Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Tecnologia e Ciências

Instituto de Química

Luiz Antonio Moreira de Faria

Síntese de análogos conformacionalmente livres do 11-tosil-6,6a,11,11a-tetraidro-5H-benzo[a]carbazol

Rio de Janeiro

2017

Luiz Antonio Moreira de Faria

Síntese de análogos conformacionalmente livres do 11-tosil-6,6a,11,11a-tetraidro-5H-benzo[a]carbazol

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Linha de pesquisa: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz de Oliveira Domingos

Coorientador: Prof. Dr. Ayres Guimarães Dias

Rio de Janeiro

2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CTC/Q

F224 Faria, Luiz Antonio Moreira de
Síntese de análogos conformacionalmente livres do 11-tosil-6,6a,11,11a-tetraidro-5H-benzo[a]carbazol. / Luiz Antonio Moreira de Faria. – 2017.
89f.

Orientador: Jorge Luiz de Oliveira Domingos.
Coorientador: Ayres Guimarães Dias.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Química.

1. Sulfonamidas – Teses. 2. Química farmacêutica – Teses. 3. Aminas – Teses. 3. Isoflavanonas – Teses. I. Domingos, Jorge Luiz de Oliveira. II. Dias, Ayres Guimarães. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Química. IV. Título.

CDU 547.541.521

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese.

Assinatura Data

Luiz Antonio Moreira de Faria

Síntese de análogos conformacionalmente livres do 11-tosil-6,6a,11,11a-tetraidro-5H-benzo[a]carbazol

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Química, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Linha de pesquisa: Química Orgânica.

Aprovada em 22 de março de 2017.

Banca examinadora:

_____

Prof. Dr. Jorge Luiz de Oliveira Domingos (Orientador)
Instituto de Química – UERJ

_____

Profa. Dra. Raquel Ana Capela Leão
Instituto de Química – UFRJ

_____

Prof. Dr. Alexsandro Araújo da Silva
Instituto de Química – UERJ

Rio de Janeiro

2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus em primeiro lugar por toda força e fé em ter chegado até aqui, e também a toda minha família e amigos pela paciência, compreensão e ajuda para que eu pudesse concluir esta etapa do mestrado.

Agradeço ao professor Jorge por ter aceitado ser meu orientador, por toda a dedicação, acompanhamento e ajuda durante o desenvolvimento do projeto.

Agradeço ao professor Ayres por ter aceitado ser meu coorientador, por toda dedicação e colaboração para o desenvolvimento do projeto.

Agradeço aos professores, Raquel Ana Capela Leão e Alexsandro Araújo da Silva, por aceitarem fazer parte da banca examinadora.

Agradeço a UERJ que me proporcionou o espaço físico, laboratórios e ambiente adequado para o desenvolvimento do meu projeto.

RESUMO

Faria, L. A. M. de. *Síntese de análogos conformacionalmente livres do 11-tosil-6,6a,11,11a-tetraidro-5H-benzo[a]carbazol.* 2017. 87f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

Neste trabalho é proposta a preparação de seis análogos do 11-tosil-6,6a,11,11a-tetraidro-5H-benzo[a]carbazol (LQB-223), um aza-pterocarpano com ação antiproliferativa sobre células tumorais (Leucemia e cólon) e antiparasitária (*Tripanossoma cruzi* e *Plasmodium falciparum*). As moléculas alvo foram divididas em três grupos, originados a partir da sulfonamidação dos intermediários-chave: 1-amino-2-aril-tetralinas, *N*-aril-1-amino-tetralinas e 1-amino-tetralinas (Grupos 1, 2 e 3, respectivamente), todos apresentando como material de partida tetralonas disponíveis comercialmente (α-tetralona e 6-metoxi-α-tetralona). Cabe ressaltar que dos seis alvos propostos apenas dois são conhecidos e nenhum deles teve seu perfil farmacológico avaliado. Os produtos da aminação redutiva das tetralonas foram obtidos com rendimentos na faixa de 85%, e também o produto de aminação redutiva de uma α-aril-tetralona. A melhor condição reacional foi o emprego de acetato de amônio na presença de cianoboridreto de sódio, em aquecimento em tubo selado por 16h. A aminação redutiva da tetralona com anilina para a formação da *N*-aril-1-amino-tetralina, catalisada por $NaBH_4/H_3BO_3$ não foi eficiente. Foi alterada a estratégia para a formação de *N*-fenilimina, pela reação da tetralona com anilina, catalisada por ácido *p*-toluenosulfônico e com sistema Dean-Stark para remoção da água, e posterior redução da imina formada. O emprego de $NaBH_4$ não foi eficaz na redução da imina formada. Outra alternativa foi a reação de aminação de Buchwald ente a 1-amino-tetralina e ácido fenil borônico, catalisada por cobre II. Foi observada a formação do produto desejado, mas em mistura com outros sub-produtos. A reação de sulfonamidação das amino-tetralinas foi realizada em duas condições com cloreto de tosila e catálise por CuO, à temperatura ambiente em acetonitrila, ou sem solvente na presença de carbonato de potássio. As sulfonamidas foram obtidas em rendimentos moderados, ainda não otimizados.

Palavras-chave: Sulfonamidas. Carbaisoflavanonas. Aminação redutiva.

ABSTRACT

Faria, L. A. M. de. *Synthesis of conformationalally free analogs of 11-tosyl-6,6a, 11,11a-tetrahydro-5H-benzo [a] carbazole.* 2017. 87f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

In this work it is proposed the preparation of six analogues of 11-tosyl-6,6a,11,11a-tetrahy-5H-benzo[a]carbazole (LQB223), an aza-pterocarpan with antiproliferative action on tumor cells (leukemia and colon) and antiparasitic (*Tripanossoma cruzi* and *Plasmodium falciparum*). The target molecules were divided in three groups, prepared from the sulfonamidation reaction of key intermediates 1-amino-1-aryl-tetralin, *N*-aryl-1-amino-tetralin and 1-amino-tetralin (Groups 1,2 and 3, respectively), all of them derived from tetralones commercially available (α-tetralone and 6-metoxi-α-tetralone). It is worth to mention only two among the six proposed targets are known and none of them were pharmacologicaly evaluated. The products of reductive amination of tetralones and α-arylated tetralone have already been obtained in good yields (~85%). These products were obtained by reacting tetralones with ammonium acetate and sodium cyanoborohydride, under heating in sealed tube during 16 hours. The reductive amination of tetralone with aniline in the presence of sodium borohydride and activated with boric acid failed. A new strategy for the synthesis of phenylimine from tetralone and aniline has been adopted by using *p*-toluenesulphonic acid as the catalyst in a Dean Stark trap and further reduction. The use of sodium borohydride showed to be not effective for the reduction of the imine. It was also tested an alternative with copper II catalyzed Buchwald´s amination between 1-amino-tetralin and phenylboronic acid. The product was observed but in a mixture with other compounds. The sulfonamidation of amino-tetralins was achieved under two conditions CuO catalysis with tosyl chloride, at room temperature or through ball milling of amino-tetralin and tosyl chloride in the presence of K_2CO_3. The sulfonamides were obtained in moderate yields, without optimization.

Keywords: Sulfonamides. Carbaisoflavanones. Reductive amination.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Comparação entre as estruturas da cocaína e da procaína..... 14
Figura 2 – Moléculas alvo..... 16
Figura 3 – Análise retrossintética das moléculas-alvo..... 18
Figura 4 – Exemplos de aminas com atividade biológica e com emprego em síntese..... 19
Figura 5 – Retrossíntese de alguns métodos de obtenção de aminas..... 20
Figura 6 – Reações de síntese de aminas a partir de haletos..... 21
Figura 7 – Síntese de Gabriel..... 22
Figura 8 – Reação de aminação redutiva de compostos carbonilados com amônia..... 23
Figura 9 – Reação de Leuckart..... 24
Figura 10 – Otimização da reação de Leuckart..... 24
Figura 11 – Reação de aminação redutiva na presença de $NaBH_3CN$..... 25
Figura 12 – Reação de aminação redutiva sob irradiação de micro-ondas..... 25
Figura 13 – Formação de imina promovida por irradiação de micro-ondas e catalisada por cloreto de zinco..... 26
Figura 14 – Hidrogenação catalítica de iminas..... 27
Figura 15 – Redução de imina com boridreto de sódio..... 28
Figura 16 – Reação de aminação redutiva mediada por boridreto de sódio e ácido bórico..... 28
Figura 17 – Reação de formação de aminas secundárias com brometos de arila..... 29
Figura 18 – Reação de formação de aminas aromáticas com ácido fenil-borônico..... 30
Figura 19 – Reação de formação de aminas aromáticas com trifluorborato de potássio..... 30
Figura 20 – Sulfonamidas com atividade biológica..... 31
Figura 21 – Estratégias para formação de sulfonamidas..... 31
Figura 22 – Síntese do LQB223 via reação de sulfonamidação..... 32
Figura 23 – Sulfonamidação na ausência de solvente..... 33

Figura 24 – Reação de sulfonamidação catalisada por índio ou óxido de cobre..... 34
Figura 25 – Estruturas de α-aril-α-tetralonas e Atividade anti-HCV..... 35
Figura 26 – Abordagens sintéticas para a preparação de α-aril-α-tetralonas.. 35
Figura 27 – Proposta mecanística para a α-arilação com ligantes de paládio..... 37
Figura 28 – Reação de α-arilação..... 38
Figura 29 – Preparação α-aril-α-tetralonas sob irradiação de micro-ondas..... 38
Figura 30 – Obtenção das 1-amino-tetralinas/Reação com formiato de amônio e zinco..... 42
Figura 31 – Obtenção das 1-amino-tetralinas/Reação com $NH_4OAc/NaBH_3CN$..... 43
Figura 32 – Obtenção da 1-amino-2-aril-6-metoxi-tetralina..... 45
Figura 33 – Obtenção das iminas N-substituídas 46
Figura 34 – Obtenção da N-fenil-1-amino-tetralina/ Aminação de Buchwald..... 47
Figura 35 – Obtenção das sulfonamidas a partir das 1-amino-tetralinas/Reação com cloreto de tosila e óxido de cobre..... 49
Figura 36 – Obtenção das sulfonamidas a partir das 1-amino-tetralinas/Reação com cloreto de tosila e carbonato de potássio..... 51
Figura 37 – Reação de aminação redutiva com $NH_4AcO/NaBH_3CN$..... 54
Figura 38 – Proposta mecanística para a reação de aminação redutiva com $NH_4OAc/NaBH_3CN$ 56
Figura 39 – Reação de aminação redutiva de tetralonas substituídas..... 57
Figura 40 – Estruturas dos diastereisômeros da 1-amino-6-metoxi-tetralina α-arilada..... 58
Figura 41 - Comparação entre os espectros de RMN da 6-metoxi-tetralona α-arilada e seu produto de aminação redutiva..... 59
Figura 42 - Reação de sulfonamidação catalisada por óxido de cobre..... 60
Figura 43 - Reação de formação da fenilimina com boridreto de sódio e ácido bórico..... 62
Figura 44 - Experimento de formação da fenilimina..... 62

Figura 45 - Reação de formação da fenilimina e CCF da reação 64
Figura 46 - Proposta mecanística para a formação da imina por catálise ácida..... 65
Figura 47 - Obtenção da N-fenil-1-amino-tetralina/ Aminação de Buchwald... 66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição de fornecedor e uso..... 39
Tabela 2 – Equipamentos e modelo..... 41
Tabela 3 – Massas e volumes de reagentes..... 42
Tabela 4 – Massas e volumes de reagentes..... 43
Tabela 5 – Massas e volumes de reagentes..... 44
Tabela 6 – Massas e volumes de reagentes..... 44
Tabela 7 – Massas e volumes de reagentes..... 46
Tabela 8 – Massas e volumes de reagentes..... 47
Tabela 9 – Massas e volumes de reagentes..... 48
Tabela 10 – Massas e volumes de reagentes..... 49
Tabela 11 – Massas e volumes de reagentes..... 50
Tabela 12 – Massas e volumes de reagentes..... 50
Tabela 13 – Massas e volumes de reagentes..... 52
Tabela 14 – Condições reacionais da aminação redutiva com $NH_4OAc/NaBH_3CN$..... 55
Tabela 15 – Condições reacionais para a formação da fenilimina 63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APTS	Ácido *p*-toluenossulfônico
BINAP	2,2´-bis(difenilfosfino)-1,1´-binaftaleno
CCF	Cromatografia em camada fina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
DMSO	Dimetilsulfóxido
HCV	Vírus da Hepatite C
HMPA	Hexametilfosforamida
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LAMAR	Laboratório Multiusuário de Análises por RMN
LQB-IPPN-UFRJ	Laboratório de Química Bio-orgânica - Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro
MDR	Multidrug resistance
M.O.	Irradiação de micro-ondas
QM	Química medicinal
Rf	Fator de retenção
RMN	Ressonância magnética nuclear

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	13
1	**OBJETIVO**.....	16
1.1	**Justificativa e estratégia sintética**.....	17
1.2	**Análise retrossintética**.....	17
2	**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**.....	19
2.1	**Reações de aminação redutiva**.....	19
2.2	**Reações de sulfonamidação**.....	30
2.3	**Reações de α-arilação**.....	34
3	**METODOLOGIA**.....	39
3.1	**Materiais**.....	39
3.1.1	Produtos químicos.....	39
3.1.2	Equipamentos.....	41
3.3	**Métodos**.....	41
3.3.1	Reações de aminação redutiva.....	41
3.3.2	Reações de sulfonamidação.....	49
4	**RESULTADOS E DISCUSSÃO**.....	53
4.1	**Grupos 1 e 3 de moléculas alvo**.....	53
4.1.1	Obtenção das 1-amino-tetralinas a partir das tetralonas e α-aril-tetralonas por aminação redutiva.....	53
4.1.2	Obtenção das sulfonamidas a partir das 1-amino-tetralinas.....	60
4.2	**Grupo 2 de moléculas alvo**.....	61
4.2.1	Obtenção das iminas intermediárias a partir da tetralona.....	62
4.2.2	Obtenção das aminas intermediárias por aminação de Buchwald....	65
	CONCLUSÃO.....	67
	REFERÊNCIAS.....	69
	APÊNDICE A – Espectro de RMN ^{1}H do produto da aminação redutiva da tetralona com Zn/NH_4HCO_2.....	74
	APÊNDICE B – Espectro de RMN ^{1}H do produto da aminação redutiva da tetralona com $NaCNBH_3/NH_4CH_3CO_2$ (mistura amina + amida).....	75

APÊNDICE C – Espectro de RMN ^1H do produto da aminação redutiva da tetralona com $NaCNBH_3/NH_4CH_3CO_2$ (amida)..... 76
APÊNDICE D – Espectro de RMN ^1H do produto da aminação redutiva da tetralona com $NaCNBH_3/NH_4CH_3CO_2$ (amina)..... 77
APÊNDICE E – Espectro de RMN ^1H da 1-amino 6-metoxi tetralina..... 78
APÊNDICE F – Espectro de RMN ^1H da 1-amino 7-metoxi tetralina..... 79
APÊNDICE G – Espectro de RMN ^1H da 1-amino-2-aril-6-metoxi tetralina..... 80
APÊNDICE H – Espectro de RMN ^1H da sulfonamida derivada da 1-amino-tetralina..... 81
APÊNDICE I – Espectro de RMN ^1H da sulfonamida derivada da 1-amino-7-metoxi-tetralina..... 82
APÊNDICE J – Espectro de RMN ^1H da sulfonamida derivada da 1-amino-tetralina..... 83
APÊNDICE K – Espectro de RMN ^1H do produto da aminação redutiva da tetralona com $PhNH_2/NaBH_4/H_3BO_3$..... 84
APÊNDICE L – Espectro de RMN ^1H do produto da obtenção da N-fenilimina derivada da tetralona..... 85
APÊNDICE M – Espectro de RMN ^1H do produto da aminação de Buchwald (1º Experimento)..... 86
APÊNDICE N – Espectro de RMN ^1H do produto da aminação de Buchwald (2º Experimento)..... 87

INTRODUÇÃO

A busca por novas terapias contra neoplasias e doenças parasitárias (como por exemplo, malária e leishmaniose), enquadradas nas chamadas doenças negligenciadas, tem sido motivo de grande estudo da comunidade acadêmica. O desenvolvimento de fármacos mais ativos, seletivos e capazes de superar a resistência a múltiplos fármacos, fenômeno comum a estas enfermidades, tem sido o alvo de todo este esforço científico.

O câncer é um processo patológico desencadeado quando uma célula é transformada por mutação genética do ácido desoxirribonucleico (ADN) celular, e segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2017), um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos de forma agressiva.

As leishmanioses, doenças parasitárias que afetam o Brasil, entre outras áreas do mundo como África e Ásia, são causadas pelo protozoário do gênero *Leishmania*, sendo conhecidas 20 espécies deste parasita, e são transmitidas pela mordida do mosquito flebótomo (WHO, 2017). As principais formas são a leishmaniose visceral e cutânea. No Brasil foram relatados somente entre 2000-2013, 48.300 casos de leishmaniose visceral, resultando em total de 3.100 óbitos e 340.000 casos da forma cutânea (Ministério da Saúde, 2017).

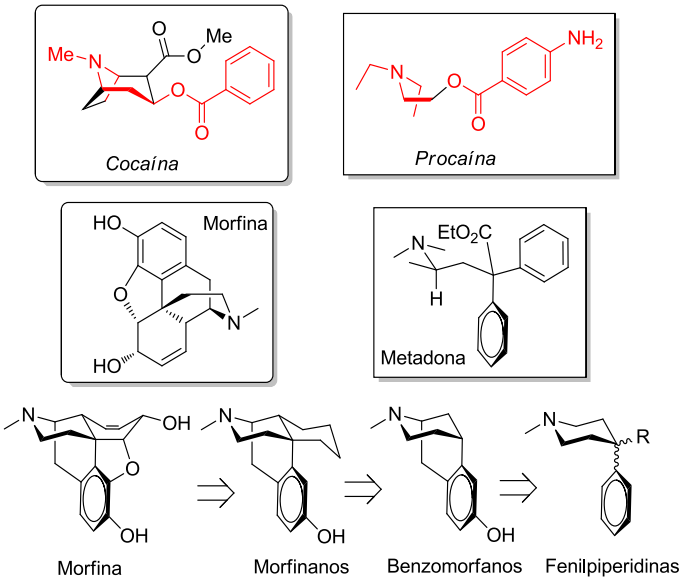
Muitas vezes os alvos biológicos dos agentes antineoplásicos e antiparasitários são comuns, envolvendo a inibição de enzimas presentes tanto nas células humanas quanto nos parasitas e agentes infecciosos, e substâncias desenvolvidas com um objetivo podem encontrar uma aplicação terapêutica diferente da planejada. Estes precedentes justificam o olhar ambíguo na busca por substâncias com ação anticâncer e antiparasitária.

O LQB223, substância desenvolvida no LQB-IPPN-UFRJ, apresentou potente ação antineoplásica em leucemias resistentes (fenótipo MDR), linhagens de câncer colorretal e linhagens de melanoma (BUARQUE *et al.*, 2011, 2014). Apresentou ainda ação antileishmanial em cultura e antimalarial em camundongos infectados com linhagem de *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina (CORTOPASSI *et al.*, 2014).

A descoberta de novos candidatos a fármacos, baseada na simplificação estrutural de núcleos biologicamente ativos, é uma ferramenta conhecia da química medicinal (QM). Esta estratégia fundamenta-se na identificação de grupos funcionais e frações do esqueleto molecular, absolutamente essenciais à atividade farmacológica. Desta forma, as metodologias sintéticas empregadas na QM, necessariamente devem ser capazes de permitir a preparação de uma biblioteca de compostos contendo diferentes tipos de substituintes.

As moléculas biologicamente ativas contendo estruturas cíclicas podem ser alvo de um tipo diferente de estudo da relação estrutura-atividade. Nestas, a abertura de uma parte, ou até a totalidade de sua estrutura cíclica permite uma avaliação do reconhecimento molecular no alvo biológico. Relações topológicas essenciais podem ser mensuradas, permitindo o desenho de novas estruturas potencialmente mais ativas. Como exemplo, podemos citar um dos primeiros fármacos sintetizados pela indústria química, baseado no esqueleto e na ação analgésica da Cocaína; a Procaína, mostradas na Figura 1 (BULCÃO *et al.*, 2011). Podemos observar que a estrutura da procaína faz parte do esqueleto da cocaína, destacada em vermelho na figura. A simplificação por aumento da liberdade conformacional também foi usada no desenvolvimento de fármacos derivados da morfina que deu origem a metadona (WILLIAMS, LEMKE, 2002).

Figura 1 - Comparação entre as estruturas da cocaína e da procaína



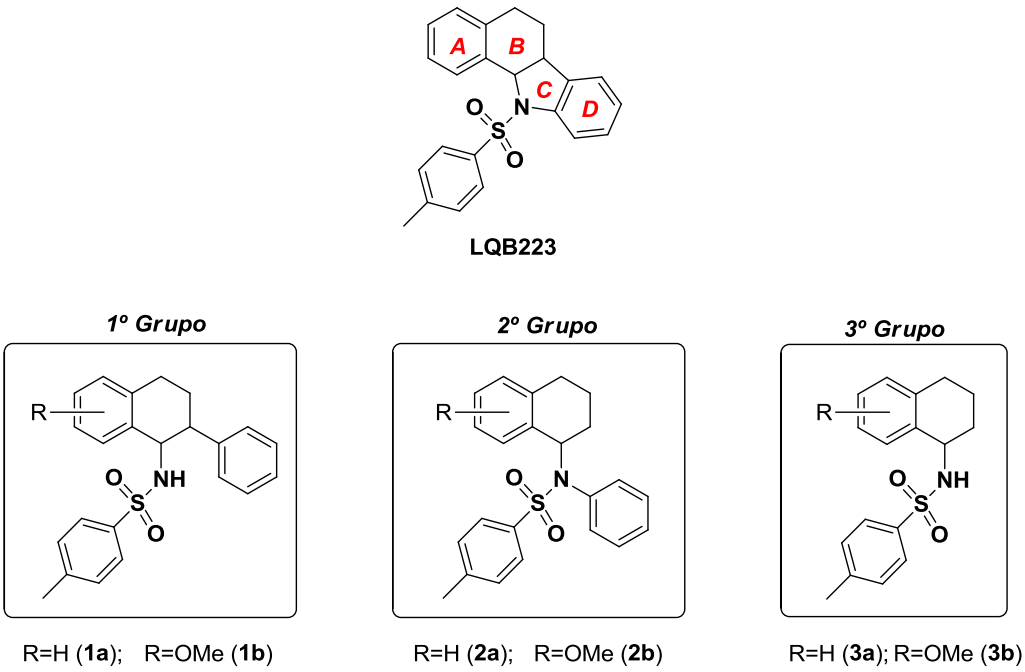
Fonte: Adaptado de WILLIAMS, LEMKE, 2002.

Face a este perfil promissor, visamos neste trabalho a preparação de sulfonamidas modificadas, derivadas do LQB223, cujo perfil de atividade antiproliferativa será avaliado posteriormente. As estruturas propostas se baseiam em uma estratégia conhecida em QM; a de simplificação estrutural de compostos líderes (*lead compounds*), e constituem inovações químicas estruturais.

1 OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo sintetizar de três novos esqueletos, candidatos a agentes anti-profilerativos, conformacionalmente livres, derivados do protótipo LQB223, um conhecido agente ativo contra células tumorais e antiparasitário, conforme esquema da Figura 2. Com a diversidade de substituintes propostos para o anel A, seis novos compostos compõem o alvo total desta dissertação.

Figura 2 - Moléculas alvo



Fonte: O autor, 2017.

1.1 Justificativa e estratégia sintética

Esta dissertação está fundamentada na desconstrução do anel C do protótipo ativo LQB223. Dois grupos moleculares projetados, um na quebra da ligação do nitrogênio sulfonamídico com o anel D, grupo 1, e outro na quebra da ligação do carbono adjacente com o carbono homobenzílico do anel B, grupo 2. Estes dois grupos possuem as mesmas relações topológicas do LQB223, porém, admitindo novas conformações, em função da liberdade estrutural. Um terceiro grupo, contendo uma alteração mais radical, foi proposto com a própria desconstrução dos anéis C e D, grupo 3.

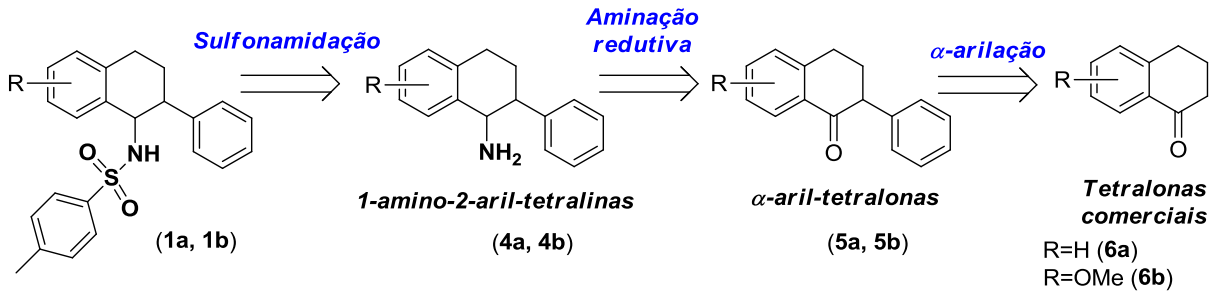
A fim de caracterizar o ineditismo da rota sintética e das moléculas propostas, foi realizada uma busca na base de dados *SciFinder* do *Chemical Abstracts*. Até a presente data, somente dois dos derivados propostos tinham sido preparados. Nenhum dos compostos idealizados foi avaliado sob o ponto de vista farmacológico.

