



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

BÁRBARA GABRIELLE SÁTIRO DE OLIVEIRA

**NOVAS ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS PARA SULFONAS VINÍLICAS E ALQUINOS
FUNCIONALIZADOS**

Recife
2024

BÁRBARA GABRIELLE SÁTIRO DE OLIVEIRA

**NOVAS ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS PARA SULFONAS VINÍLICAS E ALQUINOS
FUNCIONALIZADOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutora em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Menezes

Recife

2024

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Oliveira, Barbara Gabrielle Satiro de.

Novas estratégias sintéticas para sulfonas vinílicas e alquinos funcionalizados / Barbara Gabrielle Satiro de Oliveira.
- Recife, 2024.

143f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Programa de Pós-Graduação em Química, 2024.

Orientação: Paulo Henrique Menezes.

1. Sulfonas; 2. Prata; 3. Catálise; 4. Alquinos; 5. Tensionados. I. Menezes, Paulo Henrique. II. Título.

UFPE-Biblioteca Central

BÁRBARA GABRIELLE SÁTIRO DE OLIVEIRA

“NOVAS ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS PARA SULFONAS VINÍLICAS E ALQUINOS FUNCIONALIZADOS”

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Aprovada em: 30/09/2024

BANCA EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente
PAULO HENRIQUE MENEZES DA SILVA
Data: 03/10/2024 09:03:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes da Silva (Orientador)

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE



Documento assinado digitalmente
DARLISSON DE ALEXANDRIA SANTOS
Data: 02/10/2024 17:18:10-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Darlisson de Alexandria Santos (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE



Documento assinado digitalmente
MARCELO NAVARRO
Data: 03/10/2024 08:40:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Marcelo Navarro (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE



Documento assinado digitalmente
DIOGO DE OLIVEIRA SILVA
Data: 01/10/2024 10:37:00-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Diogo de Oliveira Silva (Examinador Externo)

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP



Documento assinado digitalmente
JULIANO CARLO RUFINO DE FREITAS
Data: 01/10/2024 20:08:02-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas (Examinador Externo)

Universidade Federal de Campina Grande - UFCG

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, meu irmão e toda minha família por todo o apoio e carinho.
À minha saudade infinita: vó.

Ao meu orientador, Prof. Paulo H. Menezes, pela orientação, incentivo e ensinamento ao longo dos anos.

Ao Prof. Patrick Walsh por me receber em seu laboratório durante o período de sanduíche e aos colegas de trabalho feitos durante o mesmo.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Química Fundamental pelo ensinamento, trabalho e convivência.

Aos amigos e colegas de trabalho do LOA, pelos conhecimentos, cafés e fofocas compartilhados.

Aos órgãos de fomento: FACEPE, CNPq e CAPES.

Ao Programa Institucional de Internacionalização, PrInt.

RESUMO

As sulfonas vinílicas possuem uma ampla aplicabilidade sintética, além de apresentar diversas atividades biológica. Nesse contexto, a busca por rotas mais simples, práticas e eficientes para síntese de deste composto é uma área da química de grande interesse. A primeira parte deste trabalho consistiu no desenvolvimento de uma metodologia ambientalmente amigável para a preparação de sulfonas vinílicas baseada na reação entre alquinos e organosulfinaos de sódio como fonte de enxofre utilizando o nitrato de prata como catalisador em uma mistura metanol/água. Os reagentes são de fácil manipulação, baixo custo e as sulfonas vinílicas foram obtidas em rendimentos que variaram de 35 a 86%. Na tentativa de estudar o mecanismo da reação, possíveis compostos intermediários foram sintetizados e a reação foi monitorada através de RMN. Adicionalmente, alguns dos compostos sintetizados tiveram a sua atividade antiplasmodial e citotoxicidade avaliadas frente a cepa de *Plasmodium falciparum*. A segunda parte do trabalho descreve uma nova metodologia para a síntese de alquinos cíclicos e alquinilamidas, compostos que podem ser utilizados na síntese de moléculas de maior complexidade além de apresentarem importância biológica. Inicialmente, foram realizadas tentativas de síntese de alquinos cíclicos tensionados a partir formação da ligação C-C por meio de ciclização. Uma técnica baseada no *screening* da reação partir da utilização de diferentes bases e solventes foi realizada e a melhor estratégia foi aplicada para a síntese de um composto cíclico contendo um anel piridínico em um rendimento de 52%. A estratégia, apesar de inicial, abre possibilidades para a preparação de outros compostos cíclicos tensionados. Paralelamente, esforços foram dedicados para a síntese *one-pot* de alquinilamidas sem a utilização de metais de transição para promover a reação de condensação de Claisen entre acetamidas e ésteres arílicos. Empregando-se essa estratégia, foram sintetizados 14 exemplos de alquinilamidas em rendimentos que variaram de 42 a 98%. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por RMN e LCMS, quando apropriado.

Palavras-chave: sulfonas; prata; catálise; alquinos; tensionados.

ABSTRACT

Vinyl sulfones have a wide synthetic applicability in addition to presenting several biological activities. In this context, searching for more straightforward, practical and efficient routes for synthesizing these compounds is an area of great interest in chemistry. The first part of this work consisted of developing an environmentally friendly methodology for preparing vinyl sulfones based on the reaction between alkynes and sodium organosulfonates as a sulfur source using silver nitrate as a catalyst in a methanol/water mixture. The reagents are easy to handle and low cost, and the vinyl sulfones were obtained in yields ranging from 35 to 86%. In an attempt to study the reaction mechanism, possible intermediate compounds were synthesized, and the reaction was monitored by NMR. Additionally, some of the synthesized compounds had their antiplasmodial activity and cytotoxicity evaluated against *Plasmodium falciparum* strain. The second part of the work describes a new methodology for the synthesis of cyclic alkynes and alkynylamides, compounds that can be used in the synthesis of more complex structures and also of biological importance. Initially, attempts were made to synthesize strained cyclic alkynes from the formation of the C-C bond by cyclization. A technique based on screening the reaction using different bases and solvents was performed, and the best strategy was applied to synthesize a cyclic compound containing a pyridine ring with a yield of 52%. Although initial, the strategy opens possibilities for preparing other strained cyclic compounds. In parallel, efforts were dedicated to the one-pot synthesis of alkynylamides without using transition metals to promote the Claisen condensation reaction between acetamides and aryl esters. Using this strategy, 14 examples of alkynylamides were synthesized in yields ranging from 42 to 98%. All synthesized compounds were characterized by NMR and LCMS when appropriate.

Keywords: sulfones; silver; catalysis; alkynes; strained.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Sulfonas vinílicas com atividade antitumoral	18
Figura 2 –	Sulfonas vinílicas com diferentes atividades farmacológicas	20
Figura 3 –	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 5ah	39
Figura 4 –	HRMS (ESI) do composto 5ah	40
Figura 5 –	(a) RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 1a ; (b) RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 9a	41
Figura 6 –	(a) RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 1a ; (b) RMN ¹³ C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 9a	42
Figura 7 –	(a) RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD/D ₂ O) para formação <i>in situ</i> de 9a (tempo = 0 h); (b) RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD/D ₂ O) para formação <i>in situ</i> de 9a (tempo = 0,5 h)	43
Figura 8 –	Mecanismo proposto para a reação de sulfenilação de alquinos catalisada por nitrato de prata	44
Figura 9 –	Estabilidade e ocorrência dos principais alquinos cíclicos	49
Figura 10 –	(a) antagonista dos receptores nicotínicos de acetilcolina; (b) atividade antitrombótica; (c) inibidor da fosfodiesterase do <i>Trypanosoma brucei</i>	53
Figura 11 –	Fármaco utilizada no tratamento de leucemia e linfomas	54
Figura 12 –	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 7b	74
Figura 13 –	GCMS do composto 7b	75
Figura 14 –	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da reação bruta de ciclização do composto 7b	76
Figura 15 –	GCMS do composto 8b	77
Figura 16 –	Resultado do <i>screening</i> (a) razão substrato/área; (b) razão produto/área	78
Figura 17 –	(a) RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 10b ; (b) LCMS do composto 10b	81
Figura 18 –	(a) RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 11b ; (b) LCMS do composto 11b	83
Figura 19 –	(a) RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 12b ; (b) LCMS do composto 12b	85

- Figura 20 – (a) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **19b**; (b) LCMS do composto **19b** 89
- Figura 21 – (a) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **28b**; (b) RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **28b** 93

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 –	Aplicação de sulfonas vinílicas em síntese orgânica	17
Esquema 2 –	Síntese de sulfonas vinílicas a partir de sulfonilhidrazina	21
Esquema 3 –	Síntese de sulfonas vinílicas via eletroquímica	21
Esquema 4 –	Síntese de sulfonas vinílicas a partir de álcoois secundários	22
Esquema 5 –	Síntese divergente de sulfonas vinílicas <i>E</i>	22
Esquema 6 –	Síntese de sulfonas vinílicas, alquílicas e alílicas	23
Esquema 7 –	Síntese de sulfonas vinílicas via fotocátalise	23
Esquema 8 –	Síntese de sulfonas vinílicas a partir de alquinil sulfonas	24
Esquema 9 –	Síntese de sulfonas vinílicas estereosseletiva para obtenção do isômero <i>Z</i>	24
Esquema 10 –	Síntese de sulfonas vinílicas a partir de sulfonato de selênio	25
Esquema 11 –	Síntese de sulfonas vinílicas a partir de alquenos bromados	25
Esquema 12 –	Reação de sulfenilação de alquinos catalisada por nitrato de prata	33
Esquema 13 –	Estratégia retrosintética para a obtenção de anéis benzopirânicos funcionalizados com grupamento sulfona	33
Esquema 14 –	Esquema geral para as tentativas de ciclização do composto 1a promovida por nitrato de prata e persulfato de potássio	34
Esquema 15 –	Síntese do alquino 3a	35
Esquema 16 –	Aplicação da reação de sulfenilação para diferentes alquinos aromáticos	36
Esquema 17 –	Aplicação da reação de sulfenilação para diferentes alquinos	38
Esquema 18 –	Aplicação da reação de sulfenilação para sistemas alílicos	40
Esquema 19 –	Síntese do acetileto de prata	41
Esquema 20 –	Cicloadição em cascata utilizando alquinos cíclicos	50
Esquema 21 –	Representação genérica da bioconjugação SPAAC	51
Esquema 22 –	Síntese de um cicloalquino via eliminação	51
Esquema 23 –	Síntese de cicloalquinos via expansão de anel	52
Esquema 24 –	Alquinilamidas como precursores para a síntese de 3-benzoazepínicos	54

Esquema 25 –	Alquinilamidas como precursores para a síntese de heterociclos	55
Esquema 26 –	Síntese de alquinilamidas a partir da desidratação de álcoois secundários	55
Esquema 27 –	Síntese de alquinilamidas a partir de alquinos terminais	56
Esquema 28 –	Estratégia retrossintética para a obtenção de alquinos cíclicos tensionados	70
Esquema 29 –	Metodologia descrita para obtenção de alquinos	70
Esquema 30 –	Mecanismo para a síntese de alquinos utilizando LiHMDS e CsF	71
Esquema 31 –	Reação de acoplamento cruzado para obtenção do composto 4b	72
Esquema 32 –	Reação de acoplamento cruzado para a obtenção do composto 6b	72
Esquema 33 –	Ciclização do composto 7b	75
Esquema 34 –	Repetição dos ensaios A2, A5, B5 e H5	79
Esquema 35 –	Nova rota retrossintética para a obtenção de alquinos cíclicos tensionados	80
Esquema 36 –	Reação de acoplamento cruzado para obtenção do composto 10b	80
Esquema 37 –	Hidrogenação do composto 10b	82
Esquema 38 –	Ciclização do composto 11b	84
Esquema 39 –	Metodologia em desenvolvimento para a síntese de alquinilamidas	86
Esquema 40 –	Síntese de acetamidas	87
Esquema 41 –	Síntese <i>one-pot</i> de alquinilamidas sem a utilização de metais de transição	90
Esquema 42 –	Síntese da alquinilamida 40b	91
Esquema 43 –	Síntese da alquinilamida 42b	92

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Condições reacionais testadas para a reação de ciclização	36
Tabela 2 – Reação de sulfonilação de álcoois acetilênicos e derivados	38
Tabela 3 – Inibição percentual e atividade antiplasmodial de alguns compostos sintetizados	45
Tabela 4 – Planejamento do <i>screening</i>	62
Tabela 5 – Reação de hidrogenação do composto 6b	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4-DMAP	4-Dimetilaminopiridina
A375	Linhagem celular de melanoma humano
A549	Células epiteliais do carcinoma pulmonar
CIBFar	Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos
CRAF	Membro da proteína quinase
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DME	Dimetil éter
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTBP	Peróxido de di- <i>terc</i> -butila
G2/M	Fase do processo de mitose celular
GC	Cromatografia Gasosa
GCMS	Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas
HRMS	Espectrometria de Massas De Alta Resolução
IC ₅₀	Concentração Inibitória
IPA	Álcool isopropílico
LCMS	Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas
LED	Diodo Emissor de Luz
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de Lítio
L-DOPA	Levodopa
NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de Sódio
NBS	N-Bromosuccinamida
NfF	Fluoreto de perfluorobutanossulfonila
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
RAS	Proteína de ligação a nucleotídeos de guanosina
RAF	Fibrossarcoma rapidamente acelerado
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SPAAC	Strain-promoted alkyne-azide cycloadditions
TBAF	Fluoreto de tetrabutylamônio
TBHP	Hidroperóxido de <i>terc</i> -butila
TFE	Tetrafluoroetileno

THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	SULFONAS VINÍLICAS	17
1.1.1	Importância biológica	17
1.1.2	Síntese de sulfonas vinílicas	21
2	OBJETIVOS	26
2.1	OBJETIVO GERAL	26
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3	METODOLOGIA EXPERIMENTAL	27
3.1	GENERALIDADES	27
3.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	28
3.2.1	Procedimento geral para tentativas de ciclização do composto 1a	28
3.2.2	Procedimento para a síntese do composto 3a	28
3.2.3	Procedimento geral para tentativas de ciclização do composto 3a (Tabela 1)	29
3.2.4	Procedimento geral para reação de sulfenilação de alquinos promovida por nitrato de prata	29
3.2.5	Procedimento para a síntese do acetileto de prata (9a)	31
3.2.6	Avaliação da atividade antiplasmodial e citotoxicidade das sulfonas vinílicas	32
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
4.1	ESTUDO DA ATIVIDADE ANTIPLASMODIAL	44
5	CONCLUSÕES	46
6	INTRODUÇÃO	48
6.1	ALQUINOS	48
6.1.1	Alquinos cíclicos tensionados	48
6.1.2	Alquinilamidas	52
7	OBJETIVOS	57
7.1	OBJETIVO GERAL	57
7.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	57
8	METODOLOGIA EXPERIMENTAL	58

8.1	GENERALIDADES	58
8.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	59
8.2.1	Acoplamento cruzado para obtenção do Metil 2-etinilbenzoato (4b)	59
8.2.2	Acoplamento cruzado para obtenção do metil-2-(o-tolil-etinil)benzoato (6b)	59
8.2.3	Síntese do metil-2-(2-metil-fenil-etenil)benzoato (7b)	60
8.2.3.1	A partir da hidrogenação do composto 6b utilizando H ₂ e Pd/C	60
8.2.3.2	A partir da hidrogenação do composto 6b utilizando catalisador de Wilkinson	60
8.2.3.3	A partir da hidrogenação do composto 6b utilizando NaBH ₄	61
8.2.4	Síntese do 11,12-di-hidrobenzo[a,e][8]anulen-5(6H)-ona (8b) a partir da ciclização do composto 7b	61
8.2.5	Procedimento para o <i>screening</i>	62
8.2.6	Síntese do metil-2-((4-metilpiridina-3-il)etinil)benzoato (10b) a partir de acoplamento cruzado	63
8.2.7	Hidrogenação do composto 10b utilizando NaBH₄	63
8.2.8	Procedimento para a síntese do (Z)-benzo[5,6]cicloocta[1,2-c]piridina-6(5H)-ona (12b) a partir da ciclização do composto 11b	64
8.2.9	Procedimento geral para a síntese de acetamidas	64
8.2.10	Procedimento geral para a síntese de alquinilamidas	66
9	RESULTADOS E DISCUSSÃO	70
10	CONCLUSÕES	94
11	PERSPECTIVAS	95
	BIBLIOGRAFIA	96
	APÊNDICE – ESPECTROS DE RMN	107

PARTE I

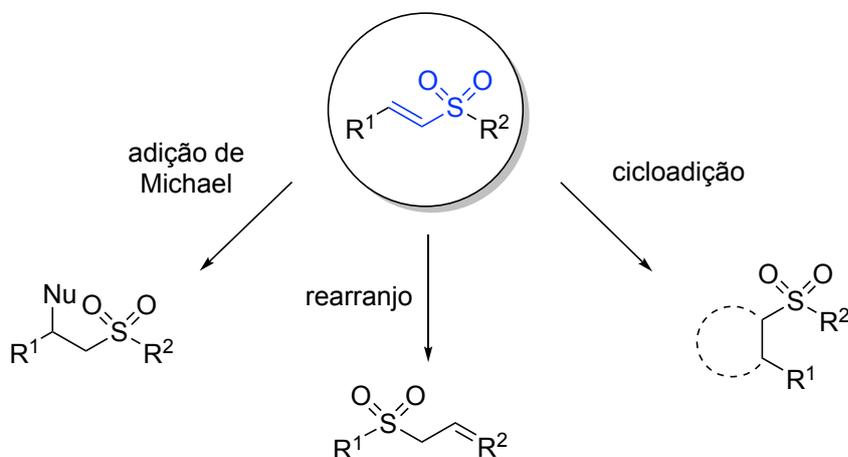
NOVAS ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS PARA SULFONAS VINÍLICAS

1 INTRODUÇÃO

1.1 SULFONAS VINÍLICAS

Sulfonas vinílicas são uma classe de compostos orgânicos que se destacam por sua ampla aplicabilidade sintética (LIU; LIANG; MANOLIKAKES, 2016). Do ponto de vista eletrostático, o grupamento sulfona comporta bem densidades eletrônicas, como a da α,β -insaturação presente na sulfona vinílica, tornando-a bastante susceptível a ataques nucleofílicos (TIAN et al., 2024). Desta forma, estes compostos mostram-se versáteis sinteticamente, podendo ser empregados como precursores e intermediários sintéticos para a obtenção de moléculas mais complexas por meio de reações de cicloadição, adições de Michael, ciclizações, rearranjos, entre outras (Esquema 1) (DE LUCCHI; PASQUATO, 1988; FUCHS; BRAISH, 1986; GIOVANNINI; MARCANTONI; PETRINI, 1998; GIOVANNINI; PETRINI, 1997).

Esquema 1 – Aplicação de sulfonas vinílicas em síntese orgânica



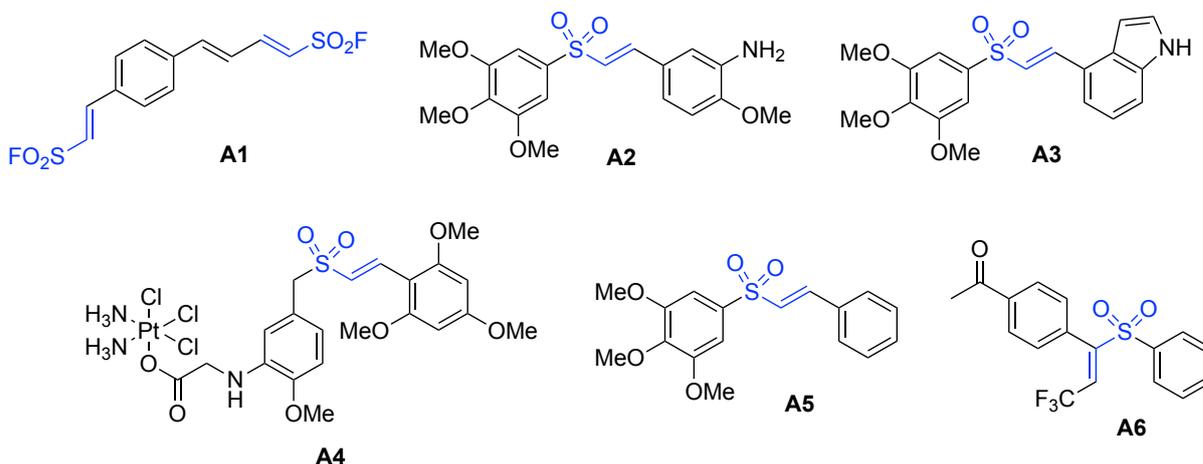
Fonte: A autora (2024).

1.1.1 Importância biológica

As sulfonas vinílicas também são estruturas privilegiadas do ponto de vista biológico e farmacológico. Diversos produtos naturais, fármacos e moléculas biologicamente ativas possuem esse grupamento em sua estrutura, sendo este, muitas vezes, responsável por conferir ou potencializar a atividade biológica do composto.

Mudanças na atividade da enzima telomerase foram descritas em pelo menos 80% de diversas células cancerígenas, tornando essa enzima um potencial alvo para a descoberta de novos medicamentos anticâncer na última década (TONG et al., 2024). Desse modo, a busca por inibidores da telomerase tornou-se uma das principais escolhas para muitos pesquisadores na área. Em um estudo recente, Chen e colaboradores usaram uma abordagem de design racional de fármacos e sintetizaram uma série de sulfonas vinílicas contendo o átomo de flúor no grupamento sulfona (CHEN et al., 2018). Como exemplo, o composto **A1**, apresentou uma elevada atividade antitumoral *in vitro* contra as linhagens celulares A375 e MDA-MB-231 com valores de IC₅₀ de 1,58 e 3,22 µM, respectivamente.

Figura 1 – Sulfonas vinílicas com atividade antitumoral



Fonte: A autora (2024).

Além dos inibidores de telomerase, os taxanos e o alcalóides da vinca são comumente usados no tratamento clínico do câncer devido à sua capacidade de romper microtúbulos e atuar como disruptores antimitóticos e vasculares. Esses medicamentos pertencem à classe dos inibidores do sítio de ligação da colchicina (CBSIs). Li e colaboradores descreveram o desenvolvimento de uma série de novos medicamentos anticâncer baseados em sulfonas vinílicas que têm como alvo os sítios de ligação da colchicina na tubulina (LI et al., 2018). A estratégia dos autores foi a substituição do grupo carbonila de derivados da chalcona por uma sulfona vinílica. Como exemplo, o composto **A2** induziu apoptose e causou parada da fase G₂/M, levando à inibição significativa do crescimento tumoral em camundongos.

Comparados aos medicamentos anticâncer tradicionais, como paclitaxel e vinblastina, os agentes de direcionamento de microtúbulos (MTAs) têm uma estrutura simples. Em outro estudo de Li e colaboradores, uma série de novos inibidores da polimerização de tubulina baseados em derivados de sulfona vinílicas indólicos foram sintetizados. Estes compostos possuem a característica de se ligar ao sítio colchicina das proteínas dos microtúbulos, interrompendo o ciclo celular na fase G2/M e levando à apoptose (LI et al., 2019). O composto **A3** mostrou um aumento de 2–7 fatores na atividade sobre o composto **A2**, descrito anteriormente, contra três linhagens de células tumorais.

A via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) também desempenha um papel crucial nos processos de sinalização e apoptose que são relevantes para o tratamento do câncer. Anormalidades na via MAPK foram observadas em muitos cânceres com mutações RAS, resultando em ativação constitutiva da via, proliferação descontrolada e redução da sensibilidade das células cancerígenas a medicamentos que, de outra forma, induziriam apoptose. Como resultado, inibir a atividade RAS para tratar o câncer mostrou-se uma estratégia atraente. Liu e colaboradores propuseram o uso de inibidores da via RAS/RAF para tratar o câncer e superar a resistência a medicamentos (LIU et al., 2020). Os autores sintetizaram sulfonas vinílicas do tipo **A4** que apresentaram interferência na transdução de sinal entre RAS e CRAF, inibindo a ativação de CRAF ligando-se diretamente a ele, além de induzir apoptose, inibindo efetivamente o crescimento de células tumorais sem causar efeitos colaterais.

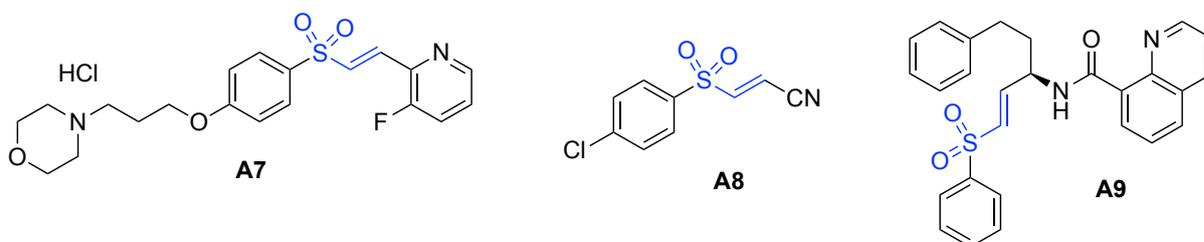
A terapia direcionada para o câncer tem sido uma abordagem promissora nos últimos anos, e Aiebchun e colaboradores se concentraram no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em células tumorais a partir do estudo de uma série de sulfonas vinílicas como inibidores da tirosina quinase do EGFR (AIEBCHUN et al., 2021). A superexpressão do EGFR está intimamente associada ao desenvolvimento do câncer devido ao seu papel na transdução anormal de sinal, tornando os inibidores da quinase do EGFR um importante alvo proteico. Os resultados demonstraram que o composto **A5** foi mais eficaz na inibição da atividade do EGFR-TK do que o medicamento aprovado erlotinibe e exibiu maior citotoxicidade em relação à linhagem celular A431 do que à linhagem celular A549.

Com base na atividade biológica das sulfonas vinílicas, Tang e Zhang descreveram a síntese de sulfonas vinílicas com estereoquímica *E* contendo o grupo β -trifluorometila e estas foram avaliadas como potenciais agentes antitumorais (TANG

et al., 2019; ZHANG et al., 2022). Os compostos sintetizados, como exemplo o composto **A6**, apresentou efeitos significativos (Figura 1).

A doença de Parkinson é causada principalmente pela morte de neurônios produtores de dopamina. Para aliviar os sintomas, a maioria dos tratamentos atuais usa a *L-DOPA* para estimular os níveis de dopamina. No entanto, os efeitos são de curta duração e podem causar danos colaterais. Em 2018, Chio et al. descreveram derivados de sulfonas vinílicas como ativadores de Nrf2 para tratamento da doença de Parkinson. Os resultados mostraram que o a sulfona vinílica **A7** teve um efeito de ativação Nrf2 significativo e reduziu a perda neuronal e a disfunção motora associada à doença de Parkinson em camundongos (Figura 2) (CHOI et al., 2019).

Figura 2 – Sulfonas vinílicas com diferentes atividades farmacológicas



Fonte: A autora (2024).

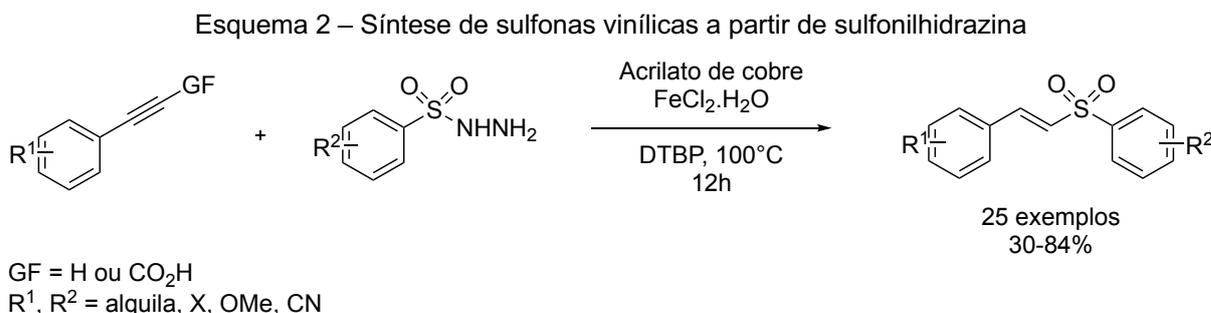
Mais recentemente, Vorasin e colaboradores sintetizaram um total de 28 sulfonas vinílicas e testaram a sua atividade antibacteriana contra bactérias patogênicas, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Os autores observaram que as sulfonas vinílicas substituídas por um grupamento nitrila, como exemplo **A8**, apresentaram potente atividade antibacteriana (VORASIN et al., 2022).

A tripanossomíase é uma doença parasitária prevalente em regiões tropicais, que, se não tratada, pode levar a complicações cardíacas e gastrointestinais. Uma das abordagens para o tratamento é o desenvolvimento de inibidores da cisteína protease. Zhang e colaboradores descreveram a síntese de sulfonas vinílicas à base de quinolina como candidatos potenciais para efeitos inibitórios no crescimento de *Trypanosoma brucei*. O composto **A9** foi considerado um possível modelo de agente antitripanossomal (Figura 2) (ZHANG et al., 2018).

1.1.2 Síntese de sulfonas vinílicas

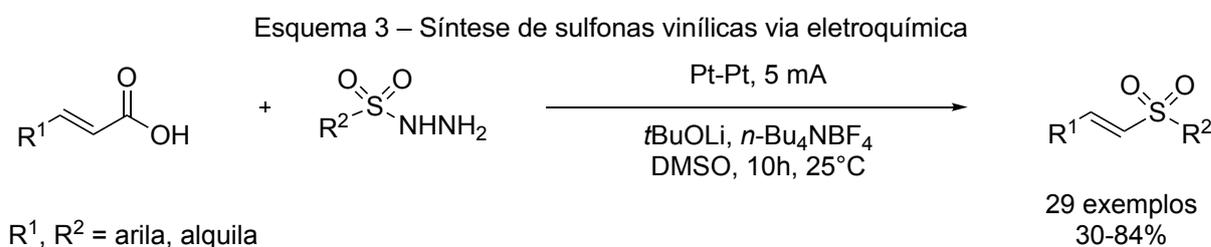
Dada sua importância, o desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de sulfonas vinílicas é tema de incessante estudo. Dentre os principais métodos descritos na literatura, rotas sintéticas que se baseiam em processos descarboxilativos ou reações de sulfonilação são as mais exploradas.

Como exemplo pode-se destacar o trabalho desenvolvido por Rong e colaboradores, onde 25 exemplos de sulfonas vinílicas *E* foram obtidos em rendimentos que variaram entre 30-84%. Os autores utilizam ácidos propiólicos ou alquinos terminais como precursores e a reação foi catalisada por Cu/Fe (Esquema 2) (RONG et al., 2015).



Fonte: A autora (2024).

Outro exemplo é a metodologia descrita por Zhao e colaboradores, na qual os precursores utilizados foram ácidos cinâmicos em uma reação eletroquímica. Os autores realizaram a síntese de 29 sulfonas vinílicas em rendimentos que variaram entre 30-84% (Esquema 3) (ZHAO et al., 2017).

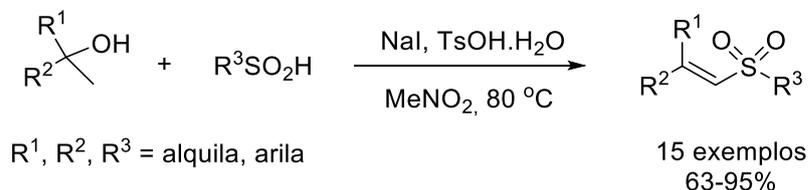


Fonte: A autora (2024).

Liu e colaboradores desenvolveram uma rota sintética para a formação da ligação C-S a partir de álcoois e ácidos sulfínicos mediada por NaI e TsOH, na qual

os autores obtiveram 15 sulfonas vinílicas em rendimentos que variaram entre 63-95% (Esquema 4) (LIU; XU; WU, 2021).

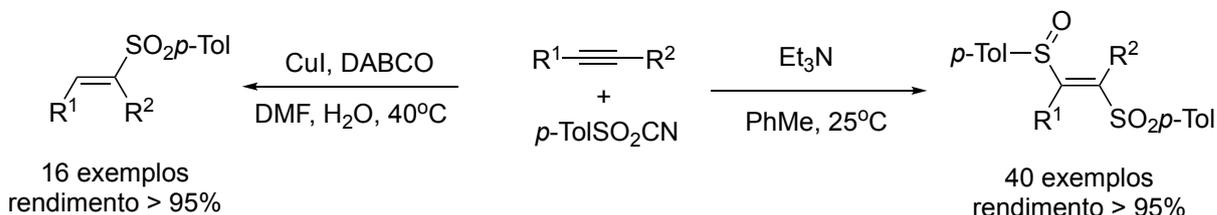
Esquema 4 – Síntese de sulfonas vinílicas a partir de álcoois secundários



Fonte: A autora (2024).

Uma abordagem eficiente e de alta seletividade para a síntese divergente de β -sulfinil-alquenilsulfonas e sulfonas vinílicas a partir de alquinos e cianeto de *p*-toluenosulfonila foi descrita por Peng e colaboradores. A sulfonação catalisada por cobre(I) levou as sulfonas vinílicas em bons rendimentos e em excelente regio e estereosseletividade (Esquema 5) (PENG et al., 2024).

Esquema 5 – Síntese divergente de sulfonas vinílicas *E*

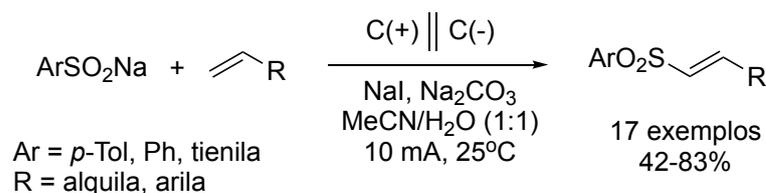


$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{alquila, arila, Cl, Br}$

Fonte: A autora (2024).

Fang e colaboradores descreveram uma estratégia eletroquímica para a síntese de sulfonas vinílicas, alquílicas e alílicas a partir da utilização de sulfinatos de sódio e alquenos. O método se baseou no uso de corrente contínua e eletrodos de grafite. Os autores atribuíram como vantagem para o método desenvolvido o fato dos demais métodos eletroquímicos possuírem um escopo de substrato limitado, além do uso de eletrodos de metal inerte ou eletrodos de sacrifício de alto custo, tornando-os inadequados para a preparação de compostos em larga escala (Esquema 6) (FANG et al., 2024).

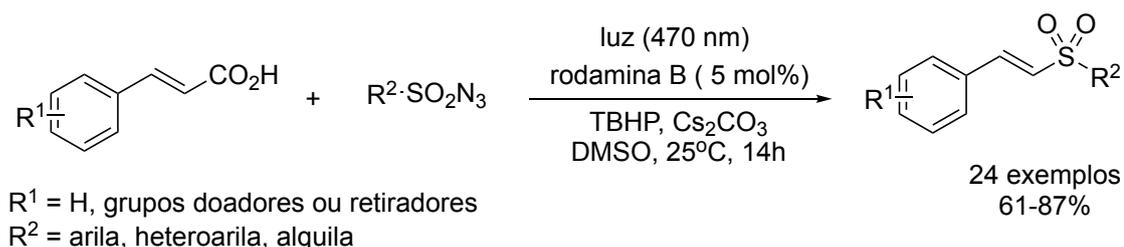
Esquema 6 – Síntese de sulfonas vinílicas, alquílicas e alílicas



Fonte: A autora (2024).

A síntese de sulfonas vinílicas induzida por luz visível realizada por meio da sulfonilação descarboxilativa de ácidos cinâmicos usando sulfonilazidas na presença de rodamina B, um fotocatalisador orgânico de baixo custo, foi descrita por Singh e colaboradores. A reação mostrou-se de fácil execução e tolerante à diversos grupos funcionais. Os produtos desejados foram obtidos em rendimentos que variaram de 61 a 87% (Esquema 7) (ISHU; KUMAR; SINGH, 2024).

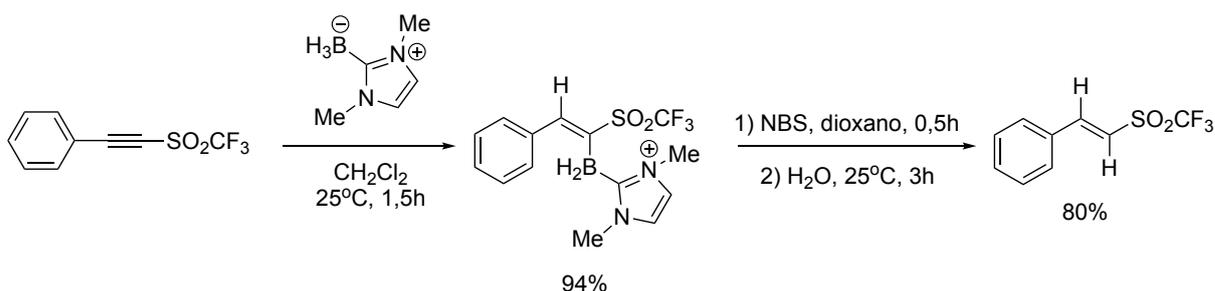
Esquema 7 – Síntese de sulfonas vinílicas via fotocatalise



Fonte: A autora (2024).

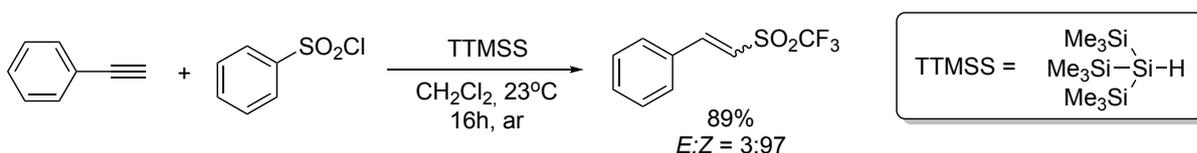
Uma estratégia interessante para a preparação de sulfonas vinílicas baseada na hidroboração α -*trans*-seletiva de sulfonas alquinílicas com NHC–boranas sem a necessidade de catalisadores foi descrita por Duan e colaboradores. A reação mostrou-se compatível com diversos grupos funcionais e levou às sulfonas vinílicas α -boriladas em excelentes rendimentos. Na tentativa de demonstrar a aplicabilidade do método, os autores realizaram a reação de protodeboração a partir da reação de uma das boranas obtidas com NCS seguido da adição de água (Esquema 8) (DUAN et al., 2024).

Esquema 8 – Síntese de sulfonas vinílicas a partir de alquínil sulfonas



Fonte: A autora (2024).

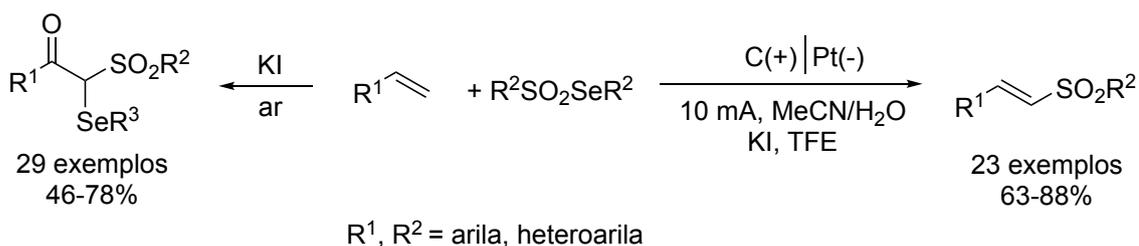
A síntese de sulfonas vinílicas com estereoquímica *Z* é um desafio em síntese orgânica uma vez que esses compostos são termodinamicamente menos favoráveis. Sujith e colaboradores descreveram um estudo para a reação de hidrosulfonilação de alquinos funcionalizados seguido de uma reação de isomerização mediada por luz visível baseada no controle termodinâmico e cinético. As sulfonas vinílicas com estereoquímica *Z* foram obtidas por meio de uma isomerização não convencional mediada por luz visível e estudos do mecanismo da reação a partir de cálculos computacionais foram realizados (Esquema 9) (SUJITH et al., 2024).

Esquema 9 – Síntese de sulfonas vinílicas estereosseletiva para obtenção do isômero *Z*

Fonte: A autora (2024).

A sulfonilação oxidativa seletiva de alquenos utilizando um reagente não-convencional, o sulfonato de selênio, foi descrita por Liu e colaboradores. O método foi baseado na reação de sulfonilação eletroquímica C—H e levou às sulfonas vinílicas com estereoquímica *E* em boa seletividade sem a adição de oxidante externo. Quando alquenos foram colocados na presença de KI sob ar, em um método não eletroquímico, as β-ceto-selenossulfonas foram obtidas de maneira seletiva (Esquema 10) (LIU et al., 2024).

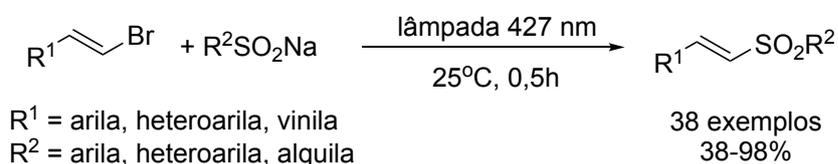
Esquema 10 – Síntese de sulfonas vinílicas a partir de sulfonato de selênio



Fonte: A autora (2024).

A síntese de sulfonas vinílicas e 1,3-dienílicas baseada na utilização de um método fotoquímico foi descrita por Piedra e colaboradores. Os autores realizaram investigações sobre o mecanismo da reação e indicaram que a mesma é dependente da quebra da ligação C–Br em um evento de transferência de elétrons intermolecular fotoinduzida (PET) a partir da formação de um complexo entre o átomo de bromo e o sal de ácido organosulfínico promovida pela luz visível. Para confirmar essa afirmação os autores utilizaram cálculos computacionais (Esquema 11) (PIEDRA; VALDÉS; PLAZA, 2024).

Esquema 11 – Síntese de sulfonas vinílicas a partir de alquenos bromados



Fonte: A autora (2024).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve como objetivo geral desenvolver uma nova metodologia de sulfenilação para a síntese de sulfonas vinílicas a partir de alquinos, tendo sulfinatos de sódio como fonte de enxofre, catalisada por nitrato de prata.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar a possível aplicação da metodologia de sulfenilação na promoção de uma reação intramolecular;
- Aplicar a metodologia de sulfenilação a diferentes alquinos a fim de se obter as respectivas sulfonas vinílicas;
- Estudar o mecanismo da metodologia desenvolvida;
- Caracterizar os produtos obtidos.

3 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

3.1 GENERALIDADES

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos comercialmente. Os solventes foram purificados antes do uso de acordo com procedimento descrito na literatura (PERRIN; ARMAREGO, 1988).

O monitoramento das reações foi feito por meio de cromatografia em camada delgada em placas de 0,25 mm de sílica gel (Merck) de 60 F₂₅₄, aplicando luz UV e vanilina para a visualização. Nas purificações em coluna cromatográfica foi utilizada Sílica Gel 60 (230-400 mesh) e foi seguido o procedimento descrito por Still e colaboradores (STILL; KAHN; MITRA, 1978).

Um rotaevaporador Büchi Rotavapor modelo R-114 acoplado a uma bomba de vácuo modelo KNF Neuberger foi utilizado para remoção dos solventes e, quando necessário, o solvente remanescente foi removido por meio de uma bomba de alto vácuo da Edwards, modelo RV3.

Os espectros de GCMS foram obtidos em um equipamento Agilent 7890B GC/MSD com detector single quadrupole equipado com uma coluna HP-5MS Ultra Inerte com dimensões 30m x 0,25 mm x 0,25 µm (largura x diâmetro x espessura), utilizando Hélio 5.0 como gás de arraste.

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos em um espectrômetro de massas *Q-Exactive* (ThermoScientific), com fonte H-ESI, operando em modo positivo e negativo dadas as condições: *full scan m/z* 100 – 500, resolução 140.000, *spray voltage* 3,0 e 4,0 kV, fluxo de 30 µL/min, gás de bainha 10, gás auxiliar 0, temperatura do capilar 300°C, temperatura do gás auxiliar 37°C, *s-lens* 50, e as amostras analisadas foram preparadas a uma concentração de 100 ppm em metanol.

Os espectros de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz) foram registrados em um aparelho Varian UNMRS. Os deslocamentos químicos são expressos em partes por milhão (δ) relativos ao pico residual do solvente utilizado na aquisição. As constantes de acoplamento (*J*) estão descritas em Hertz (Hz) e o solvente utilizado para as análises foi o CDCl₃.

3.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.2.1 Procedimento geral para tentativas de ciclização do composto **1a** (Esquema 14)

Em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo o benzeno sulfinato de sódio (0,8 mmol, 131 mg), AgNO₃ (0,08 mmol, 13,4 mg) e K₂S₂O₈ (1,6 mmol, 432 mg) foi adicionado o alquino **1a** (0,4 mmol, 52,8 mg) e o solvente apropriado (4 mL). O sistema reacional foi mantido sob agitação à temperatura indicada na Tabela 1 e a reação foi acompanhada por CCD por 24h. Ao final desse período, foram adicionadas algumas gotas de água destilada para finalizar a reação e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) e lavada com água destilada (2 x 10 mL). A fase orgânica foi coletada e a ela foi adicionado Na₂SO₄ anidro para secagem. Em seguida, a fase orgânica foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida.

3.2.2 Procedimento para a síntese do composto **3a**

A um balão de duas bocas previamente seco sob atmosfera de Ar foi adicionado o alquino **1a** (1 mmol, 132 mg) e THF anidro (1,5 mL). A mistura foi resfriada sob banho de gelo seco (-78°C) e então *n*-BuLi (1,5 mmol, 0,6 mL de uma solução 2,4 M) foi adicionado gota a gota. Após a adição, a mistura foi mantida sob agitação por 15 minutos e em seguida foi adicionada uma solução de disseleneto de difenila (1 mmol, 312 mg) em THF (1 mL). Após adição, o resfriamento foi removido e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por duas horas. Ao final da reação, o *quench* foi realizado a partir da adição de uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL) e a reação foi extraída com EtOAc (2 x 10 mL) e lavada com água destilada (2 x 10 mL). A fase orgânica foi coletada e a ela foi adicionado Na₂SO₄ anidro para secagem. Em seguida, a fase orgânica foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (hexano) para levar a 165,5 mg (69%) do alquino desejado na forma de um óleo amarelado. O produto foi caracterizado através de GCMS (*m/z*) 240, 162, 147, 131, 103, 77.

