

o cat.

este trabalho suspenso a 12 de maio
de 1988 devido por Adliana do Carmo
e Gower e Aprovado pela comissão julgadora

Escalona

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA *nt*

SÍNTESES DE INDOLOSSESQUITERPENOS

nt Adriana Del Carmen Escalona Gower

TESE DE DOUTORADO

ORIENTADORA: PROFA. DRA. Anita Jocelyne Marsaioli *nt*

OUTUBRO 1990



AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. ANITA JOCELYNE MARSAIOLI pela orientação competente e pelo incentivo dado durante o desenvolvimento deste trabalho.

A direção do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas pela facilidade concedida para a realização deste trabalho.

A CAPES e FAPESP pela bolsa concedida.

Ao Cnpq e Fapesp pelos auxílios para execução deste projeto

A PAULA, SONIA e CIDÃO pelos espectros de RMN¹H, RMN¹³C e massa.

A todos os colegas do laboratório pela amizade e apoio.

A Dna. NENA e MARIA pelo auxílio durante o trabalho experimental.

Aos profs. Drs. Fred Y. Fujiwara e Youshiuki Hase pelos cálculos de mecânica molecular MM2 das lactonas e das indoleninas

A todos os professores e funcionários que contribuíram durante a realização deste trabalho.

Ao Prof. Jean Marie Bernassau Sanofi Recherche /Montpellier/ France pelos testes de atividade biológica.

Ao Dr ALAN THOMAS -Firmenich-SA- pelo fornecimento do (+)manool e (-) sclareol

ÍNDICE

1-	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS-----	01
2-	RESULTADOS E DISCUSSÃO-----	09
2.1-	OTIMIZAÇÃO DA ROTA SINTÉTICA DO ESQUEMA-1-----	10
2.2-	PROCURA DE UM NOVO CAMUNHO PARA A OBTENÇÃO DO INDOL <u>14</u> ---	19
2.3-	OBTENÇÃO DO SISTEMA PENTACÍCLICO <u>15</u> -----	39
3-	CONCLUSÃO-----	84
4-	EXPERIMENTAL-----	86
5-	BIBLIOGRAFIA-----	133
6-	ESPECTROS-----	139

INDICE DE ESQUEMAS

ESQUEMA-1	Rotas sintéticas desenvolvidas para a obtenção do intermediário <u>9</u> -----	05
ESQUEMA-2	Rota sintética para a obtenção do composto <u>14</u> -----	06
ESQUEMA-3	Metodos de oxidação do (-) sclareol <u>10</u> -----	11
ESQUEMA-4	Obtenção da amida <u>12</u> por meio do cloreto de ácido <u>18</u> -----	13
ESQUEMA-5	Obtenção do indol <u>13</u> -----	20
ESQUEMA-6	Hidrolise do acetoxi ácido <u>11</u> -----	29
ESQUEMA-7	Obtenção do indol <u>13</u> a partir do (-) sclareol <u>10</u> pelas duas rotas sinteticas-----	37
ESQUEMA-8	Mecanismo de ciclização utilizando I_2/NaI -----	41
ESQUEMA-9	Reação do indol <u>14</u> com sais de mercurio-----	43
ESQUEMA 10	Ciclização do intermediário <u>28</u> -----	44
ESQUEMA-11	Obtenção do sistema pentacíclico com derivados de Iodo-----	45
ESQUEMA-12	Reação do composto <u>30</u> com saes de prata-----	46
ESQUEMA-13	Obtenção do sistema pentacíclico a partir de um carbocation-----	47
ESQUEMA-14	Mecanismo de redução do indol <u>14</u> -----	51
ESQUEMA-15	Obtenção do sistema pentacíclico <u>15</u> a partir das indoleninas-----	55
ESQUEMA-16	Rearranjo do epoxido <u>41</u> -----	60
ESQUEMA-17	Obtenção do sistema pentacíclico a partir da amida <u>44</u> -----	62

ESQUEMA-18	Obtenção do sistema pentacíclico a partir da amida <u>45</u> -----	62
ESQUEMA-19	Obtenção de <u>11</u> e <u>17</u> a partir do manol <u>47</u> -----	67
ESQUEMA-20	Rota alternativa de obtenção do sistema pentacíclico a partir do manol <u>47</u> -----	68
ESQUEMA-21	Obtenção do composto <u>15</u> a partir de um substrato aquiral-----	76
ESQUEMA-22	Obtenção do composto <u>15</u> a partir do intermediário <u>59</u> -----	77
ESQUEMA-23	Nova estratégia de síntese de indolossequiterpenos-----	83

ABREVIACÕES

Ac : acetil

AMCPB : ácido meta-cloroperbenzoico

CCD : cromatografia em camada delgada

GCE : cromatografia em camada espessa

COSY :Espectro bidimensional de correlação espectroscópica (HxH)

DCC : dicitloexilcarbodiimida

dd : duplo dupleto

ddd : duplo duplo dupleto

dt : duplo tripleto

dq : duplo quarteto

Et₃N : trietilamina

Et₂O : eter etilico

I⁻-2-Cl-NCH₃Py : iodeto de 2-cloro-N-metilpiridinio

IV :infravermelho

HETCOR : Espectro bidimensional de correlação heteronuclear (CxH)

m : multipleto

N-PSP : N-fenilsemitalimida

o-CH₃PhNH₂ : o-toluidina

Ph : fenil

Py : piridina

PhCH₃ : tolueno

PhN(Et)₂ : dietilanilina

q :quarteto

RMN : ressonância magnetica nuclear

s : singleto

t : tripleto

THF : tetraidrofurano

RESUMO

SINTESES DE INDOLOSSESQUITERPENOS

Tese de Doutorado

Adriana del Carmen Escalona Gower

Instituto de Química da UNICAMP

Nosso trabalho está basicamente dividido em tres partes. Nas duas primeiras otimizamos uma rota sintética anterior para indolosesquiterpenos e modificamos a estratégia de síntese dos indolosesquiterpenos 13 e 14. Ambas as partes foram bem sucedidas levando a duas rotas sintéticas com reações reproduzíveis e ao total aproveitamento dos produtos de oxidação do (-)sclareol levando a um rendimento total de 15% quando na rota inicial o rendimento total nunca passou de 5%.

Com maior disponibilidade do indolosesquiterpeno 14 pudemos seguir adiante passando para o nosso terceiro objetivo o qual consistia na obtenção de indolosesquiterpenos pentacíclicos a partir de 14. Nossa tática estava baseada na ativação da dupla ligação $C_7=C_8$ de 14 para induzir à formação do quinto anel a partir do ataque do nitrogênio ao carbono-8 da porção sesquiterpênica.

Nossos esforços não foram bem sucedidos e acreditamos que as energias torsionais das ciclizações foram responsáveis por esses resultados. Vale a pena mencionar que para explicar alguns resultados que envolviam a transformação de 14 nas indoleninas 35 e 36 e isomerização da lactona 17 em meio ácido aplicamos cálculos de mecânica molecular MM2 levando a uma interação bem sucedida entre o lado teórico e experimental da química.

Os resultados negativos desta etapa final levou-nos a concluir que na síntese dos indolosesquiterpenos pentacíclicos o problema não estava em achar reações apropriadas porém em modificar a estratégia da síntese.

Finalmente o indolosesquiterpeno 13 apresentou *in vitro* boa atividade de receptor alfa-2.

Campinas, Outubro 1990

SYNTHESES OF INDOLOSESQUITERPENES

Our work was mainly divided into three chapters. In the first two we were involved with the optimization of a previous indolosesquiterpene synthetic route and with a strategy modification in the synthesis of the enantiomerically pure 13.

Both parts were successfully concluded leading to two reproducible routes for the synthesis of indolosesquiterpenes 13 and 14 and to the total use of (-) sclareol oxidation products. The total yield was increased from 5% to 15%.

With larger amounts of indolosesquiterpene 14 in our hands we were able to follow our third target that consisted in obtaining pentacyclic indolosesquiterpenes using 14 as intermediate. Our tactics was based on compound 14 C₇=C₈ double bond activation to induce the formation of the fifth ring through the indole nitrogen attack to the terpene moiety.

Our efforts were not successful and we believe that torsional energies in the cyclization reactions were responsible for this outcome.

It is worthwhile mentioning that to explain some experimental results involving the transformation of indol 14 to its corresponding indolenines 35 and 36, and the isomerization of lactone 17 in acidic medium we applied molecular mechanics MM2 calculations leading to a successful interaction between the theoretical and experimental side of chemistry.

The negative results of the final part of this work led us to the conclusion that in the synthesis of the pentacyclic indolosesquiterpenes it was not a matter of looking for the appropriate reaction but of a synthetic strategy modification.

Finally our enantiomerically pure indolosesquiterpene 14 revealed itself as an alfa-2 receptor .

Campinas, October 1990.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A química de produtos naturais pode ser dividida em dois grandes grupos principais: Fitoquímica e Síntese de Produtos Naturais.

I FITOQUÍMICA

A fitoquímica se refere ao isolamento e identificação de compostos de plantas, as quais na maioria dos casos despertaram o interesse dos químicos pelas suas propriedades medicinais ou tóxicas levando ao isolamento de seus princípios ativos.

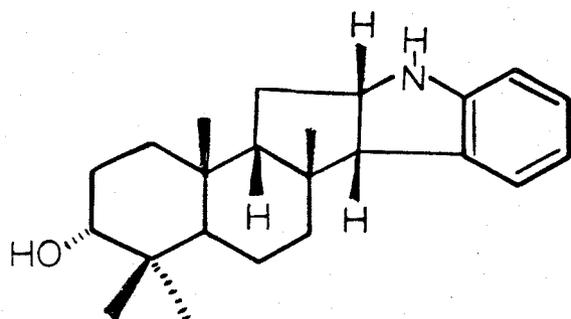
Este conhecimento levou, alguns anos atrás, um grupo de químicos a estudar árvores da zona ocidental da África, conhecidas como Polyalthia suaveolens e Polyalthia oliveri, [2] pertencentes a família Annonaceae. Estas plantas foram posteriormente reclassificadas como pertencentes ao gênero Greenwayodendron.

A casca destas plantas é utilizada para o tratamento de distúrbios estomacais e da febre "blackwater".

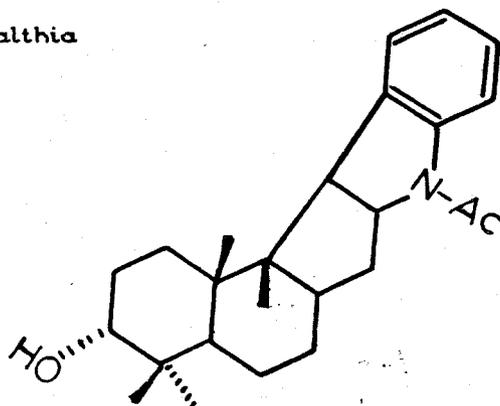
Os primeiros estudos fitoquímicos do gênero Polyalthia levou ao isolamento de alcaloides aporfínicos, terpenos e ácidos terpênicos. Nos últimos anos foi isolado destas espécies uma nova classe de metabólitos secundários, os quais foram denominados de "alcaloides indolossequiterpênicos" e "indolossesquiterpenos". A denominação distinta para compostos pertencentes a esta classe de terpenos está fundamentada na definição de alcaloides "são metabólitos secundários que contem um nitrogênio básico formando parte de um heterociclo" [1]. Os compostos 1, e 2, foram

denominados alcaloides indolossesquiterpênicos, por conter um nitrogênio básico formando parte de um heterociclo. O composto 4 foi classificado como indolossesquiterpeno, já que o nitrogênio do núcleo indólico por definição é considerado básico. Estes compostos contem uma unidade indólica e uma unidade sesquiterpênica como está mostrado na figura-1

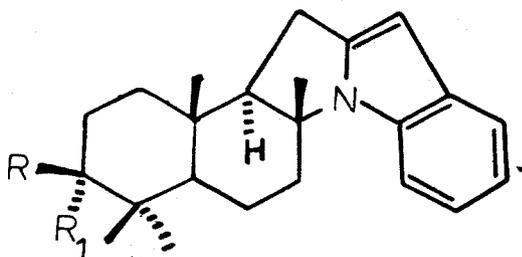
Figura-1: indolossesquiterpenos e alcaloides indolossesquiterpênicos isolados de *polyalthia*



1



2

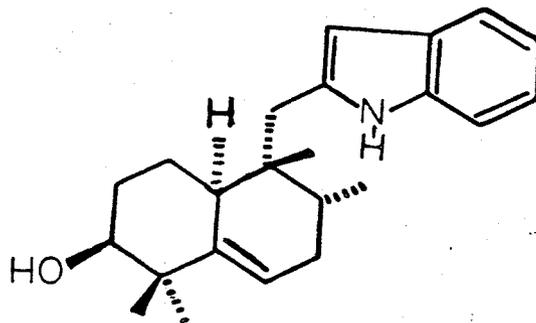


3a R = OAc R₁ = H

3b R = OH R₁ = H

3c R = R₁ = O

3d R = H R₁ = OH



4

A primeira referência aos indolossesquiterpenos foi feita em 1976 por Cavé et al. [2] que isolaram polialtenol 4 de Polyalthia oliveri, posteriormente eles isolaram a poliveolina 1 da Polyalthia suaveolens [3]

Em 1979 Okorie isolou de Polyalthia suaveolens os alcaloides indolossesquiterpenos [4] poliavolensina 3a, poliavolensinol 3b e poliavolensinona 3c. Em 1981 foi isolado desta mesma planta, mas de origem diferente, a poliavolinamida 2 [5]. Os compostos 3a, 3b, 3c, e 3d foram isolados da Greenwayodendron (Annonaceae) previamente conhecida como Polyalthia suaveolens em 1982 por Waterman et al. [6].

Os estudos sobre os indolossesquiterpenos assim como dos alcaloides indolossesquiterpênicos se referem quase que exclusivamente ao isolamento e determinação estrutural.

II SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS

A síntese de compostos enantiomericamente puros é muito importante para o desenvolvimento de pesquisas e na produção industrial de compostos farmacêuticos. Isto se deve ao fato dos sistemas biológicos interagirem distintamente com as moléculas dependendo da sua configuração absoluta.

Conseqüentemente a pureza ótica é bastante importante nas áreas de fragrâncias, cosméticos, nutrientes, pesticidas agrícolas, vitaminas e drogas [10].

Para a síntese de compostos enantiomericamente puros podemos

citar três enfoques principais [10]:

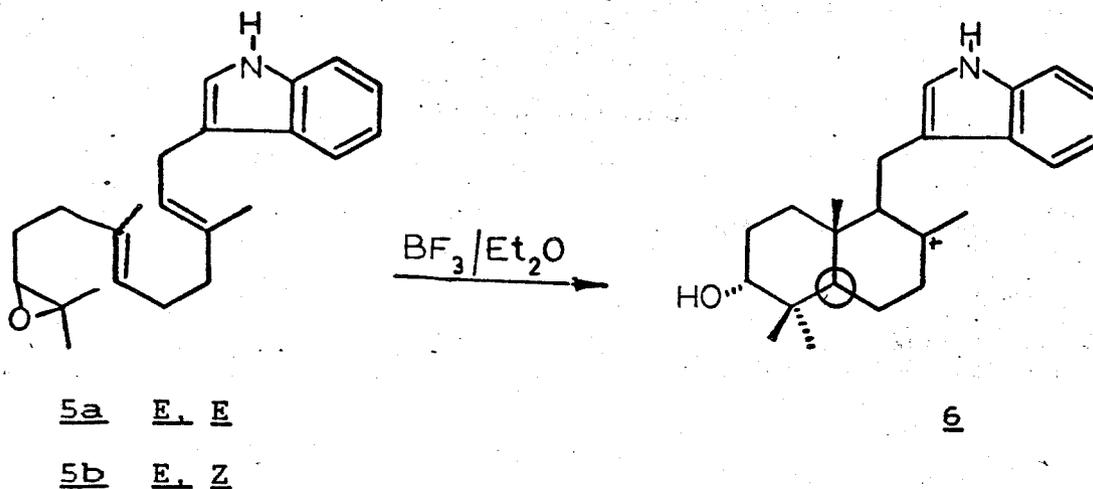
I- Resolução: Neste tipo de síntese usa-se substratos e reagentes que não contém unidades esterogênicas (centros, planos ou eixos de quiralidade) e utiliza-se a resolução da mistura de enantiômeros para ter acesso ao enantiômero desejado. A resolução pode ser efetuada a partir de cristalização, cromatografia com suportes quirais etc.

II- Transformação estereosseletiva envolvendo pelo menos um reagente enantiomericamente puro (em quantidades catalíticas ou estequiométricas).

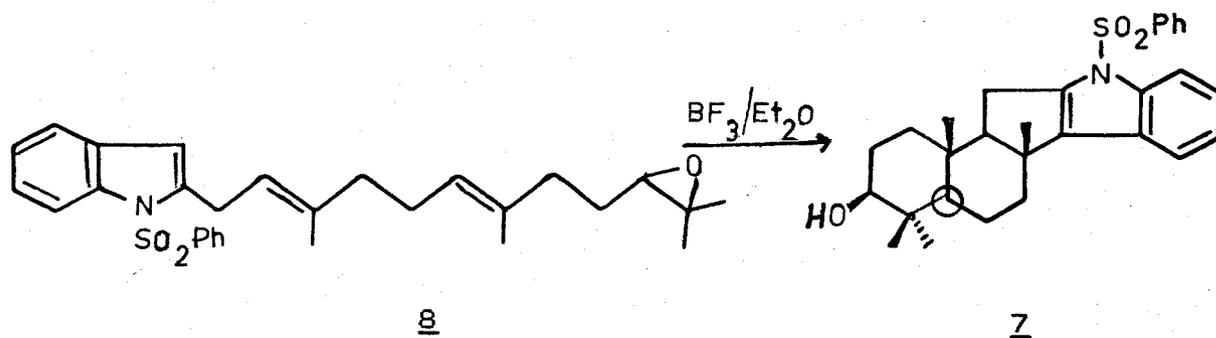
III- A utilização de moléculas quirais numa sequência sintética com reações estereosseletivas que resultem em intermediários e produtos enantiomericamente puros com bom rendimento. Podemos citar os terpenos como exemplo de moléculas quirais utilizadas como substratos na síntese de produtos naturais, pois eles são encontrados com abundância na natureza e podem ser obtidos com alta pureza enantiomérica.

No que se refere aos indolossesquiterpenos uma primeira tentativa de síntese foi feita em 1985 por Mirand et al. [7], os resultados não foram satisfatórios fornecendo uma mistura complexa de compostos não identificados.

Eles submeteram os 3 ω -epoxifarnesilindois 5a e 5b a ciclização com BF₃/Et₂O para gerar o intermediário 6, um possível precursor biogênico de polialtenol 4 e poliveolina 1.



Posteriormente este mesmo grupo [8] publicou a síntese de Z um estereoisômero da poliveolina 1 submetendo o derivado de 2-farnesilindol 8 à ciclização com $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$.



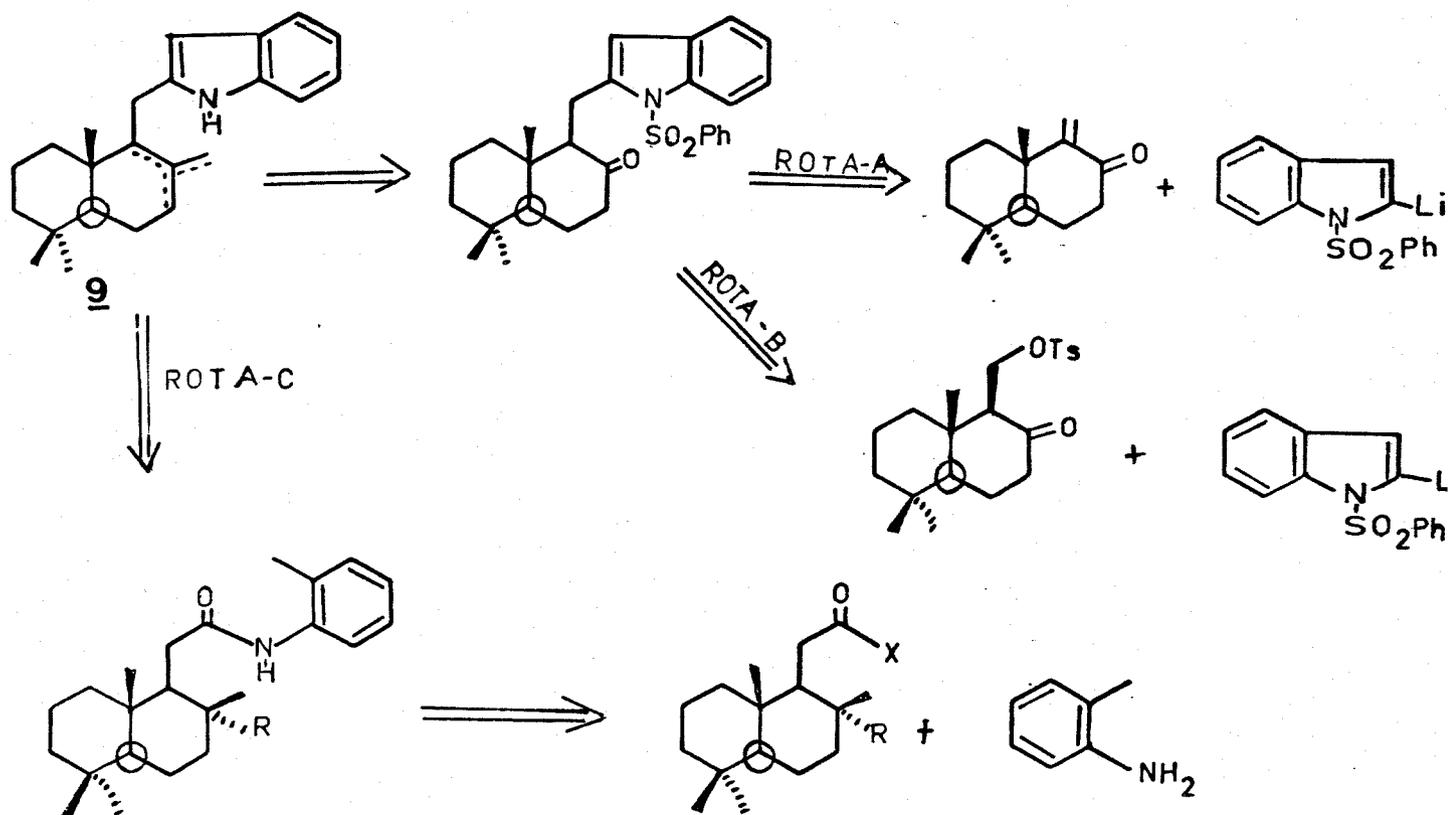
As primeiras tentativas de uma síntese de um indolossesquiterpeno enantiomericamente puro foram feitas por M. H. Sarragiotto, em nosso grupo de pesquisa [9].

Foram desenvolvidas três rotas sintéticas para a obtenção do intermediário 9. (esquema-1).

As rotas A e B levaram a resultados negativos, sendo que a rota C levou à primeira síntese de um indolossesquiterpeno

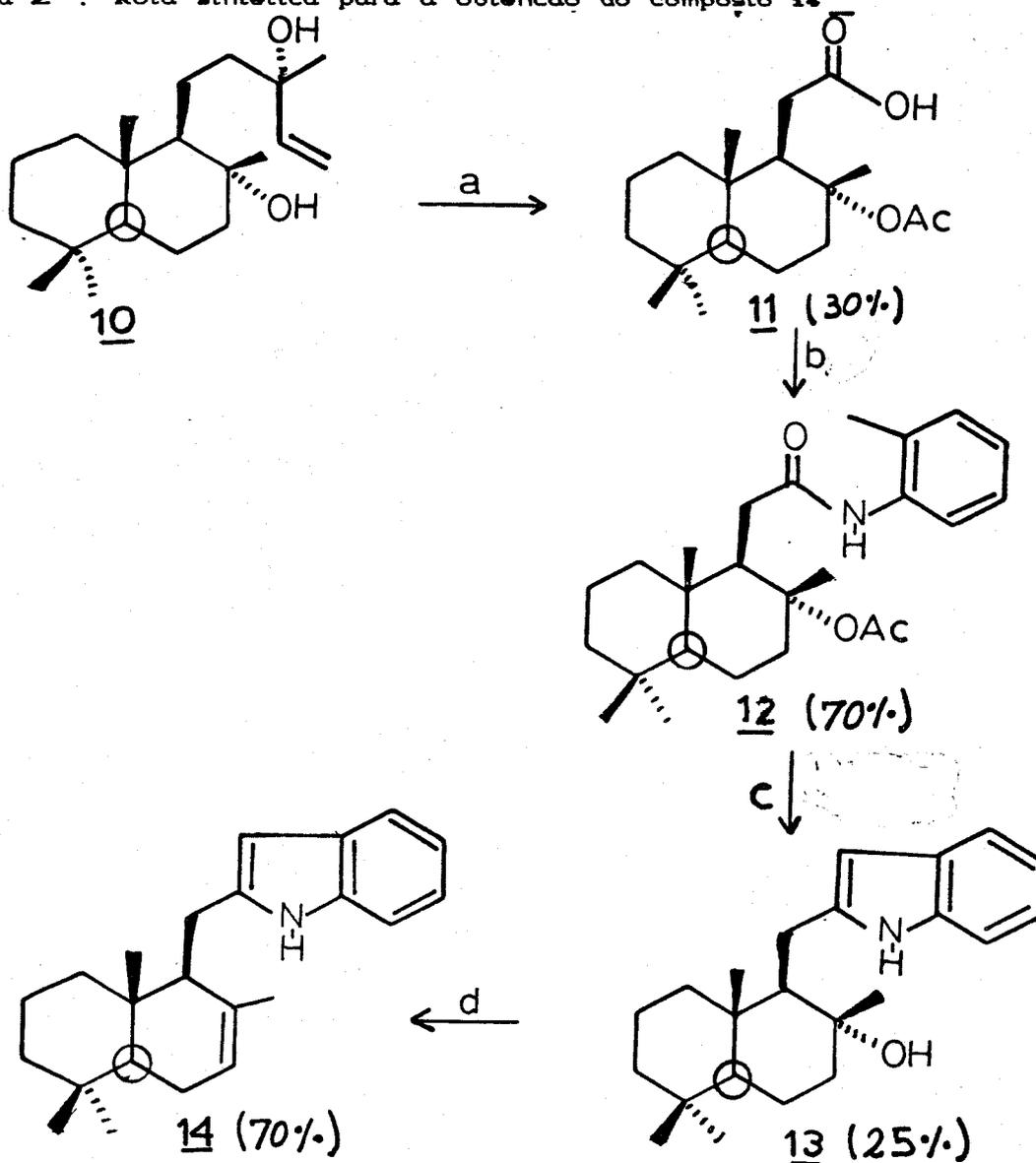
enantiomericamente puro.

Esquema-1: Rotas sintéticas desenvolvidas para a obtenção do intermediário **9**.



A rota sintética para a obtenção do composto **14** (um dos isômeros de **9**) utilizando como substrato o (-) sclareol **10** mostrada no esquema-2.

Esquema-2 : Rota sintética para a obtenção do composto 14



Reagentes: a) $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$; b) SOCl_2 , Py, Et_2O ; c) $\text{o-CH}_3\text{PhNH}_2$, K_2CO_3 , PhCH_3 ; d) NaNH_2 , $\text{PhN}(\text{Et})_2$, dSnCl_4 , CH_2Cl_2 , Ar, 0°C .

O rendimento global desta síntese não foi satisfatório (4%) sendo este fato atribuído a não otimização da rota sintética.

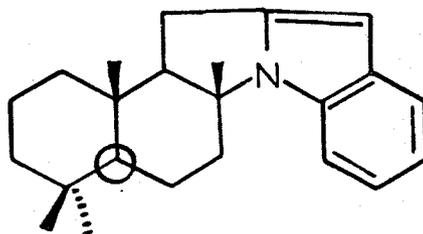
Após situarmos a importância dos indolossesquiterpenos e das

síntese que levam a produtos enantiomericamente puros no panorama da química dos produtos naturais podemos agora definir os objetivos do nosso trabalho.

1- Otimizar a rota sintética proposta inicialmente para a obtenção do indol 14 cujo rendimento era muito baixo (esquema-2).

2- Procurar um novo caminho para a obtenção do indol 14 em maiores quantidades.

3- Obtenção do sistema pentacíclico 15.



15

RESULTADOS E DISCUSSÃO

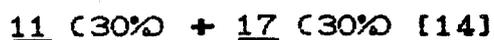
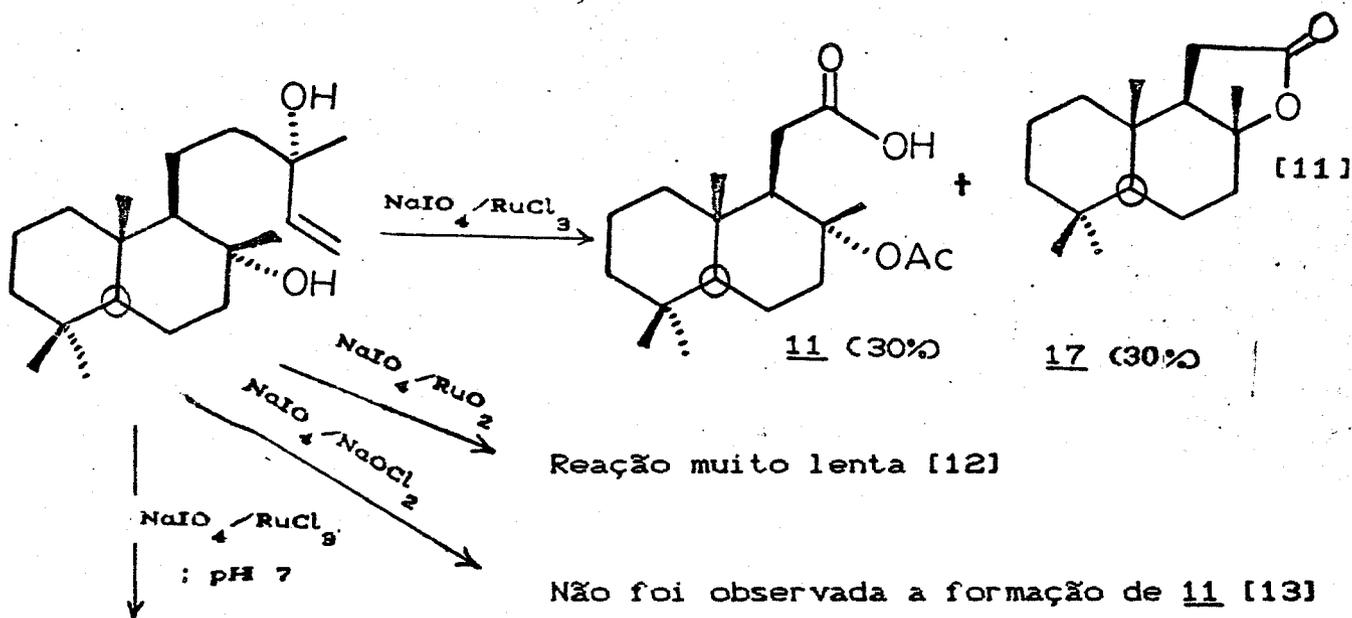
OBJETIVO I

OTIMIZAÇÃO DA ROTA SINTÉTICA DO ESQUEMA-2

Dentro do primeiro objetivo, o de otimizar a síntese de 14, iniciamos o nosso trabalho tentando melhorar a obtenção do acetoxi-ácido 11 a partir da oxidação do (-) sclareol 10.

Dos vários métodos descritos na literatura para a clivagem oxidativa de uma dupla ligação C=C foram testados alguns deles com o intuito de aumentar o rendimento de 11 (esquema-3).

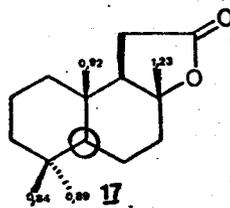
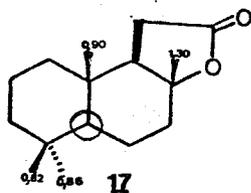
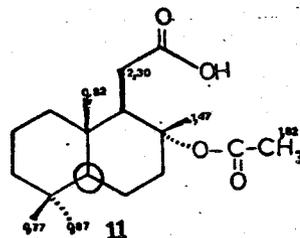
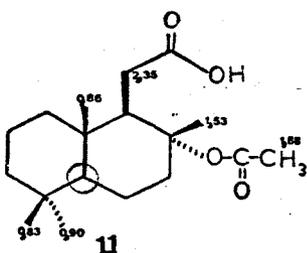
Esquema-3: Métodos de oxidação do (-) Sclareol 10



Dos resultados obtidos nos testes feitos pudemos concluir que a melhor condição de oxidação foi a proposta inicialmente ou seja $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$.

Nesta oxidação são obtidos dois produtos majoritários numa proporção de 1:1 com rendimento de 60% os quais foram identificados como sendo o acetoxi-ácido 11 e a lactona 17 (12-nor-ambrenolídio ou decaidro-3a,6,6,9a-tetrametil-3aR(3a α , 5a β , 9a α , 9b β)-nafto(2,1-b)furano-2(1H)-ona na nomenclatura oficial) pela comparação dos seus dados espectroscópicos (figuras E-1, E-2 e E-3 para o composto 11 e figuras E-4, E-5, E-6 e E-7 para o composto 17) com os da literatura [15a], e por comparação em CCD com amostras autênticas. Na figura-2 estão mostrados os deslocamentos químicos de RMN^1H dos compostos 11 e 17.

figura-2: deslocamentos químicos de RMN^1H dos composto 11 e 17

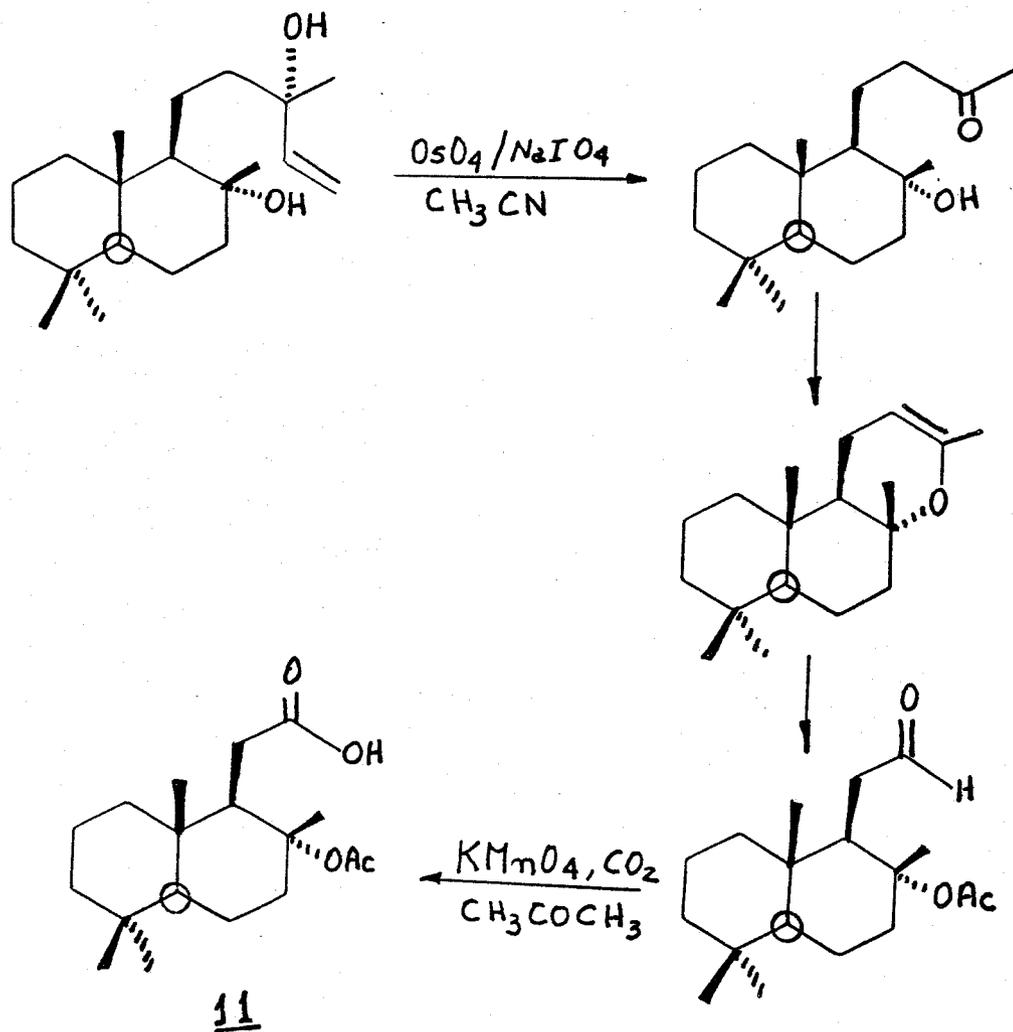


literatura [15a]

experimental

O composto 11 já foi obtido anteriormente por Corey *et. al.* [61] a partir da oxidação do (-) sclareol (figura a seguir).

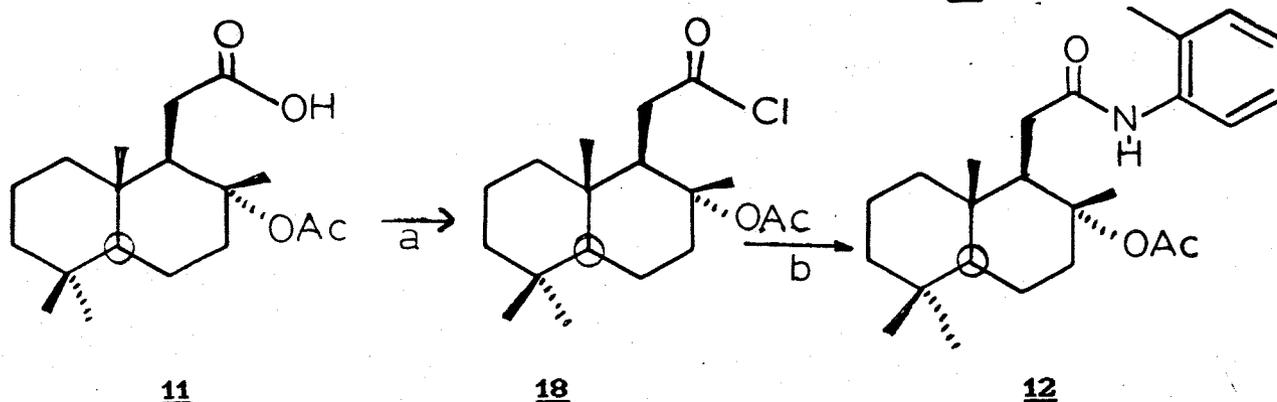
Obtenção do composto 11 pela oxidação do (-) sclareol [61]



A obtenção da amida 12 mediante a formação do cloreto de

ácido 11 era uma reação imprevisível (esquema-4) tanto no rendimento, como na formação de 12 portanto foi necessário procurar uma nova forma de obtenção de 12 que fosse reprodutível.

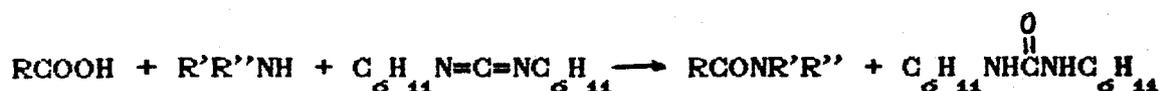
Esquema-4: Obtenção a amida 12 por meio do cloreto e acido 11



Reagentes: a) SOCl_2 , Py, Et_3O ; b) $\text{o-CH}_3\text{PhNH}_2$, K_2CO_3 , PhCH_3

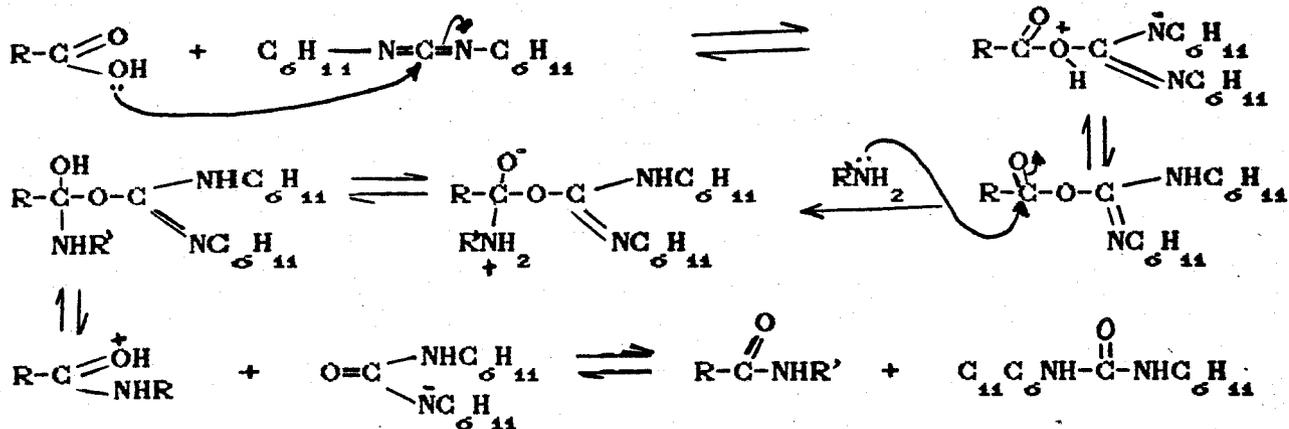
Durante o levantamento bibliográfico dos métodos que levam à formação de amidas, selecionamos os que consideramos mais adequados aos nossos objetivos, os quais citamos abaixo:

1- Reação de um ácido com uma amina utilizando dicicloexilcarbodiimida como agente copulante. Esta reação é muito utilizada na síntese de peptídeos [16a, 16b, 16c].



O mecanismo da reação de obtenção de uma amida utilizando dicicloexilcarbodiimida está mostrado a seguir na figura-3:

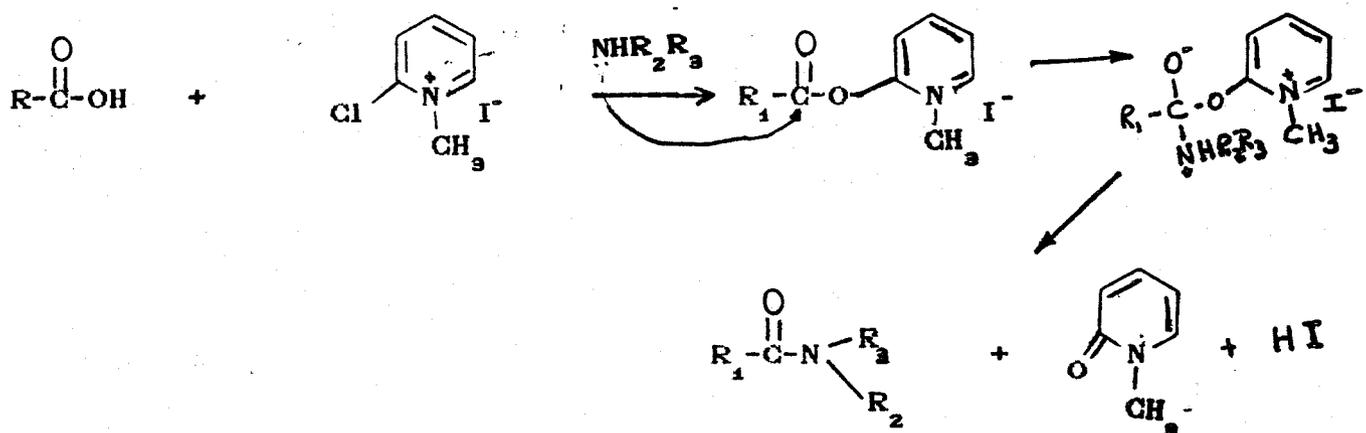
Figura-3: Mecanismo de formação de amida com DCC.



2- Reação de um ácido com uma amina na presença de iodeto de 2-cloro-N-metilpiridínio [17].

O iodeto de 2-cloro-N-metilpiridínio forma um derivado com o ácido carboxílico que ativa a carbonila para o ataque posterior da amina levando à formação da amida. O mecanismo proposto por Bald et al. está indicado na figura-4.

Figura-4: mecanismo de obtenção de amida utilizando iodeto de 2-cloro-N-metilpiridínio.

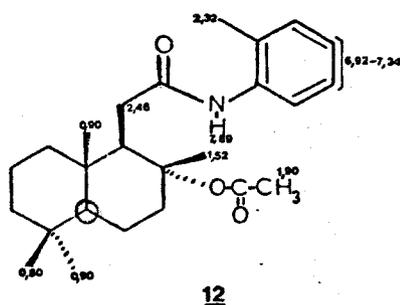


Estes dois métodos foram testados para a obtenção da amida 12, sendo que no primeiro caso com a utilização de dicitloexilcarbodiimida, foi detetado por CCD uma mistura da amida 12 e uma grande quantidade do ácido 11 sem reagir mesmo após 36 horas de reação.

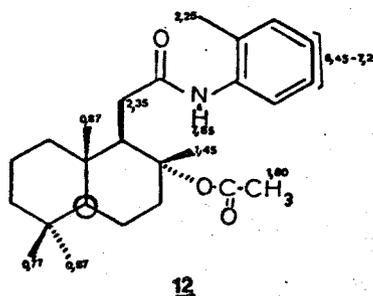
Para a reação com o iodeto de 2- cloro-N-metilpiridínio, foi preciso preparar primeiro o sal de piridínio, o qual foi obtido a partir de 2-cloropiridina e iodeto de metila. O produto cristalino foi comparado com amostra autêntica mediante ponto de fusão misto.

A reação de obtenção da amida 12 utilizando o sal de piridínio foi reprodutível e o rendimento ficou sempre ao redor de 77%. Os dados espectroscópicos (figuras E-8, E-9, E-10 e E-11) assim como as contantes físicas foram comparados com aqueles obtidos anteriormente [9] (figura-5)

Figura-5: Deslocamentos químicos de RMN^1H da amida 12



literatura [9]

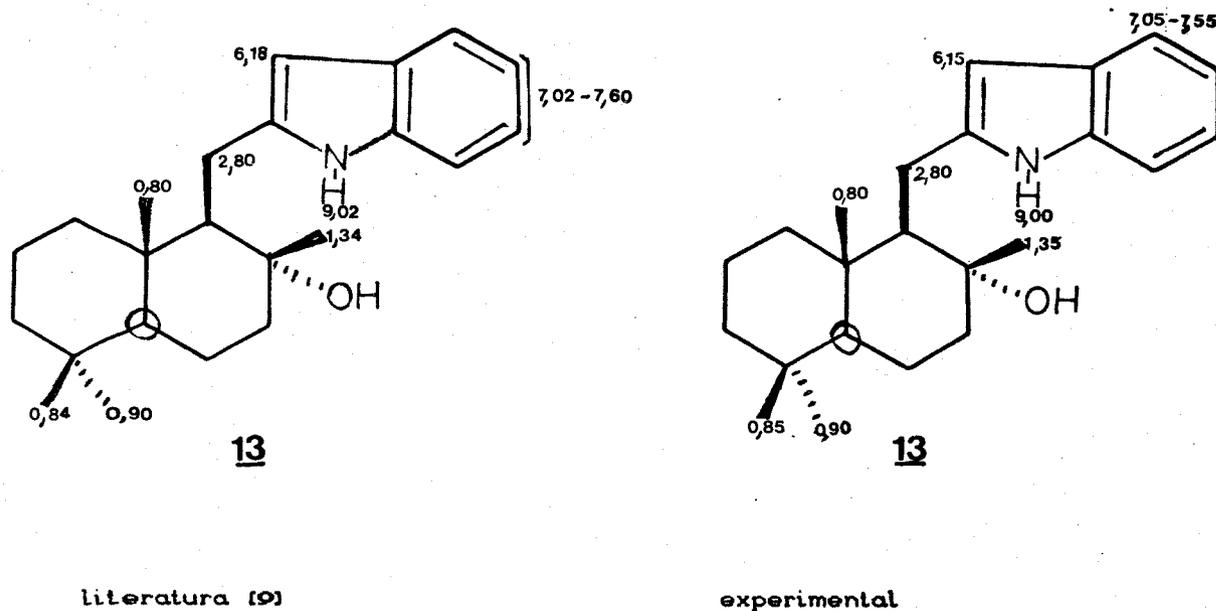


experimental

A obtenção do indol 13 foi feita segundo as condições de Madelung como foi proposto na rota inicial (esquema-2). Este método era o que melhor se adaptava para a obtenção do núcleo indólico substituído em C-2 a partir da amida 12 [18].

O indol 13 apresentou constantes físicas e dados espectroscópicos (figuras E-12, E-13, E-14 e E-15) equivalentes aos obtidos anteriormente [9]. A seguir na figura-6 estão apresentados os deslocamentos químicos de RMN¹H do indol 13.

Figura-6: Deslocamentos químicos de RMN¹H do indol 13

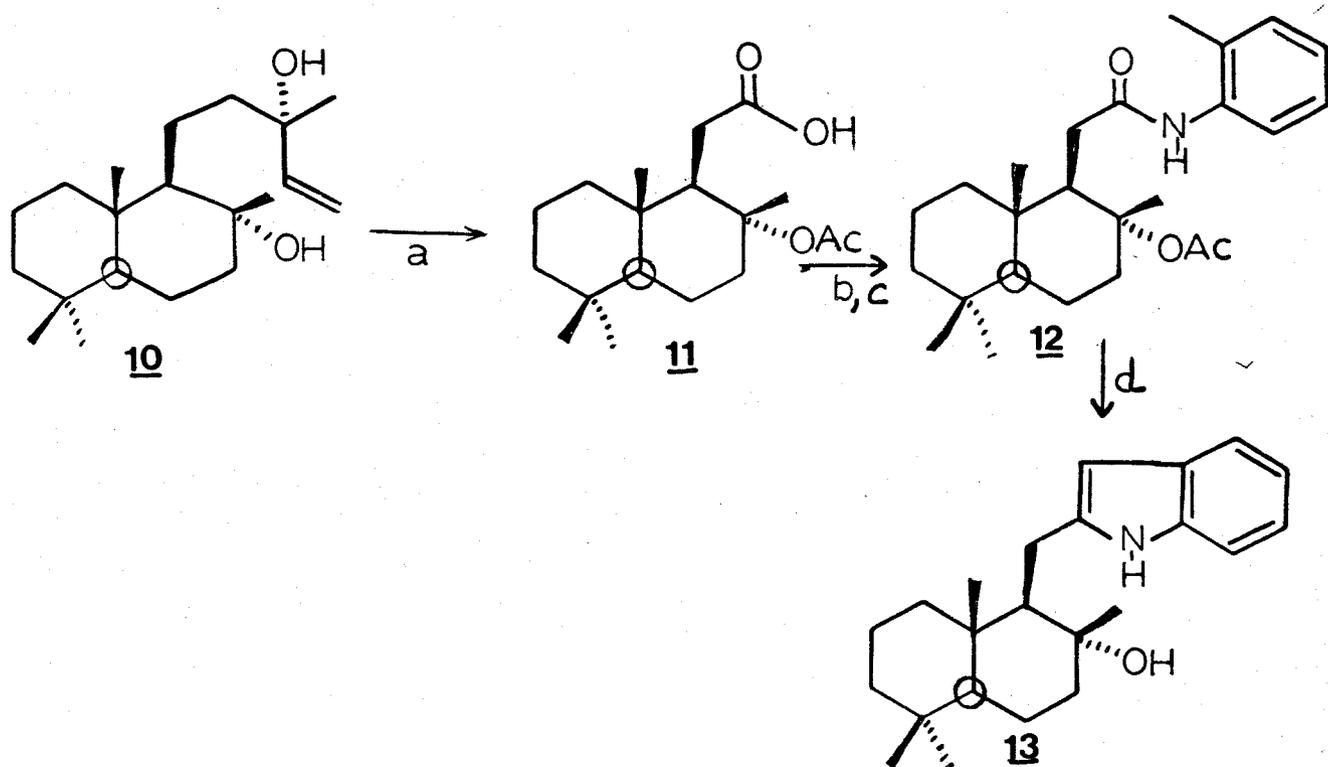


CONCLUSÃO

Desta forma concluímos o primeiro objetivo do nosso trabalho que era a otimização da rota sintética inicialmente proposta no esquema-2.

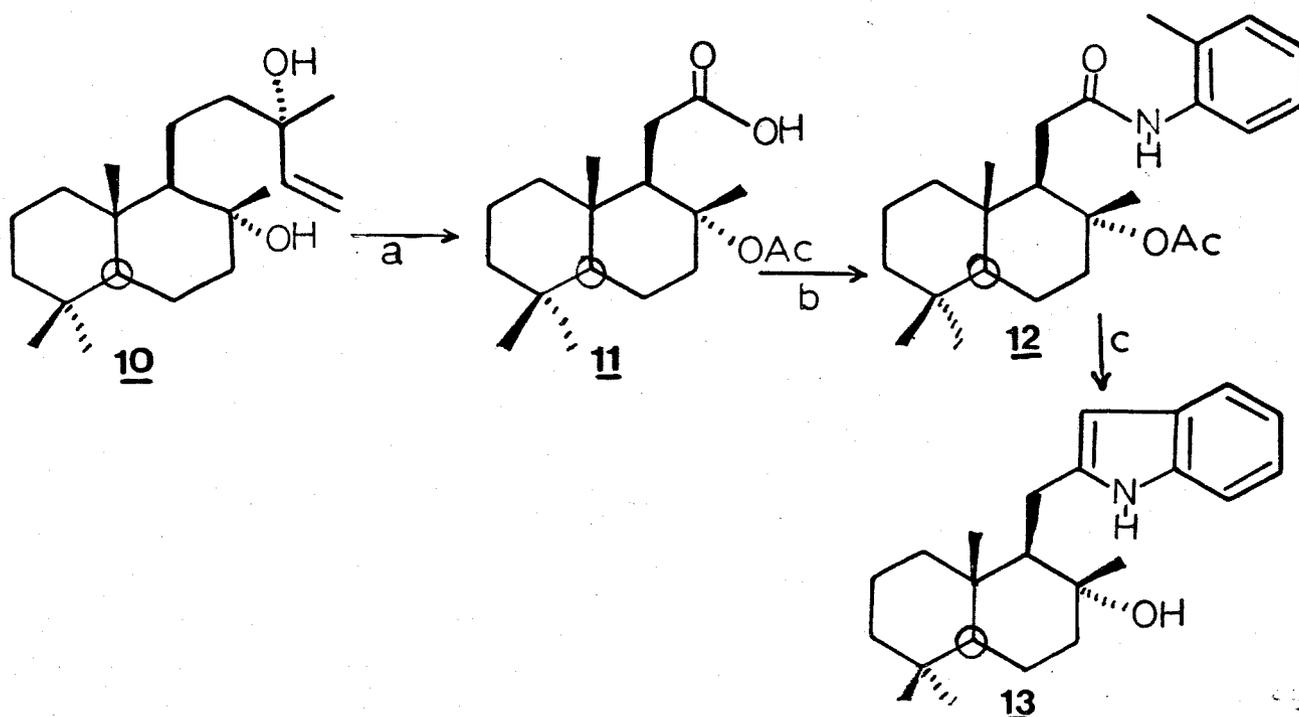
A seguir são mostradas as duas rotas sintéticas e seus respectivos rendimentos globais.

ROTA INICIAL



reagentes: a) $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ (30%); b) SOCl_2 , Py, Et_2O ; c) $\text{O}-\text{CH}_2\text{PhNH}_2$, K_2CO_3 , PhCH_3 (70%); d) NaNH_2 , $\text{PhN}(\text{Et})_2$, Ar, refluxo (25%).
Rendimento global 5%.

ROTA OTIMIZADA



Reagentes: a) $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ (80%); b) $2\text{-Cl-NCH}_3\text{Py}$, $o\text{-CH}_3\text{PhNH}_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , refluxo (77%); c) NaNH_2 , PhN(Et)_2 , refluxo (25%).
Rendimento global 3%.

Devemos notar que mesmo mantendo o número de etapas que na rota inicial obtivemos resultados reprodutíveis tanto nos rendimentos como nos produtos, principalmente na etapa da amida 12 que era problemática na rota inicial.

OBJETIVO II

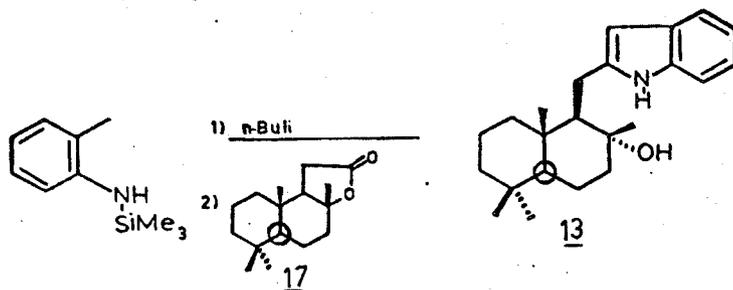
PROCURA DE UM NOVO CAMINHO PARA A OBTENÇÃO DO INDOL 14:

Sendo que o indol 14 era nosso "composto chave" para a obtenção dos sistemas pentacíclicos 15 e tetracíclicos 16 nós nos propusemos a aumentar a eficiência da obtenção de 14, uma vez que nosso substrato 10 era limitado. Sendo assim colocamos como segundo objetivo do nosso trabalho procurar uma rota alternativa para a obtenção do indol 14 em maior quantidade.

Durante o desenvolvimento da otimização da rota sintética inicialmente proposta no esquema-2, foi publicado por Smith *et al.* [19, 20] a obtenção do núcleo indólico numa etapa única através da reação entre o dianion da *N*-trimetilsilil-*o*-toluidina e uma lactona ou um ester (figura-7).

Lembrando que o outro produto majoritário da oxidação do (-) sclareol 10 era a lactona 17 decidimos testar a obtenção do indol 13 utilizando as condições descritas por Smith *et al.*

Figura-7: Obtenção do indol 13 pelo método de Smith *et al.*

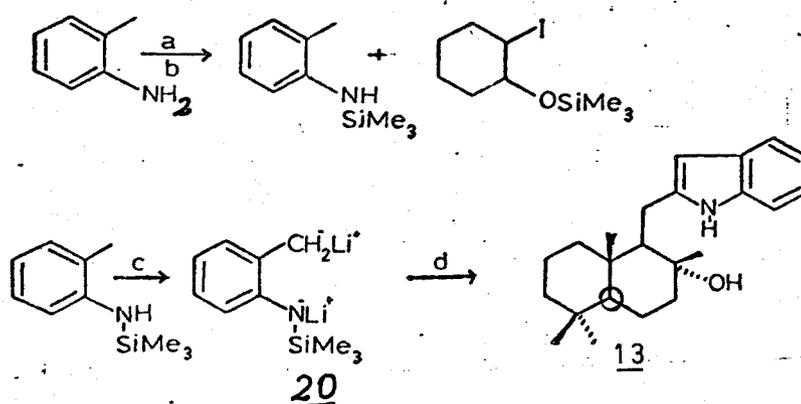


Esta alternativa não só levaria a um caminho mais curto como levaria a um aproveitamento total dos produtos da reação de oxidação do (-) sclareol 10.

Para a utilização desta metodologia foi preciso primeiramente preparar a N-trimetissilil-o-toluidina 19, com o objetivo de aumentar a reatividade da o-toluidina frente a ação do n-BuLi na obtenção do dianion 20.

Um esquema detalhado da reação de obtenção do indol 13 utilizando esta metodologia é mostrado a seguir no esquema -5.

Esquema -5: obtenção do indol 13

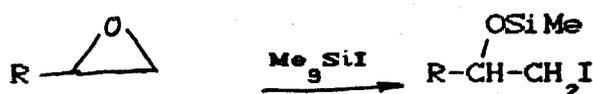


Reagentes: a) $\text{NH}(\text{SiMe}_3)_2$, NaI, Me_3SiCl ; b) óxido de cicloexeno;
c) n-BuLi (2,2eq.), THF, refluxo d) lactona 17.

Na proteção da o-toluidina deve-se usar óxido de cicloexeno para evitar a formação do produto diprotetido. Não dispondo do

óxido de cicloexeno para fazer a reação de proteção da *o*-toluidina, foi inicialmente testada a proteção utilizando trimetilclorossilano, *n*-BuLi e *o*-toluidina [21]. Os resultados desta reação não foram satisfatórios devido a formação de uma grande quantidade de sólido o que não nos permitiu a destilação do produto.

Assim estudamos mais detalhadamente o mecanismo de reação e vimos que o óxido de cicloexeno é importante e necessário para captar o trimetiliodossilano o qual atua como catalizador da reação e assim evitar a formação do produto dissililado. O trimetiliodossilano é formado da reação entre o iodeto de sódio e trimetilclorossilano [22].

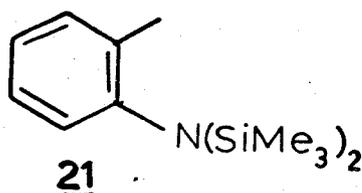


Assim sendo optamos pelo uso do epóxido do β -pineno no lugar do epóxido de cicloexeno, mantendo as outras condições descritas por Smith et al. Esta reação forneceu uma mistura complexa de difícil purificação mesmo com o uso de várias técnicas cromatográficas e de destilação a vácuo. Entretanto a análise do espectro de RMN¹H da mistura destilada levou-nos a conclusão de que a proteção da *o*-toluidina tinha ocorrido.

Passamos então a utilizar a mistura para testar a obtenção do indol 13 numa etapa a partir da lactona 17 e pudemos constatar a formação do indol 13 em pequenas quantidades. Este resultado nos

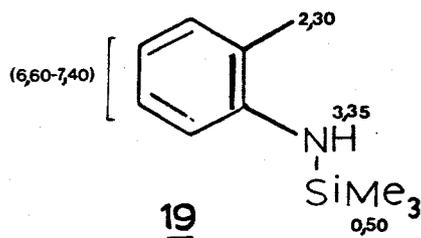
incentivou a continuar nesta rota otimizando as condições experimentais.

Repetimos a reação de proteção da *o*-toluidina, desta vez eliminando o epóxido do β -pineno e fazendo um controle do tempo de reação para evitar a formação do produto dissililado 21.



Nestas condições foi possível obter o produto monossililado 19, (27% de rendimento) o qual foi identificado pelo seu espectro de RMN¹H (figura E-16). A seguir na figura-8 estão mostrados os deslocamentos químicos de RMN¹H do composto 19.

Figura-8: Deslocamentos químicos de RMN¹H do composto 19



A fácil desproteção do composto 19 impediu a obtenção do seu espectro de IV e de massa.

Tendo conseguido o composto 19 fizemos a reação para a obtenção do indol 13.

Na primeira tentativa utilizamos um excesso de *n*-BuLi para assegurar uma completa reação do composto 19.

Por CCD observamos a presença do indol 13 em quantidade pequenas ao lado de mais dois produtos majoritários, estes compostos foram purificados por cromatografia em coluna.

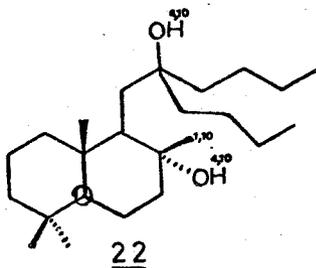
O composto mais polar apresentou no espectro de RMN¹H (figura E-17) um singlete largo em δ 4,10 com integração correspondente a dois protons. Em δ 1,10 apresentou um singlete com integração correspondente a três prótons atribuído à metila ligada a um carbono com um substituinte que tem efeito de desproteção e a campo alto foram observados vários sinais os quais não puderam ser atribuídos devido a sua complexidade.

No espectro de IV (figura E-18) observamos uma banda larga na região de absorção, correspondente à frequência de estiramento de OH que aparece em 3280 cm^{-1} .

No espectro de massa (figura E-19) observamos a presença do pico correspondente ao íon molecular com perda de H_2O , m/z 348 ($M^+ - 18 = 348$).

Com base nos dados espectroscópicos sugerimos para este composto a estrutura 22, cujos deslocamentos químicos de RMN¹H estão mostrados a seguir na figura-9.

Figura-9: deslocamentos químicos de RMN¹H do composto 22



O composto menos polar apresentou no espectro de RMN¹H (figura E-20) quatro singletos a campo alto com integração correspondente a três prótons cada um, em δ 0,75,, 0,85, 0,87 e 1,00.

O espectro de IV (figura E-21) apresentou as bandas de absorção características das frequências de estiramento de C=O de cetona e OH em 1715 e 3485 cm⁻¹ respectivamente.

O espectro de massa (figura E-22) apresentou o pico molecular em m/z 308.

A partir destes dados espectroscópicos sugerimos a estrutura 23 para este composto, cujos deslocamentos químicos de RMN¹H estão mostrados na figura-10.

Estas duas estruturas estão de acordo com os resultados esperados da reação de um ester com um excesso de reagente organometálico segundo o mostrado a seguir [23].

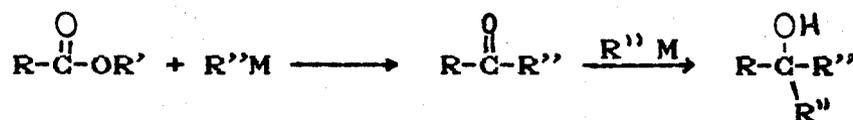
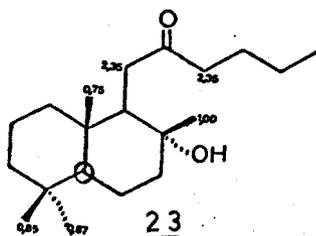


Figura-10: Deslocamentos químicos de RMN¹H do composto 23



Desta reação obtivemos também o indol 13 com 8% de rendimento o que nos confirmou a possibilidade de preparar o indol 13 numa única etapa segundo as condições descritas por Smith et al.

Observamos adicionalmente que o uso de n-BuLi de baixa concentração e com alto conteúdo de LiOH levava a abertura da lactona.

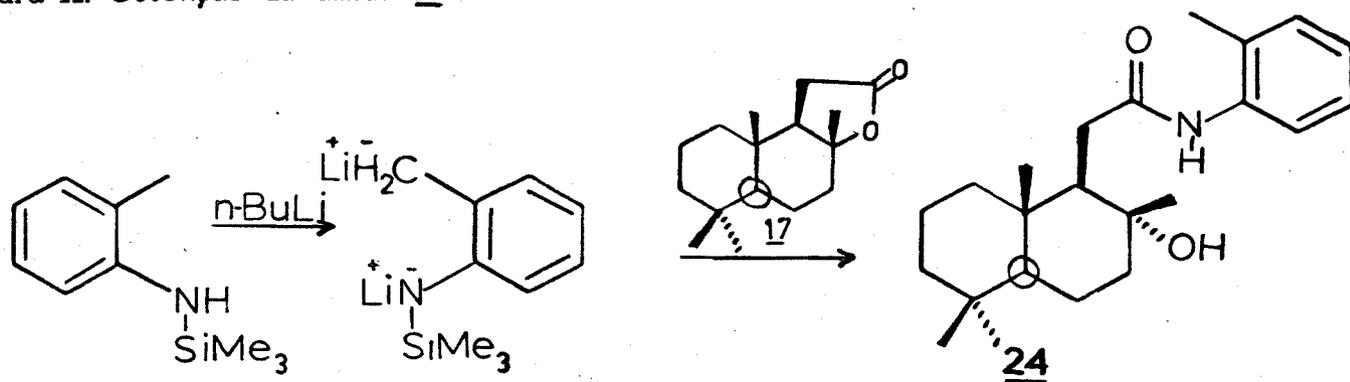
Após otimizada a obtenção do indol pudemos concluir que as melhores condições de reação eram:

- N-trimetilsilil-o-toluidina recém preparada
- n-BuLi de concentração conhecida [24].
- n-BuLi com baixo conteúdo de LiOH
- quantidades estequiométricas de n-BuLi.

