

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Química

JOÃO TEBYRIÇÁ TEIXEIRA

A SÍNTESE DE DIBENZOAZEPINONAS E COMPOSTOS ANÁLOGOS
POR UMA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO DE ARILAÇÃO DIRETA

Rio de Janeiro
2024

João Tebyriçá Teixeira

A síntese de dibenzoazepinonas e compostos análogos por uma reação
de ciclização de arilação direta

Trabalho de conclusão de curso de
graduação apresentado ao
Departamento de Química Orgânica da
Universidade Federal do Rio de Janeiro
como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Químico com
Atribuições Tecnológicas

Orientador: Simon John Garden

Rio de Janeiro
2024

FOLHA DE APROVAÇÃO

João Tebyriçá Teixeira

A síntese de dibenzoazepinonas e compostos análogos por uma reação de ciclização de arilação direta

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Departamento de Química Orgânica da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos para obtenção do grau de Químico com Atribuições Tecnológicas

Aprovado em: 22/02/2024

Banca examinadora:


Prof. Simon John Garden (Orientador) UFRJ


Prof. Josué Sebastián Bello Forero (Examinador) UFRJ


Prof. Raoni Schroeder Borges Gonçalves (Examinador) UFRJ

Rio de Janeiro
Fevereiro de 2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Simon John Garden pelo aprendizado laboratorial que tive nos últimos anos, além da paciência e compreensão com minha jornada de aluno à cientista que está apenas começando.

Nisso preciso agradecer também ao corpo docente do IQ, principalmente aos professores que foram essenciais para a construção do meu conhecimento de química, mas também a todos que me ajudaram com minhas perguntas, desde dúvidas burocráticas à curiosidades fora da matéria.

Assim, também agradeço muito a minha família por todo apoio que tive e também aos amigos pelos bons tempos vividos.

RESUMO

TEIXEIRA, João T. A síntese de dibenzoazepinonas e compostos análogos por uma reação de ciclização de arilação direta. Monografia (Graduação em Química com Atribuições Tecnológicas) - Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024

Sistemas bifenílicos fundidos por anéis de seis, sete ou mais membros, especialmente fenantridinonas, dibenzoazepinonas e dibenzodiazepinonas, abrange uma imensa variedade de substâncias como produtos naturais, fármacos e materiais sintéticos com interesse na área de eletrônica orgânica como OLEDs. A reação de arilação direta intramolecular catalisada por paládio foi adaptada de uma metodologia previamente estabelecida que já foi utilizada para a síntese da ligação biarila em anéis de 6 membros. Neste trabalho, exemplos de amidas e uréias terciárias foram empregados na reação de arilação direta catalisada por paládio para obter anéis heterocíclicos de 6 a 7 membros contendo uma ligação biarila. De forma genérica, as amidas terciárias foram preparadas por duas rotas: 1) empregando derivados de anilinas em uma reação de acilação para fornecer amidas secundárias que foram subsequentemente alquiladas sob condições básicas para obter as amidas terciárias; 2) derivados de anilinas secundárias foram obtidos por uma reação de aminação redutiva utilizando aldeídos e boroidreto de sódio. A acilação das anilinas secundárias forneceu as amidas terciárias. Os derivados de uréias terciárias foram obtidos por adição de anilinas à fenilisocianato e as respectivas uréias foram alquiladas sob condições básicas. A reação de arilação direta para fornecer os produtos ciclizados foi eficiente no caso das fenantridinonas (com a exceção da imida que sofreu hidrólise) e dibenzodiazepinonas em bons rendimentos (41 a 89%). Os dois substratos planejados para serem convertidos em dibenzoazepinonas sofreram reações colaterais dificultando a análise e isolamento dos respectivos produtos. Os produtos purificados foram caracterizados por RMN e IV.

Palavras-chaves: Paládio. Fenantridinonas. Dibenzoazepinonas.

ABSTRACT

TEIXEIRA, João T. A síntese de dibenzoazepinonas e compostos análogos por uma reação de ciclização de arilação direta. Monografia (Graduação em Química com Atribuições Tecnológicas) - Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024

Biphenyl structures fused to form a six, seven or larger membered ring, especially phenanthridinones, dibenzoazepinones and dibenzodiazepinones, occur in a variety of substances such as natural products, pharmaceuticals and synthetic materials with applications in the area of organic electronics such as OLEDs. The palladium-catalyzed intramolecular direct arylation reaction was based upon a previously established methodology that had been previously used for the synthesis of the biaryl bond in six membered rings. In the present study, examples of tertiary amides and ureas were employed in the palladium-catalyzed direct arylation reaction to give 6 or 7 membered heterocyclic rings containing a biaryl bond. In a simplified way, the tertiary amides were prepared by two routes: 1) employing aniline derivatives in an acylation reaction to get secondary amides that were subsequently alkylated through alkaline conditions to obtain tertiary amides; 2) secondary aniline derivatives were obtained by a reductive amination reaction using aldehydes and sodium borohydride. The acylation of the secondary amides gave the tertiary amides. The derivatives of tertiary ureas were obtained via the reaction of phenyl isocyanate with anilines and the respective ureas were alkylated under alkaline conditions. The direct arylation reaction to form the cyclic products was efficient for the preparation of phenanthridinones (with the exception of the imide that suffered hydrolysis) and dibenzodiazepinones (41 to 89% yield). The two compounds planned to be converted into dibenzoazepinones underwent parallel reactions making the isolation and analysis of said products tricky. All products were characterized by NMR and IR spectroscopy.

Keywords: Palladium. Phenanthridinones. Dibenzoazepinones.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Ciclo catalítico da reação de arilação direta.....	17
Esquema 2 - Exemplo de reação de Suzuki-Miyaura.....	18
Esquema 3 - Exemplo de reação catalisada por paládio junto com oxidantes.....	18
Esquema 4 - Exemplo da reação de Ullmann.....	19
Esquema 5 - Exemplo de reação catalisada por um oxidante inorgânico.	20
Esquema 6 - Reação descrita como “metamorfose de aromáticos” catalisada por cobre.....	20
Esquema 7 - Exemplo de reação catalisada por níquel.....	21
Esquema 8 - Exemplo de reação de ciclização iniciada por um radical tributilestanila.....	21
Esquema 9 - Exemplo de reação de ciclização promovida por DDQ.....	22
Esquema 10 - Exemplo de reação de ciclização promovida por composto de iodo hipervalente.....	22
Esquema 11 - Exemplo de reação radicalar iniciada com KotBu/1,10-fenantrolina.....	23
Esquema 12 - Exemplo de reação radicalar empregando TEMPO para promover a formação de radical arila.....	23
Esquema 13 - Exemplo de reação fotoquímica para formar a ligação C-C biarila.....	23
Esquema 14 - Síntese de <i>N</i> -alquilfenantridinonas.....	38
Esquema 15 - Síntese de derivados de <i>N</i> -benzilfenantridinonas.....	38
Esquema 16 - Retroanálise para a síntese de dibenzoazepinonas e dibenzodiazepinonas.....	39
Esquema 17 - Aminoação redutiva para obter <i>N</i> -benzil-2-aminonaftaleno..	40 41
Esquema 18 - Iodação de 2-aminonaftaleno.....	42
Esquema 19 - Iodação de <i>N</i> -benzil-2-aminonaftaleno.....	43
Esquema 20 - Obtenção de <i>N</i> -2-(1-iodonaftil)difenilimida.....	
Esquema 21 - Obtenção de amidas via a metodologia de Schotten-Baumann.....	44
Esquema 22 - Obtenção de derivados de <i>N</i> -fenilureia por adição de	

derivados de <i>orto</i> -iodoarilaminas à isocianato de fenila.....	46
Esquema 23 - Obtenção de amidas e ureias secundárias <i>N</i> -metiladas....	48
Esquema 24 - Obtenção de produtos heterocíclicos via uma reação de arilação direta intramolecular.....	50
Esquema 25 - Síntese de <i>N</i> -Metil-benzo[<i>a</i>]fenantridin-5-ona via uma reação de arilação direta intramolecular a partir de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -benzoil-1-iodo-2-aminonaftaleno.....	51
Esquema 26 - Síntese de <i>N</i> -Benzil-benzo[<i>a</i>]fenantridin-5-ona via uma reação de arilação direta intramolecular a partir de <i>N</i> -Benzil- <i>N</i> -benzoil-1-iodo-2-aminonaftaleno.....	52
Esquema 27 - Síntese de <i>N,N'</i> -dimetildibenzo[<i>d,f</i>][1.3]diazepin-6-ona via uma reação de arilação direta intramolecular a partir de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -(2-iodofenil)- <i>N'</i> -metil- <i>N'</i> -feniluréia.....	52
Esquema 28 - Síntese de <i>N,N'</i> -dimetilbenzo[<i>d</i>]nafto[1,2- <i>f</i>][1,3]diazepin-6-ona via uma reação de arilação direta intramolecular a partir de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -(1-iodo-2-naftil)- <i>N'</i> -metil- <i>N'</i> -feniluréia	53
Esquema 29 - Síntese de <i>N</i> -Metil-7-dihidrodibenzo[<i>c,e</i>]azepin-5-ona via uma reação de arilação direta intramolecular a partir de <i>N</i> -Benzil- <i>N</i> -metil-2-iodobenzamida	54
Esquema 30 - Obtenção de benzo[<i>a</i>]fenantridina via uma reação de arilação direta intramolecular a partir de <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -fenilacetil-1-iodo-2-aminonaftaleno	56
Esquema 31 - Tentativa de ciclização de <i>N,N</i> -dibenzoil-1-iodo-2-aminonaftaleno via uma reação de arilação direta intramolecular.....	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplos de fenantridinonas com propriedades interessantes	15
Figura 2 - Exemplos de produtos naturais.....	15
Figura 3 - Exemplos de dibenzoazepinonas com propriedades farmacológicas.....	16
Figura 4 - Espectro de RMN de ^1H de Benzo[a]fenantridina na literatura..	57
Figura 5 - Espectro de RMN de ^{13}C de Benzo[a]fenantridina na literatura.	57

LISTA DE ANEXOS

Espectro 1 - RMN de ^1H de <i>N</i> -Benzil-2-aminonaftaleno	65
Espectro 2 - RMN de ^{13}C de <i>N</i> -Benzil-2-aminonaftaleno	65
Espectro 3 - IV de <i>N</i> -Benzil-2-aminonaftaleno	66
Espectro 4 - RMN de ^1H de <i>N</i> -(1-iodo-2-naftil)benzamida	66
Espectro 5 - RMN de ^{13}C de <i>N</i> -(1-iodo-2-naftil)benzamida	67
Espectro 6 - IV de <i>N</i> -(1-iodo-2-naftil)benzamida	67
Espectro 7 - RMN de ^1H de <i>N</i> -Benzil- <i>N</i> -(1-iodo-2-naftil)benzamida	68
Espectro 8 - RMN de ^{13}C de <i>N</i> -Benzil- <i>N</i> -(1-iodo-2-naftil)benzamida	68
Espectro 9 - IV de <i>N</i> -Benzil- <i>N</i> -(1-iodo-2-naftil)benzamida	69
Espectro 10 - RMN de ^1H de <i>N</i> -Benzil- <i>N</i> -2-(1-iodonaftil)fenilacetamida ...	69
Espectro 11 - RMN de ^{13}C de <i>N</i> -Benzil- <i>N</i> -2-(1-iodonaftil)fenilacetamida ..	70
Espectro 12 - IV de <i>N</i> -Benzil- <i>N</i> -2-(1-iodonaftil)fenilacetamida	70
Espectro 13 - RMN de ^1H de <i>N</i> -Benzil-2-iodobenzamida	71
Espectro 14 - RMN de ^{13}C de <i>N</i> -Benzil-2-iodobenzamida	71
Espectro 15 - IV de <i>N</i> -Benzil-2-iodobenzamida	72
Espectro 16 - RMN de ^1H de <i>N</i> -2-(1-iodonaftil)difenilimida	72
Espectro 17 - RMN de ^{13}C de <i>N</i> -2-(1-iodonaftil)difenilimida	73
Espectro 18 - IV de <i>N</i> -2-(1-iodonaftil)difenilimida	73
Espectro 19 - RMN de ^1H de <i>N</i> -(1-iodo-2-naftil)- <i>N'</i> -feniluréia	74
Espectro 20 - RMN de ^{13}C de <i>N</i> -(1-iodo-2-naftil)- <i>N'</i> -feniluréia	74
Espectro 21 - IV de <i>N</i> -(1-iodo-2-naftil)- <i>N'</i> -feniluréia	75
Espectro 22 - RMN de ^1H de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -(1-iodo-2-naftil)benzamida	75
Espectro 23 - RMN de ^{13}C de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -(1-iodo-2-naftil)benzamida	76
Espectro 24 - IV de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -(1-iodo-2-naftil)benzamida	76
Espectro 25 - RMN de ^1H de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -benzil-2-iodo-benzamida	77
Espectro 26 - RMN de ^{13}C de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -benzil-2-iodo-benzamida	77
Espectro 27 - IV de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -benzil-2-iodo-benzamida	78
Espectro 28 - RMN de ^1H de <i>N,N'</i> -dimetil- <i>N</i> -(2-iodofenil)- <i>N'</i> -feniluréia	78
Espectro 29 - RMN de ^{13}C de <i>N,N'</i> -dimetil- <i>N</i> -(2-iodofenil)- <i>N'</i> -feniluréia ...	79
Espectro 30 - IV de <i>N,N'</i> -dimetil- <i>N</i> -(2-iodofenil)- <i>N'</i> -feniluréia	79
Espectro 31 - RMN de ^1H de <i>N,N'</i> -dimetil- <i>N</i> -2-(1-iodonaftil)- <i>N'</i> -feniluréia .	80

Espectro 32 - RMN de ¹³ C de <i>N,N'</i> -dimetil- <i>N</i> -2-(1-iodonaftil)- <i>N'</i> -feniluréia.	80
Espectro 33 - IV de <i>N,N'</i> -dimetil- <i>N</i> -2-(1-iodonaftil)- <i>N'</i> -feniluréia	81
Espectro 34 - RMN de ¹ H de <i>N</i> -Metilbenzo[<i>a</i>]fenantridin-5-ona	81
Espectro 35 - RMN de ¹³ C de <i>N</i> -Metilbenzo[<i>a</i>]fenantridin-5-ona	82
Espectro 36 - IV de <i>N</i> -Metilbenzo[<i>a</i>]fenantridin-5-ona	82
Espectro 37 - RMN de ¹ H de <i>N</i> -Benzilbenzo[<i>a</i>]fenantridin-5-ona	83
Espectro 38 - RMN de ¹³ C de <i>N</i> -Benzilbenzo[<i>a</i>]fenantridin-5-ona	83
Espectro 39 - IV de <i>N</i> -Benzilbenzo[<i>a</i>]fenantridin-5-ona	84
Espectro 40 - RMN de ¹ H de Benzo[<i>a</i>]fenantridina	84
Espectro 41 - RMN de ¹³ C de Benzo[<i>a</i>]fenantridina	85
Espectro 42 - RMN de ¹ H de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -benzilbenzamida	85
Espectro 43 - RMN de ¹³ C de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -benzilbenzamida	86
Espectro 44 - IV de <i>N</i> -Metil- <i>N</i> -benzilbenzamida	86
Espectro 45 - RMN de ¹ H de <i>NN</i> -Metil-benzil- <i>N'N'</i> -metil-benzil-[1,1'- bifenil]-2,2'-dicarboximida	87
Espectro 46 - RMN de ¹³ C de <i>NN</i> -Metil-benzil- <i>N'N'</i> -metil-benzil-[1,1'- bifenil]-2,2'-dicarboximida	87
Espectro 47 - IV de <i>NN</i> -Metil-benzil- <i>N'N'</i> -metil-benzil-[1,1'-bifenil]-2,2'- dicarboximida	88
Espectro 48 - RMN de ¹ H de <i>N</i> -Metil-7-diidrodibenzo[<i>c,e</i>]azepin-5-ona ...	88
Espectro 49 - RMN de ¹³ C de <i>N</i> -Metil-7-diidrodibenzo[<i>c,e</i>]azepin-5-ona ..	89
Espectro 50 - RMN de ¹ H de <i>N,N'</i> -dimetildibenzo[<i>d,f</i>][1,3]diazepin-6-ona.	89
Espectro 51 - RMN de ¹³ C de <i>N,N'</i> -dimetildibenzo[<i>d,f</i>][1,3]diazepin-6-ona	90
Espectro 52 - IV de <i>N,N'</i> -dimetildibenzo[<i>d,f</i>][1,3]diazepin-6-ona	90
Espectro 53 - RMN de ¹ H de <i>N,N'</i> -dimetilbenzo[<i>d</i>]nafto[1,2- <i>f</i>] [1,3]diazepin-6-ona	91
Espectro 54 - RMN de ¹³ C de <i>N,N'</i> -dimetilbenzo[<i>d</i>]nafto[1,2- <i>f</i>] [1,3]diazepin-6-ona	91
Espectro 55 - IV de <i>N,N'</i> -dimetilbenzo[<i>d</i>]nafto[1,2- <i>f</i>][1,3]diazepin-6-ona ..	92
Espectro 56 - RMN de ¹ H de <i>N</i> -(1-iodo-2-naftil)benzamida proveniente da hidrólise de <i>N</i> -2-(1-iodonaftil)difenilimida	92
Espectro 57 - RMN de ¹³ C de <i>N</i> -(1-iodo-2-naftil)benzamida proveniente da hidrólise de <i>N</i> -2-(1-iodonaftil)difenilimida	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac	Acetila
AIBN	Azo- <i>iso</i> -butironitrila
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil
Bu ₃ SnH	Hidreto de tributilestanho
CCF	Cromatografia em Camada Fina
COD	1,5-Ciclooctadieno
d	Dupleto
dd	Duplo Dupleto
dba	Dibenzalacetona
DCM	Diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DMF	Dimetilformamida
DPPE	1,2-Bis(difenilfosfino)etano
eq.	Equivalente
IQ	Instituto de Química
IV	Infravermelho
KOtBu	<i>Terc</i> -butóxido de potássio
m	Multiplete
MeOH	Metanol
OLED	<i>Organic Light-Emitting Diode</i> (Diodo orgânico emissor de luz)
PIDA	(Diacetoxiiodo)benzeno
PIFA	(Bis(trifluoroacetoxi)iodo)benzeno
PPh ₃	Trifenilfosfina
RJ	Rio de Janeiro
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
SnMe ₃	Trimetilestanho
t	Triplete
TBAB	Brometo de Tetra- <i>n</i> -butilamônio
TBHP	Hidroperóxido de <i>terc</i> -butila
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperdin-1- <i>nil</i>)oxil
THF	Tetraidrofurano
TTFA	Trifluoroacetato de Tálcio(III)
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 SISTEMAS FENANTRIDINONAS E DIBENZOAZEPINONAS .	15
1.2 MÉTODOS SINTÉTICOS PARA PROMOVER A FORMAÇÃO DE UMA LIGAÇÃO BIARILA INTRAMOLECULAR	16
1.2.1 Paládio	17
1.2.2 Outros metais	19
1.2.3 Métodos por via radicalar	21
2. JUSTIFICATIVA	24
3. OBJETIVOS	25
3.1 OBJETIVO GERAL	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4. EXPERIMENTAL	26
4.1 METODOLOGIA GERAL	26
4.2 METODOLOGIA SINTÉTICA	26
4.2.1 Síntese de aminas secundárias via a reação de aminação reductiva	26
4.2.1.1 Síntese de N-benzil-2-aminonaftaleno	26
4.2.2 Iodação de arilaminas	27
4.2.2.1 Síntese de 1-iodo-2-aminonaftaleno	27
4.2.2.2 Síntese de N-benzil-1-iodo-2-aminonaftaleno	27
4.2.3 Metodologia para obtenção de amidas a partir da reação de derivados de anilina com derivados de cloreto de benzoíla.	28
4.2.3.1 Metodologia geral de Schotten-Baumann	28
4.2.3.1.1 Síntese de N-(1-iodo-2-naftil)benzamida	28
4.2.3.1.2 Síntese de N-benzil-N-(1-iodo-2-naftil)benzamida	28
4.2.3.1.3 Síntese de N-benzil-N-2-(1-iodonaftil)fenilacetamida	29
4.2.3.1.4 Síntese de N-benzil-2-iodobenzamida	29
4.2.3.2 Metodologia com trietilamina	30
4.2.3.2.1 Síntese de N-2-(1-iodonaftil)difenilimida	30
4.2.4 Obtenção de ureias a partir de derivados de anilina com isocianato de fenila	

4.2.4.1 Síntese de <i>N</i>-(2-iodofenil)-<i>N'</i>-feniluréia	30
4.2.4.2 Síntese de <i>N</i>-(1-iodo-2-naftil)-<i>N'</i>-feniluréia	30
.....	31
4.2.5 Metodologia sintética para a <i>N</i>-metilação de amidas e ureias secundárias	31
4.2.5.1 Síntese de <i>N</i>-metil-<i>N</i>-(1-iodo-2-naftil)benzamida	31
4.2.5.2 Síntese de <i>N</i>-metil-<i>N</i>-benzil-2-iodo-benzamida	32
.....	32
4.2.5.3 Síntese de <i>N,N'</i>-dimetil-<i>N</i>-(2-iodofenil)-<i>N'</i>-feniluréia	33
4.2.5.4 Síntese de <i>N,N'</i>-dimetil-<i>N</i>-2-(1-iodonaftil)-<i>N'</i>-feniluréia .	33
4.2.6 Reação de arilação direta intramolecular	34
4.2.6.1 Metodologia geral	34
4.2.6.1.1 Síntese de <i>N</i> -metilbenzo[<i>a</i>]fenantridin-5-ona	34
4.2.6.1.2 Síntese de <i>N</i> -benzilbenzo[<i>a</i>]fenantridin-5-ona	35
4.2.6.1.3 Síntese de Benzo[<i>a</i>]fenantridina	36
4.2.6.1.4 Reação com <i>N</i> -metil- <i>N</i> -benzil-2-iodobenzamida	
4.2.6.1.5 Síntese de <i>N,N'</i> -dimetildibenzo[<i>d,f</i>][1,3]diazepin-6-ona ..	36
4.2.6.1.6 Síntese de <i>N,N'</i> -dimetilbenzo[<i>d</i>]nafto[1,2- <i>f</i>][1,3]diazepin-6-ona	36
4.2.6.1.7 Tentativa de ciclização de, e hidrólise de, <i>N</i> -2-(1-iodonaftil)difenilimida	38
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	
5.1 ESTRATÉGIA GERAL PARA A SÍNTESE DE ANÉIS DE SEIS OU SETE MEMBROS VIA UMA REAÇÃO DE ARILAÇÃO DIRETA INTRAMOLECULAR	38
5.2 REAÇÃO DE AMINAÇÃO REDUTIVA	41
5.3 REAÇÕES DE IODAÇÃO AROMÁTICA	42
5.3.1 Método com iodeto e peróxido de hidrogênio	42
5.3.2 Iodação utilizando o reagente monoclóro iodo piridina ..	42
5.4 SÍNTESE DE AMIDAS	43
5.4.1 Metodología utilizando trietilamina como base	44
5.4.2 Metodologia Schotten-Baumann	45

5.4.2.a	<i>N</i>-(1-iodo-2-naftil)benzamida	45
5.4.2.b	<i>N</i>-benzil-<i>N</i>-(1-iodo-2-naftil)benzamida	45
	46
5.4.2.c	<i>N</i>-benzil-<i>N</i>-(1-iodo-2-naftil)fenilacetamida	47
5.4.2.d	<i>N</i>-benzil-2-iodo-benzamida	48
	49
5.5	SÍNTESE DE UREIAS	49
5.6	REAÇÕES DE <i>N</i>-METILAÇÃO	50
5.6.a	<i>N</i>-Metil-<i>N</i>-(1-iodo-2-naftil)benzamida	50
5.6.b	<i>N</i>-Metil-<i>N</i>-benzil-2-iodo-benzamida	51
5.6.c	<i>N</i>-Metil-<i>N</i>-(2-iodofenil)-<i>N'</i>-metil-<i>N'</i>-feniluréia	52
5.6.d	<i>N</i>-Metil-<i>N</i>-(1-iodo-2-naftil)-<i>N'</i>-metil-<i>N'</i>-feniluréia	52
5.7	REAÇÕES DE ARILAÇÃO DIRETA INTRAMOLECULAR	53
5.7.a	<i>N</i>-Metil-benzo[<i>a</i>]fenantridin-5-ona	54
5.7.b	<i>N</i>-Benzil-benzo[<i>a</i>]fenantridin-5-ona	56
5.7.c	<i>N,N'</i>-dimetildibenzo[<i>d,f</i>][1,3]diazepin-6-ona	58
5.7.d	<i>N,N'</i>-dimetilbenzo[<i>d</i>]nafto[1,2-<i>f</i>][1,3]diazepin-6-ona	59
5.7.e	<i>N</i>-Metil-7-dihidro-dibenzo[<i>c,e</i>]azepin-5-ona	60
5.7.f	Benzo[<i>a</i>]fenantridina	65
5.7.g	Tentativa de ciclização de <i>N</i>-2-(1-iodonaftil)difenilimida.	
6.	CONCLUSÃO	
7.	BIBLIOGRAFIA	
8.	ANEXOS	

1 INTRODUÇÃO

1.1 SISTEMAS FENANTRIDINONAS E DIBENZOAZEPINONAS

Fenantridinona se refere à estrutura de uma fenantreno com um nitrogênio no lugar do carbono na posição 5 e uma carbonila na posição 6. Esse esqueleto é encontrado em diversos alcalóides com interesse na indústria farmacêutica além de compostos fluorescentes com aplicação para OLEDs.¹ (Figura 1)

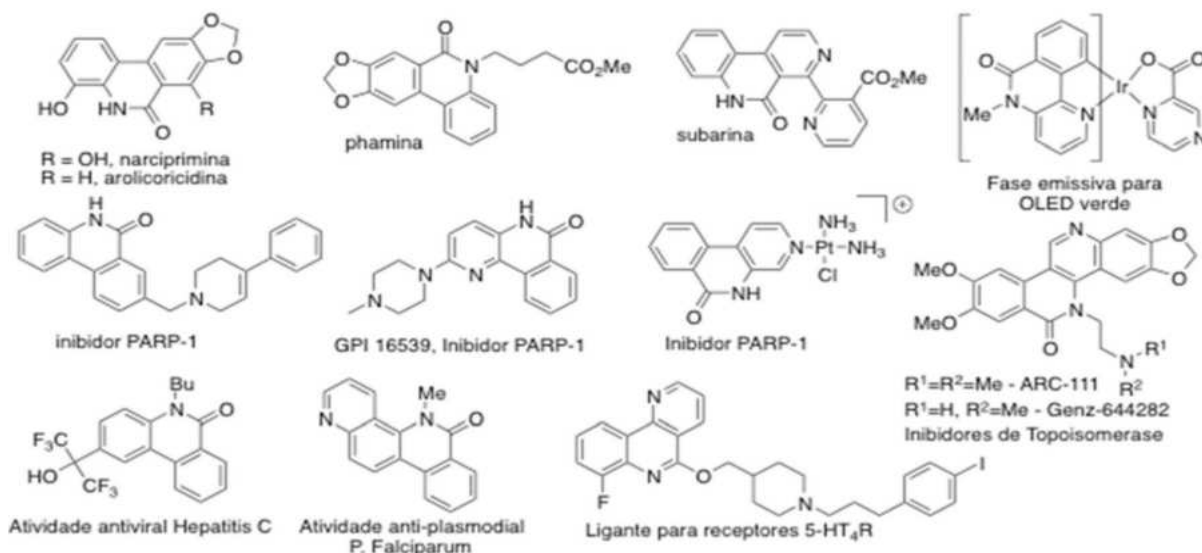


Figura 1 - Exemplos de fenantridinonas com propriedades interessantes¹

As dibenzoazepinonas são um sistema heterocíclico contendo dois anéis aromáticos fundidos em um anel de sete membros contendo uma carbonila e um nitrogênio (e no caso de dibenzodiazepinonas, dois nitrogênios). Exemplos de alcaloides incluem a família de compostos paullone (indolobenzazepinonas) que são inibidores de quinase, dependentes de ciclina com propriedades antitumorais.² Outro produto natural é cerasoidine (encontrado nas raízes de *olyalthia cerasoides* (Annonaceae)) cujas propriedades biológicas incluem atividades antimaláricas e anti micobacterianas além de possivelmente influenciar no desenvolvimento de tecidos homeostáticos pertinente a doenças como tumorigenesis, diabetes e esquizofrenia³ (Figura 2).

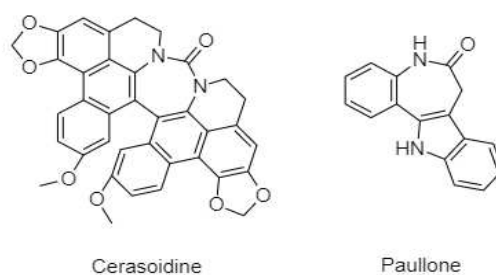


Figura 2 - Exemplos de produtos naturais

Alguns compostos com aplicações na área farmacêutica incluem LY-411575 que é um potente inibidor da proteína γ -secretase relacionada à doença de Alzheimer,⁴ e o composto RO4929097 que está em teste para o tratamento de melanomas e tumores.⁵ Além disso, esses tipos de esqueleto estão presentes no design de diversos fármacos diferentes em tratamentos contra obesidade⁶ e câncer.⁷ (Figura 3)

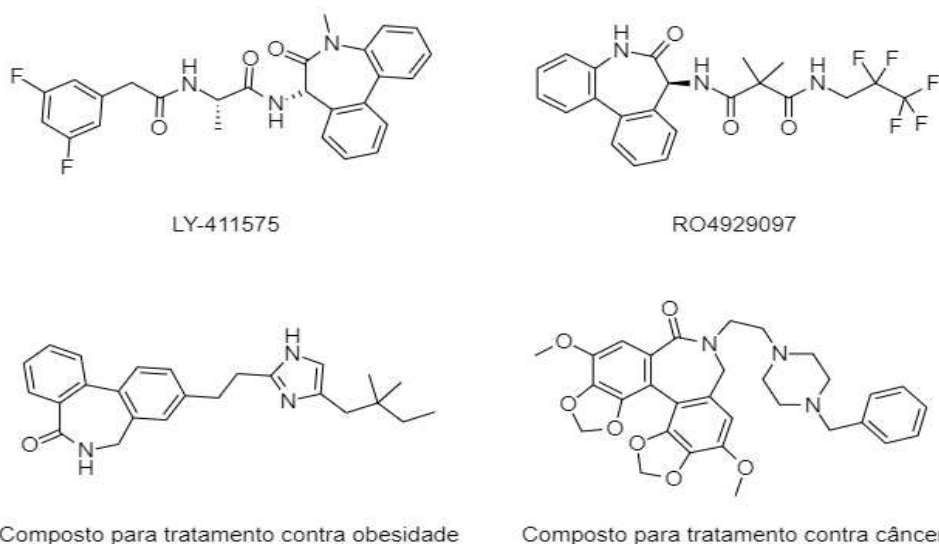


Figura 3 - Exemplos de dibenzoazepinonas com propriedades farmacológicas

1.2 MÉTODOS SINTÉTICOS PARA PROMOVER A FORMAÇÃO DE UMA LIGAÇÃO BIARILA INTRAMOLECULAR

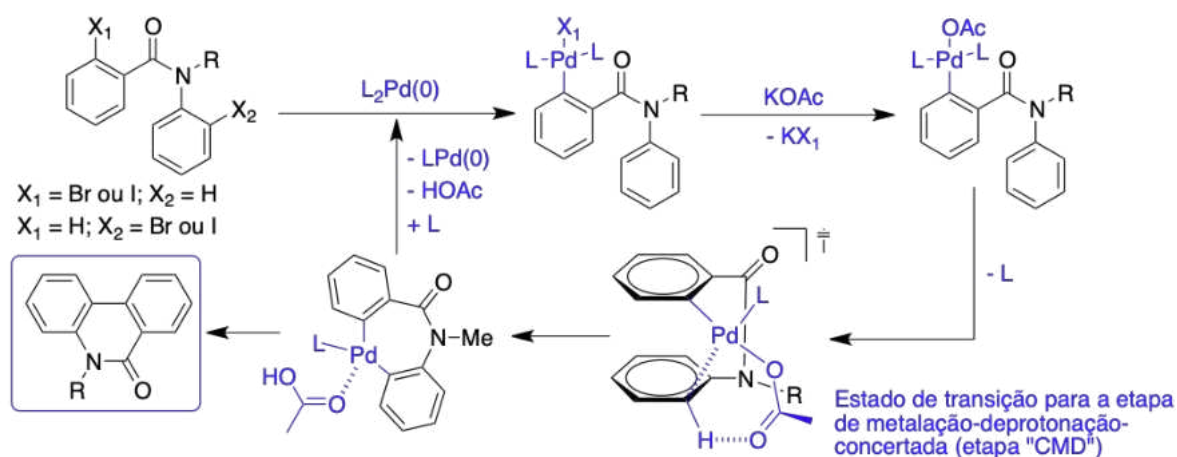
Ao longo dos anos uma diversidade de catalisadores foi desenvolvida para a formação da ligação C-C entre sistemas aromáticos por diferentes abordagens, seja através de complexos metálicos, pela formação de radicais no meio ou pela oxidação de anéis aromáticos ricos em densidade eletrônica.

Cada método apresenta suas vantagens e desvantagens, dependendo principalmente do tipo de esqueleto a ser sintetizado, colaborando pela diversidade de catalisadores encontrados na literatura. Atualmente a pesquisa de novos catalisadores é motivada pela substituição de reagentes tóxicos ou caros por alternativas mais verdes que ainda mantenham boa taxa de conversão e alta seletividade.

1.2.1 Paládio

O paládio é um dos metais de transição mais aplicados para catalisar a reação de arilação direta, uma reação na qual é formada a ligação C-C de dois anéis aromáticos. Tendo como substrato de partida um haleto aromático, o complexo de paládio(0) em meio alcalino propicia a formação da ligação C-C desejada pela eliminação deste halogênio. No geral esse grupo de partida consiste de apenas um halogênio, geralmente bromo ou iodo, enquanto um próton do outro grupo arila é abstraído por uma base gerando um intermediário di-organopaládio que sofre uma reação de eliminação redutiva formando a ligação C-C entre os anéis aromáticos e regenerando o catalisador. (Esquema 1)

Proposta de ciclo catalítica para a reação de arilação direta intramolecular via a funcionalização de uma ligação C-H

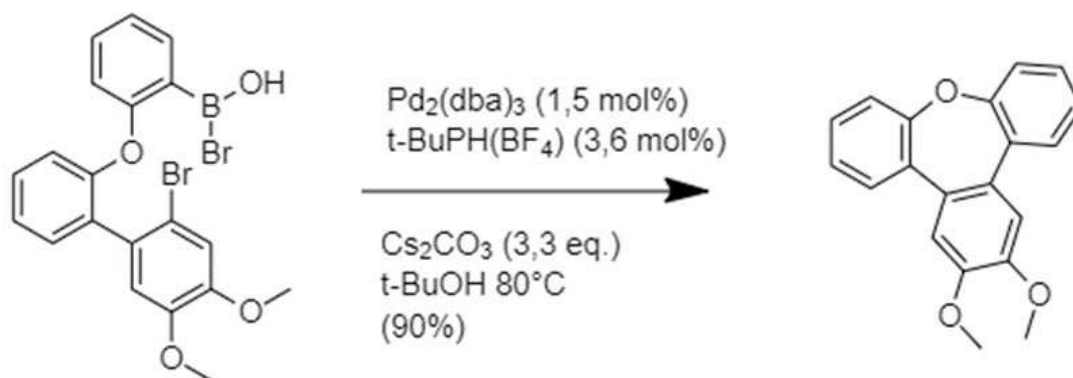


Redução de Pd(II) para Pd(0) na presença de um ligante (L)



Esquema 1 - Ciclo catalítico da reação de arilação direta

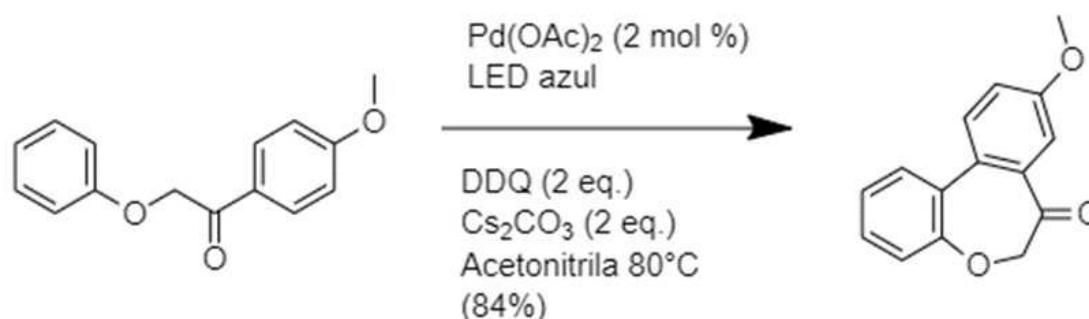
Alternativamente, há exemplos com outros grupos de saída como ácido trifílico ou ácido bórico (reação de Suzuki-miyaura, Esquema 2) além da possibilidade de saírem dois halogênios do sistema para a formação da ligação biarila.^{8,9}



Esquema 2 - Exemplo de reação de Suzuki-Miyaura

A fonte de paládio(0) na reação é principalmente proveniente de sais como acetato de paládio(II) ou cloreto de paládio(II), sendo poucos os casos em que se usa diretamente o paládio já na sua forma reduzida complexado ou em suspensão em uma macroestrutura. Os tipos de complexos formados possuem ligantes como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, dibenzilidenacetona entre outros.^{10,11}

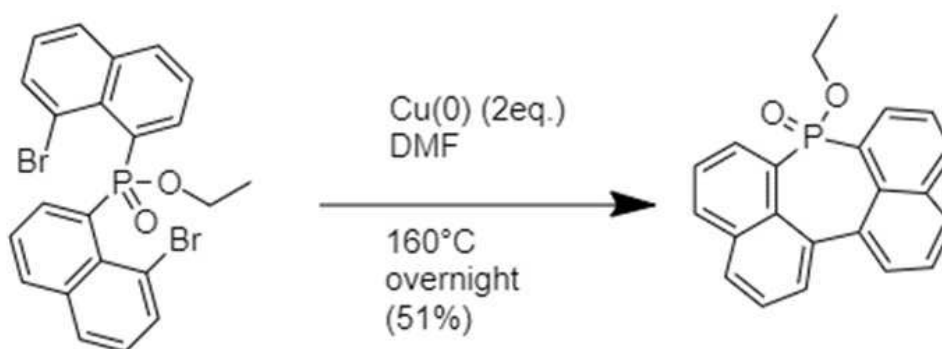
O meio básico necessário para a reação ocorrer é obtido normalmente com uso de sais como carbonato de potássio, acetato de potássio ou carbonato de céσιο. Às vezes são empregados juntos oxidantes como acetato de prata ou acetato de cobre, ou outros aditivos como BINAP, ácido triflico, ácido piválico entre outros. A utilização de oxidantes possibilita que a formação da ligação C-C ocorra a partir de dois anéis aromáticos não funcionalizados evitando a necessidade de grupos abandonadores no reagente.^{12,13} (Esquema 3)



Esquema 3 - Exemplo de reação catalisada por paládio junto com oxidantes

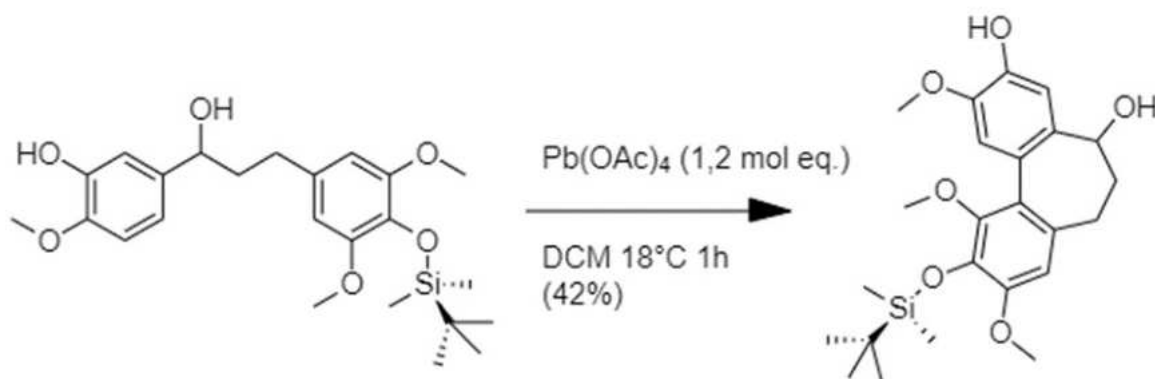
1.2.2 Outros metais

Além do uso de paládio, a literatura referente à formação de uma ligação C-C entre dois anéis aromáticos visando a formação de um anel de sete membros destaca inicialmente o uso de cobre com a reação de Ullmann. Essa reação consiste no uso de cobre (0 ou I) como catalisador em excesso com temperaturas elevadas (como 200°C) e geralmente com a eliminação de dois haletos (como brometo ou iodeto, Esquema 4).¹⁴ Uma alternativa relatada (em relação à saída de dois haletos) é partir de aril-lítios como reagentes promovendo a ligação pela eliminação de iodeto de lítio do sistema. Outra adaptação foi a utilização de tiofeno-2-carboxilato como ligante do cobre (I) o que permite a reação ocorrer em temperaturas mais brandas.¹⁵



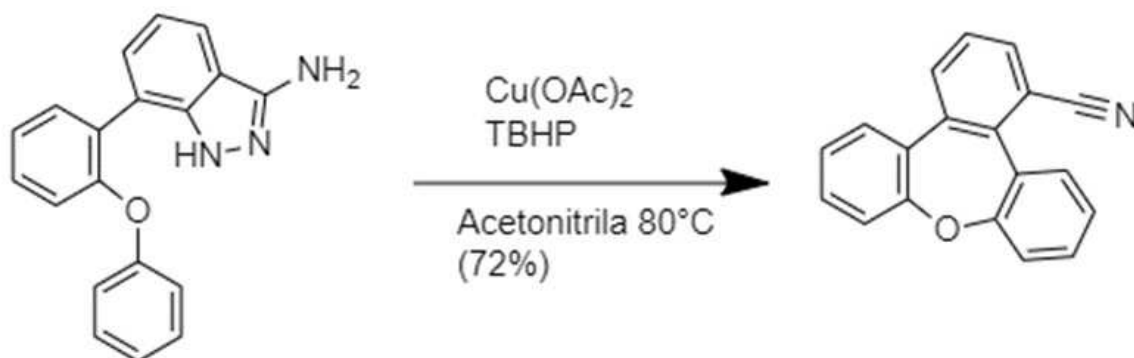
Esquema 4 - Exemplo da reação de Ullmann

Na mesma época outra metodologia bastante empregada para esse tipo de reação era a utilização de oxidantes inorgânicos fortes como VOCl_3 ,¹⁶ TTFA (sal de tálio (III)),¹⁷ FeCl_3 (reação de Scholl),¹⁸ acetato de chumbo(IV)¹⁹ ou mesmo MnO_2 ,²⁰ principalmente quando usados em substratos com anéis aromáticos nucleofílicos (substituídos com grupos metoxilas ou hidroxilas por exemplo, Esquema 5). No entanto os rendimentos na literatura são variados já que um dos riscos do uso de um oxidante forte é a degradação indesejada dos reagentes de partida. Isso, junto com os riscos de trabalhar com reagentes inorgânicos tóxicos, favoreceu a substituição desses catalisadores quando os primeiros métodos com paládio surgiram.