1.2 Análise retrossintética

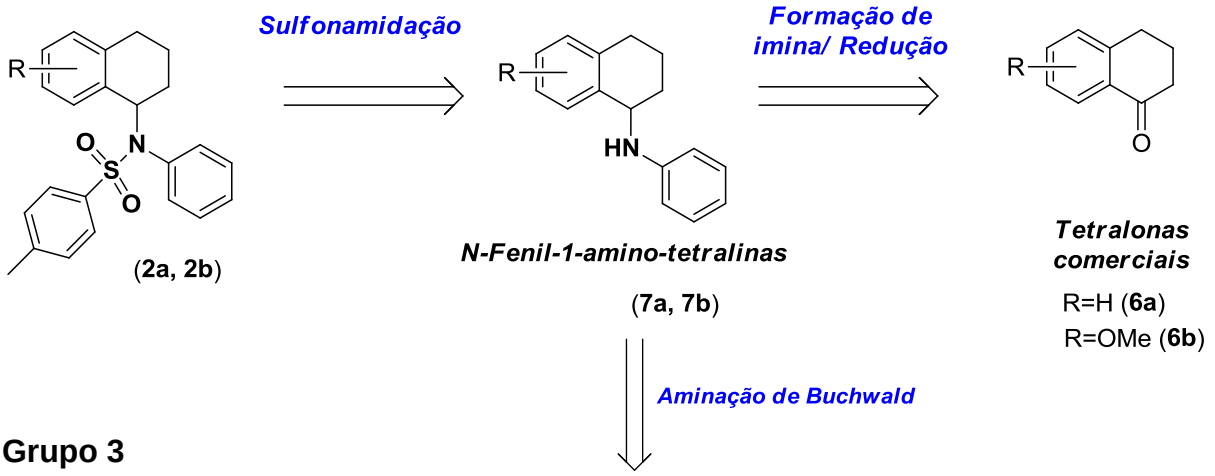
As sulfonamidas (**1a**, **1b**) do Grupo 1 de moléculas-alvo serão obtidas a partir das α-aril-tetralinas (**4a, 4b**) pela reação de sulfonamidação com cloreto de tosila. As aminas (**4a, 4b**) são oriundas das α-aril-tetralonas (**5a, 5b**) por aminação redutiva, estas tendo como precursoras as tetralonas comerciais (**6a**, **6b**). Já no Grupo 2 de moléculas-alvo, as sulfonamidas (**2a**, **2b**) serão obtidas a partir da sulfonamidação das N-aril-tetralinas (**7a, 7b**), podendo estas ser sintetizadas por aminação redutiva a partir das tetralonas comerciais (**6a**, **6b**) e anilinas ou por aminação de Buchwald das amino-tetralinas (**8a, 8b**) com ácidos fenilborônicos ou haletos de arila. Finalmente, no Grupo 3 de moléculas-alvo, as sulfonamidas (**3a**, **3b**) serão obtidas a partir da sulfonamidação das amino-tetralinas (**8a, 8b**), as quais resultarão da aminação redutiva das tetralonas comerciais de partida (**6a**, **6b**) (Figura 3).

Figura 3 - Análise retrossintética das moléculas-alvo

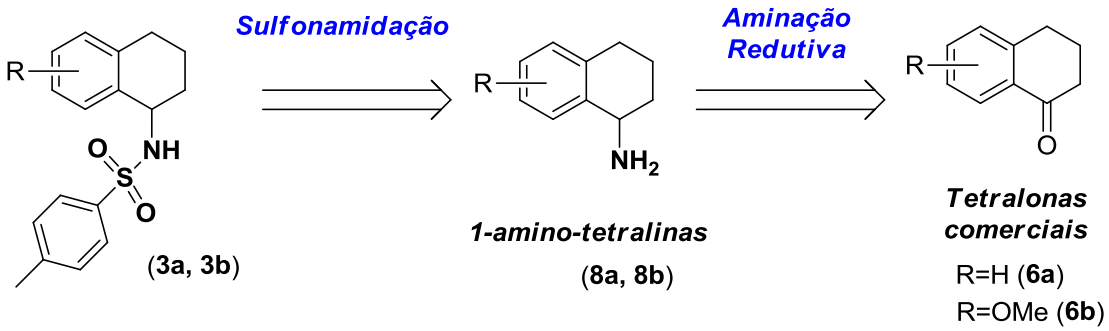
Grupo 1



Grupo 2



Grupo 3



Fonte: O autor, 2017.

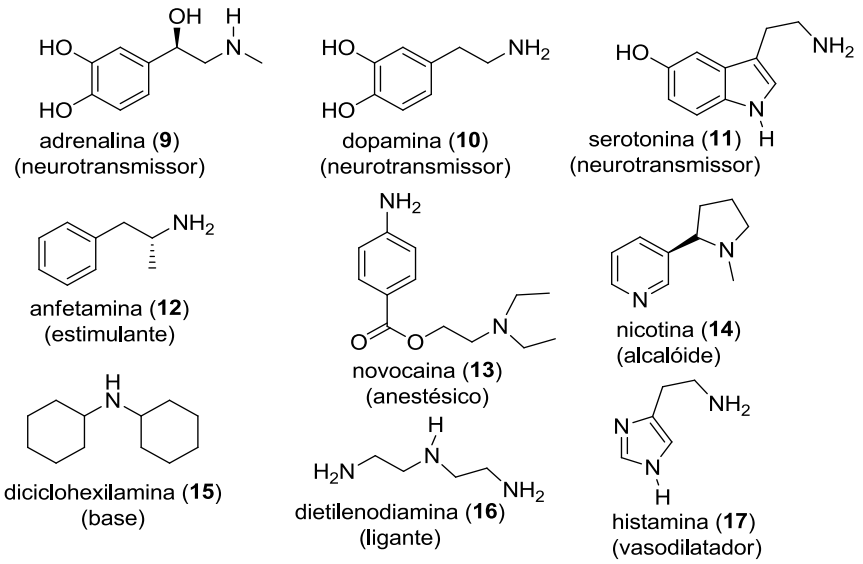
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

No objetivo apresentamos detalhadamente as etapas sintéticas propostas para esta dissertação. Neste tópico, nos ocuparemos em descrever as variantes em reagentes e condições reacionais envolvidas passo a passo, conforme detalhadas na literatura existente.

2.1 Reações de aminação redutiva

O grupamento amino apresenta grande destaque, sendo encontrado em várias substâncias bioativas, como por exemplo, alcalóides, aminoácidos e catecolaminas (VULLO *et al*., 2016), e em compostos que podem ser empregados em reações orgânicas como bases, nucleófilos, ligantes e também como intermediários de síntese (SAMUELSSON, 1992), como exemplificado na Figura 4. Portanto, é importante a busca por métodos de síntese adequados e eficientes para preparar tais compostos.

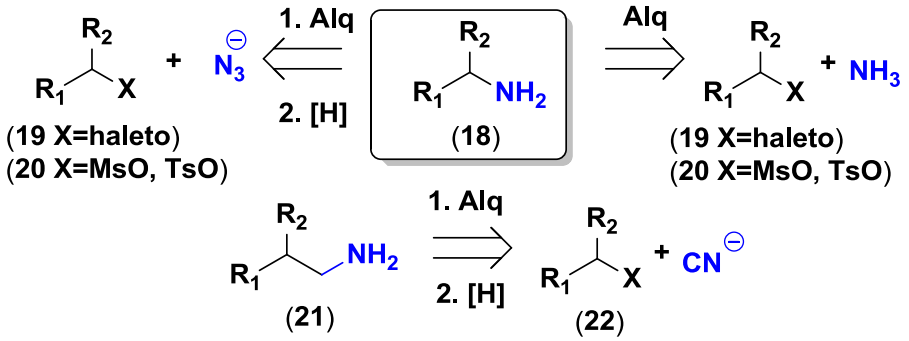
Figura 4 - Exemplos de aminas com atividade biológica e com emprego em síntese



Fonte: O autor, 2017.

A obtenção de aminas (**18** ou **21**) pode ser realizada por diversos métodos. Haletos de alquila (**19**) ou álcoois ativados (**20**), sob a forma de mesilatos ou tosilatos, podem ser empregados como materiais de partida em reações de substituição nucleofílica com nucleófilos nitrogenados como amônia e azida. O cianeto também é um bom precursor, no entanto introduz um átomo de carbono a mais na cadeia (**21**). É importante lembrar que a alquilação direta com amônia, apesar de não precisar de métodos redutivos para obtenção da funcionalidade amina, pode gerar subprodutos. A Figura 5 mostra um esquema geral com os principais métodos de obtenção de aminas destacados, tendo haletos como produtos de partida.

Figura 5 - Retrossíntese de alguns métodos de obtenção de aminas

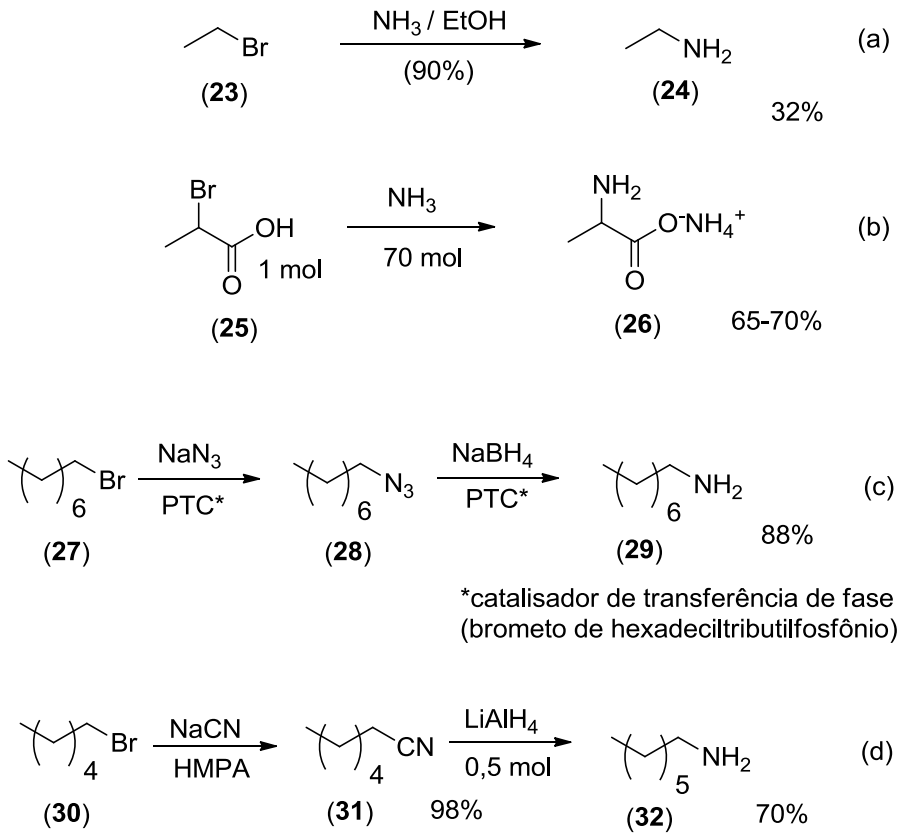


Fonte: O autor, 2017.

A reação de **19** ou **20** com a amônia tem como inconveniente a possibilidade de ocorrerem alquilações múltiplas, levando à formação de aminas secundárias, terciárias e até mesmo sais de amônio quaternário, se o eletrófilo estiver em excesso (SPIALTER, PAPPALARDO, 1965). No entanto, as alquilações múltiplas podem ser minimizadas utilizando-se um grande excesso de amônia, a qual irá concorrer com a amina primária mais nucleofílica (SOLOMONS, FRYHLE, 2015), como podemos observar na síntese da etilamina (**24**) a partir do brometo de etila (**23**), utilizando-se uma solução saturada de amônia em etanol, e na síntese da alanina (**26**) a partir do ácido 2-bromo propanóico (**25**) (Figura 6 - eq. a e b). Já o emprego da azida como nucleófilo demanda a redução posterior da alquilazida formada, mas com a

vantagem não dar origem ao produto de poli-alquilação (SCRIVEN, TURNBULL, 1988), como exemplificado na reação do brometo de n-octila (**27**) com azida de sódio e redução subsequente da n-octil-azida (**28**) intermediária com boridreto de sódio para formar a n-octil amina (**29**) (Figura 6 - eq. c). A utilização do cianeto também exige a redução da nitrila formada (AMUNDSEN, NELSON, 1951; SHAW *et al*., 1978). Destaca-se a reação do brometo de n-hexila (**30**) com cianeto de sódio na presença de hexametilfosforamida (HMPA), produzindo o cianeto de n-hexila intermediário (**31**) que é reduzido com hidreto de lítio e alumínio para a obtenção da n-heptil amina (**32**) (Figura 6 - eq. d).

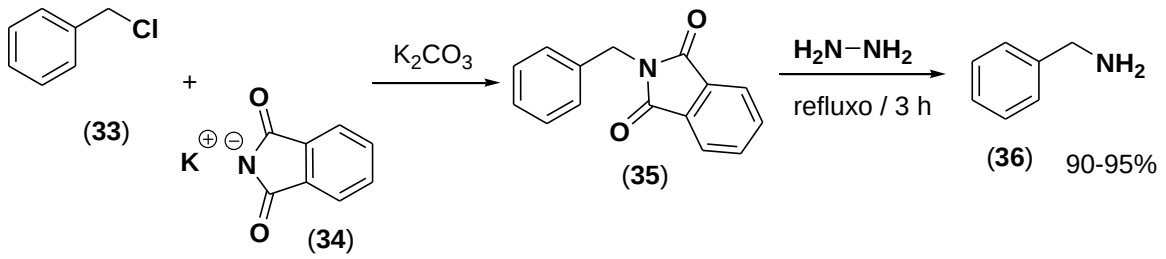
Figura 6 - Reações de síntese de aminas a partir de haletos



Fonte: Adaptado de AMUNDSEN, NELSON, 1951; SHAW *et al*., 1978; SCRIVEN, TURNBULL, 1988; SOLOMONS, FRYHLE, 2015.

Outro nucleófilo que pode ser empregado para a reação de substituição com haletos ou álcoois ativados é a ftalimida, na forma de ânion, sendo o processo conhecido como Síntese de Gabriel (GABRIEL, 1887). Neste caso também é possível obter aminas primárias, porém sem a complicação de alquilações múltiplas. Uma vez que a amida derivada do ácido ftálico é um nucleófilo muito fraco, mas apresenta acidez (pKa = 9), ela pode ser convertida a sua base conjugada, ou seja, a ftalimida potássica (**34**), que então pode ser usada como nucleófilo e reagir com um haleto de alquila, como o cloreto de benzila (**33**) para gerar o produto N-alquilado (**35**), o qual pode ser hidrolisado posteriormente. Melhores rendimentos são obtidos com hidrólise ácida e o uso de um solvente polar aprótico como o DMF (GIBSON, BRADSHAW, 1968). Uma vez que a hidrólise é muito lenta, são preferidos processos mais eficazes, tais como o aquecimento da N-alquil-ftalimida (**35**) com hidrazina na presença de etanol para produzir a benzilamina (**36**) (ING, MANSKE, 1982), como mostrado na Figura 7.

Figura 7 - Síntese de Gabriel

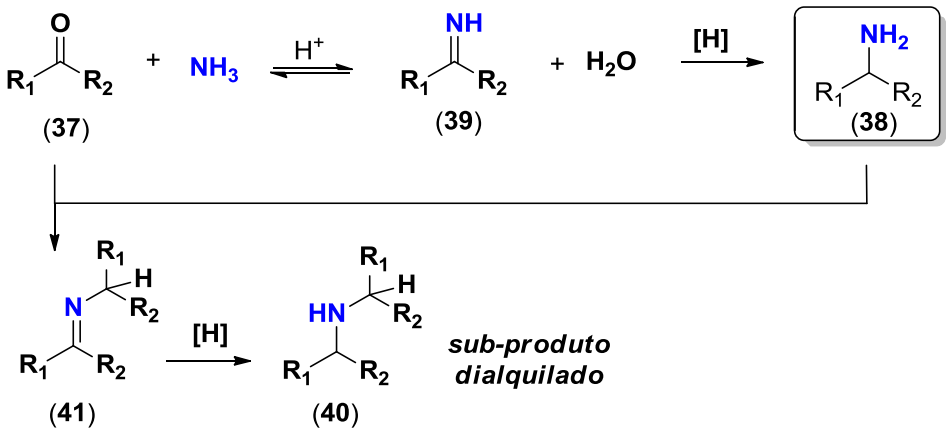


Fonte: Adaptado de ING, MANSKE, 1982.

A obtenção de aminas a partir de aldeídos e cetonas é uma rota importante em síntese orgânica, dentre as várias abordagens descritas para a obtenção deste grupamento funcional (LAROCK, 1999), visto que muitos destes materiais de partida são abundantes na natureza e apresentam baixo custo. Neste processo ocorre a condensação entre os compostos carbonilados e uma fonte de nitrogênio, na presença de um agente redutor.

A aminação redutiva é um método que converte um aldeído ou cetona (**37**) a uma amina primária (**38**) na presença de amônia, via formação de uma imina (**39**), normalmente promovida por catálise ácida, que pode ser reduzida *in situ* (reação *one pot*) ou isolada para redução subsequente, Figura 8. Porém, é necessário que se utilize excesso de amônia para minimizar as reações colaterais de formação da respectiva amina secundária (**40**). Este sub-produto é oriundo da reação entre o produto formado **38** e o derivado carbonilado **37**, dando origem a imina **41**, sendo esta posteriormente reduzida.

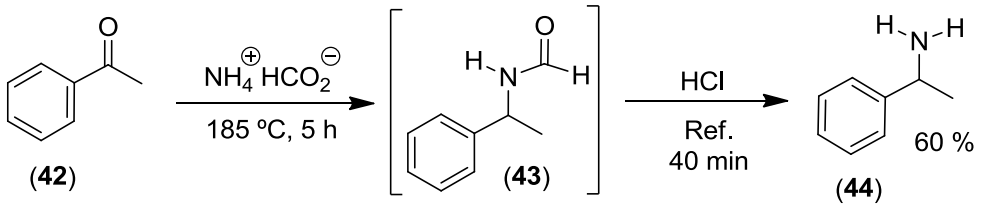
Figura 8 - Reação de aminação redutiva de compostos carbonilados com amônia



Fonte: O autor, 2017.

O primeiro experimento descrito na literatura foi desenvolvido por Leuckart (1885) no final do século XIX, sendo empregada a formamida ou formiato de amônio na reação com compostos carbonilados como a acetofenona (**42**) e aquecimento em torno de 180ºC, conforme mostrado na Figura 9. O formiato de amônio pode servir como fonte de nitrogênio e também na transferência de hidrogênio para a redução. A reação leva a formação de uma amida intermediária (**43**), que após hidrólise em meio ácido produz a amina primária correspondente (**44**). Entretanto, a necessidade de aquecimento a temperaturas elevadas e a não-seletividade na obtenção de aminas primárias são inconvenientes (MOLLER, SCHRÖTER, 1949).

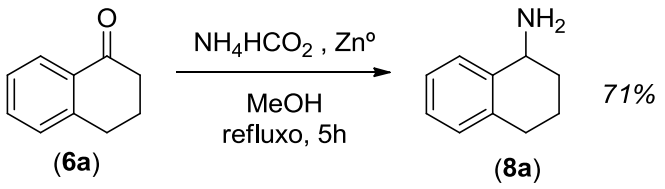
Figura 9 - Reação de Leuckart



Fonte: Adaptado de MOLLER, SCHRÖTER, 1949.

O formiato de amônio é um reagente de baixo custo, não-tóxico e ambientalmente seguro. Ao longo dos anos têm sido desenvolvidas variantes desta reação, com o emprego de catalisadores para a otimização das condições reacionais. Por exemplo, o formiato de amônio tem sido utilizado na presença de metais, tais como zinco, sendo a reação realizada sob refluxo em metanol (FALUS *et al*., 2011), se mostrando eficaz na reação de aminação redutiva da tetralona (**6a**) para produzir a 1-amino-tetralina (**8a**) conforme reação apresentada na Figura 10.

Figura 10 - Otimização da reação de Leuckart

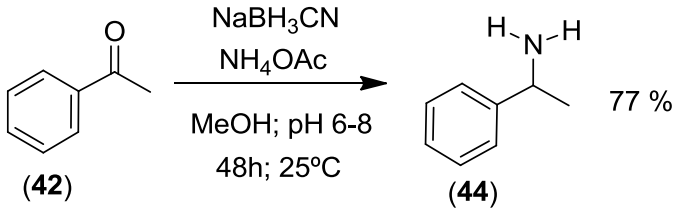


Fonte: Adaptado de FALUS *et al*., 2011.

Outra metodologia importante emprega uma fonte de amônia, em conjunto com agentes redutores como os hidretos de boro, isoladamente ou na presença de ácidos de Lewis ($NaBH_4$, $NaBH_3CN$, $LiBH_3CN$, $NaBH_3CN$-$ZnCl_2$, $NaBH_3CN$-

$Mg(ClO_4)_2$). Na Figura 11 é mostrado um exemplo de aminação redutiva da acetofenona (**42**) nestas condições (BORCH *et al*., 1971).

Figura 11 - Reação de aminação redutiva na presença de $NaBH_3CN$

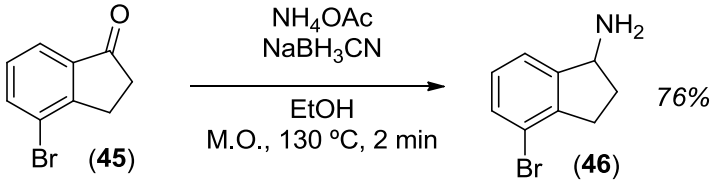


Fonte: Adaptado de BORCH *et al*., 1971.

Desde a década de 90, a irradiação por micro-ondas vem ganhando popularidade como alternativa ao aquecimento convencional em síntese orgânica, dada a sua versatilidade, sendo especialmente útil na diminuição do tempo reacional e obtenção de melhores rendimentos. Muito tem se discutido a respeito do papel efetivo da assistência reacional por micro-ondas frente ao aquecimento térmico tradicional. Alguns autores creditam o aumento da velocidade da reação por micro-ondas ao aumento da vibração molecular, enquanto outros propõem uma alteração na energia livre de ativação (LIDSTROM *et al*., 2001).

Esta condição também tem sido aplicada nas aminações redutivas; por exemplo, Dong *et al*. (2010), preparam uma indenoamina (**46**) a partir da indanona (**45**), com o sistema cianoboridreto/acetato de amônio, em apenas dois minutos, sob irradiação de micro-ondas (Figura 12).

Figura 12 - Reação de aminação redutiva sob irradiação de micro-ondas



Fonte: Adaptado de DONG *et al*., 2010.

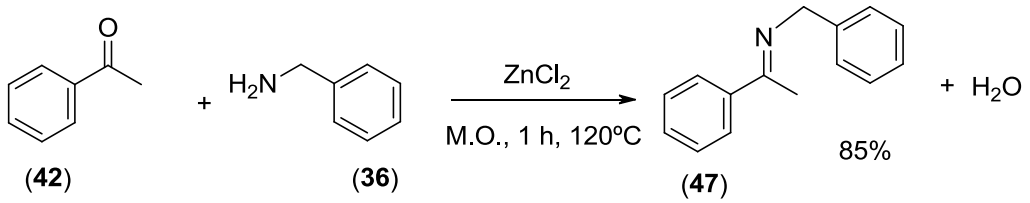
A condensação de aldeídos ou cetonas com aminas é o método mais tradicional para a obtenção de iminas. Ocorre um ataque nucleofílico da amina na função carbonílica com posterior eliminação de água. Por este motivo, as iminas são muito instáveis em contato com umidade, pois a água desloca o equilíbrio em direção aos reagentes, favorecendo a hidrólise da imina (MORALES *et al*., 2014).

Muitos reagentes e métodos têm sido desenvolvidos para a aminação redutiva indireta, apesar da instabilidade da imina. Há vários exemplos de reduções de iminas com bons resultados e forte impacto na síntese orgânica (HONG *et al*., 2004).

Como o processo de formação de imina é um equilíbrio, para a obtenção de altos rendimentos é necessário o deslocamento do equilíbrio no sentido dos produtos, o que é possível pela remoção da água. Pode ser realizada remoção azeotrópica de água, através da aparelhagem de Dean-Stark, por exemplo, ou pelo uso de agentes dessecantes (por exemplo, Na_2SO_4, peneira molecular) (TARAROV, BÖRNER, 2000).

Sistemas de menor reatividade como cetonas aromáticas, podem ser convertidas em iminas com o emprego de ácidos de Lewis como catalisadores. A complexação da carbonila com o ácido de Lewis aumenta a eletrofilicidade do substrato, aumentado a velocidade do ataque nucleofílico. No exemplo da Figura 13, foram combinadas as estratégias de ativação da carbonila com $ZnCl_2$, e de remoção de água em um reator de micro-ondas, com um sistema adaptado para permitir a remoção da água (VO-THANH *et al*., 2004), que permitiu a obtenção da imina (**47**) pela condensação entre a acetofenona (**42**) e a benzilamina (**36**).

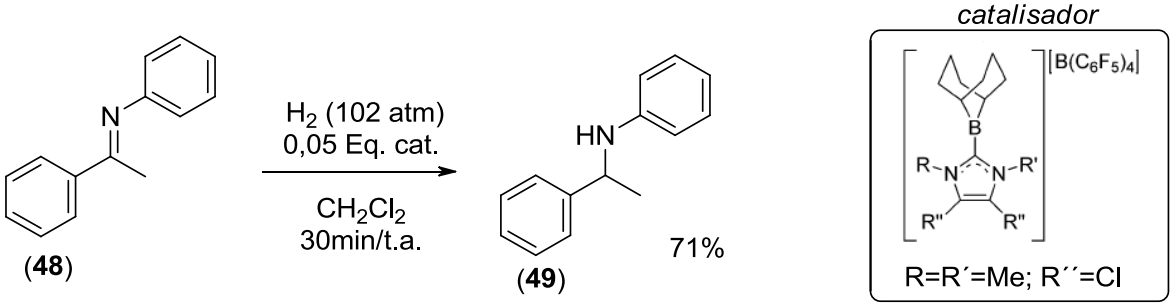
Figura 13 - Formação de imina promovida por irradiação de micro-ondas e catalisada por cloreto de zinco



Fonte: Adaptado de VO-THANH *et al*., 2004.

Na etapa de redução, uma das condições pode ser o uso de hidrogênio na presença de ampla gama de catalisadores metálicos, se destacando entre eles Pd (ZHOU *et al*., 2011), Ir, Rh e Ru (QU *et al*., 2014) e geralmente na forma de complexos, além também de catalisadores não metálicos, como no exemplo da Figura 14, onde a imina (**48**) é hidrogenada na presença de um catalisador de uma alquil-borana, resultando a amina (**49**). No entanto, problemas com a quimiosseletividade (por exemplo, hidrogenação de ligações duplas/ triplas) e a reciclagem dos metais, além da segurança (tais métodos exigem a aplicação de pressões muito altas) e custos elevados, fazem com que tais métodos sejam limitados.