Esta reação entretanto não foi reprodutível. Em alguns casos ao invés de formar o indol 13, forneceu a amida 24 como produto principal segundo o mostrado na figura-11.

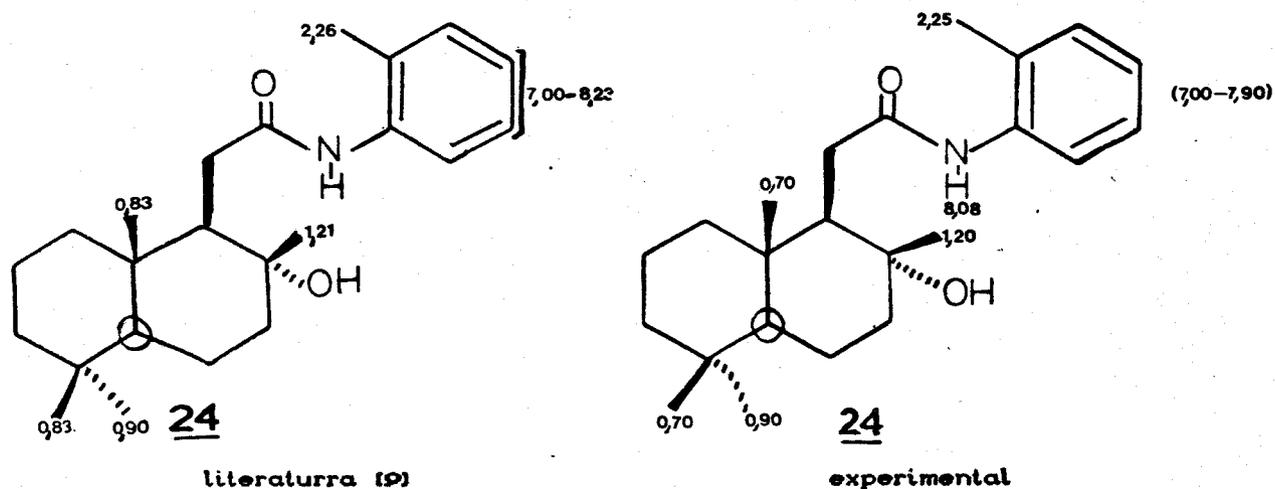
O composto 24 foi identificado pela comparação dos seus dados espectroscópicos (Figuras E-23, E-24, E-25) com os da literatura e pela comparação por CCD com amostra autêntica.

Figura-11: Obtenção da amida 24



A seguir na figura-12 estão mostrados os deslocamentos químicos de RMN¹H do composto 24.

Figura-12: Deslocamentos químicos de RMN¹H do composto 24



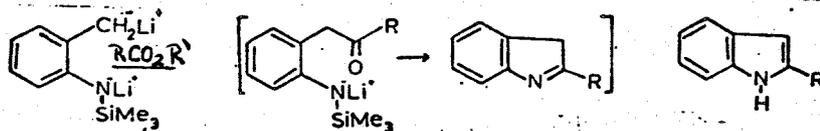
Para melhor controlar esta reação decidimos fazer duas reações em paralelo e controlar todos os parâmetros.

A N-trimetilsilil-o-toluidina foi dividida em três frações as quais foram tratadas com n-BuLi em condições idênticas e observamos que as três frações reagiam de forma diferente, uma delas adquiriu uma cor laranja a qual foi escurecendo até uma cor marrom. Considerando que nas primeiras reações uma solução com estas características deu rendimentos muito baixos do indol 13, esta solução não foi utilizada.

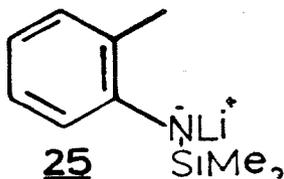
Nas outras duas frações formou-se uma mistura heterogênea de cores amarela e laranja respectivamente. A estas soluções foi adicionada a lactona 17.

Após a purificação das misturas reacionais foi observado que as duas tinham fornecidos produtos diferentes, a solução amarela forneceu o indol 13 em 31% de rendimento e a solução laranja forneceu a amida 24 em 30% de rendimento e uma quantidade muito pequena do indol 13.

Estes dois resultados são difíceis de explicar pois devemos considerar que as duas reações foram feitas nas mesmas condições e utilizando os mesmos reagentes. Analisando o mecanismo de reação proposto por Smith et al. (figura a seguir), vemos que a condensação do anion benzílico com a carbonila do ester forma um intermediario N-litioacetamínico, cuja subsequente ciclização leva a formação de uma indolenina, a qual sofre uma tautomerização para formar o respectivo indol [20].



Acreditamos que a cor da reação seja característica do anion formado e que a cor amarela laranja seria do anion sugerido por Smith et al. que levaria a formação do indol, enquanto que a cor laranja escuro indicaria a formação de um outro anion 25, o qual levaria a formação da amida 24.

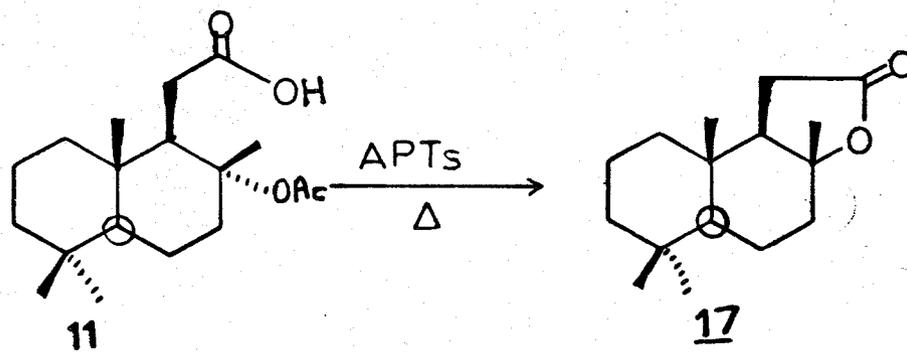


Na tentativa de melhorar o rendimento do indol 13 utilizou-se amideto de sódio, como base, conservando as outras condições experimentais. Os resultados foram negativos recuperando-se após a purificação a lactona 17 sem reagir.

Tendo conseguido a obtenção do indol numa única etapa passamos a ter como objetivo principal o aumento da obtenção da lactona 17 a qual é formada durante a oxidação do (-) sclareol 10 e que não havia sido utilizada como substrato.

Tentamos inicialmente transformar o acetoxi ácido 11 em 17 através de hidrólise e lactonização do ácido 11. Os melhores resultados foram obtidos utilizando ácido para-toluenossulfônico em benzeno e refluxo (figura-13). Esta reação levou à formação de um único produto (em 76% rendimento), cuja comparação por CCD do produto da hidrólise com o formado na oxidação do (-) sclareol 10 revelou que eles apresentavam R_f diferentes.

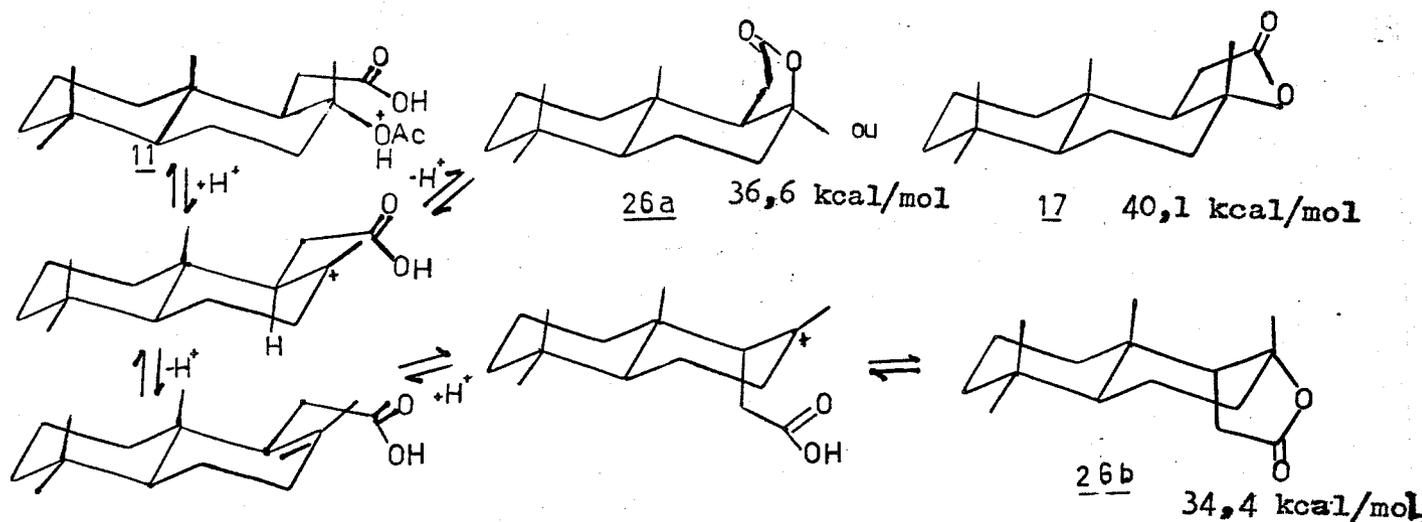
Figura-13: Hidrólise e lactonização do acetoxi ácido 11



Feita a reação em condições mais brandas, isto é, aquecendo a mistura reacional a uma temperatura de 50°C , foi observado por

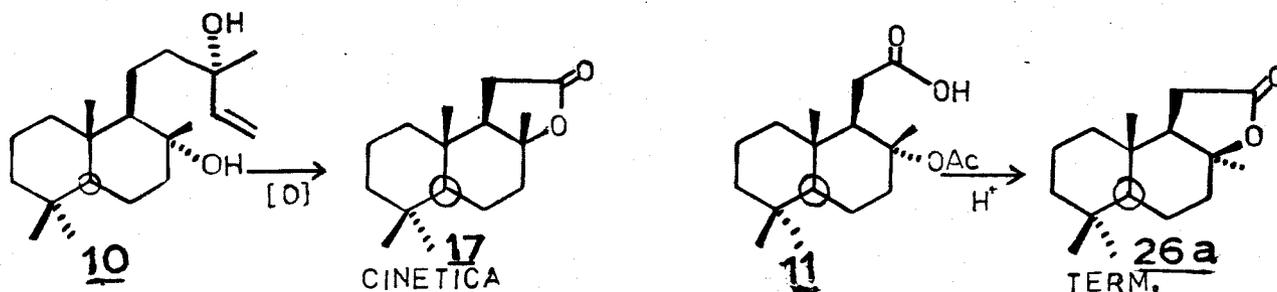
CCD a formação de dois produtos, um deles apresentando o mesmo R_f que a lactona 17. Aumentando a temperatura da reação até refluxo foi observado após 12 horas de refluxo um só produto cujo R_f era diferente da lactona 17. Encontramos na literatura referências relacionadas com a hidrólise de 11 [15a] e isomerização da lactona 17 em meio ácido [15b, 15c]. A literatura sobre estes compostos é, via de regra, antiga e bastante conflitante no que concerne às constantes físicas da lactona 17 e de seus isômeros. A partir do mecanismo de hidrólise poder-se-ia supor a formação de dois isômeros da lactona 17 (Esquema 6). Levando-se em consideração que dependendo das condições de reação, a lactona termodinamicamente mais estável, poderia ser formada. Através de cálculos de mecânica molecular pudemos constatar que o isômero termodinamicamente mais estável seria o 26b (Esquema 6).

Esquema 6 Hidrólise de 11, isomerização de 17 e energias estéricas das lactonas.



Assim sendo pareceu-nos que o produto formado pela hidrólise do acetoxi ácido 11 correspondia à lactona termodinâmica e que a lactona formada durante a reação de oxidação do (-) sclareol 10 correspondia ao produto cinético (figura-14).

Figura-14 Obtenção das lactonas cinéticas e termodinâmicas.



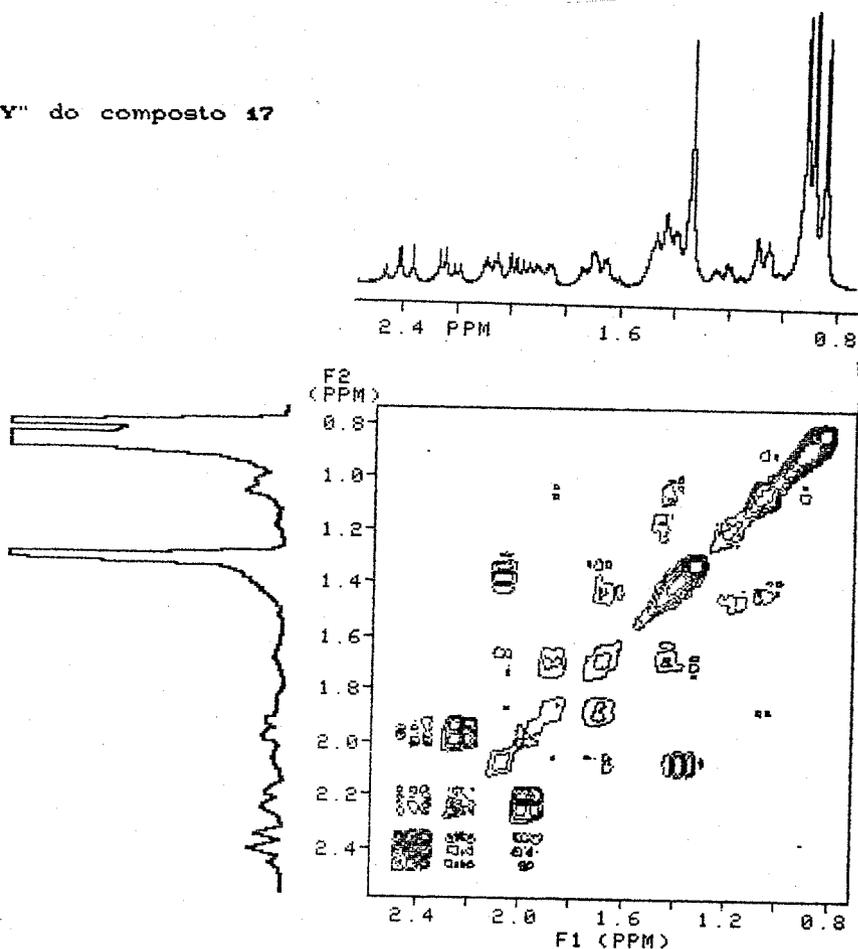
Os dados de deslocamentos químicos de RMN¹H do produto da hidrólise estavam de acordo com aqueles da literatura [15a], o que nos levou a sugerir que a lactona isolada era o 8-epi-12-norambrenolídio 26a. Por outro lado encontramos na literatura dados de RMN ¹H e ¹³C [15d] para o isômero 26b os quais são distintos dos encontrados para a lactona obtida da hidrólise de 11.

Durante a revisão da literatura observamos que estas lactonas não haviam sido devidamente caracterizadas por métodos espectroscópicos, tomamos como objetivo fazer um estudo detalhado destes compostos. Iniciamos nosso estudo com as lactonas 17 e 26a, deixando para um estudo posterior a obtenção e

caracterização da lactona 26b

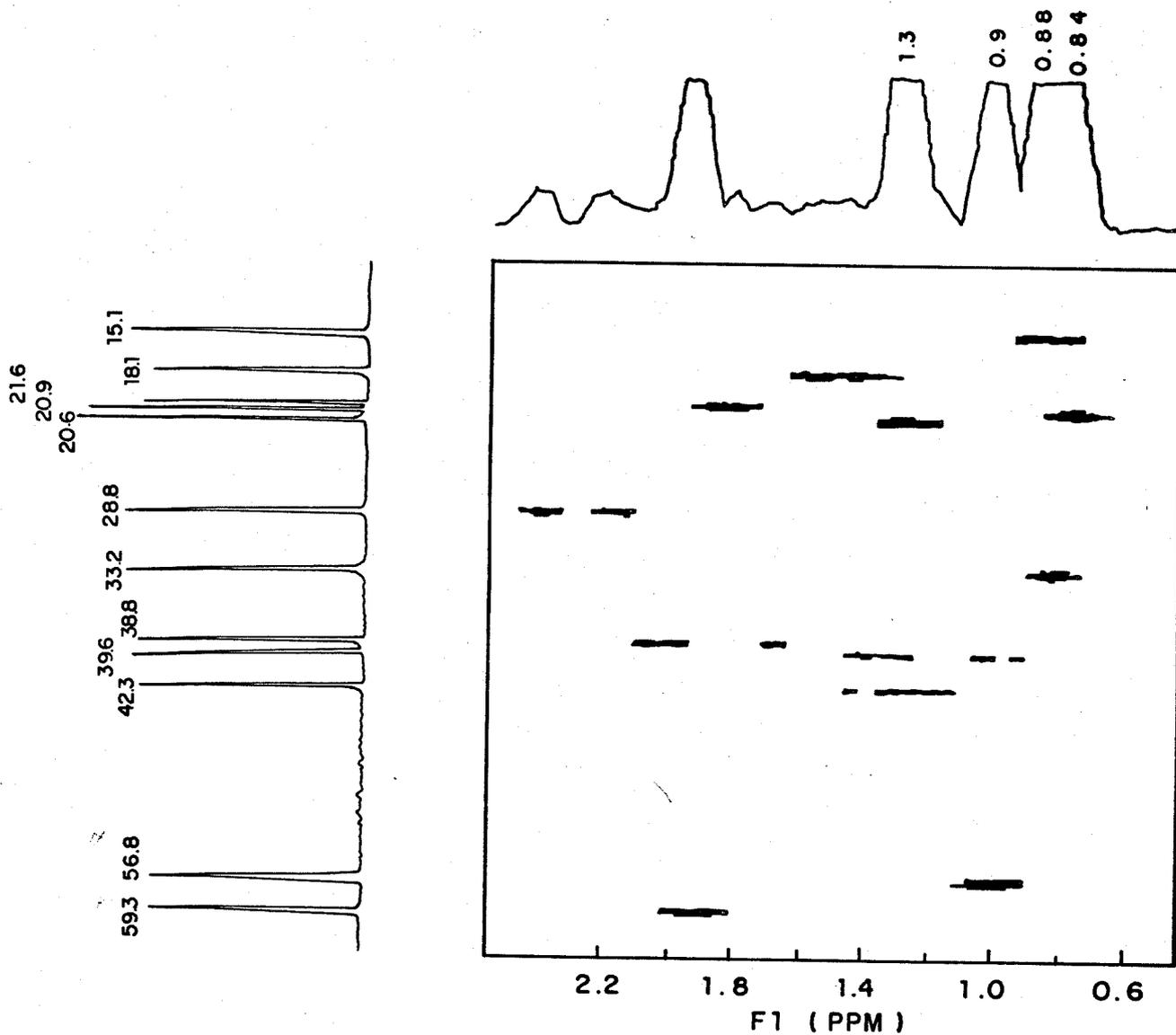
A atribuição dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 de 17 e 26a levou em consideração a análise dos espectros bidimensionais do tipo "COSY" (correlação espectroscópica HxH) e do tipo "HETCOR" (correlação heteronuclear CxH), que indicamos a seguir: os três duplos dupletos δ 2,42 (J^2 3,5; J^3 12,0Hz), δ 2,24 (J^2 13,5; J^3 6,0 Hz), δ 1,98 (J^3 12; J^3 6.0 Hz) observados no espectro de prótons de 17 (figura E-4) foram atribuídos ao sistema ABM [25] formado pelos prótons ligados aos carbonos 11 e 9 respetivamente. Esta correlação pôde ser confirmada no espectro "COSY" (figura abaixo) através da correlação existente entre o duplo duplete em δ 2,42 e os outros dois.

Espectro "COSY" do composto 17



Esta informação ao ser transportada para o espectro "HETCOR" (figura abaixo) nos permitiu a atribuição inequívoca dos sinais em δ 28.8 para o C-11 e em δ 59.2 para o C-9.

Espectro "HETCOR" do composto 17

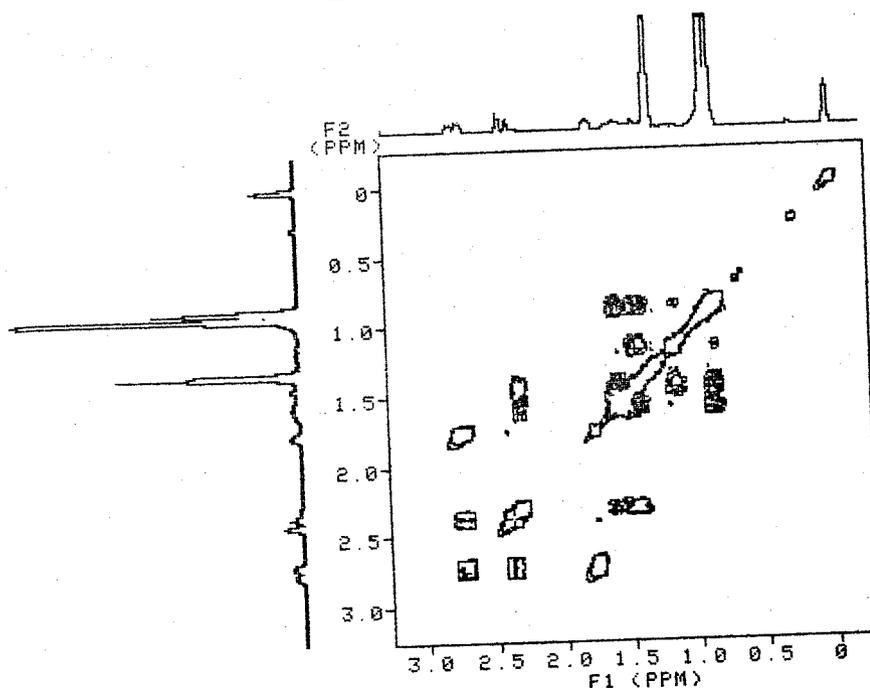


Por outro lado o duplo triplete em δ 2,06 (J^2 12,0, J^3 7,5 Hz) e o duplo duplo duplete em δ 1,88 (J^2 12,0; J^3 7,5; J^3 3,0 Hz) foram atribuídos aos prótons ligados ao C-7, o qual pôde ser correlacionado ao metileno em δ 38,8 no espectro "HETCOR".

O singlete em δ 1,33 (figura E-4) foi atribuído à metila ligada ao C-8 a qual pode ser correlacionado ao sinal em δ 21,6.

Fazendo uma análise similar para o composto 26a, podemos atribuir o duplo duplete em δ 2,75 (J^2 16,5; J^3 6,7 Hz) e os dois dupletos em δ 2,40 (J^2 16,5 Hz) e δ 1,80 (J^3 6,7 Hz) (figura E-26) ao sistema AMX [25] formado pelos prótons ligados aos carbonos 11 e 9 respectivamente. Estas atribuições puderam ser confirmadas no espectro "COSY" (figura abaixo) pela correlação existente entre o duplo duplete em δ 2,75 e os dois dupletos em δ 2,40 e δ 1,80.

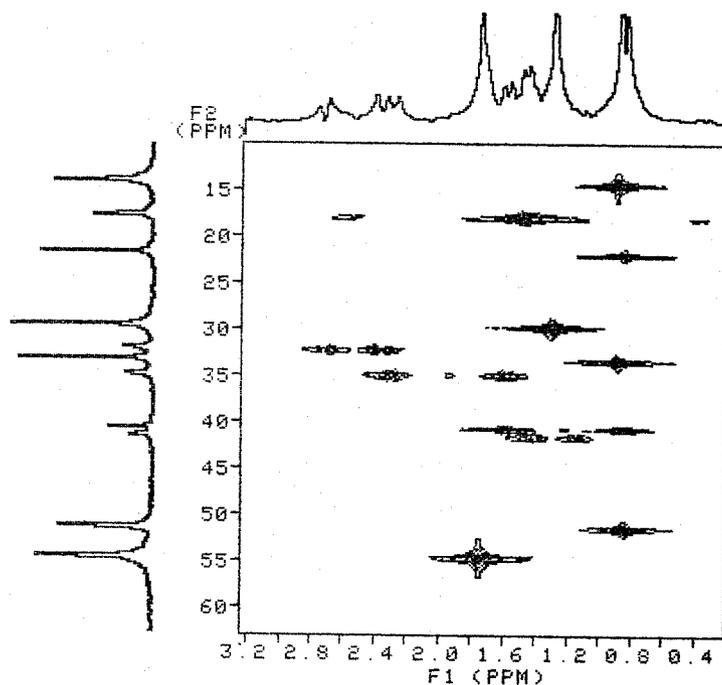
Espectro "COSY" do composto 26a



Correlacionando estas informações com as obtidas do espectro "HETCOR" (figura abaixo) podemos atribuir os sinais em δ 32,5 ao carbono C-11 e em δ 54,8 ao carbono 9.

Os sinais em δ 1,60 e δ 1,50 puderam ser atribuídos aos prótons ligados ao C-7 que puderam ser correlacionados ao metileno em δ 35,2 .

Espectro "HETCOR" do composto 26a



A seguir na figura-15 estão mostrados os deslocamentos químicos de RMN¹H das lactonas 17 e 26a e na figura-16 os deslocamentos químicos de carbono-13.

Figura-15: deslocamentos químicos RMN¹H dos compostos 17 e 26a

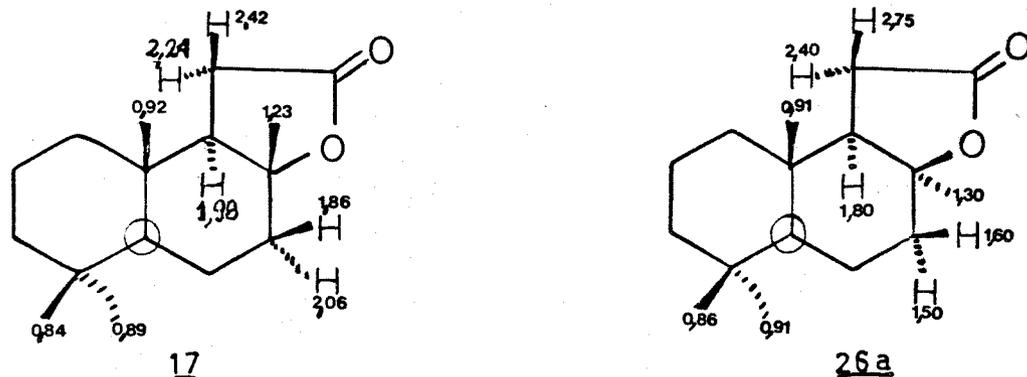
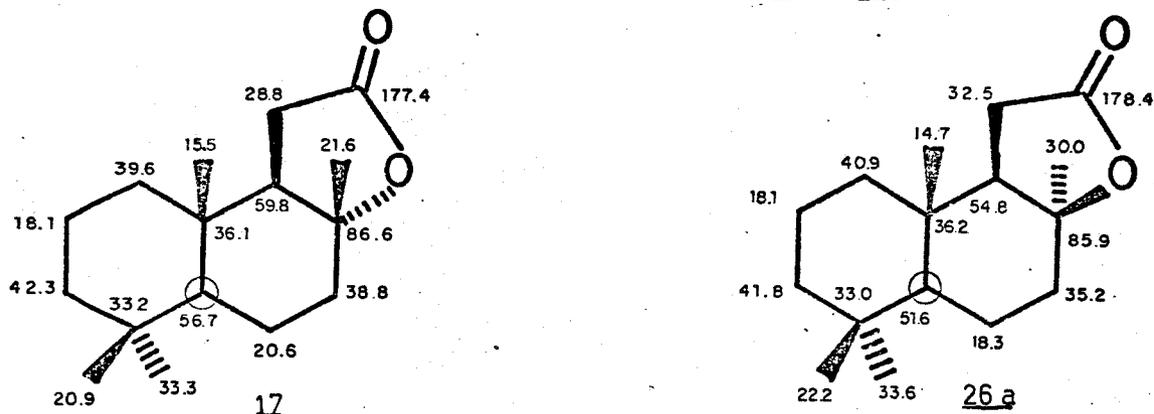


Figura-16: deslocamentos químicos de ¹³C das lactonas 17 e 26a

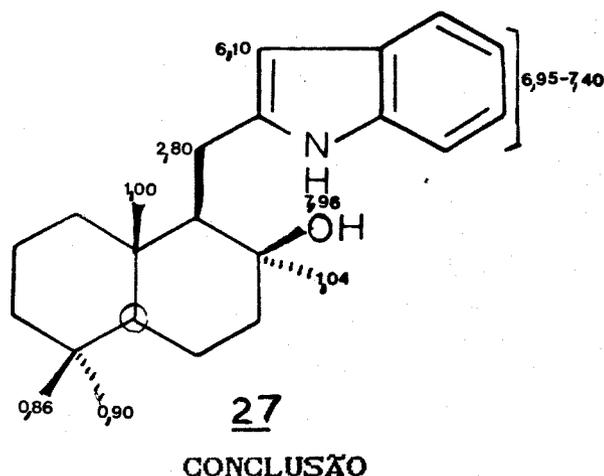


A estabilidade da lactona 26a pôde ser confirmada frente aos resultados obtidos nas reações feitas para a obtenção do indol.

A preparação do indol 27 foi feita segundo a metodologia descrita para a obtenção do seu isômero 13. Entretanto os rendimentos foram muito menores que aqueles obtidos quando foi utilizada a lactona 17 (da ordem de 4%). Os dois isômeros apresentaram diferentes R_fs por CCD, assim como diferentes

propriedades físicas e deslocamentos no espectro de RMN ^1H (Figura E-28). Na figura-17 estão mostrados os deslocamentos químicos de RMN ^1H do indol 27.

Figura-17: deslocamentos químicos de RMN ^1H do indol 27.



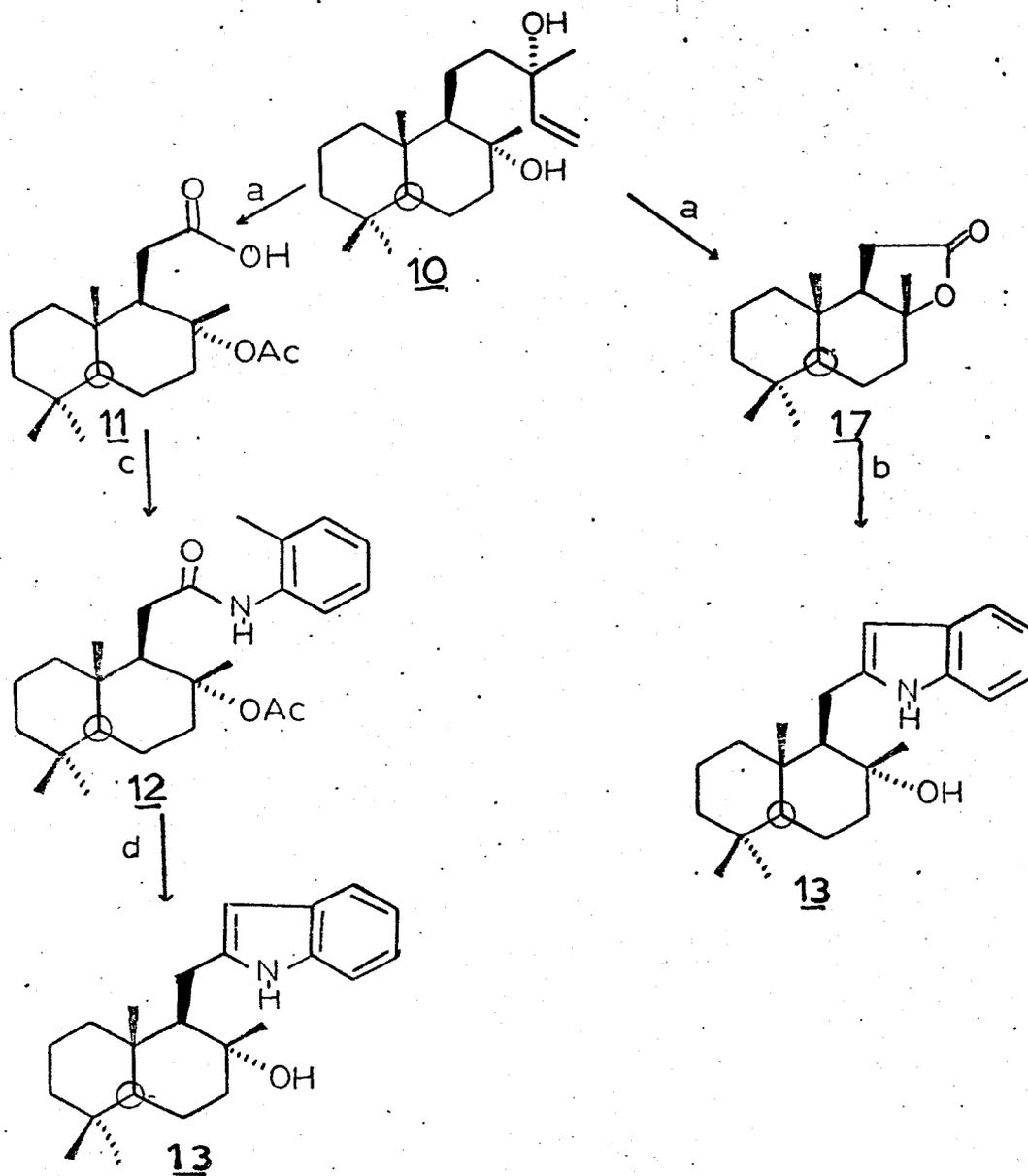
Com a obtenção do indol 13 numa única etapa alcançamos nosso segundo objetivo ou seja maior eficiência na sua obtenção.

Utilizando o método descrito por Smith *et al.* conseguimos dar um aproveitamento total aos produtos da oxidação do (-) sclareol 10, na forma do ácido 11 e a lactona 17.

Concluimos que os melhores resultados são obtidos quando os produtos de oxidação do (-) sclareol 10 são utilizados separadamente para a obtenção do indol 13 pelas duas rotas proposta cujo rendimento tota esta mostrado no esquema-7.

Desta forma conseguimos obter o indol 13 com um rendimento total de 15,4%.

Esquema-7: Obtenção do indol **13** a partir do (-) Sclareol **10** pelas duas rotas sintéticas



Reagentes:

a) $\text{NaIO}_4 / \text{RuCl}_3$, $\text{I-2-Cl-NCH}_3 \text{ Py}$, PhNH_2 , CH_2Cl_2 , refluxo;
 b) $\text{o-CH}_2\text{PhNSiCH}_3(\text{Li})_2$, CH_2Cl_2 , refluxo;
 c) I
 d) NaNH_2 , PhNEt_2 , refluxo; rend. global 15%

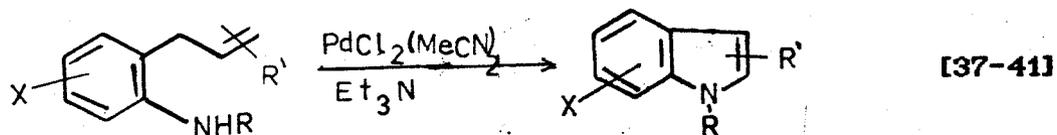
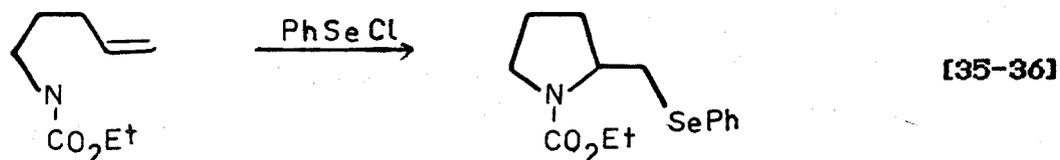
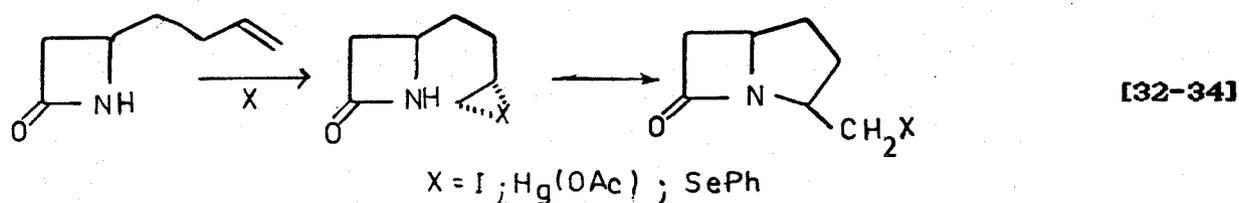
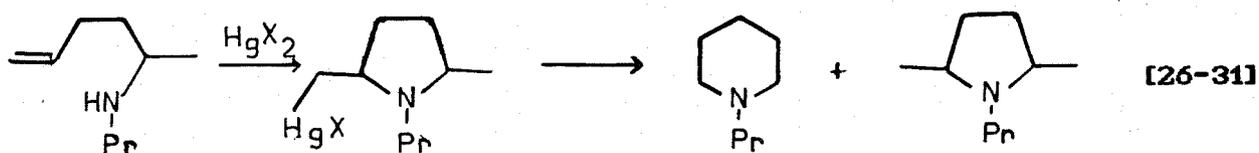
Com uma quantidade maior do indol 13 foi então possível utilizá-lo para fazer testes de atividade biológica, mostrando-se ativo como receptor α -2, ou receptor adrenérgico (esta classe de compostos é responsável por uma série de ações fisiológicas tais como hipotensão, depressão, agregação plaquetaria etc.) Foram feitos outros testes nos quais éle apresentou pouca atividade

OBJETIVO III

OBTENÇÃO DO SISTEMA PENTACÍCLICO 15

De posse do intermediário 13 em quantidade considerável passamos a desenvolver o terceiro objetivo do nosso trabalho que era a obtenção do sistema pentacíclico 15.

Primeiramente procuramos na literatura métodos de ciclização para a obtenção de heterocíclios de cinco átomos contendo um nitrogênio, de uma forma geral podemos colocar os seguintes exemplos:



Em geral podemos dizer que existe um grande número de referências para a obtenção de sistemas heterocíclicos nitrogenados os quais envolvem o uso de diversos reagentes como foi mostrado.

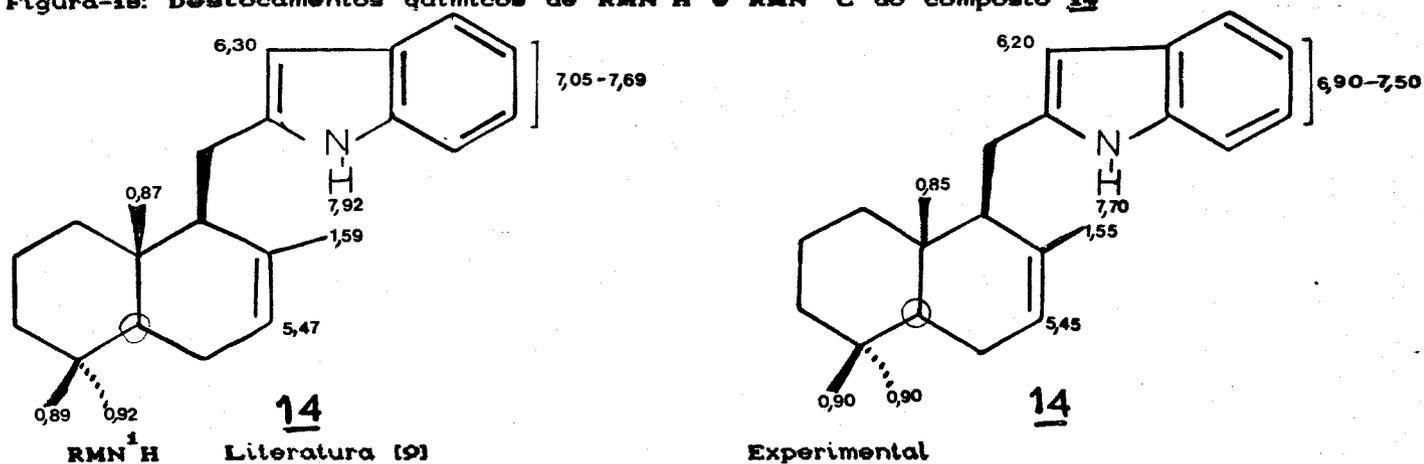
Podemos observar que em todos os casos de ciclização encontrados a presença de uma dupla ligação C=C na molécula, é necessária. Assim sendo a desidratação de 13 foi feita com $\text{SnCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ em atmosfera de argônio a 0°C (esquema-2).

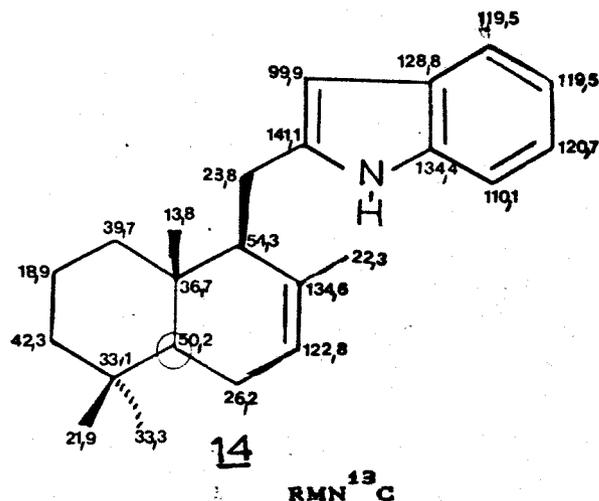
O produto da reação (66% de rendimento) cristalizou de hexano/éter etílico com ponto de fusão de $172-173^\circ\text{C}$ (decomposição).

O produto da reação foi identificado pela comparação dos seus dados espectroscópicos (figuras E-29, E-30, E-31 E-32 e E-33) com os da literatura [9] e por CCD com amostra autêntica.

A seguir na figura-18 estão mostrados os dados de deslocamentos químicos de RMN^1H e RMN^{13}C do composto 14.

Figura-18: Deslocamentos químicos de RMN^1H e RMN^{13}C do composto 14

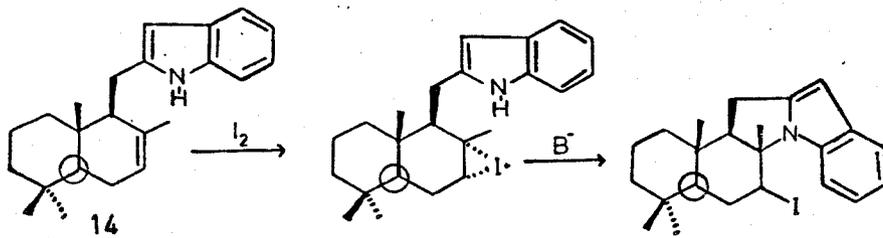




Foram feitas várias tentativas de ciclização do intermediário 14 com diversos reagentes, na maioria dos casos procurou-se a ativação da dupla ligação C=C através do uso de reagentes propostos na literatura.

A primeira tentativa de ciclização foi feita utilizando I_2/NaI , [33] com estes reagentes seria ativada a dupla ligação C=C através de um intermediário iodônio o qual poderia sofrer um ataque nucleofílico do nitrogênio para levar à formação do composto pentacíclico desejado, segundo o mostrado no esquema -8.

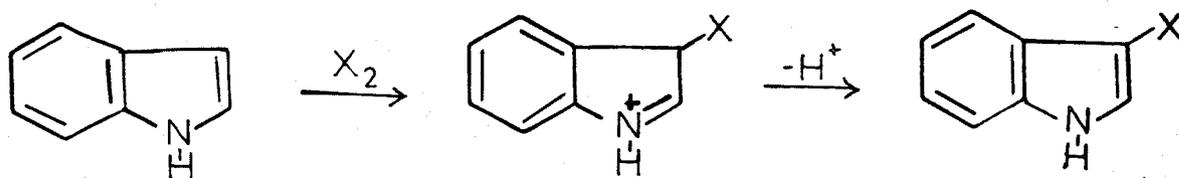
Esquema-8: Mecanismo de ciclização utilizando I_2/NaI



Neste caso obtivemos uma mistura de compostos a qual não foi

possível purificar. Os resultados negativos desta reação poderiam ser explicados baseando-se no fato que só foi considerada a reatividade da dupla ligação $C_7=C_8$ de forma isolada sem levar em consideração a dupla ligação $C_2=C_3$ do núcleo indólico, fazendo a posição 3' muito reativa frente ao ataque de eletrófilos. Esta reatividade limitou nossas tentativas de ciclização utilizando um eletrófilo para ativar a dupla ligação $C_7=C_8$ pois o sistema indólico sofre substituição na posição 3 frente a ação de agentes halogenantes [42] segundo o mostrado na figura-19.

Figura-19: reação do indol com halogenio.



Procurando um outro reagente que pudesse ser utilizado para a ativação da dupla ligação $C_7=C_8$ tentamos a reação com sais de mercúrio baseados no mecanismo proposto para obtenção de outros heterocíclonitrogenados, via um intermediário mercurônio o qual ativaria a dupla ligação para o ataque nucleofílico do nitrogênio.

Tentando contornar a reação de adição à dupla ligação $C=C$ do núcleo indólico fizemos a reação a baixa temperatura.

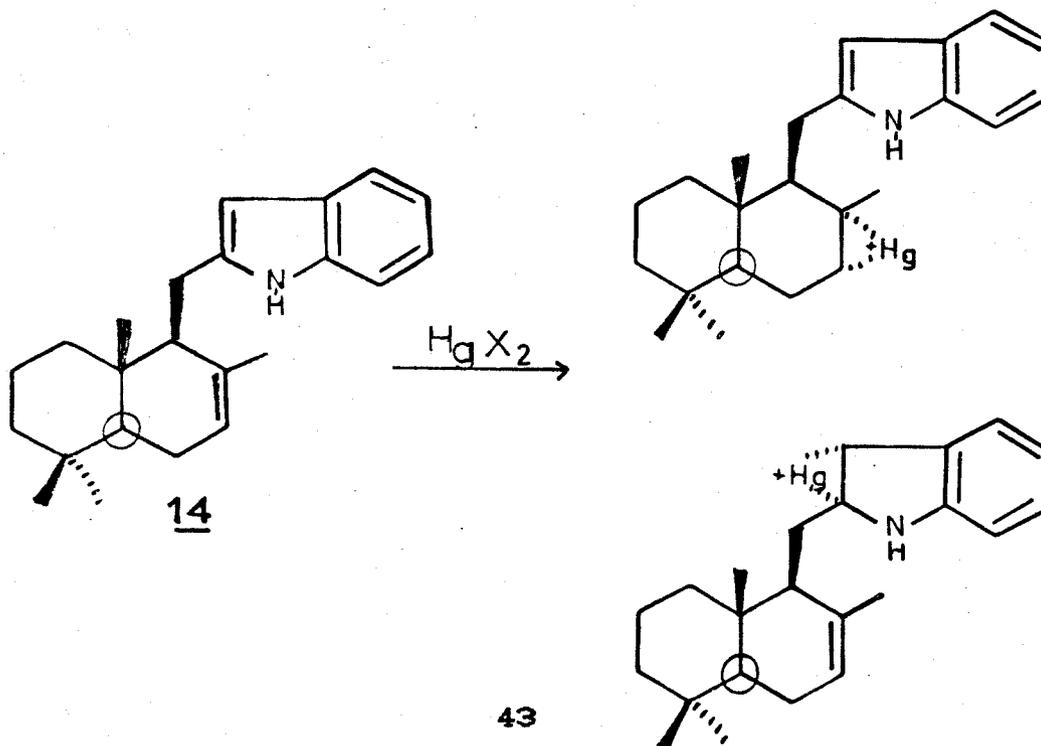
A reação de 14 com $HgCl_2$ [26] a CCD mostrou a formação de um único produto mais polar do que o substrato, o qual após a redução com $NaBH_4$ e purificação foi identificado como substrato sem

reagir, o que significa que o composto detectado na CCD devia corresponder a um aduto de mercúrio, como está indicado no esquema-9

Numa segunda tentativa utilizando $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, [27] desta reação foram isolados 3,12 mg de um produto de fácil decomposição, o qual não pode ser analisado espectroscopicamente.

Esta reação foi repetida para aumentar a quantidade de produto, mas desta vez não foi obtido o composto desejado. Este fato poderia ser atribuído ao tempo de reação o qual foi maior. Uma pesquisa na literatura [28] tornou evidente que nesta reação o tempo de agitação deve ser controlado devido à instabilidade do ion mercurônio, o qual se decompoe muito facilmente.

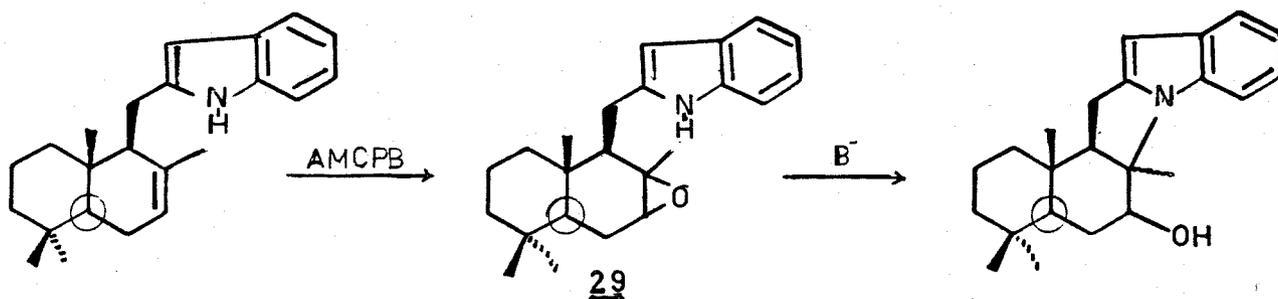
Esquema-9: Reação do indol 14 com sais de mercúrio



Diante dos resultados negativos obtidos dos antecedentes bibliográficos da reatividade do indol frente a halogênios e da instabilidade dos adutos derivados de mercúrio estas reações de ciclização não foram repetidas.

Acreditando que se a ciclização intramolecular pudesse ser feita em meio básico onde o nucleófilo fosse o N^- do núcleo indólico, o sucesso seria alcançado, visualizamos outra tentativa de ciclização utilizando o intermediário 29. O posterior tratamento do epóxido com base levaria à ciclização desejada (esquema-10).

Esquema-10: Ciclização do intermediário 29



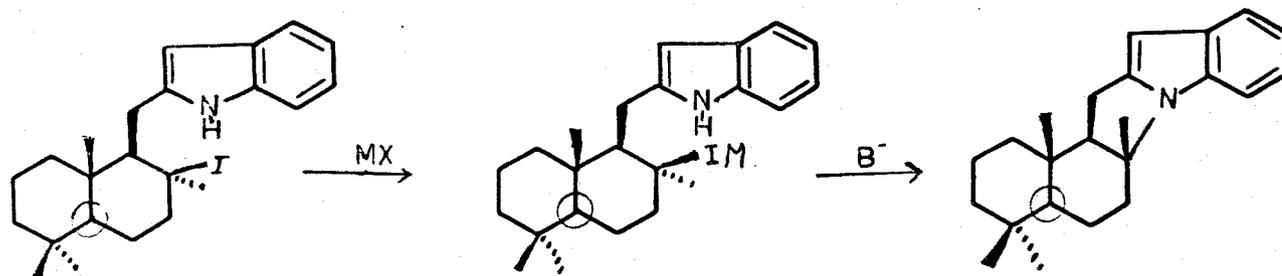
A reação do composto 14 com ácido meta-cloroperbenzóico após a purificação forneceu um produto mais polar.

Este composto apresentou-se como um óleo de cor café claro, sua análise espectroscópica (figuras E-34 e E-35) não nos permitiu propor uma estrutura para ele, e devido a sua facilidade em descompor não fue possível repurificalo para um estudo espectroscópico mais detalhado

Não conseguindo a ciclização a partir do intermediário 14 foram feitas novas tentativas de ciclização a partir do indol 13.

Estudos anteriores demonstraram que o derivado iodado do indol 30 é muito estável frente a ação de bases [9], por este motivo pensamos na possibilidade de ter um derivado no qual a ligação C-I fosse enfraquecida e que facilitasse o ataque do N indólico numa reação de N alquilação que levaria à formação do quinto anel, gerando desta forma o sistema pentacíclico 15, esquema-11.

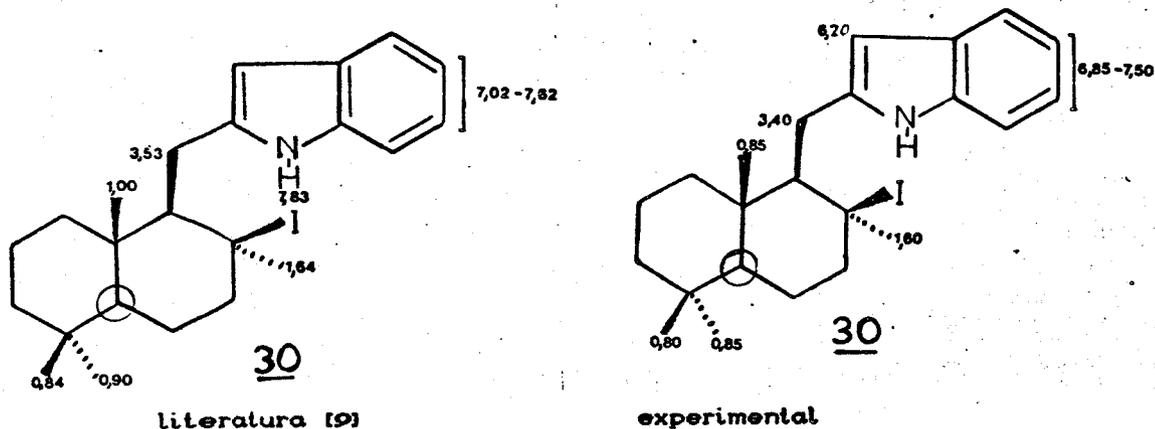
Esquema-11 Obtenção do sistema pentacíclico com derivados de Iodo.



A obtenção do composto 30 foi feita segundo condições já descritas na literatura [43] e testadas anteriormente em nosso grupo [9], a partir da reação do indol 13 com trimetilclorossilano e KI na presença de acetonitrila anidra. A obtenção do composto 30 foi verificada pela comparação dos dados espectroscópicos com os da literatura [9] (figuras E-37 e E-38) e por CCD com amostra autêntica.

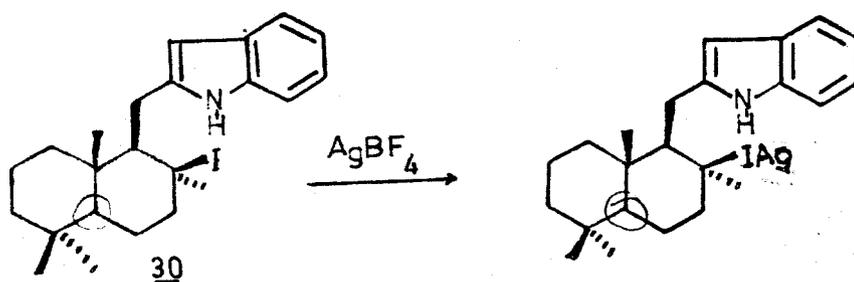
A seguir na figura-20 estão mostrados os deslocamentos químicos de RMN¹H do composto 30.

figura-20 deslocamentos químicos de RMN¹H do composto 30



Com o objetivo de enfraquecer a ligação C-I pensou-se na formação de um complexo de prata do composto 30 o qual seria posteriormente submetido a ação de base (Esquema-12)

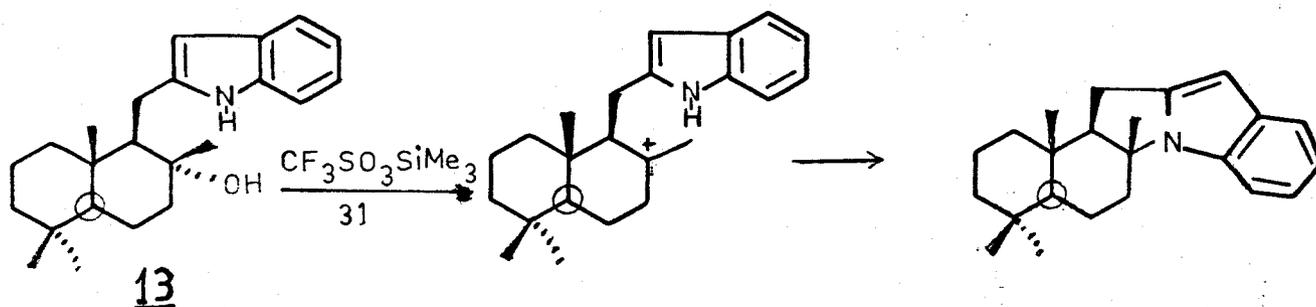
Esquema-12. Reação do composto 30 com sal de prata



Procurando um sal de prata que fosse solúvel em solventes orgânicos encontramos o AgBF₄, o qual é solúvel em THF. A reação

do composto 30 com AgBF_4 , não forneceu o complexo desejado sendo recuperado o indol 30 após a purificação da mistura reacional. A última tentativa foi feita fazendo a reação do indol 13 com trimetilsililtrifluorometanossulfonato 31 o qual poderia dar origem a um carbocátion que sofreria um ataque nucleofílico do nitrogênio para formar o sistema pentacíclico 15, esquema-13.

Esquema-13: Obtenção do sistema pentacíclico a partir de um carbocation.



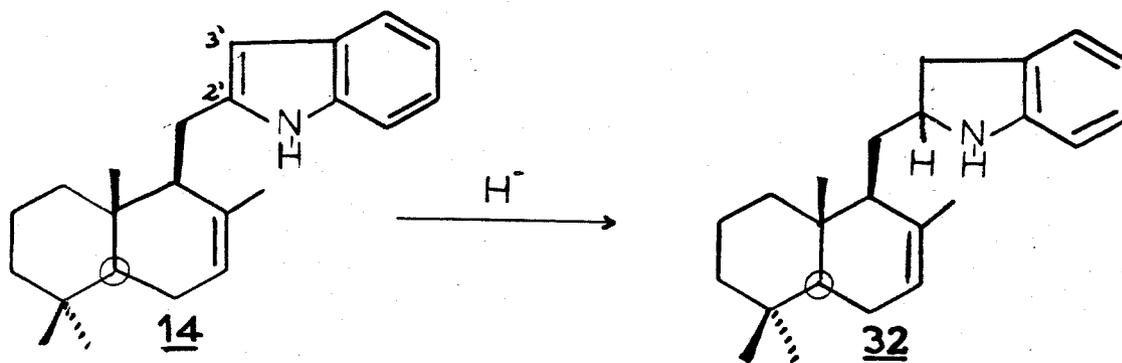
A reação entre o indol 13 e o ester 31 mostrou por CCD a presença de um único produto menos polar que o indol 13. Após a purificação da mistura reacional e análise espectroscópica do produto puro foi comprovado que o mesmo correspondia ao intermediário 14.

Diante da dificuldade da obtenção do sistema pentacíclico 15 a partir dos indóis 13 e 14 fizemos uma análise do modelo Dreiding das moléculas para encontrar uma resposta aos insucessos das ciclizações, pois pelas regras de Baldwin [44] estávamos tentando

fazer uma ciclização 5-exo-trig que é favorável.

Analisando o modelo Dreiding do indol 14 chegamos a conclusão que a aproximação do sistema indólico com a porção sesquiterpênica leva a um estado de transição muito tenso, de alta energia. Uma forma de diminuir a rigidez da molécula e facilitar a aproximação do N-indólico ao C-2 para a formação do quinto anel seria através da redução da dupla ligação entre os carbonos C-2' e C-3' do composto 14 (figura-21).

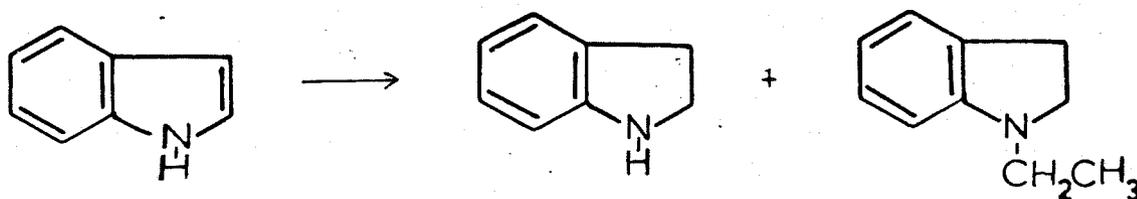
Figura-21 : Redução da ligação C₂=C₃, no composto 14



Em 1969 B. Robinson publicou uma revisão do métodos utilizados para a redução de indoís [45].

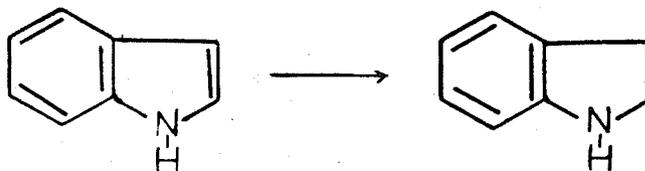
Um dos métodos utilizados para a redução de indoís a indoleninas é com NaBH₄/CH₃COOH. Esta reação tem o inconveniente de formar uma quantidade considerável de N-etilindolenina [46] (figura-22).

Figura-22: Redução do indol com $\text{NaBH}_4/\text{CH}_3\text{COOH}$.



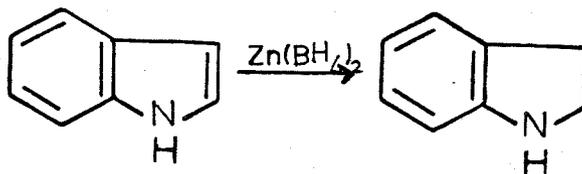
Estudos posteriores [46, 47] mostraram que a utilização de NaBH_3CN em meio ácido fornecia indoleninas com bons rendimentos e a quantidade de N-etilindolenina era quase desprezível (figura-23).

Figura-23: Redução do indol com $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{COOH}$



Um outro método que evita a formação de N-etilindolenina é utilizando $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ em éter etílico [48] figura-24.

Figura-24: Redução de indol com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$

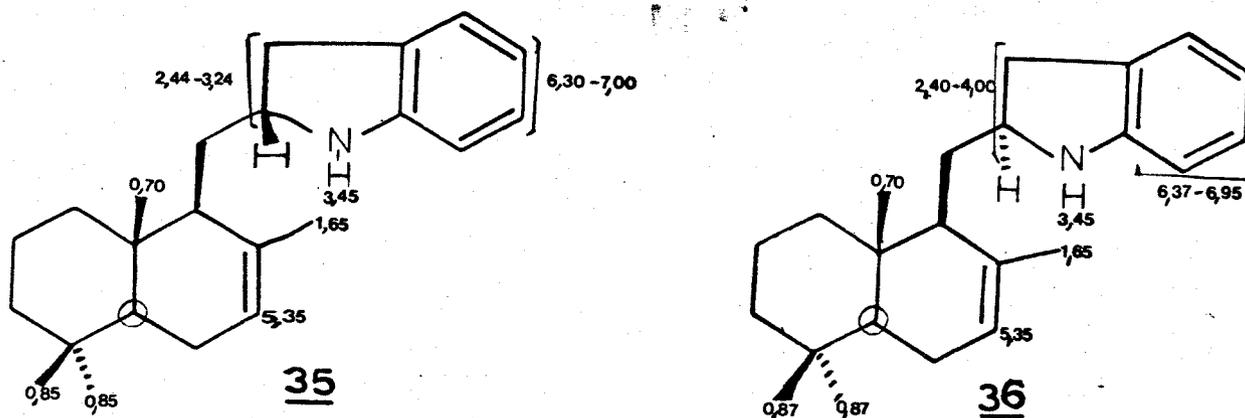


Fazendo a redução do indol 14 a indolenina com $\text{NaBH}_9\text{CN}/\text{CH}_9\text{COOH}$ foram obtidos dois produtos majoritários em uma proporção aproximada de 1:2, cujas diferenças de R_{fS} permitiu uma fácil separação.

Embora estes dois compostos apresentassem diferentes valores de R_{fS} , seus espectros de RMN^1H são praticamente idênticos, com diferenças muito sutis, cuja análise espectral não permitiu a atribuição da estereoquímica certa no C-2'.

No espectro de RMN^1H (figura E-39 e E-40) observamos em δ 0,70 um singleto com integração correspondente a três prótons o qual foi atribuído à metila ligada ao C-10, em δ 0,85-0,87 um singleto com integração correspondente a seis prótons atribuído às metilas ligadas ao C-4 e em δ 1,65 um singleto com integração correspondente a três prótons atribuído a metila ligada ao C-8. Os prótons ligados aos carbonos C-2' e C-3' foram observados em δ 2,40-4,00 enquanto que o próton ligado ao nitrogênio foi observado em δ 3,45 como um singleto largo. Os prótons aromáticos foram observados em δ 6,30-7,00. A seguir na figura-25 estão apresentados os deslocamentos de RMN^1H .

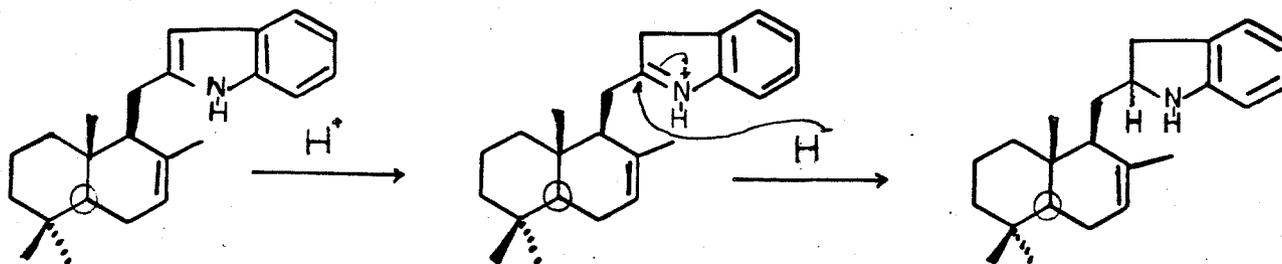
Figura-25: Deslocamentos químicos das indoleninas 35 e 36



O espectro de massa (figura E-42) apresentou íon molecular em 323 daltons o qual está de acordo com o peso molecular do composto 32.

O mecanismo proposto para a redução do indol em meio ácido e indicado no esquema-14. Inicialmente ocorre a protonação da dupla ligação C-2'-C-3' formando um sal de imínio o qual sofre um ataque nucleofílico do hidreto.