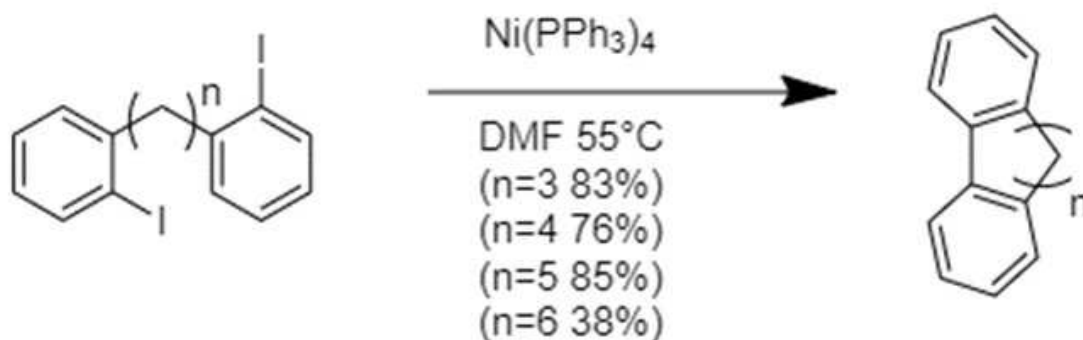
Esquema 5 - Exemplo de reação catalisada por um oxidante inorgânico

Ao longo dos anos outras metodologias continuam sendo pesquisadas, mesmo com o sucesso do paládio o seu alto custo impulsionou a procura de metais menos nobres como possíveis alternativas. Por exemplo, com o cobre foi observado uma reação similar a de Stille só que com Cu(I), resultando na eliminação de dois grupos SnMe_3 com bons rendimentos.²¹ Outra reação foi descrita como “metamorfose de aromáticos” usando acetato de cobre (II) como catalisador eliminando gás nitrogênio originalmente incorporado na estrutura do substrato na forma do grupo 3-amino-indazol (Esquema 6).²²



Esquema 6 - Reação descrita como “metamorfose de aromáticos” catalisada por cobre

Há bastante interesse também em compostos com níquel já que, por pertencer à mesma família que o paládio, há expectativas do metal ter uma química semelhante. Na literatura dois reagentes se destacam: o complexo $\text{Ni(PPh}_3)_4$ em DMF que consegue catalisar a formação da ligação Ar-Ar²³ e o complexo Ni(COD)_2 com bipyridina em THF (reação de Yamamoto).²⁴ Ambos com a eliminação de dois halogênios (bromo ou iodo) com bons rendimentos. (Esquema 7)

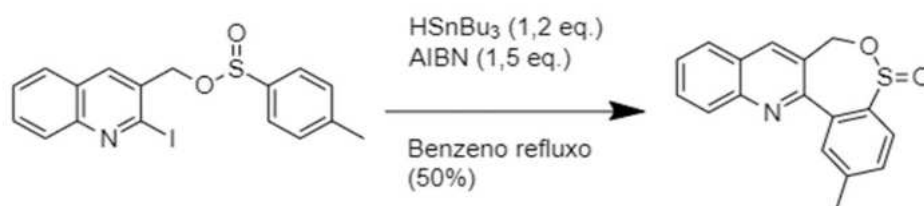


Esquema 7 - Exemplo de reação catalisada por níquel

1.2.3 Métodos por via radicalar

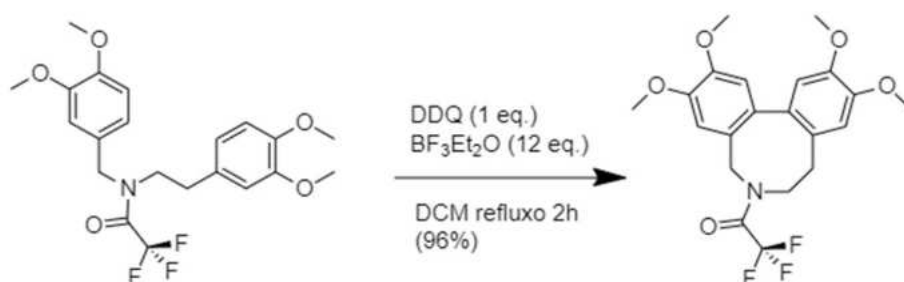
Além do uso de complexos metálicos como catalisadores, outras opções para a formação da ligação C-C existem como, por exemplo, através de radicais livres gerados no meio reacional. Esse tipo de reação muitas vezes necessita de um aditivo que sirva de estopim para iniciar a formação do radical livre no reagente de partida e, no geral, a formação da ligação biarila é favorável quando os anéis aromáticos são ricos em densidade eletrônica (sejam substituídos com grupos doadores ou em ressonância com outras estruturas aromáticas).

O composto AIBN (azo-*iso*-butironitrila) é um exemplo de iniciador de radicais, muitas vezes em conjunto com Bu_3SnH para iniciar a reação de haletos aromáticos. O AIBN sofre uma reação de extrusão térmica de nitrogênio (N_2) gerando radicais iso-butironitrilas. Os radicais abstraem o átomo de hidrogênio de Bu_3SnH gerando o radical tributilestanila. Esse radical promove a reação de abstração de halogênio (bromo ou iodo) do anel aromático resultando na formação do radical arila que então pode reagir com o outro anel aromático por adição. Essa reação foi relatada principalmente em benzeno com rendimentos baixos a moderados (muitas vezes com o reagente desalogenado como resultado), Esquema 8.^{25,26}



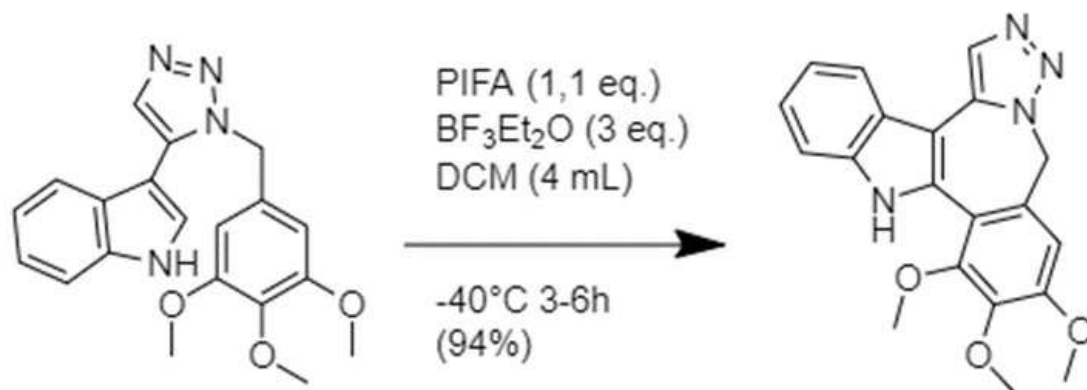
Esquema 8 - Exemplo de reação de ciclização iniciada por um radical tributilestanila

Outro composto utilizado bastante é o DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona), um reagente orgânico da classe das quinonas. Uma desvantagem desse agente oxidante é que ele precisa ser usado em temperaturas baixas e meio preferencialmente ácido (às vezes obtido com ácido trifílico) para evitar sua decomposição (e formação de HCN), Esquema 9.^{27,28}



Esquema 9 - Exemplo de reação de ciclização promovida por DDQ

Outro grupo de reagentes, que promovem reações radiculares, interessantes para essa ciclização são os derivados de iodo hipervalente como PIDA e PIFA. Normalmente empregado em anéis aromáticos nucleofílicos (substituídos com grupos oxigenados) com geralmente bons rendimentos do produto ciclizado (Esquema 10).^{29,30}



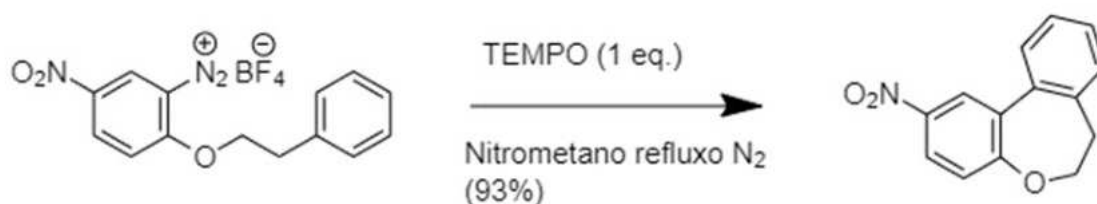
Esquema 10 - Exemplo de reação de ciclização promovida por composto de iodo hipervalente

Recentemente uma metodologia tendo K⁺OtBu como base em conjunto de 1,10-fenantrolina e AIBN foi desenvolvida para promover a formação da ligação biarila em produtos cíclicos com sete ou mais membros em bons rendimentos via a quebra homolítica da ligação carbono-halogênio (Bromo ou Iodo, Esquema 11).^{31,32}



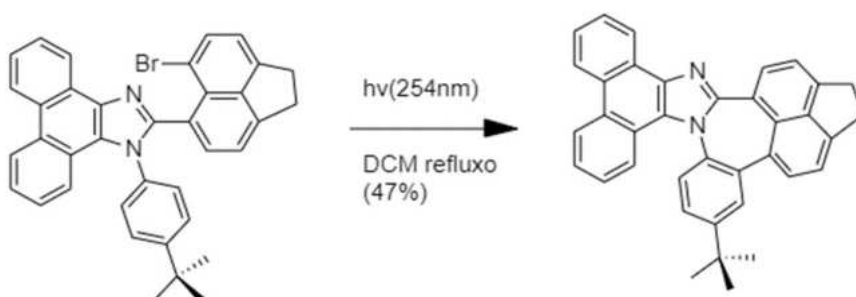
Esquema 11 - Exemplo de reação radicalar iniciada com KotBu/1,10-fenantrolina

Um artigo recente relatou o uso de TEMPO ((2,2,6,6-tetrametilpiperdin-1-yl)oxil) para promover a reação de Pschorr (na qual é formado *in situ* um radical diazenil que gera o radical arila ao eliminar N₂) para formar a ligação C-C com bom rendimento (Esquema 12).³³



Esquema 12 - Exemplo de reação radicalar empregando TEMPO para promover a formação de radical arila

Por último, uma alternativa ao uso desses compostos é através da fotoquímica. Diferente de anéis de 6 membros que podem ser obtidos por fotorrearranjo, anéis de 7 ou mais membros vem de mecanismos radicalares partindo principalmente da quebra fotolítica de uma ligação carbono-halogênio (cloro, bromo ou iodo) ou até mesmo de uma ligação carbono-calcogênio (enxofre ou selênio), Esquema 13.^{34,35}



Esquema 13 - Exemplo de reação fotoquímica para formar a ligação C-C biarila

2 JUSTIFICATIVA

Fenantridinonas, dibenzodiazepinonas e dibenzoazepinonas são sistemas heterocíclicos amplamente encontrados em vários produtos naturais e compostos de interesse para a indústria farmacêutica, além de outras aplicações como para OLEDs, o que os tornam esqueletos importantes do ponto de vista da síntese orgânica.

A reação de arilação direta intramolecular é uma forma eficaz de sintetizar tais estruturas e dentre os diversos catalisadores utilizados na literatura o paládio(0) se destaca como a alternativa mais convencional para esse tipo de reação.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

A proposta desse trabalho visa aplicar uma metodologia sintética de arilação direta intramolecular catalisada por paládio para a síntese da ligação biarila em anéis heterocíclicos de 6 ou 7 membros.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Síntese de amidas e ureias terciárias como precursores aos produtos de interesse.
- b) Aplicar a reação de ciclização com o catalisador de paládio em sistemas que deem anéis de 6 e 7 membros.
- c) Caracterização dos produtos sintéticos por métodos espectroscópicos.

4 EXPERIMENTAL

4.1 METODOLOGIA GERAL

Os produtos foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C utilizando os aparelhos Bruker Avance 400 ou 500 MHz (IQ/UFRJ). Os espectros de RMN de ^1H tem seus deslocamentos químicos relatados em ppm e as multiplicidades dos sinais expressos como s (simpleto), d (duplete), t (tripleto), dd (duplo duplete) ou m (multiplete). Os espectros de IV foram obtidos com pastilha de KBr registrados no aparelho Nicolet 505 Magma (FTIR). Os pontos de fusão, com valores não corrigidos, foram obtidos utilizando um aparelho Mel-Temp II. A lâmpada Cole-Parmer Short/long-wave UV lamp, 4 watts, foi utilizada para revelar as placas de CCF (Merck Silica Gel 60 F254) utilizadas nas análises das reações. Os reagentes utilizados eram de procedência da Sigma-Aldrich, Oakwood Chemicals, ou do Chemscone. Os solventes (Isofar, RJ) foram utilizados na forma que foram recebidos.

4.2 METODOLOGIA SINTÉTICA

4.2.1 Síntese de aminas secundárias via a reação de aminação redutiva

4.2.1.1 Síntese de *N*-Benzil-2-aminonaftaleno

Em um balão de 50 mL, 2-naftilamina (5 mmol) foi diluída em metanol (15 mL) e em seguida benzaldeído (1,2 equivalentes) diluído em metanol (5 mL) foi adicionado ao balão formando precipitado em poucos minutos. Após 35 minutos foi lentamente adicionado boroidreto de sódio (2 equivalentes) consumindo todo o intermediário (imina) e formando uma solução de cor castanha. A reação foi extraída com uma solução aquosa de carbonato de potássio 10% (massa/volume) e DCM. A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada obtendo um sólido alaranjado (1,1452 g). Esse material foi purificado por coluna cromatográfica utilizando uma mistura de hexano e DCM (1:1 V/V) como eluente. O produto foi obtido como um óleo viscoso amarelado que lentamente solidificou num sólido amarelado (1,1325 g) com rendimento de 93%.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 4,47 (s, 2H), 6,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,39 (m, 6H), 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3): 47,9; 104,2; 117,4;

121,6; 125,6. 125,9; 126,9; 127,2; 128,2; 128,5; 134,7; 138,7; 145,3; **IV** (KBr, cm^{-1}): 3426, 3057, 3024, 2918, 2890, 1626, 1602, 1521, 1483, 1397, 1350, 1229, 830, 813, 753, 731, 707, 694.

4.2.2 Iodação de arilaminas

4.2.2.1 Síntese de 1-Iodo-2-aminonaftaleno

Adaptando um procedimento da literatura³⁶, 2-aminonaftaleno (10 mmol) e iodeto de potássio (1,1 equivalente) foram pesados em um Erlenmeyer de 125 mL. Metanol (30 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada até a solubilização dos reagentes. Ácido sulfúrico concentrado (1,1 ml) foi lentamente adicionado à reação causando a precipitação do sal hidrosulfato de anilínio e a mudança de coloração para amarelo claro. Em seguida, uma solução concentrada de peróxido de hidrogênio (30% massa/massa, 2 mL) foi lentamente adicionada tornando a coloração subitamente marrom escura. Após uma hora de reação, uma análise por CCF (mistura de hexano e DCM, 1:1) mostrou o consumo total do reagente e a aparição de um produto. A reação foi interrompida com a adição de água (50 mL). O meio reacional foi extraído com DCM (2 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa (50 mL) de carbonato de sódio (2 g) e bissulfito de sódio (3 g). A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada resultando em um líquido escuro. Esse produto bruto foi filtrado em sílica num filtro de sílica sinterizada eluindo com DCM. Após evaporação do DCM foi obtido um líquido avermelhado (2,5258 g, rendimento de 94%). O produto foi subsequentemente usado para outras sínteses sem ser caracterizado devido à sua fácil degradação.

4.2.2.2 Síntese de N-Benzil-1-iodo-2-aminonaftaleno

Adaptando um procedimento da literatura³⁷, N-benzil-2-naftilamina (1 mmol) foi solubilizada em metanol (5 mL) com piridina (2 equivalentes) em um Erlenmeyer (50 mL). O complexo de mono-cloroiodo-piridina (1 equivalente) foi adicionado com mais metanol (5 mL). Em 10 minutos, análise por CCF (mistura de hexano e DCM, 1:1) verificou o consumo total do reagente e a aparição de uma nova substância. Após 20 minutos o meio reacional foi extraído com uma solução aquosa (50 mL) de carbonato de sódio (1 g) e bissulfito de sódio (1 g) e DCM. A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada deixando um sólido amarelado

(0,3519 g). Esse material foi purificado por coluna cromatográfica eluída com uma mistura de hexano e DCM 1:1. O produto foi obtido como um líquido viscoso amarelado (0,3430 g) com rendimento de 94%. O produto foi subsequentemente usado para outras sínteses sem ser caracterizado devido à sua fácil degradação.

4.2.3 Metodologia para obtenção de amidas a partir da reação de derivados de anilina com derivados de cloreto de benzoíla.

4.2.3.1 Metodologia geral de Schotten-Baumann

4.2.3.1.1 Síntese de *N*-(1-iodo-2-naftil)benzamida

Em um balão (125 mL) com 1-iodo-2-naftilamina (9 mmol) em DCM (15 mL) sob agitação, foi adicionado uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (2 g em 20 mL). Em seguida, uma solução de cloreto de benzoíla (10 mmol) em DCM (5 mL) foi lentamente adicionado e o sistema reacional foi fechado com um borbulhador que permitiu observar o progresso da reação via a evolução de CO₂. No dia seguinte, a reação foi extraída com água e DCM, a fase orgânica foi separada, secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e depois evaporada deixando um sólido alaranjado (3,3100 g). Esse material foi recristalizado em etanol obtendo cristais brancos com um rendimento final de 68%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H); **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃): 94,0; 121,1; 125,8; 127,3; 128,2; 128,4; 129,0; 129,6; 131,8; 131,9; 132,3; 134,6; 134,7; 137,8; 165,6; **IV** (KBr, cm⁻¹): 3272, 3050, 3026, 1647, 1485, 1421, 1320, 1282, 1262, 811, 796, 763, 742, 711, 692, 673.

4.2.3.1.2 Síntese de *N*-Benzil-*N*-(1-iodo-2-naftil)benzamida

Em um balão (50 mL), contendo *N*-benzil-1-iodo-2-naftilamina (1 mmol) em DCM (5 mL) foi acrescentado uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (0,5 g, 10 mL) e posteriormente foi lentamente adicionado cloreto de benzoíla em excesso (12 equivalentes) solubilizado em DCM (5 mL). O sistema reacional foi fechado com um borbulhador e a evolução de bolhas de gás foi constatada. Após 24 horas, o meio reacional foi extraído com água e DCM, a fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e depois evaporada deixando um sólido (0,3885 g). Esse

material foi purificado por coluna cromatográfica eluida com uma mistura de hexano e DCM 1:1 obtendo no final 0,3329 g de produto com rendimento de 82%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4,38 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 5,91 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,11 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,47 (dd, *J* = 7,8, 5,5 Hz, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃): 52,90; 106,3; 127,2; 127,6; 127,7; 128,1; 128,2; 128,5; 128,9; 129,1; 129,6; 129,7; 132,5; 133,1; 135,4; 136,0; 136,9; 143,8; 170,6; **IV** (KBr, cm⁻¹): 3063, 3023, 3004, 2921, 1639, 1495, 1387, 1285, 817, 791, 744, 721, 697, 671.

4.2.3.1.3 Síntese de *N*-Benzil-*N*-2-(1-iodonaftil)fenilacetamida

Em um balão (50 mL), *N*-benzil-1-iodo-2-naftilamina (6 mmol) em DCM (10 ml) foi misturado com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (2 g, 20 mL). Lentamente foi adicionado cloreto de fenilacetila (2 equivalentes) e mais DCM (5 mL). O sistema foi fechado com um borbulhador e a evolução de bolhas de CO₂ poderia ser observada. Após 24 horas, o meio reacional foi extraído com mais água e DCM, a fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada obtendo um líquido viscoso alaranjado (3,1995 g). Esse material foi purificado por coluna cromatográfica eluida com DCM obtendo um rendimento de 93% (2,9192 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,40 (ddd, *J* = 57,8, 15,3, 4,3 Hz, 2H), 4,12 (dd, *J* = 14,2, 4,3 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 14,2, 4,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 8,5, 4,5 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,25 (m, 8H), 7,64 (m, 3H), 7,82 (dd, *J* = 8,0, 3,0 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,4, 3,4 Hz, 1H); **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃): 41,3; 51,7; 106,5; 126,2; 127,1; 127,5; 127,8; 127,9; 128,0; 129,0; 129,1; 132,6; 132,8; 134,3; 135,1; 136,5; 142,5; 170,2; **IV** (KBr, cm⁻¹): 3060, 3028, 2924, 1654, 1495, 1388, 1292, 1245, 818, 745, 695.

4.2.3.1.4 Síntese de *N*-Benzil-2-iodobenzamida

Em um balão (50 ml), benzilamina (10 mmol) em DCM (10 mL) foi misturada com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (2 g, 15 mL). Lentamente uma solução de cloreto de 2-iodobenzoíla (1,1 equivalentes) em DCM (5 mL) foi adicionado, o sistema foi fechado com um borbulhador e a formação de bolhas de CO₂ foi constatada. Após 24 horas, o meio reacional foi extraído com uma solução aquosa de HCl (1 M) e DCM e depois a fase orgânica foi lavada com uma solução

de NaOH (1 M), secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e depois evaporada resultando no isolamento de um sólido (3,6456 g). Esse material foi recristalizado com etanol obtendo 86% de rendimento (2,9564 g).

RMN ¹H (MHz, CDCl₃): δ 4,65 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,11 (td, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 16,3, 9,1 Hz, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃): 44,3; 92,5; 127,8; 128,2; 128,3; 128,8; 131,2; 137,6. 139,9; 142,0; 169,2 ; **IV** (KBr, cm⁻¹): 3252, 3059, 3028, 2973, 2915, 1638, 1583, 1548, 1427, 1306, 1236, 742, 720, 681.

4.2.3.2 Metodologia com trietilamina

4.2.3.2.1 Síntese de *N*-2-(1-iodonaftil)difenilimida

Em um balão (50 mL), 1-iodo-2-aminonaftaleno (7,8 mmol) foi solubilizado em DCM (10 mL) com trietilamina (5 mL) e resfriado em banho de gelo. Cloreto de benzoíla (3 equivalentes) diluído em DCM (8 mL) foi adicionado lentamente ao balão em agitação e posteriormente um borbulhador foi acoplado ao balão. Após 24 horas, o meio reacional foi transferido para um funil de separação com solução aquosa de HCl (1M) e DCM. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada deixando um sólido escuro (2,2751 g). O produto foi lavado com metanol a frio e purificado por coluna cromatográfica com uma mistura de DCM e Hexanos 1:1. O rendimento foi de 61%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,36 (m, 2H), 7,47 (ddd, *J* = 8,1, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,53 (ddd, *J* = 8,4, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 7,68 (ddd, *J* = 3,8, 2,4, 1,8 Hz, 2H), 7,82 (m, 4H), 8,18 (m, 1H); **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃): 105,4; 127,0; 127,4; 128,4; 129,4; 130,3; 132,5; 132,8; 133,1; 134,8; 135,6; 141,7; 173,1; **IV** (KBr, cm⁻¹): 3065, 1675, 1269, 1246, 771, 692, 672.

4.2.4 Obtenção de ureias a partir de derivados de anilina com isocianato de fenila

4.2.4.1 Síntese de *N*-(2-iodofenil)-*N'*-feniluréia

Em um balão (50 ml), 2-iodoanilina (10 mmol) foi misturado com isocianato de fenila (1 equivalente) em DCM (20 mL), o balão foi tampado e foi observado o surgimento de precipitado branco. Após 24 horas, o material precipitado foi filtrado e lavado com hexanos e DCM e posto para secar durante 24 horas. Após esse tempo,

o sólido apresentou comportamento triboelétrico e devido ao risco de combustão foi decidido utilizá-lo para a próxima síntese sem fazer análise do material.

4.2.4.2 Síntese de *N*-(1-iodo-2-naftil)-*N'*-feniluréia

Em um balão (50 ml), 1-iodo-2-naftilamina (10 mmol) foi misturado com isocianato de fenila (1 equivalente) em DCM (20 mL) ocorrendo em pouco tempo a formação de precipitado. Após 24 horas, o precipitado foi filtrado e lavado com DCM (3,3807 g) 90% de rendimento.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 8,3 Hz, 3H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,51 (s, 1H); **RMN ¹³C** (101 MHz, DMSO-d₆): 94,2; 118,2; 122,1; 123,0; 125,4; 128,1; 128,3; 128,6; 128,9; 130,7; 131,3; 134,5; 139,4; 139,5; 152,5; **IV** (KBr, cm⁻¹): 3269, 3054, 1635, 1594, 1560, 1494, 1238, 798, 763, 739, 725, 692.

4.2.5 Metodologia sintética para a *N*-metilação de amidas e ureias secundárias

4.2.5.1 Síntese de *N*-Metil-*N*-(1-iodo-2-naftil)benzamida

Em um balão (125 mL), hidreto de sódio suspenso em óleo mineral (1 g, 60%) foi lavado com hexano. A solução hexano/óleo mineral foi removida com uma pipeta e a lavagem repetida mais duas vezes. A solução hexano/óleo mineral com material em suspensão foi ratado com etanol para destruir NaH. *N*-(1-iodo-2-naftil)benzamida (10 mmol) foi adicionado ao balão com DMF seco (20 mL). O balão foi resfriado com banho de gelo e posto em agitação. Após alguns minutos, um excesso de iodometano (2 equivalentes) foi lentamente adicionado e o balão foi selado com um borbulhador. No dia seguinte, uma análise por CCF (mistura de hexano e DCM, 1:1) mostrou o consumo total do reagente. O excesso de hidreto de sódio foi destruído por adição de etanol. O meio reacional foi extraído com água e acetato de etila, a fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada obtendo um sólido (3,6934 g). Esse material foi filtrado por uma camada de sílica em um funil de vidro sinterizada utilizando uma mistura de hexano e DCM (3:2) como eluente, o eluído foi evaporado resultando em um sólido com 79% de rendimento (3,12 g).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3,46 (s, 3H), 7,08 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,50 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃): 37,7; 105,1; 127,0; 127,2; 127,6; 128,3; 128,4; 129,8; 130,2; 132,4; 133,0; 135,4; 135,9; 145,8; 170,9; **IV** (KBr, cm⁻¹): 3059, 2965, 2897, 1630, 1497, 1371, 818, 788, 753, 717, 695, 671

4.2.5.2 Síntese de *N*-Metil-*N*-benzil-2-iodo-benzamida

Em um balão (125 mL), hidreto de sódio suspenso em óleo mineral (1g, 60%) foi lavado com hexano retirando o óleo mineral. *N*-benzil-2-iodobenzamida (8 mmol) foi adicionada ao balão com DMF seco (20 mL). O balão foi resfriado com um banho de gelo e a mistura reacional posto em agitação. Lentamente foi adicionado iodometano (2 equivalentes) e o balão foi selado com borbulhador. Após 24 horas, uma análise por CCF (mistura de hexano e acetato de etila, 1:1) mostrou o consumo total do reagente. O excesso de hidreto de sódio foi destruído por adição de etanol. O meio reacional foi extraído com água e acetato de etila, a fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada deixando um sólido (2,7376 g). Esse material foi filtrado por uma camada de sílica em um funil de vidro sinterizada utilizando acetato de etila como eluente, o eluído foi evaporado deixando um líquido viscoso amarelado (2,6766 g, 93% de rendimento).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,73 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 4,36 (dd, *J* = 73,8, 15,5 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,25 (m, 8H), 7,18 (m, 1H), 7,36 (m, 11H), 7,85 (ddd, *J* = 8,0, 4,2, 0,8 Hz, 2H); **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃): 32,0; 35,3; 49,9; 54,1; 91,8; 92,5; 126,7; 126,8; 126,9; 127,2; 127,3; 127,9; 128,1; 128,2; 128,3; 129,6; 129,8; 135,5; 136,0; 138,8; 141,8; 142,1; 170,3; 170,7; **IV** (KBr, cm⁻¹): 3027, 2921, 1630, 1398, 1077, 767, 733, 697.

4.2.5.3 Síntese de *N,N'*-dimetil-*N*-(2-iodofenil)-*N'*-feniluréia

Em um balão (125 mL), hidreto de sódio suspenso em óleo mineral (0,5 g, 60%) foi lavado com hexano para remover o óleo mineral. O *N*-(2-iodofenil)-*N'*-feniluréia previamente sintetizado foi adicionado ao balão com DMF seco (40 mL). O balão foi resfriado com um banho de gelo e a mistura reacional posto em agitação. Lentamente iodometano (5 g) foi adicionado ao balão e então o balão foi selado com septo e agulha para aliviar a pressão. Após 24 horas, uma análise por CCF (mistura

de hexano e DCM, 1:3) mostrou reagente ainda presente. Mais hidreto de sódio (0,5g), lavado com hexano, e iodometano (0,2 g) foram adicionados. Após 2 horas, análise por CCF (mesmas condições) mostrou o consumo total do reagente. O excesso de hidreto de sódio foi destruído por adição de etanol. O meio reacional foi extraído com água e acetato de etila, a fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e depois evaporada deixando um material sólido (3,2739 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,18 (d, *J* = 15,4 Hz, 6H), 6,67 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H); **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃): 39,4; 39,8; 97,9; 124,9; 125,8; 126,8; 128,2; 128,4; 129,0; 139,1; 144,8; 146,5; 159,8; **IV** (KBr, cm⁻¹): 3049, 2923, 1654, 1631, 1424, 1357, 1019, 747, 696.

4.2.5.4 Síntese de *N,N'*-dimetil-*N*-2-(1-iodonaftil)-*N'*-feniluréia

Em um balão (125 mL), hidreto de sódio suspenso em óleo mineral (1 g, 60%) foi lavado com hexano para remover o óleo mineral. *N*-2-(1-iodonaftil)-*N'*-feniluréia (8,7 mmol) foi adicionado ao balão com DMF seco (20 mL). O balão foi resfriado com um banho de gelo e posto em agitação. Lentamente foi adicionado um excesso de iodometano (4 equivalentes) e o balão foi selado com um borbulhador. Após 24 horas, uma análise por CCF (mistura de hexano e acetato de etila, 3:1) mostrou o consumo total do reagente. O excesso de hidreto de sódio foi destruído por adição de etanol. O meio reacional foi extraído com água e acetato de etila, a fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada obtendo um sólido (3,6706 g). Esse material foi filtrado por uma camada de sílica em um funil de vidro sinterizada utilizando acetato de etila como eluente, o eluido foi evaporado deixando um líquido viscoso que lentamente se solidificou (3,6359 g, 91% de rendimento).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,20 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 6,69 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 3H), 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4, 1H); **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃): 38,0; 39,8; 103,7; 125,0; 125,8; 126,1; 126,3; 127,2; 127,4; 128,3; 128,8; 131,1; 132,1; 134,6; 144,7; 145,4; 159,8; **IV** (KBr, cm⁻¹): 3055, 3006, 2974, 2924, 2894, 1665, 1593, 1496, 1423, 1347, 1307, 745, 700, 675.

4.2.6) Reação de arilação direta intramolecular

4.2.6.1) Metodologia geral

Em um vial, o substrato iodado (1 mmol) foi adicionado junto com acetato de paládio (0,02 equivalentes), hidroquinona (0,04 equivalentes), DPPE (0,02 equivalentes), acetato de potássio (3 equivalentes), TBAB (1 equivalente) e DMF (1,5 mL). O vial foi tampado e posto em agitação com aquecimento (130°C) em um bloco de aquecimento.

4.2.6.1.1 Síntese de *N*-Metilbenzo[*a*]fenantridin-5-ona

A metodologia geral foi aplicada utilizando o substrato *N*-metil-*N*-2-(1-iodonaftil)benzamida. Após 1 hora de reação, foi verificado por CCF (DCM) o consumo total do reagente e a aparição de uma nova substância fluorescente azul. O meio reacional foi extraído com água e acetato de etila. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada deixando um resíduo sólido alaranjado (0,2329 g, 88% de rendimento).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,91 (s, 3H), 7,52 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,78 (m, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,2, 4,4 Hz, 2H), 8,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,77 (d, *J* = 8,6 Hz 1H); **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃): 30,2; 113,5; 114,4; 124,3; 125,6; 126,2; 126,6; 126,7; 126,8; 128,1; 128,2; 129,4; 129,8; 131,1; 133,3; 136,0; 161,3; **IV** (KBr, cm⁻¹): 3050, 2948, 1631, 1601, 1510, 1413, 1332, 804, 793, 744, 698.

4.2.6.1.2 Síntese de *N*-Benzilbenzo[*a*]fenantridin-5-ona

A metodologia geral foi aplicada com o substrato *N*-benzil-*N*-2-(1-iodonaftil)benzamida. Após 3 horas, o consumo total do reagente foi acompanhado por CCF (mistura de hexano com acetato de etila, 1:1) e a aparição de uma mancha fluorescente azul. O meio reacional foi extraído com água e acetato de etila. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada deixando um resíduo sólido que foi purificado com coluna cromatográfica passando DCM obtendo um sólido branco (0,3001 g, 89% de rendimento).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 5,68 (s, 2H), 7,16 (m, 5H), 7,40 (dd, *J* = 8,1, 5,8 Hz 2H), 7,54 (m, 2H), 7,73 (m, 3H), 8,62 (m, 2H), 8,72 (d, *J* = 8,7 Hz 1H); **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃): 47,0; 114,4; 115,8; 124,9; 126,1; 126,5; 127,2; 127,3; 127,3; 127,4; 128,2; 128,6; 128,9; 129,1; 130,1; 130,2; 130,4; 131,9; 134,1; 136,0; 136,8;

162,1; **IV** (KBr, cm^{-1}): 3062, 3025, 1644, 1600, 1511, 1423, 1351, 1338, 810, 790, 750, 723, 700

4.2.6.1.3 Síntese de Benzo[a]fenantridina

A metodologia geral foi aplicada com o substrato *N*-benzil-*N*-2-(1-iodonaftil)fenilacetamida. Após 1 hora de reação, a análise por CCF (mistura de hexano com DCM, 1:1) mostrou a aparição de várias manchas novas. Após 24 horas, o meio reacional foi extraído com água e acetato de etila. A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada. Esse material (0,2832g) foi fracionado por coluna cromatográfica eluida com hexanos e DCM 1:1 isolando uma substância para ser caracterizada.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,95 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 8,22 (dd, $J = 22,3, 8,3$ Hz, 2H), 9,05 (dd, $J = 37,2, 8,5$ Hz, 2H), 9,39 (s, 1H); **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3): 121,5; 125,4; 126,7; 126,9; 127,3; 127,4; 127,5; 127,6; 129,2; 129,2; 129,9; 130,9; 132,8; 133,5; 133,6; 140,9; 150,6

4.2.6.1.4 Reação com *N*-Metil-*N*-benzil-2-iodobenzamida

A metodologia geral foi aplicada com o substrato *N*-metil-*N*-benzil-2-iodobenzamida. Após 1 hora de reação, a análise por CCF (mistura de hexano com DCM, 1:1) revelou a aparição de três novas manchas antes do consumo total do reagente. Após 24 horas, a análise por CCF verificou o consumo total do reagente e o meio reacional foi extraído com água e acetato de etila. A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada. Esse material (0,1963g) foi fracionado por coluna cromatográfica eluida com DCM isolando três substâncias.

N-Metil-*N*-benzilbenzamida

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,78 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 4,18 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,70 (d, $J = 20,9$ Hz, 3H), 7,09 (s, 2H), 7,32 (m, 22H); **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3): 33,2; 37,0; 46,4; 49,5; 50,8; 55,2; 122,8; 123,9; 126,8; 127,0; 127,6; 127,7; 128,1; 128,2; 128,5; 128,8; 128,6; 131,4; 132,6; 137,0; 141,3; 168,6; **IV** (KBr, cm^{-1}): 3061, 3029, 2921, 2855, 1690, 1635, 1452, 1400, 1069, 735, 699

NN-Metil-benzil-*N'**N'*-metil-benzil-[1,1'-bifenil]-2,2'-dicarboximida

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,72 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 4,63 (m, 4H), 7,00 (s, 4H), 7,26 (m, 15H); **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3): 32,8; 36,5; 50,3; 54,9; 127,0; 127,1;

127,2; 127,4; 127,6; 127,7; 128,3; 128,4; 128,5; 128,6; 128,7; 128,8; 129,0; 136,4; 136,7; 136,8; 137,0; 137,2; 170,8; 170,9; 171,6; **IV** (KBr, cm^{-1}): 3054, 2922, 2847, 1636, 1494, 1399, 725, 704

N-Metil-7-diidrodibenzo[*c,e*]azepin-5-ona

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3,12 (s, 3H), 3,81 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H) 7,25 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,91 (m, 1H); **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3): 34,8; 53,2; 116,1; 126,7; 128,0; 128,5; 128,9; 129,1; 130,3; 130,7; 135,1; 137,1; 137,2; 138,7; 168,5

4.2.6.1.5 Síntese de *N,N'*-dimetildibenzo[*d,f*][1,3]diazepin-6-ona

A metodologia geral foi aplicada com o substrato *N,N'*-dimetil-*N*-(2-iodofenil)-*N'*-fenilureia. Após 24 horas o meio reacional foi extraído com água e DCM. (0,2265 g, 41% de rendimento)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,22 (s, 6H), 7,22 (dd, $J = 8,2, 0,9$ Hz, 2H), 7,27 (td, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,50 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 2H); **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3): 35,9; 119,3; 124,4; 128,0; 128,2; 132,4; 144,4; 165,6; **IV** (KBr, cm^{-1}): 3066, 3010, 2975, 2917, 2849, 1662, 1600, 1428, 1313, 752.

4.2.6.1.6 Síntese de *N,N'*-dimetilbenzo[*d*]nafto[1,2-*f*][1,3]diazepin-6-ona

A metodologia geral foi aplicada com o substrato *N,N'*-dimetil-*N*-2-(1-iodonaftil)-*N'*-fenilureia. Após 2,5 horas, a análise por CCF (mistura de hexano e DCM, 1:1) verificou o consumo parcial do reagente e a aparição de uma nova substância fluorescente azul. Após 5 horas, o meio reacional foi extraído com água e acetato de etila. A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada deixando um resíduo amarelado. O material foi purificado por coluna cromatográfica eluida com uma mistura de hexano e DCM 1:2. (0,2483 g, 86% de rendimento)

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3,20 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,60 (dd, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 8,07 (m, 1H); **RMN ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3): 35,7; 36,2; 118,8; 120,2; 123,9; 125,3; 126,1; 126,8; 127,6; 128,2; 128,4; 128,9; 130,8; 131,3; 131,5; 131,6; 142,8; 146,6; 167,1; **IV** (KBr, cm^{-1}): 3058, 2979, 2952, 2916, 1670, 1620, 1495, 1427, 1326, 1267, 815, 745, 679.

4.2.6.1.7 Tentativa de ciclização de, e hidrólise de, *N*-2-(1-iodonaftil)difenilimida

A mesma metodologia para a arilação direta intramolecular foi empregada com o substrato *N*-2-(1-iodonaftil)difenilimida. Após 100 minutos, a análise por CCF (mistura de hexanos e acetato de etila, 3:1) verificou o consumo completo do reagente. O meio reacional foi extraído com água e DCM. Análise por CCF (mistura de hexanos e acetato de etila, 3:1) mostrou que o produto eluiu da mesma forma que *N*-2-(1-iodonaftil)benzamida.