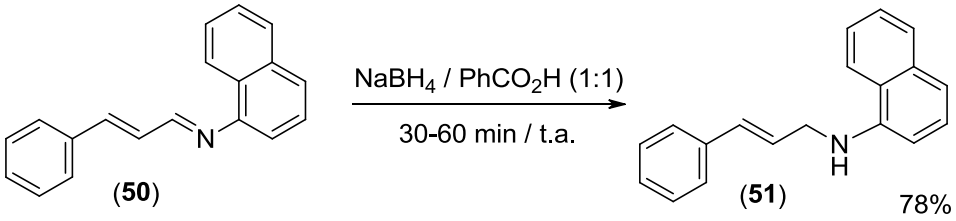
Figura 14 - Hidrogenação catalítica de iminas



Fonte: Adaptado de ZHOU *et al*., 2011.

É comum também o emprego de hidretos como o $LiAlH_4$ e $NaBH_4$ para a redução de iminas, onde o último tem menor força de redução, mas apresente maior seletividade (DAVERIO, ZANDA, 2001). No caso do $LiAlH_4$, por ser um redutor mais forte, pode ser empregado em casos de sistemas de menor reatividade, e tem como desvantagem a necessidade do emprego de solventes apróticos e anidros nas reações. A utilização de $NaBH_4$ se mostra muito vantajosa, pois é um composto relativamente barato, seguro e de fácil manuseio. Reage em condições brandas, de maneira limpa e não gera subprodutos tóxicos. A Figura 15 mostra a redução seletiva da imina (**50**) com a utilização do sistema boridreto de sódio/ácido benzóico.

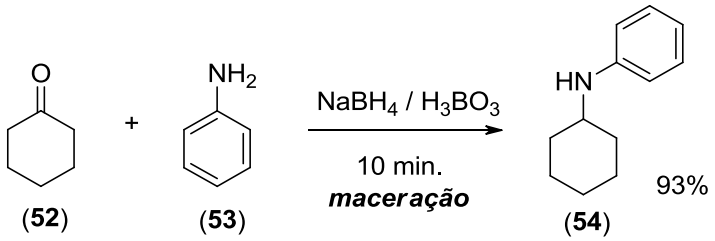
Figura 15 - Redução de imina com boridreto de sódio



Fonte: Adaptado de DAVERIO, ZANDA, 2001.

Outra otimização que tem sido aplicada na aminação redutiva de aldeídos e cetonas é a realização do processo *one-pot* (formação da imina e redução) e na ausência de solventes; por exemplo, utilizando borohidreto de sódio ativado com ácido bórico ($NaBH_4$-H_3BO_3), como mostrado no esquema reacional da Figura 16. Esta metodologia se mostrou simples, rápida e quimiosseletiva, sendo importante também do ponto de vista ecológico. Apesar da maior reatividade dos aldeídos, o método também se mostra eficiente para algumas cetonas. Misturando-se cicloexanona (**52**) com anilina (**53**) durante 10 minutos e posteriormente efetuando-se a moagem com uma mistura de $NaBH_4$-H_3BO_3 (1:1), produz-se a amina secundária desejada **54** com excelente rendimento (CHO, KANG, 2005). O método se mostrou limitado a sistemas mais reativos, pois nestas condições por exemplo a acetofenona (**42**) não é convertida na amina correspondente, mas sim ao álcool.

Figura 16 - Reação de aminação redutiva mediada por boridreto de sódio e ácido bórico

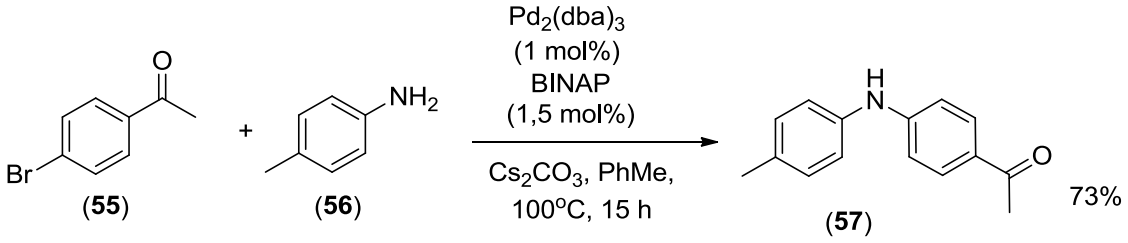


Fonte: Adaptado de CHO, KANG, 2005.

As aminas aromáticas são compostos importantes, seja do ponto de vista da química medicinal ou também como intermediários de síntese. A aminação redutiva com aminas aromáticas, tais como a anilina (**53**), apresenta certo grau de dificuldade devido à baixa nucleofilicidade da amina. Uma estratégia denominada aminação de Buchwald foi desenvolvida como uma alternativa para a formação de aminas aromáticas, através de uma reação de acoplamento para a formação da ligação C-N. Nesse processo, uma amina pode ser reagida com haletos aromáticos ou ácidos fenilborônicos, na presença de catalisadores metálicos (paládio, cobre, por exemplo) (KWONG, KLAPARS, 2002; ZHU *et al*., 2014).

A reação de acoplamento entre aminas alifáticas primárias e brometos de arila substituídos com grupamentos puxadores de elétrons tem se mostrado eficiente sob catálise com paládio e utilizando BINAP como ligante, evitando a formação de arenos como subprodutos de redução (WOLFE *et al*., 1996). Uma série de anilinas, tais como a *p*-metilanilina (**56**) podem reagir com uma variedade de brometos de arila, como *p*-bromo-acetofenona (**56**) para produzir a amina secundária aromática (**57**), sendo a reação mostrada na Figura 17 um dos exemplos.

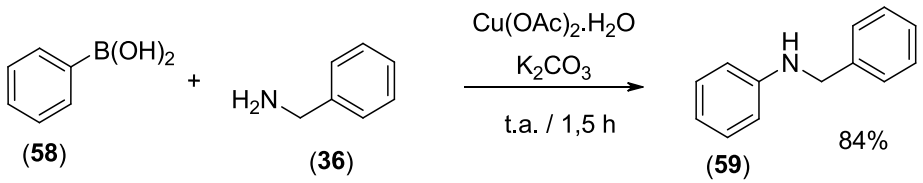
Figura 17 - Reação de formação de aminas secundárias com brometos de arila



Fonte: Adaptado de WOLFE *et al*., 1996.

Por exemplo, a *N*-benzilanilina (**59**) pôde ser obtida pela reação do ácido fenil-borônico (**58**) com anilina (**36**) e catálise com acetato de cobre e promovida por ativação mecânica em moinho de bolas conforme a reação mostrada na Figura 18. (ZHU *et al*., 2014).

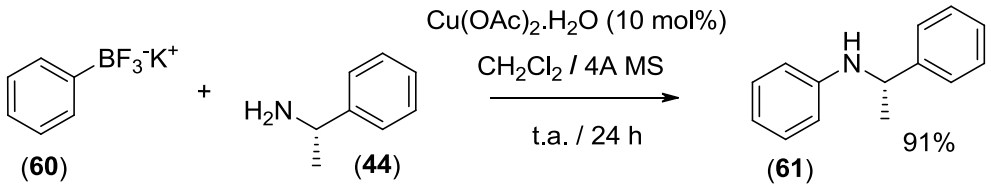
Figura 18 - Reação de formação de aminas aromáticas com ácido fenil-borônico



Fonte: Adaptado de ZHU *et al*., 2014.

Outra metodologia emprega a catálise com cobre, sem a utilização de ligantes ou bases, promovendo o acoplamento entre diversas aminas (**44**) e aril trifluorborato de potássio (**60**) (QUACH, BATEY, 2003), como mostrado na Figura 19.

Figura 19 - Reação de formação de aminas aromáticas com trifluorborato de potássio



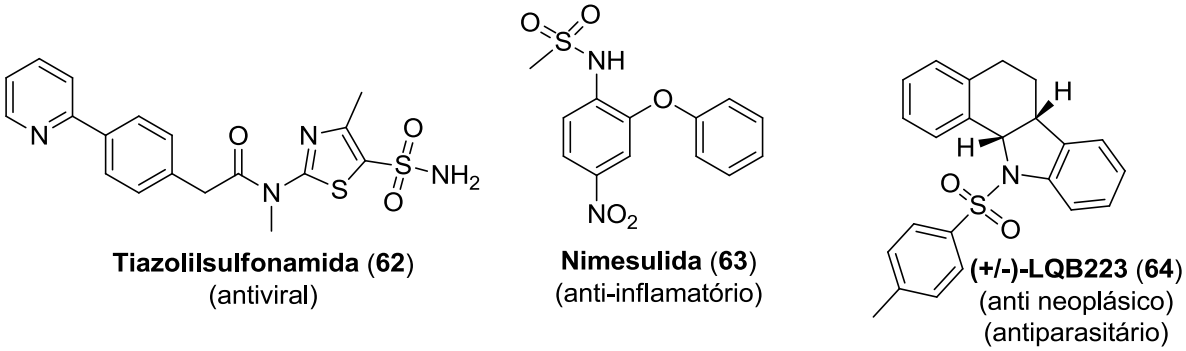
Fonte: Adaptado de QUACH, BATEY, 2003.

2.2 Reações de sulfonamidação

As sulfonamidas podem ser usadas como grupos protetores para aminas, uma vez que podem ser facilmente hidrolisadas em condições brandas (O'CONNELL, RAPOPORT, 1992). Além disso, as sulfonamidas são uma classe de compostos que apresentam atividade biológica e podem ser encontradas em vários fármacos, tais como anti-virais (**62**), anti-inflamatórios (**63**) (SUPURAN *et al*., 2003),

além de protótipos de candidatos a fármacos como o LQB223 (**64**) (BUARQUE *et al*., 2014) como visto na Figura 20. Devido ao amplo espectro de aplicação, é de suma importância o desenvolvimento de métodos de síntese para esses compostos.

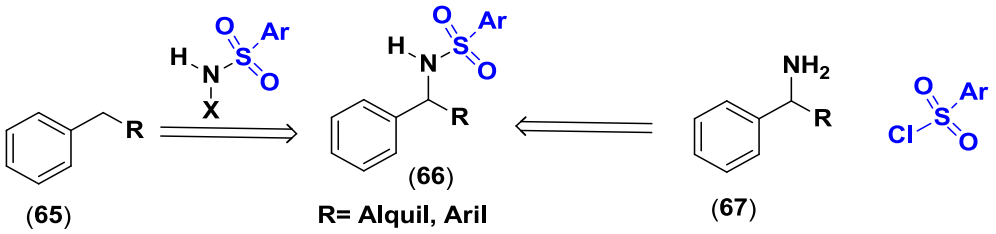
Figura 20 - Sulfonamidas com atividade biológica



Fonte: O autor, 2017.

Na Figura 21 são mostradas duas estratégias para a preparação de sulfonamidas. A primeira delas pode ser visualizada como a formação da ligação C-N, entre o carbono da posição benzílica e sulfonamidas (e derivados) (**65**). A segunda estratégia é através da formação da ligação N-S, pela reação de substituição nucleofílica entre aminas e cloretos de sulfonila (**67**).

Figura 21 - Estratégias para formação de sulfonamidas



Fonte: O autor, 2017.

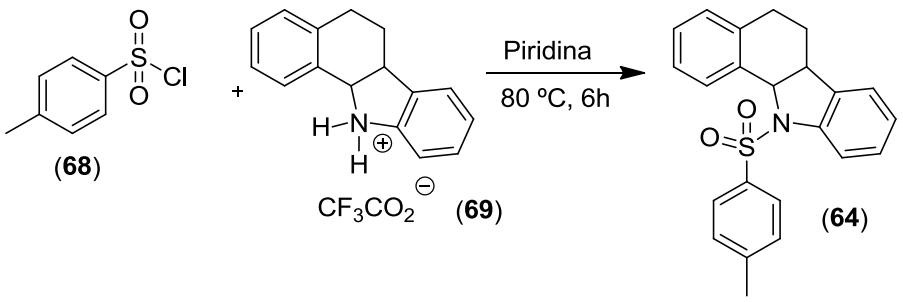
A primeira estratégia emprega catalisadores metálicos como por exemplo, ouro, rênio e cobalto, para promover a funcionalização da posição benzílica de alcanos (**65**) e dar origem as sulfonamidas (**66**) (HARDEN *et al*., 2007; ZHANG *et al*., 2012). É uma metodologia mais restrita devido ao custo dos catalisadores e a limitação do tipo de substrato.

A segunda estratégia para obtenção de sulfonamidas é mais geral pela ampla variedade de aminas (**67**) e cloretos de sulfonila disponíveis, fornecendo à metodologia um escopo mais amplo. Normalmente a reação é efetuada entre um cloreto de sulfonila com uma amina primária ou secundária, em meio básico. As sulfonamidas geralmente se apresentam como sólidos cristalinos, facilitando sua purificação por recristalização. No entanto, os cloretos de sulfonila apresentam algumas desvantagens, tais como a dificuldade de manuseio e armazenamento por longos períodos de tempo.

Por outro lado, existe a disponibilidade de uma ampla variedade de cloretos de arilsulfonila substituídos, o que amplia a variedade de derivados preparados pela metodologia. Estes cloretos de arilsulfonila precursores são também facilmente preparados a partir dos ácidos sulfônicos ou sais de ácido sulfônico correspondentes.

Como exemplo desta metodologia apresentamos a preparação do LQB223 (**64**) pela reação de um sal de amônio quaternário (**69**) com cloreto de tosila (**68**), na presença de piridina como base e solvente, conforme mostrado na Figura 22 (BARCELLOS, 2015).

Figura 22 - Síntese do LQB223 via reação de sulfonamidação

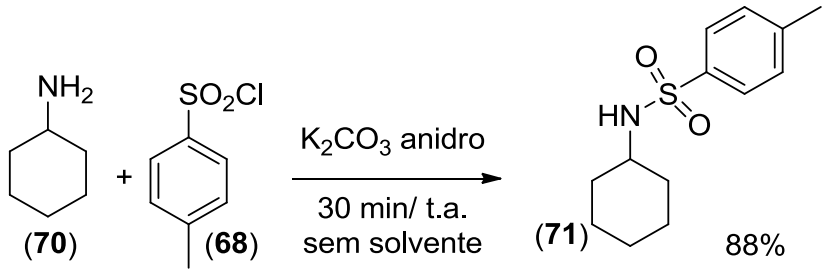


Fonte: Adaptado de BARCELLOS, 2015.

No entanto, esta metodologia é limitada quando se empregam aminas primárias, uma vez que podem ser formadas dissulfonamidas, além de serem necessárias condições reacionais drásticas com aminas aromáticas menos reativas como a anilina (YASUHARA *et al*., 1999). Em última análise, reações paralelas também podem ocorrer na presença de uma base.

Uma série de *N*-alquil e *N*-arilssulfonamidas, tais como (**71**), foram sintetizadas por Massah *et al*. (2006) e colaboradores pela reação da cicloexilamina (**70**) com o cloreto de tosila (**71**) utilizando uma base sólida (K_2CO_3 ou $NaHCO_3$) e na ausência de solvente, à temperatura ambiente, como mostra a Figura 23.

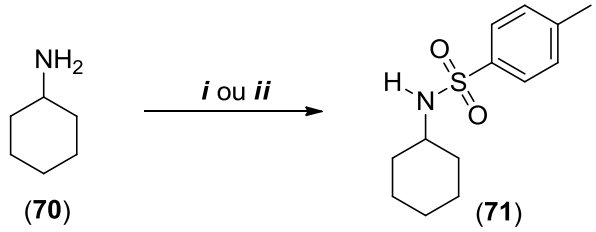
Figura 23 - Sulfonamidação na ausência de solvente



Fonte: Adaptado de MASSAH *et al*., 2006.

Outros métodos de síntese foram reportados nos quais não são empregadas bases e empregados catalisadores, tais como a preparação de sulfonamidas na presença de índio como catalisador (KIM, JANG, 2007) ou mesmo o emprego de óxido de cobre (MESHRAM, PATIL, 2009), A Figura 24 mostra essas duas metodologias na preparação da sulfonamida (**71**) a partir da cicloexilamina (**70**) e do cloreto de tosila (**68**).

Figura 24 - Reação de sulfonamidação catalisada por índio ou óxido de cobre



Condições- ***i***: In (0,1 eq.); MeCN; refluxo; 3h (87%)
ii: CuO (0,05 eq.); MeCN; refluxo; 30min (92%)

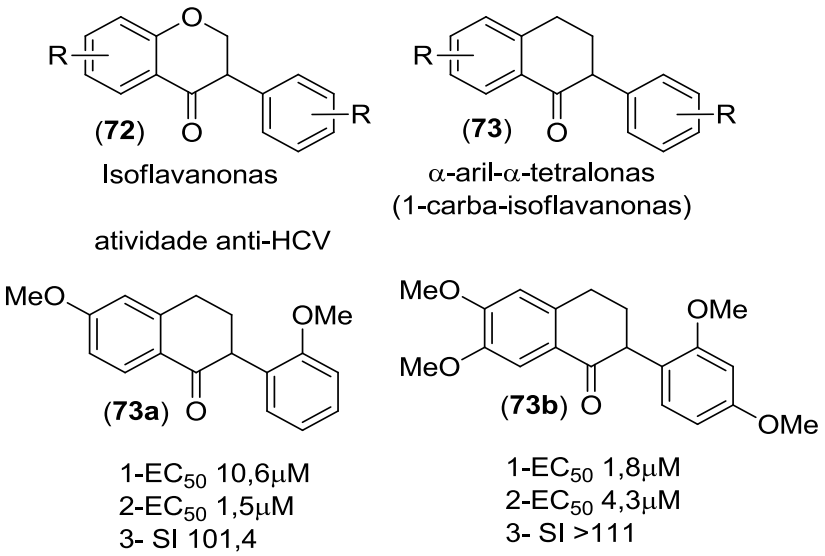
Fonte: Adaptado de KIM, JANG, 2007; MESHRAM, PATIL, 2009.

2.3 Reações de α-arilação

As α-aril-α-tetralonas (1-carba-isoflavanonas) (**73**) são análogos não naturais das isoflavanonas (**72**) (Figura 25), compostos que pertencem a família dos isoflavonóides e apresentam diversas atividades biológicas (DEWICK, 2009). Além de representarem importantes intermediários de síntese (LEK PHARMACEUTICALS, 2013; FERNANDES *et al*., 2014), tal como na estratégia proposta neste trabalho, as α-aril-α-tetralonas também apresentam atividade biológica, tendo sido avaliadas as aril-tetralonas (**73a**) e (**73b**) como agentes antivirais (MANVAR, 2015), como mostrado na Figura 25.

São descritas na literatura uma variedade de rotas sintéticas para a construção de α-aril-α-tetralonas (**73**), sendo as mais gerais mostradas na Figura 26 (BUARQUE *et al*., 2015). Muitos destes métodos de síntese envolvem processos multi-etapas e, em muitos casos, limitados ao padrão de substituição do substrato.

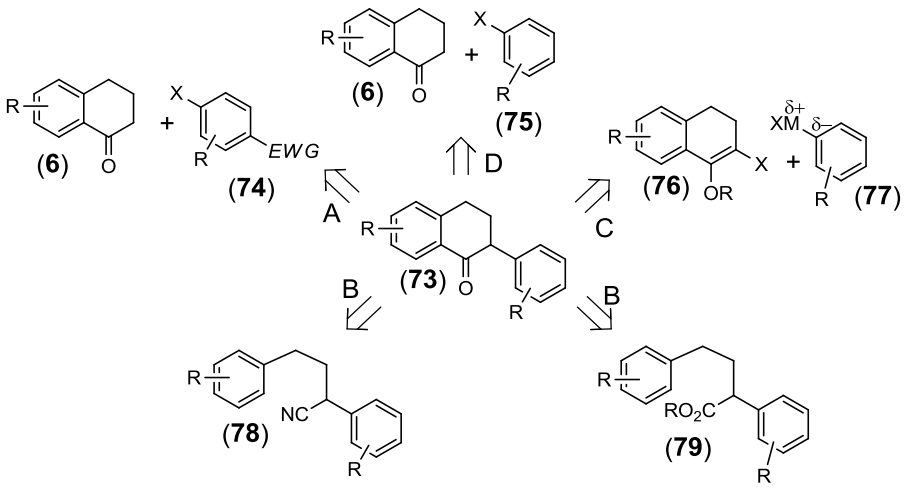
Figura 25 - Estruturas de α-aril-α-tetralonas e Atividade anti-HCV



Atividade anti-HCV: 1- células de replicon Huh7/Rep-Feo1b; 2- células de replicon Huh7.5-FGR-JC1-Rluc2A; SI- índice seletividade=CC_{50}/EC_{50} (CC_{50}=atividade em células Huh7.5).

Fonte: Adaptado de MANVAR *et al*., 2014.

Figura 26 - Abordagens sintéticas para a preparação de α-aril-α-tetralonas



Fonte: Adaptado de BUARQUE *et al*., 2015.

A substituição nucleofílica aromática convencional entre enolatos de tetralonas é adequada apenas quando se empregam haletos de arila altamente ativados com grupos retiradores de elétrons (**74**) (Figura 26 - Desconexão A). A reação de acilação de Friedel-Crafts intramolecular de nitrilas (**78**) ou ácidos carboxílicos (**79**) (Fig. 26 - Desconexão B) também pode dar origem a α-aril-α-tetralonas (**73**). Neste caso os compostos carbonilados são obtidos em processo multi-etapas, tornando a estratégia laboriosa. O acoplamento entre α-halo-enóis derivados de tetralonas (**76**) e ácidos fenilborônicos ou derivados aril-estanho (**77**) (Fig. 26 - Desconexão C) também é um processo laborioso, tendo aplicabilidade limitada. A reação de acoplamento entre enolatos de tetralonas e haletos ou pseudo-haletos de arila (**75**), catalisadas por metal (Fig. 26 - Desconexão D), representa a estratégia mais direta para a obtenção das α-aril-α-tetralonas (**73**). Muitas tetralonas são disponíveis comercialmente, assim como muitos halelos (em especial cloretos e brometos).

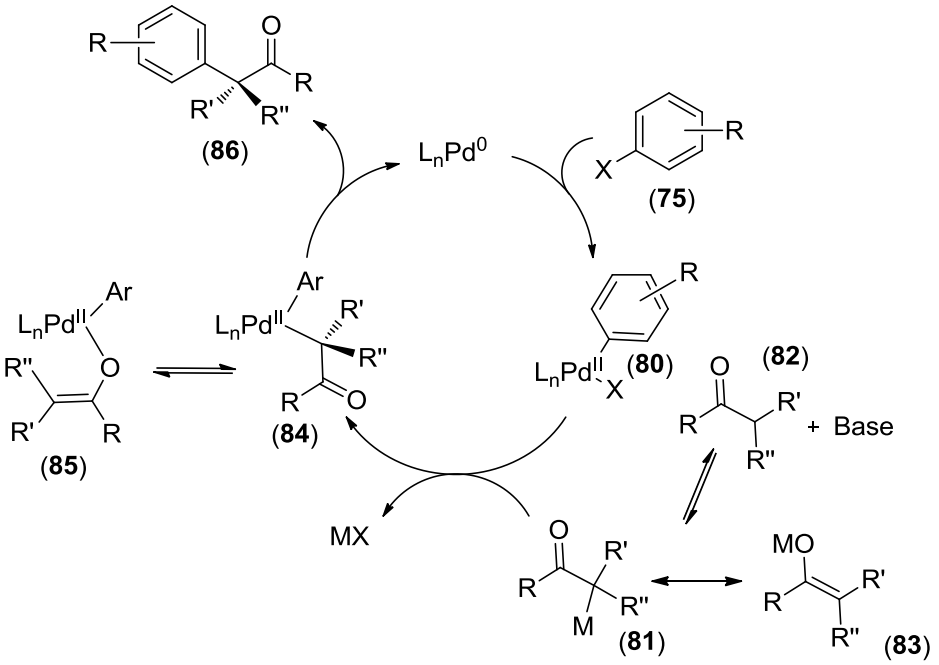
A α-arilação de compostos carbonílicos tem sido amplamente estudada nos últimos anos como uma estratégia para a formação de ligações C-C. A relevância de tal estratégia sintética, além do fato de proporcionar economia de átomos e gerar uma quantidade mínima de subprodutos, reside no fato de que, em muitos compostos orgânicos, as sub-estruturas carbonílicas α-ariladas apresentam interesse farmacológico e propriedades biológicas, ou mesmo representam importantes intermediários de síntese (JOHANSSON, COLACOT, 2010).

Estudos anteriores (HARTWIG, HAMANN, 1997; PALUCKI, BUCHWALD, 1997; SATOH *et al*., 1997), mostram a possibilidade de realizar a α-arilação de cetonas com o emprego de paládio como catalisador, em quantidade sub-estequiométricas. A partir desses trabalhos a reação tem grande sucesso devido ao estudo e desenvolvimento intensivo de novas condições reacionais que combinam diversos catalisadores metálicos, ligantes, bases e solventes, além de controle da temperatura (BELLINA, ROSSI, 2010; JOHANSSON, COLACOT, 2010).

O mecanismo proposto para a α-arilação catalisada por paládio começa com a adição oxidativa do paládio ao haleto de arila (**75**) (Etapa I). O intermediário aril-paládio (**80**) formado sofre um processo de transmetalação com o enolato (**81**) originado a partir da desprotonação do composto carbonílico (**82**) (etapa II), levando a formação de um intermediário paládio-*C*-enolato (**84**), que se encontra em

equilíbrio com o intermediário paládio-*O*-enolato (**85**). O intermediário *C*-enolato (**84**) sofre então uma eliminação redutiva (etapa III), com a formação da ligação C-C, dando origem ao derivado carbonílico α-arilado (**86**), conforme mostra a Figura 27 (BUARQUE *et al*., 2015).

