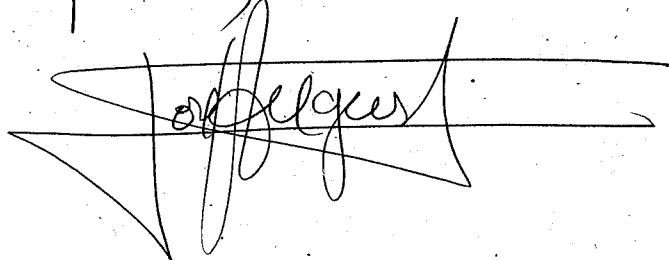


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

Este exemplar corresponde à redação
final da tese defendida por
Aloísia Laura Moretto e aprovada pela
Comissão Julgadora

Campinas, 27 de abril de 1992



SÍNTESE DA

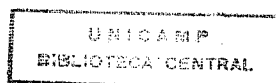
7-CARBOETOXI-7,8-DESIDRORUTACARPINA

TESE DE MESTRADO

Aloísia Laura Moretto

Orientador: Prof. Dr. José Augusto Rosário Rodrigues†

Campinas, 1992



609212162

aos meus pais,
Afonso e Olga
pelo carinho e atenção
durante a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, (CNPq),
- Ao Fundo de Amparo ao Ensino e Pesquisa da UNICAMP, (FAEP),
- Aos funcionários do Instituto de Química, pelas condições de trabalho, apoio técnico e materiais fornecidos, em especial, aos da BIQ, aos do xerox, e ainda, à Soninha, à Sônia e a Paula,
- Aos amigos do laboratório, Maria Angélica, Maria José, Vera Lúcia, Joana, Paulo Sérgio, Pedro, Giovani, Roseli, Flávio, Lucília, Sílvio, e especialmente à Aninha, pela ajuda na confecção desta,
- Ao amigo Genaro, pelas sugestões valiosas,
- Aos amigos, Prof. José de Arimatéia e Profa. Raquel Marques, pelos comentários e interpretação dos espectros,
- Aos amigos Telma, Rosa, Eliás, Cida, Conceição, Margarete, Fátima, Bete, Nena, Verinha, Sílvio e Tuto;
- À minha mãe, Olga, pela realização dos desenhos,
- Ao Prof. R. A. Abramovitch, pelas sugestões no trabalho;
- Em especial, ao meu orientador, José Augusto, pela atenção, dedicação e amizade,
- E a todos os demais, que direta ou indiretamente me ajudaram a realizar este trabalho.

RESUMO

Neste trabalho foi estudada a obtenção do derivado 1-amino- β -carbolínico, que demonstrou ser um intermediário versátil para a preparação da 7-carboetoxi-7,8-desidrorutacarpina. A rota sintética foi iniciada com 1H-indol-3-carboxaldeído, com o qual se obteve 3-(1-metoximetil-1H-3-indolil)-2-(trifenilfosforanilideno)amino-2-propenoato de etila, com rendimento de 93%. Na sequência, foi efetuada a sua condensação com 2-isocianatobenzoato de metila, fornecendo 3-etilcarboxilato-1-(2'-metilcarboxilato-fenilamino)-9-(metoximetil)-9H-pirido[3,4-b]indol, com 81% de rendimento. Esta reação foi conduzida sob condições neutras, atmosfera inerte, e tem como características, o fácil isolamento dos produtos intermediários e um rendimento global de 56%. Ao se tratar o composto anterior com hidreto de sódio, obteve-se através de uma ciclização intramolecular do nitrogênio piridínico ao metilcarboxilato, o 7-etoxycarbonil-13-(metoximetilindol)-[2',3',3,4]-pirido-[2,1-b]-5-quinazolinona, com um rendimento de 56%. Para desproteção do nitrogênio indólico empregou-se ácido fórmico 90%, sob aquecimento, obtendo-se o 7-etoxycarbonil-13H-indol-[2',3',3,4]-pirido-[2,1-b]-5-quinazolinona, com 44% de rendimento. O 7-carboetoxi-7,8-desidrorutacarpina é um derivado do alcalóide natural Rutacarpina, o qual é extraído da *Evodia rutaecarpa*.

ABSTRACT

In this work we prepared an 1-amine- β -carboline derivative which showed to be a versatile intermediate for the synthesis of 7-carboethoxy-7,8-dehydrorutacarpine. The synthetic route was started with 1H-indole-3-carboxaldehyde to obtain ethyl 3-(1-methoxymethyl-1H-indol-3-yl)-2-triphenylphosphoranylidene)amine-prop-2-enoate with 93% yield. We then studied its condensation with methyl 2-isocyanatebenzoate to give 3-ethylcarboxylate-1-(2'-methylcarboxylatephenylamino)-9-(methoxymethyl)-9H-pyrido[3,4-b]indole with 81% yield. This reaction was carried out under neutral conditions with an inert atmosphere and has an easy work up with 56% yield. The last compound was treated with sodium hydride and through an intramolecular cyclisation of the pyridine nitrogen to the methylcarboxylate we isolated 7-ethoxycarbonyl-13-(methoxymethylindol)-[2',3',3,4]-pyrido-[2,1-b]-5-quinazolinone with 56% yield. We deprotected the indole-nitrogen with 90% formic acid under heating to give 7-ethoxycarbonyl-13H-indol-[2',3',3,4]-pyrido-[2,1-b]-5-quinazoline with 44% yield. The 7-carboethoxy-7,8-dehydrorutacarpine is a derivative of the natural alkaloid rutacarpine, which is extracted from *Evodia rutacarpa*.

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

A. E. - Análise Elementar

Ar. - aromático

c. c. d. - cromatografia de camada delgada

d- dubleto

d. d. - duplo dubleto

D. M. F. - N,N-Dimetilformamida

E- espectro

E. m. - espectro de massa

ev- elétrons-volt

Hz- hertz

IV- Infra-vermelho

J- constante de acoplamento

lit- literatura

m- multiplete

m/z- massa dividida pela carga

Ph- fenila

PhH- benzeno

PPh₃- trifenilfosfina

ppm. - parte por milhão

q- quarteto

% R- rendimento percentual

RMNP- Ressonância Magnética Nuclear Protônica

RMNC- Ressonância Magnética Nuclear de Carbono, (¹³C)

s- singlete

t. a- temperatura ambiente

t- triplete

td- duplo triplete

tol.- tolueno

TMS- Tetrametilsilano

ν - estiramento

δ - deformação

δ - deslocamento químico

Δ - aquecimento

ÍNDICE

I. Introdução	1
1.1. β -carbolinas e seu perfil farmacológico	1
1.2. Obtenção do sistema β -carbolínico	5
1.2.1. 1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolinas	5
1.2.2. 3,4-di-hidro- β -carbolinas	8
1.2.3. β -carbolinas completamente aromáticas	14
1.2.4. Reação de aza-Wittig para obtenção de sistemas β -carbolínicos	20
1.3. Alcalóides Quinazolino-carbolínicos	26
1.3.1. Rutacarpina	28
1.3.2. Evodiamina e congêneres	39
1.3.3. Euxiloforinas e Euxiloforicinas	45
II. Objetivo do trabalho	52
III. Resultados e Discussão	55
3.1. Síntese do iminofosforano (105) -Sequência 1-	61
3.1.1. 1H-Indol-3-carboxaldeído (102)	61
3.1.2. Proteção do N-indólico: Síntese de 1-metoximetilindol- -3-carboxaldeído (103)	62
3.1.3. 2-azido-3-(1-metoximetil-1H-3-indolil)2-propenoato de etila (104)	65
3.1.4. 3-(1-metoximetil-1H-indolil)-2-(trifenilfosforanilideno) -amino-2-propenoato de etila (105)	69
3.2. Síntese do 2-Isocianatobenzoato de metila (107a) -Sequência 2-	73

3.2.1. 2-Aminobenzoato de metila (106)	73
3.2.2a. 2-Isocianatobenzoato de metila (107a)	75
3.2.2b. 2-Isotiocianatobenzoato de etila (107b)	80
3.3.1. Condensação entre o iminofosforano (105) e o isocianato (107a), para fornecer o sistema 1-amino- β -carbolínico	81
3.3.2. Síntese do 3-Etilcarboxilato-1-(2'-metilcarboxilato-fenilamino)-9H-pirido[3,4-b]indol (118)	90
3.4. Síntese do sistema quinazolino- β -carbolina	91
3.4.1. 7-Etoxicarbonil-13-(metoximetilindol)-[2',3',3,4]-pirido[2,1-b]-5-quinazolinona (109)	91
3.4.2. 7-etoxicarbonil-13H-indol-[2',3',3,4]-pirido[2,1-b]-5-quinazolinona (110)	100
IV. Conclusões	107
V. Parte Experimental	109
5.1. Informações Gerais	109
5.2. Procedimento experimental	111
5.2.1. 1H-Indol-3-carboxaldeído	111
5.2.2. 1-metoximetilindol-3-carboxaldeído (103)	112
5.2.3. 2-azido-3-(1-metoximetil-1H-3-indolil)2-propenoato de etila (104)	113
5.2.4. 3-(1-metoximetil-1H-3-indolil)-2-(trifenilfosforanilideno)amino-2-propenoato de etila (105)	115
5.2.5. 2-Aminobenzoato de metila (106)	116
5.2.6a. 2-Isocianatobenzoato de metila (107a)	117
5.2.6b. 2-Isotiocianatobenzoato de etila (107b)	118
5.2.7. 3-Etilcarboxilato-1-(2'-metilcarboxilato-fenilamino)	

-9-metoximetil-9H-pirido[3,4-b]indol (108)	119
5.2.8. 7-Etoxicarbonil-13-(metoximetilindol)-[2',3',3,4]- -pirido[2,1-b]-5-quinazolinona (109)	121
5.2.9. 7-Etoxicarbonil-13H-indol[2',3',3,4]-pirido[2,1-b]- -5-quinazolinona (110)	123
5.2.10. 3-Etilcarboxilato-1-(2'-metilcarboxilato-fenilamino)- -9H-pirido[3,4-b]indol (118)	125
VI Bibliografia	126
-Apêndices-	
Apêndice I - Novo método para monoalquilação de amina aromá- ticas primárias	133
Apêndice II - Reagentes e outros compostos	138
-Espectros-	145

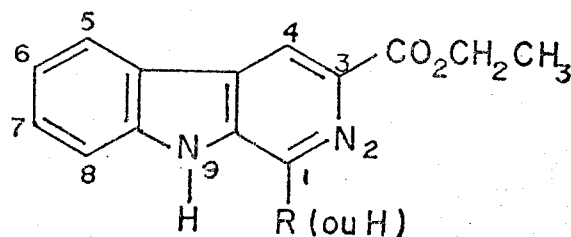
CAPÍTULO I

1-INTRODUÇÃO

1.1- β -CARBOLINAS E SEU PERFIL FARMACOLÓGICO:

A classe de drogas psicoativas, denominada Benzodiazepina,^{1,2 e 3} exibe quatro principais ações farmacológicas, a saber: anticonvulsivante, relaxante muscular, ansiolítica e sedativa. Em todos os seres vertebrados superiores, especialmente no homem, esses efeitos se devem às fortes interações com receptores cerebrais benzodiazepínicos de alta especificidade do sistema nervoso central.

Pesquisando sobre as novas drogas para estes receptores, Braestrup e seu grupo,⁴ isolou da urina humana e do tecido cerebral, um composto tricíclico, o 3-carboetoxi- β -carbolina, comumente denotado por β -CCE, (estrutura 1). A estrutura denominada β -carbolina consiste de um anel indólico e um anel piridínico fundido na posição 2,3- do indol.



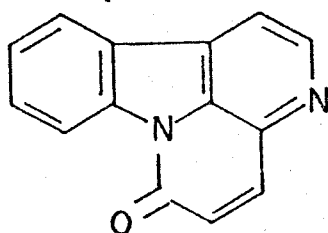
(1)

Compostos contendo a estrutura β -carbolínica são de considerável interesse em neurofarmacologia.⁵ Dos derivados do ácido- β -carbolina-3-carboxílico, os ésteres, de um modo geral, apresentam-se como potentes inibidores de ligantes específicos ³H-diazepam em receptores cerebrais. Estudos realizados⁶ e ⁷ levaram a conclusão de que a estrutura β -carbolínica poderia ter importância fundamental no desenvolvimento de novas drogas relacionadas às já conhecidas benzodiazepinas.⁷

Uma grande ênfase tem sido dada ao desenvolvimento de derivados benzodiazepínicos com ações farmacológicas mais seletivas. Esta nova classe de drogas, os derivados β -carbolínicos, podem interagir com determinados receptores e exibir novos perfis de ação.⁸

A estrutura β -carbolínica, é por si própria importante; no entanto, a adição de um pequeno grupo na posição 3 da estrutura (1) aumenta a afinidade pelos receptores cerebrais,² em relação ao mesmo substituintes nas posições 2 e 4.

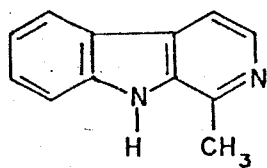
Quando dos primeiros estudos realizados⁷, acreditava-se que a presença de substituintes volumosos nas posições 1 e 9 da estrutura (1), β -carbolínica, diminuía a eficiência da interação; porém, compostos como o 2-carbometoxi-canthin-6-ona (2) tem alta afinidade pelo aceptor devido à natureza trigonal da enona, a qual permite a planaridade da molécula,¹ como demonstra a figura na página seguinte.



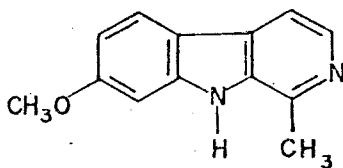
(2)

Deste modo, o receptor específico benzodiazepínico pode aceitar um derivado β -carbolínicos de tamanho considerável desde que o sistema mantenha-se planar.¹

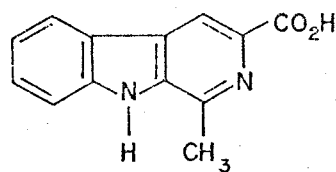
Em plantas, é comum a estrutura tricíclica β -carbolínicos.⁴ Os alcalóides alucinógenos harmina (3), harmalina (4) e harman (5) encontrados na *Pergamum harmala* e em outras plantas têm uma estrutura β -carbolínicos simples.⁴



(3)



(4)



(5)

Em tecido animal, *in vivo*, a formação de sistemas β -carbolínicos totalmente aromáticos não foi detalhadamente demonstrada, mas os análogos tetra-hidro- β -carbólinas talvez sejam sintetizados *in vitro* por reações de triptaminas com ácido metil-tetra-hidrofólico, com a participação de enzimas.⁴ O ácido β -carbo-

lina-3-carboxílico talvez seja formado *in vivo* por caminhos não conhecidos. Caminhos alternativos anabólicos não podem ser excluídos.

Assim, fica evidente que esta nova classe de compostos, as β -carbolidinas, clínica e farmacologicamente ativas, quimicamente diferente das então conhecidas benzodiazepinas, ligam-se aos receptores cerebrais específicos de alta afinidade onde alguns derivados assemelham-se aos ligantes endógenos destes receptores. Estes compostos tornaram-se, assim, um importante instrumento para o desenvolvimento de novas drogas que atuam como as benzodiazepinas.

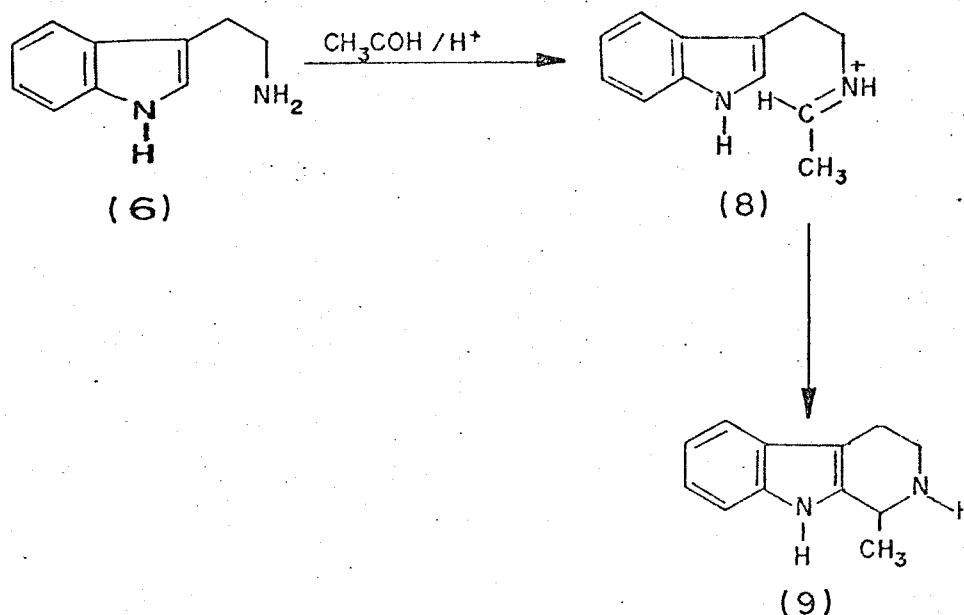
1.2- OBTENÇÃO DO SISTEMA β -CARBOLÍNICO:

A grande ocorrência de estruturas β -carbolínicas em alcalóides despertou um interesse considerável na síntese destes compostos.¹¹ Vários métodos sintéticos levando à diferentes estados de oxidação do anel carbolínico, bem como métodos de interconversão destes diferentes estados de oxidação, foram apresentados por muitos autores.¹¹ A seguir serão descritos alguns dos mais importantes.

1.2.1- 1,2,3,4-TETRA-HIDRO- β -CARBOLINAS

a) - Reação de Mannich

A primeira rota sintética para obtenção de sistemas 1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolínicos foi descrita por Tatsui e Akabori-Saito¹² por volta de 1930, tendo como modelo a reação de Pictet-Spengler para síntese de sistemas tetra-hidro-isoquinolínicos.¹³ Em sua forma mais simples, a síntese consiste em uma reação ácido-catalisada do acetaldeído com a triptamina (6), esquema 1, esta última atuando como nucleófilo e centro básico, fornecendo o 1-metil-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina (9), com rendimento de 86%.



- esquema 1 -

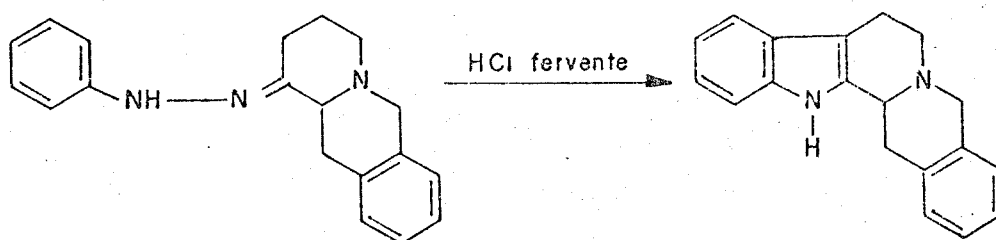
As reações acima foram efetuadas em meio fortemente ácido, em $\text{pH}=1$, mas esta condensação ocorre também em condições pseudo-fisiológicas; isto é, à temperatura ambiente e pH próximo da neutralidade¹⁴.

Triptaminas substituídas (como 5-metóxi e 5-flúor-N-indo-alkil) fornecem os produtos esperados com acetaldeído, como também, com outros aldeídos, reagindo sob condições pseudo-fisiológicas. A base de Schiff protonada (8) é o intermediário na reação de Mannich. A presença de ácido é necessário para obter a tetra-hidro-β-carbolina, pois a condensação de um derivado da triptamina com aldeído na ausência de meio ácido leva à base de Schiff (8).

b) -Ciclização de Fischer

A reação de Fischer para a síntese de indóis²⁸ é uma rota alternativa para a formação de sistemas tetra-hidro-carbolínicos. Porém, condições mais drásticas são em geral necessárias para a formação destes sistemas, e resultados insatisfatórios, como baixo rendimento, têm sido obtidos.¹⁵

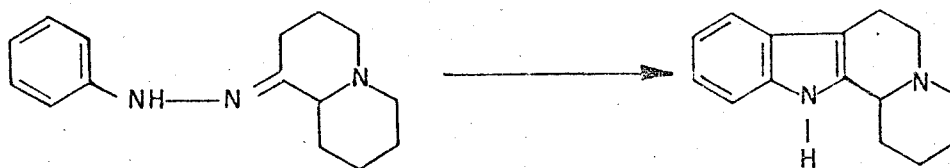
Uma grande variedade de 1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolinas foram preparadas a partir de derivados da fenil-hidrazona-3-piperidona (14). Usado inicialmente para a obtenção de sistemas pentacíclicos, relacionados com o alcalóide yohimba (10),^{16,17} esta rota foi posteriormente extendida à sistemas tetracíclico como (11) e tricíclico como (12).



(14)

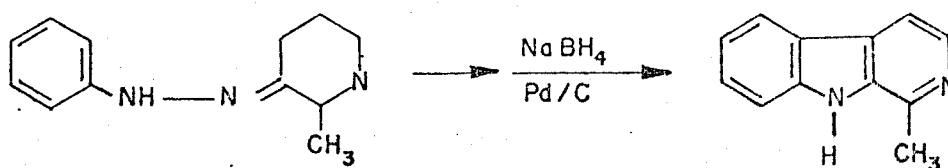
(10)

e:



(15)

(11)



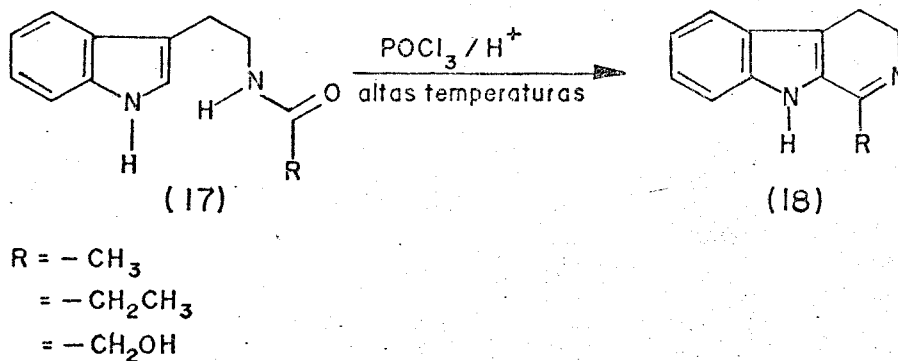
(16)

(12)

1.2.2. - 3,4-DI-HIDRO- β -CARBOLINAS

a) - Reação de Bischler-Napieralski

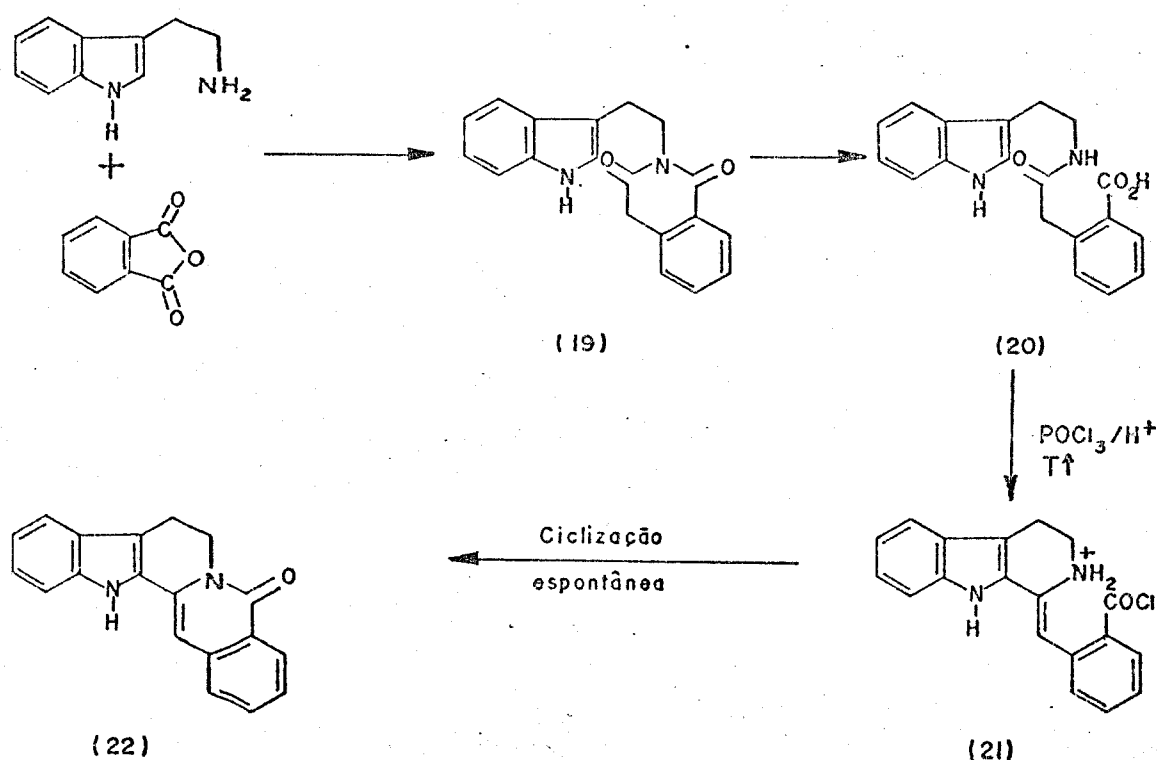
Uma reação versátil e amplamente empregada levando à derivados 3,4-di-hidro- β -carbolina é uma adaptação da síntese clássica de Bischler-Napieralski para a obtenção de sistemas 3,4-di-hidro-isoquinolínicos. Introduzida por Asahima e Osada¹⁸ e ampliada e revisada por Späth e Lender¹⁹ a reação consiste na ciclodesidratação de derivados da N- β -acil-triptamina (17) por tratamento com pentóxido de fósforo, oxiclureto de fósforo, ou ácido polifosfórico sob aquecimento, para fornecer os correspondentes 1-substituído-3,4-di-hidro- β -carbolinas (18), com rendimentos satisfatórios, aproximadamente 60% para os 1-alkil estudados.



Amidas, preparadas pela condensação da triptamina ou de triptaminas substituídas com grande número de ácidos alifáticos, aromáticos ou heterocíclicos tem sido usados nesta reação. Somente em alguns poucos casos o fechamento do anel não ocorre.¹¹

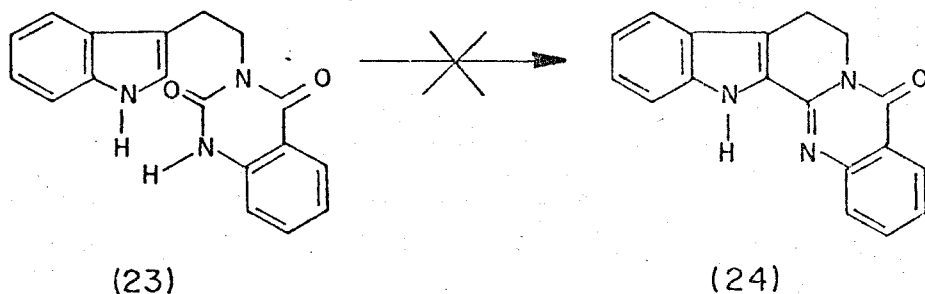
Grande ênfase foi dada à síntese de estruturas tetra e

pentacíclicas contendo o sistema 3,4-di-hidro- β -carbolina. A formação do sistema pentacíclico a partir do produto (19), proveniente da condensação de triptamina com ácido ou anidrido homoftálico foi demonstrada por Clemo e Swan²⁰ e extendida à outros homoftalatos substituídos. A esterificação do ácido homoftalâmico (20) seguido de tratamento com oxiclureto de fósforo forneceu a carbolina (21), cujo rendimento não é mencionado, segundo o esquema 2.

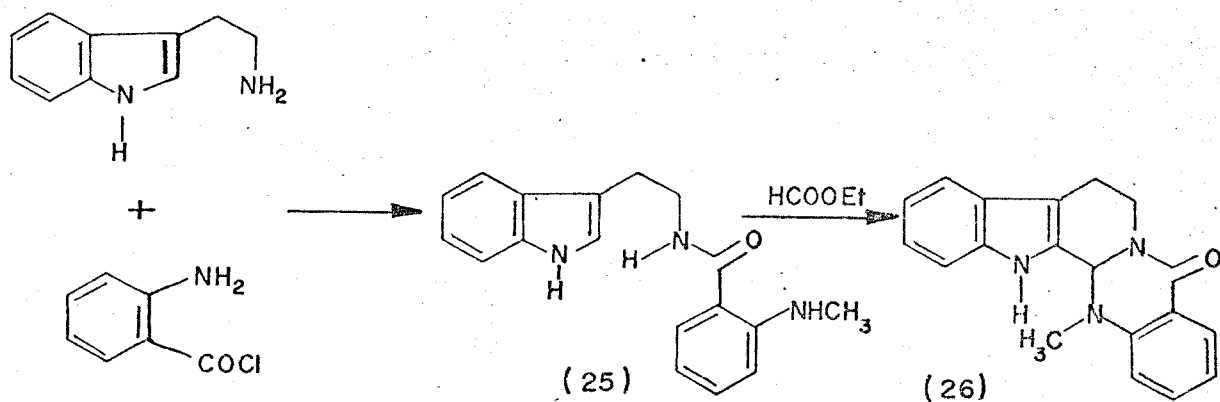


-Esquema 2-

A tentativa de síntese do alcalóide Rutacarpina (24), obtida da uréia (23) por um método análogo ao de Clemo e Swan foi mal sucedida²¹.



Já o alcalóide Evodiamina (26) foi sintetizado pela reação de Bischler-Napieralski, reagindo-se a amida (25) com orto-formiato de etila²², fornecendo o produto com 16% de rendimento.



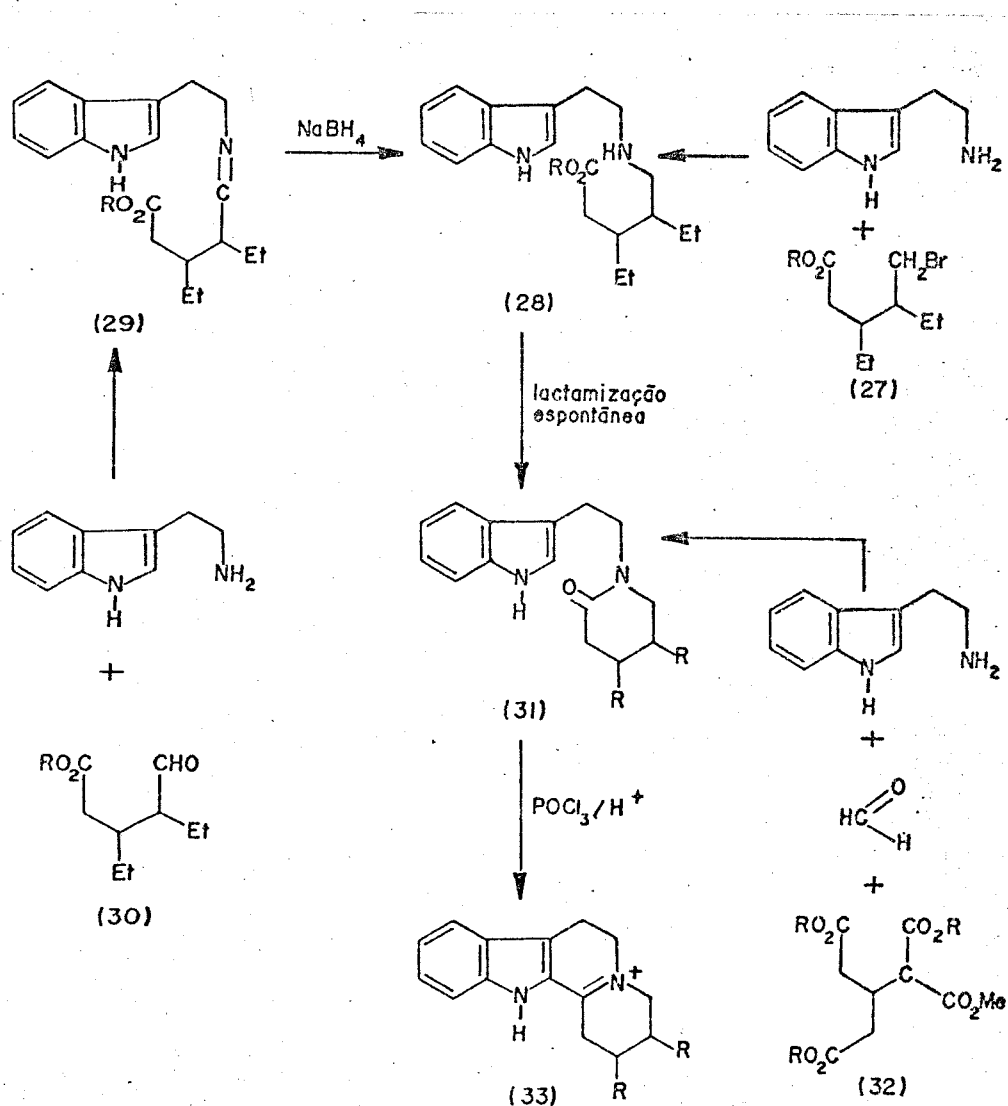
Uma outra alternativa estendida à sistemas 3,4-di-hidro- β -carbolínico usando a reação de ciclização de Bischler-Napieralski, tem por base a ciclização de intermediários de estrutura geral como em (31), esquema 3. Três métodos para obtenção de intermediários deste tipo foram desenvolvidos juntamente com sínteses estereoespecíficas no campo de alcalóides indólicos.

O primeiro método, demonstrado por Stork e Hills²³ e posteriormente por Van Tanelen,²⁴ consistiu na alquilação da triptamina com δ -bromo éster (27), seguido da lactamização espontânea do produto (28), para fornecer (31).

O segundo, desenvolvido por Woodward,²⁵ envolveu a

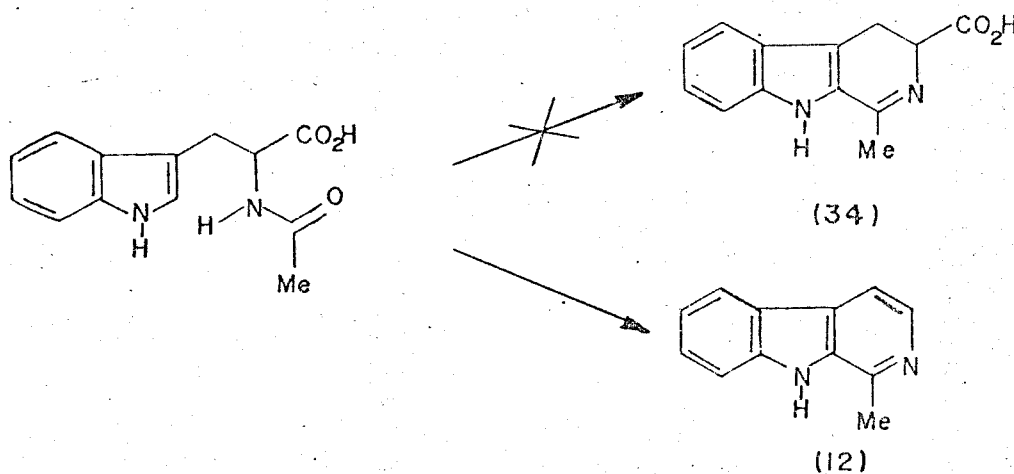
condensação da triptamina com aldeído (30), seguido por redução com boro-hidreto de sódio da correspondente base de Schiff, e lactamização do produto de redução, para fornecer (31).

E o terceiro, reação de Mannich, empregando triptamina com aldeído fórmico e com o β -ceto éster (32), forneceu a lactama desejada (31), em uma única etapa.²⁶ Tudo isto está demonstrado abaixo.



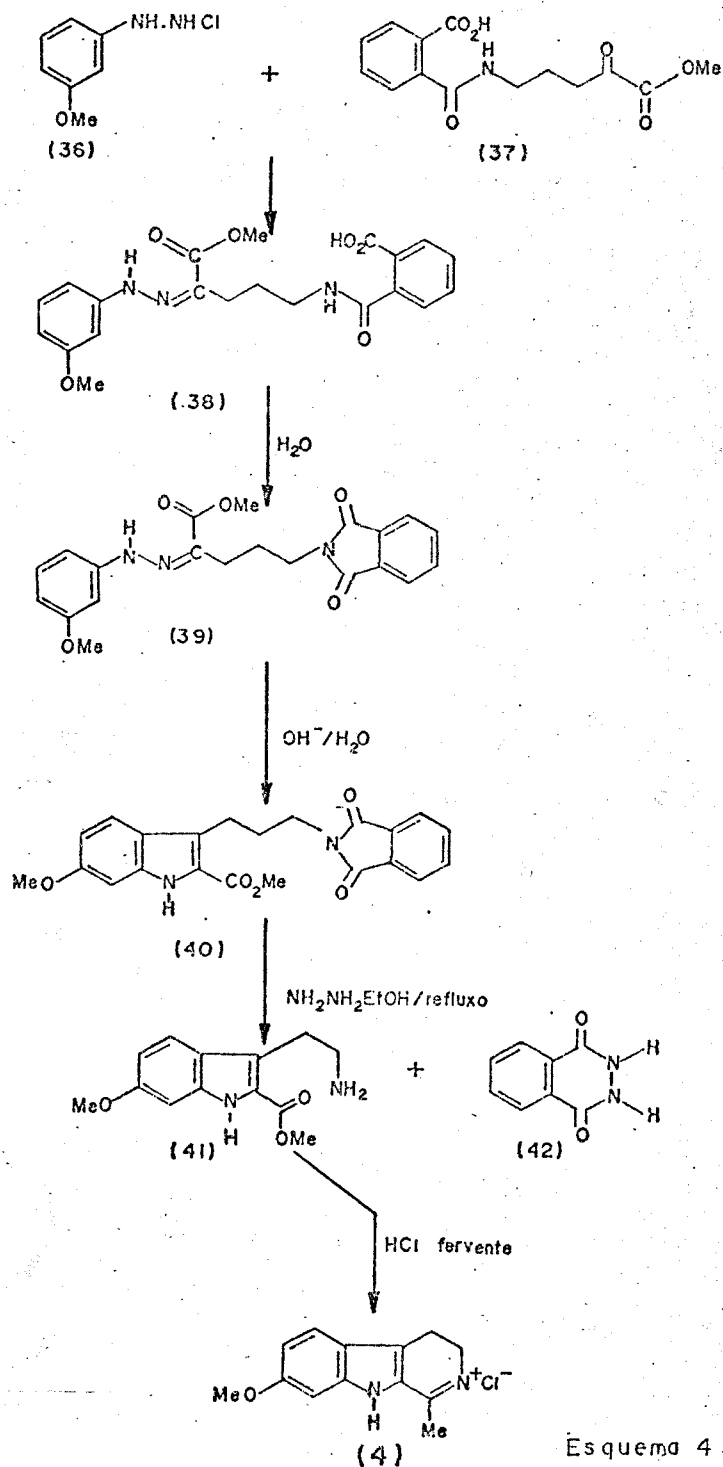
-Esquema 3-

A aplicação da reação de Bischler-Napieralski às amidas derivadas do triptofano foram também pesquisadas. A ciclo-desidratação do acetil-triptofano, sob condições convencionais não teve sucesso.²⁷ Tentativas de ciclização do acetil-triptofano ou de seu éster etílico foram acompanhadas por descarboxilação e aromatização, fornecendo 1-metil- β -carbolina (12) no lugar do desejado ácido 1-metil-3,4-di-hidro- β -carbolina-3-carboxílico (34).



Outro tipo de síntese, também levando à formação do sistema 3,4-dihidro- β -carbolínico é mostrado abaixo. A etapa final da síntese original do alcalóide harmalina (4), consiste na ciclização intramolecular espontânea do 2-acetil-3- β -amino etil-6-metoxi-indol (41) obtido em uma sequência de reações. Reagindo-se cloreto de *m*-metoxibenzeno diazônio (36), com o metóxi-derivado do ácido ftalâmico (37), cujo produto (38) foi submetido a hidratação, forneceu a ftalimida (39). Esta, sob tratamento com solução alcalina, forneceu o derivado indólico

(40). Kermac²⁸ demonstrou que a posição a, em (39), seria a favorecida para a ciclização, pois não envolve alteração na orientação dos substituintes do anel. Após a remoção do grupo protetor, por ação da hidrazina em solução alcólica à quente, seguido de tratamento com ácido clorídrico sob refluxo, obteve-se a ftalidrazida (42), insolúvel nomeio reacional, e o cloridrato da harmalina, esquema 4.



Esquema 4

A obtenção de 3,4-di-hidro- β -carbolinas a partir de β -carbolinas completamente aromáticas, através de redução parcial ainda não foi descrito.¹¹ Entretanto a obtenção de 3,4-di-hidro- β -carbolinas pela oxidação de compostos 1,2,3,4-tetra-hidro, tem sido efetuada por muitos métodos, mas poucos exemplos desta oxidação foram demonstrados com sistemas tetra-hidro- β -carbolínicos.

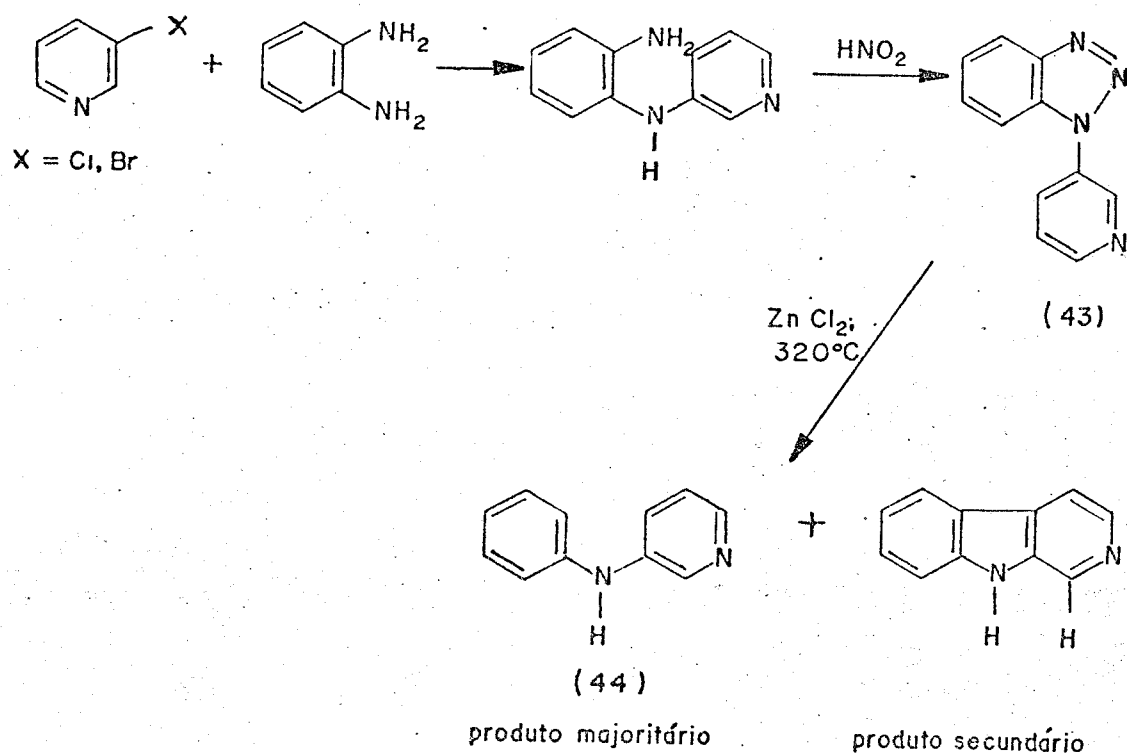
1.2.3.- β -Carbolinas Totalmente Aromáticas

Das reações apresentadas na literatura¹¹, nenhuma delas levou satisfatoriamente ao sistema β -carbolínico, pois na maioria das sínteses, o núcleo β -carbolínico era obtido como produto secundário, com baixíssimo rendimento.

a) - Reação tipo Graebe-Ullmann

Esta reação é empregada na síntese de carbazóis, e foi aplicada à síntese de carbolinas, levando a outros compostos que não são de nosso interesse. Neste trabalho, a preparação de β -carbolinas a partir da 1- β -piridilbenzotriazol (43), este, obtido da reação entre N-3-piridil-o-fenilenodiamina e ácido nitroso, foi efetuada com baixo rendimento. Quando o composto (43) foi fundido com cloreto de zinco, à 320°C, obteve-se como produto principal a 3-anilina-piridina (44) e a β -carbolina foi obtida em uma quantidade extremamente pequena, como produto secundário.²⁹ Concluiu-se assim que este tipo de reação era inviável para a

síntese de β -carbolinas completamente aromáticas, esquema 5.



-Esquema 5-

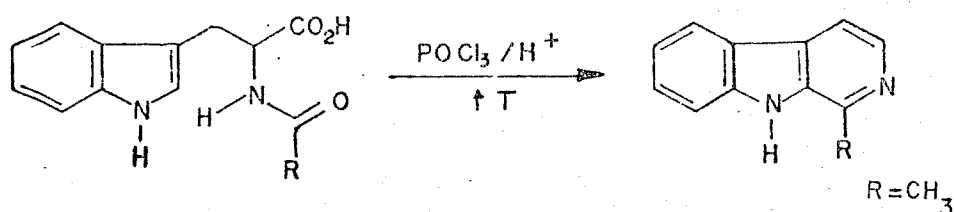
b) -Decomposição Térmica de Azidas

A decomposição térmica de azidas é uma extensão do método empregado para a síntese de carbazóis.³⁰

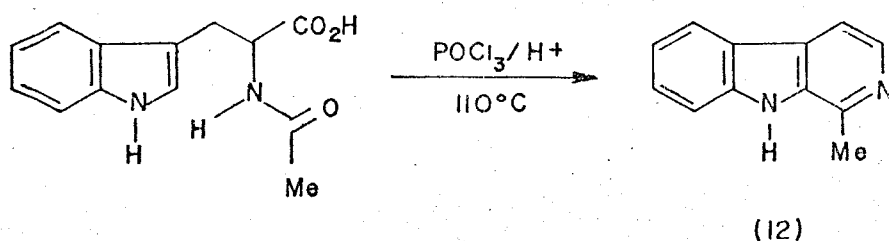
A decomposição térmica do 3-(2-azido fenil)-piridina (45) levou à mistura de α - e γ -carbolinas. Sistemas δ -carbolínicos foram obtidos com rendimentos insatisfatórios. Nenhum comentário foi feito com respeito à sistemas β -carbolínicos.³¹

c) - β -Carbolinas Obtidas Pela Ciclização Oxidativa de Derivados N- β -acil-Triptofano

Quando derivados de N- β -acil-triptofano foram submetidos à ciclização de Bischler-Napieralski, o correspondente ácido 3,4-di-hidro- β -carbolina-3-carboxílico foi obtido sob condições cuidadosamente controladas. Quando se efetuou a reação com os agentes condensantes usuais, como oxicloreto de fósforo, pentóxido de fósforo e outros, isolou-se dentre os produtos, a β -carbolina totalmente aromática. A reação de N- β -formil e N- β -acetil triptofano, à 110°C, com ácido fosfórico contendo oxicloreto de fósforo, levou ao fechamento do anel, o qual foi acompanhado de descarboxilação e aromatização, fornecendo respectivamente, β -carbolina (com o derivado formil) e 1-metil- β -carbolina, (12), (com o derivado acetila), mas com baixo rendimento.²⁷



Exemplo:



- produto não esperado
- baixo rendimento

Os melhores métodos de obtenção de sistemas β -carbolínicos provém de outros estados de oxidação, como tetra-hidro e di-hidro compostos, onde os rendimentos obtidos para compostos

completamente aromáticos não são muito satisfatórios.

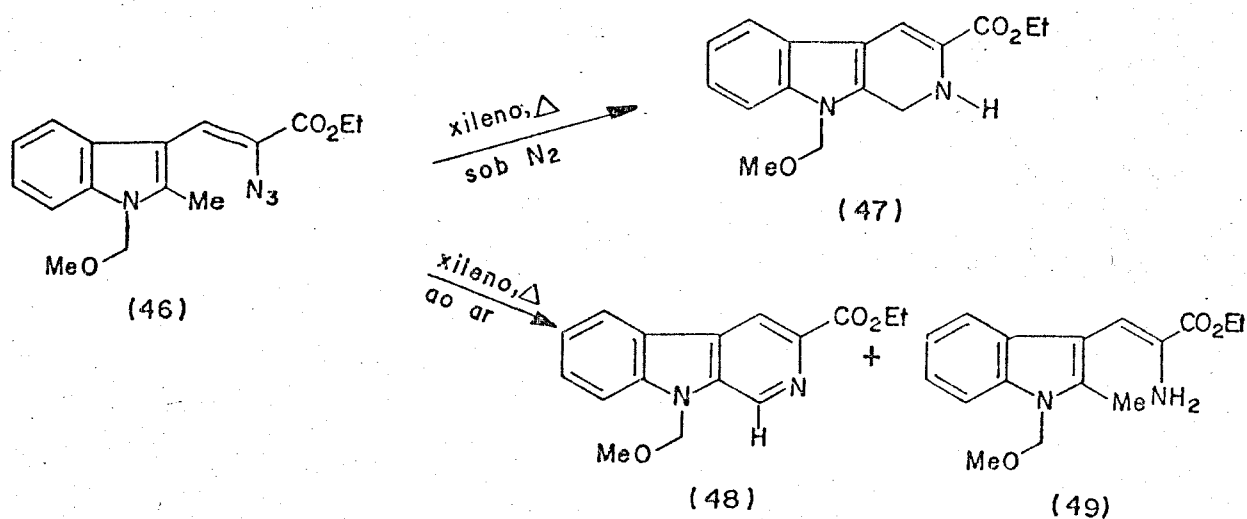
Tetra-hidro- β -carbolinas são aromatizadas por agentes oxidantes, como enxofre em xileno,³² carbonato de prata,³³ tetracetato de chumbo,³⁴ mas estes agentes oxidantes não têm apresentado resultados muito satisfatórios. Nenhum método geral foi encontrado.

A desidrogenação de tetra-hidro- β -carbolinas foi efetuada à altas temperaturas, com dióxido de selênio ou de paládio, suportados sobre carvão,³⁵ fornecendo os derivados β -carbolínicos. Alguns alcalóides indólicos complexos podem ser degradados, com clivagem de ligações, para dar β -carbolinas simples sob estas condições. Este tornou-se o método padrão para obtenção do sistema β -carbolínico. Tetra-hidro- β -carbolinas simples tem sido aromatizadas deste modo: Pd/C à 160°C (ou à temperaturas maiores),³⁵ Pd em solução aquosa de ácido maleico³⁶ tem sido empregados para este fim.

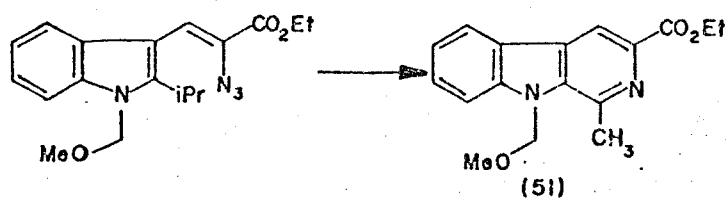
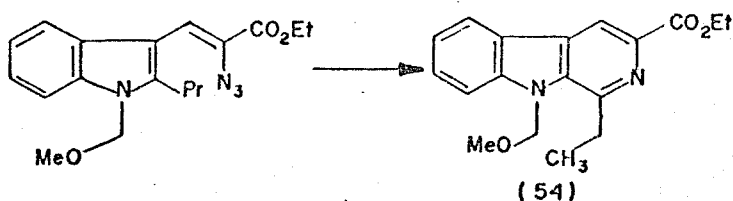
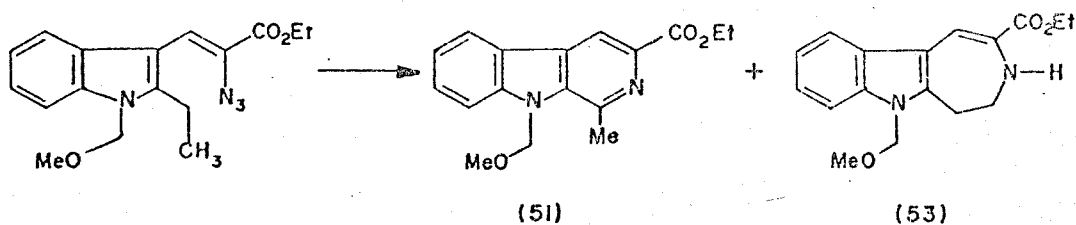
As 3,4-di-hidro- β -carbolinas podem ser oxidadas às correspondentes β -carbolinas. Permanganato e dicromato em meio ácido, ácido perbenzóico, foram empregados na aromatização de 3,4-di-hidro- β -carbolinas.³⁷

d) - Decomposição Térmica de 3-(2-Alquilindol-3-il)-2-Azido-acrilatos sob condições brandas

Recentemente, a formação de sistemas β -carbolínicos com elevados rendimentos, a partir da decomposição térmica de azido acrilatos- β -(2-alkilindolil)-substituídos, estes preparados do correspondente aldeído com azidoacetato de etila, vem despertando interesse em inúmeros pesquisadores. Moody e Ward,³⁸ descreveram a termólise do composto azido (46), esquema 6, em xileno, sob refluxo, com condensador aberto à atmosfera, obtendo a β -carbolina (48) com rendimento de 69%, acompanhada de traços da enamina (49), 5%. Quando a termólise de (46) foi efetuada sob nitrogênio e xileno anidro, o intermediário 1,2-di-hidro- β -carbolina (47) foi detectado. Ao passar (47) por uma coluna cromatográfica de sílica-gel, isolou-se apenas (48), com 85% de rendimento.



A decomposição térmica de outros azido-acrilatos-2-substituídos (como 2-etil, 2-propil, e 2-isopropil) foi também estudada, mas os resultados obtidos quanto ao produto e rendimento não foram tão satisfatórios quanto aos 2-metil-substituídos. Com etil substituído, isolou-se a β -carbolina (51) com 35% de rendimento e como sub-produto 3,4,5,6-tetra-hidro azepino[4,5b] indol, (53), com 24% de rendimento. Com o propila, na posição 2, a β -carbolina (54) foi o produto secundário. Com isopropila, na mesma posição, obteve-se após prolongado aquecimento em bromo benzeno, a β -carbolina (51), com 19% de rendimento, como demonstrado a seguir. Dependendo do solvente empregado nestas termólises, anéis de sete membros, azepino-indólicos, podem ser obtidos como sub-produtos ou produto principal. Estas condições foram também adaptadas à síntese de isoquinolinas. ^{39,40}



1.2.4. - REAÇÃO DE aza-WITTIG PARA OBTENÇÃO DE SISTEMAS β -CARBOLÍNICOS

Pedro Molina,⁴¹ e seu grupo de pesquisa, desenvolveu um procedimento simples para a preparação de β - e γ -carbolinas, sob condições completamente neutras, com base na síntese de iminofosforanos com heterocumulenos pela reação de aza-WITTIG. Esta reação dispensa o uso de agentes desidratantes fortes, como pentóxido de fósforo, ou outros ácidos de Lewis empregados em métodos de síntese tradicionais, os quais, em geral, proporcionam baixos rendimentos; além disto, estas reações muitas vezes são acompanhadas de reações de eliminação e de rearranjos.⁴⁴

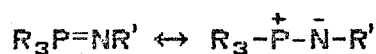
Este método é uma alternativa à preparação de sistemas β -carbolínicos, que possuam grupos funcionais sensíveis às condições fortemente ácidas, e que os reagentes usuais como pentóxido de fósforo, ácido fosfórico, e outros, não possam ser empregados.⁴⁵

O uso de reagentes organo-fósforos em sínteses orgânicas deve-se à facilidade que o átomo de fósforo possui ao passar de um baixo para um elevado estado de oxidação [$P^{III} \rightarrow P^{IV} \rightarrow P^V \rightarrow P^{VI}$] e ocasionalmente voltar para um baixo estado de oxidação; isto é: $P^V \rightarrow P^{IV}$. Os fatores responsáveis por este fato, neste caso são:

- Alta nucleofilicidade do reagente de fósforo trivalente em relação à uma grande variedade de eletrófilos,
- Forte ligação que o átomo de fósforo forma com o oxigênio, nitrogênio, enxofre e halogênios,
- Capacidade que o átomo de fósforo possui em

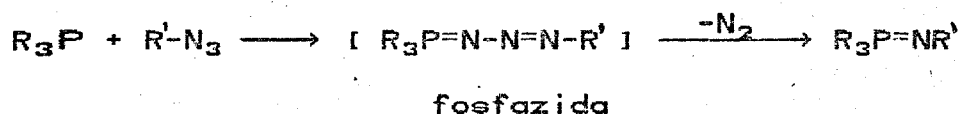
estabilizar ânions adjacentes, a qual é bem ilustrada na síntese de ilidas de fósforo.⁴⁶

Iminofosforanos,^{49, 47} também conhecidos como fosfiniminas ou como fosfazenos, são isoeletrônicos com as ilidas de fósforo, e seus comportamentos químicos muito similares. Podem ser representados como híbridos de ressonância:

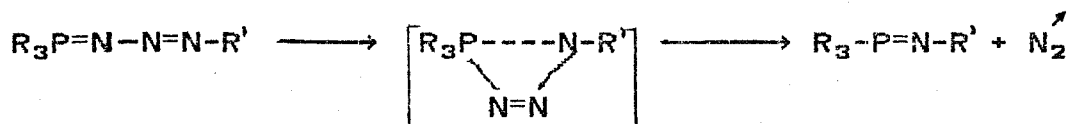


A natureza da ligação múltipla entre os átomos de fósforo e nitrogênio depende do grau de overlap dos orbitais 2p cheios do nitrogênio com os orbitais 3d vazios do fósforo.

