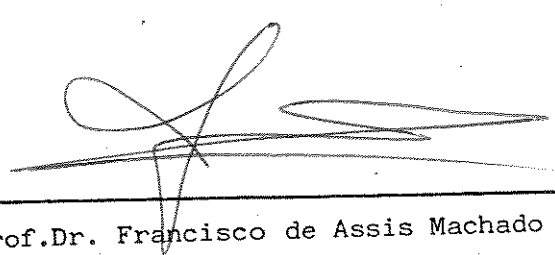


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

"Este exemplar corresponde a redação final da  
Tese defendida por Raquel Marques Braga  
e Aprovado pela Comissão Julgadora



---

Prof. Dr. Francisco de Assis Machado Reis

*Campinas 10 de abril de 1989*

SÍNTESE DO ESQUELETO SARPAGINA  
E ANÁLISE CONFORMACIONAL DE  
ALGUNS SISTEMAS INDOLOQUINOLIZIDÍNICOS

· RAQUEL MARQUES BRAGA  
TESE DE DOUTORADO

ORIENTADOR: PROF. DR. FRANCISCO A. M. REIS

CAMPINAS

1989

" .... amanhã  
será outro dia.  
Para ele viajas  
vamos para ele.  
Venceste o desgosto,  
calcaste o indivíduo,  
já teu passo avança  
em terra diversa.  
Teu passo: outros passos  
ao lado do teu.  
O pisar de botas,  
outros nem calçados,  
mas todos pisando,  
pés no barro, pés  
n'água, na folhagem,  
pés que marcham muitos,  
alguns se desviam,  
mas tudo é caminho.  
Tantos: grossos, brancos,  
negros, rubros, pés,  
tortos ou lanhados,  
fracos, retumbantes,  
gravam no chão mole  
marcas para sempre:  
pois a hora mais bela  
surge da mais triste."

(uma hora e mais outra)  
CARLOS DRUMOND DE ANDRADE

Às minhas filhas,

Paula e Cláudia.

À minha mãe

À memória de meu pai

Ao Prof. Dr. Francisco de Assis Machado Reis, o meu  
agradecimento, pela compreensão e amizade com que orientou  
este trabalho.



Aos meus irmãos, Wilson, Eugênio e Maria Júlia, às  
minhas cunhadas Regina (Re), Regina (Gina) e ao meu cunhado  
Humberto,

Às amigas Maria Sílvia, Paula, Bete, Tânia, Heloisa e  
Cristina,

pelo carinho, apoio e incentivo, o meu mais sincero e  
profundo reconhecimento.

Os meus agradecimentos,

Ao Prof. Dr. Youshiyuki Hase, pela orientação na utilização do programa MM2.

A Cristiane Poupat e Alain Ahond pelos espectros de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz.

Ao Prof. Dr. Fred Fujiwara e Profa. Dra. Anita J. Marsaioli pelos espectros de RMN- $^1\text{H}$  a 100 MHz e RMN- $^{13}\text{C}$  a 25 MHz.

Ao Prof. Dr. E. E. Castellano pelo Raio- X do composto 33.

Ao Prof. Dr. Marco Aurélio de Paoli pelas traduções dos artigos em alemão e por permitir a utilização dos espectrofotômetros de IV, UV, e da impressora Grafix.

À Bruker Analytische Messtechnik GMBH pelos espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  a 75 MHz e pelos espectros de RMN- $^1\text{H}$  a 300 MHz e pelos espectros de 2D-RMN- $^1\text{H}$  da cetona 33.

Ao Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli pelas discussões sobre os mecanismos de reações, pela revisão atenta deste texto e pelas sugestões apresentadas.

Ao Prof. Pedro Vasquez e ao Paolo pelo auxílio na utilização do programa PLUTO (desenho das cetonas em perspectiva).

Ao Valmir pelo auxílio na utilização do programa PLT (desenho das estruturas).

À Maria Angélica Purchio pela amizade e pelo auxílio na realização da parte experimental.

À Maria Luiza de Souza pelos espectros no IV e UV.

Aos colegas do laboratório, Prof. Dr. José Augusto, Tânia, Genaro, Ana, Lolô, Paulo, Arimatéia e Carlão cuja amizade sempre nos incetivou.

## Indice

|                                                                                               | pag. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Abstract                                                                                      |      |
| Resumo                                                                                        |      |
| Introdução                                                                                    | 1    |
| Cap I. Obtenção do esqueleto sarpagina                                                        |      |
| I.1 Introdução                                                                                | 10   |
| I.2 Discussão dos resultados                                                                  | 20   |
| Cap II. Análise conformacional de sistemas indolo-<br>quinolizidínicos                        |      |
| II.1 Introdução                                                                               | 63   |
| II.2 Análise dos intermediários indoloquinolizi-<br>dínicos na síntese do esqueleto sarpagina | 77   |
| a) RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz e 2D-RMN para <u>33</u>                                      | 79   |
| b) RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz                                                              | 88   |
| c) RMN- <sup>13</sup> C                                                                       | 119  |
| Cap III. Análise conformacional assistida por computador                                      |      |
| III.1 Introdução                                                                              | 127  |
| III.2 Análise conformacional, por Mecânica<br>Molecular, dos sistemas indoloquinolizidínicos  | 132  |
| Conclusão                                                                                     | 162  |
| Parte Experimental                                                                            | 163  |
| Apêndice 1 Dados cristalográficos para <u>33</u>                                              | 234  |

### Índice de Esquemas

|                                                                                 | pag |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----|
| I. Síntese biogenética da ajmalina                                              | 12  |
| II. Síntese da dregamina e epidregamina                                         | 14  |
| III. 1ª proposta para obtenção do esqueleto sarpagina                           | 17  |
| IV. 2ª proposta para obtenção do esqueleto sarpagina                            | 19  |
| V. Obtenção do esqueleto sarpagina                                              | 21  |
| VI. Obtenção de compostos $\beta$ -carbolínicos a partir do triptofano          | 30  |
| VII. Obtenção de indoloquinolizidinas a partir da triptamina                    | 34  |
| VIII. Mecanismo de ciclo adição proposto para obtenção das indoloquinolizidinas | 46  |
| IX. Mecanismo de adição proposto para obtenção das indoloquinolizidinas         | 49  |

### Índice de Quadros

|                                                                                           | pag |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| I. Deslocamento químico em RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>37</u> , <u>38</u> e <u>39</u>      | 23  |
| II. Deslocamento químico em RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>40</u> , <u>41</u> e <u>42</u>     | 24  |
| III. Comparação das diferentes conformações das cetonas                                   | 55  |
| IV. Deslocamento químico em RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>66</u> , <u>67</u> e <u>68</u>     | 69  |
| V. Deslocamento químico em RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>72</u> e <u>73</u>                  | 74  |
| VI. Deslocamentos químicos em RMN- $^1\text{H}$ de heteroyohimbanos                       | 110 |
| VII. Deslocamentos químicos em RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>33</u> , <u>34</u> e <u>35</u>  | 121 |
| VIII. Conformações para <u>33</u> , <u>34</u> e <u>35</u>                                 | 123 |
| IX. Deslocamentos químicos em RMN- $^{13}\text{C}$ para <u>44</u> , <u>59</u> e <u>60</u> | 125 |
| X. Comparação entre ângulos de ligação teóricos e experimentais                           | 134 |
| XI. Deslocamentos químicos em RMN- $^{13}\text{C}$ para trans e cis quinolizidinas        | 154 |

## Índice de Tabelas

|                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| I. Variações nas condições da reação de <u>54</u> com <u>55</u>                                                          | 35  |
| II. Dados de IV, UV e EM de <u>33</u> , <u>34</u> e <u>35</u>                                                            | 39  |
| III. Comparação dos dados de RMN- <sup>1</sup> H a 100 MHz de <u>33</u> , <u>34</u> e <u>35</u> com a literatura         | 41  |
| IV. Métodos para identificação e elucidação de estruturas de produtos naturais                                           | 63  |
| V. Dados de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz de <u>33</u>                                                                   | 80  |
| VI. Dados de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de <u>33</u>                                                                  | 89  |
| VII. Conclusões a partir de dupla irradiação de <u>33</u> 92 e                                                           | 93  |
| VIII. Dados de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de <u>34</u>                                                                | 102 |
| IX. Conclusões a partir de dupla irradiação de <u>34</u>                                                                 | 104 |
| X. Dados de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de <u>35</u>                                                                   | 112 |
| XI. Conclusões a partir de dupla irradiação de <u>34</u>                                                                 | 113 |
| XII. Dados de RMN- <sup>13</sup> C das cetonas <u>33</u> , <u>34</u> e <u>35</u>                                         | 120 |
| XIII. Resultados de MM para <u>80</u>                                                                                    | 137 |
| XIV. Resultados de MM para <u>81</u>                                                                                     | 138 |
| XV. Resultados de MM para <u>82</u>                                                                                      | 139 |
| XVI. Resultados de MM para <u>83</u>                                                                                     | 140 |
| XVII. Resultados de MM para <u>32</u>                                                                                    | 143 |
| XVIII. Resultados de MM para <u>35</u>                                                                                   | 144 |
| XIX. Resultados de MM para <u>34</u>                                                                                     | 145 |
| XX. Resultados de MM para <u>33</u>                                                                                      | 146 |
| XXI. Comparação em MM de <u>80</u> , <u>81</u> , <u>82</u> e <u>83</u> com <u>32</u> , <u>33</u> , <u>34</u> e <u>35</u> | 148 |
| XXII. Comparação de dados de entrada e saída em MM de <u>34</u>                                                          | 150 |
| XXIII. Comparação entre J <sub>calc.</sub> e J <sub>obs.</sub> para <u>33</u> , <u>34</u> e <u>35</u>                    | 152 |
| XXIV. Comparação entre os ângulos de ligação calculados por MM com aqueles determinados por Raio-X                       | 154 |
| XXV. Dados de entrada para cálculo em MM                                                                                 | 194 |

## Índice de Figuras

|                                                                          | pag |
|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| Ia. Espectro no IV de <u>46</u>                                          | 28  |
| Ib. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de <u>46</u>                         | 28  |
| II. Espectro no IV de <u>45</u>                                          | 58  |
| IIIb. Espectro de massa de <u>45</u>                                     | 60  |
| IIIa. Espectro de massa de <u>34</u>                                     | 60  |
| IIIc. Espectro de massa de 17K                                           | 60  |
| IIId. Espectro de massa de 12K                                           | 60  |
| IV. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz de <u>33</u>               | 81  |
| Va. COSY AC-300 de <u>33</u>                                             | 82  |
| Vb. COSY AC-300 de <u>33</u>                                             | 83  |
| VIa. Expansão de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz de <u>33</u> (0 - 2 ppm)  | 84  |
| V Ib. Expansão de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz de <u>33</u> (2 - 3 ppm) | 85  |
| V Ic. Expansão de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz de <u>33</u> (3 - 4 ppm) | 86  |
| V Id. Expansão de RMN- <sup>1</sup> H a 300 MHz de <u>33</u> (7 - 8 ppm) | 87  |
| VII. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de <u>33</u>              | 90  |
| VIII. Espectro de dupla irradiação de <u>33</u>                          | 94  |
| IX. Espectro de dupla irradiação de <u>33</u>                            | 95  |
| X. Raio- X de <u>33</u>                                                  | 100 |
| XI. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de <u>34</u>               | 103 |
| XII. Dupla irradiação de <u>34</u>                                       | 105 |
| XIII. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H a 400 MHz de <u>35</u>             | 114 |
| XIV. Dupla irradiação em 4,58 ppm de <u>35</u>                           | 115 |
| XV. Dupla irradiação em 3,45 ppm de <u>35</u>                            | 116 |
| XVI. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de <u>37</u>                        | 200 |
| XVII. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C de <u>37</u>                      | 201 |
| XVIII. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de <u>38</u>                      | 202 |
| XIX. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C de <u>38</u>                       | 203 |
| XX. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de <u>39</u>                         | 204 |
| XXI. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C de <u>39</u>                       | 205 |
| XXII. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C de <u>40</u>                      | 206 |
| XXIII. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de <u>41</u>                      | 207 |
| XXIV. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C de <u>41</u>                      | 208 |
| XXV. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H de <u>42</u>                        | 209 |

### Índice de Figuras (cont)

|                                                                             | pag |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| XXVI. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>42</u>                         | 210 |
| XXVII. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ de $\alpha$ -etilacetoacetato de etila | 211 |
| XXVIII. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ de <u>43</u>                          | 212 |
| XXIX. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ de <u>44</u>                            | 213 |
| XXX. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>44</u>                          | 214 |
| XXXI. Espectro no IV de <u>33</u>                                           | 215 |
| XXXII. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>33</u> (25 MHz)               | 216 |
| XXXIIIa. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>33</u> (75 MHz)             | 217 |
| XXXIIIb. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>33</u> (75 MHz)             | 218 |
| XXXIV. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>34</u>                        | 219 |
| XXXV. Espectro no IV de <u>35</u>                                           | 220 |
| XXXVI. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>35</u>                        | 221 |
| XXXVII. Espectro no IV de <u>59</u>                                         | 222 |
| XXXVIII. Espectro no IV de <u>60</u>                                        | 223 |
| XXXIX. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ de <u>47</u>                           | 224 |
| XL. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>47</u>                           | 225 |
| XLI. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ de <u>48</u>                             | 226 |
| XLII. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>48</u>                         | 227 |
| XLIII. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ de <u>50</u>                           | 228 |
| XLIV. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>50</u>                         | 229 |
| XLV. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ de <u>51</u>                             | 230 |
| XLVI. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>51</u>                         | 231 |
| XLVII. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ de <u>53</u>                           | 232 |
| XLVIII. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ de <u>53</u>                       | 233 |
| XLIX. Projecção no plano x,y do modelo da conformação <u>33c</u>            | 192 |
| L. Variação das energias conformacionais para <u>33a</u>                    | 196 |
| LI. Variação das energias conformacionais para <u>33b</u>                   | 197 |
| LII. Variação das energias conformacionais para <u>33c</u>                  | 198 |

## ABREVIACES

|                  |                                        |
|------------------|----------------------------------------|
| IV.....          | infra-vermelho                         |
| RMN.....         | ressonância magnética nuclear          |
| $J_{calc}$ ..... | constante de acoplamento calculada(Hz) |
| $J_{obs}$ .....  | constante de acoplamento observada(Hz) |
| MM.....          | Mecânica Molecular                     |
| UV.....          | ultra-violeta                          |
| EM.....          | Espectro de massa                      |
| MHz.....         | megahertz                              |
| ppm.....         | partes por milhão                      |
| MeOH.....        | metanol                                |
| PPE.....         | polifosfato de etila                   |
| $\delta$ .....   | deslocamento químico (ppm)             |
| $\nu$ .....      | número de onda ( $cm^{-1}$ )           |
| $\lambda$ .....  | comprimento de onda ( $\text{\AA}$ )   |
| CCD.....         | cromatografia em camada delgada        |
| pf.....          | ponto de fusão                         |
| s.....           | sinal simples                          |
| d.....           | sinal duplo (dubleto)                  |
| dd.....          | duplodubleto                           |
| t.....           | sinal triplo (tripleto)                |
| q.....           | sinal quádruplo                        |
| m.....           | sinal múltiplo                         |
| dt.....          | duplotriplo                            |
| 2D-RMN.....      | RMN- bidimensional                     |
| COSY.....        | espectro de correlao homonuclear(H-H) |
| EtOH.....        | etanol                                 |
| BuLi.....        | butiltio                              |
| AcOH.....        | cido actico                          |



### Abstract

Three unknown quaternary sarpagine alkaloids were isolated from the Apocynaceae, Peschiera fuchsiaefolia (DC) Miers and the total synthesis of these compounds was envisaged as the theme of this work.

Available procedures reported for the synthesis of indoloquinolizidine system, the target intermediate, were not reproducible.

We have therefore used model compounds to optimize this pathway leading to the isolation of only three of the four predicted indoloquinolizidine ketones.

Comparison of the spectral data and reactivity of these ketones with those in the literature led us to wrong conclusions due to misappropriate stereochemical and conformation assignments in the reported data.

The presence of four assymetric centers in these ketones allow twelve possible conformations but only one of them permits the continuity of the synthetic scheme.

This prompted us to a careful configuration and conformation analysis using high resolution Nuclear Magnetic Ressonance, associated to Molecular Mechanical calculations, leading to the relative configuration of each ketone together with the relative energy, the optimized geometry and its corresponding conformation.

However the previously reported ketone used as an intermediate to build the sarpagine system was not obtained.

Nevertheless, the desired sarpagine skeleton was synthetized by two alternative pathways using two diastereoisomeric ketones.

## Resumo

Durante o estudo da Apocynaceae, Peschiera fuchsiaefolia (D.C.) Miers, foram isolados tres alcalóides quaternários, do tipo sarpagina, que não haviam ainda sido descritos na literatura. A síntese destes compostos, objetivo principal deste trabalho, seria uma complementação do estudo dos alcalóides isolados de Peschiera fuchsiaefolia.

Dada a impossibilidade de reprodução do procedimento descrito na literatura para a obtenção dos sistemas indoloquinolizidínicos, intermediários na obtenção do esqueleto sarpagina desejado, buscamos um procedimento alternativo. Utilizando compostos modelo, variamos as condições de reação, obtendo desta forma 3 cetonas indoloquinolizidínicas.

Comparação dos dados espectrais e reatividade destas cetonas com as da literatura nos levaram a conclusões erradas, devido às atribuições incorretas de configuração relativa dos dados publicados.

A presença de quatro centros assimétricos nas cetonas indoloquinolizidínicas permite doze diferentes conformações, das quais apenas uma possibilita a continuidade da síntese. Dessa forma foi realizado um estudo detalhado das estruturas das cetonas obtidas.

A análise conformacional destes sistemas, foi feita através de Ressonância Magnética Nuclear de alta resolução, juntamente com cálculos teóricos por Mecânica Molecular, que nos forneceu energias relativas, bem como a geometria otimizada de cada conformação.

A partir desta análise, determinamos a configuração relativa de cada uma das cetonas e verificamos que a cetona indicada na literatura, para a obtenção do esqueleto sarpagina, não havia sido obtida.

No entanto, este esqueleto foi alcançado, a partir de duas das cetonas sintetizadas, através de dois caminhos distintos.

## INTRODUÇÃO

Os alcalóides compreendem um conjunto de arranjos estruturais, caminhos biosintéticos e atividades farmacológicas, que não são apresentados por nenhum outro grupo de produtos naturais.<sup>1</sup>

A história dos alcalóides é quase tão antiga quanto a da civilização. Tem-se utilizado drogas contendo alcalóides em poções, remédios, chás, emplastros e venenos por 4000 mil anos. Entretanto, até o início do século XIX não havia sido feita nenhuma tentativa de se isolar qualquer ingrediente terapeuticamente ativo das drogas empregadas.

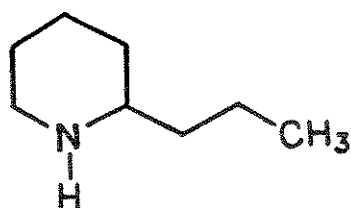
A primeira droga a ser quimicamente investigada foi o ópio, o látex seco da papoula Papaver somniferum, que é muito utilizado na medicina popular apresentando propriedades narcóticas. Em 1803, Desrhone isolou, do ópio, um alcalóide semipuro denominado narcotina e em 1805, Sertuner isolou a morfina e foi ele quem descobriu o caráter básico da morfina.<sup>1</sup>

No período de 1817-1820 no laboratório de Pelletier e Caventou na Faculdade de Farmácia de Paris foram isolados muitos princípios ativos de importância farmacêutica. Entre os alcalóides obtidos neste período estão estriquinina, emetina, brucina, piperina, cafeína, quinina, cinchonina e colchicina. Estes alcalóides são os fundamentos de tudo que se tem feito na química dos alcalóides nos últimos 60 anos.

Em 1826, Pelletier e Caventou obtiveram aconiina 1, um alcalóide de considerável significado histórico. Não somente este alcalóide é o responsável pela morte de Sócrates através da aspiração de veneno de cicuta, mas também porque este foi o primeiro alcalóide a ser caracterizado (1870) e o primeiro a ser sintetizado (1886).<sup>1</sup>

---

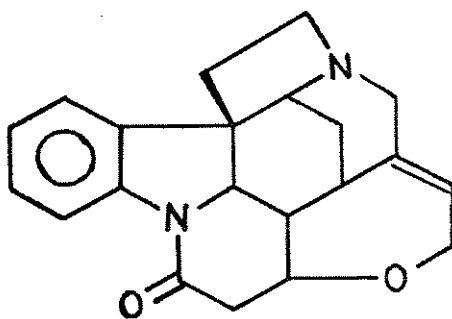
1 G. A. Cordell. "Introduction to alkaloids. A Biogenetic Approach", John Wiley & Sons, (1981).



1

A complexidade molecular da maioria dos alcalóides torna extremamente difícil a tarefa de elucidação das estruturas destes compostos.

O caso da estriquinina 2 é um bom exemplo. Obtida em 1819 por Pelletier e Caventou, ela ocupou 130 anos de investigação química extremamente árdua e frustante, antes de sua estrutura ter sido finalmente elucidada em 1946 por Robinson e colaboradores.<sup>1</sup>

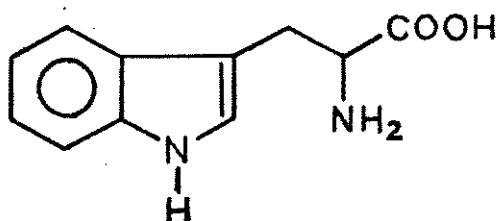


2

A maior fonte de alcalóides, no passado, foram as plantas floríferas, as angiospermas. Nos últimos anos entretanto, tem aumentado consideravelmente o número de exemplos da ocorrência de alcalóides em animais, insetos, organismos marinhos e plantas inferiores.<sup>1</sup>

Os alcalóides, como uma classe, são encontrados predominantemente em plantas florescentes, e por isso, cientistas interessados na organização sistemática de plantas demonstram um grande interesse por estes compostos. Certos grupos (classes químicas) de alcalóides são associados à famílias particulares ou gêneros de plantas.<sup>1</sup>

Os alcalóides indólicos são derivados do triptofano 3 e este grupo de compostos tem sido uma fonte de desafio aos químicos. Tanto aqueles interessados na elucidação de estrutura e correlação química, como aqueles interessados em síntese e biosíntese, pela diversidade estrutural, problemas estereoquímicos e por causa dos rearranjos intrigantes que ocorrem.

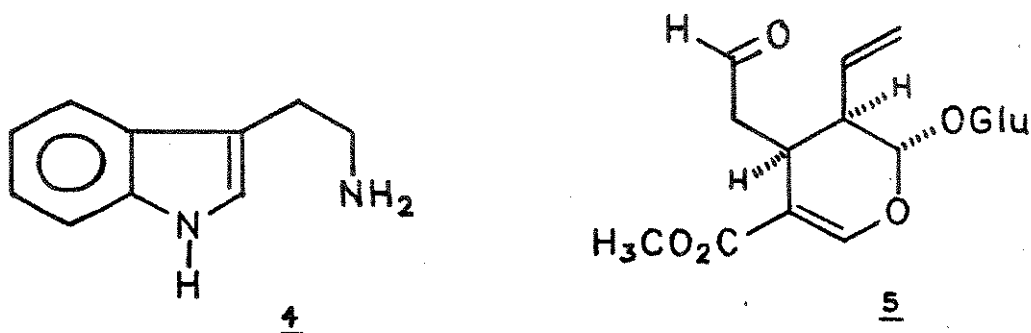


3

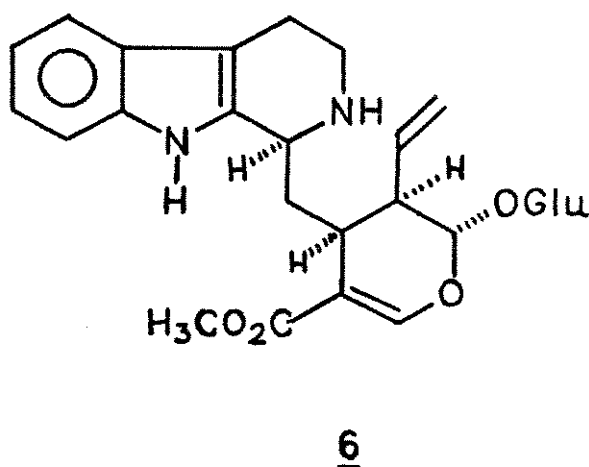
O triptofano 3 é o precursor sintético de muitos alcalóides, mas exceto para alcalóides mais simples é raro que ele seja a única fonte de carbonos. Frequentemente outros carbonos vêm de outra fonte como por exemplo uma unidade monoterpênica.<sup>1</sup>

Os sistemas indoloquinolizidínicos são encontrados, entre outros, nos alcalóides corinanteídicos. Em termos de sua origem biogenética os alcalóides indólicos do tipo

corinanteídicos formam a 1ª das tres principais famílias que se originam da triptamina 4 e secologanina 5.<sup>2</sup>

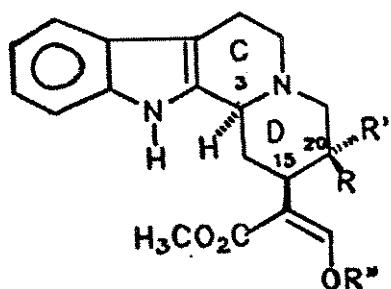


Estas unidades se combinam para formar (in vivo) strictosidina 6, o glicosídeo nitrogenado que é o intermediário chave na elaboração biossintética que ocorre em seguida.<sup>1</sup>

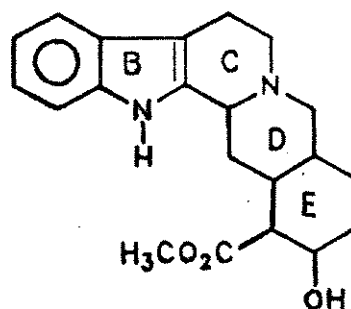


2 D.S.Grierson, M.Vuilhorgne, H.P.Husson e G. Lemoine, "2-Cyano-  $\Delta^3$  - piperidines. 5.Toward the Synthesis of Corynanthe Type Indole Alkaloids. Computer- Assisted Study of the Conformations of an "inside " Indoloquinolizidine Series" J. Org. Chem., 47, 4439-4452, (1982).

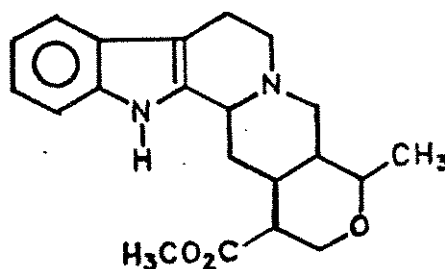
Apesar da considerável diversidade estrutural observada dentro desta família de alcalóides, a maioria destes produtos naturais apresenta vários fatores em comum, isto é, um sistema indoloquinolizidina onde a piperidina, ou o anel D, é substituído no C-15 (numeração biogenética)<sup>3</sup> por um grupo funcional  $\beta$ -dicarbonílico (ou uma forma modificada), e no C-20 por uma unidade com dois carbonos. Estes fatores estão presentes por exemplo, nos alcalóides tetracíclicos geissoschizina 7, corinanteína 8 e hirsutina 9, onde uma unidade éster formilacética é encontrada no C-15 e nos alcalóides pentacíclicos yohimbina 10 e heteroyohimbina 11 onde o quinto anel (E) é formado pela condensação de uma das unidades carbonílicas com o fragmento apropriado no C-20.<sup>2</sup>



- 7  $3\alpha\text{H}; \text{R}=\text{R}'= -\text{CH}-\text{CH}_3, \text{R}''=\text{H}$   
8  $3\alpha\text{H}; \text{R}=\text{H}; \text{R}'= -\text{CH}=\text{CH}_2; \text{R}''=\text{CH}_3$   
9  $3\beta\text{H}; \text{R}=\text{H}; \text{R}'= -\text{CH}=\text{CH}_2; \text{R}''=\text{CH}_3$



10

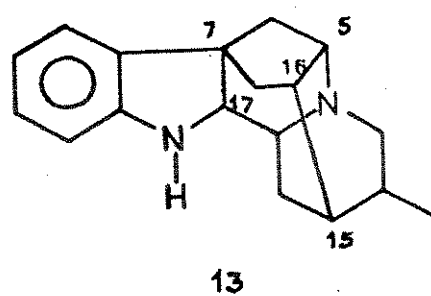
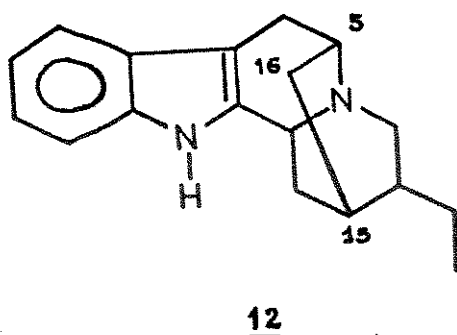


11

<sup>3</sup> J. Le Men, W.I. Taylor, "A Uniform Numbering System for Indole Alkaloids", *Experientia*, 21(9), 508-510, (1965).



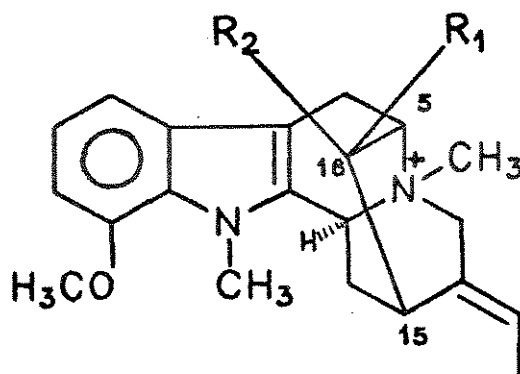
O sistema indoloquinolizidina está presente também nos alcalóides tipo sarpagina 12 e ajmalina 13. Os dois esqueletos contêm um núcleo corinante no qual o C-5 e o C-15 são unidos, pelo C-16, e no tipo ajmalina o C-17 está adicionalmente ligado ao C-7.<sup>1</sup>



Estes grupos estão bastante distribuídos e têm sido obtidos a partir dos gêneros Aspidosperma, Catharanthus, Picralina, Rhazya, Strychnos e muitos outros.

Durante os últimos anos tem sido objeto de estudo fitoquímico, em nosso laboratório, várias espécies da família Apocynaceae que, juntamente com as famílias Rubiaceae e Loganiaceae, é uma fonte particularmente importante de alcalóides indólicos.

Durante o estudo da Apocynaceae, Peschiera fuchsiaefolia (D. C) Miers foram isolados 3 alcalóides indólicos quaternários, a fuchsiafolina 14, a 12-metoxi-N<sup>6</sup>-metilvoacalotina 15 e o éster etílico da 12-metoxi-N<sup>6</sup>-metilvoacalotina 16.<sup>4,5</sup>



14 R<sub>1</sub> = COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R<sub>2</sub> = H

15 R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub> R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>OH

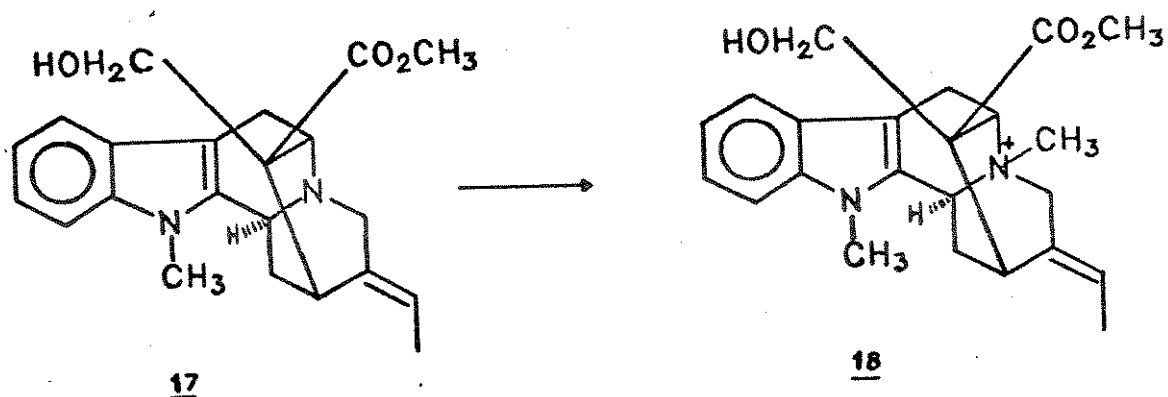
16 R<sub>1</sub> = COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>OH

As estruturas destes sais 14, 15, 16 foram determinadas através de suas propriedades espectroscópicas e sua configuração relativa obtida principalmente pela comparação dos dados de RMN-<sup>13</sup>C e RMN-<sup>1</sup>H com compostos relacionados.<sup>4,5</sup>

4 R.M. Braga, "Isolamento e estudo de RMN-<sup>13</sup>C dos alcalóides indólicos de Peschiera fuchsiaefolia (DC) Miers", Tese de Mestrado, Instituto de Química, UNICAMP, (1980).

5 R.M. Braga and F.A.M. Reis, "Quaternary alkaloids from Peschiera fuchsiaefolia" Phytochemistry, Vol. 26, 3, 833-836, (1987).

A configuração absoluta de 15 e 16 foi determinada pela comparação de suas rotações ópticas com a de 4-metilvoacalotina 18 (obtida de voacalotina 17), considerando-se conhecida a configuração absoluta de 17 (Quadro abaixo).<sup>5,6</sup>



|           | $[\alpha]_D^{25}$      |
|-----------|------------------------|
| <u>15</u> | -106,19 (c: 1,0; MeOH) |
| <u>16</u> | -55,94 (c: 1,0; MeOH)  |
| <u>18</u> | -62,26 (c: 0,9; MeOH)  |

6 N. Defay, M. Kaisin, J. Pecher et R.H. Martin, "Alcaloïdes Indoliques III. Structure de la Voacalotine", Bull. Soc. Chim. Belg. 70, 475-479, (1961).

Apesar dos dados espectroscópicos e físicos permitirem a determinação da estrutura destes sais, achamos que a síntese destes compostos viria ser uma complementação do estudo dos alcalóides isolados de Peschiera fuchsiaeifolia.

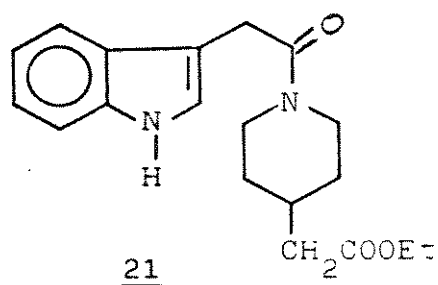
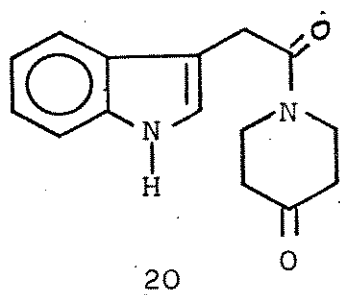
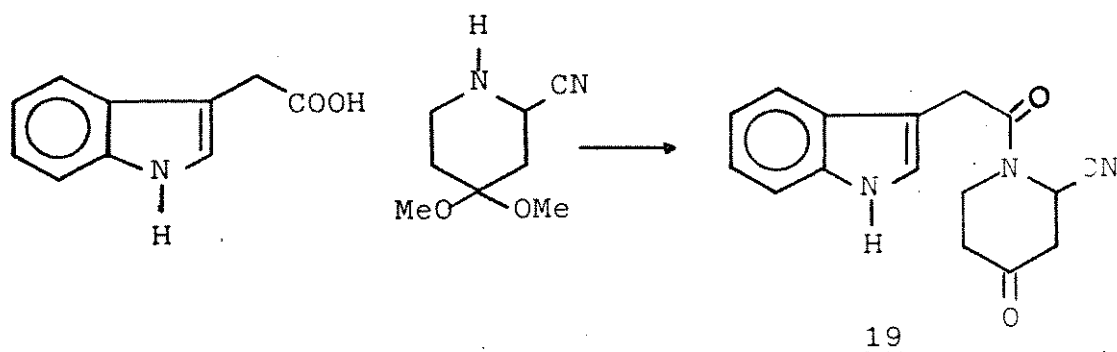
Com este objetivo iniciamos nosso trabalho no sentido de alcançar numa primeira etapa, a síntese do esqueleto sarpagina, estrutura básica dos sais isolados e em seguida era nosso objetivo, sintetizar os sais 14, 15 e 16, isolados de Peschiera fuchsiaeifolia.

## Capítulo I Obtenção do esqueleto sarpagina

### 1.1. Introdução

Não encontramos na literatura, nenhum trabalho, no qual se alcançasse o esqueleto sarpagina, como produto final.

Uma proposta para a obtenção deste esqueleto foi a tentativa de ciclização de 1-(2-(3-indolyl)-1-oxoetil)-2-ciano-4-piperidona 19 que não teve êxito. Outros precursores foram tentados como 20 e 21, sem que no entanto se tivesse alcançado o produto desejado.<sup>7</sup>

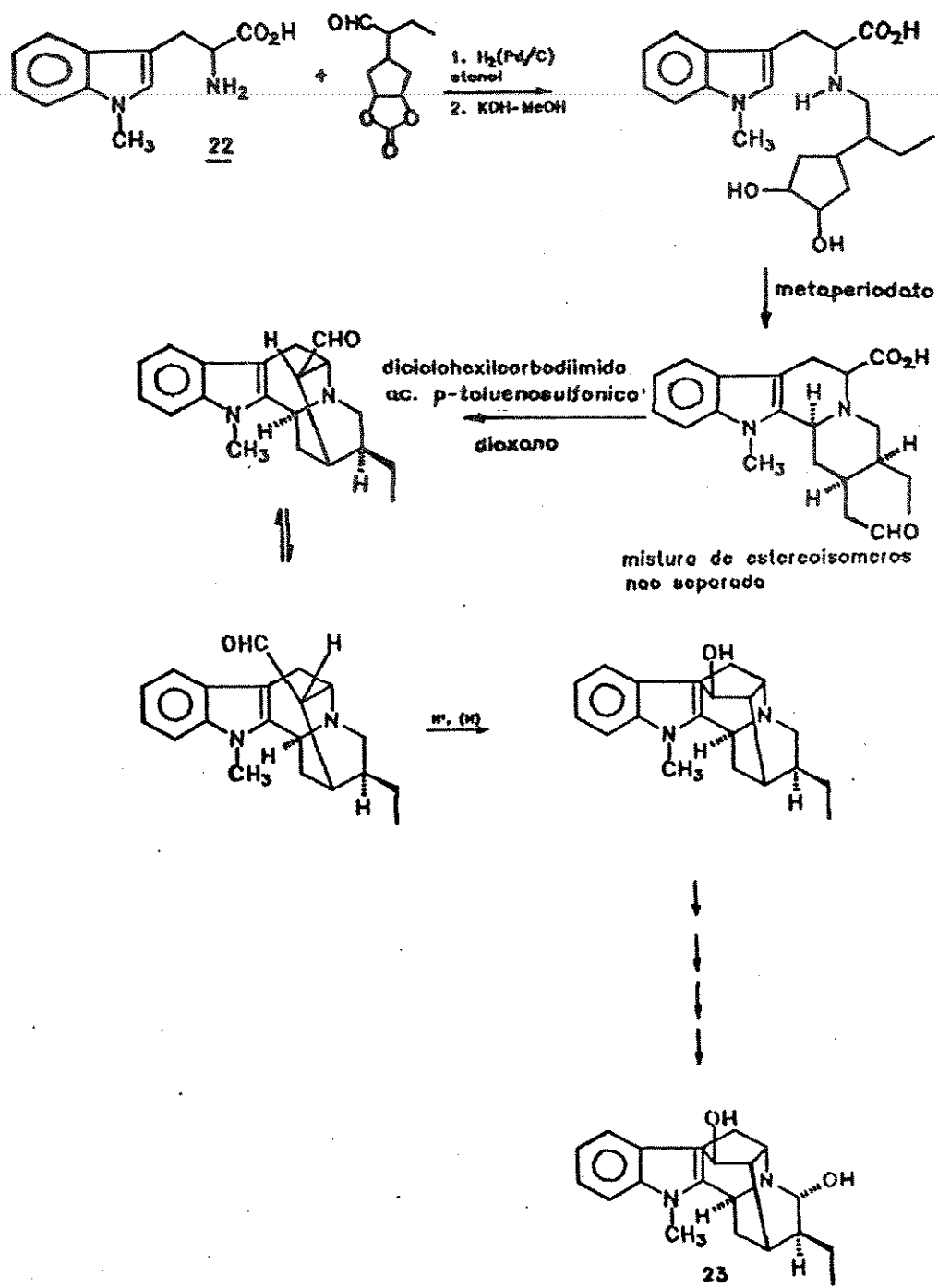


7 P.D.Kutzenco, "Approaches to the syntesis of sarpagine alkaloids" Dissertation Abstracts International, Vol 41, no 2, 573-B, (1980).

Encontramos este esqueleto, como intermediário na síntese de outros compostos. Um exemplo, é a síntese biomimética de ajmalina 23, a partir do N-metiltryptofano 22 (Esquema I).<sup>8</sup>

---

<sup>8</sup> E.E. Van Tamelen, L.K. Oliver "The Biogenetic-Type Total Synthesis of ajmaline" J. Amer. Chem. Soc., 92:7, 2136, (1980).



Esquema. I. Síntese biogénica da ajmalina

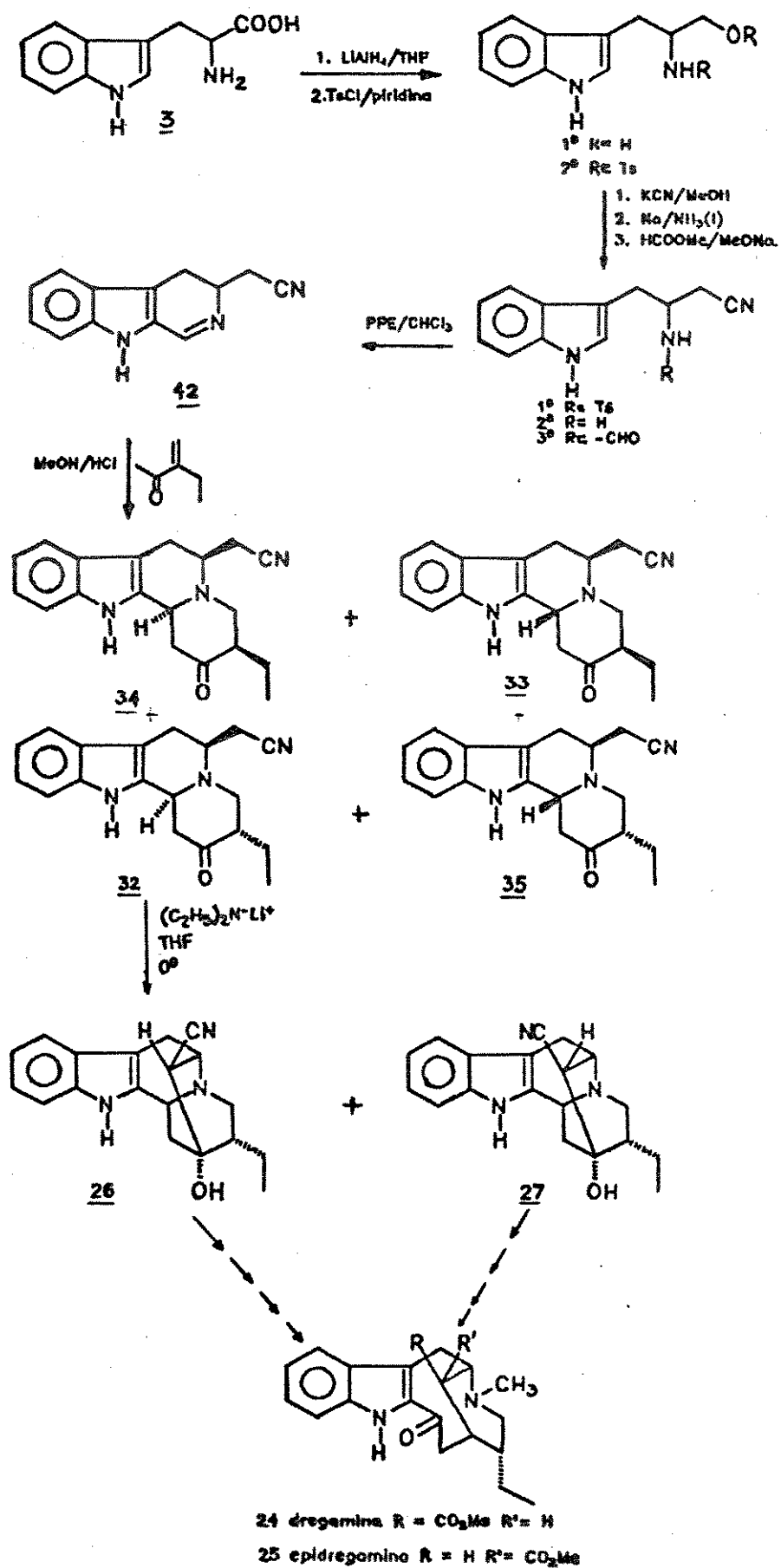
Outra síntese em que este esqueleto aparece como intermediário é na síntese da dregamina 24 e epidregamina 25 (Esquema II), apresentada por Kutney.<sup>9</sup>

Este esquema de síntese nos chamou a atenção pois envolvia reações simples até se chegar aos intermediários 26 e 27 (Esquema II) que apresentam o esqueleto sarpagina.

---

9 J.P. Kutney, G.K. Eigendorf, H. Matsue, A. Murai, K. Tanaka, W.L. Sung, K. Wada, B.R. Worth, "Total Synthesis of Dregamine and epidregamine. A general route to 2-acylindole alkaloids" J. Amer.Chem. Soc., 100:3, 938, (1978).





Esquema II. Síntese da dregamina e epidregamina

Transformações químicas nestes intermediários 26 e 27, nos possibilitariam alcançar compostos semelhantes aos sais isolados 14, 15, 16.

A proposta para a obtenção dos alcalóides desejados, a partir dos intermediários 26 e 27 está resumida no Esquema III.

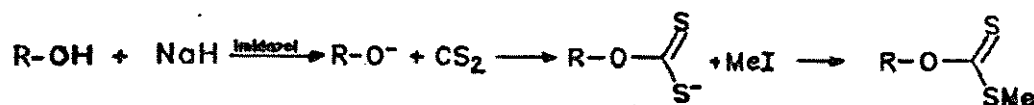
Para a eliminação da hidroxila ligada ao C-15 foram consideradas duas alternativas.

A primeira seria a tosilação do álcool, seguida de hidrogenólise, obtendo-se 28 e 29.

A segunda alternativa seria através da cisão homolítica da ligação C-O, do mesmo C-15, gerando um radical que é eliminado pela transferência de H de um doador adequado, resultando também em 28 e 29.

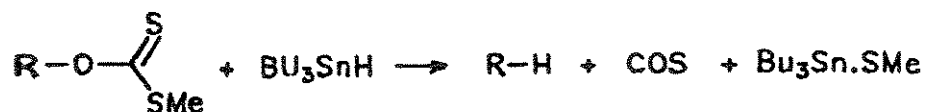
O trabalho de Barton sobre desoxigenação de álcoois secundários, no qual o OH é substituído por H, sem que ocorra rearranjos, nos parece uma possibilidade para a transformação desejada.<sup>10</sup>

Assim, tratamento do álcool com hidreto de sódio e dissulfeto de carbono em THF e iodeto de metila possibilita a formação de S-metilditioicarbonato.<sup>10</sup>



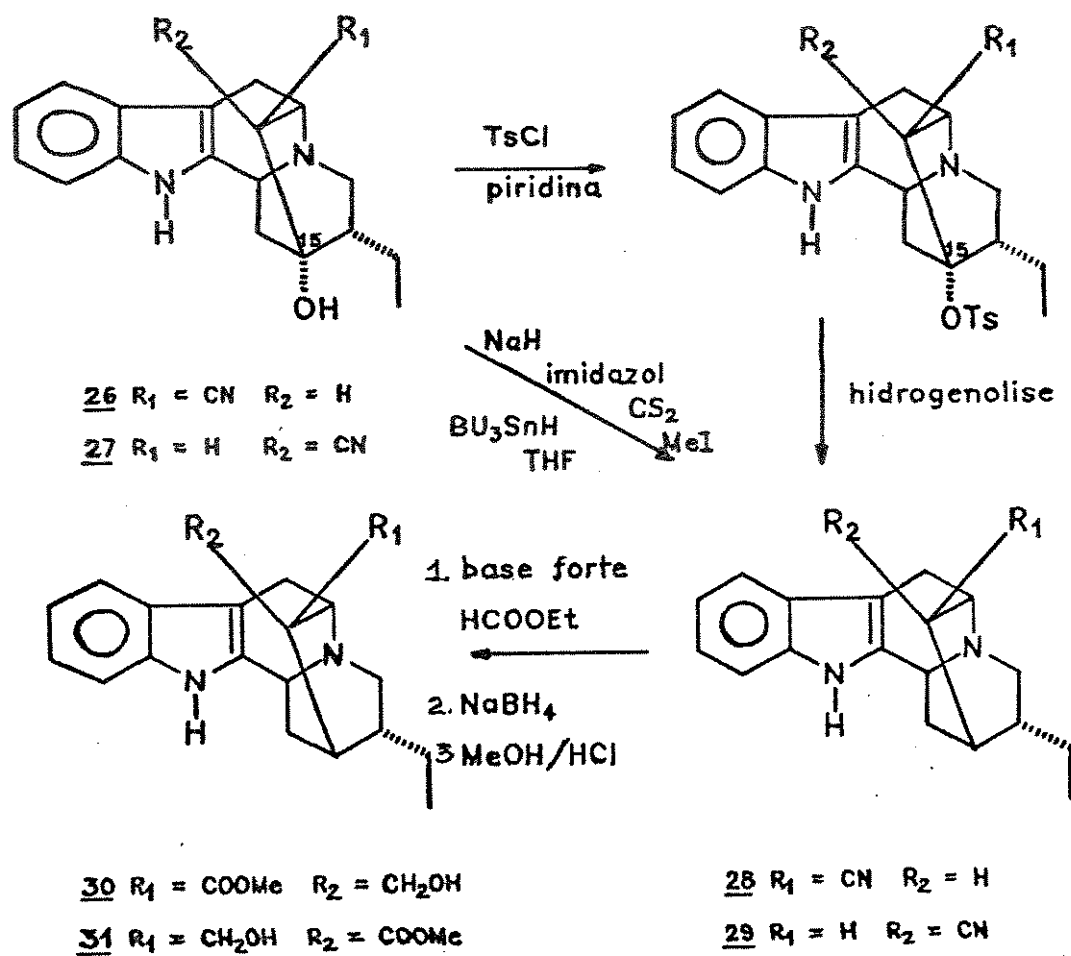
<sup>10</sup> D.H.R. Barton and S.W. Mc Combie "A new method for the Deoxygenation of secondary alcohols" J. C. S. Perkin I, 16, 1574, (1975).

Tratamento do S-metilditiocarbonato com hidreto de tributilestanho leva à substituição do O pelo H.<sup>10</sup>



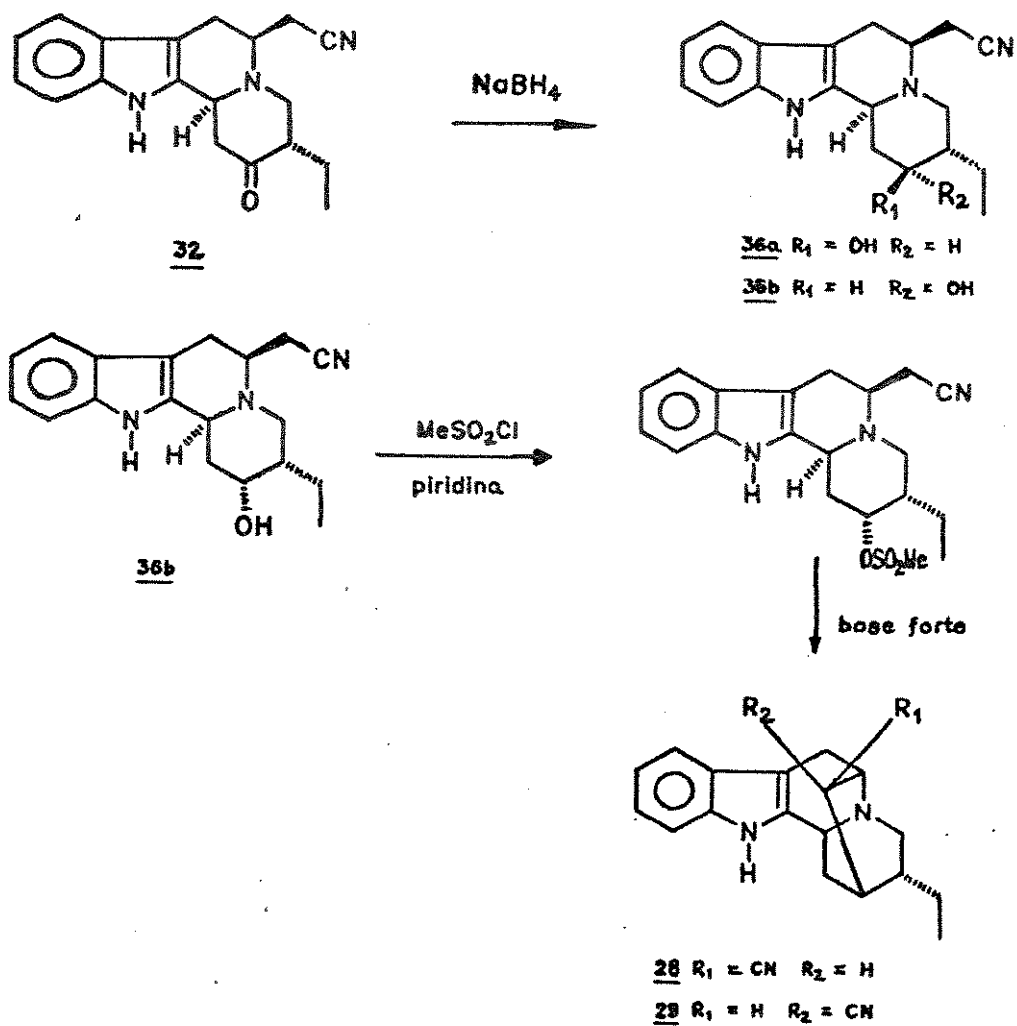
Esta sequência de reações segue um mecanismo radicalar, que parece ser interessante no nosso caso, visto que o OH em cabeça de ponte seria difícil de ser eliminado através de um íon carbônio (Esquema III).

A partir de 28 e 29, tratamento com base forte e adição de HCOOET, seguido de redução com NaBH<sub>4</sub> levaria à obtenção do terminal CH<sub>2</sub>OH no C-16 e tratamento posterior com MeOH saturado com HCl, possibilitaria a obtenção do éster desejado 30 e 31 (Esquema III).



Esquema III. 1ª proposta para obtenção do esqueleto sarpagina

Uma outra alternativa para a obtenção destes compostos seria a partir da cetona 32 como descrito no Esquema IV. Redução da cetona 32 seguida de mesilação do álcool 36 e tratamento com base forte levaria ao fechamento do anel com eliminação simultânea da mesila, fornecendo os compostos com o esqueleto sarpagina 28 e 29.



Esquema IV. 2ª proposta para obtenção do esqueleto sarpagina

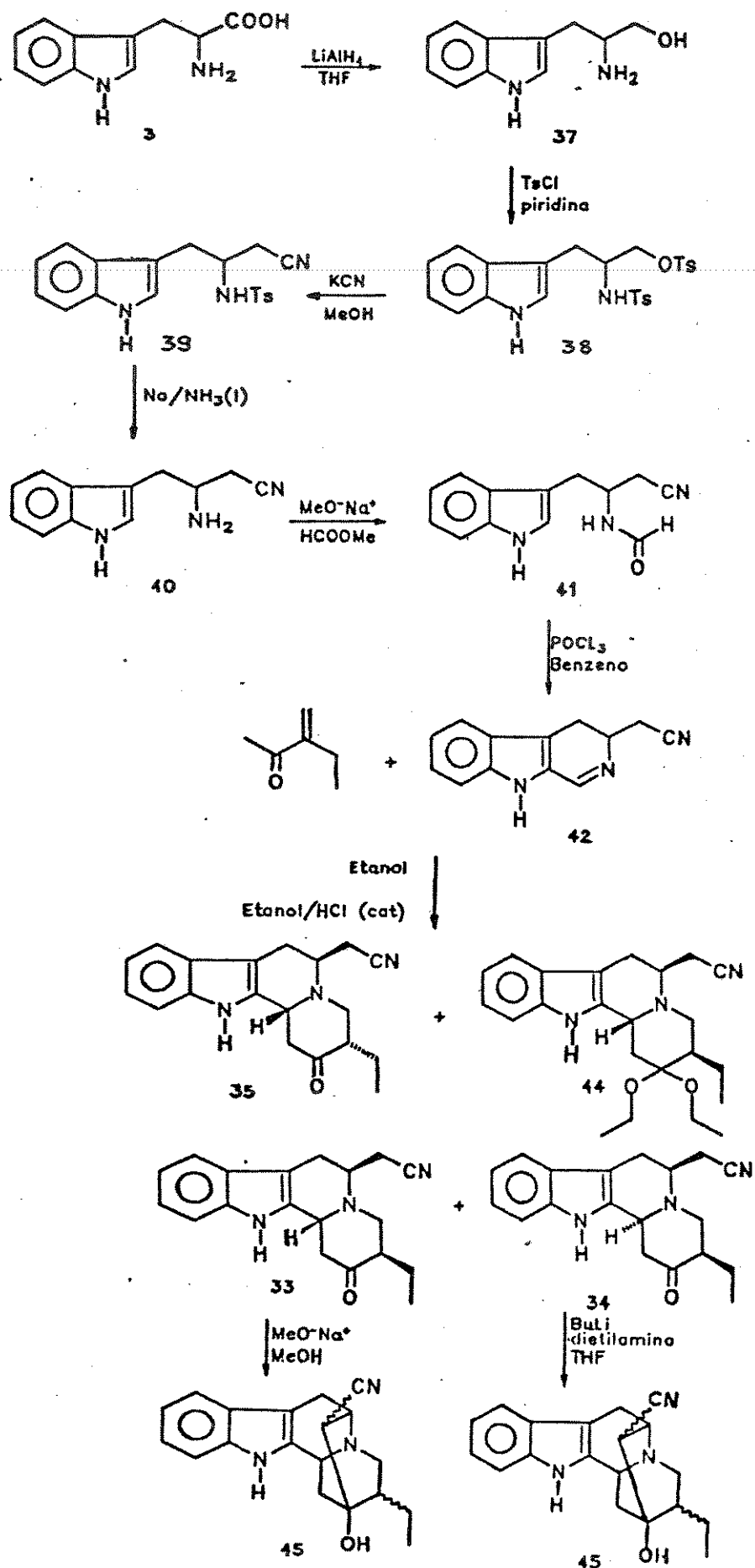
## 12. Discussão dos resultados

Como o nosso objetivo não era a preparação de compostos quirais, utilizamos como material de partida o DL-triptofano 3 e seguimos o Esquema V, que é uma parte do Esquema II seguido por Kutney, já com as modificações que se fizeram necessárias.\*

Os dados espectrais dos compostos obtidos 37 a 42 são concordantes com a literatura, sendo portanto facilmente identificados.

---

a. Em todas as reações foram obtidos os racematos, no entanto, para facilitar as discussões, para os compostos 33, 34, 35 e 44 foi desenhado apenas um dos enantiômeros.



Esquema V. Obtenção do esqueleto sarpagina



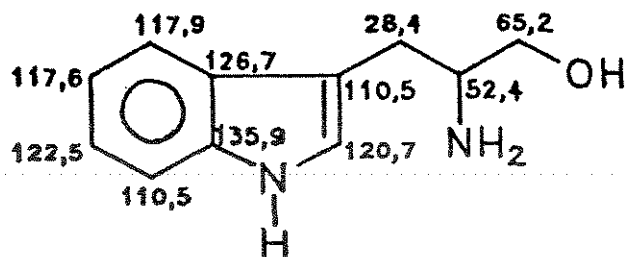
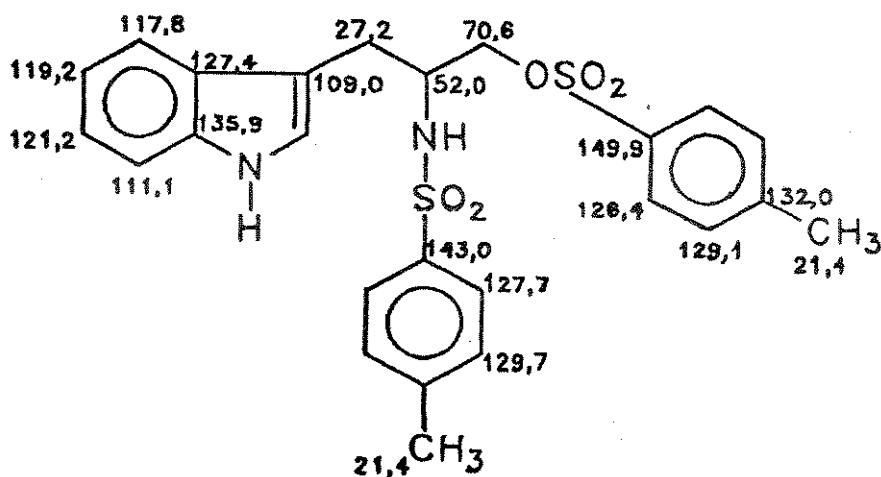
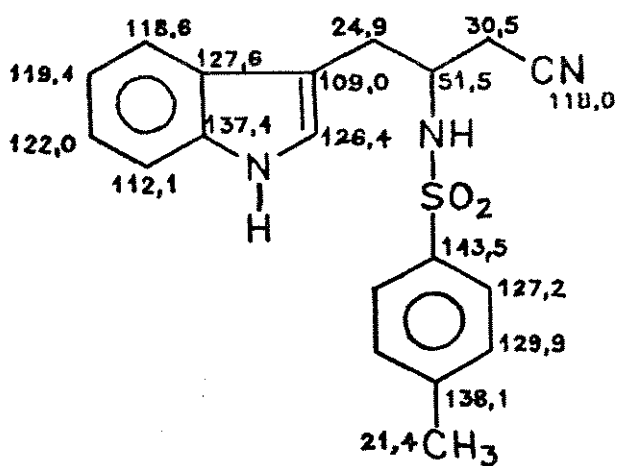
A identidade destes compostos 37 a 42 foi confirmada por RMN- $^{13}\text{C}$  e devido a simplicidade de suas estruturas, a atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos (Quadro I e Quadro II) pôde facilmente ser feita através da multiplicidade dos sinais, auxiliados pela comparação com compostos modelo.<sup>11,12</sup>

A determinação da configuração relativa dos compostos indoloquinolizidínicos 33, 34, 35 e 44 é discutida no Capítulo II.

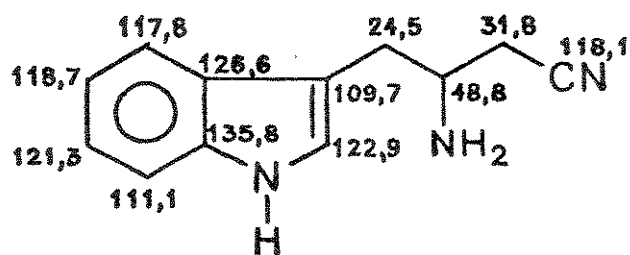
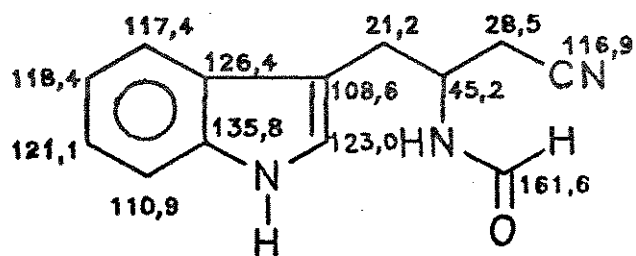
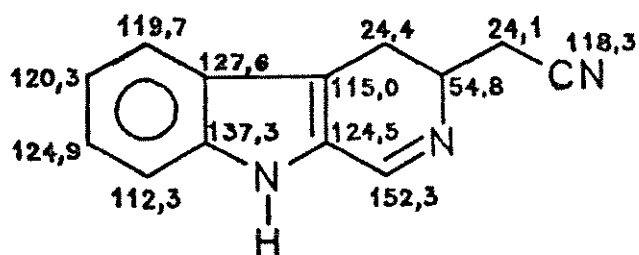
---

11 M. Shama and D. M. Hindenlang "Carbon-13 NMR Shift Assignments of Amines and Alkaloids", Plenum Press, (1979).

12 M.S. Morales-Rios, J. Espineira and J. Nathan " $^{13}\text{C}$  NMR Spectroscopy of Indole Derivatives" Magnetic Resonance in Chemistry, vol 25, 377-395, (1987).

373839

Quadro I. Deslocamento químico em RMN- $^{13}\text{C}$  de 37, 38 e 39

404142

Quadro II. Deslocamento químico em RMN-<sup>13</sup>C de 40, 41 e 42

Os cinco primeiros passos desta síntese foram facilmente reproduzidos. As reações que apresentaram maiores problemas, e que tiveram seu procedimento modificado, foram a ciclização de 41 para 42 e a posterior condensação de 42 com 3-metilenopentano-2-ona 43 (Esquema V).

Para a primeira destas 2 reações, a modificação do procedimento resultou em melhor rendimento e maior pureza do produto obtido, bem como na redução do tempo de reação e maior simplicidade da parte experimental. Na proposta original, Esquema II, esta reação envolve a utilização do éster polifosfato PPE, que tem sido utilizado na ciclização de amidas e síntese de peptídeos.<sup>13</sup> Este reagente apresenta muitos problemas, pois sua retirada do meio reacional é muito difícil e as tentativas de purificação através de cromatografia em sílica-gel, levam à decomposição do composto 42. Em vista disso, o produto 42 era utilizado sem purificação sendo caracterizado por EM, RMN-<sup>1</sup>H e IV e empregado na reação seguinte.

Para a segunda reação, a modificação do procedimento tornou-se necessária para a obtenção do esqueleto indolo-quinolizidínico, visto que nenhuma das tentativas de condensação de 42 com 43 seguindo o procedimento descrito por Kutney (Esquema II) resultou na obtenção das cetonas desejadas, 32, 33, 34, 35.

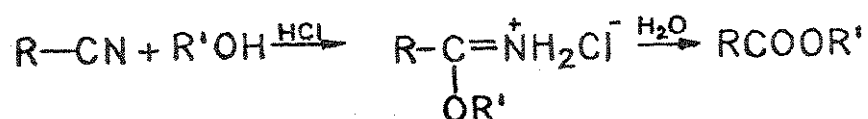
Seguindo o procedimento original, MeOH saturado com HCl, seguido de refluxo em ácido p-toluenosulfônico, obtinhamos misturas reacionais que continham compostos muito polares.

Todas as frações obtidas destas misturas, através de separação por cromatografia em sílica-gel, foram analisadas por IV e nenhuma delas apresentava a absorção característica da nitrila em 2350 cm<sup>-1</sup>, sendo que algumas apresentavam

---

13 Y. Kanaoka, M. Machida, O. Yonemitsu and Y. Ban "Polyphosphate Esters as a Synthetic Agent III. Amide and Peptide Syntheses." Chem. Pharm. Bull, 13(9), 1065-1072, (1965).

absorção em  $1720\text{ cm}^{-1}$  relativa à carbonila. O fato do espectro no IV destas frações não apresentar o grupo CN demonstra que este grupo havia reagido nas condições da reação. Isto é possível, visto que é bem conhecido que a adição de HCl seco a uma mistura de uma nitrila e um álcool, em ausência de água, leva à formação do cloridrato de um imino éster, reação conhecida como "Síntese de Pinner". A hidrólise deste sal em meio ácido leva à obtenção do éster correspondente.<sup>14</sup>

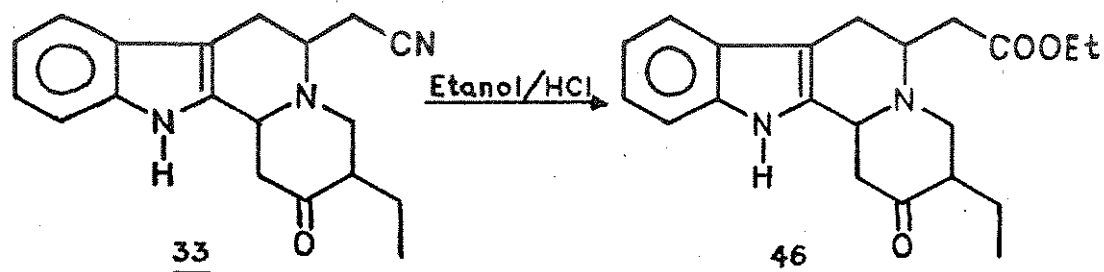


Esta reação foi utilizada por Szántay e outros para a obtenção de um éster a partir de uma nitrila, na síntese de alloioimbinas.<sup>15</sup>

14 J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure"; 2ª edição, International Student Edition, 813, (1977).

15 L. Töke, Z. Gombos, G. Blaskó, K. Honty, L. Szabó, J. Tamás and C. Szántay "Synthesis of Yohimbines II. An Alternative Route to Alloioimbine Alkaloids" J.Org.Chem., vol 38, no 14, 2501, (1973).

Esta proposição pôde ser posteriormente confirmada quando submetemos uma das cetonas obtidas 33 à tratamento com etanol saturado com HCl, seguida da adição de água e observamos o desaparecimento da banda relativa à nitrila e o desdobramento da banda relativa à carbonila no IV e em RMN- $^1\text{H}$  observamos o padrão de prótons para  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$  com um quarteto em 4,1 ppm para  $\text{CH}_2$  e um triplete em 1,0 ppm para  $\text{CH}_3$ , confirmando a obtenção do éster 46 correspondente (Figura I).