Esquema-14: Mecanismo de redução do indol

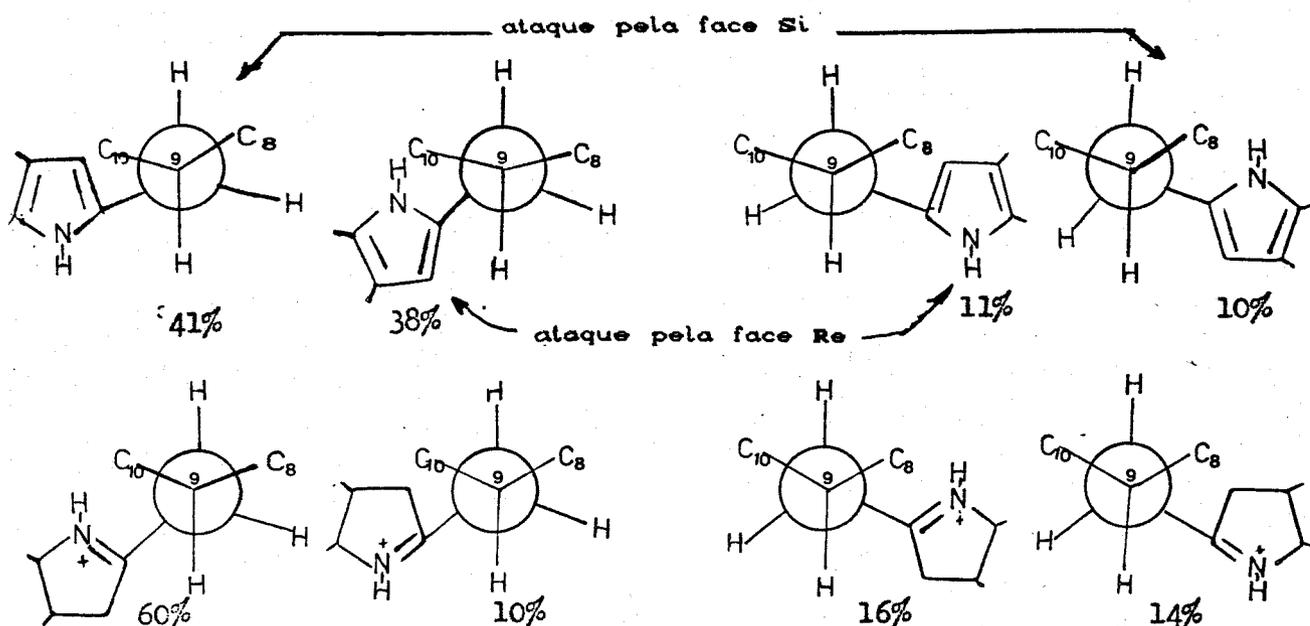


Não encontrando na literatura dados de RMN¹H referentes a indoleninas substituídas na posição 2 que pudessem ser utilizadas como modelos na atribuição da estereoquímica dos produtos de reação, optamos por fazer a atribuição da estereoquímica no C-2' dos dois epímeros estudando os impedimentos estéricos do indol 14 mediante cálculos de mecânica molecular, MM2. Este enfoque levou em consideração que a reação de redução é rápida levando à formação de produtos cinéticos que deveriam refletir as tendências conformacionais..

Entre os vários rotâmeros obtidos a partir da rotação ao redor dos carbonos C-9 e C-2', os de menor energia estérica estão indicados na figura 27. Entretanto levando em consideração que o hidreto poderia atacar pelo lado mais livre da molécula vemos que neste caso o ataque pela face Re e face Si de C-2' levaria à formação de produtos numa proporção 1:1 o que não estaria em concordância com os dados experimentais.

Pensamos então na possibilidade dos produtos refletirem uma tendência conformacional do intermediário da reação o qual seria o indol 14 protonado na posição 3'. Os cálculos de mecânica molecular (figura-26) revelaram que a face Re é triplamente mais exposta ao ataque do hidreto do que a face Si do carbono-2'. A partir destes resultados pudemos sugerir que a indolenina formada em maior proporção foi a 2'R-indolenina.

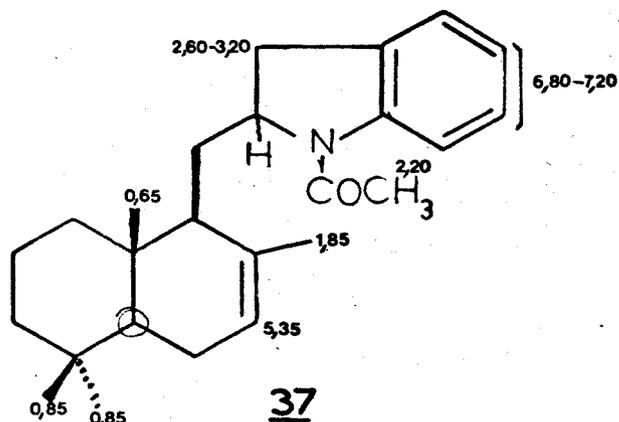
Figura-26. Distribuicoes percentuais das conformacoes mais estaveis do indol 14 e indol 14 protonado



Na tentativa de aumentar o rendimento da indolenina 32 fizemos a reação de redução do indol 14 com ácido acético tratado. O produto obtido nesta reação apresentou um R_f maior que o esperado para a indolenina 38.

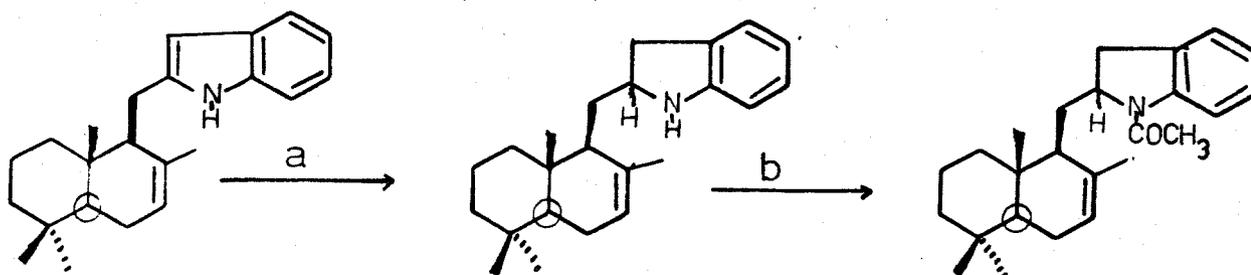
O espectro de RMN^1H (figura E-43) evidenciou a redução da dupla ligação C_2-C_3 , e não apresentou o sinal correspondente ao próton ligado ao nitrogênio, apresentando porém um singlete em δ 2,20 com integração correspondente a três prótons o qual foi atribuído a uma metila em posição α a um grupo cetônico, os prótons aromáticos apresentaram-se na região de δ 6,80-7,20. Baseado no espectro de RMN^1H atribuímos a estrutura 37 para este composto, na figura-27 mostramos a estrutura proposta e seus deslocamentos químicos de RMN^1H .

Figura-27: Deslocamentos químicos de RMN¹H do composto 37.



A formação de 37 poderia ser explicada se considerarmos a presença de anidrido acético no ácido anidro o qual leva à formação da amida após a redução do indol a indolenina, como está indicado na figura-28.

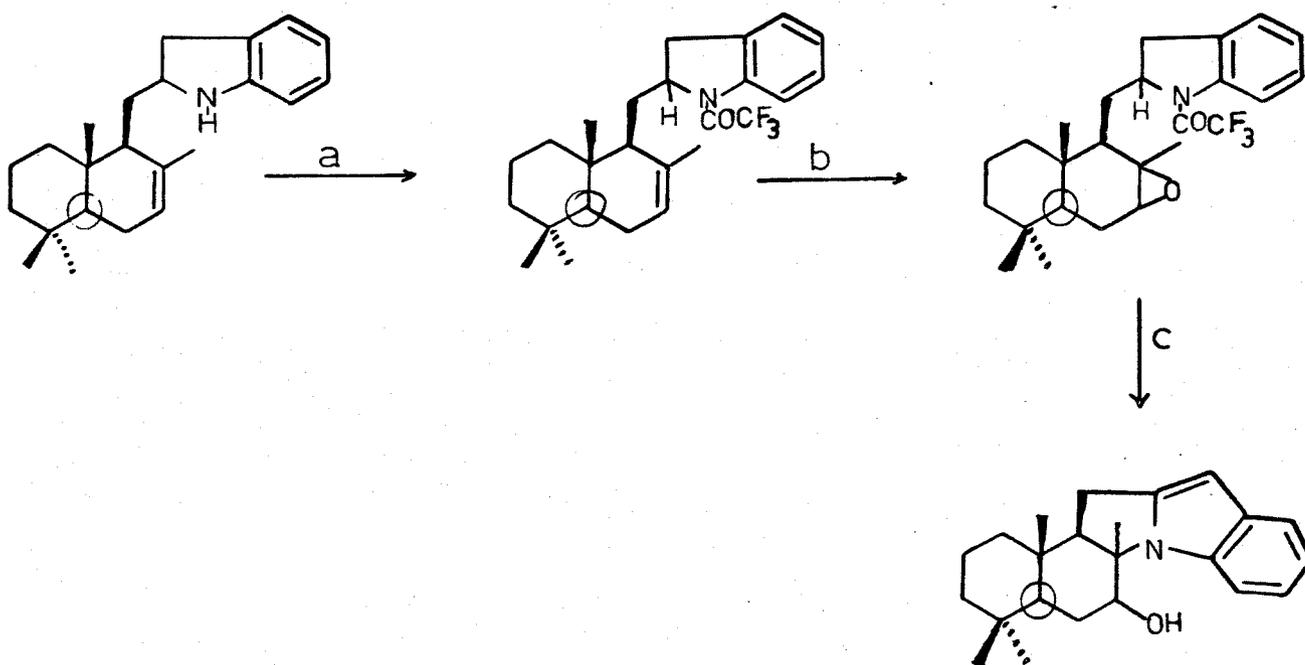
Figura-28: Formação do composto 37.



Reagentes: a) $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{COOH}$, b) $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$

Uma das tentativas feitas para a obtenção do sistema pentacíclico 15 utilizando as indoleninas 35 e 36 está indicado a seguir no esquema-15.

Esquema-15: obtenção do sistema pentacíclico 15 a partir das indoleninas



Reagentes: a) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, b) AMCPB c) $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$

Propusemos inicialmente a ciclização do epóxido mediante o uso de $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ pensando que a abertura do epóxido por este reagente levaria à formação de um cátion no C-8. Foi por tanto, necessário proteger o nitrogénio [49] para evitar a formação do

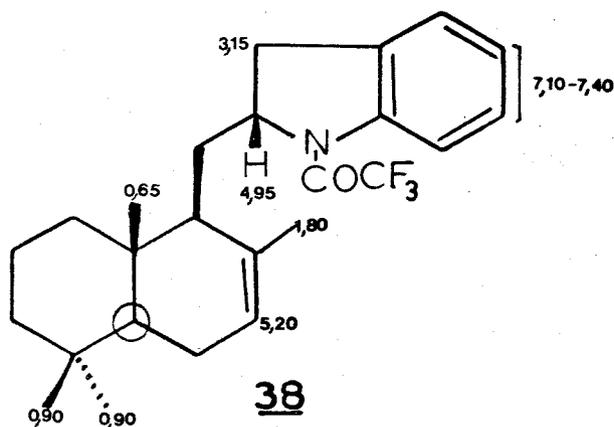
N-óxido durante a reação com AMCPB.

A proteção da indolenina 35 com anidrido trifluoroacético forneceu um composto oleoso menos polar do que 35.

Observamos no espectro de IV (figura E-46) uma banda de absorção em 1680 cm^{-1} correspondente à frequência de estiramento da C=O, e ausência do sinal em 3380 cm^{-1} correspondente a frequência de estiramento da ligação N-H.

Observamos no espectro de RMN^1H (figura E-45) o desaparecimento do sinal em $\delta\ 3,20$ correspondente ao próton ligado ao nitrogênio, e também uma alteração na região correspondente aos prótons aromáticos, a qual se apresentou como um multiplete em $\delta\ 7,10-7,40$. Na figura-29 são mostrados os deslocamentos de prótons do composto 38.

Figura-29: Deslocamentos químicos de RMN^1H do composto 38.



No espectro de massa (figura E-48) observou-se o pico do íon molecular em 419 daltons correspondente ao peso molecular do

composto 38.

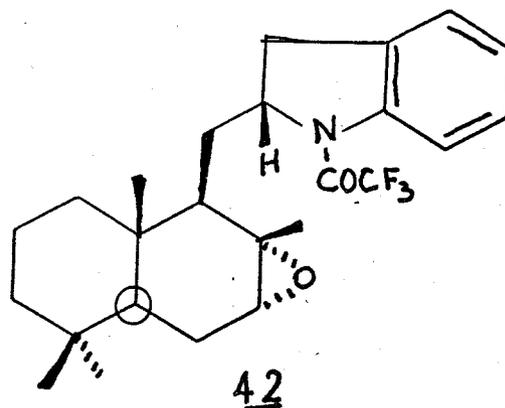
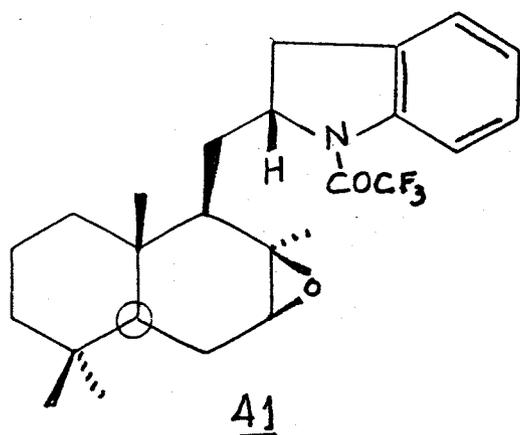
A reação do composto 38 com ácido meta-cloroperbenzoico à temperatura ambiente forneceu os dois epóxidos α e β na proporção 1:4 com rendimento 38%.

A atribuição das estruturas 41 e 42 foi feita pela análise dos seus espectros de RMN¹H (figuras E-48 e E-49). B. Papillaud *et. al.* [50] observaram em epóxidos terpênicos na posição C₇-C₈ diferenças no deslocamento e na aparência da sinal do próton epoxídico ligado ao C-7. Eles atribuíram os sinais correspondente a este próton nos isômeros α e β baseados nos cálculos obtidos a partir da equação de Tori [51] a qual relaciona o ângulo diédrico existente entre os prótons dos carbonos adjacentes (C₇-C₈).

$$J_{HH}^* = 5,1 \cos^2 \theta \quad \text{para} \quad 0 < \theta < 90^\circ$$

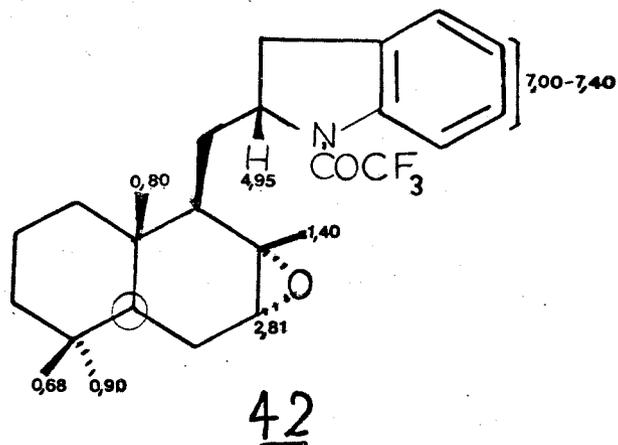
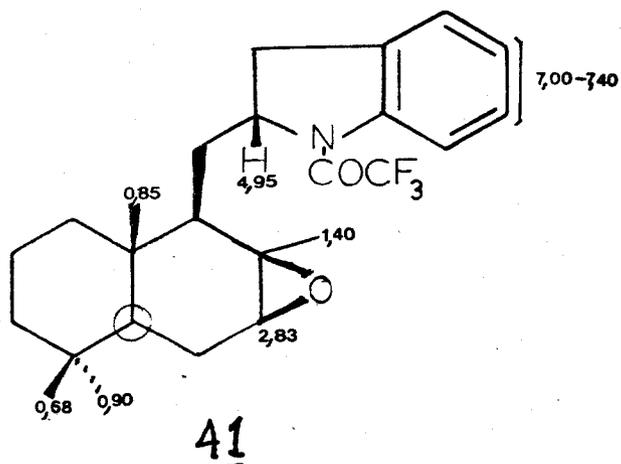
No composto 41 e 42 esta análise foi dificultada pela absorção de um próton benzílico na mesma região (figuras E-48 e E-49 respectivamente).

Em nosso caso pudemos observar que a metila situada sobre o carbono C-10 de 41 é $\Delta\delta$ 0,05 mais desprotegida que 42, esta diferença embora pequena pode ser correlacionada à desproteção ocasionada pelo oxigênio β do epóxido o qual desprotege a metila angular sobre o C-10, o que nos levou a propor as estruturas 41 e 42 para os produtos da reação.



A seguir na figura 30 estão mostrados os deslocamentos químicos de prótons dos compostos 41 e 42

Figura-30: Deslocamentos químicos de prótons dos compostos 41 e 42



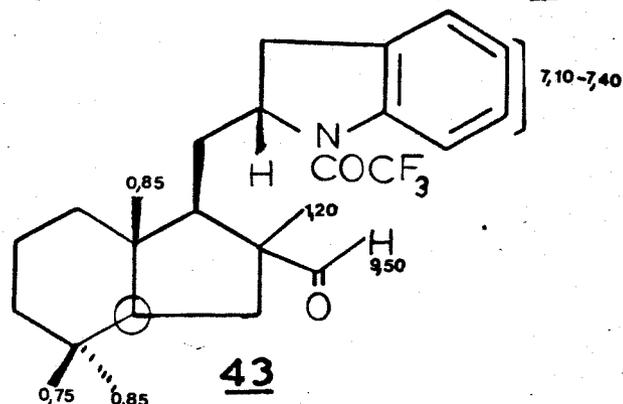
Os espectros de IV (figuras E-50) de ambos epóxidos apresentam em 1230 cm^{-1} a absorção correspondente a frequência de estiramento C-O de éter.

O composto 41 foi submetido à reação com $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ para a obtenção do sistema pentacíclico. Foi obtido um composto menos polar que o epóxido 41. O espectro de RMN^1H (figura E-51) do produto apresentou em δ 0,75 um singlete com integração correspondente a três prótons, em δ 0,85 um singlete com integração correspondente a seis prótons, em δ 1,20 um singlete com integração correspondente a três prótons, em δ 7,10-7,40 um multiplete com integração correspondente a quatro prótons e em δ 9,40 um singlete com integração correspondente a um próton.

No espectro de IV (figura E-52) observou-se duas absorções em 1680 e 1720 cm^{-1} , região correspondente a frequência de absorção de C=O de aldeído e cetona.

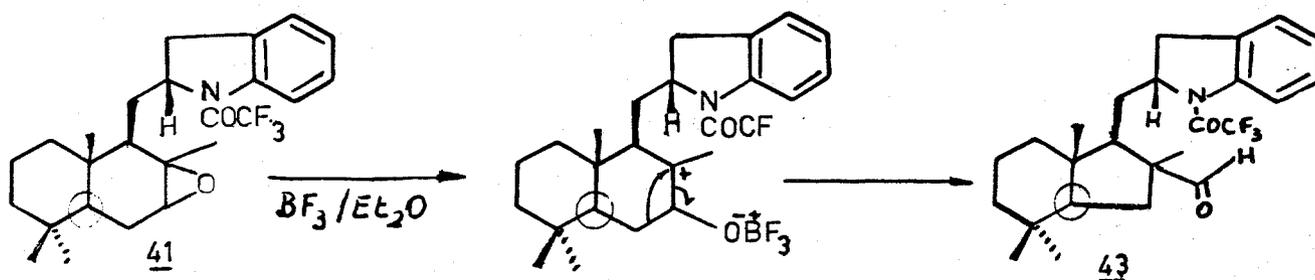
Baseando-nos nos rearranjos de epóxidos terpênicos com $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ [50, 52] e nos dados espectroscópicos do produto de reação atribuímos a este composto a estrutura 43, a qual indicamos a seguir na figura-31 com seus deslocamentos de prótons.

Figura-3j; Deslocamentos químicos de RMN¹H do composto 43.



O composto 43 seria formado pelo rearranjo do epóxido 41, (Esquema-16).

Esquema-16: Rearranjo do epóxido 41.



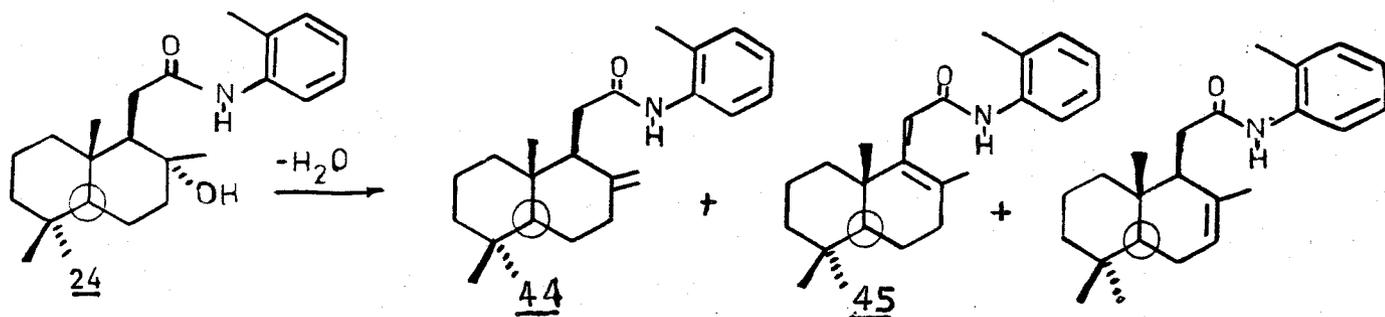
A formação do composto 43 pode ser explicada considerando que estamos trabalhando com uma indolenina onde a formação do sistema pentacíclico, leva a um estado de transição de alta energia e tensão e nesse caso o rearranjo seria mais provável de ocorrer frente a ciclização. Também devemos levar em consideração que as condições reacionais não eram as mais adequadas para a desproteção do nitrogênio, o qual é pouco nucleofílico na forma de N-acetil.

Não conseguindo o sistema pentacíclico pela rota proposta no

esquema-16 pensamos na possibilidade de utilizar alguns dos compostos obtidos nas reações de obtenção do indol 13.

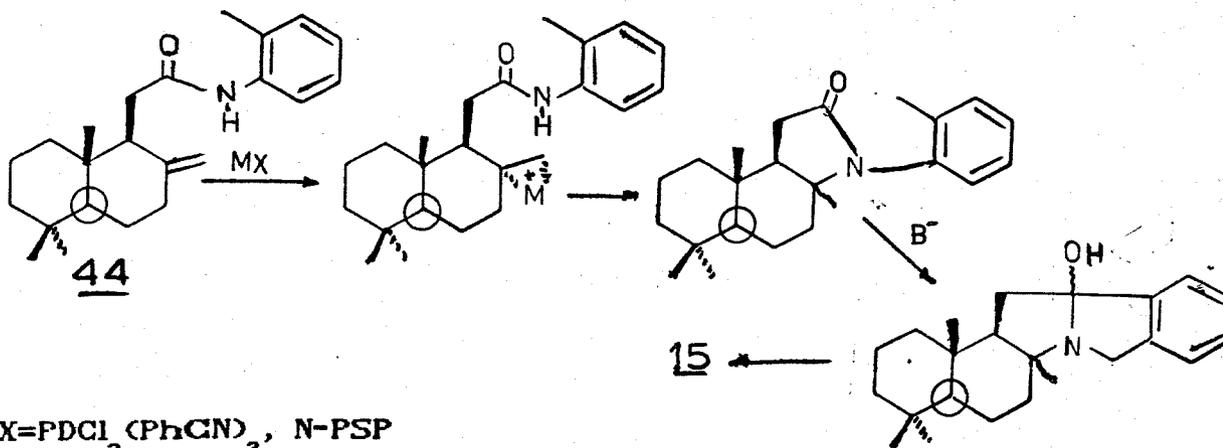
Sendo que um dos produtos formados durante a reação de obtenção do indol 13 é a amida 24 pensou-se na possibilidade de utilizá-la como substrato para tentar um caminho alternativo de obtenção do indol 15 (Esquemas-17 e 18). A desidratação da amida 24 com SnCl_4 deveria levar a obtenção de três olefinas dependendo da posição da dupla ligação C=C, segundo o mostrado na figura-32.

Figura-32: Produtos da desidratação da amida 24.

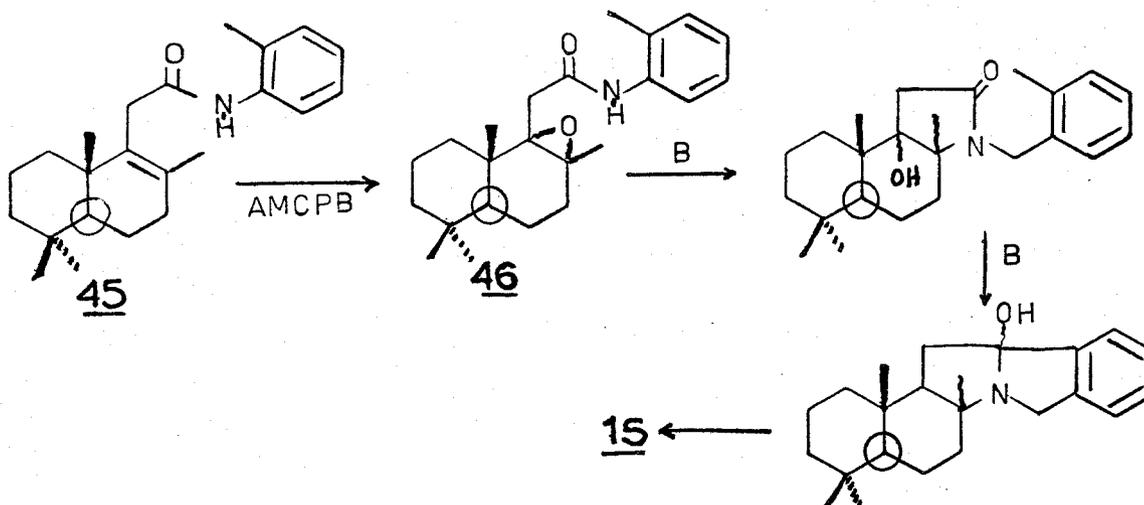


Pensamos na utilização da amida 24 assim como de um derivado da mesma como substratos para a obtenção do sistema pentacíclico 15, (esquemas- 17 e 18).

Esquema- 17. Obtenção do sistema pentacíclico 15 a partir da amida 44



Esquema-18: Obtenção do sistema pentacíclico 15 a partir do derivado da amida 45



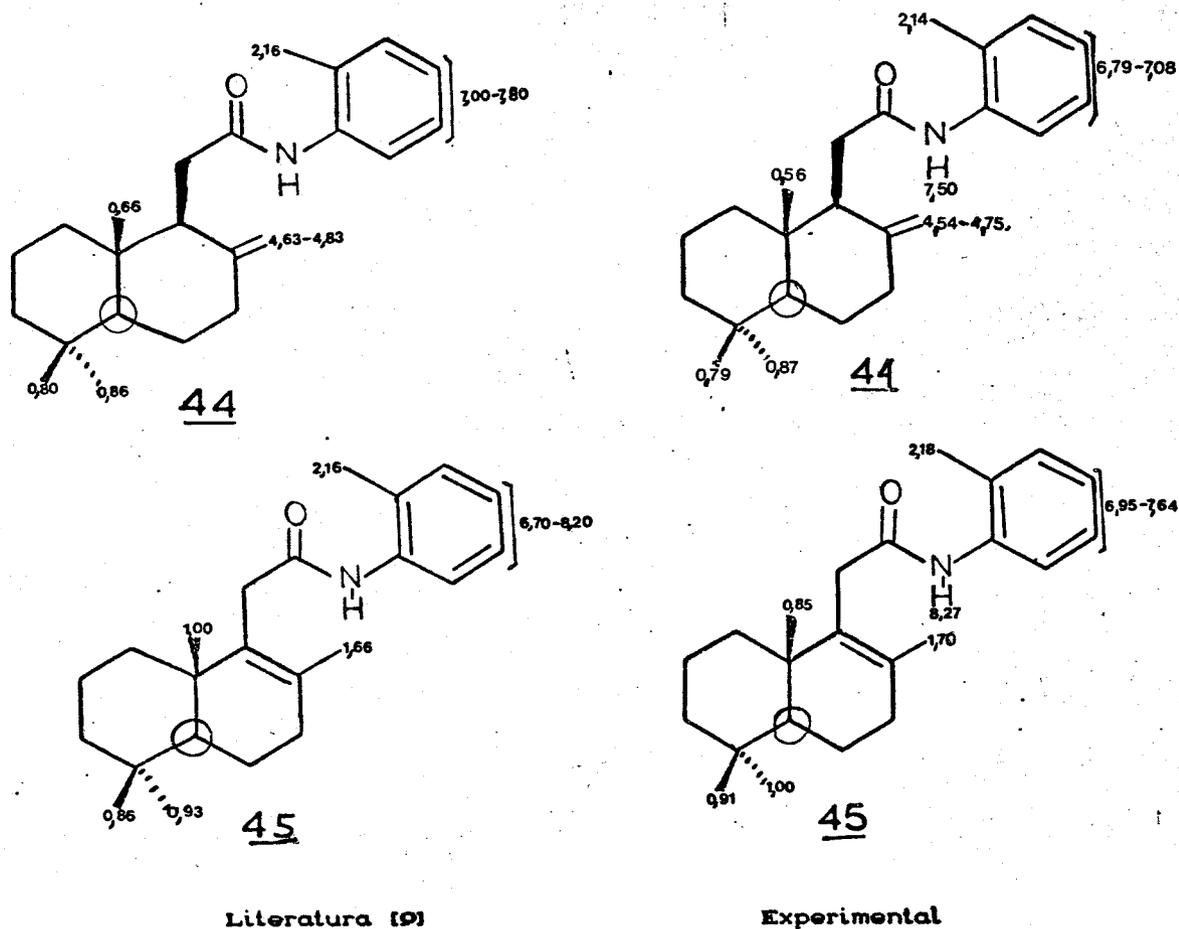
Nestas duas propostas de obtenção do composto 15 visualizamos inicialmente a obtenção do anel C para finalmente formar o núcleo indólico.

Fazendo a desidratação da amida 24 com SnCl_4 foram obtidos

dois produtos maioritários na proporção aproximada de 1:2 com rendimento de 29%. Estes compostos foram identificados como sendo as amidas 44 e 45 pela comparação de seus dados espectroscópicos (figuras E-53, E-54, E-55 para 44 e E-56, E-57, E-58 para 45) com os da literatura [9] e pela comparação por CCD com amostra autêntica.

A seguir na figura-33 estão mostrados os dados de RMN^1H dos compostos 44 e 45 experimentais e da literatura.

Figura-33. Deslocamentos químicos de RMN^1H das amidas 44 e 45



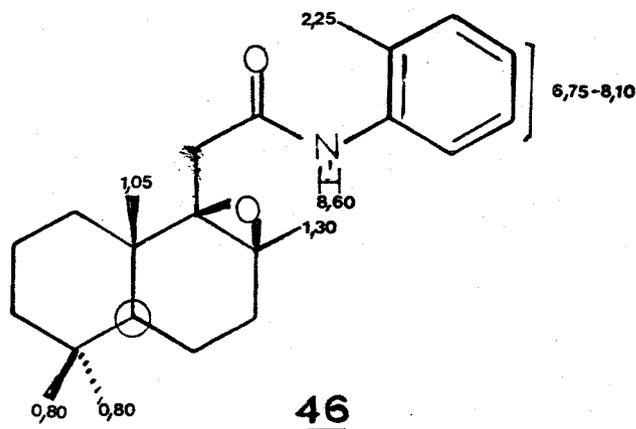
Para a ciclização da amida 44 foi utilizado $\text{PdCl}_2(\text{PhCND}_2)$ e N-PSP, visando a obtenção de um intermediário que levasse a ativação da dupla ligação C=C para um ataque posterior do nitrogênio segundo o mostrado no esquema-18.

Estas duas tentativas de ciclização da amida 44 não levou aos resultados desejados sendo recuperada após a purificação a amida 44.

Para a utilização da amida 45 foi preciso preparar o epóxido 46, o qual foi obtido da reação de 45 com AMCPB. A obtenção do composto 46 pode ser verificada pela mudança no deslocamento de RMN^1H (figura E-56) da metila ligada no C-8 de δ 1,70 no composto 45 para δ 1,30 no composto 46 (figura E-59).

A seguir na figura- 34 são apresentado os deslocamentos de RMN^1H do composto 46.

Figura-34: Deslocamentos químicos de RMN^1H do composto 46

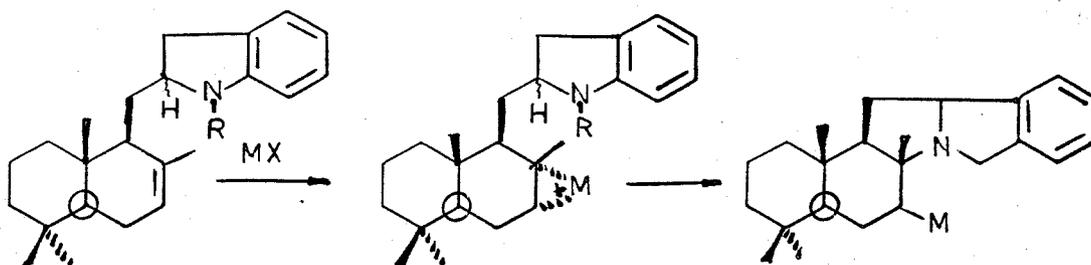


A filosofia de obtenção do composto pentacíclico a partir do

composto 46 foi que a utilização de uma base levaria à formação do N^- o qual atacaria o epóxido, levando à abertura do mesmo com formação do anel C. Finalmente seria obtido o núcleo indólico. Para a obtenção do N^- foi utilizado $Me_6SiN^-Li^+$. Esta reação não deu os resultados esperados sendo recuperado o composto 46 após a purificação da mistura reacional.

Outras tentativas de obtenção do sistema pentacíclico 15 foram feitas utilizando as indoleninas 35 e 36 assim como do seu derivado 38, todas elas foram feitas visando a utilização de reagentes que levassem a obtenção de um intermediário no qual a dupla ligação C=C fosse ativada para um ataque nucleofílico do nitrogênio.

A ativação da dupla ligação C=C deveria ser feita a través de um intermediário do tipo iodônio mostrado a seguir.



donde $MX = PdCl_2, PdCl_2(PhCN)_2, PhSeBr, N-PSP, I_2/KI$

$R = H$ ou $COCF_3$

A seguir estão apresentadas todas as tentativas de obtenção do sistema pentacíclico 15 a partir dos compostos 35, 36, e 38 os

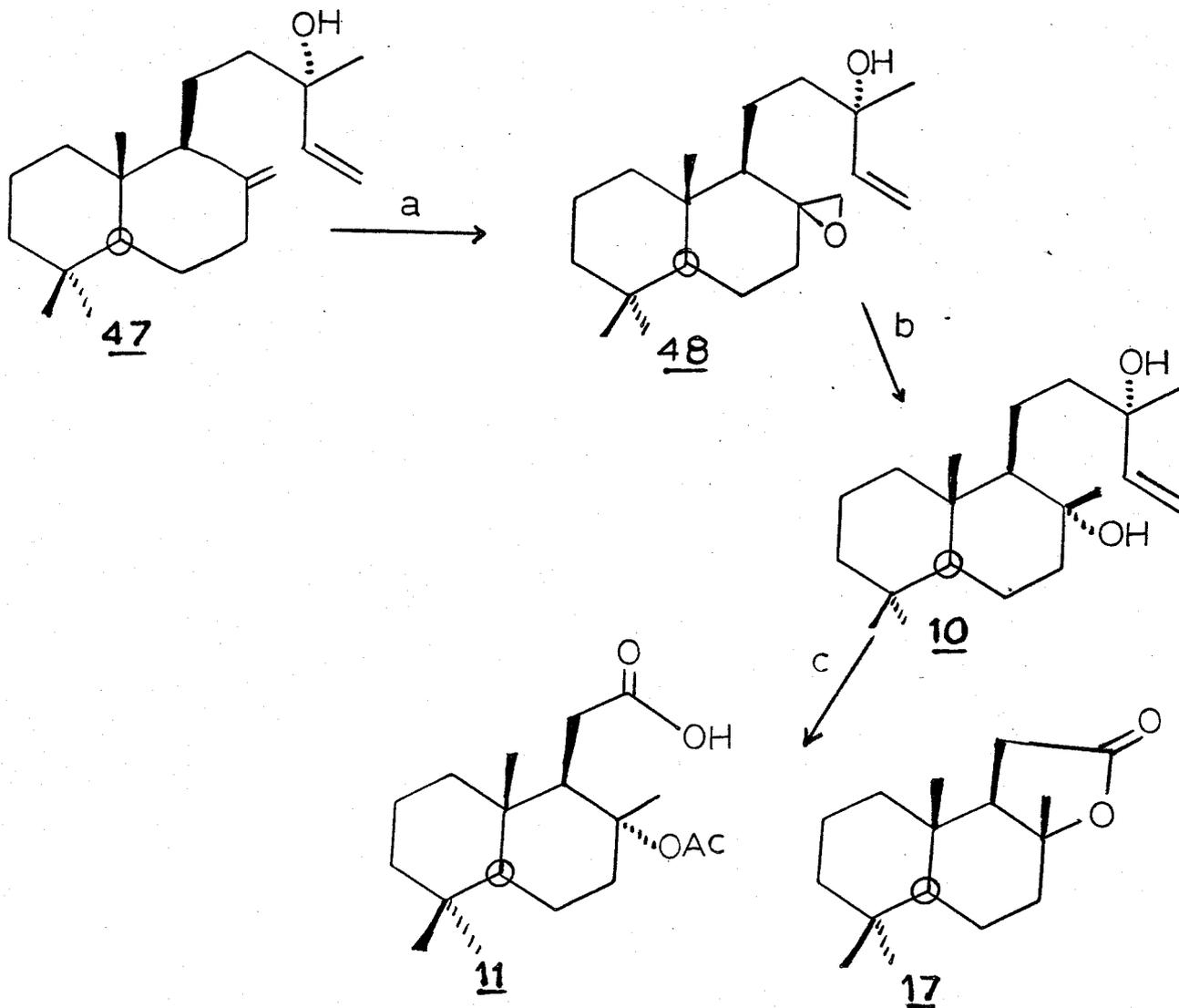
resultados obtidos.

substrato	reagente	produto
<u>35</u>	$\text{PdCl}_2/\text{NaBH}_4$	indol-14
<u>35</u> e <u>36</u>	$\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2/\text{Et}_3\text{N}$	mistura complexa
<u>35</u> e <u>36</u>	$\text{PhSeBr}/\text{Et}_3\text{N}$	mistura complexa
<u>35</u> e <u>36</u>	N-PSP	indolenina
<u>36</u>	$\text{I}_2, \text{KI}, \text{K}_2\text{CO}_3$	mistura complexa
<u>38</u>	$\text{I}_2, \text{KI}, \text{K}_2\text{CO}_3$	mistura complexa

Neste ponto o nosso suprimento de (-) sclareol 10 esgotou-se dificultando a obtenção da lactona 17 e do acetoxi ácido 11 necessários para a obtenção do indol 13. Dispondo no laboratório do manool 47 pensamos em utilizá-lo sua utilização como substrato transformando-o em sclareol por rotas conhecidas [53].

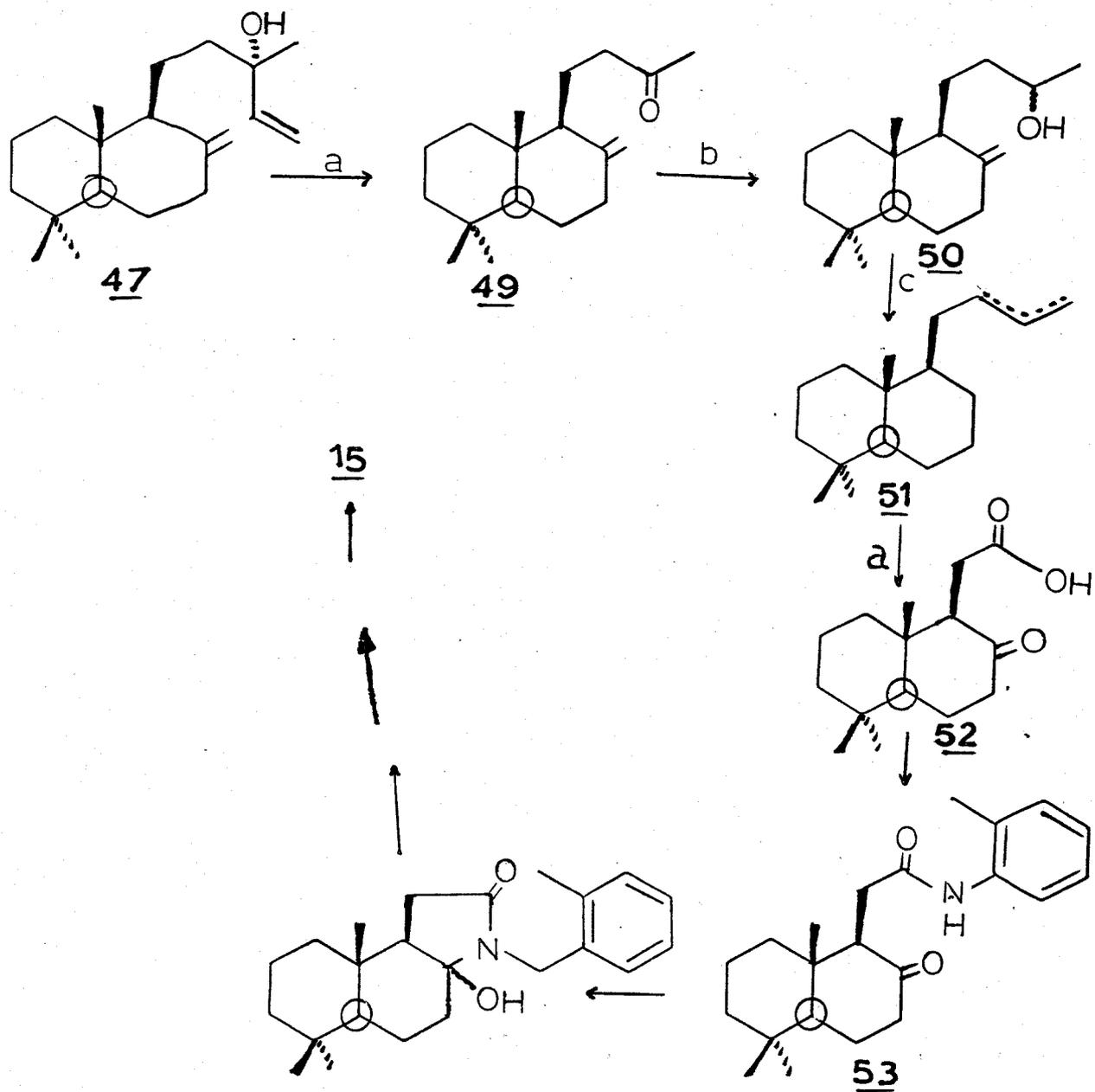
Levando em consideração que a quantidade de manool 47 não era ilimitada e que a obtenção do indol 13 a partir dele implicava no aumento de duas reações na rota inicialmente proposta, (esquema-19). Propusemos uma rota alternativa (esquema-20) a qual levasse ao sistema pentacíclico envolvendo a formação do anel C numa etapa anterior à formação do núcleo indólico.

Esquema-19: Obtenção dos compostos 11 e 17 a partir do manool 47



Reagentes: a) AMCPB, CH_2Cl_2 , 0°C ; b) LiAlH_4 , Et_2O anidro, Ar;
c) NaIO_4 , RuCl_3 , CCl_4 , água, acetonitrila

Esquema-20: Rota alternativa de obtenção de 15 a partir do manool 47



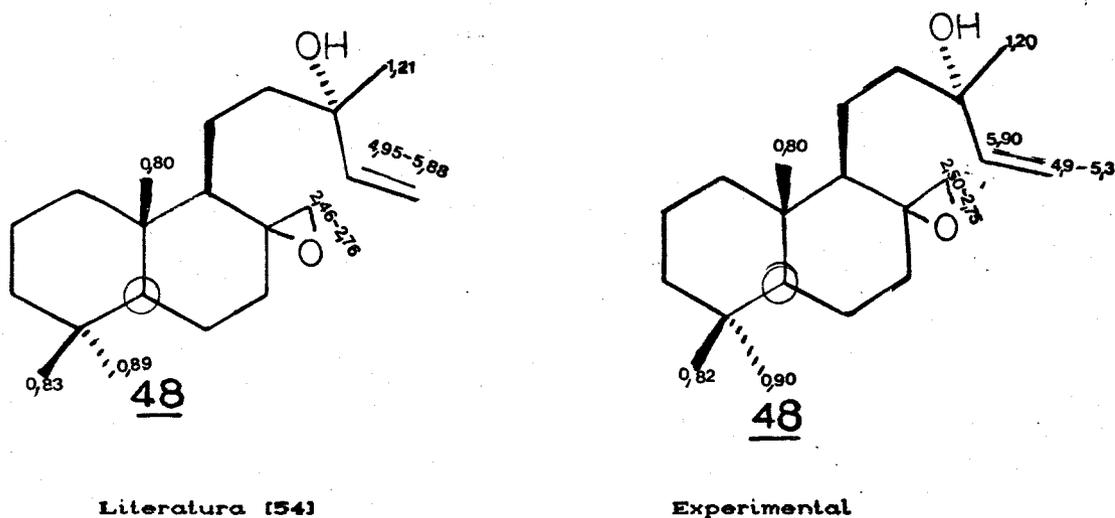
Reagentes: a) KMnO_4 , MgSO_4 , acetona; b) NaBH_4 , MeOH , 0°C ;
 c) Cl-p-toluenossulfonila, py, refluxo;
 d) iodeto-2-cloro N-metilpiridinio, o-toluidina, CH_2Cl_2 , Ar, refluxo.

Decidimos testar as etapas iniciais de ambas rotas propostas (esquemas-20 e 21) com o objetivo de optar pela que fornecesse melhores resultados.

A epoxidação estereosseletiva do manool 47 com ácido meta cloroperbenzoico a 0°C segundo já descrito na literatura [54] levou à obtenção do epóxido 48 com 56,4% de rendimento.

A obtenção do composto 48 foi constatada pelo desaparecimento do sinal correspondente aos protons da dupla terminal exocíclica, (figura E-61) cujos deslocamentos de prótons estão indicados abaixo junto com os da literatura (figura-35).

figura-35. Deslocamentos químicos de RMN¹H do composto 48.

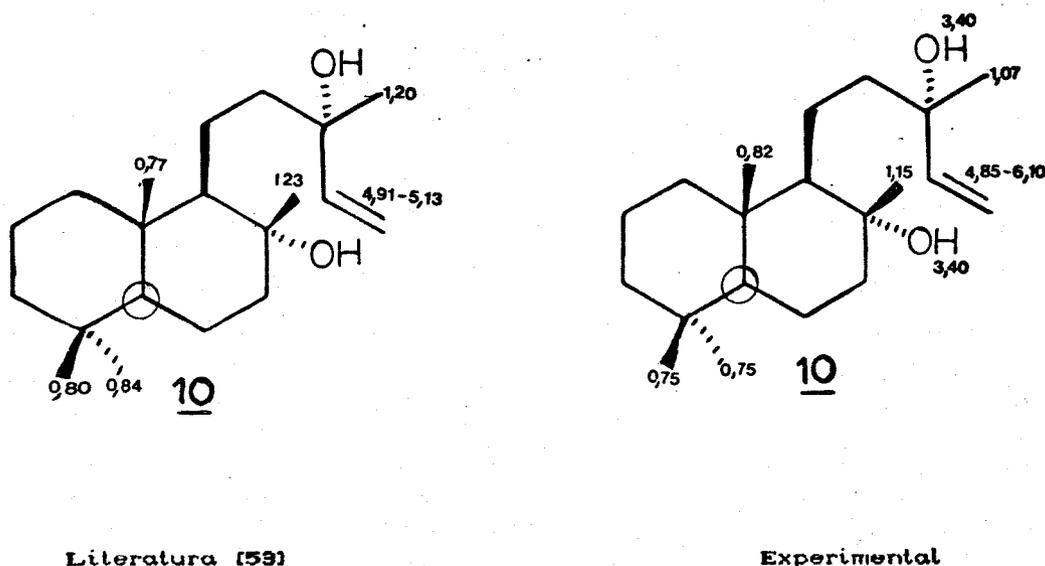


A abertura do epóxido com LiAlH₄ [53] levou à obtenção do (-) sclareol 10 (com 56% rendimento) o qual foi identificado pela análise dos seus dados espectrais e (figuras E-63 e E-64) e pela

comparação mediante CCD com amostra autêntica.

Os deslocamentos de prótons do (-) sclareol 10 experimentais e da literatura, se encontram abaixo na figura-36.

Figura-36. Deslocamentos químicos de RMN¹H do composto 10.



Os rendimentos obtidos nas etapas iniciais desta rota sintética mostraram que ela não era viável devido a diminuição nos rendimentos para a obtenção do indol 13.

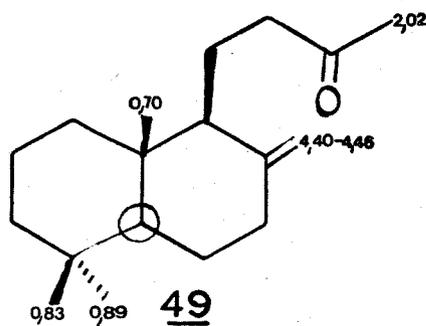
A outra rota sintética proposta no esquema-21 difere da inicial (esquema-2) na filosofia de obtenção do sistema cíclico, nesta rota propusemos a obtenção inicial do anel C mediante a ciclização da cetoamida 53 e a formação posterior do núcleo indólico.

O composto chave nesta rota sintética é o ácido 52, o qual

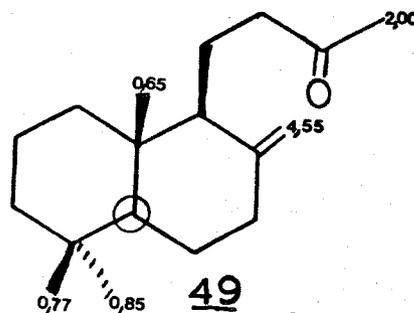
deveria ser obtido pela oxidação da olefina 51, cuja origem seria a cetona 49 a qual poderia ser obtida a partir da oxidação do manool, uma reação conhecida cujo rendimento é de 53% [55]

A cetona 49 foi comparada com amostra autêntica mediante CCD e pelos seus dados espectroscópicos (figuras E-65 e E-66) com os da literatura (figura-37).

Figura-37: Deslocamentos de RMN^1H do composto 49.



Literatura [55]



Experimental

A redução da cetona 49 com NaBH_4 levou à obtenção de um produto mais polar em 95% de rendimento.

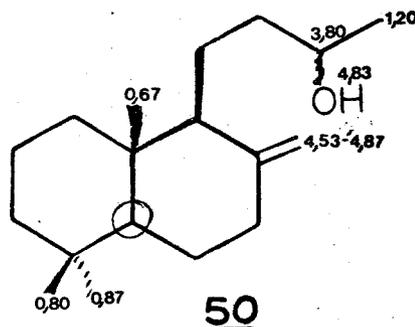
No espectro de RMN^1H (figura E-67) observou-se a ausência do singlete em δ 2,03 correspondente à metila α a carbonila, em δ 1,20 apresentou um duplete com integração correspondente a três prótons atribuídos à metila α ao carbono carbinólico e em δ 4,83 um singlete atribuído ao próton hidroxílico o qual desaparece após adição de D_2O .

No espectro de IV (figura E-68) não observamos a banda de absorção correspondente à frequência de estiramento da carbonila da cetona em 1715 cm^{-1} , em 3330 cm^{-1} observamos a banda de absorção correspondente a frequência de estiramento O-H.

No espectro de massa (figura E-69) observamos a presença do ion molecular em 264 daltons o qual está condizente com a estrutura do álcool 50.

A seguir na figura- 38 apresentamos os deslocamentos de prótons do composto 50.

Figura-38: Deslocamentos químicos de RMN^1H do composto 50



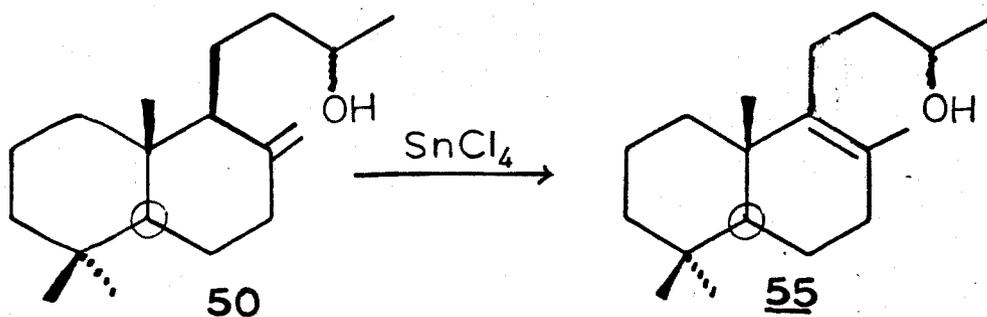
A reação do álcool 50 com SnCl_4 em diclorometano forneceu um produto cujo R_f era igual ao do composto de partida.

No espectro de RMN^1H (figura E- 70) e IV (figura E-71) pode-se constatar a ausência da dupla ligação C=C exocíclica, porém ambos espectros evidenciaram a presença da hidroxila, o espectro de massa continuou revelando a presença do ion molecular em 264

daltons (figura E-72).

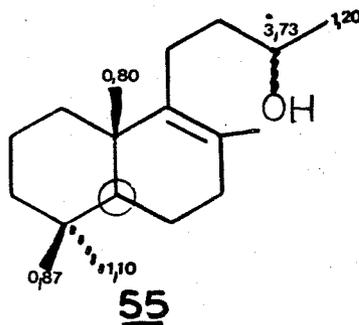
O análise do espectro de RMN¹³C (figura E-73) revelou a presença de uma dupla ligação tetrassubstituída o que nos levou a propor um rearranjo.

Figura-39 Reação do álcool 50 com SnCl₄.



A seguir na figura-40 estão indicados os deslocamentos de prótons do composto 55.

Figura-40. Deslocamentos de RMN¹H do composto 55



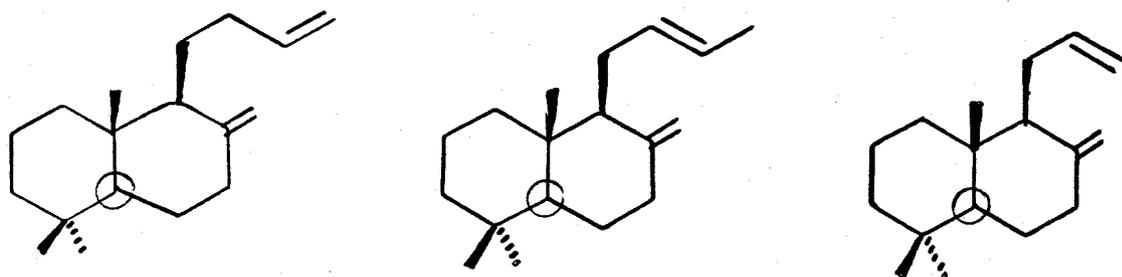
Uma nova tentativa de obtenção do composto 51 foi feita tratando o álcool 50 com cloreto de para-toluenossulfonila em piridina e refluxo durante 24 horas, segundo o método descrito por Wintersteiner [56] o que deveria fornecer a olefina mais

substituída. Na CCD foi observada a presença de um produto apolar e a ausência do álcool 50.

O espectro de IV (figura E-75) evidenciou a ausência da banda de absorção em 3450 cm^{-1} correspondente a frequência de estiramento da função OH.

O espectro de RMN^1H (figura E-74) evidenciou a ausência do singlete largo em $\delta\ 3,80$ atribuído ao próton hidroxílico e a campo alto uma mistura complexa de sinais correspondente a prótons metílicos. Observamos também sinais na região correspondente a prótons olefínicos, a complexidade do espectro de RMN^1H nos levou a propor que estávamos frente a uma mistura de olefinas segundo o mostrado na figura-41.

Figura-41: Produtos propostos para a desidratação do álcool 50



Os baixos rendimentos obtidos nos testes feitos para a obtenção do (-) sclareol assim como para a desidratação do álcool e levando em consideração a pouca disponibilidade do manool 47 nos fez desistir destas duas rotas propostas nos esquemas-20 e 21.

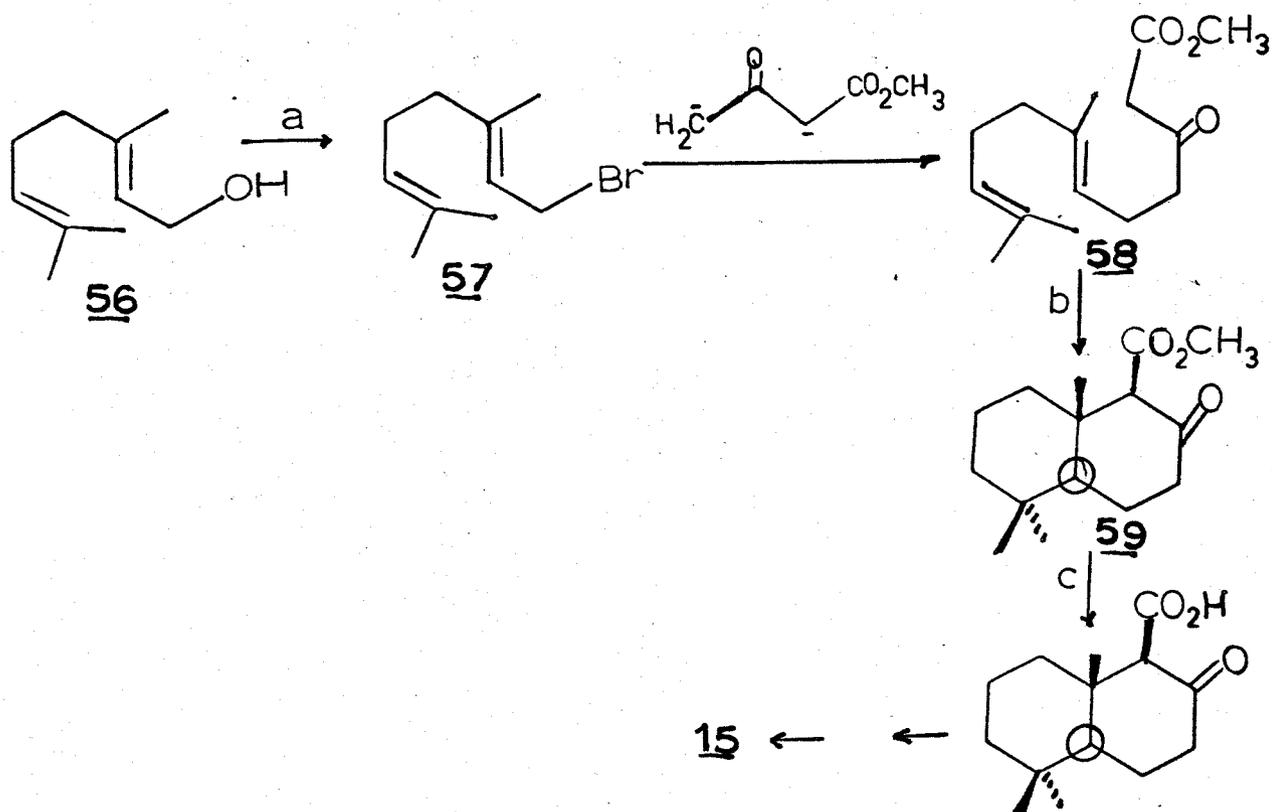
Como consequência da limitada quantidade de manool 47 e não dispondo no laboratório de outro substrato quiral em quantidades suficientes para tentar a obtenção dos sistemas pentacíclico 15 e tetracíclico 16, pensamos no desenvolvimento de uma síntese aquiral utilizando substratos facilmente acessíveis e para obter o produto final enantiomericamente puro resolveríamos a mistura de enantiômeros em alguma etapa da rota sintética.

Um reagente de fácil acesso em nosso laboratório era o geraniol, pensamos então na sua utilização como substrato.

Encontramos na literatura [57] a obtenção do sistema cíclico 59 a partir da alquilação do acetoacetato de metila com brometo de geranila e posterior ciclização do β -ceto ester com SnCl_4 . Este composto poderia ser utilizado como intermediário na obtenção dos compostos pentacíclicos e tetracíclicos.

Comparando o intermediário 59 com o intermediário chave da primeira rota sintética (esquema-2) vemos que a principal diferença está na falta de um átomo de carbono no substituinte ligado ao C-1 de 59. Para aumentar um átomo de carbono em 59 teríamos que aumentar o número de etapas para chegar ao sintom terpênico 52 adequado para ser acoplado com a porção indólica (esquema-21).

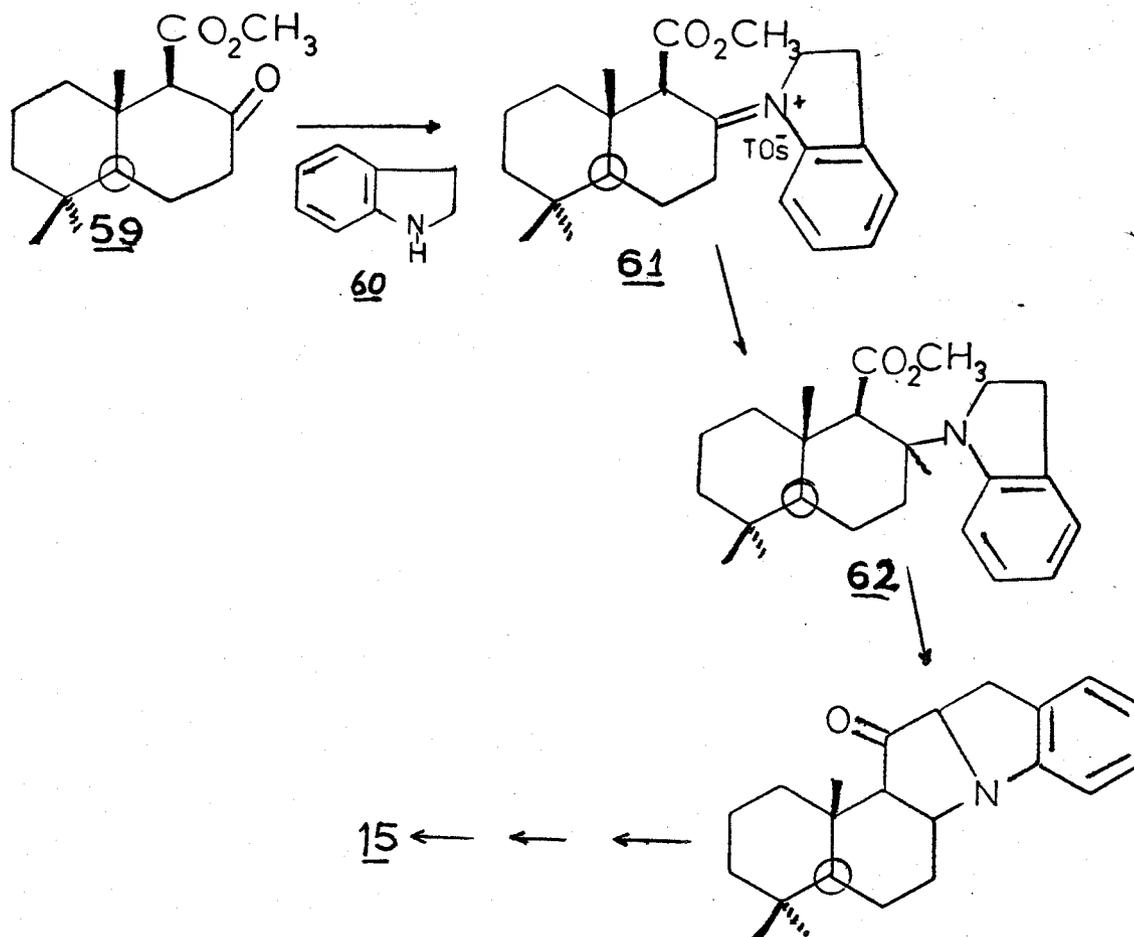
Esquema-21 Obtenção do composto 15 a partir de um substrato aquiral



Regentes : a) PBr_3 , hexano; b) SnCl_4 , CH_2Cl_2 , Ar, 0°C ; c) H_3O^+

Por outro lado, uma outra forma de utilização do intermediário 59 seria mediante a reação direta do mesmo com o núcleo indólico, para levar a formação do intermediário 61. Pensando nesta possibilidade propusemos a rota sintética mostrada no esquema-22.

Esquema-22: Obtenção do composto 15 a partir do intermediário 59



Nesta rota sintética propusemos a formação do sal de imínio 61, o qual poderia levar a formação do sistema pentacíclico 15. Esta rota sintética difere das anteriores em dois pontos principais:

1- O acoplamento da porção indólica e terpênica seria feita através da formação de uma ligação N-C.

2- A construção do anel C envolveria uma ciclização intramolecular através da formação de uma ligação C-C.

A planaridade do sistema α,β insaturado no intermediário 61 poderia nos levar à formação do anel C através de um ataque nucleofílico do C-2' da porção indólica, ao carbono carbonílico do grupamento carbometoxi, com menos tensão que nos sistemas anteriores.

O objetivo principal desta rota sintética seria a obtenção do intermediário 62 o qual seria nosso composto chave para as tentativas de obtenção do composto 13.

A obtenção do intermediário 58 foi feita segundo as condições já descritas na literatura [57]. A obtenção do brometo de geranila foi feita a partir do geraniol com PBr_3 com rendimento quase quantitativo, sendo uma reação limpa não precisando purificar o produto da reação.

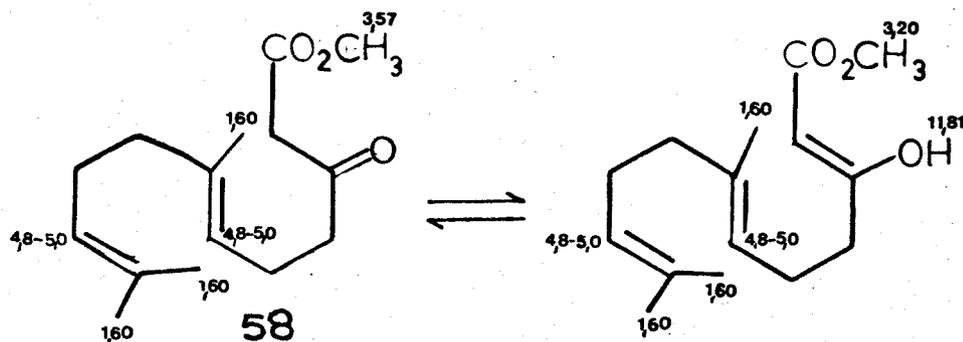
A alquilação do acetoacetato de metila com o brometo de geranila leva a obtenção do β -ceto ester 58 com 65 % de rendimento.

É interessante destacar que o espectro de RMN^1H (figura E-76) apresentou-se diferente ao descrito na literatura [57].

Em nosso caso foram observados cinco singletos e não três como era esperado. A aparência do espectro de RMN^1H nos fez propor a existência de um equilíbrio ceto-enólico do ester 58, cujas

atribuições de RMN¹H estão mostradas abaixo (figura-42).

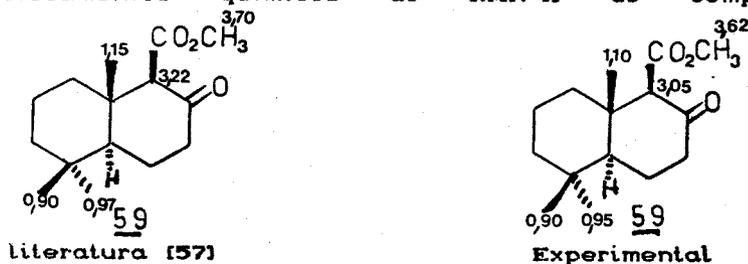
Figura-42: Deslocamentos de RMN¹H do composto 58.



