

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA



"ROTAS DE PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS PARA
A SÍNTESE DE ALCALÓIDES INDÓLICOS E EXTRA-
ÇÃO DE PRODUTOS NATURAIS RELACIONADOS"

Antonio Carlos Siani

Tese de Mestrado

Orientador : Prof. Dr. Edmundo Alfredo Rúveda

CAMPINAS - 1980

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL



COORDENAÇÃO DOS CURSOS DE PÓS-GRADUAÇÃO

UNICAMP

AUTORIZAÇÃO PARA QUE A UNICAMP POSSA FORNECER, A PRE-
ÇO DE CUSTO, CÓPIAS DA TESE A INTERESSADOS

Nome do Aluno: **Antonio Carlos Siani**

Nº de Identificação: **775040**

Endereço para Correspondência: **Instituto de Química - UNICAMP**

Curso: **Mestrado em Química**

Nome do Orientador: **Prof. Dr. Edmundo Alfredo Rúveda**

Título da Dissertação ou Tese: **"Rotas de preparação de intermediários
para a Síntese de Alcalóides e Extração
de produtos naturais relacionados".**

Data proposta para a Defesa: **01/07/80**

(O Aluno deverá assinar um dos 3 itens abaixo)

1) Autorizo a Universidade Estadual de Campinas a partir des
ta data, a fornecer, a preço de custo, cópias de minha Dissertação ou
Tese a interessados.

16/06/80

Data

assinatura do aluno

2) Autorizo a Universidade Estadual de Campinas, a fornecer, a
partir de dois anos após esta data, a preço de custo, cópias de minha
Dissertação ou Tese a interessados.

1/1

Data

assinatura do aluno

3) Solicito que a Universidade Estadual de Campinas me consul
te, dois anos após esta data, quanto à minha autorização para o forne
cimento de cópias de minha Dissertação ou Tese, a preço de custo, a in
teressados.

1/1

Data

De acordo:

Prof. Dr. **Edmundo Alfredo Rúveda**
Orientador

assinatura do aluno

AGRADECIMENTOS

- Ao amigo Nelson Frghetto, pela disponibilidade técnica na obtenção das análises elementares
- À prfa. dra. Ruiess v.F. de Bravo, pelo espectro MIKES
- À prof. dra. Anita J. Marsaioli, pelas valiosas sugestões científicas e de moral
- Aos amigos e colegas de vida e trabalho pelo auxílio nas horas próprias e oportunidades de convívio
- Ao orientador desse trabalho prof. dr. Edmundo A. Fúveda, pela lição de ciência e dignidade
- Aos meus pais pela existência
- A Deus

Um filho adotivo de parto difícil...
que me trouxe aprendizado

RESUMO

No presente trabalho são apresentadas rotas de preparação de moléculas intermediárias chaves (sintones) que posteriormente possam conduzir à alcalóides indólicos do tipo Vinca (vincamina, erubunamonina - hipotensores cerebrais) e Stricnos (estricnina). O projeto de pesquisa resume-se em duas etapas : a preparação de substratos imídicos (N-(o)toluillglutarimida, N-(o)toluillglutaconimida, N-(o)toluilmaleinida e derivados) e no comportamento desses substratos em meio básico. A ação da base visa a formação de um carbânion no centro aromático das moléculas de substratos, que possa conduzir à formação de um terceiro ciclo, via um ataque intramolecular. Por isso são ensaiadas condições propícias à formação desse carbânion cinético, em preferência aos possíveis carbânions termodinâmicos, no meio reacional. Paralelamente, foi realizado um estudo - de extração dos alcalóides da planta da espécie Aspidosperma gomezianum, na tentativa de se obter compostos relacionados ao objetivo sintético, e como forma de aprendizado técnico (métodos de extração, isolamento e identificação) e científico.

*Jamais exporei o meu próprio trabalho
ao julgamento de homem ou sistema al-
gum sem antes dele adquirir consciên-
cia de que me significa muito mais -
que qualquer avaliação.*

Para todos que eu conheci até hoje

ÍNDICE

I - INTRODUÇÃO

I.1 - Aspectos Gerais.....	2
I.2 - Considerações Teóricas.....	2
I.2.1 - O núcleo indólico.....	2
I.2.2 - Sínteses do núcleo indólico.....	3
I.2.3 - Alcalóides indólicos.....	5
I.2.4 - Sínteses de alcalóides indólicos.....	8
I.3 - Objetivos.....	9

II - SUBSTRATO A

Proposição nº 1	17
II.1 - Preparação do Substrato A.....	18
II.2 - Testes com as Bases.....	20
II.2.1 - t-Butóxido de potássio.....	20
II.2.2 - Hidreto de sódio.....	22
II.2.3 - Ânion do dimetilsulfóxido.....	22
II.2.4 - Amideto de sódio.....	23
II.2.5 - Diisopropilamideto de lítio.....	24
II.2.6 - N,N-2,2,6,6-tetrametilpiperideto de lítio.....	24
II.2.7 - Reação de Madelung.....	25
II.3 - Conclusão.....	26

III - SUBSTRATO B

Proposição nº 2	30
III.1 - Preparação do Substrato B.....	31
III.1.1 - Resultados.....	31
III.1.2 - Discussão.....	36
III.2 - Conclusão.....	38

IV - SUBSTRATO C - SUBSTRATO D

Proposição nº 3	40
IV.1 - Preparação do Substrato C.....	41
Proposição nº 4	42
IV.2 - Preparação do Substrato D.....	43
IV.3 - Testes com as Bases.....	43
IV.4 - Conclusão.....	45

V - SUBSTRATO E

Proposição nº 5	47
V.1 - Desidratação do ácido β -cetoglutárico.....	49
V.2 - Comparação dos resultados obtidos com a literatura..	50
V.3 - Diferenciação entre as estruturas proposta e a da... literatura.....	52
V.4 - Discussão.....	55
V.5 - Conclusão.....	57

VI - EXTRAÇÃO

Proposição nº 6.....	59
VI.1 - Introdução.....	60
VI.2 - Isolamento dos alcalóides da <u>Aspidosperma gomezia-</u> <u>num</u>	61
VI.2.1 - Extrato e fracionamento.....	61
VI.2.2 - Resolução dos alcalóides.....	63
VI.2.3 - Isolamento, purificação e identificação....	64
VI.2.4 - Discussão.....	66
VI.3 - Conclusão.....	70

<u>APÊNDICE A</u> - Experimental.....	71
---------------------------------------	----

<u>APÊNDICE B</u> - Espectros.....	83
------------------------------------	----

<u>APÊNDICE C</u> - Bibliografia.....	121
---------------------------------------	-----

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

atg = átomo-grama
AcOEt = acetato de etila
Ac₂O = anidrido acético
ATF = anidrido trifluoroacético
Bz = benzeno
BuLi = n-butil-lítio
t-BuOH = álcool terc-butílico
t-BuOK = terc-butóxido de potássio
BuNH₂ = n-butilamina
CCD = cromatografia de camada delgada
DCC = diciclohexilcarbodiimida
DMF = N,N-dimetilformamida
DMSO = dimetilsulfóxido
DCGE = α,γ -dicarboetoxiglutacolato de etila
Esq. = esquema
Exp. = experimento
Hx = hexano
HMPT = hexametilfosforotriamida
Hz = hertz
IV = infravermelho
LiTMP = N,N-2,2,6,6-tetrametilpiperideto de lítio
 μ^+ = ion molecular
2-MI = 2-metil-indol
m/e = razão massa/carga
NaOAc = acetato de sódio
o-tol = orto-toluidina
NBS = N-bromosuccinimida
iPr₂NLi = diisopropilamideto de lítio
ref. = referência
RMN = espectro de ressonância magnética protônica
RMN(¹³C) = espectro de ressonância magnética de carbono-13
UV = ultravioleta
s = sinal singlete (RMN)
d = sinal dublete (RMN)
dd = sinal duplo dublete (RMN)
t = sinal triplete (RMN)
dt = sinal duplo triplete (RMN)
q = sinal quarteto (RMN)
m = sinal multiplete (RMN); intensidade média (IV)
F = intensidade forte (IV)
f = intensidade fraca (IV)
b = sinal largo, "broad"
ppm = partes por milhão
Et = etil
Me = metil
EtOH = etanol
MeOH = metanol
EtOK = etóxido de potássio
Ar = aril
solv = solvente
py = piridina

pré-errata - sempre onde se lê "metil aromático", leia-se
"metil ligado ao anel aromático"

NOTAÇÕES

Exp. An - Experimento n do anêndice A ($n = 1, 2, 3, \dots$)

Bn - Espectro n do Anêndice B ($n = 1, 2, 3, \dots$)

OBSERVAÇÕES

- a) Os deslocamentos nos espectros de RMN(^1H) estão explícitos em termos δ e medidos em ppm.
- b) Em alguns espectros de IV, a região abaixo de -1400 cm^{-1} foi suprimida; ou pela má resolução - apresentada (geralmente aqueles obtidos em CHCl_3), ou pela ausência de interesse imediato. (Anêndice B)
- c) Os dados de alguns espectros de massa não foram obtidos em acoplamento com o computador. Ao invés do espectrograma, segue a listagem dos picos de absorção. (Anêndice B)

-----00000000-----

I.1 - ASPECTOS GERAIS

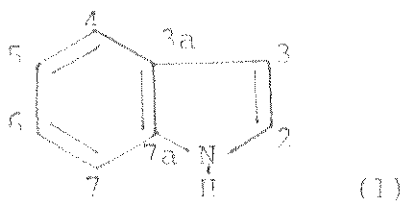
Um dos mais complexos ramos da química orgânica constitui-se naquele dedicado ao estudo dos compostos heterocíclicos, pelas suas implicações teóricas e significatividade bio-industrial. Faz parte dessa classe de compostos a maioria dos alcalóides conhecidos: os alcalóides indólicos, de particular interesse nesse trabalho.

De estruturas complexas, esses compostos sempre exigiram mais esforços no sentido da elucidação de suas estruturas do que na constatação de suas propriedades.

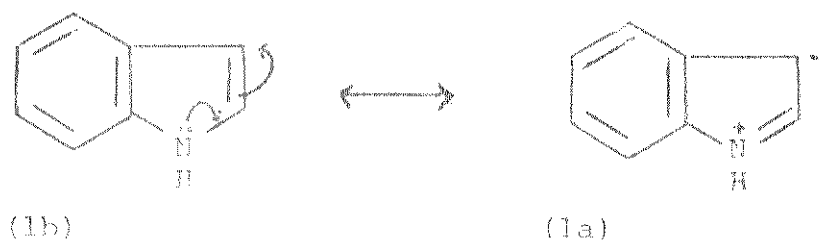
Recentemente, a química dos alcalóides indólicos alcançou um rápido desenvolvimento; não apenas pelo seu interesse intrínseco ao representar uma vasta área dentro da química dos produtos naturais, mas também pela possibilidade de muitos deles - possuírem alto valor terapêutico. Estas duas alternativas motivam o interesse atual no sentido da investigação de novos processos sintéticos. O avanço recente nesse campo muito se deve ao desenvolvimento dos mais variados métodos de pesquisa; à contínua modernização espectroscópica, ao surgimento de refinadas técnicas de isolamento e separação de compostos, e à possibilidade de sínteses cada vez mais sofisticadas.

I.2 - CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS

I.2.1 - O núcleo indólico - O indol e alguns de seus derivados são conhecidos desde há muito tempo atrás¹, e sua estrutura e nomenclatura foram propostas inicialmente por Bayer² e mais tarde por Fisher³. O núcleo indólico^{4a} (indol) constitui-se da fusão de um anel benzênico e um pirrol nas posições 2 e 3 do último:



O indol tem caráter aromático: apresenta estrutura plana e 10 elétrons ressonantes, com energia de ressonância de 47 Kcal/mol. Ponto de fusão 52-54°C e ponto de ebulição - 254°C. Momento dipolar igual a 2,38 D em dioxano e 2,11 D em benzeno (25°C). É solúvel em solventes orgânicos comuns como éter de petróleo, álcool, benzeno, clorofórmio, e água quente. (usada para a recristalização). O grupo N-H do indol é relativamente ácido com pKa 17. Os indóis são altamente reativos frente a ácidos e agentes oxidantes devido à alta concentração da nuvem eletrônica sobre C₃, sendo esta a posição mais reativa do núcleo:

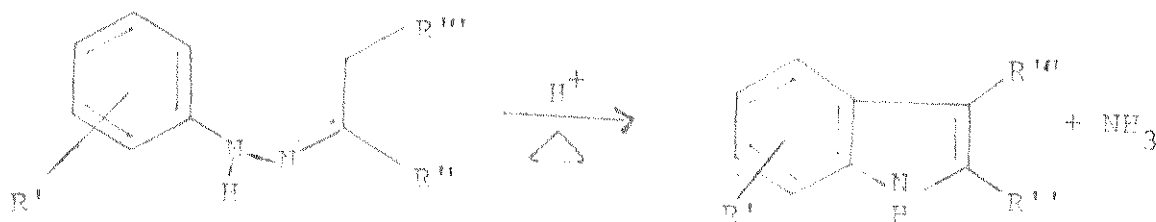


Essas propriedades variam conforme se substituí os hidrogênios do núcleo por grupos diferentes, aparecendo os derivados indólicos.

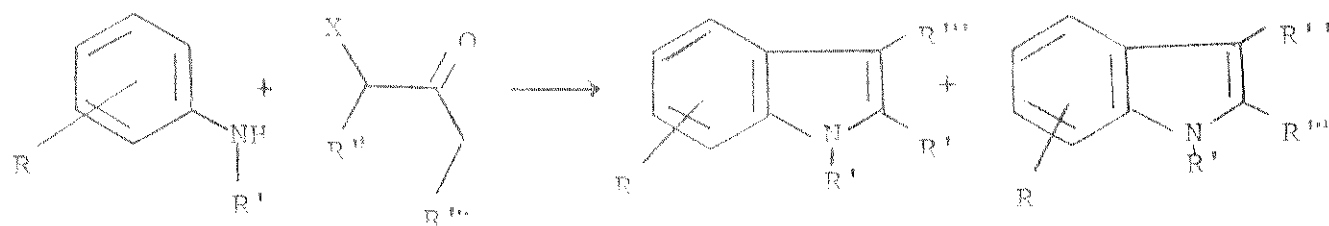
O indol possui também marcantes propriedades espectroscópicas que permitem e caracterizam sua diferenciação e identificação (principalmente absorções no UV e espectro de massa).

I.2.2 - Sínteses do núcleo indólico - Vários métodos para a síntese de indóis foram desenvolvidos e são descritos - na literatura⁵. Seguem abaixo alguns métodos clássicos mais comuns;

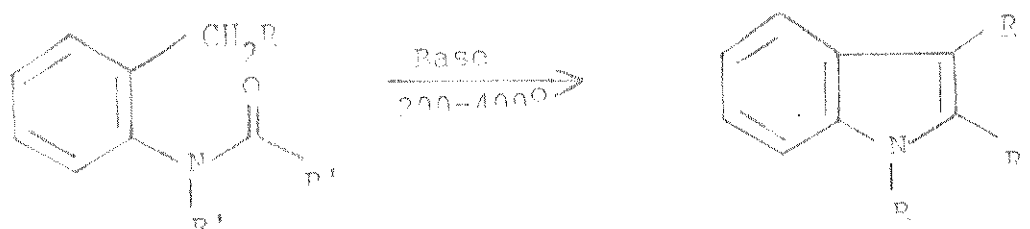
(i) Síntese de Fisher^{4b, 6} - Trata-se de um dos métodos mais utilizados devido a sua versatilidade. Baseia-se no aquecimento de aril-hidrazonas em meio ácido:



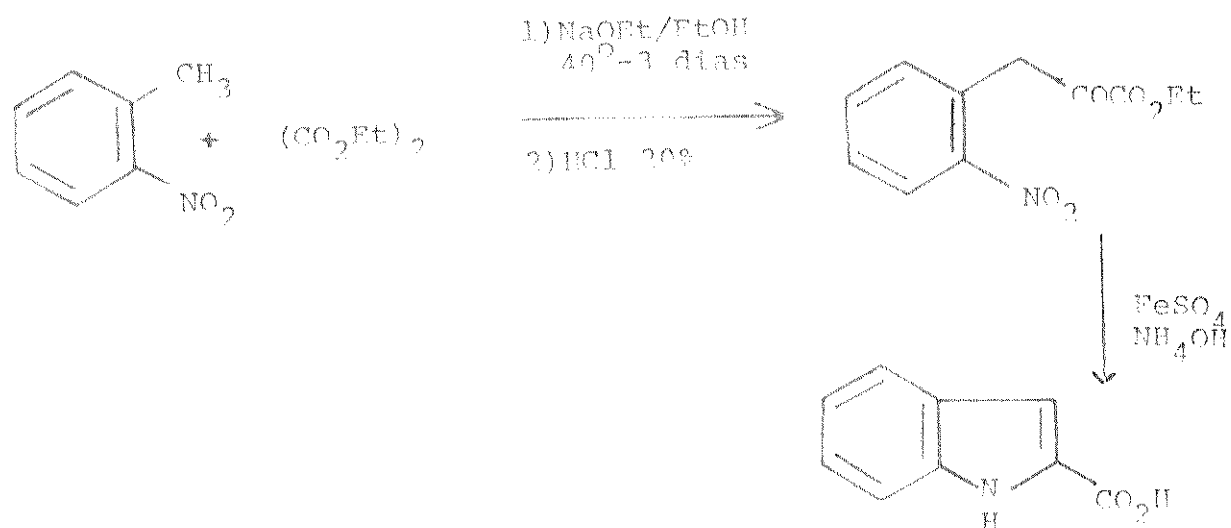
(ii) Síntese de Buschler^{4c, 7} - Baseia-se na reação de aril-aminas com cetonas α -halogenadas, α -hidroxiladas ou α -aniladas:



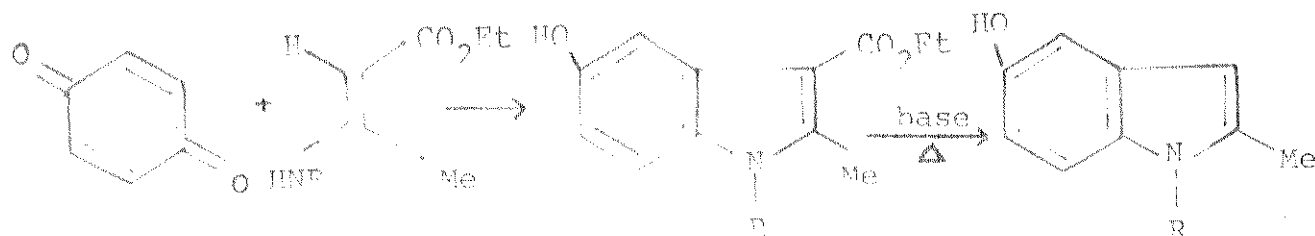
(iii) Síntese de Madelung^{4d, 8} - Baseia-se na ciclização intramolecular de N-ácil-orto-alkuilanilinas na presença de uma base forte e temperatura elevada:



(iv) Síntese de Reissert^{4e, 9} - Baseia-se na ciclização do produto de redução do ácido o-nitropirúvico:



(v) Síntese de Nenitzescu^{4f, 10} - Baseia-se na condensação de p-benzoquinona com α -aminocrotonato de etila:



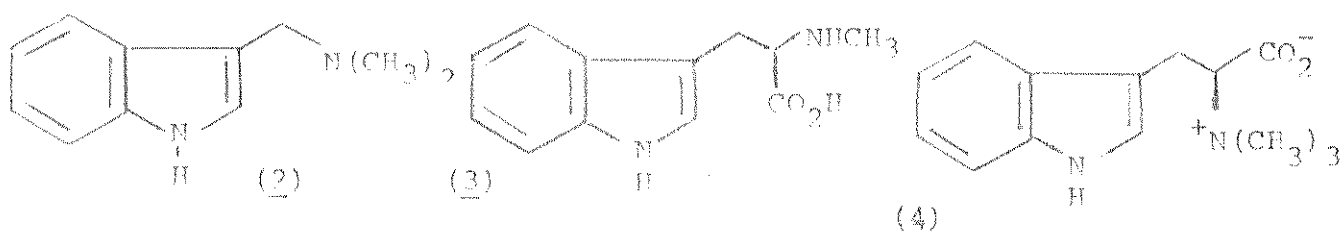
Vários outros processos sintéticos que conduzem ao núcleo indólico ou derivado são conhecidos, como (vi) oxidação de β -hidroxifeniletilaminas^{4g, 11}, (vii) redução de 2, β -dinitroes-tirenos^{4h, 12}; (viii) redução de ciano-orto-nitrobenzil^{4i, 13}, (ix) redução de compostos o-nitrobenzilcarbonílicos^{4j, 14}, e outros.

I.2.3 - Alcalóides indólicos - Os alcalóides são produtos naturais amplamente distribuídos nas plantas, e quase todos apresentam efeitos fisiológicos marcantes. O nome alcalóide refere-se às suas propriedades básicas (*alcalino*), como solubilidade e formação de sal em solução aquosa ácida^{15b}.

Os alcalóides indólicos formam um grupo representativo dentro desta classe de substâncias, e apresentam uma diversidade estrutural muito grande^{15a}.

Na natureza, os alcalóides indólicos são produtos de biossínteses da infinidade de vegetais que os contêm; e é conhecida uma enorme quantidade desse tipo de substâncias (perfazem cerca de 10% dos produtos naturais conhecidos).

Poucos são os alcalóides indólicos que apresentam estrutura simples. Neste caso, a substituição se dá em uma das posições do núcleo indólico¹⁶ como é o caso da gramina¹⁷ 2, abrina¹⁸ 3 e hipaforina^{19, 20} 4 :

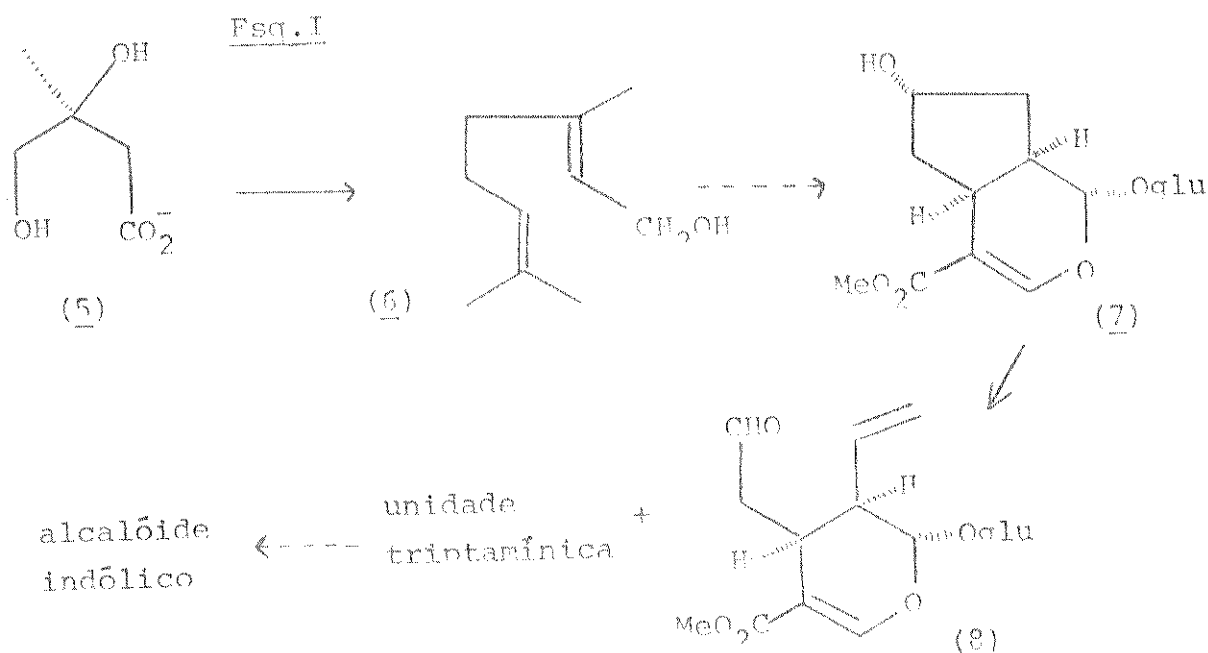


No entanto, a grande maioria dos alcalóides indólicos, derivada do triptofano/triptamina, apresenta uma unidade de 9 a 10 carbonos de origem monoterpênica, que gera a complexidade do esqueleto carbônico da molécula inteira.

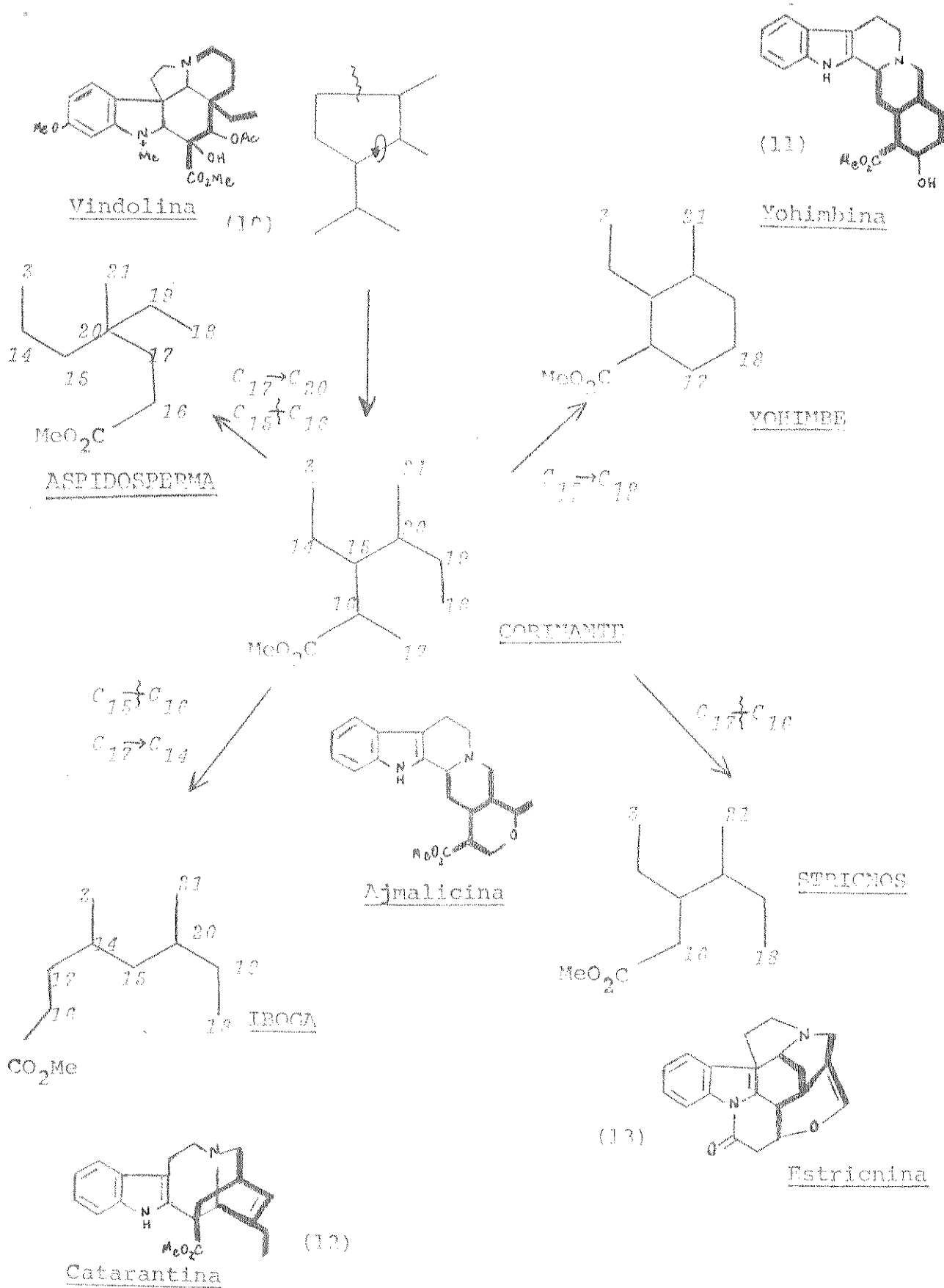
As origens biossintéticas dessas duas unidades (triptamínica e terpênica) da molécula de alcalóide indólico têm sido desvendadas através de ensaios que utilizam a técnica de incorporação de compostos marcados isotonicamente pelas espécies de plantas em crescimento.

Na biossíntese de um alcalóide indólico, a porção triptamínica tem origem no triptofano²⁰ e ou triptamina^{20e, h, 21} que por sua vez são originados a partir dos ácidos xiquímico e antranílico^{20d, 22}.

A porção monoterpênica tem origem biossintética no ácido mevalônico²³ (5), que sofre autocondensação, originando um esqueleto ciclopentanóide, passando pelo geraniol^{24a} (6). O produto natural que possui esse esqueleto e que foi constatado (Wenkert)²⁵ como precursor da unidade monoterpênica é a loqanina (7). Mais tarde verificou-se que a loqanina antes de condensar-se com a unidade triptamínica é convertida ao aldeído sec-loqanina²⁶ (8), que é o precursor imediato das principais classes de alcalóides indólicos²¹. O esquema I resume esse processo biossintético.

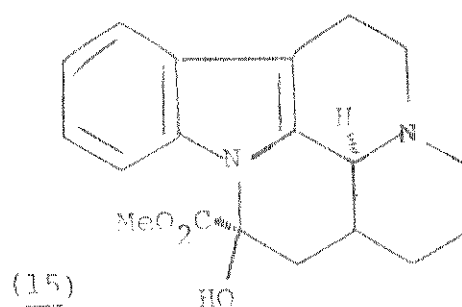
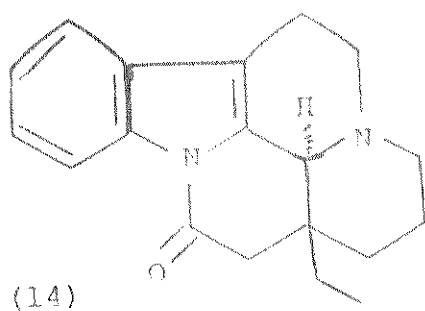


Tomando-se como base o esqueleto ciclopentanóide da sec-loqanina e utilizando-se a hipótese de Thomas-Wenkert^{23a, 25} pode-se então propor o esquema genérico II para a origem das quatro principais classes de alcalóides indólicos: Corinante, Aspidosperma, Tbosa e Stricnos, mais a classe Yohimbe.



A conversão do sistema Corinante para os outros tipos rearranjados requer alguns alcalóides híbridos, fato este já comprovado pelo isolamento desses intermediários em experimentos que envolvem marcação isotópica^{20f, 27}. Alguns desses intermediários mostraram-se muito reativos e por isso de difícil isolamento.

Outra classe de relativa importância entre os alcalóides indólicos é representada pelo sistema Vinca, cujo esqueleto carbônico provém de transformações do esqueleto Aspidosperma^{24b, 32}, como é o caso da vincanina(14) e erunamonina(15).

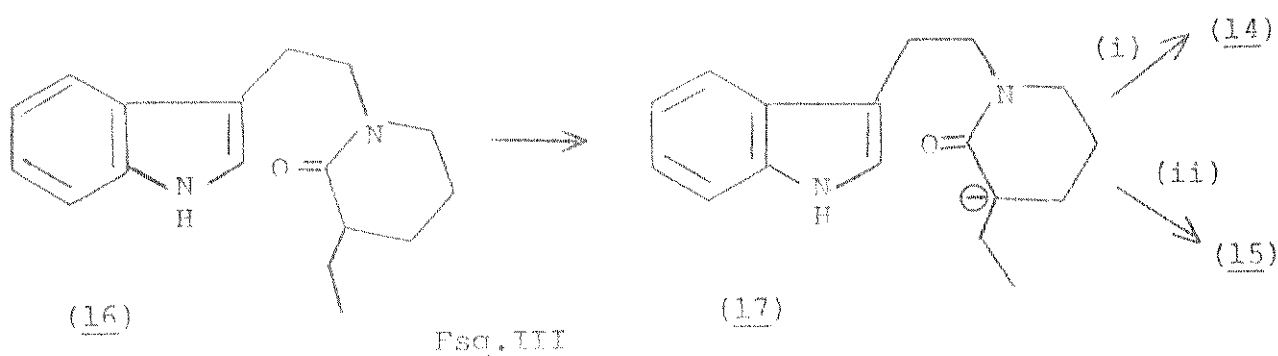


I.2.4 - Sínteses de alcalóides indólicos - Com respeito aos alcalóides indólicos, a complexidade estrutural e estereoquímica sempre representaram um desafio ao químico orgânico sintético. Nesse campo, muito contribuiu a química preocupada em desvendar os processos biogenéticos de formação de tais compostos, através de experimentos envolvendo administração de compostos marcados isotopicamente em plantas em crescimento. A descoberta dos precursores biogenéticos^{20 a 28} veio oferecer subsídios^{29, 32} para uma racionalização dos processos de sínteses mais utilizados atualmente.

Por exemplo, a maioria das sínteses conhecidas de alcalóides indólicos envolve uma condensação de um derivado triptamínico com uma molécula potencialmente precursora da porção monoterpênica, geralmente num processo convergente³⁰. Essa molécula chave do processo é normalmente denominada "Sintone".

Um ótimo e recente exemplo pode ser encontrado na publicação de Schlessinger e col.³⁰ⁿ que aborda a síntese dos dois alcalóides do tipo vinca: 14 e 15. Esse processo envolve a utilização do diânion 17 da lactara tricíclica 16 através de -

(i) adição de dois carbonos eletrofílicos a 17 ou (ii) adição de três carbonos eletrofílicos a 17 (Esq. III).



A factibilidade deste processo resume-se na possibilidade do sucesso de dois pontos fundamentais:

19) Meios para preparar o sintone 16

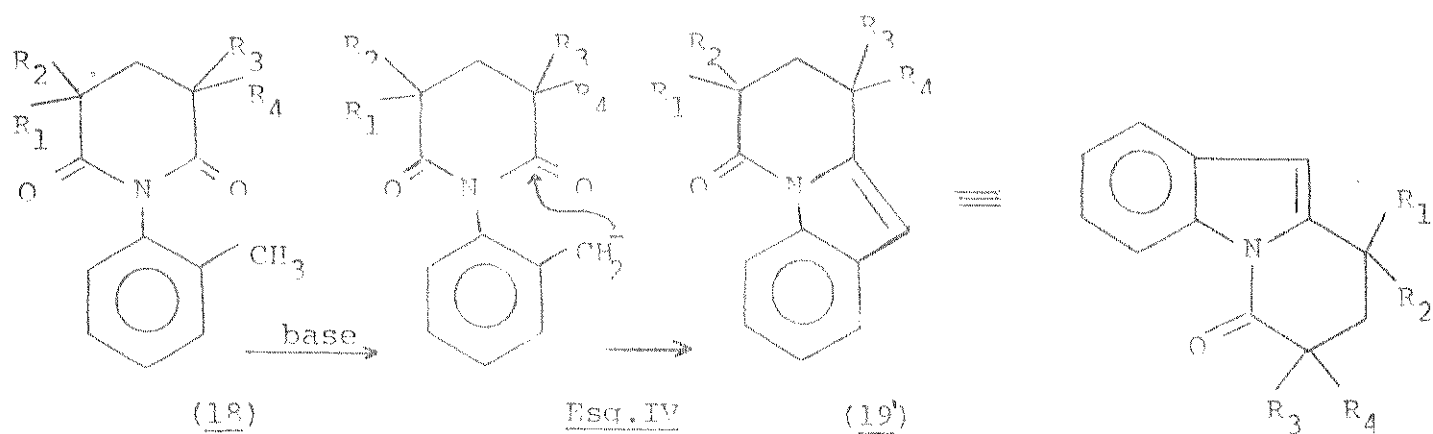
29) Metodologia químico-seletiva que conduza ao aproveitamento de 17.

Na prática, este fato se reflete na necessidade de bom rendimento do substrato 16, e de ensaios de otimização da reação de formação de 17 (bases utilizadas e condições reacionais).

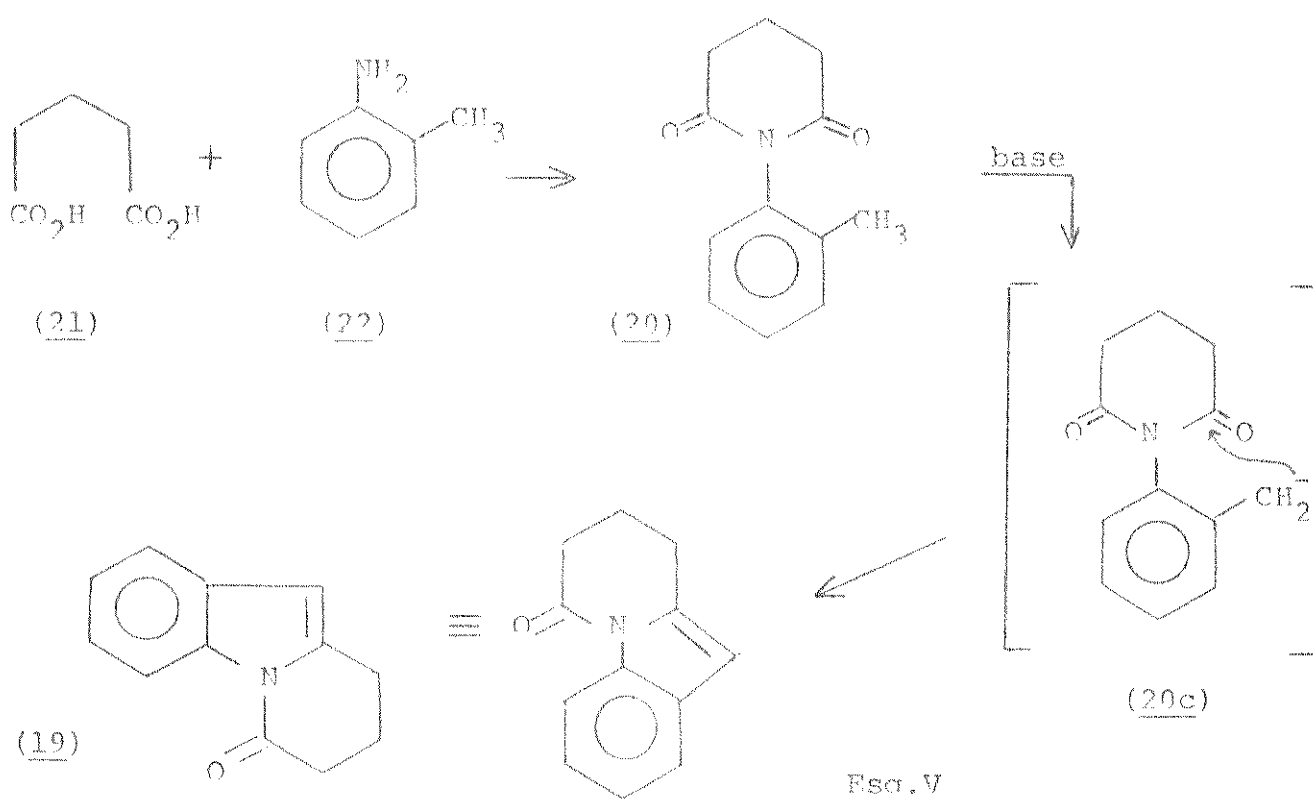
I.3 - OBJETIVOS

I.3.1 - Apresentação do projeto - Obtenção do sintone - O plano de pesquisa proposto intenciona um início de atividades dentro do campo de síntese de produtos naturais, especificamente na área dos alcalóides indólicos.

A sequência sintética proposta visa a obtenção de um sintone que possa ser utilizado em sínteses subsequentes de alcalóides do tipo Vinca, (como 14 e 15) e Stricnos (como 13), como no esquema IV.