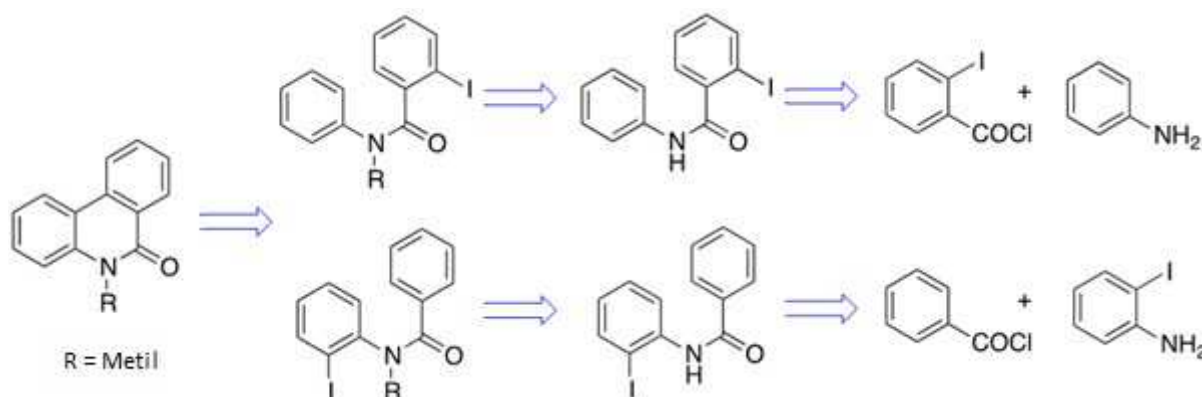
A reação foi refeita com o substrato sem a presença do catalisador de paládio. Em 1 hora, esse meio reacional foi extraído com água e DCM. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada deixando um sólido (0,2220 g, 77% rendimento) que foi recristalizado em etanol. O ponto de fusão foi obtido para esses cristais (164°C), e para cristais de *N*-2-(1-iodonaftil)benzamida (165°C) e para uma mistura das duas substâncias em questão (164°C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,61 (m, 4H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 8,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H); **RMN ¹³C** (101 MHz, CDCl₃): 94,1; 121,1; 125,8; 127,3; 128,2; 128,4; 129,0; 129,6; 131,8; 131,9; 132,3; 134,7; 137,8; 165,6

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

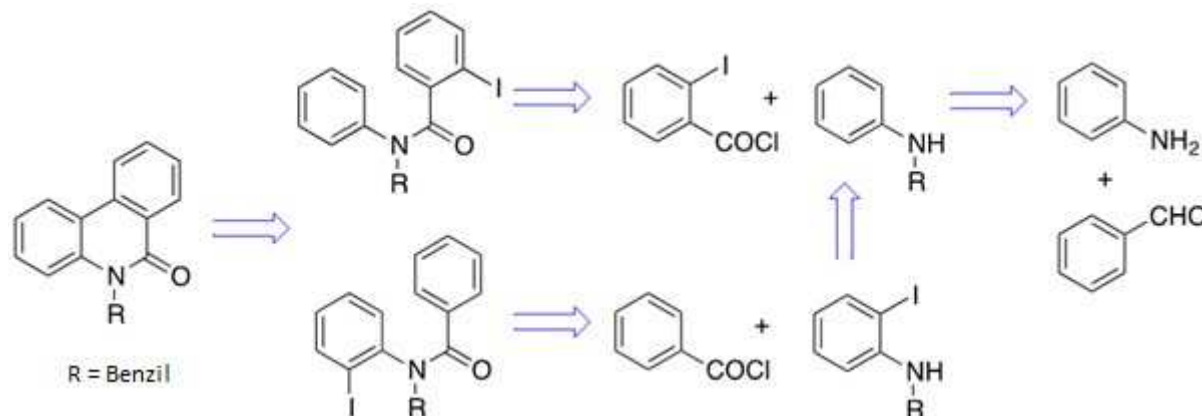
5.1 ESTRATÉGIA GERAL PARA A SÍNTESE DE ANÉIS DE SEIS OU SETE MEMBROS VIA UMA REAÇÃO DE ARILAÇÃO DIRETA INTRAMOLECULAR

Com o intuito de realizar os objetivos, o trabalho experimental foi planejado visando a síntese de amidas e ureias terciárias de acordo com os esquemas 14-16. A síntese de derivados de fenantridinonas por uma reação de arilação direta intramolecular pode seguir por diversos caminhos como ilustrado nos esquemas 14 e 15. O esquema 14 mostra uma retroanálise para a síntese de derivados de *N*-alquilfenantridinonas. Amidas secundárias podem ser obtidas a partir de um derivado de cloreto de *orto*-iodobenzoíla e uma anilina ou a partir de um derivado de *orto*-iodoanilina e um derivado de cloreto de benzoíla (Esquema 14).



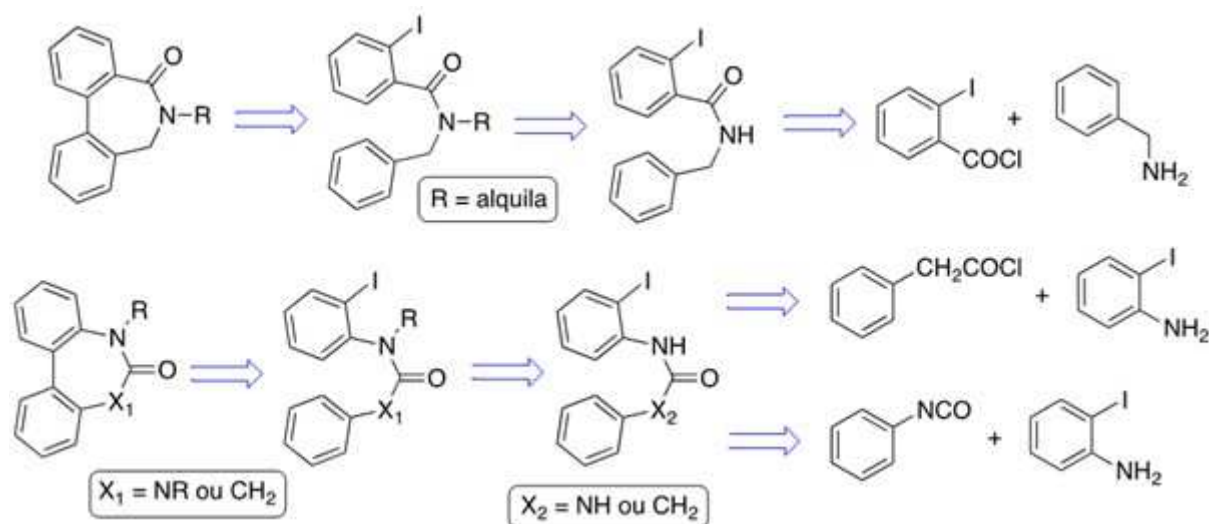
Esquema 14 - Síntese de *N*-alquilfenantridinonas

Em seguida, as amidas secundárias são transformadas nas amidas terciárias – os substratos para a reação de arilação direta intramolecular. De forma análoga, amidas terciárias apropriadamente substituídas com um halogênio na posição orto no grupo arilamino ou benzoíla podem ser obtidos pelo acoplamento do respectivo cloreto de benzoíla e arilaminas secundárias provenientes de uma reação de aminação redutiva (Esquema 15).³⁸



Esquema 15 - Síntese de derivados de *N*-benzilfenantridinonas

De maneira semelhante, a síntese de dibenzoazepinonas foi planejada a partir da preparação de *N*-alquil-*N*-benzil-2-iodobenzoilamidas ou *N*-alquil-*N*-2-iodofenil fenilacetamidas e a síntese de dibenzodiazepinonas a partir da preparação de ureias por adição de *orto*-iodoarilaminas ao fenilisocianato seguida por alquilação dos nitrogênios para obter as ureias terciárias (Esquema 16).



Esquema 16 - Retroanálise para a síntese de dibenzoazepinonas e dibenzodiazepinonas

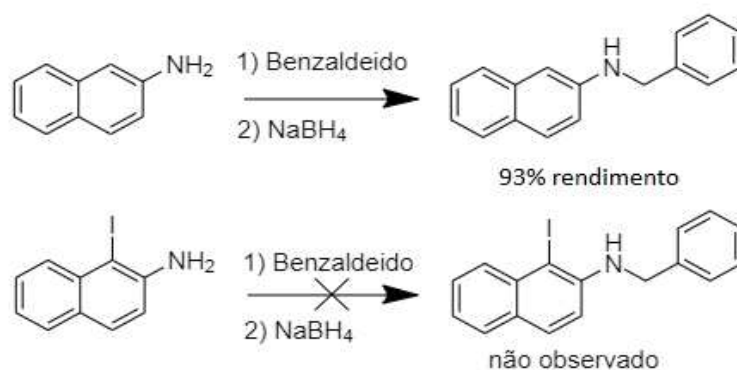
As retroanálises mostram etapas em comum para a construção dos substratos a serem empregados na reação de arilação direta intramolecular: iodação de arilaminas, síntese de arilaminas secundárias, formação de amidas, alquilação de amidas. A seguir, a síntese dos respectivos substratos e seu uso será mais detalhada.

5.2 REAÇÃO DE AMINAÇÃO REDUTIVA

O preparo de *N*-benzil-2-naftilamina neste trabalho foi conduzido pela reação de aminação redutiva de 2-naftilamina com benzaldeído. Inicialmente a reação foi feita com ácido acético (1 mmol) como catalisador, mas ao aumentar a proporção de benzaldeído adicionado observou-se que a reação parecia já acontecer sem o ácido. Investigando a fonte de benzaldeído utilizada foi constatado que o reagente estava contaminado com ácido benzóico (devido à oxidação do aldeído). Assim foi possível conduzir a reação sem adição de outro ácido quando 1,2 equivalentes do aldeído, contaminado com ácido benzóico, foram utilizados. Após a redução por borohidreto de sódio, a análise por CCF (eluente hexano e DCM, 1:1) do produto bruto indicava

ainda a presença de um pouco do reagente não consumido. A purificação da amina secundária por coluna cromatográfica (eluente hexano e DCM, 1:1) resultou na obtenção do produto (93%) livre de material de partida, como um óleo viscoso amarelo que lentamente solidificou-se (Esquema 17).

Uma tentativa para obter *N*-benzil-1-iodo-2-aminonaftaleno a partir da aminação redutiva de 1-iodo-2-naftilamina se mostrou infrutífera. O reagente iodado não reagiu com o aldeído em condições similares e consequentemente a formação da imina não foi observada (Esquema 17).



Esquema 17 - Aminação redutiva para obter *N*-benzil-2-aminonaftaleno

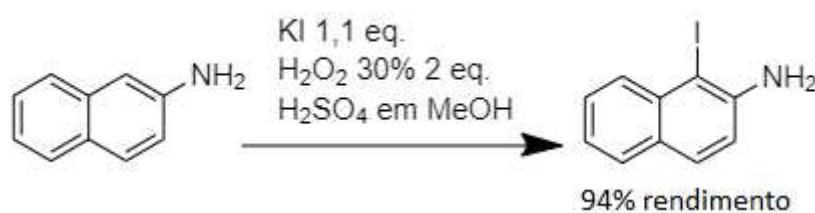
Os sinais dos hidrogênios no espectro de RMN de ^1H do composto (espectro 1 em anexo) são coerentes com a estrutura esperada, o deslocamento em 4,47 ppm é característico dos hidrogênios do metileno do grupo benzil enquanto os demais sinais se encontram dentro da faixa de hidrogênios aromáticos (no caso de 6,88 a 7,72 ppm) totalizando os 15 hidrogênios esperados. Similarmente no RMN de ^{13}C (espectro 2 no anexo) o deslocamento em 47,9 ppm indica o carbono saturado ligado ao nitrogênio enquanto os demais sinais (104,2 a 145,3 ppm) estão na faixa dos carbonos aromáticos.

Na caracterização por IV (espectro 3 no anexo) é possível notar absorção de bandas (cm^{-1}) características das funções orgânicas esperadas como: 3426 (estiramento N-H de amina secundária); 3057 e 3024 (estiramento C-H dos anéis aromáticos); 2918 (estiramento C-H do grupo metileno); 1626 (estiramento C=C dos anéis aromáticos); 1350 (estiramento C-N de amina aromática).

5.3 REAÇÕES DE IODAÇÃO AROMÁTICA

5.3.1 Método com iodeto e peróxido de hidrogênio

Com o intuito de obter 1-iodo-2-aminonaftaleno, um método eficiente e seletivo de iodação de arenos eletronicamente ricos foi adaptado da literatura³⁶ para 2-naftilamina obtendo um ótimo rendimento (95%) após purificação por filtração em sílica. As condições reacionais escolhidas foram usar 1,1 equivalentes de iodeto de potássio (como fonte de iodo) e 2 equivalentes de peróxido de hidrogênio 30% (agente oxidante) juntos de um ácido forte (no caso ácido sulfúrico concentrado) em metanol durante 1 hora. A adição de água ao meio foi utilizada para interromper a reação. Em conjunto foi adicionado uma solução aquosa com carbonato de sódio (para neutralizar o meio) e bissulfito de sódio (para eliminar o excesso de peróxido e de iodo formado por oxidação do iodeto) para depois extrair o produto com DCM. Sem a adição inicial de água era observado a formação de um composto roxo pouco solúvel após a adição da solução de bissulfito com carbonato. O material foi purificado por filtração em uma camada de sílica (eluente DCM) e o produto não foi caracterizado devido a sua fácil degradação (em algumas horas já se observava a aparição de outros compostos) e foi sempre usado imediatamente após seu preparo (Esquema 18).

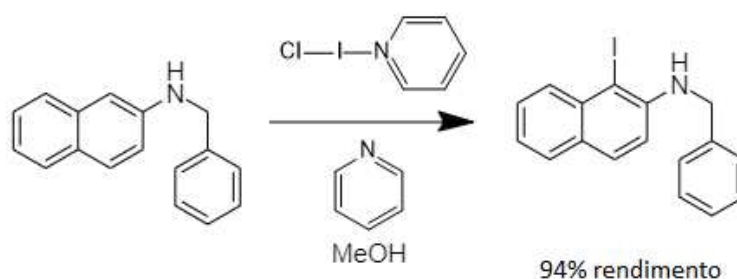


Esquema 18 - Iodação de 2-aminonaftaleno

A mesma metodologia foi aplicada na tentativa de obter 1-iodo-*N*-benzil-2-naftilamina em vão. Em pouco tempo de reação foi observado por análise de CCF (mistura de hexano de DCM, 1:1) o surgimento de múltiplos outros compostos não desejados (possivelmente frutos de reações paralelas de oxidação) antes mesmo do consumo total do reagente de partida. A simples adição do grupo benzil ao nitrogênio já indicou uma mudança drástica na reatividade do substrato perante as condições fortemente oxidativas do meio reacional.

5.3.2 Iodação utilizando o reagente monocloro iodo piridina

Originalmente não havia a perspectiva de utilizar outro método de iodação neste trabalho, no entanto os desafios para obter a *N*-benzil-1-iodo-2-aminonaftaleno demandaram a procura de uma alternativa com condições mais brandas. O complexo monocloro iodo piridina é uma alternativa menos tóxica do reagente cloreto de iodo que pode ser obtido pela reação de uma solução aquosa de $KICl_2$ com piridina (Esquema 19).³⁷



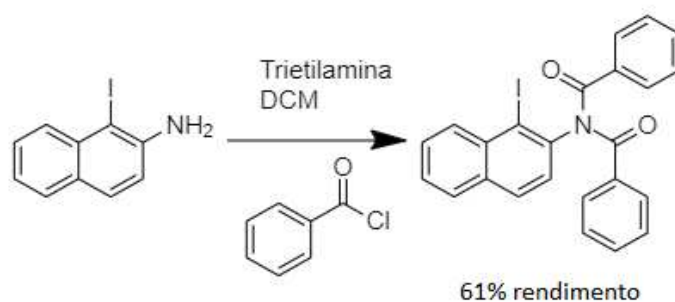
Esquema 19 - Iodação de *N*-benzil-2-aminonaftaleno

A reação com o complexo aconteceu de forma efetiva. Após 10 minutos de reação, a análise por CCF (mistura de hexano com DCM, 1:1) confirmou o consumo do reagente em um único produto sem a formação de produtos secundários. Similarmente como 1-iodo-2-aminonaftaleno, o produto não foi caracterizado devido a sua fácil degradação. Desta forma, o produto foi sempre aplicado na próxima etapa sintética após seu isolamento.

5.4 SÍNTESE DE AMIDAS

5.4.1 Metodología utilizando trietilamina como base

As primeiras reações visando obter *orto*-iodo-*N*-benzoil-2-anilidas a partir de cloreto de benzoíla e *orto*-iodoanilinas foram feitas utilizando trietilamina como base em DCM. Alterando a estequiometria do cloreto de ácido era possível obter os produtos amida e imida como misturas. No entanto o produto bruto da reação ficava impregnado com uma impureza preta pouco solúvel que não saía após o material ser lavado com metanol frio, apenas por coluna cromatográfica (eluente mistura de hexano com DCM, 1:1) que foi possível purificar o produto. Esse método foi utilizado para obter *N*-2-(1-iodonaftil)difenilimida com rendimento de 61% (Esquema 20).



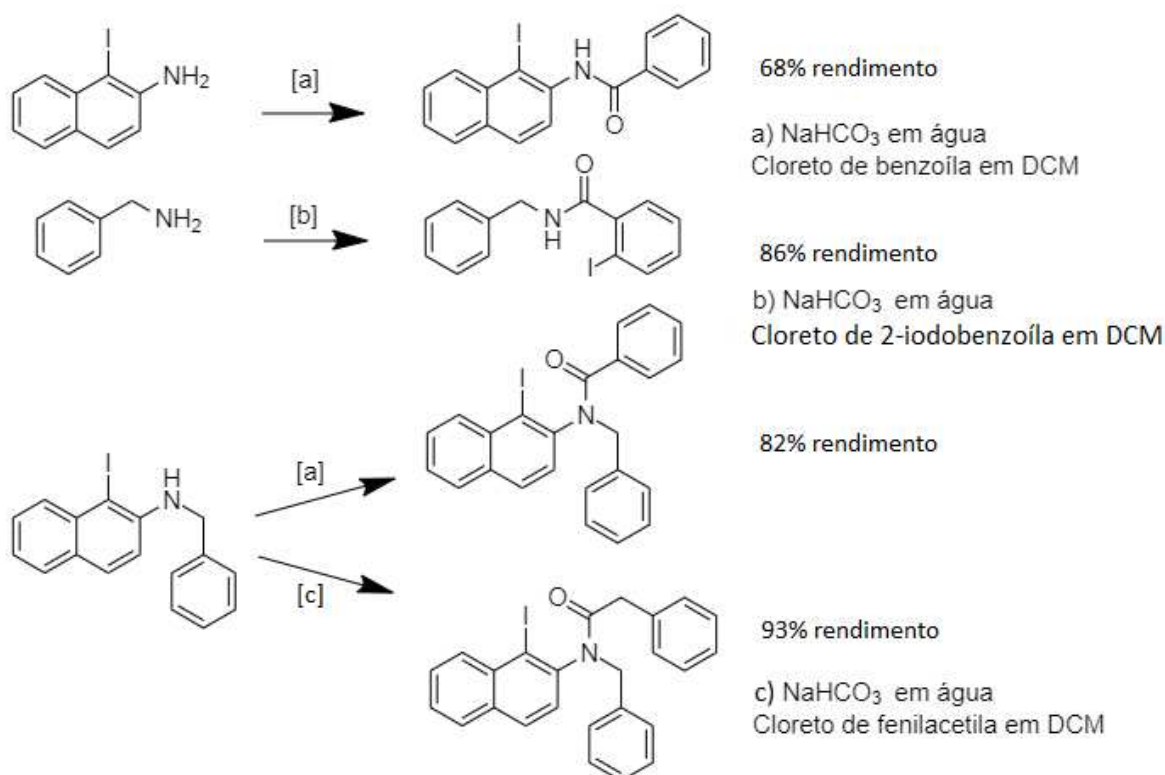
Esquema 20 - Obtenção de *N*-2-(1-iodonafthil)difenilimida

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (espectros 16 e 17 no anexo) apresentam os deslocamentos da estrutura sintetizada. Os hidrogênios observados (na faixa de 7,15 a 8,18 ppm) estão na faixa dos aromáticos e a quantidade obtida pela integração (16 hidrogênios totais) corresponde ao esperado. É possível identificar o pico em 173,1 ppm como o carbono da carbonila e em 105,4 ppm como do carbono ligado ao iodo enquanto os demais picos (127,0 a 141,7 ppm) estão na região dos carbonos aromáticos.

O espectro de IV (espectro 18 no anexo) apresenta as bandas (cm^{-1}) referentes às funções orgânicas do produto como 3065 (estiramento C-H dos anéis aromáticos) e 1675 (estiramento C=O da carbonila).

5.4.2 Metodologia Schotten-Baumann

Considerando outras formas de obter amidas, uma adaptação da metodologia de Schotten-Baumann foi investigada neste trabalho. A metodologia original consiste em um sistema bifásico no qual hidróxido de sódio na fase aquosa servia de base para a reação enquanto os reagentes e produtos formados permaneciam na fase orgânica. A troca do hidróxido por carbonato ou bicarbonato de sódio se mostrou viável para a síntese das demais amidas com a preferência do bicarbonato pelas condições mais brandas e verdes da reação (principalmente comparado ao método com trietilamina). Além disso, a reação foi mais limpa e os produtos brutos das reações puderam ser purificados por recristalização em etanol sem a necessidade de serem tratados por coluna cromatográfica obtendo bons rendimentos (68 a 93%, Esquema 21).



Esquema 21 - Obtenção de amidas via a metodologia de Schotten-Baumann

Os produtos foram caracterizados pelas técnicas de infravermelho e RMN de ¹H e ¹³C.

5.4.2.a *N*-(1-iodo-2-naftil)benzamida

No RMN de hidrogênio (espectro 4 no anexo) é notável o pico do hidrogênio da amida (8,59 ppm) enquanto os demais estão na faixa dos aromáticos (7,41 a 8,50 ppm) totalizando em 12 hidrogênios como esperado. No RMN de carbono (espectro 5 no anexo) destacam-se os picos em 165,6 ppm como da carbonila e o em 94,0 ppm como do carbono ligado ao iodo enquanto que os outros 13 picos (121,1 a 137,8 ppm) estão na faixa dos carbonos aromáticos.

No infravermelho (espectro 6 no anexo) são significantes as absorções das bandas (cm⁻¹) características de funções orgânicas como: 3272 (estiramento N-H de amida secundária); 3050 e 3026 (estiramento C-H dos anéis aromáticos); 1647 (estiramento C=O da carbonila).

5.4.2.b *N-Benzil-N-(1-iodo-2-naftil)benzamida*

No RMN de hidrogênio (espectro 7 no anexo) são notáveis os picos em 4,38 e 5,91 ppm dos hidrogênios do grupo metileno (dois dupletos devido ao acoplamento geminal, ambos com $J = 14,3$ Hz) enquanto os demais (6,78 a 8,15 ppm) estão na faixa dos aromáticos totalizando 18 hidrogênios como esperado. No RMN de carbono (espectro 8 no anexo) destacam-se os picos referentes à carbonila (em 170,6 ppm), do grupo metileno (em 52,9 ppm) e do carbono ligado ao iodo (em 106,3 ppm) enquanto os outros demais estão na faixa dos aromáticos (127,2 a 143,8 ppm).

No infravermelho (espectro 9 no anexo) são significantes as absorções das bandas (cm^{-1}) características de funções orgânicas como: 3063 e 3023 (estiramento C-H dos anéis aromáticos); 2921 (estiramento C-H do grupo metileno); 1639 (estiramento C=O da carbonila).

5.4.2.c *N-Benzil-N-(1-iodo-2-naftil)fenilacetamida*

No RMN de hidrogênio (espectro 10 no anexo) são notáveis os picos em 3,40 ppm (2 hidrogênios) e 4,12 e 5,80 ppm (2 hidrogênios em dois duplo dupletos devido ao acoplamento geminal, ambos com $J = 14,2, 4,3$ Hz) referentes aos dois grupos metilenos da estrutura enquanto os demais (6,70 a 8,30 ppm) estão na faixa dos aromáticos totalizando 20 hidrogênios como esperado. No RMN de carbono (espectro 11 no anexo) destacam-se os picos referentes à carbonila (em 170,2 ppm), aos dois grupos metilenos (em 41,3 e 51,7 ppm) e ao carbono ligado ao iodo (em 106,5 ppm) enquanto os outros demais estão na faixa dos aromáticos (126,2 a 142,5 ppm).

No infravermelho (espectro 12 no anexo) são significantes as absorções das bandas (cm^{-1}) características de funções orgânicas como: 3060 e 3028 (estiramento C-H dos anéis aromáticos); 2924 (estiramento C-H do grupo metileno); 1654 (estiramento C=O da carbonila).

5.4.2.d *N-Benzil-2-iodo-benzamida*

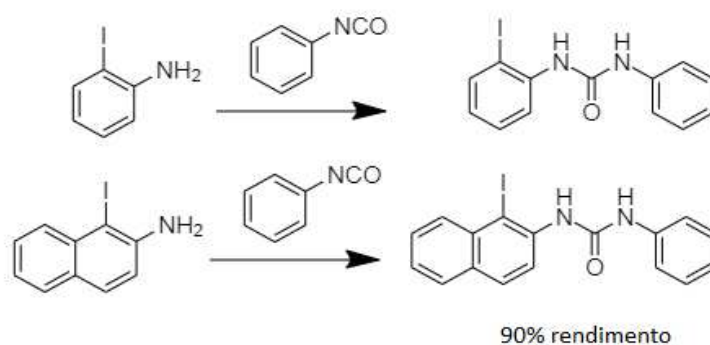
No RMN de hidrogênio (espectro 13 no anexo) são notáveis os picos em 4,65 ppm (2 hidrogênios) enquanto os demais 10 hidrogênios (6,13 a 7,87 ppm) estão na faixa dos aromáticos correspondendo à estrutura esperada. No RMN de carbono

(espectro 14 no anexo) destacam-se os picos em 44,3 ppm do metileno, 92,5 ppm do carbono ligado ao iodo e o em 169,2 ppm da carbonila enquanto os demais se encontram na faixa dos aromáticos (127,8 a 142,0 ppm).

No infravermelho (espectro 15 no anexo) são significantes as absorções das bandas (cm^{-1}) características de funções orgânicas como: 3252 (estiramento N-H de amida secundária); 3059 e 3028 (estiramento C-H dos anéis aromáticos); 2973 e 2915 (estiramento C-H do grupo metileno); 1638 (estiramento C=O da carbonila).

5.5 SÍNTESE DE UREIAS

A *N*-(2-iodofenil)-*N'*-fenilureia foi obtida pela reação de isocianato de fenila com a 2-iodoanilina em DCM. Em pouco tempo após a junção dos reagentes era observado a precipitação do produto no frasco. Após 24 horas, o produto foi isolado por filtração, lavado com DCM e deixado secar ao ar livre. Peculiarmente, o composto *N*-(2-iodofenil)-*N'*-fenilureia após secado apresentou comportamento eletrostático (triboelétrico) e assim, devido ao risco de auto combustão, o material foi diretamente usado na próxima etapa sintética sem fazer suas análises espectroscópicas. De forma análoga, a reação de 1-iodo-2-aminonaftaleno com o isocianato de fenila forneceu o produto *N*-2-(1-iodonaftil)-*N'*-fenilureia com 90% de rendimento. (Esquema 22)



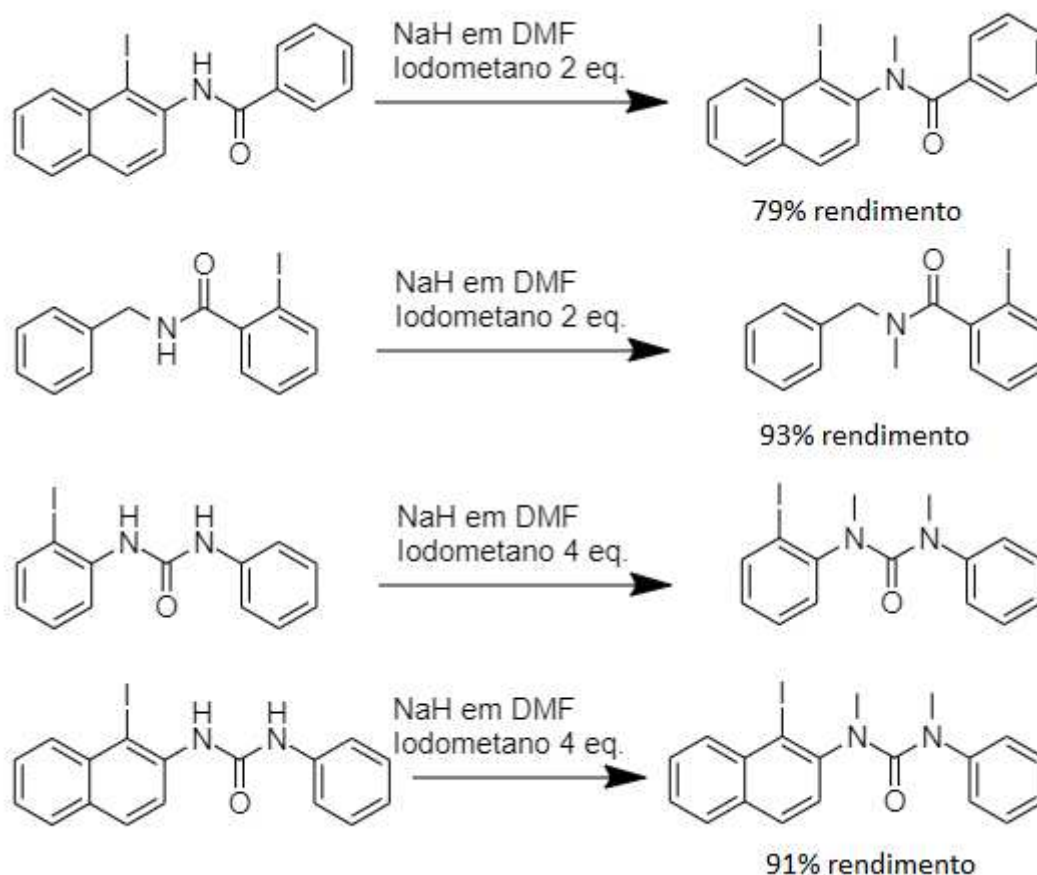
Esquema 22 - Obtenção de derivados de *N*-fenilureia por adição de derivados de *orto*-iodoanilinas à isocianato de fenila

O composto *N*-2-(1-iodonaftil)-*N'*-fenilureia foi caracterizado pelas técnicas de infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C . No RMN de ^1H (espectro 19 no anexo) foi possível identificar os deslocamentos de 8,26 e 9,51 ppm como sendo os hidrogênios das ligações N-H da ureia enquanto os demais (7,00 a 8,06 ppm) são dos anéis

aromáticos. No RMN de ^{13}C (espectro 20 no anexo) o deslocamento em 152,5 representa a carbonila da ureia enquanto os demais (118,2 a 139,5) são carbonos aromáticos. O sinal referente a ligação C-I (94,2 ppm) se destaca como um sinal mais blindado dos demais sinais aromáticos devido ao átomo de iodo. No IV (espectro 21 no anexo) são notáveis as bandas (cm^{-1}) características de funções orgânicas como: 3269 (estiramento N-H da ureia secundária); 3054 (estiramento C-H dos anéis aromáticos); 1635 (estiramento C=O da carbonila).

5.6 REAÇÕES DE METILAÇÃO

As reações de metilação das amidas e ureias foram feitas utilizando o iodometano como agente de metilação e hidreto de sódio como base em DMF como solvente. O hidreto de sódio estava sob a forma de suspensão 60% (massa/massa) em óleo mineral e foi necessário lavar com hexanos para remover o óleo. A respectiva amida ou úreia foi adicionada à suspensão de hidreto de sódio em DMF e a reação foi resfriada utilizando um banho de gelo. Após a efervescência, devido à liberação de hidrogênio, um excesso de iodometano foi lentamente adicionado (2 equivalentes para amidas e 4 para ureias). Cromatografia em camada fina (CCF) foi utilizado para acompanhar o consumo do substrato e a formação do produto. Após ter verificado o consumo completo do substrato, a reação foi finalizada adicionando etanol, para destruir o excesso de hidreto de sódio, e posteriormente água. O produto foi isolado por extração com acetato de etila, secagem da fase orgânica, filtragem e evaporação dos voláteis sob pressão reduzida. Uma solução do produto bruto foi filtrada em uma camada de sílica para remover material que ficava presa na sílica. Após a evaporação dos voláteis os produtos foram obtidos em bons rendimentos (79 a 93%, Esquema 23).



Esquema 23 - Obtenção de amidas e ureias secundárias *N*-metiladas

5.6.a *N*-Metil-*N*-(1-iodo-2-naftil)benzamida

No RMN de hidrogênio (espectro 22 no anexo) é notável o pico dos três hidrogênios da metila (3,46 ppm) enquanto os demais estão na faixa dos aromáticos (7,08 a 8,15 ppm) totalizando em 14 hidrogênios como esperado. No RMN de carbono (espectro 23 no anexo) destacam-se os picos em 170,9 ppm da carbonila, em 37,7 ppm da metila e em 105,1 ppm do carbono ligado ao iodo enquanto que os outros 12 picos (127,0 a 145,8 ppm) estão na faixa dos carbonos aromáticos.

No infravermelho (espectro 24 no anexo) são significantes as absorções das bandas (cm^{-1}) características de funções orgânicas como: 3059 (estiramento C-H dos anéis aromáticos); 2965 e 2897 (estiramento C-H do grupo metila); 1630 (estiramento C=O da carbonila) além da ausência da banda do estiramento N-H de amida presente no reagente de partida.

5.6.b *N*-Metil-*N*-benzil-2-iodo-benzamida

Após a análise do produto obtido da metilação ficou evidente que o material obtido era uma mistura de isômeros *cis* e *trans* de *N*-metil-*N*-benzil-2-iodo-benzamida devido a natureza da amida terciária ligada a dois carbonos saturados. No RMN de hidrogênio (espectro 25 no anexo) é notável como existe dois sinais distintos para os hidrogênios da metila (em 2,73 e 3,06 ppm) e do metileno da estrutura (em 4,36 e 4,80 ppm) enquanto os demais hidrogênios estão na faixa dos aromáticos (7,08 a 7,85 ppm). No RMN de carbono (espectro 26 no anexo) essa duplicação de sinais é observada com picos em 32,0 e 35,3 ppm (para a metila), 49,9 e 54,1 ppm (para o metileno), 91,8 e 92,5 ppm (para o carbono aromático ligado ao iodo) e em 170,3 e 170,7 ppm (para a carbonila) com demais sinais na faixa dos carbonos aromáticos (126,7 a 142,1 ppm).

No infravermelho (espectro 27 no anexo) são significantes as absorções das bandas (cm^{-1}) características de funções orgânicas como: 3027 (estiramento C-H dos anéis aromáticos); 2921 (estiramento C-H do grupo metila); 1630 (estiramento C=O da carbonila) além da ausência da banda do estiramento N-H de amida presente no reagente de partida.

5.6.c *NN*-Metil-(2-iodofenil)-*N'N'*-metil-feniluréia

No RMN de hidrogênio (espectro 28 no anexo) é notável o pico de 6 hidrogênios das duas metila (3,18 ppm) enquanto os demais estão na faixa dos aromáticos (6,67 a 7,61 ppm) totalizando em 15 hidrogênios como esperado. No RMN de carbono (espectro 29 no anexo) destacam-se os picos em 159,8 ppm da carbonila, em 97,9 ppm do carbono ligado ao iodo e os dois picos em 39,4 e 39,8 ppm das duas metila enquanto que os demais 9 picos (124,9 a 146,5 ppm) estão na faixa dos carbonos aromáticos.

No infravermelho (espectro 30 no anexo) são significantes as absorções das bandas (cm^{-1}) características de funções orgânicas como: 3049 (estiramento C-H dos anéis aromáticos); 2923 (estiramento C-H do grupo metila); 1654 (estiramento C=O da carbonila) além da ausência da banda do estiramento N-H presente no reagente de partida.

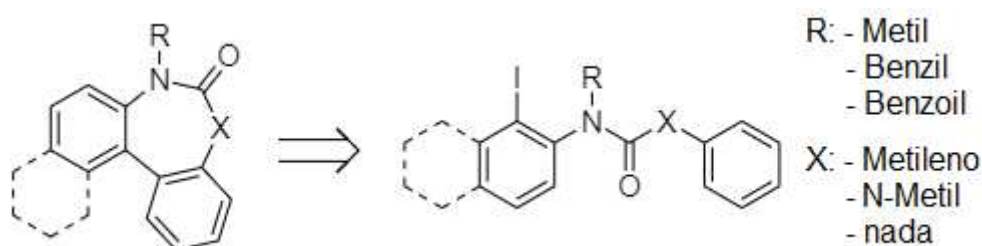
5.6.d *NN*-Metil-(1-iodo-2-naftil)-*N'**N'*-metil-feniluréia

No RMN de hidrogênio (espectro 31 no anexo) é notável os dois picos de 3 hidrogênios de cada metila (3,20 e 3,26 ppm) enquanto os demais estão na faixa dos aromáticos (6,69 a 8,11 ppm) totalizando em 17 hidrogênios como esperado. No RMN de carbono (espectro 32 no anexo) destacam-se os picos em 159,8 ppm da carbonila, em 103,7 ppm do carbono ligado ao iodo e os dois picos em 38,0 e 39,8 ppm das duas metila enquanto que os demais picos (124,9 a 146,5 ppm) estão na faixa dos carbonos aromáticos.

No infravermelho (espectro 33 no anexo) são significantes as absorções das bandas (cm^{-1}) características de funções orgânicas como: 3055 e 3006 (estiramento C-H dos anéis aromáticos); 2974 e 2924 (estiramento C-H do grupo metila); 1665 (estiramento C=O da carbonila) além da ausência da banda do estiramento N-H presente no reagente de partida.

5.7 REAÇÕES DE ARILAÇÃO DIRETA INTRAMOLECULAR

A reação de arilação direta intramolecular catalisada por paládio resulta na formação de uma ligação C-C biarila via a eliminação de um equivalente de ácido HX (X = normalmente Br ou I). Utilizando uma metodologia sintética empregando um catalisador de paládio, foi possível funcionalizar a ligação C-H de anéis aromáticos, de forma intramolecular, gerando a ligação biarílica de sistemas heterocíclicos como fenantridinonas, dibenzoazepinonas e dibenzodiazepinonas através dos substratos previamente preparados (Esquema 24).



Esquema 24 - Obtenção de produtos heterocíclicos via uma reação de arilação direta intramolecular

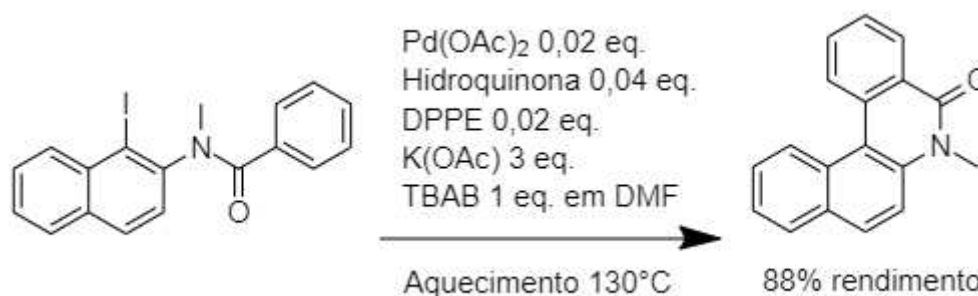
A metodologia escolhida foi previamente desenvolvida no grupo de pesquisa¹ e consiste em adicionar em um vial o substrato (1 mmol), acetato de paládio (0,02 equivalentes), hidroquinona (0,04 equivalentes), DPPE (0,02 equivalentes), acetato

de potássio (3 equivalentes) e TBAB (1 equivalente). DMF foi adicionado como solvente e o vial foi tampado e posto num bloco de aquecimento a 130°C até a análise por CCF da reação confirmar o consumo total do reagente de partida.

Os produtos foram isolados do meio reacional por hidrólise da reação e extração por solvente orgânico, após a fase orgânica ser secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica para purificar e isolar os compostos de interesse que foram caracterizados pelas técnicas de infravermelho e ressonância magnética nuclear de ¹H e de ¹³C.

A performance do catalisador de paládio para a formação da ligação biarílica variou entre os diferentes esqueletos dos reagentes sintetizados, mas no geral foi positiva.

5.7.a *N*-Metil-benzo[*a*]fenantridin-5-ona



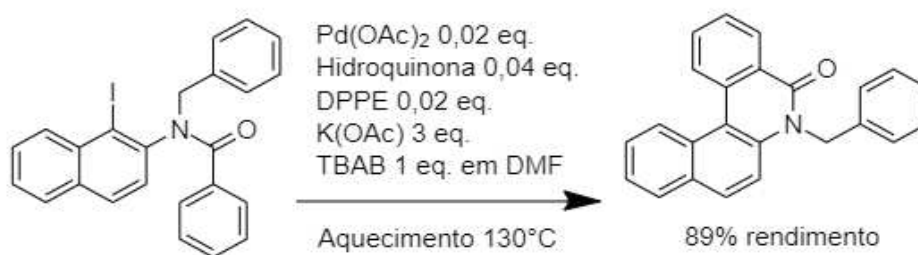
Esquema 25 - Síntese de *N*-Metil-benzo[*a*]fenantridin-5-ona via uma reação de arilação direta intramolecular a partir de *N*-Metil-*N*-benzoil-1-iodo-2-aminonaftaleno

A estrutura modelo de *N*-metil-*N*-benzoil-1-iodo-2-aminonaftaleno foi convertida na respectiva fenantridinona em 1 hora de reação com alto rendimento (88%) sem a formação significativa de produtos colaterais.

No RMN de hidrogênio (espectro 34 no anexo) é notável o pico em 3,91 ppm (3 hidrogênios da metila) enquanto os demais estão na faixa dos aromáticos (10 hidrogênios em 7,52 a 8,77 ppm). No RMN de carbono (espectro 35 no anexo) são notáveis os picos em 30,2 ppm da metila e em 161,3 ppm da carbonila enquanto os demais sinais estão na faixa dos aromáticos (15 carbonos em 113,5 a 136,0 ppm).

No infravermelho (espectro 36 no anexo) é notável as seguintes bandas (cm⁻¹): 3050 (estiramento C-H dos anéis aromáticos); 2948 (estiramento C-H da metila); 1631 (estiramento C=O da carbonila).