O espectro de IV (figura E-77) apresenta a banda de absorção da C=O de cetona em 1720 cm^{-1} e da C=O de ester em 1750 cm^{-1} .

A ciclização do composto 58 com SnCl_4 , levou à formação de um produto, o qual após purificado cristalizou de hexano/éter etílico, e foi identificado como sendo o ceto ester 59 pela comparação dos seus dados espectroscópicos (figura E-78 e E-79) com os da literatura (figura-43).

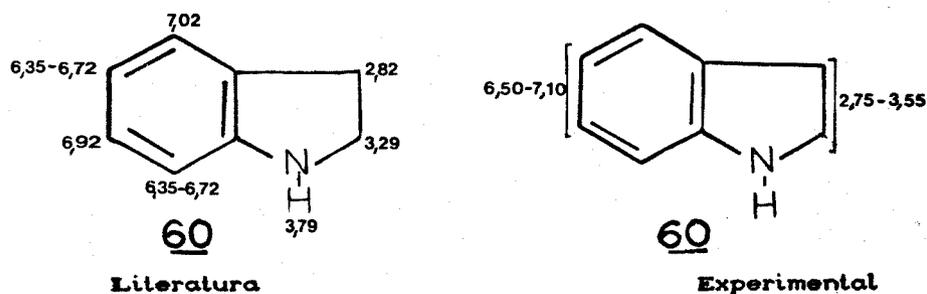
Figura-43: Deslocamentos químicos de RMN¹H do composto 59.



A redução do indol com NaBH_3CN em ácido acético à temperatura

ambiente [46] forneceu um composto oleoso de cor marrom claro, cujo espectro de RMN^1H (Figura E-80) apresentou sinais complexos em δ 2,75-3,55 correspondentes aos prótons ligados aos carbonos C-2, C-3 e ao próton ligado ao N. O outro conjunto complexo de sinais correspondente aos prótons ligados aos carbonos aromáticos da indolenina foram observados em δ 6,50-7,10. Estes estão de acordo com os dados publicados para a indolenina no Sadtler (figura-44).

Figura-44: Deslocamentos químicos de RMN^1H da indolenina. 60



A reação para a obtenção do sal de imínio. foi feita segundo as condições descritas por R. M. Scribner [58] ou seja refluxando o β -ceto ester 59 e a indolenina em xileno, com ácido para-toluenossulfônico num extrator Dean-Stark com peneira molecular para a extração da água liberada durante a reação. A purificação da mistura reacional por cromatografia em camada espessa levou à recuperação dos compostos de partida. Uma revisão da literatura sobre a obtenção de sais de imínios em sistemas similares evidenciou que estes são muito difíceis de obter com

aminas aromáticas [58]. Isto foi comprovado no laboratório pelos testes feitos para a obtenção do intermediário 61. Estes resultados mostraram que esta rota sintética não era adequada para a obtenção do composto 15.

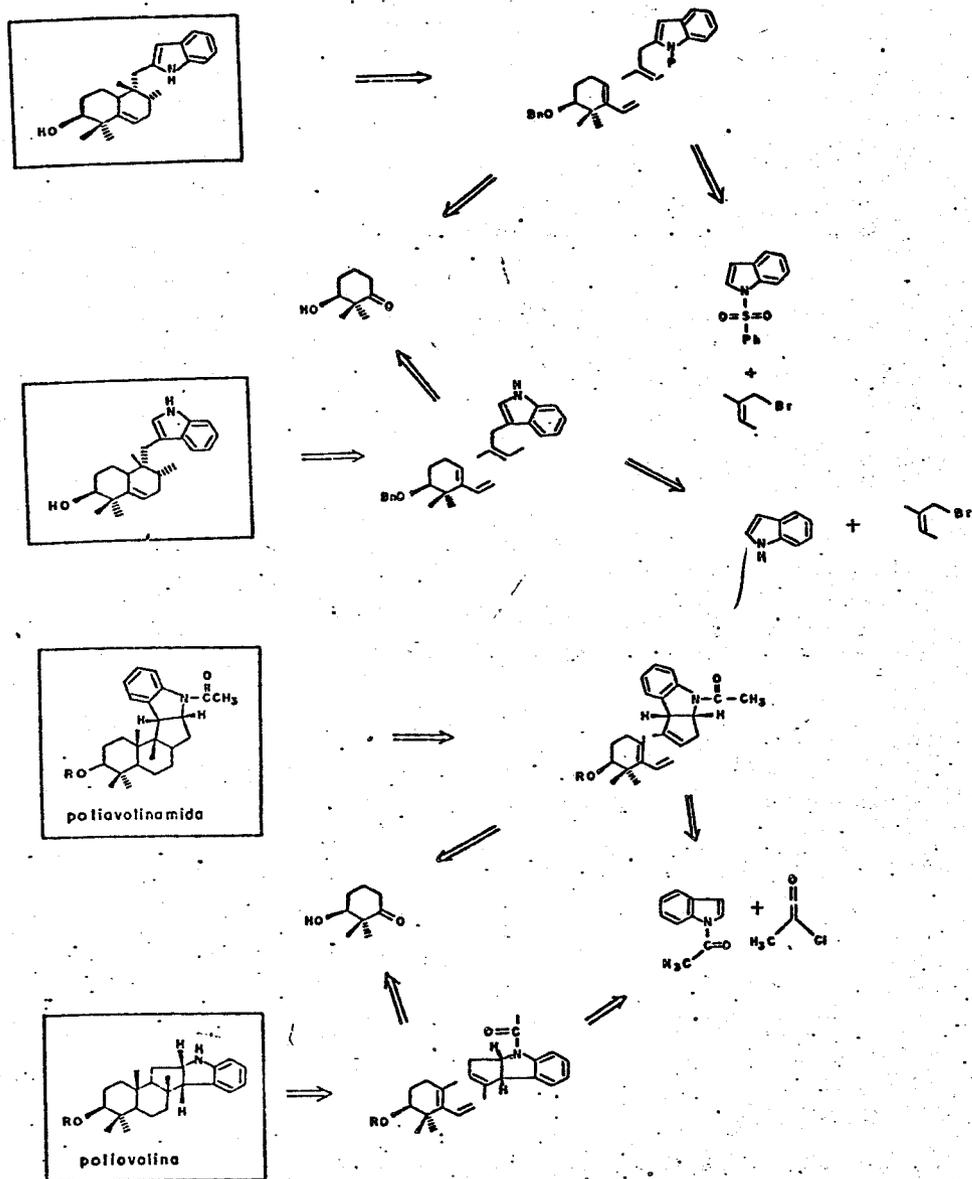
CONCLUSÃO

Neste terceiro objetivo não conseguimos chegar aos resultados desejados que era a obtenção dos indolossequiterpenos pentacíclicos.

Os resultados negativos poderiam ser atribuídos ao fato de estar trabalhando com um sistema o qual levaria a um intermediário energeticamente impedido, por outro lado pudemos concluir que a formação do quinto anel no final da síntese não é a estratégia mais adequada para atingir os indolossesquiterpenos pentacíclicos.

Finalmente embora nosso trabalho não tenha sido bem sucedido neste objetivo final, a partir dele foi possível a visualização de uma nova estratégia de síntese (Esquema-23) na qual tentamos contornar todas as dificuldades encontradas durante a execução deste. Este plano será executado no decorrer de outro trabalho de tese, portanto não será discutido aqui.

Esquema-23: Nova estratégia de síntese de indolossesquiterpenos



CONCLUSÃO

Colocaremos aqui as conclusões finais do nosso trabalho dando uma idéia dos sucessos e dificuldades encontradas durante sua execução.

A partir de 2-cloro-N-metilpiridínio, conseguimos otimizar a obtenção do indol 14 inicialmente proposta no esquema-2, concluindo desta forma o primeiro objetivo do nosso trabalho.

O segundo objetivo foi alcançado mediante a preparação do indol 13 utilizando a reação descrita por Smith et al..

Obtivemos pois um melhoramento significativo no método de obtenção dos indolossesquiterpenos passando a ter um aproveitamento global de nosso substrato quiral, o (-) sclareol. O rendimento final do indolossesquiterpeno 13 passou de 5,25% para 15,4%. Outro aspecto interessante está no fato da rota alternativa de obtenção de 13 consistir basicamente de duas etapas.

Com o objetivo de atingir a terceira meta do nosso trabalho foram feitas tentativas de ciclização tanto do indol 14 como das indoleninas 35 e 36. Não tivemos os resultados esperados, nesta etapa e o insucesso nas reações de obtenção do composto 15 podem ser explicadas em função da tensão conformacional dos intermediários ao se tentar a obtenção do sistema pentacíclico a partir dos indolossesquiterpenos tetracíclicos.

Durante a execução desta etapa tivemos a oportunidade de

recorrer a cálculos de mecânica molecular MM2 com o intuito de resolver problemas conformacionais associados com a reatividade do indol 14 e com a energia estérica relativa à formação da lactona 26a, chegamos em ambos os casos a correlacionar os dados experimentais aos dados teóricos.

Finalmente este trabalho teve itens bem sucedidos e outros que se revelaram problemáticos, entretanto a partir dos insucessos pudemos sugerir novos caminhos que resultarão em trabalhos futuros.

PARTE EXPERIMENTAL

MÉTODOS GERAIS

Os pontos de fusão foram determinados com a ajuda de uma placa aquecedora Reichert acoplada a um microscópio e não sofreram correção.

Os valores de rotação ótica ($[\alpha]_D$) foram medidos em um polarímetro Perkin-Elmer 141 MC com lâmpada de sódio (raia D) utilizando clorofórmio como solvente.

Os espectros de ultra-violeta (UV) foram registrados em um espectrofotômetro SPECTRONIC-2000 (Bausch-Lomb) utilizando etanol como solvente.

Os espectros de absorção no infravermelho (IV) foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer, modelo 399B, em pastilhas de KBr (1-2% da amostra) ou em filmes sobre celas de KBr. Como referência foi utilizada a absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN^1H) foram registrados em espectrofotômetros Varian T-60 (60MHz), Bruker WP-80 (80 MHz), Varian XL-100 (100 MHz) ou Varian Gemini 300 (300 MHz). Os solventes utilizados foram clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou tetracloreto de carbono (CCl_4) tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN^{13}C) foram obtidos em um instrumento Varian XL-100 (25,2 MHz) ou Varian Gemini 300 (75 MHz) em clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou tetracloreto de carbono como solvente.

Os espectros de massa (EM) foram obtidos em um espectrômetro Varian MAT-311.

As cromatografias em camada delgada (CCD) analíticas foram efetuadas em sílica gel GF₂₅₄ da Merck sobre suporte de vidro (espessura de 0,25mm). Os compostos foram detectados por irradiação com lâmpada ultra-violeta (254nm) e pulverização com revelador para terpenos (AcOH:H₂SO₄:anisaldeído, 50:1:0,5) e/ou solução de H₂SO₄:metanol 50% seguido de carbonização em uma placa de aquecimento.

As cromatografias em camada espessa (CCE) foram realizadas em sílica gel PF₂₅₄ ou GF₂₅₄ (espessura de 1mm) da Merck. Os compostos foram detectados por irradiação com lâmpada ultra-violeta a 254nm.

As cromatografias em coluna foram realizadas em sílica gel 60 (0,06-0,20mm) da Merck. A proporção de sílica utilizada foi de aproximadamente 40 vezes o peso do produto bruto a ser purificado.

A purificação e tratamento dos solventes e reagentes, quando indicado, foram efetuados segundo as técnicas escritas por Perrin *et al.* [59].

OXIDACÃO DO (-) SCLAREOL 10 COM $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$

A uma mistura de (-) sclareol 10 (2,20g, 7,14mmol) em tetracloreto de carbono (15ml), água (20ml) e acetonitrila (15ml) foi adicionado periodato de sódio (10g, 4,70mmol) e tricloreto de rutênio (150mg, 0,72mmol). A mistura reacional foi deixada sob agitação vigorosa durante 4 horas a 20°C mediante um banho de água/gelo. A seguir foi adicionado diclorometano e separadas as duas fases, a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x100ml). A solução orgânica foi lavada com água, solução de tiosulfato de sódio (5%) e novamente com água, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotativo.

O Produto bruto da reação (2,19g) foi purificado mediante cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/éter etílico, 5, 10, 20, 30 e 40%), obtendo-se o acetoxi-ácido 11 (0,67g. 30% rendimento) e a lactona 17 (0,56g. 31% rendimento).

ACETOXI-ACIDO 11 [15a].

p.f. :158-160°C (lit. 156-157)

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} :3420 (OH), 1750 (C=O ácido),
1700 (C=O ester)

RMN^1H (80 MHz CDCl_3) δ :0,77 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 0,82
(s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_{10}$), 0,87 (s,

3H, CH_{3eq}-C₄), 1,47 (s, 3H,
 CH₃-C₈), 1,82 (s, 3H, COOCH₃),
 2,30 (m, 2H, H-C₁₁)

Massa m/z (%)

:268 (0,8)

LACTONA 17 [15a]

p.f.

:125-127°C (lit. 124-125°C)

[α]_D²⁵

:+58,3° (c, 6,3, CHCl₃)

IV ν_{max}^{KBr} cm⁻¹

:1780 (C=O)

RMN¹H (300MHz, CDCl₃)

δ :0,84 e 0,89 (s, 3H cada, CH₃-C₄),

0,92 (s, 3H, CH₃-C₁₀),

1,23 (s, 3H, CH₃-C₈), 1,86 (ddd,

J=12,6; 9,5; 3,0 Hz, 1H, H_{eq}-C₇),

1,98 (dd, J=12,0; 6,0 Hz, 1H,

Hα-C₁₁), 2,06 (dt, J=9,5; 3,0 Hz,

1H, H_{ax}-C₇), 2,24 (dd, J=12,0,

6,0 Hz, 1H, H-C₉), 2,42 (dd,

1H(β-C₁₁).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃)

δ :15,5 (CH₃-C₁₀) 18,1 (C₂), 20,6

(C₆), 20,9 (CH_{3ax}-C₄), 21,6

CH₃-C₈), 28,8 (C₁₁), 33,2 (C₄),

33,3, (CH_{3eq}-C₄), 36,1 (C₁₀),

38,8, (C₇), 39,6 (C₁), 42,3 (C₃),

56,8, (C₅), 59,3 (C₉), 86,6

(C₈), 177,4 (C=O).

Massa m/z (%)

:250 (5)

OXIDAÇÃO DO (-) SCLAREOL 10 COM NaIO₄/RuO₂

A uma solução de (-) sclareol 10 (100mg, 0,32mmol) em tetracloreto de carbono (0,7ml), água (0,9ml) e acetonitrila (0,7ml), foi adicionado periodato de sódio (0,45g, 2,10mmol) e dióxido de rutênio (quantidade catalítica), a mistura reacional foi deixada em agitação a temperatura ambiente durante 48 horas. Após este tempo a CCD mostrou a presença de uma mistura do ácido 11 e do (-) sclareol 10.

Esta reação não foi purificada e por ser muito lenta não foi considerada para a obtenção do produto desejado.

OXIDAÇÃO DO (-) SCLAREOL 10 A pH 7

A uma mistura do (-) sclareol 10 (100mg, 0,32mmol) em acetonitrila (1ml), tetracloreto de carbono (1ml) e água (1,5ml) foi adicionado periodato de sódio (1,56g, 7,30mmol), tricloreto de rutênio (23mg, 0,11mmol) e fosfato de sódio (2,50g, 7,30mmol). A mistura reacional foi agitada vigorosamente durante 4 horas a temperatura de 15°C. A seguir foi adicionado diclorometano e separado as duas fases. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x20ml). A solução orgânica foi lavada com água,

solução de tiosulfato de sódio (5%) e novamente com água, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada à vácuo em evaporador rotatório.

O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/éter etílico 5, 10, 20, 30 40%), forneceu 30 mg do acetoxi-ácido 11 e 25mg da lactona 17.

Os compostos 11 e 17 foram comparados com amostra autêntica mediante CCD.

OXIDAÇÃO DE (-) SCLAREOL 10 COM HIPOCLORITO DE SÓDIO

A uma solução do (-) sclareol 10 (103mg, 0,33mmol) em acetonitrila (0,7ml), tetracloreto de carbono(0,7ml) e água (0,9ml), foi adicionada uma solução de tricloreto de rutênio (2%, 5ml) e hipoclorito de sódio (7,5ml).

A mistura foi deixada em agitação durante 27 horas a temperatura ambiente, a CCD mostrou a presença de (-) sclareol 10 e uma mistura complexa de compostos. Os produtos desta reação não foram purificados.

PREPARAÇÃO DA AMIDA 12 [9].

A uma solução do ácido 11 (500mg, 1,61mmol), em éter etílico tratado (7,5ml), adicionou-se piridina anidra (0,25ml), mantendo a temperatura da reação a 0°C mediante banho de água/gelo. Em

seguida, adicionou-se cloreto de tionila redestilado (1,5ml). A mistura reacional foi deixada em agitação durante duas horas à temperatura do banho água/gelo.

Destilou-se o solvente e excesso de cloreto de tionila a vácuo sem aquecimento. O sólido branco amorfo foi dissolvido em tolueno seco (10ml). A esta solução adicionou-se carbonato de potássio anidro (234mg, 1,69mmol) e deixou-se agitar a mistura durante três minutos, em seguida adicionou-se *o*-toluidina (0,25ml). A temperatura da reação foi mantida a 0°C com banho água/gelo. A reação foi mantida sob agitação durante duas horas.

A mistura reacional foi vertida sobre água gelada (10ml) e extraída com éter etílico (3x30ml). A solução etérea foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório. O produto da reação foi cristalizado de éter etílico/diclorometano/hexano, fornecendo 490mg (1,23mmol, 76,3% rendimento) da amida 12 cristalina.

p.f.	:183-186°C (lit. 184-186°C)
$[\alpha]_D^{25}$:+10,0° (c. 1,0, CHCl ₃)
UV $\lambda_{\text{max.}}^{\text{MeOH}}$ (log. ϵ)	:233 (3,80)
IV $\nu_{\text{max.}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$:3240 (NH amida), 1655 (C=O amida), 1723 (C=O ester).
RMN ¹ H (80MHz, CDCl ₃) δ	:0,77 (s, 3H, CH _{3ax} -C ₄), 0,87 (s, 6H, CH _{3eq} -C ₄ , CH ₉ -C ₁₀), 1,45 (s, 3H, CH ₉ C ₈), 1,90 (s, 3H, COOCH ₃), 2,25 (s,

3H, $\text{CH}_9=\text{C}_6\text{H}_4$), 2,35 (m, 2H,
H-C₁₁), 6,45-7,20 (m, 4H,
aromaticos), 7,85 (s, 1s, NHCO).

Massa m/z (%) :399 (2)

PREPARAÇÃO DA AMIDA 12 USANDO DICILCOEXILCARBODIIMIDA

A uma solução do ácido 11 (30mg, 0,096mmol) em tetraidrofurano anidro (5ml) foi adicionado dicitcloexilcarbodiimida (21mg, 0,11mmol) e *o*-toluidina (0,1ml). A mistura reacional foi deixada em agitação durante 36 horas. A análise por CCD evidenciou uma mistura da amida 12 e uma quantidade considerável do ácido 11 sem reagir. Os produtos desta reação não foram purificados.

PREPARAÇÃO DO IODETO DE 2-CLORO-N-METILPIRIDÍNIO.

Uma solução de 2-cloropiridina (0,15ml) e iodeto de metila (0,1ml), em diclorometano foi deixada em repouso a temperatura ambiente até cristalização do sal de piridínio.

Os cristais amarelos foram filtrados e lavados com éter etílico.

Ponto de fusão misto com amostra autêntica (107-108°C) não apresentou alteração.

PREPARAÇÃO DA AMIDA 12 USANDO O SAL DE PIRIDÍNIO.

A uma solução do ácido 11 (1,22g, 3,94mmol) em diclorometano (42ml), foi adicionado o sal de piridínio (1,27g, 4,97mmol), *o*-toluidina (0,44ml) e trietilamina (1,34ml).

A mistura reacional foi deixada em refluxo durante uma hora sob atmosfera de argônio. Após este tempo o sal de piridínio tinha reagido completamente o que pode ser observado pelo seu desaparecimento, já que ele é insolúvel em diclorometano.

A mistura reacional foi deixada resfriar e vertida sobre água, separando-se as duas fases. A solução orgânica foi lavada repetidas vezes com água, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório.

O produto bruto da reação foi purificado por cromatografia em coluna usando alumina neutra como suporte e hexano/éter etílico (5, 10, 20, 40%) como eluente. Obteve-se a amida 12, (1,20g, 77% de rendimento), a qual foi comparada mediante CCD e RMN¹H com o produto obtido a partir do cloreto de ácido.

PREPARAÇÃO DO INDOL 13 [9].

A uma solução da amida 12 (362mg, 0,91mmol) em *N,N*-dietilanilina tratada (10ml), adicionou-se amideto de sódio em excesso (a atividade do amideto foi diminuindo com o tempo), a solução foi refluxada uma hora, sob atmosfera de argônio.

A mistura reacional foi deixada resfriar e vertida sobre água/gelo (30ml). A fase orgânica foi extraída com éter etílico (3x30ml), e a solução orgânica lavada repetidas vezes com solução de HCl (5%), água destilada, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório.

O produto bruto da reação foi purificado mediante cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano/éter etílico (5, 10, 20, 30, 50%). Após a recristalização do produto de éter etílico/hexano foi obtido o indol 13 (98mg, 32% rendimento).

p.f.	:228-229°C (lit. 226-227°)
$[\alpha]_D^{25}$:-44,0° (c. 1,3, CHCl ₃).
UV $\lambda_{\text{max.}}^{\text{MeOH}}$ (log ϵ) nm	:289 (3,97), 273 (3,98), 224 (4,18).
IV $\nu_{\text{max.}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹	:3540 (NH-indol), 3300 (OH).
RMN ¹ H (80 MHz, CDCl ₃)	δ :0,80 (s, 3H, CH ₃ -C ₁₀), 0,85 (s, 3H, CH _{3ax} -C ₄), 0,90 (s, 3H, CH _{3eq} -C ₄), 1,35 (s, 3H, CH ₃ -C ₈), 2,80 (d, 2H, H-C ₁₁), 6,15 (s, 1H, H-C ₃), 7,05-7,55 (m, 4H, H aromaticos), 9,00 (s largo, 1H, NH).
Massa m/z (%)	:339 (18)

PROTEÇÃO DA O-TOLUIDINA (METODO A)

Uma solução de o-toluidina (4,66g, 46,6mmol) em hexano tratado foi resfriada a -78°C em banho de $\text{CO}_2(\text{s})$ /acetona sob atmosfera de argônio, a seguir foi adicionado n-BuLi (5ml, 1,6M em hexano), trimetilclorossilano (5,1g, 46,9mmol), a mistura reacional foi deixada em agitação até atingir a temperatura ambiente, quando foi observada a formação de um sólido. Não foi possível purificar o produto desta reação devido à grande quantidade de sólido formado.

PROTEÇÃO DA o-TOLUIDINA (METODO B)

A o-toluidina (4,99g, 46,6mmol) foi adicionado hexametildissilazano (23,3g, 46,5mmol), iodeto de sódio (166,9mg, 1,90mmol) e trimetilclorossilano (0,3g, 3,2mmol). A mistura reacional foi deixada em refluxo durante vinte horas sob atmosfera de argônio. Após este tempo foi adicionado epóxido de β -pineno (1mg, 9,30mmol) e a reação foi aquecida por mais 15 minutos. A seguir foi adicionado outra quantidade igual de β -pineno. A mistura reacional foi deixada resfriar até temperatura ambiente e o excesso de hexametildissilazano foi destilado à pressão atmosférica. O produto da reação foi destilado à pressão reduzida.

O espectro de RMN^1H do produto destilado correspondeu à uma mistura de compostos.

PROTEÇÃO DA o-TOLUIDINA (MÉTOD C)

Uma mistura de *o*-toluidina (2,99g, 27,9mmol), hexametildissilazano (13,77g, 85,3mmol), iodeto de sódio (88mg, 0,59mmol) e trimetilclorossilano (0,25mg, 1,96mmol) foi refluxada durante 22 horas sob atmosfera de argônio.

Após este tempo a mistura reacional foi resfriada até temperatura ambiente e destilada a pressão reduzida.

Foram coletadas duas frações.

Fração 1: p.e. 40°C

Fração 2: p.e. 120°C (1,32g, 27% rendimento)

RMN¹H (80 MHz, CH₂Cl₂) δ : 0,50 (s, 9H, CH₃-Si), 2,30 (s, 3H, CH₃-Ph), 3,35 (s, 1H, H-N), 6,60-7,40 (m, 4H, aromáticos)

PREPARAÇÃO DOS COMPOSTO 22 E 23.

A uma solução de *N*-trimetilsilil-*o*-toluidina (103mg, 0,57mmol) em éter etílico anidro (8ml) resfriada a 0°C foi adicionado *n*-BuLi (5ml, 1,6M em hexano), a reação foi refluxada durante 6 horas em atmosfera de argônio. Após este tempo a mistura foi resfriada até temperatura ambiente e adicionada via cânula a uma solução da lactona 17 (160mg, 0,64mmol) em éter etílico anidro (10ml) mantida a uma temperatura de -78°C mediante banho de CO₂(s)/acetona.

A reação foi agitada durante 15 minutos a temperatura de -78°C e em seguida deixada em agitação até temperatura ambiente. A

reação foi interrompida pela adição de solução saturada de cloreto de sódio, separando-se duas fases. A solução orgânica foi extraída com éter etílico (3x50ml) e os extratos etéreos juntos, foram secos sob sulfato de sódio anidro, filtrados e o solvente foi evaporado a vácuo em evaporador rotatório. A purificação em coluna cromatográfica sílica gel hexano/gradiente éter etílico do produto de reação forneceu os compostos 22 (30mg, 14% rendimento) e 23 (46mg, 25% rendimento).

COMPOSTO-22.

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3280 (OH)

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) δ : 4,10 (s, 2H, OH), 1,10 (s, 3H, CH₃-C₈)

MASSA m/z (%) : 348

Anal. Elem. Calc. para C₂₄H₄₆O₂ (366) 78,63 (C), 12,65 (O), 8,73 (O); Obs. 78,84 (C), 12,46 (H).

COMPOSTO-23.

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1715 (C=O), 3485 (OH)

RMN¹H (80 MHz, CCl₄) δ : 0,75 (s, 3H, CH₃-C₁₀), 0,85 (s, 3H, CH_{3ax}-C₄), 0,87 (s, 3H, CH_{3eq}-C₄), 1,00 (s, 3H, CH₃-C₈), 2,35 (m, 4H, H-C₁₁, H-C₁₃).

MASSA m/z (%) : 308 (11)

Anal. Elem. Calc para C₂₀H₃₆O₂ (308), 77,87(C), 11,76(H), 10,37(O); Obser. 77,08(C), 11,66(H).

PREPARAÇÃO DO INDOL 13.

A uma solução de N-trimetilsilil-o-toluidina (478mg, 2,66mmol) em hexano tratado (19ml) resfriada a 0°C mediante banho água/gelo, foi adicionado n-BuLi (2,4ml, 2,5M em hexano). A mistura foi refluxada durante 6,5 hs, a solução laranja heterogênea foi resfriada até temperatura ambiente e adicionada, via cânula, a uma solução da lactona 17 (594mg, 2,37mmol) em tetraidrofurano anidro (9,5ml) mantida a uma temperatura de -78°C mediante banho de CO₂(s)/acetona.

A reação foi agitada durante 15 minutos a -78°C e a seguir foi deixada em agitação sob atmosfera de argônio até chegar a temperatura ambiente, a reação foi interrompida pela adição de uma solução saturada de cloreto de sódio, em seguida foi vertida sobre água extraída com éter etílico (3x50ml). O extrato etéreo foi secado com sulfato de sódio anidro, filtrado e o solvente evaporado a vácuo em evaporador rotatório.

A purificação do produto da reação em cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/éter etílico 5, 10, 20%) forneceu o indol 13 (257mg, 32% de rendimento).

PREPARAÇÃO DA AMIDA 24 [91].

Este composto foi obtido em uma das reações de preparação do indol 13 seguindo as condições de Smith et al. descritas

anteriormente.

A partir de da lactona 17 (1,12g, 4,48mmol) obteve-se a amida 24 (482mg, 30% rendimento) e o indol 13 (49,4mg, 4,4% rendimento).

p. f.	:87-90 ^o C
$[\alpha]_{25}^D$:+ 12,0 ^o (c.0,7, CHCl ₃)
UV λ_{max}^{EtOH} nm	:235 (2,85)
IV ν_{max}^{KBr} cm ⁻¹	:3300 (NH), 3410 (OH), 1640 (C=O)
RMN ¹ H (80 MHz, CDCl ₃) δ	:0,70 (s, 6H, CH _{3ax} -C ₄ , CH ₃ -C ₁₀), 0,90 (s, 3H, CH _{3eq} -C ₄), 1,20 (s, 3H, CH ₃ -C ₈), 2,25 (s, 3H, CH ₃ -Ph), 7,00-7,90 (m, 4H, aromáticos), 8,08 (s, 1H, NH-COO-)

HIDRÓLISE DO ACETOXI ACIDO 11 [15a].

A uma solução do acetoxi ácido 11 (601mg, 2,02mmol) em benzeno anidro (25ml) adicionou-se ácido p-toluenossulfônico (388mg, 2,04mmol). A mistura reacional foi refluxada durante 12 horas. A seguir foi resfriada até temperatura ambiente, vertida sob água/gelo. Foram separadas as duas fases e a fração orgânica foi lavada com água (2x20ml). A fração orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório.

A purificação por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/éter etílico, 0, 5, 10, 15%) forneceu a lactona 26 em 73% de rendimento.

p. f.	: 90-92°C (Lit. 90-92)
$[\alpha]_{25}^D$: - 11,9 ° (c 1,7, CHCl ₃)
RMN ¹ H (300MHz, CDCl ₃)	δ: 0,86 (s, 3H, CH ₃ _{seq} -C ₄), 0,91 (s, 6H, CH ₃ _{ax} -C ₄ , CH ₃ -C ₁₀), 1,30 (s, 3H, CH ₃ -C ₈), 1,50 (dt, 1H, H _{ax} -C ₇), 1,60 (ddd, 1H, H _{eq} -C ₇), 1,80 (d, J=6,7 Hz, 1H, H-C ₉), 2,40 (d, J=16,5 Hz, 1H, H _{ax} -C ₁₁), 2,75 (dd, J=16,5; 6,7 Hz, 1H, H _{eq} -C ₁₁).
RMN ¹³ C (75MHz, CDCl ₃)	δ : 14,7 (CH ₃ -C ₁₀), 18,1 (C-2), 18,3 (C-6), 22,2 (CH ₃ _{ax} -C ₄), 30,0 (CH ₃ -C ₈), 32,5 (C-11), 33,0 (C-4), 33,6 (CH ₃ _{seq} -C ₄), 35,2 (C-7), 36,2 (C-10), 40,9 (C-1), 41,8 (C-3), 51,6 (C-4), 54,8 (C-9), 85,9 (C-8) 178,4 (C=O).

PREPARAÇÃO DO INDOL 27.

Este composto foi preparado segundo a metodologia descrita na página para a obtenção do indol 13. Foram utilizadas as

seguintes quantidades de reagentes:

N-trimetilsilil-o-toluidina (1,24g, 6,96mmol)

n-BuLi (9,74ml, 2,5M hexano)

lactona 26 (872mg, 3,50mmol)

Foram obtidos 5,5mg do indol 27 (4,7% rendimento).

RMN¹H (100 MHz, CCl₄) δ : 0,86 (s, 3H, CH₃_{9ax}-C₄), 0,90 (s, 3H, CH₃_{9eq}-C₄), 1,00 (s, 3H, CH₃-C₁₀), 1,04 (s, 3H, CH₃-C₈), 2,80 (d, 2H, H-C₁₁), 6,10 (s, 1H, H-C₃), 6,95-7,40 (m, 4H, aromáticos), 7,96 (s, 1H, H-N).

REAÇÃO DE N-TRIMETILSILIL-o-TOLUIDINA COM AMIDETO DE SÓDIO E LACTONA 17.

A uma solução de N-trimetilsilil-o-toluidina (301mg, 1,68mmol) em hexano anidro foi adicionado amideto de sódio em excesso, a reação foi refluxada durante quatro horas. A reação foi resfriada até temperatura ambiente e 3 ml do sobrenadante desta solução foram adicionados com seringa a uma solução da lactona 17 (144mg, 0,58mmol) em tetraidrofurano anidro previamente resfriada a 0°C. A mistura reacional foi deixada em agitação durante 12 horas.

A análise da mistura reacional mediante CCD revelou a

presença da lactona 17 sem reagir, a qual foi recuperada após a purificação da mistura de reação.

PREPARAÇÃO DO INDOL 14 .

A uma solução do indol 13 (63mg, 0,19mmol) em diclorometano (5ml) foi adicionado tetracloreto de estanho (0,4ml) sob atmosfera de argônio. A mistura reacional foi deixada sob agitação durante cinco minutos a 0°C e então vertida sobre água/gelo. Foram separadas as duas fases e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x10ml). As soluções orgânicas foram juntadas, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas a vácuo em evaporador rotatório. O produto da reação foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando hexano/éter etílico (2, 4, 10%) como eluente, fornecendo 40mg do composto 14 (66% de rendimento).

$[\alpha]_{25}^D$: -13,3° (c, 6,0, CHCl ₃)
p.f.	: 172°C (decomposição)
UV λ_{max}^{MEOH} nm (log ϵ)	: 292 (3,87), 275 (2,93), 221 (3,95)
IV ν_{max}^{KBr}	: 3390 (NH)
RMN ¹ H (80 MHz, CDCl ₃) δ	: 0,85 (s, 3H, CH ₃ -C ₁₀), 0,90 (s, 6H, CH ₃ -C ₄), 1,55 (s, 3H, CH ₃ -C ₈), 5,45 (s, 1H, CH=C), 6,20 (m, 1H, H=C ₃), 6,80-7,50 (m, 4H, Ph),

7,70 (s, 1H, H-N)

RMN¹³C (25,2 MHz, CDCl₃) δ :13,8 (CH₉-C₁₀), 18,9 (C-2), 21,9 (CH₉_{ax}-C₄), 22,3 (CH₉-C₈), 23,8 (C-11), 26,2 (C-6), 33,1 (C-4), 33,3 (CH₉_{eq}-C₄), 36,7 (C-10), 39,7 (C-1), 42,3 (C-3), 50,2 (C-5), 54,3 (C-9), 99,9 (C-3'), 110,1 (C-8'), 119,5 (C-6'), 120,7 (C-7'), 122,8 (C-7), 128,8 (C-4'), 134,4 (C-9'), 134,6 (C-8), 141,1 (C-2').

MASSA m/z (%) :321 (20)

TENTATIVAS DE CICLIZAÇÃO DO COMPOSTO 14.

COM: I₂/NaI, K₂CO₃

A uma solução do composto 14 (8mg, 0,024mmol) em diclorometano (5ml) foi adicionado carbonato de potássio anidro (33mg, 0,24mmol) e iodo (3mg, 0,023mmol).

A mistura reacional foi deixada em agitação durante quatro horas. Foi então adicionado água destilada separando-se as duas fases. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório.

A análise por CCD do produto da reação revelou a presença de uma mistura muito complexa a qual não foi purificada.

COM HgCl_2

A uma solução do indol 14 (11mg, 0,034mmol) em tetraidrofurano/água (1:1) foi adicionado cloreto de mercúrio (3mg, 11,8mmol). A mistura reacional foi agitada durante 24 horas a temperatura ambiente, após este tempo a CCD mostrou a formação de um produto mais polar. A seguir foi adicionado boroidreto de sódio (321mg, 8,5mmol) e a reação foi deixada em agitação por mais três horas. Em seguida foi adicionado uma solução saturada de carbonato de sódio e a mistura reacional deixada em agitação até evaporação do tetraidrofurano. O resíduo foi diluído com éter etílico e a solução etérea lavada com solução de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório.

Após a purificação por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/éter etílico, 0, 2, 4%) a reação forneceu 5,7mg de um composto identificado como indol 14 por comparação com amostra autêntica, por CCD.

COM $\text{Hg}(\text{OAc})_2$

A uma solução de acetato mercúrico (15mg, 0,047mmol) em tetraidrofurano/água (1:1) foi adicionado lentamente uma solução do indol 14 (12mg, 0,036mmol) em tetraidrofurano. A mistura reacional foi deixada sob agitação durante 12 horas a temperatura

ambiente. A seguir foi adicionado boroidreto de sódio (2mg, 0,051mmol) em uma solução de hidróxido de potássio 2,5N, a reação foi agitada até formação de mercúrio metálico.

A reação foi extraída com éter etílico e a fase etérea lavada com água destilada, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório.

O produto da reação foi purificado mediante CCE (hexano/éter etílico 80:20), foram obtidos 3mg de um composto instável.

Devido à pouca quantidade de produto obtido e à sua fácil decomposição não foi possível fazer sua análise espectroscópica.

COM ÁCIDO m-CLOROPERBENZOICO

A uma solução do indol 14 (39mg, 0,12mmol) em diclorometano (5ml) mantida a 0°C, mediante banho de água/gelo, foi adicionado ácido m-cloroperbenzoico (25mg, 0,15mmol).

A mistura reacional foi deixada em agitação durante 30 horas, em seguida foi vertida sobre água, e extraída com diclorometano (3x20ml). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, a seguir com água, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado a vácuo em evaporador rotatório.

O produto da reação foi purificado por cromatografia em coluna (alumina neutra, hexano/éter etílico, 5, 10, 20, 50%). Foram obtidos 16,93mg do composto 28.

RMN¹H (80 MHz, CCl₄) δ: 0,85 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,00 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,70-7,80 (m, 4H)

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{film cm}^{-1}}$: 3300-3400 (OH e NH).

UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{ETOH nm}}$: 261, 237, 200.

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 30 [9]

A uma solução do indol 13 (114mg, 0,34mmol) em acetonitrila tratada (8ml) foi adicionado iodeto de sódio anidro (50mg, 0,33mmol) e trimetilclorossilano (330mg, 3mmol) sob atmosfera de argônio a 0°C. A mistura reacional foi deixada em agitação a temperatura ambiente por uma hora. Foi então adicionado água e feita a extração com éter etílico (2x15ml). A fase orgânica foi lavada com água, solução aquosa de bicarbonato de sódio (5%) e novamente com água, tratada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado a vácuo em evaporador rotatório. O produto da reação foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano), foram obtidos 46mg do composto 30 (30% rendimento) puro o qual foi comparado por CCD com amostra autêntica e pela análise do seu espectro de RMN¹H.

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) δ: 0,80 (s, 3H, CH₃_{eq}-C₄), 0,85 (s, 6H, CH₃-C₁₀ CH₃_{ax}-C₄), 1,60 (s, 3H, CH₃-C₈), 3,40 (s, 2H, H-C₁₁), 6,20 (s, 1H, H-C₃), 6,85-7,50 (m, 4H, aromáticos).

IV $\nu_{\text{max.}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3410 (NH)

REAÇÃO DO COMPOSTO 30 COM AgBF₄

A uma solução do composto 30 (23mg, 0,051mmol) em tetraidrofurano foi adicionado tetrafluoroborato de prata (12mg, 0,06mmol). A mistura reacional foi deixada em agitação durante 24 horas na ausência de luz. Sendo em seguida filtrada e o precipitado lavado com clorofórmio. A solução orgânica foi lavada com água, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório.

A purificação do produto da reação forneceu o indol 30 sem reagir.

PREPARAÇÃO DE TRIMETILSILILTRIFLUOROMETANOSSULFONATO 31 [60]

Uma mistura de trimetilclorossilano (3,42g, 31,5mmol) e ácido trifluorometanossulfônico (4,73g, 31,5mmol) foi refluxada durante quatro horas.

A destilação do produto forneceu um composto de ponto de

ebulição 144-145°C (lit. 140°C).

REAÇÃO DO INDOL 13 COM O ESTER 31.

A uma solução do indol 13 (42mg, 0,12mmol) em acetonitrila anidra (5ml) foi adicionado o éster 31 (25 μ l), a mistura reacional foi deixada em agitação durante 24 horas sob atmosfera de argônio, em seguida foi vertida sobre água/gelo, extraída com éter etílico (3x10ml). A fase orgânica foi lavada com água, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório.

A purificação do produto da reação mediante CCE (hexano/éter etílico 90:10) forneceu 20mg de um composto (52% rendimento) o qual foi identificado como o indol 14 pela análise do seu espectro de RMN¹H e pela comparação por CCD.

REDUÇÃO DO INDOL 14 COM NaBH₄CN EM CH₃COOH

A uma solução do indol 14 (144mg, 0,45mmol) em ácido acético glacial (2,7ml) foi adicionado cianoboroidreto sódio (113mg, 1,81mmol). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente sob atmosfera de argônio durante uma hora, após este tempo a reação foi interrompida pela adição de água (5ml) e extraída com éter etílico (3x10ml). A solução etérea foi lavada repetidas vezes com água até pH neutro. A fase orgânica foi seca com sulfato de

sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório.

O produto da reação foi purificado por cromatografia em coluna com hexano como eluente (101mg, 70% rendimento).

COMPOSTO 35

$\nu_{\text{max.}}^{\text{film}} \text{ cm}^{-1}$:3380 (NH)
RMN¹H (80 MHz, CCl₄) δ : 0,70 (s, 3H, CH₃-C₁₀), 0,85 (s, 6H, 2CH₃-C₄), 1,65 (s, 3H, CH₃-C₈), 2,44-3,24 (m, 3H, H-C₃, e H-C₂), 3,45 (s, 1H, H-N), 5,35 (s, 1H, H-C₇), 6,30-7,00 (m, 4H, aromáticos).

COMPOSTO 36

RMN¹H (80 MHz, CCl₄) δ : 0,70 (s, 3H, CH₃-C₁₀), 0,87 (s, 6H, 2CH₃-C₄), 1,65 (s, 3H, CH₃-C₈), 2,40-4,00 (m, 3H, H-C₃, e H-C₂), 3,45 (s, 1H, H-N), 5,35 (s, 1H, H-C₇), 6,37-6,95 (m, 4H, aromáticos).

IV $\nu_{\text{max.}}^{\text{film}} \text{ cm}^{-1}$:3380 (NH)

MASSA m/z (%) :323 (14)

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 37.

A uma solução do indol 14 (90mg, 0,28mmol) em ácido acético anidro foi adicionado cianoboroidreto de sódio (17mg, 0,28mmol). A mistura reacional foi agitada durante quarenta minutos a temperatura ambiente sob atmosfera de argônio. A reação foi interrompida pela adição de água (3ml). A mistura reacional foi extraída com éter etílico e a solução etérea lavada com água até pH neutro, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório. Da purificação do produto da reação por CCE (hexano/éter etílico 90:10), foram obtidos 90 mg do composto 37 (88% rendimento).

RMN¹H (80 MHz, CCl₄) δ: 0,65 (s, 3H, CH₃-C₁₀), 0,85 (s, 6H, 2CH₃-C₄), 1,85 (s, 3H, CH₃-C₈), 2,20 (s, 3H, CH₃COO), 2,60-3,20 (m, 3H, H-C₂, H-C₃), 5,35 (s, 1H, H-C₇), 6,80-7,20 (m, 4H, aromáticos).

PROTEÇÃO DA INDOLENINA 35 COM (CF₃CO)₂O.

A uma solução da indolenina 35 (32mg, 0,099mmol) em diclorometano anidro (5ml) sob atmosfera de argônio, adicionou-se anidrido trifluoroacético (2,1ml, 14mmol) via seringa. A mistura

reacional foi deixada em agitação durante 30 minutos. A seguir foi vertida sobre água/gelo e extraída com éter etílico (3x10ml), a solução etérea foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório. O produto da reação foi purificado por cromatografia em CCE (hexano/éter etílico 90:10) fornecendo o composto 38 (33mg, 79% rendimento).

IV $\nu_{\text{max.}}^{\text{film}}$ cm^{-1}

:1680 (C=O)

RMN¹H (80 MHz, CCl₄) δ : 0,65 (s, 3H, CH₃-C₁₀), 0,90 (s, 6H, CH₃-C₄), 1,80 (s, 3H, CH₃-C₈), 3,15 (m, 2H, H-C₃), 4,95 (m, 1H, H-C₂), 5,20 (s, 1H, H-C₈), 7,10-7,40 (m, 4H, aromaticos).

MASSA m/z (%)

:419 (10)

EPOXIDAÇÃO DA N-TRIFLUOROACETIL INDOLENINA 38

A uma solução do composto 38 (16mg, 0,043mmol) em diclorometano anidro (1ml) adicionou-se ácido m-cloroperbenzóico (7mg, 0,039mmol). A temperatura da reação foi mantida a 0°C mediante banho de água/gelo durante a adição do perácido. A mistura reacional foi agitada durante quatro horas a temperatura ambiente, a seguir foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio. A solução orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório.

A purificação do produto por CCE forneceu os epóxido 41 e 42 1mg e 5mg (5,3% e 26% rendimento) respectivamente.

EPÓXIDO 41.

RMN¹H (80 MHz, CCl₄) δ: 0,68 (s, 3H, CH_{3ax}-C₄), 0,85 (s, 3H, CH₃-C₁₀), 0,90 (s, 3H, CH_{3eq}-C₄), 1,40 (s, 3H, CH₃-C₈), 2,83 (d, J= 4,0 Hz, 1H, H-C₇), 4,95 (m, 1H, H-C₂), 7,00-7,40 (m, 4H, H aromáticos).

EPÓXIDO 42.

RMN¹H (80 MHz, CCl₄) δ: 0,68 (s, 3H, CH_{3ax}-C₄), 0,80 (s, 3H, CH₃-C₁₀), 0,90 (s, 3H, CH_{3eq}-C₄), 1,40 (s, 3H, CH₃-C₈), 2,81 (m, 1H, H-C₇), 4,95 (m, 1H, H-C₂), 7,00-7,40 (m, 4H, aromáticos)

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm⁻¹

:1230 (C-O, éter), 1685 (C=O).

REAÇÃO DO EPÓXIDO 41 COM BF₃/Et₂O

A uma solução do epóxido 41 (4mg, 0,01mmol), em diclorometano anidro (1ml) adicionou-se BF₃/Et₂O recém destilado (0,1g, 0,81mmol).

A mistura reacional foi agitada durante 15 minutos a temperatura ambiente, a seguir foi vertida sobre água e extraída com diclorometano (3x5ml), a solução orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório.

Após a purificação por CCE (hexano) foram obtidos 4mg do composto 43 (82% rendimento).

RMN¹H (80 MHz, CCl₄) δ : 0,75 (s, 3H, CH_{3ax}-C₄), 0,85 (s, 6H, CH₃-C₁₀, CH_{3eq}-C₄), 1,20 (s, 3H, CH₃-C₈), 7,10-7,40 (m, 4H, aromáticos) 9,50 (s, 1H, H-C=O).

IV $\nu_{\text{max.}}^{\text{film}} \text{ cm}^{-1}$: 1680 (C=O, ester), 1720 (C=O, aldeído).

REAÇÃO DA INDOLENINA 35 COM PdCl₂/NaBH₄

A uma solução da indolenina 35 (23mg, 0,072mmol) em éter etílico tratado (5ml) foi adicionado cloreto de paládio (13mg, 0,098mmol), a mistura reacional foi agitada durante três horas a temperatura ambiente sob atmosfera de argônio. Em seguida adicionou-se boroidreto de sódio (40mg, 0,098mmol) deixando a reação sob agitação durante quinze minutos. A mistura reacional foi vertida sobre água e extraída com éter etílico (3x10ml), a solução éterea foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório. Após a purificação em

CCE (hexano/éter etílico 90:10) o produto puro foi identificado como sendo o indol 14 por comparação com amostra autêntica em CCD.

REAÇÃO DA INDOLENINA 35 COM $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2/\text{Et}_3\text{N}$

Num balão de 5ml foi colocado $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (14mg, 0,043mmol) sob atmosfera de argônio e então injetado tetraidrofurano anidro (0,6ml) e uma solução da indolenina 36 (14mg, 0,043mmol) em tetraidrofurano (1ml). A mistura reacional foi agitada durante duas horas a temperatura ambiente. A seguir foi adicionado trietilamina (1 μ l) e a reação foi deixada em agitação durante uma hora e meia. Após este tempo adicionou-se mais trietilamina (1 μ l). Após 1 hora foi adicionado a terceira alíquota de 1 μ l de trietilamina. A mistura reacional foi deixada em agitação por duas horas e em seguida filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório. A purificação mediante CCE (hexano/éter etílico 90:10) forneceu frações impuras que não puderam ser caracterizadas.

Esta reação também foi feita com a indolenina 36.

REAÇÃO DA INDOLENINA 35 COM $\text{PhSeBr}/\text{Et}_3\text{N}$

A uma solução da indolenina 35 (17mg, 0,05mmol) em diclorometano a -78°C sob atmosfera de argônio adicionou-se PhSeBr (12mg, 0,05mmol) e Et_3N (7 μ l). A mistura reacional foi deixada em agitação sob atmosfera de argônio até atingir a temperatura

ambiente. Em seguida o solvente foi evaporado a vácuo em evaporador rotatório e a reação foi purificada por CCE (hexano/éter etílico 80:20). Não foi obtido nenhum composto puro, fato que não permitiu a análise dos produtos.

Esta reação foi repetida com a indolenina 36

PREPARAÇÃO DE N-FENILSELENILFTALIMIDA (N-PSP) [36b].

Em um balão com atmosfera de argônio, foi colocado ftalimida de potássio (189mg, 0,95mmol) e brometo de fenilselenila (208mg, 0,88mmol) e hexano anidro (4,7ml). A mistura reacional foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente até total dissolução do brometo de fenilselenila. Foi então adicionado diclorometano anidro (5,9ml), a solução foi filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório até aproximadamente 5 ml e adicionou-se hexano anidro. O material cristalino foi filtrado e lavado com hexano anidro, o produto apresentou p.f. 170-172°C (lit. 171-175°C).

REAÇÃO DA INDOLENINA 35 COM N-PSP

A uma solução da indolenina 35 (17mg, 0,05mmol) em diclorometano a 25°C e N-PSP (16mg, 0,05mmol) adicionou-se água (0,1ml) e ácido meta-cloroperbenzoico (1mg, $5,25 \times 10^{-5}$ mmol), a mistura reacional foi deixada em agitação durante 24 horas. Após

este tempo a CCD mostrou que a indolenina 35 não tinha reagido, a qual foi recuperada após a purificação por CCE.

Resultados similares foram obtidos com a indolenina 36

REAÇÃO DA INDOLENINA 36 COM I_2 , KI/ K_2CO_3

Esta reação foi feita segundo a metodologia já descrita na página 105.

Foram tomadas as seguintes quantidades de reagentes:

indolenina (4mg, 0,012mmol)

I_2 (3mg, 0,012mmol)

KI (2mg, 0,012mmol)

K_2CO_3 (2mg, 0,012mmol)

Foi obtida uma mistura complexa de compostos a qual não foi purificada.

REAÇÃO DA INDOLENINA 38 COM I_2 /KI, K_2CO_3

A uma solução do composto 38 (4mg, 0,012mmol) em tetraidrofurano (2ml), adicionou-se uma solução aquosa (2ml) contendo I_2 (3mg, 0,012mmol), KI (0,2mg, 0,012mmol) e K_2CO_3 (2mg, 0,012mmol). A reação foi protegida da luz e deixada em agitação durante 20 horas.

A seguir foram separadas as duas fases e a solução orgânica foi lavada com solução de tiosulfato de sódio (5%). A solução

orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório.

A purificação do produto da reação por CCE forneceu quantidades muito pequenas de compostos impuros os quais não puderam ser analisados.

REAÇÃO DA AMIDA 24 COM SnCl_4 .

A uma solução da amida 24 (110mg, 0,308mmol) em diclorometano (5ml) sob atmosfera de argônio e a 0°C , adicionou-se tetracloreto de estanho (1ml). A mistura reacional foi deixada em agitação durante cinco minutos, a continuação foi vertida sobre água/gelo e extraída com diclorometano (3x10ml), a solução orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório.

A purificação do produto da reação, por CCE (hexano/éter etílico 80:20) forneceu as amidas 44 e 45 (29mg, 19% e 10mg, 10% de rendimento respectivamente).

AMIDA 44[9]

RMN^1H (80 MHz, CCl_4) δ : 0,56 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_{10}$), 0,79 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{ax}}\text{-C}_4$), 0,87 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{eq}}\text{-C}_4$), 2,14 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 4,54-4,75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{=C}$), 6,79-7,08 (m, 4H, aromáticos),

7,50 (m, 1H, H-N).

IV ν_{max} KBr cm^{-1} :1660 (C=O), 3240 (NH).

UV λ_{max} $\text{EtOH nm (log } \epsilon)$:234 (2,80)

AMIDA 43.191

RMN¹H (80 MHz, CCl_4) δ : 0,85 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_{10}$), 0,91 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{ax}}\text{-C}_4$), 1,00 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{eq}}\text{-C}_4$), 1,70 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_8$), 2,18 (s, 3H $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 6,95-7,64 (m, 4H, aromáticos) 8,27 (s, 1H, H-N).

IV ν_{max} KBr cm^{-1} :1590 (C=C), 1670 (C=O), 3380 (NH).

UV λ_{max} $\text{EtOH nm (log } \epsilon)$:238,7 (2,68)

REAÇÃO DA AMIDA 44 COM $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$

A uma solução da amida 44 (15mg, 0,044mmol) em tetraidrofurano (3ml) adicionou-se uma solução de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (17mg, 0,044mmol) em tetraidrofurano (2ml) a temperatura do banho $\text{CO}_2(\text{s})/\text{álcool}$. A mistura reacional foi deixada em agitação por uma hora a temperatura ambiente, a seguir adicionou-se trietilamina até a formação de um sólido preto. Após duas horas de agitação a temperatura ambiente adicionou-se NaBH_4 (2mg, 0,05mmol) e solução de hidróxido de sódio 2M (0,5ml), a mistura reacional foi mantida em agitação por mais trinta minutos. A solução foi filtrada e o

filtrado lavado repetidas vezes com água. A solução orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório.

Após a purificação da reação por CCE (hexano/éter etílico 1:1) foi recuperada a amida 44 sem reagir.

REAÇÃO DA AMIDA 44 COM N-FENILSELENILFTALIMIDA (N-PSP)

A uma solução de N-PSP (11mg, 0,038mmol) em diclorometano anidro (1ml) adicionou-se uma solução da amida 44 (13mg, 0,038mmol) em diclorometano anidro (2ml), e ácido m-cloroperbenzoico em quantidades catalíticas. A mistura reacional foi deixada em agitação a temperatura ambiente durante uma noite. A CCD mostrou que a amida 44 não tinha reagido a qual foi recuperada por purificação da mistura por CCE (hexano/éter etílico 1:1).

PREPARAÇÃO DO EPÓXIDO 46

Estes compostos foram preparados a partir da amida 45 segundo a metodologia descrita na página 113.

Foram tomadas as seguintes quantidades de reagentes:

amida 45 (675mg, 1,99mmol)

CH_2Cl_2 (20ml)

AMCPB (343mg, 9,81mmol)

Foram obtidos 353mg do composto 46 (50% rendimento).

IV ν_{max} cm^{-1}

:3315 (NH), 1690 (C=O), 1205 (C-O)

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) δ :0,80 (s, 6H, CH₃-C₄), 1,05 (s, 3H, CH₃-C₁₀), 1,30 (s, 3H, CH₃-C₈), 2,25 (s, 3H, CH₃-Ph), 6,75-8,10 (m, 4H, aromáticos), 9,60 (s, 1H, NH).

REAÇÃO DO EPÓXIDO 46 COM HEXAMETILDISSILAZIDA DE LÍTIU

A uma solução de hexametildissilazano (363mg, 2,25mmol) em tetraidrofurano anidro (5ml) adicionou-se n-BuLi (5ml, 1,5M em hexano). A mistura reacional foi refluxada durante trinta minutos. A seguir foi adicionado uma solução do epóxido 46 (32mg, 0,091mmol) a temperatura de 0°C. A mistura reacional foi deixada em agitação durante 24 horas, após este tempo a CCD mostrou que os epóxidos não tinham reagidos e foram recuperados após a purificação da mistura reacional.

Epóxição do Manool 47 [53, 54].

A uma solução de manool 47 (4g, 0,014 mol) em diclorometano anidro, mantida a 0°C mediante um banho de água/gelo adicionou-se ácido m-cloroperbenzóico (2,38 g, 0,014 mol) em pequenas porções durante um período de 15 minutos. A mistura reacional foi deixada em agitação a temperatura ambiente durante 15 horas. Em seguida foi vertida sobre água e extraída com diclorometano. A fase orgânica, foi lavada com solução aquosa de KOH 1N (3x30ml) e em seguida com água, seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo em um evaporador rotatório.

O produto da reação foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel com hexano/éter etílico como eluente (gradiente em éter). Foram obtido 2,32 g de epóxido, 48 56,4 % de rendimento.

RMN ¹H (80 MHz, CCl₄) δ: 0,80 (s, 3H, CH₃-C₁₀), 0,82 (s, 3H, CH_{3ax}-C₄), 0,90 (CH_{3eq}-C₄), 1,20 (s, 3H, H-C₁₆), 2,50-2,75 (dd, 2H, H-C₁₇), 4,90-5,30 (2dd, 2H, H-C₁₅), 5,90 (dd, 1H, J=16; 10 HZ H-C₁₄)

IV ^ν_{max} KBr cm⁻¹

:3420 (OH)

Abertura do Epóxido 48 [54a].

A uma solução do epóxido 48 (4,35 g, 0,015 mol) em THF anidro e sob atmosfera de argônio, a uma temperatura de 0°C (mantida com um banho de água/gelo), adicionou-se LiAlH₄ (580mg, 15,3 mmol) e após 5 horas em agitação a temperatura ambiente, o excesso de LiAlH₄ foi destruído com uma solução aquosa de NaOH 1N. As duas fases foram separadas e a solução aquosa foi extraída com éter etílico (3x20 ml). As frações orgânicas foram reunidas, secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas a vácuo em evaporador rotatório.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/éter etílico, 5, 10, 20, 30, 50%) fornecendo 1,60 g do (-) sclareol 10 puro (56% rendimento).

$[\alpha]_D^{25}$: -8,0° (c. 2,5, CHCl₃) (lit. -5,0°, c 1,0) [53]

P. f. : 93-95°C

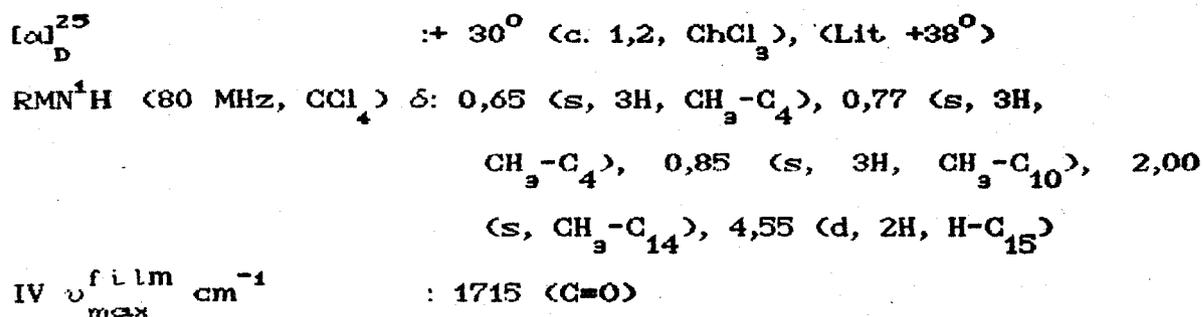
RMN ¹H CCl₄ δ: 0,75 (s, 6H, 2CH₃-C₄), 0,82 (s, 3H, CH₃-C₁₀)
1,07 (s, 3H, H-C₁₇), 1,15 (s, 3H, H-C₁₆),
3,40 (s, 2H, H-O), 4,85-6,10 (3 dd, 3H, CH=CH).

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ : 3430 (OH)

Oxidação do Manool 47 [55].

A uma solução do manool 47 (2 g, 6,9 mmol) em acetona (200ml)

foi adicionado, em pequenas porções, uma mistura de permanganato de potássio (3,65 g, 0,023 mol) e sulfato de magnésio (3,17 g, 0,013 mol). Após a adição (9 horas, 20 °C) a mistura foi deixada em agitação por 12 horas a temperatura ambiente. o dióxido de manganésio formado foi separado por filtração, e o filtrado foi concentrado a pressão reduzida. A purificação do produto foi feita cromatografia em coluna (sílica gel, hexano/éter etílico, 5 e 10 %) e forneceu o manool (500 mg) e a cetona 49 (400 mg, 30 %).



Redução da Cetona 49.

A uma solução da cetona 49 (0,30 g, 0,12 mmol) em metanol anidro adicionou-se boridreto de sódio (1,13 mg, 0,03 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente, e após da adição de água, a mistura de reação foi extraída com clorofórmio (3x10 ml). O extrato clorofórmico foi seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado em evaporador rotatório. O produto da reação foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, hexano/éter etílico 0, 5 e 10

%. Foram obtidos 270 mg do álcool 50 (89,2 %).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ: 0,67 (s, 3H, CH₃-C₁₀), 0,80 (s, 3H, CH₃-C₄), 0,87 (s, 3H, CH₃-C₁₀) 1,20 (d, 3H, H-C₁₄), 3,80 (m, H-C₁₃), 4,53-4,87 (d, 2H, H-C₁₅), 4,83 (m, 1H, H-O).

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{film}} \text{ cm}^{-1}$: 3340 (OH).

Anal. Elem. Calc. (264), 81,5 (C), 12,20 (H), 6,07(O), Obser. 81,26(C), 12,19 (H).

Tentativa de Desidratação do álcool 50 com SnCl₄.

A uma solução do álcool 50 (270 mg, 1,07 mmol) em diclorometano (5ml) adicionou-se SnCl₄ (4,44g, 0,017mol). A temperatura da reação foi mantida a 0°C (mediante banho de água/gelo), e sob agitação por 30 minutos, sendo então vertida cuidadosamente sobre água. A fase aquosa foi extraída por duas vezes com 20 ml de diclorometano, este extrato foi seco com sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado em evaporador rotatório. Sua purificação por cromatografia de coluna (sílica gel, hexano/éter etílico, 0, 5 e 10 %) forneceu 145 mg de produto (53% rendimento).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,80 (s, 3H, CH₃-C₁₀), 0,87 (s, 3H,

$\text{CH}_{\text{max}}-\text{C}_4$), 1,10 (s, 3H, $\text{CH}_{\text{eq}}-\text{C}_4$),
1,20 (d, 3H, $\text{H}-\text{C}_{14}$), 3,73 (m, 1H,
 $\text{H}-\text{C}_{13}$).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl_3) δ : 16,1 (CH_3), 20,0 (CH_2), 21,2 (CH_2),
23,6 (CH_3), 25,2 (CH_2), 25,8
(CH_2), 27,2 (CH_2), 27,8 (CH_3),
29,3 (CH), 32,2 (CH_2), 33,8
(CH_3), 33,9 (CH_2), 40,1 (CH_2), 68
(CH), 132,6 (C_O), 136,5 (C_O).

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3340.

DESIDRATAÇÃO DO ALCOOL 50.

A uma solução do álcool 50 (923,15mg, 3,50mmol) em piridina (5ml), adicionou-se cloreto de p-toluenossulfonila (1,67g, 8,74mmol).

A mistura reacional foi deixada em refluxo durante 24 horas e monitorada por CCD. A seguir foi resfriada até temperatura ambiente, vertida sobre éter etílico e lavada com solução ao 5% de CuSO_4 até eliminação total da piridina. A solução éterea foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório. A purificação do produto da reação por cromatografia em coluna (sílica gel, hexano), forneceu 40mg da mistura das olefinas 51 puras (4,64% rendimento).

RMN¹H (80 MHz, CCl₄) : 0,65 (s, CH₉-C₁₀), 0,75 e 0,82 (s, 3H, CH₉-C₄), 1,30 (d, CH₉-C=C, isômero Z), 1,46 (s, CH₉-C=C, isômero E), 4,50 (d, H-C=C), 4,80 (s, H-C=C).

BROMAÇÃO DO GERANIOL 56 (61).

A uma solução de geraniol 56 (6,31g, 0,041mol) em hexano tratado (50ml) a uma temperatura de 0°C mantida com banho de água/gelo, adicionou-se tribrometo de fósforo (5,76g, 0,021mol) gota a gota sob atmosfera de argônio durante 15 minutos, seguido da adição de metanol (1ml). Fez-se a diluição com éter de petróleo e a fração orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio e com solução saturada de cloreto de sódio. A fase etérea foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório. Foram obtidos 8,87g (97% de rendimento).

RMN¹H (60 MHz, CCl₄) : 1,70 (s, 6H, 2CH₉-C=CH), 2,00 (s, 3H, CH₉-CH=CH-), 4,20 (d, 2H, CH₂-Br), 5,21 (m, 2H, H-C=C).

PREPARAÇÃO DO ESTER 58 [57]

A uma suspensão de hidreto de sódio (2,2 g, uma dispersão a 50 % em óleo mineral, 91,6 mmol) em THF anidro (50 ml), resfriada a 0°C, foi adicionado acetoacetato de metila (5,3 g, 45,8 mmol) gota a gota.

A mistura foi deixada em agitação por 1 hora, sendo então adicionado *n*-butillítio (30,5 ml de uma solução 1,6 M em hexano, 45,8 mmol) por um período de 15 minutos. A solução resultante, de coloração alaranjada, foi agitada por mais 15 minutos e então tratada com brometo de geranila (9,91 g, 45,8 mmol) em THF anidro (20 ml) à temperatura ambiente, por 30 minutos. A mistura amarela clara foi vertida cuidadosamente sobre uma solução gelada de HCl 1N (50ml) e a fração orgânica foi separada e lavada com água, seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório. A purificação do produto da reação foi feita por cromatografia em coluna (sílica gel/hexano) fornecendo o ester 58 (7,00g, 65% rendimento).

RMN¹H (80 MHz, CCl₄) δ: 1,60 (s, CH₃-C-11), 1,66 (s, CH₃-C-7),
3,20 (s, CH₃-OOC do enol), 3,57 (s,
CH₃-OOC da cetona), 4,80-5,05 (m,
H-C-6 e H-C-10), 11,81 (s, 1H, OH)

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm⁻¹

:1720 (C=O, cetona), 1750 (C=O, ester)

CICLIZAÇÃO DO ESTER 58 [57].

A uma solução do ester 58 (3,12 g, 11,75 mmol) em diclorometano (50 ml) adicionou-se SnCl_4 (7,39 g, 28 mmol), a mistura reacional foi deixada em agitação por 30 minutos a 0°C e 20 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi vertida cuidadosamente sobre uma solução gelada de HCl 1N, e a fase etérea obtida foi lavada com água até pH neutro, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto da reação foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel/hexano, gradiente de éter etílico), obtendo-se o composto 26.