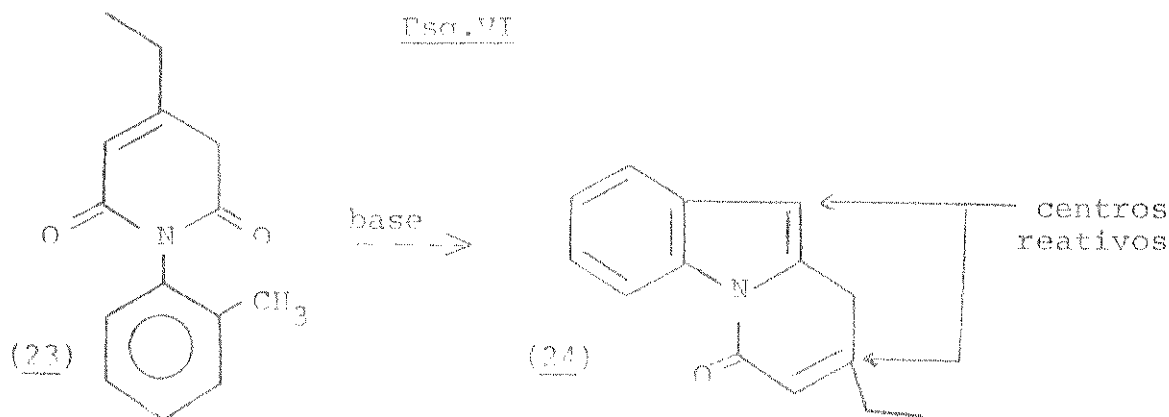
O substrato mais simples relacionado a 18 é a imida derivada do ácido glutárico (21) e o-toluidina (22), onde $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$ (esquema V)



Sob ação de uma base, 20 poderia eventualmente fornecer o carbanion na metila aromática, que conduziria à obtenção do sintone 21.

Numa etapa posterior do projeto, outras variações - no substrato poderiam introduzir modificações no sintone, proporcionando-lhe outros centros reativos úteis. Por exemplo, a

inclusão de um grupo etila e uma dupla ligação em 20 poderia conduzir a 24, um sintone de estrutura mais próxima aos objetivos de síntese dos alcalóides pretendidos:



A sequência proposta no esquema V traz em si um fato inédito que é a síntese do núcleo indólico via um caminho inexplorado. Stork ³¹ faz algo similar quando utiliza o método de Fisher para sintetizar um sintone que conduz à aspidospermina e alcalóides correlatos.

No entanto, para a realização desses intentos, são de suma importância as prerrogativas de Schlessinger ^{30e} quanto ao sucesso de uma síntese deste tipo : há necessidade de quantidade disponível do substrato e do ensaio das condições alcalinas que a reação envolve.

I.3.2 - Utilização das bases - Ação sobre os substratos - Na síntese proposta, tão importante quanto as variações de substrato, são os ensaios realizados com as diferentes bases. O primeiro critério (e o mais geral) que direciona a escolha da base é o fato de que elas devem ser mais "básicas" que nucleofílicas, isto é, devem ter maior capacidade para abstrair um próton do que para um ataque a um centro deficiente em elétrons - (carbonilas dos substratos).

O ataque nucleofílico pela base é direcionado pelo fator resultante de todos os parâmetros que influem na cinética da reação, por controlarem diretamente a ação das bases, como solvente, pares iônicos formados no meio reacional, etc.

(i) Solvente - O solvente utilizado tem relação direta com a estrutura do par iônico da base, na medida que diz respeito à sua solvatação e quanto esse fato influi na reatividade da base. Quanto mais dissociada a base, maior sua reatividade. Então, solventes polares oferecem vantagens sobre apolares. Por outro ângulo, solventes apróticos solvatam menos os pares iônicos do que os solventes próticos, mas esses últimos possuem a desvantagem de concorrerem com o ânion do substrato: ou porque podem protonar o substrato antes que ocorra a reação subsequente requerida, ou porque podem sofrer ataque da base antes do substrato.

Para efeito prático, costuma-se classificar os solventes em 4 classes^{33a}:

Classe A - Solventes não polares, ou fracamente polares, sem virtualmente nenhuma habilidade para solvatar cátions ou ânions. Oferecem pequena separação do par iônico devido à pouca polaridade, e por isso tornam - uma reação de abstração de prótons lenta. Ex: benzeno, alcanos, clorofórmio, cloreto de metileno.

Classe B - Solventes fracamente polares^{33f,g}, que podem solvatar cátions. Sua baixa constante dielétrica, no entanto, contribui para a agregação dos pares iônicos, diminuindo sua separação^{33b}, e, consequentemente, a velocidade de reação da base. Ex: éter, dimetoxietano (DME), tetrahydrofurano (THF).

Classe C - Solventes polares apróticos^{33c,e}, com poder de solvatação de cátions, mas sem habilidade de fazer o mesmo com ânions. Devem acelerar reações das bases, tanto que algumas vezes são utilizados como solventes catalíticos. Ex: DMSO, DMF, $(CH_3)_2CO$, CH_3CN .

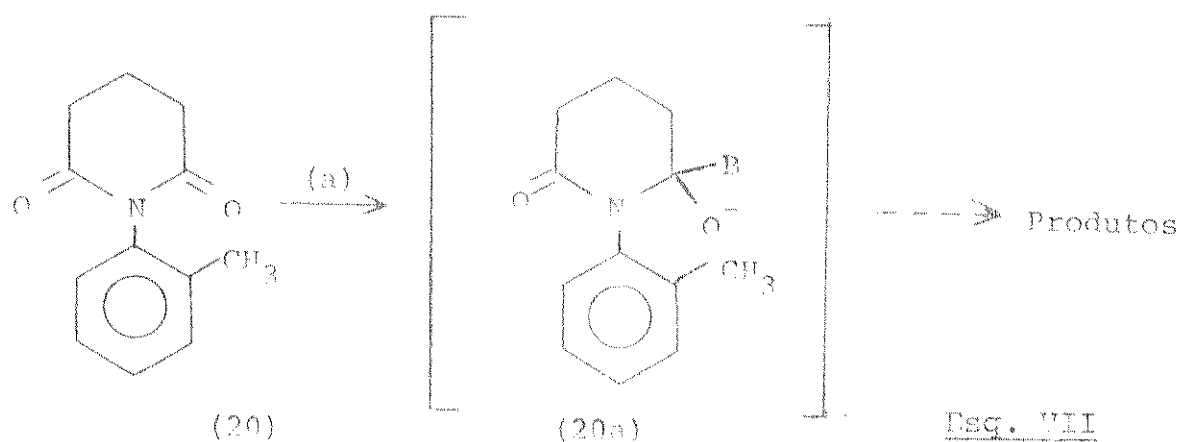
Classe D - Solventes polares próticos que podem solvatar tanto cátions como ânions. Nesse caso, podem exercer interferência cinética no equilíbrio ácido-base da reação³³ⁱ.

(ii) Natureza do cátion²⁴ - Ao par iônico formado pelo cátion da base e o ânion do substrato denomina-se "counter-ion". Dependendo da estrutura e estabilidade do "counter-ion", a reação pode ocorrer com cinética variável. A natureza do "counter-ion" depende do caráter covalente da sua ligação. Assim, o tamanho do cátion, e a sua polarizabilidade influem na estabilidade do "counter-ion", e na cinética da reação. Cátions pequenos (ex: Na^+ , Li^+) e pouco polarizáveis, geralmente geram "counter-ions" instáveis que reagem mais rapidamente do que aqueles formados por cátions grandes (Pn^{+2} , Cu^{+2} , K^+).

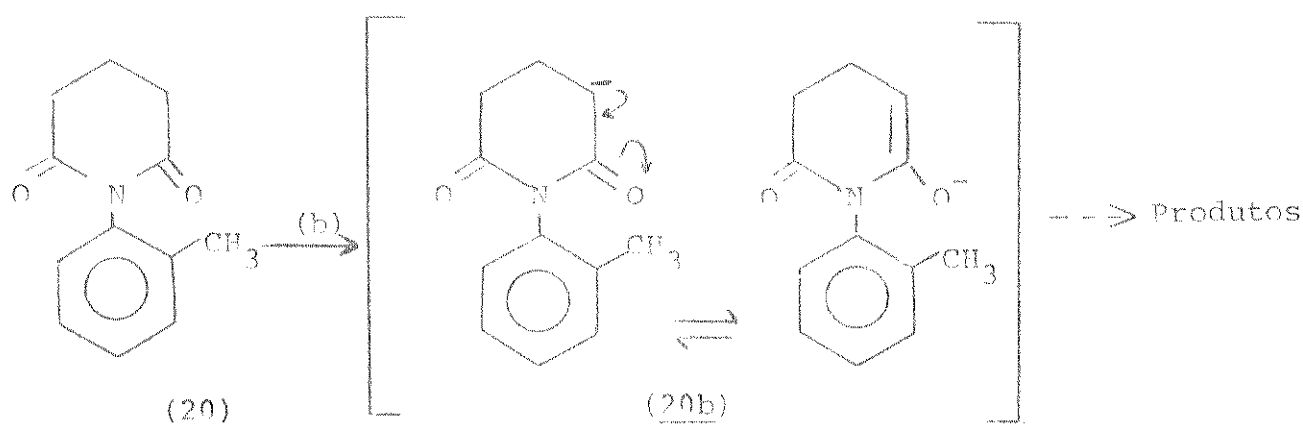
(iii) Ordem de adição dos reagentes - Um outro fator a ser considerado é a ordem de adição dos reagentes, que pode favorecer determinados produtos e evitar outros, dependendo do controle da reação que se deseja (tempo de reação, formação do carbânion mais reativo e ou mais estável, etc.). Aqui há que se considerar a reatividade entre si de todos reagentes adicionados.

Sobre um substrato imídico como 20, uma base pode agir, teoricamente, de três maneiras, como expostas no esquema VII:

(a) Ataque nucleofílico à carbonila

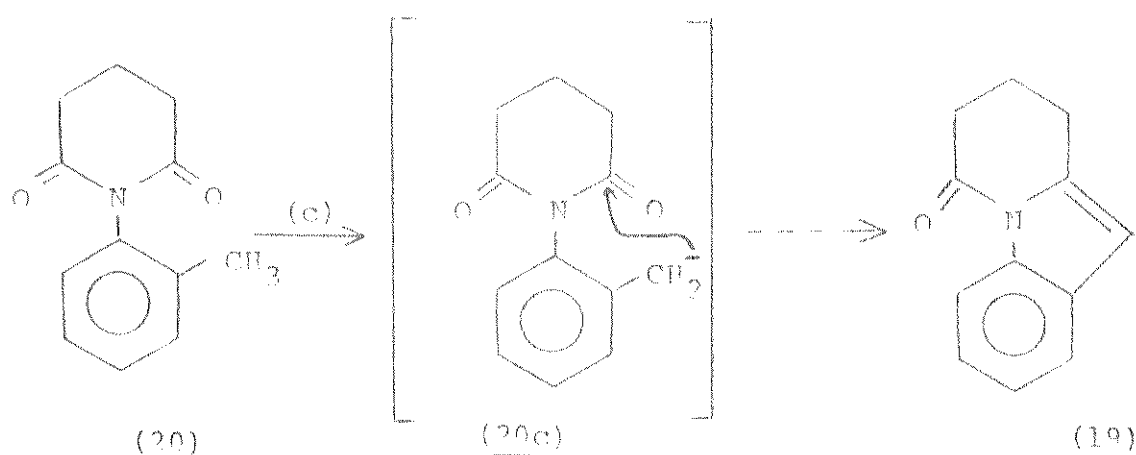


(b) Abstracção de próton(s) α à(s) carbonila(s)



Esq. VII

(c) Abstracção do próton no grupo metil aromático



Na verdade, esses três processos concorrentes tratam-se de competições entre sistemas de cinéticas diferentes. Os três ânions (20a, b, c) possuem, cada um, certa possibilidade de formação e reacção, que inclui intrinsecamente o seu tempo de vida (estabilidade cinética) no meio reacional. Em tese, 20c é, entre os três, o mais instável cineticamente, e portanto, o de menor tempo de vida. No entanto, é o de maior reatividade (que reage em menor tempo). Supondo-se que 20a e 20b são aqueles termodinamicamente mais estáveis, e por isso, provavelmente formados em detrimento de 20c, pode-se tentar controlar as condições da reacção no sentido de evitar cineticamente 20a e 20b e ou forçar 20c.

Dentro dessas perspectivas, o solvente escolhido, na maioria dos casos foi da classe B ou C, ou misturas catalíticas. Quanto às bases (entre as possíveis de elaborar em nosso laboratório), alguns critérios gerais foram estabelecidos. Por exemplo, alquil-lítios devem ser evitados porque agem preferencialmente no sentido de adicionarem-se à carbonilas do que como abstratores de prótons³⁵ (caminho (a)). Bases inorgânicas - em meio aquoso são impróprias pelo mesmo motivo. Amideto de sódio e alcóxidos metálicos são normalmente utilizados em processos de alquilação de ânions enolatos, com vantagens do primeiro³⁵. Já lítio-amidas podem reagir muito lentamente, mesmo com haletos de alquila reativos e, dependendo do seu grau de impedimento estérico, também não atacam carbonilas.

Outra vantagem dessas últimas, é que em baixas temperaturas podem fornecer o carbânion cinético em maior proporção que o termodinâmico^{36a}. No entanto, como não se pode prever com exatidão os parâmetros que influem decididamente numa reação desse tipo, poucas são as possibilidades de ação do nucleófilo que se podem descartar, sem que se realize o experimento.

I.3.3 - Extração de Produtos Naturais Correlacionados - Ao lado do projeto sintético, esse trabalho visa também a realização de pesquisas convencionais de extração, isolamento e identificação de produtos naturais a partir de matérias primas vegetais. Esses compostos eventualmente podem fornecer dados sobre o material de estudo, ou mesmo constituírem-se no próprio .

Ao mesmo tempo, é nossa intenção pessoal introduzir-nos à prática de extração, isolamento e identificação de alcalóides a partir de fontes naturais, com os propósitos de se tomar contato com os métodos espectroscópicos mais modernos, como é o caso de RMN(¹³C).

A planta escolhida para essas análises pertence à espécie Aspidosperma Gomezianum. É sabido que plantas do gênero Aspidosperma são particularmente ricas em alcalóides indólicos, e nosso trabalho foi previamente orientado nesse sentido.

II - SUBSTRATO A

Proposição nº 1

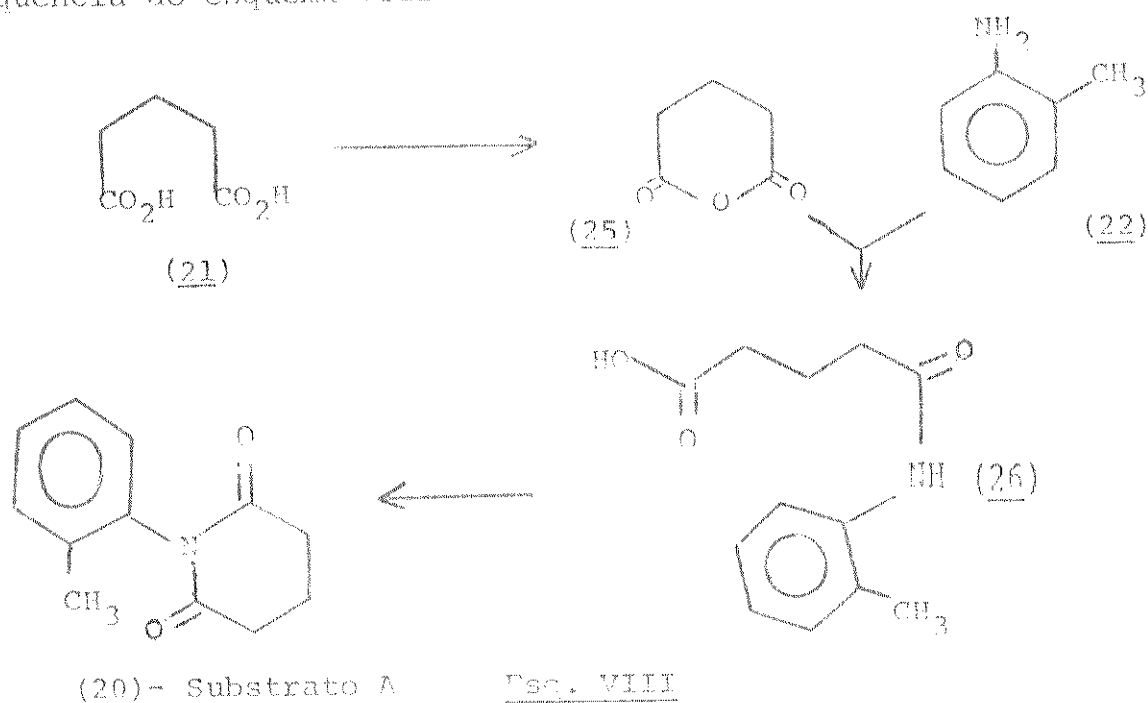
O substrato mais simples relacionado ao esquema V seria a *n*-(o)toluylglutarimida (20), onde $R=H$. Sob ação de uma base apropriada no sentido de evitar os caminhos (a) e (b) e ou forçar (c), o sintone 19 poderia ser formado. No entanto, os três processos são passíveis de ocorrência, e o isolamento dos produtos finais seria o indicativo de qual deles ocorreu.

A ocorrência de (a) seria provada caso se constatasse algum produto de adição (e possível eliminação) à carbonila, e provável formação da amida. O caminho (b), envolvendo abstração de próton, pode ser constatado através de uma reação subsequente que utilize o carbânion formado. No caso presente, lançou-se mão do processo de metilação (agente metilante = CH_3I). O isolamento ou não de derivados metilados de 20 seria um indicativo da ocorrência de (b). Esse processo de metilação pode conduzir à imida 20 tetrametilada em suas posições α às carbonilas. Esse derivado pode se constituir eventualmente em um novo substrato, onde a possibilidade (b) é eliminada. Sua utilidade ou não aos propósitos de obtenção do sintone pode ser verificada através de um excesso de base na estequiometria da tetralquilação.

Quanto à ocorrência de (c), trata-se de um processo relativamente fácil de se provar, desde que o derivado indólico formado pode ser imediatamente reconhecido, graças às suas características espectroscópicas marcantes. Sua presença no produto bruto final da reação pode ser reconhecida por um simples teste cromatográfico em camada delgada²⁰: o teste de Ehrlich.

II.1 - PREPARAÇÃO DO SUBSTRATO A

Na preparação do Substrato A (20), foi obedecida a sequência do esquema VIII:



II.1.1 - Resultados

A ciclização de 21 para 25 é uma desidratação realizada com Ac_2O (Exp.A1); método análogo ao da obtenção do anidrido succínico^{37a}. Rendimento de 75% de um cristal incolor, pf 55°C (lit.56°C). O espectro de IV (B1) apresenta bandas a 1800 e 1750 cm^{-1} , características para anidridos cíclicos de 6 membros^{38a}. O espectro de RMN (B2) sobrepõe-se ao espectro do padrão^{39a}.

A etapa seguinte é uma condensação entre 25 e 22 para dar o ácido n-(o)toluilglutarâmico 29 (Exp.A2); processo análogo ao da condensação do anidrido maleico com anilina^{40a}. O espectro de IV para 26 (B3) apresenta bandas características de amidas - (1680, 1640, 1520 e 1260 cm^{-1}) e pode ser comparado com o espectro do ácido âmico análogo derivado da anilina^{39b}. Os espectros de RMN (B4) e de massa (B5) confirmam a estrutura do composto obtido como 26.

A obtenção de 20 a partir de 26 envolve uma desidratação por $\text{Ac}_2\text{O}/\text{NaOAc}$ segundo modelo descrito para n-fenilmaleimida^{40a}. Assim feito, porém, o rendimento obtido foi muito baixo.

Esse fato exigiu que se realizasse uma padronização do método mediante variações nas condições utilizadas. Testou-se (a) aumento da temperatura de reação, (b) aumento do tempo de refluxo, (c) uso de solventes inertes, (d) aumento na quantidade do desidratante, (e) aumento na quantidade de NaOAc^{41a}, (f) supressão do NaOAc, (g) aquecimento forte e direto do ácido com a amina, (h) outros meios de extração do produto final. Ao final, selecionando-se os resultados positivos, encontrou-se um rendimento de 68% (Exp.A3). Além da padronização do método, foram tentados outros meios de desidratação de 26 para o fechamento do ciclo imídico, como :

- (i) Utilização de diciclohexilcarbodiimida (DCC)⁴² - (Exp.A3a)
- (ii) Utilização de Anidrido trifluoroacético (ATF)⁴³ - (Exp.A3b)
- (iii) Utilização de mistura de Ac₂O + ATF - (Exp.A3c)

Nenhum resultou satisfatoriamente.

A imida 20 foi identificada pelos métodos convencionais : IV (B6) apresenta bandas a 1715 e 1695 cm⁻¹, características de imidas cíclicas^{38b}. O espectro de massa (B7 - M⁺ 203) e o espectro de RMN (B8) confirmaram a estrutura de 20.

II.1.2 - Discussão

Quando se utiliza o anidrido glutárico ao invés do ácido para a condensação com o-toluidina, tem-se por objetivo - uma reação mais suave, limpa e de maior rendimento, e que evita a formação da diamida (desde que a estequiometria seja obedecida). O ácido n-(o)toluilglutarâmico é obtido em alto grau de pureza, o que torna dispensável sua recristalização para o próximo passo da síntese. Um mecanismo para a desidratação de 26 por Ac₂O é descrito na literatura⁴³ e o rendimento dessa reação é - muito baixo comparado ao processo análogo tomado como modelo, - provavelmente devido à diferença entre o ácido glutárico e o maleico. Além do primeiro possuir um carbono a mais, não possui a rigidez que a dupla ligação confere ao segundo. Daí a barreira

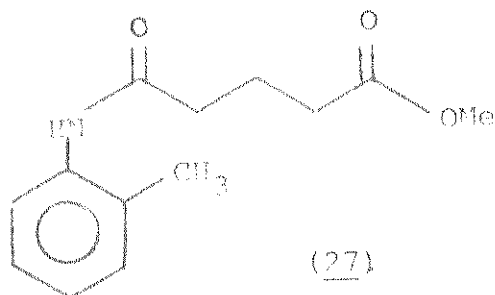
energética a ser superada no fechamento do ciclo é bem maior para o ácido glutárico, aumentando a possibilidade de produtos laterais e ou decomposição do mesmo antes da reação produzir 20. Esse aspecto de eficiência foi contornado com a padronização realizada, fato que superou também a ineficácia de (i), (ii) e (iii).

II.2 - TESTES COM AS BASES

Nesse caso, o único procedimento não seguido de metilação foi a reação de Madelung (Ítem II.2.7), por se tratar de uma reação específica a alta temperatura. Algumas bases exigiram em sua obtenção o uso de n-butil-lítio (BuLi), cuja preparação e dosagem estão descritas em Exn.A4.

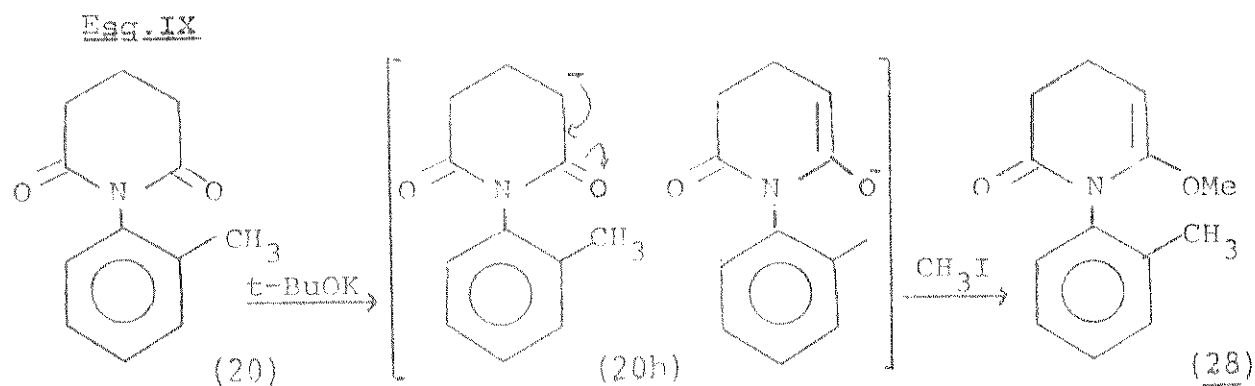
II.2.1 - t-Butóxido de potássio (t-BuOK)

II.2.1.1 - Resultados - Foram realizados dois testes seguidos de metilação, com estequiometrias suficientes para se obter o produto tetralquilado e o monoalquilado (Exn.A5a,b), - que resultaram no mesmo produto. O espectro de IV (B9) sugere dois grupos carbonílicos (1715 e 1650 cm^{-1}) de anida e éster, M^+ 235 (B10-fragmentação anexa) e RMN (B11) sugerem a presença de metoxila e grupo N-H, e apontam para a estrutura 27, ou seja, o éster metílico do ácido 26.

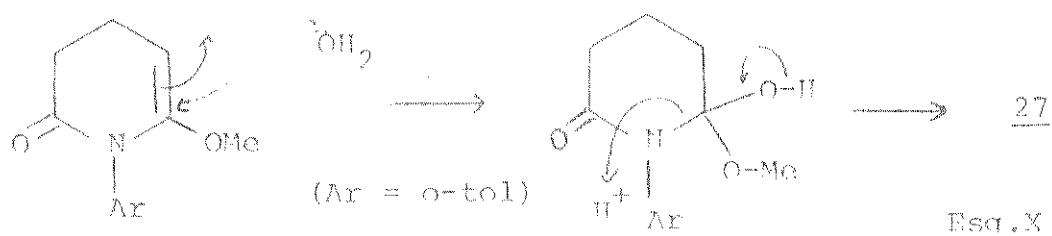


II.2.1.2 - Discussão - Desde que o produto da reação é 27, não há um mecanismo de reação coerente que oriente a reação entre 20 e CH_3I em meio t-BuOK nesse sentido (formação do éster). Desse modo, é lícito afirmar que 27 se forma durante a extração ácida. Se isso acontece, o produto da reação deve -

aparecer na fração básica do produto, e deve ser tal que, sob hidrólise ácida, conduza a 27. Assim, é possível que o produto contido na fração neutra seja 28, um éter vinílico derivado de uma O-alkilação em 20, segundo o esquema IX:



Essa proposição é coerente com o mecanismo modelo de hidrólise de enóis-ésteres em meio ácido, gerando grupos carbonílicos⁴⁵. Supondo-se que a participação do nitrogênio dá um curso diferente à abertura do éter vinílico 28, pode-se propor:

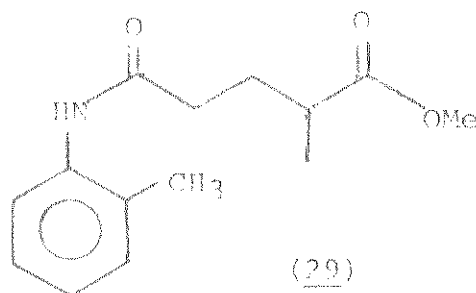


Para comprovar tal fato, e também para uma maior segurança nesse resultado, preparou-se 27 a partir de 26 e diazometano (CH_2N_2)⁴⁶ (Exp. A5c). A comparação dos resultados confirmam a obtenção de 27. As restrições ficam por conta do grau de pureza de cada um (vide B12, B13 e B14).

A não obtenção de produtos ou derivados de 27 C-alkilados evidencia uma preferência de O-alkilação pela base t-BuOK, provavelmente devido a impedimentos estéricos, dificultando no va aproximação da base; e efeitos do cátion no "counter-íon".

II.2.2 - Teste com Hidreto de Sódio (NaH)

II.2.2.1 - Resultados - Dois produtos principais foram isolados nessa reação (Exp. A6): 27 e o seu derivado monometilado na posição α à carbonila estérica (29). Os espectros de IV - (B15 (1740, 1660 cm^{-1}) e B16 (1720, 1640 cm^{-1}) sugerem os grupos carbonílicos de cada molécula. Os espectros de massa (B17 e B18, fragmentação anexa, $M+ 235$ e 249) confirmam as estruturas sugeridas. O espectro de RMN de 27 (P19a,b) apresenta sinais de prótons entre 0,85-1,80 ppm, que correspondem à impurezas contidas em 27. Purificação em placa preparativa e isolamento dessa impureza fornece RMN (B20) que confirma esse resultado. A obtenção do espectro de RMN de 29 não foi possível, ficando a sugestão de sua estrutura por conta dos indícios nos espectros de IV e massa.



II.2.2.2 - Discussão - Se se admite um mecanismo para essa reação análogo ao do esquema IX, antes da extração ácida dos produtos, devem existir no meio 20b e o éter vinílico 28 - C-metilado que origina 29. Nesse caso, a inclusão do primeiro grupo metil na molécula da imida deve favorecer a formação do carbânion terciário nessa posição, dando início à sequência da O-alkilação e abertura do ciclo imídico.

II.2.3 - Teste com o ânion derivado do dimetilsulfóxido (DMSO⁻)

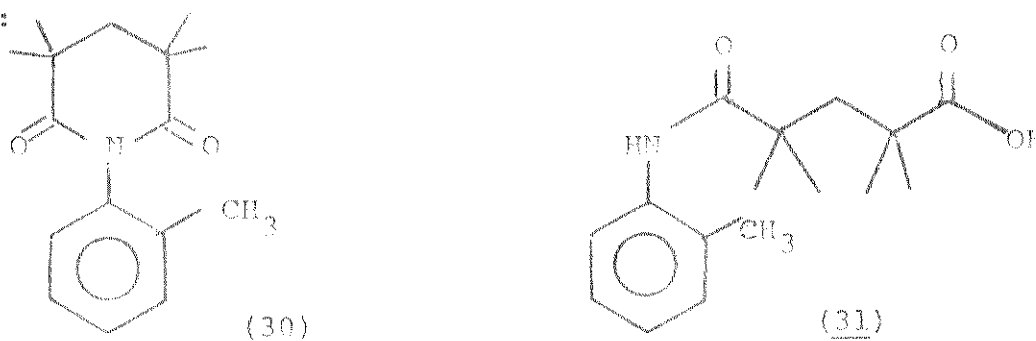
II.2.3.1 - Resultados - Do Exp. A7 foram isolados os mesmos dois produtos do teste com NaH: 27 e 29. Os espectros

obtidos : IV (B21 e B22), RMN (B23 e B24), massa (B25 e B26) pa
ra 27 e 29 confirmaram o resultado repetido.

II.2.3.2 - Discussão - Na obtenção da base DMSO⁻, uti
liza-se fundamentalmente hidretos metálicos: hidreto de potássio
(KH) ou hidreto de sódio (NaH), com enorme vantagem do primeiro⁴⁷.
No entanto, a sua não disponibilidade forçou-nos ao uso de NaH,
um processo de boa eficiência apenas num pequeno intervalo de -
temperatura (70-80°C). Além disso, NaH tem sua eficiência redu
zida⁴⁸ quando em presença da parafina que o mantém em suspensão
no armazenamento comercial. Esses dois fatores tornaram possível
a obtenção de uma baixa porcentagem de DMSO⁻, refletida no baixo
rendimento da reação.

II.2.4 - Teste com Amido do Sódio (NaNH₂)

II.2.4.1 - Resultados - Dois produtos principais fo
ram isolados nesta reação: 30 e 31, o Substrato A tetraetilado
nas posições α às carbonilas, e seu ácido ânico correspondente -
(Exp.A8):



O espectro de IV de 30 e 31 (B27 e B28) apresentam -
absorções coerentes com as estruturas na região carbonílica e
na região entre 3000 e 3500 cm⁻¹. Os espectros de massa (B29 e
B30) fornecem M⁺ 259 e 277 para 30 e 31 respectivamente. Os es
pectros de RMN (B31 e B32a) também confirmam as estruturas pro
postas, e ainda sugerem que 30 decarboxila-se para dar 31, fato in
dicado em B31 por sinais em 6,60 e 1,65 ppm : hidrogênio ácido e
grupo metileno de 31, respectivamente. 31 tratado com CH₃N₃ for
nece pico referente à metoxila a 3,6 ppm (B32b).

II.2.4.2 - Discussão - O anideto de sódio também é uma base que não serve aos propósitos de obtenção do sintone. Numa alquilação utilizando catálise de NH_3 , ocorre geralmente C-alquilação⁴², e o excesso de base e alquilante conduziu à completa metilação das posições α no Substrato A. Mesmo esse produto (30) não conduz a um derivado do sintone, mas sofre antes a abertura do ciclo em meio básico originando 31, provavelmente um artefato da reação. Esse fato fica explícito em CCD, quando aplicações sucessivas de 30 com intuito de purificá-lo gera sempre outro sinal de menor RF.

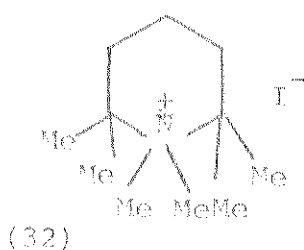
II.2.5 - Teste com Diisopropilamideto de lítio (iPr_2NLi)

II.2.5.1 - Resultados - Dos produtos obtidos e contidos nos cinco sinais em CCD (Exp.A9), nenhum respondeu positivamente ao teste de Ehrlich, nem apresentou absorções características de indol no UV (B33). Dois compostos de maiores rendimentos foram isolados através de placas preparativas. Para um deles, sugeriu-se a estrutura 30, principalmente apoiados no espectro de massa (B34, M^+ 259), espectro de IV (B35) e RMN análogo a B31. A estrutura do outro produto isolado permanece incôgnita, apesar de obtidos os espectros de massa (B36), RMN (B37) e IV (B38)^{50a}.

II.2.5.2 - Discussão - A favor da obtenção de 30, além dos dados espectroscópicos, há o mesmo comportamento em CCD que o produto obtido no teste anterior. Provavelmente também aqui 30 possui traços de 31 (região "broad" acima de 3000 cm^{-1} no IV).

II.2.6 - Teste do 2,2,6,6-tetrametilpiperideto de lítio (LiTMP)

II.2.6.1 - Resultados - O produto de maior rendimento dessa reação foi identificado como sendo 32, o sal quaternário da base utilizada (iodeto de N,N-2,2,6,6-tetrametilpiperidônio):



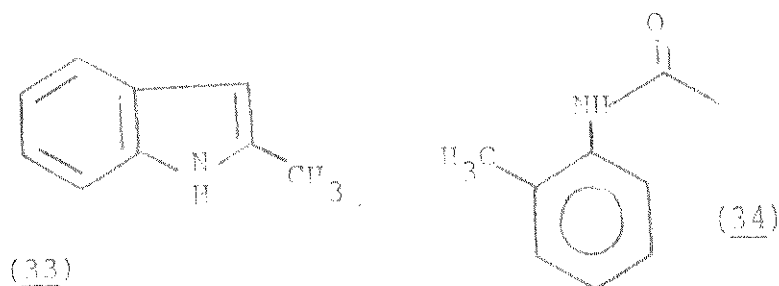
32 não apresenta M^+ 169 mas sim m/e 155 como pico máximo no espectro de massa (B39), RMN (B40a) idêntico ao do padrão preparado^{50b} (B40b) e IV (B41). O produto de rendimento secundário imediato provavelmente trata-se de uma mistura de derivados metilados de 20 e seus ácidos âmicos correspondentes, que se mostrou inútil à separação.

II.2.6.2 - Discussão - A escolha da base LiTMP foi orientada pela sua suposta estereoseletividade, desde que apresenta dificuldades para aproximar-se de centros impedidos⁵¹, como é o caso das carbonilas do Substrato A. No entanto, a obtenção de 32 sugere uma baixa atividade dessa base frente a 20. Como consequência, a base resiste no meio reacional mais que algum ânion análogo a 20a,b,c, sofrendo ela a metilação.

II.2.7 - Reação de Madelung (t-BuOK/alta temperatura)

Trata-se de uma reação utilizada para obtenção de indóis a partir de amidas, que utiliza uma base forte e temperaturas elevadas^{40b, 52}. No caso tentou-se sua aplicação à imida.

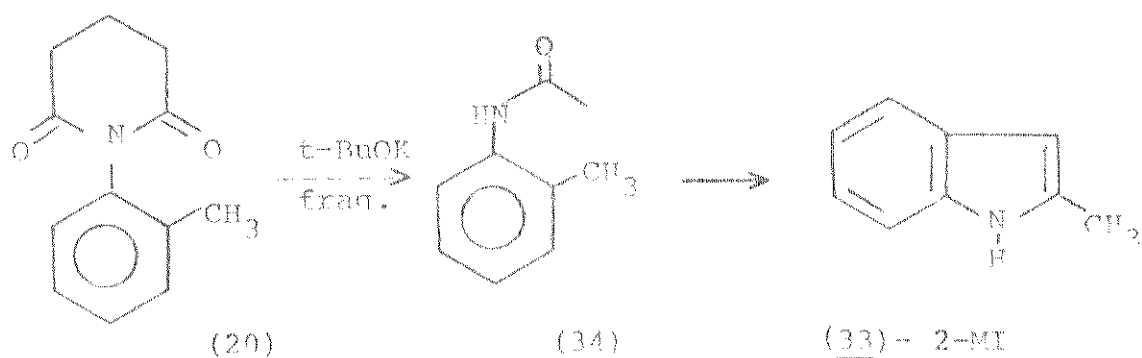
II.2.7.1 - Resultados - Do produto bruto do Exp. All - (B42a) foi isolado um composto que respondeu ao teste de Ehrlich com uma cor violácea, identificado como 33, 2-metil-indol (2-MI).



Fundamental nessa identificação foi o espectro de RMN (B43a) (6,2 ppm, s = próton C-3 característico). Para uma comparação desse fato, foi preparado 2-MI pelo método descrito na literatura^{40b} e o espectro de RMN (B43b) obtido foi idêntico. Em CCD (em vários eluentes), o produto bruto acusou também presença do produto de partida e de N-acetil(O)toluidina (35). O espectro de RMN (B42b) de uma mistura de 2-MI e 34 mostrou-se igual ao do produto bruto, afora o critério de pureza (acrêscimo dos sinais singletes a 2,10 e 2,20ppm, indicativos de 25 - vide RMN B44).

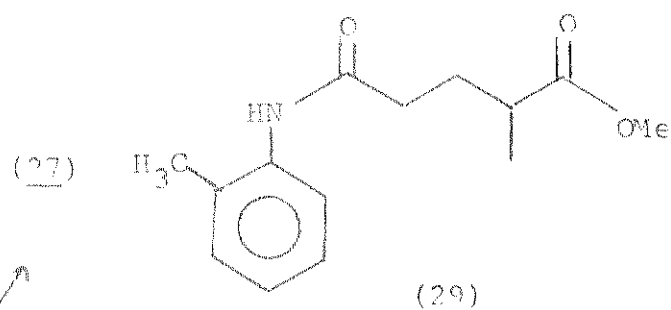
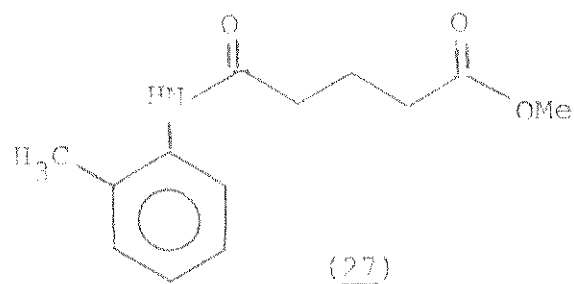
II.2.7.2 - Discussão - O mecanismo de formação de 2-MI envolve o ataque da base^{40b} a 34. Como este está presente no meio reacional (deve originar-se de uma fragmentação de 20), a formação de 33 é teoricamente coerente:

Esq. XI



II.3 - CONCLUSÃO

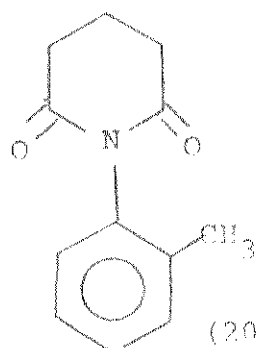
O esquema XII resume a ação das bases utilizadas sobre o Substrato A.



