



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

Tese de Doutorado

**SÍNTESE DE DERIVADOS INÉDITOS DA 3,1-BENZOTIAZEPINA E
3,1-BENZOXAZEPINA**

Walter Raysth Martínez

**RECIFE
2014**



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

**SÍNTESE DE DERIVADOS INÉDITOS DA 3,1-BENZOTIAZEPINA E
3,1-BENZOXAZEPINA**

Walter Raysth Martínez*

Tese de Doutorado apresentado ao Programa de Pós Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos à obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes da Silva

*Bolsista CAPES

**RECIFE
2014**

Catálogo na fonte
Bibliotecário Jefferson Luiz Alves Nazareno, CRB 4-1758

Martínez, Walter Raysth.

Síntese de derivados inéditos da 3,1- benzotiazepina e 3,1- benzoxazepina. / Walter Raysth Martínez. – Recife: O Autor, 2014.

125 f.: fig., graf.

Orientador: Paulo Henrique Menezes da Silva.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química fundamental, 2014.
Inclui referências e anexos.

1. Química orgânica. 2. Síntese orgânica. 3. Compostos heterocíclicos. I. Silva, Paulo Henrique Menezes da. (Orientador). II. Título.

547 (22. ed.)

FQ 2014-42

Tese submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

aprovada:

Prof. Paulo Henrique Menezes da Silva (Orientador)
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Fernando Hallwass
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Sebastião José de Melo
Departamento de Antibióticos
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. José Maurício dos Santos Filho
Departamento de Engenharia Química
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Alexandre José da Silva Góes
Departamento de Antibióticos
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Síntese de derivados inéditos da [3,1]- Benzotiazepina e [3,1]-Benzoxazepina

Por

Walter Raysth Martínez

Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE- Brasil
09 de Junho de 2014

À memória de meu bom amigo Nelson Galeano (1981-2013)

AGRADECIMENTOS

O autor expressa seus agradecimentos:

Ao Professor Paulo Henrique Menezes da Silva, por sua valiosa contribuição a minha formação como profissional;

As Professoras Gardênia Carmen Gadelha Militão e Teresinha Gonçalves pelas análises de atividade antineoplásica;

Ao Professor Ricardo Oliveira da Silva por sua decisiva colaboração na aquisição e interpretação de espectros de RMN;

Aos integrantes da Central Analítica, pela disposição em me ajudar;

Ao Maurílio e a Patrícia, membros da Secretaria de Pós-Graduação em Química pela atenção;

Aos meus amigos e colegas de laboratório, em especial a Juliana Manso de Oliveira;

A minha amada esposa pelo apoio e motivação durante este período;

A minha singular família colombo-brasileira;

A CAPES pela bolsa concedida.

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

δ	Deslocamento químico
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>s</i>	Singleto
<i>d</i>	Dubleto
<i>t</i>	Tripleto
<i>q</i>	Quarteto
<i>m</i>	Multipleteo
<i>s.l</i>	Singleto alargado
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
GC-MS	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
MS	Espectrometria de massas
M ⁺	Íon molecular
LRMS	Espectroscopia de Massas de Baixa Resolução
HRMS	Espectros de massas de alta resolução
Py	Piridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ECA	Enzima conversora da angiotensina
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
EES	Enzima esqualeno sintetase
AVP	Hormônio arginina-asopressina
TFA	Ácido trifluoracético
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
RCM	Ring closing Metathesis
BtH	Benzotriazol
TMEDA	Tetrametiletilenodiamina
AIBN	2, 2'-Azo-bis-iso-butironitrila
IV	Espectroscopia de infravermelho
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
IC%	Percentual de inibição do crescimento celular
IC ₅₀	Concentração Inibitória para 50% das células
DBU	1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno
TLC	Cromatografia em camada fina

RESUMO

A descoberta de novas metodologias para a preparação de anéis heterocíclicos tem despertado interesse devido a ocorrência destas unidades em diversos produtos naturais e por possuírem diferentes atividades farmacológicas.

Dentre os diversos tipos de anéis heterocíclicos existentes, as benzotiazepinas e benzoxazepinas estão entre os mais importantes. Estes compostos se caracterizam pela presença de um anel benzênico fundido a outro anel de sete membros, contendo um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio, no caso das benzotiazepinas, ou um átomo de oxigênio e um átomo de nitrogênio, no caso das benzoxazepinas.

De acordo com a posição dos heteroátomos, várias formas isoméricas destes compostos podem ser obtidas, sendo os isômeros mais comumente descritos os [5,1], [4,1], [1,3] e [2,1]. No entanto, a existência de um método eficiente para a preparação de isômeros do tipo [3,1] é escassa e o desenvolvimento de novas estratégias sintéticas que permitam a preparação destes compostos de maneira eficiente e convergente seria de grande importância. Desse modo, neste trabalho é descrita uma nova metodologia para a síntese de 3,1-benzotiazepinas e 3,1-benzoxazepinas a partir da ciclização do tipo *7-exo-trig* de tiouréias ou uréias geradas *in situ* a partir da reação entre *C*-alil-anilinas e isotiocianatos ou isocianatos em uma reação do tipo *one pot*.

Os compostos desejados foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a moderados e foram então submetidos à avaliação *in vitro* do seu potencial antitumoral frente a diferentes linhagens de células. Os derivados 3,1-benzotiazepínicos foram os que exibiram melhores atividades citotóxicas contra as linhagens testadas.

Palavras-Chave: 3,1-Benzotiazepina. 3,1-Benzoxazepina. Ciclização. Atividade antitumoral.

ABSTRACT

The discovery of new methods for the synthesis of heterocyclic rings is a subject of the great interest due to the occurrence of these units in several natural products and compounds with different pharmacological activities.

Among the various existing types of heterocyclic rings, the benzothiazepines and benzoxazepines are the most important. These compounds are characterized by the presence of a benzene ring fused to a seven-membered ring containing a sulfur atom and a nitrogen atom in the case of benzothiazepines, or an oxygen atom and a nitrogen atom in the case of benzoxazepines. According to the position of the heteroatoms in the ring, different isomeric forms of these compounds can be obtained, being the [5,1], [4,1], [1,3] and [2,1] isomers more commonly described. However, the existence of an efficient method for the preparation of [3,1] isomers is scarce and the development of new synthetic strategies that allow the preparation of these compounds in an efficient and convergent manner would be also of the great interest.

Therefore, this work describes a new method for the synthesis of 3,1-benzothiazepines and 3,1-benzoxazepines from the *7-exo-trig* cyclization of thioureas or ureas, generated *in situ* from the reaction of isothiocyanates or isocyanates and *C*-allyl-anilines in a *one pot* reaction.

The desired compounds were obtained in yields ranging from good to moderate and were then subjected to the *in vitro* evaluation of its antitumor potential against different cell lines. The 3,1-benzothiazepine derivatives exhibited good cytotoxic against the tested cell lines.

Key words: 3,1-Benzothiazepine. 3,1-Benzoxazepine. Cyclization. Antitumoral activity.

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estruturas gerais de isômeros da benzo-(tia ou oxa)zepinas.	12
Figura 2. 1,5-Benzotiazepinas antagonistas dos canais de cálcio.	14
Figura 3. 1,5 (10) e 1,4-Benzotiazepina (11) inibidoras da ECA.	15
Figura 4. Benzotiazepinas com atividade sobre o sistema nervoso central.	16
Figura 5. Benzotiazepinas com atividade anti-HIV.	16
Figura 6. 4,1-Benzotiazepinas enantiômeras com atividade inibitória da EES.	17
Figura 7. Estruturas de benzotiazepinas com efeito citoprotetor.	17
Figura 8. Benzotiazepina que atua como antagonista do receptor V ₂ da AVP.	18
Figura 9. Indolobenzotiazepinas com atividade bactericida e citostática.	18
Figura 10. Benzotiazepinas com atividade antineoplásica.	19
Figura 11. Benzotiazepina com propriedades antioxidante e antidiabetes.	19
Figura 12 Exemplos de benzoxazepinas ativas sob o sistema nervoso central	30
Figura 13 Estrutura do composto TAK-475 com atividade inibidora da enzima esqualeno sintetase (EES)	31
Figura 14. Espectro IV (filme) da <i>N</i> -alil-naftilamina (135d).	42
Figura 15. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) da <i>N</i> -alil-1-naftilamina (135d).	44
Figura 16. Espectro IV (filme) da 2-alil-naftilamina (136d).	46
Figura 17. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) da 2-alil-1-naftilamina (136d).	48
Figura 18. Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da benzotiazepina (138j).	51
Figura 19. Possíveis formas isoméricas para as benzo-(tia ou oxa)zepinas obtidas	53
Figura 20. Espectro HMBC (7T) expandido da 3,1-benzoxazepina (140a).	54

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Íons característicos (m/z) e suas intensidades relativas nos espectros de massas das <i>N</i> -alil-arilaminas (135a-d).	43
Tabela 2. Íons característicos (m/z) e suas intensidades relativas nos espectros de massas das 2-alil-arilaminas (136a-d).	47
Tabela 3. Sínteses das 3,1-benzotiazepinas (138a-l) <i>via</i> iodociclicização das <i>N,N'</i> -diaril-tioureas intermediárias (137a-l).	50
Tabela 4. Sínteses da 3,1-benzotiazepinas (140a-c) <i>via</i> iodociclicização das <i>N,N'</i> -diaril-ureias intermediárias (139a-c).	52
Tabela 5. Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) dos compostos (138h-j, e).	56
Tabela 6. Valores de IC ₅₀ calculado para os compostos (138i) e (138j) em $\mu\text{g mL}^{-1}$ sob a proliferação de células das linhagens HL-60, NCI-H292, e HT-29 utilizando-se a Doxorubicina (DOX) como controle positivo.	56

SUMÁRIO

	Página
INTRODUÇÃO	12
1. IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS BENZOTIAZEPÍNICOS	14
2. METODOLOGIAS SINTÉTICAS UTILIZADAS NA PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS BENZOTIAZEPÍNICOS	20
2.1 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE 1,5-BENZOTIAZEPINAS	20
2.2 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE 1,4-BENZOTIAZEPINAS	24
2.3 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE 1,3-BENZOTIAZEPINAS	27
2.4 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE 1,2-BENZOTIAZEPINAS	28
3. IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA E METODOS DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS BENZOXAZEPÍNICOS	30
3.1 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE 1,5-BENZOXAZEPINAS	32
3.2. MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE 4,1-BENZOXAZEPINAS E SEUS RECÍPROCOS ESTRUTURAIS AS 1,4 BENZOXAZEPINAS	34
3.3 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE 3,1-BENZOXAZEPINAS	36
4. PLANEJAMENTO GERAL	38
5. OBJETIVOS	40
6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	41
6.1 PREPARAÇÃO DAS <i>N</i> -ALIL-ARILAMINAS PRECURSORAS (135a-d)	41
6.2 REARRANJO AZA-CLAISEN DAS <i>N</i> -ALIL-ARILAMINAS (135a-d) AOS SEUS REGIOISÔMEROS 2-ALIL-ARILAMINAS (136a-d)	45
6.3 PREPARAÇÃO DE 3,1-BENZOTIAZEPINAS E 3,1-BENZOXAZEPINAS	49
7. AVALIAÇÃO PRELIMINAR DO POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO DAS 3,1-BENZOTIAZEPINAS SINTETIZADAS	55
8. CONCLUSÕES	57
9. PERSPECTIVAS	58
10. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	59
10.1 PREPARAÇÃO DAS <i>N</i> -ALIL-ARILAMINAS PRECURSORAS (135a-d)	60
10.2 REARRANJO AZA-CLAISEN DAS <i>N</i> -ALIL-ARILAMINAS (135a-d) A SEUS REGIOISÔMEROS 2-ALIL-ARILAMINAS (136a-d)	61

10.3 PREPARAÇÃO DAS 3,1-BENZOTIAZEPINAS (**138c-l**) E 3,1-BENZOXAZEPINAS (**140a-c**) 63

ANEXO 1. ESPECTROS DE IV DAS 3,1-BENZOTIAZEPINAS (**138a-l**) E 3,1-BENZOXAZEPINAS (**140a-c**) 69

ANEXO 2. ESPECTROS HMRS DAS 3,1-BENZOTIAZEPINAS (**138a-d**) E 3,1-BENZOXAZEPINAS (**140a-c**) 76

ANEXO 3. ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C DAS 3,1-BENZOTIAZEPINAS (**138c-l**) E 3,1-BENZOXAZEPINAS (**140a-c**) 82

INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos constituem um grupo importante de substâncias que tem despertado grande interesse devido a sua ocorrência em muitos produtos naturais, tais como vitaminas, hormônios, antibióticos e alcalóides. Adicionalmente, estes compostos possuem elevado interesse na indústria na preparação produtos farmacêuticos, herbicidas e outros produtos de importância técnica.¹

Dentre os diversos compostos heterocíclicos existentes, aqueles que contém o núcleo da benzotiazepina e da benzoxazepina estão entre os mais importantes. O núcleo da benzotiazepina caracteriza-se por possuir um anel de benzeno fundido a outro anel de sete membros, que têm incorporado em sua estrutura átomos de enxofre e de nitrogênio, enquanto que o núcleo da benzoxazepina possui o átomo de oxigênio, ao invés do enxofre, no heteroanel.

Várias formas isoméricas destes núcleos podem surgir em função da posição dos átomos de nitrogênio, e enxofre ou oxigênio, no heteroanel. Entre os isômeros comumente descritos na literatura, encontram-se aqueles com arranjo [5,1], [4,1], [1,3] e [2,1], cujas estruturas encontram-se ilustradas na figura 1. Nesta investigação serão abordados, como assunto central, os sistemas de natureza benzotiazepínica e benzoxazepínica de configuração [3,1].

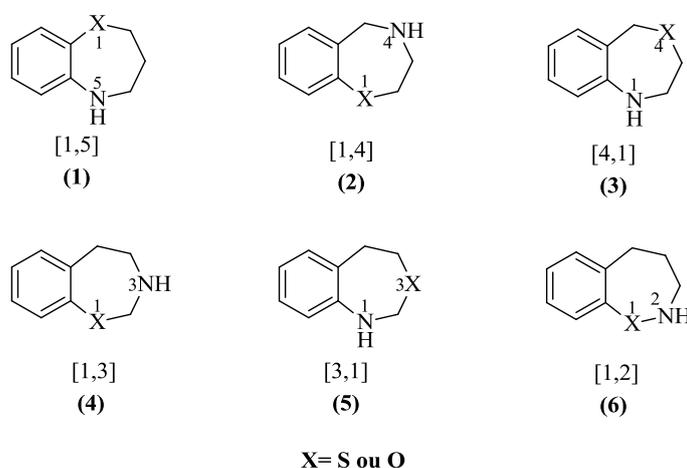


Figura 1. Estruturas gerais de isômeros das benzo-(tia ou oxa)zepinas.

Os núcleos benzo-, tiazepínicos ou oxazepínicos, constituem duas valiosas unidades estruturais de estudo para a química medicinal. A presença destes núcleos em substâncias distintas tem resultado em compostos com perfis farmacológicos interessantes dentre os quais se destacam os vasodiladores coronários, citoprotetores, inibidores enzimáticos, anti-HIV, anti-hipertensivos, antidepressivos, antipsicóticos, antibactericidas, antineoplásicos, entre outros.^{2,3}

¹ Majundar, P.; Pati, A.; Patra, M.; Behera, R. K.; Behera, A. K. *Chem Rev.* **2014**, *114*, 2492-2977.

² Wu, X.; Liu, F.; Zhou, Y. *J. Heterocycl. Chem.*, **2011**, *48*, 368-372.

O amplo espectro biológico associado a compostos com estrutura benzo-(tia ou oxa)zepínica, tem atraído a atenção de muitos químicos sintéticos que têm entendido que a melhor forma de explorar todo o potencial destas substâncias é através da criação de novas e efetivas metodologias de síntese que permitam obter estruturas idealizadas de moléculas não descritas. Nesse sentido, nesta investigação foi abordado o estudo de uma nova metodologia sintética, fundamentada na heterociclização *7-exo-trig* de tioureias ou ureias para a obtenção de derivados inéditos 3,1-benzotiazepínicos ou 3,1-benzoxazepínicos, respectivamente. Além disto, estes compostos foram avaliados como possíveis agentes antineoplásicos.

É importante destacar que a informação disponível na literatura acerca de compostos com o núcleo benzo-(tia ou oxa)zepínico, inserido na configuração [3,1] é escassa, possivelmente pela ausência de métodos adequados para a preparação destes núcleos. Portanto, esta investigação fornece novas informações sobre esta classe de derivados, tais como, propriedades físico-químicas, espectroscópicas e biológicas.

³ Kwiecien, H.; Smist, M.; Wrzesniewska, A., *Curr. Org. Synth.*, **2012**, *9*, 828-850.

1. IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA DOS COMPOSTOS BENZOTIAZEPÍNICOS

Ao revisar a literatura especializada é possível constatar que são muitas as publicações dedicadas à síntese e ao estudo farmacobiológico de compostos com o núcleo benzotiazepínico, e isto reflete o grande interesse que desperta este grupo farmacofórico em pesquisadores de laboratórios de reconhecido prestígio mundial.

Assim, por exemplo, encontra-se bem documentado na literatura, a capacidade que possuem certos derivados benzotiazepínicos de atuar como bloqueadores dos canais de cálcio.⁴ Os canais de cálcio consistem em um sistema protéico presente principalmente nas membranas de células excitáveis, como as células do músculo liso vascular e estriado cardíaco. Estes canais tem como função regular a entrada de Ca^{2+} do exterior para o interior das células dentro do processo que permite controlar os eventos de contração no tecido muscular. Esta contração pode ser inibida por fármacos que atuam como antagonistas destes canais evitando a entrada de Ca^{2+} na célula para provocar, por exemplo, a vasodilatação como consequência da diminuição dos níveis de Ca^{2+} intracelular.

Dentre os atuais fármacos antagonistas dos canais de cálcio encontra-se o Diltiazem⁵ (7) (Figura 2), benzotiazepina utilizada clinicamente em casos de hipertensão e angina. Seu derivado estrutural nomeado com o código DTZ323⁶ (8), também resultou ser um bloqueador potente e seletivo dos canais de cálcio. Igual perfil farmacológico foi encontrado na pirrolobenzotiazepina⁷ (9), entre outros.

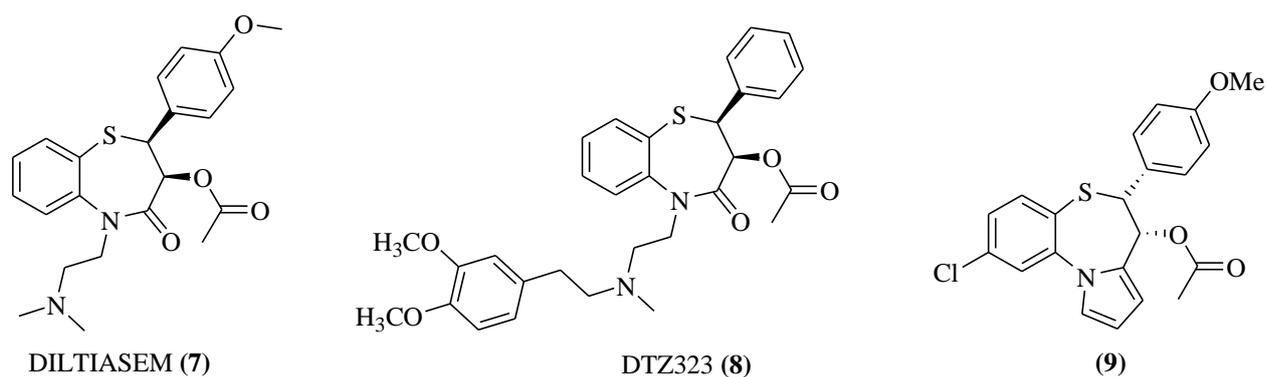


Figura 2. 1,5-Benzotiazepinas antagonistas dos canais de cálcio.

⁴ Florez, J.; Armijo, A.; Villa, M. *Farmacología Humana*. Masson, S.A. Barcelona-España, **1997**, p. 637-647.

⁵ Micheli, F.; Degiorgis, F.; Feriani, A.; Paio, A.; Pozzan, A.; Zarantonello, P.; Seneci, P. *J. Comb. Chem.*, **2001**, 3, 224-228.

⁶ Hagiwara, M.; Adachi, S.; Nagao, T. *Eur. J. Pharmacol.*, **2003**, 466, 63-71.

⁷ Campiani, G.; Fiorini, I. De Filippis, M.; Ciani, S.; Garofalo, A.; Nacci, V.; Giorgi, G.; Sega, A.; Botta, M.; Chiarini, A.; Budriesi, R.; Bruni, G.; Romeo, M.; Manzoni, C.; Mennini, T., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 2922-2938.

A enzima conversora da angiotensina (ECA) desempenha um importante papel fisiológico ao regular a pressão arterial através da catálise do processo de conversão do hormônio inativo angiotensina I em sua forma ativa, o hormônio angiotensina II, no plasma sanguíneo. O hormônio angiotensina II é um potente vasoconstritor que provoca uma elevação da resistência vascular e consequentemente um aumento na pressão arterial. Por este motivo, a inibição da ECA é uma das estratégias farmacológicas utilizadas clinicamente para o tratamento da hipertensão arterial.⁸

Vários derivados benzotiazepínicos já foram avaliados como potenciais inibidores da ECA, entre eles, o composto denominado CV-5975⁹ (**10**) e o derivado mais simples (**11**)¹⁰ (Figura 3), que apresentaram uma potente atividade inibitória, *in vivo* e *in vitro*, da ECA.

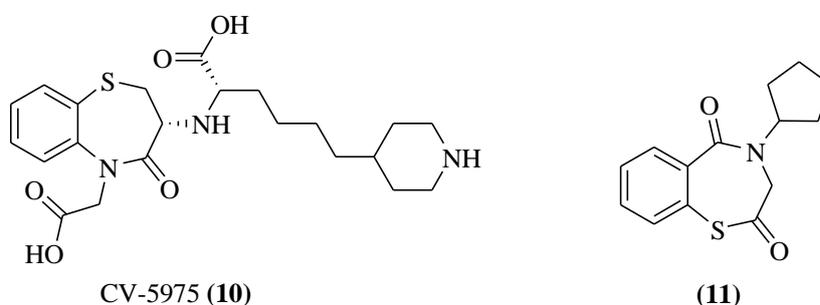


Figura 3. 1,5 (**10**) e 1,4-Benzotiazepina (**11**) inibidoras da ECA.

O núcleo da benzotiazepina também é encontrado em fármacos utilizados clinicamente no tratamento de desordens do sistema nervoso central, como a Tianeptina¹¹ (**12**) e o Thiazesim¹² (**13**), que são utilizados no tratamento de episódios depressivos, e o Seroquel¹³ (**14**), utilizado no tratamento da psicose esquizofrênica (Figura 4).

A 1,3-benzotiazepina (**15**) também pode converter-se em uma futura alternativa terapêutica no tratamento do transtorno esquizofrênico, após ser plenamente comprovado seu potencial efeito antipsicótico em estudos farmacológicos *in vivo*.¹⁴

⁸ Florez, J.; Armijo, A.; Villa, M. *Farmacología Humana*. MASSON, S.A. Barcelona-España, **1997**, p. 671-683.

⁹ Inada, Y.; Tanabe, M.; Itoh, K.; Sugihara, H.; Nishikawa, K., *Jpn. J. Pharmacol.*, **1988**, *47*, 135-141.

¹⁰ Skiles, J.; Suh, J.; Williarns, B.; Menard, P.; Barton, J.; Loev, B.; Jones, H.; Neiss, E.; Schwab, A.; Mann, W.; Khandwala, A.; Wolf, P.; Weinrybt, I., *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 784-796.

¹¹ Ceyhan, M.; Kayir, H.; Uzbay, I., *J. Psychiatr. Res.*, **2005**, *39*, 191-196.

¹² Gijnsman, H.; Geddes, J.; Rendell, J.; Nolen, W.; Goodwin, J., *Am. J. Psychiatry.*, **2004**, *161*, 1537-1547.

¹³ Lindsley, C. W. *ACS Chem. Neurosci.*, **2010**, *1*, 343-343.

¹⁴ Campiani, G.; Butini, S.; Fattorusso, C.; Catalanotti, B.; Gemma, S.; Nacci, V.; Morelli, E.; Cagnotto, A.; Mereghetti, I.; Mennini, T.; Carli, M.; Minetti, P.; Cesare, M.; Mastroianni, D.; Scafetta, N.; Galletti, B.; Stasi, M.; Castorina, M.; Pacifici, L.; Vertechy, M.; Serio, S.; Ghirardi, O.; Tinti, O.; Carminati, P., *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 143-157.

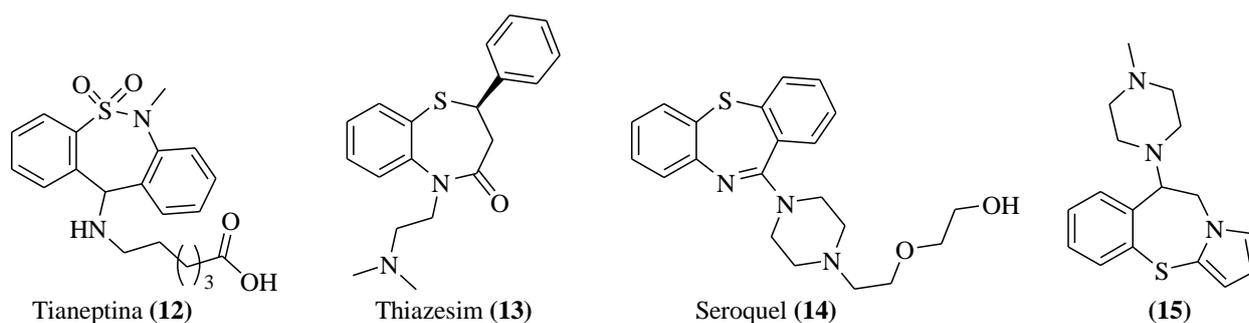


Figura 4. Benzotiazepinas com atividade sobre o sistema nervoso central.

O dramático aumento dos casos de infecção produzida pelo vírus de imunodeficiência humana (HIV) tem estimulado consideravelmente a investigação neste campo. Devido às dificuldades encontradas no desenvolvimento de uma vacina efetiva, os investigadores têm objetivado o desenvolvimento de novos agentes quimioterapêuticos. Neste sentido, existem bons indícios de que certos derivados benzotiazepínicos podem se converter em potenciais agentes anti-HIV, como os derivados (16),¹⁵ (17),¹⁶ e (18),¹⁷ ilustrados na figura 5.

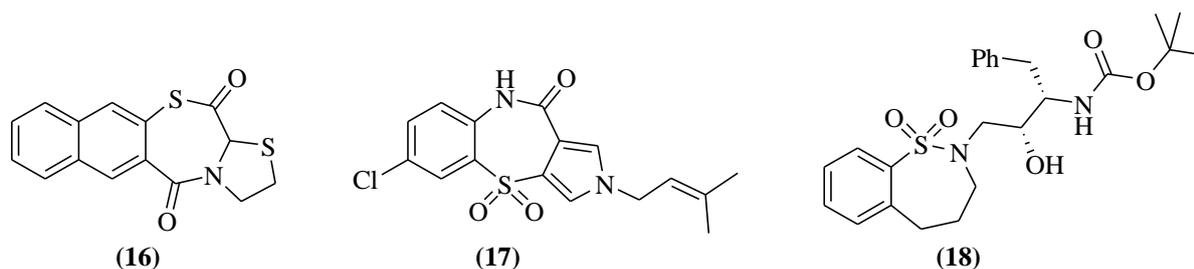


Figura 5. Benzotiazepinas com atividade anti-HIV.

Durante a última década, muitos investigadores têm direcionado seus esforços em pesquisas que almejam o descobrimento de inibidores da enzima esqualeno sintetase (EES). Estes inibidores são potenciais agentes hipocolesterolêmico e anti-arteriosclerose, dado o papel chave que desempenha a EES na rota biossintética do colesterol.¹⁸ Dentre os derivados descritos como inibidores da EES encontra-se a benzotiazepina CP-340868 (19) (Figura 6), patenteada pela Pfizer.^{19,20}

¹⁵ Neamati, N.; Turpin, J.; Winslow, H.; Christensen, J.; Williamson, K.; Orr, A.; Rice, W.; Pommier, Y.; Garofalo, A.; Brizzi, A.; Campiani, G.; Fiorini, I.; Nacci, V., *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 3334-3341.

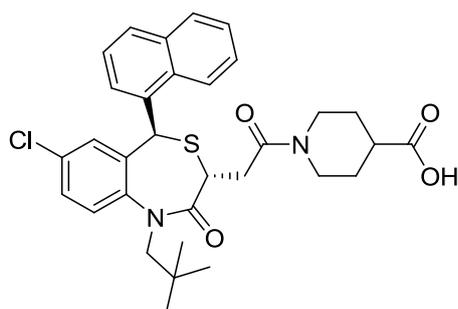
¹⁶ Santo, R.; Roberta, C., *Il Fármaco*, **2005**, *60*, 385-392.

¹⁷ Ganguly, A.; Alluri, S.; Caroccia, D.; Biswas, D.; Wang, C.; Kang, E.; Zhang, Y.; McPhail, A.; Carroll, S.; Burlein, S.; Munshi, V.; Orth, P.; Strickland, C., *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7176-7183.

¹⁸ Miki, T.; Kori, M.; Mabuchi, H.; Tozawa, R.; Nishimoto, T.; Sugiyama, Y.; Teshima, K.; Yukimasa, H., *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4571-4580.

¹⁹ Hamanaka, E. S.; Hawkins, J. M.; Hayward, C. patent WO9620184.

²⁰ Yang, X.; Buzon, L.; Hamanaka, E.; Iu, K., *Tetrahedron: Asymm.*, **2000**, *11*, 4447-4450.

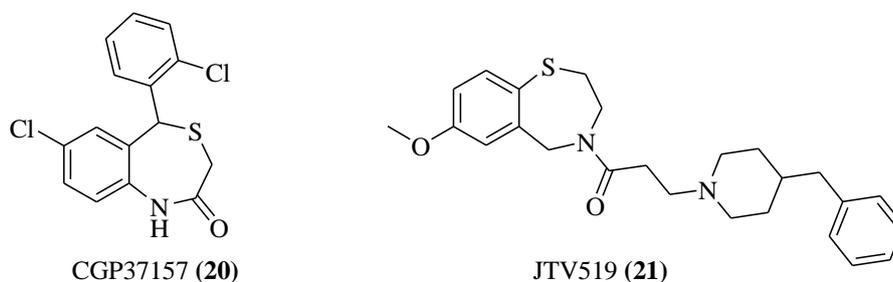


CP-340868 (19)

Figura 6. 4,1-Benzotiazepina com atividade inibitória da EES.

Outros derivados benzotiazepínicos têm sido estudados com o objetivo de avaliar suas propriedades citoprotetoras necessárias para prevenir a lesão de tecidos por isquemia celular. A condição isquêmica é desencadeada por fatores que levam a uma redução do aporte de oxigênio as células de um tecido.²¹ Este evento constitui uma das principais preocupações durante o transplante de órgãos, como de coração, onde a preservação do tecido do miocárdio está estimada em um período de 6 horas de isquemia.²²

A lesão causada a um tecido durante um evento de isquemia pode ser minimizado empregando-se fármacos anti-isquêmicos. Com este propósito foram avaliadas as benzotiazepinas CGP37157 (20)²³ e JTV519 (21)²³ (Figura 7), as quais são consideradas como protótipos na pesquisa de sistemas moleculares com possível aplicação clínica.



CGP37157 (20)

JTV519 (21)

Figura 7. Estruturas de benzotiazepinas com efeito citoprotetor.

Também foi descrita a capacidade que possuem certos derivados benzotiazepínicos, como o composto (22)²⁴ (Figura 8), de atuar como antagonista do receptor V₂ do hormônio arginina-asopressina (AVP), a qual exerce ação antidiurética e vasoconstritora ao estimular os receptores V₂ e V_{1a}, respectivamente.²⁵

²¹ Carvalho, A.; Sousa, J., *Rev. Bras. Hipertens.*, **2001**, 8, 297-305.

²² Nicolau, S.; Diego, A.; Cortés, L.; Egea, J.; González, J.; Mosquera, M.; López, M.; Hernández-Guijo, J.; García, A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2009**, 330, 844-854.

²³ Ito, K.; Shigematsu, S.; Sato, T.; Abe, T.; Li, Y.; Arita, M., *Br. J. Pharmacol.*, **2000**, 130, 767-776.

²⁴ Urbanski, M.; Chen, R.; Demarest, K.; Gunnet, J.; Look, R.; Ericson, E.; Murray, W.; Rybczynski, P.; Zhang, X., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 4031-4034.

²⁵ Wisniewski, K.; Galyean, R.; Tariga, H.; Alagarsamy, S.; Croston, G.; Heitzmann, J.; Kohan, A.; Wisniewska, H.; Laporte, R.; Rivière, P.; Scheingart, C., *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 4388-4398.

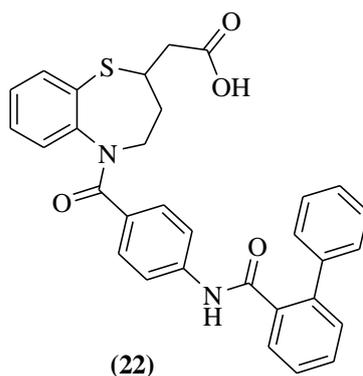


Figura 8. Benzotiazepina que atua como antagonista do receptor V_2 da AVP.

A ação diurética dos fármacos antagonistas do receptor V_2 é imprescindível no tratamento de doenças como a síndrome de Schwartz-Bartter, que se caracteriza por uma diminuição da produção da urina, que leva a um desequilíbrio da concentração dos eletrólitos corporais. Esta doença é provocada pela superestimulação dos receptores V_2 , devido à superprodução do hormônio AVP.²⁶

A combinação estrutural indol-benzotiazepina resultou nos compostos tetracíclicos (23)²⁷ (Figura 9) com interessantes propriedades bactericidas, *in vitro*, contra bactérias Gram positiva e citostática, em células tumorais humanas KB.

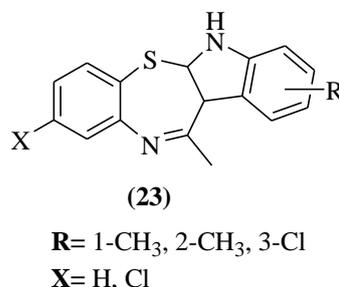


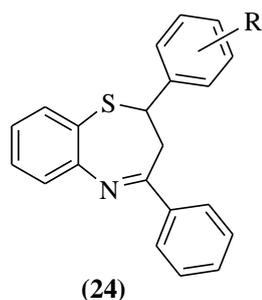
Figura 9. Indolobenzotiazepinas com atividade bactericida e citostática.

O potencial antineoplásico de compostos com o núcleo benzotiazepínico também foi evidenciado ao demonstrar a capacidade que possuem os derivados (24) (Figura 10) de inibir o crescimento de células tumorais vegetais do tipo *crown-gall*.²⁸ Isto reflete a importância das substâncias benzotiazepínicas derivadas como fonte de promissores agentes antineoplásicos.

²⁶ Robertson, G., *Am. J. Med.*, **2006**, *119*, S36–S42.

²⁷ Ambrogil, V.; Furlani, A.; Grandolinil, G.; Papaioannou, A.; Periollil, L.; Scarciaz, V.; Tuttobello, L., *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 659-667.

²⁸ Ansari, F.; Iftikhar, F.; a, Ihsan-ul-Haq; Mirza, B.; Baseer, M.; Rashid, U., *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 7691-7697.



R= H, 2'-OMe, 3'-OMe, 2'-Cl, tien-2'-yl

Figura 10. Benzotiazepinas com atividade antineoplásica.

Por último, o composto benzotiazepínico **(25)** (Figura 11) registrou importantes propriedades antioxidantes e efeito antidiabetes, ao ser avaliado em experimentos *in vitro*.²⁹

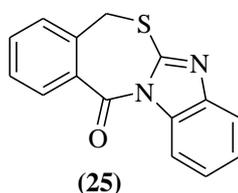


Figura 11. Benzotiazepina com propriedades antioxidante e antidiabetes.

Os exemplos anteriores, embora representem uma pequena parte do grande número de compostos que têm sido sintetizados com o núcleo da benzotiazepina para fins terapêuticos, demonstram sua importância e versatilidade para a química medicinal na criação de novos fármacos. Neste contexto, várias metodologias sintéticas de compostos de natureza benzotiazepínica encontram-se descritos na literatura. Algumas metodologias, por possuir características gerais de síntese, foram selecionadas e serão discutidas em seguida.

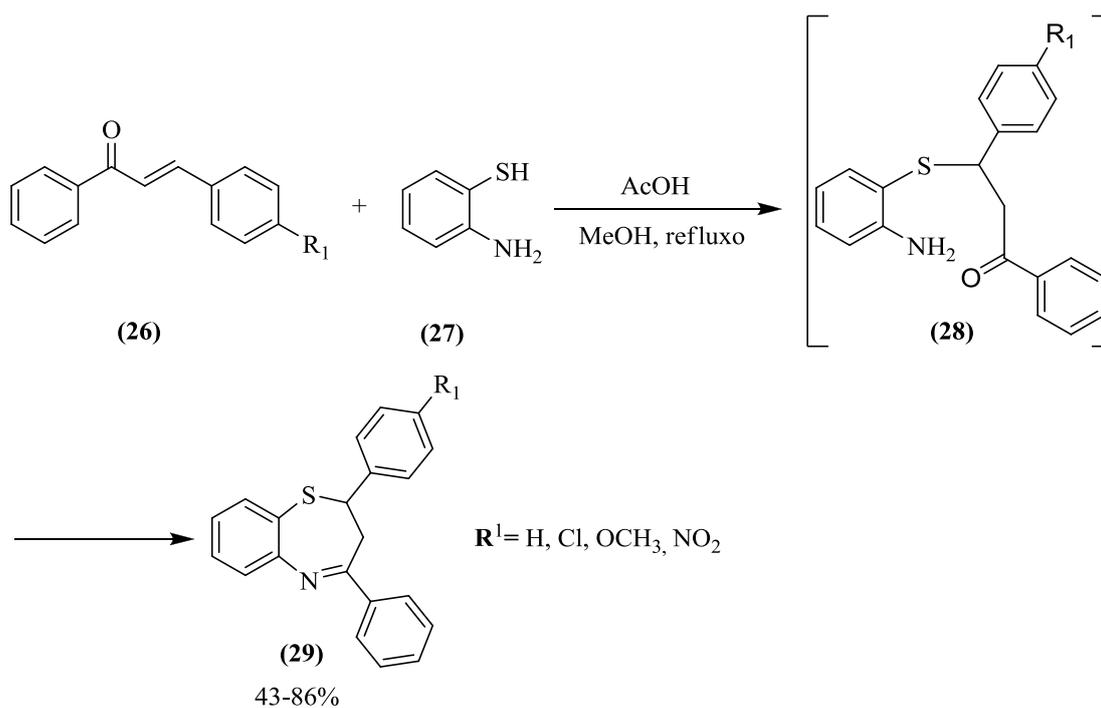
²⁹ Rastkari, N.; Abdollahi, M.; Ahmadvani, R.; Shafiee, A., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2008**, *341*, 49-54.

2. METODOLOGIAS SINTÉTICAS UTILIZADAS NA PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS BENZOTIAZEPÍNICOS

2.1 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE 1,5-BENZOTIAZEPINAS

Diversas publicações na literatura indicam a adição de Michael de 2-aminotiofenóis a compostos carbonílicos α,β -insaturados, como estratégia mais apropriada para a preparação de sistemas 1,5-benzotiazepínicos.^{30,31,32,33} Foi esta a estratégia escolhida, por exemplo, por Wu e colaboradores³⁴ na construção do núcleo 1,5-benzotiazepínico do composto (29) (Esquema 1). Este composto resultou da ciclocondensação do tio-éter intermediário (28), formado pela adição de Michael (adição 1,4) do 2-aminotiofenol (27) às chalconas (26).

Esquema 1



³⁰ Micheli, F.; Degiorgis, F.; Feriani, A.; Paio, A.; Pozzan, A.; Zarantonello, P.; Seneci, P., *J. Comb. Chem.*, **2001**, *3*, 224-228.

³¹ Chen, S.; Ding, F.; Zhang, Y.; Liu, F., *J. Chem. Crystallogr.*, **2011**, *41*, 514-518.

³² Dong, Z.; Liu, F.; Xu, ; Yuan, Z., *Mol. Divers.*, **2011**, *15*, 963-970.

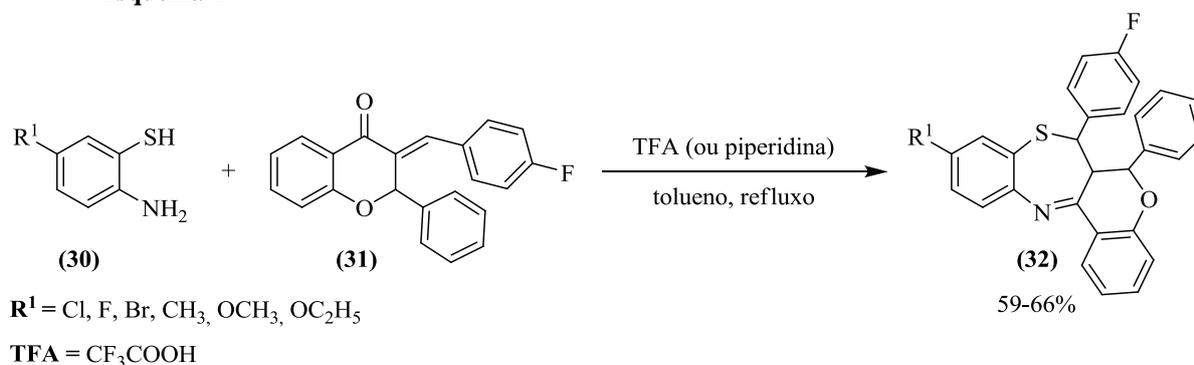
³³ Wu, X.; Liu, F.; Zhou, Y., *J. Heterocyclic Chem.*, **2011**, *48*, 368-372.

³³ Prakash, O.; Kumar, A.; Sadana, A.; Prakash, R.; Singh, S.; Claramunt, R.; Sanz, D.; Alkortac, I.; Elguero J., *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6642-6651.

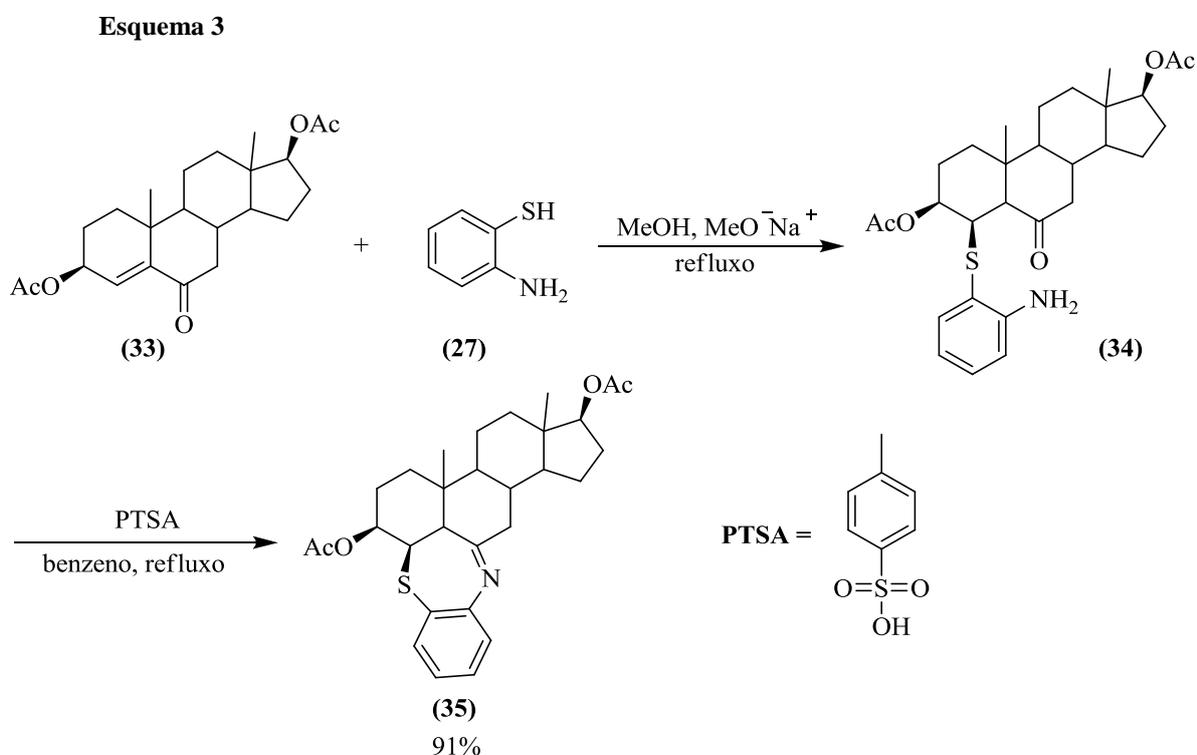
³⁴ Wu, X.; Liu, F.; Zhou, Y., *J. Heterocyclic Chem.*, **2011**, *48*, 368-372.

Pant e colaboradores³⁵ constataram a capacidade da 3-(4-florobenzil-iden)-flavonona (**31**) de atuar como acceptor de Michael para gerar as benzotiazepinas fundidas com o anel pirânico (**32**) pela adição 1,4 dos derivados 2-aminotiofenóis (**30**) (Esquema 2).

Esquema 2



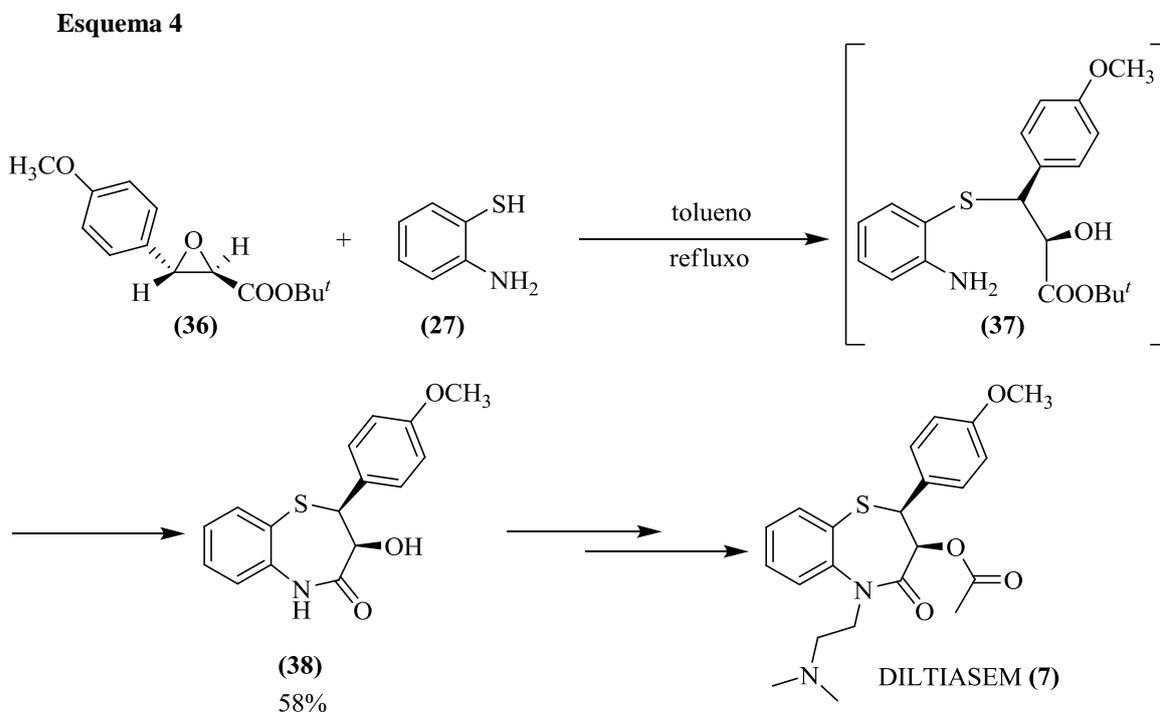
A inusitada esteróide-benzotiazepina (**35**) (Esquema 3) foi obtida por Holland e colaboradores³⁶ como resultado da ciclocondensação do aduto de Michael (**34**). O composto (**34**) foi preparado pela adição 1,4 do amino-tiol (**27**) à unidade carbonílica α,β -insaturada presente na molécula do esteróide (**33**).