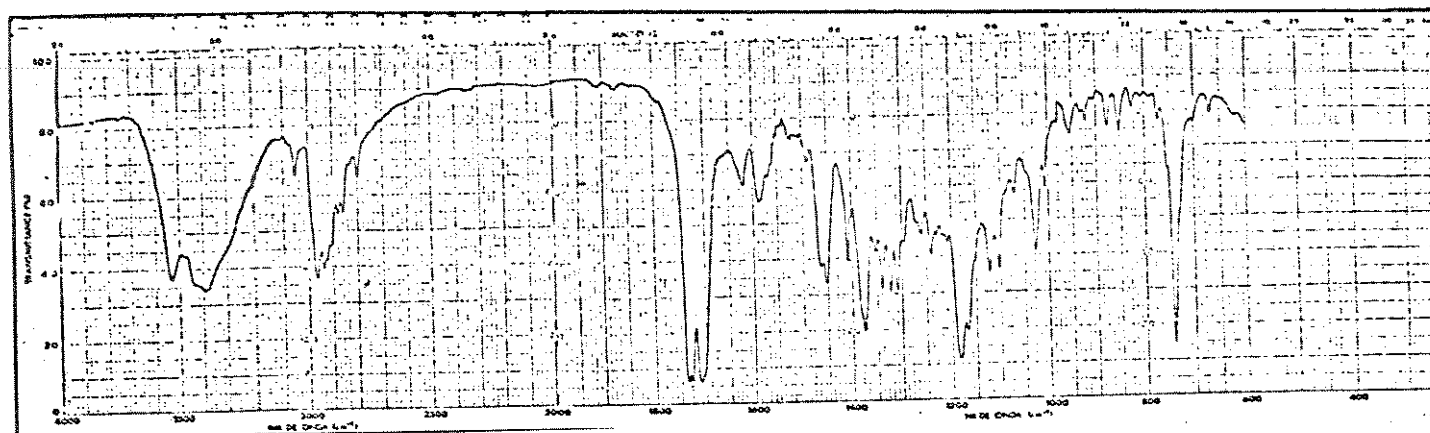


Figura Ia. Espectro no IV de 46

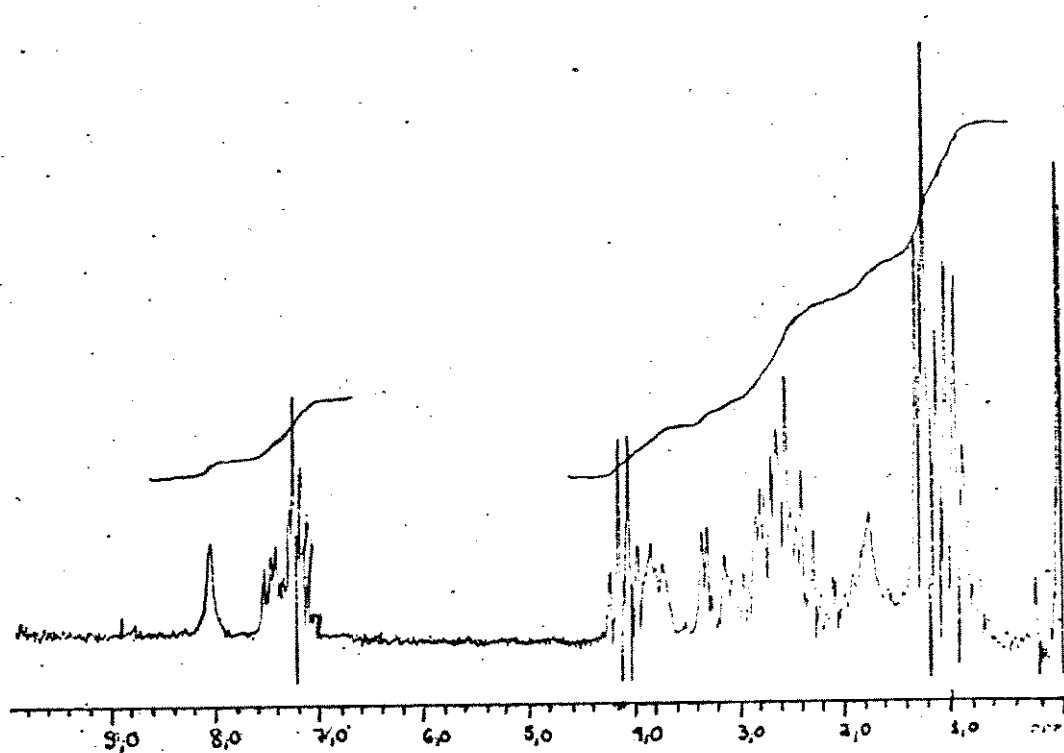


Figura Ib. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de 46

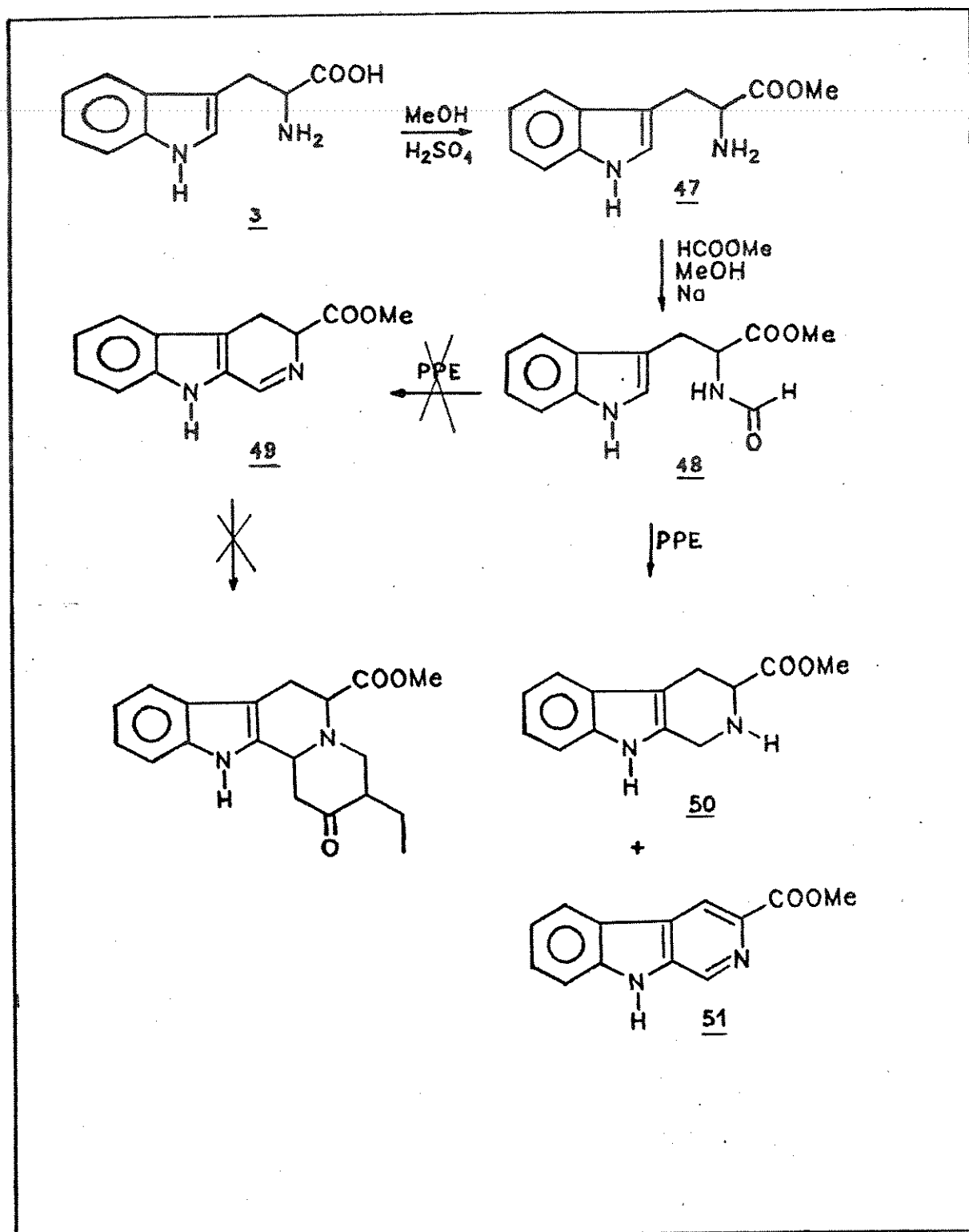
### Alternativas para a obtenção do sistema indoloquinolizidina

Em razão das dificuldades encontradas nesta última etapa e para não se gastar o produto ciclizado 42, que levava muito tempo para ser preparado, resolvemos estudar a reação de condensação de 42 com 43, utilizando compostos modelo.

O primeiro modelo, que pensamos, para substituir 42, foi a  $\beta$ -carbolina 49, que poderia ser obtida do éster metílico de N-formiltryptofano 48, pela utilização de PPE (Esquema VI).

No entanto, todas as tentativas de obtenção de 49 a partir de 48, utilizando PPE, foram infrutíferas, resultando na obtenção dos compostos, 50 e 51, que não permitiam o prosseguimento da reação.

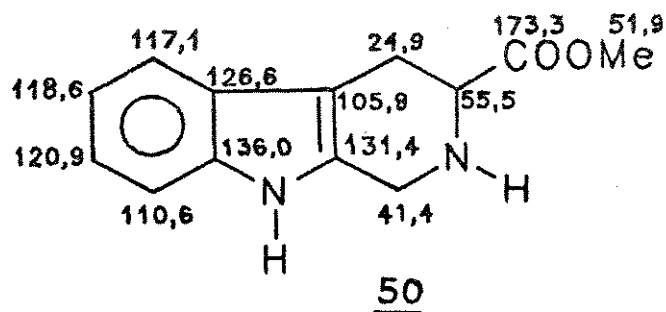




Esquema VI. Obtenção de compostos  $\beta$ -carbolínicos a partir do triptofano

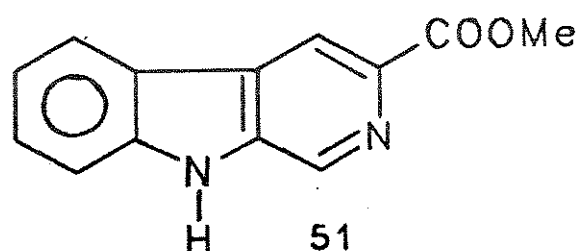
50

O espectro no IV, deste composto, apresenta uma banda intensa em  $1750\text{ cm}^{-1}$  e duas bandas fracas em  $3290$  e  $3300\text{ cm}^{-1}$ , demonstrando a presença de carbonila e NH. O espectro de massa apresenta  $m/e = 230, 171$  e  $169$ . Estes dados, juntamente com os dados de RMN- $^{13}\text{C}$  nos permitem atribuir a estrutura tetraidro- $\beta$ -carbolina 50 para este composto.



51

O espectro no IV deste composto apresenta bandas principais em  $1720\text{ cm}^{-1}$  e  $3210\text{ cm}^{-1}$ , demonstrando a presença de C=O e NH. O espectro de massa deste composto apresenta picos a  $m/e = 226$  e  $168$ . Estes dados sugerem a  $\beta$ -carbolina 51 para este composto.



A obtenção dos compostos 50 e 51 não permite o prosseguimento até os sistemas indoloquinolizidínicos desejados. No entanto, este pode ser um procedimento alternativo, para a obtenção destas  $\beta$ -carbolineas, que apresentam uma importante ação neuroquímica e farmacológica no cérebro, antagonizando o efeito anticonvulsante do diazepam.<sup>16</sup> As  $\beta$ -carbolineas totalmente aromáticas, como 51, são mais eficientes que as tetrahydro $\beta$ -carbolineas 50, tendo além disso, sua potência aumentada, pela introdução de substituintes carbonílicos na posição 3.<sup>16</sup>

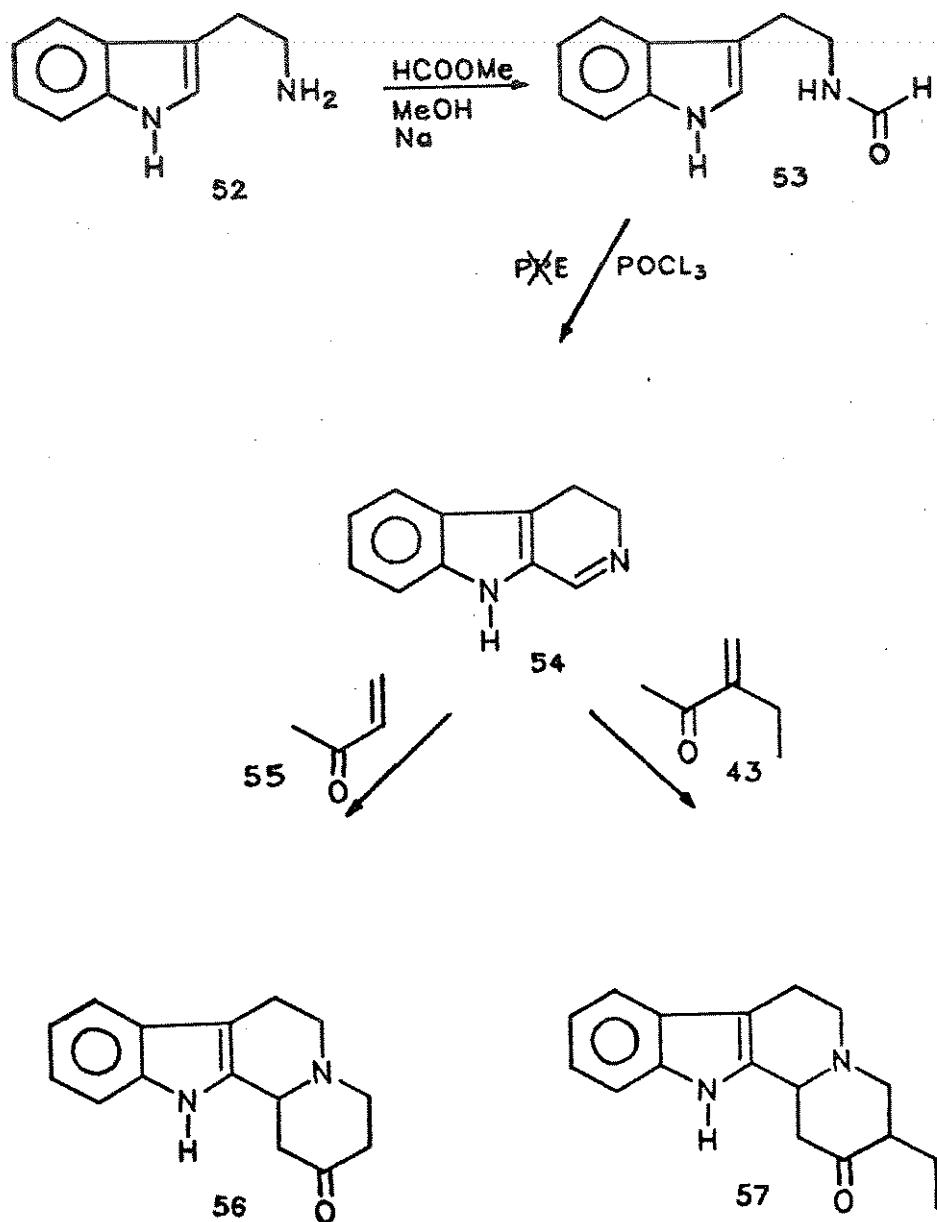
16 M. Cain, R. Weber, F. Guzman, J. M. Cook, S. A. Baker, K. C. Rice, J. N. Crawley, S. M. Paul e P. Skolnick. "  $\beta$ -carbolineas: Synthesis and Neurochemical and Pharmacological Actions on Brain Benzodiazepine Receptors" J. Med. Chem., 25, 1081-1091, (1982).

Outro modelo testado, para a obtenção dos sistemas indoloquinolizidínicos, foi a  $\beta$ -carbolina 54, que pode ser obtida de N-formiltriptamina 53 (Esquema VII).

A reação de ciclização do produto formilado 53, utilizando PPE, não apresentou resultados positivos e por isso utilizamos  $\text{POCl}_3$ <sup>17</sup> obtendo o produto desejado 54.

---

<sup>17</sup> Cs. Szántay, L. Toke, M.B. Bárczai and Gy. Kalaus  
"Preparation and Properties of 3,4-dihydro- $\beta$ -carboline"  
Periodica Polytech., 9, 231, 1965



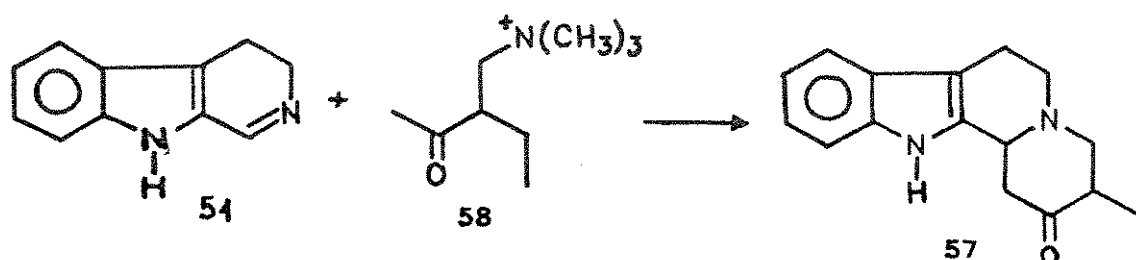
Esquema VII. Obtenção de indoloquinolizidinas a partir da triptamina

Com a  $\beta$ -carbolina 54, fizemos a condensação com metilvinilcetona 55 variando as condições de reação, no sentido de otimizar o rendimento da reação. As condições testadas e os resultados obtidos estão resumidos na Tabela I. Como podemos notar, todos os rendimentos obtidos nestas tentativas, são muito baixos.

| <u>54</u><br>g                               | <u>55</u><br>ml | MeOH<br>ml | catalizador<br>gotas   | tempo<br>hs<br>(a) | tempo<br>hs<br>(b) | <u>56</u><br>g | rend<br>% |
|----------------------------------------------|-----------------|------------|------------------------|--------------------|--------------------|----------------|-----------|
| 0,11712                                      | 0,3             | 0,5        | MeOH/HCl               | 6                  | 12                 | 0,04299        | 26        |
| 0,10136                                      | 0,3             | 0,5        | ----                   | 6                  | 12                 | 0,02912        | 20        |
| 0,13213                                      | 0,9             | 0,5        | MeOH5%HCl              | 6                  | 21                 | -----          | ---       |
| 0,11572                                      | 0,3             | 0,5        | MeOH5%HCl              | 6                  | 12                 | 0,02654        | 16        |
| 0,10234                                      | 0,4             | 0,5        | MeOH/HCl               | --                 | --                 | 0,02469        | 17        |
| 0,10502                                      | 0,5             | 0,8        | MeOH/HCl               | 20                 | --                 | 0,03293        | 22        |
| 0,13069                                      | 1               | 0,8        | MeOH/HCl               | 20                 | --                 | 0,02471        | 13        |
| 0,13076                                      | 1               | 1          | ác.p-tol-<br>sulfônico | 20                 | ---                | 0,04257        | 23        |
| 0,13861                                      | 1               | 2          | 1ml DBN                | --                 | ---                | -----          | ---       |
| (a) tempo sob refluxo                        |                 |            |                        |                    |                    |                |           |
| (b) tempo de agitação à temperatura ambiente |                 |            |                        |                    |                    |                |           |

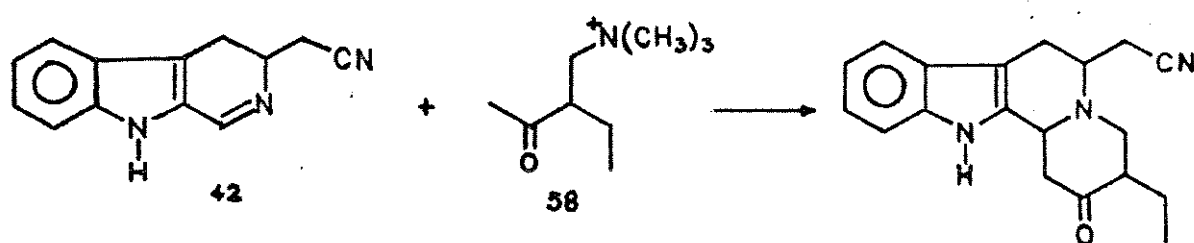
Tabela I. Variações nas condições de reação de 54 com 55

Uma outra alternativa testada foi a reação da 3,4-dihidrocarbolina 54 com o sal quaternário 58.



Em duas preparações realizadas, obtivemos a cetona 57 com 50% e 63% de rendimento.

Em vista disso tentamos a condensação da 3,4-dihidrocarbolina 42 com o sal quaternário 58 obtendo a mistura das cetonas desejadas, com apenas 9% de rendimento.



A tentativa de condensação de 42 com metilvinilcetona 55 também não apresentou resultados positivos.

Visto que as opções testadas para modificação nas condições da reação, não produziam resultados satisfatórios, achamos que a 3,4-dihidrocarbolina 42 obtida na reação com PPE, não apresentava pureza satisfatória para as reações subsequentes e por isso tentamos sua obtenção utilizando  $\text{POCl}_3$  como agente de ciclização. A partir desta reação obtivemos o composto 42 com 95% de rendimento como uma só mancha em CCD.

Durante as tentativas de condensação da  $\beta$ -carbolina 42 agora mais pura, com 3-metilenopentano-2-ona 43, verificamos que ocorria decomposição de 42 quando em presença de MeOH e meio ácido. Modificação do solvente para THF e etanol resultou na obtenção da mistura de cetonas, porém com rendimentos muito baixos.

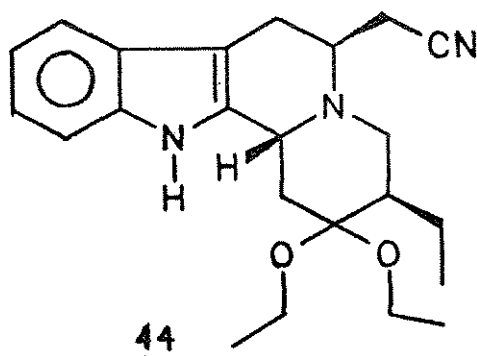
Finalmente, quando utilizamos etanol e quantidade catalítica de etanol saturado com HCl, na condensação de 42 com 3-metilenopentano-2-ona 43,<sup>18</sup> isolamos quatro compostos do tipo indoloquinolizidínicos 33, 34, 35, 44. (Esquema V, p21).

18 C. Szántay e J. Rohály, "Über die Bildung ungesättigter Ketone in den Mannich-Reaktionen Substituierter Acetessigsäuren", Chem. Ber., 96, 1788-1791, (1963).



44

Para o composto 44, a ausência da absorção em  $1700\text{ cm}^{-1}$  no IV demonstra que não se trata de uma das cetonas. O pico molecular em 381 e a presença no espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 100 MHz de 3 tripletos a 0,93 ppm ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 1,20 ppm ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$ ) e 1,26 ppm ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-}$ ) associado ao multiplete relativo a 6H, na faixa de 3,40-3,68 ppm nos levaram a sugerir que se tratava do cetol 44.



Os dados de RMN- $^{13}\text{C}$  confirmaram a estrutura proposta e as atribuições são discutidas no Capítulo II.

Este composto ao ser deixado sob agitação, em meio ácido à temperatura ambiente, fornece a cetona 33.

33, 34, 35

Para os outros tres compostos obtidos, a absorção em  $1710\text{ cm}^{-1}$  e  $2250\text{ cm}^{-1}$  no IV, confirmam a presença de uma carbonila e permanência da nitrila.

Na Tabela II, vemos que os espectros de massa, IV e UV das tres cetonas, são muito semelhantes, não permitindo a diferenciação, da configuração de cada uma das cetonas.

|                          | <u>33</u>                                                                                   | <u>34</u>                                                                        | <u>35</u>                                                                         |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| IV (máx.)<br>KBr         | 3400<br>2960<br>2928<br>2872<br>2848<br>2808<br>2250<br>1710<br>740                         | 3300<br>2960<br>2928<br>2872<br>2848<br>2250<br>1710<br>740                      | 3400<br>2960<br>2912<br>2872<br>2848<br>2832<br>2250<br>1710<br>740               |
| UV (etanol)<br>máx., log | 290,2 (3,75)<br>281,5 (3,83)<br>277,1 (3,82)<br>224,0 (4,45)                                | 290,1 (3,69)<br>281,7 (3,76)<br>279,8 (3,75)<br>223,7 (4,42)                     | 290,0 (3,73)<br>282,0 (3,71)<br>278,3 (3,70)<br>223,6 (4,29)                      |
| EM<br>m/e (%)            | 156 (43)<br>168 (21)<br>169 (31)<br>209 (7)<br>223 (9)<br>264 (15)<br>267 (100)<br>307 (69) | 156 (100)<br>168 (57)<br>169 (85)<br>209 (13)<br>223 (9)<br>267 (38)<br>307 (17) | 156 (100)<br>168 (53)<br>169 (82)<br>209 (16)<br>223 (11)<br>267 (17)<br>307 (11) |

Tabela II. Dados de IV, UV e EM de 33, 34 e 35

Comparando-se os dados de RMN- $^1\text{H}$  a 100 MHz, dos compostos 33, 34 e 35, com a literatura<sup>9</sup>, concluímos que as cetonas obtidas correspondiam às cetonas 14K, 15K e 13K (Kutney). (Tabela III).

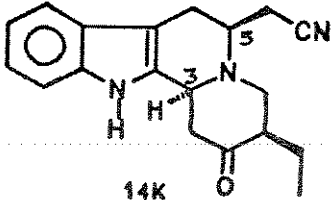
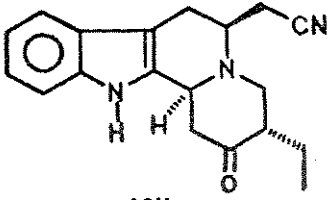
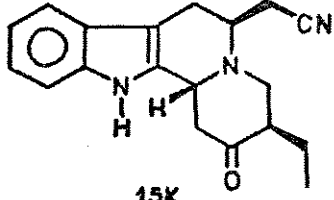
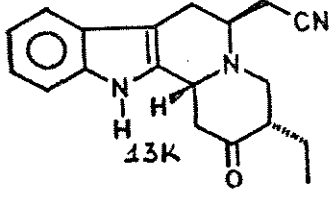
|                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                 |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>8,48 (1H, s, NH)</p> <p>7,65-7,09 (4H, arom.)</p> <p>3,6-3,95 (2H, C<sub>3</sub>H, C<sub>5</sub>H)</p> <p><u>14K</u></p>                                                                                              |  <p>14K</p>    | <p>8,36 (1H)</p> <p>3,76-3,88 (2H)</p> <p>1,00 (3H)</p> <p><u>33</u></p>                    |
| <p>7,98 (1H, s, NH)</p> <p>7,6-7,1 (4H, m, arom.)</p> <p>3,95 (1H, m, C<sub>3</sub>H)</p> <p>3,42 (1H, dd, J=10Hz, 4Hz, C<sub>5</sub>H)</p> <p>0,97 (3H, t, J=7,5Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)</p> <p><u>12K</u></p> |  <p>12K</p>   | <p>---</p>                                                                                  |
| <p>8,05 (1H, s, NH)</p> <p>7,1-7,7 (4H, m, arom.)</p> <p>4,00 (1H, C<sub>3</sub>H)</p> <p>3,74 (1H, m, C<sub>5</sub>H)</p> <p>0,92 (3H, t, J=7Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)</p> <p><u>15K</u></p>                    |  <p>15K</p>  | <p>8,48 (1H, NH)</p> <p>4,00 (1H)</p> <p>3,72 (1H)</p> <p>0,90 (3H, t)</p> <p><u>34</u></p> |
| <p>8,39 (1H, s, NH)</p> <p>7,1-7,5 (4H, m, arom.)</p> <p>4,46 (1H, J=5Hz, t, C<sub>3</sub>H)</p> <p>3,30 (1H, m, C<sub>5</sub>H)</p> <p>0,89 (3H, t, J=7,5Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)</p> <p><u>13K</u></p>        |  <p>13K</p> | <p>8,46 (1H)</p> <p>4,56 (1H)</p> <p>3,40 (1H)</p> <p>0,92 (3H)</p> <p><u>35</u></p>        |

Tabela III. Comparação dos dados de RMN-<sup>1</sup>H a 100 MHz de 33, 34 e 35 com a literatura

Com estes resultados, fizemos a atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos.

A análise destes sistemas, por RMN- $^{13}\text{C}$ , com o auxílio de modelos, mostrou contradições com relação aos efeitos estéricos normalmente observados quando comparamos as 3 cetonas obtidas.

Verificamos também que através do nosso procedimento não conseguimos obter a cetona 32 (12K), que segundo Kutney era a única cetona que permitia a ciclização para a obtenção do álcool desejado.

Segundo Kutney, o composto 14K não sofre ciclização, porque a cadeia etila está em posição axial e impediria a aproximação do grupo  $\text{CH}_2\text{CN}$ , porém, notamos que na conformação necessária para a ciclização, a cadeia etila adota a posição equatorial, não havendo portanto um impedimento estérico muito grande na aproximação do anion formado no C-16, da carbonila do C-15. Por este motivo, tentamos a obtenção do esqueleto sarpagina a partir desta cetona 33 (14K).

No entanto, as inúmeras tentativas de ciclização da cetona 33 (14K), tiveram resultado negativo, não nos possibilitando isolar composto algum. Os produtos obtidos pareciam produtos de decomposição e extremamente difíceis de se trabalhar.

### Ciclização via substituição nucleofílica intramolecular

Visto que não obtínhamos desta maneira o álcool desejado, tentamos o procedimento alternativo, ou seja, redução da cetona 33 e posterior mesilação do álcool seguida da ciclização (Esquema IV).

A redução de 33 com  $\text{NaBH}_4$  forneceu dois álcoois, denominados 59 e 60.

Todas as tentativas de ciclização do produto mesilado foram negativas, tendo sido recuperado o álcool de partida.

Como as atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos das cetonas obtidas, mostravam contradições com relação aos efeitos estéricos esperados, e como nós não conseguíamos sucesso, nas tentativas de ciclização, nos empenhamos em fazer um estudo detalhado destes sistemas, de maneira a determinar com segurança a configuração das cetonas obtidas, visto que a ciclização intramolecular que ocorre é dependente de uma determinada configuração relativa da cetona.

Através de cálculos, determinamos a energia relativa de cada uma das cetonas esperadas como produto da reação, e a % de contribuição de cada conformero, ao equilíbrio conformacional (Quadro III, p.55).

Deste estudo, pudemos constatar que exceto para a cetona 32, todas as outras apresentam duas conformações, contribuindo em maior % para o equilíbrio conformacional e isto certamente deve levar a uma maior complexidade dos dados de RMN- $^{13}\text{C}$ , que são bastante sensíveis à interações estéricas. Verificamos também, a partir dos cálculos, que a estabilidade relativa das cetonas é  $12\text{K} > 15\text{K} > 14\text{K} > 13\text{K}$ .

Outro fato que nos chamou a atenção, é que estes resultados não eram compatíveis com os nossos experimentos de equilíbrio em meio ácido.

Pelas nossas experiências, verificamos que 33 quando deixado em meio ácido, não se altera, 34 se transforma em 33 e 35 converte-se na mistura dos três (33, 34, 35).

Se admitirmos que as estruturas estariam corretamente atribuídas, quando comparadas com as atribuições de Kutney, nós estaríamos observando que uma cetona mais estável, estaria se modificando para uma cetona menos estável.

Todos estes fatores contraditórios, nos levaram à conclusão de que provavelmente, as estruturas de nossas cetonas estavam incorretamente atribuídas.

A obtenção dos espectros de RMN- $^1\text{H}$  a 300 MHz e RMN- $^{13}\text{C}$  a 75 MHz e os espectros de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz com irradiação seletiva, nos trouxeram maiores informações sobre estes compostos, permitindo a determinação das configurações relativas de cada uma das cetonas.

A análise através de Raio-X dos cristais de 33 confirmou nossas atribuições, mostrando que ela cristaliza na forma de 2 rotâmeros diferentes para a cadeia  $\text{CH}_2\text{CN}$  e que se trata da estrutura 15K e não 14K como inicialmente proposto.

Através desta análise, que está detalhada no Capítulo II verificamos que a correlação correta entre nossa cetonas e as de Kutney é:

33 = 15K

34 = 14K

35 = 13K

Tendo agora estabelecido as estruturas das cetonas obtidas, verificamos que as proporções de cetonas obtidas por nós e por Kutney<sup>9</sup>, foram distintas, como mostrado na Tabela abaixo:

| cetona | Kutney | nossos resultados |
|--------|--------|-------------------|
| 14K    | 25%    | 7% ( <u>34</u> )  |
| 12K    | 21%    | -                 |
| 15K    | 14%    | 25% ( <u>33</u> ) |
| 13K    | 16%    | 7% ( <u>35</u> )  |

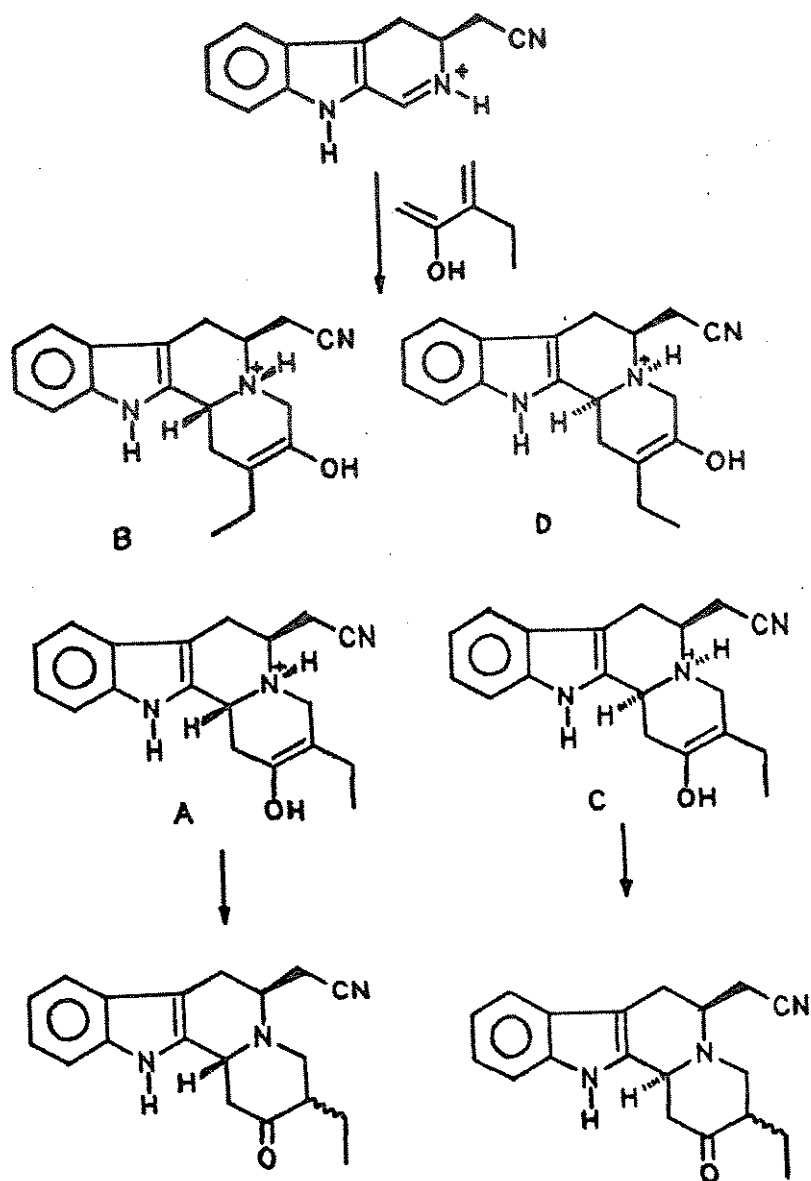
### Mecanismo da reação

Em função destes resultados, concluímos que as alterações introduzidas no procedimento levaram a alterações nos mecanismos da reação, resultando nas diferenças observadas e isto nos levou a discutir os possíveis caminhos que a reação poderia seguir para justificar os produtos obtidos.

Uma das hipóteses levantadas devido à maior % de apenas um isômero, foi a de que poderia estar ocorrendo uma reação de cicloadição [4+2] com a carbolina protonada funcionando como um dienófilo e a forma enólica da cetona  $\alpha - \beta$  - insaturada funcionando como um dieno (Esquema VIII).

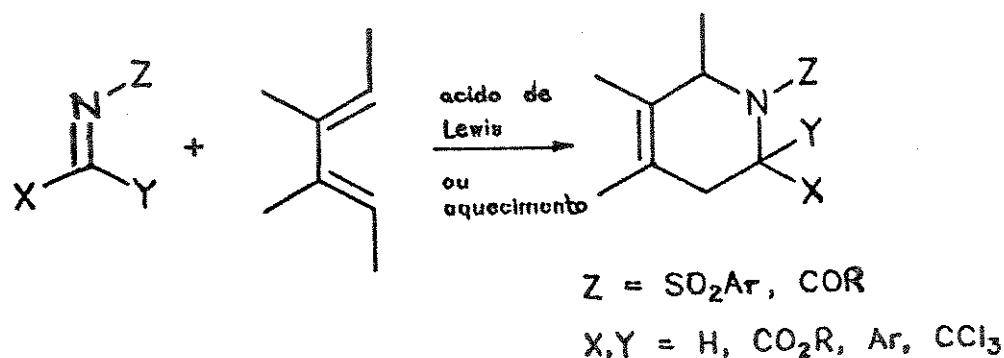
Dos quatro intermediários possíveis, apenas A e C nos levariam às cetonas desejadas.



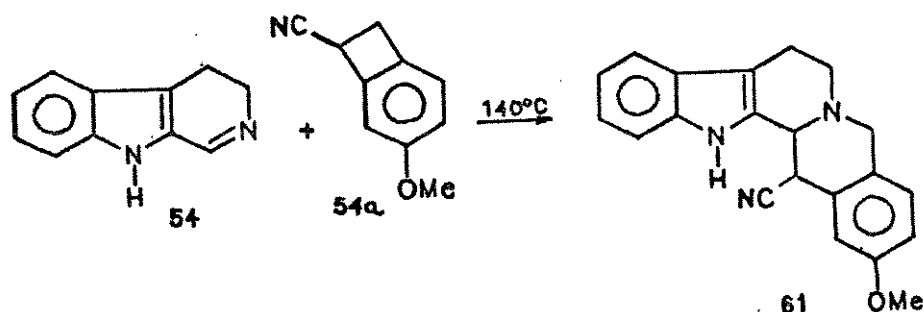


Esquema VIII. Esquema de ciclo-adição proposto para obtenção das indoloquinolizidinas

É conhecido que iminas deficientes em  $e^-$  são bons dienófilos. Em particular, N-sulfoniliminas e N-acylaminas adicionam-se a 1,3-dienos com bons rendimentos, fornecendo tetrahidropiridinas.<sup>19</sup>



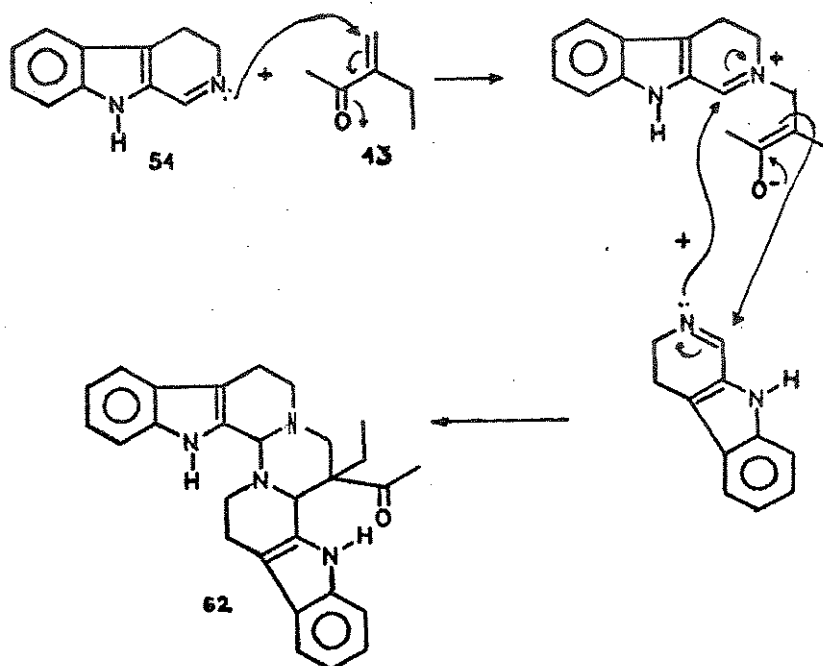
Apesar de que iminas simples sejam pouco reativas em ciclo adições [4+2] é descrito a obtenção de tetra e hexa-dehidroyohimbano 61 a partir de 3,4-dihidro- $\beta$ -carbolina 54 com 1,2dehidro-5-methoxy-benzociclobuteno-1-carbonitrila 54a, através de uma reação de ciclo adição [4+2].<sup>20</sup>



19 S. M. Weinreb and R. R. Staib "Synthetic Aspects of Diels-Alder cycloadditions with Heterodienophiles" Tetrahedron, vol 38, pp21,3087-3128, (1982).

20 T. Kametani, M. Kajiwarra, T. Takahashi and K. Fukumoto. "Tetra-and Hexa-dehydro-yohimbane Synthesis by Intermolecular Cycloaddition of o-quinodimethane". J.C.S. Perkin Transactions I, pp8, 737-740, (1975).

Quando uma reação semelhante é levada a efeito sem catálise ácida e a temperatura ambiente, o produto principal da reação é um dímero 62 que provavelmente foi formado segundo o mecanismo descrito abaixo.<sup>21</sup>



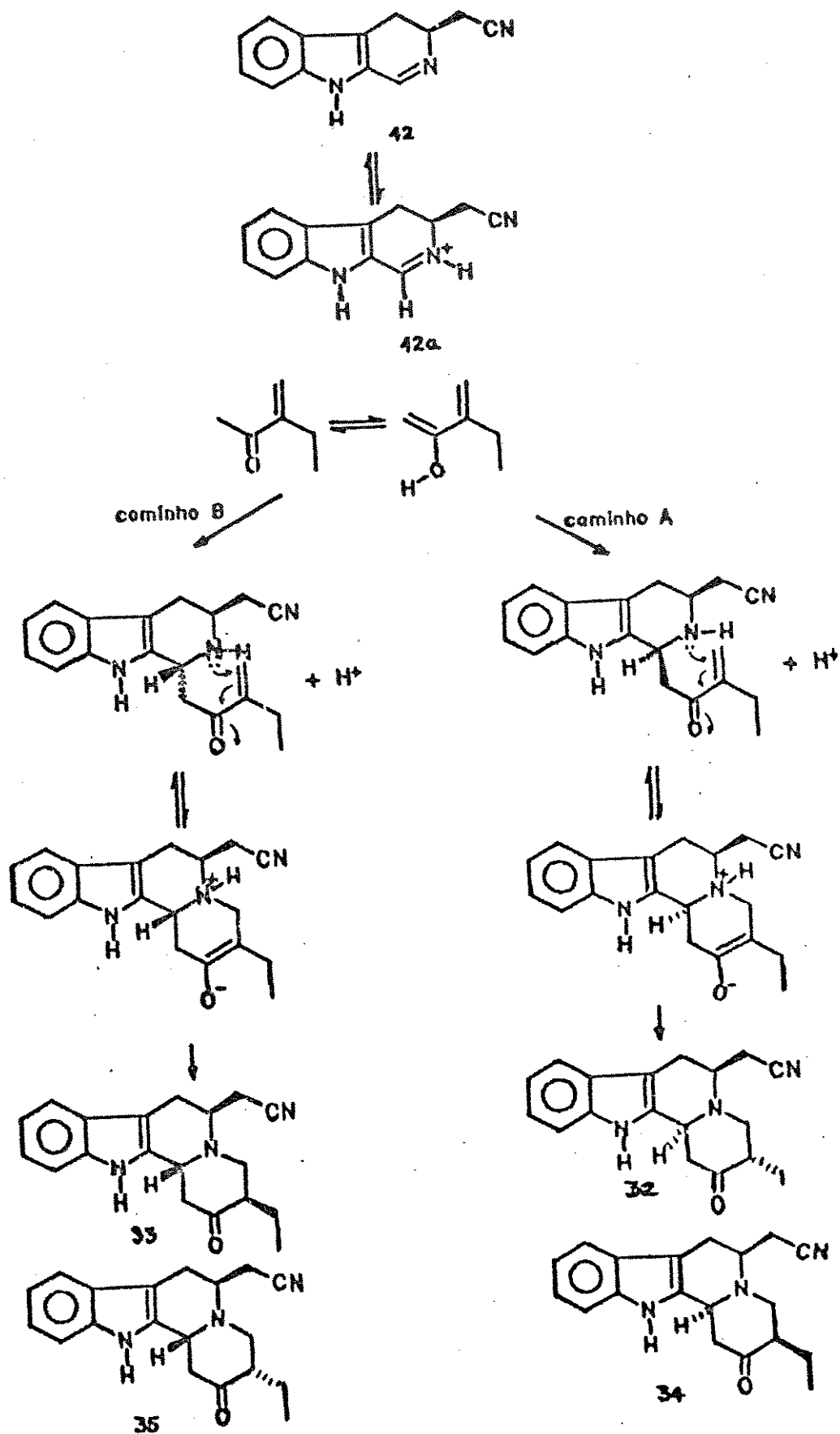
Este último dado nos leva a supor que o mecanismo de ciclo adição não possa ser aplicado para explicar nossos resultados.

Por outro lado é bem conhecido o fato de que íons imonium são espécies bem reativas, sofrendo adição por enolatos nas reações de Manich.

Desta forma, podemos propor o mecanismo descrito no Esquema IX para a nossa reação.

Em meio ácido teremos a  $\beta$ -carbolina protonada 42a, podendo sofrer o ataque pela forma enólica da cetona  $\alpha$ - $\beta$  insaturada, do mesmo lado do grupo  $\text{CH}_2\text{CN}$  (caminho A) ou do lado oposto (caminho B) deste mesmo grupo.

21 Cs. Szántay, L. Töke, K. Honty and Gy. Kalaus. "Synthesis of Substituted Octahydroindolo [2,3-a] quinolizines. The formation of a new Type of Ring System". J.Org.Chem., 32, 423-427, (1967).



Esquema IX. Mecanismo de adição proposto para obtenção das

Se o ataque ocorre pelo caminho A teremos o H do C-3 na face oposta da molécula em relação ao  $\text{CH}_2\text{CN}$  e se o ataque ocorre pelo caminho B teremos a obtenção do H ligado ao C-3, na mesma face àquela do  $\text{CH}_2\text{CN}$ .

O ataque do N à dupla ligação levaria a cetonas diferentes.

No caso B poderíamos obter 33 e 35 e no caso A obteríamos 32 e 34.

Entre 33 e 35 a diferença está na posição relativa da cadeia etila ligada ao C-20, que no primeiro caso está em posição equatorial e portanto mais favorecida.

Entre 32 e 34 a cadeia etila fica equatorial no composto 32.

O fato de não termos obtido a cetona 32 e o fato de que no procedimento de Kutney ela não seja o produto principal da reação, poderia nos levar a supor que o grupo  $\text{CH}_2\text{CN}$  impede a aproximação da cetona pelo caminho A, favorecendo o caminho B.

Estas considerações são coerentes com os nossos resultados, visto que a preferência pelo caminho B levaria a maior proporção de 33 e a preferência pelo caminho A levaria à maior proporção de 32 e não 34, ou seja qualquer que fosse o caminho escolhido, o produto principal poderia ser 33 ou 32 e não 34, como são os resultados fornecidos por Kutney.<sup>9</sup>

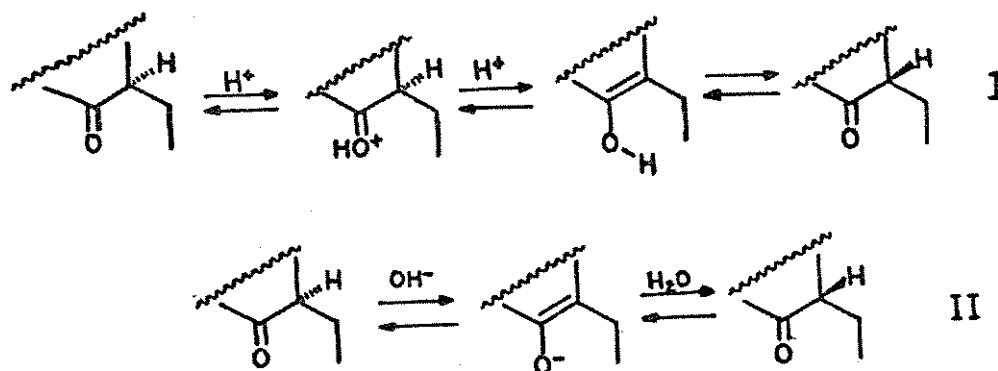
### Epimerização dos centros assimétricos

As cetonas indoloquinolizidínicas 33, 34, 35 possuem 4 centros assimétricos, os C-5, C-3 e C-20 e o nitrogênio quinolizidínico N4.

Destes quatro centros, o nitrogênio sofre constante inversão, enquanto que os C-3 e C-20 podem ser epimerizados por tratamento em meio ácido ou básico. Portanto, em uma situação de equilíbrio termodinâmico, existem várias possibilidades para que a molécula alcance a conformação mais estável.

No entanto, a cetona termodinamicamente mais estável não foi obtida a partir do nosso procedimento, e também não o foi, através de nossas tentativas de equilíbrio em meio ácido das tres cetonas 33, 34, 35 ou em meio básico, com a cetona 33.

A epimerização do C-20 pode ocorrer, como esquematizado, em meio ácido I ou em meio básico II.

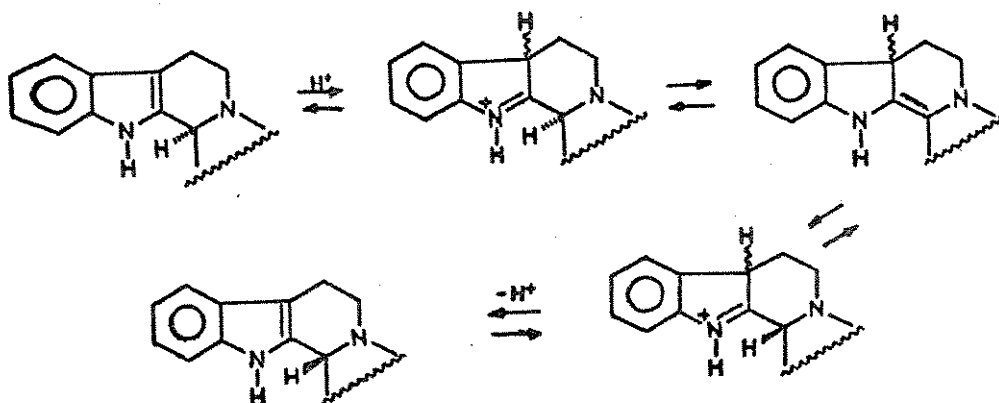


A inversão da configuração do C-3 de uma tetrahydro  $\beta$ -carbolina por tratamento com ácido é mecanisticamente

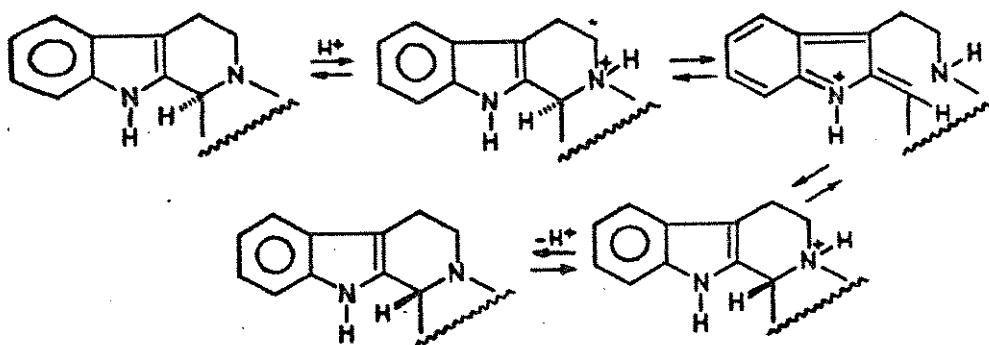
plausível. Este recurso foi utilizado por Woodward para a síntese da reserpina.<sup>22</sup>

Tres mecanismos podem ser considerados para explicar a epimerização de tetrahydro- $\beta$ -carbolinas por catálise ácida, e são representados a seguir:<sup>23</sup>

Na primeira proposição verifica-se inicialmente a protonação do indol no C-7.



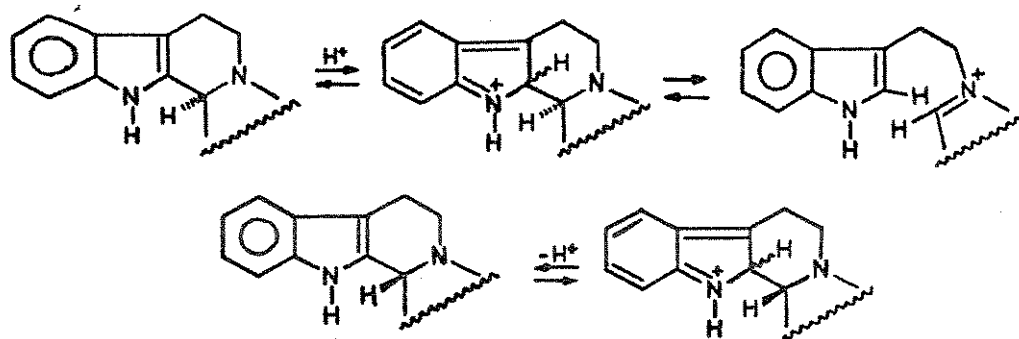
Na segunda proposição ocorreria primeiro, a protonação do N quinolizidínico N4, seguida da quebra da ligação C3-N4 e posterior inversão do C3.



22 R.B. Woodward, F.E. Bader, H. Bickel, A.J. Frey and R.W. Kierstead, "The Total Synthesis of Reserpine" Tetrahedron, 2, 1, (1958).

23 T. Kametani and M. Ihara "Racemisation and Epimerization in isoquinoline and indole alkaloids" Heterocycles, vol.5, 649-668, (1976).

A terceira proposição representa o ataque inicial do  $H^+$  na posição 2 do anel indólico, levando a uma quebra da ligação C2-C3 e com o fechamento do anel, pode-se obter dois epímeros.



Estes tres mecanismos envolvem a passagem do C3 por uma hibridização  $sp^2$ , que favorece a epimerização, quando se retorna à hibridização  $sp^3$ , seja pela entrada do  $H^+$ , como na primeira proposição, ou pela formação de nova ligação como na segunda e terceira proposição.

Evidentemente devem existir fatores estéricos e eletrônicos que favoreçam um dos tres mecanismos, dependendo da molécula em questão.

Nos parece que o segundo mecanismo poderia ser mais favorecido, visto a basicidade do N4 e no nosso caso a disponibilidade do par de  $e^-$ .

Os nossos experimentos de equilíbrio em meio ácido, que foram acompanhados por cromatografia em camada delgada de sílica-gel, nos mostram que a cetona 33 não se altera nas condições utilizadas, mostram ainda que 34 se equilibra fornecendo 33 e que 35 fornece uma mistura das tres cetonas. Tentando racionalizar estes resultados, no sentido de compreender porque não obtínhamos a cetona



termodinamicamente mais estável, buscamos novamente auxílio nos nossos cálculos através de MM2.

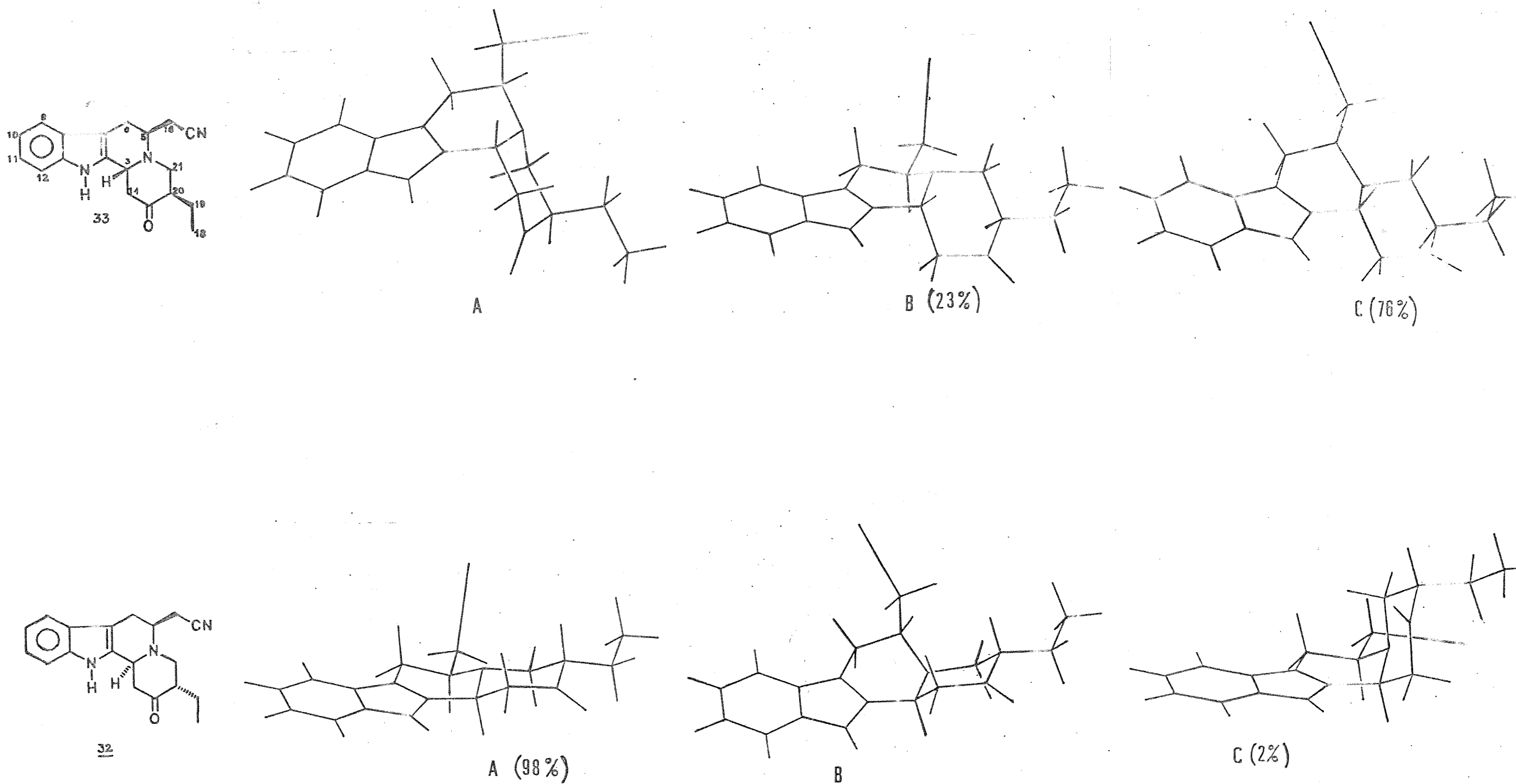
No Quadro III vemos todas as conformações que contribuem para cada cetona, com as energias relativas e a % de contribuição de cada uma, obtidos através do emprego de MM2 e distribuição de Boltzmann.

Primeiro devemos notar que para cada cetona, apenas duas conformações têm contribuição significativa, e a nossa discussão se restringirá a estas conformações.

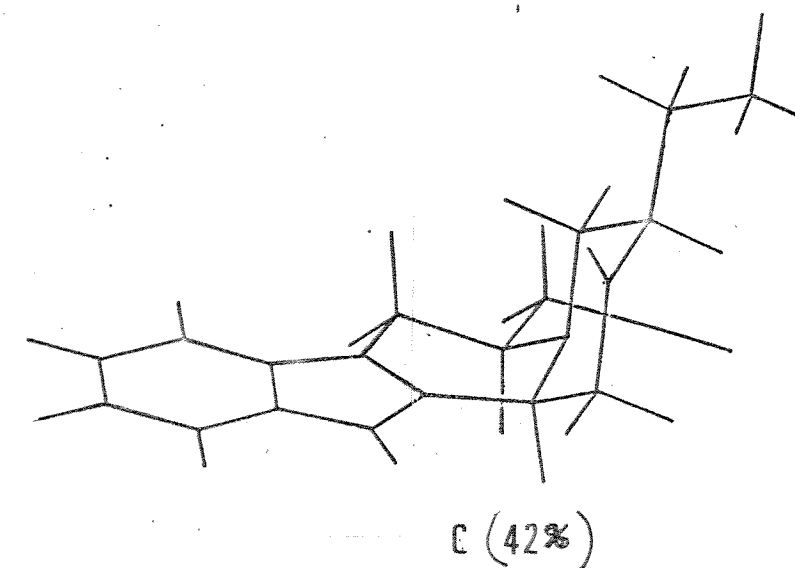
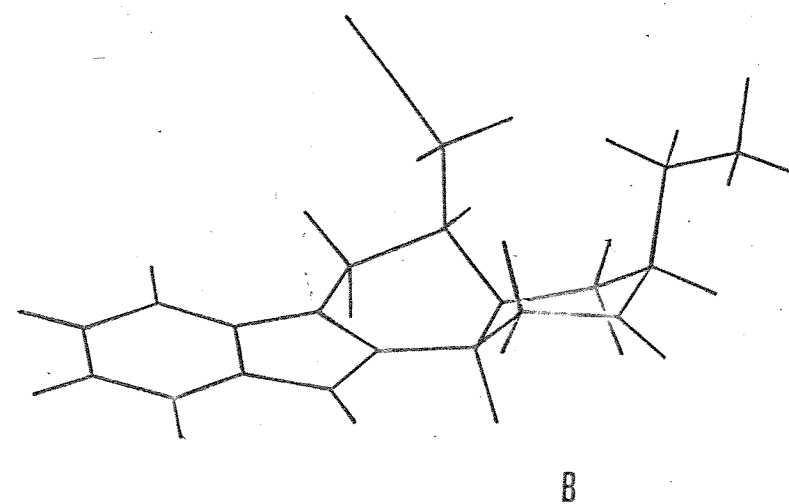
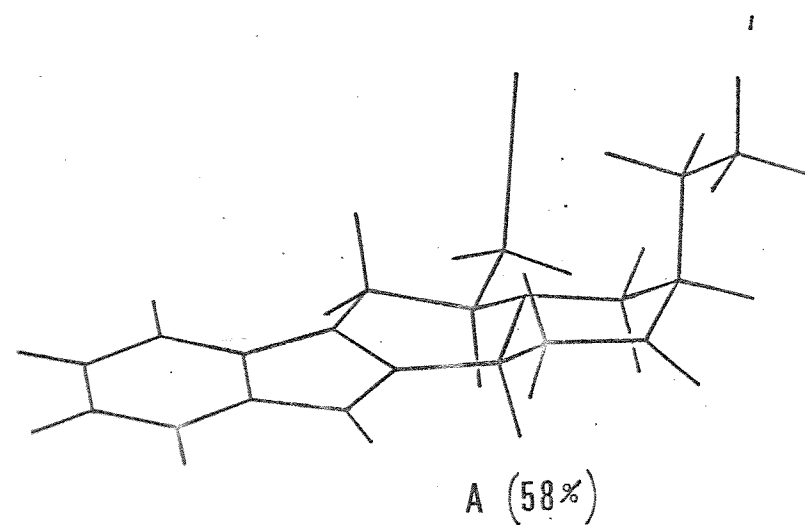
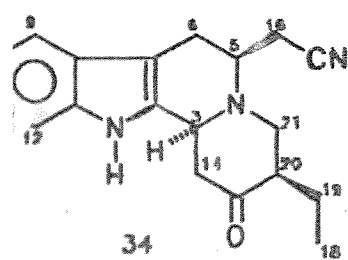
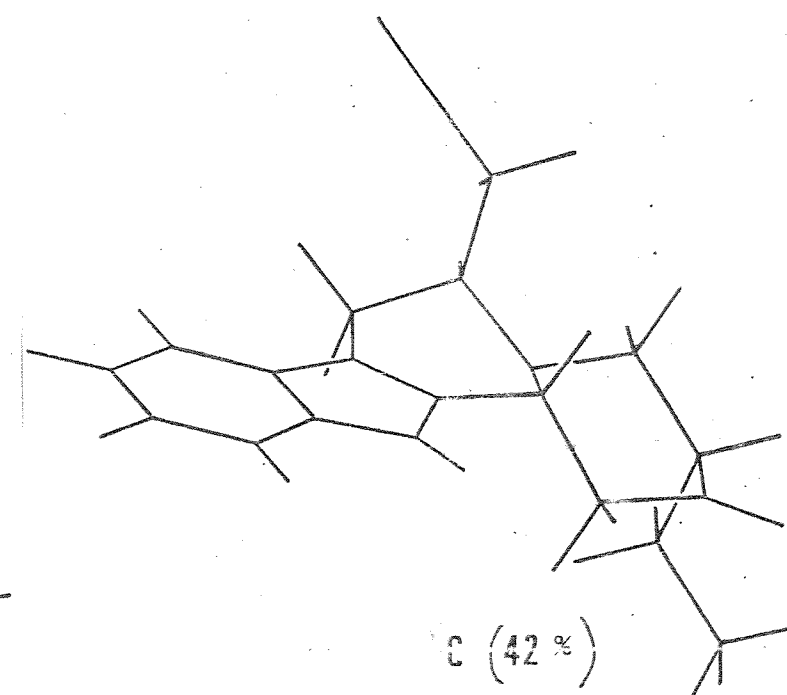
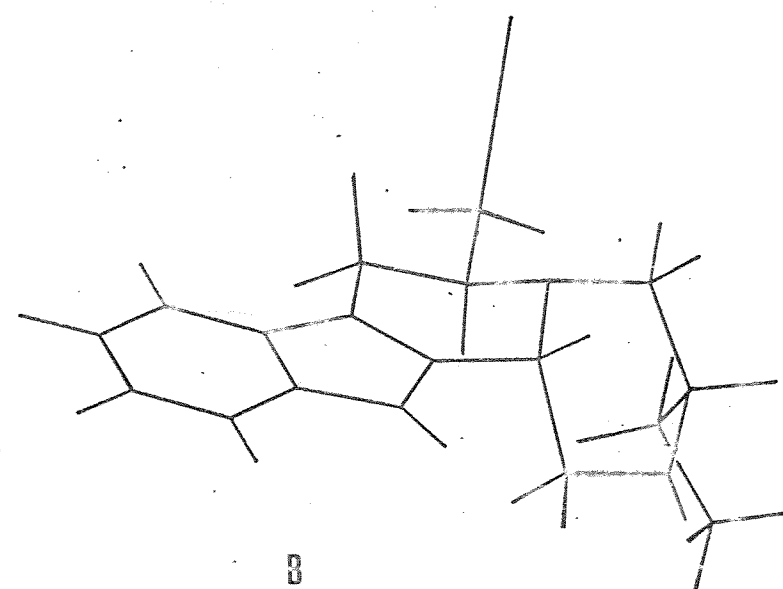
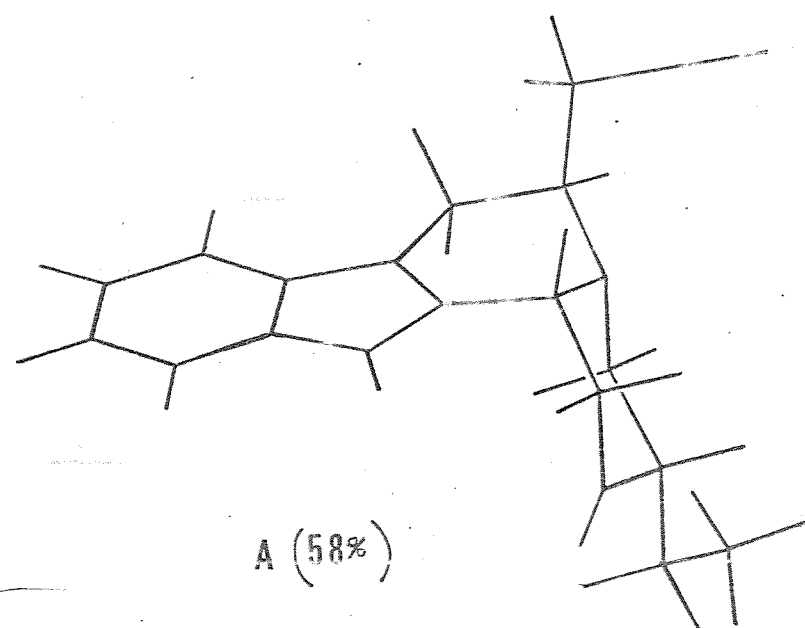
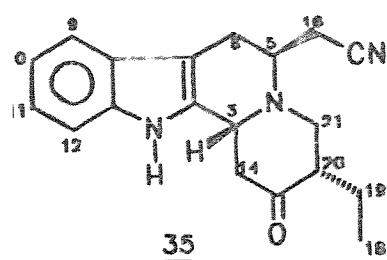
Analisando o Quadro III, vemos que para a cetona 35, a conformação 35c poderia alcançar um estado de energia menor, pela inversão de configuração do C20, que forneceria 33c.

Para a cetona 34, a conformação 34c alcançaria maior estabilidade pela inversão do C3, o que nos forneceria 33c também.

Como temos o C20 e o C3 com possibilidade de inversão de configuração, acreditamos que para cada caso, a epimerização deva ocorrer no sentido de se alcançar maior estabilidade, seja para obter uma junção trans dos anéis C/D ou para que a cadeia etila passe para a posição equatorial, e isto ocorrerá, dependendo de qual fator seja predominante em cada conformação.



Quadro III. Comparação das diferentes conformações das cetonas 32 e 33



Quadro III. Comparação das diferentes conformações das cetonas 34 e 35

### Obtenção do esqueleto sarpagina

Para que ocorra a ciclização intramolecular da cetona indoloquinolizidínica e conseqüente formação de um esqueleto sarpagina, é necessário a formação de um ânion no C-16, pela retirada de um próton deste carbono.

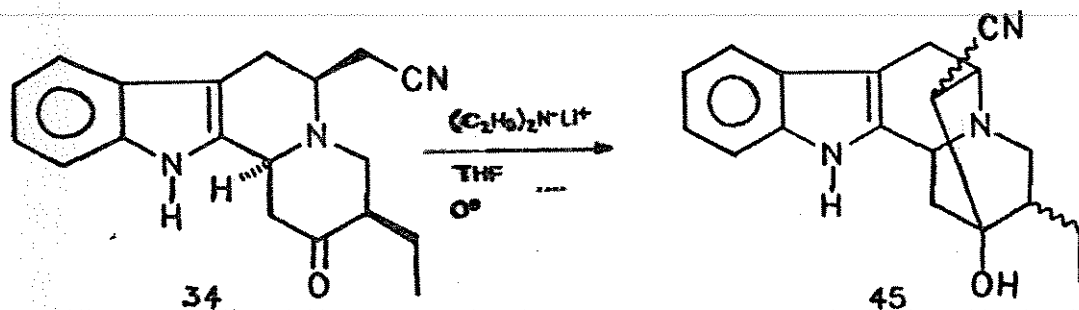
Entretanto, um próton  $\alpha$  a uma nitrila, ( $pK_a = 25$ ) é menos ácido, que um próton alfa a uma carbonila ( $pK_a = 20$ ) e portanto seria necessário uma base forte para a retirada deste próton. ( $pK_a$  do ácido conjugado maior que 25).<sup>24</sup>

O  $pK_a$  do MeOH está entre 16-18 e portanto a sua base conjugada é relativamente fraca, razão pela qual não se cogitou na possibilidade de ocorrer a ciclização pela utilização de metóxido.

Como já discutimos no início do capítulo, todas as tentativas de ciclizarmos a cetona 33 com dietilamina e BuLi, foram infrutíferas, pois esta cetona não possui a configuração do C-3 correta para que isto ocorra.

Por este motivo, resolvemos tentar esta reação com a cetona 34, que apresenta a configuração do C3 indicada para a ciclização, ainda que segundo Kutney<sup>9</sup>, a posição da cadeia etila lateral ligada ao C20, pudesse oferecer impedimentos à esta reação.

Como a purificação desta cetona 34 era muito trabalhosa, por causa da grande proximidade dos rf e porque sempre que fazíamos a purificação de 34, terminávamos obtendo também 33, talvez porque ocorresse epimerização durante a purificação, resolvemos fazer a reação com uma amostra de 34, contaminada com 33.



Os dados em que nos baseamos para concluir que havíamos obtido o álcool desejado **45**, foram IV (Figura II) e EM (Figura III).

No espectro de IV (Figura II) notamos o desaparecimento do sinal em  $1700\text{ cm}^{-1}$  referente à carbonila e a presença do sinal em  $2250\text{ cm}^{-1}$  referente à nitrila e da banda larga na faixa de  $3300$  a  $3500\text{ cm}^{-1}$ , referente ao OH.

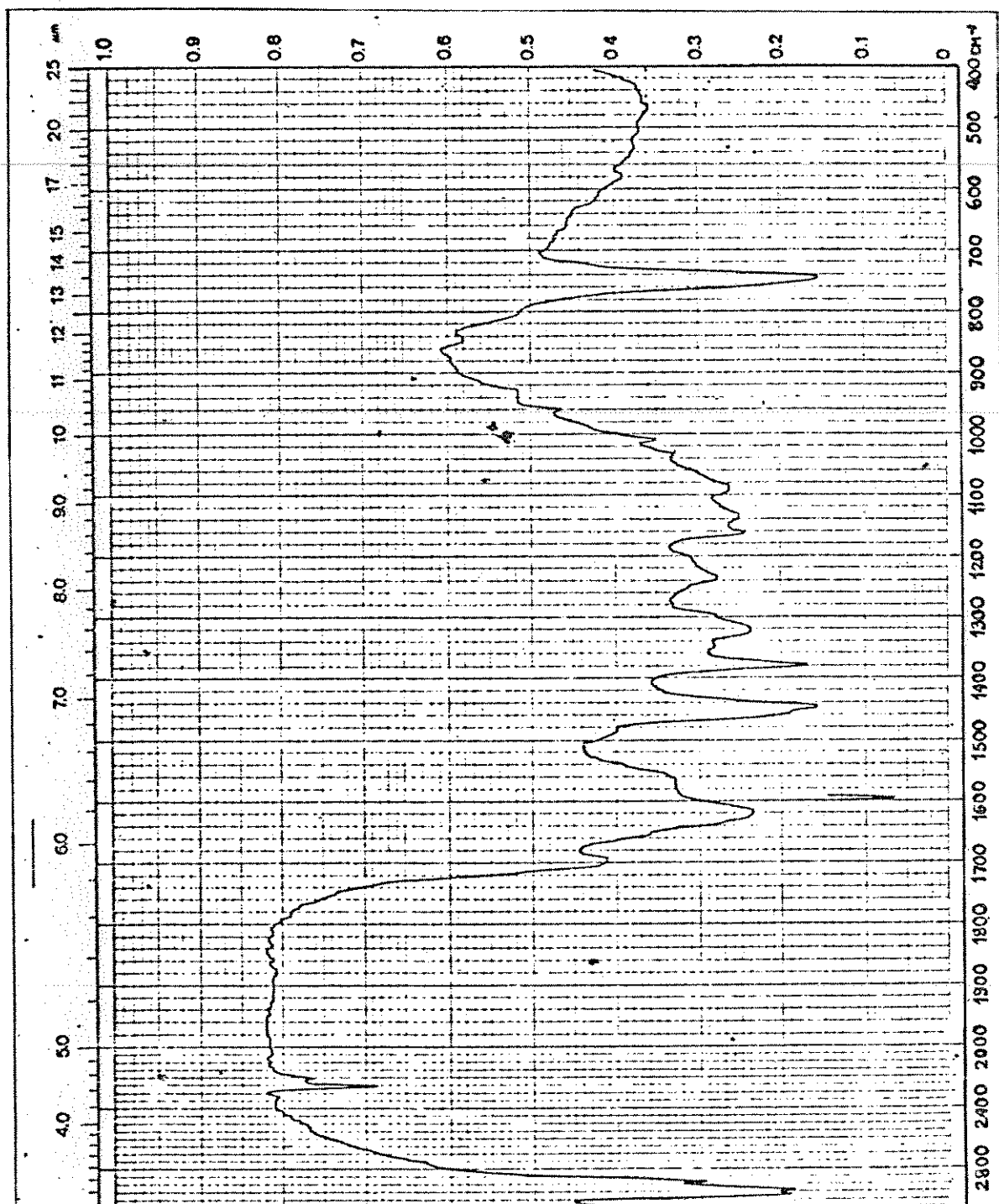


Figura II. Espectro no IV de 45

O espectro de massa do composto obtido, foi mais conclusivo, no sentido de podermos confirmar a obtenção do esqueleto sarpagina.

Apesar de que a perda de um OH, não seja uma fragmentação característica de álcoois, ela se torna importante para álcoois cíclicos e álcoois terceários acíclicos, sendo que nestes últimos pode ser um íon mais abundante que a perda de  $H_2O$ .<sup>25</sup>

Se compararmos os espectros de massa da cetona precursora 34 (Figura IIIa), com o do álcool obtido (Figura IIIb), vemos a presença do pico em 290 ( $M^+ - 17$ ), que podemos atribuir à perda do grupo OH, e que não estava presente no espectro de massa da cetona.

Estas mesmas diferenças são observadas nos espectros de massa da cetona 12K (Figura IIIId) e do álcool 17K (Figura IIIf), sintetizados por Kutney, reforçando a nossa proposição.

Desta forma, o esqueleto sarpagina foi obtido a partir de uma cetona diferente daquela descrita por Kutney.