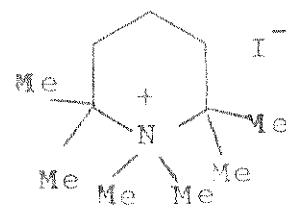
$t\text{-BuOK}$
 $+ \text{CH}_3\text{I}$

$\text{NaN} + \text{CH}_3\text{I}$
 e^-
 $\text{DMSO} + \text{CH}_3\text{I}$

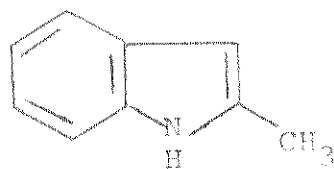
Esq. XII



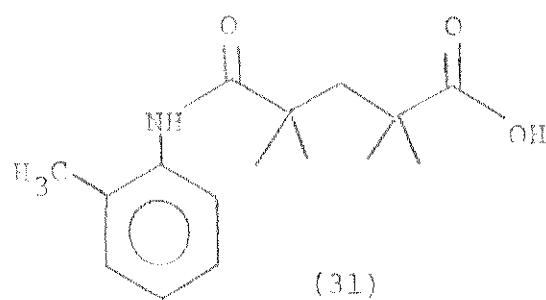
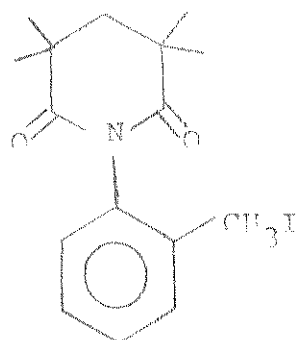
$\text{LiTMP} + \text{CH}_3\text{I}$



$t\text{-BuOK}$
 (Madelung)



$\text{NaNH}_2 + \text{CH}_3\text{I}$
 e^-
 $i\text{Pr}_2\text{NLi} + \text{CH}_3\text{I}$



Na maioria dos casos, a ação das bases foi no sentido de abstrair o(s) próton(s) $\propto$ $\tilde{a}$ (s) carbonila(s) do ciclo imídico, conduzindo a uma mistura de derivados metilados do Substrato A com eventual abertura do ciclo e produção do ácido âmico. Alguns resultados não estão muito bem definidos, e a estrutura dos produtos obtidos ficaram ao nível de sugestões, se bem que apoiados em alguns dados espectrais. No entanto, este fato é fruto de uma atenção científica mais preocupada na obtenção do sintone e na forma de ação das bases sobre o Substrato A, do que orientada para a elucidação definitiva das estruturas dos produtos obtidos.

Após várias bases testadas, optou-se pela variação do substrato.

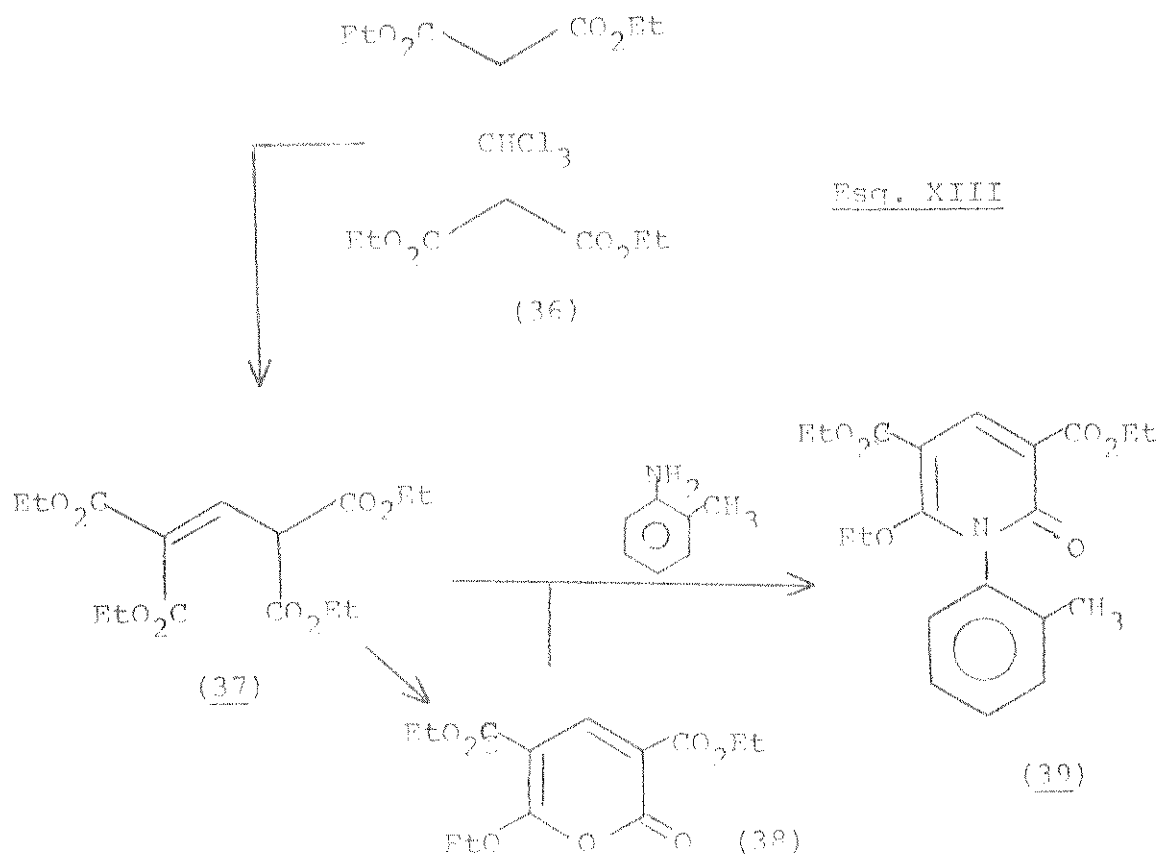
---==00000000==---

III - SUPPLEMENT B

Proposição nº 2

Exceção feita à reação de Madelung (I.2.7), a maioria das bases testadas sobre o Substrato A abstraiu próton(s) α à(s) carbonila(s) do ciclo imídico com posterior C-metilação ou O-metilação e abertura do ciclo. A probabilidade de formação do carbanion na posição requerida (metil aromático) seria aumentada pela proteção dessas posições aos ataques nucleofílicos das bases.

Um substrato que poderia servir a esse propósito e que utiliza reagentes de fácil acesso poderia ser obtido pela sequência sintética teórica do esquema XIII :

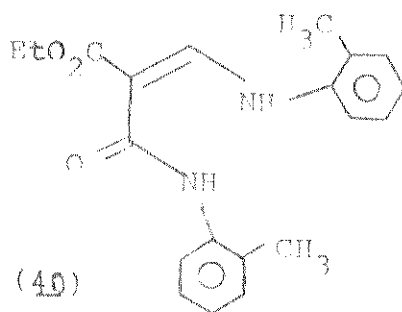


Sob ação de uma base, o ânion requerido na metil aromático, se formado, poderia reagir de duas formas: (i) atacando a carbonila, ou (ii) promovendo uma adição de Michael⁵³ sobre o éter vinílico de 36. Ambos os processos são hipóteses que conduzem ao fechamento do terceiro ciclo, da molécula, com obtenção do sistema indólico.

III.1 - PREPARAÇÃO DO SUBSTRATO P

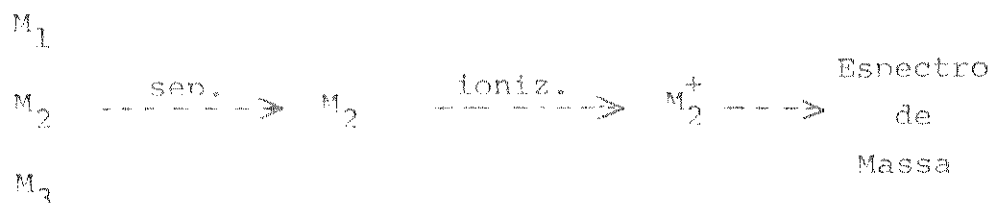
III.1.1 - Resultados - A sequência proposta no esquema XIII funcionou até a preparação do α - γ dicarboetoxiclutacenoato de etila 37 (DCGE) e sua α -pirona correspondente 38 (Exp.A12). Para a identificação de ambos foram suficientes os espectros de RMN - (B45 e B46) e massa (B47): os dois dupletos que aparecem a 4,6 e 7,0 ppm no espectro do DCGE correspondem aos prótons metínico e olefínico respectivamente, acoplados entre si ($J = 9,0$ Hz). No espectro da pirona esses dupletos desaparecem e surge um singlet em campo baixo (8,7 ppm) correspondente ao único hidrogênio ligado diretamente ao anel de 38.

A condensação de 37 ou 38 com o-toluidina (Exp.A13a,b) resultaram nos mesmos produtos (3 compostos). Aquele de maior rendimento apresenta dados que apontam para a estrutura de 40. Os dois grupos carbonílicos (IV-842, 1630 e 1600 cm^{-1}) e a dupla ligação (1600 cm^{-1}) estão provavelmente conjugados entre si. M^+ 338 (B49) e análise elementar, mais os dados precisos de RMN (B50) - confirmam esse resultado.

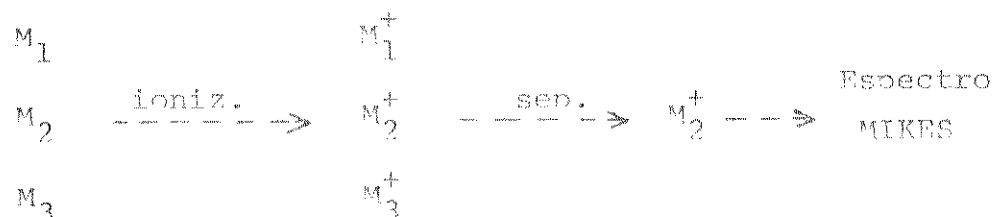


Por se tratar de um composto inédito, foram obtidos - dados através de métodos físicos não convencionais para corroborar a determinação dessa estrutura 40. O espectro de RMN(^{13}C) - (B51a) confirma vinte como o número de carbonos presentes na molécula, antes sugerido pela análise elementar. Foram propostas - as atribuições abaixo:

O MÉTODO MIKES * - O método espectroscópico de massa - convencional (acomplado com cromatografia gasosa) pode ser esquematizado abaixo :



Antes há uma separação na amostra, cromatograficamente, pela massa de cada fragmento. Depois então há a ionização de cada um deles, e a detecção desse fragmento carregado eletricamente, o que resulta num pico no espectograma. No método MIKES⁵⁶, há uma inversão desse processo. Antes há uma ionização da "mistura dos fragmentos", para depois haver a separação e a detecção de cada um. Essa separação é feita de acordo com a energia cinética que cada fragmento possui, segundo a velocidade e a massa de cada um:



Essa energia cinética reflete-se diretamente no potencial do campo, medido em volts. Cada fragmento ionizado (íon filho) está relacionado com o potencial de sua passagem na região do aparelho em que é medido. Esse potencial, por sua vez, está relacionado com o potencial do íon que o originou (íon mãe) na razão direta de suas massas⁵⁶ da seguinte forma :

$$m_2 = m_1 \cdot E_2/E_1$$

onde m_1 = massa do íon mãe
 m_2 = massa do íon filho
 E_1 = potencial do íon mãe
 E_2 = potencial do íon filho

(* - Mass Analyzed Ion Kinetic Energy Spectra)

Então, conhecendo-se E_1 , que invariavelmente se mantém fixo, pode-se obter picos no espectograma correspondentes às variações dos potenciais que permitiram a seleção e passagem do íon filho.

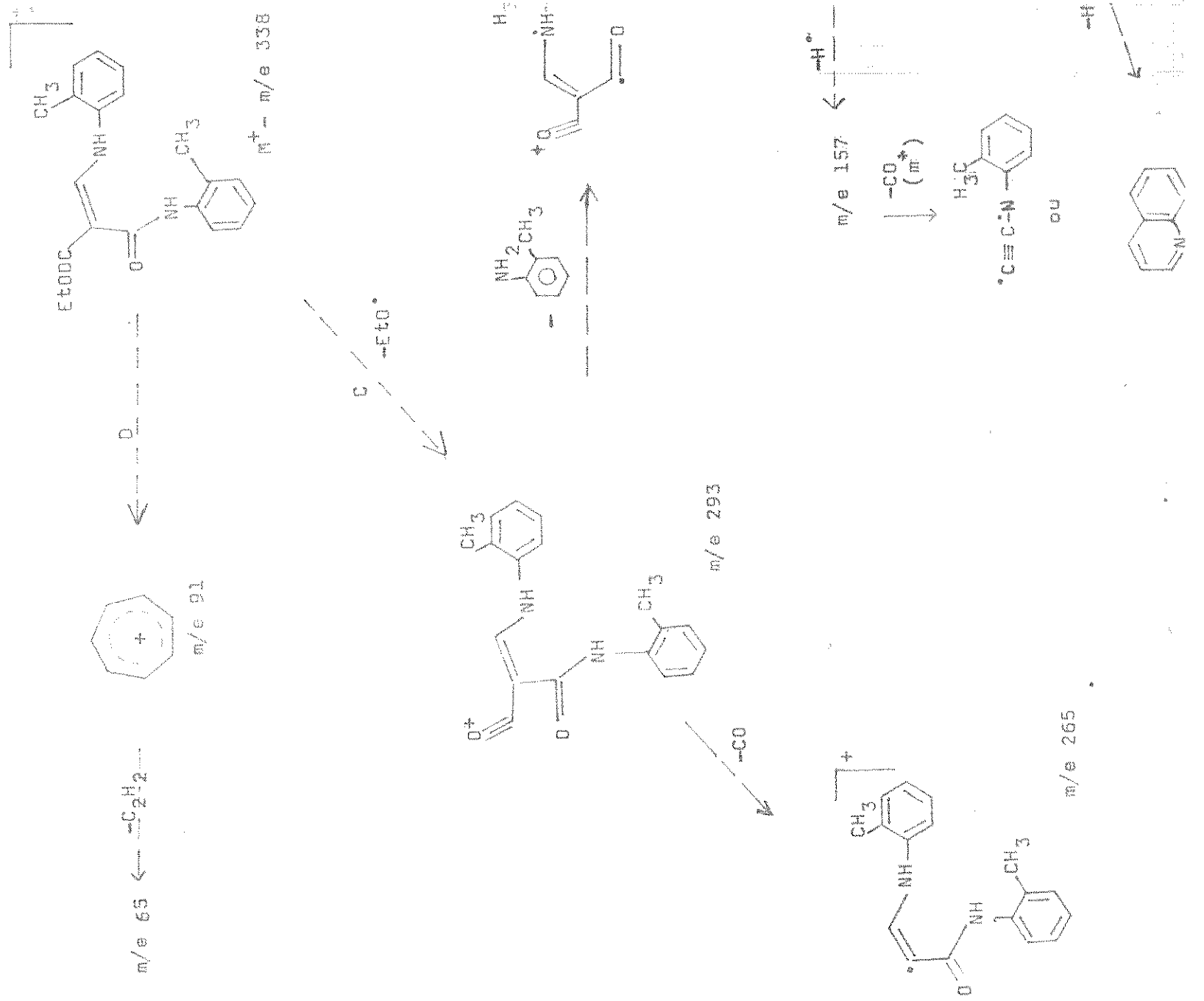
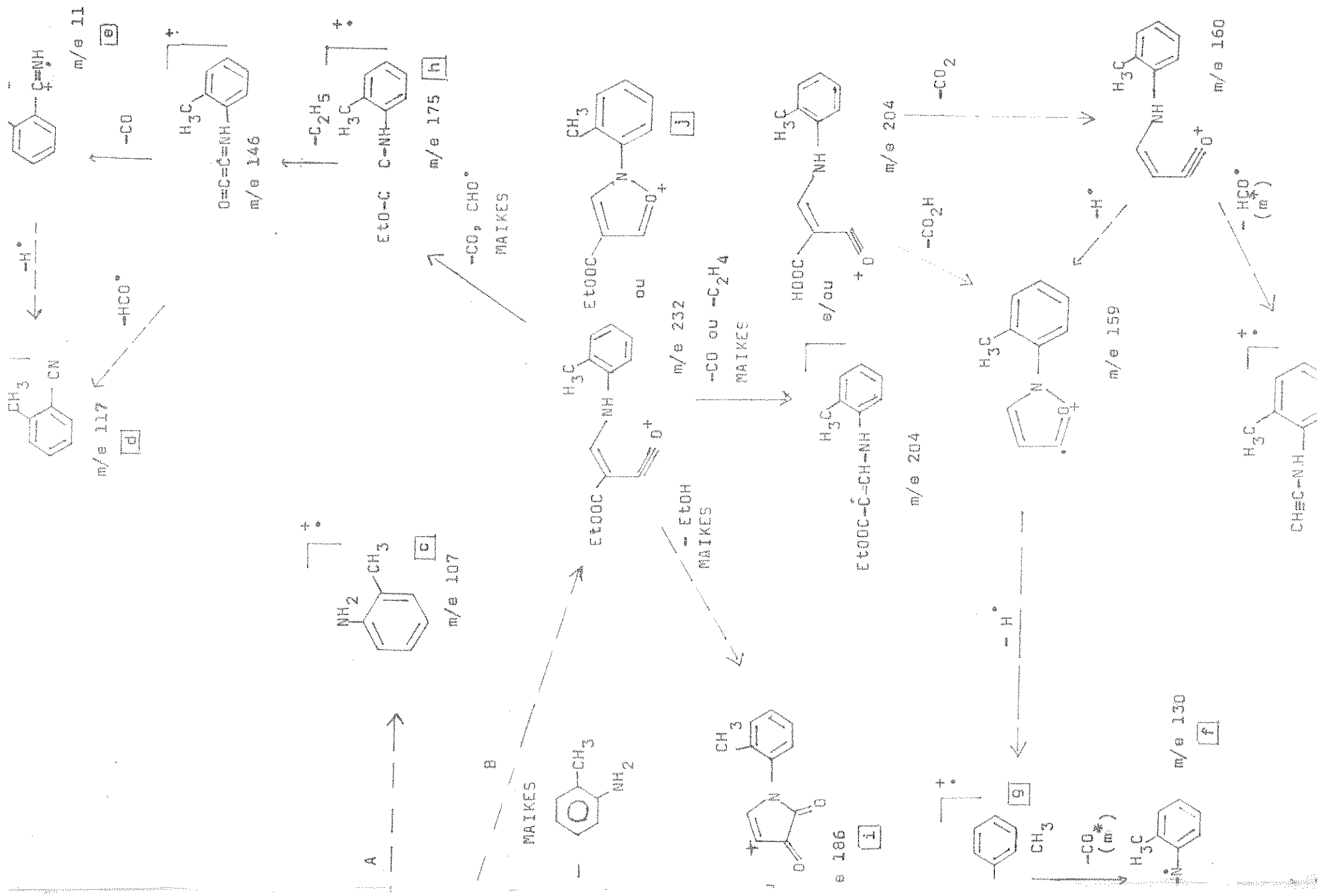
Dessa forma, obtendo-se os íons filhos, pode-se chegar à conclusão ou confirmação quanto à origem dos fragmentos e a estrutura do composto em análise. (Uma descrição mais detalhada pode ser encontrada na ref. 56c).

Para o caso da enaminona 40, o espectro de massa clássico forneceu alguns picos que foram utilizados como precursores para a obtenção dos íons metastáveis. A tabela abaixo resume os valores obtidos para os íons produtos (filhos) a partir dos íons precursores (íons mãe), selecionados, e o potencial de passagem dos íons produtos (E_2), enquanto se mantém o potencial inicial - do campo eletrostático constante (E_1).

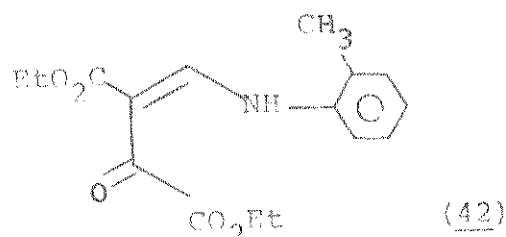
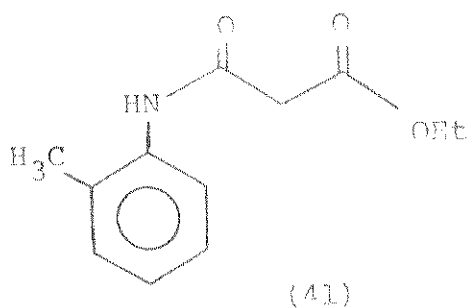
Massa do íon precursor (m/e)	Potencial inicial fixo (E_1)	Potencial de passagem do íon produto	Massa do íon filho (m/e)
338	507.4	348.8	232
186	507.4	431.2	158
186	507.4	478.9	175
232	507.4	406.7	186
232	507.4	382.1	175
232	507.4	446.0	204
160	507.4	502.0	158
160	507.4	417.5	131
160	507.4	414.3	130
160	507.4	420.8	132
158	507.4	420.8	131
158	507.4	417.5	130
158	507.4	414.3	129
158	507.4	502.0	156

Esses resultados estão coerentes com a estrutura proposta para 40, e sugerem uma fragmentação que está esquematizada no esquema XIV.

O espectro de massa de alta resolução está resumido - na tabela B52, onde estão assinalados M^+ e as absorções maiores que 10% para os fragmentos (a)-(j) (aqueles de menor desvio relativo entre os possíveis). Alguns desses fragmentos têm suas origens confirmadas pelo espectro MIKES (esquema XIV).



Quanto aos dois produtos de menor rendimento da reação, sugeriu-se as estruturas 41 (monotoluilamida do malonato - de etila) e 42 :

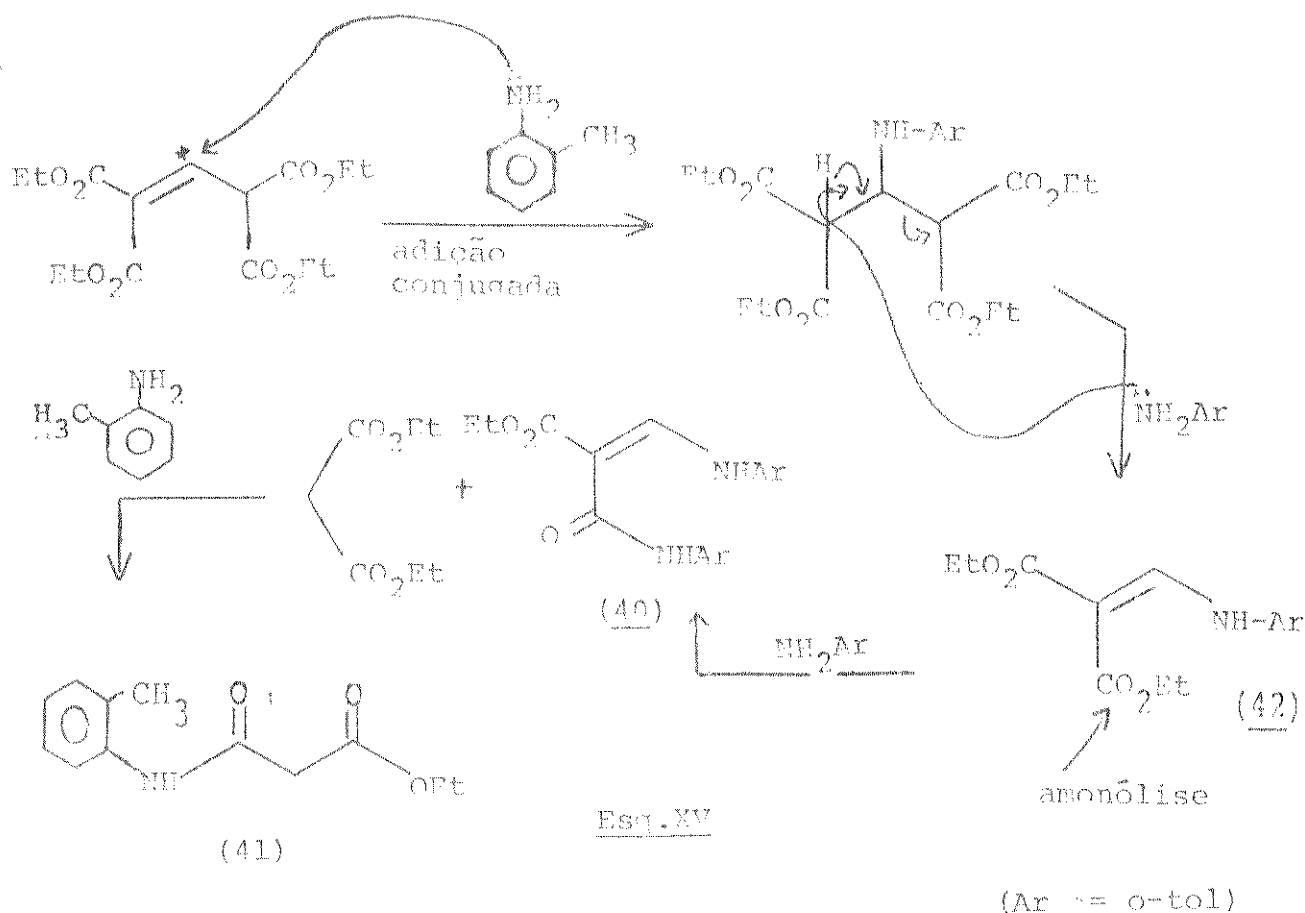


O espectro de IV (p53) de 41 sugere os dois grupos carbonílicos (amida e éster - 1740 e 1650 cm^{-1}) e os espectros de RMN (p54) e massa (p55-fragmentação anexa) corroboram a suposição dessa estrutura.

42 foi obtido em pouca quantidade, mas mesmo assim suficiente para dados espectroscópicos [IV - p56: 1700 , 1650 cm^{-1} ; massa p57 (M^+ 277) e RMN - p58 similar ao espectro de 40] sugerirem sua estrutura.

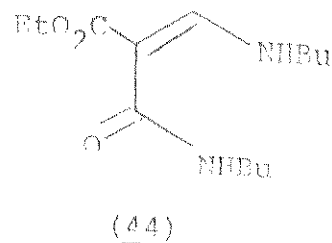
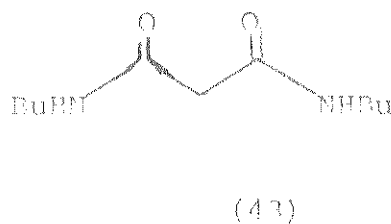
III.1.2 - Discussão - Se o principal produto de condensação da pirona 38 e o-toluidina é a enaminona 40, pode-se - propor o mecanismo do esquema XV para explicar a formação de tal produto.

Esse mecanismo se inicia com uma adição conjugada da base o-toluidina a uma das duplas ligações de 38, com inicial - abstração do próton da posição assinalada (*), e posterior eliminação de malonato. Um dos fatos que prova esse mecanismo é o isolamento de 41, o malonato de etila amonolizado em uma das extremidades pela o-toluidina em excesso no meio. 42, também isolado, seria um intermediário das etapas de obtenção de 40, na - qual um dos grupos estêricos ainda não sofreu um ataque pela - o-toluidina.



Com a intenção de provar esse mecanismo quimicamente, foi realizada a condensação da pirona 38 (Exp. A14) com outra amina primária: N-butilamina (BuNH₂). As condições de reação foram iguais às utilizadas para a obtenção de 40 (Exp. A14). Nesse caso, o produto isolado de maior rendimento foi 43, a dibutilamida do ácido malônico, identificado espectroscopicamente: RMN - (B59a e B59b), espectro de massa (B60) e IV (B61).

Da água-mãe da reação foi isolado um produto identificado como a enaminona derivada da BuNH₂ análoga a 40. O espectro de IV (B62) de 44 mostra duas absorções carbonílicas muito próximas (1650, 1660 cm⁻¹) e a presença da dupla ligação (1600 cm⁻¹). O espectro de massa (B63) dá M⁺ 270 (fragmentação anexa). No espectro RMN (B64) aparecem os dois sinais sigletes (7,8 e 8,0ppm) análogos aos do espectro B50, sugerindo a isomeria cis-trans da dupla ligação.



O isolamento da dibutilamida do ácido malônico (43) e da enaminona 44 comprovou o mecanismo postulado no esquema XV. A diferença nos rendimentos obtidos na reação com BuNH_2 com relação aos rendimentos dos produtos obtidos com o-toluidina fica por conta da maior basicidade da primeira. O isolamento de 43 em confronto com a monoamida da o-toluidina 41 traduz uma reação de eliminação e anionólise do malonato liberado no meio - mais eficiente do que no caso da o-toluidina, devido à maior nucleofilicidade de BuNH_2 .

Teoricamente⁵⁷, é postulado que, em reações entre - grupos carbonílicos α, β -insaturados e um agente nucleofílico, pode haver dois tipos de ataque por parte deste último. Por exemplo, uma base forte ataca preferencialmente o carbono da carbonila (produz adição 1,2), enquanto uma base fraca ou "mole" ataca o átomo de carbono deficiente em elétrons por conjugação com a carbonila (adição 1,4; 1,6; etc.). Então, de uma certa forma, - as aninas primárias o-toluidina e BuNH_2 estariam entre as base "molas", num estudo de suas atuações sobre um sistema carbonílico α, β insaturado, como é a pirona 32

III.2 - CONCLUSÃO

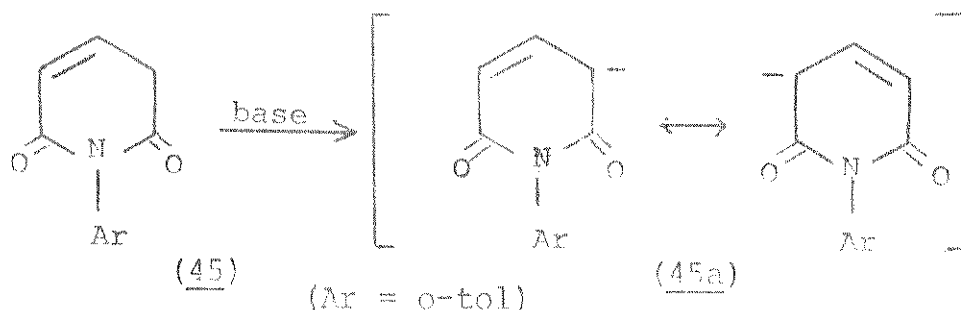
A não obtenção de 39, o Substrato B, eliminou a sequência dos ensaios com as diferentes bases. Por outro lado, a estrutura inédita de 40 possibilitou um amplo estudo espectroscópico, incluindo métodos recentemente desenvolvidos, como é o caso do método MIKFS na espectroscopia de massa.

-----0000000000-----

IV - SUBSTRATO C
SUBSTRATO D

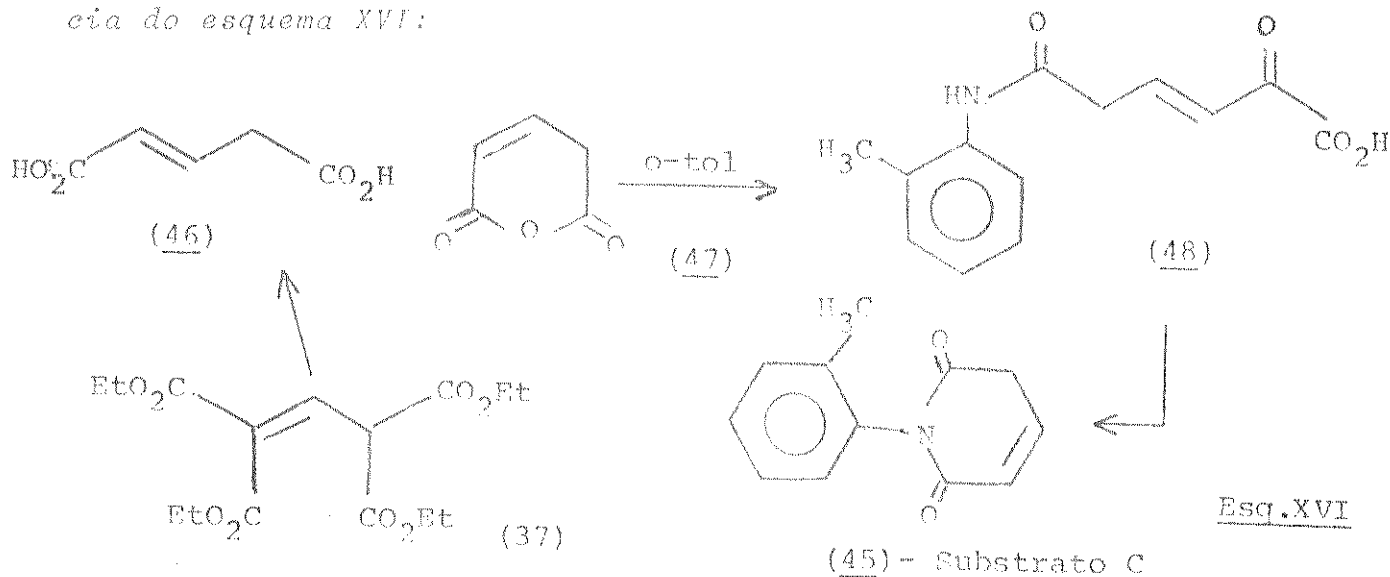
PROPOSIÇÃO nº 3

A abstração de hidrogênios às carbonilas do Substrato A poderia ser evitada e ou minimizada através da inclusão de uma dupla ligação no ciclo imídico, diminuindo a probabilidade de formação do diânion às duas carbonilas:

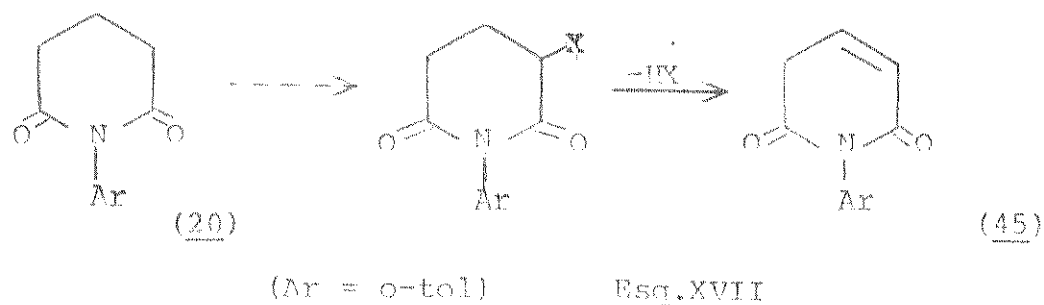


Este fato contribui cineticamente para aumentar a probabilidade de formação do ânion no grupo metil aromático.

A N-(o)toluilglutaconimida (45) é derivada da condensação do ácido glutacônico (46) e o-toluidina, segundo a sequência do esquema XVI:



Uma outra forma de obtenção de 45 seria através da dehidrohalogenação de um α -halo-derivado do Substrato A, como no esquema XVII:

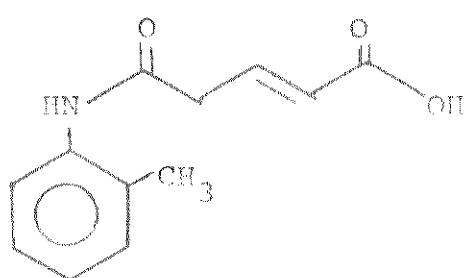


IV.1 - PREPARAÇÃO DO SUBSTRATO C

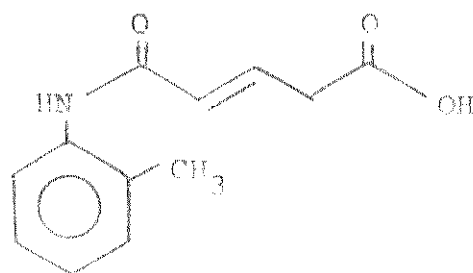
IV.1.1 - Resultados - A sequência do esquema XVI - foi cumprida até a penúltima etapa. A hidrólise do DCGE fracassou usando água/etanol como solvente (Exp.A15a), mas sob condições mais drásticas (água/etilenoalcol) resultou como único produto (35%) o ácido glutacônico⁵⁸, facilmente identificado na sua forma trans pelo espectro de RMN (B65) (Exp.A15b).

Para a obtenção de 47^{58b, 59}, utilizou-se o método análogo ao da obtenção do anidrido succínico^{37a}, que emprega cloreto de acetila (Exp.A16). Em confronto com o ácido 46, o anidrido - 47 obriga a dupla ligação à conformação cis : RMN B66.

Quando se fez condensar 47 com o-toluidina (Exp.A17), obteve-se um cristal incolor, de faixa de fusão 136-139°C, que provavelmente trata-se de uma mistura dos dois ácidos ânicos derivados 48a e 48b:



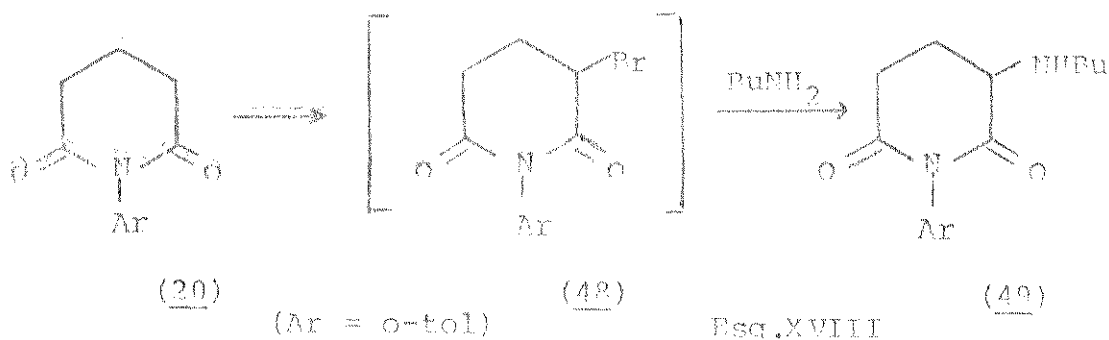
(48a)



(48b)

A essa altura, essa sequência de preparação do Substrato C foi abandonada, devido ao seu baixo rendimento total (53%).

Quanto ao caminho do esquema XVII, tentou-se a bromação da imida em uma das posições à carbonila de várias maneiras. Todas as reações de bromação foram seguidas de tentativas de amonólise do brometo com BuNH₂ (Exps.18a,b,c) sem isolamento do produto bromado, devido à possível instabilidade desses últimos. Em nenhum dos intentos foi detectado o produto 49 ou similar:



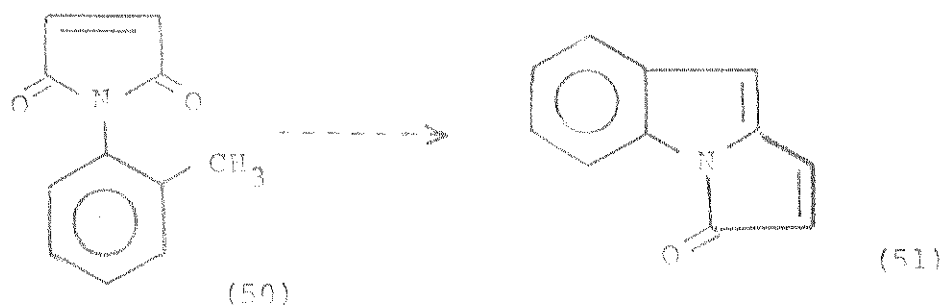
IV.1.2 - Discussão - A preparação do Substrato C que envolve a condensação de 47 e 22 deve resultar positiva. No entanto, trata-se de um processo muito dispendioso, desde que o - baixo rendimento é característico desde a obtenção de 46 (hidrólise do DCGE). No entanto, uma boa fonte⁶⁰ de 46 talvez pudesse - suprir 45 com um bom rendimento final, desde que ensaios envolvendo a otimização das outras etapas fossem realizados.

Quanto à bromação de 20, a não detecção de 49 deixa patente que esse substrato não é passível de α -halogenação pelos métodos convencionais. Isso significa que 20 não possui um bom grau de enolização de suas carbonilas para sofrer bromação da forma como se bromam os enóis normalmente⁶¹ (Exp.18a,b); nem é propício à formação de radicais⁶² envolvidos no mecanismo de bromação com NBS (Exp.18c).

