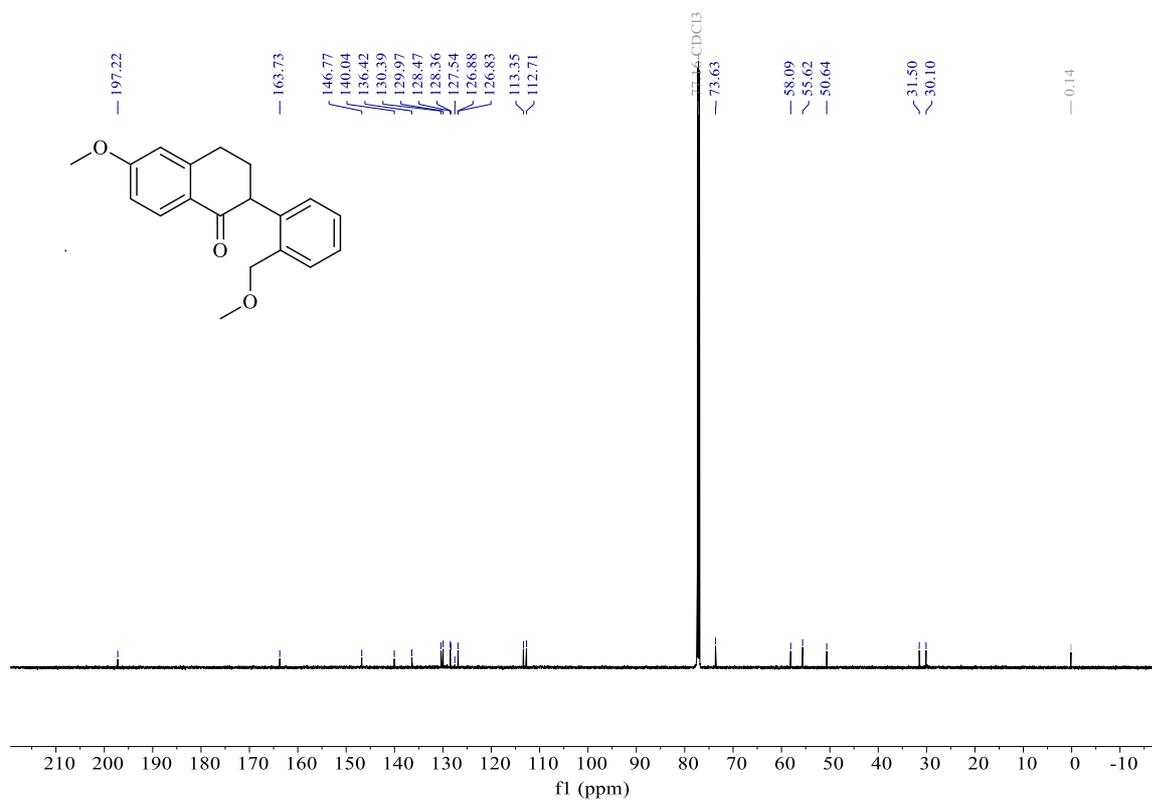


Espectro 13. Espectro de infravermelho (FTIR)—Carbaisoflavonóides (**16aa**).

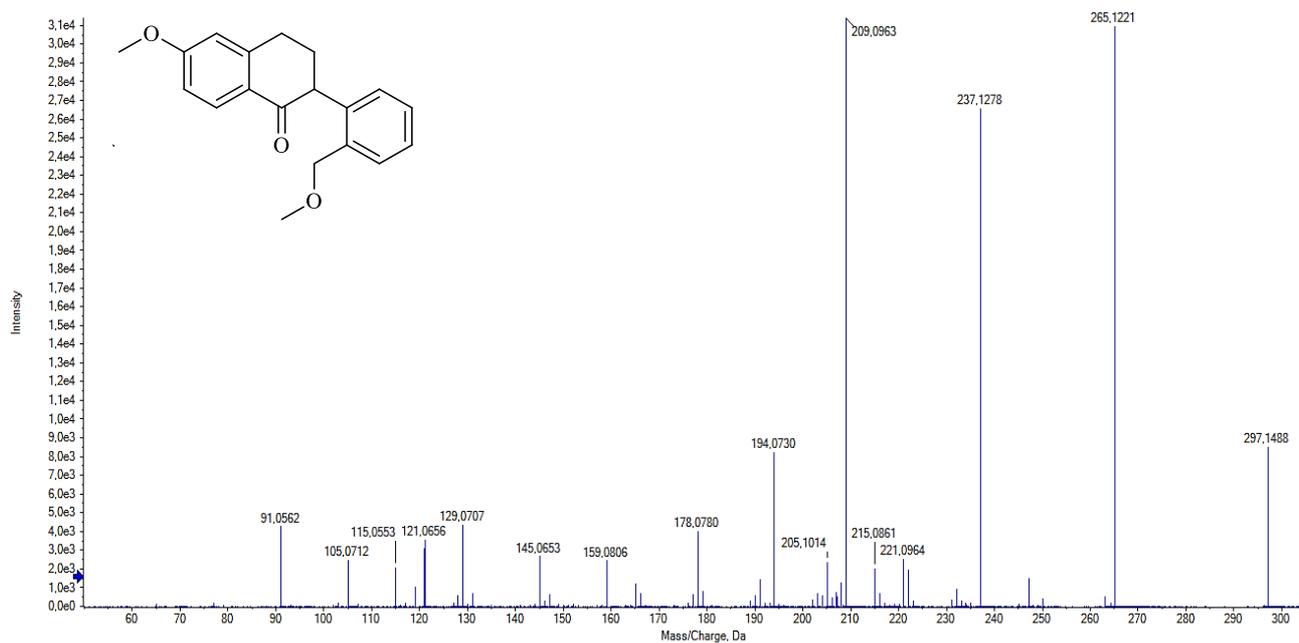
8.3 6-methoxy-2-(2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (16ba)



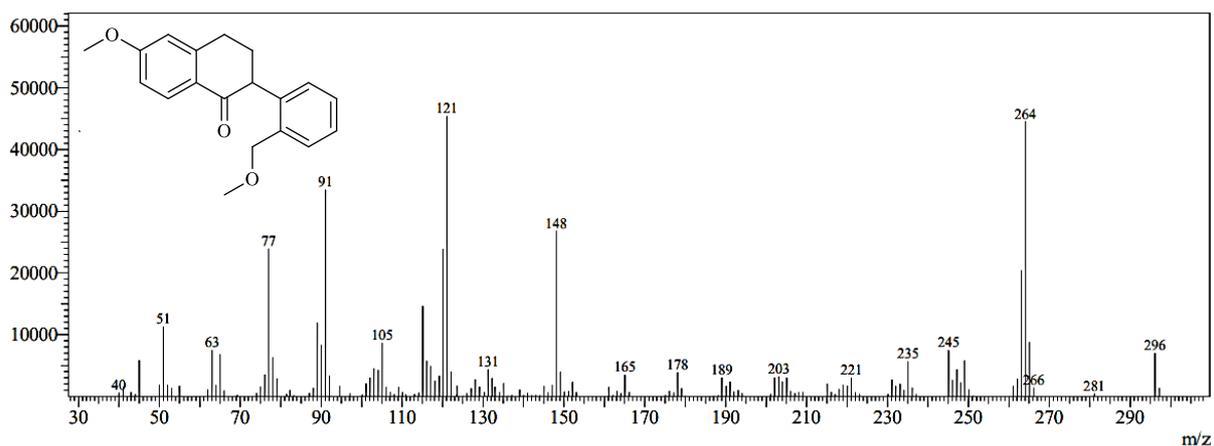
Espectro 14. RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) – Carbaisoflavonóides (16ba).



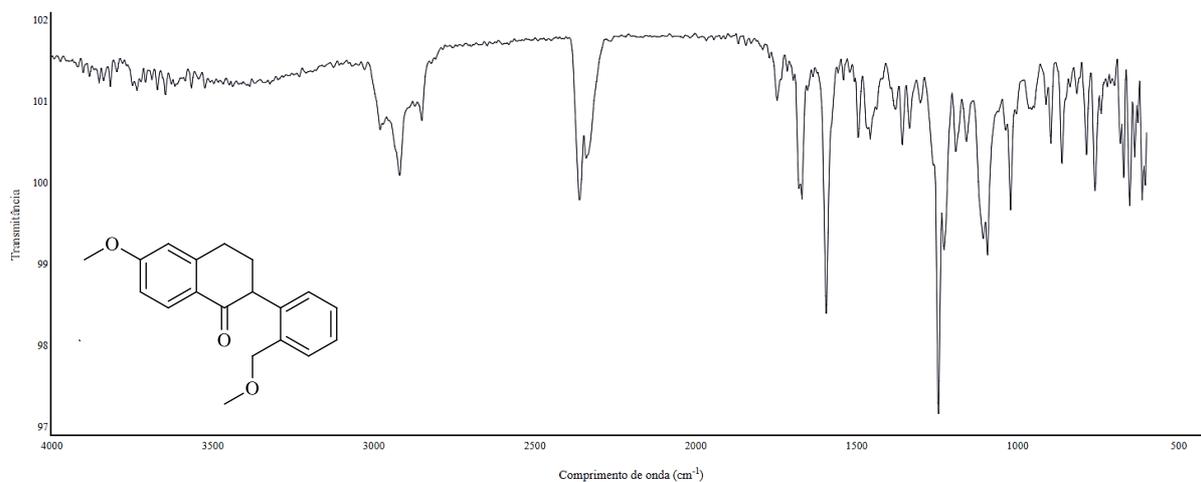
Espectro 15. RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) – Carbaisoflavonóides (16ba).



Espectro 16. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS², tempo 0,453min
—Carbaisoflavonóides (**16ba**)

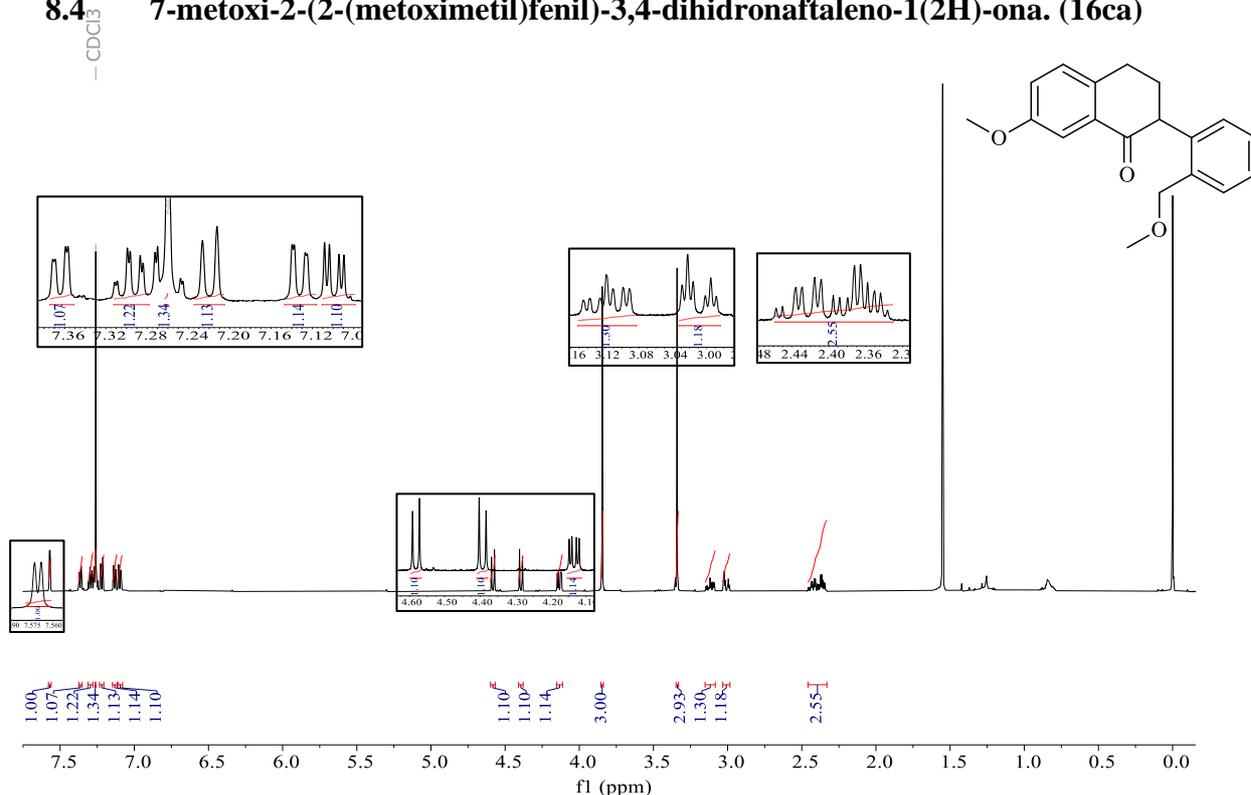


Espectro 17. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —Carbaiflavonóides (**16ba**). **Espectro 18.** Espectro de

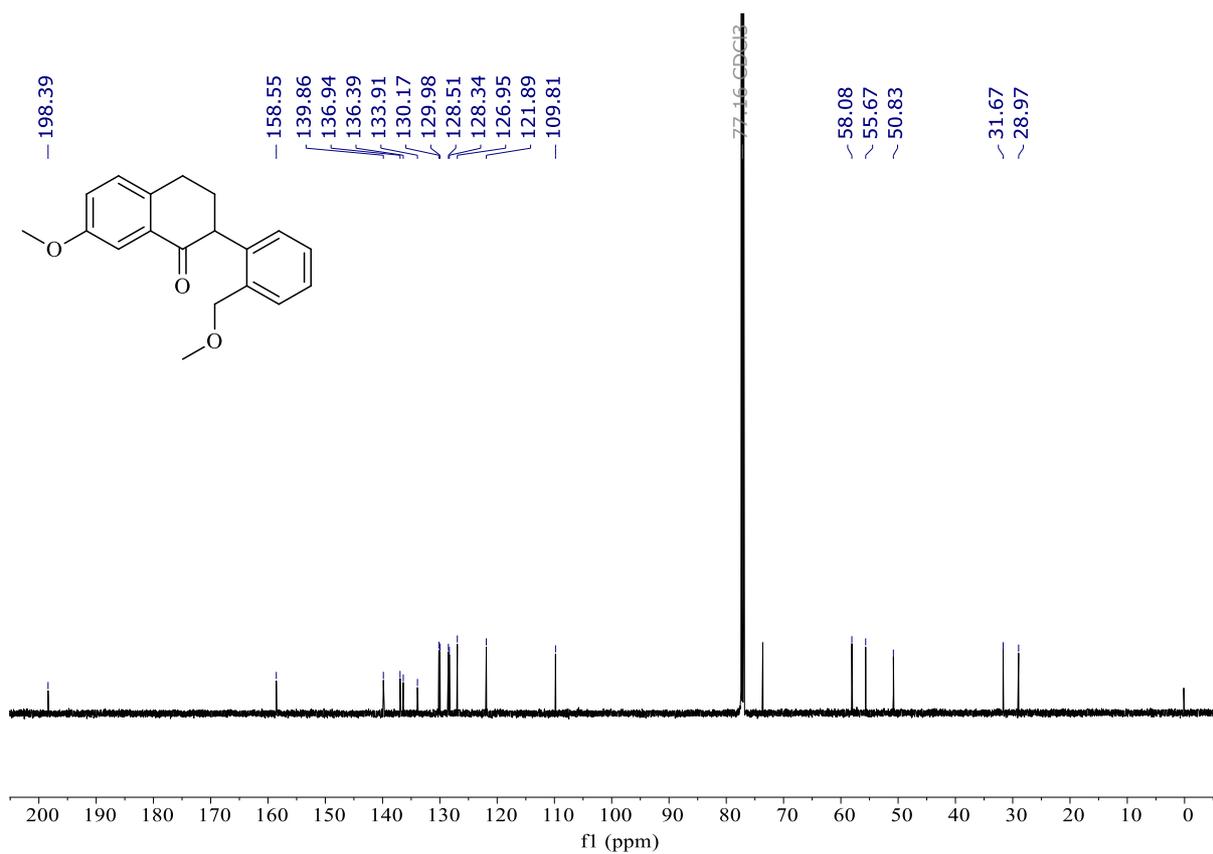


infravermelho (FTIR)—Carbaiflavonóides (**16ba**)

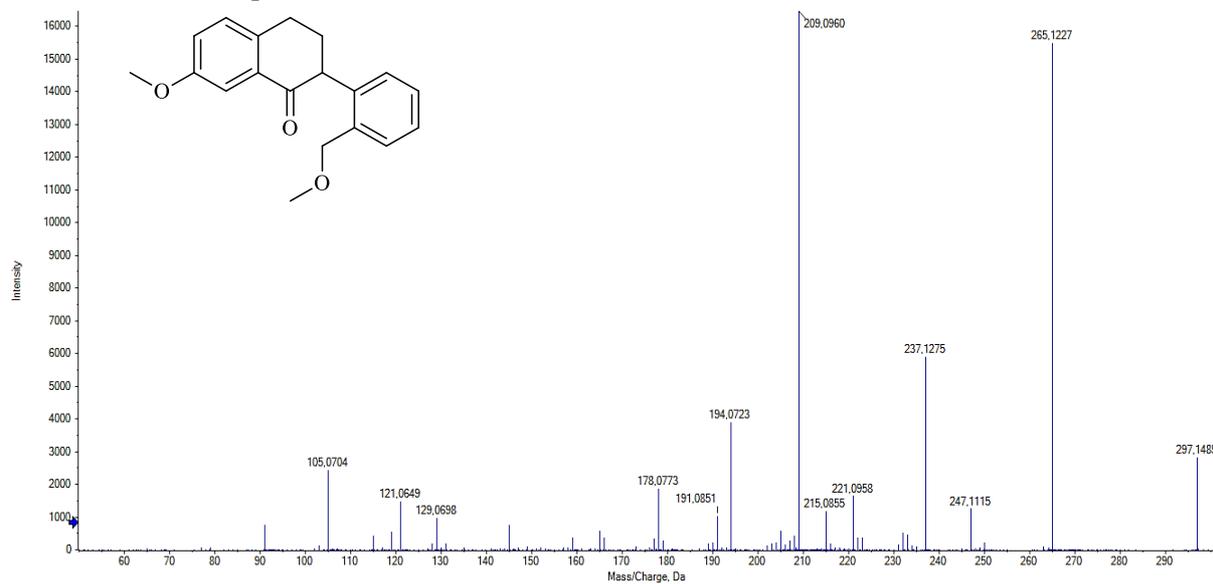
8.4 7-metoxi-2-(2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona. (**16ca**)



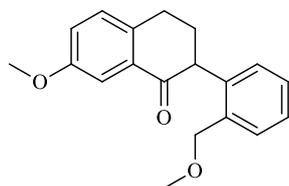
Espectro 19. RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) – Carbaiflavonóides (**16ca**).

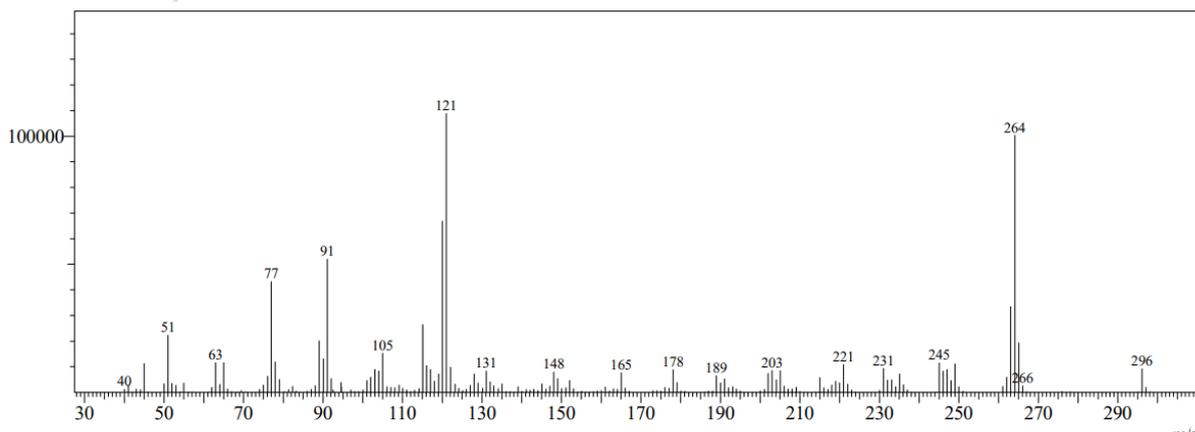


Espectro 20. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) – Carbaioflavonóides (**16ca**).

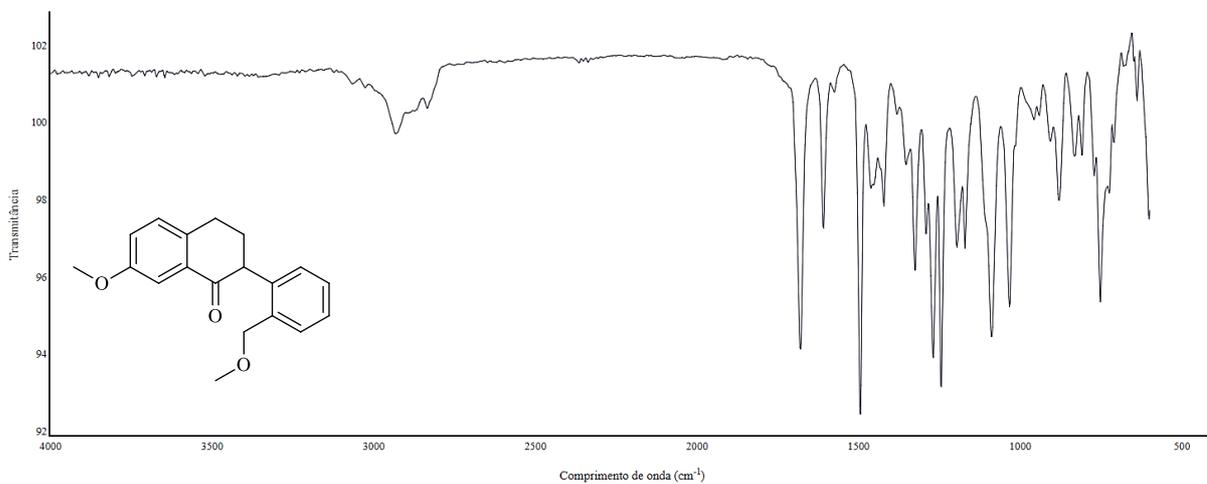


Espectro 21. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS², tempo 0,453min —Carbaioflavonóides (**16ca**).



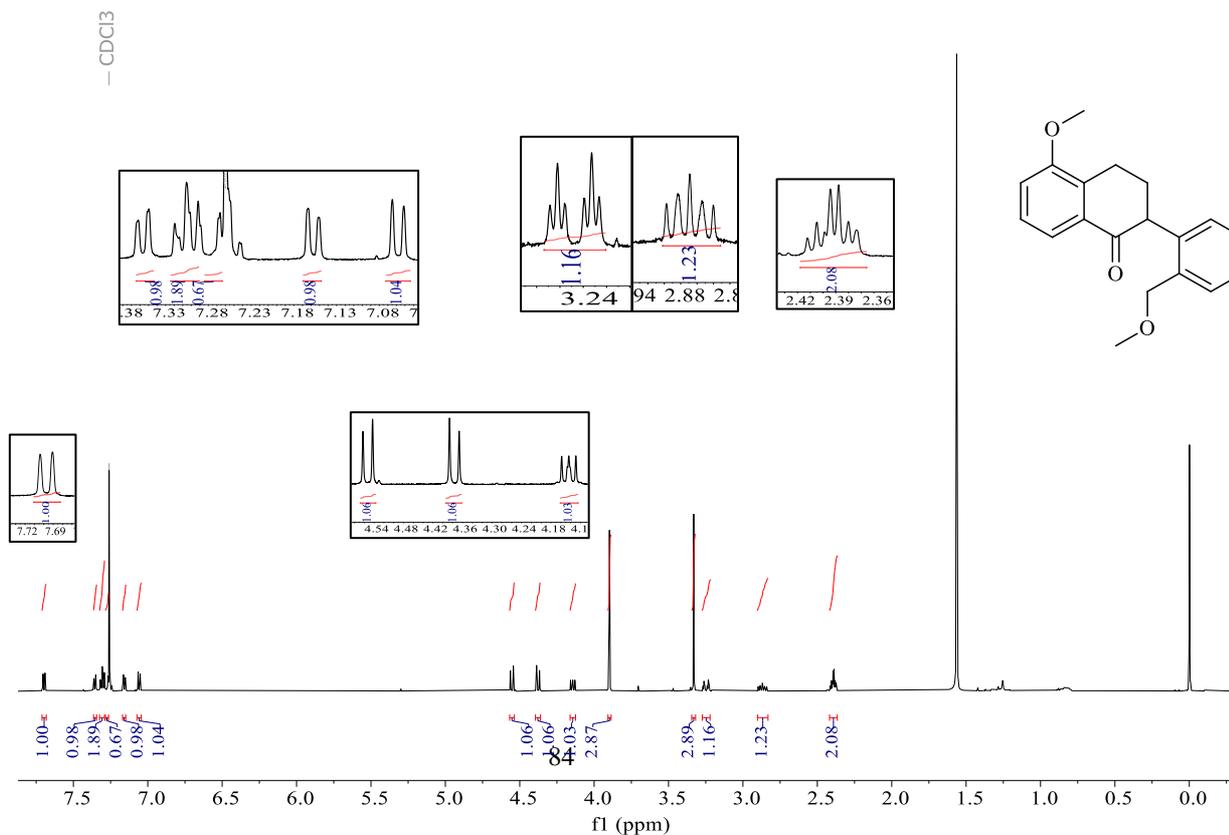


Espectro 22. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —Carbaiflavonóides (**3ca**).