3.2.3 Procedimento geral para tentativas de ciclização do composto 3a (Tabela 1)

Em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo o agente promotor (0,4 mmol) e o eletrófilo, quando indicado, (0,8 mmol, 189 mg) foi adicionado o alquino **3a** (0,4 mmol, 96 mg) e o solvente apropriado (4 mL). O sistema reacional foi mantido sob agitação à temperatura indicada e a reação foi acompanhada por CCD por 24h. Ao final, foram adicionadas algumas gotas de água destilada para finalizar a reação e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) e lavada com água destilada (2 x 10 mL). A fase orgânica foi coletada e a ela foi adicionado Na₂SO₄ anidro para secagem. Em seguida, a fase orgânica foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto **4a** não foi observado.

3.2.4 Procedimento geral para reação de sulfenilação de alquinos promovida por nitrato de prata

Em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo o sulfinato de sódio apropriado (0,8 mmol), AgNO₃ (0,08 mmol, 15 mg) e K₂S₂O₈ (1,6 mmol, 432 mg) foi adicionado o alquino de interesse (0,4 mmol) e uma mistura de MeOH/H₂O (1:1) (4 mL). O sistema reacional foi mantido sob refluxo a 60°C e a reação foi acompanhada por CCD até o consumo do alquino de partida. Ao final da reação, foram adicionadas algumas gotas de água destilada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) e lavada com H₂O destilada (2 x 10 mL). A fase orgânica foi coletada e a ela foi adicionado Na₂SO₄ anidro para secagem. Em seguida, a fase orgânica foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna [hexano/EtOAc (8:2)] para levar às respectivas sulfonas vinílicas.

(**5aa**) (*E*)-((3-fenoxiprop-1-en-1-il)sulfonil)benzeno: 60 mg (55%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 – 7,82 (m, 2H), 7,57 – 7,45 (m, 3H), 7,22 – 7,18 (m, 2H), 7,05 (dt, *J* = 15 e 3,5 Hz, 1H), 6,92 – 6,78 (m, 3H), 6,70 (dt, *J* = 15 e 2,2 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 3,4 e 2,2 Hz, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157,54, 140,66, 140,11, 133,49, 131,21, 129,63, 129,30, 127,72, 121,73, 114,59, 65,49. Os dados estão de acordo com a literatura (CHAWLA et al., 2012).

(5ab) (*E*)-1-metil-4-((3-fenoxiprop-1-en-1-il)sulfonil)benzeno: 85 mg (74%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 – 7,69 (m, 2H), 7,27 – 7,17 (m, 4H), 7,00 (dt, *J* = 15 e 3,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,77 (m, 3H), 6,67 (dt, *J* = 15 e 2,2 Hz, 1H), 4,62 (dd, *J* = 3,4 e 2,1 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 157,55, 144,49, 140,03, 137,09, 131,44, 129,90, 129,58, 127,74, 121,64, 114,55, 65,44, 21,55. Os dados estão de acordo com a literatura (CHAWLA et al., 2012).

(5ac) (*E*)-1-metoxi-4-((3-(fenilsulfonil)alil)oxi)benzeno: 80 mg (66%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 – 7,89 (m, 2H), 7,65 – 7,52 (m, 3H), 7,11 (dt, *J* = 15 e 3,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 3H), 6,67 (dt, *J* = 15 e 2,1 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 3,3 e 2,3 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 154,52, 151,73, 140,96, 140,15, 133,47, 131,10, 129,29, 127,72, 115,73, 114,76, 66,40, 55,67. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₁₆H₁₆NaO₄S [M+Na]⁺ 327,06670, encontrado 327,06615.

(5ad) (*E*)-1-metoxi-3-((3-(fenilsulfonil)alil)oxi)benzeno: 105 mg (86%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 – 7,89 (m, 2H), 7,65 – 7,52 (m, 3H), 7,16 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,11 (dt, *J* = 15 e 3,4 Hz, 1H), 6,77 (dt, *J* = 15 e 2,2 Hz, 1H), 6,55 – 6,42 (m, 3H), 4,70 (dd, *J* = 3,5 e 2,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 160,87, 158,75, 140,57, 140,07, 133,47, 131,16, 130,05, 129,28, 127,70, 107,24, 106,55, 101,23, 65,51, 55,25. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₁₆H₁₆NaO₄S [M+Na]⁺ 327,06670, encontrado 327,06615.

(5af) (*E*)-1-fluor-4-((3-(fenilsulfonil)alil)oxi)benzeno: 70 mg (60%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 – 7,89 (m, 2H), 7,65 – 7,52 (m, 3H), 7,10 (dt, *J* = 15 e 3,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,93 (m, 2H), 6,82 – 6,79 (m, 2H), 6,75 (dt, *J* = 15 e 2,2 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 3,2 e 2,3 Hz, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 158,86, 156,48, 153,66, 140,41, 139,00, 133,52, 131,26, 129,30, 127,68, 116,12, 115,88, 66,17. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₁₅H₁₃FNaO₃S [M+Na]⁺ 315,04671, encontrado 315,04616.

(5ag) (*E*)-1-(*tert*-butil)-2-((3-(fenilsulfonil)alil)oxi)benzeno: 104 mg (79%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 – 7,93 (m, 2H), 7,67 – 7,65 (m, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 7,8 e 1,7 Hz, 1H), 7,20 (dt, *J* = 15 e 3,5 Hz, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 6,96 (td, *J* = 7,6 e 1,1 Hz, 1H), 6,82 – 6,79 (m, 2H), 4,82 (dd, *J* = 3,6 e 2,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 156,53, 141,24, 140,21, 138,53, 133,54, 131,44, 129,37, 127,64, 127,16, 127,06, 121,63, 112,91, 66,33, 34,80, 29,85. HRMS (ESI): *m/z* calculado para C₁₉H₂₂NaO₃S [M+Na]⁺ 353,11873, encontrado 353,11819.

(5ah) (*E*)-1-iodo-2-((3-(fenilsulfonil)alil)oxi)benzeno: 90 mg (56%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 – 7,94 (m, 2H), 7,79 (dd, *J* = 8,1 e 1,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,65 (m, 1H), 7,60

– 7,57 (m, 2H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,14 (dt, $J = 15$ e 3,3 Hz, 1H), 7,03 (dt, $J = 15$ e 2,3 Hz, 1H), 6,79 – 6,76 (m, 2H), 4,79 (dd, $J = 2,9$ e 2,3 Hz, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 156,10, 140,17, 139,75, 133,56, 132,01, 129,61, 129,40, 129,38, 127,73, 123,62, 112,35, 86,44, 66,69. HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{INaO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 422,95278, encontrado 422,95223.

(6aa) 1-Fenil-2-(fenilsulfonil)etan-1-ona: 66 mg (63%), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94 – 7,89 (m, 4H), 7,68 – 7,46 (m, 6H), 4,74 (s, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 187,96, 138,76, 135,74, 134,36, 134,23, 129,28, 129,20, 128,86, 128,58, 63,45. Os dados estão de acordo com a literatura (FREITAS et al., 2018).

(5aj) (*E*)-3-(fenilsulfonil)prop-2-en-1-ol: 32 mg (40%), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 – 7,90 (m, 2H), 7,67 – 7,54 (m, 3H), 7,08 (dt, $J = 15$ e 3,3 Hz, 1H), 6,69 (dt, $J = 15$ e 2,3 Hz, 1H), 4,43 (dd, $J = 3,2$ e 2,3 Hz, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 145,00, 140,22, 133,44, 129,72, 129,29, 127,68, 60,96. Os dados estão de acordo com a literatura (SIMAO et al., 2006).

(6ab) Metil benzenesulfonato: 31 mg (50%), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 – 7,69 (m, 2H), 7,56 – 7,54 (m, 3H), 3,48 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 143,86, 132,15, 129,00, 125,34, 49,57. Os dados estão de acordo com a literatura (TRANQUILINO et al., 2017).

3.2.5 Procedimento para a síntese do acetilato de prata (9a)

A um balão de fundo redondo protegido da luz contendo uma solução de AgNO_3 (2.2 mmol, 373 mg) em uma mistura de $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ [(5:3), 8 mL] foi adicionado uma solução aquosa de NH_4OH (25%) gota a gota até que a solução ganhasse uma tonalidade clara. Em seguida, foi adicionado gota a gota o alquino **1a** (1 mmol, 132 mg) e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 30 minutos. O precipitado formado foi filtrado sob vácuo em um funil de Buchner, lavado com água destilada (2 x 10 mL) e o sólido obtido foi seco sob vácuo.

(9a) (3-fenoxiprop-1-ino-1-ilo)prata: 150 mg (63%), RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,32 – 7,28 (m, 2H), 7,02 – 6,95 (m, 3H), 4,89 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 157,10, 129,60, 121,59, 121,30, 114,74, 84,17, 56,66. Os dados estão de acordo com a literatura (HALBES-LETINOIS; WEIBEL; PALEA, 2007).

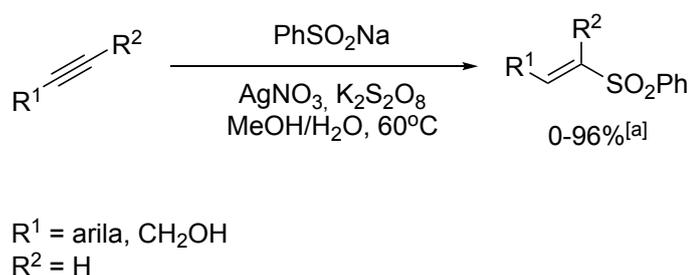
3.2.6 Avaliação da atividade antiplasmodial e citotoxicidade das sulfonas vinílicas

Este estudo foi realizado no CIBFar no Instituto de Física de São Carlos. A cepa 3d7 de *Plasmodium falciparum* foi mantida em cultura em incubadora umidificada a 37°C em meio RPMI-1640, 25 mM NaHCO₃, 25 mM HEPES (pH 7.4), 11 mM glicose, 3.67 mM hipoxantina e 50 µg.mL⁻¹ de gentamicina suplementado com 0.5% (m/v) Albumax II. O meio de cultura foi trocado diariamente e a parasitemia percentual mantida abaixo de 10% a um hematócrito de 2.5% em eritrócitos humanos O⁺. Para preparação dos experimentos, os parasitos foram sincronizados por meio de tratamento com *D*-sorbitol 5% (m/v) estéril ao longo de 10 minutos a 37°C para enriquecimento daqueles em estágio de anel. As culturas foram peletizadas por meio de centrifugação a 600×g por 5 minutos. As parasitemias das culturas celulares foram determinadas por meio de microscopia a partir da coloração de esfregaços de sangue com Giemsa 10% após fixação com metanol. A parasitemia foi calculada a partir de 1000 hemácias, e as culturas foram diluídas a 0.5% de parasitemia e 2% de hematócrito por meio da adição de volumes apropriados de eritrócitos mantidos a um hematócrito de 50% em meio incompleto. Uma alíquota de 180 µL de parasitos foi distribuída em placas de 96 poços pré-preparadas com 20 µL de soluções dos compostos avaliados 10× concentrados. Poços de controle negativo correspondentes a eritrócitos não parasitados e a cultivos de parasitos na ausência de antimaláricos foram montados paralelamente. As concentrações de DMSO foram mantidas abaixo de 0.05% a todo tempo. As placas passaram por incubação de 72h a 37°C em incubadora umidificada com 5% CO₂. Após incubação, o meio de cultura foi removido, as células foram ressuspendidas com 100 µL de tampão PBS (NaCl 116 mM, Na₂HPO₄ 10 mM, KH₂PO₄ 3 mM) e lisadas com 100 µL de tampão de lise (Tris-Base 20 mM, EDTA 5 mM, 0.0008% (v/v) Triton X-100, 0.008% (m/v) saponina, pH 8) adicionado de 0.002% (v/v) SYBR green I. As placas foram incubadas a temperatura ambiente por 30 minutos e a fluorescência correspondente à densidade de parasitos foi determinada utilizando um leitor de placas SpectraMAX Gemini EM (excitação a 485 nm e emissão a 535 nm). A concentração inibitória 50% (IC₅₀^{3D7}) foi determinada por meio de análise de regressão não-linear da curva concentração-resposta resultante utilizando o software GraphPad Prism 8. Os compostos foram diluídos a 20 mM em DMSO, e armazenados a -20°C.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período de mestrado foi dado início ao desenvolvimento de uma nova estratégia sintética na tentativa de obtenção de sulfonas vinílicas. Os estudos iniciais foram baseados na reação entre diferentes alquinos e o benzeno sulfinato de sódio catalisada por nitrato de prata em meio hidroalcológico sob refluxo (Esquema 12).

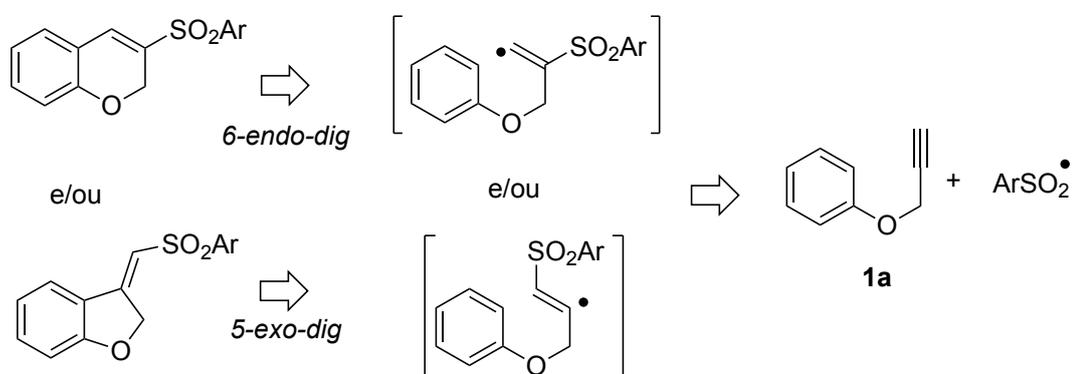
Esquema 12 – Reação de sulfenilação de alquinos catalisada por nitrato de prata



Fonte: A autora (2024).

Tendo em vista a metodologia desenvolvida que promoveu a formação de novas ligações C-S, idealizou-se adaptar as condições reacionais, que emprega alquinos e sulfonatos de sódio como reagentes de partida, na tentativa de obtenção de sistemas benzopirânicos contendo grupamento sulfona em seu esqueleto (Esquema 13).

Esquema 13 – Estratégia retrossintética para a obtenção de anéis benzopirânicos funcionalizados com grupamento sulfona



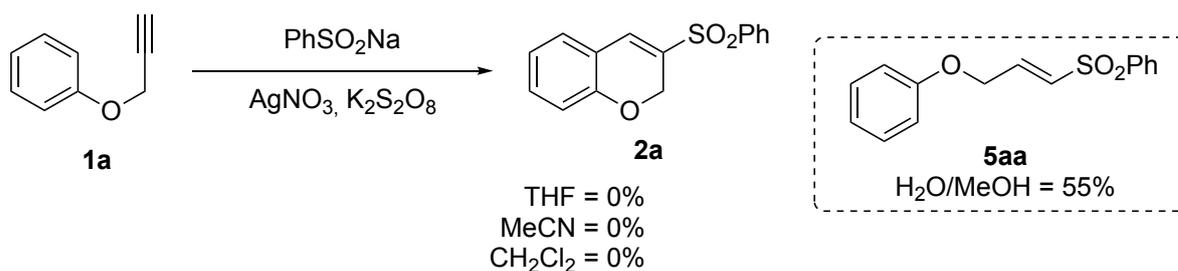
Fonte: A autora (2024).

A ciclização de um possível intermediário radicalar formado poderia ocorrer através de um mecanismo de ciclização 6-endo-dig, para levar a um anel de seis

membros ou através de um mecanismo de ciclização 5-exo-dig, o qual poderia levar a formação de produtos com um anel de cinco membros (GILMORE; ALABUGIN, 2011).

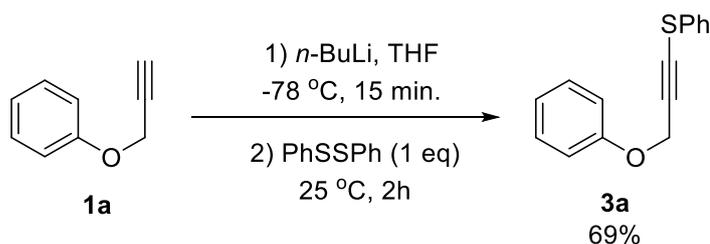
O alquino modelo **1a** e o benzenosulfonato de sódio foram então utilizados como materiais de partida e submetidos à reação de sulfenilação sob diferentes condições reacionais. Inicialmente, foi avaliada a utilização de solventes apróticos como THF, MeCN e CH₂Cl₂, a fim de evitar a protonação do intermediário radicalar, na tentativa de obtenção da sulfona cíclica. Entretanto, em nenhum dos casos foi possível observar a formação de sistemas cíclicos nos ensaios, mesmo quando o sistema reacional foi mantido sob refluxo. No entanto, quando foi utilizado o sistema H₂O/MeOH a sulfona vinílica **5aa** foi obtida em um rendimento de 55% (Esquema 14).

Esquema 14 – Esquema geral para as tentativas de ciclização do composto **1a** promovida por nitrato de prata e persulfato de potássio



Fonte: A autora (2024).

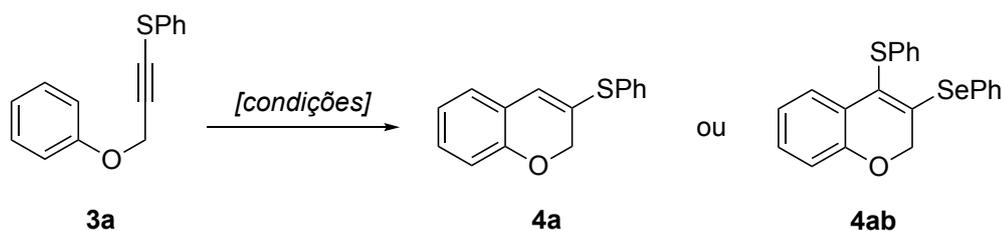
Esse fato pode estar associado à estabilidade do radical livre intermediário formado, o qual poderia não possuir meia vida suficiente para promover a reação de ciclização. Desse modo, na tentativa de aumentar a estabilidade do intermediário, pensou-se em utilizar uma modificação estrutural no alquino de partida a partir da adição de um grupo sulfeto em sua estrutura, o qual poderia posteriormente ser oxidado à sulfona correspondente. Utilizando a metodologia descrita por Zeni e colaboradores, o composto **3a** foi obtido em um rendimento de 69% e caracterizado por GCMS (Esquema 15) (GODOI et al., 2009).

Esquema 15 – Síntese do alquino **3a**

Fonte: A autora (2024).

O composto **3a** foi submetido a diversas tentativas de ciclização modificando as condições reacionais. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 1. Quando **3a** foi submetido a reação utilizando somente aquecimento em DMF, o respectivo produto da ciclização **4a** não foi observado sendo apenas **3a** recuperado ao final da reação (Tabela 1, entrada 1). A utilização do brometo de fenilseleninila como eletrófilo também não levou ao produto desejado, mesmo sob condições de aquecimento (Tabela 1, entradas 2 e 3). Quando foi utilizado AgNO₃ em CH₂Cl₂ para promover a reação, **4a** também não foi observado, mesmo com a utilização da espécie eletrofílica (Tabela 1, entradas 4 e 5). O mesmo resultado foi observado quando THF foi utilizado sob refluxo (Tabela 1, entrada 6). Finalmente, a utilização de uma base inorgânica também não levou à formação de **4a**, sendo somente os materiais de partida recuperados ao final da reação (Tabela 1, entradas 7-8).

Tabela 1 – Condições reacionais testadas para a reação de ciclização

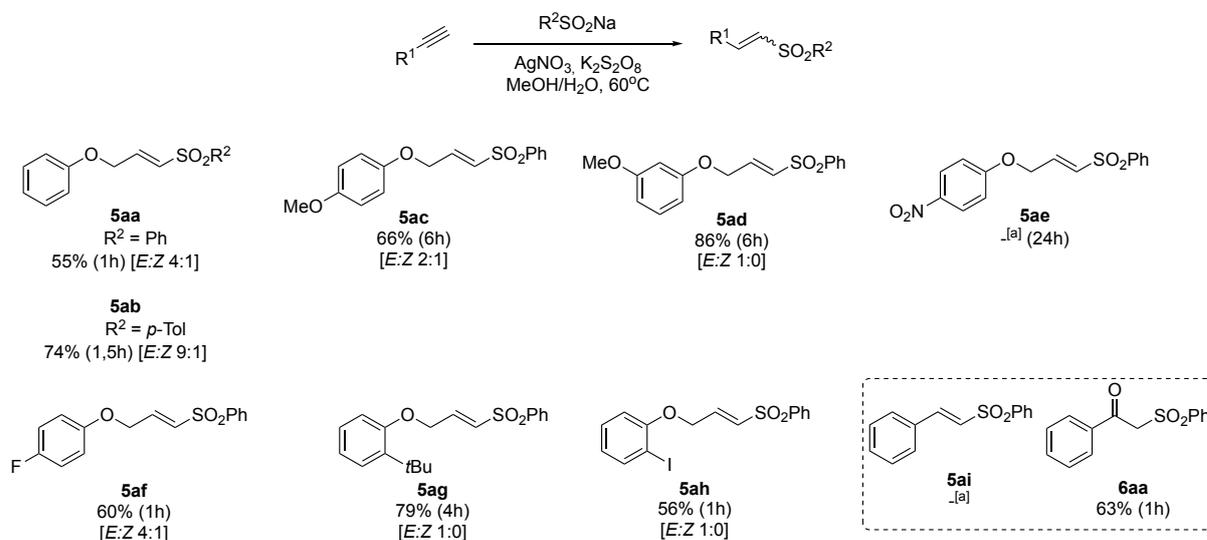


	Eletrófilo (2 eq.)	Promotor (1 eq.)	Solvente	Temperatura (°C)	4a (%)
1	-	-	DMF	25	-
2	PhSeBr	-	DMF	25	-
3	PhSeBr	-	DMF	100	-
4	-	AgNO ₃	CH ₂ Cl ₂	25	-
5	PhSeBr	AgNO ₃	CH ₂ Cl ₂	25	-
6	PhSeBr	AgNO ₃	THF	80	-
7	PhSeBr	NaHCO ₃	THF	80	-
8	PhSeBr	NaHCO ₃	CH ₂ Cl ₂	60	-

Fonte: A autora (2024).

Como não foi possível promover a reação de ciclização intramolecular, optou-se por dar continuidade à síntese de sulfonas vinílicas, obtidas anteriormente. Desse modo, o escopo da reação foi expandido a partir da aplicação da metodologia para outros alquinos funcionalizados e diferentes sulfinatos de sódio (Esquema 16).

Esquema 16 – Aplicação da reação de sulfenilação para diferentes alquinos aromáticos



Fonte: A autora (2024).

Quando o alquino **1a** foi submetido à reação com o fenilsulfonato ou *p*-toluenosulfonato de sódio, as sulfonas vinílicas **5aa** e **5ab** foram obtidas em rendimentos de 55% e 74%, respectivamente. Quando foram utilizados alquinos substituídos com um grupo doador de elétrons no anel aromático, a reação se mostrou eficiente e as sulfona vinílicas correspondente **5ac** e **5ad** foram obtidas em rendimentos de 66% e 86%.

A reação mostrou um comportamento distinto quando alquinos substituídos com grupos retiradores de elétrons estavam presentes no anel aromático. Quando o grupo nitro foi utilizado, a sulfona vinílica correspondente **5ae** não foi observada, mesmo após 24 h de reação. Já a presença do átomo de flúor levou ao respectivo produto **5af** em um rendimento de 60%.

O efeito estérico do substituinte na posição *orto* também foi estudado. Quando o grupo volumoso *t*-butila estava presente, a sulfona correspondente **5ag** foi obtida em um rendimento de 79%. Já a presença de um átomo de iodo na posição *orto* levou ao produto desejado **5ah** em um rendimento de 56% após somente 1 hora de reação. Estes resultados corroboram os obtidos anteriormente, indicando que os efeitos eletrônicos podem influenciar na reação, sendo a mesma favorecida com substituintes doadores no anel aromático. No entanto, a reação parece não ser sensível à efeitos estéricos.

Um resultado interessante foi observado quando o fenilacetileno foi submetido as condições de sulfenilação. Nesse caso, a sulfona vinílica **5ai** não foi observada, sendo obtida a β -cetossulfona correspondente **6aa** em um rendimento de 63%. Esse resultado mostra-se coerente com a literatura que aponta para a formação de β -cetossulfonas a partir do fenilacetileno na presença de agentes oxidantes (FREITAS et al., 2018).

A metodologia também foi aplicada a diferentes álcoois acetilênicos e derivados utilizando o fenilsulfonato de sódio. Os resultados estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Reação de sulfonilação de álcoois acetilênicos e derivados

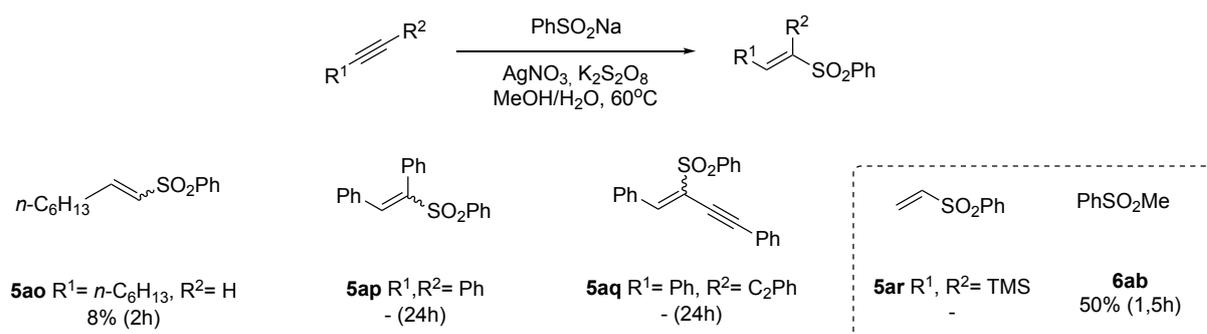
	Substrato	Produto	(h)	E:Z ^[a]	(%)
1			1,0	1:0	40
2			1,5	1:0	40 ^[b]
3			1,0	1:0	35 ^[b]
4			2,0	1:0	6
5			4.0	1:0	4

^[a] determinado através de GC; ^[b] o referente ao produto de desproteção **5aj**
 Fonte: A autora (2024).

Quando o álcool propargílico foi submetido às condições reacionais a respectiva sulfona vinílica **5aj** foi obtida em um rendimento de 40% após 1 h (Tabela 2, entrada 1). A fim de estudar o efeito de diferentes grupos protetores frente as condições reacionais, o álcool propargílico acetilado e contendo um grupo protetor de silício também foram submetidos a reação, no entanto, em ambos os casos o produto observado foi novamente a sulfona vinílica **5aj** em rendimentos de 40% e 35%, respectivamente, indicando que alguns grupos funcionais podem não ser estáveis no meio reacional (Tabela 2, entradas 2 e 3). Quando álcoois acetilênicos de cadeia mais longa foram utilizados, as respectivas sulfonas vinílicas **5am** e **5an** foram obtidas em baixos rendimentos (Tabela 2, entradas 4 e 5).

Outros alquinos, terminais e internos, também foram submetidos a reação de sulfenilação e os resultados encontram-se descritos no Esquema 17.

Esquema 17 – Aplicação da reação de sulfenilação para diferentes alquinos

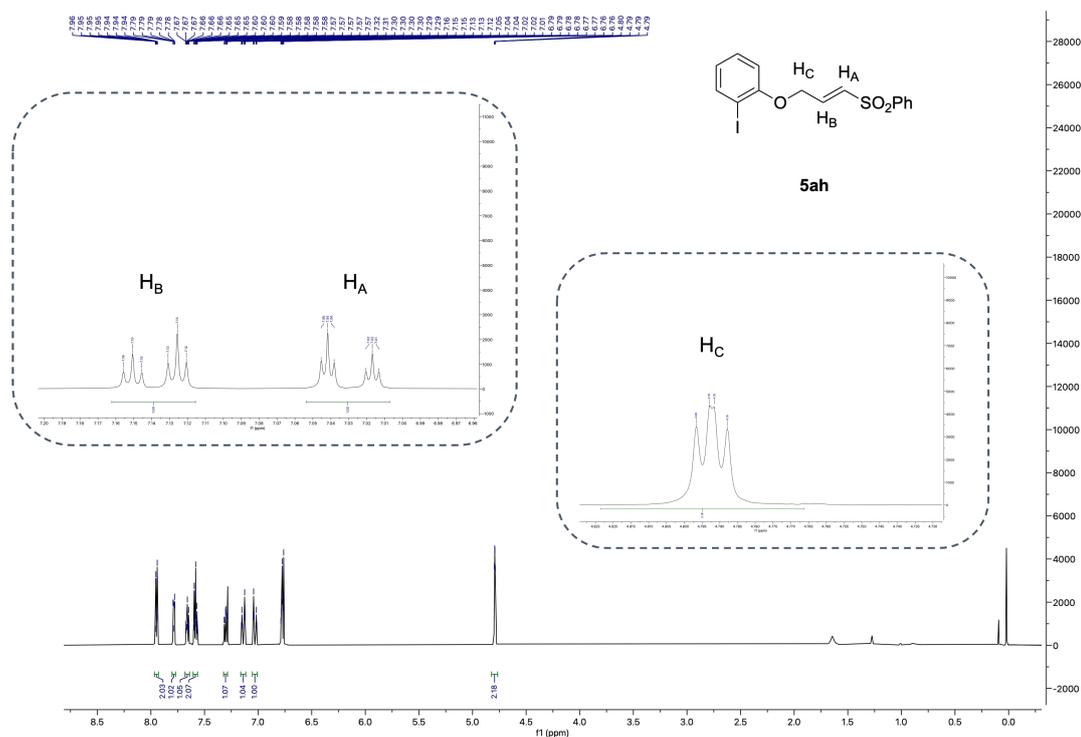


Fonte: A autora (2024).

Quando o 1-octino foi utilizado, a sulfona **5ao** correspondente foi obtida em rendimento de apenas 8%, fato que poderia ser explicado pela baixa acidez do próton acetilênico. Quando alquinos internos como o difenilacetileno e o 1,4-difenil-1,3-butadiíno, foram submetidos à reação, apenas traços das sulfonas vinílicas **5ap** e **5aq**, respectivamente, foram observadas, o que sugere a catálise seletiva da prata para alquinos terminais. Ao utilizar o *bis*-(trimetilsilil)acetileno, a sulfona vinílica correspondente **5ar** não foi observada, sendo obtida uma mistura de produtos, sendo o sulfinato de metila **6ab** o majoritário, em 50% de rendimento após 1,5 h.

Todos os compostos obtidos foram caracterizados por GCMS, RMN ^1H , ^{13}C e, aqueles inéditos caracterizados também por HRMS (ESI). Como exemplo serão discutidos os dados obtidos para a sulfona vinílica **5ah**. O espectro de RMN ^1H para o composto obtido é mostrado na Figura 3 onde é possível observar, além dos sinais referentes aos prótons aromáticos, dois dupletos de tripletos em δ 7,14 ($J = 15$ e 3,3 Hz) e δ 7,03 ($J = 15$ e 2,3 Hz) correspondentes aos prótons vinílicos. Os valores de J observados correspondem a prótons vinílicos com estereoquímica *E*. Em δ 4,79 pode-se observar os prótons alílicos H_c na forma de um duplete de duplete com $J = 2,9$ e 2,3 Hz e valor de integral para 2H.

Figura 3 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5ah**



Fonte: A autora (2024).

O composto também foi caracterizado por HRMS. O espectro de massas de alta resolução do composto **5ah** apresenta m/z calculado para $C_{15}H_{13}IO_3S [M+Na]^+$ 422,95278, e foi encontrado m/z 422,95223 (Figura 4).

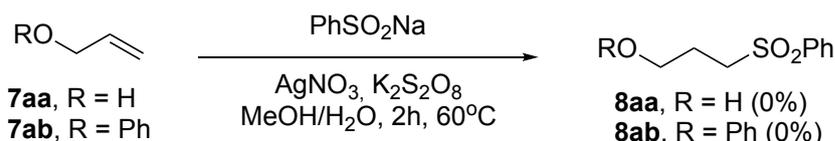
Figura 4 – HRMS (ESI) do composto **5ah**



Fonte: A autora (2024).

A metodologia desenvolvida também foi aplicada para sistemas alílicos, na tentativa de obtenção das sulfonas saturadas correspondentes. Nesse caso, foram utilizados como substratos o álcool alílico **7aa** e o alil-fenil éter **7ab** (Esquema 18).

Esquema 18 – Aplicação da reação de sulfenilação para sistemas alílicos



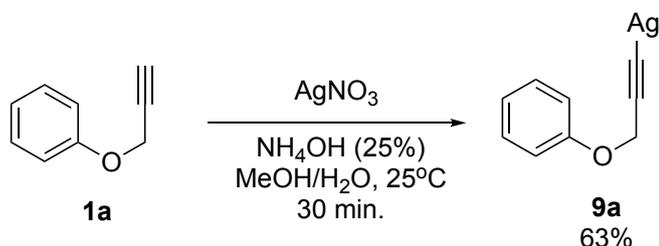
Fonte: A autora (2024).

Quando o álcool alílico **7aa** foi utilizado como substrato, o produto desejado **8aa** não foi observado, e apenas uma mistura complexa de produtos foi obtida sendo dissulfeto de fenila (PhSSPh) e benzenotiosulfonato de S-fenila (PhSSO₂Ph) os principais produtos. Quando o éter **7ab** foi usado, apenas traços da sulfona vinílica **8ab** foram observados e os materiais de partida foram recuperados.

Na tentativa de identificar o provável mecanismo da reação de sulfonilação foram realizados estudos para a detecção de possíveis intermediários. Para isso, inicialmente foi realizada a síntese do acetilato de prata **9a** a partir do alquino **1a**,

utilizando a metodologia descrita por Dillinger e colaboradores (Esquema 19) (DILLINGER; BERTUS; PALE, 2001).

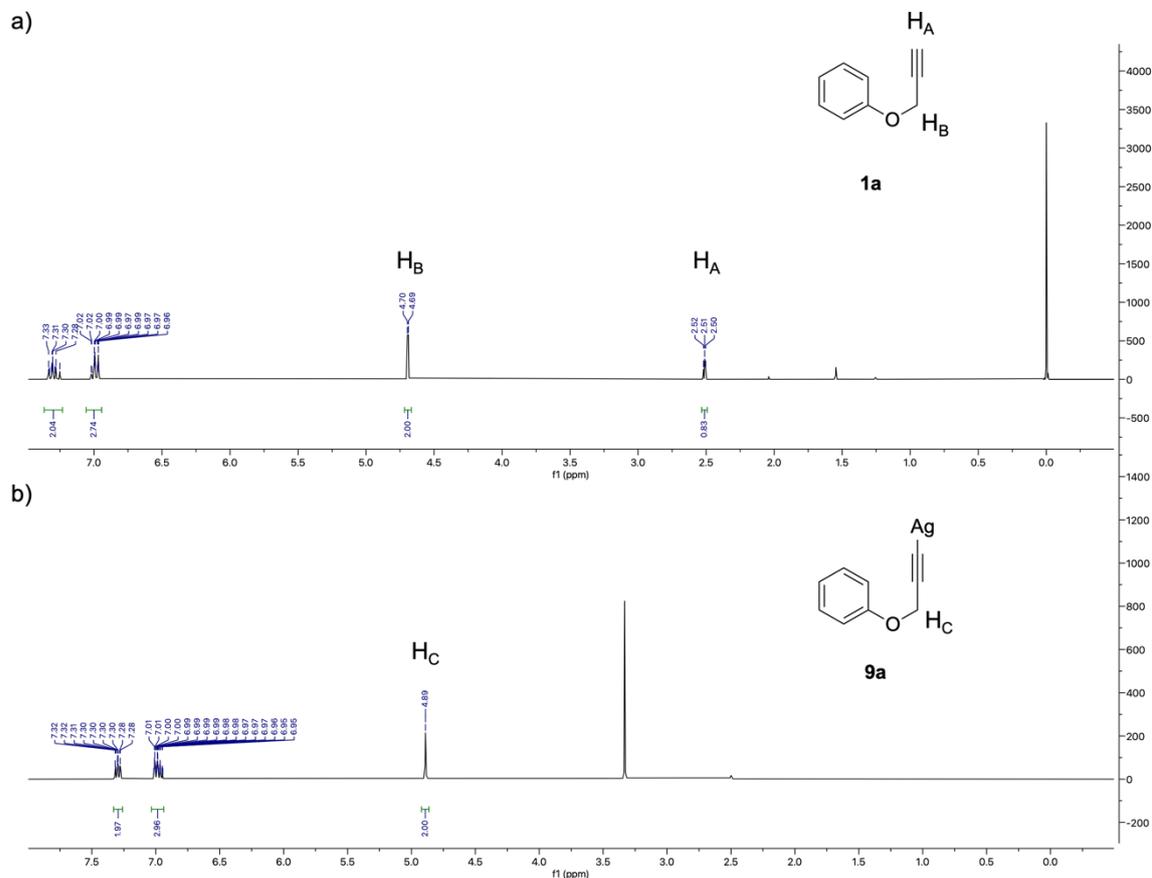
Esquema 19 – Síntese do acetileto de prata



Fonte: A autora (2024).

O composto foi obtido em 63% de rendimento e caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C . A característica mais evidente no espectro de RMN ^1H foi o desaparecimento do tripleto correspondente ao hidrogênio acetilênico H_A em δ 2,51 [Figura 5(a)].

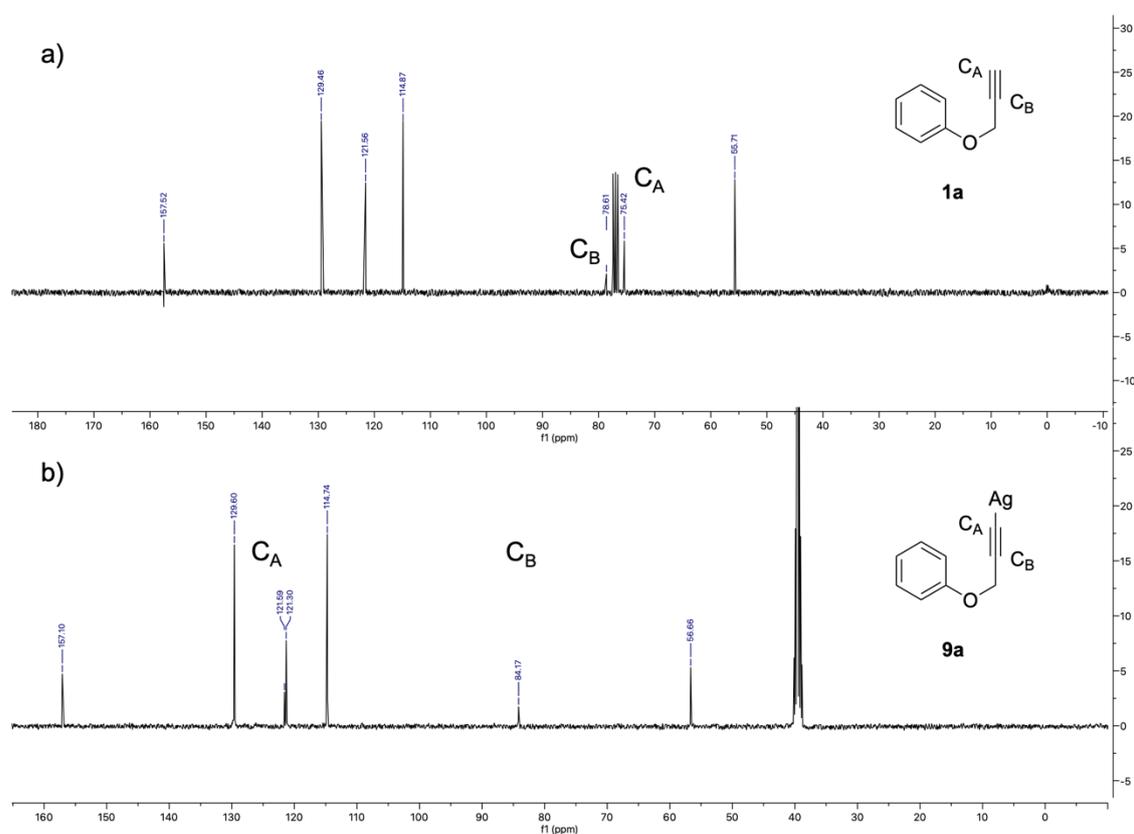
Figura 5 – (a) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **1a**; (b) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **9a**



Fonte: A autora (2024).

No espectro de RMN ^{13}C obtido para o alquino **1a**, os carbonos acetilênicos apresentaram deslocamentos em δ 75,4 para o carbono terminal (C_A) e em δ 78,5 para o carbono interno (C_B) [Figura 6(a)]. Já no espectro de RMN ^{13}C obtido para o composto **9a**, estes carbonos encontram-se deslocados devido ao efeito de desblindagem da prata, com os sinais em δ 84,1 e δ 121,5, referentes ao carbono acetilênico terminal e interno, respectivamente [Figura 6(b)] (HALBES-LETINOIS; WEIBEL; PALEA, 2007).

Figura 6 – (a) RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **1a**; (b) RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **9a**

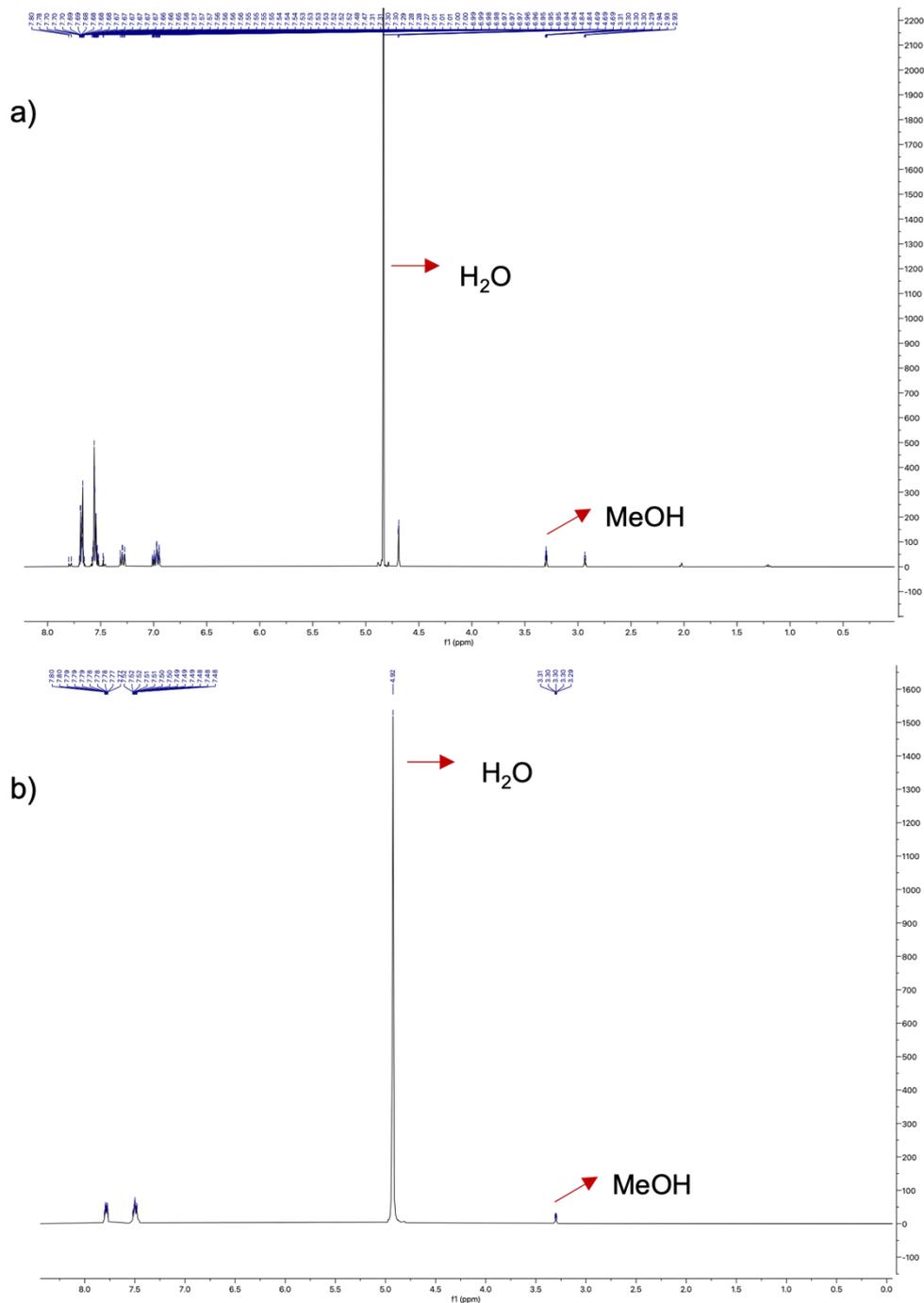


Fonte: A autora (2024).

Foi então realizado um experimento na tentativa de se observar a formação *in situ* do acetileto de prata na reação. Para isso, as condições otimizadas descritas no Esquema 16 foram aplicadas ao alquino **1a** empregando-se um sistema de solventes deuterados, $\text{CD}_3\text{OD}:\text{D}_2\text{O}$ (1:1) e a reação foi monitorada por RMN ^1H no início [Figura 7(a)] e após 30 minutos [Figura 7(b)]. Como esperado, no início da reação, o próton acetilênico pôde ser observado no espectro de RMN ^1H na forma de um tripleto em δ 2,93 ($J = 4,9$ Hz). Após 30 minutos de reação, observou-se o desaparecimento do

próton acetilênico, indicativo da formação do acetileto de prata intermediário. No entanto, no espectro de RMN ^{13}C não foi possível observar os carbonos acetilênicos, provavelmente devido à baixa concentração do composto em solução.