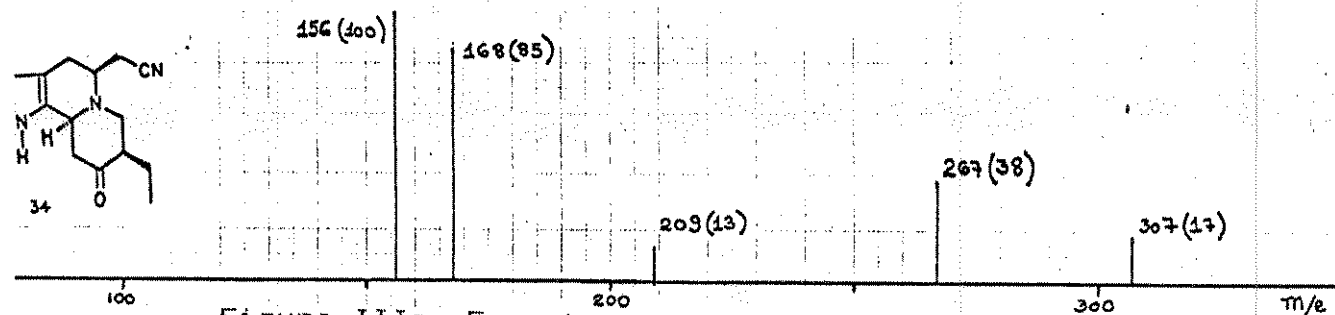


Figura IIIa. Espectro de massa de 34

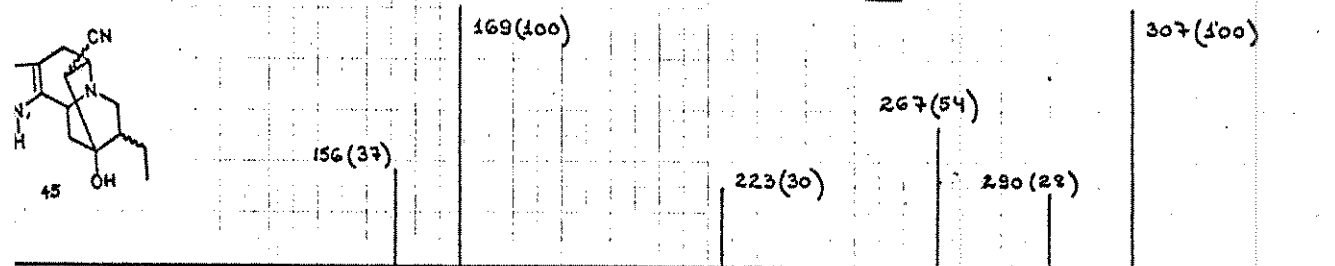


Figura IIIb. Espectro de massa de 45

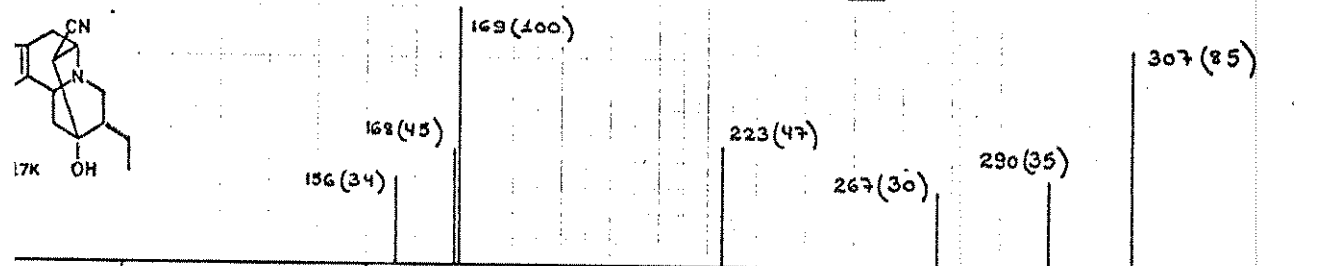


Figura IIIc. Espectro de massa de 17K

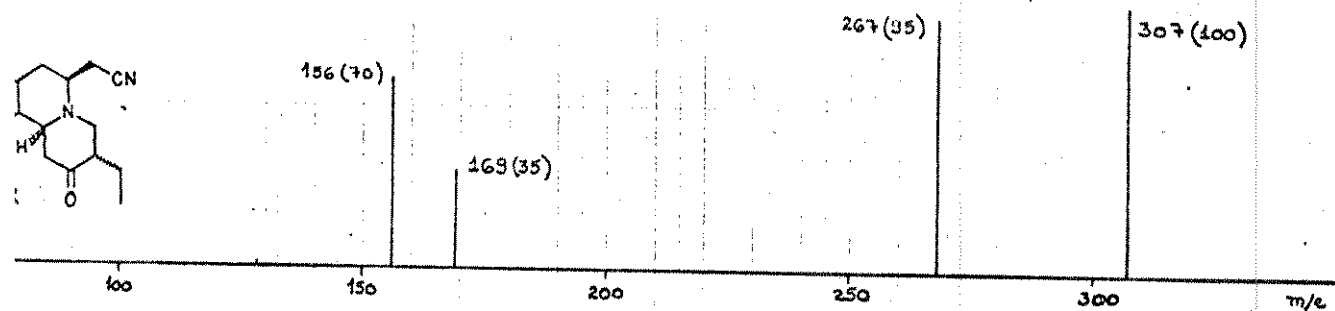


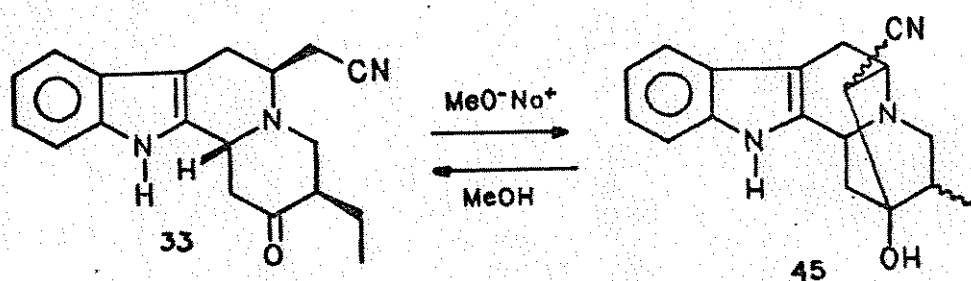
Figura IIId. Espectro de massa de 12K



O fato de não termos obtido a cetona termodinamicamente mais estável, através de epimerização do C3 em meio ácido, nos levou a tentar a epimerização deste carbono, em meio básico.

Existem exemplos da promoção de epimerização na posição 3 de tetrahydro- $\beta$ -carbolinas em meio básico, apesar de que as condições requeridas sejam vigorosas e conseqüentemente de baixos rendimentos.<sup>23</sup>

A tentativa de epimerização do C3 de 33 em meio básico, nos levou também ao produto ciclizado, com o esqueleto sarpagina 45.



A obtenção deste álcool foi confirmada por comparação em C.C.D. e pela comparação dos espectros de IV e EM, com os do álcool anteriormente obtido.

Outra vez, a quantidade obtida não nos permitiu determinar a configuração do produto.

### Conclusão

As dificuldades encontradas na obtenção do esqueleto sarpagina restringiram-se basicamente à impossibilidade de se reproduzir integralmente o trabalho de Kutney, na obtenção das cetonas precursoras 32, 33, 34, 35 e na complexidade apresentada pelos sistemas indoloquinolizidínicos com relação à determinação de sua configuração relativa.

As tentativas que fizemos, no sentido de determinar um procedimento alternativo, para obtermos as cetonas pretendidas, ainda que não resultassem no objetivo desejado, não foram de todo frustrantes, visto que a obtenção dos sistemas  $\beta$ -carbolínicos, com atividade farmacológica, abre uma perspectiva nova para a obtenção destes sistemas.

Introduzindo modificações no procedimento, que consistiram essencialmente em se trabalhar em condições mais suaves, obtivemos as cetonas pretendidas.

Fazendo um estudo detalhado dos sistemas indoloquinolizidínicos pudemos determinar com segurança a estrutura das cetonas obtidas.

Verificamos que os nossos resultados eram coerentes com os cálculos teóricos efetuados, com as experiências de equilíbrio realizadas e com o mecanismo proposto para a condensação de 42 com 43 (Esquema IX).

O esqueleto sarpagina foi finalmente obtido, de duas formas distintas. A partir de 34 utilizando-se uma base forte e de 33 com uma base fraca.

Estes resultados são bastante entusiasmantes para a

## Capítulo II-Análise conformacional de sistemas indoloquinolizidínicos

### II.1 Introdução

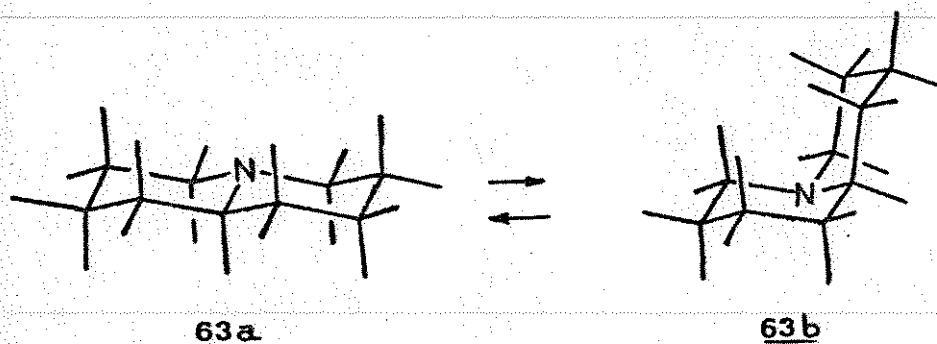
Desde o isolamento dos primeiros alcalóides, no início do século XIX, os métodos para a identificação e elucidação destes compostos tem mudado consideravelmente. Nos últimos 40 anos um grande número de métodos espectrais não degradativos foram introduzidos, causando grande impacto na pesquisa de produtos naturais (Tabela IV).

| Data | método                                                  |
|------|---------------------------------------------------------|
| 1800 | métodos químicos                                        |
| 1950 | UV e IR                                                 |
| 1960 | EM, RMN- <sup>1</sup> H (60 e 100MHz), tlc, crd, cd     |
| 1970 | RMN- <sup>13</sup> C                                    |
| 1980 | RMN de alta resolução (300 e 500 )<br><sup>2D</sup> RMN |

Tabela IV. Métodos para identificação e elucidação de estruturas de produtos naturais

A aplicação de cada uma destas metodologias resultaram num grande número de revisões estruturais.<sup>24</sup>

O sistema quinolizidina é comum a muitos produtos naturais. Este sistema sem substituintes pode existir em



A conformação trans 63a é 4,6 Kcal mais estável que a conformação cis 63b.

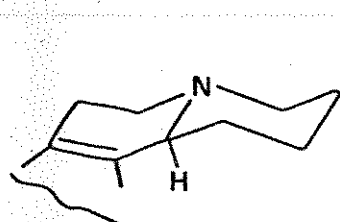
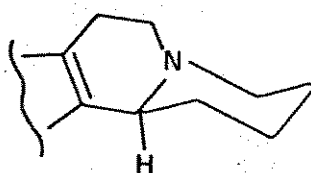
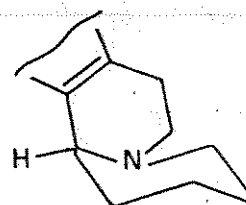
A conformação preferida 63a, denominada trans-quinolizidina, apresenta o átomo de hidrogênio ligado ao C-10, em posição trans diaxial em relação ao par de e<sup>-</sup> do nitrogênio. Na conformação 63b, denominada cisquinolizidina, o átomo de H ligado ao C-10 está cis e em posição gauche em relação ao par de e<sup>-</sup> do N.<sup>27</sup>

O primeiro critério físico utilizado para se distinguir transquinolizidinas de cisquinolizidinas foi a presença ou a ausência de bandas de Bohlmann no seu espectro de IV.<sup>27</sup>

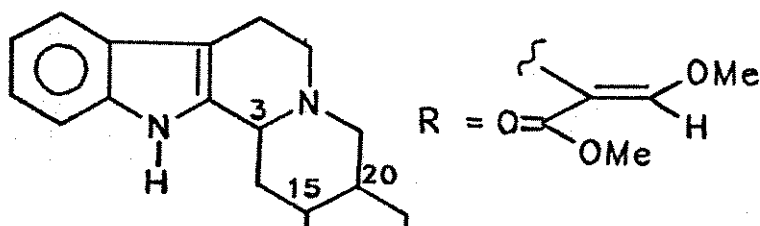
Soluções de transquinolizidinas, nas quais o par de e<sup>-</sup> do N está em posição trans-diaxial a pelo menos dois átomos de hidrogênio ligados aos carbonos adjacentes mostram, entre 2700 e 2800 cm<sup>-1</sup>, proeminentes bandas no infravermelho. Em sistemas cisquinolizidínicos, esta relação não é possível e seus espectros no IV, não apresentam estas bandas.<sup>27</sup>

Além disso, em muitos casos, este critério não pode ser

Para estes sistemas, nós devemos considerar uma conformação trans 64a e duas conformações cis 64b e 64c, que dependendo de suas estabilidades (energias) relativas, podem contribuir em maior ou menor proporção ao equilíbrio conformacional.

64 a64 b64 c

Analisando alcalóides corinanteídicos 65, Beckett e colaboradores estabeleceram uma série de critérios físicos para o estabelecimento da configuração relativa e conformação preferida destes sistemas.<sup>28</sup>



Os alcalóides corinanteídicos 65 são do tipo indolo(a)quinolizidina e possuem tres carbonos assimétricos C-3, C-15 e C-20. São portanto possíveis, quatro séries que foram denominadas normal, pseudo, allo e epiallo (cada uma das quais podendo existir como um par enantiomorfo).

Através de análise conformacional, Beckett determinou a conformação preferida para cada série e estabeleceu alguns critérios físicos que permitem atribuir a configuração relativa de compostos corinanteídicos.

Beckett conclui, que os alcalóides que possuem em sua conformação preferida, o H<sub>3</sub> e pelo menos mais 1H ligado ao C vizinho ao N, em relação transdiaxial ao par de e<sup>-</sup> do N, apresentam bandas de Bohlmann, enquanto que os alcalóides nos quais o H<sub>3</sub> está cis em relação ao par de e<sup>-</sup> do N não apresentam estas bandas.

As diferenças no espectro de IV são atribuídas a orientação do par de e<sup>-</sup> do N em relação aos prótons adjacentes. Estas diferenças também são refletidas no deslocamento químico do H<sub>3</sub> em RMN-<sup>1</sup>H. Quando o H<sub>3</sub> está cis ao par de e<sup>-</sup> do N (axial ou equatorial), seu sinal aparecerá em campo mais baixo (abaixo de 3,8 ppm) em comparação com o H<sub>3</sub> que estiver em orientação trans em relação ao par de e<sup>-</sup>.

Um outro critério conformacional, encontrado no espectro de RMN-<sup>1</sup>H, vem da relação e proximidade do par de e<sup>-</sup> do N aos prótons metilênicos do grupo etila ligado ao C-20.

Em certas conformações o par de e<sup>-</sup> está em uma relação cis 1,3-diaxial em relação à ligação C-19-C-20, enquanto que

Os prótons metilênicos do C-19, nas conformações em que a ligação C19-C20 está cis ao par de  $e^-$  deveriam ser desprotegidas pelo par de  $e^-$ . Porém este efeito não pode ser visualizado em espectros de baixa resolução, porque o sinal dos prótons ligados ao C19 está coberto pelo sinal dos prótons do anel. Entretanto, espera-se uma diferença no grau de resolução do sinal tripleto dos prótons da metila do C-18, já que este sinal está relacionado com o acoplamento entre os prótons do C-18 e C-19. O sinal tripleto dos prótons metila do grupo etila estará melhor resolvido, quando existir uma diferença de deslocamento químico significativa entre os sinais do grupo metila e os prótons metilênicos. Conclui Beckett que um tripleto melhor resolvido é esperado para compostos que tenham a ligação C19-C20 em relação cis 1,3-diaxial com o par de  $e^-$  do N.

RMN- $^{13}\text{C}$ 

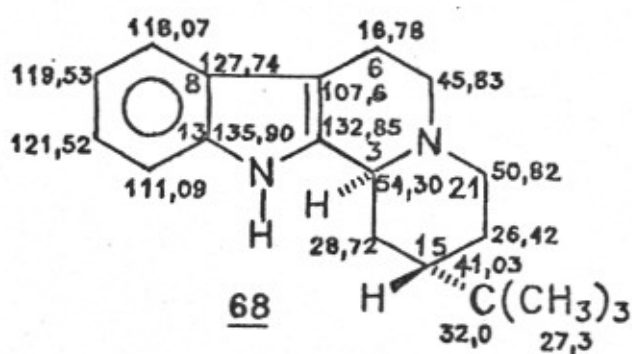
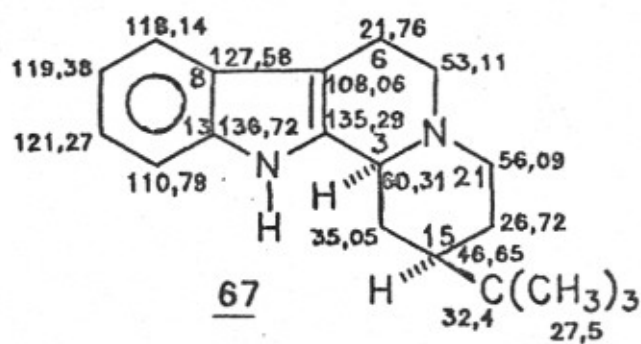
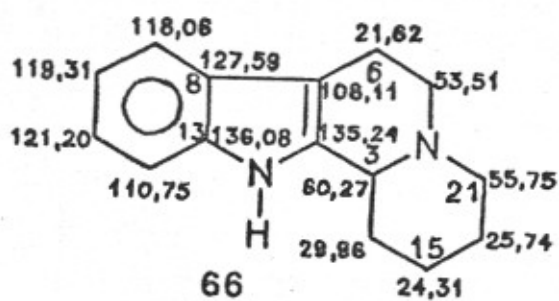
A técnica de RMN- $^{13}\text{C}$  tem demonstrado ser uma ferramenta poderosa na análise conformacional de sistemas indoloquinolizidínicos.

Para os compostos indoloquinolizidínicos nos quais os substituintes são volumosos o bastante para dirigirem o equilíbrio conformacional de tal modo que se tenha predominância de uma conformação os dados de  $^{13}\text{C}$  são bastante elucidativos.

Gribble e colaboradores apresentaram os dados para 3 indolo[2,3-a]quinolizidinas 66, 67, 68 que possuem conformações bem definidas.<sup>29</sup>

Os deslocamentos químicos dos carbonos são descritos nas fórmulas. (Quadro IV).



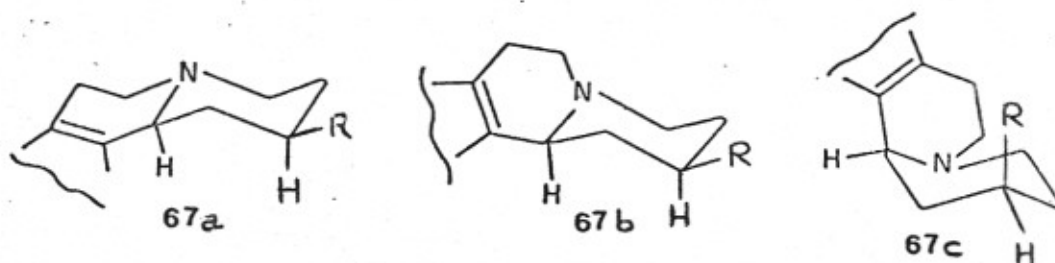


Quadro IV. Deslocamento químico em RMN- $^{13}\text{C}$  de 66, 67 e 68

Se analisarmos o conjunto dos deslocamentos químicos dos carbonos, para estes tres compostos, vemos que as modificações mais marcantes ocorrem nos anéis C e D. Exceto pelos C14, C15 e C20, os deslocamentos dos carbonos dos compostos 66 e 67 são iguais e comparando-se os compostos 67 e 68 vemos que os carbonos C21, C5, C6 e C3 são fortemente influenciados e são todos deslocados campo acima quando vamos de 67 para 68.

A presença do grupo volumoso t-Bu força a uma conformação preferida e só afeta o deslocamento químico do carbono a que está ligado.

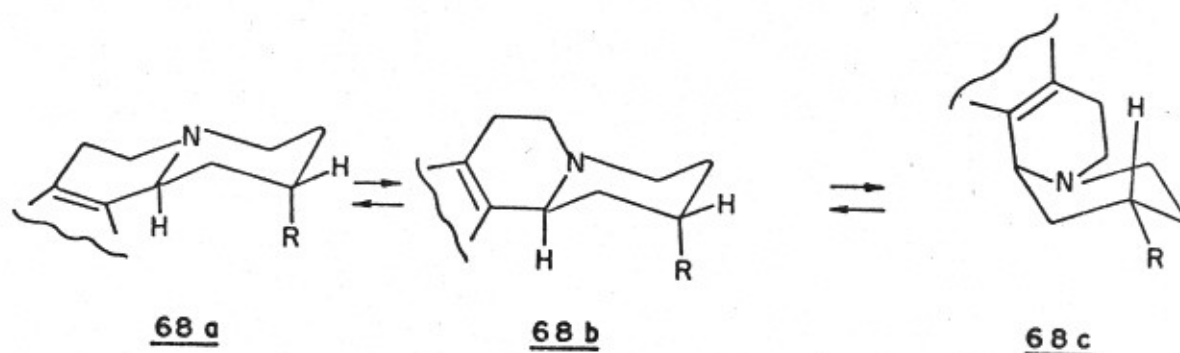
O composto 67 poderia existir em 3 conformações, 67a, 67b, 67c.



Por causa do tamanho de R, o conformero 67a deve predominar, pois todos os substituintes estão equatoriais.

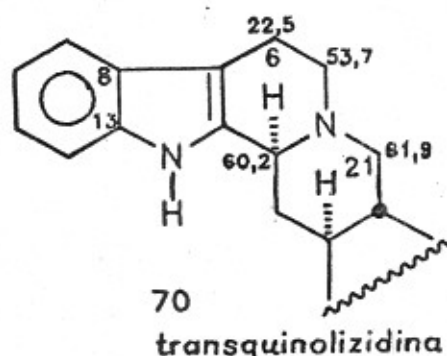
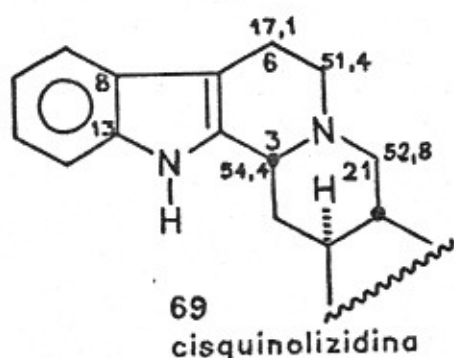
Enquanto que no composto 68, para que o grupo t-Bu adote uma posição equatorial, a conformação que deve predominar é cisquinolizidina 68c.

A interação butano-gauche entre C6 e C21, na conformação 68c justifica a proteção destes carbonos em relação ao composto 67.



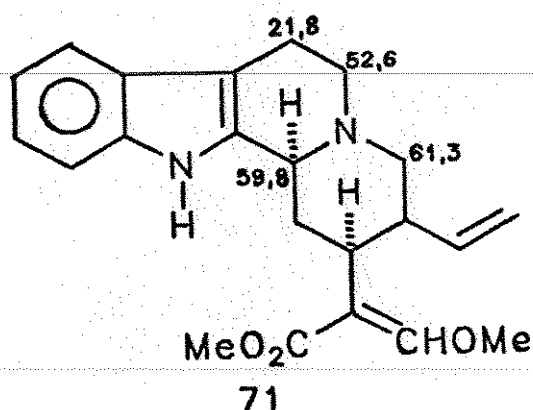
Existem muitos dados de RMN- $^{13}\text{C}$  para alcalóides do tipo corinanteína<sup>30</sup>, yoimbina<sup>31</sup> e ajmalicina<sup>31</sup>.

Um estudo de RMN- $^{13}\text{C}$  indica que o composto 69 mantém rigidamente uma conformação cis quinolizidina, exibindo deslocamentos químicos dos carbonos dos anéis C e D, muito diferentes das outras demais séries, como por exemplo para o composto 70 que mantém uma conformação trans quinolizidina.



Para muitos compostos corinanteídeos estas relações se mantêm como, por exemplo na corinanteína 71 e compostos relacionados.<sup>30</sup>

- 30 E. Wenkert, J. S. Bindra, C.J. Chang, D. W. Cochran and F. M. Schell "Carbon- 13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Naturally Occurring Substances. Alkaloids" Acc. Chem. Res., 7, 46-51, (1974).
- 31 E. Wenkert, C.J. Chang, H.P. S. Chawla, D. W. Cochran, E. W. Hagaman, J. C. King and K. Orito "General Methods of Synthesis of Indole Alkaloids. 14. Short Routes of Construction of Yohimboid and Ajmalicinoid Alkaloid Systems and their  $^{13}\text{C}$  Nuclear Magnetic Resonance Spectral Analysis" J. Amer. Chem. Soc., 98,12, 3645-3655, (1976)

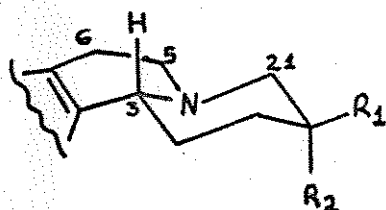
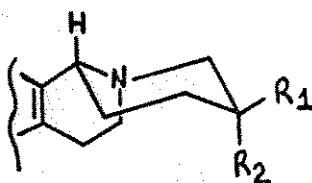
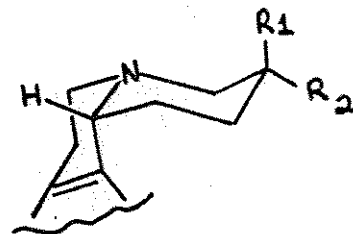


Entretanto, para sistemas indoloquinolizidínicos, onde os grupos substituintes não são volumosos o bastante para dirigirem o equilíbrio no sentido de uma conformação preferida, a discrepância dos dados de RMN- $^{13}\text{C}$  também refletem esta situação.

Os dados de Lounasmaa para os compostos 72 e 73, demonstram claramente a contribuição de mais de um conformero ao equilíbrio conformacional.<sup>32</sup> (Quadro V).

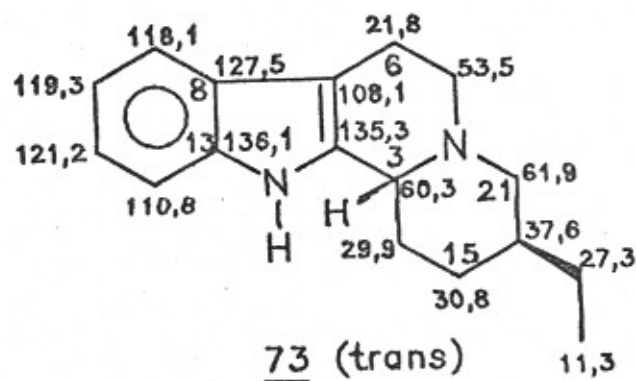
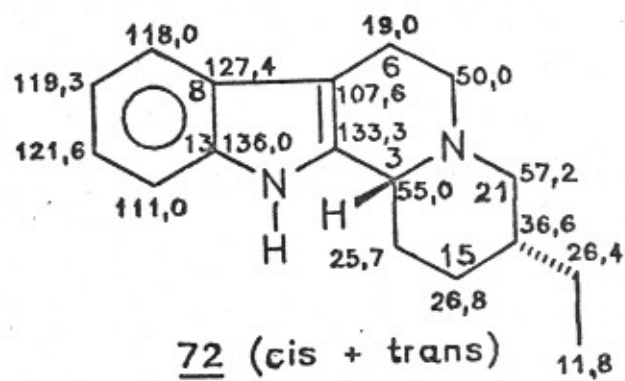
Os deslocamentos químicos dos C3, C21, C5 e C6 para o composto 73 demonstram claramente a predominância da conformação trans, para este composto. Enquanto que para o composto 72 estes dados não são tão conclusivos.

O composto 73 para ter um grupo etila equatorial deve estar predominantemente na conformação trans 73a, enquanto que o composto 72 para ter um grupo etila equatorial, deve ter uma contribuição pronunciada do conformero cis 72c.

72 a73 a72 b73 b72 c73 c

O deslocamento químico do C6 reflete a contribuição das diferentes conformações ao equilíbrio conformacional.

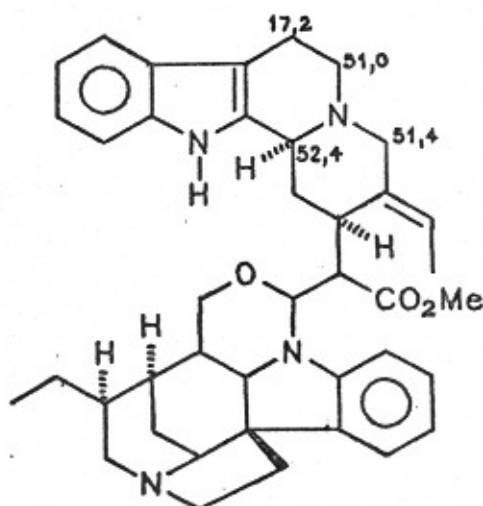
Tomando os valores ( $\delta = 21,8\text{ppm}$  e  $\delta = 16,8\text{ppm}$ ) como base (Quadro IV), o equilíbrio conformacional entre os conformeros a e c (a contribuição de b é negligenciável) pode ser estimada com alto grau de precisão. O valor de 19,0 ppm para o C6 do composto 72 mostra que a contribuição do conformero C é de 56%. O valor de 21,8 ppm para o C6 do composto 73 mostra a forte predominância do conformero a.



Quadro V. Deslocamento químico em RMN- $^{13}\text{C}$  de **72** e **73**

Outro modelo que demonstra bem a complexidade dos dados de  $^{13}\text{C}$  no sentido de analisar compostos onde ocorre a contribuição de mais de uma conformação, é demonstrada pela geissoschizina 74 como monômero e quando associada, na geissospermina 75.<sup>33,34</sup>

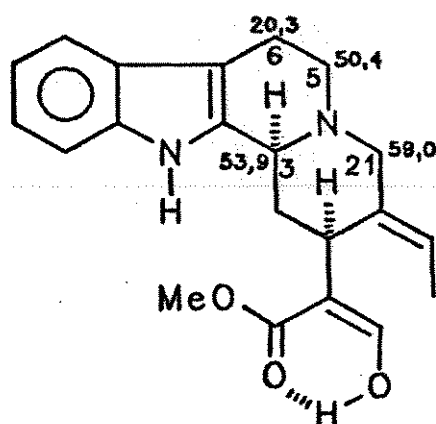
Quando associada, na geissospermina 75, a unidade geissoschizina 74 apresenta deslocamentos químicos típicos para cis-quinolizidinas e esta relação é mantida no estado sólido.



75

- 33 R. Goutarel and M. Pais, H. E. Gottlieb and E. Wenkert " $^{13}\text{C}$  NMR Analysis of Geissospermine and its indole alkaloid monomer Fragments" Tetrahedron Letters, 1235-1238, (1978).
- 34 M. Damak, A. Ahond, P. Potier, M.- M. Janot "Structure d'un alcaloïde indolique: La Geissoschizine" Tetrahedron Letters, 4731-4734, (1976).

Na geissoschizina 74, o deslocamento do C(3) reflete uma cis-quinolizidina enquanto que o valor do deslocamento químico do C(6) e a diminuição da proteção do C(21) suportam uma conformação transquinolizidina.

74

Esta discrepância é descrita por Wenkert<sup>33</sup> e Ahond<sup>34</sup> como sendo que o anel D da geissoschizina adota uma conformação barco.

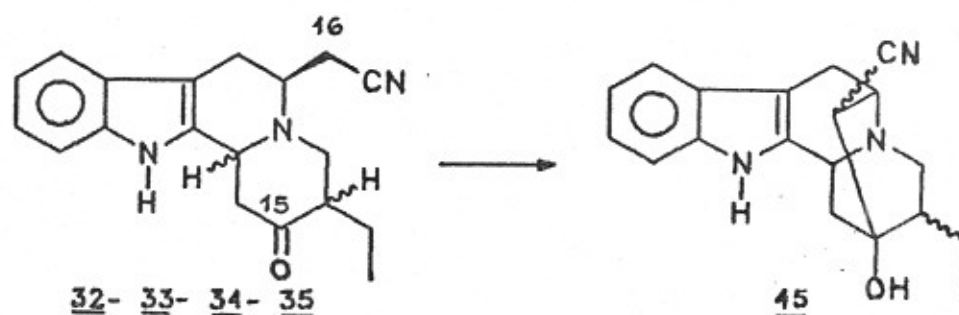
A geissoschizina 74 quando no estado sólido assume a conformação trans, para a junção dos anéis C/D.

Como se pode observar estes sistemas não são simples de serem analisados e ainda persistem incoerências que nos propusemos a estudar em nossos intermediários de síntese, não só para poder determinar corretamente as estruturas, mas também para contribuir na discussão dos critérios de diferenciação entre as configurações dos sistemas indoloquinolizidínicos.



## II.2 Análise dos intermediários indoloquinolizidínicos da síntese do esqueleto sarpagina

A obtenção do esqueleto sarpagina 45 a partir de um intermediário indoloquinolizidínico 32-35, impõe sérias restrições à configuração relativa deste intermediário.



O ataque nucleofílico à carbonila procede com algumas restrições estereoquímicas. Tem-se observado que no ataque de aminas a aldeídos, à uma distância N-C de 1,99Å o Ângulo N--C--O é de  $107 \pm 5^\circ$ .<sup>35</sup>

Para que o ânion formado no C-16 32-35 esteja na distância requerida para o ataque à carbonila (C-15), o sistema indoloquinolizidínico deve estar na conformação com junção cis dos anéis C e D, e além disto, o H do C-3 deve estar  $\alpha$ , quando o grupo  $\text{CH}_2\text{CN}$  estiver em posição  $\beta$ .

35 J. E. Baldwin "Approach Vector Analysis: A Stereo-chemical Approach to Reactivity" J.Chem. Soc.Chem.Comm., 738-741, (1976).

Portanto, a determinação da configuração relativa das cetonas obtidas é um passo importante para a continuidade da síntese, já que a escolha da cetona errada nos levou a inúmeras tentativas de ciclização, sem que se alcançasse o objetivo desejado.

Visto que os dados disponíveis não nos permitiram determinar a configuração relativa das cetonas, nos aprofundamos no estudo destes sistemas, utilizando métodos espectroscópicos mais poderosos, aliados aos estudos teóricos de determinação de geometria e energia relativa de confôrmeros, através de Mecânica Molecular.

a) RMN de  $^1\text{H}$  e 2D a 300 MHz para 33

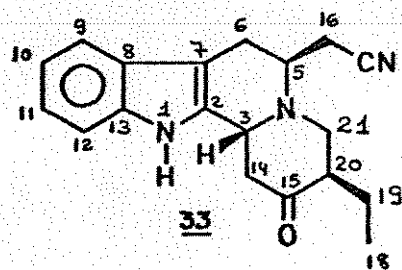
O espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 300 MHz (Figura IV) nos permitiu um grande avanço na atribuição dos deslocamentos químicos dos H e determinação das constantes de acoplamento para o composto 33 (Tabela V).

Na Tabela V vemos a atribuição dos prótons, bem como as constantes de acoplamento que puderam ser determinadas.

A alta resolução deste espectro, nos permite ver para os prótons aromáticos  $\text{H}_{10}$  e  $\text{H}_{11}$  as constantes de acoplamento orto e meta (Figura VIId).

Com o auxílio do espectro de RMN- $^1\text{H}$  2D (Figura Va e Vb), pudemos determinar os pares de prótons e a maioria das constantes de acoplamento foram obtidas dos espectros expandidos (Figura VIa a VIId).

Os dados para os prótons  $\text{H}_{14}$  2,83 ppm ( $J = 13,1$  e  $3,1$  Hz) e  $\text{H}_{14}$  2,58 ( $J = 13,1$  e  $12$  Hz) e para o próton  $\text{H}_6$  3,25 ( $J = 15,8$  e  $5,6$  Hz) e  $\text{H}_6$  2,99 ( $J = 15,8$  Hz), nos permitem concluir que o próton  $\text{H}_5$  está equatorial e o  $\text{H}_3$  está axial.



| próton                          | deslocamento | multiplicidade | J(Hz)      |
|---------------------------------|--------------|----------------|------------|
| H <sub>1e</sub>                 | 0.97         | t              | 7.48       |
| H <sub>1g</sub>                 | 1.27         | m              | -          |
| H <sub>1g'</sub>                | 1.91         | m              | -          |
| H <sub>1b</sub>                 | 2.36         | dd             | 16.4 e 9.6 |
| H <sub>1b'</sub>                | 2.57         | dd             | 16.4 e 4.8 |
| H <sub>1d</sub>                 | 2.83         | dd             | 13.1 e 3.1 |
| H <sub>1d</sub>                 | 2.58         | dd             | 13 e 12    |
| H <sub>2i</sub>                 | 3.34         | dd             | 9.7 e 4.7  |
| H <sub>2i</sub>                 | 2.5-2.73     | -              | -          |
| H <sub>6</sub>                  | 3.25         |                | 15.8 e 5.6 |
| H <sub>6</sub>                  | 2.99         | d              | 15.8       |
| H <sub>2o</sub>                 | 2.5-2.7      | m              | -          |
| H <sub>3</sub> e H <sub>5</sub> | 3.69-3.81    | m              | -          |
| H <sub>1o</sub>                 | 7.13         | dt             | 7.4 e 1.3  |
| H <sub>1i</sub>                 | 7.19         | dt             | 7.8 e 1.3  |
| H <sub>12</sub>                 | 7.35         | d              | 7.8        |
| H <sub>9</sub>                  | 7.56         | d              | 7.4        |
| NH                              | 8.01         | s              | -          |

Tabela V. Dados de RMN-<sup>1</sup>H a 300 MHz de 33



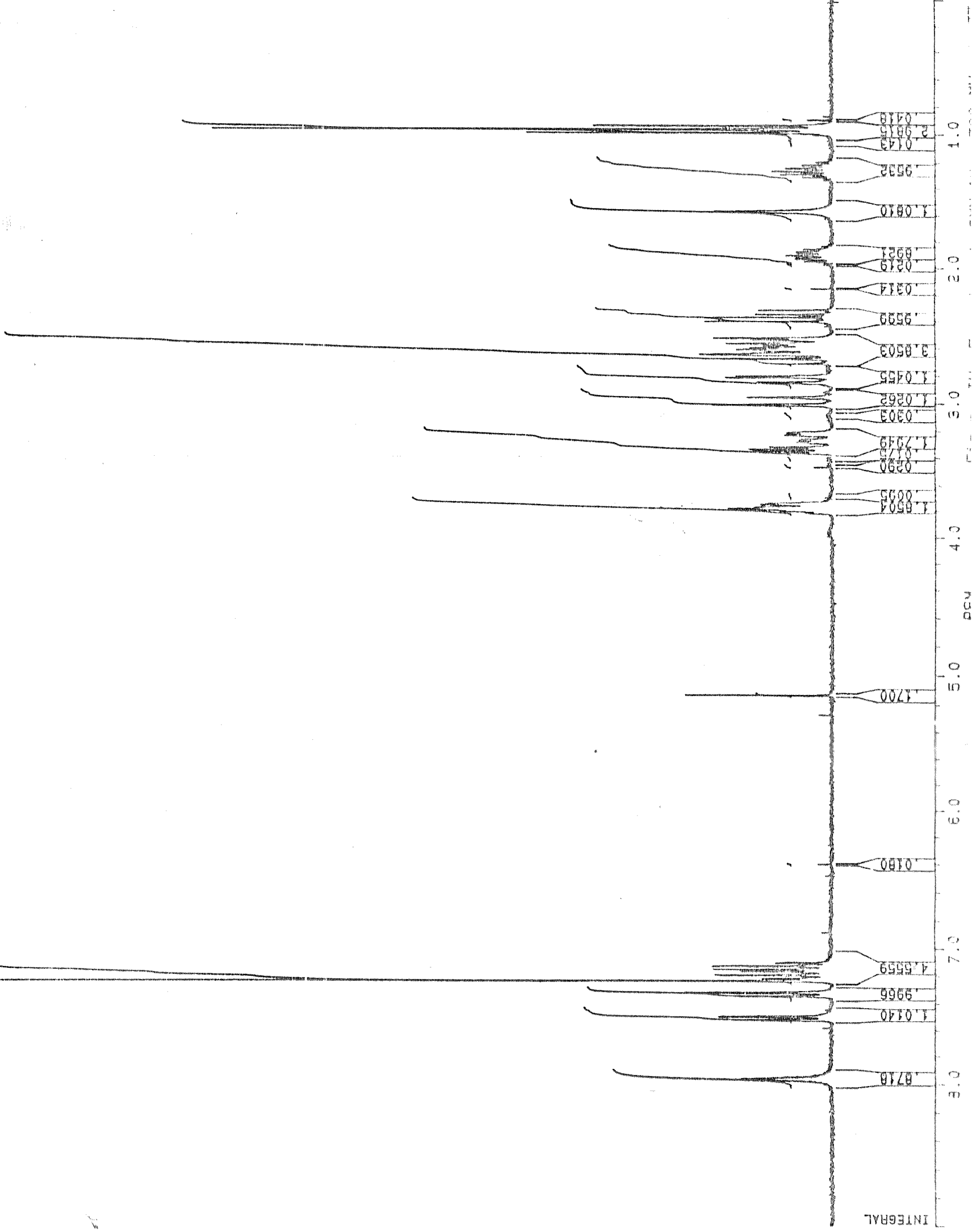
EBACR8H.002  
DATE 19-3-86

SF 300.133  
SY 210.0  
O1 4724.112  
SI 32768  
TD 32768  
SW 3311.258  
HZ/PT .202

PW 2.0  
RD 1.000  
AQ 4.948  
RG 40  
NS 16  
TE 297

FW 7600  
O2 7000.000  
DP 20L P0

LB .200  
GB .200  
CX 30.00  
CY 15.00  
F1 9.000P  
F2 - .000P  
HZ/CM 90.044  
PPM/CM .300  
SR 3373.30



RB 157: COSY AC-300.

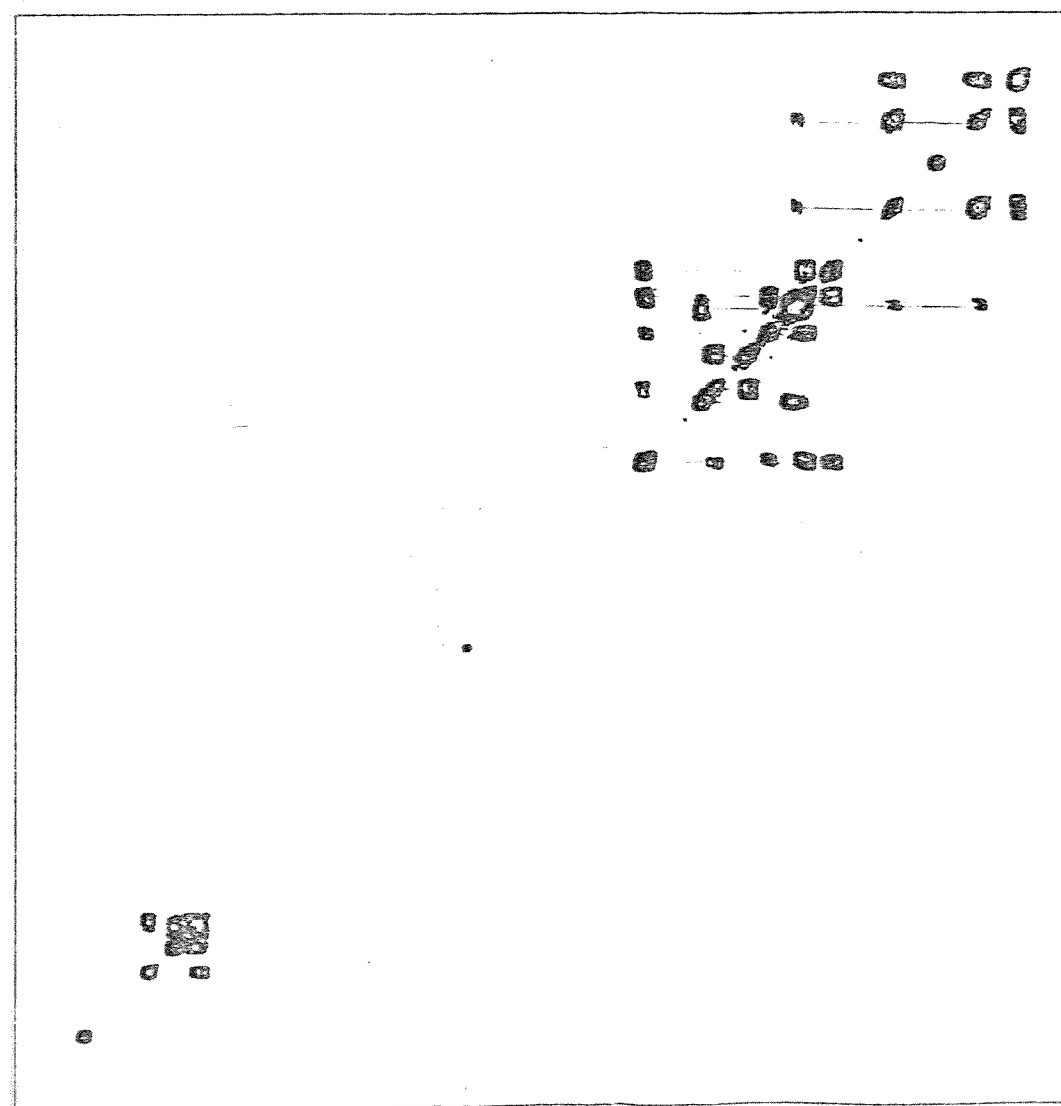
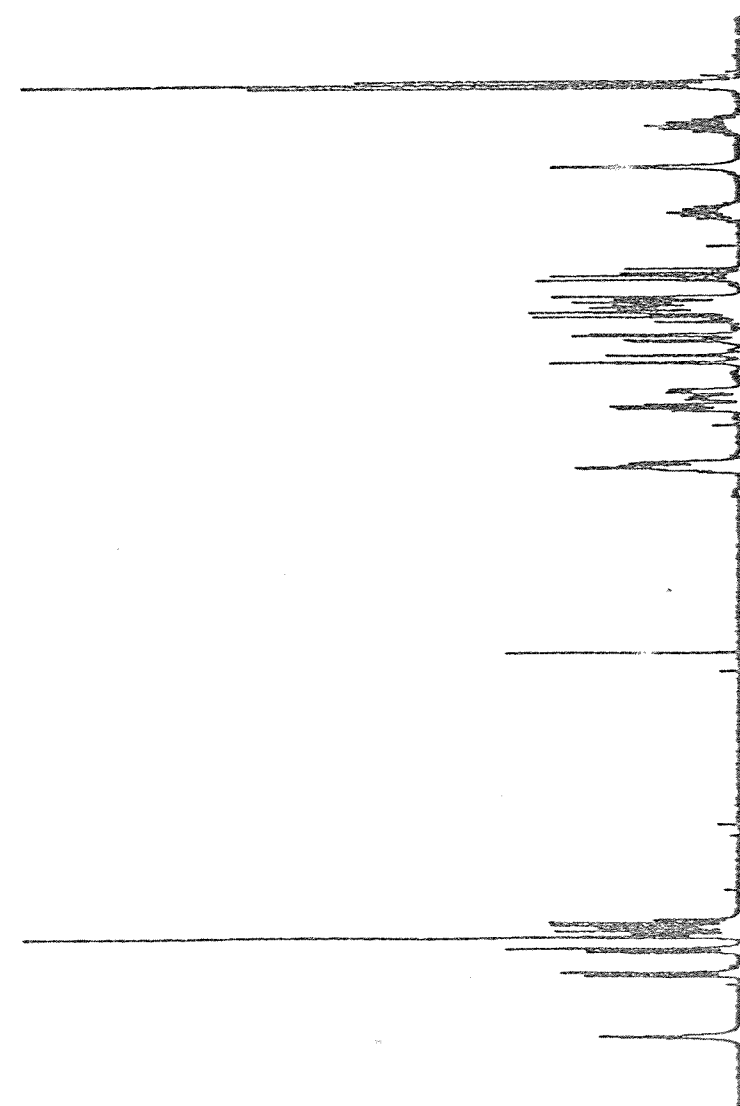


EBACRBCO.SMX  
F1 PROJ:  
EBACRBH.002  
F2 PROJ:  
EBACRBH.002  
AU PROG:  
COSY.AUR  
DATE 20-3-86

SI2 1024  
SI1 512  
SW2 2500.000  
SW1 1250.000  
ND0 1

WDW2 S  
WDW1 S  
SSB2 0  
SSB1 0  
MC2 M  
PLIM ROW:  
F1 8.493P  
F2 .472P  
AND COLUMN:  
F1 8.509P  
F2 .472P

D1 2.0000000  
P1 9.60  
D0 .0000030  
P2 4.80  
RO 0.0  
PW 0.0  
DE 252.50  
NS 8  
DS 2  
NE 128  
IN .0004000



1.0  
2.0  
3.0  
4.0  
5.0  
6.0  
7.0  
8.0  
PPM

RB 157; COSY AC-300.

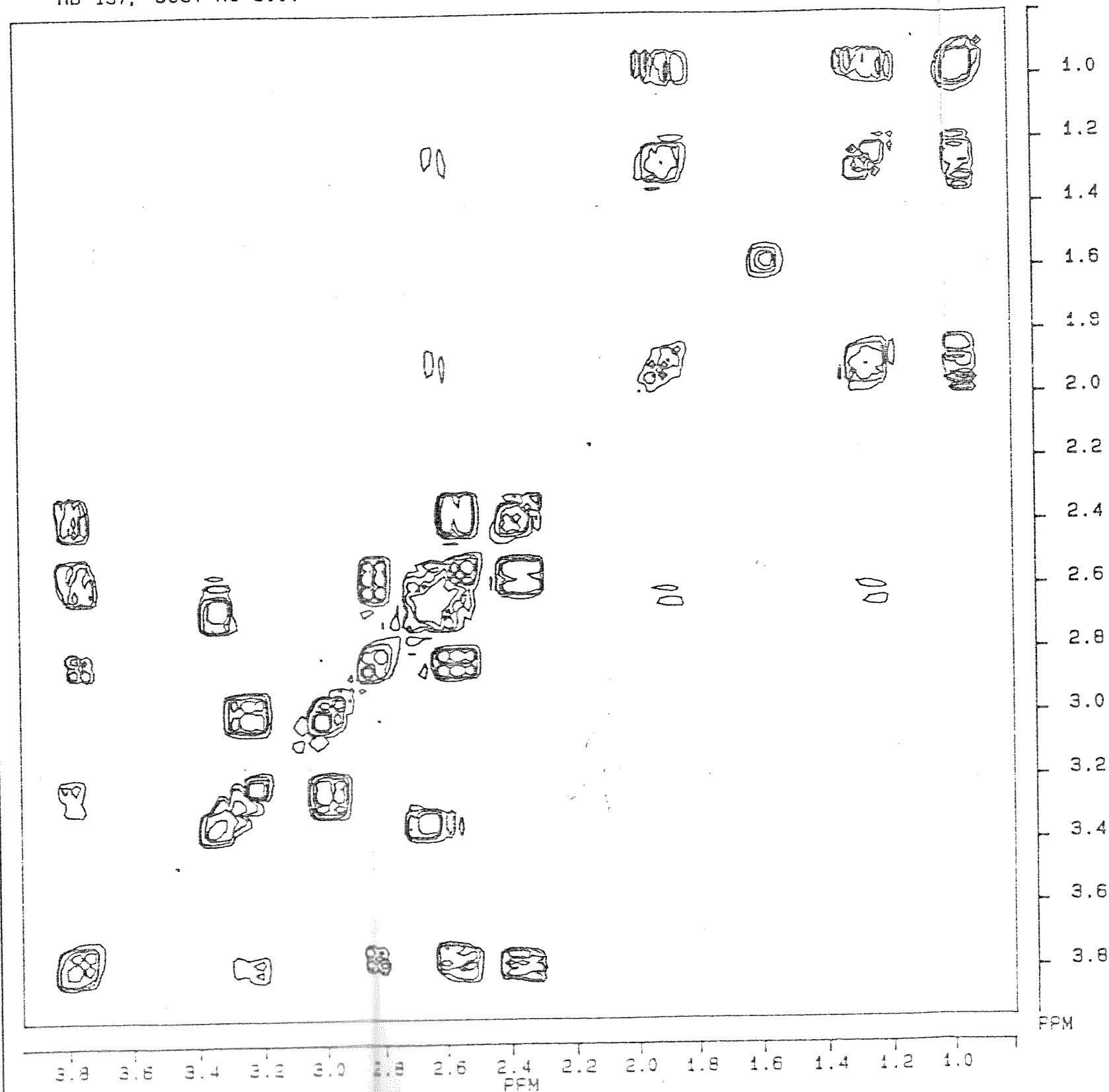


EBACR800.SMX  
AU PROG:  
COSY.AUR  
DATE 20-3-86

SI2 1024  
SI1 512  
SW2 2500.000  
SW1 1250.000  
ND0 1

WDW2 S  
WDW1 S  
SSB2 0  
SSB1 0  
MC2 M  
PLIN ROW:  
F1 3.954P  
F2 .798P  
AND COLUMN:  
F1 3.954P  
F2 .798P

D1 2.0000000  
P1 9.60  
D0 .0000030  
P2 4.80  
RD 0.0  
PW 0.0  
DE 252.50  
NS 8  
DS 2  
NE 128  
IN .0004000



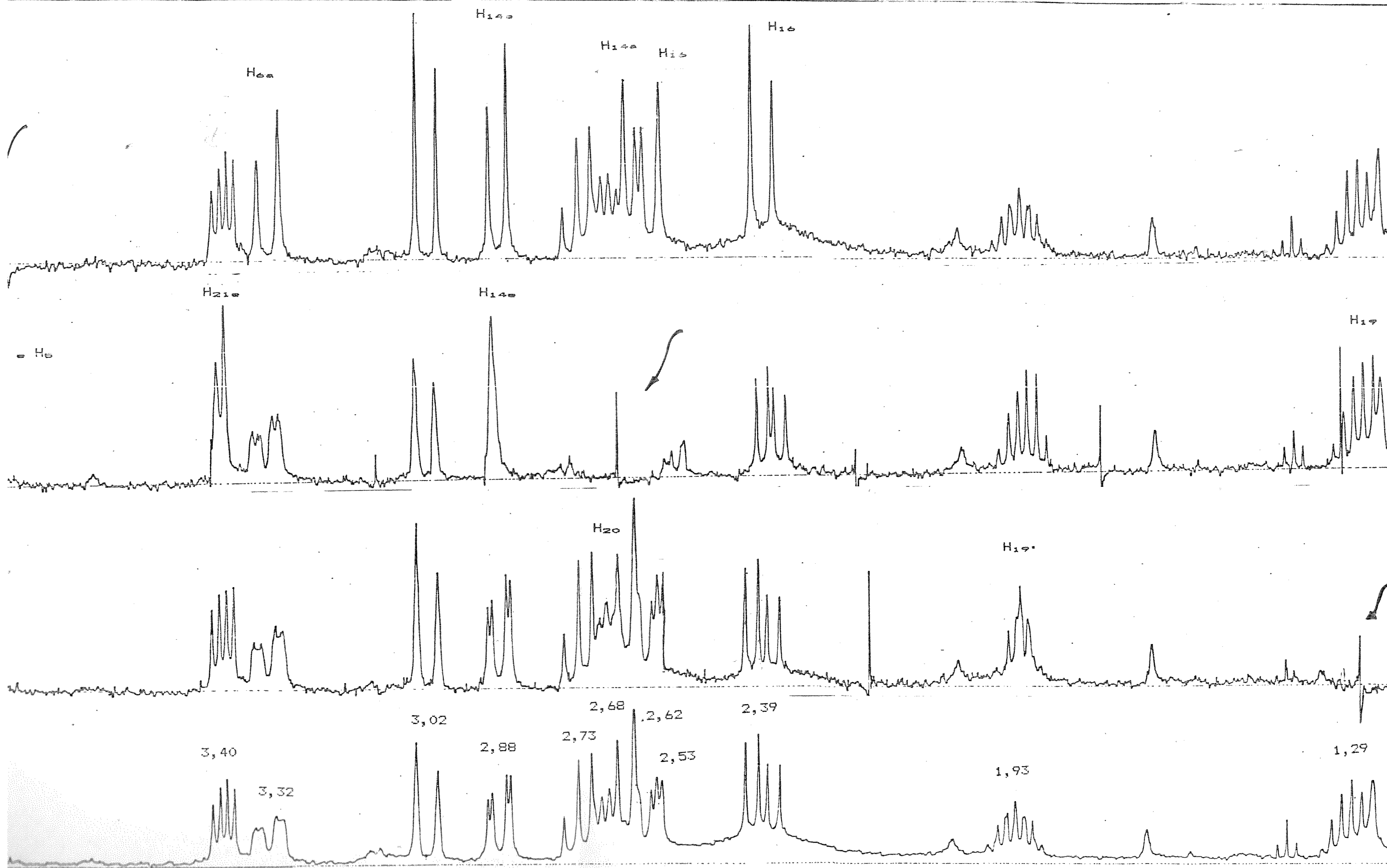
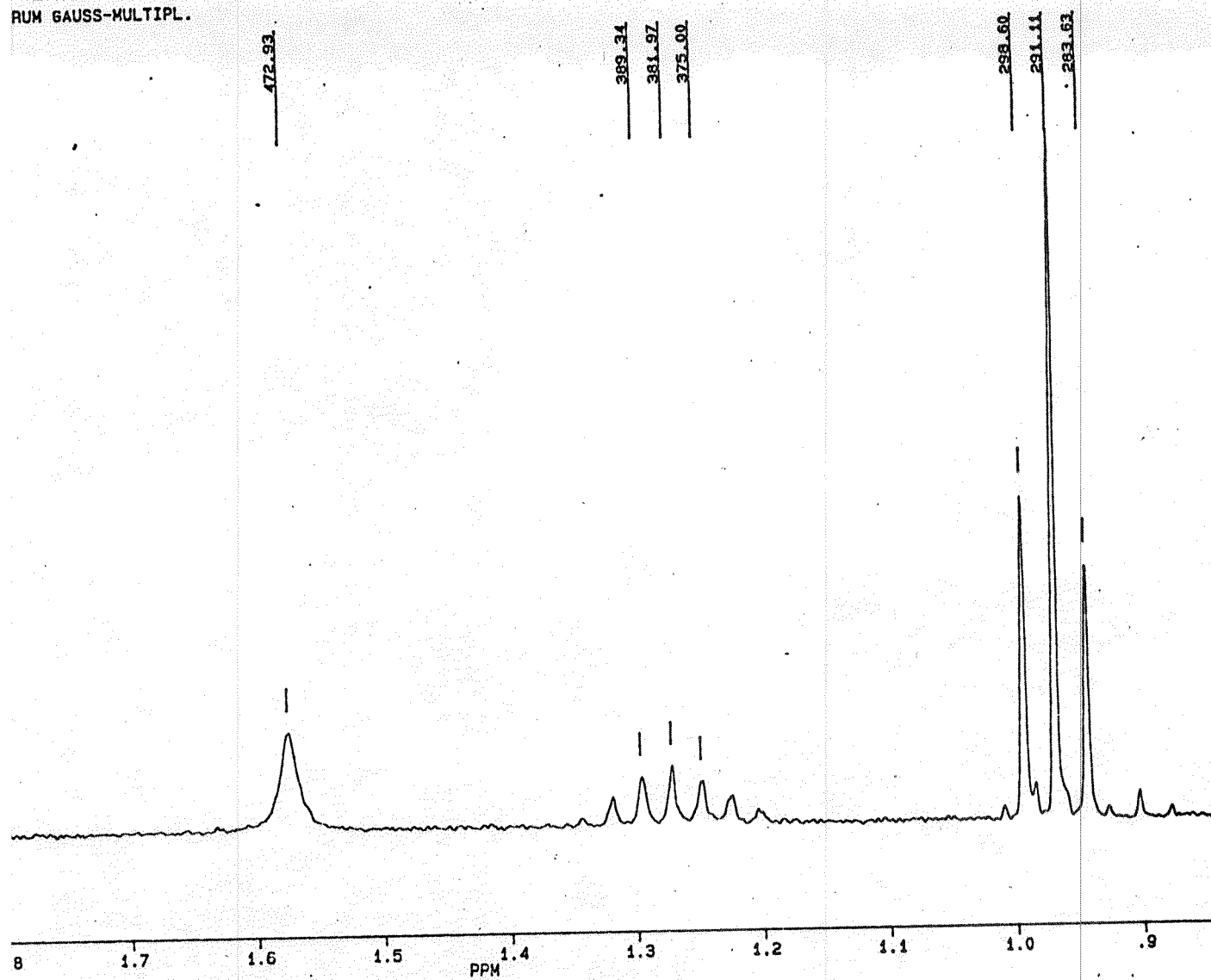


Figura VIII. Espectro de dupla irradiação de 33

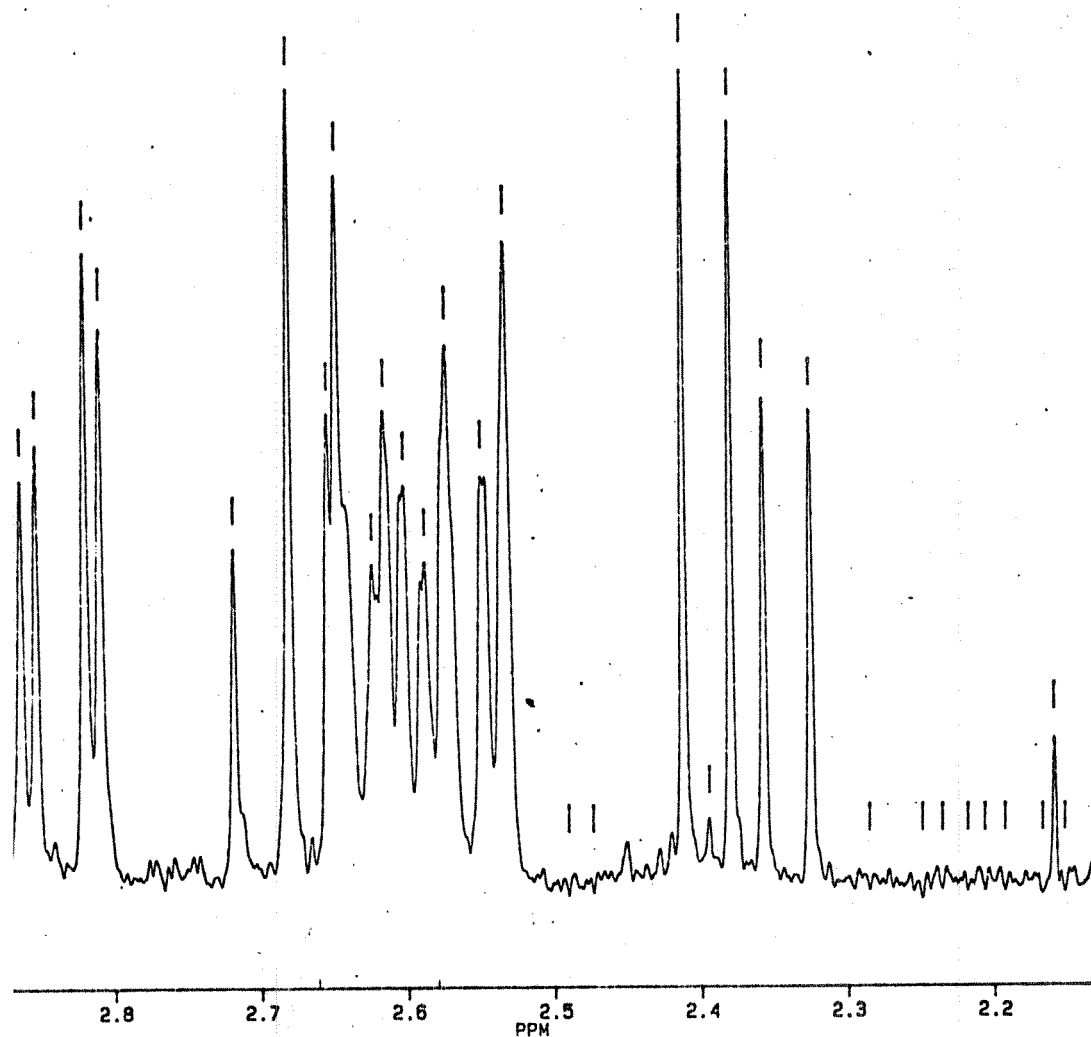


RUM GAUSS-MULTIPL.

Figura VIa. Expansão de RMN- $^1\text{H}$  a 300 MHz de 33 (0 - 2 ppm)

FILE RB 157: PROTONEN-SPECTRUM; GAUSS-MULTIPL.

|         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 856.204 | 815.743 | 804.433 | 796.529 | 794.685 | 791.439 | 784.972 | 780.895 | 776.613 | 772.299 | 765.105 | 760.266 | 747.429 | 742.427 | 723.927 | 719.751 | 714.289 | 707.527 | 697.899 | 685.938 | 674.997 | 670.867 | 665.693 | 662.109 | 659.083 | 650.883 | 647.908 | 645.859 |
|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|



~~BRUKER~~

EBACRBH.003  
DATE 19-3-86

SF 300.133  
SY 210.0  
O1 4724.112  
SI 32768  
TD 32768  
SW 3311.258  
HZ/PT .202

PW 2.0  
RD 1.000  
AQ 4.948  
RG 40  
NS 16  
TE 297

FW 7600  
Q2 7000.000  
DP 20L P0

LB -.800  
GB 0.0  
GX 23.00  
CY 15.00  
F1 870.29H  
F2 640.30H  
HZ/CM 10.000  
PPM/CM .033  
SR 3372.41

Figura VIb. Expansão de RMN-<sup>1</sup>H a 300 MHz de 33 (2 - 3 ppm)

157: 1-H-SPECTRUM GAUSS-MULTIPL.