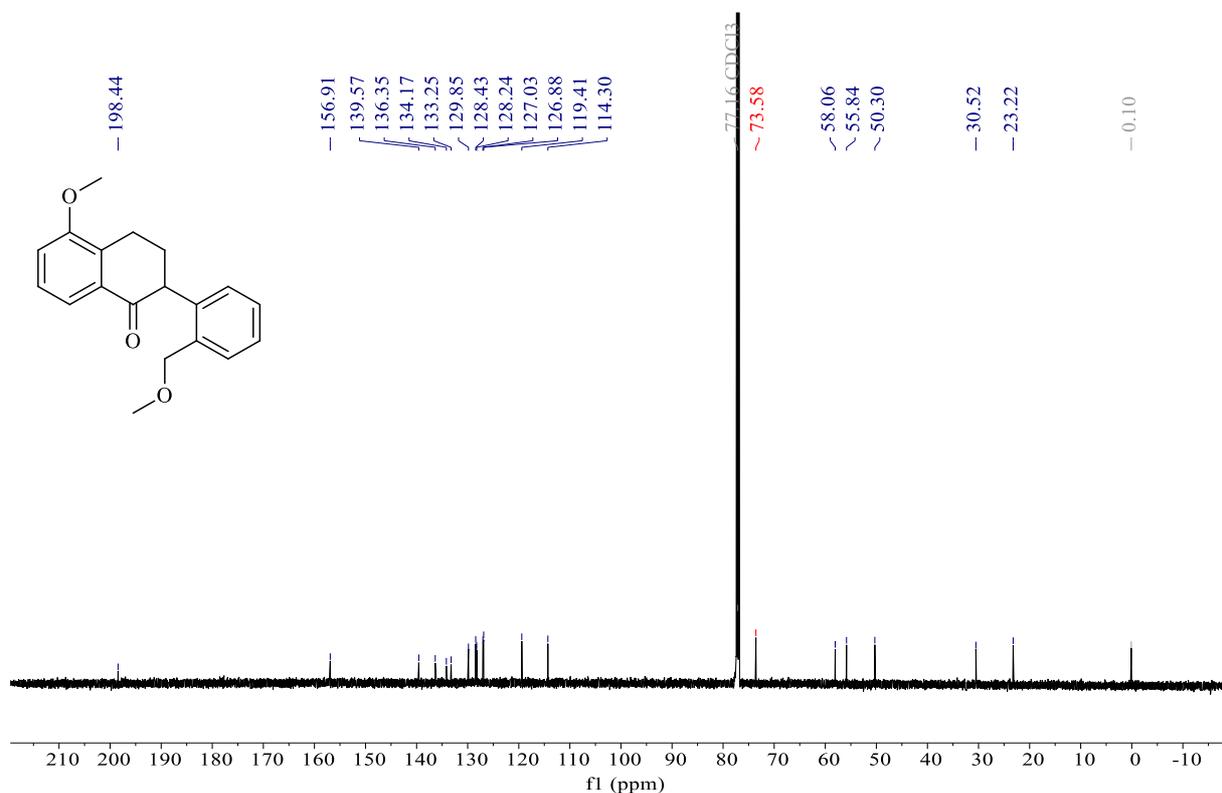


Espectro 23. Espectro de infravermelho (FTIR)—Carbaiflavonóides (**16ca**).

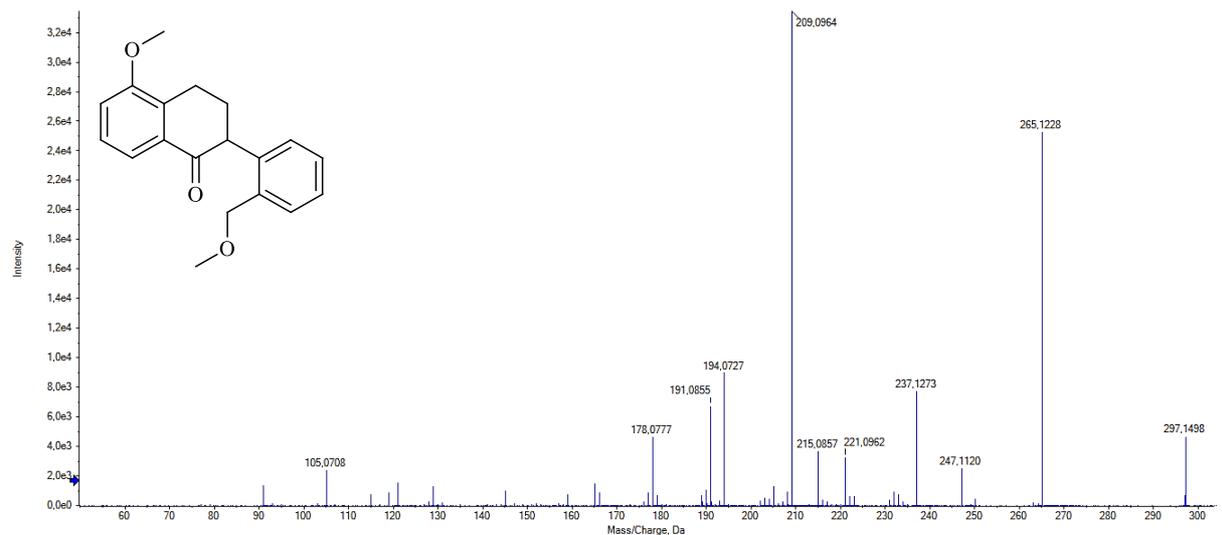
8.5 5-metoxi-2-(2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (**16da**)



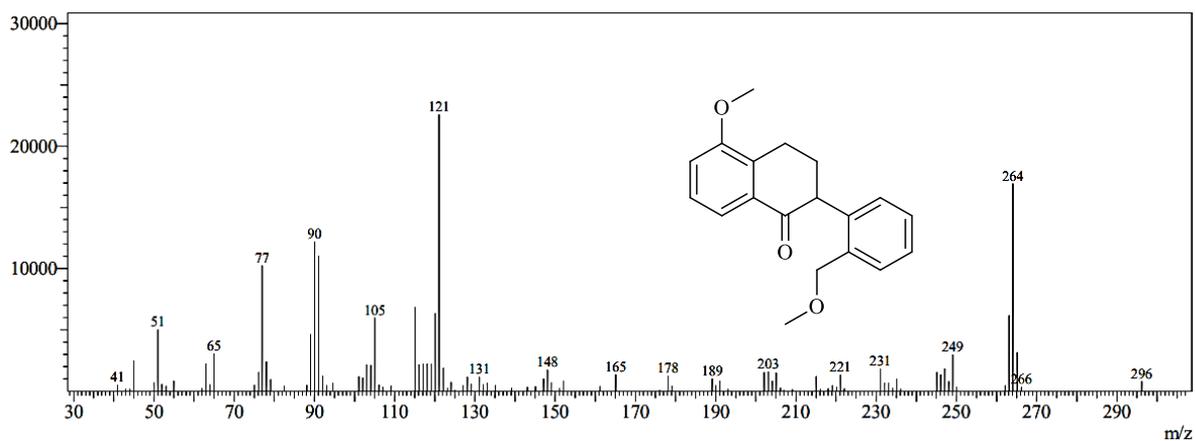
Espectro 24. RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóide (**16da**).



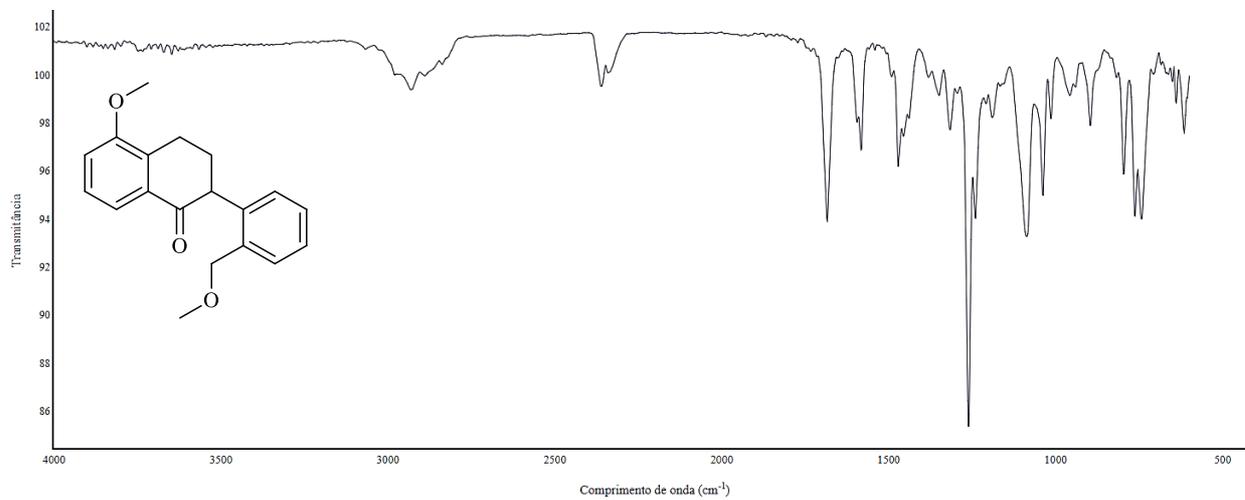
Espectro 25. RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) – Carbaisoflavonóide (**16da**)



Espectro 26. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS², tempo 0,453min —Carbaisoflavonóides (**16da**)

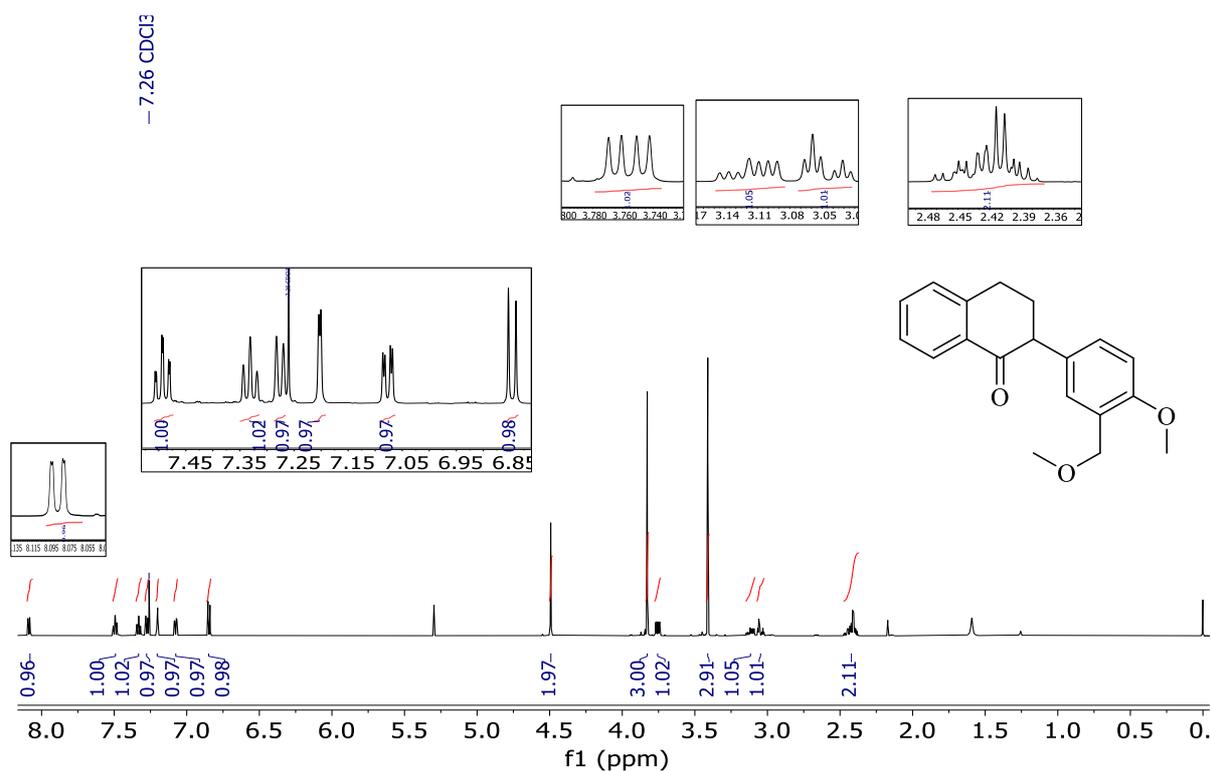


Espectro 28. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —Carbaiflavonóides (**3da**).

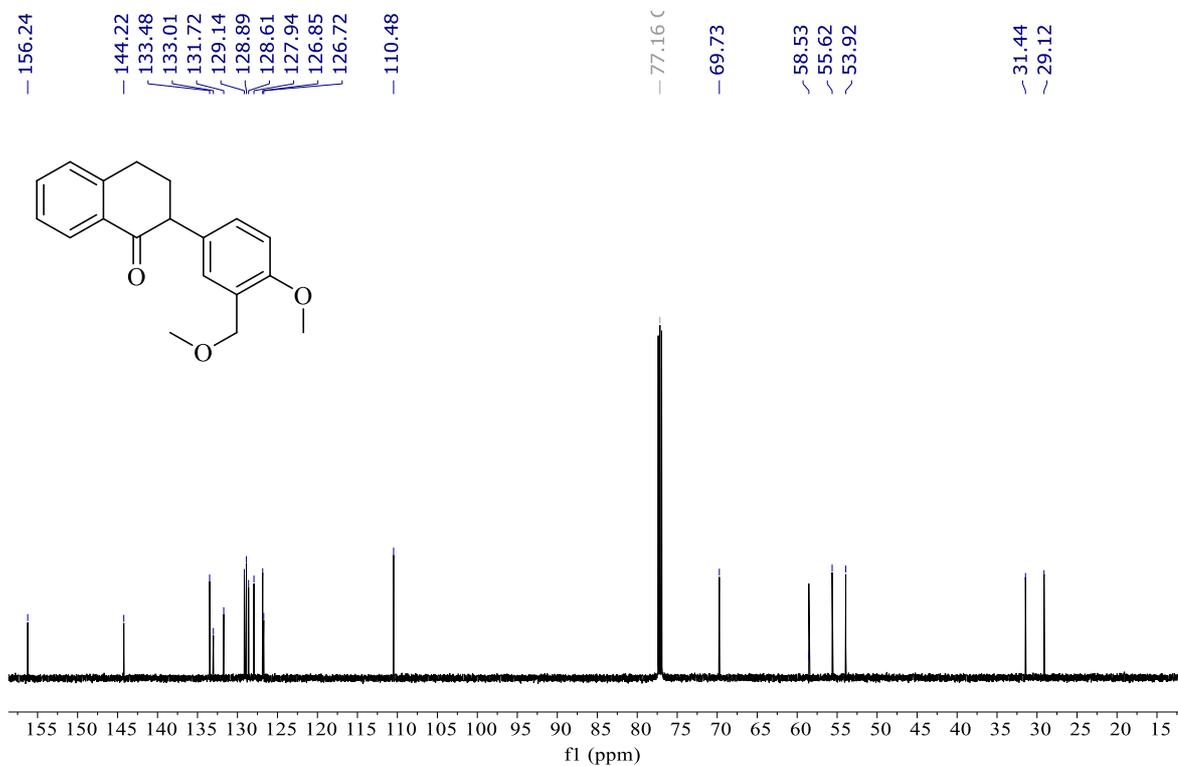


Espectro 27. Espectro de infravermelho (FTIR)—Carbaiflavonóides (**3da**).

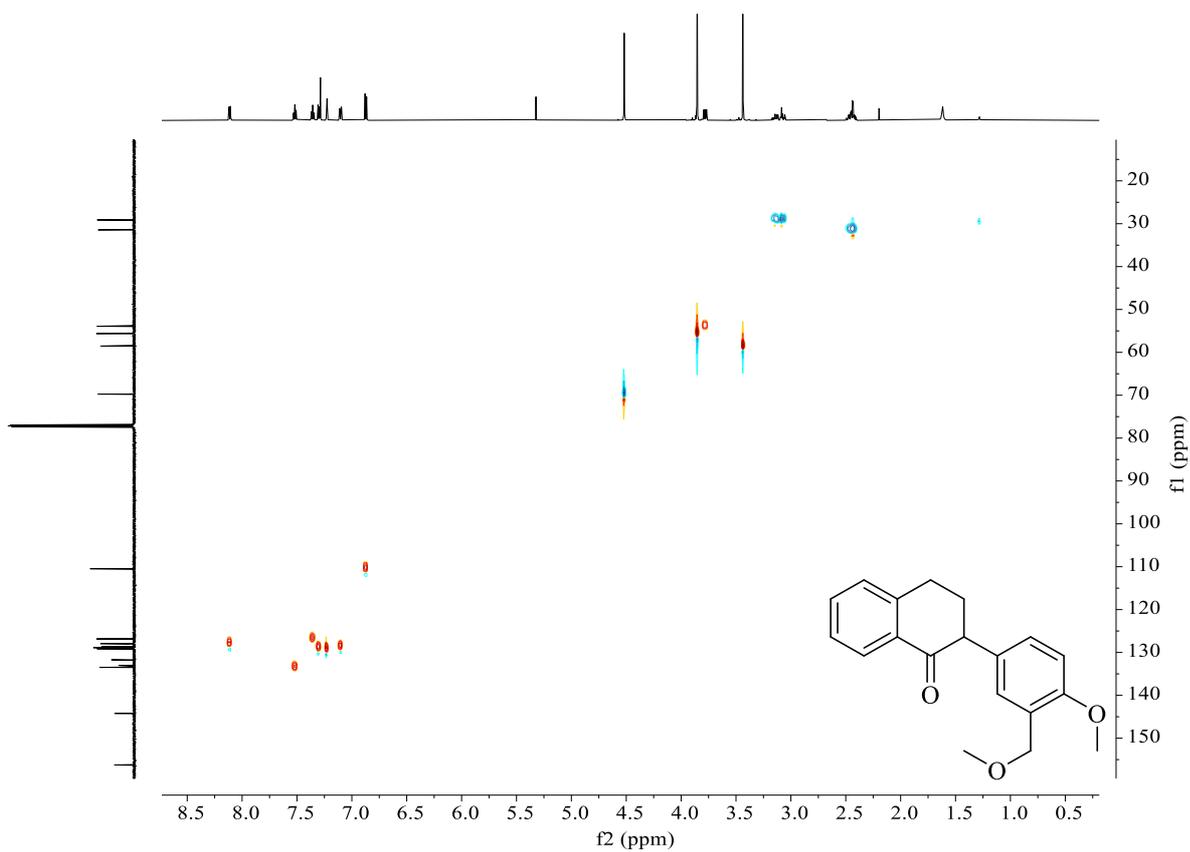
8.6 2-(4-metoxi-3-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona. (16ab)



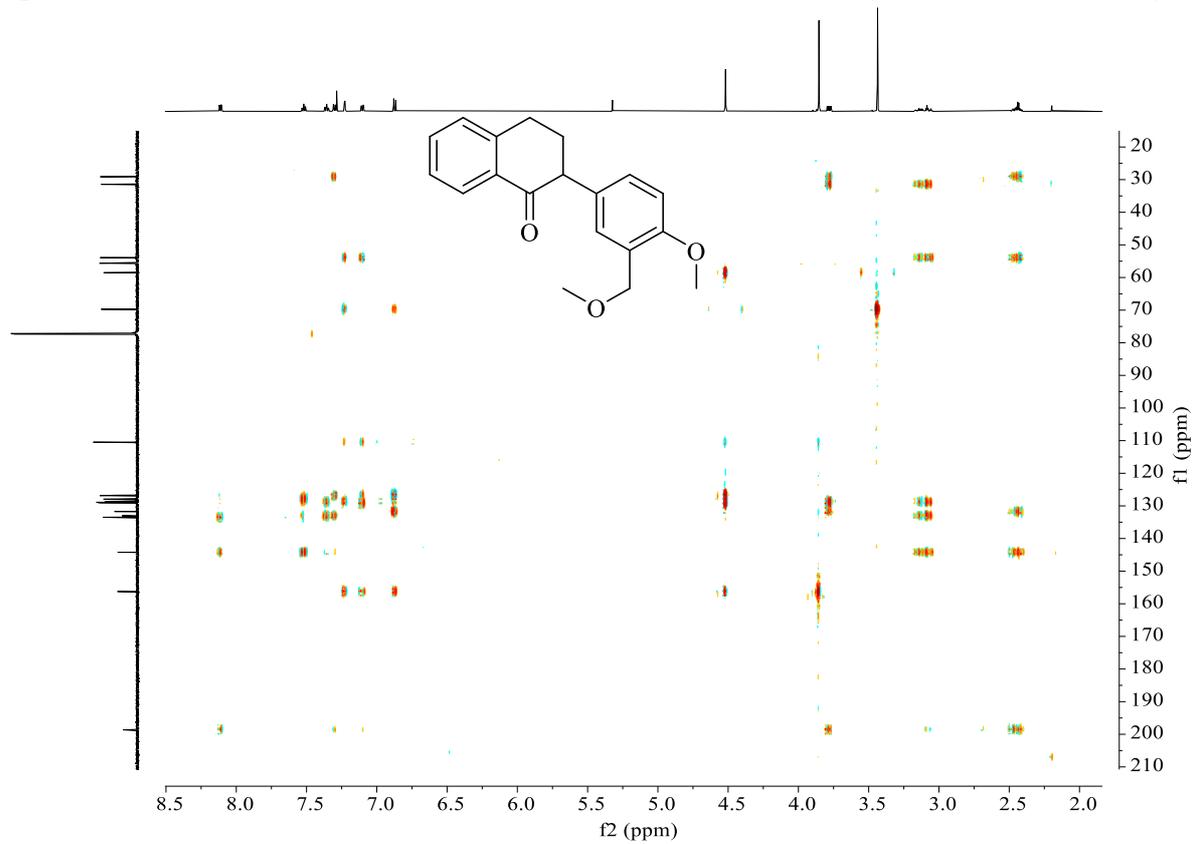
Espectro 29. RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) – Carbaisoflavonóide (16ba).



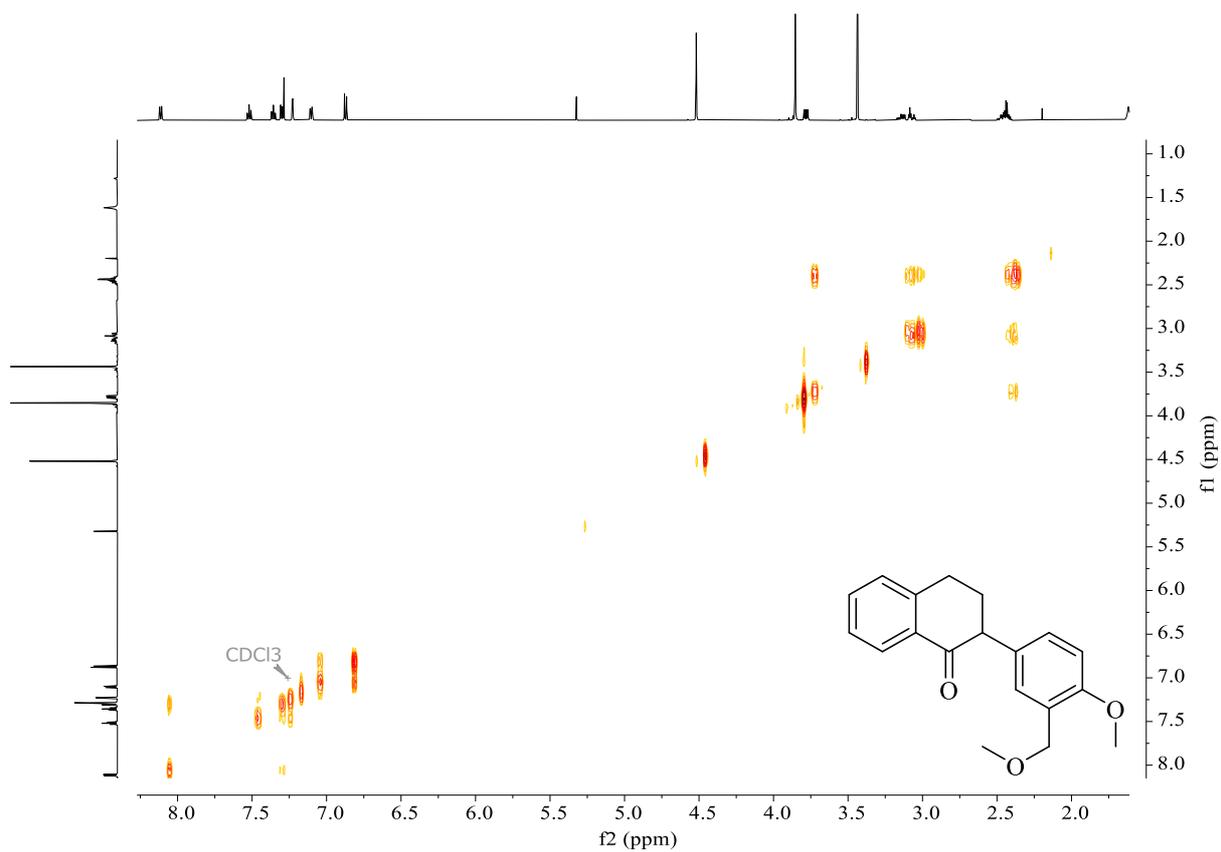
Espectro 30. RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) – Carbaisoflavonóide (16ba).