5.7.b *N*-Benzil-benzo[*a*]fenantridin-5-ona



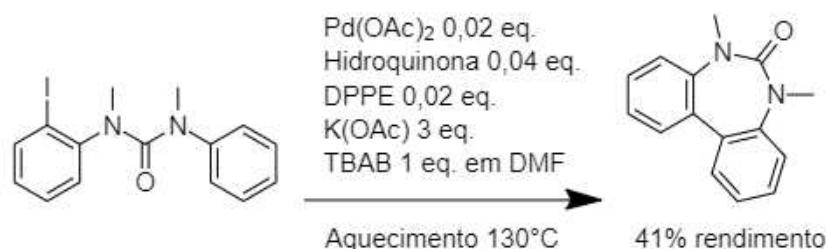
Esquema 26 - Síntese de *N*-Benzil-benzo[*a*]fenantridin-5-ona via uma reação de arilação direta intramolecular a partir de *N*-Benzil-*N*-benzoil-1-iodo-2-aminonaftaleno

No caso do substrato *N*-benzil-*N*-benzoil-1-iodo-2-aminonaftaleno a conversão para o produto também foi limpa e com alto rendimento (89%), no entanto o tempo de reação para o consumo total do reagente (em 3 horas) foi mais prolongado comparado ao substrato *N*-metilado.

No RMN de hidrogênio (espectro 37 no anexo) é notável o pico em 5,68 ppm (2 hidrogênios do metileno) enquanto os demais estão na faixa dos aromáticos (15 hidrogênios em 7,16 a 8,72 ppm). No RMN de carbono (espectro 38 no anexo) são notáveis os picos em 47,0 ppm do metileno e em 162,1 ppm da carbonila enquanto os demais sinais estão na faixa dos aromáticos (20 carbonos em 114,4 a 136,8 ppm).

No infravermelho (espectro 39 no anexo) é notável as seguintes bandas (cm^{-1}): 3062 (estiramento C-H dos anéis aromáticos); 1644 (estiramento C=O da carbonila).

5.7.c *N,N'*-dimetil-dibenzo[*d,f*][1.3]diazepin-6-ona



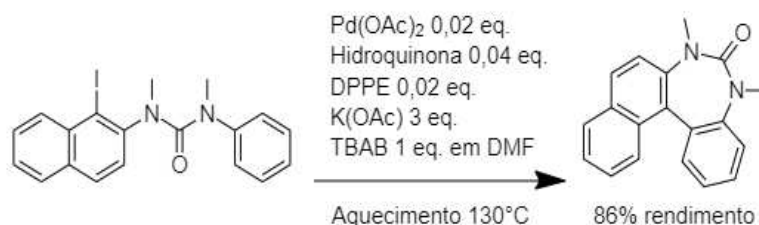
Esquema 27 - Síntese de *N,N'*-dimetildibenzo[*d,f*][1.3]diazepin-6-ona via uma reação de arilação direta intramolecular a partir de *N*-Metil-*N*-(2-iodofenil)-*N'*-metil-*N'*-feniluréia

Em ambos os casos das duas uréias testadas houve sucesso na síntese de suas respectivas diazepinas, a principal diferença foi o tempo mais prolongado de 4 horas para a conversão total do reagente em produto comparado aos sistemas de anéis de seis membros.

Em particular para a substância *N,N'*-dimetil-dibenzo[*d,f*][1,3]diazepin-6-ona é notável o efeito da simetria da molécula nos espectros de RMN com as quantidades de sinais reduzidos. No RMN de hidrogênio (espectro 50 no anexo) é notável o pico de 6 hidrogênios em 3,2 ppm enquanto que os 4 picos dos hidrogênios aromáticos (entre 7,22 a 7,50 ppm) tem 2 hidrogênios cada. No RMN de carbono (espectro 51 no anexo) são notáveis os picos em 165,6 ppm da carbonila e 35,9 ppm das duas metilas idênticas com os demais sinais na região dos aromáticos (119,3 a 144,4 ppm).

No infravermelho (espectro 52 no anexo) são notáveis as bandas (cm^{-1}) características de funções orgânicas como: 3066 e 3010 (estiramento C-H dos anéis aromáticos); 2975 e 2917 (estiramento C-H do grupo metileno); 1662 (estiramento C=O da carbonila).

5.7.d *NN'*-dimetil-benzo[*d*]nafto[1,2-*f*][1,3]diazepin-6-ona

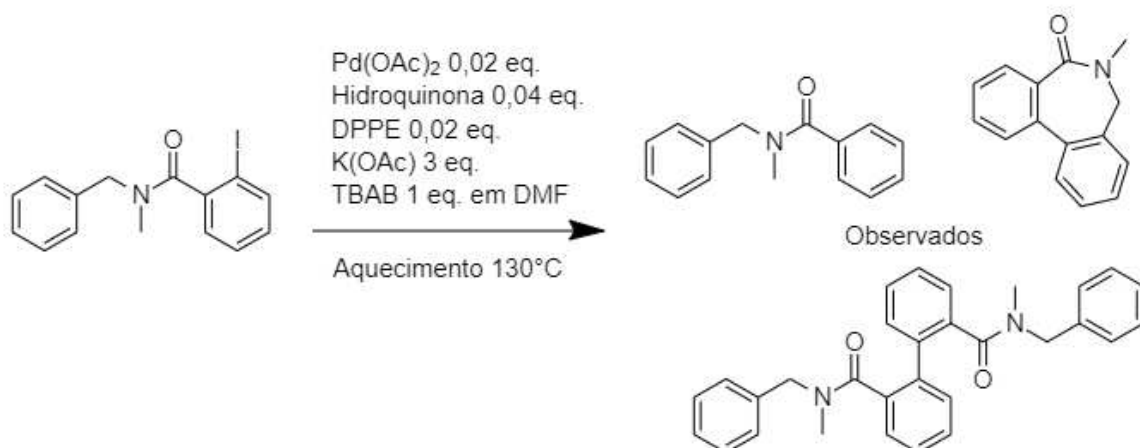


Esquema 28 - Síntese de *N,N'*-dimetilbenzo[*d*]nafto[1,2-*f*][1,3]diazepin-6-ona via uma reação de arilação direta intramolecular a partir de *N*-Metil-*N*-(1-iodo-2-naftil)-*N'*-metil-*N'*-feniluréia

No RMN de hidrogênio (espectro 53 no anexo) são notáveis os picos em 3,20 e 3,27 ppm (3 hidrogênios cada) enquanto os demais estão na região dos aromáticos (10 hidrogênios em 7,29 a 8,07 ppm). No RMN de carbono (espectro 54 no anexo) são notáveis os picos em 167,2 ppm da carbonila e as duas metilas em 35,7 e 36,2 ppm, enquanto os demais sinais estão presentes na região dos aromáticos (118,8 a 146,6 ppm).

No infravermelho (espectro 55 no anexo) são notáveis as bandas (cm^{-1}) características de funções orgânicas como: 3058 (estiramento C-H dos anéis aromáticos); 2979 e 2952 (estiramento C-H do grupo metileno); 1670 (estiramento C=O da carbonila).

5.7.e *N*-Metil-7-dihidro-dibenzo[*c,e*]azepin-5-ona



Esquema 29 - Síntese de *N*-Metil-7-dihidro-dibenzo[*c,e*]azepin-5-ona via uma reação de arilação direta intramolecular a partir de *N*-Benzil-*N*-metil-2-iodobenzamida

Infelizmente para o reagente *N*-benzil-*N*-metil-2-iodobenzamida o resultado foi menos conclusivo, após o consumo total do reagente foram observados três principais produtos por CCF que foram isolados através de múltiplas colunas cromatográficas.

Uma dessas frações aparenta ser uma mistura de isômeros *cis* e *trans* de *N*-benzil-*N*-metilbenzamida que poderia ter sido formada pela desalogenação do reagente de partida.

No RMN de hidrogênio (espectro 42 no anexo) são interessantes os picos em 2,78 e 2,95 ppm (possivelmente ser as metilas de cada isômero) e o pico em 4,43 ppm (possíveis sinais dos hidrogênios do grupo metileno) com os demais hidrogênios na faixa de aromáticos (7,09 a 7,32 ppm). Os picos finos em 4,18 e 4,70 ppm não condizem com a estrutura proposta sendo possivelmente de uma impureza presente na amostra.

No RMN de carbono (espectro 43 no anexo) são interessantes os picos em 33,2 e 37,0 ppm (possíveis sinais das metilas de cada isômero) além de picos em 50,8 e 55,2 ppm (possíveis sinais dos metilenos de cada isômero) e um pico em

168,6 ppm da carbonila enquanto os demais sinais estão na faixa dos aromáticos (122,8 a 141,3 ppm). Os picos em 46,4 e 49,5 ppm não condizem com a estrutura proposta sendo possivelmente de uma impureza presente na amostra.

No infravermelho (espectro 44 no anexo) são notáveis as bandas (cm^{-1}) características de funções orgânicas como: 3061 e 3029 (estiramento C-H dos anéis aromáticos); 2921 (estiramento C-H da metila); 2855 (estiramento C-H do grupo metileno); 1690 (estiramento C=O da carbonila).

O segundo composto isolado peculiarmente apresentava fluorescência solvatocrômica (esverdeada em acetato de etila e amarelada em DCM). Os espectros de RMN obtidos pareciam similar com a mistura de isômeros *cis* e *trans* de *N*-Benzil-*N*-metil-benzamida isolada da reação mesmo sendo uma substância diferente (análise por CCF mostrava que esses produtos corriam com RFs distintos e apenas um dos produtos apresentava fluorescência). É possível que esse composto seja o resultado de uma dimerização de dois equivalentes do reagente em uma bifenila como na estrutura de *N*-Metil-*N*-benzil-*N'*-metil-*N'*-benzil-[1,1'-bifenil]-2,2'-dicarboxamida.

No RMN de hidrogênio (espectro 45 no anexo) deste composto é notável os picos em 2,72 e 2,76 ppm (ambos singletos com 3 hidrogênios, como de duas metilas distintas) e em 4,63 ppm (4 hidrogênios possivelmente de dois grupos metilenos) enquanto os demais hidrogênios (18 hidrogênios aromáticos) estão na faixa dos aromáticos (7,00 a 7,26 ppm).

No RMN de carbono (espectro 46 no anexo) são notáveis os picos em 32,8 e 36,5 ppm (provavelmente de duas metilas), em 50,3 e 54,9 ppm (possivelmente de dois grupos metilenos) e em 170,8 e 171,6 ppm (referente às carbonilas) com demais picos na faixa dos aromáticos (127,0 a 137,2 ppm).

Portanto, talvez seja esperado a formação de três isômeros: *cis,cis*; *cis,trans*; e *trans,trans*. Mas dado que um grupo amida fica longe do outro, talvez os sinais do isômero *cis,trans* sejam coincidentes com os sinais dos outros dois isômeros.

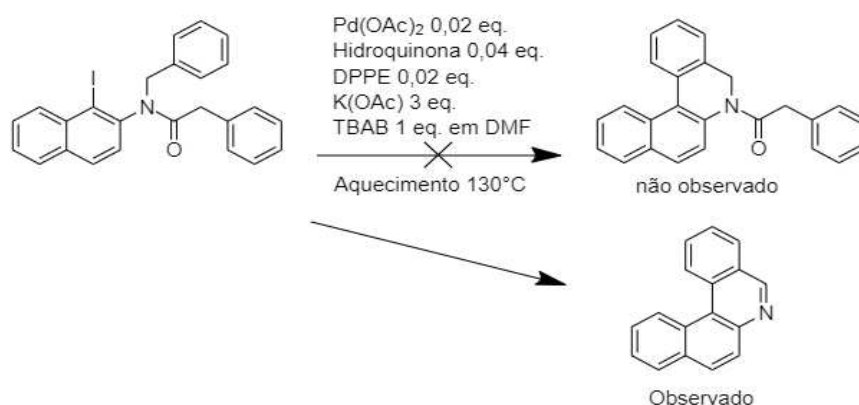
No infravermelho (espectro 47 no anexo) são notáveis as bandas (cm^{-1}) características de funções orgânicas como: 3054 (estiramento C-H dos anéis aromáticos); 2922 (estiramento C-H da metila); 2847 (estiramento C-H do grupo metileno); 1636 (estiramento C=O da carbonila).

O terceiro composto isolado parece corresponder com o produto da ciclização do reagente de partida, *N*-metil-7-diidrodibenzo[*c,e*]azepin-5-ona. Infelizmente pouco material foi isolado e foi apenas possível fazer a análise espectroscópica por RMN.

No RMN de hidrogênio (espectro 48 no anexo) são notáveis os picos em 3,12 ppm (3 hidrogênios da metila), 3,81 e 4,38 ppm (os dois hidrogênios do metileno no anel de sete membros) com os demais picos na região dos aromáticos (7,25 a 7,91 ppm).

No RMN de carbono (espectro 49 no anexo) são notáveis os picos em 34,8 ppm (da metila), 53,2 ppm (do metileno no anel) e 168,5 ppm (da carbonila) com os demais na região dos aromáticos (116,1 a 138,7 ppm).

5.7.f Benzo[*a*]fenantridina



Esquema 30: Obtenção de benzo[*a*]fenantridina via uma reação de arilação direta intramolecular a partir de *N*-benzil-*N*-fenilacetil-1-iodo-2-aminonaftaleno

Infelizmente ao aplicar a metodologia de ciclização com o substrato *N*-benzil-*N*-fenilacetil-1-iodo-2-aminonaftaleno foi observado a formação de múltiplos compostos por CCF antes mesmo do consumo total do reagente. Após passar o produto bruto da reação por uma coluna cromatográfica foi possível isolar um composto para ser analisado. A caracterização espectroscópica por RMN mostrou a ausência do grupo fenilacetil e apenas a presença de sinais de ^1H e de ^{13}C aromáticos.

No RMN de hidrogênio (espectro 40 no anexo) é notável o pico em 9,39 ppm (singleto de 1 hidrogênio correspondendo ao hidrogênio da ligação C-H *orto* ao nitrogênio) enquanto os 10 demais hidrogênios se encontram na faixa dos aromáticos (7,65 a 9,05 ppm).

No RMN de carbono (espectro 41 no anexo) é notável o pico em 150,6 ppm como o correspondente ao carbono do metino duplamente ligado ao nitrogênio enquanto os 16 demais carbonos estão na faixa dos aromáticos (121,5 a 140,9 ppm). Os espectros de ^1H e de ^{13}C são bastantes semelhantes aos espectros reportados na literatura para benzo[*a*]fenantridina.³⁹ (Figuras 4 e 5)

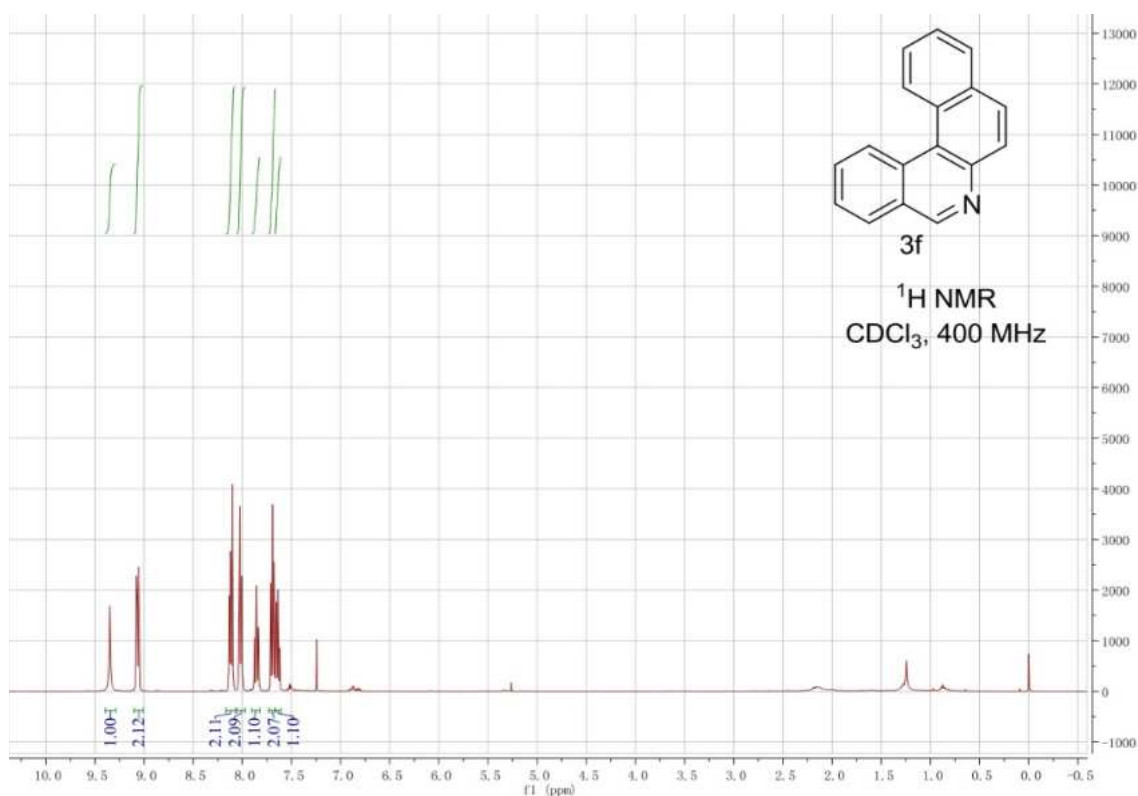


Figura 4: Espectro de RMN de ^1H de Benzo[*a*]fenantridina na literatura³⁹

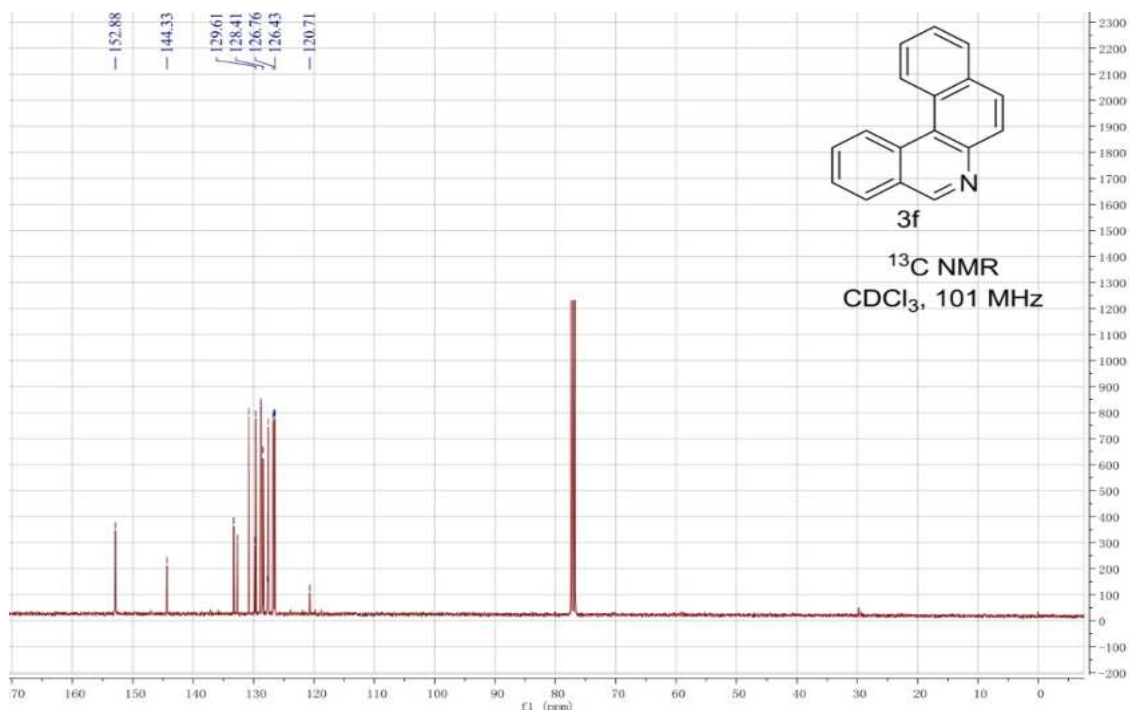
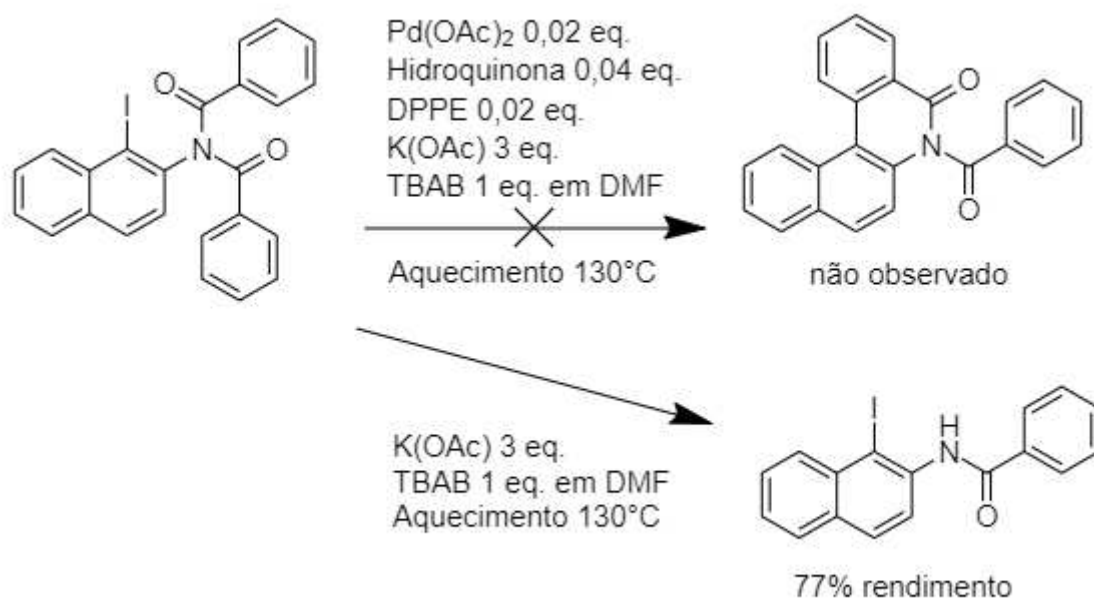


Figura 5: Espectro de RMN de ^{13}C de Benzo[a]fenantridina na literatura³⁹

5.7.g Tentativa de ciclização de *N*-2-(1-iodonaftil)difenilimida



Esquema 31 - Tentativa de ciclização de *N*-2-(1-iodonaftil)difenilimida via uma reação de arilação direta intramolecular

Em relação à aplicação dessa metodologia ao reagente *N*-2-(1-iodonaftil)difenilimida, foi observado por CCF a obtenção de um único produto (cuja mancha corria na mesma altura que *N*-benzoi-1-iodo-2-aminonaftaleno quando

comparado). A identidade dessa substância (*N*-benzoil-1-iodo-2-aminonaftaleno), proveniente da hidrólise do reagente de partida, foi confirmada por sua comparação tanto dos espectros de RMN quanto do ponto de fusão com uma amostra autêntica. Tanto a mistura quanto as duas substâncias comparadas fundiram a 164°C em uma faixa de apenas 1 grau de diferença, indicando que se tratava do mesmo composto.

Os espectros de RMN tanto de ^1H (espectro 56 no anexo) e ^{13}C (espectro 57 no anexo) do produto contêm as mesmas quantidades de picos nas mesmas posições encontradas nos espectros de *N*-benzoil-1-iodo-2-aminonaftaleno obtidos previamente neste trabalho (espectros 4 e 5 no anexo).

A repetição dessa reação sem o catalisador confirmou que as próprias condições do meio reacional (base forte em alta temperatura) promoviam sua hidrólise antes que o catalisador pudesse atuar.

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho a metodologia com paládio(0) utilizada (a partir de acetato de paládio com hidroquinona, DPPE, acetato de potássio e TBAB em DMF) foi eficiente para a síntese de compostos da classe de fenantridinonas e dibenzodiazepinonas via a reação de arilação direta intramolecular. Por outro lado, as reações para obter os compostos da classe de dibenzoazepinonas resultaram na formação de outros produtos indesejados.

Foram obtidos com sucesso dois derivados de fenantridinonas em excelentes rendimentos (88 e 89%) e dois derivados de dibenzodiazepinonas com bons rendimentos (41 e 86%). Esses produtos foram caracterizados por técnicas de IV e RMN de ^1H e ^{13}C .

Ao aplicar essa metodologia no composto *N*-benzil-*N*-metil-2-iodobenzamida foi observado o produto de ciclização esperado dentre as três principais frações de compostos isoladas da reação (com as outras duas sendo possivelmente misturas de produtos de desalogenação e de dimerização do reagente de partida). É possível que o resultado observado tenha sido influenciado pela realidade de que a reação foi feita a partir da mistura dos isômeros *cis* e *trans* do reagente de partida.

No caso do composto *N*-benzil-*N*-fenilacetil-1-iodo-2-aminonaftaleno a reação resultou na formação de múltiplos compostos com apenas um sendo isolado e caracterizado como possivelmente benzo[*a*]fenantridina o que indica que minimamente houve a ciclização via arilação direta dentre outras reações paralelas.

Já para *N*-2-(1-iodonafil)difenilimida, a metodologia aplicada não foi adequada para promover a ciclização do composto. O observado foi a sua hidrólise em *N*-benzoil-1-iodo-2-aminonaftaleno, mesmo na ausência do catalisador, provavelmente devido às condições reacionais de aquecimento na presença de bases como acetato de potássio e TBAB.

7 BIBLIOGRAFIA

- 1 DA COSTA, R. L.; DA SILVA D. A. F.; DE LUCAS N. C.; GARDEN S. J. Síntese de derivados de fenantridinonas por arilação direta. caracterização dos espectros de absorção e emissão de exemplos representativos. **Quim. Nova**, v. 39, n. 3, p. 310-319, 2016. DOI <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20160025>
- 2 TOLLE, Nadine; KUNICK, Conrad. Paullones as Inhibitors of Protein Kinases. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 11, p. 1320–1332, 2011. DOI [10.2174/156802611795589601](https://doi.org/10.2174/156802611795589601)
- 3 SHONO, T.; ISHIKAWA, N.; TOUME, K.; ARAI, M. A.; MASU, H.; KOYANO, T.; ... ISHIBASHI, M. Cerasoidine, a Bis-aporphine Alkaloid Isolated from *Polyalthia cerasoides* during Screening for Wnt Signal Inhibitors. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 8, p. 2083–2088, 2016. DOI [10.1021/acs.jnatprod.6b00409](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00409)
- 4 WONG G. T.; MANFRA D.; POULET F. M.; ZHANG Q; JOSIEN H.; BARA T.; ENGSTROM L.; ... PARKER E. M. Chronic treatment with the gamma-secretase inhibitor LY-411,575 inhibits beta-amyloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation. **J. Biol. Chem.**, v. 279, n. 13, p. 12876-82, 2004. DOI [10.1074/jbc.M311652200](https://doi.org/10.1074/jbc.M311652200).
- 5 ZHANG C.; QIN S.; XIE H.; QIU Q.; WANG H.; ZHANG J.; LUO D.; ZHANG J. RO4929097, a Selective γ -Secretase Inhibitor, Inhibits Subretinal Fibrosis Via Suppressing Notch and ERK1/2 Signaling in Laser-Induced Mouse Model. **Invest Ophthalmol Vis. Sci.**, v. 63, n. 10: p. 14, 2022. DOI [10.1167/iovs.63.10.14](https://doi.org/10.1167/iovs.63.10.14).
- 6 HADDEN M.; GOODMAN A.; GUO C.; GUZZO P. R.; HENDERSON A. J.; PATTAMANA K.; RUENZ M.; ... NARGUND R. P. Synthesis and SAR of heterocyclic carboxylic acid isosteres based on 2-biarylethylimidazole as bombesin receptor subtype-3 (BRS-3) agonists for the treatment of obesity. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 20, n. 9, p. 2912–2915, 2010 DOI [10.1016/j.bmcl.2010.03.028](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.03.028)
- 7 TANG X.; GU X.; REN Z.; MA Y.; LAI Y.; PENG H.; PENG S.; ZHANG Y. Synthesis and evaluation of substituted dibenzo[c,e]azepine-5-ones as P-glycoprotein-mediated multidrug resistance reversal agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 8, p. 2675–2680, 2012. DOI [10.1016/j.bmcl.2012.03.005](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.03.005)
- 8 SAUDAN L.; BERNARDINELLI G.; KUENDIG E. P. Diastereoselective synthesis of (5R,7R)- and (5R,7S)-5,7-Dimethyl-6,7-dihydro-5H-dibenz[c,e]azepines. **Synlett**, v. 2000, n. 04, p. 483–486, 2000. DOI [10.1055/s-2000-6558](https://doi.org/10.1055/s-2000-6558)

- 9 DIMITRIJEVIC E.; CUSIMANO M.; TAYLOR, M. S. Synthesis of benzannulated heterocycles by twofold Suzuki–Miyaura couplings of cyclic diarylboronic acids. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 12, n. 9, p. 1391, 2014. DOI 10.1039/c3ob42065e
- 10 BHEETER C. B.; BERA J. K.; DOUCET H. Palladium-Catalysed Intramolecular Direct Arylation of 2-Bromobenzenesulfonic Acid Derivatives. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 354, n. 18, p. 3533–3538, 2012. DOI 10.1002/adsc.201200793
- 11 ALCAIDE B.; ALMENDROS P.; QUIRÓZ M. T.; LÓPEZ R.; MENÉNDEZ M. I.; SOCHACKA-CWIKLA A. Unveiling the Reactivity of Propargylic Hydroperoxides under Gold Catalysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 2, p. 898–905, 2012. DOI 10.1021/ja3108966
- 12 SAHOO A. K.; DUTTA S.; MALLICK R. K.; PRASAD R.; GANDON V. Alkyne Reactivity Preferred over Ynamide: Regioselective Radical Cyclization of Yne-Ynamides. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 58, n. 8, p. 2289–2294, 2018. DOI 10.1002/anie.201811947
- 13 FU W.; YU A.; JIANG H.; ZUO M.; WU H.; YANG Z.; ... CHU W. Visible-Light-Induced Cascade Reaction of Etherification/C-C Cyclization: Efficient Synthesis of Dibenzo[b,d]oxepin-7(6H)-ones. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 2019, n. 17, p. 3324–3327, 2019. DOI 10.1039/c9ob00247b
- 14 DELOUCHE T.; ROISNEL T.; DORCET V.; HISSLER M.; BOUIT P. Mixing Polyaromatic Scaffolds and Main Group Elements: Synthesis, Coordination and Optical Properties of Naphthyl-Fused Heteropines. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2021, n. 11, p. 1082–1089, 2021. DOI 10.1002/ejic.202001097
- 15 NELSON T. D.; CROUCH R. D. Cu, Ni, and Pd Mediated Homocoupling Reactions in Biaryl Syntheses: The Ullmann Reaction. **Organic Reactions**, v. 35, n. 51, p. 265–555, 2004. DOI 10.1002/0471264180.or063.03
- 16 CHEN Y. H.; QIN X. L.; HAN F. S. Efficient synthesis of cyclic P-stereogenic phosphinamides from acyclic chiral precursors via radical oxidative intramolecular aryl C–H phosphinamidation. **Chemical Communications**, v. 53, n. 43, p. 5826–5829, 2017. DOI 10.1039/c7cc02263h
- 17 WU T. R.; CHONG J. M. Asymmetric Synthesis of Propargylamides via 3,3'-Disubstituted Binaphthol-Modified Alkynylboronates. **Organic Letters**, v. 8, n. 1, p. 15–18, 2006. DOI 10.1021/ol0523087

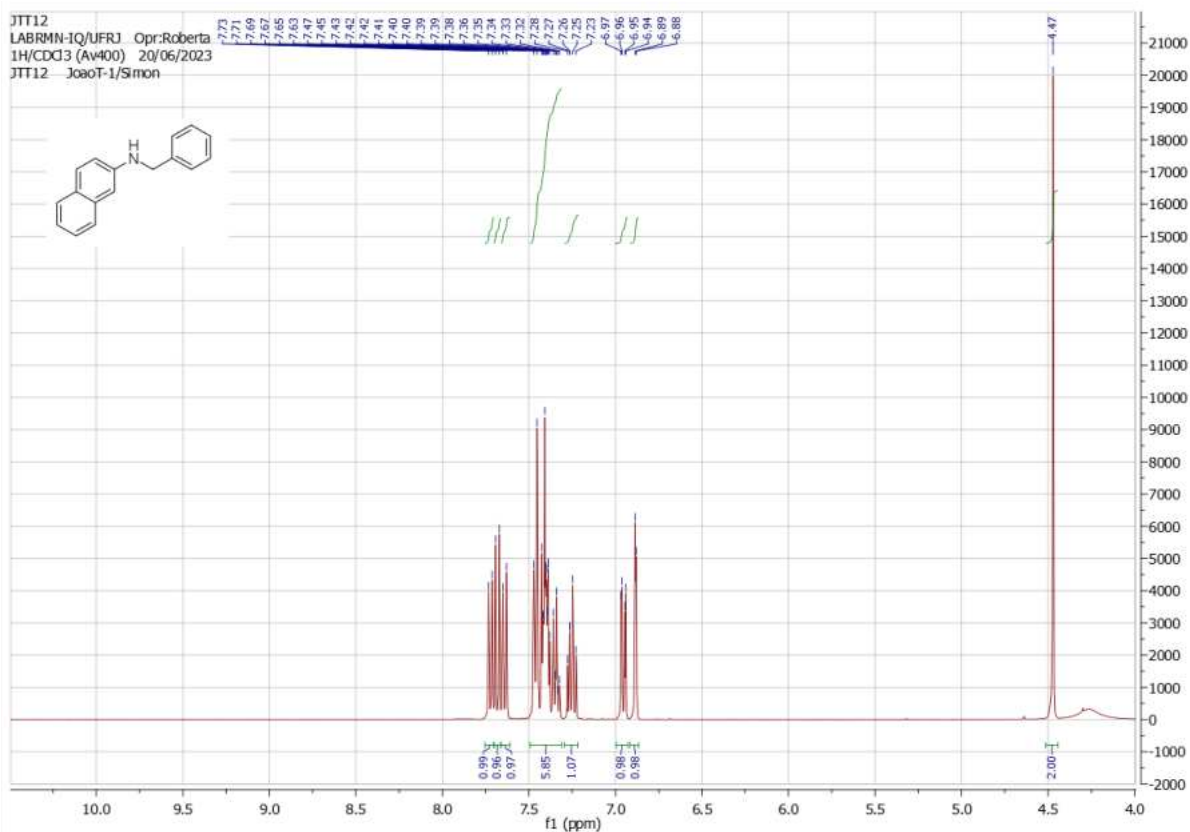
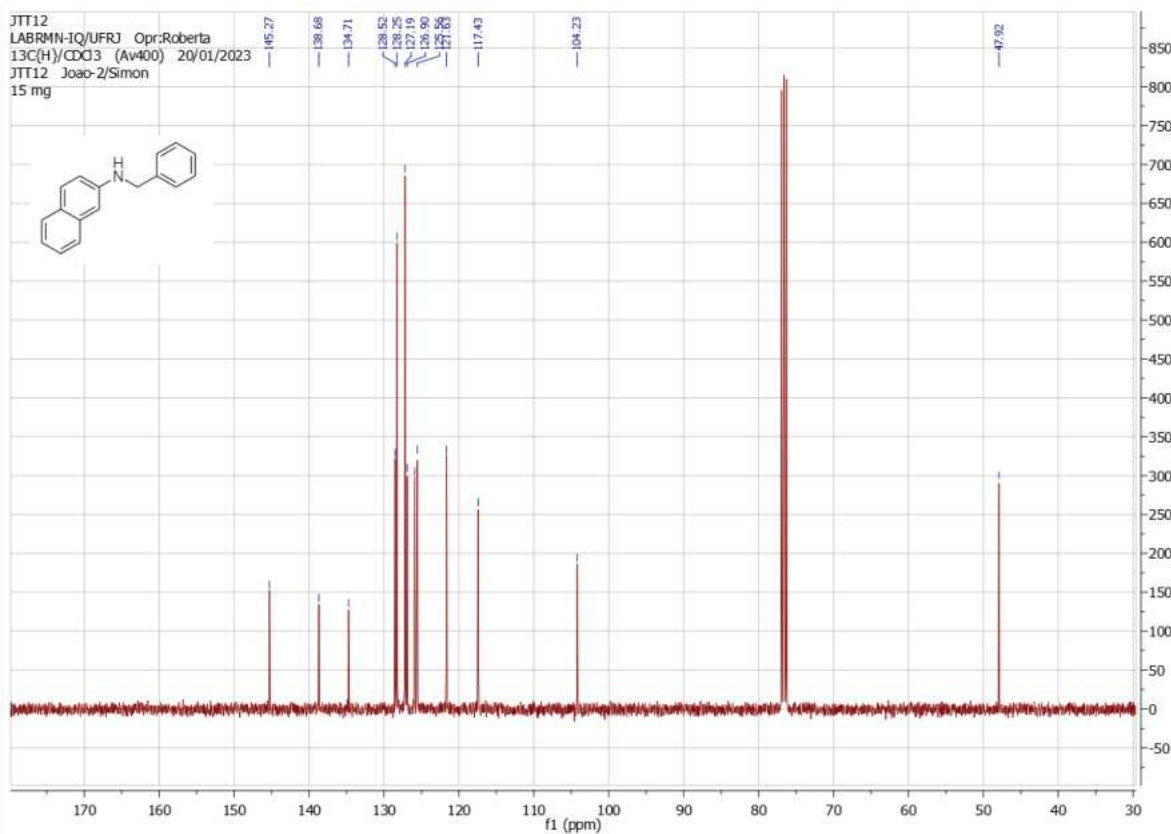
- 18 SMITH J. N.; LUCAS N. T. Rigid tetraarylene-bridged cavitands from reduced-symmetry resorcin[4]arene derivatives. **Chemical Communications**, v. 54, n. 37, p. 4716–4719, 2018. DOI 10.1039/c8cc01903g
- 19 BANWELL M. G.; FAM M. A.; GABLE R. W.; HAMEL E. Total syntheses of the structures assigned to salimine and jerusalemine, alkaloids from *Colchicum decaisnei* boiss. (Liliaceae). **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, v. 1994, n. 22, p. 2647-2649, 1994. DOI 10.1039/c39940002647
- 20 YANG J.; SUN S.; ZENG Z.; ZHENG H.; LI W.; LOU H.; LIU L. An economical and environmentally friendly oxidative biaryl coupling promoted by activated MnO₂. **Org. Biomol. Chem.**, v. 12, n. 39, p. 7774–7779, 2014. DOI 10.1039/c4ob01409j
- 21 PIERS E.; YEE J. G. K.; GLADSTONE P. L. CuCl-Mediated Intramolecular Oxidative Coupling of Aryl- and Alkenyltrimethylstannane Functions. **Organic Letters**, v. 2, n. 4, p. 481–484, 2000. DOI 10.1021/ol9903988
- 22 ZHOU Y.; LIN L.; WANG Y.; ZHU J.; SONG Q. Cu-Catalyzed Aromatic Metamorphosis of 3-Aminoindazoles. **Organic Letters**, v. 21, n. 18, p. 7630-7634, 2019. DOI 10.1021/acs.orglett.9b02933
- 23 WENDER P. A.; SMITH T. E. Tetrakis(triphenylphosphine)nickel(0). **Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis**, 2001. DOI 10.1002/047084289x.rt048
- 24 SCHICKEDANZ K.; RADTKE J.; BOLTE M.; LERNER H. W.; WAGNER M. Facile Route to Quadrupty Annulated Borepins. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 7, p. 2842–2851, 2017. DOI 10.1021/jacs.7b00268
- 25 COULOMB J.; CERTAL V.; LARRAUFIE M. H.; OLLIVIER C.; CORBET J. P.; MIGNANI G.; ... MALACRIA M. Intramolecular Homolytic Substitution of Sulfinates and Sulfinamides. **Chemistry - A European Journal**, v. 15, n. 39, p. 10225–10232, 2009. DOI 10.1002/chem.200900942
- 26 UJJAINWALLA F.; DA MATA M. L. E. N.; PENNELL A. M. K.; ESCOLANO C.; MOTHERWELL W. B.; VÁZQUEZ S. Synthesis of biaryls via intramolecular free radical ipso-substitution reactions. **Tetrahedron**, v. 71, n. 38, p. 6701–6719, 2015. DOI 10.1016/j.tet.2015.07.048
- 27 WONG W.; LAU W.; LI Y.; LIU Z.; KUCK D.; CHOW H. Scholl-Type Cycloheptatriene Ring Closure of 1,4,9,12-Tetraarylfenestrindanes: Reactivity and Selectivity in the Construction of Fenestrane-Based Polyaromatic Saddles. **Chemistry – A European Journal**, v. 26, n. 19, p. 4310–4319, 2020. DOI 10.1002/chem.201904949