Descoberta por Staudinger e Meyer, há mais de 50 anos,⁴⁸ os iminofosforanos foram preparados à partir de compostos azido-orgânicos com fosfinas terciárias, em altos rendimentos..



A fosfazida gerada, decompõe-se durante a reação, por um mecanismo intramolecular, via um estado de transição cíclico de 4 membros, onde é provável um caráter não sincronizado da redistribuição da ligação no estado de transição.

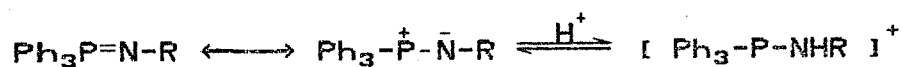


A propriedade química mais relevante dos compostos iminofosforanos é sua nucleofilicidade, e as reações mais interessantes são aquelas com eliminação do átomo de fósforo em um estado oxidado, o qual tem a vantagem da disponibilidade dos orbitais 3d vazios do fósforo. A maior utilidade das reações de iminofosforanos⁴⁷ é a que se refere à formação de uma base de Schiff, por um mecanismo semelhante ao da reação de Wittig, sendo a base de Schiff, um importante precursor em sínteses orgânicas. Desta forma, iminofosforanos reagem com compostos carbonílicos, para fornecer a base de Schiff (ou imina), e liberar no meio reacional, óxido de triaril ou trialquil fosfina.



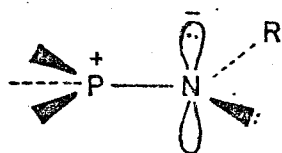
Esta reação foi também testada com compostos carbonílicos como cetonas (benzofenona), aldeídos (benzaldeído) e isocianatos (fenil-isocianato), envolvendo o deslocamento do átomo do oxigênio carbonílico pelo grupo N-fenil-imina.

O grupo funcional do iminofosforano reage com dióxido de carbono e com dissulfeto de carbono, para fornecer, respectivamente, isocianatos e isotiocianatos. Iminofosforanos são facilmente protonados quando em presença de ácidos minerais, fornecendo os correspondentes sais de iminofosfônio. O comportamento destes sais é semelhante ao das ilidas de fósforo.

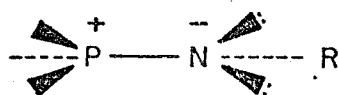


Em um interessante trabalho,^{4º} Briggs, Brown e Meidine demonstraram que compostos como o sal de iminofosfônio foram empregados para a mono-alquilação de aminas aromáticas primárias e secundárias, quando a alquilação por métodos convencionais não é possível.

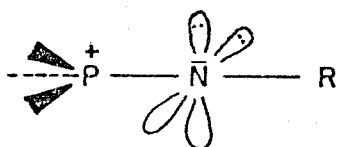
A hibridização do fósforo, no iminofosforano é similar à das ilídas de fosfônio; hibridização tetraédrica com ligação múltipla ocorrendo por overlap dos orbitais cheios do nitrogênio com os orbitais 3d vazios do fósforo. O átomo de nitrogênio no iminofosforano pode ser hibridizado trigonalmente, tetraédrico e digonal, conforme mostrado abaixo.



Δ N-P-R ~ 120°; 1 par de elétrons não ligantes no orbital híbrido sp^2 e outro no orbital $1s$.



Δ N-P-R ~ 90,5°, ambos pares de elétrons não ligantes nos orbitais híbridos sp^3 .



Δ N-P-R = 180°, ambos pares de elétrons ocupando o orbital p .

compostos heterocíclicos. As reações, especialmente cicloadição de tais sistemas heterocumulênicos insaturados, como cetenos, isocianatos, isotiocianatos e cetiminas mostram um caminho atrativo para a síntese de uma grande variedade de heterocíclicos.^{50,51,52}

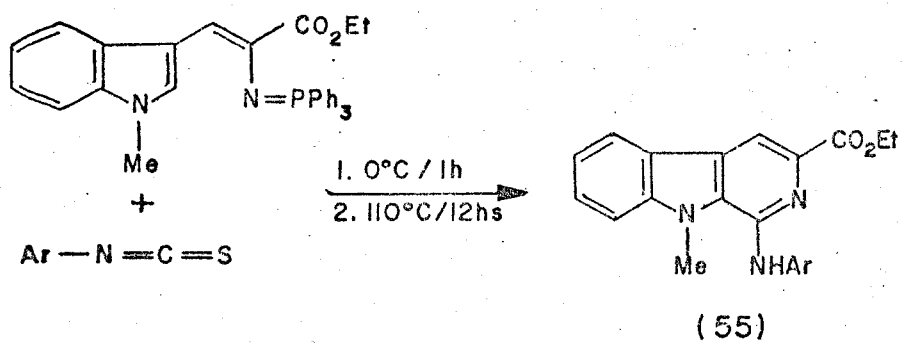
Poucos exemplos de eletrociclicização com $6e^-$ induzidos termicamente de heterocumulenos conjugados tem sido publicados.⁵⁰

Assim, iminofosforanos reagem com isocianatos, via reação de aza-Wittig, através de eletrociclicização de $6e^-$ termicamente induzida, para fornecer anéis isoquinolínicos. Como o próprio autor descreve, o mecanismo de síntese do anel isoquinolínico envolve a formação um intermediário isolável de reação, altamente reativo, a carbodiimida, hibridizada sp , a qual sofre uma ciclização regioseletiva, formando o anel, seguido do deslocamento 1,3 de próton para regenerar a aromaticidade do sistema, ou por um ataque nucleofílico do anel aromático no átomo de carbono central da carbodiimida, hibridizada sp , dando a correspondente isoquinolina.

A química das carbodiimidas conjugadas tem atenção limitada; somente foram registradas as sínteses de carbodiimidas vinílicas e algumas reações de ciclo-adição intra e intermolecular⁵¹.

Em analogia à estas reações acima empregadas, Pedro Molina e seu grupo obteve sistemas β -carbolínicos, via reação de aza-Wittig intramolecular, entre um iminofosforano obtido de azido acrilatos β -indolil substituídos e um isotiocianato aromático, para fornecer sistemas 1-aryl amino β -carbolínicos,⁴¹ (55), com rendimentos excelentes, superiores a 70%, como mostrados no

Esquema 8, abaixo.



55a = Ar = Ph

b = Ar = 4-Me-C₆H₄

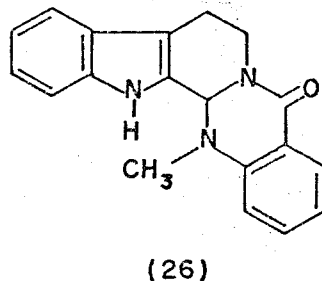
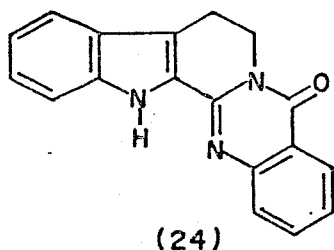
c = Ar = 4-MeOC₆H₄

d = Ar = 4-Cl-C₆H₄

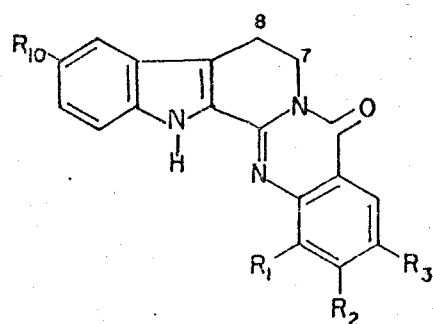
1.3- ALCALÓIDES QUINAZOLINO-CARBOLINAS:

Os alcalóides quinazolino-carbolinas, como o nome indica, contêm ambos núcleos, carbolina e quinazolina, fundidos entre si. Os primeiros alcalóides isolados, bem como os mais representativos desta classe, são a Rutacarpina (24) e a Evodiamina (26) isolados no começo deste século da *Evodia rutaecarpa*. Estes alcalóides também ocorrem no gênero *Hortia* e *Zanthoxylum* e *Euxylophora*, todos membros da família Rutacea e estão restritos a poucas espécies. A partir da década de 70, muitos outros novos alcalóides desta importante classe foram isolados,^{53,54} e consideráveis avanços na síntese de quinazolino-carbolinas tem se desenvolvido com sucesso graças as suas inúmeras aplicações e importância genética, sendo precursores biossintéticos de utilidade farmacêutica. Evodiamina é um potente agente cardiotônico⁵⁵ e Rutacarpina é empregada no controle da pressão arterial.⁵⁶

Abaixo, demonstra-se a estrutura dos alcalóides Rutacarpina (24) e Evodiamina (26).



A semelhança do esqueleto molecular dos alcalóides extraídos da *Evodia rutaecarpa* com os extraídos da *Euxylophora paraensis*, popularmente conhecida como pau amarelo, árvore de nossa rica flora amazônica, obrigou-nos a detalhar algo sobre os alcalóides que levam nomes como euxyloforina e euxyloforicina.⁵⁸ Estes alcalóides representam os primeiros exemplos de compostos quinazolino- β -carbolinas com substituintes no anel aromático,⁵⁷ os quais originaram-se, biogeneticamente de uma unidade ácido antranílico. Na literatura consultada se menciona a aplicação destes na medicina popular.^{57 a 62} As estruturas das euxiloforinas e euxiloforinas são apresentadas abaixo.



(56) – Euxyloforicina A: ⁵⁸ $R_2 = R_3 = \text{OMe}$;
 $R_{10} = \text{H}$

(57) – Euxyloforicina B: ⁵⁸ $R_2 = R_3 = \text{OMe}$;
 $R_{10} = \text{H}$;
 ligação dupla $\text{C}_7 - \text{C}_8$

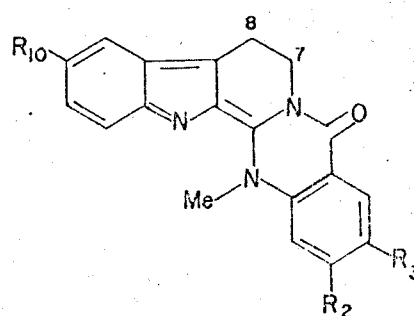
(58) – Euxyloforicina C: ⁵⁹ $R_2 = R_3 = -\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$
 $\text{R} = \text{H}$

(59) – Euxyloforicina D: ⁶⁰ $R_2 = R_3 = R_{10} = \text{OMe}$

(60) – Euxyloforicina E: ⁶⁰ $R_2 = R_3 = R_{10} = \text{OMe}$;
 ligação dupla $\text{C}_7 - \text{C}_8$

(61) – Euxiloforicina F: ⁶² $R_1 = \text{OH}$; $R_2 = R_3 = \text{OMe}$
 $R_{10} = \text{H}$

(62) – 1-hidróxi –Rutacarpina: ⁶¹ $R_1 = \text{OH}$;
 $R_2 = R_3 = R_{10} = \text{H}$

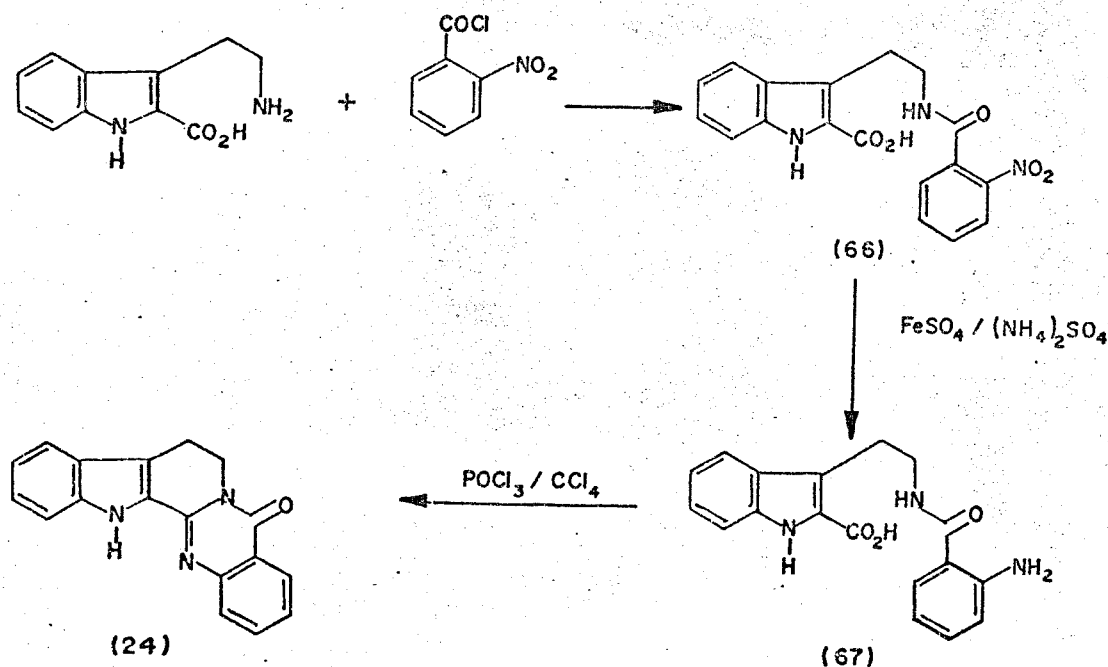


(63) – Euxyloforina A: ⁵⁸ $R_2 = R_3 = \text{OMe}$

(64) – Euxyloforina B: ⁵⁹ $R_2 = R_3 = \text{OMe}$
 ligação dupla $\text{C}_7 - \text{C}_8$

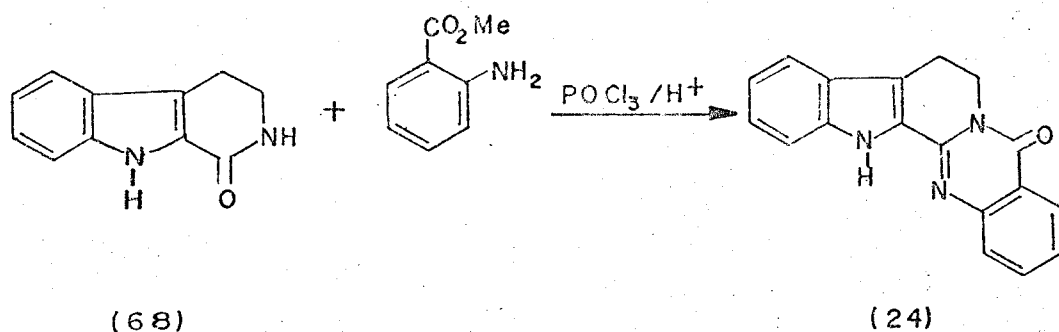
1.3.1 - RUTACARPINA:

A primeira tentativa sintética para a Rutacarpina foi desenvolvida por Asahina^{63a} e seu grupo de pesquisa por volta do ano de 1.927. Após longas pesquisas em torno da estrutura deste alcalóide, o grupo de Asahina, em suas primeiras tentativas de síntese, usando como material de partida, norharman e 3- β -indolil-etil-amina falhou completamente.^{54,63a} Porém,^{54,63b} ao condensar-se o ácido 3- β -indolil-etil-amino-2-carboxílico com cloreto de o-nitro-benzoíla, obteve-se o ácido o-nitrobenzoil-3- β -indolil-etil-amino-2-carboxílico (66), o qual foi reduzido, sob tratamento com sulfato ferroso em solução amoniacal, ao amino composto (67). Este último, (67), foi convertido na Rutacarpina (24), via reação de Bischler-Napieralski, sob aquecimento em tetracloreto de carbono com oxicloreto de fósforo, com rendimento extremamente baixo, em torno de 10%, esquema 9.



- Esquema 9 -

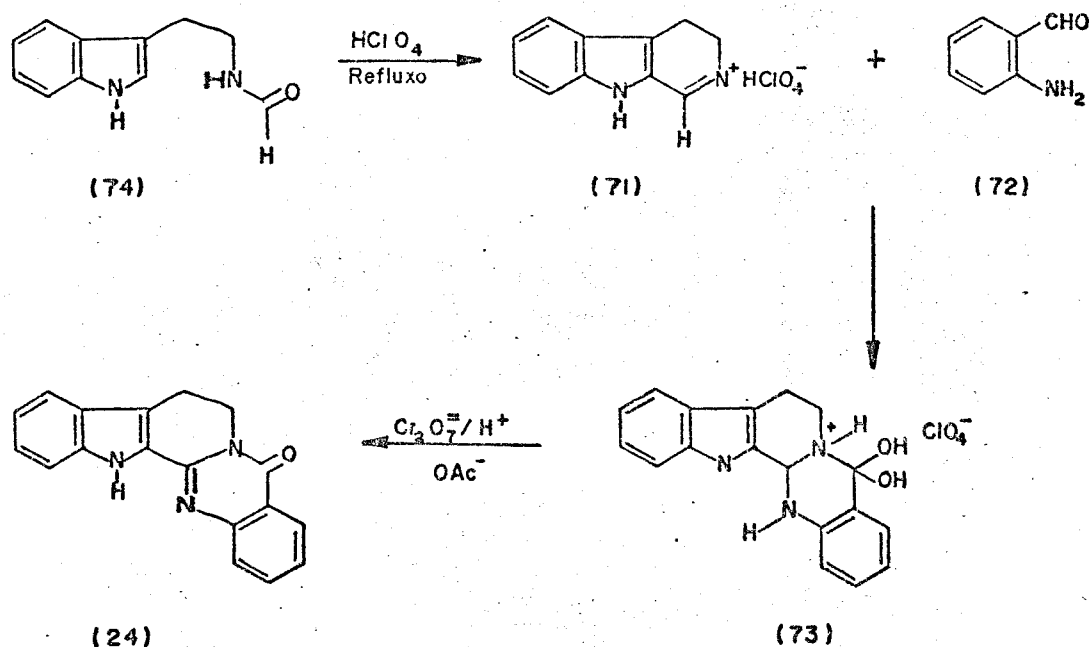
O grupo de Asahina afirmou também que a rutacarpina (24) poderia ser obtida diretamente pela condensação de 1-ceto-1,2,3,4-tetra-hidro- β -carbolina (68) com antranilato de metila na presença de tricloreto de fósforo.⁶⁴ Um longo período se passou sem que avanços neste campo fossem efetuados. Mais tarde, já na década de 60, Partcher,⁶⁵ estudando as condições da reação efetuada pelo grupo de Asahina, afirmou que tricloreto de fósforo era ineficiente para a reação de ciclização e que oxicloreto de fósforo seria o reagente preferido para a ciclização, o qual foi empregado com sucesso, fornecendo rutacarpina (24), com rendimento de 24%, esquema 10.



- Esquema 10-

A rutacarpina também foi obtida, com rendimento de 12%,⁵⁴ condensando-se *orto*-amino benzaldeído (72) com o perclorato de 3,4-dihidro- β -carbolina (71), este último obtido da N-formil triptamina (74), por ciclização de Bischler-Napieralski. O produto da condensação é o perclorato de (73), o qual sofreu oxidação em solução de dicromato em meio ácido, à 90°C, na presença de acetato

de sódio, para fornecer a rutacarpina (24), como no esquema 11.



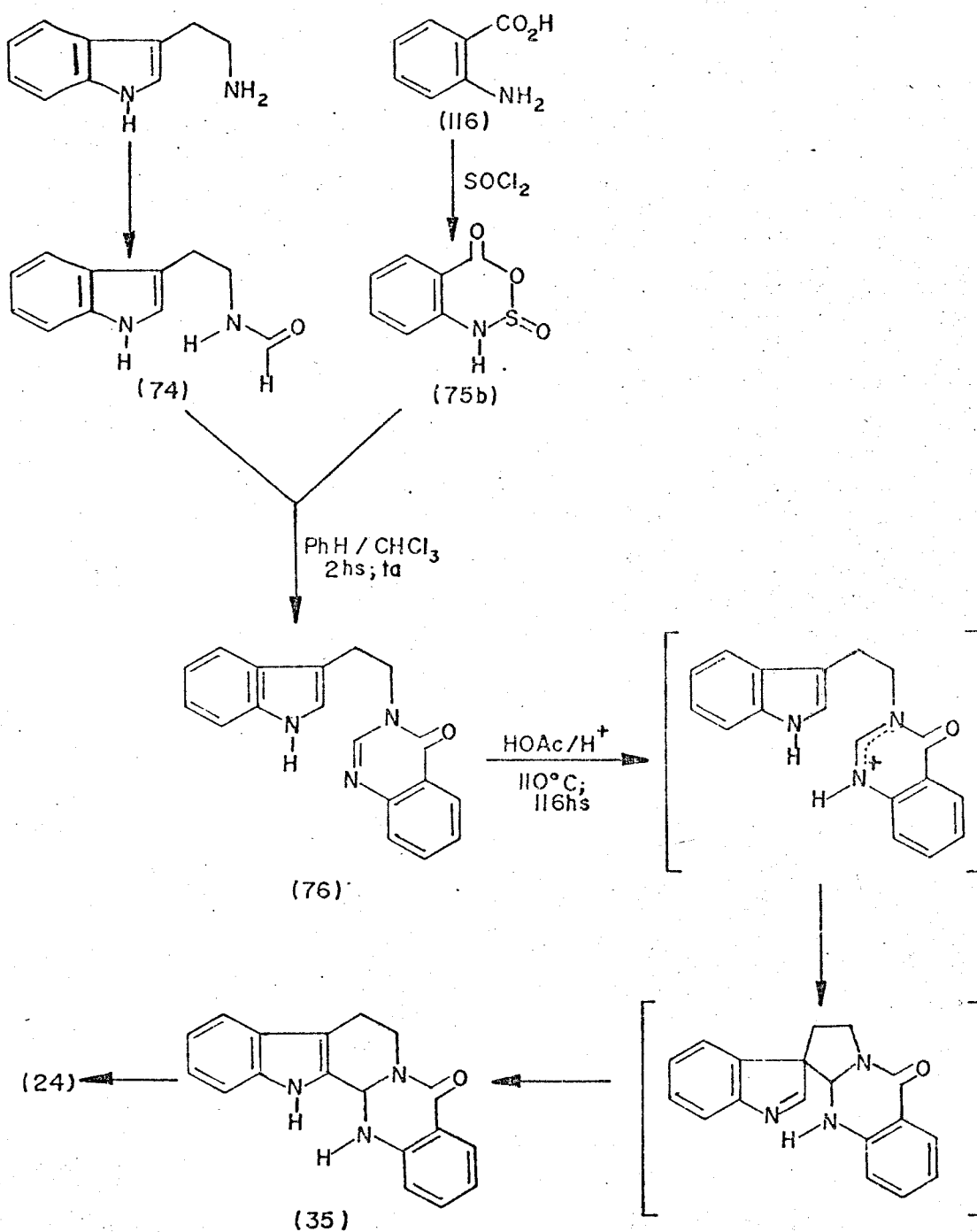
Esquema II

Variando-se as condições da reação acima, isto é, empregando-se ferricianeto de potássio em uma solução tamponada de fosfato, a pH 6.9, a temperatura ambiente (condições pseudo-fisiológicas), após 17 dias, isolou-se a rutacarpina (24) com 70% de rendimento.⁶⁶

Em vista dos fatos acima, baixos rendimentos de síntese, alguns outros métodos foram desenvolvidos e tem despertado grande atenção por parte de pesquisadores que atuam nesta linha de pesquisa.

Kametani⁶⁸ demonstrou que condensando-se N-β-formil triptamina (74) com anidrido sulfinamídico (75b), sendo o anidrido obtido do tratamento do ácido antranílico com cloreto de tionila, em benzeno anidro e a temperatura ambiente, obtinha-se o 3-indoliletil-4-quinazolinona (76), com rendimento de 63%. O tra-

tamento de (76), sob aquecimento, com uma mistura de ácidos clorídrico e acético, forneceu a rutacarpina (24) com 43% de rendimento, esquema 12:



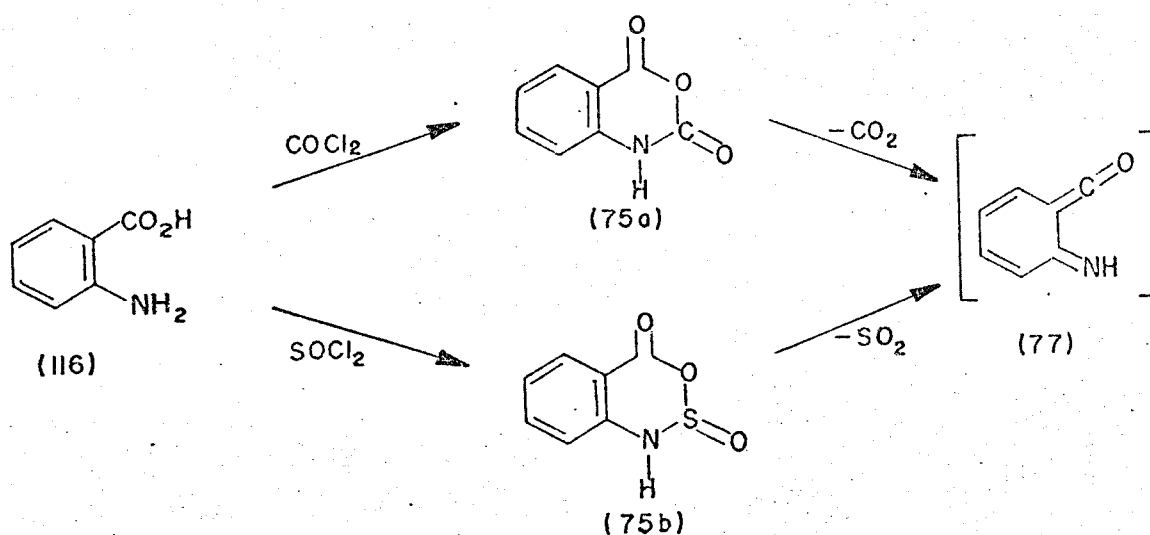
-Esquema 12

A importância deste tipo de reação desencadeou a síntese de várias quinazolininas, com diversos substituintes nas posições desejadas.⁶⁸

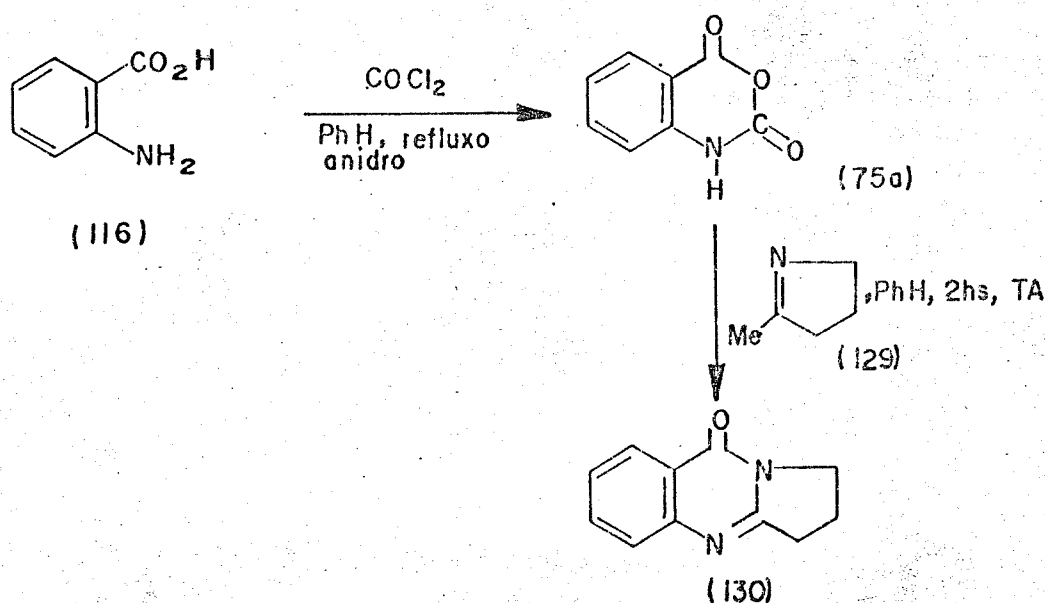
O anidrido sulfinamídico (75b), é gerado "in situ" e apresenta-se como um óleo viscoso, amarelo claro, altamente instável.⁶⁷ A importância de compostos do tipo (75) deve-se à sua versatilidade em reações de ciclo-adição. Sua instabilidade promove a formação de um iminoceteno, o qual é um intermediário importante em reações de ciclo-adição de Diels-Alder (4+2)π, para obtenção de moléculas complexas. A formação do iminoceteno (77) foi observado de duas maneiras diferentes:

- a partir da reação entre o ácido antranílico e fosgênio, fornecendo o anidrido isatóico (75a), o qual elimina dióxido de carbono;

e, preferencialmente, pela reação entre ácido antranílico e cloreto de tionila, fornecendo o anidrido sulfinamídico (75b), onde as condições da reação são mais brandas.

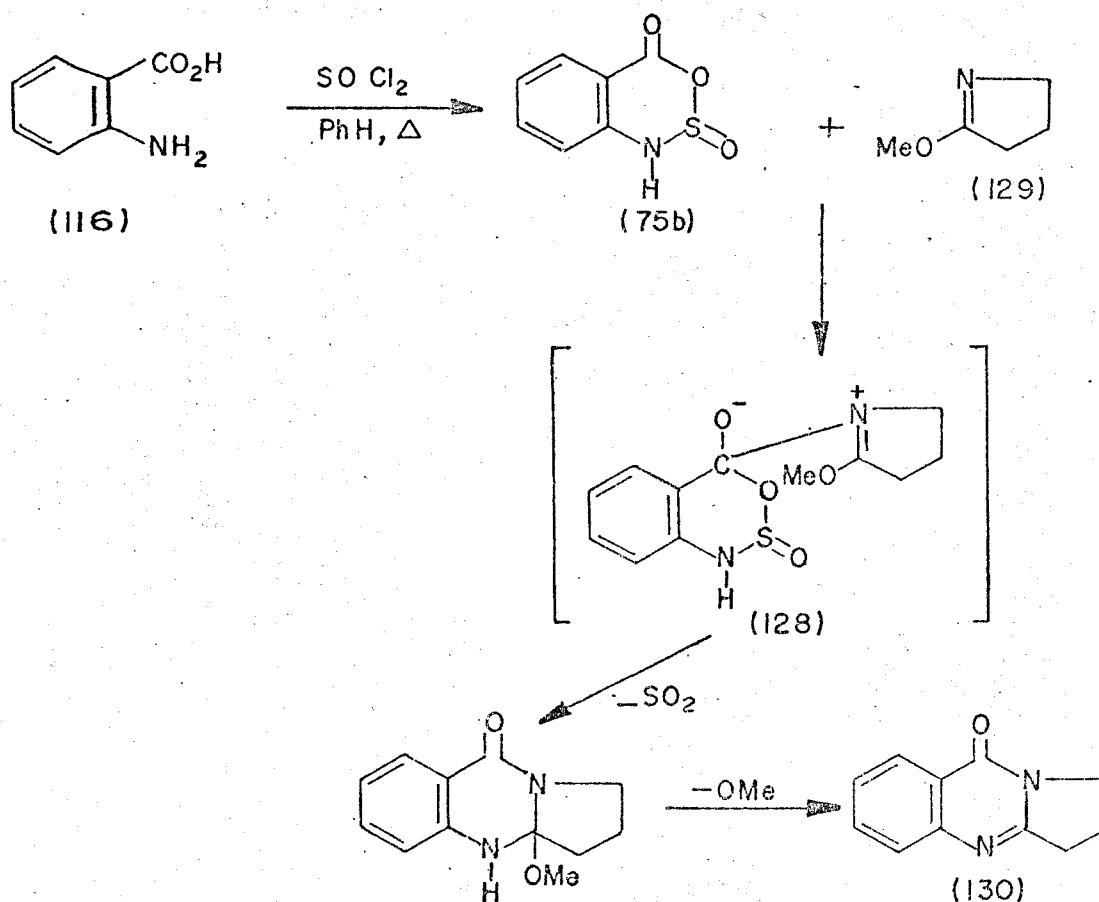


A primeira reação^{68b} com compostos tipo 75 é relatada a seguir, tendo por objetivo, a síntese regioespecífica de moléculas complexas, com rendimentos satisfatórios. A desoxivasicona (130) foi obtida com bons rendimentos, com ambos anidridos 75a e 75b, os quais foram convertidos no iminoceteno, reagindo regioespecificamente com a imina (129) por uma adição sincronizada (4+2)e^{-π}, fornecendo (130); esquema 13.



- Esquema 13 -

Quando o anidrido sulfinamídico (75b) foi empregado sob aquecimento à 80°C, sem decomposição, para gerar o iminoceteno, a reação procedeu-se via um intermediário (128), esquema 14.

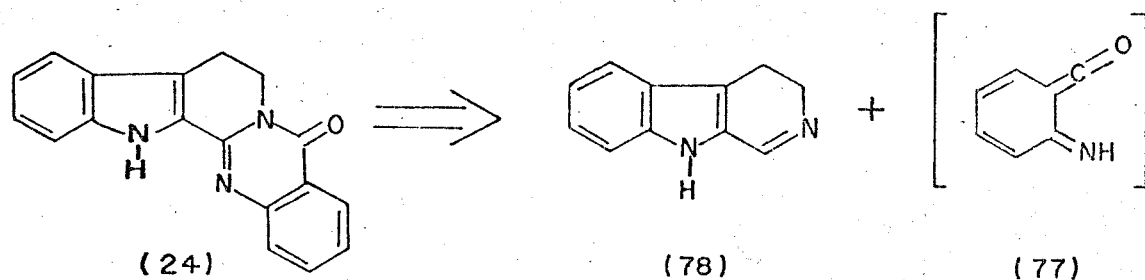


- Esquema 14 -

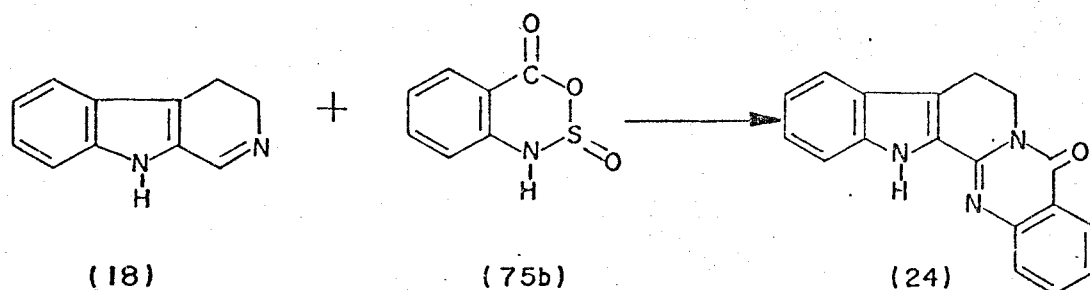
Com base neste primeiro trabalho, Kametani estudou a reação dos anidridos 75a e 75b com 3,4-di-hidro-isoquinolinas e outros derivados isoquinolínicos, obtendo vários derivados quina-zolinas.^{6ab}

Em vista do sucesso obtido, o mesmo pesquisador avançou seus conhecimentos para a síntese dos alcalóides rutacarpina (24)

e evodiamina (26).^{68c} Com auxílio dos dados fornecidos da síntese baseada na clivagem do Espectro de Massas, Kametani concluiu que estes alcalóides seriam sintetizados da seguinte forma:

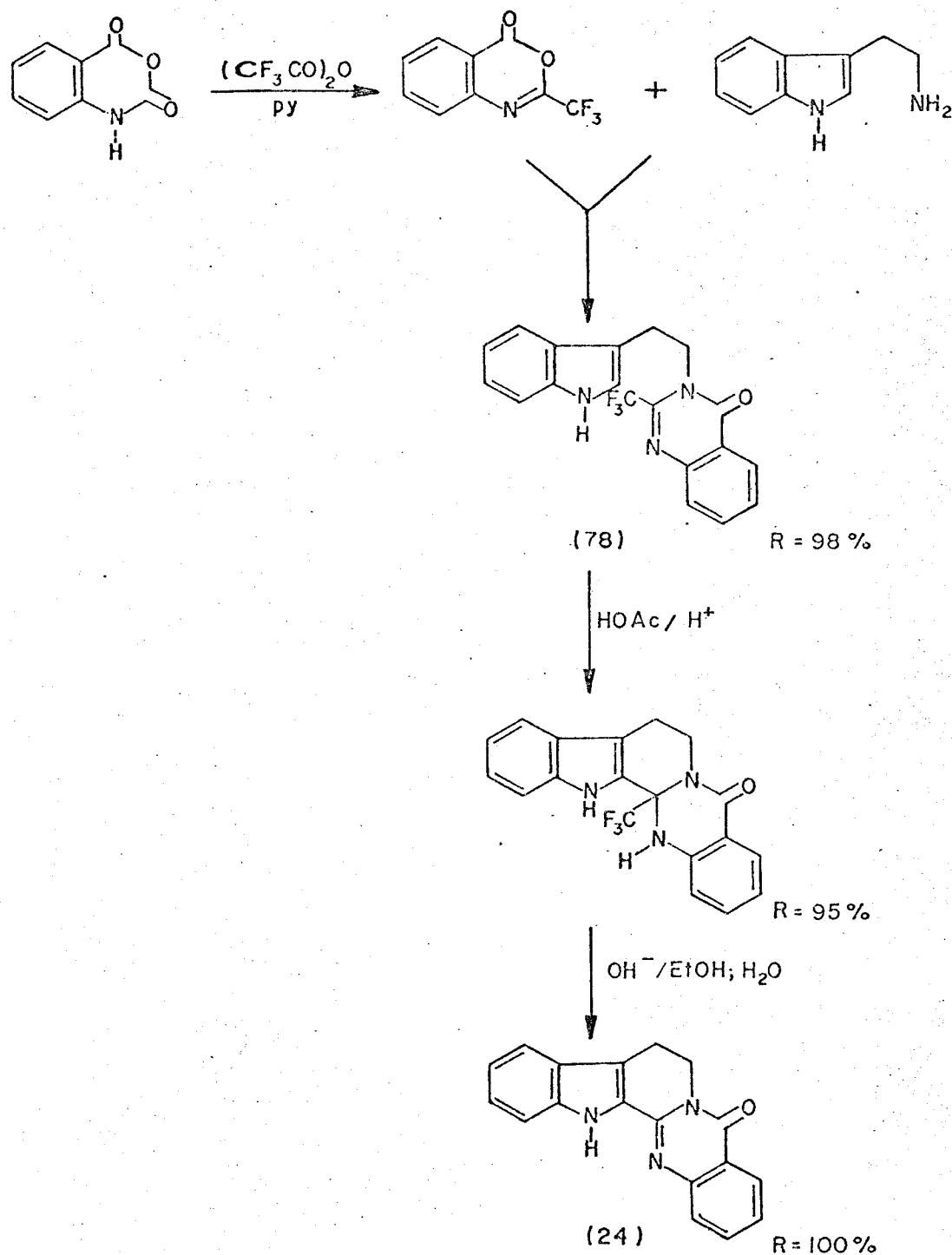


Com os dois fragmentos bem característicos, obtidos da retro Diels-Alder, 3,4-di-hidro- β -carbolina e o iminoceteno, a rutacarpina (24) foi obtida em uma única etapa, reagindo-se o anidrido sulfinamídico (75b) com 3,4-di-hidro- β -carbolina (18), em benzeno anidro, à temperatura ambiente, fornecendo (24) com 80% de rendimento, esquema 15.



-Esquema 15-

Alguns problemas encontrados por Kametani, na síntese demonstrada no esquema 12, levou Bergman⁶⁹ a propor uma alternativa sintética para a rutacarpina, com excelentes rendimentos, esquema 16.



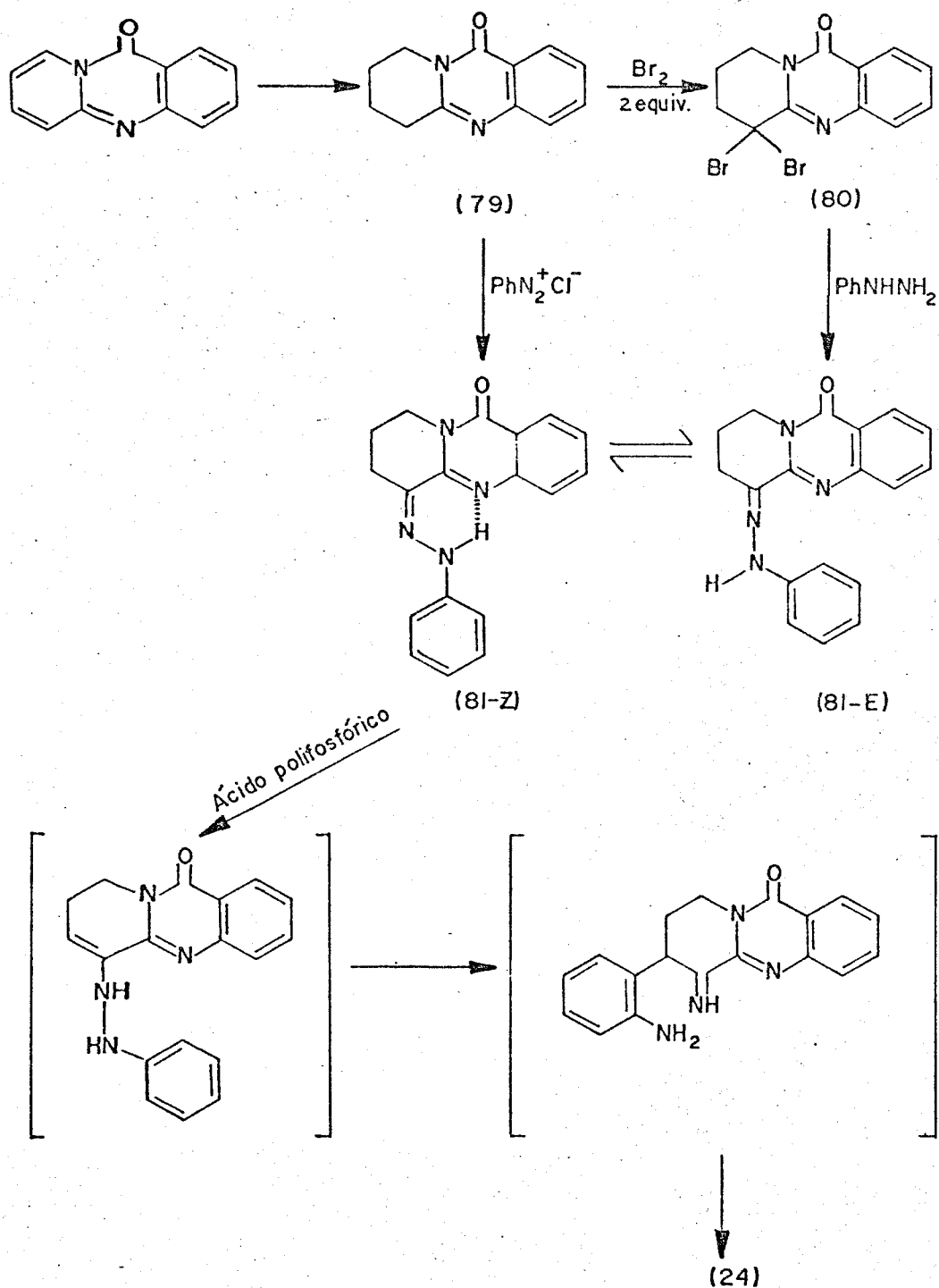
- Esquema 16

As reações do esquema 16 foram baseadas nas seguintes considerações: O carbocátion estável, formado quando se protona (78) seria um eletrófilo mais eficiente que (76), pois (78) tem presente o grupo -CF₃, atrator de elétrons. A etapa de ciclização, com uma mistura de ácidos ocorre com rendimento excelente. Na etapa final, elimina-se facilmente um ânion, CF₃, sob condições brandas, fornecendo a rutacarpina (24) em rendimento quantitativo, eliminando-se assim o problema da separação de uma mistura complexa, encontrado por Kametani na síntese do esquema 12.

As sínteses até aqui discutidas empregaram triptamina ou derivados desta como material de partida e como princípio comum, a conexão dos anéis C e D.

Uma nova proposta de síntese foi demonstrada por Hermecz,⁵⁶ o qual empregou a reação de Fischer (formação de anéis indólicos). Para conectar os anéis C e B, Hermecz usou fenil-hidrazina ao invés de triptamina como material de partida, tornando assim esta rota sintética atrativa para obtenção de derivados de rutacarpina substituídos no anel A. Partindo-se do tetra-hidro-piridoquinazolina (79) e procedendo-se sua bromação, obteve-se o composto dibromado (80), o qual reagiu com fenil-hidrazina, para fornecer a fenil-hidrazona (81 E) com 81% de rendimento. A fenil-hidrazona existe como tautômeros das formas E e Z. Alternativamente, o composto (79) reagiu com cloreto de benzeno-diazônio para fornecer a fenil-hidrazona (81 Z) com 90% de rendimento. A fenil-hidrazona (81E) ou (81Z) foi então tratada com ácido polifosfórico à 180°C, fornecendo a rutacarpina (24) com rendimentos de 92% e 98% respectivamente, como demonstrado no esquema 17.

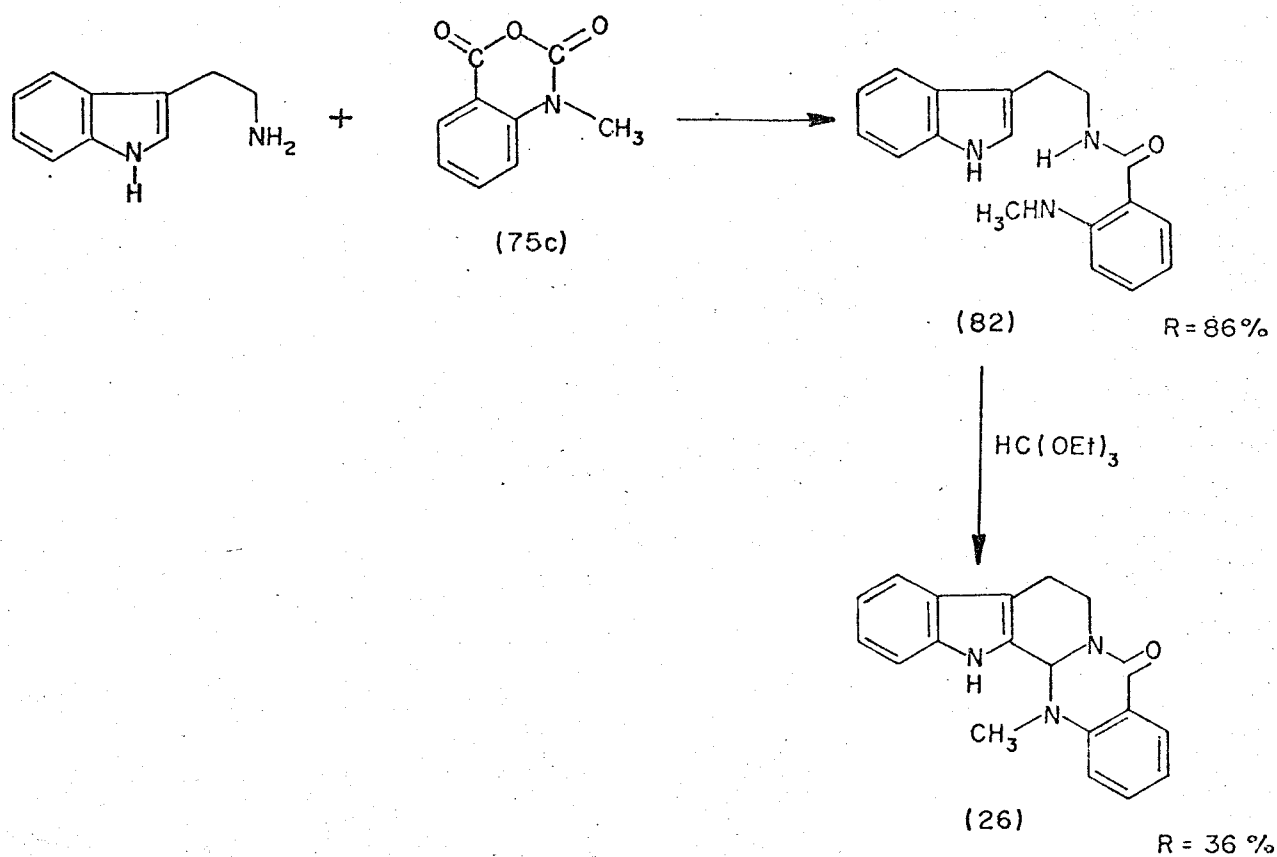
esquema 17.



-Esquema 17-

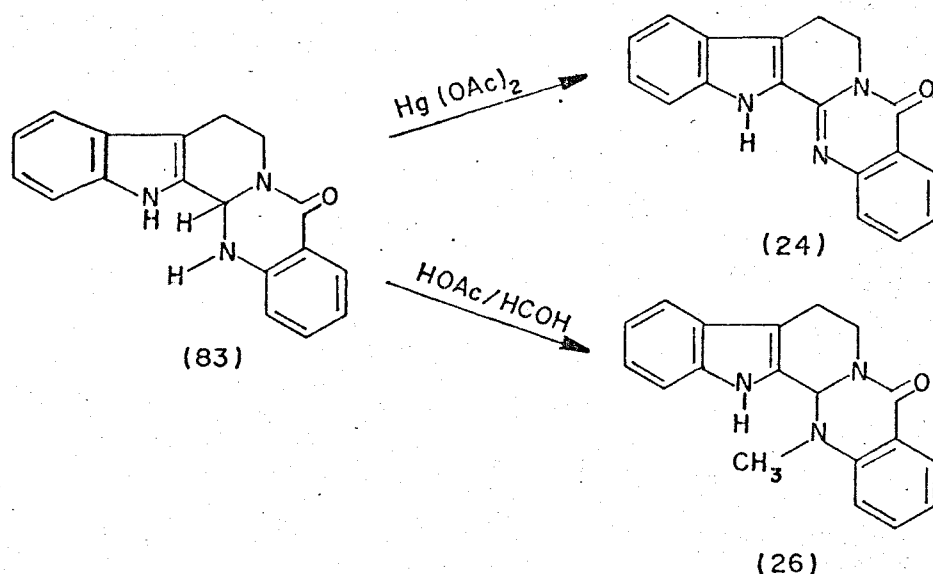
1.3.2- EVODIAMINA E CONGÊNERES

A primeira síntese para o alcalóide evodiamina é bastante antiga, do início do século. Por volta de 1.930, Asahina e Otha,⁷⁰ empregando uma reação de acilação da triptamina com anidrido N-metilisatóico obtiveram N-metil-antrancoil-triptamida (82), a qual foi tratada com ortoformiato de trietila, ciclizando e fornecendo a evodiamina (26), como mostrado no esquema 18, abaixo, com rendimento de 36%.



- Esquema 18 -

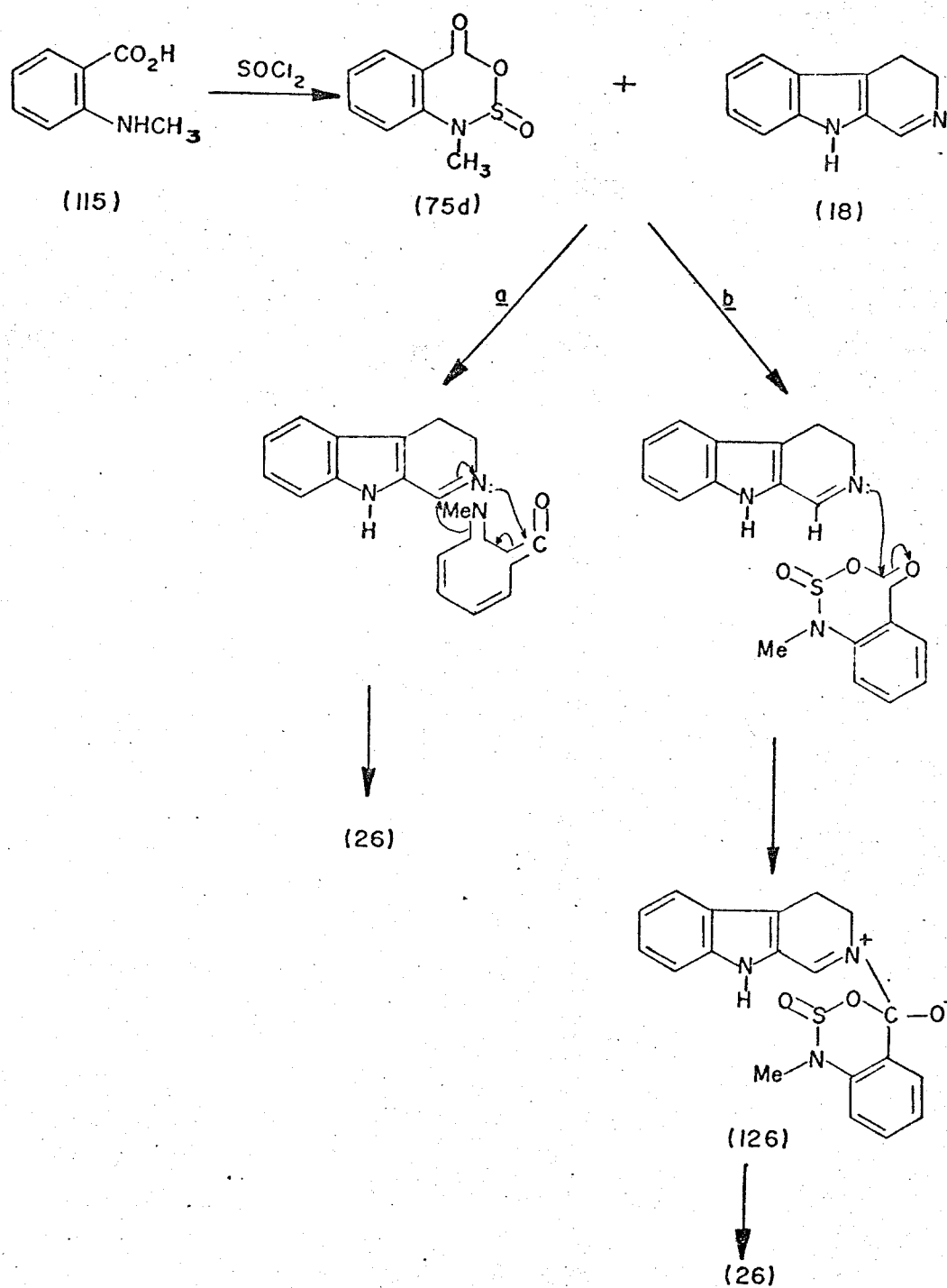
Asahina⁷¹ observou que, analogamente, quando se tratava triptamina com anidrido isatóico, isolava-se o composto N-antranoil-triptamida (82a), e que este, em presença de ortoformiato de trietila, sofria ciclização, fornecendo 3,14-di-hidro rutacarpina (83) com 77% de rendimento. Assim, (83) seria o precursor na biossíntese da rutacarpina (24) e evodiamina (26), esquema 19.