RMN^1H (80 MHz, CCl_4) δ : 0,90 (s, 3H, $\text{CH}_{9ax}-\text{C}_4$), 0,95 (s, 3H, $\text{CH}_{9eq}-\text{C}_4$), 1,12 (s, 3H, $\text{CH}_9-\text{C}_{10}$), 3,05 (s, 1H, H- C_9), 3,62 (s, 3H, CH_9 -ester)

IV $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 1720 (C=O, cetona), 1750 (C=O, ester)

REDUÇÃO DO INDOL [44].

A uma solução do indol (2,34 g, 0,0199 mol) em ácido acético (50 ml) adicionou-se NaBH_4CN (2,5 g, 39,78 mmol), a mistura reacional foi deixada em agitação a temperatura ambiente até o total desaparecimento do indol em cromatografia de camada delgada.

A mistura reacional foi tratada com solução de NaOH até pH

básico e extraída com éter etílico. A solução etérea foi lavada com água até pH neutro, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto da reação foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel/ CHCl_3), foram obtidos 2,25 g da indolenina 60 (95 % de rendimento).

As soluções aquosas foram descartadas após tratamento com solução de FeSO_4 para acomplexar o HCN existente no meio de reação.

RMN^1H (80 MHz, CCl_4) δ : 2,75-3,55 (m, 5H, H-C-2, H-C-3, H-N)
6,50-7,10 (m, 4H, H-aromáticos)

REAÇÃO DO β -CETO ESTER 59 COM A INDOLENINA 60

A uma solução do β -ceto ester 59 (176mg, 0,599 mmol) em xileno anidro adicionou-se a indolenina 60 (166,8 mg, 1,4 mmol) e ácido *p*-toluenossulfônico (133,0 mg, 0,77 mmol). A solução foi refluxada durante 10 horas em um balão provido de Dear-Stark com peneira molecular para eliminação da água desprendida da reação. Após este tempo a mistura reacional foi resfriada á temperatura ambiente, e em seguida levada a 0°C por resfriamento em banho de gelo até a cristalização de um sal, o qual foi lavado com éter etílico. O produto foi purificado por cromatografia em camada

espessa, sendo recuperado a indolenina 60 e o ester 59 sem reagir.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1 - J. B. Harbone, "Phytochemical Methods", Chapman e Hall, London, (1973), pág.183.
- 2 - M. Lebouf, M. Hamonnière and A. Cavé, Tetrahedron Lett., **36**, 3559, (1976).
- 3 - R. Haquemiller, G. Dubois, M. Leboeuf, A. Cavé, N. Kunish, C. Riche and A. Chiaroni, Tetrahedron Lett., **22**, 5057, (1981).
- 4 - D. A. Okorie, Tetrahedron, **36**, 2005, (1980).
- 5 - D. A. Okorie, Phytochemistry, **20**, 2575, (1981).
- 6 - C. M. Hasan, T. M. Healy and P. G. Waterman, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2807, (1982).
- 7 - C. Mirand, M. D. de Maindreville and J. Lévy, Tetrahedron Lett., **26**, 3985, (1985).
- 8 - C. Mirand, M. D. de Maindreville D. Cartier and J. Lévy, Tetrahedron Lett., **28**, 3565, (1987).
- 9 - M. H. Sarragiotto, Tese Doutorado, Instituto de Química, UNICAMP, (1987).
- 10 - D. Seebach, R. Imwinklerried and T. Weber, "Modern Synthetic Methods, Springer Verlag, (1986), pág. 125.
- 11 - H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, and K. B. Sharpless, J. Org. Chem., **46**, 3936, (1981).
- 12 - D. G. Lee, in "Oxidation", Ed. R. L. Augustine, Marcel Dekker Inc., vol. 1, pag. 17, (1969).
- 13 - S. Wolpe, S. K. Hasan and J. R. Campbell, Chem. Comm., 1420

(1970).

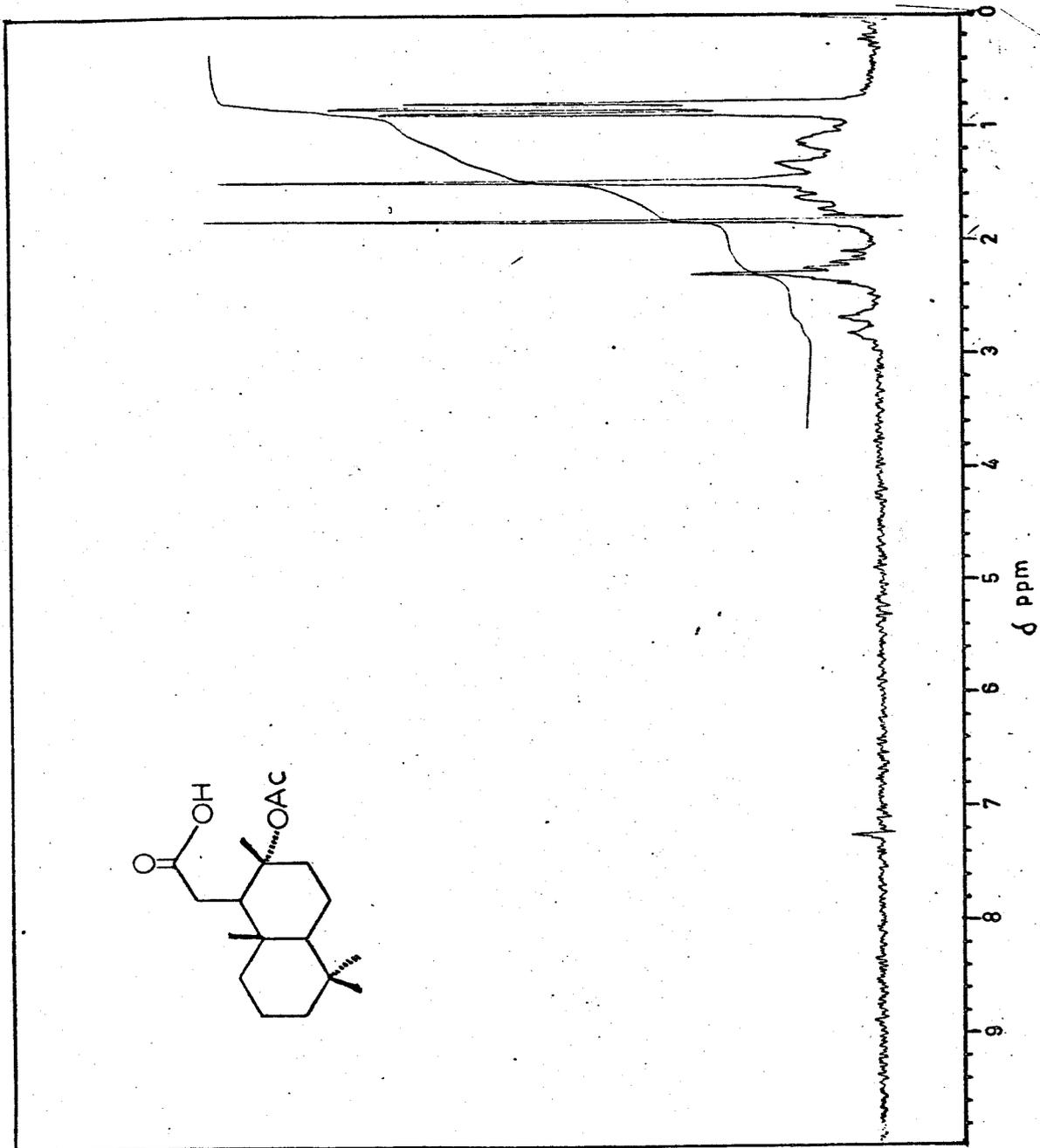
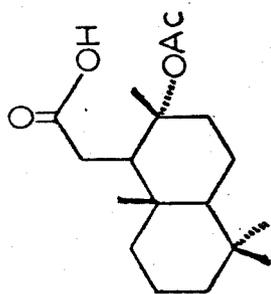
- 14 - H. Niwa, Y. Miyachi, Y. Uosaki and K. Yamada, Tetrahedron Lett., 27, 4601, (1986).
- 15 - a) R. C. Cambie, K. N. Joblin and A. F. Preston, Aust. J. Chem., 24, 583, (1971). b) G. Lucius, Chem. Berichte, 93, 2663, (1960)
c) T. J. de Pascual, J. G. Urones, P. Basabe, F. H. Aubanell, An. Quim., 75, 335, (1979). d) A. Saito, H. Matsushita, H. Kaneko, Chem. Lett., 729, (1983).
- 16 - a) W. A. Bonner and P. I. Mc Namee, J. Org. Chem., 26, 2554, (1961). b) M. Boanszky and V. Du Vigneaud, J. Am. Chem. Soc. 81, 5688, (1959). c) J. C. Sheenan, G. P. Hess, J. A. Chem. Soc., 77, 1067, (1955)
- 17 - E. Bald, K. Saigo and T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1163, (1975).
- 18 - R. K. Brown, Syntheses of the indole nucleus, in "Heterocyclic Compounds", Parte I, pag. 227, (1972)
- 19 - A. B. Smith III and M. Visnick, Tetrahedron Lett., 26, 3757, (1985).
- 20 - A. B. Smith III, M. Visnick, J. N. Haseltine and P. A. Sprengeler, Tetrahedron, 42, 2957, (1986).
- 21 - E. W. Abel and G. R. Willey, J. Chem. Soc., 1528, (1964).
- 22 - J. N. Denis, A. Krief, Tetrahedron Lett., 22, 1429, (1981).
- 23 - J. March, "Advanced Organic Chemistry" Third Edition, John-Wiley-Sons, pag. 435, (1985).
- 24 - A. Silveira Jr., H. D. Bretherick Jr., Journal Chem. Educ., 56, 560, (1979).

- 25 - J. W. Cooper, "Spectroscopic Techniques for Organic Chemists", John Wiley & Sons, cap. VI, pag 165, (1980).
- 26 - J. Roussel, J. J. Perie, J. P. Laval, A. Lattes, Tetrahedron, 28, 701, (1972).
- 27 - J. Perie, J. P. Laval, J. Roussel, A. Lattes, Tetrahedron Lett., 46, 4399, (1971).
- 28 - S. R. Wilson, R. A. Sawicki, J. C. Huffman, J. Org. Chem. 46, 3887, (1981).
- 29 - Y. Saitoh, Y. Moriyama, T. Takahashi, Q. Khuong-Huu, Tetrahedron Lett., 21, 75, (1980).
- 30 - J. J. Perie, J. P. Laval, J. Roussel, A. Lattes, Tetrahedron Lett., 28, 675, (1972).
- 31 - H. Hodjat, A. Lattes (D), J. P. Laval, J. Moulines, J. J. Périé, J. Heterocyclic Chem. 9, 1081, (1972).
- 32 - S. Danishefsky, E. Taniyama, R. R. Webb II, Tetrahedron Lett., 24, 11, (1983).
- 33 - K. E. Harding, S. R. Burks, J. Org. Chem., 46, 3920 (1981).
- 34 - A. J. Biloski, R. W. Wood, B. Ganem, J. Am. Chem. Soc., 104, 3233, (1982).
- 35 - T. Aida, R. Legault, D. Dugat, T. Durst, Tetrahedron Lett., 52, 4993, (1979).
- 36 - D. L. J. Clive, V. Farina, A. Singh, C. K. Wong, W. A. Kiel, S. M. Menchen, J. Org. Chem., 45, 2120 (1980). a) R. R. Webb II, S. Danishefsky, Tetrahedron Lett., 24, 1357, (1983).
b) K. C. Nicolaou, D. A. Claremon, W. E. Barnette, S. P.

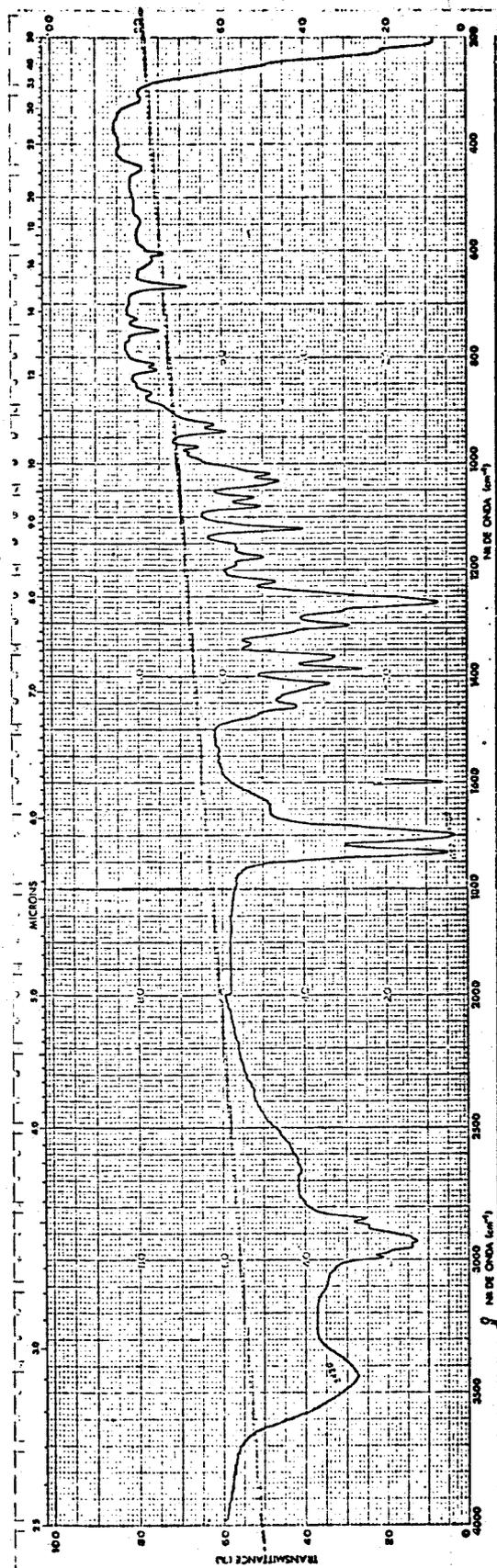
- Seitz, J. Am. Chem. Soc., 101, 3704, (1979).
- 37- Y. Moriyama, D. Doan-Huynn, C. Monneret, Q. Khuong-Huu, Tetrahedron. Lett., 10, 825, (1975).
- 38 - A. Toshimitsu, K. Terao, S. Uemura, J. Org. Chem., 51, 1724, (1985).
- 39 - L. S. Hegedus, J. M. McKearin, J. Am. Chem. Soc., 104, 2444, (1982).
- 40 - L. S. Hegedus, J. Mol. Catalysis, 19, 201, (1983).
- 41 - L. S. Hegedus, G. F. Allen, J. J. bozell, E. L. Waterman, J. Am. Chem. Soc., 100, 5800, (1978).
- 42 - W. A. Reners, in "Heterocyclic Compounds" Indol Parte I, cap. I, pag. 70, Edit. William J. Houlihan, (1972).
- 43 - G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. Balaram, R. Malhotta, J. Org. Chem. Soc., 44, 1247, (1979).
- 44 - J. E. Baldwin, J. C. S. Chem. Comm., 734, (1974)
- 45 - B. Robinson, Chem. Rev., 96, 786, (1969)
- 46 - G. Gribbe, P. Lordr, J. Ditz, J. Eaton, J. Jhonson, J. Am. Chem. Soc., 96, 7817, (1974).
- 47 - R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, J. Am. Chem. Soc., 93, 2897, (1971)
- 48 - H. Kotsuki, Y. Ushio, M. Ochi, Heterocycles, 26, 1771, (1987).
- 49 - F. Weygand, R. Geiger, Chem. Ber., 89, 647, (1956).
- 50 - B. Papillaud, F. Tiffon, M. Taran, B. Arreguy-San Miguel, B. Delmond, Tetrahedron, 41, 1845, (1985).

- 51 - K. Tori, T. Komeno, T. Nakagawa, J. Org. Chem., 29, 1136, (1963).
- 52a - M. Taran, B. Delmond, Tetrahedron, 41, 1859, (1985). b - M. Taran, B. Delmond, Tetrahedron, 42, 4787, (1986).
- 53 - U. Scheidegger, K. Schaffner, O. Jegger, Helv. Chim. Acta, 55, 400, (1962).
- 54 - M. Mousseron-Canet, J. C. Mani, Bull. Soc. Chim. Fr., 481, (1965). a - P. K. Grant, R. T. Weavers, Tetrahedron, 30, 2385 (1974).
- 55 - D. Do K. Manh, M. Fetizon, J. P. Flament, Tetrahedron, 31, 1897, (1975).
- 56 - O. Wintersteiner, M. Moore, J. Am. Chem. Soc., 65, 1507, (1943).
- 57 - J. D. White, R. W. Skeeane, G. L. Trammell, J. Org. Chem., 50, 1939, (1985).
- 58 - R. M. Scribner, J. Org. Chem., 30, 3203, (1965).
- 59 - D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press, Oxford, (1980).
- 60 - H. W. Roesky, H. H. Giere, Naturforsch., 25, 773, (1970).
- 61 - E. J. Corey, H. J. Hess, and S. Proskow, J. Am. Chem. Soc., 85, 3939, (1963).

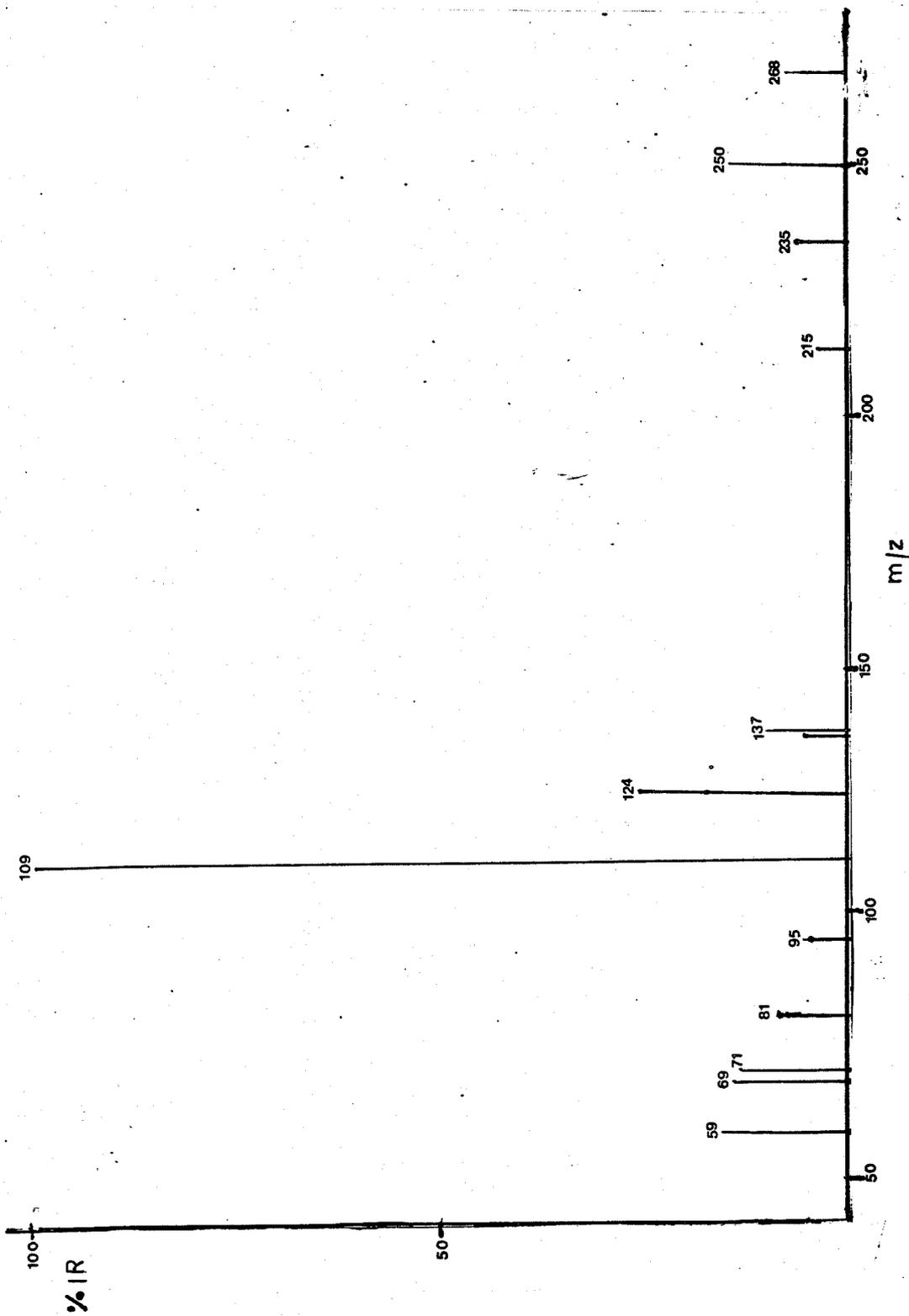
ESPECTROS



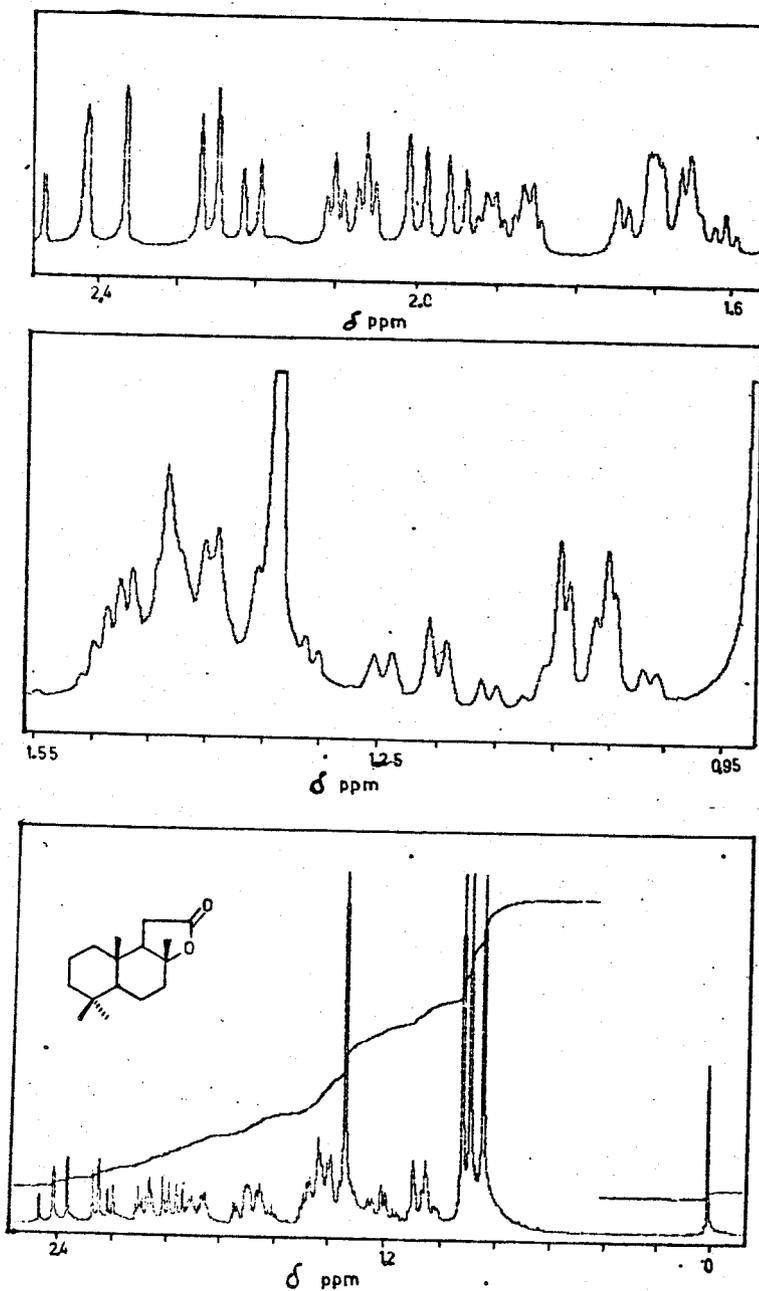
E-1 :: Espectro de RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) do composto 11



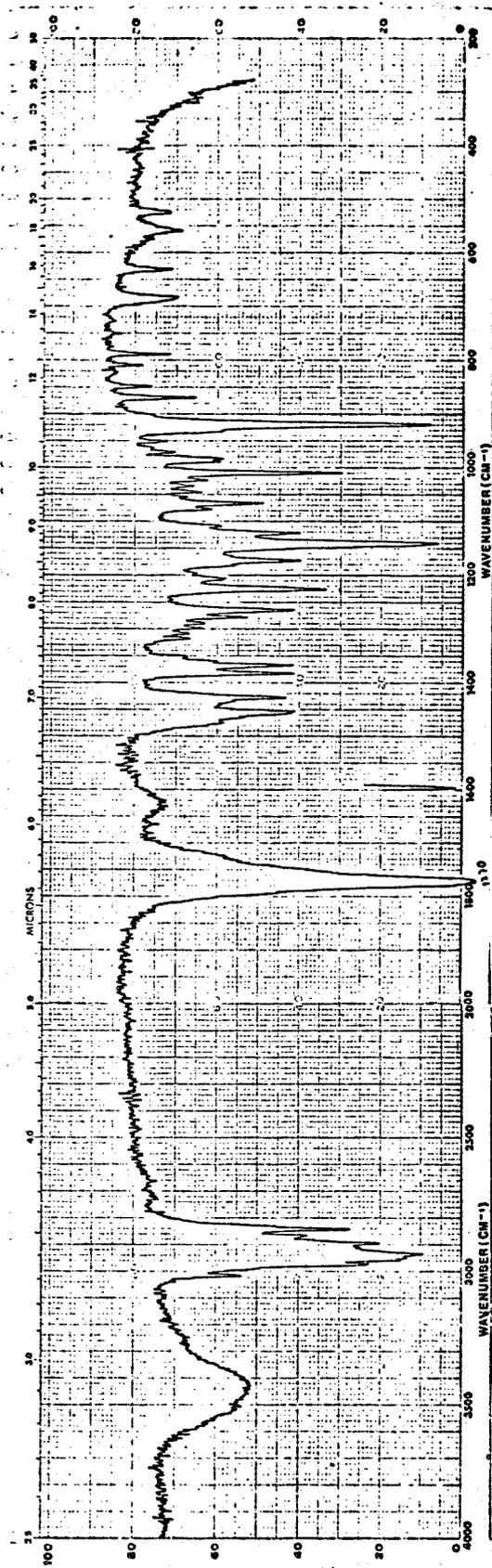
E-2 : Espectro de IV (KBr) do composto 11



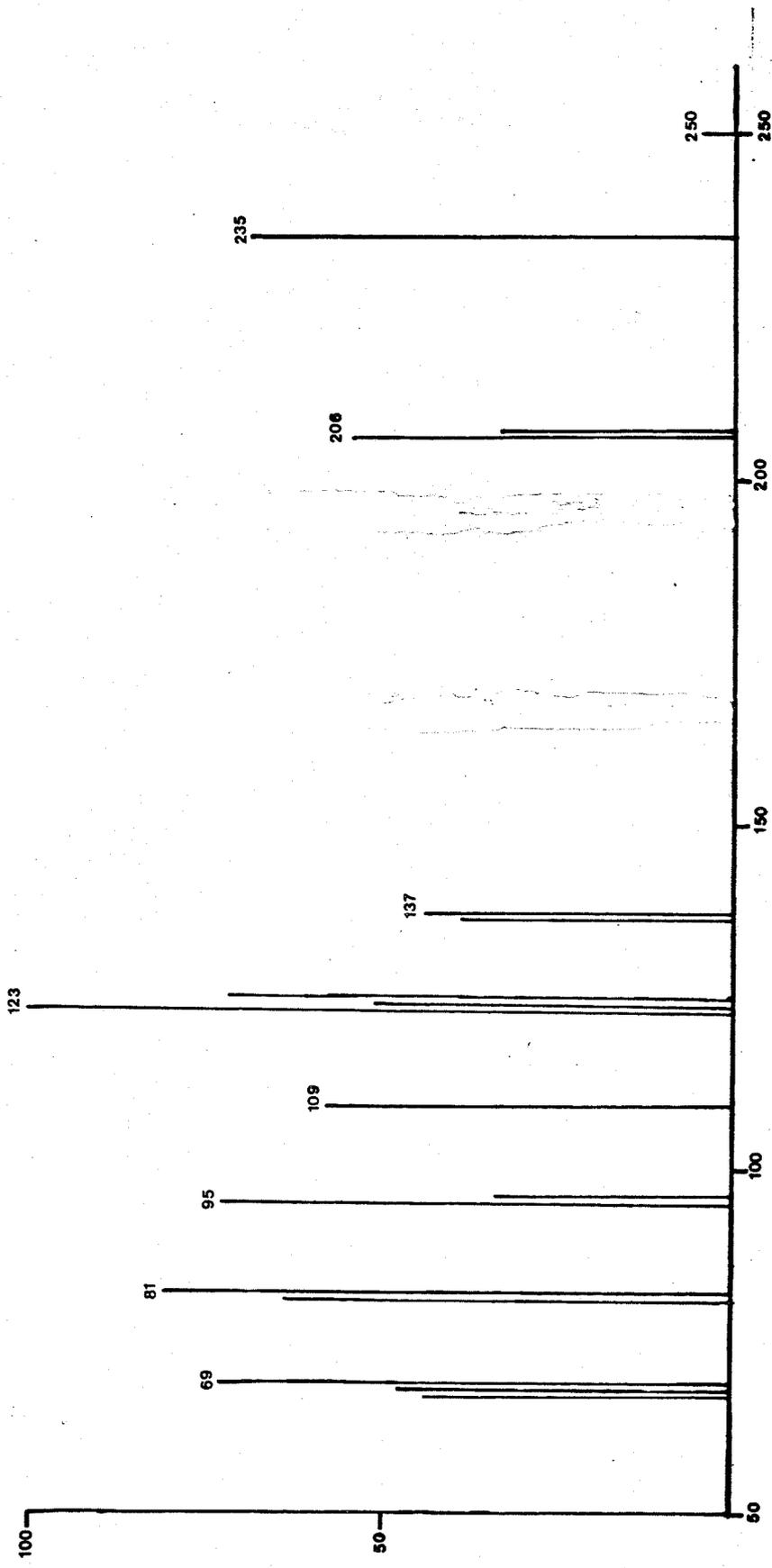
E-3 : Espectro de massa do composto 11



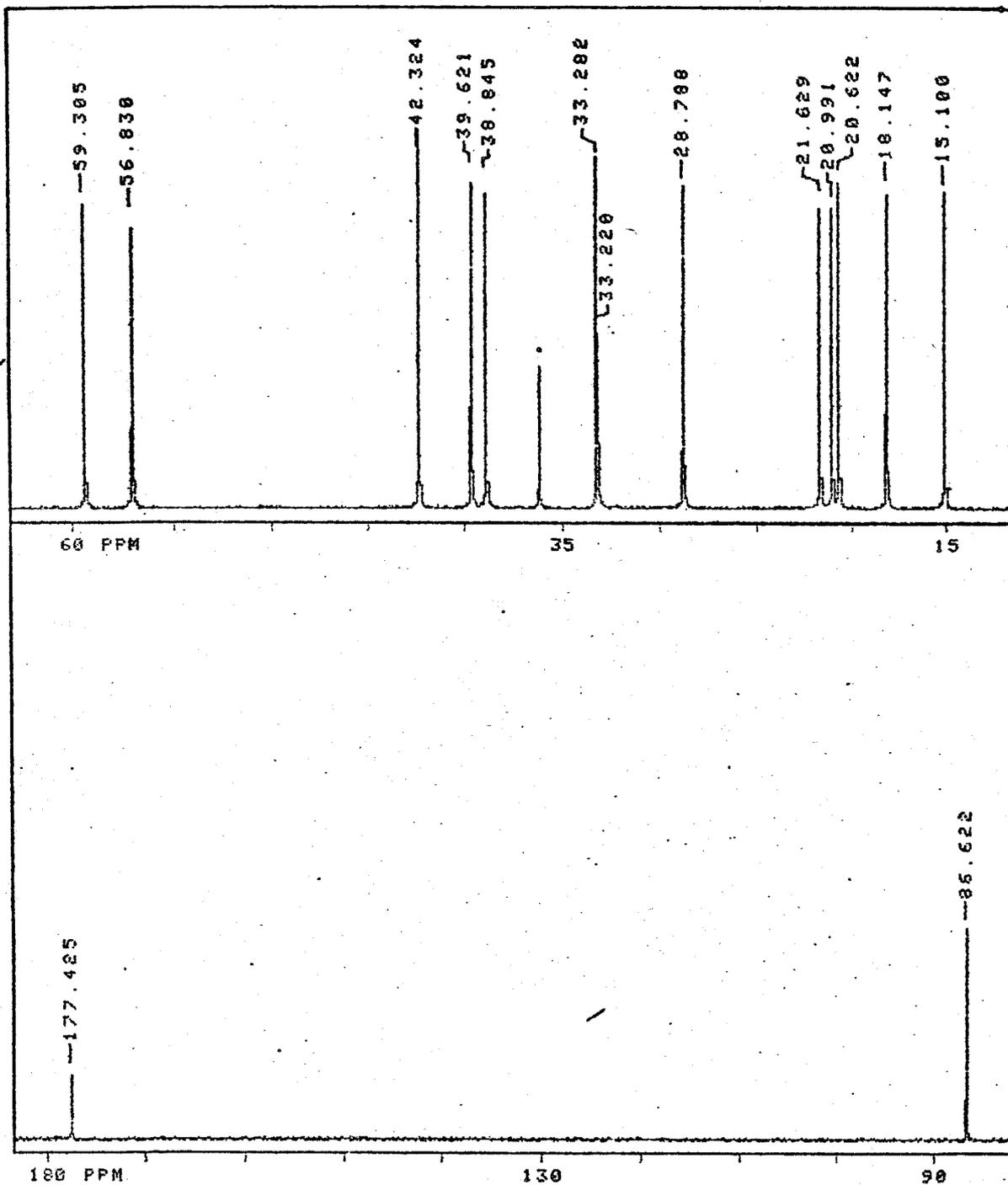
E-4 : Espectro de RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 17



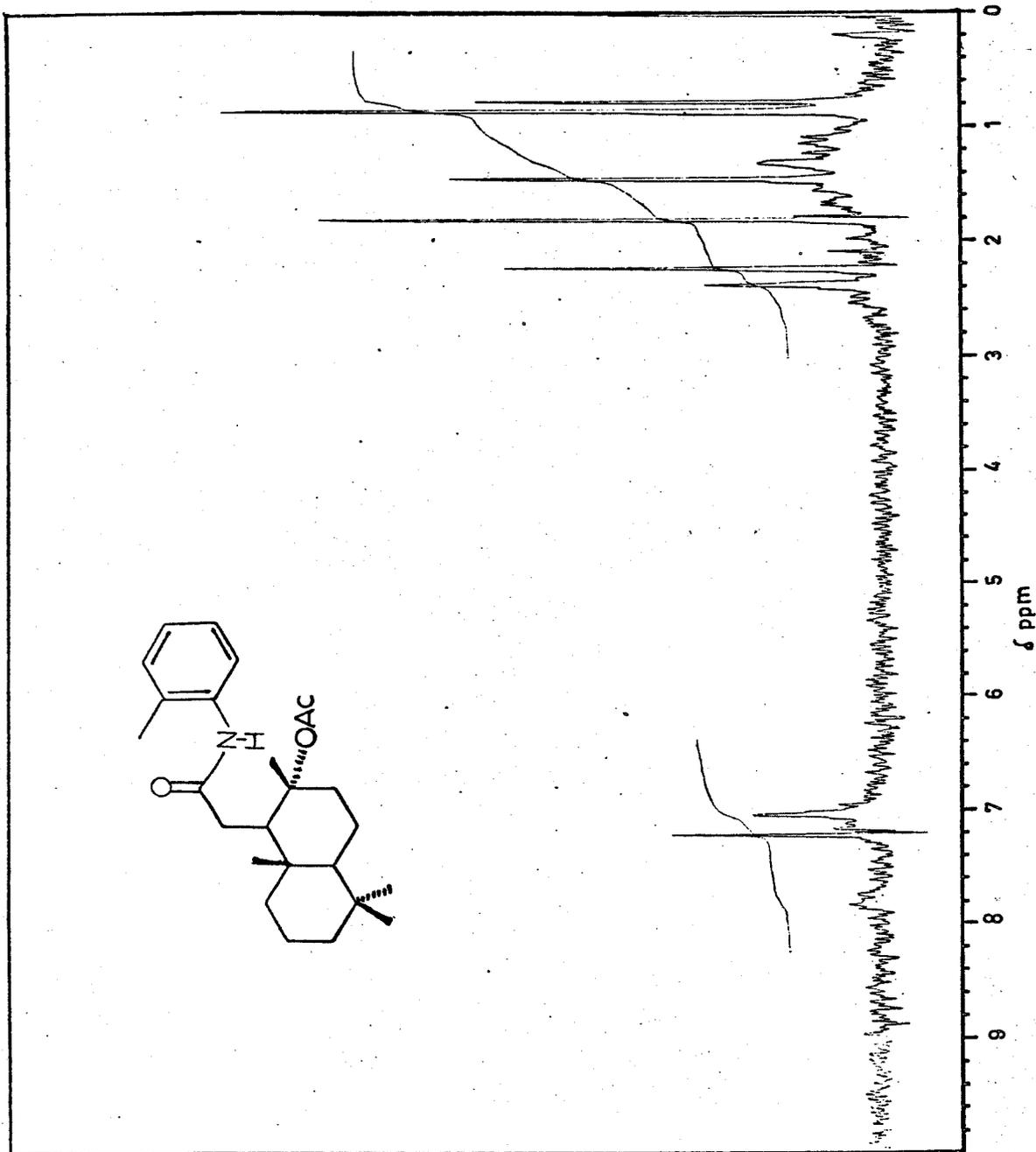
E-5 : Espectro de IV (KBr) do composto 17



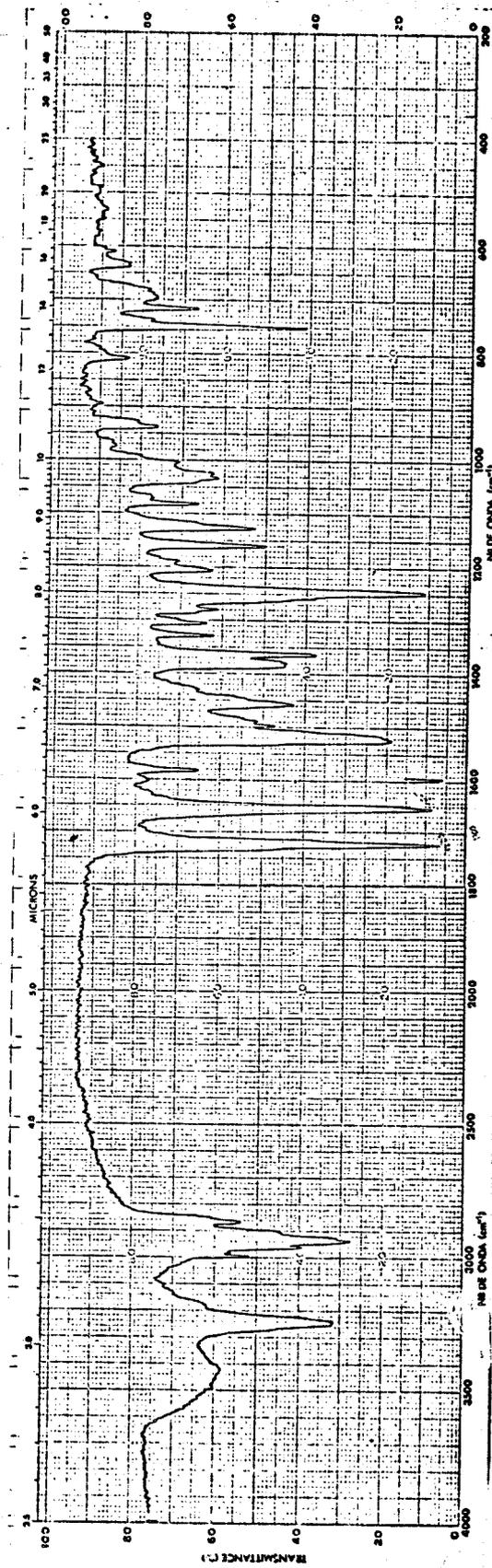
E-6: Espectro de massa do composto 17



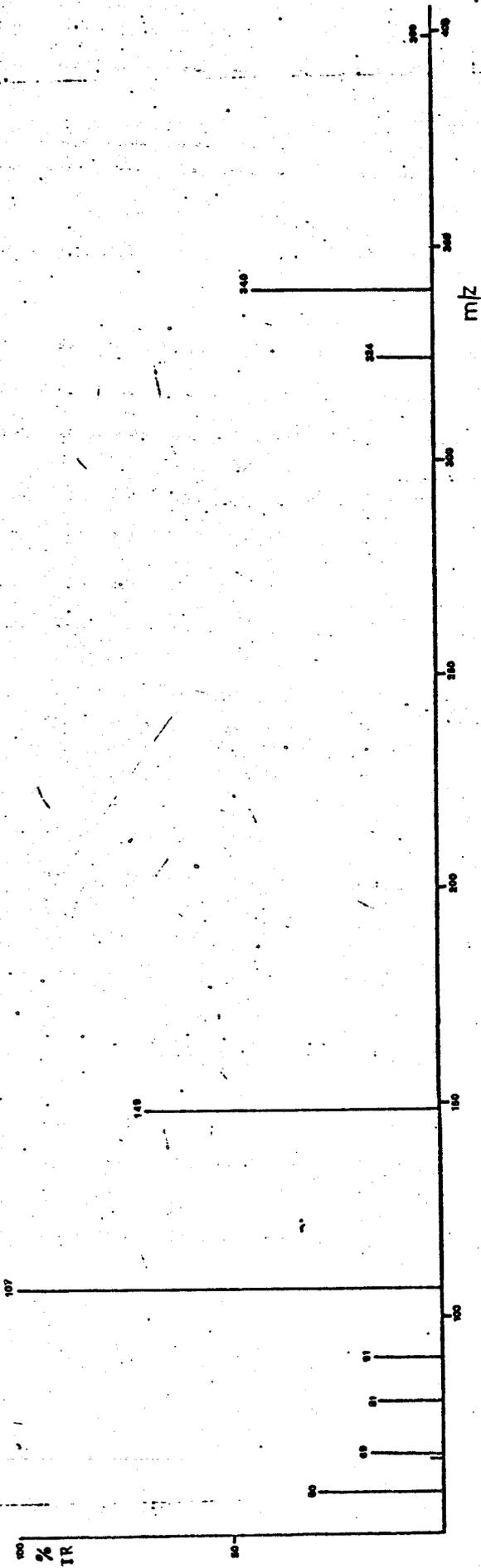
E-7: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 17



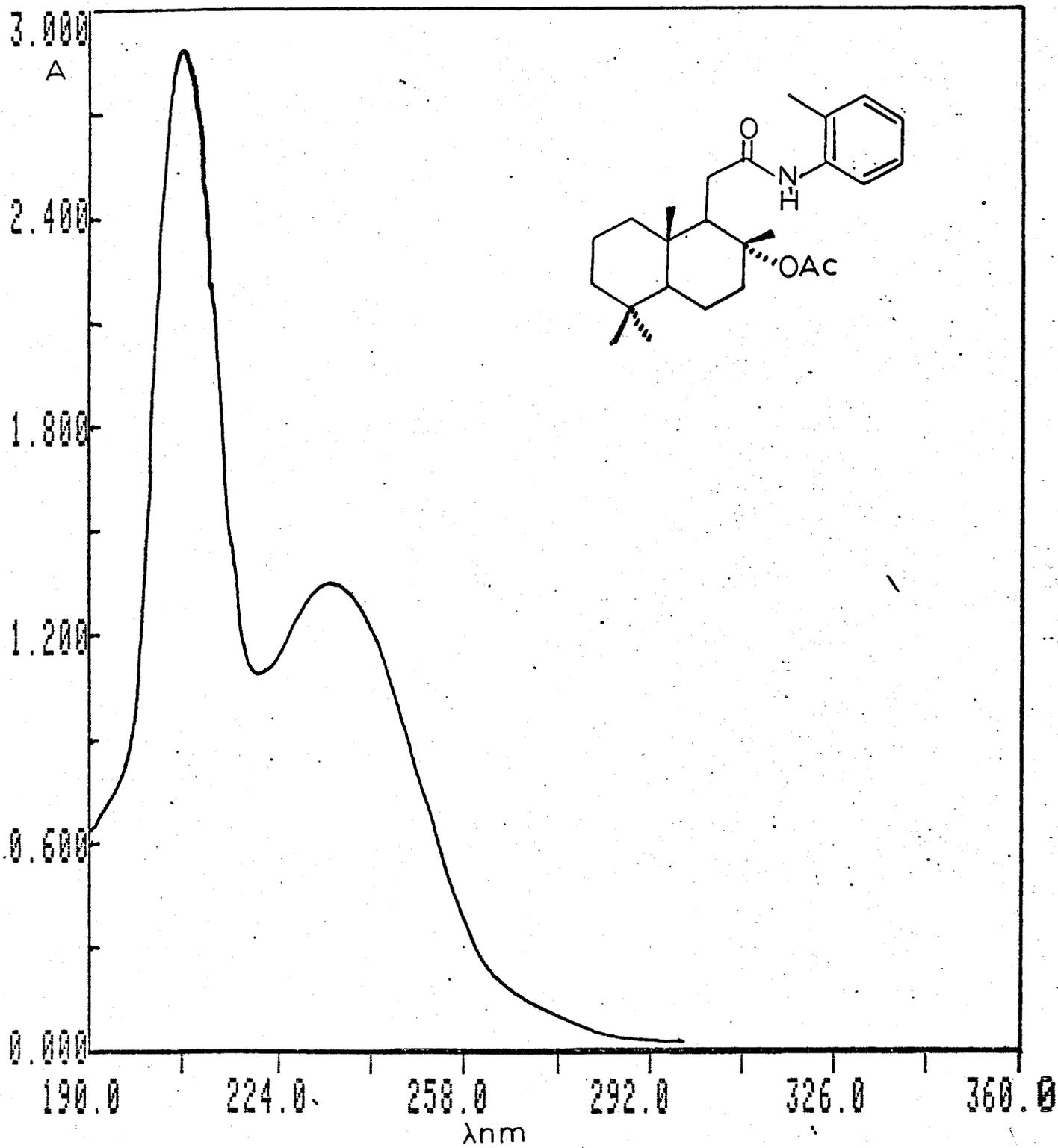
E-8 : Espectro de RMN^1H (80 MHz, CDCl_3) do composto **12**



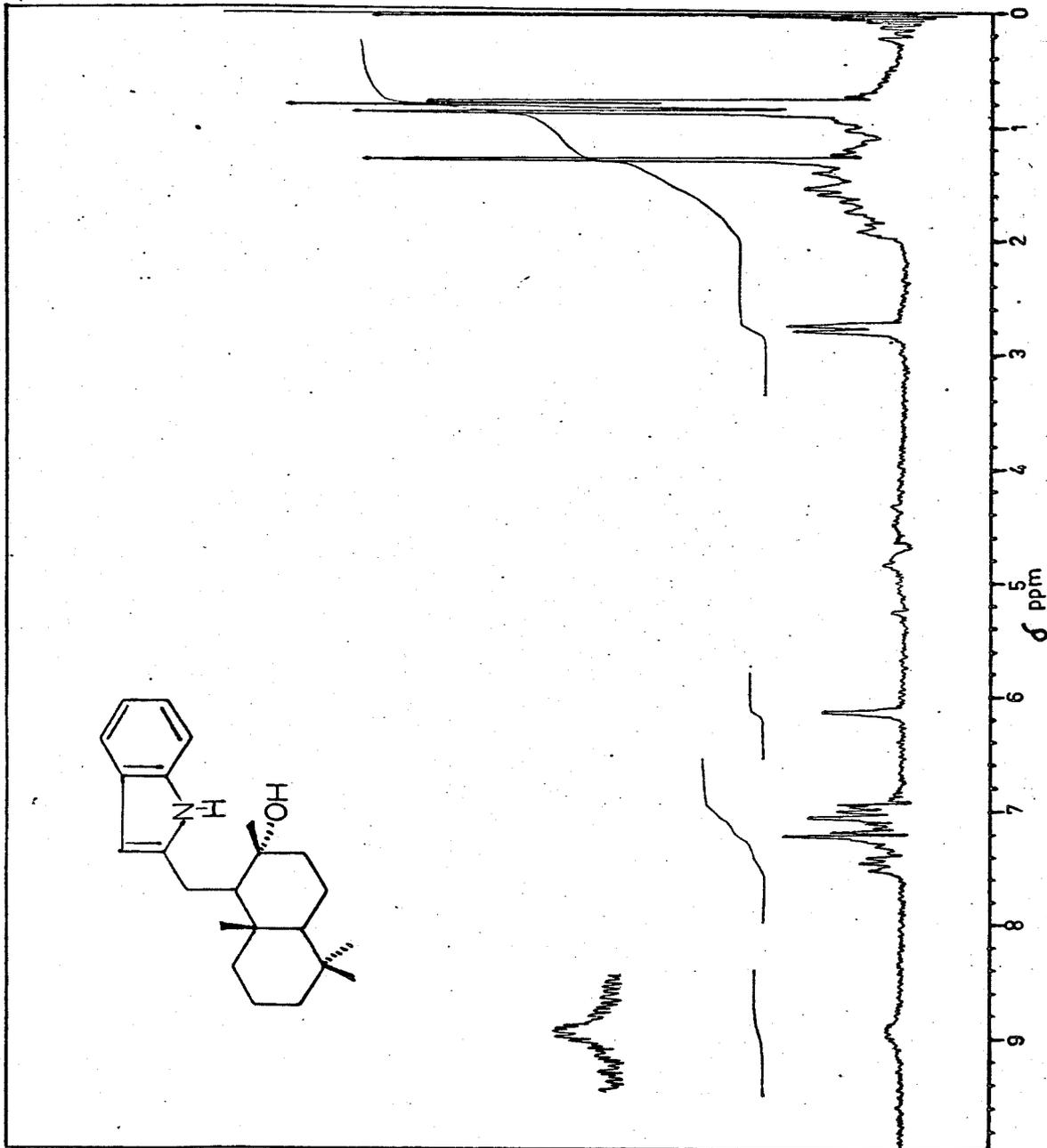
E-9 : Espectro de IV (KBr) do composto 12



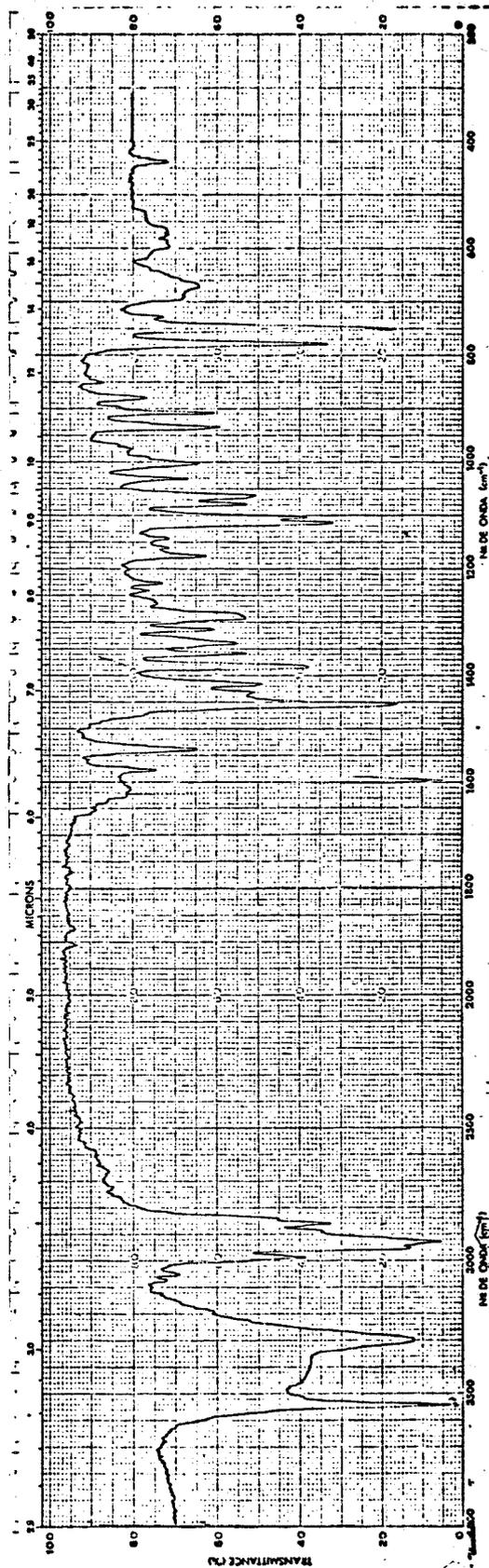
E-10: Espectro de massa do composto 12



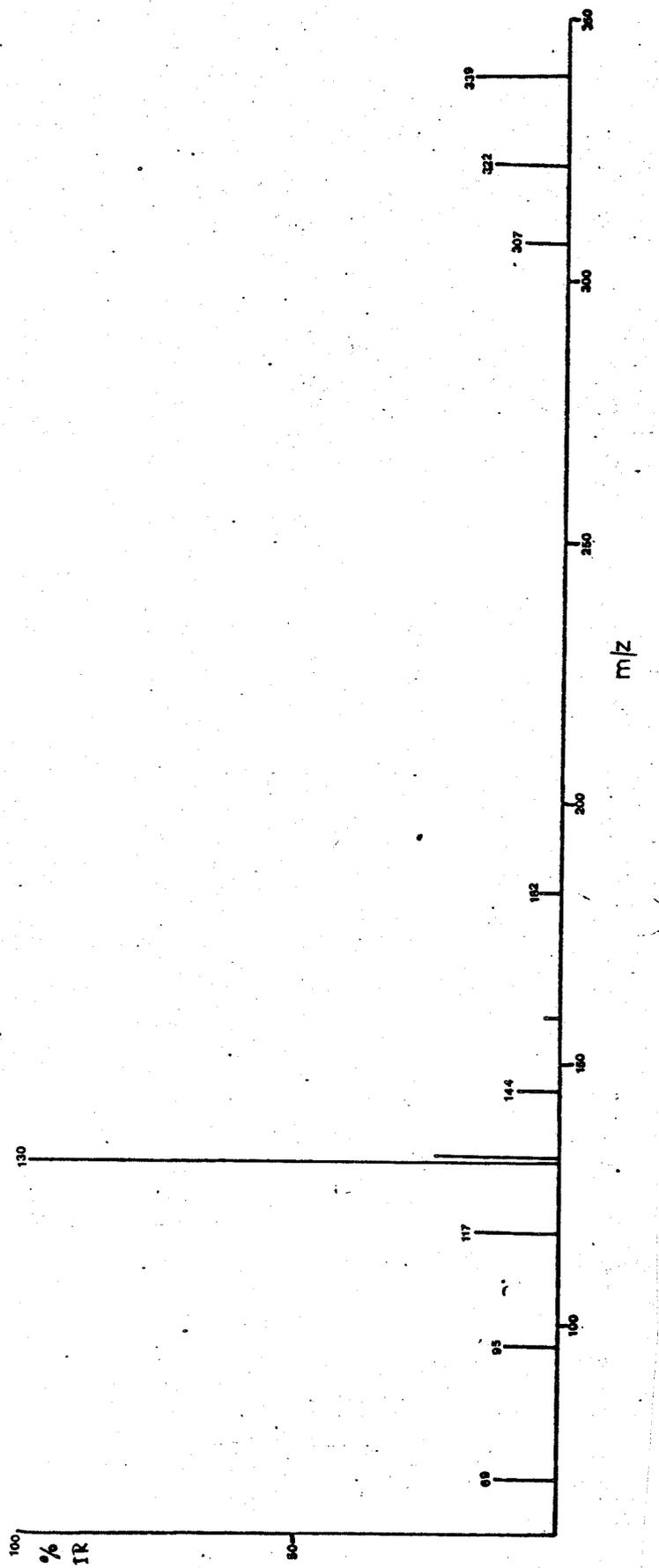
E-11: Espectro de UV (MeOH) do composto 12



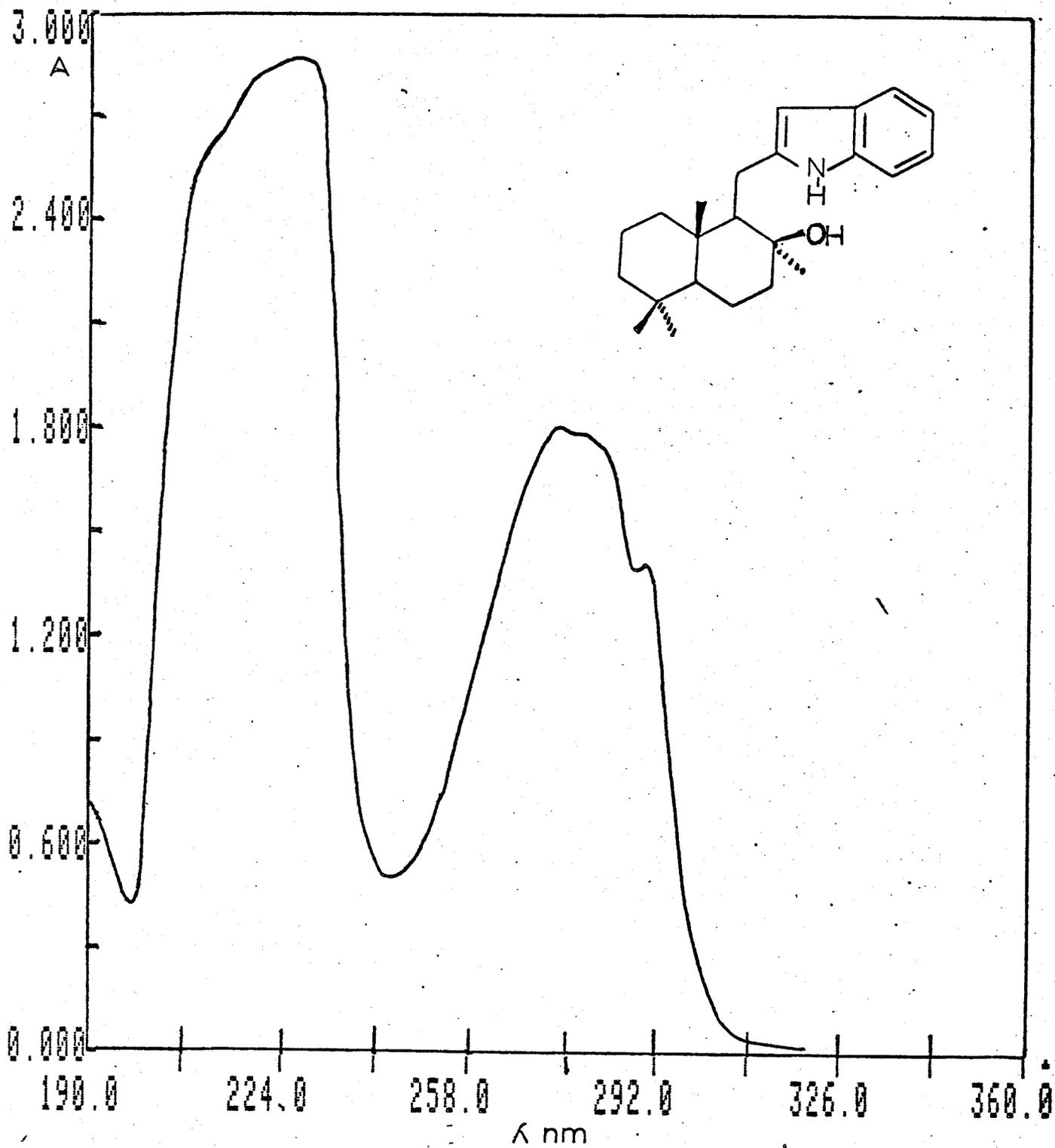
E-12: Espectro de RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) do composto 13



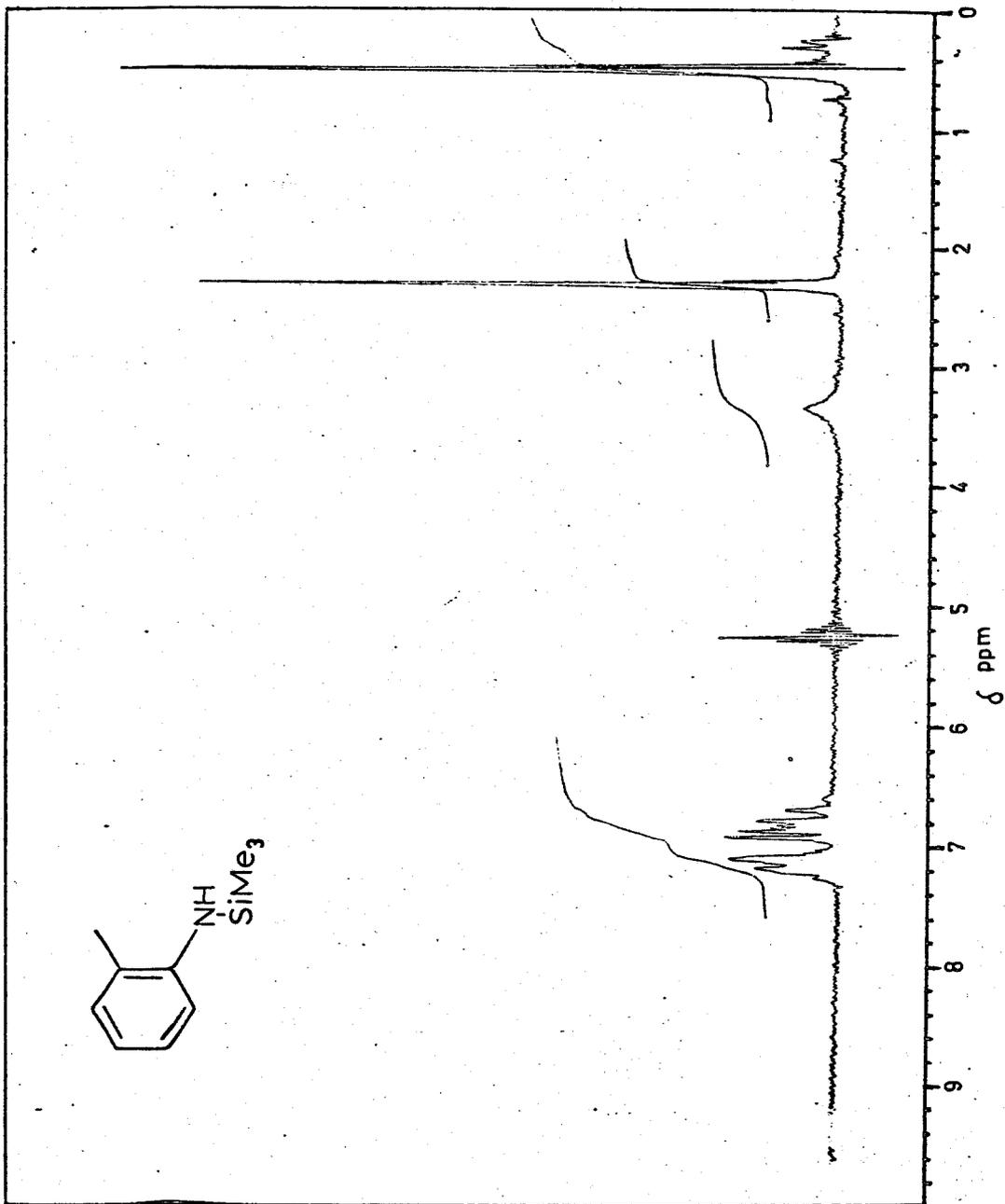
E-13: Espectro de IV (KBr) do composto 13



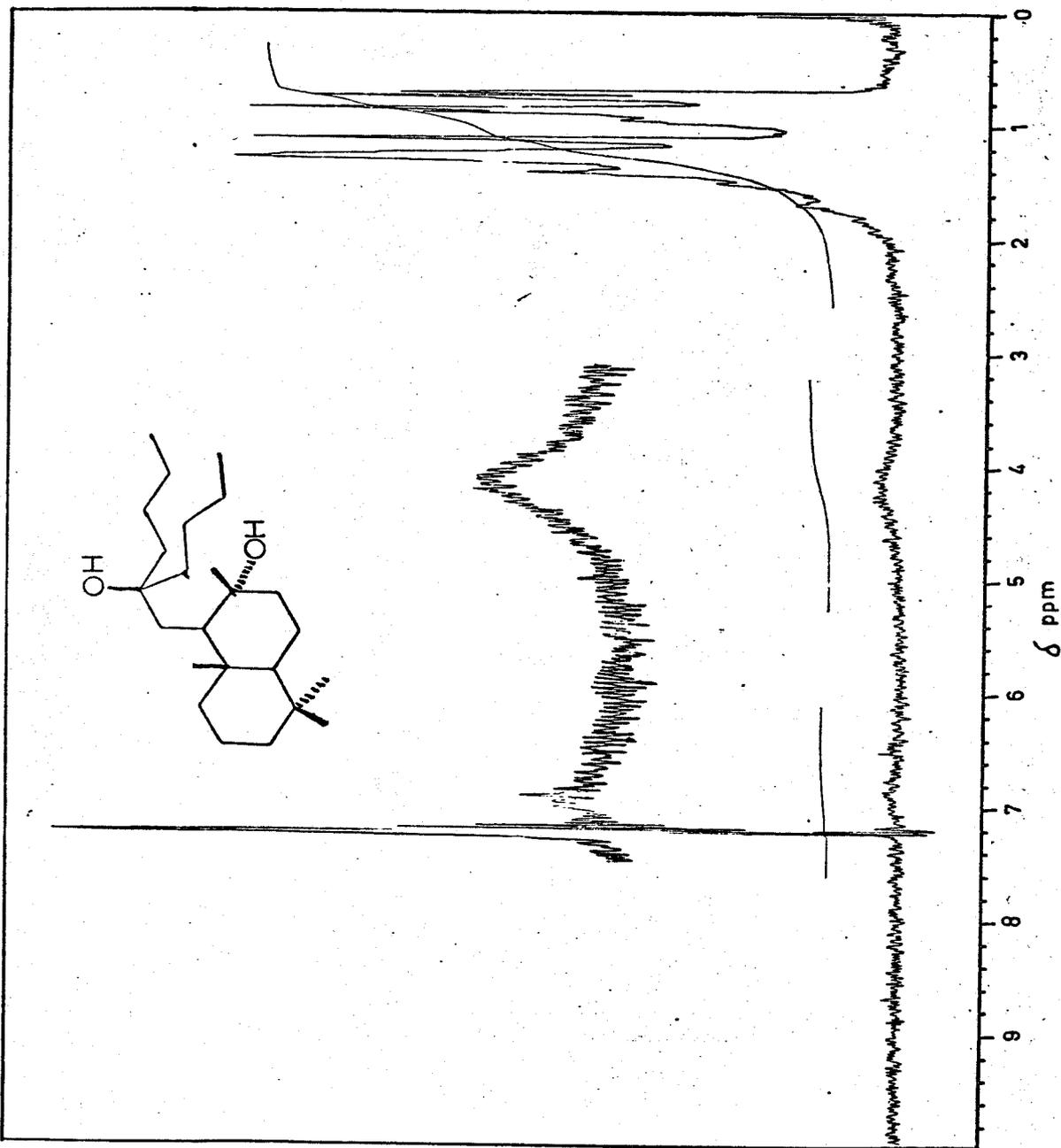
E-14: Espectro de massa do composto 13



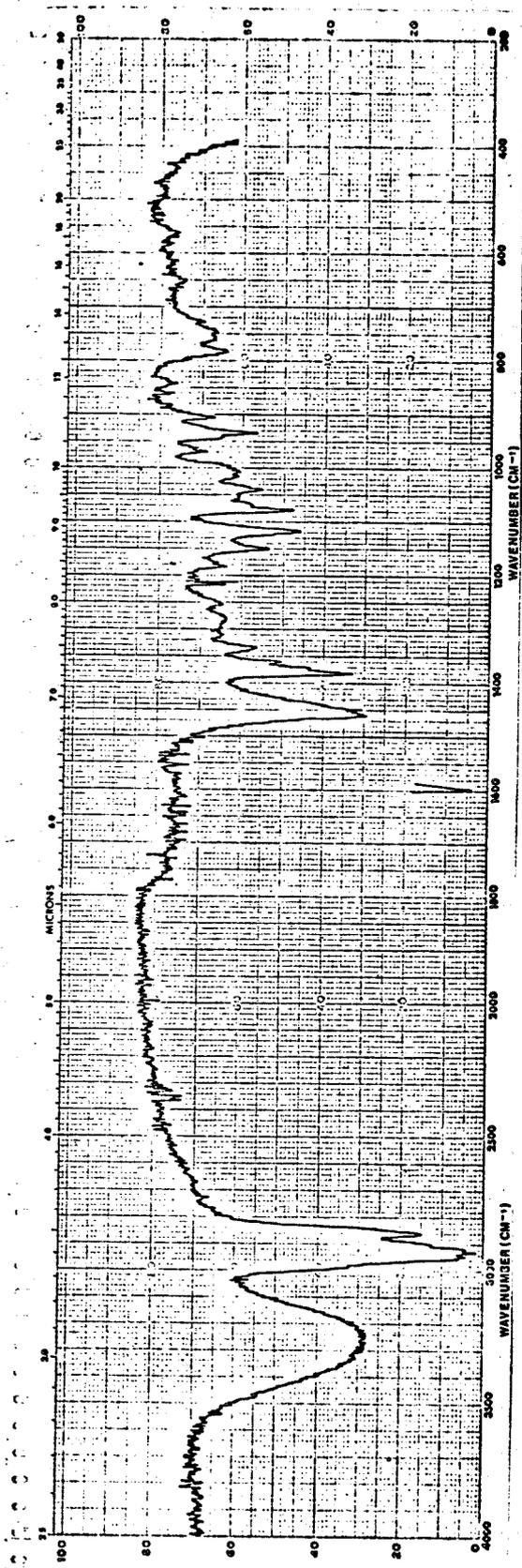
E-15: Espectro de UV (MeOH) do composto 13