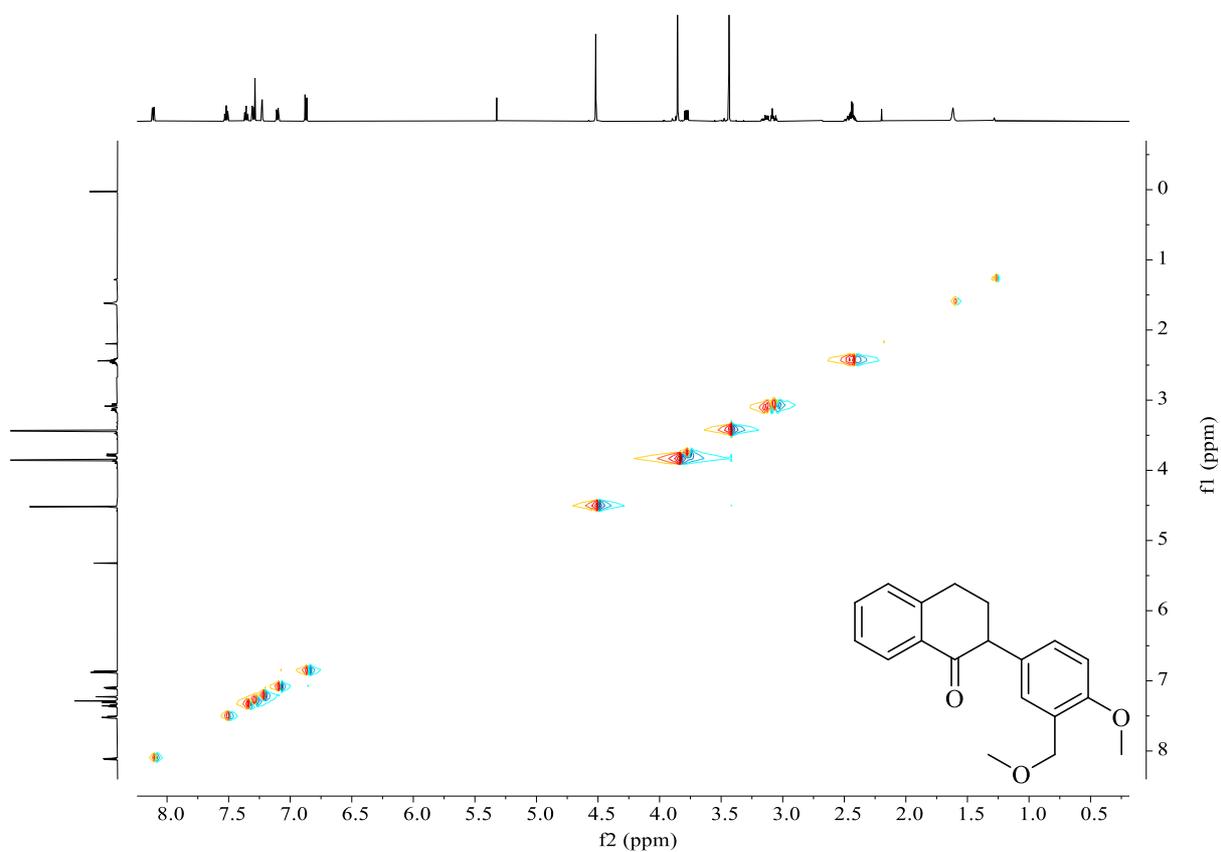
Espectro 31. RMN bidimensional de HSQC ^1H — ^{13}C , $^nJ_{\text{CH}} n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Carbaioflavonóides (**16ba**).



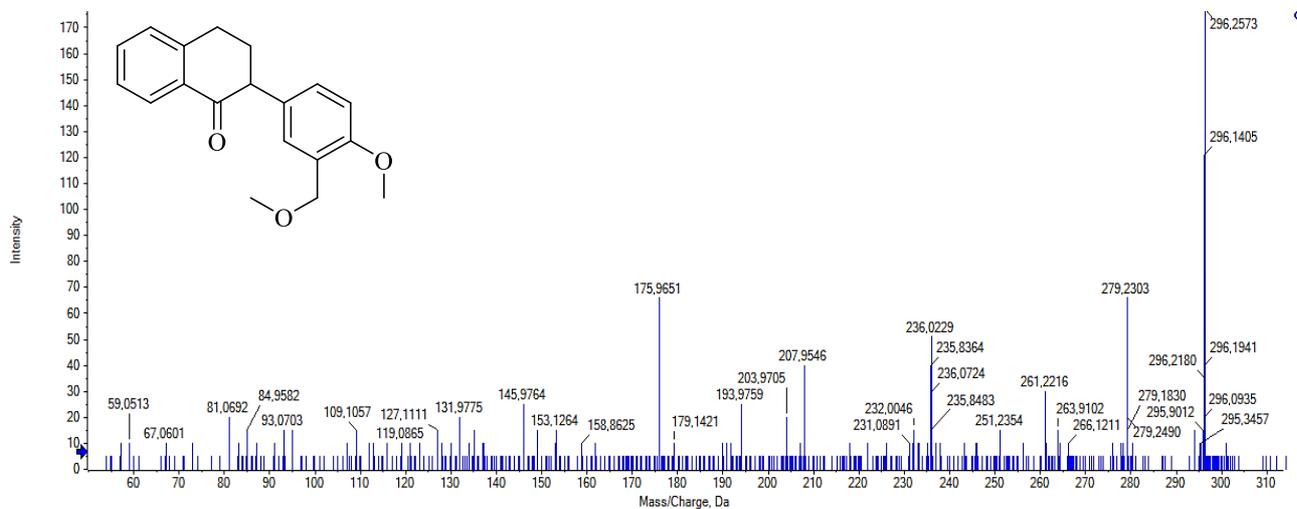
Espectro 32. RMN bidimensional de HMQC ^1H — ^{13}C , $^nJ_{\text{CH}} n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Carbaioflavonóides (**16ba**).



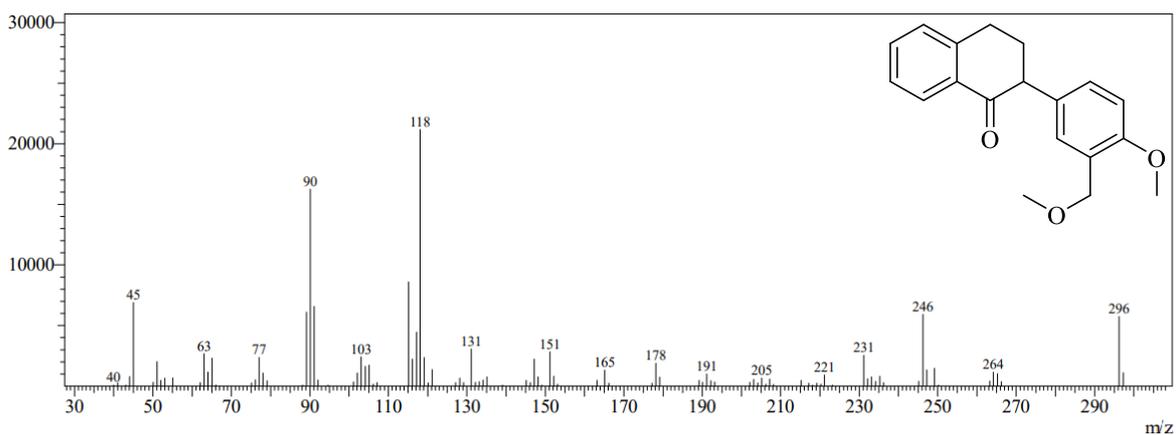
Espectro 33. RMN bidimensional de COSY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Carbaisoflavonóides (**16ba**)



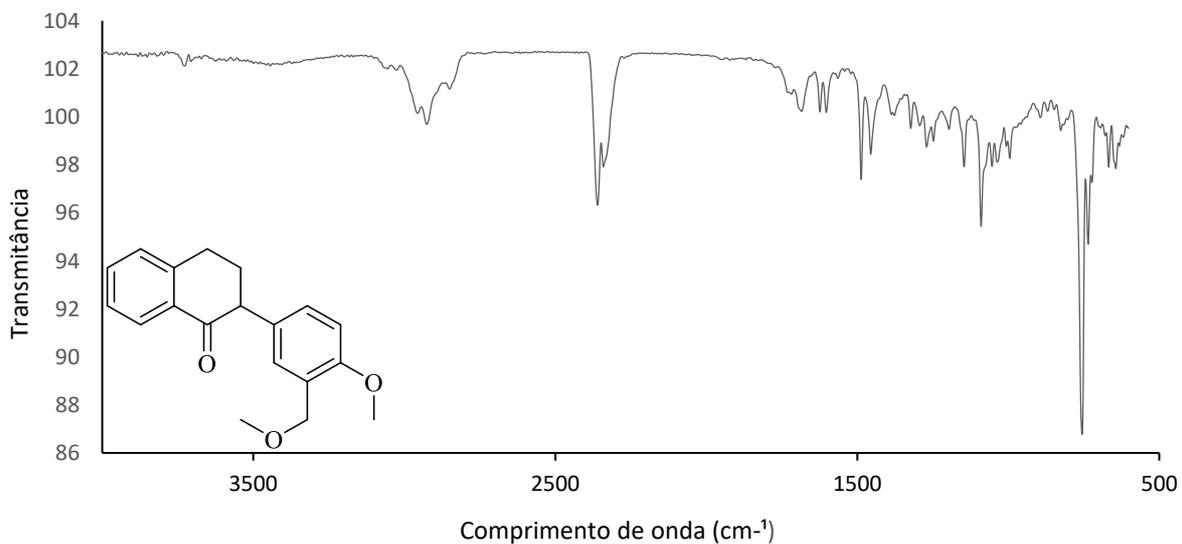
Espectro 34. RMN bidimensional de NOESY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Carbaisoflavonóides (**16ba**).



Spectro 35. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS², tempo 0,941min — Carbaioflavonóides (**16ba**).

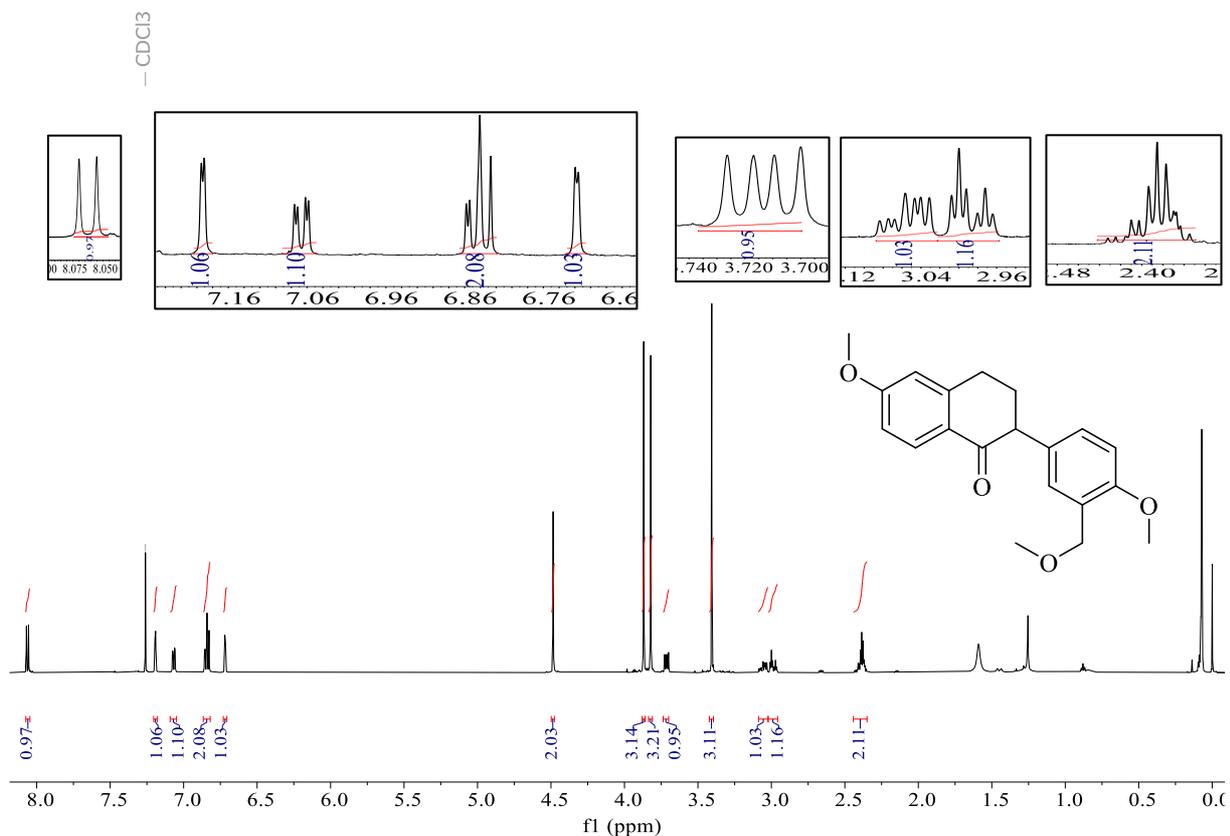


Spectro 36. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —Carbaioflavonóides (**16ba**).

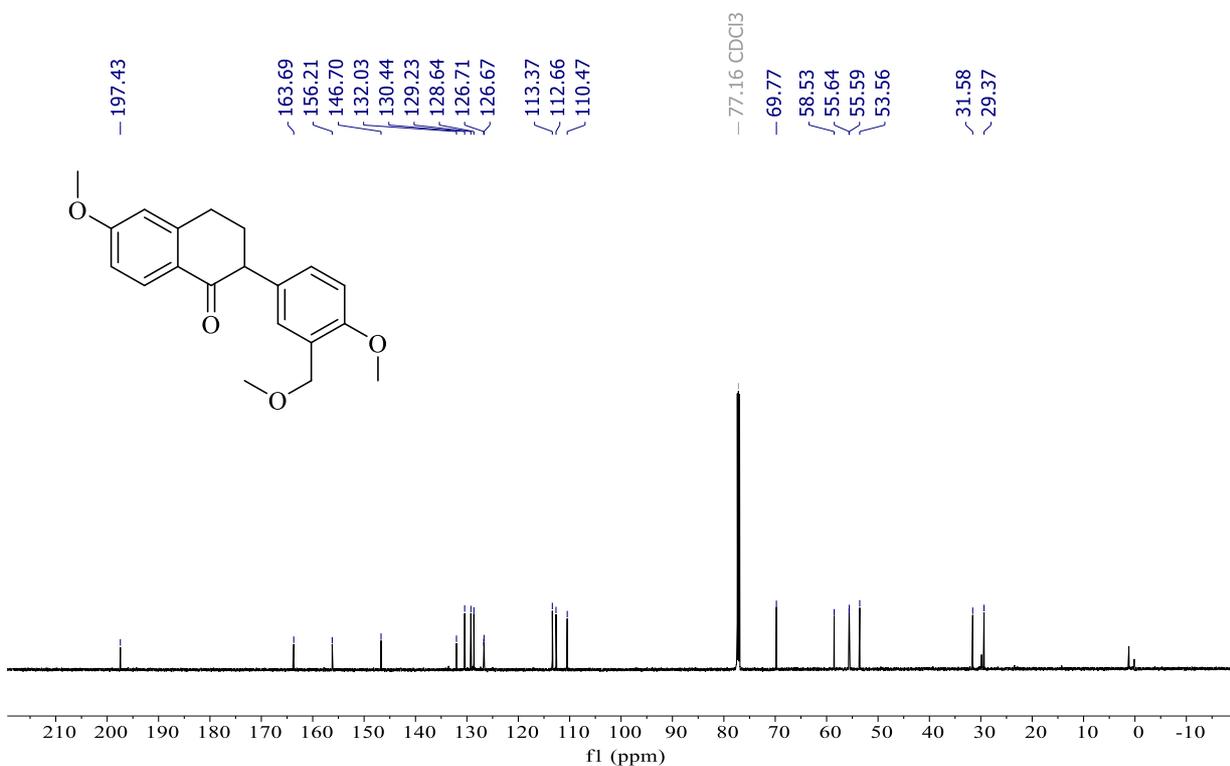


Spectro 37. Espectro de infravermelho (FTIR)—Carbaioflavonóides (**16ba**).

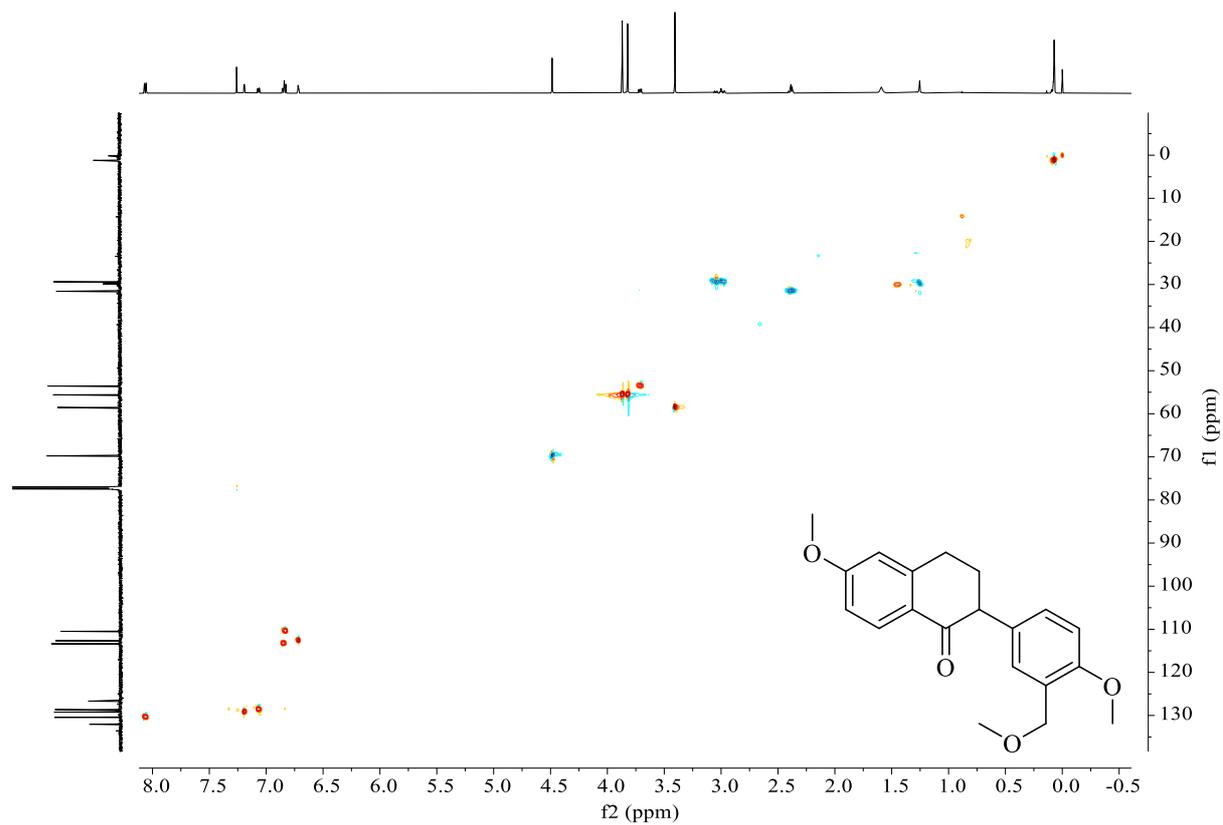
8.7 6-metoxi-2-(4-metoxi-2-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona.
(16bb)



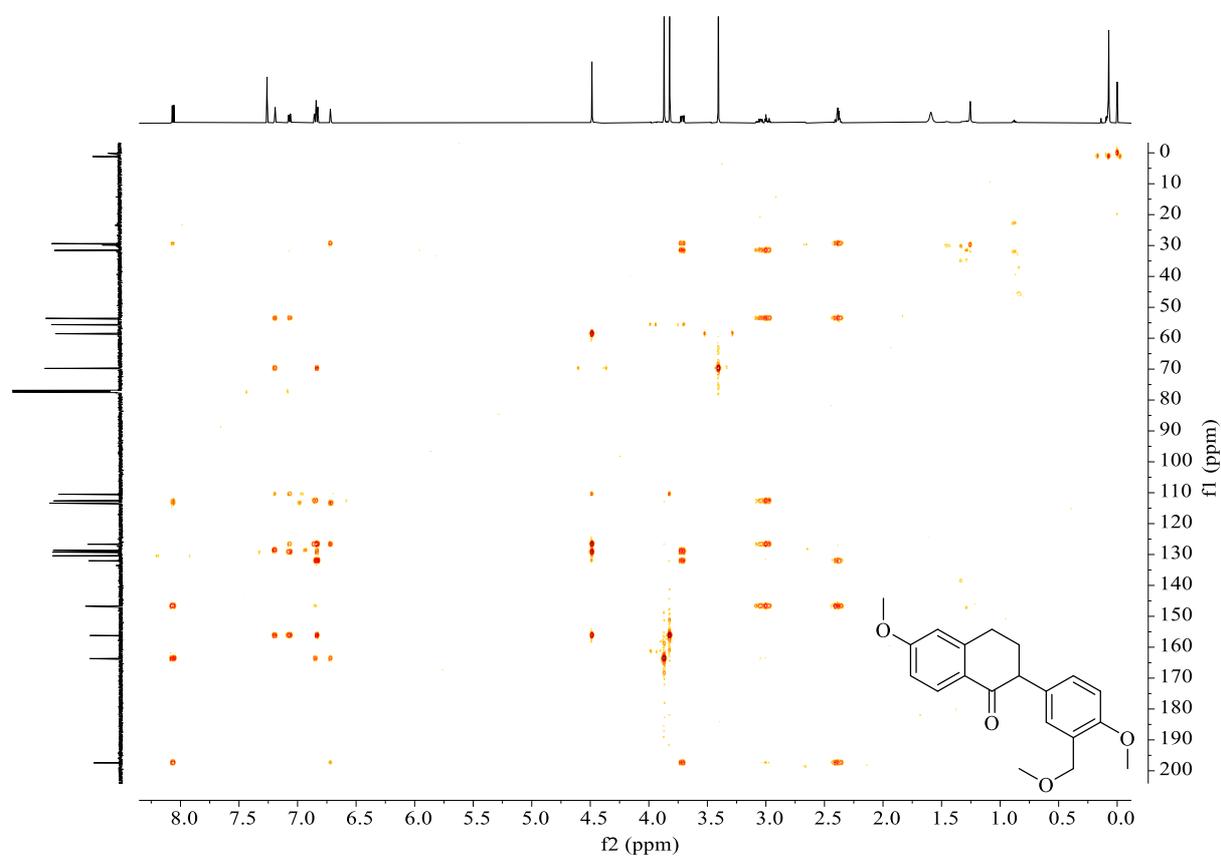
Espectro 38. RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) – Carbaisoflavonóide (16bb).



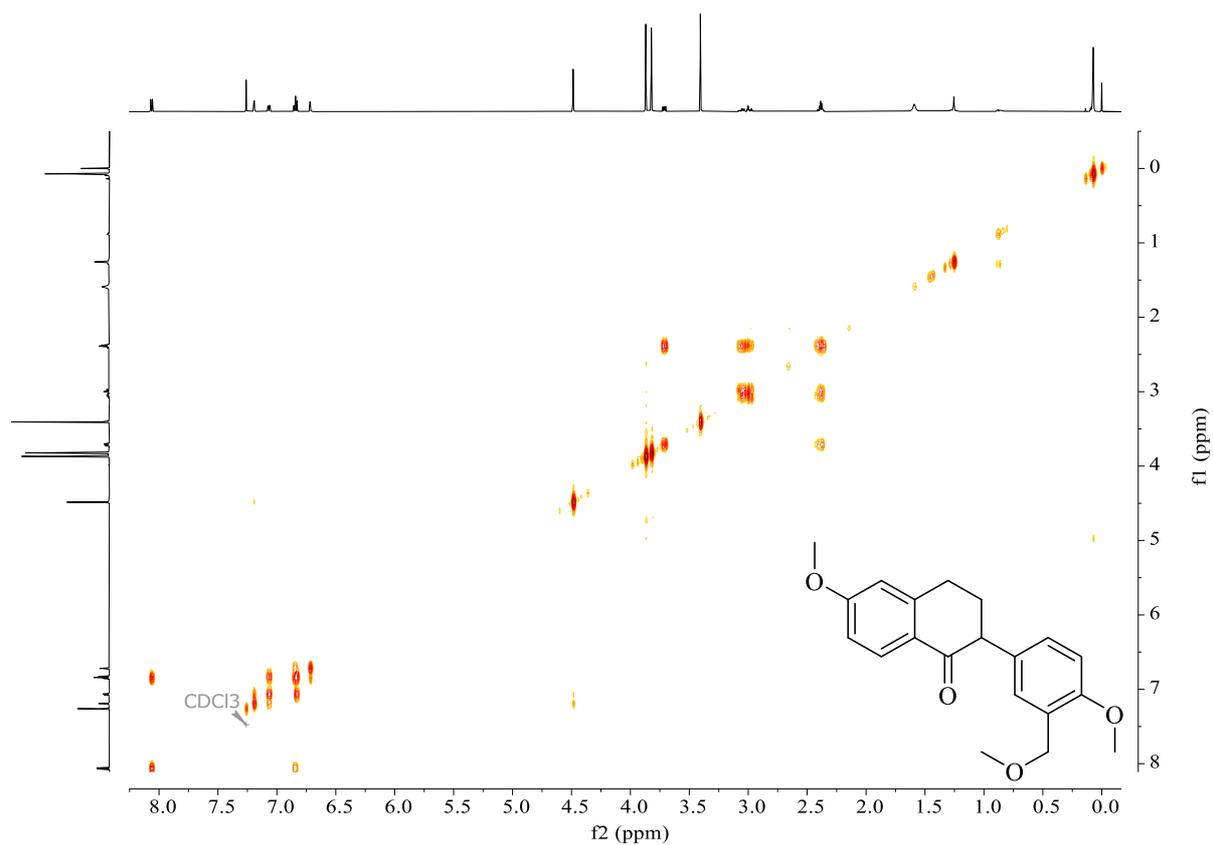
Espectro 39. RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) – Carbaisoflavonóide (16bb).