- Esquema 19 -

Kametani^{68c} demonstrou também, que pelo método análogo à síntese da rutacarpina (24), (vide página 35), evodiamina seria obtida ao condensar-se 3,4-di-hidro- β -carbolina (18) com o iminoceteno, (77), instável, obtido da reação entre o ácido N-metil antranílico (115) com cloreto de tionila, o qual gerou "in situ", o anidrido sulfinamídico (75d), precursor do iminoceteno. A reação procedeu-se a temperatura ambiente, com

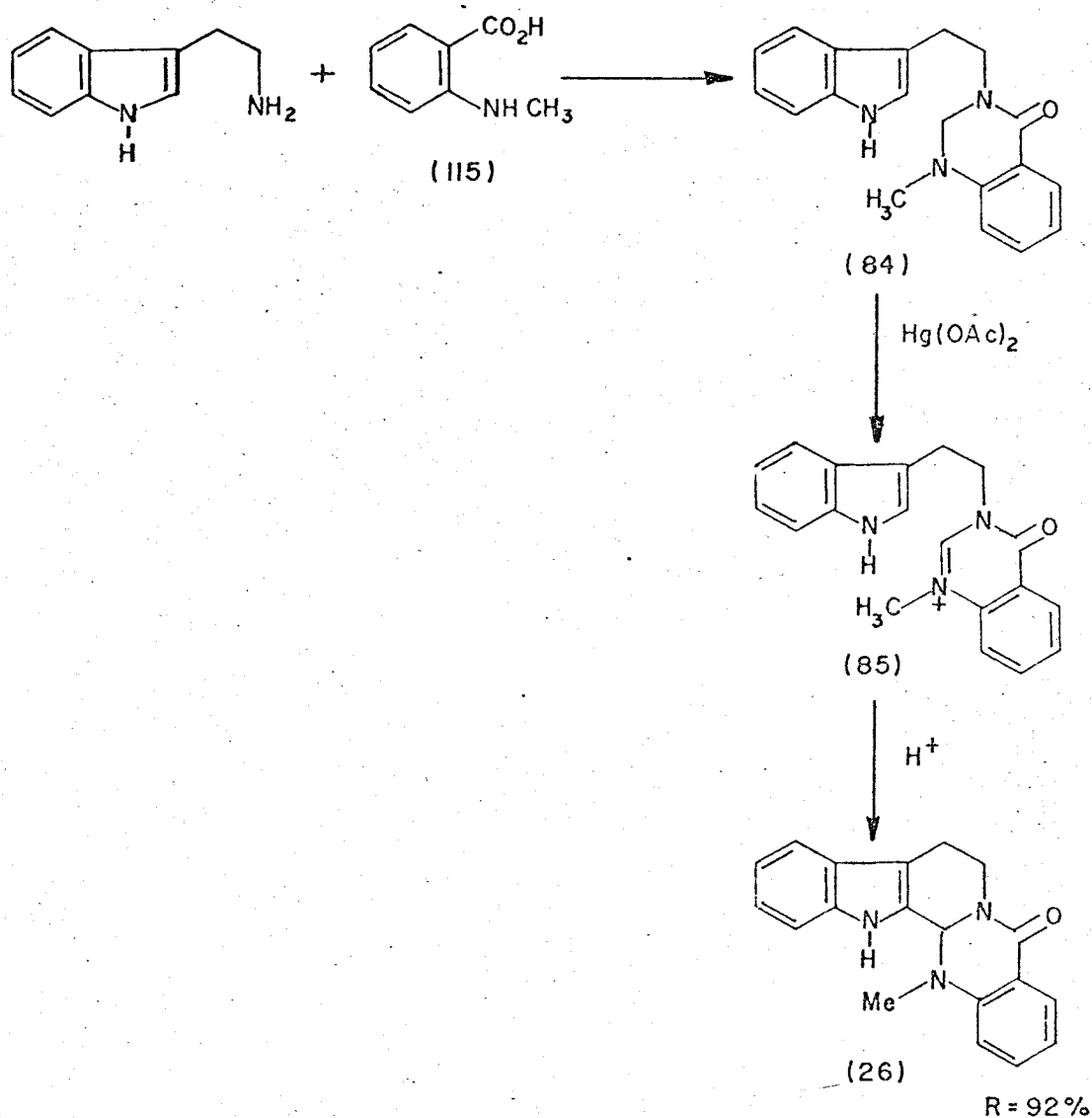
evolução de dióxido de enxôfre, fornecendo regioseletivamente a evodiamina (26), com rendimento em torno de 65%, esquema 20.



-Esquema 20-

Na reação demonstrada no esquema 20, pelo caminho a, o anidrido sulfinamídico (75a) é convertido no iminoceteno, gerado "in situ", seguido de uma reação de adição sincronizada (4+2)e⁻, regioseletiva, fornecendo a evodiamina (26). Porém, o mecanismo proposto em b, via um intermediário (126), não deve ser ignorado. A grande utilidade das sínteses baseadas na retro fragmentação do Espectro de Massas, é que esta fornece o alcalóide de interesse em uma única etapa.

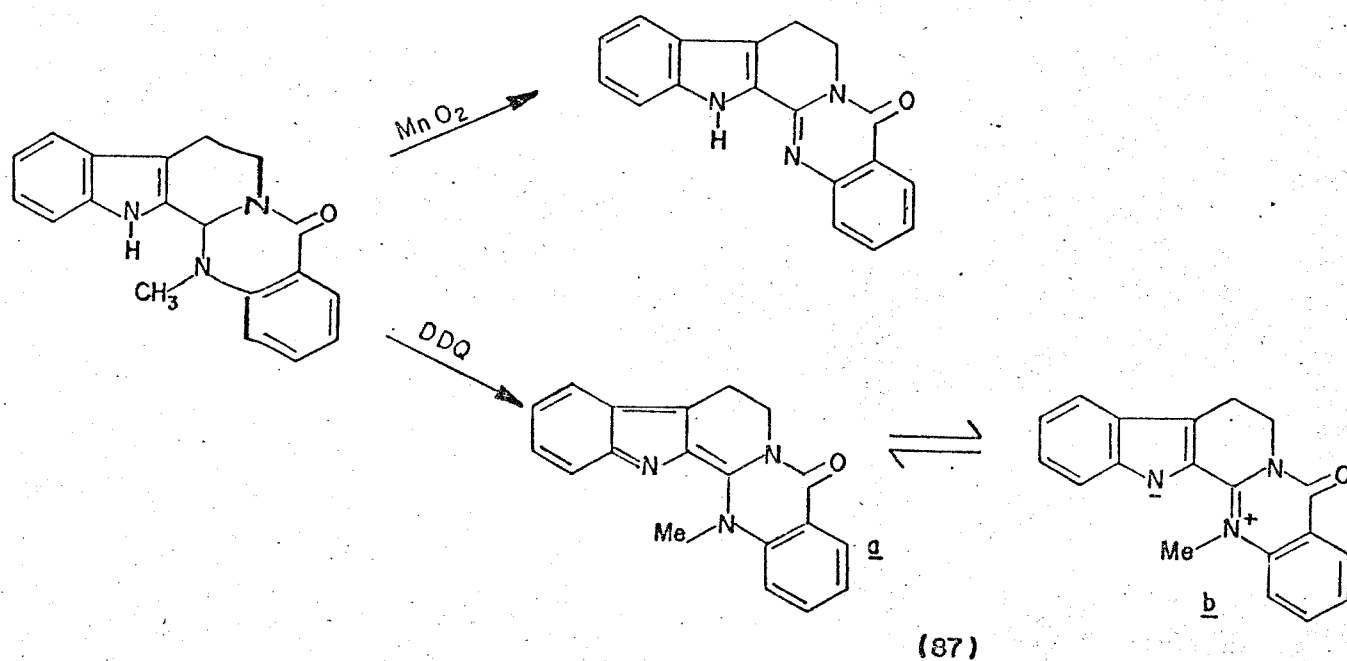
Em uma síntese mais recente, Danieli e Palmisano⁷² condensaram a triptamina com o ácido N-metilantranílico, esquema 21, seguido por uma amido anelação intramolecular, fornecendo 1,2-di-hidro-1-metil-(3-indolil)-etil-4-(3H)-quinazolinã (84) com rendimento de 84%. A desidrogenação de (84) com acetato de mercúrio, forneceu a evodiamina (26) com um rendimento de 92%. A formação da evodiamina (26) ocorre via uma "interação" intramolecular ácido-catalisada do carbono eletrofílico do sal intermediário (85) com o fragmento indólico nucleofílico.



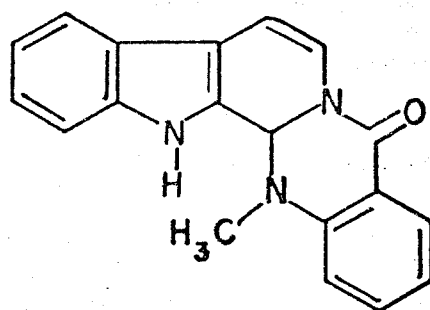
-Esquema 21-

Danieli e Palmisano também afirmaram que quando a evodiamina (26) foi submetida com tratamento com óxido de manganês, a rutacarpina (24) foi obtida com 85% de rendimento. Entretanto, a desidrogenação da evodiamina com D.D.Q. ou acetato de tálio forneceu a di-hidro evodiamina (87), a qual existe como

formas de equilíbrio a e b.



Quando o composto (87) foi tratado com DDQ, obteve-se o derivado 7,8-desidrogenado. A desidro-evodiamina (88) foi isolada por Nakasato⁷³, e a estrutura foi estabelecida de acordo com os dados espectrais fornecidos na bibliografia.

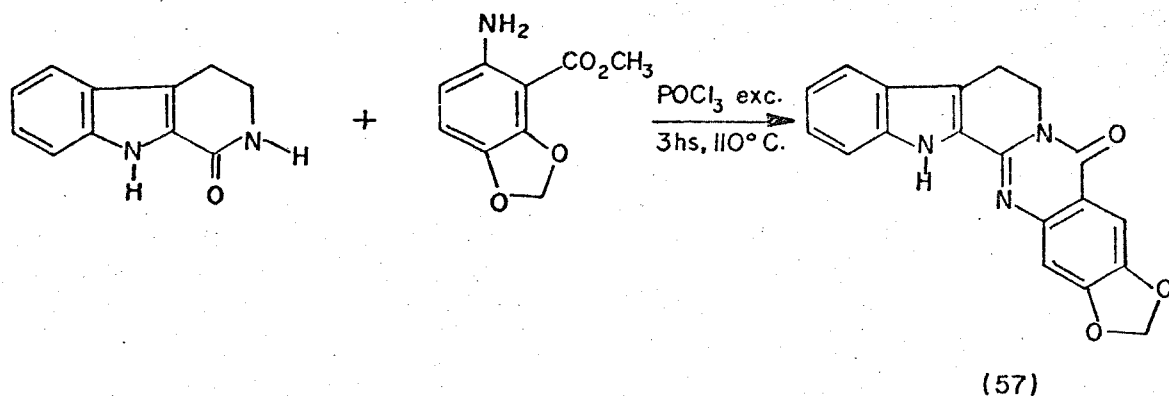


(88)

1.3.3. - EUXILOFORINAS E EUXILOFORICINAS

Danieli^{57a62} e seu grupo de estudos foi o responsável pelo isolamento e síntese destes alcalóides com esqueleto carbônico muito semelhante ao da rutacarpina e evodiamina. Como já mencionamos, a diferença está nos substituintes dos anéis aromáticos. O isolamento destes alcalóides foi efetuado a partir do extrato metanólico bruto dos galhos e casca da árvore. As estruturas dos mesmos foram todas confirmadas por análises espectrais.

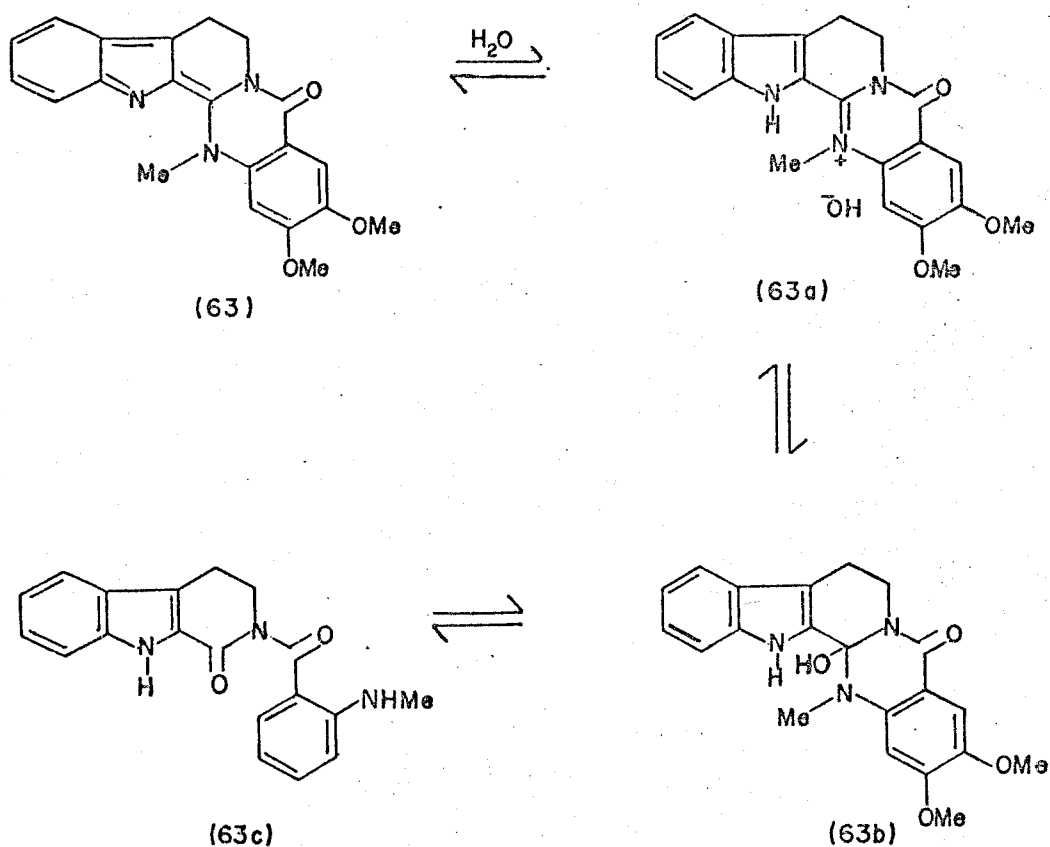
Foi a partir da década de 70⁵⁹ que se obteve informações com respeito à síntese destes alcalóides. Em quase todos os casos, a síntese consiste na condensação de 1,2,3,4-tetra-hidro-nor-harmanona com derivados do ácido verátrico, refluxados em um solvente inerte, como tolueno ou benzeno, com excesso de oxiclreto de fósforo. Em cada uma das sínteses, os produtos foram isolados, por recristalizações, e, os rendimentos obtidos foram sempre superiores à 70%. O esquema, abaixo, traz a síntese da euxiloforicina B (57),⁵⁸ onde neste caso, empregou-se 6-amino-metilenodioxibenzoato de metila.



Quando se fez necessário, a desidrogenação da ligação C7-Ca, Danieli⁵⁹, empregou em quase todos os casos, agentes usuais como D.D.Q. ou selênio a altas temperaturas.

Um interessante trabalho, demonstrado por Danieli,⁵⁷ traz estudos com respeito a reatividade dos alcalóides euxyloforina A (63) e euxyloforina B (64), os quais existem independentemente em formas de equilíbrio.

Para a euxyloforina A, temos:

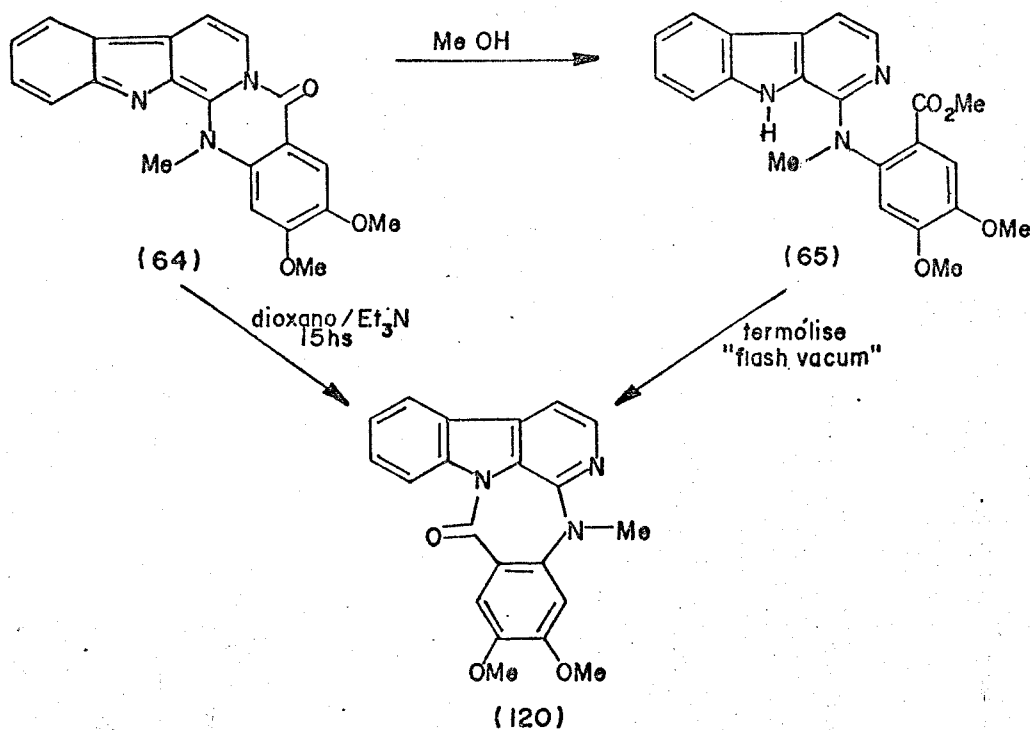


Este equilíbrio foi demonstrado após estudos realizados pelo grupo, onde (63) em solventes apróticos e de elevada constante dielétrica, está presente. Quando em solventes polares próticos as estruturas (63) e (63c) estão presentes.

A euxyloforina B, (64), apresenta um comportamento

sensivelmente diferente de (63). Em solventes polares apróticos, existe exclusivamente com a estrutura (64). Quando (64) foi colocado em solventes próticos, como por exemplo metanol, isolou-se (65), esquema 23.

Ao submeter (65) às condições de termólise, (0,1mmHg por 30 minutos), isolou-se a benzodiazepina (120), com um rendimento de 35%. A benzodiazepina (120), foi também obtida quando refluxou-se a euxyloforina B (64), em dioxano, contendo 5% de trietilamina, por um período de 15 horas, com rendimento de 68%, demonstrando assim a versatilidade dos alcalóides com este tipo de arranjo molecular, esquema 23. Benzodiazepinas são compostos sintéticos de grande interesse da indústria farmacêutica.

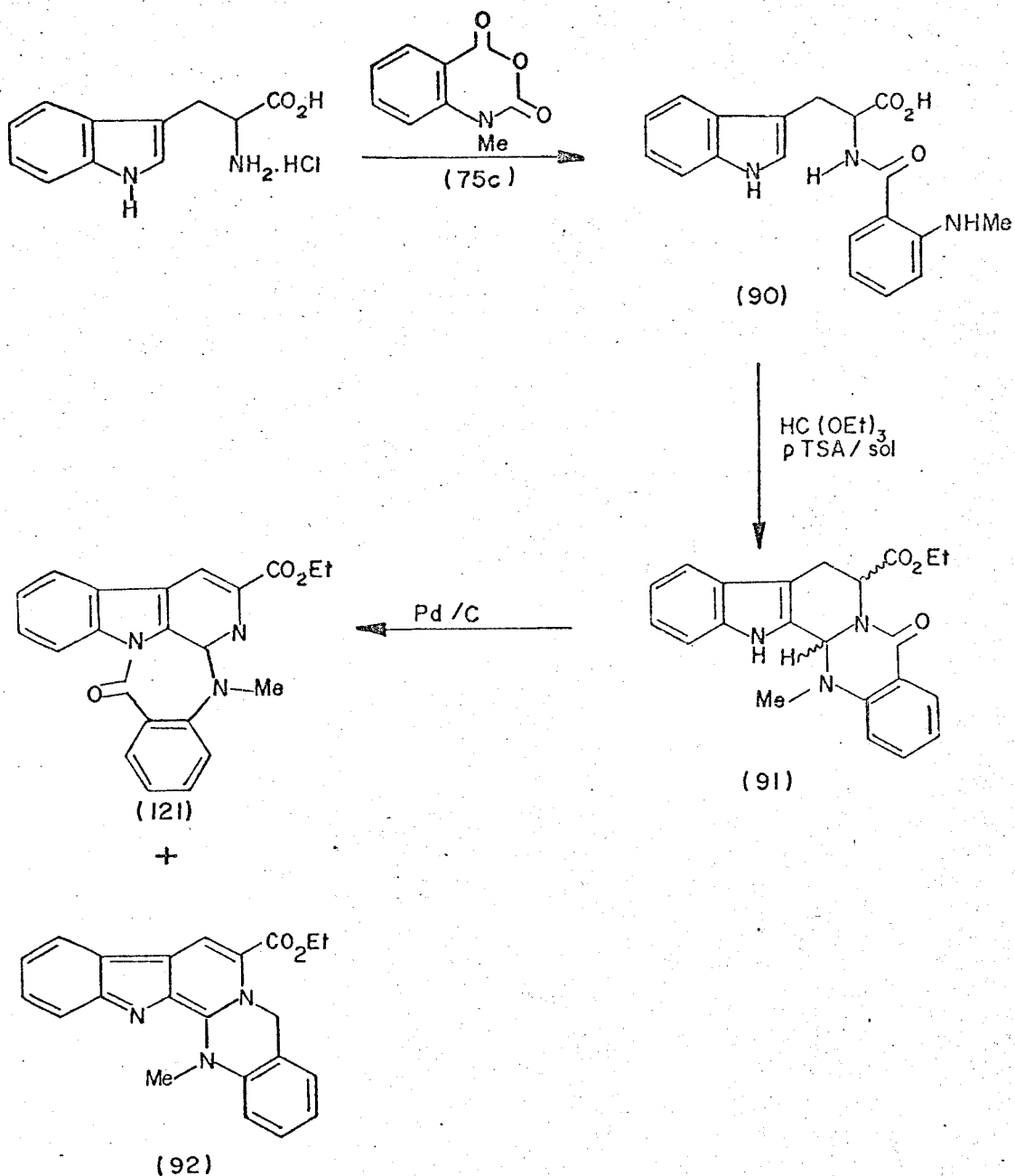


- Esquema 23 -

Acompanhando o trabalho do grupo de Danieli, Potier,⁷⁵ se propôs a estudar a síntese de moléculas híbridas, que contivessem o sistema β -carbolina fundido à anéis benzodiazepínicos, tendo em vista que a única molécula com estrutura análoga, descrita na literatura, é (120), obtido da euxiloforina B (64). Este é o primeiro trabalho que relata a síntese de compostos contendo o sistema β -carbolina agregado à anéis benzodiazepínicos.

A síntese que Potier empregou, esquema 24, para a obtenção do sistema β -carbolina-benzodiazepina, em um processo de três etapas, com rendimentos satisfatórios, mas com problemas quanto a separação de diastereoisômeros. Assim, no esquema 24, reagindo-se anidrido N-metilisatóico (75c) com triptofano, Potier obteve o amino-éster (90), com excelente rendimento, 97%. Em uma primeira tentativa de se transformar o amino-éster (90) na quinazolina-carbolina (91), pelos procedimentos descritos por Asahina,⁷¹ empregando ortoformiato de trietila e cloreto de amônio, obteve-se (91) com rendimento muito baixo. Alternativamente, a preparação da quinazolina-carbolina (91) foi efetuada reagindo-se (91) com excesso de ortoformiato de trietila, refluxado em tolueno, na presença de quantidade catalítica de ácido para-tolueno sulfônico. Com este procedimento o rendimento de (91) chegou a aproximadamente 70%, mas como uma mistura diastereoisomérica dos compostos *cis* e *trans*, com uma razão 9:1. A seguir, efetuou-se a desidrogenação de (91) com paládio suportado sobre carvão a 10%, refluxado em xileno, por 120 horas, obtendo-se a benzodiazepina (121), com 42% de rendimento, e um sub-produto (92) com 10% de rendimento. Com a tentativa de

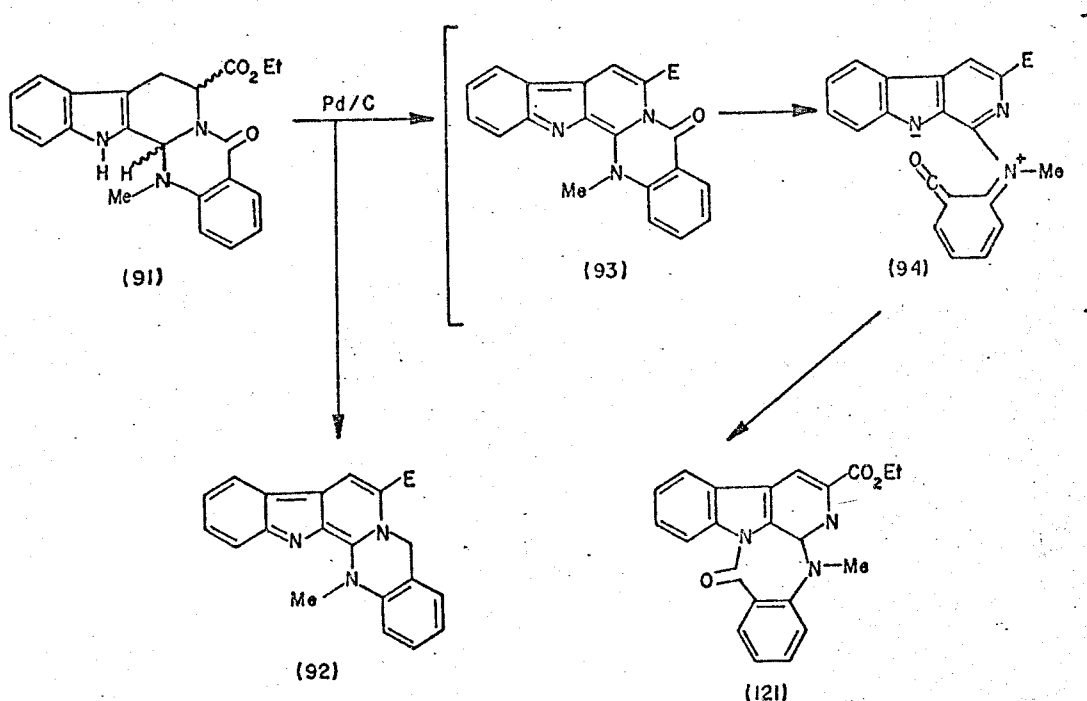
paládio suportado em carvão a 30%, e após 27 horas isolou-se a benzodiazepina (121), com rendimento de 31%, mas com aumento da quantidade do sub-produto (92), (16%). O esquema 24, abaixo relata esta síntese.



-Esquema 24-

A transformação de (91) em (121) foi efetuada com base nas seguintes considerações:

um intermediário quinazolino-carbolina (93), o qual tem a participação do par de elétrons livres do nitrogênio-metil substituído, conduz a um intermediário instável, iminoceteno (94). Este iminoceteno sofre, então, um ataque nucleofílico pelo par de elétrons do nitrogênio indólico, para fornecer a benzodiazepina (121).



Durante o processo de desidrogenação catalítica, empregando-se paládio carvão, o hidrogênio abstraído em uma parte da molécula pode ser usado, intramolecularmente, para hidrogenação de um outro centro, ou ainda ser transferido intermolecularmente. O composto (121) foi formado à partir de (91), por um processo interno desidrogenação-hidrogenação, onde a estrutura proposta para (121) está de acordo com os dados espectrais apresentados.

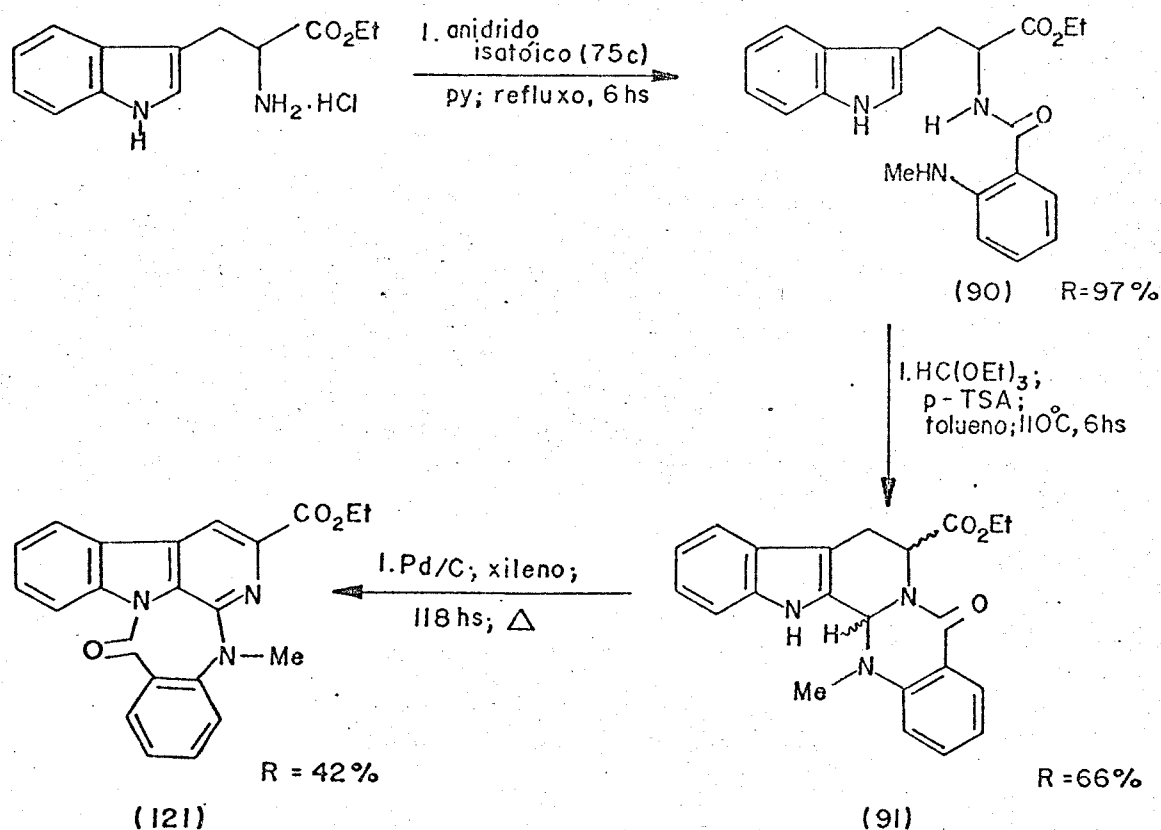
Como informação, a síntese de (121), a partir de (91), constitui o primeiro exemplo de uma transformação direta quinazolina-tetra-hidro- β -carbolina em sistemas benzodiazepínicos.

. . .

CAPÍTULO II

-OBJETIVO DO TRABALHO-

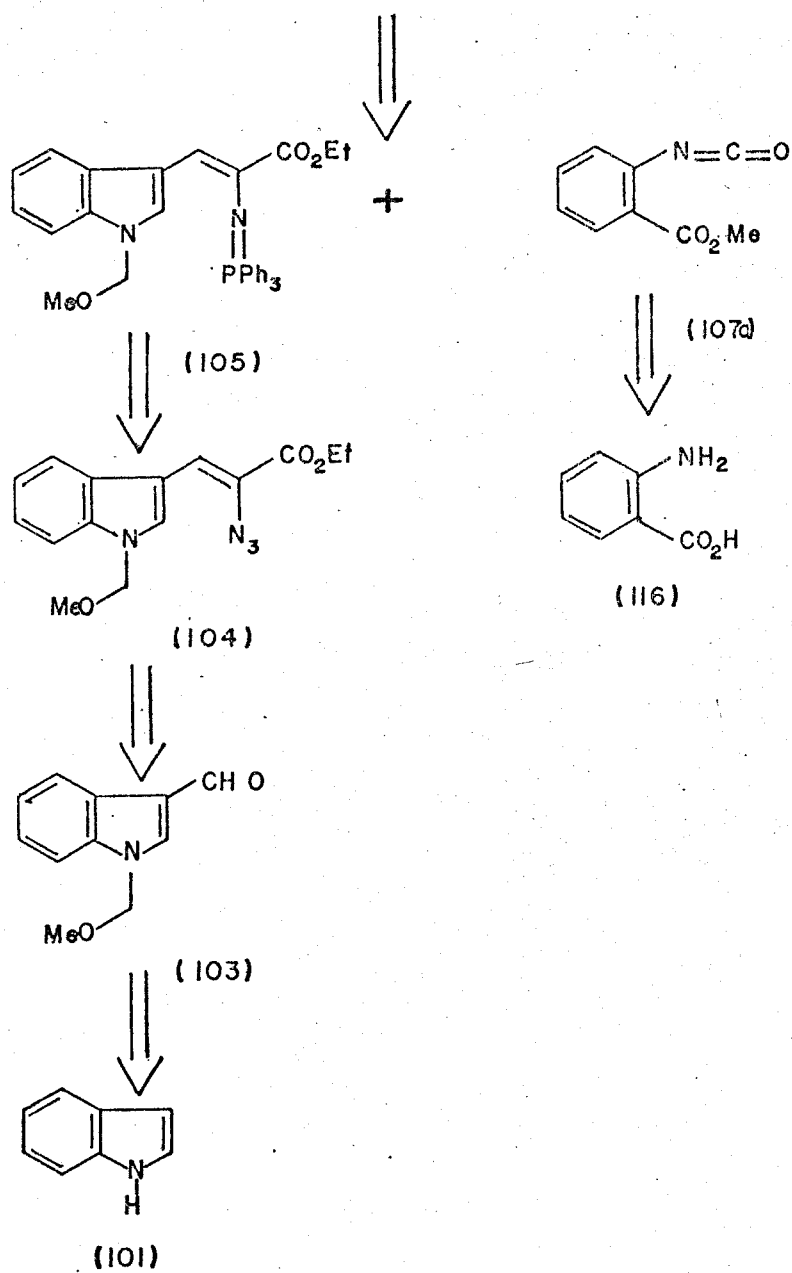
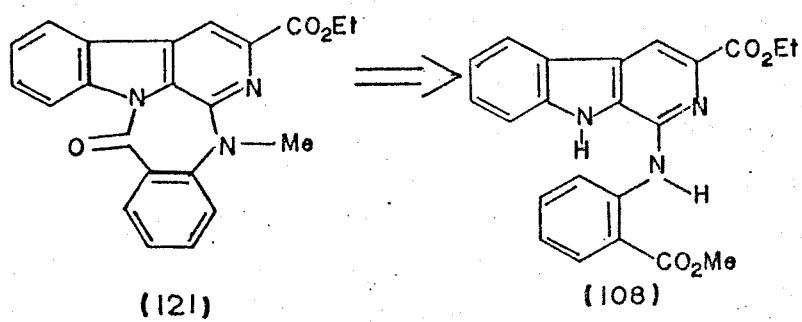
Pretendeu-se desenvolver uma alternativa sintética, visando a obtenção do sistema β -carbólico-1,4-benzodiazepínico, (121), fundidos entre si, o qual foi primeiramente relatado por P. Potier e M. Beugelmans-Verrier.⁷⁵ Estes pesquisadores empregaram uma sequência de síntese, em três etapas, mas com problemas quanto a separação dos compostos desejados.



Síntese empregada por POTIER e BEUGELMANS - VERRIER.

A estratégia proposta para sintetizar compostos do tipo (120), (121), pretende explorar a formação de sistemas 1-amino- β -carbolínicos, obtidos pela reação de aza-Wittig, entre um iminofosforano e um isocianato, sob condições de reação completamente neutras, e que em geral, proporciona excelentes rendimentos. A etapa de formação do anel diazepínico seria obtida pela ciclização intramolecular N-indol com o grupo carbometoxi. A ciclização de (108) para (121) ainda não foi descrita na literatura e nos parece interessante em virtude da alta reatividade do sistema amino-imino. Este é um sistema ambi-nucleofílico, cuja ressonância pode tornar o nitrogênio piridínico mais nucleofílico que o indólico. Neste caso a ciclização do carboxilato pode ocorrer no N-piridínico, conduzindo a um derivado da rutacarpina. Portanto, a ciclização poderá conduzir em ambas as situações, a compostos interessantes e com grande potencial farmacológico.

A seguir, apresentamos o esquema retro-sintético, onde o composto-chave, intermediário na síntese, é o 1-amino- β -carbolina, (108).



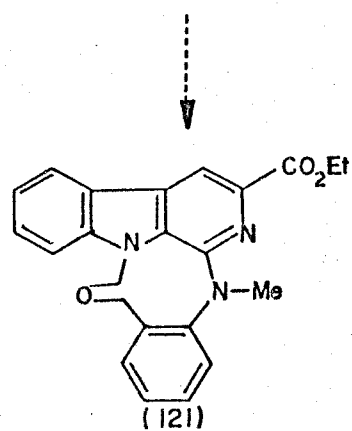
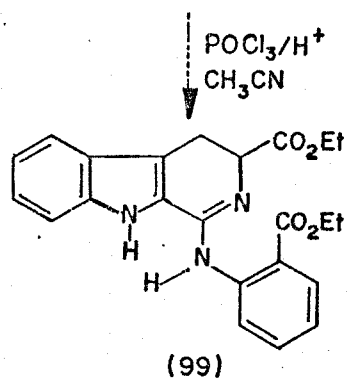
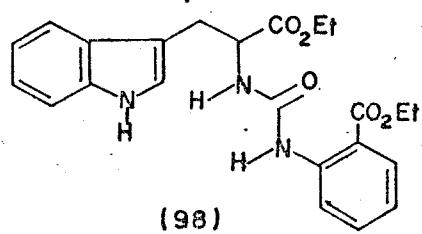
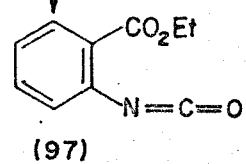
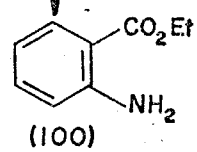
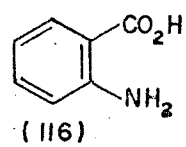
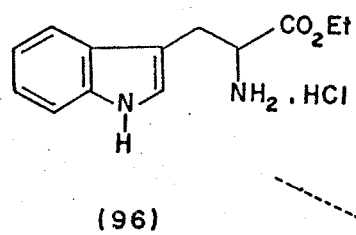
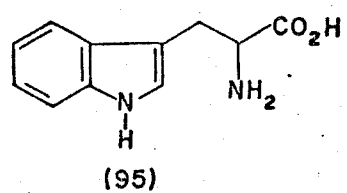
CAPÍTULO III

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Na tentativa de se propor outras alternativas sintéticas para o sistema β -carbolina-1,4-benzodiazepínico, relatado inicialmente por Potier e Beugelmans-Verrier,⁷⁵ e sendo este o único trabalho até então descrito, iniciou-se os estudos visando a síntese do sistema acima mencionado com a Primeira Proposta de Síntese, demonstrada abaixo:

Primeira Proposta de Síntese:

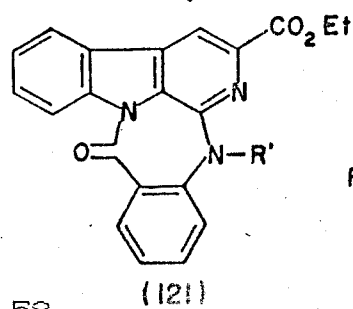
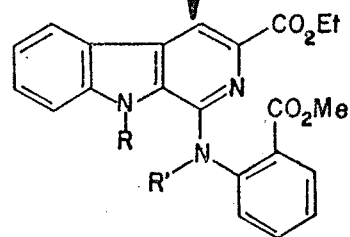
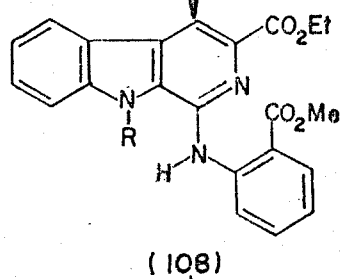
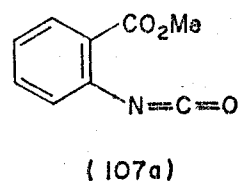
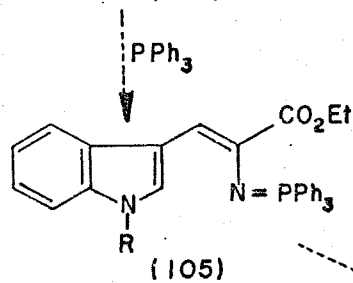
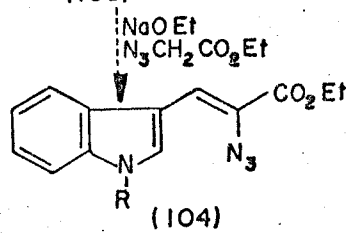
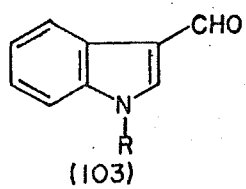
Partindo-se do triptofano (95), e condensando o seu éster (96) com o isocianato (97), isolar-se-ia a uréia (98), a qual, submetida as condições da reação de Bischler-Napieralski, forneceria o sistema 1-amino-3,4-di-hidro- β -carbolínico (99), como demonstrado no Esquema 26 da página seguinte.



Devido às dificuldades encontradas em se isolar compostos semelhantes a uréia (98), como relatado por G. C. Leiva, em sua Tese de Mestrado,⁷⁶ pois a mesma continuaria reagindo, uma vez que o grupo N-H, altamente nucleofílico, reagiria com outro equivalente de isocianato presente no meio reacional, polimerizando-se, optou-se pela proposta de síntese demonstrada a seguir, Esquema 27, na qual o sistema 1-amino- β -carbólico (108) será obtido a partir da reação entre o iminofosforano (105) e o isocianato (107a), sob condições da reação de aza-Wittig,⁴¹ proposta por P. Molina e seu grupo de pesquisa.

É importante mencionar aqui que nós não chegamos a condensar o éster (96) com o isocianato (95), a fim de obter a uréia (98), em vista aos problemas ressaltados acima, e que, concomitantemente, surge na literatura a proposta apresentada por P. Molina.

Na página seguinte apresentamos a proposta de síntese com a qual trabalhou-se.



R' = Me

A vantagem apresentada por esta rota está no isolamento dos produtos intermediários e nas condições de reação. Os rendimentos são extremamente elevados e as condições da reação são em meio neutro, eliminando-se assim os possíveis problemas quanto aos grupos sensíveis às condições fortemente ácidas, existentes na primeira proposta sintética. Assim, o esquema anterior demonstra a síntese com a qual trabalhou-se. Esta é uma síntese convergente e os resultados serão apresentados da seguinte forma:

-Sequência 1- Síntese de Iminofosforano (105), compreendendo as seguintes etapas:

- Obtenção do indol-3-carboxaldeído;
- Proteção do nitrogênio indólico do composto acima;
- Síntese do composto azido-acrilato (104);
- Síntese do iminofosforano (105);

e Sequência 2- Síntese do isocianato (107a), compreendendo as seguintes etapas:

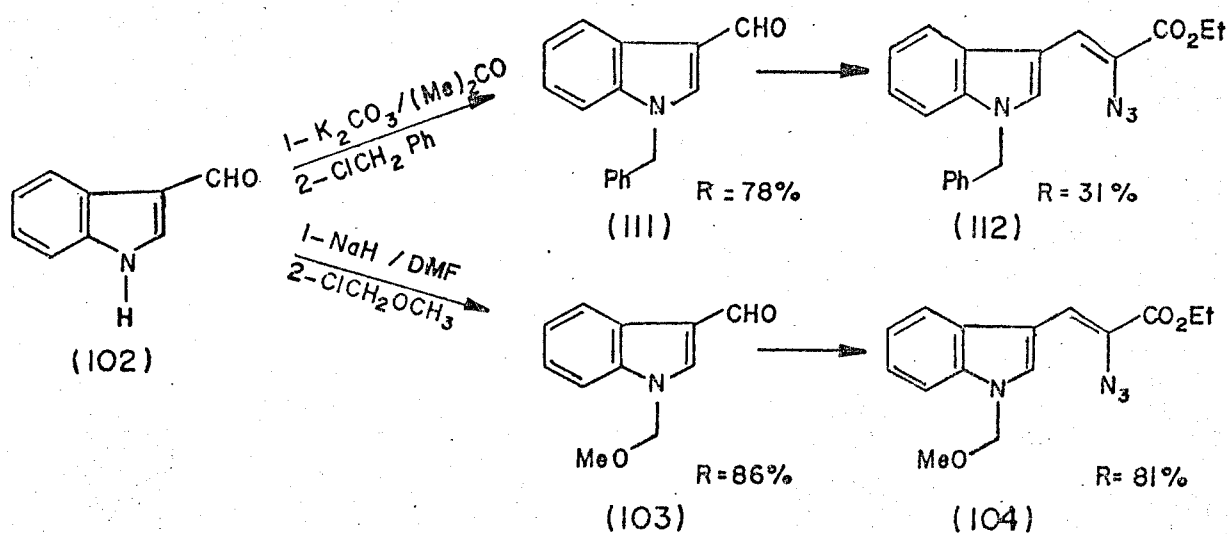
- Obtenção do antranilato de metila;
- Obtenção do 2-isocianatobenzoato de metila;

e unindo-se as duas sequências:

Síntese de 1-amino- β -carbolina (108), e então prosseguiremos até obter o composto almejado, β -carbolina-1,4-benzodiazepina (121).

Apesar de reações relativamente simples, apresentadas na Segunda Proposta de Síntese alguns cuidados devem ser tomados. Há necessidade de se proteger o nitrogênio indólico, sem o qual a reação para formação de (104) não ocorre, pois sendo o etóxido de

sódio, uma base forte, abstrairia o prótom, não levando ao produto de interesse. A opção pelo grupo protetor metóxi-metil, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, é devido ao elevado rendimento da etapa posterior, em relação ao uso alternativo do cloreto de benzila, como demonstrado por Moody e Ward em seu trabalho, e relatados abaixo:³⁸



3.1 - SÍNTESE DO IMINOFOSFORANO (105) - SEQUÊNCIA 1 -

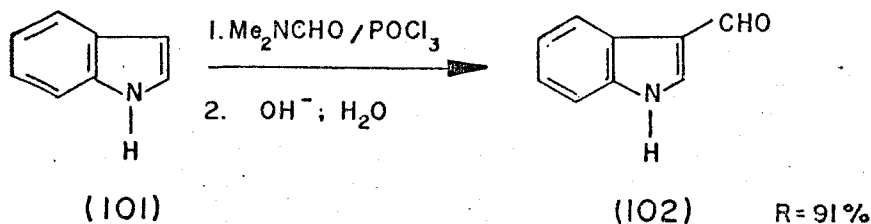
3.1.1- 1H-Indol-3-carboxaldeído, (102):⁷⁷

A síntese do iminofosforano, (105), no esquema 27, primeira sequência de síntese, iniciou-se com o Indol, o qual sofreu uma reação de formilação, conhecida por reação de Vilsmeier-Haack.⁷⁷ Empregou-se N,N-dimetilformamida, oxicloreto de fósforo, seguido de tratamento com solução de hidróxido de sódio 10 M, fortemente básica, para nos fornecer o indol-3-carboxaldeído, (102). Este último, um sólido cristalino levemente amarelado, foi recristalizado em etanol a quente e apresentou ponto de fusão de 198°C, (concordante com a literatura,⁷⁷ 196-198°C).

Em seu espectro de absorção na região do infra-vermelho, pastilha de KBr, E-1, observou-se uma banda entre 3.125 a 3.100 cm^{-1} , larga, atribuída ao estiramento da ligação N-H indólico, (ν N-H), juntamente com a região de estiramento da ligação C-H, (ν C-H), em carbonos aromáticos; atribuiu-se as duas bandas centradas em 2.915 e 2.800 cm^{-1} à ressonância de Fermi entre o estiramento da ligação C-H, (ν C-H), e o primeiro sobretudo da deformação da ligação C-H, (δ C-H), em aldeídos, sendo estes sinais bastante característicos para aldeídos. A banda centrada em 1.635 cm^{-1} , foi atribuída ao estiramento da ligação C=O, (ν C=O), em aldeídos, nos indicando forte conjugação da carbonila com o sistema aromático do indol. (O fato da ligação C=O estar conjugada com o anel aromático diminui sua frequência de absorção do valor normal para aldeídos, 1.725 cm^{-1} , o qual é

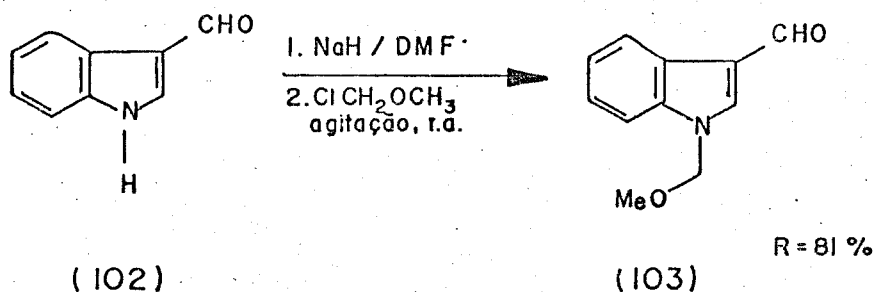
fortemente afetado por modificações estruturais).

REAÇÃO;



3.1.2- Proteção do N-indólico: Síntese de 1-Metoximetil-indol-3-carboxaldeído, (103).

Efetuuou-se a proteção do nitrogênio indólico de (102) para a continuidade da síntese. Empregou-se clorometil metiléter como agente protetor, preferencialmente ao cloreto de benzila, devido ao rendimento mais elevado do produto na etapa posterior. Abstraíu-se o próton de (102), indol-3-carboxaldeído, com uma base forte, hidreto de sódio em N,N-dimetilformamida, um solvente aprótico e de elevada constante dielétrica. Obteve-se assim (103), que após recristalização em éter de petróleo, é um sólido amarelo em forma de agulhas, o qual fundiu a temperatura de 76-78°C concordante com o descrito na literatura.⁷⁸



Em seu espectro de absorção na região do infra-vermelho, E-2, nujol em cela de NaCl, não se observou a banda em 3.125 a 3.100 cm^{-1} anteriormente atribuída ao estiramento da ligação N-H do anel indólico, e ainda, observou-se a presença de duas bandas agudas em 2.820 e 2.760 cm^{-1} , atribuídos a ressonância de Fermi, características para aldeídos, e em 1.645 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação C=O, (ν C=O), do grupo aldeído.

Certificou-se da estrutura de (103) pelo seu espectro de ressonância magnética nuclear protônica (CDCl_3/TMS), E-3, o qual forneceu:

um singlete em 3,30 ppm, atribuído aos 3 prótons metílicos (este valor nos indicou que esta metila deveria estar adjacente a um heteroátomo eletronegativo, sofrendo desproteção),

um singlete em 5,50 ppm, integração de 2, atribuídos aos prótons metilênicos entre dois heteroátomos, (cadeia -O-CH₂-N);

um multiplete complexo entre 7,20-7,80 ppm, integração 3, atribuídos aos prótons aromáticos do anel indólico, denotados por Hb, Hc, Hd;

um singlete em 7,80 ppm, integração 1, atribuído ao próton aromático He, o qual encontra-se muito desprotegido em relação aos demais prótons aromáticos, em razão da deslocalização

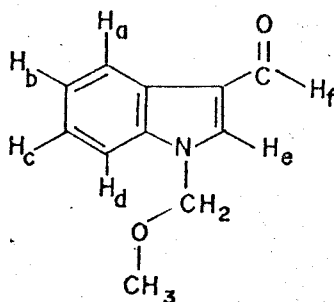
eletrônica do par de elétrons não ligantes do átomo de nitrogênio para o grupo aldeído, sofrendo também desproteção pelo efeito anisotrópico da carbonila;

um multiplete em 8,30 ppm, integração 1, atribuído ao próton aromático H_a , o qual encontra-se bem desprotegido em relação aos demais, devido aos efeitos de anisotropia da carbonila do aldeído. Estes valores estão concordantes com os encontrados na literatura para sistemas indólicos;⁷⁸

e finalmente, um singlete em 10,10 ppm, integração 1, atribuído ao próton do aldeído.

OBS: os sinais em 1,25 e 7,30 ppm foram atribuídos as impurezas do clorofórmio deuterado, sendo água e clorofórmio respectivamente.

A figura abaixo traz as atribuições feitas aos sinais no espectro de ressonância magnética nuclear de próton.



Já havíamos efetuado a proteção do nitrogênio indólico através da reação de benzilação, com cloreto de benzila, usando como base carbonato de potássio anidro em acetona como solvente. O rendimento desta etapa foi de 79% e o composto (111) foi também caracterizado pelo seu espectro de absorção na região do infra-vermelho, E-37, e pelo seu espectro de ressonância magnética nuclear protônica, E-38. Vide para tal, Apêndice II, página 144.

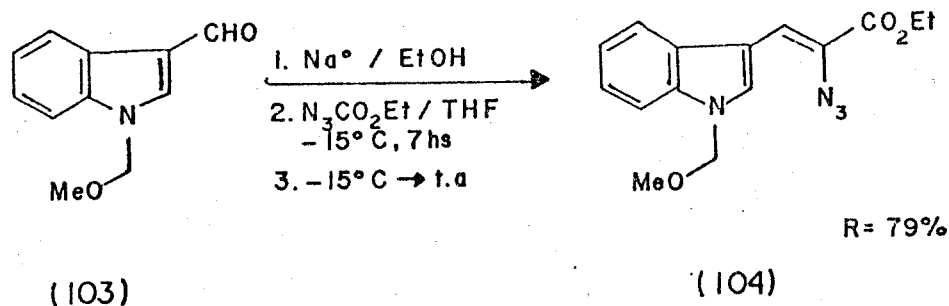
3.1.3- 2-Azido-3-(1-metoximetil-1H-3-indolil)2-propenoato de etila, (104).

O 1H-indol-3-carboxaldeído já protegido sofreu uma condensação com azidoacetato de etila em presença de etóxido de sódio, para fornecer o composto azido-acrilato, denotado por (104). A reação de condensação processou-se a baixa temperatura, em torno de 10°C negativos, durante 7 horas, seguida de uma reação de desidratação por lento aquecimento até a temperatura ambiente.

Azido-acrilatos são, em geral, sensíveis à exposição a luz e a altas temperaturas, (decompondo-se acima de 35°C, mas podendo ser estocados no refrigerador por um período de tempo mais longo, sem decomposição).⁷⁸

A estereoquímica da ligação dupla C=C não é bem conhecida, mas assume-se ser o isômero Z o termodinamicamente mais estável.⁸⁰ Os mecanismos de formação da ligação dupla, levam a esta geometria,⁸⁰ porém não é demonstrado como se chega a esta geometria na literatura citada.

REAÇÃO:



O azido composto (104), é um sólido amarelo intenso, cristalino, e apresentou ponto de fusão de 92°C, concordante com a literatura.⁷⁸

Em seu espectro de absorção na região do infra-vermelho, pastilha de KBr, E-4, notou-se a presença de uma banda centrada em 2.100 cm^{-1} , muito forte e intensa, com ombros, atribuída ao estiramento assimétrico da ligação tripla N-N em azido compostos, ($\nu_{\text{as}}\text{N}_3$). Atribuiu-se a banda em 1.695 cm^{-1} ao estiramento da ligação dupla C=O em ésteres, ($\nu\text{C=O}$). Este valor nos confirmou a conjugação do grupo éster com o sistema insaturado. Atribuiu-se a banda em 1.620 cm^{-1} ao estiramento da ligação dupla C=C, e a banda centrada em 1.250 cm^{-1} , larga, muito intensa e com ombros, denominada "banda de éster" ao estiramento da ligação C-O-C, ($\nu\text{C-O-C}$). Estes sinais confirmaram a presença de grupos funcionais importantes. Um sinal em 3.450 cm^{-1} , largo, foi atribuído a umidade da pastilha de KBr.

Em seu espectro de ressonância magnética nuclear protônica, E-5, inicialmente não se observa o singlete em 10,10 ppm, atribuído anteriormente ao próton aldeídico, do reagente (103). Observou-se os seguintes sinais, os quais foram importantes na confirmação da estrutura.

um tripleto centrado em 1,40 ppm*, atribuído a 3 prótons metílicos, de constante de acoplamento $J = 6,5 \text{ Hz}$;

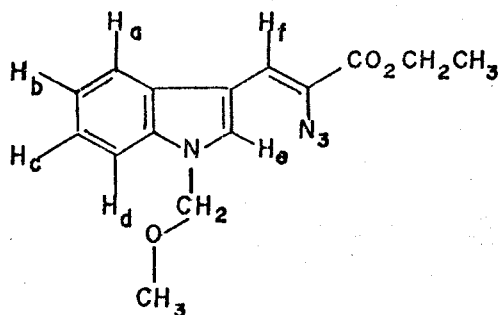
um singlete em 3,35 ppm, integração 3, correspondentes aos 3 prótons metílicos adjacentes ao heteroátomo;

um quarteto centrado em 4,40 ppm, integração 2, correspondentes aos prótons metilênicos adjacentes a metila, de constante de acoplamento $J = 6,5 \text{ Hz}$;

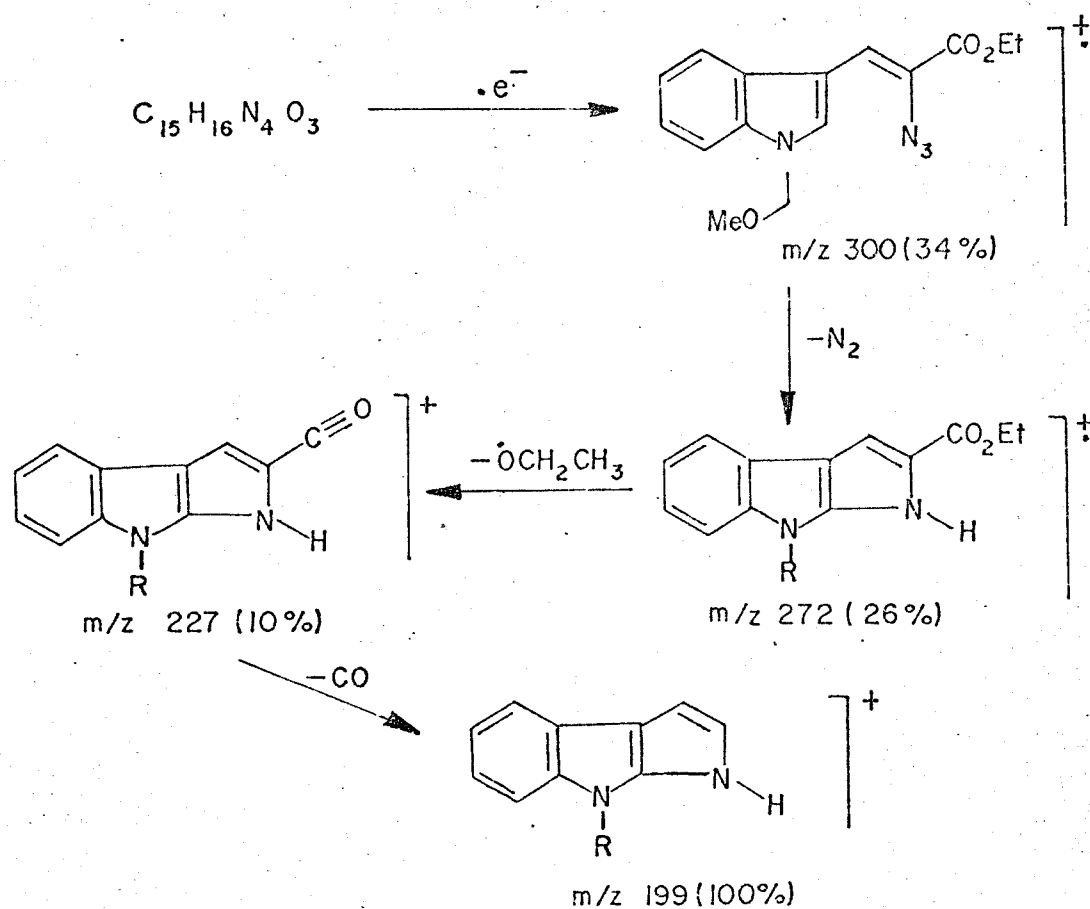
um singlete em 5,50 ppm, integração 2, correspondentes aos prótons metilênicos entre os heteroátomos;

um multiplete complexo entre 7,00 e 7,90 ppm, integração 5, atribuídos aos prótons aromáticos do anel indólico. Expansão da escala correspondente a região dos prótons aromáticos nos esclarecem quanto as formas de acoplamento. Em 7,76 ppm, um duplo triplete, foi atribuído ao próton denotado por H_b; em 7,52 ppm, um multiplete, integração 1, foi atribuído ao próton H_a; em 7,30 ppm, um singlete foi atribuído ao próton H_e e entre 7,20 e 7,40 ppm, um multiplete foi atribuído aos prótons H_c e H_d;

E finalmente, um singlete em 8,14 ppm, integração 1, atribuído ao próton olefínico H_f. Este encontra-se bastante desprotegido devido aos efeitos mesomérico e de ressonância do par de elétrons livres sobre o nitrogênio indólico para o grupo carboxilato, deslocando-se através da ligação olefínica, e também, devido ao grupo carboxilato estar em uma configuração sin-coplanar ao próton olefínico, e este último se encontrar na região de anisotropia da carbonila, levando-o a ressonar em um campo extremamente baixo. A figura abaixo apresenta as atribuições dadas aos sinais dos prótons.