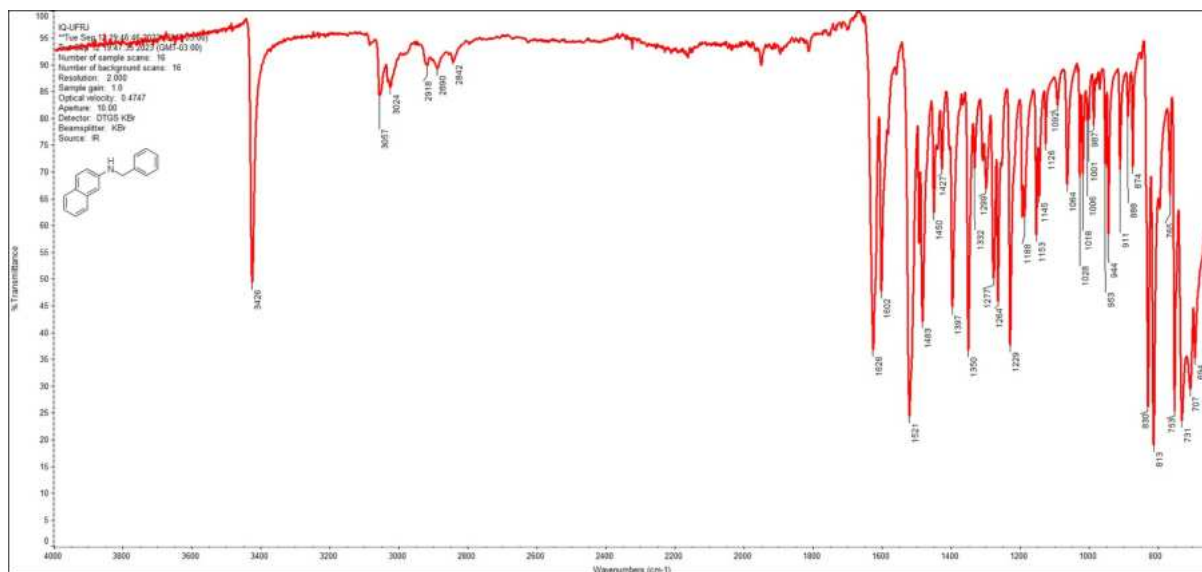
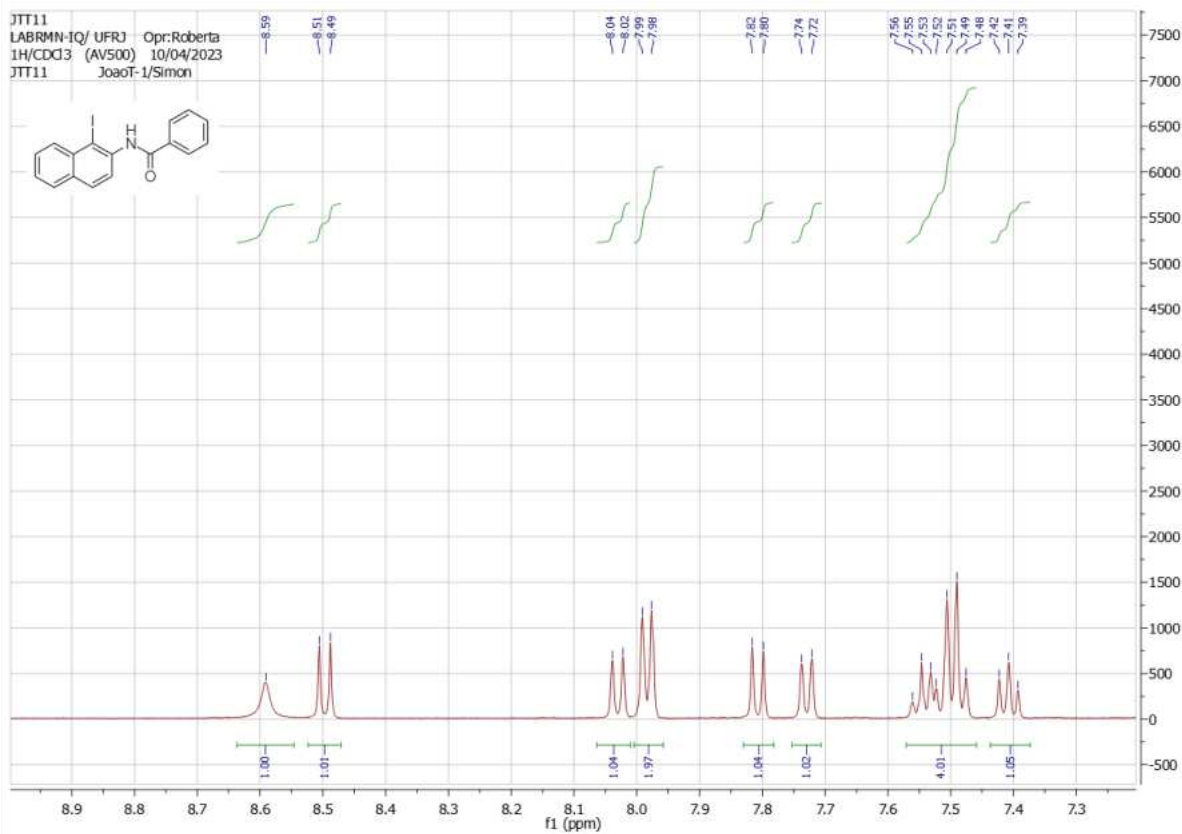
- 28 SUN S.; YANG J.; LI F.; LV Z.; LI W.; LOU H.; LIU L. Seven- and eight-membered heterocyclic biaryl synthesis through a metal-free oxidative coupling reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 50, p. 6899–6902, 2014. DOI 10.1016/j.tetlet.2014.10.103
- 29 SHANG S.; ZHANG-NEGRERIE D.; DU Y.; ZHAO K. Intramolecular Metal-Free Oxidative Aryl-Aryl Coupling: An Unusual Hypervalent-Iodine-Mediated Rearrangement of 2-Substituted N-Phenylbenzamides. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 53, n. 24, p. 6216–6219, 2014. DOI 10.1002/anie.201402925
- 30 KRASNIQI B.; DEHAEN W. Synthesis of 1,2,3-Triazolo-Fused Allocolchicine Analogs via Intramolecular Oxidative Biaryl Coupling. **Organic Letters**, v. 21, n. 13, p. 5002-5005, 2019. DOI 10.1021/acs.orglett.9b01707
- 31 BHAKUNI B. S.; KUMAR A.; BALKRISHNA S. J.; SHEIKH J. A.; KONAR S.; KUMAR S. KOtBu Mediated Synthesis of Phenanthridinones and Dibenzazepinones. **Organic Letters**, v. 14, n. 11, p. 2838–2841, 2012. DOI 10.1021/ol301077y
- 32 MASTERS K. S.; BRÄSE S. The Acetal Concept: Regioselective Access to ortho,ortho-Diphenols via Dibenzo-1,3-dioxepines. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 3, p. 866–869, 2012. DOI 10.1002/anie.201207485
- 33 FISCHER O.; HEINRICH M. R. 2-Fluoro-5-nitrophenyldiazonium: A Novel Sanger-Type Reagent for the Versatile Functionalization of Alcohols. **Chemistry – A European Journal**, v. 27, n. 17, p. 5417–5421, 2021. DOI 10.1002/chem.202100187
- 34 SKONIECZNY K.; GRYKO D. T. Photochemical Conversion of Phenanthro[9,10-d]imidazoles into π -Expanded Heterocycles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 11, p. 5753–5763, 2015. DOI 10.1021/acs.joc.5b00714
- 35 KIMURA T.; ISHIKAWA Y.; UEKI K.; HORIE Y.; FURUKAWA N. Effect of Through-Space Interaction on the Photolytic Desulfurization or Deselenization and Intramolecular Cyclization Reactions of 1,9-Disubstituted Dibenzochalcogenophenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 23, p. 7117–7124, 1994. DOI 10.1021/jo00102a043
- 36 ISKRA J.; STAVBER S.; ZUPAN M. Nonmetal-catalyzed iodination of arenes with iodide and hydrogen peroxide; **Synthesis**, v. 2004, n. 11, p. 1869-1873, 2004. DOI 10.1055/s-2004-829136
- 37 MUATHEN H. A. Mild and efficient iodination of aromatic compounds with pyridine-iodine monochloride complex (PyICl). **Journal of Chemical Research**, v. 23, n. 1, p. 10-11, 1999. DOI <https://doi.org/10.1177/174751989902300102>

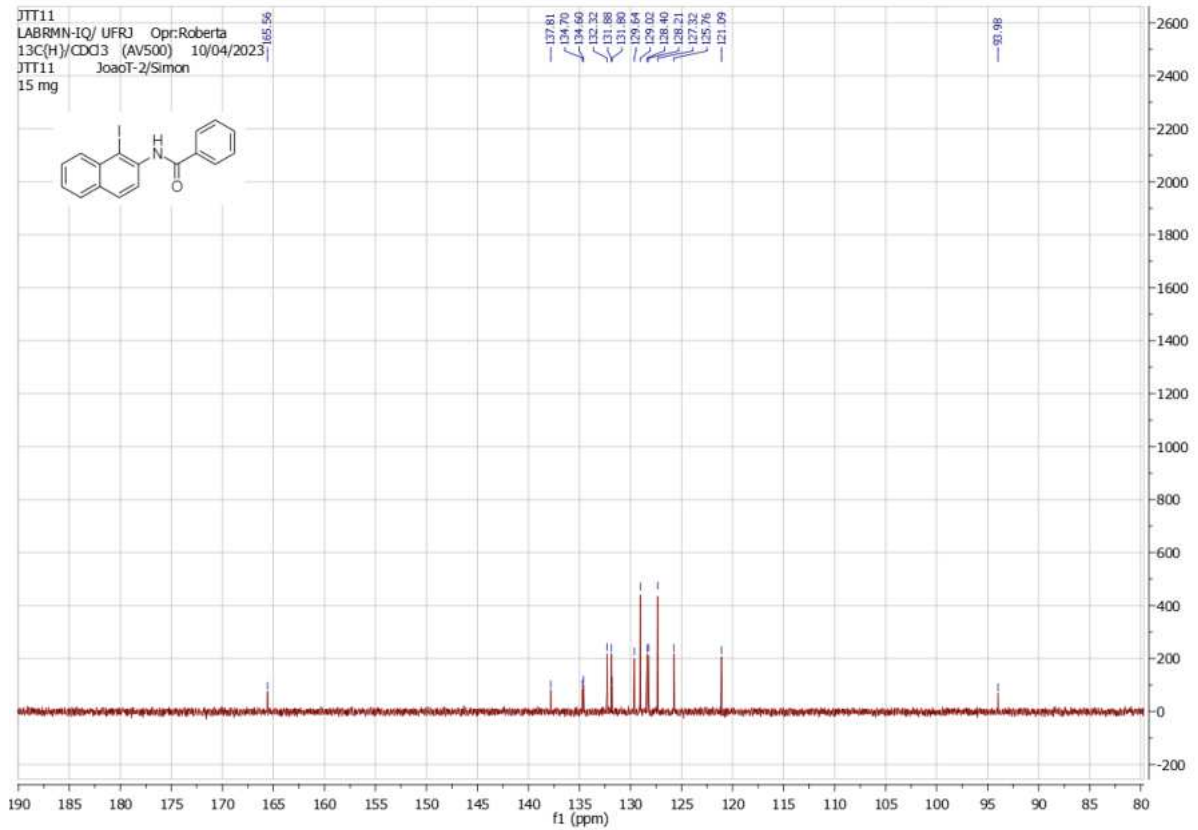
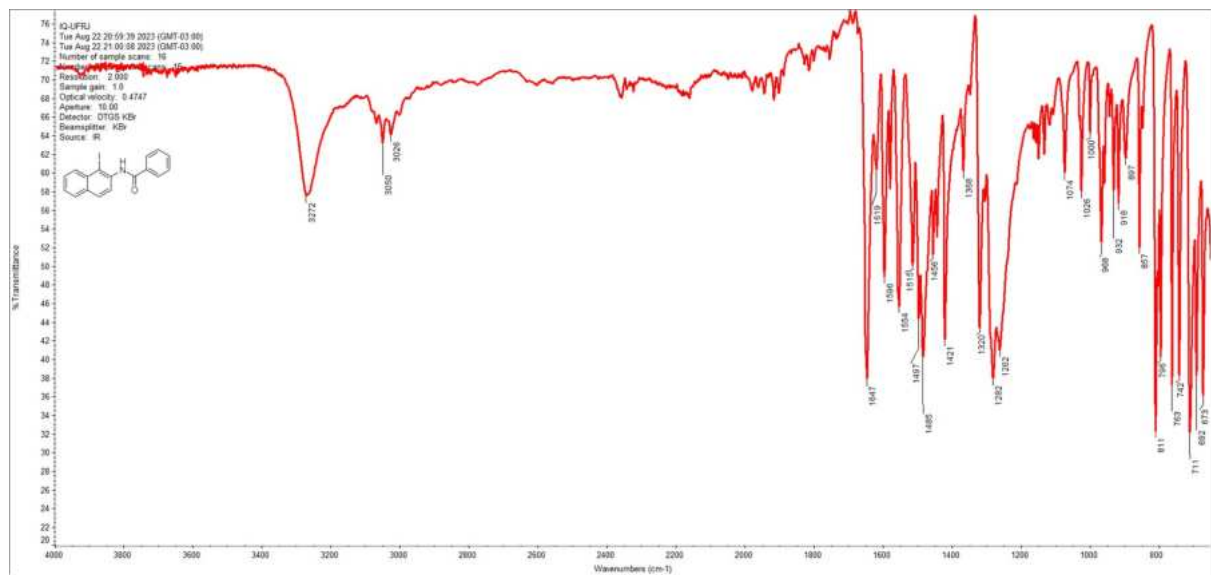
38 ABDEL-MAGID A. 8.02 Reduction of CN to CH–NH by Metal Hydrides, **Comprehensive Organic Synthesis (Second Edition)**, v. 8, n. 1, Pages 85-150, 2014. DOI <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097742-3.00802-8>.

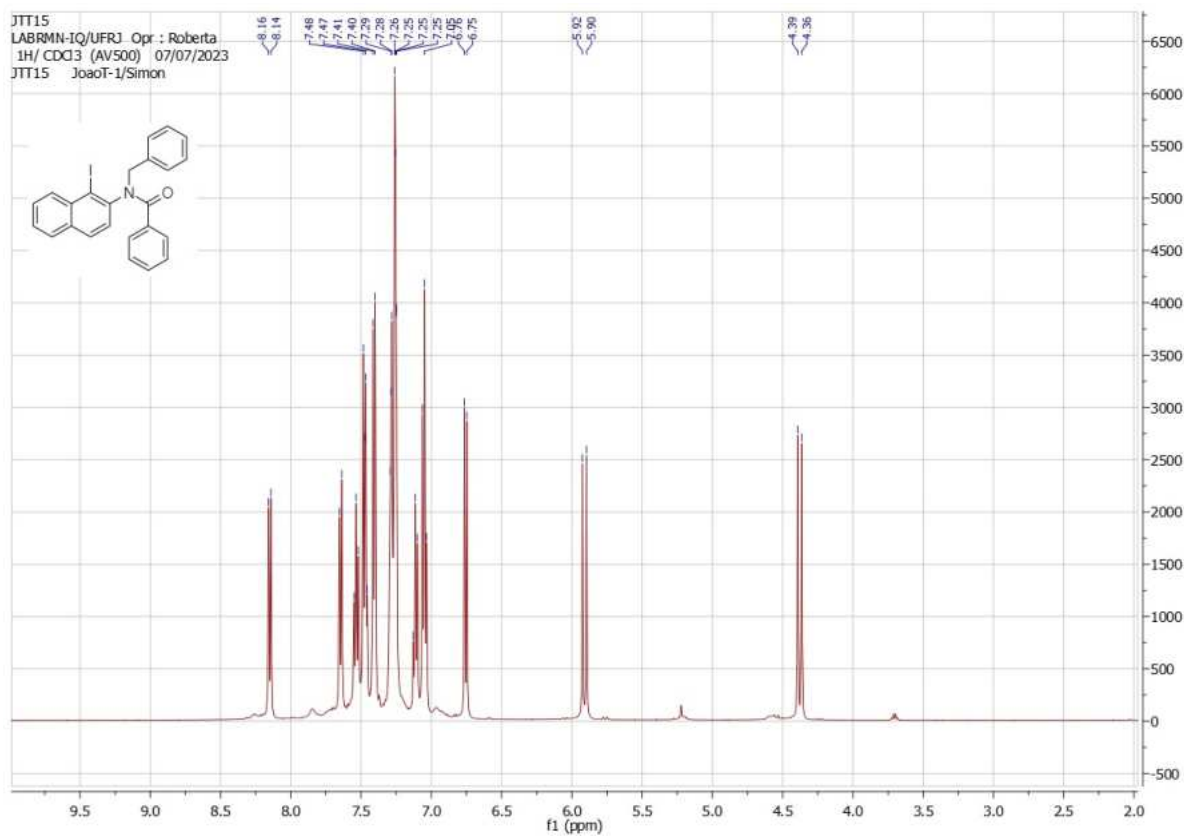
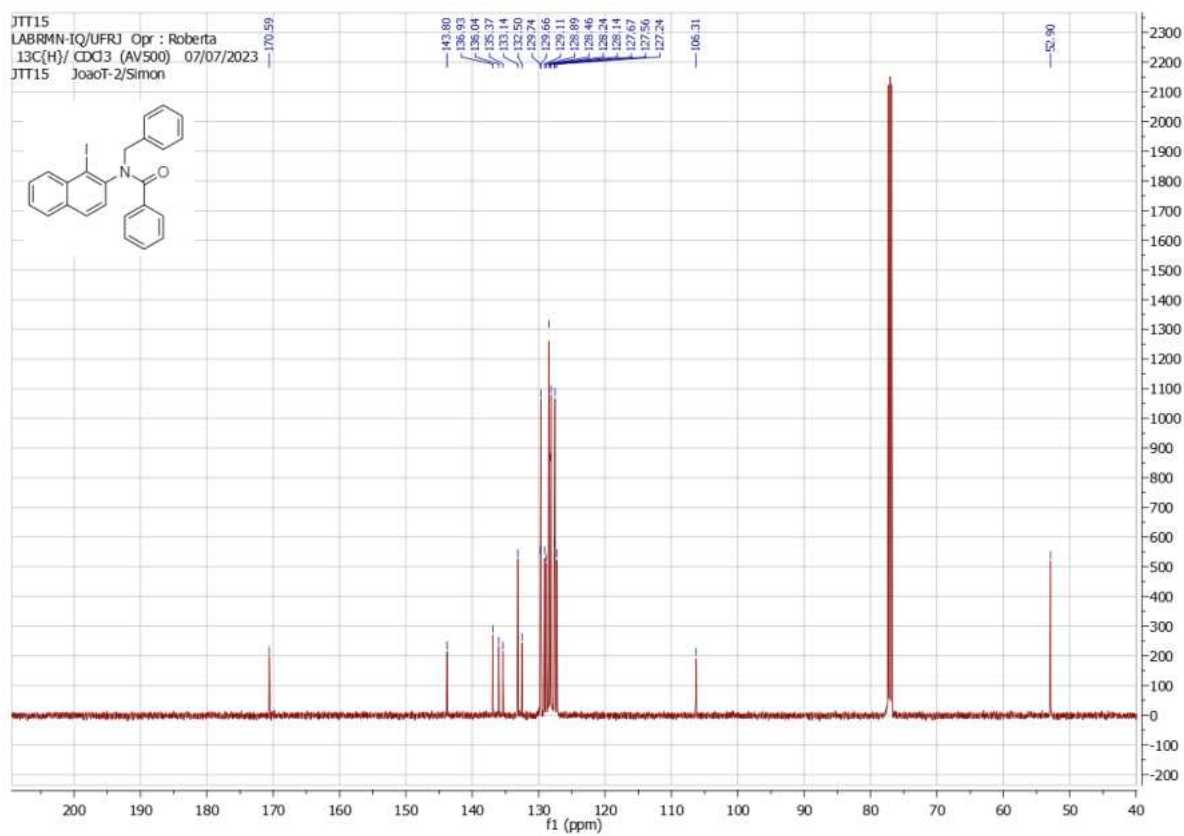
39 AN X. D.; YU S. Visible-Light-Promoted and One-Pot Synthesis of Phenanthridines and Quinolines from Aldehydes and O-Acyl Hydroxylamine, **Org. Lett.**, v. 17, n. 11, p. 2692–2695, 2015. DOI <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01096>

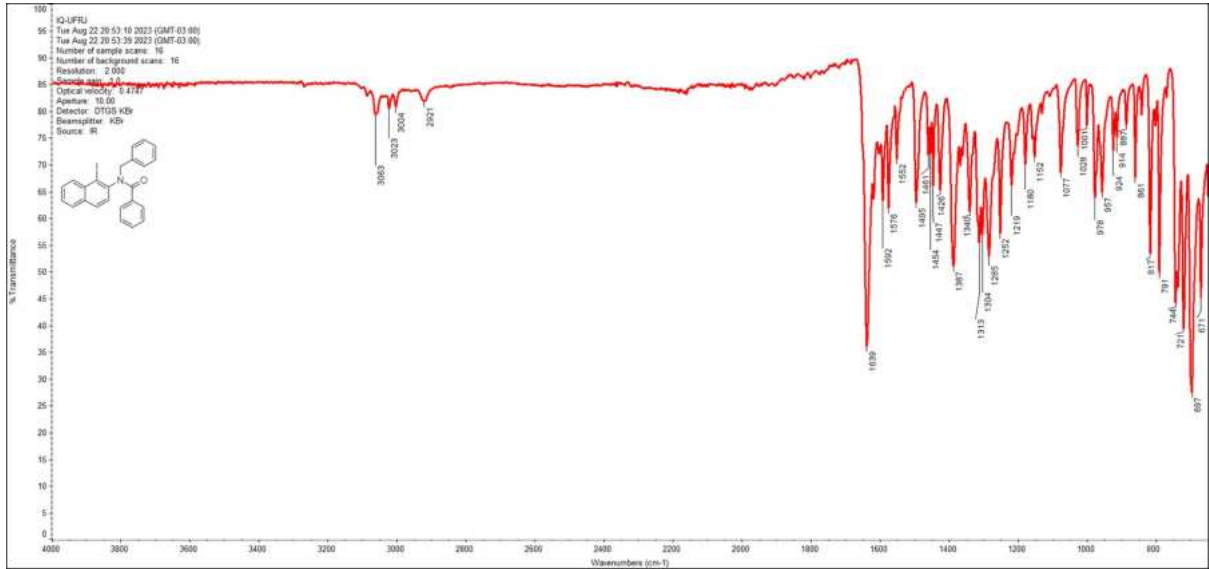
8 ANEXOS

Espectro 1 - RMN de ^1H de *N*-Benzil-2-aminonaftalenoEspectro 2 - RMN de ^{13}C de *N*-Benzil-2-aminonaftaleno

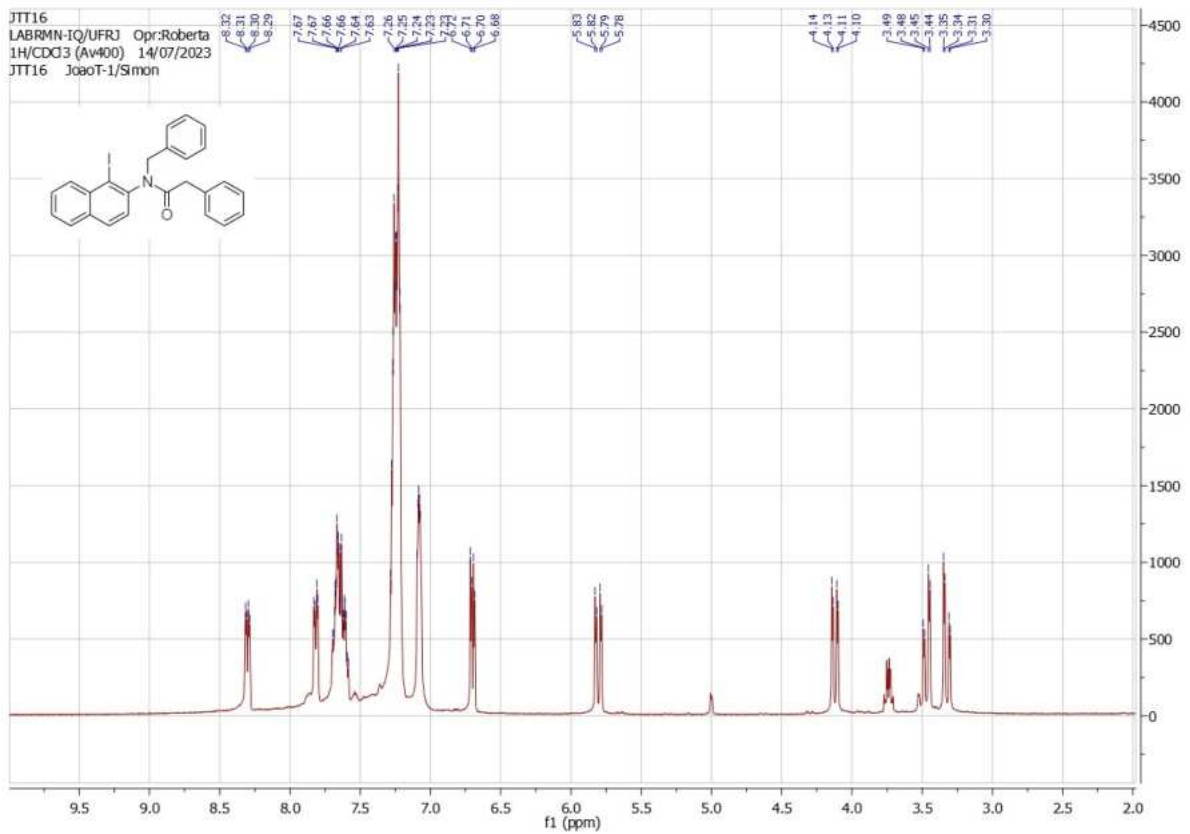
Espectro 3 - IV de *N*-Benzil-2-aminonaftalenoEspectro 4 - RMN de ^1H de *N*-(1-iodo-2-naftil)benzamida

Espectro 5 - RMN de ^{13}C de *N*-(1-iodo-2-naftil)benzamidaEspectro 6 - IV de *N*-(1-iodo-2-naftil)benzamida

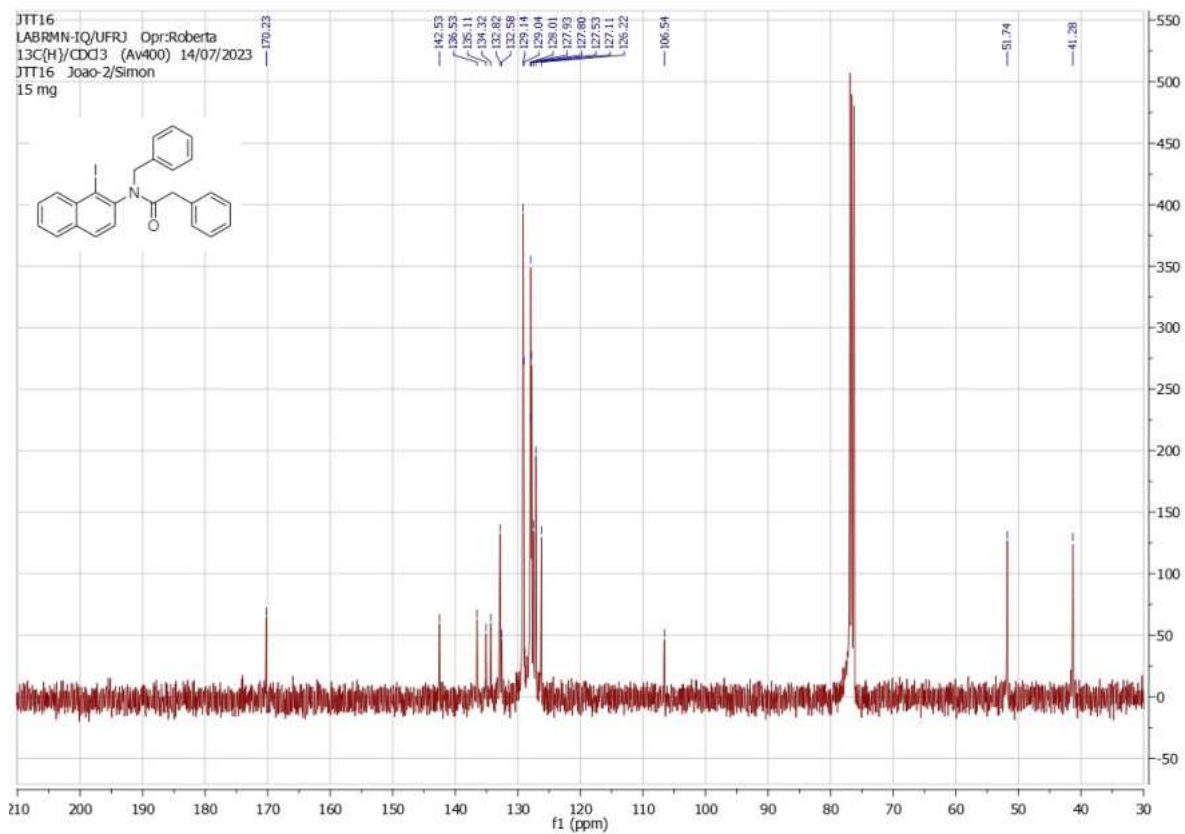
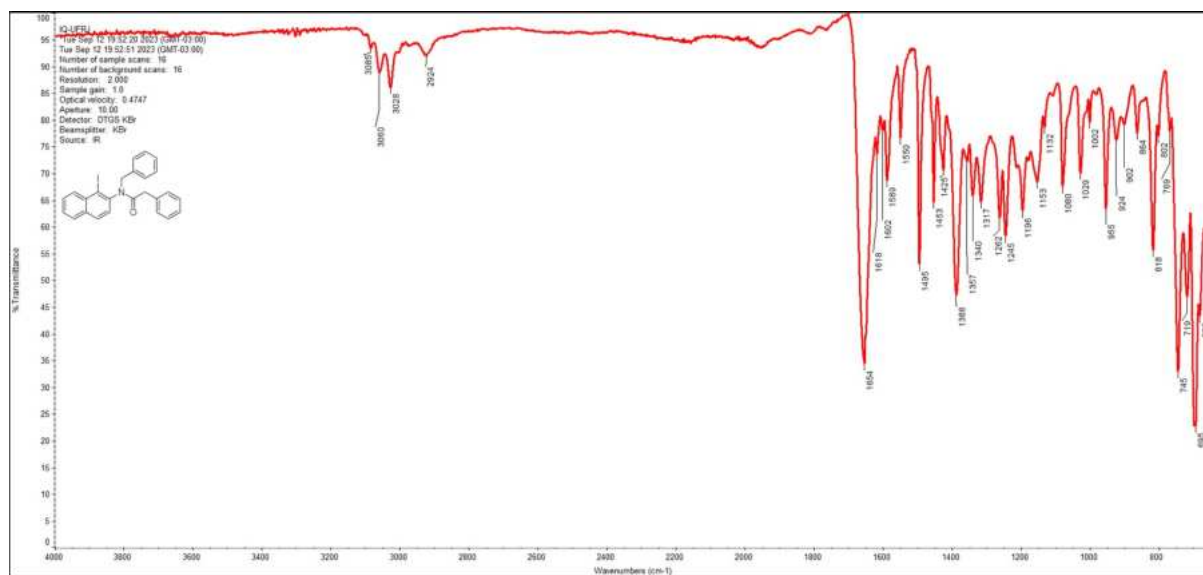
Espectro 7 - RMN de ^1H de *N*-Benzil-*N*-(1-iodo-2-naftil)benzamidaEspectro 8 - RMN de ^{13}C de *N*-Benzil-*N*-(1-iodo-2-naftil)benzamida

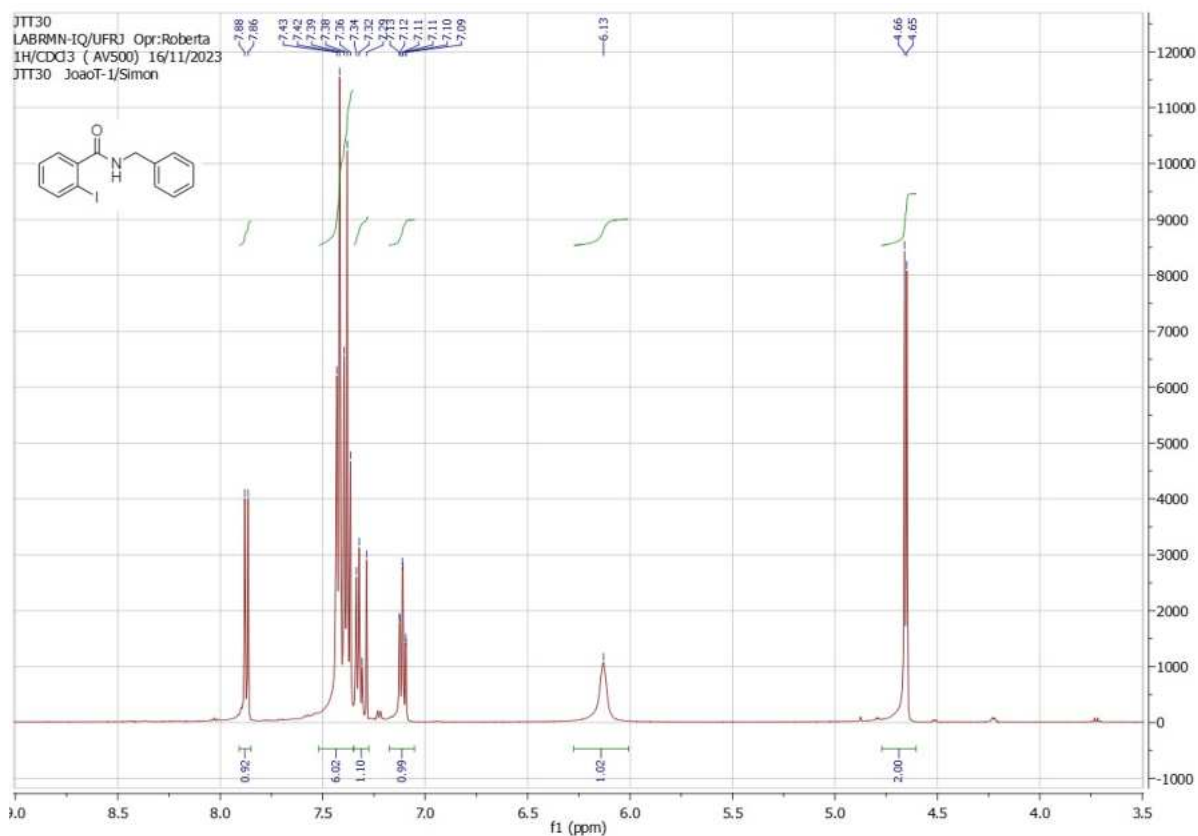
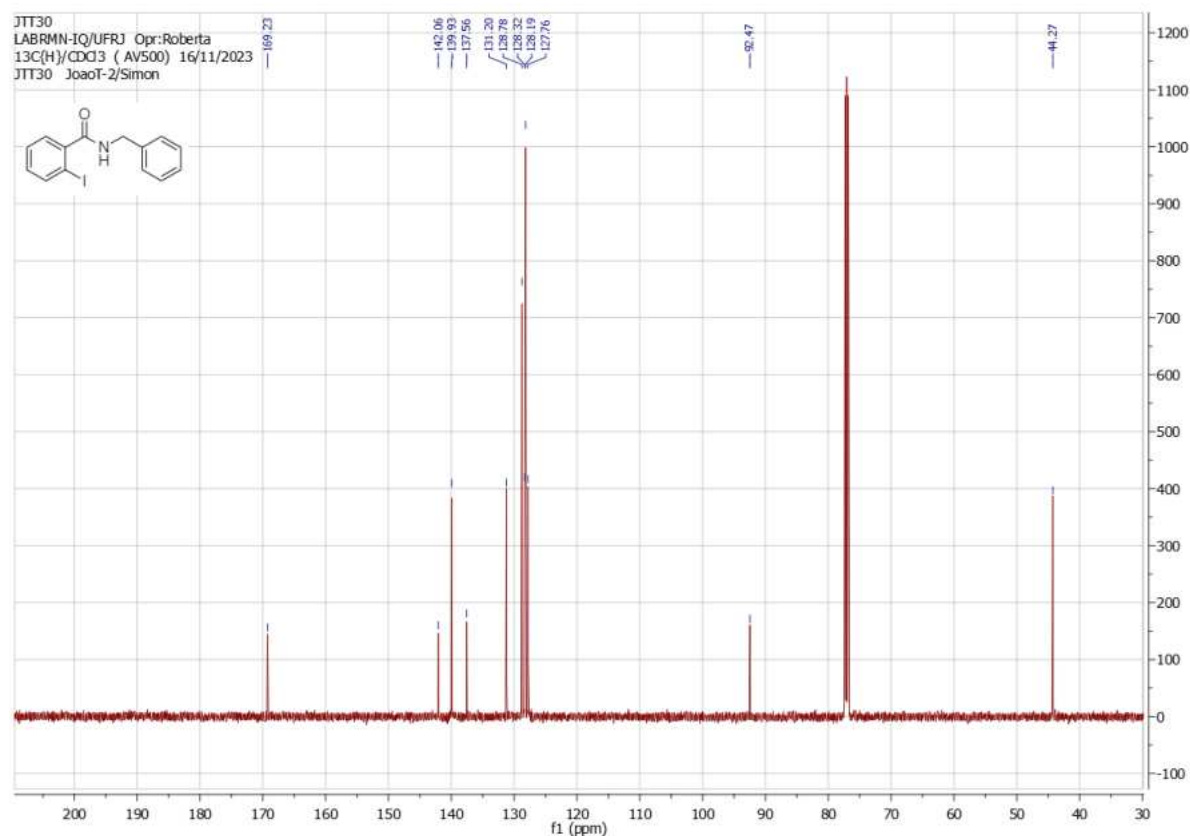


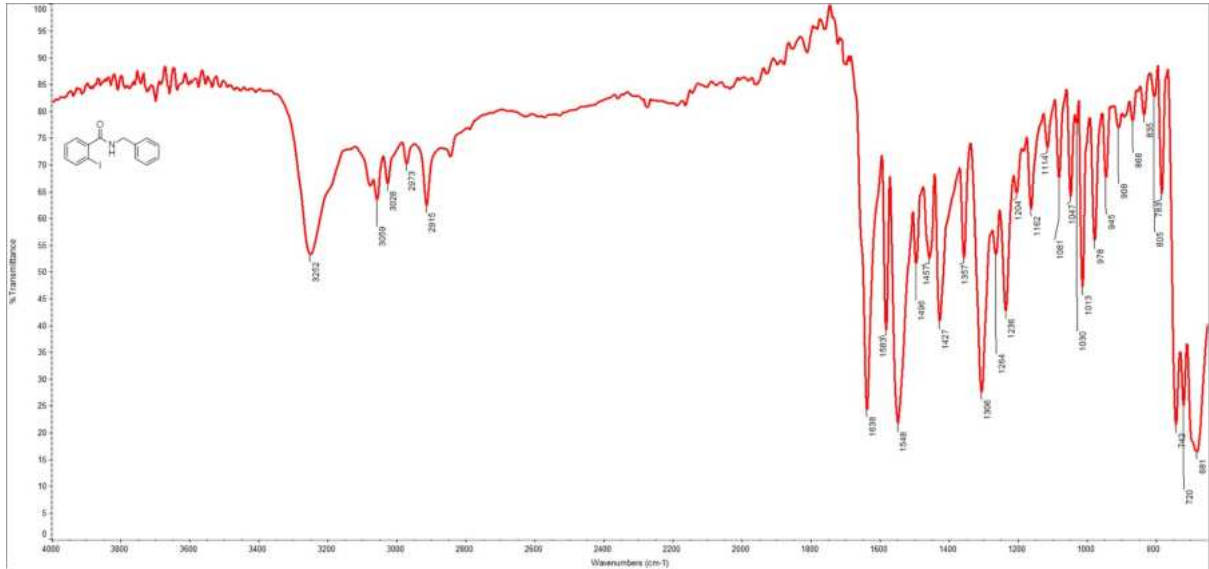
Espectro 9 - IV de *N*-Benzil-*N*-(1-iodo-2-naftil)benzamida



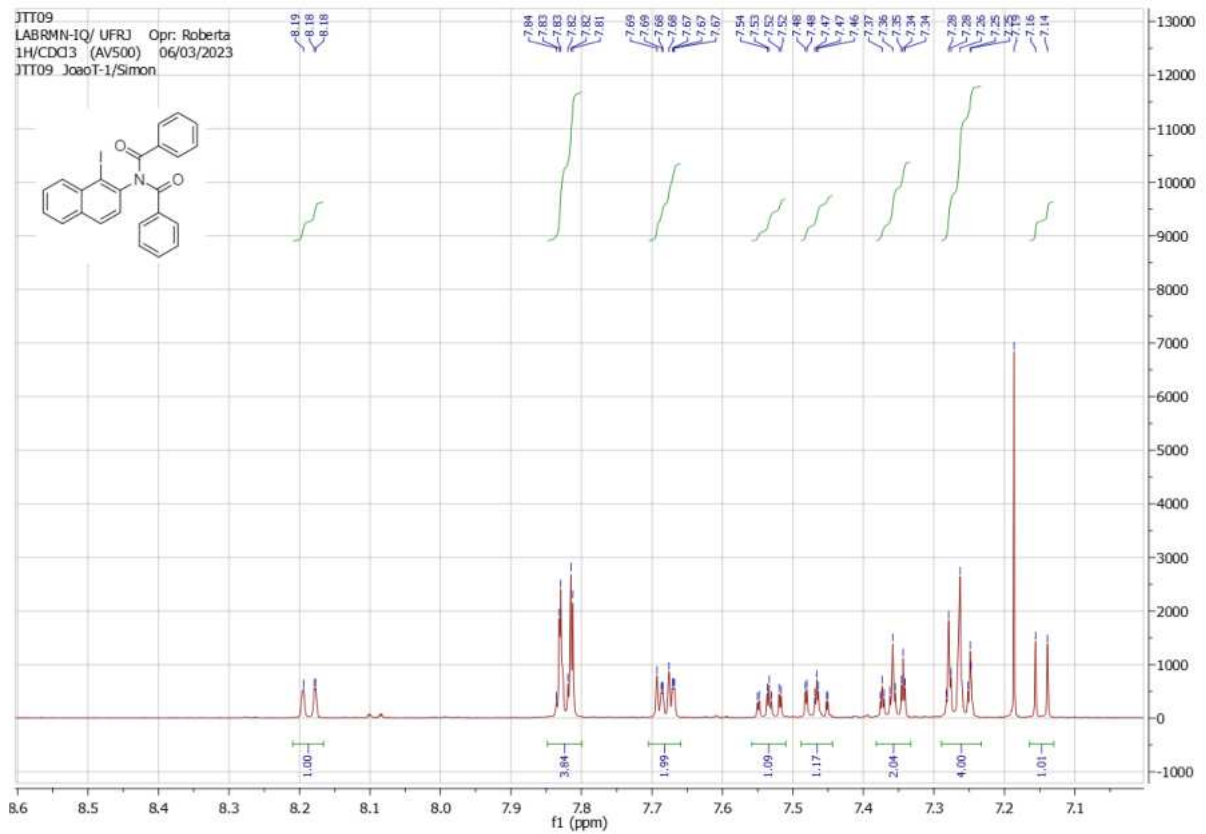
Espectro 10 - RMN de ^1H de *N*-Benzil-*N*-2-(1-iodonaftil)fenilacetamida