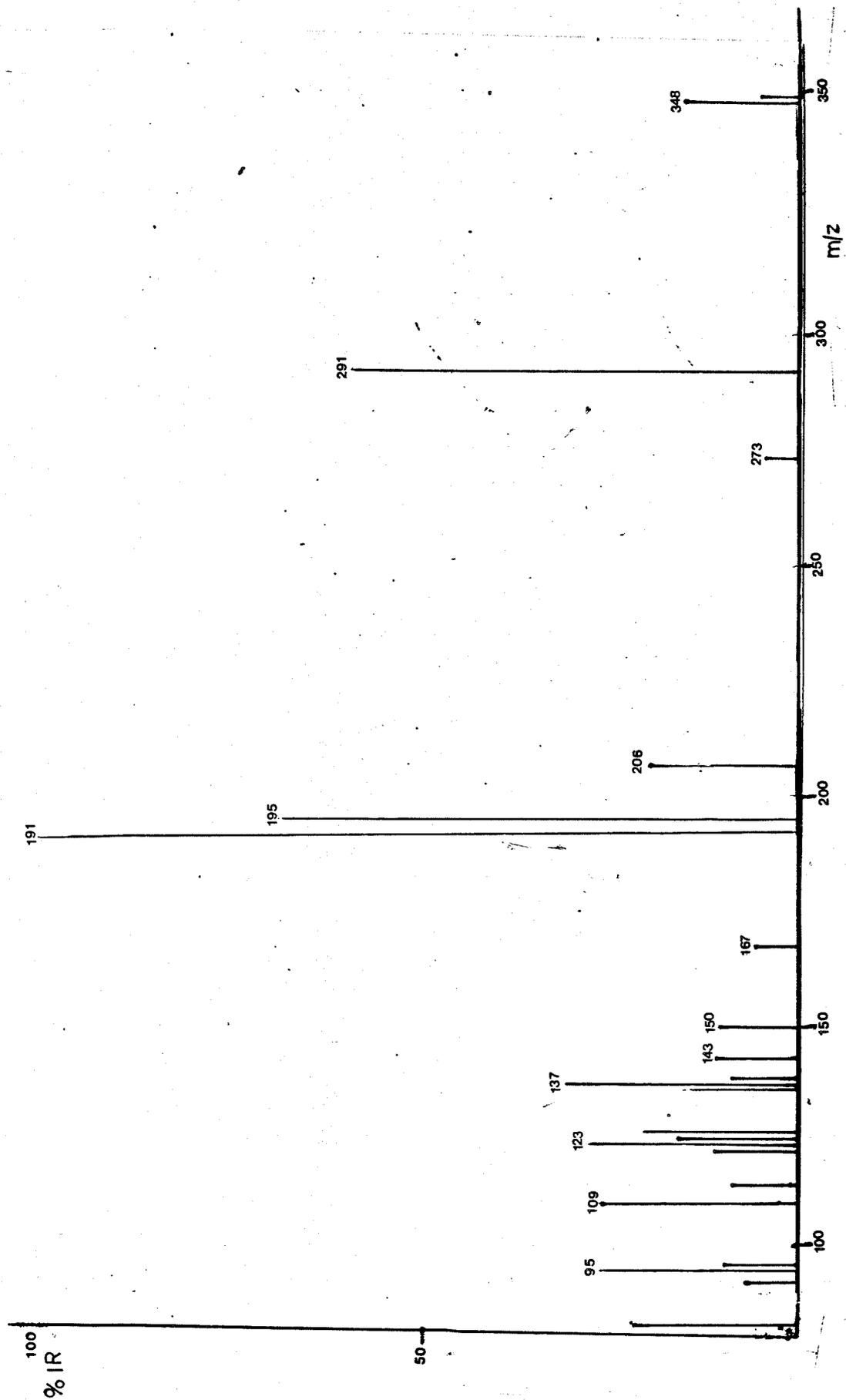
E-16: Espectro de RMN¹H (80 MHz, CH_2Cl_2) do composto 19



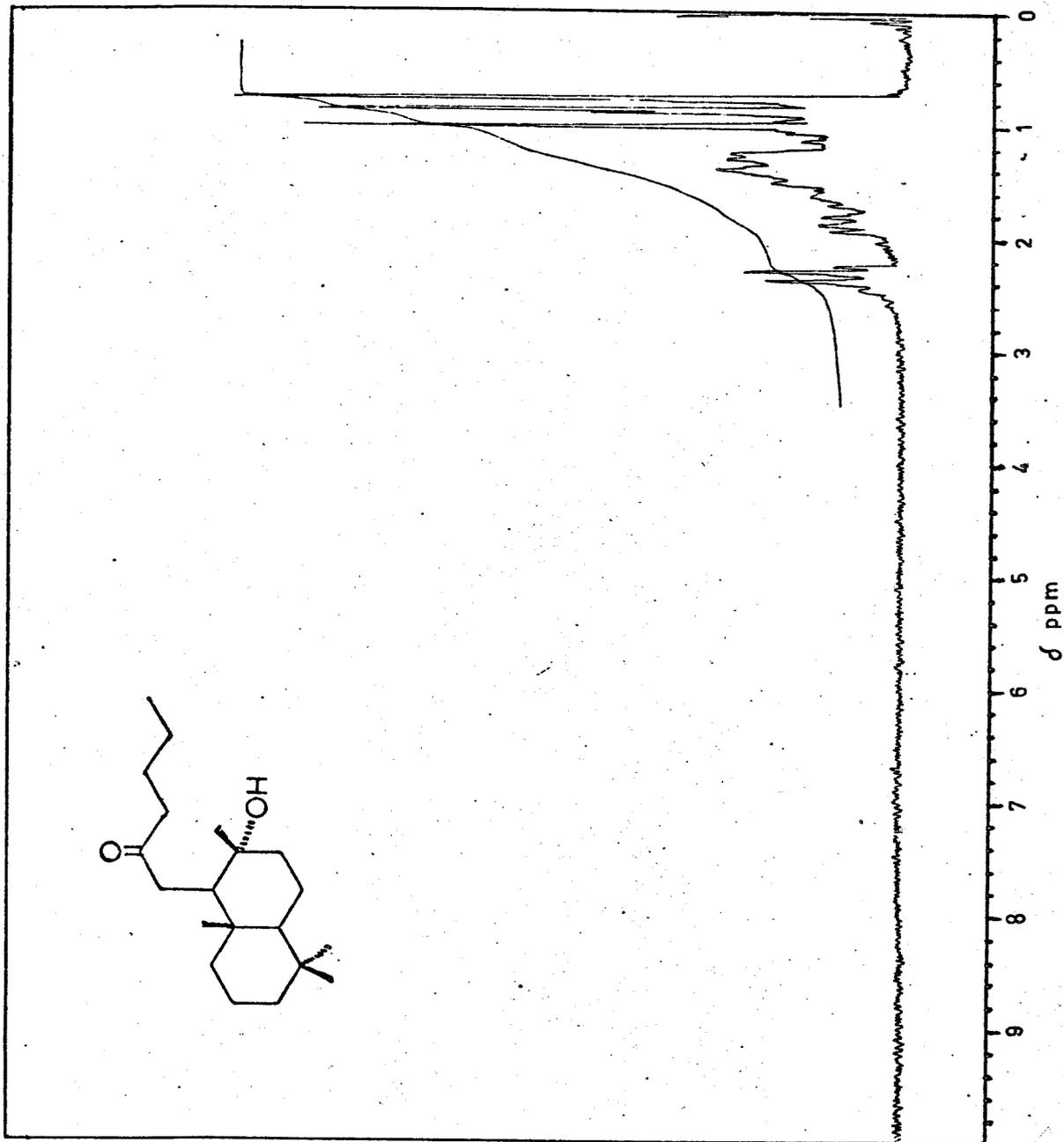
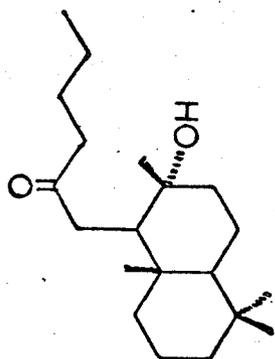
E-17: Espectro de RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) do composto 22



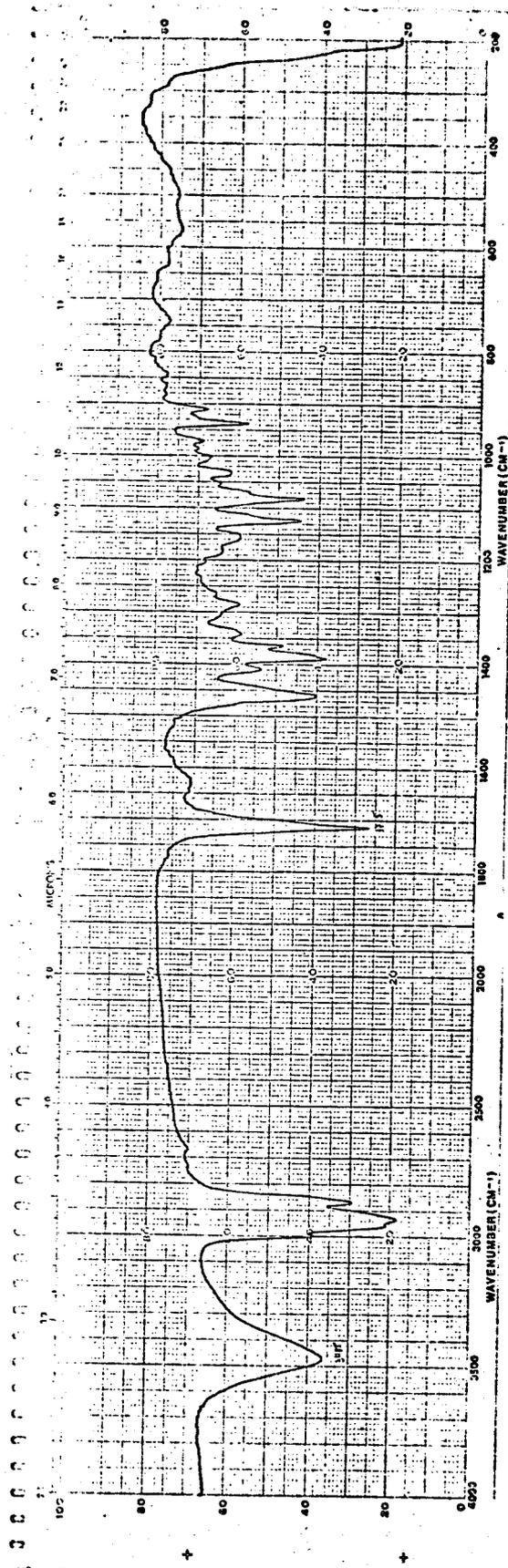
E-18: Espectro de IV (film) do composto 22



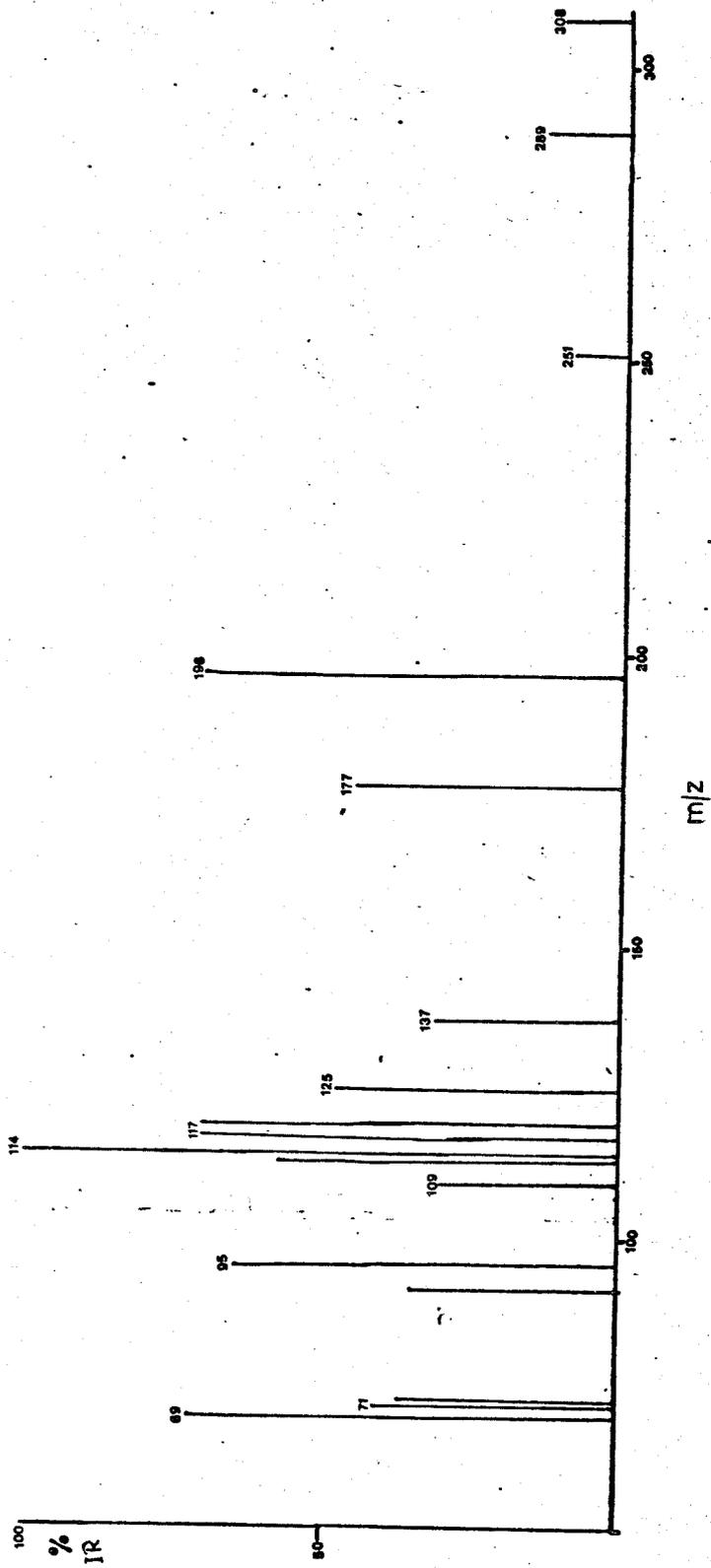
E-19: Espectro de massa do composto 22



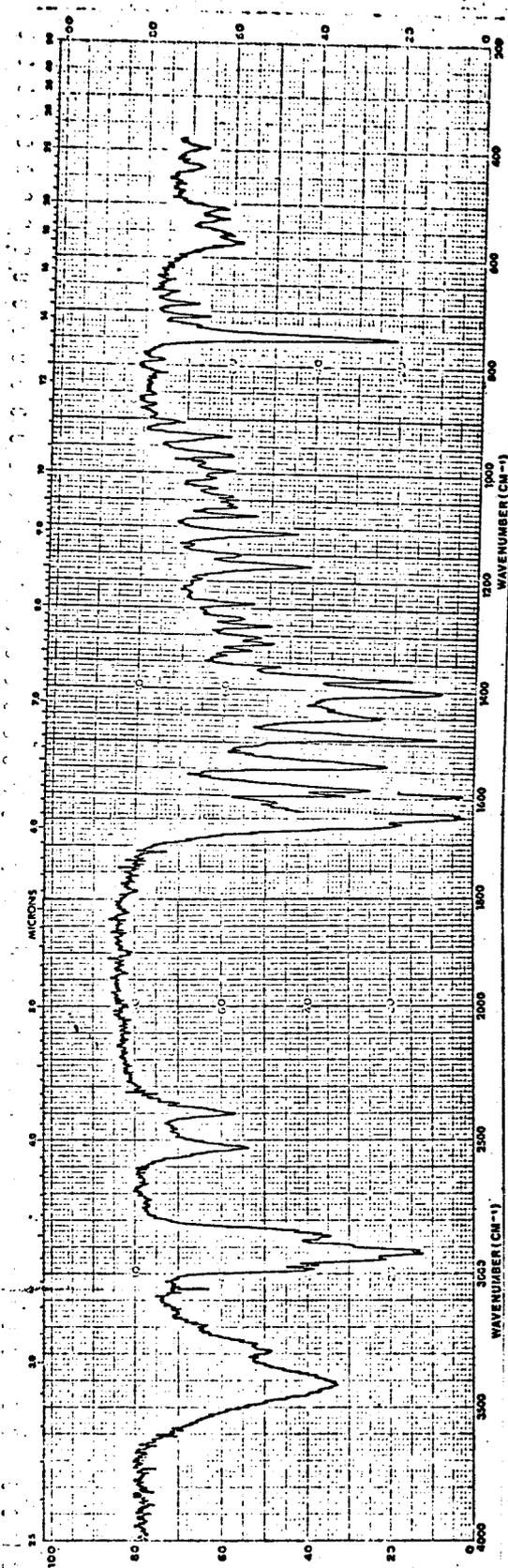
E-20: Espectro de RMN^1H (80 MHz, CCl_4) do composto 23



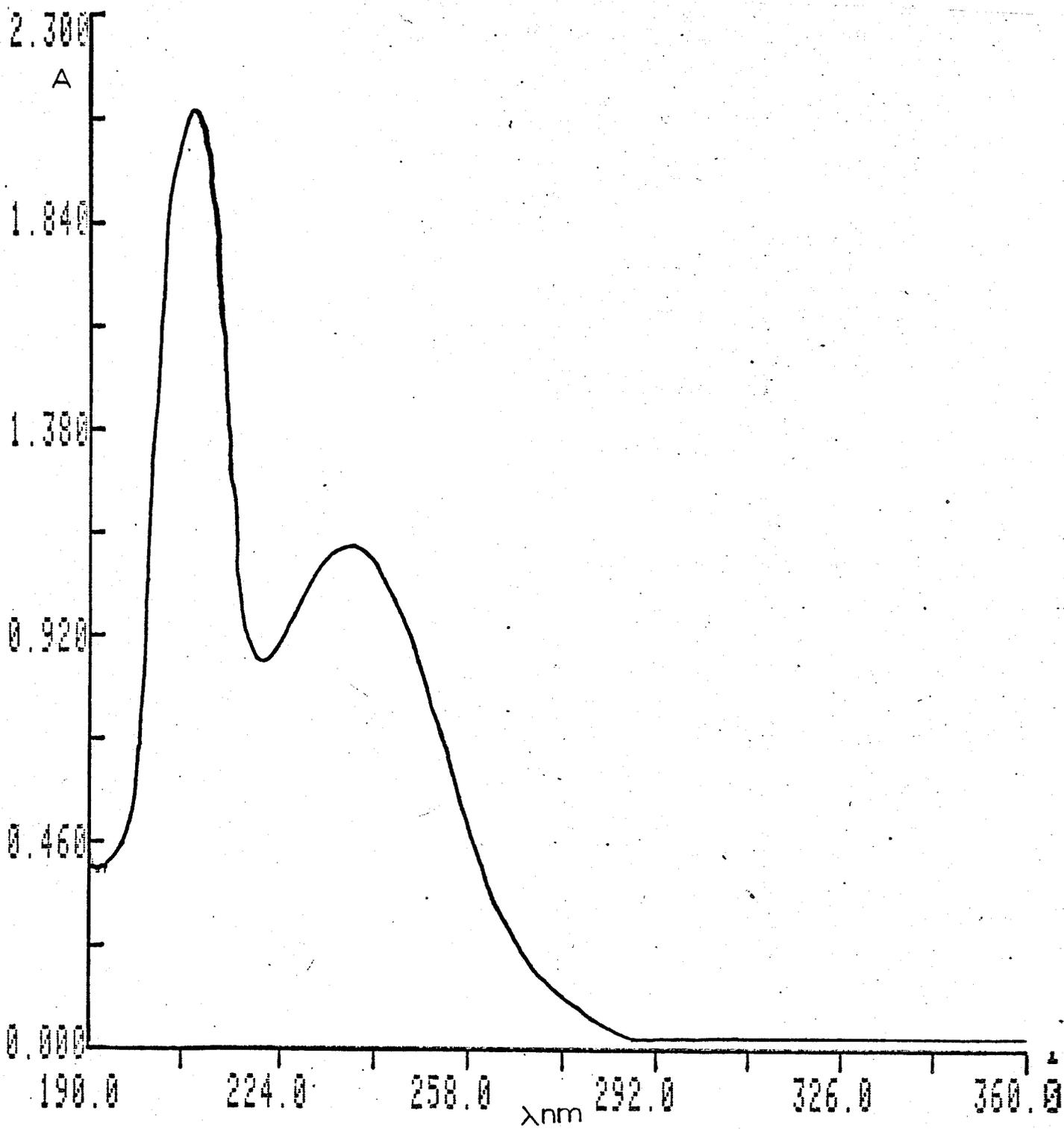
E-21: Espectro de IV (KBr) do composto 23



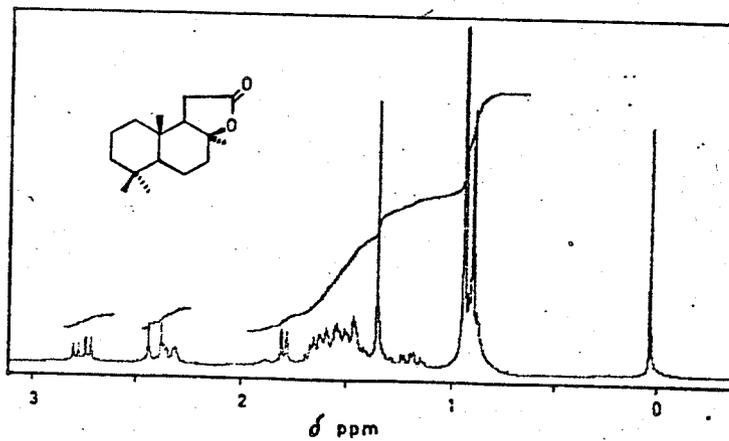
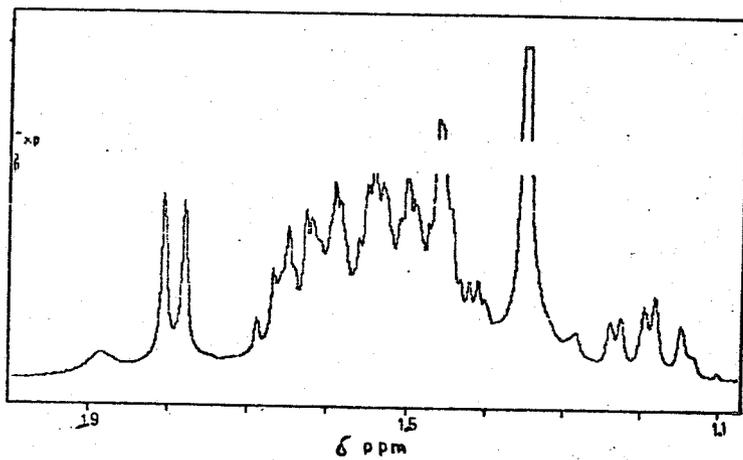
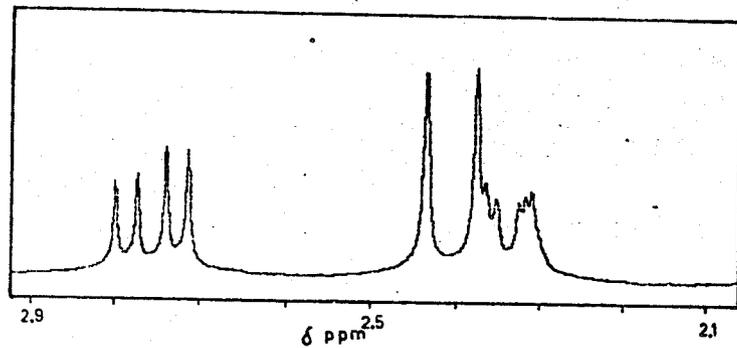
E-22: Espectro de massa do composto 23



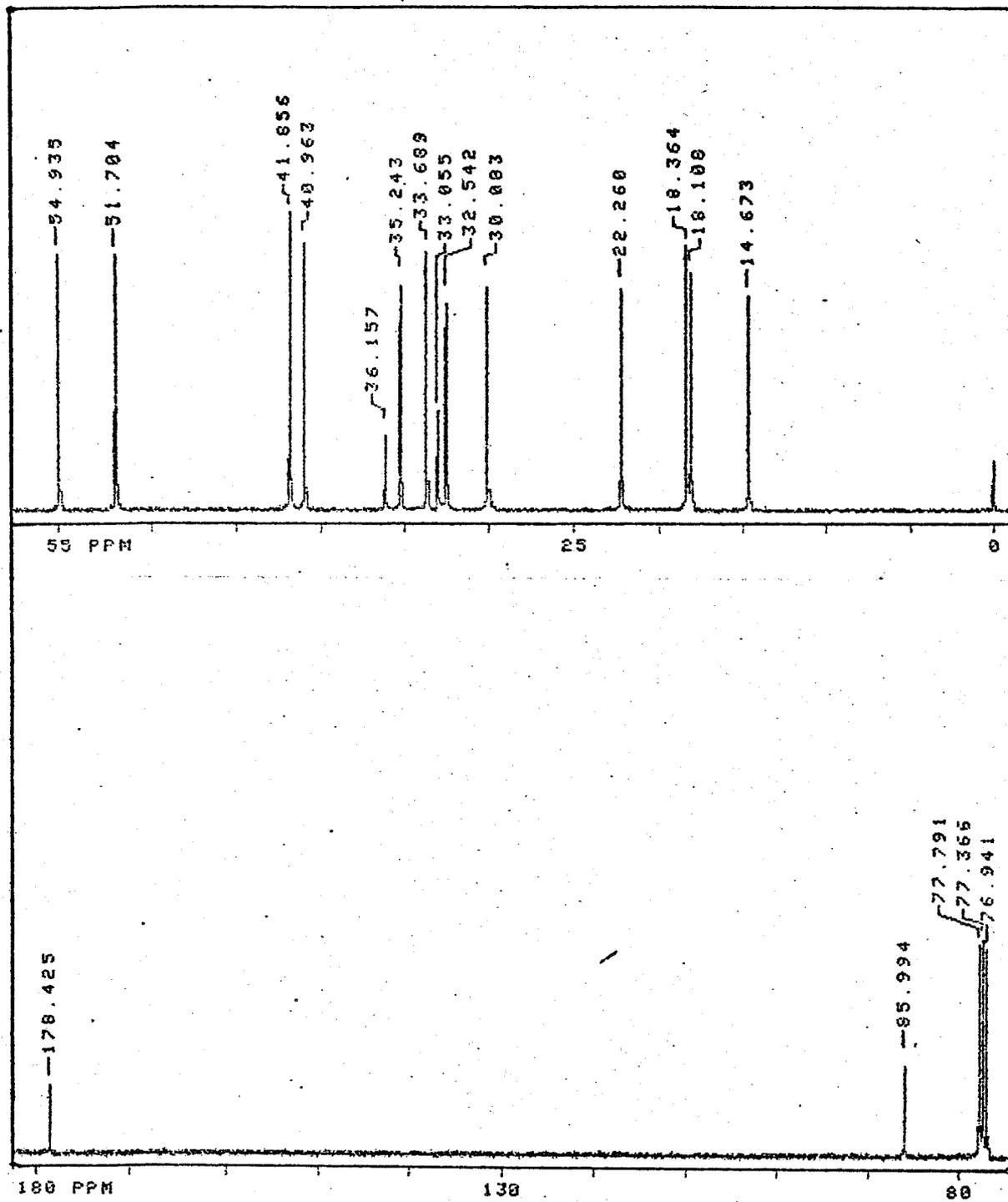
E-24: Espectro de IV (KBr) do composto 24



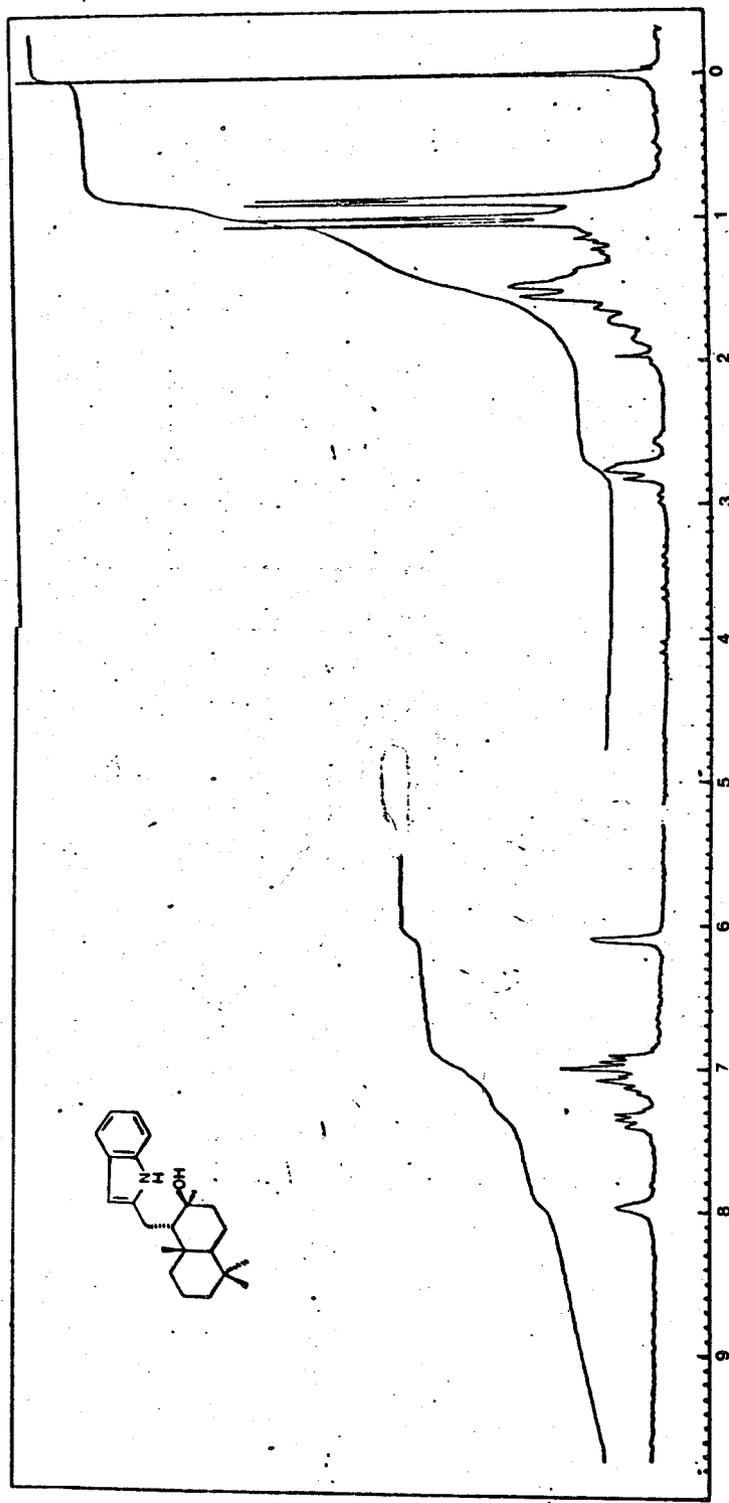
E-25: Espectro de UV (EtOH) do composto 24



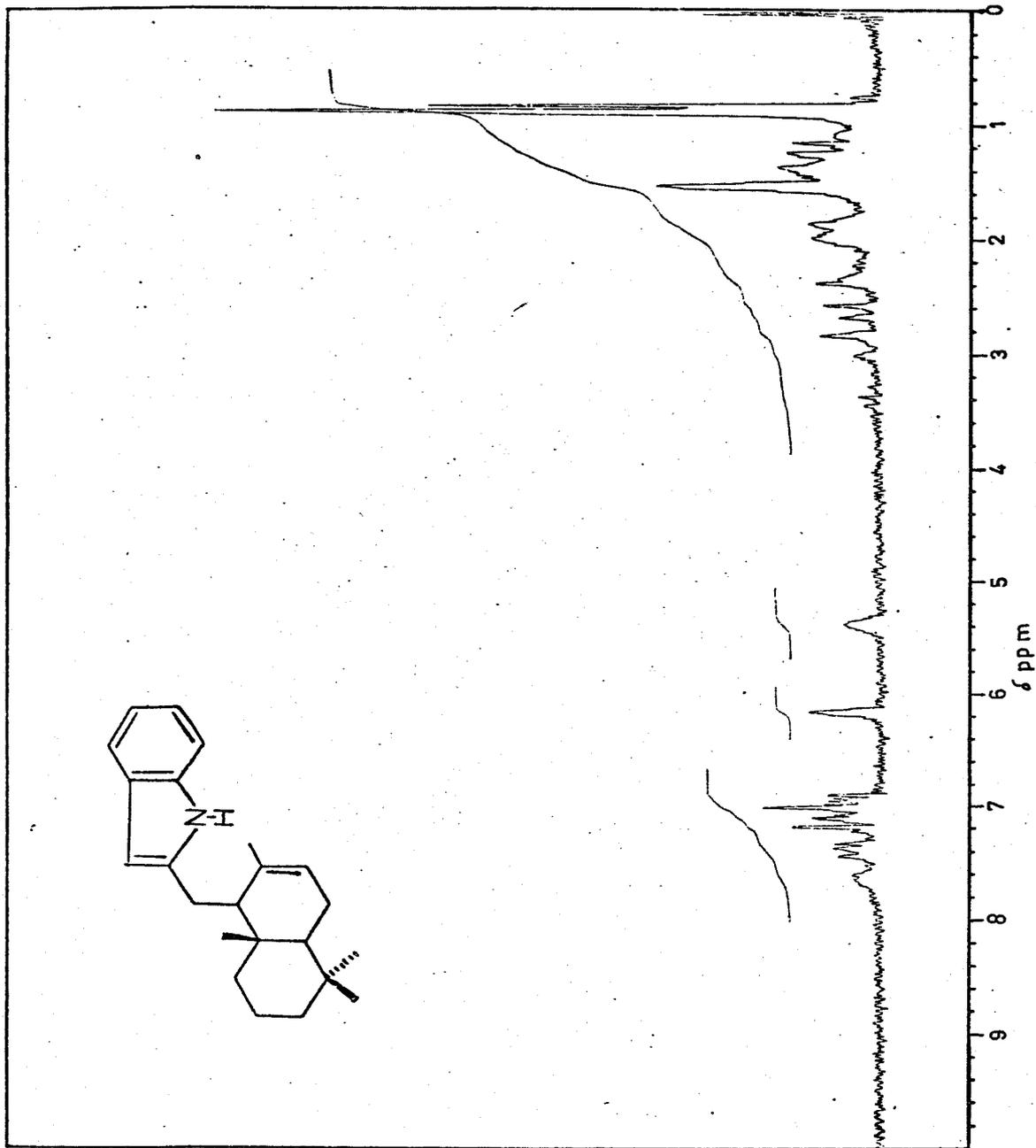
E-26: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 26a



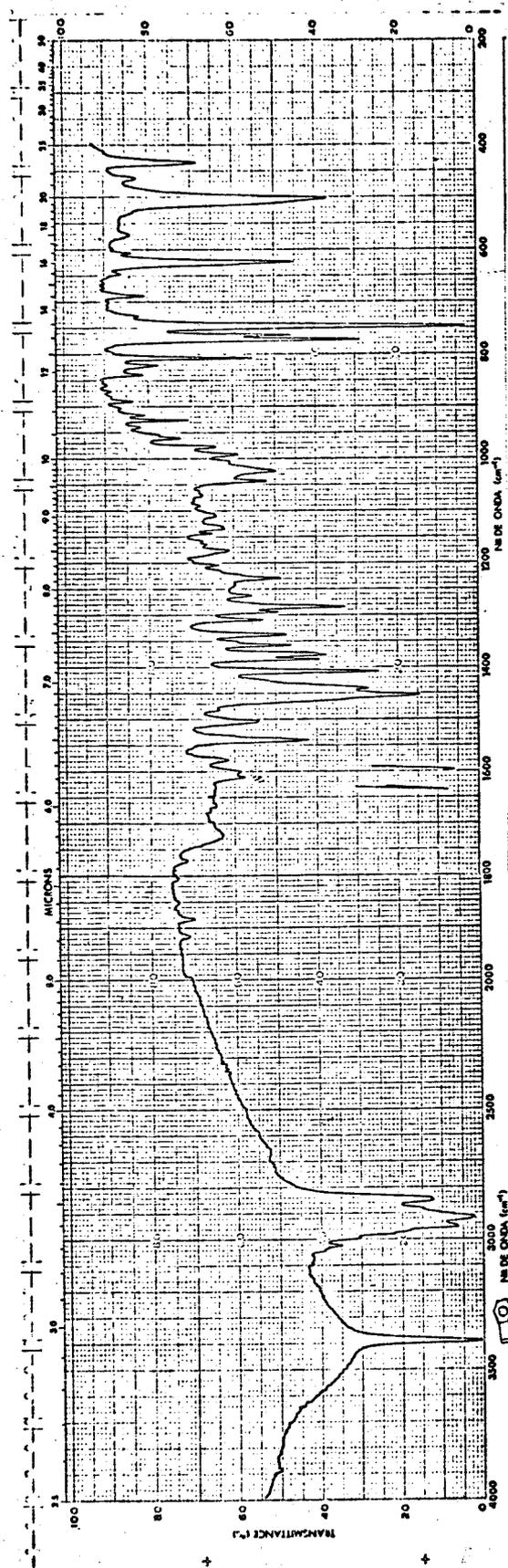
E-27: Espectro de RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 26a



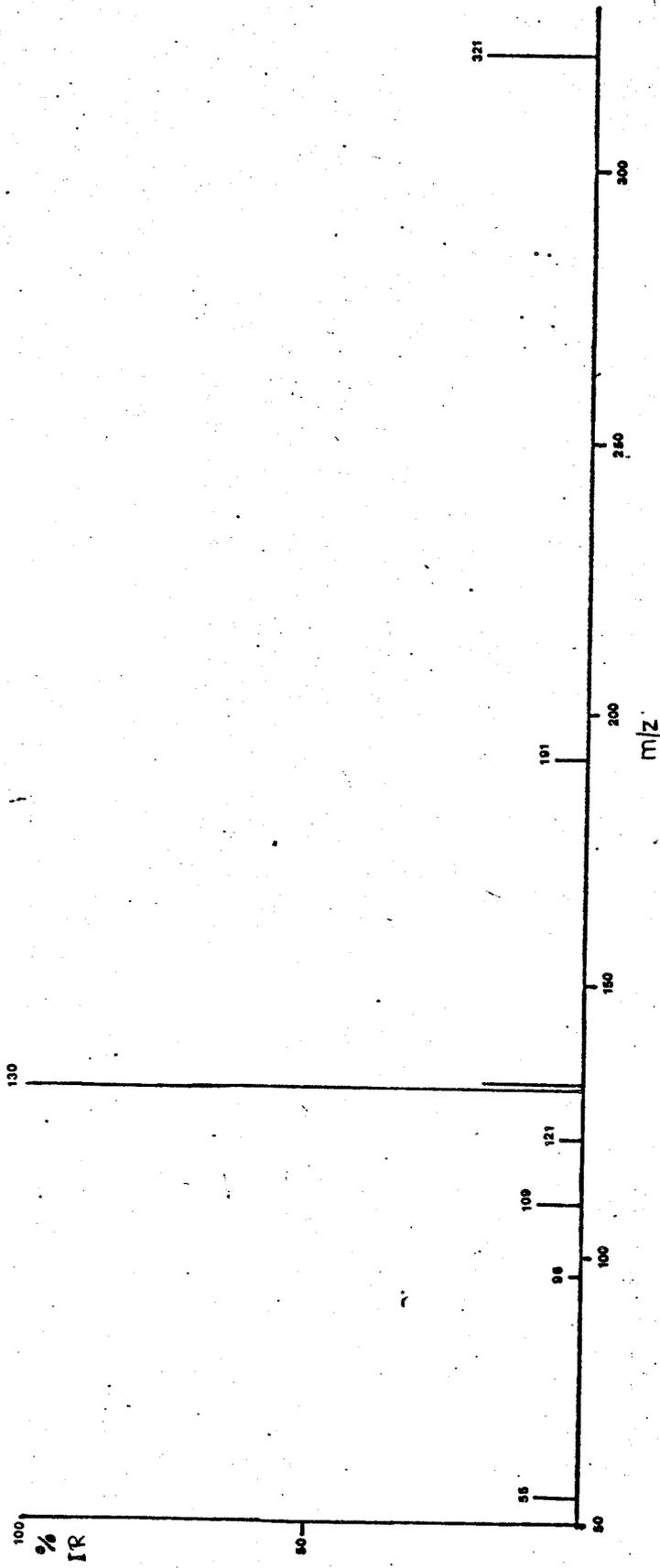
E-28: Espectro de RMN¹H (100 MHz, CCl₄) do composto 27



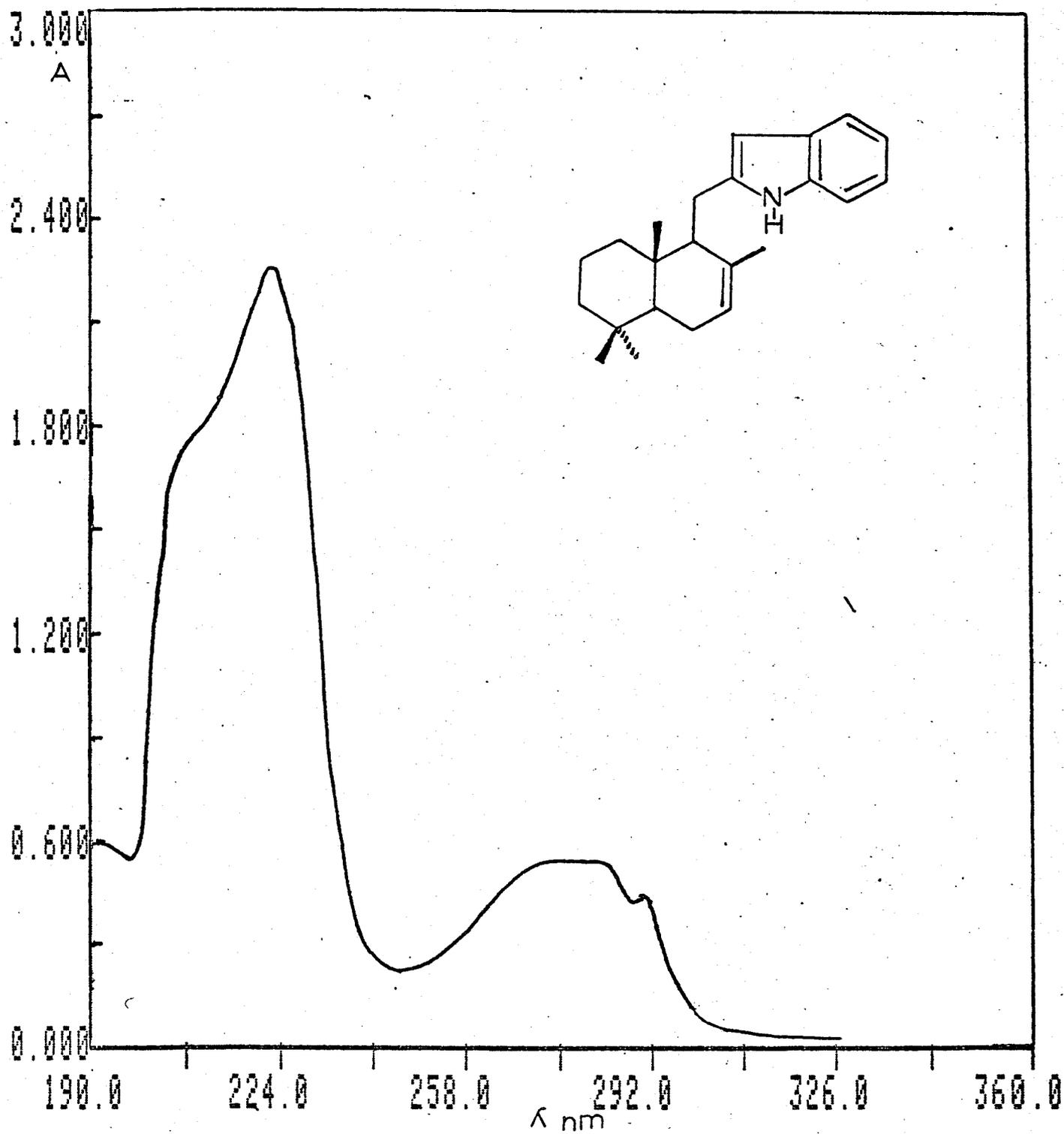
E-29: Espectro de RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) do composto 14



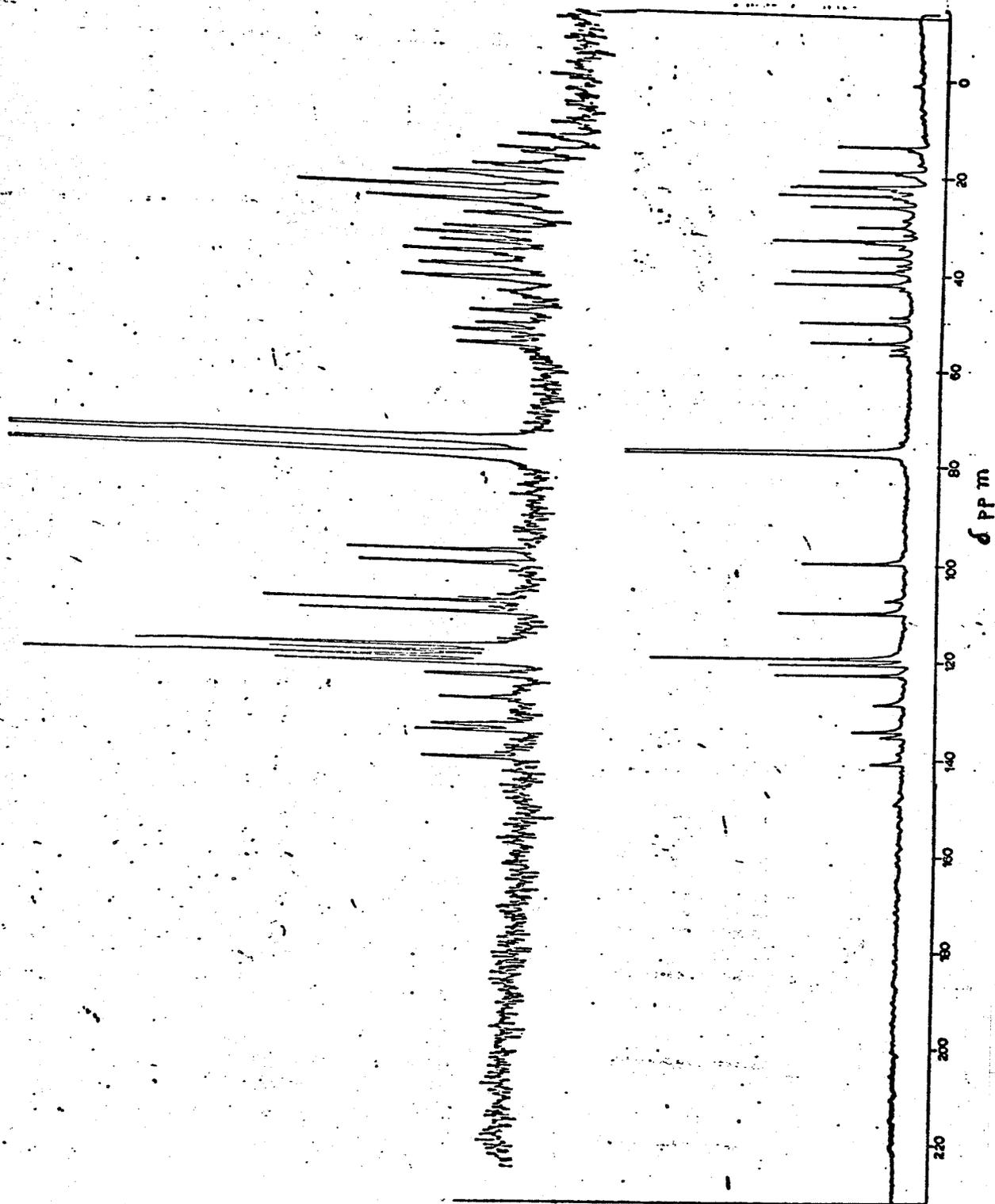
E-30: Espectro de IV (KBr) do composto 14



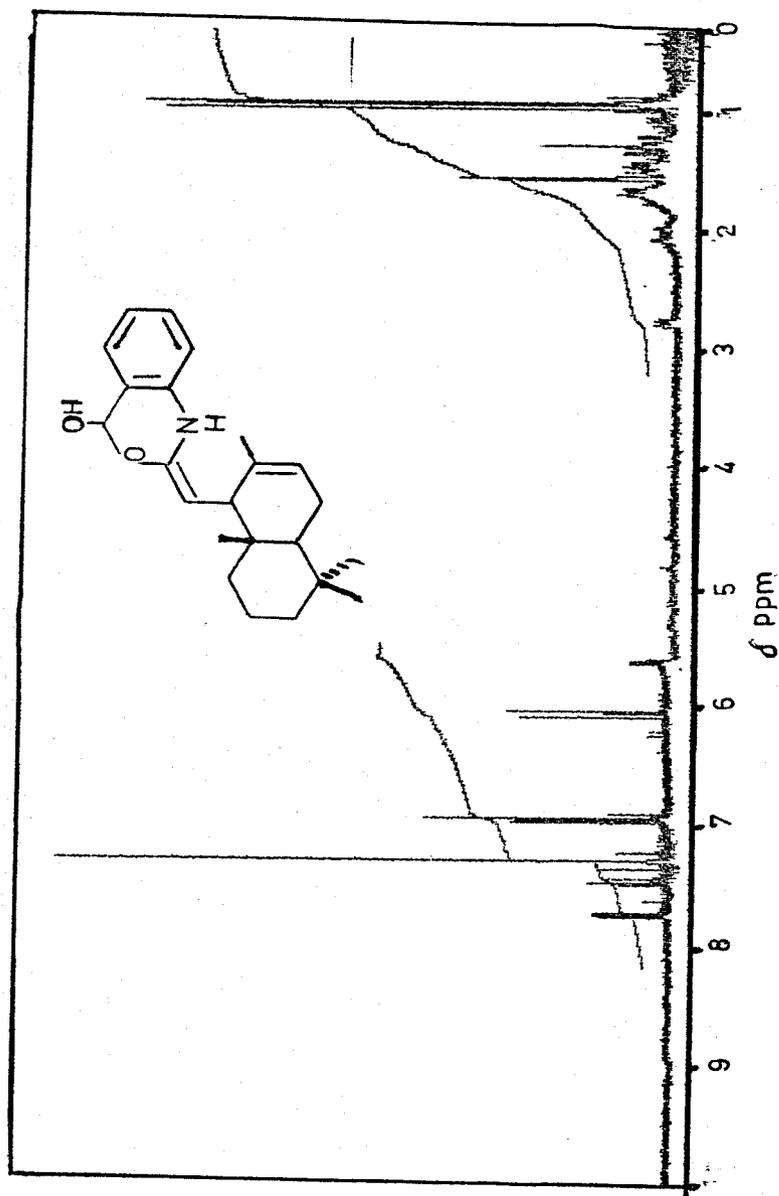
E-31: Espectro de massa do composto 14



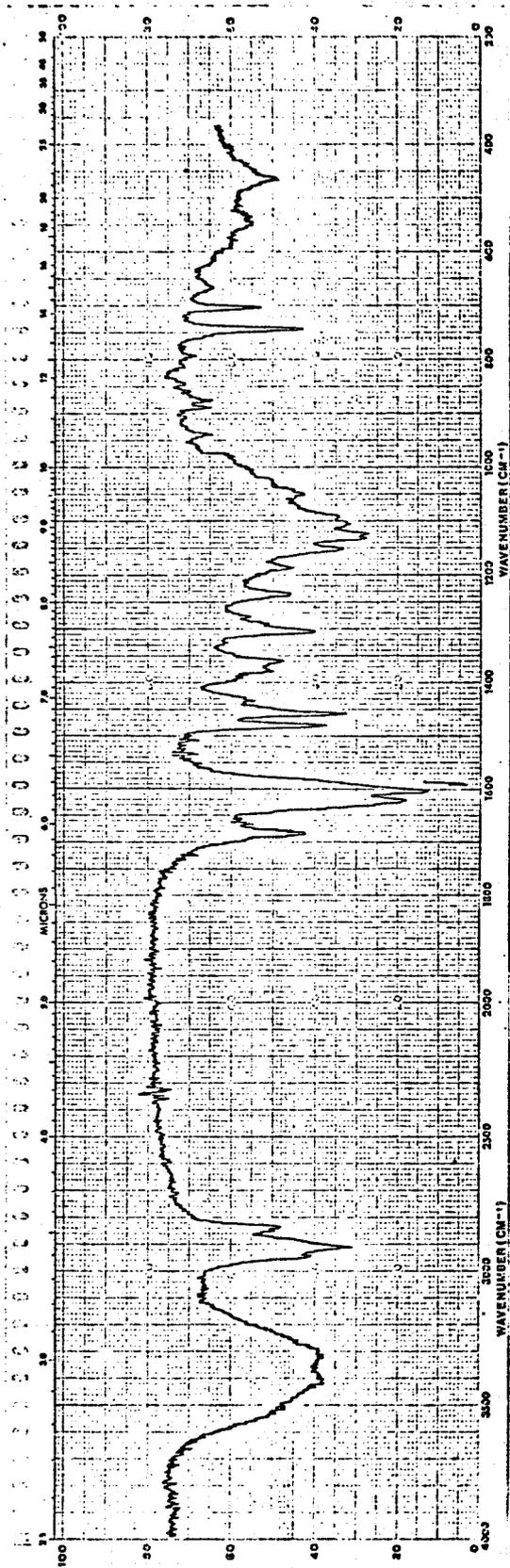
E-32: Espectro de UV (MeOH) do composto 14



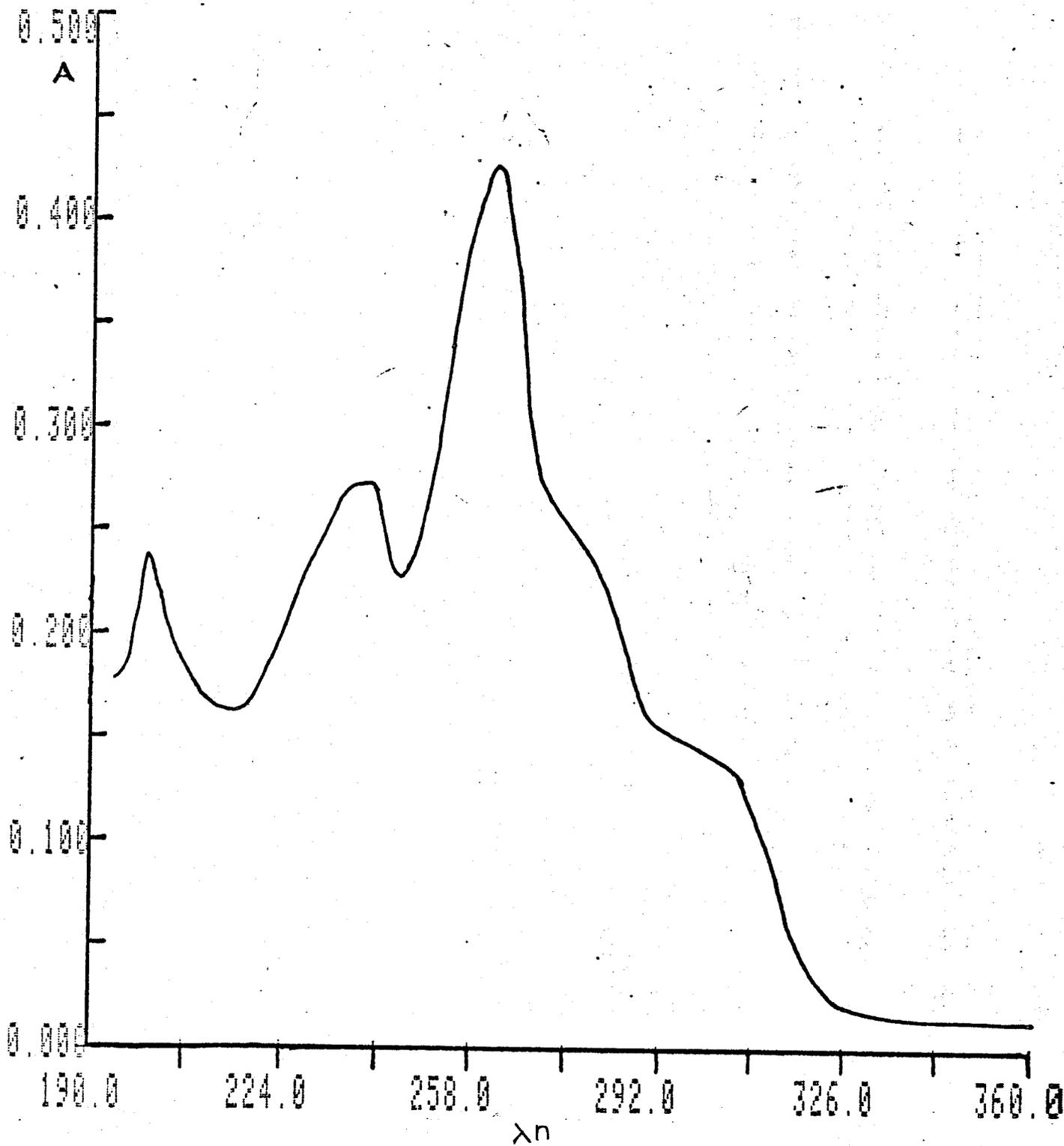
E-33: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 14



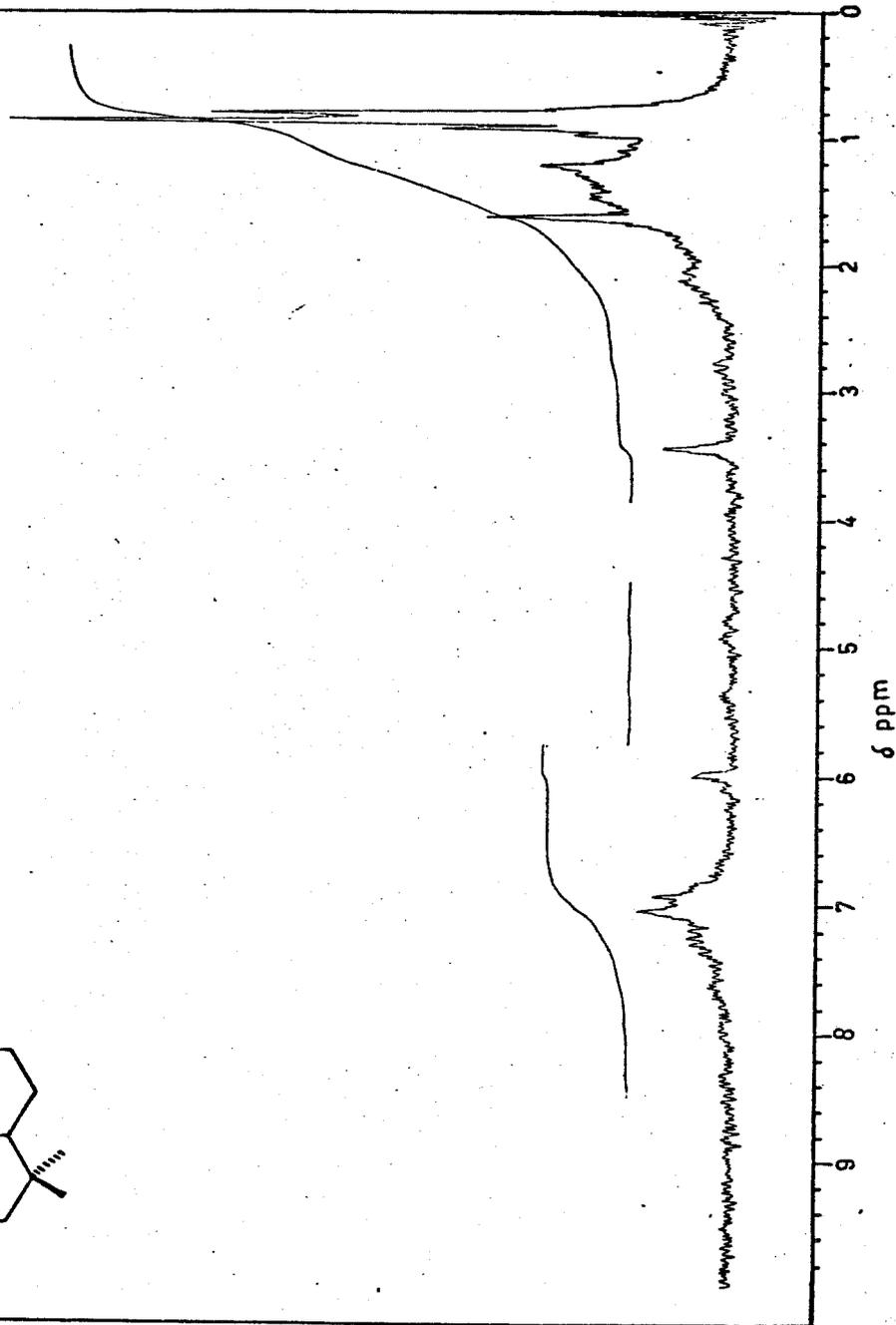
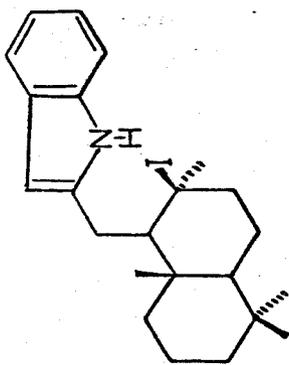
E-34: Espectro de RMN¹H (300,75 MHz, CDCl₃) do composto 28



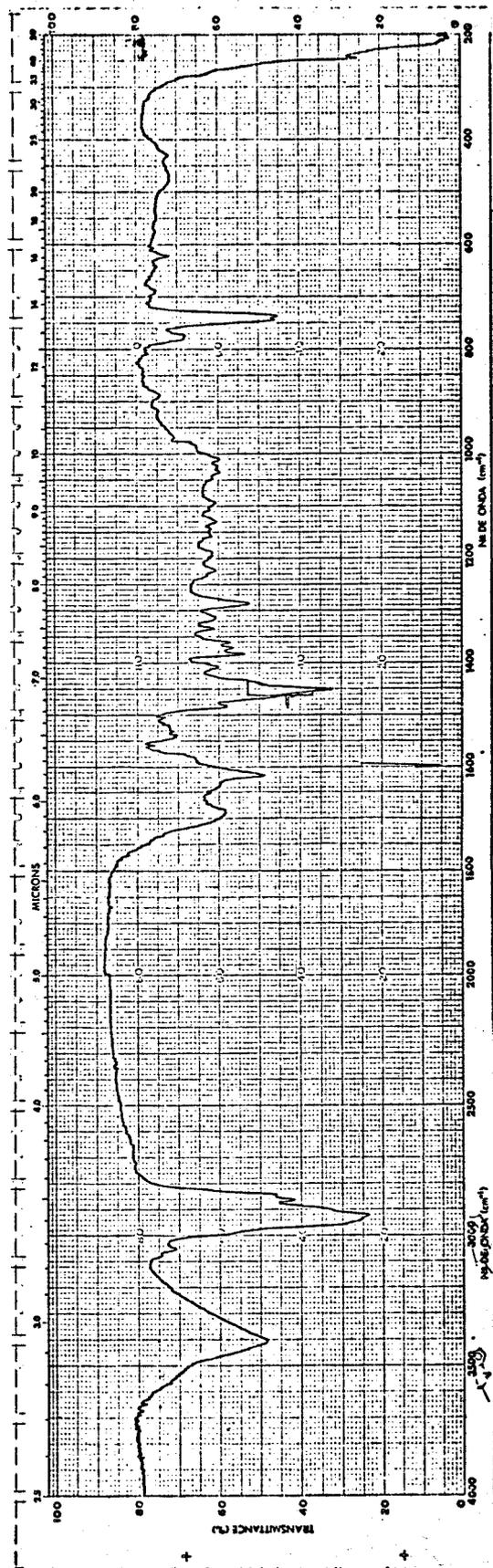
E-35: Espectro de IV (film) do composto 28