O tripleto centrado em 1,40 ppm aparece com integração maior do que o correspondente ao número de prótons, devido ao solvente empregado nesta análise. Usou-se para tal, clorofórmio deuterado, onde o sinal em 1,25 ppm foi atribuído à água do clorofórmio. Efetuou-se a interpretação do espectro de ressonância magnética nuclear protônica desconsiderando-se o sinal marcado. (vide seção de espectros, E-5). A seguir são demonstrados alguns fragmentos que considerou-se importantes no Espectro de Massas, E-18, (esquema 28). Estes dados são acrescentados aos demais como um complemento na elucidação da estrutura.⁷⁶

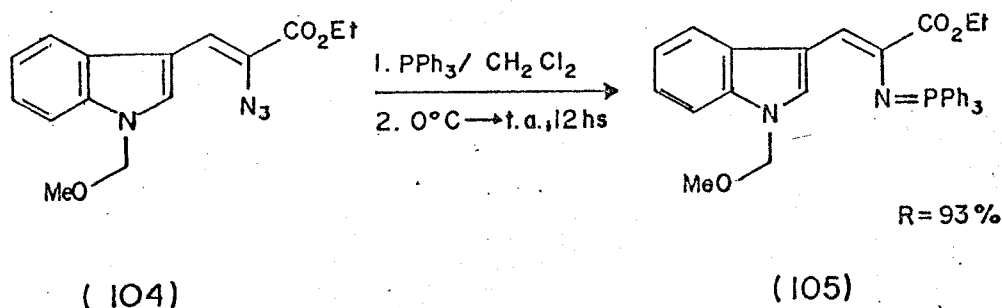


3.1.4- 3-(1-metoximetil-1H-3-indolil)-2-trifenilfosforanilideno)âmino-2-propenoato de etila, (105).

Intermediários sintéticos de grande importância, os compostos organo-fósforos vem despertando o interesse de químicos orgânicos sintéticos.⁸¹

O iminofosforano, (105), foi obtido por meio da reação de Staudinger,^{41,52} entre o azido composto (104), e trifenilfosfina, com evolução de nitrogênio. É importante a ausência total de oxigênio no meio reacional, uma vez que a ligação fósforo-oxigênio é extremamente forte. Obteve-se um sólido amarelo intenso, cristalino, na forma de prismas, o qual apresentou ponto de fusão de 156-158°C. Este composto não é conhecido na literatura atual.

REAÇÃO:



Em seu espectro de absorção na região do infra-vermelho, E-6, nujol em cela de NaCl, não se observou a banda em 2.120 cm⁻¹ atribuída anteriormente ao grupo azido, do reagente, (104). Observou-se porém, um banda aguda e intensa em 1.685 cm⁻¹,

atribuída ao estiramento da ligação dupla C=O do grupo carboxilato (ν C=O), indicando a conjugação com sistemas insaturados. Atribuiu-se a banda centrada em 1.426 cm^{-1} ao estiramento da ligação simples carbono-fósforo, (ν C-P), e as bandas em 1.251 e 1.226 cm^{-1} à deformação assimétrica e simétrica da ligação dupla nitrogênio fósforo, (δ N=P). Em 1.251 cm^{-1} , coincidentemente temos o estiramento da ligação C-O-C, (ν COC). Também efetuou-se em pastilha de KBr, onde os sinais acima foram confirmados. As bandas em 2.850 , 2.920 , 1.463 e 1.377 cm^{-1} são atribuídas ao nujol.

Em seu espectro de ressonância magnética nuclear protônica, E-7, observou-se os seguintes sinais:

um tripleto centrado em $1,00$ ppm, integração 3, correspondentes aos prótons metílicos, acoplados com os dois prótons metilênicos, do éster etílico, $J=6.7\text{ Hz}$;

um singleto em $3,10$ ppm, integração 3, correspondentes aos prótons metílicos adjacentes ao heteroátomo;

um quarteto centrado em $3,95$ ppm, integração 2, atribuídos aos dois prótons metilênicos acoplados aos prótons metílicos do éster etílico, $J=6.7\text{ Hz}$;

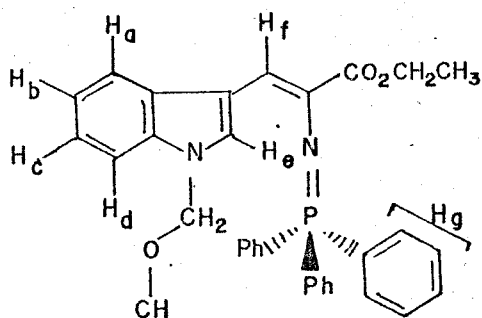
um singleto em $5,25$ ppm, integração 2, correspondentes aos prótons metilênicos entre os heteroátomos;

um multiplete complexo entre $7,15$ e $7,95$ ppm, integração de 21 prótons, atribuídos a todos os prótons aromáticos, sendo 5 deles os do anel indólico, 15 deles correspondendo aos das três fenilas, e um sinal em $7,30$ ppm atribuído ao clorofórmio empregado como solvente;

e finalmente, observou-se um singleto em $8,35$ ppm, integração 1, atribuído ao próton olefínico, denotado por Hf.

Novamente, este se encontra ressonando em um campo baixo, bem desprotegido, devido aos efeitos mesomérico e anisotrópico da carbonila do grupo carboxilato, já mencionados anteriormente, como com o composto denotado por (104).

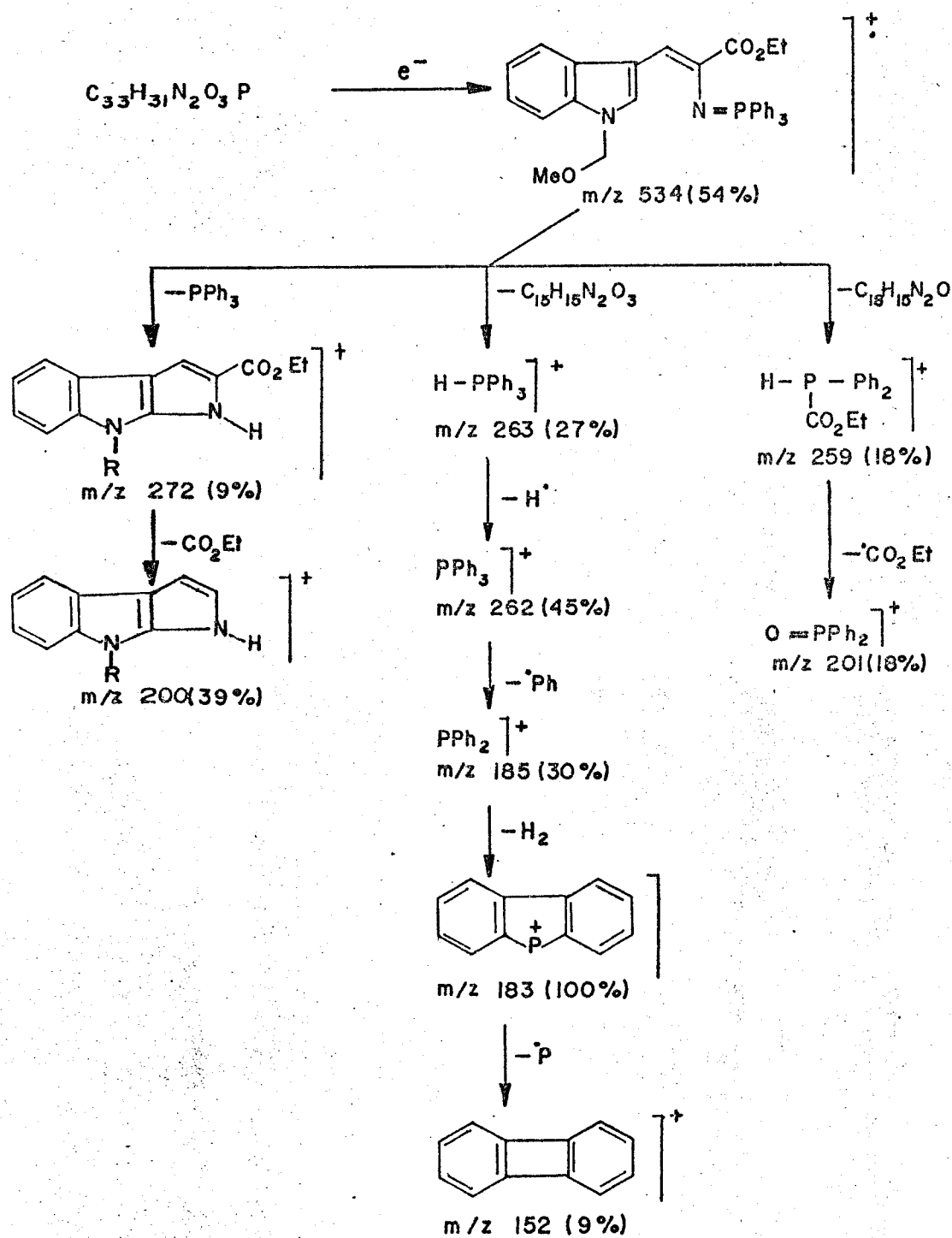
A figura abaixo apresenta as atribuições efetuadas aos sinais dos prótons.



A análise Elemental de (105) calculada para a fórmula $C_{33}H_{31}N_2O_3P$ foi de 74,14% de C; 5,84% de H e 5,23% de N, e a encontrada foi de 73,66% de C; 5,83% de H e 5,05% de N.

O rendimento global desta sequência de síntese foi 56%

Alguns fragmentos do Espectro de Massas que se considerou importantes são apresentados à seguir, como um auxílio à elucidação da estrutura, demonstrados abaixo.⁷⁶



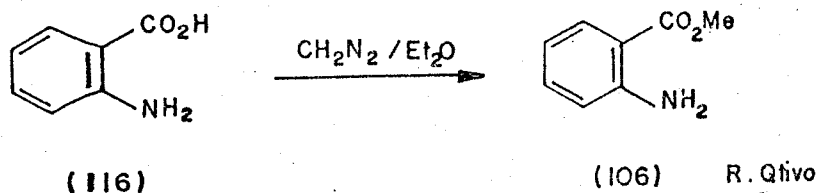
- SEQUÊNCIA 2 -

3.2- SÍNTESE DO 2-ISOCIANATOBENZOATO DE METILA (107a)

3.2.1- Síntese do 2-aminobenzoato de metila, ou antranilato de metila, (106)

A segunda sequência de síntese, Esquema 27, iniciou-se com a esterificação do ácido antranílico (116), empregando-se solução etérea de diazometano como agente alquilante. Alternativamente, empregou-se metanol em ácido sulfúrico. Isolou-se após destilação à pressão reduzida, (130°C/10mmHg), um óleo incolor de odor forte e irritante.

REAÇÃO:



Em seu espectro de absorção na região do infra-vermelho, E-8, observou-se a presença de duas bandas à 3.480 e 3.360 cm^{-1} , correspondentes a deformação assimétrica e simétrica da ligação N-H, (δ_{as} NH e δ_s NH); uma banda em 1.688 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação dupla C=O, (ν_{CO}), em éster conjugado com anel aromático; duas bandas, cada uma delas centrada em 1.245 e 1.290 cm^{-1} , mais larga e intensa que a banda correspondente a ligação dupla C=O, correspondentes ao estiramento da ligação

simples C-O, (ν CO s e as).

Em seu espectro de ressonância magnética nuclear protônica, E-9, observou-se os seguintes sinais:

um singlete em 3,78 ppm, integração 3, atribuído aos três prótons metílicos;

um sinal largo, centrado em 5,76 ppm, integração 2, atribuídos aos prótons do grupo amino;

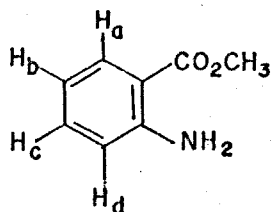
e os sinais abaixo correspondentes aos prótons aromáticos:

um duplo dubleto, centrado em 6,50 ppm, atribuído ao próton Hd orto-substituído ao grupo amino, de constante de acoplamento $J = 8,4$ Hz e $J = 1$ Hz;

um tripleto centrado em 6,52 ppm, atribuído ao próton Hb para-substituído ao grupo amino, constante de acoplamento $J = 8,2$ Hz;

um duplo tripleto, centrado em 7,12 ppm, atribuído ao próton Hc meta-substituído ao amino, com constante de acoplamento $J = 8,2$ Hz e $J = 1,2$ Hz;

um duplo dubleto, centrado em 7,76 ppm, atribuído ao próton Ha, orto-substituído ao grupo carbometóxi, com constante de acoplamento $J = 8,1$ Hz e $J = 1,2$ Hz. A figura abaixo denota as atribuições efetuadas para os sinais dos prótons.

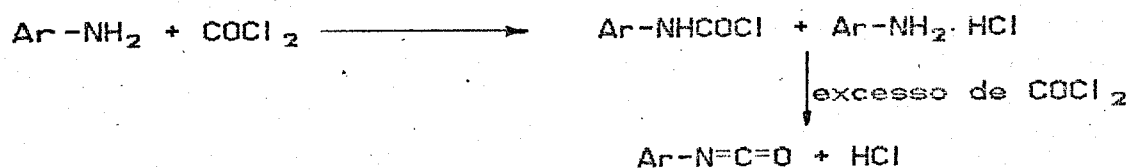


Estes dados estão concordantes com os fornecidos pela literatura,⁸⁹ como também com os efetuados por tabelas de cálculo.

3.2.2a- 2-Isocianatobenzoato de metila, (107 a):

O isocianato (107a) foi obtido através de uma reação de fosgenação do amino éster, (106). Para tal reação empregou-se inicialmente o gás fosgênio gerado em laboratório e absorvido em um solvente, em nosso caso, tolueno anidro, sendo que o teor de COCl_2 retido neste solvente é aproximadamente 12%, segundo o procedimento descrito por Vogel⁸³. Uma complicação quanto a produção deste gás é que a mesma é acompanhada da produção de ácido clorídrico gasoso, o qual também fica retido em tolueno, dificultando o trabalho experimental, uma vez que o cloridrato do amino éster (106) também é formado.

Aminas, quando tratadas com o gás fosgênio, são inicialmente convertidas em cloreto de carbamoila e um sub-produto, o cloridrato da amina. O sub-produto, o cloridrato, é convertido a altas temperaturas e com excesso de fosgênio, em isocianato como único produto, conforme reação mostrada abaixo:

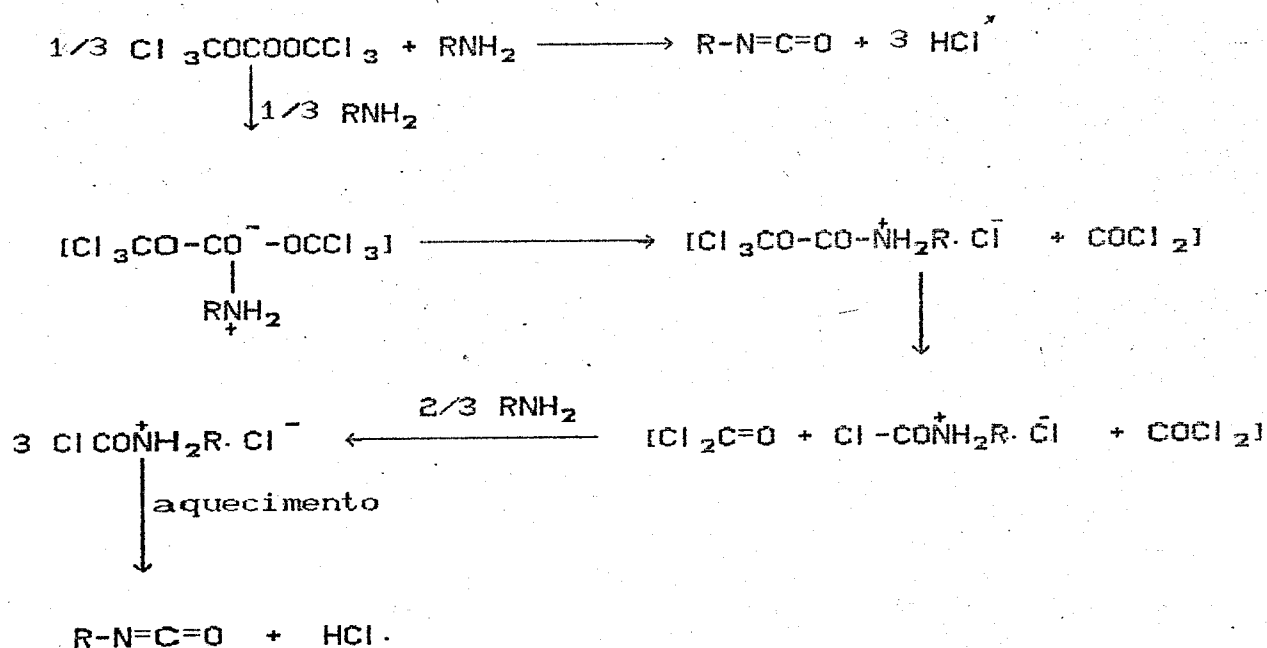


A dificuldade em se isolar o isocianato, usando o fosgênio gerado via procedimento descrito por Vogel,⁸³ era justamente em se quantificar o gás fosgênio gerado, pois na maioria das vezes, ao pensarmos que adicionávamos excesso de fosgênio, na verdade estávamos adicionando ácido clorídrico ao meio reacional, e a reação desta forma jamais se completaria, além

do que a quantidade de COCl_2 retida em tolueno era muito pequena para as quantidades molares que utilizávamos. Com a aquisição de Trifosgênio⁸⁴, adquirido junto à Aldrich Chemical Co. Incop., todos estes problemas foram eliminados.

Bis-(triclorometil)-carbonato, comercialmente conhecido como Trifosgênio,⁸⁴ é um sólido cristalino, estável e facilmente manuseável. É empregado como substituto ao gás fosgênio, o qual é altamente tóxico, de difícil transporte e estocagem. Trifosgênio, ao decompor-se no meio reacional, libera três moles do gás fosgênio, para cada mol de trifosgênio pesado, eliminando assim a etapa experimental que anteriormente era dificultosa.

O mecanismo de decomposição do trifosgênio⁸⁴ e a obtenção do isocianato é demonstrado abaixo.



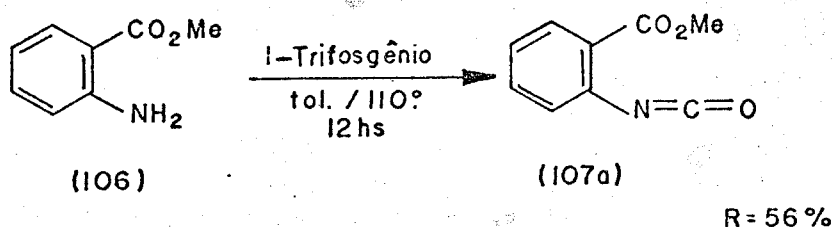
A escolha do solvente empregado nesta reação é importante. Solventes altamente polares como N,N-dimetil-formamida, dimetilsulfóxido, são desaconselháveis, pois reagiriam

rapidamente com o fosgênio gerado. Solventes polares, como o acetato de etila, deram resultados semelhantes à reação na qual empregamos solventes inertes como tolueno ou benzeno.⁸⁵

A adição de aminas terciárias, para catalisar a reação, por exemplo, trietilamina, a qual teria a função de absorver o ácido clorídrico gasoso liberado da reação, não forneceu nenhuma melhora ao processo, pois a formação do cloridrato acarretaria mais uma etapa experimental (isolamento do cloridrato por filtração), o que implicaria em perda de tempo, e uma lenta decomposição do produto se inicia. Optou-se assim pela eliminação por simples volatilização do ácido clorídrico.

O isocianato obtido, (107a), é uma espécie altamente reativa, pois o carbono da carbonila é susceptível ao ataque por muitos nucleófilos. Se exposto ao ar ou em contato com água, decompõe-se regenerando o amino-éster, (106). O isocianato também reage com o amino éster de partida, dando muitas vezes uréias 1,3-dissubstituídas. Assim, uma vez obtido, o isocianato deve ser imediatamente isolado do meio reacional e nunca ser estocado, daí a dificuldade em se trabalhar com este tipo de composto.⁸⁵

REAÇÃO:



Caracterizou-se o isocianato obtido, (107a), pelo seu espectro de absorção na região do infra-vermelho, ressonância magnética nuclear protônica e pelo seu espectro de massas.

Em seu espectro de absorção na região do infra-vermelho, nujol em cela de NaCl, E-10a, inicialmente não se observou a banda entre 3.500 a 3.300 cm^{-1} , correspondente ao estiramento da ligação N-H em aminas aromáticas primárias. Observou-se uma banda em 2.260 cm^{-1} , atribuída ao estiramento assimétrico de cumulenos, ($\nu_{\text{as}} \text{NCO}$). Esta banda é extremamente forte, e sua posição, em geral, não é afetada por conjugação com outros núcleos. Uma banda em 1.720 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação dupla C=O, ($\nu \text{C=O}$), em éster conjugado com anel aromático. Como já foi mencionado, a banda em 2.850 e 2.920 cm^{-1} , bem como a banda em 1.460 e 1.375 cm^{-1} , são atribuídas ao solvente nujol.

Em seu espectro de ressonância magnética nuclear protônica, E-11, observou-se os seguintes sinais:

um singleto em 3,85 ppm, integração 3, atribuídos aos prótons metílicos;

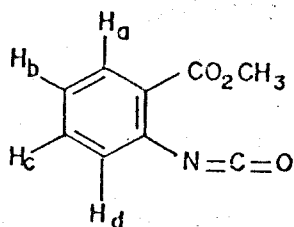
um duplo dubleto em 7,00 ppm, atribuído ao próton aromático *orto*-substituído ao grupo isocianato, com constante de acoplamento $J=8,0$ Hz, denotado por Hd;

um duplo tripleto centrado em 7,45 ppm, atribuído ao próton aromático *meta*-substituído ao grupo isocianato, com constante de acoplamento $J=2$ Hz e $J=7,8$ Hz, denotado por Hc;

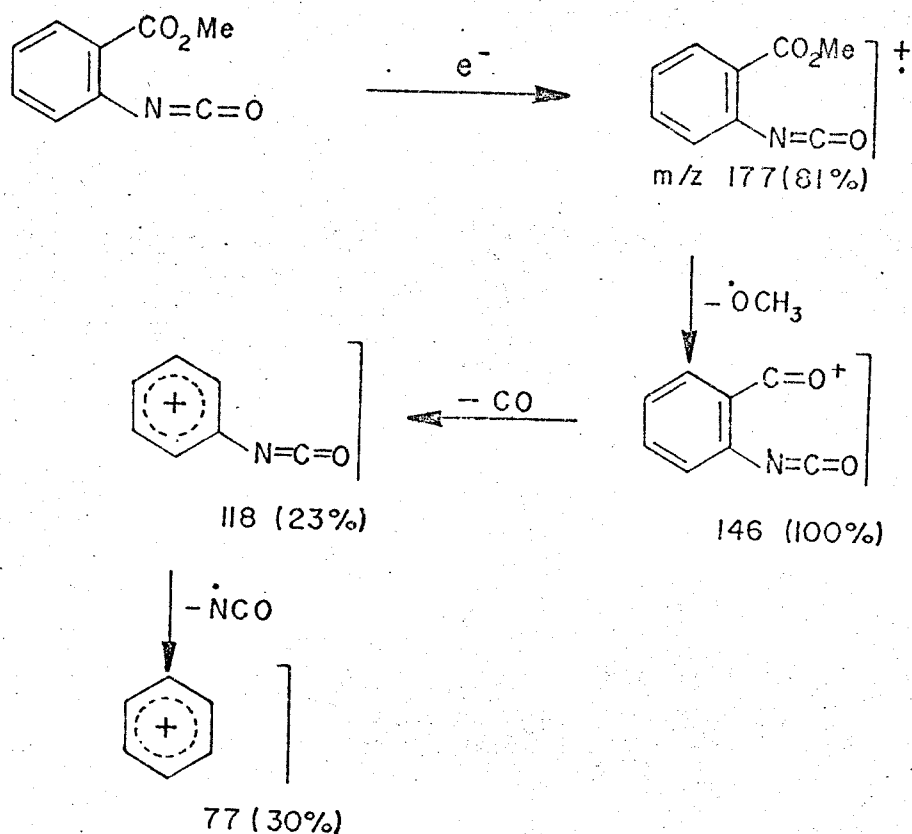
um duplo tripleto centrado em 7,10 ppm, atribuído ao próton aromático *para*-substituído ao grupo isocianato, com constante de acoplamento $J=7,8$ Hz e $J=1,5$ Hz, denotado por Hb;

e finalmente, um duplo dubleto em 7,98 ppm,

atribuído ao próton aromático orto-substituído ao grupo carboxilato, com constante de acoplamento $J=7,8$ Hz, denotado por H_a . A figura abaixo apresenta os sinais atribuídos aos deslocamento dos prótons aromáticos.



O espectro de massas, E-12, mostrou os seguintes fragmentos, demonstrados no esquema abaixo:



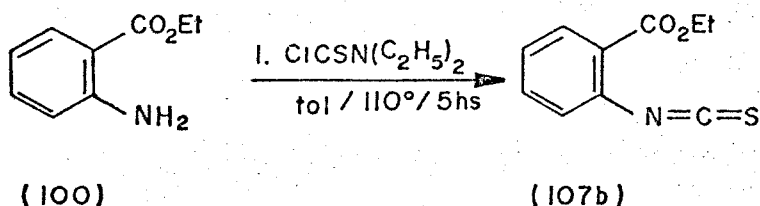
3.2.2b- 2-isotiocianatobenzoato de etila, (107b)

Enquanto aguardávamos a aquisição do trifosgênio, preparou-se o isotiocianato (107b).

O isotiocianato (107b), foi obtido através da reação entre o amino éster (100) com o reagente cloreto de N,N-diethyl ditiocarbamato recentemente preparado, em um solvente inerte como tolueno. A dificuldade em se trabalhar com o cloreto de N,N-diethyl ditiocarbamato (este é altamente tóxico, higroscópico e de odor insuportável),⁸⁶ nos levou a abandonar este procedimento e a síntese do isotiocianato (107b).

O isotiocianato (107b) , é um sólido cristalino, e foi caracterizado apenas pelo seu espectro de absorção na região do infra-vermelho, em pastilha de KBr, E-10b, no qual notou-se a ausência da banda entre 3.500 e 3.300 cm^{-1} . Uma banda larga, intensa e com ombros, centrada em 2.120 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação -N=C=S em cumulenos, ($\nu \text{N=C=S}$), e uma banda em 1.725 cm^{-1} , atribuído ao estiramento da ligação dupla C=O , ($\nu \text{C=O}$), em ésteres. Com estes dados confirmou-se a estrutura do isotiocianato (107b).

REAÇÃO:

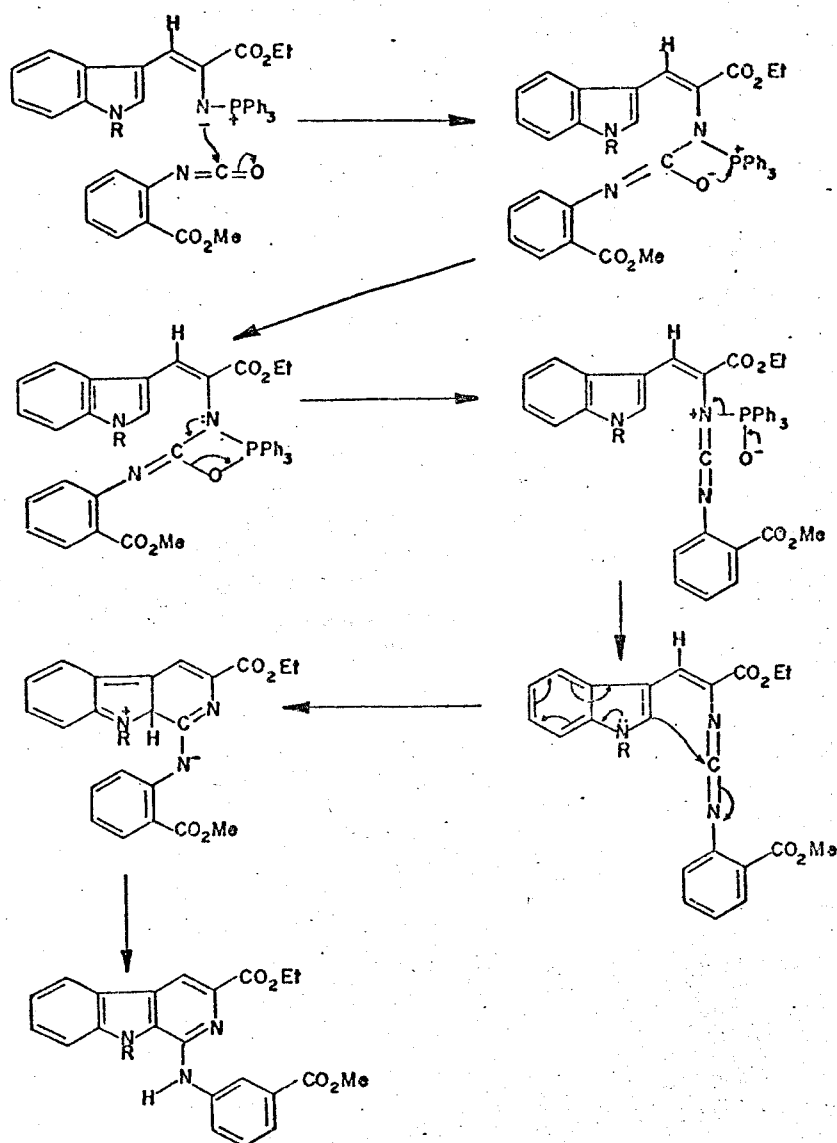


3.3.1- CONDENSACÃO ENTRE O IMINOFOSFORANO (105) E O ISOCIANATO (107a), PARA FORNECER O SISTEMA 1-AMINO- β -CARBOLÍNICO, (108).

-Síntese do 3-Etilcarboxilato-1-(2'-metilcarboxilato-fenilamino)-9-metoximetil-9H-pirido [3,4-blindol, (108).

A importância da obtenção de compostos com este esqueleto molecular, deve-se a sua grande versatilidade, pois serão, com certeza, precursores de uma série de compostos de grande interesse em sínteses orgânicas. O meio reacional, pelos quais são gerados, é completamente neutro, permitindo-se assim a síntese de compostos que anteriormente apresentavam grupos sensíveis às condições reacionais. Os rendimentos obtidos via este tipo de reação são extremamente elevados, e isto é de importância fundamental em uma sequência de síntese. A facilidade pela qual o produto é isolado, e sua estabilidade são fatores de grande atrativo para químicos orgânicos sintéticos.⁴²

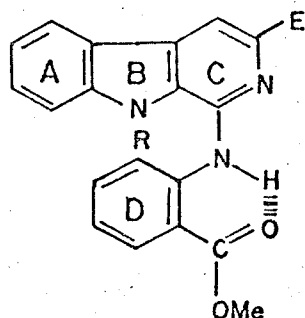
Esta etapa de síntese envolveu a reação de aza-WITTG,⁴¹ segundo um mecanismo proposto por Pedro Molina e seu grupo de pesquisa. O isocianato (107a) foi adicionado sob atmosfera de nitrogênio ao iminofosforano (105), a baixa temperatura, lentamente, de modo a se evitar uma possível polimerização do isocianato (107a). O tempo de refluxo é importante, 12 à 14 horas, pois com um tempo menor de refluxo, acredita-se isolar um intermediário altamente reativo, a carbodiimida, e a reação não se completa. O mecanismo proposto para a formação do sistema 1-amino- β -carbolina é demonstrado a seguir.



Da reação isolou-se um sólido branco, com rendimento satisfatório, o qual apresentou ponto de fusão de 144-146°C.

Em seu espectro de absorção na região do infra-vermelho, E-13, feito em nujol em cela de NaCl, observou-se uma banda aguda, fina e de fraca intensidade em 3.303 cm⁻¹, atribuída ao estiramento da ligação simples N-H em amins secundárias. O valor normal para esta banda em amins secundárias é geralmente entre 3.400 e 3.600 cm⁻¹. O fato da banda estar

deslocada evidenciou a formação de ligação ponte de hidrogênio intramolecular, abaixando assim a frequência de absorção a cerca de 100 cm^{-1} . A figura abaixo mostra a formação da ligação de hidrogênio intramolecular.



(108)

Atribuiu-se as duas bandas em 1.716 e 1.693 cm^{-1} ao estiramento da ligação dupla $\text{C}=\text{O}$, ($\nu\text{ CO}$), em ésteres conjugados, respectivamente aos grupos etóxi e metóxi éster. A banda em 1.622 cm^{-1} , fraca foi atribuída ao estiramento da ligação dupla $\text{C}=\text{N}$, ($\nu\text{C}=\text{N}$), evidenciando assim a formação do anel β -carbolínico.

Em seu espectro de ressonância magnética nuclear protônica, E-14, observou-se os seguintes sinais, os quais foram posteriormente confirmados com o auxílio dos espectros bidimensionais de correlação homonuclear próton-próton, (COSY), E-16a, e heteronuclear próton-carbono (HETCOR), E-16b, elucidando a estrutura:

um tripleto centrado em 1.47 ppm , integração 3, atribuídos aos prótons metílicos do grupo carboxilato de etila, denotados como H_n , com constante de acoplamento $J=6,3\text{ Hz}$;

um singlete em $3,28\text{ ppm}$, integração 3, atribuídos aos prótons metílicos adjacentes ao heteroátomo, H_1 ;

um singlete em $3,93\text{ ppm}$, integração 3, atribuídos aos

prótons metílicos do grupo carboxilato de metila, Ho;

um quarteto centrado em 4,46 ppm, integração 2, atribuídos aos prótons metilênicos adjacentes à metila no carboxilato de metila, Hn, com constante de acoplamento $J=6,4$ Hz;

um singleto em 6,01 ppm, integração 2, atribuídos aos prótons metilênicos entre os heteroátomos, Hk;

um tripleto centrado em 6,94 ppm, integração 1, atribuído ao próton aromático *para*-substituído ao grupo amino, no anel D, com constante de acoplamento $J=7,2$ Hz, denotado como Hh;

um duplo tripleto centrado em 7,37 ppm, integração 1, atribuído ao próton aromático do anel indólico, no anel A, Hd, com constante de acoplamento $J=7,2$ Hz e $J=2,0$ Hz;

um duplo tripleto centrado em 7,47 ppm, integração 1, atribuído ao próton aromático *meta*-substituído ao grupo amino, no anel D, Hi, com constante de acoplamento $J=7,2$ Hz e $J=1,2$ Hz;

um multipletto entre 7,61 e 7,63 ppm, integração 2, atribuídos aos prótons aromáticos indólicos, no anel A, He e Hf, os quais aparecem sobrepostos;

um duplo dubleto centrado em 8,04 ppm, integração 1, atribuído ao próton aromático *orto*-substituído ao grupo carboxilato, no anel D, Hg, com constante de acoplamento $J=8,1$ Hz e $J=2,0$ Hz;

um dubleto centrado em 8,15 ppm, integração 1, atribuído ao próton aromático indólico, anel A, Hc, $J=7,8$ Hz;

um dubleto centrado em 8,39 ppm, integração 1, atribuído ao próton aromático *orto*-substituído ao grupo amino, Hj, no anel D, com constante de acoplamento $J=8,1$ Hz;

um singleto em 8,57 ppm, integração 1, atribuído ao

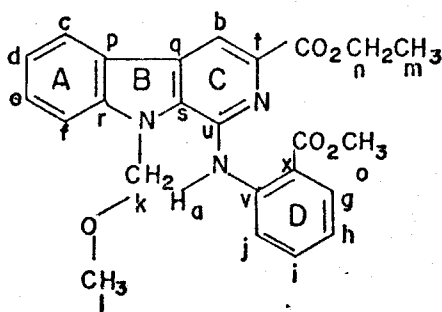
próton aromático no anel piridínico C, H_b;

e finalmente um singlete em 10,56 ppm, integração 1, atribuído ao próton no grupo amina secundária, H_a, o qual está em ligação ponte de hidrogênio intramolecular, formando um anel de seis membros, estável, ressonando em um campo extremamente baixo.

Ao adicionarmos gotas de água deuterada à solução deste composto não se observa o sinal em 10,56 ppm, confirmando assim que este sinal foi atribuído corretamente.

Obs: os sinais em 1,25 ppm e 7,26 ppm são atribuídos as impurezas do solvente CDCl₃, sendo água e clorofórmio respectivamente.

A figura abaixo denota as atribuições para os sinais dos deslocamentos dos prótons aromáticos.



São também apresentados os dados de estudos de ressonância magnética nuclear de carbono, ¹³C, E-15, descritos abaixo, denotados como na figura anterior.

os sinais em 168,9 e 166,0 ppm, foram atribuídos respectivamente aos carbonos quaternários das carbonilas nos grupos carbometóxi e carboetóxi;

os sinais em: 144.9 (t), 142.0 (v), 140.0 (u), 136.0 (s), 135.0 (r), 128.5 (p), 122.0 (x), e 114.0 (q) ppm foram atribuídos aos carbonos quaternários da estrutura;

os sinais em 133.9 (i), 131.0 (g), 119.6 (h) e 118.9 (j) ppm foram atribuídos aos carbonos terciários no anel benzênico denotado pela letra D;

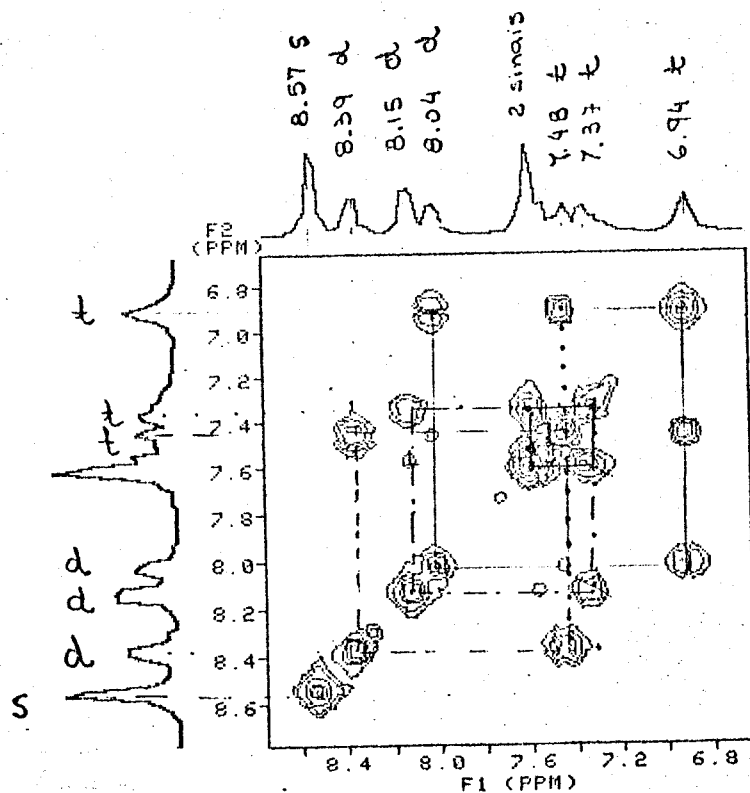
os sinais em 128.6 (e), 121.48 (d,c) e 110.5 (f) ppm foram atribuídos aos carbonos terciários do anel indólico A. A intensidade alta no sinal à 121.48 ppm, nos indica que dois carbonos estão ressonando juntos, semelhantes aos padrões atribuídos à sistemas indólicos e o sinal em 113.0 ppm atribuído ao carbono terciário do anel piridínico (b);

o sinal em 74.8 ppm (k), foi atribuído ao carbono secundário do grupo metilênico adjacente ao heteroátomo, e o sinal em 61.3 ppm ao carbono secundário do grupo metilênico adjacente à metila. O sinal em 55.9 ppm, atribuído ao carbono primário (l), e o sinal em 52 ppm, atribuído ao carbono denotado por (o) e finalmente o sinal em 14.4 ppm atribuído ao carbono primário do grupo metílico adjacente ao grupo metilênico. O sinal em 77 ppm atribuiu-se ao solvente CDCl₃.

São apresentados a seguir, os dados obtidos da correlação Homonuclear e Heteronuclear respectivamente. Os dados apresentados referem-se aos prótons-carbonos da estrutura (108).

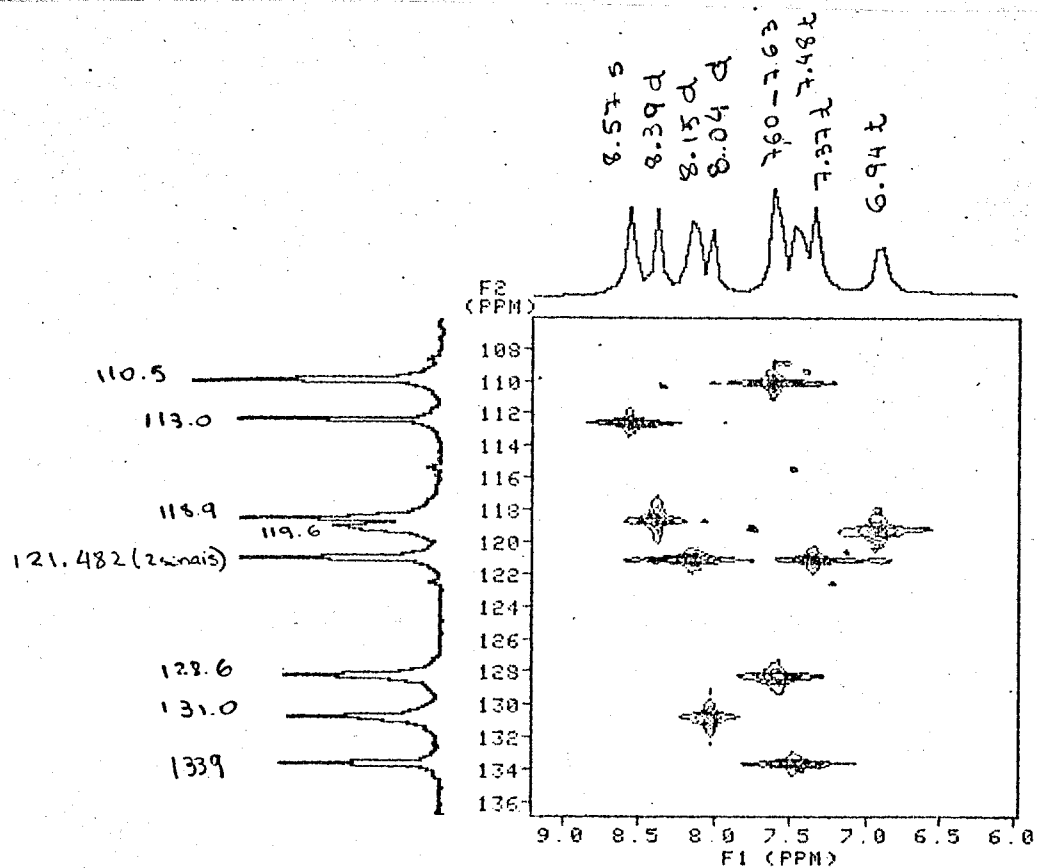
CORRELAÇÃO HOMONUCLEAR CH-HD

sinal, ppm	acóplamentos, ppm
6.94, t	7.47, t; 8.04, d
7.37, t	7.61, t; 8.15, d
7.47, t	6.94, t; 8.39, d
8.04, d	6.94, t
8.15, d	7.37, t
8.39, d	7.47, t
7.61, t	7.37, t; 7.61, d
7.63, d	7.61, t

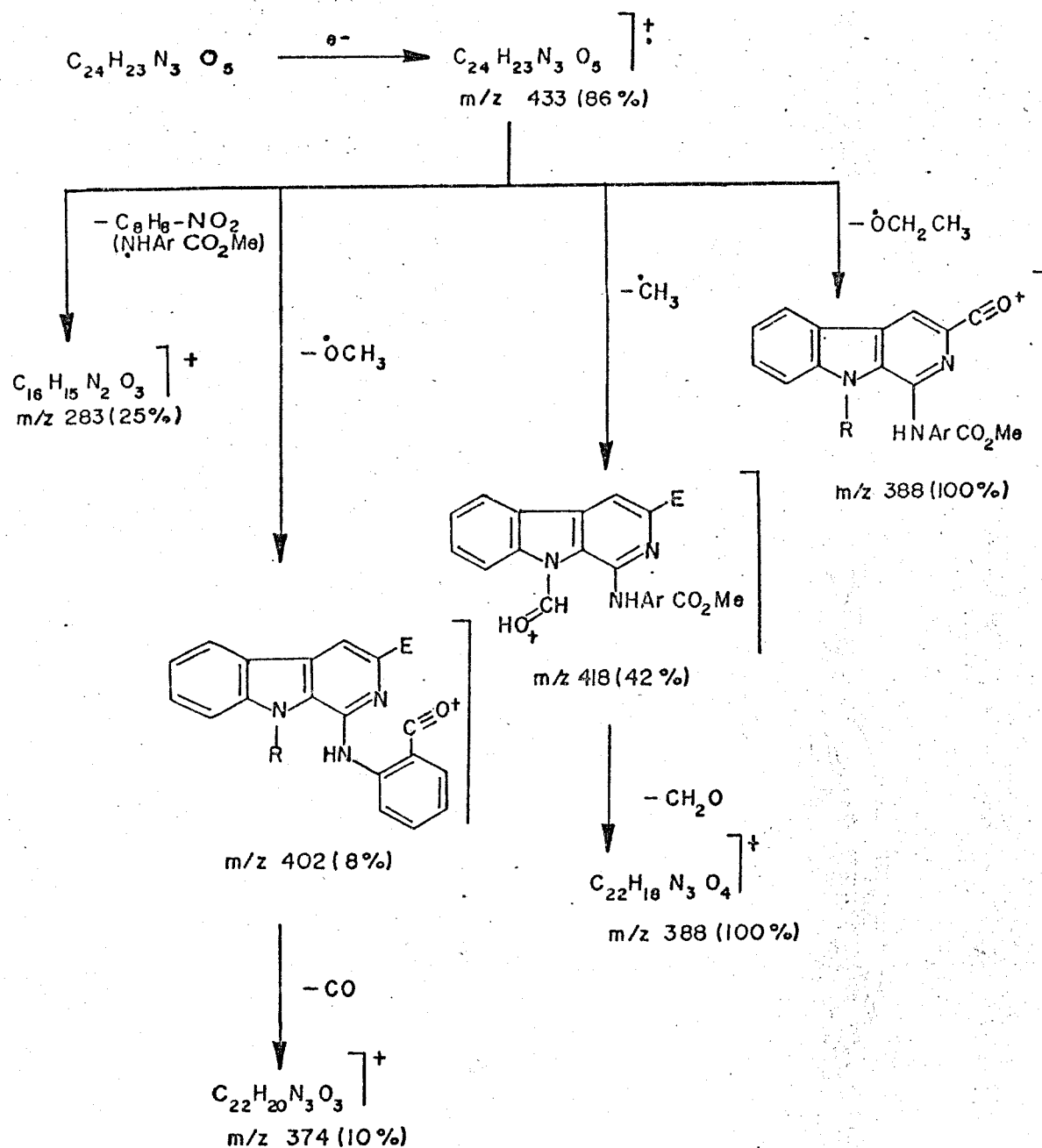


CORRELAÇÃO HETERONUCLEAR (H-C)

sinal H, ppm	sinal C, ppm
6.94	119.6
7.37	121.5
7.47	133.9
7.61	128.6
7.63	110.5
8.04	131.0
8.15	121.5
8.39	118.9
8.57	113.0



A seguir, são apresentados alguns fragmentos do Espectro de massas, E-17, para auxiliar à elucidação da estrutura (108).

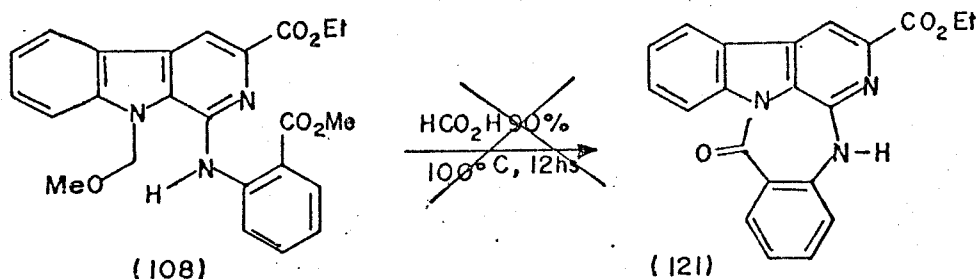


A análise elementar de (108), calculada para a fórmula $C_{24}H_{23}N_3O_5$, foi de 66,50% de C; 5,34% de H e 9,69% de N, e a encontrada foi de 67.20% de C, 5.28% de H e 9.53% de N.

3.3.2- DESPROTEÇÃO DE (108)

Síntese do 3-Etilcarboxilato-1-(2'-metilcarboxilato-fenilamino)-9H-pirido[3,4-b]indol, (118).

Tendo-se em mãos o composto (108), 1-amino- β -carbolina, efetuou-se a desproteção do nitrogênio indólico, para, em uma primeira tentativa, induzir a ciclização N-indólico-carbometoxi, de maneira a fornecer o esqueleto β -carbolina-1,4-benzodiazepina. Inicialmente, empregou-se ácido clorídrico 1.4 M, em etanol, mantendo-se por sete dias à temperatura ambiente, após a qual isolou-se o material de partida. Tentativas empregando os mesmos reagentes, sob condições de refluxo, não resolveu. Tentou-se então, clivar a ligação nitrogênio-indólico-grupo protetor com ácido fórmico, sob refluxo, da qual obteve-se uma pasta marron escuro, a qual, submetida a separação por placas preparativas, não apresentou os resultados esperados, pois das frações isoladas das placas nenhuma apresentou dados que fossem concordantes com o composto de interesse. Partiu-se então para a busca de outras alternativas. A alquilação do nitrogênio-amino foi a nossa próxima preocupação, onde os dados serão relatados a seguir.



3. 4- SÍNTESE DO SISTEMA QUINAZOLINA- β -CARBOLINA.

#. 4.1- 7-etoxicarbonil-13-(metoximetilindol)-[2',3',3,4]-pirido-[2,1-b]-5-quinazolinona, (109).

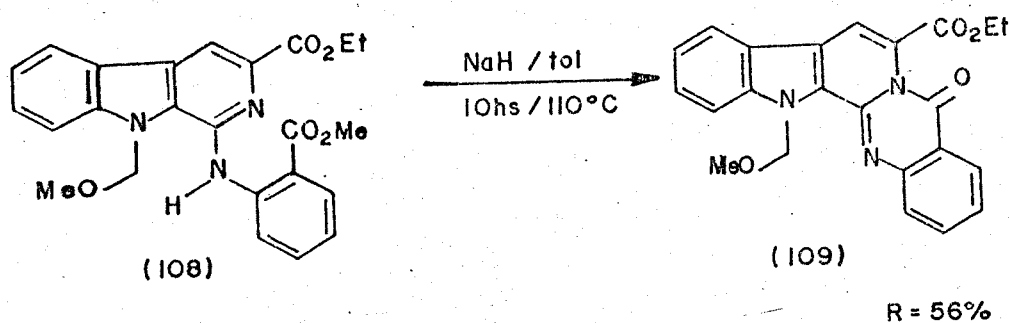
Devido ao insucesso da desproteção de (108), partiu-se então para alquilação do nitrogênio-amino do sistema 1-amino- β -carbolínico. Ao se tentar alquilar o nitrogênio amino de (108), para continuidade da síntese, de modo a obter (121), empregou-se uma base forte, como hidreto de sódio, em um solvente inerte, como tolueno ou benzeno, seguido da adição de agente alquilante, iodeto de metila. Surpreendentemente verificou-se a formação do núcleo quinazolino- β -carbolina, muito comum em alcalóides da família Rutacea. A opção por hidreto de sódio, deve-se a elevada basicidade do hidrogênio amino, (pois o mesmo está em ligação ponte de hidrogênio intramolecular), o qual propiciou a ciclização, fornecendo um sistema cíclico, de seis membros, estruturalmente denominado, anel quinazolino. O sistema amino-imino de (108) é ambi-nucleofílico, altamente reativo, onde a deslocalização eletrônica tornou o nitrogênio piridínico mais nucleofílico que o nitrogênio indólico. Assim ao efetuarmos a abstração do próton de (108), favorecemos a ciclização nitrogênio-piridínico com o grupo carbometoxi. Inicialmente manteve-se um tempo de refluxo de duas horas, isolando-se (109) como um sólido cristalino amarelo, mas com um rendimento não muito satisfatório, (28%). Refluxando-se por um período de tempo maior, doze horas, isolou-se (109), o qual foi recristalizado com uma mistura de solventes, ciclo-hexano e clorofórmio 9:1, volume à

volume, com um rendimento isolável de 56%.

O emprego alternativo de outra base, carbonato de potássio, em acetona anidra, não reproduziu os resultados anteriores, e da reação isolou-se o material de partida, (108). Isto nos leva a crer que o carbonato de potássio tem um baixo poder de basicidade para o sistema em questão.

Frete à estes fatos, nossas atenções voltaram-se à construção de sistemas quinazolininas- β -carbólinas, com esqueleto molecular muito semelhante ao do alcalóide rutacarpina (24).

REAÇÃO:



O composto isolado (109) apresentou ponto de fusão de 173-174°C, mas não existe nenhuma referência a seu respeito na literatura.

Em seu espectro de absorção na região do infravermelho,

E-19, nujol em cela de cloreto de sódio, não se observa a banda centrada em 3.303 cm^{-1} , anteriormente atribuída ao estiramento da ligação simples N-H, do reagente (108). Atribuiu-se a banda centrada em 1.726 cm^{-1} ao estiramento da ligação dupla, carbonila do éster etílico, ($\nu\text{ CO}$), conjugada com o anel β -carbolínico, e a banda centrada em 1.684 cm^{-1} , ao estiramento da ligação dupla, ($\nu\text{ CO}$), muito característica para amidas cíclicas.