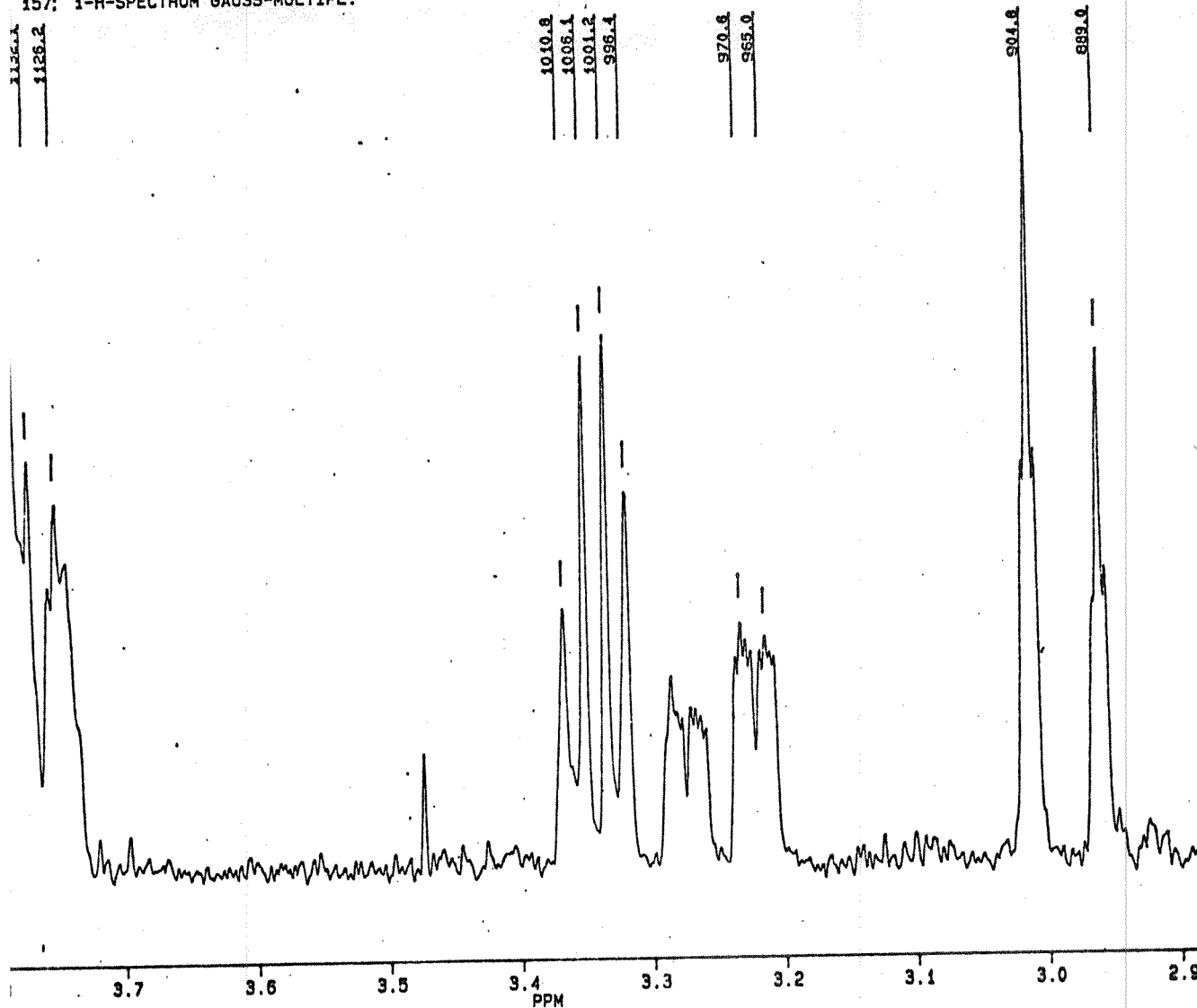
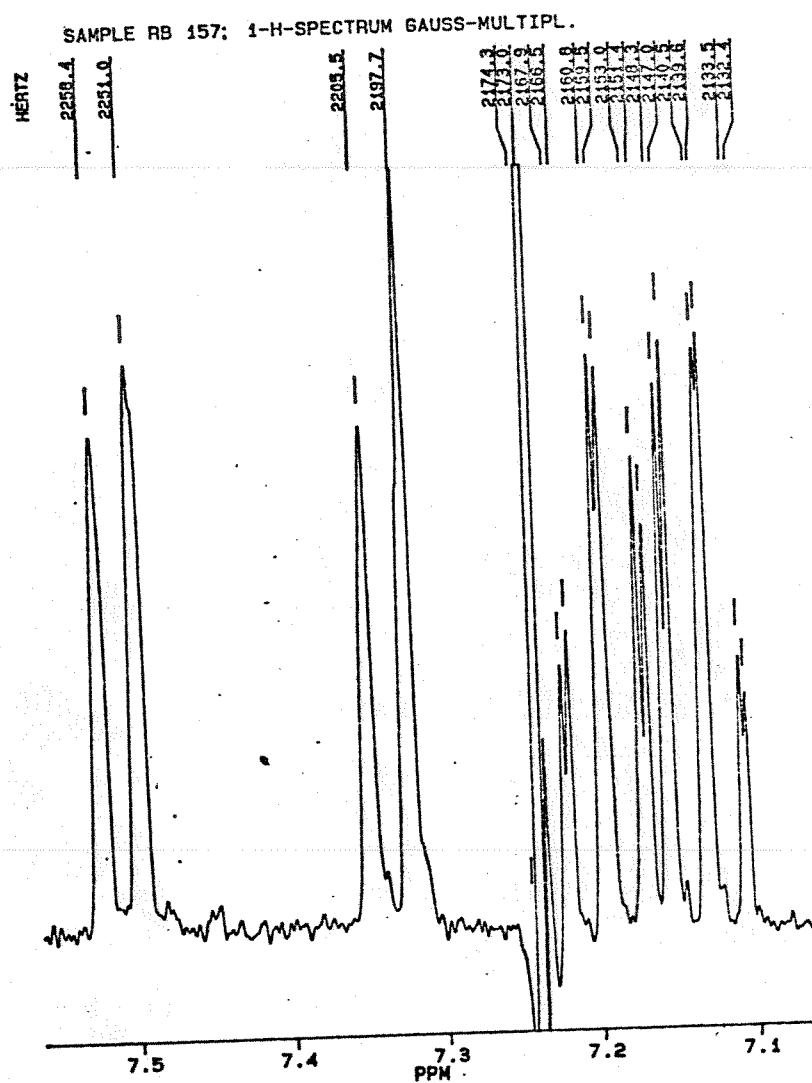


Figura Vic. Expansão de RMN-<sup>1</sup>H a 300 MHz de 33 (3 - 4 ppm)



b) RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz

A obtenção do espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz e a utilização da técnica de dupla irradiação nos permitiu a atribuição de todos os prótons, bem como a determinação da configuração relativa das cetonas.

b1)33

Na Figura VII vemos o espectro total e alguns sinais são facilmente atribuídos, como o tripleto em 0,97 ppm, relativo aos prótons  $\text{H}_{1\text{e}}$ . O próton ligado ao N indólico, como 8,09 ppm e os prótons aromáticos, como mostrado na Tabela VI.

| próton                          | deslocamento | multiplicidade | J(Hz)   |
|---------------------------------|--------------|----------------|---------|
| H <sub>18</sub>                 | 0,97         | t              | 7       |
| H <sub>19</sub>                 | 1,29         | m              | —       |
| H <sub>19'</sub>                | 1,93         | m              | —       |
| H <sub>16</sub>                 | 2,39         | dd             | 16 e 10 |
| H <sub>16</sub>                 | 2,53         | dd             | 16 e 3  |
| H <sub>14a</sub>                | 2,62         | dd             | 13 e 12 |
| H <sub>20</sub>                 | 2,68         | m              | —       |
| H <sub>21a</sub>                | 2,73         | m              | 11 e 10 |
| H <sub>14e</sub>                | 2,88         | dd             | 13 e 3  |
| H <sub>6e</sub>                 | 3,02         | d              | 16      |
| H <sub>6a</sub>                 | 3,32         | dd largo       | 16 e 5  |
| H <sub>21e</sub>                | 3,40         | dd             | 11 e 5  |
| H <sub>3</sub> e H <sub>5</sub> | 3,94         | m              | —       |
| H <sub>10</sub>                 | 7,13         | t              | 7       |
| H <sub>11</sub>                 | 7,19         | t              | 7       |
| H <sub>12</sub>                 | 7,33         | d              | 7       |
| H <sub>9</sub>                  | 7,48         | d              | 7       |
| NH                              | 8,09         | s largo        | —       |

Tabela VI. Dados de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz de 33

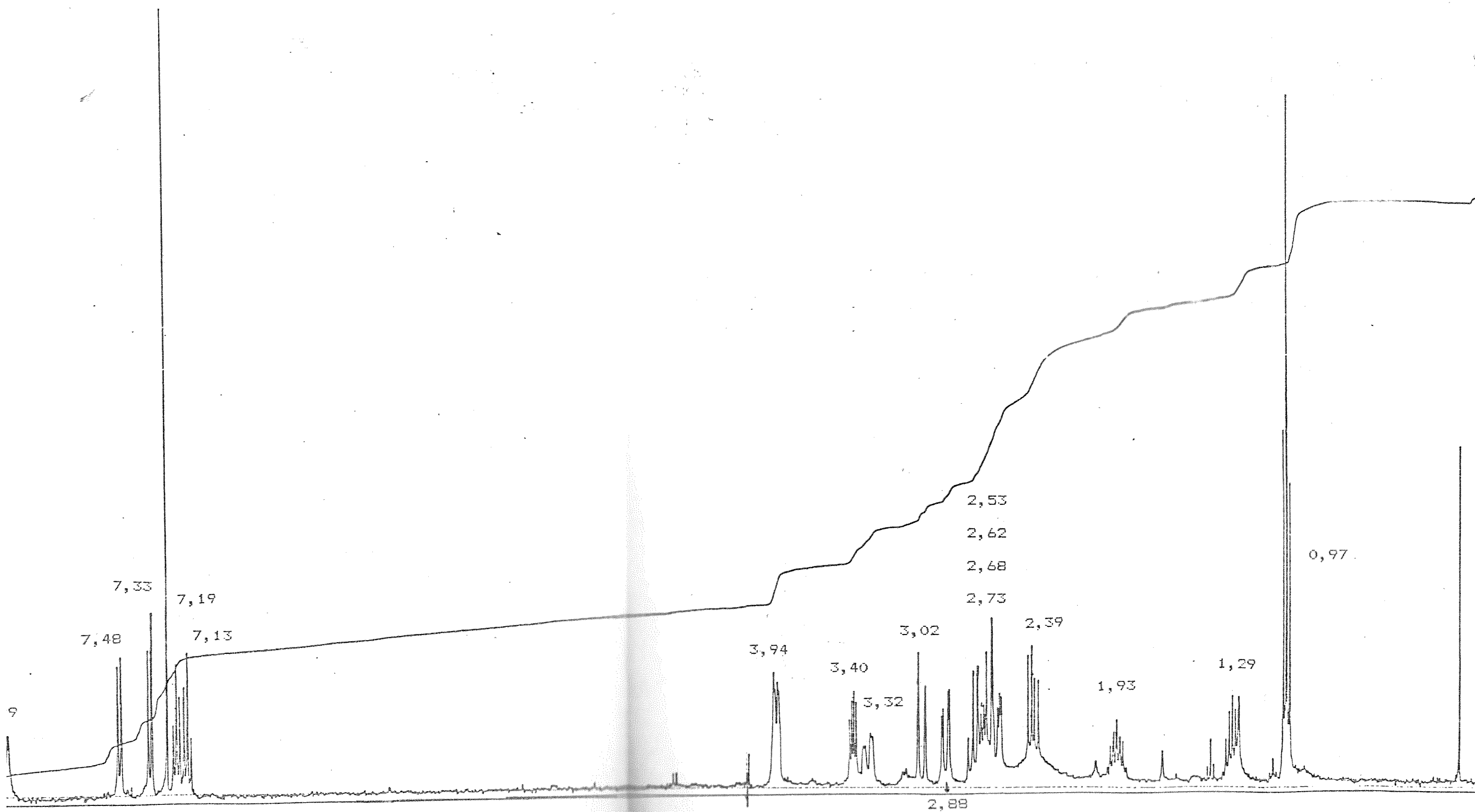


Figura VII. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz de 33

Na Tabela VII, resumimos as conclusões tiradas a partir da utilização da técnica de dupla irradiação. (Figura VIII e Figura IX).



| próton<br>irradiado<br>ppm                   | sinal<br>perturbado<br>ppm                                                                                                                                                                                               | modificação<br>observada                                         | conclusão                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| H <sub>19</sub> 1,29                         | H <sub>19</sub> 1,93 m<br>H <sub>20</sub> 2,68 m                                                                                                                                                                         | m simplifi.<br>m simplif.                                        | H <sub>19</sub> =1,29<br>H <sub>19</sub> =1,93<br>H <sub>20</sub> =2,68                                                                                                                                                                |
| H <sub>20</sub> 2,68<br>H <sub>14</sub> 2,62 | H <sub>19</sub> 1,29 m<br>H <sub>19</sub> 1,93 m<br>H <sub>14</sub> 2,88<br>dd 13 e 3<br>H <sub>21</sub> 3,40 dd<br>J= 11 e 5Hz<br>H <sub>3</sub> e H <sub>5</sub> 3,94 m                                                | m simplif.<br>m simplif.<br>s largo<br>d<br>s largo              | H <sub>20</sub> =2,68                                                                                                                                                                                                                  |
| H <sub>3</sub> e H <sub>5</sub><br>3,94      | H <sub>6a</sub> 3,32<br>dd largo<br>J= 16 e 5Hz<br>H <sub>14a</sub> 2,88<br>J= 13 e 3Hz<br>H <sub>14a</sub> 2,62 dd<br>J= 13 e 12Hz<br>H <sub>16</sub> 2,53 dd<br>J= 16 e 3Hz<br>H <sub>16</sub> 2,39 dd<br>J= 16 e 10Hz | d J= 16Hz<br><br>d J= 13Hz<br>d J=13Hz<br>d J= 16Hz<br>d J= 16Hz | J <sub>6a-6a</sub> = 16Hz<br>J <sub>6a-5</sub> = 5 Hz<br><br>J <sub>14a-14a</sub> = 13Hz<br>J <sub>14a-3</sub> = 3Hz<br>(H <sub>3</sub> axial)<br><br>J <sub>16-16</sub> = 16Hz<br>J <sub>16-5</sub> = 3Hz<br>J <sub>16-5</sub> = 10Hz |

Tabela VII Conclusões a partir de dupla irradiação de 33

|                                           |                                                                                            |                          |                                                                                        |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| H <sub>6a</sub> 3,32                      | H <sub>6e</sub> = 3,02<br>d J = 16                                                         | s largo                  | J <sub>6a-6e</sub> = 16Hz<br>J <sub>6e-5</sub> = 0Hz                                   |
|                                           | H <sub>3</sub> e H <sub>5</sub> 3,94                                                       | m simplif.               | H <sub>5</sub> equatorial                                                              |
| H <sub>14e</sub> 2,88                     | H <sub>14a</sub> 2,62<br>dd largo<br>J = 13 e 12<br>H <sub>3</sub> e H <sub>5</sub> 3,94 m | d J = 12Hz<br>m simplif. | J <sub>14a-3</sub> = 12Hz                                                              |
| H <sub>16</sub> 2,39                      | H <sub>16</sub> 2,53<br>dd<br>J = 16 e 3                                                   | s largo                  | J <sub>16-5</sub> = 3Hz                                                                |
| H <sub>21e</sub> 3,40<br>dd<br>J=11 e 5Hz | H <sub>21a</sub> 2,73<br>dd<br>J= 11 e 10Hz                                                | d<br>J= 10Hz             | J <sub>21a-21e</sub> = 11Hz<br>J <sub>21a-20</sub> = 10Hz<br>J <sub>21e-20</sub> = 5Hz |

Tabela VII. Conclusões a partir de dupla irradiação de 33

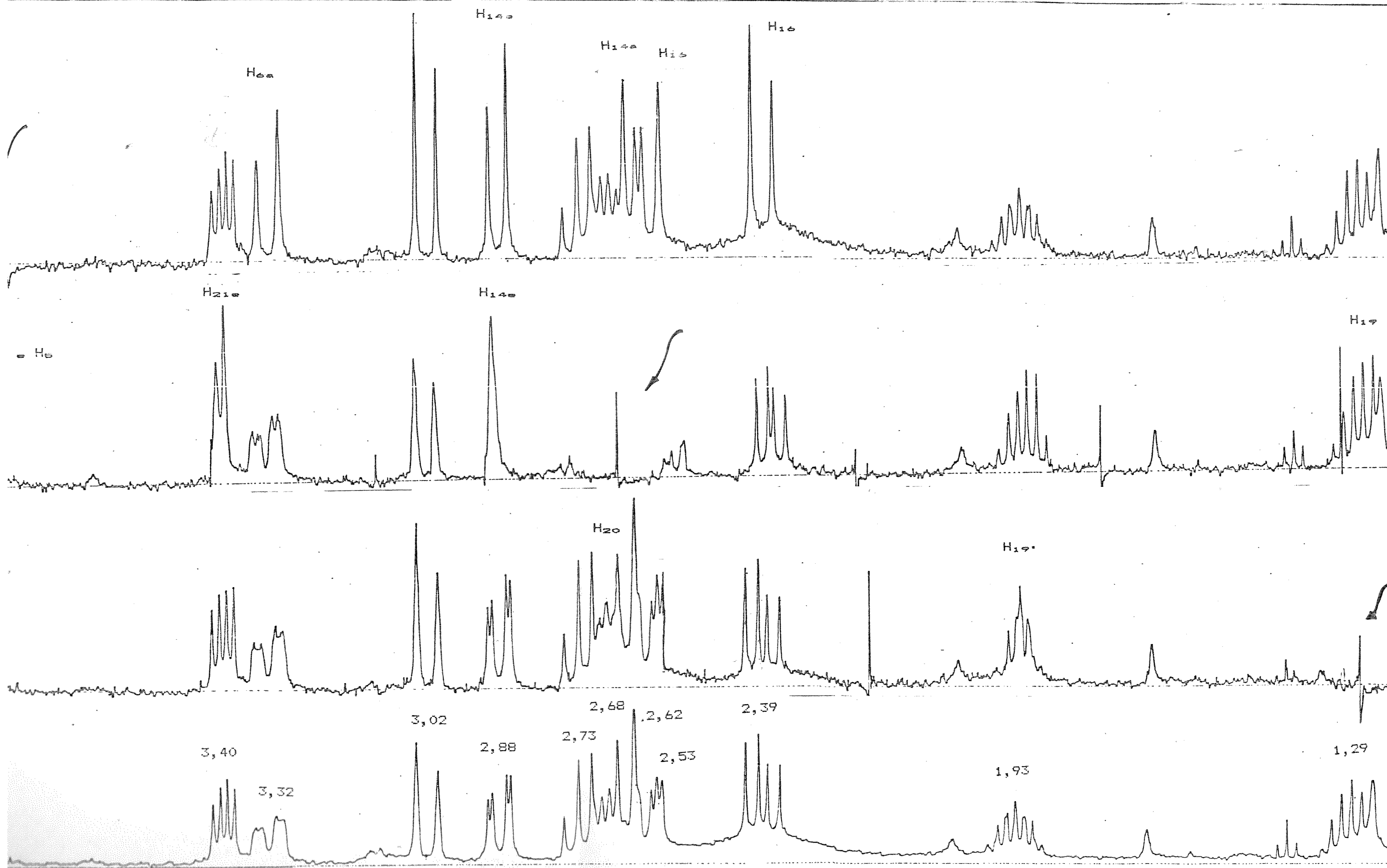
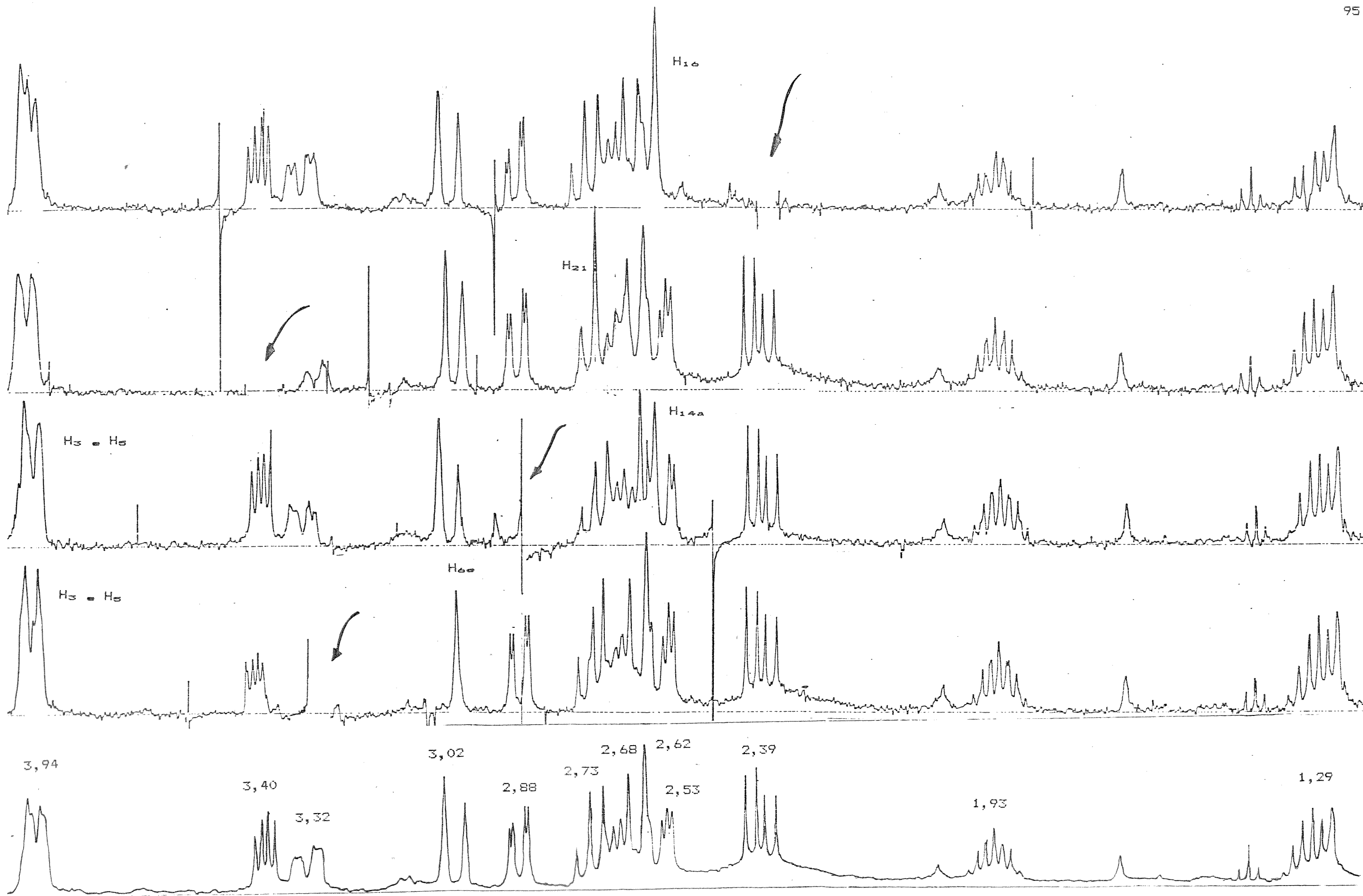


Figura VIII. Espectro de dupla irradiação de 33



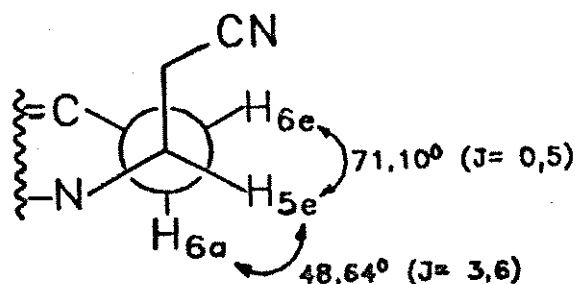
A determinação da configuração relativa dos C3, C5 e C20, nas cetonas, a partir dos dados de RMN- $^1\text{H}$  foi feita, levando-se em consideração, que existe uma relação entre os ângulos diedros entre prótons vicinais e constantes de acoplamento em ciclohexanos substituídos, onde temos as seguintes relações:<sup>36</sup>

|                       | $J_{\text{calc.}}$ | $J_{\text{obs.}}$ (Hz) |
|-----------------------|--------------------|------------------------|
| axial-axial           | 9                  | 8-14                   |
| axial-equatorial      | 1,8                | 1-7                    |
| equatorial-equatorial | 1,8                | 1-7                    |

Como os prótons  $\text{H}_3$  e  $\text{H}_5$  apresentam o mesmo deslocamento químico (3,94 ppm), irradiação nesta frequência (Figura VIIIC), desacopla simultaneamente, os prótons ligados aos C6, C14 e C16. A atribuição destes prótons foi confirmada por comparação com compostos modelo.

Analisando a Tabela VII e a Figura VIII, nós observamos que se  $\delta$  de  $\text{H}_{6a} = 3,32$  ppm (dd,  $J=16$  e 5) e  $\text{H}_{6e} = 3,02$  (d,  $J=16$ ), podemos concluir que as constantes de acoplamento vicinais são 5 e 0 Hz e que portanto o próton  $\text{H}_5$  está em posição equatorial.

Quando comparamos os dados experimentais, com valores teóricos obtidos através de correlação entre os ângulos diedros determinados por Mecânica Molecular e curva de Karplus, verificamos uma grande concordância, como mostrado abaixo:

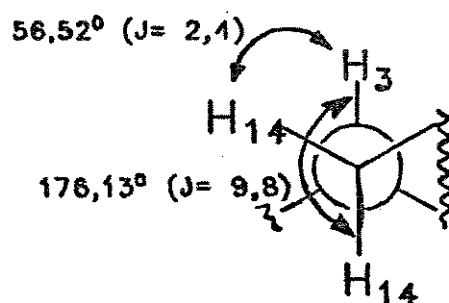


<sup>36</sup> R.M. Silverstein, G.C. Bassler e T. Morrill, "Spectrometric Identification of Organic Compounds", 3ª edição, 1974.

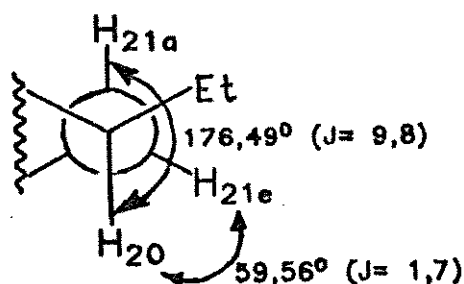
Com relação aos prótons  $H_3$  e  $H_{14}$ , nós temos os seguintes dados:  $H_{14a}$  2,88 (dd,  $J = 13$  e  $3$ ) e  $H_{14b}$  2,62 (dd,  $J = 13$  e  $12$ ).

Isto nos leva a conclusão de que as constantes vicinais entre os prótons 14 e 3 são 12 e 3 concluindo-se portanto que o próton 3 deve estar em posição axial.

Os valores teóricos obtidos são bastante concordantes com esta atribuição, como mostrado abaixo:



Para o próton 20 relacionado com o  $H_{21}$ , nós temos:  $H_{21a}$  3,40 (dd, 11 e 5) e  $H_{21b}$  2,73 (dd, 11 e 10), concluindo-se portanto que as constantes vicinais entre  $H_{20}$  e  $H_{21}$  são 5 e 10 e isto nos sugere que o próton 20 está em posição axial, como confirmado pelos dados teóricos.

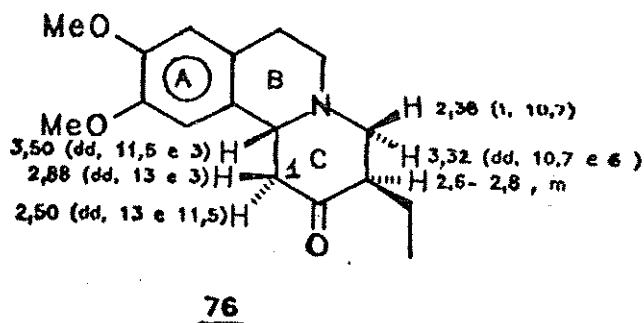
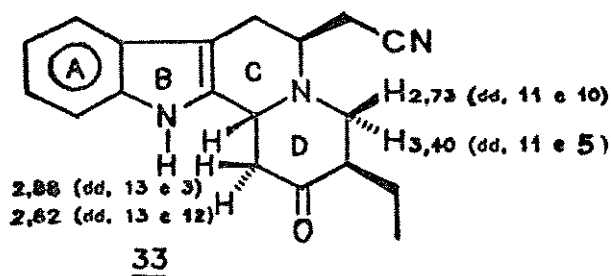


Isto nos leva a concluir a seguinte configuração relativa para a cetona 33: H<sub>5</sub> equatorial, H<sub>3</sub> axial, H<sub>20</sub> axial.

Se procurarmos na Tabela XX as configurações relativas para as conformações encontradas por Mecânica Molecular, encontramos que a conformação que se adapta a esta configuração é aquela denominada 33a, nos levando a concluir que se trata da cetona 33.

Comparando-se as atribuições para a cetona 33 com aquelas determinadas para a benzoquinolizidina 76<sup>37</sup>, vemos uma grande concordância dos dados.

Observamos nesta comparação, uma grande semelhança entre os deslocamentos químicos e constantes de acoplamento, do H14 em 33, com seus equivalentes, ligados ao C-1 de 76, e esta concordância se mantém para os outros prótons.

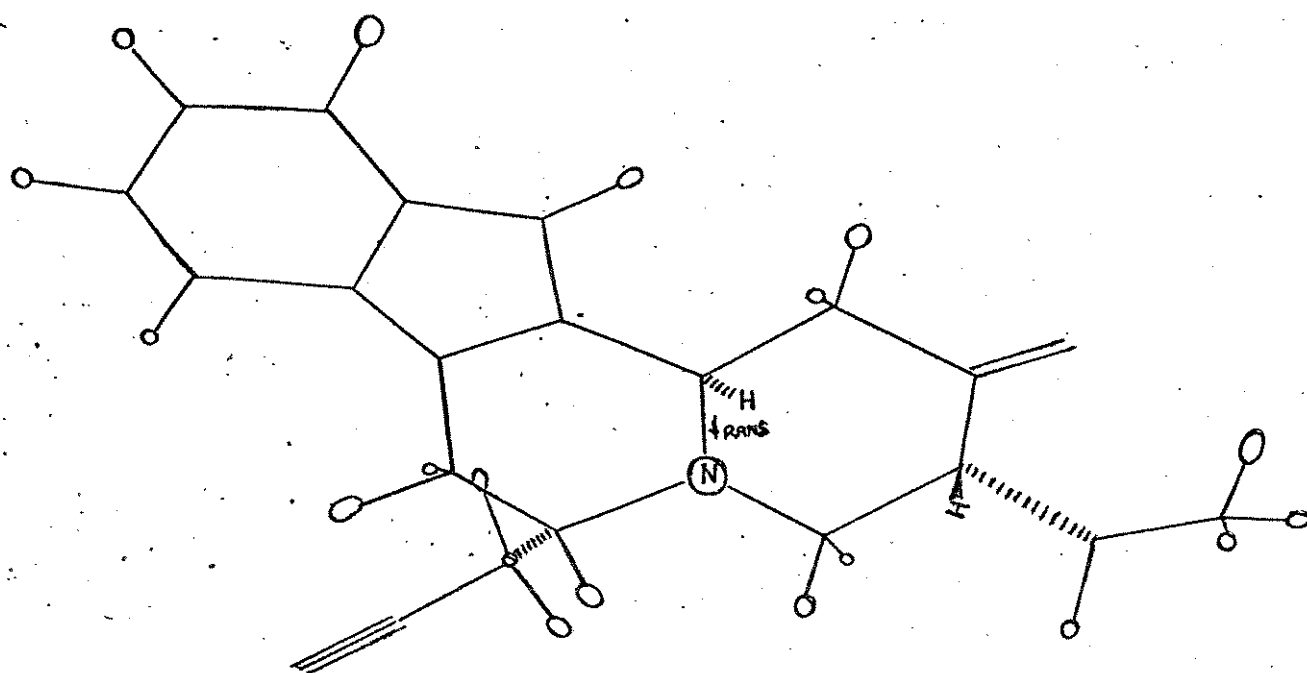
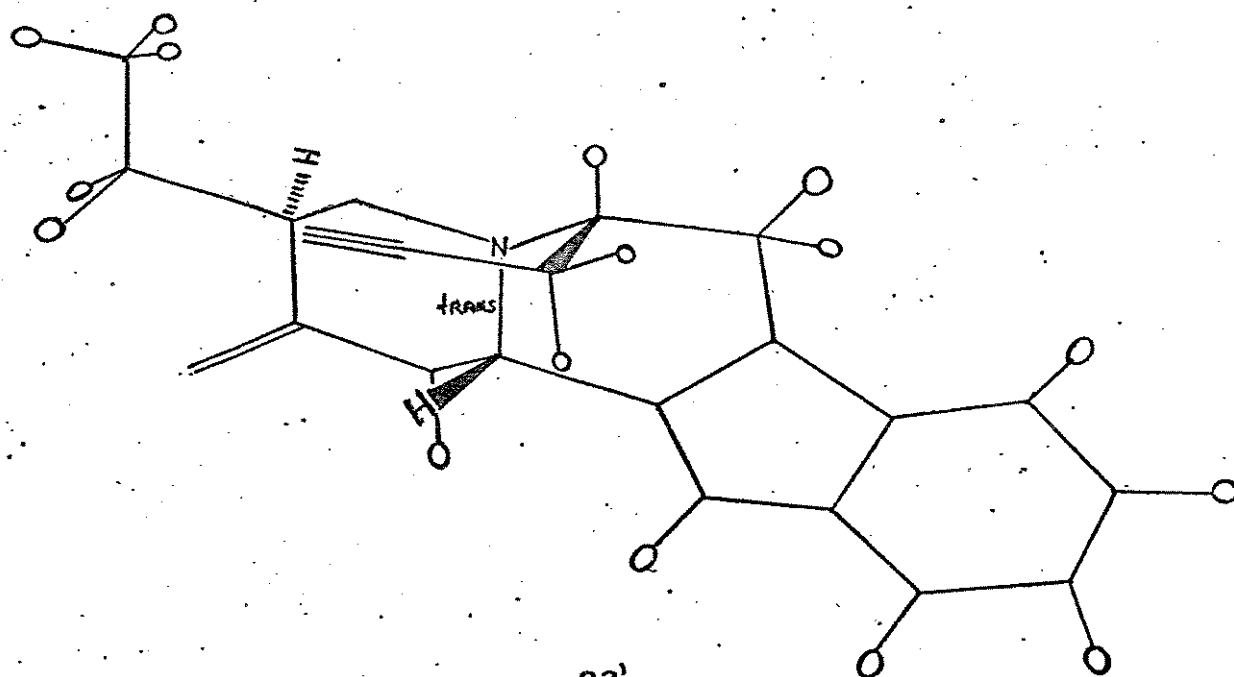


37 M. Rubiralta, A. Diez, J. Bosch, M. Feliz, X. Solans "NMR SPECTROSCOPY AND X-RAY CRYSTALLOGRAPHY OF BENZO [E]-QUINOLIZIDINES" Heterocycles, vol. 27, no 7, 1653-1664, (1988).

Estas atribuições foram definitivamente confirmadas com a obtenção do Raio - X da cetona 33.

Esta técnica nos demonstra que ela cristaliza como transquinolizidina, como dois rotâmeros para a cadeia lateral  $\text{CH}_2\text{CN}$ . (Figura X).

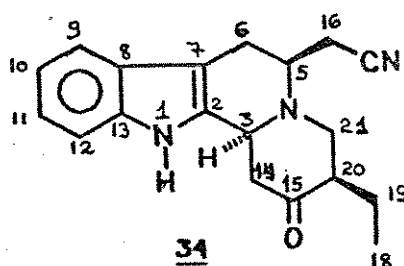


3333'Figura X. Raio- X de 33

b2)34

O espectro de RMN- $^1\text{H}$  (Figura XI) a 400 MHz da cetona 34 foi o mais claro, nos possibilitando uma melhor interpretação dos dados obtidos.

Na Tabela VIII, temos as atribuições feitas para a cetona 34 e na Tabela IX os resultados da utilização da técnica de dupla irradiação (Figura XII).



| próton          | deslocamento | multiplicidade | J(Hz)    |
|-----------------|--------------|----------------|----------|
| H <sub>18</sub> | 0,91         | t              | 7        |
| H <sub>19</sub> | 1,25         | m              | —        |
| H <sub>19</sub> | 1,62         | m              | —        |
| H <sub>20</sub> | 2,45         | m              | —        |
| H <sub>16</sub> | 2,43         | m              | —        |
| H <sub>16</sub> | 2,61         | dd             | 17 e 5   |
| H <sub>14</sub> | 2,68         | dd             | 14 e 9   |
| H <sub>14</sub> | 2,79         | dd             | 14 e 4   |
| H <sub>6</sub>  | 2,92         | d              | 16       |
| H <sub>21</sub> | 3,02         | dd             | 12 e 4   |
| H <sub>21</sub> | 3,14         | dd             | 12 e 4   |
| H <sub>6</sub>  | 3,25         | dd             | 16 e 4   |
| H <sub>5</sub>  | 3,72         | ddd            | 9 ; 5; 4 |
| H <sub>3</sub>  | 3,97         | d largo        | 9        |
| H <sub>10</sub> | 7,12         | t              | 7        |
| H <sub>11</sub> | 7,18         | t              | 7        |
| H <sub>12</sub> | 7,32         | d              | 7        |
| H <sub>9</sub>  | 7,49         | d              | 7        |
| NH              | 7,88         | s largo        | ---      |

Tabela VIII. Dados de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz de 34

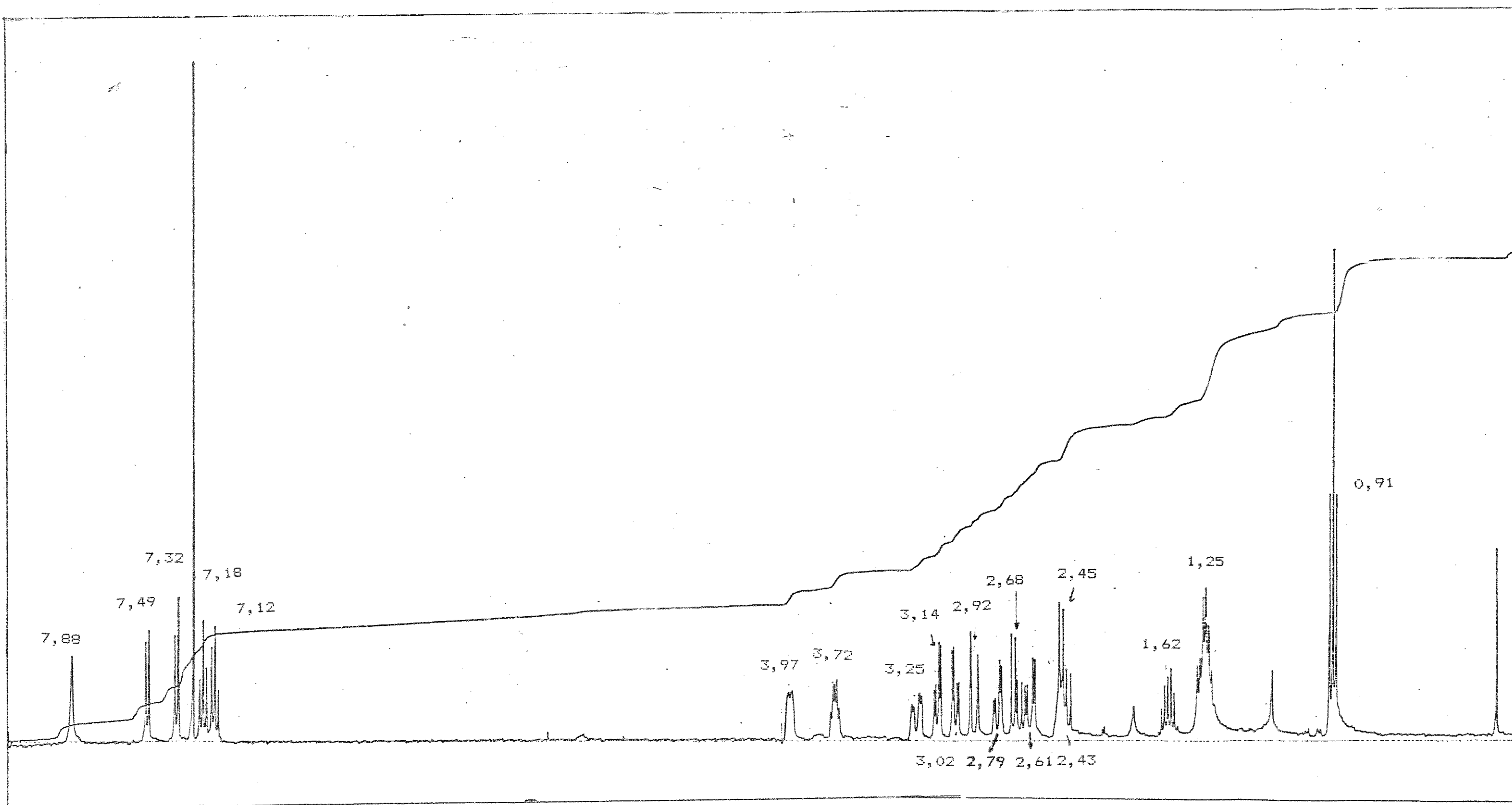


Figura XI. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz de 34

| sinal<br>irradiado     | sinal<br>perturbado                                                                                                                                     | mudança<br>observada                               | conclusão<br>J (Hz)                                                                                                                                                            |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| H <sub>5</sub><br>3,97 | H <sub>14</sub> 2,79 dd<br>14 e 4Hz<br>H <sub>14</sub> 2,68 dd<br>14 e 9Hz                                                                              | d<br><br>d                                         | H <sub>5-14</sub> 4<br>H <sub>5-14</sub> 9<br>H <sub>14-14</sub> 14<br>(H <sub>5</sub> axial)                                                                                  |
| H <sub>5</sub><br>3,72 | H <sub>6</sub> 3,25 dd<br>16 e 4 Hz<br>H <sub>6</sub> 2,92d<br>16 Hz<br><br>H <sub>16</sub> 2,61 dd<br>17 e 5Hz<br>H <sub>16</sub> 2,43 dd<br>17 e 10Hz | d 16Hz<br><br>não muda<br><br>d 17Hz<br><br>d 17Hz | H <sub>6-5</sub> 4<br><br>H <sub>6-6</sub> 16<br>H <sub>5-6</sub> 0<br><br>H <sub>5-16</sub> 5<br>H <sub>5-16</sub> 10<br>H <sub>16-16</sub> 17<br>(H <sub>5</sub> equatorial) |
| H <sub>16</sub> 2,43   | H <sub>16</sub> 2,61 dd<br>17 e 5Hz<br>H <sub>5</sub> 3,72 m                                                                                            | d 5Hz<br><br>t 1Hz                                 | H <sub>16-16</sub> 17                                                                                                                                                          |
| H <sub>20</sub> 2,45   | H <sub>21</sub> 3,02 dd<br>12 e 4 Hz<br>H <sub>21</sub> 3,14 dd<br>12 e 4 Hz                                                                            | d<br><br>d                                         | H <sub>20-21</sub> 4<br><br>H <sub>20-21</sub> 4<br>(H <sub>20</sub> equatorial)                                                                                               |

Tabela IX. Conclusões a partir de dupla irradiação de 34

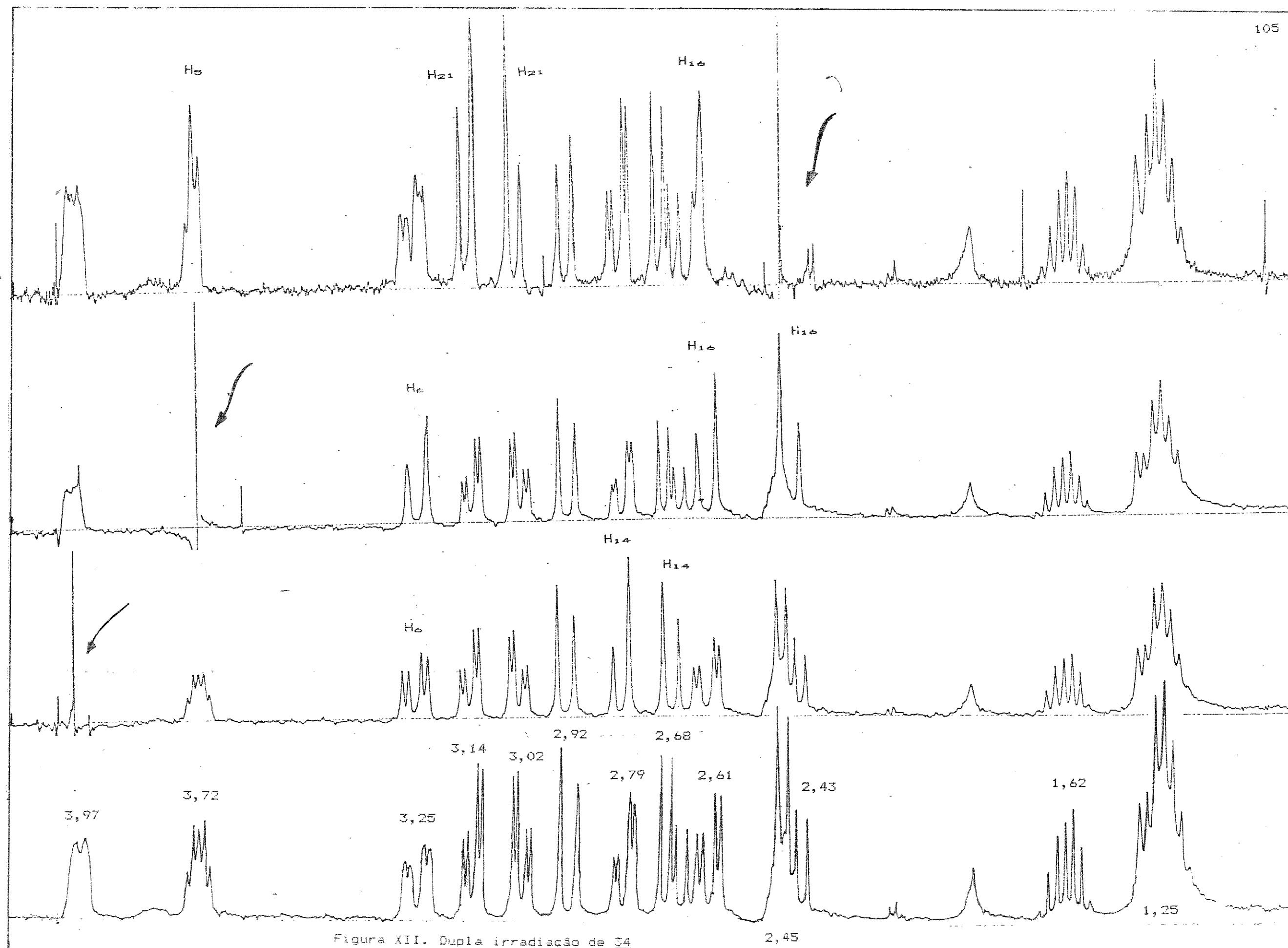
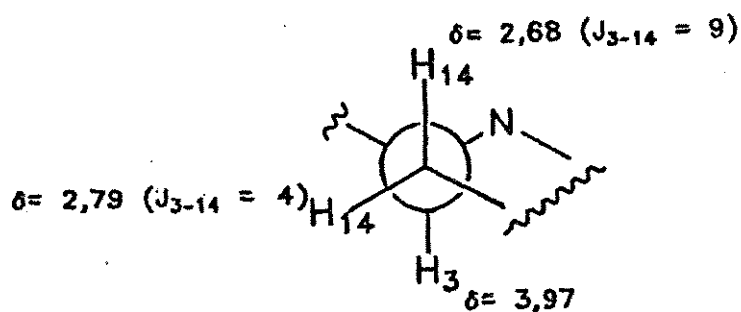


Figura XII. Dupla irradiação de 34

Apesar deste espectro ter se mostrado melhor resolvido que os das outras cetonas, as atribuições apresentaram algumas contradições, quando comparados com os cálculos por MM2.

Assim, ao irradiarmos o próton  $H_3$  em 3,97 ppm, nota-se a simplificação dos dd em 2,68 (dd,  $J=14$  e 9Hz) e 2,79 (dd,  $J=14$  e 4Hz). Estes sinais devem ser atribuídos portanto, aos prótons ligados ao C-14. Como o dd se modifica para um d com  $J=14$ Hz, concluímos que esta deva ser a constante geminal entre  $H_{14}$  e  $H_{14'}$  e as constantes vicinais devam ser  $J_{3-14}=9$ Hz e  $J_{3-14'}=4$ Hz. Lembrando que as constantes entre prótons vicinais, que estejam em uma relação axial-axial é maior que 8 e que aquelas entre prótons com relação axial-equatorial são menores que 8, podemos concluir que o  $H_3$  está em posição axial e os deslocamentos químicos dos prótons ligados ao C14 são atribuídos conforme indicado abaixo:



Nesta mesma irradiação, notamos uma simplificação do sinal em 3,25 ppm. Para este sinal, que aparecia como um dd largo, notamos nitidamente sua transformação em um dd bem resolvido. Esta situação pode ser explicada, como o desaparecimento do acoplamento homoealílico, entre o próton  $H_6$  e o  $H_3$ .

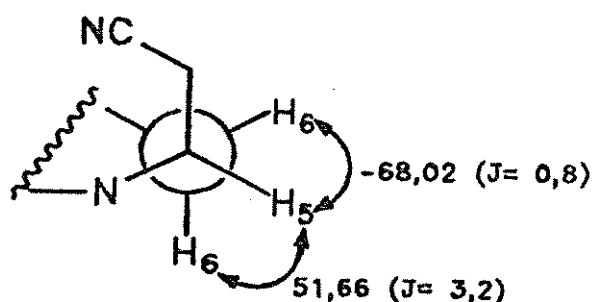
Irradiação em 3,72 ppm ( $H_6$ ) simplifica simultaneamente os prótons ligados aos C16 e C6. Como o deslocamento químico do  $H_6$  é 3,25 ppm e este está nitidamente relacionado ao d em

2,92 ppm, os outros dois sinais simplificados, devem ser atribuídos aos  $H_{1,2}$  (2,61 ppm e 2,43 ppm).

Desta forma temos a seguinte situação para os prótons ligados ao C6:  $H_6 = 3,25$  ppm (dd,  $J=16$  e 4) e  $H_{6'} = 2,92$  ppm(d,  $J=16$ ).

Portanto, concluímos que as constantes vicinais entre o próton 5 e os prótons 6 e 6', sejam 4 e 0, respectivamente. Isto resulta em que o próton 5 deva estar em posição equatorial, já que as duas constantes vicinais são pequenas.

Considerando os dados de Mecânica Molecular para a conformação 34b (Tabela XIX), nós temos os seguintes resultados:

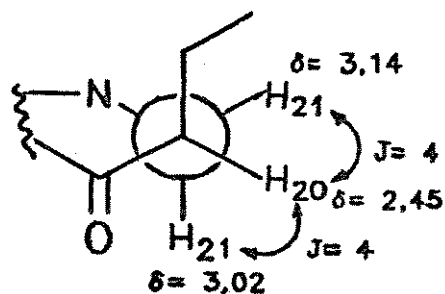


Portanto, atribuímos o valor de 2,92 ppm para o  $H_6$  equatorial e 3,25 ppm para  $H_6$  axial.

Irradiação em 2,45 ppm  $H_{20}$  simplifica os prótons ligados ao C-21 em 3,02 (dd, 12 e 4) e em 3,14 (dd, 12 e 4). Destes dados concluímos que a constante vicinal entre  $H_{20}$  e  $H_{21}$  é 4.

Como as duas constantes vicinais, entre os prótons 20 e 21 são iguais, fica difícil atribuir o sinal relativo a cada um dos prótons ligados ao C21, baseando-se neste dado, porém como o próton cis à nuvem eletrônica do nitrogênio adjacente aparece sempre em campo mais baixo que o próton trans,<sup>2º</sup> atribuímos 3,14 ao  $H_{21}$  equatorial, e 3,02 ao  $H_{21}$  axial.





No Quadro abaixo, comparamos os valores de  $J$  experimentais, com aqueles atribuídos a partir dos ângulos diedros obtidos por cálculos teóricos (MM2) com o objetivo de verificar qual das três conformações apresenta maior correlação.

|       | $J_{\text{exp}} (\text{Hz})$ | $J_{\text{calc}} (\text{Hz})$ |            |            |       |
|-------|------------------------------|-------------------------------|------------|------------|-------|
|       |                              | <u>34A</u>                    | <u>34B</u> | <u>34C</u> | média |
| 14-3  | 9                            | 9,8                           | 9,8        | 0,8        | 6,0   |
| 14-3  | 4                            | 2,2                           | 2,2        | 3,6        | 2,8   |
| 5-6   | 0                            | 9,6                           | 0,8        | 9,6        | 9,6   |
| 5-6   | 4                            | 3,6                           | 3,2        | 3,7        | 3,6   |
| 5-16  | 5                            | 0,7                           | 1,8        | 9,6        | 4,4   |
| 5-16  | 10                           | 3,6                           | 9,8        | 2,8        | 3,2   |
| 20-21 | 4                            | 4,0                           | 5,8        | 1,0        | 2,7   |
| 20-21 | 4                            | 0,7                           | 0,2        | 9,8        | 4,5   |

Das 3 conformações, vemos que aquela que melhor se adaptaria para os dados experimentais é 34B, a menos estável das três, por Mecânica Molecular (Tabela XIX).

Apesar das constantes serem exatamente da conformação de menor contribuição, mantivemos nossa atribuição da

configuração relativa desta cetona, em função das evidências experimentais.

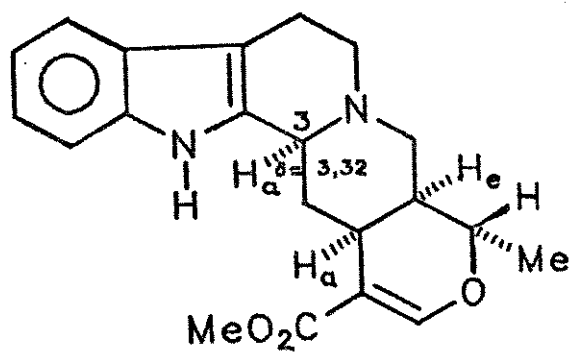
Esta cetona, quando submetida à tratamento com BuLi, forneceu o produto ciclizado, e portanto os prótons  $H_3$  e  $H_5$  devem estar  $\alpha$  (ou do mesmo lado do plano da molécula) e só temos esta situação para 2 cetonas, sendo que uma delas (32) nós certamente não obtivemos.

O fato das constantes nos levarem aparentemente a uma conformação mais instável, não deve significar que esta seja a conformação preferencial da molécula. Os valores podem ser uma média dos valores de cada conformação, como resultado da contribuição em proporções quase iguais de uma conformação trans e cis, lembrando ainda as diferenças metodológicas utilizadas em cada caso.

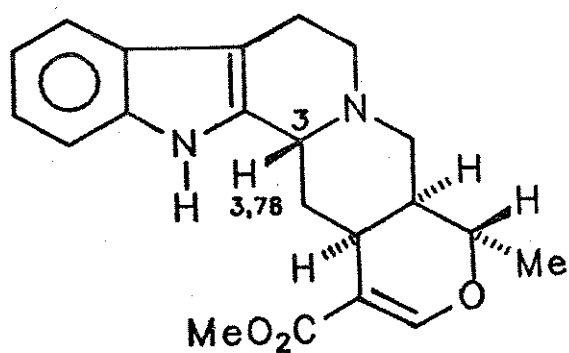
O deslocamento do próton  $H_3$  em 3,97 ppm, nos indica uma grande contribuição da conformação cis.

Este comportamento também é evidenciado nos alcalóides heteroyohimbanos<sup>38</sup> 77, 78, 79, (Quadro VI) nos quais vemos que o valor de  $\delta$  para o  $H_3$  aumenta conforme aumenta a contribuição da conformação cis.

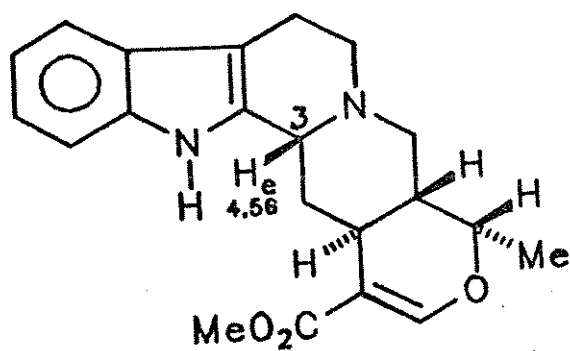
38 M. Lounasmaa and S. Kwong Kan "A 400 MHz STUDY OF THE EIGHT BASIC HETEROYOIMBANE ALKALOIDS" Tetrahedron, Vol. 36, pp 1607-1611, (1980).



77 (trans)



78 (trans + cis)



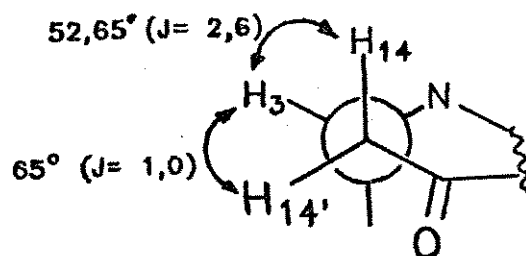
79 (cis)

Quadro VI. Deslocamentos químicos em RMN-<sup>1</sup>H de heteroyohimbanos

## b3) 35

Das 3 cetonas, esta se mostrou a mais complexa, com relação a análise dos espectros de RMN- $^1\text{H}$ , devido à superposição dos sinais de 4 prótons na mesma região (Figura XIII).

A atribuição dos prótons desta cetona estão resumidos na Tabela X. O fato do deslocamento químico do próton ligado ao C-3 (4,58 ppm) se apresentar em campo baixo, nos leva a concluir de que se trata de uma cisquinolizidina<sup>24</sup>. Irradiação nesta frequência (4,58 ppm) Tabela XI (Figura XIV), simplifica os sinais dos prótons ligados ao C-14, em 3,03 ppm (dd, 15 e 6 ) e em 2,80 ppm (dd, 15 e 5), nos levando a concluir que as constantes vicinais entre os prótons ligados ao C<sub>14</sub> e o H<sub>3</sub> são 6 e 5Hz. Comparando estes dados com aqueles fornecidos por M.M nós temos os J vicinais pequenos, quando H<sub>3</sub> está em posição equatorial.

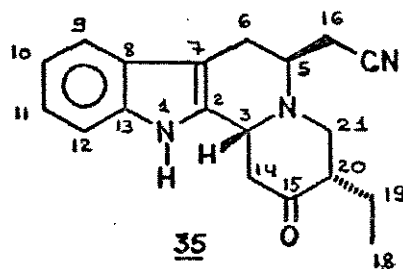


Além disso, irradiação nesta frequência (4,58 ppm) simplifica o ddd em 2,92 ppm para um dd com J= 5 e 16, eliminando o acoplamento homoalílico transóide entre H<sub>3</sub> e H<sub>6</sub>. Observamos também a simplificação de um sinal em 2,74 ppm, que pode ser atribuído como uma parte do sinal correspondente ao H<sub>6</sub> centrado em 2,80 ppm, sendo neste caso eliminado o acoplamento homoalílico cisóide.

| próton           | sinal | multiplicidade | J (Hz)   |
|------------------|-------|----------------|----------|
| H <sub>18</sub>  | 0,91  | t              | 7        |
| H <sub>19</sub>  | 1,30  | m              |          |
| H <sub>19</sub>  | 1,79  | m              |          |
| H <sub>20</sub>  | 2,54  | m              |          |
| H <sub>21a</sub> | 2,74  | t              | 11       |
| H <sub>14a</sub> | 2,80  | dd             | 5 e 15   |
| H <sub>6</sub>   | 2,80  | -              | ---      |
| H <sub>16</sub>  | 2,80  | -              | ---      |
| H <sub>16</sub>  | 2,80  | dd             | 1,4 e 7  |
| H <sub>21b</sub> | 2,92  | d              | 11       |
| H <sub>6</sub>   | 2,92  | ddd            | 1,2;5;16 |
| H <sub>14a</sub> | 3,03  | dd             | 15 e 6   |
| H <sub>5</sub>   | 3,45  | m              | ---      |
| H <sub>5</sub>   | 4,58  | m              | ---      |
| H <sub>10</sub>  | 7,10  | t              | 8        |
| H <sub>11</sub>  | 7,16  | t              | 8        |
| H <sub>12</sub>  | 7,32  | d              | 8        |
| H <sub>9</sub>   | 7,45  | d              | 8        |
| NH               | 8,9   | s largo        |          |

Tabela X. Dados de RMN-<sup>1</sup>H a 400 MHz de 35

| próton irradiado | modificação observada                                                                                     | observado                  | conclusão                                                                                                                                        |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $H_3$ 4,58       | $H_{14}$ 3,03 dd<br>15 e 6<br>$H_{14^*}$ 2,80 dd<br>15 e 5 Hz<br>$H_6$ 2,92<br>ddd 1,2;5;16<br>$H_6$ 2,80 | d 15<br>d 15<br>dd<br>5 16 | $J_{14-14^*}=15$<br>$J_{14-3}=6$<br>$J_{14^*-3}=5$<br>( $H_3$ equatorial)<br>$J_{3-6}=1,2$<br><br>simplifica<br>acoplamento<br>a longa distancia |
| $H_5$ 3,45       | 2,92 dd<br>2,80 dd                                                                                        | dd 15 e 1,2<br>d 7         |                                                                                                                                                  |

Tabela XI. Conclusões a partir da dupla irradiação de 35

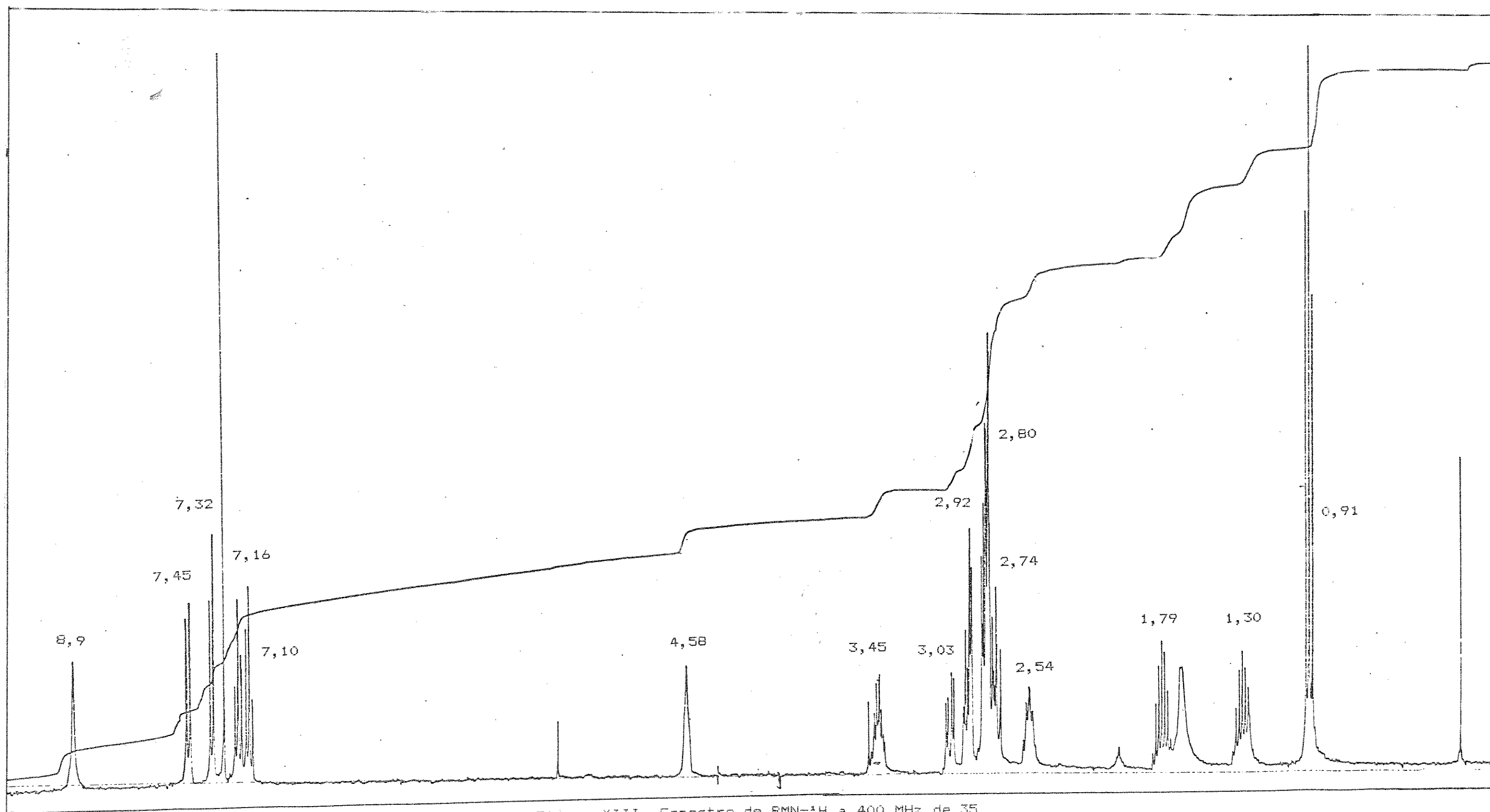


Figura XIII. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 MHz de 35

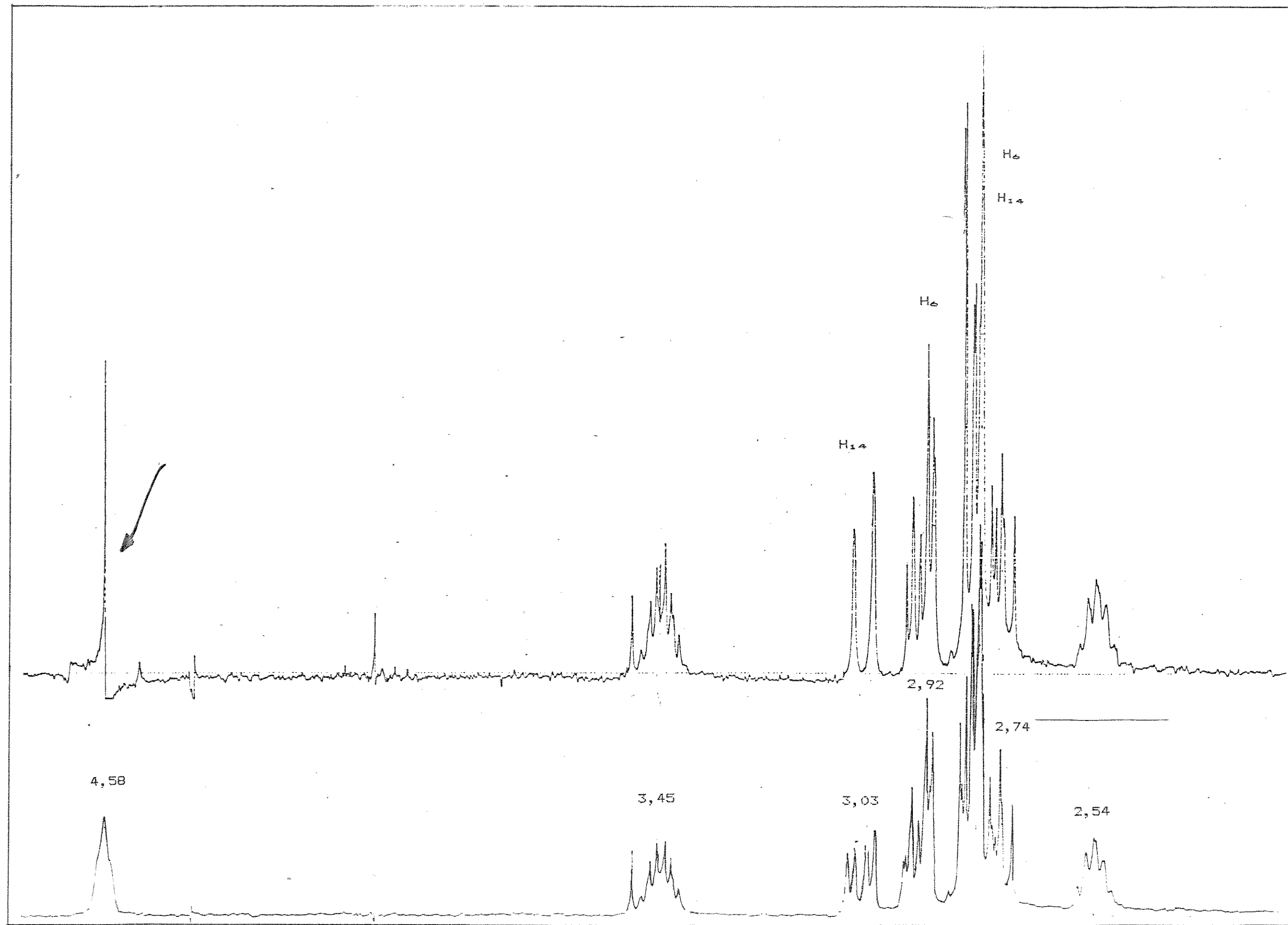


Figura XIV. Dupla irradiação em 4,58 ppm de 35



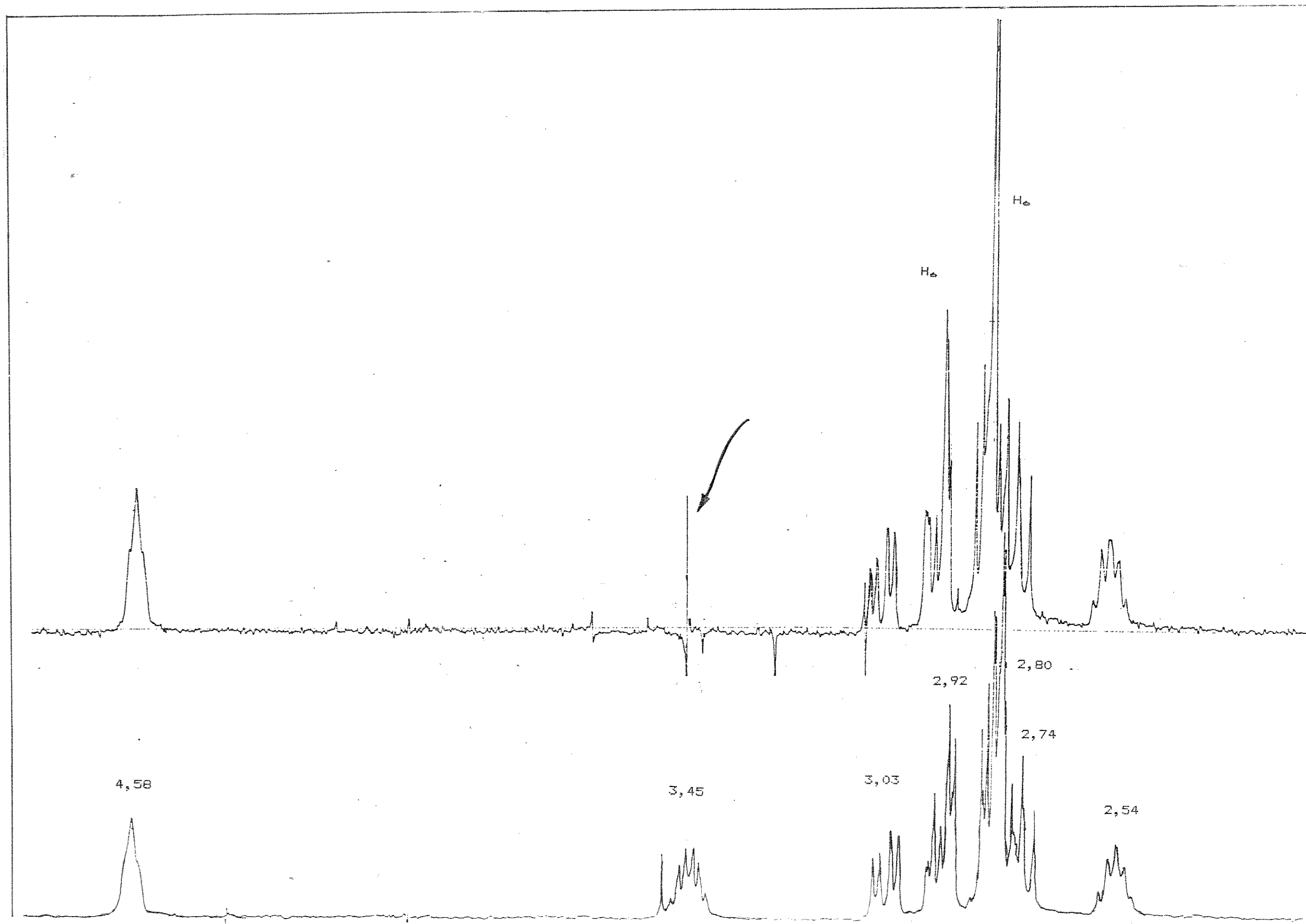
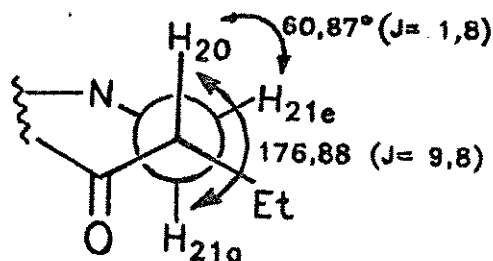


Figura XV. Dupla irradiação em 3,45 ppm de 35

Esta suposição é confirmada quando irradiamos o  $H_5$  (3,45 ppm) Figura XV e vemos o desaparecimento do acoplamento vicinal entre  $H_5$  e  $H_6$  ( $J=4$  Hz) e o sinal se transforma num dd largo (2,92 ppm), tendo portanto permanecido o acoplamento geminal e o acoplamento homolítico. Nesta irradiação (3,45ppm), vemos também a simplificação do dd em 2,80 ppm (7 e 1,4) para um s largo, atribuído ao  $H_{16}$ .

Quando irradiamos em 3,45 ppm e 4,58 ppm, notamos que o d ( $J=11$ ) em 2,92 ppm e o t ( $J=11$ ) em 2,74 ppm não são afetados e estes sinais devem ser então atribuídos aos prótons ligados ao C21.

O fato do sinal em 2,92 ppm ser um d ( $J=11$  Hz), nos leva a concluir que o  $J$  vicinal entre  $H_{20}$  e  $H_{21}$  seja igual a 0 Hz. E o fato do sinal em 2,74 ppm ser um tripleto, com  $J = 11$  Hz, nos indica que o  $J$  vicinal entre  $H_{20}$  e  $H_{21}$  seja igual a 11 Hz, também. Desta forma temos que as constantes vicinais são 11 e 0 Hz, indicando que o  $H_{20}$  está em posição axial e isto é reforçado pelos cálculos com MM, como mostrado abaixo:



Desta forma, podemos verificar que os dados experimentais mostram-se bastante concordantes com aqueles obtidos por MM, exceto no caso do composto 34, em que as evidências experimentais devem ser consideradas como conclusivas.

No Capítulo III, fazemos um estudo comparativo, entre as constantes de acoplamento obtidas experimentalmente e através dos cálculos, discutindo a extensão em que utilizamos os cálculos efetuados.

### RMN- $^{13}\text{C}$ dos sistemas indoloquinolizidínicos

Como já tivemos oportunidade de discutir, na introdução deste capítulo, RMN- $^{13}\text{C}$  tem sido um método de determinação da conformação cis ou trans na junção dos anéis C/D em indoloquinolizidinas ainda que algumas discrepâncias sejam assinaladas. Nestes estudos, ficou claro que os deslocamentos químicos dos carbonos 3, 21, 5 e 6 são indicativos de uma determinada conformação.

No entanto, a tentativa de correlacionarmos os deslocamentos químicos dos carbonos das cetonas 33, 34, 35, demonstrou incoerências, que os dados disponíveis não permitem justificar. Portanto, foram mantidas as configurações relativas determinadas por RMN- $^1\text{H}$ , evidências experimentais e teóricas, e fizemos apenas as atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos sobre estas estruturas.

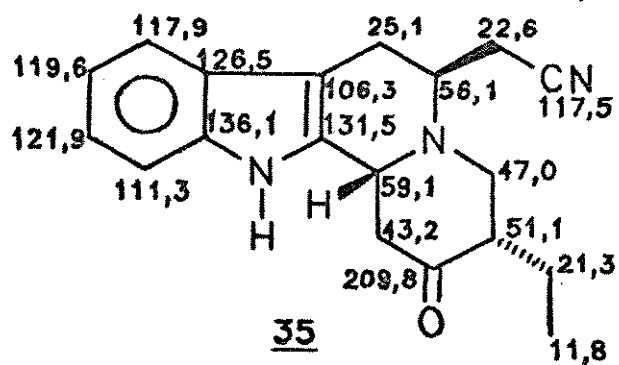
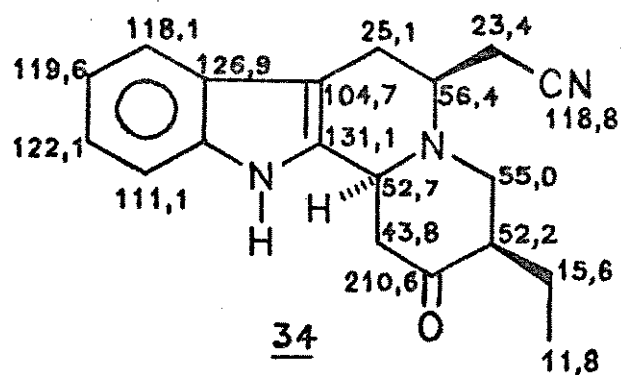
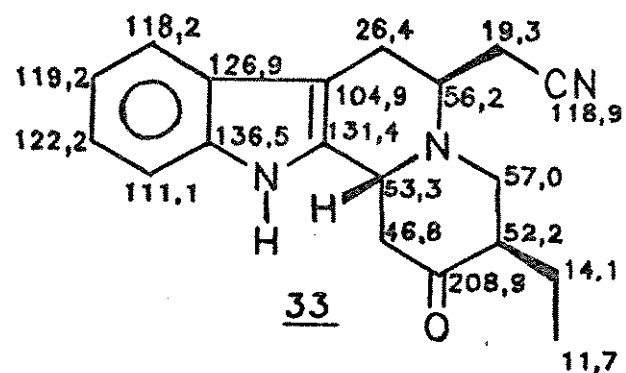
Os espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  destas cetonas, estão resumidos na Tabela XII, (Figura XXXII, Figura XXXIV e Figura XXXVI).

A baixa quantidade de composto, não permitiu a obtenção de um espectro com boa qualidade de resolução e pelo menos para o composto 33 a multiplicidade dos carbonos foi confirmada, pela obtenção de um espectro à 75 MHz (Figura XXXIIIa e XXXIIIb). A comparação dos dois espectros (a 25,2 e 75 MHz) deu-nos segurança quanto aos dados dos demais compostos (34 e 35) para os quais não foi possível obter dados a 75 MHz.