O isolamento de 49, além de comprovar a formação de 46 e verificar a eficiência da bromação, poderia abrir perspectivas inéditas para a síntese de outros produtos, como a talidomida e a julocrotina⁶³.

Proposição nº 4

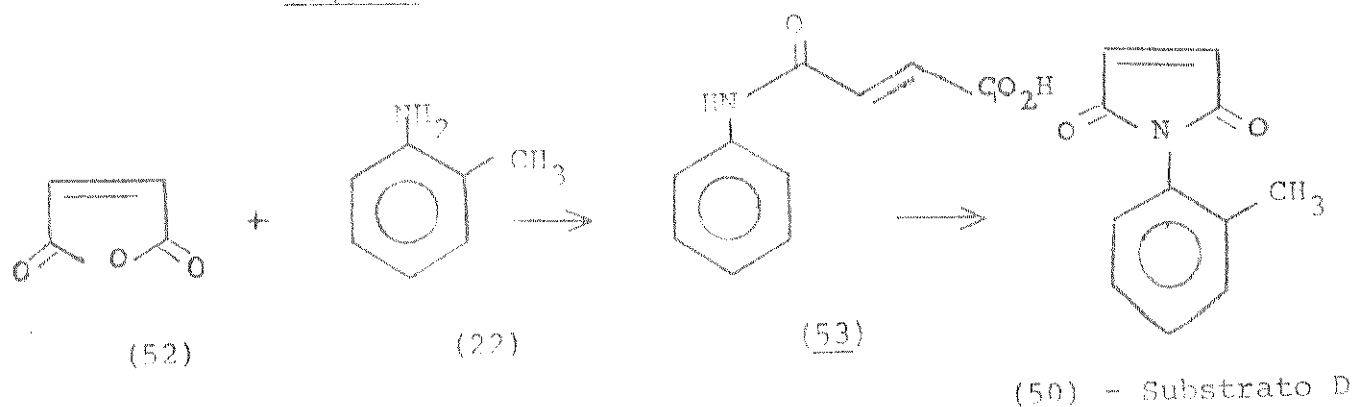
Levando-se em consideração a inviabilidade das sequências dos esquemas XVI e XVII, aventou-se uma molécula de estrutura próxima à de 45: a imida derivada do ácido maleico e - o-toluidina, a n-(o)toluilmaleimida (50), ou Substrato D. Essa molécula possui um carbono a menos no ciclo imídico em relação ao Substrato C. Também não possui hidrogênios ácidos nas posições às carbonilas, e eventualmente poderia conduzir a um sintone análogo ao pretendido (51):



IV.2 - PREPARAÇÃO DO SUBSTRATO D

A preparação do Substrato D foi baseada na preparação análoga descrita para a n-fenilmaleimida^{40a} (Exp.A19a,b) e resume-se na sequência do esquema XIX :

Esq.XIX

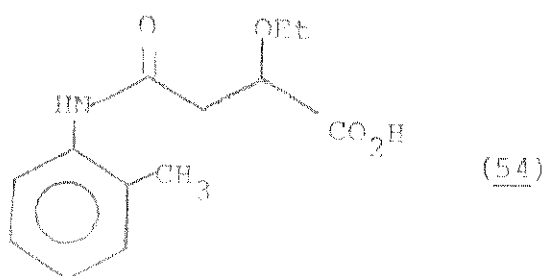


Os dados físicos e espectroscópicos obtidos confir-
mam perfeitamente a realização dessa sequência.

IV.3 - TESTES COM AS BASES

IV.3.1 - Etóxido de potássio (EtOK)

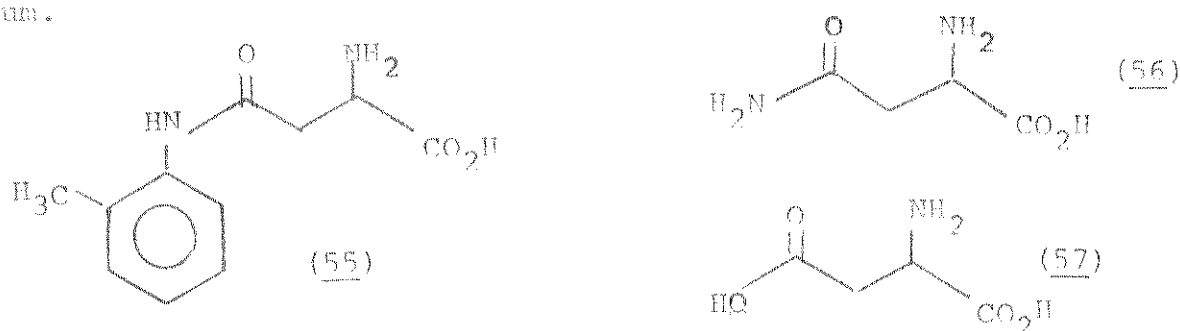
O único produto desta reação (Exp.A20), devido ao seu bom rendimento e grau de pureza, permitiu sua identificação como 54 sem margem de dúvida. O espectro de IV (B67) mostra as bandas características de ácido, amida e éter. O espectro de RMN (B68a) confirma a estrutura e demonstra a existência do grupo ácido ao incorporar um singlete correspondente a um grupo metoxila, quando 54 é tratado com Cl_2N_2 (B68b). Comprovação final é dada pelo espectro de massa (B69) e pelos espectros de RMN(^{13}C) e seu SFORD (B70a,b). A única observação especial em B70a é o pico a 130.1 ppm que contém dois sinais singletos acumulados, desdobrados em B70b.



IV.3.2 - Amideto de sódio (NaNH_2)

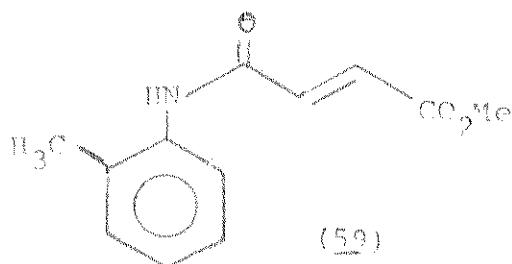
O produto desta reação (Exp.A21) não foi isolado como um cristal puro. Dados de RMN (B71, não incorpora CH_2N_2) e - IV (B72) sugerem-lhe a estrutura de 55, um α -aminoácido. Teste com ninidrina (CCD), específico para tais compostos⁶⁴ e comparação do espectro de IV com o da alanina^{39c} (similaridade na região carbonílica) sugerem também a estrutura análoga de 55.

Outra análise paralela poderia ser feita entre o espectro de RMN de 55 e o da asparagina 56, mas isso não foi possível devido à insolubilidade dessa última nos solventes convencionais para RMN. No entanto, pode-se notar similaridade dos grupos metileno e metino de 55 e os mesmos do ácido aspártico 57,^{39d} afóra os deslocamentos devidos aos solventes diferente para cada um.

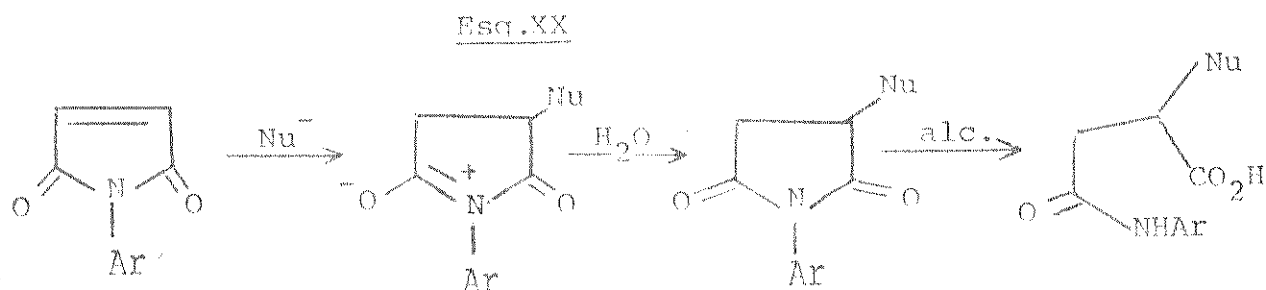


IV.3.3 - Reação de Madelung (t-BuOK/temp.alta)

Esta reação (Exp.A21) forneceu rendimento muito baixo de um produto principal cuja estrutura foi sugerida pelo seu espectro de RMN (B73a), como sendo 53. Tratamento com CH_2N_2 mostra incorporação de metoxila no espectro de RMN (B72b), dando o éster metílico 59 (M^+ 219).



IV.3.4 - Discussão - O teste com EtOK e o produto - identificado como 54 sugere uma adição do nucleófilo ao Substrato D análoga à adição de Michael⁶⁵. Essa reação, bem estudada, - forneceu subsídios teóricos para a sugestão das estruturas de 55 como produto da reação com NaNH_2 . O substrato D, após sofrer adição do nucleófilo à sua dupla ligação, tem seu ciclo imídico rompido, com formação do ácido âmico (esquema XX).



No teste com NaNH_2 ($\text{Nu} = \text{NH}_2^-$), o aminoácido obtido é sugerido pelo teste da ninidrina e dados espectroscópicos. Já para a reação de Madelung, a obtenção do ácido 53 em muito baixo rendimento pressupõe um ataque à carbonila por um nucleófilo e abertura do ciclo. No caso, esse nucleófilo é o ânion hidróxido, devido à provável presença de KOH em meio ao t-BuOK utilizado, - que justifica também o baixo rendimento de 53. Uma comparação entre o espectro de RMN padrão de 53 e o obtido conduz à assinalações análogas em ambos. Esses resultados (e mais a constatação da imida de partida no produto bruto da reação) demonstram de certa forma, a ineficácia da reação de Madelung frente ao substrato D.

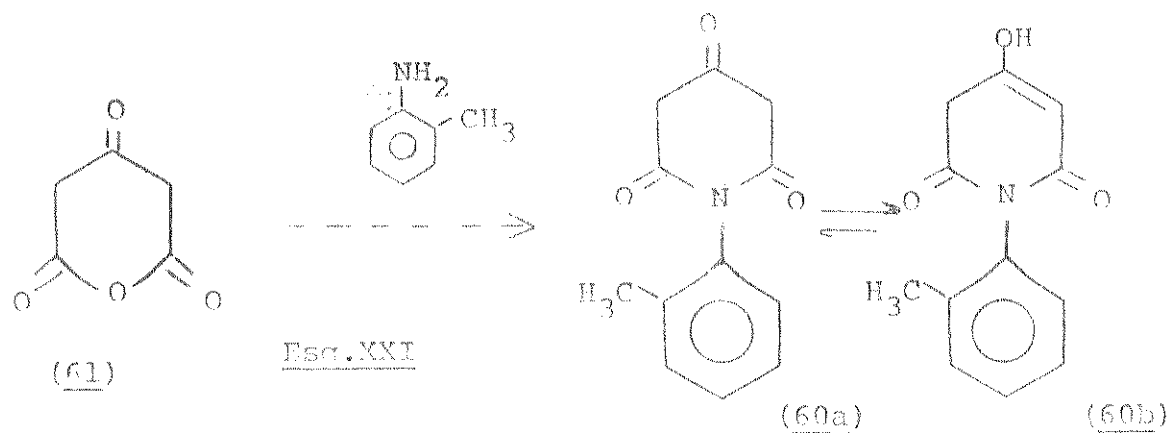
IV.4 - CONCLUSÃO

Enquanto o Substrato C (50) não é obtido em rendimento satisfatório, o Substrato D mostra-se impróprio aos nossos propósitos pelas razões mencionadas em IV.3. Entre os dois fracassos, são mais viáveis novas tentativas em direção a C que a insistência com D. Uma ativação do processo de bromação de 20 (Substrato A), além de servir às intenções já expostas, pode conduzir à obtenção de outros substratos, como é o caso do Substrato E.

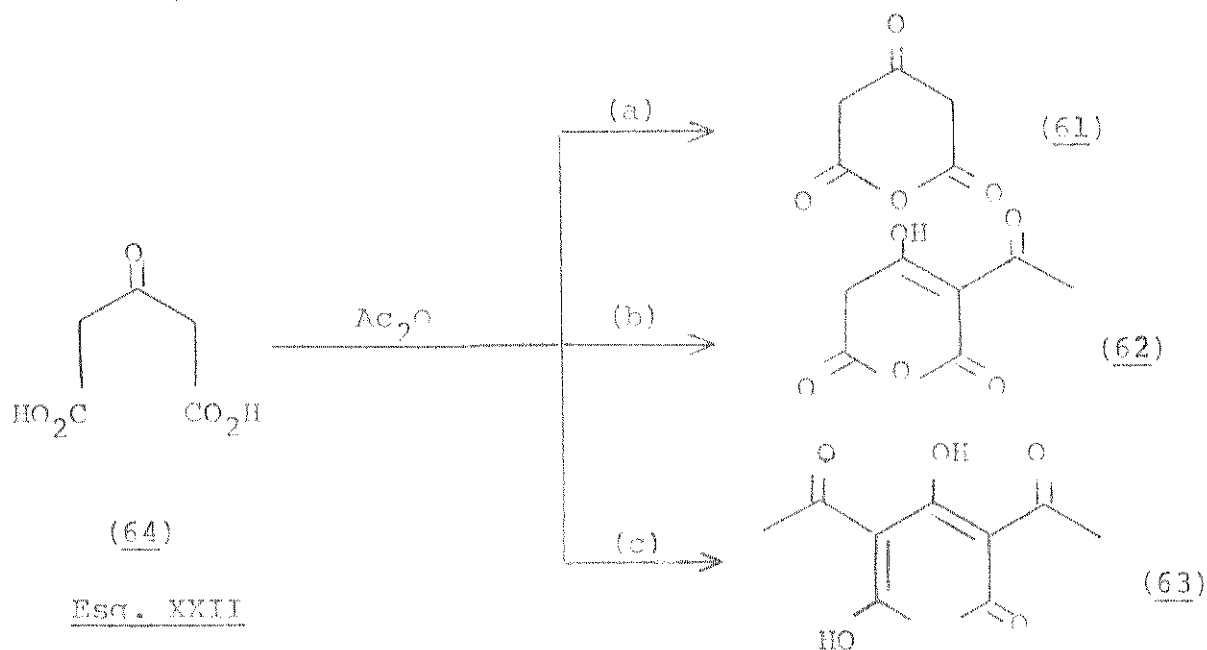
-----00000000-----

Proposição nº 5

A bromação do substrato A (20) poderia ser altamente favorecida pela presença de um grupo ativador na molécula, como por exemplo, um outro grupo carbonílico na posição β às carbonilas imídicas, como em 60, produto da sequência teórica do esquema XXI :



Kiang e col.⁶⁷ descrevem a obtenção de 61, 62 e 63 a partir do ácido β -cetoglutarico 64 e anidrido acético, sob várias condições, como resume o esquema XXII :

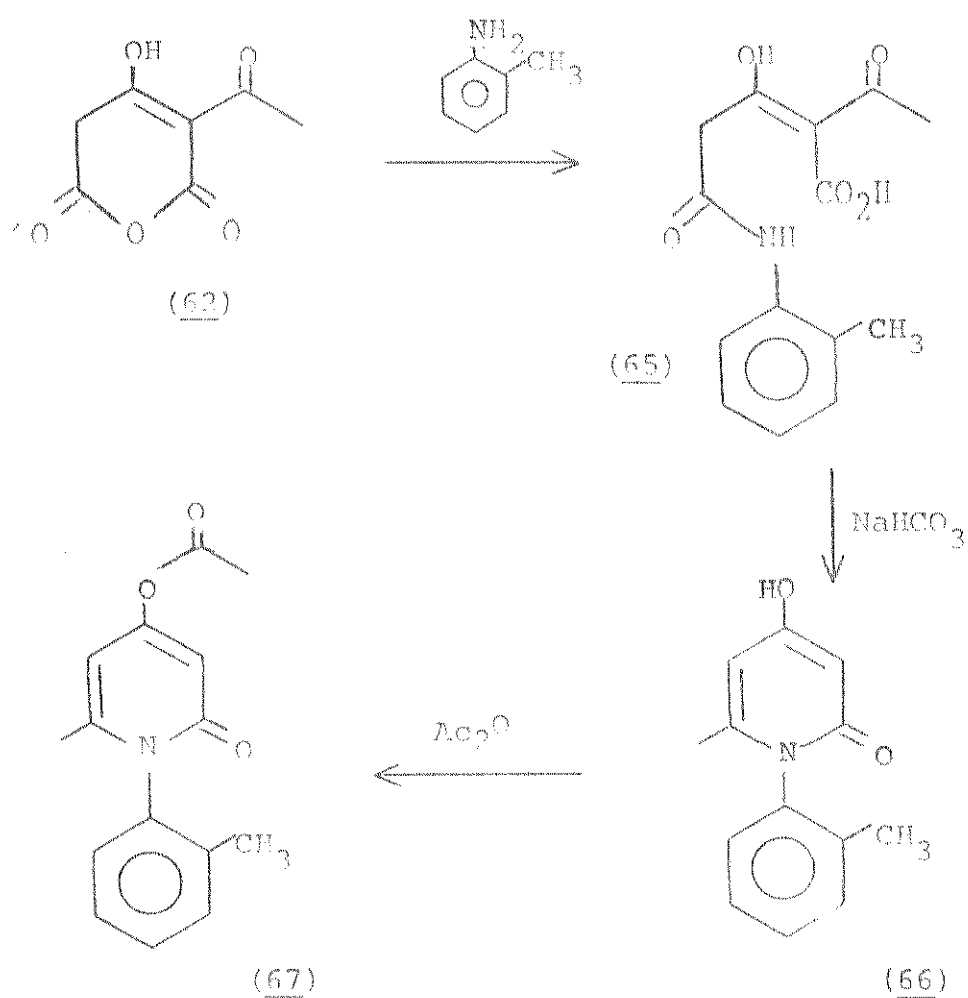


(a) = 30 minutos, 0°C , Ac_2O : 64 1:1

(b) = 1 noite, Tamb, Ac_2O : 64 2:1

(c) = 15 minutos, banho-maria, Ac_2O : 64 (excesso),
catálise de H_2SO_4

Também de interesse é 62, o derivado monoacetilado de 61, que pode conduzir às piridonas 66 e 67 (Substrato E) via ácido âmico 65, como é descrito por Kiang na mesma comunicação (esquema XXIII):

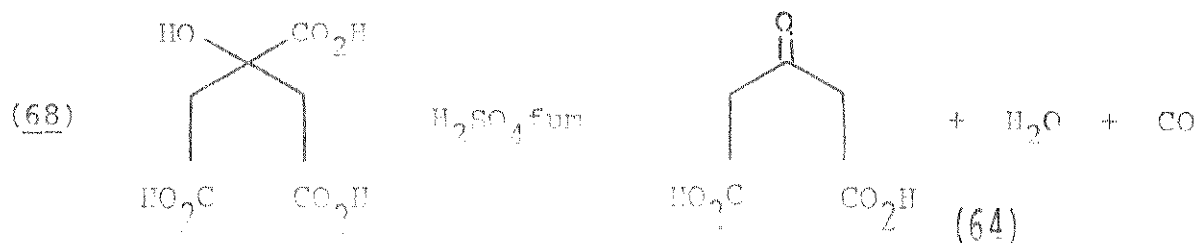


Esq. XXIII

V.1 - Desidratação do ácido β -cetoglutárico

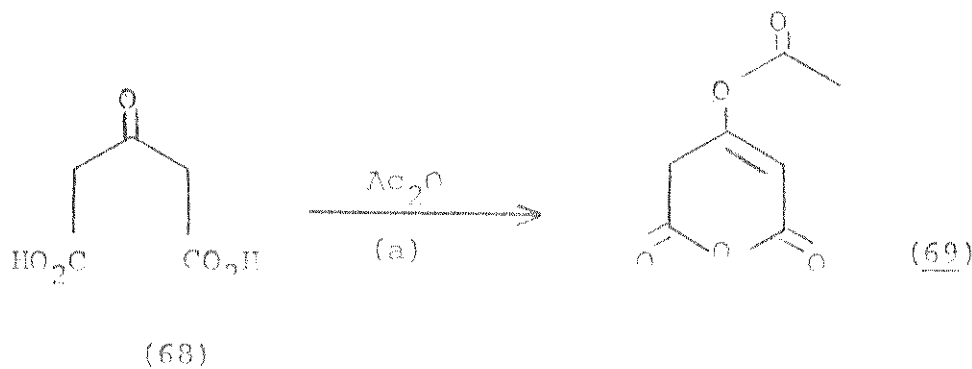
V.1.1 - Ácido β -cetoglutárico 64 - Este composto é obtido a partir do ácido cítrico 60 por tratamento com ácido sulfúrico fumegante ^{40e} (Exp.A23).

Esq. XXIV



A única dificuldade desse procedimento é a presença de ácido sulfúrico no produto, que deve ser eliminado exclusivamente por lavagem com AcOEt, sem recristalização.

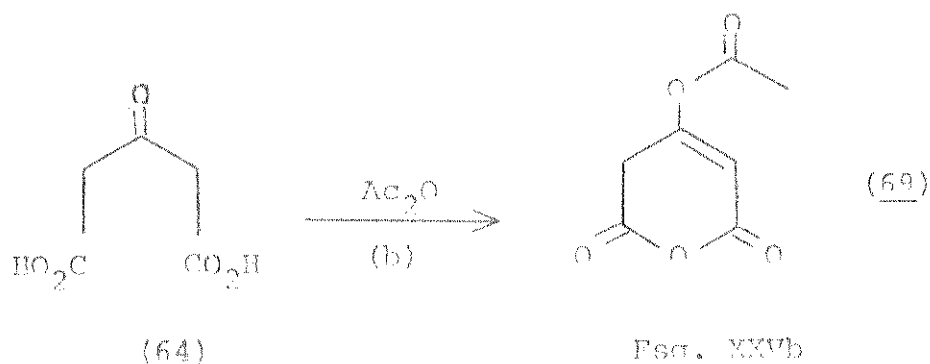
V.1.2 - Anidrido β -cetoglutárico 61 - Segundo o procedimento (a) de Kiang (Exp.A24a), não se obteve 61, mas - um cristal incolor, com ponto de fusão 91°C, IV (B74), que de - mostra três grupos carbonílicos (1740, 1765, 1810 cm⁻¹) e - RMN (B75) que acusa um grupo metil, um metileno e um próton - olefínico, RMN (B76a,b). A estrutura sugerida é 69, o deriva - do o-acetilado da forma enólica de 61 (4-acetoxi-6-hidroxi-2- - pirona):



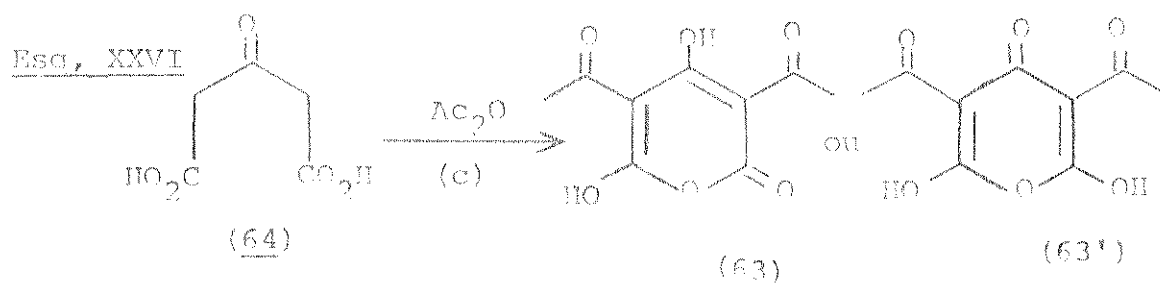
Esq. XXVa

V.1.3 - Anidrido α -acetil acetonedicarboxílico 62 - Seguindo-se o procedimento (b) de Kiang (Exp.A24b), obteve-se

um cristal idêntico física e espectroscopicamente (IV B76 e RMN B77) ao obtido na reação anterior, identificado como 69. Foi obtido também o espectro de RMN(^{13}C) (B78) desse composto (esquema XXVa,b) :



V.1.4 - Anidrido α,α' -diacetil acetonedicarboxílico 63 - Repetindo-se às condições (c) de Kiang (Exp.A24c), - obteve-se um cristal cujos dados espectroscópicos deixam margem a dúvida quanto à obtenção de 63 ou seu tautômero 63'.

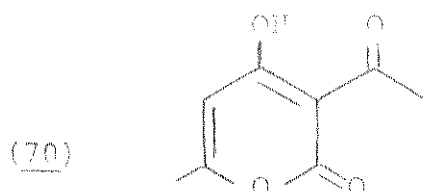


O espectro de IV (B79) mostra dois tipos de carbonilas diferentes, mas não acusa absorções características de OH (acima de 3000 cm^{-1}) e o espectro de RMN (B80) acusa dois grupos metil em região muito próxima. No entanto, o espectro de RMN(^{13}C) (B81a,b) sugere uma estrutura simétrica no caso 63'.

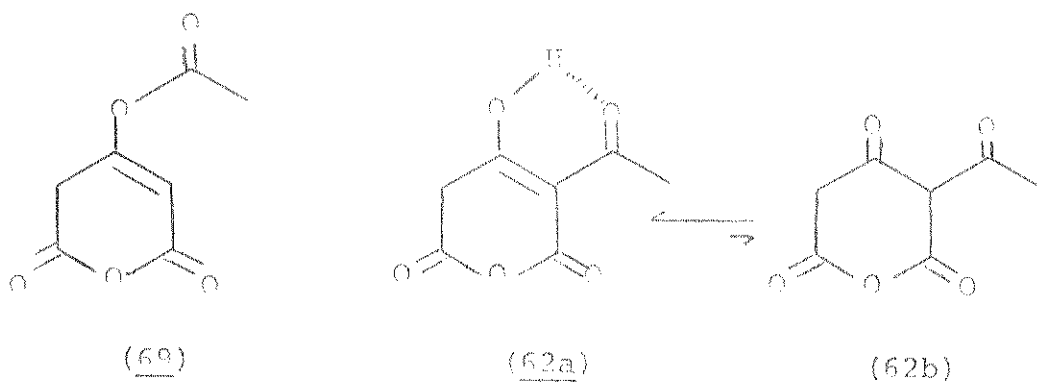
V.2 - Comparação dos resultados obtidos e os da literatura - Quanto ao anidrido 61, várias repetições do experimento (a) confirmam a obtenção de 60 apenas. Na ref.67, 63 é identificado apenas pelo pf $134-136^\circ\text{C}$, que se trata justamente do pf do ácido β -cetoglutarico 68, e pelo espectro de IV, no caso nada diferenciativo.

Na tentativa de obter mais dados quanto à estrutura real de 63, obteve-se o espectro de RMN(^{13}C) (B82a,b) do modelo ácido dehidroacético 70 que é obtido a partir da hidrólise do próprio 63 (Exp.A25) e caracterizado por RMN (B83) (comparação com padrão)^{46d}. No entanto, poucas informações foram acrescentadas, a não ser algumas comparações como, por exemplo, as absorções assinaladas como "c" em B81 análogas às assinaladas como "b" em B82. Ambas correspondem a um carbono hibridizado sp^2 ligado a um grupo OH.

Entretanto, enquanto o espectro de RMN(^{13}C) (B81) - sugere uma estrutura simétrica para 63' o espectro de ressonância protônica (B80) aparentemente acusa dois grupos metil não equivalentes.



Para a continuidade da síntese rumo à 67, fez-se - necessária uma diferenciação entre as estruturas 62 proposta por Kiang, e a do composto 69 obtida nas mesmas condições :



A tabela seguinte resume os dados físicos e espectroscópicos descrito na ref.67, e os obtidos aqui.

<u>Estr.</u>	<u>IV(nujol), cm⁻¹</u>	<u>RMN(CDCI₃)</u> ppm	<u>pf(°C)</u>	<u>An.elementar</u>
<u>62</u>	3400, 1820, 1770 1190, 1740, 1665	2,95(3H,s); 3,68(2H,s) (estr.62a) 2,18(3H,s) 3,98(2H,s) 5,93(1H,s) (estr.62b)	88-89 (crist. Bz)	49,6%C 3,8%H
<u>69</u>	1810, 1765, 1740 1660, 1480, 1440	2,35(3H,s) 3,70(2H,s) 6,35(1H,s)	90-91 (crist. Bz/éter)	49,0%C 3,3%H
<u>teórico.</u>	-----	-----	91-92	49,43C 3,6%H

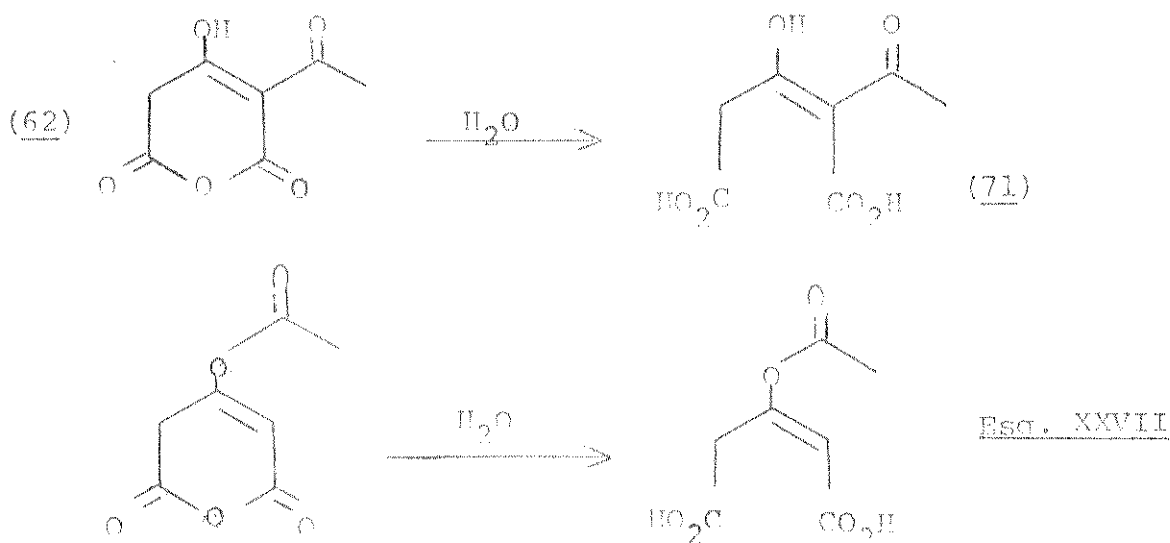
V.3 - Diferenciação entre as estruturas 62 e 69

Como os dados da tabela acima são insuficientes para uma diferenciação entre as duas estruturas, foram realizadas - algumas reações químicas e alguns outros dados espectroscópicos, que foram decisivos na diferenciação e esclarecimento da estrutura real.

V.3.1 - Desidratação de 68 com Cloreto de acetila -
Os dados para o cristal obtido indicam estrutura idêntica a 69 obtido com Ac₂O (Exp.A26).

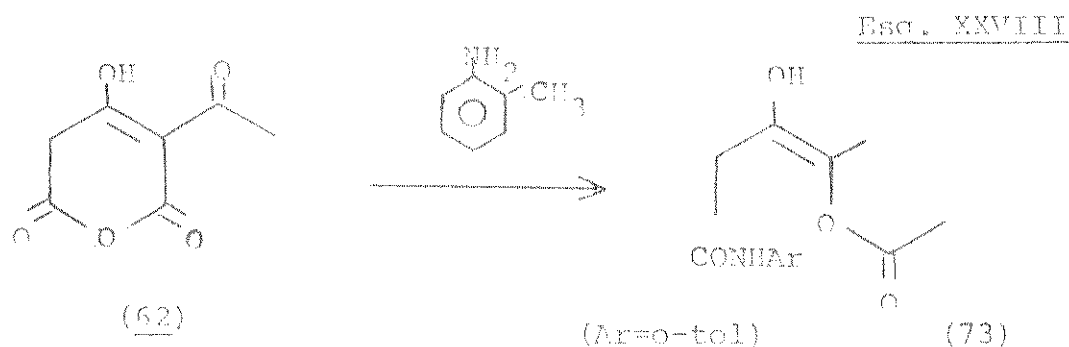
V.3.2 - Hidrogenação - Foi realizada a hidrogenação de 62/69 em metanol (Exp.A27), e o único fato constatado foi a decomposição da molécula e liberação de ácido acético.

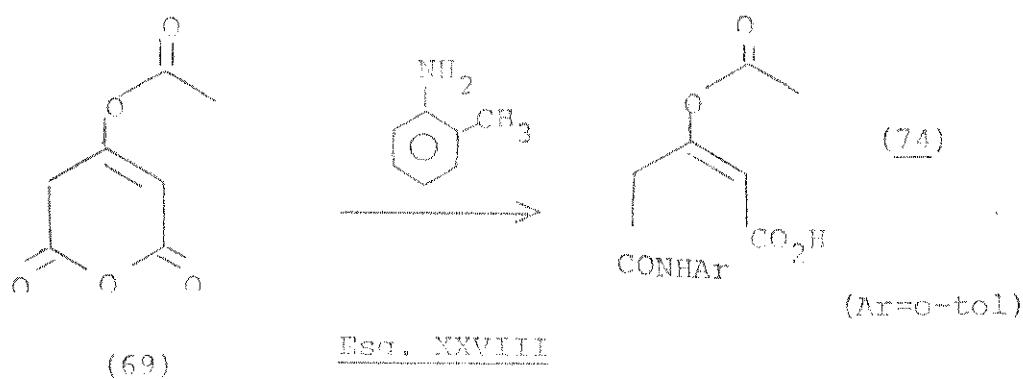
V.3.3 - Hidrólise - O produto da hidrólise de 62, segundo Kiang, é o diácido 71, bf 106-108°C, identificado por IV (3500-2400, 1720, 1720, 1660, 1640 cm^{-1}) e análise elementar (44,63C, 4,78H). Da mesma forma, a hidrólise de 69 forneceria 72 (esquema XXVII) :



O produto obtido apresentou (Exn.A27) reação carbônica no IV (B84) mal resolvida, e RMN (B85): 2,20(3H,s), -4,00(2H,s), 6,00(1H,s), ~10(b); além de um singlete a 3,70 ppm que provavelmente corresponde a 63 presente como produto de decomposição de 72.

V.3.4 - Condensação com o-toluidina - A ref. 67 descreve a reação de 62 com anilina para produzir 73. Analogamente, 69 produziria 74 (esquema XXVIII):





Do experimento realizado (Exn.A29) obteve-se um cristal de M^+ 277 (B86) e IV (B87). No espectro de RMN (B88) aparecem os mesmos sinais singletes análogos a B77 e B75, além dos sinais dos prótons aromáticos.

V.4 - Discussão

Embora a desidratação com CH_3COCl e a tentativa de hidrogenação não tenham contribuído muito à elucidação da estrutura real, outras informações podem ser obtidas das reações subsequentes. Os sinais no espectro de RMN do produto de hidrólise 71/72 e da condensação com o-toluidina 73/74, assim como o produto original 62/69 contêm três sinais singletes análogos. O sinal a 2,30ppm é um pico simples, ao passo que o sinal por volta de 3,90 desdobra-se em dois, com uma constante de acoplamento 1-2Hz. O mesmo acontece com o singlete por volta de 6,30 ppm que se desdobra em um triplete. A interpretação desse fato sugere um acoplamento alílico ($J_{1,3}$) entre o próton olefínico e o grupo metileno de 69, quando isso não é possível em 62.

A comprovação desse fato, e consequentemente, da estrutura 69 como aquela realmente obtida pode ser feita através da técnica de irradiação do espectro na mesma frequência em que aparece o pico. Irradiação na mesma frequência correspondente ao sinal que aparece a 3,90 ppm leva à simplificação (pela eliminação do acoplamento) do sinal duplo a 6,30ppm (69) e vice-versa (690). A confirmação da estrutura 69, apontada, por outro lado, as estruturas 72 e 74 para o diácido e o ácido âmico derivados, como aquelas realmente obtidas.

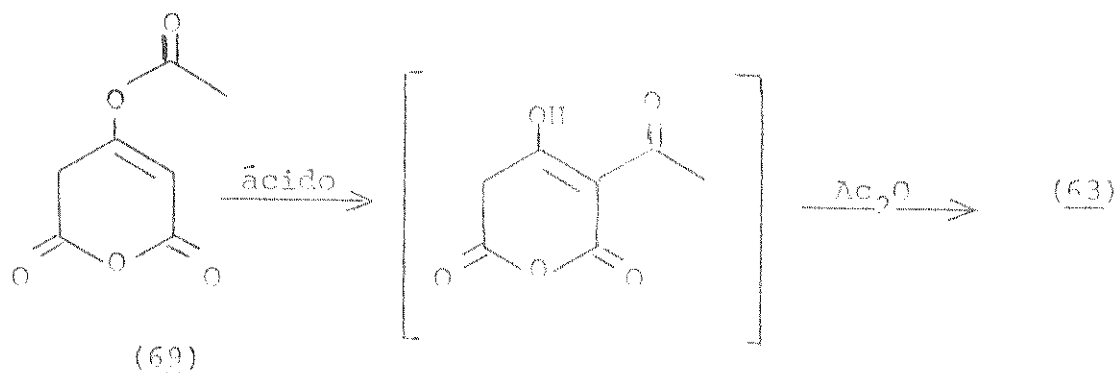
Como prova final, e um elucidativo do mecanismo que produz 63 (C-diacetilado), foram feitas as seguintes reações, nas mesmas condições (b) de Kiang :

(i) 69 + excesso de Ac_2O (Exp.A30a) - Isolou-se novamente 69 ao final (RMN-B91).

(ii) 69 + Ac_2O com catálise de HAc (Exp.A30b) - Isolou-se novamente 69 (RMN-B92).

(iii) 69 + Ac_2O com catálise de H_2SO_4 (Exp.A30c) - Nesse caso, o produto isolado (RMN-B93) foi 63, sem traços da permanência de 69.

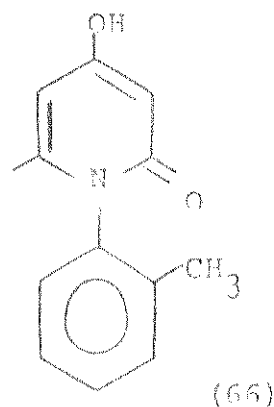
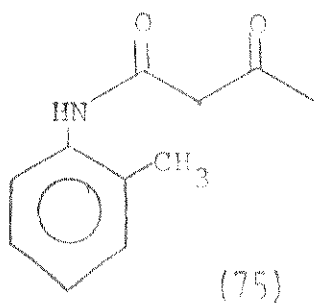
Por esses experimentos, observa-se que 63 pode ser produzido a partir de 69 catalizado em meio ácido forte (tanto que o uso de 64 impuro com traços de H_2SO_4 residual de sua preparação leva à 63, e não 69 - ou outro derivado), via um rearranjo de Fries⁶⁸, como no esquema XXIX :



Esq. XXIX

V.5 - Substrato F

O ácido 73 tratado com NaHCO_3 (Exp. A31) conduz a dois produtos: n-acetoacetil(o)toluidina (75) (RMN-B94 análogo ao da n-acetoacetilanilina^{40e}) e a piridona 66 M^+ 215 (B95), IV (B96)



V.6 - Conclusão

Aqui, embora se tenha obtido um novo substrato, não se efetuaram os testes com as bases, nem a reação de obtenção de 67. Ainda assim, os resultados obtidos são de importância na química dos compostos carbonílicos, pois esclarecem a literatura a respeito da reação do ácido β -cetoglutarico com anidrido acético (alguns produtos dessa reação são utilizados como intermediários de antipiréticos). Os dados obtidos deixam patente que no caso da desidratação e monoacetilação desse ácido, produz-se o O-acetato e não o C-acetato. No entanto, sob catálise ácida, esse último é produzido. E também em meio ácido forte, o primeiro rearranja o produto C-diacetilado, - através de um rearranjo de Pries.

A não obtenção do composto C-monoacetilado, e sim - do C-diacetilado provavelmente é devido a fatores que envolvem diferenças energéticas entre os dois (C-monoacetilação deve ativar C-diacetilação).

A sequência de experimentos realizados provam também a impossibilidade da sequência do esquema XXI, isto é, elimina a possibilidade de obtenção de 60 por esse meio, e assim, a pretendida bromação do substrato A.