Em seu espectro de ressonância magnética nuclear protônica, E-20, observou-se os seguintes sinais, os quais foram posteriormente confirmados com auxílio dos espectros bidimensionais de correlação homonuclear (COSY), E-23, e heteronuclear (HETCOR), E-24, onde as informações obtidas serão apresentadas posteriormente:

um tripleto centrado em 1.45 ppm, integração 3, atribuídos aos prótons metílicos do grupo carboxilato de etila, denotados por Hm, com constante de acoplamento $J=7,0\text{ Hz}$;

um singleto em 3,40 ppm, integração 3, atribuídos aos prótons metílicos adjacentes ao heteroátomo, Hj;

um quarteto centrado em 4.51 ppm, integração 2, atribuídos aos prótons metilênicos adjacentes à metila do grupo carboxilato de etila, Hl, com constante de acoplamento $J=6,9\text{ Hz}$;

um singleto em 6.60 ppm, integração 2, atribuídos aos prótons metilênicos entre os heteroátomos, Hk;

e os seguintes sinais na região dos prótons aromáticos:

um tripleto centrado em 7.27 ppm, integração 1, atribuído ao próton aromático, no anel indólico, denotado por Hc, com constante de acoplamento $J=7,2\text{ Hz}$;

um duplo tripleto centrado em 7.38 ppm, integração 1,

atribuído ao próton aromático, no anel E, denotado por Hg, com constante de acoplamento $J=7,5$ Hz e $J=1,2$ Hz;

um duplo triplete centrado em 7.46 ppm, integração 1, atribuído ao próton no anel indólico, denotado por Hd, com constante de acoplamento $J=7,2$ Hz e $J=1,2$ Hz;

um singlete em 7.56 ppm, integração 1, atribuído ao sinal no anel C, denotado por Ha;

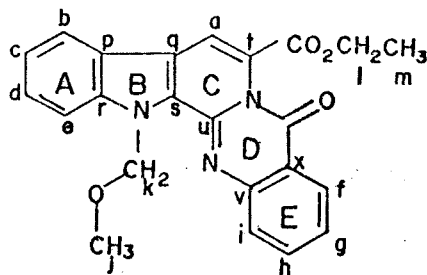
um dubleto centrado em 7.65 ppm, integração 1, atribuído ao próton denotado por He, no anel indólico A, com constante de acoplamento $J=8,1$ Hz;

um duplo dubleto centrado em 7.71 ppm, integração 1, atribuído ao sinal denotado por Hi, no anel E;

um duplo triplete centrado em 7.75 ppm, integração 1, atribuído ao próton denotado por Hh, no anel E, com constante de acoplamento $J=8,1$ Hz, e $J=2,0$ Hz;

um dubleto centrado em 7.86 ppm, integração 1, atribuído ao próton denotado por Hb, no anel indólico, com constante de acoplamento $J=8,1$ Hz;

e, finalmente, um dubleto centrado em 8.31 ppm, integração 1, atribuído ao próton denotado por Hf, no anel E, com constante de acoplamento $J=7,8$ Hz;



Apresentamos também os dados obtidos da interpretação do espectro de ressonância magnética nuclear de carbono, E-21, descritos abaixo e denotados como na figura anterior.

Os sinais em 164.0 e 159.5 ppm foram atribuídos respectivamente, aos carbonos quaternários das carbonilas nos grupos carboetóxi e da amida cíclica (ou lactama);

Os sinais em 146.5 (u), 141.5 (r), 140.5 (v), 135.0 (s), 129.0 (p), 122.5 (t), 119.6 ppm (x), foram atribuídos aos demais carbonos quaternários da estrutura;

Os sinais em 134.5 (h), 127.3 (f), 126.5 (i) e 125.5 ppm (g) foram atribuídos aos carbonos terciários aromáticos, do anel E;

Os sinais em 127.6 (d), 122.0 (c), 120.5 (b) e 112.0 ppm (e), foram atribuídos aos carbonos terciários aromáticos do anel indólico;

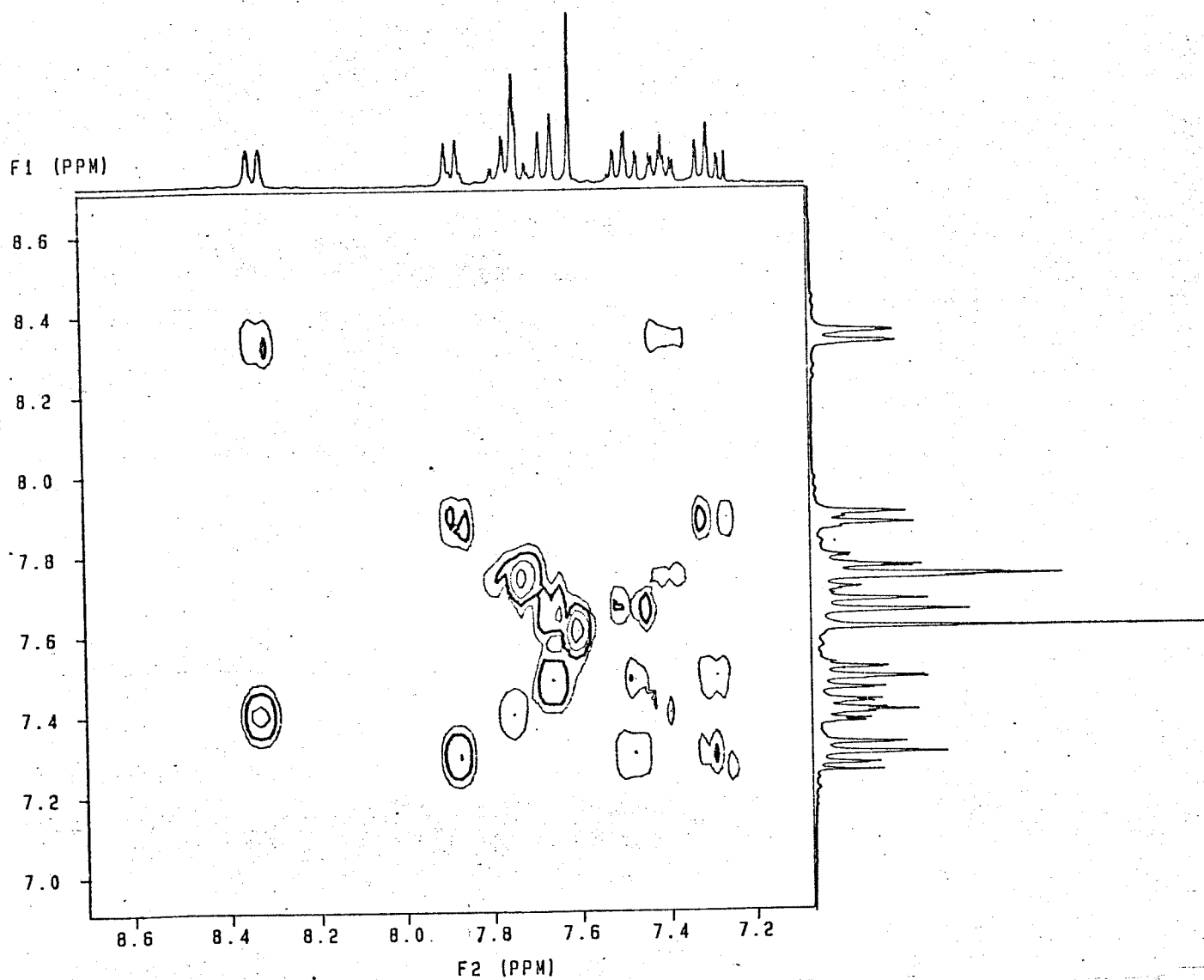
O sinal em 111.0 ppm (a), foi atribuído ao carbono terciário do anel C;

E, os sinais em 75.0 ppm (k), atribuído ao carbono secundário do grupo metilênico, adjacente ao heteroátomo; o sinal em 63.0 ppm (l), atribuído ao carbono secundário adjacente à metila, no grupo carboetóxi; o sinal em 57.0 ppm (j), atribuído ao carbono primário, e o sinal em 14.0 ppm, (n), atribuído ao carbono primário do radical metila adjacente ao grupo metilênico. O sinal em 77.5 ppm é atribuído ao solvente, CDCl_3 .

A seguir são apresentados os dados obtidos da Correlação Homonuclear e Heteronuclear de (109). Estes dados referem-se aos prótons-carbonos de (109).

CORRELAÇÃO HOMONUCLEAR PRÓTON-PRÓTON, CH-HD

sinal, ppm	acoplamentos, ppm
7.27, t	7.46, t e 7.65, d
7.38, t	7.75, t e 8.31, d
7.46, t	7.27, t e 7.86, d
7.75, t	7.38, t e 7.71, d
7.65, d	7.46, t
7.71, d	7.75, t
7.86, d	7.27, t
8.31, d	7.38, t



CORRELAÇÃO HETERONUCLEAR PRÓTON-CARBONO, (H-C)

sinal H, ppm

sinal C, ppm

7.27

122.5

7.38

125.7

7.46

127.0

7.56

111.2

7.65

112.0

7.71

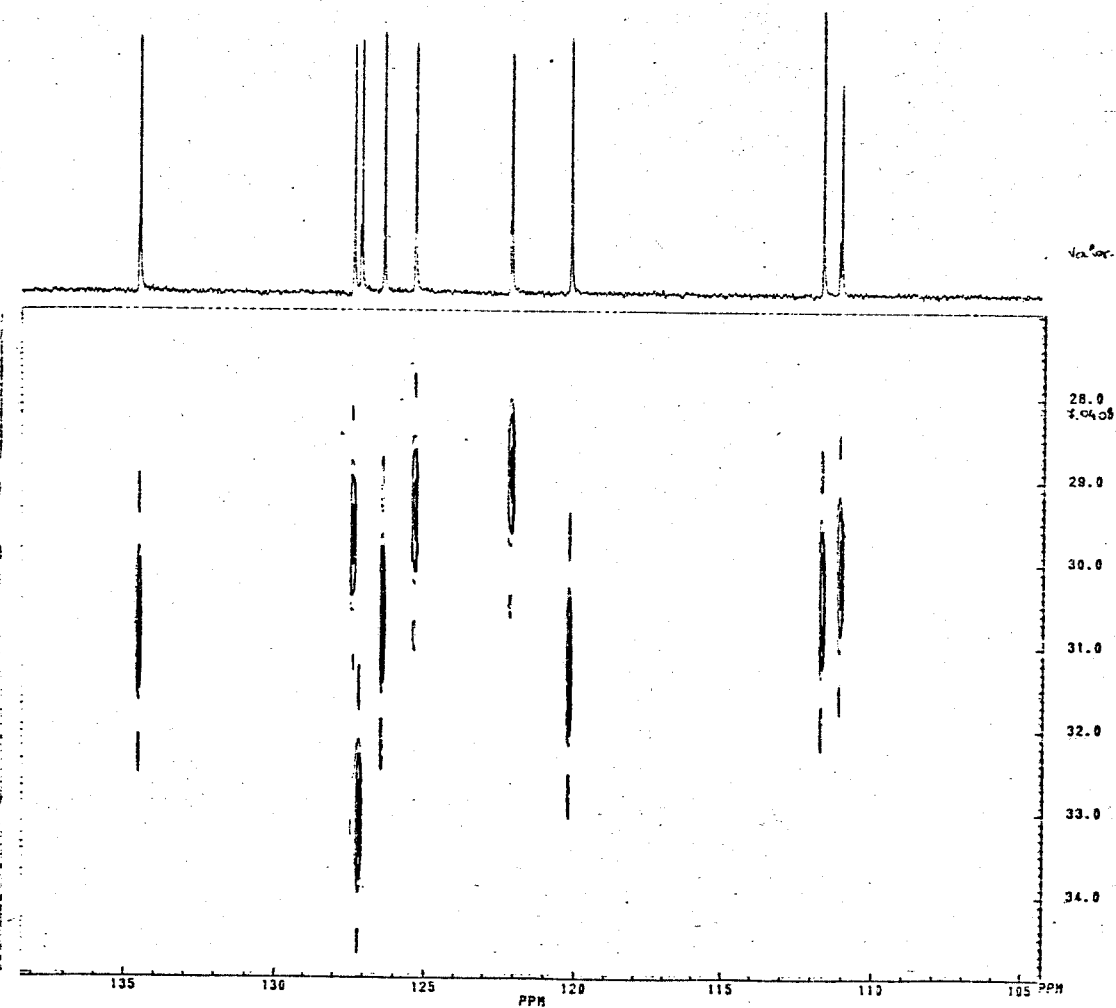
126.5

7.75

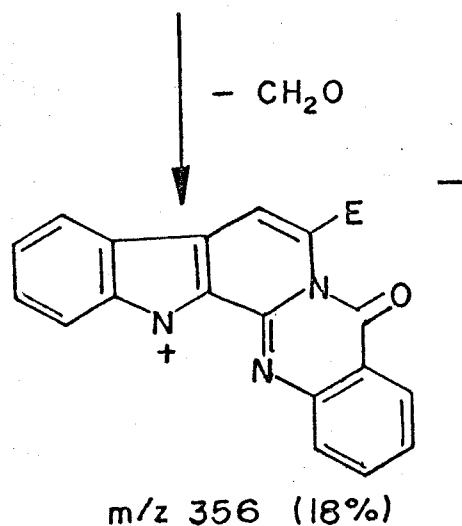
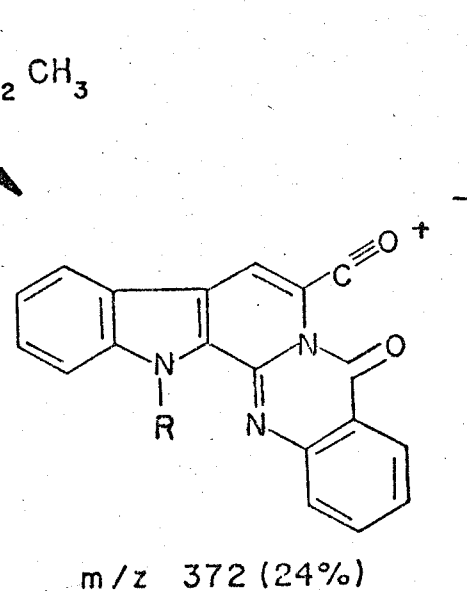
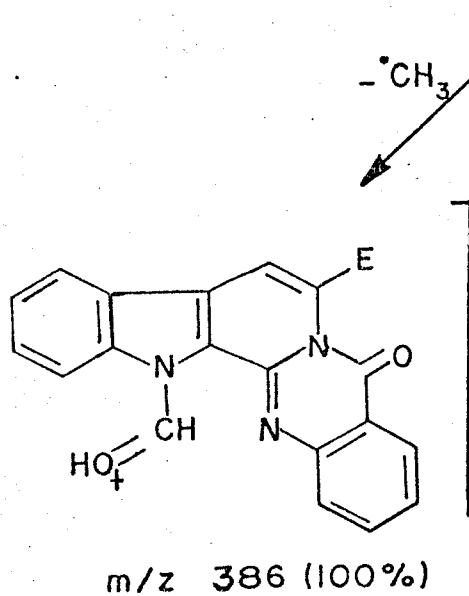
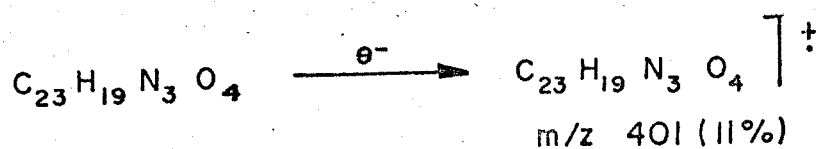
134.5

8.31

127.1



Quanto aos dados de fragmentação do espectro de massas, E-22, temos uma pobre fragmentação com sinais relativamente intensos. Porém o fragmento principal, o íon molecular, (M^+), 11%, em 401 é facilmente observado, auxiliando na elucidação da estrutura.



A análise elementar de (109), calculada para a fórmula

$C_{23}H_{19}N_3O_4$ foi:

68.81% C, 4.74% H, 10.46% N;

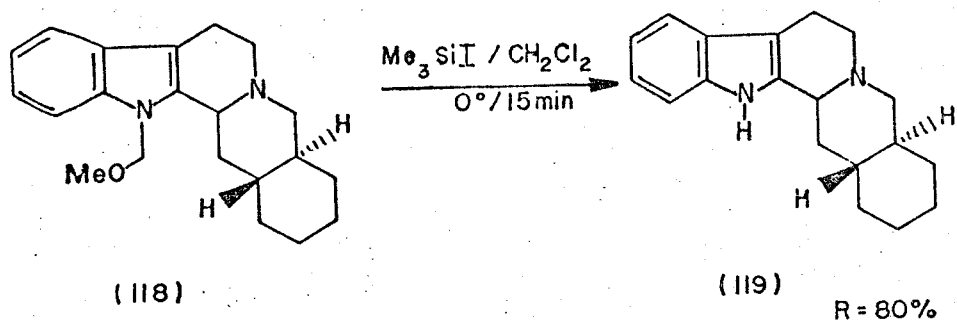
e a encontrada foi:

69.12% C, 4.40% H, 10.54% N.

3. 4. 2- 7-etoxicarbonil-13H-indol-[2',3',3,4]-pirido
[2,1-b]-5-quinazolinona, (110).

A clivagem do grupo protetor metoximetil, e consequente regeneração do sistema indólico, foi efetuada com mistura de ácidos. Em uma primeira tentativa, clivou-se o grupo protetor empregando-se uma solução de ácido clorídrico 2.4 M, em álcool etílico, a qual, após um longo período, (duas semanas), forneceu (110), como uma mistura complexa, com rendimento do produto isolado inferior a 10%. Tentativas de se acelerar esta reação, usando-se o ácido clorídrico mais concentrado, e, ou empregando-se aquecimento, em nada adiantou. Em uma segunda tentativa, empregou-se ácido fórmico a 90%, em substituição ao ácido clorídrico, sob aquecimento a 100°C, após doze horas, obteve-se (104) como uma mistura complexa, a qual foi cromatografada, onde isolou-se (110) com rendimento de 44%.

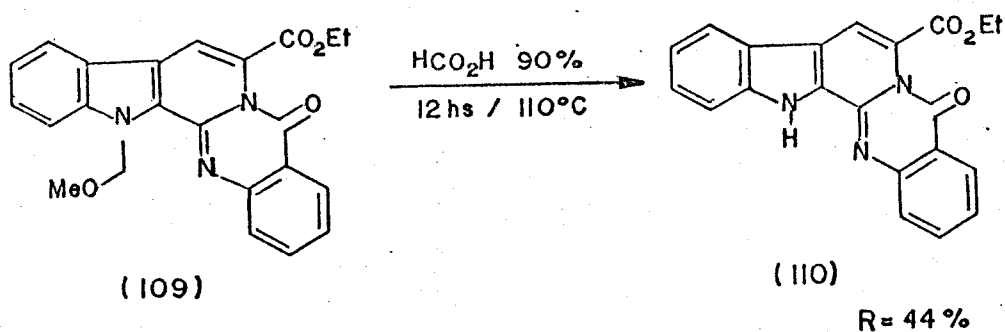
Em um procedimento mais recente, do ano de 1.991, porém não efetuado por nós, Meyers e co-autores,⁸⁹ procedeu a clivagem do grupo protetor metoximetil, empregando iodeto de trimetilsilano, à 0°C, em cloreto de metileno anidro, quando decorridos 15 minutos, isolou-se um composto com sistema indólico regenerado, com um rendimento do produto isolado de 80%. Meyers e co-autores aplicaram este procedimento para obter o alcalóide (-) Pseudo-yohimban, (119), conforme esquema abaixo.



Tentativa de clivagem da ligação N-C=O, (N₆-C₅), tendo por objetivo a ciclização que conduziria à formação do anel diazepínico, como descrito por Danieli,⁵⁷ não foi efetuada devido à falta de equipamentos disponíveis para tal. (pirólise em "flash vacuum").

Assim, obteve-se (110) como um sólido amarelo, cujo ponto de fusão foi de 231-232°C, conforme o esquema de reação abaixo.

REAÇÃO:



Em seu espectro de absorção na região do infravermelho, E-25, nujol em cela de cloreto de sódio, observou-se uma banda

fraca, centrada em 3.364 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação simples N-H, do fragmento indólico. Atribuiu-se a banda em 1.710 cm^{-1} , ao estiramento da ligação dupla C=O, do carboxilato de etila, conjugado ao sistema indólico, e a banda centrada em 1.675 cm^{-1} , ao estiramento da ligação dupla C=O, em amidas cíclicas.

Em seu espectro de ressonância magnética nuclear protônica, E-26, inicialmente observou-se a ausência dos sinais em 6.60 ppm e 3.40 ppm, anteriormente atribuídos ao grupo protetor metoximetil, do reagente (109). Observou-se porém, os seguintes sinais:

um tripleto centrado em 1.46 ppm, integração de aproximadamente 3, correspondentes aos prótons metílicos do grupo carboxilato de etila, com constante de acoplamento $J = 7.0\text{ Hz}$;

um quarteto centrado em 4.53 ppm, integração 2, atribuídos aos prótons metilênicos do carboxilato de etila, com constante de acoplamento $J = 7.0\text{ Hz}$;

um tripleto centrado em 7.32 ppm, atribuído ao próton aromático do anel indólico, denotado por Hc, com $J = 7.8\text{ Hz}$;

um outro tripleto, centrado em 7.39 ppm, atribuído ao próton aromático denotado por Hh; no anel E, com $J = 7.5\text{ Hz}$;

um tripleto centrado em 7.48 ppm, atribuído ao próton aromático denotado por Hd, no anel indólico, com $J = 7.5\text{ Hz}$;

um dubleto centrado em 7.54 ppm, atribuído ao próton aromático denotado por He, com $J = 7.2\text{ Hz}$;

um singlete em 7.69 ppm, atribuído ao próton olefínico, no anel C, denotado por Ha;

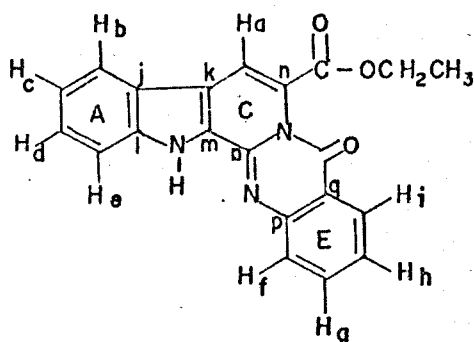
um dubleto centrado em 7.69 ppm, sobreposto a um singlete, no anel E, denotado por Hf;

um tripleto centrado em 7.75 ppm, no anel E, denotado por Hg;

um dubleto centrado em 7.92 ppm, no anel indólico, denotado por Hb, com constante de acoplamento $J=8.0$ Hz;

um dubleto centrado em 8.31 ppm, atribuído ao próton aromático denotado por Hi, no anel E, com $J=8.1$ Hz;

e, finalmente, um singlete, largo, em 10.22 ppm, atribuído ao próton sobre o heteroátomo, N-H.



Os dados obtidos da interpretação do espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono, ^{13}C , E-40, são descritos abaixo e denotados como na figura anterior:

Os sinais em 164.6 e 160.0 ppm foram atribuídos respectivamente, aos carbonos quaternários das carbonilas dos grupos carboetoxi e amida cíclica;

Os sinais em 147.3 (o), 140.1 (l), 139.5 (m), 127.0 (n), 126.0 (j), 118.0 (p), 114.0 (k) e 112.0 ppm (q) foram atribuídos aos demais carbonos quaternários aromáticos da estrutura (110);

Os sinais em 135.1 (g), 127.5 (i), 126.2 (f) e 125.6 ppm (h) foram atribuídos aos carbonos terciários aromáticos do anel E;

Os sinais em 127.6 (d), 120.9 (b), 122.0 (c) e 112.6 ppm (e) foram atribuídos aos carbonos terciários aromáticos do anel indólico;

O sinal em 112.0 ppm (a), foi atribuído ao carbono terciário do anel piridínico;

E os sinais em 62.4 e 14.3 ppm, atribuídos respectivamente aos carbonos secundário (-CH₂-) e primário (-CH₃). O sinal em 77.5 ppm foi atribuído ao carbono do solvente CDCl₃.

Do espectro de massas, obteve-se a informação de que o ion molecular, (M⁺), é também o fragmento mais abundante, e encontra-se em 357. Alguns fragmentos considerados importantes são apresentados na página seguinte.

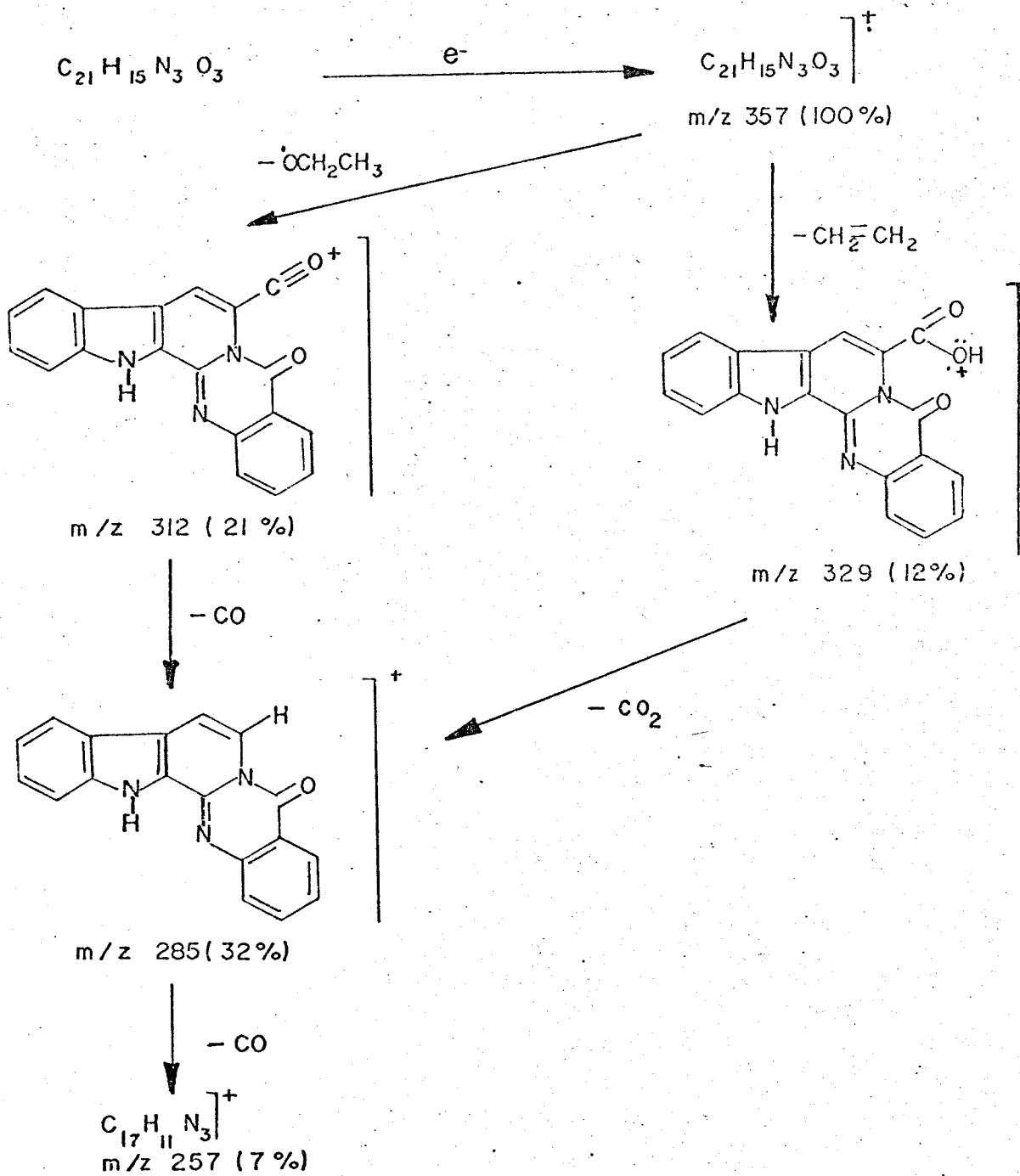
Finalizando os estudos apresentam-se os dados da análise elementar de (110):

teores calculados para a fórmula molecular C₂₁H₁₅N₃O₃:

70.60% C, 4.20% H, e 11.76% N;

teores encontrados:

65.19% C, 4.04% H, e 9.52% N



CAPÍTULO IV

CONCLUSÕES DO TRABALHO

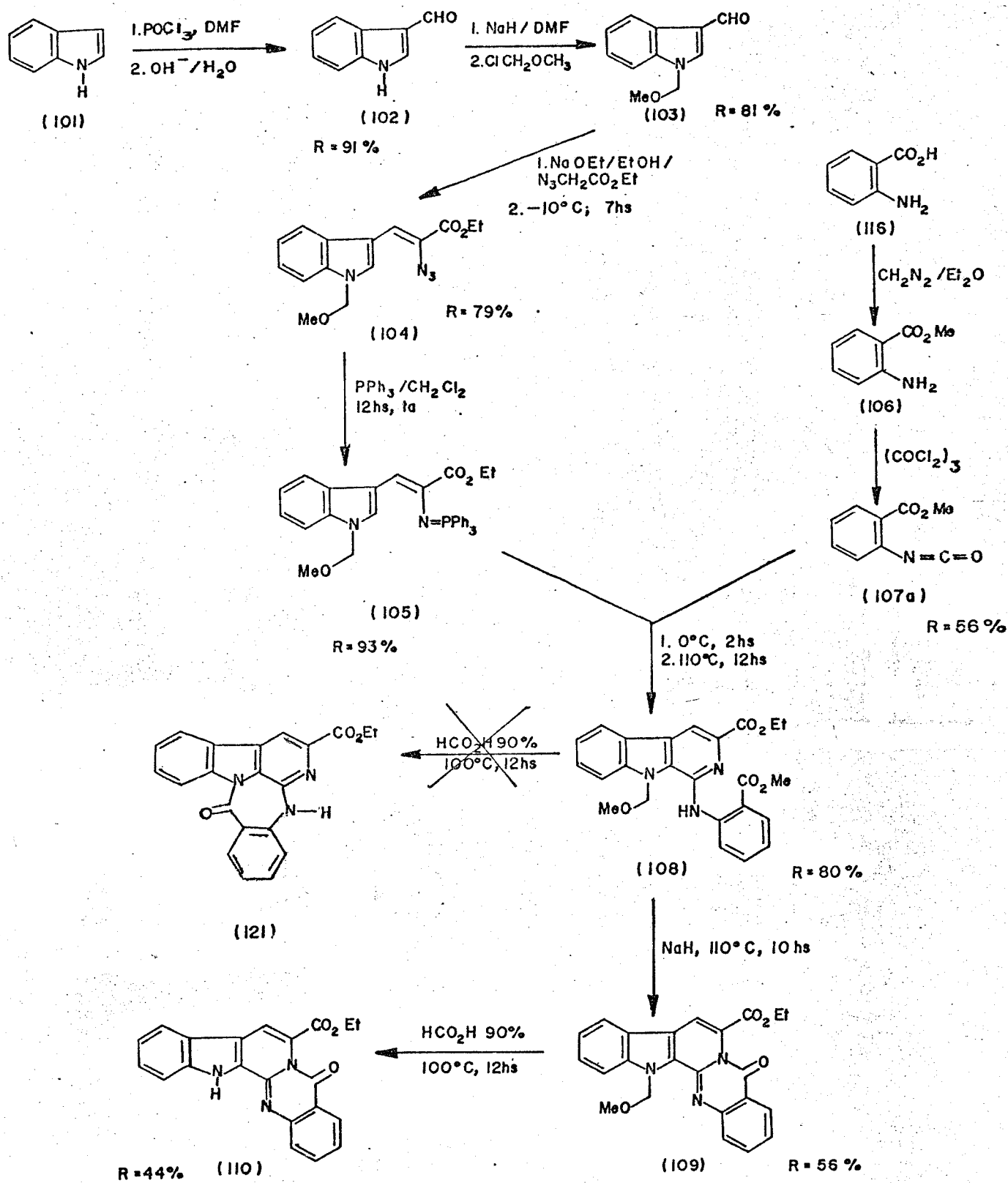
-Em nosso estudo para a síntese do sistema β -carbolina-1,4-benzodiazepínico (121), pudemos constatar que a ciclização de (108), revelou ser o nitrogênio piridínico mais nucleofílico que o indólico, fornecendo o sistema quinazolino- β -carbolínico, muito comum no alcalóide rutacarpina. A maior nucleofilicidade do nitrogênio piridínico é decorrente do efeito eletrônico do nitrogênio exocíclico. O sistema se comporta como uma 2-aminopiridina, onde as reações de alquilação e acilação ocorrem no nitrogênio anelar seguido posteriormente, de uma migração para o nitrogênio exocíclico;

-A obtenção do sistema 1-amino- β -carbolínico (108), com rendimentos elevados, partindo-se do iminofosforano (105) e do isocianato (107a), envolveu a reação denominada aza-Wittig, a qual apresentou-se ser um excelente método para a obtenção do sistema em questão;

-A química dos compostos organo-fósforos, em especial, os iminofosforanos, tornar-se-á certamente, um grande atrativo para os químicos orgânicos sintéticos, graças à sua versatilidade em sínteses, os quais já vem sendo explorado por nosso grupo de estudos;

-Estes resultados preliminares, aqui descritos, nos parecem um tanto relevantes, e pretendemos continuar o seu estudo, explorando o aspecto sintético para a obtenção de alcalóides indólicos quinazolino- β -carbolina, rutacarpina e evodiamina.

A seguir, apresentamos o resumo da síntese com a qual trabalhou-se.



CAPÍTULO V

5- PARTE EXPERIMENTAL:

5.1- INFORMAÇÕES GERAIS:

Para as separações em coluna cromatográfica, utilizou-se Sílica Gel 60 Art. 7734 (Merck) ou Alúmina Neutra 90 (70-230 mesh). Os solventes empregados nas separações foram analiticamente puros. Para cromatografia de camada delgada (c.c.d.), utilizou-se Sílica gel PF 254 (Merck). Revelou-se com lâmpada de u.v. (254 à 305 nm) da Muneralight UV-SL-25.

Determinaram-se os pontos de fusão (pf.) no aparelho Fisher-Johns, com placa de aquecimento acoplado com lente de aumento.

Registraram-se os espectros de absorção na região do infravermelho em espectrômetro Perkin-Elmer, modelo 1430 e 1600 série FTR, utilizando-se como referência a absorção em 1601 cm^{-1} de filme de poliestireno.

Registraram-se os espectros de Ressonância Magnética Nuclear Protônica nos instrumentos Bruker-Aw-80 e Varian Modelo Gemini-300, usando, como referência interna tetrametilsilano e ou água deuterada. Deslocamentos químicos registrados em unidades de ppm..

Registraram-se os Espectros de Massas em instrumento

Varian Modelo Mat-311, 70 ev..

Efetuarão-se as Análises Elementares dos compostos no Analisador Elementar, AE CHN Perkin-Elmer, modelo 2400.

Prepararam-se os solventes anidros de acordo com os procedimentos descritos por Vogel,⁸³ e os reagentes adquiridos junto à Aldrich Chemical Co., Inc.

Empregaram-se os solventes e reagentes analiticamente puros.

5.2- PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL:

5.2.1- 1H-Indol-3-carboxaldeído, (102).⁷⁷

Em um balão de três bocas, 100 ml, acoplado com sistema de agitação e aquecimento, com tubo secante e funil de adição com equalizador de pressão, adicionou-se 14,5 ml (13,76 g; 0,188 mol) de N,N-dimetilformamida recentemente destilada (pe.151-153°C). Resfriou-se o sistema com gelo e sal por meia hora, e então adicionou-se, sob agitação e por um período de meia hora, 4,3 ml (0,0473 mol) de oxiclreto de fósforo recentemente destilado (pe.106°C). Durante esta etapa, observou-se uma coloração rosea. Trocou-se o funil de adição por outro, e adicionou-se uma solução de 5,00 g (0,043 mol) de Indol em 5,0 ml (4,77 g; 0,065 mol) de N,N-dimetilformamida, durante uma hora, onde a temperatura não deve ir além dos 10°C. Agitou-se muito bem a solução, e trocou-se o funil por um termômetro, e elevou-se a temperatura da solução viscosa até aproximadamente 35°C. Agitou-se eficientemente o precipitado por uma hora. Após este período, adicionou-se 25 g de gelo moído; obteve-se uma solução cor de cereja, a qual foi transferida à um balão de 250 ml já contendo outras 25 g de gelo moído, acoplado com funil de adição contendo 18,75 g (9,4 mol) de hidróxido de sódio em 50 ml de água. Adicionou-se o primeiro terço desta solução gota à gota; os dois terços restantes foram adicionados de uma só vez, com agitação eficiente. Aqueceu-se a suspensão resultante; obteve-se uma solução clara, a qual deixou-se esfriar à temperatura ambiente e depois colocou-se no

refrigerador por toda a noite. Filtrou-se o precipitado e lavou-se com água, secou-se ao ar. Obteve-se 5,50 g (38 mmol) de um sólido branco, levemente rosado, com rendimento de 91%.

pf. = 198°C. (literatura:⁷⁷ 196-198 C°).

IV. (KBr) cm^{-1} , E-1, principais absorções: 3.125, 2.915 e 2.800, e 1.635.

5.2.2- 1-Metoximetilindol-3-carboxaldeído, (103).⁷⁸

Preparou-se o reagente clorometil-metiléter.⁸⁷ (vide apêndice II).

Em um balão de duas bocas, 100 ml, acoplado com tubo secante, funil de adição com equalizador de pressão, adicionou-se 0,63 g (26mmol) de hidreto de sódio (dispersão de 50% em parafina) em 20 ml de N,N-dimetilformamida anidra. Adicionou-se então no funil, uma solução de 1,50 g (9,3 mmol) de (102) em N,N-dimetilformamida, e lentamente gotejou-se esta sobre o conteúdo do balão, à temperatura ambiente. Após cessado o desprendimento de hidrogênio, adicionou-se gota à gota, um excesso de clorometil-metil éter (3 ml). Deixou-se agitando durante toda a noite. Verteu-se a mistura em água; extraiu-se com éter etílico; secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se e removeu-se o solvente em evaporador rotativo. Recristalizou-se o sólido obtido em éter de petróleo. Obteve-se 2,16 g do produto na forma de agulhas amarelas, com rendimento de 81%.

pf. = 76-78°C (literatura⁸⁵ pf. = 77-78 °C)

IV. (KBr) cm^{-1} , E-2, principais absorções: 2.820 e 2.760, e 1.645.

RMNP (CDCl_3/TMS), 80 MHz, δ ppm, E-3: 3,30 (s, 3H, h); 5,50 (s, 2H, g); 7,20 a 7,60 (m, 3H, arom. b,c,d); 7,80 (s, 1H, e); 8,30 (m, 1H, a) e 10,10 (s, 1H, f).

5.2.3- 2-Azido-3-(1-metoximetilindol) propeno-2-enoato de etila, (104).⁷⁷

Preparou-se o reagente azidoacetato de etila⁷⁶ (vide apêndice II).

Em um balão de três bocas acoplado com tubo secante, termômetro de baixa temperatura e funil de adição com equalizador de pressão, adicionou-se no balão, 1,00 g (42 atg) de sódio metálico em 30 ml de etanol anidro resfriado à 0°C. A temperatura deste sistema é então abaixada à cerca de -20°C (negativos), e uma solução de 2,00 g (10,6 mmol) de (103) em 5,46 g (42 mmol) de azidoacetato de etila, e ambos em THF anidro, foram adicionados, gota à gota e sob agitação, à solução de etanol. Tomou-se o cuidado para que a temperatura não excedesse -15°C durante a adição. Manteve-se então a mistura sob agitação, entre

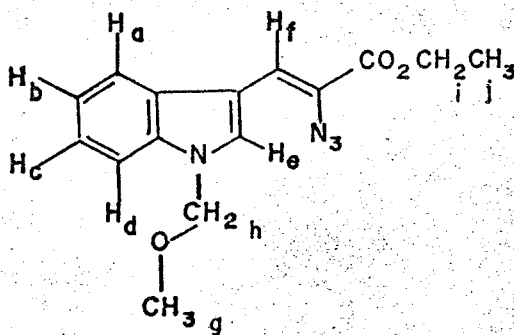
-15° e -5°C por um período de sete horas. Após este, elevou-se a temperatura gradualmente até a ambiente, e adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio. Obteve-se uma solução amarela, a qual extraiu-se com éter etílico. Lavou-se os extratos etéreos com solução saturada de cloreto de sódio, até que a fase aquosa se tornasse incolor. Secou-se a fase etérea com sulfato de magnésio; filtrou-se e evaporou-se em evaporador rotativo. Purificou-se o sólido obtido em coluna cromatográfica de sílica gel, usando-se como eluente uma mistura de hexano-diclorometano (7:3). Obteve-se 3,10 g (10,3 mmol) de um sólido amarelo cristalino, com rendimento de 79%.

pf. = 92°C (literatura⁷⁷ temp. de decomposição = 92 °C)

IV. (KBr) cm^{-1} , E-4, principais absorções: 2.120, 1.695, e 1.250.

RMNP (CDCl_3/TMS), 80 MHz, δ ppm, E-5: 1,40 (t, 3H, j, $J=6.5$ Hz); 3,25 (s, 3H, g); 4,40 (q, 2H, i, $J=6.5$ Hz); 5,50 (s, 2H, h); 7,00 a 7,90 (m, 5H, arom.) e 8,16 (s, 1H, f).

EM, m/z (%), 70ev, E-18: 300 (M^+ , 34); 272 (26); 199 (100); e ainda 227 (10).



5.2.4- 3-(1-Metoximetil-1H-3-indolil)-2-(trifenilfosforanilideno)amino-2-propenoato de etila.⁴¹ (105).

Em um balão de 125 ml adicionou-se 3,00 g (10 mmol) de (104) em 50ml de cloreto de metileno anidro. Resfriou-se à 0°C. Dissolveu-se 2,62 g (10 mmol) de trifenilfosfina em cloreto de metileno anidro, e por um funil de adição, adicionou-se gota à gota, esta solução à do balão. Elevou-se a temperatura até a ambiente; agitou-se a solução por 14 horas. Evaporou-se o solvente e lavou-se o sólido residual com hexano. Recristalizou-se o material obtido com hexano/benzeno (1:1). Concentrou-se as águas mães, e obteve-se 4,91 g (7,8 mmol) na forma de cristais amarelos, correspondentes a 93% de rendimento.

pf. = 165-166°C (composto não conhecido na literatura)

IV. (nujol em cela de NaCl), cm^{-1} , E-6: principais bandas: 1.685, 1426 ($\nu\text{C-P}$), 1.251 e 1.226 ($\delta\text{N=P}$).

RMNP (CDCl_3/TMS), 300 MHz, δ ppm, E-7: 1,00 (t, 3H, j, $J=6.7$ Hz); 3,19 (s, 3H, h); 3,95 (q, 2H, i, $J=6.7$ Hz); 5,25 (s, 2H, g); 7,15 a 7,95 (m, 21H, arom.) e 8,35 (s, 1H, f).

E.M. m/z (%), E-28: 534 (M^+ , 54), 272 (9), 263 (27), 262 (45), 259 (18), 227 (10), 200 (18), 199 (39), 185 (30), 183 (100), e 152 (9).

Análise Elementar: calculada para a fórmula molecular $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ foi 74.14% C, 5.84% H e 5.23% N, e a encontrada foi 73.66% C, 5.83% H e 5.05% N.

O rendimento global desta etapa foi de 56%.

5.2.5- 2-Aminobenzoato de metila (ou antanilato de metila), (106):

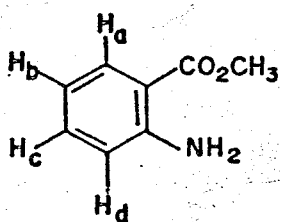
Preparou-se diazometano de acordo com o procedimento descrito no apêndice II.

Dissolveu-se 5,00 g (36 mmol) do ácido 2-amino benzóico em 60 ml de metanol, e gotejou-se uma solução etérea de diazometano; acompanhou-se por c.c.d. até que não mais fosse observado a mancha correspondente ao ácido. Evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo marrom escuro. Destilou-se à pressão reduzida, coletando-se a fração à 130°C/10mmHg. Obteve-se 4,33 g de um óleo incolor, correspondente à 81% de rendimento.

pe.: 266-268°C (literatura).

IV. (filme em cela de NaCl) cm^{-1} , E-8: principais absorções: 3.495 e 3.438, ($\nu\text{N-H}$); 1.690, (νCO).

RMNP (CCl_4/TMS), 300 MHz, δ ppm, E-9: 3,78 (s, 3H, f); 5,76 (s, largo, 2H, e); 6,50 (dd, 1H, d, $J=8.2$ Hz e $J=1.2$ Hz); 6,52 (t, 1H, b, $J=8.2$ Hz); 7,12 (td, 1H, c, $J=8.2$ Hz e $J=1.2$ Hz); e 7,16 (dd, 1H, a, $J=8.1$ Hz e $J=1.2$ Hz).



5.2.6a- 2-Isocianatobenzoato de metila,⁸⁴ (107 a).

Em um balão de duas bocas de 100 ml, acoplado com funil de adição com equalizador de pressão e sob um fluxo de nitrogênio gasoso, dissolveu-se 1,50 g (10 mmol) do amino éster (106) em 30ml de tolueno anidro. Uma solução de 2,97 (10 mmol) de Trifosgênio⁸⁴ (Aldrich) em tolueno anidro foi adicionado, gota à gota, sob fluxo de nitrogênio, à solução do balão. Formou-se um denso precipitado. Adaptou-se um condensador de refluxo e elevou-se a temperatura até cerca de 70°C e manteve-se esta até que todo ácido clorídrico gasoso fosse eliminado, (acompanhar com papel indicador), obtendo-se uma solução amarelo clara. Desconectou-se o fluxo de nitrogênio, e refluxou-se à 110°C por um período de 12 horas. Resfriou-se, evaporou-se o solvente e imediatamente destilou-se o resíduo obtido à pressão reduzida, coletando-se a fração à 105°C/10 mmHg. Obteve-se 1,02 g (6,7 mmol) de um sólido cristalino branco (após resfriamento do líquido), correspondendo à um rendimento de 57%.

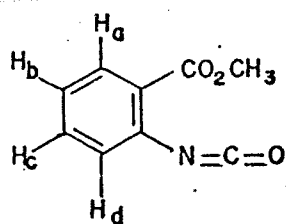
pf.: 43-44°C (não mencionado na literatura).

IV. (KBr), cm^{-1} , E-10a: principais absorções: 2.260 (νNCO) e 1.720 (νCO).

RMNP ($\text{C}_2\text{Cl}_4/\text{TMS}$), 300 MHz, δ ppm, E-11: 3,85 (s, 3H, e); 7,00 (dd, 1H, d, $J=8$ Hz e $J=2$ Hz); 7,10 (td, 1H, c, $J=7.8$ Hz e $J=1.5$ Hz); 7,45 (td, 1H, b, $J=7.8$ Hz); e 7,98 (dd, 1H, a, $J=7.8$ Hz).

EM: m/z (%), E-12: 177 (M^+ , 81), 146 (100), 118 (23), e

77 (29).



5. 2.6b- 2-Isotiocianato benzoato de etila,⁸⁶ (107 b):

Preparou-se o reagente cloreto de N,N-dietilditiocarbamato.⁸⁶ (Vide apêndice II).

Em um balão de 100 ml, acoplado com sistema de agitação, aquecimento e condensador de refluxo, adicionou-se 1,51 g (10 mmol) do amino éster (100) e 1,59 g (10,5 mmol) do reagente N,N-dietilditiocarbamato recém preparado, em 50 ml de tolueno anidro. Refluxou-se a mistura por 5 horas à 120°C; resfriou-se e filtrou-se o sólido formado, lavando-o com tolueno (etapa na qual eliminou-se o sólido cloridrato de dietilamina). Removeu-se o solvente à pressão reduzida. Obteve-se 0,68 g (4 mmol) de um sólido cristalino incolor, após recristalização em acetato de etila, correspondete à 41% de rendimento.

pf. = 76°C. (não fornecido na literatura.)

IV. (KBr) cm^{-1} , E-10b: principais absorções: 2.120, (ν NCS) e 1.725, (ν CO).

5. 2.7- Condensação entre (105) e (107 a).

Síntese de 3-Etilcarboxilato-1-(2'-metilcarboxilato-fenilamino)-9-metoximetil-9H-pirido [3,4-blindol,⁴¹ (108).

Obtenção do sistema 1-amino- β -carbolina.

Em um balão de duas bocas, acoplado com sistema de agitação e aquecimento, funil de adição com equalizador de pressão, e sob fluxo de nitrogênio gasoso, adicionou-se 3,14744 g (5 mmol) do iminofosforano (105) em 40 ml de tolueno anidro e agitou-se até total dissolução. Resfriou-se o sistema à 0°C, com uma mistura de gelo e sal, e então adicionou-se, gota à gota, nesta temperatura e sob nitrogênio, 0,88696 g (5 mmol) do isocianato (107a) dissolvido em tolueno anidro. Manteve-se a temperatura do sistema à 0°C por uma hora. Elevou-se a temperatura gradualmente, desconectou-se o fluxo de nitrogênio e trocou-se o funil de adição por um condensador de refluxo. Refluxou-se a solução durante 14 horas à 110°C. Resfriou-se, evaporou-se o solvente em evaporador rotativo. Obteve-se um sólido marrom alaranjado, o qual foi recristalizado em tolueno/hexano (1:1). Após isto, obteve-se 2,03682 g de um sólido levemente amarelo, correspondendo a um rendimento de 81%.

pf. = 144-146°C. (não conhecido na literatura).

IV. (KBr) cm^{-1} , E-13: principais absorções: 3.303 (ν NH), 1.716 e 1.693 (ν CO), e 1622 (ν CN).

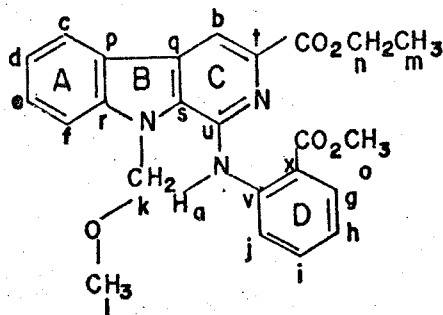
RMNP (CDCl_3/TMS), 300 MHz, δ ppm, E-14: 1,47 (t, 3H, n, $J=6.3$ Hz); 3,28 (s, 3H, l); 3,93 (s, 3H, o); 4,46 (q, 2H, m, $J=6.4$ Hz); 6,01 (s, 2H, k); 6,94 (t, 1H, h, $J=7.2$ Hz); 7,37 (td, 1H, d,

$J=7.2$ Hz); 7,47 (td, 1H, i, $J=7.2$ Hz e 1.2 Hz); 7,61 à 7,63 (m, 2H); 8,04 (dd, 1H, g, $J=8.1$ Hz e $J=2$ Hz); 8,15 (d, 1H, c, $J=7.9$ Hz); 8,39 (d, 1H, j, $J=8.1$ Hz); 8,57 (s, 1H, b); e 10,56 (s, largo, 1H, a).

RMNC (CDCl_3/TMS), 75 MHz, δ ppm, E-15: 168,9 (COOMe); 165,9 (COOEt); 144,9 (t); 142,0 (v); 140,0 (u); 136,0 (s); 135,3 (r); 133,9 (i); 131,0 (g); 128,8 (e); 128,5 (p); 122,0 (x); 121,48 (d,c); 119,6 (j); 118,9 (j); 114,0 (q); 113,0 (b); 110,6 (f); 74,8 (k); 61,3 (m); 55,9 (l); 52,0 (o); e 14,4 (n).

EM: m/z (%), E-17: 433 (M^+ , 86); 418 (42); 399 (100); 374 (10); 283 (25).

Análise Elemental: calculada para a fórmula $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ foi 66,50% C; 5,34% H e 9,69% N e a encontrada foi 67,20% C; 5,28% H e 9,53% N.



Os espectros de correlação Bidimensional Homonuclear (COSY), E-16a e Heteronuclear (HETCOR), E-16b, confirmaram as estruturas apresentadas.

5.2.8- 7-Etoxicarbonil-13-(metoximetil)-[2',3',3,4]-pirido-[2,1-b]-5-quinazolinona, (109).

Em um balão de 100 ml, de duas bocas, acoplado com sistema de agitação, aquecimento e refluxo, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 0,43 g (1 mmol) do 1-amino- β -carbolina (108) em 20 ml de tolueno anidro. Agitou-se até dissolução. Adicionou-se então, uma dispersão de 0,05 g de hidreto de sódio (em excesso, disperso 50% em parafina), em 20 ml de tolueno anidro. Refluxou-se à 110°C por doze horas. Decorrido este tempo, resfriou-se, e destruiu-se o excesso de hidreto de sódio com solução de cloreto de amônio saturado e aí extraíu-se com porções de 70 ml de clorofórmio, lavou-se ainda a fase orgânica com solução saturada de cloreto de amônio, secou-se com sulfato de sódio, filtrou-se o secante, e evaporou-se o solvente em evaporador rotativo. Obteve-se 0,56 g de um óleo marrom escuro, o qual foi purificado em placas preparativas, usando como eluente uma mistura de clorofórmio-hexano (9:1, v:v). Isolou-se a fração amarela, revelada em lâmpada de u.v., (254 nm), a qual foi recristalizada em ciclo hexano-cloreto de metileno (v:v). Obteve-se 0,21 g de um sólido cristalino amarelo, em forma de agulhas, correspondendo a 54% de rendimento isolado.

p.f. = 173-174°C. (não descrito na literatura).

I.V. (nujol em cela de NaCl) cm^{-1} , E-19: principais absorções: 1726 (ν C=O, éster) e 1.684 (ν C=O em amidas cíclicas); ausência do sinal em 3.303.

5.2.9- 7-Etoxicarbonil-13H-indol-[2',3',3,4]-pirido-[2,1-b]-5-quinazolinona, (110).

Desproteção do composto (109):

Em um balão de 50ml, acoplado com sistema de agitação e aquecimento, condensador de refluxo, adicionou-se 0,20g (0,5 mmol) de (109) à uma solução de 7,5 ml de ácido fórmico 90% em 2,5 ml de água; dissolveu-se o sólido e rapidamente formou-se um solução de cor amarelo intenso. Refluxou-se por 12 horas, e então neutralizou-se com uma solução de hidróxido de sódio 50%, e extraíu-se com clorofórmio, (porções de 50 ml). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio, filtrou-se o agente secante e evaporou-se o solvente em evaporador rotativo. Obteve-se 0,19g de um sólido amarelo, o qual foi aplicado em placas preparativas, eluídas com uma mistura de solventes clorofórmio-hexano 9:1, (v/v). Isolou-se a mancha mais alta da placa, obtendo-se 0,79g. Recristalizou-se com uma mistura de solventes clorofórmio ciclo-hexano, (v/v). Obteve-se 0,74g, correspondendo à 44% de rendimento.

p. f.: 231-232°C. (não descrito na literatura)

IV. (nujol em cela de NaCl), cm^{-1} , E-25, principais absorções: 3.364 (N-H, indólico); 1.710 (νCO) e 1.675 (νCO em amidas cíclicas).

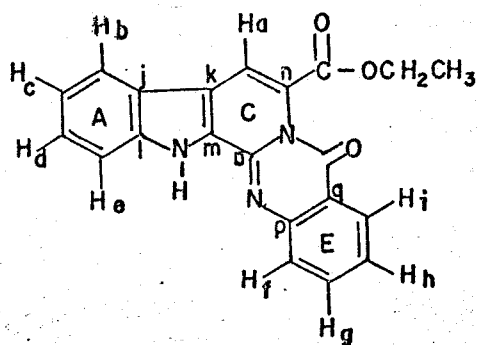
RMNP: (CDCl_3/TMS), 300 MHz, δ ppm, E-26: 1,46 (t, 3H, $J=7$ Hz); 4,53 (q, 2H, $J=7$ Hz); 7,32 (t, 1H, c, $J=7,8$ Hz); 7,39 (t, 1H, h, $J=7,5$ Hz); 7,48 (t, 1H, d, $J=7,5$ Hz); 7,54 (d, 1H, e, $J=7,2$ Hz); 7,69 (s, 1H, a); 7,69 (d, 1H, f); 7,75 (t, 1H, g,

$J=7,1$ Hz); 7,92 (d, 1H, b, $J=8$ Hz); 8,31 (d, 1H, i, $J=8$ Hz); e 10,22 (s, largo).

RMNC: (CDCl_3/TMS), 75 MHz, δ ppm, E-40: 164,6 (COOEt); 160,0 (N-C=O); 147,3 (o); 140,1 (l); 139,5 (m); 135,1 (g); 127,6 (d); 127,5 (i); 127,0 (n); 126,2 (f); 126,0 (j); 125,6 (h); 122,0 (c); 120,9 (b); 118,0 (p); 114,0 (k); 112,6 (d); 112,3 (q); 112,0 (a); 62,4 ($-\text{CH}_2-$) e 14,3 ($-\text{CH}_3$).

EM: 70ev, m/z (%), E-27: 357 (M^+ ; 100), fragmento principal, 329 (12); 312 (21), e 285 (32); 257 (7).

Análise Elementar: calculada para a fórmula $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ foi 70,60% C, 4,20% H, 11,76% N; e a encontrada foi 65,19% C, 4,04% H, 9,52% N.



5.2.10. DESPROTEÇÃO DE (108)

3-Etilcarboxilato-1-(2'-metilcarboxilato-fenilamino)-

9H-pirido[3,4-b]indol, (118).