Espectro 11 - RMN de ^{13}C de *N*-Benzil-*N*-2-(1-iodonafetil)fenilacetamidaEspectro 12 - IV de *N*-Benzil-*N*-2-(1-iodonafetil)fenilacetamida

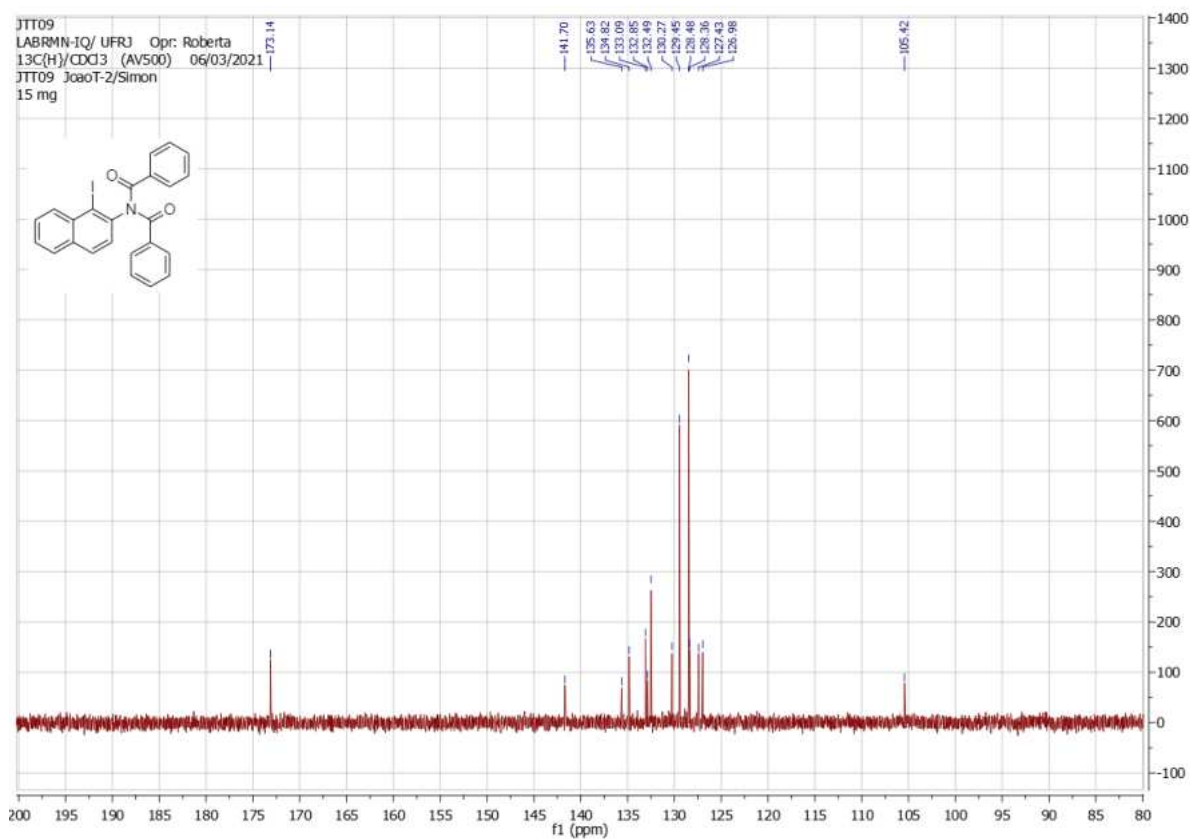
Espectro 13 - RMN de ^1H de *N*-Benzil-2-iodobenzamidaEspectro 14 - RMN de ^{13}C de *N*-Benzil-2-iodobenzamida



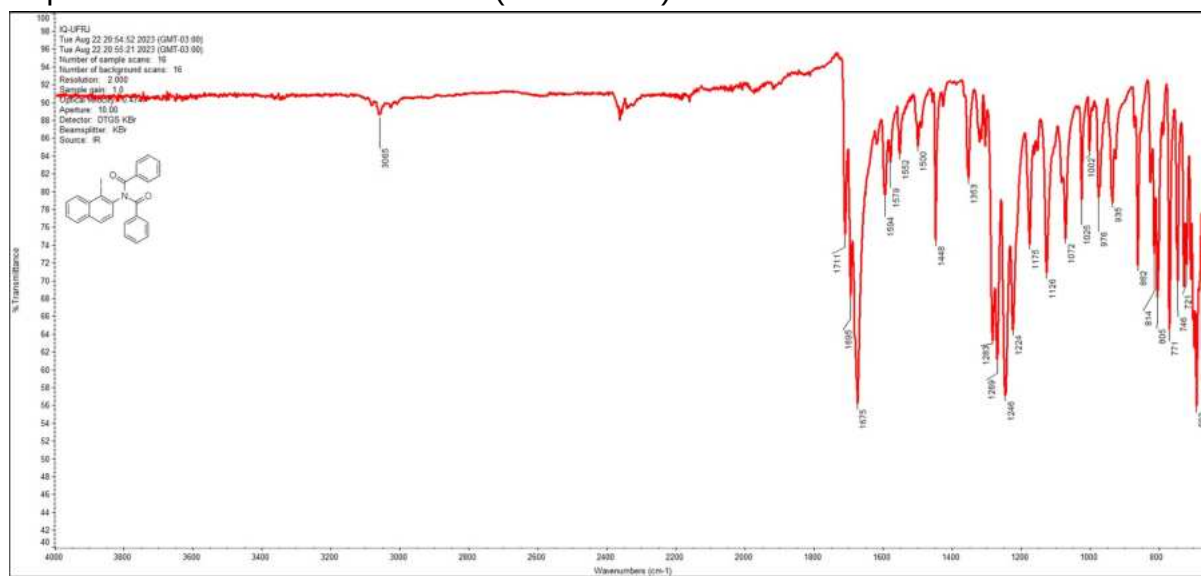
Espectro 15 - IV de *N*-Benzil-2-iodobenzamida



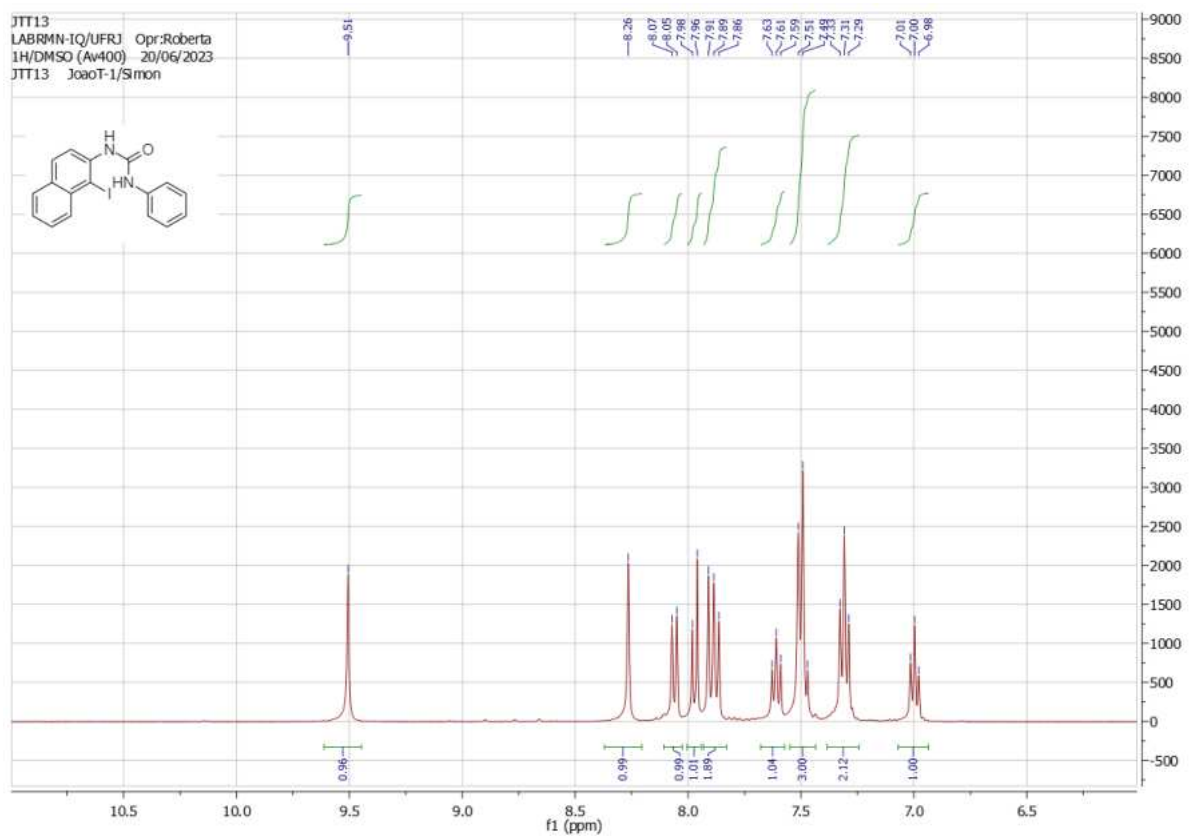
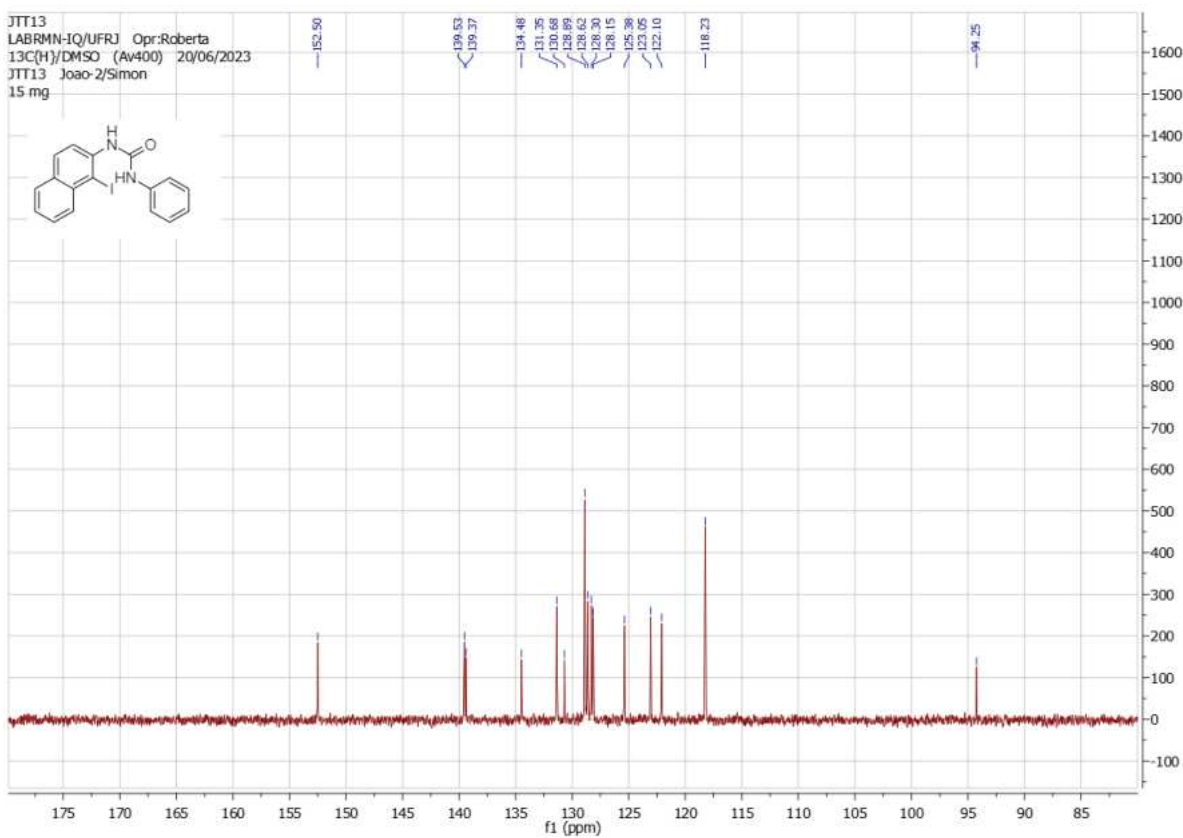
Espectro 16 - RMN de ^1H de *N*-2-(1-iodonaftil)difenilimida

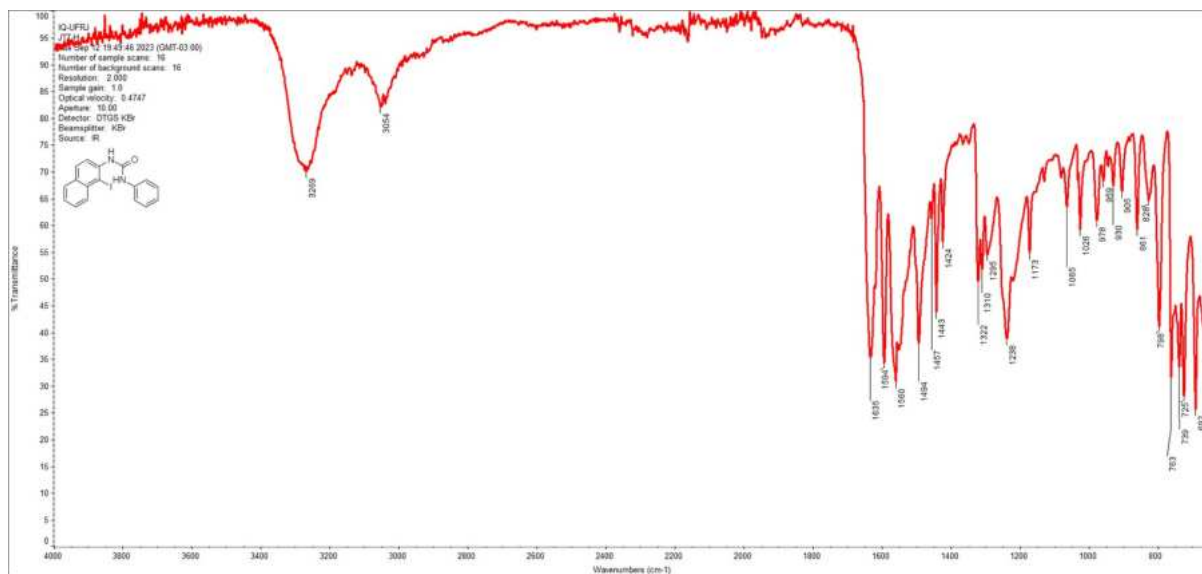


Espectro 17 - RMN de ^{13}C de *N*-2-(1-iodonafthil)difenilimida

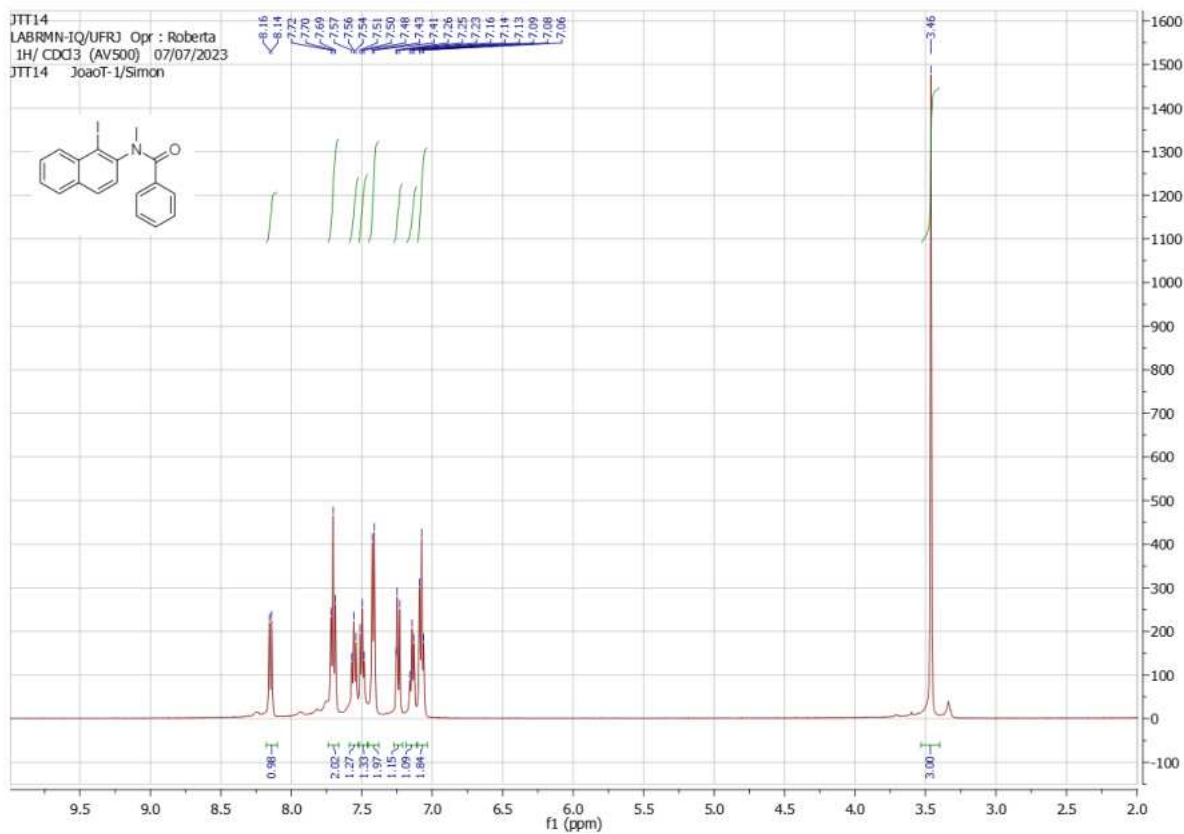


Espectro 18 - IV de *N*-2-(1-iodonafthil)difenilimida

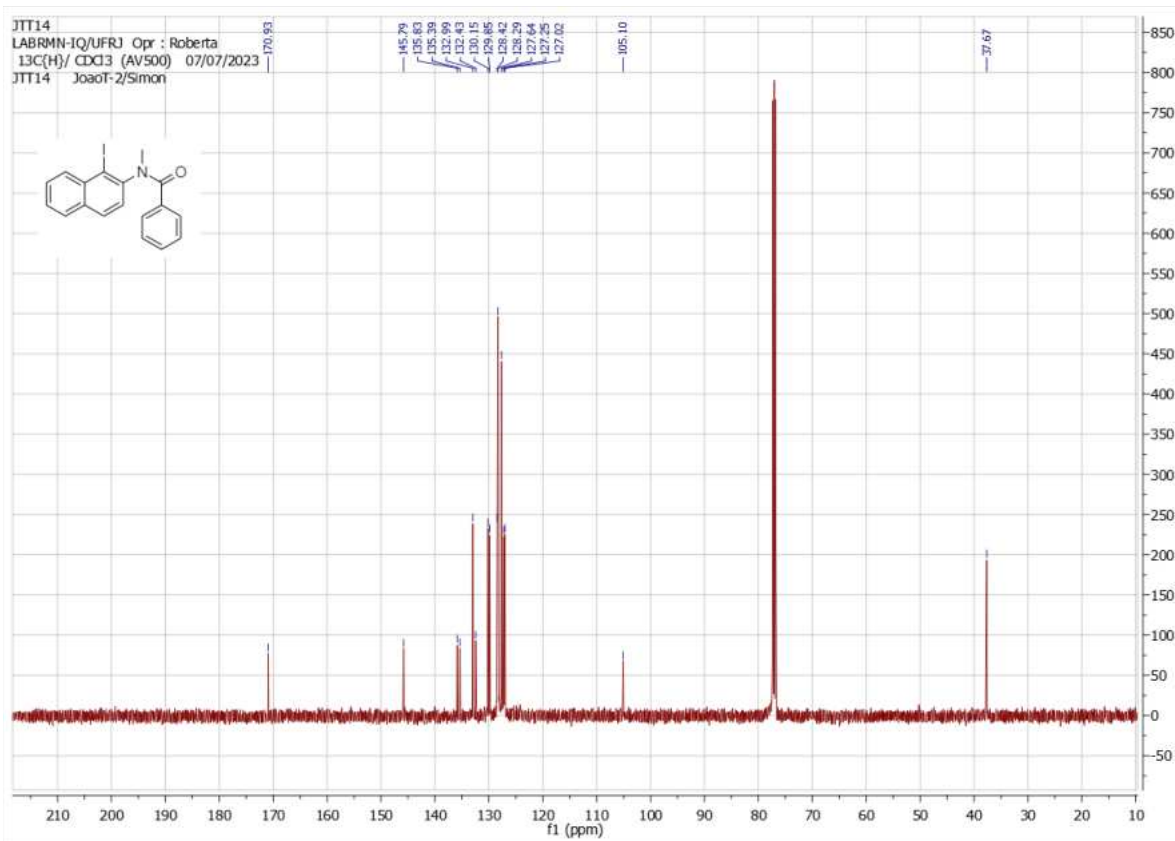
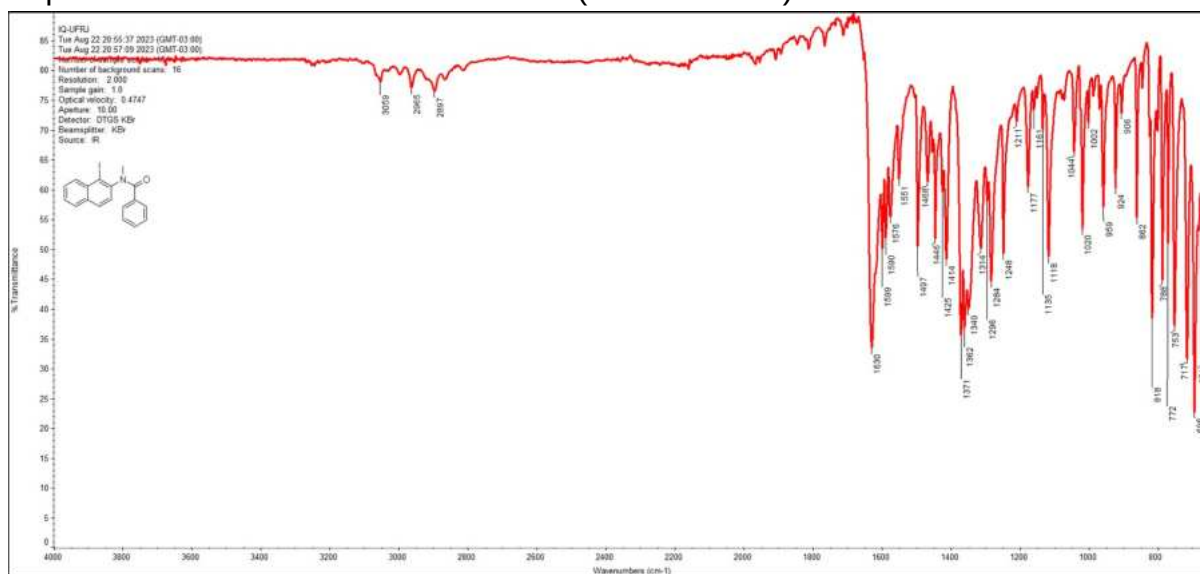
Espectro 19 - RMN de ^1H de *N*-(1-iodo-2-naftil)-*N'*-feniluréiaEspectro 20 - RMN de ^{13}C de *N*-(1-iodo-2-naftil)-*N'*-feniluréia

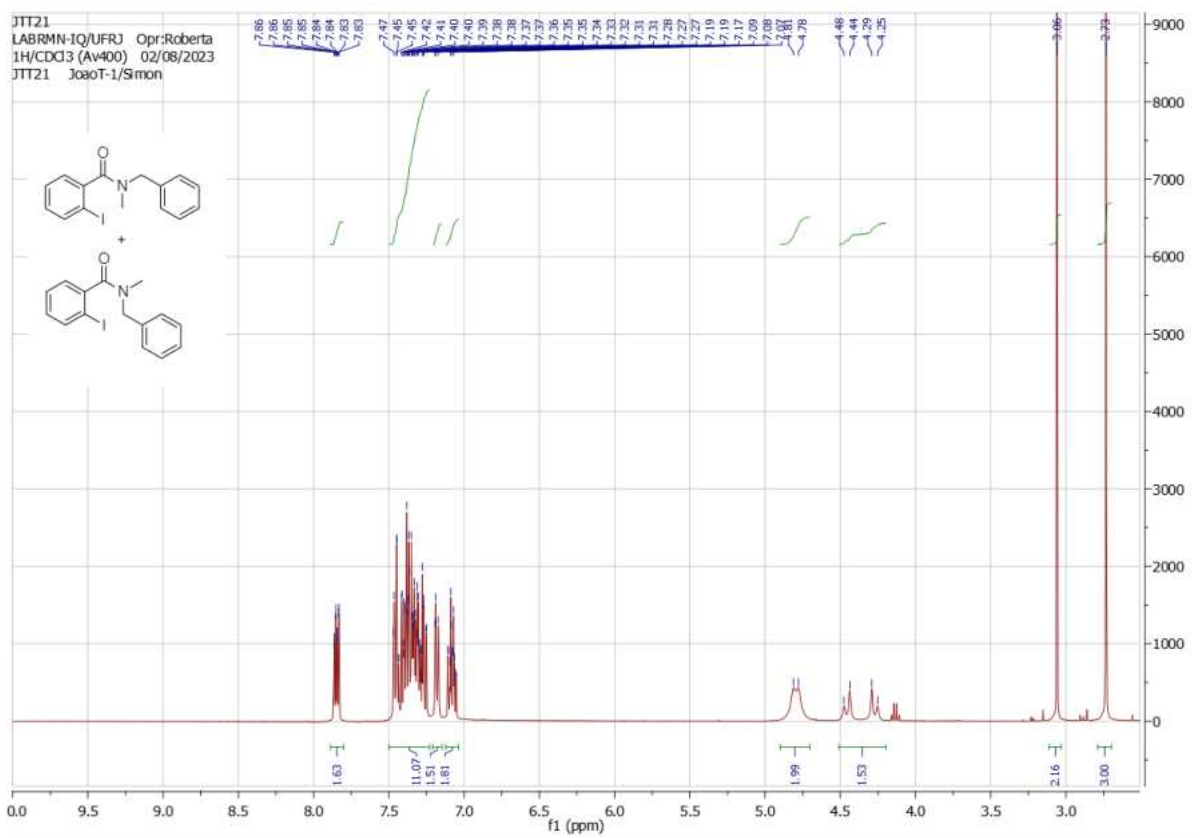
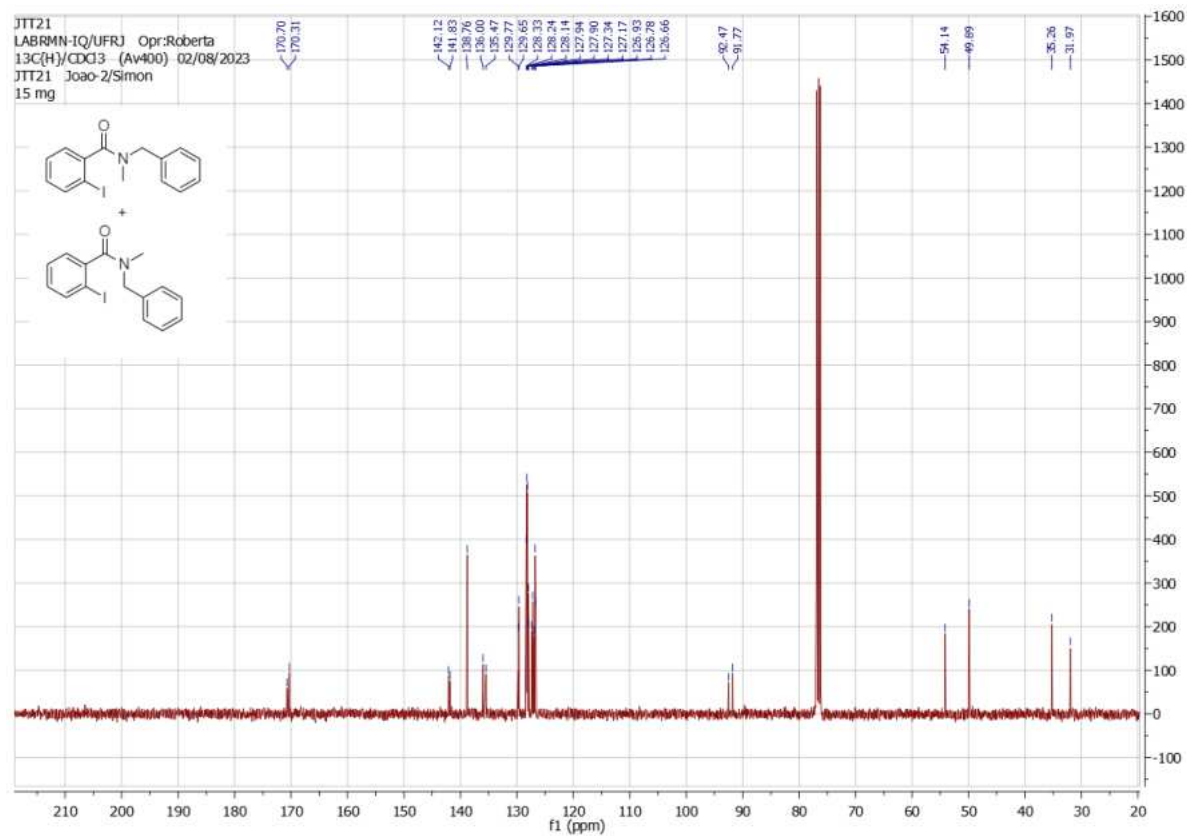


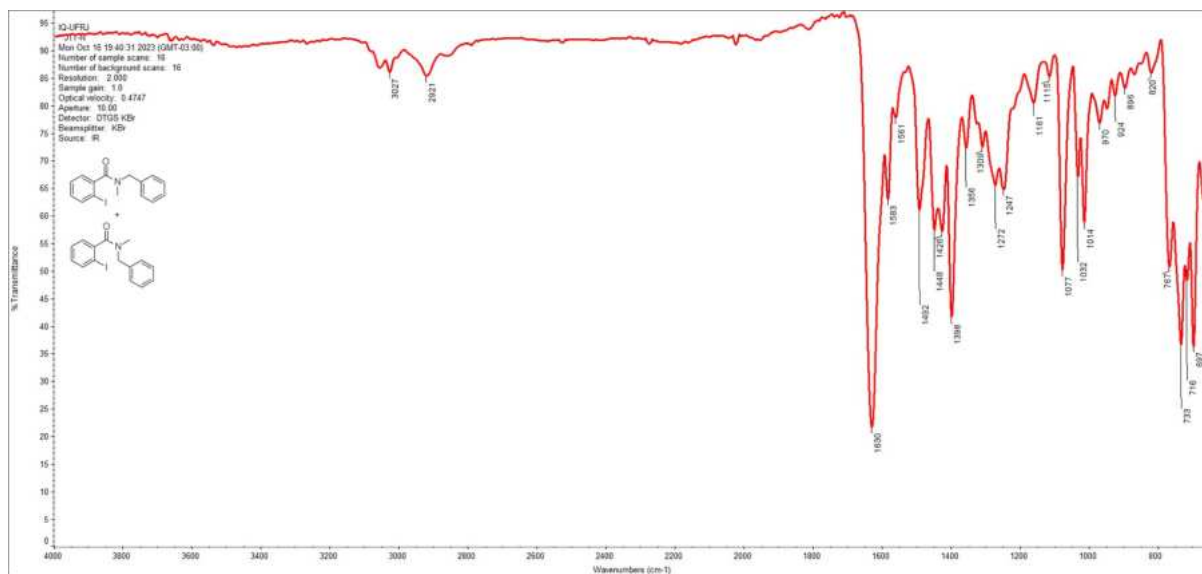
Espectro 21 - IV de *N*-(1-iodo-2-naftil)-*N'*-feniluréia



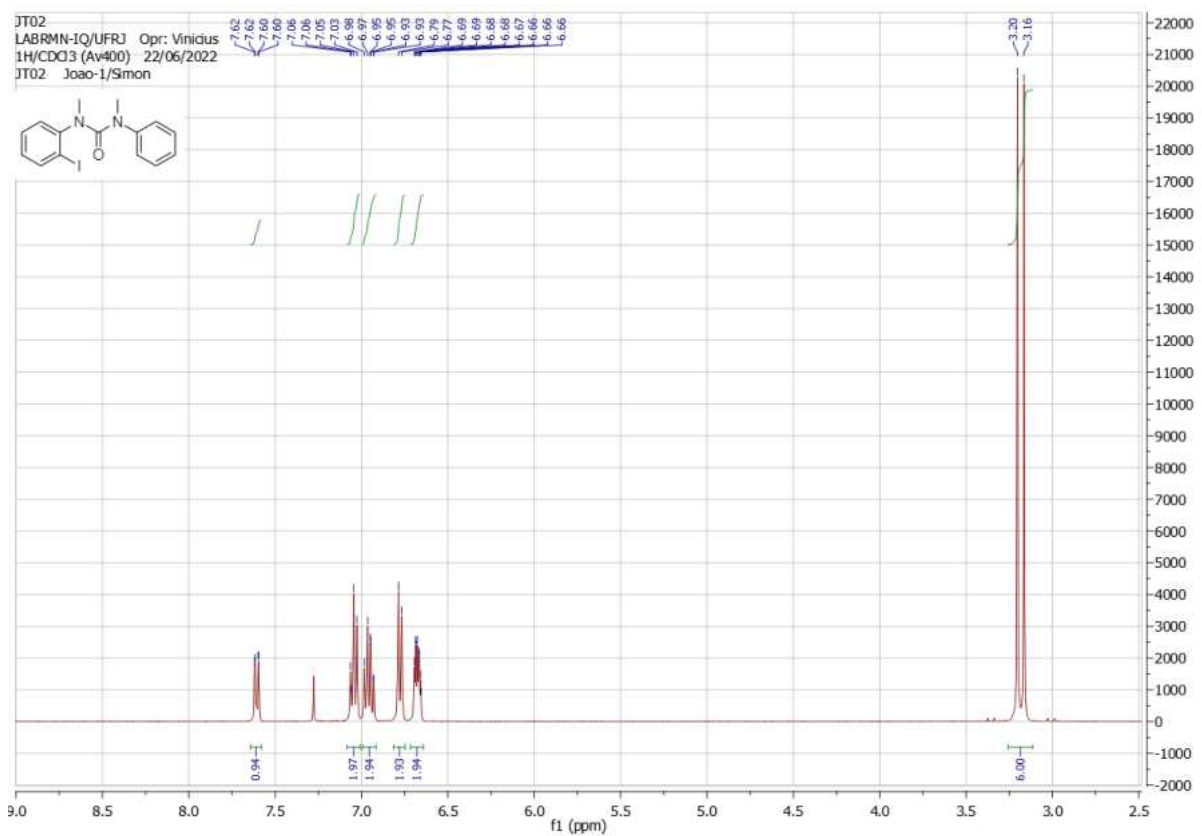
Espectro 22 - RMN de ^1H de *N*-Metil-*N*-(1-iodo-2-naftil)benzamida

Espectro 23 - RMN de ^{13}C de *N*-Metil-*N*-(1-iodo-2-naftil)benzamidaEspectro 24 - IV de *N*-Metil-*N*-(1-iodo-2-naftil)benzamida

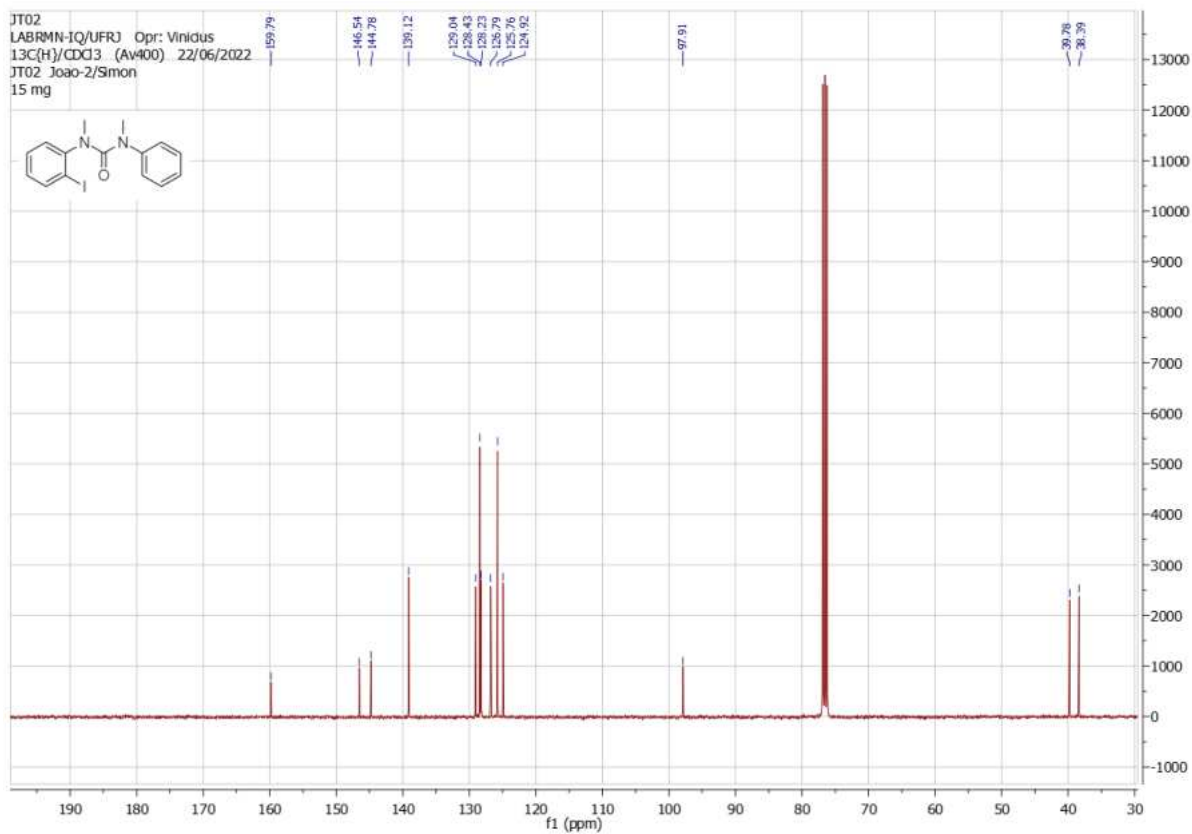
Espectro 25 - RMN de ^1H de *N*-Metil-*N*-benzil-2-iodo-benzamidaEspectro 26 - RMN de ^{13}C de *N*-Metil-*N*-benzil-2-iodo-benzamida



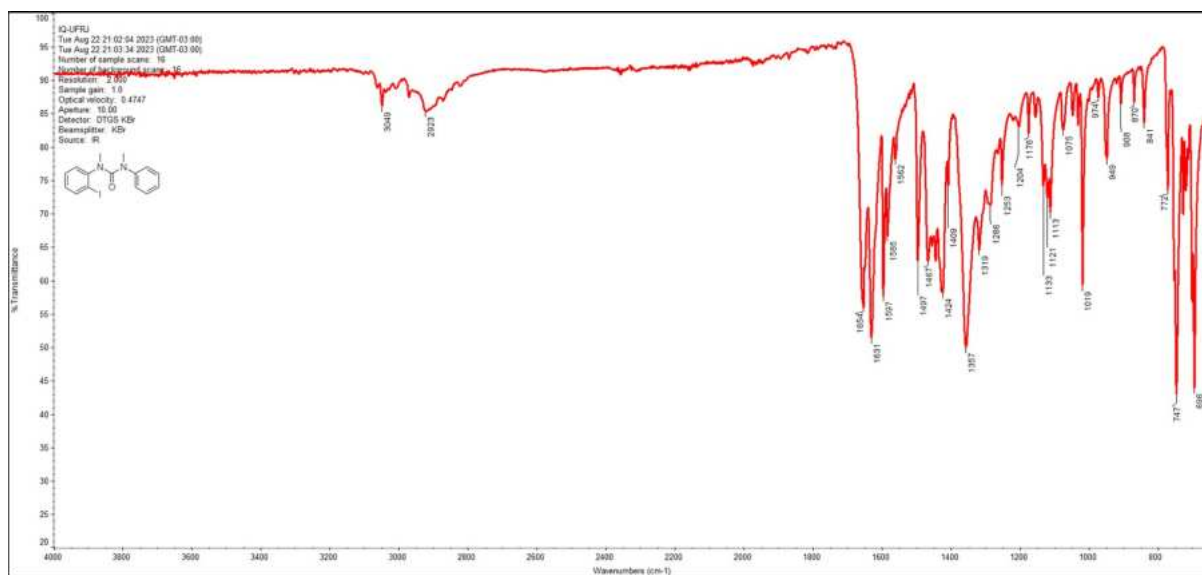
Espectro 27 - IV de *N*-Metil-*N*-benzil-2-iodo-benzamida