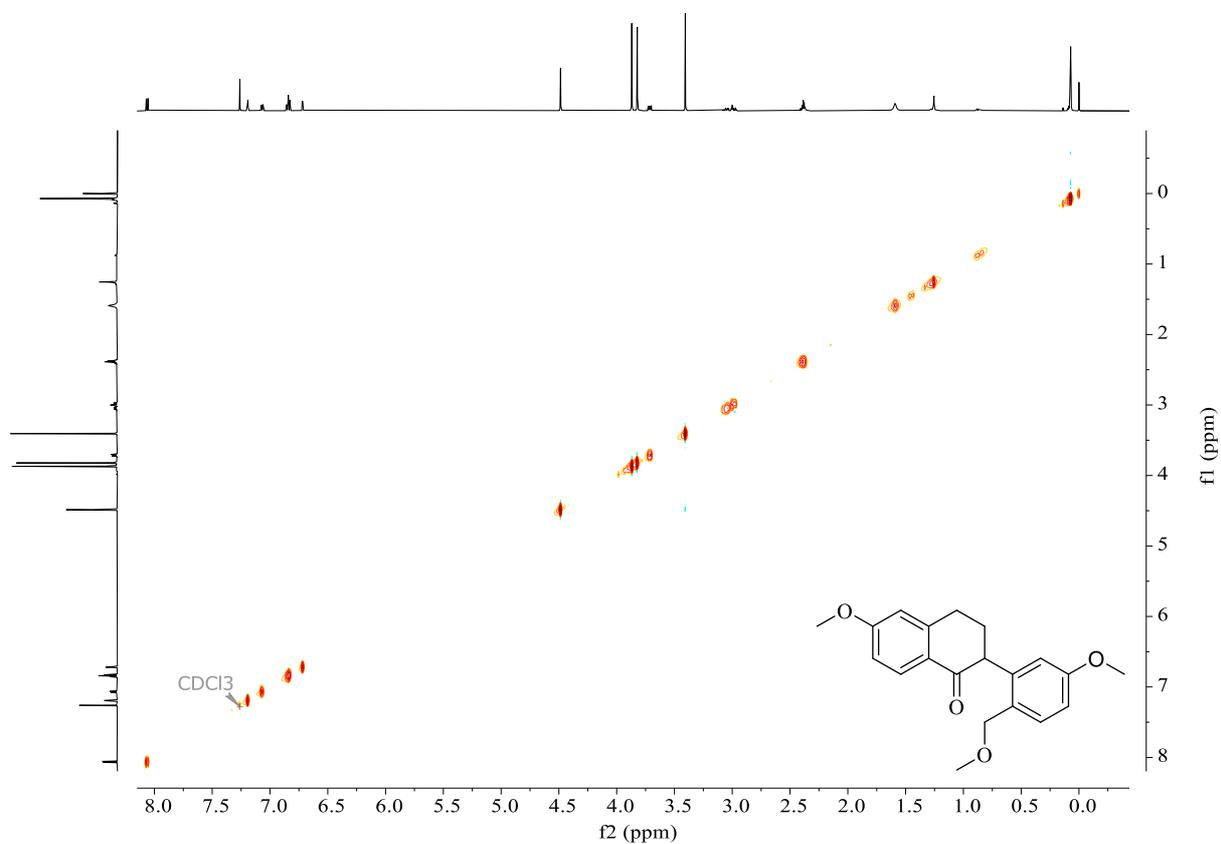
Espectro 40. RMN bidimensional de HSQC ^1H — ^{13}C , $^nJ_{\text{CH}} n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Carbaisoflavonóides (**16bb**).



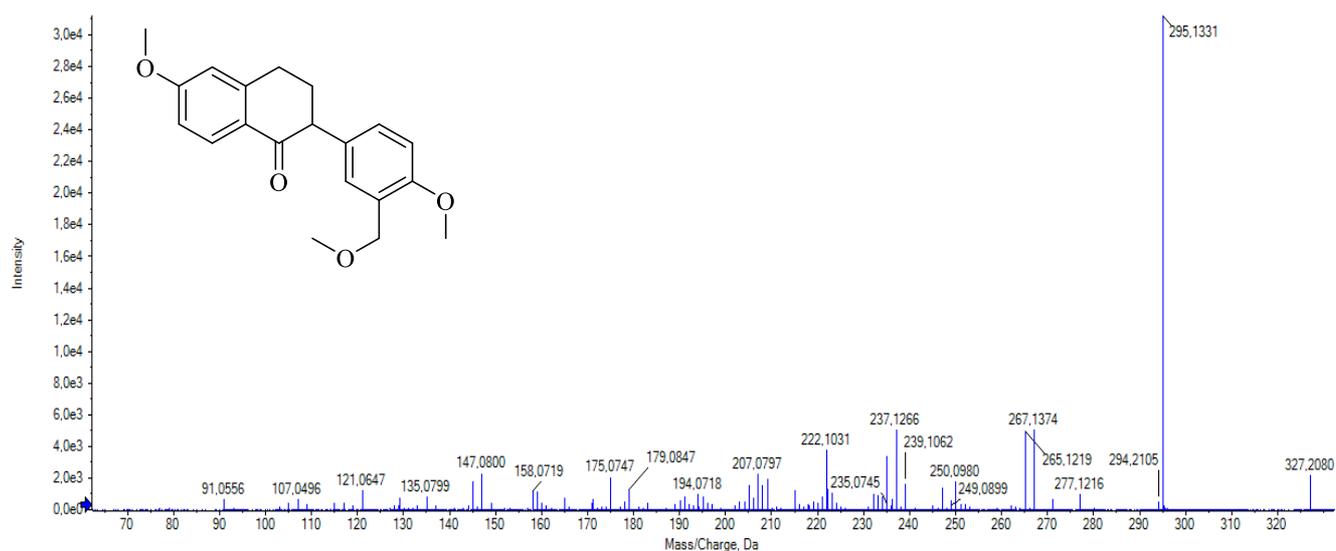
Espectro 41. RMN bidimensional de HMQC ^1H — ^{13}C , $^nJ_{\text{CH}} n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Carbaisoflavonóides (**16bb**).



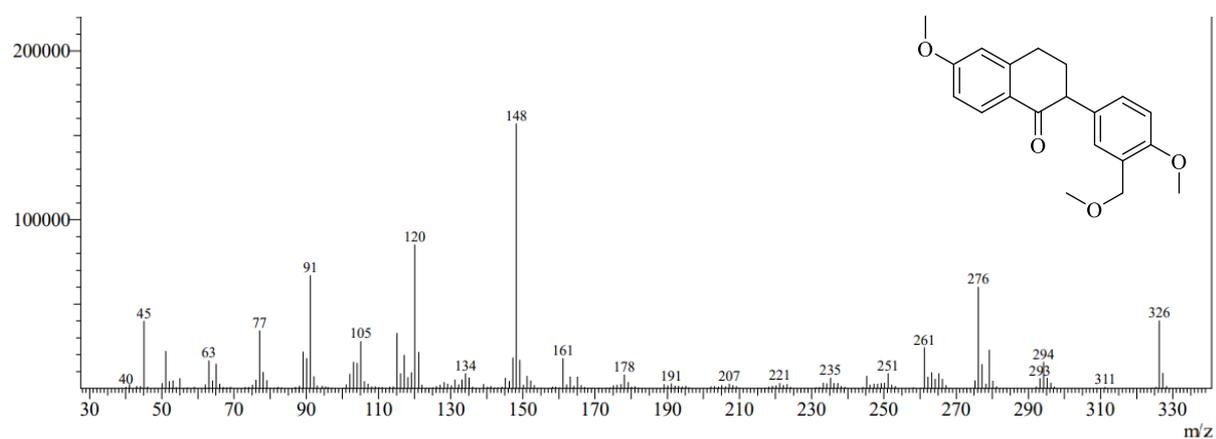
Espectro 42. RMN bidimensional de COSY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Carbaïsoflavonóides (**16bb**).



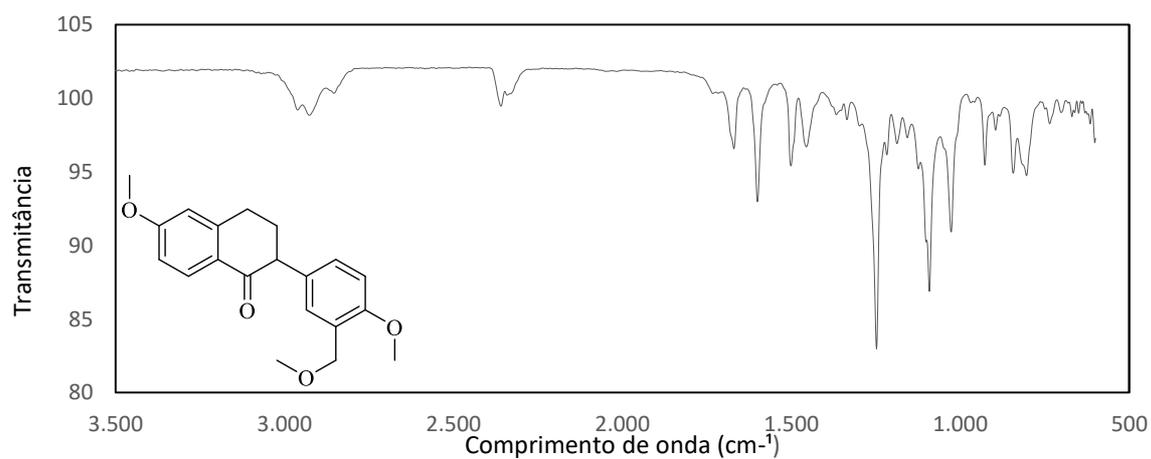
Espectro 43. RMN bidimensional de NOESY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Carbaïsoflavonóides (**16bb**).



Espectro 44. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS², tempo 0,448min — Carbaisoflavonóides (**16bb**).

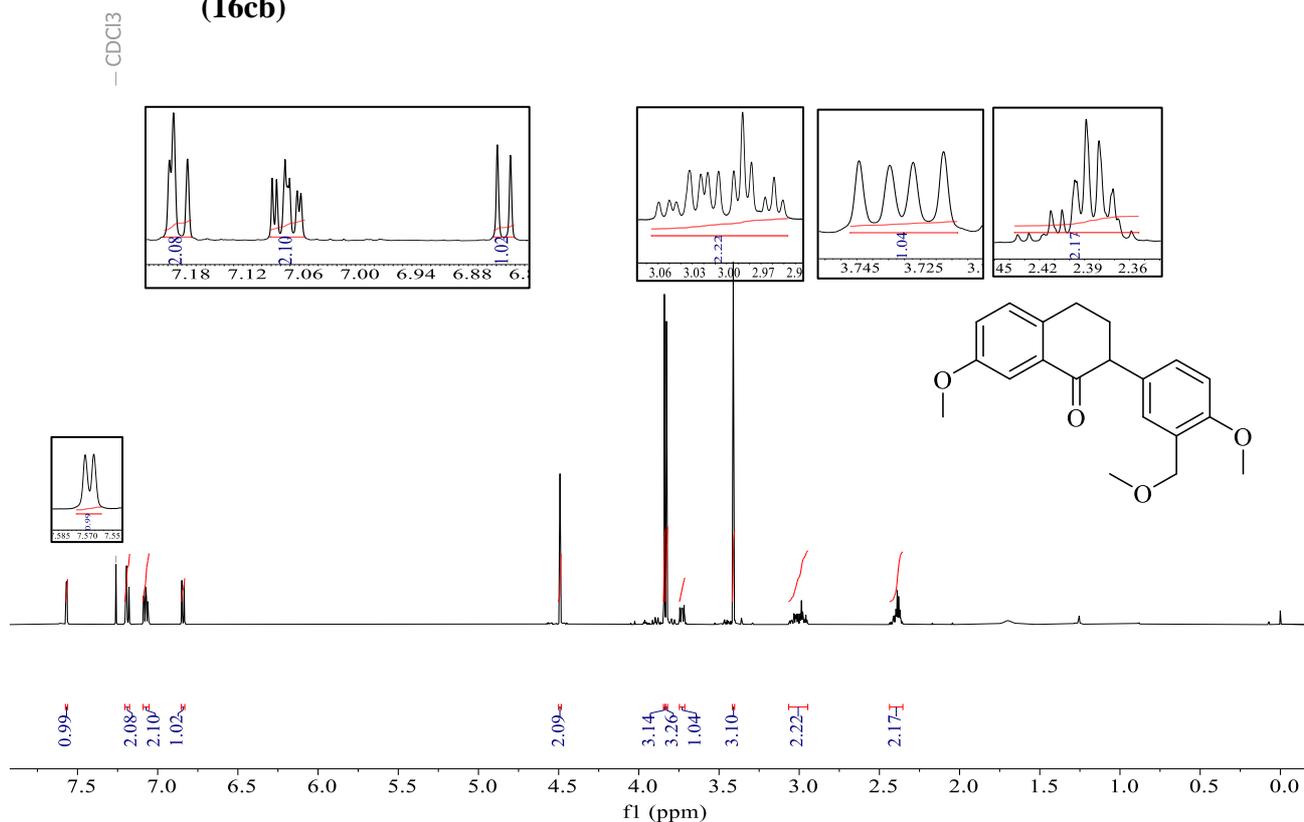


Espectro 45. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —Carbaisoflavonóides (**16bb**).

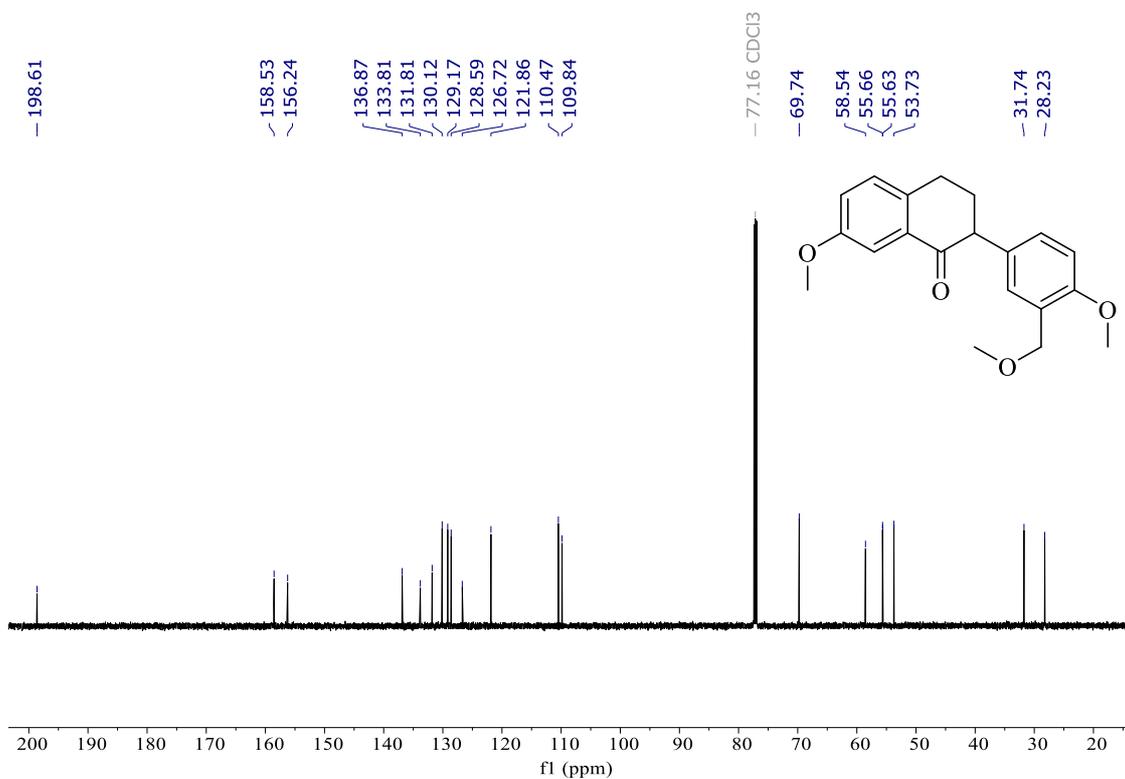


Espectro 46. Espectro de infravermelho (FTIR)—Carbaisoflavonóides (**16bb**).

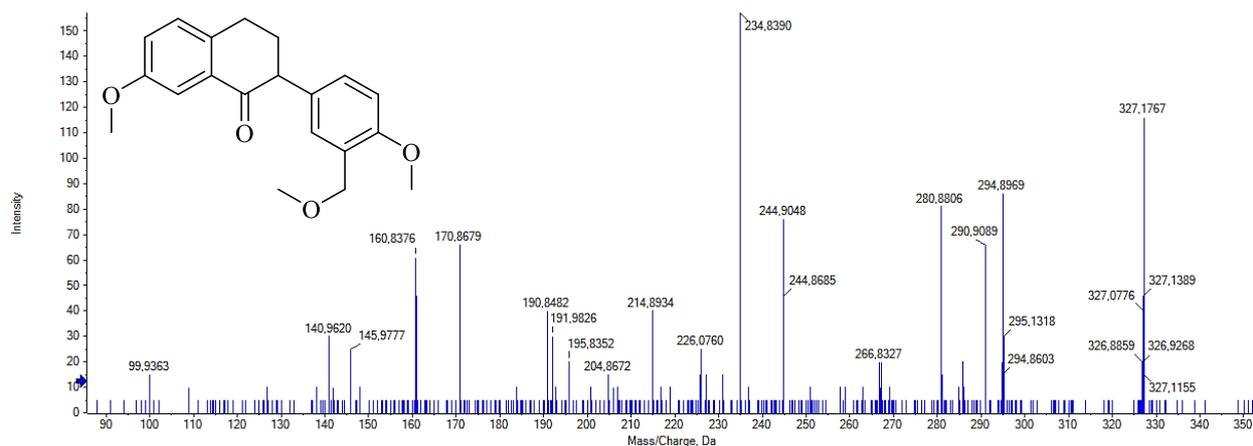
8.8 7-methoxy-2-(4-methoxy-3-(metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona. (16cb)



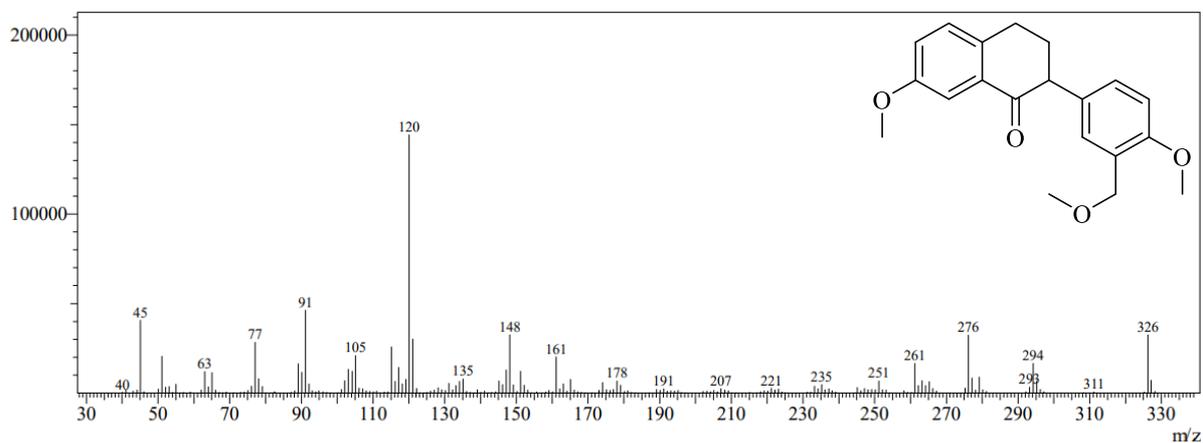
Espectro 47. RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) – Carbaisoflavonóides (16cb).



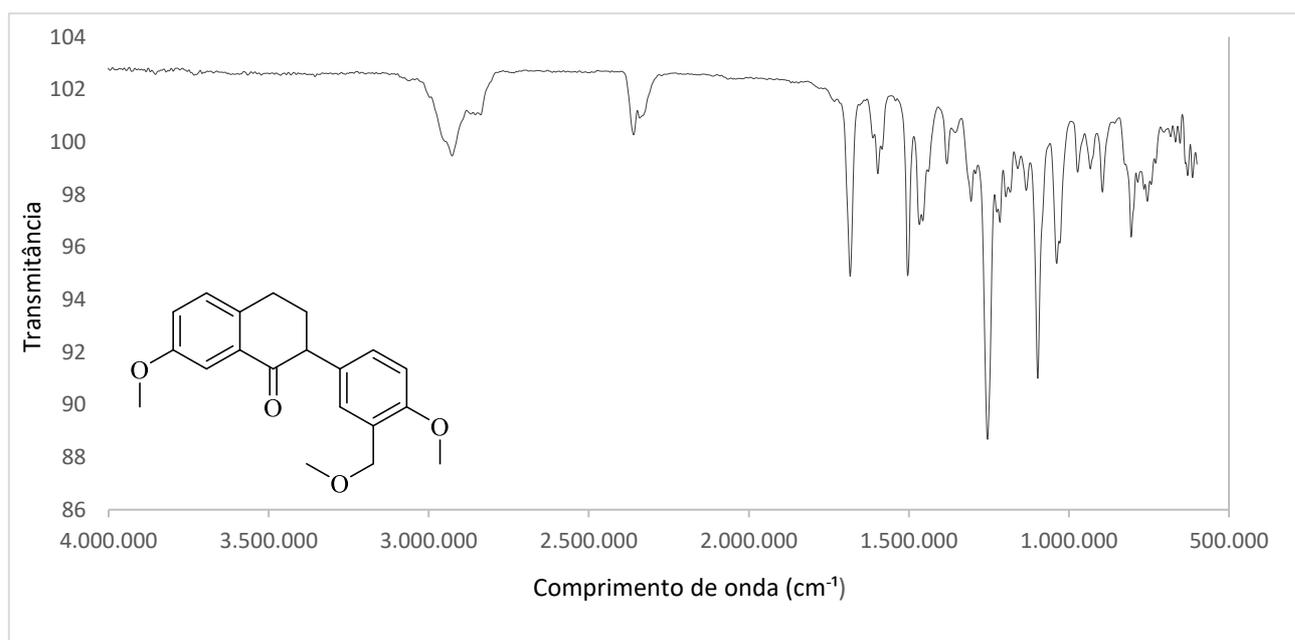
Espectro 48. RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) – Carbaisoflavonóide (16cb).



Espectro 49. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS², tempo 0,686min — Carbaioflavonóides (**16cb**).

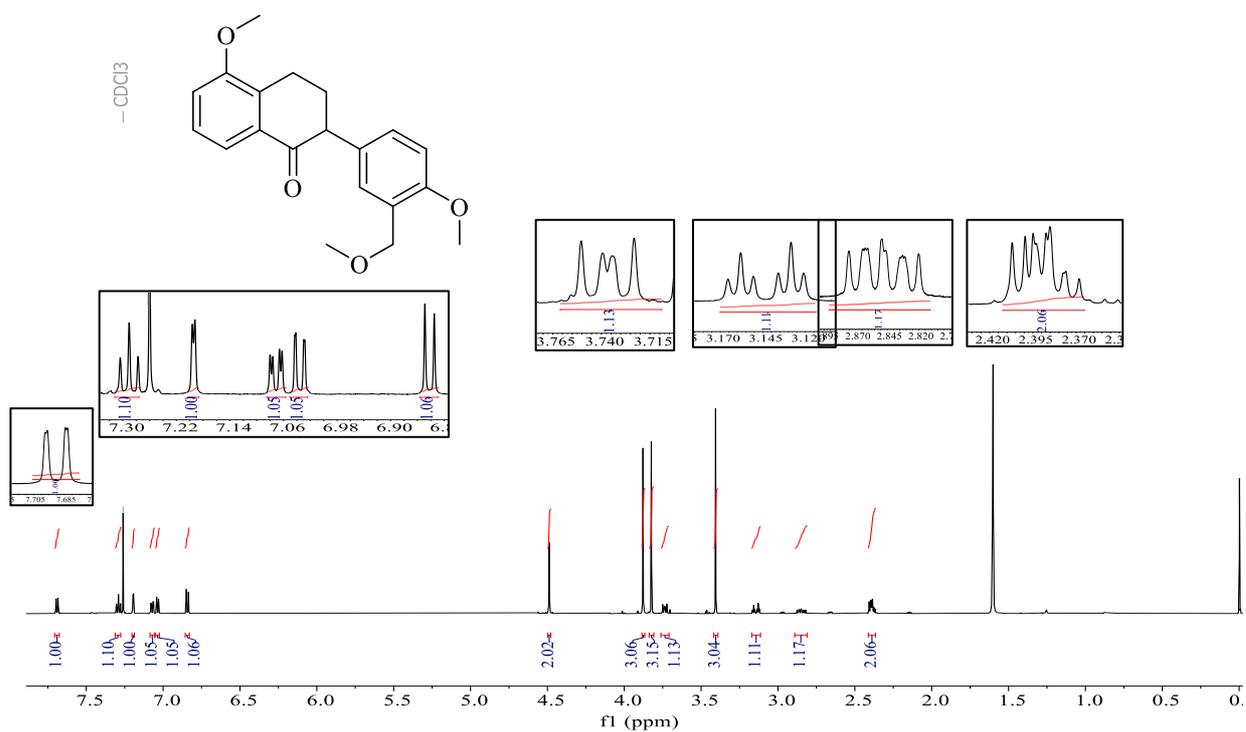


Espectro 50. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —Carbaioflavonóides (**16cb**).