³⁵ Pant, U.; Chandra, H.; Goyal, Sharma, P.; Pant, S., *Indian J. Chem.*, **2006**, 45B, 752-757.

³⁶ Holland, H.; Kumaresan, S.; Lakshmaiah, G., *Can. J. Chem.*, **1995**, 73, 2185-2189.

Por outro lado, a reação de abertura de anel do epóxido (**36**) com 2-aminotiofenol (**27**) (Esquema 4), tem sido explorada para preparar a 1,5-benzotiazepina (**38**). Este composto corresponde a um intermediário avançado no processo de preparação do fármaco conhecido como Diltiazem (**7**), utilizado clinicamente no tratamento de doenças cardiovasculares.^{37,38}



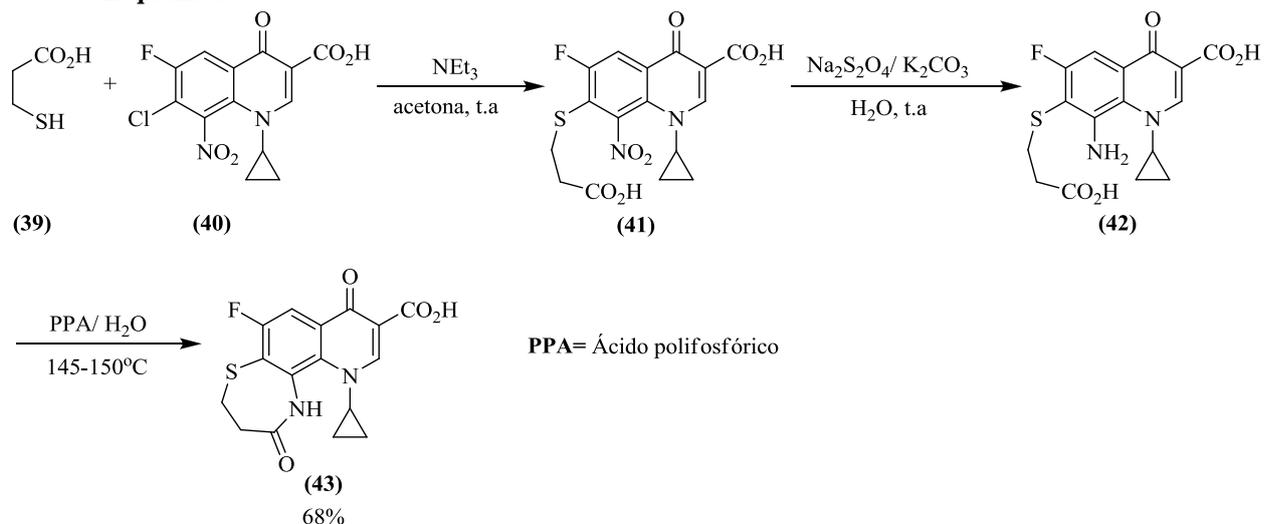
A reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) foi aplicada por vários autores como ferramenta sintética na preparação de sulfetos de arila apropriados para ser usados na preparação de sistemas 1,5-benzotiazepínicos. Por meio desta reação, por exemplo, Al-Huniti e colaboradores³⁹ conseguiram preparar o tio-éter precursor (**41**) (Esquema 5). A redução do grupo nitro levou ao derivado amina (**42**) que foi posteriormente convertido a lactama correspondente, gerando a benzotiazepinona (**43**).

³⁷ Adger, B.; Barkley, J.; Bergeron, S.; Cappi, M.; Flowerdew, B.; Jackson, M.; McCague, R.; Nugent, T.; Roberts, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3501-3507.

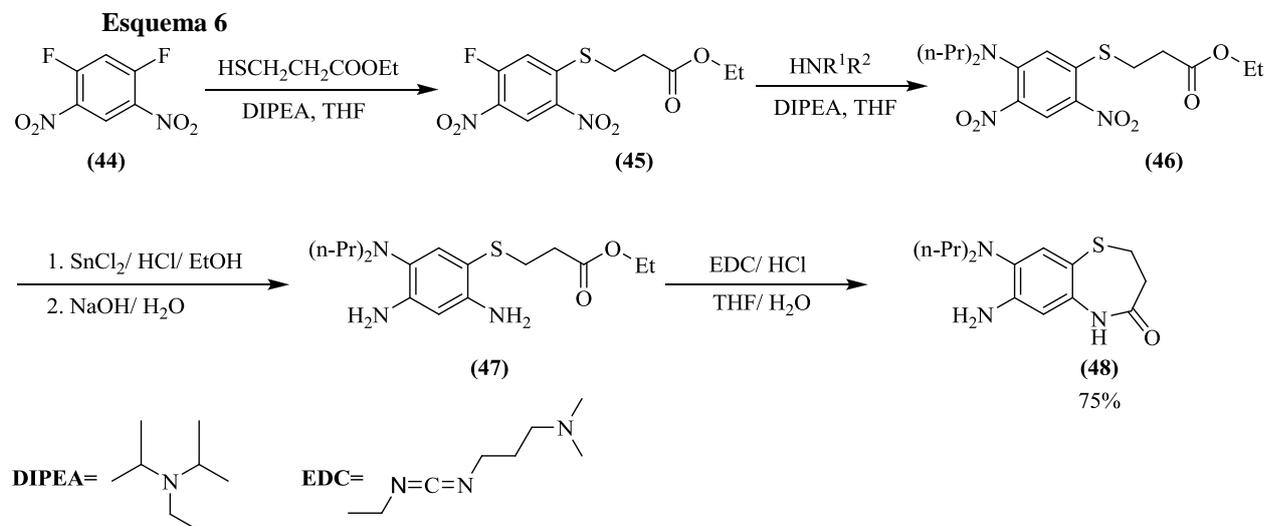
³⁸ Zaks, A.; Dodds, D., *Drug Discovery Today*, **1997**, 2, 513-531.

³⁹ Al-Huniti, M.; El-Abadelah, M.; Zahra, J.; Sabri, S.; Ingendoh, A., *Molecules*, **2007**, 12, 1558-1568.

Esquema 5



Chao e Liu⁴⁰ utilizaram também a reação de S_NAr para a preparação do sulfeto de arila (45) (Esquema 6). O composto (45) foi transformado quimicamente e de forma dirigida no composto (47). Por último, este composto foi ciclizado na presença de EDC para se obter a 1,5-benzotiazepinona (48).

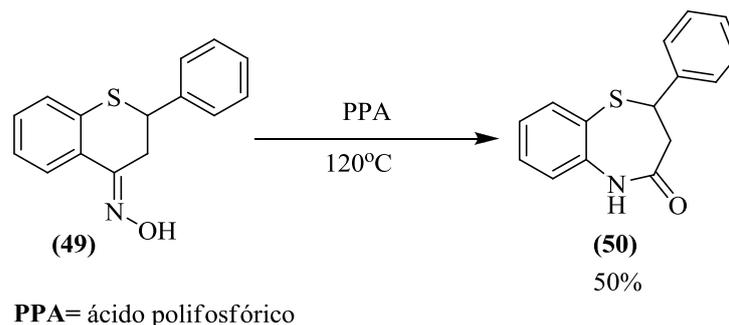


O rearranjo molecular de tiocromanonas, oxima derivatizadas, sob condições da reação de Beckmann é outra estratégia sintética desenvolvida para a preparação de sistemas 1,5-benzotiazepínicos. Nesta reação foi promovida uma expansão do anel de seis membros da oxima (49) para outro de sete membros, com a incorporação simultânea de um átomo de nitrogênio ao anel recém formado em (50) (Esquema 7).⁴¹

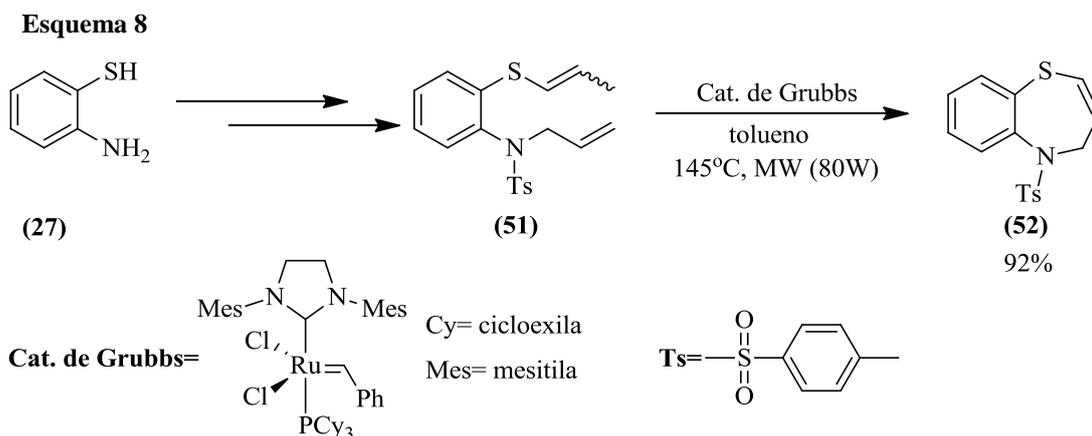
⁴⁰ Chao, H.; Liu, G., *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 756-772.

⁴¹ Lévai, A.; Kiss-Szikszai, A., *ARKIVOC*, **2008** (i), 65-86.

Esquema 7



A reação de fechamento de anel por metátese (RCM), através de catalisadores de Grubbs, faz parte da abordagem feita por Yadav e colaboradores⁴² para converter a benzenosulfonamida (**51**) na 1,5-benzotiazepina (**52**) (Esquema 8). O dieno (**51**) foi obtido a partir do 2-aminotiofenol (**27**) após várias modificações químicas em sua estrutura.



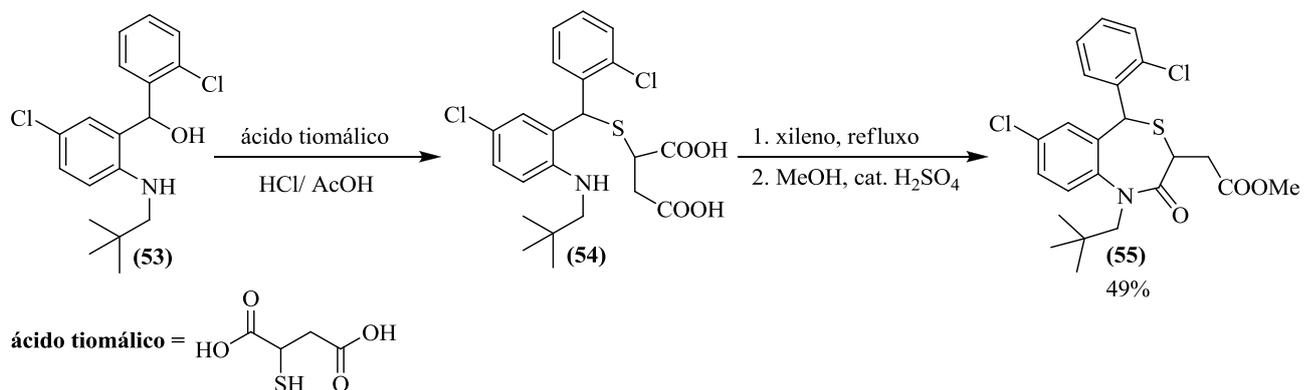
2.2 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE 1,4-BENZOTIAZEPINAS

Dentre os trabalhos que descrevem a preparação de sistemas 1,4-benzotiazepínicos, pode-se citar o de Miki e colaboradores, que realizaram a síntese da 4,1-benzotiazepina (**55**) (Esquema 9).⁴³ A síntese envolveu o tratamento do álcool benzílico (**53**) com ácido tiomálico, para levar ao derivado ácido dicarboxílico (**54**). A ciclização intramolecular de (**54**) em xileno sob refluxo levou ao composto (**55**).

⁴² Yadav, D.; Morgans, G.; Aderibigbe, B.; Madeley, L.; Fernandes, M.; Michael, J.; Koning, C.; Otterlo, W., *Tetrahedron*, **2001**, 67, 2991-2997.

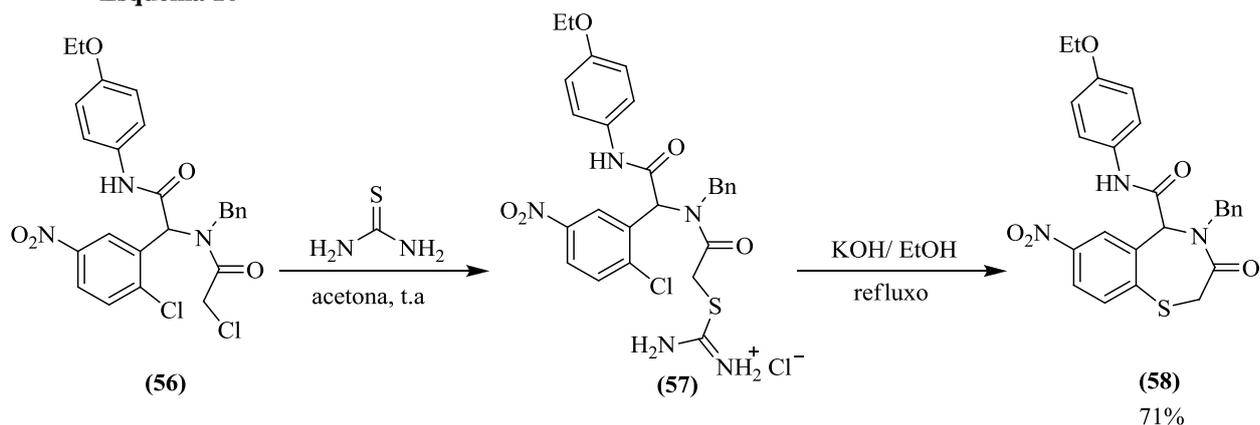
⁴³ Miki, T.; Kori, M.; Fujishima, A.; Mabuchi, H.; Tozawa, R.; Nakamura, M.; Sugiyama, Y.; Yukimasa, H., *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 385-400.

Esquema 9



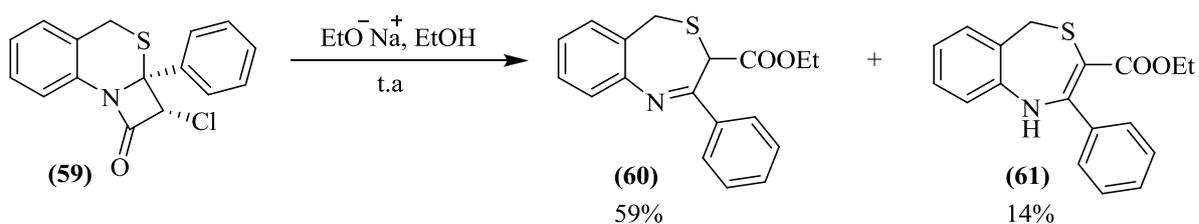
Neo e colaboradores⁴⁴ prepararam estrategicamente o composto intermediário (**56**) para reagir com tiourea e gerar o sal de isotiourônio (**57**) (Esquema 10). O sal (**57**) após ser aquecido em meio alcalino, levou a 1,4-benzotiazepinona (**58**).

Esquema 10



Os anéis, lactâmico e tiazínico em (**59**) foram transformados, por Csomós e colaboradores,⁴⁵ no anel heptacíclico das 4,1-benzotiazepinas 2,4-disubstituídas (**60**) e (**61**) (Esquema 11), através do tratamento de (**59**) com etóxido de sódio em etanol. A cromatografia em coluna facilitou aos autores a separação dos produtos resultantes.

Esquema 11

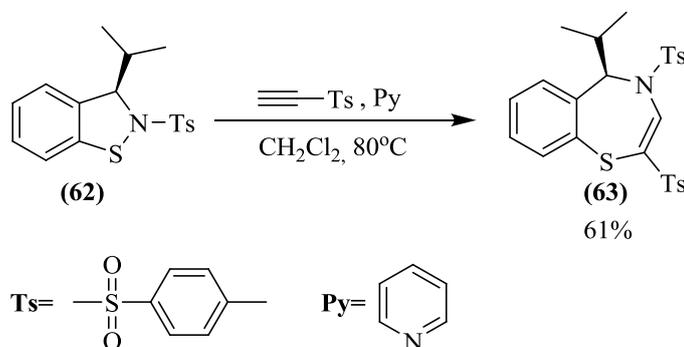


⁴⁴ Neo, A.; Marcos, C.; Marcaccinib, S.; Pepino, R., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 7977-7979.

⁴⁵ Csomós, P.; Fodor, L.; Sinkkonen, J.; Pihlajak, K.; Bernáth, G., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5665-5667.

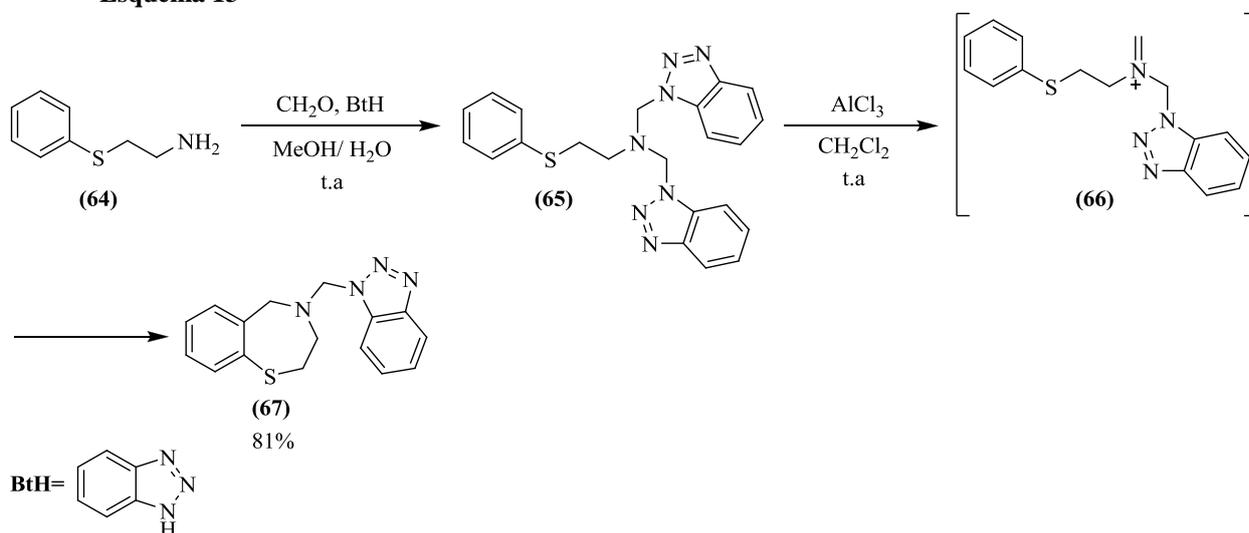
Recentemente tem-se explorado com sucesso a reação *one-pot* de expansão do anel da sulfonamida (**62**) com tosil-acetileno na presença de piridina para a preparação do sistema 1,4-benzotiazepínico (**63**) (Esquema 12).⁴⁶

Esquema 12



A reação de condensação tipo Mannich entre o amino sulfeto de fenila (**64**), benzotriazol (BtH) e formaldeído em metanol aquoso, resultou no composto bis-benzotriazol (**65**) (Esquema 13). Em presença de AlCl_3 , a molécula (**65**) gerou o cátion imínio (**66**), o qual após adição intramolecular ao carbono *orto* da unidade de fenilsulfeto, *via* reação de Friedel-Crafts, levou a 1,4-benzotiazepina correspondentemente (**67**).^{47,48}

Esquema 13



O tratamento de (**67**) com uma mistura de 1-fenilviniltrimetilsilano éter e trifluoreto de boro-dietil éter resultou no derivado (**68**) (Esquema 14). A reação de (**67**) com trietilfosfito na presença de brometo de zinco, gerou o fosfato derivado (**69**). A substituição da unidade de

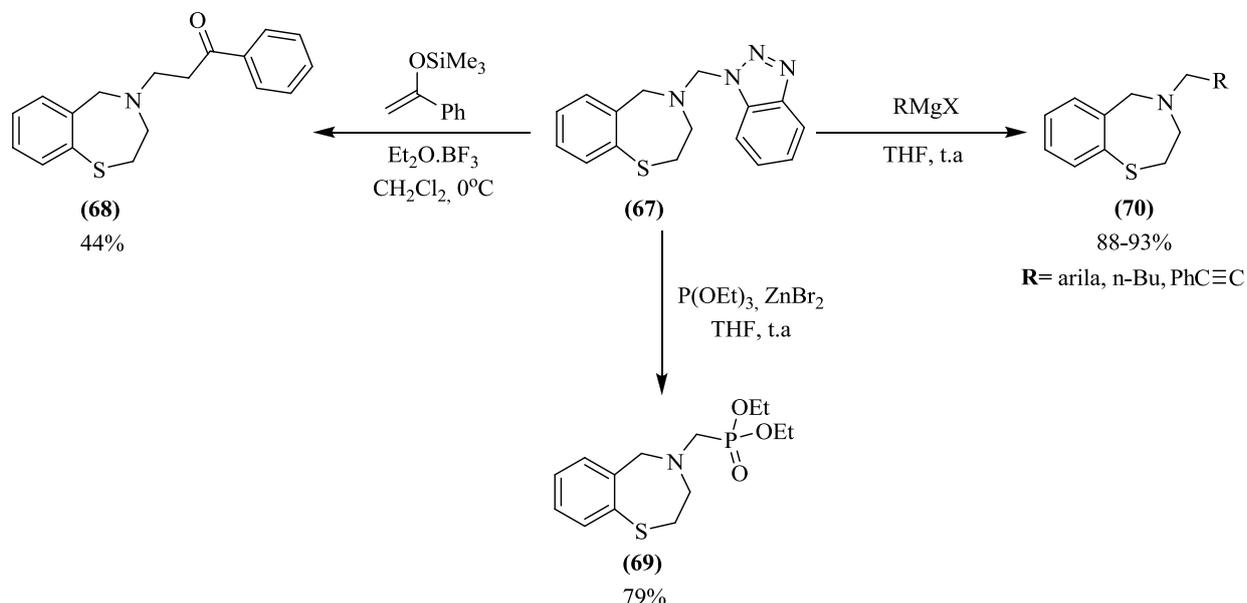
⁴⁶ Spitz, C.; Reboul, V.; Metzner, P., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 6321-6324.

⁴⁷ Katritzky, A.; Xu, Y.; He, H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 592-598.

⁴⁸ Katritzky, A.; Rachwal, S., *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 7063-7120.

benzotriazolo em (67) por reagentes de Grignard levou às 1,4-benzotiazepinas, 4-substituídas (70).^{48,49}

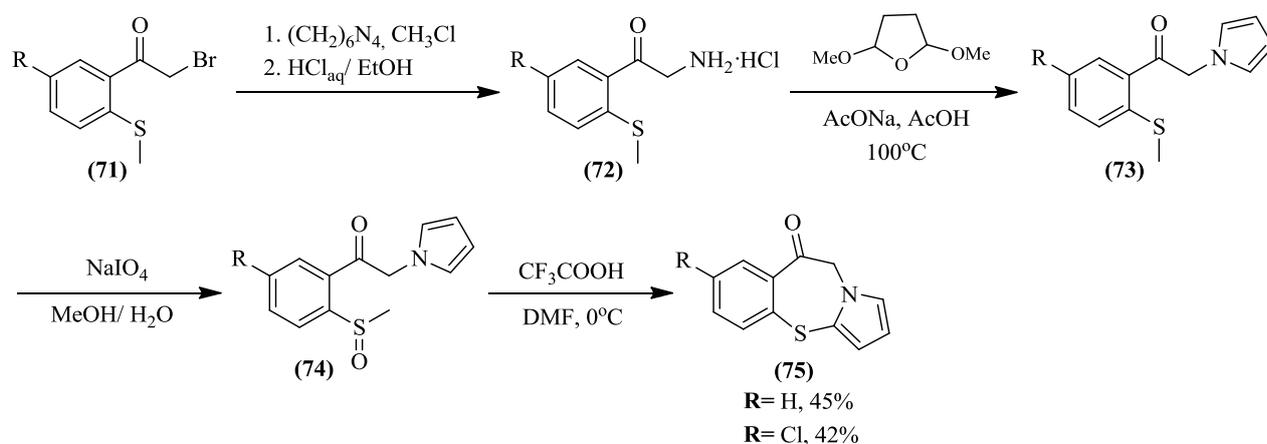
Esquema 14



2.3 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE 1,3-BENZOTIAZEPINAS

Poucas publicações na literatura química foram dedicadas à síntese do núcleo da 1,3-benzotiazepina. Contudo, alguns exemplos podem ser citados, como a síntese da 1,3-benzotiazepina pirrolo (75), sintetizada a partir da ciclização do sulfóxido (74), sob condições da reação de Pummerer. O intermediário chave (74) foi preparado a partir da transformação da bromoariletanona (71) ao seu correspondente derivado pirrol, como ilustrado no esquema 15.⁴⁹

Esquema 15

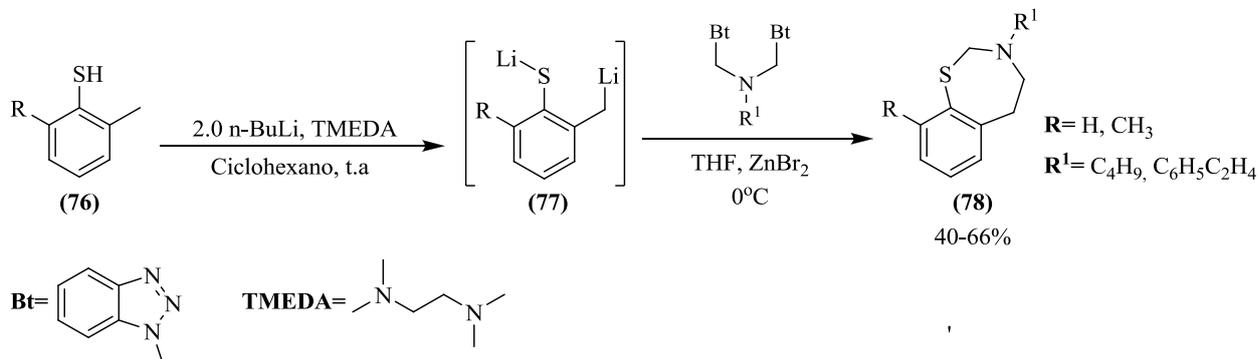


Outro exemplo metodológico consistiu na litiação de 2-metiltiofenóis para levar às 1,3-benzotiazepinas (78), *via* diânion de lítio (77) (Esquema 16). A espécie (77) foi formada *in situ*,

⁴⁹ Campiani, G.; Nacci, V.; Bechelli, S.; Ciani, S.; Garofalo, A.; Fiorini, I.; Wikström, H.; Boer, P.; Liao, Y.; Tepper, P.; Cagnotto, A.; Mennini, T., *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3763-3772.

e em seguida foi promovida sua reação com derivados bis-benzotriazóis, levando aos compostos de interesse (78).⁵⁰

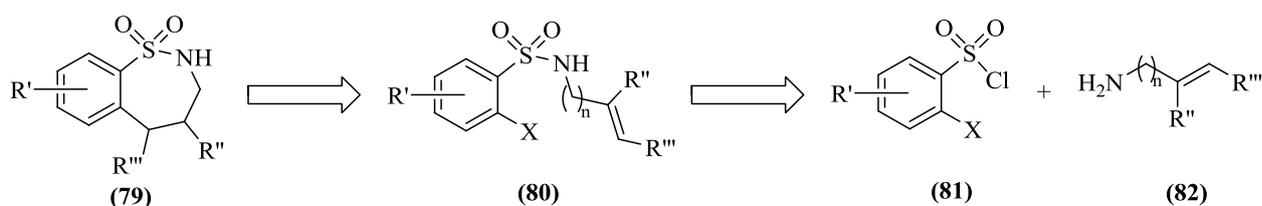
Esquema 16



2.4 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE 1,2-BENZOTIAZEPINAS

As 1,2-benzotiazepinas, comumente descritas na literatura, correspondem a sulfonamidas cíclicas de sete membros. As estratégias metodológicas desenvolvidas para a síntese deste tipo de composto estão fundamentadas na ciclização intramolecular de sulfonamidas *N*-olefínicas (80), como se ilustra no esquema 17. A ciclização frequentemente é realizada através da reação de Friedel-Crafts, por processos radiculares e sob condições da reação de Heck.

Esquema 17



X = H, Br

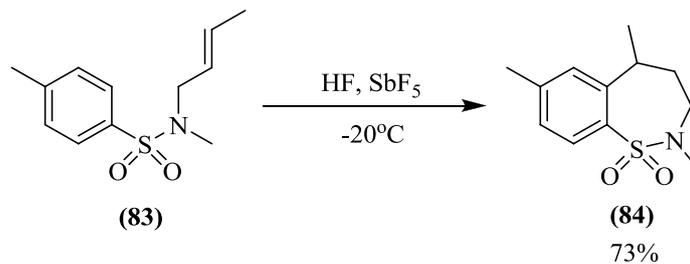
n = 1, 2

R'=**R'**=**R'''**= alquila, arila

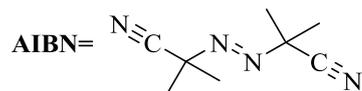
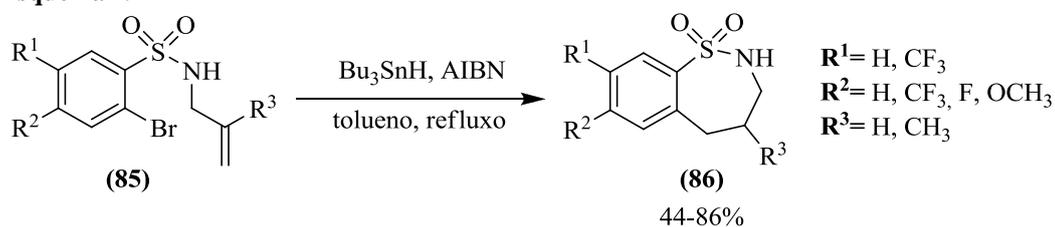
Por exemplo, Liu e colaboradores⁵¹ descreveram a síntese do derivado (84), como produto da reação intramolecular de Friedel-Crafts da *N*-alil-sulfonamida (83) em HF na presença de SbF₅.

⁵⁰ Katritzky, A.; Xu, Y.; Jain, R., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8234-8236.

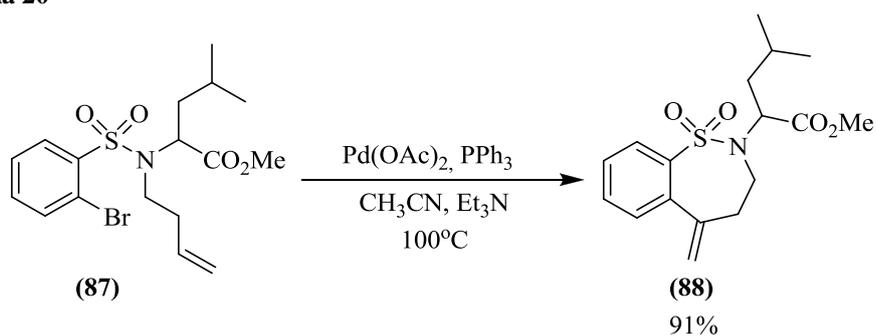
⁵¹ Liu, F.; Martin-Mingot, A.; Jouannetaud, M.; Zunino, F.; Thibaudeau, S., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 868-871.

Esquema 18

Já, Ganguly e colaboradores, exploraram alternativamente a ciclização de (85), por *via* radicalar, para preparar as 1,2-benzotiazepinas (86). Para isto, as *N*-alil-sulfonamidas (85) foram tratadas com hidreto de tributilestanho em tolueno, na presença de AIBN, como ilustrado no esquema 19.¹⁷

Esquema 19

Finalmente, a síntese da 5-metileno-1,2-benzotiazepina (88) foi possível após a ciclização do substrato (87), sob condições da reação de Heck, como apresentado no esquema 20.⁵²

Esquema 20

⁵² Rayabarapu, K.; Zhou, A.; Jeon, K.; Samarakoon, T.; Rolfe, A.; Siddiqui, H.; Hanson, P., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3180-3188.

3. IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA E METODOS DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS BENZOXAZEPÍNICOS

Como foi relatado, as benzotiazepinas possuem um amplo espectro de atividade biológica, portanto, não é surpreendente que seus homólogos estruturais, as benzoxazepinas, possuam também efeitos farmacológicos importantes.

As benzoxazepinas também ganharam destaque entre as substâncias de interesse para química medicinal pois vários de seus derivados foram convertidos em fármacos de uso clínico, como a Loxapina, Amoxapina e o Sintamil (Figura 12), utilizadas na neuroterapia desde 1970. A Loxapina é um antipsicótico utilizado em situações onde a tranquilização rápida de um paciente é necessária.⁵³ O Sintamil^{54,55} e a Amoxapina^{54,56} são comercializadas como antidepressivos, mas são também indicadas no tratamento da esquizofrenia.

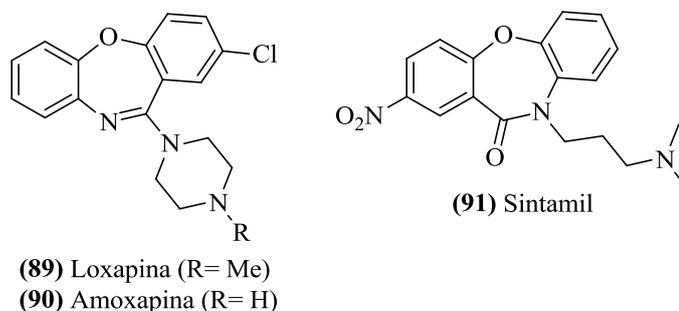


Figura 12. Exemplos de benzoxazepinas ativas sob o sistema nervoso central.

Recentes investigações apontam o composto TAK-475 (Figura 13) como candidato terapêutico para baixar os níveis de colesterol no plasma sanguíneo, ao atuar como inibidor da enzima esqualeno sintetase (EES).⁵⁷

⁵³ Wong, C. Y.; Wo, S. K.; Zuo, Z., *J. Pharmaceut. Biomed.*, **2012**, 58, 83-93.

⁵⁴ Liu, Y.; Chu, C.; Huang, A.; Zhan, C.; Ma, Y.; Ma, C., *ACS Comb. Sci.*, **2011**, 13, 547-553.

⁵⁵ Singh, G., *Indian J. Psychiat.*, **1980**, 22, 195-199.

⁵⁶ Kapur, S.; Cho, R.; Jones, C.; McKay, G.; Zipursky, R., *Biol Psychiatry*, **1999**, 45, 1217-1220.

⁵⁷ Ichikawa, M.; Ohtsuka, M.; Ohki, H.; Haginoya, N.; Itoh, M.; Sugita, K.; Usui, H.; Suzuki, M.; Terayama, K.; Kanda, A., *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 3072-3093.

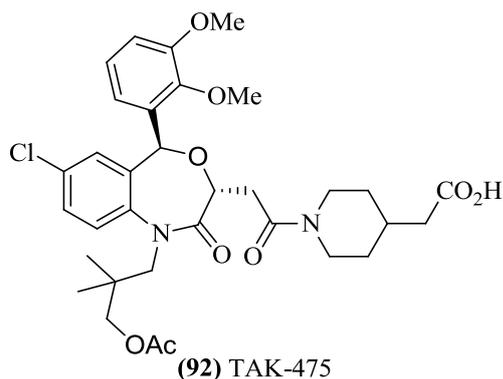


Figura 13. Estrutura do composto TAK-475 com atividade inibidora da enzima esqualeno sintetase (EES).

Do mesmo modo foi descrito na literatura especializada compostos com propriedades analgésicas⁵⁸ e antagonistas dos canais de cálcio.⁵⁹ A atividade anti-HIV⁶⁰ e contra linhagens de células tumorais⁶¹ também foram relatadas, entre outros exemplos. O potencial farmacológico destes sistemas os posicionam, igualmente, como estruturas moleculares alvo para o desenvolvimento de metodologias sintéticas que levem a preparação de candidatos protótipos a fármacos. Algumas dessas metodologias serão discutidas a seguir.

⁵⁸ Hallinan, E. A.; Hagen, T. J.; Tsymbalov, S.; Stapelfeld, A.; Savage, M. A., *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 1-6.

⁵⁹ Li, R.; Farmer, P. S.; Wang, J.; Boyd, R. J.; Cameron, T. S.; Quilliam, M. A.; Walter, J. A.; Howlett, S. E., *Drug dDes. Discov*, **1995**, 12, 337-358.

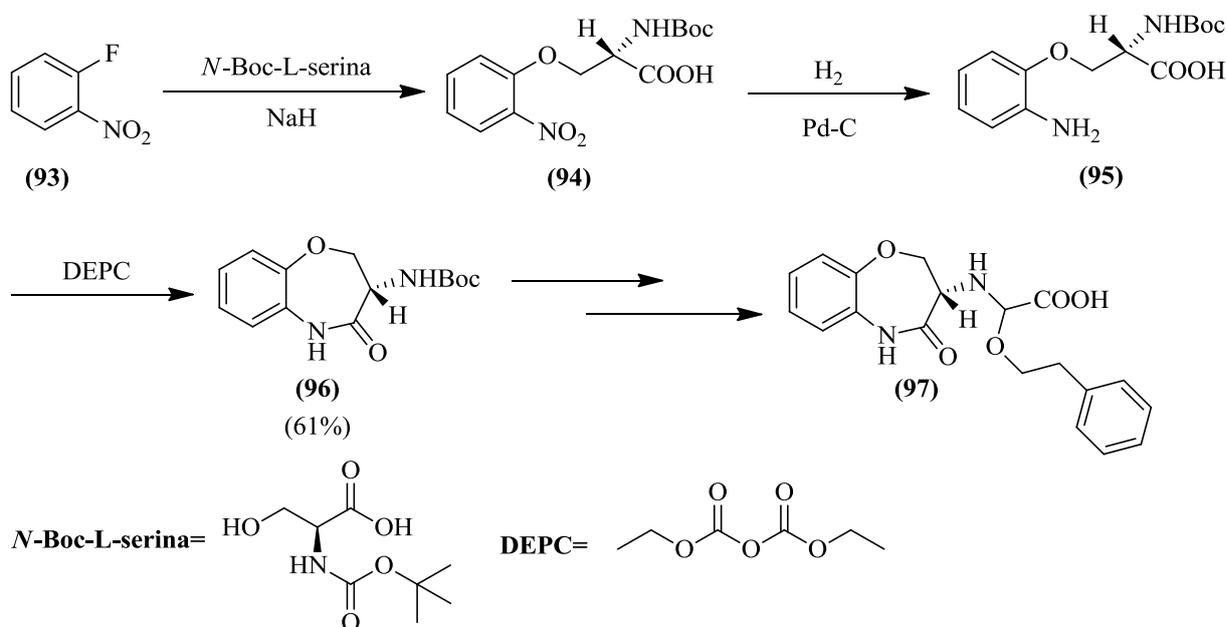
⁶⁰ Klunder, J. M.; Hargrave, K. D.; West, M.; Cullen, E.; Pal, K.; Behnke, M. L.; Kapadia, S. R.; McNeil, D. W.; Wu, J. C.; Chow, G. C.; Adams, J., *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1887-1897.

⁶¹ Caba, O.; Díaz-Gavilán, M.; Rodríguez-Serrano, F.; Boulaiz, H.; Aránega, A.; Gallo, M. A.; Marchal, J. A.; Campos, J. M., *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 3802-3809.

3.1 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE 1,5-BENZOXAZEPINAS.

Uma das estratégias sintéticas comumente utilizadas por químicos para a preparação de benzoxazepinas em sua configuração [1,5] consiste na preparação de amino-ácidos precursores com a disposição estrutural apropriada que leve a formação do núcleo benzoxapínico, pela condensação intramolecular dos grupos amino e carboxílico. Um exemplo da aplicação desta estratégia é encontrado no trabalho de Itoh e colaboradores⁶², os quais prepararam o amino-ácido precursor (**95**) (Esquema 21) a partir da redução catalítica do grupo nitro em (**94**). A condensação intramolecular do precursor (**95**) foi auxiliada pelo tratamento com pirocarbonato de dietila (DEPC).

Esquema 21



A 1,5-benzoxazepina (**96**) após várias modificações estruturais levou ao composto (**97**), o qual revelou uma potente atividade inibitória da enzima conversora da angiotensina (ECA) em testes *in vitro* e *in vivo*.⁶³

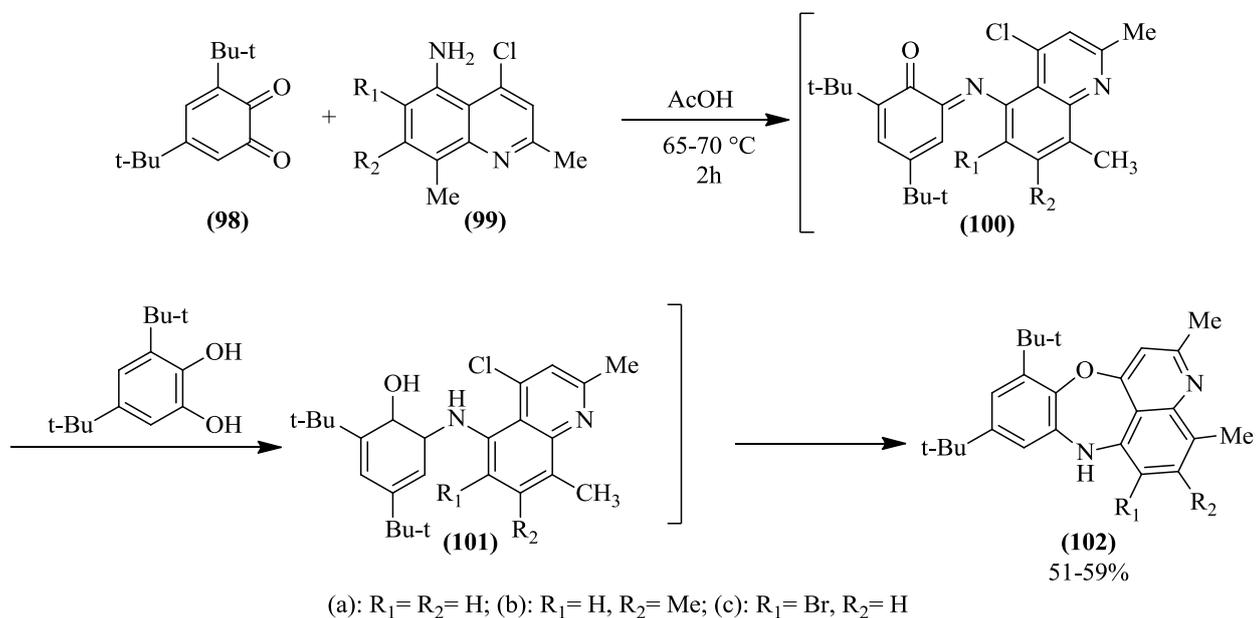
A reação de substituição nucleofílica aromática em sua versão intramolecular foi implementada no trabalho de Bang e colaboradores⁶³ como etapa de chave na ciclização da espécie intermediária (**101**) até as 1,5-benzoxazepinas quinolino fundidas (**102**) (Esquema 22). A

⁶² Itoh, K.; Kovo, M.; Inada, Y.; Nishikawa, K.; Kawamatsu, Y.; Sugihama, H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34, 1128-1147.

⁶³ Bang, Z. N.; Komissarova, V. N.; Sayapina, Y. A.; Tkachevb, V. V.; Shilovb, G. V.; Aldoshinb, S. M.; Minkina, V. I., *Russ. J. Org. Chem.*, **2009**, 45, 442-448.

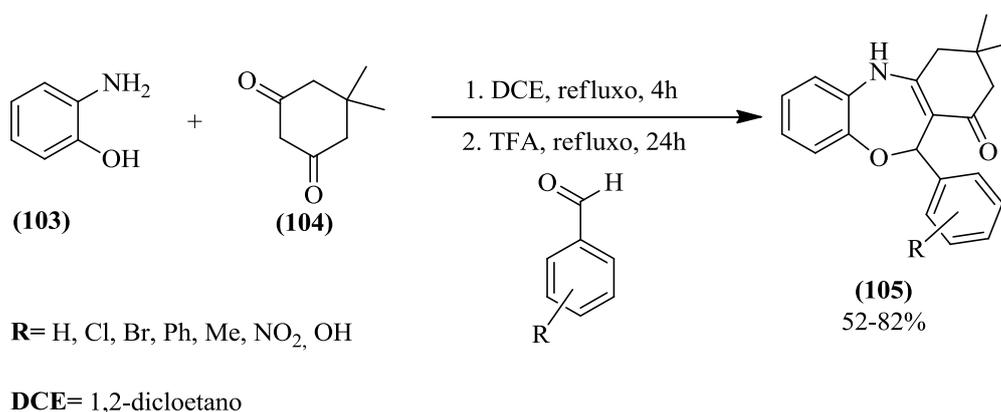
espécie intermediária (**101**) foi gerada, *in situ*, pela redução da imino-quinolina (**100**) obtida pela condensação da quinolina (**99**) com a 1,2-benzoquinona (**98**).

Esquema 22



Ghandi e colaboradores⁶⁴ relataram a síntese de 1,5-benzoxazepinas ao reagir 2-amino-fenol (**103**) e dimedona (**104**) com diferentes aldeídos aromáticos em uma reação *one-pot* na presença de ácido trifluoroacético (TFA) (Esquema 23).

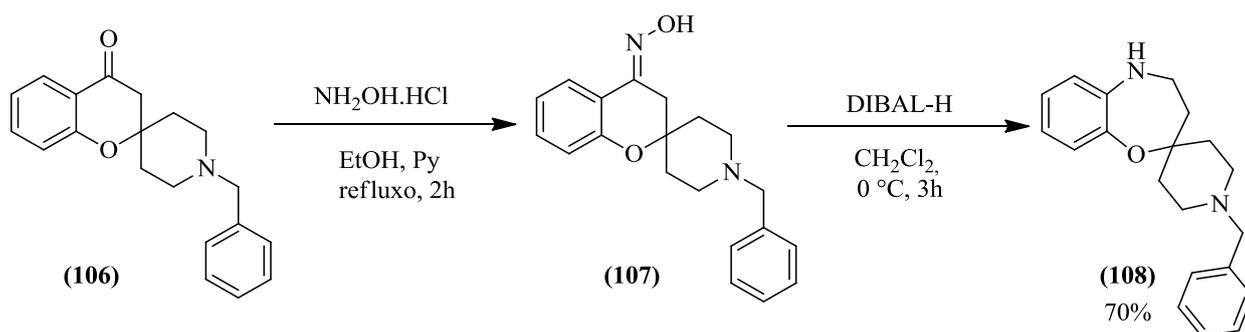
Esquema 23



O tratamento da ceto-oxima (**107**) com DIBAL-H levou convenientemente à expansão de seu anel até o composto espiro-1,5-benzoxazepina (**108**)⁶⁵ (Esquema 24).