Em um balão de 50 ml, acoplado com sistema de agitação e refluxo, adicionou-se 0,10 g (0,25 mmol) de (108), a uma solução de 7,5 ml de ácido fórmico 90% em 2,5 ml de água; o sólido é praticamente insolúvel. iniciou-se o aquecimento, e ao atingir a temperatura de refluxo, 100°C, o sólido já havia dissolvido. Refluxou-se por 12 horas, resfriou-se e neutralizou-se com solução de hidróxido de sódio a 50%. Extraíu-se com clorofórmio, (3x50 ml). Secou-se a fase orgânica, filtrou-se e evaporou-se o solvente em evaporador rotativo. Obteve-se uma pasta marron escuro, a qual foi aplicada em placas preparativas, eluídas com diclorometano-hexano, 6:4, (v/v), várias vezes, onde das frações isoladas, nenhuma apresentou os dados correspondentes ao composto de interesse.

CAPÍTULO VI

BIBLIOGRAFIA:

- 1- F. Guzman; M. Cain; P. Larscheid; T. Hagem; J. M. Cook; M. Schweri; P. Skolnik e S. M Paul J. Med. Chem., 27, (1984), 564-570.
- 2- H. Mohler; T. Okada; H. P. Heitz; e J. Ulrich Life Sci., 22, (1978), 985.
- 3- P. H. Ninan; T. M. Insel; R. M. Cohen; J. M. Cook; P. Skolnick e S. M. Paul Science, 218, (1982), 1332.
- 4- C. Braestrup; M. Nielsen e C. E. Olsen Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 77, (1980), 2288-2290.
- 5- R. Plate; R. J. F. Nivard; H. C. J. Ottenheijm; J. Kardos; e M. Simonyi Heterocycles, 24, (1986), 3105.
- 6- F. Guzman; M. Cain; J. Cook; K. Rice; e P. Kolnick Heterocycles, 19, (1982), 1003.
- 7- M. Cain; J. Cook; R. Weber; P. Skolnick; S. Paul; J. Crowley; K. Rice e S. Barker Eur. J. Pharmacol., 69, (1981), 525.
- 8- C. Braestrup e M. Nielsen Nature, 286, (1986), 606.
- 9- K. P. Lippke; W. E. Muller e W. G. Schunack J. Pharm. Science., 74, (1985), 676-680.
- 10- K. P. Lippke; W. G. Schunack; W. Wening e W. E. Muller J. Med. Chem., 26, (1983), 499.
- 11- R. A. Abramovitch e I. D. Spenser em "The Carbolines", em "Advances in Heterocycles Chemistry", vol. III,

Academic Press, N. Y., 1964, 79.

12- S. Akabori e K. Saito Ber., 63, (1930), 2245.

13- R. H. Manske em " The Chemistry of Isoquinolines",
em "The Alkaloids", vol. IV, Academic Press, N. Y., 1954, 1-8.

14- G. Han e H. Luderg, Ber., 67, (1934), 2031.

15- S. Okuda e M. M. Robison, J. Am. Chem. Soc., 81,
(1959), 740.

16- G. R. Clemo e G. A. Swan J. Chem. Soc., (1946),
617.

17- R. T. Rapala; E. R. Lavagnino; E. R. Shepard e E.
Farkas, J. Am. Chem. Soc., 79, (1957), 3770.

18- Y. Asahina e S. Okada, J. Pharm. Soc. Japan., 46,
(1926), 629.

19- E. Spath e E. Lederer, Ber., 63, (1930), 120.

20- G. R. Clemo e G. A. Swan, J. Chem. Soc., (1949),
487.

21- Y. Asahina e S. Ishimasa, J. Pharm. Soc. Japan.,
46, (1926), 625.

22- Y. Asahina e T. Okata, Ber., 61, (1928), 319.

23- G. Stork e R. K. Hill, J. Am. Chem. Soc., 76,
(1954), 949.

24- E. E. van Tamelen; M. Shana e P. Aldrich,
J. Am. Chem. Soc., 78, (1956), 4628.

25- R. C. Ederfield; J. M. Lagowski e B. Fischer,
J. Org. Chem., 22, (1957), 1376.

26- R. N. Schut e W. G. Strycker, Chem. Ind. (London),
(1961), 1308.

27- H. R. Synder e F. Werber, J. Am. Chem. Soc., 72,

(1958), 2962.

28- B. Robinson, Chem. Rev., (1963), 373.

29- E. Späth e K. Eiter, Ber., (1940), 719.

30- A. Le Hir; M. M. Janot e D. van Stolk,
Bull. Soc. Chim. France, (1958), 551.

31- R. A. Abramovitch; K. A. H. Adams e A. D. Notation,
Can. J. Chem., 38, (1960), 2152.

32- H. R. Snyder; C. H. Hansck; L. Katz; S. M. Parmerter
e E. C. Spaeth, J. Am. Chem. Soc., 70, (1948), 219.

33- Y. S. Kao e R. Robinson, J. Chem. Soc., (1955),
2865.

34- H. Schwarz, Experientia, 6, (1950), 330.

35- R. Schwyzer, Helv. Chim. Acta, 35, (1952), 867.

36- E. Wenkert e D. K. Roychaudhuri, J. Am. Chem. Soc.,
80, (1958), 1613.

37- G. A. Swan, J. Chem. Soc., (1958), 2024.

38- C. J. Moody e J. G. Ward,
J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1, (1984), 2895.

39- D. M. B. Hickey, C. J. Moody e C. W. Rees,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., (1982), 3.

40- L. Henn, D. M. B. Hickey, C. J. Moody e C. W. Rees,
J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1, (1984), 2189.

41- P. Molina e P. M. Fresneda,
J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1, (1988), 1819.

42- H. Takeuchi, S. Yanagida, T. Ozaki, S. Tagiwara e S.
Eguchi, J. Org. Chem., 54, (1989), 431.

43- J. I. G. Cadogan e R. K. Mackie,
Chem. Soc. Reviews, (1974), 87 à 137.

- 44- N. P. Willard, E. Dorland e U. K. Pandit, Heterocycles, 26, (1987), 1549.
- 45- A. Bhattacharjya, P. Chattopadhyay, M. Bhaumik e S. C. Pakrashi, J.Chem.Research., (1989), 228.
- 46- R. Appel e M. Halstenberg, em "Organophosphorous Reagents in Organic Synthesis", (ed. J. I. Cadogan); Academic Press; N.Y.; 1979; 1-15, 223-268, 433-466.
- 47- W. A. Johnson, em "Ylid Chemistry", vol I, Academic Press; N.Y.; 1966; 217-297.
- 48- J. G. Golobov, I. N. Zhmurovic, L. F. Kasukhin, Tetrahedron, 37, (1981), 437.
- 49- E. M. Briggs, G. W. Brown, J. Jiricky, e M. F. Meidine, Synthesis, (1980), 295.
- 50- P. Molina, A. Arques, P. M. Fresneda, M. V. Vinader, M. C. Foces-Foces e F. H. Cano, Chem.Ber., 122, (1989), 307.
- 51- P. Molina, P. M. Fresneda e P. Alarcón, Tetrahedron Lett., 29, (1988), 379.
- 52- P. Molina, A. Tarraga e M. J. Lidón, J.Chem.Soc.,Perkin.Trans.1, (1990), 1727.
- 53- R. H. Manske, em "The Quinazoline-Carbolines", na série "The Alkaloids", capítulo 4, vol.8; Academic Press; N.Y; 1973, 55-57.
- 54- L. Marion, "The Indole Alkaloids", na série "The Alkaloids", vol.II, Academic Press; N.Y.; 1964, 402-406.
- 55- N. Shoji, A. Umeyama, T. Takemoto, A. Kajiwara, e Y. Ohizumi, J.Pharm.Sci., 75, (1986), 612.
- 56- J. Kokosi, I. Hermecz, G. Szász e Z. Mégáros, Tetrahedron Lett., 22, (1981), 4861.

- 57- B. Danieli, G. Lesna, e G. Palmisano,
Heterocycles, 12, (1979), 353.
- 58- L. Canonica, B. Danieli, P. Manitto, G. Russo e G. Ferrari, Tetrahedron Lett., 47, (1968), 4865.
- 59- B. Danieli, P. Manitto, F. Ronchetti, G. Russo e G. Ferrari, Phytochemistry, 11, (1972), 1833.
- 60- B. Danieli, G. Palmisano, G. Russo e G. Ferrari,
Phytochemistry, 12, (1973), 2521.
- 61- B. Danieli, G. Palmisano, G. Rainoldi, e G. Russo,
Phytochemistry, 13, (1974), 1603.
- 62- B. Danieli, G. Farachi, e G. Palmisano,
Phytochemistry, 15, (1976), 1905.
- 63a- Y. Asahina, T. Irie, T. Otha, Chem. Abstr., 21,
(1927), 3622.
- b- ibid., Chem. Abstr., 21, (1927), 3054.
- 64- Y. Asahina, R. H. F. Manske e R. Robinson,
J. Chem. Soc., (1927), 240.
- 65- I. J. Pachter, R. F. Raffauf, G. E. Ulliot e O. Ribeiro,
J. Am. Chem. Soc., 82, (1960), 5187.
- 66- C. Schoff e H. Stever, Ann., 558, (1947), 124.
- 67- R. Graf e W. Lauger, J. Prakt. Chem., 148, (1973),
161.
- 68- T. Kametani, C. Van Loc, T. Higa, M. Koizumi, M. Ihara e K. Fukumoto, J. Am. Chem. Soc., 99, (1977), 2306.
- b- ibid., J. Am. Chem. Soc., 98, (1976), 6168.
- c- ibid., Heterocycles, 4, (1976), 23.
- 69- J. Bergman e S. Bergman, Heterocycles, 16,
(1981), 347.

70- Y. Asahina e T. Otha, Ber., 61, (1928), 319.

71a- O. Clauder e K. Horvath-Dóra, Acta Chim.(Budapest), 84, (1975), 93.

71b- ibid., Acta Chim.(Budapest), 72, (1972), 221.

72- B. Danieli e G. Palmisano, Heterocycles, 9, (1978), 803.

73- J. Bergman, em "Alkaloids Quinazoline-Carbolines", na série "The Alkaloids", capítulo 2, vol.21, Academic Press, N.Y., (1983), 29-52.

74- S. Petersen e E. Tietze, Ann., 623, (1959), 166.

75- P. Potier e M. Beugelmans-Verrier, Tetrahedron, 43, (1987), 3465.

76- G. C. Leiva, "Tese de Mestrado", 1991, Unicamp, Campinas, SP, página 34.

77- P. M. James e H. R. Snyder, Org.Synth.Coll., vol.IV, (1963), 539.

78- C. J. Moody e J. G. Ward, J.Chem.Soc.,Perkin.Trans.1, (1984), 2903 a 2909.

79- Harold Hart, "Handbook of ¹³CNMR Spectra", edic. Japanese, 1981, página 229.

80- K. Isomura, S. Hatano e H. Taniguchi, J.Chem.Soc.,Chem.Comumm., (1980), 1252.

81- P. Molina, A. Arques, A. Alías e M. Vinader, Td.Letters, 32, (1991), 4401.

82- Aldrich Catalog, M2,970-3, Aromatic Esters e Lactones.

83- Arthur Vogel, em "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 4th ed., Longman, London, (1979), página 650.

84- H. Eckert e B. Foster, Angew.Chem.Int.Ed.Eng.,
26, (1987), 894.

85- Saul Patai, em "The Chemistry of cyanates and their derivatives", part II, John Wiley e Sons., 1977, página 621.

86- A. A. R. Sayigh, H. Ulrich e J. S. Potts,
J.Org.Chem., 30, (1965), 2466.

87- C. S. Marvel e P. K. Porter, Org.Synth.Coll.,
vol.I, 2nd ed., John Wiley e Sons. Inc., 1948, 377.

88- R. H. Goshorn; W. W. Levis; E. Jaul e J. Ritter,
Org.Synth.Coll., vol.IV, 2nd ed, John Wiley e Sons. Inc., 1963,
307.

89- A. I. Meyers, T. K. Highsmith, e P. T. Buonora,
J.Org.Chem., 56, (1991), 2960.

APÊNDICE I:

Novo método para monoalquilação de aminas aromáticas primárias:⁴⁹

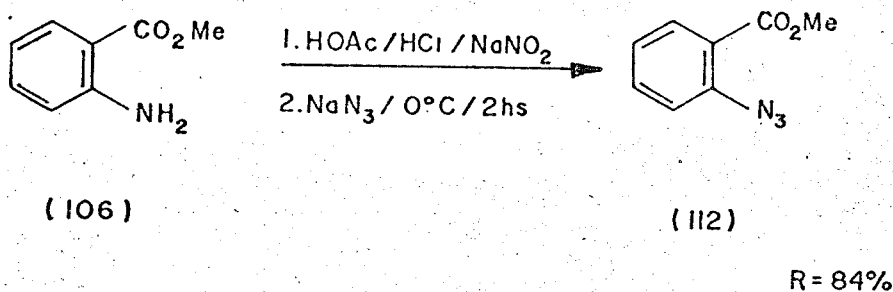
1. Síntese do 2-azidobenzoato de metila, (112).

Em um balão de 125ml, acoplado com sistema de agitação, adicionou-se 1,51 g (10 mmol) de antranilato de metila, sob agitação à uma mistura de 15 ml de ácido acético glacial e 5 ml de ácido clorídrico concentrado e 10 ml de água destilada. Resfriou-se o sistema à 0°C e então sob agitação, adicionou-se gota à gota, uma solução de nitrito de sódio (1,00g em 6 ml; 14 mmol) mantendo-se a temperatura abaixo de 0°C. A agitação e temperatura foram mantidas por 45 minutos. Após este período, adicionou-se gota a gota, uma solução de azoteto de sódio (0,65g em 6 ml de água; 10mmol), controlando-se a temperatura abaixo de 0°C. Manteve-se a temperatura e agitação por mais 1 hora. Neutralizou-se a mistura reacional com solução de hidróxido de amônio a 50% e elevou-se a pH 8,0. Extraíu-se com cloreto de metileno (3x60 ml); verificou-se a ausência de ácido, secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo, que após cromatografia em coluna de alumina, eluído com mistura de hexano/cloreto de metileno (7:3), rendeu 1,48 g de um óleo amarelo claro, correspondendo à 84% de rendimento.

IV (filme em cela de NaCl), E-29, principais absorções em cm^{-1} : 2.120 e 1.725.

RMNP ($\text{C}_2\text{Cl}_4/\text{TMS}$); E-30, 80 MHz δ em ppm: 3,80 (3H,s); 7,10 (2H,m); 7,40 (1H,t) e 7,85 (1H,d).

REACÃO:



2. Síntese do 2-iminotrifetilfosforanilbenzoato de metila, (113).⁴¹

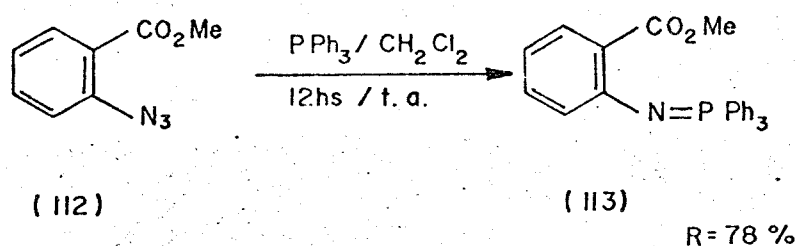
Adicionou-se 2,07 g (7,9 mmol) de trifetilfosfina à uma solução de 1,40 g (7,9 mmol) de 2-azidobenzoato de metila em diclorometano anidro a 0°C . Cessada a evolução de gás, deixou-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 12 horas. Evaporou-se o solvente em evaporador rotativo e lavou-se o sólido formado com porções de 10 ml de hexano; filtrou-se e recristalizou-se o sólido com 20ml de uma mistura de hexano/benzeno (1:1). Obteve-se 1,77 g de um sólido amarelo pálido, correspondendo a 78% de rendimento.

pf: $168-170^\circ\text{C}$

IV (nujol), E-31, principais absorções em cm^{-1} : 1.720, 1.430, 1.180 e 1.160 (fracas).

RMNP (CDCl₃/TMS), E-32, 80 MHz δ em ppm: 3,80 (3H,s) e 7,20-7,80 (21H,m).

REAÇÃO:

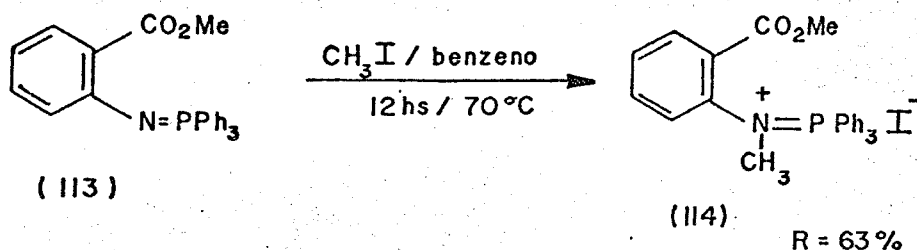


3. Síntese do Iodeto de 2-trifenilfosfôniobenzoato de metila, (II4).⁴⁹

Em um balão de 100 ml, acoplado com sistema de aquecimento, agitação e condensador de refluxo, adicionou-se 1,50g (3,6 mmol) de 2-iminotrifetilfosforanilbenzoato de metila, 0,25ml (3,6 mmol) de iodeto de metila em 50 ml de benzeno anidro. Refluxou-se por 12 horas sob atmosfera de nitrogênio. Após este período, resfriou-se a mistura reacional e isolou-se por filtração um sólido cristalino. Lavou-se o mesmo com benzeno; recristalizou-se com etanol à quente e secou-se ao ar. Obteve-se 0,97 g de um sólido branco, correspondente a 63% de rendimento.

pf: 178-180°C.

REAÇÃO:



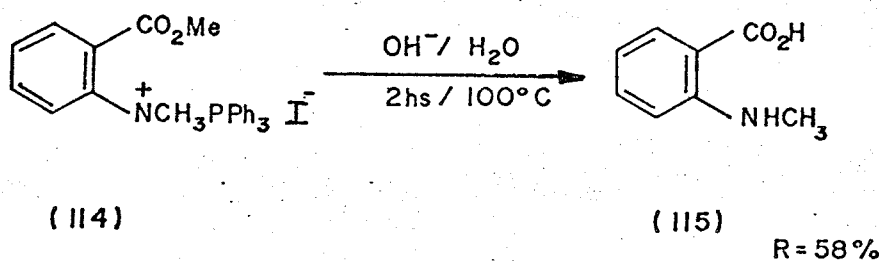
4. Síntese do ácido 2-amino-(N-metil) benzóico, (115).⁴⁹

Em um balão de 100 ml, acoplado com sistema de agitação, aquecimento e refluxo, adicionou-se 0,97 g do sal de fosfônio preparado acima, em 40 ml de uma solução de hidróxido de sódio 2M. Refluxou-se a mistura por 2,5 horas. Refriou-se, e então acidificou-se com ácido clorídrico diluído e filtrou-se para remoção do óxido de trifenilfosfina. Extraíu-se com clorofórmio (3x30 ml). Basificou-se a fase aquosa, e então extraíu-se desta a amina com éter etílico (3x60 ml). Combinou-se os extratos, secou-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente em rota evaporador. Obteve-se 0,20 g do produto desejado, um sólido branco, com 58% de rendimento.

IV (KBr), E-33, principais absorções em cm^{-1} : 3.380, 3.300 a 2.300 (larga) e 1.655.

RMNP (CDCl_3/TMS), E-34, 80 MHz δ em ppm: 2,90 (3H,s); 6,50 (1H,t); 7,20-7,60 (2H,m); e 7,90 (1H,d).

REAÇÃO:



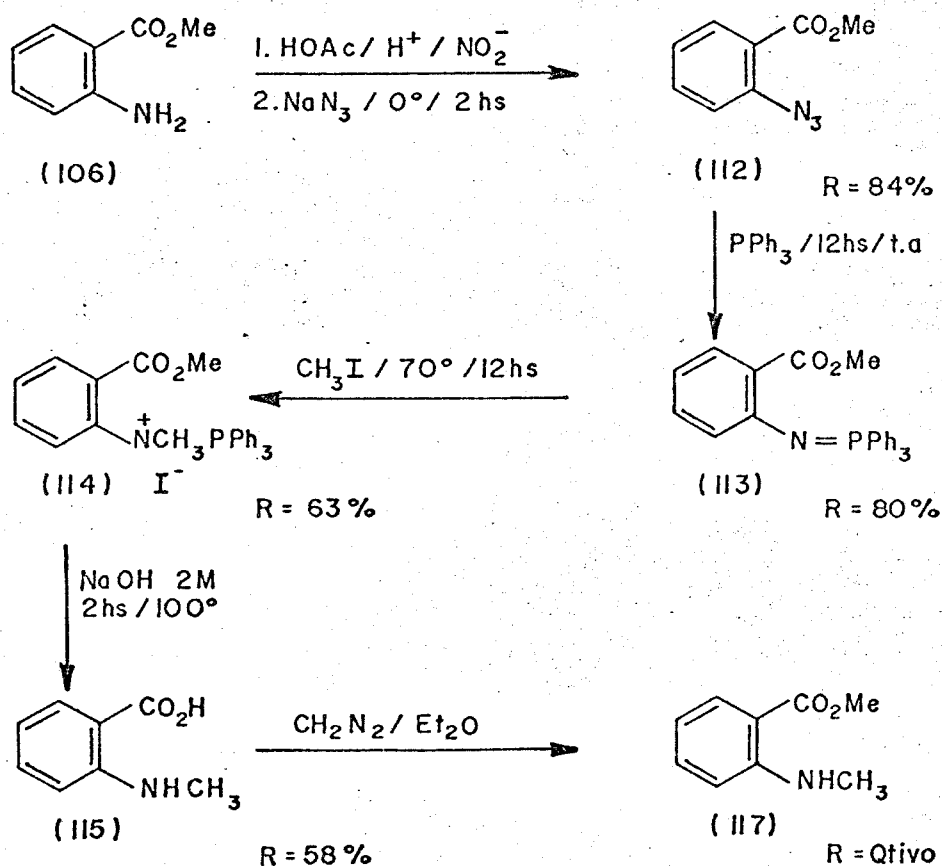
5. Síntese do N-metil-2-aminobenzoato de metila, (117).⁴⁹

Esterificou-se o ácido acima com solução etérea de diazometano.

RMNP (CCl₄/TMS/D₂O), E-35, 300 MHz δ em ppm: 2,91 (3H, s, N-CH₃); 3,80 (3H, s); 6,47 (1H, t); 6,54 (1H, d); 7,25 (1H, t); 7,68 (1H, larga, N-H) e 7,78 (1H, d).

RMNC (CCl₄/TMS), E-36, 75 MHz δ em ppm: 167,9 (-COO-); 151,6 (-C-NH); 134,0 (ar); 131,3 (ar); 113,9 (ar); 110,0 (ar); 109,6 (-CCOO-); 50,8 (OCH₃); e 29,2 (N-CH₃).

ESQUEMA DE SÍNTESE



APÊNDICE II

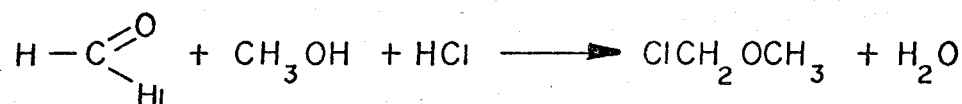
-Reagentes e outros compostos-

Clorometil-metil-éter:⁸⁷

Este reagente é extremamente tóxico, efetuar sua preparação em capela.

Em um frasco de 2 litros, acoplado com condensador de refluxo e tubo secante no topo, colocou-se 35,0 g (43,8ml; 1,09mol) de álcool metílico e 90,0 g de formalina técnica contendo 25,2 g (0,84 mol) de formaldeído. Manteve-se um fluxo de ácido clorídrico gasoso na mistura reacional, a qual foi resfriada com água corrente. Em cerca de 2 horas, a camada de clorometil-metil-éter se formou. Manteve-se então o fluxo de ácido clorídrico por mais 3 horas, até que a solução tornou-se saturada (forma-se uma camada levemente esverdeada). Separou-se a camada etérea. Saturou-se a camada aquosa com cloreto de cálcio e separou-se mais éter. Juntou-se este a porção anterior, secou-se a fase etérea com cloreto de cálcio anidro e destilou-se, coletando-se a fração entre 55-60°C. Obteve-se 4,82 g de um líquido incolor, fortemente volátil, correspondendo a 79% de rendimento.

Reação:



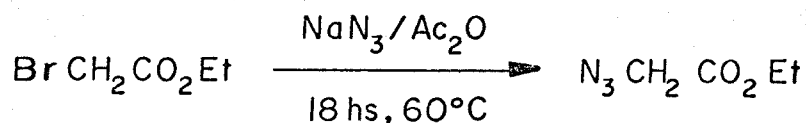
Azidoacetato de Etila:⁷⁶

Em um balão de 125 ml, adaptado com condensador de refluxo e sistema de aquecimento, colocou-se 22 ml (33,4 g; 0,2mol) de bromo acetato de etila e 24,05 g de azoteto de sódio dissolvidos em 90 ml de acetona à 66% em água. Refluxou-se a mistura reacional por 18 horas, destilou-se a acetona à pressão reduzida; adicionou-se 25 ml de água e então extraíu-se com éter etílico, secou-se a fração etérea com sulfato de magnésio e destilou-se à pressão reduzida, coletando-se a fração entre 48-50°C. Obteve-se 20,82 g de um óleo incolor, o qual foi mantido em refrigerador, correspondendo a 80% de rendimento.

Caracterizou-se o produto por espectroscopia de absorção na região do infravermelho.

IV (filme em cela de NaCl), E-39, cm^{-1} : 2.110 (ν Na) e 1.745 (ν C=O em éster alifático).

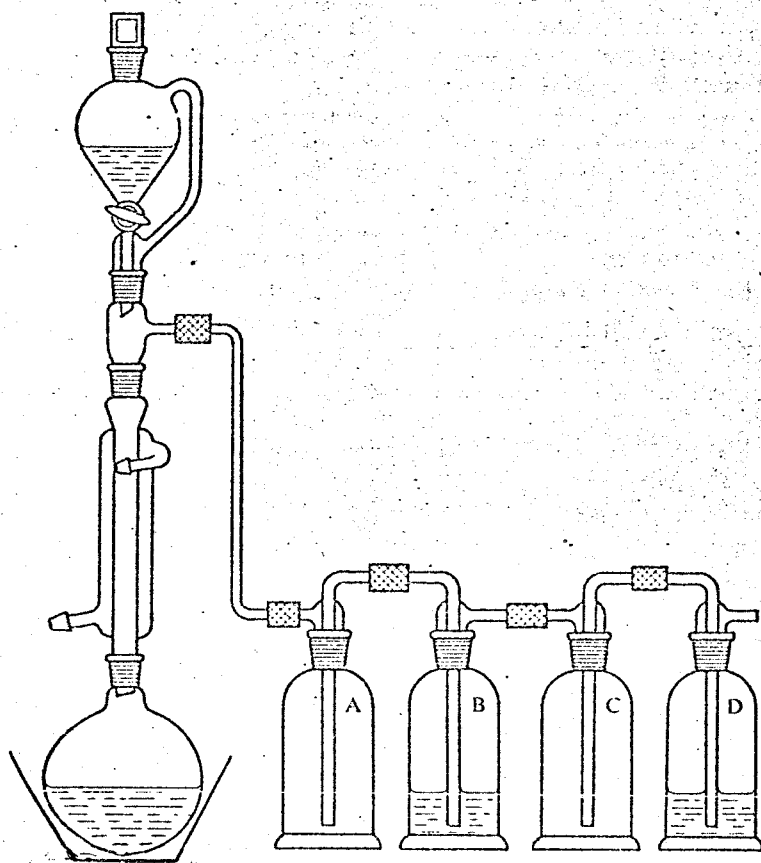
Reação:



Devido ao caráter muito tóxico do gás, todas as operações devem ser realizadas em capela com poderosa exaustão. A preparação deste gás raramente é realizada em laboratório, mas quantidades pequenas são preparadas da seguinte maneira:

A aparelhagem (figura abaixo), montada em capela com excelente exaustão, consistiu de um balão de 125 ml acoplado a um pequeno condensador reto de refluxo. Conectou-se no topo do condensador, um funil de separação com equalizador de pressão, e entre este e o condensador, um tubo de desprendimento que conduz a um frasco de segurança. Conectou-se este frasco à um frasco coletor (B), o qual continha tolueno anidro resfriado em gelo seco. Adicionou-se então no balão, 10 ml de ácido sulfúrico fumegante e 2% (em peso) de Kieselguhr (terras de infusório) previamente tratada à 400°C. No funil, adicionou-se tetracloreto de carbono. Aqueceu-se este balão até 130°C em banho de óleo e gotejou-se o tetracloreto de carbono lentamente. O gás é gerado e absorvido em tolueno, enquanto que o ácido clorídrico gasoso escapa do sistema e fica retido na solução de hidróxido de sódio a 20%. Terminada a adição do tetracloreto de carbono, adicionou-se o tolueno contendo o gás fosgênio à solução de interesse, lentamente e ambos resfriados. Desconectou-se o sistema e deixou-se sob ventilação da capela por algumas horas.

Esquema da aparelhagem para gerar fosgênio no laboratório:



A e C — frasco de segurança

B — tolueno resfriado a 0°C

D — solução de NaOH 20 %

Adicionou-se 50 ml de etanol 96% à uma solução de 10 g de hidróxido de potássio em 15 ml de água. Colocou-se esta solução em um sistema de destilação com funil de adição no topo. Conectou-se a saída do condensador a dois frascos cônicos (erlemeyer) de 500 e 100 ml os quais atuaram como receptores. No primeiro dos frascos, colocou-se aproximadamente 40 ml de éter etílico e inseriu-se neste o tubo borbulhador na superfície do éter. Resfriou-se ambos frascos em uma mistura de gelo e sal. Aqueceu-se o frasco de destilação com banho de água à 60-65°C, e colocou-se no funil de separação uma solução de 43 g de DIAZALD, em 100 ml de éter etílico e adicionou-se esta solução no balão, lentamente, de modo que a velocidade de destilação. Estando vazio o funil, adicionou-se mais 20 ml de éter etílico, lentamente, até que a solução destilada seja incolor. Guardou-se sob resfriamento. Usou-se posteriormente.

Cloreto de N,N-dietilditiocarbamato:⁸⁸

Em um balão de 3 bocas, equipado com condensador de refluxo, agitação e funil de adição, adicionou-se 43 g (0,20 mol) de Thiram, em 100 ml de tetracloreto de carbono anidro e imediatamente adicionou-se lentamente uma solução de 24 g (0,33 mol) de gás cloro retido em 80 ml de tetracloreto de carbono também anidro. Durante esta adição, o sistema começa a refluxar. Cessado o refluxo, destilou-se cerca de 100 ml do solvente. Resfriou-se então o material residual a cerca de 20°C e filtrou-se para remover o precipitado de enxôfre. Concentrou-se o filtrado e destilou-se o líquido resultante, coletando-se um líquido amarelo, que após resfriamento tornou-se um sólido amarelo brilhante. Coletou-se a fração em torno de 120°C/10 mmHg. Obteve-se 15 g de um sólido amarelo brilhante, altamente higroscópico e de odor extremamente desagradável, correspondendo a 37% de rendimento. Não foi feita caracterização alguma deste composto.

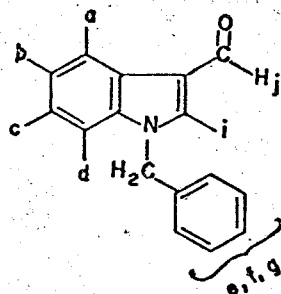
Síntese do 1-benzilindol-3-carboxaldeído, (111):

Em um balão de 125 ml, acoplado com sistema de agitação, aquecimento e refluxo, adicionou-se 1,00 g (6,2 mmol) do indol-3-carboxaldeído (102), 5,2 g de carbonato de potássio anidro e 1,18 g (9,3 mmol) de cloreto de benzila em 70 ml de acetona anidra. Refluxou-se o sistema por 24 horas. Filtrou-se o sólido e após evaporação do solvente, obteve-se 1,02 g de um sólido, o qual foi recristalizado em etanol. O rendimento obtido foi de 63%.

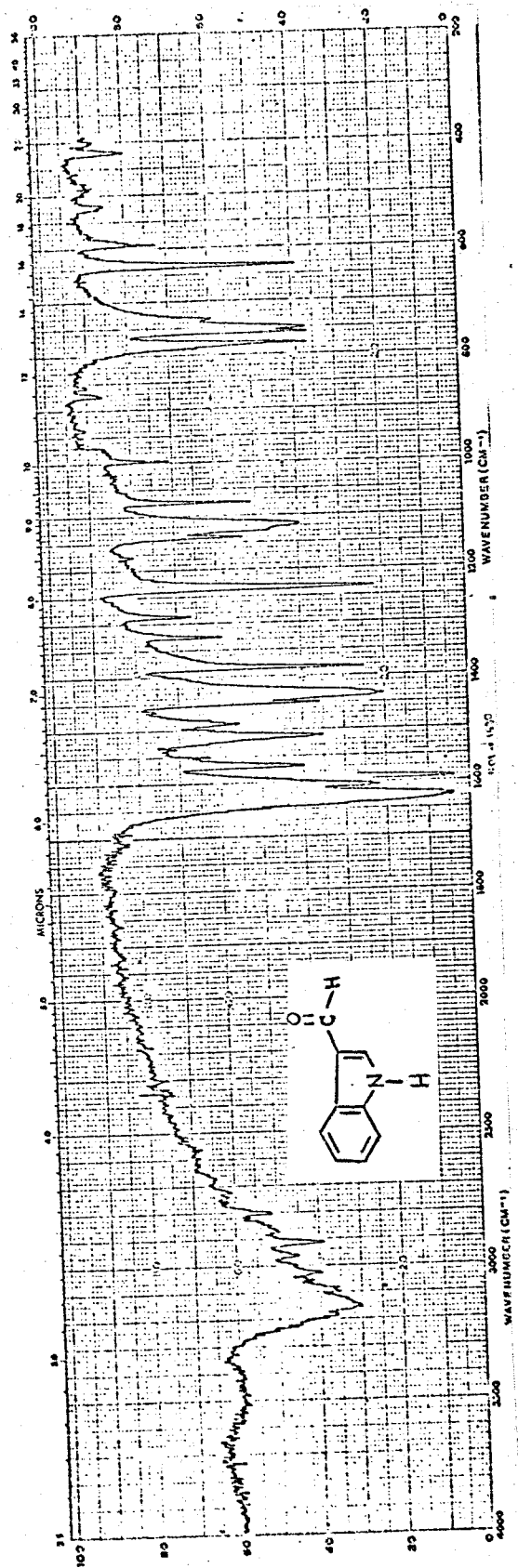
pf: 105-108°C (literatura: 108-109°C).

IV (KBr): E-37, principais absorções em cm^{-1} : 3.115; 2.930 e 2.820; 1.665 e 1654.

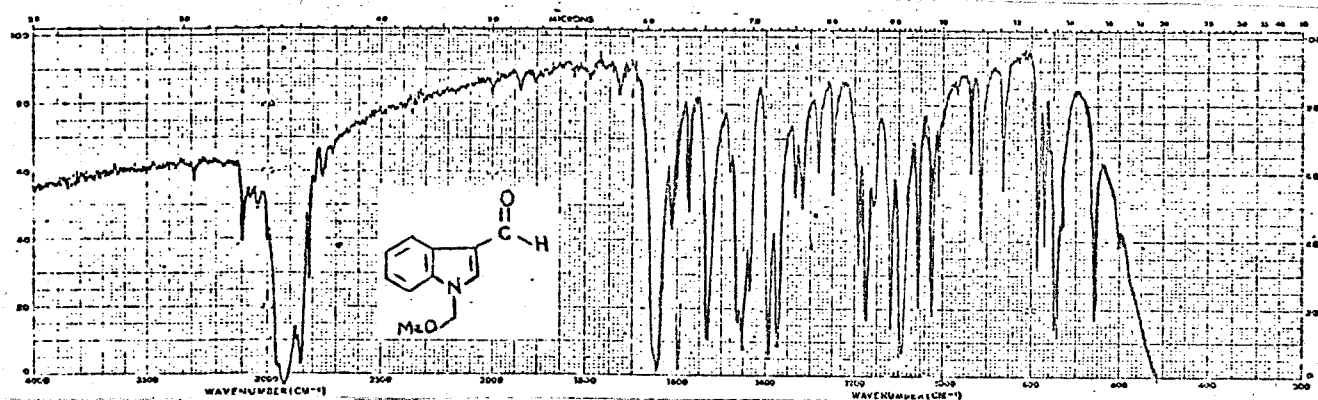
RMNP ($\text{C}_2\text{Cl}_4/\text{TMS}$), E-38, 80 MHz δ em ppm: 5,20 (2H, s, k); 7,00-7,40 (8H, m) 7,45 (1H, s, l); 8,30 (1H, m, a) e 9,95 (1H, s, j).



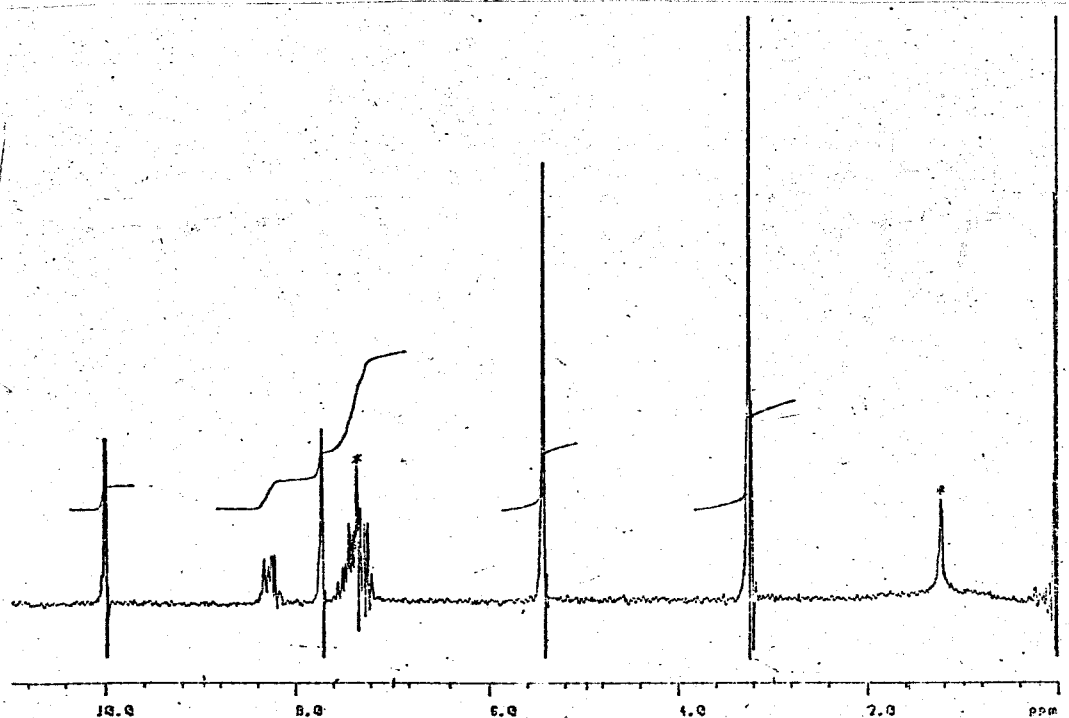
-ESPECTROS-



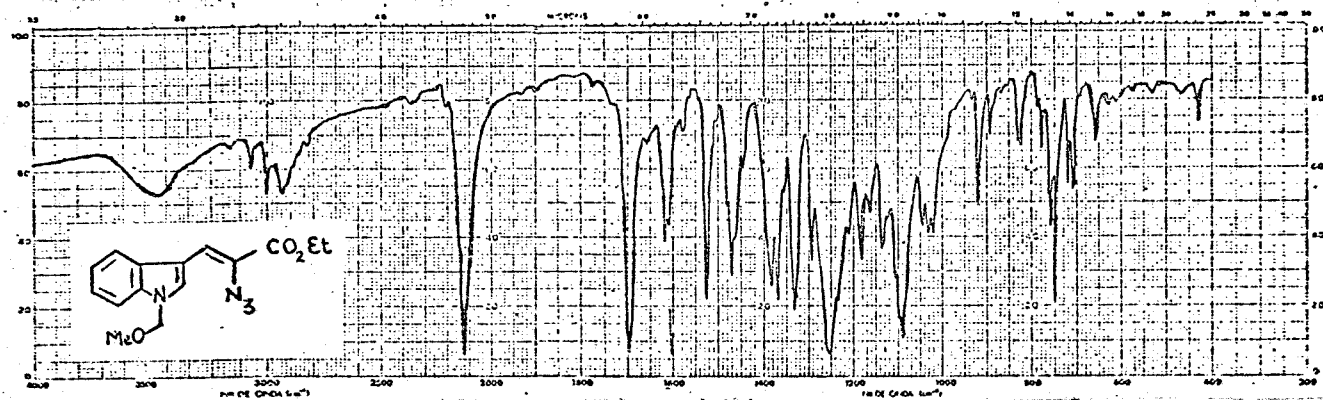
E-1 Espectro de IV. de (102), 1H-indol-3-carboxaldeído;
Cpasilha de KBr).



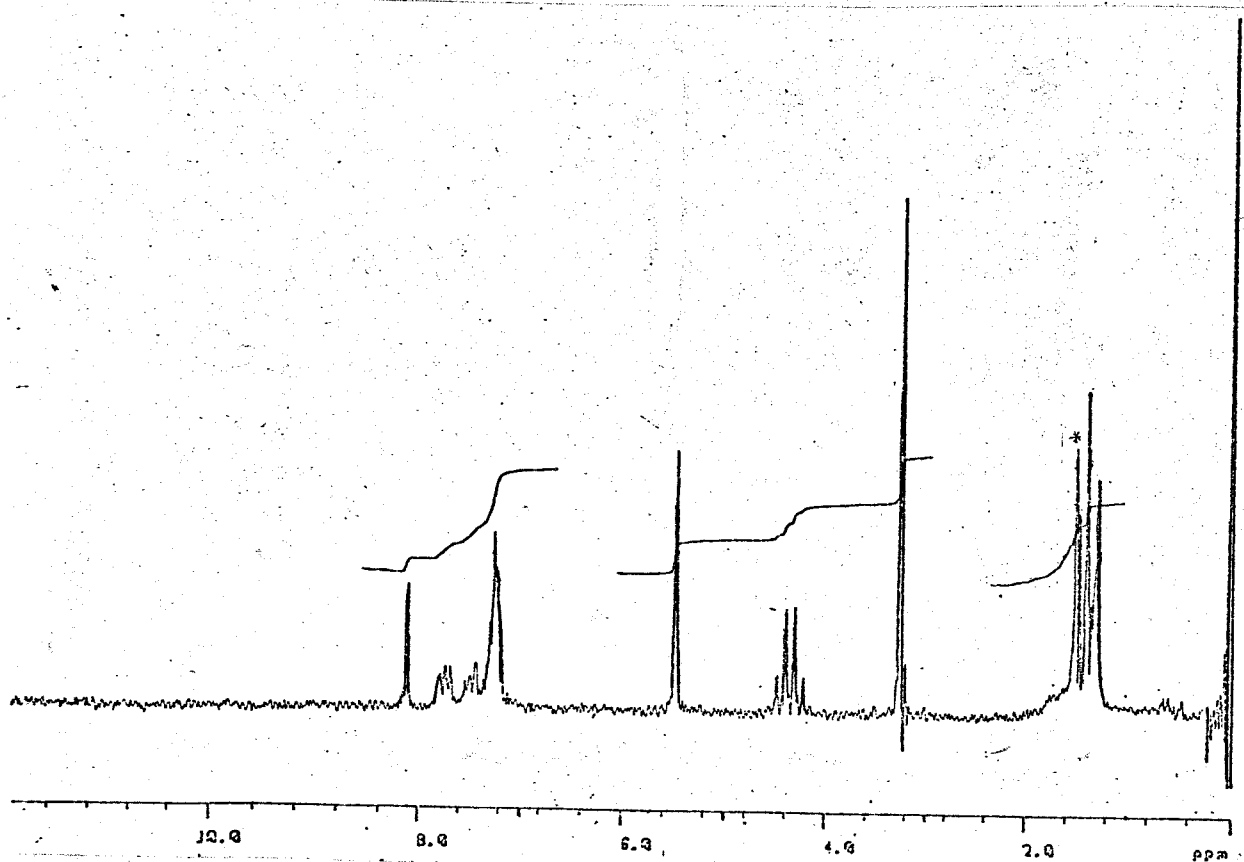
E-2 Espectro de IV. de (103), 1-metoximetilindol-3-carboxaldeído; (nujol).



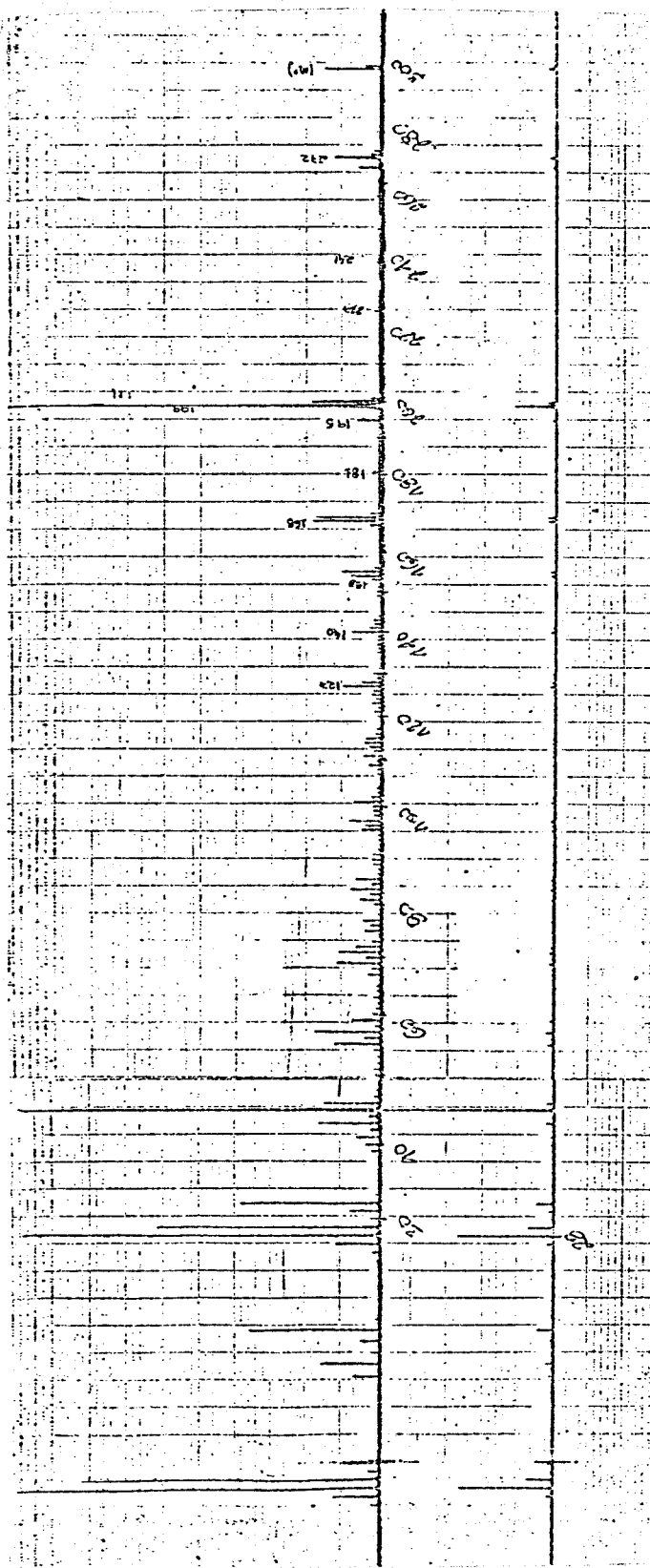
E-3 Espectro de RMNP de (103), 1-metoximetilindol-3-carboxaldeído; (CDCl₃/TMS).



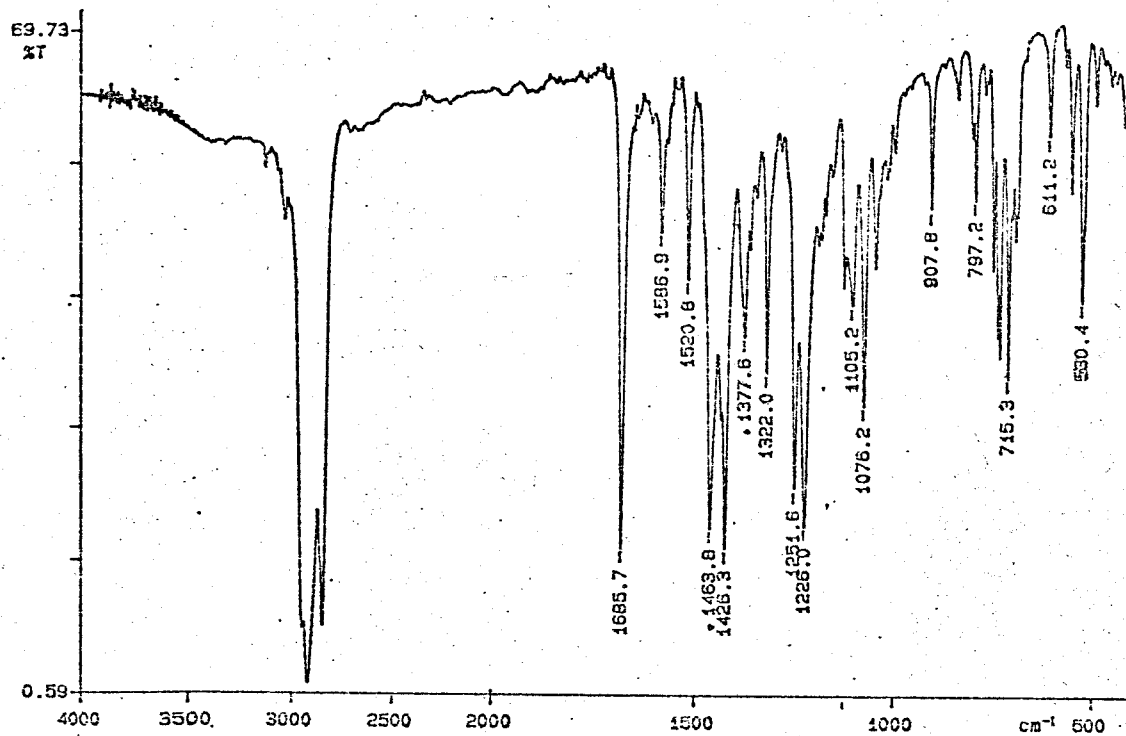
E-4 Espectro de IV de (104), 2-azido-3-(1-metoximetil-1H-3-indolil)2-propenoato de etila; (pastilha de KBr).



E-5 Espectro de RMNP de (104), 2-azido-3-(1-metoximetil-1H-3-indolil)2-propenoato de etila; (CDCl₃/TMS).

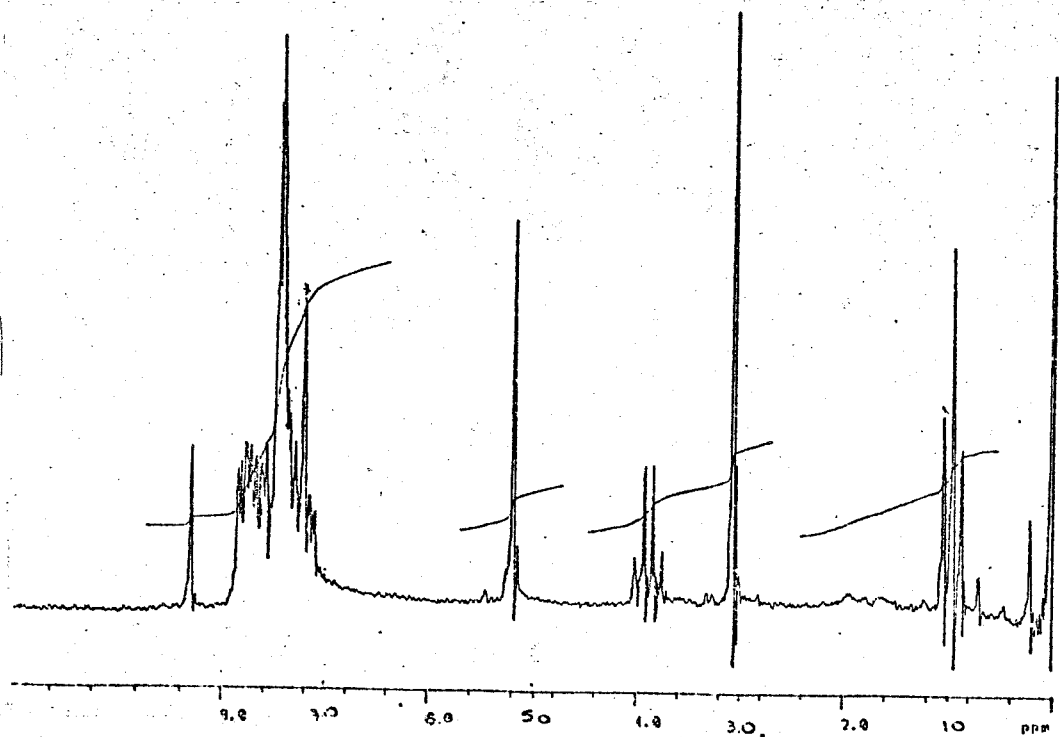


E-18 Espectro de Massas de (104).

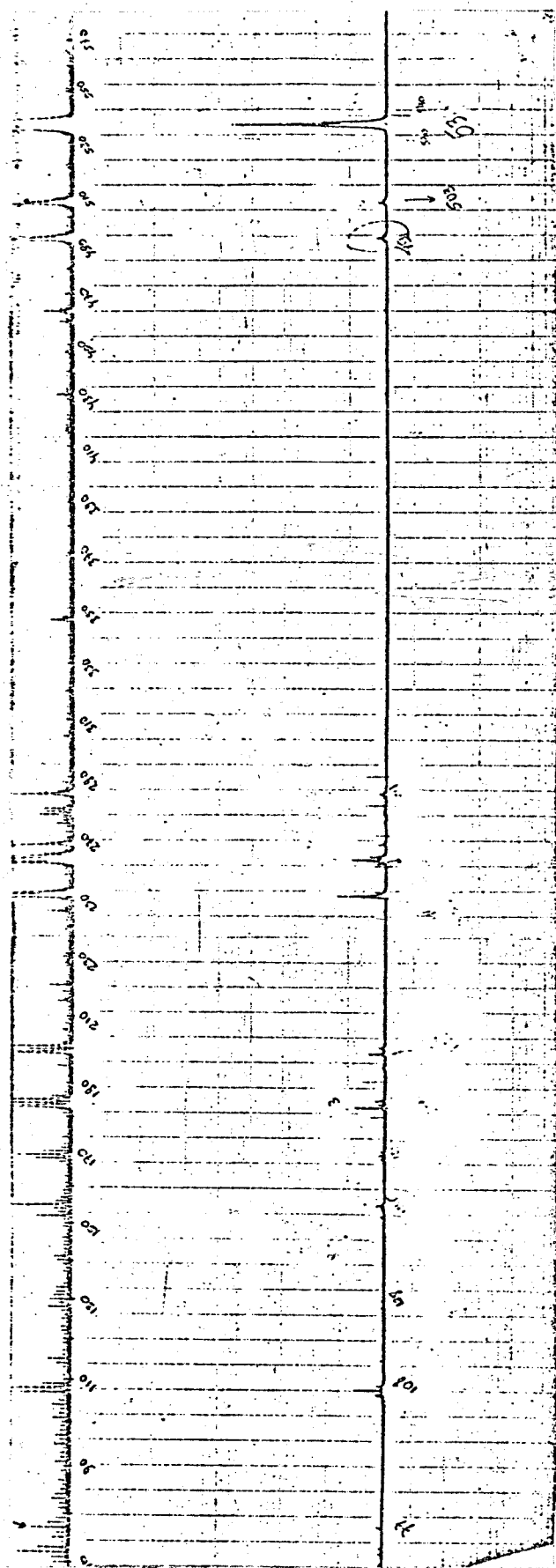


E-6 Espectro de IV de (105), 3-(1-metoximetil-1H-3-indolil)

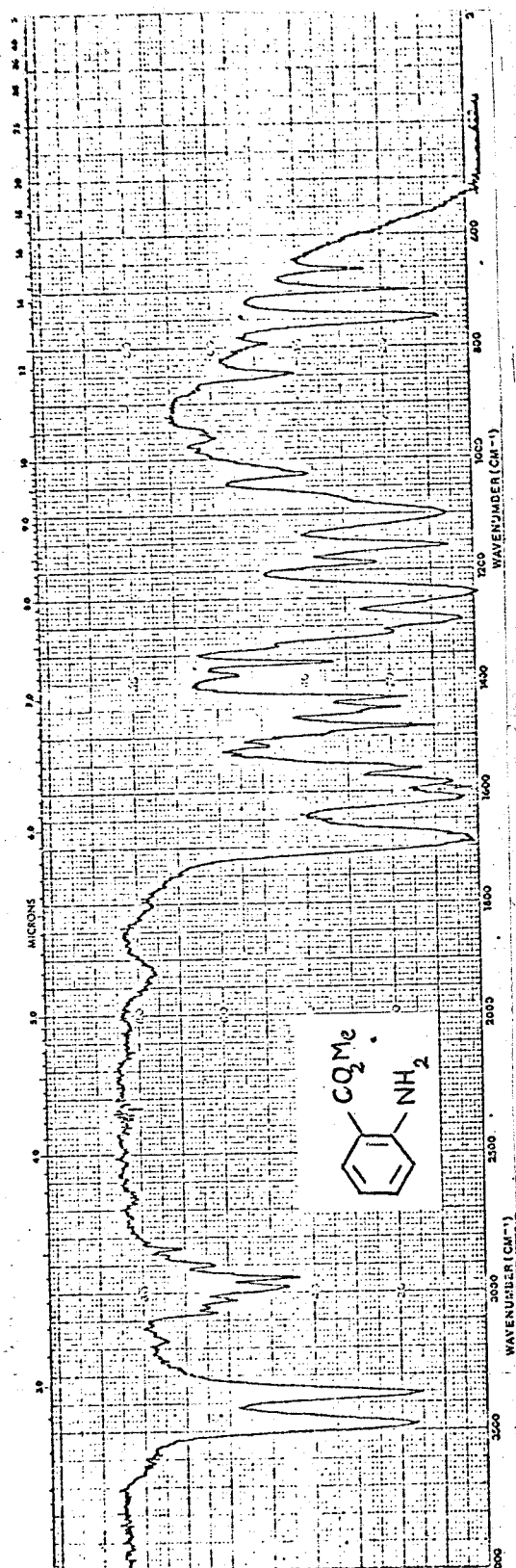
-2-(trifenilfosforanilideno)amino-2-propenoato de etila; (nujol)



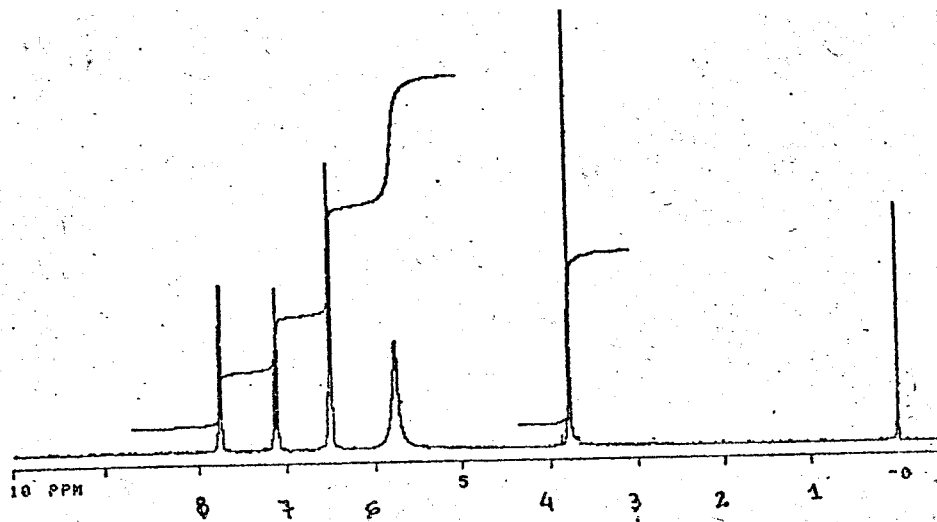
E-7 Espectro de RMNP de (105), 3-(1-metoximetil-1H-3-indolil)-2-(tri-fenilfosforanilideno)amino-2-propenoato de etila (CDCl₃/TMS).