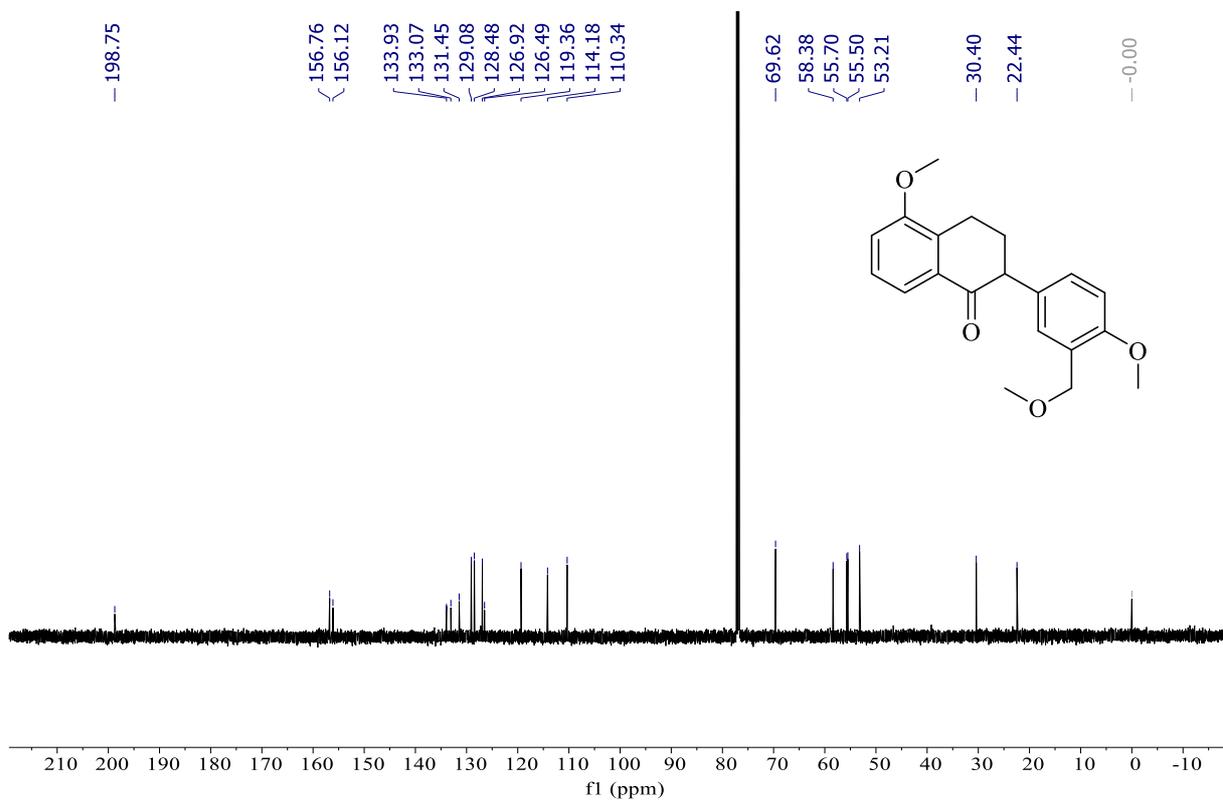


Espectro 51. Espectro de infravermelho (FTIR)—Carbaioflavonóides (**16cb**).

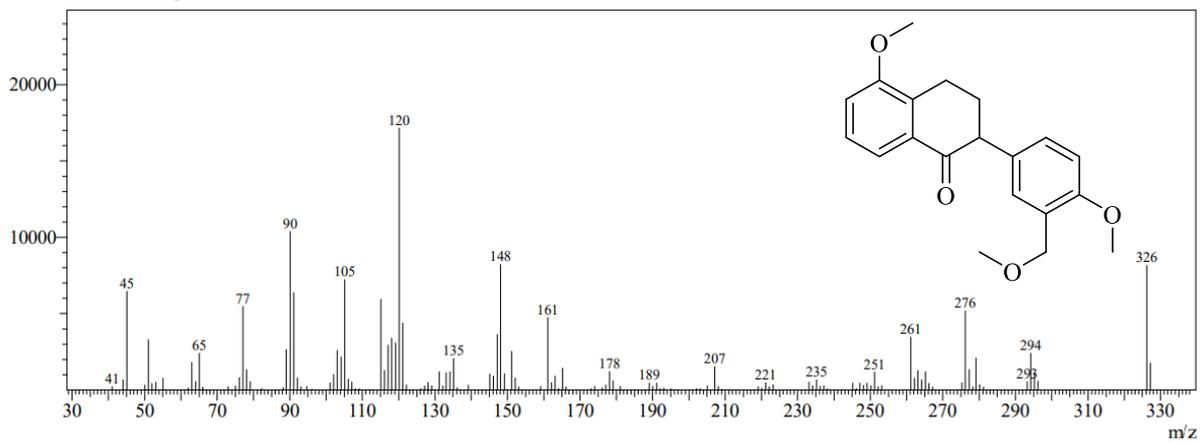
8.10 5-metoxi-2-(4-metoxi-3-metoximetil)fenil)-3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (16db)



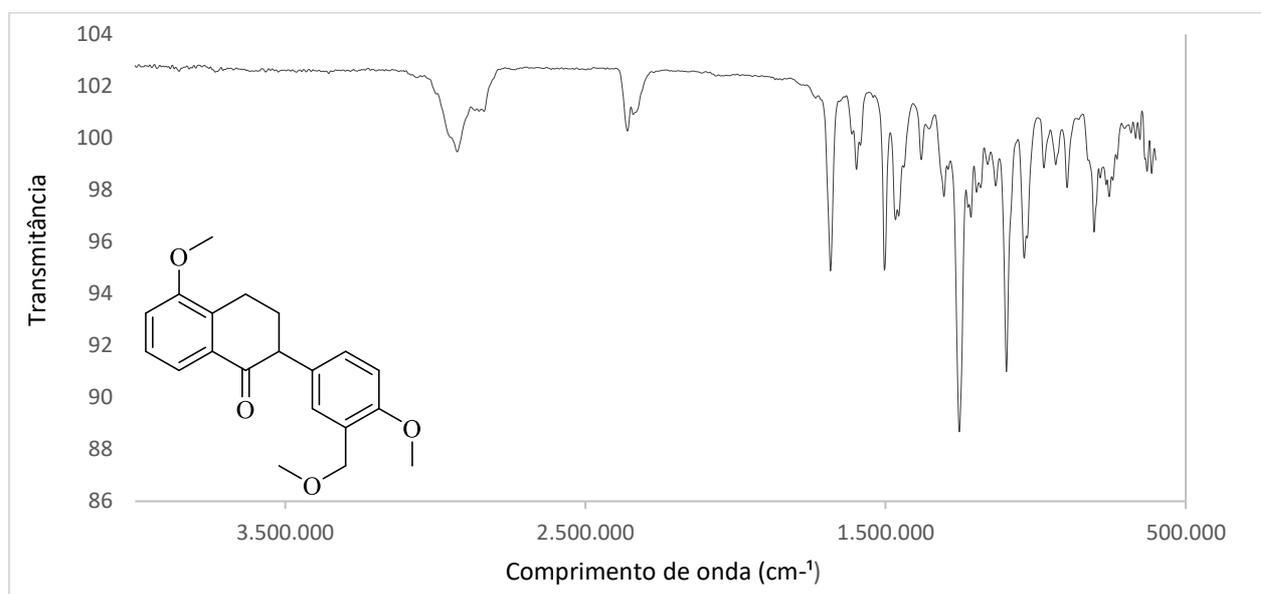
Espectro 52. RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) – Carbaisoflavonóides (16db).



Espectro 53. RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) – Carbaisoflavonóide (16db).

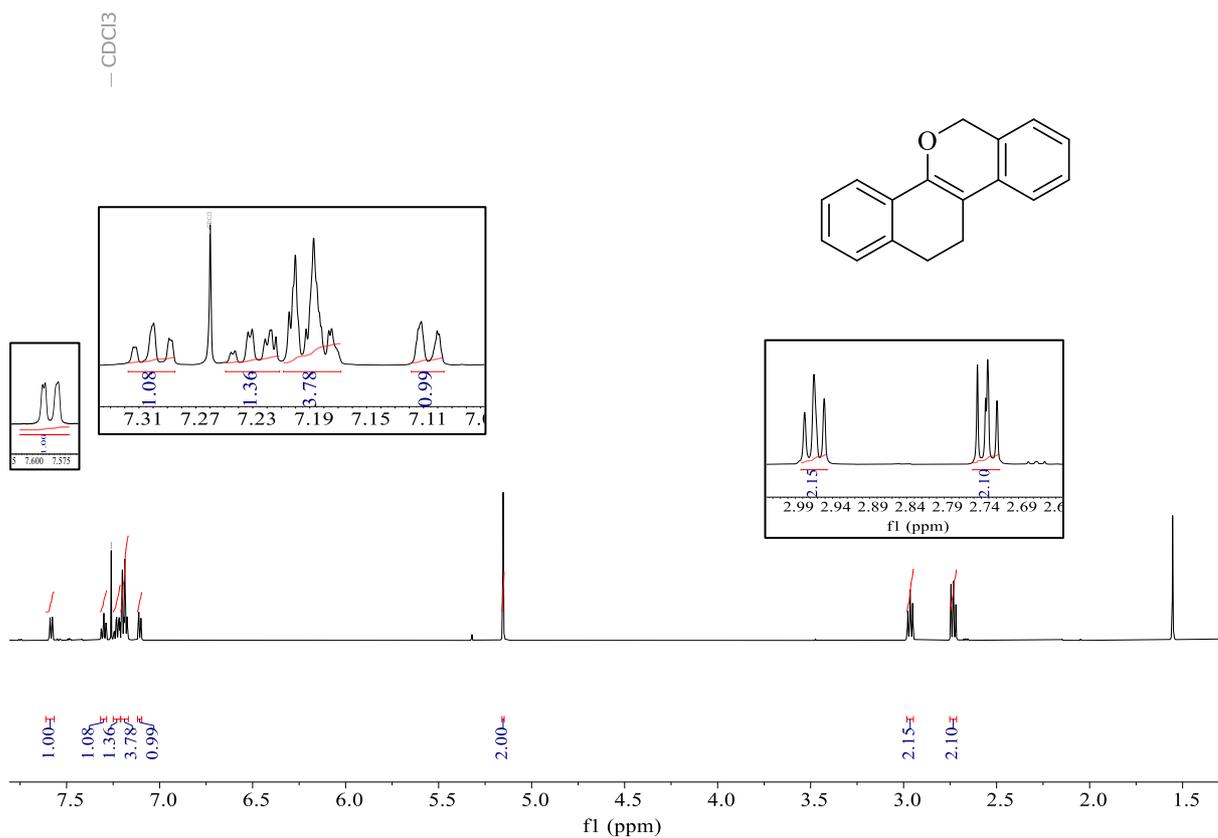


Espectro 54. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min —Carbaiflavonóides (**16db**).

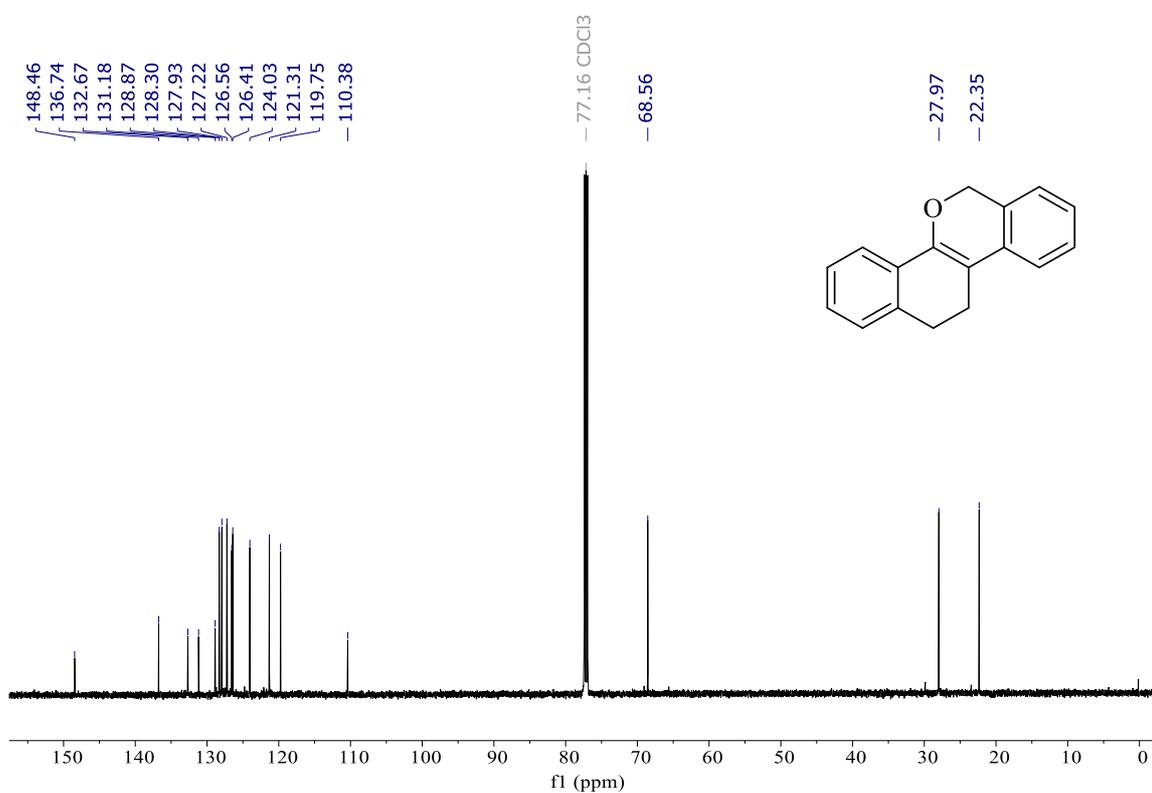


Espectro 55. Espectro de infravermelho (FTIR)—Carbaiflavonóides (**16db**)

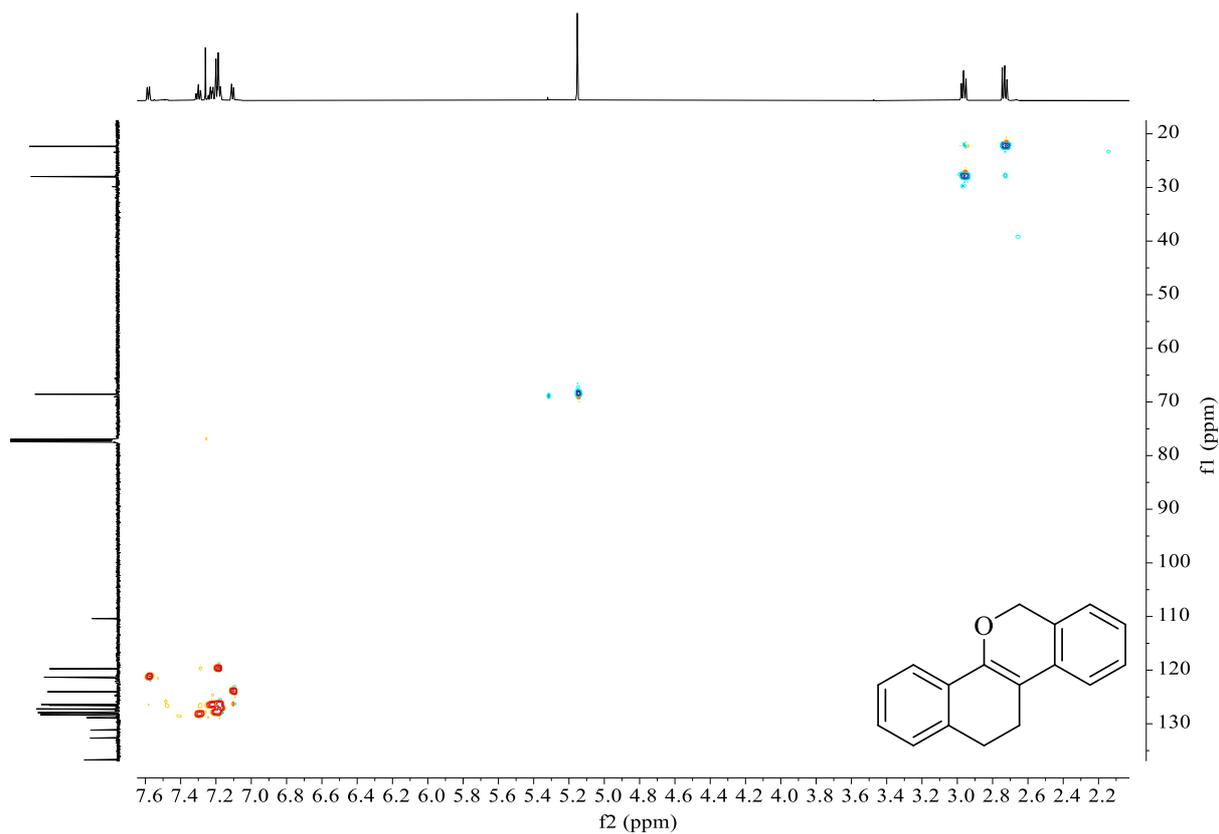
8.11 11,12-dihidro-6H-dibenzo[c,h]cromeno (17aa)



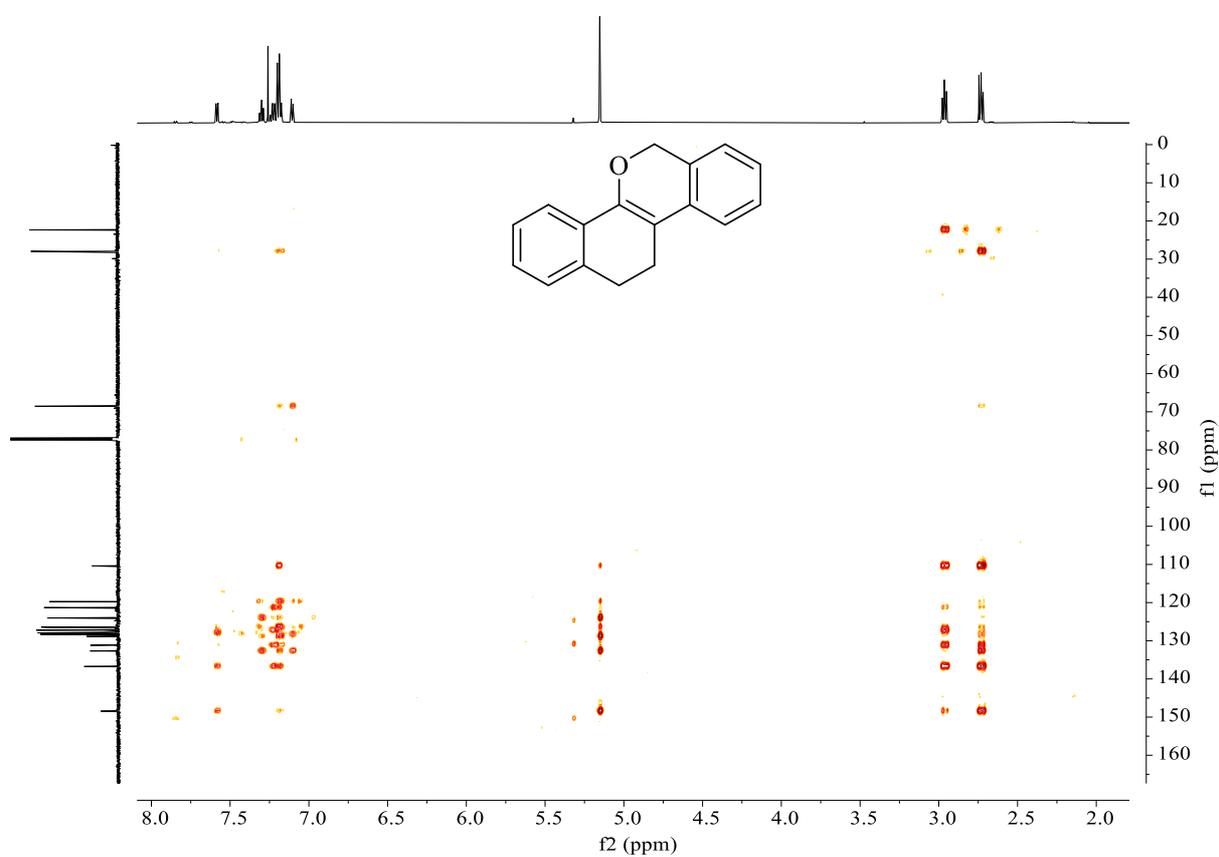
Espectro 56. RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) – Dibenzocromeno (17aa)



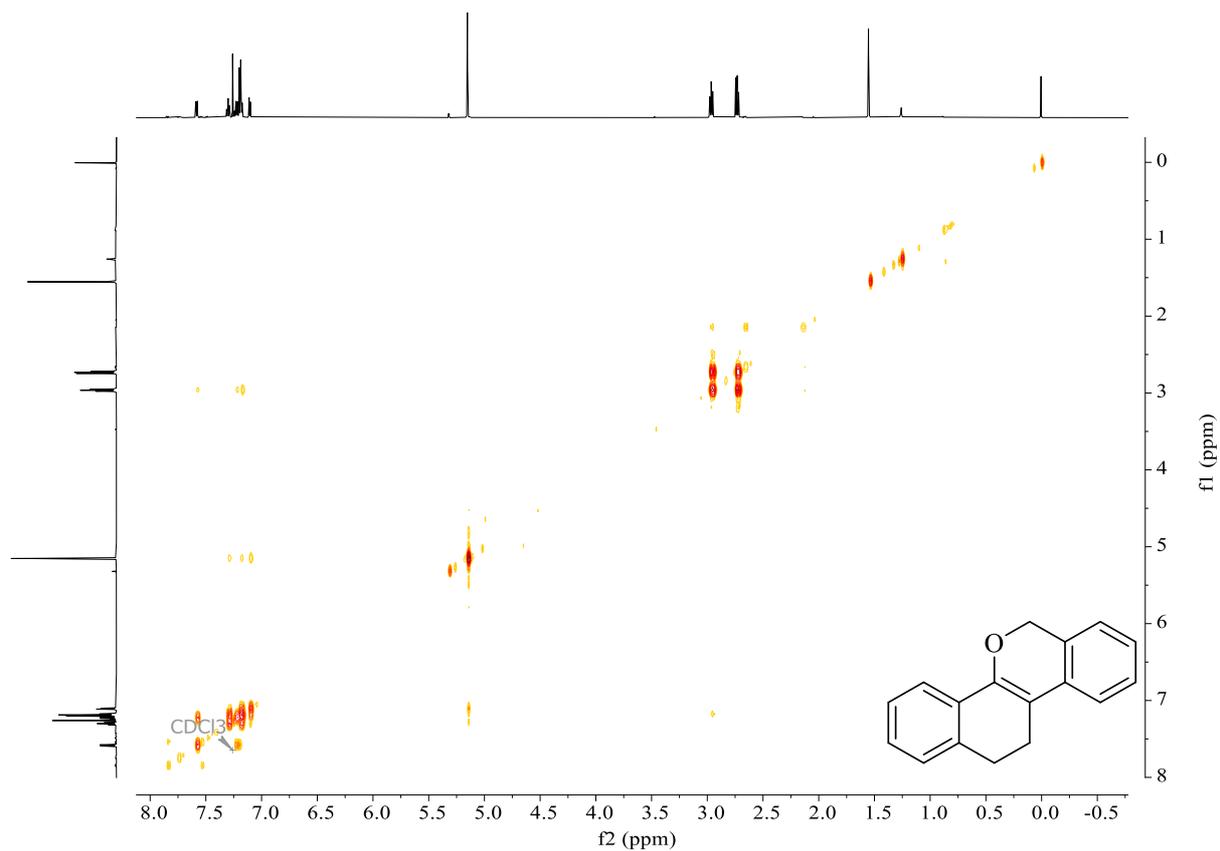
Espectro 57. RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) – Dibenzocromeno (17aa).