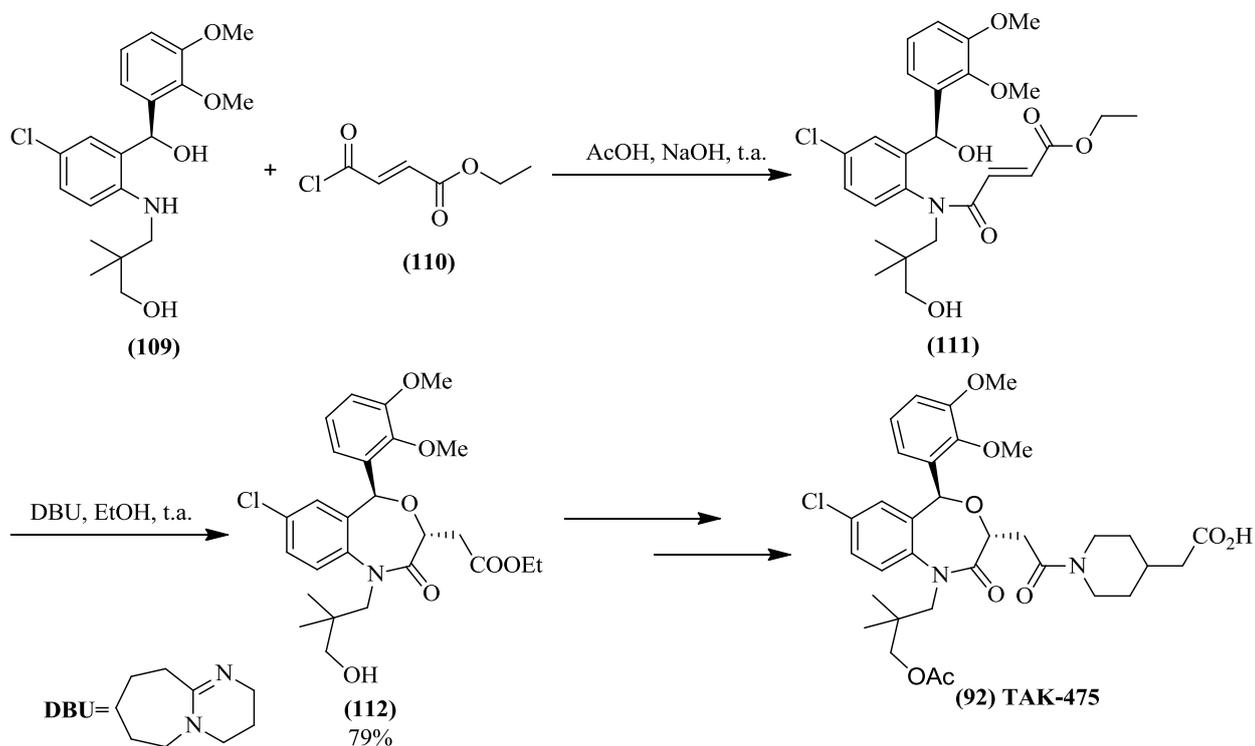
⁶⁴ Ghandi, M.; Momeni, T.; Nazeri, M. T.; Zarezadeh, N.; Kubicki, M., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 2983-2985.

⁶⁵ Willand, N.; Beghyn, T.; Nowogrocki, G.; Gesquiere, J.; Deprez, B., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1051-1054.

Esquema 24

3.2 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE 4,1-BENZOXAZEPINAS E SEUS RECÍPROCOS ESTRUTURAIIS: AS 1,4-BENZOXAZEPINAS.

O fechamento do anel *via* reação de Michael de ésteres α,β -insaturados parece ser a estratégia mais conveniente para obter a sistemas 4,1-benzoxazepínicos.^{66,67} Foi deste modo, por exemplo, que Miki e colaboradores⁶⁷ prepararam o derivado 4,1-benzoxazepínico (**112**) (Esquema 25) a partir da amida (**111**). O derivado (**112**) é precursor chave na síntese do composto TAK-475 (**92**), inibidor da enzima esqualeno sintetase (EES).

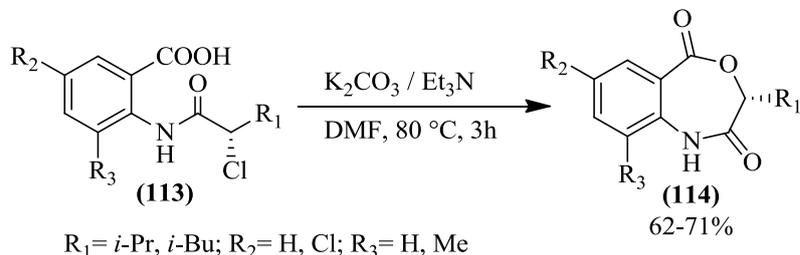
Esquema 25

⁶⁶ Ichikawa, M.; Ohtsuka, M.; Ohki, H.; Ota, M.; Haginoya, N.; Ithoh, M.; Shibata, Y.; Sugita, K.; Ishigai, Y.; Terayama, K.; Usui, H., *Med. Chem. Lett.*, **2013**, 4, 932-936.

⁶⁷ Miki, T.; Kori, M.; Mabuchi, H.; Tozawa, R.; Nischimoto, T.; Sugiyama, Y.; Teshima, K.; Yukimasa, H., *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 4571-4580.

Outra estratégia explorada pelos químicos para preparar 4,1-benzoxazepinas consistiu na lactamização das amidas apropriadas (**113**), pelo tratamento com K_2CO_3 e Et_3N em DMF.⁶⁸ como é ilustrado no esquema 26.

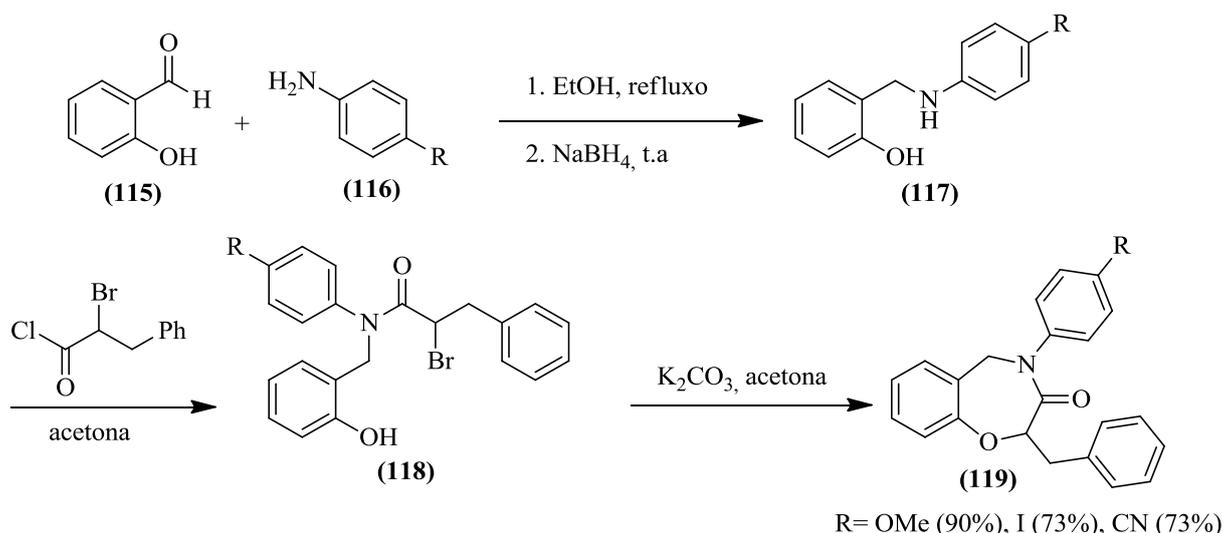
Esquema 26



A estratégia mais recorrente para a preparação de benzoxazepinas, desta vez com configuração [1,4], consiste na ciclização de precursores de cadeia aberta, com substituintes em posições estratégicas, de um bom grupo de saída e um alcóxido (ou fenóxido) que atue como nucleófilo. Esta condição permite promover uma reação de substituição nucleofílica de forma intramolecular, levando aos sistemas heterocíclicos indicados.^{69,70}

Um exemplo desta estratégia é encontrado no trabalho de Davion e colaboradores,⁷⁰ os quais prepararam as amidas precursoras (**118**) (Esquema 27) com as características estruturais antes mencionadas, pela acilação de (**117**) com cloreto de 2-bromo-3-fenil-propanoila. As amidas (**118**) foram ciclizadas em presença de K_2CO_3 até as 1,4-benzoxazepinas (**119**).

Esquema 27



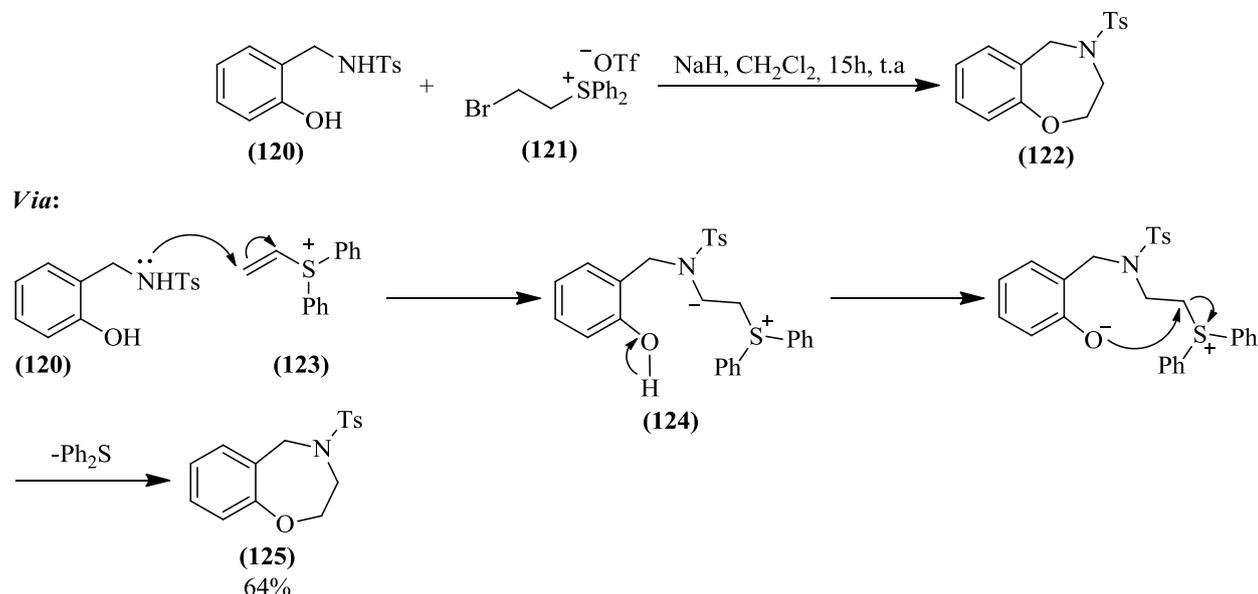
⁶⁸ Nisar, B.; Raza, A. R.; Black, D.; Kumar, N.; Tahir, M., *Chirality*, **2013**, 25, 865-870.

⁶⁹ Kwicien, H.; Smist, M.; Wrzesniewska, A., *Curr. Org. Synth.*, **2012**, 9, 828-850.

⁷⁰ Davion, Y.; Guillaumet, G.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Lesur, B.; Merour, J.Y., *Heterocycles*, **2004**, 63, 1093-1112.

Yar⁷¹ e colaboradores valeram-se da capacidade que têm o sal de brometo de etilsulfônio (**121**) de gerar, *in situ*, o composto intermediário (**123**), para obter núcleos 1,4-benzoxazepínicos ao combiná-lo com o *N*-tosil-2-(aminometil)-fenol (**120**) (Esquema 28).

Esquema 28



Os autores descreveram a reação como um evento em cascata que inicia pelo ataque nucleofílico do grupo amino de **(120)** ao sal de vinil sulfônio (**123**), gerando a ilida de enxofre intermediária **(124)**. Esta ilida ao receber um próton desmascara um segundo centro electrofílico e cria um potente nucleófilo que desloca de forma intramolecular um grupo sulfeto, gerando assim, o anel heterocíclico de interesse em **(125)**.

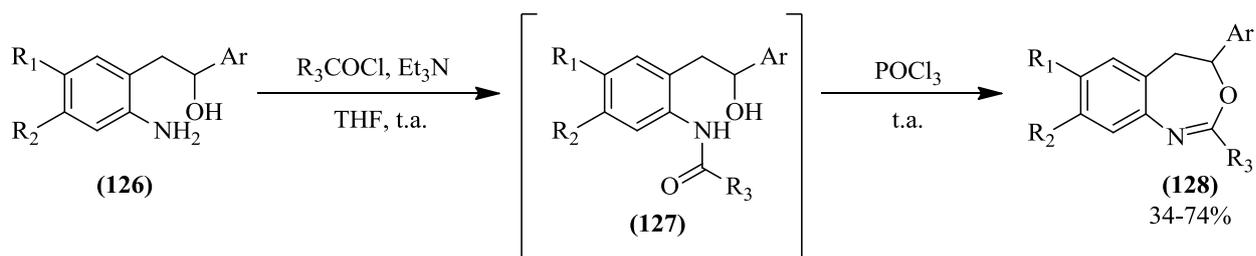
3.3 MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE 3,1-BENZOXAZEPINAS

Um método eficaz e sob condições relativamente brandas para a preparação de derivados 3,1-benzoxazepínicos, consiste na acilação de 2-(2-aminofenil)-etanóis (**126**) para gerar os intermediários **(127)** (Esquema 29), que são em seguida ciclizados às 3,1-benzoxazepinas correspondentes, pelo tratamento com POCl_3 em uma reação *one-pot*.⁷²

⁷¹ Yar, M.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K., *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 257-260.

⁷² Fukamachi, S.; Konishi, H.; Kobayashi, K., *Helv. Chim. Acta*, **2011**, *94*, 987-992.

Esquema 29



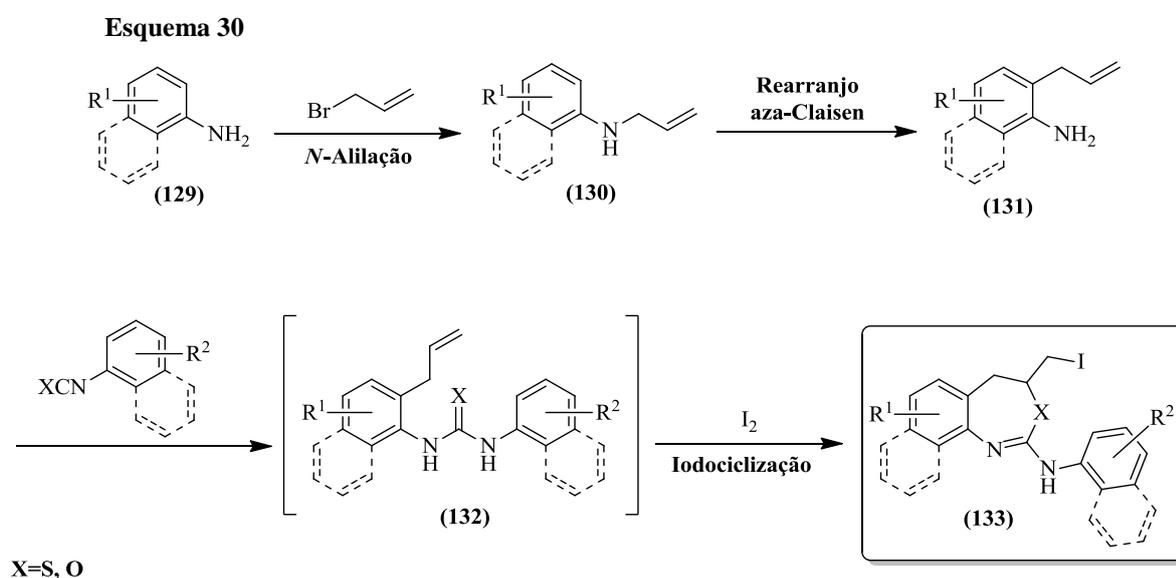
R₁= H, MeO; R₂= H, Cl; R₃= Me, Et, *i*-Pr, *i*-Bu, 4-Cl-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄; Ar= Ph, 4-Cl-C₆H₄, 3-Me-C₆H₄

O amplo espectro de atividades farmacológicas relacionadas a compostos contendo o grupo da benzotiazepina ou benzoxazepina tem motivado e impulsionado o desenvolvimento de novos métodos que permitam a síntese destes tipos de substâncias de forma mais simples e eficiente.

Assim, com o propósito de contribuir com as investigações sobre estes sistemas heterocíclicos, neste trabalho foi realizada uma nova rota de síntese para a preparação não somente de derivados 3,1-benzotiazepínicos, como também de derivados 3,1-benzoxazepínicos, cujos resultados serão discutidos a seguir.

4. PLANEJAMENTO GERAL

No esquema 30 são descritas as transformações químicas implementadas na rota de síntese para obter os compostos de interesse (**133**). A rota foi fundamentada em reações conhecidas na literatura, como o rearranjo aza-Claisen de arilaminas *N*-monoaliladas (**130**). Esta reação permitiria a migração do grupamento alílico até a posição 2 do anel aromático, gerando consequentemente um grupo amino livre em (**131**). As 2-alil-arilaminas (**131**) foram então utilizadas na preparação *in situ* das tioureias ou ureias (**132**), ao serem adicionadas a aril-isotiocianatos (ArNCS) ou aril-isocianatos (ArNCO), respectivamente.



A formação das tioureias ou ureias (**132**) permitiria reunir estrategicamente nestes precursores dois centros reativos. Um deles corresponde ao grupamento da tiocarbonila ou carbonila, que proporcionaria um centro nucleofílico localizado no átomo de enxofre ou oxigênio, conforme seja o caso. O outro grupo corresponde a estrutura alílica, susceptível a sofrer ataque nucleofílico, uma vez seja ativada por uma fonte eletrofílica. Estes elementos estruturais converteriam as referidas tioureias ou ureias (**132**) nos substratos apropriados para serem submetidos ao processo de ciclização de forma *7-exo-trig*, que resultariam nos derivados 3,1-benzo-(tia ou oxa)zepínicos inéditos (**133**).

O desenho da rota de sintética foi baseado na utilização de materiais de partida economicamente viáveis, como anilinas e aril-isocianatos substituídos, e acessíveis do ponto de vista de sua preparação, como os aril-isotiocianatos. Como fonte eletrofílica foi escolhido o iodo molecular (I_2), pois apresenta a vantagem metodológica de incorporar ao produto da ciclização um átomo reativo de iodo, que permite continuar enriquecendo estruturalmente os compostos formados.

De acordo com o anteriormente relatado, a principal hipótese deste trabalho consistiu em demonstrar que a nova rota sintética aqui exposta é completamente viável e conduziria aos compostos de interesse que constituem o objetivo principal desta pesquisa.

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Este trabalho teve como objetivo principal o estudo da viabilidade de uma nova rota sintética baseada na ciclização de tioureias ou ureias para a síntese de derivados inéditos da 3,1-benzo-(tia ou oxa)zepina, respectivamente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

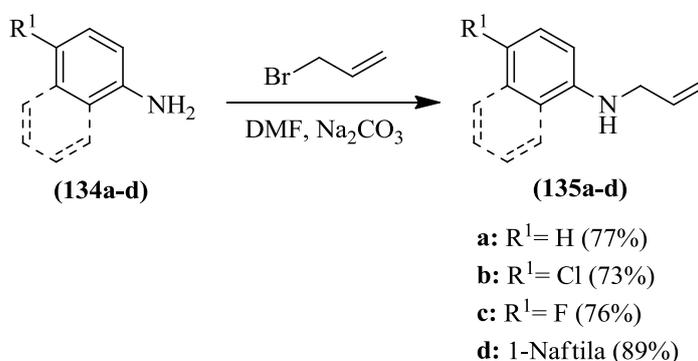
- Sintetizar 2-alil-arilaminas a partir do rearranjo aza-Claisen de *N*-alil-arilaminas.
- Promover a reação das 2-alil-arilaminas sintetizadas com aril-isotiocianatos (ArNCS) e aril-isocianatos (ArNCO) para a geração *in situ* de *N,N'*-diaril-(tioureias ou ureias), para a posterior ciclização para a obtenção de compostos 3,1-benzo-(tia ou oxa)-zepínicos.
- Realizar o estudo da atividade antineoplásica dos produtos finais resultantes frente a diferentes linhagens de células tumorais.

6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

6.1 PREPARAÇÃO DAS *N*-ALIL-ARILAMINAS PRECURSORAS (135a-d)

As *N*-alil-arilaminas precursoras (**135a-d**) foram obtidas a partir da *N*-alilação das arilaminas (**134a-d**) (Esquema 31), utilizando-se brometo de alila como agente alquilante e DMF como solvente, na presença de carbonato de sódio.⁷³ A fim de favorecer a formação preferencial das arilaminas *N*-monoaliladas (**135a-d**) e minimizar a formação de produtos *N,N*-dialilados foi utilizado um excesso molar das aril-aminas (**134a-d**) e o brometo de alila foi adicionado lentamente por um período de 8 horas a mistura reacional, mantida a 0 °C.

Esquema 31



As *N*-alil-arilaminas (**135a-d**) foram isoladas por cromatografia em coluna como óleos de baixa viscosidade de cores amarelo (**135a-c**) e vermelho (**135d**), com rendimentos entre 73-89%. A caracterização estrutural dos derivados monoalilados foi realizada por espectroscopia de absorção na região do IV, MS e por RMN de ¹H e ¹³C.

Nos espectros IV pode-se observar claramente em 3440-3413 cm⁻¹ a banda de absorção correspondente a deformação axial do grupo N-H que caracteriza as aminas secundárias. Nestes espectros é possível distinguir também as bandas de vibração de média intensidade do grupamento alila, correspondentes a deformação axial da ligação C=C entre 1645-1602 cm⁻¹ e a deformação angular fora do plano da ligação =C-H entre 922-920 cm⁻¹. Como exemplo, na figura 14 é apresentado o espectro IV da *N*-alil-naftilamina (**135d**), em que são indicadas as bandas de absorção anteriormente mencionadas.

⁷³ Gonzalez, I.; Bellas, I.; Souto, A.; Rodríguez, R.; Cruces, J., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 2002-2004.

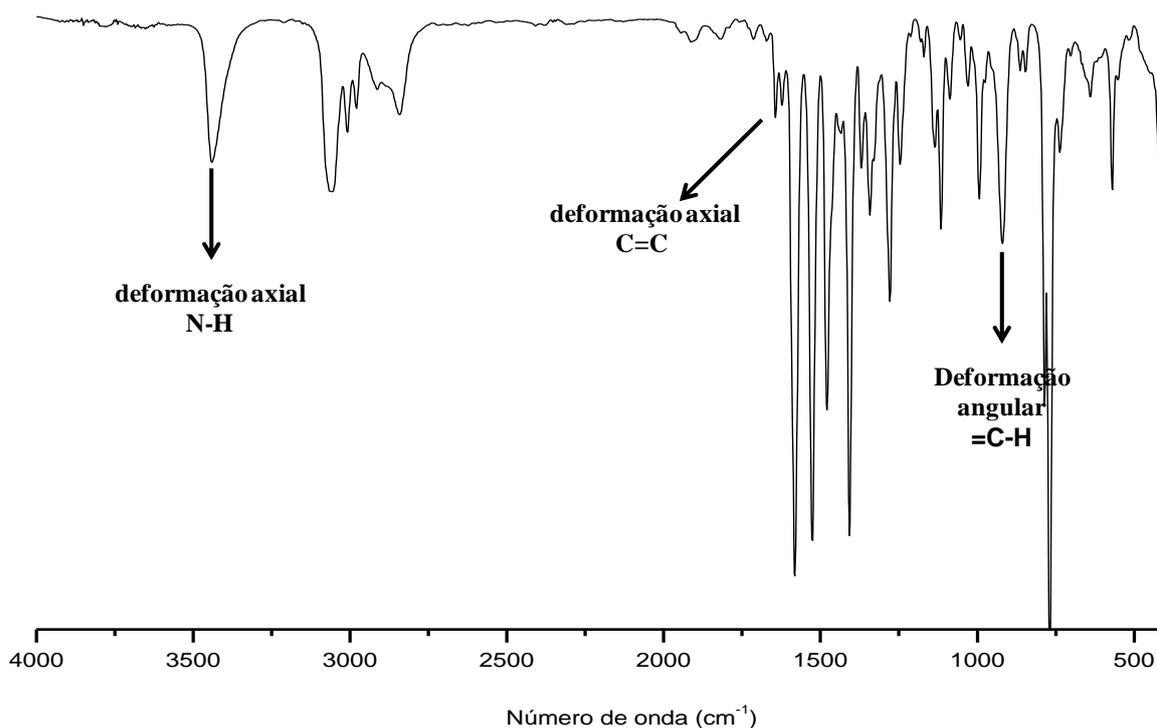


Figura 14. Espectro IV (filme) da *N*-alil-naftilamina (**135d**).

Os espectros de massas registraram os picos de alta intensidade dos íons moleculares correspondentes as *N*-alil-arilaminas esperadas (**135a-d**). As principais fragmentações que experimentam os íons moleculares envolvem o fragmento alílico, sendo a perda de um radical vinilo, o que ocasiona a formação dos íons fragmentos pico de base Φ_1 nos espectros dos compostos (**135a**), (**135b**) e (**135c**), com relação massa/carga (m/z) de 106, 140 e 124, respectivamente. No caso do composto (**135d**), o íon pico de base Φ_5 (m/z 115) possivelmente se forma pela perda sucessiva de um radical alila e de uma molécula de HCN, a partir do íon molecular. No esquema 32 é apresentada uma possível rota de fragmentação dos íons moleculares dos compostos monoalilados, enquanto que na tabela 1 estão relacionados os íons mais característicos registrados nos espectros de massas e suas intensidades relativas.

Esquema 32

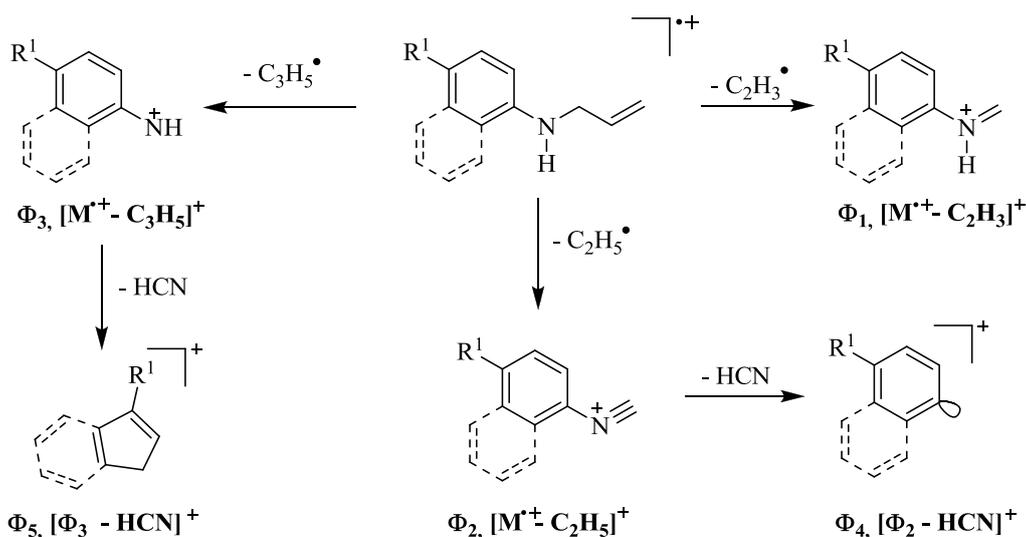


Tabela 1. Íons característicos (m/z) e suas intensidades relativas nos espectros de massas das *N*-alil-arilaminas (135a-d).

Composto	M^{+}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5
95a	133 (82)	106 (100) $M^{+} - 27$	104 (29) $M^{+} - 29$	92 (10) $M^{+} - 41$	77 (76) $\Phi_2 - 27$	65 (92) $\Phi_3 - 27$
95b	167 (92) *	140 (100) $M^{+} - 27$	138 (37) $M^{+} - 29$	126 (17) $M^{+} - 41$	111 (21) $\Phi_2 - 27$	99 (31) $\Phi_3 - 27$
95c	151 (85)	124 (100) $M^{+} - 27$	122 (24) $M^{+} - 29$	110 (20) $M^{+} - 41$	95 (29) $\Phi_2 - 27$	83 (38) $\Phi_3 - 27$
95d	183 (94)	156 (12) $M^{+} - 27$	154 (14) $M^{+} - 29$	142 (33) $M^{+} - 41$	127 (22) $\Phi_2 - 27$	115 (100) $\Phi_3 - 27$

*Relativo ao isótopo ^{35}Cl

A estrutura dos compostos foi confirmada pela análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . Assim, nos espectros de RMN de ^1H foi possível observar os sinais, bem definidos, gerados pelos prótons do grupamento alílico: os prótons metilênicos ($-\text{CH}_2-$) nos compostos (135a-b) e (135c) aparecem como duplete de tripletos (*dt*) em 3,98-3,76 ppm. Na região de 6,18-5,88 ppm se localizam os multipletos (*m*) correspondentes aos prótons metínicos ($=\text{CH}-$). Os prótons metilênicos terminais ($=\text{CH}_2$) rotulados como H_B e H_A , ressonam em 5,40-5,29 e 5,27-5,20 ppm, respectivamente, como duplete de quartetos (*dq*) nos compostos (135a-b) e como duplete de dupletos para os compostos (135c-d). Como exemplo, na figura 15, ilustra-se o espectro de RMN de ^1H do composto (135d).

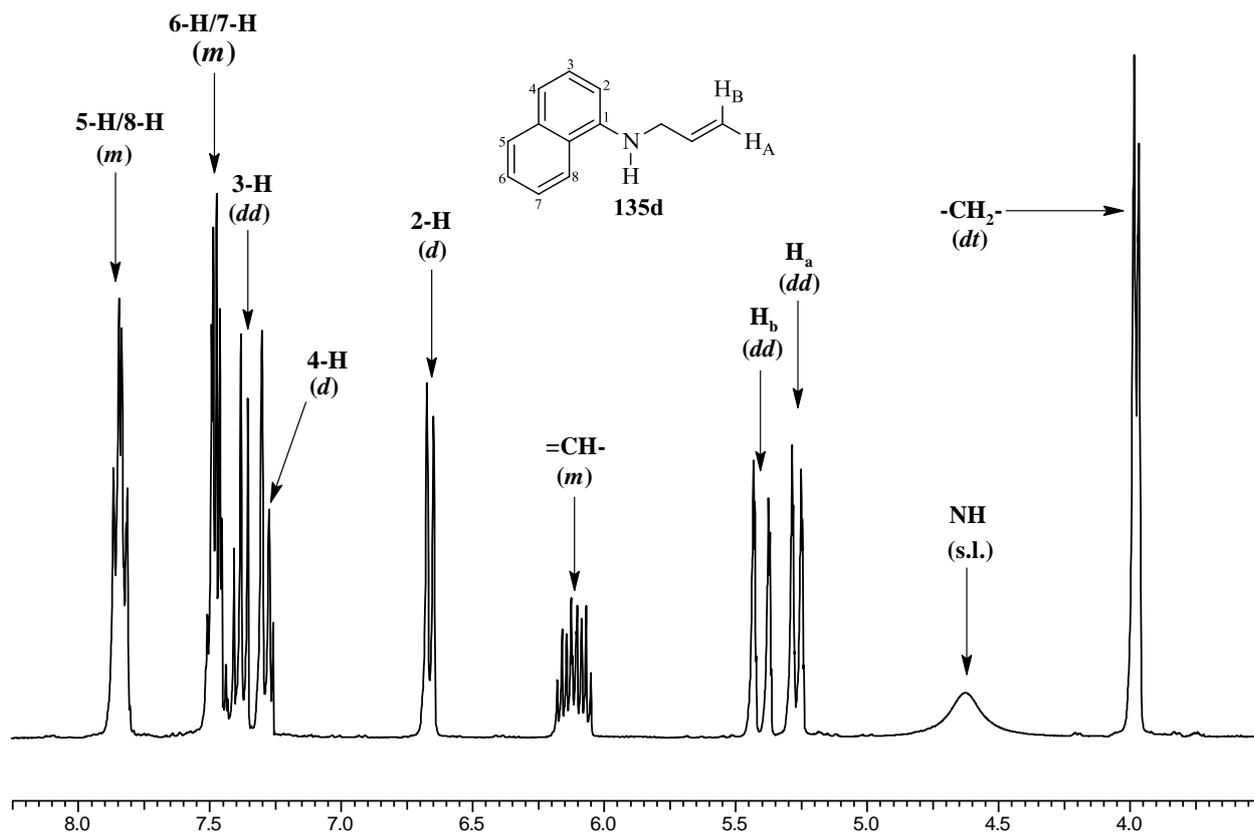


Figura 15. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da *N*-alil-1-naftilamina (**135d**).

Um estudo dos espectros de RMN de ¹³C foi realizado com a finalidade de atribuir os deslocamentos a cada um dos átomos de carbono presentes nas moléculas das *N*-alil-arilaminas (**135a-d**). Deste modo foi possível estabelecer que os sinais em 46,8-46,4 ppm, 116,7-116,1 ppm e 135,0-134,7 ppm correspondem aos carbonos alílicos (-CH₂-), (=CH₂) e (=CH-), respectivamente.

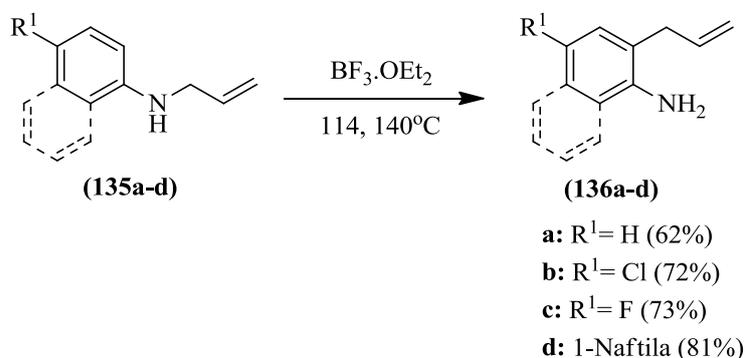
6.2 REARRANJO AZA-CLAISEN DAS *N*-ALIL-ARILAMINAS (**135a-d**) AOS SEUS REGIOISÔMEROS 2-ALIL-ARILAMINAS (**136a-d**)

Uma vez obtidas e caracterizadas, as *N*-alil-arilaminas (**135a-d**) foram convertidas aos seus respectivos regioisômeros (**136a-d**), sob condições da reação de rearranjo aza-Claisen (Esquema 33).⁷⁴

Esta reação é de natureza sigmatrópica, onde intramolecularmente se quebram e se formam ligações σ e π de forma simultânea.⁷⁵ A reação pode ser induzida termicamente ou na presença de ácidos de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, ZnCl_2 , TiCl_4), que ao se coordenarem ao par de elétrons livres do átomo de nitrogênio diminui a sua densidade eletrônica, favorecendo assim a migração do grupamento alila até a posição dois do anel aromático.^{56,76}

As 2-alil-ariaminas (**136a-d**) foram preparadas a partir do aquecimento das *N*-alil-arilaminas (**135a-d**) por 12h a 114 °C (**135d**) ou 140 °C (**135a-c**), na presença do ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Esquema 33). Os produtos (**136a-d**) foram isolados na forma de óleos de baixa viscosidade de cores amarelo (**136a-c**) e vermelho (**136d**), com rendimentos entre 62-81%.

Esquema 33



Os espectros de IV dos compostos isolados revelaram bandas de absorção consistentes com as estruturas das 2-alil-arilaminas esperadas. Tais como as vibrações de deformações axiais simétrica e assimétrica da ligação N-H, que caracterizam as aminas primárias. As bandas de absorção do grupamento alilo também foram observadas e permanecem praticamente inalteradas ao serem comparadas com as dos precursores. Como exemplo, na figura 16 é ilustrado o espectro IV da 2-alil-naftilamina (**136d**).

⁷⁴ Yépez, A. F.; Palma, A.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. M., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5825-5828.

⁷⁵ Majumdar, K. C.; Alam, S.; Chattopadhyay, B., *Tetrahedron*, **2008**, 64, 597-643.

⁷⁶ Gilbert, J. C.; Cousins, K. R., *Tetrahedron*, **1994**, 50, 10671-10684.

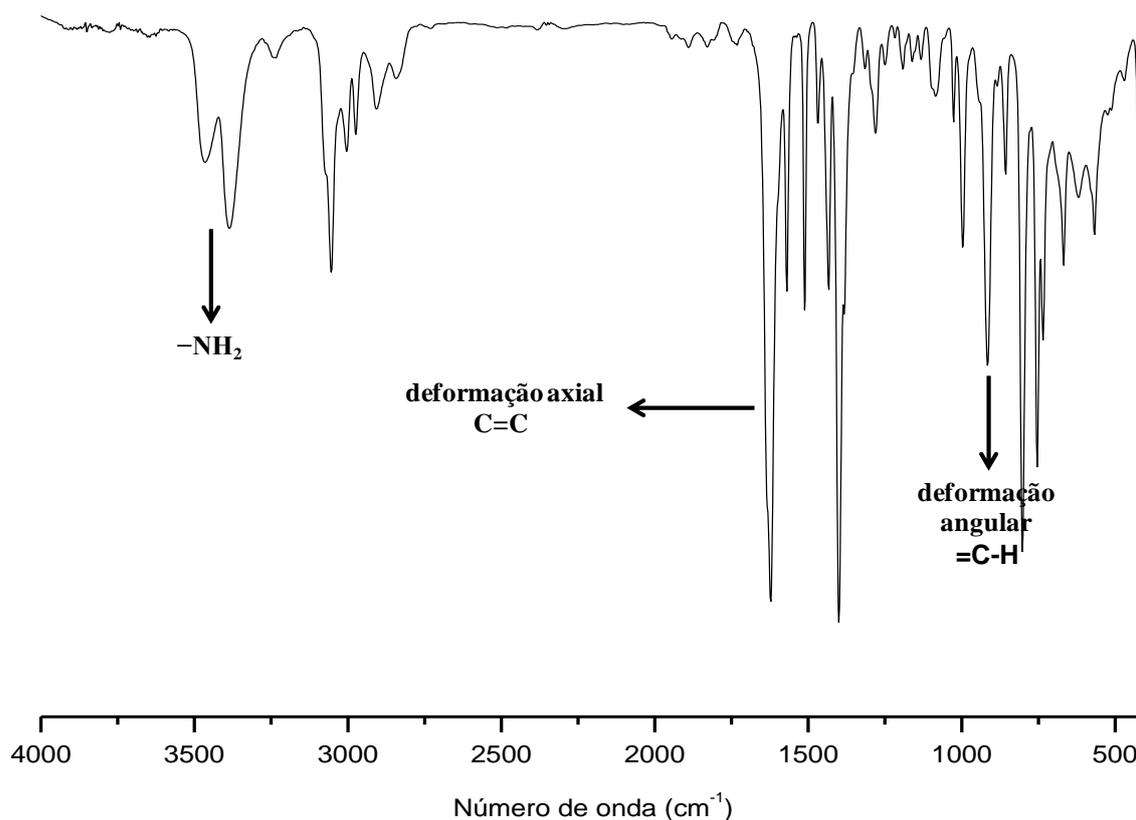


Figura 16. Espectro IV (filme) da 2-alil-naftilamina (**136d**).

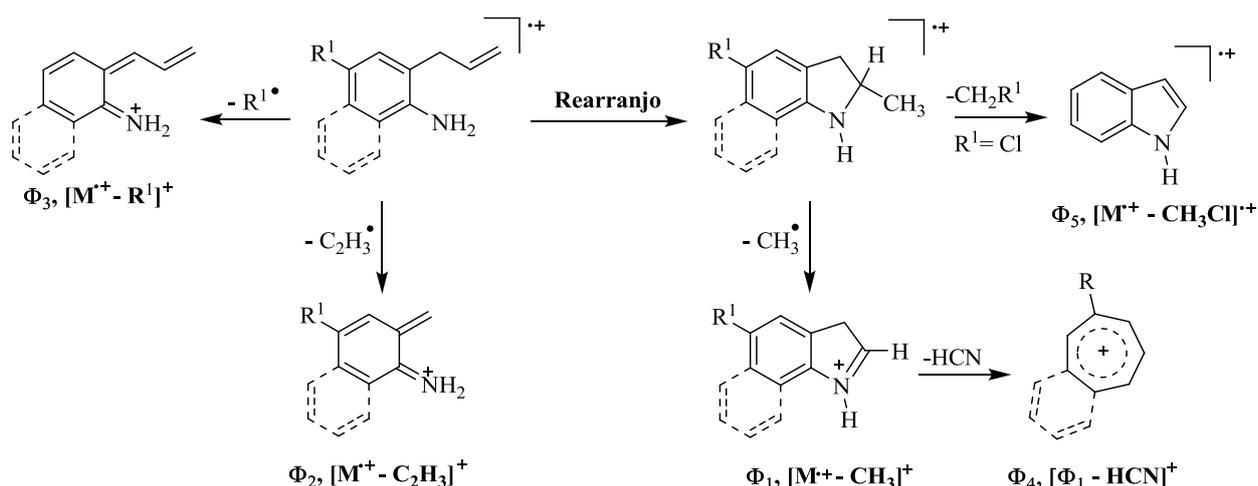
Os espectros de massas confirmaram a formação dos compostos (**136a-d**), ao registrar aos picos dos íons moleculares correspondentes a suas fórmulas moleculares. Os íons moleculares destes compostos possivelmente sofrem um rearranjo intramolecular que leva a uma estrutura cíclica de tipo 2-metil-diidroindol, a partir deste ocorre uma clivagem β em relação ao nitrogênio, com perda de um grupo metila, para gerar os íons fragmentos Φ_1 de média e alta intensidades, com relação massa/carga (m/z) de 118, 152, 136 e 168, respectivamente. Os íons mais característicos e suas intensidades relativas dos espectros de massas destes compostos foram registrados na tabela 2, enquanto uma possível rota de fragmentação de seus íons moleculares é mostrada no esquema 34.

Tabela 2 Íons característicos (m/z) e suas intensidades relativas nos espectros de massas das 2-ali-
arilaminas (**136a-d**).

Composto	M^{++}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5
136a	133 (100)	118 (71) $M^{++} - 15$	106 (49) $M^{++} - 27$	132 (68) $M^{++} - 1(H)$	91(22) $\Phi_4, [\Phi_1 - 27]$	-----
136b	167 (100) *	152 (35) $M^{++} - 15$	140 (33) $M^{++} - 27$	132 (56) $M^{++} - 35(Cl)$	125(6) $\Phi_4, [\Phi_1 - 27]$	117 (76) $M^{++} - 50$
136c	151 (100)	136 (89) $M^{++} - 15$	124 (70) $M^{++} - 27$	132 (5) $M^{++} - 19(F)$	-----	-----
136d	183 (100)	168 (31) $M^{++} - 15$	156 (14) $M^{++} - 27$	182 (33) $M^{++} - 1(H)$	141 (9) $\Phi_4, [\Phi_1 - 27]$	-----

*Relativo ao isótopo ^{35}Cl

Esquema 34



As análises dos espectros de RMN de 1H e ^{13}C permitiram corroborar a migração do grupamento alilo do átomo de nitrogênio até a posição dois do anel aromático. Assim, nos espectros de RMN de 1H pôde-se observar o desaparecimento do sinal correspondente ao próton 2-H aromático, indicando que esta posição foi substituída. Também foi observado um deslocamento dos sinais dos prótons do grupamento alila, principalmente os prótons metilênicos ($-CH_2-$), que agora ressonam no intervalo 3,56-3,26 ppm, deslocados em aproximadamente 0,5 ppm para campo alto se comparados com seus prótons análogos nos precursores. Este deslocamento é consequência do desaparecimento do efeito de desblindagem que exercia o átomo de nitrogênio eletronegativo sobre os prótons metilênicos nos compostos precursores.

O aparecimento de um singlete largo (*s.l.*) em 4,17-3,67 ppm, correspondente ao sinal do grupo amino primário, é também uma evidência espectroscópica que indica que o rearranjo aza-

Claisen transcorreu como foi planejado. Como exemplo, na figura 17 é ilustrado o espectro de RMN de ^1H do composto (**136d**).

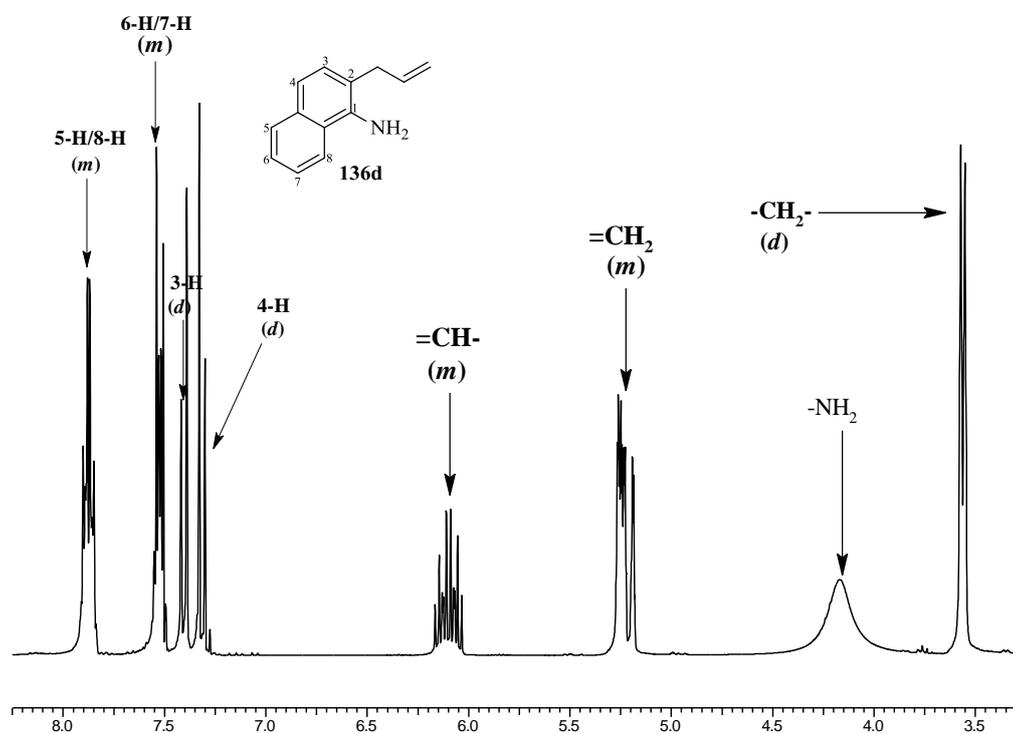


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 2-alil-1-naftilamina (**136d**).

As atribuições dos sinais registrados nos espectros de RMN ^{13}C permitiram identificar um novo sinal correspondente ao carbono 2-C aromático, agora quaternário. Este sinal confirma a conectividade direta que existe entre o grupamento alila e o anel aromático.

6.3. PREPARAÇÃO DE 3,1-BENZOTIAZEPINAS E 3,1-BENZOXAZEPINAS.

As 2-alil-arilaminas (**136a-d**) foram preparadas inicialmente visando seu aproveitamento na formação *in situ* das *N*-(2-alil-aril)-*N'*-aril-tioureias⁷⁷ (**137a-l**) em diclorometano (Tabela 3), as quais, subsequentemente foram ciclizadas adicionado iodo (I₂) a mistura reacional até as correspondentes 3,1-benzotiazepinas (**138a-l**) (Tabela 3).⁷⁸

As benzotiazepinas (**138c-l**) foram isoladas como substâncias sólidas de cores branco e amarelo, com rendimentos entre 52-77%. Estes rendimentos aparentemente não tiveram influência significativa pelos efeitos eletrônicos dos grupos substituintes ligados aos anéis aromáticos das 2-alil-arilaminas ou aos aril-isotiocianatos (Ar-NCS) precursores. A utilização da 2-alil-anilina (**136a**) levou a formação de uma mistura complexa de produtos de onde não foi possível isolar as benzotiazepinas de interesse (**138a-b**) pelos métodos de purificação convencionais.