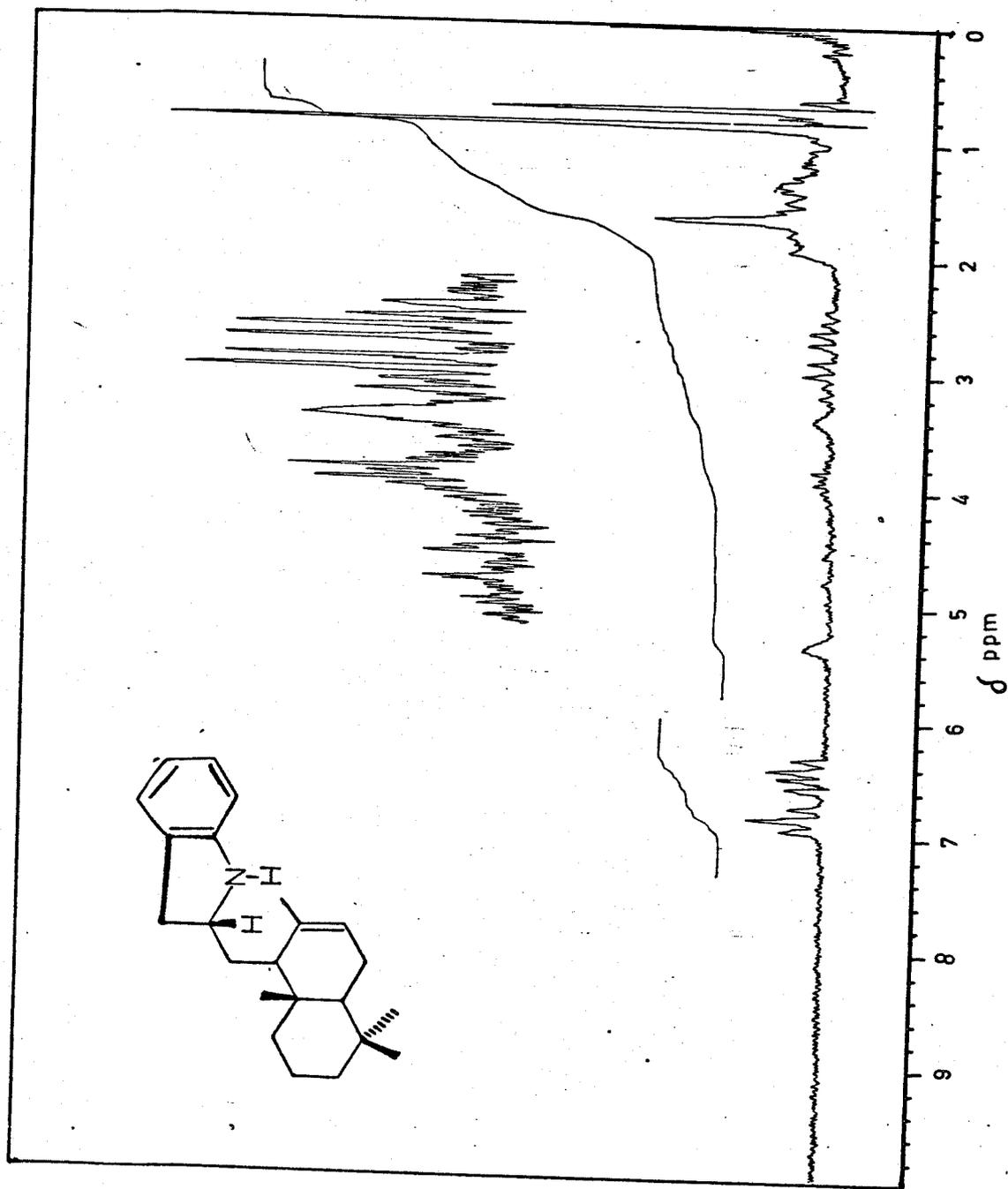
E-36: Espectro de UV (EtOH) do composto 28



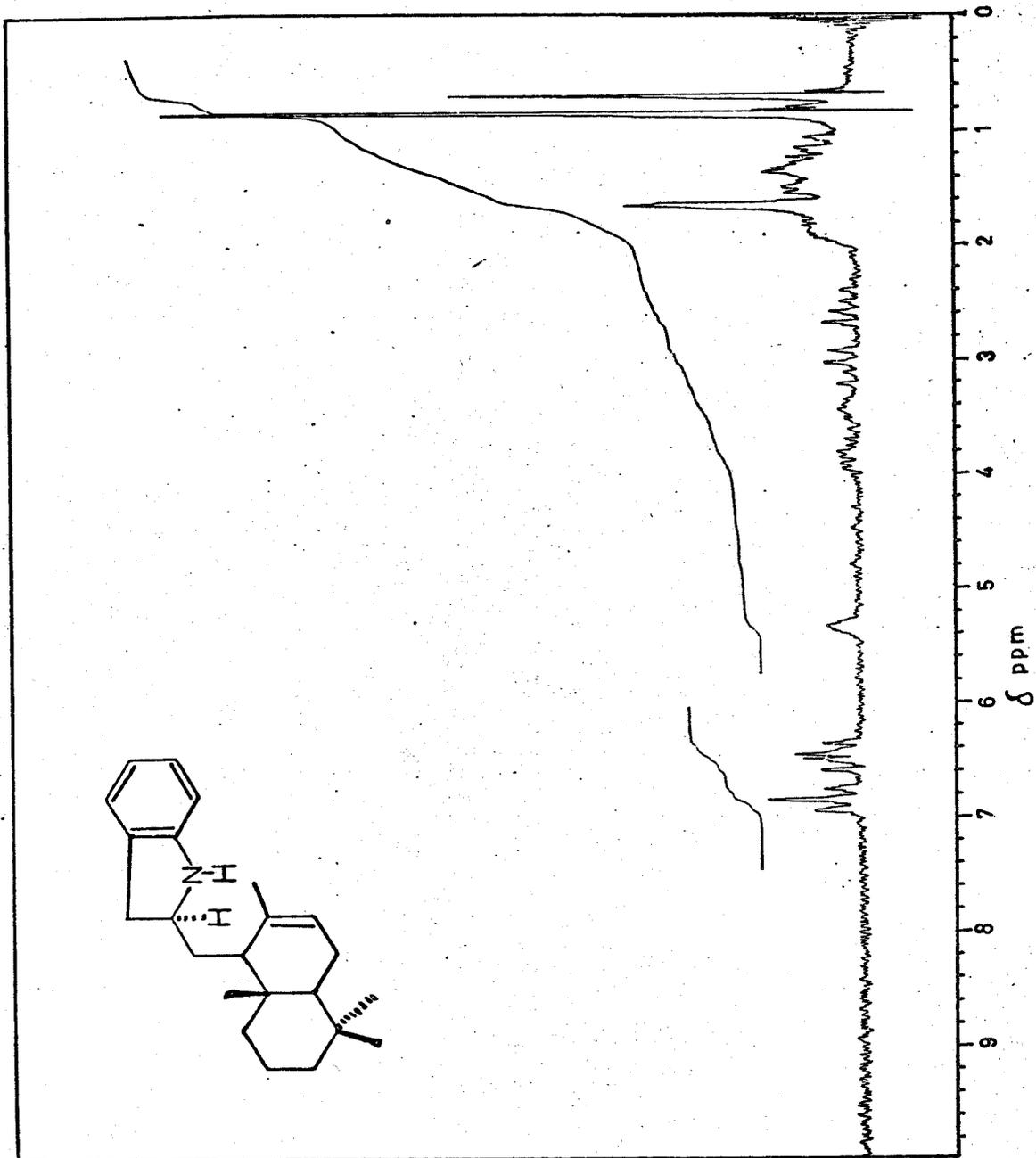
E-37: Espectro de RMN¹ (80 MHz, CDCl₃) do composto 30



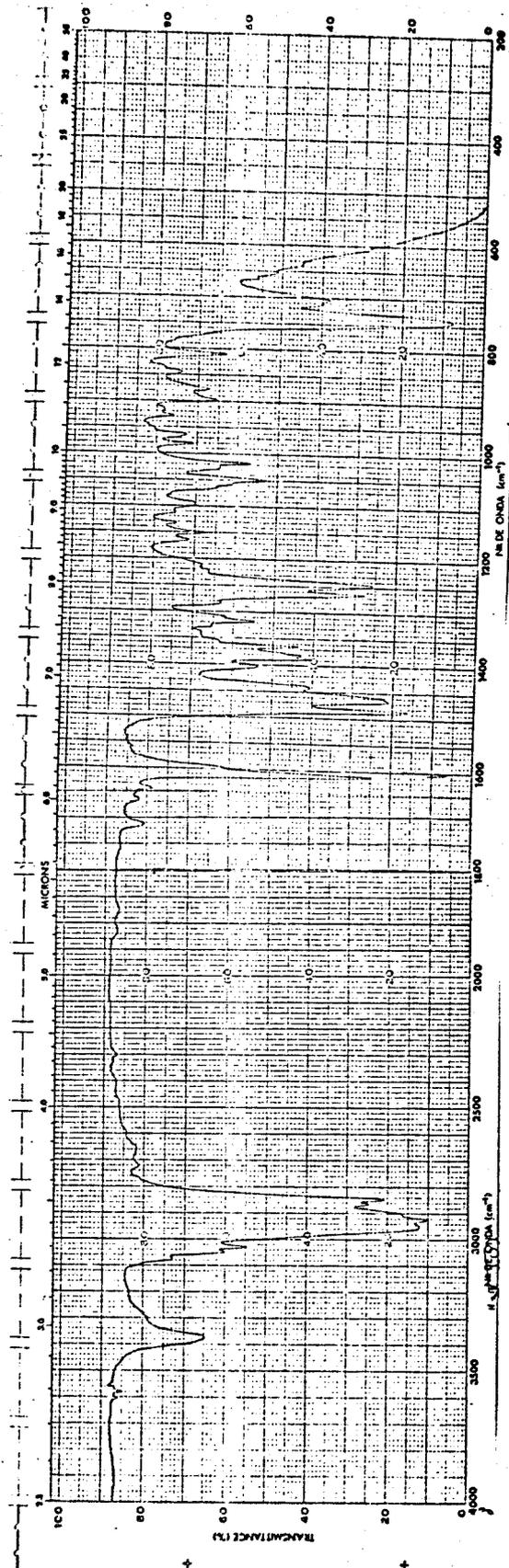
E-38: Espectro de IV (KBr) do composto 30



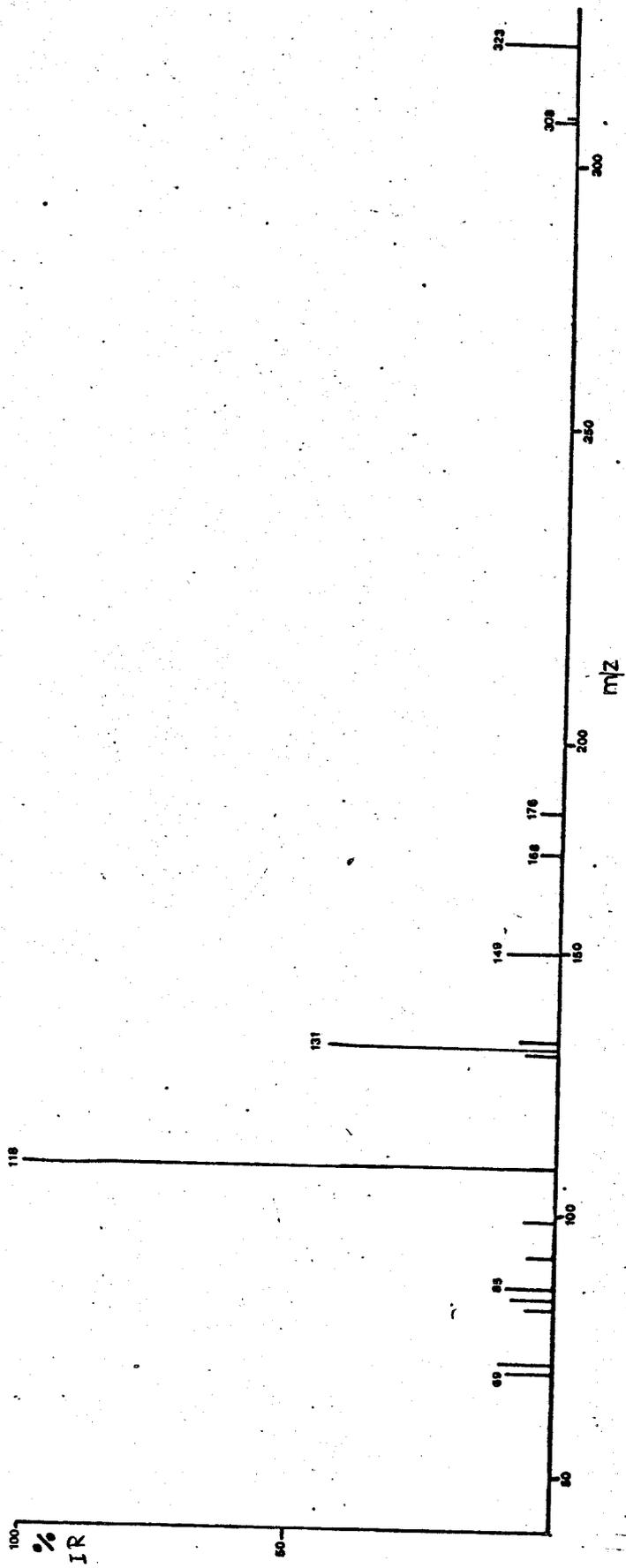
E-39: Espectro de RMN^1H (80 MHz, CCl_4) do composto 35



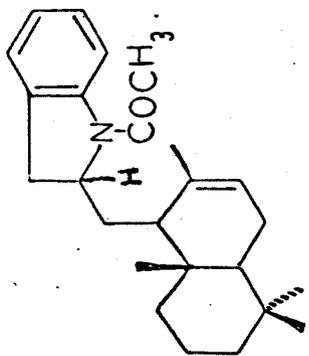
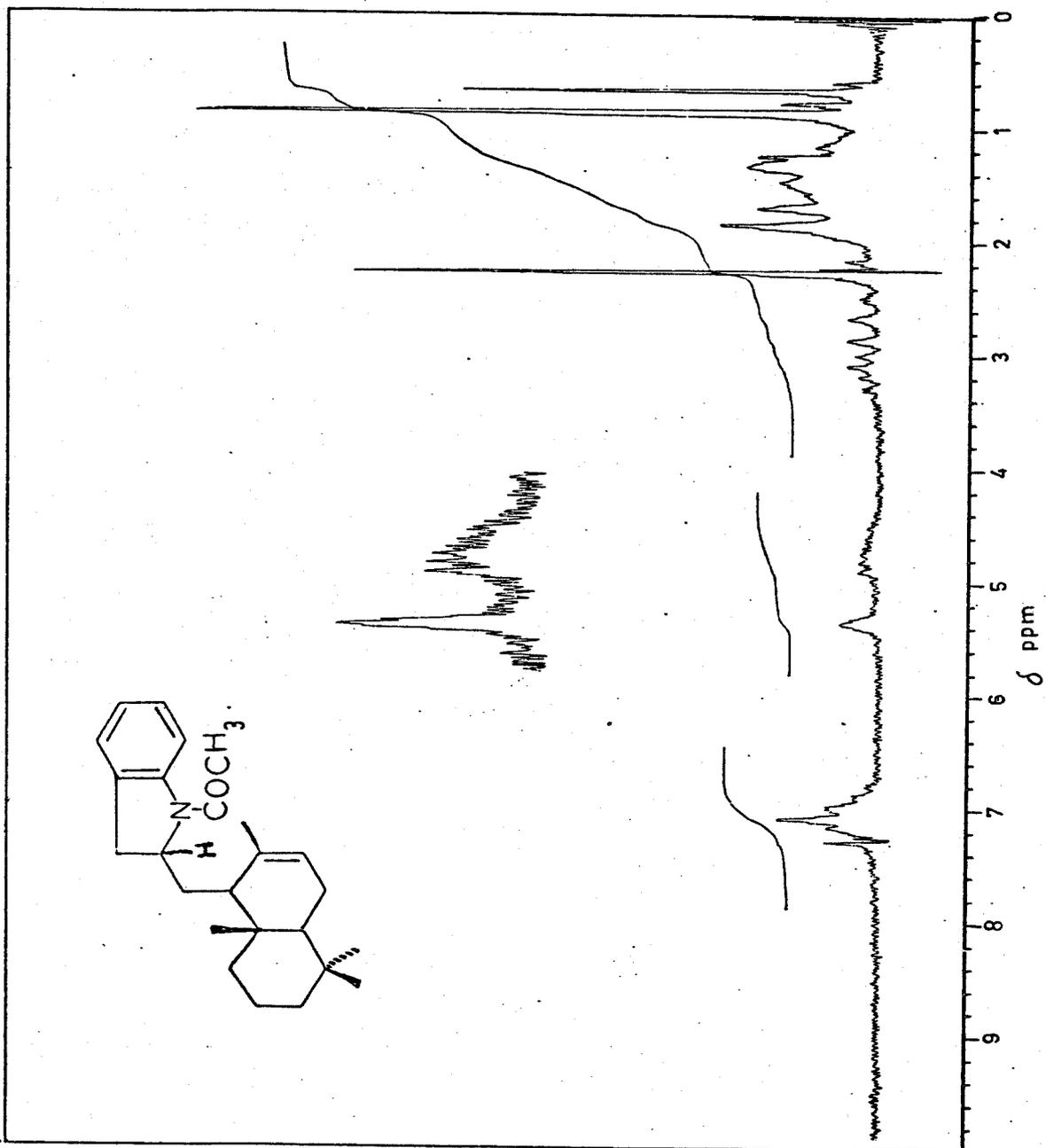
E-40: Espectro de RMN¹H (80 MHz, CCl₄) do composto 36



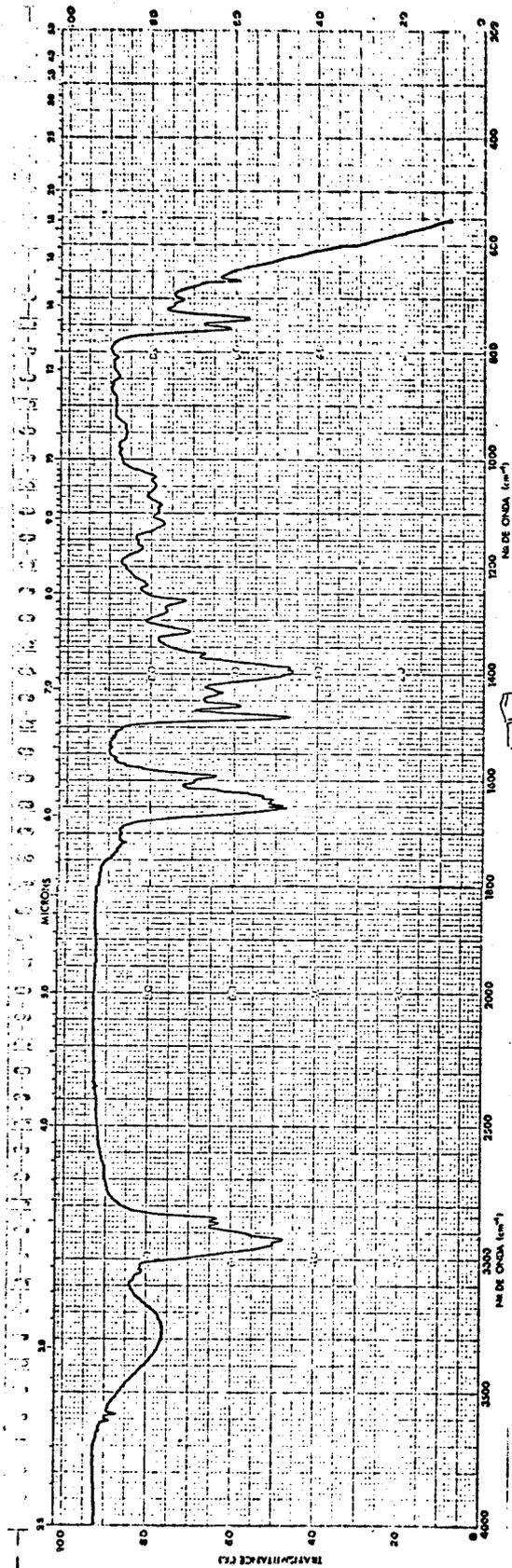
E-41: Espectro de IV (film) do composto 3B



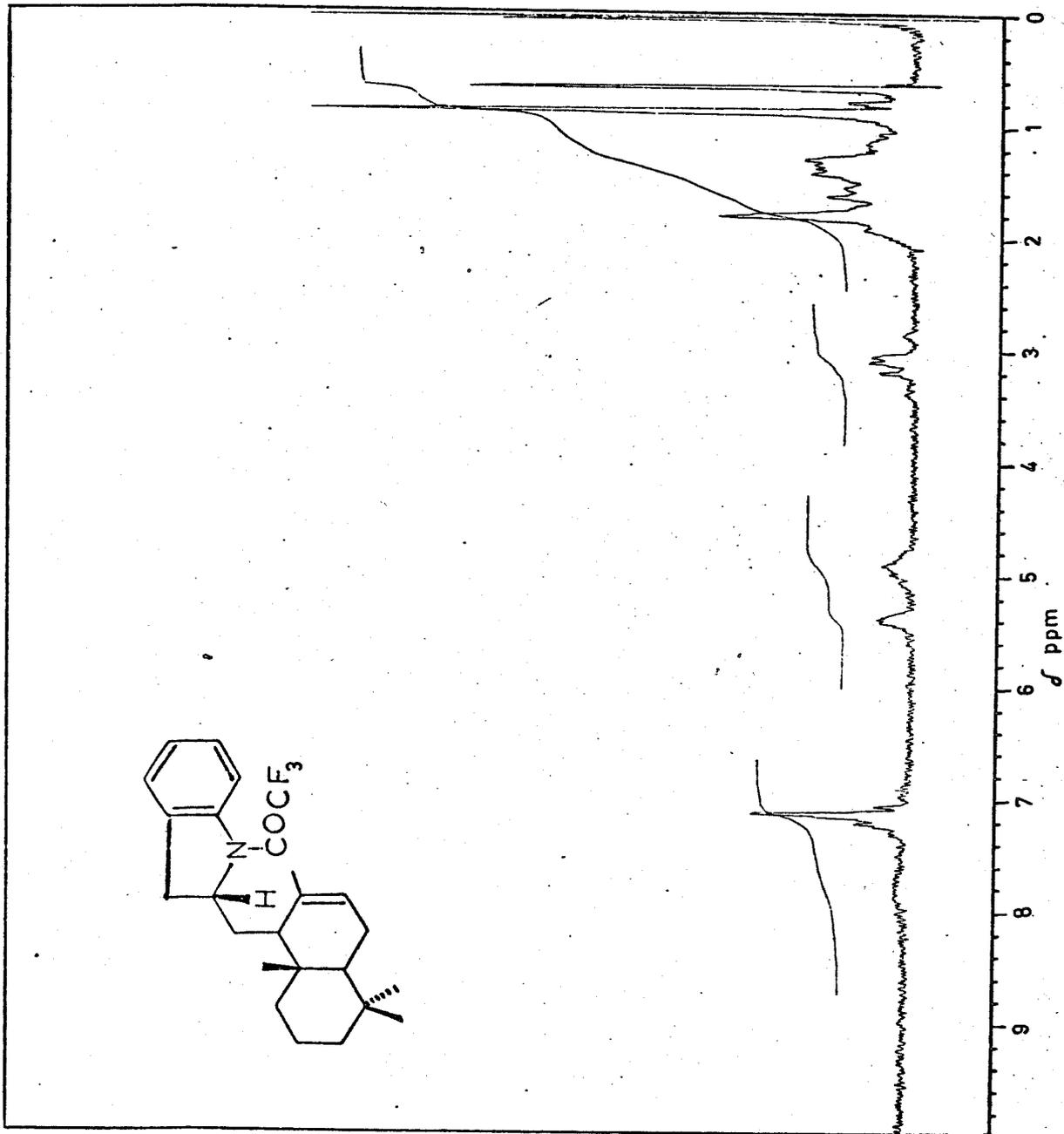
E-42: Espectro de massa do composto 36



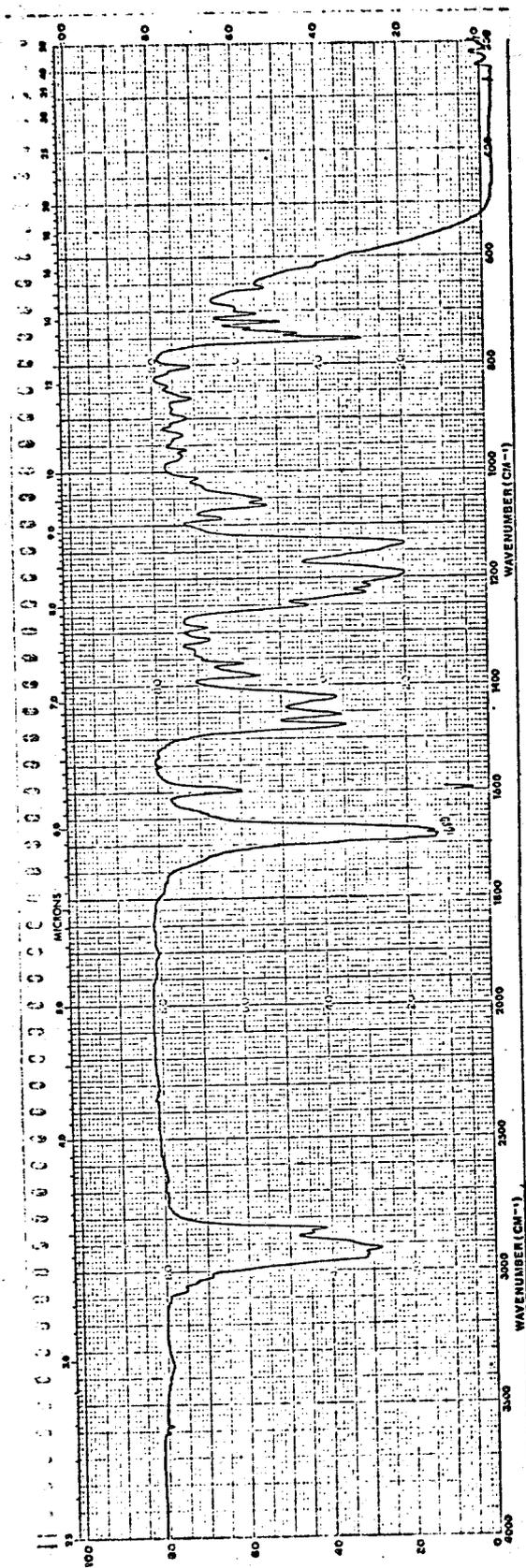
E-43: Espectro de RMN¹H 60 MHz, CCl₄ do composto 37



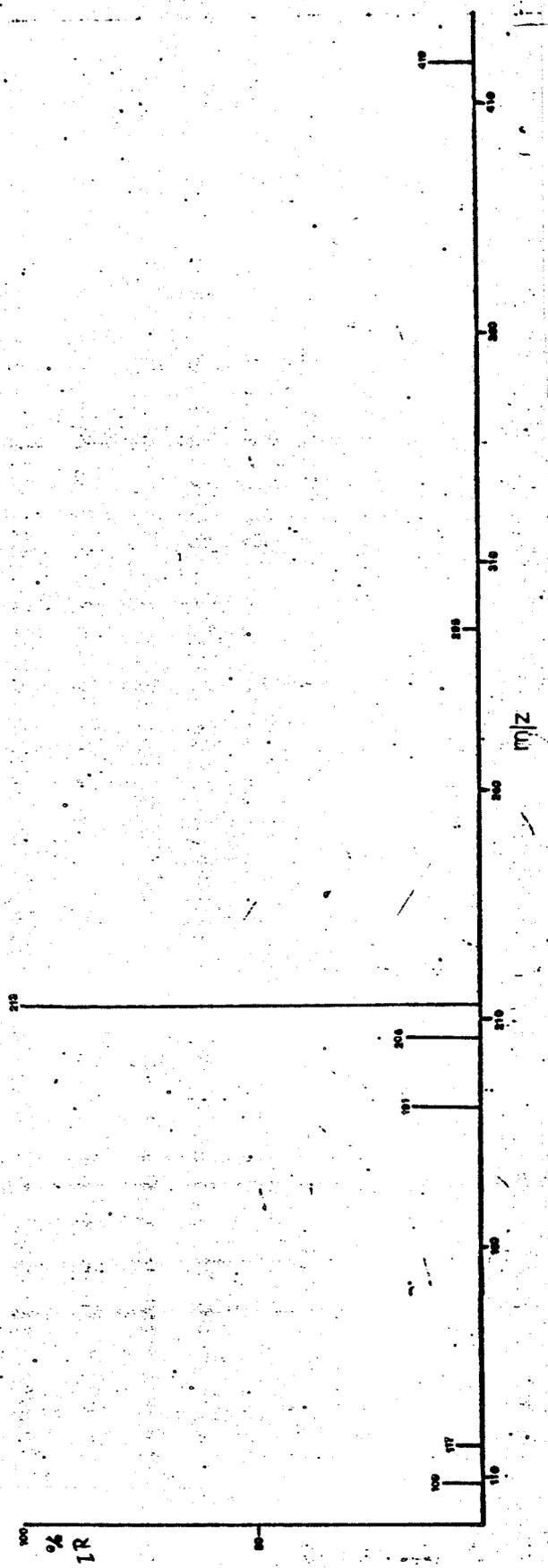
E-44: Espectro de IV (film) do composto 37



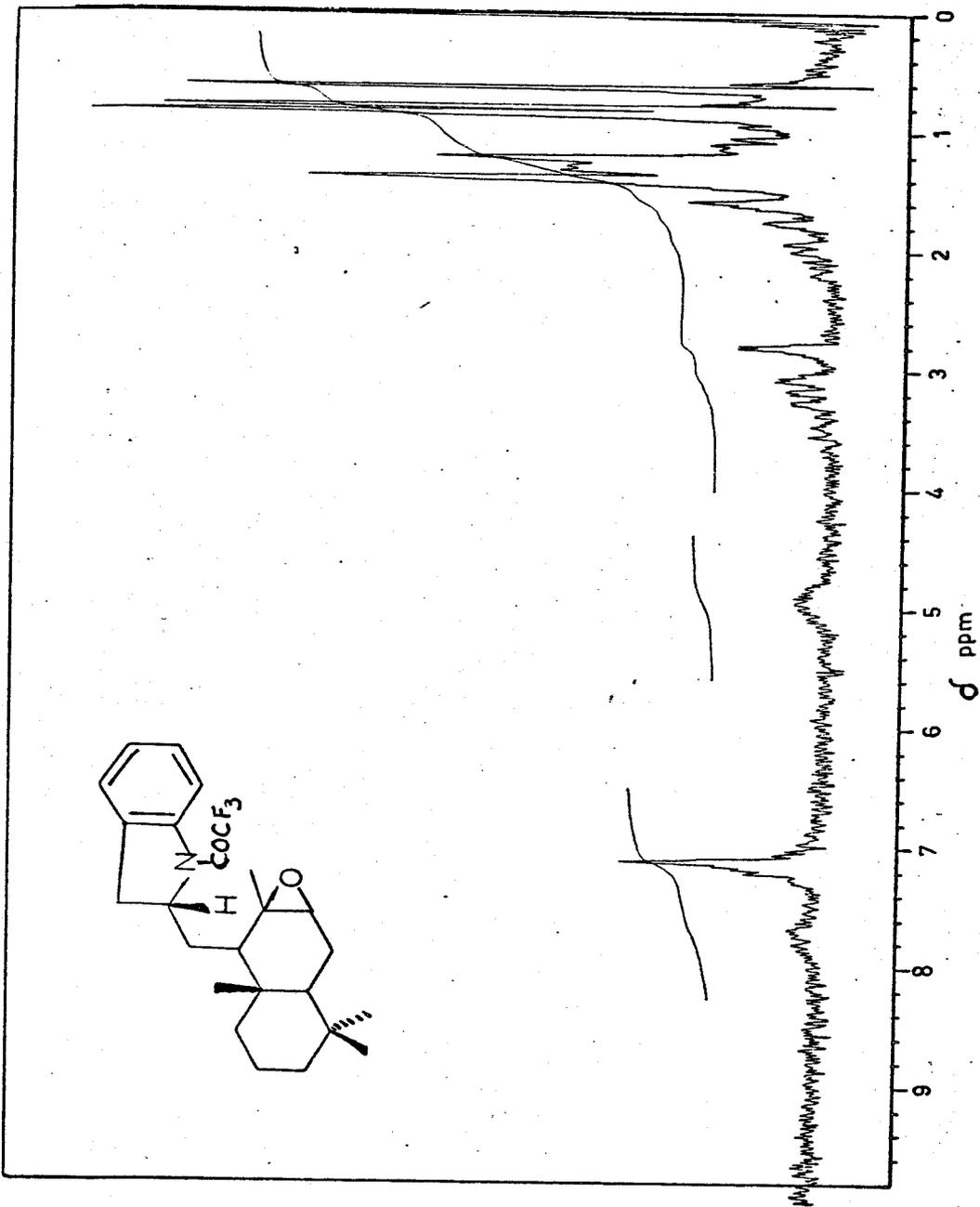
E-45: Espectro de RMN¹H (80 MHz, CCl₄) do composto **38**



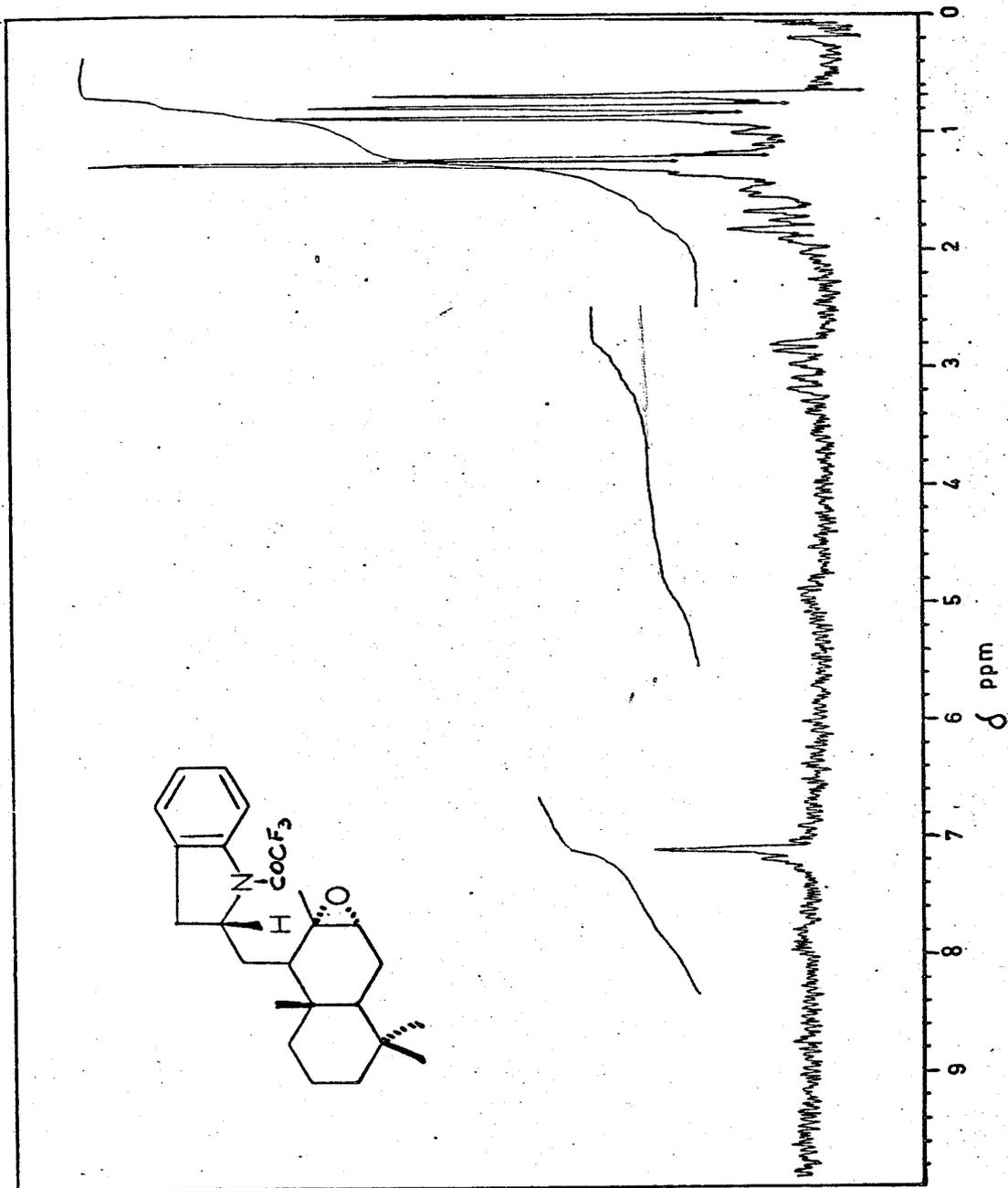
E-46: Espectro de IV (film) do composto 38



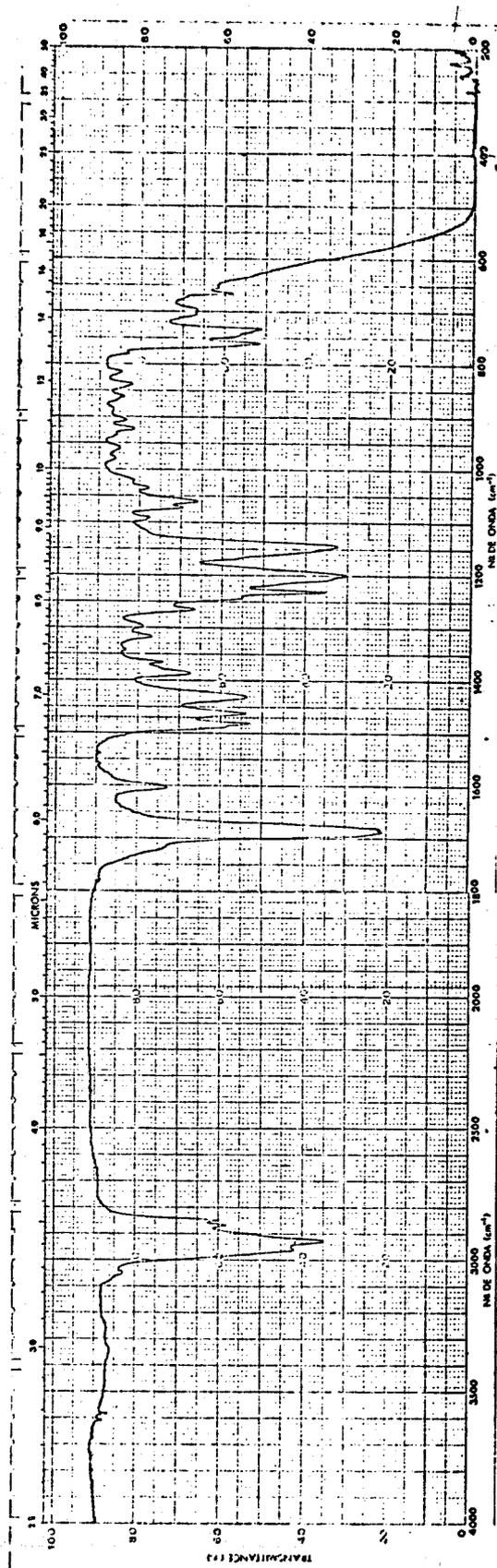
E-47: Espectro de massa do composto 38



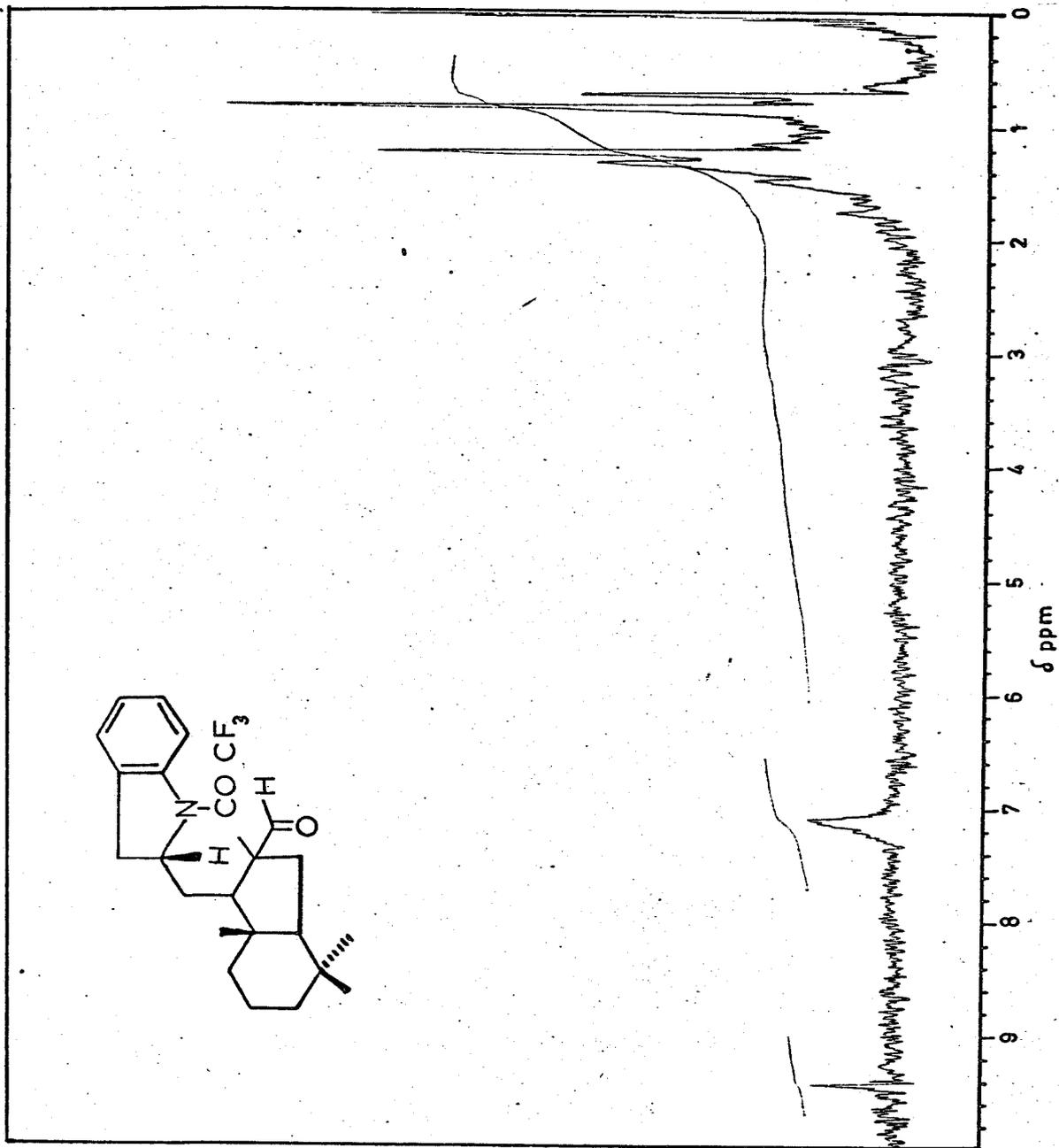
E-48: Espectro de RMN^1H (80 MHz, CCl_4) do composto 41



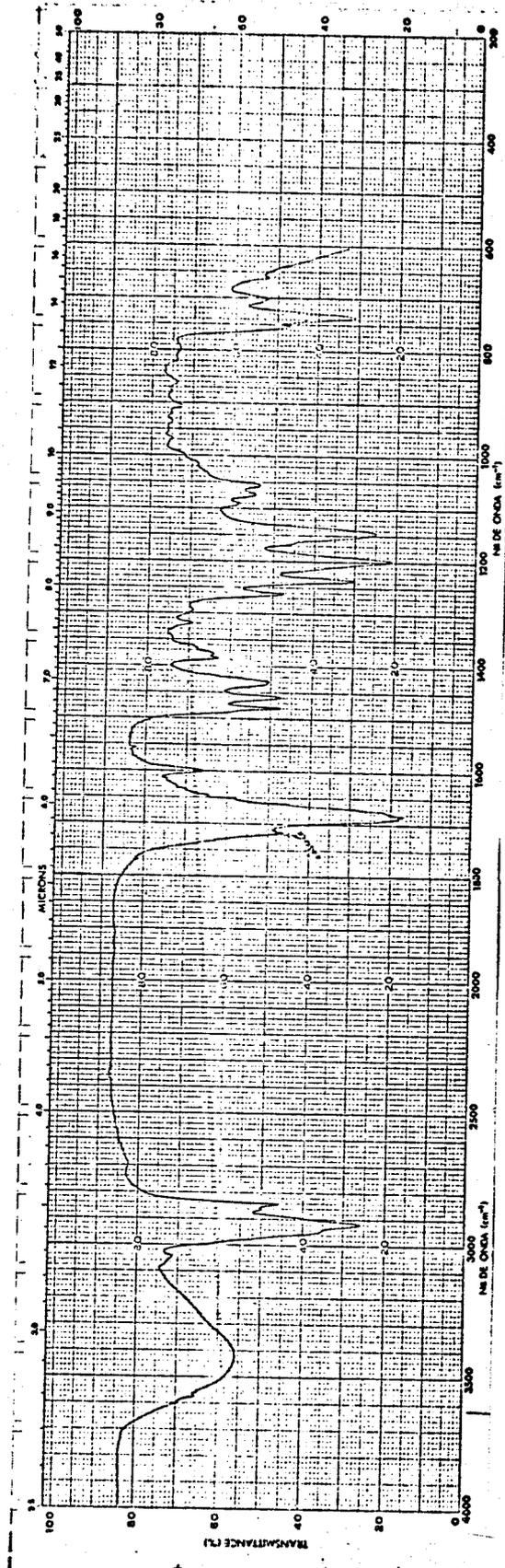
E-49: Espectro de RMN¹H (80 MHz, CCl₄) do composto 42



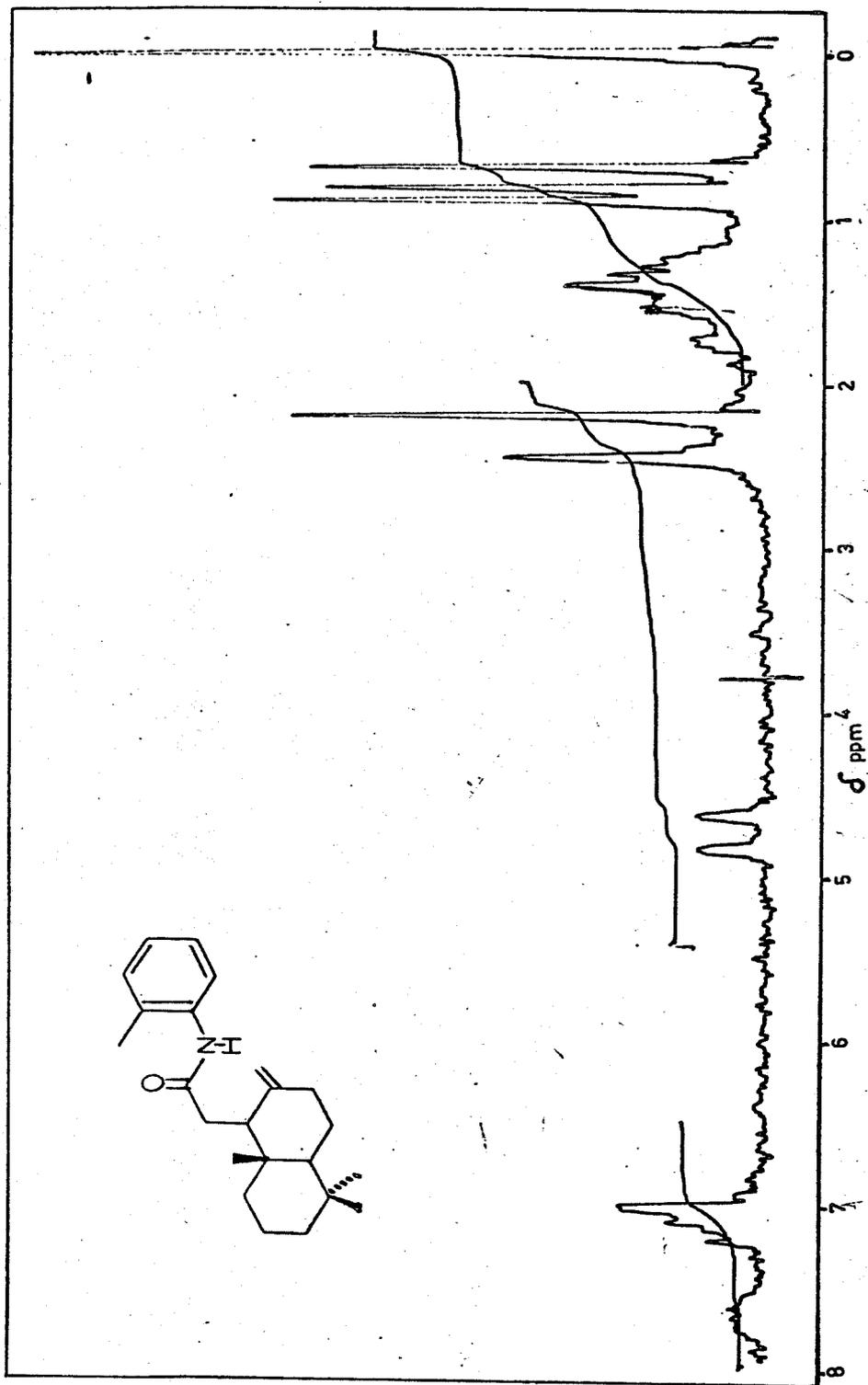
E-50: Epectro de IV (film) do composto 42



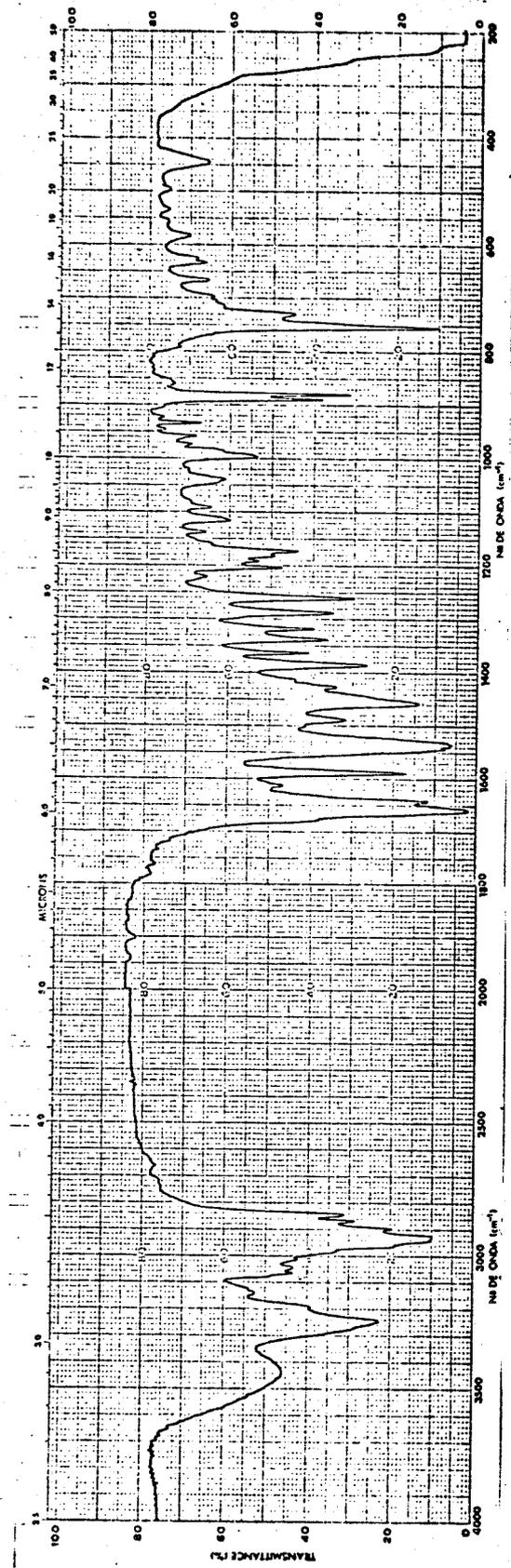
E-51: Espectro de RMN¹H (80 MHz, CCl₄) do composto **43**



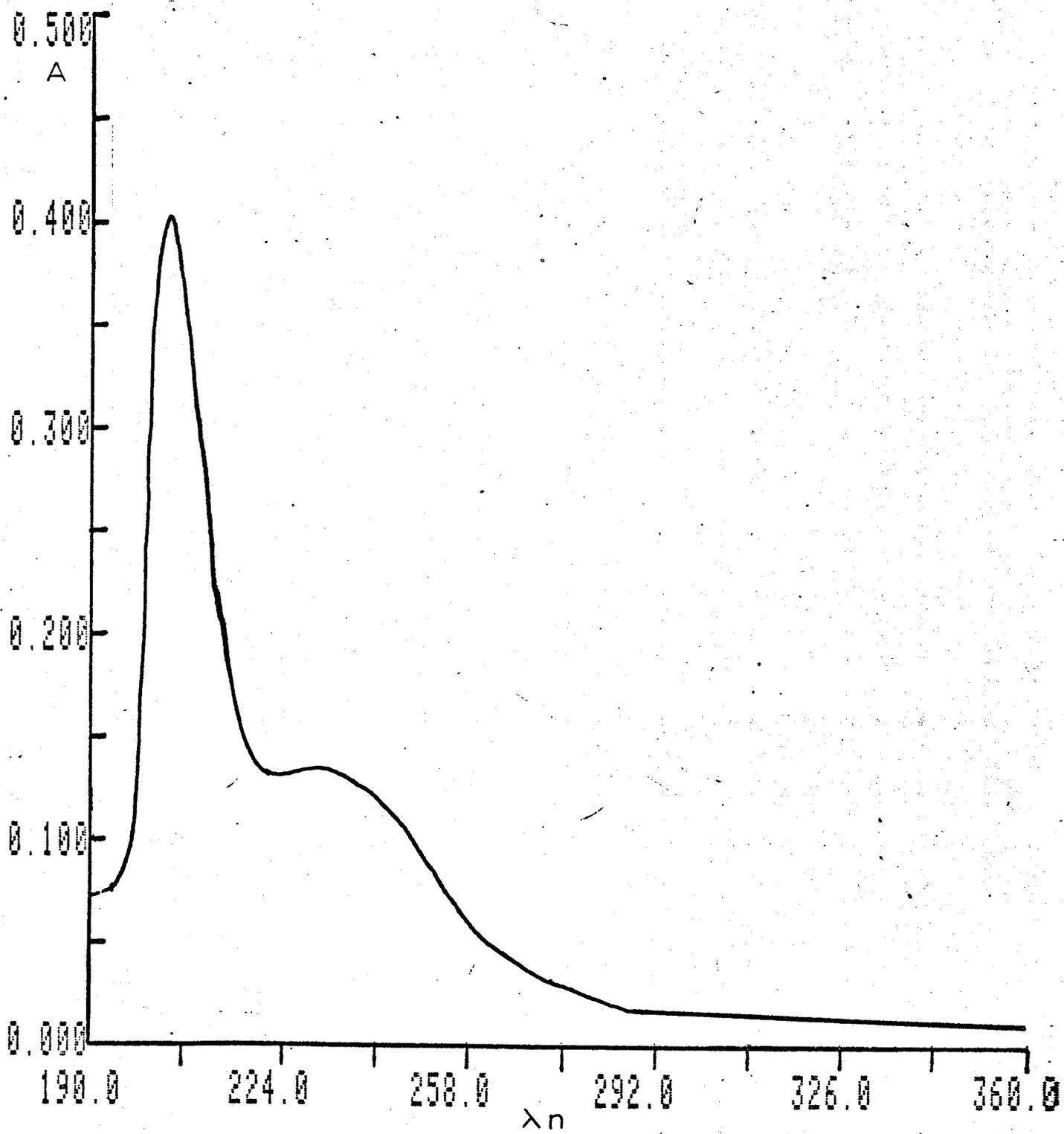
E-52: Espetro de IV (film) do composto 43



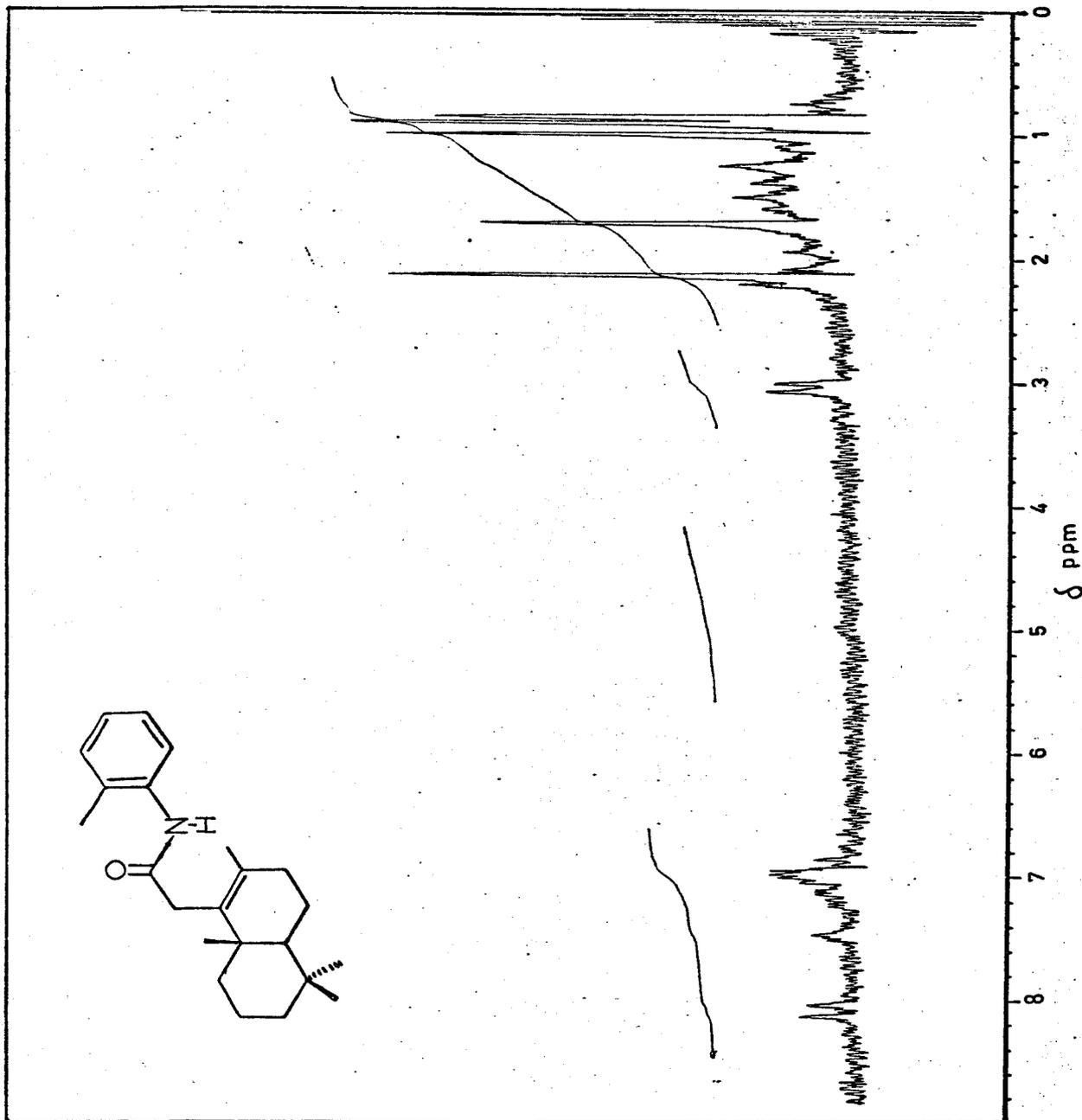
E-53: Espectro de RMN^1H (60 MHz, CCl_4) do composto **44**.