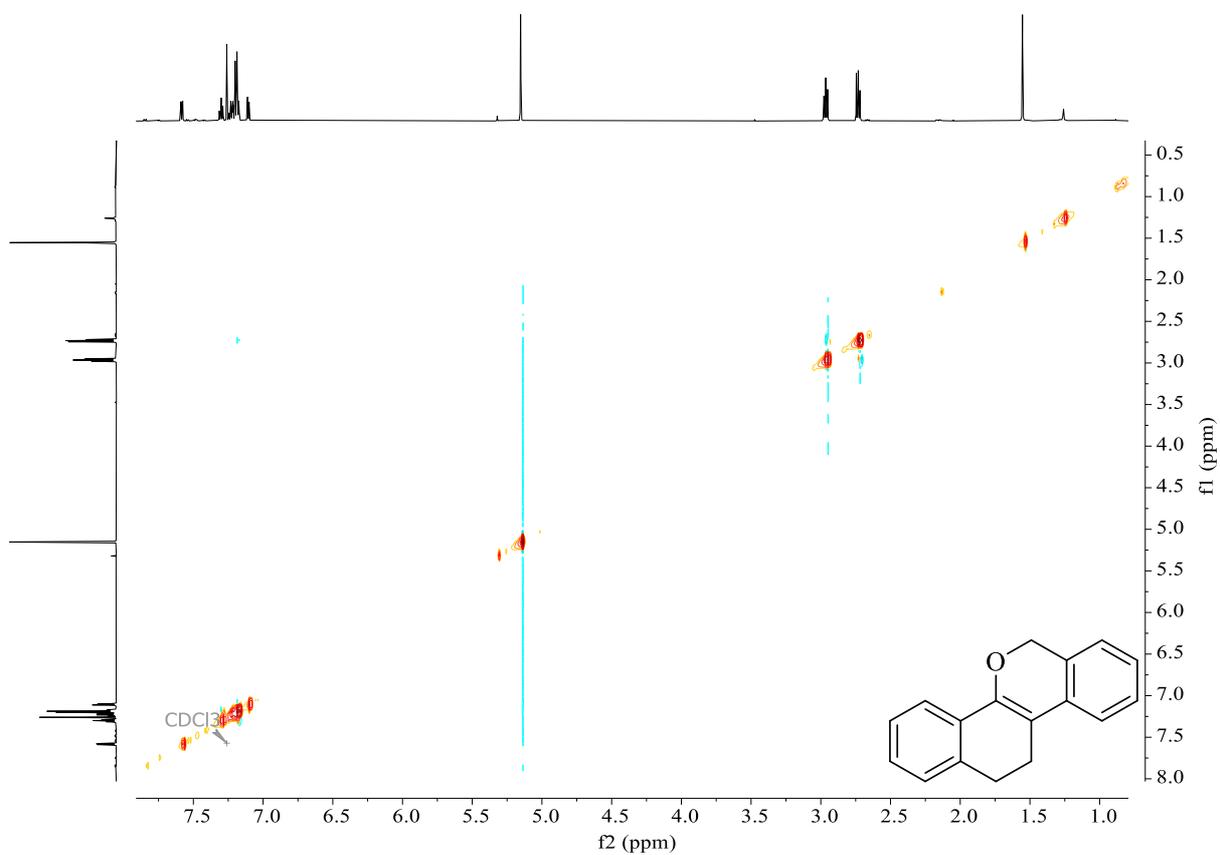
Espectro 58. RMN bidimensional de HSQC ^1H — ^{13}C , $n\text{JCH } n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzocromeno(**17aa**).



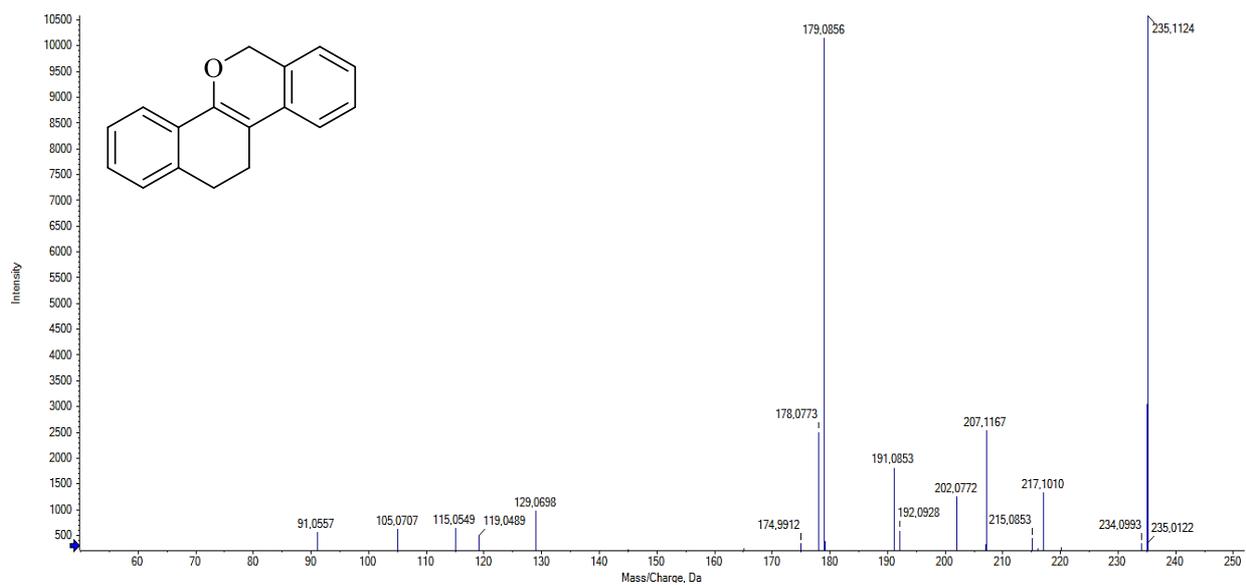
Espectro 59. RMN bidimensional de HMQC ^1H — ^{13}C , $n\text{JCH } n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzocromeno (**17aa**).



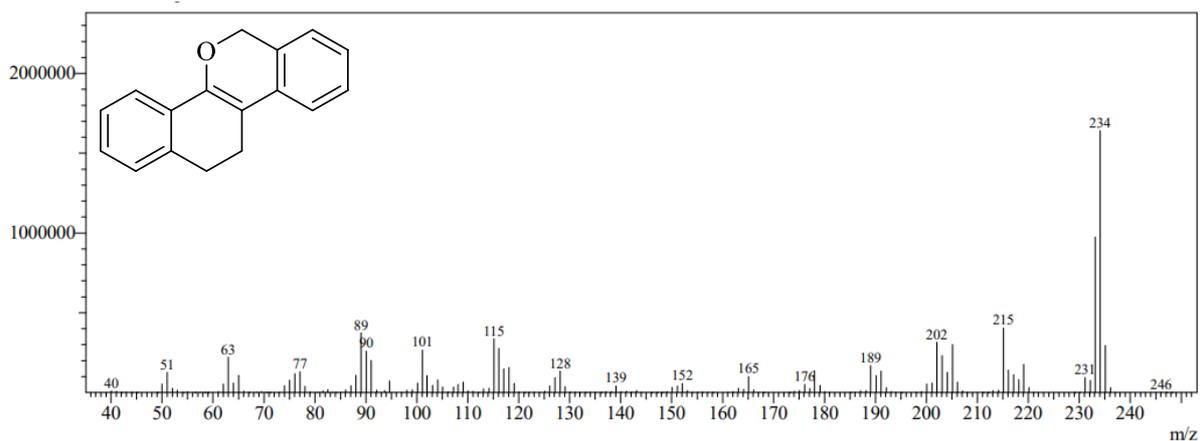
Espectro 60. RMN bidimensional de COSY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzocromeno(17aa).



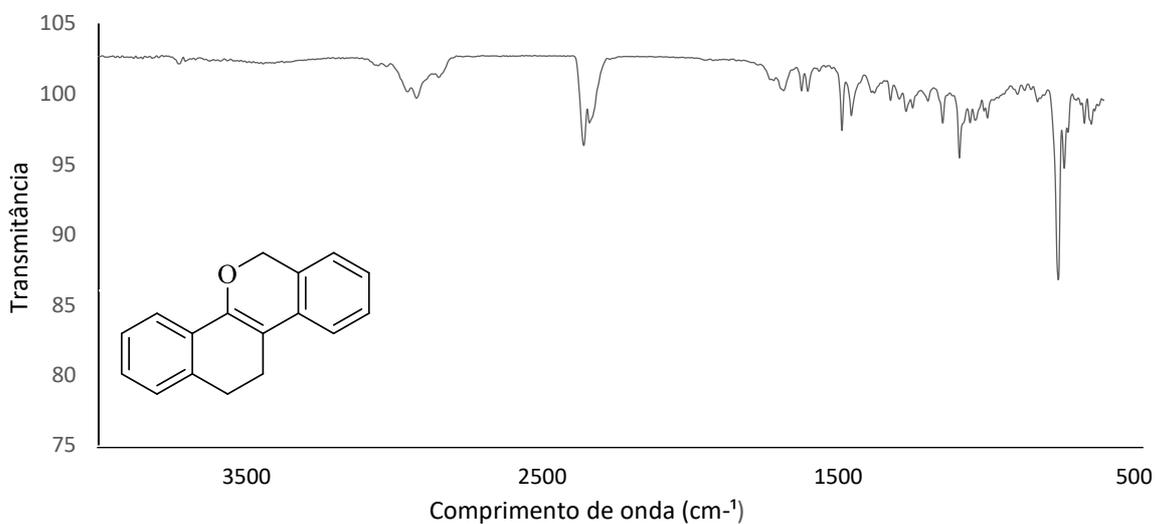
Espectro 61. RMN bidimensional de NOESY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzocromeno(17aa).



Espectro 62. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS², tempo 0,453min — Dibenzocromeno(17aa).

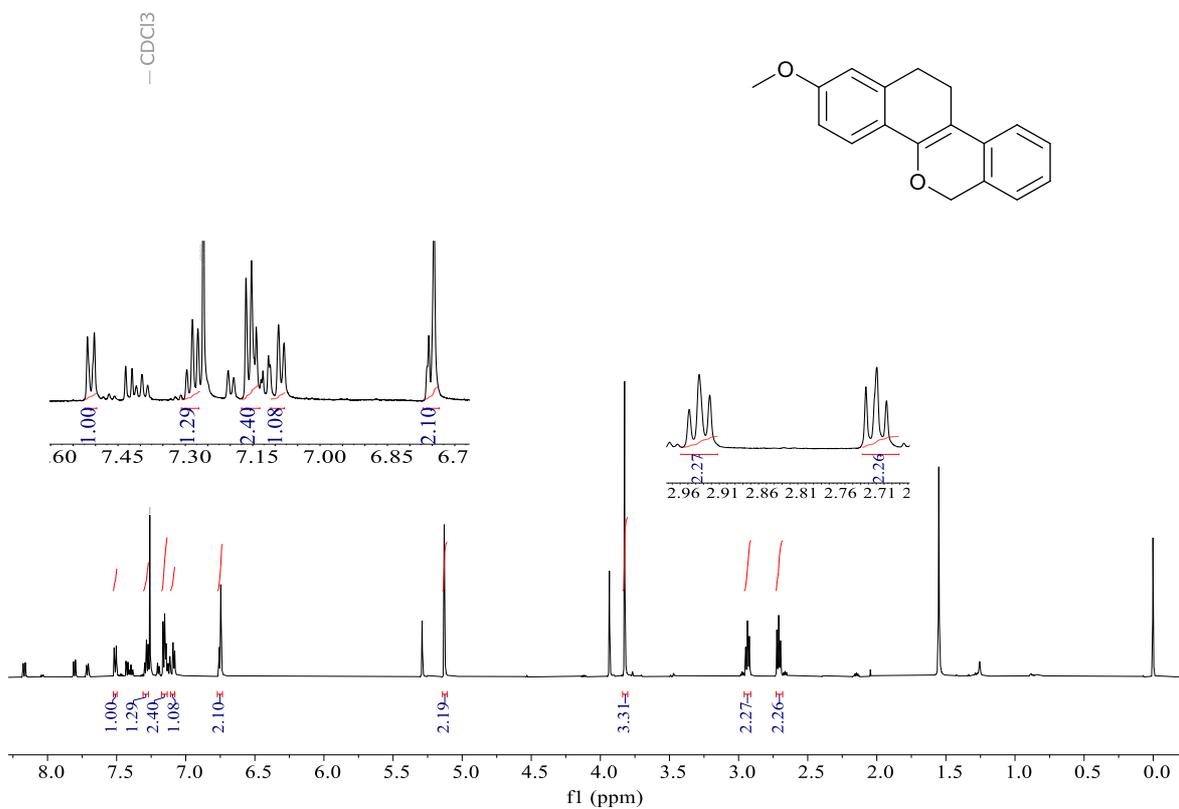


Espectro 63. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min — Dibenzocromeno(17aa).

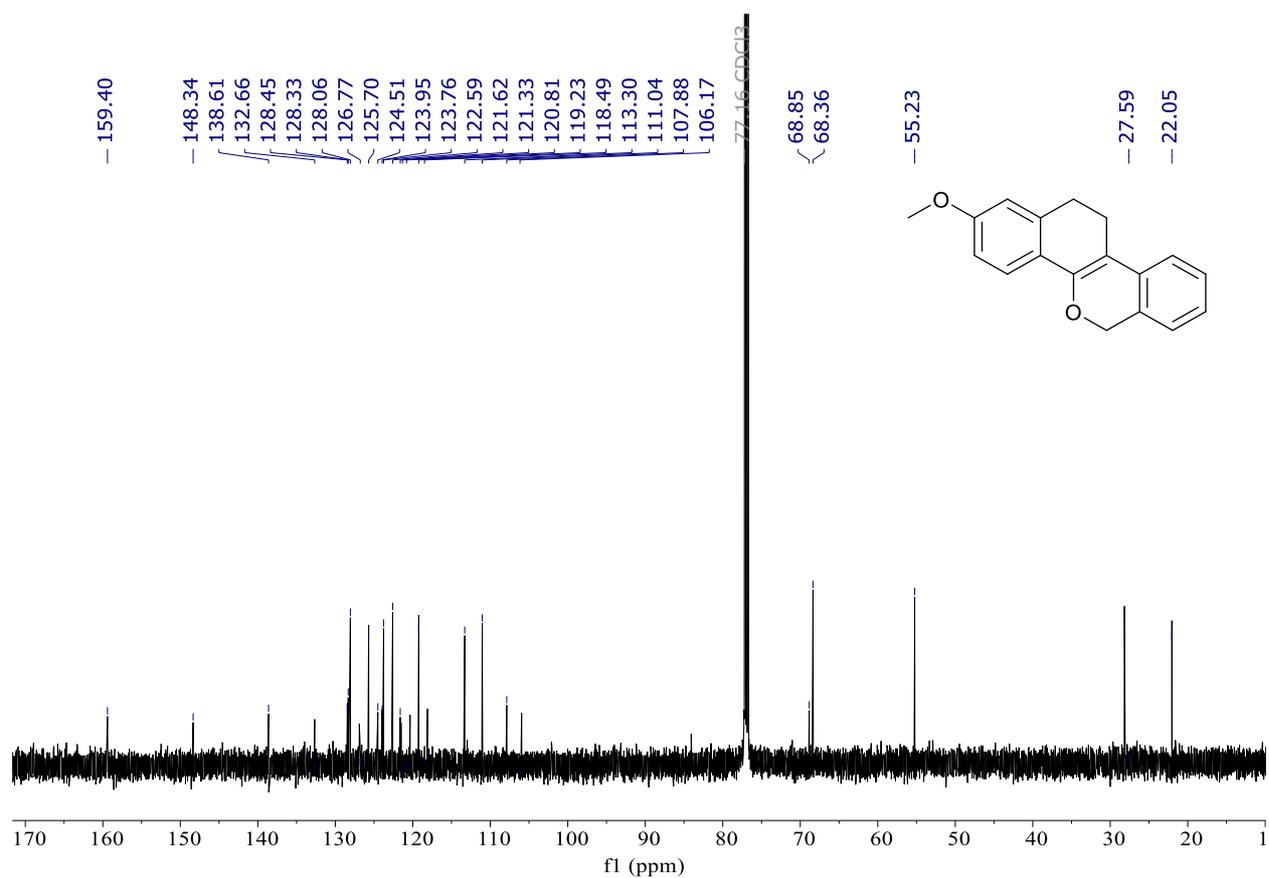


Espectro 64. Espectro de infravermelho (FTIR)— Dibenzocromeno (17aa).

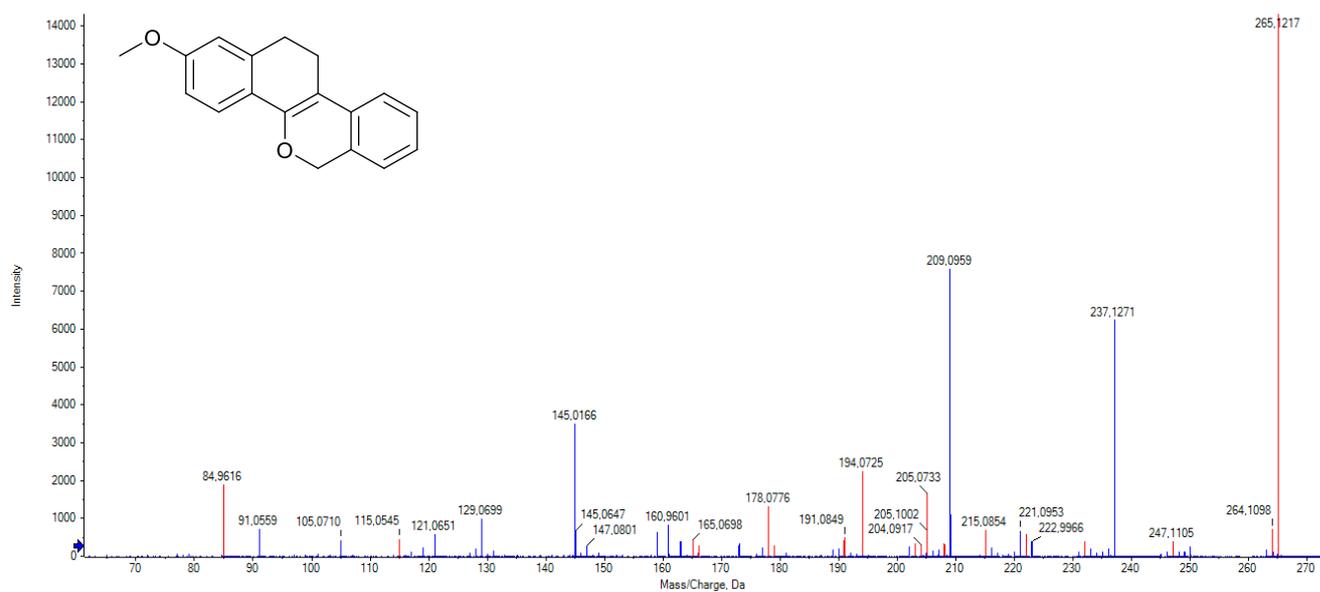
8.12 2-metoxi-11,12-dihidro-6H-dibenzo[c,h]chromeno (17ba)



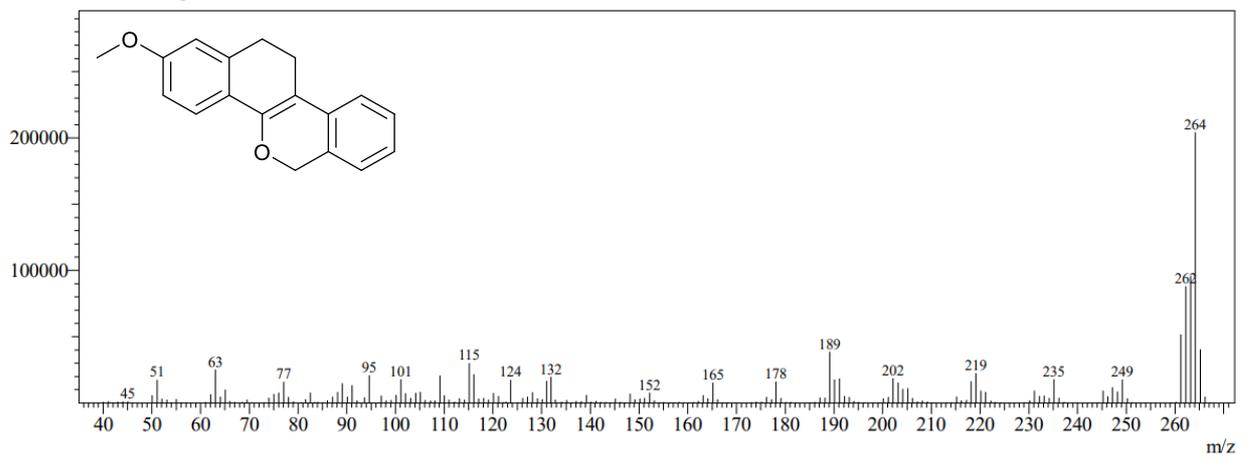
Espectro 65. RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) – Dibenzo Cromeno (17ba)



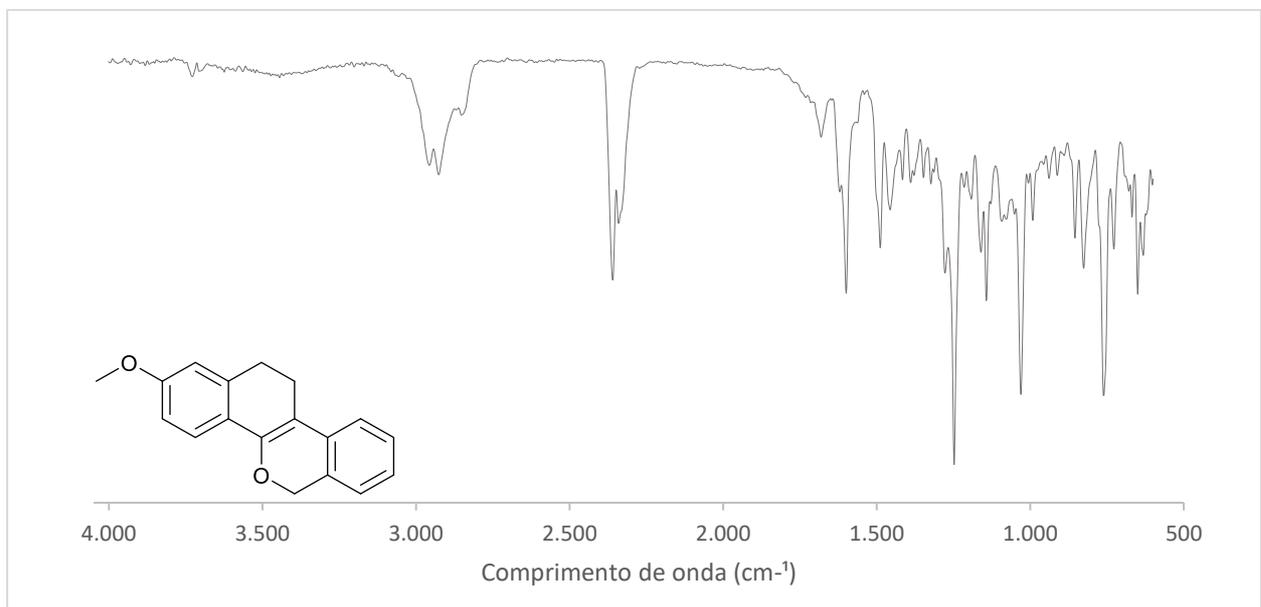
Espectro 66. RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) - dibenzocromeno **17ba**



Espectro 67. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS², tempo 0,438min — Dibenzocromeno (**17ba**)

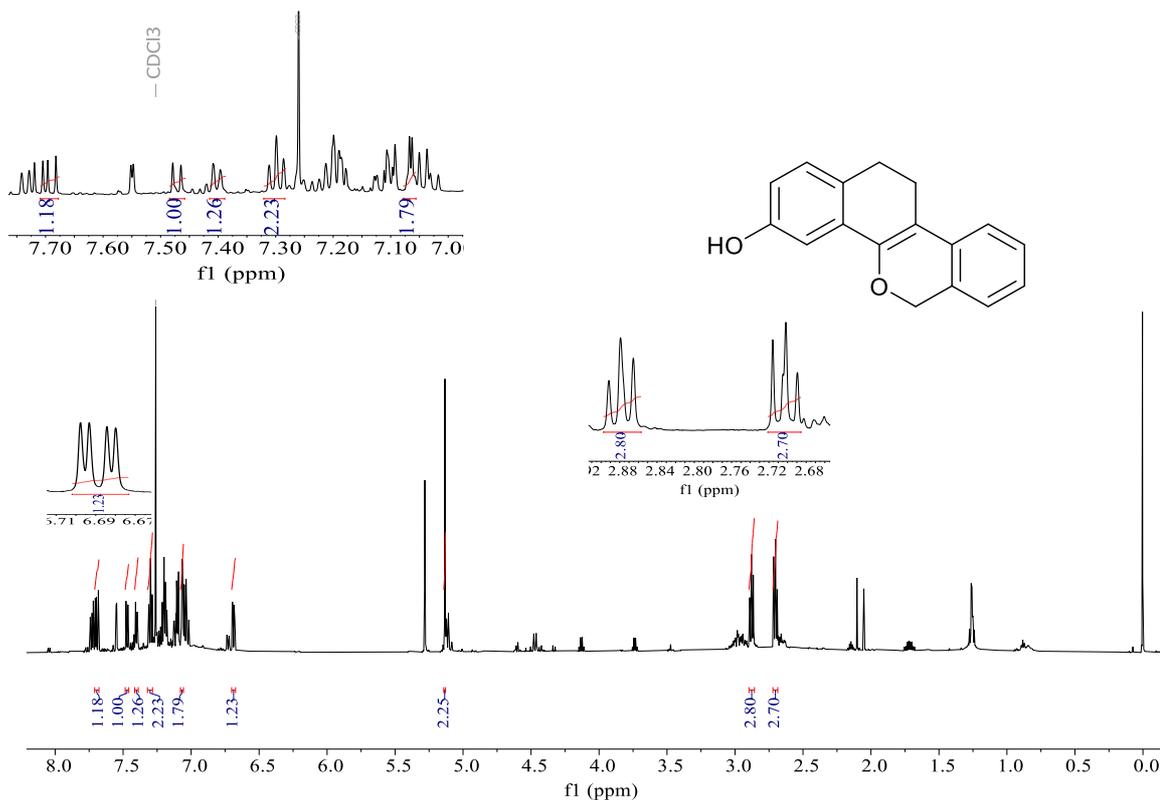


Espectro 68. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min — Dibenzo(cromeno)(17ba).