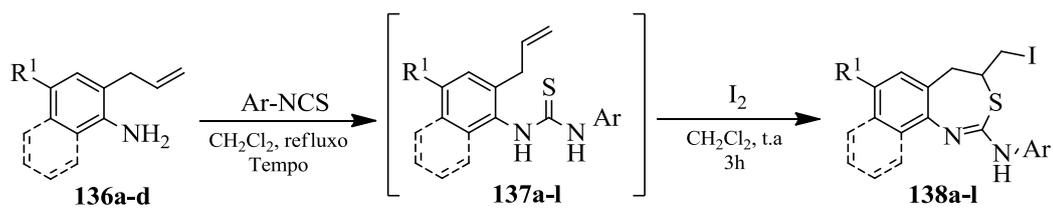
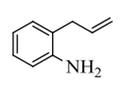
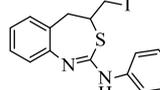
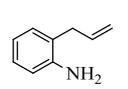
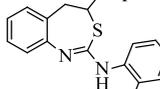
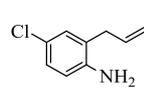
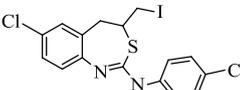
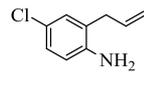
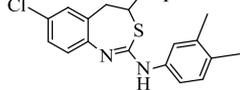
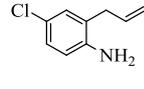
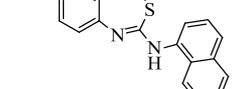
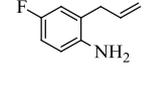
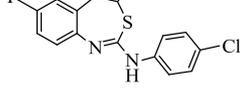
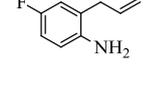
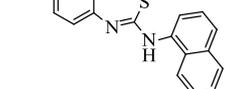
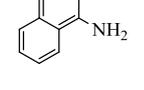
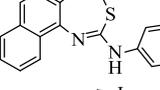
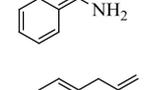
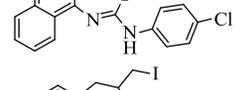
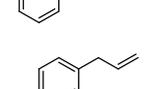
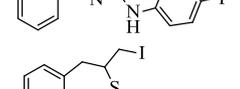
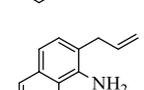
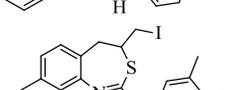
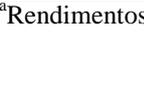
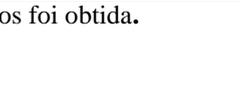
O registro de um único modo de deformação axial da ligação N-H, assim como os desaparecimentos das bandas de deformação axial da ligação C=C e angular fora do plano da ligação =C-H pertencentes ao grupamento alila, observados nos espectros IV dos compostos (**138c-l**) (Anexo 1), constituem um primeiro indício da formação das respectivas *N,N'*-diariltioureias (**137c-l**) e de sua posterior iodociclicização, tal como foi planejado.

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) (Anexo 2), de cada um dos compostos isolados, registraram o pico do íon com relação massa/carga (*m/z*) correspondente à massa molecular das moléculas protonadas esperadas.

⁷⁷ Batey, R. A.; Powell, D. A., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3237-3240.

⁷⁸ Ziyaei, A.; Maleki, H.; Saidi, M. R., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2747-2749.

Tabela 3. Sínteses das 3,1-benzotiazepinas (**138a-l**) via iodociclicização das *N,N'*-diaril-tioureas intermediárias (**137a-l**).

						
2-Alil-arilamina	Ar	Tempo (h)	3,1-benzotiazepina	Rendimento ^a (%)		
	136a	C ₆ H ₅	80		138a	_b
	136a	C ₁₀ H ₇	72		138b	_b
	136b	4-Cl-C ₆ H ₄	99		138c	74
	136b	3,4-Me ₂ -C ₆ H ₃	72		138d	37
	136b	C ₁₀ H ₇	120		138e	63
	136c	4-Cl-C ₆ H ₄	72		138f	69
	136c	C ₁₀ H ₇	96		138g	76
	136d	C ₆ H ₅	72		138h	52
	136d	4-Cl-C ₆ H ₄	120		138i	77
	136d	4-F-C ₆ H ₄	48		138j	70
	136d	4-MeO-C ₆ H ₄	120		138k	64
	136d	3,4-Me ₂ -C ₆ H ₃	120		138l	74

^aRendimentos de produtos isolados. ^bMistura complexa de produtos foi obtida.

As informações obtidas dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (Anexo 3) permitiram confirmar a formação do anel tiazepínico nestes compostos. Por exemplo, na figura 18 ilustra-se o espectro de RMN de ^1H da benzotiazepina (**138j**). Neste espectro foi possível estabelecer que os dubletos de dubletos (dd) localizados em 2,91 e 3,28 ppm, correspondem aos prótons rotulados como 5- H_b e 5- H_a , respectivamente. O próton metínico 4- H registra-se como multiplete (m) em 4,29-4,16 ppm. Os prótons metilênicos $-\text{CH}_2\text{-I}$ foram registrados neste caso como multiplete (m) em 3,64-3,61 ppm. Os sinais dos prótons aromáticos deste composto encontram-se em campo baixo na faixa de 8,40-6,50 ppm.

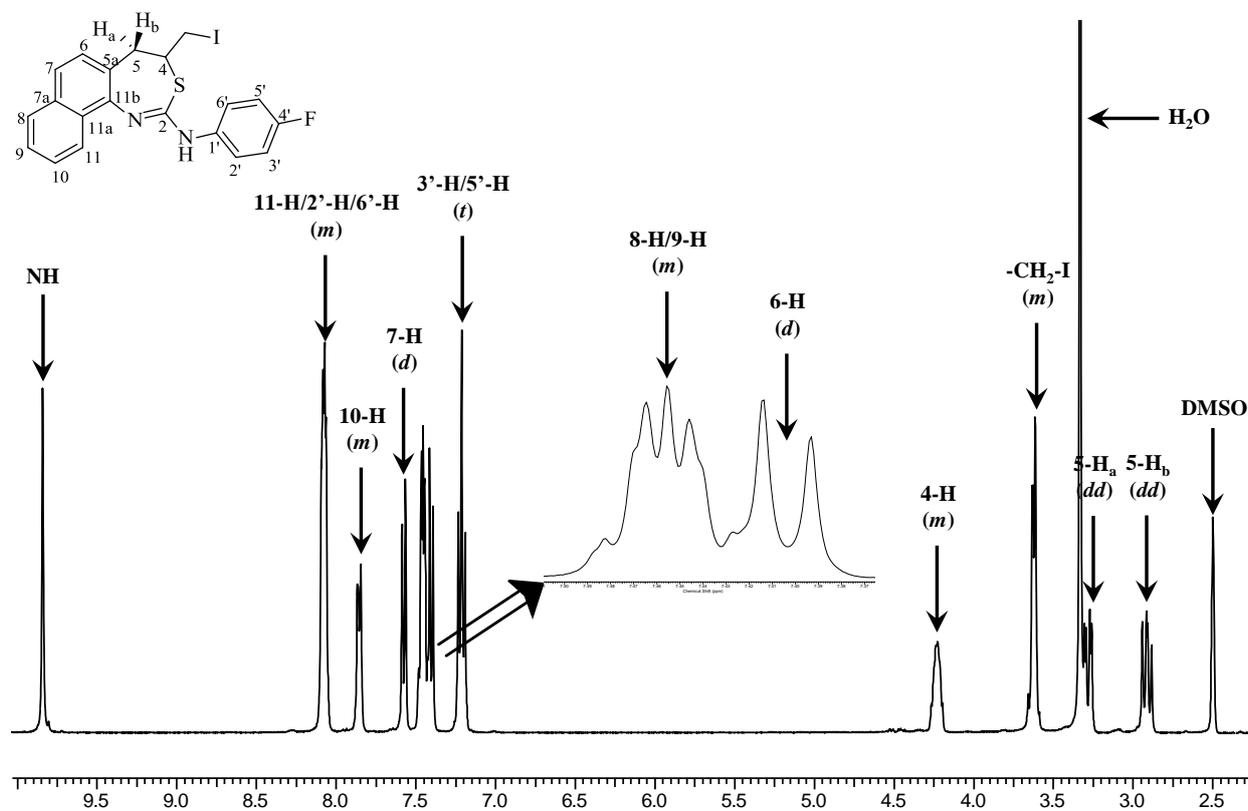


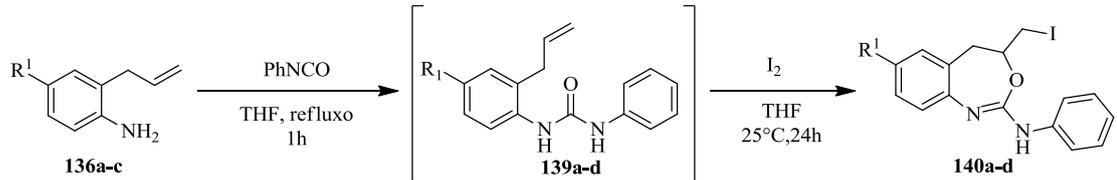
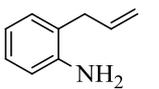
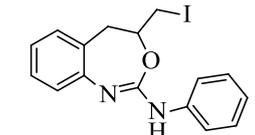
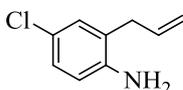
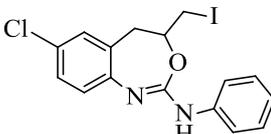
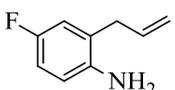
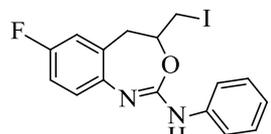
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) da benzotiazepina (**138j**).

Os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos (**138c-l**) corroboraram a formação dos compostos esperados. Em campo alto do espectro foram registrados os sinais correspondentes aos carbonos metilênicos, $-\text{CH}_2\text{-I}$, em 11,07-13,36 ppm. Os sinais correspondentes aos carbonos 4-C e 5-C, pertencentes ao anel tiazepínico, foram registrados em 60,2-55,4 ppm e 38,9-37,5 ppm, respectivamente. Os sinais correspondentes aos carbonos 2-C não foram registrados nas condições padrão de realização do experimento de RMN de ^{13}C para estes compostos, possivelmente porque estes carbonos apresentaram tempos longos de relaxação spin-rede (T_1), que influenciam negativamente na intensidade destes sinais. Para registrar este sinal foi necessário mudar as condições de rotina do experimento de RMN de ^{13}C , sendo: tempo de

aquisição igual a 2,0 s, tempo entre pulsos igual a 0,5 s, pulsos a 30°, e 10752 repetições com um tempo final do experimento de 7 h e 30 s. Desta forma foi possível registrar o carbono 2-C em 78,0 ppm para o composto (**138i**).

A preparação dos derivados 3,1-benzotizepínicos (**138c-l**) levou a ampliar os alcances sintéticos da metodologia estabelecida realizando-se a síntese de sistemas 3,1-benzoxazepínicos. Para isto, as 2-alil-arilaminas (**136a-c**) foram adicionadas nesta etapa a fenil-isocianato (PhNCO) para a formação *in situ* das correspondentes *N,N'*-diaril-ureias (**139a-c**) (Tabela 4). Estas últimas foram em seguida ciclizadas por I₂, conforme descrito anteriormente. Como as ureias intermediárias (**139a-l**) apresentaram baixa solubilidade em diclorometano, foi necessário trocar o solvente por THF. Deste modo, foram obtidas as 3,1-benzoxazepinas (**140a-c**) em baixos rendimentos (38-56%), se comparados com os rendimentos obtidos empregando-se aril-isotiocianatos (Ar-NCS) (Tabela 3). Este resultado pode ser explicado pelo baixo caráter nucleofílico do átomo de oxigênio da carbonila nas ureias intermediárias, se confrontado com o átomo de enxofre presente nas tioureias.

Tabela 4. Sínteses das 3,1-benzoxazepinas (**140a-c**) *via* iodociclização das *N,N'*-diaril-ureias intermediárias (**139a-c**).

		Rendimento ^a (%)	
2-Alil-arilamina	3,1-benzotiazepina		
 136a	 140a	140a	47
 136b	 140b	140b	56
 136c	 140c	140c	38

^aRendimentos de produtos isolados.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (Anexo 3) registraram os sinais previstos para os prótons e carbonos das estruturas dos compostos benzoxazepínicos (**140a-c**). Por exemplo, como esperado, os prótons 5- H_a e 5- H_b do anel oxazepínico foram registrados em 2,94-2,99 e 3,42-3,24 ppm, respectivamente. Os sinais dos carbonos do anel oxazepínico C-5 e C-4 foram registrados em 34,7-34,5 e 61,2-57,9 ppm, respectivamente. Os carbonos C-2, que não foram observados nos espectros dos derivados 3,1-benzotiazepínicos, são revelados em 159,0-151,7 ppm. Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) (Anexo 2), registraram a massa exata dos íons moleculares das moléculas protonadas esperadas para os compostos benzoxazepínicos isolados.

A iodociclicização das tioureias (**137a-l**), bem como as ureias (**139a-c**), possivelmente poderia levar a formação de duas formas isoméricas, com a dupla ligação imínica ($\text{C}=\text{N}$), *endo* ou *exo* cíclica ao heteroanel (Figura 19).

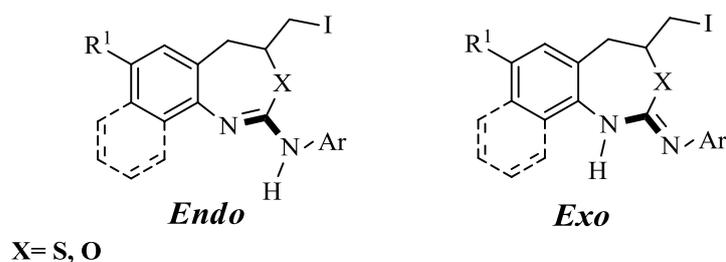


Figura 19. Possíveis formas isoméricas para as 3,1-benzo-(tia ou oxa)zepinas obtidas.

Com base na análise dos espectros de HMBC obtidos, foi possível confirmar que as substâncias isoladas após a iodociclicização correspondem aos isômeros *endo*-cíclicos. Por exemplo, na figura 20 ilustra-se parte do espectro HMBC do composto (**140a**). Neste espectro é possível observar que o sinal atribuído ao próton ligado ao nitrogênio (H_x), apresenta correlação com o sinal atribuído aos carbonos 2'-C e 6'-C do anel de benzeno. Para que esta situação seja registrada, a dupla ligação imínica ($\text{N}=\text{C}$) tem que encontrar-se *endo*-cíclica ao heteroanel, tal como são representadas estruturalmente as 3,1-benzotiazepinas (**138c-l**) e as 3,1-benzoxazepinas (**140a-c**) sintetizadas.

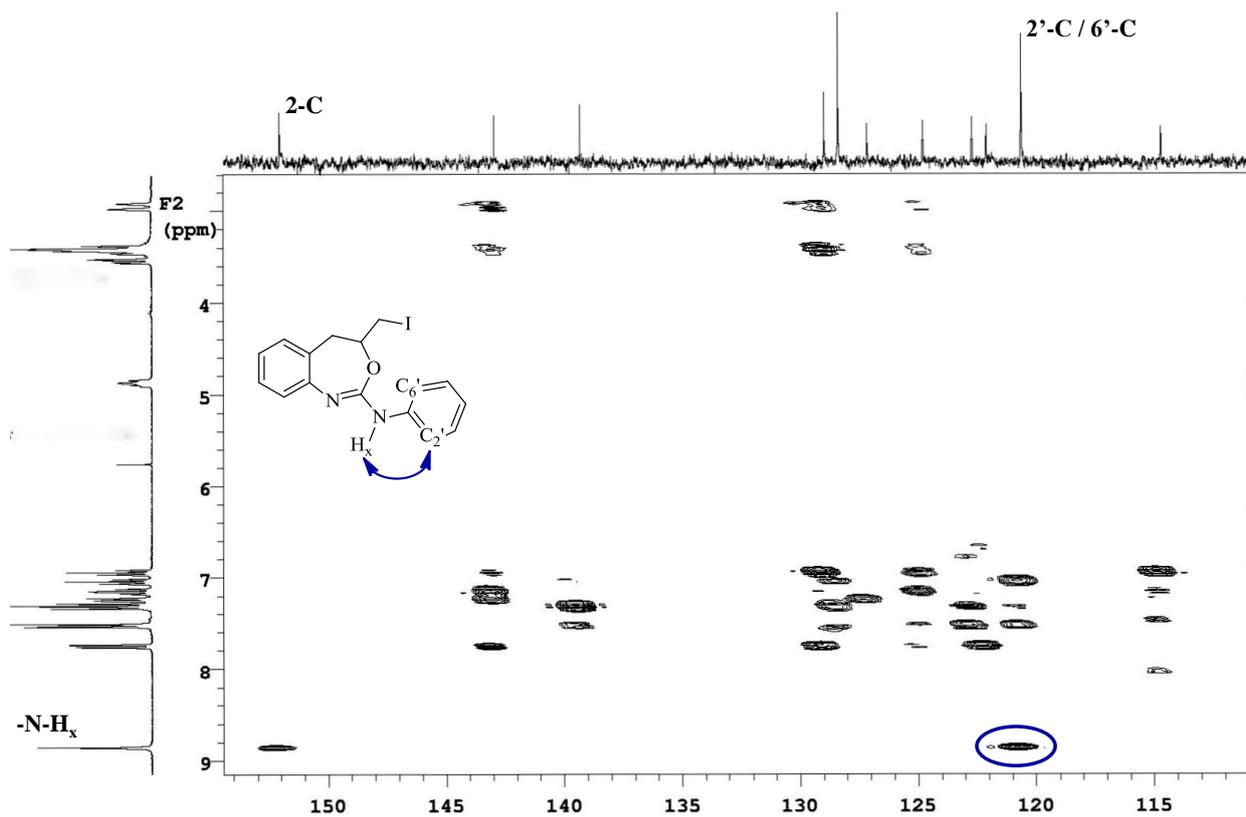


Figura 20. Espectro HMBC (7T) expandido da 3,1-benzoxazepina (140a).

7. AVALIAÇÃO PRELIMINAR DO POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO DAS 3,1-BENZOTIAZEPINAS SINTETIZADAS.

A atividade antineoplásica *in vitro* dos compostos (**138h-j, e**) foi avaliada em duplicata pelo Laboratório de Bioensaios para Pesquisa de Fármacos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), sob as linhagens de células tumorais: HT29 (carcinoma de cólon - humano), HEP-2 (carcinoma de laringe humano), NCI-H292 (câncer de pulmão- humano) e HL-60 (leucemia).

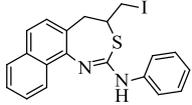
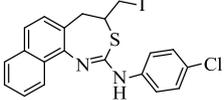
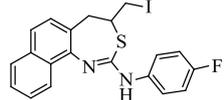
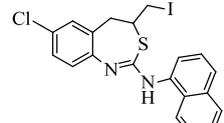
A análise da citotoxicidade dos compostos foi determinada pelo método colorimétrico de redução do MTT [brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio]. Esta análise se baseia na conversão do sal MTT em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas.

As células foram plaqueadas na concentração de 1×10^5 células/mL. As substâncias avaliadas foram previamente dissolvidas em DMSO e posteriormente diluídas no meio de cultivo RPMI, para obtenção das concentrações finais, e adicionadas em placa de 96 poços (100 μ L/poço). As placas foram incubadas por 72 horas em estufa a 5% de CO₂ a 37 °C. Após este período, foram adicionados 25 μ L da solução de MTT, e novamente foram incubadas por 3h. A absorbância foi lida após dissolução do precipitado de azul de formazan com DMSO puro em espectrofotômetro de placa a 595nm.

Inicialmente foi calculado o percentual de inibição do crescimento celular (IC%) dos compostos testados na dose única de 25 μ g mL⁻¹. Conforme o IC% revelado por estes compostos seu potencial citotóxico foi classificado como substâncias sem atividade (1 a 20% de IC%), com pouca atividade (20 a 50% de IC%), com atividade moderada (50 a 70% de IC%) e com muita atividade de inibição do crescimento celular (70 a 100% de IC%).

Na tabela 5 encontram-se resumidos os resultados obtidos da avaliação antitumoral *in vitro* dos compostos benzotiazepínicos testados. O composto (**138j**) foi ativo contra as linhagens HT29 e HEP-2 com IC% de $88,8 \pm 7$ e $94,5 \pm 2,3\%$, respectivamente. Enquanto que o composto (**138h**) somente foi ativo frente à linhagem tumoral HEP-2, com IC% de $92,2 \pm 2,8$. Não obstante, o composto (**138i**) foi o mais potente inibidor do crescimento celular em todas as linhagens tumorais testadas, com valores de IC% que oscilaram entre $90,3 \pm 0,3$ e $98,2 \pm 0,6\%$.

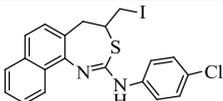
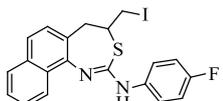
Tabela 5. Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) dos compostos (**138h-j**, **e**).

Composto	NCI-H292	HT29	HEP-2
	% inibição	% inibição	% inibição
 138h	3,9±1,0	28,8±1,9	92,2±2,8
 138i	90,3±0,3	98,2±0,6	95,5±0,1
 138j	45,6±2,1	88,8±7,7	94,5±2,3
 138e	36,3±2,2	37,9±2,2	72,4±3,2

Valores de IC₅₀ (Concentração Inibitória para 50% das células) foram calculados, sobre células das linhagens HL-60, NCI-H292 e HT-29, para os compostos (**138i**) e (**138j**), por serem estes os de maior potencial antineoplásico, de acordo com os percentuais de inibição do crescimento celular (IC%) calculados (Tabela 5).

Os valores de IC₅₀ determinados encontram-se resumidos na tabela 6. Conforme esta tabela pode ser verificado que o composto (**138i**) apresento uma moderada atividade citotóxica contra as linhagens de células tumorais testadas, sendo mais ativo contra as células HL-60. O composto (**138j**) registrou os menores valores IC₅₀ nas três linhagens de células tumorais mencionadas, sendo mais ativo contra células HL-60 com um valor de IC₅₀= 2,1µg mL⁻¹ demonstrando ter potencial como agente antitumoral.

Tabela 6. Valores de IC₅₀ calculado para os compostos (**138i**) e (**138j**) em µg mL⁻¹ sob a proliferação de células das linhagens HL-60, NCI-H292 e HT-29 utilizando-se a Doxorubicina (DOX) como controle positivo.

Composto	HL-60	NCI-H292	HT-29
 138i	8,2±0,2	15,1±1,6	14,8±1,1
 138j	2,1±0,9	12,4±3,1	7,7±0,8
DOX	0,02±0,005	0,1±0,05	0,4±0,05

8. CONCLUSÕES

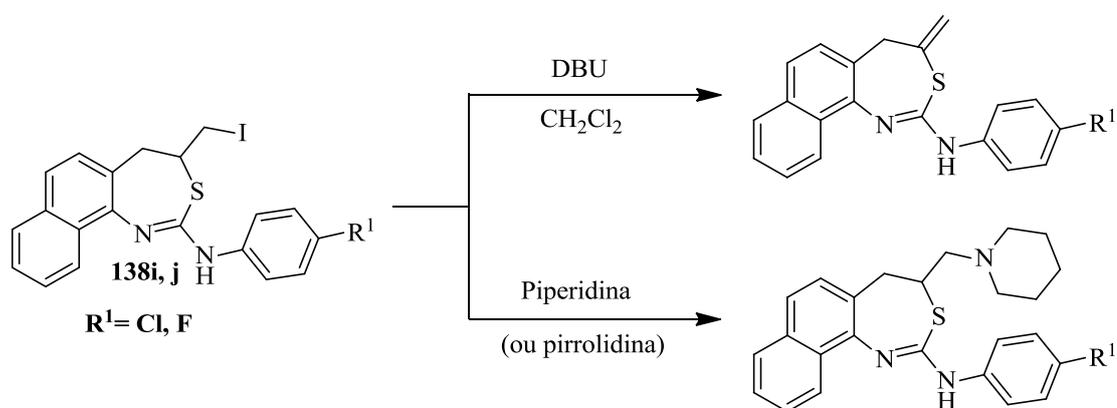
Os resultados obtidos no presente estudo objetivando a síntese de derivados inéditos da 3,1-benzotiazepina e 3,1-benzoxazepina podem ser resumidos nas seguintes conclusões:

1. A viabilidade e a versatilidade da rota sintética proposta, baseada na iodociclicização de *N*-2-alil-aril)-*N'*-aril-(tioureias ou ureias) geradas *in situ*, foi plenamente confirmada pela síntese dos compostos **(138c-l)** e **(140a-c)**.
2. A análise dos espectros de HMBC obtidos permitiu confirmar a posição *endo*-cíclica da ligação dupla imínica (N=C) na estrutura dos compostos 3,1-benzo-(tia ou oxa)zepínicos sintetizados.
3. A metodologia estudada mostrou ser mais conveniente para a síntese de 3,1-benzotiazepinas que para 3,1-benzoxazepinas, dado que estas últimas foram obtidas em menores rendimentos.
4. As 3,1-benzotiazepinas **(138i)** e **(138j)** mostraram boa atividade citotóxica contra as células HL-60. Portanto, estes compostos representam um interessante modelo molecular de estudo, visando o descobrimento de novos e mais eficientes agentes antineoplásicos.

9. PERSPECTIVAS

1. Completar a avaliação antitumoral dos compostos sintetizados.
2. Modificar estruturalmente as moléculas dos compostos **(138i)** e **(138j)** almejando a preparação de derivados anti-tumorais mais potentes, por reações como desidrohalogenação por DBU e substituição do átomo de iodo por grupos como a piperidina ou pirrolidina, como ilustrado no esquema 36.

Esquema 36



3. Avaliar a influência das mudanças estruturais realizadas sobre a atividade antitumoral dos compostos **(138i)** e **(138j)**.

10. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Os reagentes utilizados nas reações descritas neste trabalho foram de grau de síntese, das marcas Aldrich e Acros Organics. Os aril-isotiacianatos empregados foram preparados seguindo o método registrado na coleção *Organic Synthesis*⁷⁹ e conforme a metodologia proposta por Dolman e Wong.⁸⁰

Os solventes utilizados nas reações, e como eluentes nas purificações por cromatografia em coluna, foram das marcas Dinâmica e Cinética. Alguns destes solventes foram purificados de acordo com os métodos usuais.⁸¹ O diclorometano e a *N,N*-dimetilformamida foram destilados de hidreto de cálcio (CaH₂).

Quando indicado, as reações foram monitoradas por cromatografia em camada fina (TLC) usando-se placas de sílica gel 60, com espessura 0,25 mm, sobre placa de alumínio com indicador de fluorescência GF₂₅₄ Merck. Para a revelação das placas, utilizou-se luz ultravioleta e câmara de iodo.

As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel (60-230 Mesh) como fase estacionária e uma mistura hexano/acetato de etila como eluente, com aumento gradual da polaridade, para os compostos que assim permitiram.

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados nos espectrômetros Varian Unity Plus 300 MHz e UNMRS 400 MHz. Os valores das constantes de acoplamento (*J*) foram registrados em Hertz (Hz). Os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do CDCl₃ (7,26 ppm), DMSO-*d*₆ (2,50 ppm) e acetona-*d*₆ (2,05 ppm) no caso do espectro de próton, e em relação ao pico central do CDCl₃ (77,0 ppm), DMSO-*d*₆ (39,50 ppm) e acetona-*d*₆ (206,0 ppm) no caso do espectro de carbono.

Os espectros de massas de baixa resolução foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu GC-17A acoplado ao detector seletivo de massas Shimadzu GCMS-QP5050, operado com energia de ionização de 70 eV, hélio 5,0 como gás de arraste e uma coluna VB-5 de 30 m e 0,25 μm de espessura do filme.

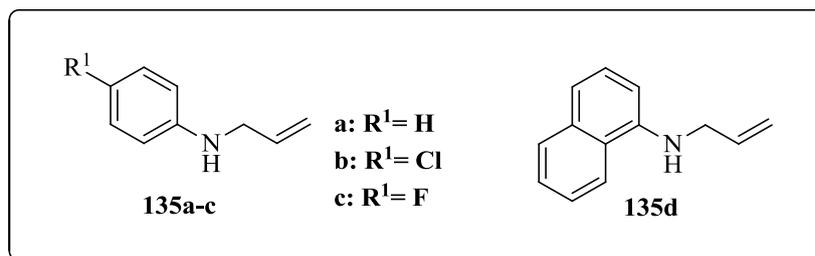
Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram registrados num aparelho de cromatografia líquida acoplado ao espectrômetro de massas SHIMADZU LC-MS-IT-TOF por electrospray (ESI). As amostras foram diluídas em metanol e inseridas diretamente ao espectrômetro de massas. Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Mel-Temp.

⁷⁹ Dains, F. B.; Brewster, R. Q.; Olander, P., *Organic Syntheses, Coll.* **1941**, 1,447.

⁸⁰ Wong, R.; Dolman, S. J., *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3969-3971.

⁸¹ Perrin, D. L.; Amadorego, W. L.; Perrin, D. R. "*Purification of Laboratory Chemicals*", Pergamon Press, Oxford, **1966**.

10.1 PREPARAÇÃO DAS N-ALIL-ARILAMINAS PRECURSORAS (135a-d)



Metodologia Geral

Em um balão fundo redondo de 100 mL de capacidade submerso em banho de gelo, dissolveu-se a arilamina apropriada (**134a-d**) (1,5 eq., 15mmol) em 50 mL de DMF. Em seguida, foi adicionado Na₂CO₃ (1,4g, 1,0, 10 mmol) e lentamente sob agitação, brometo de alila (1,2g, 1,0 eq., 10 mmol) em 8 mL de DMF por um período de 8 horas, utilizando-se um funil de adição. A mistura reacional resultante foi então, agitada por 16 horas. Após este período, o Na₂CO₃ foi removido por filtração e a solução orgânica vertida em suficiente água para efetuar a extração do produto com diclorometano (2 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada 5 vezes com suficiente água e em seguida foi seca sob MgSO₄. O solvente foi removido em um rotaevaporador e o produto bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila com aumento gradual da polaridade (80:1, 60:1, 50:1).

N-Alil-anilina (135a): Isolada como óleo amarelo; obtido 1.0 g (77%); IV (filme fino) 3413, 1643, 1603, 1506, 1316, 1262, 994, 920, 750, 693, 509 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (s, 1, 1H, -NH), 3.83 (dt, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 2H, N-CH₂), 5.24 (dq, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H, =CH_AH), 5.36 (dq, *J* = 16.8, 1.5 Hz, 1H, =CH_H_B), 6.09-5.96 (m, 1H, -CH=), 6.70 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 2H, H-2, H-6), 6.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-4), 7.23-7.17 (m, 2H, H-3, H-5); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 46.4 (N-CH₂), 112.9 (2C, C-2, C-6), 116.1 (=CH₂), 117.4 (C-4), 129.1 (2C, C-3, C-5), 135.3 (-CH=), 147.9 (C-1); MS(EI-70 eV) *m/z* (%): 133 (M^{•+}, 82) 106 (100), 104 (29), 92 (10), 77 (76), 65 (92).

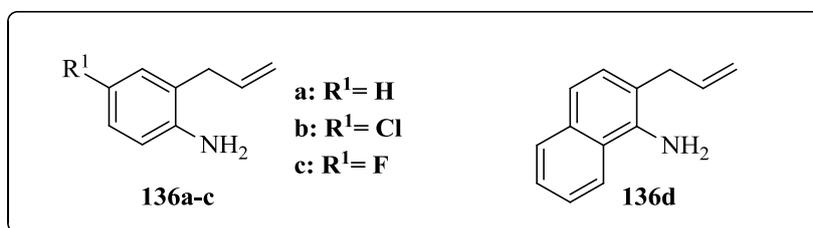
N-Alil-4-cloro-anilina (135b): Isolada como óleo amarelo; obtido 1.22 g (73%); IV (filme fino) 3421, 1645, 1600, 1502, 1316, 994, 922, 815, 506 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (dt, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 2H, N-CH₂), 5.20 (dq, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H, =CH_AH), 5.29 (dq, *J* = 17.4, 1.5 Hz, 1H, =CH_H_B), 6.01-5.88 (m, 1H, -CH=), 6.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-2, H-6), 7.14 (d, *J* = 9.0 Hz,

1H, H-3,H-5); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 46.7 (N- CH_2), 114.2 (2C, C-2, C-6), 116.6 ($=\text{CH}_2$), 122.3 (C-4), 134.7 ($-\text{CH}=\text{}$), 129.0 (2C, C-3, C-5), 146.2 (C-1); MS(EI-70 eV) m/z (%): 167 (M^+ , ^{35}Cl , 92) 140 (100), 138 (37), 126 (17), 111 (21), 99 (31).

***N*-Alil-4-fluoro-anilina (135c):** Isolada como óleo amarelo; obtido 1.14 g (75%); IV (filme fino) 3423, 1602, 1514, 1219, 922, 822 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (s. l., 1H, -NH), 3.74 (d, $J=5.2$ Hz, 2H, N- CH_2), 5.19 (dd, $J=10.4, 1.6$ Hz, 1H, $=\text{CH}_\text{A}\text{H}$), 5.30 (dd, $J=17.2, 1.6$ Hz, 1H, $=\text{CHH}_\text{B}$), 6.10-5.88 (m, 1H, -CH=), 6.72-6.50 (m, 2H, H-2, H-6), 7.09-6.83 (m, 2H, H-3, H-5); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 47.1 (N- CH_2), 113.7 (d, $J=6.9$ Hz, 2C, C-2, C-6), 115.5 (d, $J=22.5$ Hz, 2C, C-3, C-5), 116.2 ($=\text{CH}_2$), 135.3 ($-\text{CH}=\text{}$), 144.4 (C-1), 155.8 (d, $J=233.9$, C-4); MS(EI-70 eV) m/z (%): 151 (M^+ , 85) 124 (100), 122 (24), 110 (20), 95 (29), 83 (38).

***N*-Alil-naftilamina (135d):** Isolada com óleo vermelho; obtido 1.63 g (89%); IV (filme fino) 3440, 1643, 1582, 1525, 1480, 1407, 993, 920, 769, 570, 421 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.98 (dt, $J=5.7, 1.5$ Hz, 2H, N- CH_2 -), 5.27 (dd, $J=10.5, 1.8$ Hz, 1H, $=\text{CH}_\text{A}\text{H}$), 5.40 (dd, $J=16.8, 1.8$ Hz, 1H, $=\text{CHH}_\text{B}$), 6.18-6.05 (m, 1H, -CH=), 6.66 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, H-2), 7.29 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, H-4), 7.38 (dd, $J=7.8, 7.5$ Hz, 1H, H-3), 7.51-7.44 (m, 2H, H-6, H-7), 7.86-7.81 (m, 2H, H-5, H-8); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 46.8 (N- CH_2), 104.9 (C-2), 116.7 ($=\text{CH}_2$), 117.6 (C-4), 119.8 (C-8), 123.4 (C-8a), 124.7 (C-7), 125.7 (C-6), 126.5 (C-3), 128.7 (C-5), 134.2 (C-4a), 135.0 ($-\text{CH}=\text{}$), 142.9 (C-1); MS(EI-70 eV) m/z (%): 183 (M^+ , 94), 156 (12), 154 (14), 142 (33), 127 (22), 115 (100).

10.2 REARRANJO AZA-CLAISEN DAS *N*-ALIL-ARILAMINAS (135a-d) AOS SEUS REGIOISOMEROS 2-ALIL-ARILAMINAS (136a-d)



Metodologia Geral

Em um balão fundo redondo de 25 mL foi adicionada a *N*-alil-arilamina apropriada (**135a-c**) (1,0 eq., 10 mmol) e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (212 mg, 1,5 eq., 15 mmol). Em seguida, o balão foi conectado a um condensador e a mistura reacional foi aquecida em banho de óleo a 140 °C (**135a-c**) ou 140 °C (**3d**) por 12 horas. Após este período, a mistura reacional foi tratada com 10 mL de solução

saturada de Na_2CO_3 e extraída com diclorometano (2×50 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO_4 , filtrada e o solvente evaporado. O óleo residual foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila com aumento gradual da polaridade (50:1, 20:1, 10:1).

2-Alil-anilina (136a): Isolada como óleo amarelo; obtido 0.83 g (62%); IV (filme fino) 3448, 3369, 1622, 1494, 1458, 916, 751 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.34 (d, $J=6.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.71 (s.l., 2H, $-\text{NH}_2$), 5.18-5.10 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 6.05-5.91 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{}$), 6.72 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, H-6), 6.79 (t, $J=7.0$ Hz, 1H, H-4), 7.07-7.12 (m, 2H, H-3, H-5); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 36.4 ($-\text{CH}_2-$), 115.9 (C-6), 116.1 ($=\text{CH}_2$), 119.0 (C-4), 124.1 (C-2), 127.5 (C-5), 130.1 (C-3), 135.8 ($-\text{CH}=\text{}$), 144.4 (C-1); MS(EI-70 eV) m/z (%): 133 (M^+ , 100), 118 (71), 106 (49), 132 (68), 91(22).

2-alil-4-cloro-anilina (136b): Isolada como óleo amarelo; obtido 1.21 g (72%); IV (filme fino) 3458, 3381, 1622, 1491, 1415, 1284, 997, 920, 814 cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.26 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.67 (s. l., 2H, $-\text{NH}_2$), 5.11 (d, $J=17.2$ Hz, 1H, $=\text{CHH}_B$), 5.16 (d, $J=10.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}_A\text{H}$), 5.97-5.87 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{}$), 6.61 (dd, $J=6.4, 2.8$ Hz, 1H, H-6), 7.03-7.01 (m, 2H, H-3, H-5); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 36.2 ($-\text{CH}_2-$), 116.7 ($=\text{CH}_2$), 116.8 (C-6), 123.3 (C-4), 125.7 (C-2), 127.1 (C-5), 129.7 (C-3), 134.9 ($-\text{CH}=\text{}$), 143.0 (C-1); MS(EI-70 eV) m/z (%): 167 (M^+ , ^{35}Cl , 100), 152 (35), 140 (33), 132 (56), 125(6), 117 (76).

2-Alil-4-fluoro-anilina (136c): Isolada como óleo amarelo; obtido 1.10 g (73%); IV (filme fino) 3446, 3369, 1626, 1500, 1234, 918, 814 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.27 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.54 (s.l., 2H, $-\text{NH}_2$), 5.20-5.07 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 6.00-5.90 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{}$), 6.65-6.59 (m, 1H, H-6), 6.84-6.74 (m, 2H, H-3, H-5); RMN ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 36.1 ($-\text{CH}_2-$), 113.5 (d, $J=21.8$ Hz, C-5), 116.3 (d, $J=20.1$ Hz, C-3), 116.5 (d, $J=5.8$ Hz, C-6), 116.6 ($=\text{CH}_2$), 125.6 (d, $J=6.8$ Hz, C-2), 134.9 ($-\text{CH}=\text{}$), 140.5 (C-1), 156.3 (d, $J=234.6$ Hz, C-4) MS(EI-70 eV) m/z (%): 151 (M^+ , 100), 136 (89), 124 (70), 132 (5).

2-alil-naftilamina (136d): Isolado como óleo vermelho; obtido 1.48 g (81%); IV (filme fino) 3466, 3386, 3054, 1622, 1433, 1400, 996, 916, 802, 754 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.56 (d, $J=6.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.17 (s.l., 2H, $-\text{NH}_2$), 5.30-5.17 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.96-5.86 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{}$), 7.31 (d, 8.1 Hz, 1H, H-4), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H-3), 7.56-7.49 (m, 2H, H-6, H-7), 7.91-7.84 (m, 2H, H-5, H-8); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 36.7 ($-\text{CH}_2-$), 115.9 ($=\text{CH}_2$), 117.6 (C-2), 118.3 (C-4), 120.2 (C-8), 123.5 (C-8a), 124.7 (C-7), 125.0 (C-6), 128.3 (C-3), 128.7

(C-5), 133.2 (C-4a), 135.5 (-CH=), 139.4 (C-1); MS(EI-70 eV) m/z (%): 183 ($M^{•+}$, 100) 168 (31), 156 (14), 182 (33), 141 (9).

10.3 PREPARAÇÃO DAS 3,1-BENZOTIAZEPINAS (138c-l) E 3,1-BENZOXAZEPINAS (140a-c).

Metodologia Geral

Em um balão fundo redondo de 50 mL foi adicionado a 2-alil-arilamina (**136a-d**) (1,0 eq., 1 mmol) e aril-isotiocianato (Ar-NCS) ou fenil-isocianato (Ph-NCO) (1,0 eq., 1 mmol) no solvente apropriado (diclorometano para aril-isotiocianatos e tetraidrofurano para fenil-isocianatos). A mistura resultante foi aquecida sob refluxo e o progresso da reação foi monitorado periodicamente por TLC até o completo consumo da 2-alil-arilamina (**136a-d**). Após este período, uma solução 1 mol.L⁻¹ de iodo foi adicionado a temperatura ambiente à mistura reacional. A mistura foi mantida sob agitação por 3 horas (**138c-l**) ou por 24 horas (**140a-c**). Finalizado este período, adicionou-se uma solução saturada de Na₂S₂O₃ (10 mL) e o produto foi extraído com CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e o solvente removido em rotaevaporador. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetato de etila (40:1).

2-(1'-amino-4'-clorofenil)-7-cloro-4-iodometil-4,5-dihidrobenzo[d][3,1]tiazepina (138c): Isolada como sólido amarelo (p.f. 119-120 °C); obtido 0.34 g (74%); IV (KBr) 3386, 1618, 1506, 1306, 1114, 822, 565 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.69 (dd, *J* = 13.2, 9.9 Hz, 1H, H_b-5), 3.14 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H, H_a-5), 3.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, -CH₂-I), 4.24-3.97 (m, 1H, H-4), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-9), 7.26 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H-8), 7.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-6), 7.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-3', H-5'), 9.81 (s, 1H, -NH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 10.8 (-CH₂-I), 37.4 (C-5), 56.5 (C-4), 121.6 (C-9), 125.1 (2C, C-2', C-6'), 128.3 (C-8), 129.0 (2C, C-3', C-5'), 129.1 (C-6), 129.2 (C-5a) 129.8 (C-4'), 131.1 (C-7), 137.6 (C-1'), 141.0 (C-9a). HRMS (ESI, m/z) calculado para C₁₆H₁₄Cl₂IN₂S [M + H]⁺: 462.9299; obtido: 462.9300.

2-(1'-amino-3',4'-dimetilfenil)-7-cloro-4-iodometil-4,5-dihidrobenzo[d][3,1]tiazepina (138d): Isolada como sólido branco (p.f. 126-127 °C); obtido 0.17 g (37%); IV (KBr) 3400, 1604, 1506, 1309, 1157, 818, 546 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.16 (s, 3H, -CH₃), 2.18 (s, 3H, -CH₃), 2.66 (dd, *J* = 13.2, 11.7 Hz, 1H, H_b-5), 3.14 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H, H_a-5),

3.66-3.51 (m, 2H, -CH₂-I), 4.05 (s.l., 1H, H-4), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-9), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 7.25 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H, H-8), 7.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-6), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6'), 7.60 (s, 1H, H-2'), 9.48 (s, 1H, -NH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11.1 (-CH₂-I), 19.1 (-CH₃), 19.9 (-CH₃), 37.5 (C-5), 56.2 (C-4), 117.6 (C-5'), 121.3 (C-9), 125.0 (C-6), 128.0 (C-8), 128.3 (C-5a), 128.9 (C-2'), 129.7 (C-6'), 131.1 (C-7), 132.4 (C-4'), 137.1 (C-3'), 137.2 (C-1'), 146.0 (C-9a). HRMS (ESI, *m/z*) calculado para C₁₈H₁₉ClIN₂S [M + H]⁺: 457.0002; obtido: 457.0002.

2-(1'-amino-naftil)-7-cloro-4-iodometil-4,5-dihidrobenczo[*d*][3,1]tiazepina (138e): Isolada como sólido amarelo (p.f. 113-114 °C); obtido 0.30 g (63%); IV (KBr) 3384, 1610, 1570, 1521, 1476, 1141, 771, 554 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.95 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H, H_b-5), 3.26 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H_a-5), 3.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H, -CH₂-I), 3.96 (s. l., 1H, H-4), 6.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-9), 7.26 (s.l., 2H, H-6, H-8), 7.66-7.43 (m, 3H, H-6', H-7', H-8'), 7.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-4'), 8.02-7.87 (m, 2H, H-3', H-5'), 8.08 (s.l., 1H, H-2'); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11.1 (-CH₂-I), 37.5 (C-5), 55.6 (C-4), 120.0 (C-4'), 121.0 (C-8'), 124.9 (C-9), 125.4 (C-8), 125.7 (C-6'), 126.2 (C-2'), 126.4 (C-3'), 126.8 (C-5a), 128.1 (C-7'), 128.8 (C-5'), 128.9 (C-1'), 129.1 (C-6), 130.4 (C-8a'), 131.5 (C-7), 134.2 (C-4a'), 149.5 (C-9a). HRMS (ESI, *m/z*) calculado para C₂₀H₁₇ClIN₂S [M + H]⁺: 478.9846; obtido: 478.9846.

2-(1'-amino-4'-clorofenil)-7-fluoro-4-iodometil-4,5-dihidrobenczo[*d*][3,1]tiazepina (138f): Isolada como sólido amarelo (p.f. 117-118 °C); obtido 0.31 g (69%); IV (KBr) 3413, 1620, 1479, 1304, 1140, 815 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.68 (dd, *J* = 13.2, 10.2 Hz, 1H, H_b-5), 3.14 (dd, *J* = 13.2, 4.5 Hz, 1H, H_a-5), 3.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, -CH₂-I), 4.15-4.01 (m, 1H, H-4), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 1H, H-9), 7.04 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H, H-8), 7.11 (dd, *J* = 9.3, 2.7 Hz, 1H, H-6), 7.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-3', H-5'), 9.76 (s, 1H, -NH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11.0 (-CH₂-I), 37.5 (C-5), 56.5 (C-4), 114.8 (d, *J* = 22.5 Hz, C-8), 115.8 (d, *J* = 22.4 Hz, C-6), 121.1 (2C, C-2', C-6'), 125.0 (d, *J* = 7.8 Hz, C-9), 128.6 (C-4'), 128.9 (2C, C-3', C-5'), 130.9 (d, *J* = 7.8 Hz, C-5a), 138.0 (C-1'), 159.0 (d, *J* = 241.6 Hz, C-7). HRMS (ESI, *m/z*) calculado para C₁₆H₁₄ClFIN₂S [M + H]⁺: 446.9595; obtido: 446.9595.

2-(1'-amino-naftil)-7-fluoro-4-iodometil-4,5-dihidrobenczo[*d*][3,1]tiazepina (138g): Isolada como sólido amarelo (p.f. 116-117 °C); obtido 0.35 g (76%); IV (KBr) 3444, 1620, 1479, 1238, 1134, 775 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.90-2.70 (m, 1H, H_b-5), 3.23 (dd, *J* = 13.2, 4.2 Hz, 1H, H_a-5), 3.56 (s.l., 2H, -CH₂-I), 3.98 (s.l., 1H, H-4), 6.74 (s.l., 1H, H-9), 7.06-6.96 (m, 1H, H-6), 7.11 (dd, 9.0, 2.7 Hz, 1H, H-8), 7.62-7.46 (m, 4H, H-3', H-6', H-7', H-8'), 7.81-7.71 (m, 1H, H-4'), 7.98-7.89 (m, 1H, H-5'), 8.12-8.00 (m, 1H, H-2'); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)

δ 11.0 (-CH₂-I), 37.5 (C-5), 55.4 (C-4), 114.8 (d, J = 21.7 Hz, C-8), 115.9 (d, J = 23.3 Hz, C-6), 119.8 (C-4'), 121.0 (C-8'), 125.0 (d, J = 8.6 Hz, C-9), 125.3 (C-7'), 125.7 (C-6'), 126.1 (C-2'), 126.3 (C-3'), 126.9 (C-5a), 128.7 (C-5'), 134.4 (C-4'a), 147.1 (C-9a), 159.1 (d, J = 241.6 Hz, C-7). HRMS (ESI, m/z) calculado para C₂₀H₁₇FIN₂S [M + H]⁺: 463.0141; obtido: 463.0141.