Figura 27 - Proposta mecanística para a α-arilação com ligantes de paládio

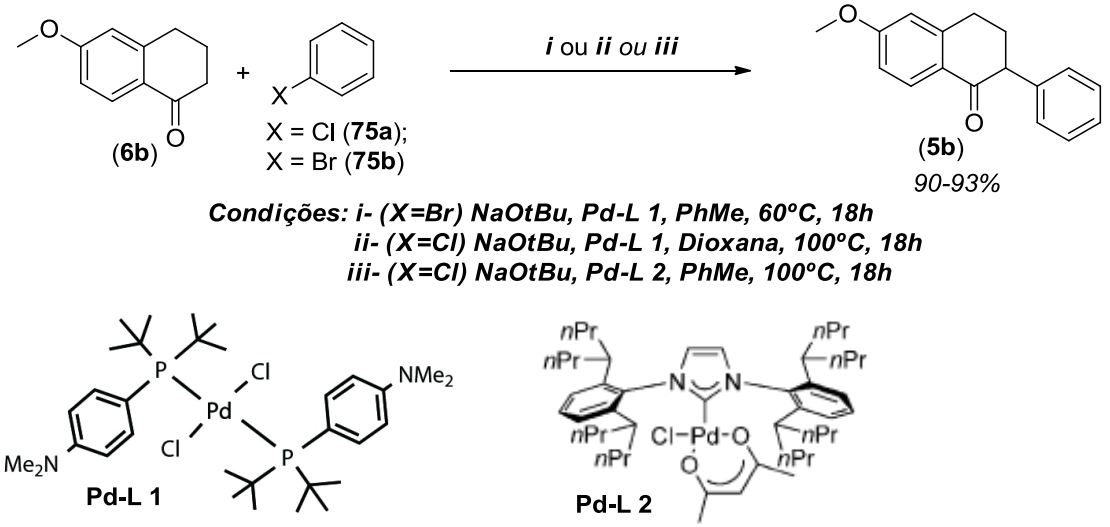


Fonte: Adaptado de BUARQUE *et al*., 2015.

Desta forma, com a variedade de α-tetralonas e haletos de arila disponíveis comercialmente, a reação de α-arilação entre eles torna-se uma alternativa viável e mais convergente para a síntese de várias α-aril-α-tetralonas.

Por exemplo, na Figura 28 são mostradas algumas variações de haletos de arila (**75a, 75b**), solventes e ligantes que conduzem a α-aril-α-tetralonas (**5b**) com elevados rendimentos (LEK PHARMACEUTICALS, 2013; MARELLI *et al*., 2014).

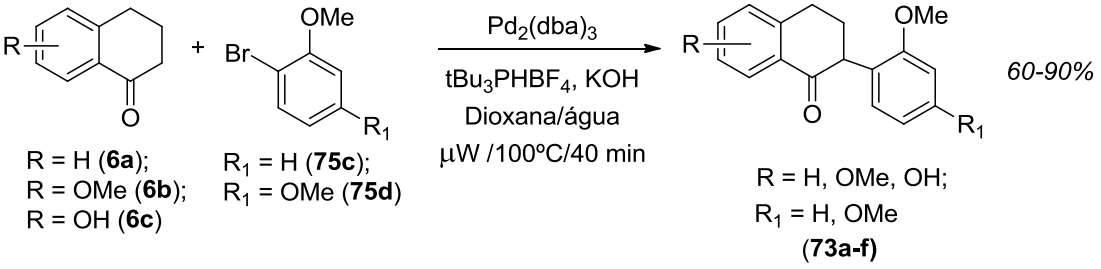
Figura 28 - Reação de α-arilação



Fonte: Adaptado de MARELLI *et al*., 2014.

Pode-se destacar também o fato de terem sido desenvolvidas reações de α-arilação conduzidas em misturas de solvente orgânico-água ou mesmo meio aquoso, e sob irradiação de micro-ondas, com uma variedade de tetralonas (**6a**, **6b**, **6c**) e brometos de arila (**75c**, **75d**) (NAVARRO *et al*., 2006; FERNANDES *et al*., 2014), como observado na obtenção das α-aril-α-tetralonas (**73a-f**), como exemplificado na Figura 29.

Figura 29 - Preparação α-aril-α-tetralonas sob irradiação de micro-ondas



Fonte: Adaptado de FERNANDES *et al*., 2014.

3 METODOLOGIA

As sínteses foram realizadas no Laboratório de Química Orgânica, no Instituto de Química da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. As análises de caracterização, por ressonância magnética nuclear (RMN), foram realizadas no Laboratório Multiusuário de Análises, no Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro (LAMAR-IPPN-UFRJ).

3.1 Materiais

3.1.1 Produtos químicos

Os principais reagentes e solventes utilizados na elaboração desta Dissertação são listados a seguir:

Tabela 1 - Descrição de fornecedor e uso (continua)

Produto	Utilização	Fornecedor
1,4-Dioxana	Como recebido	TEDIA
6-metoxi tetralona	Como recebido	ALDRICH
7-metoxi tetralona	Como recebido	ALDRICH
Acetato de amônio	Como recebido	ALDRICH
Acetato de cobre monoidratado	Como recebido	VETEC
Acetato de Etila	Como recebido	VETEC Ltda
Acetona	Como recebido	VETEC Ltda
Acetonitrila	Grau U.V.	GRUPO QUÍMICA
Ácido bórico	Como recebido	VETEC Ltda
Ácido clorídrico	Diluído	VETEC Ltda
Ácido fenil borônico	Como recebido	ALDRICH
Ácido p-toluenossulfônico	Como recebido	ALDRICH

Tabela 1 - Descrição de fornecedor e uso (continuação)

Produto	Utilização	Fornecedor
Ácido Sulfúrico	Diluido	VETEC Ltda
Água destilada	Destilada no laboratório	Própria
Anilina	Como recebido	CARLO ERBA
Benzilamina	Destilada no laboratório	CARLO ERBA
Boridreto de sódio	Como recebido	ALDRICH
Carbonato de potássio	Como recebido	MERCK
Carbonato de sódio PA	Como recebido	VETEC
Cianoboridreto de sódio	Como recebido	ALDRICH
Cloreto de tosila	Como recebido	ALDRICH
Clorofórmio	Como recebido	MERCK
Diclorometano anidro	Como recebido	Sigma-Aldrich
Diclorometano P.A.	Como recebido	VETEC Ltda
Etanol	Como recebido	VETEC Ltda
Formiato de amônio	Como recebido	ALDRICH
Hexano	Como recebido	VETEC Ltda
Hidróxido de sódio	Diluido	VETEC Ltda
Metanol P.A.	Como recebido	VETEC Ltda
Óxido de cobre II	Como recebido	Bakers Analyzed
Sílica	Como recebido	VETEC
Sulfato de sódio anidro	Como recebido	VETEC
Tolueno	Como recebido	PROQUIMICOS
Zinco	Como recebido	RIO LAB
α-Tetralona	Como recebido	ALDRICH

Fonte: O autor, 2017.

O zinco foi ativado para remoção da camada de óxido mediante reação com solução de ácido clorídrico 10% durante 15 minutos, formação de suspensão em acetona e secagem sob alto vácuo.

A benzilamina foi pré-seca pela agitação com CaH_2, sob atmosfera de N_2 por dois dias à temperatura ambiente e posteriormente destilada sob pressão reduzida.

3.1.2 Equipamentos

Tabela 2 - Equipamentos e modelo

Equipamento	Modelo
Agitador mecânico	IKA Labortechnik – RW20.n
Balança analítica Mettler Toledo	AB 204-S e AG 204
Bomba de alto vácuo	2DS8
Centrífuga	Janetzki T32c
Dedo frio Veb Labortechnick	ILMLabour
Destilador de água Brand	MonoDest 3000 - 220 V, 50-60 Hz
Lâmpada de ultravioleta	UVG-25 Compact UV Lamp 4 Watt/ 254/365nm
Placa de aquecimento com agitação Barnsted/Thermolyne	SP 18425 – série 757990436765
Reator de micro-ondas Anton Paar	Monowave 300
Ressonância Magnética Nuclear	Bruker, modelo DMX400, 400MHz; 500MHz
Rotaevaporador Gehaka	802 – série 781146

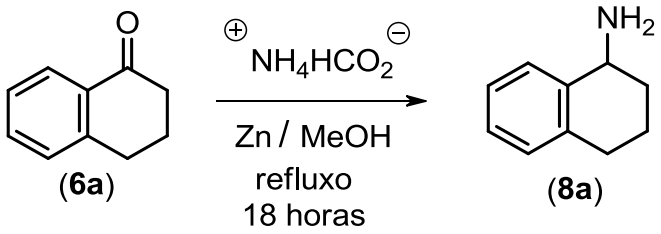
Fonte: O autor, 2017.

Os equipamentos listados estão em perfeitas condições de uso, tanto na UERJ como nas unidades associadas ao projeto (IPPN-UFRJ).

3.3 Métodos

3.3.1 Reações de aminação redutiva

Figura 30 - Obtenção das 1-amino-tetralinas/Reação com formiato de amônio e zinco



Fonte: O autor, 2017.

A uma mistura de tetralona (**6a**) (1 eq) e metanol em um sistema balão acoplado ao condensador foram adicionados formiato de amônio (6 eq) e zinco (2,3 eq). A mistura reacional foi submetida ao processo de troca de atmosfera com nitrogênio e em seguida mantida sob refluxo e agitação durante 18 horas. O produto reacional foi concentrado para remoção do metanol e o resíduo foi acidificado com 5 mL de solução 5% de ácido clorídrico. Em seguida procedeu-se a extração com éter dietílico (2x20 mL). Finalmente, a fase aquosa foi alcalinizada com 5 mL de solução de hidróxido de amônio até pH = 10, extraída com diclorometano (4x25 mL), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada.

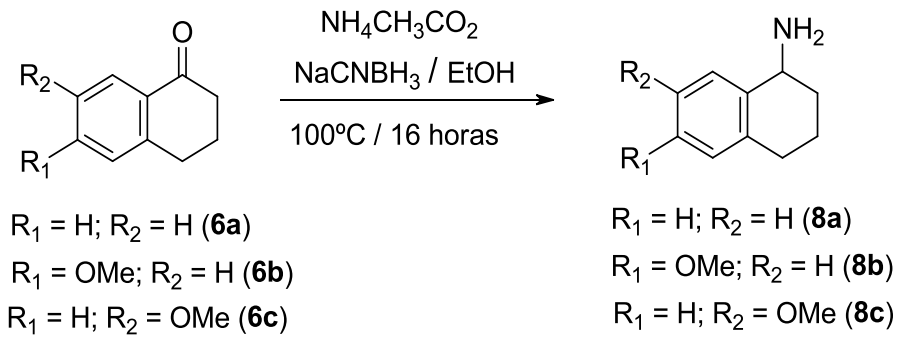
- Escala de reação

Tabela 3 – Massas e volumes de reagentes

Reagentes/produtos	**Quantidades**
(**6a**)	782 mg (5,35 mmol)
Formiato de amônio	2,03 g (32,02 mmol)
Zinco	1,10 g (12,48 mmol)
Metanol	15 mL

Fonte: O autor, 2017.

Figura 31 - Obtenção das 1-amino-tetralinas/Reação com $NH_4OAc/NaBH_3CN$



Fonte: O autor, 2017.

Em um tubo selado foram introduzidas as tetralonas (**6a**, **6b**, **6c**) (1 eq) e etanol (10 mL / 0,342 mmol / mL). A essa solução foram adicionados o acetato de amônio (15 eq) e o cianoboridreto de sódio (1,2 eq). A mistura reacional foi então mantida a uma temperatura em torno de 100ºC durante 16 horas. A CCF revelou que houve o desaparecimento da tetralona de partida. A mistura reacional foi concentrada até remoção do etanol. Em seguida procedeu-se o isolamento do produto com a adição de 20 mL de solução de hidróxido de sódio 20% até pH = 13. O produto foi então extraído diclorometano (3x20 mL), a fase orgânica foi lavada com 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob vácuo, para fornecer as 1-amino tetralinas (**8a**, **8b**, **8c**).

- Escala de reação

Tabela 4 – Massas e volumes de reagentes

Reagentes/produtos	**Quantidades**
(**6a**)	500 mg (3,42 mmol) (0,45 mL)
Acetato de amônio	3,95 g (51,30 mmol)
Cianoboridreto de sódio	257,90 mg (4,10 mmol)
Etanol	10 mL
(**8a**)	450 mg (89%)

Fonte: O autor, 2017.

- Caracterização

Óleo castanho escuro. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 – 6.97 (m, 4H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 2.68 (tdd, *J* = 22.7, 16.9, 6.2 Hz, 2H), 1.88 (dd, *J* = 12.1, 6.9 Hz, 2H), 1.69 – 1.48 (m, 2H).

Tabela 5 – Massas e volumes de reagentes

Reagentes/produtos	**Quantidades**
(**6b**)	500 mg (2,84 mmol)
Acetato de amônio	3,28 g (42,60 mmol)
Cianoboridreto de sódio	214 mg (3,41 mmol)
Etanol	8,3 mL
(**8b**)	441 mg (87%)

Fonte: O autor, 2017.

- Caracterização

Óleo castanho escuro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.77 – 3.72 (m, 1H), 3.70 (s, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.74 – 2.55 (m, 3H), 2.52 – 2.48 (m, 1H), 1.93 – 1.78 (m, 3H), 1.57 (dtd, *J* = 25.6, 16.5, 9.2 Hz, 3H).

Tabela 6 – Massas e volumes de reagentes

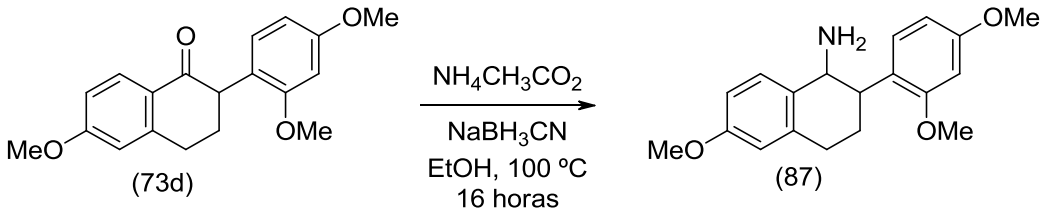
Reagentes/produtos	**Quantidades**
(**6c**)	500 mg (2,84 mmol)
Acetato de amônio	3,28 g (42,60 mmol)
Cianoboridreto de sódio	214 mg (3,41 mmol)
Etanol	8,3 mL
(**8c**)	468,3 mg (93%)

Fonte: O autor, 2017.

- Caracterização

Óleo castanho escuro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 7.04 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 7.0, 4.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.68 – 2.52 (m, 3H), 1.92 – 1.79 (m, 3H), 1.66 – 1.44 (m, 3H).

Figura 32: Obtenção da 1-amino-2-aril-6-metoxi-tetralina



Fonte: O autor, 2017.

Em um tubo selado foram introduzidos a 6-metoxi-tetralona α-arilada (**73d**) (1 eq) e etanol (5 mL / 0,192 mmol / mL). A essa solução foram adicionados acetato de amônio (15 eq) e cianoboridreto de sódio (1,2 eq). A mistura reacional foi então mantida a uma temperatura em torno de 100ºC durante 16 horas. A CCF revelou que houve o desaparecimento da tetralona de partida. A mistura reacional foi concentrada até remoção do etanol. Em seguida procedeu-se o isolamento do produto pela adição de 20 mL de diclorometano, lavagem com solução de hidróxido de sódio 20% (2x20 mL), secagem com sulfato de sódio, filtração e concentração sob vácuo, para fornecer o produto (**87**).

- Escala de reação

Tabela 7 – Massas e volumes de reagentes

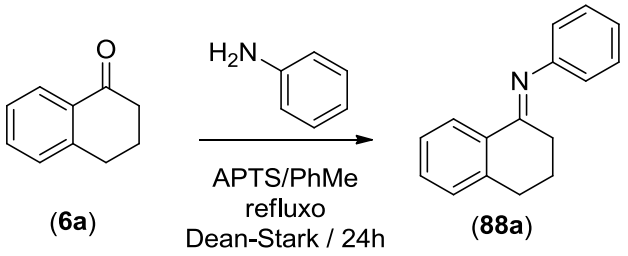
Reagentes/produtos	**Quantidades**
(**73d**)	300 mg (0,96 mmol)
Acetato de amônio	1,11 g (14,4 mmol)
Cianoboridreto de sódio	72,3 mg (1,14 mmol)
Etanol	5 mL
(**87**)	260 mg (86%)

Fonte: O autor, 2017.

- Caracterização

Óleo castanho. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.51 – 6.37 (m, 8H), 4.13 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.79 (m, 23H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 3.16 – 3.06 (m, 1H), 2.95 (m, 3H), 2.83 – 2.74 (m, 2H), 2.00 (m, 4H).

Figura 33 - Obtenção das iminas N-substituídas



Fonte: O autor, 2017.

Em um balão comum acoplado a um separador do tipo Dean-Stark foram introduzidos a tetralona (**6a**) (1 eq), amina (1,1 eq), ácido p-toluenossulfônico (0,02 eq) e tolueno (20 mL; 0,34 mmol/mL). A mistura foi mantida sob refluxo a 150°C durante 24 horas. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo.

- Escala de reação

Tabela 8 – Massas e volumes de reagentes

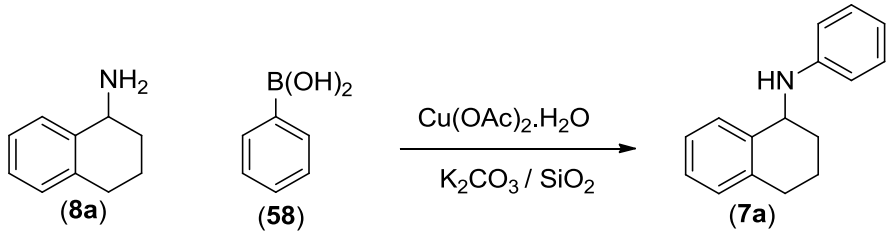
Reagentes/produtos	**Quantidades**
(**6a**)	1,00 g (6,84 mmol) (0,91 mL)
Anilina	700,3 mg (7,52 mmol) (0,68 mL)
Ácido p-toluenossulfônico	26,6 mg (0,14 mmol)
Tolueno	20 mL (0,34 mmol/mL)
(**88a**)	Rendimento quantitativo

Fonte: O autor, 2017.

- Caracterização

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.50 – 6.67 (m, 15H), 2.90 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.54 – 2.49 (m, 2H), 1.91 (dt, *J* = 12.6, 6.3 Hz, 2H).

Figura 34 - Obtenção da N-fenil-1-amino-tetralina/ Aminação de Buchwald



Fonte: O autor, 2017.

1º Experimento: Em um recipiente para reator de bolas foi colocada uma mistura de 1-amino-tetralina (**8a**) (1,15 eq), ácido fenil-borônico (**58**) (1 eq), acetato de cobre monoidratado (1 eq), carbonato de potássio (1 eq) e sílica (500 mg/mmol) foi moída durante 1 hora. A mistura reacional resultante foi raspada e dissolvida em 20 mL de acetato de etila e lavada com 10 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo.

- Escala de reação

Tabela 9 – Massas e volumes de reagentes

Reagentes/produtos	Quantidades
(**8a**)	85 mg (0,58 mmol)
Ácido fenil-borônico	61 mg (0,50 mmol)
Acetato de cobre	100 mg (0,50 mmol)
Carbonato de potássio	172 mg (1,25 mmol)
Sílica	280 mg (500 mg/mmol)
(**7a**)	96 mg (86%)

Fonte: O autor, 2017.

2º Experimento: Em um recipiente para reator de bolas foram colocadas a 1-amino-tetralina (**8a**) (1,00 eq), ácido fenil-borônico (**58**) (1 eq), acetato de cobre monoidratado (1 eq), carbonato de potássio (1 eq) e sílica (500 mg/mmol). A mistura foi moída em seis ciclos de 15 minutos com intervalos de 10 minutos entre eles. A mistura reacional resultante foi raspada e dissolvida em 30 mL de uma mistura de acetato de etila/metanol (1:1), filtrada em papel de filtro e concentrada sob vácuo. Em seguida o produto impuro foi dissolvido em 20 mL de diclorometano e lavado com sol. 30% de NH_4OH (3x20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo.

- Escala de reação

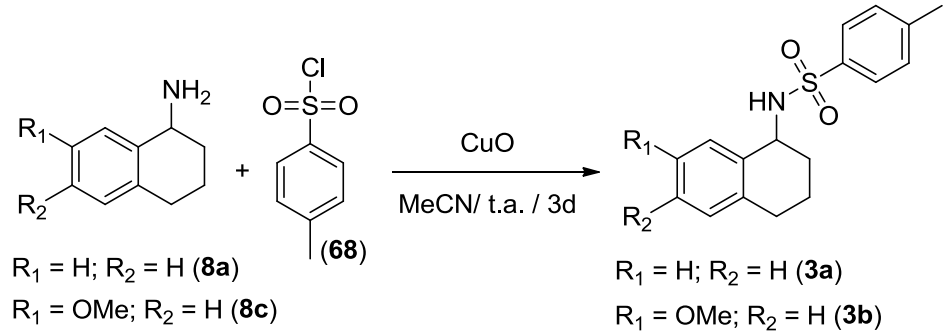
Tabela 10 – Massas e volumes de reagentes

Reagentes/produtos	Quantidades
(**8a**)	85 mg (0,58 mmol)
Ácido fenil-borônico	61 mg (0,50 mmol)
Acetato de cobre	100 mg (0,50 mmol)
Carbonato de potássio	172 mg (1,25 mmol)
Sílica	280 mg (500 mg/mmol)
(**7a**)	96 mg (86%)

Fonte: O autor, 2017.

3.3.2 Reações de sulfonamidação

Figura 35 - Obtenção das sulfonamidas a partir das 1-amino-tetralinas/Reação com cloreto de tosila e óxido de cobre



Fonte: O autor, 2017.

A uma solução de 1-amino-tetralina (**8a**, **8c**) (1 eq) em acetonitrila (0,36 mmol/mL) foram adicionados cloreto de tosila (**68**) (1 eq) e óxido de cobre (0,1 eq), em um balão de fundo redondo. A solução resultante foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 5 dias. A mistura reacional foi então dissolvida em 12 mL de água e o produto extraído com clorofórmio (3x12 mL). Em seguida a fase

orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O produto impuro foi recristalizado com 2 mL de etanol à quente e duas gotas de água para fornecer o produto desejado (**3a**, **3b**).

- Escala de reação

Tabela 11 – Massas e volumes de reagentes

Reagentes/produtos	**Quantidades**
(**8a**)	107 mg (0,73 mmol)
Cloreto de tosila	140 mg (0,73 mmol)
Óxido de cobre	6 mg (0,073 mmol)
Acetonitrila	2 mL (0,36 mmol/mL)
(**3a**)	53 mg (24%)

Fonte: O autor, 2017.

- Caracterização

Sólido branco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.9, 2H), 6.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.82 – 2.60 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.92 – 1.66 (m, 4H).

Tabela 12 – Massas e volumes de reagentes

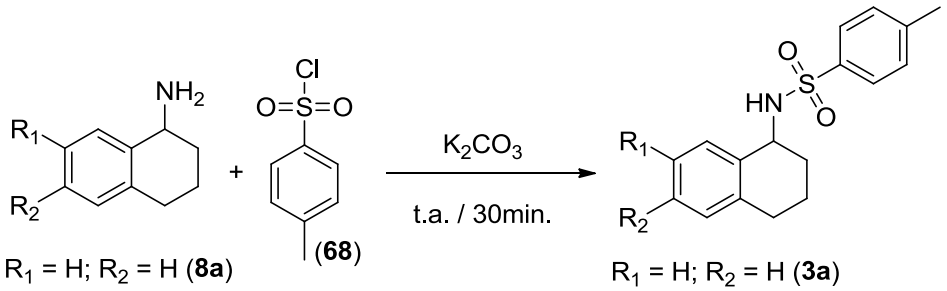
Reagentes/produtos	**Quantidades**
(**8c**)	100 mg (0,56 mmol)
Cloreto de tosila	107 mg (0,56 mmol)
Óxido de cobre	4,5 mg (0,056 mmol)
Acetonitrila	1,6 mL (0,36 mmol/mL)
(**3b**)	60 mg (33%)

Fonte: O autor, 2017.

- Caracterização

Sólido branco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.49 – 4.36 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.69 (dt, *J* = 16.1, 5.3 Hz, 1H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.87 – 1.66 (m, 4H).

Figura 36 - Obtenção das sulfonamidas a partir das 1-amino-tetralinas/Reação com cloreto de tosila e carbonato de potássio



Fonte: O autor, 2017.

Em um recipiente para reator de bolas foram misturados a tetralina (**8a**) (1 eq) e o carbonato de potássio (3,5 eq) e a mistura inicial foi moída durante 5 minutos. Em seguida foi adicionado o cloreto de tosila (**68**) e a mistura submetida a moagem por mais 30 minutos. A mistura resultante dissolvida em 20 mL de diclorometano, filtrada em papel de filtro e concentrada sob vácuo. Finalmente, o produto reacional foi dissolvido em 15 mL de diclorometano e lavado com solução de H_2SO_4 10% (2x15 mL) e com solução de NaOH 20% (2x15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo. O produto impuro foi recristalizado com 5 mL de etanol à quente para fornecer o produto desejado (**3a**).

- Escala de reação

Tabela 13 – Massas e volumes de reagentes

Reagentes/produtos	**Quantidades**
(**8a**)	150 mg (1,02 mmol)
Cloreto de tosila	194 mg (1,02 mmol)
Carbonato de potássio	500 mg (3,61 mmol)
(**3a**)	100 mg (33%)

Fonte: O autor, 2017.

- Caracterização

Sólido branco. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 7.9, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.84 – 1.67 (m, 4H).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme mostrado na estratégia sintética proposta para a obtenção dos produtos desejados (Figura 3), a aminação redutiva é a etapa-chave para a preparação dos intermediários avançados dos grupos 1 e 3 de moléculas alvo. Decidimos inicialmente estudar essa reação, utilizando como substrato a tetralona comercial.

4.1 Grupos 1 e 3 de moléculas alvo

4.1.1 Obtenção das 1-amino-tetralinas a partir das tetralonas e α-aril-tetralonas por aminação redutiva

Os experimentos foram iniciados com a preparação das amino-tetralinas (**4a**, **8a**) sem substituintes nos anéis aromáticos, as quais são intermediários-chave para os compostos dos grupos 1 e 3. Após o estudo e otimização das condições reacionais, estas podem ser adaptadas aos intermediários mais elaborados e caros, com os substituintes nos anéis aromáticos (**4b**, **4c**, **8b**, **8c**), correspondentes aos grupos 1 e 3 (Figura 3). Inicialmente, a reação de aminação redutiva da tetralona (**6a**) foi executada segundo experimental desenvolvido por Falus *et al*. (2011), onde a catálise com zinco permite a redução da imina gerada *in situ* pelo formiato de amônio. É importante observar que o zinco utilizado foi previamente ativado, para a remoção da camada de óxido que se forma, de modo a aumentar sua ação redutora.