No Quadro VII, apresentamos as atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos, para as cetonas 33, 34 e 35.

|                 | 33<br>75MHz<br>CDCl <sub>3</sub> | 33<br>25MHz<br>CDCl <sub>3</sub> | 34<br>25MHz<br>CDCl <sub>3</sub> | 35<br>25MHz<br>CDCl <sub>3</sub> |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| CH <sub>3</sub> | 11,63                            | 11,7                             | 11,8                             | 11,8                             |
| CH <sub>2</sub> | 14,10                            | 14,1                             | 15,6                             | 21,3                             |
| CH <sub>2</sub> | 19,29                            | 19,3                             | 23,4                             | 22,6                             |
| CH <sub>2</sub> | 26,33                            | 26,4                             | 25,1                             | 25,1                             |
| CH <sub>2</sub> | 46,89                            | 46,8                             | 43,8                             | 43,2                             |
| CH              | 52,31                            | 52,2                             | 52,2                             | 51,1                             |
| CH              | 53,33                            | 53,3                             | 52,7                             | 56,1                             |
| CH              | 56,40                            | 56,2                             | 56,4                             | 59,3                             |
| CH <sub>2</sub> | 57,22                            | 57,0                             | 55,0                             | 47,9                             |
| C               | 105,47                           | 104,9                            | 104,7                            | 106,8                            |
| CH              | 111,10                           | 111,1                            | 111,1                            | 111,3                            |
| CH              | 118,43                           | 118,2                            | 118,1                            | 117,9                            |
| C               | 118,85                           | 118,9                            | 118,8                            | 117,5                            |
| CH              | 120,00                           | 119,6                            | 119,6                            | 119,6                            |
| CH              | 122,50                           | 122,1                            | 122,1                            | 121,9                            |
| C               | 127,08                           | 126,9                            | 126,9                            | 126,5                            |
| C               | 131,30                           | 131,4                            | 131,1                            | 131,6                            |
| C               | 136,56                           | 136,5                            | 136,4                            | 136,1                            |
| C=O             | 208,15                           | 208,9                            | 210,6                            | 209,8                            |

Tabela XII. Dados de RMN-<sup>13</sup>C das cetonas 33, 34 e 35



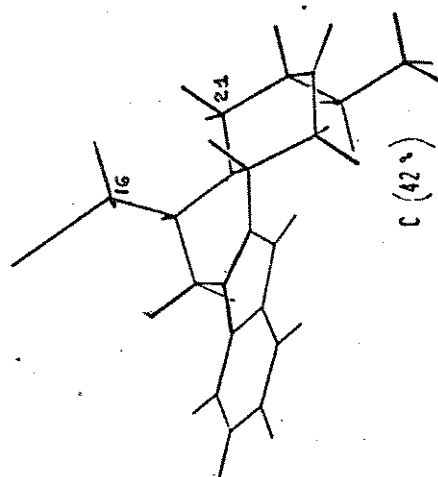
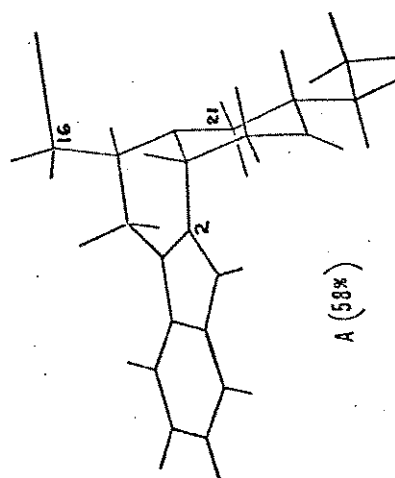
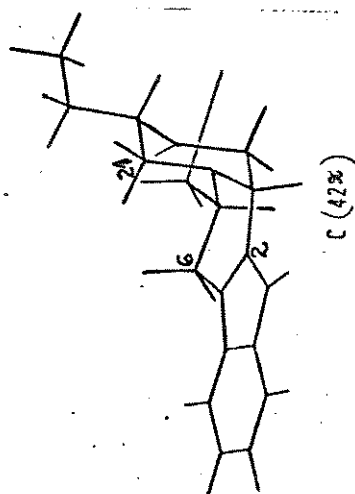
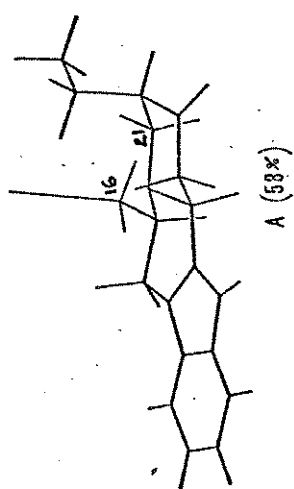
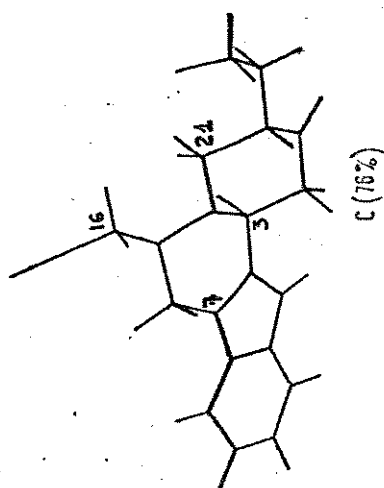
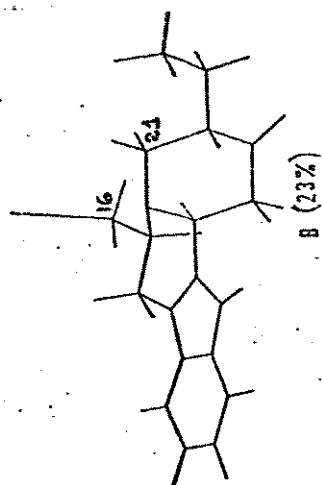
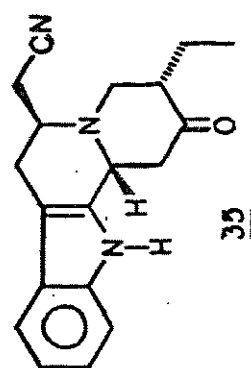
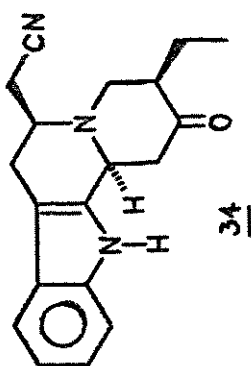
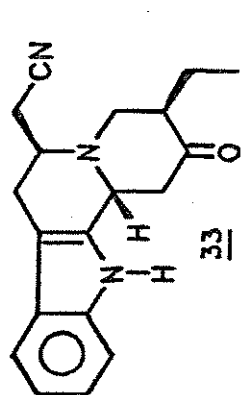
Quadro VII. Deslocamentos químicos em RMN- $^{13}\text{C}$  de 33, 34 e 35

A análise dos deslocamentos químicos dos carbonos, foi feita levando-se em conta as diferentes contribuições de conformação que cada cetona apresenta, e através dela podemos justificar algumas modificações observadas.

Por exemplo, o C-16 (19,3) em 33 está mais protegido que o mesmo carbono nos compostos 34 e 35 e isto pode ser atribuído ao fato de que neste composto, a cadeia  $\text{CH}_2\text{CN}$  está em posição axial, havendo interações butano gauche com o C-3, C-7 e C-21, enquanto que nos outros 2 compostos existe apenas uma relação butano-gauche com o C-21.

Para analisarmos o C14, devemos levar em conta 2 ambientes estéricos distintos, em relação ao C5 e em relação ao C-19. O deslocamento químico do C14 em 33 é 46,8 ppm e nas outras duas cetonas, ele está mais protegido de aproximadamente 3 ppm. Na cetona 34, podemos atribuir esta proteção, devido à interação butano-gauche com o C-19 em 34A. Em 35 esta proteção pode ser atribuída à interação butano-gauche com o C5 na conformação 35A, que é majoritária (58%) no equilíbrio conformacional (Quadro VIII).

O deslocamento químico do C6 (entre 25 e 26 ppm) para os tres compostos, é aproximadamente igual, coerente com o que se espera após a análise das conformações e dados da literatura. De todas as conformações possíveis, a única em que este carbono teria uma interação butano-gauche é em 35C, que é minoritária no equilíbrio conformacional (Quadro VIII).



Quadro VIII. Conformações para 33, 34 e 35



Para os C3, C19 e C21, a análise dos dados de RMN- $^{13}\text{C}$  mostra-se contraditória com respeito aos efeitos esperados nas diferentes conformações.

O fato de termos um sistema menos rígido, com respeito a alterações conformacionais, pode ser a razão de não serem seguidos os padrões normalmente observados.

Além disso, vemos que todos os modelos estudados não apresentam substituinte no C-5, como ocorre para nossas cetonas.

A presença do grupo  $\text{CH}_2\text{CN}$  deve influenciar não somente nos valores dos deslocamentos químicos dos carbonos a ele ligado como também nos carbonos adjacentes e também por interações espaciais nos carbonos do anel D, visto que por Raio-X ficou demonstrado que ao contrário do que normalmente se espera, a cadeia  $\text{CH}_2\text{CN}$  está sobre os anéis C e D.

Se compararmos os deslocamentos químicos da cetona 33 com os do cetol 44 e dos álcoois 59 e 60, notamos que ocorrem as modificações esperadas (Quadro IX).

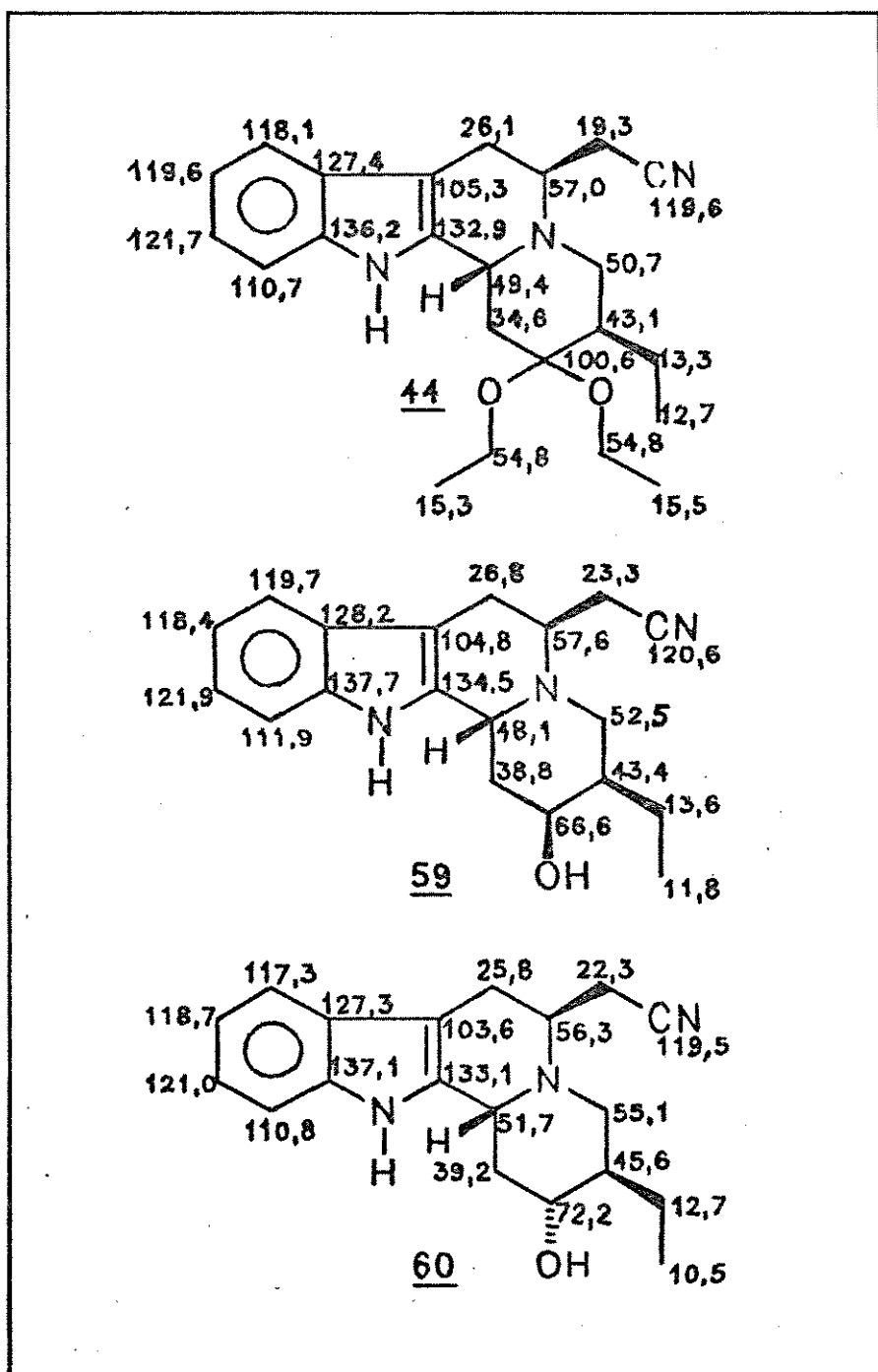
As modificações mais marcantes ocorrem nos carbonos do anel D onde ocorre as modificações funcionais.

Nos álcoois 59 e 60, a estereoquímica do C15 foi estabelecida a partir do conhecimento de que um grupo hidroxila em posição axial em um ciclo hexano, tende a proteger o C a ele ligado de 5ppm, enquanto que os carbonos 2 e 6 são protegidos de 2 ppm e os C3 e C5 de 5 ppm.<sup>39</sup>

Se compararmos o álcool 59 com o álcool 60, vemos que os C3, C14, C15, C20 e C21, estão mais protegidos, coerente com a estereoquímica proposta para o C15, que no álcool 59 coloca a hidroxila em posição axial (Quadro IX).

---

39 J.B. Stothers, "Carbon- $^{13}$  NMR Spectroscopy", Academic Press, Inc., 164, (1972).



Quadro IX. Deslocamentos químicos em RMN- $^{13}\text{C}$  para 44, 59 e 60

### Conclusão

A determinação da configuração relativa de cada cetona, foi possível, pela obtenção dos espectros de RMN- $^1\text{H}$  de alta resolução, uso da técnica de dupla irradiação e obtenção do Raio-X da cetona 33, aliados aos cálculos teóricos.

Para um estudo mais completo de RMN- $^{13}\text{C}$  é necessário a obtenção de mais modelos, de maneira a termos mais opções de correlação dos efeitos observados.

A obtenção do espectro bidimensional, relacionando C-H poderia ser de grande auxílio, para a confirmação da atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos.

### CAPITULO III. Análise conformacional dos sistemas indolo-quinolizidínicos, através de Mecânica Molecular.

#### III.1 Introdução

A expressão "Mecânica Molecular"<sup>40</sup> tem sido aplicada para definir um método de cálculo, amplamente utilizado para fornecer propriedades moleculares, baseando-se em teorias de campo de força molecular.

O método surgiu de noções sobre parâmetros moleculares, e sua utilização para a minimização da energia de tensão molecular. A idéia básica é de que as ligações têm comprimentos e ângulos naturais e em casos simples as moléculas se ajustarão a estes valores, adquirindo uma determinada geometria. Além disso, interações estéricas são incluídas, usando-se funções potenciais de Van Der Waals. Em sistemas mais tensionados, as moléculas se deformam de maneira previsível e as energias de tensão molecular podem ser precisamente calculadas.

Enquanto que as idéias básicas da Mecânica Molecular iniciaram-se em 1930, as tentativas mais sérias de se usar este método, não foram feitas até 1946. Com o advento dos computadores, a partir de 1950, o interesse neste método de determinação e entendimento da estrutura molecular aumentou rapidamente e nós podemos dizer agora, que Mecânica Molecular é um método bastante utilizado na química estrutural.<sup>40</sup>

A expressão "Método de Westmeir", "Mecânica Molecular" e "Campo de Força Empírica" são frequentemente utilizadas como sinônimos.

A aproximação de Born-Oppenheimer, que é comumente utilizada em Mecânica Quântica, estabelece que a equação de Schrödinger para uma molécula pode ser separada em duas

40 U. Burkert, N.L. Allinger; "Molecular Mechanics", American Chemical Society, 1982.

partes, uma que descreve o movimento dos elétrons e outra que descreve o movimento dos núcleos e estabelece também que estas duas séries de movimento podem ser independentemente estudadas.

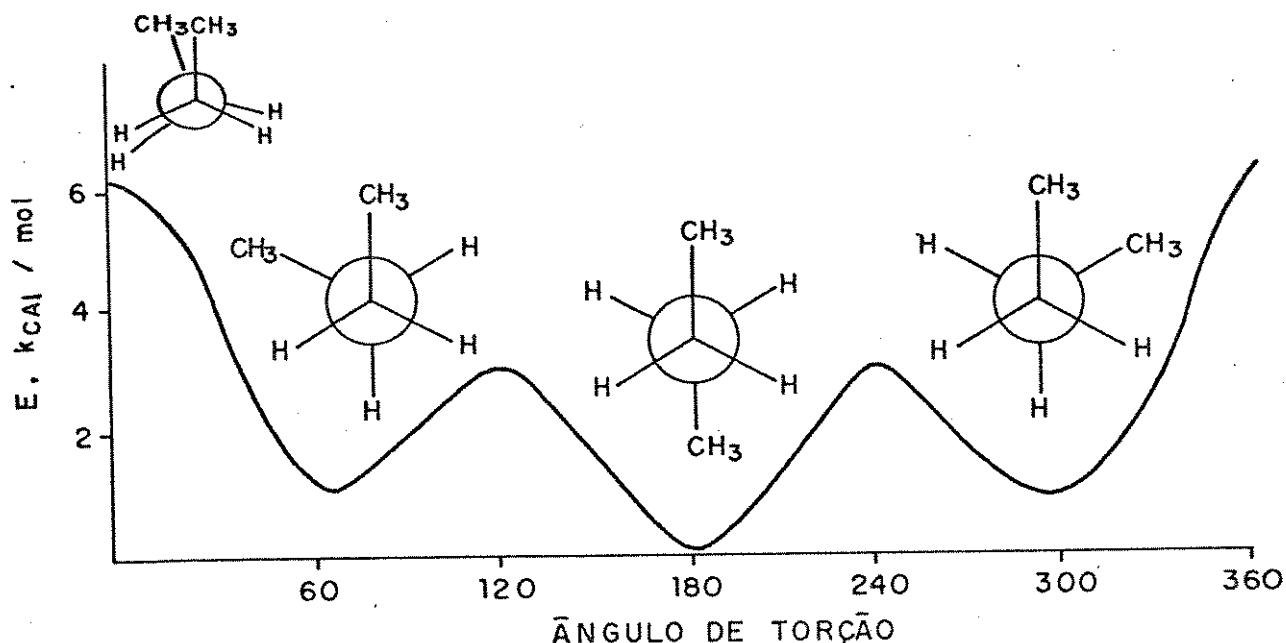
No estudo da estrutura eletrônica, uma prática comum, é resolver a equação de Schrodinger fixando-se as posições nucleares. Desta forma, a energia de uma molécula no estado eletrônico fundamental é uma função das posições nucleares. Em Mecânica Molecular, a minimização de energia é feita a partir destas coordenadas nucleares.

A superfície de Born-Oppenheimer é a "superfície" multidimensional que descreve a energia da molécula em termos das posições nucleares. Em Mecânica Molecular ela é denominada de "superfície de energia potencial". As moléculas serão então representadas por uma "superfície de energia potencial".

Para o butano, por exemplo, se nós consideramos somente a dimensão da superfície que corresponde à rotação em torno da ligação central, para uma rotação completa, há tres mínimos de energia potencial. Estes tres mínimos de energia, correspondem a tres conformações, uma anti e duas gauche (par d e l). A forma anti, de menor energia, é chamada de mínimo global, e as formas gauche mínimo local.

Entre os pontos de energia mínima, temos barreiras de rotação de energia máxima, e nestes últimos temos uma conformação eclipsada.

Movendo-se ao longo do eixo de coordenadas, que corresponde à torção ao longo do eixo central, a energia do sistema aumenta, alcança um máximo e então diminui conforme um mínimo se aproxima.



Qualquer ponto que corresponda a um mínimo, é chamado de *conformero*. Outros pontos na superfície de energia potencial que não correspondam necessariamente a um mínimo, podem ser chamados de *conformações*.

Assim, o butano tem 3 conformeros correspondendo aos 3 mínimos de energia, mas nós temos outras conformações com uma energia e geometria únicas que podem ser definidas em termos de ângulos de torção em torno do ângulo central.

Para moléculas maiores, haverá um grande número de energias mínimas, de diferentes profundidades.

Em primeira aproximação, a molécula é descrita pela estrutura correspondendo ao mínimo de energia mais profundo. Em segunda aproximação, a molécula é descrita por uma mistura de conformeros em equilíbrio, todas no mínimo de energia, obedecendo a distribuição de Boltzmann. Uma aproximação mais refinada, vem do fato de que estas moléculas estão vibrando em torno da energia mínima, e, movimentos térmicos levam algumas das moléculas de um mínimo a outro, dependendo da barreira de energia.

Os cálculos de Mecânica Molecular empregam um jogo de equações, derivadas do campo de força empírica. Esta série de funções potenciais, chamada "campo de força", contém parâmetros, que são escolhidos para reproduzir o melhor

conjunto de propriedades calculadas e experimentais das moléculas, tais como, geometria, energia conformacional, calor de formação e outras propriedades.

Em Mecânica Molecular admite-se que estes parâmetros podem ser transferidos de uma molécula à outra, de mesma categoria. Em outras palavras, estas quantidades são avaliadas para compostos simples e depois que estes valores são fixados, podem ser utilizados em compostos similares.

Os métodos de Mecânica Molecular mais simples, incluem energias de estiramento (stretching), de deformação angular (bending angle), de torção (torsion) e de interações de Van der Waals (VDW) entre todos os átomos não ligantes.

A soma de todos estes termos é chamada energia de tensão molecular.

$$U = U_{\text{stretch}} + U_{\text{bend}} + U_{\text{torsion}} + U_{\text{vdw}}$$

Os métodos de Mecânica Molecular fornecem uma aproximação razoável entre estruturas moleculares e diferenças de energia de tensão molecular.

Por causa da estreita conexão entre geometria e energia, os cálculos de Mecânica Molecular envolvem ambas.

Para se determinar a energia, tem-se que necessariamente examinar a geometria, a fim de se achar onde a energia mínima ocorre. Se sómente as geometrias e as energias relativas destas estruturas, (conformações e energias conformacionais) são avaliadas, uma grande quantidade de informação de interesse químico é acumulada. Muitos cálculos de Mecânica Molecular param neste ponto, todavia é possível levar o cálculo à um grau maior de refinamento.

### Determinação da geometria molecular

Os cálculos de otimização da geometria, procurando a minimização da energia, utilizando Mecânica Molecular são rápidos e simples, apresentando em geral, resultados melhores que o método de Orbitais Moleculares.

Alguns pontos importantes com respeito à validade da geometria encontrada por esta técnica de minimização de energia devem ser ressaltados.

A minimização de energia é uma otimização de geometria interativa, ou seja, a menos que haja somente um poço potencial para a molécula, a geometria de energia mínima dependerá da geometria inicialmente escolhida para otimização.

Por exemplo, num estudo completo para o ciclo hexano, um certo número de conformações razoáveis servirão como geometrias de ensaio, tais como cadeira, bote e bote retorcido, porém, em moléculas maiores, o número de conformações de ensaio poderá ser muito grande.

A escolha normalmente é determinada a partir de modelos *Dreiding*, ou outras considerações similares, mas mesmo assim, conformações importantes poderão ser omitidas.

Assim, a menos que um estudo sistemático de todas as estruturas geométricamente possíveis seja feito, a conformação de energia mínima encontrada, dependerá de quais conformações sejam importantes aos olhos do investigador.

Assim, os resultados obtidos a partir da análise conformacional através de Mecânica Molecular (ou por outros métodos) dependerão das geometrias escolhidas para serem estudadas.

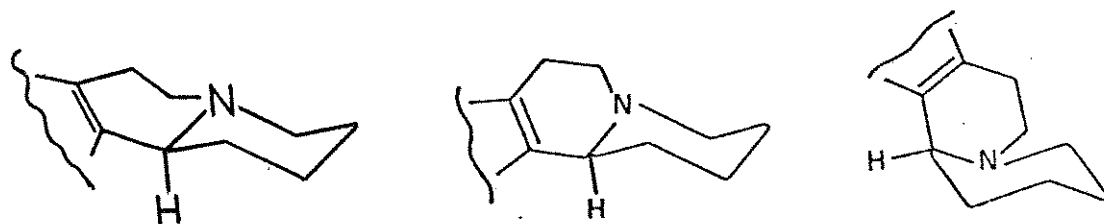


### III.2 Análise conformacional, por Mecânica Molecular, dos sistemas indolo-quinolizidínicos.

A análise conformacional assistida por computador já foi feita anteriormente para compostos corinanteídicos.<sup>2</sup>

Utilizando o método de cálculo teórico Mecânica Molecular, pudemos determinar as coordenadas otimizadas e portanto a geometria, e a energia total, bem como a contribuição de cada termo à energia total de cada conformação, escolhida para estudo, de nossas cetonas indoloquinolizidínicas.

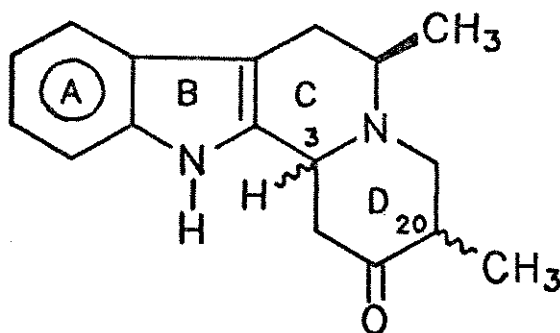
Foram consideradas como geometrias iniciais, aquelas nas quais o anel C aparece como uma semi-cadeira e o anel D como uma cadeira. Desta forma, para cada uma das cetonas, teríamos que considerar 3 conformações.



Além disso, deveríamos considerar para cada conformação, todos os rotâmeros das cadeias  $\text{CH}_2\text{CN}$  e  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  em cada uma destas 3 conformações.

Iniciamos nosso estudo, calculando as energias e a geometria para cetonas modelo, para avaliarmos como o método poderia auxiliar no estudo de nossos compostos.

As cetonas escolhidas como modelo foram: 80, 81, 82 e 83.



80  $H_3\alpha$ ,  $H_{20\beta}$

81  $H_3\beta$ ,  $H_{20\beta}$

82  $H_3\alpha$ ,  $H_{20\alpha}$

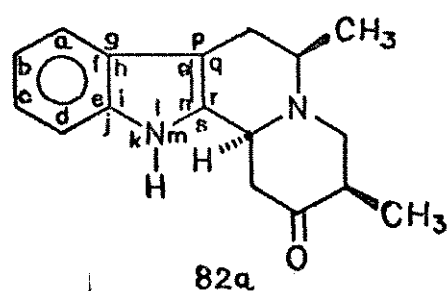
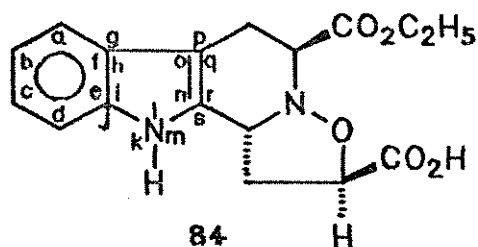
83  $H_3\beta$ ,  $H_{20\alpha}$

Desta maneira, substituindo os grupos CN e  $CH_3$  por H, simplificavamos os cálculos, pois sendo o grupo metila simétrico, não teríamos que fazer os cálculos para os diferentes rotâmeros das cadeias laterais e poderíamos considerar apenas as 3 conformações mais estáveis.

Com o objetivo, de avaliarmos os resultados dos cálculos, com respeito à geometria da molécula, fizemos uma comparação dos ângulos de ligação do sistema indólico, obtidos a partir dos cálculos pelo método de Mecânica Molecular (MM2), com aqueles obtidos experimentalmente através de Raio-X, para a  $\beta$ -carbolina 84<sup>41</sup> e concluímos

41 J.M.M. Smits, P.T. Beurskens, E.A.V. Rijk, R. Jansen, R. Plate e H.C.J. Ottenheijm "Crystal and Molecular Structure of (exo)-1-carboxymethyl-5-ethoxycarbonyl-4,5,6,11b-tetrahydroisoxazolidino-[2,3-a]-carboline,  $C_{18}H_{20}N_2O_5$ " Journal of Crystallographic and Spectroscopic Research, vol. 16, ng6, 949, (1986).

que os dados calculados<sup>42</sup> são bastante próximos dos dados experimentais (Quadro X).



| angulo | <u>84</u> | <u>82a</u> |
|--------|-----------|------------|
| a      | 118,2     | 117,2      |
| b      | 122,5     | 121,2      |
| c      | 121,3     | 120,9      |
| d      | 116,8     | 116,7      |
| e      | 123,4     | 122,5      |
| f      | -         | 121,4      |
| g      | 135,0     | 131,5      |
| h      | 107,2     | 107,3      |
| i      | 106,9     | 111,5      |
| j      | 129,7     | 125,9      |
| k      | -         | 127,9      |
| l      | 108,8     | 103,8      |
| m      | -         | 128,2      |
| n      | 110,6     | 110,8      |
| o      | 106,5     | 106,5      |
| p      | 131,5     | 130,5      |
| q      | 122,0     | 123,0      |
| r      | 124,7     | 121,3      |
| s      | 124,6     | -          |

Quadro X. Comparação entre ângulos de ligação teóricos e experimentais

42 Os parâmetros do sistema indólico, bem como o programa MM2, foram fornecidos pelo Prof. Dr. Yoshiuki Hase, do Instituto de Química da UNICAMP. "Análise Vibracional de Ftalimidas", Tese de Doutorado, Instituto de Química, USP, 1976, SP.

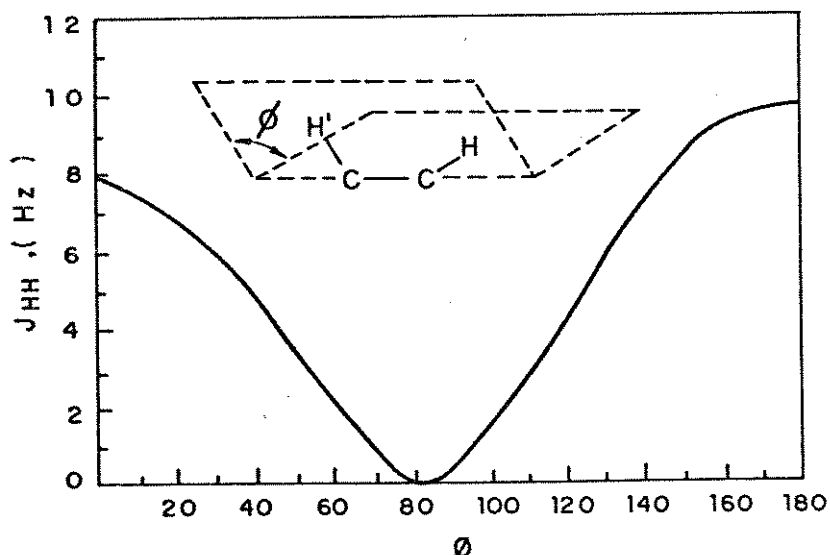
Compostos Modelo 80, 81, 82, 83

Os resultados obtidos com as cetonas modelo estão resumidos nas Tabelas XIII, XIV, XV e XVI.

Nestas tabelas são apresentadas as energias<sup>43</sup> de cada conformação, a % de contribuição de cada conformação, encontrada através da distribuição de Boltzmann

$$\frac{N_i}{N} = \frac{g_i e^{-\epsilon_i/kT}}{\sum_j g_j e^{-\epsilon_j/kT}} \quad (T = 298 \text{ K})$$

e os ângulos diedros de interesse (ex.  $\text{H}_2\text{C}_3\text{C}_{14}\text{H}_{30}$ ), juntamente com a constante de acoplamento teórica J, para RMN- $^1\text{H}$ , tirada da curva de correlação de Karplus.<sup>36</sup>



Devemos lembrar que esta curva é feita através de cálculos<sup>44</sup> que são aproximados e não levam em conta fatores como eletronegatividade dos substituintes, ângulos de

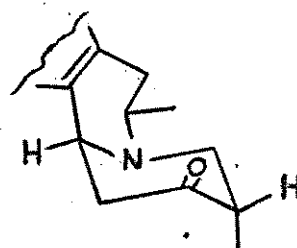
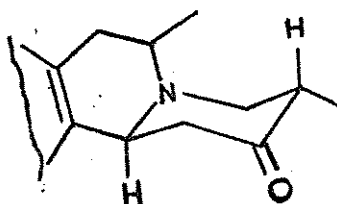
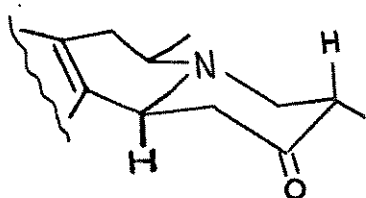
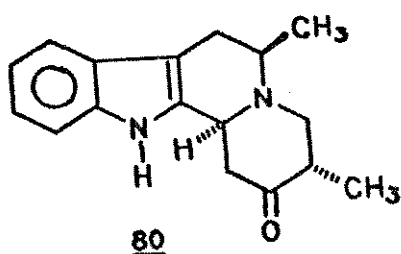
43 Devemos ressaltar que estas energias não podem ser tomadas como valores absolutos, sendo importantes os valores relativos dentro de um mesmo grupo de compostos e suas conformações.

44 M. Karplus, "Vicinal Proton Coupling in Nuclear Magnetic Resonance", J. Amer. Chem. Soc. 85, 2870 (1963)

ligação e comprimento de ligação e portanto nossas comparações não podem ser absolutas, mas apenas relativas.

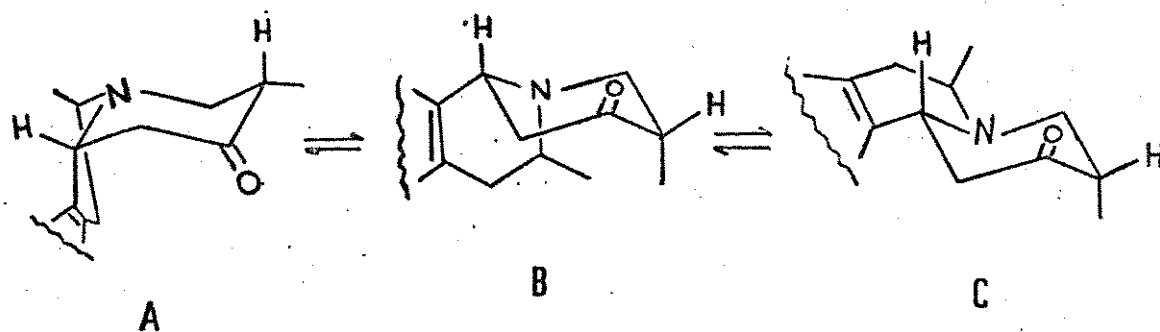
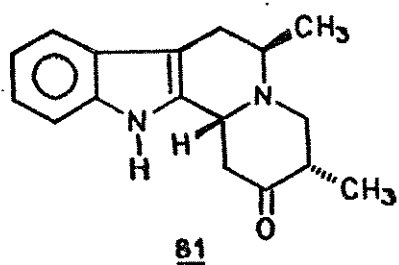
Como supunhamos, exceto para a cetona 80 na qual o conformero 80A apresenta 99% de contribuição, as outras 3 cetonas têm 2 conformações contribuindo em maior proporção para o equilíbrio (Tabelas XIII a XVI).

Para as outras cetonas 81 e 82 os conformeros cis contribuem em maior proporção que a conformação trans demonstrando que o metila axial implicaria em maior energia que a junção cis dos anéis C e D.



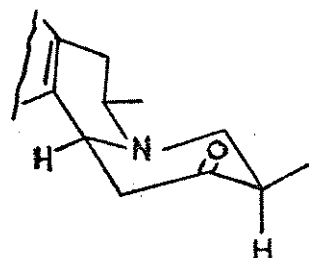
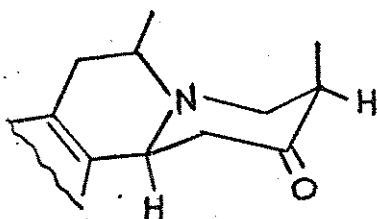
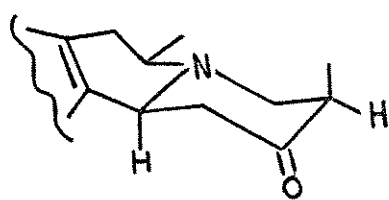
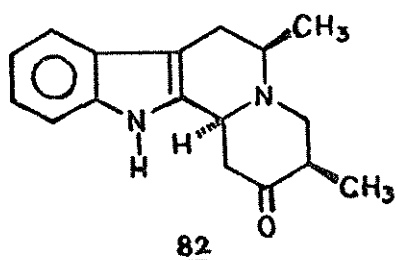
|                                                                     | <u>80A</u>    | <u>80B</u>    | <u>80C</u>    |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Energia (kcal/mol)                                                  | 44,9754       | 51,8715       | 48,0662       |
| % contribuição                                                      | 99            | ----          | 1             |
| H <sub>22</sub> C <sub>3</sub> C <sub>14</sub> H <sub>30</sub> / J  | -176,88 / 9,9 | -172,02 / 9,9 | -64,46 / 1,1  |
| H <sub>22</sub> C <sub>3</sub> C <sub>14</sub> H <sub>31</sub> / J  | -56,96 / 2,5  | -53,22 / 2,5  | 53,03 / 2,5   |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>24</sub> / J   | -169,45 / 9,6 | -70,11 / 0,6  | -161,19 / 8,4 |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>25</sub> / J   | -49,27 / 3,5  | 49,72 / 3,5   | -42,04 / 4,5  |
| H <sub>35</sub> C <sub>19</sub> C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> / J | 174,85 / 9,9  | 173,03 / 9,8  | 67,85 / 0,8   |
| H <sub>35</sub> C <sub>19</sub> C <sub>20</sub> H <sub>37</sub> / J | 58,62 / 2,0   | 59,59 / 2,0   | -47,04 / 3,9  |

Tabela XIII. Resultados de MM para 80



|                                                                     | <u>81A</u>   | <u>81B</u>    | <u>81C</u>   |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|--------------|
| Energia (kcal/mol)                                                  | 46,6490      | 50,4007       | 47,4506      |
| % contribuição                                                      | 79           | --            | 21           |
| H <sub>22</sub> C <sub>3</sub> C <sub>14</sub> H <sub>30</sub> / J  | -54,26 / 2,6 | 55,32 / 2,6   | 53,89 / 2,8  |
| H <sub>22</sub> C <sub>3</sub> C <sub>14</sub> H <sub>31</sub> / J  | 63,73 / 1,2  | 173,82 / 9,8  | 172,94 / 9,8 |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>24</sub> / J   | -80,63 / 0,0 | -167,37 / 9,0 | -72,76 / 0,4 |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>25</sub> / J   | 37,94 / 5,4  | -47,41 / 3,6  | 47,03 / 3,8  |
| H <sub>35</sub> C <sub>19</sub> C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> / J | 175,47 / 9,8 | 68,38 / 0,8   | 66,61 / 1,0  |
| H <sub>35</sub> C <sub>19</sub> C <sub>20</sub> H <sub>37</sub> / J | 60,01 / 1,8  | -43,16 / 4,3  | -49,67 / 3,6 |

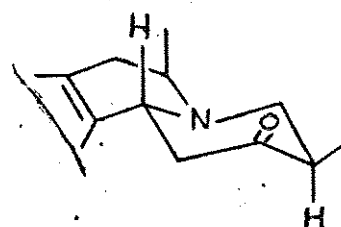
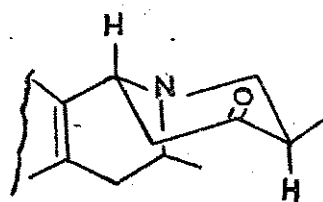
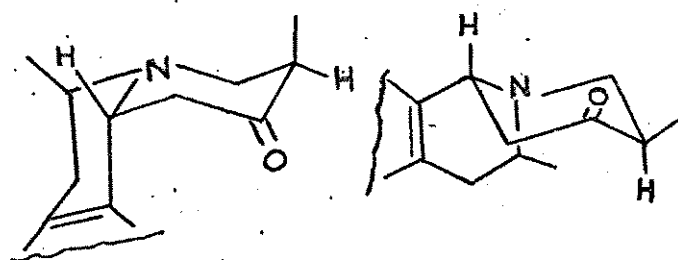
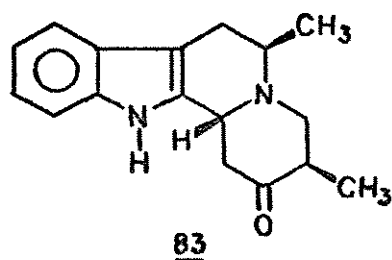
Tabela XIV. Resultados de MM para 81



|                                                                     | <u>82A</u>    | <u>82B</u>   | <u>82C</u>    |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|--------------|---------------|
| energia (kcal/mol)                                                  | 46,8048       | 51,6127      | 46,0432       |
| % contribuição                                                      | 22            | ---          | 78            |
| H <sub>22</sub> C <sub>3</sub> C <sub>14</sub> H <sub>30</sub> / J  | -173,12 / 9,8 | 178,17 / 9,8 | -63,10 / 1,3  |
| H <sub>22</sub> C <sub>3</sub> C <sub>14</sub> H <sub>31</sub> / J  | -53,88 / 2,7  | -61,82 / 1,6 | 55,06 / 2,4   |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>24</sub> / J   | -168,22 / 9,6 | -65,31 / 1,0 | -161,49 / 9,2 |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>25</sub> / J   | -48,13 / 3,6  | 55,15 / 2,4  | -42,36 / 4,4  |
| H <sub>35</sub> C <sub>19</sub> C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> / J | 48,72 / 3,6   | -69,09 / 0,6 | -58,85 / 2,0  |
| H <sub>35</sub> C <sub>19</sub> C <sub>20</sub> H <sub>37</sub> / J | -67,04 / 0,7  | 175,51 / 9,8 | -174,22 / 9,8 |

Tabela XV. Resultados de MM para 82





|                                                                     | <u>83A</u>   | <u>83B</u>    | <u>83C</u>    |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|---------------|
| energia (kcal/mol)                                                  | 48,6807      | 46,1571       | 45,6120       |
| % contribuição                                                      | ---          | 28            | 71            |
| H <sub>22</sub> C <sub>3</sub> C <sub>14</sub> H <sub>30</sub> / J  | -52,18 / 3,0 | 51,89 / 3,2   | 55,68 / 2,5   |
| H <sub>22</sub> C <sub>3</sub> C <sub>14</sub> H <sub>31</sub> / J  | 65,16 / 1,0  | 170,19 / 9,6  | 175,30 / 9,8  |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>24</sub> / J   | -80,68 / 0,0 | -166,05 / 9,6 | -72,68 / 0,5  |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>25</sub> / J   | 37,83 / 5,0  | -46,21 / 4,0  | 47,00 / 3,8   |
| H <sub>35</sub> C <sub>19</sub> C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> / J | 47,40 / 3,8  | -65,74 / 1,0  | -60,21 / 1,6  |
| H <sub>35</sub> C <sub>19</sub> C <sub>20</sub> H <sub>37</sub> / J | -67,48 / 0,9 | -179,19 / 9,8 | -176,94 / 9,8 |

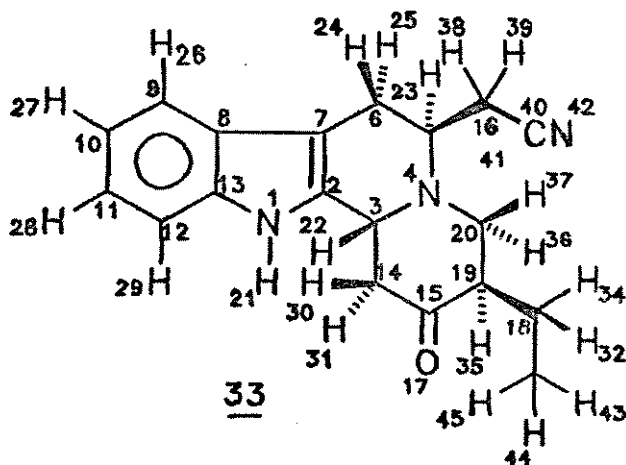
Tabela XVI. Resultados de MM para 83

### Sistemas indoloquinolizidínicos 32, 33, 34 e 35

Estes resultados preliminares, nos entusiasmaram no sentido de que os cálculos de geometria e energia através de Mecânica Molecular podiam ser de grande auxílio na interpretação dos dados experimentais e por isso iniciamos os cálculos para as indoloquinolizidinas sintéticas, objetivo principal do trabalho.

Para o estudo destes sistemas, as conformações básicas escolhidas para estudo são as mesmas que as anteriores, ou seja, os anéis C e D como semi-cadeira e cadeira, respectivamente e junção trans e cis entre os anéis.

Como já dissemos, para estas cetonas temos que considerar os rotâmeros das cadeias laterais  $\text{CH}_2\text{CN}$  e  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , já que comparações de estabilidade relativa, entre duas conformações, por exemplo, só poderão ser feitas se escolhermos para cada uma delas, aquela que representa a de energia mínima.



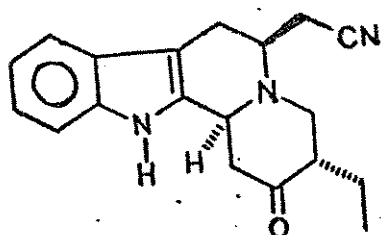
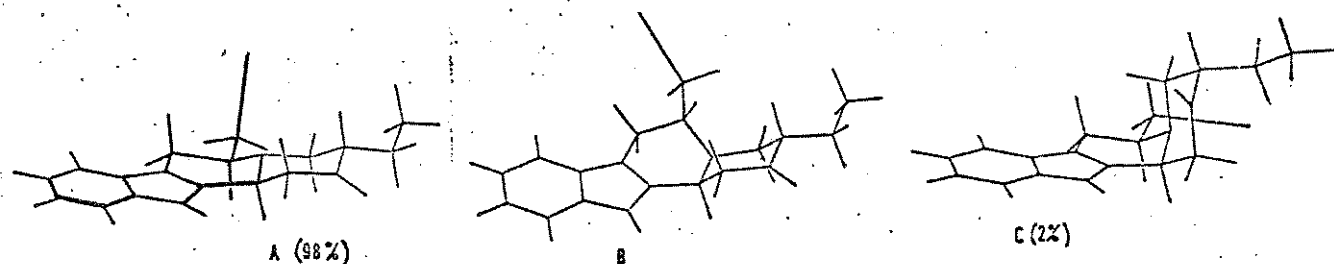
Os resultados obtidos para estas cetonas 32, 33, 34 e 35 estão resumidos nas Tabelas XVII, XVIII, XIX e XX. Nestas tabelas são apresentadas a energia relativa de cada confôrmero, a % de contribuição, os ângulos diedros e J de

interesse, além da contribuição de cada termo para a energia total.

Analisando estas tabelas vemos que a maior contribuição para a energia total é dada pela energia de deformação angular (bending), pelas interações de Van der Waals e energia torsional, sendo que de uma conformação à outra, aquelas que sofrem maiores variações são as angulares e de torção.

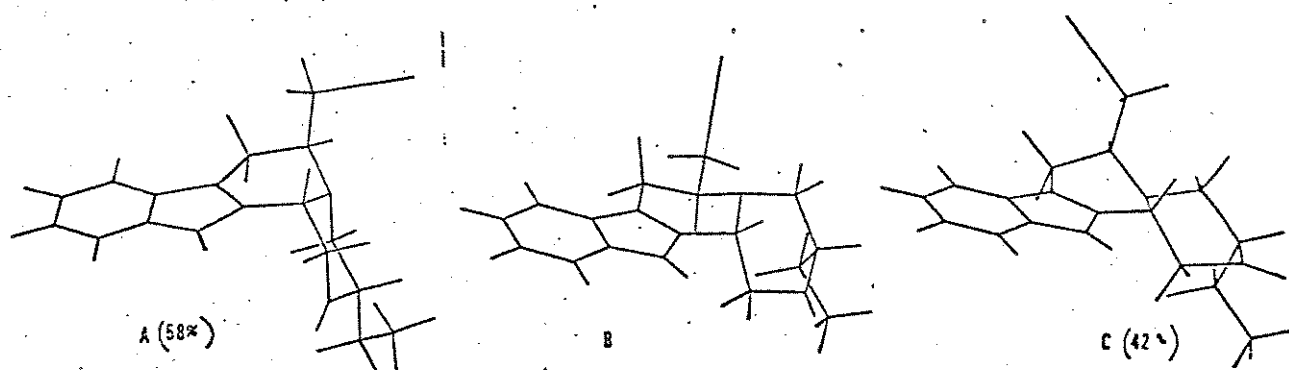
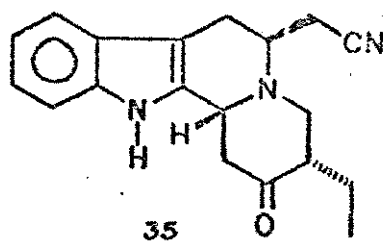
Por exemplo, para a cetona 32 (Tabela XVII), vemos que a conformação de maior energia (32B) tem sua energia angular aumentada em 3 kcal e a energia torsional de 3,8 kcal, em relação à conformação de menor energia (32A).

Olhando as tabelas vemos que para as outras cetonas a situação se mantém.

32

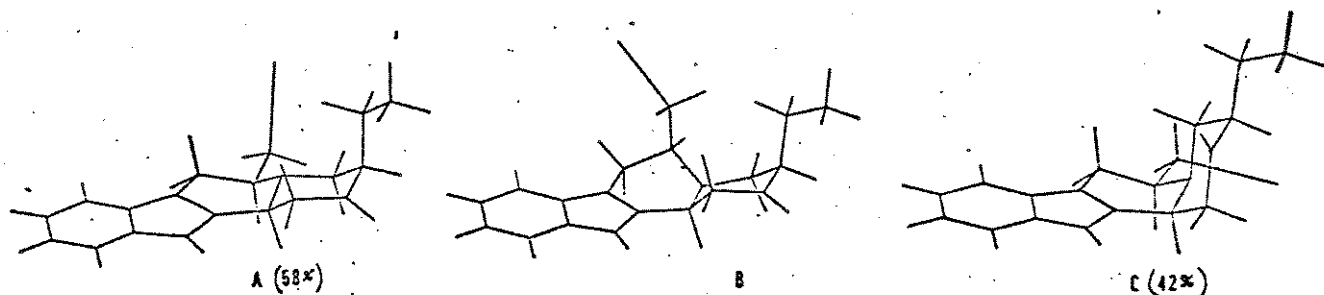
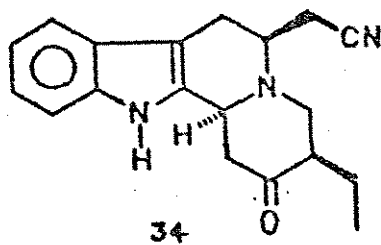
|                                                                     | <u>32A</u>    | <u>32B</u>    | <u>32C</u>    |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| energia (kcal/mol)                                                  | 47,4277       | 54,8623       | 49,5934       |
| % contribuição                                                      | 97,5          | ---           | 2,5           |
| H <sub>22</sub> C <sub>3</sub> C <sub>14</sub> H <sub>30</sub> / J  | -177,24 / 9,8 | -170,90 / 9,6 | -65,16 / 1,0  |
| H <sub>22</sub> C <sub>3</sub> C <sub>14</sub> H <sub>31</sub> / J  | -57,42 / 2,1  | -52,22 / 3,0  | 52,36 / 3,0   |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>24</sub> / J   | -169,33 / 9,6 | -68,18 / 0,8  | -162,46 / 9,4 |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>25</sub> / J   | -49,10 / 3,6  | 51,57 / 3,1   | -43,25 / 4,2  |
| H <sub>35</sub> C <sub>19</sub> C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> / J | 174,49 / 9,8  | 174,08 / 9,8  | 67,17 / 0,8   |
| H <sub>35</sub> C <sub>19</sub> C <sub>20</sub> H <sub>37</sub> / J | 58,24 / 1,8   | 60,40 / 1,6   | -47,59 / 3,7  |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>16</sub> H <sub>38</sub> / J  | 67,26 / 0,8   | -63,66 / 1,2  | 173,97 / 9,8  |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>16</sub> H <sub>39</sub> / J  | -49,55 / 3,5  | 173,96 / 9,8  | 55,30 / 2,5   |
| Contribuição à energia total (kcal/mol)                             |               |               |               |
| energia de:                                                         | <u>32A</u>    | <u>32B</u>    | <u>32C</u>    |
| compressão                                                          | 2,1986        | 2,0055        | 1,9444        |
| deformação                                                          | 33,3049       | 37,6749       | 33,3467       |
| estiramento                                                         | 0,4653        | 0,6525        | 0,4264        |
| Van der Waals                                                       | 12,9261       | 12,6307       | 13,1473       |
|                                                                     | -4,3749       | -4,7357       | -5,4196       |
| torção                                                              | 1,4931        | 5,2199        | 4,2797        |
| dipolo                                                              | 1,4146        | 1,4144        | 1,8684        |

Tabela XVII. Resultados de MM para 32



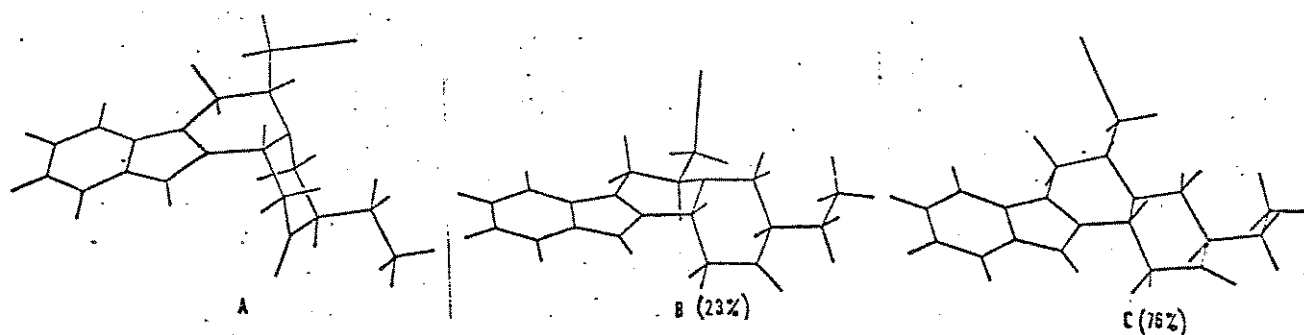
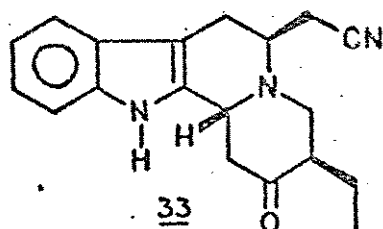
|                                                                     | <u>35A</u>   | <u>35B</u>    | <u>35C</u>   |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|--------------|
| energia (kcal/mol)                                                  | 49,1727      | 52,8035       | 49,3590      |
| % contribuição                                                      | 58           | ---           | 42           |
| H <sub>22</sub> C <sub>3</sub> C <sub>14</sub> H <sub>30</sub> / J  | -52,65 / 2,6 | 55,72 / 2,3   | 55,68 / 2,4  |
| H <sub>22</sub> C <sub>3</sub> C <sub>14</sub> H <sub>31</sub> / J  | 65,23 / 1,0  | 174,41 / 9,8  | 174,87 / 9,8 |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>24</sub> / J   | -79,50 / 0,0 | -165,80 / 9,5 | -70,15 / 0,6 |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>25</sub> / J   | 39,04 / 4,8  | -45,90 / 3,8  | 49,55 / 3,4  |
| H <sub>35</sub> C <sub>19</sub> C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> / J | 176,88 / 9,8 | 68,64 / 0,8   | 67,50 / 0,8  |
| H <sub>35</sub> C <sub>19</sub> C <sub>20</sub> H <sub>37</sub> / J | 60,87 / 1,8  | -42,58 / 4,4  | -48,52 / 3,6 |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>16</sub> H <sub>38</sub> / J  | 172,25 / 9,8 | 65,28 / 1,0   | -66,31 / 1,0 |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>16</sub> H <sub>39</sub> / J  | 53,59 / 2,8  | -51,83 / 2,9  | 172,73 / 9,8 |
| Contribuição à energia total (kcal/mol)                             |              |               |              |
| energia de:                                                         | <u>35A</u>   | <u>35B</u>    | <u>35C</u>   |
| compressão                                                          | 1,9920       | 2,0583        | 1,9002       |
| deformação                                                          | 33,6894      | 35,6984       | 33,0326      |
| estiramento                                                         | 0,4598       | 0,5942        | 0,3988       |
| Van der Waals                                                       | 13,0544      | 12,8028       | 13,0378      |
|                                                                     | -4,7814      | -5,1966       | -5,3495      |
| torção                                                              | 2,7756       | 5,4441        | 4,7827       |
| dipolo                                                              | 1,9830       | 1,4024        | 1,5566       |

Tabela XVIII. Resultados de MM para 35



|                                                                     | <u>34A</u>    | <u>34B</u>    | <u>34C</u>    |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| energia (kcal/mol)                                                  | 48,6488       | 61,0638       | 48,8417       |
| % contribuição                                                      | 58            | ---           | 42            |
| H <sub>22</sub> C <sub>3</sub> C <sub>14</sub> H <sub>30</sub> / J  | -176,36 / 9,8 | -176,75 / 9,8 | -68,73 / 0,8  |
| H <sub>22</sub> C <sub>3</sub> C <sub>14</sub> H <sub>31</sub> / J  | -56,83 / 2,2  | -57,42 / 2,2  | 49,03 / 3,6   |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>24</sub> / J   | -169,71 / 9,6 | -68,02 / 0,8  | -167,56 / 9,6 |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>25</sub> / J   | -49,41 / 3,6  | 51,66 / 3,2   | -47,99 / 3,7  |
| H <sub>35</sub> C <sub>17</sub> C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> / J | 46,20 / 4,0   | 32,85 / 5,8   | -64,84 / 1,0  |
| H <sub>35</sub> C <sub>17</sub> C <sub>20</sub> H <sub>37</sub> / J | -68,82 / 0,7  | -78,23 / 0,2  | 179,02 / 9,8  |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>16</sub> H <sub>38</sub> / J  | 67,76 / 0,7   | -60,26 / 1,8  | 171,64 / 9,6  |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>16</sub> H <sub>39</sub> / J  | -49,23 / 3,6  | 177,87 / 9,8  | 53,20 / 2,8   |
| Contribuição à energia total (kcal/mol)                             |               |               |               |
| energia de:                                                         | <u>34A</u>    | <u>34B</u>    | <u>34C</u>    |
| compressão                                                          | 2,1772        | 1,9789        | 1,9246        |
| deformação                                                          | 33,0129       | 39,7732       | 34,2444       |
| estiramento                                                         | 0,4431        | 0,7395        | 0,4605        |
| Van der Waals                                                       | 13,0804       | 13,2482       | 12,8851       |
|                                                                     | -5,0609       | -5,4972       | -4,8257       |
| torção                                                              | 3,5951        | 9,4321        | 2,3876        |
| dipolo                                                              | 1,4010        | 1,3892        | 1,7653        |

Tabela XIX. Resultados de MM para 34



|                                                                     | <u>33A</u>   | <u>33B</u>    | <u>33C</u>    |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|---------------|
| energia (kcal/mol)                                                  | 50,4544      | 48,8261       | 48,1167       |
| % contribuição                                                      | 1            | 23            | 76            |
| H <sub>22</sub> C <sub>3</sub> C <sub>14</sub> H <sub>30</sub> / J  | -51,41 / 3,0 | 51,77 / 3,0   | 56,52 / 2,4   |
| H <sub>22</sub> C <sub>3</sub> C <sub>14</sub> H <sub>31</sub> / J  | 65,96 / 1,0  | 170,05 / 9,6  | 176,13 / 9,8  |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>24</sub> / J   | -80,04 / 0,0 | -167,23 / 9,6 | -71,10 / 0,5  |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>25</sub> / J   | 38,54 / 5,0  | -47,18 / 3,8  | 48,64 / 3,6   |
| H <sub>35</sub> C <sub>17</sub> C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> / J | 48,38 / 3,6  | -66,84 / 0,8  | -59,56 / 1,7  |
| H <sub>35</sub> C <sub>17</sub> C <sub>20</sub> H <sub>37</sub> / J | -66,62 / 1,0 | 179,66 / 9,8  | -176,49 / 9,8 |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>16</sub> H <sub>38</sub> / J  | 170,27 / 9,6 | 65,68 / 1,0   | -69,05 / 0,6  |
| H <sub>23</sub> C <sub>5</sub> C <sub>16</sub> H <sub>39</sub> / J  | 51,97 / 3,0  | -51,49 / 3,0  | 169,89 / 9,8  |
| Contribuição à energia total (kcal/mol)                             |              |               |               |
| energia de:                                                         | <u>33A</u>   | <u>33B</u>    | <u>33C</u>    |
| compressão                                                          | 2,0196       | 2,0109        | 1,8730        |
| deformação                                                          | 33,2600      | 34,1281       | 33,2644       |
| estiramento                                                         | 0,4448       | 0,4963        | 0,4078        |
| Van der Waals                                                       | 13,1891      | 12,7777       | 12,9936       |
|                                                                     | -5,2017      | -4,7517       | -4,6855       |
| torção                                                              | 4,8044       | 2,7997        | 2,7111        |
| dipolo                                                              | 1,9382       | 1,3651        | 1,5522        |

Tabela XX. Resultados de MM para 33

Comparando-se os resultados obtidos para as duas séries de cetonas, verificamos que ocorreram algumas modificações pela introdução das duas cadeias laterais. (Tabela XXI).

Na Tabela XXI são colocadas as cetonas modelo e as sintéticas de mesma configuração, comparando-se energia e população de cada conformêro. Podemos notar que a introdução de um grupo maior leva a uma mudança na contribuição dos conformêros.

Analisando esta tabela XXI, notamos que exceto para as cetonas 80 e 32, as diferenças de energia entre as duas conformações de maior contribuição, não são muito grandes (menor que 1 Kcal), podendo portanto ser facilmente ultrapassada. Notamos ainda que para todas as cetonas, das tres conformações consideradas, uma delas apresenta uma contribuição negligenciável ao equilíbrio conformacional.

As mudanças mais marcantes foram observadas para 35 (comparada com 81) e 34 (comparada com 82). nestas duas, vemos que a contribuição dos conformêros cis e trans é quase de 1 para 1, sendo que para 34 a conformação trans tem agora ligeira predominância sobre a cis, tendo ocorrido inversão de proporção em relação à 82 (Tabela XXI).



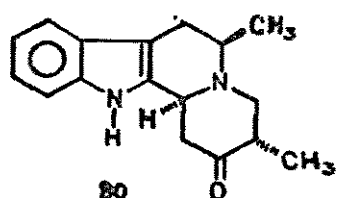
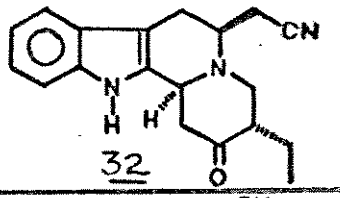
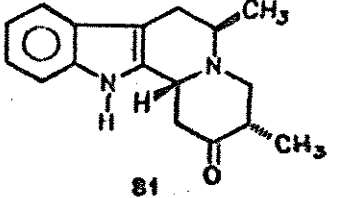
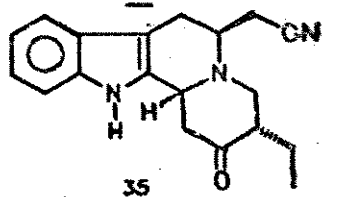
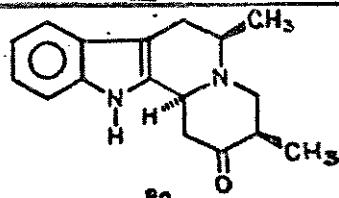
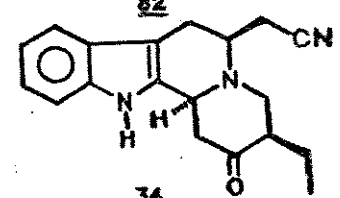
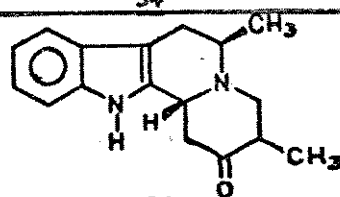
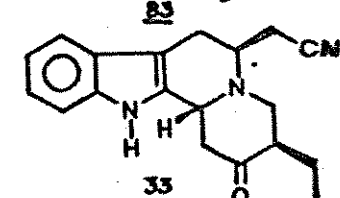
|           |            | Energia<br>(kcal) | %  |       |                                                                                             |
|-----------|------------|-------------------|----|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>80</u> | <u>80A</u> | 44.9754           | 99 | trans | <br>80   |
|           | <u>80B</u> | 51.8715           | —  | cis   |                                                                                             |
|           | <u>80C</u> | 48.0662           | 1  | cis   |                                                                                             |
| <u>32</u> | <u>32A</u> | 47.4277           | 97 | trans | <br>32   |
|           | <u>32B</u> | 54.8623           | —  | cis   |                                                                                             |
|           | <u>32C</u> | 49.5934           | 3  | cis   |                                                                                             |
| <u>81</u> | <u>81A</u> | 46.6490           | 79 | cis   | <br>81   |
|           | <u>81B</u> | 50.4007           | —  | cis   |                                                                                             |
|           | <u>81C</u> | 47.4506           | 20 | trans |                                                                                             |
| <u>35</u> | <u>35A</u> | 49.1727           | 58 | cis   | <br>35  |
|           | <u>35B</u> | 52.8035           | —  | cis   |                                                                                             |
|           | <u>35C</u> | 49.3590           | 42 | trans |                                                                                             |
| <u>82</u> | <u>82A</u> | 46.8048           | 22 | trans | <br>82 |
|           | <u>82B</u> | 51.6127           | —  | cis   |                                                                                             |
|           | <u>82C</u> | 46.0432           | 78 | cis   |                                                                                             |
| <u>34</u> | <u>34A</u> | 48.6488           | 58 | trans | <br>34 |
|           | <u>34B</u> | 61.0638           | —  | cis   |                                                                                             |
|           | <u>34C</u> | 48.8417           | 42 | cis   |                                                                                             |
| <u>83</u> | <u>83A</u> | 48.6807           | —  | cis   | <br>83 |
|           | <u>83B</u> | 46.1571           | 28 | cis   |                                                                                             |
|           | <u>83C</u> | 45.6120           | 71 | trans |                                                                                             |
| <u>33</u> | <u>33A</u> | 50.4544           | 1  | cis   | <br>33 |
|           | <u>33B</u> | 48.8261           | 23 | cis   |                                                                                             |
|           | <u>33C</u> | 48.1167           | 76 | trans |                                                                                             |

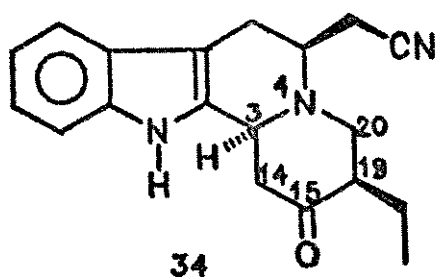
Tabela XXI. Comparação em MM de 80, 81, 82 e 83 com 32, 33, 34 e 35

É interessante notar que para as cetonas 82 e 34, as conformações 82C e 34C foram colocadas com os dados de input grosseiro, com os anéis C e D como semi-cadeira e cadeira, respectivamente. Desta forma as cadeias laterais,  $\text{CH}_2\text{CN}$  e  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , claramente se encontrariam em choque, levando a um impedimento estérico.

Com a otimização de geometria ocorre afastamento das duas cadeias, levando o anel D a assumir a forma de semi-cadeira, e isto pode ser claramente notado, se compararmos os ângulos diedros dos modelos Dreiding, utilizados para a obtenção das coordenadas iniciais, que são os dados de entrada (input), com aqueles obtidos por MM2, como dados de saída (output) (tabela XXII).

Para comprovar esta mudança, comparamos também os ângulos diedros (de entrada e saída) para a conformação 34C (Tabela XXII) e verificamos que estas mudanças não são tão marcantes.

Desta comparação, podemos concluir que a otimização de geometria ocorre com pequenas modificações, se os dados de entrada estão próximos de uma geometria de energia mínima ou com modificações maiores, se os dados de entrada decorrem de uma geometria que está distante do ponto mínimo de energia.

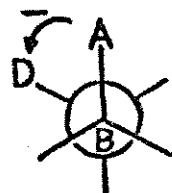
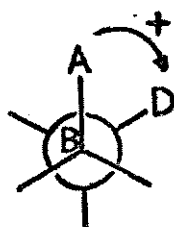


| 34C         |   |       |       | input  | output   |
|-------------|---|-------|-------|--------|----------|
| A           | B | C     | D     | MODELO | PROGRAMA |
| C(3) N(4)   |   | C(20) | C(19) | +57    | +57      |
| C(3) C(14)  |   | C(15) | C(19) | -50    | -54      |
| N(4) C(20)  |   | C(19) | C(15) | -55    | -59      |
| N(4) C(3)   |   | C(14) | C(15) | 55     | 49.5     |
| C(14) C(3)  |   | N(4)  | C(20) | -55    | -51      |
| C(14) C(15) |   | C(19) | C(20) | 55     | 57.8     |

| 34B         |   |       |       | input  | output   |
|-------------|---|-------|-------|--------|----------|
| A           | B | C     | D     | modelo | programa |
| C(3) N(4)   |   | C(20) | C(19) | -57    | -34      |
| C(3) C(14)  |   | C(15) | C(19) | +55    | 57       |
| N(4) C(20)  |   | C(19) | C(15) | +60    | 35       |
| N(4) C(3)   |   | C(14) | C(15) | -55    | -55      |
| C(14) C(15) |   | C(19) | C(20) | -50    | -46      |
| C(14) C(3)  |   | N(4)  | C(20) | +55    | 43       |

Olhando-se através de B-C: se D está contra o relógio, a partir de A, o ângulo será negativo.



Com o objetivo de utilizarmos os dados obtidos de MM2, como auxiliar na determinação da configuração relativa das cetonas, calculamos para os prótons de interesse, um  $J_{\text{medio}}$ , que expressa o resultado da contribuição de cada conformação ao equilíbrio conformacional.

O  $J_{\text{medio}}$  foi calculado pela somatória da % de contribuição de cada conformação, multiplicada pelo valor de  $J$  desta conformação, como indicado abaixo:<sup>45</sup>

$$J_{\text{medio}} = \sum (\% \text{ conf. RBAx} \cdot J_{\text{RBAx}})$$

Os resultados foram tabelados e comparados com os dados experimentais (Tabela XXIII).

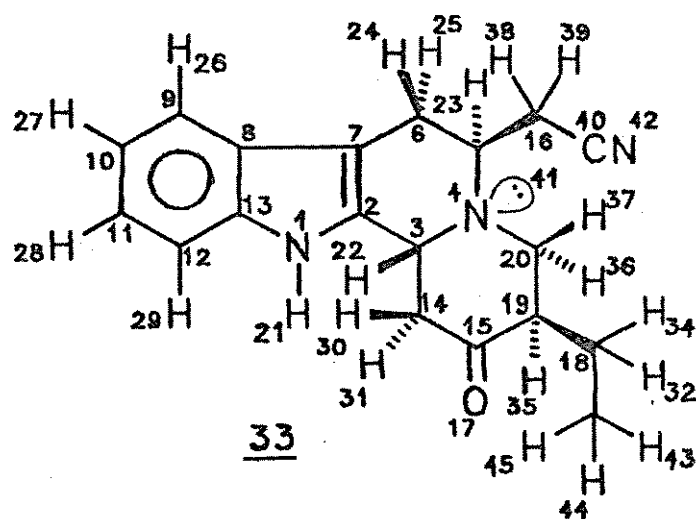
A análise desta Tabela XXIII, deixa claro que a comparação sómente pode ser feita levando-se em conta os valores relativos e não absolutos.

Devemos ainda ter claro em nossa análise as características essencialmente diferentes dos dados obtidos experimentalmente e através de cálculos, ou seja, em uma medida experimental acrescentamos muitas variáveis, como por exemplo, temperatura, efeito de solvente e concentração, que não são considerados para os cálculos.

Tendo isto em mente, notamos na Tabela XXIII, que existe uma boa correlação entre os  $J_{\text{calc.}}$  e  $J_{\text{obs.}}$  para o composto 33 e que para os outros dois 34 e 35 estes valores são mais distanciados.

Um fator importante a ser lembrado, é que o composto 33 tem predominância de uma conformação, enquanto que os outros dois 34 e 35 tem quase contribuição de 50% da configuração cis e trans.

45 R. Rittner, "Relações empíricas em RMN-<sup>13</sup>C e o efeito alfa", Química Nova, julho, 170-183, (1985).

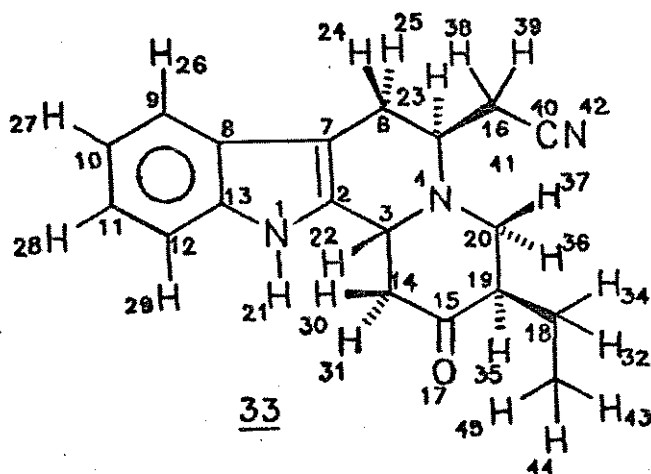


| Cálculo de J usando 2 conformações <sup>45</sup>                         |                        |     |     |     |                        |    |    |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----|-----|-----|------------------------|----|----|
| $J_{\text{médio}} = \% \text{ conf. A. } J_a + \% \text{ conf. B. } J_b$ |                        |     |     |     |                        |    |    |
| ang.<br>diedro                                                           | $J_{\text{calculado}}$ |     |     |     | $J_{\text{observado}}$ |    |    |
|                                                                          | 32                     | 35  | 34  | 33  | 33                     | 34 | 35 |
| 22 3 14 30                                                               | 9,6                    | 2,5 | 6,0 | 2,5 | 3                      | 9  | 6  |
| 22 3 14 31                                                               | 2,1                    | 4,7 | 2,8 | 9,6 | 12                     | 4  | 5  |
| 23 5 6 24                                                                | 9,6                    | 0,3 | 9,6 | 2,6 | 0                      | 0  | -  |
| 23 5 6 25                                                                | 3,6                    | 4,2 | 3,6 | 3,6 | 5                      | 4  | 5  |
| 35 19 20 36                                                              | 9,6                    | 6,0 | 2,7 | 1,5 | 5                      | 4  | 11 |
| 35 19 20 37                                                              | 1,8                    | 2,6 | 4,5 | 9,7 | 10                     | 4  | 0  |
| 23 5 16 38                                                               | 1,0                    | 6,1 | 4,4 | 0,7 | 3                      | 5  | -  |
| 23 5 16 39                                                               | 3,5                    | 5,7 | 3,2 | 8,1 | 10                     | 10 | -  |

Tabela XXIII. Comparação entre  $J_{\text{calc.}}$  e  $J_{\text{obs.}}$  para 33, 34 e 35

Na comparação dos ângulos entre as ligações, determinados por MM com aqueles obtidos por cristalografia de Raios-X (Tabela XXIV), para a cetona 33, vemos que a diferença média é de aproximadamente 2°.