2-(1'-amino-fenil)-4-iodometil-4,5-dihidronafto[1,2-*d*][3,1]tiazepina (138h): Isolado como sólido branco (p.f. 139-140 °C); obtido 0.23 g (52%); IV (KBr) 3484, 1610, 1585, 1514, 1381, 1309, 809, 754, 689, 576 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.06 (dd, J = 13.6, 9.6 Hz, 1H, H_b-5), 3.36 (dd, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H, H_a-5), 3.57-3.46 (m, 2H, -CH₂-I), 4.25-4.14 (m, 1H, H-4), 7.16 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H-4'), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-11), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.53-7.45 (m, 2H, H-7, H-9), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-10), 8.32-8.24 (m, 1H, H-8), 7.84-7.80 (m, 1H, H-6), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H-3', H-5'); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 11.3 (-CH₂-I), 37.9 (C-5), 59.2 (C-4), 119.7 (C-2', C-6'), 123.6 (C-10), 123.7 (C-8), 124.2 (C-4'), 125.7 (C-9), 125.8 (C-7), 127.5 (C-6), 127.6 (C-11), 128.5 (C-11a), 129.1 (C-3', C-5'), 133.5 (C-7a), 139.8 (C-1'), 147.2 (C-11b). HRMS (ESI, m/z) calculado para C₂₀H₁₈IN₂S [M + H]⁺: 445.0230; obtido: 445.0131.

2-(1'-amino-4'-clorofenil)-4-iodometil-4,5-dihidronafto[1,2-*d*][3,1]tiazepina (138i): Isolada como sólido amarelo (p.f. 131-132 °C); obtido 0.37 g (77%); IV (KBr) 3398, 1603, 1581, 1503, 1395, 1301, 1242, 807, 754, 681, 545, 433 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, Acetona-*d*₆) δ 3.03 (dd, J = 13.5, 9.9 Hz, 1H, H_b-5), 3.40 (dd, J = 13.5, 4.5 Hz, 1H, H_a-5), 3.63 (dd, J = 10.2, 5.7 Hz, 1H, -CHH_c-I), 3.69 (dd, J = 18.3, 10.2 Hz, 1H, -CHH_d-I), 4.26-4.24 (m, 1H, H-4), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-6), 7.50-7.47 (m, 2H, H-8, H-9), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-7), 7.87-7.84 (m, 1H, H-10), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-2', H-6'), 8.20 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H, H-11), 8.98 (*s.l.*, 1H, -NH); RMN ¹³C (75 MHz, Acetona-*d*₆) δ 12.8 (-CH₂-I), 38.9 (C-5), 60.2 (C-4), 122.2 (2C, C-2', C-6'), 124.0 (C-7), 125.0 (C-11), 126.4 (2C, C-8, C-9), 126.6 (C-11a), 128.1 (C-4'), 128.5 (C-10), 128.7 (C-6), 129.5 (3C, C-5a, C-5', C-3'), 134.6 (C-7a), 141.5 (C-1'), 144.5 (C-11b), 178.0 (C-2). HRMS (ESI, m/z) calculado para C₂₀H₁₇ClIN₂S [M + H]⁺: 478.9840; obtido: 478.9860.

2-(1'-amino-4'-fluorofenil)-4-iodometil-4,5-dihidronafto[1,2-*d*][3,1]tiazepina (138j): Isolada como sólido branco (p.f. 118-119 °C); obtido 0.32 g (70%); IV (KBr) 3392, 1602, 1587, 1502, 1401, 1307, 1211, 1152, 835, 750, 680, 557, 433 cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.91 (dd, J = 13.6, 10.0 Hz, 1H, H_b-5), 3.28 (dd, J = 13.6, 4.8 Hz, 1H, H_a-5), 3.64-3.61 (m, 2H, -CH₂-I), 4.29-4.16 (m, 1H, H-4), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-6), 7.50-7.43 (m, 2H, H-8, H-9), 7.58 (d, J = 8.4, 1H, H-7), 7.87-7.85 (m, 1H, H-10), 8.10-8.06 (m,

3H, H-11, H-2', H-6'), 9.84 (s, 1H, -NH); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 13.4 (-CH₂-I), 37.8 (C-5), 58.7 (C-4), 115.1 (d, J = 21.5 Hz, 2C, C-3', C-5'), 121.4 (d, J = 8.2 Hz, 2C, C-2', C-6'), 122.4 (C-10), 123.6 (C-8), 125.2 (C-5a), 125.4 (C-9), 125.6 (C-7), 127.5 (C-6), 127.8 (C-11), 128.0 (C-11a), 133.0 (C-7a), 137.4 (C-1'), 147.6 (C-11b), 156.6 (d, J = 238.9 Hz, C-4'). HRMS (ESI, m/z) calculado para C₂₀H₁₇FIN₂S [M + H]⁺: 463.0141; obtido: 463.0141.

2-(1'-amino-4'-metoxifenil)-4-iodometil-4,5-dihidronafto[1,2-*d*][3,1]tiazepina (138k):

Isolado como sólido amarelo (p.f. 69-70 °C); obtido 0.30 g (64%); IV (KBr) 3386, 1604, 1585, 1507, 1241, 810, 752 cm⁻¹; RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.05 (dd, J = 13.6, 9.6 Hz, 1H, H_a-5), 3.36 (dd, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H, H_b-5), 3.51-3.47 (m, 2H, -CH₂-I), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 4.20-4.10 (m, 1H, H-4), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-6), 7.49-7.43 (m, 2H, H-8, H-9), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.83-7.79 (m, 1H, H-10), 8.25-8.19 (m, 1H, H-11); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) δ 11.3 (-CH₂-I), 38.0 (C-5), 55.5 (-OCH₃), 58.8 (C-4), 114.2 (2C, C-2, C-6'), 121.6 (2C, C-3', C-5'), 123.4 (C-8), 124.3 (C-10), 124.9 (C-5a), 125.6 (C-9), 125.8 (C-7), 127.4 (C-6), 127.5 (C-11), 128.6 (C-11a), 133.1 (C-1'), 133.5 (C-11b), 156.1 (C-4'). HRMS (ESI, m/z) calculado para C₂₁H₂₀IN₂OS [M + H]⁺: 475.0336; obtido: 475.0342.

2-(1'-amino-3',4'-dimethylphenyl)-4-iodometil-4,5-dihidronafto[1,2-*d*][3,1]tiazepina (138l):

Isolado como sólido branco (p.f. 135-136 °C); obtido 0.35 g (74%); IV (KBr) 3421, 1606, 1589, 1500, 1388, 1157, 818, 752, 537 cm⁻¹; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.20 (s, 3H, -CH₃), 2.23 (s, 3H, -CH₃), 2.91 (dd, J = 13.6, 10.0 Hz, 1H, H_a-5), 3.28 (dd, J = 13.6, 4.4 Hz, 1H, H_b-5), 3.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H, -CH₂-I), 4.26-4.16 (m, 1H, H-4), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-6'), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-6), 7.49-7.43 (m, 2H, H-8, H-9), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 7.87-7.82 (m, 2H, H-2', H-10), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-11), 9.60 (s, 1H, -NH); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 13.3 (-CH₂-I), 18.8 (-CH₃), 19.7 (-CH₃), 37.8 (C-5), 58.3 (C-4), 117.4 (C-5'), 121.1 (1C, C-2'), 122.2 (C-10), 123.6 (C-8), 125.0 (C-5a), 125.3 (C-7), 125.5 (C-9), 127.4 (C-6), 127.8 (C-11), 128.1 (C-11a), 129.4 (C-6'), 130.4 (C-4'), 133.0 (C-7a), 135.9 (C-3'), 138.7 (C-1'), 147.4 (C-11b). HRMS (ESI, m/z) calculado para C₂₂H₂₂IN₂S [M + H]⁺: 473.0543; obtido: 473.0552.

***N*-fenil-4-(iodometil)-4,5-dihidrobenczo[*d*][1,3]oxazepin-2-amina (140a):** Isolada como sólido branco (p.f. 150-151 °C); obtido 0.18 g (47%); IV (KBr) 3315, 1643, 1522, 1375, 748 cm⁻¹; RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.94 (dd, J = 16.2, 2.1 Hz, 1H, H_a-5), 3.42 (dd, J = 16.2, 7.0 Hz, 1H, H_b-5), 3.48-3.32 (m, 1H, -CHH_d-I), 3.54 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H, -CHH_c-I), 4.92-4.81 (m, 1H, H-4), 6.93 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H-7), 7.07-7.00 (m, 1H, H-4'), 7.14 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H-

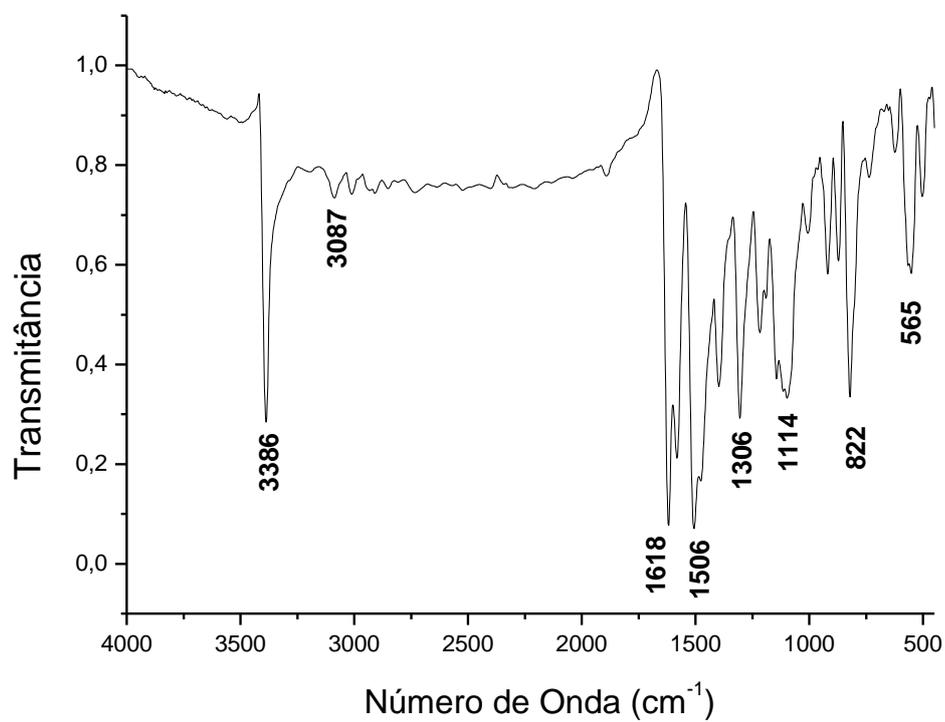
8), 7.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-6), 7.34-7.26 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.52 (dd, $J = 8.7, 0.9$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-9), 8.85 (s, 1H, -NH); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 11.8 (-CH₂-I), 34.6 (C-5), 57.9 (C-4), 114.7 (C-9), 120.6 (2C, C-2', C-6'), 122.1 (C-7), 122.7 (C-4'), 124.8 (C-6), 127.1 (C-8), 128.4 (2C, C-3', C-5'), 129.0 (C-5a), 139.3 (C-1'), 143.0 (C-9a), 152.0 (C-2). HRMS (ESI, m/z) calculado para C₁₆H₁₆IN₂O [M + H]⁺: 379.0307; obtido: 379.0307.

7-cloro-*N*-fenil-4-(iodometil)-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]oxazepin-2-amina (140b): Isolada como sólido branco (p.f. 148-149 °C); obtido 0.23 g (56%); IV (KBr) 3354, 1660, 1529, 1329, 1236, 814, 744, 580 cm⁻¹; RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.98 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, H_a-5), 3.42-3.24 (m, 2H, -CHH_d-I, H_b-5), 3.59 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H, -CHH_c-I), 4.72-4.61 (m, 1H, H-4), 7.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4'), 7.23-7.16 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.44-7.27 (m, 5H, H-6, H-8, H-9, H-2', H-6'); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) δ 9.3 (-CH₂-I), 34.5 (C-5), 61.1 (C-4), 114.8 (C-9), 120.2 (2C, C-2', C-6'), 124.0 (C-4'), 126.1 (C-6), 127.8 (C-8), 128.2 (C-5a), 129.1 (2C, C-3', C-5'), 132.0 (C-7), 137.6 (C-1'), 140.4 (C-9a), 151.7 (C-2). HRMS (ESI, m/z) calculado para C₁₆H₁₅ClIN₂O [M + H]⁺: 412.9918; obtido: 412.9918.

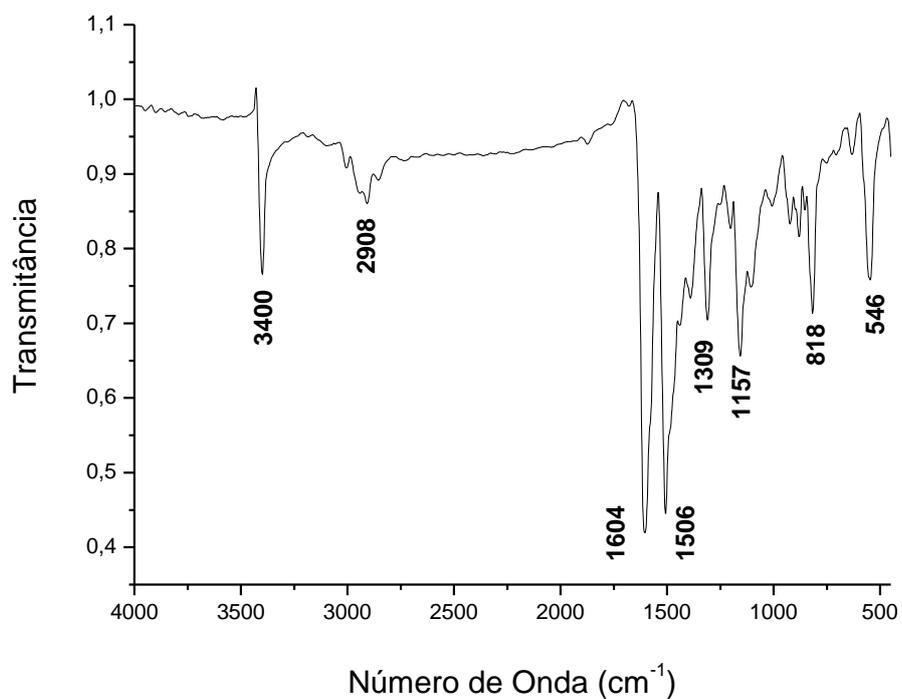
***N*-fenil-7-fluoro-4-(iodometil)-4,5-dihidrobenzo[d][1,3]oxazepin-2-amina (140c):** Isolada como sólido branco (p.f. 139-140 °C); obtido 0.15 g (38%); IV (KBr) 3313, 1645, 1481, 1320, 744, 592 cm⁻¹; RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.99 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, H_a-5), 3.33-3.23 (m, 1H, -CHH_d-I), 3.37 (dd, $J = 16.8, 9.6$ Hz, 1H, H_b-5), 3.63-3.55 (m, 1H, -CHH_c-I), 4.69 (s.l., 1H, H-4), 7.01-6.83 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.15-7.06 (m, 1H, H-6), 7.44-7.29 (m, 4H, H-8, H-9, H-2', H-6'); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) δ 9.4 (-CH₂-I), 34.7 (C-5), 61.2 (C-4), 113.3 (d, $J = 24.0$ Hz, C-8), 114.1 (d, $J = 23.2$ Hz, C-6), 114.6 (d, $J = 8.5$ Hz, C-9), 120.1 (2C, C-2', C-6'), 123.9 (C-4'), 129.1 (2C, C-3', C-5'), 132.2 (d, $J = 8.5$ Hz, C-5a), 137.7 (C-1'), 151.8 (C-2), 159.0 (d, $J = 240.8$ Hz, C-7). HRMS (ESI, m/z) calculado para C₁₆H₁₅FIN₂O [M + H]⁺: 397.0213; obtido: 397.0213.

ANEXOS

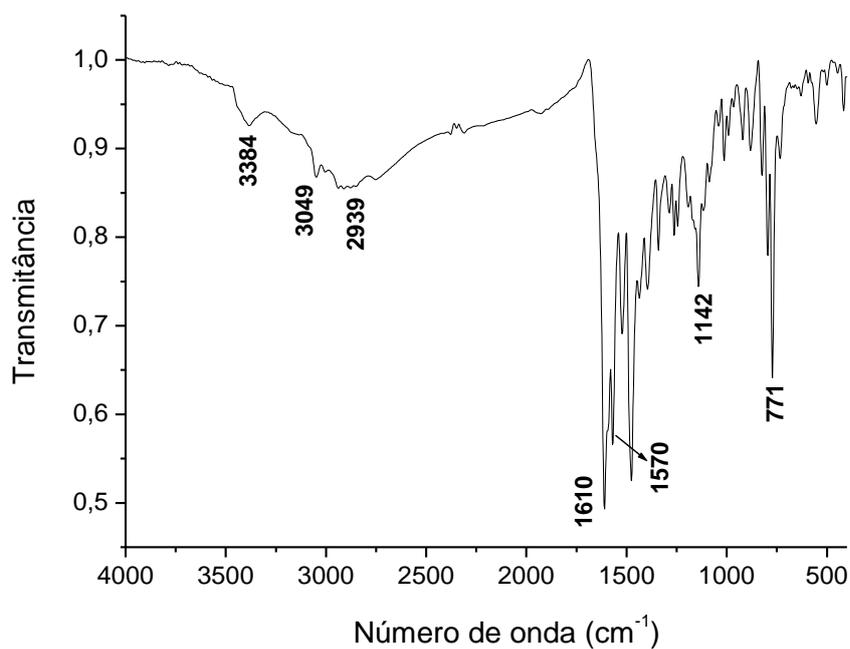
ANEXO 1. ESPECTROS DE IV DAS 3,1-BENZOTIAZEPINAS (138a-l) E 3,1-BENZOXAZEPINAS (140a-c).



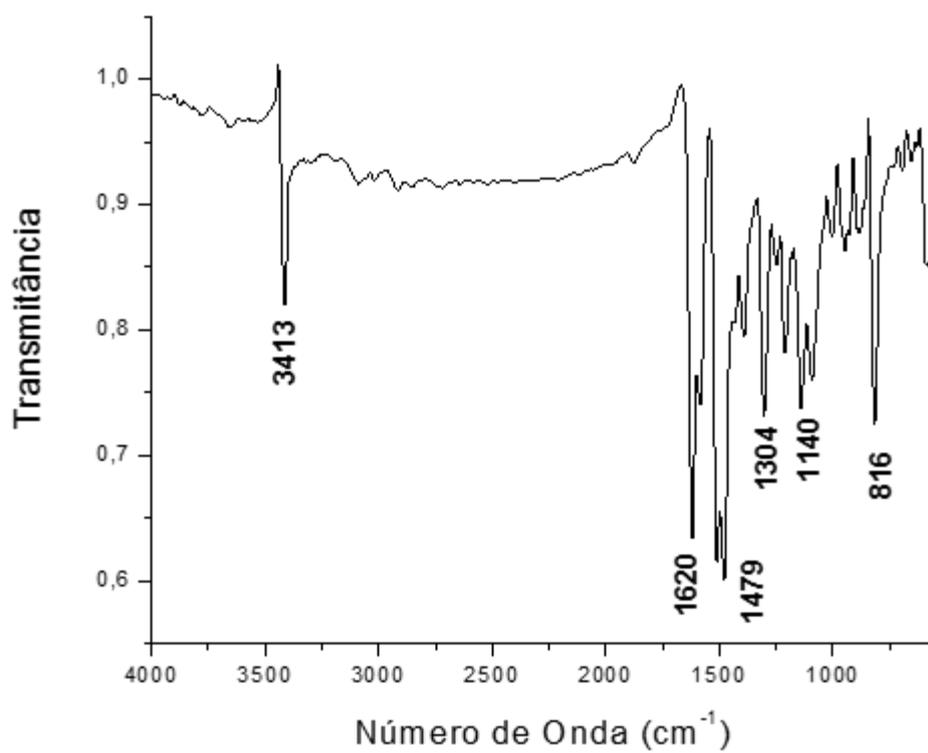
Espectro IV do composto (138c)



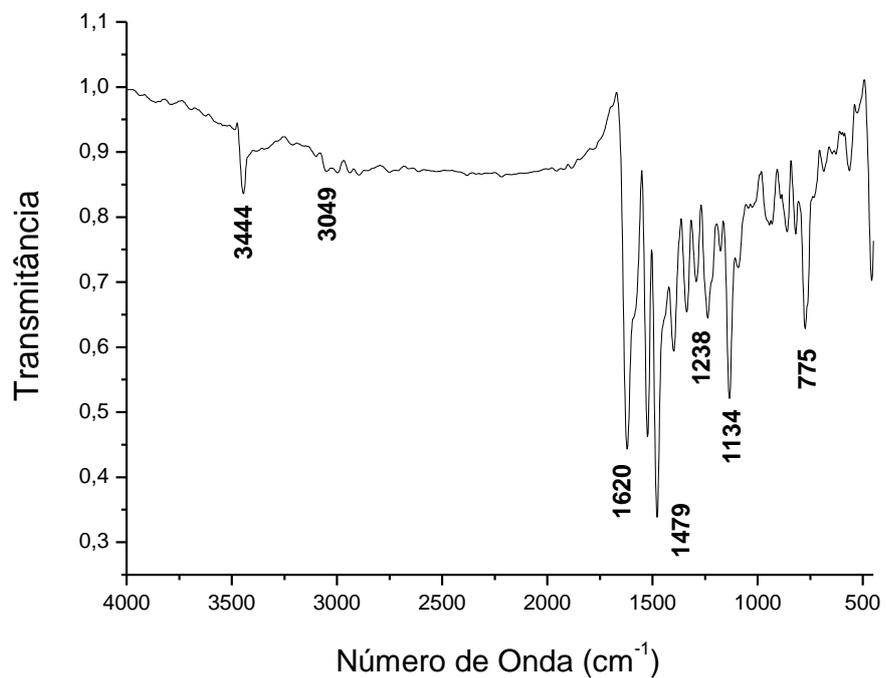
Espectro IV do composto (138d)



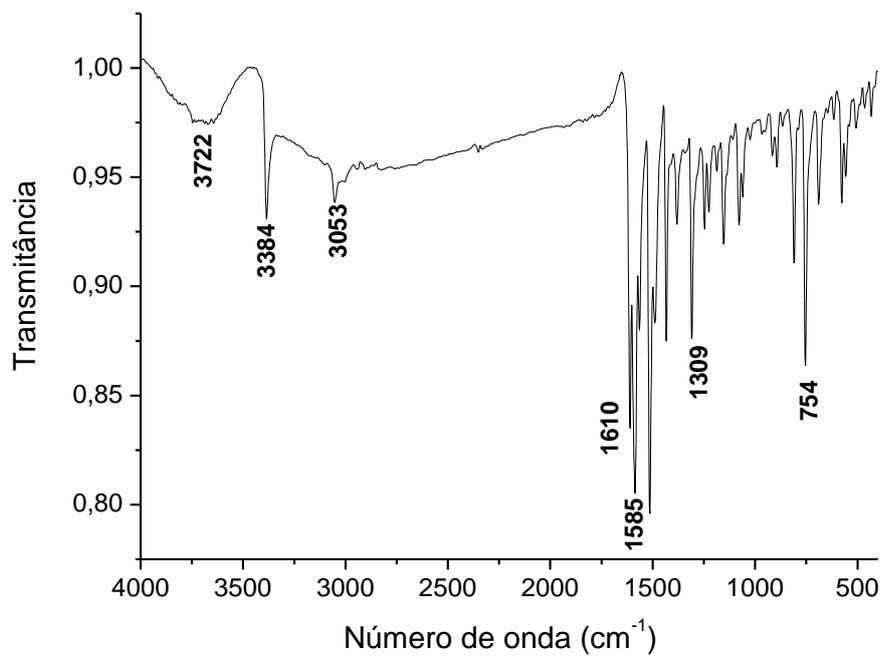
Espectro IV do composto (138e)



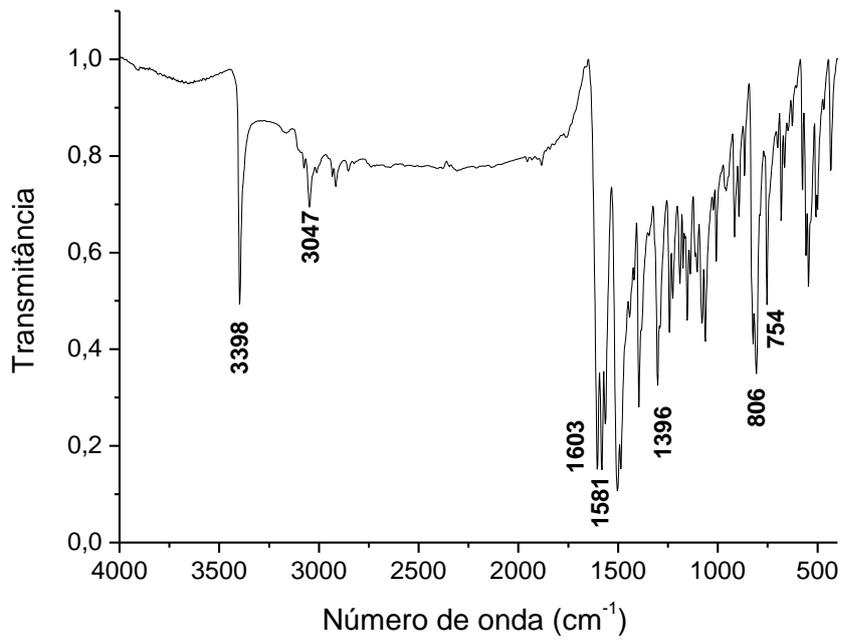
Espectro IV do composto (138f)



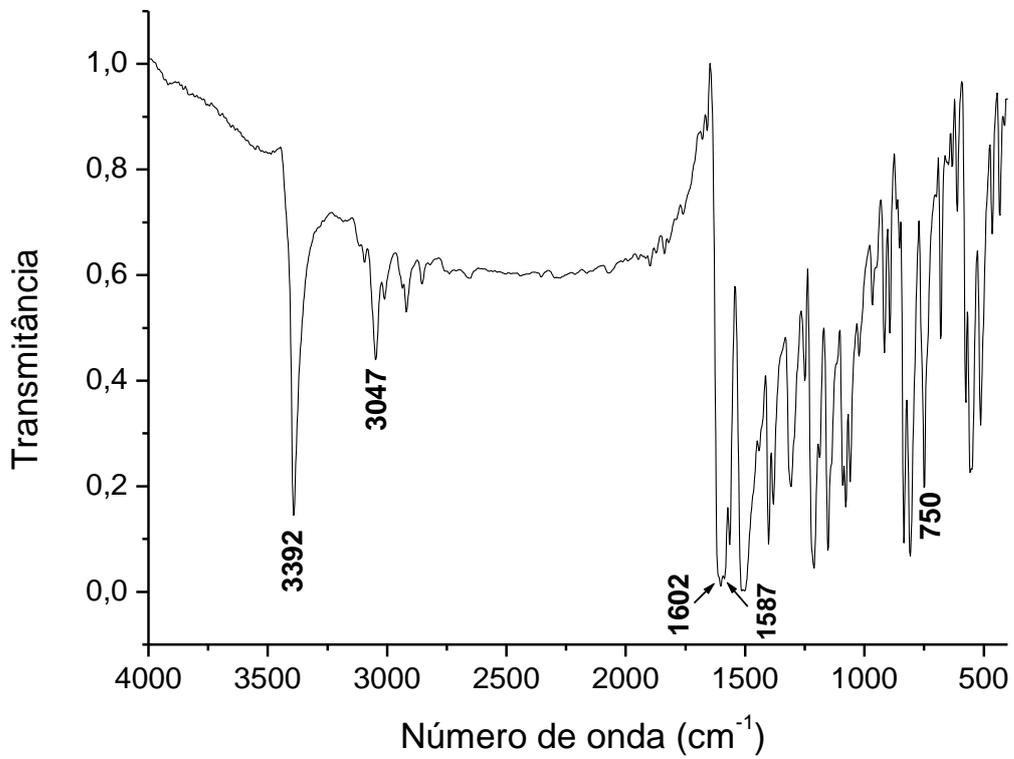
Espectro IV do composto (138g)



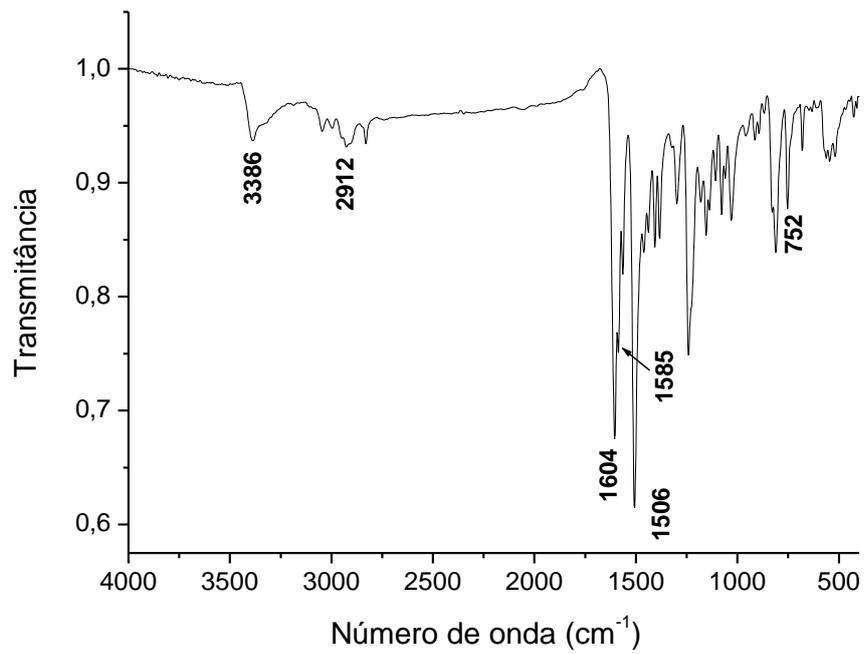
Espectro IV do composto (138h)



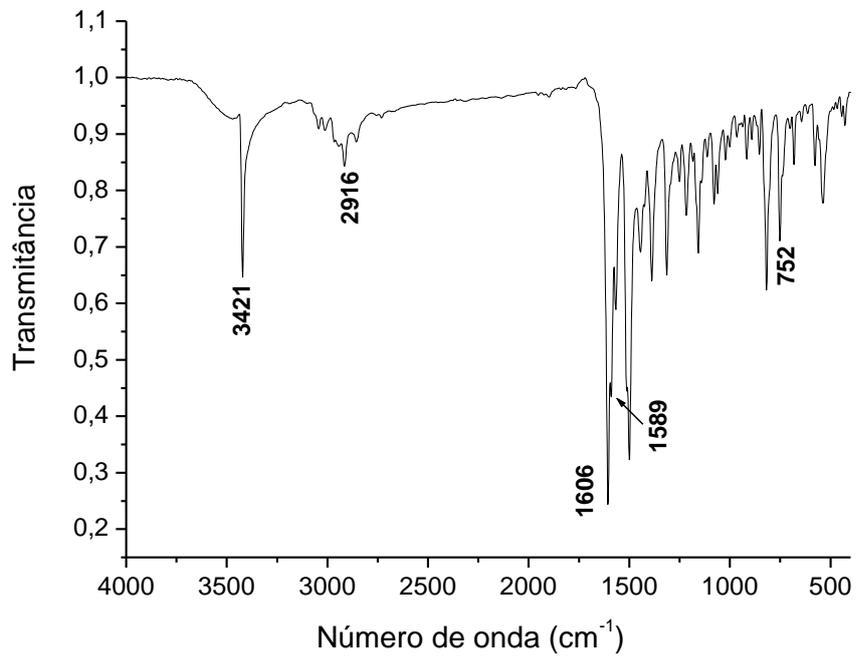
Espectro IV do composto (138i)



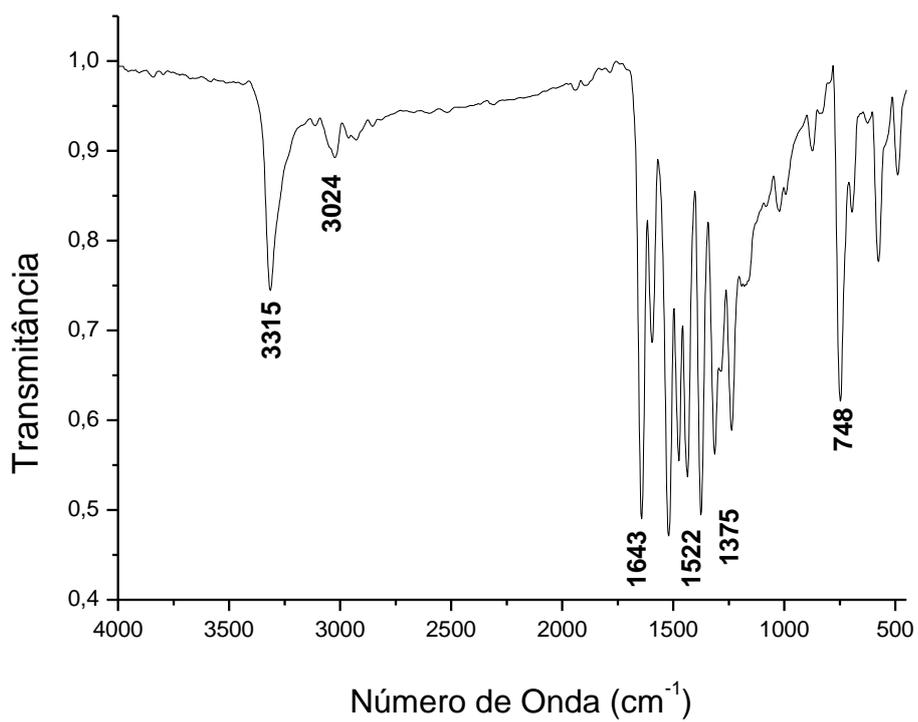
Espectro IV do composto (138j)



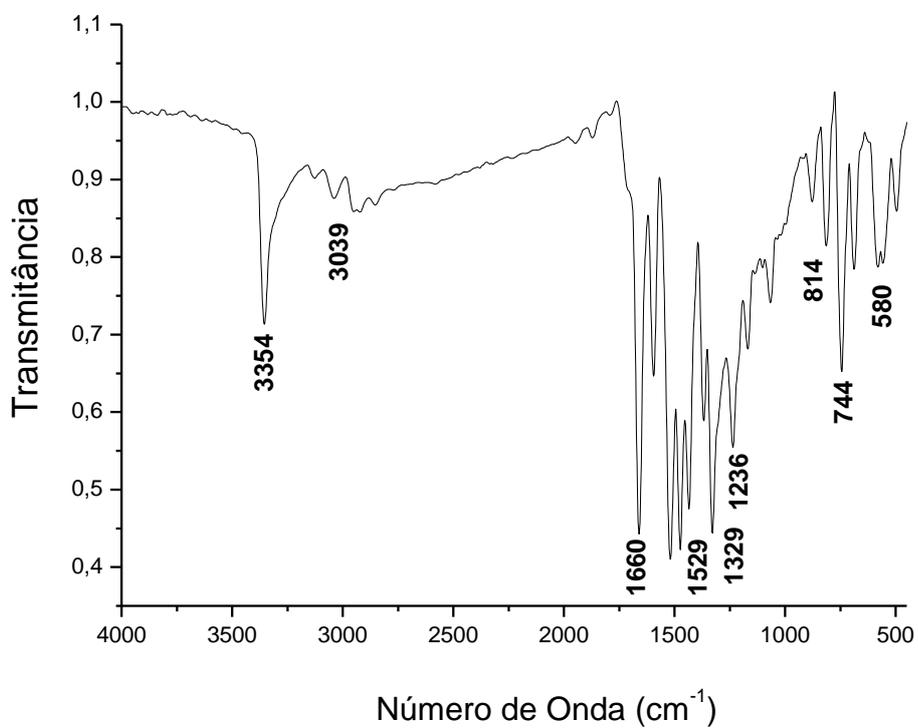
Espectro IV do composto (138k)



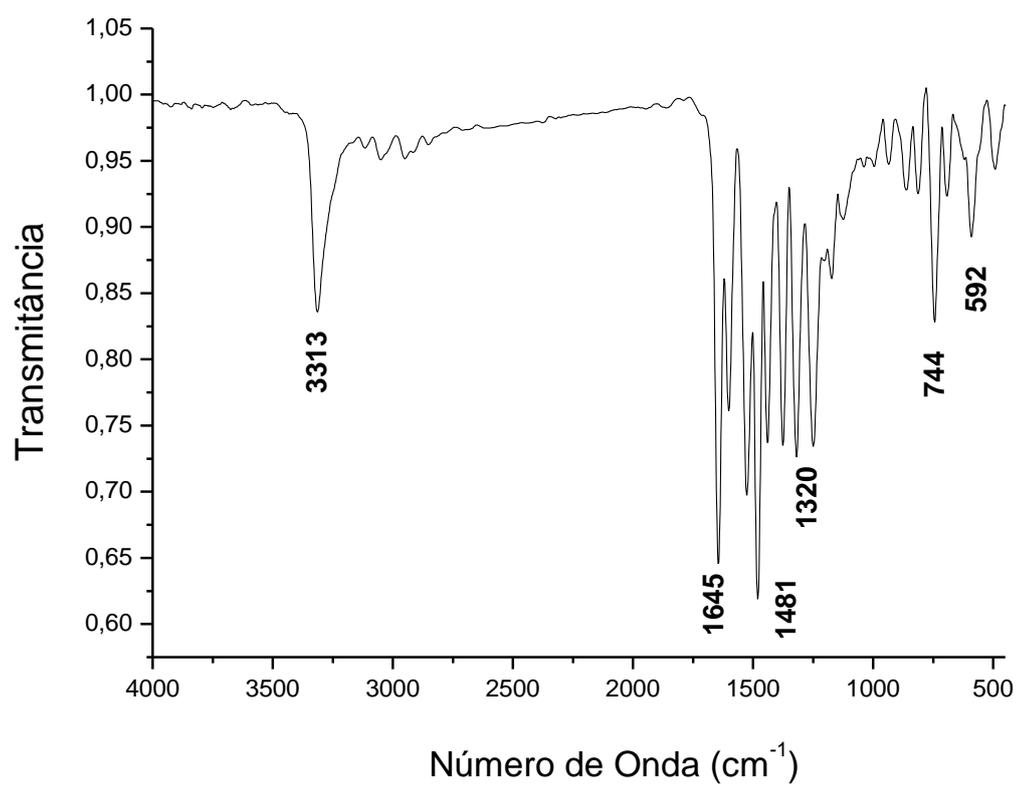
Espectro IV do composto (138l)



Espectro IV do composto (140a)

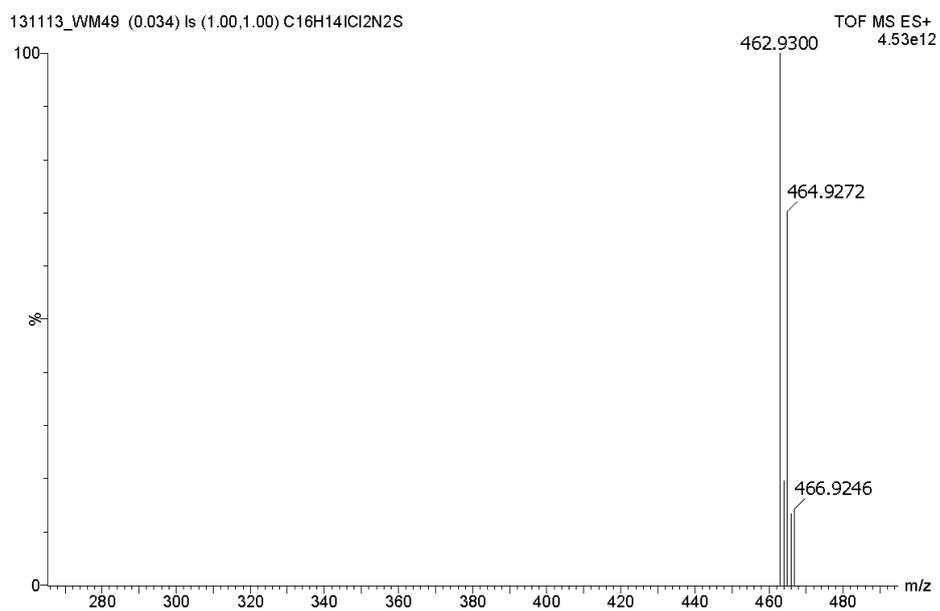


Espectro IV do composto (140b)

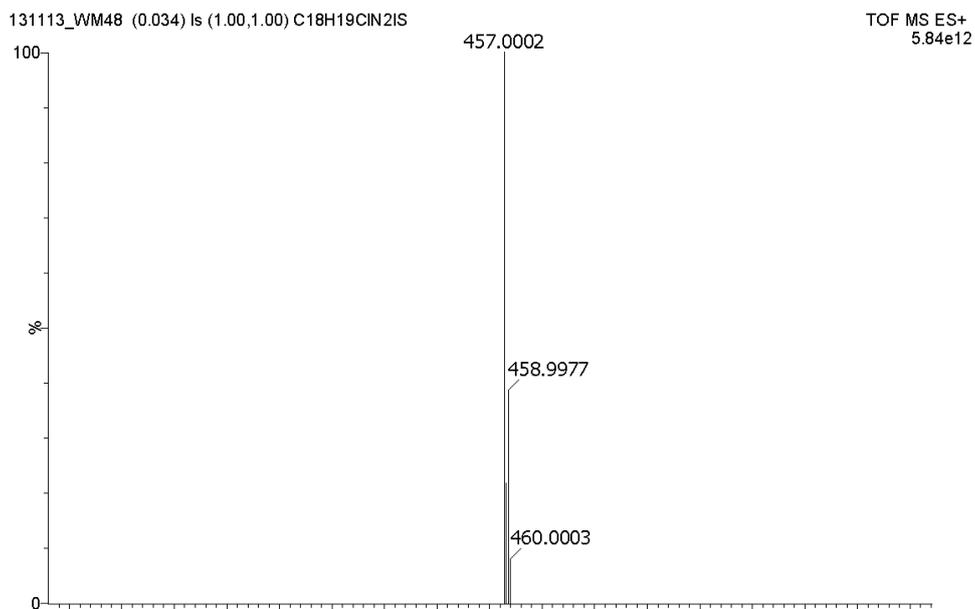


Espectro IV do composto (140c)

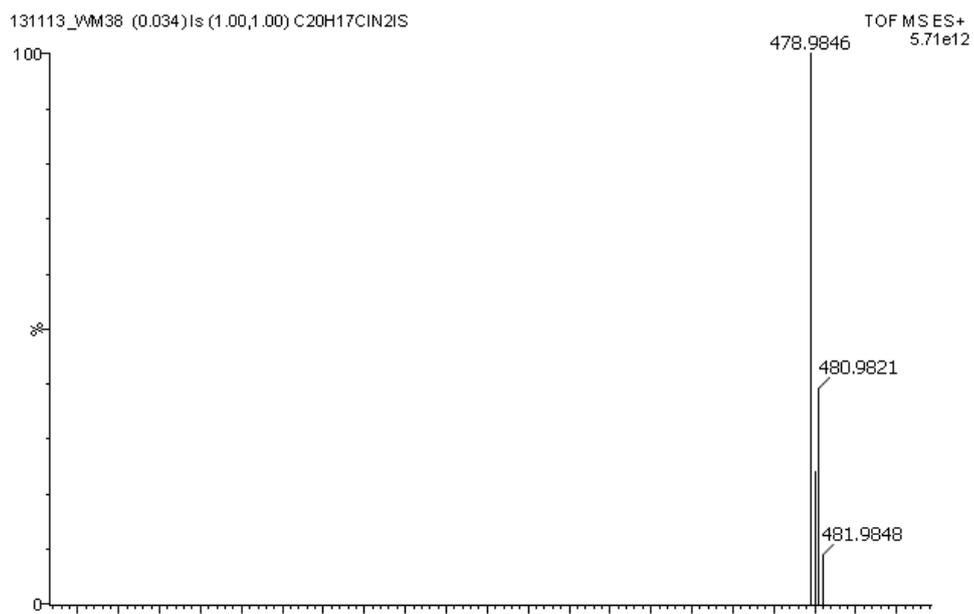
ANEXO 2. ESPECTROS DE HMRS DAS 3,1-BENZOTIAZEPINAS (138a-l) E 3,1-BENZOXAZEPINAS (140a-c).



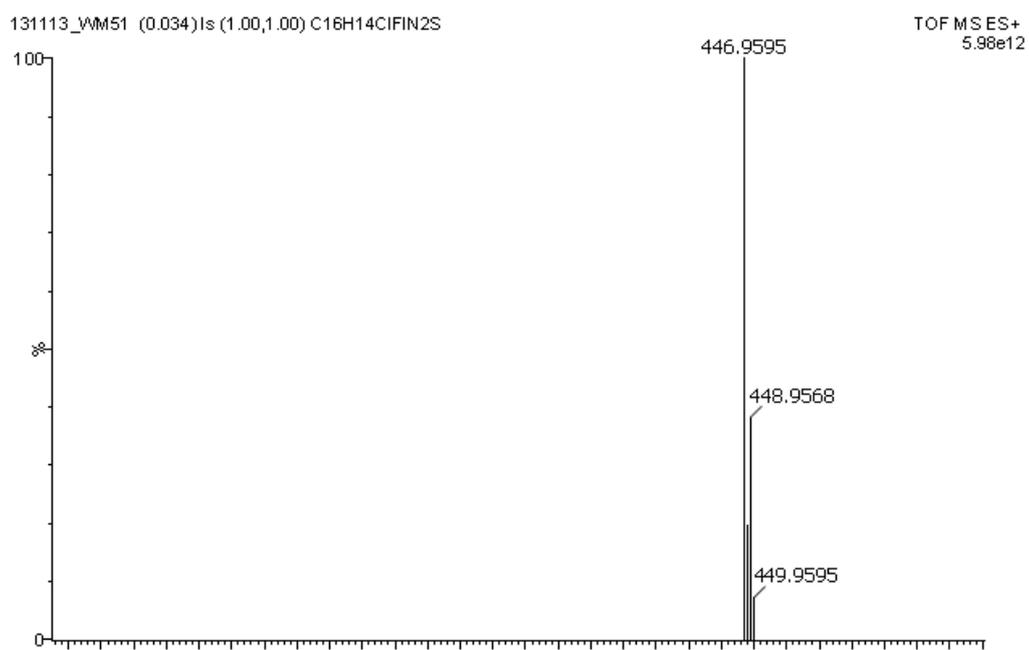
Espectro HMRS do composto (138c).