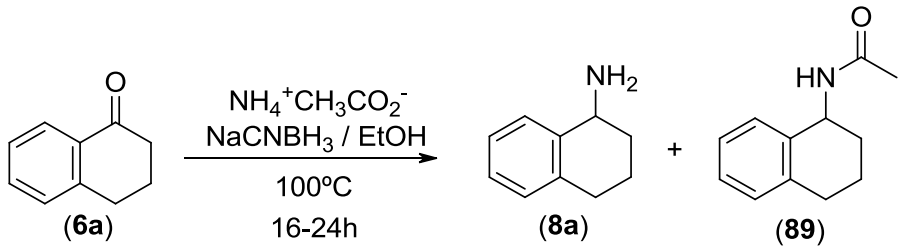
Várias tentativas de redução foram efetuadas e mesmo após 18 h de reação, não houve o consumo total da tetralona (**6a**) de partida. Pela análise do espectro de RMN ^{1}H do meio reacional isolado (APÊDICE A), concluiu-se que o produto obtido era uma mistura da amina esperada (**8a**) com a tetralona de partida (**6a**), fato evidenciado pela observação dos sinais que, integrados, revelaram a existência de oito hidrogênios aromáticos, proporcionais aos dois produtos obtidos, entre 7,00 e

7,40 ppm, em comparação ao sinal do hidrogênio metínico do grupamento amino do produto desejado em 4,00 ppm e ao sinal da tetralona de partida em 8,30 ppm.

Outras tentativas de otimizar a reação, como o aumento do tempo reacional, concentração do formiato de amônio e do zinco, não se mostraram eficazes na obtenção do produto. Como alternativa, decidimos investigar outra condição de aminação redutiva, descrita por Dong *et al*. (2010), com o emprego de acetato de amônio como fonte de nitrogênio e utilizando cianoboridreto de sódio como agente redutor. O emprego de um agente redutor mais eficaz como o $NaBH_3CN$ permitiu o uso de condições reacionais mais brandas em períodos mais curtos de reação. No trabalho descrito por Dong *et al*. (2010), a reação de aminação redutiva é efetuada em solvente prótico, etanol, e sob irradiação de micro-ondas à 130°C por 2 minutos. Essa metodologia é bastante vantajosa pelo baixo tempo reacional e elevados rendimentos obtidos.

Nossas tentativas de reproduzir esta metodologia, no entanto, foram fracassadas devido à explosão dos tubos reacionais empregados, provavelmente associadas a geração de amônia oriunda da reação. Resolvemos então utilizar o mesmo meio reacional com o emprego do aquecimento convencional sob refluxo. Nessas condições foi observada uma evolução muito intensa de gás amônia, fato que nos levou a adicionar uma maior quantidade de acetato de amônio para compensar a perda de nitrogênio reacional. Uma solução definitiva foi a utilização de um tubo selado. Procedemos a reação por 18 horas e o acompanhamento por CCF indicou o consumo total da tetralona de partida (**6a**), Figura 37.

Figura 37 - Reação de aminação redutiva com $NH_4AcO/NaBH_3CN$



Fonte: O autor, 2017.

Após isolamento do produto, a análise do espectro de RMN ^{1}H mostrou que foi obtida uma mistura de duas substâncias, a amina esperada (**8a**) e a sua acetamida correspondente (**89**). Após a purificação da mistura por uma extração ácido/base foi observado que os dois produtos apresentavam o mesmo *Rf* na CCF. Na análise do espectro de RMN ^{1}H dessa reação (APÊDICE B), pode-se observar os sinais de oito hidrogênios aromáticos entre 7,10 e 7,40 ppm, além do sinal do hidrogênio metínico da amina (**8a**) em 4,00 ppm. O hidrogênio metínico da amida (**89**) está presente também em 5,20 ppm, assim como o sinal dos três hidrogênios da metila da amida em 2,00 ppm. Os sinais referentes aos hidrogênios do anel saturado da tetralina (**8a**) e da acetamida (**89**) se situam na região entre 1,70 e 2,80 ppm.

Em reações com tempos reacionais superiores a 24h, foi possível obter unicamente a amida (**89**) (APÊDICE C), em 42% de rendimento. Esta observação nos levou a diminuir o tempo reacional (16h) e assim obter exclusivamente a amina (**8a**) em bons rendimentos (~90%), (APÊDICE D). A tabela 15 mostra as condições reacionais e os resultados obtidos com essa metodologia.

Tabela 14 – Condições reacionais da aminação redutiva com $NH_4OAc/NaBH_3CN$

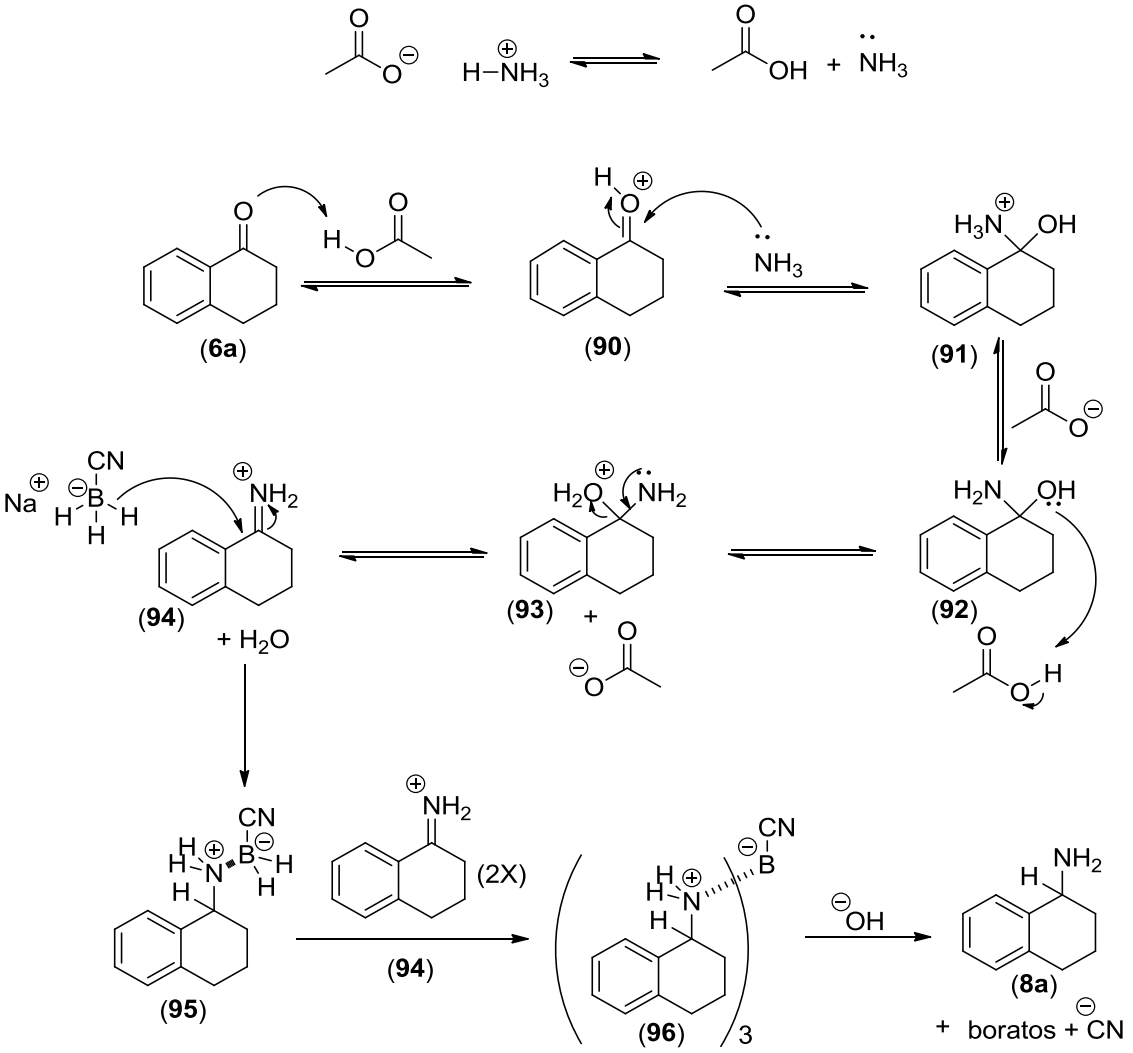
Reação	Tempo / h	Produto
1	18	(8a)+(89)
2	24	(89)
3	16	(8a)

Fonte: O autor, 2017.

Na Figura 38 apresentamos uma proposta mecanística para a reação de aminação redutiva com cianoboridreto, baseado no mecanismo clássico de formação e redução de iminas e ésteres descritos na literatura (BROWN *et al*., 1955). O acetato de amônio se encontra em equilíbrio com ácido acético e a amônia, sendo esta responsável pelo ataque nucleofílico à carbonila da tetralona protonada (**90**) e a formação do hemiaminal (**92**); etapa lenta da reação. O próprio ácido acético gerado no meio proporciona as condições para a protonação da hidroxila do hemiaminal (**92**) e favorece a eliminação de água para formar o íon imônio

intermediário (**94**). Em seguida, ocorre a redução do íon imônio (**94**), onde o cianoboridreto transfere íon hidreto para o carbono da dupla ligação carbono-nitrogênio. Ocorrem mais duas transferências de hidreto para mais dois íons imônio (**94**), liberando as três valências do boro e levando a formação de um complexo iônico entre o boro e os nitrogênios (**96**), o qual vai ser hidrolisado em meio básico para formar a amina (**8a**), liberando boratos e íon cianeto.

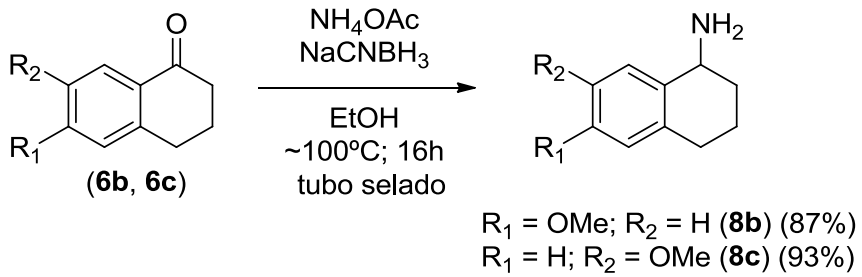
Figura 38 - Proposta mecanística para a reação de aminação redutiva com $NH_4OAc/NaBH_3CN$



Fonte: Adaptado de BROWN *et al*., 1955.

A fim de avaliar o rendimento em diferentes tipos de intermediários na reação de aminação redutiva, empregamos como material de partida as tetralonas substituídas com o grupo metoxi nas posições 6 e 7 (**6b**, **6c**). Nestas condições as correspondentes aminas (**8b**, **8c**) foram obtidas em rendimentos de 87% e 93%, respectivamente. A elucidação estrutural está baseada na análise dos espectros de RMN ^{1}H das amino-tetralinas metoxiladas (**8b**, **8c**) (APÊDICES E e F), que mostraram o sinal correspondente ao hidrogênio metínico da função amina em 3,80 ppm e o sinal dos hidrogênios da metoxila em torno de 3,70 ppm. Apesar da substituição do grupo metoxi na posição 6 promover uma diminuição da reatividade pela conjugação do grupo metoxi com a carbonila, não foi observada variação significativa de rendimento nestas condições reacionais (Figura 39).

Figura 39 - Reação de aminação redutiva de tetralonas substituídas



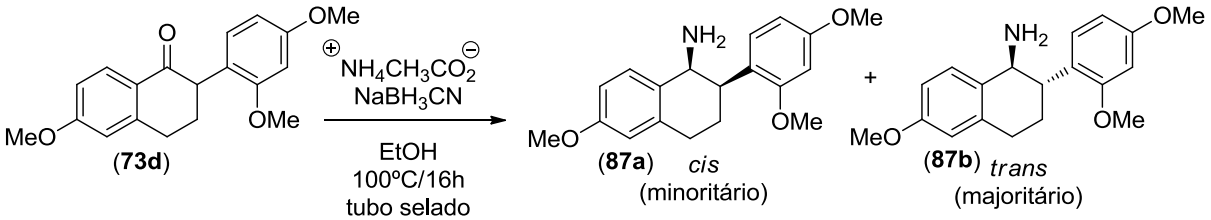
Fonte: O autor, 2017.

De posse destas aminas demos continuidade a proposta sintética descrita anteriormente para a formação das sulfonamidas alvo, Figura 3.

Considerando o sucesso obtido com a metodologia utilizada na aminação redutiva com acetato de amônio e cianoboridreto de sódio em etanol, resolvemos testar a reação com uma tetralona α-arilada (**73d**), previamente sintetizada no laboratório, intermediário que faz parte do grupo 1 de moléculas alvo (Figura 3). Esta, submetida às condições reacionais, deu origem a respectiva amino-tetralina (**87**) sem alteração no rendimento observado (86%). A CCF indicou a formação de dois produtos majoritários (**87a**, **87b**) e a análise do RMN ^{1}H apresentou uma complexidade maior em relação ao padrão anterior. Estes resultados estão de

acordo com a presença de dois diastereoisômeros, oriundos da redução da imina precursora, Figura 40.

Figura 40 - Estruturas dos diastereisômeros da 1-amino-6-metoxi-tetralina α-arilada

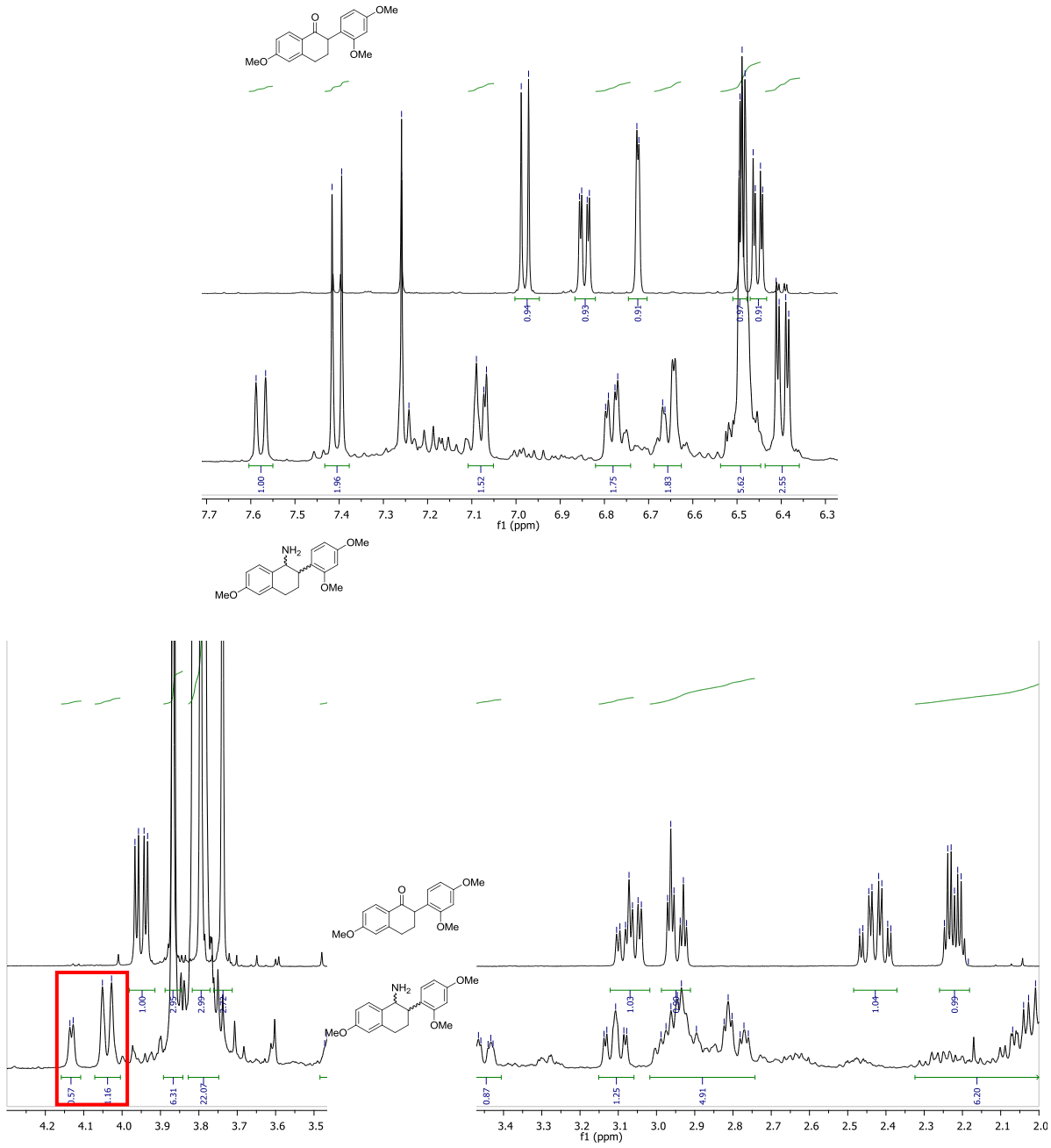


Fonte: O autor, 2017.

O diastereosiômero *trans* (**87b**), mais estável e majoritariamente obtido nas condições reacionais empregadas, encontra-se em 66% do material obtido.

A análise do espectro de RMN do produto isolado (**87**) (APÊDICE G), em comparação com o espectro do material de partida (**73d**), evidencia a transformação do mesmo. Cabe ressaltar que o espectro apresenta um grau de complexidade elevado, devido à formação de uma mistura de dois diasteroisômeros (**87a**, **87b**), cada um na forma de uma mistura racêmica. Assim, são observados os hidrogênios metínicos de cada diastereoisômero em 4,10 ppm e 4,20 ppm, e os hidrogênios aromáticos na faixa de 6,40 a 7,70 ppm. A região dos sinais dos hidrogênios metilênicos apresenta grande complexidade visto que estes hidrogênios são diastereotópicos e além dos acoplamentos vicinais esperados, são observados também acoplamentos geminais. A Figura 41 mostra as estruturas dos produtos obtidos, onde foram comparadas as seções dos espectros do material de partida (6-metoxi-tetralona α-arilada) e do produto da aminação redutiva. Podemos observar a ausência dos sinais relativos a tetralona de partida, indicando seu total consumo.

Figura 41 - Comparação entre os espectros de RMN da 6-metoxi-tetralona α-arilada e seu produto de aminação redutiva



cis:trans

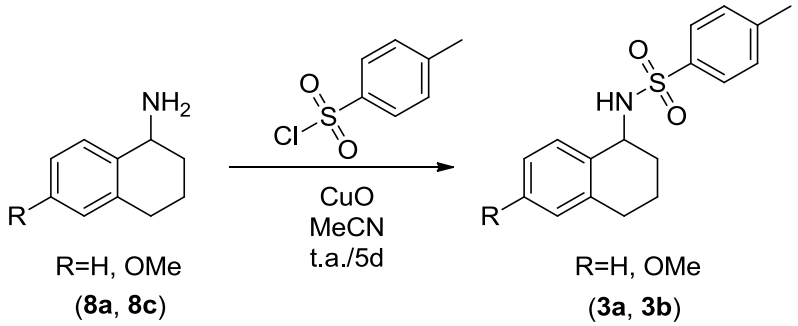
Fonte: O autor, 2017.

Os diastereoisômeros possuem uma siginificativa diferença de *Rf* que permite a sua purificação por coluna cromatográfica e análise espectral.

4.1.2 Obtenção das sulfonamidas a partir das 1-amino-tetralinas

De posse das 1-amino-tetralinas já obtidas e caracterizadas, procedemos a síntese das sulfonamidas correspondentes, pertencentes ao grupo 3 de moléculas alvo (Figura 3). Decidimos utilizar a reação das aminas (**8a**, **8c**) com cloreto de tosila (**68**) catalisada por óxido de cobre em acetonitrila (MESHRAM, PATIL, 2009), Figura 42.

Figura 42 - Reação de sulfonamidação catalisada por óxido de cobre



Fonte: O autor, 2017.

Observamos que nas reações da 1-amino-tetralina (**8a**) e da 1-amino-7-metoxi-tetralina (**8c**), houve uma formação de precipitado, que com a evolução da reação se dissolve. O acompanhamento por CCF após 5 dias de reação mostrou que ainda havia excesso de cloreto de tosila (**68**). Após o isolamento, foram obtidos sólidos de coloração escura, e após purificação por recristalização em etanol à quente deram origem a sólidos brancos cristalinos. Deve-se destacar que na obtenção da sulfonamida derivada da 1-amino-7-metoxi-tetralina (**3b**), após o isolamento, houve a formação abundante de cristais. Desta forma a simples lavagem

com etanol deu origem a um sólido branco, analiticamente puro em 33% de rendimento.

A análise dos espectros de RMN ^{1}H dos produtos obtidos confirma a formação das sulfonamidas (**3a**, **3b**). No caso da sulfonamida derivada da 1-amino-tetralina (**3a**), foram vistos os sinais entre 6,90 e 7,80 ppm (APÊDICE H), que integrados revelaram a existência de oito hidrogênios aromáticos, enquanto que os sinais entre 6,40 e 7,90 ppm vistos no espectro da sulfonamida derivada da 1-amino-7-metoxi-tetralina (**3b**) (APÊDICE I) indicaram a presença de oito hidrogênios aromáticos. Além disso, temos a confirmação de que ambos os espectros apresentam sinais em torno de 4.50 a 4.60 ppm que revelaram a existência do hidrogênio metínico ligado ao nitrogênio da amina. Finalmente, observa-se o singleto em torno de 2,50 ppm referente aos hidrogênios da metila benzílica e do singleto em 3,60 ppm no espectro da sulfonamida derivada da 1-amino-7-metoxi-tetralina (**3b**), o que confirma a presença dos hidrogênios da metoxila.

Em uma tentativa de otimização dos rendimentos reacionais, testamos uma outra metodologia para a para a obtenção da sulfonamida (**3a**), com o emprego de carbonato de potássio em moinho de bolas, na ausência de solvente (MASSAH *et al*., 2006). No entanto, após isolamento e recristalização com etanol à quente, conseguimos obter o produto puro, porém com o mesmo rendimento da metodologia anterior (33%) (APÊDICE J).

4.2 Grupo 2 de moléculas alvo

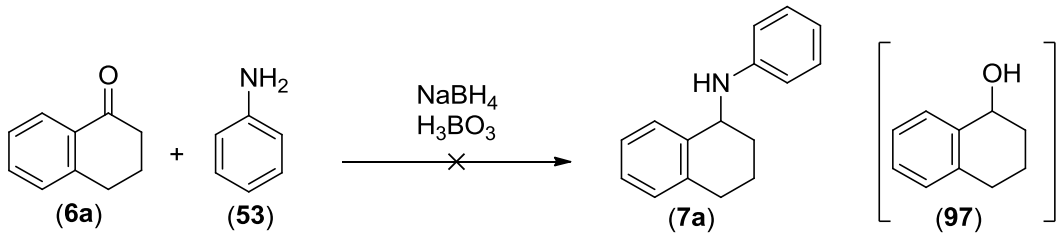
A preparação das amino-tetralinas *N*-ariladas (**7**), intermediárias-chaves das moléculas do Grupo 2 (Figura 3), exige a formação prévia da imina correspondente. Posteriormente a redução desta dá origem a amino-tetralina substituída desejada. Apresentaremos a seguir os resultados oriundos da preparação destes intermediários.

4.2.1 Obtenção das iminas intermediárias a partir da tetralona

Inicialmente, avaliamos o processo *one-pot* desenvolvido por Cho & Kang (2005), com o sistema $NaBH_4/H_3BO_3$ e ausência de solvente. O processo se mostrou bastante atraente pela convergência e praticidade contando com um número expressivo de citações na literatura.

Os primeiros experimentos foram executados com a tetralona sem substituintes (**6a**), que não fez parte dos estudos de Cho & Kang (2005), e a anilina (**53**) (Figura 43) e infelizmente, somente o produto de redução da carbonila (**97**) foi observado (APÊDICE K)

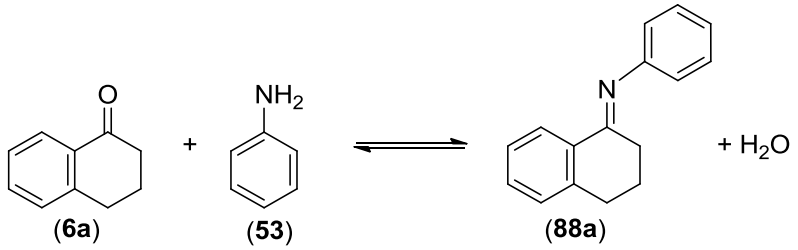
Figura 43: Reação de formação da fenilimina com boridreto de sódio e ácido bórico



Fonte: O autor, 2017.

O insucesso na obtenção da amino-tetralina N-arilada (**7a**) no processo *one-pot* nos levou a preparar a imina precursora (**88a**) inequivocamente antes da etapa de redução, Figura 44.

Figura 44 - Experimento de formação da fenilimina



Fonte: O autor, 2017.

A iminação da tetralona (**6a**) com a anilina (**53**) foi avaliada sob três aspectos gerais. O uso da técnica sem solventes com maceração em pistilo (Cho e Kang, 2005), com ou sem a presença de ácido malônico como catalisador. Alternativamente empregamos a irradiação de micro-ondas na presença ou não de peneira molecular (GOPALAKRISHNAN *et al*., 2007) e a clássica metodologia de destilação azeotrópica por Dean-Stark (QU *et al*., 2014).