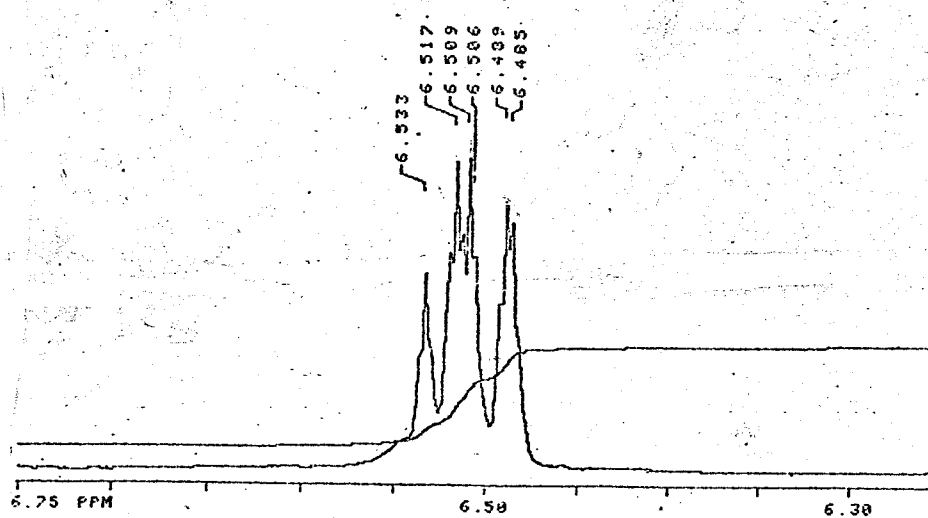
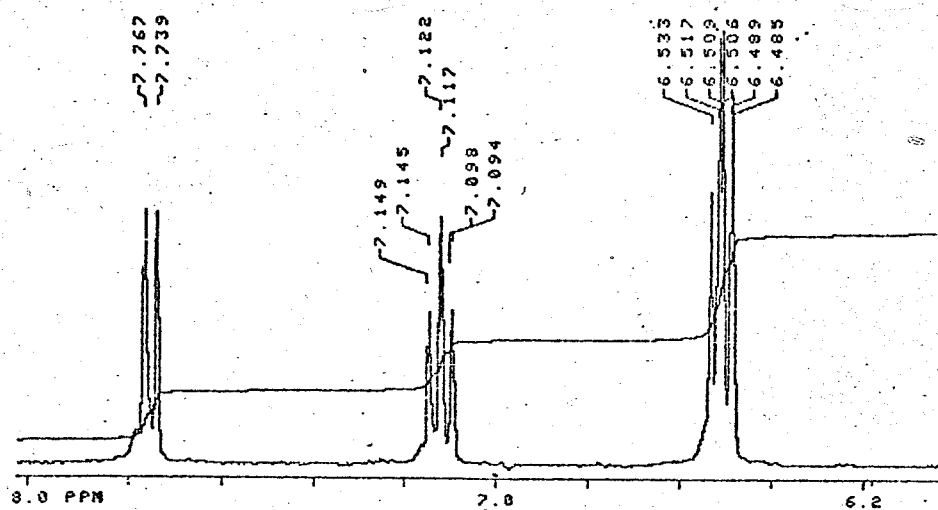
E-28 Espectro de Massas de (105)



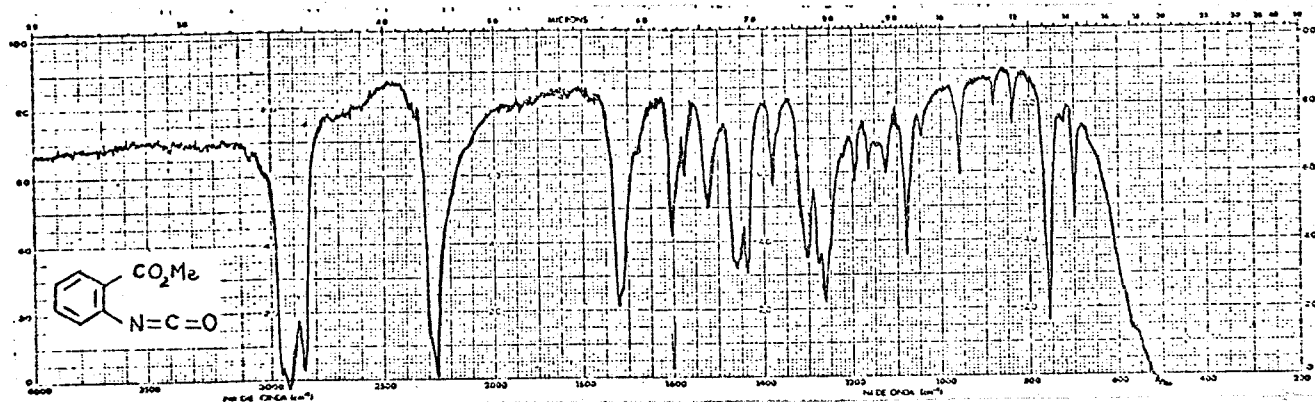
E-8 Espectro de IV de (106), 2-aminobenzoato de metila; (filme).



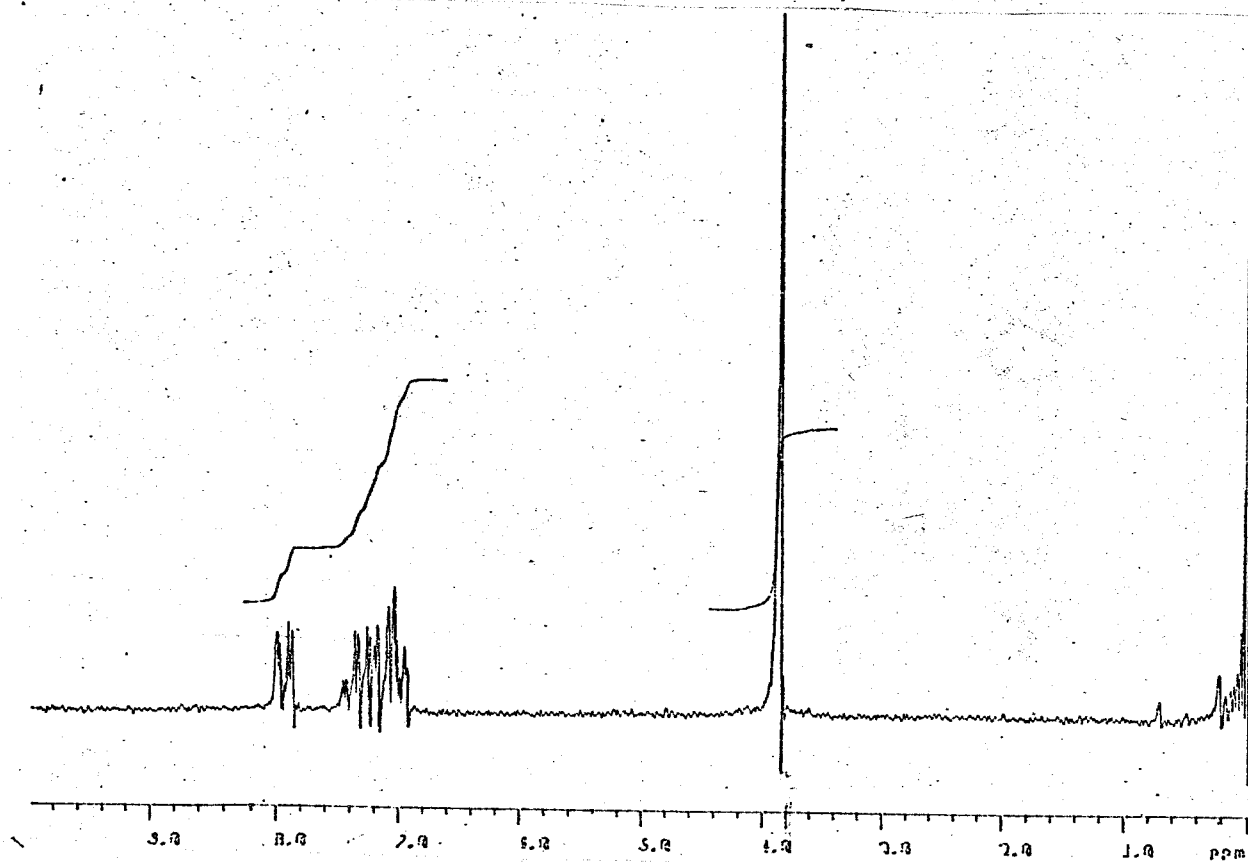
ALOÍSIA $\text{CDCl}_3/\text{TMS}/\text{D}_2\text{O}$



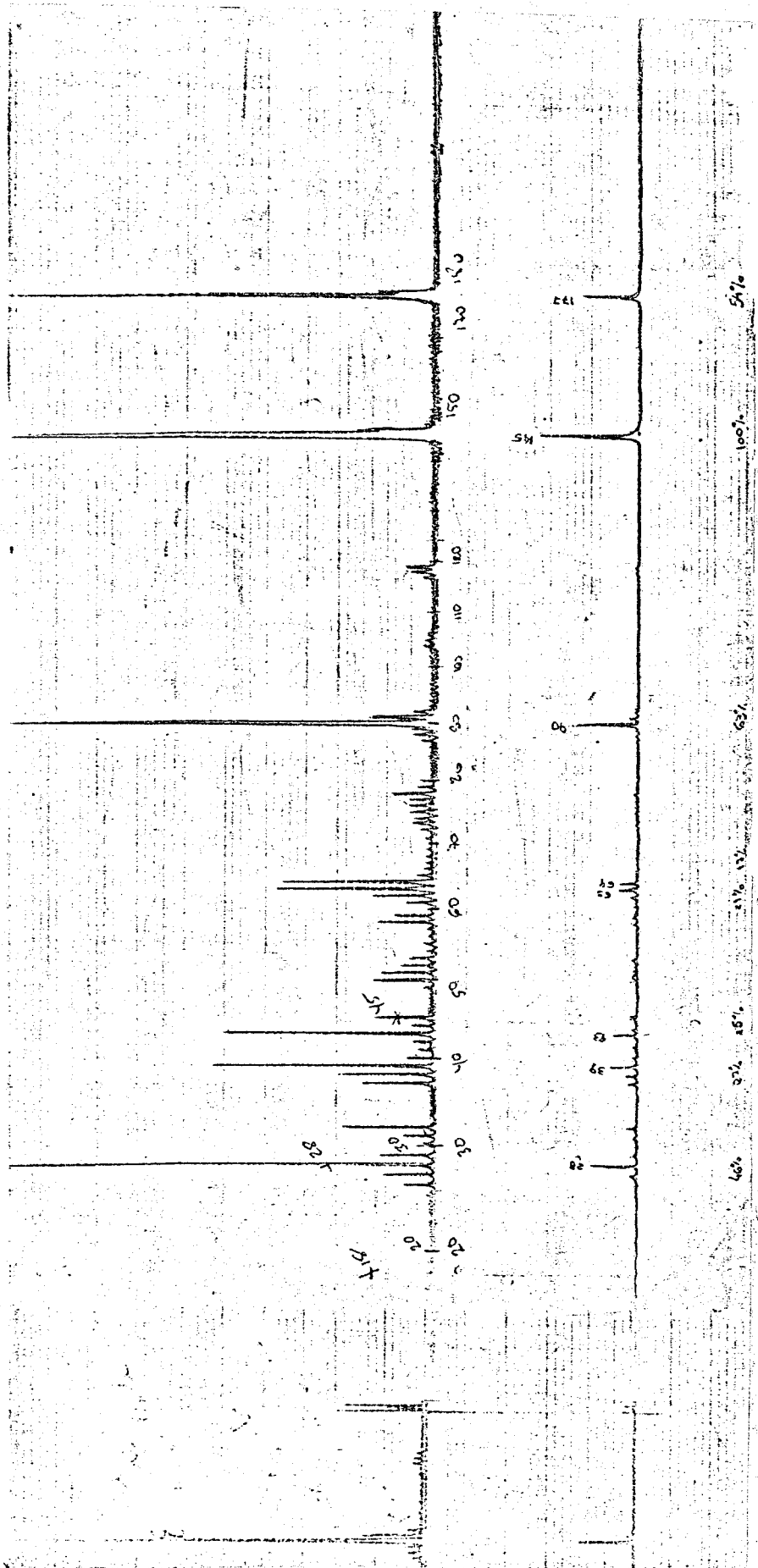
E-9 Espectro de RMNP de (106), 2-aminobenzoato de metila
($\text{C}_2\text{Cl}_4/\text{TMS}$).



E-10a Espectro de IV. de (107a), 2-isocianatobenzoato de metila; (nujol).

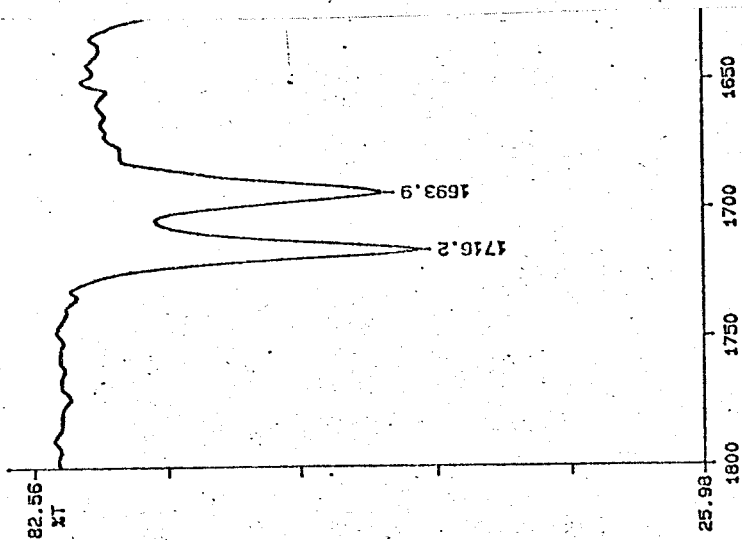
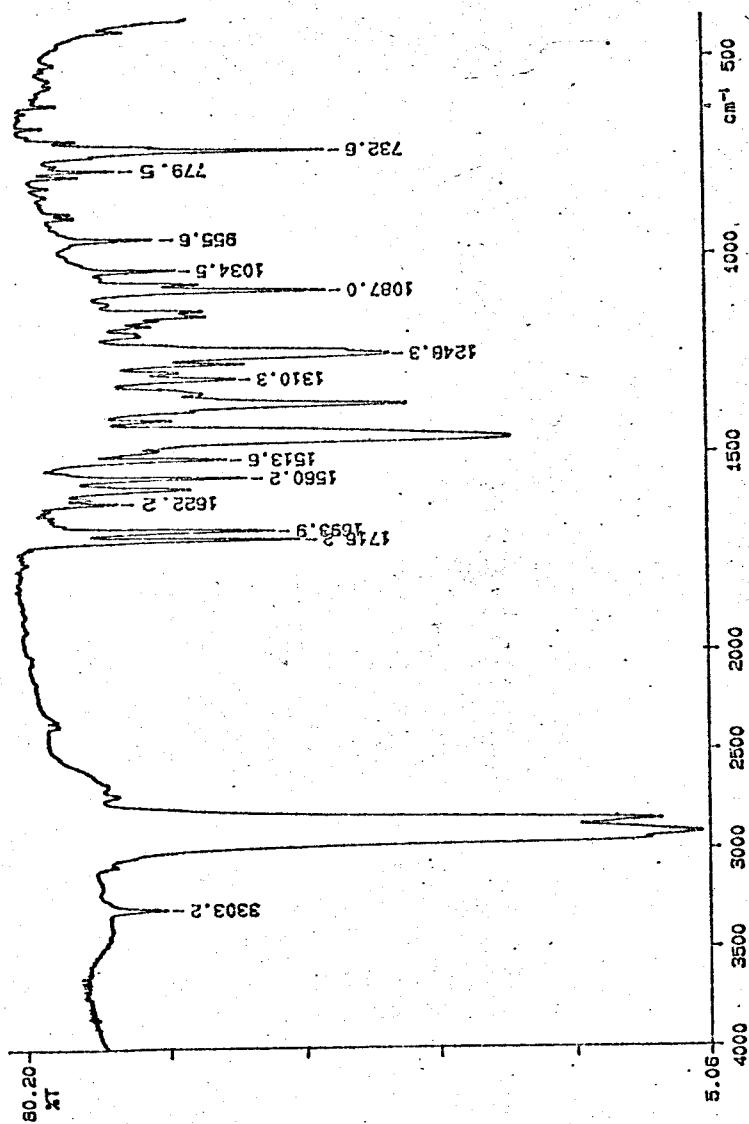


E-11 Espectro de RMNP de (107a), 2-isocianatobenzoato de metila; (CDCl₃/TMS).

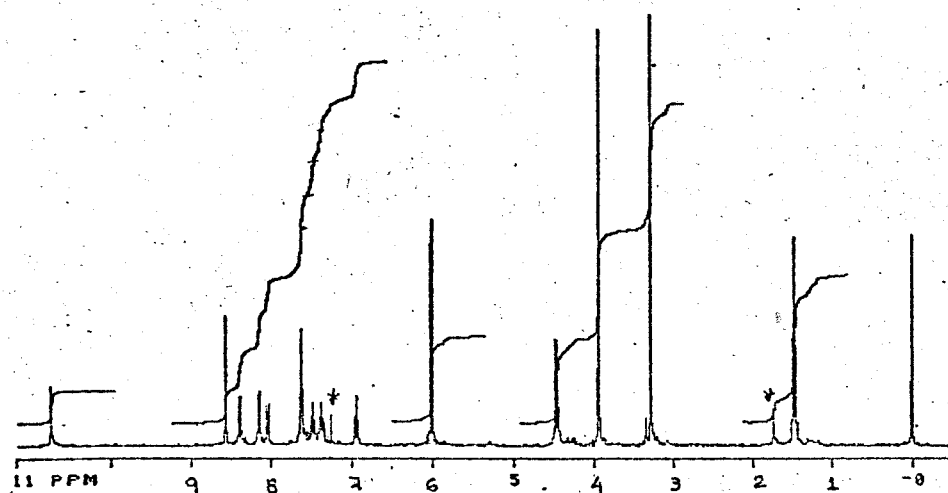


E-12 Espectro de Massas de C107a2.

PERKIN ELMER



E-13 Espectro de IV de (108), 3-etoxicarbonil-1-(2-carboxilato de metila-benzenc amino)-9-metoximetil-pirido-[3,4-b]-indol; (nu- jol).



Alcaldia CDCl_3 / TMS.

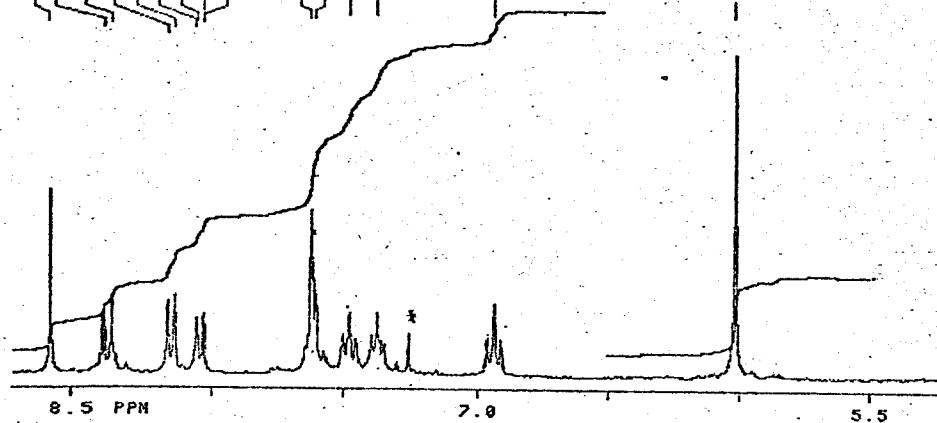
solvente

8.568
8.407
8.379
8.168
8.142
8.059
8.055
8.023
8.020

7.625
7.608
7.480
7.372

6.938

6.016



4.495
4.472
4.448

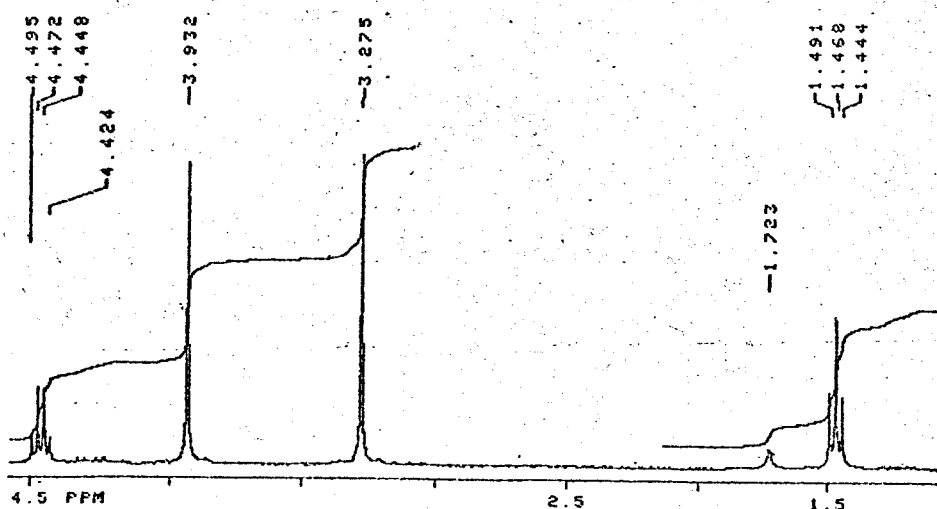
4.424

3.932

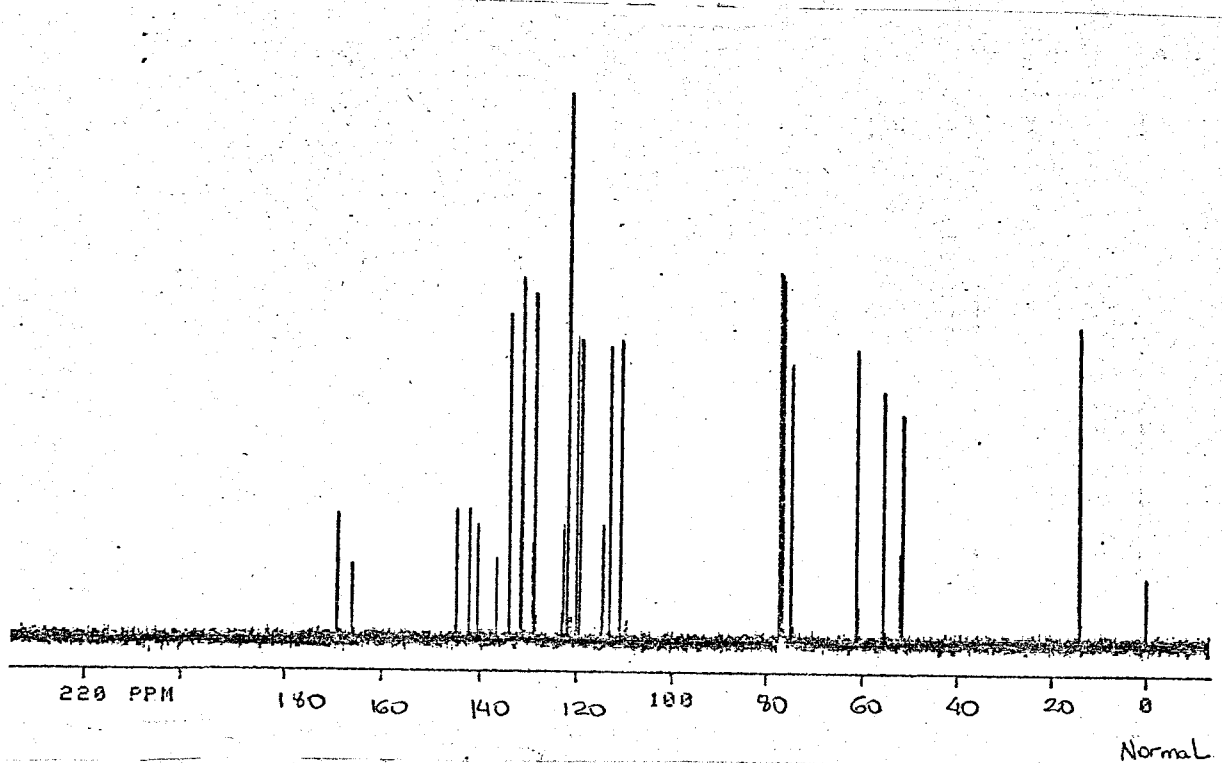
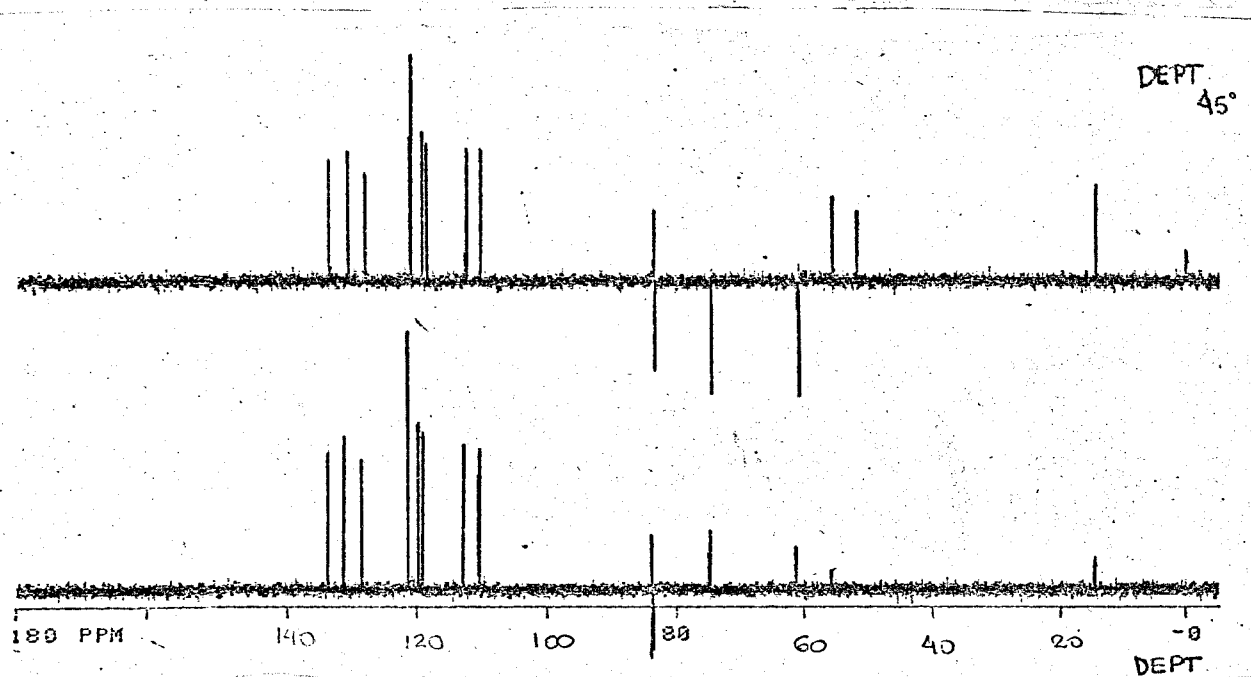
3.275

1.491
1.468
1.444

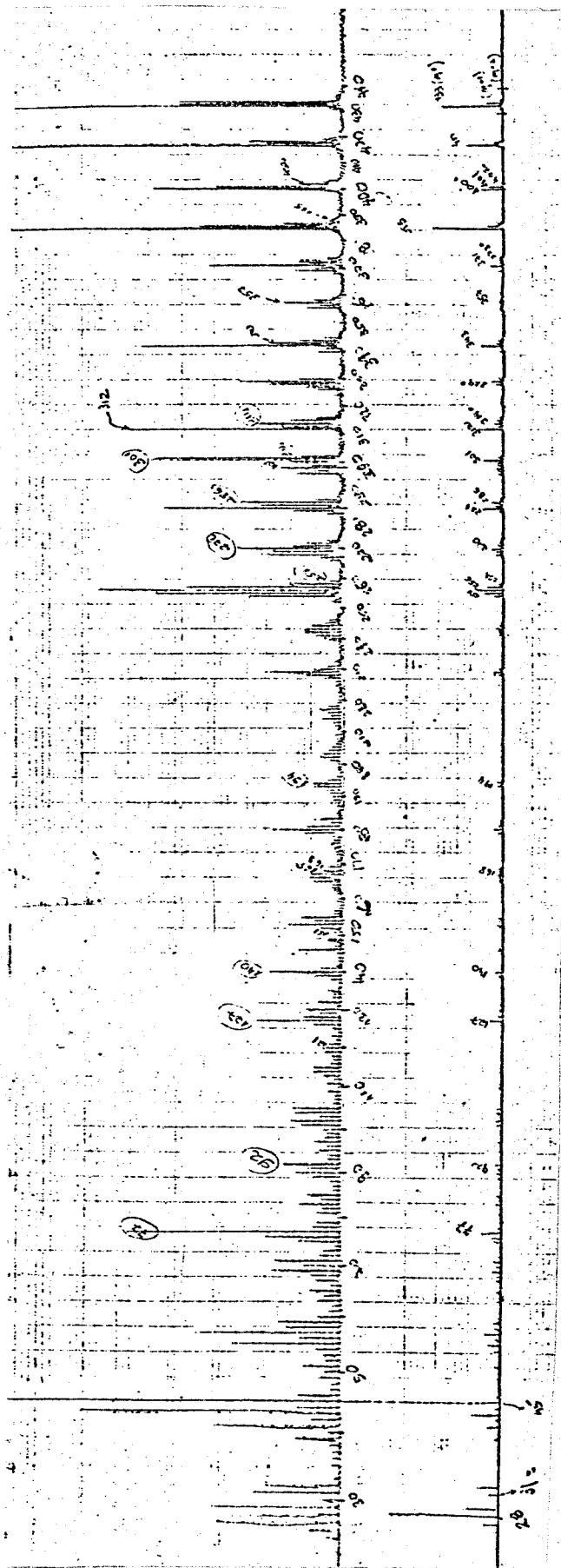
1.723



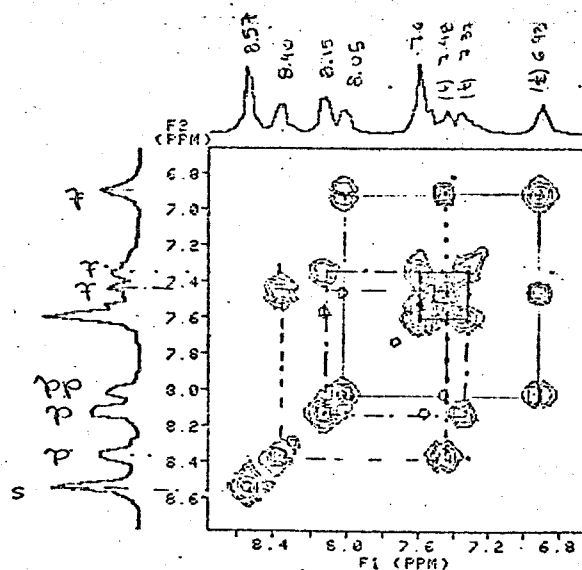
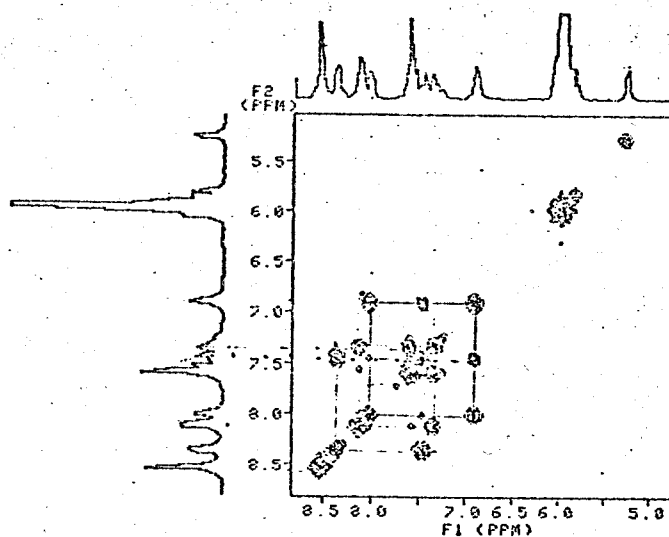
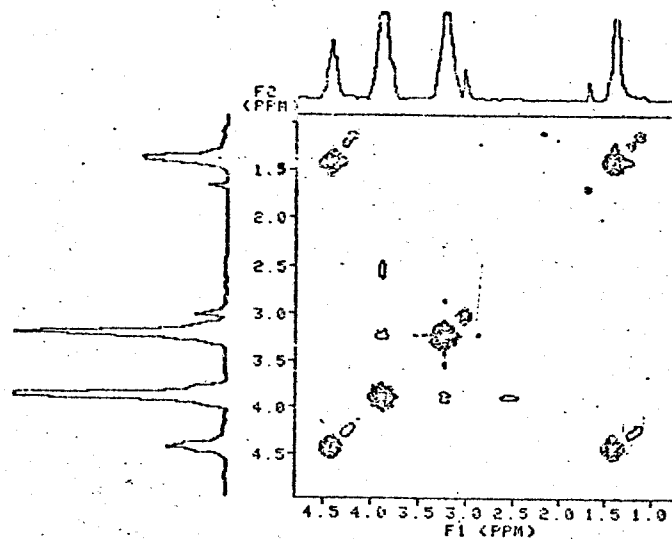
E-14 Espectro de RMNP de (108), 300 MHz, (CDCl_3 /TMS).



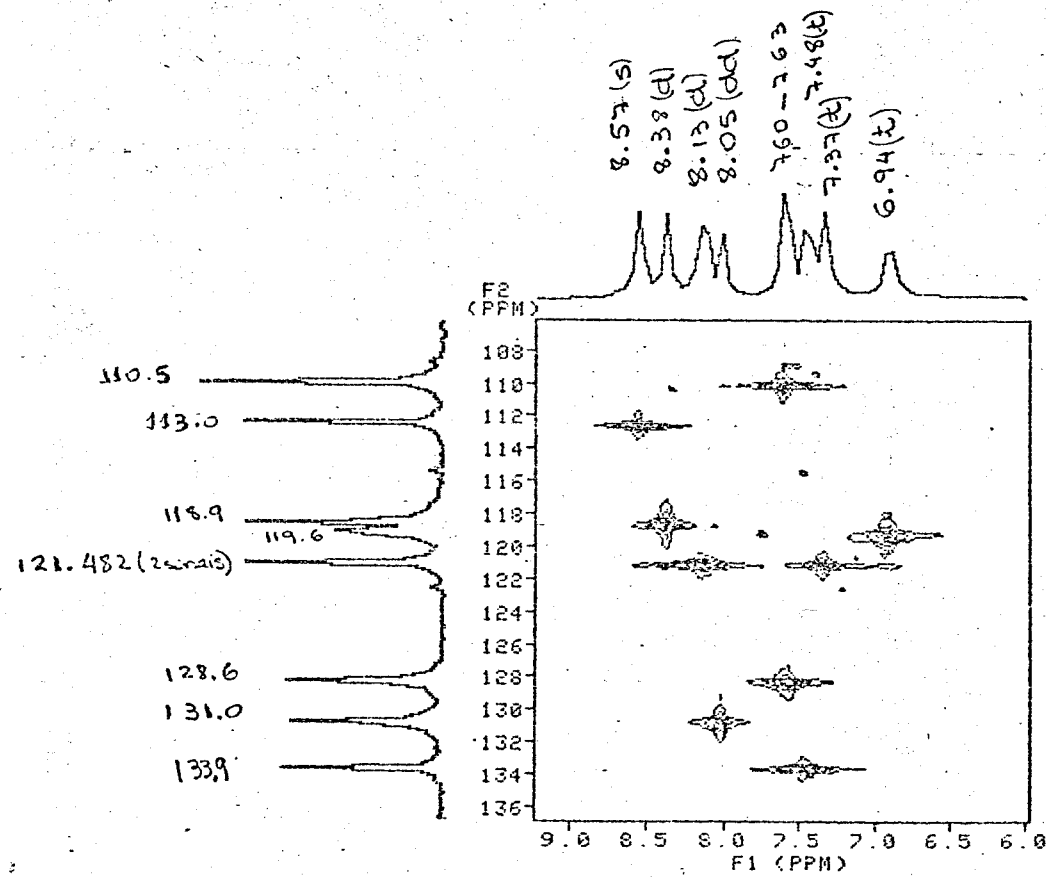
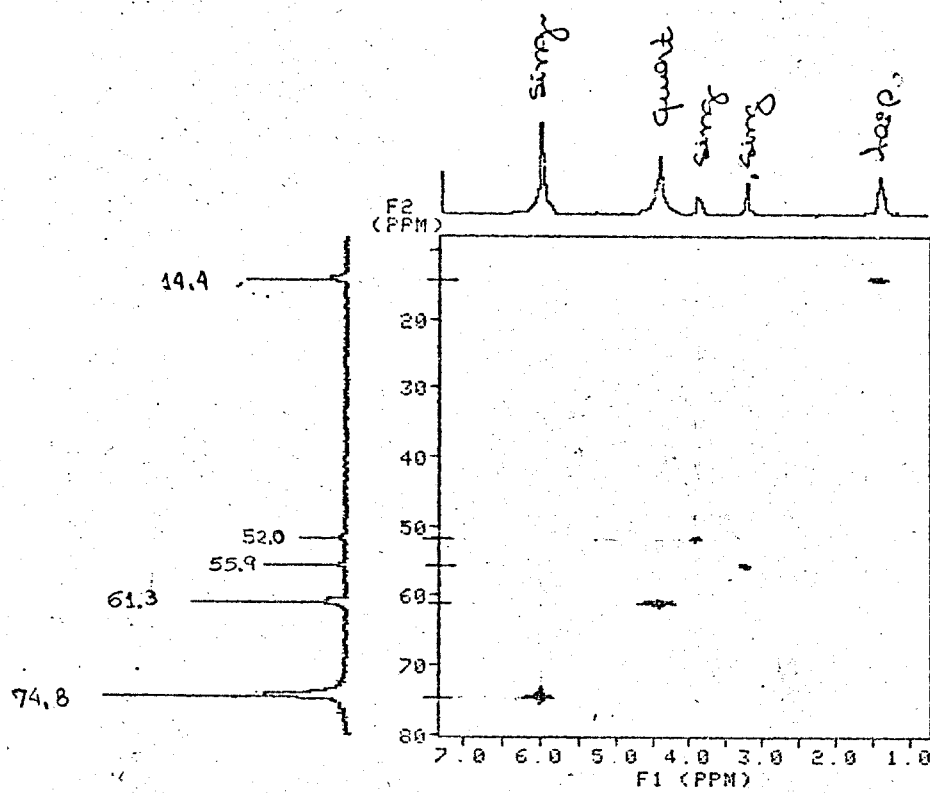
E-15 Espectro de RMNC de (108), 75 MHz, (CDCl₃/TMS).



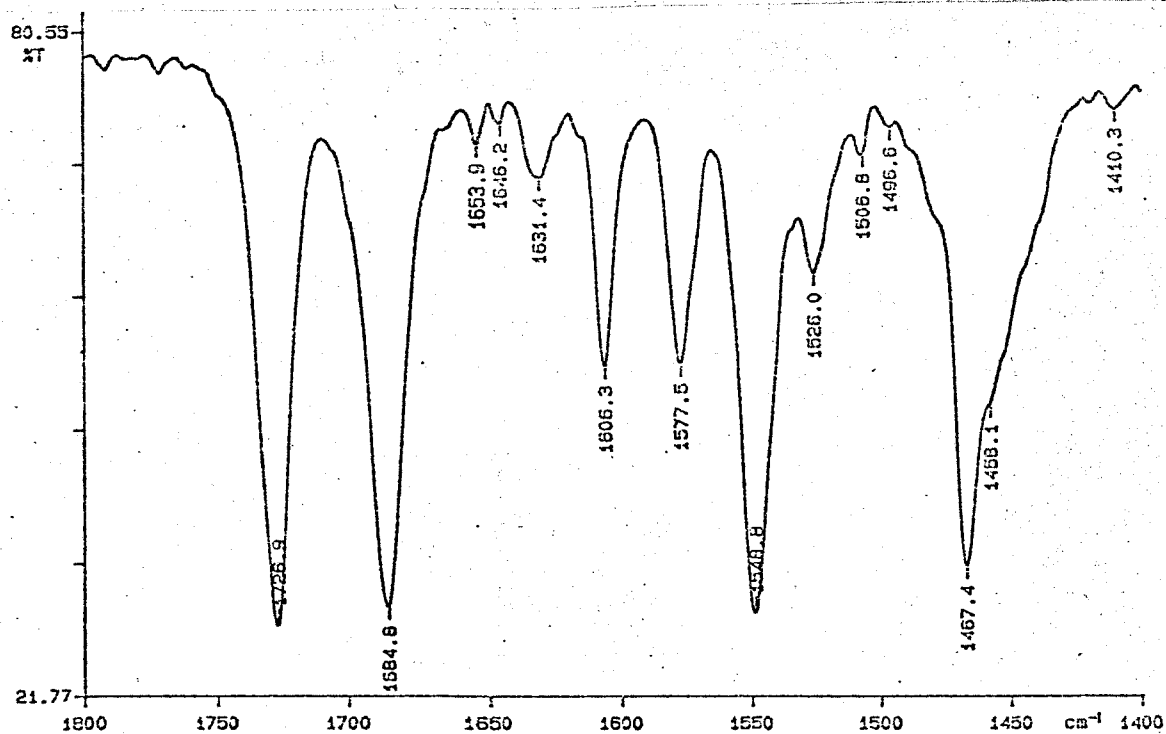
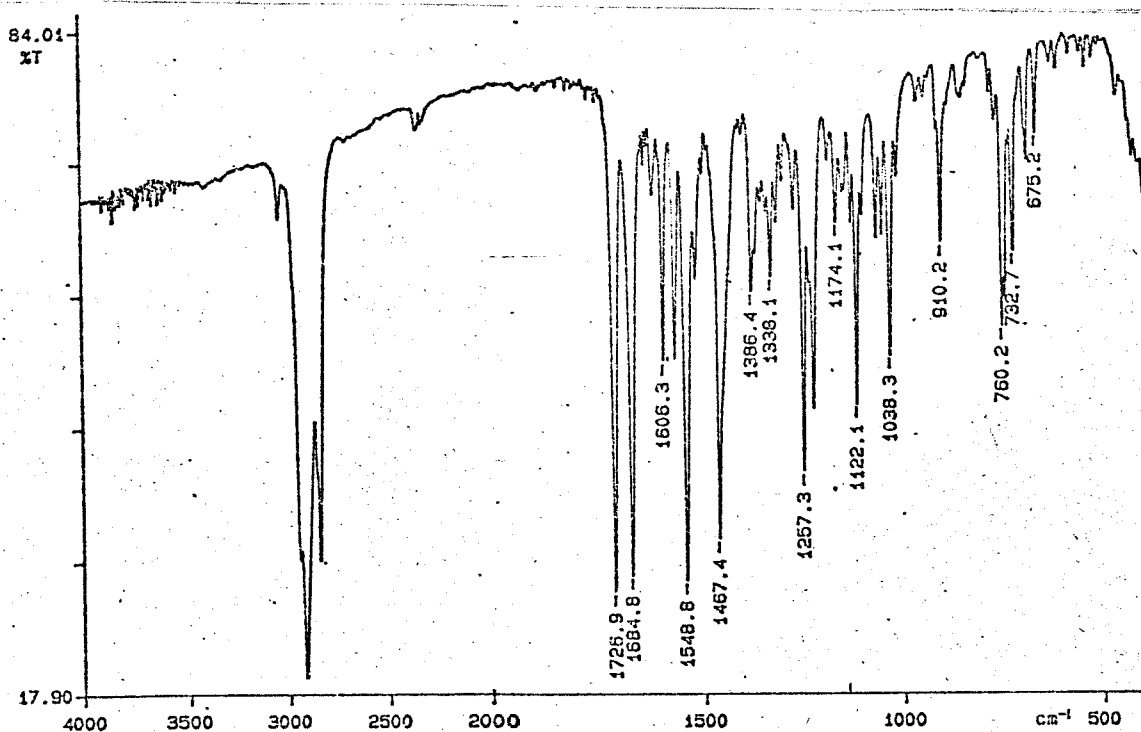
E-17 Espectro de Massas de (108).



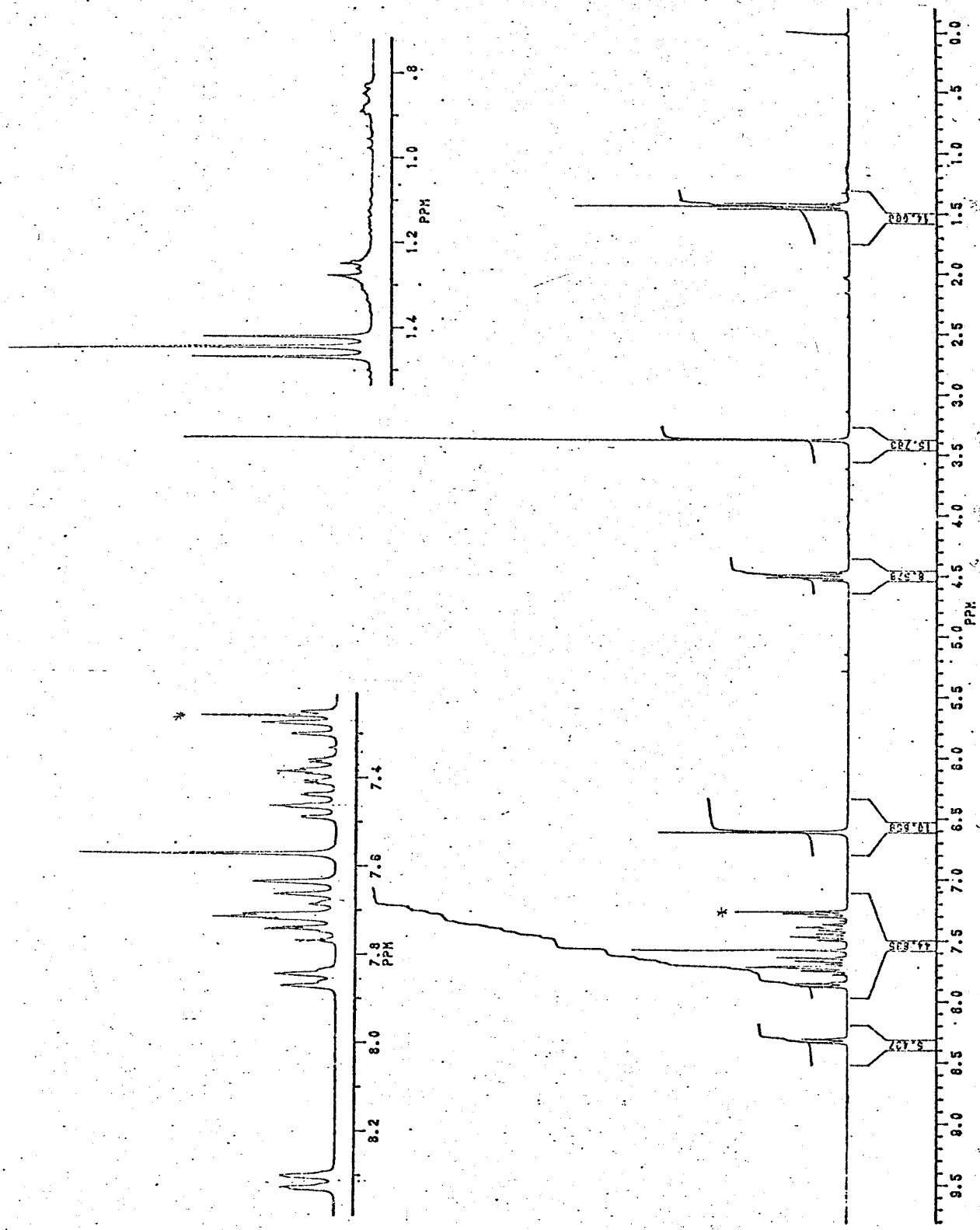
E-16a Espectro de Correlação Homonuclear (COSY) de
(108), 300 MHz, (CDCl₃/TMS).



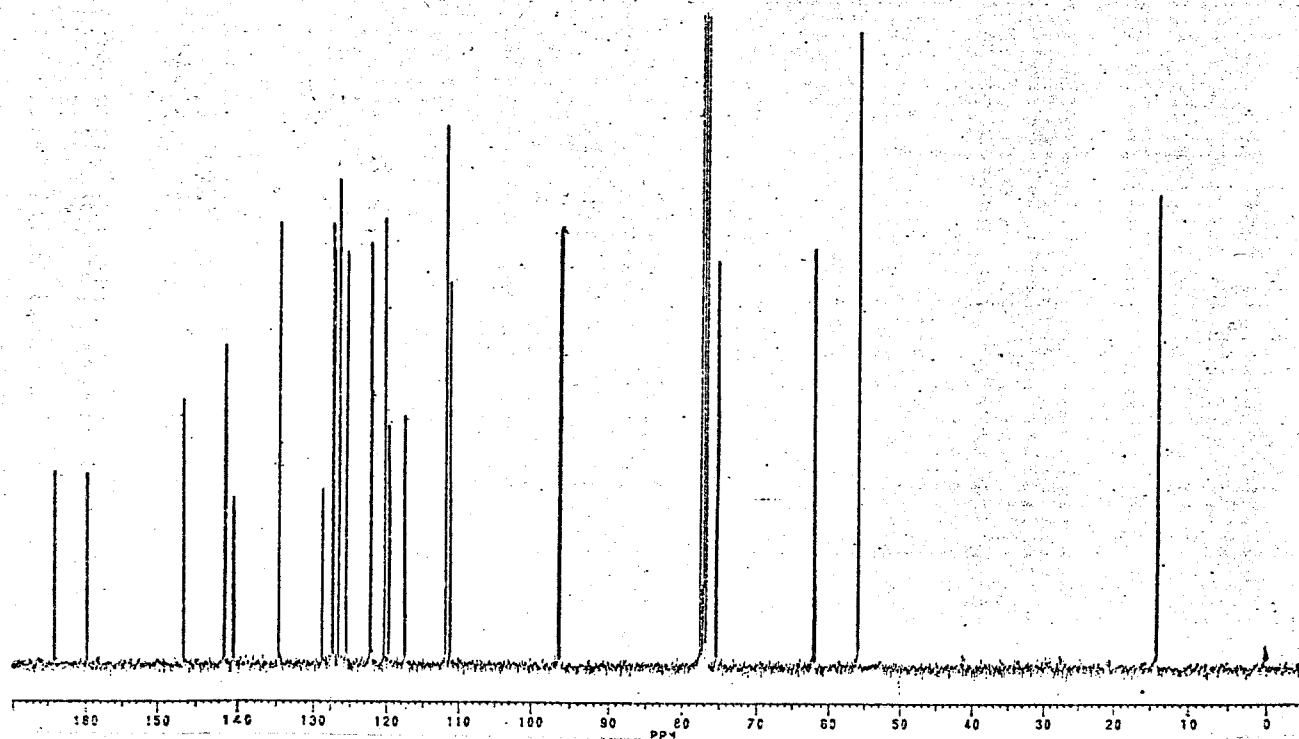
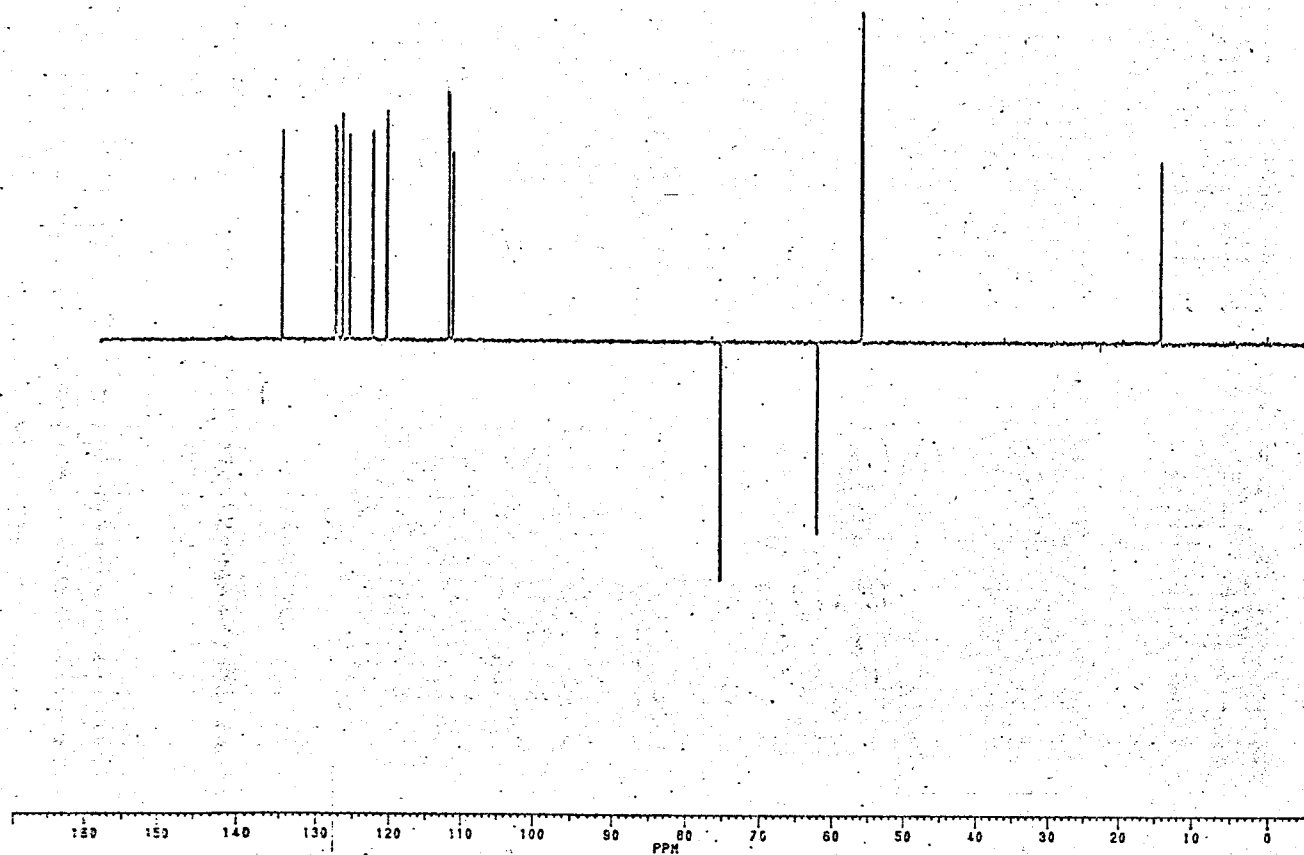
E-16b Espectro de Correlação Heteronuclear (HETCOR) de
(108), 300 MHz, (CDCl₃/TMS).