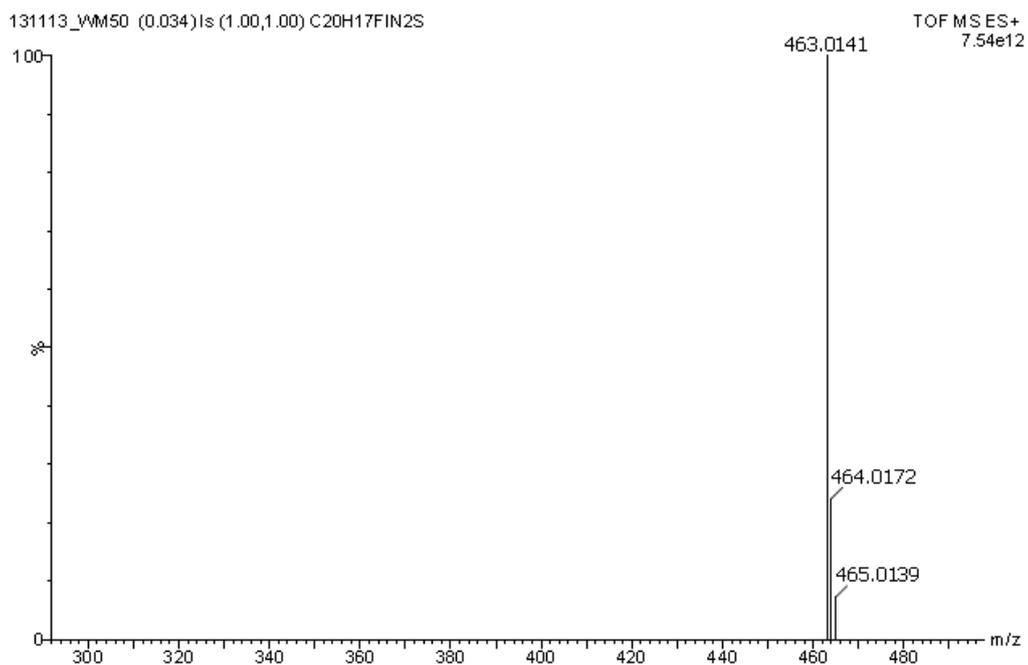
Espectro HMRS do composto (138d)



Espectro HMRS do composto (138e)

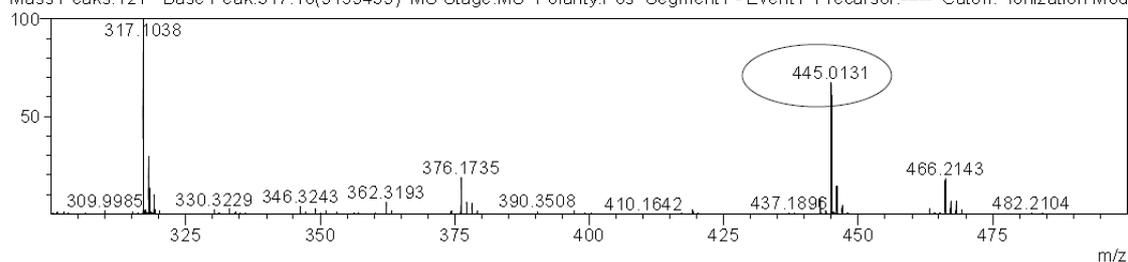


Espectro HMRS do composto (138f)



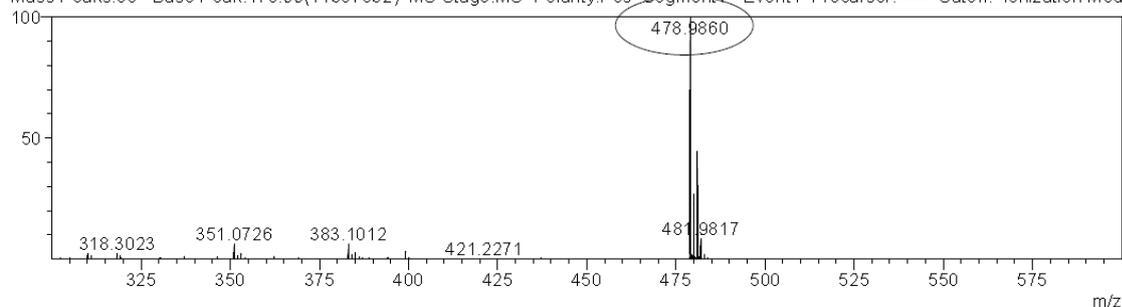
Espectro HMRS do composto (138g)

Peak#:1 Ret.Time:Averaged 0.653-0.680(Scan# 99-103)
 BG Mode:Calc 0.533<->0.853(81<->129)
 Mass Peaks:121 Base Peak:317.10(9159439) MS Stage:MS Polarity:Pos Segment1 - Event1 Precursor:---- Cutoff: Ionization Mod

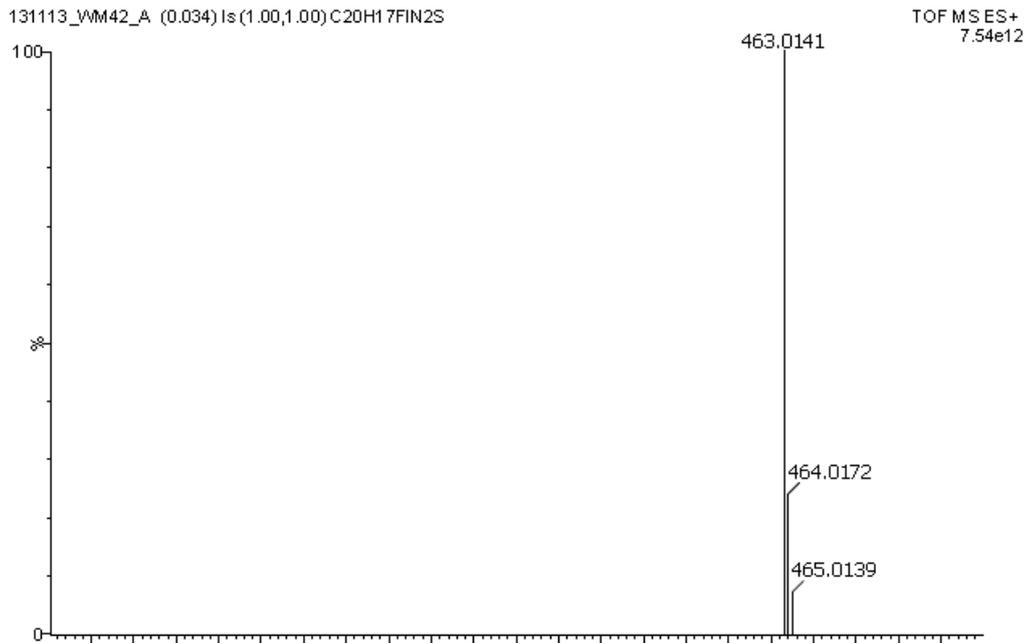


Espectro HMRS do composto (138h)

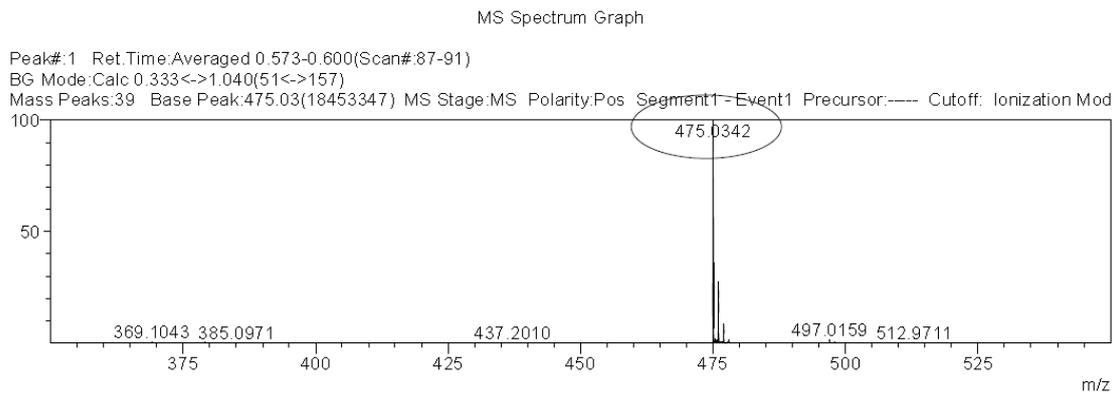
Peak#:1 Ret.Time:Averaged 0.640-0.667(Scan# 97-101)
 BG Mode:Calc 0.493<->0.880(75<->133)
 Mass Peaks:68 Base Peak:478.99(11387532) MS Stage:MS Polarity:Pos Segment1 - Event1 Precursor:---- Cutoff: Ionization Mod



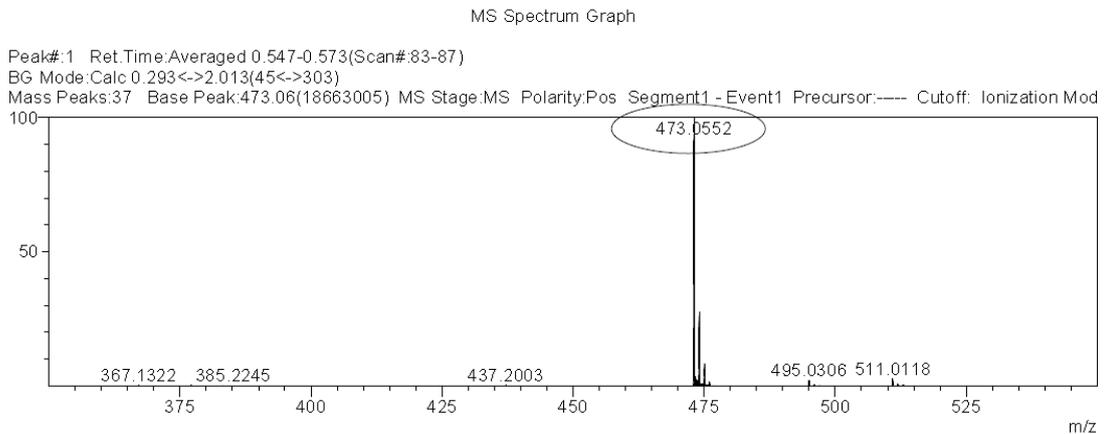
Espectro HMRS do composto (138i)



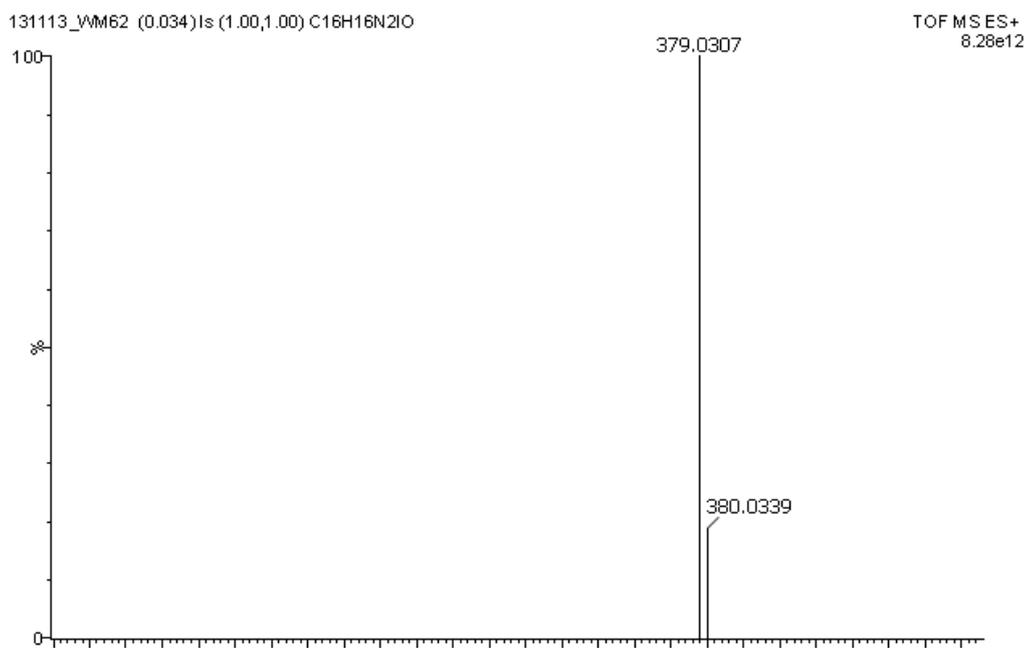
Espectro HMRS do composto (138j)



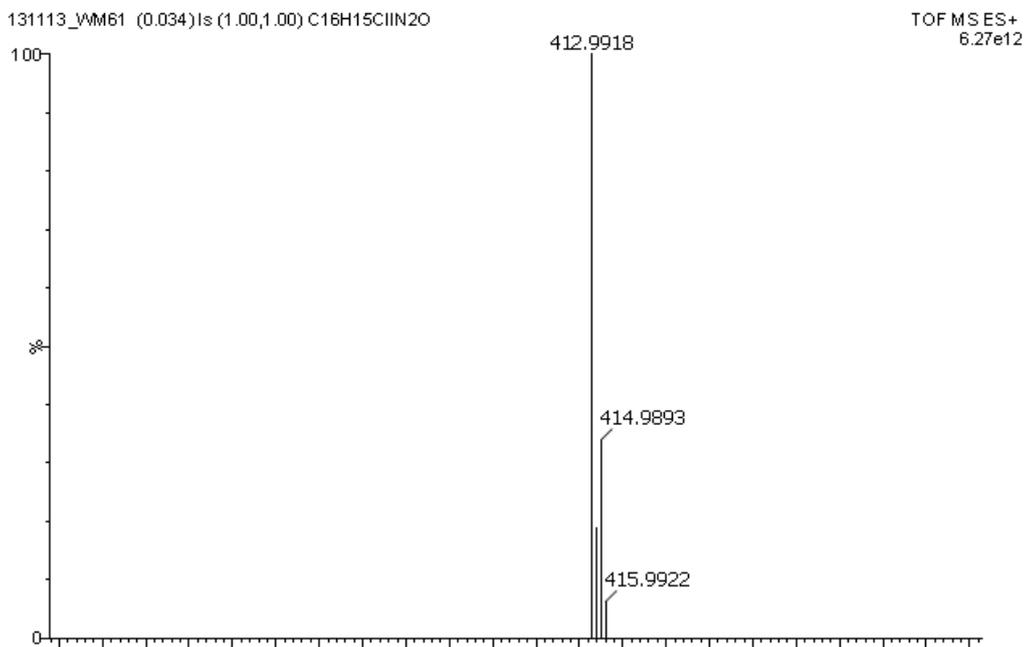
Espectro HMRS do composto (138k)



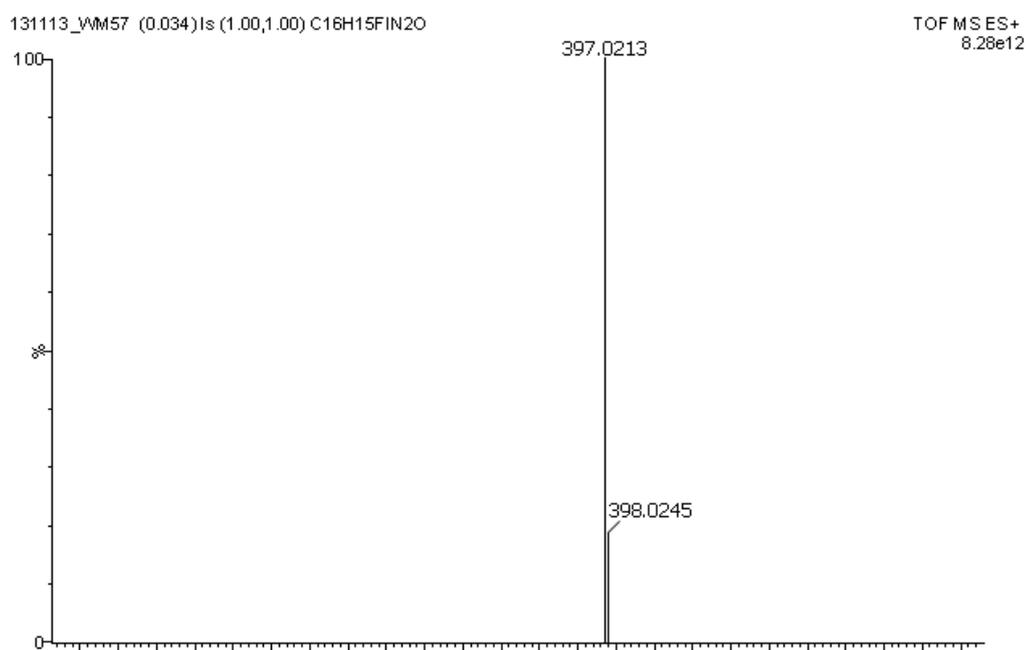
Espectro HMRS do composto (138l)



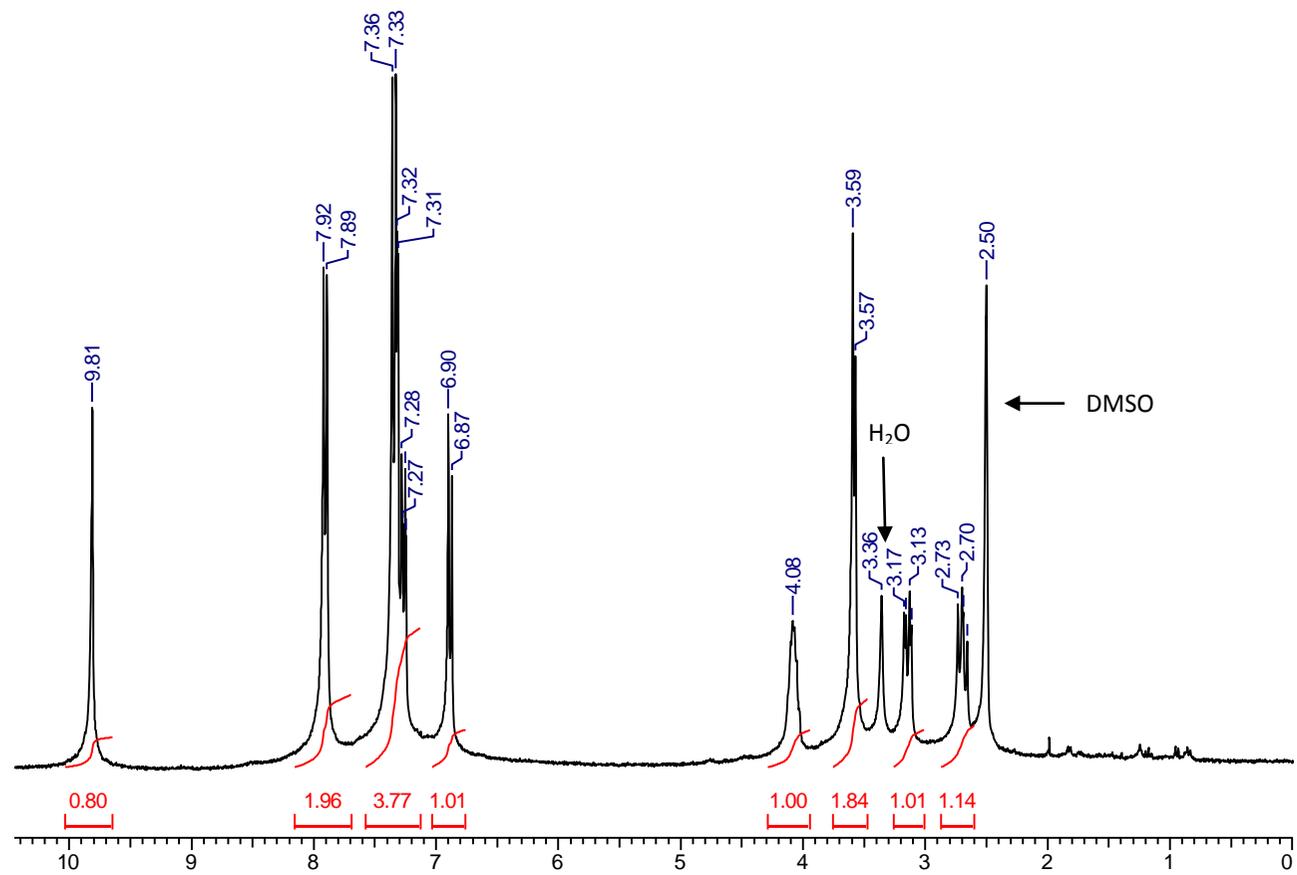
Espectro HMRS do composto (140a)



Espectro HMRS do composto (140b)

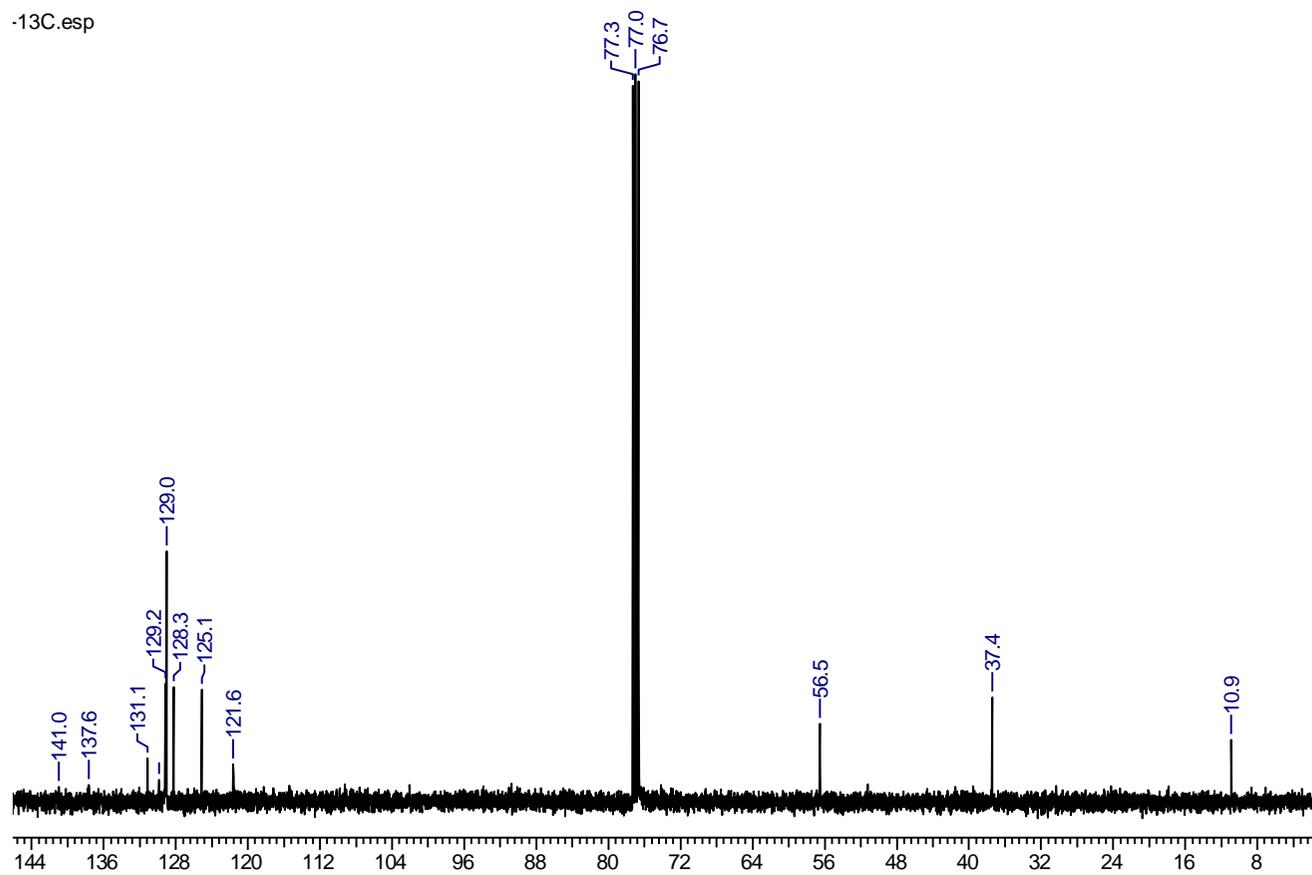


Espectro HMRS do composto (140c)

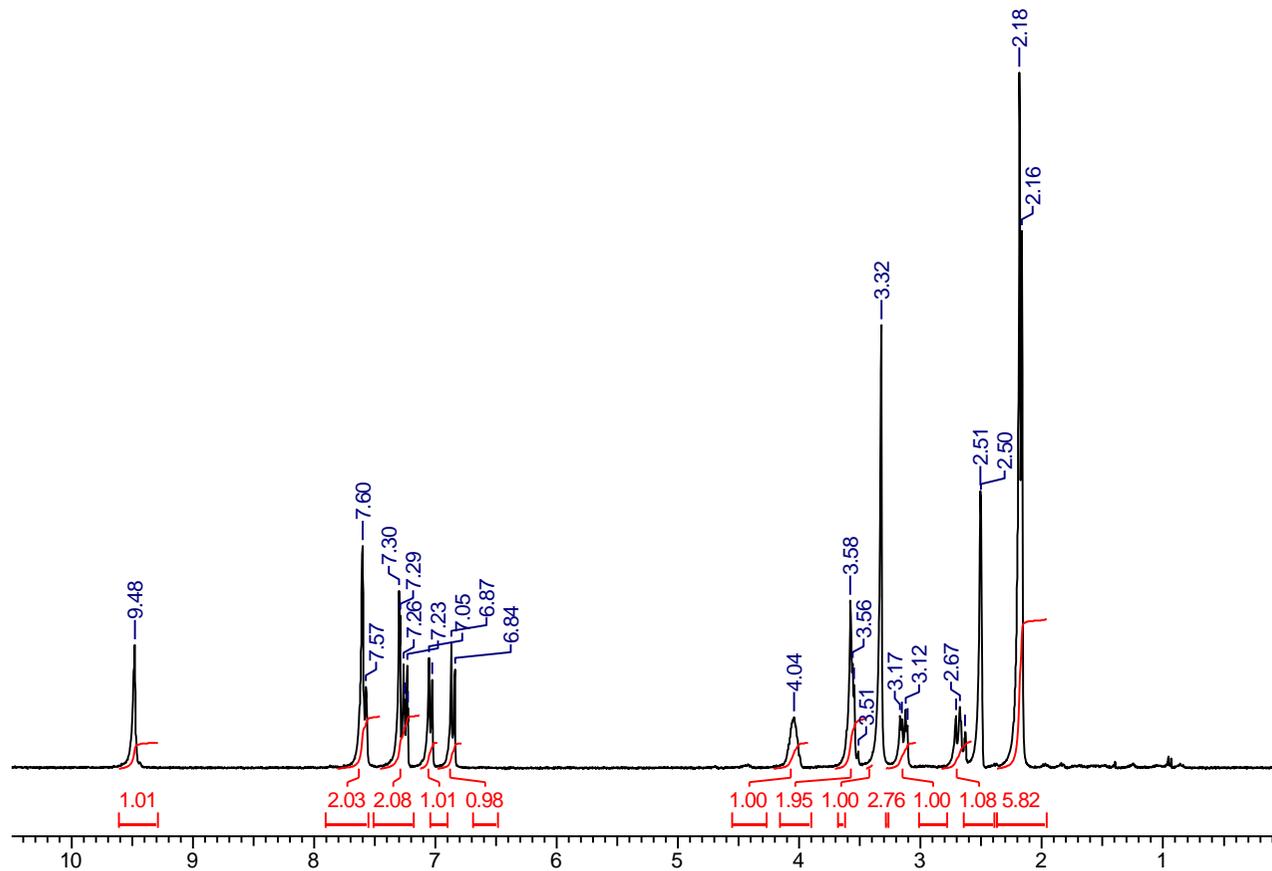


Espectro de RMN ¹H de (300 MHz. DMSO-*d*₆) do composto **138c**.

-13C.esp

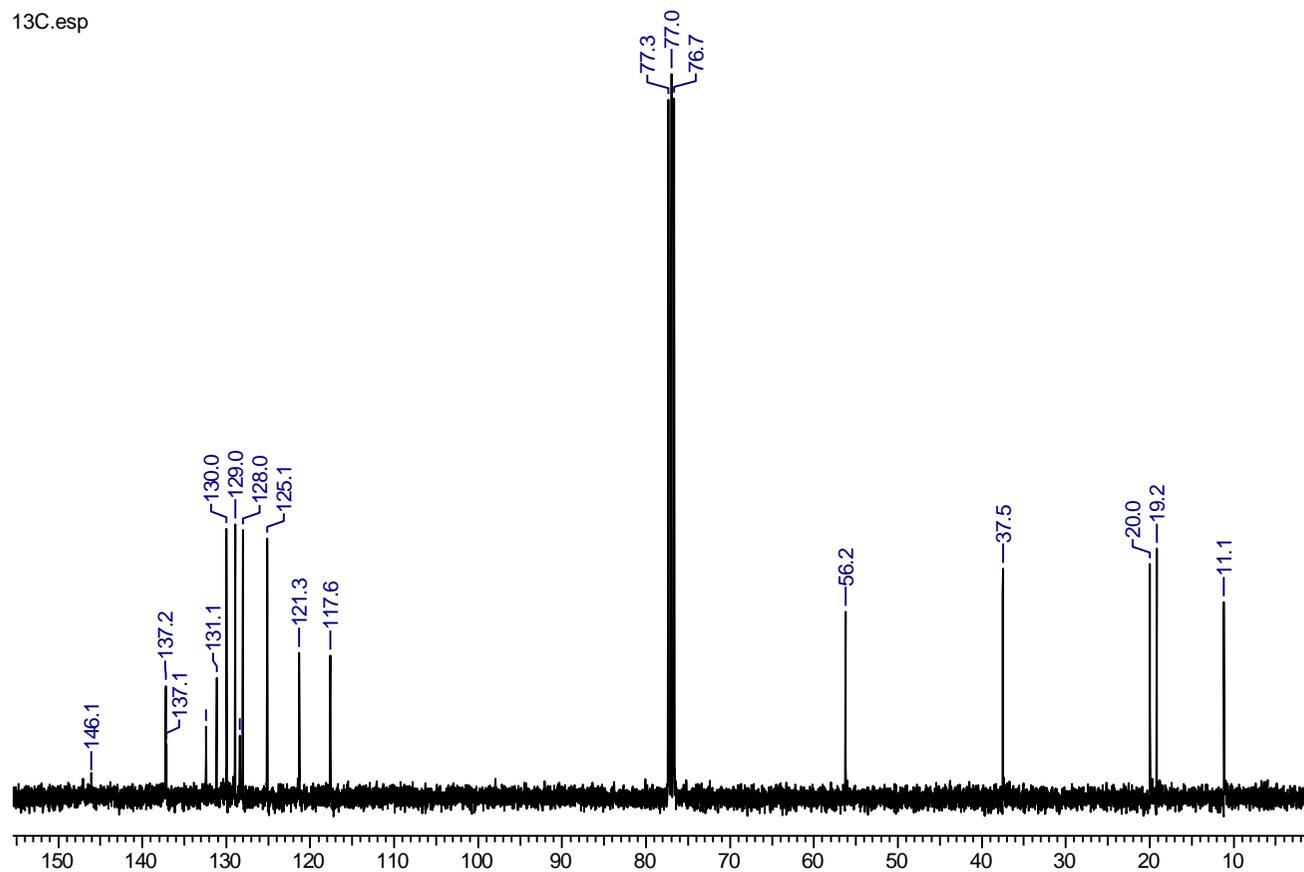


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **138c**.

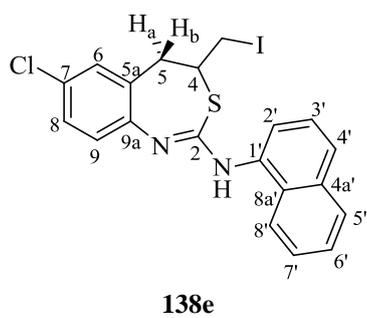


Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **138d**.

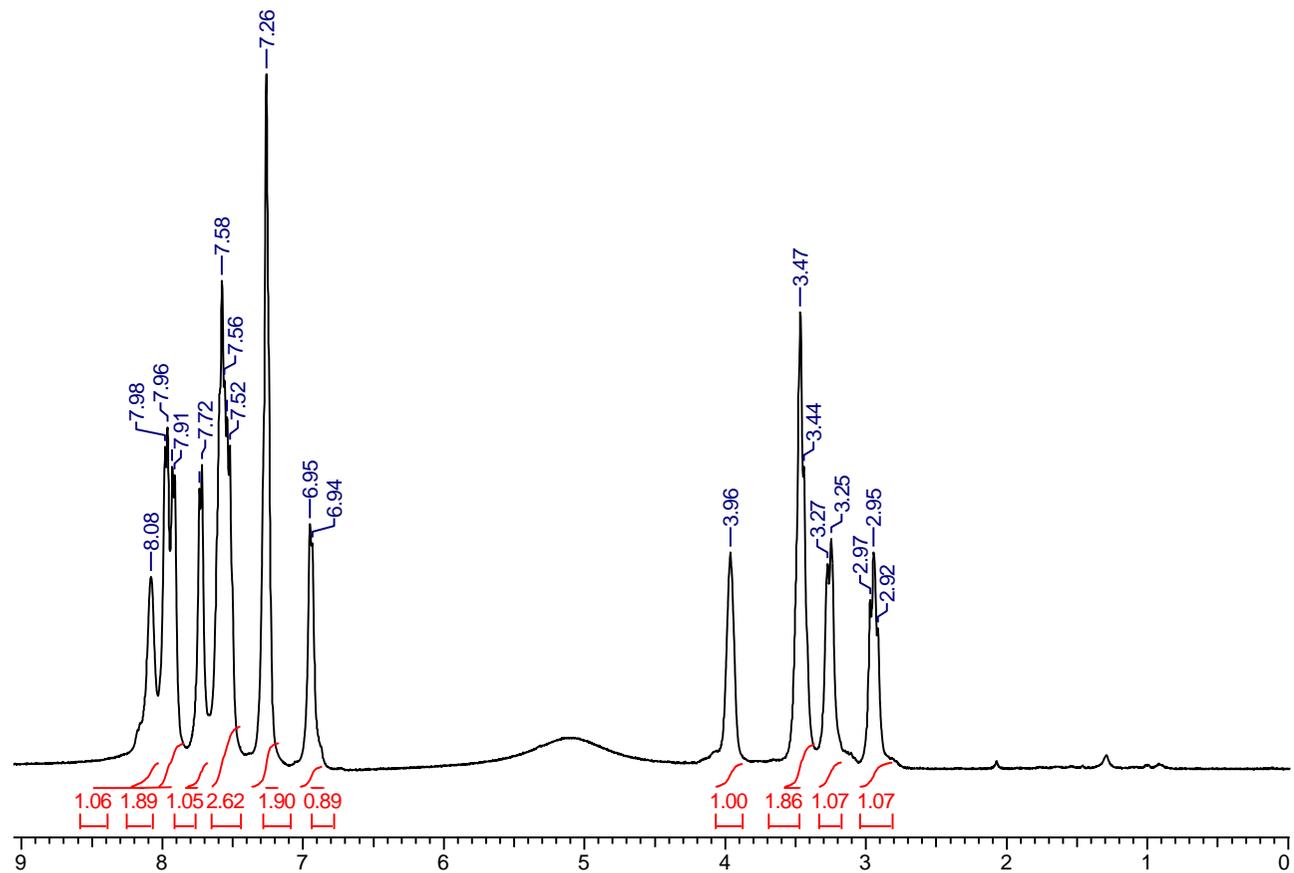
13C.esp



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **138d**.

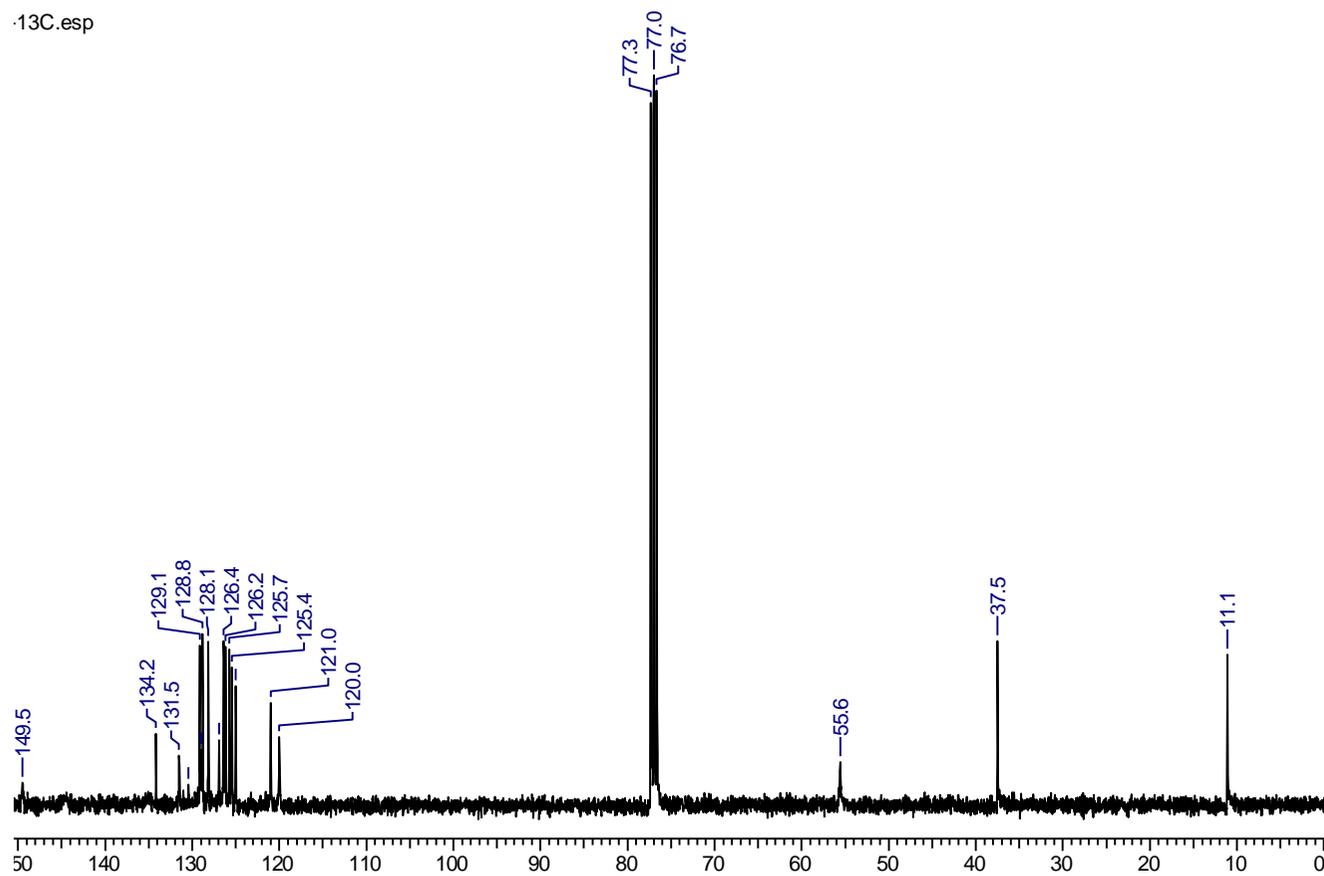


Número	¹³ C	¹ H
2	-	-
4	55.6	3.96 (s.l.)
5	37.5	H_b 2.95 (t; <i>J</i> = 12.8 Hz) H_a 3.26 (d; <i>J</i> = 9.6 Hz)
5a	126.8	-
6	129.1	7.26 (s.l.)
8	125.4	-
7	131.5	-
9	124.9	6.94 (d; <i>J</i> = 6.0 Hz)
9a	149.5	-
1'	128.9	-
2'	126.2	8.08 (s.l.)
3'	126.4	8.02-7.87 (m)
5'	128.8	-
4'	120.0	7.73 (d; <i>J</i> = 7.2 Hz)
4a'	134.2	-
6'	125.7	-
7'	128.1	7.66-7.43 (m)
8'	121.0	-
8a'	130.4	-
-CH ₂ -I	11.1	3.45 (d; <i>J</i> = 10 Hz)

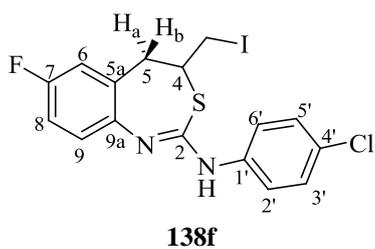


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **138e**.

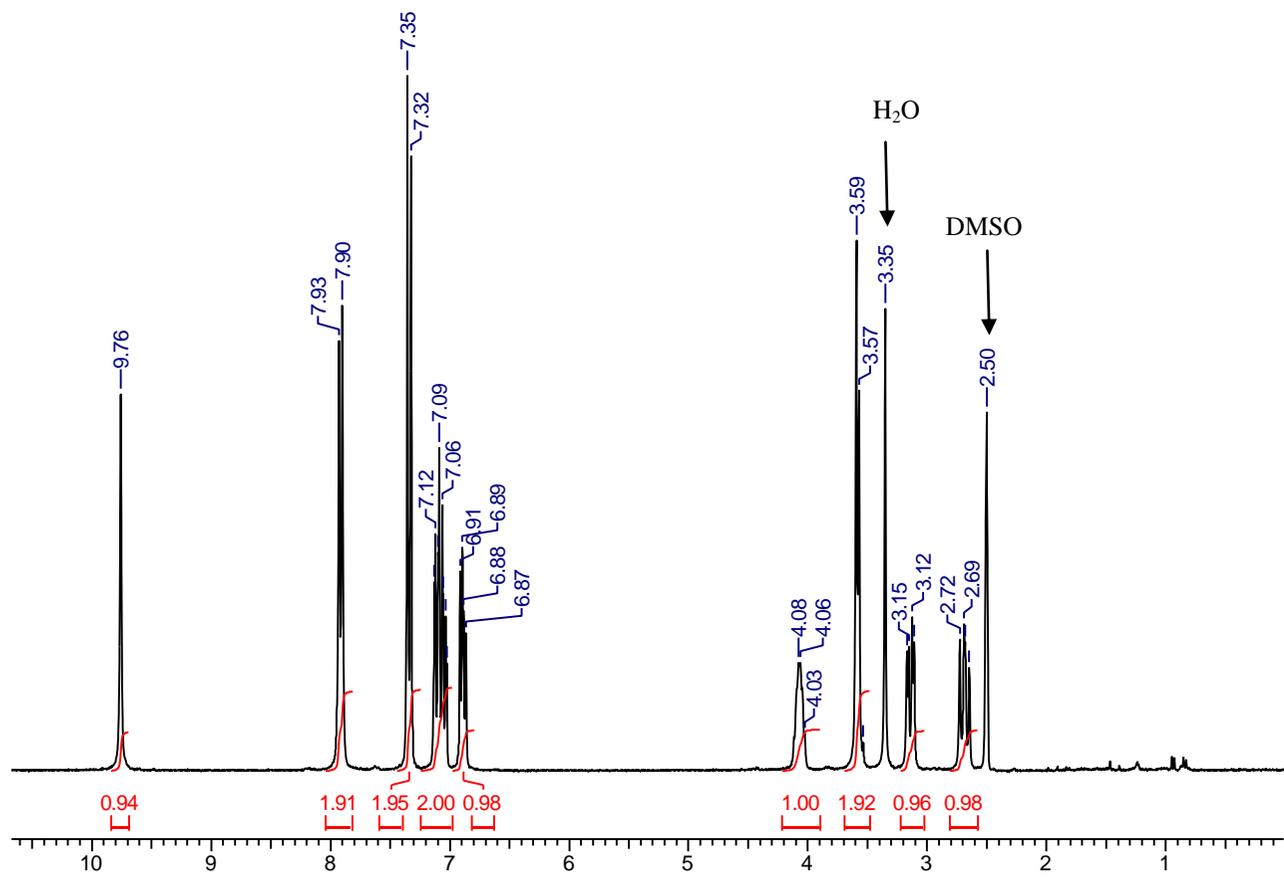
.13C.esp



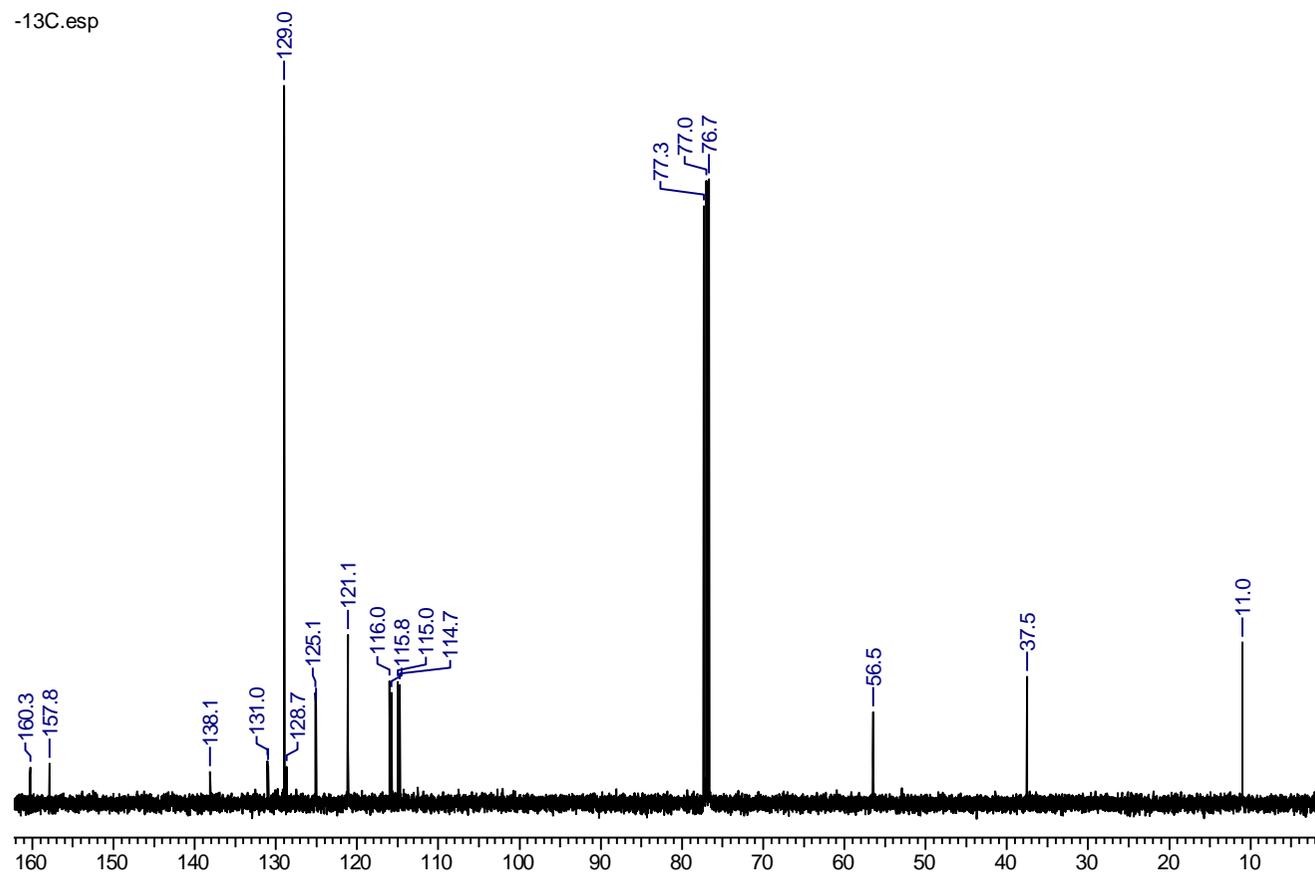
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **138e**.



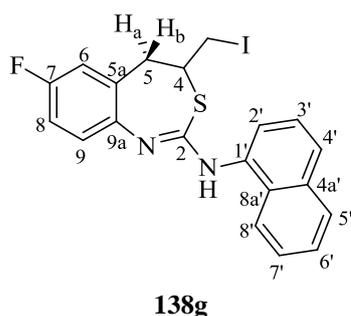
Number	¹³ C	¹ H
2	-	-
4	56.5	4.15-4.01 (m) 2.68 (dd; <i>J</i> = 13.2; H_b 10.2 Hz)
5	37.5	3.14 (dd; <i>J</i> = 13.2; 4.5 H_a Hz)
5a	130.9 (d, <i>J</i> =7.8 Hz)	
6	115.8 (d, <i>J</i> = 22.4 Hz)	7.11 (dd; <i>J</i> = 9.3; 2.7 Hz)
7	159.0 (d, <i>J</i> =241.6 Hz)	
8	114.8 (d, <i>J</i> =22.5 Hz)	7.04 (dd; <i>J</i> = 8.4; 2.7 Hz)
9	125.0 (d, <i>J</i> =7.8 Hz)	6.89 (dd; <i>J</i> = 8.4; 5.4 Hz)
9a	-	-
1'	138.0	-
2', 6'	121.1	7.34 (d; <i>J</i> = 9.0 Hz)
3', 5'	128.9	7.92 (d; <i>J</i> = 9.0 Hz)
4'	128.6	-
-CH ₂ -I	11.0	3.58 (d; <i>J</i> = 6.6 Hz)
-NH	-	9.76 (s)



Espectro de RMN de ¹H (300 MHz. DMSO-*d*₆) do composto **138f**.