Tabela 15 – Condições reacionais para a formação da fenilimina

Reação	Relação molar mmol	Condição	Tempo (h)	T (°C)	Catalisador	Solvente	Resultado
I	1:3	A	0,3	t.a.	-	-	não houve reação
II	1:3	A	0,3	t.a.	$HO_2CCH_2CO_2H$	-	não houve reação
III	1:1,05	B	0,3	150	-	-	não houve reação
IV	1:1,1	B	1	100	4Å MS	-	não houve reação
V	1:1,1	B	1	150	4Å MS (ativada)	-	não houve reação
VI	1:1,1	C	24	~130	APTS	Tolueno	Conversão total

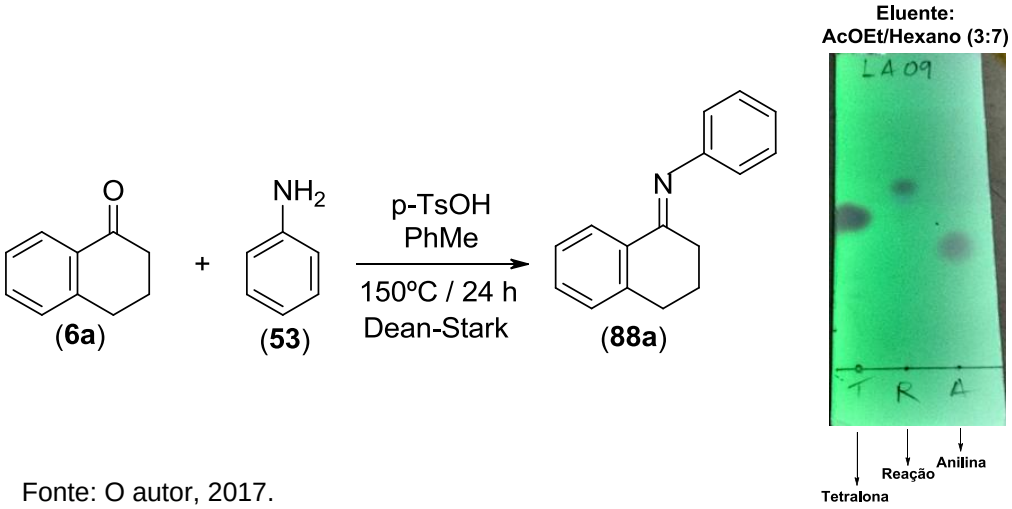
Legenda: Condição - (A) maceração gral/pistilo; (B) irradiação micro-ondas; (C) destilação com Dean-Stark.
Fonte: O autor, 2017.

Como descrito na Tabela 15, tanto a reação em gral como a ativação por micro-ondas não foram capazes de promover a formação da imina (**88a**), entradas I a V. A metodologia atualizada descrita por Qu *et al*. (2014) sob catálise com APTS em aparelhagem de Dean-Stark foi eficaz e observou-se o consumo total da tetralona (**6a**) e formação da imina desejada (**88a**), entrada VI.

A análise do espectro de RMN bruto da reação (APÊDICE L) indica a formação da imina (**88a**) com o aparecimento dos sinais dos hidrogênios aromáticos entre 6,70 e 7,40 ppm e os hidrogênios metilênicos entre 1,90 e 3,00 ppm. No espectro de RMN deste produto alguns sinais da tetralona de partida são

observados entre 8,00 e 8,30 ppm, provavelmente pela hidrólise que ocorre no tubo de ressonância (devido a umidade presente no solvente), visto que na CCF observa-se o consumo total da tetralona (**6a**), como visto na Figura 45.

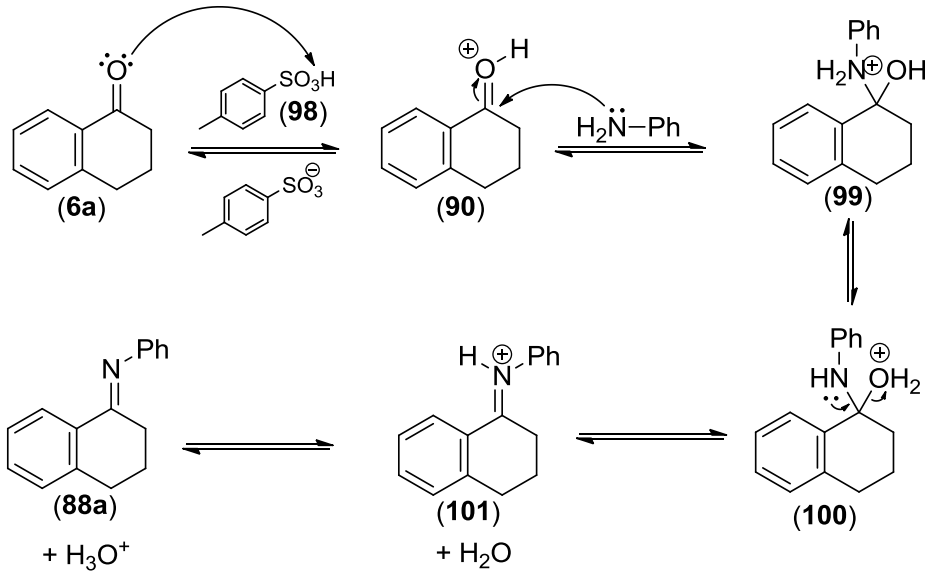
Figura 45 - Reação de formação da fenilimina e CCF da reação



Fonte: O autor, 2017.

A proposta mecanística baseada na descrição clássica de formação de iminas (COSTA *et al*., 2003) para a reação envolve a ativação inicial da carbonila do substrato (**90**) por protonação via catálise com o ácido (**98**) para que então ocorra o ataque do nucleófilo e formação do hemiaminal intermediário protonado (**99**) (Figura 46). Este, por prototropismo, dá origem ao hemiaminal com a hidroxila protonada (**100**), e com a posterior eliminação de água, gera o íon imônio (**101**). Na etapa final ocorre a regeneração do catalisador pela desprotonação de **101** e a formação da imina (**88a**).

Figura 46 - Proposta mecanística para a formação da imina por catálise ácida



Fonte: Adaptado de COSTA *et a*l., 2003.

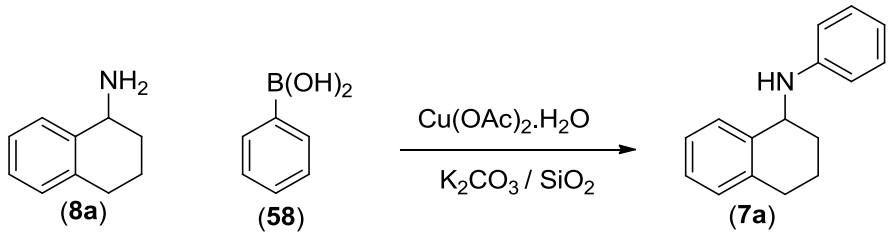
Na tentativa de obter a amino-tetralina (**7**) avaliamos a redução direta da imina derivada da anilina (**88a**) com boridreto de sódio em metanol (SOUZA, 2004), à temperatura ambiente. Como não foi observado o consumo do material de partida realizamos a reação sob refluxo, entretanto ainda assim não detectamos a presença de quantidades significativas do produto. Provavelmente devido a menor reatividade do grupamento funcional imina, seja necessário o emprego de um reagente redutor mais forte, como o $LiAlH_4$.

4.2.2 Obtenção das aminas intermediárias por aminação de Buchwald

Dado o insucesso na redução da imina intermediária (**88a**) do 2º Grupo de moléculas alvo (Figura 3), decidimos empregar a metodologia da aminação de Buchwald com ácido fenil borônico (**58**) (ZHU *et al*., 2014), para obtermos a amina intermediária (**7a**), tendo como precursora a 1-amino-tetralina (**8a**) previamente obtida, conforme a reação mostrada na Figura 47.

Realizamos dois experimentos, modificando as condições reacionais. No primeiro, utilizamos um pequeno excesso da tetralina (**8a**) e submetemos a mistura reacional a moagem por 1 hora, ininterruptamente. No segundo, utilizamos excesso do ácido fenil borônico (**58**) e realizamos a moagem em ciclos de 15 minutos com intervalos de 10 minutos entre eles.

Figura 47 - Obtenção da N-fenil-1-amino-tetralina/ Aminação de Buchwald



Fonte: O autor, 2017.

Após isolamento, o acompanhamento da reação por CCF indicou que houve o consumo total da tetralina de partida (**8a**) nos dois experimentos. Nos espectros de RMN ^{1}H avaliados para as duas reações (APÊDICES M e N, respectivamente), podemos observar o sinal do hidrogênio metínico da amina em 4,6 ppm (BHUNIA *et al*., 2016), fato que confirma a obtenção do produto desejado (**7a**). No entanto, os sinais sobrepostos, tanto na região dos hidrogênios alifáticos quanto na dos aromáticos, nos mostrou que ainda não foi possível obter o produto puro.

CONCLUSÃO

De acordo com a proposta retrossintética original, a preparação de amino-tetralinas se mostrou eficiente pela aminação redutiva das tetralonas (substituídas ou não) com o sistema $NH_4OAc/NaBH_3CN$. Os produtos derivados da tetralona foram obtidos em rendimento na faixa de 80-90%, com pureza elevada, não necessitando desta forma de purificação. A reação de aminação redutiva da α-aril-tetralona indicou também o consumo da mesma.

As *N*-aril-aminotetralinas não puderam ser obtidas diretamente pela reação de aminação redutiva entre as tetralonas e anilina, na presença de $NaBH_4/H_3BO_3$. Foi possível a preparação da imina correspondente pela reação catalisada por APTS, como sistema Dean-Stark, no entanto a redução não foi eficiente com o emprego de $NaBH_4$, mesmo com variação na quantidade de hidreto e aquecimento. A alternativa foi o emprego da aminação de Buchwald entre a amino-tetralina e ácido fenil borônico, catalisada por cobre II e sem solvente. Foi observada a formação de produto, entretanto em mistura com outros produtos. Duas moléculas alvo do Grupo 3 foram preparadas, as sulfonamidas derivadas a 1-amino-tetralina e da 1-amino-7-metoxi-tetralina, sem otimização.

PERSPECTIVAS

De modo a dar continuidade ao trabalho desenvolvido, será efetuado a purificação da 1-amino-2-aril-tetralina obtida, assim como a preparação de outros derivados. Serão efetuadas também otimizações na reação de aminação de Buchwald para a obtenção das *N*-aril-1-amino-tetralinas.

De posse das aminas intermediárias dos três grupos de compostos serão realizados também os experimentos de otimização da formação de sulfonamidas.

Os compostos obtidos serão enviados para avaliação farmacológica.

REFERÊNCIAS

AMUNDSEN, L.H.; NELSON, L.S. Reduction of Nitriles to Primary Amines with Lithium Aluminum Hydride. *J. Am. Chem. Soc*., v. 73, p. 242-244, 1951.

BARCELLOS, J. C. F. *Síntese de novos análogos estruturais do LQB-223 e LQB-226 com potencial ação anticâncer, antimalarial e antileishmanicida.* 2015. Tese (Doutorado em Química de Produtos Naturais) - Instituto de Pesquisas de Protudos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

BELLINA, F.; ROSSI, R. Transition metal-catalyzed direct arylation of substrates with activated sp^3-hybridized C-H bonds and some of their synthetic equivalents with aryl halides and pseudohalides. *Chem. Rev*., v. 110, p. 1082-1146, 2010.

BORCH, R. F.; BERSTEIN, M. D.; DURST, H. P. Intramolecular n-alkenylnitrone-additions: regio- and stereochemistry. *J. Am. Chem. Soc.*, v. *93*, p. 2897, 1971.

BROWN, H. C.; MEAD, E. J.; SUBBA RAO, B. C. A Study of solvents for sodium borohydride and the effect of solvent and the metal ion on borohydride reductions. *J. Am. Chem. Soc., v. 77*, p. 6209-6213, 1955.

BUARQUE, C. D.; MILITÃO, G. C. G.; LIMA, D. J. B.; COSTA-LOTUFO, L. V.; PESSOA, C.; MORAES, M. O.; CUNHA-JUNIOR, E. F.; TORRES-SANTOS, E. C.; NETTO, C. D.; COSTA, P. R. R. Pterocarpanquinones, aza-pterocarpanquinone and derivatives: synthesis, antineoplasic activity on human malignant cell lines and antileishmanial activity on leishmania amazonenses. *Bioorg. & Med. Chem*., v. *19*, p. 6885–6891, 2011.

BUARQUE, C. D.; SALUSTIANO, E. J.; FRAGA, K. C.; ALVES, B. R. M.; COSTA, P. R. R. *11a*-N-tosyl-5-deoxi-pterocarpan (LQB-223), a promising prototype for targeting MDR leukemia cell lines. *Eur. J. Med. Chem*., v. 78, p. 190-197, 2014.

BUARQUE, C. D.; DOMINGOS, J. L. O.; NETTO, C. D.; COSTA, P. R. R. Palladium-catalyzed oxyarylation, azaarylation and α-arylation reactions in the synthesis of bioactive isoflavonoid analogues. *Curr. Org. Synth*., v. 12, p. 772-794, 2015.

BHUNIA, M.; HOTA, P. K.; VIJAYKUMAR, G.; ADHIKARI, D.; MANDAL, S. K. A Highly efficient base-metal catalyst: chemoselective reduction of imines to amines using an abnormal-NHC−Fe(0) complex. *Organometallics*, v. 35, p. 2930−2937, 2016.

BULCÃO, R. P.; ARBO, M. D.; ROEHRS, M.; PANIZ, C.; CERVI, F. L.; THIESEN, F. V.; LEAL, M. B; GARCIA, S. C. Procaína: efeitos farmacológicos e toxicológicos. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v. 32, p. 297-303, 2011.

CHO, B. T.; KANG, S. K. Direct and indirect reductive amination of aldehydes and ketones with solid acid-activated sodium borohydride under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett*., v. 61, p. 5725–5734, 2005.

CORTOPASSI, W. A.; PENNA-COUTINHO, J.; AGUIAR, A. A. C.; PIMENTEL, A. S.; BUARQUE, C. D.; COSTA, P. R. R.; ALVES, B. R. M.; FRANÇA, T. C. C.; KRETTLI, A. U. Theoretical and experimental studies of new modified isoflavonoids as potential inhibitors of topoisomerase I from Plasmodium falciparum. *PloS One,* v. 9, p. e91191, 2014.

COSTA, P.; PINHEIRO, S.; PILLI, R.; VASCONCELLOS, M. Substâncias Carboniladas e Derivados. 1 ed. Bookman: Porto Alegre - MG, 2003.

DAVERIO, P.; ZANDA, M. Enantioselective reductions by chirally modified alumino- and borohydrides. *Tetrahedron Asym*., v. 12, p. 2225-2259, 2001.

DEWICK, P.M. Medicinal Natural Products - A biosynthetic approach. 3 ed. Wiley & Sons: New York, 2009.

DONG, L.; ALEEM, S.; FINK, C. A. Microwave-accelerated reductive amination between ketones and ammonium acetate. *Tetrahedron Lett*., v. 51, p. 5210–5212, 2010.

FALUS, P.; BOROS Z.; HORNYÁNSZKY, G.; NAGY, J.; DARVAS, F.; ÜRGE, L.; POPPE, L. Reductive amination of ketones: novel one-step transfer hydrogenations in batch and continuous-flow mode. *Tetrahedron Lett*., v. 52, p. 1310–1312, 2011.

FERNANDES, T. D.; DOMINGOS, J. L. O.; DA ROCHA, L. I. A.; DE MEDEIROS, S.; NAJERA, C.; COSTA, P.R.R. Synthesis of 5-carbapterocarpens by α-arylation of tetralones followed by one-pot demethylation/cyclization with BBr_3. *Eur. J. Org. Chem.,* v. 6, p. 1314-1320, 2014.

GABRIEL, S. Ueber eine Darstellungsweise primärer Amine aus den entsprechenden Halogenverbindungen. *Eur. J. Inorg. Chem*., v. 20, p. 2224-2236, 1887.

GIBSON, M.; BRADSHAW, R. The Gabriel Synthesis of Primary Amines. *Angew. Chem. Int.*, v. 80, p. 919-930, 1968.

GOPALAKRISHNAN, M.; SURESHKUMAR, P.; KANAGARAJAN, V.; THANUSU, J. New environmentally-friendly solvent-free synthesis of imines using calcium oxide under microwave irradiation. *Res. Chem. Intermed.,* v. 33, p. 541–548, 2007.

HARDEN, J. D.; RUPPEL, J. V.; GAO, G.; ZHANG, P. Cobalt-catalyzed intermolecular C–H amination with bromamine-T as nitrene source. *Chem. Commun*., v. 44, p. 4644–4646, 2007.

HARTWIG, J.F.; HAMANN, B.C. Palladium-catalyzed direct α-arylation of ketones. Rate acceleration by sterically hindered chelating ligands and reductive elimination from a transition metal enolate complex. *J. Am. Chem. Soc*., v. 119, p. 12382-12383, 1997.

HONG, L.; WILLIAMS, P.; MICKLEFIELD, J.; GARDINER, J. M.; STEPHENS, G. A dynamic combinatorial screen for novel imine reductase activity. *Tetrahedron,* v. 60, p. 753-758, 2004.

INCA, INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Câncer: o que é. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>. Acesso em: 17 jan. 2017.

ING, H. R.; MANSKE, R. H. F. Modification of the Gabriel synthesis of amines. *J. Chem. Soc. Jpn*., v. 55, p. 1671-1672, 1982.

JOHANSSON, C. C. C.; COLACOT, T. J. Metal-catalyzed α-arylation of carbonyl and related molecules: novel trends in C–C bond formation by C–H bond functionalization. *Angew. Chem*., v. 49, p. 676 – 707, 2010.

KIM, J.; JANG, D. Mild and efficient indium metal catalyzed synthesis of sulfonamides and sulfonic esters. *Synlett*, v. 16, p. 2501-2504, 2007.

KWONG, F. Y.; KLAPARS, A.; BUCHWALD, S. Copper-catalyzed coupling of alkylamines and aryl iodides: an efficient system even in an air atmosphere. *Org. Lett.*, v. 4, p. 581-584, 2002.

LAROCK, R. C. Comprehensive organic transformations, a Guide to functional group preparations. 2 ed. John Wiley & Sons, 1999.

LEK PHARMACEUTICALS. Synthetic route for the preparation of substituted 2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-ols. EP 2644603 A1 20131002 (EN), 2013.

LEUCKART, B. Ueber eine neue Bildungsweise von Tribenzylamin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.,* v. 18, p. 2341–2344, 1885.

LIDSTROM, P.; TIERNEY, J.; WATHEY, B.; WESTMAN, J. Microwave assisted organic synthesis. *Tetrahedron,* v. 57, p. 9225-9283, 2001.

MANVAR, D.; FERNANDES, T. A.; DOMINGOS, J. L. O.; BALJINNYAM, E.; BASU, A.; JUNIOR, E. F. T.; COSTA, P. R. R.; KAUSHIK-BASU, N. Synthesis and biological evaluation of α-aryl-α-tetralone derivatives as hepatitis C virus inhibitors. *Eur. J. Med. Chem*., v. 93, p. 51- 54, 2015.

MARELLI, E.; CORPET, M.; DAVIES, S. R.; NOLAN, S. P. Palladium-catalyzed α-arylation of arylketones at low catalyst loadings. *Chem. Eur. J.,* v. 20, p. 17272–17276, 2014.

MASSAH, A.; KAZEMI, F.; AZADI, D.; FARZANEH, S.; ALIYAN, H.; NAGHASH, H.; MOMENI, A. A mild and chemoselective solvent-free method for the synthesis of N-Aryl and N-Alkylsulfonamides. *Lett. Org. Chem.,* v. 3, p. 235-241, 2006.

MESHRAM, G. A.; PATIL, V. D. A simple and efficient method for sulfonylation of amines, alcohols and phenols with cupric oxide under mild conditions. *Tetrahedron Lett*., v. 50, p. 1117–1121, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - PORTAL DA SAÚDE. Situação Epidemiológica - Dados. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/723-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/leishmaniose-tegumentar-americana-lta/11328-situacao-epidemiologica-dados>. Acesso em: 17 jan. 2017.

MÖLLER, F.; SCHRÖTER, R. The Leuckart reaction. *Org. Reac.,* v. 5, p. 301-330, 1949.

MORALES, S.; GUIJARRO, F. G.; GARCIA RUANO, J. L.; CID, M. B. A general aminocatalytic method for the synthesis of aldimines. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 136, p. 1082-1089, 2014.

NAVARRO, O.; MARION, N.; OONISHI, Y.; KELLY, R.A.; NOLAN, S.P. Suzuki-Miyaura, α-ketone arylation and dehalogenation reactions catalyzed by a versatile N-heterocyclic carbene-palladacycle complex. *J. Org. Chem*., v. 71, p. 685-692, 2006.

O'CONNELL, J. F.; RAPOPORT, H. 1-Benzenesulfonyl- and 1-p-toluenesulfonyl-3-methylimidazolium triflates: efficient reagents for the preparation of arylsulfonamides and arylsulfonates. *J. Org. Chem.*, v. 57, p. 4775-4777, 1992.

PALUCKI, M.; BUCHWALD, S.L. Palladium-catalyzed α-arylation of ketones. *J. Am. Chem. Soc*., v. 119, p. 11108-11109, 1997.

QUACH, T; BATEY, R. Ligand and base-free copper(II)-catalyzed C-N bond formation: cross-coupling reactions of organoboron compounds with aliphatic amines and anilines. *Org. Lett*., v. 5, p. 4397-4400, 2003.

QU, B.; SAMANKUMARA, L.; MA, S.; FANDRICK, K. A mild dihydrobenzooxaphosphole oxazoline/iridium catalytic system for asymmetric hydrogenation of unfunctionalized dialins. *Angew. Chem.,* v. 53, p. 14428-14432, 2014.

SAMUELSSON, G. Drugs of Natural Origin. Swedish Pharmaceutical: Stockholm, p. 214, 1992.

SATOH, T.; KAWAMURA, Y.; MIURA, M.; NOMURA, M. Palladium-catalyzed regioselective mono and di-arylation reactions of 2-phenylphenols and naphthols with aryl halides. *Angew. Chem*., v. 36, p. 1740-1742, 1997.

SHAW, J.; HSIA, D.; PARRIES, G.; SAWYER, T. Reaction of alkali metal cyanides with alkyl halides in HMPA or HMPA containing crown ether. *J. Org. Chem.,* v. 43, p. 1017-1018, 1978.

SCRIVEN, E.; TURNBULL, K. Azides: their preparation and synthetic uses. *Chem. Rev*., v. 88, p. 297–368, 1988.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. Química Orgânica, v. *2*, p. 335, 2015.

SPIALTER, L.; PAPPALARDO, J. A. The acyclic aliphatic tertiary amines. New York: Macmillian, p. 14, 1965.

SUPURAN, C. T.; CASINI, A.; SCOZZAFAVA, A. Protease inhibitors of the sulfonamide type: Anticancer, antiinflammatory, and antiviral agents. *Med. Res. Rev*., v. 5, p. 535-558, 2003.

TARAROV, V. I.; BÖRNER, A. On the reductive amination of aldehydes and ketones catalyzed by homogeneous Rh(I) complexes. *Chem. Commun*., n. 19, p. 1867-1868, 2000.

VO-THANH, G.; LAHRACHE, H.; LOUPY, A.; KIM, I. J.; CHANG, D.H.; JUN, C. H. Rh(I)-catalyzed solvent-free ortho-alkylation of aromatic imines under microwave irradiation. *Tetrahedron,* v. 60, p. 5539-5543, 2004.

VULLO, D.; DEL PRETE, S.; CAPASSO, C.; SUPURAN, C. Carbonic anhydrase activators: Activation of the β-carbonic anhydrase from Malassezia globosa with amines and amino acids. *Bioorg. & Med. Chem. Lett*., v. 26, p. 1381-1385, 2016.

WILLIAMS, D. A.; LEMKE, T. L. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 5 ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leishmaniasis. Disponível em: <*http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>.* Acesso em: 17 jan. 2017.

WOLFE, J.; WAGAW, S.; BUCHWALD, S. An improved catalyst system for aromatic carbon-nitrogen bond formation: The possible involvement of bis(phosphine) palladium complexes as key intermediates. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 118, p. 7215-7216, 1996.

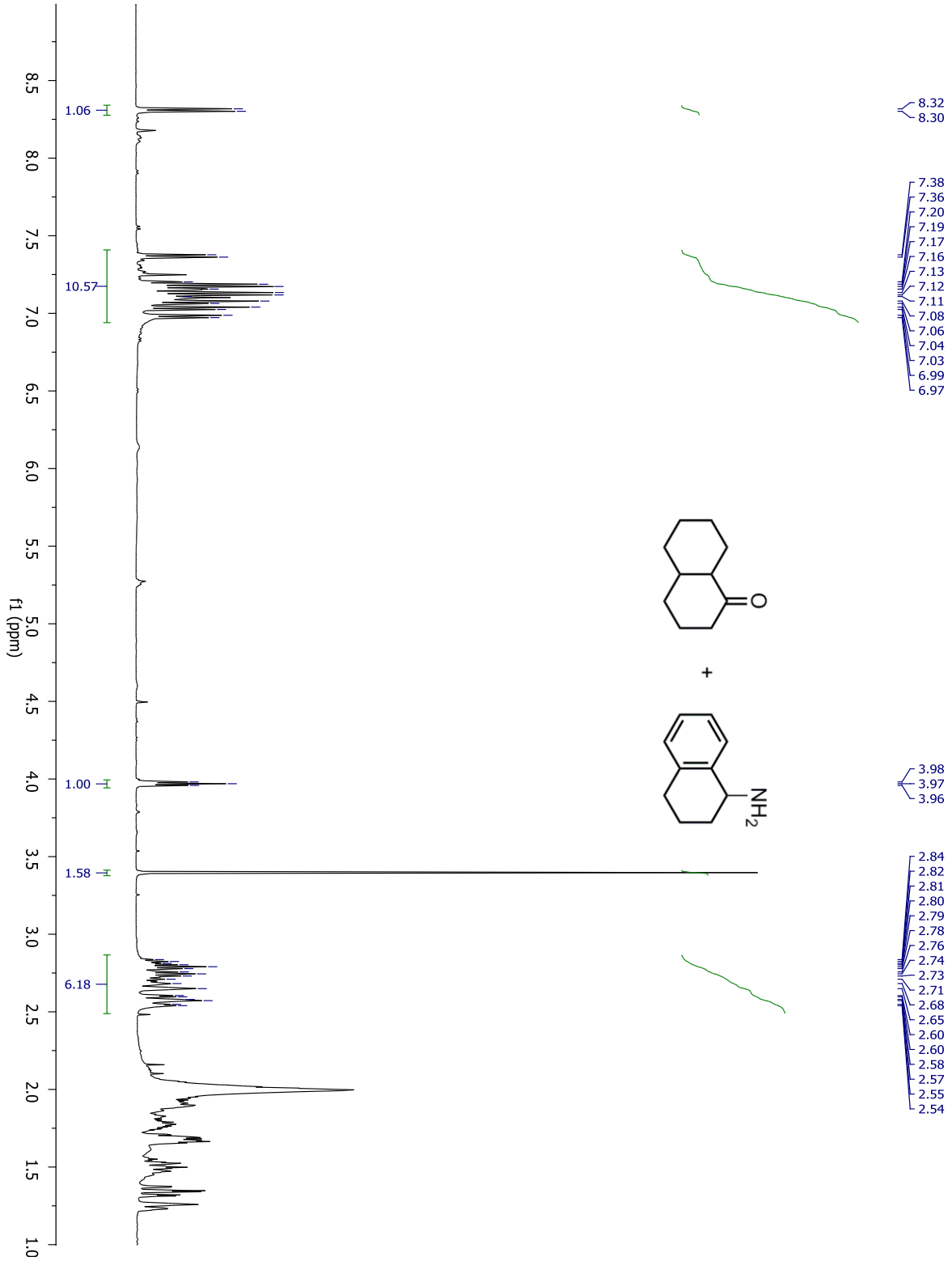
YASUHARA, A.; KAMEDA, M.; SAKAMOTO, T. Selective monodesulfonylation of N,N-disulfonylarylamines with tetrabutylammonium fluoride. *Chem. Pharm. Bull*., v. 47, p. 809-812, 1999.