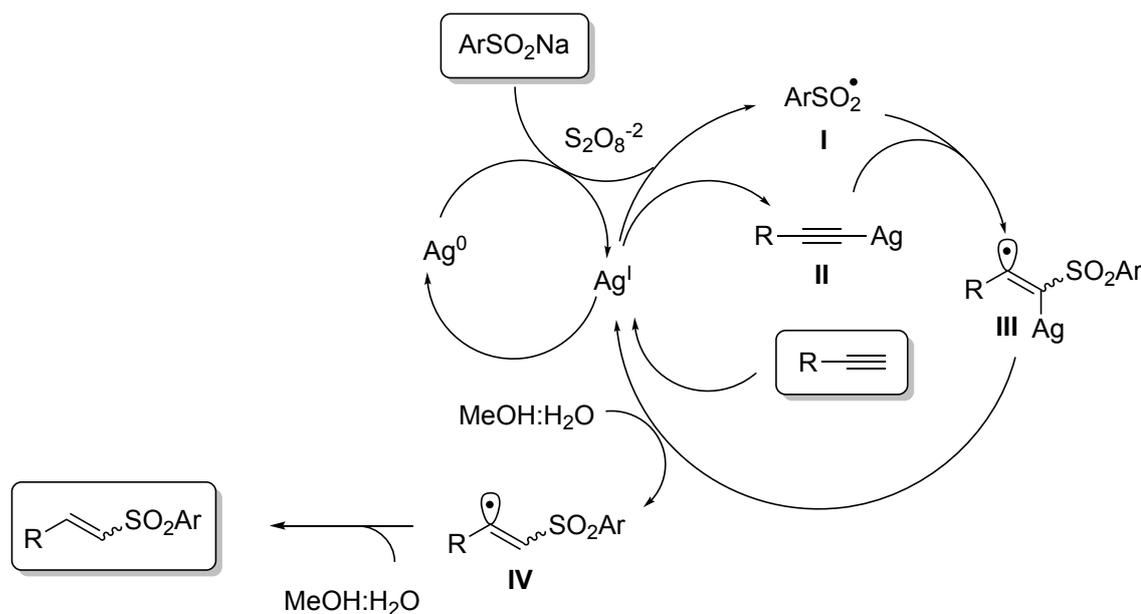
Figura 7 – (a) RMN ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}:\text{D}_2\text{O}$) para formação *in situ* de **9a** (tempo = 0 h); (b) RMN ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}:\text{D}_2\text{O}$) para formação *in situ* de **9a** (tempo = 0,5 h)



Fonte: A autora (2024).

Desta forma, os resultados obtidos permitiram propor um mecanismo reacional para a reação de sulfenilação de alquinos promovida por nitrato de prata desenvolvida (Figura 8).

Figura 8 – Mecanismo proposto para a reação de sulfenilação de alquinos catalisada por nitrato de prata



Fonte: A autora (2024).

De acordo com o Figura 8, o sal de $\text{Ag}(\text{I})$ poderia atuar em ambos os substratos para promover a reação, uma vez que estudos iniciais descrevem o uso de $\text{Ag}(\text{I})$ na presença de persulfato de potássio para a formação dos radicais sulfonila **I** a partir de arilsulfonatos de sódio (CHENG; MÜCK-LICHTENFELD; STUDER, 2018; LU et al., 2013a, 2013b). Como as espécies de prata acetilênicas **II** se comportam como nucleófilos (HALBES-LETINOIS; WEIBEL; PALEA, 2007), o ataque ao radical sulfonila, deficiente em elétrons, poderia levar ao intermediário **III**, o qual a partir da protonação no meio reacional levaria ao radical vinílico correspondente **IV**. A captura adicional de um próton do solvente levaria à sulfona desejada.

4.1 ESTUDO DA ATIVIDADE ANTIPLASMODIAL

A malária é considerada uma doença grave pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e continua a ter um grande impacto na saúde pública, especialmente em países tropicais. No Brasil, mais de 99% dos casos de malária estão concentrados

na Amazônia Legal e três espécies estão associadas à infecção humana no país: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* e *Plasmodium malariae*, sendo o *P. vivax* mais predominante, seguido pela espécie *P. falciparum* (VICENTINI et al., 2023). A dificuldade de controle e o elevado custo de tratamento da doença, além do aparecimento de espécies resistentes as drogas antimaláricas faz com que a busca por novos agentes seja constante.

Nesta etapa do trabalho foi realizado um estudo em colaboração com o Professor Dr. Rafael V. C. Guido do CIBFar no Instituto de Física de São Carlos. Algumas das sulfonas vinílicas sintetizadas foram submetidas à avaliação da atividade antiplasmodial e citotoxicidade frente a cepa de *Plasmodium falciparum*, preparadas seguindo protocolo padrão do laboratório parceiro. Os resultados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Inibição percentual e atividade antiplasmodial de alguns compostos sintetizados

	Código	Inibição @ 10 μM	IC₅₀^{3D7} (μM) Média \pm DP
1	5aa	0	>10
2	5ab	0	>10
3	5ac	7 \pm 3	>10
4	5ae	1,4 \pm 0,3	>10
5	5af	7 \pm 1	>10
6	5ag	4 \pm 2	>10
7	artesanato	nd	0,012 \pm 0,002

* nd = não determinado

Fonte: A autora (2024).

De acordo com a Tabela 3, pode-se observar que nenhum dos seis compostos avaliados apresentou atividade antiplasmodial promissora para a cepa 3D7, que é sensível à cloroquina, visto que para ser considerada significativa os valores de IC₅₀^{3D7} devem ser inferiores à 10 μ M.

5 CONCLUSÕES

Não foi possível promover a ciclização intramolecular para a obtenção de anéis benzopirânicos funcionalizados com o grupamento sulfonila por meio das metodologias empregadas.

Foi possível expandir a tabela de exemplos para a reação de sulfenilação de alquinos catalisada por nitrato de prata, obtendo-se de maneira estereosseletiva um total de 9 sulfonas vinílicas uma vez que o isômero *E* foi obtido majoritariamente ou unicamente em rendimentos que variaram entre 40-86%. Destes, 4 compostos ainda não eram descritos na literatura. Foram realizados experimentos que ajudaram a elucidar a via mecanística pela qual ocorre a reação desenvolvida e o trabalho resultou na publicação de um artigo científico no *Synlett* (SÁTIRO et al., 2023). A partir da avaliação da atividade antiplasmodial e citotoxicidade frente a cepa de *Plasmodium falciparum*, observou-se que as sulfonas vinílicas testadas não foram ativas.

PARTE II

SÍNTESE DE ALQUINOS LIVRE DE METAIS

6 INTRODUÇÃO

6.1 ALQUINOS

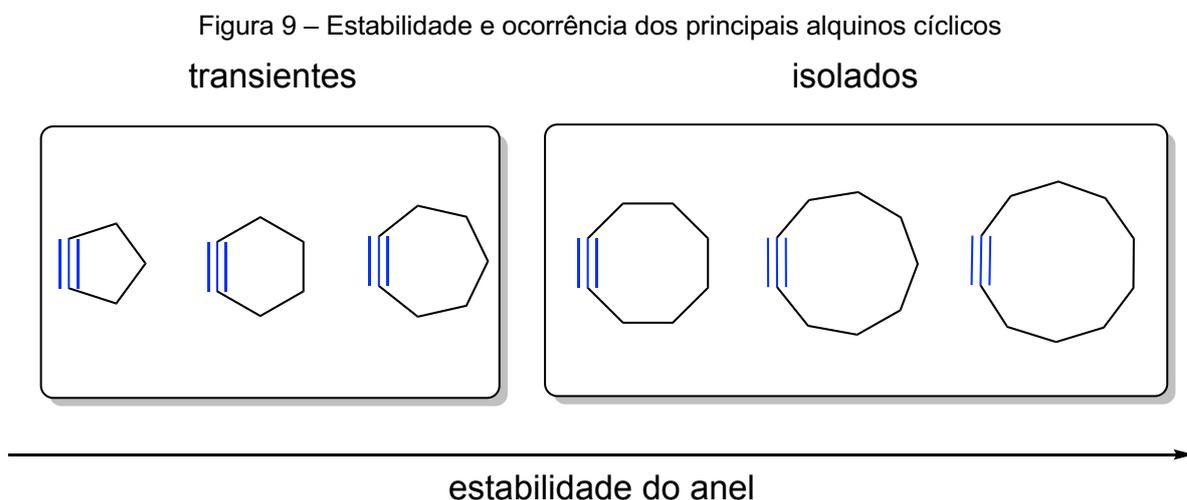
Alquinos formam uma classe de compostos extremamente versáteis, sendo precursores simples e funcionais. Seus carbonos *sp* são bastante eletronegativos e a energia armazenada na ligação tripla é relativamente alta (~65 kcal/mol) quando comparada a ligações duplas (~28 kcal/mol) e ciclopropanos (~30 kcal/mol), tornando-os potentes eletrófilos, entretanto, a forte sobreposição das ligações π na curta distância da ligação C-C confere a estes compostos certa estabilidade cinética (HU; MENA; ALABUGIN, 2023). Desta forma, alquinos se apresentam como compostos reativos, porém seletivos e por isso são empregados em uma ampla variedade de transformações orgânicas (SALVIO; MOLITERNO; BELLA, 2014). Dentre estas, pode-se destacar as reações de hidrogenação, adição de halogênio e outros grupos funcionais como as mais triviais e mais antigas aplicações sintéticas dos alquinos. A utilização destes compostos em transformações mais complexas como reações de hidroarilação, formação de novas ligações C-C ou de acetiletos metálicos também são de grande importância para a preparação de moléculas mais complexas (FANG; BI, 2015; SHAW et al., 2020; YAMAMOTO, 2014; ZHANG; VESSALLY, 2021).

6.1.1 Alquinos cíclicos tensionados

Alquinos cíclicos consistem em anéis contendo uma ou mais ligações triplas entre átomos de carbono que formam esses anéis. A hibridização *sp* do carbono em ligações triplas confere a estas uma geometria linear, entretanto, em alquinos cíclicos, o ângulo de 180° encontra-se deformado, resultando em ligações triplas em um estado altamente tensionado (KREBS; WILKE, 1983).

A intensidade da tensão existente no alquino varia com o quão deformado está seu ângulo de ligação, o qual, por sua vez, varia com o número de membros do ciclo formado (Figura 9). Enquanto cicloalquinos de 3 e 4 membros foram minimamente relatados, aqueles com 5-7 membros podem ser observados como espécies transientes formadas *in situ* e na presença de agentes de captura. Alquinos cíclicos com mais de 10 membros possuem deformações mínimas no seu ângulo de ligação e por isso se assemelham aos lineares com relação a sua reatividade. Por sua vez, os cicloalquinos intermediários (8-10 membros) são responsáveis pelo maior número

de aplicações da classe, visto que suas deformações lineares entre 155-170° permitem um equilíbrio entre reatividade e estabilidade, sendo possível não apenas sua geração *in situ* como também podem sintetizar, isolar e armazenar estes compostos (HARRIS; ALABUGIN, 2019).

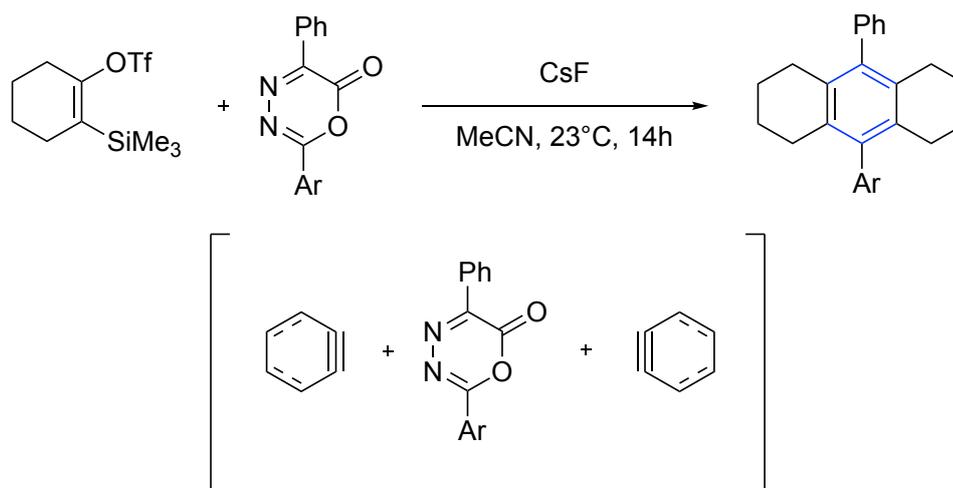


Fonte: A autora (2024).

A aplicação de alquinos cíclicos em síntese orgânica, como por exemplo na síntese total de compostos de maior complexidade, é de extrema importância, e está atribuída, principalmente, as suas propriedades eletrostáticas (CORSELLO; KIM; GARG, 2017).

Ramirez e colaboradores descreveram o estudo computacional e experimental de cicloadições em cascata entre oxadiazonas e alquinos cíclicos tensionados gerados *in situ* para formar hidrocarbonetos policíclicos aromáticos. A metodologia permitiu a formação de 4 novas ligações do tipo C-C por meio de uma única etapa, sendo esta a grande vantagem da sua aplicação (Esquema 20) (RAMIREZ et al., 2021).

Esquema 20 – Cicloadição em cascata utilizando alquinos cíclicos

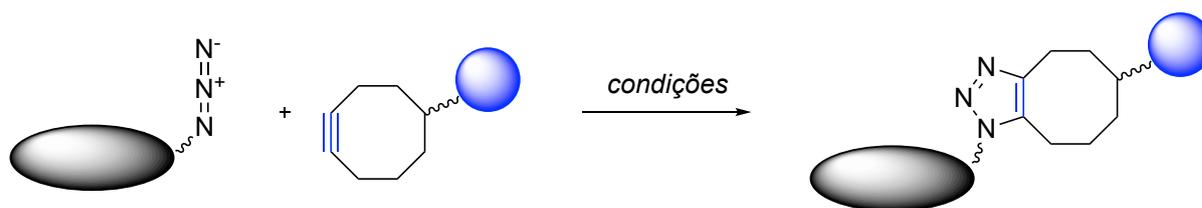


Fonte: Adaptado de (RAMIREZ et al., 2021).

Entretanto, talvez a mais importante aplicação dos alquinos cíclicos tensionados seja por meio da “*click chemistry*”. O termo foi introduzido em 2001 por Sharpless e colaboradores e surgiu da necessidade de aplicação de metodologias sintéticas, principalmente na produção de fármacos, que, diferentemente das mais tradicionais à época, pudessem apresentar rendimentos mais altos, menores tempos reacionais e minimizar a formação de subprodutos, melhorando a eficiência e minimizando impactos ambientais (KHANDELWAL et al., 2024). Essas reações imitam processos naturais, que consistem em reações específicas, eficientes e seletivas sob condições controladas para fornecer um único produto. Além disso, a reação deve ocorrer independentemente do componente molecular, bastando apenas que os sítios reacionais se aproximem e formem uma ligação estável (KAPPE; EYCKEN, 2010).

Em 2004, Agard e colaboradores identificaram o potencial de ciclooctinos para reações de bioconjugação, a partir da cicloadição [3+2] de uma alquino-azida promovida por tensão (strain-promoted alkyne-azide cycloadditions - SPAAC), que ocorre em condições fisiológicas, sem adição de outros reagentes ou catalisadores e levou a formação apenas de um produto. A importância desta descoberta se dá por permitir modificações em biomoléculas de forma sem apresentar toxicidade tanto *in vitro* como em células vivas (Esquema 21) (SLETTEN et al., 2009).

Esquema 21 – Representação genérica da bioconjugação SPAAC



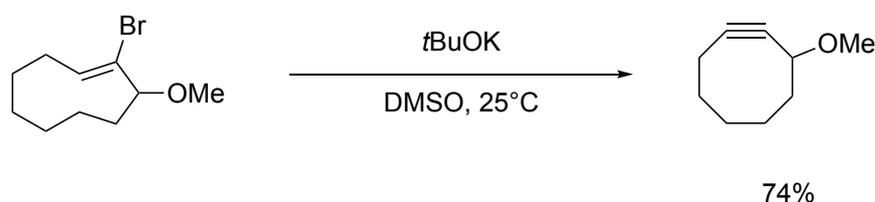
Fonte: A autora (2024).

Desta forma, alquinos cíclicos de 8 membros vêm sendo utilizados na marcação de proteínas e glicanos, na visualização tridimensional de células vivas de melanoma, na macrociclização de peptídeos, na funcionalização de sistemas biológicos e no mapeamento de biomoléculas *in vivo* (AGARD; PRESCHER; BERTOZZI, 2004; DOMMERHOLT et al., 2010; KNIGHTON et al., 2019; STEFANETTI et al., 2015; WINZ et al., 2018).

Os alquinos cíclicos podem ainda ser empregados como blocos de construção em síntese orgânica, tendo como reações principais a adição de diferentes espécies eletrofílicas ou nucleofílicas, radicalares ou íons metálicos (HEBER; RÖSNER; TOCHTERMANN, 2005).

Ao longo da sua utilização, a síntese de cicloalquinos comumente deu-se pela eliminação em cicloalquenos ou pela expansão de anéis a partir de cetonas (KUZMIN et al., 2010). Por exemplo, Reese e Shaw descreveram que o tratamento do MeO-*trans*-cicloocteno com KO*t*Bu em DMSO anidro à temperatura ambiente, resultou na formação do cicloalquino correspondente em um rendimento de 74% (Esquema 22) (REESE; SHAW, 1970).

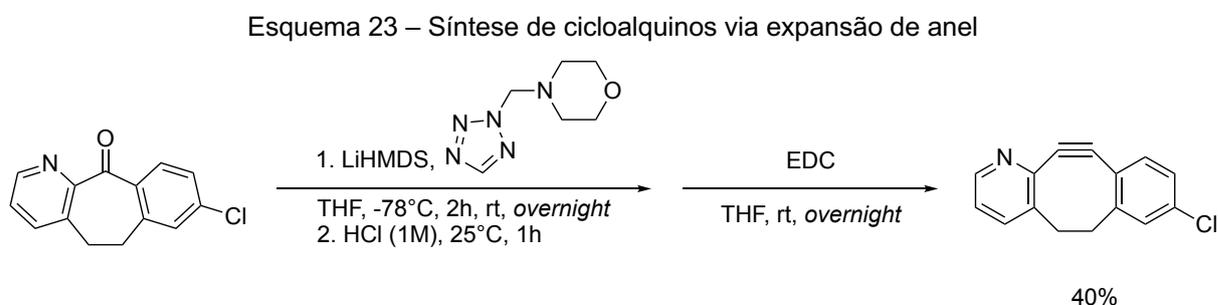
Esquema 22 – Síntese de um cicloalquino via eliminação



Fonte: A autora (2024).

Recentemente, Dones e colaboradores relataram a síntese do 2-azabenzociclooctino em 3 etapas reacionais (DONES et al., 2021). Os autores promoveram a adição nucleofílica de um tetrazol à uma cetona cíclica e o intermediário

obtido foi tratado com carbodiimida em THF, resultando em um carbeno, o qual sofreu um rearranjo expandindo o anel para a obtenção do cicloalquino desejado (Esquema 23).



Fonte: A autora (2024).

6.1.2 Alquinilamidas

Outro subgrupo dos alquinos que merece destaque são as alquinilamidas, alquinos que possuem um grupamento amida diretamente ligado a um dos carbonos *sp* de uma ligação tripla. Essa classe de compostos desempenha papel importante principalmente no meio farmacológico, por estar presente em diversas substâncias bioativas (GADGE et al., 2012a).

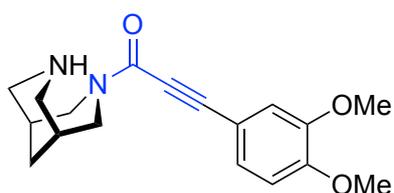
Eidl e colaboradores relataram a síntese e a afinidade de diferentes compostos com receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), que estão envolvidos na transmissão sináptica, essenciais em processos cognitivos como aprendizado e memória, de forma que sua disfunção está associada a doenças como esquizofrenia, Alzheimer e Parkinson (EIBL et al., 2013; HOGG; RAGGENBASS; BERTRAND, 2003). No estudo realizado pelos autores uma alquinilamida apresentou maior afinidade e seletividade com esses receptores [Figura 10(a)].

Perez e colaboradores identificaram novos antagonistas antitrombóticos, substâncias que atuam inibindo a ação de ativadores de agregação plaquetária, essenciais no tratamento de anomalias como acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. Dentre os compostos identificados, as alquinilamidas apresentaram atividade tanto pela via intravenosa como oral em testes com roedores [Figura 10(b)] (PEREZ et al., 2009).

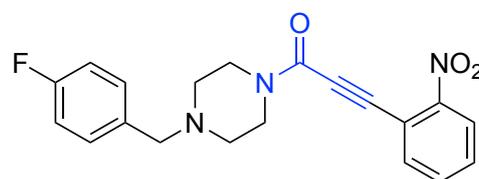
Huevel e colaboradores realizaram uma investigação da atividade de alquinilamidas como inibidores da fosfodiesterase do *Trypanosoma brucei* (DE

HEUVEL et al., 2019). Esta enzima está associada a tripanossomase africana e os compostos estudados pelos autores revelaram a atividade das alquinilamidas como agente inibidor em concentração submicromolar, sem apresentar citotoxicidade em humanos, fazendo desses compostos potenciais aliados no tratamento da doença [Figura 10(c)].

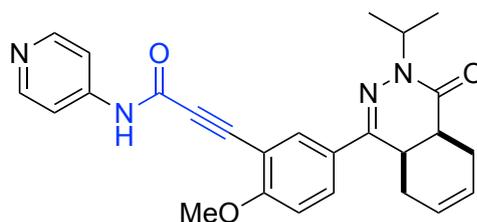
Figura 10 – (a) antagonista dos receptores nicotínicos de acetilcolina; (b) atividade antitrombótica; (c) inibidor da fosfodiesterase do *Trypanosoma brucei*



a) antagonista dos receptores nicotínicos de acetilcolina
 $K_i = 0,991 \pm 0,02 \text{ nM}$



b) atividade antitrombótica
 $\% \text{ antag.: } 28,6 \pm 5,1 \mu\text{M}$

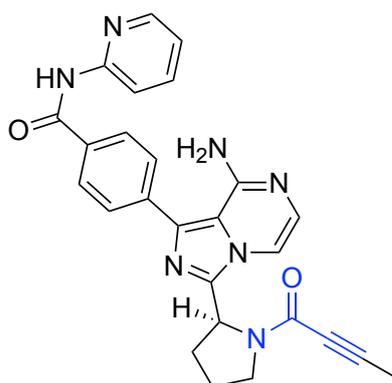


c) inibidor da fosfodiesterase do *Trypanosoma brucei*
 $pK_i: 7,0 \pm 0,1$

Fonte: A autora (2024).

Também é notável a presença de alquinilamidas em drogas aprovadas pelo FDA (U.S. Food and Drug Administration), como por exemplo a acalabrutinib, um inibidor da tirosina quinase de Bruton, utilizada no tratamento de leucemia e linfomas (Figura 11) (ROZKIEWICZ et al., 2023).

Figura 11 – Fármaco utilizada no tratamento de leucemia e linfomas

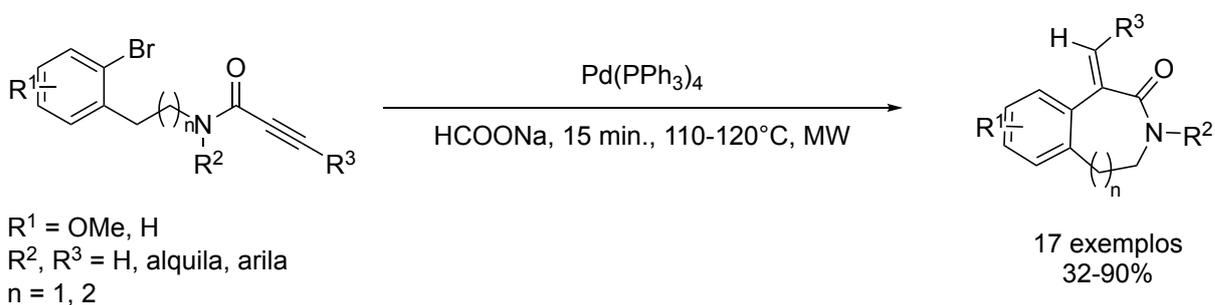


acalabrutinib

Fonte: A autora (2024).

As alquinilamidas são ainda importantes precursores sintéticos, empregadas principalmente para a obtenção de sistemas heterocíclicos, amplamente encontrados em compostos bioativos (GADGE et al., 2012b). Como exemplo, Donets e Van der Erycken descreveram a síntese de sistemas 3-benzoazepínicos, encontrados em diferentes alcalóides biologicamente ativos, utilizando alquinilamidas como precursores (DONETS; VAN DER EYCKEN, 2007). A metodologia consistiu em uma reação de ciclização redutiva mediada por micro-ondas de maneira régio- e estereosseletiva. Os autores obtiveram 17 exemplos em rendimentos que variaram entre 32 a 90% (Esquema 24).

Esquema 24 – Alquinilamidas como precursores para a síntese de 3-benzoazepínicos

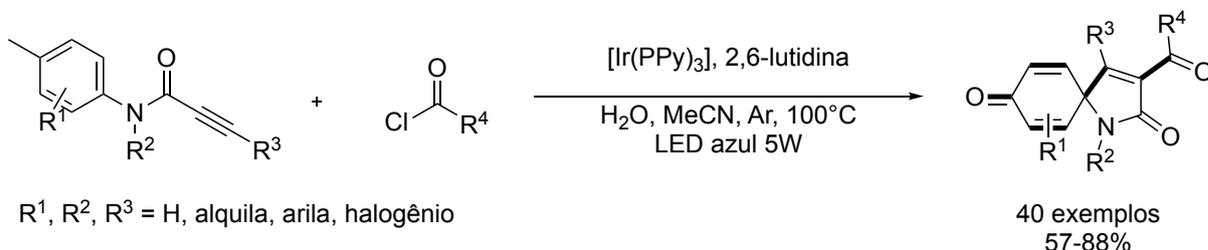


Fonte: A autora (2024).

Liu e colaboradores desenvolveram uma metodologia baseada na utilização de luz visível azul para promover a *ipso*-carboxilação entre alquinilamidas e cloretos de ácidos. A síntese levou aos compostos espirocíclicos correspondentes, estruturas

encontradas em diversas moléculas bioativas, em rendimentos entre 57-88%, (Esquema 25) (LIU et al., 2018).

Esquema 25 – Alquinilamidas como precursores para a síntese de heterociclos

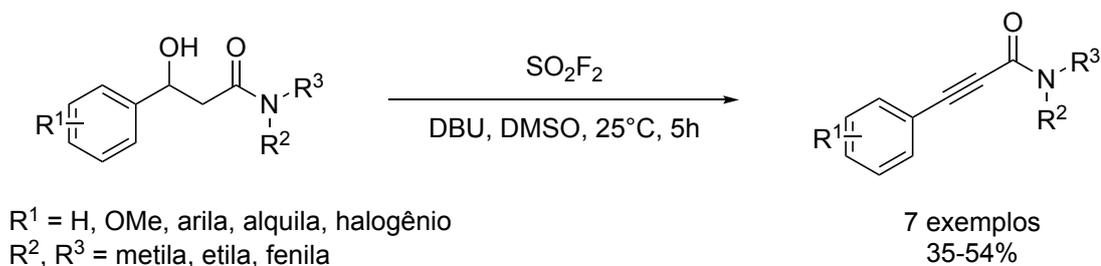


Fonte: A autora (2024).

As rotas sintéticas tradicionais para a obtenção de alquinilamidas, de maneira geral, envolvem reações de acoplamento promovida por metais de transição utilizando alquinos terminais como precursores ou reações de eliminação.

Zha e colaboradores descreveram a síntese de alquinilamidas a partir da desidratação de álcoois secundários promovida por SO_2F_2 para a formação da ligação tripla em rendimentos que variaram de 35-54% (Esquema 26) (ZHA et al., 2018).

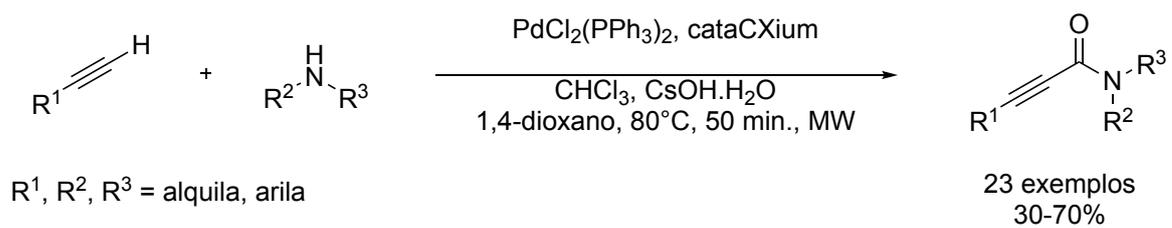
Esquema 26 – Síntese de alquinilamidas a partir da desidratação de álcoois secundários



Fonte: A autora (2024).

Rathod e Jain recentemente descreveram a síntese de 23 diferentes alquinilamidas em rendimentos entre 30-70% a partir da aminocarbonilação de alquinos terminais catalisada por paládio em micro-ondas (Esquema 27) (RATHOD; JAIN, 2023).

Esquema 27 – Síntese de alquinilamidas a partir de alquinos terminais



Fonte: A autora (2024).

7 OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve como objetivo geral o desenvolvimento de novas metodologias *one-pot* para a síntese de alquinos cíclicos tensionados e de alquinilamidas promovidas por bases derivadas de silício e sais de céσιο.

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar intermediários sintéticos possuindo grupo éster e tolueno em sua estrutura para atuarem como materiais de partida na síntese de alquinos cíclicos tensionados;
- Avaliar a utilização de bases de sililamida e sais de céσιο para promover a reação de ciclização intramolecular;
- Otimizar as condições que se mostrarem eficientes para a promover a ciclização intramolecular;
- Sintetizar diferentes acetamidas para atuarem como materiais de partida na síntese de alquinilamidas;
- Aplicar a metodologia desenvolvida para a síntese de alquinilamidas a diferentes substratos;
- Caracterizar os intermediários e produtos obtidos.

8 METODOLOGIA EXPERIMENTAL

8.1 GENERALIDADES

Todos os reagentes foram adquiridos comercialmente da Strem, Sigma-Aldrich, Acros, TCI America ou Alfa Aesar. Os solventes foram adquiridos da Fisher Scientific e, quando necessário, foram purificados antes do uso de acordo com procedimento descrito na literatura (PERRIN; ARMAREGO, 1988).

O monitoramento das reações foi realizado por meio de cromatografia em camada delgada em placas de vidro de 0,25 mm de sílica gel (MilliporeSigma™) de 60 F₂₅₄, aplicando luz UV e vapor de iodo para visualização. A cromatografia *flash* automatizada foi realizada usando um Biotage® Isolera™ Systems (detector UV-VIS de 200-800 nm) com cartuchos Biotage ZIP™ de polipropileno inerte 40-63 µm KP-SIL de 30, 50 e 70 g preenchidos com Sílica Gel 60 (230-400 mesh).

Um rotaevaporador Büchi Rotavapor modelo R-114 acoplado a uma bomba de vácuo modelo KNF Neuberger foi utilizado para remoção dos solventes e, quando necessário, o solvente remanescente foi removido por meio de uma bomba de alto vácuo da Edwards, modelo RV3.

As análises de GCMS foram realizadas em um espectrômetro de massa de ionização eletrônica *single quadrupole* modelo ISQ 7000 da Thermo Scientific acoplado ao cromatógrafo Thermo Scientific modelo Trace 1310.

As medições de massas de alta resolução foram conduzidas em Waters LCT Premier XE, *time-of-flight*, LCMS com ionização por eletrospray (ESI).

As análises de LCMS foram realizadas em um UPLC (Acquity SQ) com coluna Premier BEH C18; 2,4 µm; 50 mm x 2,1 mm; Detecção: PDA (TWC 210 – 400 nm); MS (ESI+, m/z = 375 – 390, 10 V, 20 Hz).

Os espectros de RMN ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz) foram registrados em um espectrômetro de RMN Bruker NEO 400 MHz com transformada de Fourier. os deslocamentos químicos são expressos em partes por milhão (δ) relativos ao pico residual do solvente utilizado na aquisição. As constantes de acoplamento (J) estão descritas em Hertz (Hz) e o solvente utilizado para as análises foi o CDCl₃.

8.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

8.2.1 Acoplamento cruzado para obtenção do Metil 2-etinilbenzoato (**4b**)

Na *glovebox*, em um vial contendo uma barra de agitação magnética foram adicionados Pd(PPh₃)₄ (69,33 mg, 0,06 mmol), Cul (5,71 mg, 0,03 mmol), THF (6 mL), 2-iodometilbenzoato **1b** (440 µL, 3 mmol), Et₃N (10 mL) e por fim o trimetilsilil acetileno (1,25 mL, 9 mmol). O vial foi fechado, retirado da *glovebox* e mantido sob agitação por 12h a 90°C. A mistura reacional foi filtrada para um balão de uma boca de 100 mL em uma seringa preenchida com 1 cm de sílica e 1 cm de Celite, o vial foi lavado com EtOAc (2x 10 mL) e também filtrado. O solvente do filtrado foi removido sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foram adicionados CH₂Cl₂ (10 mL) e TBAF (3,9 mL, 3,9 mmol) e a mistura mantida sob agitação por 12h. Ao final da reação a mesma foi diluída com CH₂Cl₂ (10 mL) e adicionou-se água destilada (10 mL). A mistura foi transferida para um funil de separação e fase orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e purificado em coluna cromatográfica [hexano (5% Et₃N)/EtOAc] (9:1) levando a obtenção do composto **4b** na forma de um óleo alaranjado. 428 mg (89%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (ddd, *J* = 7,8, 1,5 e 0,6 Hz, 1H), 7,69 – 7,62 (m, 1H), 7,51 (td, *J* = 7,6 e 1,5 Hz, 1H), 7,43 (td, *J* = 7,7 e 1,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,42 (s, 1H). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (NORSEEDA et al., 2019).

8.2.2 Acoplamento cruzado para obtenção do metil-2-(*o*-tolil-etinil)benzoato (**6b**)

Na *glovebox*, em um vial contendo uma barra de agitação magnética foram adicionados PdCl₂(PPh₃)₂ (94,66 mg, 0,13 mmol), Cul (12,85 mg, 0,07 mmol), PPh₃ (17,70 mg, 0,07 mmol), THF (5 mL), composto **4b** (427,65 mg, 2,7 mmol), Et₃N (376 µL) e 2-iodotolueno (344 µL, 2,7 mmol). O vial foi fechado, retirado da *glovebox* e mantido sob agitação por 6h a 70°C. A mistura reacional foi filtrada para um balão de uma boca de 100 mL em uma seringa preenchida com 1 cm de sílica e 1 cm de Celite, o vial foi lavado com EtOAc (2 x 10 mL) e também filtrado. O solvente do filtrado foi removido sob pressão reduzida e o concentrado obtido foi purificado em coluna cromatográfica [Hexano (5% Et₃N)/EtOAc (8:2)] para levar ao composto **6b**. 460 mg

(68%), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 7,8$ e 1,3 Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,52 (td, $J = 7,7$ e 1,5 Hz, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (NORSEEDA et al., 2019).

8.2.3 Síntese do metil-2-(2-metil-fenil-etil)benzoato (7b)

8.2.3.1 A partir da hidrogenação do composto **6b** utilizando H_2 e Pd/C

Em um tubo de Schlenk contendo um agitador magnético e o alquino **6b** (1 mmol, 250,30 mg) foi adicionado MeOH (2 mL) e Pd/C (1 mmol, 106,4 mg). O tubo foi conectado a linha de vácuo e, após removido o ar interno, a linha de vácuo foi fechada e foi conectado ao tubo um balão de H_2 com uma agulha longa de forma que esta ficasse imersa na mistura reacional. A mistura foi mantida sob agitação por 24h e acompanhada por CCD. A mistura reacional foi filtrada em uma seringa preenchida com 1 cm de Celite e o tubo lavado com EtOAc (2 x 10 mL). O solvente do filtrado foi removido sob pressão reduzida e o concentrado obtido foi purificado em coluna cromatográfica [Hexano (5% Et_3N)/EtOAc (8:2)] para levar à 460 mg (54%) do composto **7b**.

8.2.3.2 A partir da hidrogenação do composto **6b** utilizando catalisador de Wilkinson

Em um tubo de Schlenk contendo um agitador magnético e o alquino **6b** (1 mmol, 250,30 mg) foi adicionada uma mistura de THF/*t*-BuOH (1:1) (7 mL) e $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (0,04 mmol, 37 mg). O tubo foi conectado a linha de vácuo e, após removido o ar interno, a linha de vácuo foi fechada e foi conectado ao tubo um balão de H_2 com uma agulha longa de forma que esta ficasse imersa na mistura reacional. A mistura foi mantida sob agitação por 24h e acompanhada por CCD. A mistura reacional foi filtrada em uma seringa preenchida com 1 cm de sílica e 1 cm de Celite e o tubo lavado com EtOAc (2 x 10 mL). O solvente do filtrado foi removido sob pressão reduzida. A formação do produto não foi observada, apenas o alquino **6b** foi recuperado.

8.2.3.3 A partir da hidrogenação do composto **6b** utilizando NaBH₄

Em um balão de 50 mL aberto contendo isopropanol (10 mL) foi adicionado o **6b** (250 mg, 1,0 mmol), Pd/C (16,0 mg, 0,1 mmol), ácido acético (114,3 μ L, 2 mmol) e por fim o NaBH₄ (151,32 mg, 4 mmol). O sistema reacional foi mantido sob agitação por 0,5 h a temperatura ambiente. Após consumido todo o alquino foi dado *quench* da reação com HCl 0,1M gota a gota até que não fizesse mais bolhas ao adicionar o ácido e então a mistura foi filtrada para um balão de uma boca de 100 mL em uma seringa preenchida com 1 cm de Celite e 1 cm de MgSO₄, o balão foi lavado com EtOAc (2 x 10 mL) e também filtrado. O solvente do filtrado foi removido sob pressão reduzida para levar à 208 mg (82%) do alceno **7b** sem necessidade de purificação. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,44 (td, *J* = 7,5 e 1,5 Hz, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,24 (dd, *J* = 7,6 e 1,3 Hz, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,24 (t, *J* = 8,8 e 8,0 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 8,5 e 8,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H).

8.2.4 Síntese do 11,12-di-hidrodibenzo[*a,e*][8]anulen-5(6*H*)-ona (**8b**) a partir da ciclização do composto **7b**

Em uma *glovebox*, em um vial contendo uma barra de agitação magnética foram adicionados CsF (30 mg, 0,2 mmol), LiHMDS (50 mg, 0,3 mmol) e THF (0,6 mL). O vial foi fechado, retirado da *glovebox* e mantido sob agitação por 3h a 110°C. Após esse tempo, o vial foi removido da chapa de aquecimento e, após chegar a temperatura ambiente, foi inserido na *glovebox* novamente. Ao vial foi adicionado o composto **7b** (25,4 mg, 0,1 mmol). O vial foi fechado novamente, retirado da *glovebox* e mantido sob agitação por 12h a 80°C. Ao final do tempo reacional, foi dado o *quench* da reação com algumas gotas de água e a mistura foi filtrada para um balão de uma boca em uma seringa preenchida com 1 cm de sílica e 1 cm MgSO₄, o vial foi lavado com EtOAc (2 x 2 mL) e também filtrado. O solvente do filtrado foi removido sob pressão reduzida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,18 (s, 2H), 3,41 – 3,26 (m, 4H). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (BANCIU et al., 2001).

8.2.5 Procedimento para o *screening*

Na *glovebox*, em vials de 4 mL foram preparadas seis soluções estoque em tolueno: *t*BuOK (30,3 mg, 0,27 mmol, 450 μ L de tolueno), *t*BuONa (25,9 mg, 0,27 mmol, 450 μ L de tolueno), LiHMDS (135,6 mg, 0,81 mmol, 1,35 mL de tolueno), NaHMDS (146,5 mg, 0,81 mmol, 1,35 mL de tolueno), CsF (54,7 mg, 0,36 mmol, 900 μ L de tolueno), Cs₂CO₃ (58,6 mg, 0,18 mmol, 900 μ L de tolueno). Em uma placa metálica para *screening* de 48 poços preenchidas com microvials foram adicionados 50 μ L de cada solução estoque preparada de acordo com a Tabela 4:

Tabela 4 – Planejamento do *screening*

		THF	Tolueno	DMSO	DMF	Dioxano	DME
A	<i>t</i> BuOK						
B	<i>t</i> BuONa						
C	LiHMDS						
D	NaHMDS						
E	LiHMDS + CsF						
F	NaHMDS + CsF						
G	LiHMDS + Cs ₂ CO ₃						
H	NaHMDS + Cs ₂ CO ₃						

Fonte: A autora (2024).

A placa metálica foi fechada, removida da *glovebox* e levada ao concentrador à vácuo por 1h. Após esse período, todo o tolueno havia evaporado e apenas as bases e sais em sua forma sólida estavam presentes nos microvials. A placa foi inserida na *glovebox* novamente. Em vials de 4 mL foram preparadas seis soluções estoque do alceno **7b** (30,5 mg, 0,12 mmol) cada uma em um dos seguintes solventes (720 μ L): THF, tolueno, DMSO, DMF, dioxano e DME. Em seguida, 60 μ L de cada solução estoque do alceno **7b** foram adicionados aos microvials na placa metálica seguindo a orientação da tabela. A placa foi fechada, removida da *glovebox*, mantida sob agitação

por 3h a 110°C e, após esse tempo, a temperatura foi reduzida para 80°C e mantida sob agitação por 12h. Em seguida, a placa foi resfriada até temperatura ambiente, aberta e foram adicionados em cada microvial 200 µL de acetonitrila. 50 µL da mistura em cada microvial foram retirados e adicionados em uma placa contendo microvials para LCMS. A cada um desses novos microvials foram adicionados 50 µL do padrão interno, o volume foi completado para 1 mL com MeCN e as amostras resultantes foram submetidas a análise por LCMS.

8.2.6 Síntese do metil-2-((4-metilpiridina-3-il)etil)benzoato (10b) a partir de acoplamento cruzado

Em uma *glovebox*, em um vial contendo uma barra de agitação magnética foram adicionados Pd(PPh₃)₄ (69,33 mg, 0,06 mmol), CuI (5,71 mg, 0,03 mmol), THF (6 mL), o alquino **4b** (480 µL, 3 mmol), Et₃N (10 mL) e por fim o trimetilsilil acetileno (516 µL, 3 mmol). O vial foi fechado, retirado da *glovebox* e mantido sob agitação por 12h a 90°C. A mistura reacional foi filtrada para um balão de uma boca de 100 mL em uma seringa preenchida com 1 cm de sílica e 1 cm de Celite, o vial foi lavado com EtOAc (2 x 10 mL) e também filtrado. O solvente do filtrado foi removido sob pressão reduzida e purificado em coluna cromatográfica [Hexano (5% Et₃N)/EtOAc (9:1)] para levar à 475 mg (63%) do composto **10b**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 7,8 e 1,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,8 e 1,4 Hz, 1H), 7,44 (td, *J* = 7,6 e 1,4 Hz, 1H), 7,34 (td, *J* = 7,7 e 1,4 Hz, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

8.2.7 Hidrogenação do composto 10b utilizando NaBH₄

A reação seguiu o procedimento descrito em 8.2.3.3. Após purificação em coluna cromatográfica [Hexano (5% Et₃N)/EtOAc (7:3)]. Obtidos 250 mg (55%) do alqueno **11b**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 7,4 e 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,23 (td, *J* = 6,8 e 1,7 Hz, 2H), 7,05 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 6,9 e 1,8 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167,33, 150,10, 147,59, 145,41, 134,98, 133,27, 132,55, 131,96, 130,74, 129,24, 127,36, 124,95, 124,85, 52,05, 19,31.

8.2.8 Procedimento para a síntese do (Z)-benzo[5,6]cicloocta[1,2-c]piridina-6(5H)-ona (**12b**) a partir da ciclização do composto **11b**

Em uma *glovebox*, em um vial contendo uma barra de agitação magnética foram adicionados CsF (30 mg, 0,2 mmol), LiHMDS (50 mg, 0,3 mmol) e THF (0,6 mL). O vial foi fechado, retirado da *glovebox* e mantido sob agitação por 3h a 110°C. Após esse tempo, o vial foi removido da chapa de aquecimento e, após chegar a temperatura ambiente, foi inserido na *glovebox* novamente. Ao vial foi adicionado o composto **11b** (25,3 mg, 0,1 mmol). O vial foi fechado novamente, retirado da *glovebox* e mantido sob agitação por 12h a 80°C. Ao final do tempo reacional, foi dado o *quench* da reação com algumas gotas de água e a mistura foi filtrada para um balão de uma boca em uma seringa preenchida com 1 cm de sílica e 1 cm MgSO₄, o vial foi lavado com EtOAc (2 x 2 mL) e também filtrado. O solvente do filtrado foi removido sob pressão reduzida, levando à 11,5 mg (52%) do composto **12b**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,0 e 1,5 Hz, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 195,09, 149,14, 148,88, 142,28, 136,17, 135,27, 135,09, 133,38, 132,89, 132,06, 130,73, 127,81, 127,56, 123,68, 48,14.

8.2.9 Procedimento geral para a síntese de acetamidas

Em um vial contendo uma barra de agitação magnética e THF (5 mL) foi adicionada a amina adequada (3 mmol) e o vial inserido em banho de gelo. Em seguida, foi adicionada a base adequada (3,6 mmol) e por fim o cloreto de acetila (257 μL, 3,6 mmol) foi adicionado gota a gota. Ao final da adição, a mistura reacional foi mantida em banho de gelo por 15 minutos, depois retirada do banho e mantida sob agitação por 12h. A mistura reacional foi filtrada para um balão de uma boca em uma seringa preenchida com 1 cm de sílica e 1 cm de Celite, o vial foi lavado com EtOAc (2 x 10 mL) e também filtrado. O solvente do filtrado foi removido sob pressão reduzida e o concentrado obtido foi purificado em coluna cromatográfica [Hexano (5% Et₃N)/EtOAc (7:3)] levando a obtenção das correspondentes acetamidas.

(**13b**) *N,N*-diisopropilacetamida (275 mg, 64%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,97 – 3,86 (m, 1H), 3,54 – 3,46 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,23 (d, *J* =

6,8 Hz, 6H). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (HENRY et al., 2015).

(14b) 1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona (275 mg, 81%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,51 – 3,40 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,88 (m, 2H). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (HENRY et al., 2015).