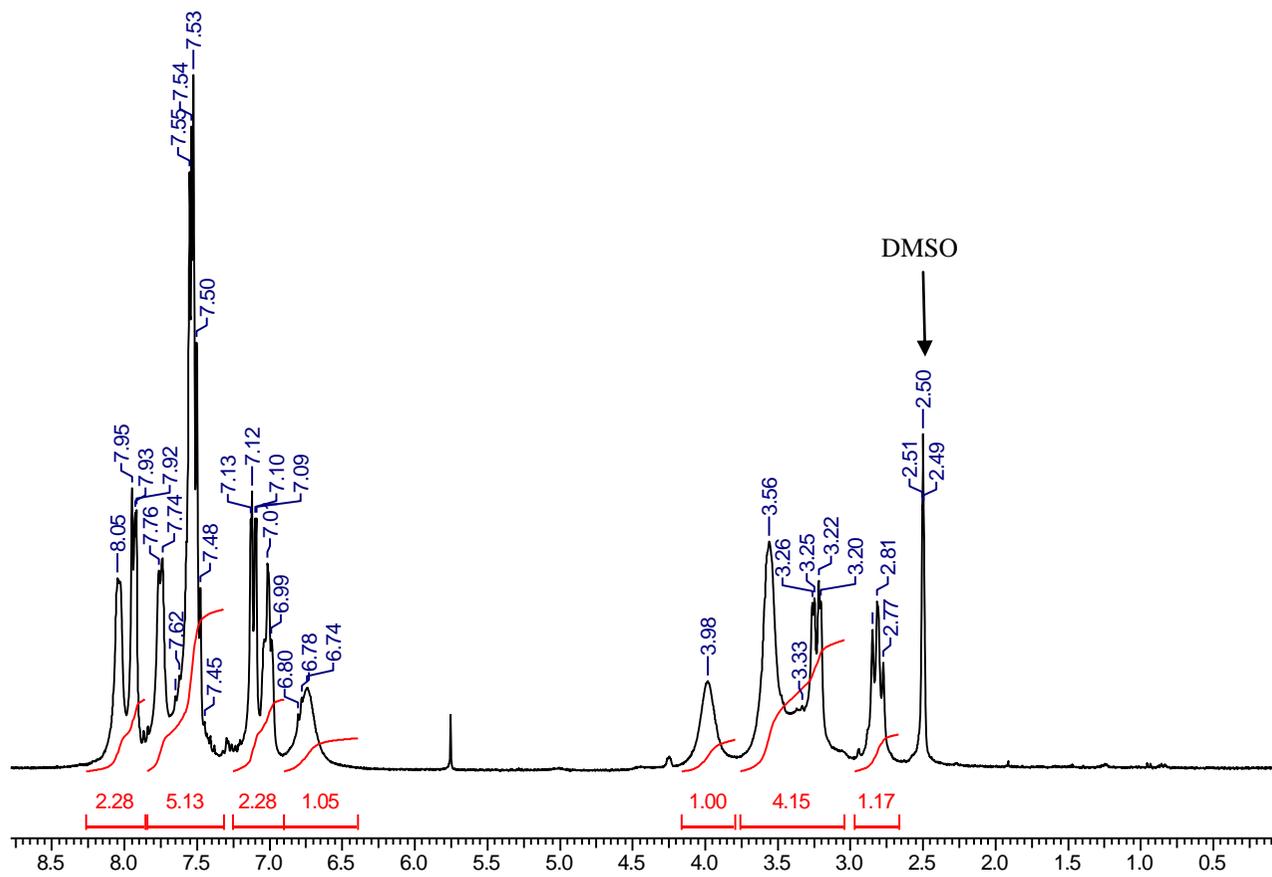


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **138f**.



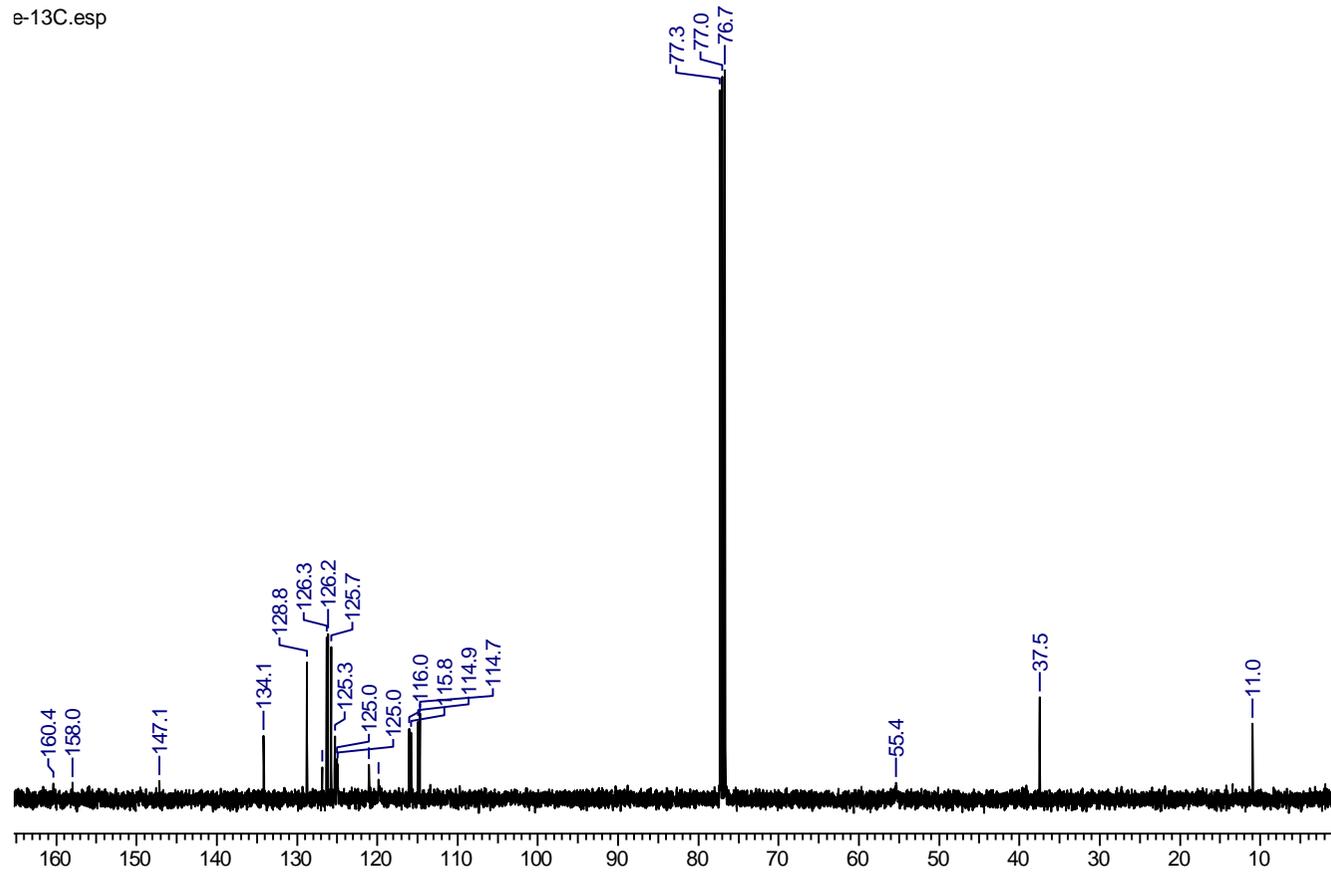
138g

Número	¹³ C	¹ H
2	-	-
4	55.4	3.98 (s.l.)
5	37.5	H_b 2.90-2.70 (m) H_a 3.23 (dd; <i>J</i> = 13.2; 4.2 Hz)
5a	126.9	-
6	115.9 (d, <i>J</i> =23.3 Hz)	7.06-6.96 (m)
8	114.8 (d; <i>J</i> =21.7 Hz)	7.11 (dd; <i>J</i> = 9.0; 2.7 Hz)
7	159.1 (d; <i>J</i> = 241.6 Hz)	-
9	125.0 (d, <i>J</i> =8.6 Hz)	6.74 (br s)
9a	147.1	-
1'	-	-
2'	126.1	8.12-8.00 (m)
5'	128.7	7.98-7.89 (m)
4'	119.8	7.81-7.71 (m)
4a'	134.4	-
3'	126.3	-
6'	125.7	7.62-7.46 (m)
7'	125.3	-
8'	121.0	-
8a'	-	-
-CH ₂ -I	11.0	3.56 (s.l.)

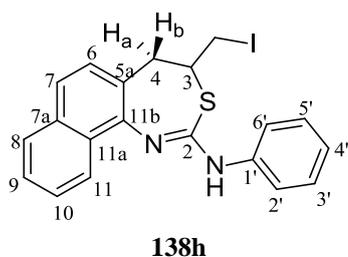


Espectro de RMN de ^1H (300 MHz. $\text{DMSO-}d_6$) do composto **138g**.

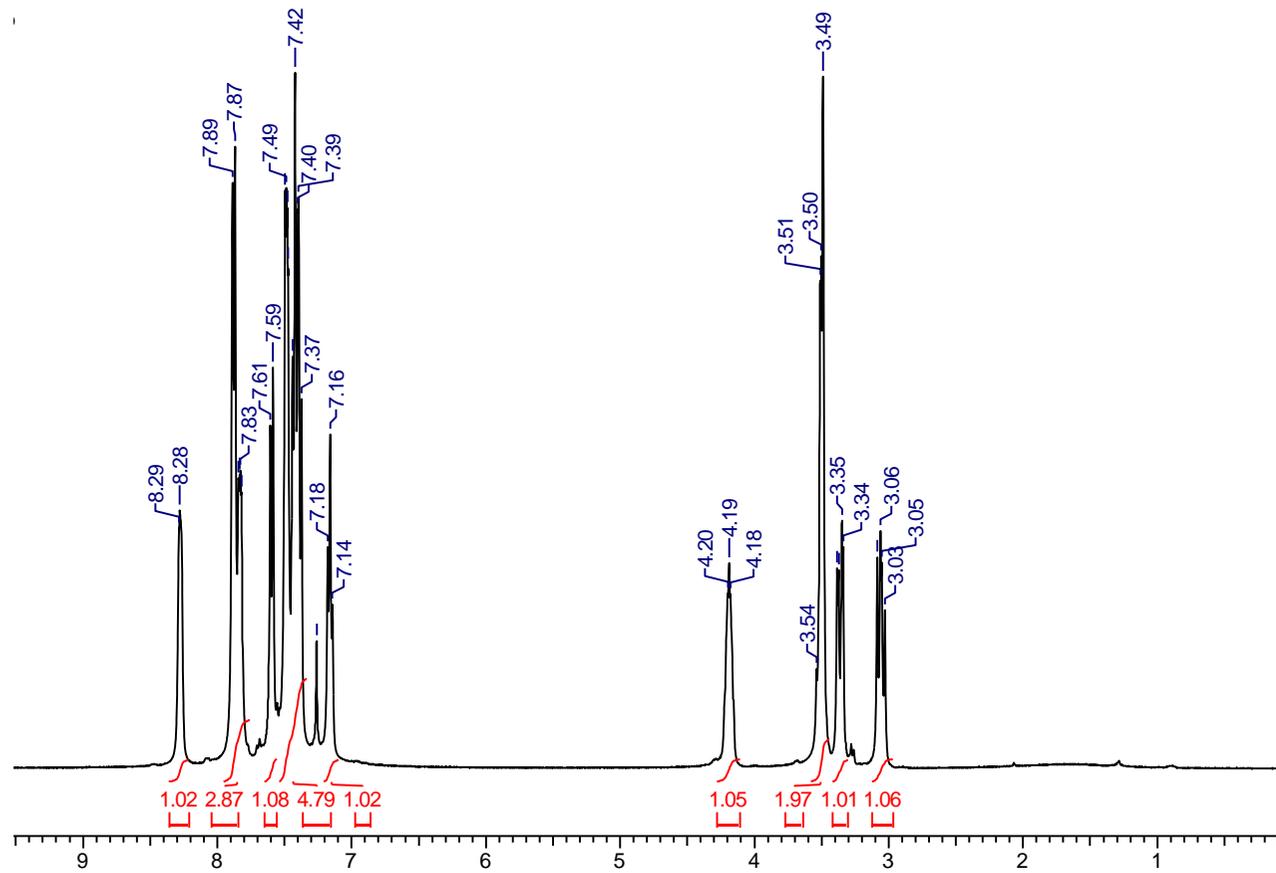
e-13C.esp



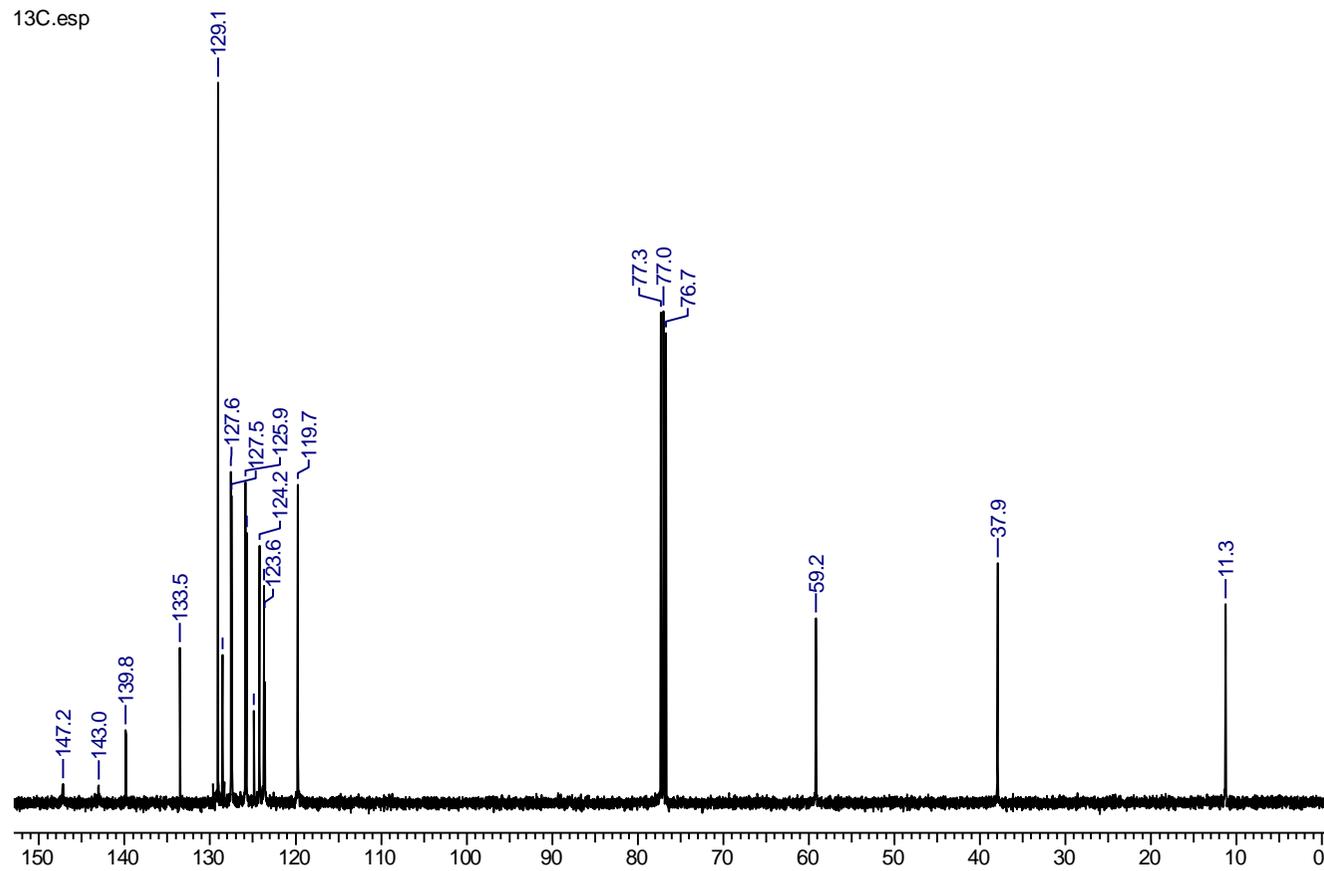
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **138g**.



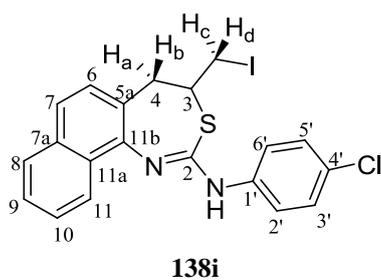
Number	¹³ C	¹ H
2	-	-
4	59.2	4.25-4.14 (m)
5	37.9	H_b 3.06 (dd; <i>J</i> = 13.6; 9.6 Hz) H_a 3.36 (dd; <i>J</i> = 13.6; 4.4 Hz)
5a	-	-
6	127.5	7.84-7.80 (m)
7a	133.5	-
8	123.7	8.32-8.24 (m)
9	125.7	7.53-7.45 (m)
7	125.8	
10	123.6	7.60 (d; <i>J</i> = 8.4 Hz)
11	127.6	7.38 (d; <i>J</i> = 8.4 Hz)
11a	128.5	-
11b	147.2	-
1'	139.8	-
2', 6'	119.7	7.43 (d; <i>J</i> = 7.6 Hz)
3', 5'	129.1	7.88 (d; <i>J</i> = 7.6 Hz)
4'	124.2	7.16 (t; <i>J</i> = 7.2 Hz)
-CH ₂ -I	11.3	3.57-3.46 (m)



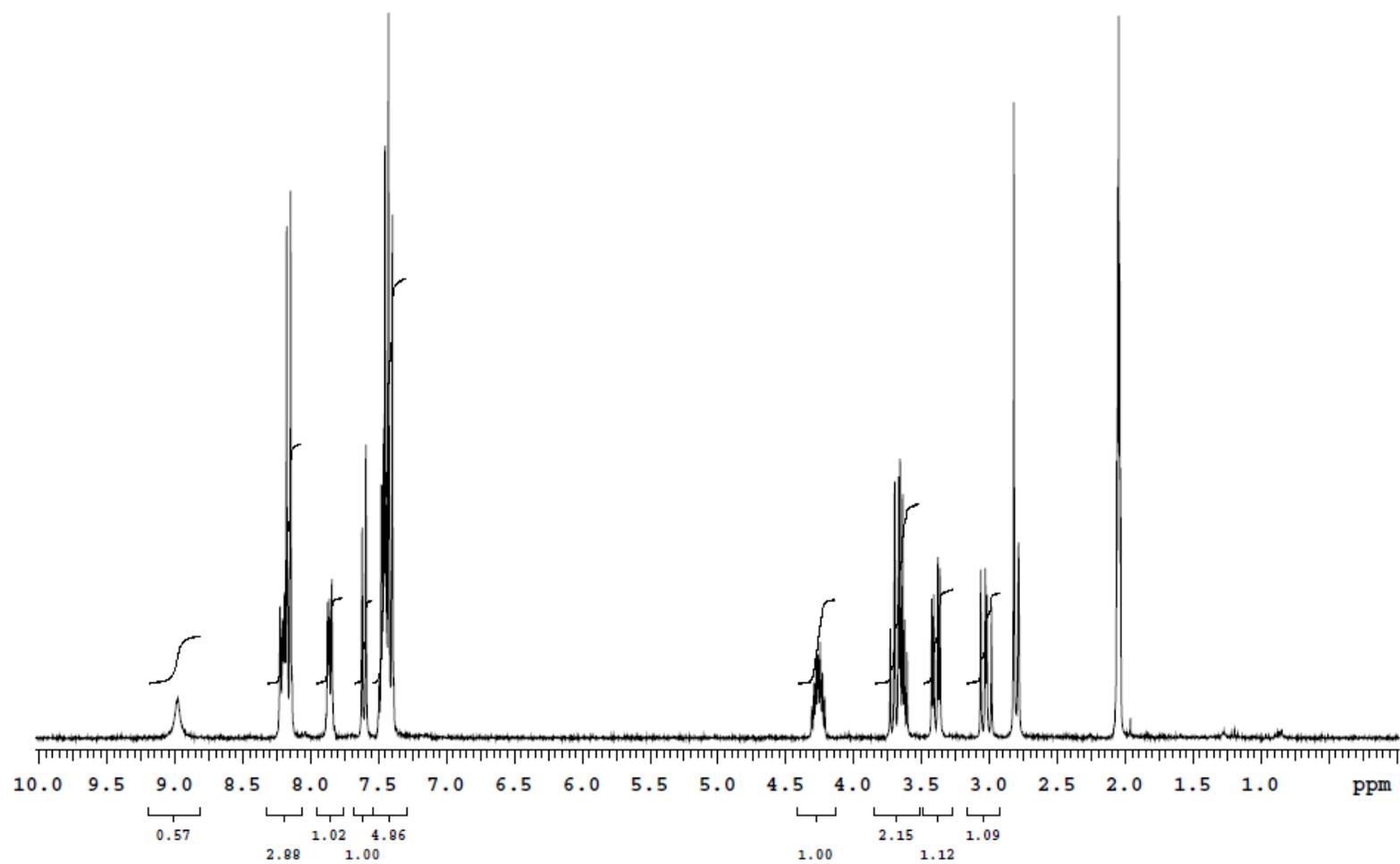
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz. CDCl_3) do composto **138h**.



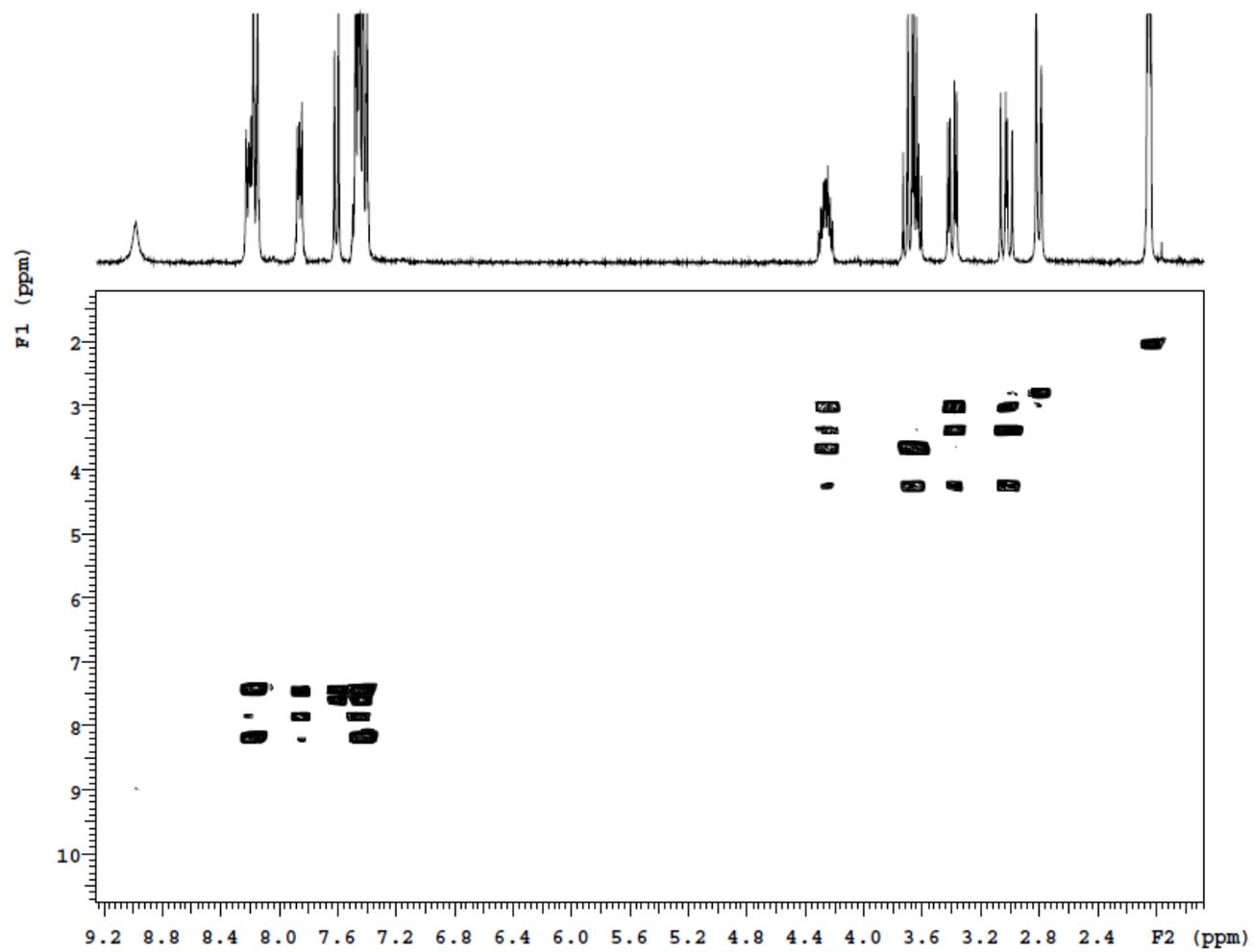
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **138h**.



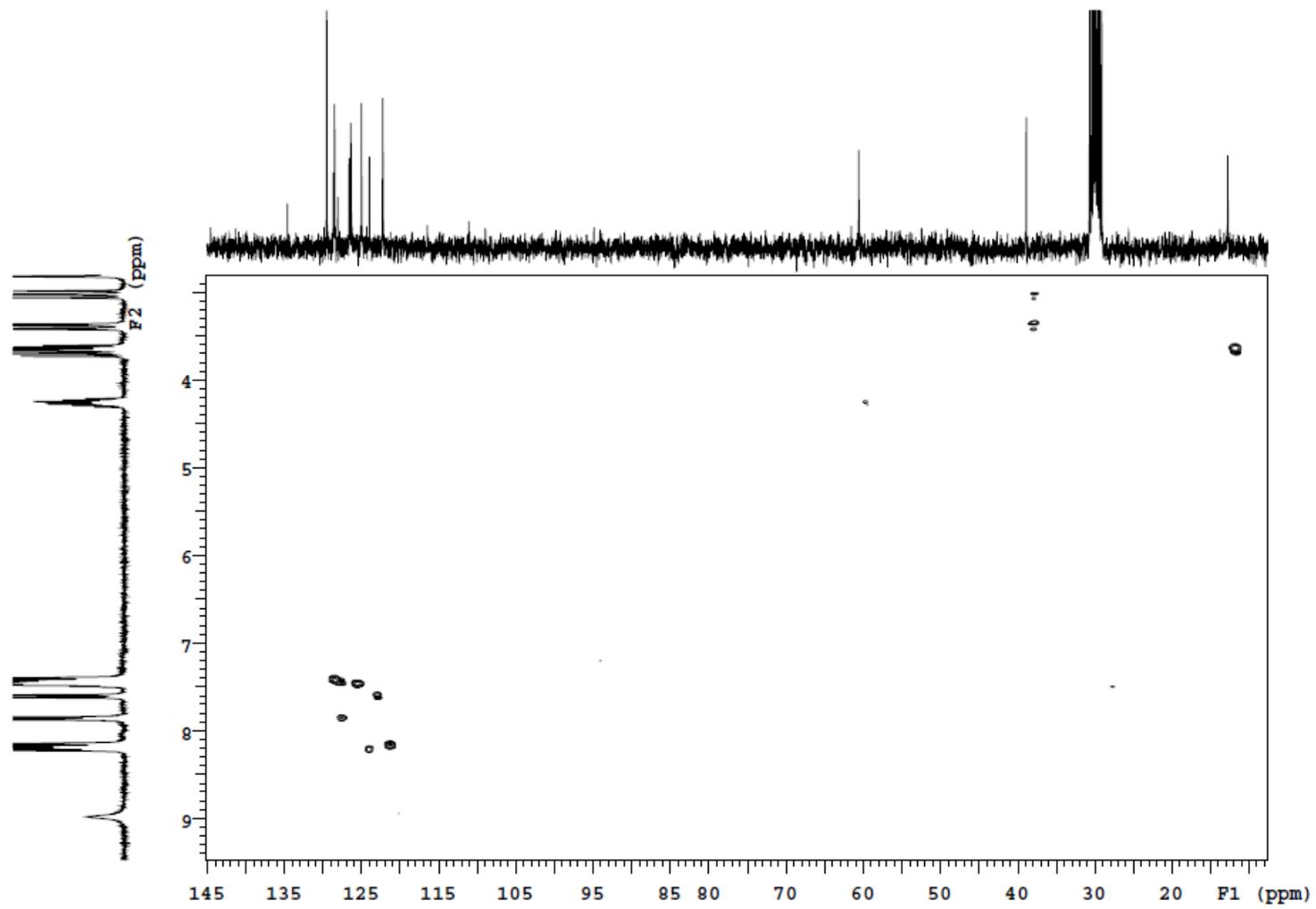
Número	¹³ C	¹ H
2	178.0	-
4	60.2	4.26-4.24 (m)
5	38.9	H_b 3.03 (dd; <i>J</i> =13.5, 9.9 Hz) H_a 3.40 (dd; <i>J</i> =13.5, 4.5 Hz)
5a	129.5	-
6	128.7	7.44 (d; <i>J</i> = 8.1 Hz)
7	124.0	7.61 (d; <i>J</i> = 8.1 Hz)
7a	134.6	-
8, 9	126.4	7.50-7.47 (m)
10	128.5	7.87-7.84 (m)
11	125.0	8.20 (dd, <i>J</i> = 9.9, 5.4 Hz)
11a	126.6	-
11b	144.5	-
1'	141.5	-
2', 6'	122.2	8.16 (d; <i>J</i> = 8.7 Hz)
3', 5'	129.5	7.41 (d; <i>J</i> = 8.7 Hz)
4'	128.1	-
-CH ₂ -I	12.8	H_c 3.63 (dd; <i>J</i> = 10.2, 5.7 Hz) H_d 3.69 (dd; <i>J</i> = 18.3, 10.2 Hz)
-NH	-	8.98 (s.l.)



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz. Acetona- d_6) do composto **138i**.

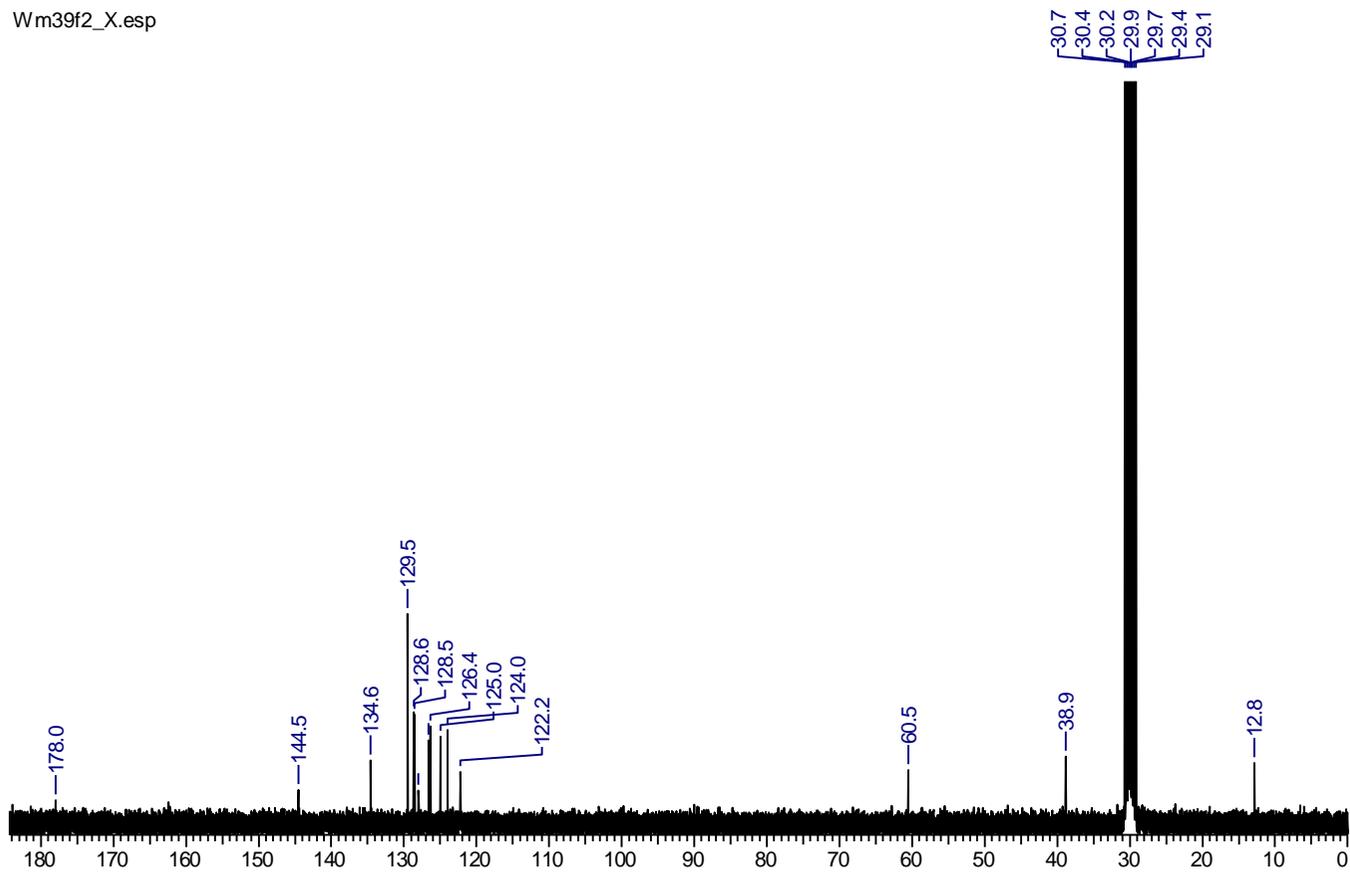


^1H - ^1H COSY de **138i** (300 MHz, Acetona- d_6 , 300 MHz)

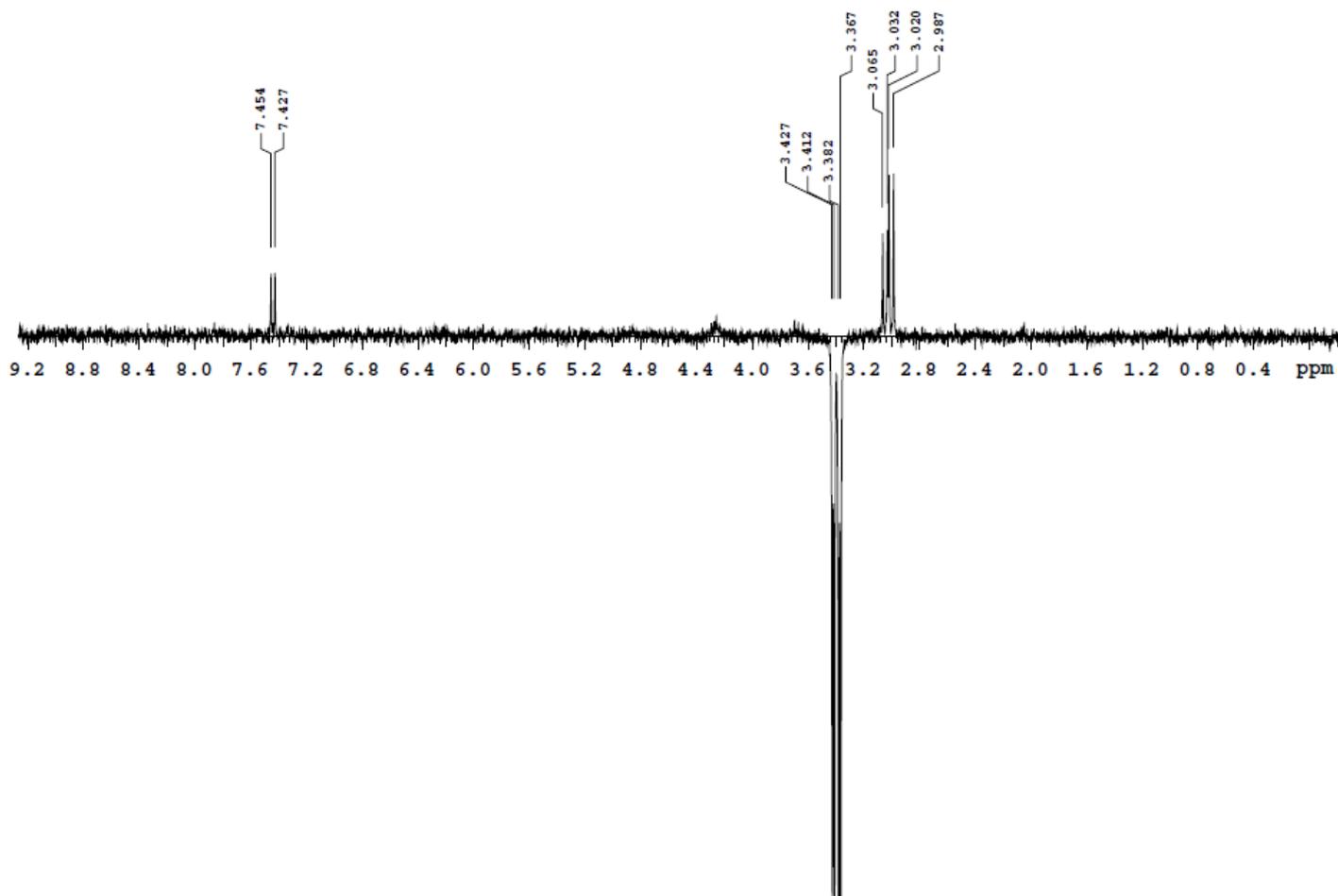


^1H - ^{13}C HMQC de **138i** (7 T, Acetona- d_6 , 300 MHz)

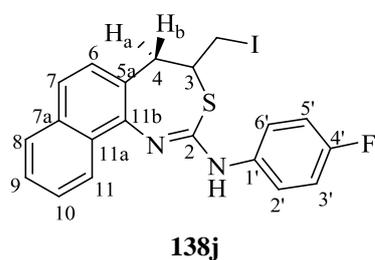
Wm39f2_X.esp



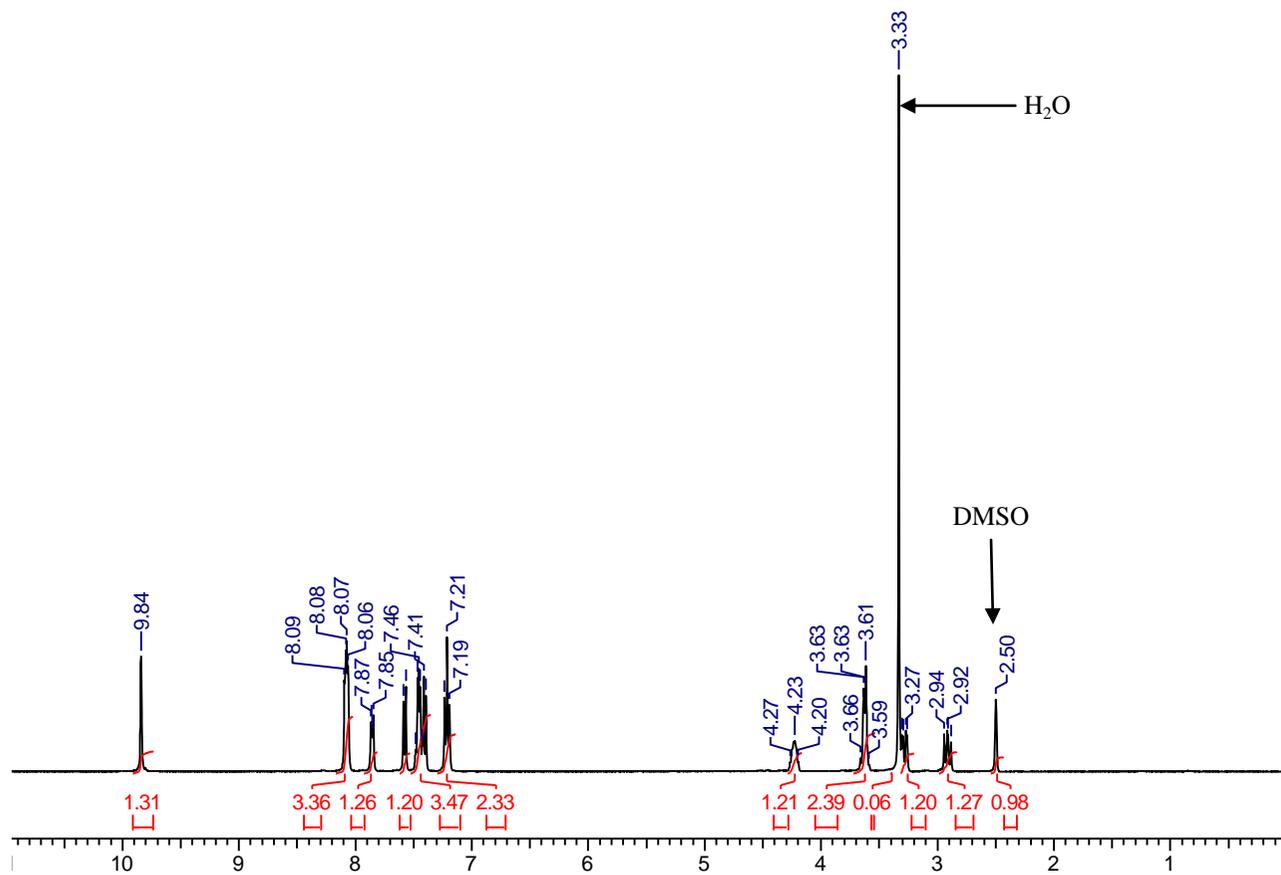
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz. Acetona- d_6) do composto **138i**.



Espectro Noesy 1D do composto **138i** (300 MHz, Acetona-*d*6) com irradiação em 3.40 ppm.

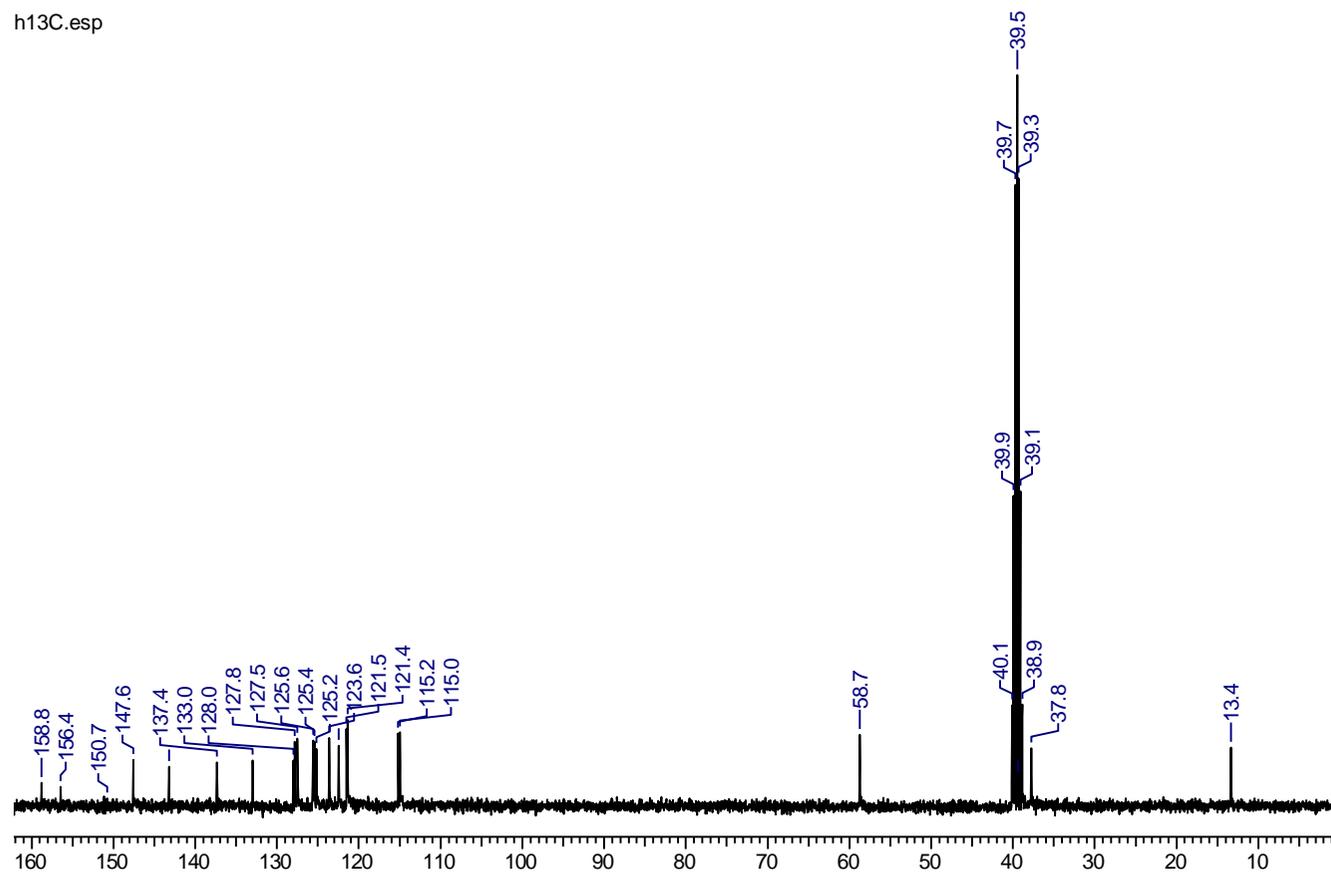


Número	¹³ C	¹ H
2	-	-
4	58.7	4.29-4.16 (m)
5	37.8	2.91 (dd; <i>J</i> =13.6; 10.0 Hz)
5a	125.2	H_b
6	127.5	H_a 3.28 (dd; <i>J</i> = 13.6; 4.8Hz)
7	125.6	-
7a	133.0	7.40 (d; <i>J</i> = 8.4 Hz)
8	123.6	7.58 (d; <i>J</i> = 8.4 Hz)
9	125.4	-
10	122.4	7.50-7.43 (m)
11a	128.0	7.87-7.85 (m)
11b	147.6	-
11	127.8	8.10-8.06 (m)
2', 6'	121.4 (d, <i>J</i> =8.2 Hz)	-
1'	137.4	-
3', 5'	115.1 (d, <i>J</i> =21.5 Hz)	7.21 (t; <i>J</i> = 8.8 Hz)
4'	156.6 (d, <i>J</i> =238.9 Hz)	-
-CH ₂ -I	13.4	3.64-3.61 (m)
-NH	-	9.84 (s)

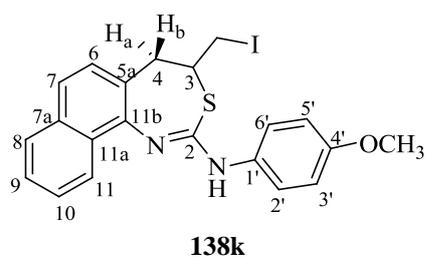


Espectro de RMN de ¹H (400 MHz. DMSO-d₆) do composto **138j**.