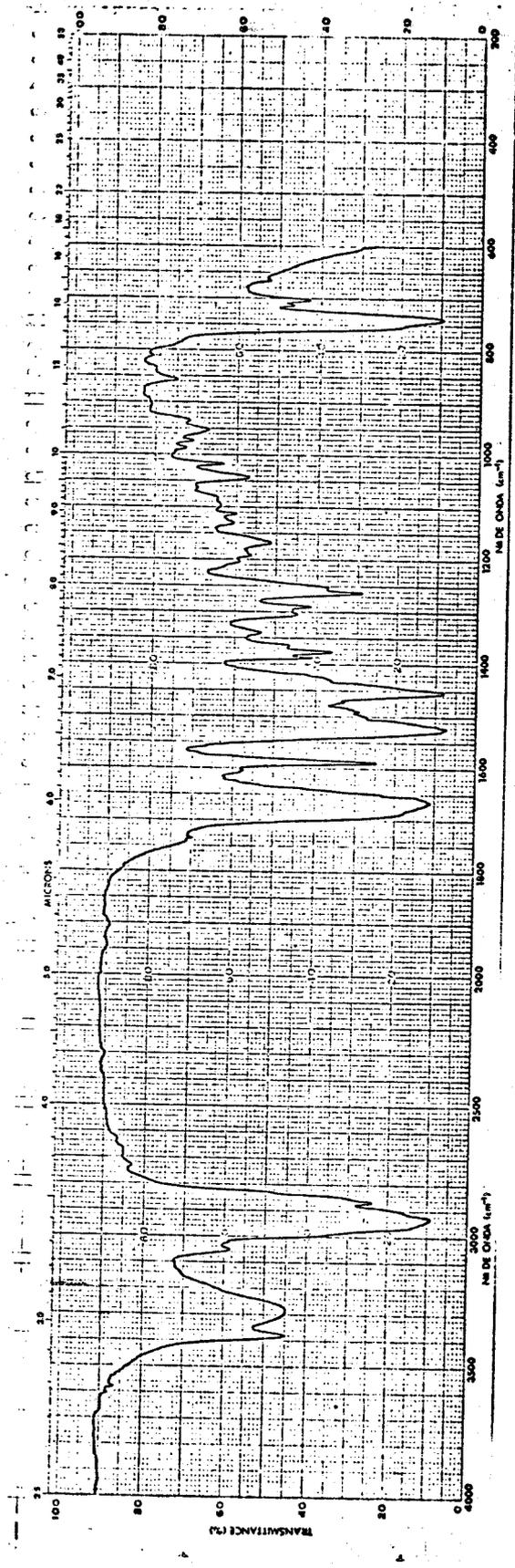
E-54: Espectro de IV (KBr) do composto 44



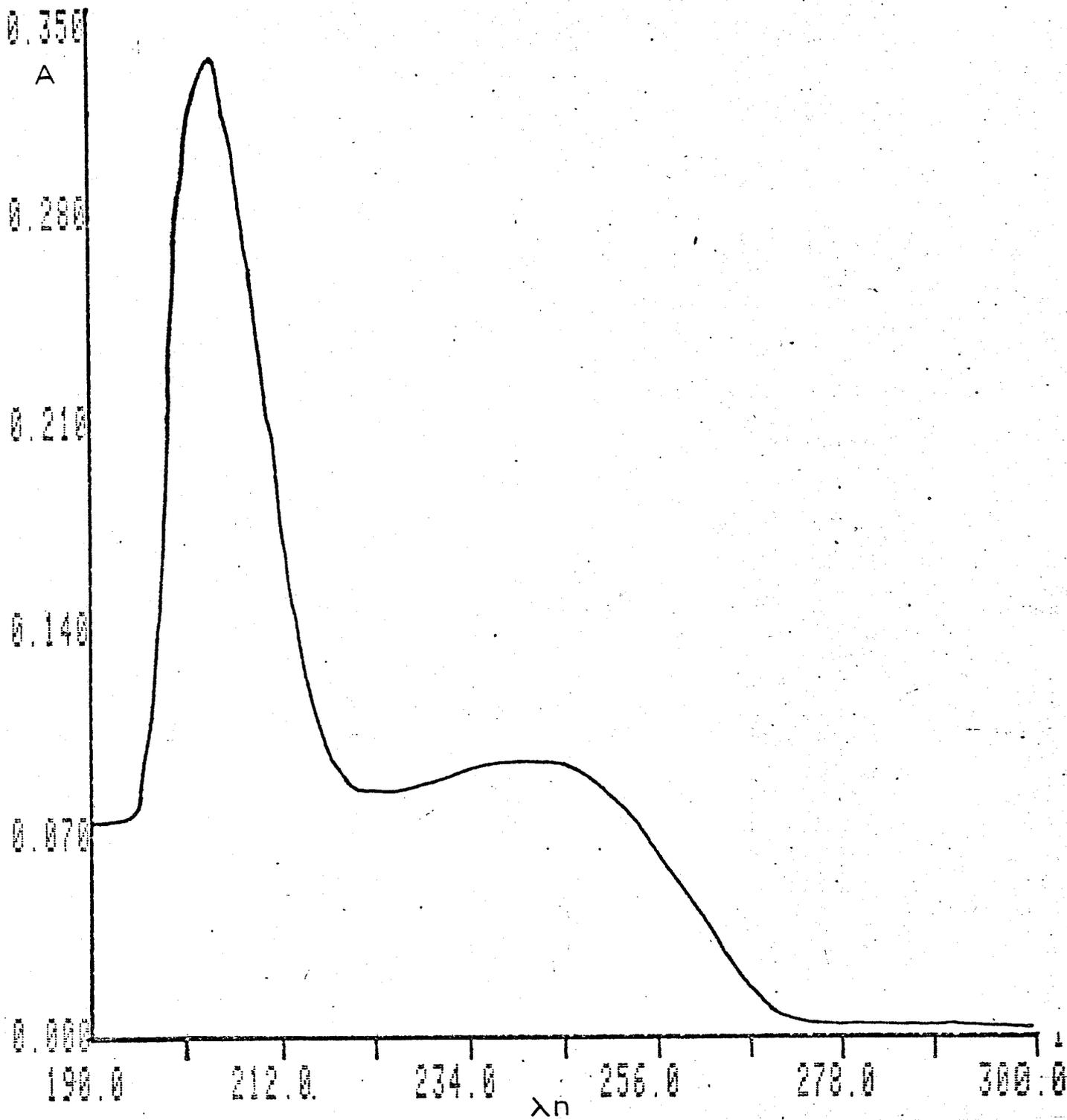
E-55: Espectro de UV (EtOH) do composto 44



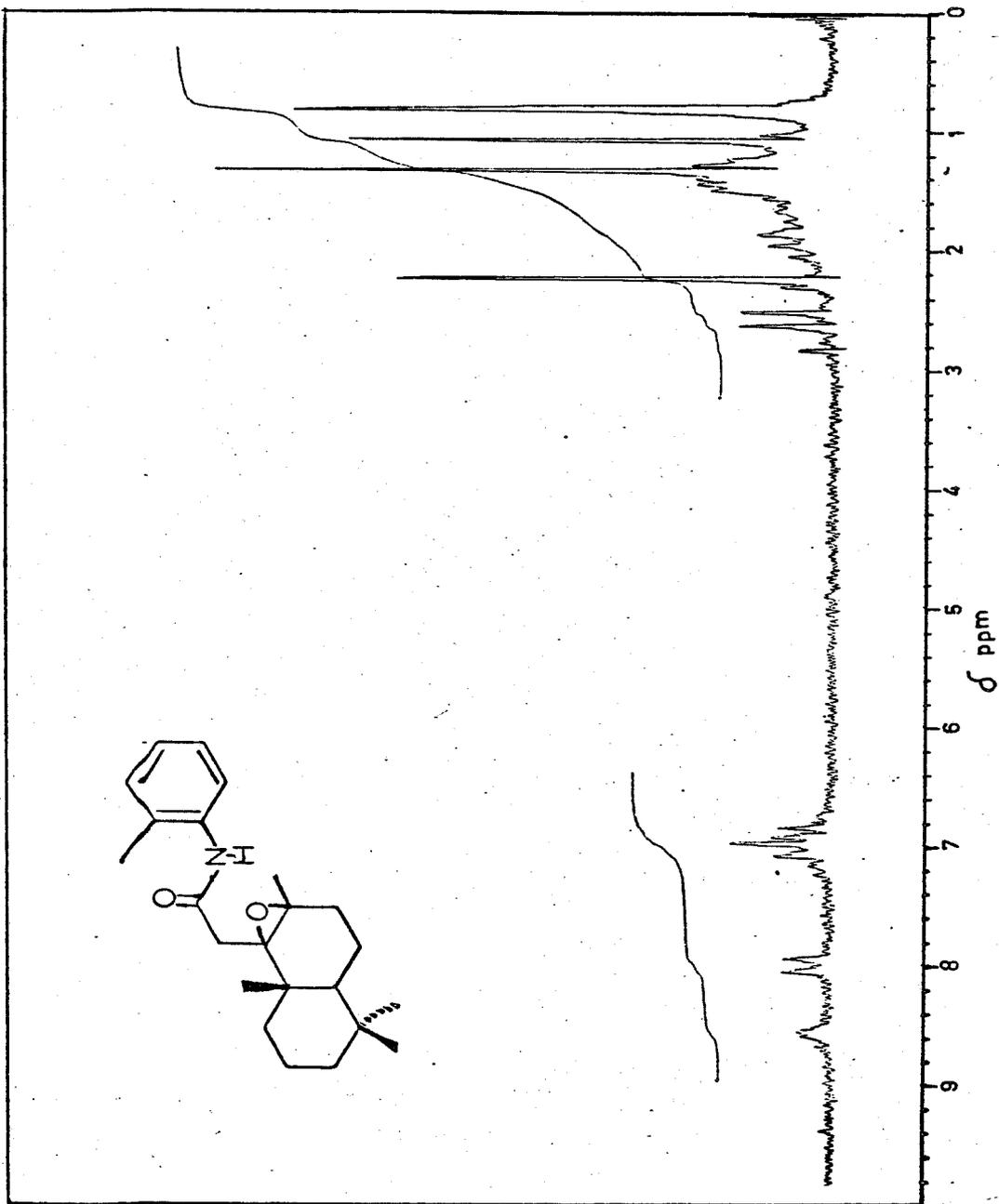
E-56: Espectro de RMN¹H (80 MHz, CCl₄) do composto 45



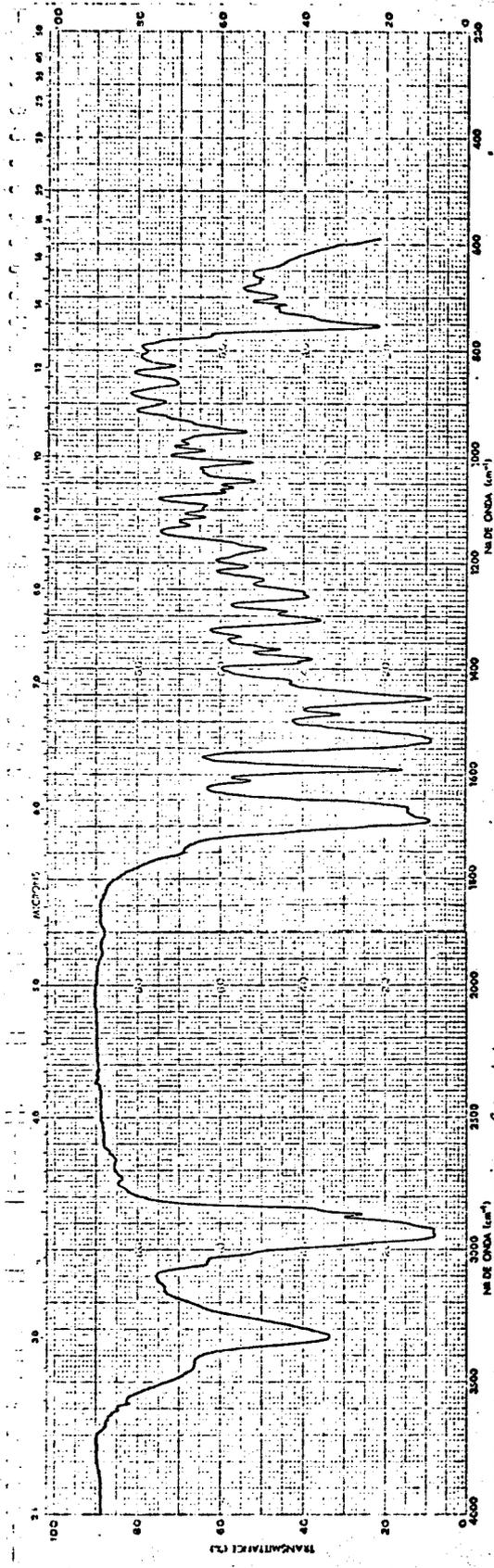
E-57: Espectro de IV (KBr) do composto 45



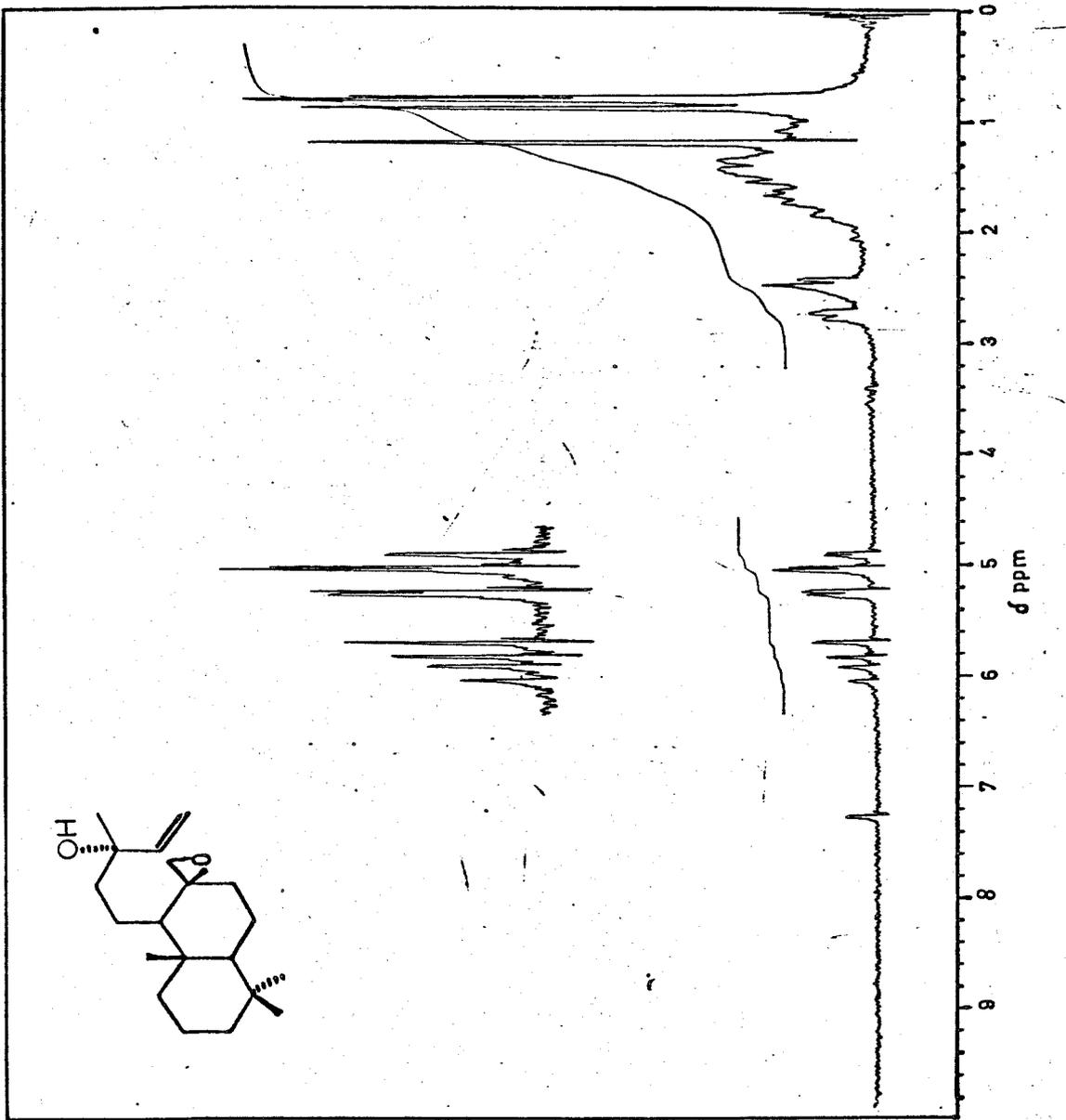
E-58: Espectro de UV (EtOH) do composto 45



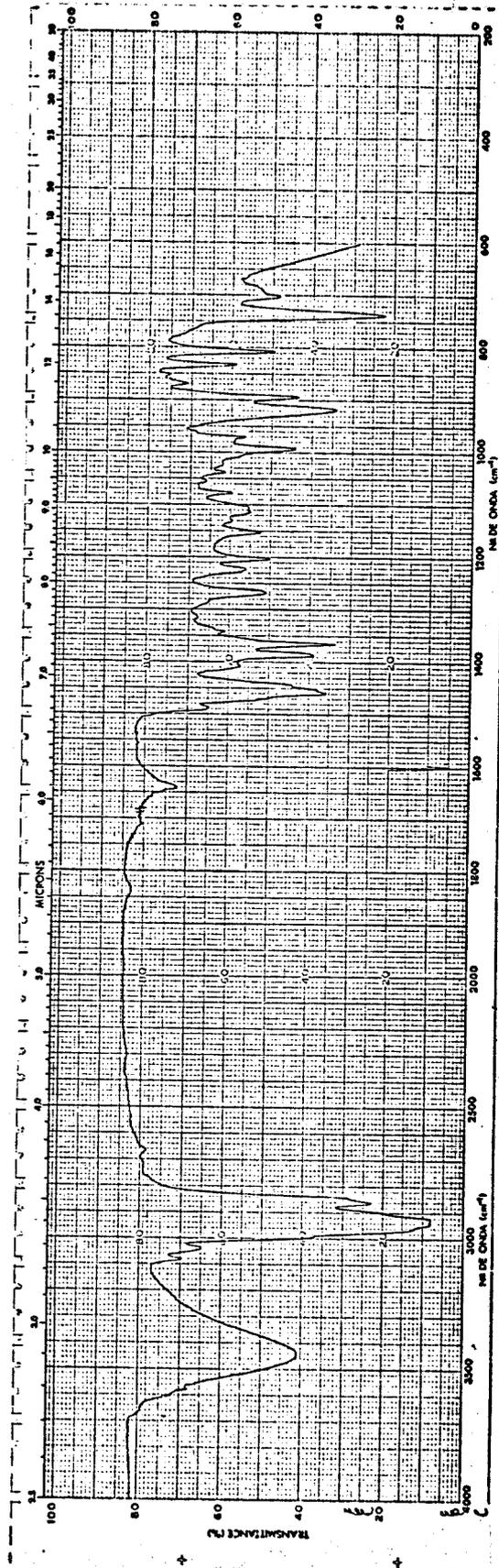
E-59: Espectro de RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) do composto 46



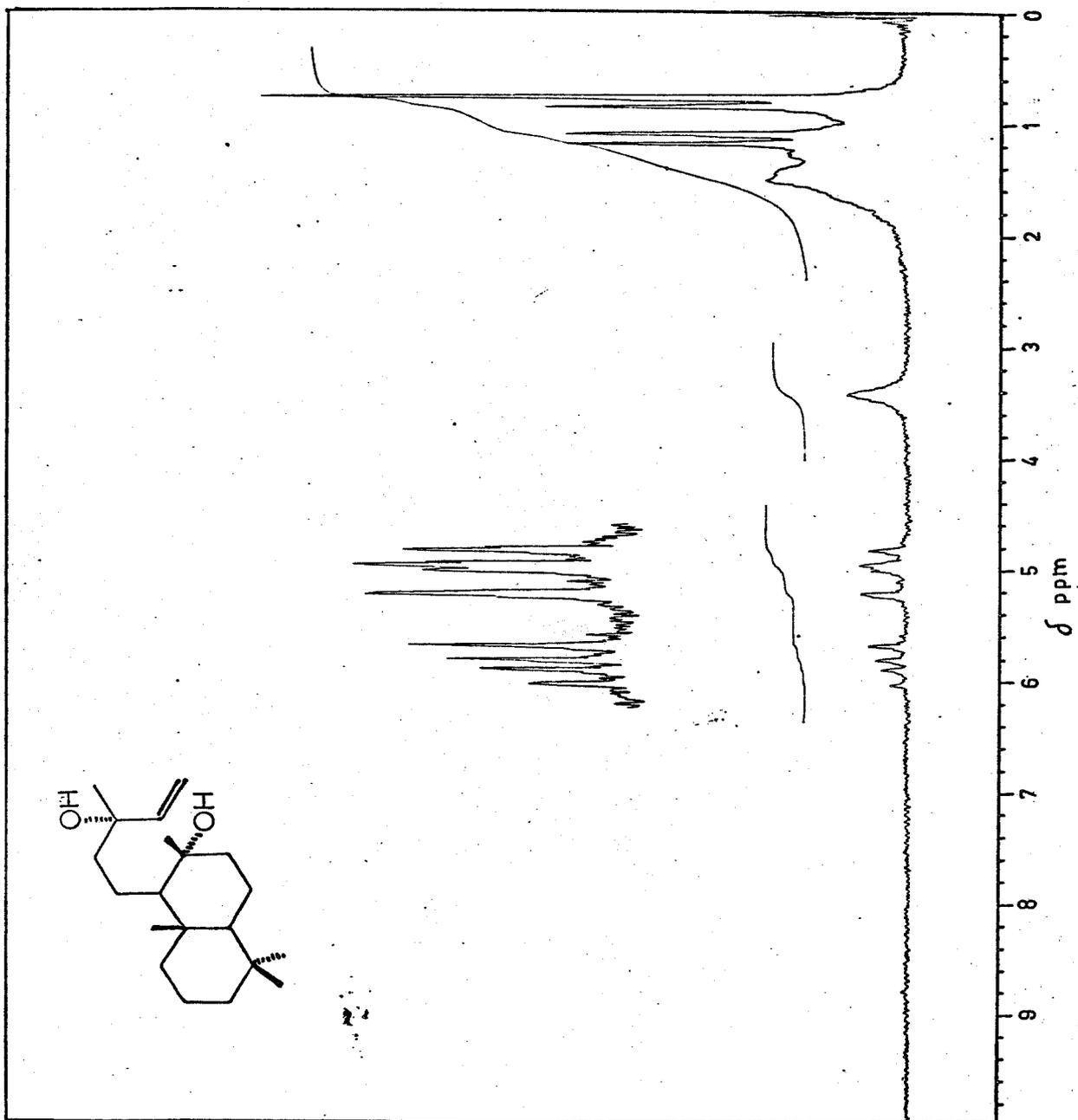
E-60: Espectro de IV (film) do composto **46**



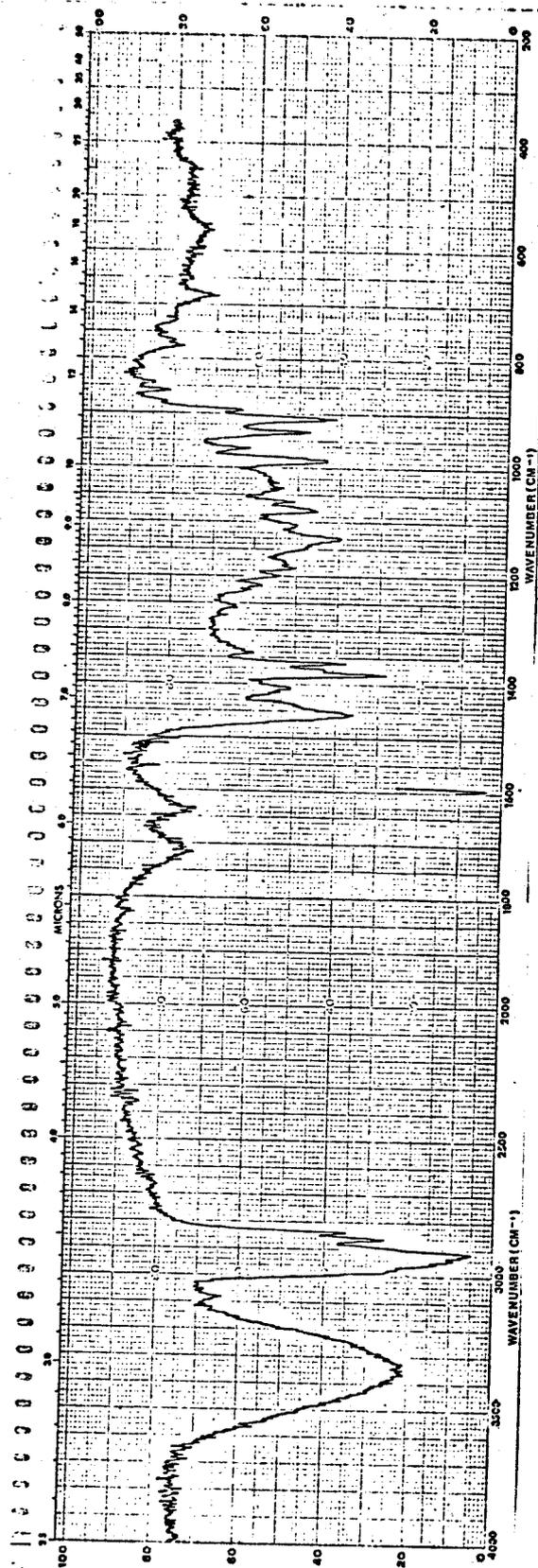
E-61: Espectro de RMN¹H (80 MHz, CCl₄) do composto 48



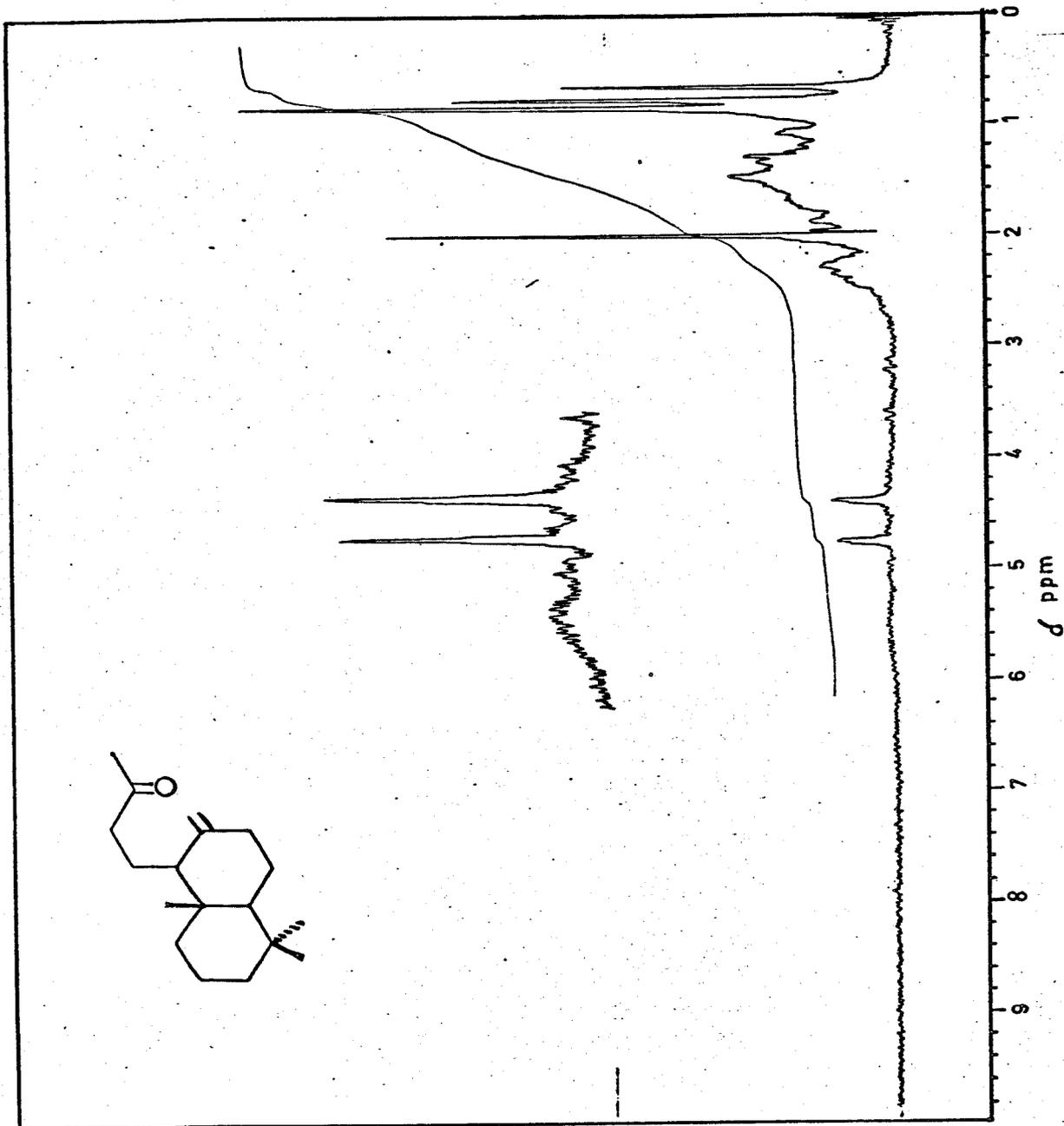
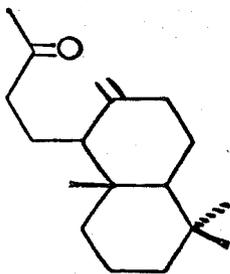
E-62: Espectro de IV (KBr) do composto 48



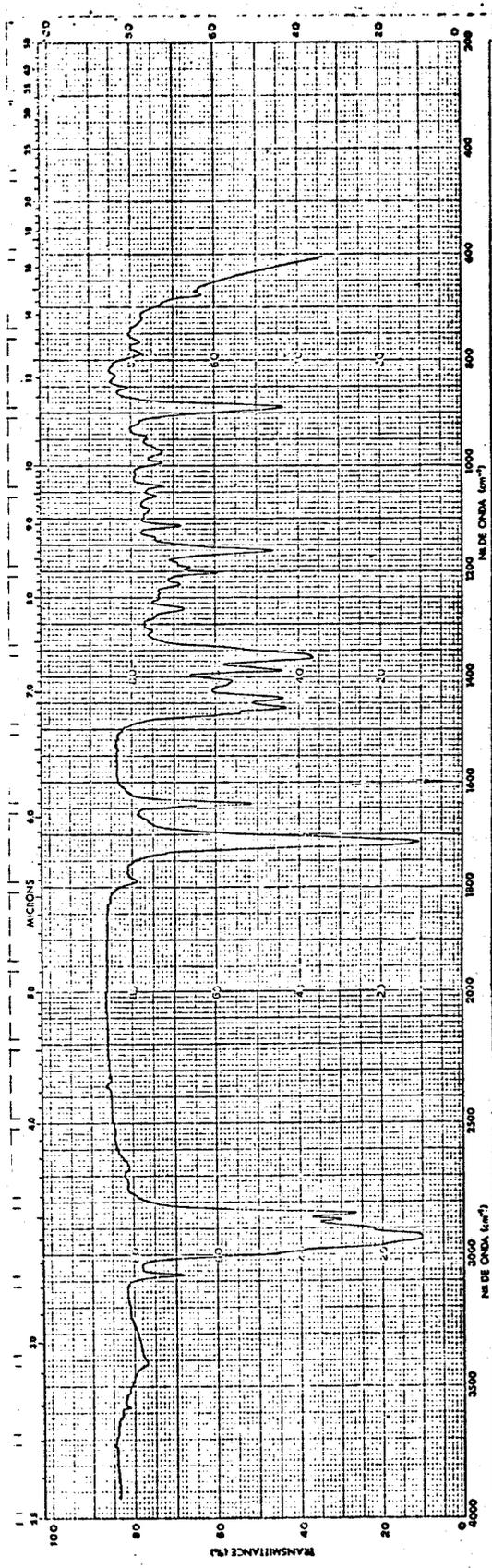
E-63: Espectro de RMN¹H (80 MHz, CCl₄) do composto 10



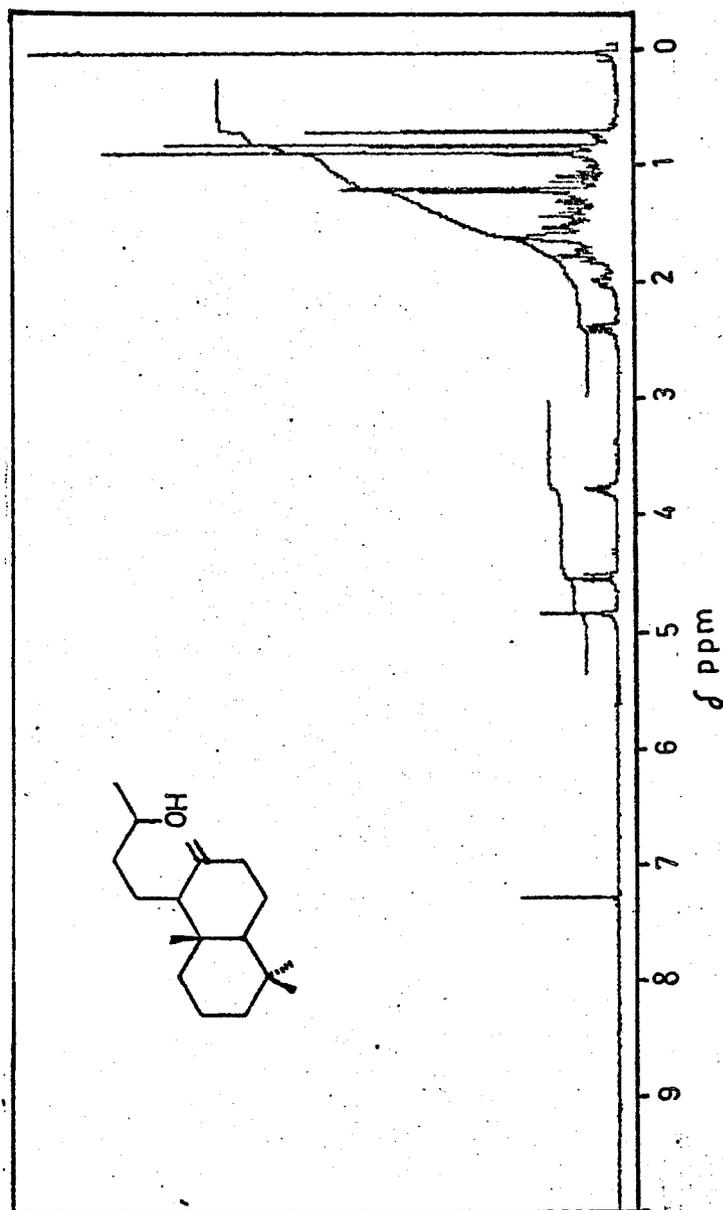
E-64: Espectro de IV (KBr) do composto 10



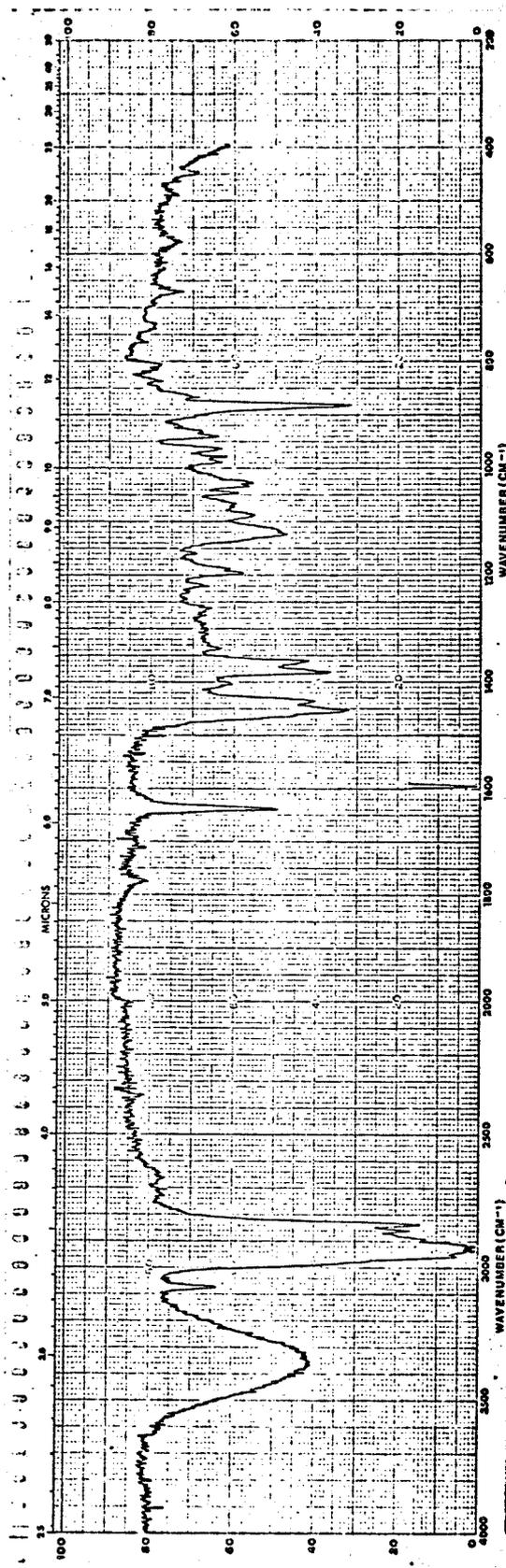
E-65: Espectro de RMN¹H (80 MHz, CCl₄) do composto 49



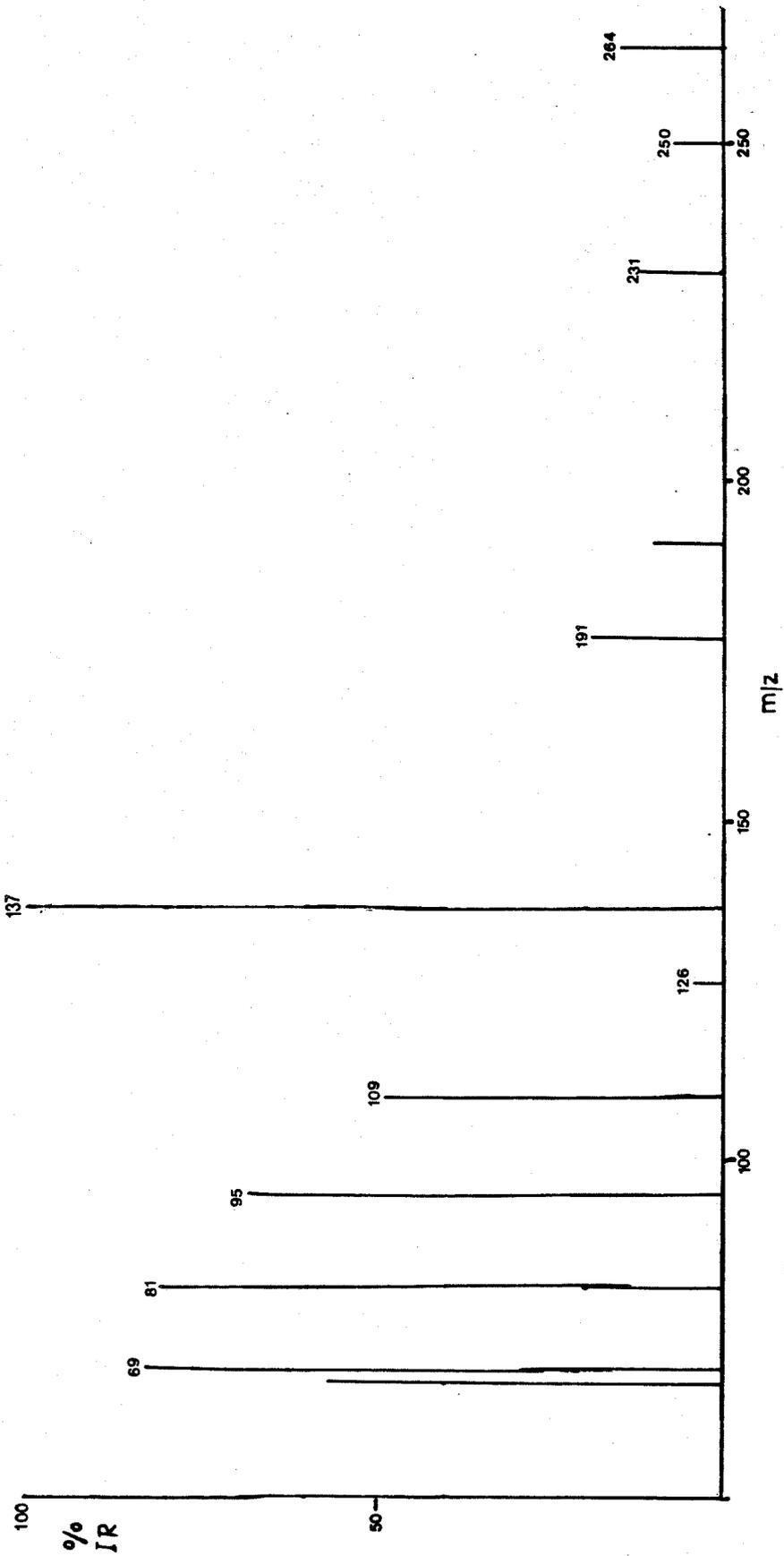
E-66: Espectro de IV (film) do composto 49



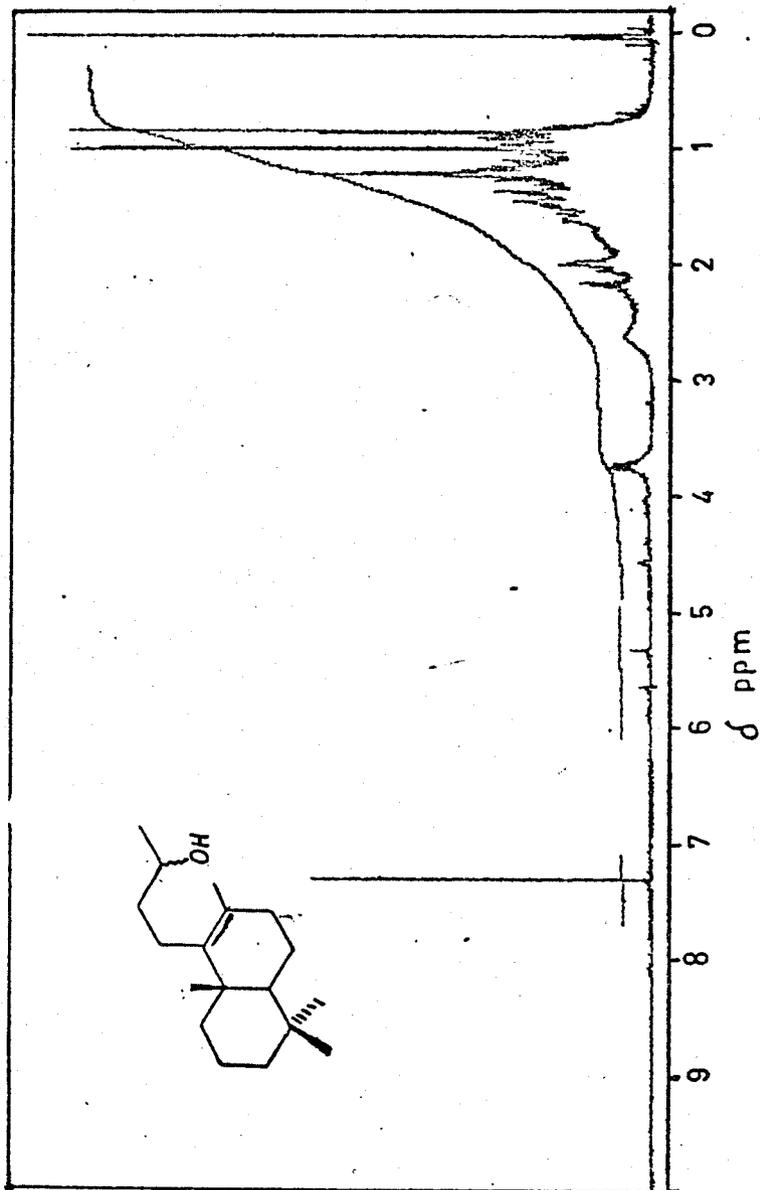
E-67: Espectro de RMN¹H (300 MHz, CCl₄) do composto 50



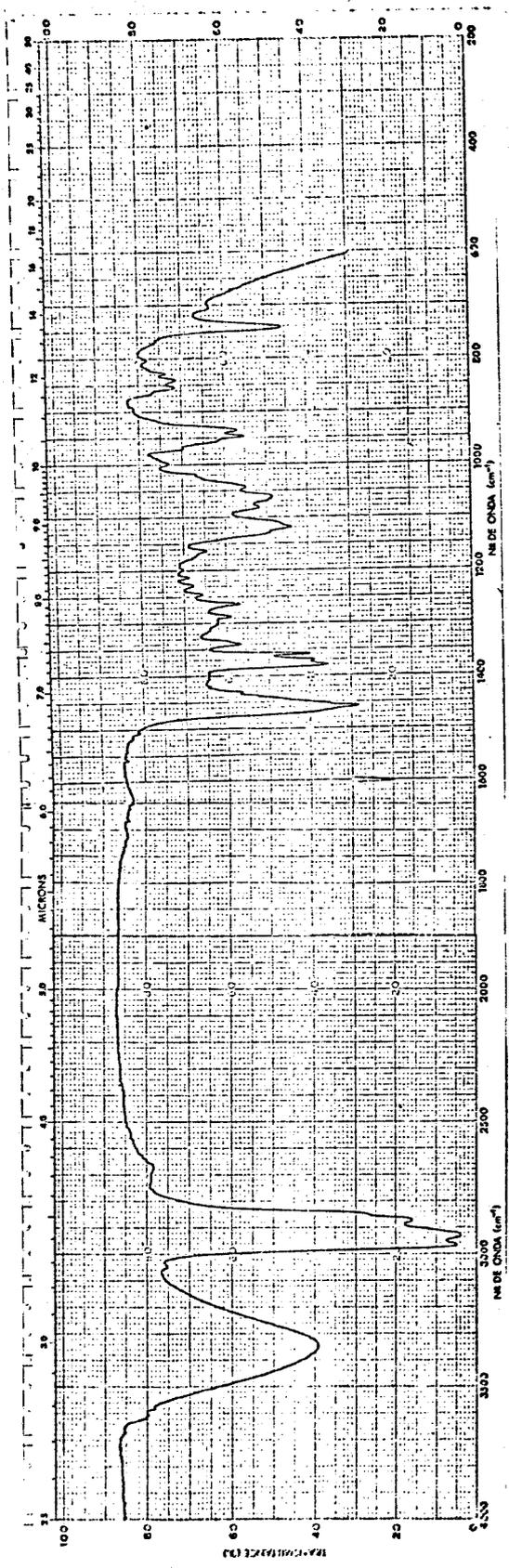
E-68: Espectro de IV (film) do composto 50



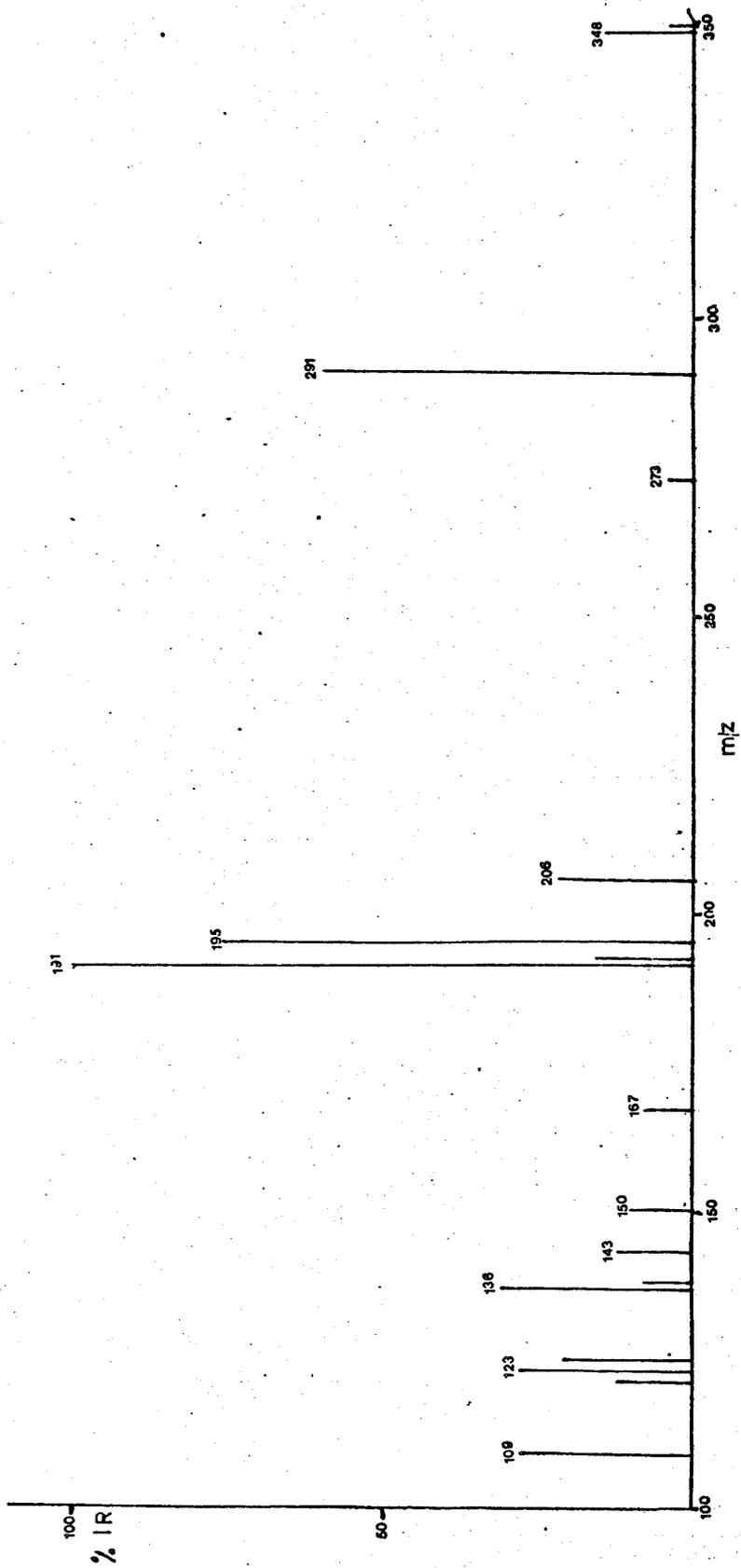
E-69: Espectro de massa do composto 50



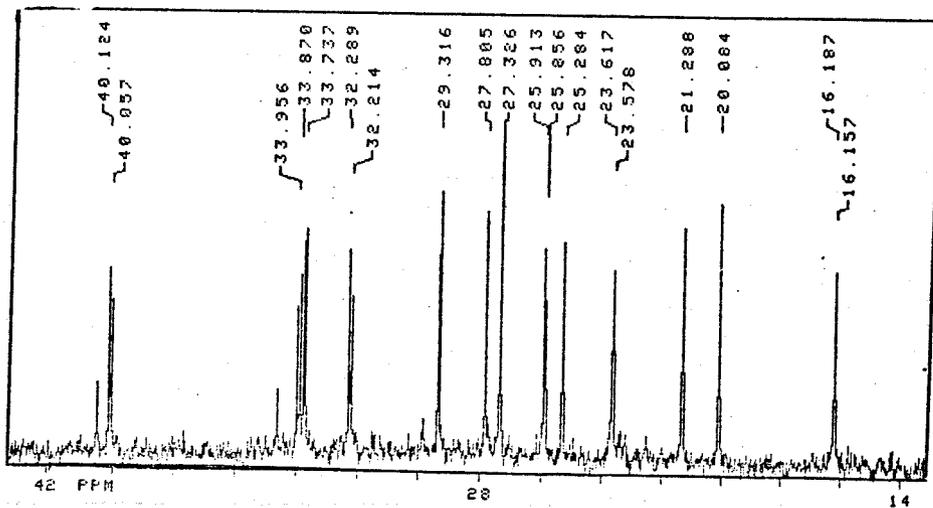
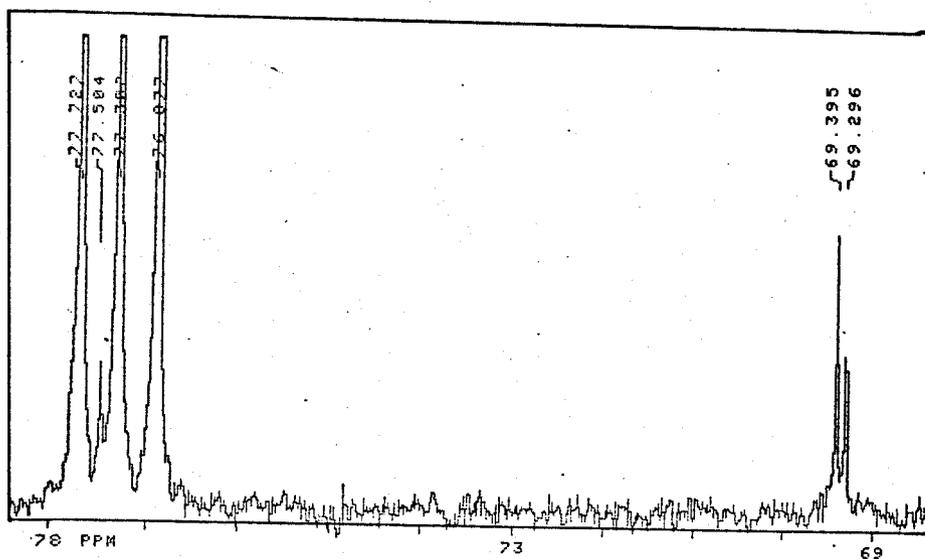
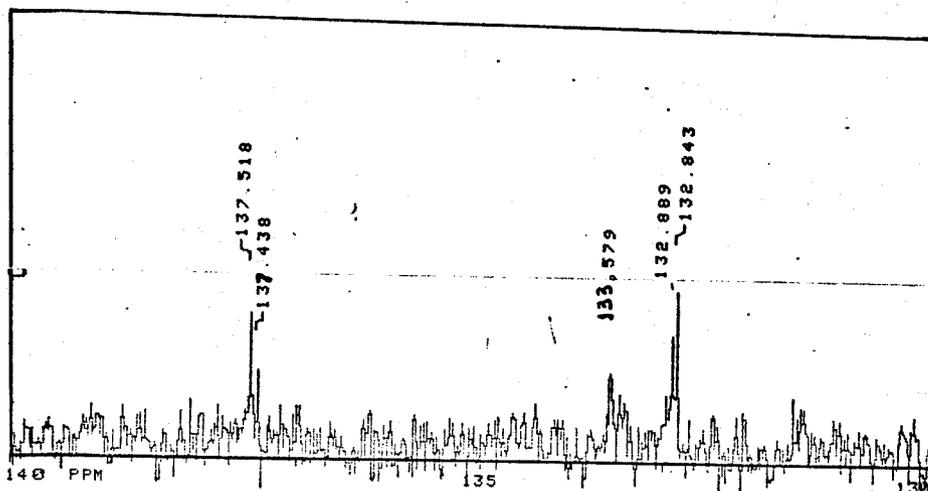
E-70: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 53



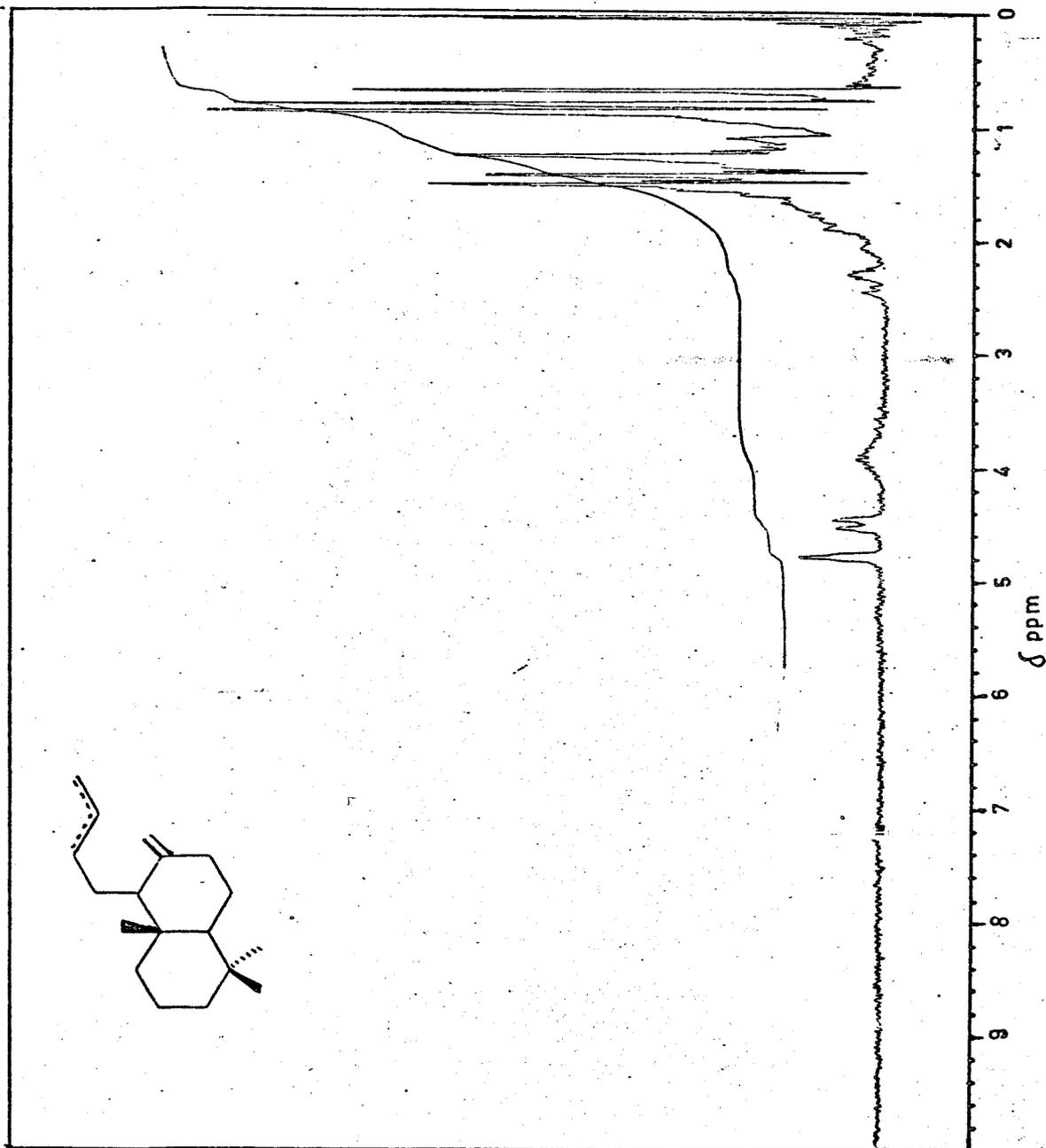
E-71: Espectro de IV (film) do composto 55



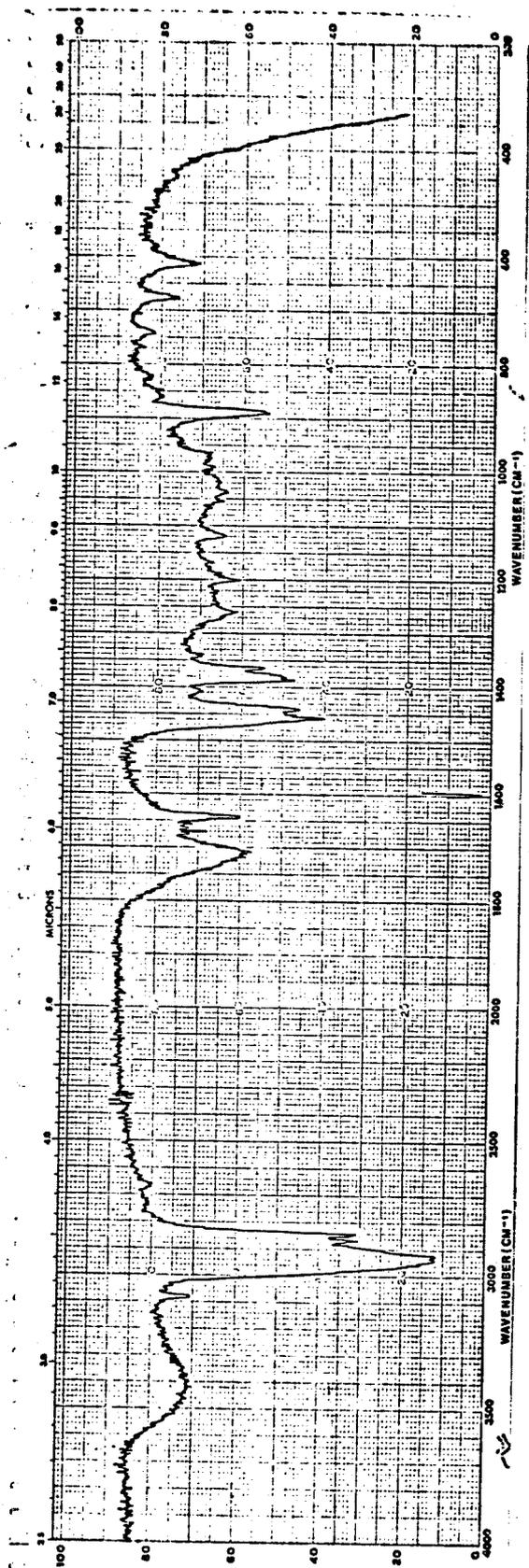
E-72: Espectro de massa do composto 55



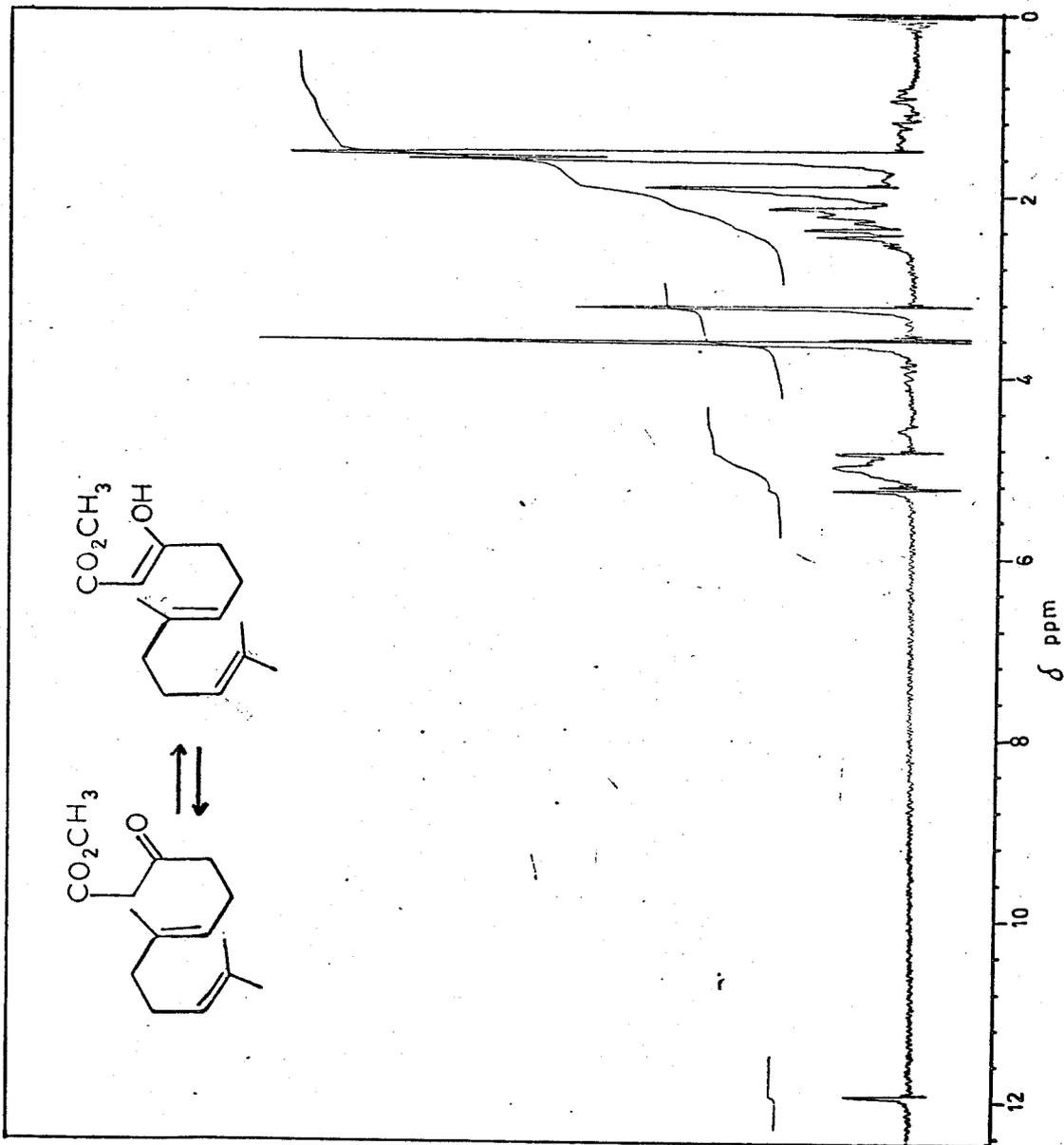
E-73: Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) do composto 55



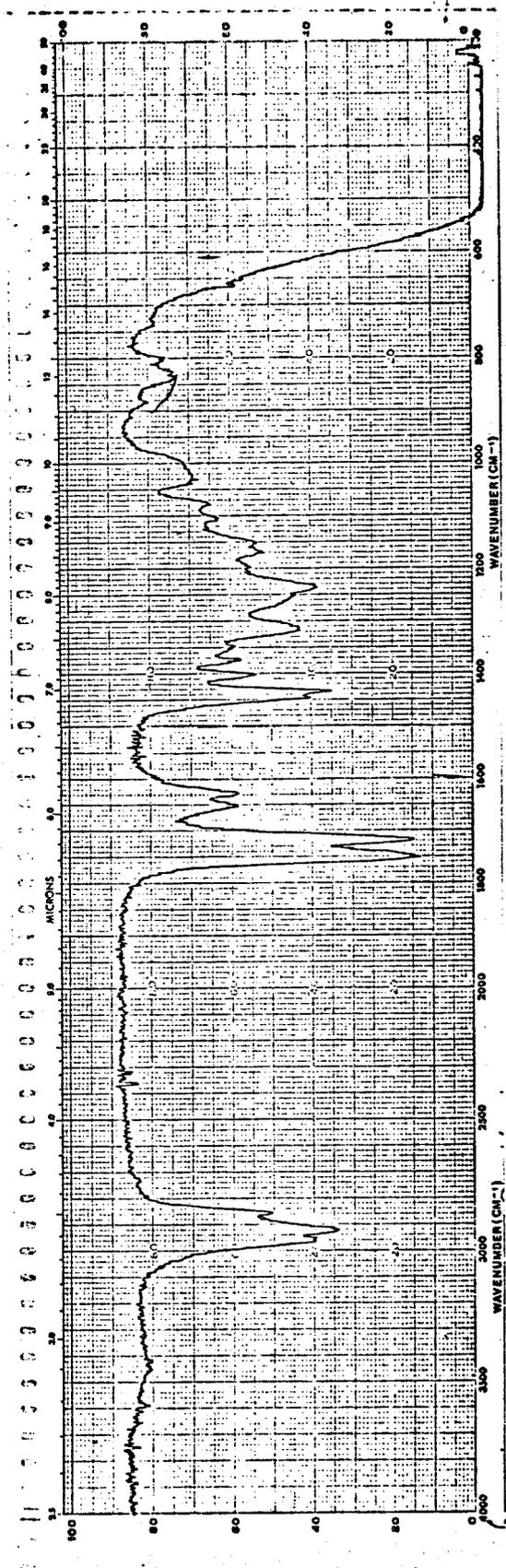
E-74: Espectro de RMN¹H (80 MHz, CCl_4) do composto 51



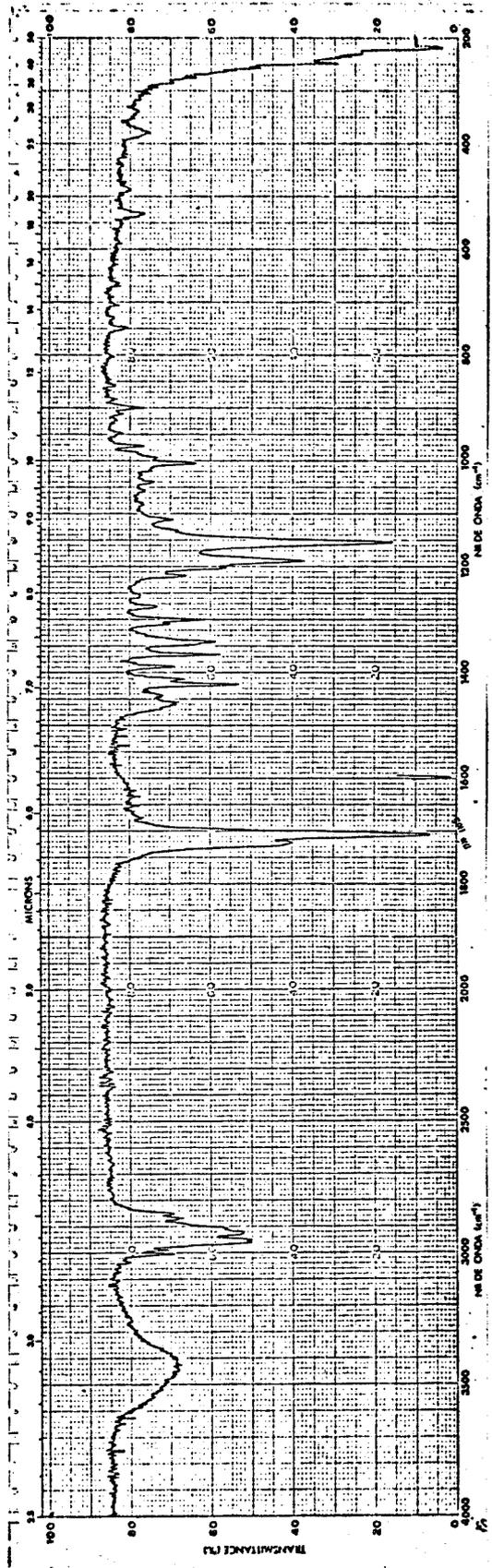
E-75: Espectro de IV (film) do composto 51



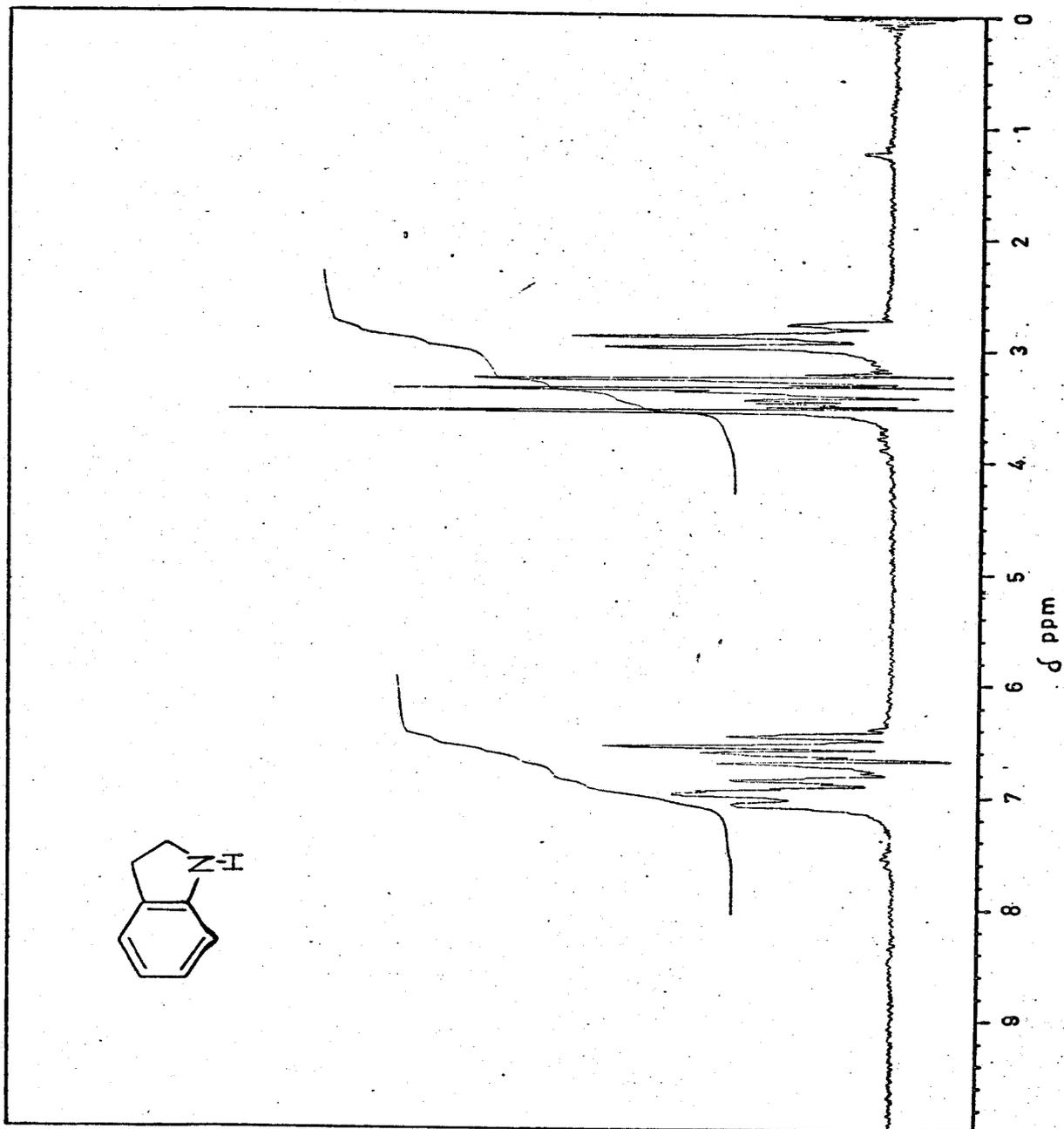
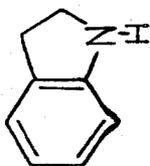
B-76: Espectro de RMN^1H (80 MHz, CCl_4) do composto **58**



E-77: Espectro de IV (film) do composto 58



E-79: Espectro de IV (film) do composto 59



E-80: Espectro de RMN^1H 60 MHz, CCl_4 do composto 60