Consideramos estes resultados muito bons, tendo em vista que os parâmetros utilizados para os cálculos são adaptados de moléculas mais simples, consequentemente algumas distorções eram esperadas, enquanto que os dados de Raios-X são as medidas reais dos ângulos de ligação do cristal.



|                   | MM<br><u>33c</u><br>(°) | Raio-X           |                   | var.<br>média<br>(°) |
|-------------------|-------------------------|------------------|-------------------|----------------------|
|                   |                         | <u>33</u><br>(°) | <u>33'</u><br>(°) |                      |
| C(2) N(1) C(13)   | 103,9                   | 107,0            | 107,6             | 3,4                  |
| N(1) C(2) C(3)    | 127,6                   | 122,5            | 123,1             | 4,6                  |
| N(1) C(2) C(7)    | 110,8                   | 110,4            | 110,8             | 0,2                  |
| C(3) C(2) C(7)    | 121,5                   | 126,8            | 126,1             | 5,0                  |
| C(2) C(3) N(4)    | 111,0                   | 107,5            | 107,4             | 3,6                  |
| C(2) C(3) C(14)   | 111,5                   | 112,2            | 111,4             | 0,4                  |
| N(4) C(3) C(14)   | 110,1                   | 107,1            | 107,9             | 2,6                  |
| C(3) N(4) C(5)    | 113,0                   | 115,7            | 115,8             | 2,8                  |
| C(3) N(4) C(20)   | 111,0                   | 110,6            | 110,4             | 0,5                  |
| C(5) N(4) C(20)   | 112,8                   | -----            | -----             | ---                  |
| N(4) C(5) C(6)    | 109,1                   | 108,5            | 108,4             | 0,7                  |
| N(4) C(5) C(16)   | 114,6                   | 115,9            | 112,9             | 1,5                  |
| C(6) C(5) C(16)   | 111,4                   | 108,5            | 111,7             | 1,6                  |
| C(5) C(6) C(7)    | 109,3                   | 108,5            | 108,5             | 0,8                  |
| C(2) C(7) C(6)    | 123,1                   | 120,7            | 122,2             | 1,7                  |
| C(2) C(7) C(8)    | 106,4                   | 107,8            | 107,7             | 1,4                  |
| C(6) C(7) C(8)    | 130,5                   | 131,4            | 130,0             | 0,7                  |
| C(7) C(8) C(9)    | 131,2                   | 135,0            | 135,0             | 3,8                  |
| C(7) C(8) C(13)   | 107,4                   | 105,9            | 105,7             | 1,6                  |
| C(9) C(8) C(13)   | 121,4                   | 119,1            | 119,2             | 2,3                  |
| C(8) C(9) C(10)   | 117,2                   | 117,8            | 118,6             | 1,0                  |
| C(9) C(10) C(11)  | 121,1                   | 122,4            | 121,4             | 1,6                  |
| C(10) C(11) C(12) | 120,9                   | 121,4            | 122,0             | 0,8                  |
| C(11) C(12) C(13) | 116,7                   | 117,1            | 116,4             | 0,4                  |
| N(1) C(13) C(8)   | 111,6                   | 108,9            | 108,1             | 3,1                  |
| N(1) C(13) C(12)  | 125,9                   | 129,1            | 129,6             | 3,5                  |
| C(8) C(13) C(12)  | 122,5                   | 122,1            | 122,3             | 0,3                  |
| C(3) C(14) C(15)  | 109,9                   | 107,8            | 110,2             | 1,2                  |
| C(14) C(15) C(17) | 121,9                   | 121,0            | 121,2             | 0,8                  |
| C(14) C(15) C(19) | 114,7                   | 115,2            | 115,8             | 0,8                  |
| C(17) C(15) C(19) | 123,4                   | 123,7            | 122,9             | 0,4                  |
| C(5) C(16) C(40)  | 111,9                   | 113,8            | 109,0             | 2,4                  |
| C(19) C(18) C(33) | 114,0                   | 112,2            | 114,7             | 1,3                  |
| C(15) C(19) C(18) | 112,4                   | 112,1            | 112,9             | 0,4                  |
| C(15) C(19) C(20) | 108,7                   | 106,5            | 107,4             | 1,8                  |
| C(18) C(19) C(20) | 113,2                   | 112,1            | 113,3             | 0,6                  |
| N(4) C(20) C(19)  | 112,0                   | 111,6            | 109,6             | 1,4                  |
| C(16) C(40) N(42) | 179,8                   | 178,2            | 177,6             | 1,9                  |

Tabela XXIV- Comparação entre os ângulos calculados por MM e medidos por Raio-X para 33

### Comparação de utilização de MM2 para outros compostos

Para podermos melhor avaliar a representatividade dos dados obtidos através de cálculos (MM2), na comparação com resultados experimentais, resolvemos fazer estes cálculos para alguns compostos da literatura.

#### Compostos 72 e 73

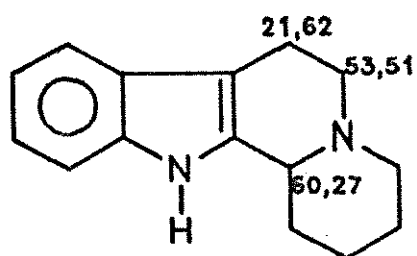
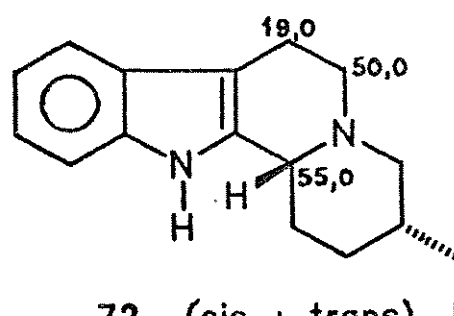
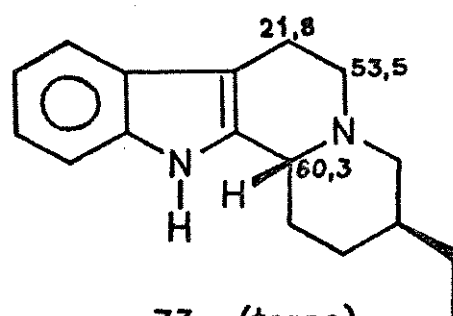
Estes compostos foram escolhidos, pela sua semelhança com nossas estruturas, sua relativa simplicidade e porque apresentam dados de RMN- $^{13}\text{C}$ , que indicam a contribuição de mais de uma conformação.

Para estes compostos 72 e 73, utilizamos como conformações de estudo, as mesmas que foram utilizadas para nossos compostos.

Os resultados alcançados são apresentados na Tabela abaixo:

|                   | <u>73A</u> | <u>73B</u> | <u>73C</u> |
|-------------------|------------|------------|------------|
| energia(kcal/mol) | 47,0456    | 46,2083    | 44,1438    |
| % contribuição    | 1          | 3          | 96         |
|                   | <u>72A</u> | <u>72B</u> | <u>72C</u> |
| energia(kcal/mol) | 45,3515    | 49,9561    | 45,6858    |
| % contribuição    | 64         | -          | 36         |



**66** (trans)**72** (cis + trans)**73** (trans)

Quadro XI. Deslocamentos químicos em RMN- $^{13}\text{C}$  para trans e cisquinolizidinas

Por estes resultados , vemos que o composto 73 apresenta 96% de contribuição da conformação trans (73C) e os dados de  $^{13}\text{C}$  são compatíveis para esta conformação, quando comparados com o composto 66, que apresenta valores típicos de uma trans quinolizidina (Quadro XI).

O composto 72 apresenta uma contribuição de confôrmeros cis e trans de 64% e 36% respectivamente e podemos a partir destes resultados calcular os deslocamentos químicos dos carbonos 3, 5 e 6 a partir dos valores padrão para cis e trans quinolizidinas.

|            | cis                                             | trans | calc. | obs. |
|------------|-------------------------------------------------|-------|-------|------|
| $\delta_4$ | $= 0.64 \times 16.7 + 0.36 \times 21.76 = 18.5$ |       |       | 19,0 |
| $\delta_5$ | $= 0.64 \times 45.8 + 0.36 \times 53.1 = 48.4$  |       |       | 50,0 |
| $\delta_6$ | $= 0.64 \times 54.3 + 0.36 \times 60.3 = 56.46$ |       |       | 55,0 |

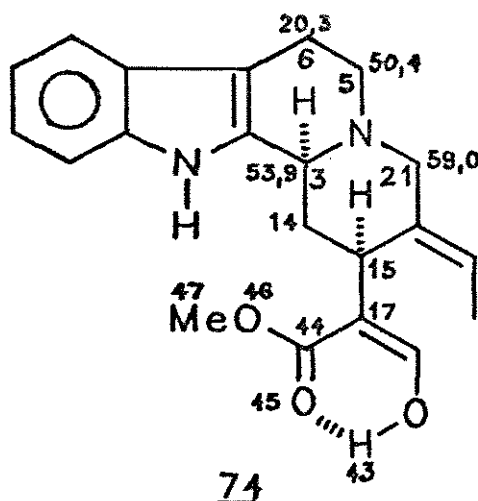
Vemos que os deslocamentos químicos calculados são bastante concordantes com os valores observados experimentalmente (Quadro XI).

Geissoschizina 74

Os resultados obtidos acima, nos levaram a empregar este método em sistemas mais complexos, para os quais são propostas duas conformações diferentes para justificar os deslocamentos químicos observados em RMN- $^{13}\text{C}$ .

A geissoschizina 74 apresenta deslocamentos químicos de RMN- $^{13}\text{C}$  conflitantes para a atribuição de uma outra conformação (cis ou trans).

Este conflito foi explicado por Wenkert e Ahond, como se o anel D, para este composto, adotasse distintas conformações barco.



Alguns dos parâmetros usados para este composto tiveram que ser aproximados e portanto os resultados devem ser vistos com maior cautela.

Como a possibilidade de existir uma ponte de H entre o H<sub>43</sub> e o O<sub>45</sub> é muito grande, durante a atribuição das coordenadas a ligação OH foi mantida fixa de maneira a se ter uma ponte de H.

Foram variados os ângulos diedros 14 15 17 44 e 17 44 46 47. Algumas das posições da cadeia lateral ligada ao C-15 representa grande impedimento estérico, levando a problemas durante os cálculos e apresentando valores de energia muito altos, demonstrando a impossibilidade de otimização de geometria.

De todos os valores obtidos, utilizamos aqueles dos ângulos que apresentaram menor energia para cada conformação.

Os resultados estão resumidos na Tabela abaixo:

|                   | <u>74A</u> | <u>74B</u> | <u>74C</u> |
|-------------------|------------|------------|------------|
| energia(kcal/mol) | 46,1433    | 46,5528    | 48,9433    |
| % contribuição    | 66         | 33         | 0.5        |

Vemos por estes resultados que a geissoschizina apresenta uma contribuição de 66% da conformação 74A (trans) e 33% da conformação 74B (cis).

Os cálculos dos deslocamentos químicos dos C-5, C-6 são bastante concordantes com os dados experimentais.

O cálculo para o C-3 leva a um valor mais distante, visto que o modelo utilizado para os deslocamentos padrão deste anel, é bem diferente do da geissoschizina.

|                       | cis                                              | trans | calc. | obs. |
|-----------------------|--------------------------------------------------|-------|-------|------|
| $\delta_{\text{C-5}}$ | $= 0.33 \times 16.7 + 0.66 \times 21.76 = 19.87$ |       |       | 20,3 |
| $\delta_{\text{C-6}}$ | $= 0.33 \times 45.8 + 0.66 \times 53.1 = 50.16$  |       |       | 50,4 |
| $\delta_{\text{C-3}}$ | $= 0.33 \times 54.3 + 0.66 \times 60.3 = 57.71$  |       |       | 53,9 |

Os deslocamentos químicos da geissoschizina 74, são descritos por Wenkert, como sendo resultantes do fato da molécula adotar uma conformação bote para o anel D e nos parece que isto seria melhor descrito se considerarmos a contribuição de 2 conformações ao equilíbrio conformacional.

### Conclusão

Ainda que o número de modelos calculados e comparados com dados experimentais, não seja muito grande, verificamos que existe uma grande concordância dos resultados obtidos.

O propósito deste trabalho foi verificar a viabilidade do emprego de cálculos, na análise conformacional destes sistemas complexos. Podemos concluir, que o uso de cálculos teóricos (MM2) é um instrumental válido e útil na análise dos sistemas indoloquinolizidínicos.

### Conclusão

Devido às dificuldades encontradas na reprodução dos procedimentos descritos por Kutney, em seu trabalho, nos empenhamos em conseguir um procedimento alternativo para a obtenção do sistema indoloquinolizidínico, necessário para a continuidade da síntese dos alcalóides com o esqueleto sarpagina.

Após termos alcançado um procedimento que nos permitiu a obtenção dos intermediários desejados, verificamos que só havíamos obtido 3 das 4 cetonas possíveis e verificamos que os dados que dispunhamos eram insuficientes para a caracterização correta destas cetonas e novamente, comparação com os dados de literatura, nos levaram a conclusões erradas.

A obtenção de espectros de alta resolução, Raio-X e estudos teóricos de análise conformacional assistida por computador nos permitiu assegurar a estereoquímica das cetonas obtidas.

Após determinação da configuração relativa das cetonas, pudemos alcançar o esqueleto sarpagina, através da ciclização da cetona de estereoquímica correta.

Além disso, este esqueleto pode também ser obtido de outra cetona quando em uma reação de equilíbrio em meio básico. Estes resultados são fundamentais para a continuidade do projeto de síntese de produtos naturais do tipo sarpagina.

Apesar de não termos alcançado o objetivo inicialmente proposto para o trabalho pudemos fazer um estudo detalhado dos sistemas indoloquinolizidínicos, aliando dados experimentais com estudos teóricos de estabilidade relativa e determinação de geometria para sistemas complexos.

## Parte Experimental

### 1. Material e Métodos

Os pontos de fusão foram obtidos em placa de aquecimento segundo Kofler, instalada em um microscópio modelo Thermopan (C. Reichert Optische Werke A.B.).

Os espectros na região do infravermelho foram feitos num espectrofotômetro JASCO, modelo A-202.

Os espectros de RMN- $^1\text{H}$  a 60 MHz foram obtidos em um espectrômetro Varian modelo T-60. Os espectros a 80 MHz foram obtidos num espectrômetro Bruker AW-80. Aqueles a 100 MHz foram obtidos num espectrômetro Varian XL-100-15-FT (100 MHz).

Os espectros de RMN- $^1\text{H}$  a 300 MHz, foram feitos num espectrometro Bruker AC 300 NMR na Bruker Analytische Messtechnik GMBH. Os espectros a 400 MHz foram feitos por C. Poupat e A. Ahond em aparelho de pesquisa IEF 400 MHz do Institut d' Electronique Fondamentale da Université de Paris-Orsay.

Os espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  foram obtidos no espectrometro da Varian XL-100-15-FT (25,2 MHz) com Transformada de Fourier. Para todos os espectros foi utilizado TMS como referencia interna.

Os espectros de massa foram obtidos no espectrometro Mat 311 à 70 eV.

Os espectros na região do ultravioleta foram medidos no espectrofotômetro Spectronic 2000 da Bausch & Lomb.

Para cromatografia em camada delgada, utilizamos sílica-gel HF<sub>254.366</sub> da Merck (0,25 mm) ou alumina neutra (A.I).

A visualização dos alcalóides foi feita através de absorção em luz UV (250 e 350 nm), pulverização com reagente de Dragendorff (coloração laranja para alcalóides) e solução de  $\text{H}_2\text{SO}_4:\text{MeOH}$ , seguida de aquecimento em placa.



Para cromatografia em camada preparativa de sílica-gel utilizou-se sílica-gel 60 PF<sub>254,366</sub> da Merck, com espessura de 1 mm.

Para cromatografia em coluna utilizamos sílica-gel Carlo Erba para colunas ( $\phi = 0,5$  mm).

Os solventes utilizados para as reações foram tratados segundo procedimento descrito no Vogel.

Todas as reações foram realizadas sob atm de N<sub>2</sub>.

## 2. Procedimento e Constantes Físicas

### 2.1 Preparação de 2-amino-3-( $\beta$ -indolil)-propan-1-ol (37)

DL-triptofano (5,07g) e  $\text{LiAlH}_4$  (3,75g) foram deixados sob refluxo em 250 ml de THF, por 22 horas. Em seguida a mistura foi tratada com uma solução saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada, lavada com duas porções de 20 ml de THF seco e após ter sido concentrada foram obtidas, 4,79 g de um sólido amorfo. Cristalização a partir de Benzeno-THF (1:1) secos, forneceu 4,52 g (96% de rendimento), de um sólido cristalino com pf = 89-90 °C (Kofler) (lit<sup>o</sup> = 76,5 - 77,5, Benzeno).

IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3450-3330 (banda larga), 750.

RMN- $^1\text{H}$  (Figura XVI) ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm) : 9,58 (NH indólico, 1H, s largo), 7,06-7,68 (m, aromáticos), 3,48-2,68 (m, 8H).

EM m/e(%): 190 (15), 159 (11), 130 (100), 131 (79).

RMN- $^{13}\text{C}$  (Figura XVII) ( $\text{CHCl}_3 + \text{MeOH}$ ),  $\delta$  ppm : 135,9 (C), 126,7 (C), 122,5 (CH), 120,7 (CH), 117,9 (CH), 117,6 (CH), 110,5 (CH, C), 77,2 ( $\text{CHCl}_3$ ), 65,2 ( $\text{CH}_2$ ), 52,4 (CH), 48,3 (MeOH), 28,4 ( $\text{CH}_2$ ).

## 2.2 Preparação de N,O-Ditosil-2-amino-3-( $\beta$ -indolil)propan-1-ol (38).

17,78 g de 37 foram dissolvidos em 70 ml de piridina anidra, adicionando-se em seguida 54,5 g de cloreto de tosila (recém cristalizado). Após 23 horas, a mistura foi tratada com solução saturada de NaCl e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A solução orgânica foi lavada com solução de HCl 1N e depois com solução saturada de NaCl. A solução orgânica, após ter sido concentrada, forneceu 42,95 g de um sólido marrom.

Purificação por filtração cromatográfica em coluna de sílica-gel (300 g, alt = 10 cm,  $\phi$  = 9 cm) usando-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , como solvente inicial e aumentando-se a polaridade com MeOH, forneceu 39,39 g de produto (84,5 % de rendimento).

Cristalização de  $\text{CHCl}_3$  forneceu cristais incolores de ponto de fusão = 139,4 -140,0 °C.

### Análise elementar

experimental: %N = 5,1; %C = 60,0; %H = 5,0.

teórica: %N = 5,62; %C = 60,24; %H = 5,22.

IV (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ . ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3450, 3200, 1340, 1160, 740, 660.

RMN- $^1\text{H}$  (Figura XVIII) ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 8,1 (NH indólico, s, largo), 6,8-7,8 (aromáticos, m), 4,7 (d, 1H, NH-Ts), 4,1 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -Ts), 3,8-3,4 (m, CHNHTs), 2,9 (m,  $\text{CH}_2$ Ar), 2,4 ( $\text{CH}_3$ , s), 2,3 ( $\text{CH}_3$ , s).

RMN- $^{13}\text{C}$  (Figura XIX) ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 149,9 (C), 143,0 (C), 136,0 (C), 135,9 (C), 132,0 (C), 129,7 (2 CH), 129,1 (2 CH), 127,7 (2 CH), 127,4 (C), 126,4 (2 CH), 123,3 (CH), 121,8 (CH), 119,8 (CH), 117,8 (CH), 111,1 (CH), 109,0 (C), 70,6 ( $\text{CH}_2$ ), 52,0 (CH), 27,2 ( $\text{CH}_2$ ), 21,4 (2  $\text{CH}_3$ ).

EM m/e(%): 172 (100), 171 (56), 155 (45), 130 (13), 117 (8).

### 2.3 Preparação de 3-tosilamino-4-( $\beta$ -indolil)butanonitrila (39)

A 520 ml de MeOH seco foram adicionadas 37,87 g de 38 e 8,01 g de cianeto de potássio. Após 3 horas de refluxo, o solvente foi removido sob vácuo (na capela) e o resíduo tratado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A solução foi filtrada e concentrada fornecendo 31,36 g de um sólido amarelado. Este procedimento foi repetido, partindo-se de 35,6 g de 38, obtendo-se 29,43 g de produto.

Os produtos obtidos nos dois procedimentos foram reunidos e purificados por filtração cromatográfica. A fração principal desta filtração forneceu, após cristalização de Benzeno, 42,39 g (81 %) de um sólido cristalino incolor.

análise elementar:

experimental: %N = 11,92; %C = 64,88; %H = 5,53

teórica: %C = 64,57; %H = 5,42; %N = 11,89

cristalização de benzeno: pf = 152,9- 153,6 °C

cristalização de  $\text{CHCl}_3$ : pf = 169,0 - 170,1 °C

literatura: pf = 191- 192 °C (solvente de cristalização não é mencionado)<sup>9</sup>.

IV (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ . ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400-3200, 2250, 740.

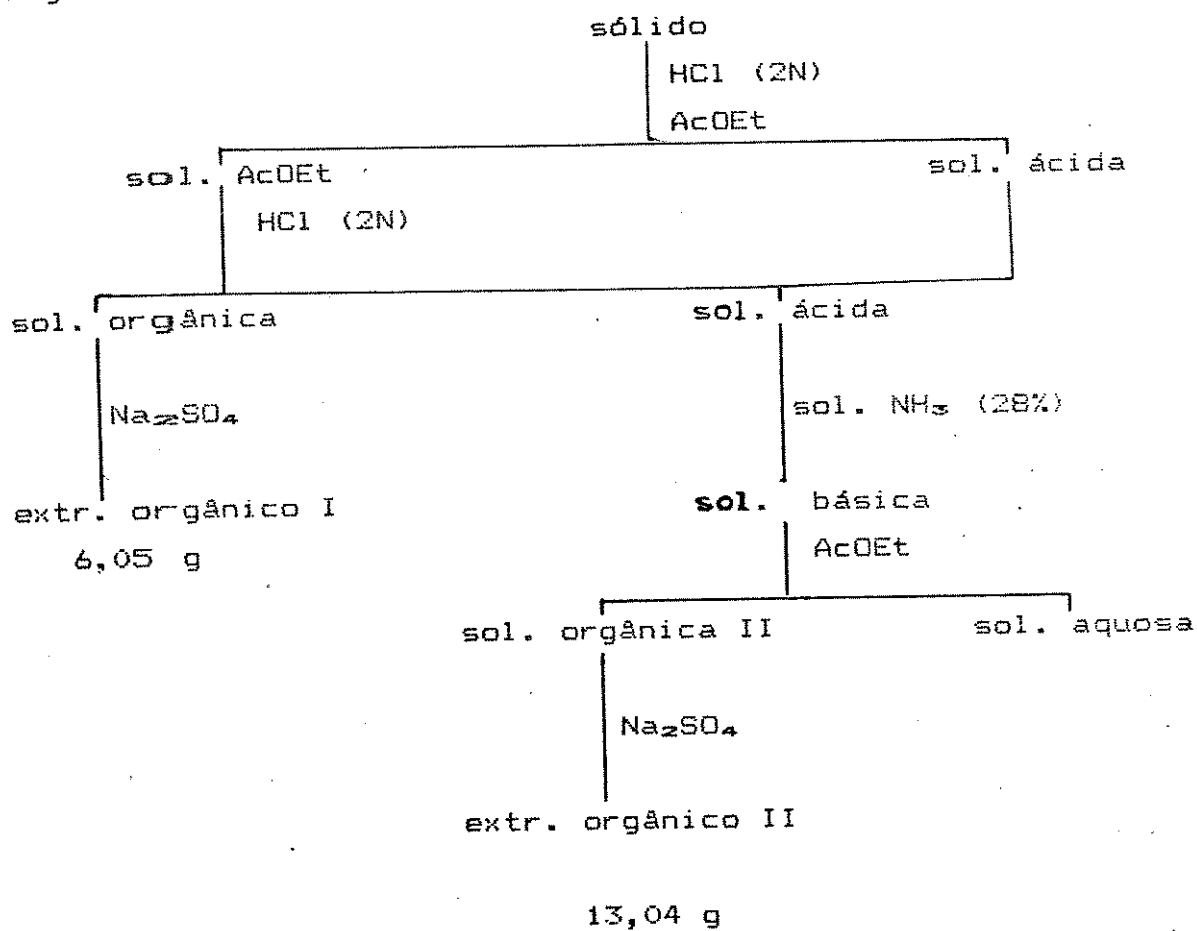
RMN- $^1\text{H}$  (Figura XX) ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 8,24 (1H, NH indólico), 7,60- 7,0 (m, aromáticos), 5,12 (1H, d, NH-Ts), 3,72 (1H, m,  $\text{CHNH-Ts}$ ), 3,2 (2H, t largo,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2,79 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2,36 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (Figura XXI) ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ),  $\delta$  ppm: 143,5 (C), 138,1 (C), 137,4 (C), 129,9 (2 CH), 127,6 (C), 127,2 (2 CH), 124,6 (CH), 122,0 (CH), 119,4 (CH), 118,6 (CH), 118,0 (C), 112,1 (CH), 109,9 (C), 51,5 (CH), 30,5 ( $\text{CH}_2$ ), 24,9 ( $\text{CH}_2$ ), 21,4 ( $\text{CH}_3$ ).

EM m/e(%): 355 (2,8), 354 (9,0), 353 (36,4), 131 (51,8), 130 (100).

## 2.4 Preparação de 3-amino-4-( $\beta$ -indolil)butanonitrila (40)

26,12 g de 39 foram dissolvidos em aproximadamente 200 ml de  $\text{NH}_3$  anidra e em seguida foram adicionadas 6,45 g de Na, em pequenas porções. Após 40 min de reação, adiciona-se  $\text{NH}_4\text{Cl}$  até descorar totalmente a solução. Deixa-se a amônia evaporar e o sólido branco-amarelado restante, foi tratado segundo o esquema abaixo:



O extrato orgânico I contém o reagente inicial, e não foi tratado.

O extrato orgânico II foi purificado em coluna de sílica-gel (100 g, alt = 6,5 cm, Ø = 6 cm) utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como solvente inicial e aumentando-se a polaridade com MeOH (1%, 3% e 10%), recuperando-se 5 frações. As frações foram reunidas, fornecendo 11,63 g (79%) de um sólido amorfo.

IV (filme),  $\nu_{\text{max.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3450 - 3200, 2250, 740.

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,8- 7,0 (m, aromáticos), 4,02 (m, 1H,  $\text{CHNH}_2$ ), 2,94 (dd, 2H,  $J = 4$  e 8 Hz,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 2,55 (2H, d,  $J = 6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHNH}_2$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (Figura XXII) ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 135,8 (C), 126,6 (C), 122,9 (CH), 121,3 (CH), 118,7 (CH), 118,1 (C), 117,8 (CH), 111,1 (CH), 109,7 (C), 46,0 (CH), 31,8 ( $\text{CH}_2$ ), 24,5 ( $\text{CH}_2$ ).

EM m/e(%): 199 (8,4), 183 (2), 174 (2), 159 (2), 131 (61), 130 (100).

2.5 Preparação de 3-(N-formilamino)-4-( $\beta$  indolil) butanonitrila (41).

A uma solução saturada de sódio em metanol (18 ml), adicionou-se 7,56 g de 40 e em seguida 48,9 ml de formiato de metila e deixou-se agitando, à temperatura ambiente por 4 horas. Após este tempo, adicionou-se uma solução saturada de NaCl e tratou-se a mistura com AcOEt. Tratou-se a solução orgânica com uma solução de HCl (2N) e em seguida com uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , secando-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após concentrar, obteve-se 7,39 g (86 % de rendimento) de um sólido esbranquiçado. Cristalização de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, forneceu 6,72 g (78% de rendimento) de cristais incolores de  $\text{pf} = 153-154$  ( $\text{lit}^3 = 150 - 151,5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

análise elementar:

experimental : %C = 68,24), %H = 5,74, %N = 18,56

teórico: %C = 68,72, %H = 5,73, %N = 18,50

IV (KBr),  $\nu_{\text{max.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3350, 3200, 2250, 1670, 1520, 740.

RMN- $^1\text{H}$  (Figura XXIII) ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 8,5 (s largo, 1H, NH indólico), 8,0 (1H, s, CH=O), 6,8- 7,5 (m, aromáticos), 6,2 (d largo, 1H, NHC=O), 4,5 (1H, m, CHNH), 3,0 (2H, d,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $J = 8\text{Hz}$ ), 2,5 (t largo, 2H,  $J = 6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHNH}$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (Figura XXIV) ( $\text{CHCl}_3$  - MeOH),  $\delta$  ppm: 161,6 (CH=O), 136,1 (C), 126,4 (C), 123,0 (CH), 121,1 (CH), 118,4 (CH), 117,4 (CH), 116,9 (C), 110,9 (CH), 108,6 (C), 45,2 (CH), 28,5 ( $\text{CH}_2$ ), 21,2 ( $\text{CH}_2$ ).

EM m/e (%): 227 (14), 182 (21), 130 (100).

## 2.6 Preparação de 3-cianometil-3,4-dihidro- $\beta$ -carbolina (42) com PPE

### Preparação de PPE

A uma suspensão de 40 g de  $P_2O_5$  em 40 ml de  $CHCl_3$  previamente tratado e seco (com  $P_2O_5$ ), adicionou-se 80 ml de éter seco e deixou-se sob refluxo por aproximadamente 46 horas. Após filtrar e concentrar a mistura, obteve-se 64,40 g de um óleo viscoso claro, levemente cinza.

### Preparação de 42

A uma solução de 41 (0,1531 g) em 4 ml de  $CHCl_3$  adiciona-se lentamente, uma solução de 2,66 g de PPE, em 3 ml de  $CHCl_3$  e deixa-se sob refluxo por 40 min (atm  $N_2$ ). Após este tempo, adiciona-se 5 ml de água, deixa-se agitando por 6 horas, adicionando-se em seguida uma solução de  $NH_3$  (28%) até pH básico. Extrai-se com  $AcOEt$ , e seca-se com  $Na_2SO_4$ . Após concentrar obtém-se 0,18674 g de um sólido amorfo marrom, que é imediatamente utilizado, para a próxima reação, sem purificação, visto que todas as tentativas de purificação resultavam na decomposição do composto.



2.7 Preparação de 3-cianometil-3,4-dihidro- $\alpha$ -carbolina (42) com POCl<sub>3</sub>.

A 59 ml de benzeno seco, adiciona-se 5,90 g de 41 e leva-se até refluxo. A esta suspensão adiciona-se, lentamente, uma solução de 15 ml de POCl<sub>3</sub> em 29,5 ml de benzeno seco. Deixa-se 1/2 hora sob refluxo, concentra-se o benzeno e ao sólido pastoso restante, adiciona-se, lentamente, uma solução de AcOH 10% (em banho de gelo) e em seguida basifica-se com NaHCO<sub>3</sub>, tratando-se em seguida com AcOEt. Concentra-se o extrato orgânico, recuperando-se 5,43 g de um sólido amarelado, que é utilizado em seguida, sem purificação.

IV (KBr),  $\nu_{\text{max.}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3450, 2250, 1620, 740

UV (etanol),  $\lambda_{\text{max.}}$  (log  $\epsilon$ ): 322,5 (3,83), 243,1 (3,82), 237,8 (3,81), 215,9 (3,96)

RMN-<sup>1</sup>H (Figura XXV) (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 9,00 (1H, s largo, NH indólico), 8,3 (d, J = 2 Hz, CH=N-), 6,8 - 7,6 (m, aromáticos), 3,6-4,0 (m, 1H, CH=N-), 2,4- 3,2 (m, CH<sub>2</sub>-CN e CH<sub>2</sub>-Ar).

RMN-<sup>13</sup>C (Figura XXVI) (CHCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 152,3 (CH), 137,3 (C), 127,6 (C), 124,9 (CH), 124,5 (C), 120,3 (CH), 119,7 (CH), 118,3 (C), 115,0 (C), 112,3 (CH), 54,8 (CH), 24,4 (CH<sub>2</sub>), 24,1 (CH<sub>2</sub>).

EM m/e (%): 209 (28), 169 (75), 153 (19), 126 (100).

## 2.8 Preparação de 3-metileno-pentan-2-ona (43)

### Preparação de $\alpha$ -etil-acetoacetato de etila

Adiciona-se 10,15 g de Na, em pequenas porções, à 250 ml de etanol super-seco. Após todo o sódio ter reagido, leva-se até refluxo e adiciona-se lentamente, 56 ml de acetoacetato de etila. Após a adição, espera-se alcançar novamente o refluxo e adiciona-se lentamente,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$  (recém destilado). Após 8 horas de refluxo, concentra-se o etanol e adiciona-se  $\text{CHCl}_3$  e filtra-se a solução orgânica. Concentra-se o solvente, e destila-se o líquido amarelo resultante, sob pressão reduzida, obtendo-se 53,18 g de um líquido incolor (P = 4 mmHg,  $P_b$  = 68 C).

IV (filme): 3000- 2900, 1760, 1720

RMN- $^1\text{H}$  (Figura XXVII) ( $\text{CCl}_4$ ),  $\delta$  ppm: 4,2 (2H, q, J = 8Hz, - $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,3 (1H, t, J = 8Hz,  $\text{OCCCHCOO}$ ), 2,17 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1,6 - 2,1 (m,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,28 (t, J = 8 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0,9 (t, J = 8Hz,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ).

EM m/e (%): 158 (5), 144 (38), 130 (26), 129 (22), 116 (100), 113 (32), 88 (27), 73 (31), 71 (21), 70 (20), 69 (13), 55 (25).

Preparação de 3-metileno-pentan-2-ona (43)

87,24 g de  $\alpha$ -etilacetoacetato de etila e 577 ml de solução aquosa de NaOH (1N) foram deixados sob agitação à temperatura ambiente. Após tres horas, a solução aquosa foi lavada com éter etílico. Em seguida, 48,1 g de cloridrato de dimetilamina e 57,7 ml de formaldeído foram adicionados à solução aquosa e deixados sob refluxo durante 1 hora. Deixa-se a solução chegar à temperatura ambiente, adiciona-se HCl 5N até pH ácido e deixa-se agitando por 1 hora à temperatura ambiente. Extrai-se com éter etílico. Após concentrar o extrato etéreo, obtém-se 13,73 g de 3-metileno-pentan-2-ona.

RMN- $^1\text{H}$  (Figura XXVIII) ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  ppm: 1,0 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,3 (s,  $\text{CH}_3$ ), 2,0-2,4 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5,7 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 5,9 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ).

Preparação de 58

A solução aquosa ácida, da preparação anterior, adiciona-se uma solução aquosa de NaOH (10N) até pH básico e extrai-se com éter etílico. À solução etérea, adiciona-se  $\text{CH}_3\text{I}$ , precipitando imediatamente um sólido branco, que após cristalização de MeOH fornece 35,30 g de um sólido cristalino de pf = 152-154 C.

A cetona 43 pode ser obtida, a partir deste sal, deixando-se sob agitação em solução de NaOH (3N) e extraíndo-se com éter de petróleo.

## 2.8 Preparação de 32, 33, 34, 35 segundo Kutney

4,23 g de 42 foram colocados sob refluxo, com 13,73 g de 3-metilenopentan-2-ona 43 em MeOH seco saturado com HCl por 18 horas. Após este tempo, o solvente foi evaporado e foi adicionado 0,23474 g do ácido p-toluenosulfônico e 70 ml de água:acetona (1:10) e deixados por 17 horas sob refluxo. Em seguida foi adicionada uma solução de  $\text{NaHCO}_3$  (5%) até pH básico e foi feita uma extração com acetato de etila. A solução foi concentrada fornecendo 3,17 g de produto.

Nenhuma das frações obtidas, com os sucessivos fracionamentos, apresentou, no IV, absorção característica da CN. O que sempre foi obtido, foram frações cada vez mais complexas, denotando uma clara decomposição do produto da reação.

## 2.9 Preparação de 32, 33, 34, 35 modificada

1,04929 g de 42 foram dissolvidos em 15 ml de etanol seco, com 2 g de 43, sendo em seguida adicionados 0,15 ml de EtOH sat. com HCl e deixados sob refluxo durante 6 horas. Em seguida foram adicionados, mais 2 g de 43, continuando-se o refluxo por mais 18 horas. Após este tempo, concentra-se o solvente, adiciona-se solução aquosa 5% de  $\text{NaHCO}_3$  e extrae-se com  $\text{CHCl}_3$ , obtendo-se 1,76849 g de um sólido pastoso. A mistura foi previamente purificada através de uma coluna de sílica-gel utilizando  $\text{CHCl}_3$  como solvente e aumentando-se a polaridade com MeOH. Desta coluna isolamos 3 cetonas denominadas 33, 34, 35 e o cetal 44.

44 (0,030826 g, 2%)

IV (KBr),  $\nu_{\text{max.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3400, 3000, 2950, 2250, 740

RMN- $^1\text{H}$  (Figura XXIX) (100 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 7,92 (NH indólico), 7,12 - 7,6 (m, aromáticos), 3,40 - 3,68 (m, 6H), 1,26 (t), 1,20 (t), 0,93 (t)

RMN- $^{13}\text{C}$  (Figura XXX) ( $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 136,2 (C), 132,9 (C), 127,4 (C), 121,7 (CH), 119,6 (2 CH), 118,1 (CH), 110,7 (CH), 105,3 (C), 100,6 (C), 57,0 (CH), 54,8 ( $\text{CH}_2$ ), 50,7 ( $\text{CH}_2$ ), 49,4 (CH), 43,1 (CH), 34,6 ( $\text{CH}_2$ ), 26,1 ( $\text{CH}_2$ ), 19,3 ( $\text{CH}_2$ ), 15,5 ( $\text{CH}_3$ ), 15,3 ( $\text{CH}_3$ ), 13,3 ( $\text{CH}_2$ ), 12,7 ( $\text{CH}_3$ ).

33 (0,38677 g, 25 %)

pf = 195-197 °C

IV (Figura XXXI) (KBr),  $\nu_{\text{max.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 2960, 2928, 2872, 2848, 2808, 2250, 1710, 740.

RMN- $^1\text{H}$  (100 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm: 1,00 (3H, t), 3,76-3,88 (2H, dd largo,  $J = 9$  Hz), 8,36 (1H, NH indólico, s largo)  
 UV (etanol),  $\lambda_{\text{max.}}$  (log ): 290,2 (3,75), 281,5 (3,83), 277,1 (3,82), 224,0 (44,5).

EM m/e (%): 307 (69), 267 (100), 264 (15), 223 (9), 209 (7), 168 (31), 156 (43).

RMN- $^{13}\text{C}$  (25 MHz) (Figura XXXII) dados Tabela XII.

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz) (Figura XXXIIIa e Figura XXXIIIb) dados Tabela XII.

34 (0,10285 g, 7%)

sólido amorfo

IV (KBr),  $\nu_{\text{max.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300, 2960, 2928, 2872, 2848, 2250, 1710, 740

RMN- $^1\text{H}$  (100 MHz), ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 0,90 (3H, t), 3,72 (1H), 4,00 (1H), 8,48 (1H, NH).

UV (etanol)  $\lambda_{\text{max.}}$  (log ): 290,1 (3,69), 281,7 (3,76), 279,8 (3,75), 223,7 (4,42).

EM m/e (%): 307 (17), 267 (38), 223 (9), 209 (13), 168 (85), 156 (100).

RMN- $^{13}\text{C}$  (Figura XXXIV) dados na Tabela XII.

35 (0,10215 g, 7%)

sólido amorfo

IV (Figura XXXV) (KBr),  $\nu_{\text{max.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 2960, 2872, 2848, 2832, 2250, 1710, 740.

RMN- $^1\text{H}$  (100 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 0,92 (3H), 3,4 (1H), 4,56 (1H), 8,46 (1H).

UV (etanol),  $\lambda_{\text{max.}}$  (log ): 290,0 (3,73), 282,0 (3,71), 278,3 (3,70), 223,6 (4,29).

EM m/e (%): 307 (11), 267 (17), 223 (11), 209 (16), 169 (82), 168 (53), 156 (100).

RMN- $^{13}\text{C}$  (Figura XXXVI) dados na Tabela XII.

## 2.10 Epimerização dos centros assimétricos

### 1. Epimerização de 33

60 mg de 33 foram dissolvidas em uma solução de acetona:H<sub>2</sub>O (10:1) e refluxados por 72 horas, juntamente com 20 mg de ácido p-toluenosulfônico. Após tratamento com solução de NaHCO<sub>3</sub> e extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verificou-se a obtenção da cetona 33, após comparação por CCD.

### 2. Epimerização de 34

Uma amostra de 34, contaminada com 33, foi deixada em refluxo em acetona:H<sub>2</sub>O (10:1) e ácido p-toluenosulfônico. Acompanhando-se a reação por CCD, após 1 hora, verificou-se a presença apenas da cetona 33.

### 3. Epimerização de 35

10 mg de 35 foram tratados da mesma maneira anterior, constatando-se após 24 horas de refluxo, a presença das cetonas 33, 34, 35.

### 4. Epimerização de 33 em meio básico

0,16179 g de 33 foram adicionadas a 20 ml de MeOH saturado com MeO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> e deixados sob refluxo. Após 16 horas a mistura foi tratada com solução saturada de NaCl e em seguida com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, recuperando-se 0,1358 g de uma mistura,

que após ser purificada através de cromatografia em camada preparativa, forneceu 0,0442 g (27%) do álcool 45.

### 2.11 Preparação de 46

A 0,03605 g de 33, adiciona-se 3 ml de etanol saturado com HCl, deixando-se sob agitação à temperatura ambiente, por 6 horas. Em seguida, adiciona-se H<sub>2</sub>O e deixa-se agitando por mais 1 hora à temperatura ambiente. Adiciona-se solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> até pH básico e extrae-se com CHCl<sub>3</sub>. Seca-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e evapora-se o solvente recuperando-se 0,03468 g de um sólido amarelado.

IV (KBr),  $\nu_{\text{max.}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3540, 3400, 3000- 2800, 1740, 1710, 740

EM m/e (%): 354 (M<sup>+</sup>, 63), 353 (14), 325 (20), 267 (100), 265 (40), 169 (74), 168 (63), 156 (97).



## 2.12 Preparação de 59 e 60

0,30584 g de 33 foram deixados sob agitação por 2 horas e meia, em 15 ml de etanol, juntamente com 0,55342 g de NaBH<sub>4</sub>. Após este tempo, adiciona-se água e extrae-se com CHCl<sub>3</sub>. Seca-se a fase orgânica com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, recuperando-se 0,36286 g de um sólido pastoso. Purificação através de cromatografia em camada preparativa, forneceu 2 compostos denominados 59 (0,06008 g, 19%) e 60 (0,19269 g, 62%).

### 59

pf = 103 -105 °C

IV (Figura XXXVII) (KBr),  $\nu_{\text{max.}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3450, 2250, 740

RMN-<sup>13</sup>C (MeOH),  $\delta$  ppm: 137,7 (C), 134,5 (C), 128,2 (C), 121,9 (CH), 120,6 (C), 119,7 (CH), 118,4 (CH), 111,9 (CH), 104,8 (C), 66,6 (CH), 57,6 (CH), 52,5 (CH<sub>2</sub>), 48,1 (CH), 43,4 (CH), 38,8 (CH<sub>2</sub>), 26,8 (CH<sub>2</sub>), 23,3 (CH<sub>2</sub>), 13,6 (CH<sub>2</sub>), 11,8 (CH<sub>3</sub>).

EM m/e(%): 309 (33), 292 (2), 269 (100), 251 (6), 247 (6), 223 (6), 210 (12), 169 (31), 156 (21).

### 60

pf = 108-110 °C

IV (Figura XXXVIII) (KBr),  $\nu_{\text{max.}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3450, 2260, 740

RMN-<sup>13</sup>C (MeOH),  $\delta$  ppm: 137,1 (C), 133,1 (C), 127,3 (C), 121,0 (CH), 119,5 (C), 118,7 (CH), 117,3 (CH), 110,8 (CH), 103,6 (C), 72,2 (CH), 56,3 (CH), 55,1 (CH<sub>2</sub>), 51,7 (CH), 45,6 (CH), 39,2 (CH<sub>2</sub>), 25,8 (CH<sub>2</sub>), 22,3 (CH<sub>2</sub>), 12,7 (CH<sub>2</sub>), 10,5 (CH<sub>3</sub>).

EM m/e(%): 309 (42), 268 (100), 210 (11), 169 (29), 156 (19).

2.13 Preparação de 16-ciano-16-decarbometoxi-19,20-dihidro-15-hidroxipericiclivina (45)

50,28 mg de 34, contaminada com 33, foram adicionadas a uma solução de BuLi, 0,40 ml de dietilamina em 20 ml de THF, mantido em banho de gelo. Após 45 min a mistura foi tratada com solução de NaCl e em seguida com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução orgânica foi concentrada, recuperando-se 0,05834 g de um sólido marrom amarelado, que após sucessivas purificações, forneceu 0,01482 g de um sólido amorfo, caracterizado como sendo o álcool 45.

IV (KBr),  $\nu$  máx. (cm<sup>-1</sup>): 3250, 3000, 2250, 740

EM m/e(%): 307(100), 290(28), 267(54), 223(30), 169(100), 156(37)

### 3. Preparação de compostos $\beta$ - carbolínicos a partir do triptofano

#### 3.1 Preparação do éster metílico do triptofano 47

10,44 g de DL-triptofano, 14 ml de  $H_2SO_4$  concentrado, em 250 ml de metanol, foram deixados sob refluxo por 5 horas. Em seguida, foi adicionada uma solução saturada de  $NaHCO_3$  até pH básico e tratada com  $CHCl_3$ . A solução orgânica foi lavada com  $H_2O$  e em seguida secada com  $Na_2SO_4$ . Após ter sido concentrada, obteve-se 9,98 g (89,4%) de um óleo alaranjado, caracterizado como 47.

IV (filme)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3400, 1740, 720

RMN- $^1H$  (Figura XXXIX) ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,8- 7,0 (m, aromáticos), 6,9 (d, 1H), 3,8 (1H, m,  $-CH-NH_2$ ), 3,7 (3H,  $CH_3$ , s), 3,1-3,3 (m, 2H,  $CHAr$ ), 1,7 (2H,  $NH_2$ ).

RMN- $^{13}C$  (Figura XL) ( $CHCl_3$ ),  $\delta$  ppm: 174,8 (C), 135,7 (C), 126,6 (C), 122,8 (CH), 120,9 (CH), 118,3 (CH), 117,7 (CH), 110,8 (CH), 109,2 (C), 54,2 (CH), 51,1 ( $CH_3$ ), 30,1 ( $CH_2$ ).

EM m/e (%): 218 ( $M^+$ , 27), 159 (6), 130 (100).

### 3.2 Preparação do éster metílico de N-formiltryptofano 48

Adiciona-se Na a 10 ml de MeOH seco, até turvação. Em seguida, dissolve-se 5,05 g do éster metílico do DL-tryptofano 3 na menor quantidade possível de MeOH e adiciona-se à solução de metóxido de sódio. Em seguida, adiciona-se 28 ml de formiato de metila e deixa-se agitando à temperatura ambiente por 4 horas. Adiciona-se uma solução saturada de NaCl, precipitando 1,50 g de um sólido branco. Extrae-se com acetato de etila, lava-se a solução orgânica com solução de HCl 2N e depois com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e seca-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Após concentrar a solução orgânica, obtém-se um sólido branco de pf = 124-125 °C, caracterizado como 48.

IV (KBr),  $\nu_{\text{max.}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3550, 3450, 3000, 1750, 1690, 700.

RMN-<sup>1</sup>H (Figura XLI) (100 MHz) (CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 10,11 (1H, s largo, NH indólico), 8,21 (1H, s largo, COH), 7,01 - 7,71 (m, aromáticos), 4,81 - 5,01 (m, CHNH), 3,69 (s, CH<sub>3</sub>), 3,31 (d largo, CH<sub>2</sub>Ar), 2,79 (s, NH).

RMN-<sup>13</sup>C (Figura XLII) (CHCl<sub>3</sub>-MeOH),  $\delta$  ppm: 171,5 (C), 161,4 (CH), 136,0 (C), 126,8 (C), 122,9 (CH), 121,0 (CH), 118,4 (CH), 117,5 (CH), 110,8 (CH), 108,4 (C), 51,5 (CH<sub>3</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>).

EM m/e (%): 246 (22), 201 (17), 187 (2), 170 (5), 130 (100).

### 3.3 Obtenção de 3-carbometoxi-1,2,3,4-tetrahidro-carbolina 50 e 3-carbometoxi- $\beta$ -carbolina 51

A uma suspensão de 1,51969 g de 48 em 30 ml de  $\text{CHCl}_3$ , adiciona-se uma solução de 30 g de PPE em 30 ml de  $\text{CHCl}_3$ . Deixa-se agitando por 18 horas, adiciona-se 40 ml de água destilada e continua-se a agitação por mais 5 horas. Em seguida basifica-se com amonêa e extrae-se com acetato de etila. Purificação do extrato resultante através de cromatografia em placa preparativa de sílica-gel, forneceu dois compostos.

50 (0,089 g)

IV (KBr),  $\nu_{\text{max.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300, 3280, 3100-2800, 1750, 740

RMN- $^1\text{H}$  (Figura XLIII) (100 MHz), ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,96 (s, largo, 1H, NH indólico), 7,1-7,6 (m, aromáticos), 4,14 (s largo, 2H), 3,82 (s,  $\text{CH}_3$ ), 2,90-3,10 (m), 2,00 (s largo).

RMN- $^{13}\text{C}$  (Figura XLIV) ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 173,3 (C), 135,9 (C), 131,4 (C), 126,6 (C), 120,9 (CH), 118,6 (CH), 117,1 (CH), 110,6 (CH), 105,9 (C), 55,5 (CH), 51,9 ( $\text{CH}_3$ ), 41,5 ( $\text{CH}_2$ ), 24,9 ( $\text{CH}_2$ ).

EM m/e (%): 230(46), 226(33), 168(88), 143(92), 130(100).

51 (0,08293 g)

IV (KBr),  $\nu_{\text{max.}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3250, 1740, 740

RMN-<sup>1</sup>H (Figura XLV) (60 MHz),  $\delta$  ppm: 10,2 (s largo), 8,9 (s largo), 8,3 (s largo), 8,1 (s largo).

RMN-<sup>13</sup>C (Figura XLVI) (CHCl<sub>3</sub>- MeOH),  $\delta$  ppm: 141,28 (C), 134,95 (CH), 132,16 (CH), 128,37 (CH, C), 120,90 (CH), 120,54 (C), 119,95 (CH), 116,92 (C), 111,56 (CH).

EM m/e (%): 226 (19), 195 (1), 168 (100), 167 (15), 140 (9).

#### 4. Preparação de modelos a partir da triptamina

##### 4.1 Preparação de N-formiltryptamina 53

Adiciona-se 1,04881 g de triptamina (Fluka AG) à uma solução saturada de metóxido de sódio em MeOH (3 ml de MeOH seco, mais sódio até turvar). Adiciona-se em seguida 8 ml de formiato de metila. Deixa-se 5 horas agitando à temperatura ambiente. Tratamento como no preparação 2.5, forneceu 1,24 g de um óleo marrom.

IV (filme),  $\nu_{\text{max.}}$ , ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 3300, 3050, 2900, 1680, 750

RMN- $^1\text{H}$  (Figura XLVII) (60 MHz), ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm : 8,6 (s, largo, NH indólico), 7,9 (s, largo, COH), 7,0-7,7 (m, aromáticos), 6,9 (d,  $J = 2\text{Hz}$ ,  $\text{C}_2\text{H}$ ), 3,5 (2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2,4 (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), t largo), 2,1 (s, largo, NH).

RMN- $^{13}\text{C}$  (XLVIII) ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 161,4 (CH), 136,3 (C), 127,0 (C), 122,2 (CH), 121,9 (CH), 119,2 (CH), 118,4 (CH), 112,0 (C), 111,3 (CH), 38,3 ( $\text{CH}_2$ ), 25,0 ( $\text{CH}_2$ ).

EM m/e (%): 188 (30), 143 (59), 130 (100).

#### 4.2 Preparação de 3,4-dihidro- $\beta$ -carbolina 54

0,62906 g de N-formiltriptamina 53 foram suspensos em 12 ml de benzeno seco e após alcançar o refluxo, adiciona-se 2 ml de  $\text{POCl}_3$ . Deixa-se em refluxo por 30 minutos. Após este tempo, concentra-se o benzeno e adiciona-se uma solução de ácido acético a 10%. A solução ácida foi basificada com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , e extraída com  $\text{ACOEt}$ . Concentra-se o extrato orgânico, obtendo-se 0,31855 g (54%) de um sólido amarelo.

IV (KBr),  $\nu_{\text{max.}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3300, 740

EM m/e (%): 170(87), 169(100), 142(23), 128(5).



#### 4.3 Condensação de 3,4-dihidro- $\beta$ -carbolina 54 com metilvinilcetona 55

Foram feitas várias tentativas de condensação de 54 com metilvinilcetona 55, com o objetivo de se encontrar o melhor procedimento para a obtenção das cetonas.

##### Procedimento A

0,11712 g de 54, 0,3 ml de metilvinilcetona 55, 0,5 ml de MeOH e 1 gota de solução de MeOH saturado com HCl, foram deixados sob refluxo por 18 horas e em seguida foi adicionada solução de NaHCO<sub>3</sub> (5%) e seguida de extração com CHCl<sub>3</sub>, recuperando-se 0,23008 g de um sólido marrom, que após purificação por placa preparativa forneceu 0,04299 g (26%) da cetona 56.

##### Procedimento B

0,10136 g de 54 foram deixadas sob refluxo com 0,5 ml de MeOH seco e 0,3 ml de metilvinilcetona 55. Após 6 horas e 1/2 de refluxo, foi mantida a agitação à temperatura ambiente por mais 12 horas. Após tratamento, igual ao do procedimento A, foram obtidas 0,24273 g de um sólido marrom, que após purificação forneceu 0,02912 g (20%) da cetona 56.

##### Procedimento C

0,11572 g de 54, 0,5 ml de MeOH seco, 0,3 ml de metilvinilcetona 55 e 3 gotas de MeOH com 5% de HCl, foram deixados sob refluxo por 6 horas e por mais 12 horas à temperatura ambiente. Tratamento da reação, forneceu 0,23061 g de um sólido amorfo, que após purificação, forneceu 0,02654 g (16%) da cetona 56.

Procedimento D

0,10234 g de 54, 0,5 ml de MeOH seco, 0,4 ml de metilvinilcetona 55 e 1 gota de MeOH saturado com HCl, foram deixados agitando por 20 horas à temperatura ambiente. Após tratamento recupera-se 0,18690 g de um sólido que após ter sido purificado fornece 0,02469 g (17%) da cetona 56.

Procedimento E

0,10502 g de 54, 0,8 ml de MeOH seco, 0,5 ml de metilvinilcetona 55 e 4 gotas de MeOH saturado com HCl, foram deixados por 20 horas sob refluxo. Tratamento e purificação da reação forneceu 0,03293 g (22%) da cetona 56.

Procedimento F

0,13076 g de 54, 1ml de MeOH seco, 1 ml de metilvinilcetona 55, juntamente com ácido p-toluenosulfônico foram deixados em refluxo, por 20 horas. Tratamento e purificação da mistura reacional forneceu 0,04257 g (23%) da cetona 56.

IV (KBr),  $\nu_{\text{max}}$ . ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3430, 1710, 750

EM m/e (%): 240 (94), 239 (100), 197 (28), 170 (50), 169 (61), 156 (67), 143 (28), 130 (6), 129 (17).

#### 4.4 Condensação de 3,4-dihidro- $\beta$ - carbolina 54 com 58

0,10900 g de 54 com 0,17034 g de 58 em 1 ml de MeOH seco, foram deixados sob refluxo por 2 horas, obtendo 0,08626 g de um sólido amorfo, que cristaliza de MeOH, com pf = 200- 206 C, caracterizado como 57.

IV (KBr),  $\nu$  máx. ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3380, 2950, 1705, 740.

EM, m/e (%): 268 (95), 267 (100), 225 (27), 184 (27), 169 (43), 156 (46).

## 5. Procedimento para os cálculos de Mecânica Molecular

Já ressaltamos, no Capítulo III, que a escolha das conformações a serem estudadas tem grande importância no estudo teórico da geometria molecular.

A complexidade de nossos compostos, nos possibilita um vasto campo de escolha.

Porém, nos restringimos às conformações nas quais os ciclohexanos aparecem nas suas conformações de menor energia. Assim, as tres conformações escolhidas em cada caso, foram aquelas nas quais o anel C aparece como semi-cadeira e o anel D como cadeira, sendo que uma das conformações é trans e as outras duas cis.

Os dados que necessitamos para inicializar o programa, são as coordenadas espaciais  $x$ ,  $y$ ,  $z$  da molécula. Estas coordenadas foram determinadas a partir de Modelos Dreinding.

Após montarmos o modelo do composto em questão, este era colocado sobre um papel milimetrado e os pontos que correspondem aos núcleos dos átomos, projetados sobre o papel, sendo desta maneira, obtidas as coordenadas  $x$  e  $y$  (Figura XLIX). As coordenadas no eixo  $z$  eram determinadas, medindo-se com um papel milimetrado, a altura destes núcleos ao plano do papel.

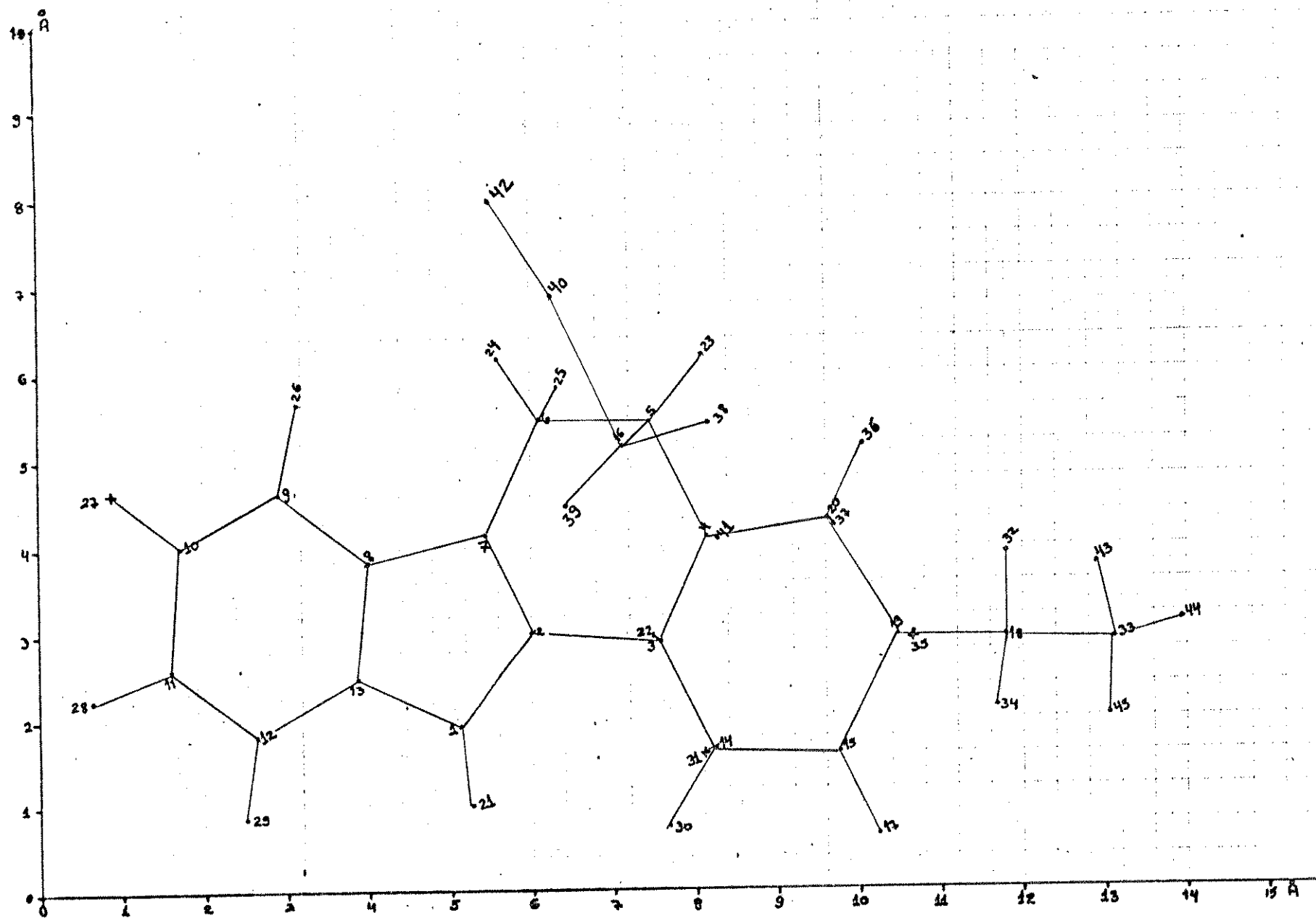


Figura XLIX. Projecção no plano x,y do modelo da conformação 33

Estas coordenadas, juntamente com parâmetros de torção, ângulos e comprimentos de ligação formam o conjunto de dados, que serão introduzidos no programa. Um exemplo, de como estes dados são colocados, é mostrado na Tabela XXIV.

|                                                                                               |                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 45 0 0 0 1                                                                                    | informações sobre o número de átomos |
| 6 0 22 1 0                                                                                    | informações sobre o anel             |
| 2 *C 12,011                                                                                   | informação sobre o tipo de átomo     |
| 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 1<br>27<br>8 13<br>3 14 15 19 20 4<br>5 16 40 42<br>19 18 33 43 | informações sobre o anel             |
| 1 21 3 22 5 23 6 25 6 24 9 26 10 27 11 28<br>18 32 20 36 20 37 4 41 33 44 33 45               | informações<br>terminais             |
| x y z<br>0.00 0.00 0.00 9                                                                     | (coordenadas) (tipo de átomo)        |
| 16 4 0 7 0 0 0 0.0 0.0 0.0                                                                    | informações sobre parâmetros         |
| 0 2 2 2 2 0.0 15.0 0.0<br>0 2 2 2 5 0.0 15.0 0.0<br>0 2 2 2 9 0.0 15.0 0.0                    | parâmetros torcionais                |
| 2 2 7 0 1.39 0.0                                                                              | parâmetros de estiramento            |
| 0 2 2 2 0.9 120.0 0                                                                           | parâmetros de deformação angular     |
| 15 19 18 33 0.0 180.0 30.0                                                                    | ângulos diedros variados             |

Tabela XX V. Dados de entrada para cálculo em MM

Inicialmente são colocadas informações sobre a molécula, tais como número de átomos, número de informações sobre o anel, número de informações terminais e alguns comandos específicos, para o que se deseja fazer, como por exemplo, restrição de ângulos ou não.

Em seguida são colocadas informações de como os átomos estão ligados no anel, seguida das informações terminais. Abaixo destes dados, são colocadas as coordenadas para cada átomo, juntamente com o número que representa o tipo de átomo, por exemplo, 9=N, 2=C  $sp^2$ , 1=C  $sp^3$ , 5=H, etc.

Logo abaixo são colocadas informações sobre o número de parâmetros torsionais, o número de parâmetros angulares e em seguida os próprios parâmetros.

Após os cálculos, obtemos as coordenadas da geometria otimizada, a energia mínima, comprimentos de ligação, ângulos de ligação, ângulos diedros, etc.

Foram consideradas como geometrias iniciais, aquelas nas quais o anel C aparece como uma semi-cadeira e o anel D como uma cadeira. Desta forma, para cada uma das cetonas, teríamos que considerar 3 conformações.

Além disso, deveríamos considerar para cada conformação, todos os rotâmeros das cadeias  $CH_2CN$  e  $CH_2CH_3$  em cada uma destas 3 conformações.

Para diminuir o tempo de cálculo, procedemos da seguinte maneira:

Primeiramente, para cada conformação, calculamos a energia e as coordenadas, sem otimização da geometria, variando simultaneamente os ângulos diedros (A) 23-5-16-40 e (B) 15-19-18-33 de 30° em 30° para os primeiros cálculos e depois de 60° em 60°.

Para a escolha da variação dos ângulos diedros A e B, evitamos aqueles que claramente levavam as cadeias  $CH_2CN$  e  $CH_2CH_3$  a se superpor com os anéis.

Os resultados destes cálculos foram tabelados e colocados em um gráfico de energia em função dos ângulos diedros A e B, (Figura L, Figura LI e Figura LII).



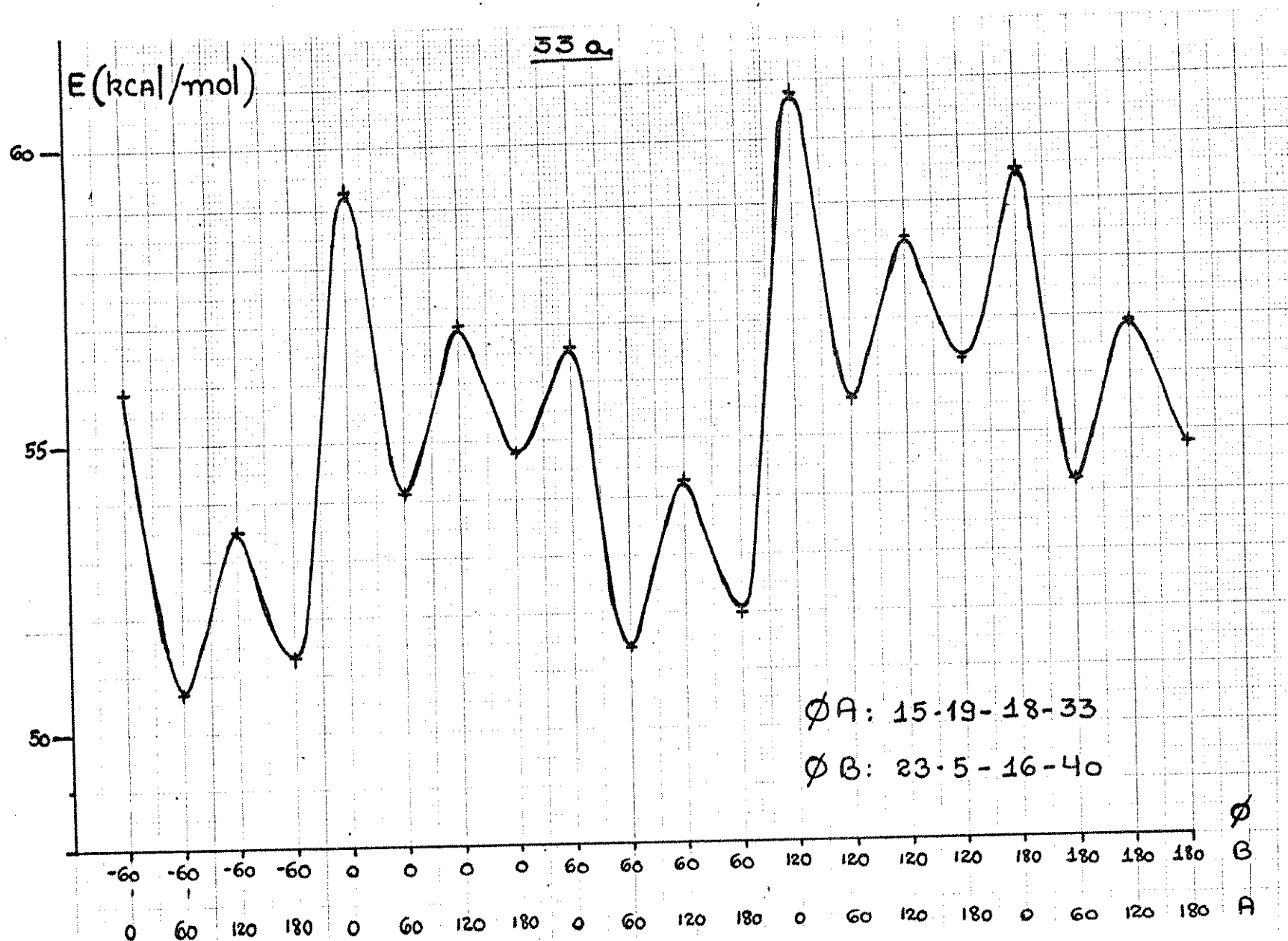


Figura L. Variação das energias conformacionais para 33a

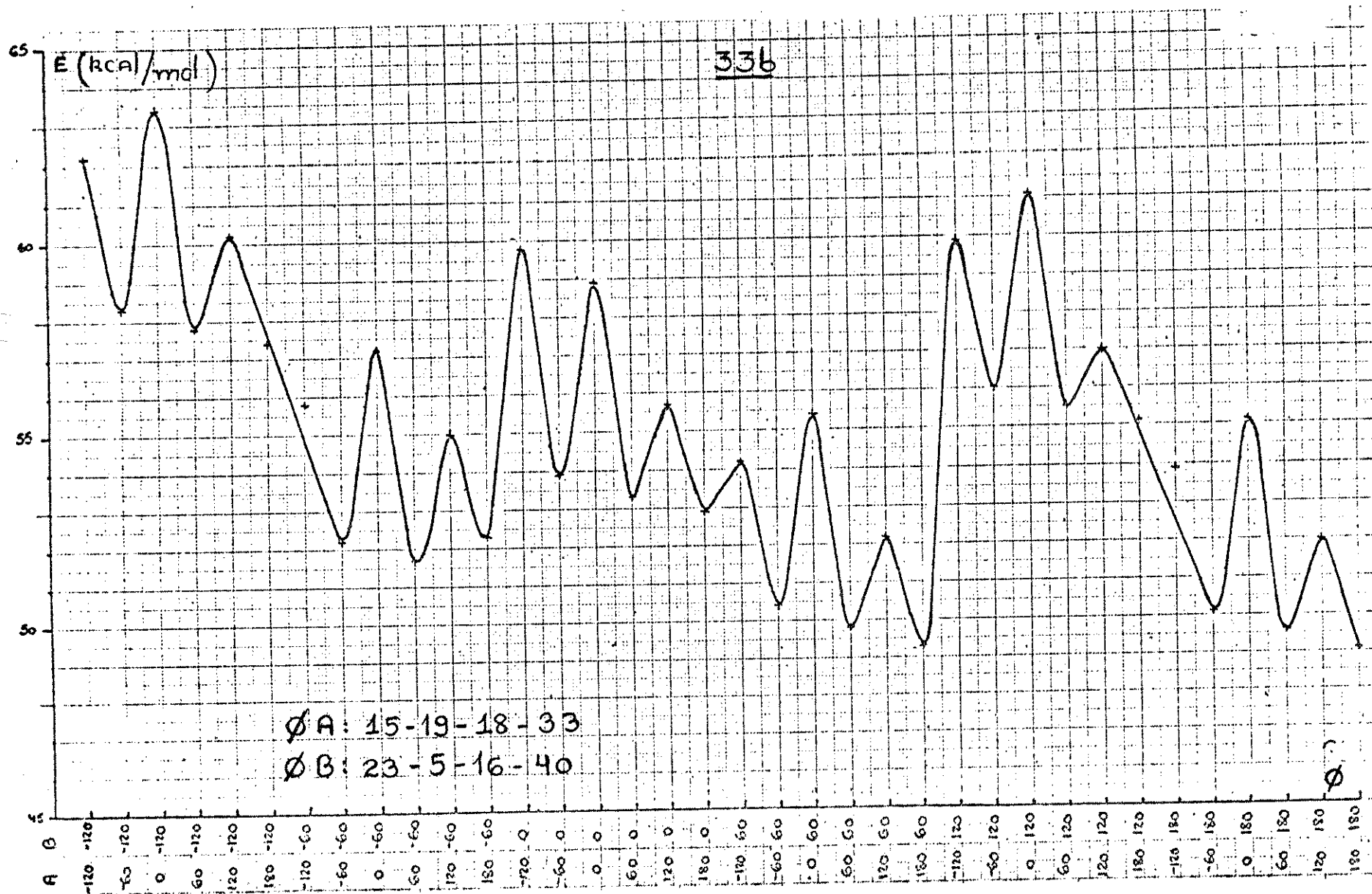


Figura LI. Variação das energias conformacionais para 33b



198

A partir destes gráficos, escolhemos as conformações de menor energia e as coordenadas destas geometrias recolocadas como dados do programa e os cálculos eram refeitos, tendo sido retirada agora a restrição dos ângulos. Desta maneira, chegava-se a novas coordenadas para cada uma destas geometrias, e aquela que apresentasse menor energia, era tomada como ponto mínimo para aquela conformação. As coordenadas, desta última geometria eram recolocadas como dados e os cálculos agora refeitos de maneira completa, ou seja, com minimização de energia e otimização da geometria.