VI - EXTRAÇÃO

Proposição nº 6

Paralelamente ao estudo sintético, foi realizada uma extração de produtos relacionados ao objetivos gerais : da síntese proposta : alcalóides indólicos. Esse estudo, - além da motivação científica, encerra a possibilidade do - aprendizado de técnicas de extração, isolamento e identificação (utilização de modernos métodos espectroscópicos) de produtos contidos em matérias-primas naturais.

Entre os vários extratos disponíveis, foi escolhido do aquele correspondente ao extrato de casca da planta da - p espécie Aspidosperma tomentosum, teoricamente rica em alcalóides indólicos.

VI.1 - INTRODUÇÃO

A parte da química que se preocupa com a obtenção de alcalóides^{16b} a partir de plantas, depara-se com três problemas principais: a classificação da planta, o isolamento de seus - constituintes básicos (alcalinos) e a resolução dessa mistura de alcalóides em seus componentes puros. São em número bem menor os alcalóides que ocorrem nos constituintes ácidos de uma - planta.

A eventual elaboração de alcalóides pelas plantas não é localizada em órgãos específicos dela, mas são uma característica de todos órgãos (incluindo as sementes), embora nem todos órgãos de uma espécie possuam tais funções. Essa elaboração de alcalóides pela planta depende de inúmeros fatores, como condições climáticas, estágio de crescimento da planta, gênero e espécie a que pertence, desenvolvimento dos seus diferentes órgãos vegetais, etc..

O primeiro problema encontrado no isolamento de alcalóides de uma planta é aquele que se refere à quantidade presente naquela, que se reflete no rendimento da extração. É sabido, por exemplo, que algumas plantas produzem certos tipos de alcalóides interessantes cientificamente e medicinalmente, mas cujas extrações são inviáveis, devido ao baixo rendimento que se obtém.

Esse problema pode ser, contudo, solucionado, trabalhando-se com uma grande quantidade de matéria-prima inicial; e introduzindo-se algumas variações no método de extração, no que diz respeito aos solventes utilizados, tempo de extração, ordem de extração das frações, etc..

A segunda dificuldade que se depara quando do isolamento dos alcalóides está relacionada à separação da mistura de alcalóides, que ocorre frequentemente nas diferentes frações. Essa dificuldade pode ser superada também através de variações introduzidas no método de separação (possíveis sofisticacões do método inicial).

A próxima etapa que exige metodologia, refere-se à purificação dos alcalóides; desde que bem separados no processo anterior de fracionamento. O procedimento convencional é o de recristalização do alcalóide em algum sistema de solvente apropriado. Para isso, normalmente costuma-se testar vários sistemas previamente para verificar qual é o melhor. Esse procedimento pode ser dispensado se o alcalóide cristalizar satisfatoriamente em um único solvente.

Em alguns casos, quando a cristalização fracionada falha, ou se um ou mais componentes são voláteis, pode-se fazer uma destilação fracionada. Se também este método falhar, pode-se tentar converter os alcalóides em alguns de seus sais, na esperança de se ter diferentes solubilidades entre eles. Aí esse será o fator determinante na separação e purificação dos alcalóides. Em última instância, pode-se efetuar reações químicas específicas, dirigidas para apenas um alcalóide, o que o tornaria passível de isolamento do meio. E se possível, repetir o processo para os outros alcalóides da mistura.

VI.2 - ISOLAMENTO DOS ALCALÓIDES DA *Aspidosperma Gomezianum*

VI.2.1 - Extrato e fracionamento - A matéria-prima para esse trabalho foi colida por P. Gilbert⁶², e trata-se de um extrato alcoólico da casca de *Aspidosperma Gomezianum*.

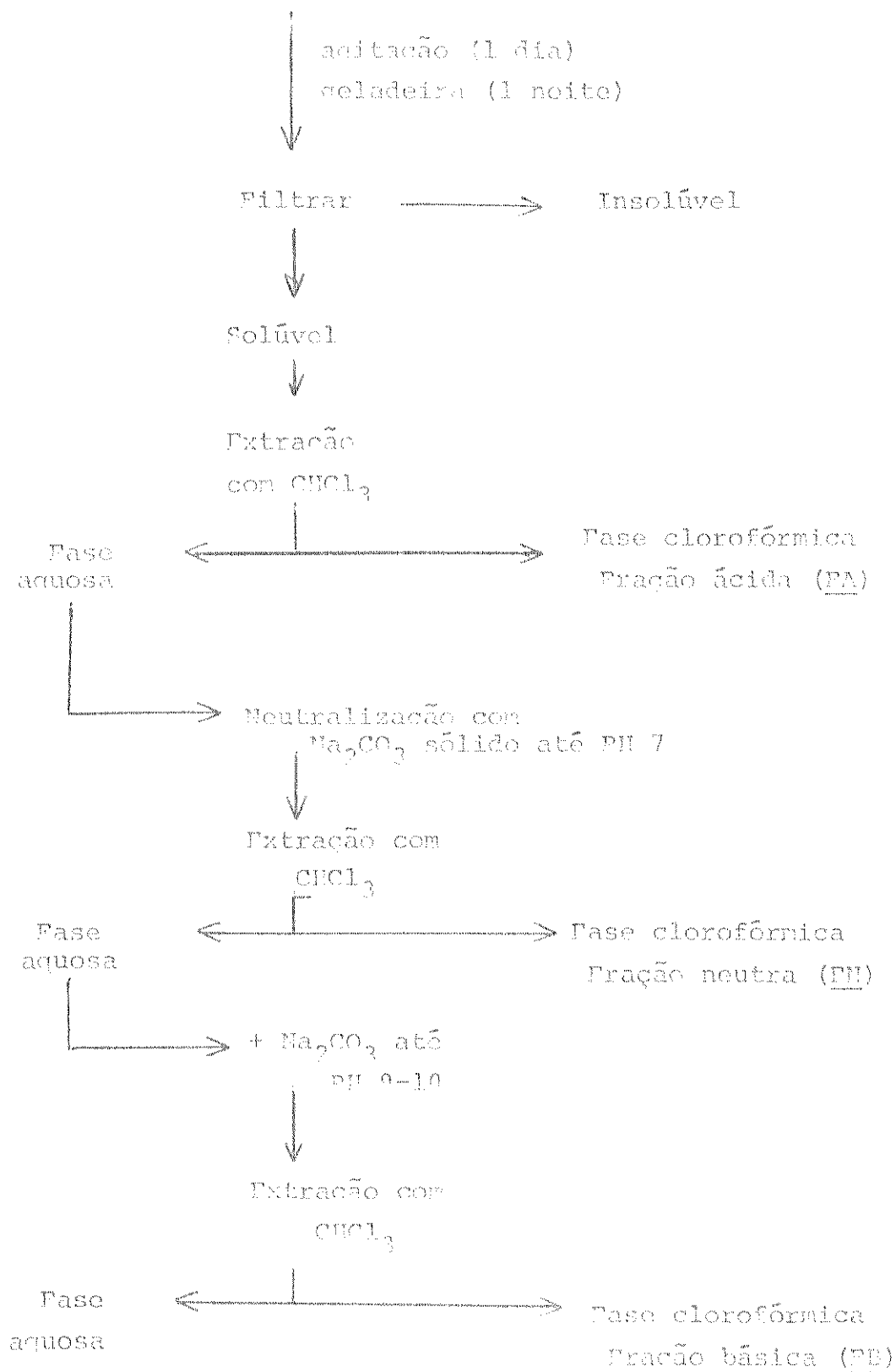
Seguiu-se um dos esquemas padrões para extração de alcalóides indólicos, com clorofórmio. O extrato foi dissolvido em solução aquosa 10% de ácido acético, e foi deixada em agitação e refluxo suave durante 1 dia e mais uma noite na geladeira. O fracionamento procedeu-se segundo o esquema XXX.

FA, FH e FB, após secas com Na_2SO_4 , foram filtradas e evaporadas à pressão reduzida. A tabela abaixo resume as quantidades e rendimentos obtidos:

<u>Fração</u>	<u>pH</u>	<u>Quantidade obtida</u>	<u>Rendimento da extração</u>
FA	2 - 3	10,0 g	5,0%
FH	7	-	-
FB	9 - 10	3,50	1,75% ²⁰

200 g de extrato
+
ácido acético 10%

Esq. XXV



FA apresentou-se como um óleo marrom escuro e viscoso, enquanto FB revelou-se um sólido fino, de cor amarela, que foi seco a vácuo, triturado e cromatografado em coluna de sílica. Em um teste inicial em CCD (eluente: CHCl_3), FB separou-se em vários sinais, que reagiram positivamente ao teste de Dragendorff²¹ para alcalóides.

VI.2.2 - Resolução dos alcalóides - Cromatografia em coluna de FB

A coluna utilizada fugiu aos padrões convencionais no que diz respeito à técnica usada. Utilizou-se sílica H, de menor diâmetro que as outras comumente usadas. A eluição é mais lenta, mas oferece melhor separação. Para compensar a lentidão, utiliza-se um torpedão de nitrocênio gasoso, que pressiona o eluente na coluna, e aumenta a velocidade de eluição. A quantidade de sílica usada foi de aproximadamente 100 vezes em peso a quantidade de substância cromatografada. Utilizou-se 350c de sílica para 3,56g de composto, e coluna de 6 cm de diâmetro.

FB foi colocada na coluna em forma de suspensão em éter, logo acima da sílica; também colocada em forma de suspensão em clorofórmio e assentada com a eluição do solvente.

O solvente utilizado foi clorofórmio puro no início. Um crescente aumento na polaridade do eluente foi obtido através do acréscimo de volumes percentuais progressivos de metanol ao clorofórmio. Ao final, com as principais frações já extraídas, o eluente foi mudado para acetona-metanol, em porcentagens crescentes de álcool.

A tabela da página seguinte apresenta esquematicamente as frações obtidas, a porcentagem de metanol em que foi eluída, e o respectivo rendimento sobre FB.

<u>Porcentagem de MeOH em CHCl₃ no eluente</u>	<u>Fração eluída</u>	<u>Peso (mg)</u>	<u>Rendimento</u>
0 a 2,5	I a VI	77	2,2%
2,5	VII a XI	59	1,0%
2,8	XII	32	0,9%
2,8	XIII	102	2,8%
2,8	XIV	120	3,4%
2,8	XV	32	0,9%
2,8	XVI	72	2,0%
2,8	XVII	35	2,4%
3,0	XVIII	120	3,4%
3,0	XIX	125	3,5%
4,0 - 5,0	XX e XXI	*	*
7,0	XXII	230	6,5%
7,0 - 8,0	XXIII e XXIV	*	*
10 a 12	XXV	19	**
15	XXVI	60	**
15%MeOH+5-20% acetona	XXVII	72	**
Acetona pura	XXVII e XXVIII	32	**
Acetona+5-15%MeOH	XXIX	*	*

* - quantidades pequenas; medidas não compensam

** - alcalóide presente em fração muito impura

VI.2.3 - Isolamento, Purificação e Identificação dos alcalóides

A purificação das frações foi feita quase que exclusivamente por precipitações (dessolubilizações) no sistema metanol/éter etílico; no caso, o suficiente para tornar os alcalóides passíveis de identificação e não representarem misturas (CCD - Dragendorff).

Dessa maneira, foram purificados os alcalóides das frações XVI a XXII, pelos maiores rendimentos apresentados. Os dados obtidos (a seguir) apontam para as estruturas de 76 e 77, yohimbina e β -yohimbina, respectivamente.

VI.2.3.1 - Dados Físicos e Espectroscópicos

	(i) SOLUBILIDADE				Faixa de fusão (°C)	25 EtOH	25 py
	Eter	CHCl ₃	MeOH	Acetona			
Yohimbina	i	s	s	s	217-219 lit. 235-236	-	86°
β-yohimbina	i	ps	s	s	230-234 lit. 236-237	-11,8°	-

i = insolúvel
s = solúvel
ps = parcialmente solúvel

(ii) Absorção no Ultra-violeta

<u>Yohimbina (R97a)</u>	<u>β-Yohimbina (R97b)</u>
272,0 mμ	267,5 mμ
280,0 mμ	278,5 mμ
287,5 mμ	287,0 mμ

(iii) Absorção no Infravermelho (cm⁻¹)

<u>Yohimbina (R98a)</u>	<u>β-yohimbina (R98b)</u>
3500 (F)	3600 (f)
3330 (F)	3450 (f)
3000-2700 ("split")	~2900 ("split")
1700 (F)	1710 (r)
1470 (F)	1440 (F)
1400 (r)	1400 (m)
1375 (F)	1380 (F)
1350 (r)	1350 (r)
1300 (m)	1270 (r)
1150 ("split")	1190 (r)
1010 (m)	1160 (F)
860 (F)	1090 (m)
830 (r)	1040 (r)
770, 750, 730 (F)	1010 (m)
690 (r)	900 (f)
	820 (f)
	780 (f)
	740, 725, 715 ("split")

> espectro em
CHCl₃

(iv) Espectro de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN(^1H) (B99a e B99b) acusam, principalmente, a presença dos grupos metoxilas nas duas moléculas (por volta de 3,80 ppm) e os prótons aromáticos do núcleo indólico.

Os espectros de RMN(^{13}C) (B100a e B100b-SFORD) foram decisivos na determinação dos dois alcalóides, como fica explícito na Discussão. Ambos os espectros foram obtidos em CDCl_3 + 2% de MeOD para aumentar a solubilidade.

VI.2.4 - Discussão

Na utilização dos métodos físicos e espectroscópicos para a identificação dos dois alcalóides indólicos em questão, cada um deles contribuiu para elucidar alguns pontos. Ao final, pode-se chegar ao esqueleto carbônico e estereoquímica dos mesmos.

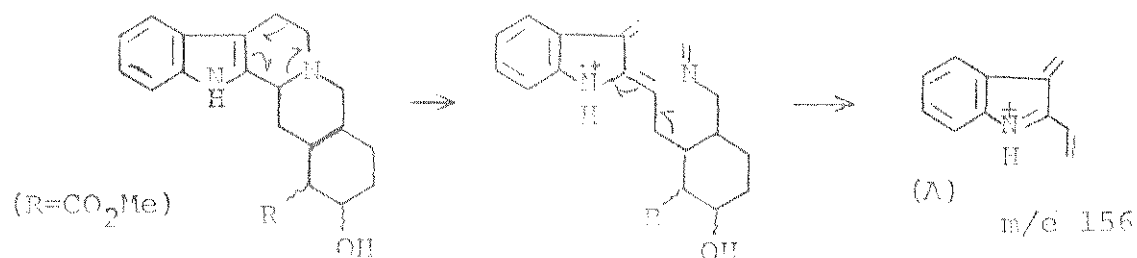
As absorções no IV, por volta de 272, 280 e 288 m μ para ambos os alcalóides foram de grande valia no tocante à indicação de que os alcalóides apresentavam efetivamente o cromóforo indol sem substituições nas posições aromáticas. Também é descartada a possibilidade de se tratarem de alcalóides dehidroindólicos é descartada⁷².

Pelo espectro de absorção no IV, pode-se comprovar um grupo carboxílico na absorção característica de ésteres por volta de 1700 cm^{-1} . Como tratam-se de produtos naturais, o éster mais provável é o metílico, que realmente ocorre nas duas estruturas. Pode-se também verificar as duas absorções por volta de 3400-3500/3600 cm^{-1} , indicando os estiramentos O-H e N-H do núcleo indólico.

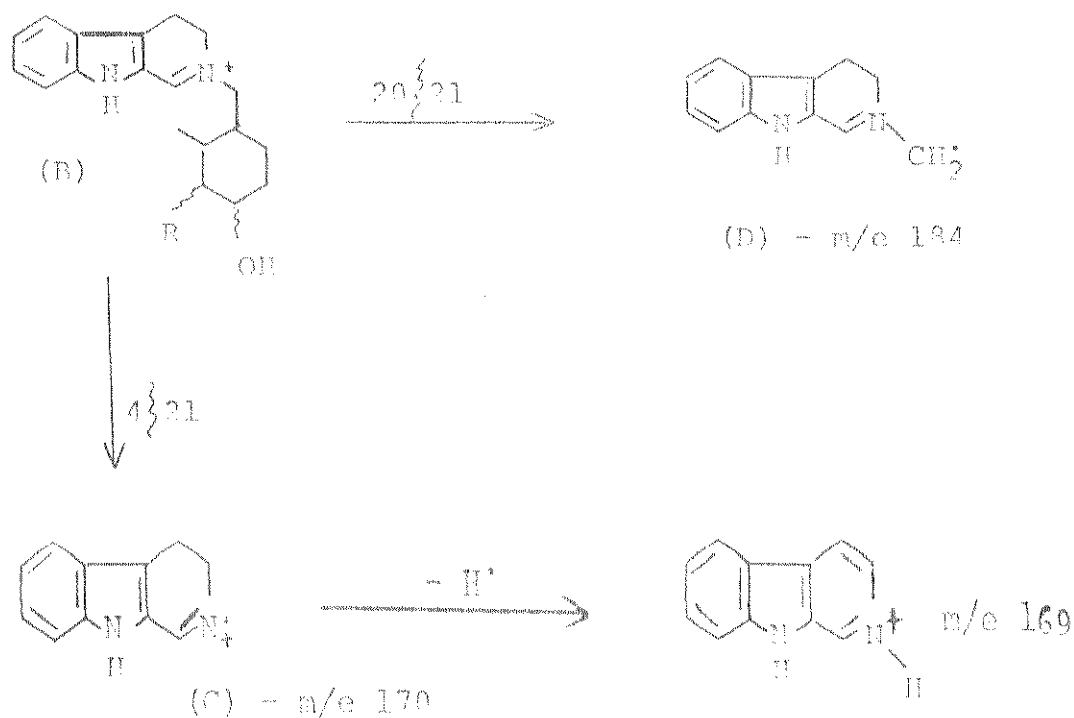
O espectro de RMN(^1H) vem confirmar a presença do grupo carbonetoxi, comprovando o éster metílico.

O espectro de massa (B101a e B101b) foi o fator decisivo na elucidação do tipo de esqueleto carbônico dos alcalóides.

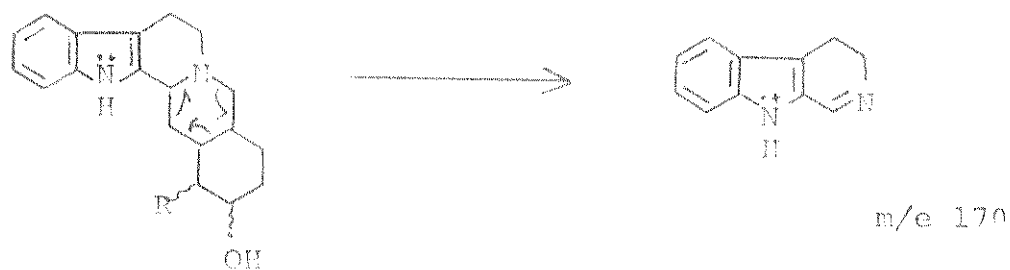
O pico m/e 156 contém o núcleo indólico juntamente com os carbonos 3, 6 e 14. O mecanismo proposto envolve uma fragmentação inicial²³ do tipo retro-Diels-Alder do anel C, seguida de uma fissão homolítica da ligação 14-15 ativada alilicamente, produzindo o íon com aquela massa (A) :



A produção de m/e 160, 170 e 184 pode ser concluída e visualizada mais convenientemente como sendo fundamentada na homólise da ligação 3-14 alilicamente labilizada, dando o intermediário (B). Posterior clivagem da união 4-21 conduz à dihidro- β -carbolina ionizada (C) (m/e 170), enquanto que a eliminação de um átomo de hidrocênio adicional oferece a rota para o íon β -carbolínico (m/e 169). Se, ao invés da união 4-21, for quebrada a ligação 20-21, será gerado o radical (D) :

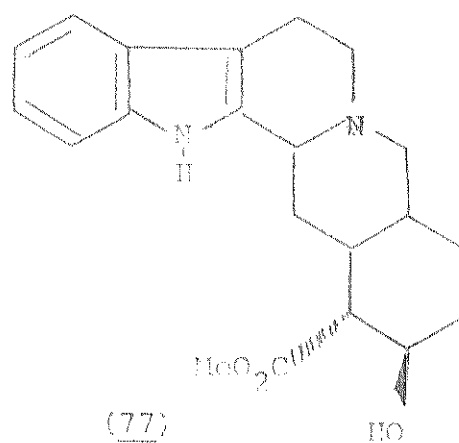
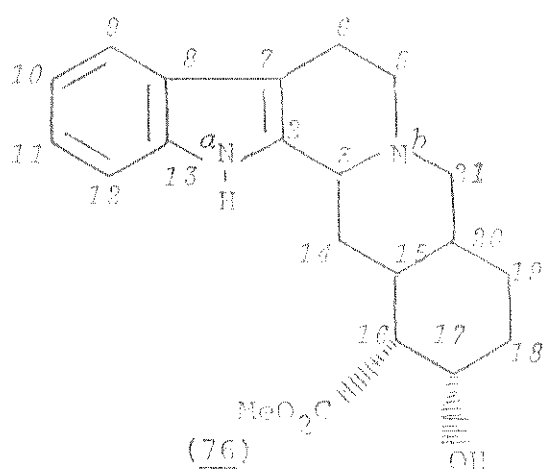


ou, ainda :

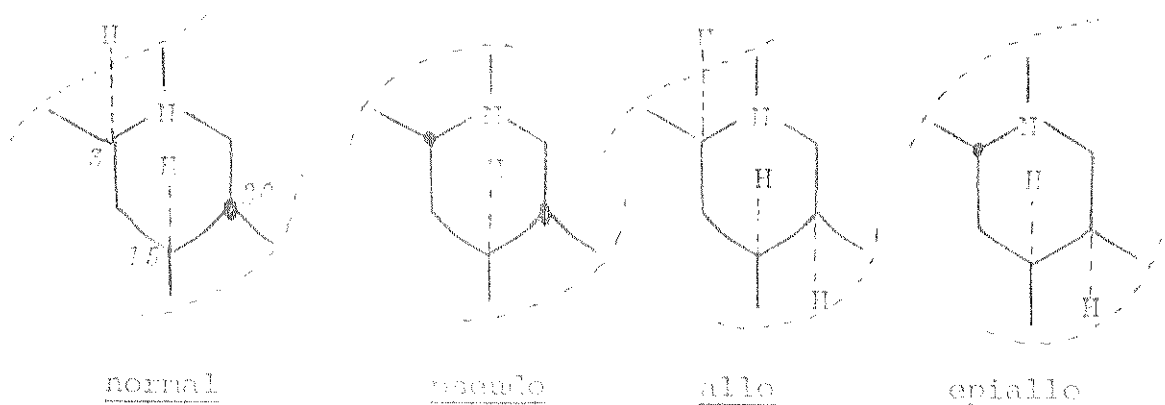


Os dados de ponto de fusão, solubilidade e rotação óptica auxiliaram na elucidação das estruturas como fatores determinantes na exclusão de grande quantidade de alcalóides de massa molecular 354.

Os espectros de RMN (^{13}C) determinaram a estereoquímica envolvida nas estruturas dos dois alcalóides, com auxílio de literatura comparativa.



Alcalóides do tipo Vohimbe como os isolados estão subdivididos em quatro séries quanto às configurações que - seus esqueletos possam tomar no espaço : normal, pseudo, allo e epiallo. Essa nomenclatura depende das configurações relativas dos carbonos 3 e 20, como mostra a figura abaixo:



Na diferenciação entre as quatro séries acima, utiliza-se das assinalações do espectro de RMN(^{13}C)²⁴.

Entre 76 e 77 existem duas regiões diferenciativas. A primeira localiza-se no anel C da molécula, e refere-se precisamente às configurações acima; nos átomos de hidrogênio de C-20 e C-3, respectivamente. A segunda refere-se à configuração dos grupos carbometoxi e hidroxila ligados em C-16 e C-17.

Utilizando-se das absorções diferenciativas para - C-17 (71,6 para 76 e 66,9 ppm para 77) e para C-15 (59,6 para 76 e 60,0 ppm para 77); e comparando-se com os valores listados na ref.²⁴, pode-se afirmar que 76 e 77 pertencem à série normal, além de se confirmar a configuração de C-16 e C-17.

VI.3 - CONCLUSÃO

Embora todas as evidências espectroscópicas apontem para a estrutura de 76 e 77 como os alcalóides isolados, é lícito afirmar-se, em se tratando de produtos naturais, que uma certeza absoluta sobre esse fato torna indispensável a comparação com amostras padrões de yohimbina e β -yohimbina.

Quanto ao isolamento, trata-se da primeira vez que esses alcalóides são isolados da espécie Aspidosperma gomezianum, embora as estruturas já fossem bem conhecidas e analisadas. No entanto, muito serviu aos propósitos iniciais, do aprendizado de técnicas de extração de produtos naturais, e interpretações espectroscópicas.

-----oOoOoOo-----

A - EXPERIMENTAL

Exp. A1 - Anidrido glutárico (25) - 13,2g (0,10 moles) de 21 (adquirido comercialmente, pf 132°C) e 20,4g de Ac_2O redistilado são refluxados com agitação em banho-maria - até que se obtenha uma solução límpida (-1h) e depois por mais 1h. Remover o banho, resfriar e coletar o anidrido em funil - de Büchner ou placa porosa. Lavar com duas porções de éter - resfriado e secar a vácuo. São obtidos 8,6g de 25 (recrist. em éter), pf 54-55°C (lit. 56°C); $\text{IV}(\text{CHCl}_3)$ 3000, 1800, 1750, 1470 cm^{-1} ; $\text{RMN}(\text{CDCl}_3)$ 2,00(2H, m), 2,30(4H, s).

Exp. A2 - Ácido n-(o)toluilglutarâmico (26) - Em um balão de duas bocas provido de agitador, condensador de refluxo e funil de adição são colocados 5,7g (0,05 moles) de 25 dissolvidos em 100 ml de éter etílico anidro. Aquece-se levemente para completar a dissolução do anidrido, e goteja-se sobre a solução 5,35g de 22 em 30 ml de éter, com auxílio do funil de adição. A suspensão resultante é agitada à temperatura ambiente por 1h e é então resfriada a 15-20°C em banho de gelo/água. Obtém-se 9,3g (84%) de um precipitado branco fino, 26, pf 130-131,5°C; M^+ 221; $\text{IV}(\text{KPr})$ 3400-3200 (b), 1620 (F), 1540 (F), - 1470 (F), 1520 (F), 1200 (m) cm^{-1} ; $\text{RMN}(\text{CF}_3\text{COOH})$ 2,25(3H, s), 2,30-3,00(6H, m), 7,20-7,40(4H, m).

Exp. A3 - n-(o)toluilglutarimida - (20) - Em um balão de 25 ml equipado com condensador de refluxo, são colocados 4,0 ml de Ac_2O , 0,1g de NaOAc anidro (pré-fundido) e 2,21g de 26. A suspensão resultante é agitada e pré-aquecida em banho de aquecimento até dissolução. Flava-se a temperatura até 90°C e mantém-se de 4-5hs. Resfriar em gelo, verter lentamente sobre uma solução saturada de Li_2SO_4 (libera CO_2), extrair com CHCl_3 . Lavar a solução clorofórmica com água, secar com Na_2SO_4 e evaporar o solvente a vácuo. Recristalizar em $\text{CHCl}_3/\text{éter}$. Obtém-se 1,28g (33%) de 20, pf 73,7-74,5°C (lit. equívoca - pf 172°C, pf 30-35), M^+ 202; $\text{IV}(\text{KPr})$ 3000-2800(b), 1716(F), - 1625(F), 1510(m), 1440(c), 1330(c) cm^{-1} ; $\text{PMN}(\text{CDCl}_3)$ 2,20(2H, s) 1,95-2,20(2H, m), 2,75(4H, t), 7,00-7,20(4H, m); análise elementar: 71,49% C, 4,47% H, 2,22% N.

Exp. A3a - A mesma reação acima foi realizada em banho de óleo a 170°C, utilizando-se como agente desidratante - 2,22g (4,2 x 10⁻² moles) de P_2O_5 para 2,22g (4,2 x 10⁻² moles) de 26. Após refluxo com o CH_2Cl_2 por 5hs, recuperou-se quase - totalmente o produto de partida, provando a ineficiência do método.

Exp. A3b - 2,2g (2,2 x 10⁻² moles) de 26 e 2,5g de ATP e acetato de sódio (mesma estequiometria que A3) foram agitados em várias temperaturas e vários tempos de refluxo (inclusive com solvente CH_2Cl_2). Em nenhum caso o resultado foi satisfatório, e obtiveram-se sempre sólidos amorfos e correntes amorfas, de pf indefinidos. Raramente foram detectados sinais de formação de 20 (CCD).

Exp. A3c - Utilizando-se misturas de Ac_2O e ATF (e acetato de sódio) o estequiometria de A7b, a 50°C e 4hs, obteve-se 18% de 30; resultado máximo alcançado, independentemente da proporção utilizada.

Exp. A4 - Obtenção do *n*-butil-lítio (ref. 66) Em um balão tritubulado de 500ml, equipado com agitador, termômetro para baixas temperaturas e funil de adição, coloca-se 200ml de éter anidro (ou hexano, ou o solvente utilizado). Na terceira boca do balão adaptam-se dois capilares, que provêm a entrada e saída de nitrogênio gasoso. Sobre o éter são colocados 8,6g (1,23 atg) de lítio cortado em pedacinhos. Resfria-se e mantém-se a mistura reacional a $-30/-40^\circ\text{C}$, com auxílio de um banho de gelo seco/acetona, ao mesmo tempo que se adiciona pelo funil uma solução de 68,5g (0,5moles) de brometo de butila em 100ml de éter. O início da reação é evidenciado pelo aparecimento de pequenas bolhas na superfície do lítio metálico. Adiciona-se a solução de BuBr durante um período de 30 minutos aproximadamente, durante o qual a temperatura não deve ultrapassar -10°C . Depois que a reação se processar completamente, mantém-se a temperatura entre 0 e 10°C , enquanto se agita constantemente a mistura reacional por 4hs. Filtra-se a mistura utilizando-se lã de vidro e atmosfera de nitrogênio, ou simplesmente deixa-se a mistura de cantar, e aí utiliza-se o sobrenadante. O rendimento dessa preparação pode chegar a 90%, mas depende de algumas condições, como controle da temperatura da reação, (o rendimento cai para temperaturas muito mais altas ou muito mais baixas, tipo de solvente utilizado, tempo de armazenamento, etc.. Quanto aos solventes utilizados, existe uma ordem crescente de eficiência: éter de petróleo, ciclohexano, benzeno, dietilancilina, éter dietílico, éter di-*n*-butílico. O título da solução de butil-lítio pode cair com o tempo de armazenamento, o que exige sempre uma titulação antes de sua utilização. Titula-se a solução de BuLi utilizando-se uma solução de isopropanol 2M em benzeno seco, e o-fenantrolina como indicador (esse procedimento baseia-se na formação do alcóxido de lítio pela reação com o álcool, e sua indicação por complexação com a o-fenantrolina).

Exp. A5 - Substrato A + *t*-BuOK - (a) Em um balão tritubulado de 25ml são colocados 0,24g ($6,0 \cdot 10^{-3}$ atg) de potássio metálico em 5ml de *t*-BuOH. Elevar à temperatura de refluxo do álcool, e então adicionar 0,203g ($1 \cdot 10^{-3}$ moles) de 20 em 5ml de *t*-BuOH através de um funil de adição. Deixar 15 minutos em refluxo suave, resfriar e adicionar 0,5ml de CH_3I em 10ml de *t*-BuOH. Elevar novamente ao refluxo e deixar por 30 minutos. Resfriar o recipiente, evaporar o solvente e dissolver o resíduo em água. Extração direta com éter fornece 30 mg de FB (fração básica, PH 7-8). Baixando o PH a 1-2 com HCl, obtém-se 194 mg de FA (fração ácida). Ambas as frações apresentaram-se como óleos amarelados, e não cristalizaram em diversos solventes.

Aplicadas em placa de sílica, FA e FB resultaram em uma única mancha cada, de RFs 0,30 e 0,12 respectivamente (eluente: Bz/AcOEt 3:1). Posteriormente, aplicada em placas de sílica, FB decompos-se e desdobrou-se em outros sinais, tornando imprevedível sua análise. FA demonstrou conter 27, M^+ 235; IV (CHCl_3) 1715 (F), 1650 (F) cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) 2,0 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,30 (2H, m), 3,30 (3H, s), 7,30 (4H, m).

(b) - A5a foi realizada com estequiometria necessária apenas para uma monoalquilação. O resultado foi idêntico.

(c) 100mg de 26 dissolvidos em MeOH foram tratados com excesso de CH_3N_2 em banho de gelo. Evaporado o solvente, obteve-se 27 em 100% de rendimento; IV (CHCl_3) 1740 (F) 1650 (F) cm^{-1} ; M^+ 235; RMN (CCl_4) 1,70-2,30 (6H, m), 2,00 (3H, s), 3,50 (3H, s), 6,85-7,25 (4H, m), 8,30 (1H, b).

Exp. A6 - Substrato A + NaH - Em um balão tritubulado de 100ml provido de agitação, condensador de refluxo e passagem de nitrogênio gasoso, coloca-se 0,12g ($4 \cdot 10^{-3}$ moles) de NaH (com 20% de parafina em 20ml de DME. Eleva-se a temperatura a 60-70°C. Adiciona-se então uma solução de 0,203g ($1 \cdot 10^{-3}$ moles) de 20 em 10ml de DME e deixa-se a essa temperatura durante 30 minutos, adicionando-se em seguida 0,25ml de CH_3I em 10ml de DME. Eleva-se a temperatura ao refluxo do DME e mantêm-se por 1h. Resfriar, adicionar um pouco de metanol (para destruir possíveis resíduos de NaH). O produto bruto da reação, após acidificação (HCl 10%, pH 1-2), resultou em 161mg de um óleo amarelo. Aplicado em placa de sílica, resulta em 3 sinais: A, B e C (RFs crescentes - eluente CHCl_3 :AcOEt:acetona 10:5:5 ou Hx:AcOEt:acetona 10:5:2) que respondem negativamente ao teste de Ehrlich. 100mg - aplicados em placas preparativas resultaram em 10mg de A, 43 mg de B e quantidade irrisória de C ("front"). A contém 29 IV (CHCl_3) 1740 (F), 1660 (F); M^+ 249. B contém 27, IV (CHCl_3) 1720 (F), 1640 (F) cm^{-1} , M^+ 235, RMN (CDCl_3) 1,95 (4H, m), 2,15 (2H, m), 2,20 (3H, s), 3,15 (3H, s), 7,25 (4H, m), 10,5 (1H, b). No espectro de RMN de B ocorrem sinais por volta de 0,85-1,30ppm, correspondentes à presença de C como impureza, provavelmente a parafina que envolve NaH).

Exp. A7 - Substrato A7 + DMSO - 0,40g de NaH (com 20% de parafina) e 2,5ml de DMSO seco (excesso) são colocados com 10ml de DME num balão tritubulado de 100ml provido de agitação, passagem de nitrogênio gasoso e condensador de refluxo. Eleva-se a temperatura a 70-80°C e após 30 minutos adiciona-se 2ml de CH_3I em 10ml de DME com auxílio de um funil de adição, com o cuidado de não deixar escorrer nas paredes do balão. Mantêm-se o refluxo por 1h ainda, resfria-se o balão e adiciona-se metanol diluído em éter. Proceda-se a acidificação (HCl 10%) e extração com CHCl_3 . Aplicado em placa de sílica, o produto

bruto resulta em 4 sinais principais (solvente: mesmo do teste anterior), um dos quais corresponde ao DMSO em excesso no meio. Em 4 placas preparativas foram aplicados 550mg do produto bruto total, e obtve-se 42mg de 22 ($R_F=0,24$) e 130mg de 27 ($R_F=0,70$). 22 e 27 contêm 22 e 27 contêm 27, com dados espectroscópicos análogos aos da amostra anterior com NaH.

Exp. A2 - Substrato A + NaH - Em um balão tritulado de 2 l, sob agitação e banho de gelo seco/acetona, adaptou-se um condensador onde foi colocado o mesmo banho refrigerante. Faz-se passar amônia por este condensador até que a quantidade liquefeita atinja quase metade do balão. Adiciona-se então 1,5g (0,05mole) de sódio metálico. Sua dissolução torna a solução azul e depois esverdeada (índice da formação de amido). Adiciona-se então 5,2g (0,05mole) de 20, e em seguida 2,5ml de CH_3I em 20ml de THF. Agita-se ainda a -78°C por 1h. Adiciona-se éter seco e procede-se a separação da amônia pela retirada do banho. Adiciona-se a suspensão final 50ml de sol. HCl 10% e 150g de gelo moído. Separa-se as fases e extrai-se com éter ou CHCl_3 . O produto bruto consistia num óleo viscoso escuro. 780mg aplicados em placas preparativas (solvente: CHCl_3 ; AcOEt 2:2) levou ao isolamento de dois produtos principais (200mg- $R_F=0,85$ e 28mg- $R_F=0,20$) entre os vários sinais obtidos (entre eles - os sinais correspondentes ao produto de partida e 34); todos deram Ehrlich negativo. Os dois produtos principais foram identificados como 22, pf $63-65^\circ\text{C}$; n_D^{25} 1,250, n_D^{20} 1,226(m), $1680(\text{F})$, $1490(\text{m})$ cm^{-1} . $\text{PMN}(\text{CCl}_4)$ 1,15(1H,s), 1,20(2H,s), 2,00(2H,s), 7,20(4H,r) e 31, pf $101-103^\circ\text{C}$; n_D^{22} 1,227, n_D^{20} 1,200(m), $2200(\text{b})$, $1700(\text{F})$, $1650(\text{F})$, $1490-1520(\text{F,b})$ cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) 1,10(6H,s), 1,25(6H,s), 2,00(2H,s), 2,25(2H,s), 7,20(4H,m), 7,90(1H,b) [$+\text{CH}_3\text{N}_2 = 2,00(2H,s)$, desaparece 7,90(b)].

Exp. A3 - Substrato A + $i\text{Pr}_2\text{NLi}$ - Nas bocas trituradas de um balão de 50ml provido de agitador magnético, foram adaptados um termômetro e um capilar de vidro para entrada de nitrogênio gasoso. No balão são colocados 1,4g de diisopropilamina redestilada em 15ml de THF. Sob banho de gelo foram adicionados 65ml de sol. 0,3M de BuLi em hexano ($-2,0 \cdot 10^{-2}$ moles). Agita-se a mistura a 0°C por 30 minutos e depois por 2h à temperatura ambiente. Resfria-se então a -78°C em gelo seco/acetona e adiciona-se sob agitação 1,015g ($5 \cdot 10^{-3}$ moles) de 20 em 12ml de THF, e em seguida 3ml de CH_3I em 10ml de THF. Deixa-se a -78°C por 20 minutos e em seguida goteadamente 8-10 gotas de HMPT, elevando-se então à temperatura ambiente durante 30 minutos. Elimina-se o solvente à pressão reduzida e procede-se à extração ácida (HCl 5%) dos produtos com CHCl_3 . HMPT é retirada do meio por destilação a vácuo ($55^\circ\text{C}/0,5\text{mmHg}$).

O produto bruto resulta em 5 sinais em CCD; todos respondem negativamente ao teste de Ehrlich e apresentaram nenhuma absorção no UV característica de indol. 150mg aplicados em placas preparativas levaram ao isolamento de dois

produtos de maiores rendimentos. Para um deles, sugeriu-se a estrutura 30 (IIa), impuro com seu ácido correspondente 31: $\text{IV}(\text{CHCl}_3)$ 3600-3400(b), 1720-1690(F,b), 1520(m), 1450(F) cm^{-1} ; M^+ 259; $\text{RMN}(\text{CCl}_4)$ 1,20(12H,s,b), 1,30-2,20(5H,2s), 6,70(4H,m), 6,90(1H,b); e outro produto ainda sem identificação, 35: pf - 81-82°C; $\text{IV}(\text{Nujol})$ 2300(F), 1705(F), 1650(F), 1470(F), 1520(m), 1465(F) cm^{-1} ; M^+ 261; $\text{RMN}(\text{CDCl}_3)$ 0,90-1,40(m), 2,10(s), 2,20(t), 6,65(m), 7,20(b) (vide nota 50a).