(16b) 1-(3,4-diidroisoquinolin-2(1*H*)-il)etan-1-ona (468 mg, 89%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27 – 7,09 (m, 8H), 4,75 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,84 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (HENRY et al., 2015).

(17b) *N*-benzil-*N*-metilacetamida (367 mg, 75%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 – 7,13 (m, 10H), 4,61 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,18 (d, $J = 1,2$ Hz, 6H). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (RAUSER; ASCHEBERG; NIGGEMANN, 2018).

(18b) *N*-alil-*N*-benzilacetamida (448 mg, 79%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 – 7,17 (m, 10H), 5,88 – 5,69 (m, 2H), 5,31 – 5,07 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,03 (dt, $J = 6,0$ e 1,5 Hz, 2H), 3,84 (dt, $J = 5,0$ e 1,8 Hz, 2H), 2,18 (d, $J = 3,3$ Hz, 3H). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (OHMURA et al., 2008).

(19b) *N*-acetil-*N*-fenilacetamida (489 mg, 92%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 7,7$ Hz, 4H), 7,34 (t, $J = 7,9$ Hz, 4H), 7,13 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,20 (s, 6H). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (WANG et al., 2004).

(20b) *N,N*-dialilacetamida (376 mg, 90%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,86 – 5,71 (m, 2H), 5,27 – 5,08 (m, 4H), 4,01 (dd, $J = 5,9$ e 1,6 Hz, 2H), 3,88 (dt, $J = 5,1$ e 1,9 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (HENRY et al., 2015).

(22b) *N,N*-d ciclohexilacetamida (362 mg, 54%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,40 (t, 1H), 2,50 – 2,28 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,89 – 1,04 (m, 20H). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (HENRY et al., 2015).

(23b) *N*-ciclohexilacetamida (390 mg, 92%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,42 (s, 1H), 3,77 (tdt, $J = 10,8$, 8,1 e 4,0 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,96 – 1,90 (m, 2H), 1,82 – 1,67 (m, 2H), 1,66 – 1,60 (m, 1H), 1,41 – 1,33 (m, 2H), 1,20 – 1,09 (m, 3H). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (HENRY et al., 2015).

(**24b**) *N*-((λ^1 -metil)(λ^1 -oxidaneil)boraneil)-*N*-fenilacetamida (446 mg, 86%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 – 7,29 (m, 3H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (RAJU et al., 2009).

(**26b**) *N*-alil-*N*-fenilacetamida (489 mg, 93%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (dd, J = 8,3 e 6,7 Hz, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 7,18 – 7,10 (m, 2H), 5,83 (ddt, J = 16,7, 10,2 e 6,3 Hz, 1H), 5,10 – 4,98 (m, 2H), 4,27 (dt, J = 6,3 e 1,4 Hz, 2H), 1,83 (s, 3H). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (HENRY et al., 2015).

8.2.10 Procedimento geral para a síntese de alquinilamidas

Na *glovebox*, em um vial contendo uma barra de agitação magnética foram adicionados CsF (30 mg, 0,2 mmol), LiHMDS (50 mg, 0,3 mmol) e THF (0,6 mL). O vial foi fechado, retirado da *glovebox* e mantido sob agitação por 3h a 110°C. Após esse tempo, o vial foi removido da chapa de aquecimento e, após chegar a temperatura ambiente, foi inserido na *glovebox* novamente. Ao vial foi adicionado o éster arílico (0,1 mmol) e a acetamida (0,2 mmol). O vial foi fechado novamente, retirado da *glovebox* e mantido sob agitação por 3,5h a 50°C. Ao final do tempo reacional, o vial foi colocado em banho de gelo e foi adicionado ClOP(OEt) $_2$ (23,1 μL , 0,16 mmol) e o sistema mantido sob agitação a 0°C por 1h. Na *glovebox*, em um vial contendo 1,1 mL de THF foi adicionado LiHMDS (90 mg, 0,54 mmol). O vial foi fechado, removido da *glovebox* e a solução da base foi adicionada a mistura reacional anterior ainda em banho de gelo após 1h. Ao fim da adição, o banho de gelo foi removido e a reação mantida sob agitação por 12h a temperatura ambiente. Em seguida, foi dado o *quench* da reação com algumas gotas de água e a mistura foi filtrada para um balão de uma boca em uma seringa preenchida com 1 cm de sílica e 1 cm MgSO_4 , o vial foi lavado com EtOAc (2 x 2 mL) e também filtrado. O solvente do filtrado foi removido sob pressão reduzida. Os produtos obtidos foram purificados em coluna cromatográfica [Hexano (5% Et_3N)/EtOAc (9:1)] levando às respectivas alquinilamidas.

(**27b**) *N,N*-dimetil-3-fenilpropiolamida (16,6 mg, 96%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,48 – 7,32 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,03 (s, 3H); RMN ^{13}C (100

MHz, CDCl₃) δ 54,63, 132,33, 129,97, 128,51, 120,62, 90,15, 81,60, 38,40, 34,18. Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (XIE et al., 2013).

(28b) *N,N*-dietil-3-(*o*-tolil)propiolamida (20 mg, 95%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,32 (td, *J* = 7,5 e 1,5 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (td, *J* = 7,5 e 1,4 Hz, 1H), 3,71 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,51 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 154,13, 141,17, 132,99, 129,88, 129,66, 125,77, 120,65, 88,07, 85,79, 43,61, 39,37, 20,68, 14,50, 12,91. Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (WU et al., 2016).

(29b) *N*-benzil-*N*-metil-3-fenilpropiolamida (15 mg, 61%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mistura de rotâmeros δ 7,62 – 7,50 (m, 1H), 7,46 – 7,30 (m, 4H), 4,89 e 4,70 (2 s, 2H), 3,22 e 2,96 (2 s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (154,87) 154,79, (136,31) 136,20 (132,45), 132,39, 130,08 (130,06), 128,91, 128,73, 128,54, 128,52, 128,23, 127,99, 127,68, 127,51, (120,59) 120,47, (90,78) 90,28, 81,66 (81,63), 55,01 (49,92), (35,87) 31,98. Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (HWANG et al., 2015).

(30b) *N,N*-diciclohexil-3-fenilpropiolamida (30 mg, 96%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 – 7,51 (m, 2H), 7,48 – 7,31 (m, 2H), 4,41 – 3,91 (m, 1H), 3,57 – 3,00 (m, 1H), 1,97 – 1,05 (m, 20H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 153,82, 132,21, 129,67, 128,49, 121,21, 88,43, 83,47, 55,58, 45,81, 31,56, 29,76, 26,38, 26,22, 25,34, 25,25. HRMS (EI) calculado para C₂₁H₂₇N₂O [M]⁺: 309,2093; encontrado: 309,2098.

(31b) *N,N*-dietil-3-(4-metoxifenil)propiolamida (21,3 mg, 92%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 – 7,45 (m, 2H), 6,92 – 6,85 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,67 (qd, *J* = 7,1 e 1,2 Hz, 2H), 3,48 (qd, *J* = 7,2 e 1,3 Hz, 2H), 1,29 (td, *J* = 7,2 e 1,2 Hz, 3H), 1,18 (td, *J* = 7,1 e 1,2 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 160,89, 154,28, 134,09, 114,19, 112,67, 89,48, 81,21, 55,37, 43,59, 39,26, 29,70, 14,41, 12,92. Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (WU et al., 2016).

(32b) 3-(3,5-dimetoxifenil)-*N,N*-dietilpropiolamida (21 mg, 80%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,69 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 6,53 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,67 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,49 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 160,60, 153,88, 122,00, 110,10, 103,15, 88,95, 81,36, 55,50, 43,61, 39,31, 14,43, 12,86. HRMS (EI) calculado para C₁₅H₁₉NO₃ [M]⁺: 261,1365; encontrado: 261,1359.

(33b) *N,N*-dietil-3-(4-fluorofenil)propiolamida (18,4 mg, 85%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 – 7,49 (m, 2H), 7,13 – 7,03 (m, 2H), 3,67 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,49 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 163,46 (d, $J_{\text{C-F}} = 253,51$ Hz), 153,87, 134,47 (d, $J_{\text{C-F}} = 9,1$ Hz), 116,90 (d, $J_{\text{C-F}} = 4,4$ Hz), 116,97 (d, $J_{\text{C-F}} = 22,2$ Hz), 87,97, 81,82, 43,60, 39,34, 14,42, 12,86. Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (WU et al., 2016).

(34b) 3-(2,6-difluorofenil)-*N,N*-dietilpropiolamida (22,5 mg, 95%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (td, $J = 8,5$ e $6,6$ Hz, 1H), 6,77 – 6,67 (m, 2H), 3,72 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,49 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 165,59, 163,07, 162,37 (d, $J = 5,0$ Hz), 153,83, 131,69 (d, $J = 10,5$ Hz), 107,80 (d, $J = 21,0$ Hz), 106,36 (d, $J = 3,1$ Hz), 99,73 (d, $J = 18,1$ Hz), 90,64 (d, $J = 3,6$ Hz), 79,02, 56,28, 43,59, 39,33, 14,35, 12,89.

(35b) *N,N*-dietil-3-(4-iodofenil)propiolamida (25,5 mg, 78%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 3,66 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,49 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 153,72, 137,78, 133,63, 120,27, 96,36, 87,94, 83,16, 43,61, 39,36, 14,44, 12,85.

(36b) *N,N*-dietil-3-(3-metilfuran-2-il)propiolamida (9 mg, 42%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 3,66 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,50 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 153,73, 144,83, 132,85, 130,74, 113,48, 89,37, 79,17, 43,51, 39,28, 14,40, 12,89, 10,69.

(37b) *N,N*-dietil-3-(tiofen-2-il)propiolamida (15 mg, 72%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 – 7,39 (m, 2H), 7,06 (dd, $J = 5,0$ e $3,8$ Hz, 1H), 3,65 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 153,80, 134,84, 129,75, 127,36, 120,53, 85,97, 82,74, 43,55, 39,31, 14,42, 12,88.

(38b) 3-([1,1'-bifenil]-4-il)-*N,N*-dietilpropiolamida (27 mg, 98%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 – 7,57 (m, 6H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 1H), 3,70 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,51 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 154,02, 142,69, 139,96, 132,81, 128,95, 128,01, 127,18, 127,09, 119,56, 88,98, 82,59, 43,66, 39,37, 29,71, 14,46, 12,91. HRMS (EI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$ $[\text{M}]^+$: 277,1467; encontrado 277,1468.

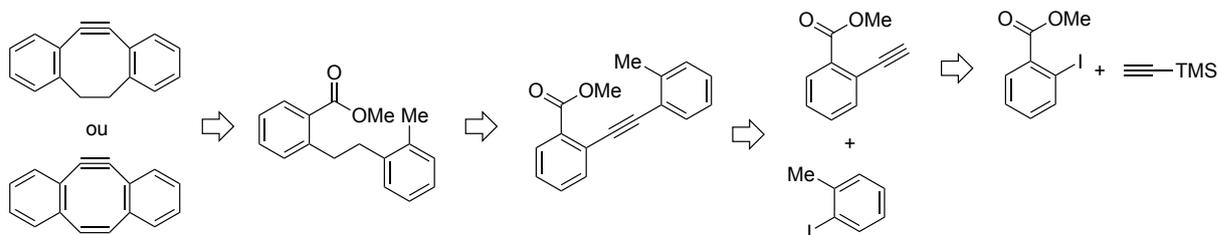
(40b) 3,3'-(1,3-fenileno)bis(*N,N*-dietilpropiolamida) (16,2 mg, 50%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,8$ e $1,7$ Hz, 2H), 3,67 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H), 3,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 153,58, 135,79, 133,41, 128,89, 121,50, 87,33, 82,78, 43,64, 39,39, 14,45, 12,84. Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (WU et al., 2016).

(42b) 3,3'-(1,3-fenileno)bis(*N,N*-dietilpropiolamida) (28,2 mg, 70%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 7,78 (dtdd, $J = 67,2, 28,4, 17,2, 8,7$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 144,6$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,5$ e $1,6$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J = 170,5, 9,0$ e $2,4$ Hz, 1H), 4,25 (ddd, $J = 8,9, 7,4$ e $2,4$ Hz, 4H), 3,69 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,49 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 153,91, 149,69, 149,62, 134,12, 132,76, 130,12, 130,02, 129,02, 127,89, 121,16, 121,11, 117,62, 116,43, 116,38, 89,10, 82,29, 64,83, 64,77, 43,65, 39,34, 16,13, 16,06, 14,46, 12,87; RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 MHz, CDCl_3) δ -6.46 (s). HRMS (EI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{P} [\text{M}]^+$: 403,1549; encontrado 403,1555.

9 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o objetivo de desenvolver uma metodologia *one-pot* para a síntese de alquinos cíclicos tensionados, foi elaborada uma estratégia retrossintética que teve como precursor um substrato que possui os grupos benzoato de metila e tolueno em sua estrutura, a fim de se beneficiar desses grupos para promover a ciclização e formação da ligação tripla. Esse substrato poderia ser obtido a partir da hidrogenação do alquino correspondente o qual, por sua vez, poderia ser obtido a partir de uma sequência de acoplamentos cruzados de Sonogashira entre os haletos aromáticos e os metilbenzoatos correspondentes (Esquema 28).

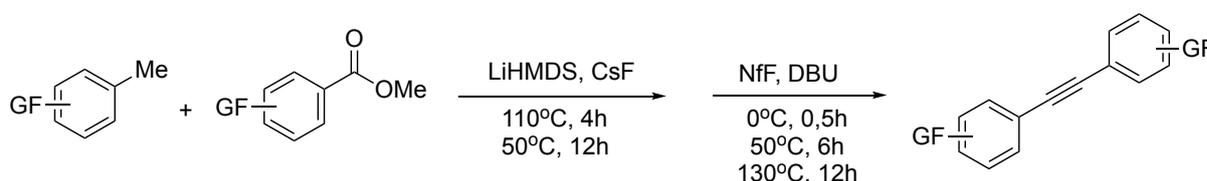
Esquema 28 – Estratégia retrossintética para a obtenção de alquinos cíclicos tensionados



Fonte: A autora (2024).

Dispondo do substrato contendo os grupos benzoato de metila e tolueno, a estratégia seria promover a ciclização tomando por base a metodologia desenvolvida pelo grupo do Professor Walsh, baseada na utilização de LiHMDS, CsF, NfF e DBU para promover a formação da tripla ligação C-C (Esquema 29) (GU et al., 2024).

Esquema 29 – Metodologia descrita para obtenção de alquinos

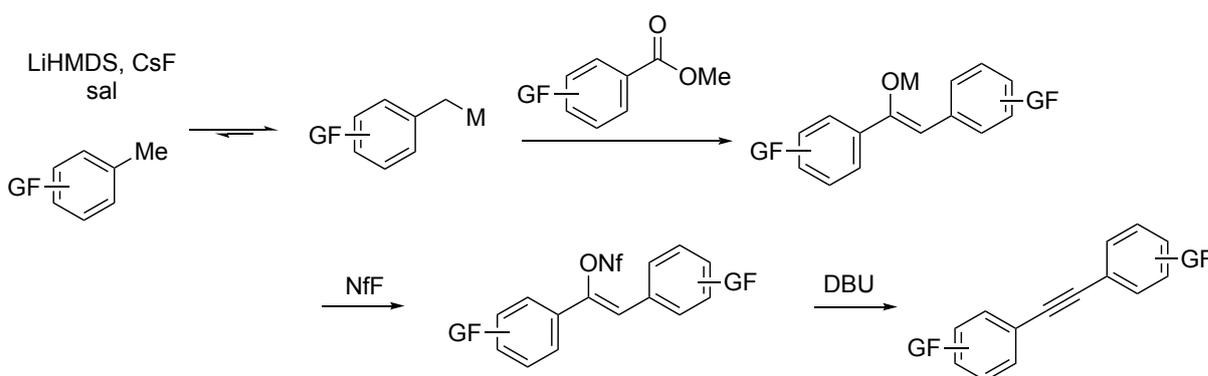


Fonte: A autora (2024).

Bases de sililamida se mostraram capazes de desprotonar toluenos e derivados por meio de interações do tipo cátion- π e a adição de sais de césio promoveu o aumento do rendimento dessas reações. Esse fato se deve a capacidade que cátions maiores têm de interagir com esses sistemas π (PARDUE et al., 2013; SHA et al.,

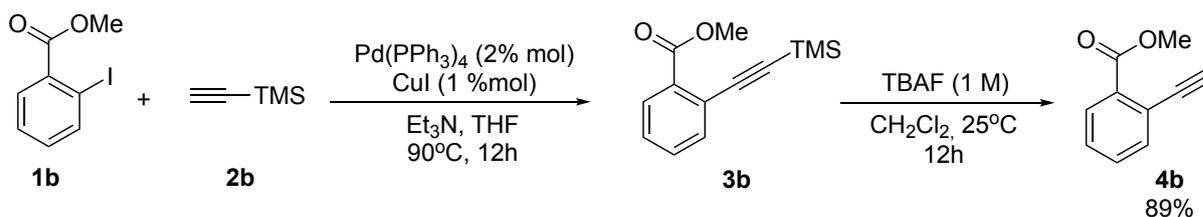
2018; WANG et al., 2018). Desta forma, inicialmente ocorre a preparação de um sal a partir da mistura de LiHMDS e CsF em THF a 110°C seguido da adição do tolueno e do éster arílico, ambos contendo diferentes grupos funcionais. Mecanicamente, o sal forma o ânion benzílico que se adiciona ao éster levando ao enolato intermediário. Sequencialmente, há a inserção do NfF, grupo de saída que captura o enolato e facilita, com a adição de DBU como base, a eliminação para originar a tripla ligação (Esquema 30).

Esquema 30 – Mecanismo para a síntese de alquinos utilizando LiHMDS e CsF



Fonte: A autora (2024).

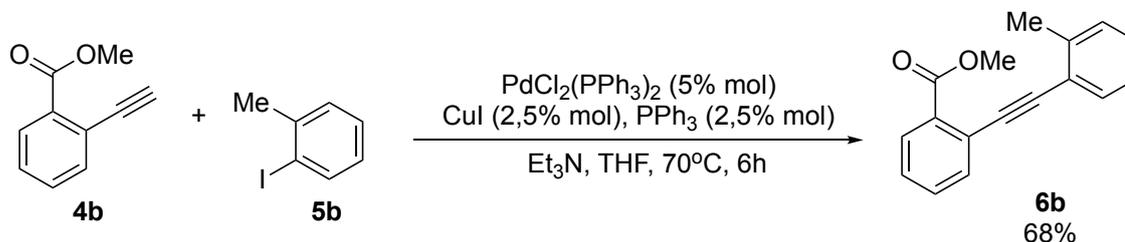
A rota sintética foi iniciada a partir da reação de acoplamento cruzado entre o 2-iodometilbenzoato, **1b** e o trimetilsililacetileno, **2b**, ambos comercialmente disponíveis, utilizando a metodologia descrita na literatura, a qual emprega Pd(PPh₃)₄ e Cul como catalisadores para promover a reação de acoplamento (YU; YU; HUANG, 2023). Ao fim da reação, a mistura avermelhada obtida foi simplesmente filtrada com sílica e Celite e o solvente removido sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foi então aplicada uma metodologia descrita na literatura para realizar a desproteção da tripla ligação utilizando TBAF (WANG et al., 2016). O acompanhamento da reação foi feito através de CCD a qual, após finalizada, foi purificada em coluna para levar ao alquino **4b** em um rendimento de 89% (Esquema 31).

Esquema 31 – Reação de acoplamento cruzado para obtenção do composto **4b**

Fonte: A autora (2024).

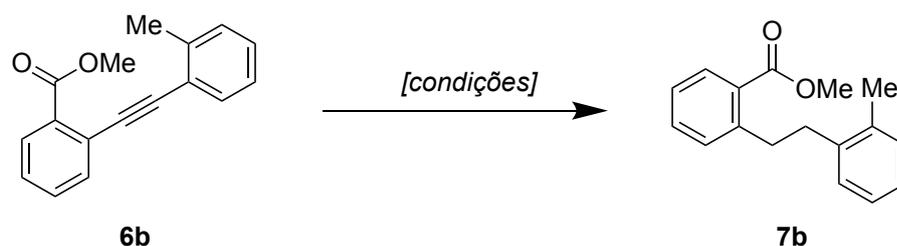
O composto **4b** foi caracterizado por RMN ^1H e os dados estão de acordo com a literatura (NORSEEDA et al., 2019).

Dando sequência à metodologia, o composto **4b** foi então submetido a um novo acoplamento cruzado com o 2-iodotolueno, **5b** utilizando a metodologia descrita na literatura baseada na utilização de $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI e PPh_3 como catalisadores (ROSOWSKY et al., 2004). A reação foi acompanhada por CCD e, após finalizada, a purificação por coluna cromatográfica levou ao alquino **6b** em um rendimento de 68% (Esquema 32).

Esquema 32 – Reação de acoplamento cruzado para obtenção do composto **6b**

Fonte: A autora (2024).

O composto **6b** foi caracterizado por RMN ^1H e os dados estão de acordo com a literatura (NORSEEDA et al., 2019). O alquino **6b** foi então submetido a diversas tentativas de hidrogenação, as quais encontram-descritas na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5 – Reação de hidrogenação do composto **6b**

Condições		7b (%) ^[a]
1	H ₂ , Pd/C (10% mol), MeOH, 25 °C, 24 h	-[b]
2	H ₂ , Pd/C (1 eq.), MeOH, 25 °C, 24 h	54
3	RhCl(PPh ₃) ₃ (4 % mol), H ₂ (1 atm), MeOH:t-BuOH, 25°C, 24h	-[b]
4	NaBH ₄ (4 eq.), HOAc (2 eq.), Pd/C (10% mol), 25°C, 2 h	82

^[a] rendimento isolado; ^[b] apenas traços do produto foram obtidos

Fonte: A autora (2024).

De acordo com a Tabela 5 pode-se observar que a utilização de Pd/C (10%mol) utilizando um balão de H₂ apresentou apenas traços do produto de interesse, mesmo após mais de 24 horas de reação (Tabela 5, entrada 1). Aumentando a quantidade de Pd/C para 1 equivalente, após 24 horas de reação, foi observada uma mistura complexa entre o alcano correspondente **7b** alqueno e o alquino remanescente (Tabela 5, entrada 2).

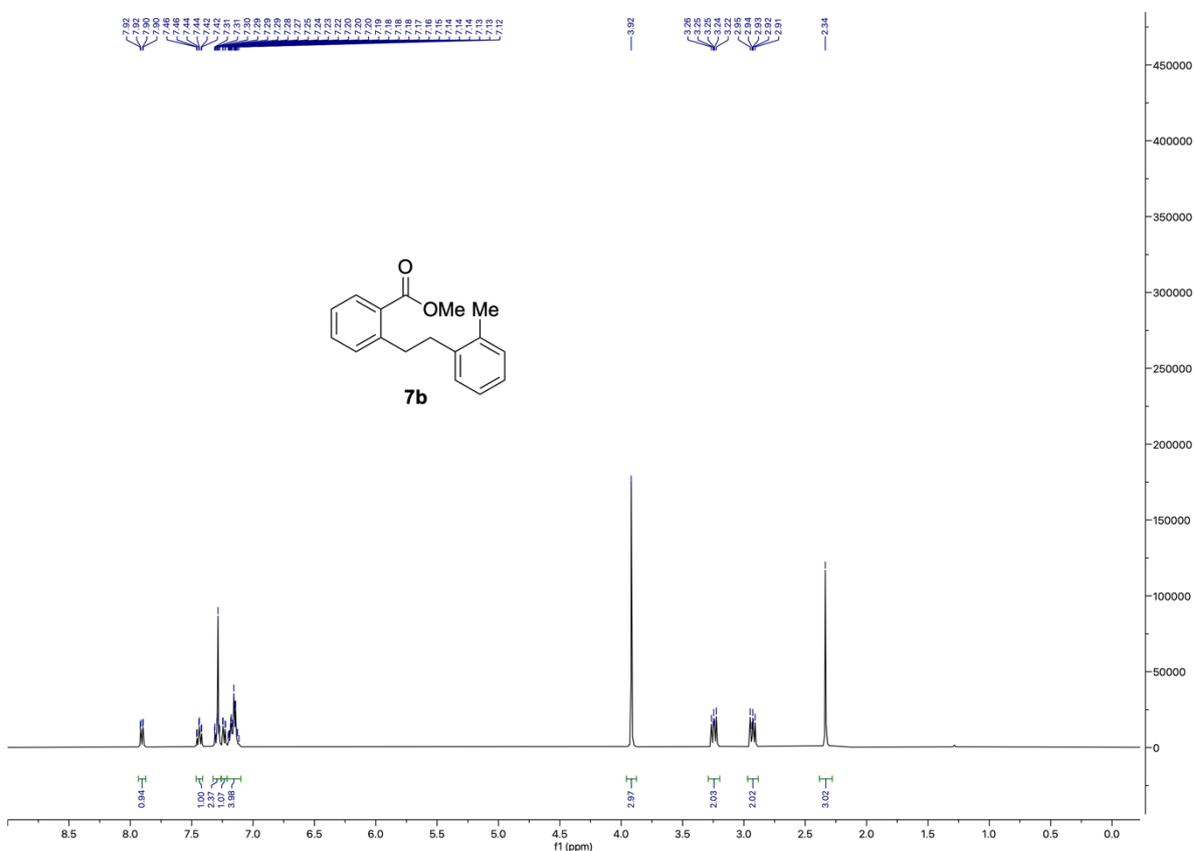
Na tentativa de encontrar uma metodologia mais eficiente para a hidrogenação do composto, foi empregada uma descrita por Jourdant e colaboradores, que emprega o catalisador de Wilkinson (JOURDANT; GONZÁLEZ-ZAMORA; ZHU, 2002). O clorotris(trifenilfosfino)ródio(I), ou catalisador de Wilkinson, é comumente empregado na hidrogenação de alquenos e age por meio de um ciclo catalítico com a adição oxidativa de H₂, seguida da eliminação de um grupo trifenilfosfina. A inserção do alqueno/alquino ao Rh^{III} seguida de migração dos hidrogênios e restituição do grupo trifenilfosfina libera o alcano como produto da reação (TANIELYAN et al., 2011). Entretanto, a reação não foi efetiva para o composto de interesse mesmo após 24 horas de reação (Tabela 5, entrada 3).

A metodologia que se mostrou mais eficiente para a hidrogenação do composto **6b** foi a descrita por Tran e colaboradores, que utiliza NaBH₄, ácido acético e Pd/C (TRAN et al., 2009). A reação foi monitorada por CCD e após 2h observou-se o

consumo total do alquino. O produto foi obtido em 82% de rendimento sendo também observado traços do alqueno correspondente (Tabela 5, entrada 4).

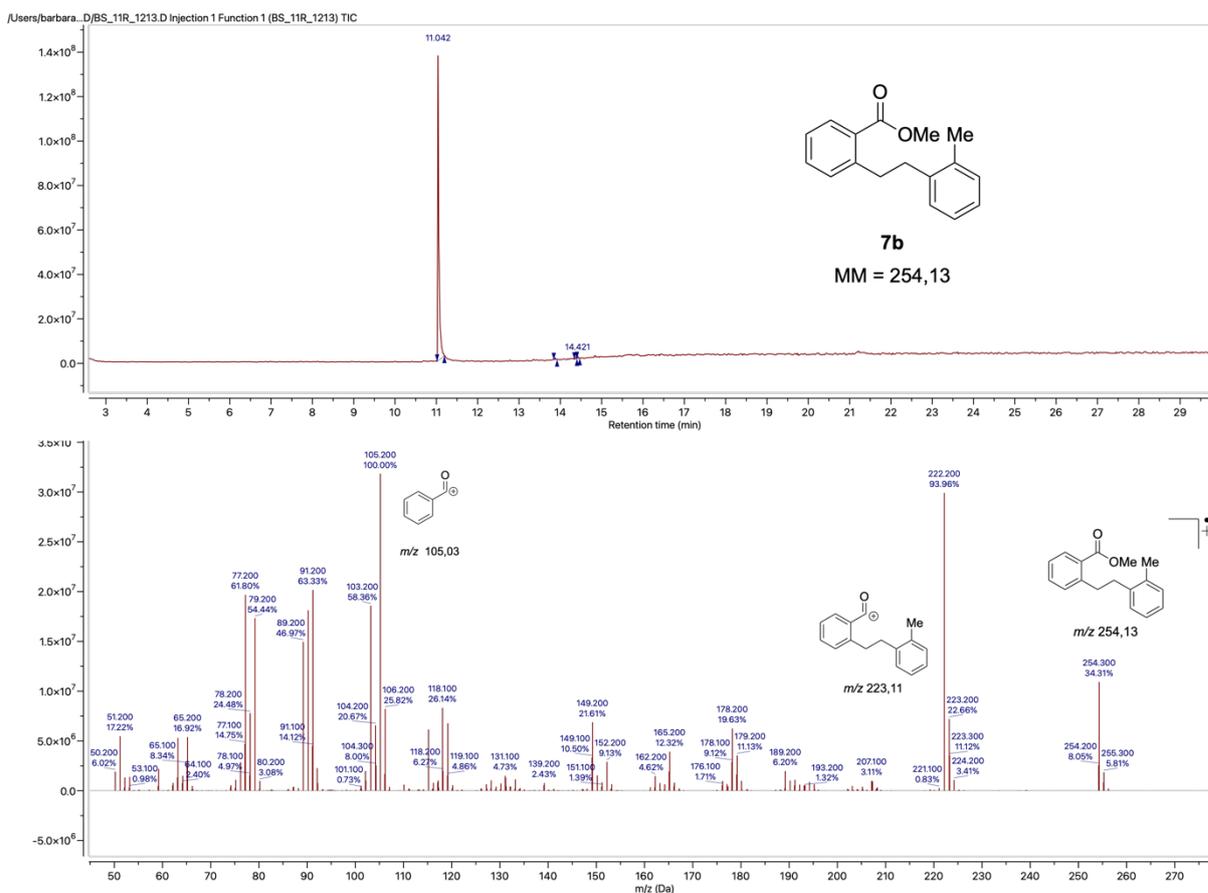
Após purificação em coluna, o composto **7b** foi caracterizado por RMN ^1H , onde foi possível observar os sinais entre δ 8-7 referentes aos prótons aromáticos, o simpleto em δ 3,92 referente aos prótons da metoxila do grupo éster, dois tripletos em δ 3,24 e 2,93 referentes aos prótons alquílicos e o simpleto em δ 2,34 referente aos prótons da metila do tolueno (Figura 12).

Figura 12 – RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **7b**



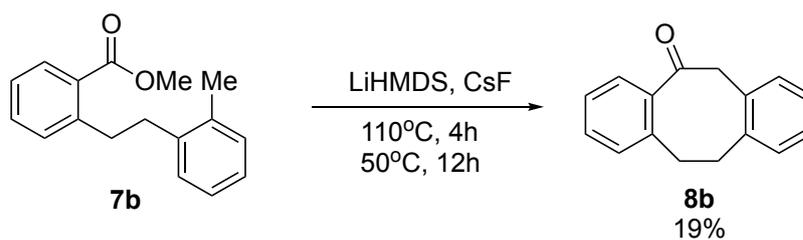
Fonte: A autora (2024).

Na caracterização por GCMS, cujo cromatograma apresenta apenas um pico em RT 11,042 e, no espectro de massas referente a este, foi possível identificar o íon molecular de m/z 254 e as principais fragmentações m/z 223 e m/z 105, resultantes da perda do grupo metoxila e da quebra da ligação C-C respectivamente (Figura 13).

Figura 13 – GCMS do composto **7b**

Fonte: A autora (2024).

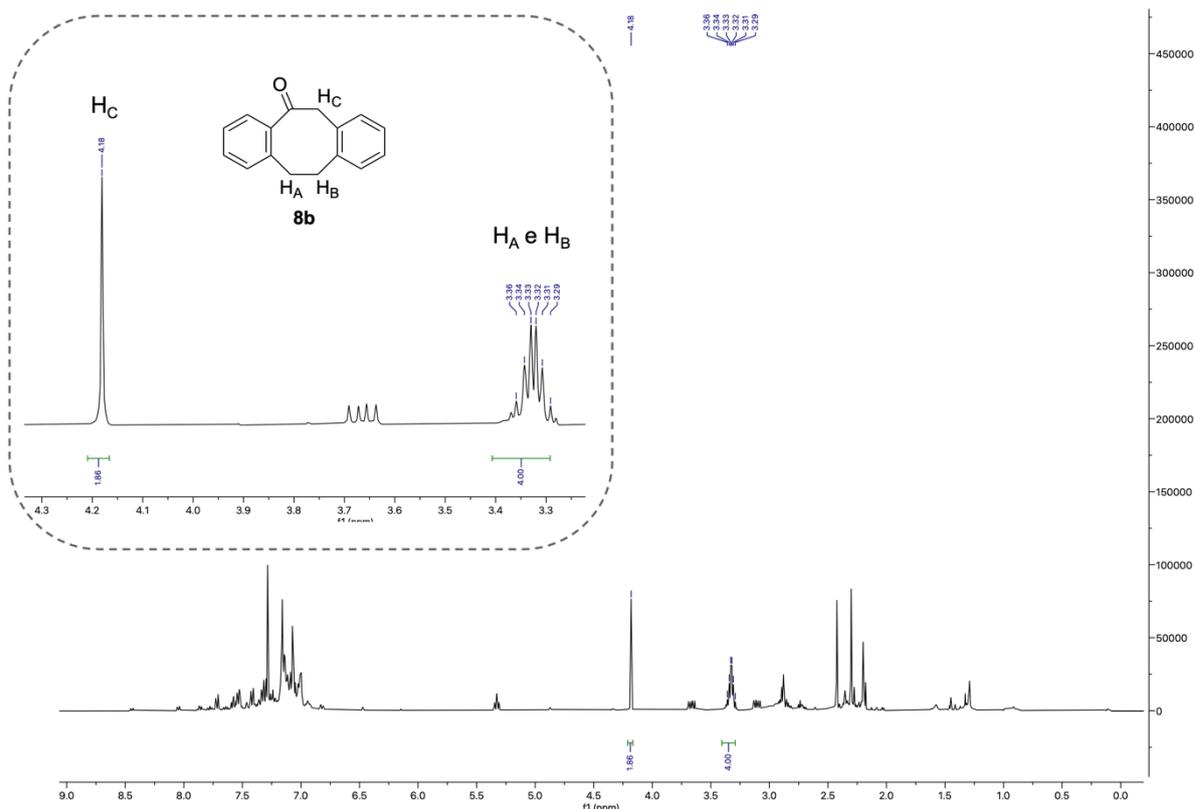
Tendo em vista que a etapa de formação da ligação C-C por meio da ciclização seria a mais desafiadora, o substrato **7b** foi submetido apenas às condições reacionais já descritas na literatura (GU et al., 2024), na tentativa de se obter eficientemente o intermediário correspondente, **8b**. Utilizou-se então o sal pré-gerado de LiHMDS e CsF em THF e o sistema foi mantido sob agitação por 12 horas a 50°C. Empregando-se essas condições a cetona correspondente **8b** foi obtida em um rendimento de 19% (Esquema 33).

Esquema 33 – Ciclização do composto **7b**

Fonte: A autora (2024).

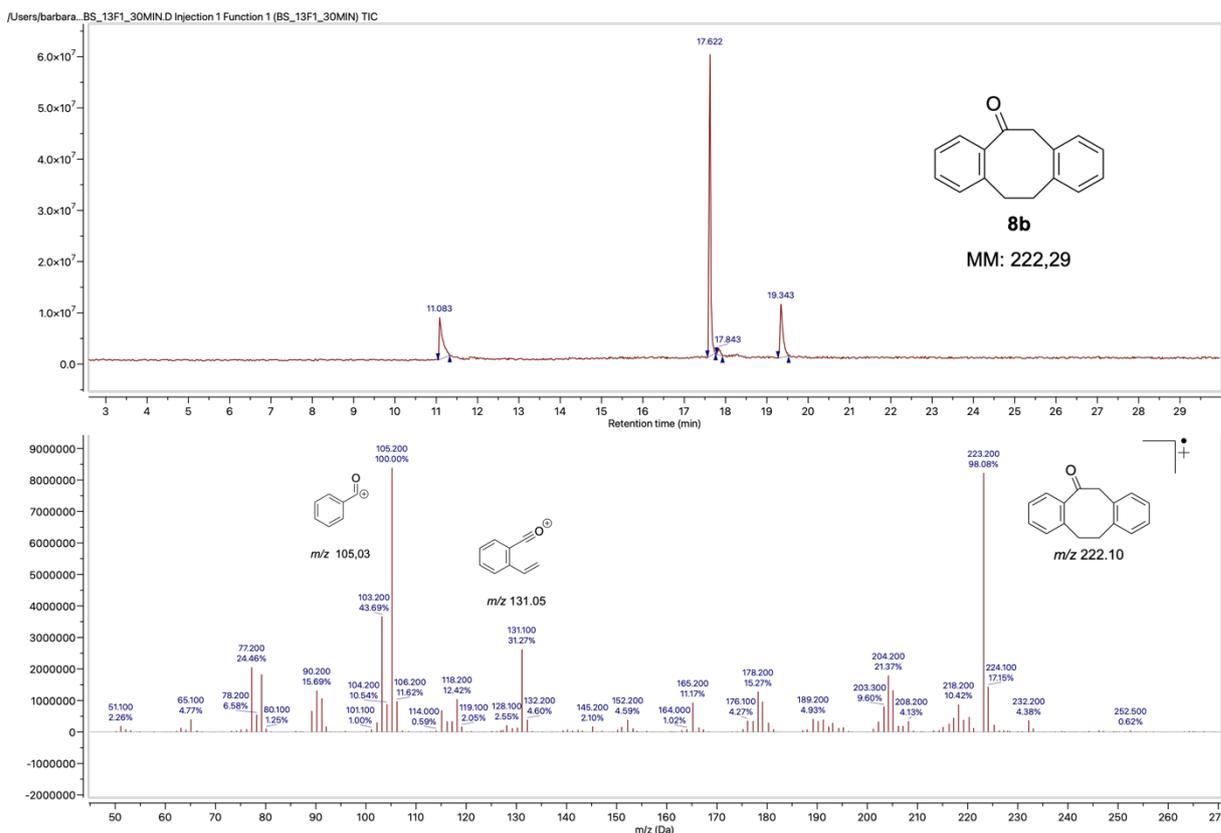
A formação do composto **8b** pôde ser confirmada por meio da análise de RMN ^1H da reação bruta (Figura 13), na qual é possível identificar um multipletto em δ 3,32 correspondente aos prótons H_A e H_B do composto ciclizado e um simpleto em δ 4,18 correspondente aos prótons H_C vizinhos à cetona, picos que estão de acordo com a literatura para o composto **8b** (BANCIU et al., 2001).

Figura 14 – RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da reação bruta de ciclização do composto **7b**



Fonte: A autora (2024).

A caracterização por GCMS (Figura 15) corrobora o resultado observado no RMN ^1H , na qual foi possível verificar no cromatograma a presença do material de partida **7b** em RT 11,083 e o pico mais intenso em RT 17,622, que possui fragmentações também descritas na literatura para o composto **8b**.

Figura 15 – GCMS do composto **8b**

Fonte: A autora (2024).

Como não foi possível isolar a cetona **8b** devido ao baixo rendimento, a reação descrita no Esquema 33 foi repetida variando as condições de temperatura (50, 70 ou 100°C) e tempo reacional (12 ou 24h) na tentativa de promover o aumento do rendimento, entretanto, em nenhuma das condições testadas foi possível observar a formação do composto **8b**.

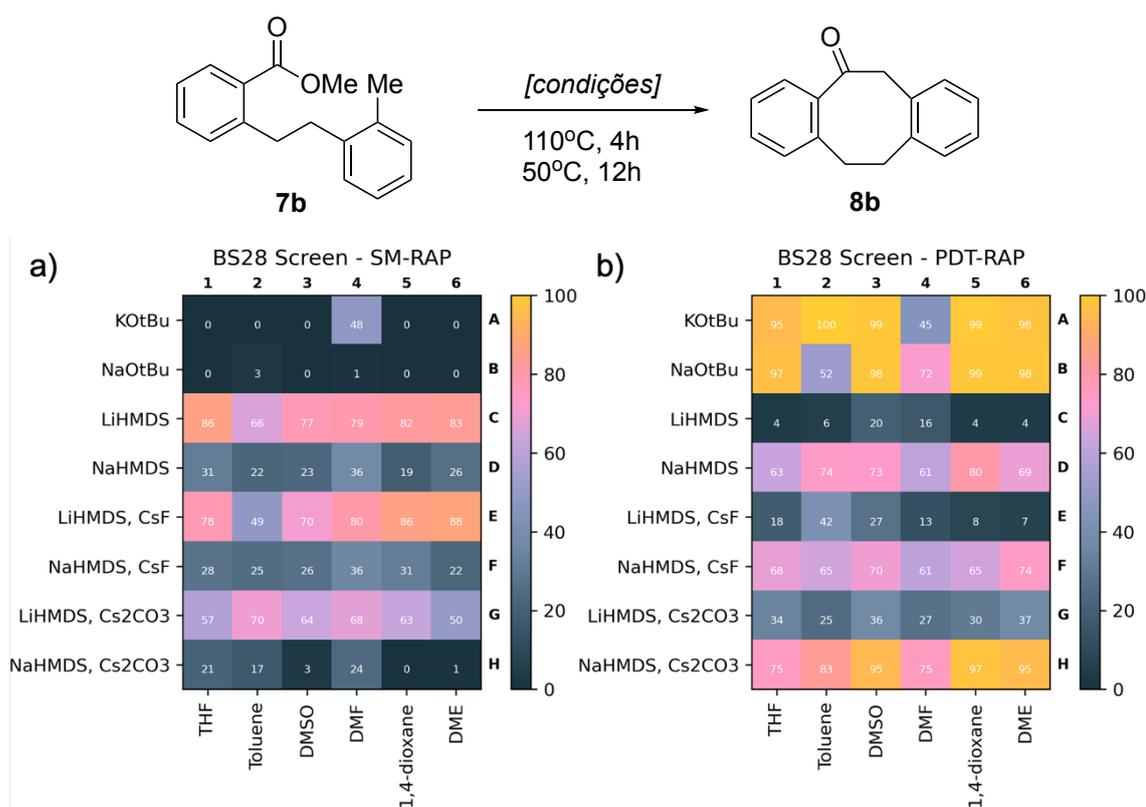
Sem sucesso com os testes iniciais, foi planejada uma triagem para investigar se uma mudança nas outras condições reacionais: base, sal de céσιο e solvente, poderia favorecer a formação da cetona **8b**. Desta forma, foi realizado um *screening* de 48 poços, onde foram estudados seis diferentes solventes e oito diferentes bases/sistemas de base e sal.

O *screening* consistiu na preparação de cada uma das oito bases/sistemas de base e sal em cada um dos seis solventes escolhidos. O estudo foi baseado na utilização das soluções estoque do substrato **7b** nos seis solventes escolhidos; adição e combinação das soluções estoques nas quantidades adequadas; aquecimento do sistema a 110°C por 4h seguido do abaixamento da temperatura para 50°C e manutenção desta condição por 12h de reação adicionais.

Os solventes escolhidos foram THF, tolueno, DMSO, DMF, 1,4-dioxano e DME, considerando seus pontos de ebulição para suportar a elevada temperatura e também a solubilidade das bases. Por sua vez, as bases/sistemas de base e sal escolhidos foram *t*BuOK, *t*BuONa, LiHMDS, NaHMDS, LiHMDS e CsF, NaHMDS e CsF, LiHMDS e Cs₂CO₃, NaHMDS e Cs₂CO₃.

Na Figura 16(a), é possível observar que, de maneira geral, os ensaios utilizando *t*-butóxido como bases (ensaios A e B) apresentaram melhor consumo do composto de partida **7b**. Dentre os ensaios nos quais foram utilizadas bases de *bis*-trimetilsililamida houve um maior consumo de **7b** quando o contra íon foi o sódio em comparação ao lítio (ensaios C e D). Além disso, a inserção de um sal de céσιο favoreceu o desempenho dessas bases, principalmente quando o sal utilizado foi o Cs₂CO₃ (ensaios G e H).

Figura 16 – Resultado do screening (a) razão substrato/área; (b) razão produto/área



Fonte: A autora (2024).

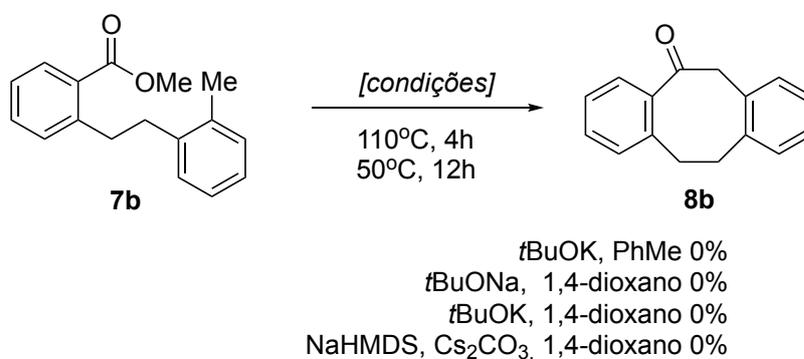
Os resultados da Figura 16(b) corroboram com os descritos anteriormente, visto que os ensaios que apresentaram maiores áreas de conversão ao pico do produto **8b** foram os mesmos que apresentaram maior consumo do material de partida: ensaios

A e B utilizando *t*-butóxido como bases e ensaios H3, H5 e H6 utilizando NaHMDS e Cs₂CO₃. Além disso, esses ensaios apresentaram cromatogramas mais limpos e a ausência de subprodutos.

O pico contendo a massa do íon molecular, apesar de apresentar tempo de retenção próximo ao da cetona, verificado na primeira tentativa de ciclização, não apresentou mesmo padrão de fragmentação, sugerindo que não se tratava do mesmo produto. Mesmo assim, foram selecionados alguns dos ensaios que apresentaram os melhores resultados para serem repetidos na escala padrão, sendo eles: A2, A5, B5 e H5.

As condições repetidas são mostradas no Esquema 34, sendo elas KO*t*Bu em tolueno e *t*BuOK, *t*BuONa e NaHMDS/Cs₂CO₃ em 1,4-dioxano. Para as quatro condições testadas foi verificado que, apesar da ausência do material de partida, o produto obtido não correspondia à cetona **8b**. Também não foi possível isolar os produtos observados nesses experimentos, visto que após coluna cromatográfica nada foi observado.