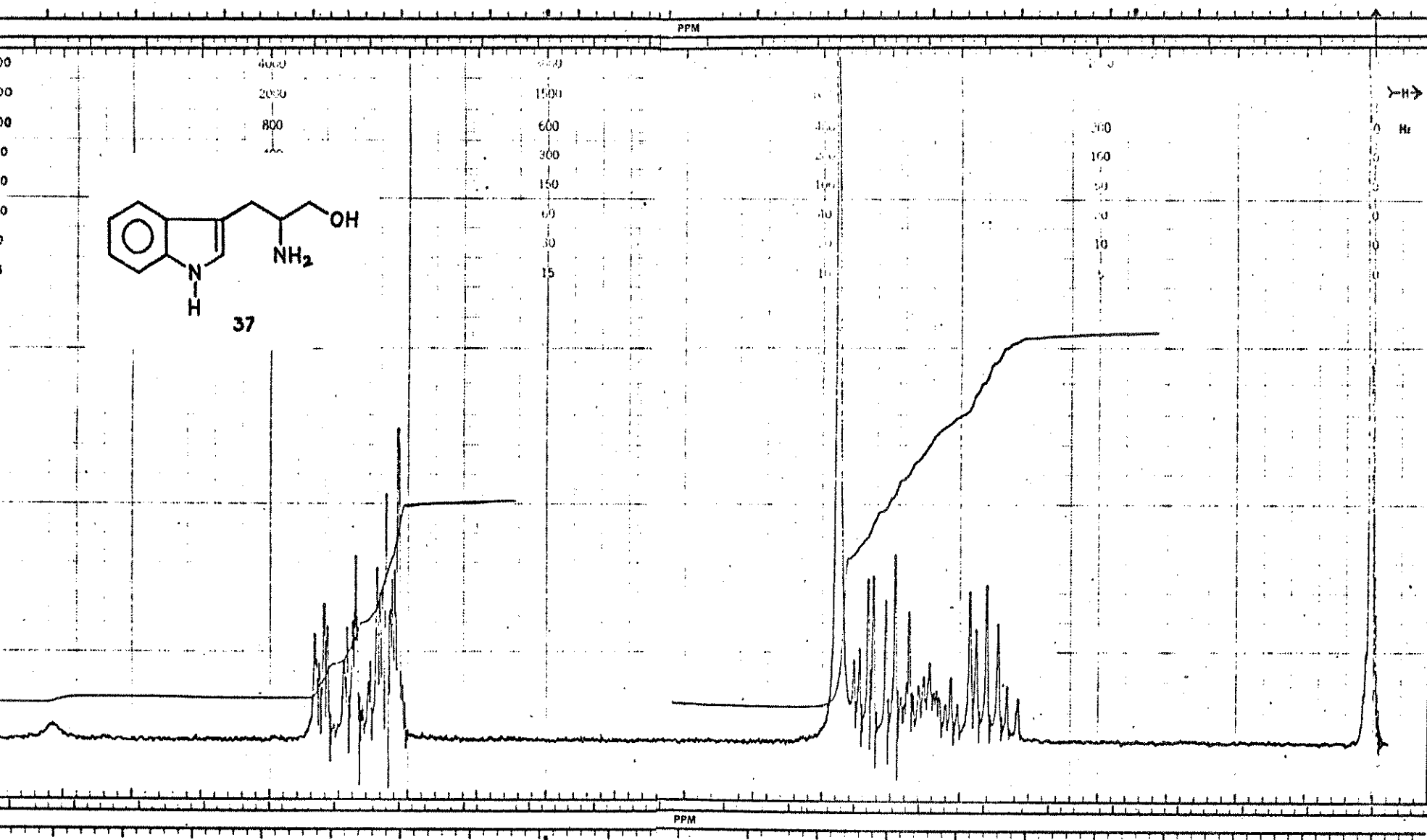
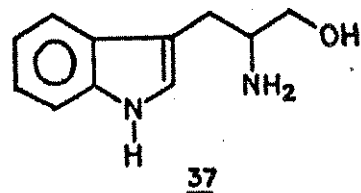


Figura XVI. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de 37



1. 135,9 (C)
2. 126,7 (C)
3. 122,5 (CH)
4. 120,7 (CH)
5. 117,9 (CH)
6. 117,6 (CH)
7. 110,5 (CH, C)
8. 77,2 (CHCl<sub>3</sub>)
9. 65,2 (CH<sub>2</sub>)
10. 52,4 (CH)
11. 48,3 (MeOH)
12. 28,4 (CH<sub>2</sub>)

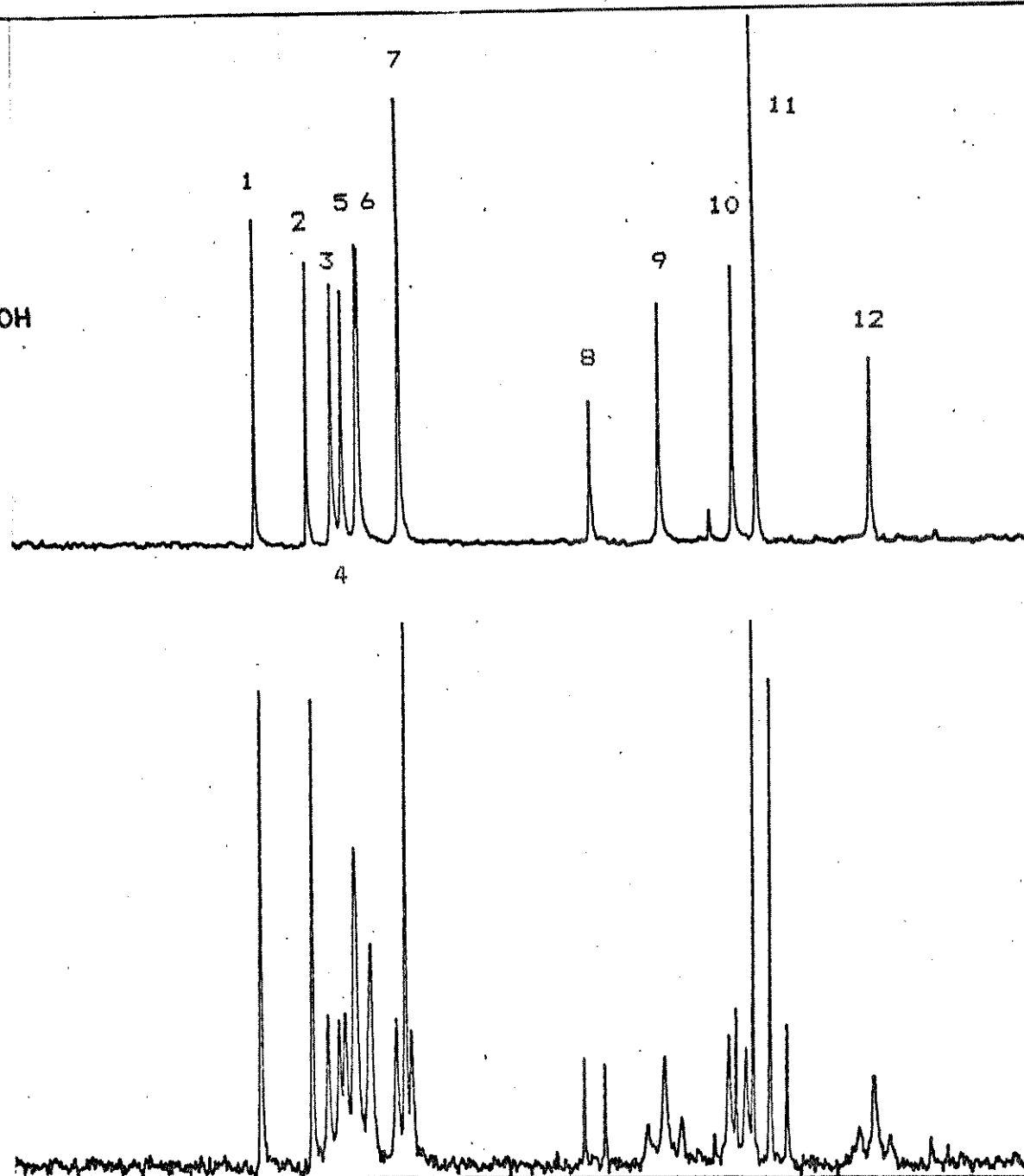


Figura XVII. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de **37**

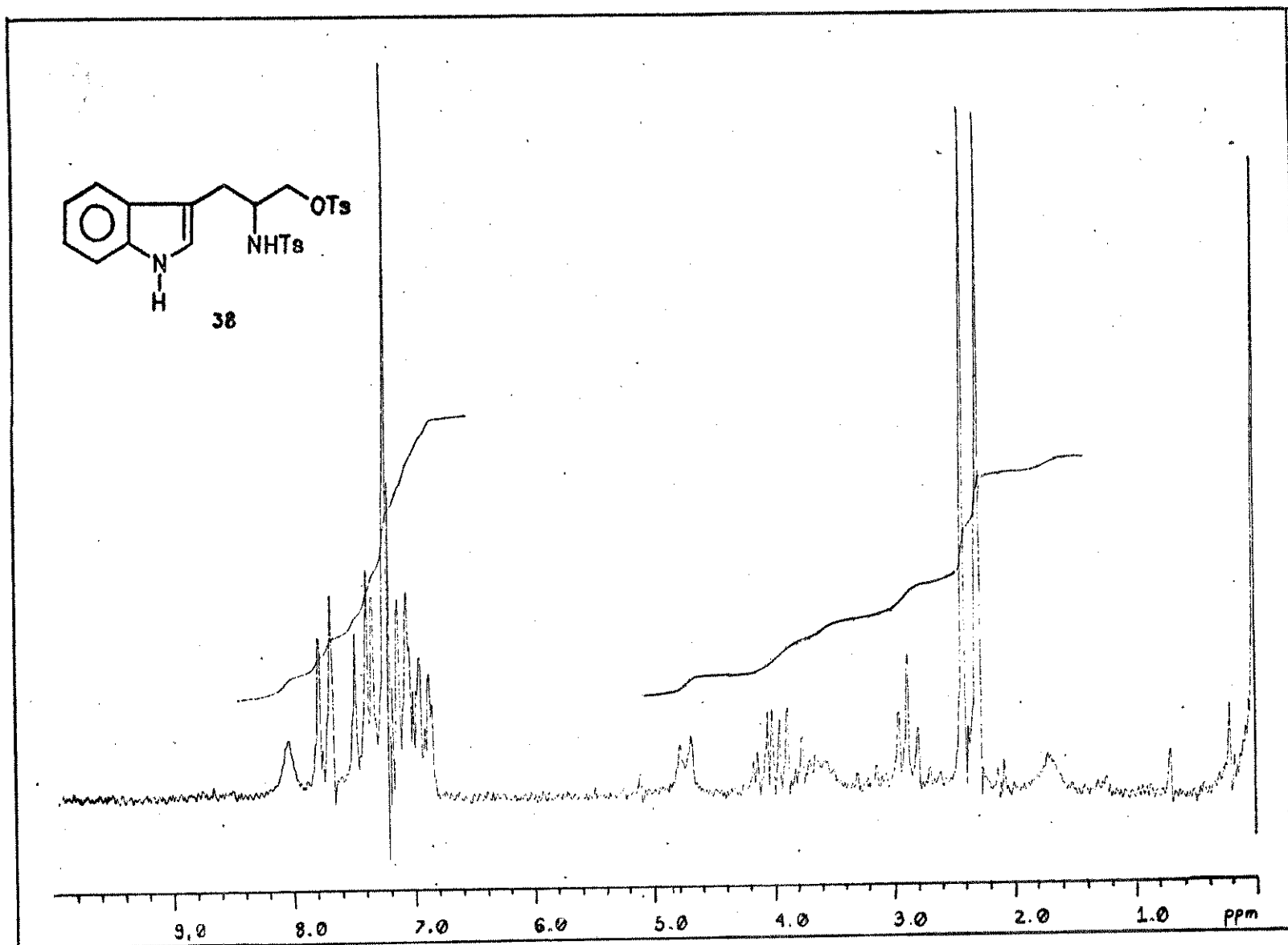


Figura XVIII. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de **38**

1. 149, 9(C)
2. 143, 0(C)
3. 136, 0(C)
4. 135, 9(C)
5. 132, 0(C)
6. 129, 7(2 CH)
7. 129, 1(2 CH)
8. 127, 7(2 CH)
9. 127, 4(C)
10. 126, 4(2 CH)
11. 123, 3(CH)
12. 121, 8(CH)
13. 119, 8(CH)
14. 117, 8(CH)
15. 111, 1(CH)
16. 109, 0(C)
17. 70, 6(CH<sub>2</sub>)
18. 52, 0(CH)
19. 27, 2(CH<sub>2</sub>)
20. 21, 4( 2 CH<sub>3</sub>)

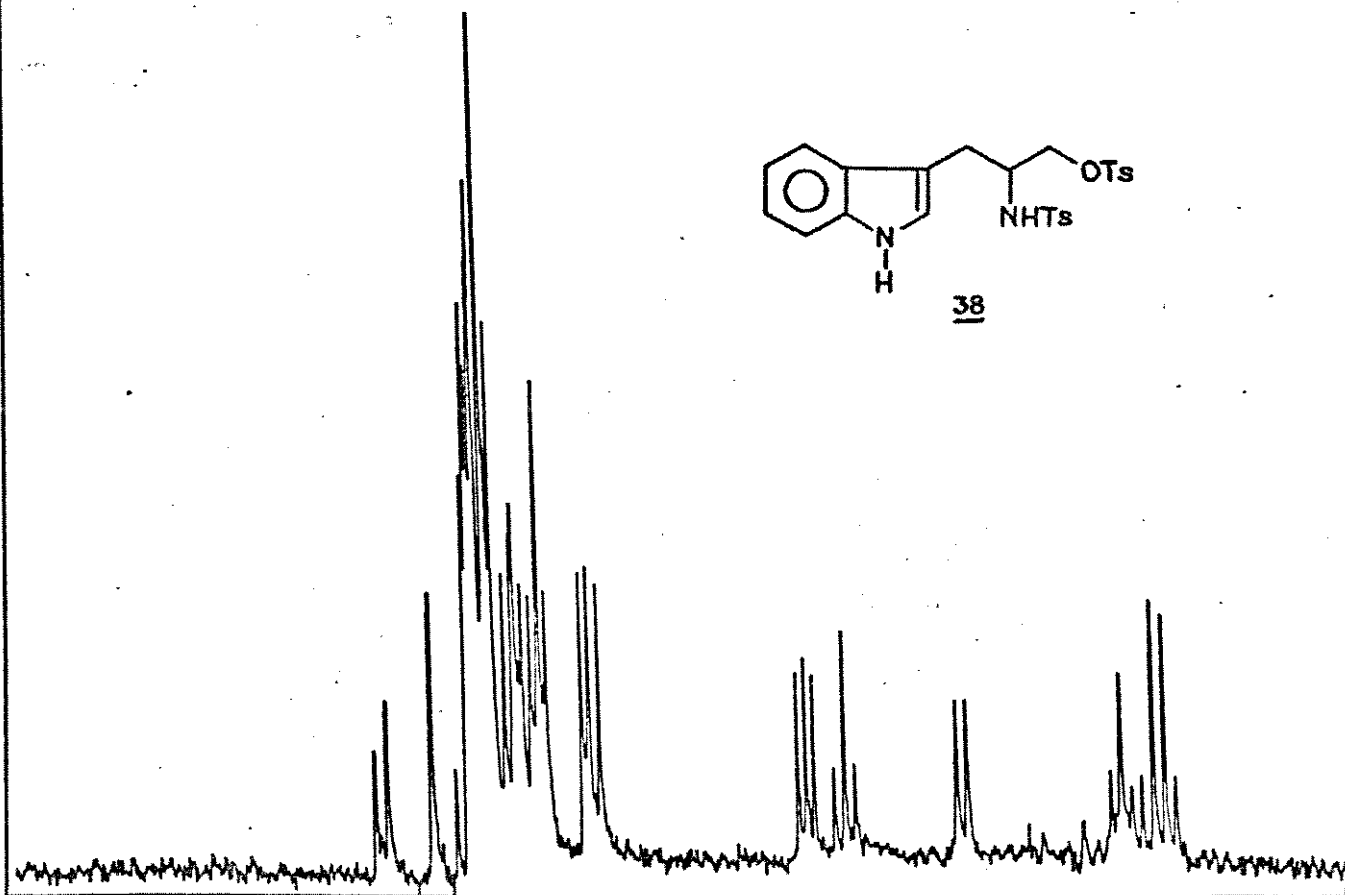
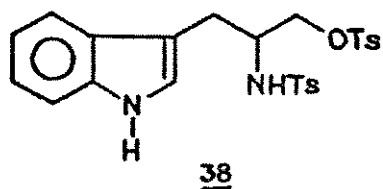
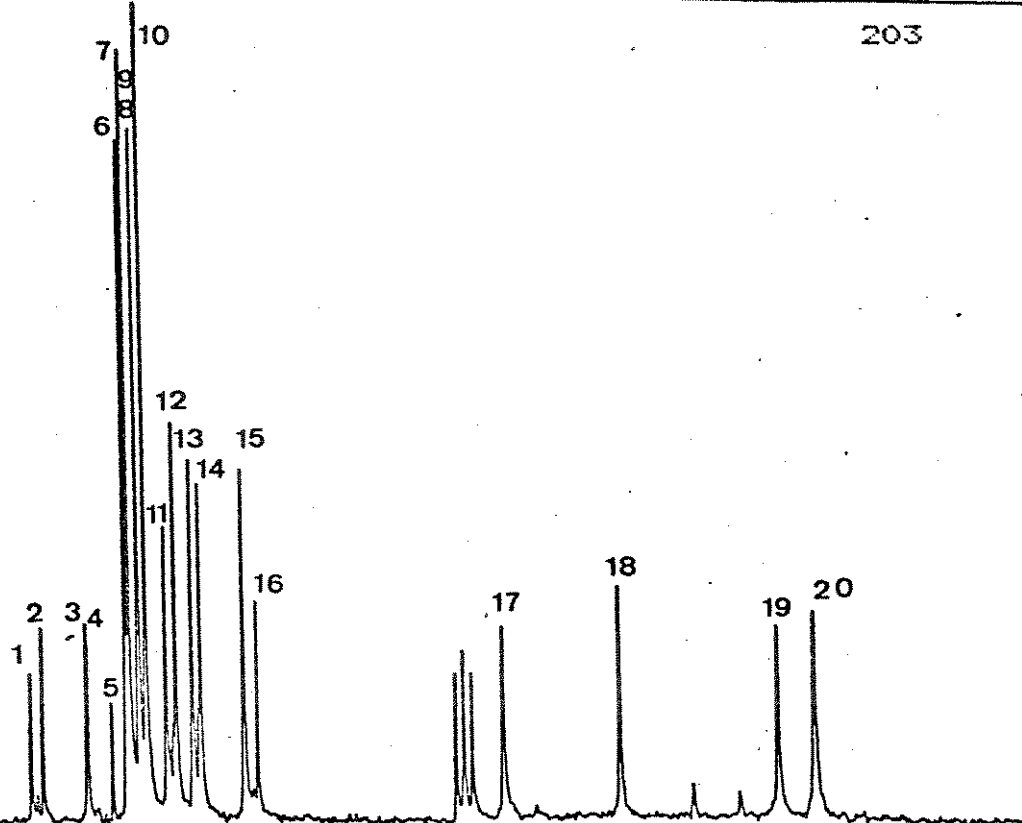


Figura XIX. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 38



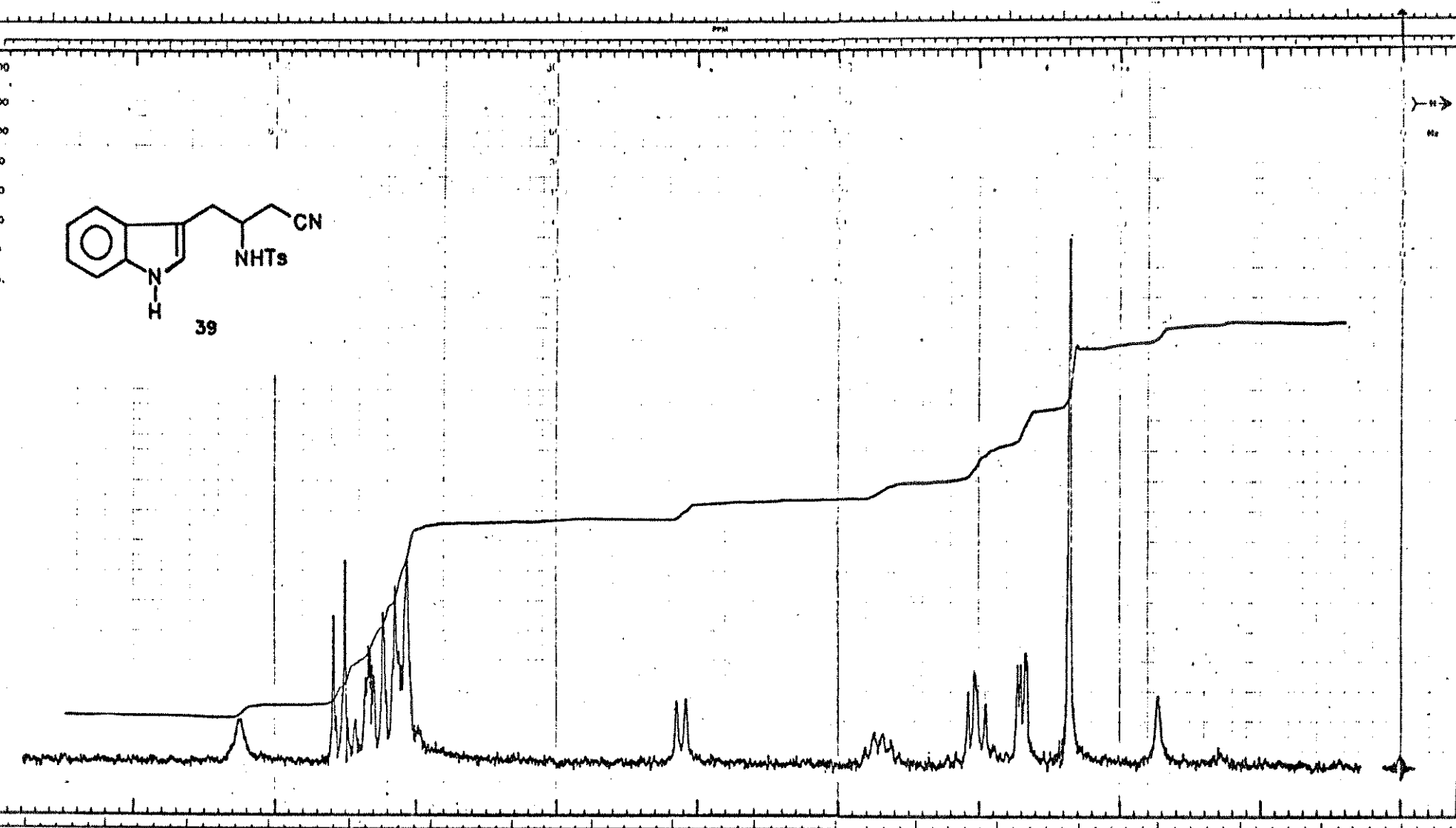


Figura XX. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de 39

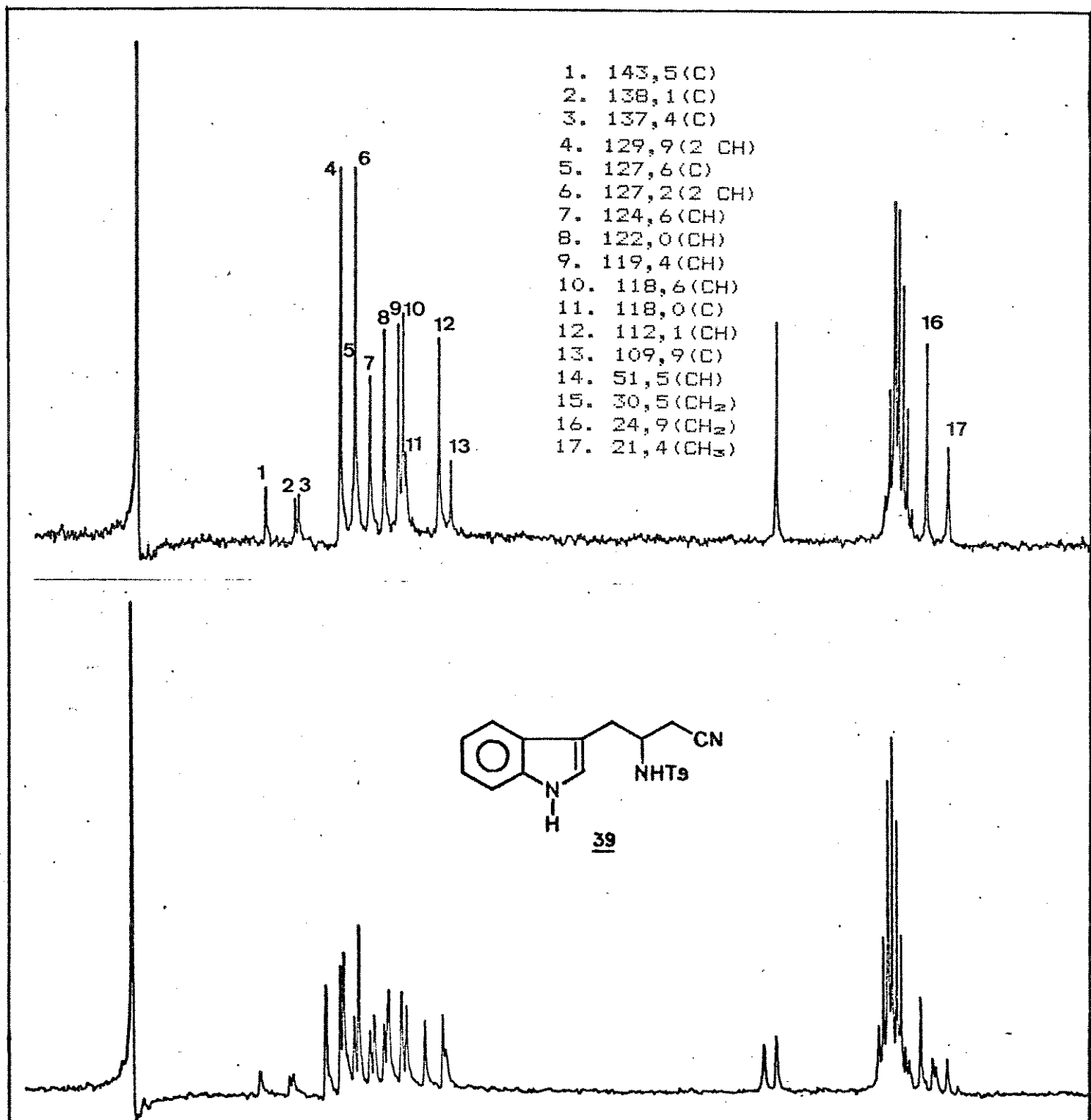
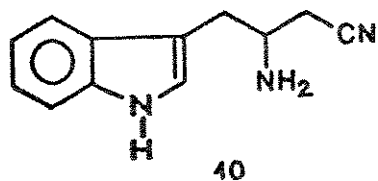


Figura XXI. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 39



1. 135,8(C)
2. 126,6(C)
3. 122,9(CH)
4. 121,3(CH)
5. 118,7(CH)
6. 118,1(C)
7. 117,8(CH)
8. 111,1(CH)
9. 109,7(C)
10. 46,0(CH)
11. 31,8(CH<sub>2</sub>)
12. 24,5(CH<sub>2</sub>)

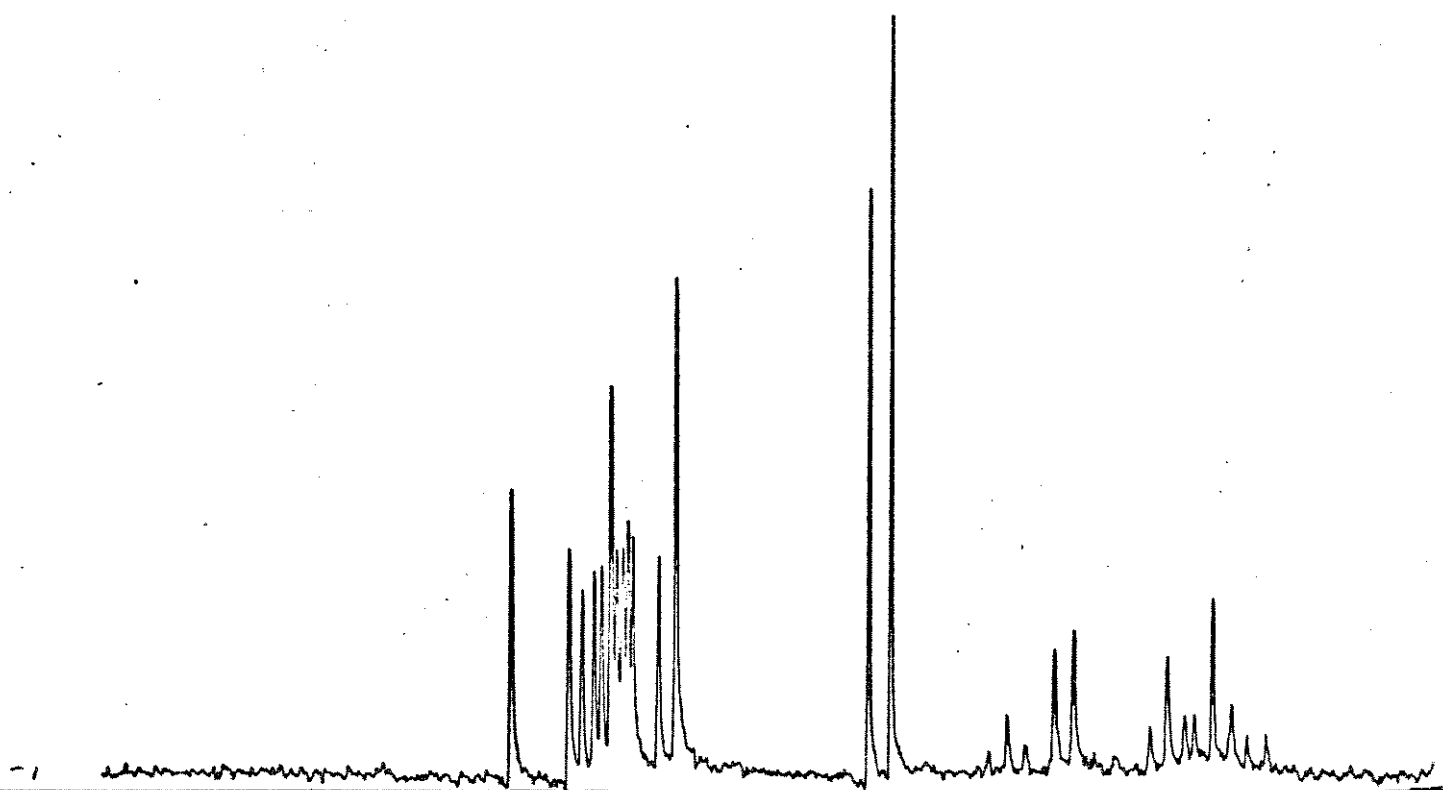
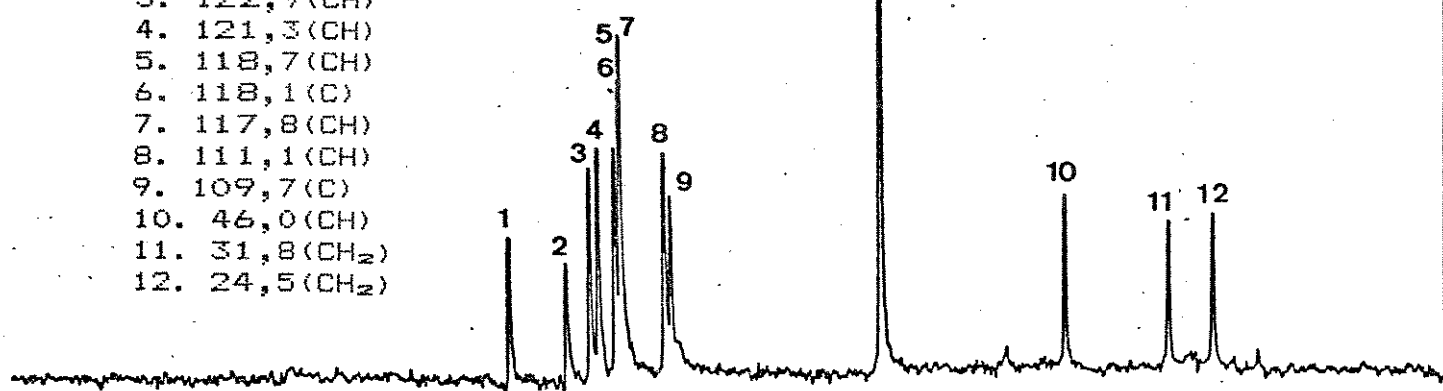


Figura XXII. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 40

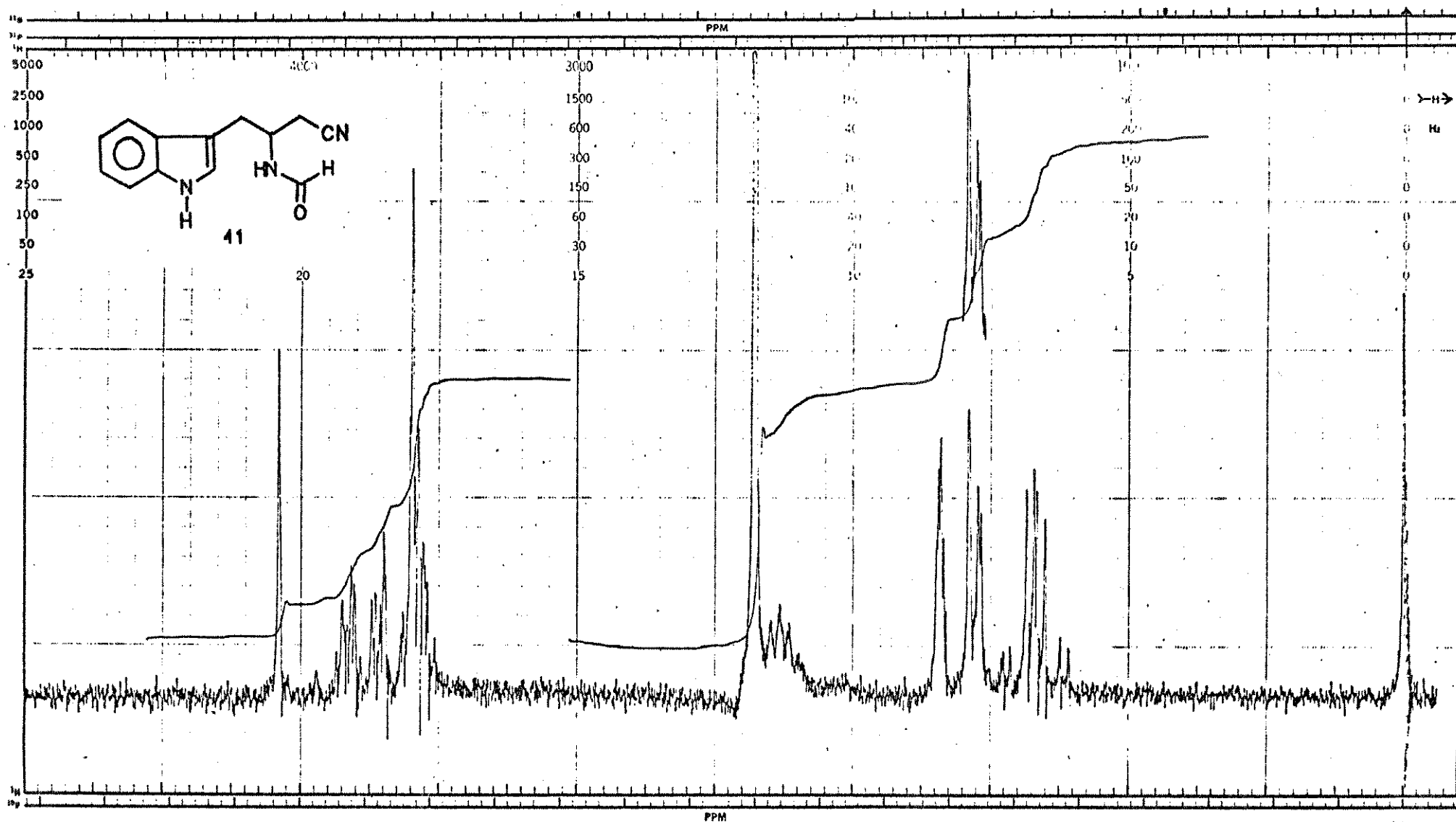
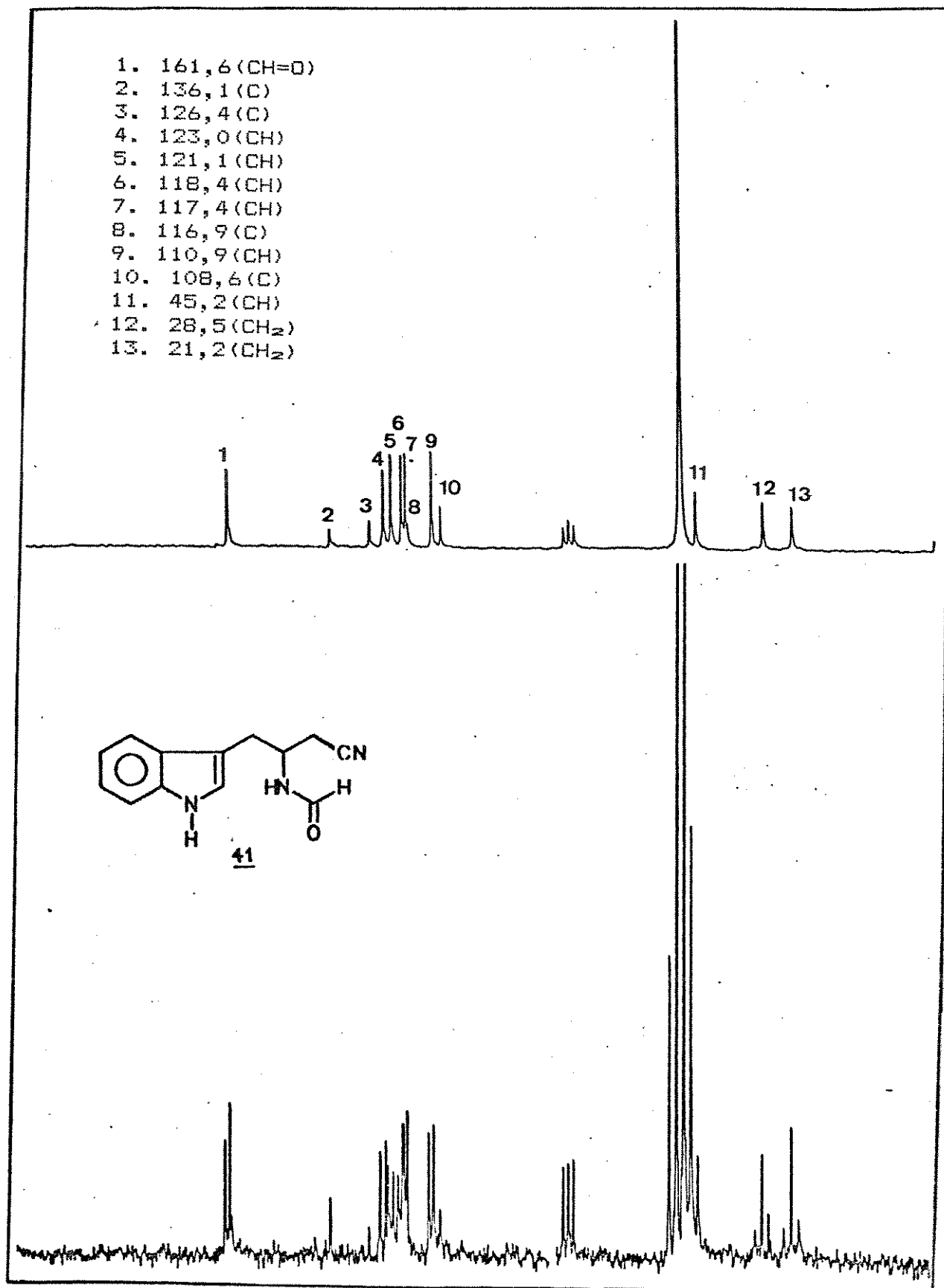
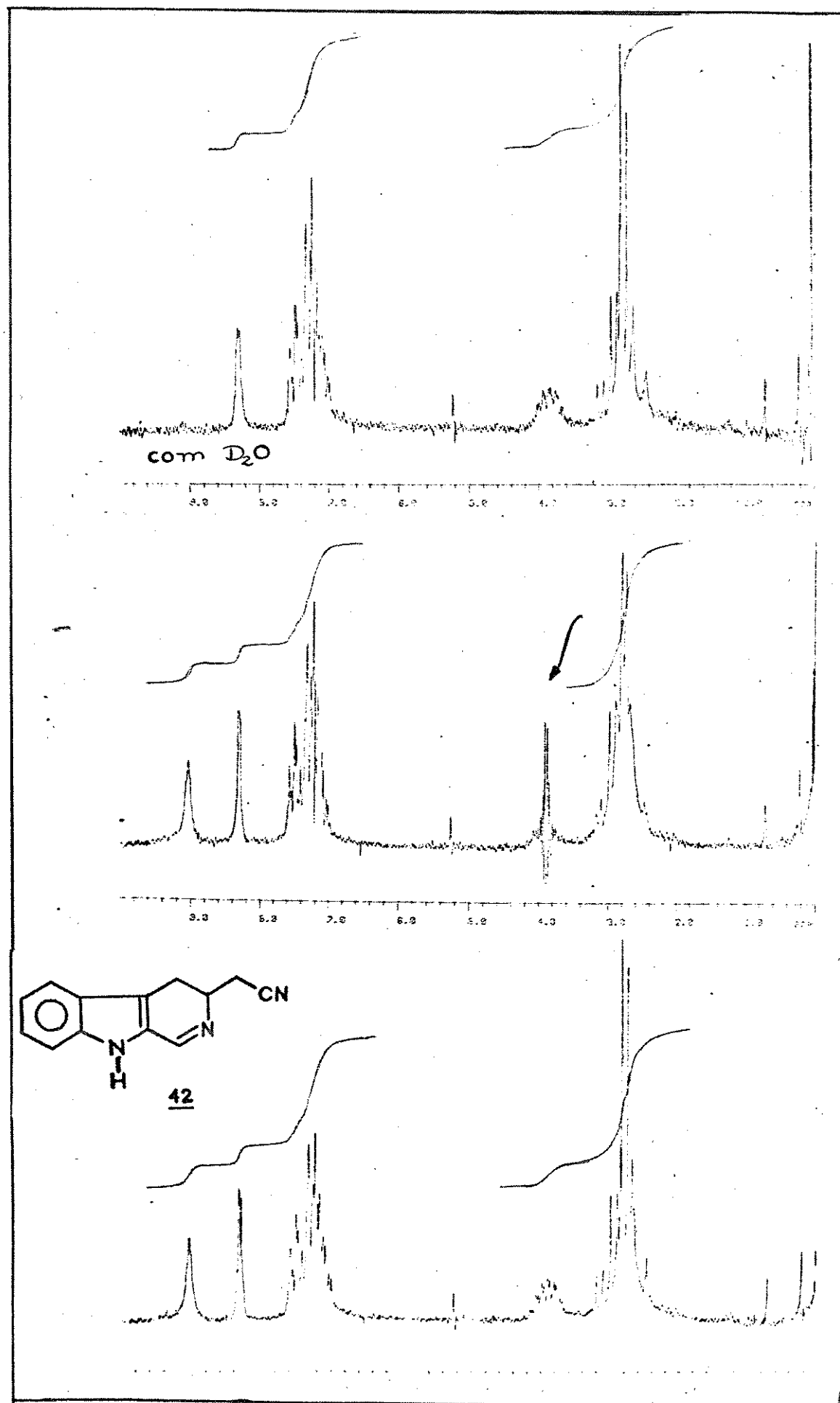
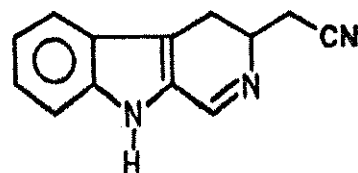


Figura XXIII. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de **41**

Figura XXIV. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 41

Figura XXV. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **42**



42

1. 152,3 (CH)
2. 137,3 (C)
3. 127,6 (C)
4. 124,9 (CH)
5. 124,5 (C)
6. 120,3 (CH)
7. 119,7 (CH)
8. 118,3 (C)
9. 115,0 (C)
10. 112,3 (CH)
11. 54,8 (CH)
12. 24,4 (CH<sub>2</sub>)
13. 24,1 (CH<sub>2</sub>)

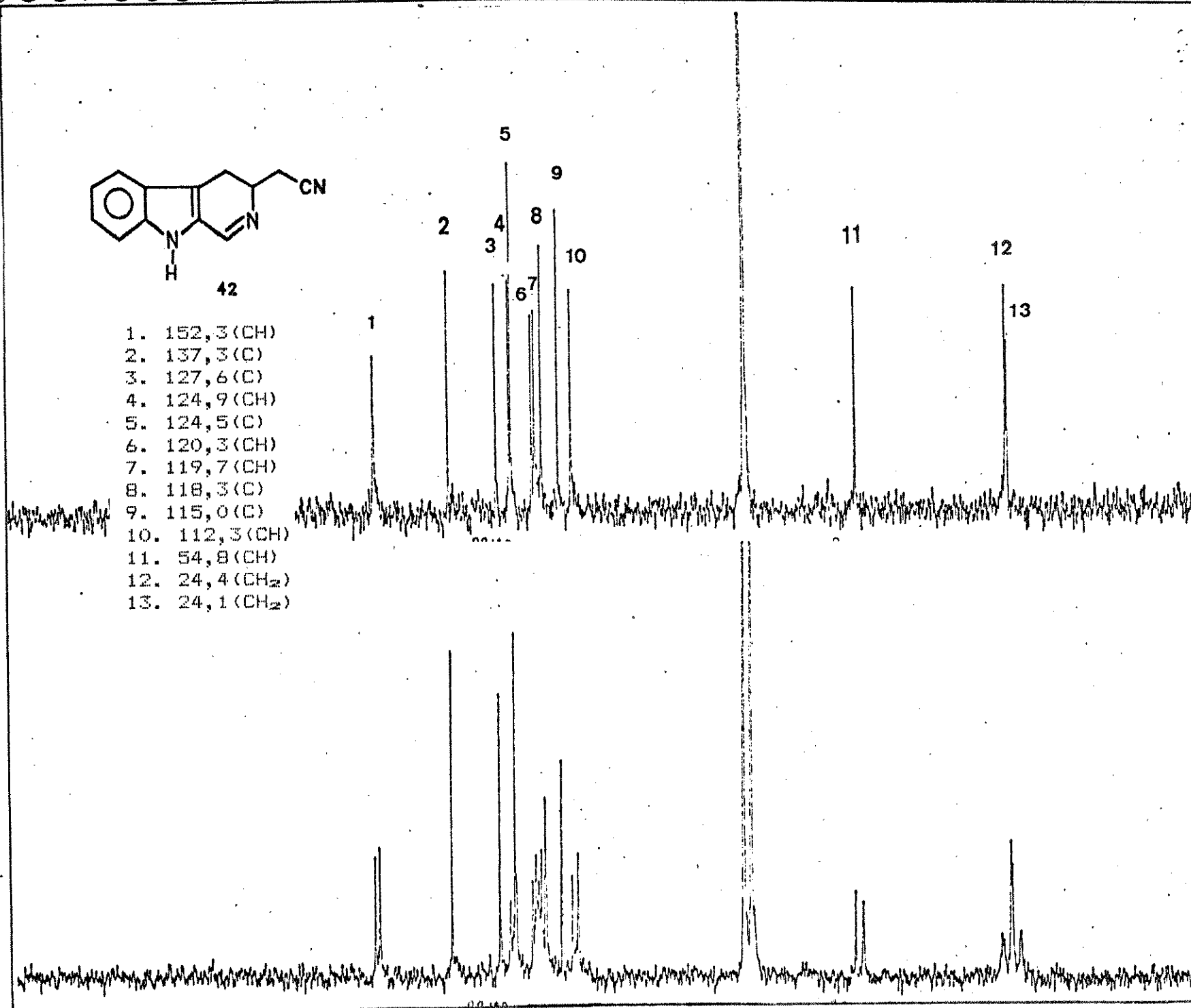


Figura XXVI. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 42

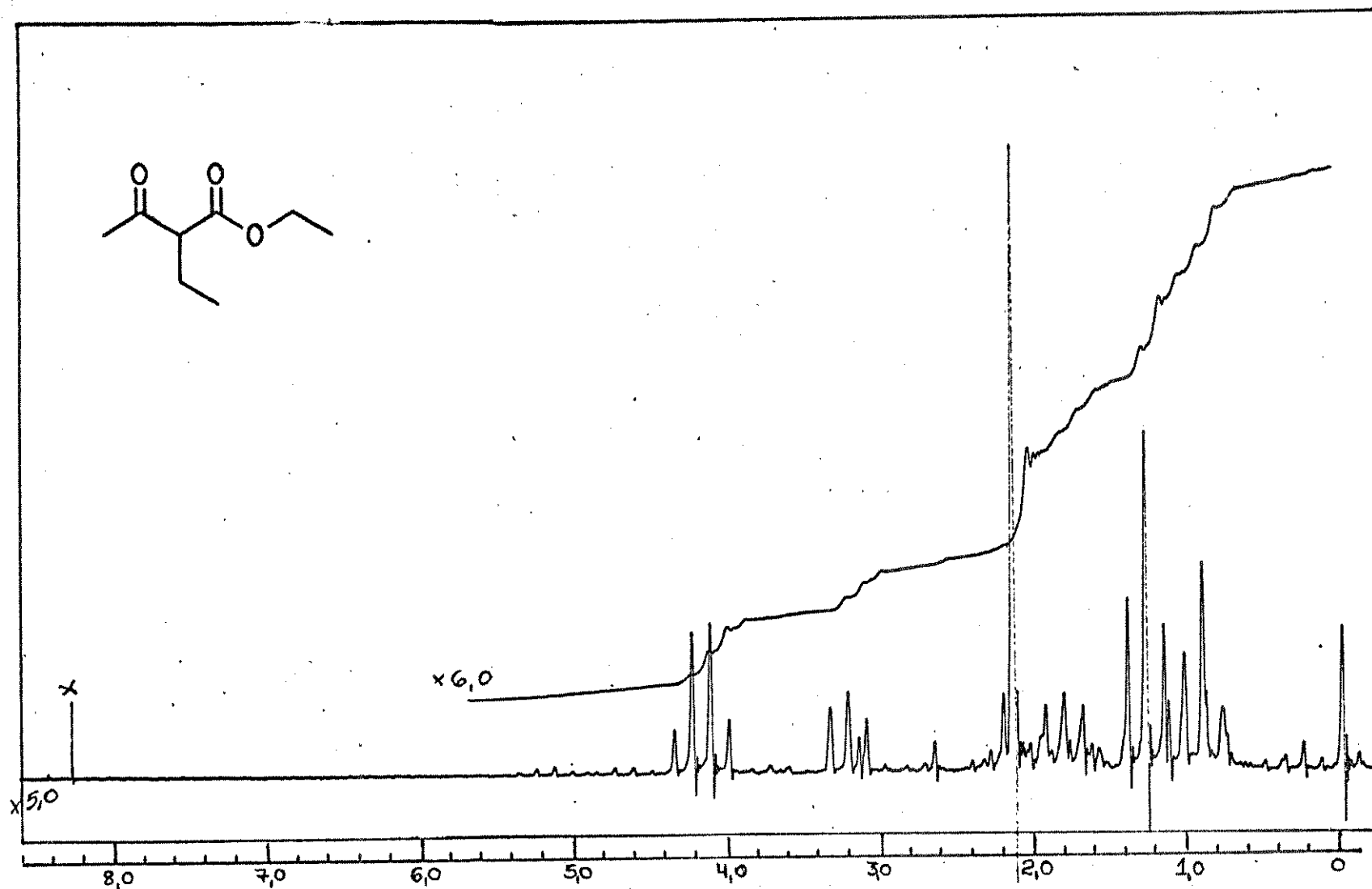


Figura XXVII. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de  $\alpha$ -etilacetoacetato de etila



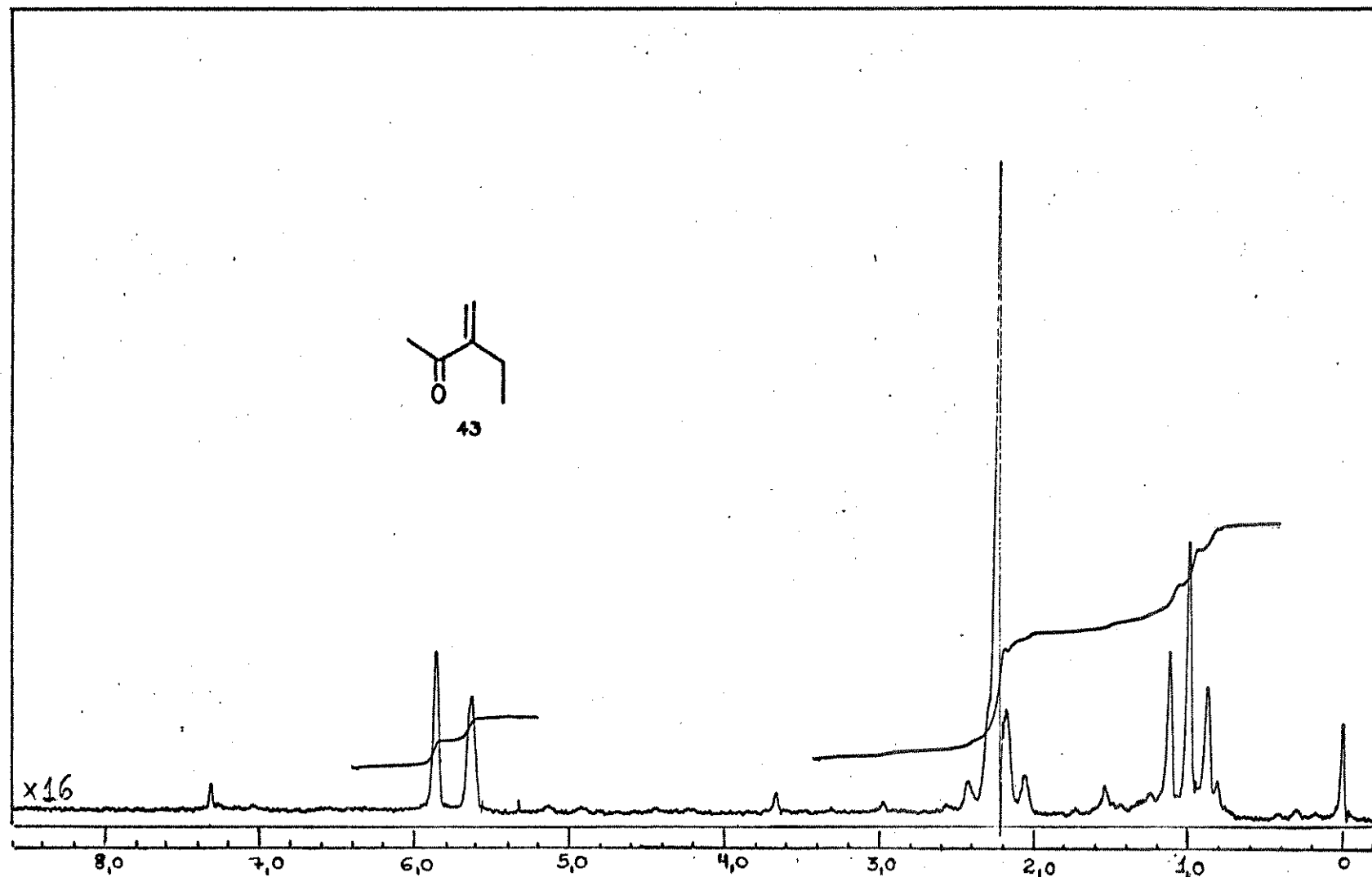


Figura XXVIII. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de 43

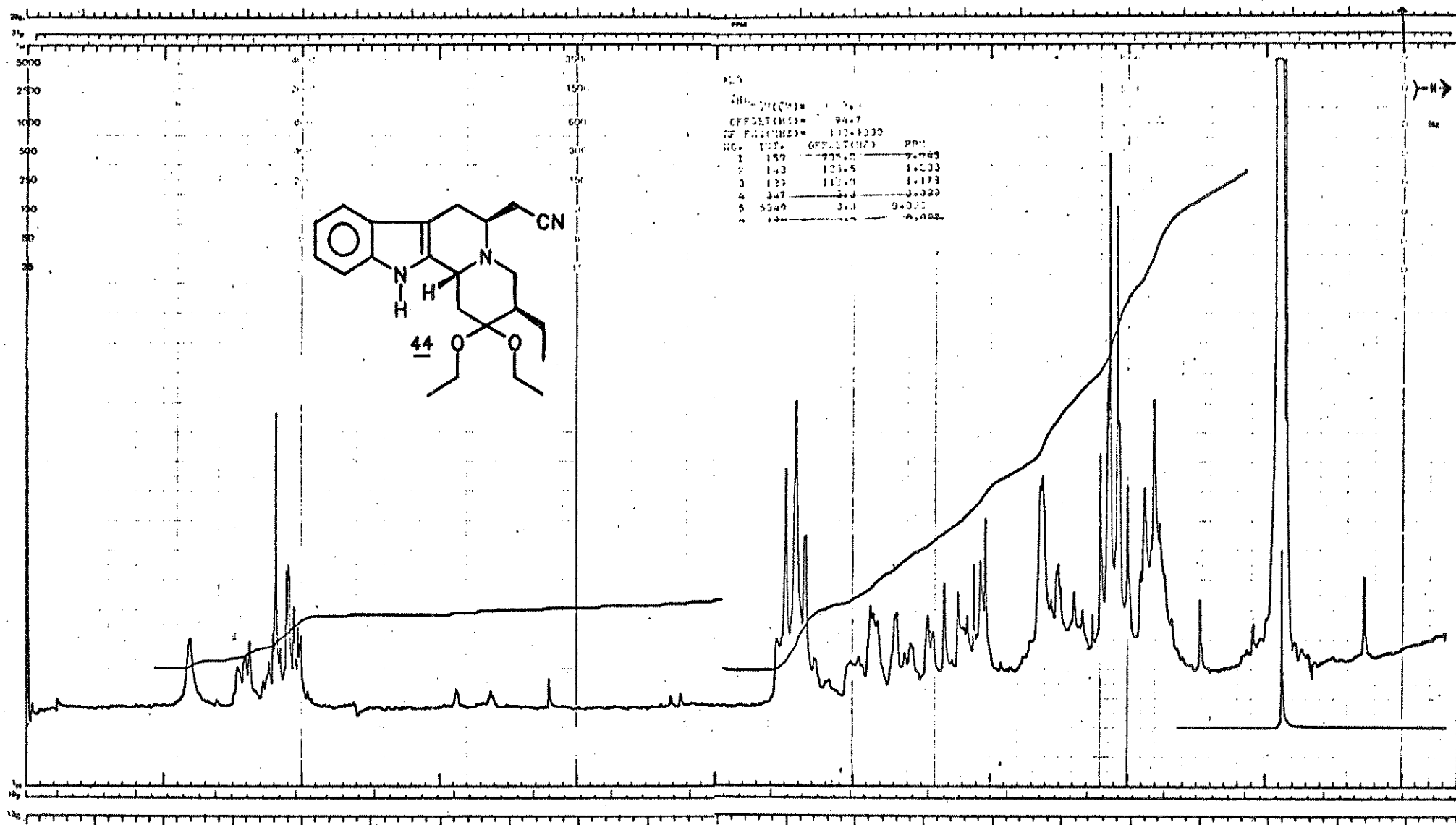


Figura XXIX. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **44**

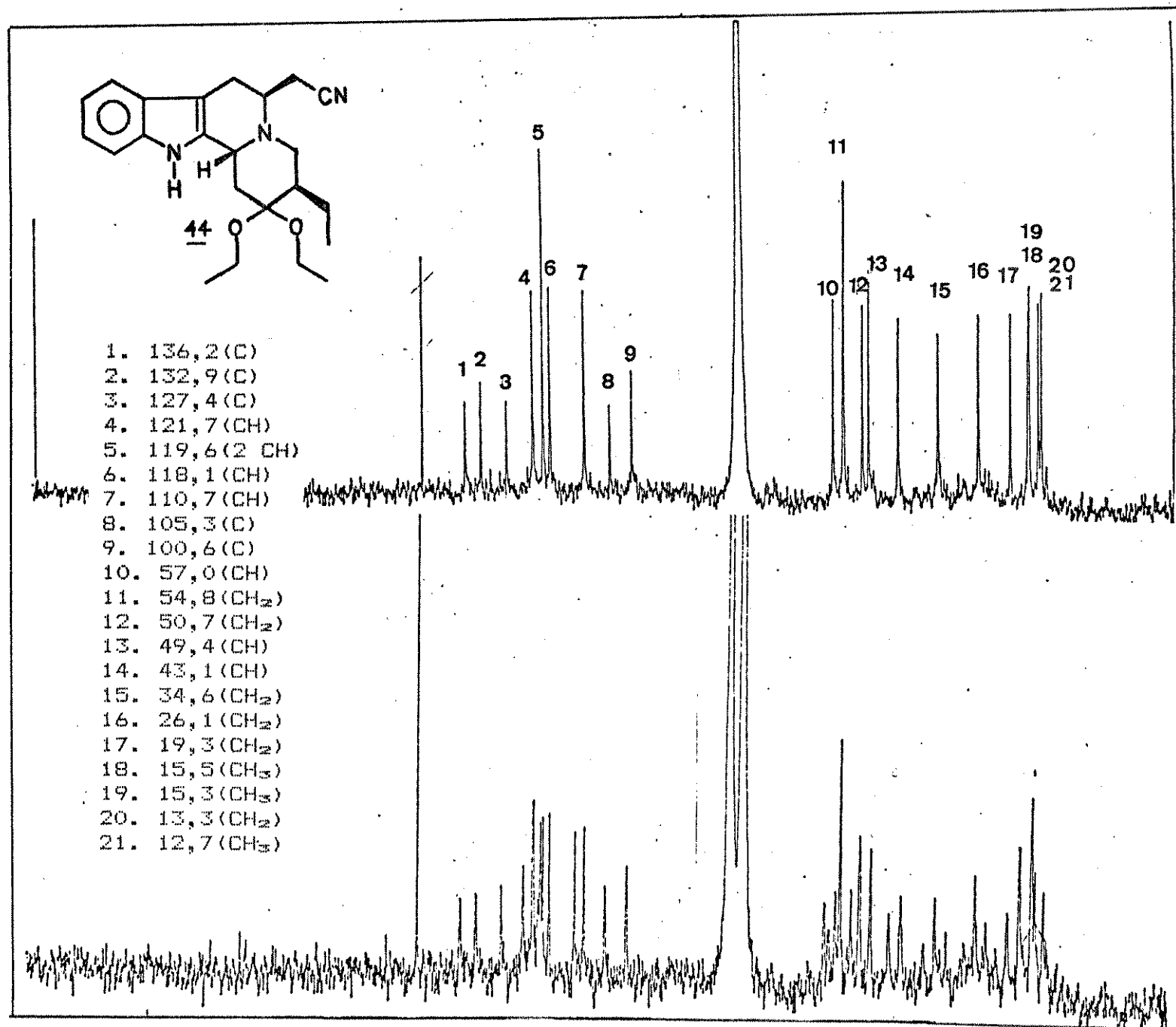


Figura XXX. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 44

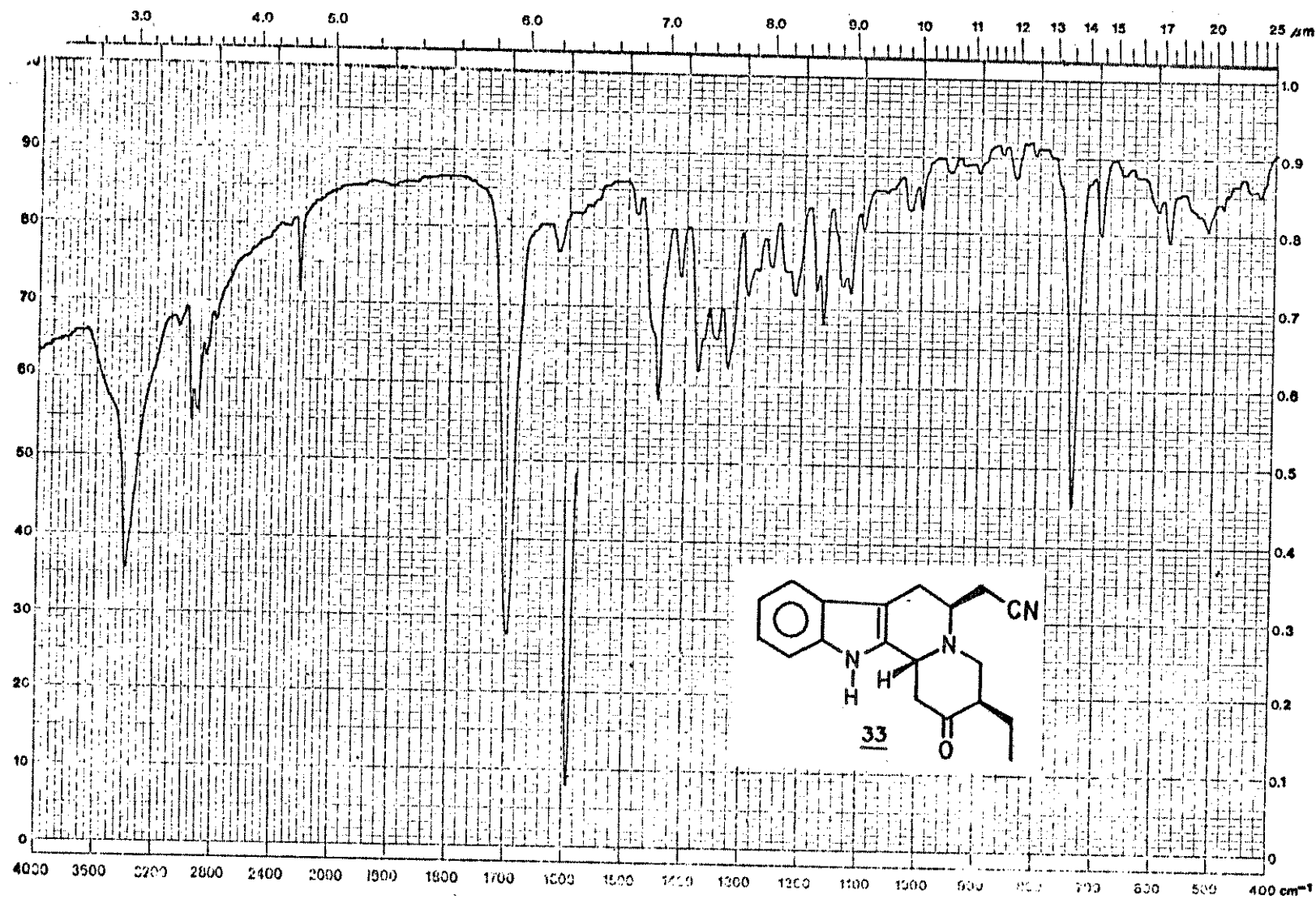


Figura XXXI. Espectro no IV de 33

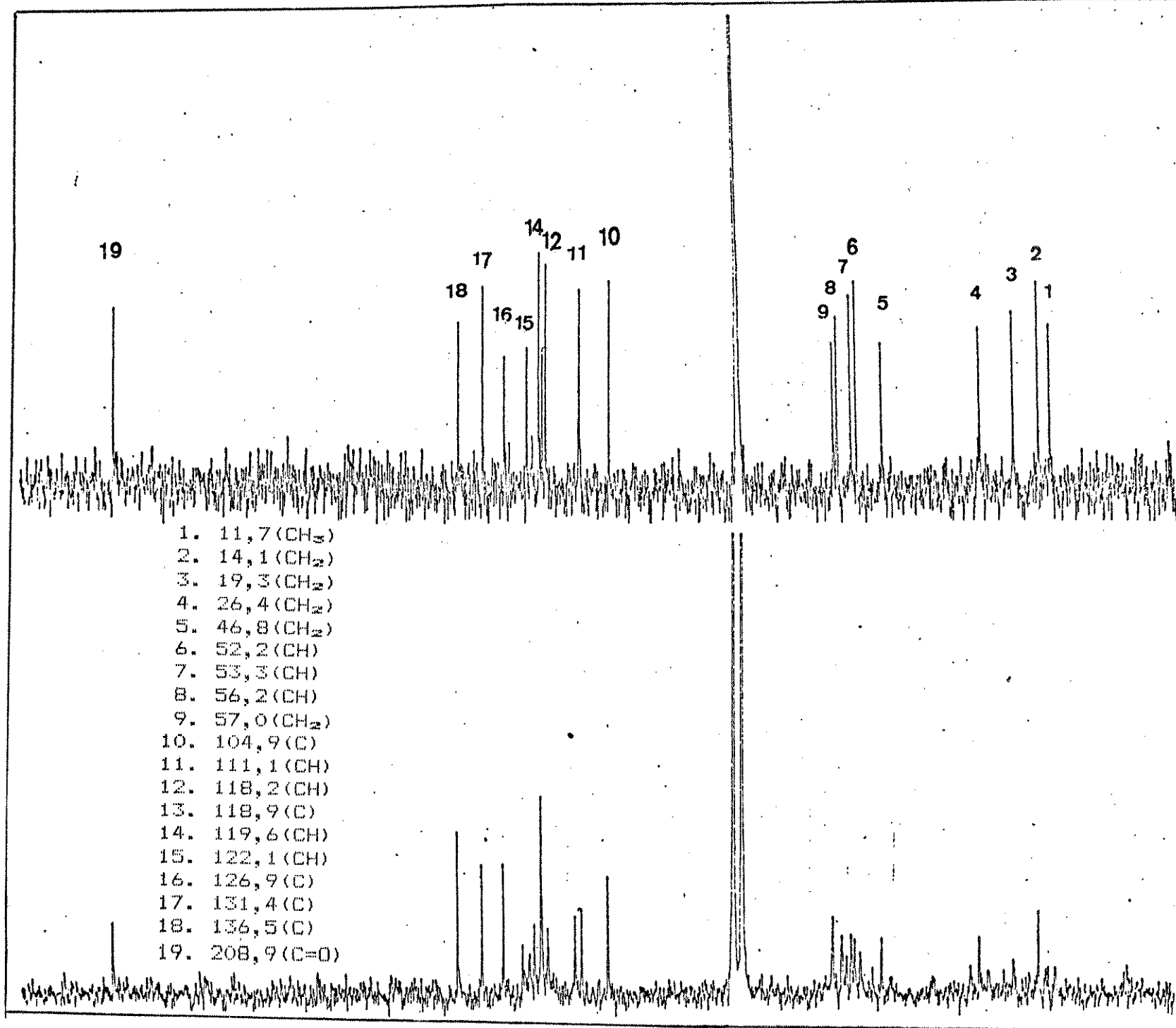
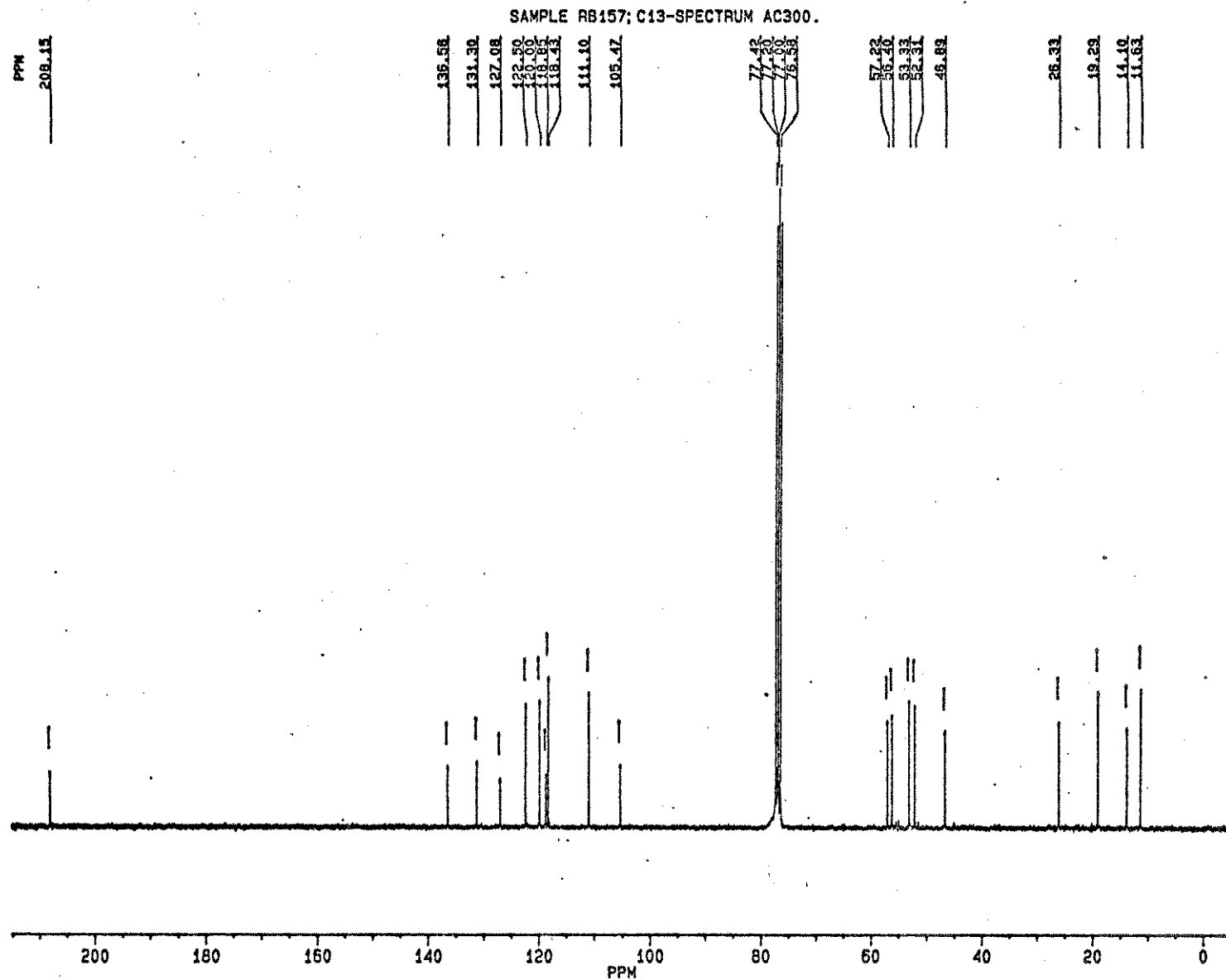


Figura XXXII. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 33 (25 MHz)



EBACRBC.002  
DATE 21-3-86

SF 75.469  
SY 75.0  
Q1 6140.488  
SI 65536  
TD 65536  
SW 18518.519  
HZ/PT .565

PW 3.0  
RD 2.000  
AQ 1.769  
RG 800  
NS 15000  
TE 297

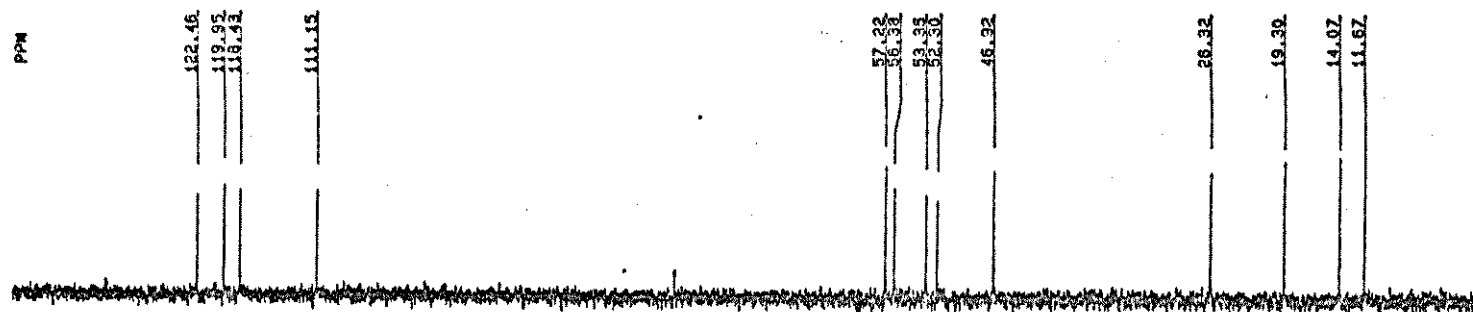
FW 23200  
Q2 4730.000  
DP 16H P0

LB 1.000  
GB 0.0  
CX 30.00  
CY 15.00  
F1 215.004P  
F2 -4.991P  
HZ/CM 553.423  
PPM/CM 7.333  
SR -1405.01

Figura XXXIIIa. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de 33 (75 MHz)



DEPT 45; SAMPLE RB 157; CH; CH2; CH3.