Exp. A10 - Substrato A + LiTMP - No mesmo esquema reacional anterior, utiliza-se 3,82g ($2,0 \cdot 10^{-2}$ moles) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina em 15ml de THF, e 40ml de BuLi 0,5N ($2,0 \cdot 10^{-2}$ moles). Agita-se à temperatura ambiente por 2h. Resfria-se a -78°C e adiciona-se a solução de 20 (1,015g = $5,0 \cdot 10^{-3}$ moles). Deixa-se agitando a essa temperatura por 20 minutos e adiciona-se HMPT, deixando-se mais 30 minutos e eleva-se à temperatura ambiente. Adiciona-se metanol e evapora-se o solvente. Faz-se extração ácida com CHCl_3 .

2g do produto bruto (sem eliminar HMPT) aplicados em placas preparativas (eluente: CHCl_3 :AcOEt 3:1) resultaram em 3 produtos além do correspondente à HMPT: 55mg de 22 (RF 0,10); pf - 127°C; m/e 155; $\text{IV}(\text{Nujol})$ 3400(b), 2000-2700(b), 1480(F), 1450(F) cm^{-1} ; $\text{RMN}(\text{CDCl}_3)$ 1,30(6H,s), 1,60(12H,n), 2,65(3H,s), 2,75(3H,s); 35mg de uma provável mistura de 22 metilado em várias posições (RHE e CCD) e 9mg de um produto de rendimento irrisório.

Exp. A11 - Substrato A + t-BuOK (Madelung) - (a) - Em um balão tritubulado de 250ml, adapta-se um condensador de refluxo e passagem de nitrogênio gasoso. Ao topo do condensador adapta-se um "trap" que consiste em dois kitassatos ligados em série. O primeiro deles é vazio e o segundo contém parafina líquida, e o tubo de entrada neste frasco deve tocar levemente a superfície da parafina. No balão são colocados 50ml de t-BuOH (destilado previamente sobre sódio), fazendo-se passar nitrogênio para expulsar o ar. Adiciona-se então 0,5g (0,012atg) de potássio metálico em pequenos pedaços. A mistura é aquecida até que todo potássio se tenha dissolvido e então adiciona-se sobre a base pelo funil de adição 0,312g ($4,0 \cdot 10^{-3}$ moles) de 20 em 40 ml de t-BuOH. A mistura reacional é refluxada por 30 minutos, após o que retira-se o condensador e evapora-se o álcool pelo aumento de temperatura. A maneta de aquecimento é substituída por um banho de areia pré-aquecido a 200°C e a temperatura é elevada até 250-300°C por 20 a 30 minutos para a reação se completar. Resfria-se então sobre corrente de nitrogênio e dilui-se o resíduo final em uma mistura de 50ml de etanol e 250ml de água.

Fobam feitas extrações básica (FB, 80mg) e ácida (FA, 35mg). Fluência de FA (Bu:AcOEt 5:1) resultou em dois sinais de RF: 0,82 (produto de partida) e RF 0,50 (correspondente à 34) - (comparação com padrões em outros sistemas de eluentes). FB, além do sinal correspondente à 34, resultou em outro de RF 0,96, que respondeu positivamente ao teste de Ehrlich. FB foi purificada com auxílio de um minizapapato (dedo frio) para sublimação, com aquecimento em banho de óleo (250-300°C) e -

trompa de vácuo. De 80mg iniciais, sublimaram 28mg de um lí-
quido amarelo de forte cheiro de indol, que mais tarde solt.
difícil e foi identificado como 2-metil-indol(33): RMN(CDCl₃)
2,4(3H,s), 6,20(1H,s), 7,15(4H,m), 7,50(1H,b).

(b) Preparação do 2-metil-indol padrão - O esquema
reacional é idêntico ao utilizado em (a). 15,6g de 34 (prepa-
rado a partir de 34 e Ac₂O)(ref.40d), 22,4g de t-BuOK (14,8g
de t-BuOH + 7,8g de K) em 100 ml de t-BuOH. Obteve-se 6,4g -
(50%) de FB. Destilação a vácuo (100°C/0,6mmHg) forneceu 4,3g
de 33, pf 55-56°C (recris.MeOH - 50-51°C). RMN(CDCl₃) 2,15(s),
6,05(s), 6,25(m), 7,30(b).

Exp. A12 - - decarboxilação do etila, piro-
na derivada (37 e 38) - A uma solução de etóxido de sódio em
etanol absoluto (4,6g de Na em 100ml de EtOH) são adiciona-
dos 4,1ml de CHCl₃, e a mistura foi aquecida em banho-maria,
tornando-se amarela rapidamente. Deixa-se em refluxo por 30 -
minutos, evapora-se o etanol do meio e reduz-se o volume. Res-
fria-se e dissolve-se o resíduo em água. Acidificação com HCl
(pH 2) torna a solução incolor e deixa um óleo em suspensão.
Extração com CHCl₃ fornece 2,7g de FCCF (37)(40%); RMN(CCl₄) -
1,5(1H,m), 1,8(2H,q), 4,8(1H,t), 7,00(1H,d). Destilação de 37
(138°C, 0,08mmHg) dá 38 em 55%. Cristalização em H₂O ou éter de
petróleo, p^o 27-28°C, M⁺ 220; RMN(CDCl₃) 1,30-1,80 (2H,m), 4,3
(4H,m), 4,7(2H,q), 8,7(1H,s), análise elementar: 53,93%C, 5,84%H
(teor. 53,93%C, 5,87%H)

Exp. A13 - 37, 38 + o-toluidina

(a) 1,2g (8,7.10⁻³ moles) de 37 e 3,3ml (8,7.10⁻³ moles)
de o-toluidina são aquecidos no banho aipo (120-130°C) por
20-25 minutos, seguida de dissolução do resíduo em H₂O e resfria-
mento em gelo conduz a 300mg de um cristal amarelo de pf 144°C.
Lavagem ácida (HCl 2%) e subsequente extração elimina a maior
parte de o-toluidina do meio e os cristais podem ser isolados
mais facilmente (arint.H₂O ou éter de petróleo).

(b) No esquema reacional anterior, 1,0g de 38 e 10ml
de o-toluidina conduzem a 40mg do mesmo sólido amarelo depois
de eliminado o excesso de o-toluidina por lavagem ácida, e -
críst. em H₂O. Esse cristal foi identificado como 40; análise -
elementar: 70,23%C, 6,60%H, 8,00%N, 14,77%O; M⁺ 338, IV(CHCl₃)
1600(F), 1630(F), 1600(F); RMN(CDCl₃) 1,40(4H,t), 2,40(6H,s), 4,30
(2H,q), 7,10(6H,m), 8,02(1H,d), 8,25 e 8,40(1H,s); massa de al-
ta resolução (B52); RMN(13C)-(B51).

Aplicado em placa de sílica, o resíduo da água-mãe acusa 3 si-
nais; (após eliminação da o-toluidina) eluente Bz:AcOEt 5:1, de
RFs 0,82 (correspondente a 40), 0,70 e 0,20. 250mg desse resí-
duo foram aplicados em placas preparativas, e obtve-se 47mg -
do composto de RF 0,20, identificado como 41; pf 74-75°C; M⁺ 221;
IV(KBr) 1740(F), 1650(F), 1520(F), 1260(F) cm⁻¹; RMN(CDCl₃) -
1,30(3H,t), 2,30(3H,s), 3,50(2H,s), 4,30(3H,q), 7,10(4H,m), 7,30
(1H,b, desaparece com D₂O) e 5mg do composto de RF 0,76; identi-
ficado como 42, M⁺ 277; IV(CHCl₃) 1700, 1650, 1600, 1590 cm⁻¹;
RMN(CCl₄) 1,30(6H,m), 2,40(3H,s), 4,20(4H,m), 7,10(4H,m), 8,30-
8,50(1H,s); além de mais 18mg de 40.

Exp. A14 - 28 + BuNH₂ - 200mg da pirona 3E e 5ml de BuNH₂ foram aquecidos durante 2h. O produto bruto foi - dissolvido em Hx, onde cristalizaram 166mg de um sólido incolor de pf 130-133°C; μ^t 214; IV(KBr) 3450(m), 3300(b), - 1660(F), 1530(m) cm^{-1} ; RMN(CDCl₃) 1,20(6H,m), 1,60(2H,m), 3,20(2H,s), 3,30(4H,m), 7,10(2H,b, desaparece com D₂O, identificado como 43. 170mg do resíduo da água-mãe foram aplicados em placas preparativas (Hx:AcOEt:acetona 10:2:3, corridas duas vezes). Um produto isolado (60mg, "front") corresponde a um óleo - identificado como 44; μ^t 270; IV(CFCl₃) 3330(b), 1660(F), 1650(F), 1600(f), 1560(m) cm^{-1} ; RMN(CCl₄) 0,90(9H,m), 1,20-1,70(8H,m), 3,30(4H,m), 4,20(2H,q), 7,80 e 8,00(1H,s), - 8,60(2H,b).

Exp. A15 - Ácido glutacônico (46) -

(a) 5,0g (0,015moles) de 37 foram deixados 8h em refluxo em 60 ml de uma solução 1M de KOH em água/etanol 1:10. Acidificação e extração levam ao produto inicial recuperado. Mais uma noite em agitação e refluxo de 8h resultaram em fracasso, recuperando-se novamente 37 (RMN e DCGE)

(b) 5,0g de 37 e 5,5g de KOH são dissolvidos em 70 ml de água e 30 ml de etilenoglicol. Após 12h de refluxo, acidificação (pH 1-2) e extração com éter ou acetato de etila fornece um cristal amarelo pálido identificado como 46, pf 133-134°C (lit. 134°C) (ref. 58a), em 35%; RMN(CF₃COOH) 3,60(2H,d, $J_{4,3}=8\text{Hz}$), 6,30(1H,d, $J_{2,3}=18\text{Hz}$), 7,50(1H,dt, $J_{3,2}=18\text{Hz}$; $J_{3,4}=8\text{Hz}$, forma trans)

Exp. A16 - Anidrido glutacônico (47) - 1,3g (0,01 moles) de 46 são colocados em 8 ml de clorato de acetila recém destilado. A mistura é refluxada suavemente até dissolução do ácido (1-2h). Resfriamento lento em gelo leva à cristalização de 360 mg (30%) de 47, filtrado e lavado com éter anidro, pf 92-94°C (lit. 87°C) (ref. 58b); IV(CFCl₃) 1810(m), - 1750(F), 1275(m), 1070(F), 1050(F) cm^{-1} ; RMN(CDCl₃) 3,55(2H, dd, $J_{4,3}=3\text{Hz}$, $J_{4,2}=2\text{Hz}$), 6,25(1H,dt, $J_{2,4}=2\text{Hz}$, $J_{3,2}=9\text{Hz}$), 7,00 - (1H,dt, $J_{3,2}=9\text{Hz}$, $J_{3,4}=3\text{Hz}$).

Exp. A17 - Condensação de anidrido glutacônico (47) e o-toluidina - Sobre 284 mg (2.10⁻³moles) de 47 em 10 ml de CH₂Cl₂ sob leve aquecimento (banho de óleo), são adicionados 250 mg de o-toluidina e 5 ml de CH₂Cl₂. Após 2h de refluxo, resfriamento e filtração, obtém-se 380 mg (70%) de um sólido branco de faixa de fusão 136-138°C, identificado como uma mistura possível de 48a e 48b, como é sugerido por RMN(CF₃COOH) 2,25(3H,s), 2,45(2H,s), 2,80(2H,m), 4,20(2H,m), 6,35-6,80(4H,m), 7,45(4H,m), 7,60(4H,m).

Exp. A18 - Tentativas de Bromação de 20

(a) 0,203 mg de 20 (1.10^{-3} moles) e 1,76g de Br_2 (1,1. 10^{-3} moles) foram agitados em 10ml de CCl_4 à temperatura ambiente. A cada 30 minutos a mistura foi aplicada em placa de sílica, juntamente com o produto de partida (solvente: $CHCl_3$). Não houve evidências de que a bromação tivesse ocorrido. Supondo-se ser o produto bromado muito instável, após 2h de agitação, adicionou-se 0,2g de $BuNH_2$ e deixou-se mais 30 minutos em agitação. Ao término, foi isolado novamente o produto de partida (CCD, RMN).

(b) O procedimento de (a) foi repetido, trocando-se o solvente por HAc glacial, sem acréscimo de $BuNH_2$. Novamente recuperou-se o produto de partida.

(c) Em 10 ml de CCl_4 , 0,203g de 20 e 0,200g de NBS - foram refluxados por 2h, após o que a mistura liberou succinimida em suspensão (filtração - RMN). No entanto, CCD e RMN novamente confirmaram o produto de partida, isolado ao final em menor rendimento. Esse procedimento foi repetido utilizando-se catalise de peróxido de benzoila (1mg), e adição posterior de $BuNH_2$. Novamente houve liberação de succinimida em suspensão, mas recuperou-se o produto inicial em menor rendimento.

Exp. A19 - n(o)-toluilmaleimida (50) - Na mesmo esquema reacional do Exp. A3, foram realizados:

(a) 9,8g (0,10moles) de 52 (comercial, pf 52-54°C) e 10,7g (0,10moles) de o-toluidina em 50 ml de CH_2Cl_2 , conduziram a 18,6g de 53, pf 120-121°C (crist. $AcOEt$), μ^+ IV (Nujol) 3300(F), -1710(F), 1550-1580-1615(F, b), 1480(F) cm^{-1} ; RMN(CF_3COOH) 2,35 (3H, s), 6,90 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,40 (4H, m).

(b) 10,26g (0,05moles) de 53, 22 ml de Ac_2O e 2,05g de NaOAc conduziram a 5,0g de 50; pf 70-72°C; M^+ 187, RMN($CDCl_3$) 2,20 (3H, s), 6,90 (2H, s), 7,20-7,40 (4H, m).

Exp. A20 - Substrato D + EtOK - Num balão de três bocas provido de condensador de refluxo e passagem de nitrogênio gasoso foram colocados 20 ml de EtOH e 0,8g de K. Após a dissolução de todo K, aquece-se ligeiramente e adiciona-se 1,87g (0,010moles) de 50 em 30 ml de EtOH. Após 1h de refluxo e resfriamento, precipitam 1,5g de um sólido incolor de alto grau de pureza; pf 143-144°C, identificado como 54; M^+ 251, max(UV) 230 nm; análise elementar: 62,30%C, 6,21%H, 5,59%N; IV (Nujol) 3280-3240(F, b), 1700(F), 1640(F), 1580(f), 1525(m), 1470(m), 1250-1300 (b), 1060(m) cm^{-1} ; RMN($CDCl_3$) 1,25 (3H, t), 2,25 (3H, s), 2,90 (2H, d) 3,65 (2H, q), 4,30 (1H, d), 4,40 (1H, d), 7,20 (4H, m), 7,80 (1H, b), 8,10 (1H, b); $+CH_2N_2$ - 3,70 (2H, s); RMN(170) - (B70).

Exp. A21 - Substrato D + $NaNH_2$ - No mesmo esquema do Exp. A3, 1,87g (0,010moles) de 50 reagiram com uma solução de 0,46g de Na (0,020 atg, resultando 0,28g de $NaNH_2$) em 300-400 ml de amônia líquida. O produto bruto desdobrou-se em 4 sinais (RPs 0,94; 0,69; 0,50 e 0,28-0,45 - solvente: $CHCl_3$:AcOEt:éter 4:4:1), dos quais o único de rendimento mensurável (53mg), após isolamento por preparativas foi o de menor RF (nenhum respondeu

positivamente ao teste de Ehrlich. Cristalização em CHCl_3/Hx resultou num cristal de larga faixa de fusão ($180-205^\circ\text{C}$). Tratamento com CH_3N_2 não demonstra incorporação de metoxila (RMN) nem aumenta solubilidade. Borrifado com ninidrina (CCD), esse produto resulta numa cor violácea, e a estrutura de 55 é sugerida; RMN(CDCl_3) 2,25(3H,s), 3,20(2H,b), 6,25(3H,b), 7,0-7,4 - (4H,m), 7,6(1H,b), 8,2(1H,b), 12,5(1H,b); IR(CHCl_3) 3500-2900 (b), 1675-1622-1590-1555 (F,b), 1470(f) cm^{-1} .

Exp. A22 - Substrato D + t-BuOK (Madelung) -

No mesmo esquema do Exp. A11, faz-se reagir 1,87g de 50 com - 2,4g de t-BuOK comercial em 15 ml de BuOH. O produto bruto - reagiu negativamente ao teste de Ehrlich (CCD) e apresentou - sinais referentes ao produto de partida (CCD), além de baixíssimo rendimento. Aplicado em placa preparativa (solvente: CHCl_3 :AcOEt 3:1, dá uma mancha mais intensa que contém 22mg do produto principal (menor RF), de pf $111-113^\circ\text{C}$ (imp.), crist. em CHCl_3 /éter, cuja estrutura foi sugerida como 48, RMN(CDCl_3) - 2,30(3H,s), 6,40(1H,d), 6,55(1H,d), 7,25(4H,m), 7,50(1H,b), - - 10,2(1H,b); IR(CHCl_3) 1720 (b) cm^{-1} . Tratamento com CH_3N_2 e - nova purificação por preparativa, não dá sinal em RMN a 7,80ppm (2H,s); M^+ 219.

Exp. A23 - Ácido β -cetoglutarico - Em 30 ml de ácido sulfúrico fumegante (20% SO_3) sob agitação e -50°C são adicionados durante 1hr, 10g de ácido cítrico (68) (11,8g monohidratado) até dissolução de todo o ácido. Depois disso, a - reação não deve ultrapassar 10°C até que seja completada. Eleva-se a temperatura ao ambiente, resfriando-se alternadamente quando a liberação de gás é muito vigorosa. Deixa-se então agitar à temperatura ambiente até todo o gás ser expulso da - reação. Resfria-se novamente a 0°C e adiciona-se, durante 1hr, 100-150g de gelo moído. Elevar novamente à temperatura ambiente para a dissolução do gelo e em seguida resfria-se em banho de gelo/sal até a precipitação do ácido. Filtra-se por sucção e dissolve-se o sólido em 10-20 ml de AcOEt, obtendo-se uma - pasta fina que é novamente filtrada por sucção. Repetição do procedimento libera o produto de $7-8^\circ\text{C}$, residual. Rendimento de 70-80%, pf 130°C (lit. 130°C), IR (CH_2COOH) 4,00 ppm (s).

Ex. A54a - 1g do ácido β -cetoglutarico (64) é adicionado em porções a 2g de anidrido acético, com a temperatura mantida abaixo de 10°C . Depois disso, o líquido é adicionado ao banho de gelo e a cristalização por 2h dá 272mg do produto cristalino, identificado como 68, pf 27°C , IR (anidrido) 1719(7), 1705(7), 1668(7), 1170(m), 1000(m), 1050-1020(f); RMN (CDCl_3) 2,25 (3H,s), 2,85 (2H,s), 6,55 (1H,d); anidrido: 178,04°C, 7,80ppm (2H,s); lit.: 10,42°C, 7,55ppm; Absc(UV) 336nm; RMN(^{13}C)-B78.

Exp. A23b - Os líquidos 63 e 64 são adicionados em porções sobre 4 ml de H_2O , e mantidos em agitação durante uma noite. Cristalização em bruto fornece 0,3g de um cristal idêntico ao 62; dados físicos e espectroscópicos idênticos aos obtidos no Exp. A23a.

Exp. A24a - Tr. 10 ml de 63 são adicionados em porções, à Tamb 3g de 64 e 3,5 ml de H_2PO_4 . Aquecimento em banho-maria por 15 minutos, resfriamento; filtração e recristalização em Bz fornece 2,6g de 67, pf 153-154°C (lit. 155°C), IR (Nujol) 1740(F), 1720(F), 1500(b), 1480(s), 1430(m) cm^{-1} ; RMN($CDCl_3$) 2,70(3H,s), 2,75(3H,s); análise elementar: 50,30%C, 3,61%H - (teor. 50,25%C, 3,60%H); $\lambda_{max}(UV)$ 243nm.

Exp. A25 - 140 mg de 67 foram refluxados suavemente em 20 ml de água por 2h. Extração com éter, secagem com $CaCl_2$, e evaporação do solvente conduziu a 70 mg do ácido dehidroacético 70, pf 111-112°C; RMN($CDCl_3$) 2,30(2H,s), 2,60(3H,s), 5,25(1H,s).

Exp. A26 - Nas mesmas condições do Exp. A16, 0,53g de 64 e 1,5 ml de CH_2Cl_2 conduziram a 0,20g de 69 (crist. Br); dados idênticos aos do produto obtido no Exp. A24a.

Exp. A27 - Em 40 ml de metanol são dissolvidos 80mg de 62 e suspensos 50 mg de PI/C 10%. A mistura foi submetida a 30 psi de pressão (H_2) durante 20h (experimento repetido por 3h). Em ambos os casos foram obtidos 75 mg de um óleo parcialmente solúvel em CCl_4 e com cheiro de ácido acético. CCD acusa produto de partida decomposto.

Exp. A28 - 69 agitado em água durante 30 minutos conduziu ao diácido 72 e mais 64: larga faixa de fusão (100-130°C); RMN($CD_3)_2CO$) 2,20 (2H,s), 4,00(2H,s), 6,00(1H,s), -10,5(b).

Exp. A29 - 1,71g de 64 e 1,27g de o-toluidina em 20ml de CH_2Cl_2 foram deixados durante a noite em agitação à Tamb, ao final do que precipitaram 1,22g de um sólido branco (74), pf - 138-140°C; IR (Nujol) -3370(b), 1,770(F), 1710(m), 1660(F), 1530(m), 1480(m), 1300-1160(b), 1010(F) cm^{-1} ; RMN(DMSO- d_6) 2,20(3H,s), 2,25(3H,s), 4,05(2H,s), 6,00(1H,s), 7,30(4H,m), 7,50(1H,b), 8,80(b); análise elementar: 62,42%C, 5,51%H (teor. 60,65%C, - 5,05%H).

Exp. A30a - 100 mg de 62 foram adicionados sobre 0,5ml de Ac_2O em banho de gelo. Agitação à temperatura ambiente por - 6h, adição de éter e resfriamento leva à recuperação de 30 mg - do produto inicial (62). Não foi detectado sinal de 63.

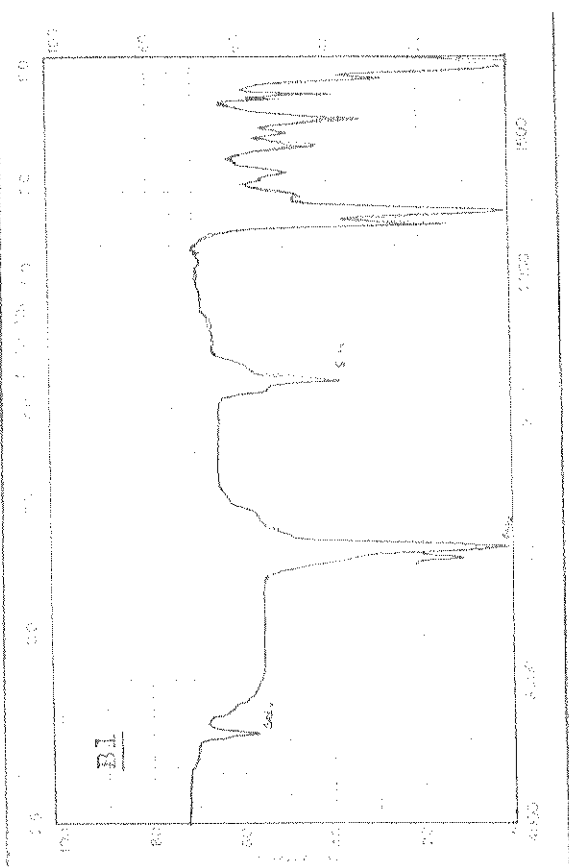
Exp. A30b - Em banho de gelo/sal foram misturados 1g de 62, 2,0g de Ac_2O e algumas gotas de IAc . Agitação à Tamb - por 6h e resfriamento conduz ao produto de partida em quantidade mínima.

Exp. A30c - 160mg de 62, 0,5 ml de Ac_2O e 1 gota de H_2SO_4 foram agitados à Tamb por 15 minutos. Resfriamento leva à cristalização de 25mg de 63, pf $15^{\circ}C$, RMN idem B80.

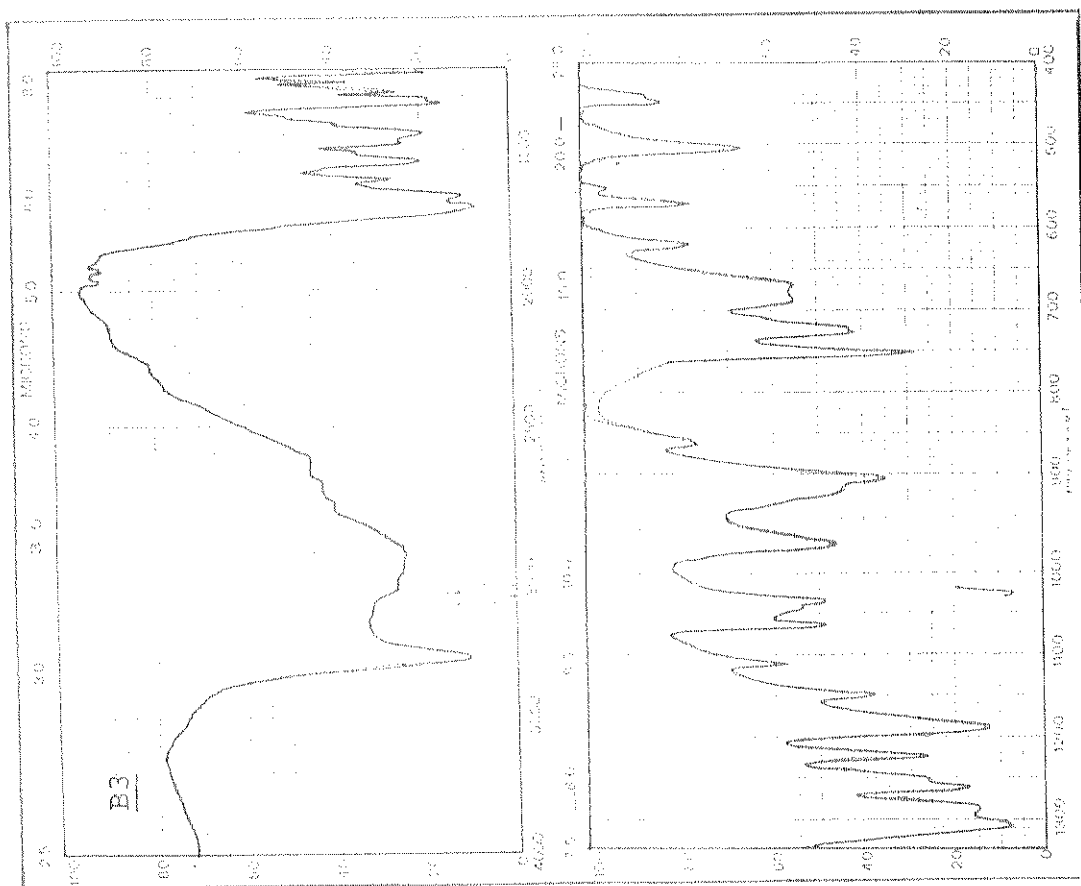
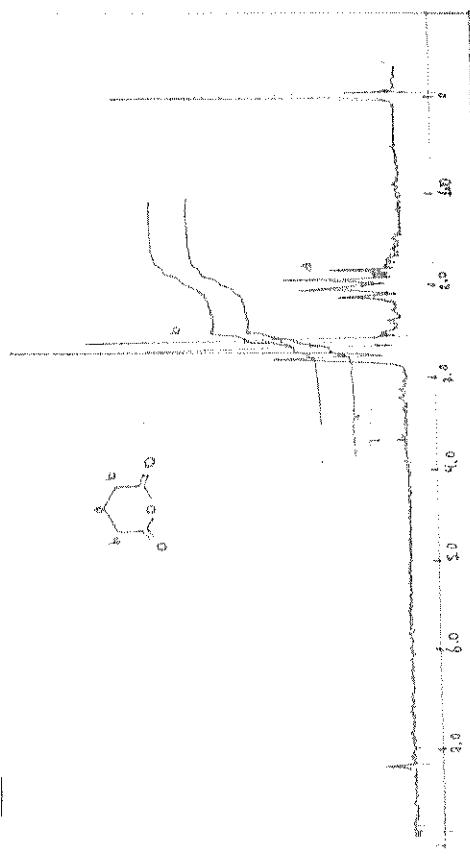
Exp. A31 - 1,44g de 74 foram agitados em banho-maria por 20 minutos em 20 ml de solução aquosa 10% de $NaHCO_3$. Res - friamento e extração com éter forneceram 380 mg de 75, 1H RMN ($CDCl_3$) 2,35(6H,s), 3,60(2H,s), 7,20(4H,m), 7,90(1H,b), -9,50(1H,b); análise elementar: 68,23%C, 7,02%H, 6,94%N (teor. 68,09%C, 6,85%H, 7,32%N). Acidificação da solução restante leva à precipitação de 100 mg de um sólido incolor, pf $260-261^{\circ}C$ (lit. $277-278^{\circ}C$); M^+ 215; análise elementar: 71,60%C, 6,06%H, 6,38%N (teor. 71,62%C, 6,50%H, 7,02%N); $IR(Nujol)$ 1660(m), 1620(m), 1540(F), 1470(m) cm^{-1} .

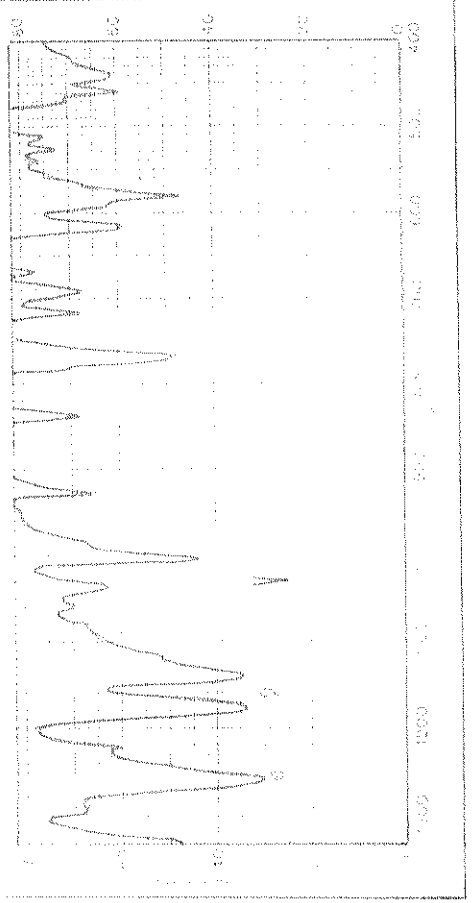
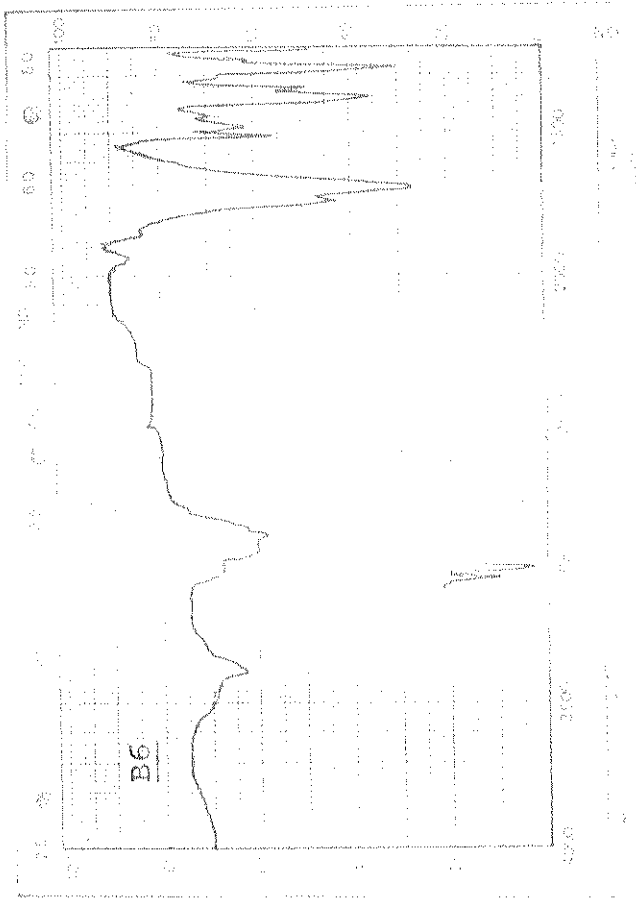
---#00000000---#---

B - ESPECTROS

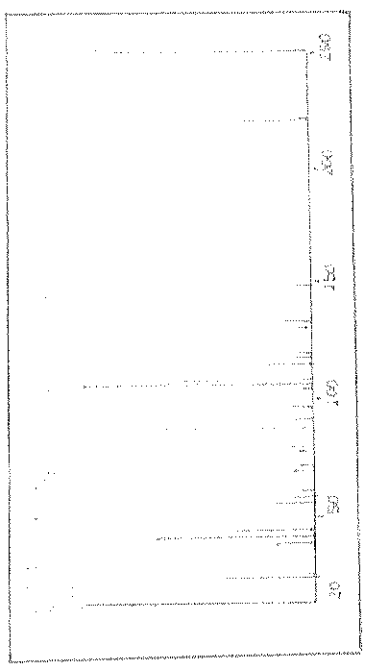


B2

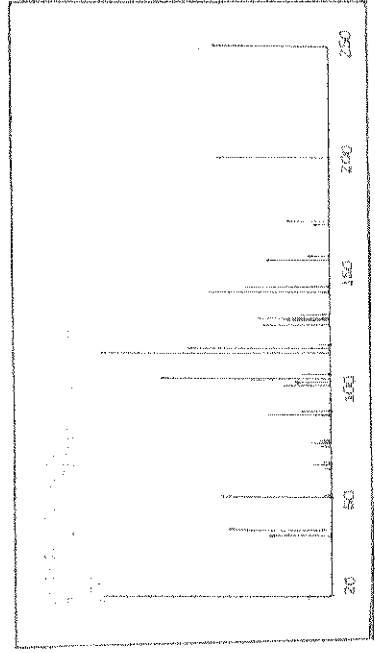




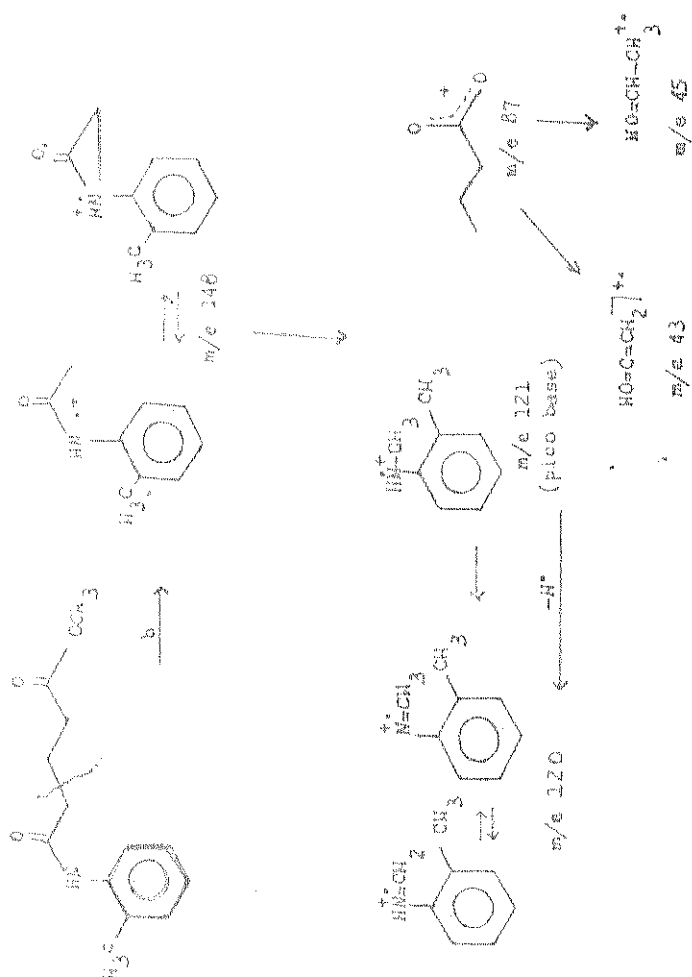
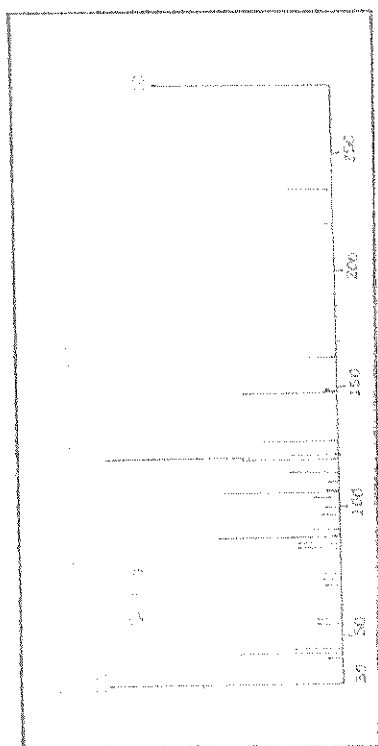
B5