ZHANG, Y; FENG, B.; ZHUB, C. Au(III)-catalyzed intermolecular amidation of benzylic C–H bonds. *Org. Biomol. Chem.*, v. 10, p. 9137-9141, 2012.

ZHOU, X. Y.; BAO, M.; ZHOU, Y. G. Palladium-catalyzed asymmetric hydrogenation of simple ketimines using a bronsted acid as activator. *Adv. Synth & Catal*., v. *353*, p. 84–88, 2011.

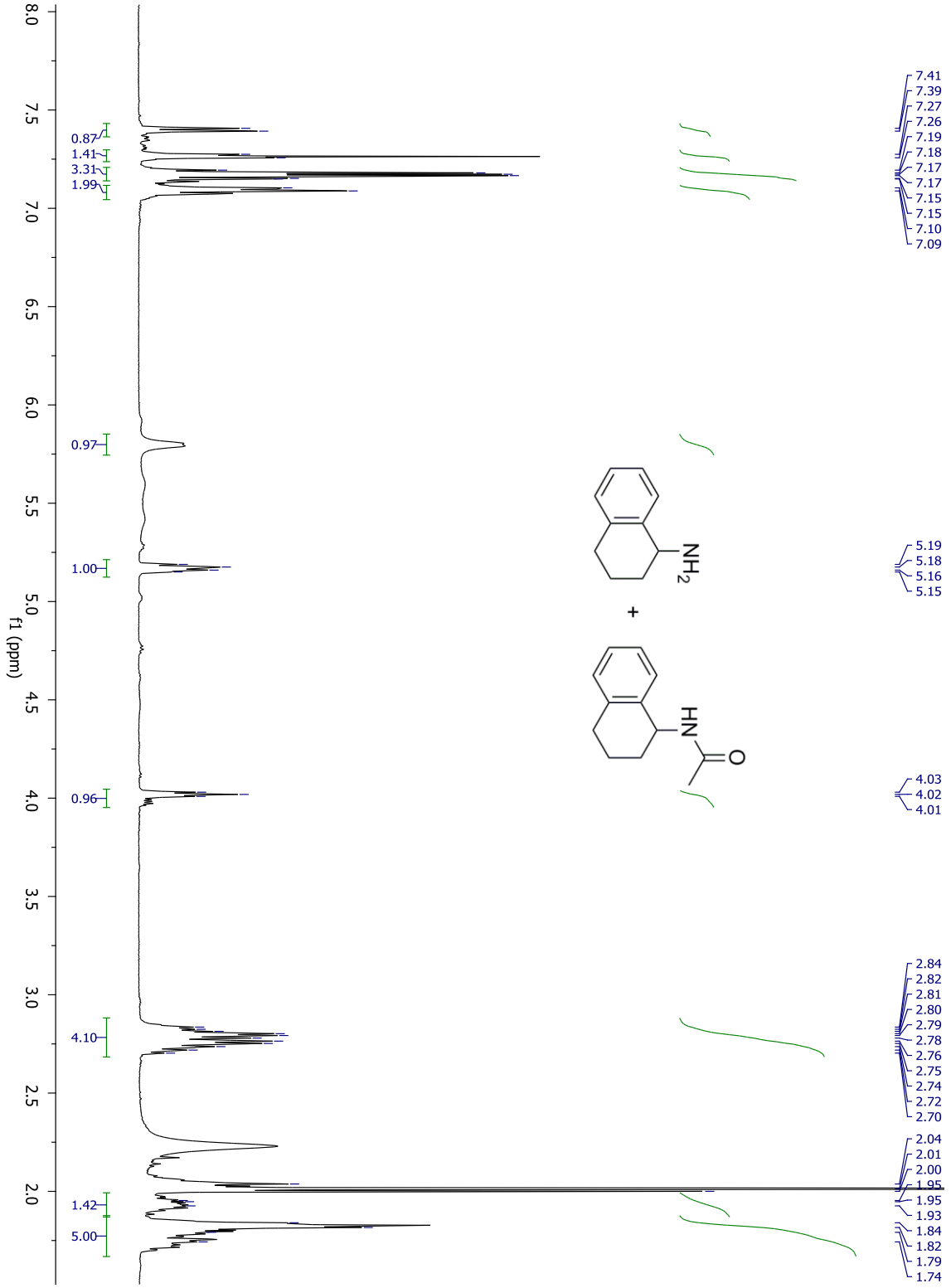
ZHU, X.; ZHANG, Q.; SU, W. Solvent-free N-arylation of amines with arylboronic acids under ball milling conditions. *RSC Adv*., v. 4, p. 22775–22778, 2014.

APÊNDICE A – Espectro de RMN ^{1}H do produto da aminação redutiva da tetralona com Zn/NH_4HCO_2



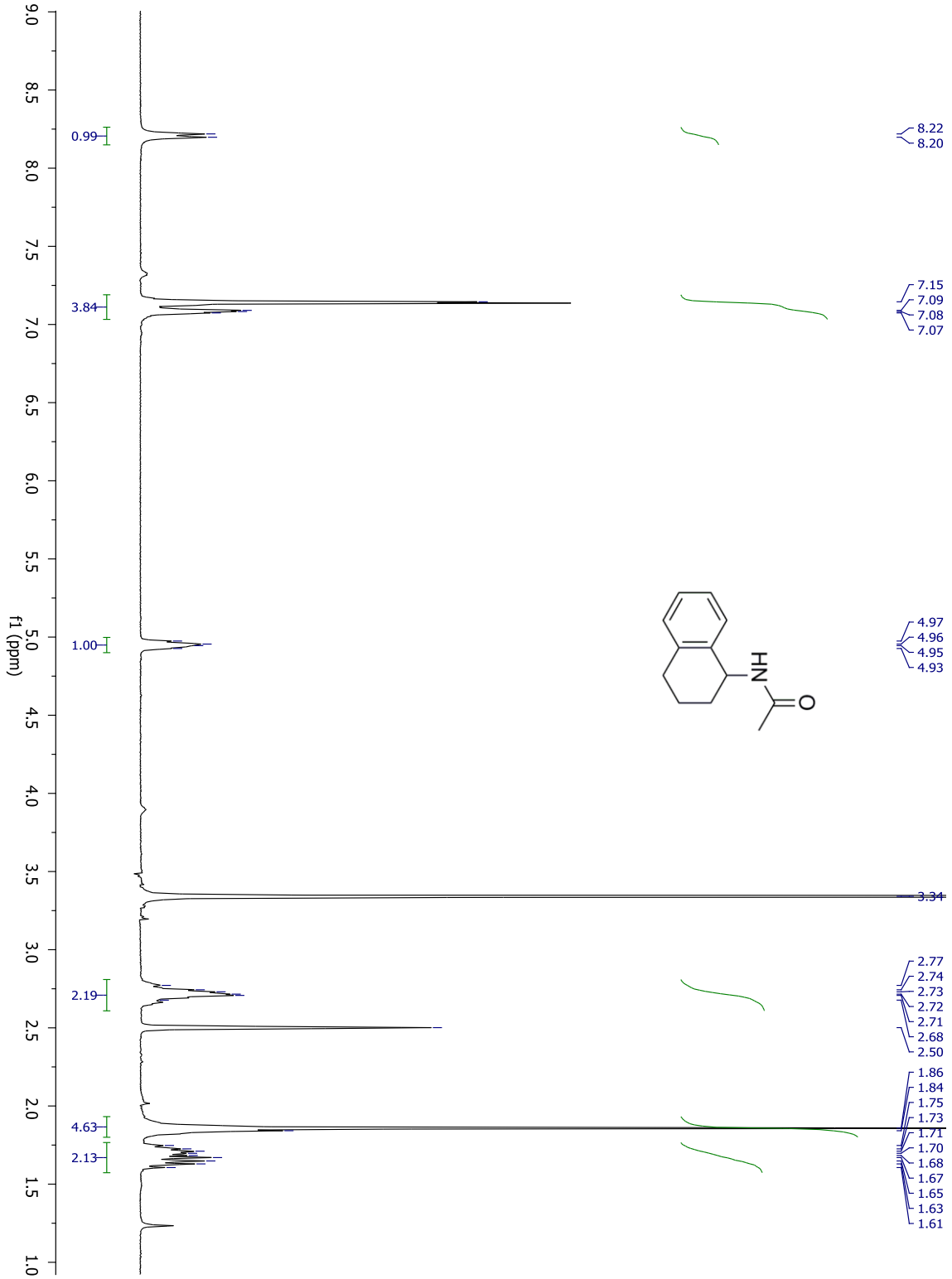
Fonte: O autor, 2017.

APÊNDICE B – Espectro de RMN ^{1}H do produto da aminação redutiva da tetralona com $NaCNBH_3/NH_4CH_3CO_2$ (mistura amina + amida)



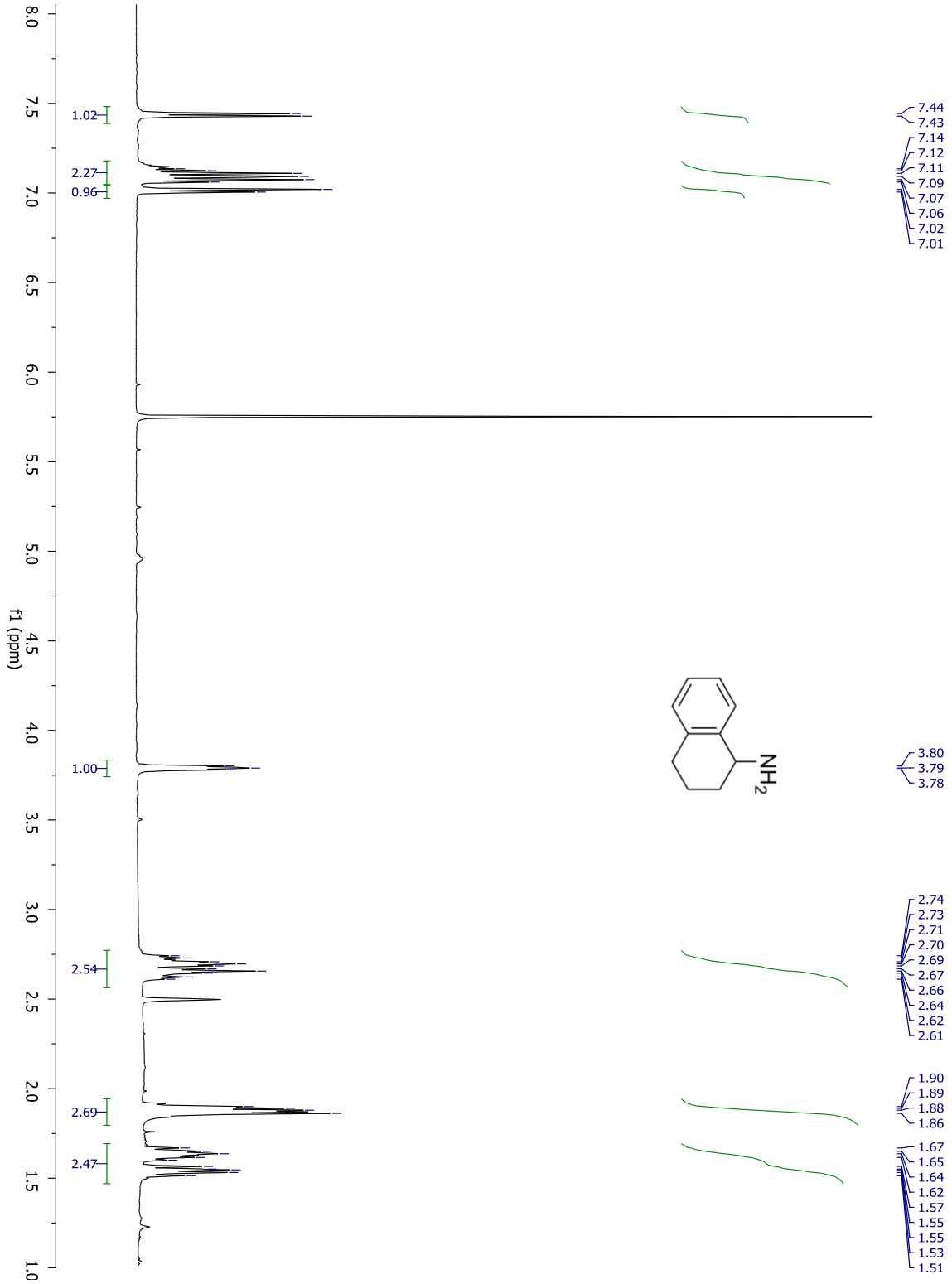
Fonte: O autor, 2017.

APÊNDICE C – Espectro de RMN ^{1}H do produto da aminação redutiva da tetralona com $NaCNBH_3/NH_4CH_3CO_2$ (amida)



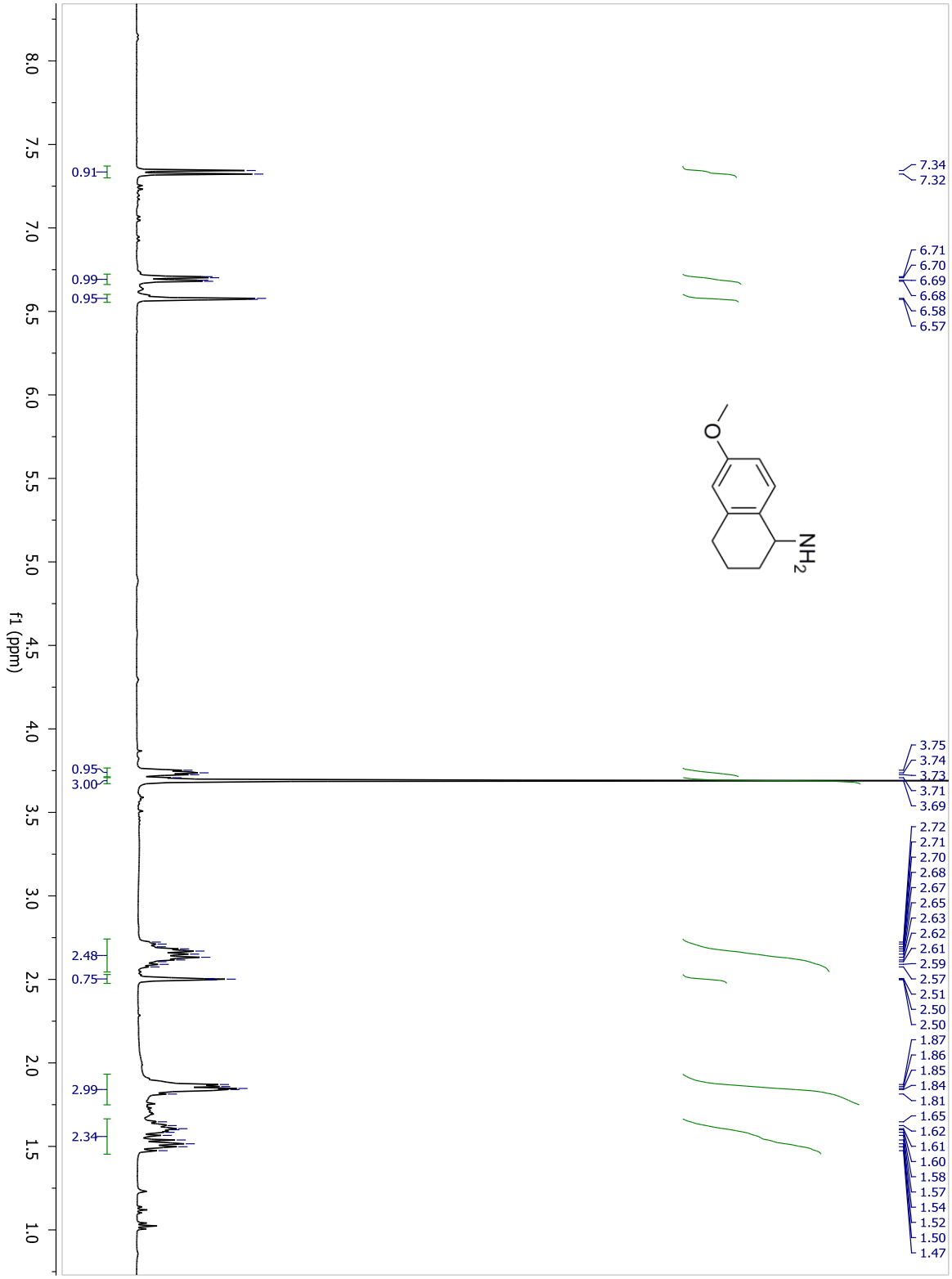
Fonte: O autor, 2017.

APÊNDICE D – Espectro de RMN ^{1}H do produto da aminação redutiva da tetralona com $NaCNBH_3/NH_4CH_3CO_2$ (amina)



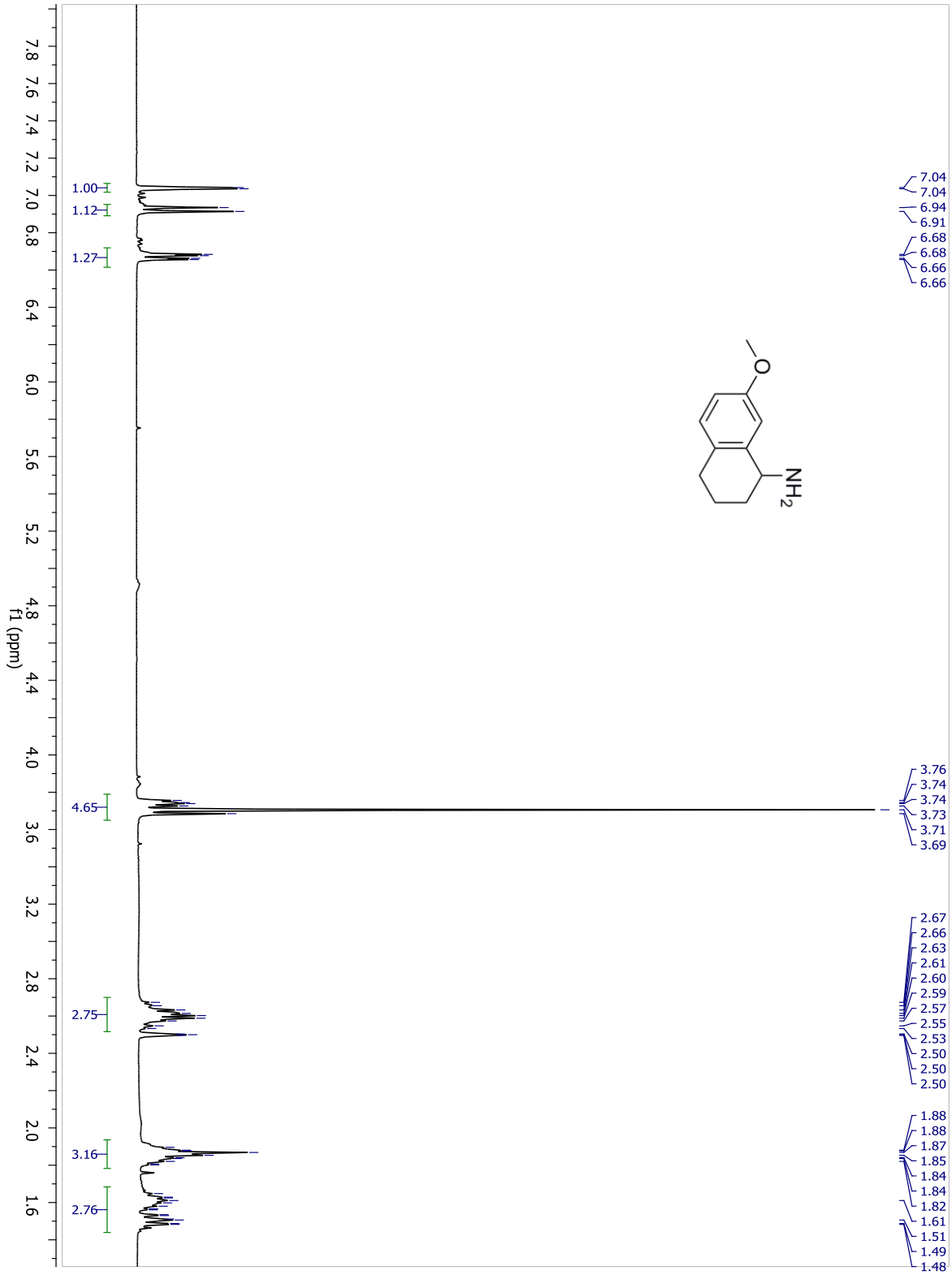
Fonte: O autor, 2017.

APÊNDICE E – Espectro de RMN ^{1}H da 1-amino 6-metoxi tetralina



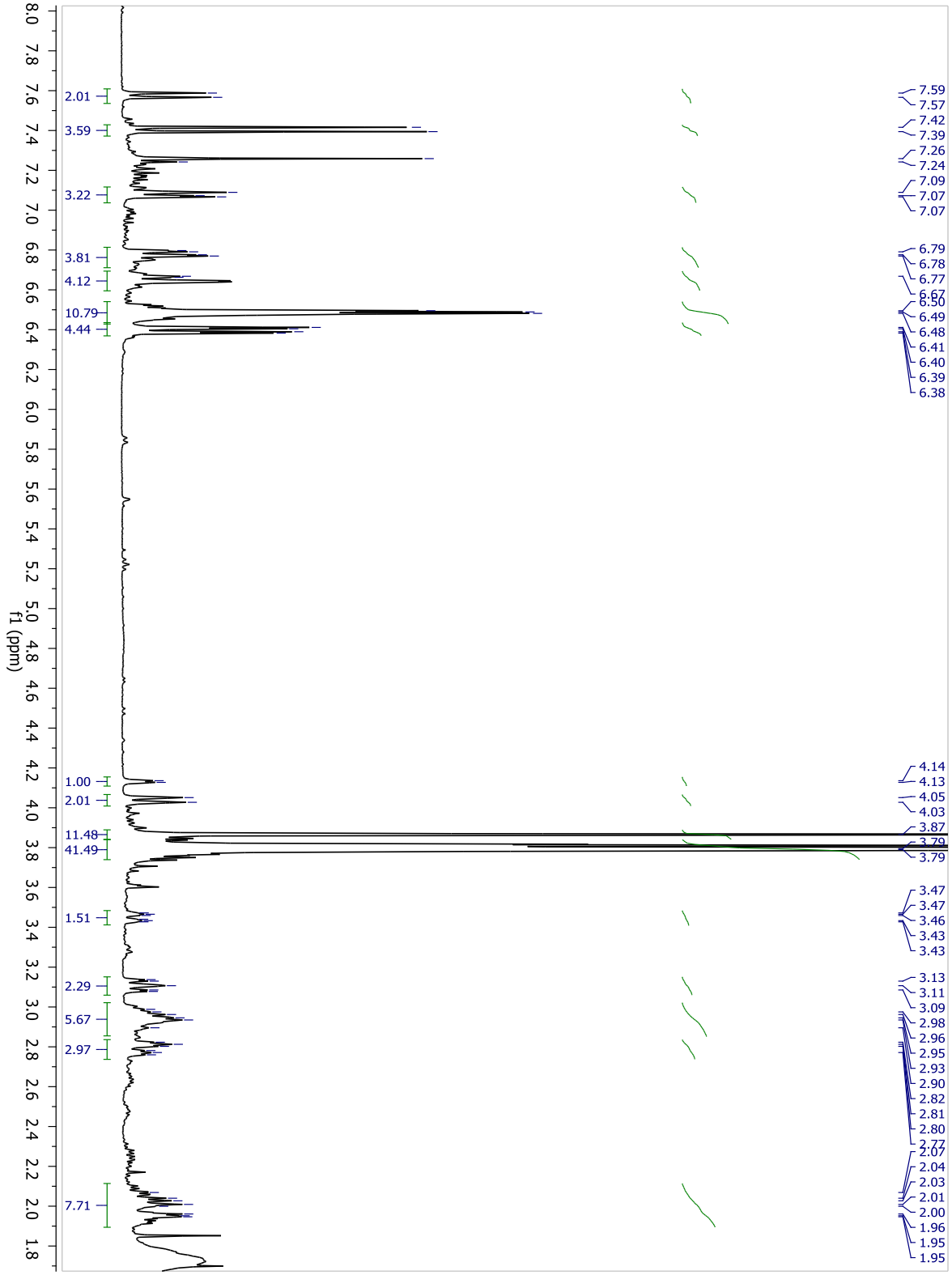
Fonte: O autor, 2017.