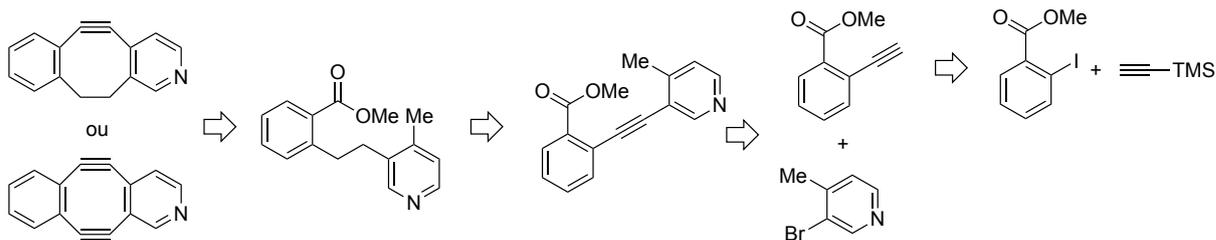
Esquema 34 – Repetição dos ensaios A2, A5, B5 e H5



Fonte: A autora (2024).

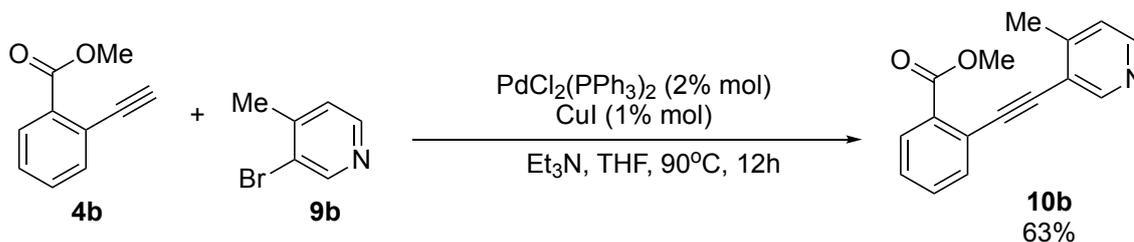
Trabalhos da literatura já demonstraram que derivados de piridina, por exemplo, mostraram-se mais favoráveis a reações de cicloadição (DONES et al., 2021). Desse modo, uma nova estratégia sintética foi pensada para a obtenção de um substrato de partida que pudesse conter um próton de tolueno mais reativo (Esquema 35).

Esquema 35 – Nova rota retrossintética para a obtenção de alquinos cíclicos tensionados



Fonte: A autora (2024).

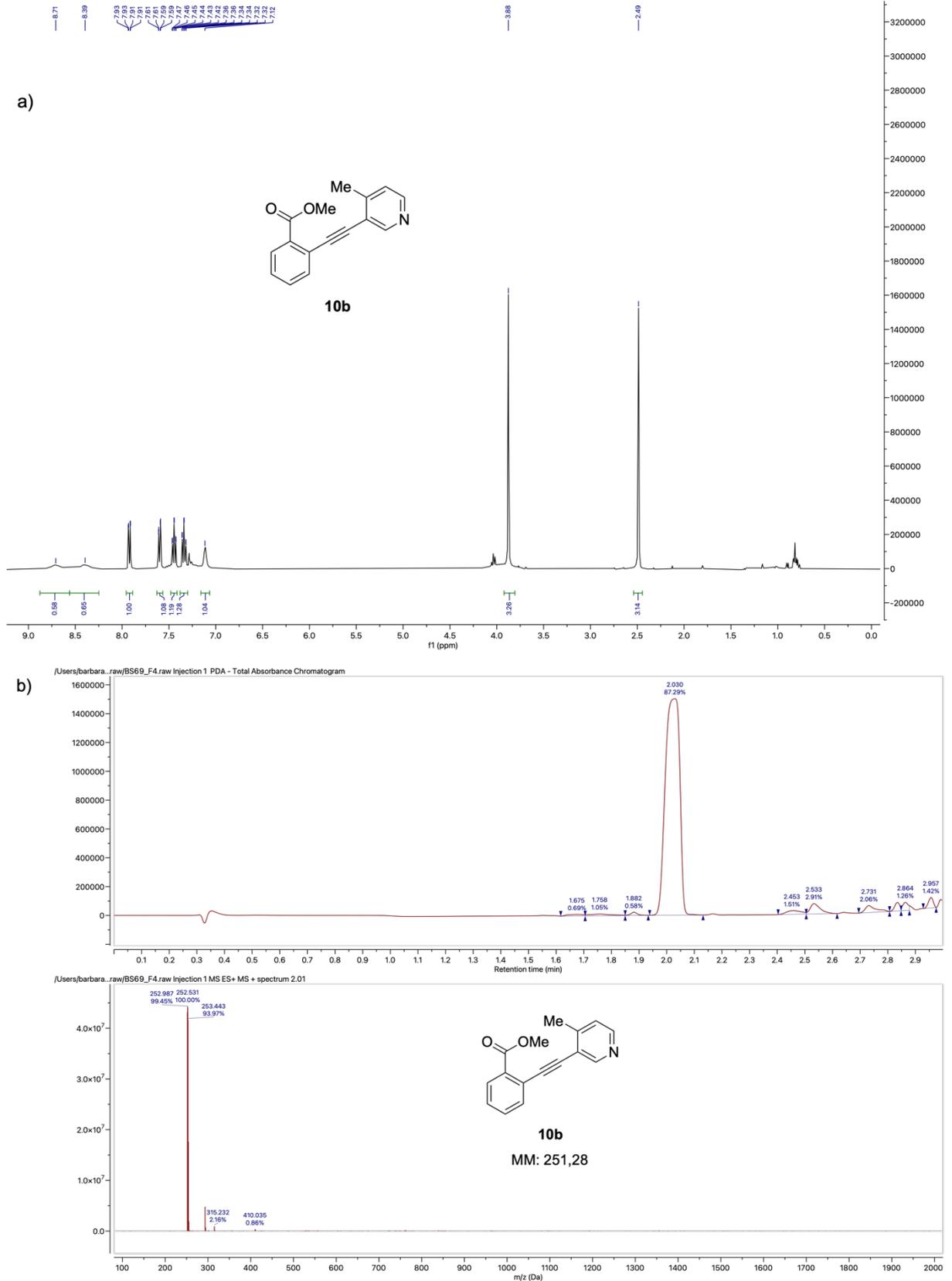
Desta forma, os compostos **1b** e **2b** foram submetidos novamente à reação de acoplamento cruzado, seguida da desproteção da tripla ligação com TBAF, resultando no alquino **4b**. Na sequência, o alquino **4b** foi submetido a uma nova reação de acoplamento cruzado com a 3-bromo-4-metilpiridina **9b**, obtida comercialmente, para levar ao alquino correspondente **10b** em um rendimento de 63% após purificação em coluna (Esquema 36) (ZHOU et al., 2023).

Esquema 36 – Reação de acoplamento cruzado para obtenção do composto **10b**

Fonte: A autora (2024).

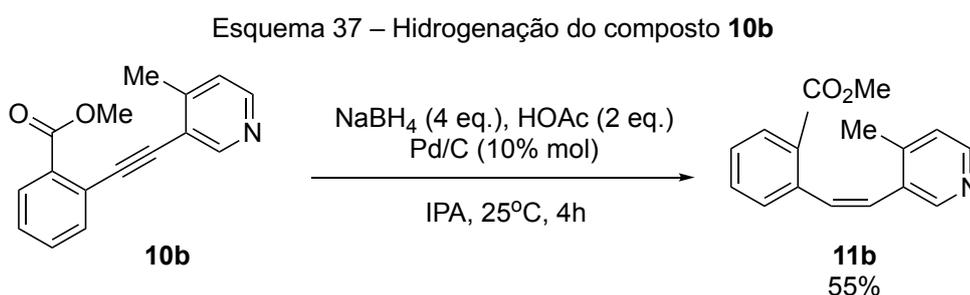
O composto **10b** foi caracterizado por RMN ^1H onde foi possível identificar dois simpletos largos em δ 8,71 e 8,39 correspondentes aos prótons aromáticos vizinhos ao nitrogênio, dois dupletos de dupletos em δ 7,92 e 7,60, dois tripletos em δ 7,44 e 7,34 e um simpleto em δ 7,12 correspondentes aos outros cinco prótons aromáticos e dois simpletos em δ 3,88 e 2,49 correspondentes aos prótons dos grupos metoxila do grupo éster e da metila do tolueno, respectivamente [Figura 17(a)]. A caracterização também foi feita por LCMS, na qual o cromatograma presente na Figura 17(b) apresenta um pico em RT 2,030, cujo espectro de massas apresenta o íon molecular protonado.

Figura 17 – (a) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **10b**; (b) LCMS do composto **10b**



Fonte: A autora (2024).

A etapa seguinte consistiu na hidrogenação do alquino **10b** obtido. A mesma metodologia que se mostrou eficiente para a conversão de **6b** em **7b** foi aplicada, utilizando NaBH₄, ácido acético e Pd/C, entretanto, o alcano correspondente **11b** não foi observado, apenas o alqueno intermediário. Mesmo após longos tempos reacionais e adição de excesso dos reagentes na tentativa de forçar a hidrogenação completa, a reação não levou ao composto desejado **7b**. Somente o alqueno intermediário **11b** foi obtido com um rendimento de 55% após purificação em coluna (Esquema 37).

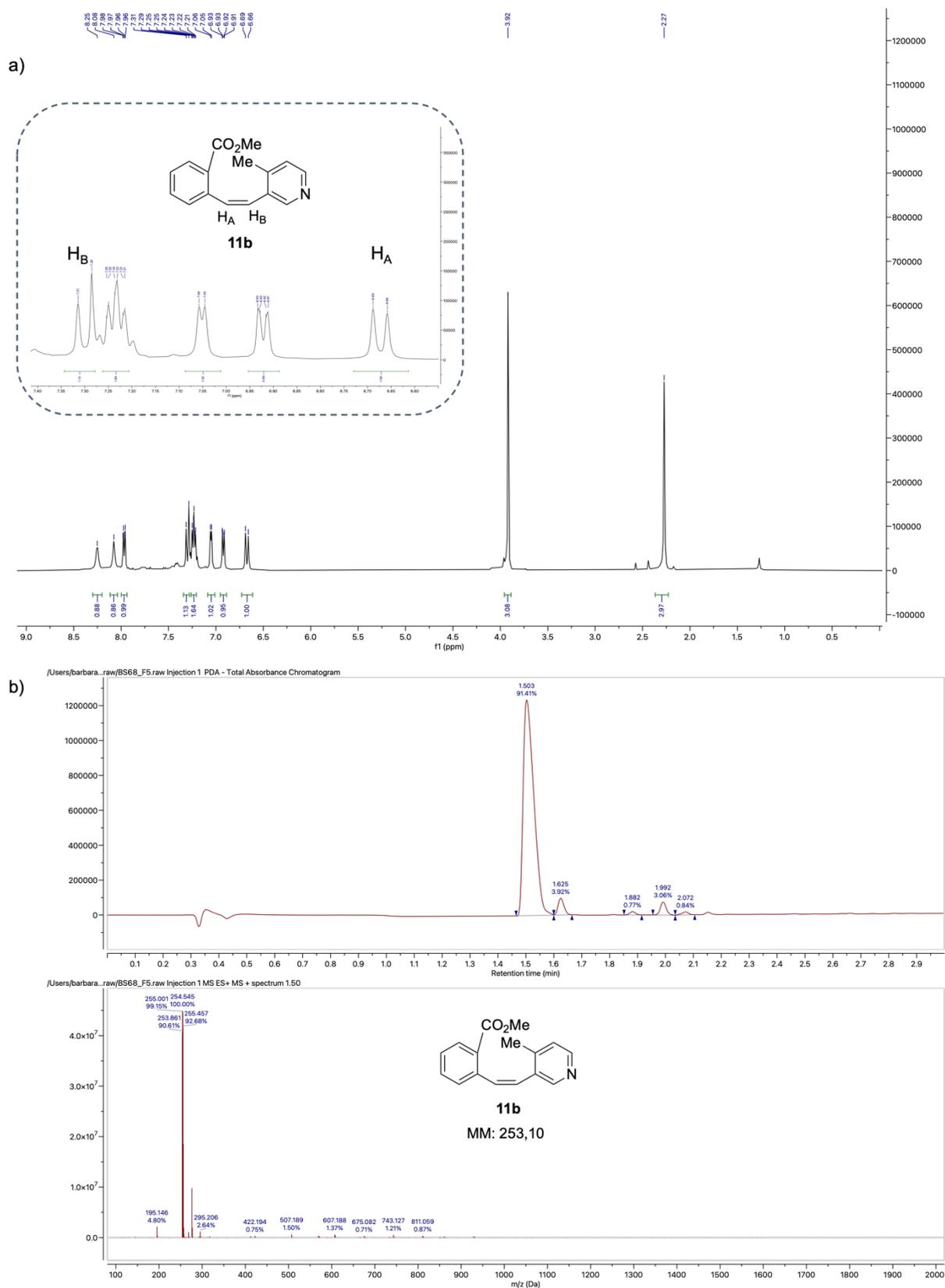


Fonte: A autora (2024).

O composto **11b** foi caracterizado por RMN ¹H, no qual foi possível identificar dois simpletos em δ 8,25 e 8,08 referentes aos prótons aromáticos vizinhos ao nitrogênio, os sinais em δ 7,97, 7,23, 7,05 e 6,92 correspondentes aos outros prótons aromáticos, os dupletos em δ 7,30 e 6,67 correspondentes aos prótons vinílicos Z, H_B e H_A, respectivamente, e dois simpletos em δ 3,92 e 2,27 correspondentes aos prótons da metoxila do grupo éster e da metila do tolueno, respectivamente Figura 18(a)].

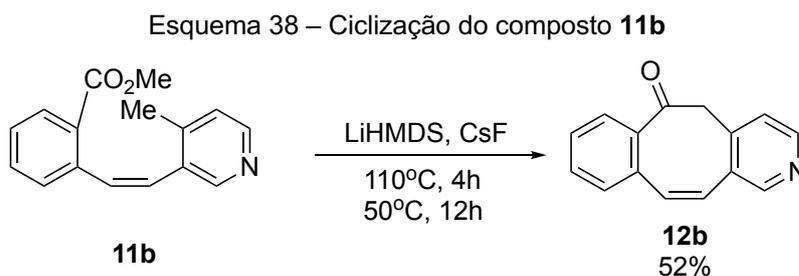
A caracterização também foi feita por LCMS, na qual o cromatograma presente na Figura 18(b) apresenta um pico em RT 1,503, cujo espectro de massas apresenta o íon molecular de m/z 253 e a fragmentação referente à perda do grupo ⁻CO₂Me de m/z 195.

Figura 18 – (a) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **11b**; (b) LCMS do composto **11b**



Fonte: A autora (2024).

Apesar de não ter sido possível promover a hidrogenação completa, o alqueno **Z** isolado poderia ser utilizado como precursor, visto que a geometria da ligação favoreceria a ciclização devido à proximidade entre os grupos éster e metila. Desse modo, o alqueno **11b** foi submetido a uma reação à 50°C por 12 h com o sal pré-gerado de LiHMDS e CsF em THF. Empregando-se essas condições a cetona correspondente **12b** foi obtida em um rendimento de 52% (Esquema 38).

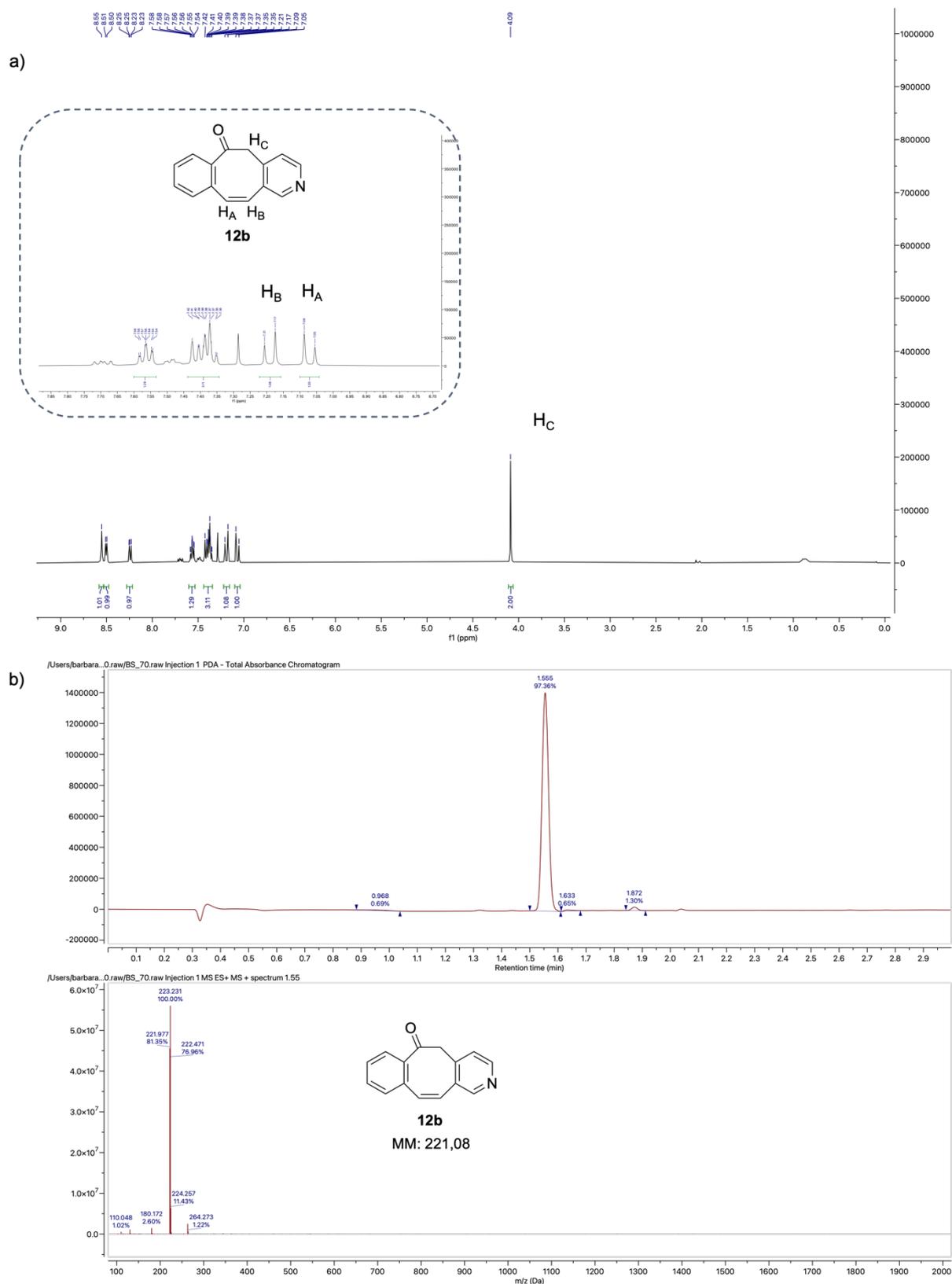


Fonte: A autora (2024).

A formação da cetona **12b** foi comprovada através de RMN ^1H , cujo espectro está presente na Figura 19(a), onde foi possível identificar os prótons aromáticos na forma de um multiplete entre δ 8,55 e 7,33, dois dupletos em δ 7,19 e 7,07 referentes aos prótons **Z** vinílicos H_B e H_A respectivamente e um simpleto em δ 4,09 correspondente os prótons do grupo CH_2 vizinhos à cetona.

A caracterização também foi feita por LCMS, na qual o cromatograma presente na Figura 19(b) apresenta um pico em RT 1,555, cujo espectro de massas apresenta o íon molecular de m/z 222 e a fragmentação referente à perda do grupo $^-\text{OC}_2\text{H}_2$ e um próton de m/z 180.

Figura 19 – (a) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12b**; (b) LCMS do composto **12b**

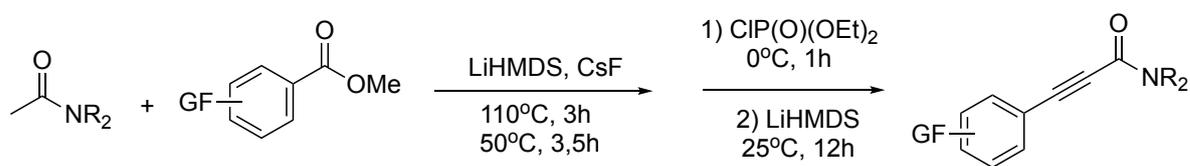


Desta forma, foi confirmada a eficácia da metodologia para a ciclização intramolecular, sendo um resultado promissor para a obtenção dos alquinos cíclicos tensionados. Entretanto, devido ao fim do período de sanduíche, o trabalho não pôde ser concluído.

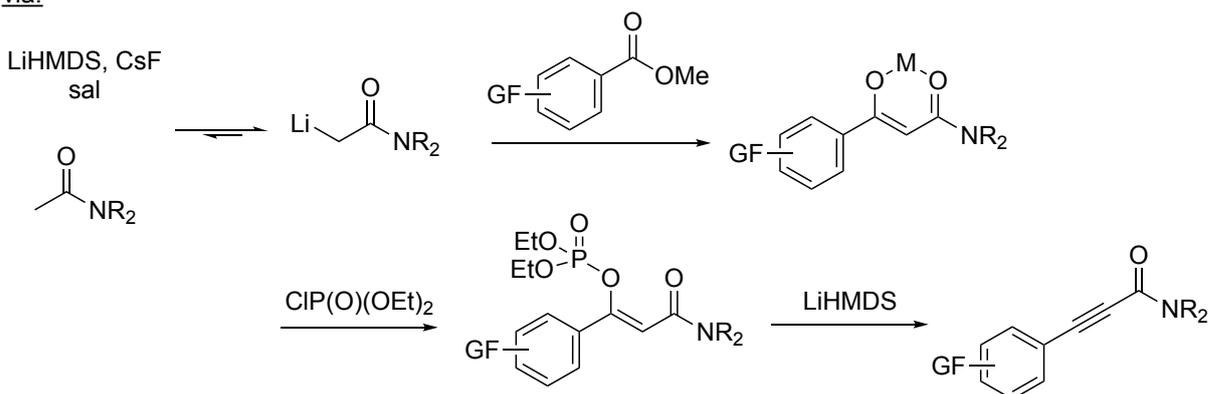
Paralelamente à síntese dos alquinos cíclicos tensionados, esforços foram dedicados à outro projeto já em desenvolvimento no grupo de pesquisa do Professor Walsh, baseado na síntese *one-pot* de alquinilamidas sem a utilização de metais de transição.

A estratégia foi também baseada na utilização do sal pré-gerado de LiHMDS e CsF para promover uma condensação de Claisen entre acetamidas e ésteres arílicos, seguido da inserção de um grupo ativante. A adição de mais um equivalente da base de *bis*-trimetilsililamida resultou em uma reação de eliminação para formar as alquinilamidas correspondentes. As condições reacionais já se encontravam determinadas e otimizadas pelo grupo de pesquisa (Esquema 39).

Esquema 39 – Metodologia em desenvolvimento para a síntese de alquinilamidas



via:



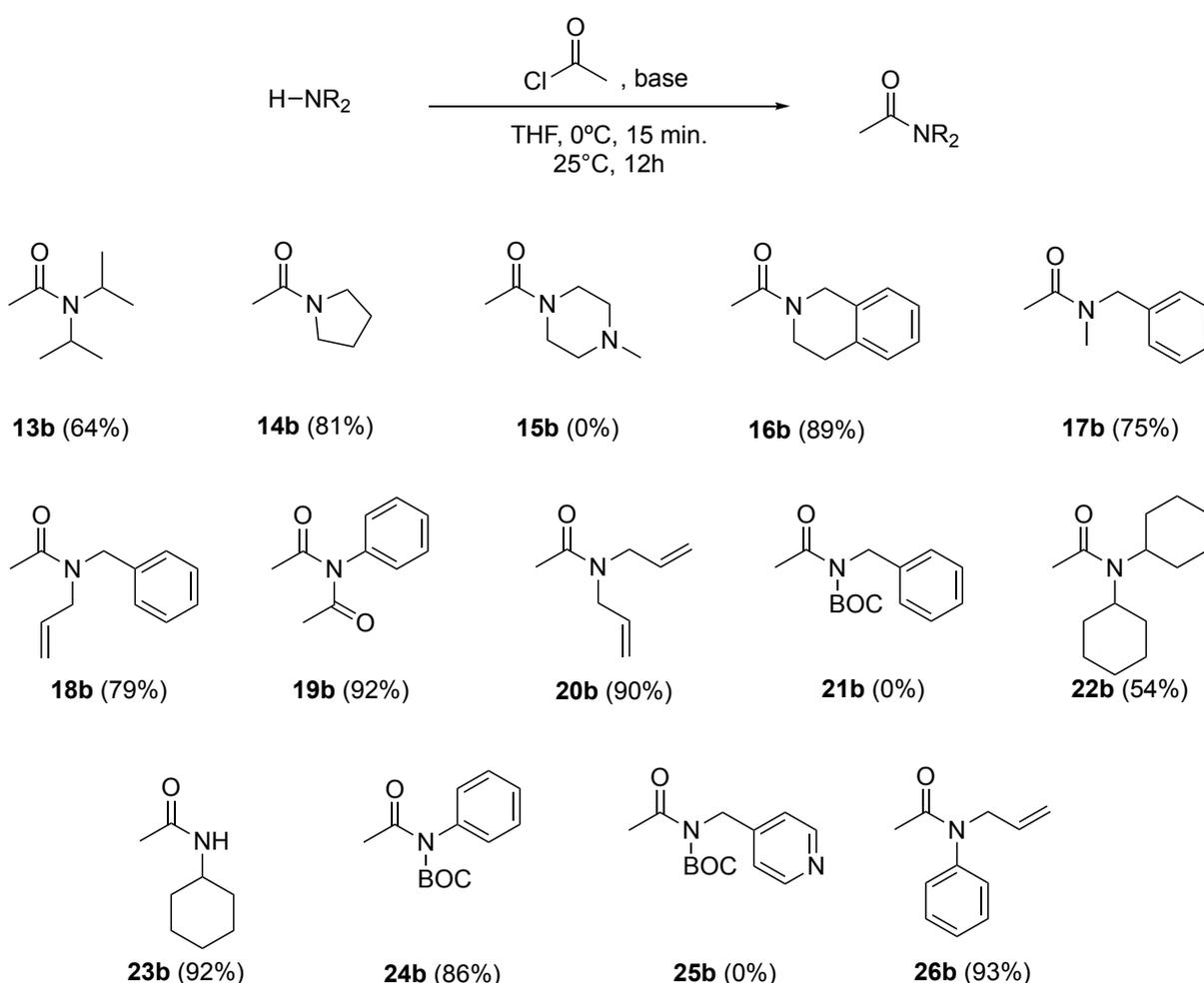
Fonte: A autora (2024).

Com o objetivo de mostrar a eficiência da metodologia foram idealizadas diferentes acetamidas (simétricas, não-simétricas, aromáticas, não aromáticas, contendo hidrogênio livre ou não, com possível aplicação biológica) na tentativa de integrar o escopo reacional. Esses compostos foram obtidos a partir da reação de

acetilação de aminas utilizando cloreto de acetila em THF empregando diferentes bases e tempos reacionais.

Para as acetamidas **13b** a **21b** a Et₃N foi utilizada como base de acordo com procedimento descrito na literatura (IRIEPA et al., 2006). Já para os compostos **22b** a **24b**, 4-DMAP foi utilizado como base (SHUKLA; PRATAP; MAJI, 2024). Finalmente, para as acetamidas **25b** e **26b** foi utilizado NaH como base, também de acordo com a literatura (KUNDU et al., 2020). Os resultados encontram-se descritos no Esquema 40.

Esquema 40 – Síntese de acetamidas

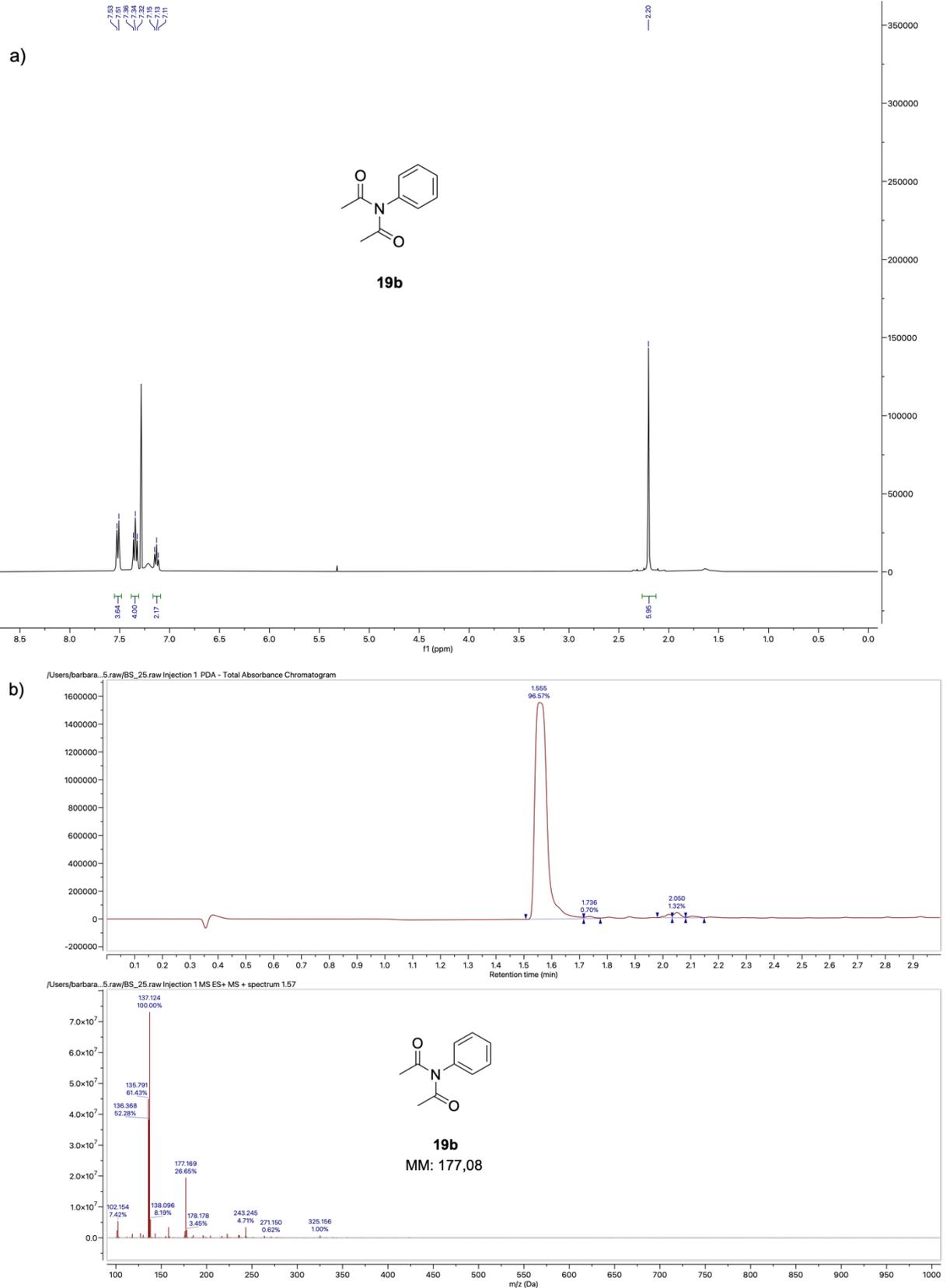


Fonte: A autora (2024).

Todos os compostos foram caracterizados por RMN ¹H. A Figura 20(a) traz como exemplo o espectro do composto **19b**, no qual foi possível observar os sinais referentes aos prótons aromáticos em δ 7,52, 7,34 e 7,13 e um simpleto em δ 2,20

correspondente aos prótons dos grupos acetila. As acetamidas também foram caracterizadas por LCMS, como mostra a Figura 20(b), na qual o cromatograma apresenta um pico em RT 1,555, cujo espectro de massas apresenta o íon molecular de m/z 177, a fragmentação referente à perda de um grupo acetila de m/z 134 e a fragmentação referente a perda de um grupo fenila mais um próton de m/z 101.

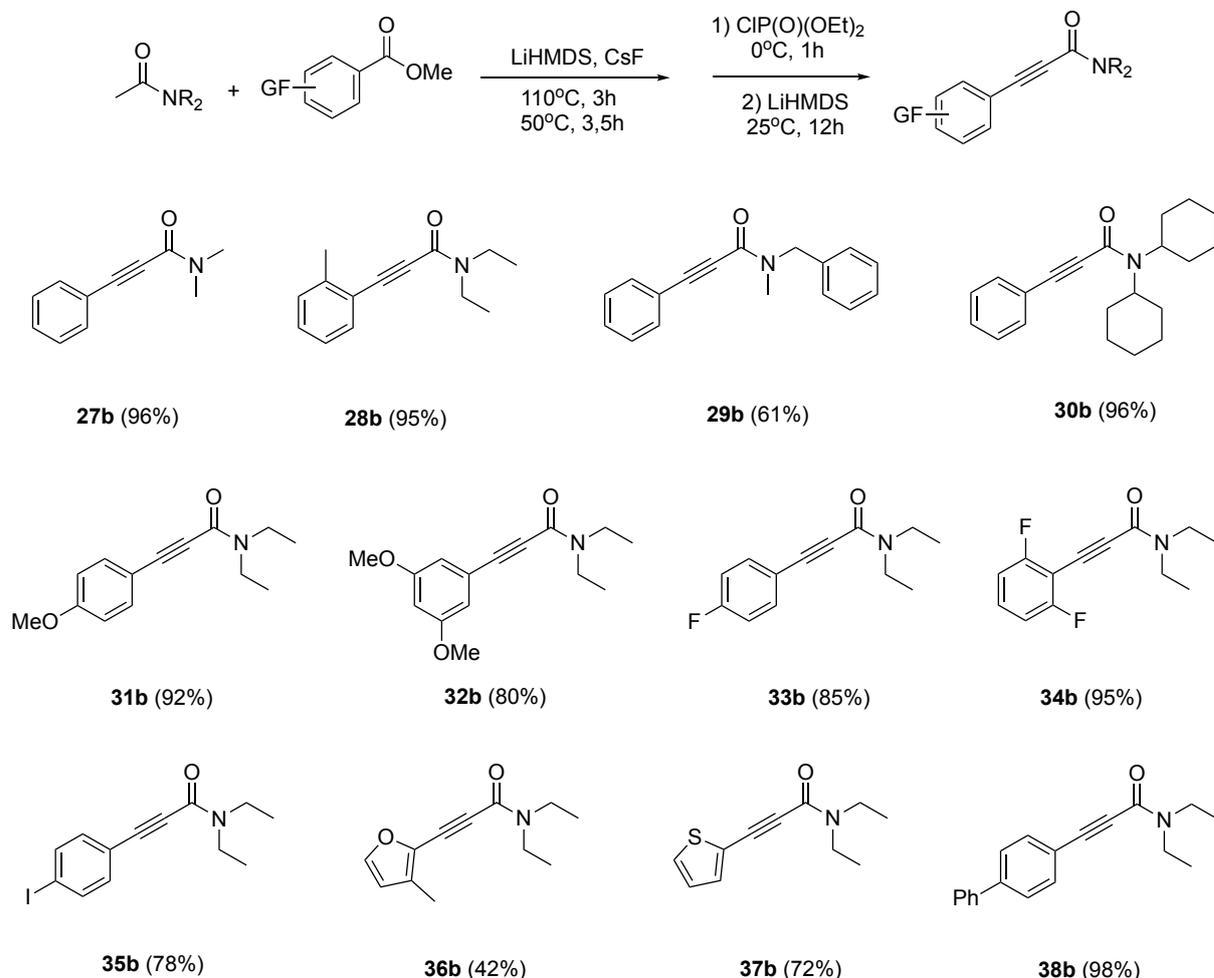
Figura 20 – (a) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **19b**; (b) LCMS do composto **19b**



Fonte: A autora (2024).

As acetamidas sintetizadas e diferentes ésteres arílicos foram então submetidos à metodologia em desenvolvimento e os resultados encontram-se descritos no Esquema 41.

Esquema 41 – Síntese *one-pot* de alquinilamidas sem a utilização de metais de transição



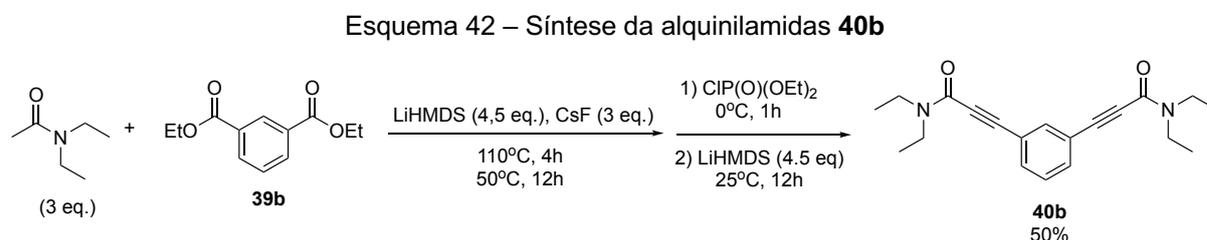
Fonte: A autora (2024).

De acordo com o Esquema 41 pode-se observar que os produtos desejados foram obtidos em rendimentos isolados que variaram de 42 a 98%. Quando acetamidas contendo substituintes alquílicos foram utilizados, as alquinilamidas correspondentes **27b** e **28b** foram obtidas em rendimentos de 96% e 95%, respectivamente. A utilização de uma acetamida não-simétrica levou à formação do produto **29b** em 61% rendimento e, finalmente, quando uma acetamida contendo grupos volumosos foi utilizada, a alquinilamida correspondente **30b** foi obtida em rendimento de 96%.

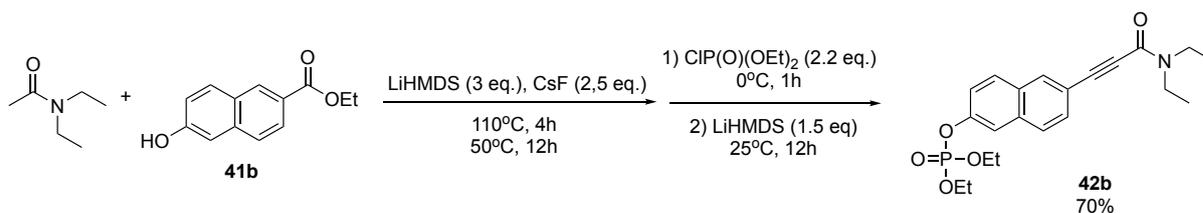
Quando ésteres contendo substituintes doadores de elétrons no anel aromático foram utilizados, as alquinilamidas correspondentes **31-32b** foram também obtidas em bons rendimentos. O mesmo pôde ser observado quando ésteres contendo substituintes retiradores de elétrons no anel aromático foram utilizados, onde os compostos **33-35b** foram obtidos em rendimentos de 85%, 95% e 78%, respectivamente. Esses resultados evidenciam que, aparentemente, a reação não é sensível a efeitos eletrônicos de substituintes presentes no anel aromático da amida de partida.

A utilização de ésteres contendo anéis heteroaromáticos levou a alquinilamida **36b** em um rendimento de 42% e **37b** em 72%. A reação também se mostrou eficiente também para a preparação de sistemas bifenílicos uma vez que o composto **38b** foi obtido em um rendimento de 98%.

Outros resultados interessantes foram obtidos quando os ésteres **39b** e **41b** foram utilizados. No caso do dimetil-isoftalato **39b** os reagentes foram utilizados em excesso em relação as condições padronizadas e a dialquinilamida **40b** foi obtida em um rendimento de 50% (Esquema 42).



Finalmente, quando o metil 6-hidróxi-2-naftoato **41b** foi submetido à reação em condições padrão, a respectiva alquinilamida não foi observada. O produto obtido nesse caso foi a alquinilamida **42b**, contendo um grupo dietilfosfato presente em sua estrutura em um rendimento de 33%. A presença do grupo nucleofílico se deve ao uso de excesso de ClOP(OEt)₂ adicionado na terceira etapa da reação, e como parte dele se ligou à hidroxila se mantendo no produto final este fato pode explicar o baixo rendimento. No entanto, quando foi utilizando um excesso de ClOP(OEt)₂ nessa etapa da reação, o produto **42b** foi obtido em um rendimento de 70% (Esquema 43).

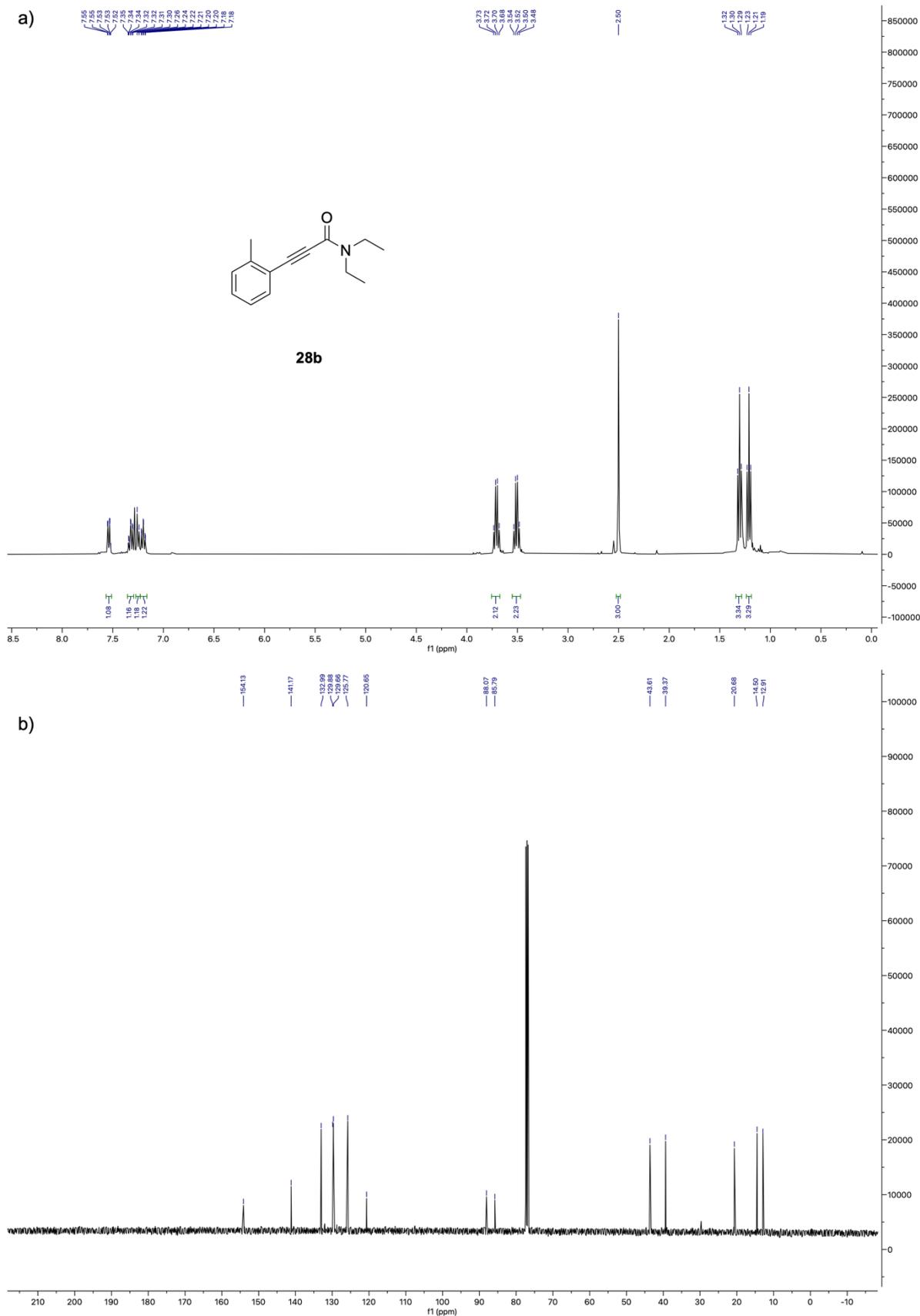
Esquema 43 – Síntese da alquinilamidas **42b**

Fonte: A autora (2024).

Todas as alquinilamidas obtidas foram caracterizadas por RMN ¹H e ¹³C e, aquelas que eram compostos inéditos foram também caracterizadas por HRMS. A Figura 21(a) traz como exemplo o espectro do composto **28b**, onde foi possível observar os sinais referentes aos prótons aromáticos em δ 7,54, 7,32, 7,25 e 7,20, dois quartetos em δ 3,71 e 3,51 referentes aos prótons CH₂ vizinhos ao nitrogênio, um simpleto em δ 2,50 referente aos prótons toluênicos e dois tripletos em δ 1,31 e 1,21 referentes aos prótons CH₃ alquílicos.

No espectro de RMN ¹³C foi possível observar o sinal em δ 154,1 ppm referente à carbonila, em δ 141,17 referente ao carbono aromático quaternário e entre δ 133-120 encontram-se os demais carbonos aromáticos, em δ 88,07 e 85,79 pode-se observar os carbonos da tripla ligação e em δ 43,61 e 39,37, os carbonos CH₂ vizinhos ao nitrogênio e δ 20,68, o carbono toluênico. Por fim, em δ 14,50 e 12,91 pode-se observar os carbonos CH₃ alquílicos [Figura 21(b)].

Figura 21 – (a) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **28b**; (b) RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **28b**



10 CONCLUSÕES

Na busca por obter alquinos cíclicos tensionados, pode-se concluir que se faz necessário utilizar substratos que apresentem em sua estrutura grupos que tornem a espécie mais reativa para que haja a reação de ciclização intramolecular, como piridinas. A utilização de bases de sililamida e sais de céσιο mostrou-se uma estratégia promissora para promover esta reação, na qual o produto da ciclização foi obtido em 52% de rendimento.

Além disso, foi finalizado o desenvolvimento de uma nova rota sintética para a obtenção *one-pot* de alquinilamidas sem a utilização de metais de transição, onde foram sintetizadas 12 alquinilacetamidas e o trabalho resultou em um artigo que foi publicado no *Angewandte Chemie International Edition* (WU et al., 2024).