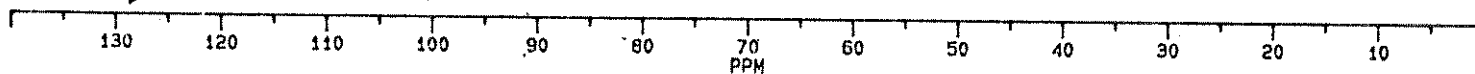
DEPT 90; CH ONLY.



CH2 ONLY.



CH3 ONLY; SAMPLE RB 157.



EBACD45.001  
AU PROG:  
DEPTVAR. AUR  
DATE 1-4-86

SF 75.459  
SY 75.0  
Q1 6140.488  
SI 65536  
TD 65536  
SW 18518.519  
HZ/PT .565

PW 0.0  
RD 0.0  
AQ 1.769  
RG 400  
NS 400  
TE 297

FW 23200  
Q2 4730.000  
DP 14H P0

LB 1.000  
GB .010  
CX 30.00  
CY 3.00  
F1 139.999P  
F2 .003P  
HZ/CM 352.177  
PPM/CM 4.667  
SR -1404.95

Figura XXXIIIb. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de 33 (75 MHz)

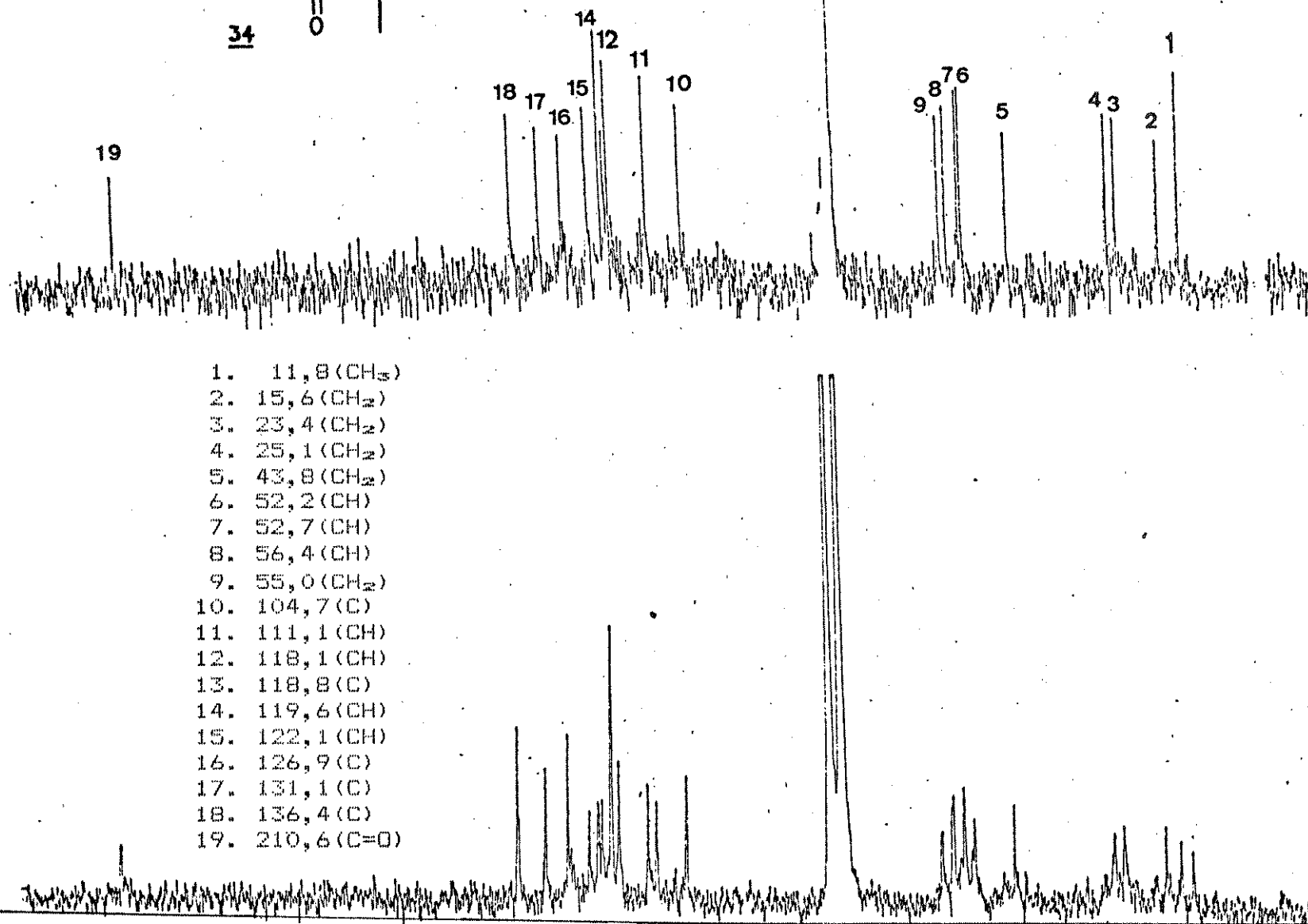
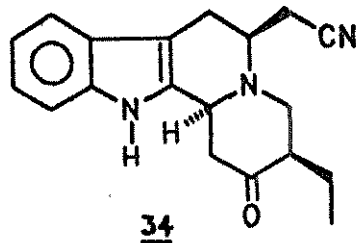


Figura XXXIV. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 34



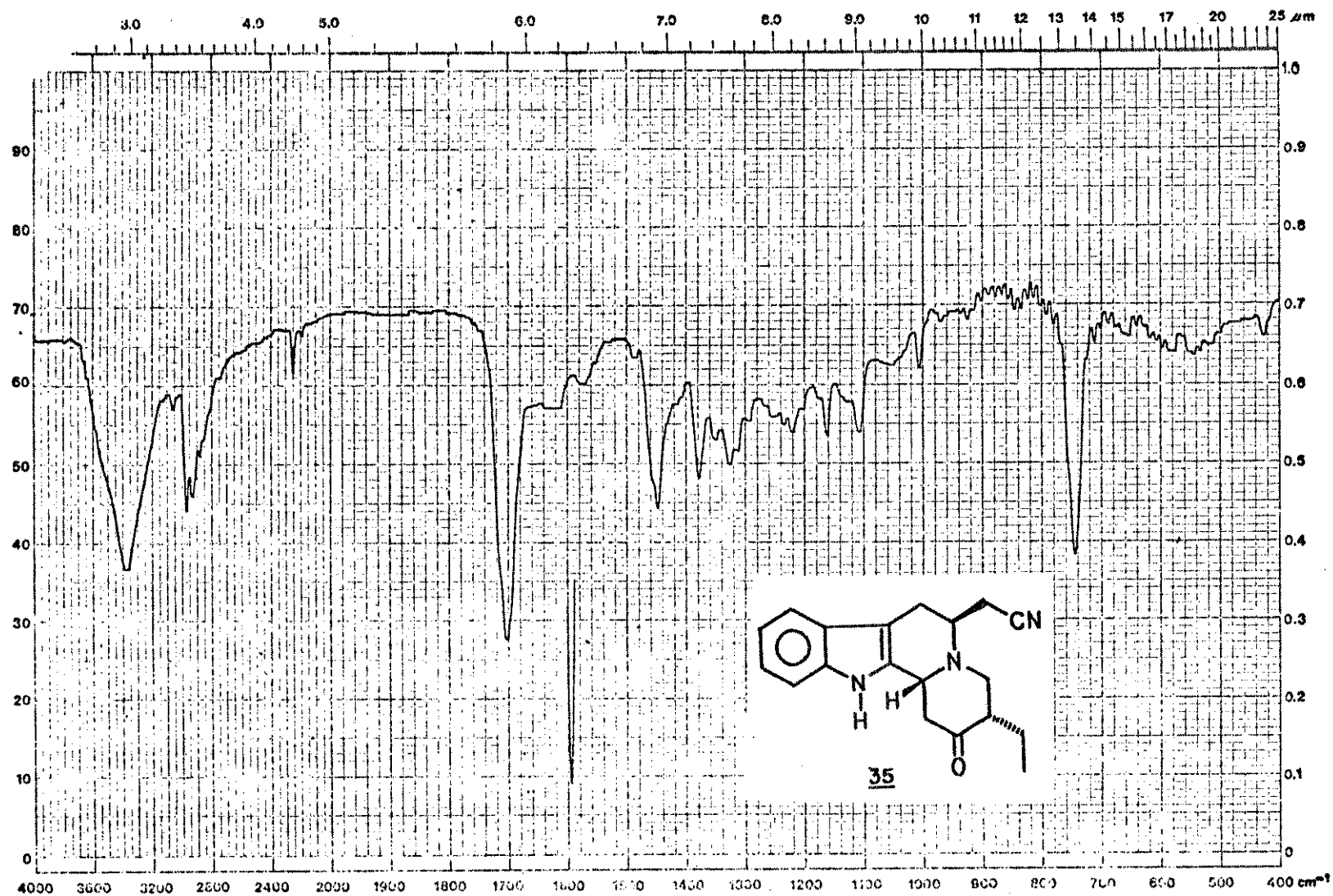


Figura XXXV. Espectro no IV de **35**

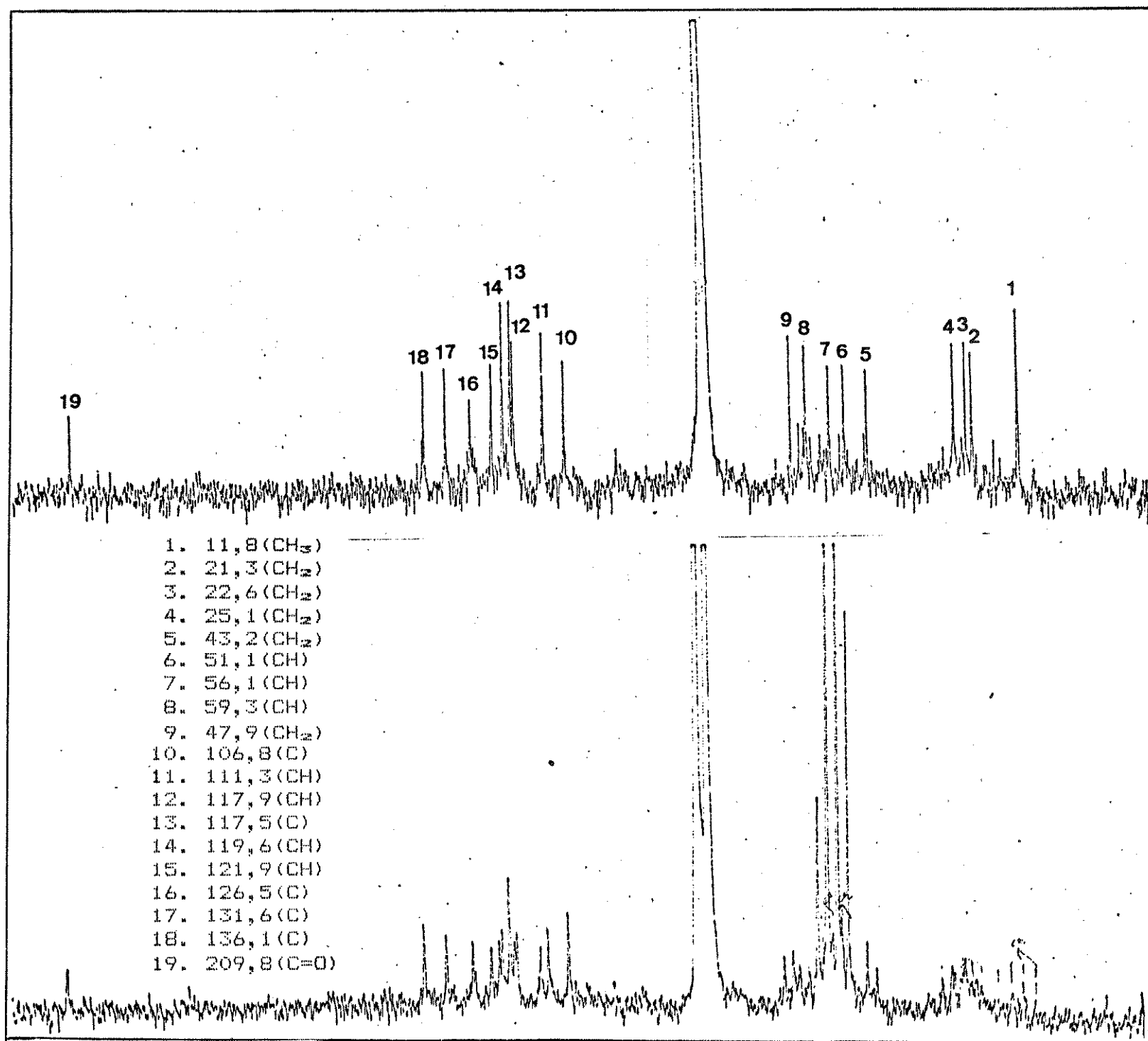


Figura XXXVI. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 35

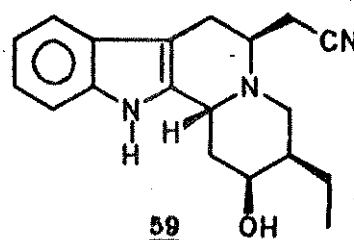
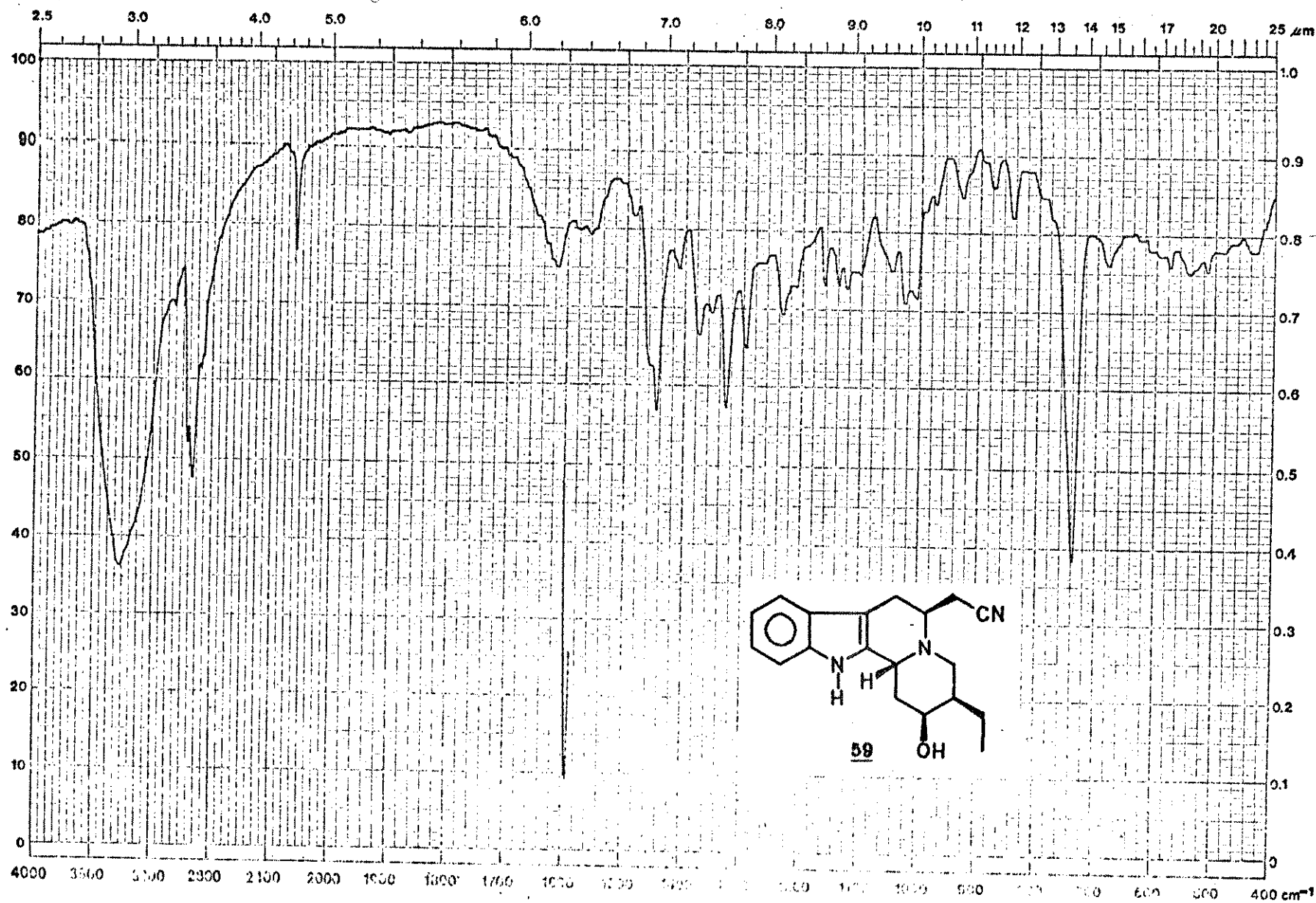


Figura XXXVII. Espectro no IV de **59**

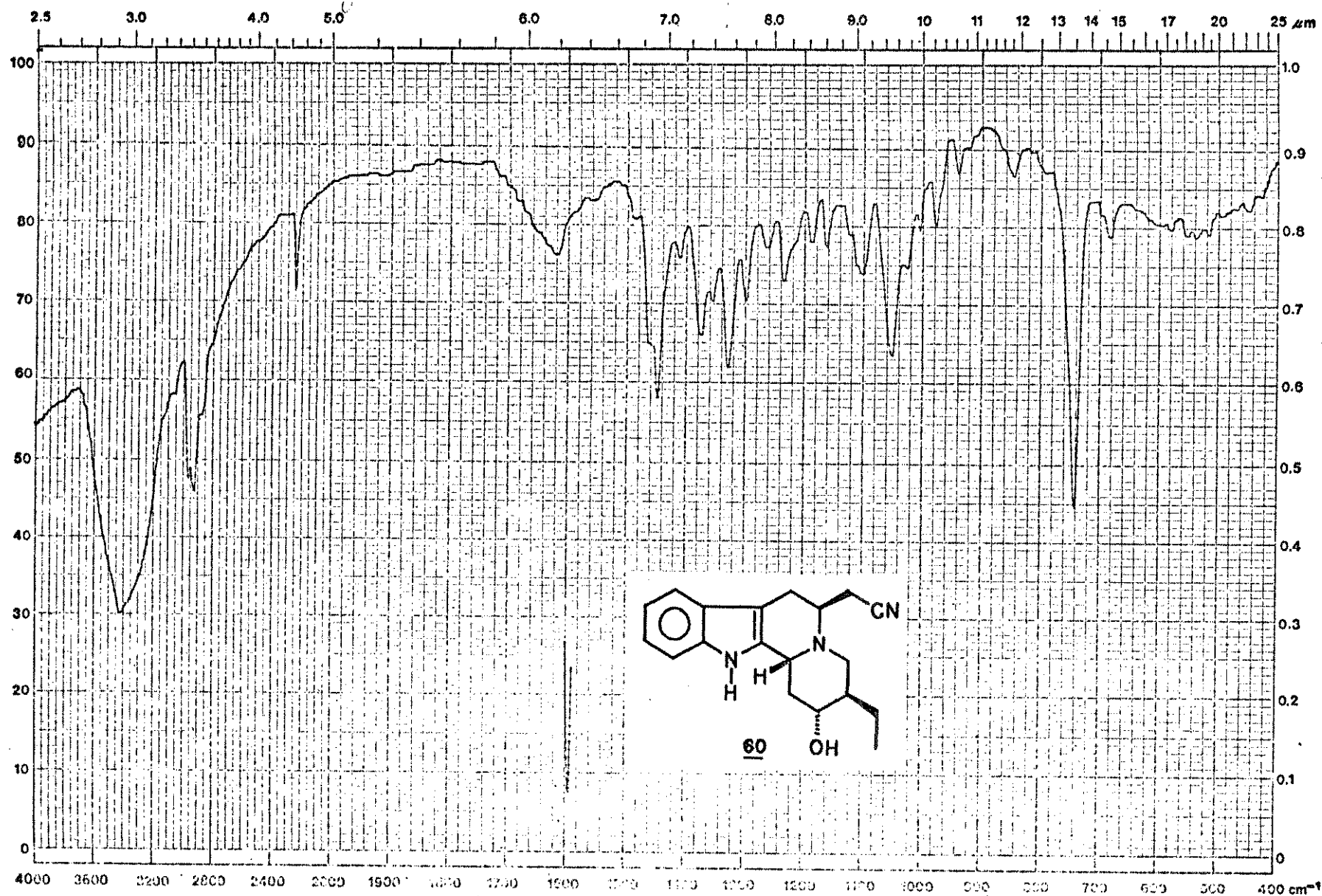


Figura XXXVIII. Espectro no IV de 60

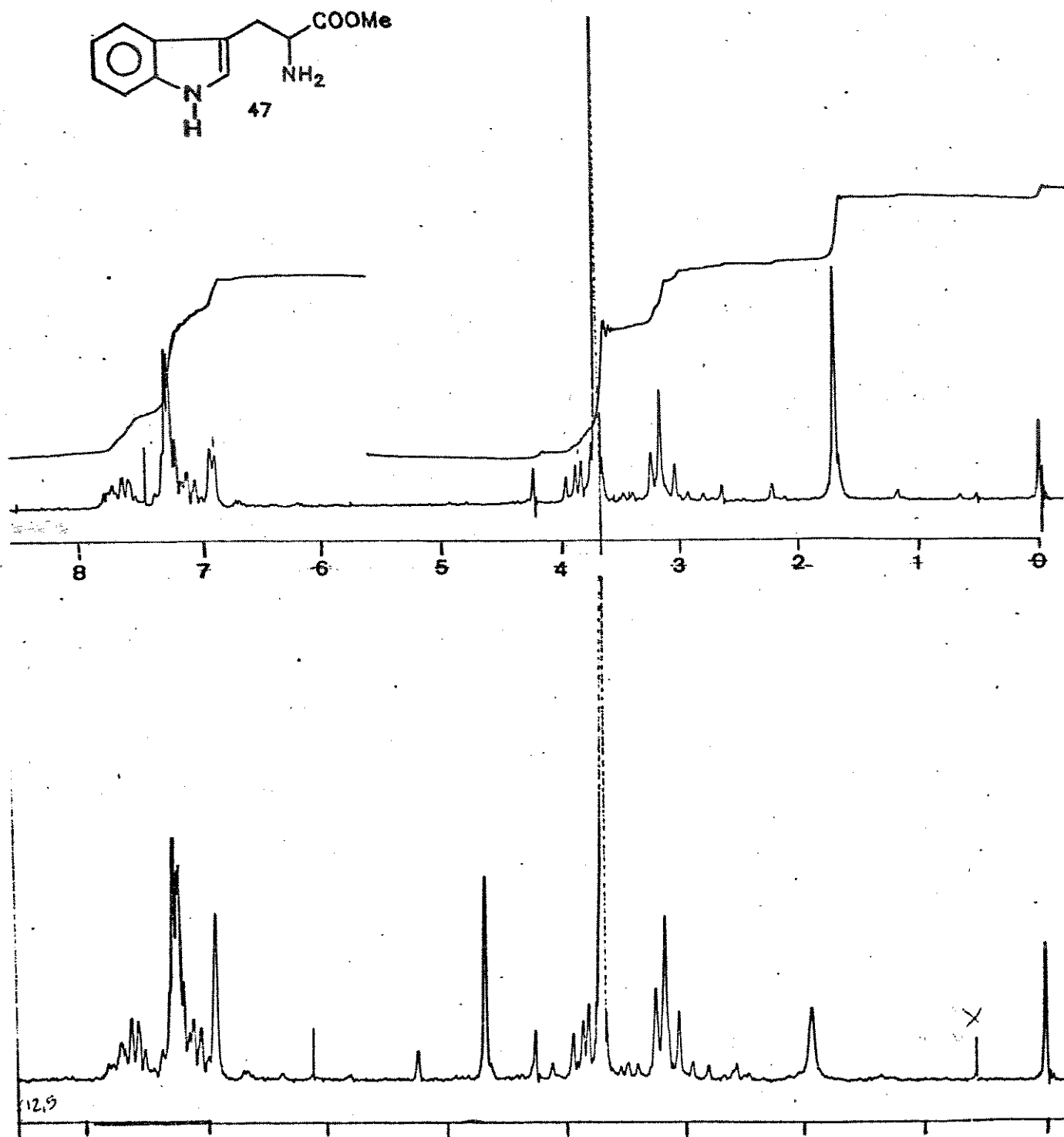


Figura XXXIX. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de **47**

1. 174,8 (C)
2. 135,7 (C)
3. 126,6 (C)
4. 122,8 (CH)
5. 120,9 (CH)
6. 118,3 (CH)
7. 117,7 (CH)
8. 110,8 (CH)
9. 109,2 (C)
10. 54,2 (CH)
11. 51,1 (CH<sub>3</sub>)
12. 30,1 (CH<sub>2</sub>)

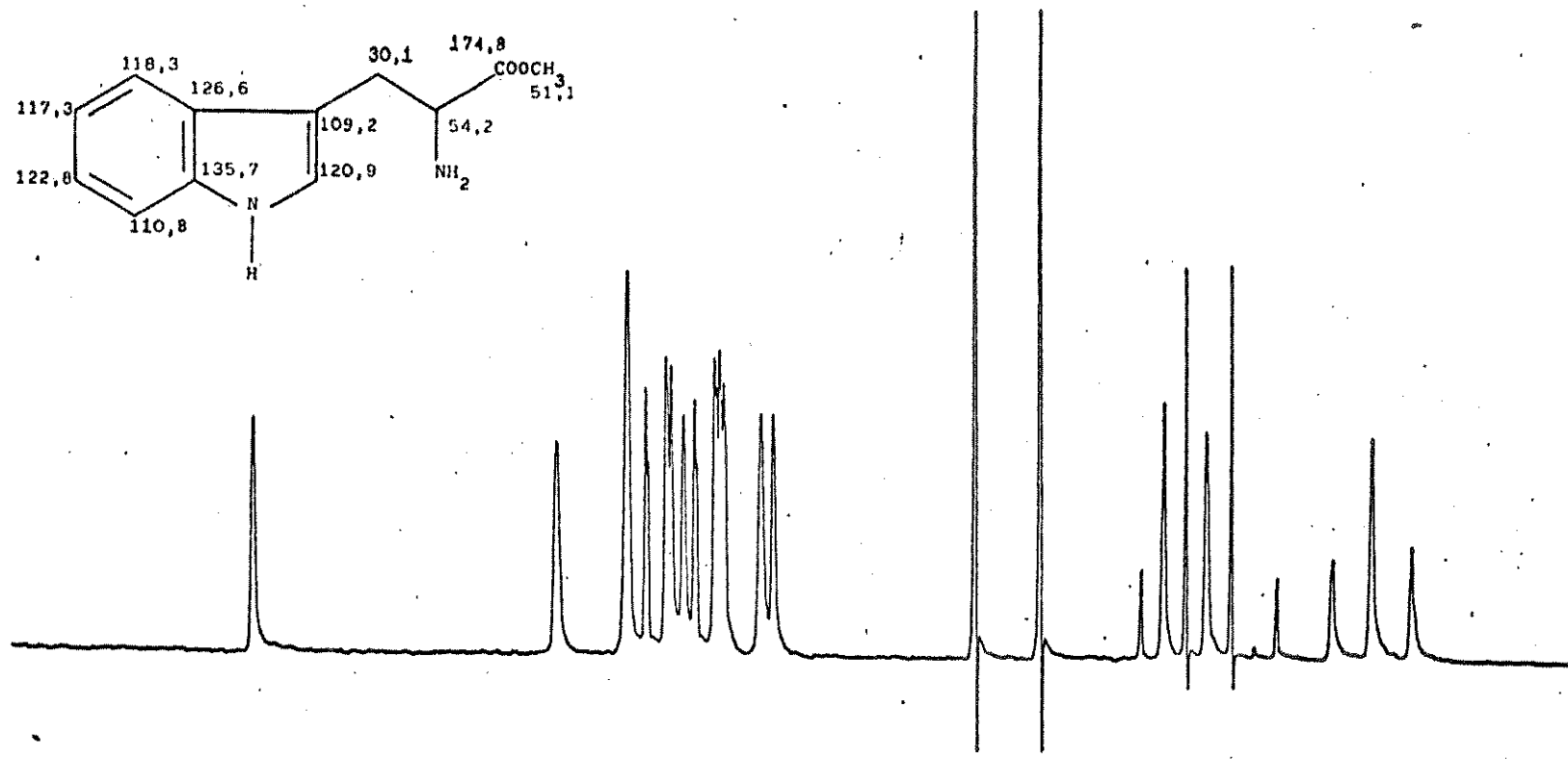
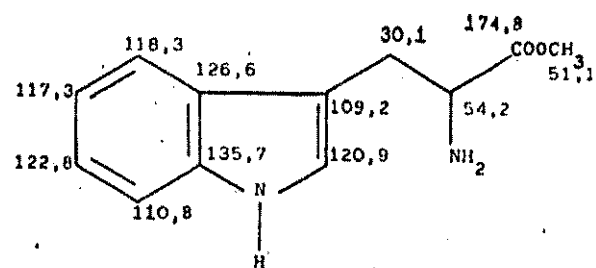
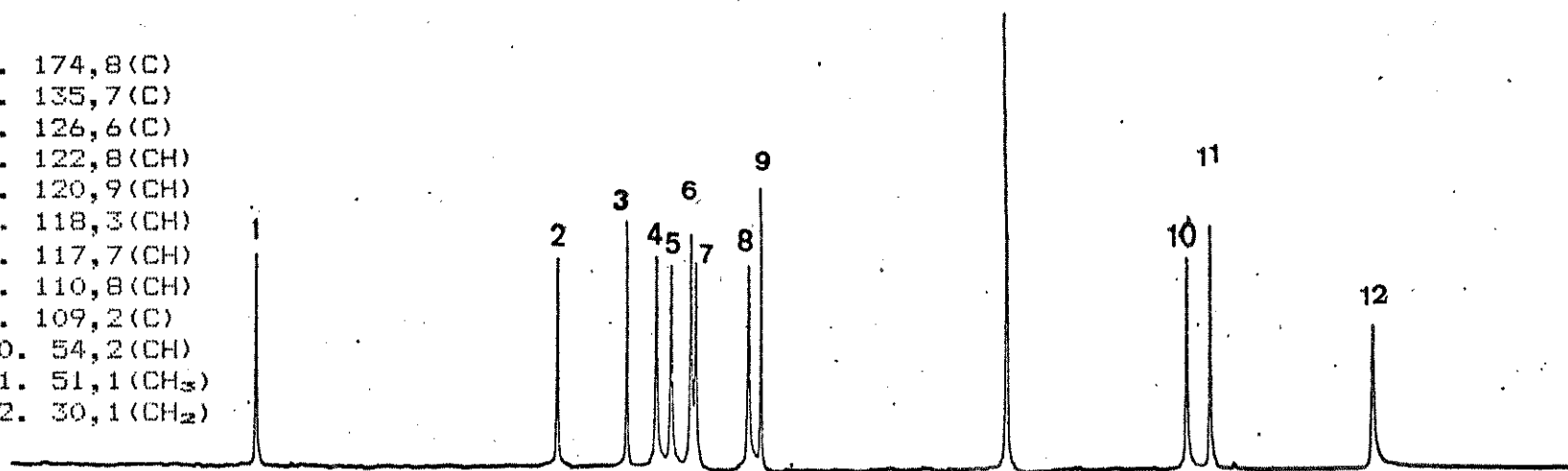


Figura XL. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 47

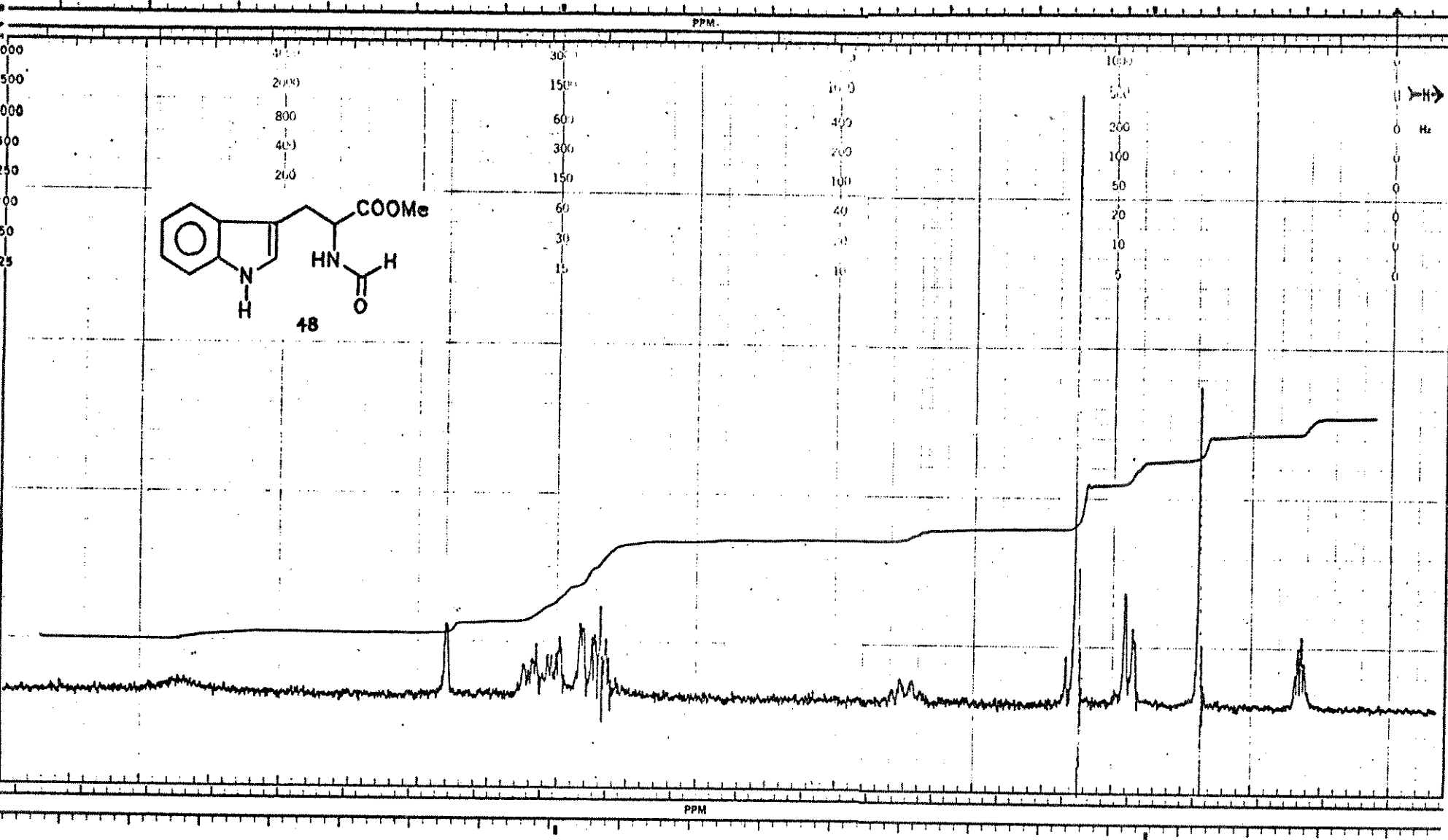


Figura XLI. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de **48**

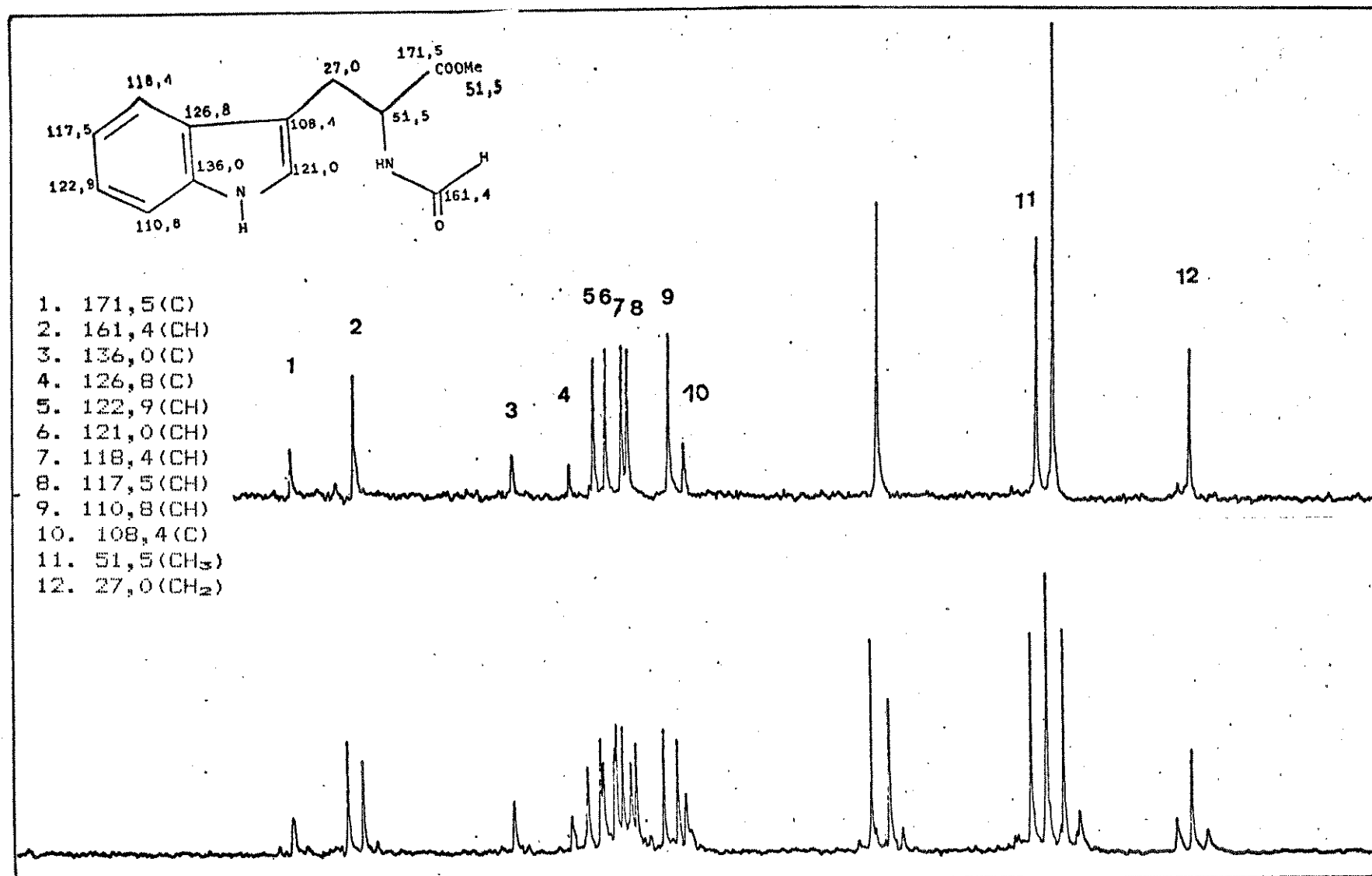


Figura XLII. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de 48





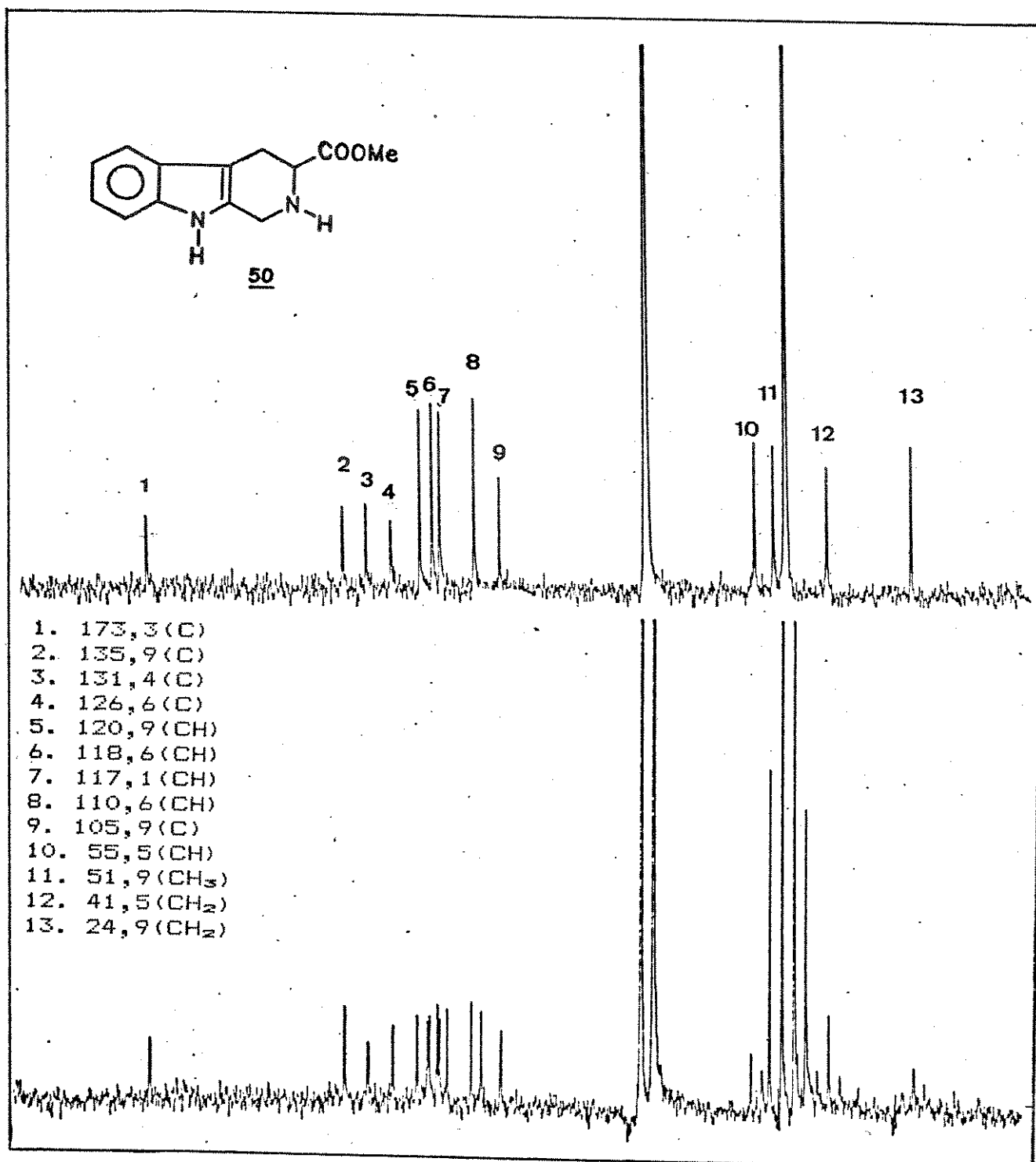


Figura XLIV. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 50

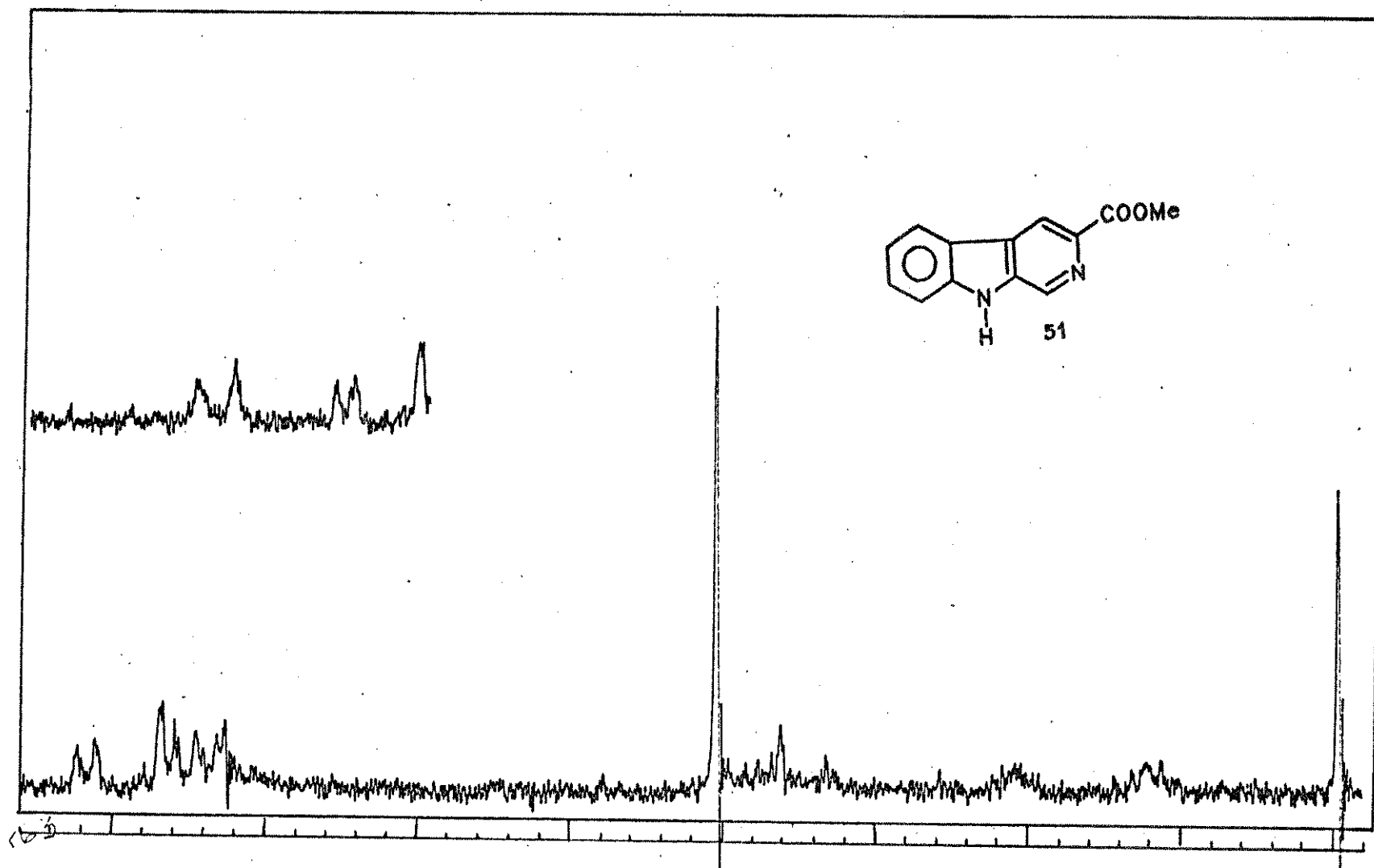


Figura XLV. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de 51

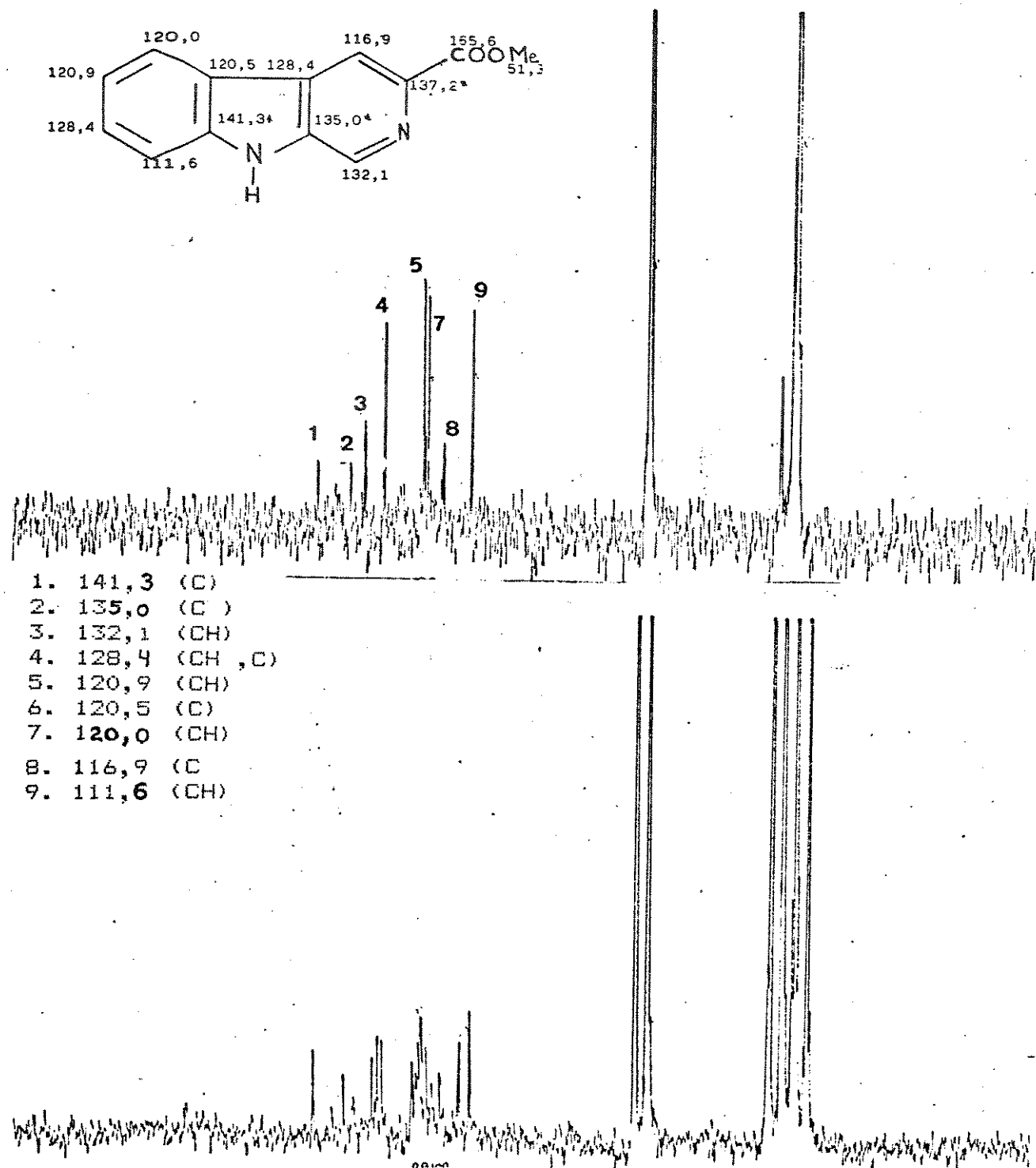


Figura XLVI. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de 51

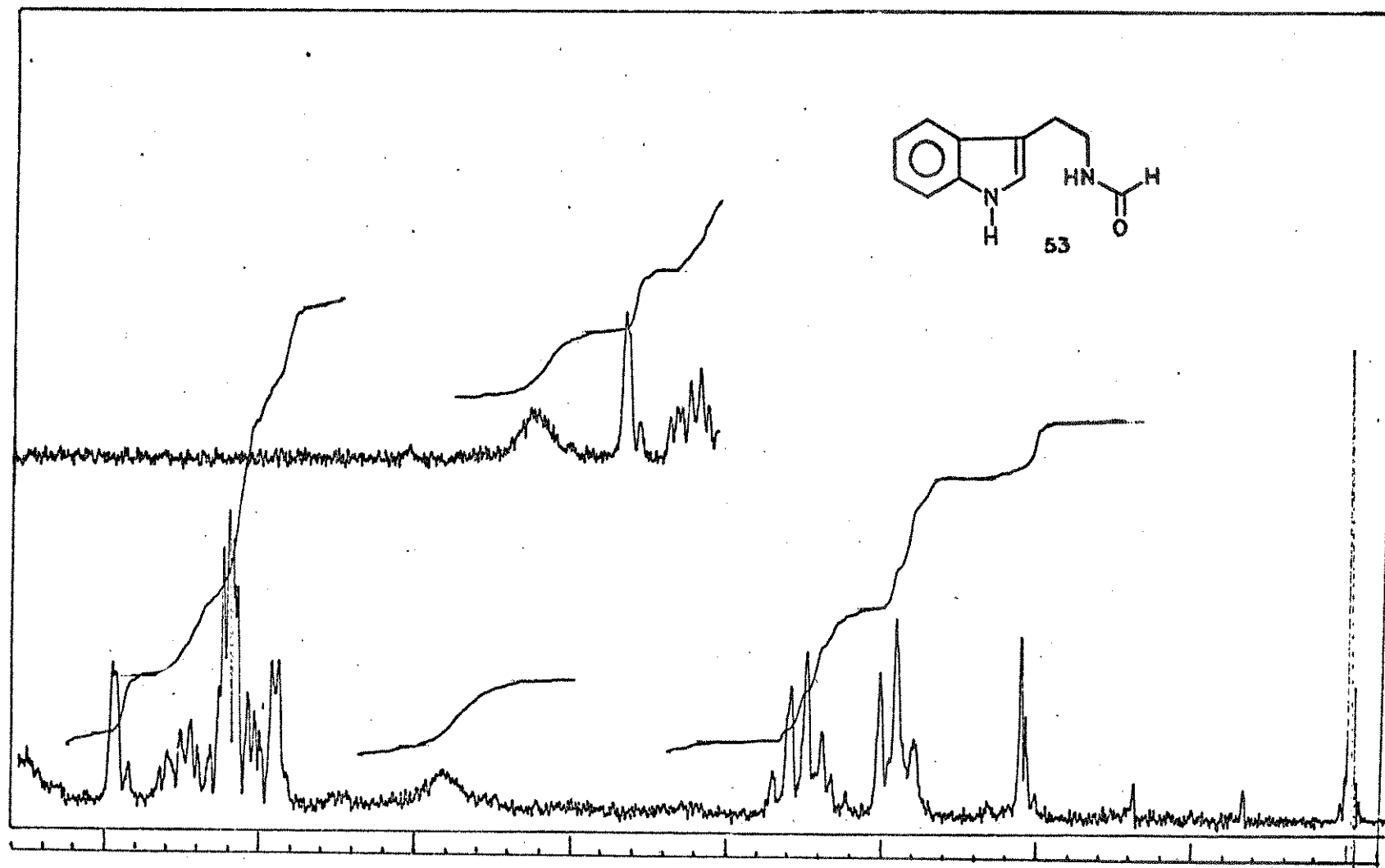


Figura XLVII. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  de 53

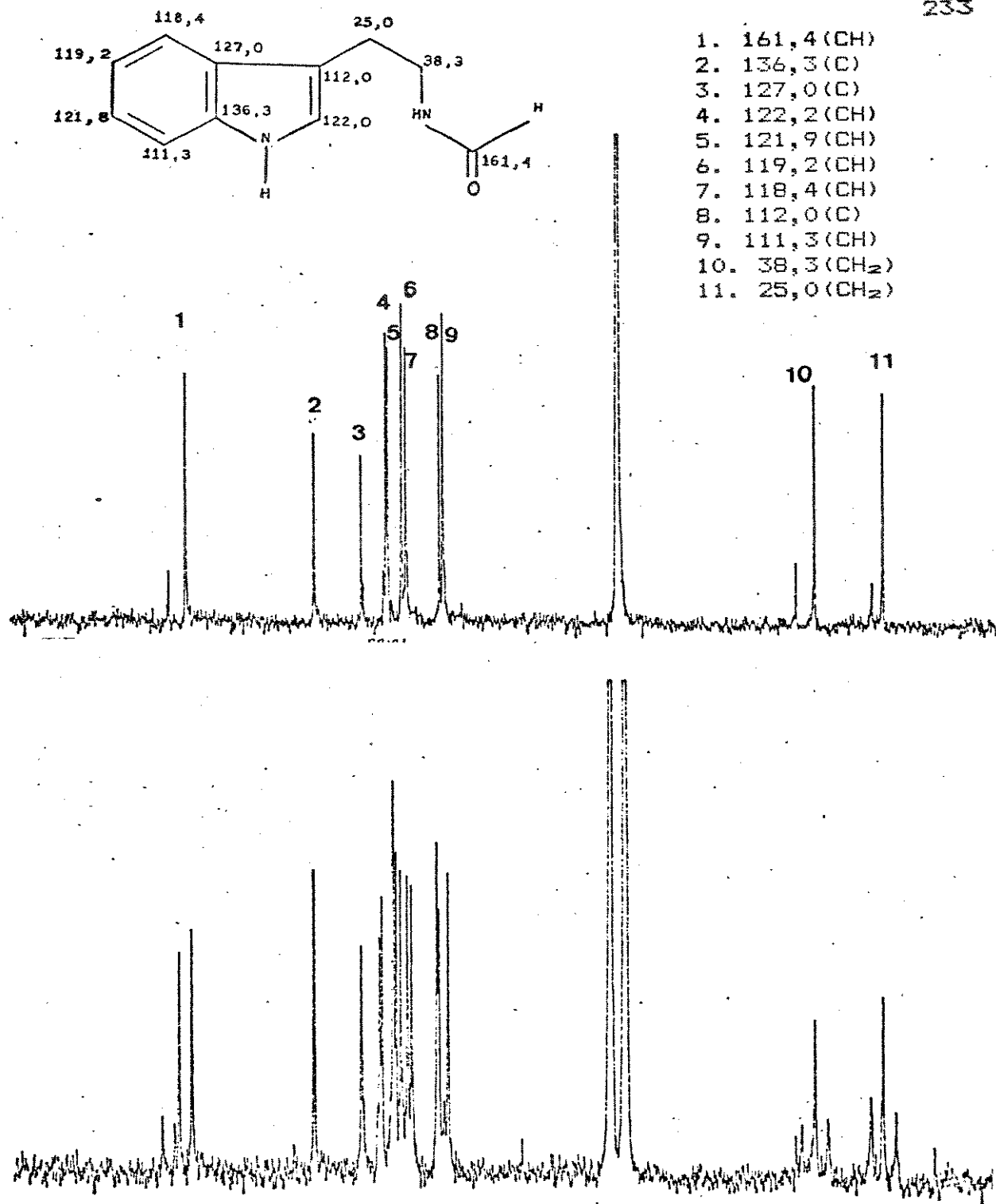


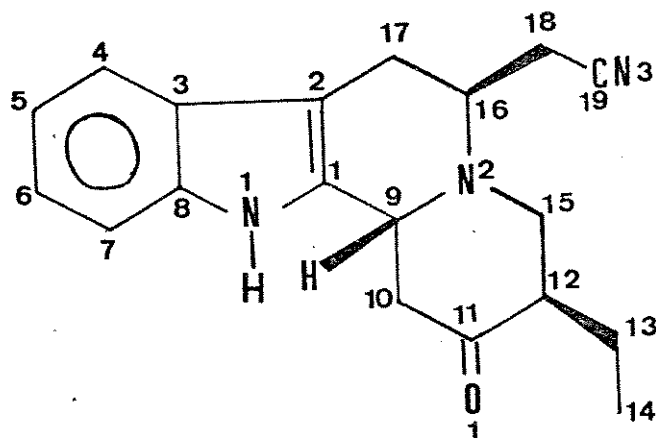
Figura XLVIII. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de **53**

# Apêndice 1: Dados cristalográficos para 33

A estrutura foi resolvida por Métodos Diretos e refinada anisotropicamente fator de concordância final  $R = 0,058$  para 2365 reflexões independentes, com  $I \geq 3\sigma(I)$ . O composto cristaliza com duas moléculas independentes por unidade assimétrica.

$C_{19}H_{21}N_3O$ ,  $M_r = 307,40$ , monoclinico,  $P2_1/c$  (NO 14),  $a = 12,200(7)$ ,  $b = 16,795(2)$ ,  $c = 16,655(3)$  Å,  $\beta = 104,18(3)^\circ$ ,  $Z = 8$ ,  $D_c = 1,234$  g cm $^{-3}$ ,  $\mu(0.71073 \text{ Å}) = 0,71073$  Å,  $\mu = 0,073$  mm $^{-1}$ ,  $F(000) = 1312$ ,  $T = 296$  K.

(numeração cristalográfica)



33

|       |   |       |   |       |          |        |   |        |   |        |          |
|-------|---|-------|---|-------|----------|--------|---|--------|---|--------|----------|
| C(2)  | - | C(1)  | - | C(9)  | 126.8(4) | C(2')  | - | C(1')  | - | C(9')  | 126.1(4) |
| C(2)  | - | C(1)  | - | N(1)  | 110.4(4) | C(2')  | - | C(1')  | - | N(1')  | 110.8(4) |
| C(9)  | - | C(1)  | - | N(1)  | 122.7(4) | C(9')  | - | C(1')  | - | N(1')  | 123.1(4) |
| C(1)  | - | C(2)  | - | C(3)  | 107.8(4) | C(1')  | - | C(2')  | - | C(3')  | 107.7(4) |
| C(1)  | - | C(2)  | - | C(17) | 120.7(4) | C(1')  | - | C(2')  | - | C(17') | 122.2(4) |
| C(3)  | - | C(2)  | - | C(17) | 131.4(4) | C(3')  | - | C(2')  | - | C(17') | 130.0(4) |
| C(2)  | - | C(3)  | - | C(4)  | 135.0(5) | C(2')  | - | C(3')  | - | C(4')  | 135.0(4) |
| C(2)  | - | C(3)  | - | C(8)  | 105.9(4) | C(2')  | - | C(3')  | - | C(8')  | 105.7(4) |
| C(4)  | - | C(3)  | - | C(8)  | 119.1(4) | C(4')  | - | C(3')  | - | C(8')  | 119.2(4) |
| C(3)  | - | C(4)  | - | C(5)  | 117.8(5) | C(3')  | - | C(4')  | - | C(5')  | 118.6(5) |
| C(4)  | - | C(5)  | - | C(6)  | 122.4(5) | C(4')  | - | C(5')  | - | C(6')  | 121.4(5) |
| C(5)  | - | C(6)  | - | C(7)  | 121.4(6) | C(5')  | - | C(6')  | - | C(7')  | 122.0(5) |
| C(6)  | - | C(7)  | - | C(8)  | 117.1(5) | C(6')  | - | C(7')  | - | C(8')  | 116.4(5) |
| C(3)  | - | C(8)  | - | C(7)  | 122.1(5) | C(3')  | - | C(8')  | - | C(7')  | 122.3(4) |
| C(3)  | - | C(8)  | - | N(1)  | 108.9(4) | C(3')  | - | C(8')  | - | N(1')  | 108.1(4) |
| C(7)  | - | C(8)  | - | N(1)  | 129.1(4) | C(7')  | - | C(8')  | - | N(1')  | 129.6(4) |
| C(1)  | - | C(9)  | - | C(10) | 112.2(4) | C(1')  | - | C(9')  | - | C(10') | 111.4(3) |
| C(1)  | - | C(9)  | - | N(2)  | 107.5(3) | C(1')  | - | C(9')  | - | N(2')  | 107.4(3) |
| C(10) | - | C(9)  | - | N(2)  | 107.1(3) | C(10') | - | C(9')  | - | N(2')  | 107.9(3) |
| C(9)  | - | C(10) | - | C(11) | 107.8(4) | C(9')  | - | C(10') | - | C(11') | 110.2(4) |
| C(10) | - | C(11) | - | C(12) | 115.2(4) | C(10') | - | C(11') | - | C(12') | 115.8(4) |
| C(10) | - | C(11) | - | O(1)  | 121.0(4) | C(10') | - | C(11') | - | O(1')  | 121.2(4) |
| C(12) | - | C(11) | - | O(1)  | 123.7(4) | C(12') | - | C(11') | - | O(1')  | 122.9(4) |
| C(11) | - | C(12) | - | C(13) | 112.1(4) | C(11') | - | C(12') | - | C(13') | 112.9(4) |
| C(11) | - | C(12) | - | C(15) | 106.5(3) | C(11') | - | C(12') | - | C(15') | 107.4(4) |
| C(13) | - | C(12) | - | C(15) | 112.1(4) | C(13') | - | C(12') | - | C(15') | 113.3(4) |
| C(12) | - | C(13) | - | C(14) | 112.2(4) | C(12') | - | C(13') | - | C(14') | 114.7(4) |
| C(12) | - | C(15) | - | N(2)  | 111.6(3) | C(12') | - | C(15') | - | N(2')  | 109.6(3) |
| C(17) | - | C(16) | - | C(18) | 108.5(4) | C(17') | - | C(16') | - | C(18') | 111.7(4) |
| C(17) | - | C(16) | - | N(2)  | 108.5(4) | C(17') | - | C(16') | - | N(2')  | 108.4(3) |
| C(18) | - | C(16) | - | N(2)  | 115.9(4) | C(18') | - | C(16') | - | N(2')  | 112.9(4) |
| C(2)  | - | C(17) | - | C(16) | 108.5(4) | C(2')  | - | C(17') | - | C(16') | 108.5(4) |
| C(16) | - | C(18) | - | C(19) | 113.8(4) | C(16') | - | C(18') | - | C(19') | 109.0(4) |
| C(18) | - | C(19) | - | N(3)  | 178.2(6) | C(18') | - | C(19') | - | N(3')  | 177.6(6) |
| C(1)  | - | N(1)  | - | C(8)  | 107.0(3) | C(1')  | - | N(1')  | - | C(8')  | 107.6(3) |
| C(9)  | - | N(2)  | - | C(15) | 110.6(3) | C(9')  | - | N(2')  | - | C(15') | 110.4(3) |
| C(9)  | - | N(2)  | - | C(16) | 115.7(3) | C(9')  | - | N(2')  | - | C(16') | 115.8(3) |
| C(15) | - | N(2)  | - | C(16) | 115.0(3) | C(15') | - | N(2')  | - | C(16') | 113.4(3) |

ângulos de ligação interatômicas (°)



Interatomic bond distances (Å).

Interatomic bond distances (Å).

|       |   |       |          |        |   |        |          |
|-------|---|-------|----------|--------|---|--------|----------|
| C(1)  | - | C(2)  | 1.359(7) | C(1')  | - | C(2')  | 1.342(6) |
| C(1)  | - | C(9)  | 1.485(6) | C(1')  | - | C(9')  | 1.493(6) |
| C(1)  | - | N(1)  | 1.387(6) | C(1')  | - | N(1')  | 1.390(6) |
| C(2)  | - | C(3)  | 1.426(7) | C(2')  | - | C(3')  | 1.442(7) |
| C(2)  | - | C(17) | 1.513(7) | C(2')  | - | C(17') | 1.496(6) |
| C(3)  | - | C(4)  | 1.408(7) | C(3')  | - | C(4')  | 1.399(7) |
| C(3)  | - | C(8)  | 1.415(7) | C(3')  | - | C(8')  | 1.426(6) |
| C(4)  | - | C(5)  | 1.381(9) | C(4')  | - | C(5')  | 1.378(8) |
| C(5)  | - | C(6)  | 1.38(1)  | C(5')  | - | C(6')  | 1.406(8) |
| C(6)  | - | C(7)  | 1.378(9) | C(6')  | - | C(7')  | 1.386(8) |
| C(7)  | - | C(8)  | 1.402(8) | C(7')  | - | C(8')  | 1.402(7) |
| C(8)  | - | N(1)  | 1.386(6) | C(8')  | - | N(1')  | 1.385(6) |
| C(9)  | - | C(10) | 1.551(6) | C(9')  | - | C(10') | 1.532(6) |
| C(9)  | - | N(2)  | 1.488(6) | C(9')  | - | N(2')  | 1.472(5) |
| C(10) | - | C(11) | 1.489(7) | C(10') | - | C(11') | 1.497(7) |
| C(11) | - | C(12) | 1.508(7) | C(11') | - | C(12') | 1.522(6) |
| C(11) | - | O(1)  | 1.228(5) | C(11') | - | O(1')  | 1.233(5) |
| C(12) | - | C(13) | 1.529(7) | C(12') | - | C(13') | 1.531(7) |
| C(12) | - | C(15) | 1.535(6) | C(12') | - | C(15') | 1.533(6) |
| C(13) | - | C(14) | 1.530(8) | C(13') | - | C(14') | 1.475(7) |
| C(15) | - | N(2)  | 1.462(6) | C(15') | - | N(2')  | 1.460(6) |
| C(16) | - | C(17) | 1.527(6) | C(16') | - | C(17') | 1.540(7) |
| C(16) | - | C(18) | 1.555(7) | C(16') | - | C(18') | 1.561(6) |
| C(16) | - | N(2)  | 1.470(6) | C(16') | - | N(2')  | 1.468(6) |
| C(18) | - | C(19) | 1.473(8) | C(18') | - | C(19') | 1.453(8) |
| C(19) | - | N(3)  | 1.127(8) | C(19') | - | N(3')  | 1.137(8) |

distâncias de ligações interatômicas (Å)

| Atom   | X/A        | Y/B       | Z/C        | Biso   |
|--------|------------|-----------|------------|--------|
| C(1)   | -0.1934(4) | 0.4004(3) | 0.1947(3)  | 3.5(2) |
| C(2)   | -0.1962(4) | 0.3199(3) | 0.1864(3)  | 3.6(2) |
| C(3)   | -0.0872(4) | 0.2944(3) | 0.1800(3)  | 3.9(2) |
| C(4)   | -0.0382(5) | 0.2205(3) | 0.1693(3)  | 5.0(2) |
| C(5)   | 0.0733(6)  | 0.2200(3) | 0.1647(3)  | 5.5(2) |
| C(6)   | 0.1365(5)  | 0.2890(5) | 0.1688(3)  | 5.5(2) |
| C(7)   | 0.0914(5)  | 0.3625(3) | 0.1789(3)  | 4.9(2) |
| C(8)   | -0.0214(5) | 0.3644(3) | 0.1845(2)  | 3.8(2) |
| C(9)   | -0.2899(4) | 0.4534(3) | 0.1973(3)  | 3.5(2) |
| C(10)  | -0.2635(4) | 0.5087(3) | 0.2742(3)  | 3.8(2) |
| C(11)  | -0.3671(4) | 0.5559(3) | 0.2732(2)  | 4.2(2) |
| C(12)  | -0.4711(3) | 0.5075(3) | 0.2736(2)  | 3.9(2) |
| C(13)  | -0.5749(4) | 0.5600(3) | 0.2686(3)  | 5.2(2) |
| C(14)  | -0.6714(5) | 0.5146(3) | 0.2918(3)  | 7.6(2) |
| C(15)  | -0.4876(4) | 0.4497(3) | 0.2002(3)  | 4.3(2) |
| C(16)  | -0.4043(4) | 0.3304(3) | 0.1514(3)  | 4.2(2) |
| C(17)  | -0.3044(4) | 0.2741(3) | 0.1817(3)  | 4.4(2) |
| C(18)  | -0.4190(4) | 0.3451(3) | 0.0572(3)  | 4.7(2) |
| C(19)  | -0.5234(5) | 0.3882(3) | 0.0176(4)  | 5.7(3) |
| O(1)   | -0.3669(3) | 0.6288(2) | 0.2678(2)  | 5.4(1) |
| N(1)   | -0.0869(3) | 0.4293(2) | 0.1946(2)  | 3.7(1) |
| N(2)   | -0.3864(3) | 0.4018(2) | 0.2041(2)  | 3.5(1) |
| N(3)   | -0.6030(4) | 0.4205(3) | -0.0147(3) | 8.3(2) |
| C(1')  | -0.2620(4) | 0.7727(3) | 0.0988(3)  | 3.4(2) |
| C(2')  | -0.3099(4) | 0.8271(3) | 0.0420(3)  | 3.3(2) |
| C(3')  | -0.4252(4) | 0.8378(3) | 0.0473(3)  | 3.7(2) |
| C(4')  | -0.5167(5) | 0.8839(3) | 0.0049(3)  | 4.4(2) |
| C(5')  | -0.6190(5) | 0.8756(3) | 0.0252(3)  | 5.6(2) |
| C(6')  | -0.6314(4) | 0.8247(3) | 0.0894(4)  | 5.3(2) |
| C(7')  | -0.5426(5) | 0.7792(3) | 0.1343(3)  | 4.5(2) |
| C(8')  | -0.4395(4) | 0.7860(3) | 0.1118(3)  | 3.5(2) |
| C(9')  | -0.1432(3) | 0.7432(2) | 0.1149(2)  | 3.4(2) |
| C(10') | -0.1390(4) | 0.6521(3) | 0.1126(3)  | 4.0(2) |
| C(11') | -0.0208(4) | 0.6245(2) | 0.1179(3)  | 4.2(2) |
| C(12') | 0.0387(4)  | 0.6635(3) | 0.0577(3)  | 3.9(2) |
| C(13') | 0.1620(4)  | 0.6372(3) | 0.0712(3)  | 5.3(2) |
| C(14') | 0.1773(5)  | 0.5566(3) | 0.0405(3)  | 7.1(2) |
| C(15') | 0.0251(4)  | 0.7538(3) | 0.0645(3)  | 3.9(2) |
| C(16') | -0.1189(4) | 0.8576(3) | 0.0256(3)  | 3.5(2) |
| C(17') | -0.2465(4) | 0.8661(3) | -0.0137(3) | 4.0(2) |
| C(18') | -0.0785(4) | 0.9155(3) | 0.1003(3)  | 4.3(2) |
| C(19') | -0.0889(4) | 0.9969(4) | 0.0699(3)  | 5.2(2) |
| O(1')  | 0.0247(2)  | 0.5740(2) | 0.1690(2)  | 5.1(1) |
| N(1')  | -0.3375(3) | 0.7480(2) | 0.1442(2)  | 3.7(1) |
| N(2')  | -0.0948(3) | 0.7738(2) | 0.0482(2)  | 3.4(1) |
| N(3')  | -0.0985(4) | 1.0596(3) | 0.0434(3)  | 7.5(2) |

coordenadas atômicas fracionárias e  
parâmetros térmicos isotrópicos equivalentes ( $\text{\AA}^2$ )