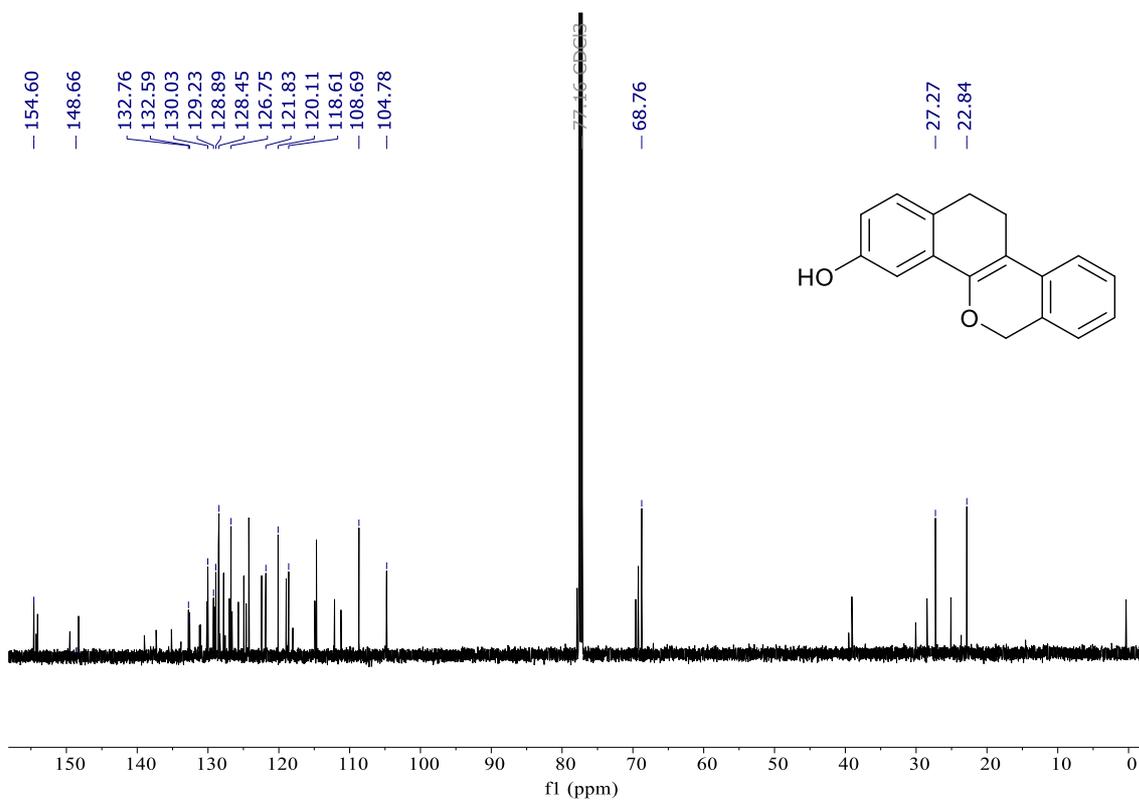


Espectro 69. Espectro de infravermelho (FTIR)— Dibenzo(cromeno) (17ba).

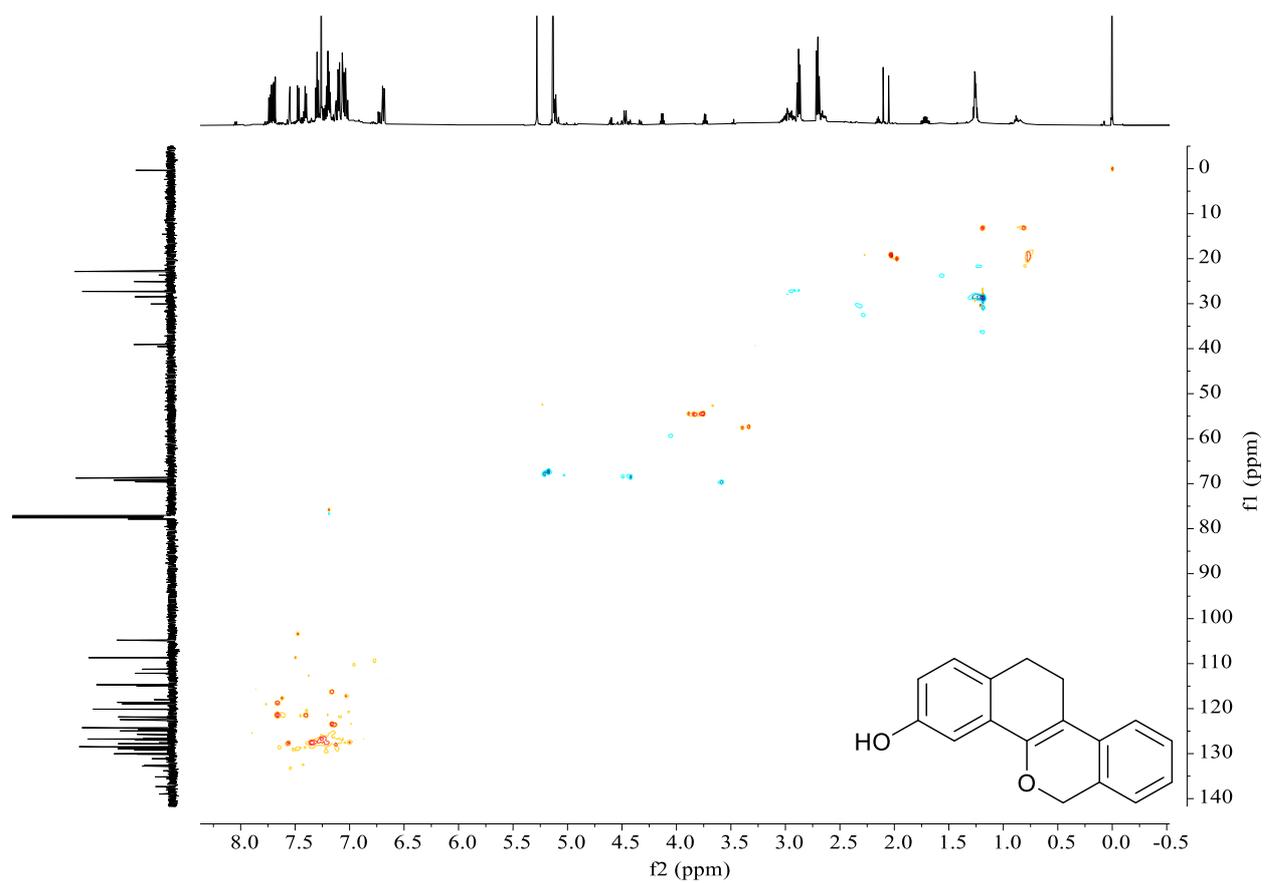
8.13 11,12-dihidro-6H-dibenzo[c,h]cromeno-1-ol (140ca)



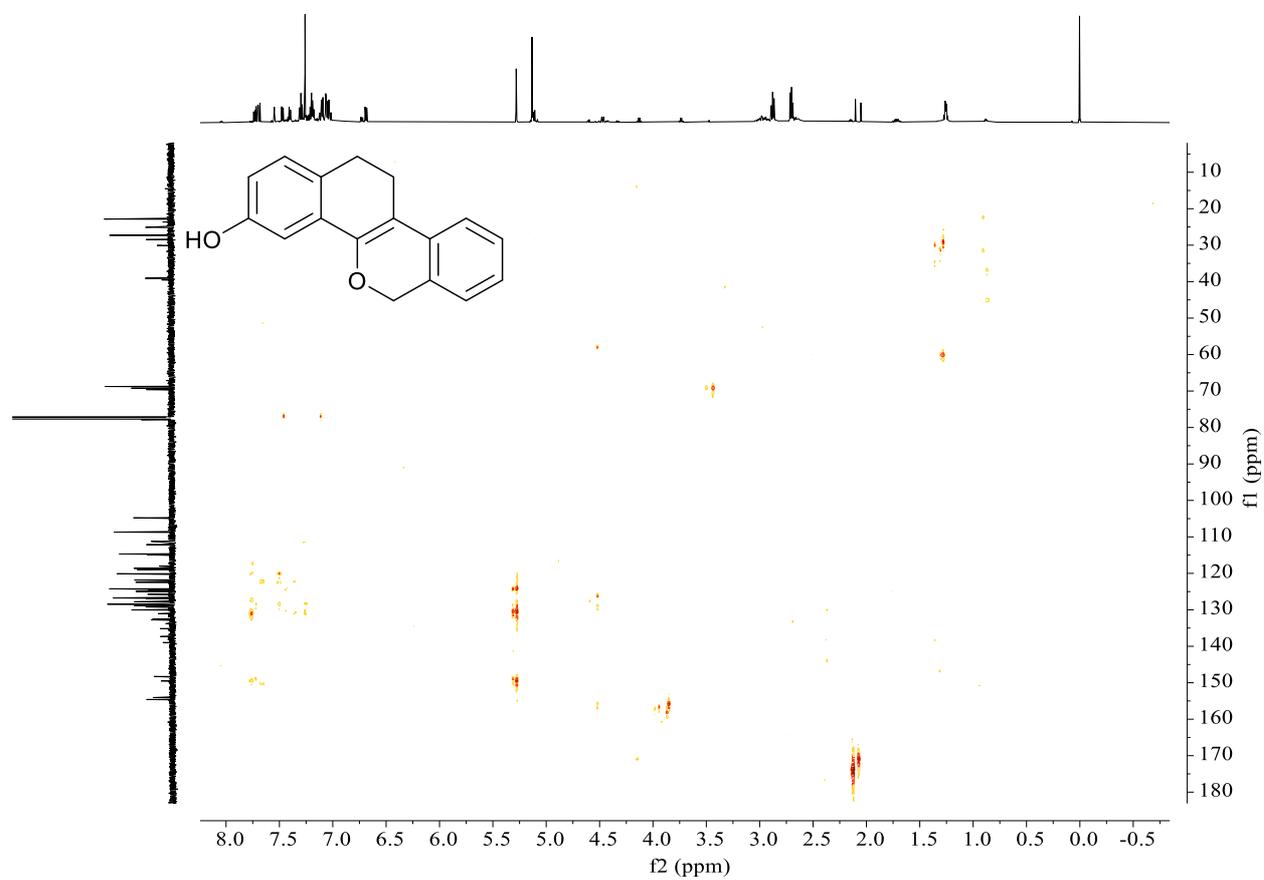
Espectro 70. Espectro de Massas (GC-MS), tempo 24 min — Dibenzocromeno (140ca).



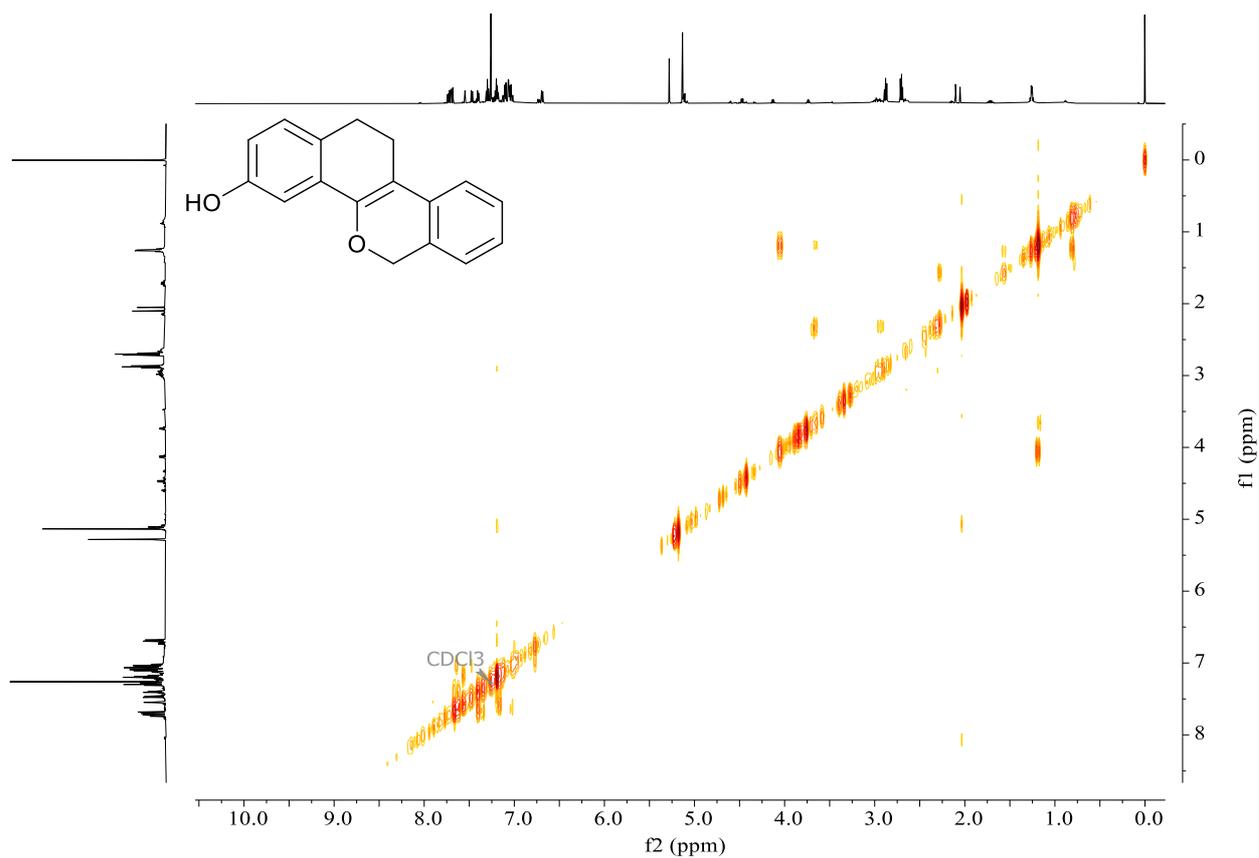
Espectro 71. RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) - Dibenzocromeno (140ca).



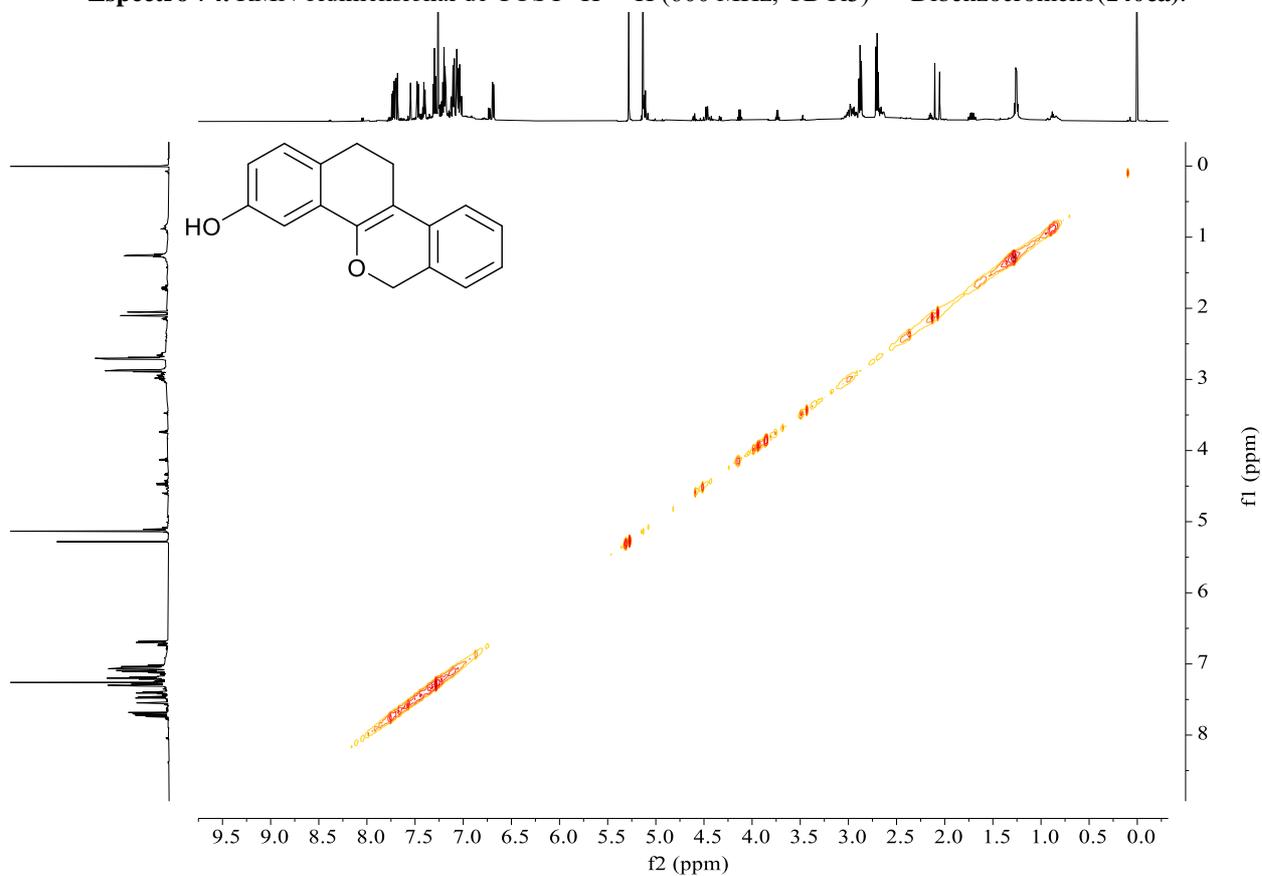
Espectro 72. RMN bidimensional de HSQC ^1H — ^{13}C , $n\text{JCH } n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzo[1,4]cromeno (**140ca**).



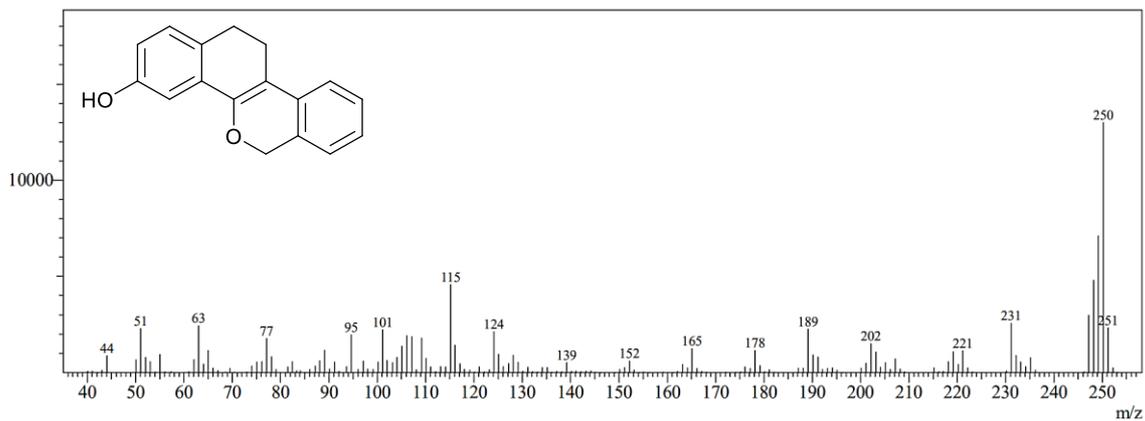
Espectro 73. RMN bidimensional de HMBC ^1H — ^{13}C , $n\text{JCH } n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzo[1,4]cromeno (**140ca**).



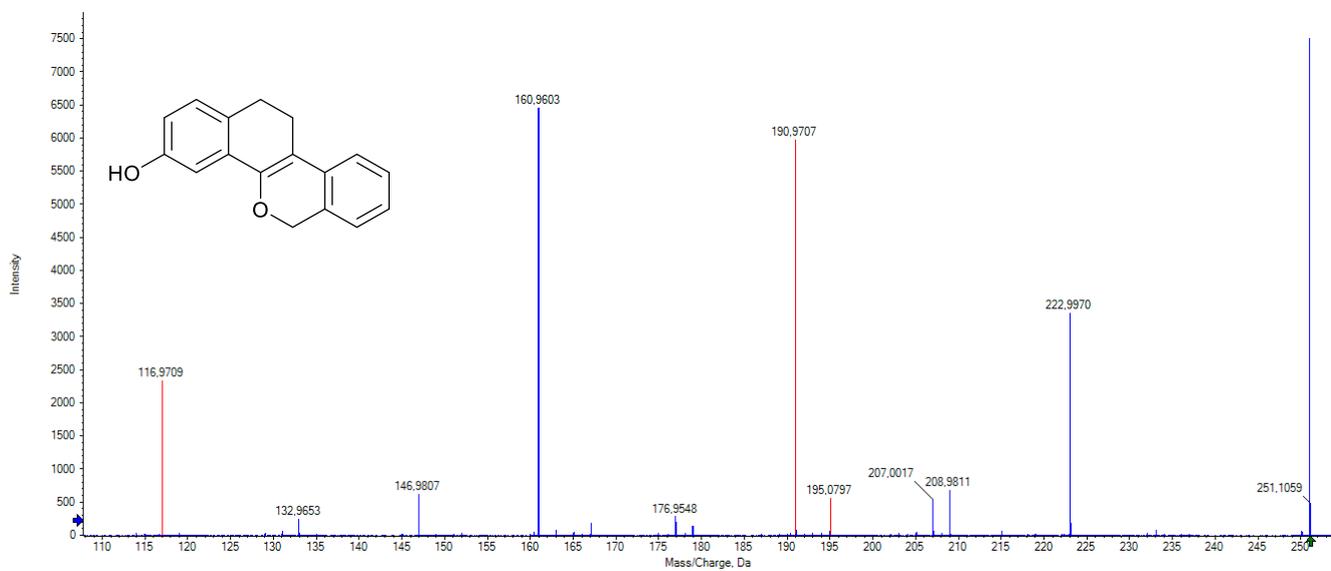
Espectro 74. RMN bidimensional de COSY ¹H—¹H (600 MHz, CDCl₃) — Dibenrocromeno(**140ca**).



Espectro 75. RMN bidimensional de NOESY ¹H—¹H (600 MHz, CDCl₃) — Dibenrocromeno(**140ca**).

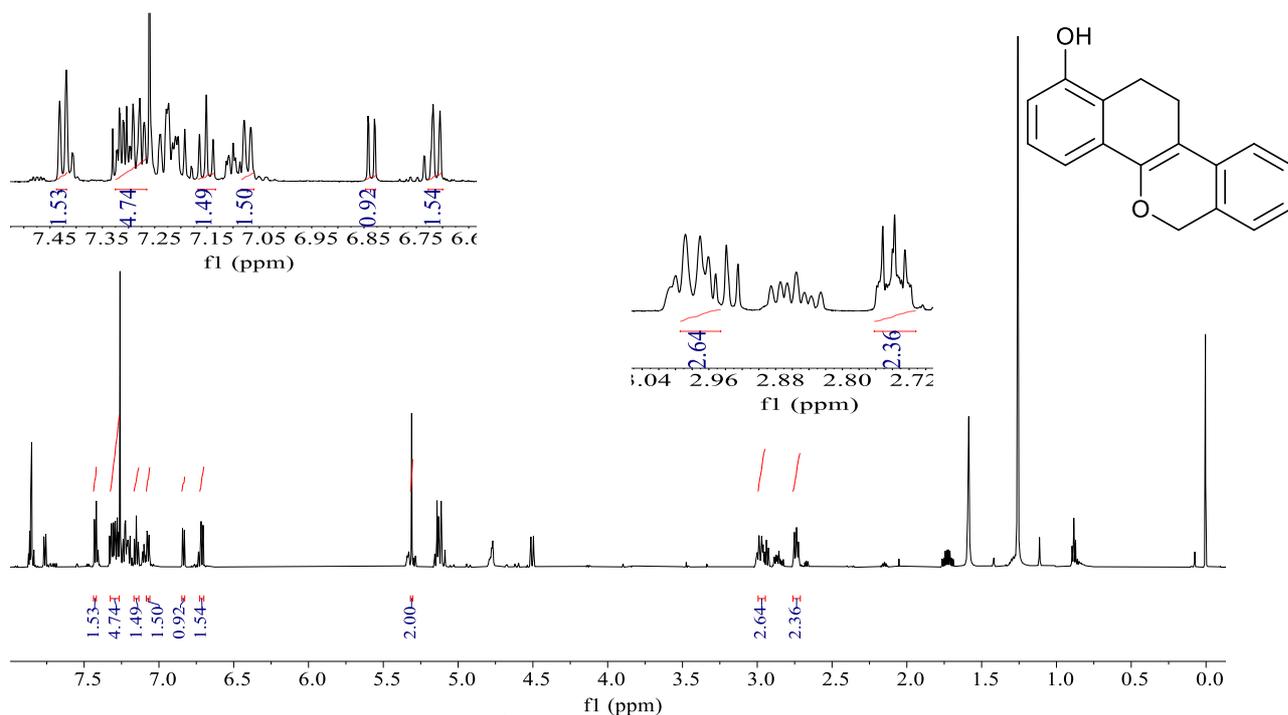


Espectro 76. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min — Dibenzocromeno (**140ca**).