11 PERSPECTIVAS

- Avaliar outras atividades biológicas das sulfonas vinílicas sintetizadas, como antitumoral, por exemplo;
- Testar a aplicação da metodologia da reação de sulfenilação utilizando outros eletrófilos na tentativa de promover a ciclização intramolecular;
- Otimizar as condições para a ciclização do composto **11b** para a obtenção da cetona cíclica;
- Promover a etapa de adição de eletrófilos à cetona **12b** e sua posterior eliminação para a obtenção dos alquinos cíclicos tensionados;
- Submeter as alquinilamidas sintetizadas a testes de atividade biológica.

BIBLIOGRAFIA

AGARD, N. J.; PRESCHER, J. A.; BERTOZZI, C. R. A strain-promoted [3 + 2] azide-alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 46, p. 15046–15047, 24 nov. 2004.

AIEBCHUN, T. et al. Identification of Vinyl Sulfone Derivatives as EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor: In Vitro and In Silico Studies. **Molecules** **2021**, Vol. **26**, Page **2211**, v. 26, n. 8, p. 2211, 12 abr. 2021.

BANCIU, M. D. et al. Flow-vacuum pyrolysis of three dibenzocycloalkanones. **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis**, v. 57, n. 2, p. 261–274, 1 fev. 2001.

CHAWLA, R. et al. A one-pot regioselective synthetic route to vinyl sulfones from terminal epoxides in aqueous media. **Green Chemistry**, v. 14, n. 5, p. 1308–1313, 1 maio 2012.

CHEN, X. et al. Ethenesulfonyl fluoride derivatives as telomerase inhibitors: structure-based design, SAR, and anticancer evaluation in vitro. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 1, p. 1266–1270, 1 jan. 2018.

CHENG, Y.; MÜCK-LICHTENFELD, C.; STUDER, A. Transition Metal-Free 1,2-Carboboration of Unactivated Alkenes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 140, n. 20, p. 6221–6225, 23 maio 2018.

CHOI, J. W. et al. Optimization of Vinyl Sulfone Derivatives as Potent Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (Nrf2) Activators for Parkinson's Disease Therapy. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 62, n. 2, p. 811–830, 24 jan. 2019.

CORSELLO, M. A.; KIM, J.; GARG, N. K. Total synthesis of (–)-tubingensin B enabled by the strategic use of an aryne cyclization. **Nature Chemistry** **2017** **9**:10, v. 9, n. 10, p. 944–949, 19 jun. 2017.

DE HEUVEL, E. et al. Alkynamide phthalazinones as a new class of TbrPDEB1 inhibitors (Part 2). **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 18, p. 4013–4029, 15 set. 2019.

DE LUCCHI, O.; PASQUATO, L. The role of sulfur functionalities in activating and directing olefins in cycloaddition reactions. **Tetrahedron**, v. 44, n. 22, p. 6755–6794, 1988.

DILLINGER, S.; BERTUS, P.; PALE, P. First evidence for the use of organosilver compounds in Pd-catalyzed coupling reactions; a mechanistic rationale for the Pd/Ag-catalyzed enyne synthesis? **Organic letters**, v. 3, n. 11, p. 1661–1664, 31 maio 2001.

DOMMERHOLT, J. et al. Readily Accessible Bicyclononynes for Bioorthogonal Labeling and Three-Dimensional Imaging of Living Cells. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, n. 49, p. 9422–9425, 3 dez. 2010.

DONES, J. M. et al. Acceleration of 1,3-Dipolar Cycloadditions by Integration of Strain and Electronic Tuning. **Journal of the American Chemical Society**, v. 143, n. 25, p. 9489–9497, 30 jun. 2021.

DONETS, P. A.; VAN DER EYCKEN, E. V. Efficient synthesis of the 3-benzazepine framework via intramolecular heck reductive cyclization. **Organic Letters**, v. 9, n. 16, p. 3017–3020, 2 ago. 2007.

DUAN, Y. et al. Catalyst-Free α -trans-Selective Hydroboration and (E)-Selective Deuterated Semihydrogenation of Alkynyl Sulfones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 89, n. 12, p. 8326–8333, 21 jun. 2024.

EIBL, C. et al. The 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane scaffold for subtype selective nicotinic acetylcholine receptor ligands. Part 2: Carboxamide derivatives with different spacer motifs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 23, p. 7309–7329, 1 dez. 2013.

FANG, G.; BI, X. Silver-catalysed reactions of alkynes: recent advances. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 22, p. 8124–8173, 3 nov. 2015.

FANG, P. et al. Electrochemical Synthesis of Vinyl, Alkyl, and Allyl Sulfones from Sodium Sulfinates and Olefins. **Journal of Organic Chemistry**, 2024.

FREITAS, Q. P. S. B. et al. Ultrasound-Promoted Chemoselective Oxysulfonylation of Alkenes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 29, n. 6, p. 1167–1174, 2018.

FUCHS, P. L.; BRAISH, T. F. Multiply Convergent Syntheses via Conjugate-Addition Reactions to Cycloalkenyl Sulfones. **Chemical Reviews**, v. 86, n. 5, p. 903–917, 1986.

GADGE, S. T. et al. Oxidative Aminocarbonylation of Terminal Alkynes for the Synthesis of Alk-2-ynamides by Using Palladium-on-Carbon as Efficient, Heterogeneous, Phosphine-Free, and Reusable Catalyst. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 354, n. 10, p. 2049–2056, 9 jul. 2012a.

GADGE, S. T. et al. Oxidative Aminocarbonylation of Terminal Alkynes for the Synthesis of Alk-2-ynamides by Using Palladium-on-Carbon as Efficient, Heterogeneous, Phosphine-Free, and Reusable Catalyst. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 354, n. 10, p. 2049–2056, 9 jul. 2012b.

GILMORE, K.; ALABUGIN, I. V. Cyclizations of alkynes: Revisiting Baldwin's rules for ring closure. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 11, p. 6513–6556, 9 nov. 2011.

GIOVANNINI, R.; MARCANTONI, E.; PETRINI, M. Claisen rearrangement of γ -hydroxyvinyl sulfones via ketene acetal derivatives. A new entry to functionalized (2E,4E)-alkadienoic esters. **Tetrahedron Letters**, v. 39, n. 32, p. 5827–5830, 6 ago. 1998.

GIOVANNINI, R.; PETRINI, M. Conjugate addition of allylic and prop-2-ynyl alcohols to 3-halogeno-1-phenylsulfonylprop-1-enes; synthesis and radical induced cyclization of 2-alkenyloxy-3-halogenopropylphenyl sulfones. **Chemical Communications**, n. 19, p. 1829–1830, 1 jan. 1997.

GODOI, B. et al. Synthesis of organochalcogen propargyl aryl ethers and their application in the electrophilic cyclization reaction: An efficient preparation of 3-halo-4-chalcogen-2H-benzopyrans. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 9, p. 3469–3477, 1 maio 2009.

GU, Y. et al. One-pot transition-metal-free synthesis of alkynes and enynes. **Cell Reports Physical Science**, v. 5, n. 8, p. 102132, 21 ago. 2024.

HALBES-LETINOIS, U.; WEIBEL, J. M.; PALEA, P. The organic chemistry of silver acetylides. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 5, p. 759–769, 30 abr. 2007.

HARRIS, T.; ALABUGIN, I. V. Strain and stereoelectronics in cycloalkyne click chemistry. **Mendeleev Communications**, v. 29, n. 3, p. 237–248, 1 maio 2019.

HEBER, D.; RÖSNER, P.; TOCHTERMANN, W. Cyclooctyne and 4-Cyclooctyn-1-ol – Versatile Building Blocks in Organic Synthesis. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2005, n. 20, p. 4231–4247, 1 out. 2005.

HENRY, C. et al. Generation and Trapping of Ketenes in Flow. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 7, p. 1491–1499, 1 mar. 2015.

HOGG, R. C.; RAGGENBASS, M.; BERTRAND, D. Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. **Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology**, v. 147, p. 1–46, 2003.

HU, C.; MENA, J.; ALABUGIN, I. V. Design principles of the use of alkynes in radical cascades. **Nature Reviews Chemistry** **2023 7:6**, v. 7, n. 6, p. 405–423, 28 mar. 2023.

HWANG, J. et al. Palladium-Catalyzed Oxidative Aminocarbonylation by Decarboxylative Coupling: Synthesis of Alkynyl Amides. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 10, p. 2235–2243, 1 abr. 2015.

IRIEPA, I. et al. Synthesis, structural and conformational study of some amides derived from N-methylpiperazine. **Journal of Molecular Structure**, v. 787, n. 1–3, p. 8–13, 17 abr. 2006.

ISHU, K.; KUMAR, M.; SINGH, K. N. Visible-Light-Induced Synthesis of Vinyl Sulfones via Decarboxylative Sulfonylation of Cinnamic Acids Using Sulfonylazides/p-Toluenesulfonylmethyl Isocyanide/ β -Keto Sulfones. **Journal of Organic Chemistry**, 2 ago. 2024.

JOURDANT, A.; GONZÁLEZ-ZAMORA, E.; ZHU, J. Wilkinson's catalyst catalyzed selective hydrogenation of olefin in the presence of an aromatic nitro function: A remarkable solvent effect. **Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 9, p. 3163–3164, 3 maio 2002.

KAPPE, C. O.; EYCKEN, E. VAN DER. Click chemistry under non-classical reaction conditions. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 4, p. 1280–1290, 22 mar. 2010.

KHANDELWAL, R. et al. Recent advances in triazole synthesis via click chemistry and their pharmacological applications: A review. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 112, p. 129927, 1 nov. 2024.

KNIGHTON, R. C. et al. Synthesis and Reactivity of a Bis-Strained Alkyne Derived from 1,1'-Biphenyl-2,2',6,6'-tetrol. **ACS Omega**, v. 4, n. 1, p. 2160–2167, 29 jan. 2019.

KREBS, A.; WILKE, J. Angle strained cycloalkynes. **Wittig Chemistry**, p. 189–233, 13 nov. 1983.

KUNDU, G. et al. A Next-Generation Air-Stable Palladium(I) Dimer Enables Olefin Migration and Selective C–C Coupling in Air. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 59, n. 49, p. 21930–21934, 1 dez. 2020.

KUZMIN, A. et al. Surface functionalization using catalyst-free azide-alkyne cycloaddition. **Bioconjugate Chemistry**, v. 21, n. 11, p. 2076–2085, 17 nov. 2010.

LI, W. et al. Discovery of novel vinyl sulfone derivatives as anti-tumor agents with microtubule polymerization inhibitory and vascular disrupting activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 157, p. 1068–1080, 5 set. 2018.

LI, W. et al. Synthesis, molecular properties prediction and biological evaluation of indole-vinyl sulfone derivatives as novel tubulin polymerization inhibitors targeting the colchicine binding site. **Bioorganic Chemistry**, v. 85, p. 49–59, 1 abr. 2019.

LIU, C.; XU, J.; WU, G. Sodium iodide-mediated synthesis of vinyl sulfides and vinyl sulfones with solvent-controlled chemical selectivity. **RSC Advances**, v. 11, n. 56, p. 35156–35160, 28 out. 2021.

LIU, N. W.; LIANG, S.; MANOLIKAKES, G. Recent Advances in the Synthesis of Sulfones. **Synthesis**, v. 48, n. 13, p. 1939–1973, 1 jul. 2016.

LIU, X. et al. Controllable Construction of Vinyl Sulfones and β -Keto Selenosulfones via Selective Oxidative Sulfonylation of Alkenes. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 42, n. 12, p. 1367–1372, 15 jun. 2024.

LIU, Y. et al. Visible-Light-Mediated Ipso-Carboacylation of Alkynes: Synthesis of 3-Acylspiro[4,5]trienones from N-(p-Methoxyaryl)propiolamides and Acyl Chlorides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 4, p. 2210–2218, 16 fev. 2018.

LIU, Z. et al. Platinum-Based Modification of Styrylbenzylsulfones as Multifunctional Antitumor Agents: Targeting the RAS/RAF Pathway, Enhancing Antitumor Activity, and Overcoming Multidrug Resistance. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, n. 1, p. 186–204, 9 jan. 2020.

LU, Q. et al. Aerobic Oxysulfonylation of Alkenes Leading to Secondary and Tertiary β -Hydroxysulfones. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 28, p. 7156–7159, 8 jul. 2013a.

LU, Q. et al. Dioxygen-triggered oxidative radical reaction: Direct aerobic difunctionalization of terminal alkynes toward β -keto sulfones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 31, p. 11481–11484, 7 ago. 2013b.

NORSEEDA, K. et al. Metal-Free Synthesis of 4-Chloroisocoumarins by TMSCl-Catalyzed NCS-Induced Chlorinative Annulation of 2-Alkynylaryloate Esters. **Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 24, p. 16222–16236, 20 dez. 2019.

OHMURA, N. et al. Hydrolytic Deallylation of N-Allyl Amides Catalyzed by PdII Complexes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2008, n. 30, p. 5042–5045, 1 out. 2008.

PARDUE, D. B. et al. Computational study of carbon–hydrogen bond deprotonation by alkali metal superbases. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1019, n. 1, p. 85–93, 1 set. 2013.

PENG, G. et al. Divergent Reaction of Alkynes and TsCN: Synthesis of β -Sulfinyl Alkenylsulfones and (E)-Vinyl Sulfones. **Journal of Organic Chemistry**, 2024.

PEREZ, M. et al. Discovery of novel protease activated receptors 1 antagonists with potent antithrombotic activity in vivo. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, n. 19, p. 5826–5836, 8 out. 2009.

PERRIN, D. D. .; ARMAREGO, W. L. F. . Purification of laboratory chemicals. p. 391, 1988.

PIEDRA, H. F.; VALDÉS, C.; PLAZA, M. Synthesis of Vinyl and 1,3-Dienyl Sulfones Enabled by Photochemical Excitation of Halogen-Bonding Complexes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 366, n. 6, p. 1422–1429, 19 mar. 2024.

RAJU, M. et al. Efficient solventless technique for Boc-protection of hydrazines and amines. **ARKIVOC**, v. 2009, n. 6, p. 291–297, 1 maio 2009.

RAMIREZ, M. et al. Cycloaddition Cascades of Strained Alkynes and Oxadiazinones. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 60, n. 33, p. 18201–18208, 9 ago. 2021.

RATHOD, G. K.; JAIN, R. Direct Access to α,β -Alkynylamides via Pd-Catalyzed Carbonylation of Terminal Alkynes with Amines Using Chloroform as the CO Surrogate. **Journal of Organic Chemistry**, v. 88, n. 11, p. 7219–7227, 2 jun. 2023.

RAUSER, M.; ASCHEBERG, C.; NIGGEMANN, M. Direct Reductive N-Functionalization of Aliphatic Nitro Compounds. **Chemistry – A European Journal**, v. 24, n. 16, p. 3970–3974, 15 mar. 2018.

REESE, C. B.; SHAW, A. Preparation of cyclo-octyn-3-ol, cyclononyn-3-ol, and derivatives. **Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications**, n. 18, p. 1172–1173, 1 jan. 1970.

RONG, G. et al. Iron/copper Co-catalyzed synthesis of vinyl sulfones from sulfonyl hydrazides and alkyne derivatives. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 9, p. 4697–4703, 1 maio 2015.

ROSOWSKY, A. et al. New 2,4-Diamino-5-(2',5'-substituted benzyl)pyrimidines as Potential Drugs against Opportunistic Infections of AIDS and Other Immune Disorders.

Synthesis and Species-Dependent Antifolate Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, n. 6, p. 1475–1486, 11 mar. 2004.

ROZKIEWICZ, D. et al. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors (BTKIs): Review of Preclinical Studies and Evaluation of Clinical Trials. **Molecules** **2023**, Vol. **28**, Page **2400**, v. 28, n. 5, p. 2400, 6 mar. 2023.

SALVIO, R.; MOLITERNO, M.; BELLA, M. Alkynes in Organocatalysis. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 3, n. 4, p. 340–351, 1 abr. 2014.

SÁTIRO, B. G. et al. Silver Nitrate-catalyzed Sulfonylation of O -Propargyl Alkynes. **Synlett**, v. 35, n. 13, p. 1545–1550, 2023.

SHA, S. C. et al. Cation- π Interactions in the Benzylic Arylation of Toluenes with Bimetallic Catalysts. **Journal of the American Chemical Society**, v. 140, n. 39, p. 12415–12423, 3 out. 2018.

SHAW, R. et al. Synthesis of alkynes from non-alkyne sources. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 18, n. 20, p. 3797–3817, 27 maio 2020.

SHUKLA, P. M.; PRATAP, A.; MAJI, B. DIBAL-H-mediated N-deacetylation of tertiary amides: synthesis of synthetically valuable secondary amines. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 22, n. 3, p. 501–505, 17 jan. 2024.

SIMAO, A.-C. et al. 1,2-Glycerol Carbonate: A Versatile Renewable Synthon. **Letters in Organic Chemistry**, v. 3, n. 10, p. 744–748, 30 nov. 2006.

SLETTEN, E. M. et al. Bioorthogonal Chemistry: Fishing for Selectivity in a Sea of Functionality. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 38, p. 6974–6998, 7 set. 2009.

STEFANETTI, G. et al. Sugar–Protein Connectivity Impacts on the Immunogenicity of Site-Selective Salmonella O-Antigen Glycoconjugate Vaccines. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, n. 45, p. 13198–13203, 2 nov. 2015.

STILL, W. C.; KAHN, M.; MITRA, A. Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution. **Journal of Organic Chemistry**, v. 43, n. 14, p. 2923–2925, 1978.

SUJITH, K. P. et al. Hydrosulfonylation of Alkynes for Stereodivergent Synthesis of Vinyl Sulfones: Synthetic Strategy and Mechanistic Insights. **Journal of the American Chemical Society**, v. 146, n. 21, p. 14816–14828, 29 maio 2024.

TANG, H. et al. Combinatorial synthesis and biological evaluations of (E)- β -trifluoromethyl vinylsulfones as antitumor agents. **RSC Advances**, v. 9, n. 54, p. 31474–31482, 1 out. 2019.

TANIELYAN, S. K. et al. Anchored Wilkinson catalyst. **ACS Catalysis**, v. 1, n. 2, p. 159–169, 4 fev. 2011.

TIAN, H. et al. Cobalt-catalyzed Synthesis of Alkenes and Vinyl Sulfones via Dehydrogenative Coupling of Alcohols and Sulfones. **ChemSusChem**, p. e202401244, 17 jul. 2024.

TONG, J. et al. A bioactive sprite: Recent advances in the application of vinyl sulfones in drug design and organic synthesis. **Life Sciences**, v. 352, p. 122904, 1 set. 2024.

TRAN, A. T. et al. A general method for the rapid reduction of alkenes and alkynes using sodium borohydride, acetic acid, and palladium. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 16, p. 1817–1819, 22 abr. 2009.

TRANQUILINO, A. et al. Non-expensive, open-flask and selective catalytic systems for the synthesis of sulfinate esters and thiosulfonates. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 13, p. 1265–1268, 2017.

VICENTINI, V. M. et al. *In vitro* and *ex vivo* antiplasmodial activity of 1-(3-benzyloxy-4-methoxy-phenyl)-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-propan-1-one against circulating strains of *Plasmodium* spp. in the state of Rondônia, Brazil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, p. e20453, 23 jan. 2023.

VORASIN, O. et al. Antibacterial activity evaluation of vinyl sulfones against global predominant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 63, p. 128652, 1 maio 2022.

WALSH, P. J. et al. One-Pot Transition-Metal-Free Synthesis of Alkynyl Amides. **Angewandte Chemie International Edition**, 27 set. 2024.

WANG, Q. et al. Gold-Catalyzed Fluorination–Hydration: Synthesis of α -Fluorobenzofuranones from 2-Alkynylphenol Derivatives. **Chemistry – A European Journal**, v. 22, n. 41, p. 14739–14745, 4 out. 2016.

WANG, X. et al. One-Pot Syntheses of Amides from N-Acylation of Nitroarenes with Esters Mediated by Samarium Diiodide. **Synthetic Communications**, v. 34, n. 16, p. 3001–3008, 2004.

WANG, Z. et al. One-pot aminobenylation of aldehydes with toluenes. **Nature Communications 2018 9:1**, v. 9, n. 1, p. 1–8, 22 ago. 2018.

WINZ, M. L. et al. Site-specific one-pot triple click labeling for DNA and RNA. **Chemical Communications**, v. 54, n. 83, p. 11781–11784, 16 out. 2018.

WU, J. J. et al. Copper-Catalyzed Carbamoylation of Terminal Alkynes with Formamides via Cross-Dehydrogenative Coupling. **ACS Catalysis**, v. 6, n. 2, p. 1263–1267, 5 fev. 2016.

XIE, Y. X. et al. Copper-Catalyzed Amidation of Acids Using Formamides as the Amine Source. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2013, n. 25, p. 5737–5742, 1 set. 2013.

YAMAMOTO, Y. Synthesis of heterocycles via transition-metal-catalyzed hydroarylation of alkynes. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 5, p. 1575–1600, 10 fev. 2014.

YU, B.; YU, M.; HUANG, H. Palladium-catalyzed ring-closing reaction of enynols with aminals via methylene transfer and C–N bond activation. **Tetrahedron Chem**, v. 7, p. 100042, 1 ago. 2023.

ZHA, G. F. et al. SO₂F₂-Mediated Oxidative Dehydrogenation and Dehydration of Alcohols to Alkynes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 140, n. 50, p. 17666–17673, 19 dez. 2018.

ZHANG, H. et al. Discovery of a quinoline-based phenyl sulfone derivative as an antitrypanosomal agent. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, n. 9, p. 1647–1651, 15 maio 2018.

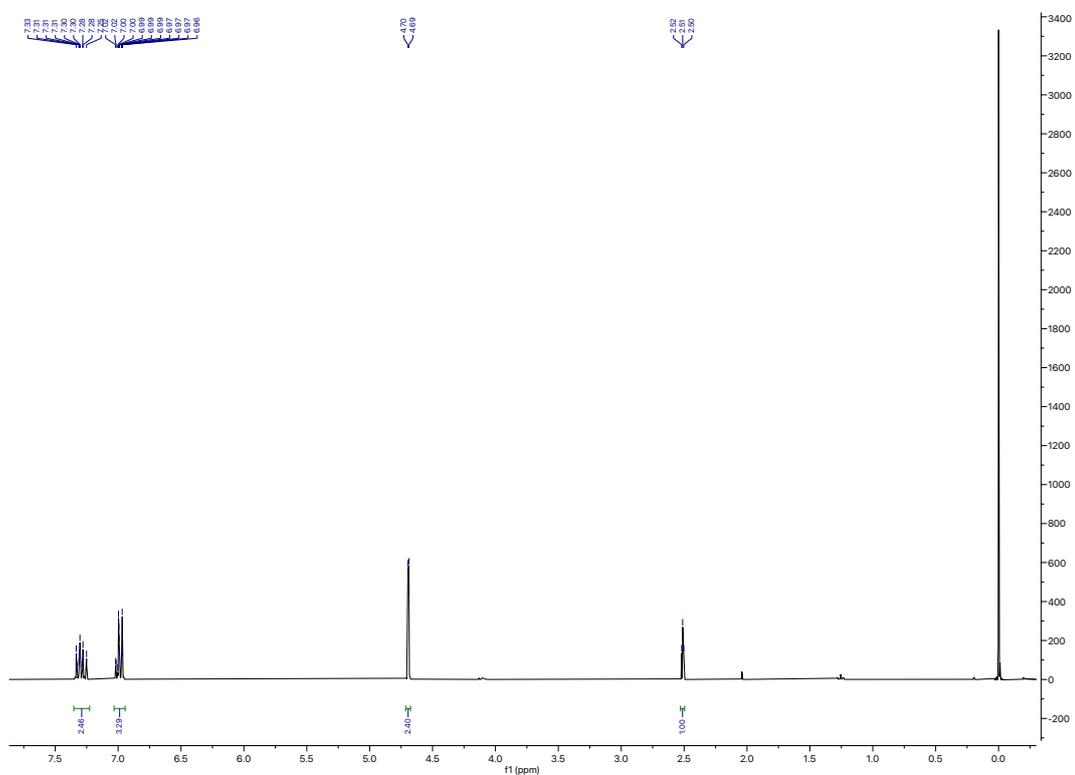
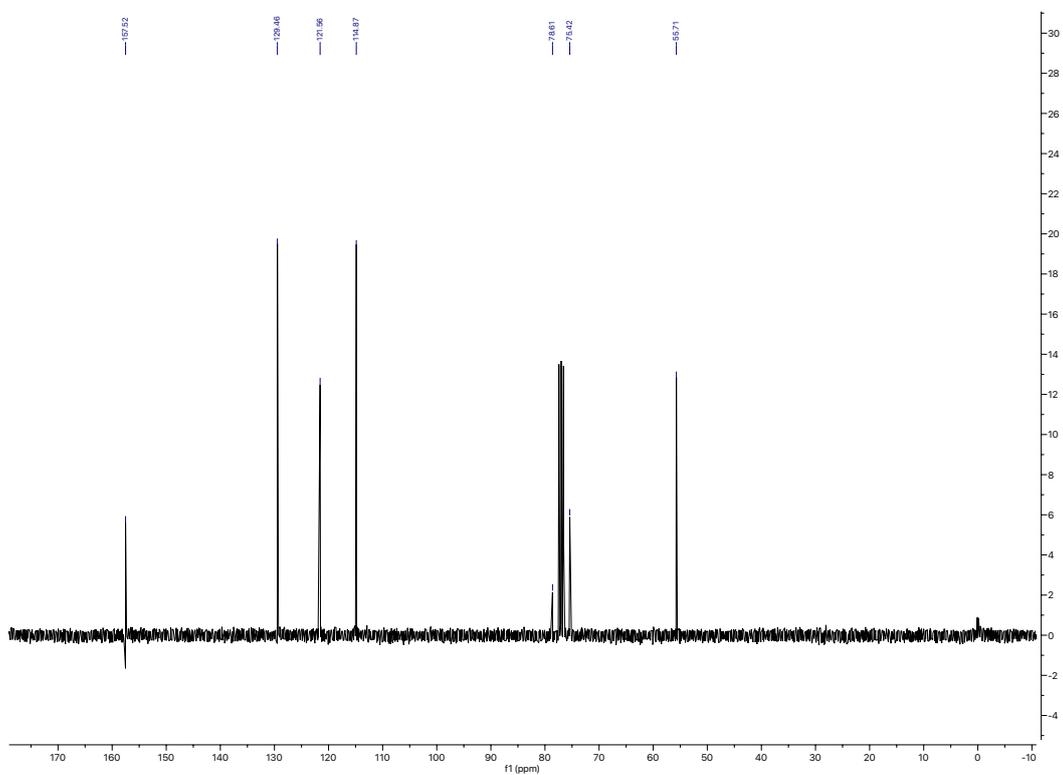
ZHANG, J. et al. (E)- β -Trifluoromethyl vinylsulfones as antitumor agents: Synthesis and biological evaluations. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 232, p. 114197, 15 mar. 2022.

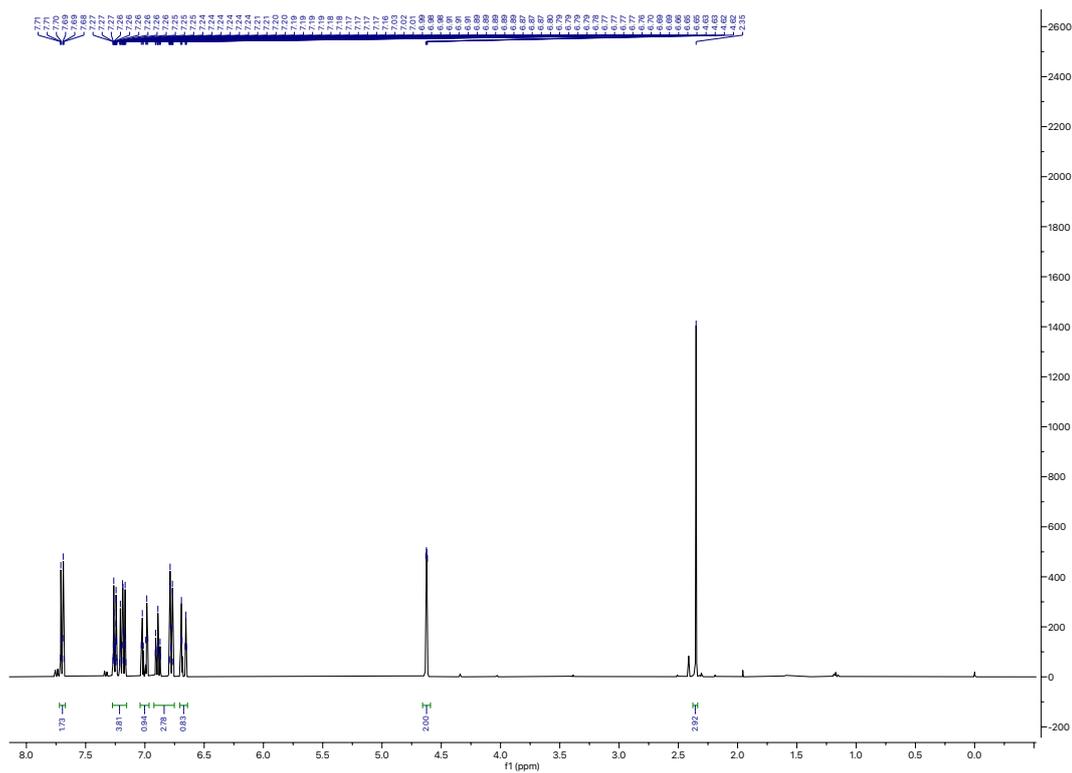
ZHANG, Y.; VESSALLY, E. Direct halosulfonylation of alkynes: an overview. **RSC Advances**, v. 11, n. 53, p. 33447–33460, 13 out. 2021.

ZHAO, Y. et al. Electrochemical Decarboxylative Sulfonylation of Cinnamic Acids with Aromatic Sulfonylhydrazides to Vinyl Sulfones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 18, p. 9655–9661, 15 set. 2017.

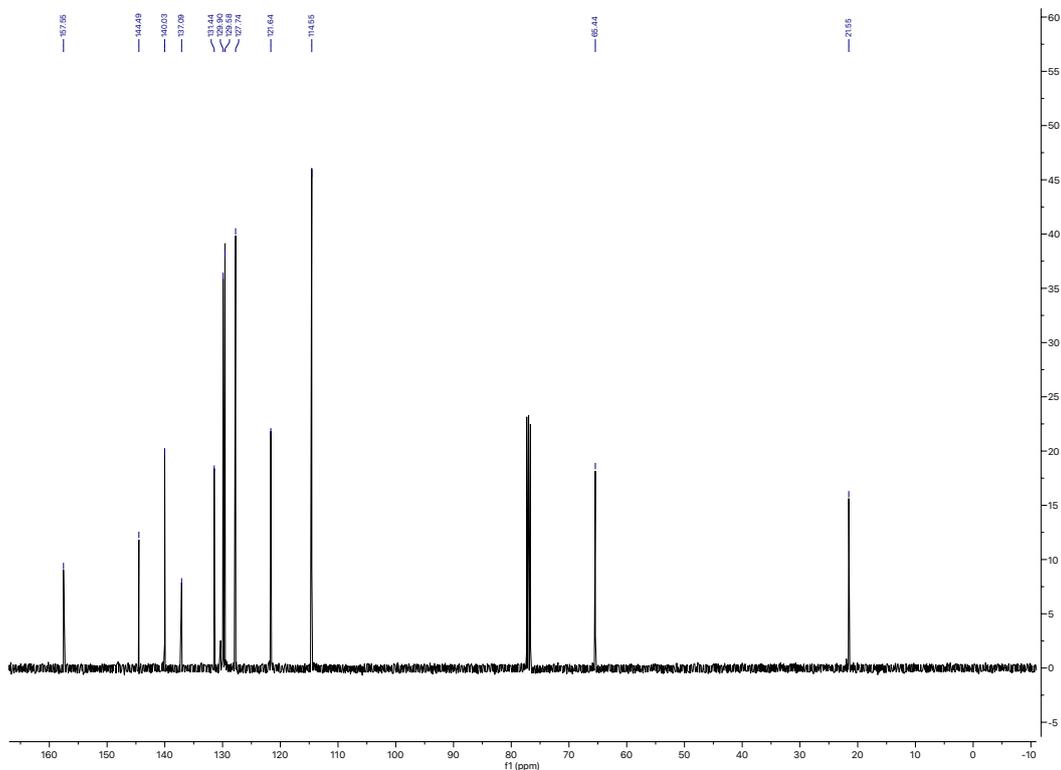
ZHOU, P. et al. Copper(II)/DBU Relay Catalyzed Annulation of α -Carbonyl- γ -alkynyl Sulfoxonium Ylides for Accessing N-Sulfonamido 2H-Isoindoles. **Organic Letters**, v. 25, n. 47, p. 8495–8500, 1 dez. 2023.

APÊNDICE – ESPECTROS DE RMN

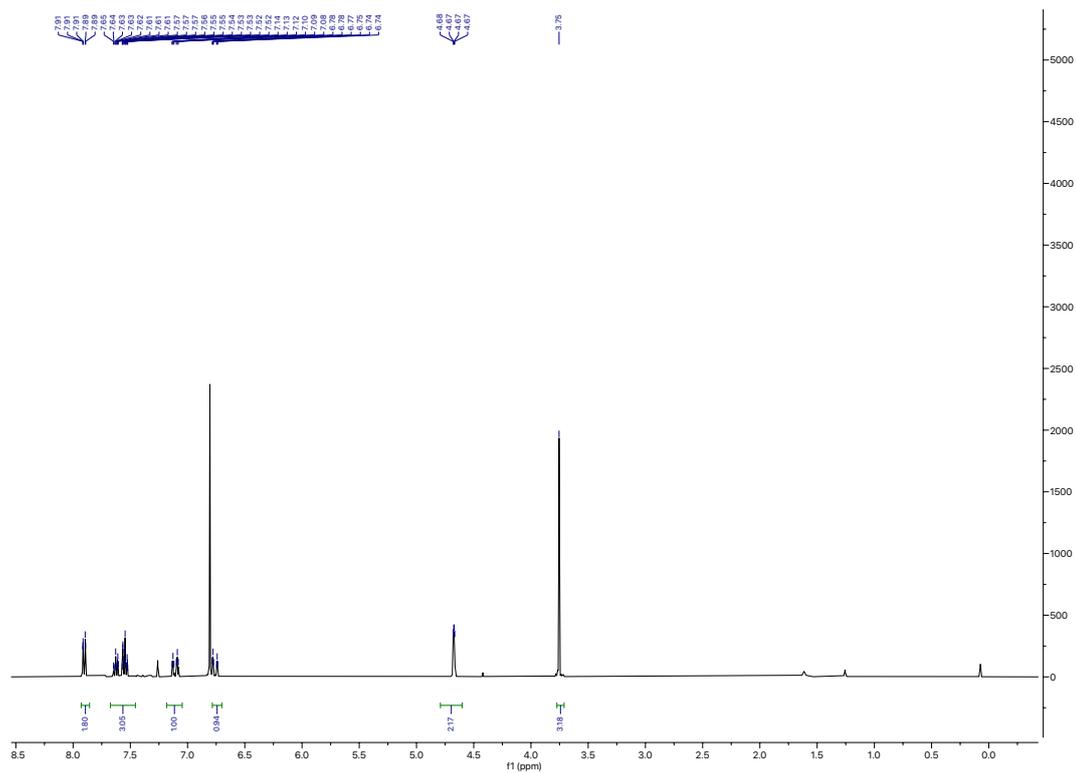
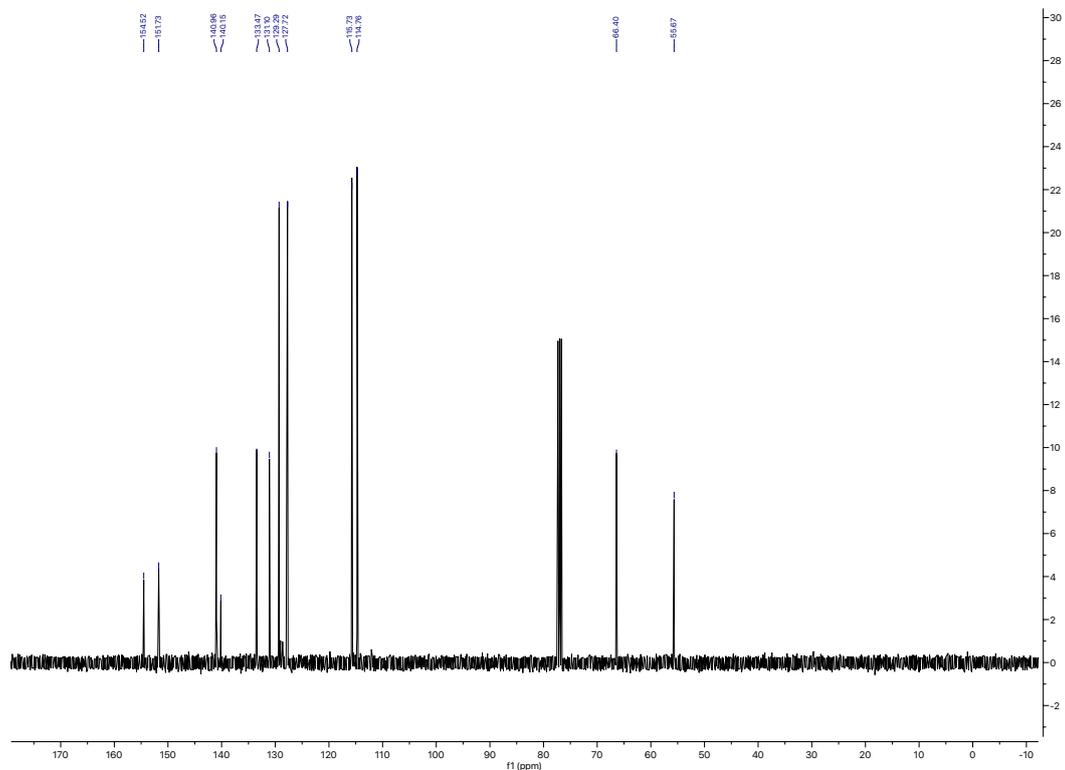
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **1a**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **1a**

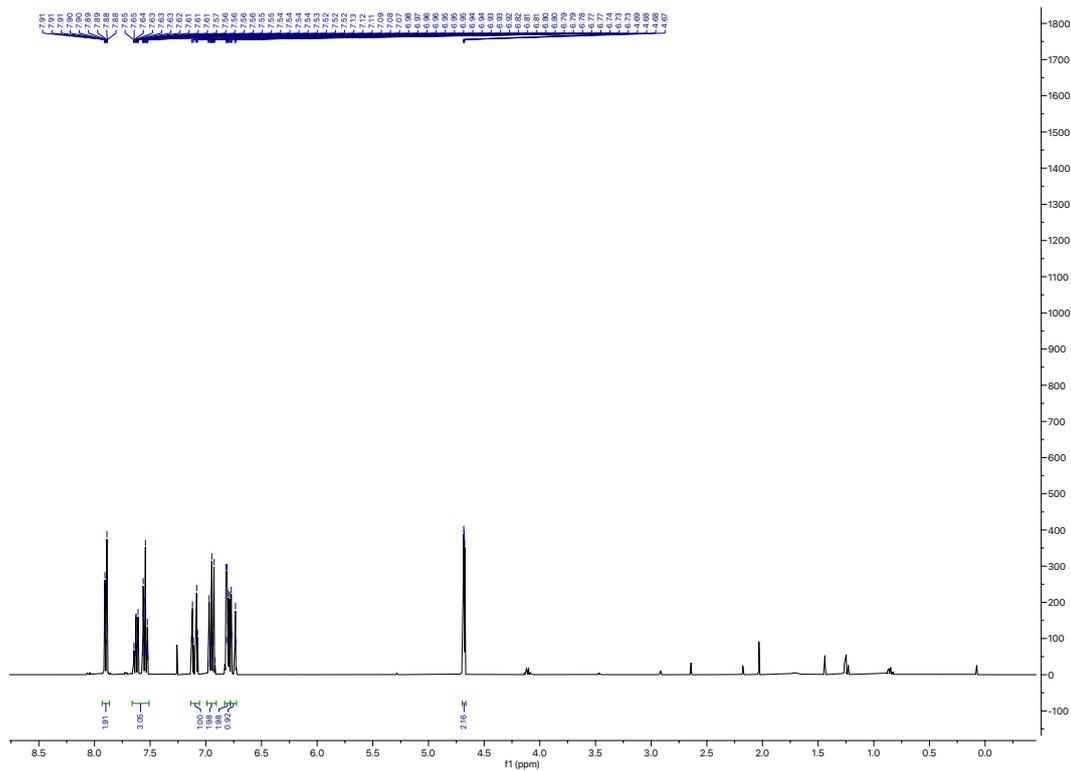
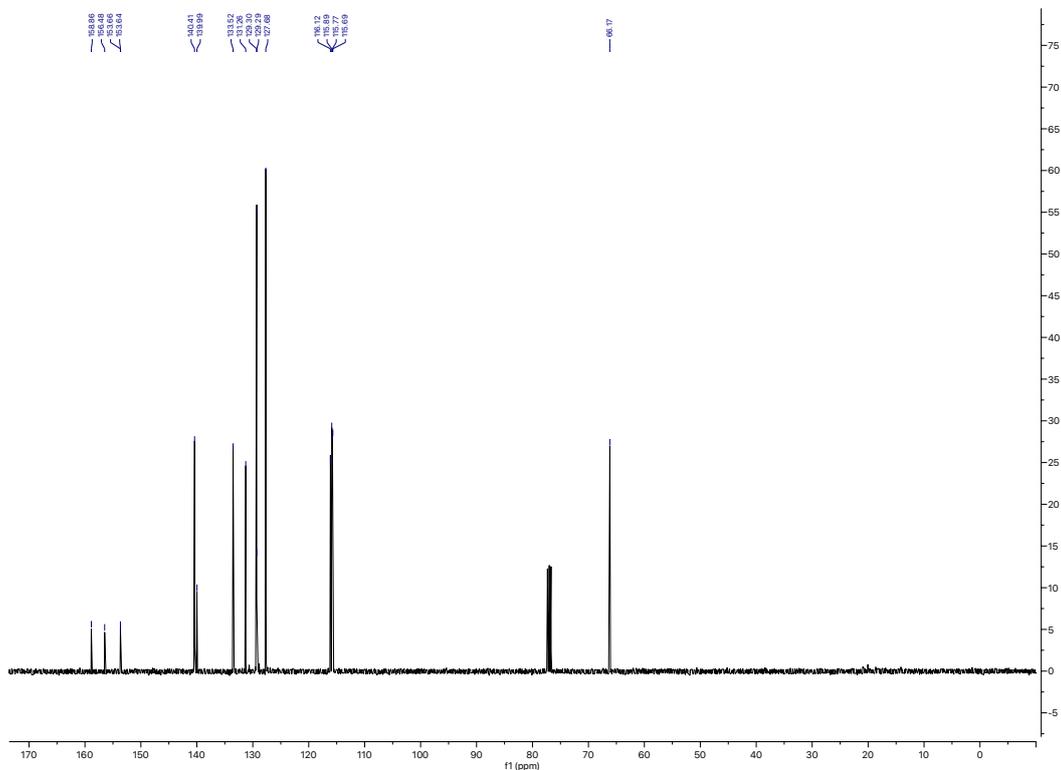


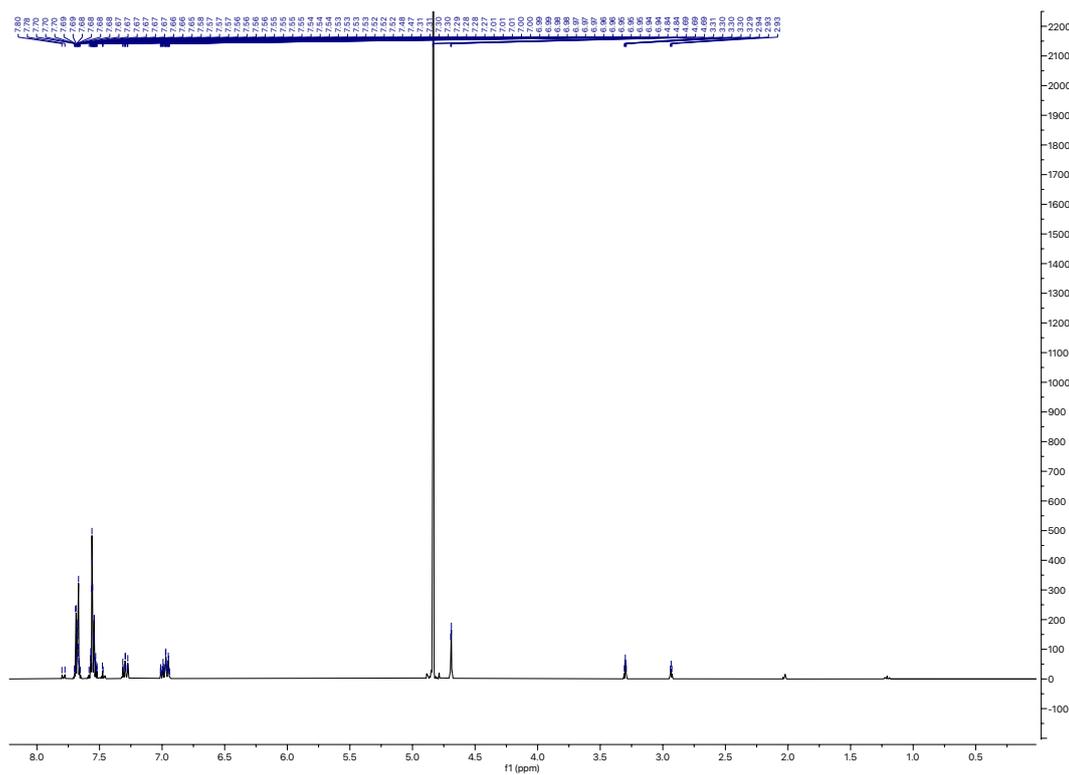
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5ab**



Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **5ab**

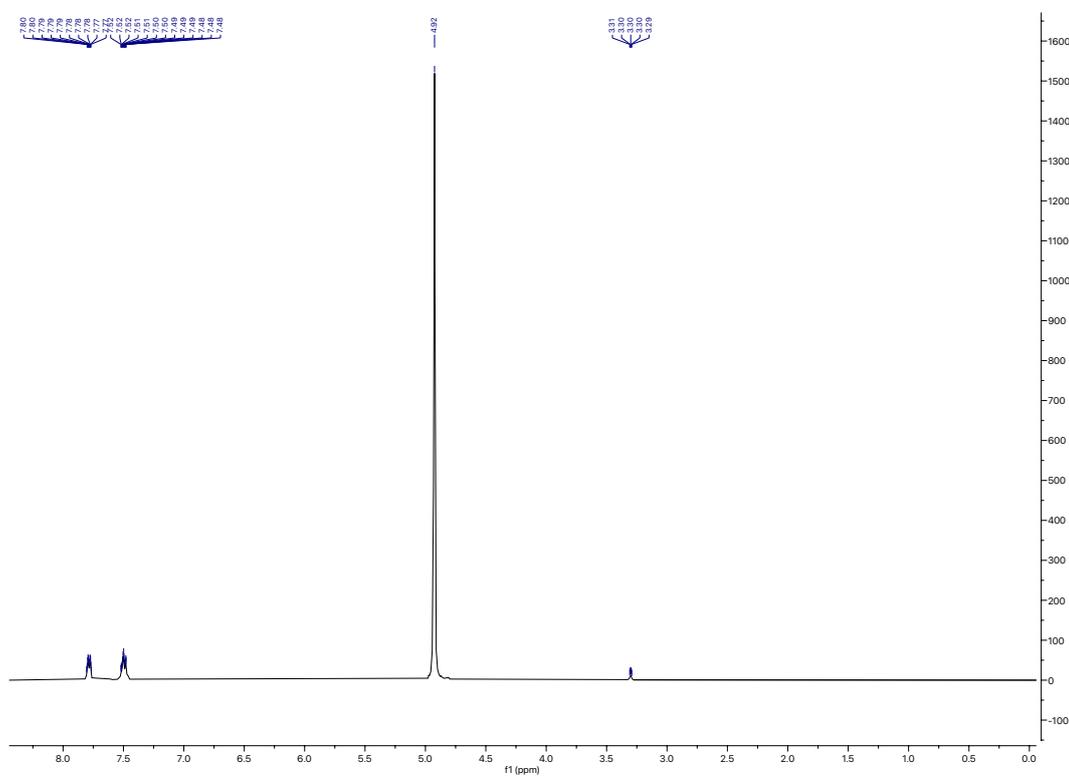
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5ac**Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **5ac**

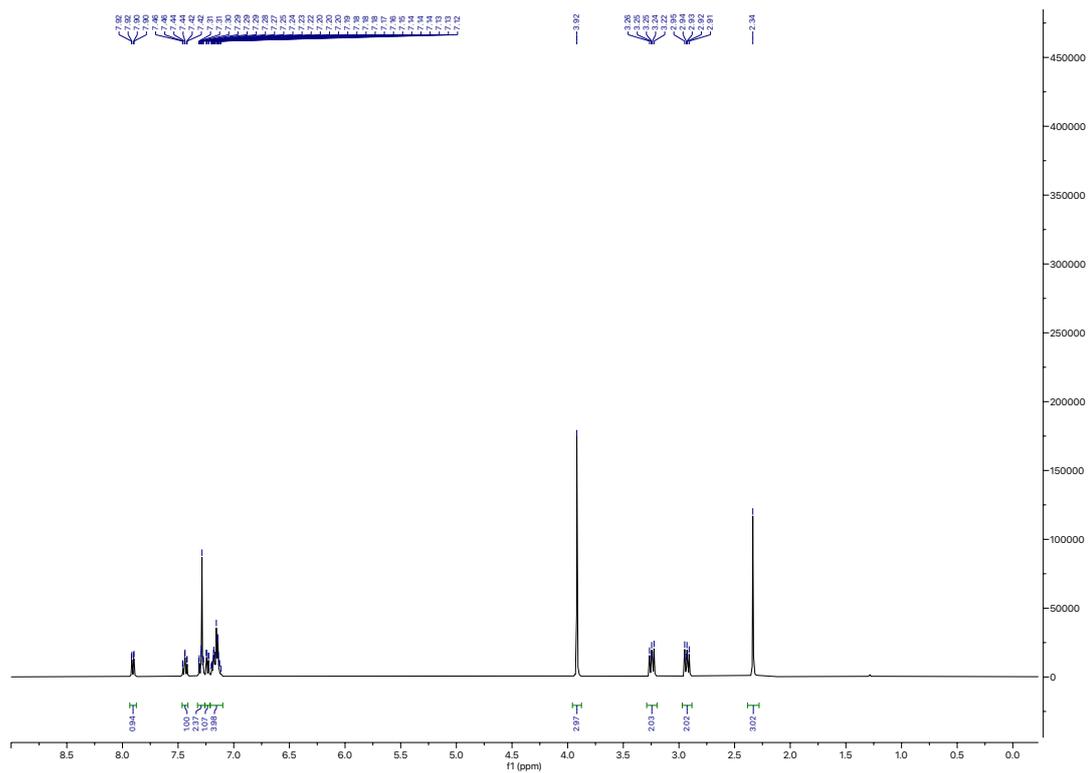
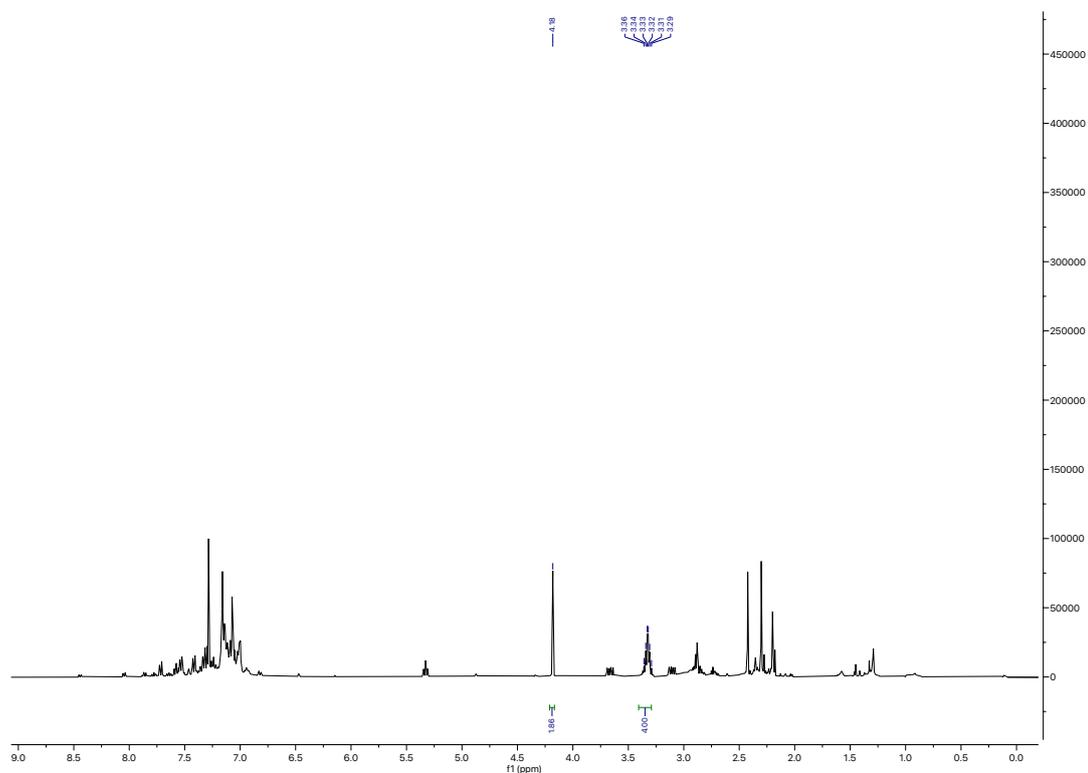
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5af**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **5af**

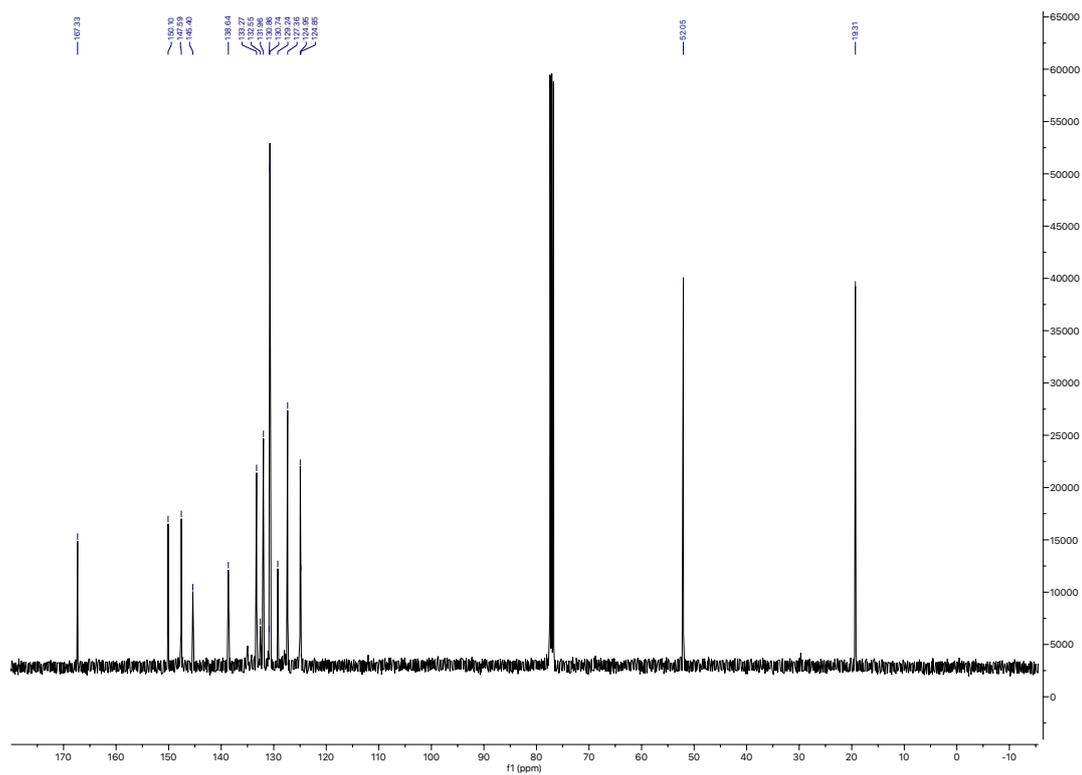
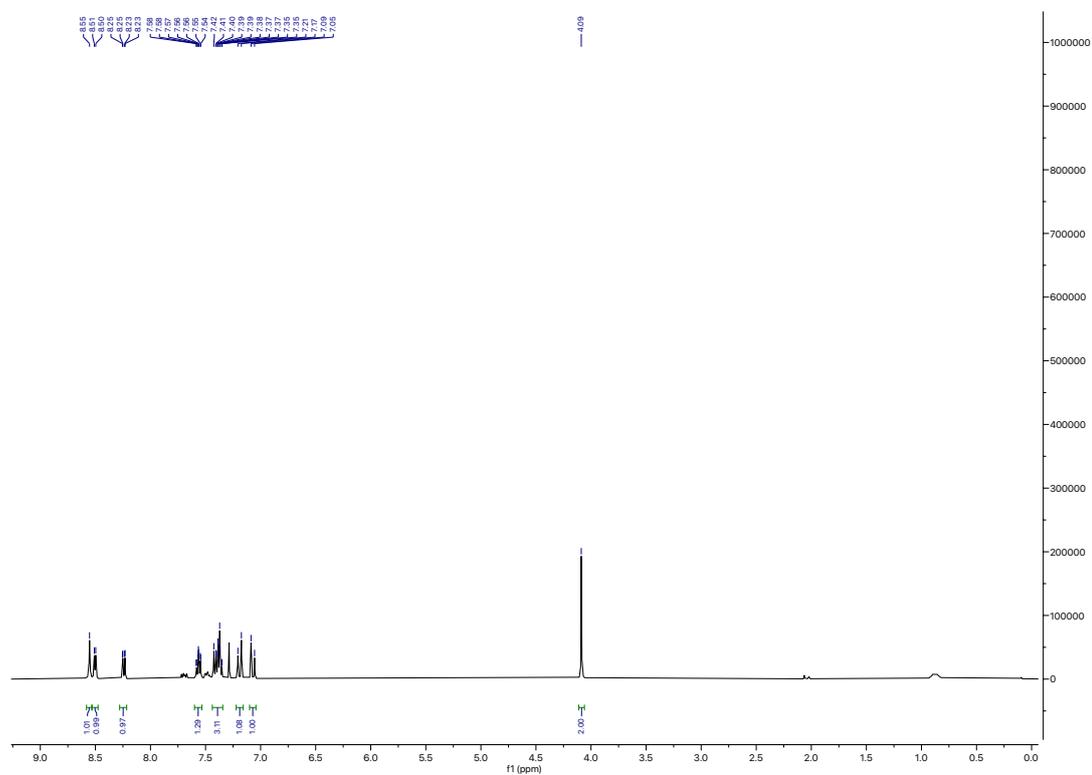


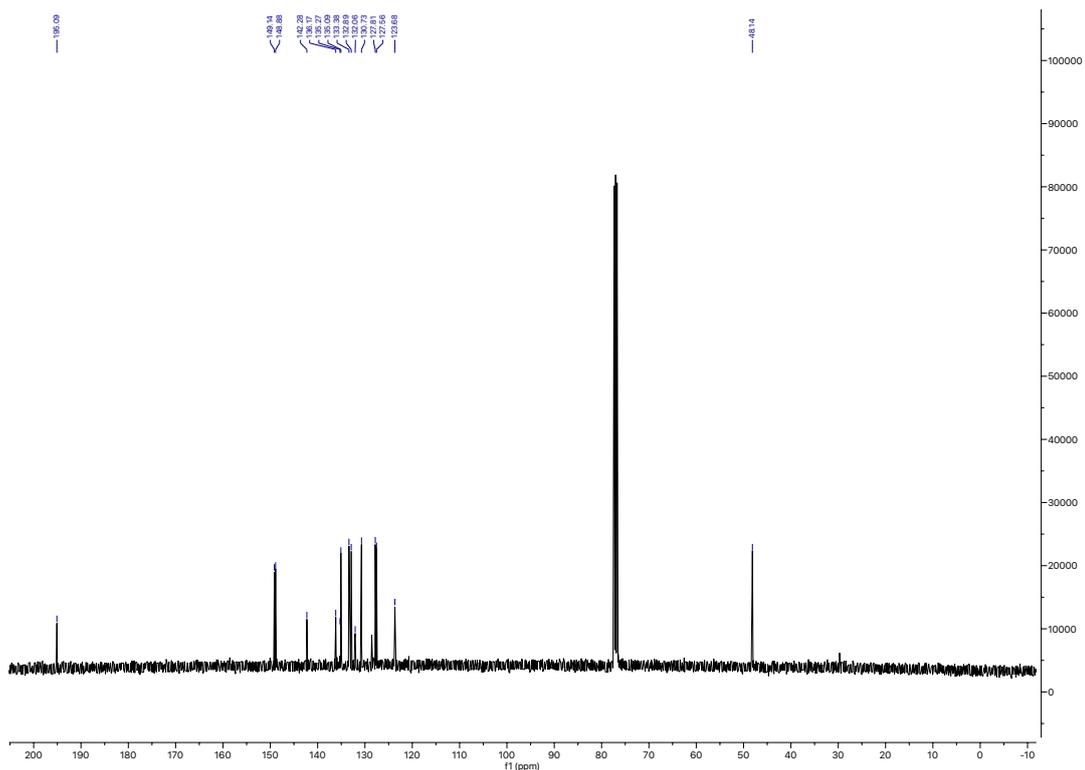
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD:D₂O) para formação *in situ* de **9a** (tempo = 0

h)

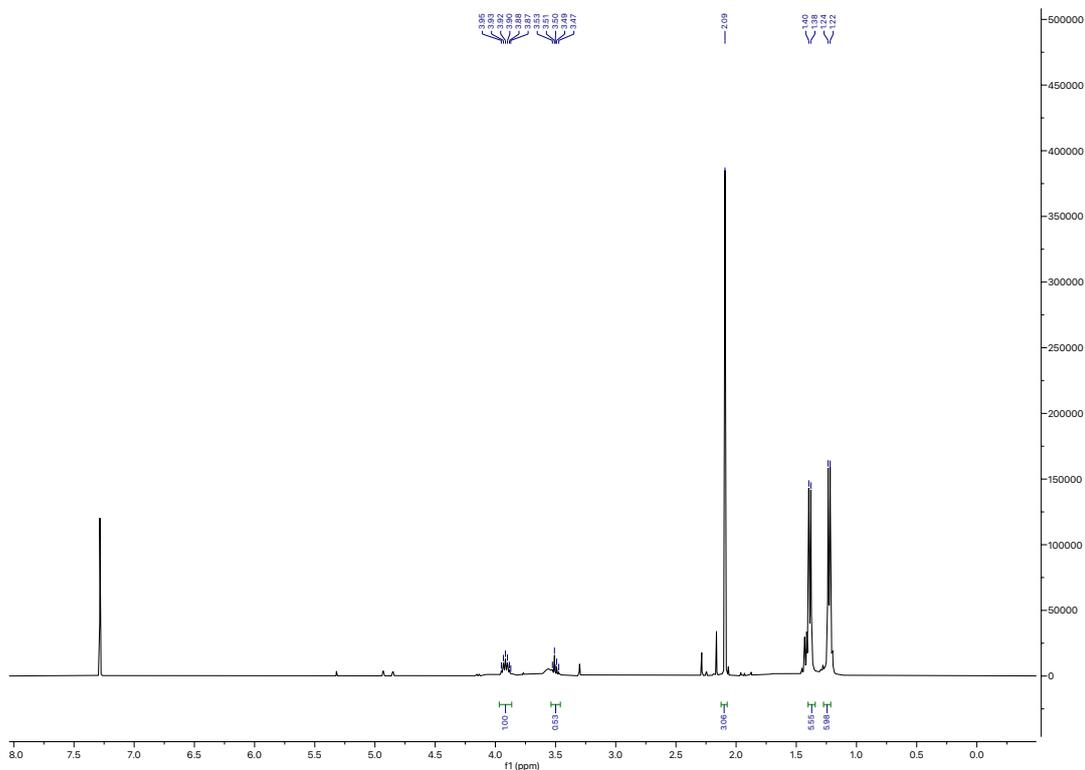


Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **7b**Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **8b**

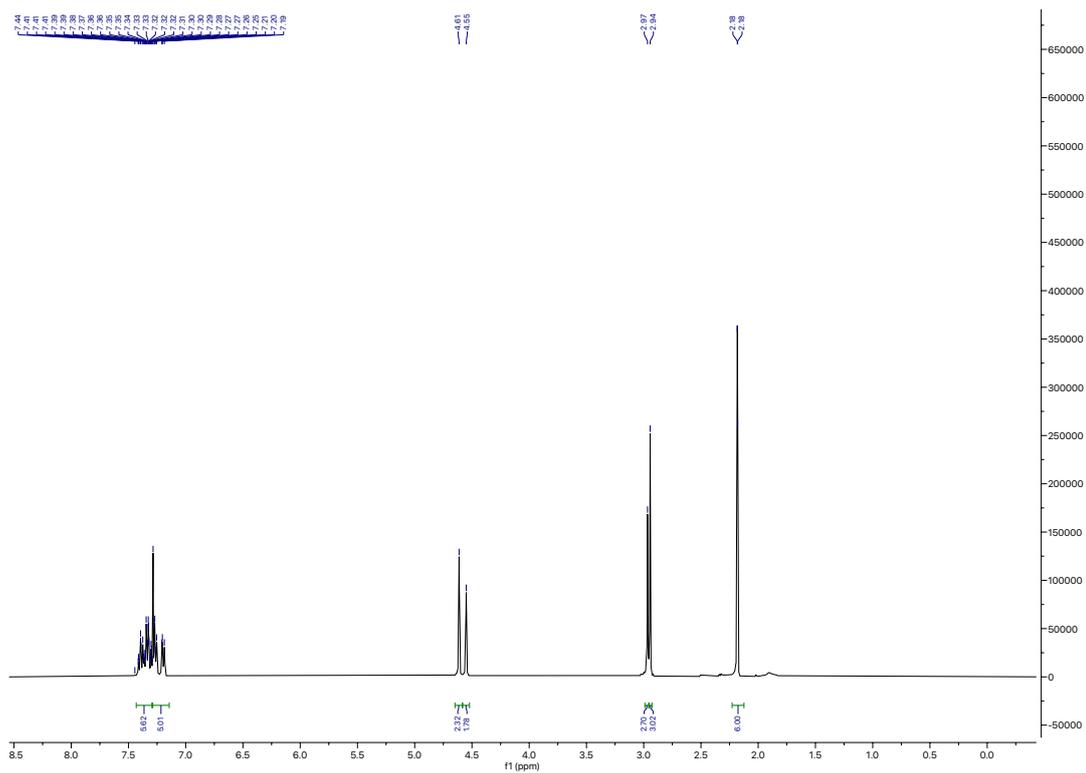
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **11b**Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12b**



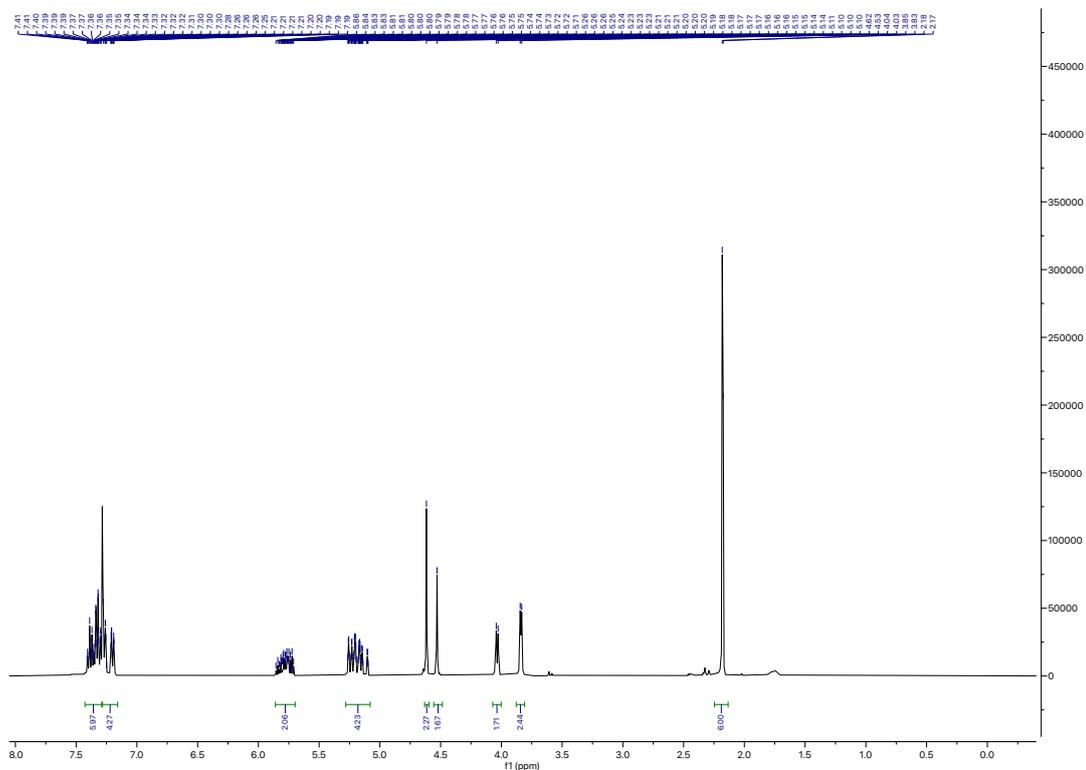
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **12b**



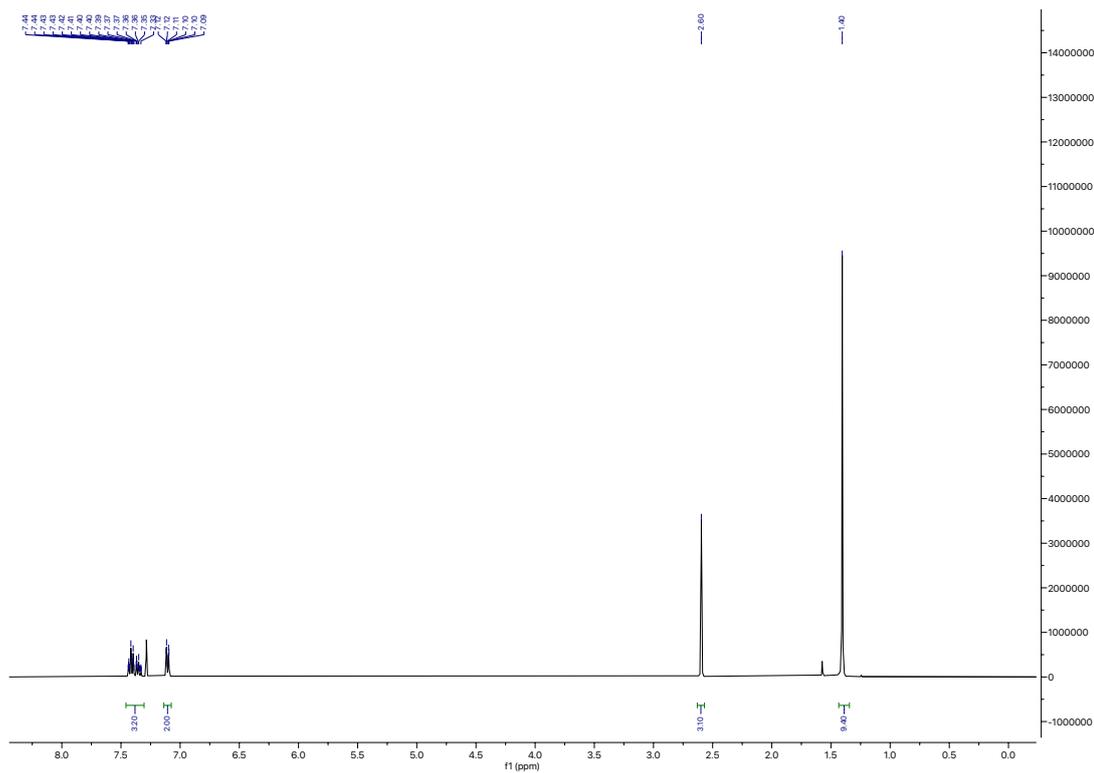
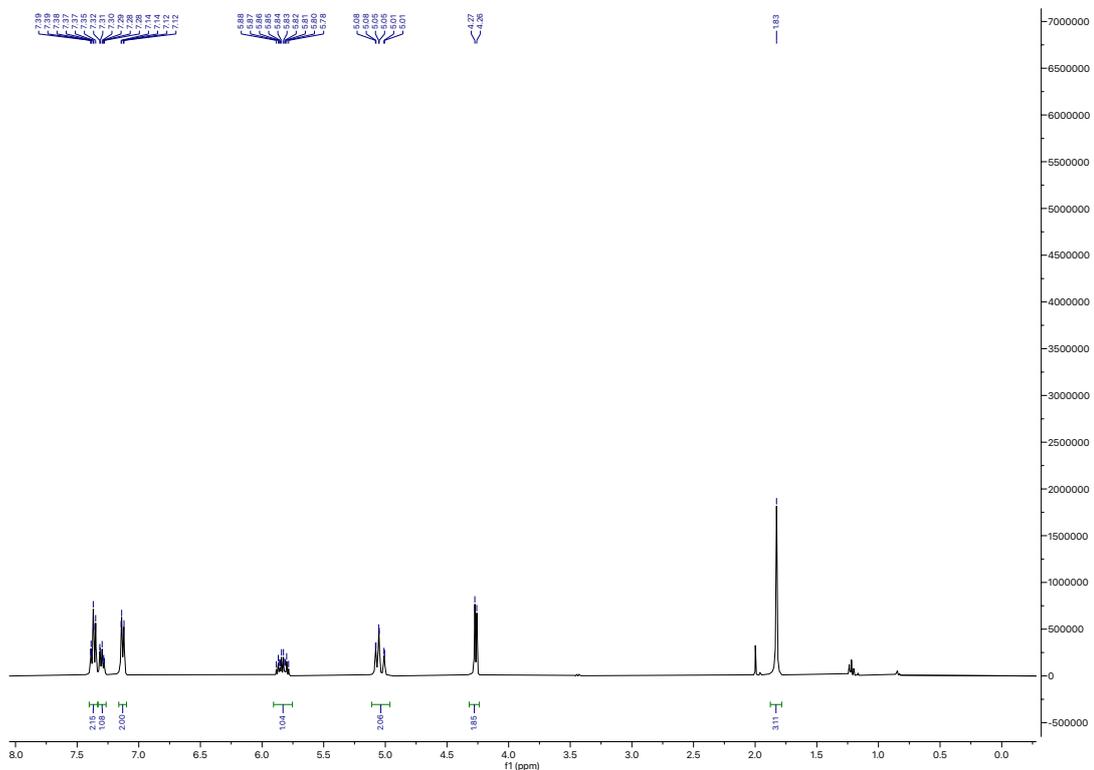
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **13b**

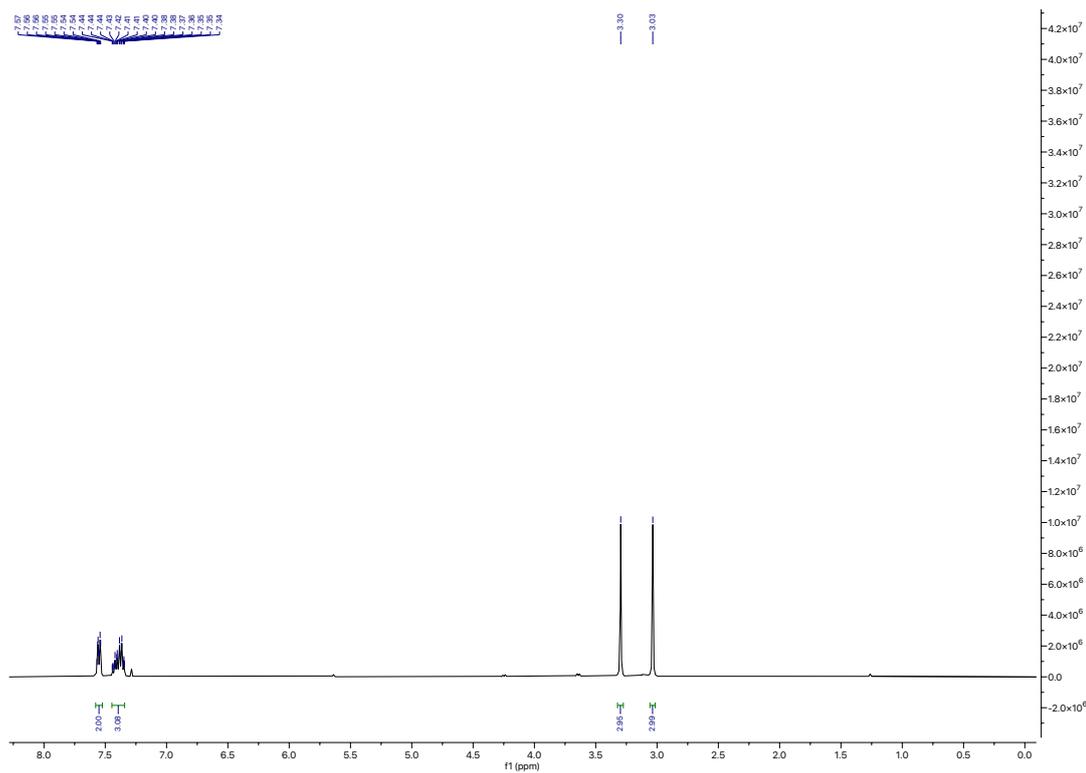
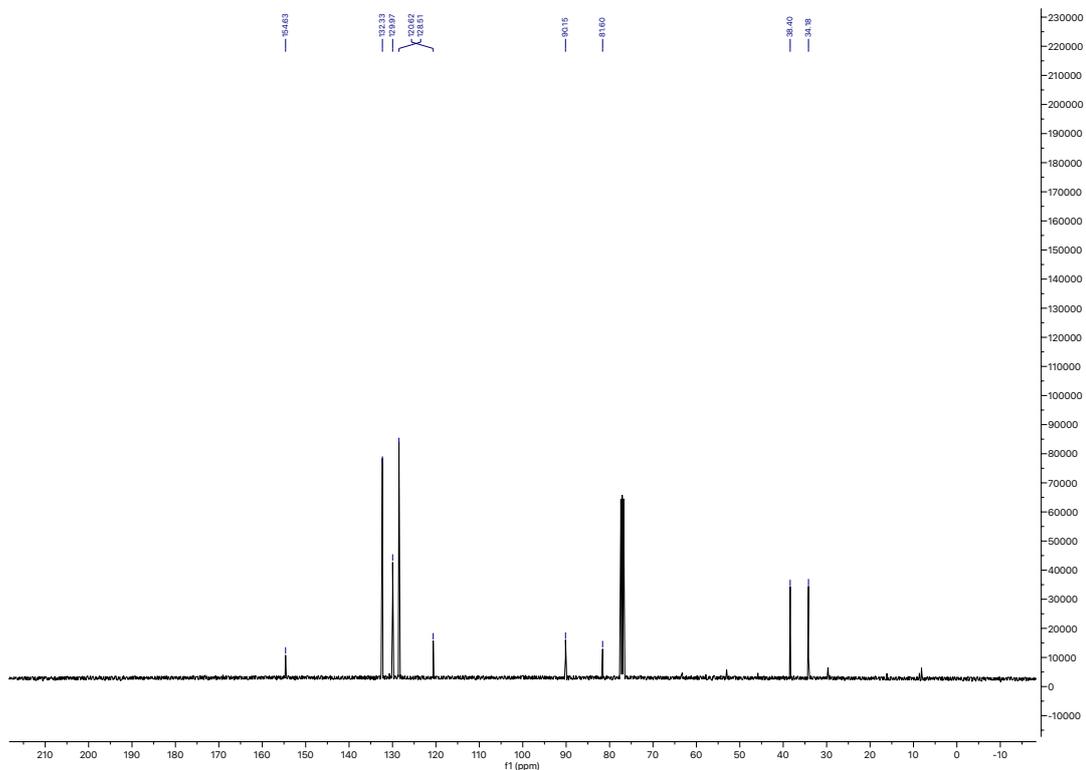


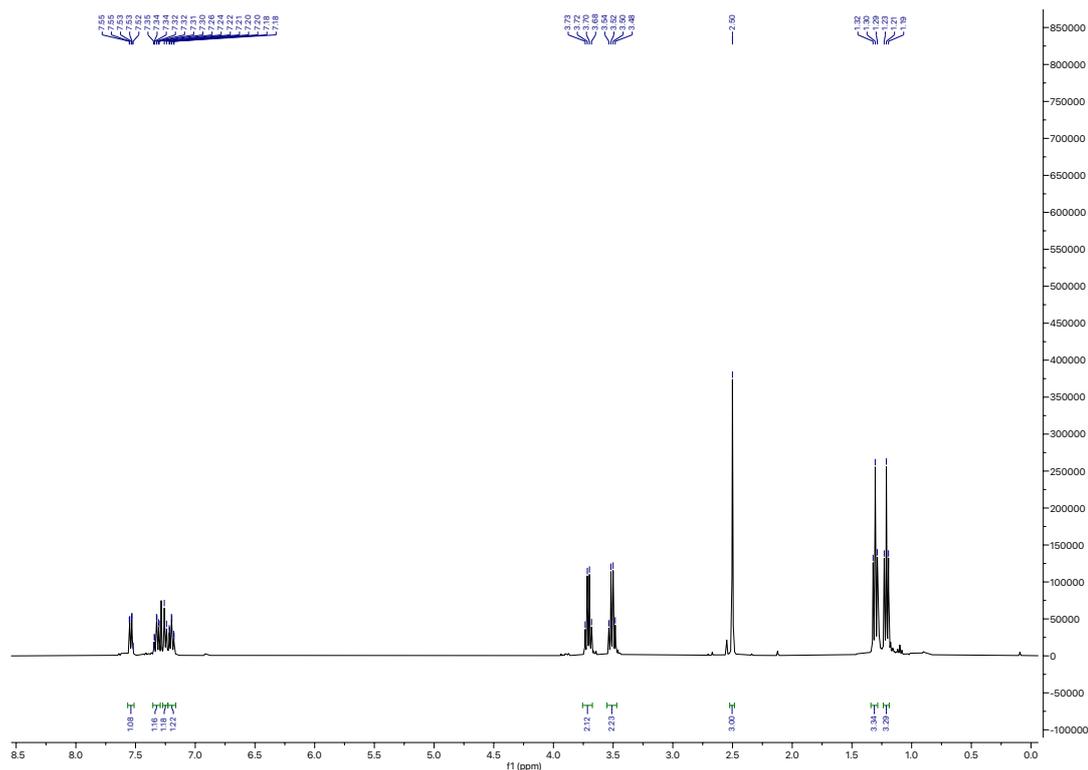
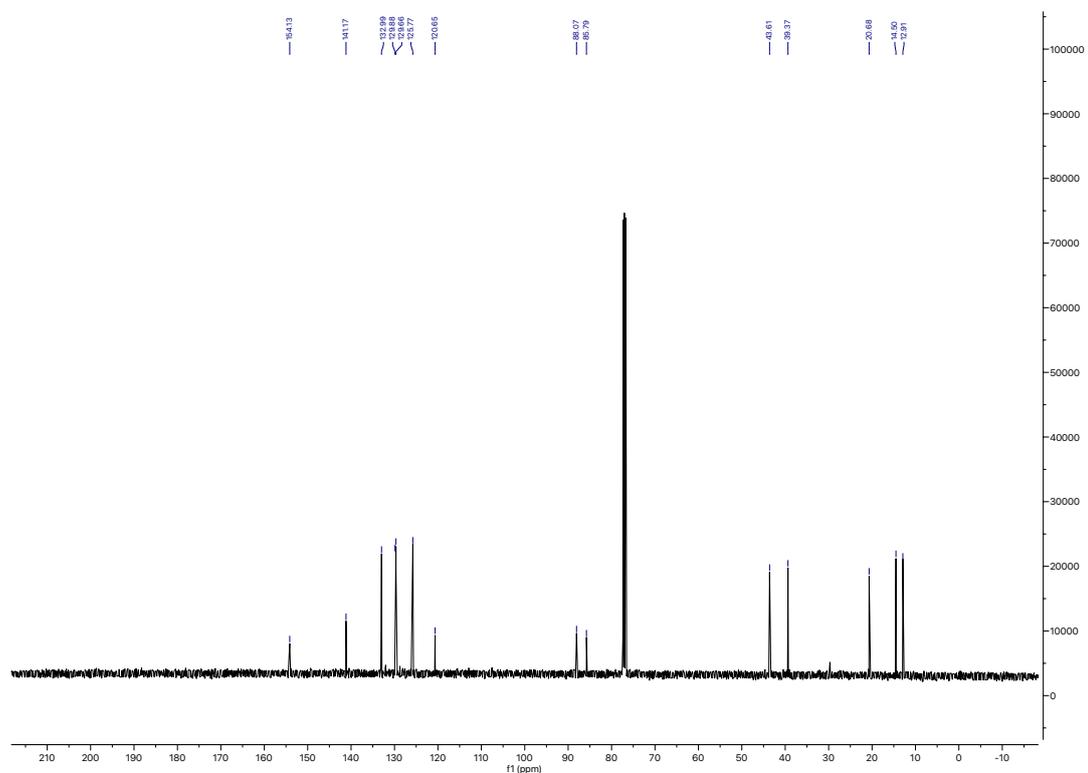
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **17b**

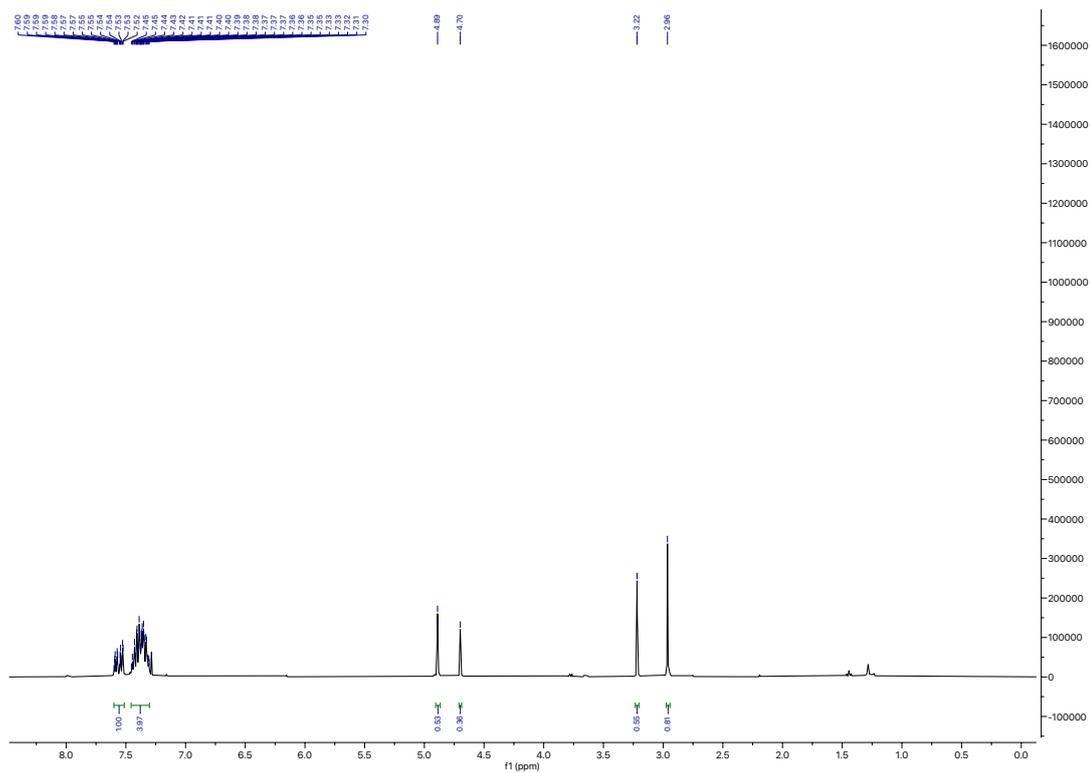


Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **18b**

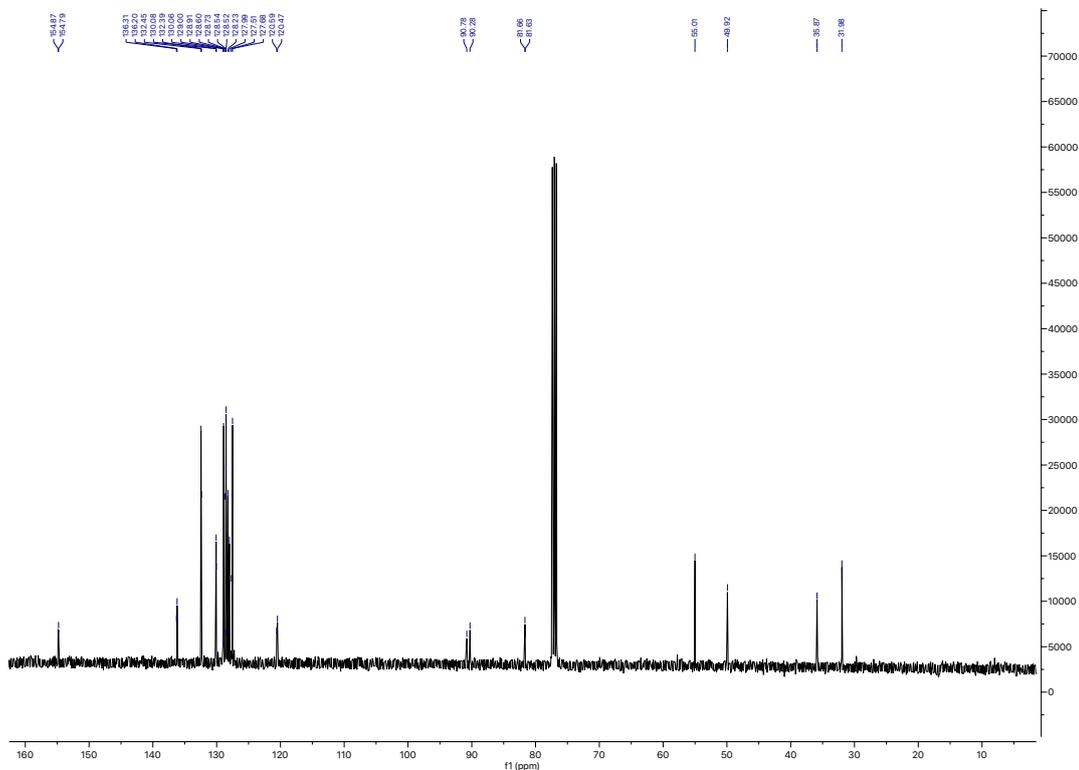
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **24b**Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **26b**

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **27b**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **27b**

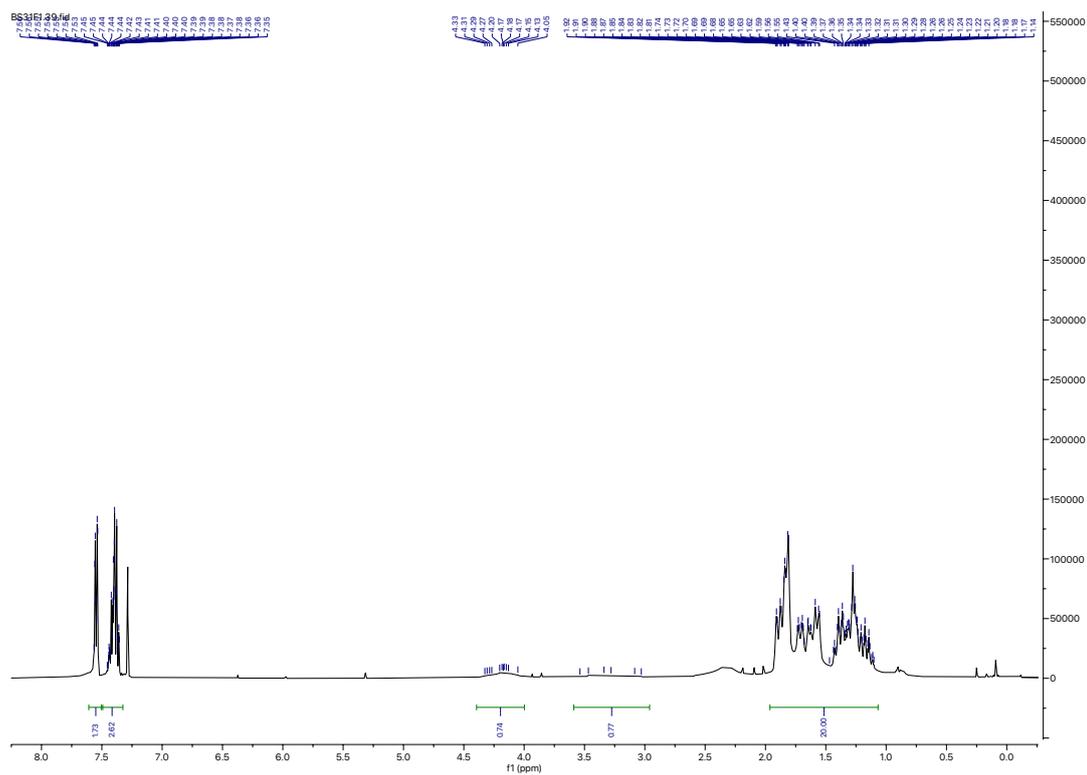
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **28b**Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **28b**