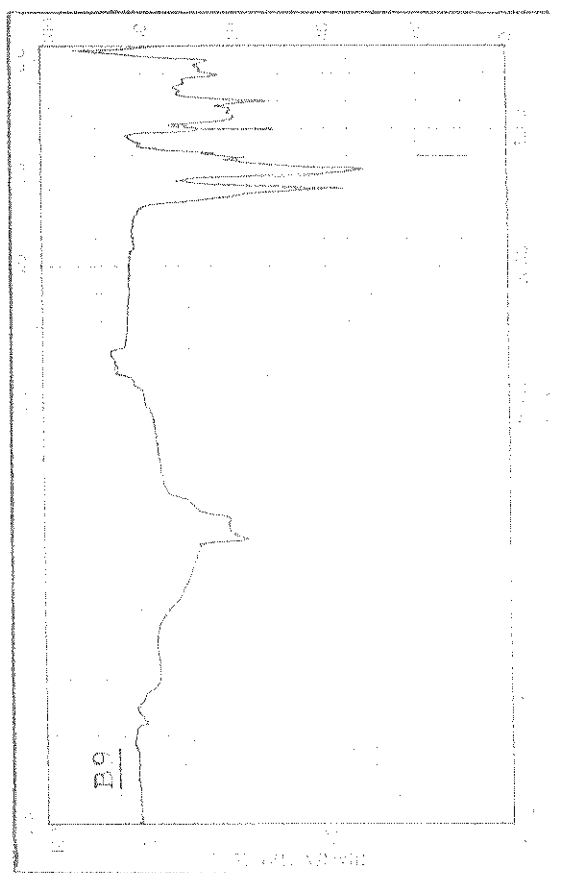
B7



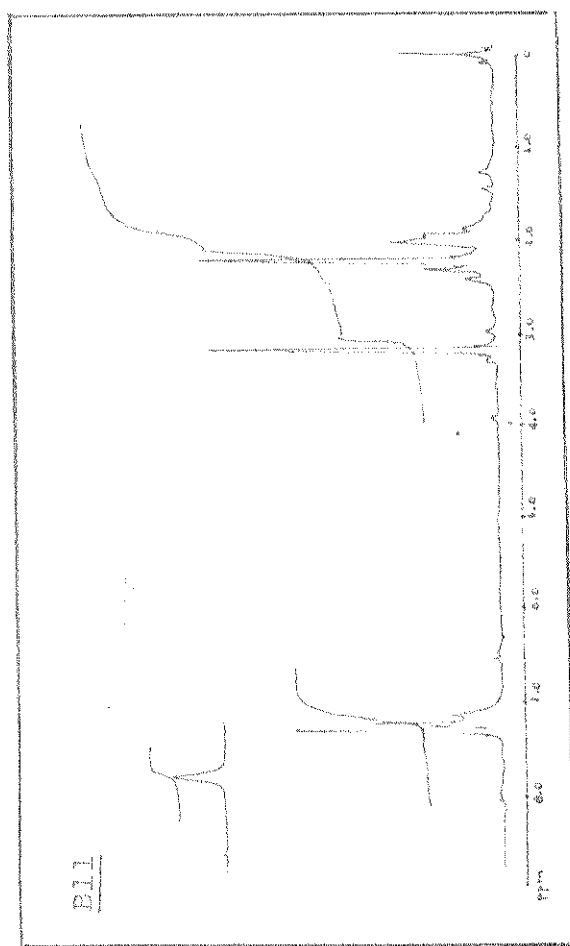
B10

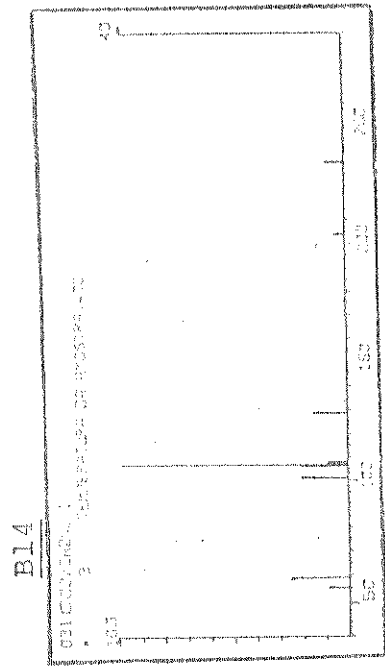
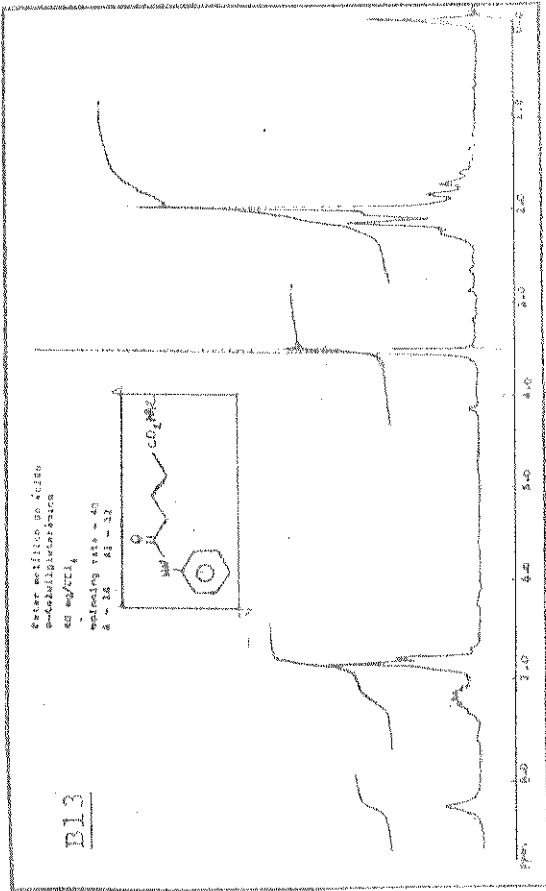
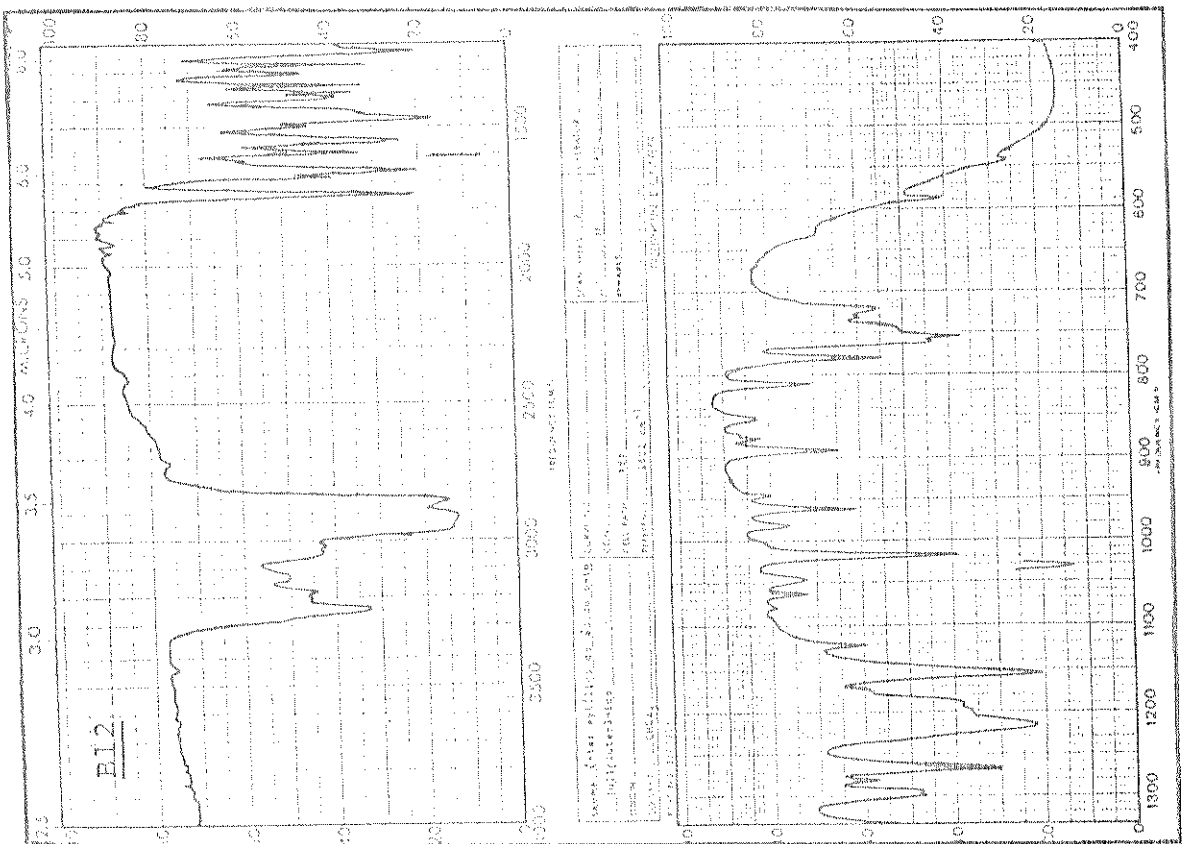


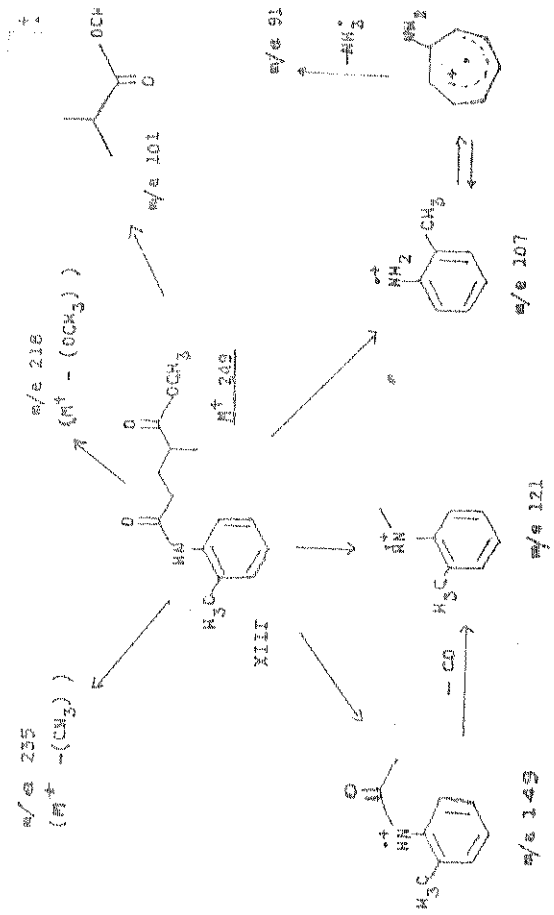
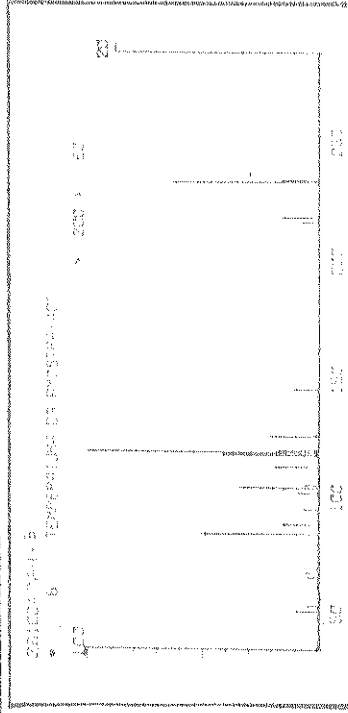
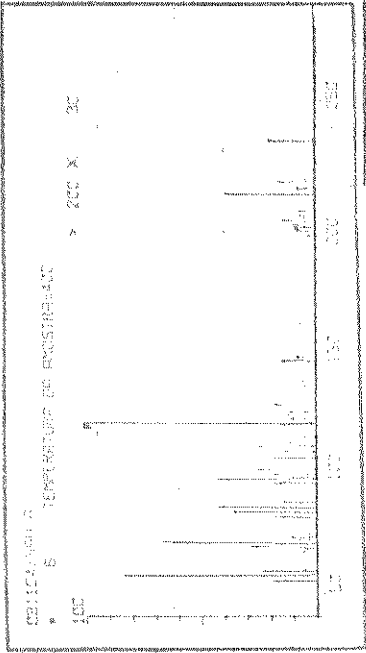
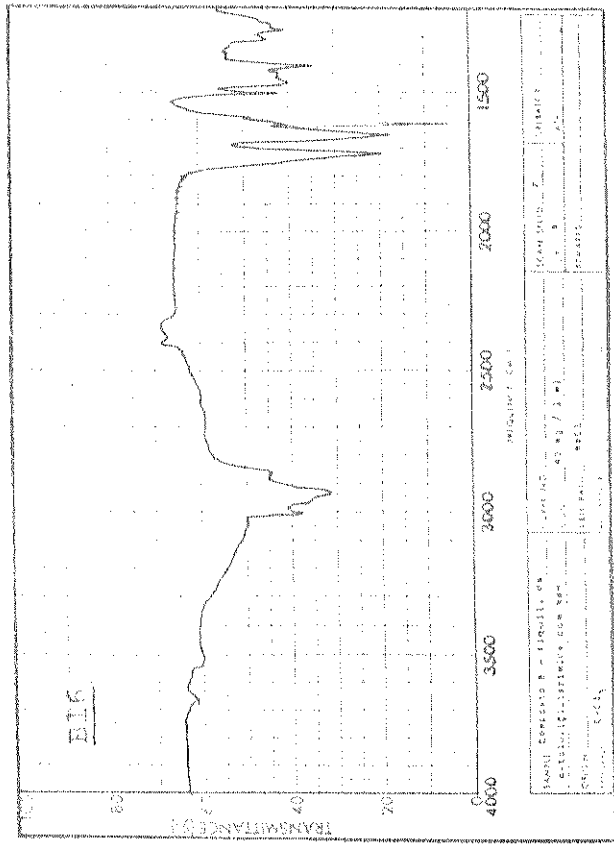
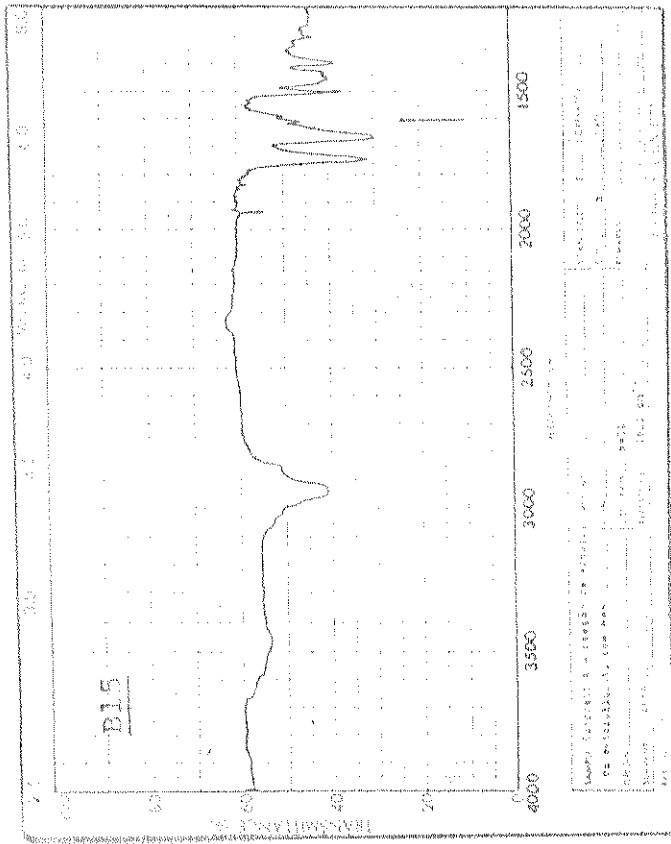
B9

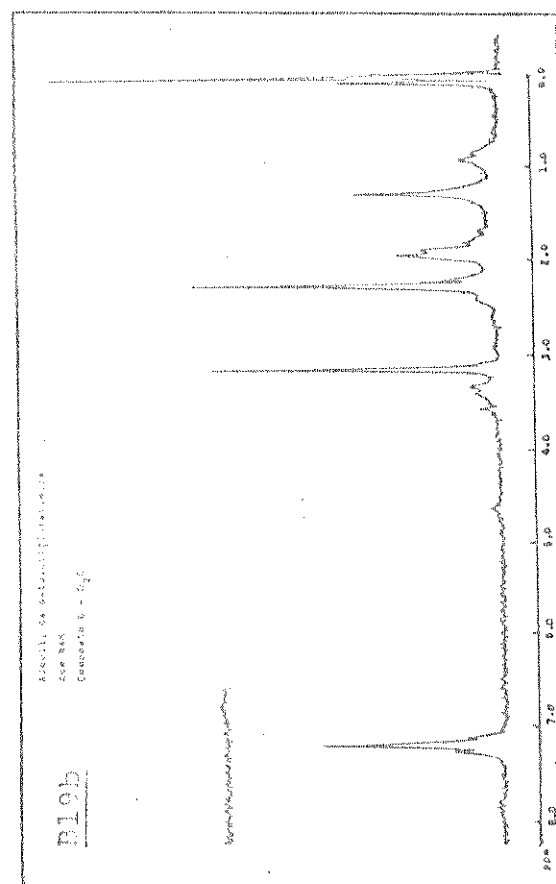
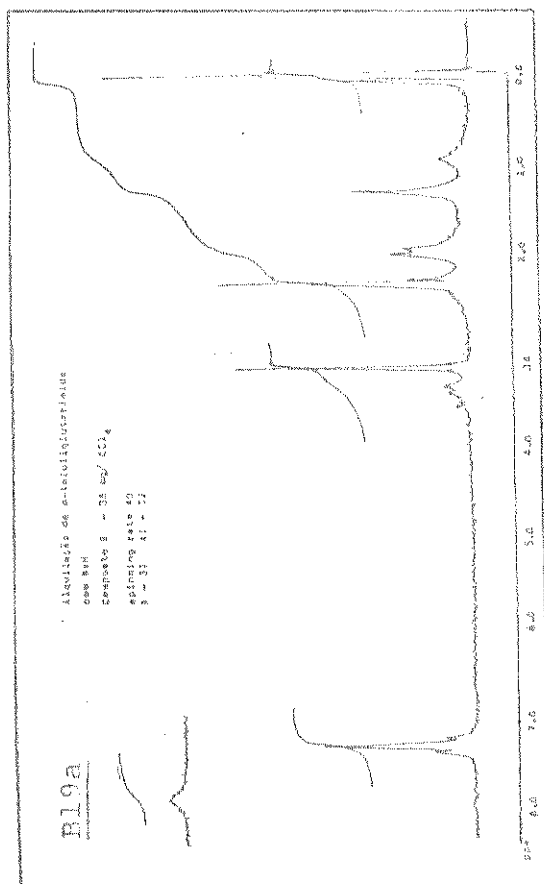
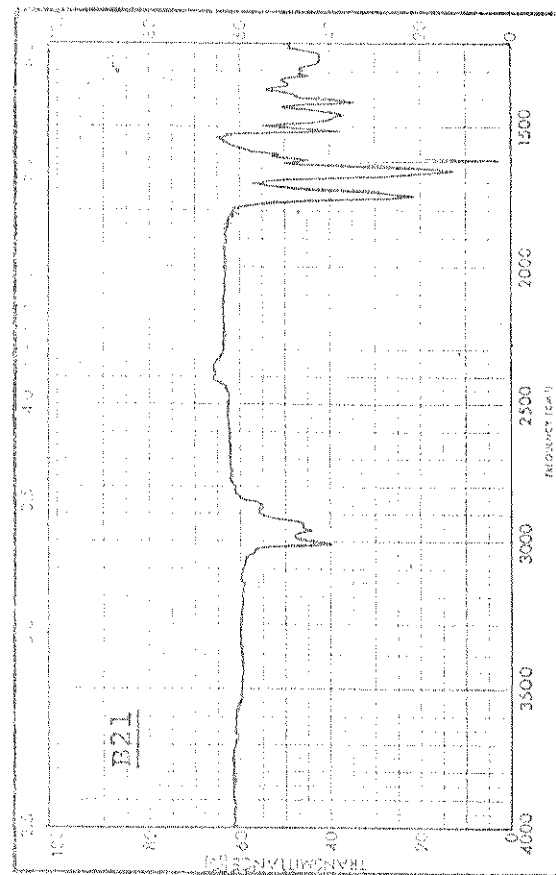
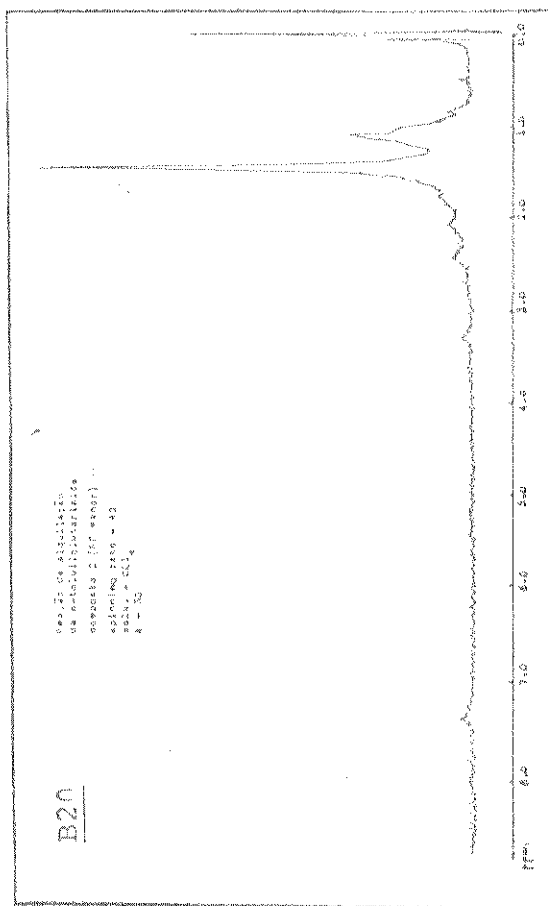


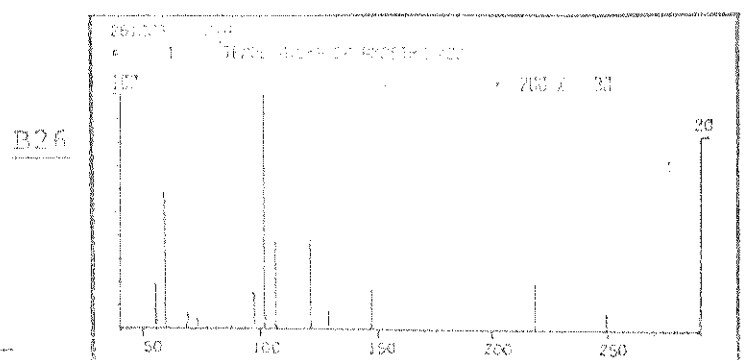
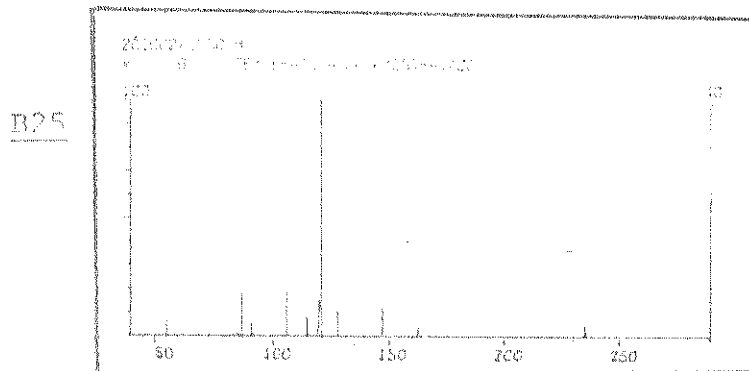
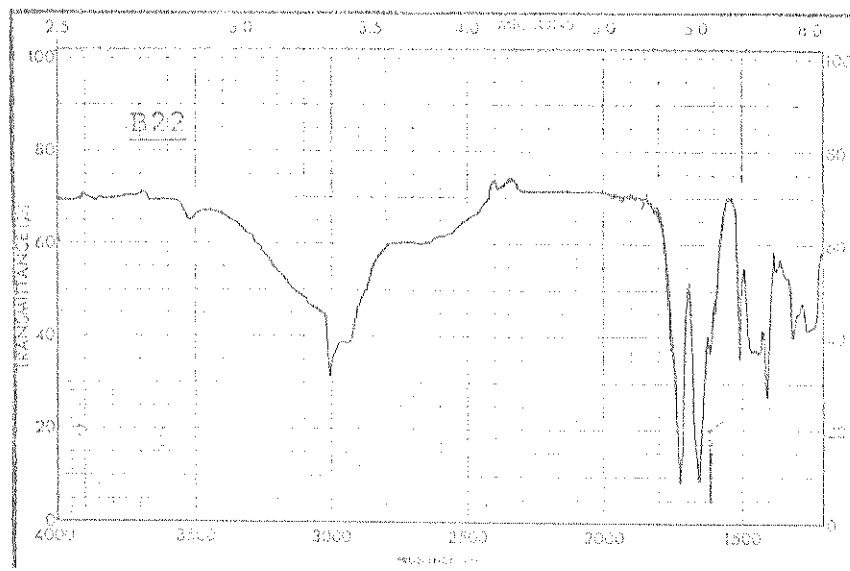
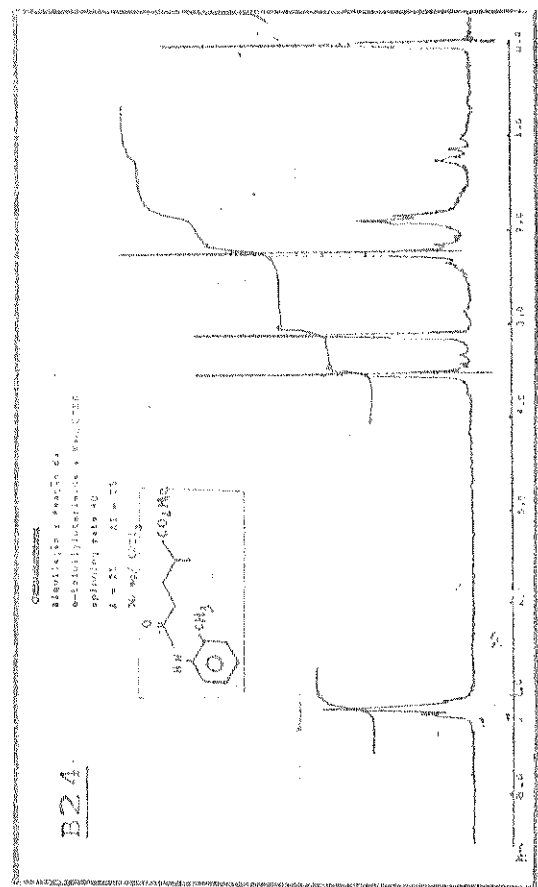
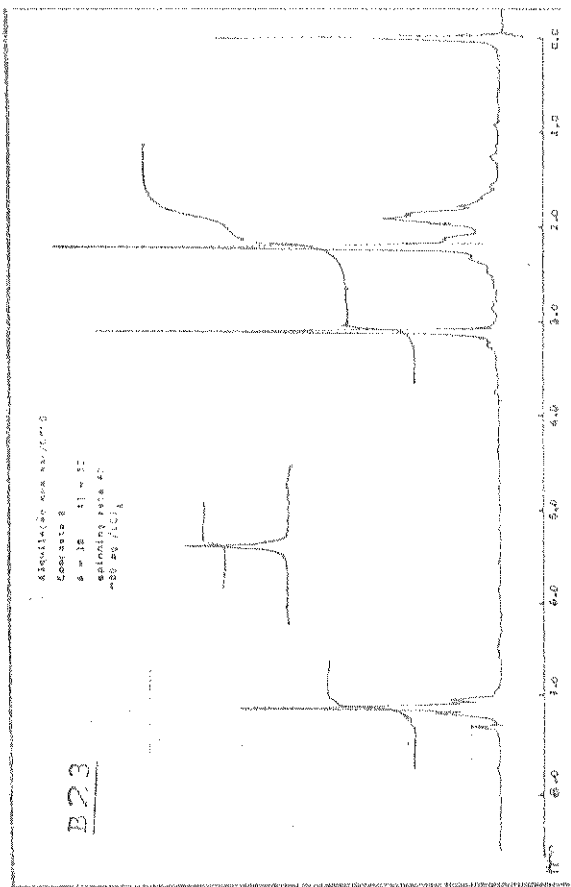
B11

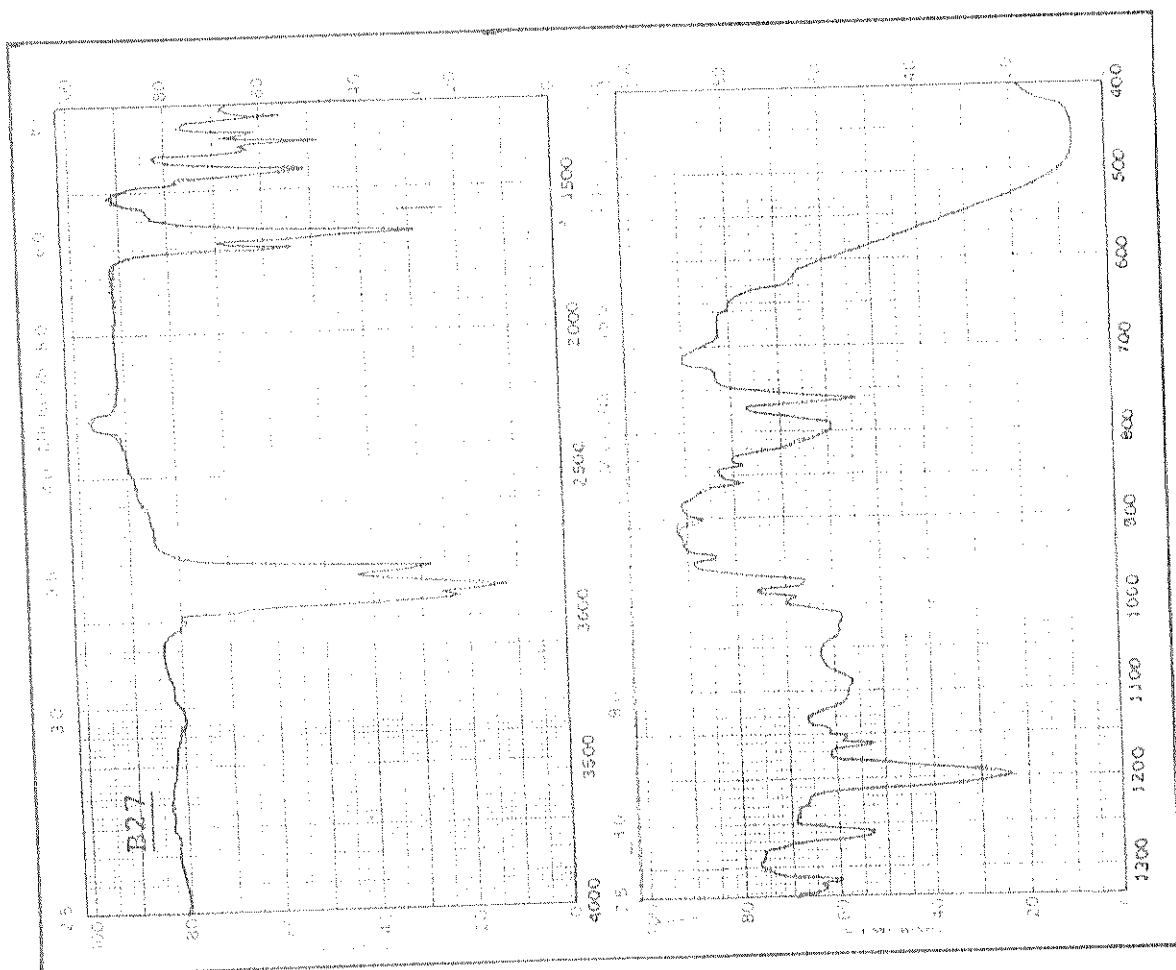
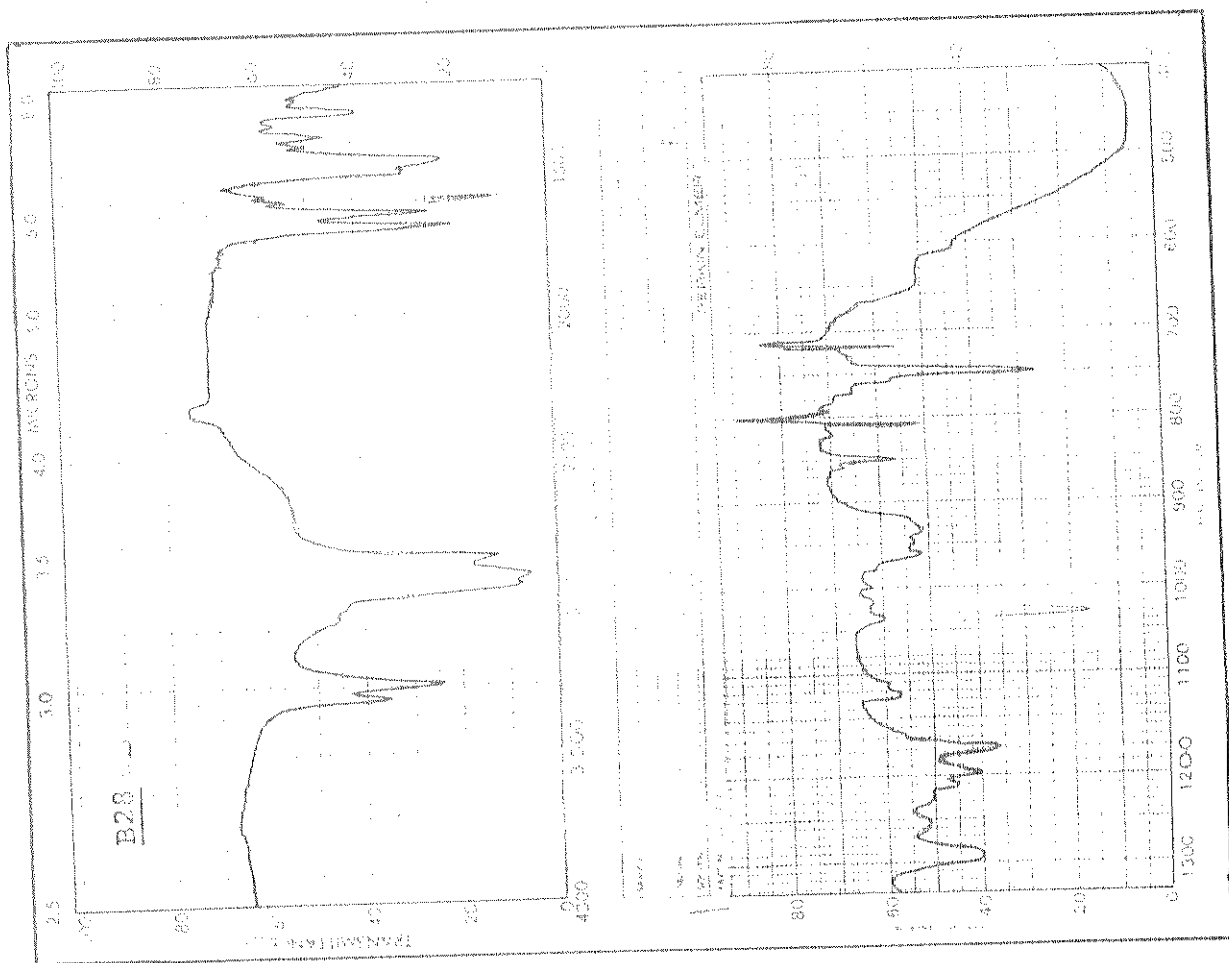










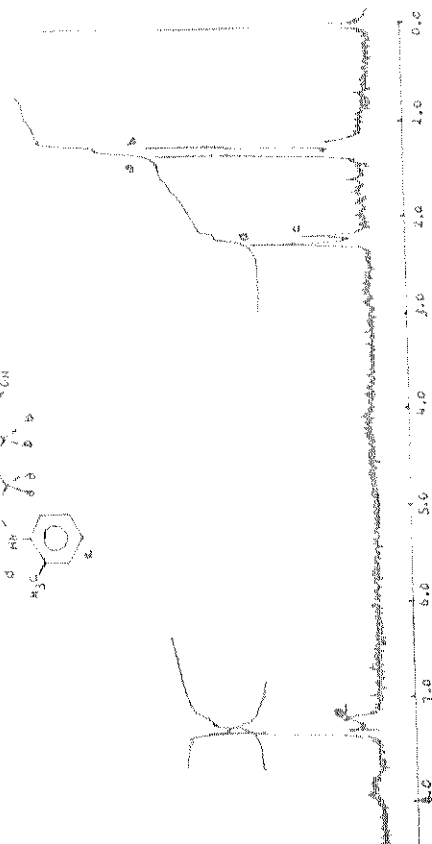


B29 - 259 (M⁺), 245, 220, 216, 202, 189,
175, 160, 150, 158, 140, 145, 134,
133, 132, 119, 117, 107, 106, 97, 91,
83, 71, 69, 55, 42 (m/e)

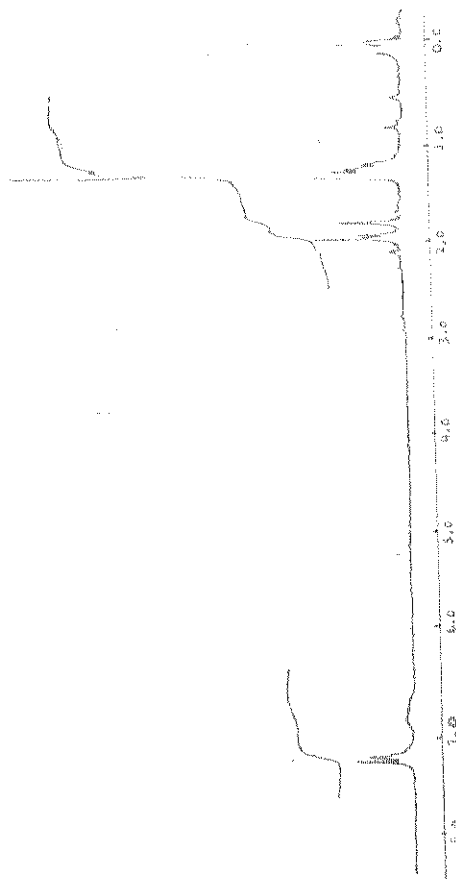
B30 - 277 (M⁺), 263, 250, 245, 222, 216, 203,
190, 177, 143, 121, 108, 107, 106, 97,
93, 59 (m/e)



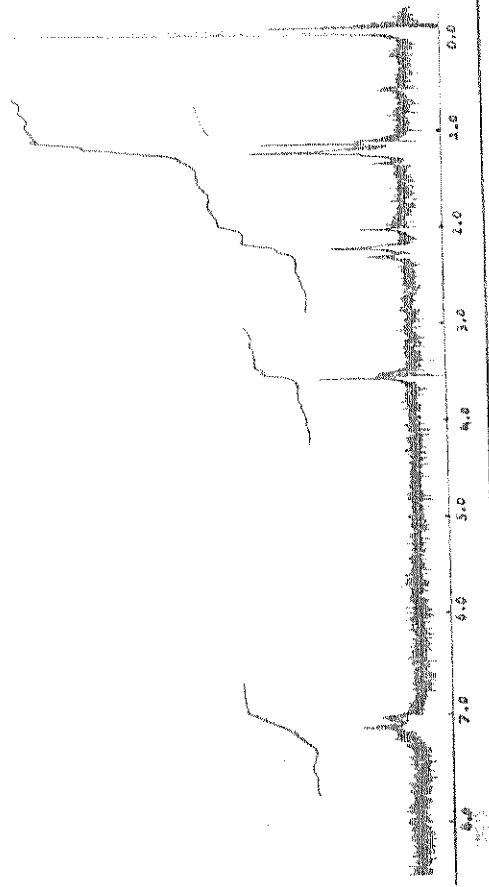
B31

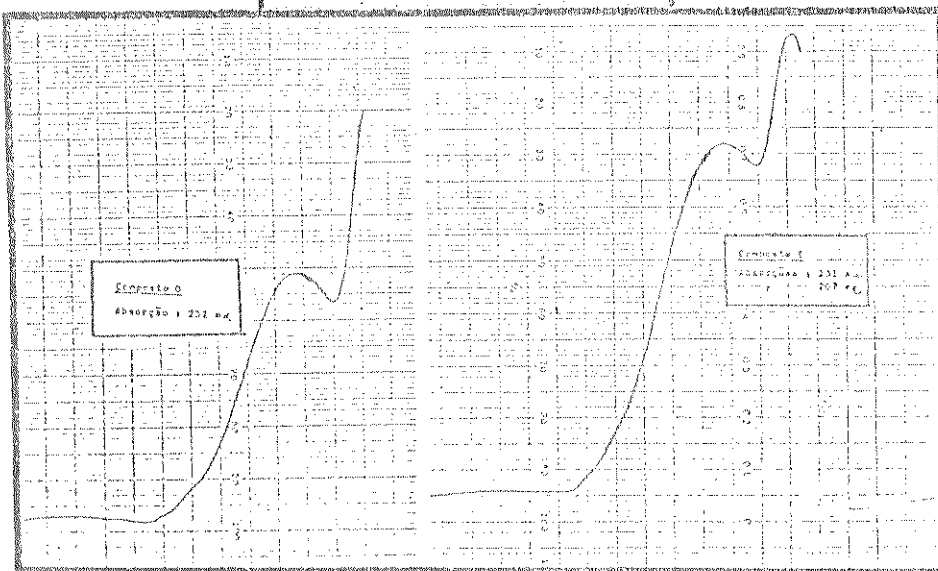
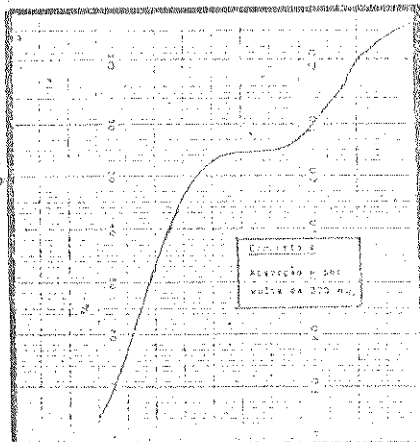
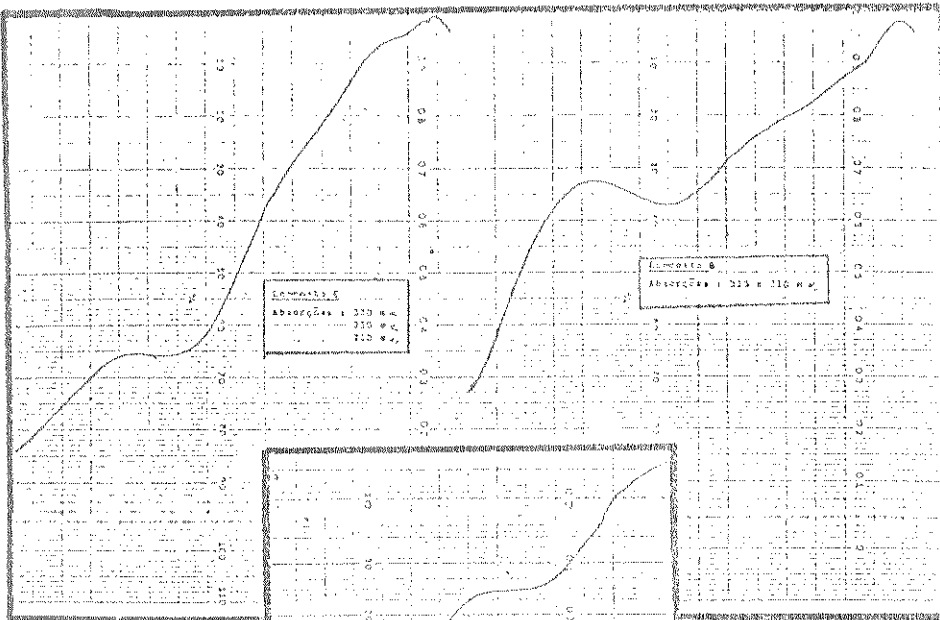