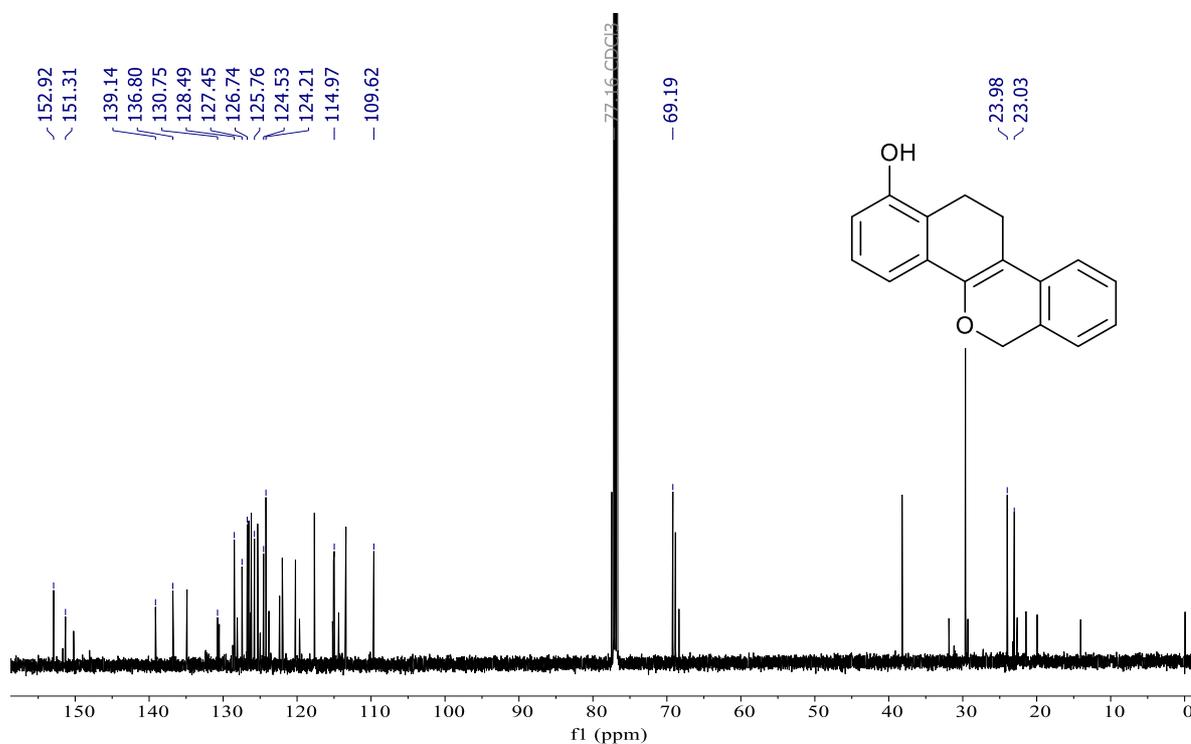


Espectro 77. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS², tempo 0,422min Dibenzocromeno (**140ca**).

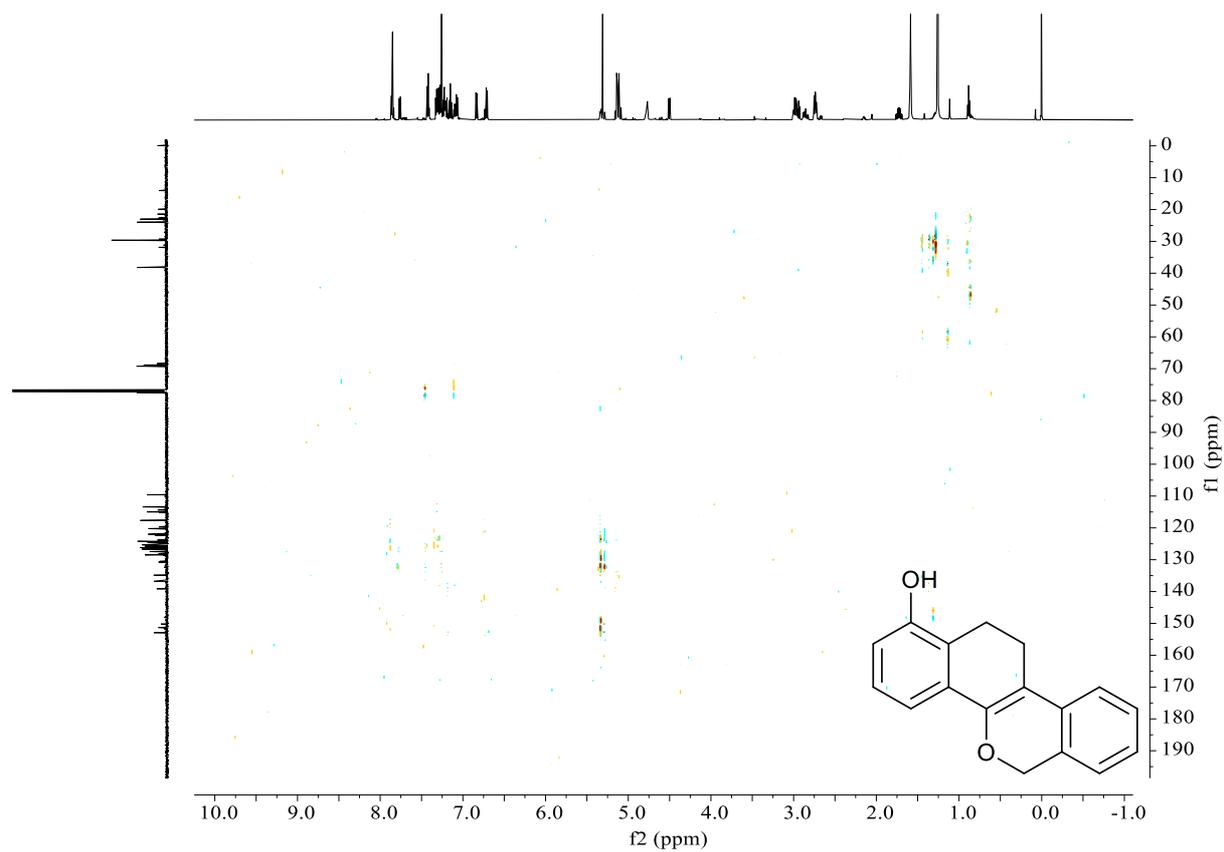
8.14 11,12-dihidro-6H-dibenzo[c,h]cromeno-1-ol.



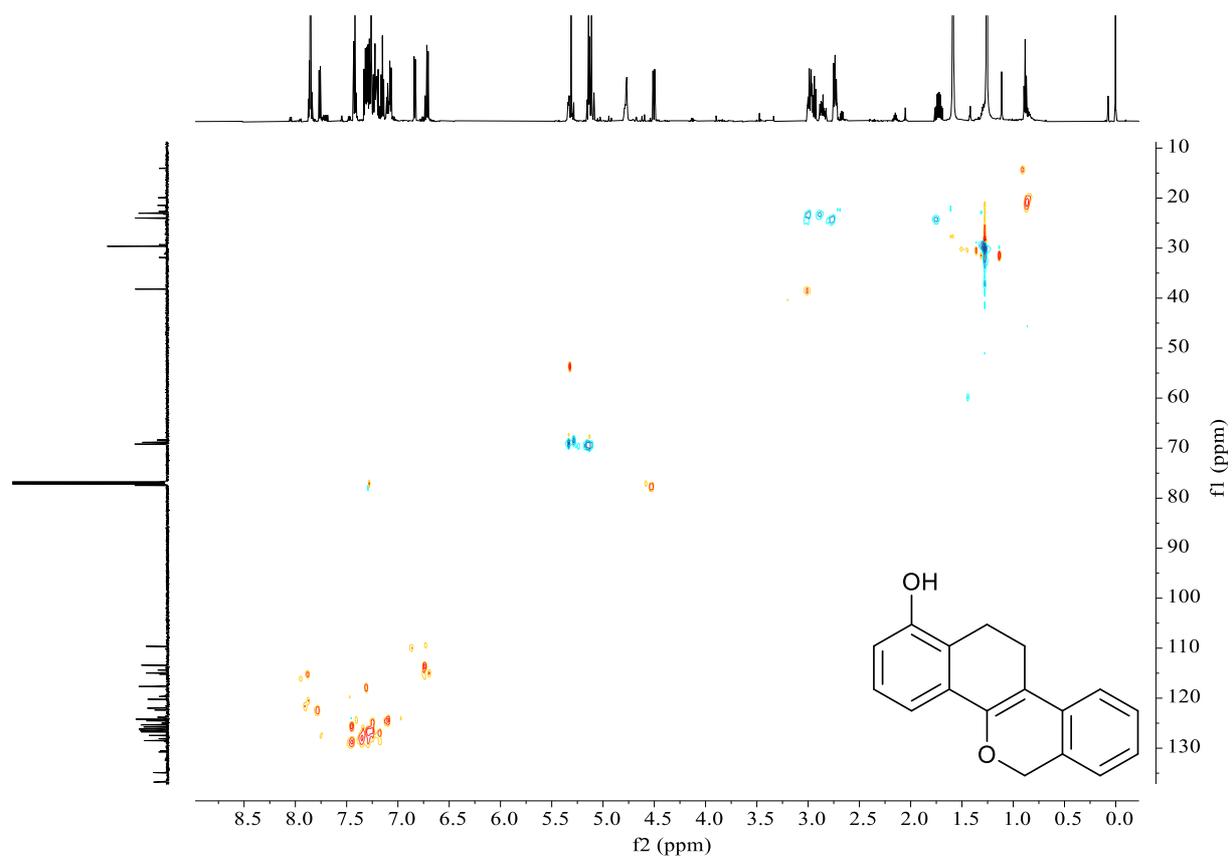
Espectro 78. Espectro de RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) do Dibenzocromeno (140da)



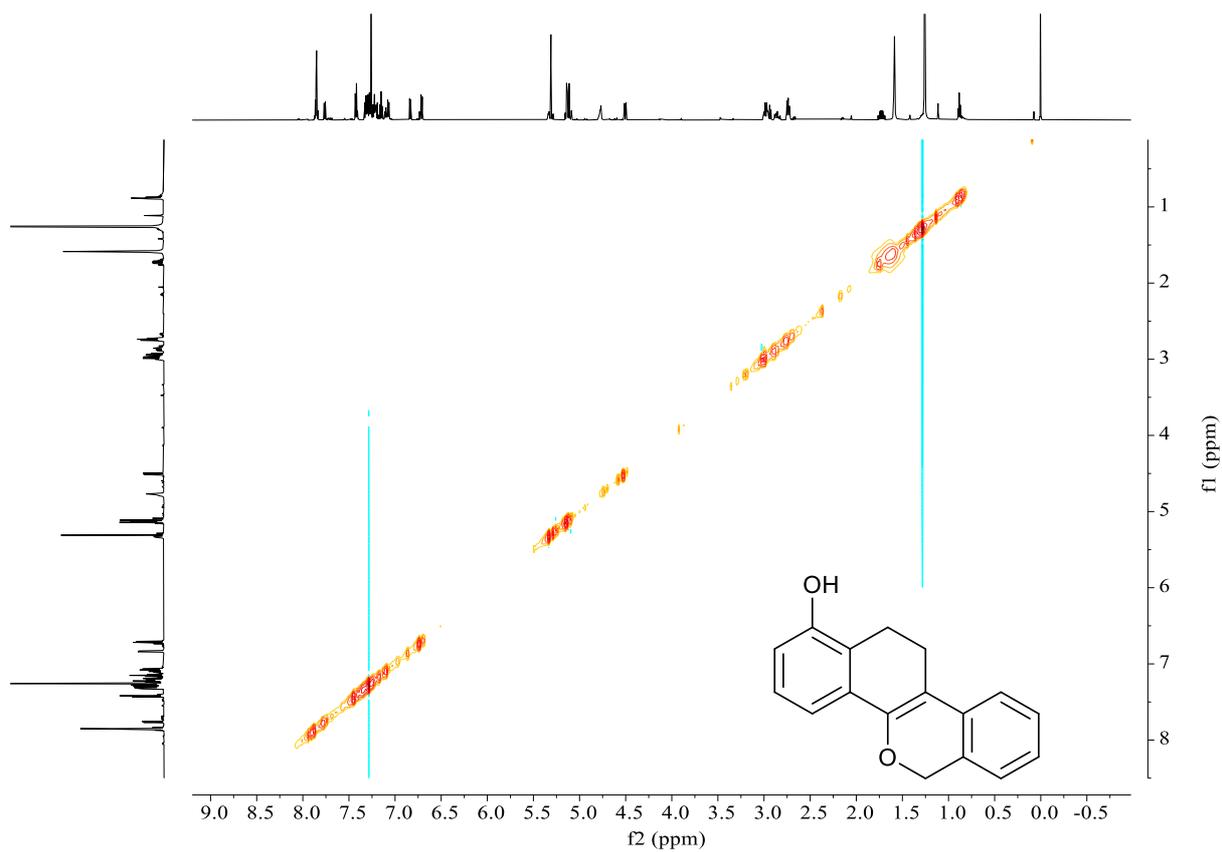
Espectro 79. Espectro de RMN de ¹³C (600 MHz, CDCl₃) do Dibenzocromenos (140da).



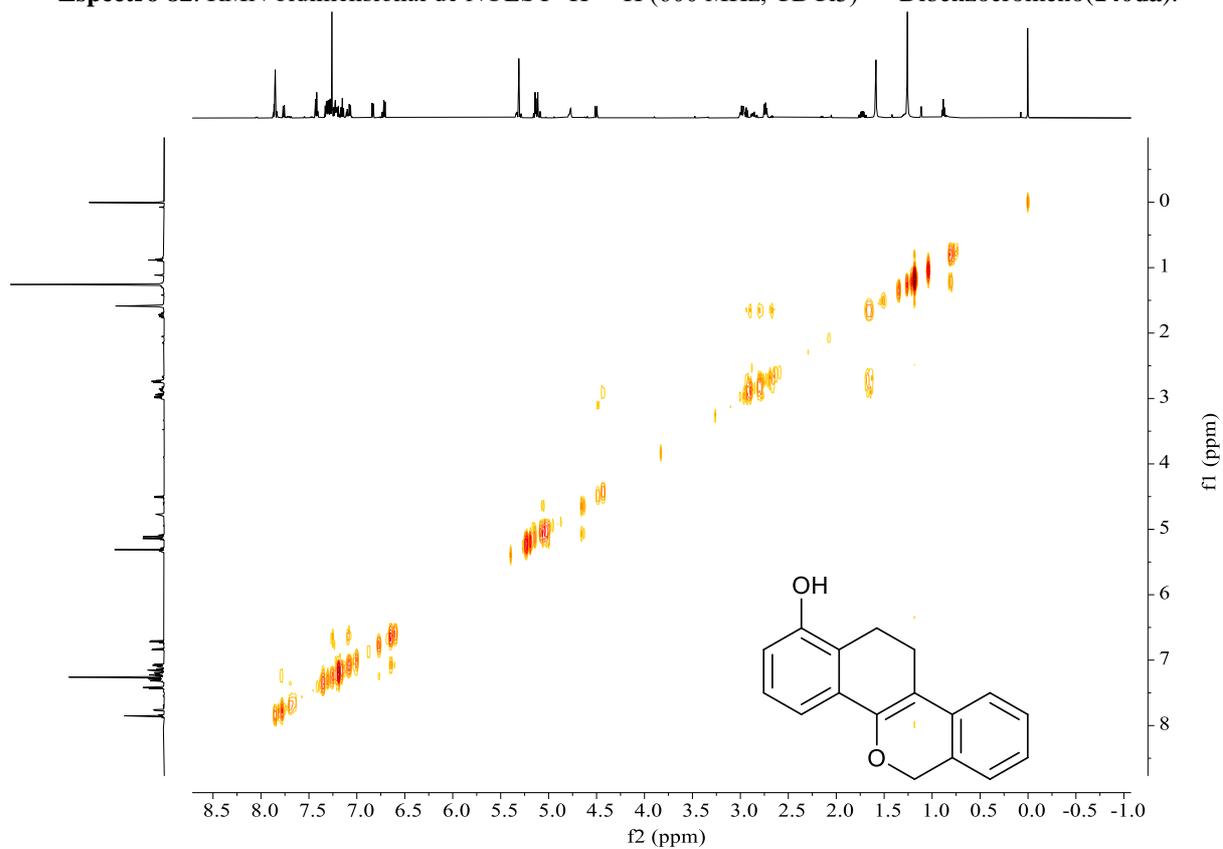
Espectro 80. RMN bidimensional de HMQC ^1H — ^{13}C , $n\text{JCH } n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzo[1,2-b:4,5-b']cromeno (**140da**).



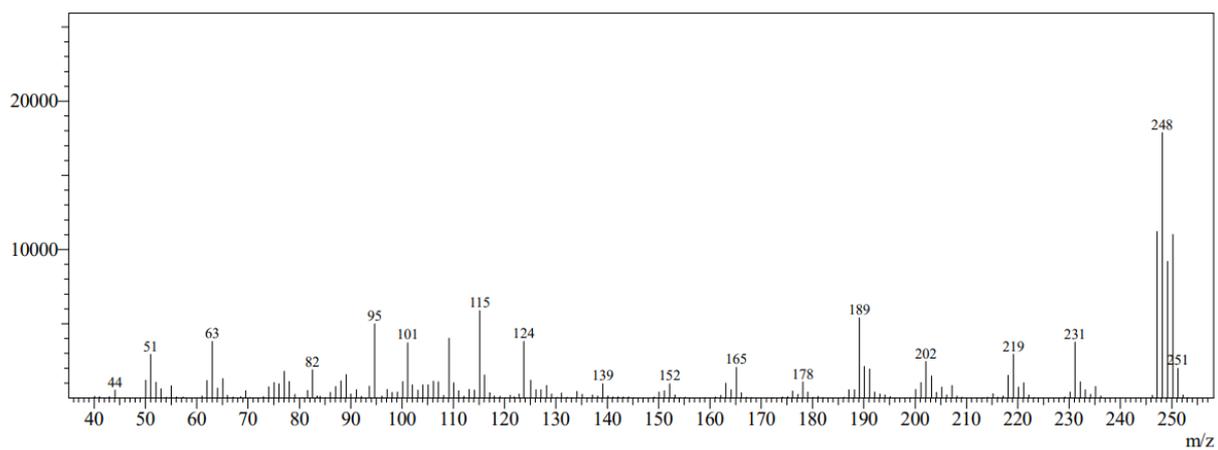
Espectro 81. RMN bidimensional de HSQC ^1H — ^{13}C , $n\text{JCH } n \geq 2$ (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzo[1,2-b:4,5-b']cromeno (**140da**).



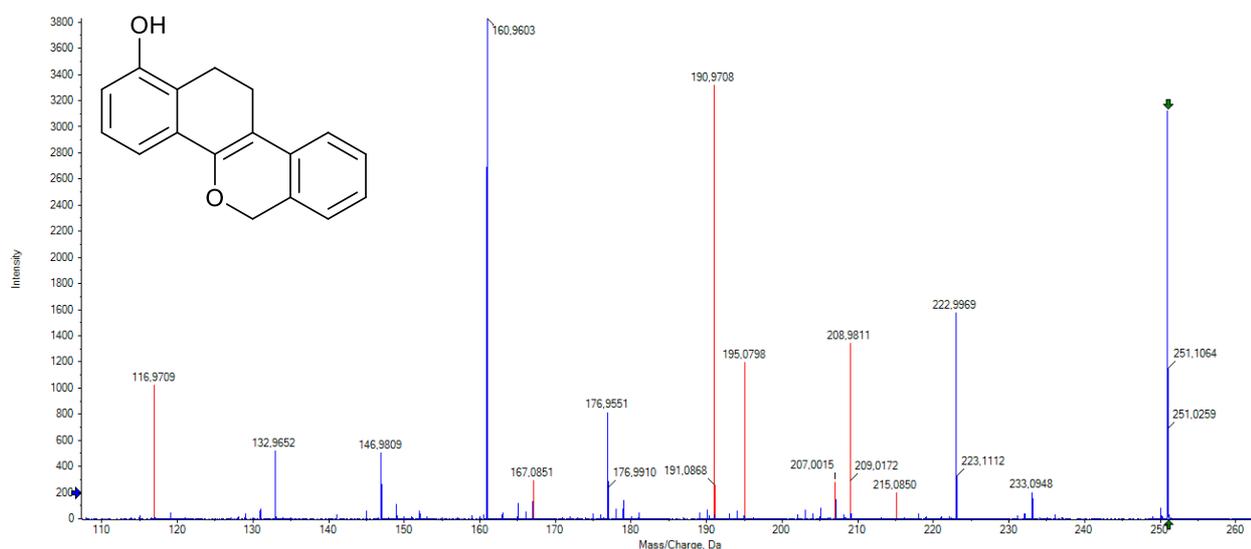
Espectro 82. RMN bidimensional de NOESY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzo[1,4]cromeno(**140da**).



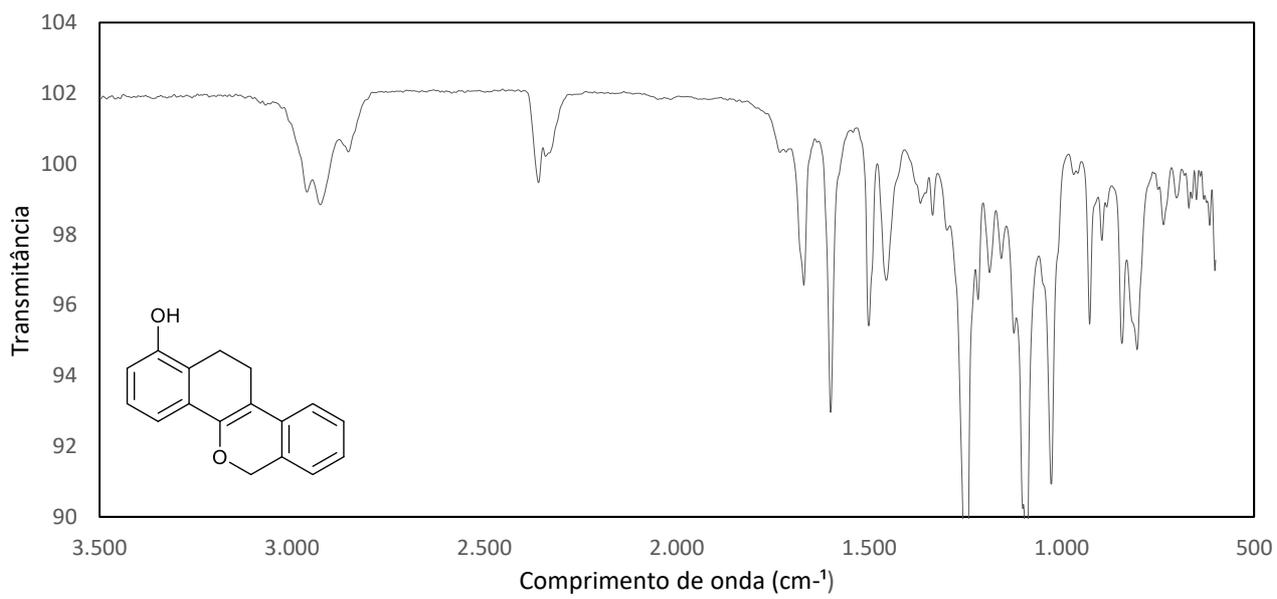
Espectro 83. RMN bidimensional de COSY ^1H — ^1H (600 MHz, CDCl_3) — Dibenzo[1,4]cromeno(**140da**).



Espectro 84. Espectro de Massas (GC-EM), tempo 24 min — Dibenzenocromeno (**140da**).



Espectro 85. Espectro de alta resolução (UHPLC) acoplado com Q-TOF MS², tempo 0,442min — Dibenzenocromeno(**140da**).



**DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE Mestrado OU TESE DE
DOUTORADO**

Declaro que a presente dissertação/tese é original, elaborada especialmente para este fim, não tendo sido apresentada para obtenção de qualquer título e que identifico e cito devidamente todas as autoras e todos os autores que contribuíram para o trabalho, bem como as contribuições oriundas de outras publicações de minha autoria.

Declaro estar ciente de que a cópia ou o plágio podem gerar responsabilidade civil, criminal e disciplinar, consistindo em grave violação à ética acadêmica.

Brasília, (dia) de (mês) de (ano).

Assinatura do/a discente: Stefane Costa Loures da Silva

Programa: PPGQ - Programa de Pós-graduação em Química

Nome completo: Stefane Costa Loures da Silva

Título do Trabalho: Síntese de novos carbais-
flavonóides via reação de alfa oxidação

Nível: Mestrado Doutorado

Orientador/a: Talita de Almeida Fernandes Correia