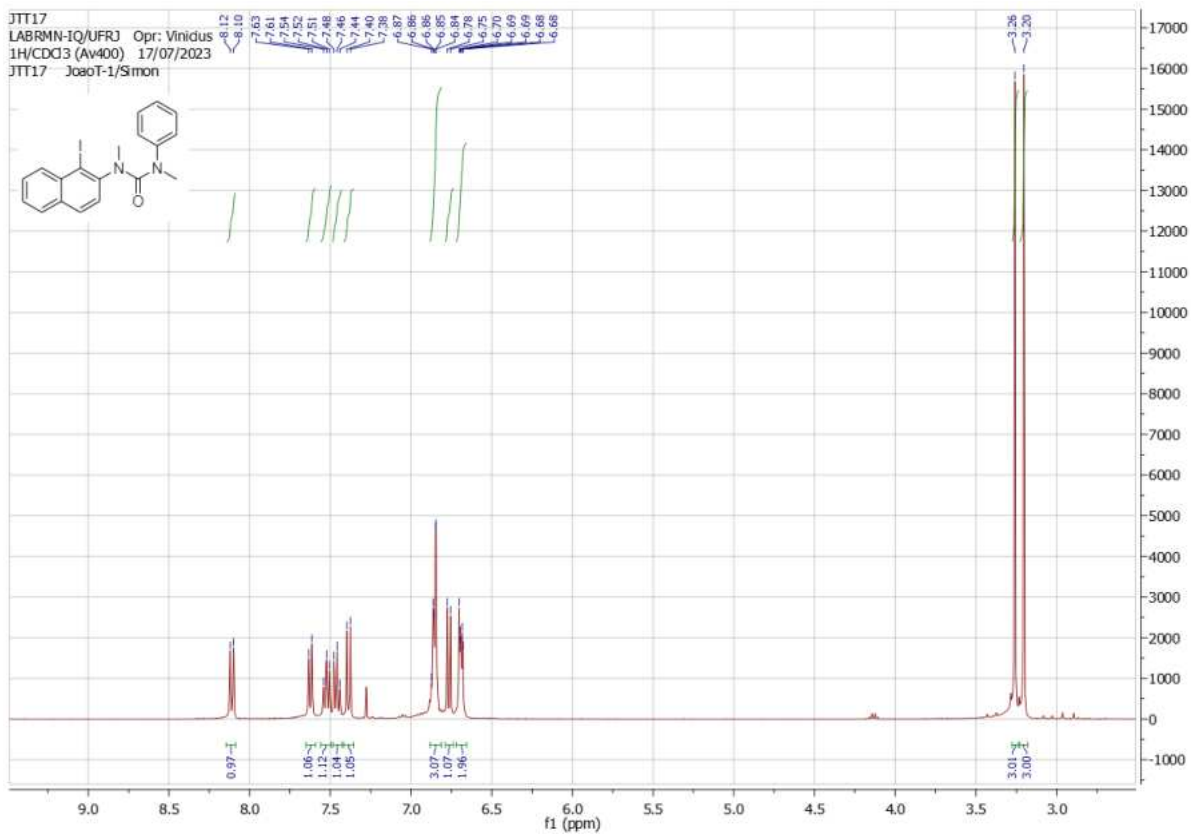
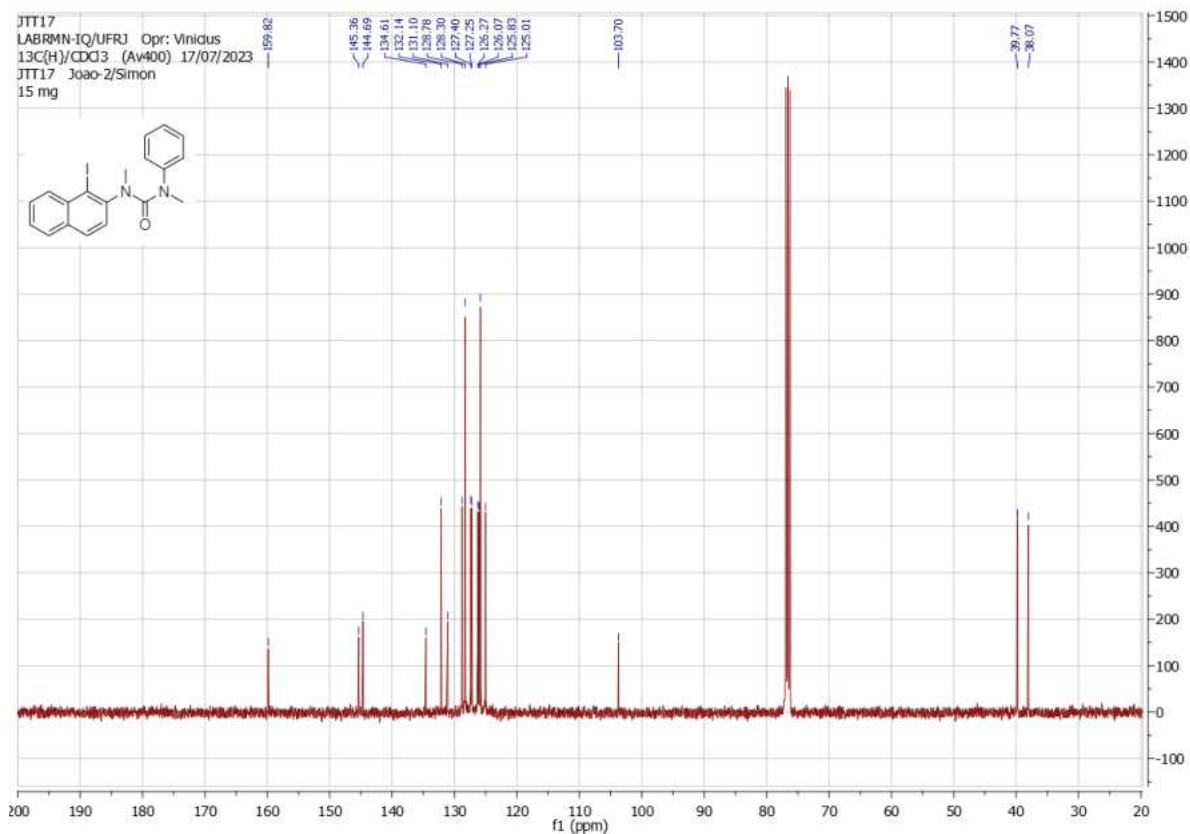
Espectro 28 - RMN de ^1H de *N,N'*-dimetil-*N*-(2-iodofenil)-*N'*-feniluréia

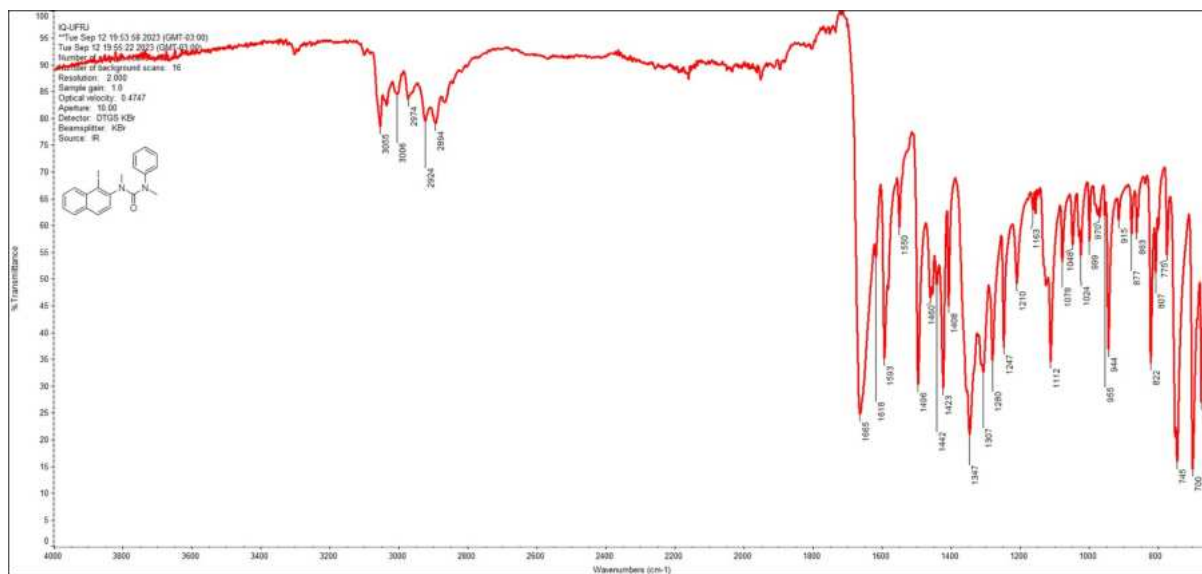


Espectro 29 - RMN de ^{13}C de *N,N'*-dimetil-*N*-(2-iodofenil)-*N'*-feniluréia

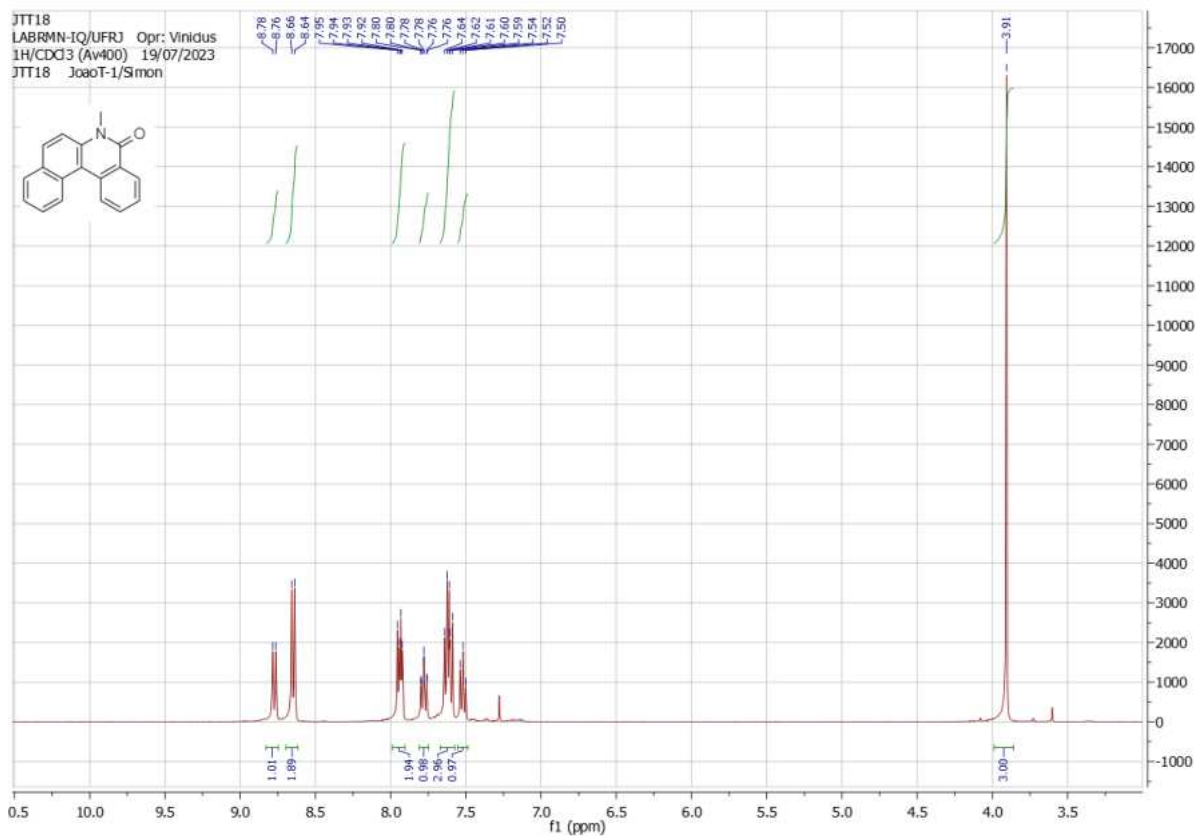


Espectro 30 - IV de *N,N'*-dimetil-*N*-(2-iodofenil)-*N'*-feniluréia

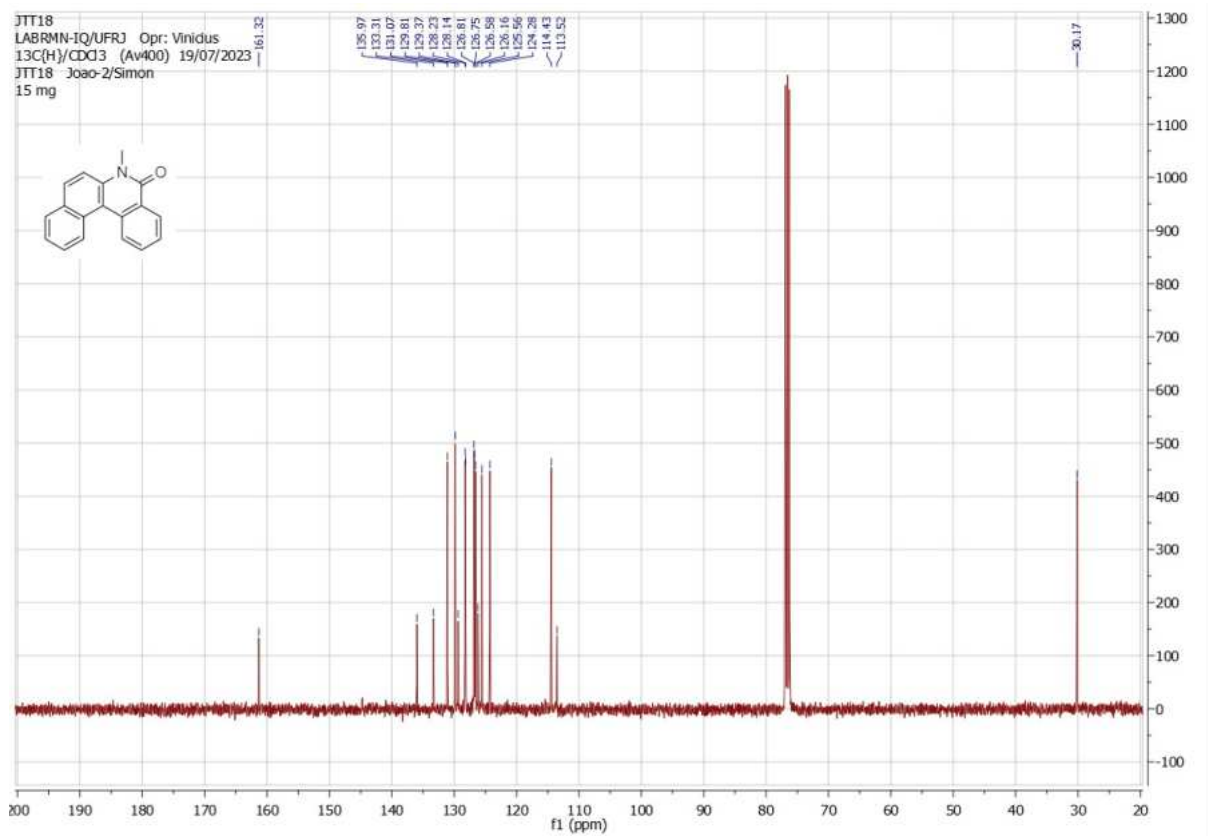
Espectro 31 - RMN de ^1H de *N,N'*-dimetil-*N*-2-(1-iodonafil)-*N'*-feniluréiaEspectro 32 - RMN de ^{13}C de *N,N'*-dimetil-*N*-2-(1-iodonafil)-*N'*-feniluréia



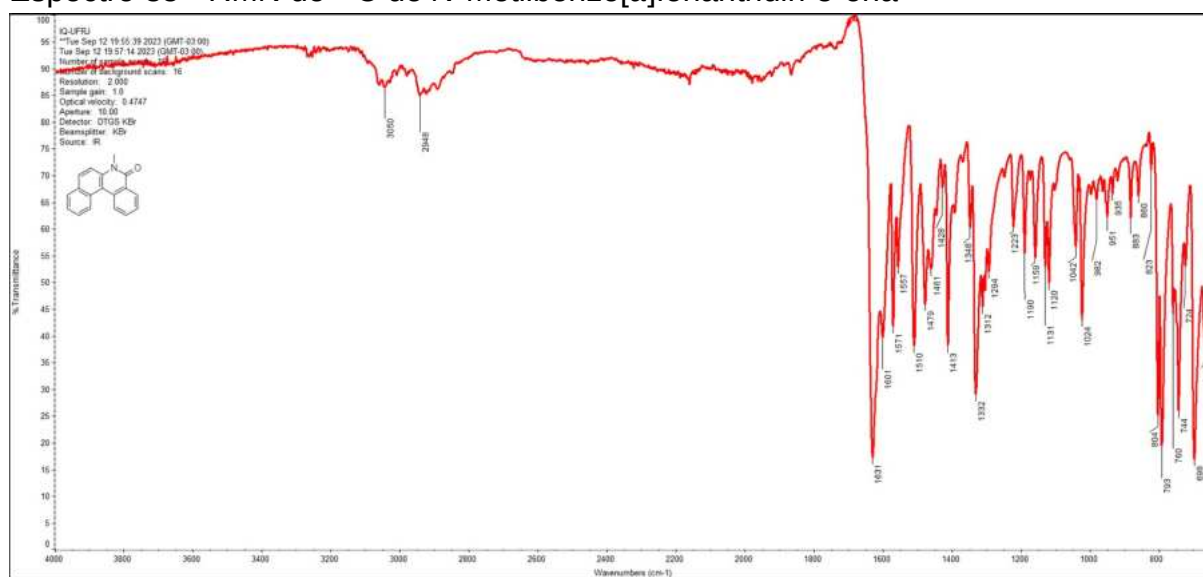
Espectro 33 - IV de *N,N'*-dimetil-*N*-2-(1-iodonafetil)-*N'*-fenilurée



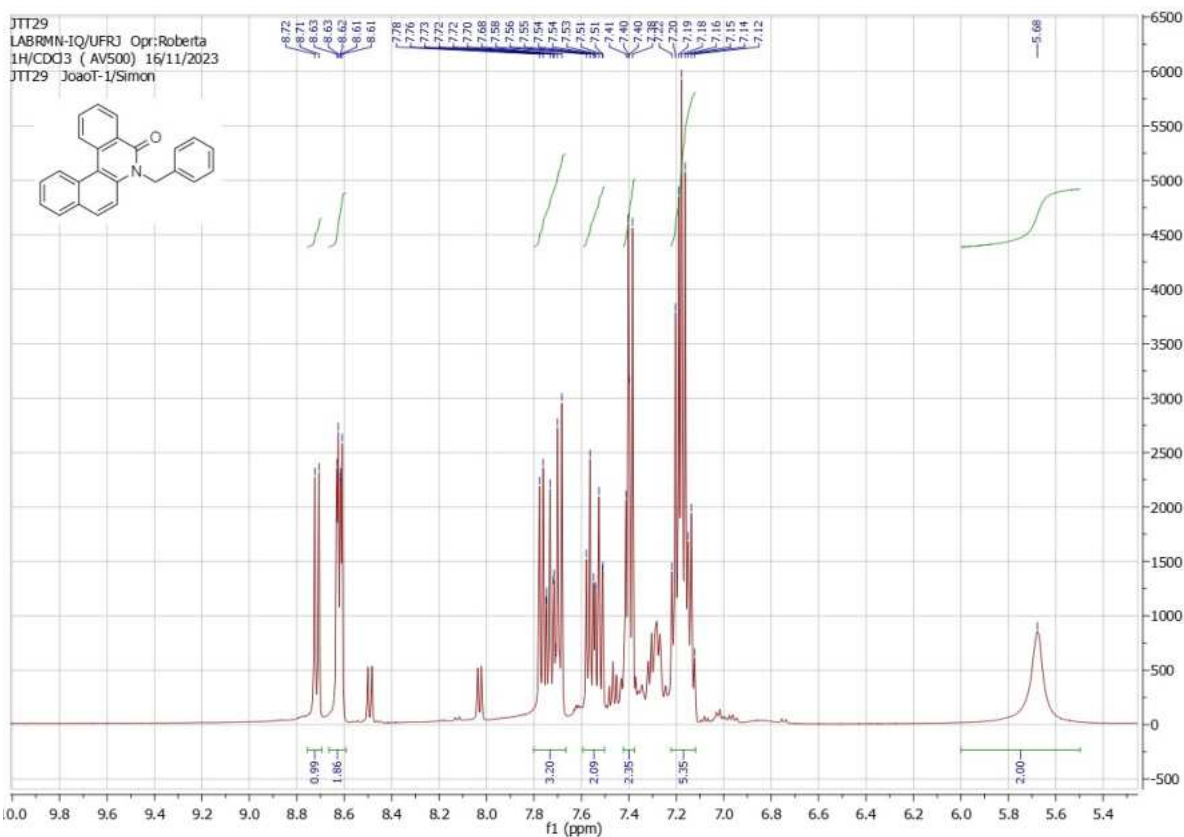
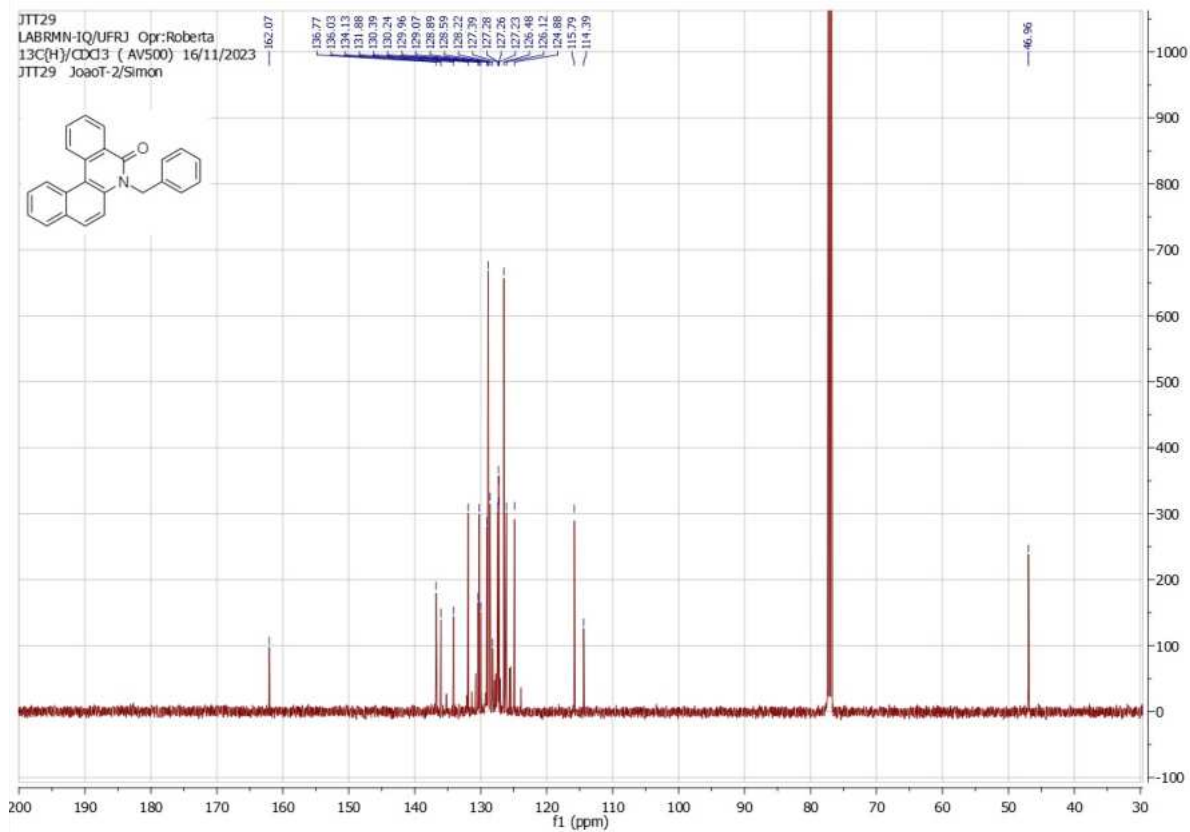
Espectro 34 - RMN de ^1H de *N*-Metilbenzo[*a*]fenantridin-5-ona

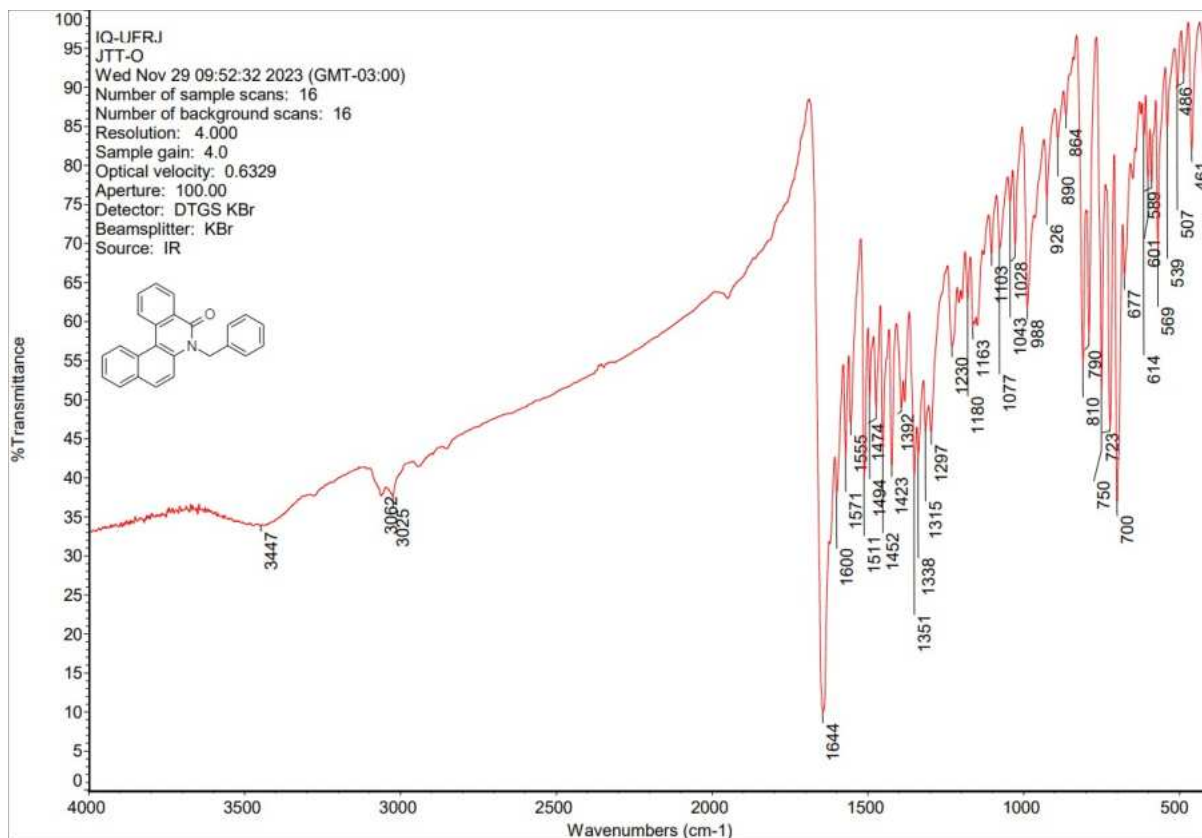
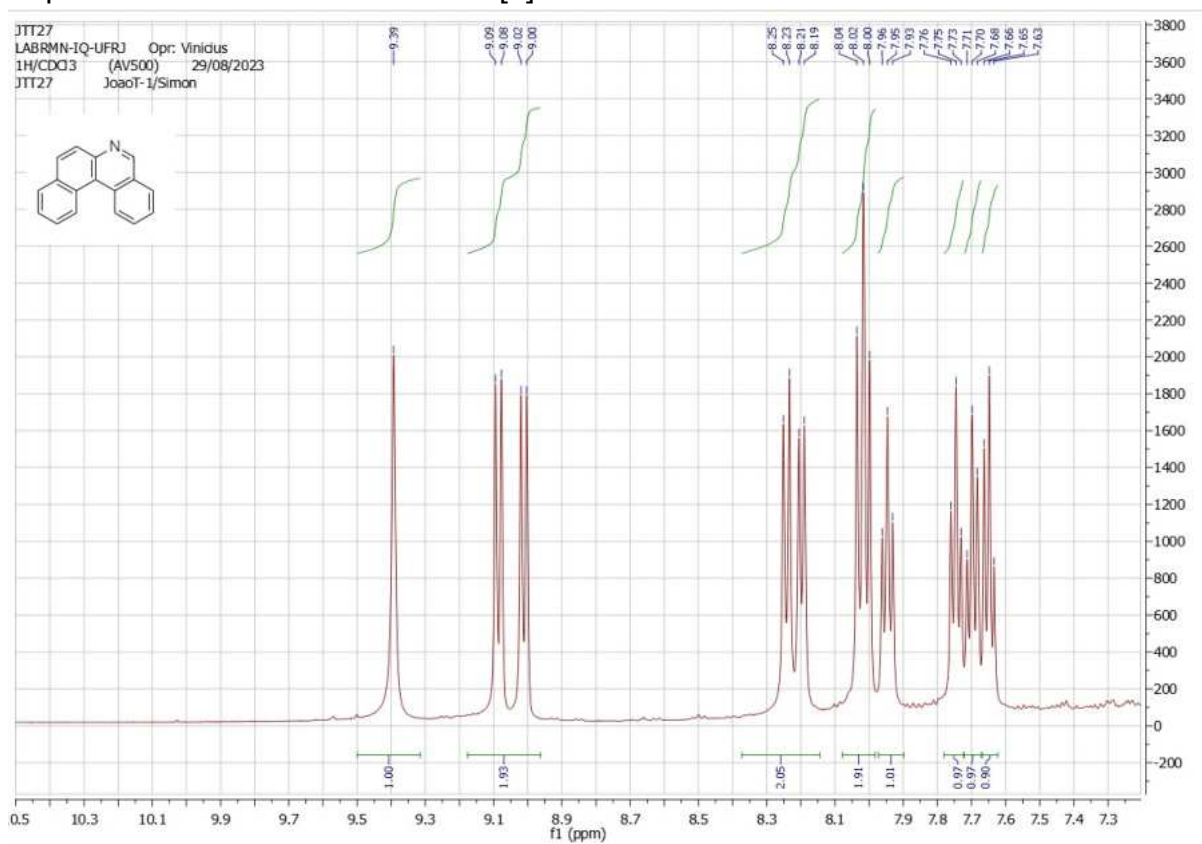


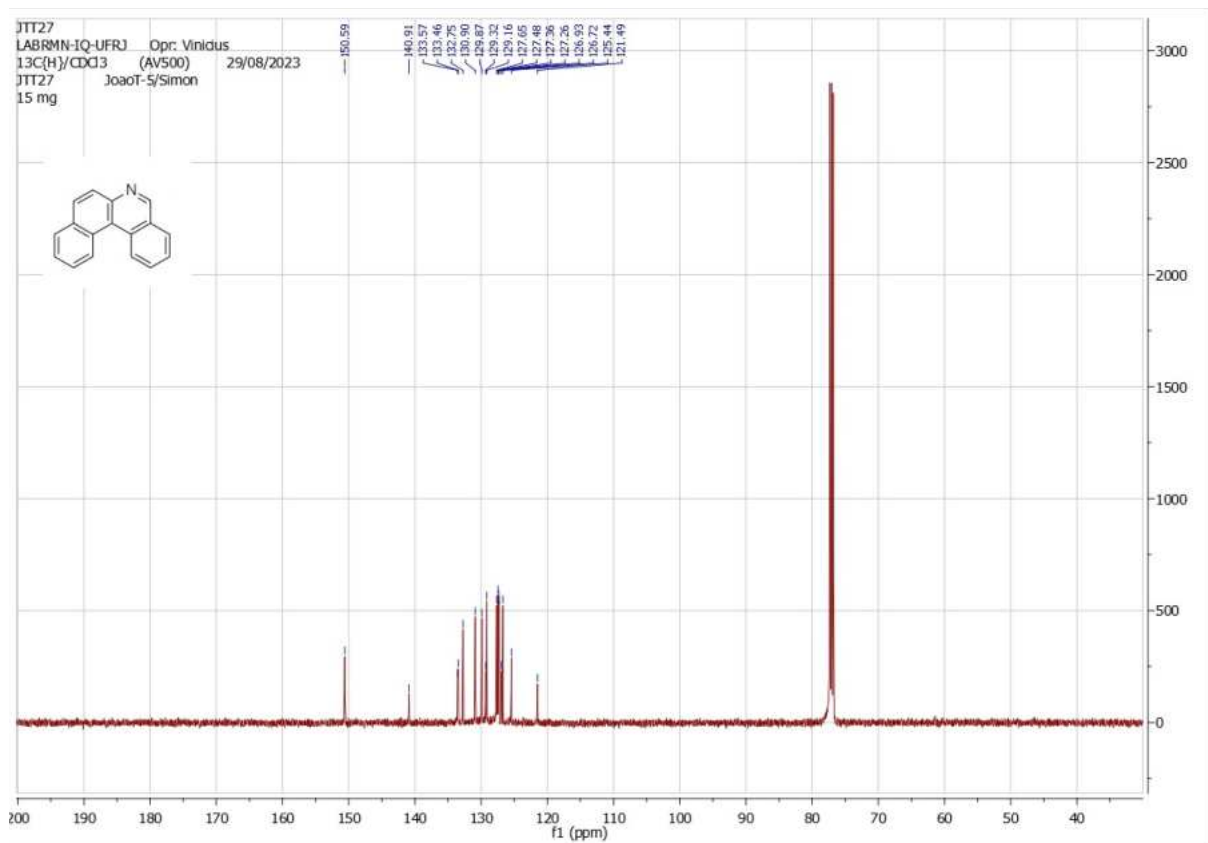
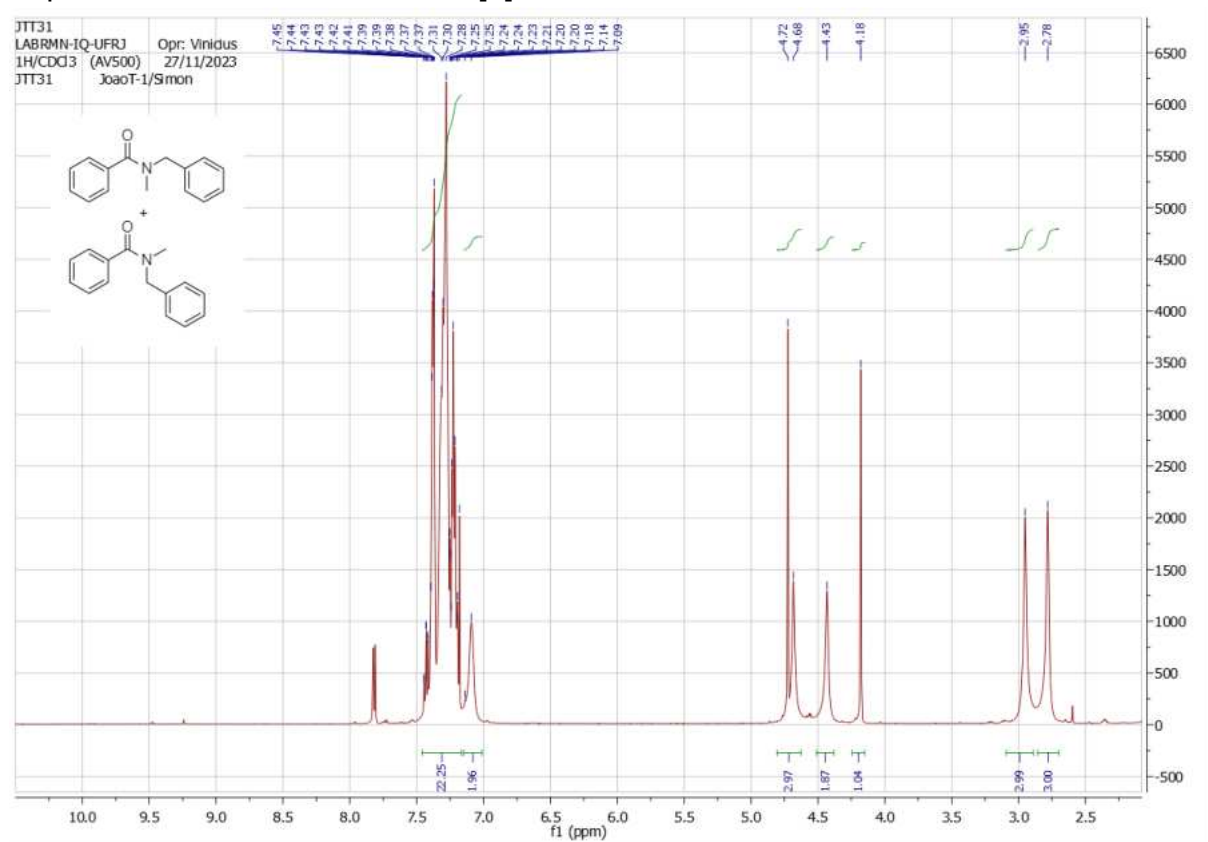
Espectro 35 - RMN de ^{13}C de *N*-Metilbenzo[a]fenantridin-5-ona

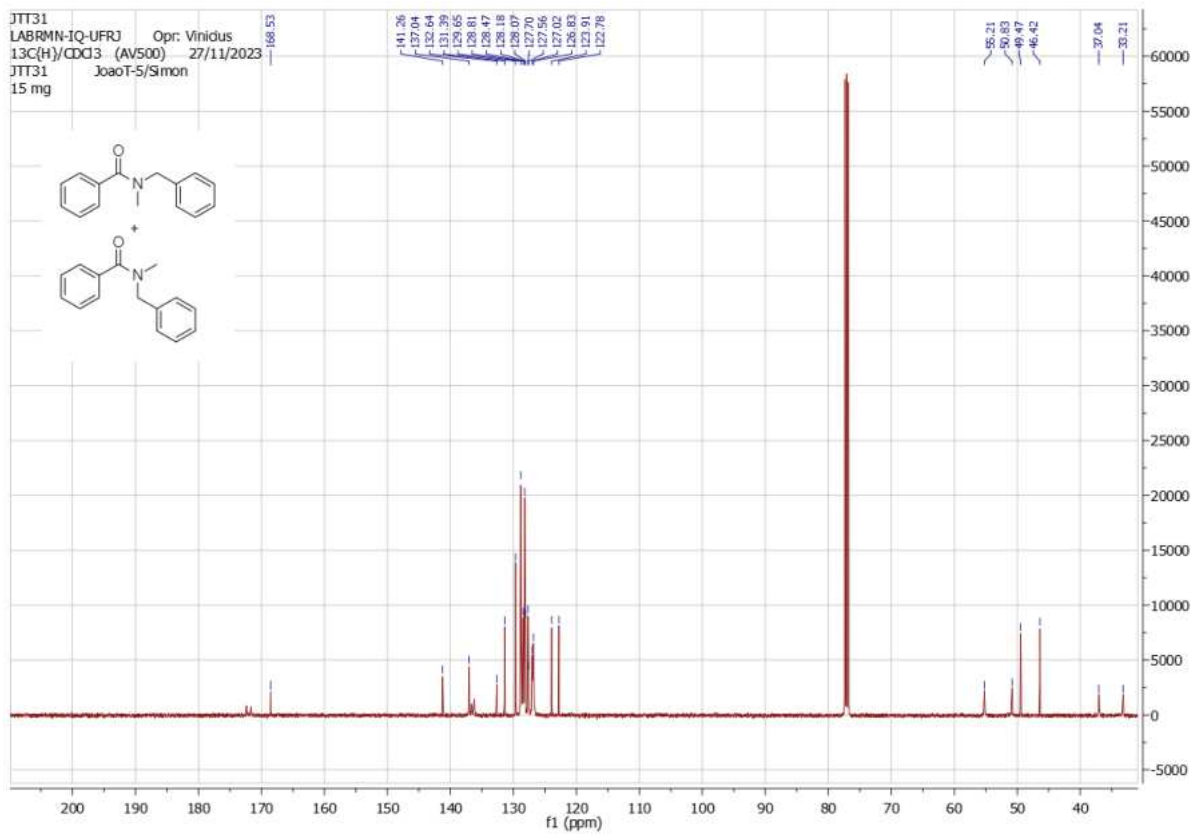
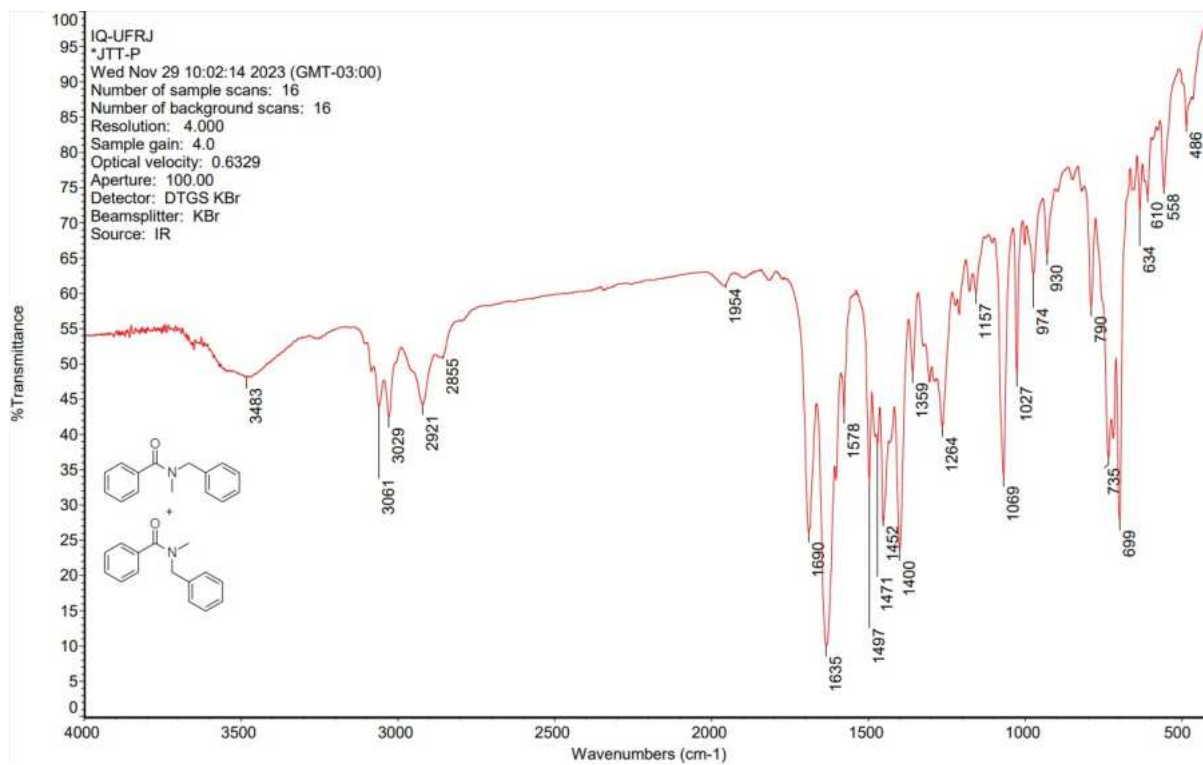