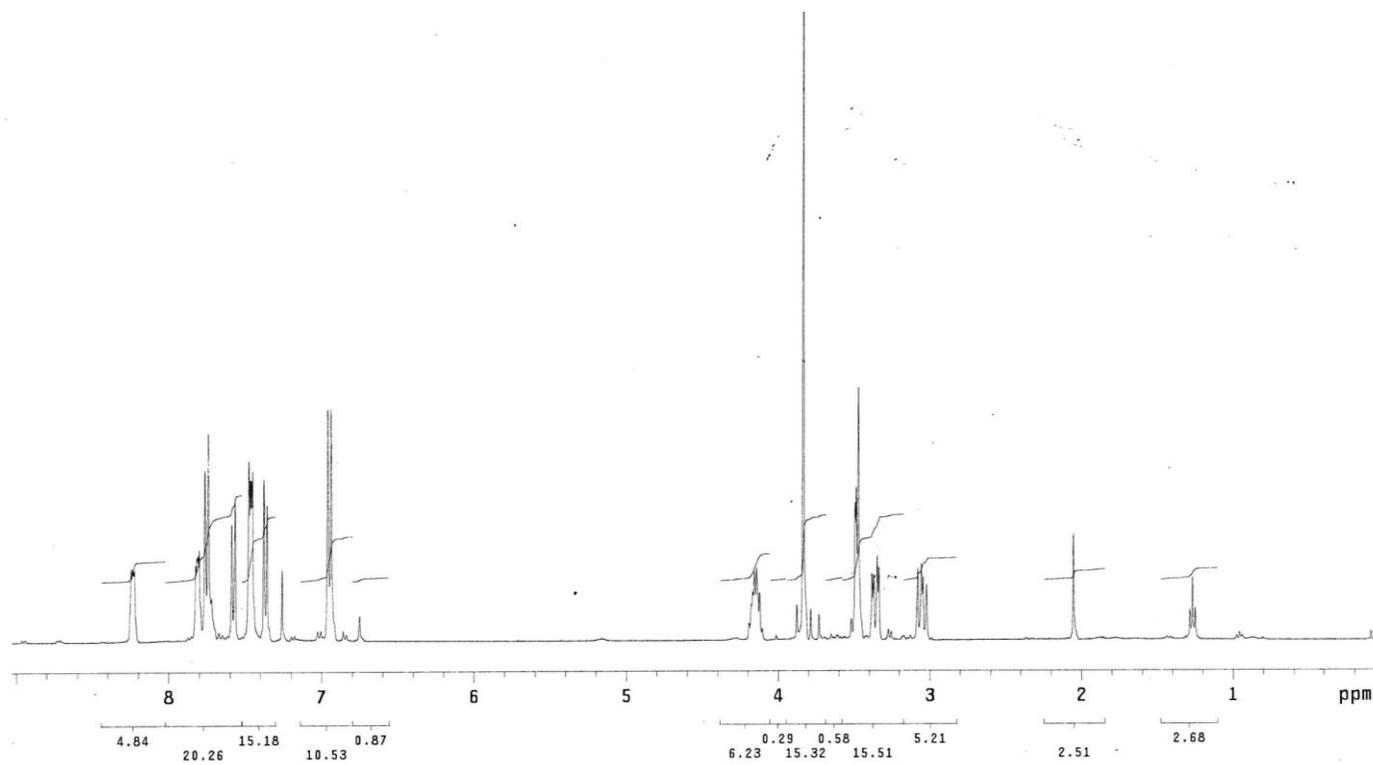
h13C.esp



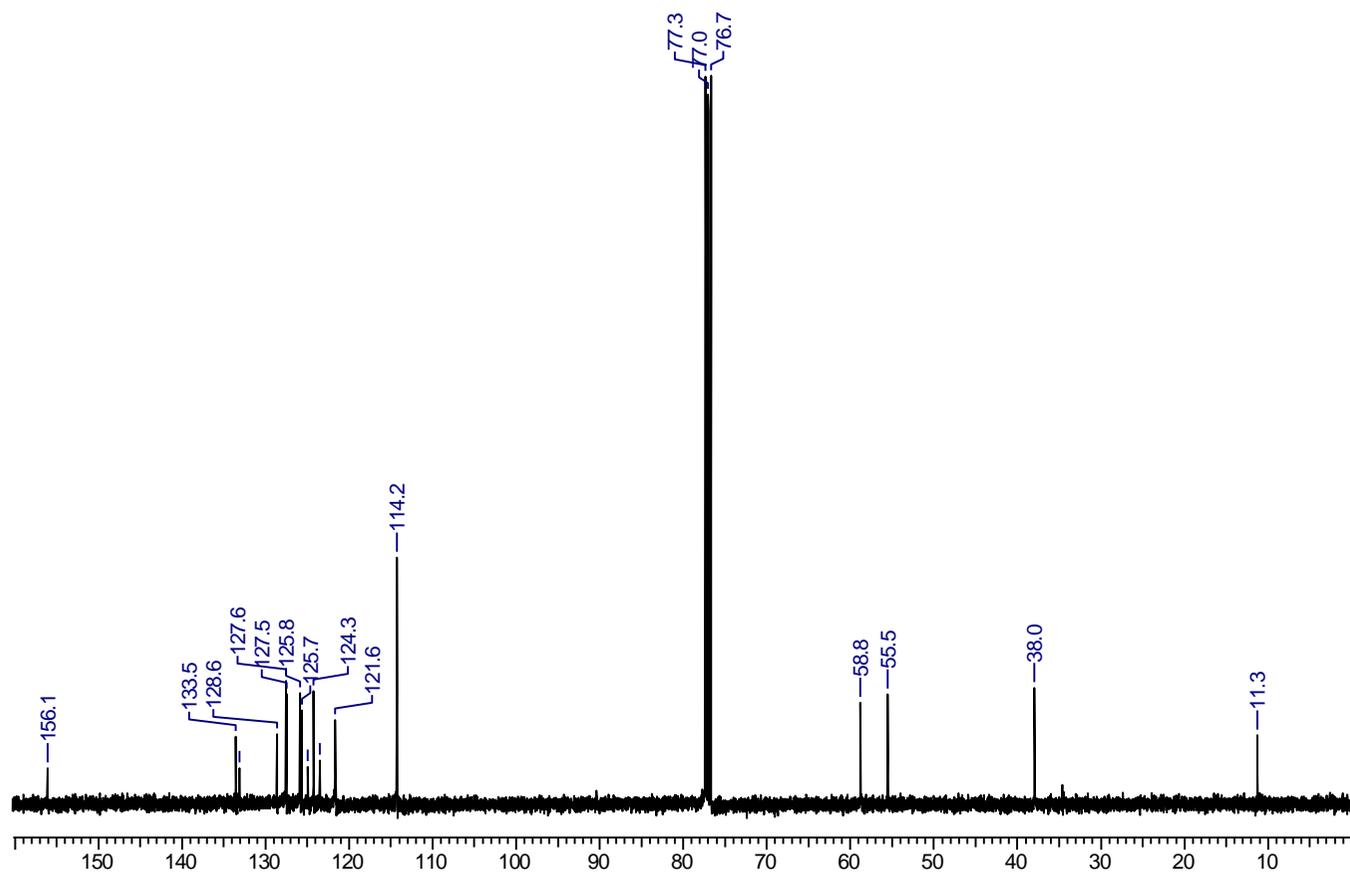
Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **138j**.



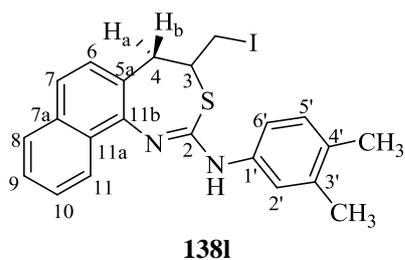
Número	¹³ C	¹ H
2	-	-
4	58.8	4.20-4.10 (m)
5	38.0	H_b 3.36 (dd; <i>J</i> = 13.6; 4.4 Hz)
5a	124.9	H_a 3.05 (dd; <i>J</i> = 13.6; 9.6 Hz)
6	127.4	7.37 (d; <i>J</i> = 8.4 Hz)
7	125.8	7.57 (d; <i>J</i> = 8.4 Hz)
7a	-	-
8	123.4	7.49-7.43 (m)
9	125.6	7.83-7.79 (m)
10	124.3	
11a	128.6	-
11b	133.5	-
11	127.5	8.25-8.19 (m)
2', 6'	114.2	6.95 (d; <i>J</i> = 8.4 Hz)
1'	133.1	
3', 5'	121.6	7.77 (d; <i>J</i> = 8.4 Hz)
4'	156.1	-
-CH ₂ -I	11.3	3.51-3.47 (m)
-OCH ₃	55.5	3.84 (s)



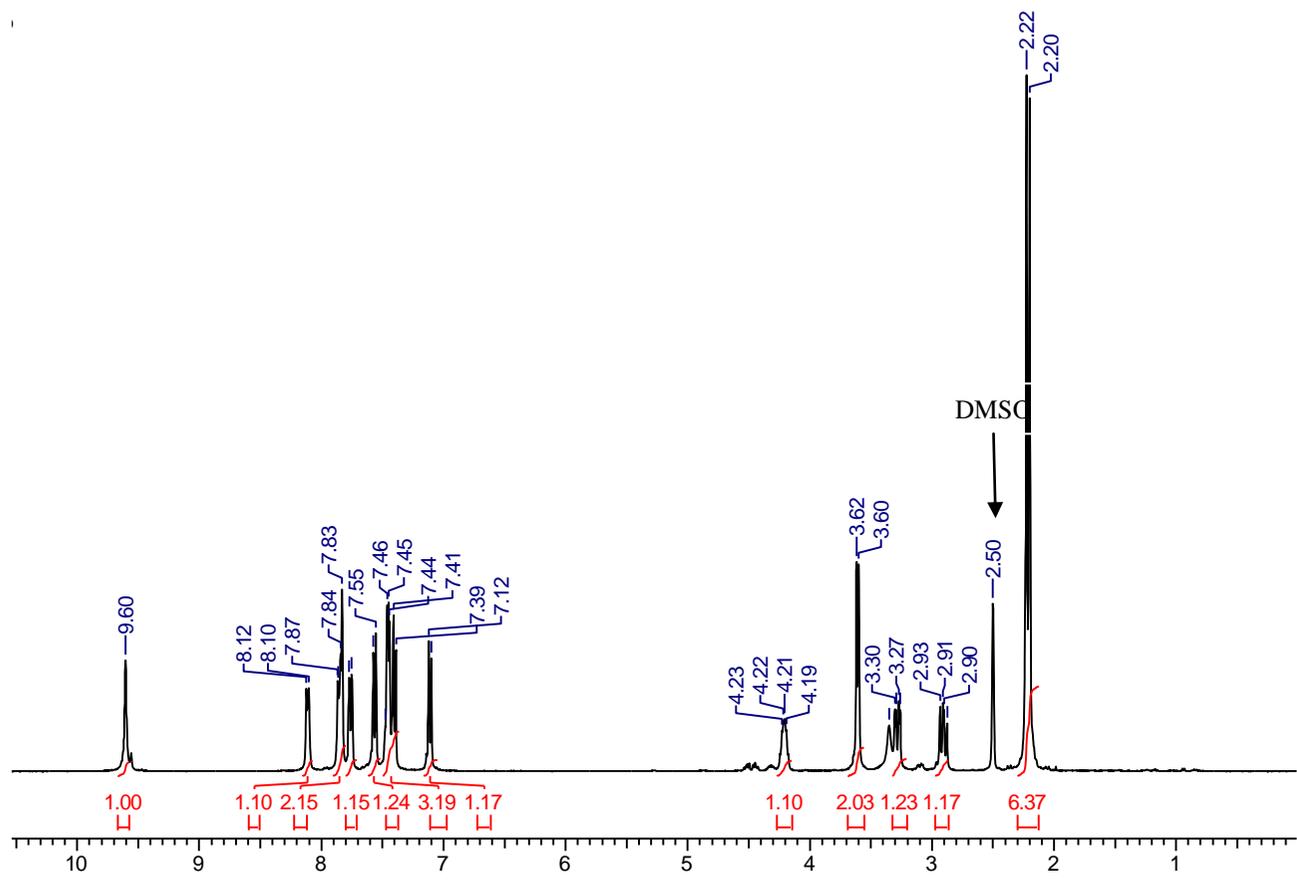
Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **138k**.



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **138k**.

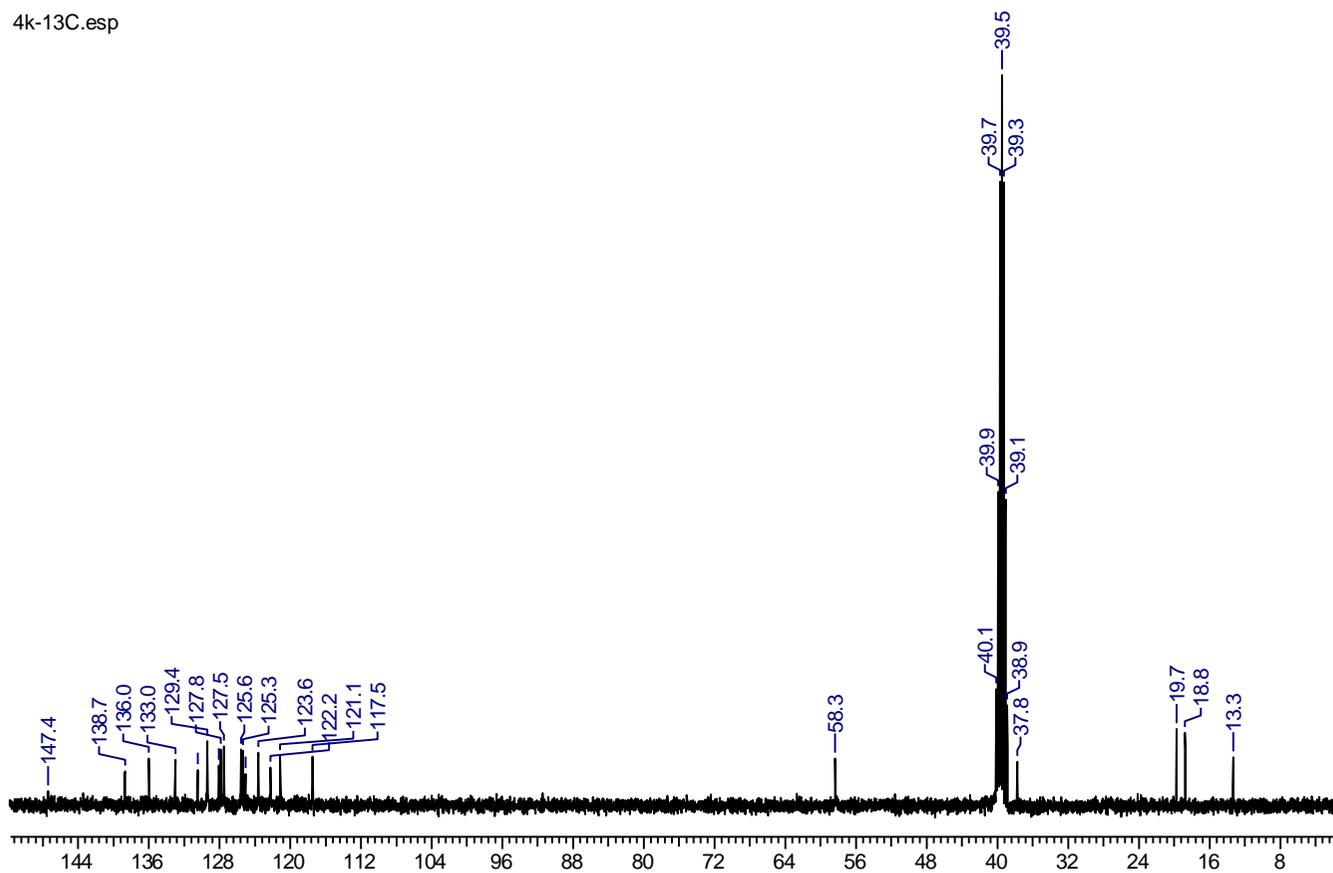


Número	¹³ C	¹ H
2	-	-
4	58.3	4.26-4.16 (m)
5	37.8	H_b 3.28 (dd; <i>J</i> =13.6; 4.4 Hz)
5a	125.0	H_a 2.91 (dd; <i>J</i> =13.6; 10.0 Hz)
6	127.4	-
7	125.3	7.40 (d; <i>J</i> = 8.4 Hz)
7a	133.0	7.56 (d; <i>J</i> = 8.4 Hz)
8	123.6	-
9	125.5	7.49-7.43 (m)
10	122.2	-
2'	121.1	7.87-7.82 (m)
11a	128.1	-
11b	147.4	-
11	127.8	8.12 (d; <i>J</i> = 7.6 Hz)
1'	138.7	-
3'	135.9	-
4'	130.4	-
5'	117.4	7.76 (d; <i>J</i> = 8.4 Hz)
6'	129.4	7.11 (d; <i>J</i> = 8.4 Hz)
-CH ₂ -I	13.3	3.61 (d; <i>J</i> = 7.2 Hz)
-CH ₃	18.8	2.20 (s)
-CH ₃	19.7	2.23 (s)
-NH	-	9.60 (s)

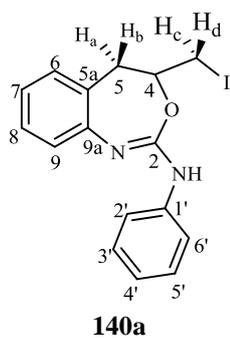


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **138l**.

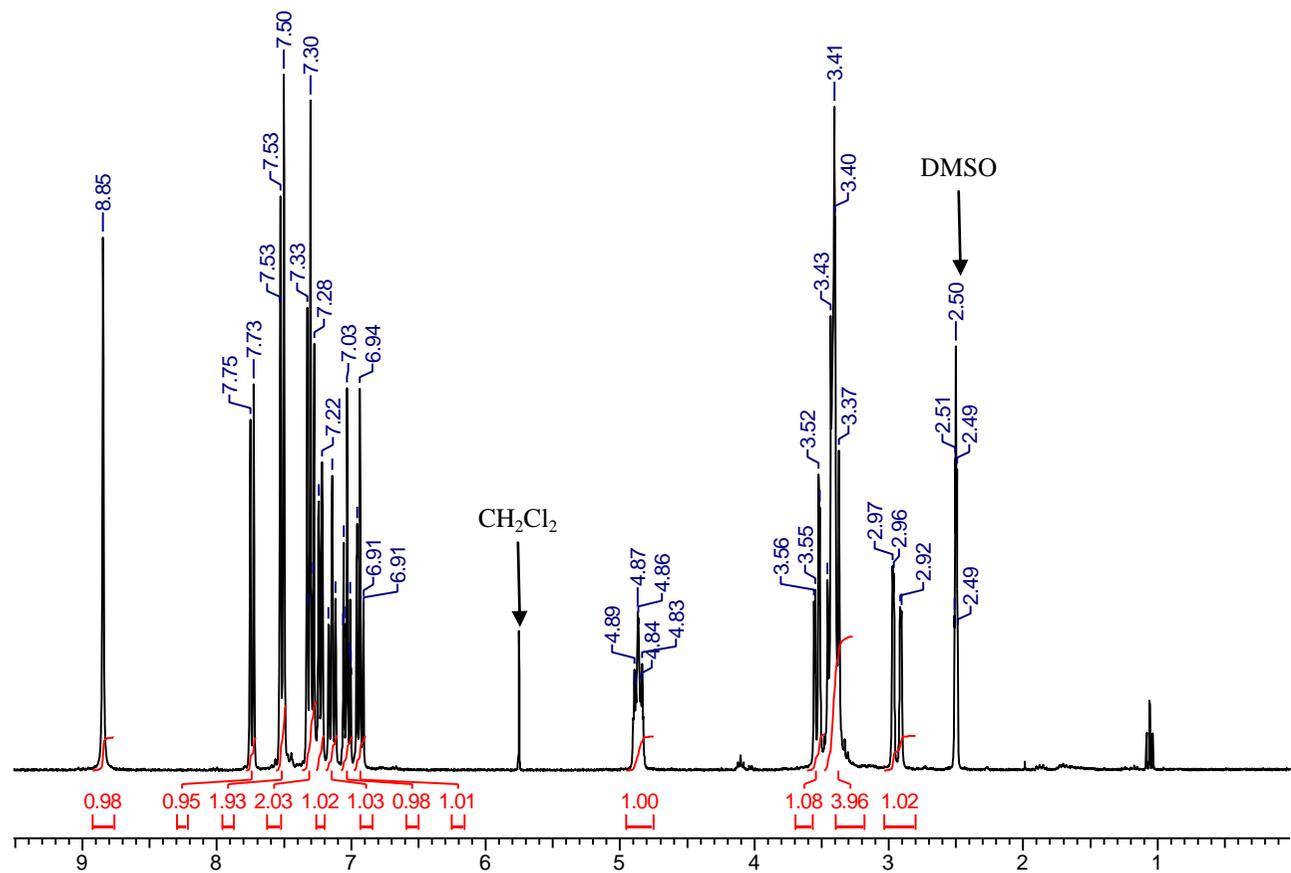
4k-13C.esp



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **138I**.



Número	¹³ C	¹ H
2	152.0	-
4	57.9	4.92-4.81 (m)
5	34.6	H_a 2.94 (dd; <i>J</i> = 16.2; 2.1 Hz)
5a	129.0	H_b 3.42 (dd; <i>J</i> = 16.2, 7.0 Hz)
6	124.8	7.23 (d; <i>J</i> = 7.2 Hz)
7	122.1	6.93 (td; <i>J</i> = 7.5; 1.0 Hz)
8	127.1	7.14 (t; <i>J</i> = 8.1 Hz)
9	114.7	7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz)
9a	143.0	-
1'	139.3	-
2', 6'	120.6	7.52 (dd; <i>J</i> = 8.7, 0.9 Hz)
3', 5'	128.4	7.34-7.26 (m)
4'	122.7	7.07-7.00 (m)
-CH ₂ -I	11.8	H_c 3.54 (dd; <i>J</i> = 10.2, 3.0 Hz)
		H_d 3.48-3.32 (m)
-NH	-	8.85 (s)



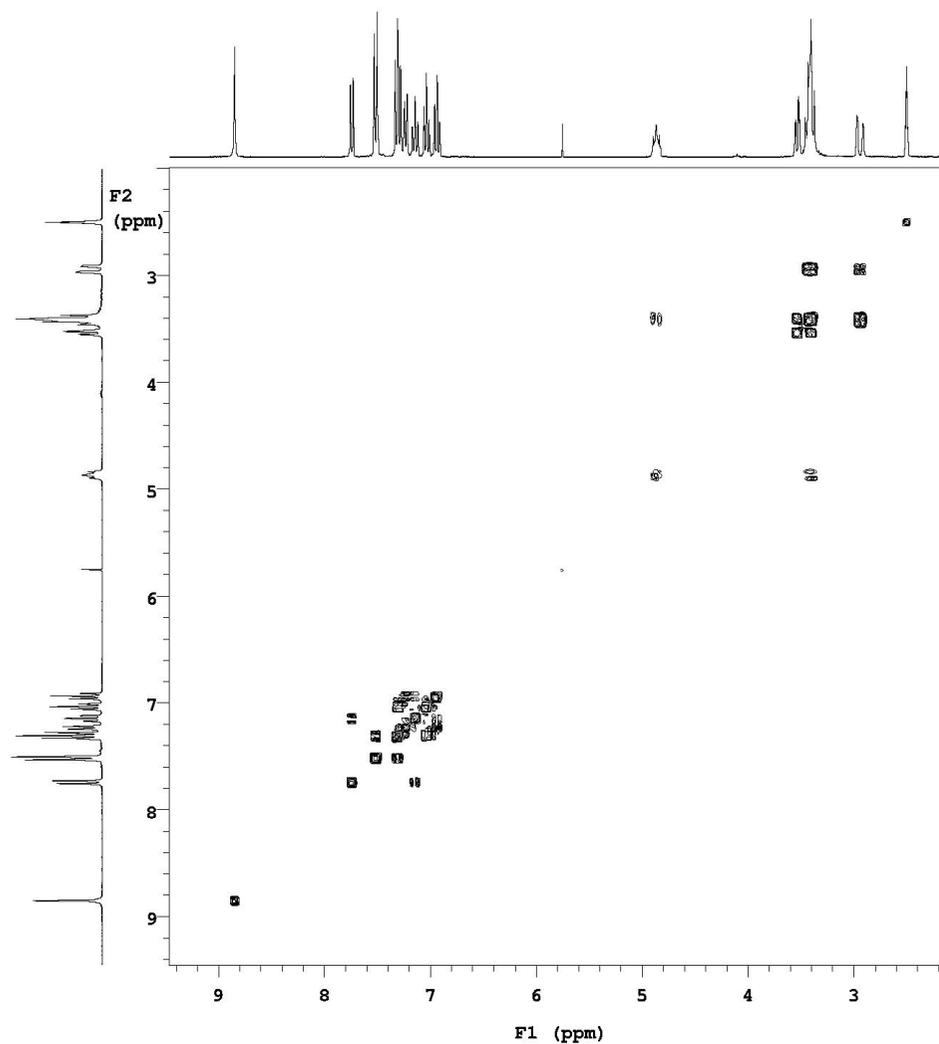
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto **140a**.

Walter
Amostra WM62F1
Solicitacao N. K1018_11
26.12.12 UFPE

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: DMSO
Temp. 25.0 C / 298.1 K
File: K1018_1.gCOSY
UNITYplus-300 "UFPEu300"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.228 sec
Width 4499.4 Hz
2D Width 4499.4 Hz
2 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 299.9484859 MHz
DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.114 sec
F1 DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.028 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 5 min, 41 sec



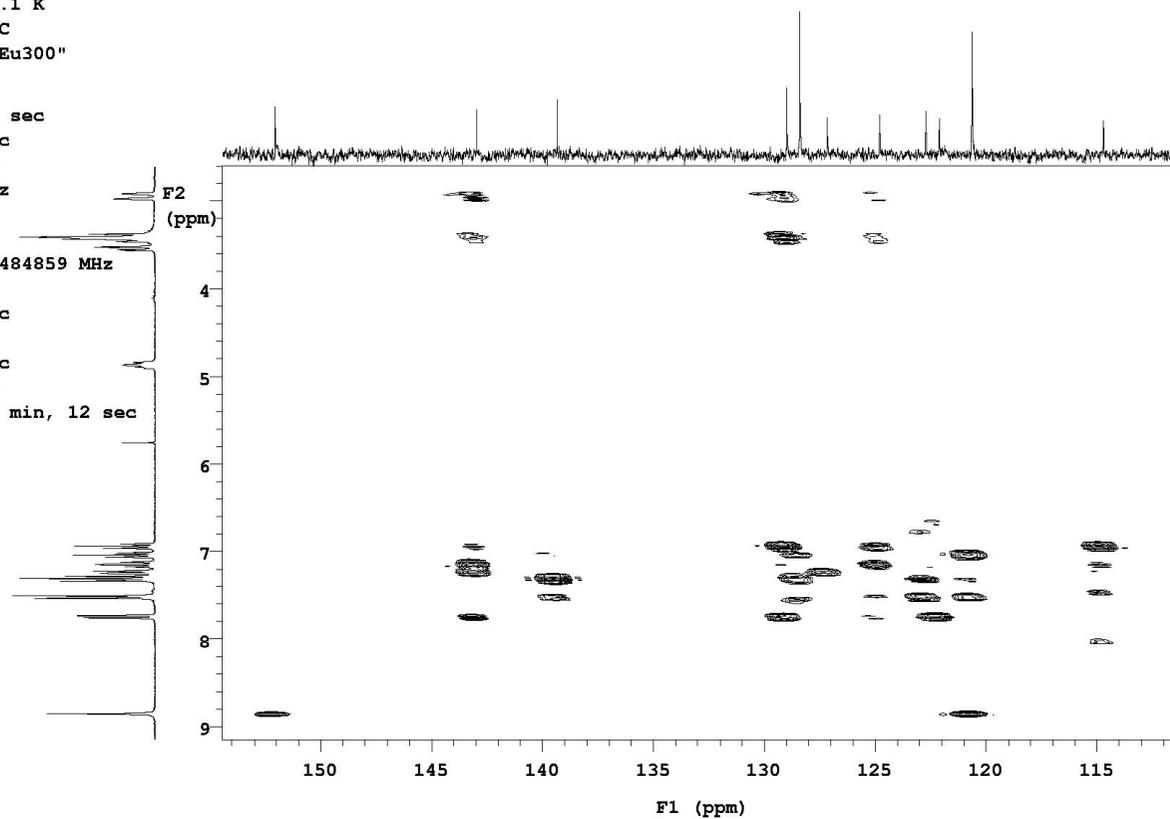
Espectro ^1H - ^1H -COSY (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **140a**.

Walter
Amostra WM62F1
Solicitacao N. K1018_11
26.12.12 UFPE

Pulse Sequence: gHMBC

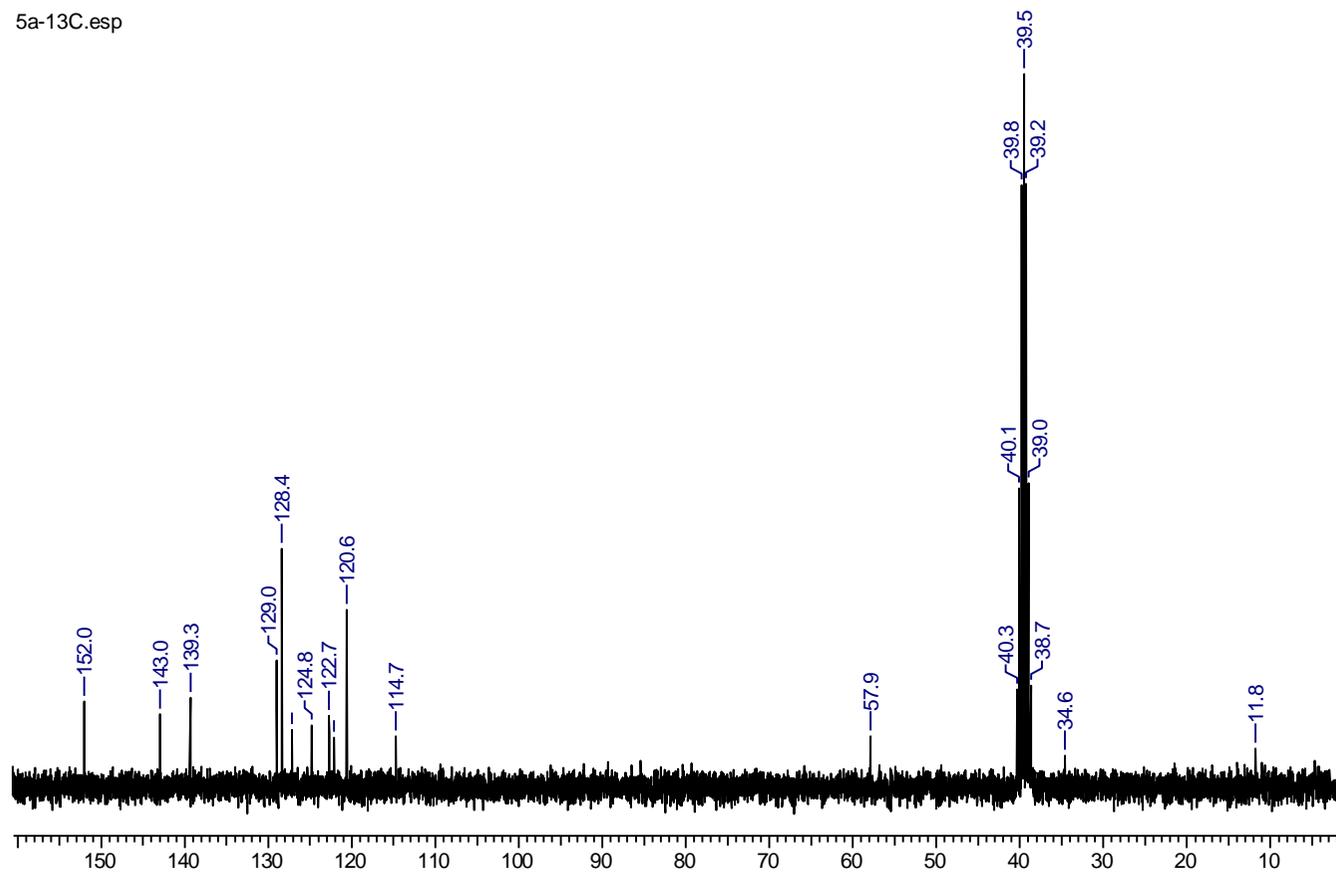
Solvent: DMSO
Temp. 25.0 C / 298.1 K
File: K1018_11.gHMBC
UNITYplus-300 "UFPEu300"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.228 sec
Width 4499.4 Hz
2D Width 18859.0 Hz
8 repetitions
400 increments
OBSERVE H1, 299.9484859 MHz
DATA PROCESSING
Sine bell 0.114 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.011 sec
FT size 2048 x 8192
Total time 1 hr, 11 min, 12 sec

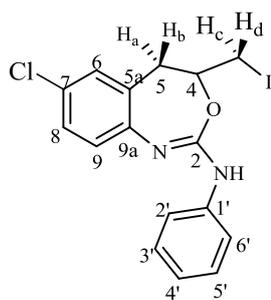


Espectro HMBC (7 T, DMSO- d_6) do composto **140a**.

5a-13C.esp

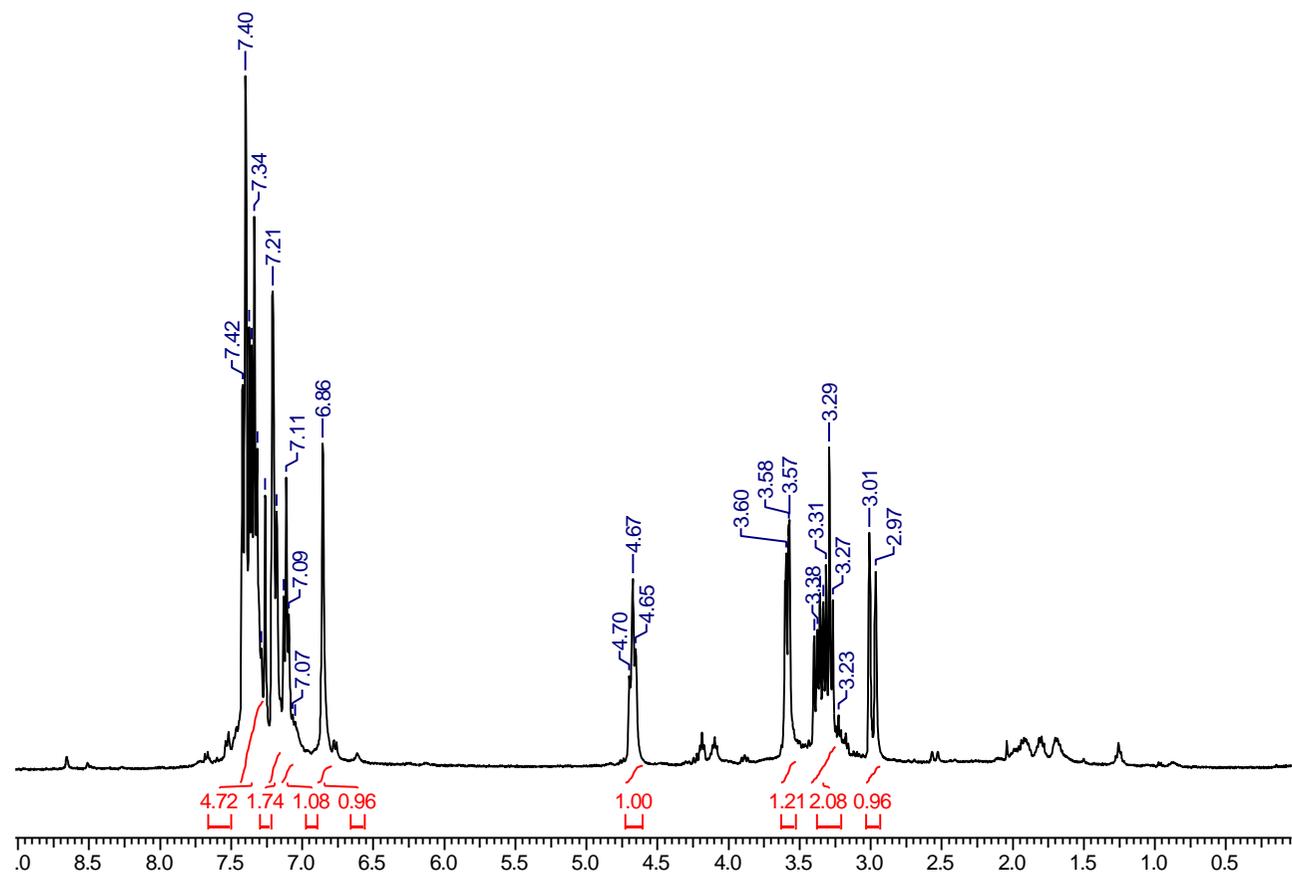


Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **140a**.



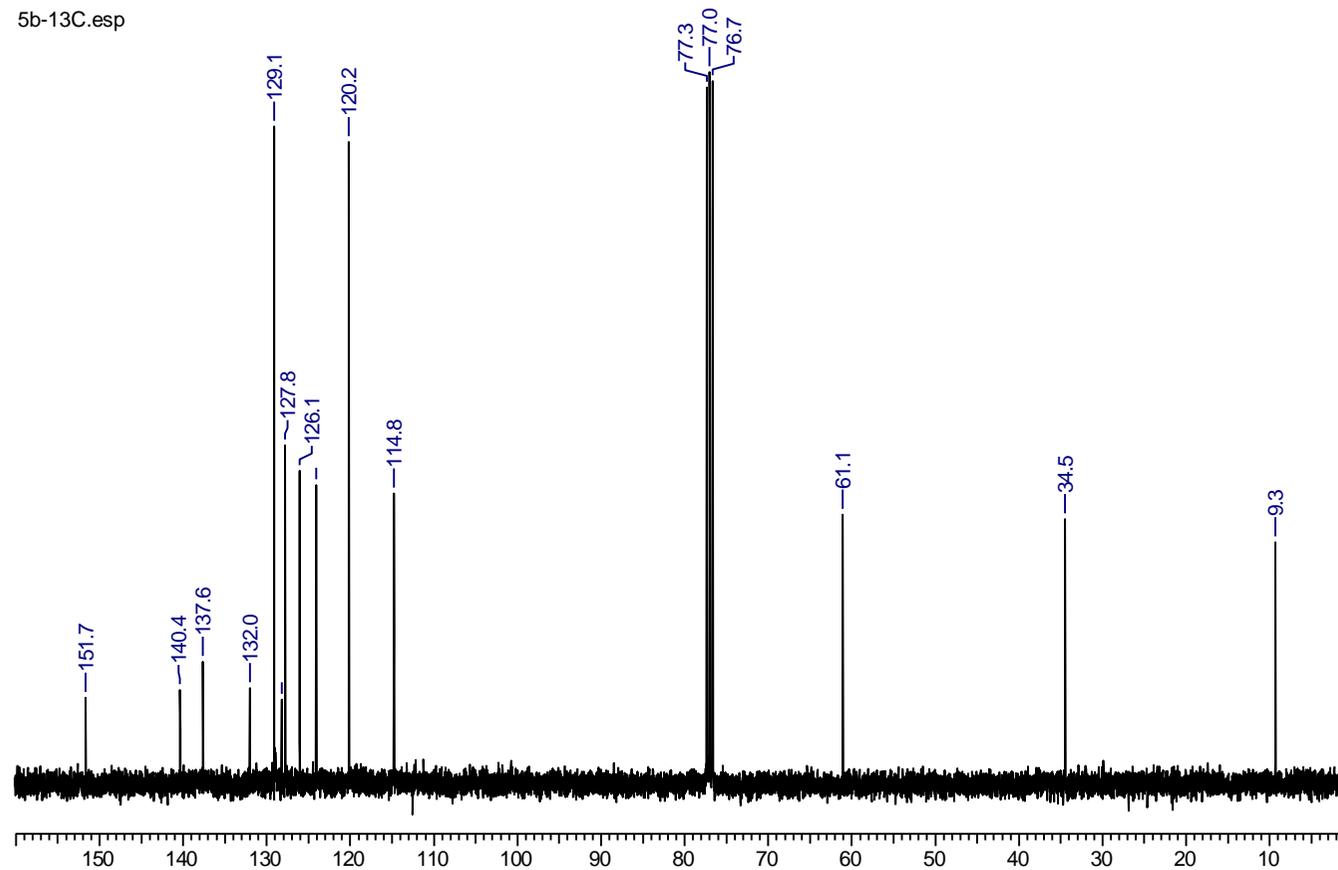
140b

Número	¹³ C	¹ H
2	151.7	-
4	61.1	4.72-4.61 (m)
5	34.5	H _a 2.98 (d; <i>J</i> =16.8 Hz) H _b 3.42-3.24 (m)
5 ^a	128.2	
6	126.1	
8	127.8	7.44-7.27 (m)
9	114.8	
2', 6'	120.2	
9 ^a	140.4	-
1'	137.6	-
7	132.0	
3', 5'	129.1	7.23-7.16 (m)
4'	124.0	7.11 (t; 8.0 Hz)
-CH ₂ -I	9.3	H _c 3.59 (dd; <i>J</i> =9.6; 2.8 Hz) H _d 3.42-3.24 (m)
-NH	-	-

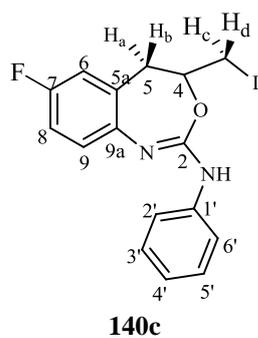


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **140b**.

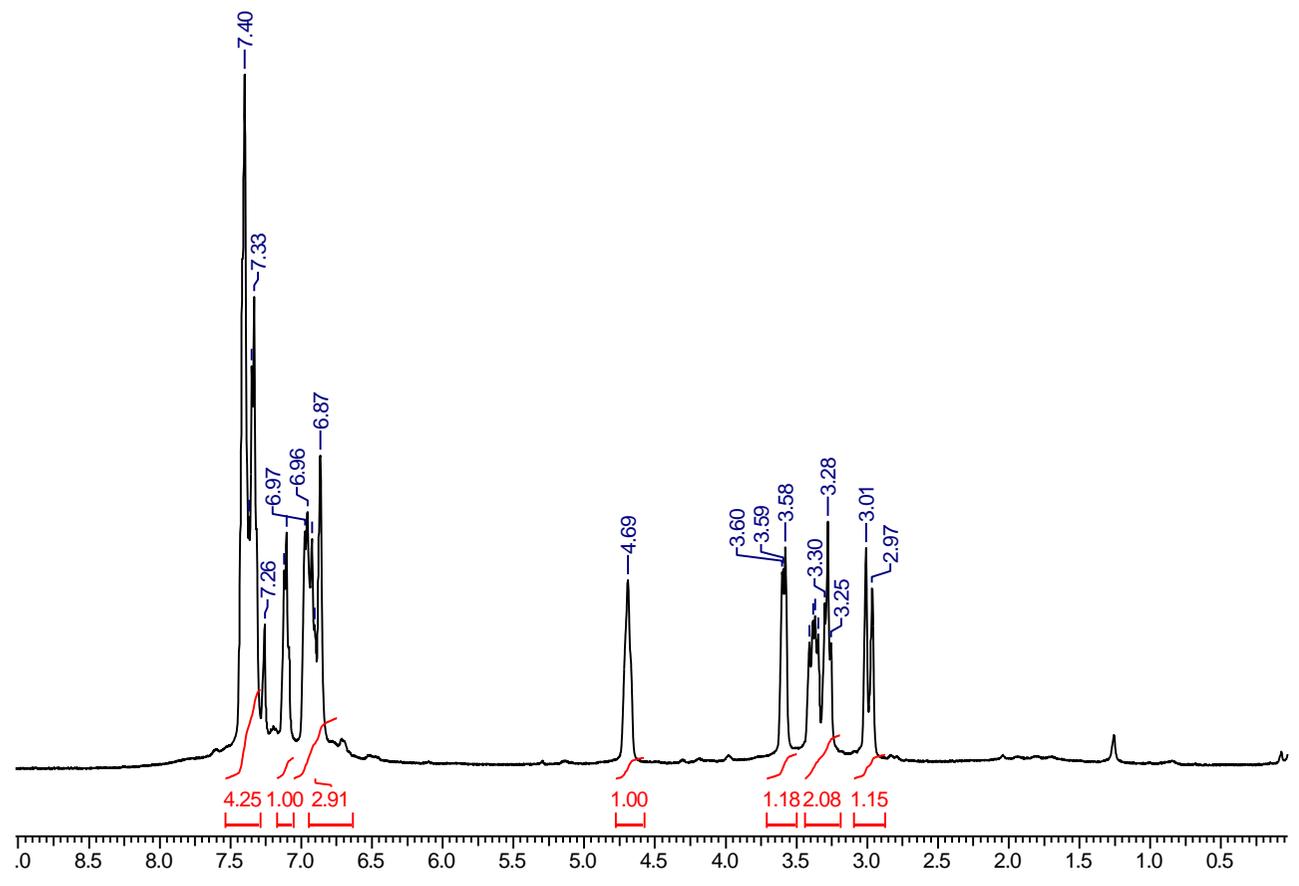
5b-13C.esp



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **140b**.

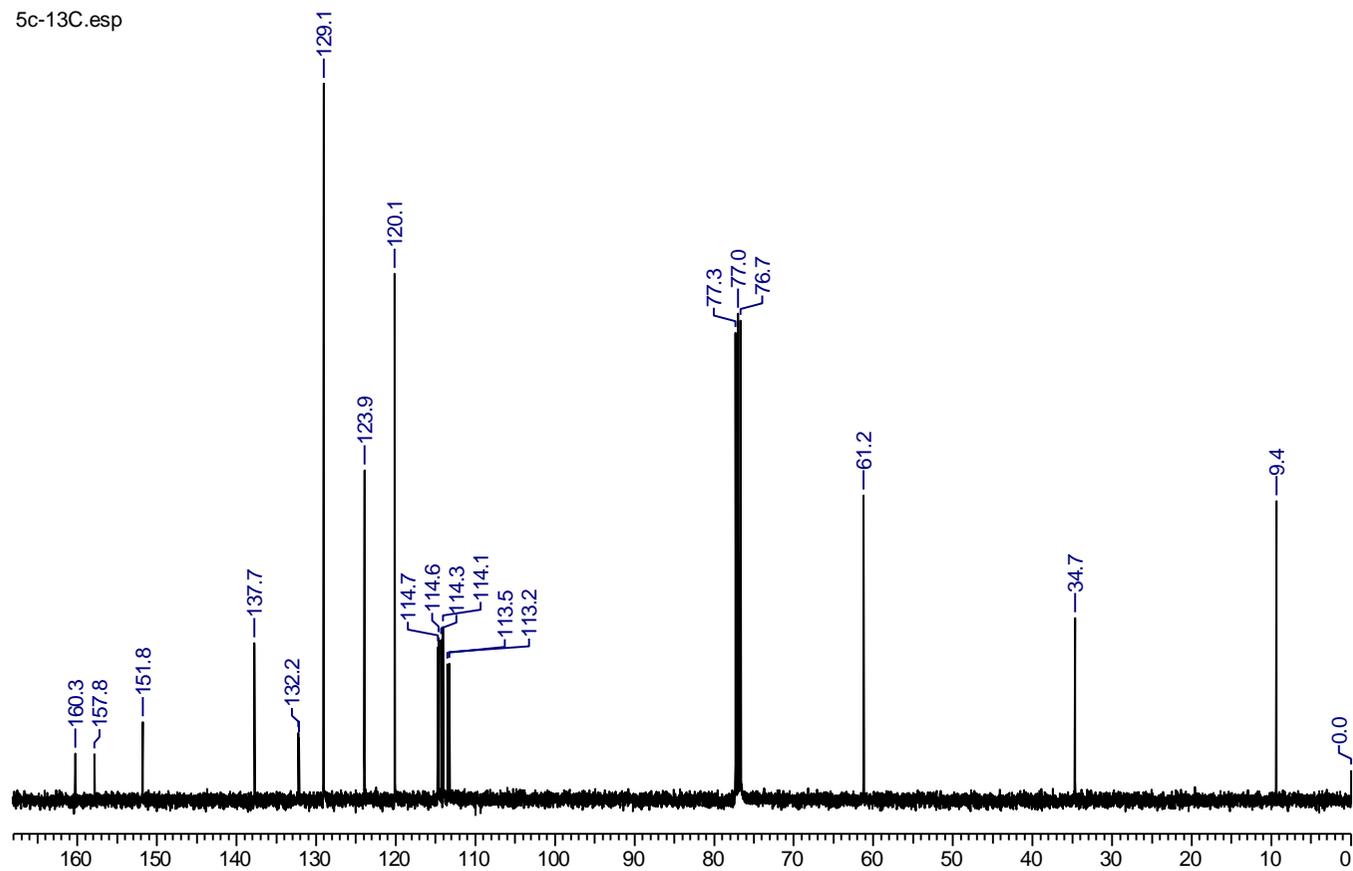


Número	¹³ C	¹ H
2	151.8	-
4	61.2	4.69 (s.l.)
5	34.7	H_a 2.99 (d; <i>J</i> = 16.8 Hz)
5a	132.2 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)	H_b 3.37 (dd; <i>J</i> = 16.8; 9.6 Hz)
6	114.1 (d, <i>J</i> = 23.2 Hz)	-
8	113.3 (d, <i>J</i> = 24.0 Hz)	7.15-7.06 (m)
9	114.6 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz)	7.44-7.29 (m)
2', 6'	120.1	-
9a	-	-
1'	137.7	-
7	159.0 (d, <i>J</i> = 240.8)	-
3', 5'	129.1	7.01-6.83 (m)
4'	123.9	-
-CH ₂ -I	9.4	H_c 3.63-3.55 (m)
		H_d 3.33-3.23 (m)



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **140c**.

5c-13C.esp



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **140c**