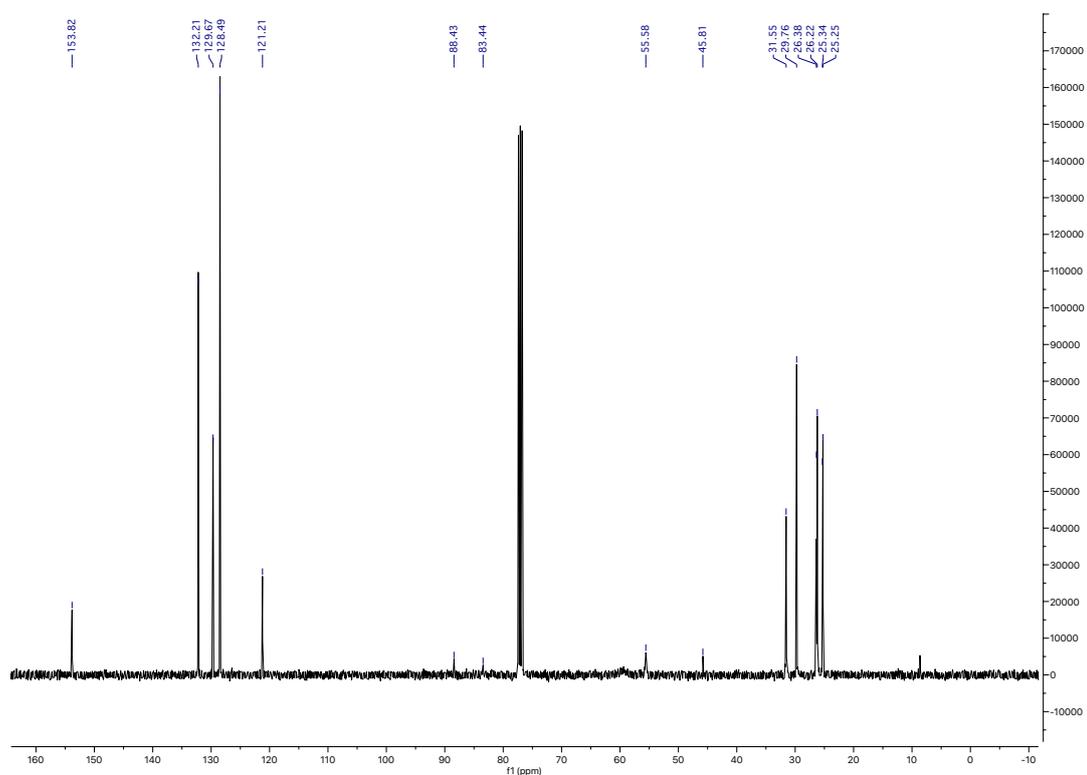
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **29b**



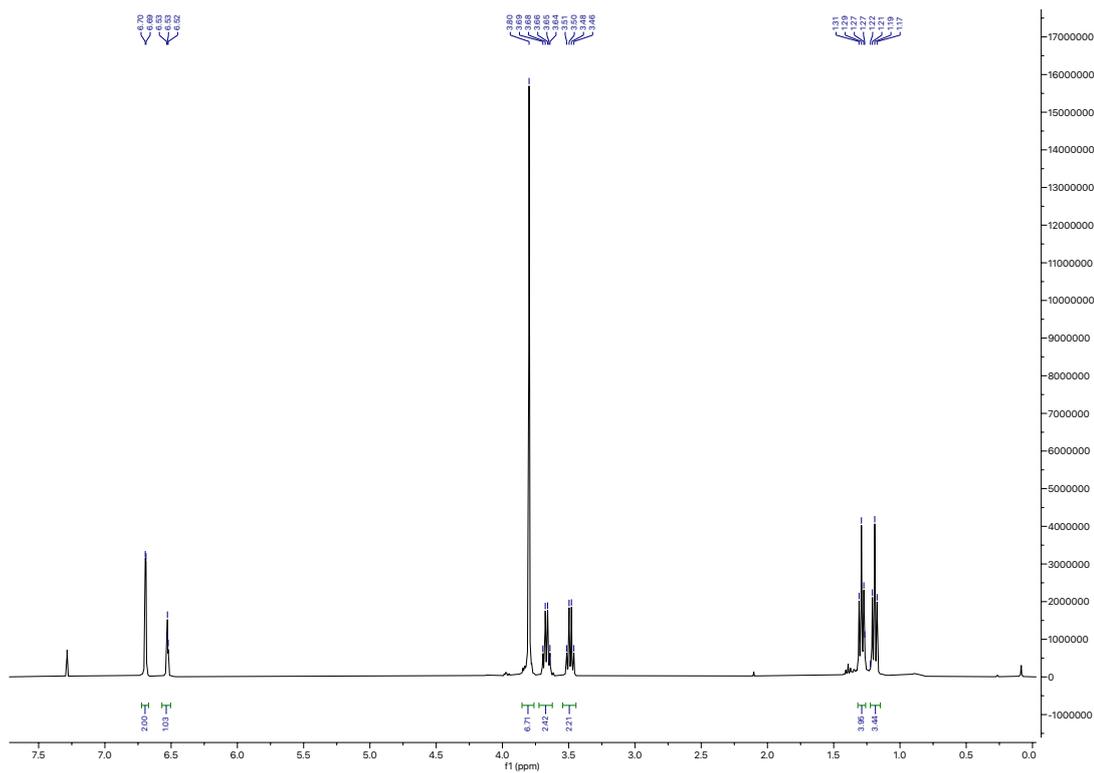
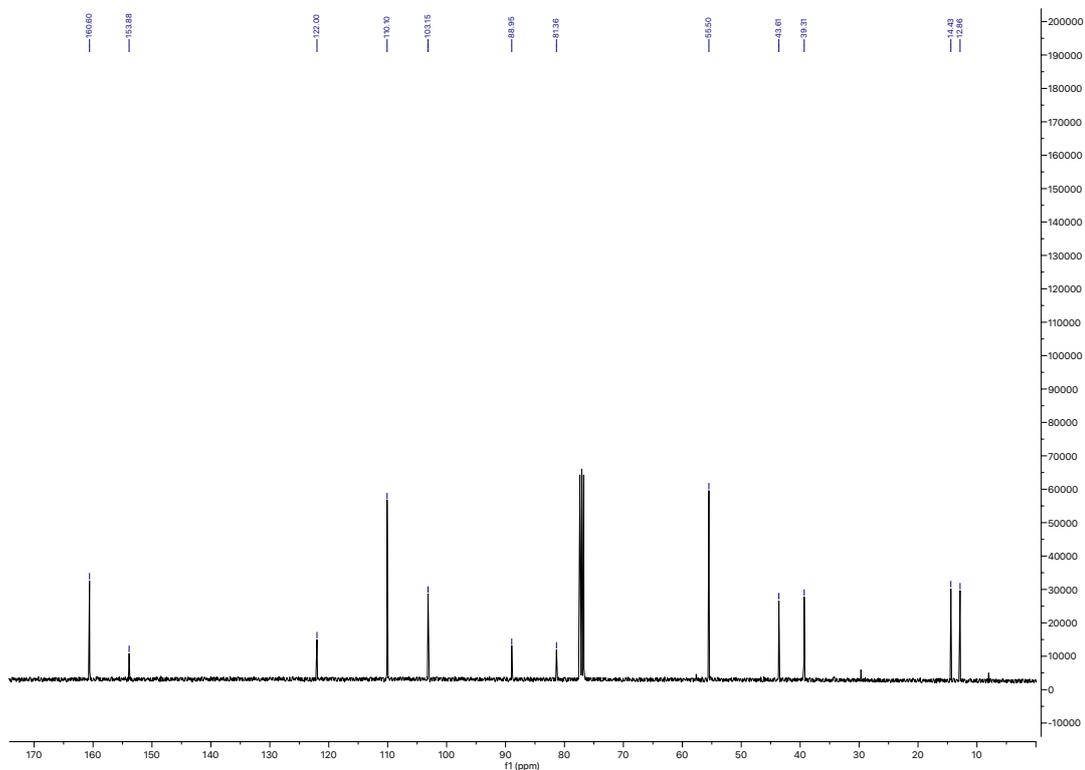
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **29b**

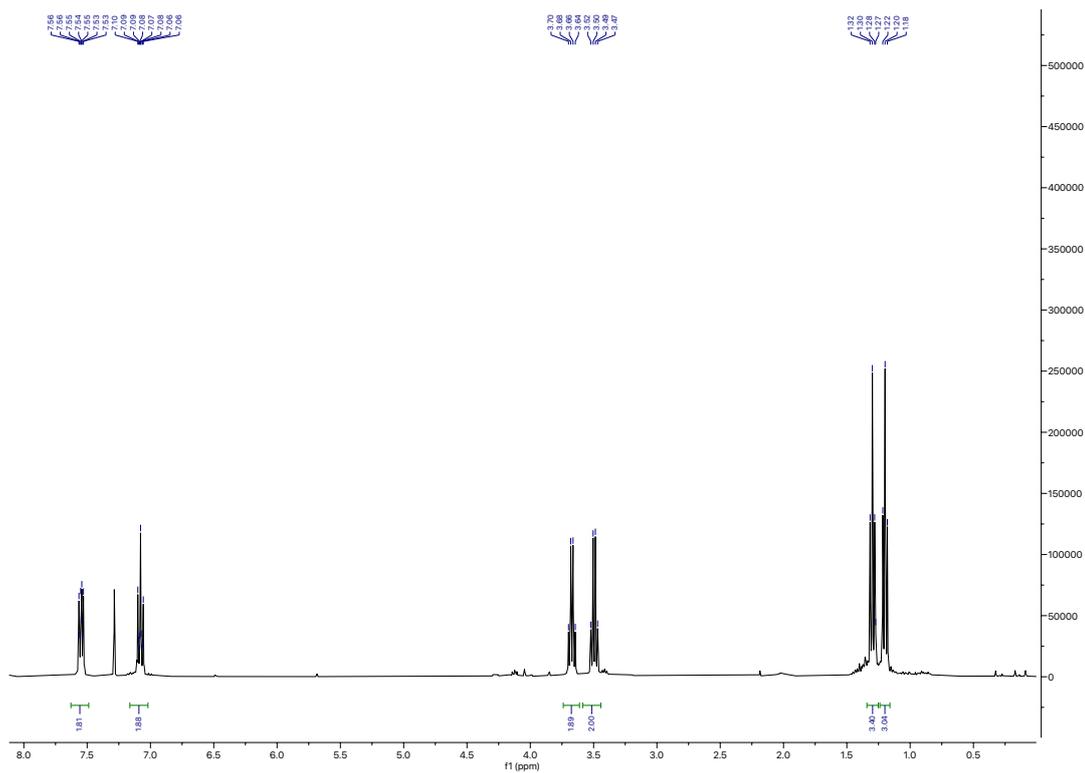
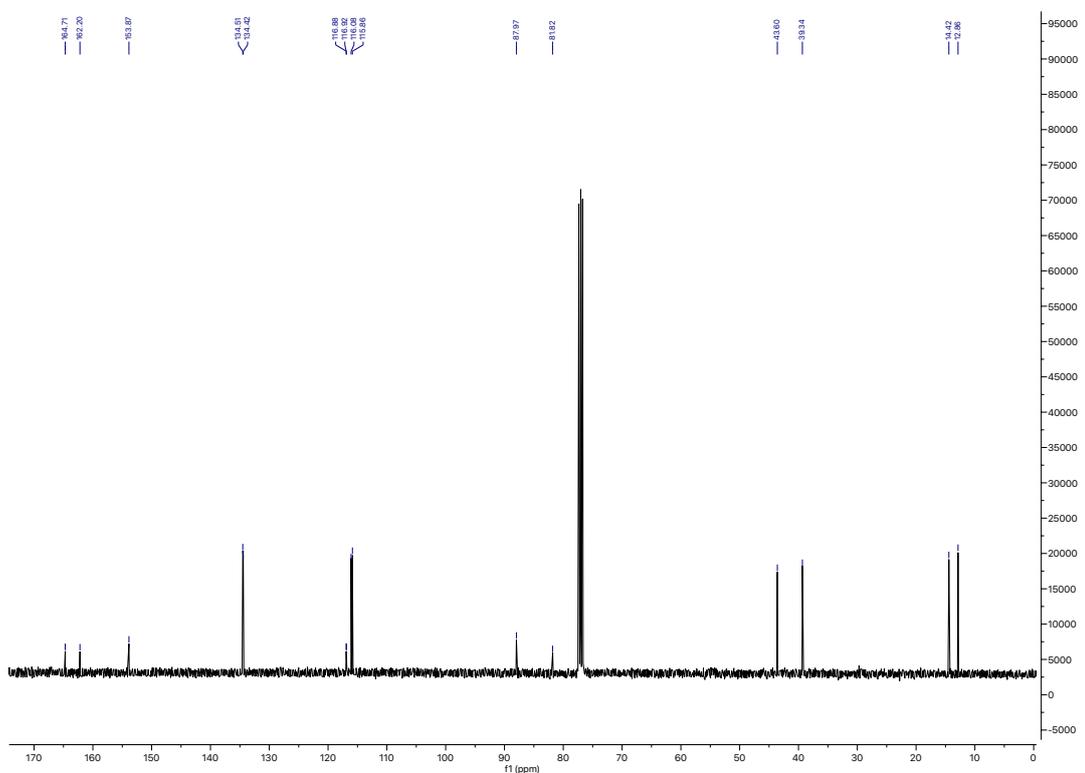


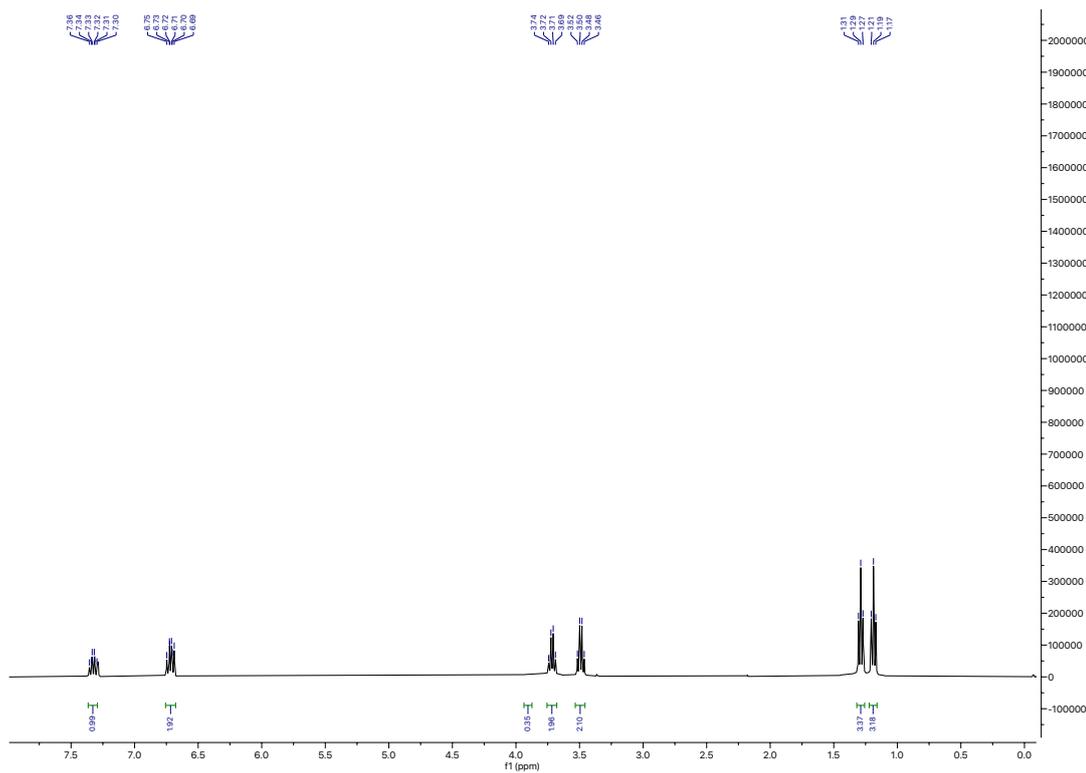
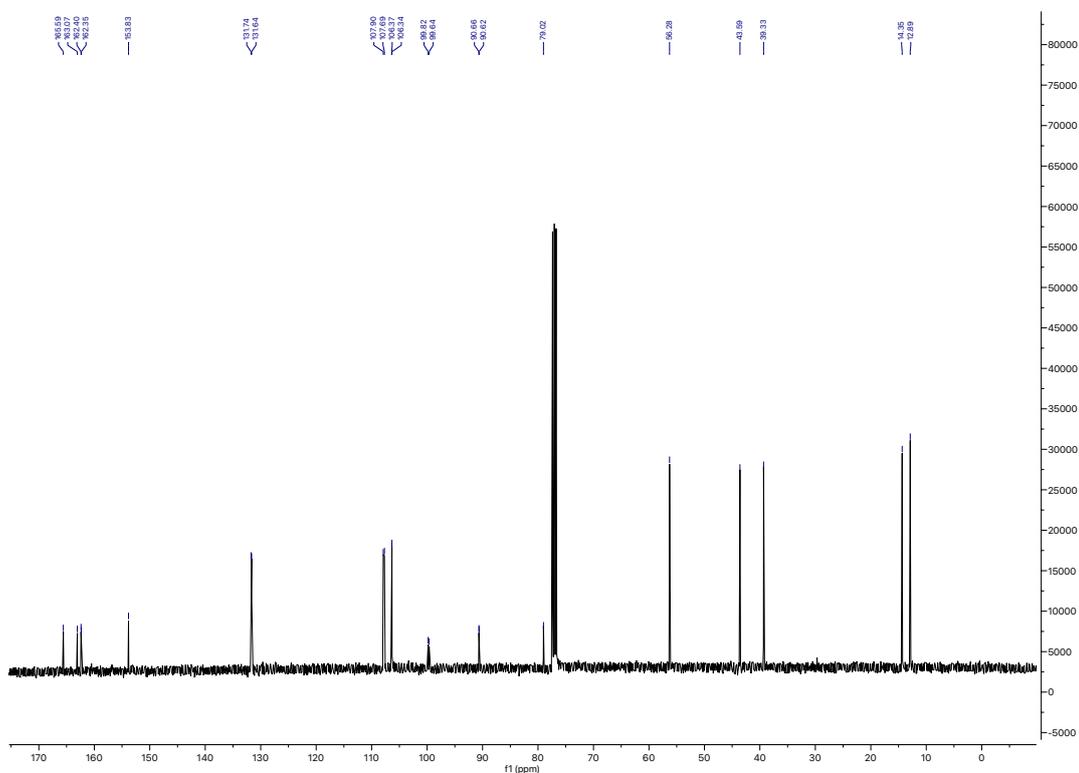
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **30b**

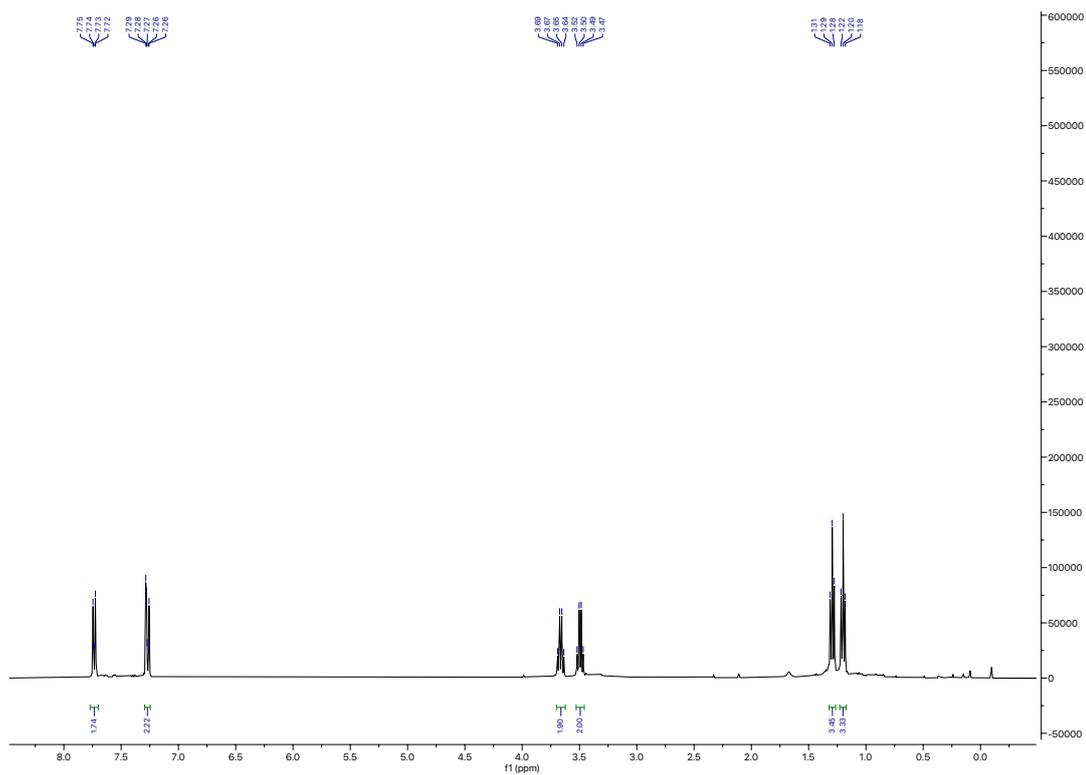
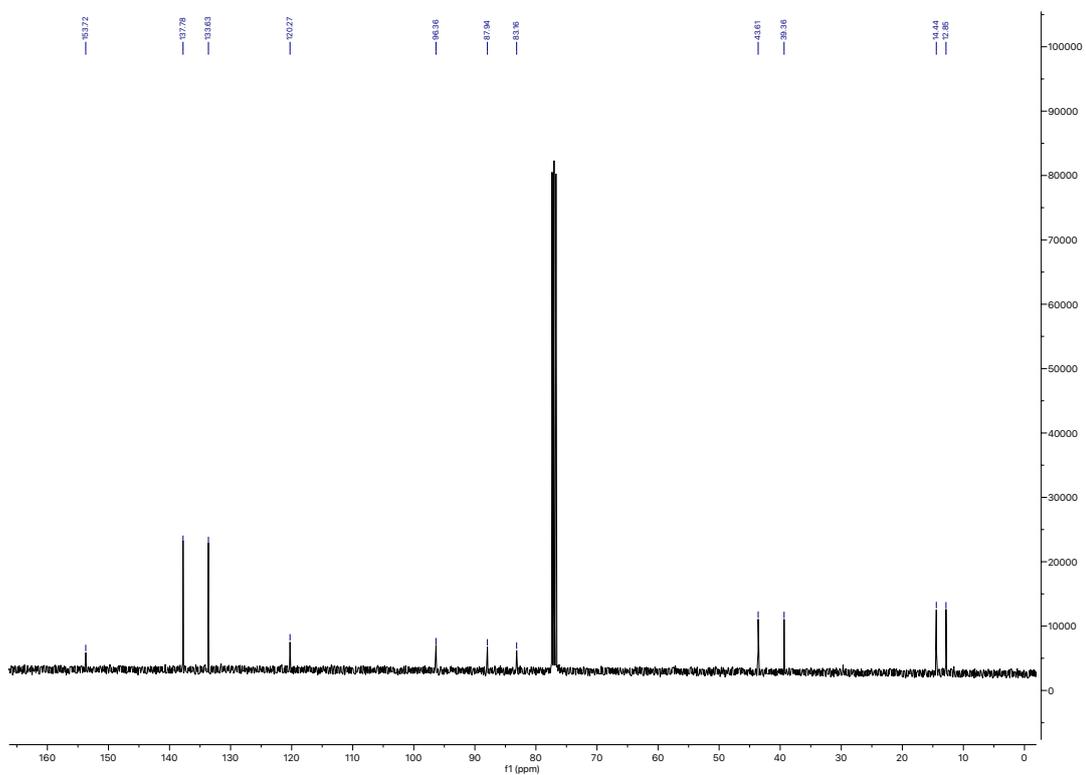


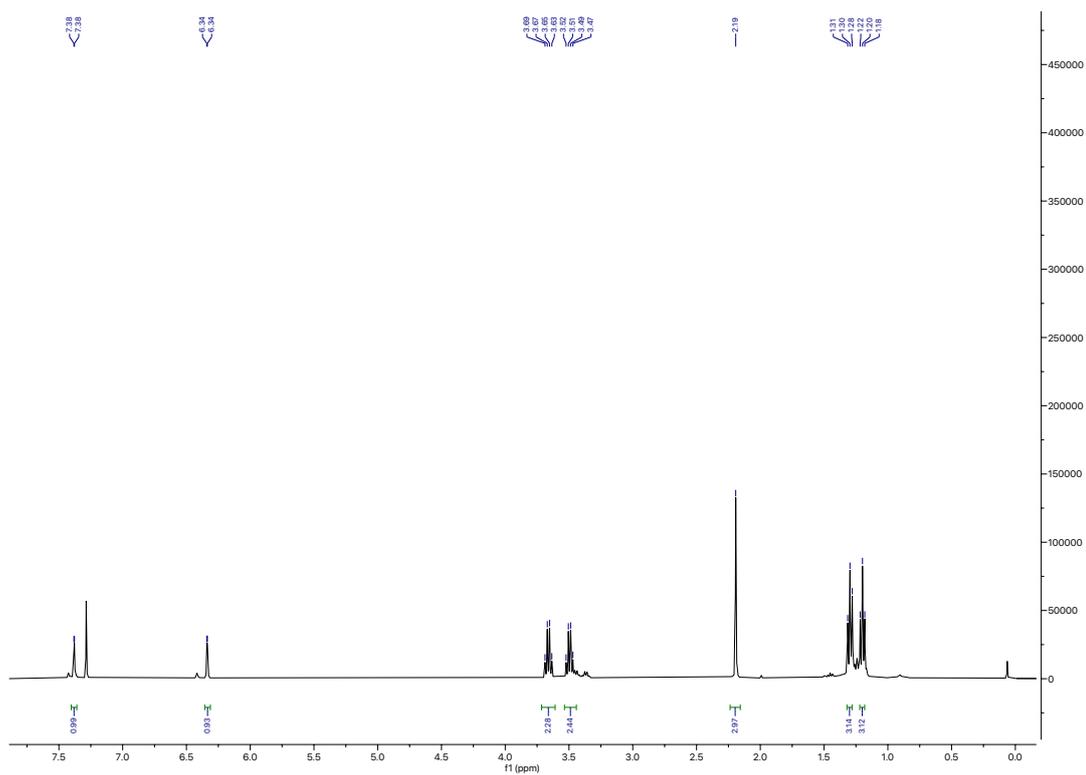
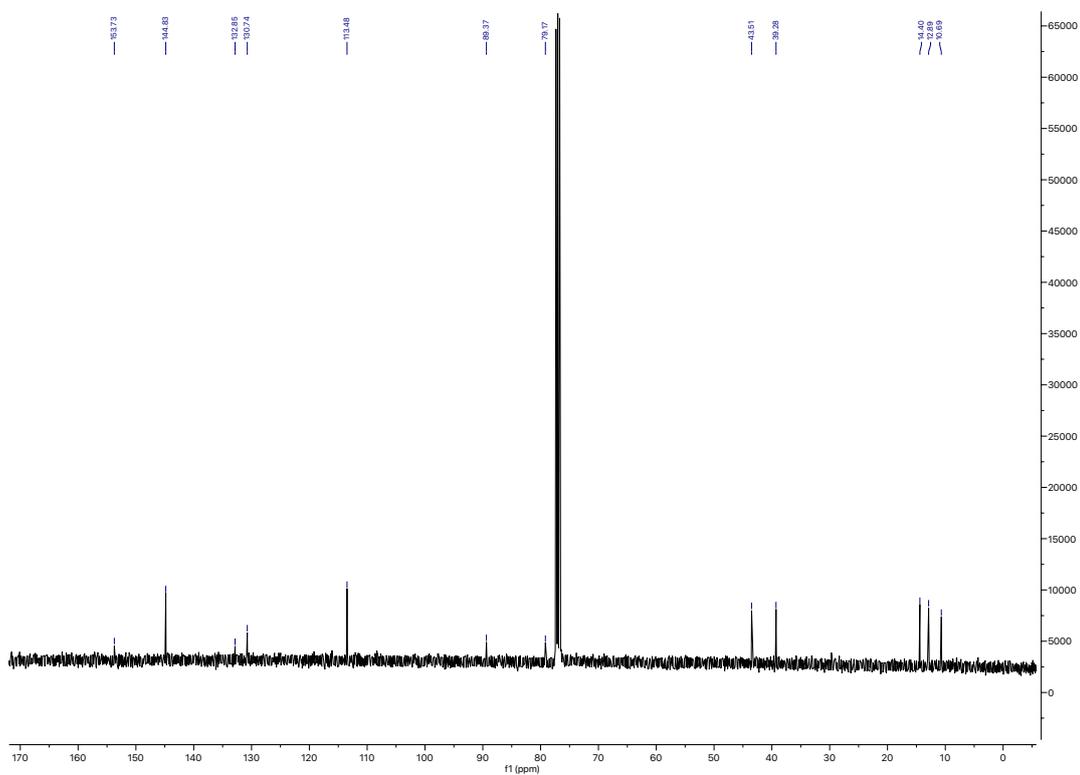
Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **30b**

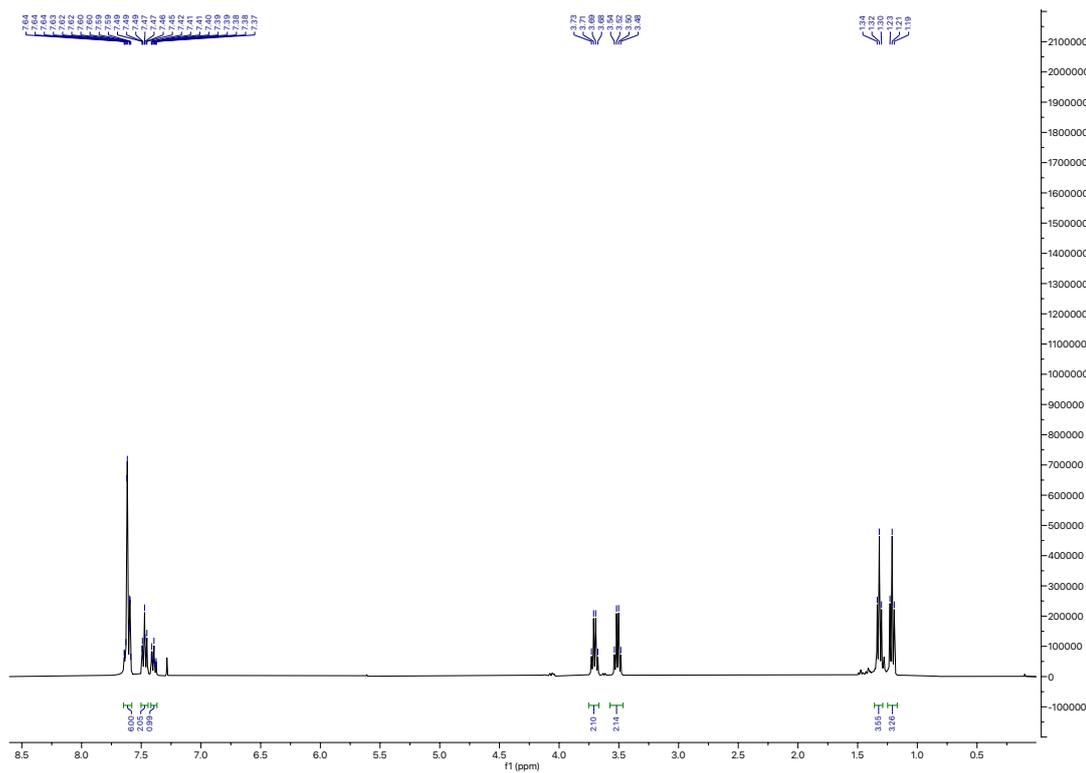
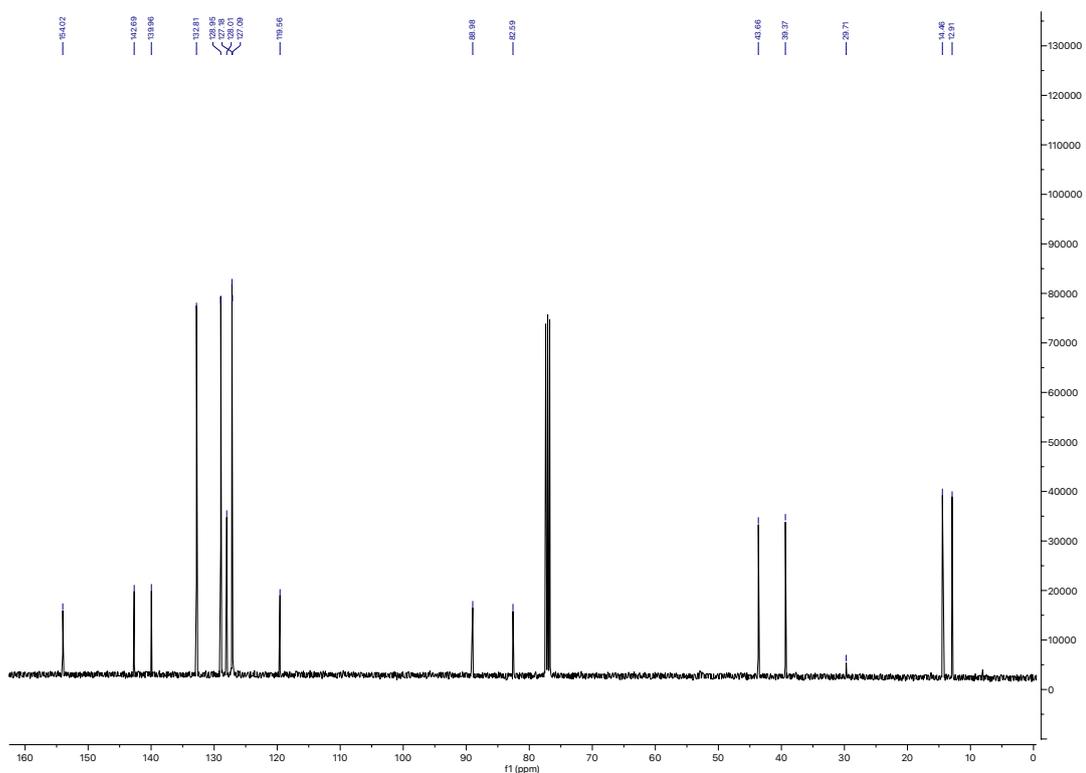
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **32b**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **32b**

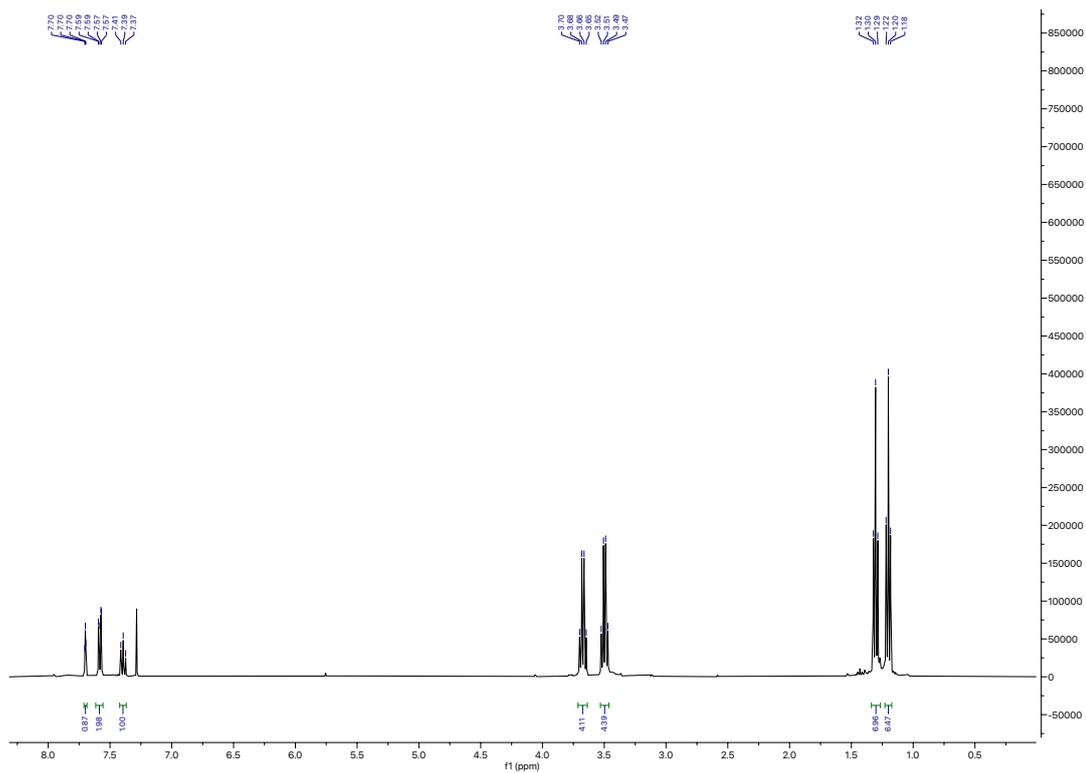
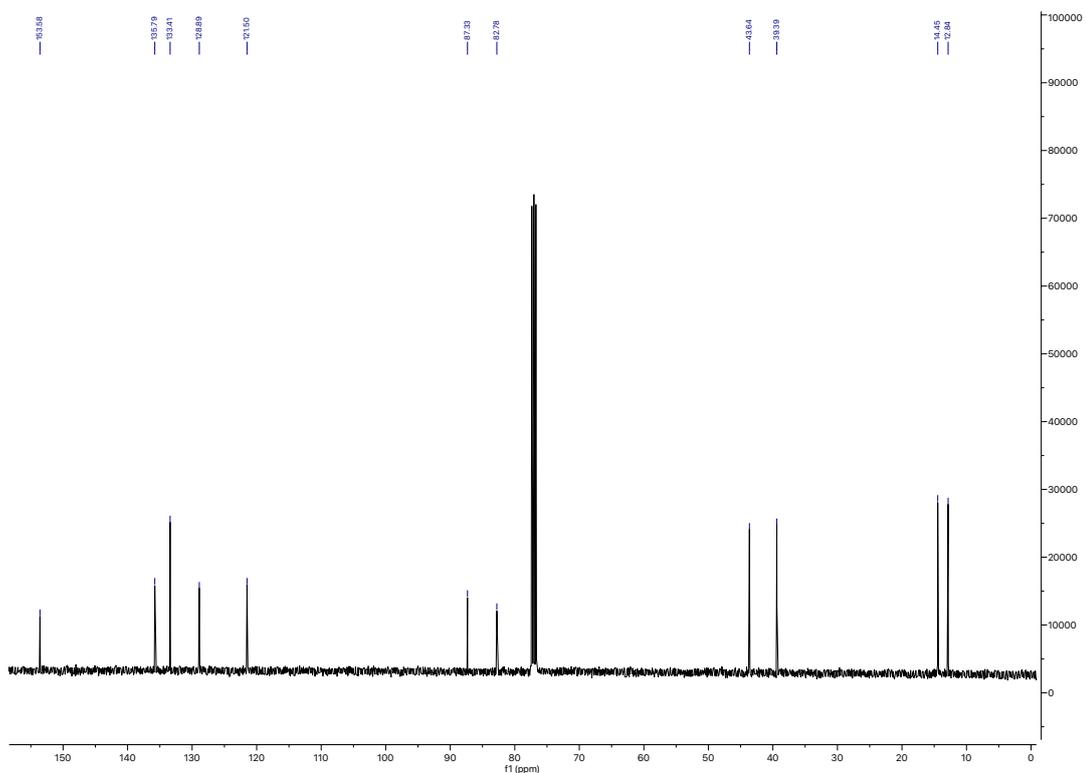
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **33b**Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **33b**

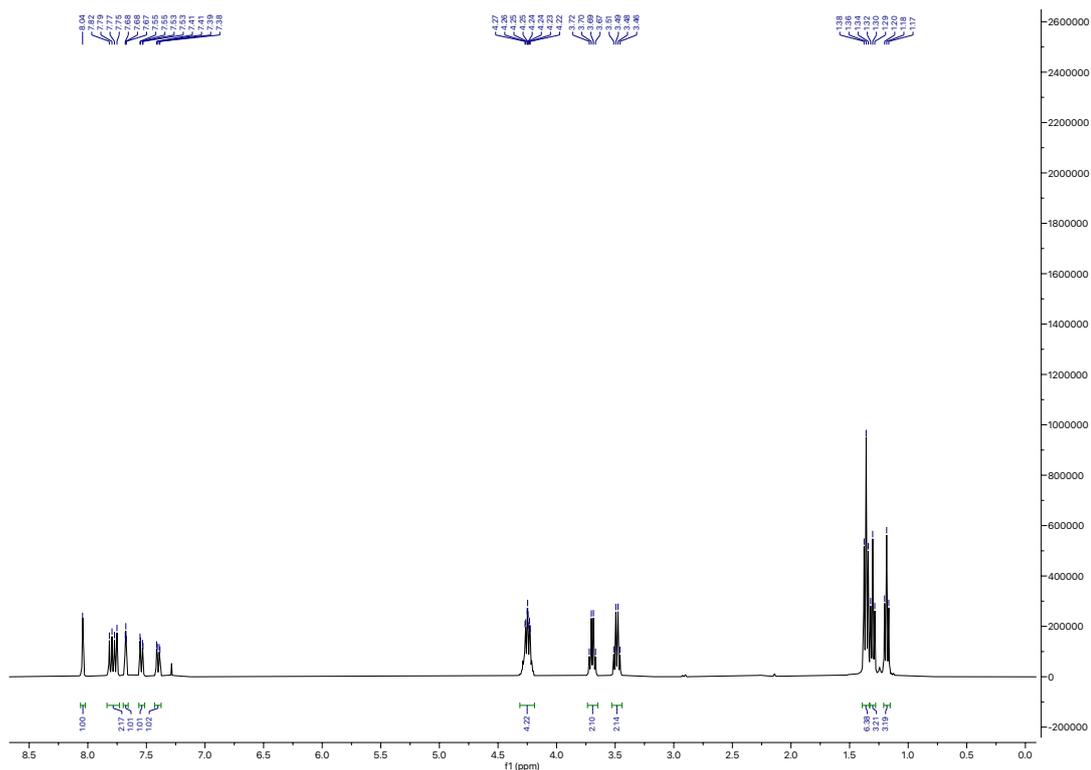
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **34b**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34b**

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **35b**Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **35b**

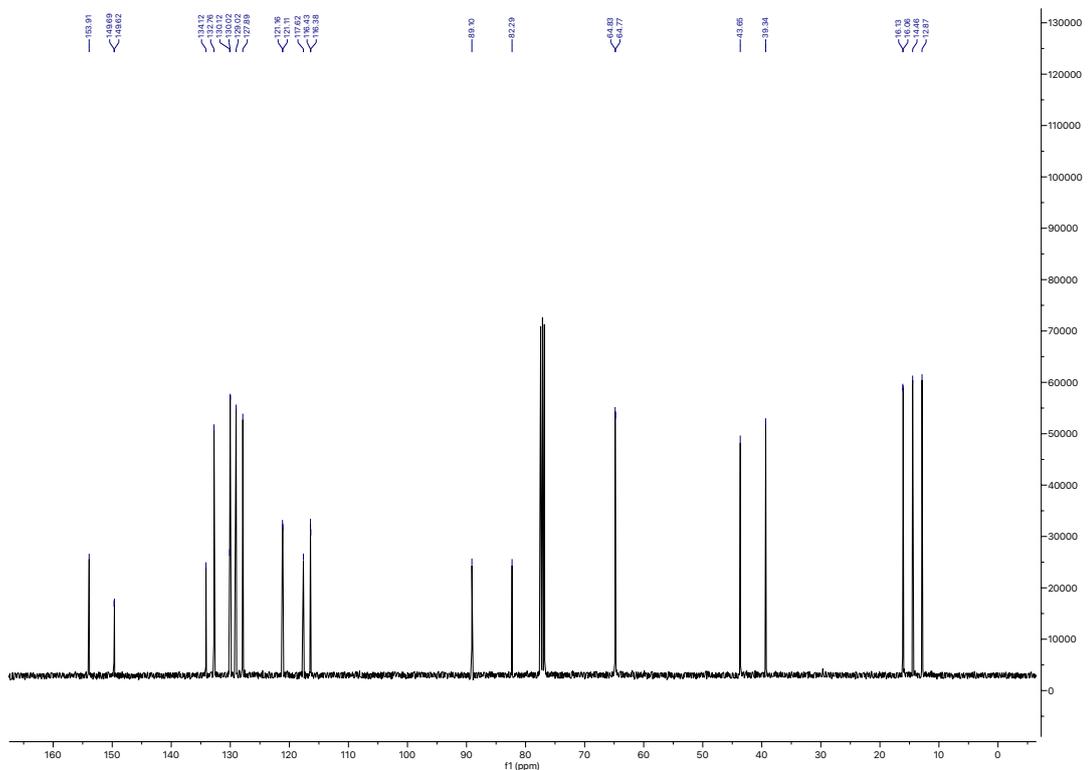
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **36b**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **36b**

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **38b**Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **38b**

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **40b**Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto **40b**



Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **42b**



Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **42b**