APÊNDICE F – Espectro de RMN ^{1}H da 1-amino 7-metoxi tetralina



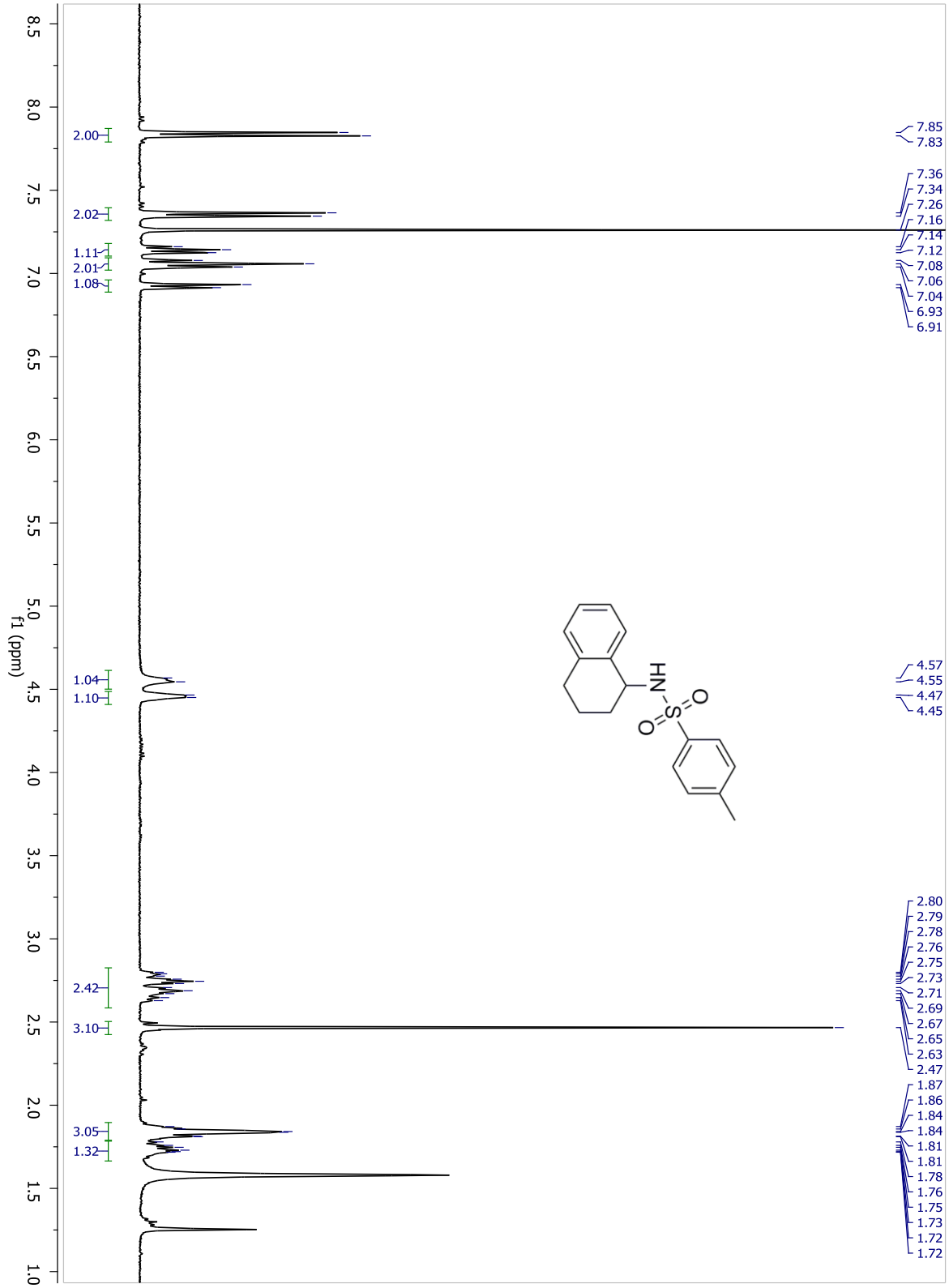
Fonte: O autor, 2017.

APÊNDICE G – Espectro de RMN ^{1}H da 1-amino-2-aril-6-metoxi tetralina



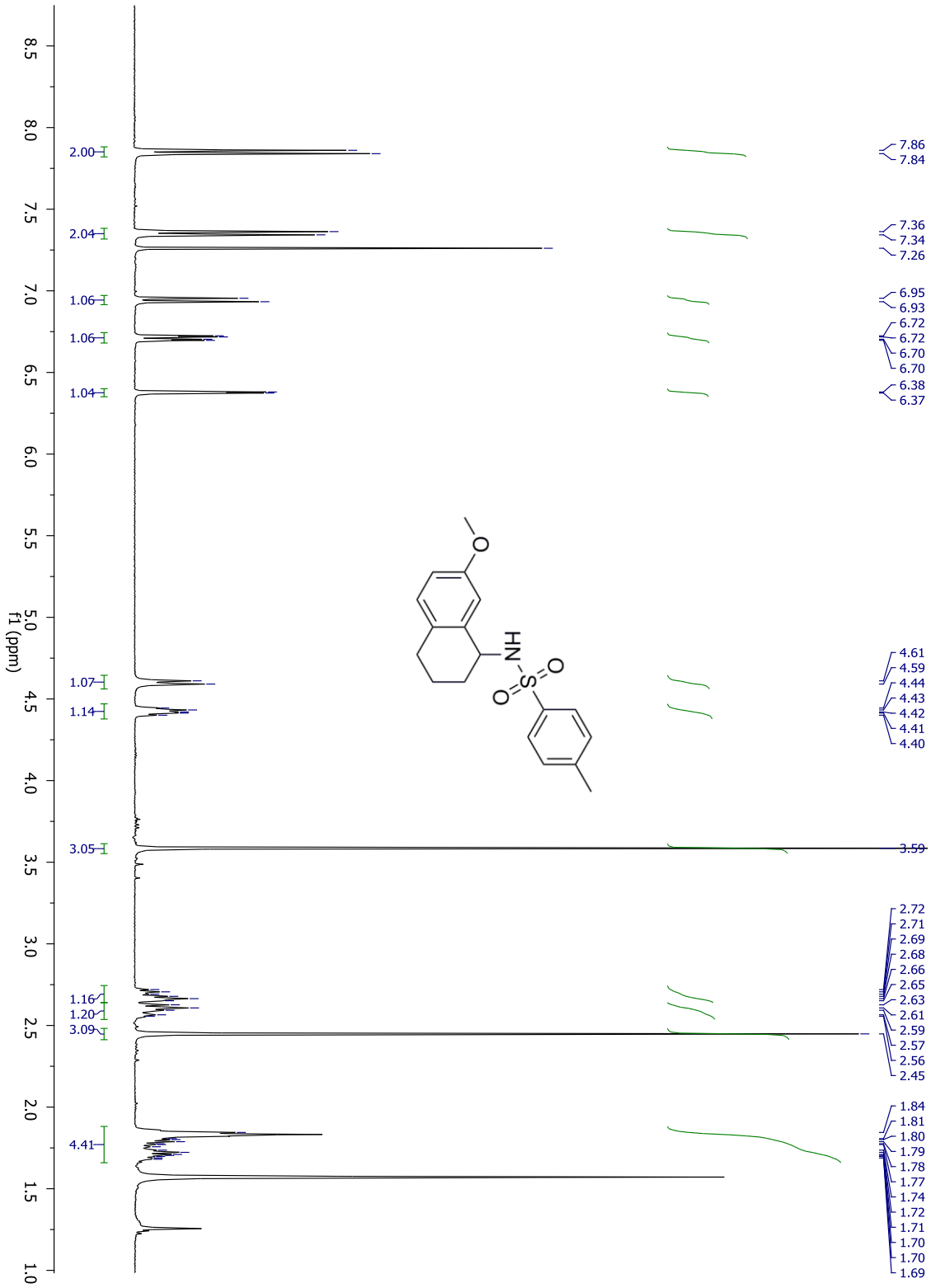
Fonte: O autor, 2017.

APÊNDICE H – Espectro de RMN ^{1}H da sulfonamida derivada da 1-amino-tetralina



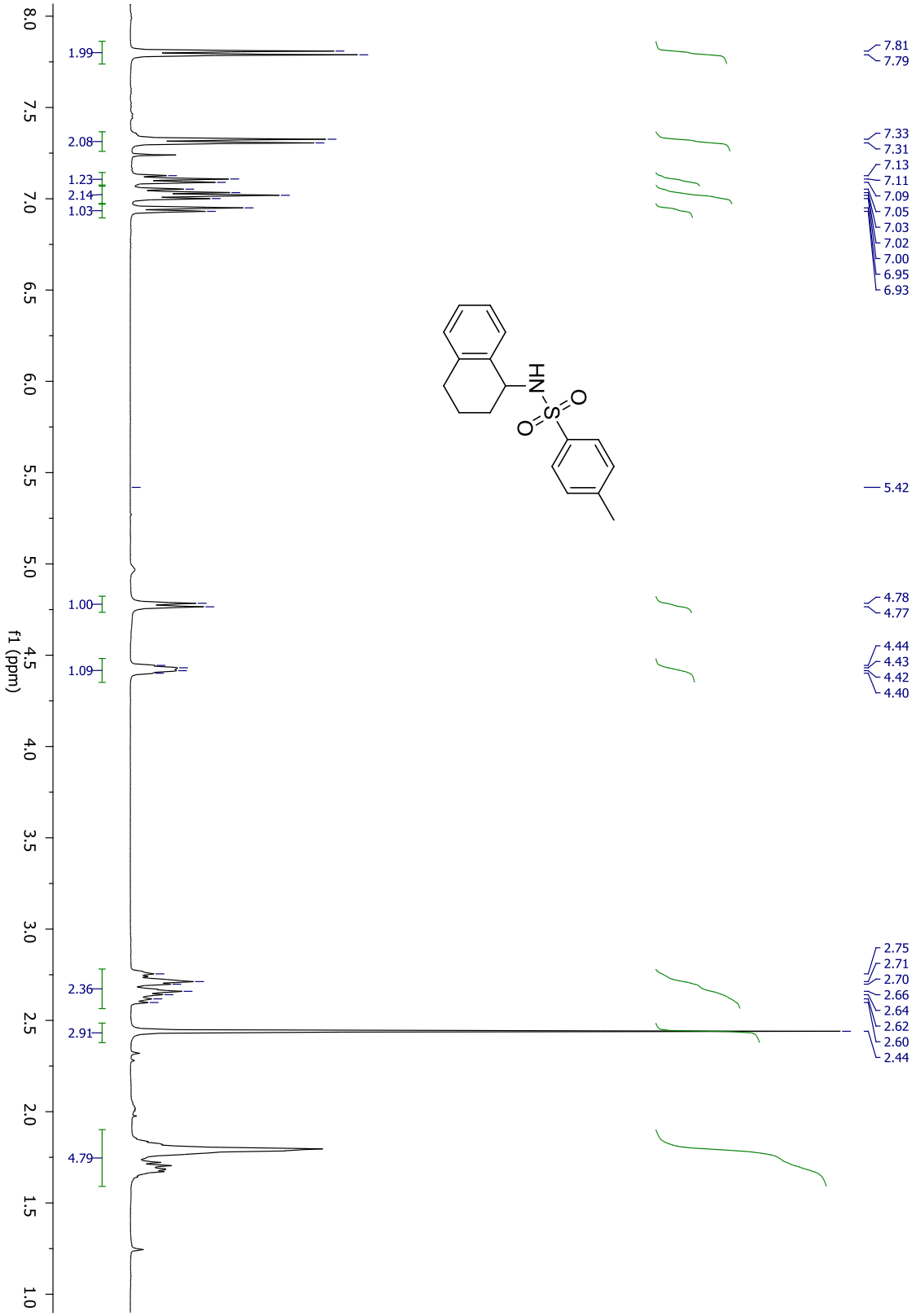
Fonte: O autor, 2017.

APÊNDICE I – Espectro de RMN ^{1}H da sulfonamida derivada da 1-amino-7-metoxi-tetralina



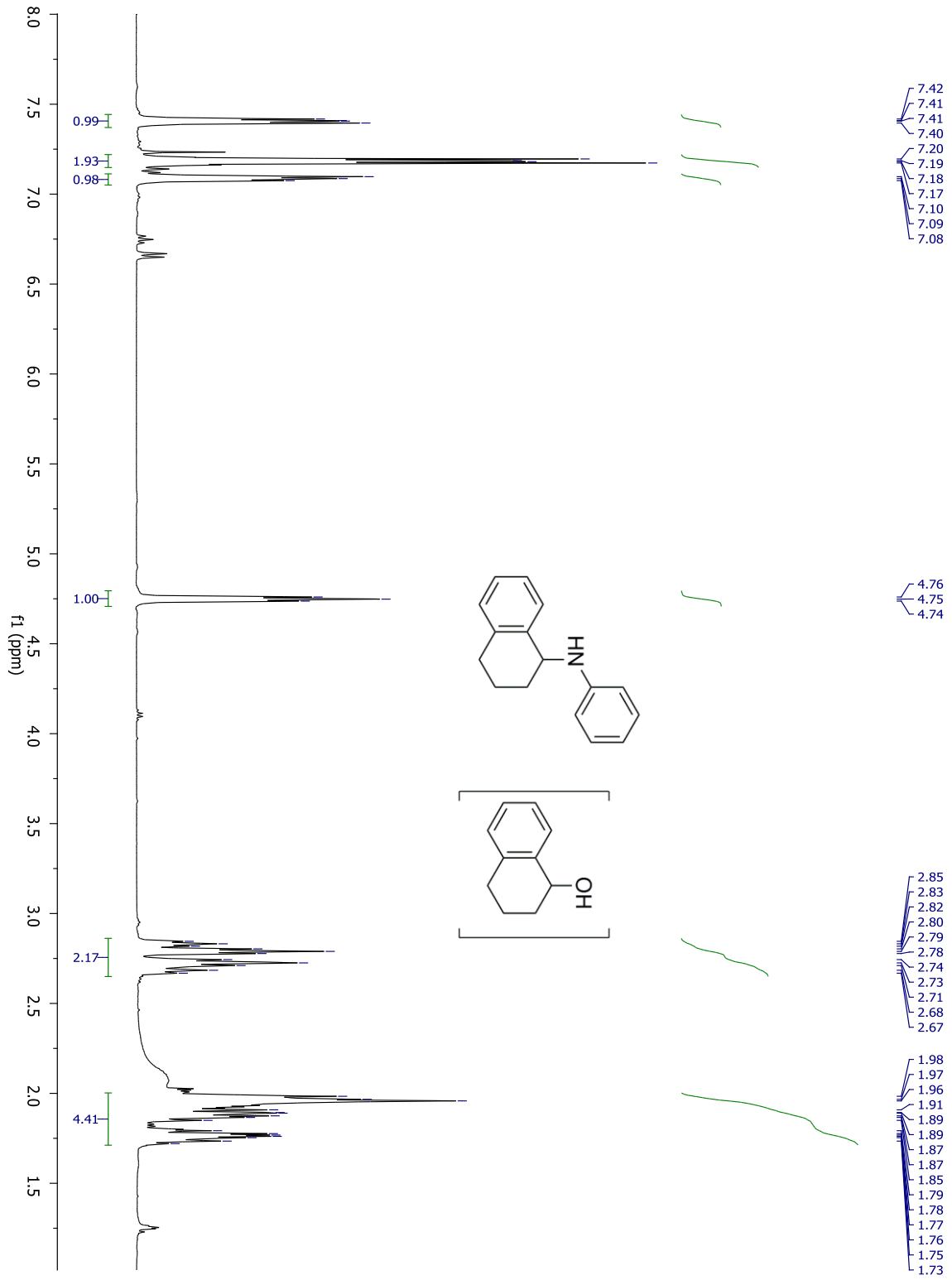
Fonte: O autor, 2017.

APÊNDICE J – Espectro de RMN ^{1}H da sulfonamida derivada da 1-amino-tetralina



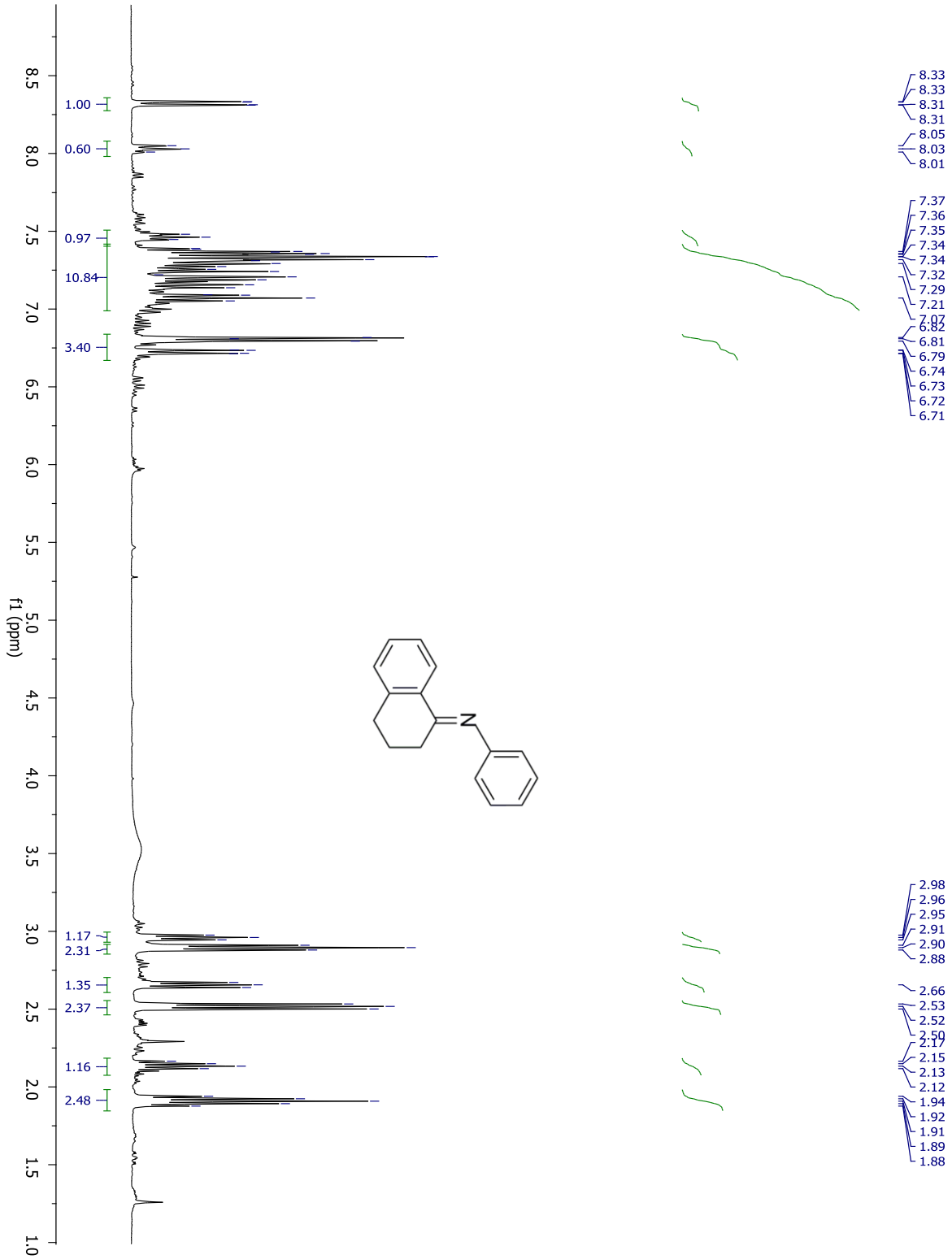
Fonte: O autor, 2017.

APÊNDICE K – Espectro de RMN ^{1}H do produto da aminação redutiva da tetralona com $PhNH_2/NaBH_4/H_3BO_3$



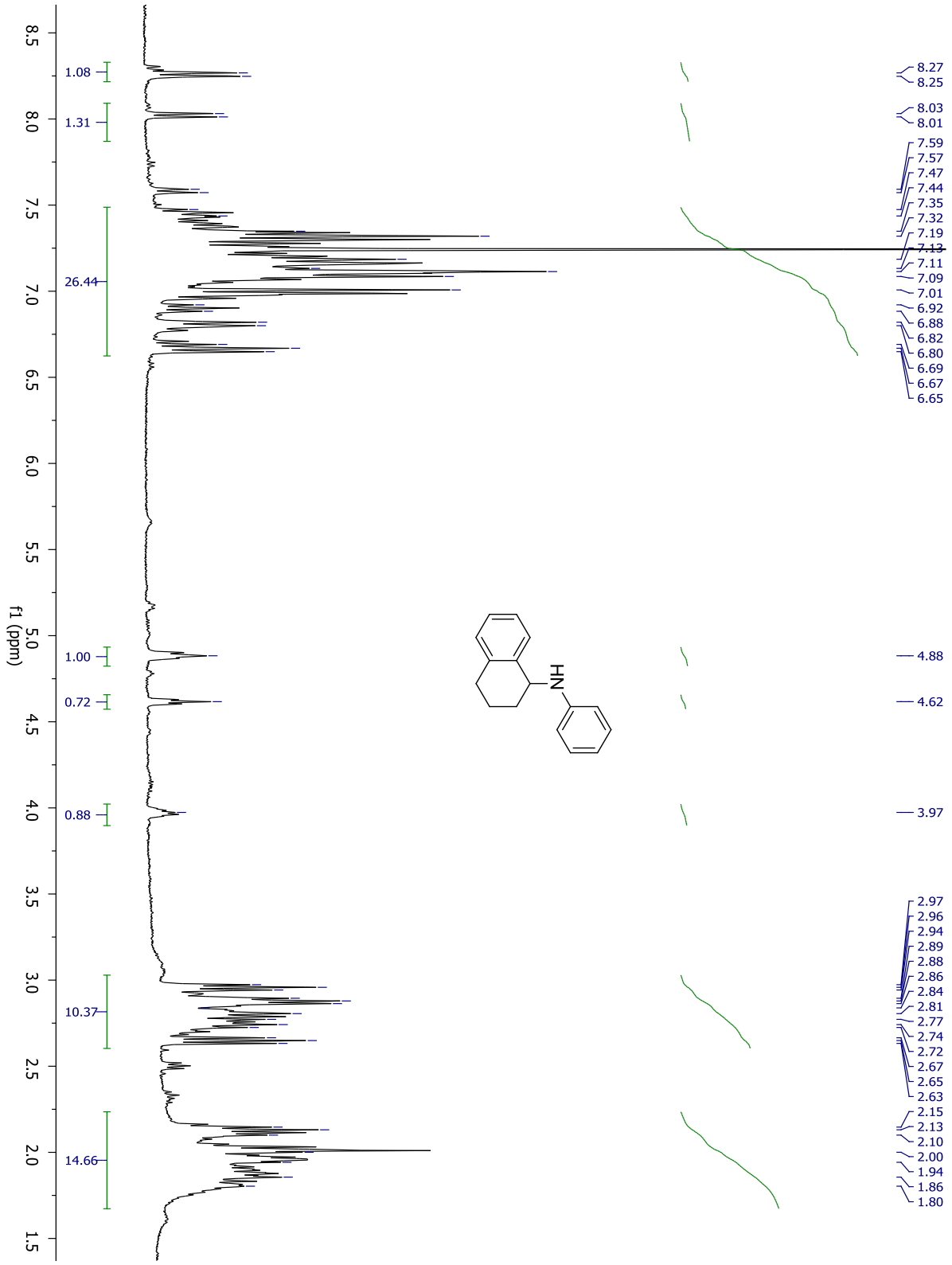
Fonte: O autor, 2017.

APÊNDICE L – Espectro de RMN ^{1}H do produto da obtenção da N-fenilimina derivada da tetralona



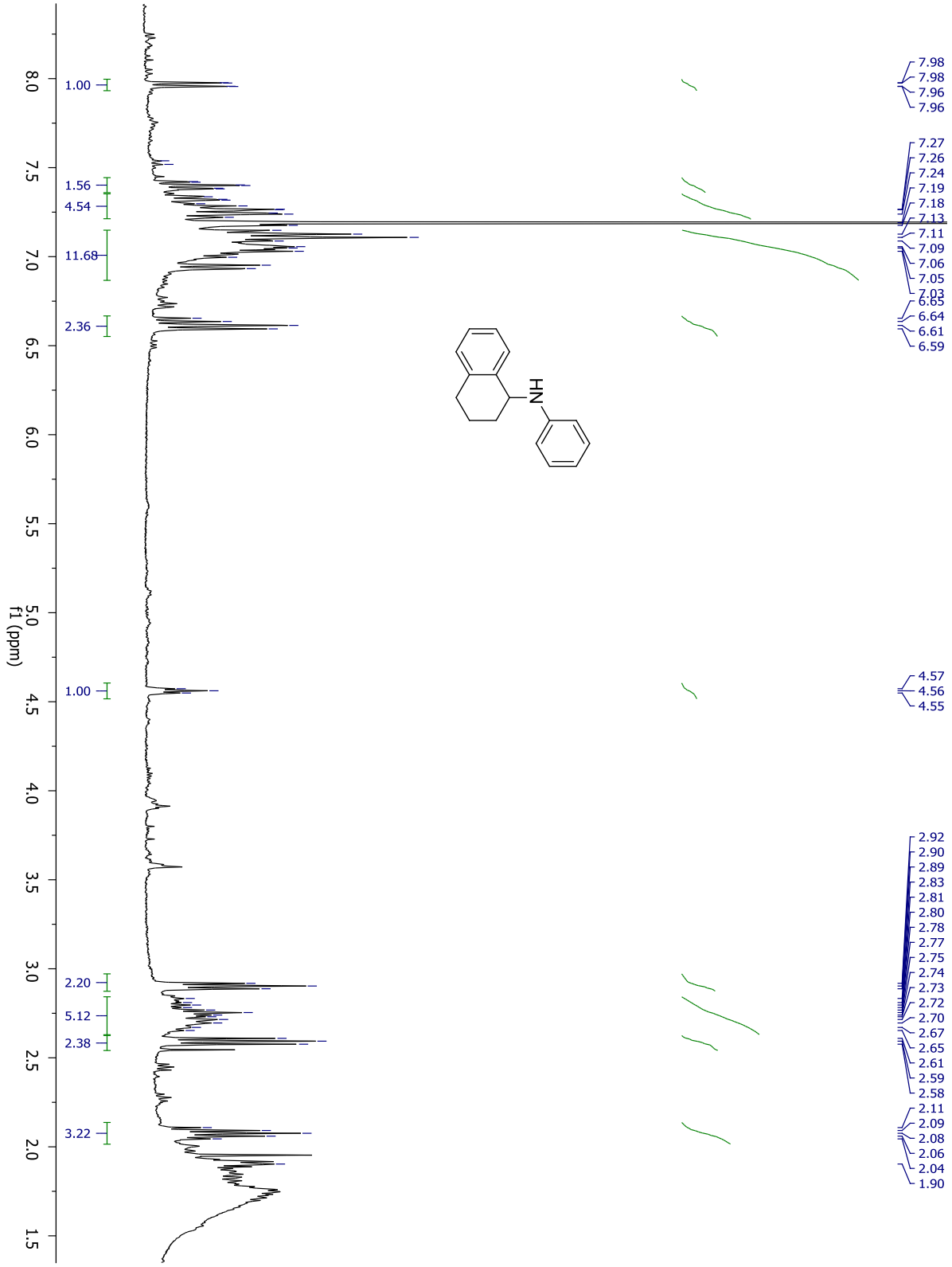
Fonte: O autor, 2017.

APÊNDICE M – Espectro de RMN ^{1}H do produto da aminação de Buchwald (1º Experimento)



Fonte: O autor, 2017.

APÊNDICE N – Espectro de RMN ^{1}H do produto da aminação de Buchwald (2º Experimento)



Fonte: O autor, 2017.