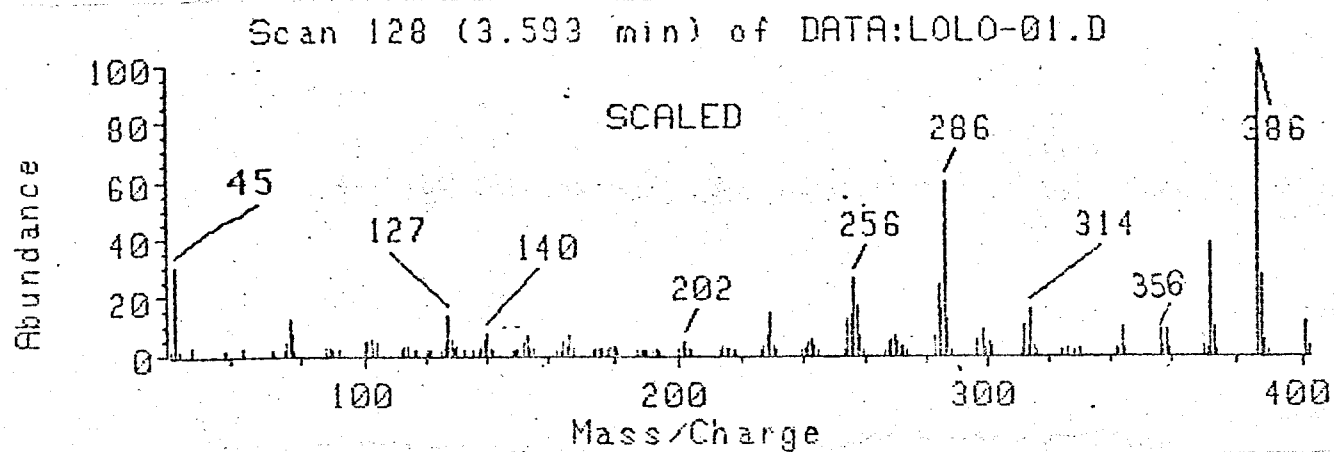
E-19 Espectro de IV de (109), 7-etoxicarbonil-13-(metoximetilindol)-[2',3',3,4]-pirido[2,1-b]-5-quinazolinona; (nujol).



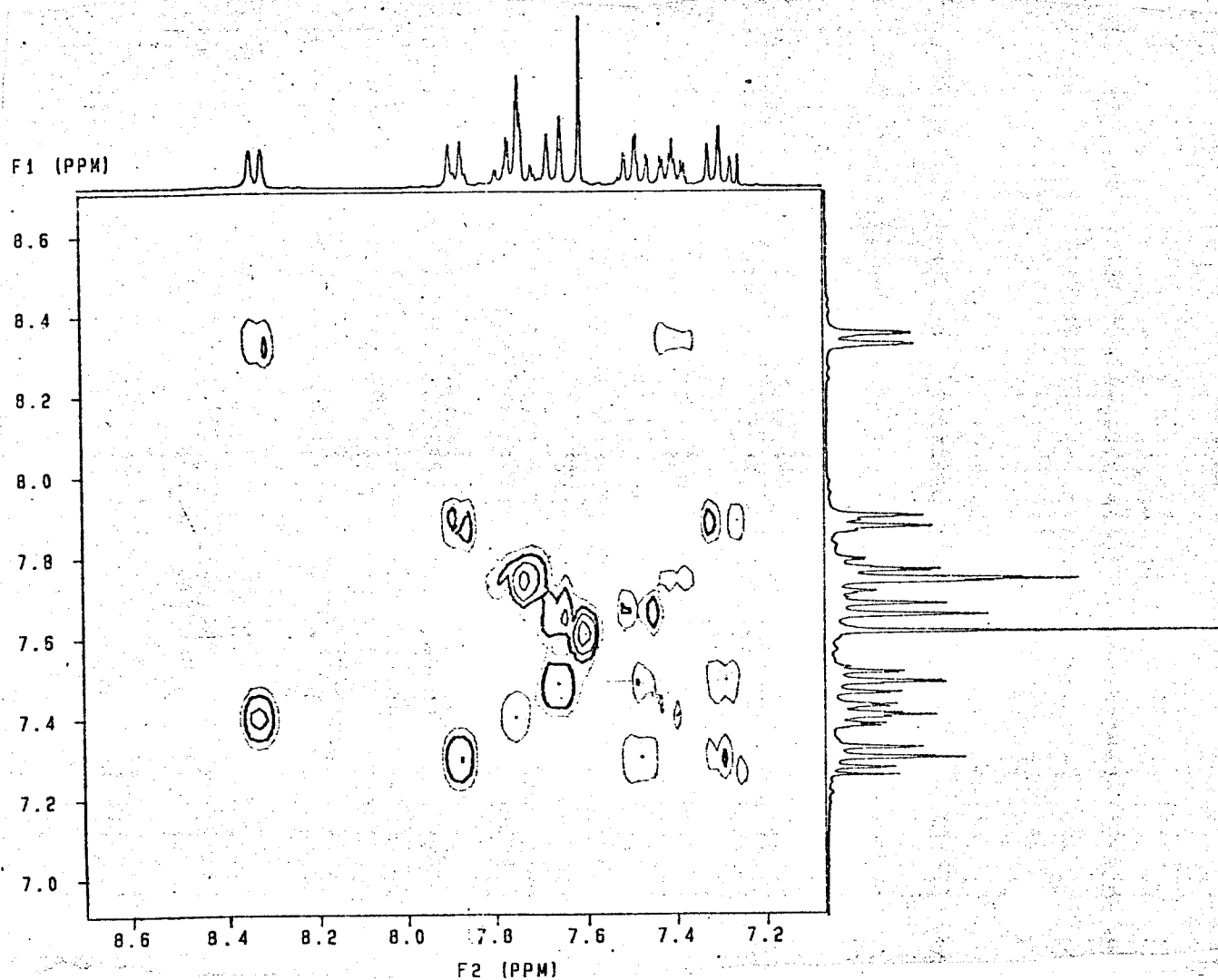
E-20 Espectro de RMNP de (109D), 300 MHz, (CDCl_3/TMS).



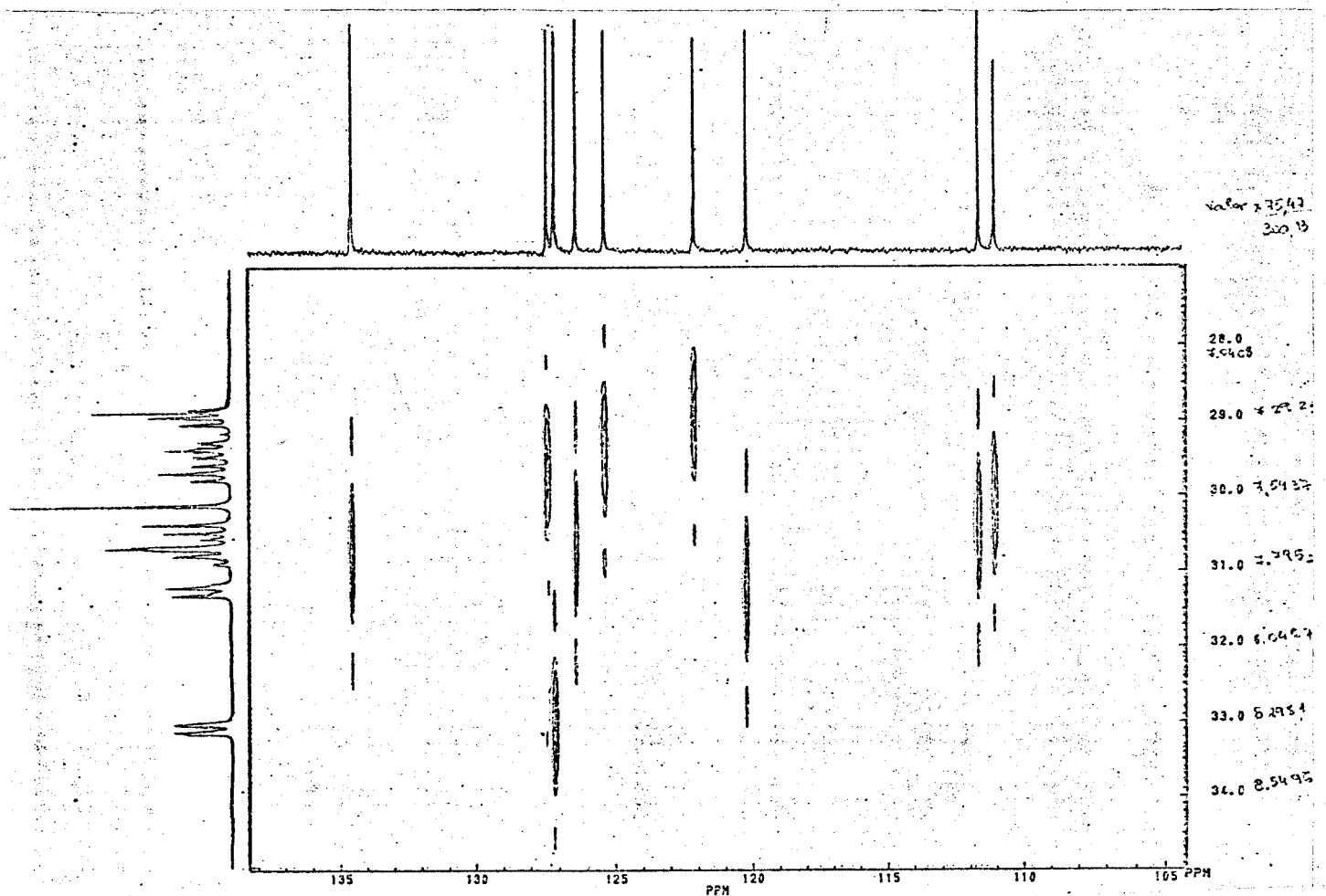
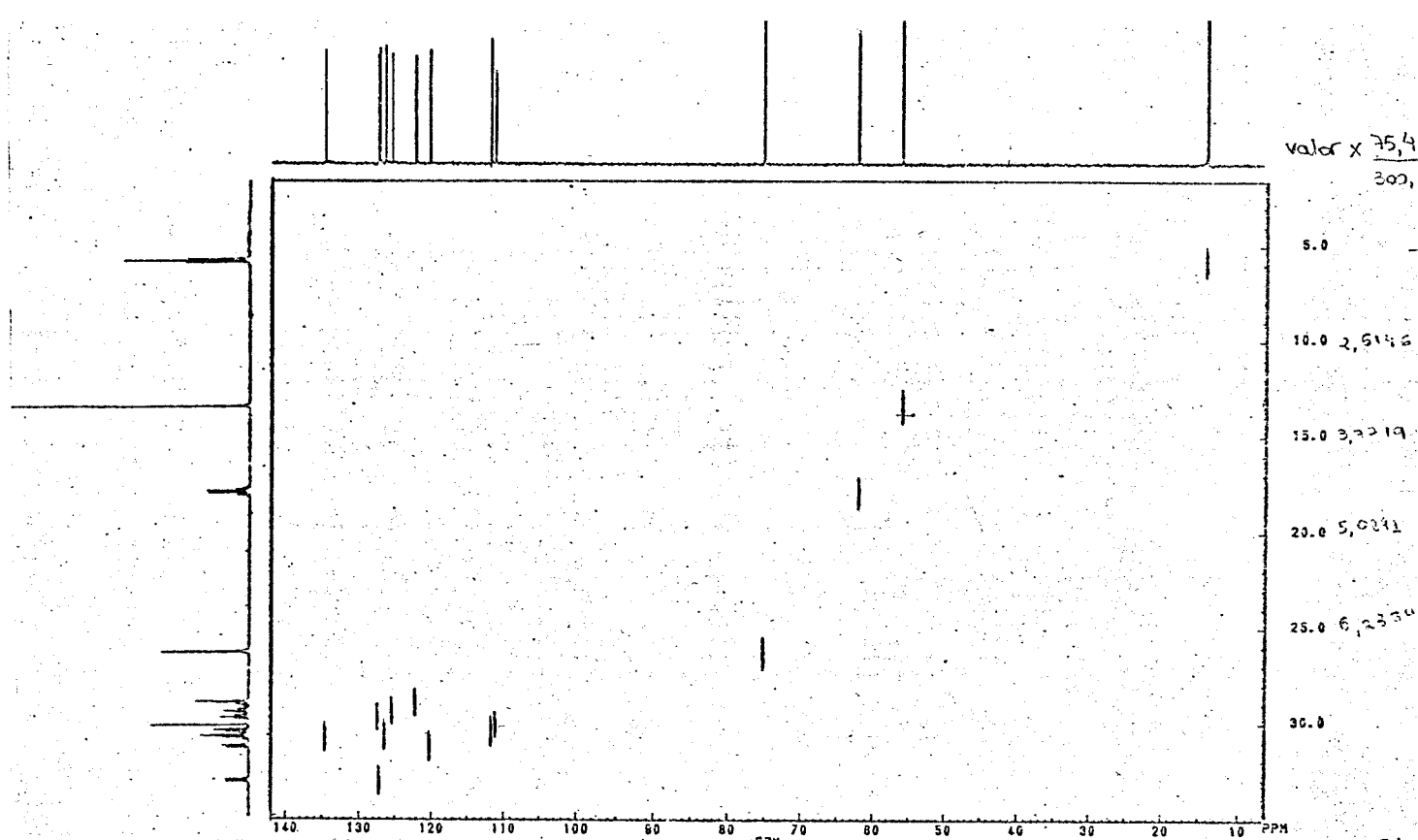
E-21 Espectro de RMNC de (109), 75 MHz, (CDCl₃/TMS).



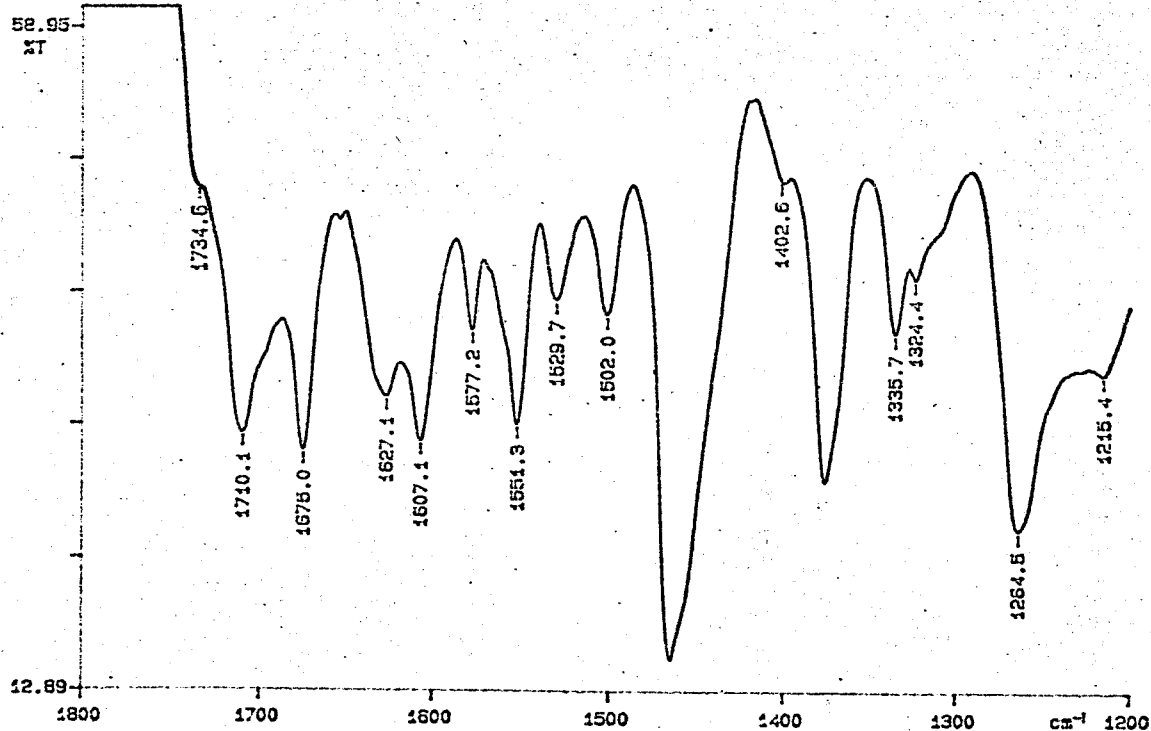
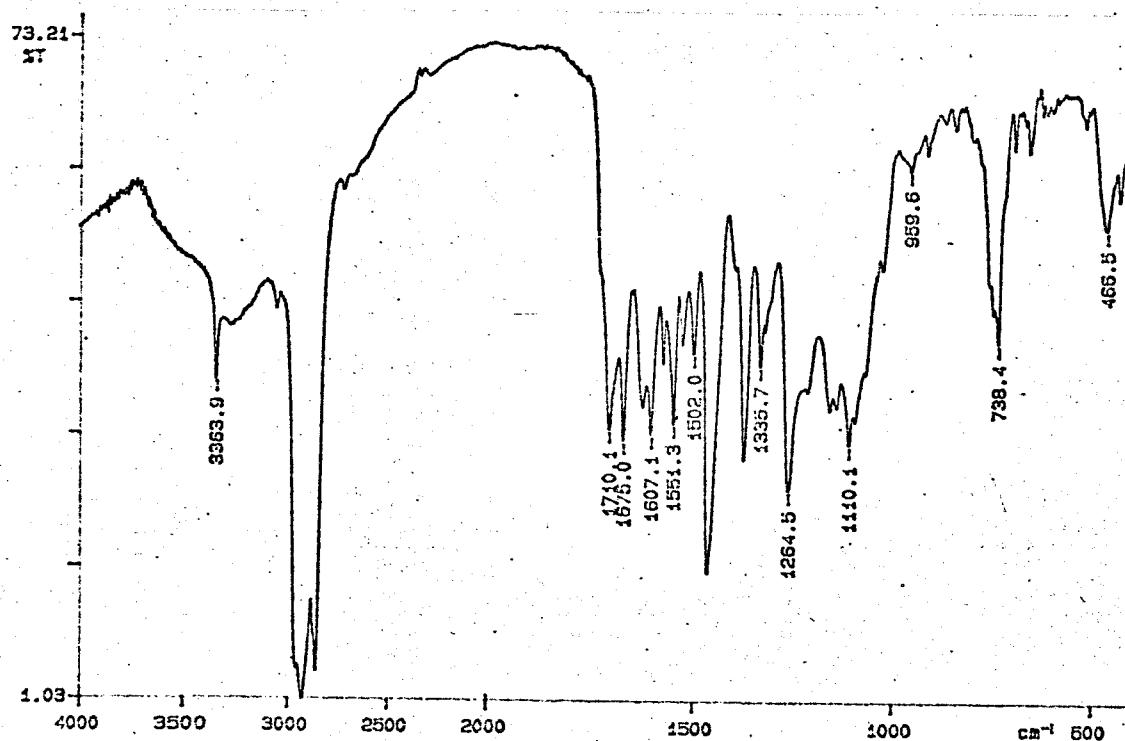
E-22 Espectro de Massas de (109).



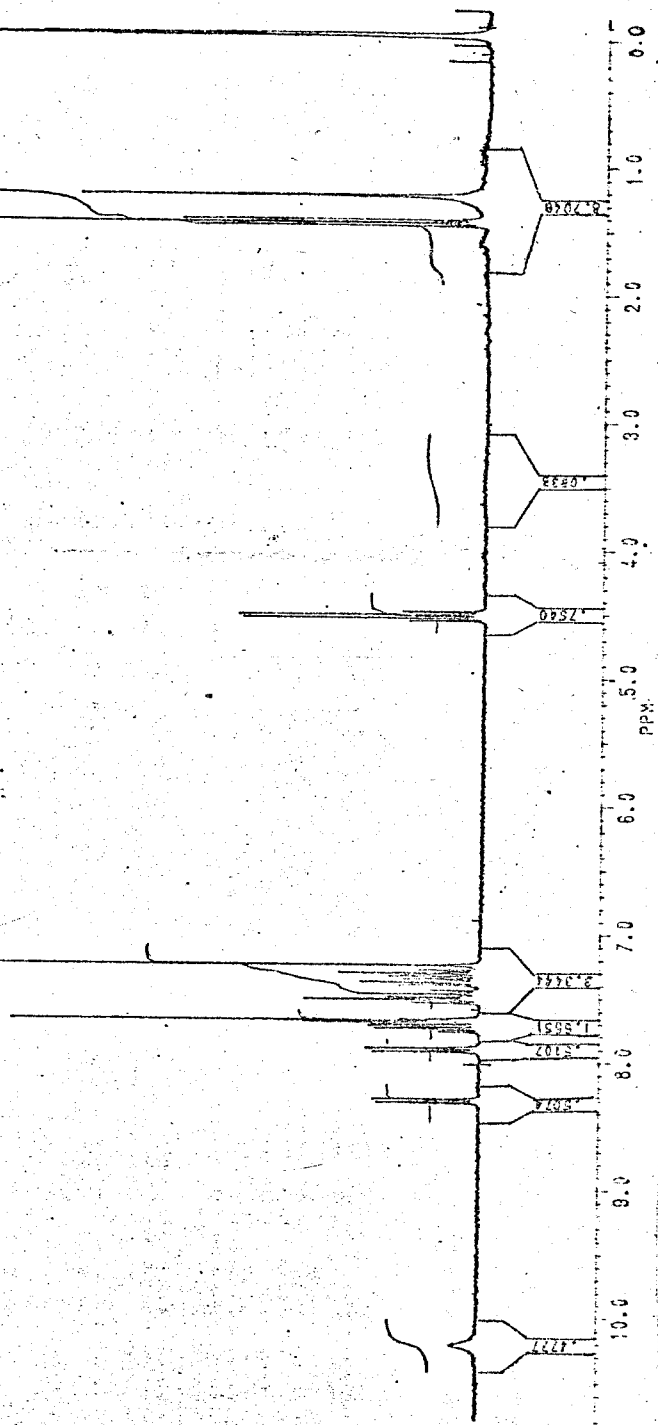
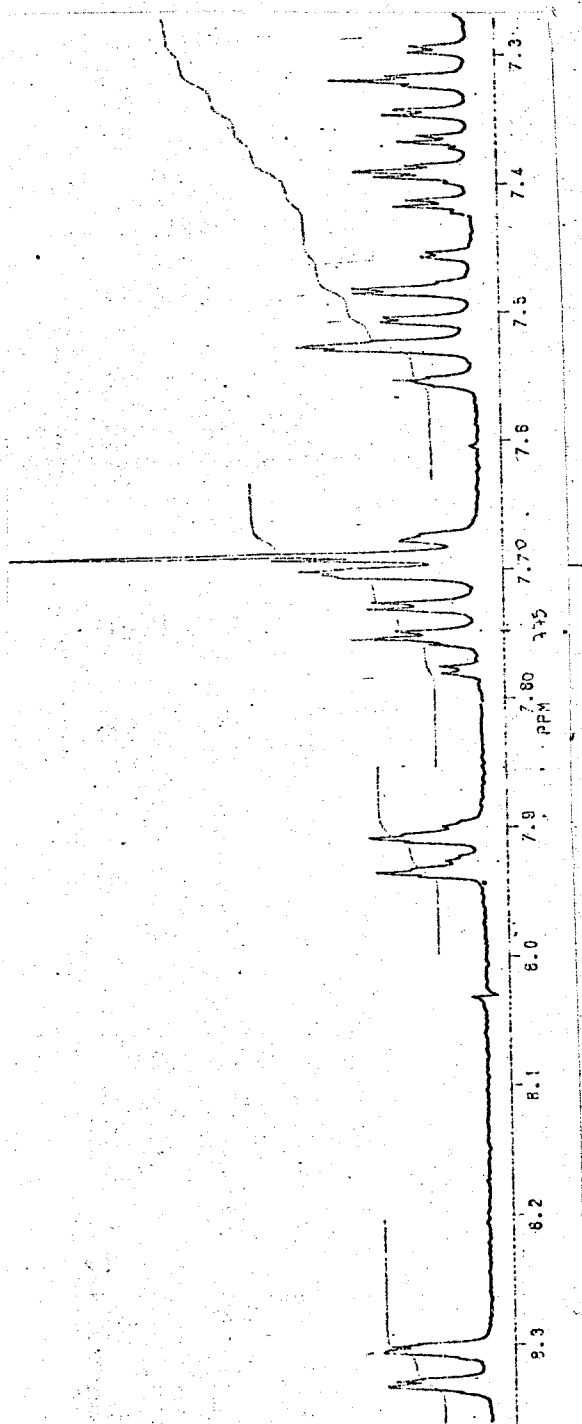
E-23 Espectro Bidimensional de Correlação Homonuclear (COSY) de (109), 300 MHz, (CDCl₃/TMS).



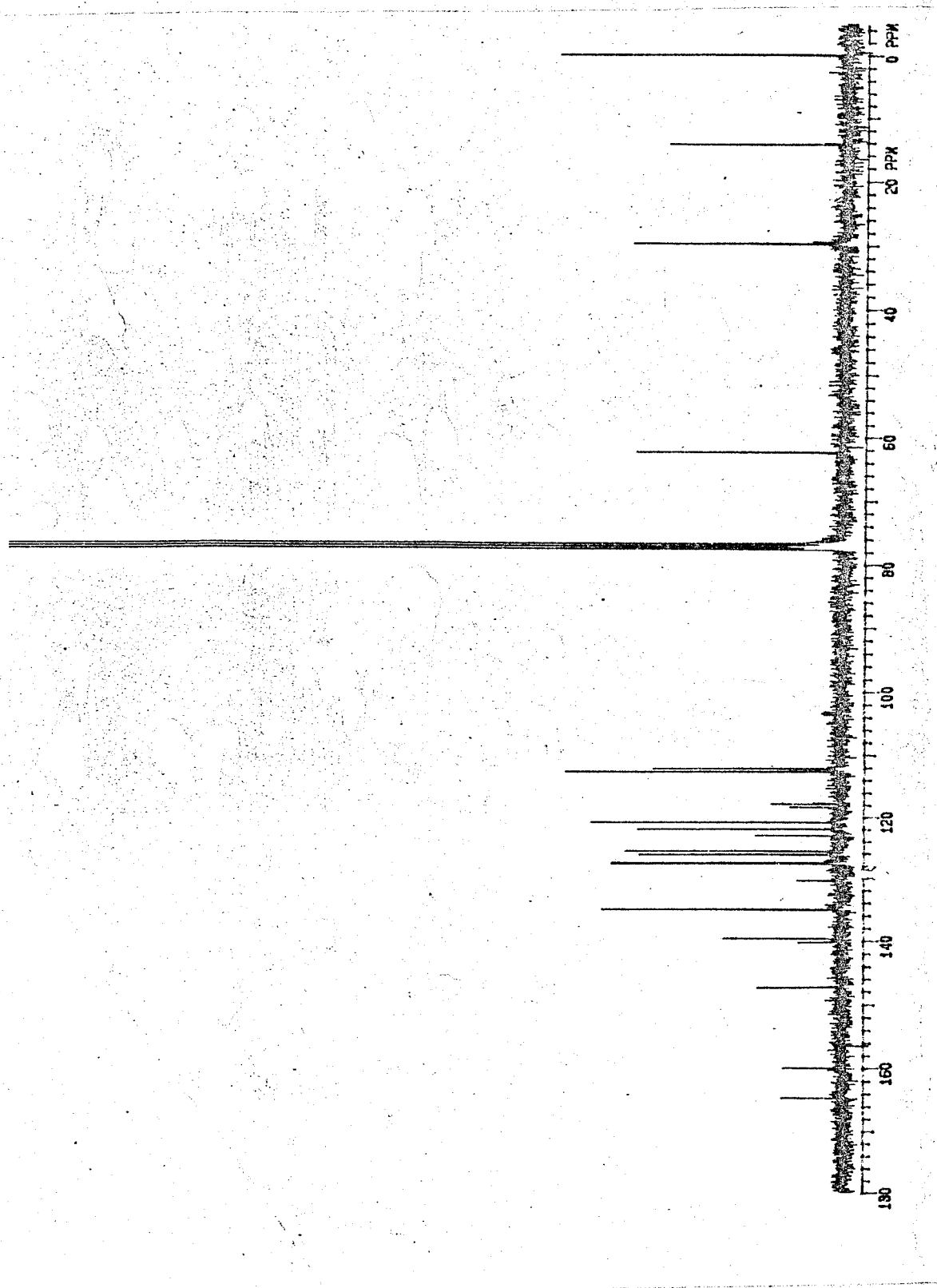
E-24 Espectro Bidimensional de Correlação Heteronuclear (HETCOR) de (109), 300 MHz, (CDCl₃/TMS).



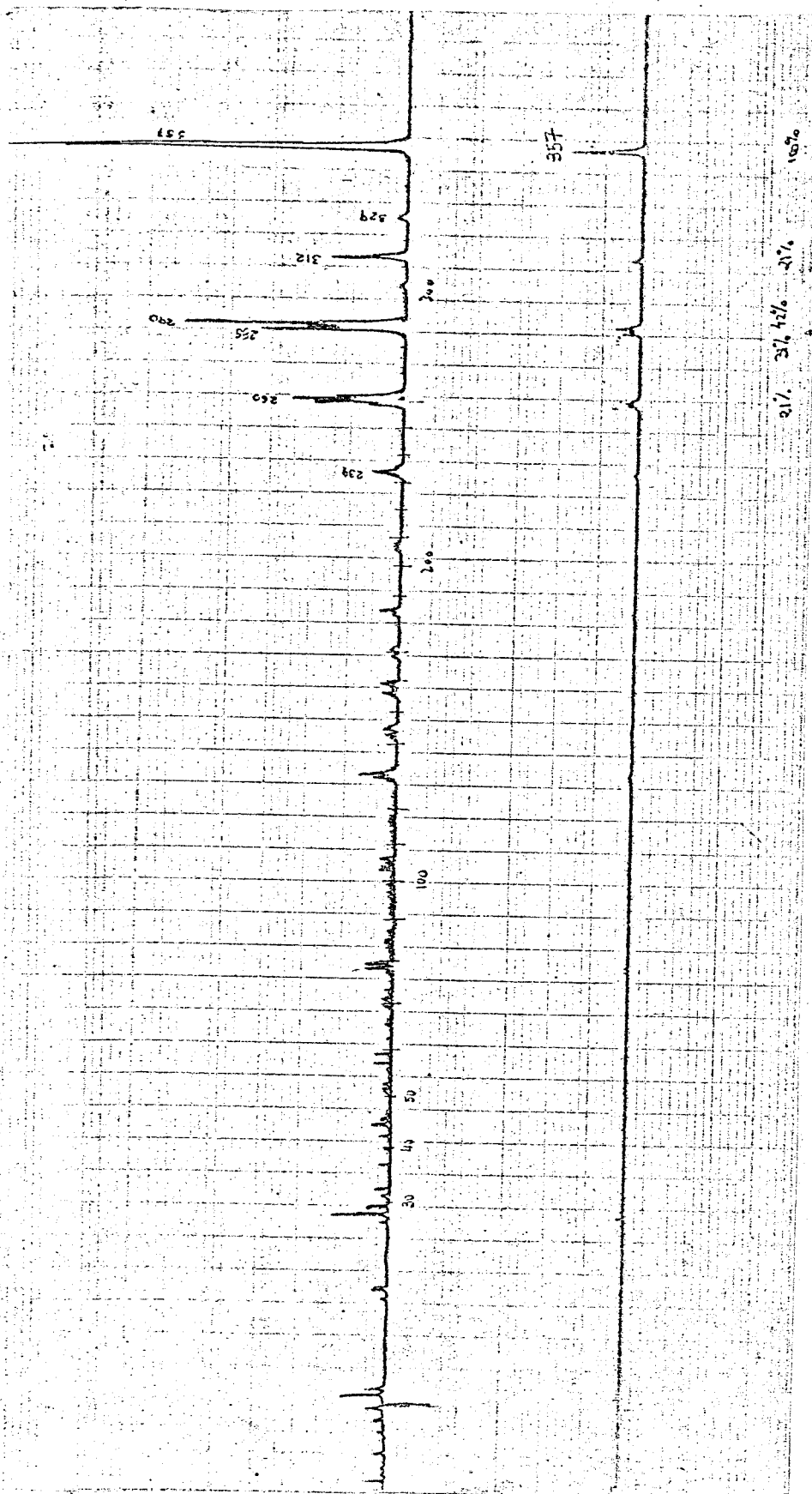
E-25 Espectro de IV de (110), 7-etoxicarbonil-13H-indol-[2',3',3,4]-pirido[2,1-b]-5-quinazolinona; (nujol).



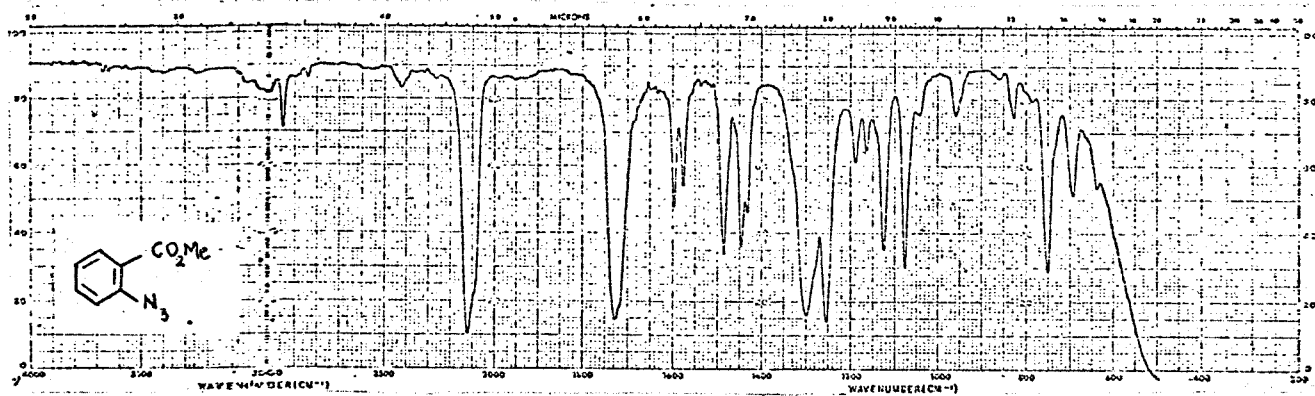
E-26 Espectro de RMNP de C11O2, 300 MHz, (CDCl3/TMS).



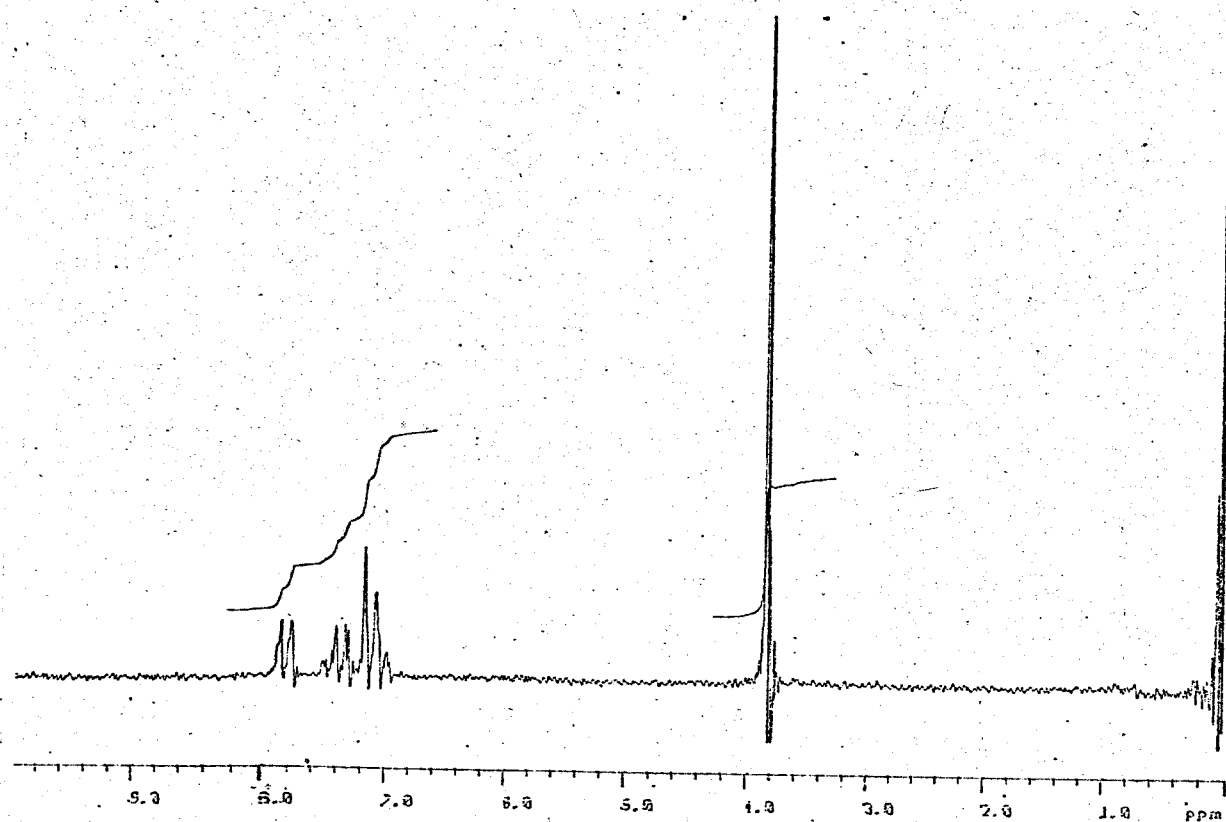
E-40 Espectro de RMNC de $\text{C}110$, 75 MHz, CDCl_3/TMS .



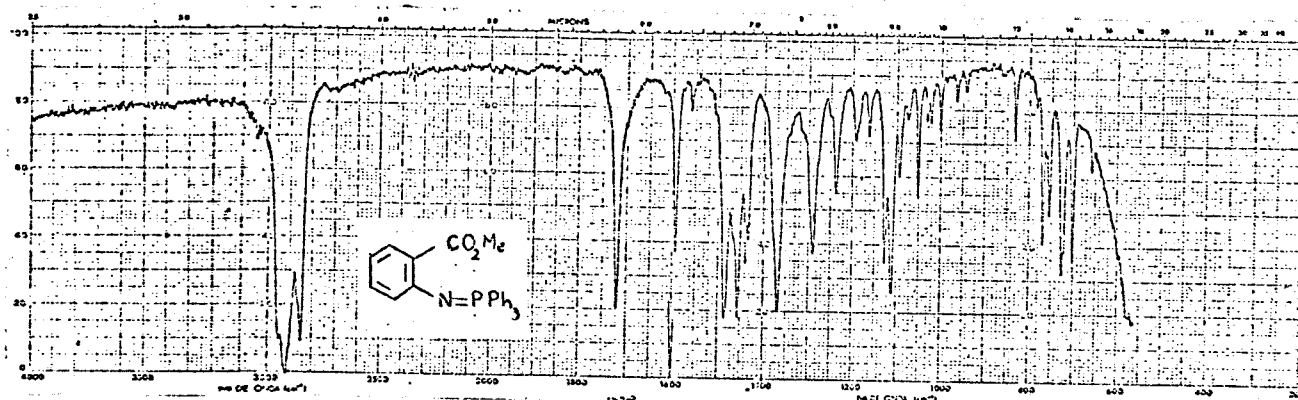
E-27 Espectro de Massas de C110).



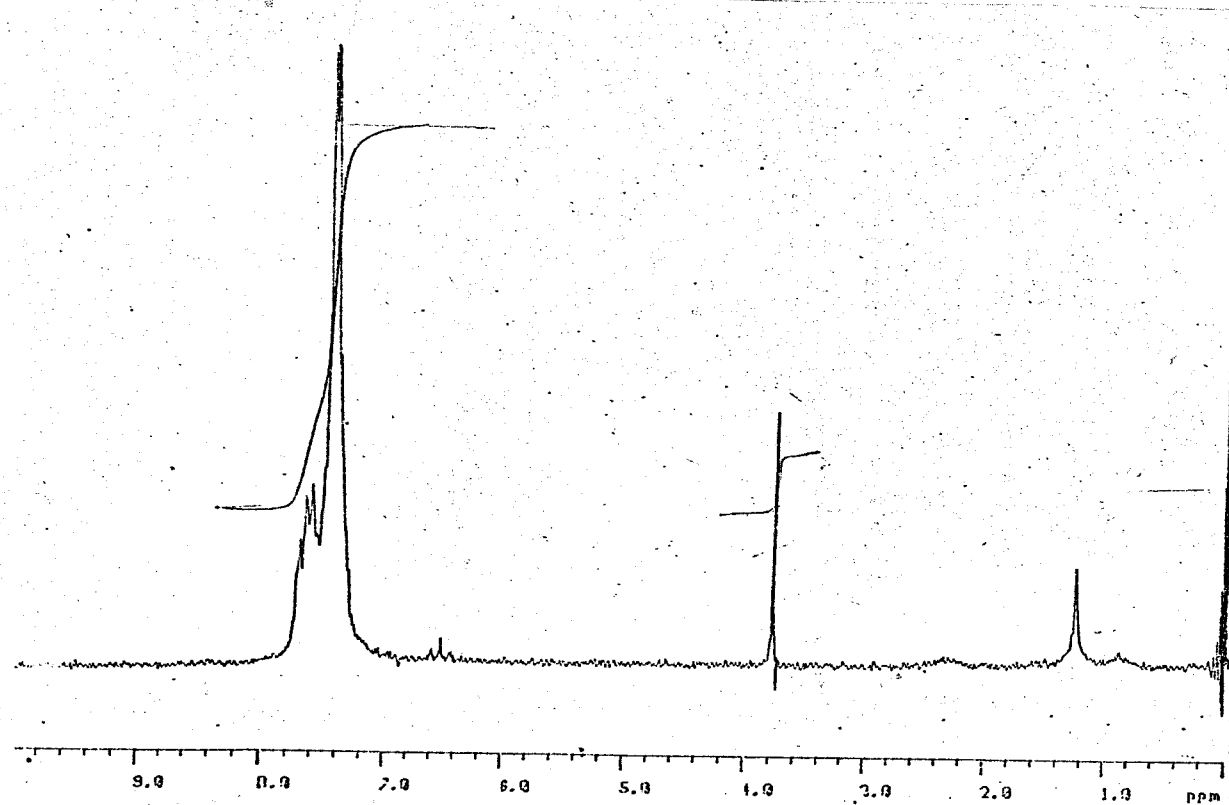
E-29 Espectro de IV de (112)



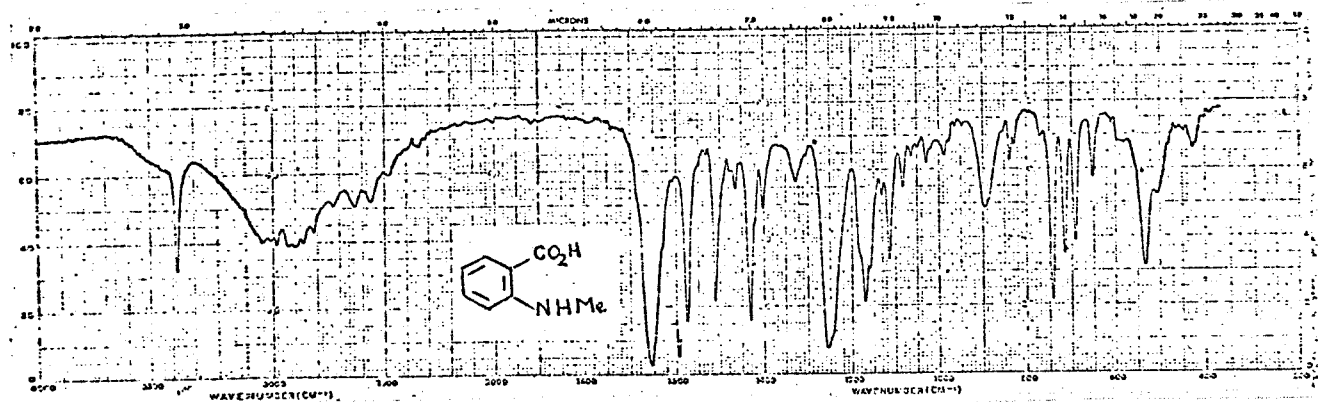
E-30 Espectro de RMNP de (112), 80 MHz.



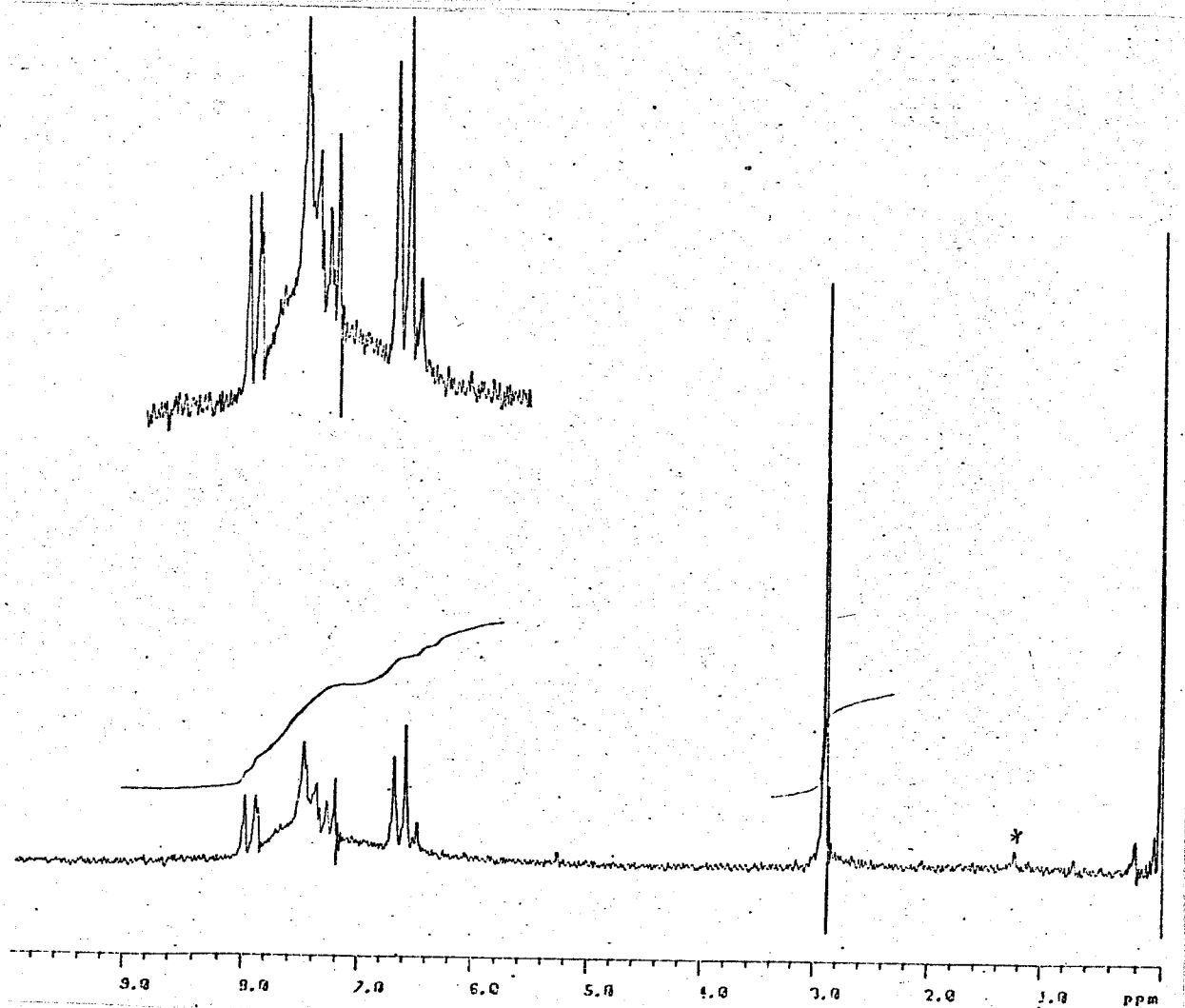
E-31 Espectro de IV de (113).



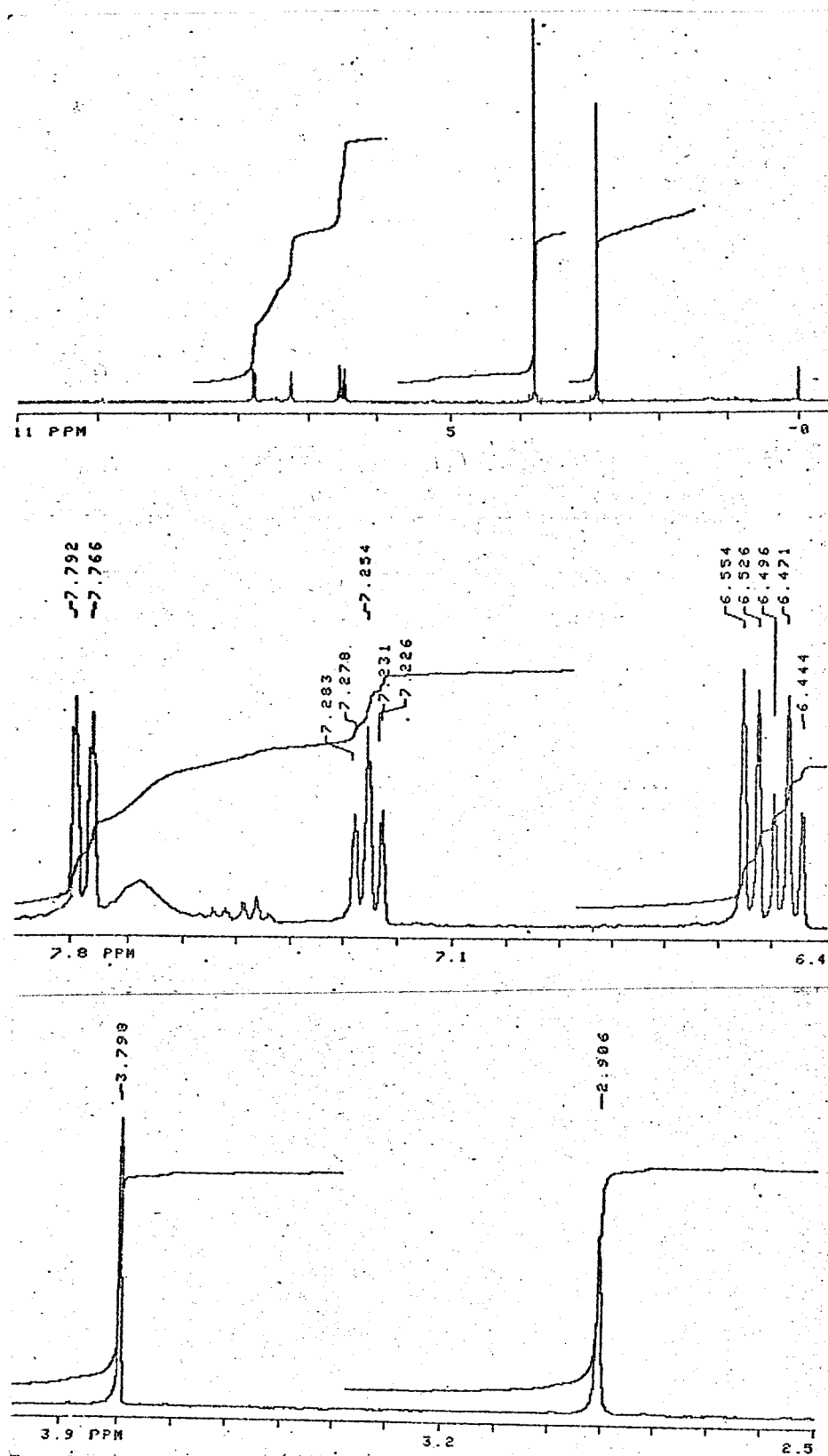
E-32 Espectro de RMNP de (113), 80 MHz, (CDCl₃/TMS).



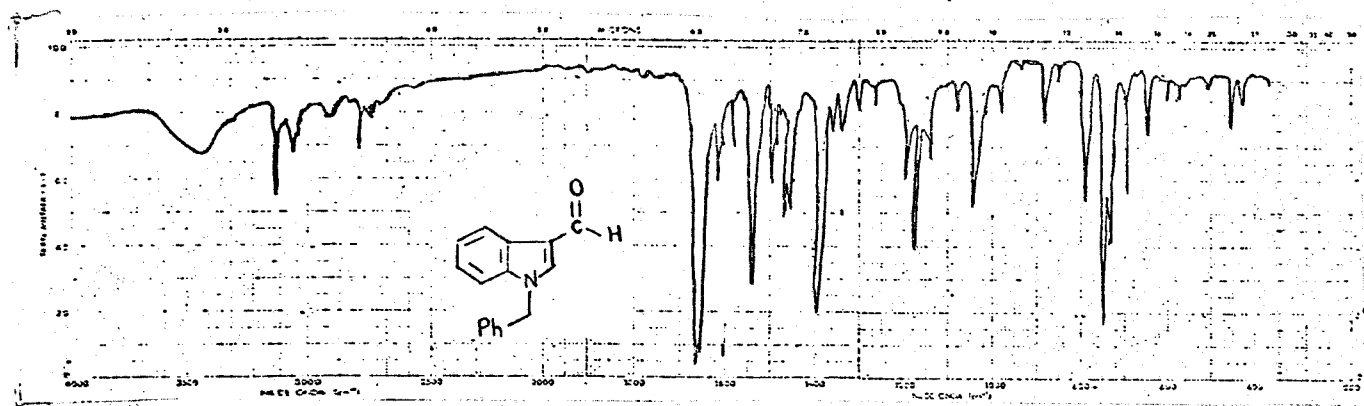
E-33 Espectro de IV de (115).



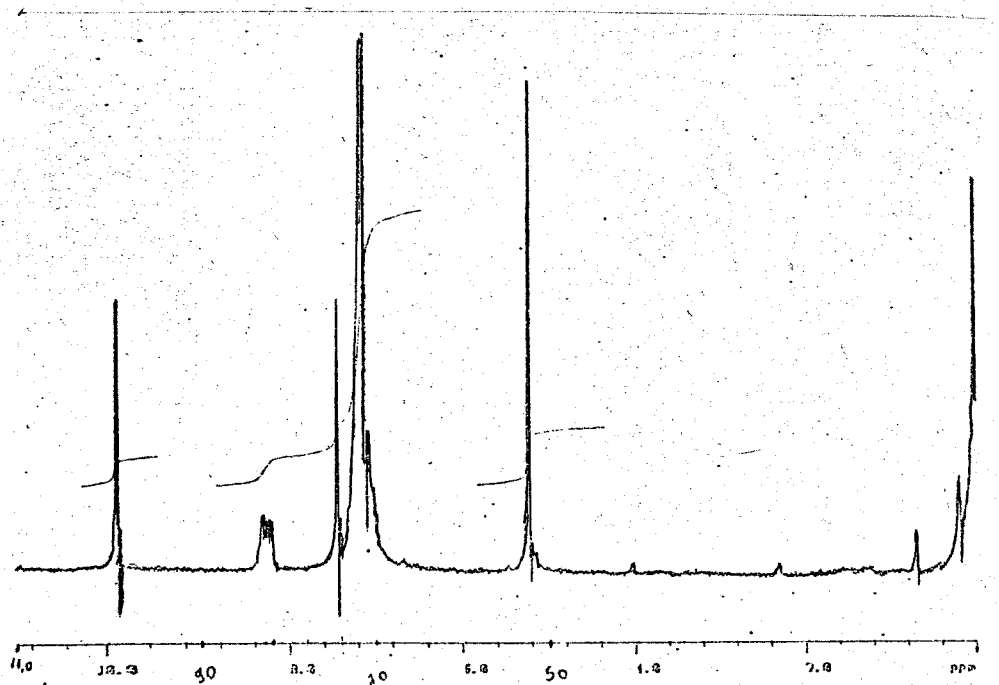
E-34 Espectro de RMNP de (115), 80 MHz, (CDCl₃/TMS).



E-35 Espectro de RMNP de (117), N-metil-2-minobenzoato de metila, 300 MHz, (CDCl_3/TMS).



E-37 Espectro de IV de (111).



E-38 Espectro de RMNP de (111).