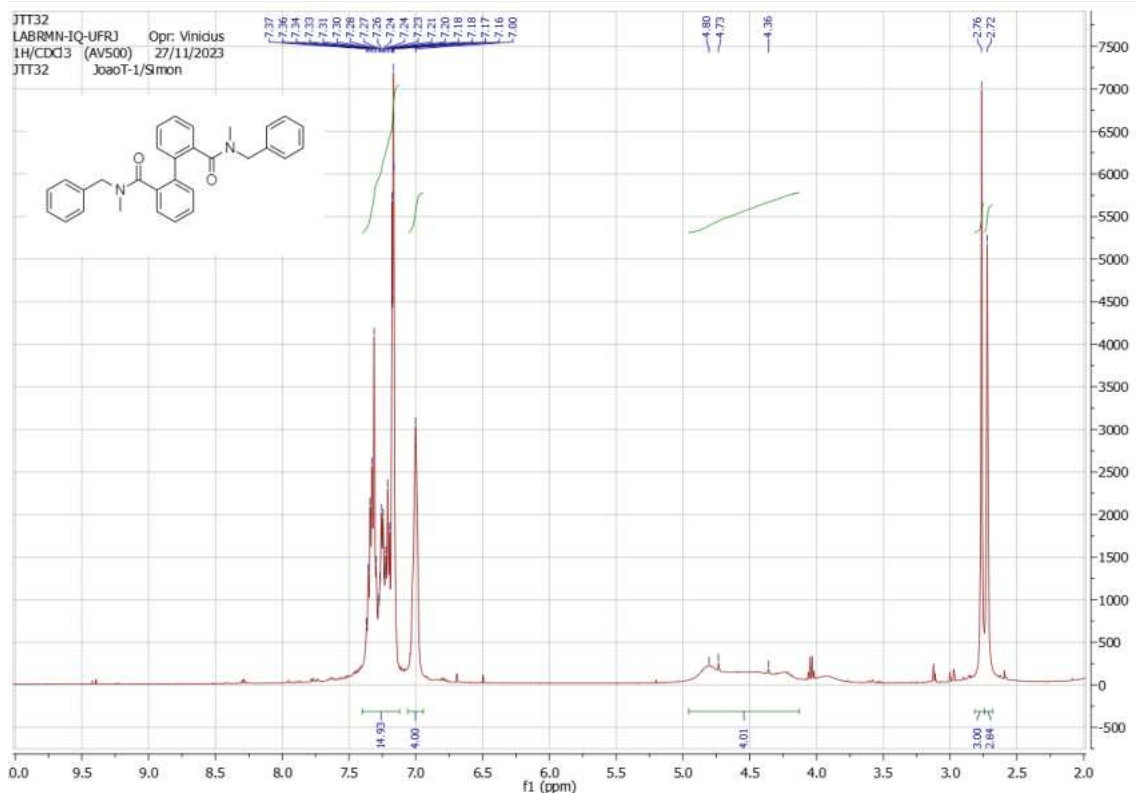
Espectro 36 - IV de *N*-Metilbenzo[a]fenantridin-5-ona

Espectro 37 - RMN de ^1H de *N*-Benzilbenzo[*a*]fenantridin-5-onaEspectro 38 - RMN de ^{13}C de *N*-Benzilbenzo[*a*]fenantridin-5-ona

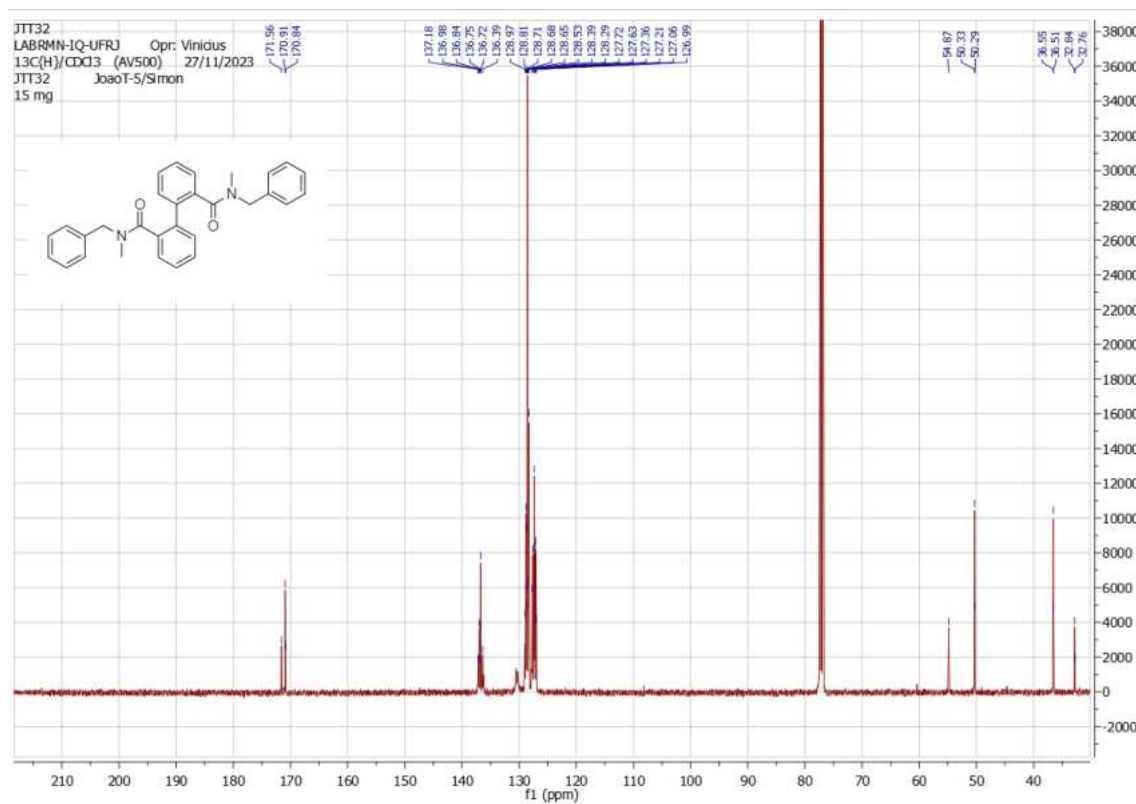
Espectro 39 - IV de *N*-Benzilbenzo[*a*]fenantridin-5-onaEspectro 40 - RMN de ^1H de Benzo[*a*]fenantridina

Espectro 41 - RMN ^{13}C de Benzo[a]fenantridinaEspectro 42 - RMN de ^1H de *N*-Metil-*N*-benzilbenzamida

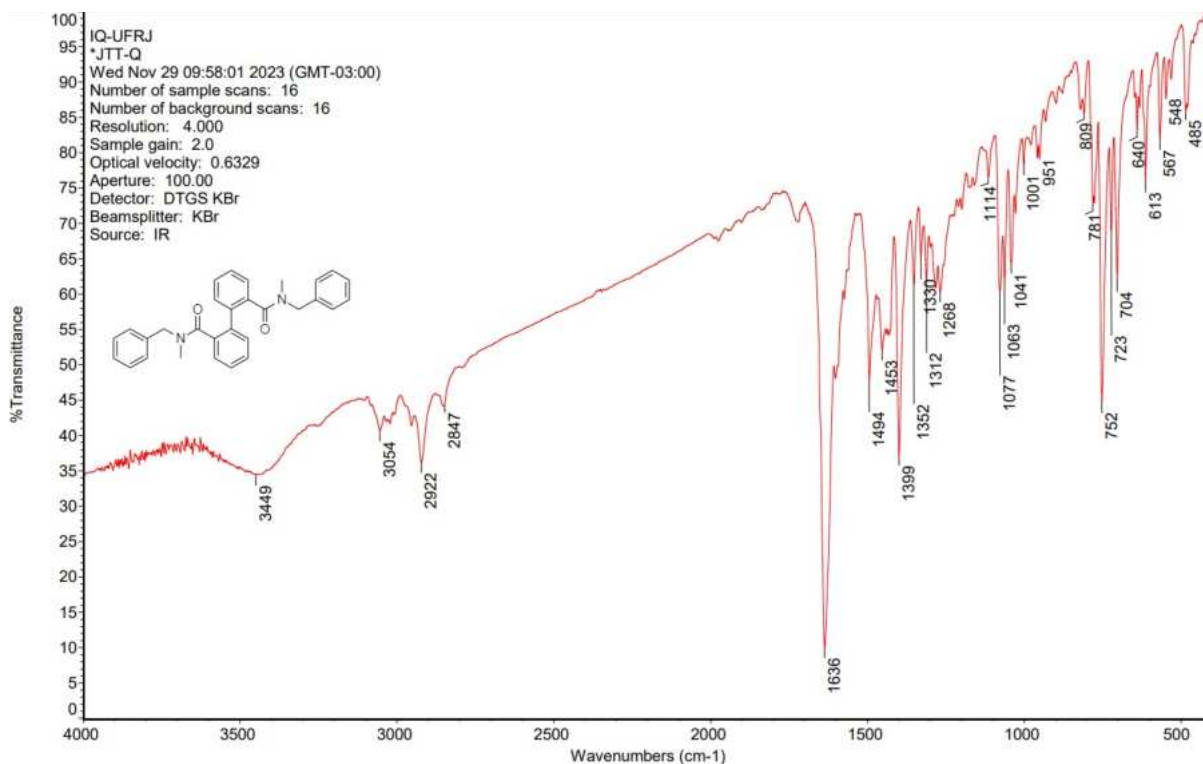
Espectro 43 - RMN de ^{13}C de *N*-Metil-*N*-benzilbenzamidaEspectro 44 - IV de *N*-Metil-*N*-benzilbenzamida



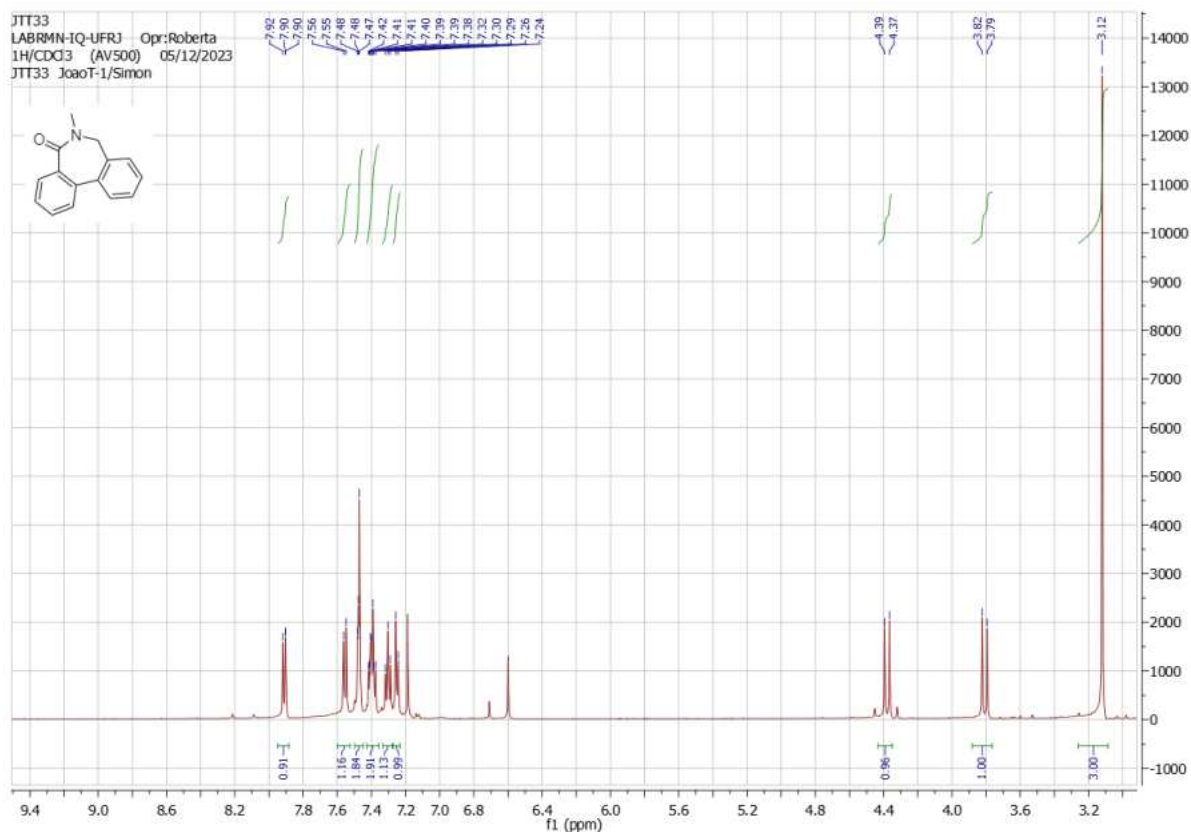
Espectro 45 - RMN de ^1H de *NN*-Metil-benzil-*N'N'*-metil-benzil-[1,1'-bifenil]-2,2'-dicarboximida



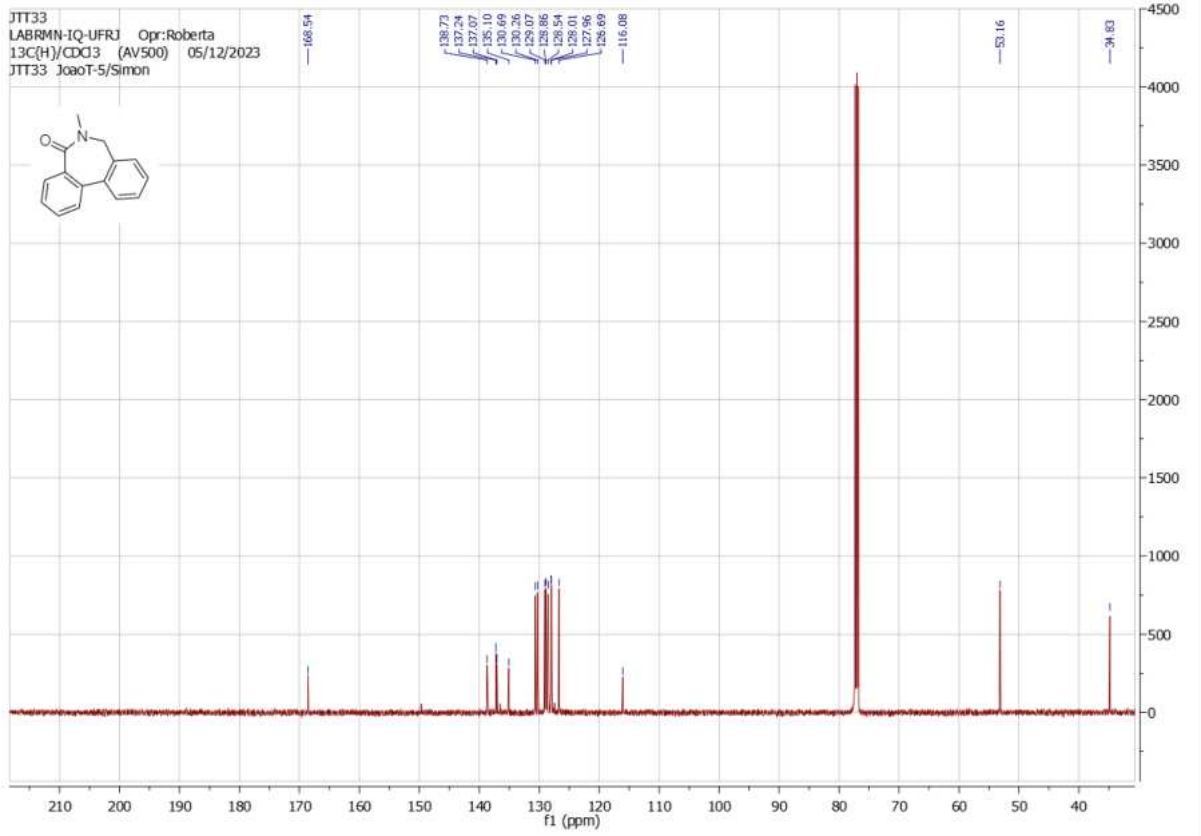
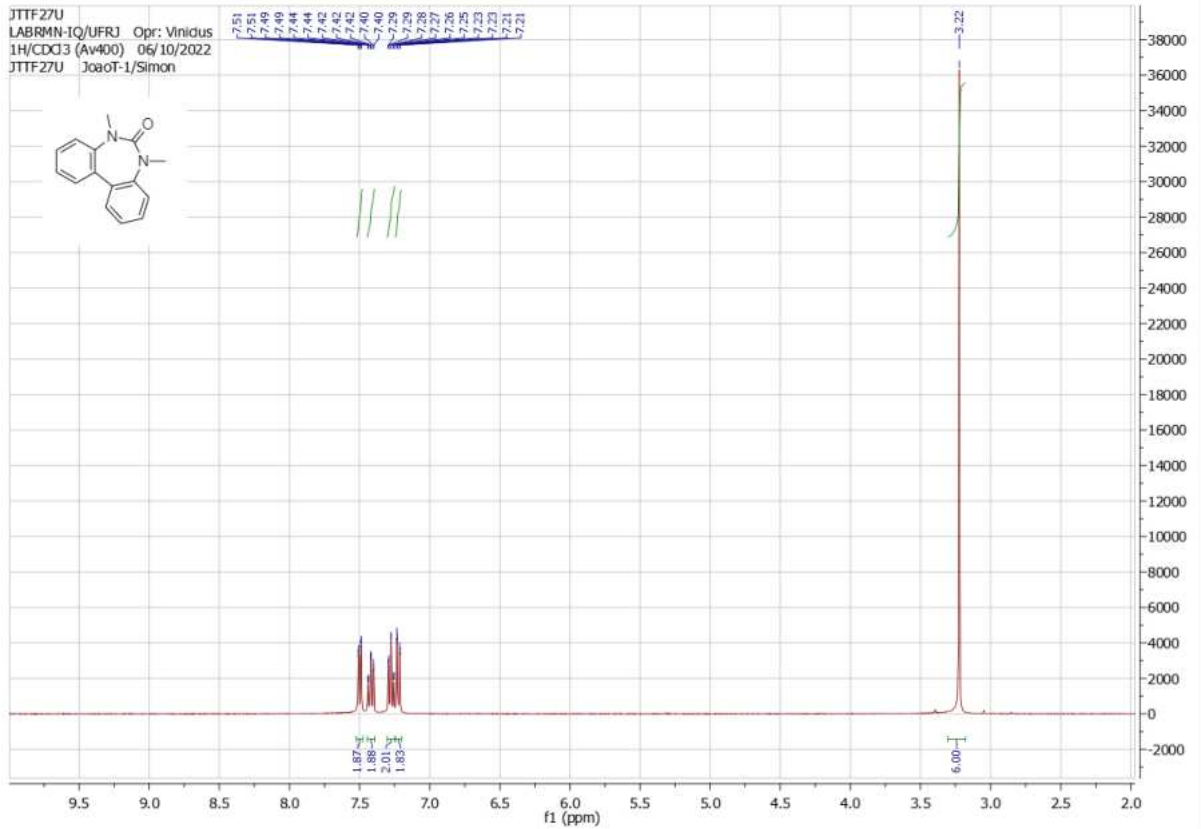
Espectro 46 - RMN de ^{13}C de *NN*-Metil-benzil-*N'N'*-metil-benzil-[1,1'-bifenil]-2,2'-dicarboximida

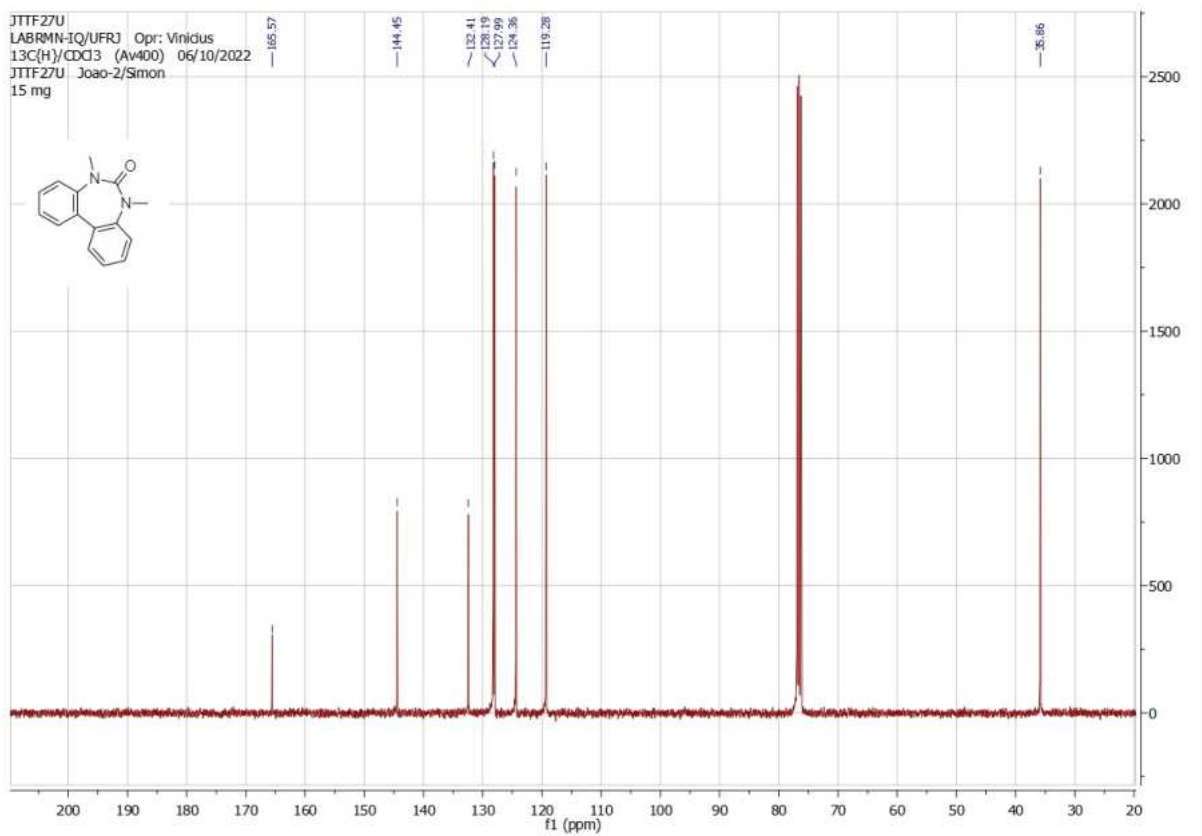


Espectro 47 - IV de *NN*-Metil-benzil-*N'N'*-metil-benzil-[1,1'-bifenil]-2,2'-dicarboximida

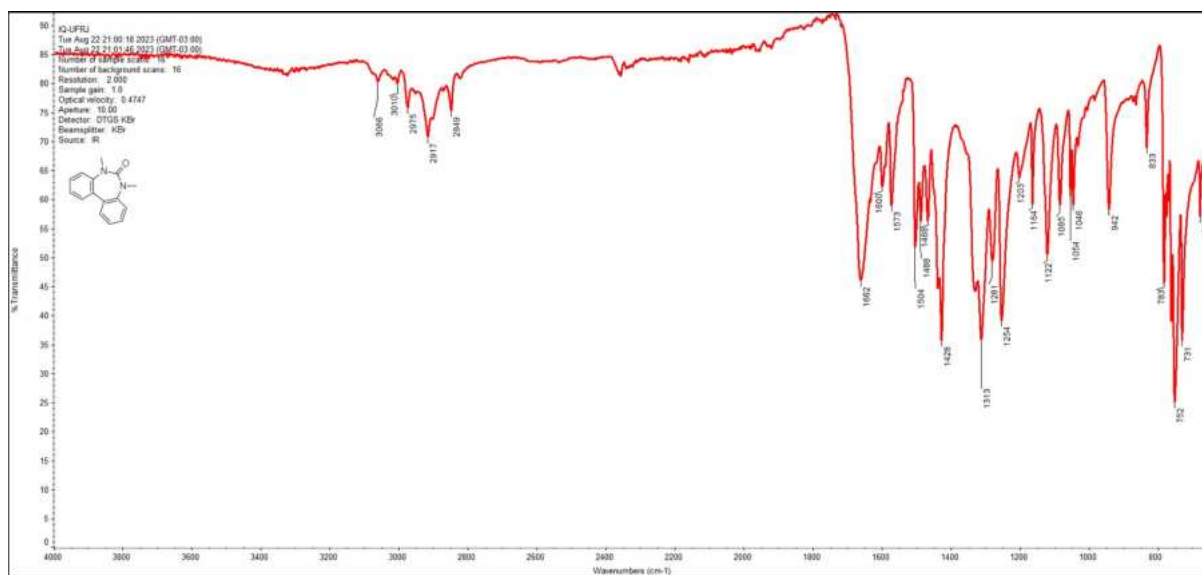


Espectro 48 - RMN de ^1H de *N*-Metil-7-diidrodibenzo[*c,e*]azepin-5-ona

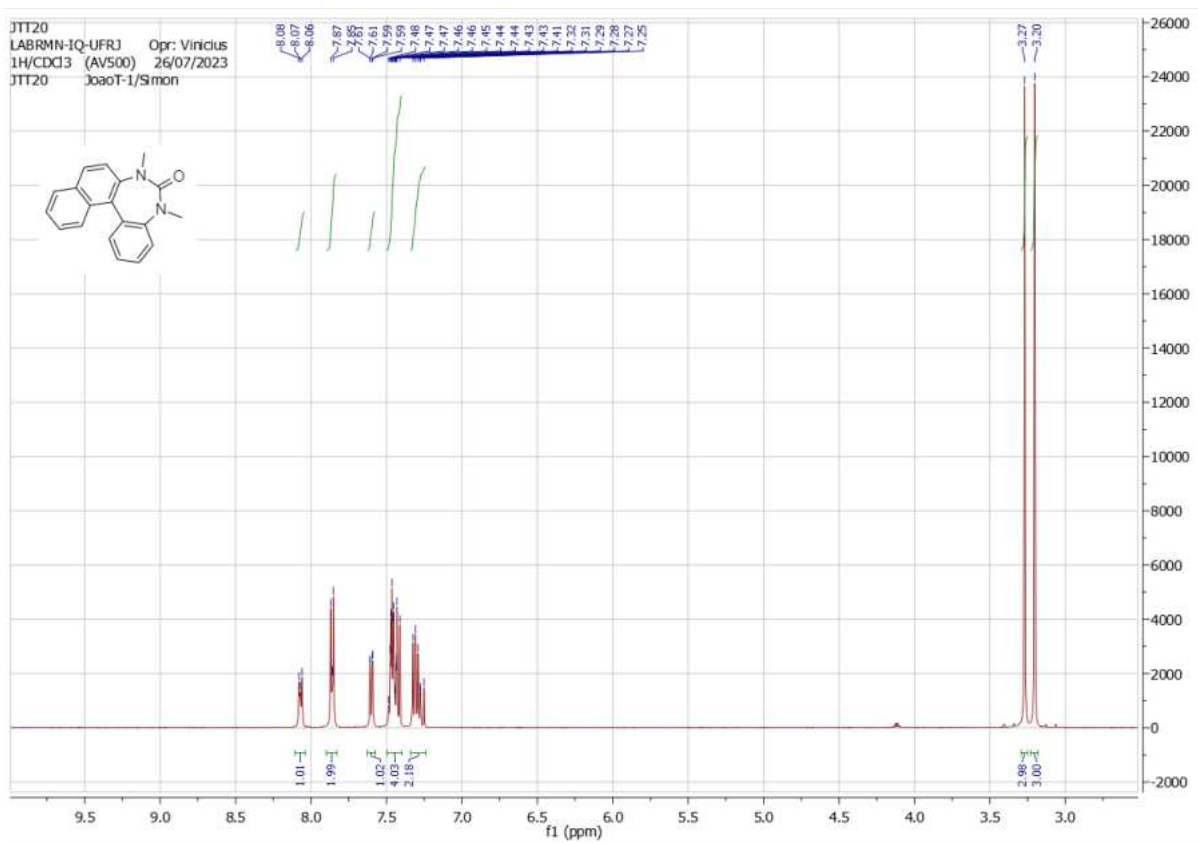
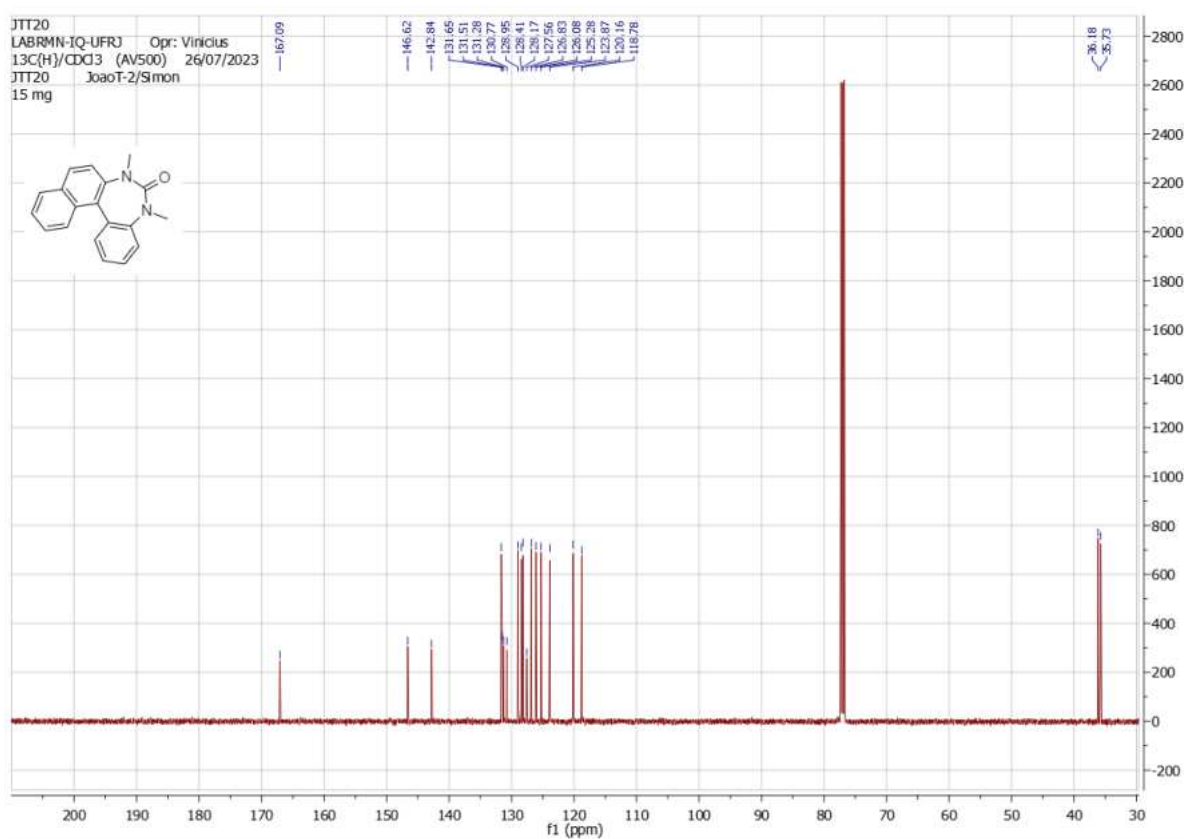
Espectro 49 - RMN de ^{13}C de *N*-Metil-7-dihidrobenzo[*c,e*]azepin-5-onaEspectro 50 - RMN de ^1H de *N,N'*-dimetildibenzo[*d,f*][1,3]diazepin-6-ona

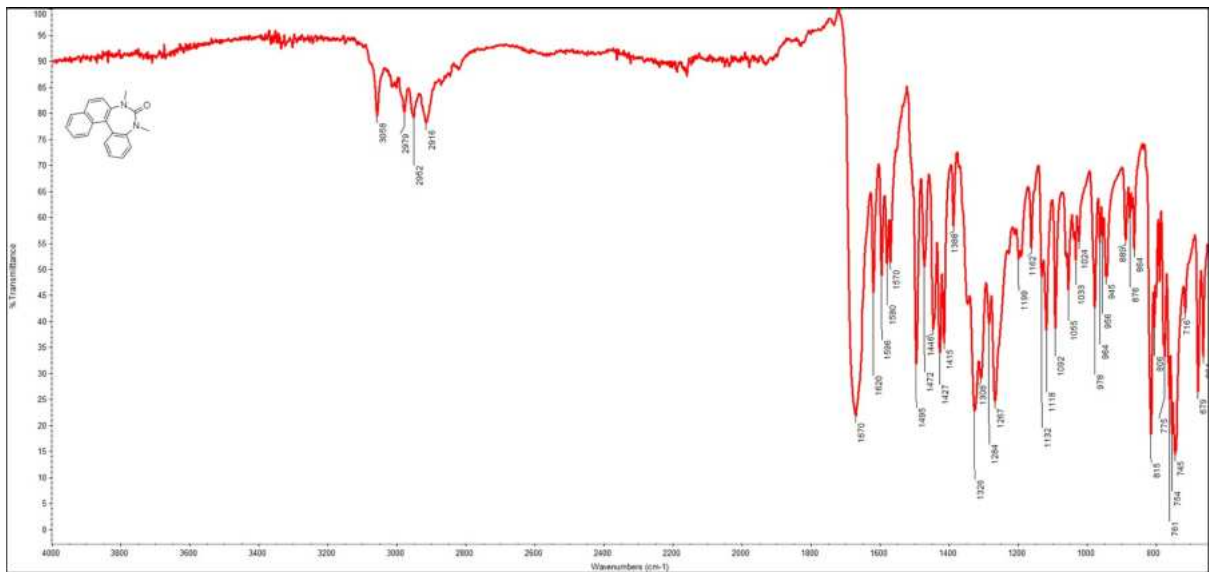


Espectro 51 - RMN de ^{13}C de *N,N'*-dimetildibenzo[*d,f*][1,3]diazepin-6-ona

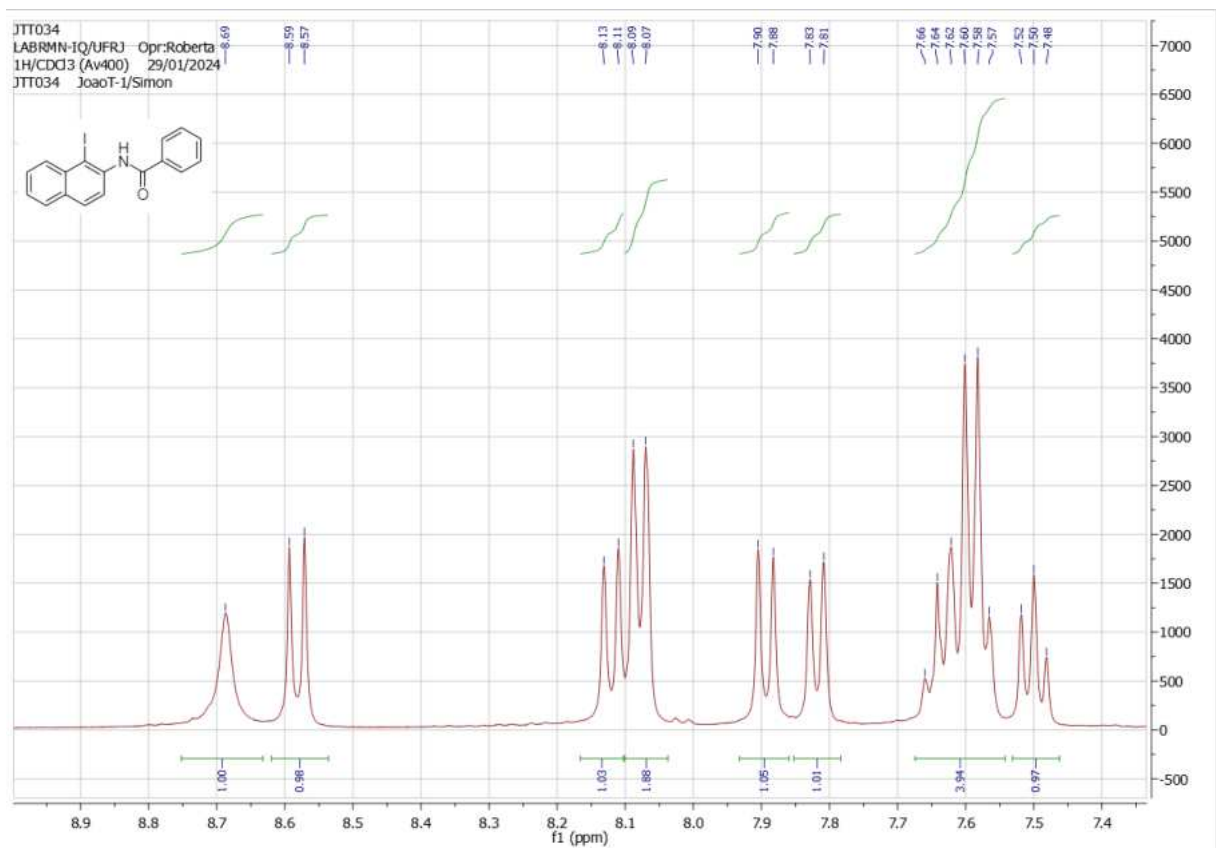


Espectro 52 - IV de *N,N'*-dimetildibenzo[*d,f*][1,3]diazepin-6-ona

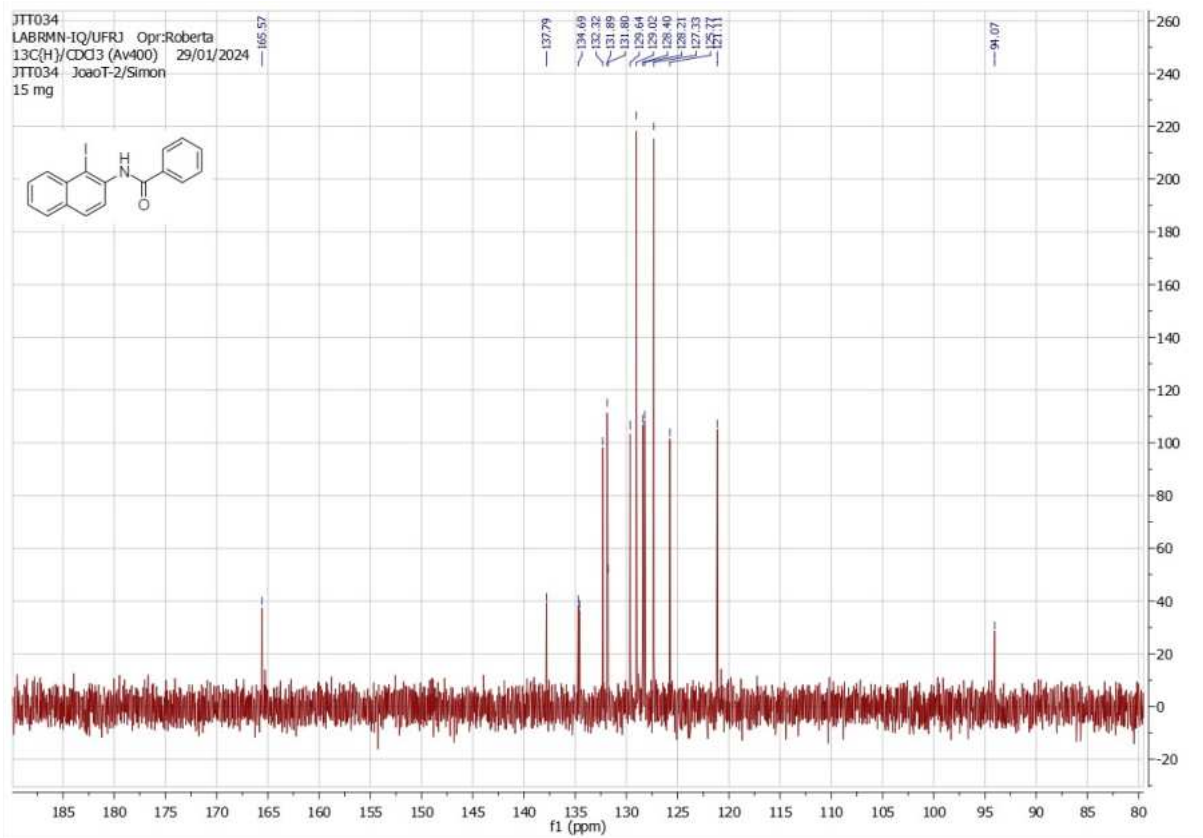
Espectro 53 - RMN de ^1H de *N,N'*-dimetilbenzo[*d*]nafto[1,2-*f*][1,3]diazepin-6-onaEspectro 54 - RMN de ^{13}C de *N,N'*-dimetilbenzo[*d*]nafto[1,2-*f*][1,3]diazepin-6-ona



Espectro 55 - IV de *N,N'*-dimetilbenzo[*d*]nafto[1,2-*f*][1,3]diazepin-6-ona



Espectro 56 - RMN de ^1H de *N*-(1-iodo-2-naftil)benzamida proveniente da hidrólise de *N*-2-(1-iodonaftil)difenilimida



Espectro 57 - RMN de ^{13}C de *N*-(1-iodo-2-naftil)benzamida proveniente da hidrólise de *N*-2-(1-iodonaftil)difenilimida