B32a



B32b

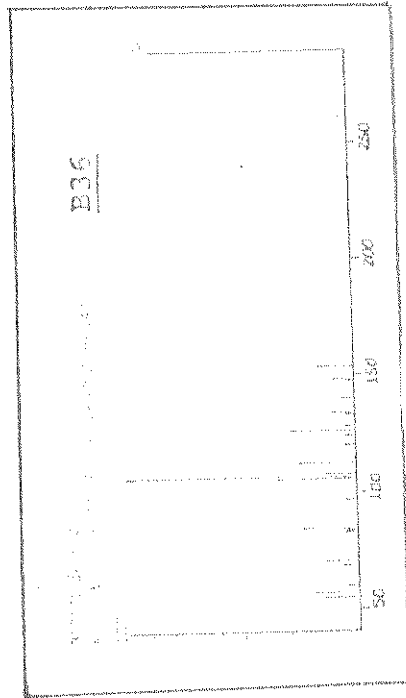




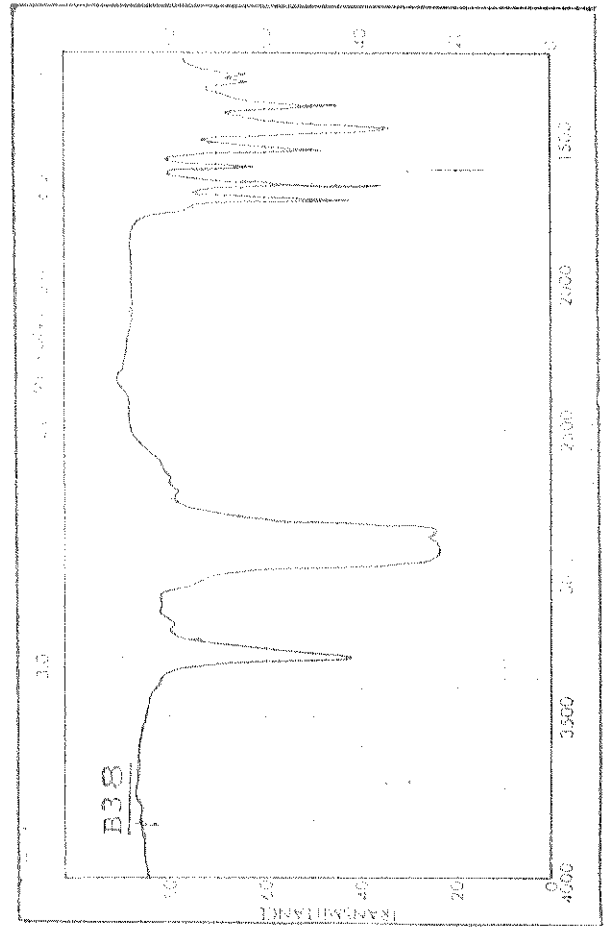
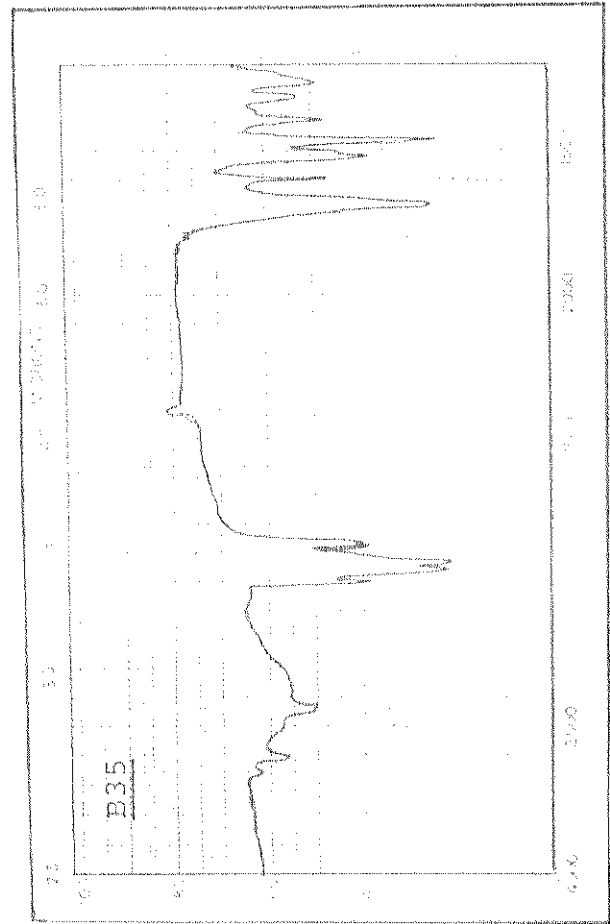
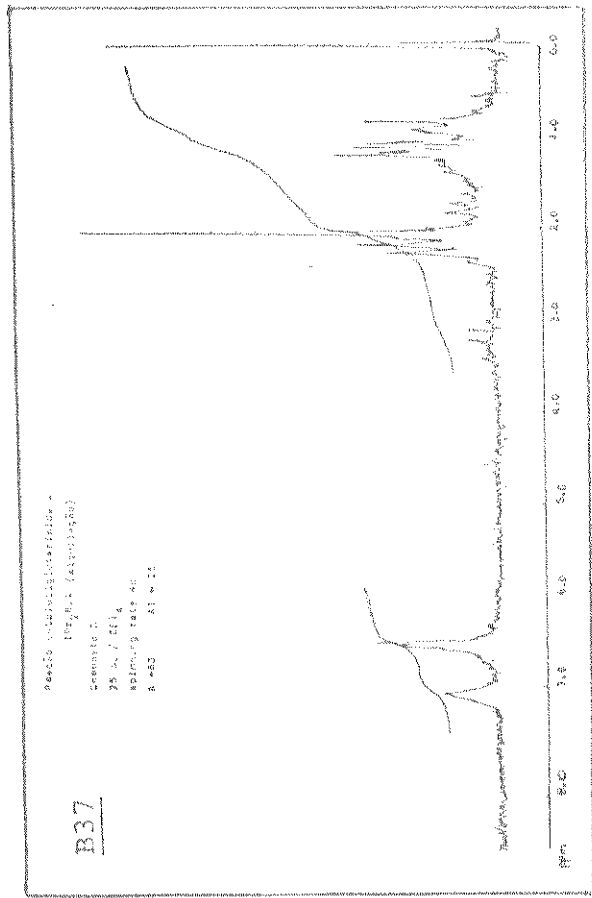
B34 - 250 (M^+), 219, 204, 155
149, 127, 107, 106, 98,
95, 71, 57, 55, 43 (m/e)

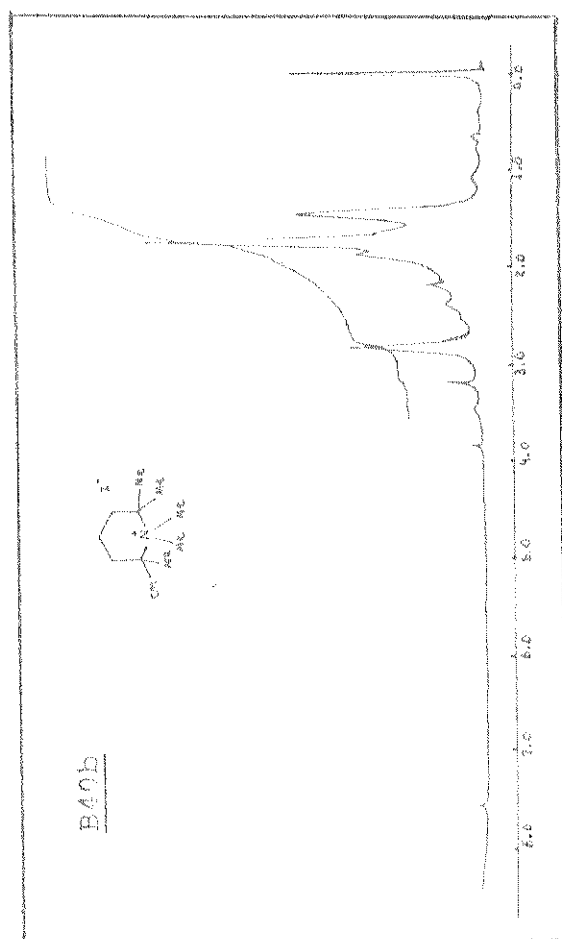
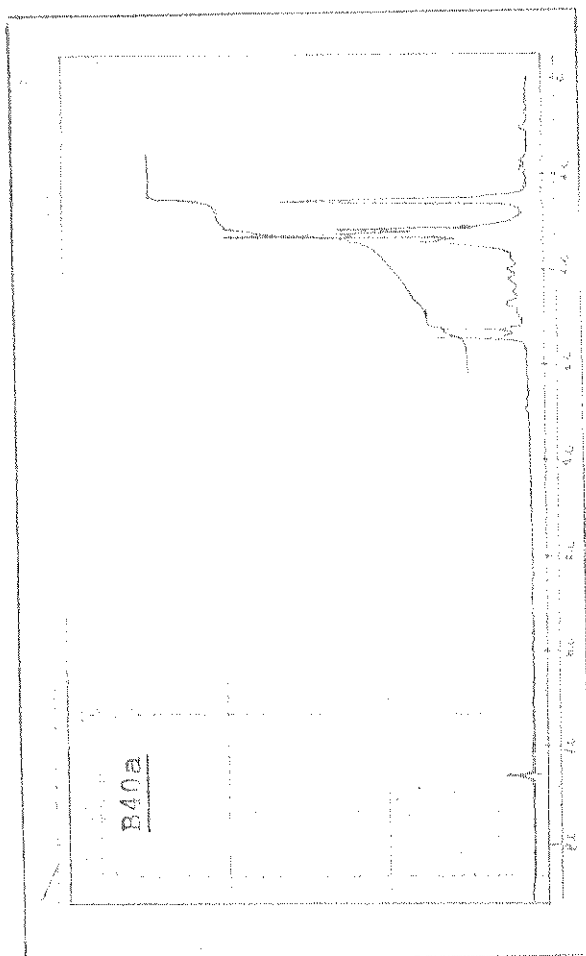
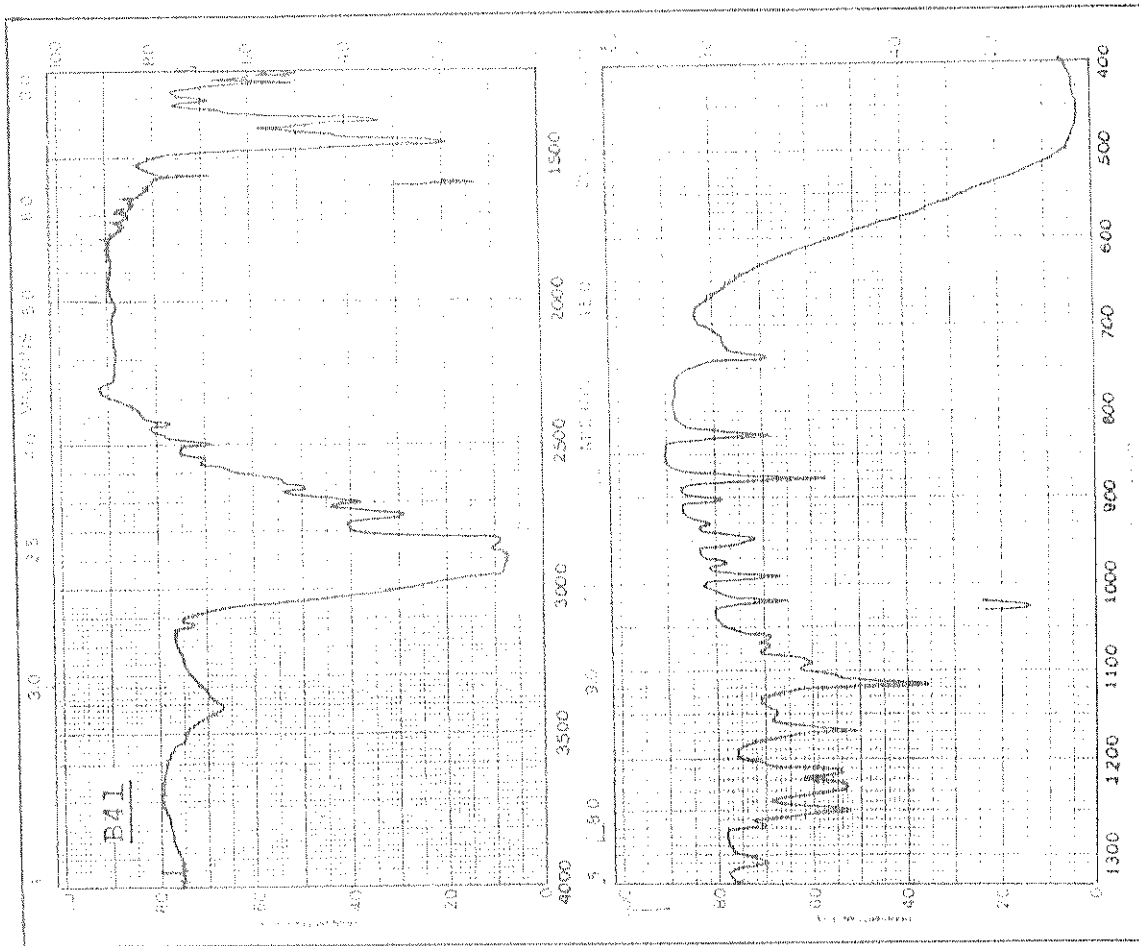
B39

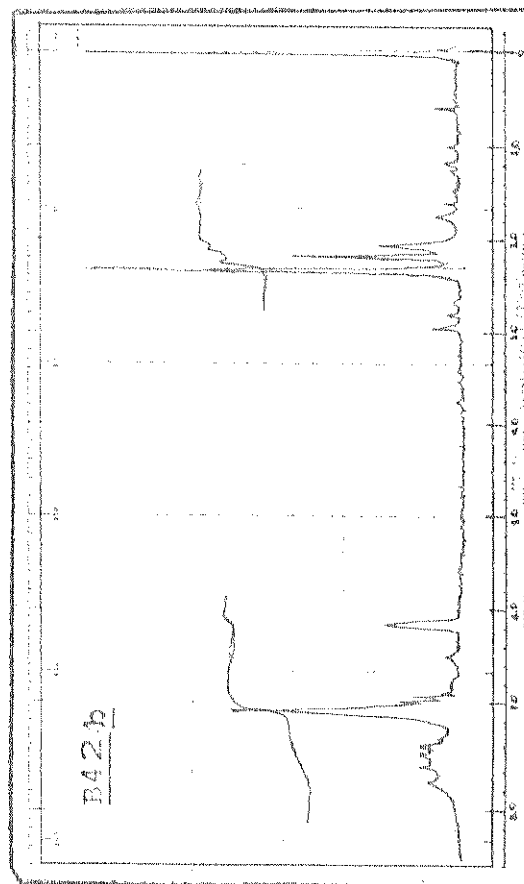
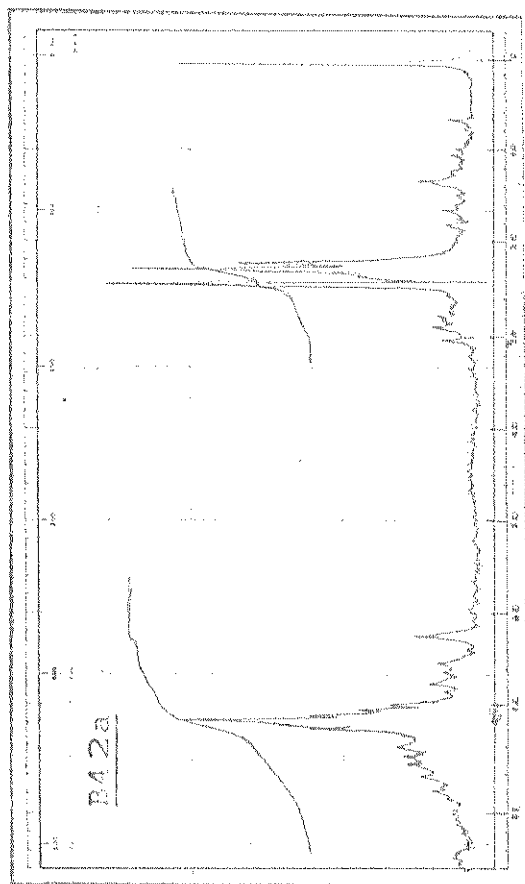
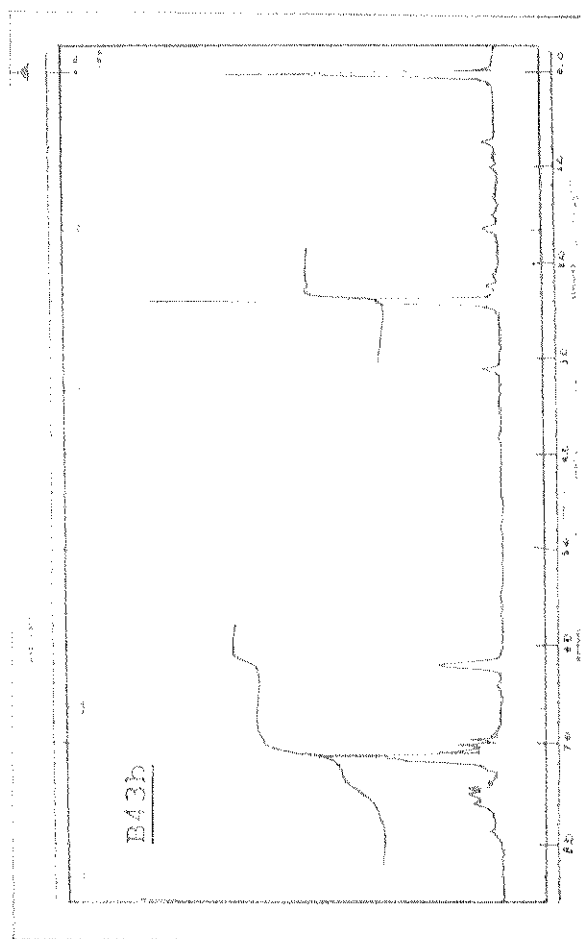
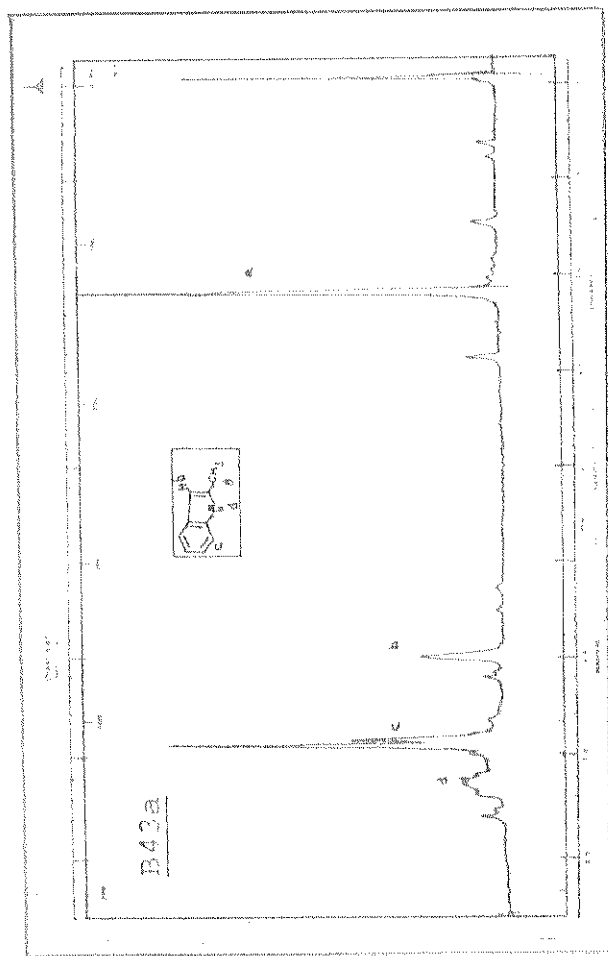
155, 156, 154
141, 140, 130
126, 109, 94, 72
69, 50, 50, 32
(m/e)

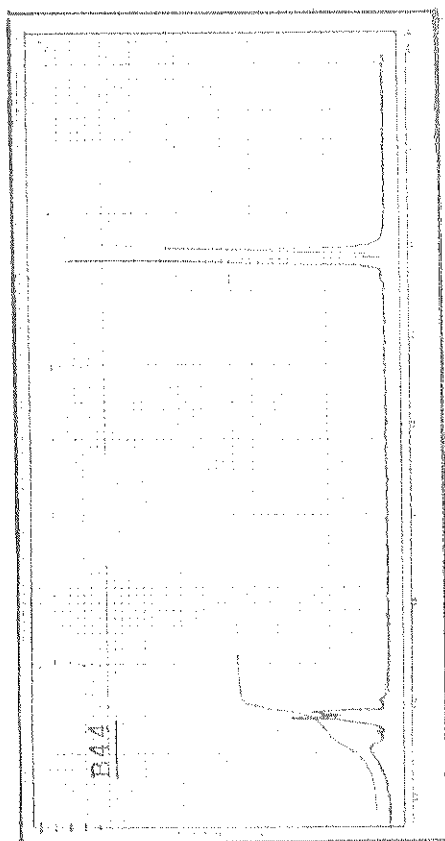
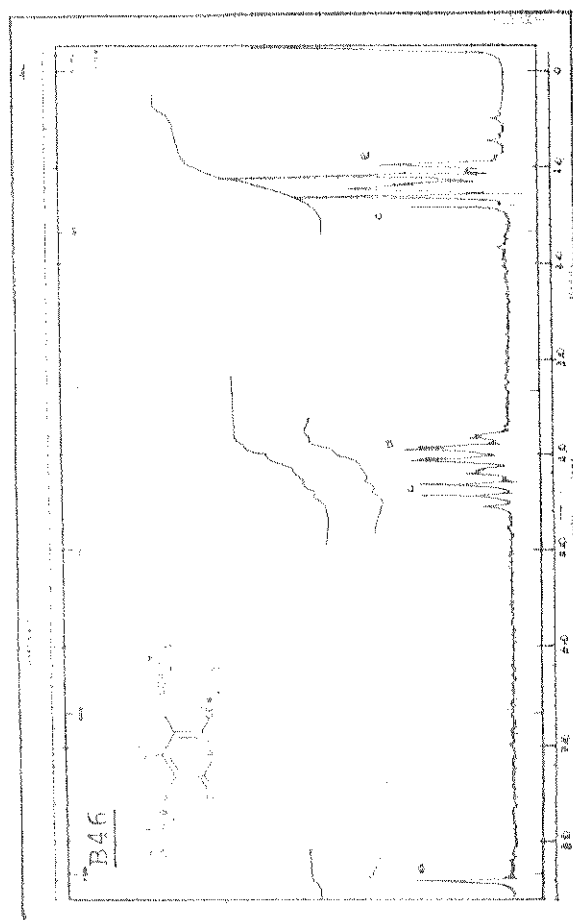
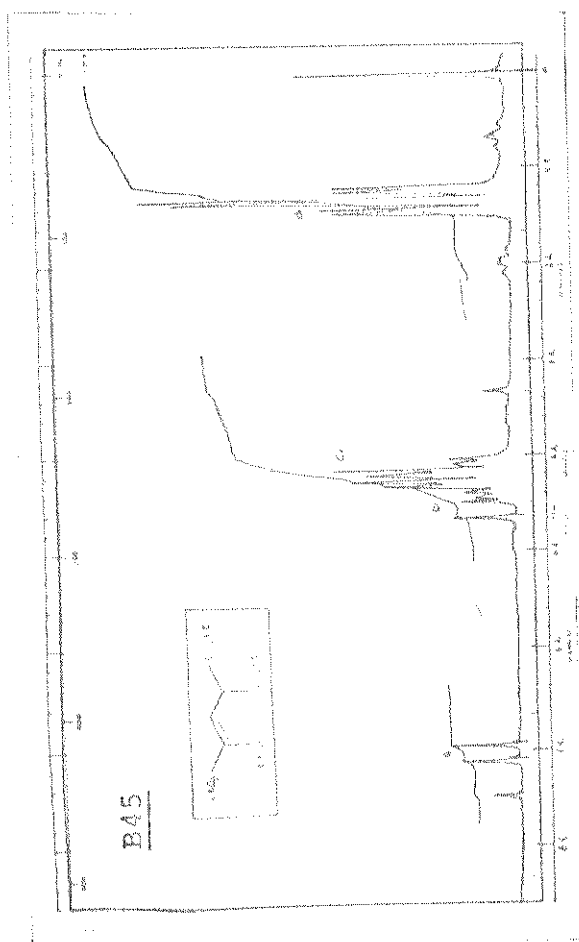


B36

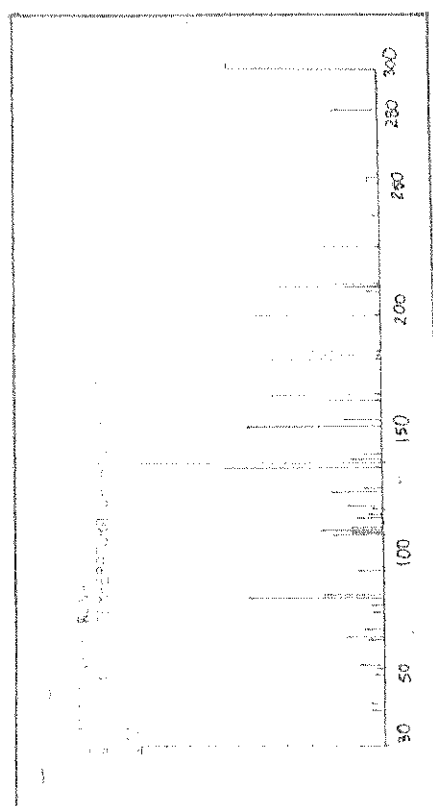


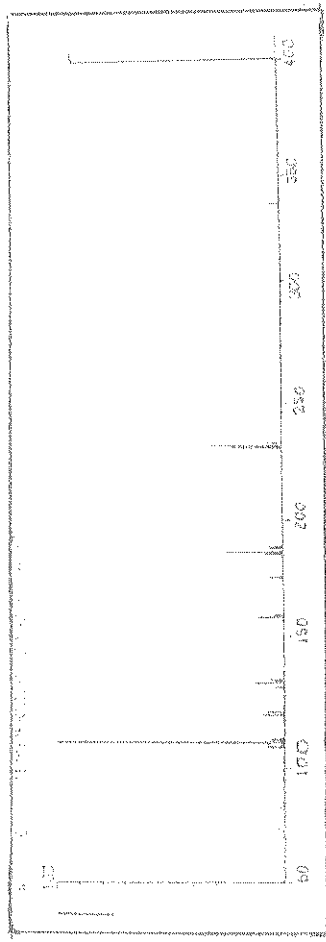
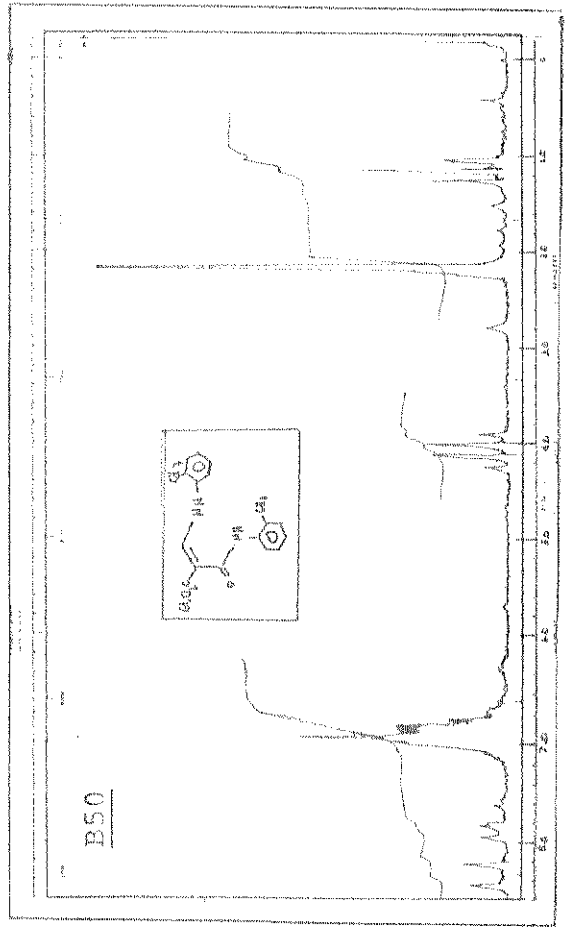
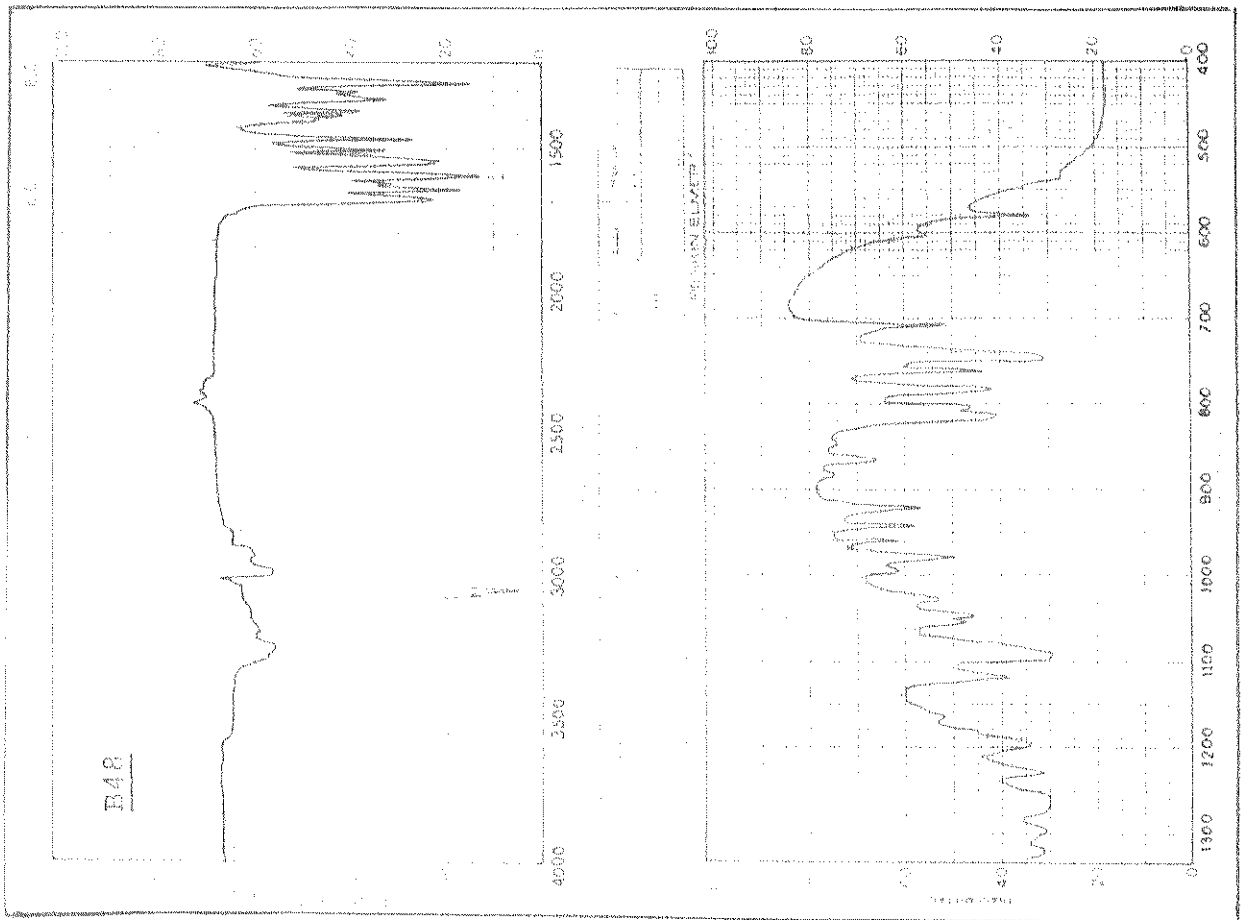


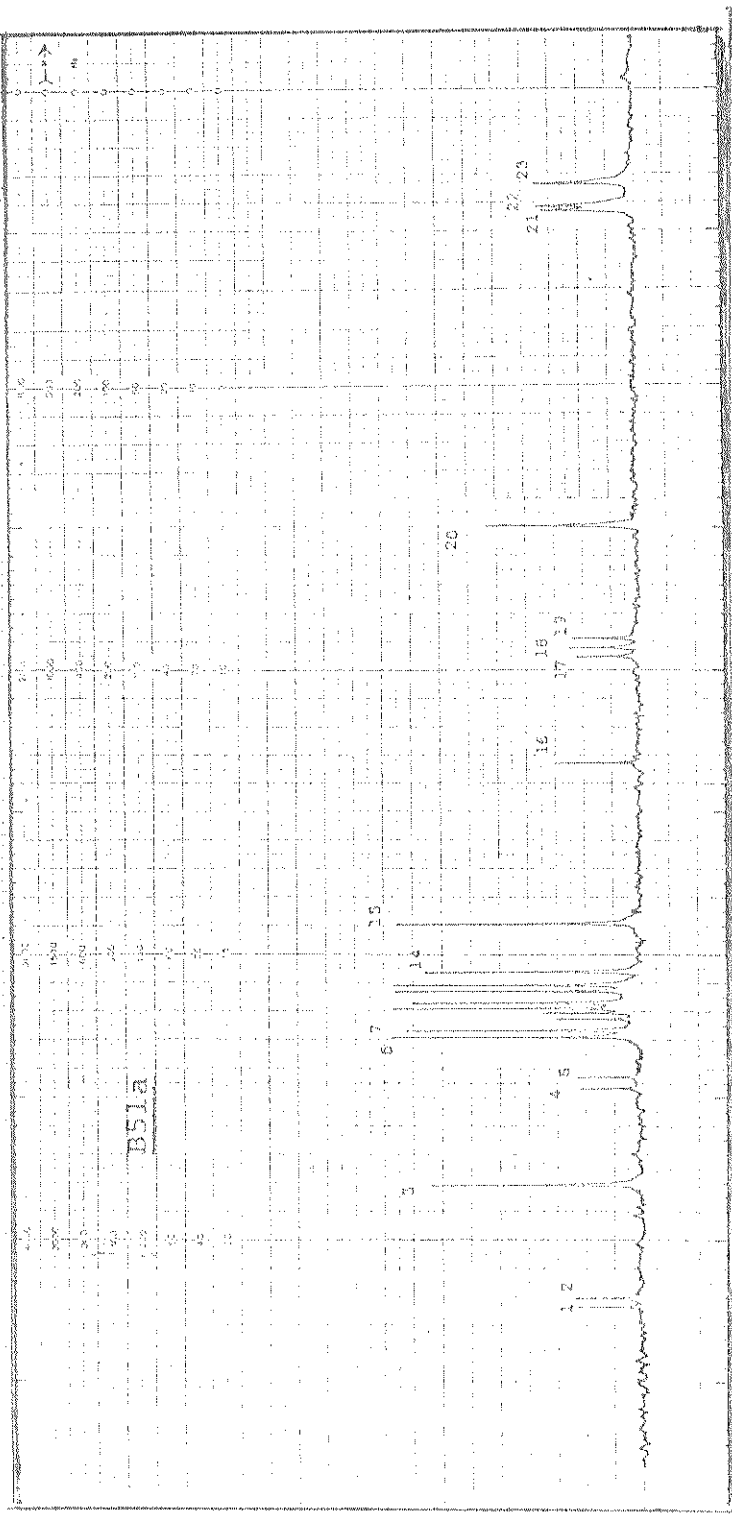




B47

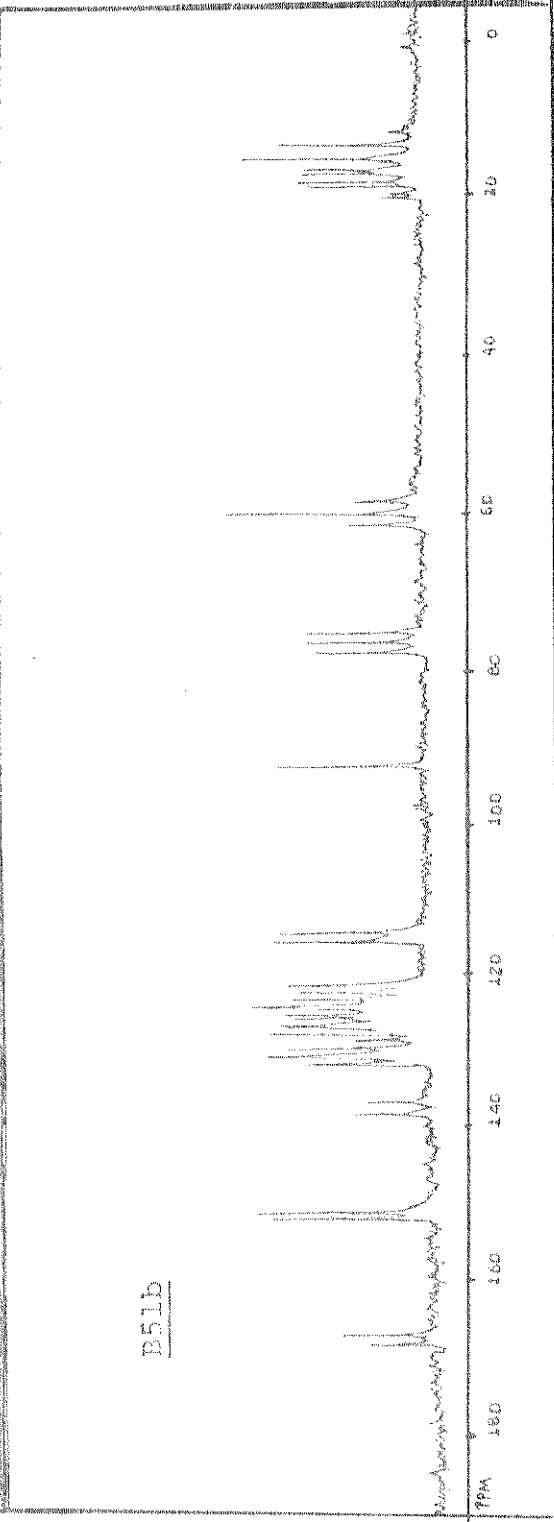






```

TYPESET(CM)= 1.0
OFFSET(HZ)= 329.0
FF FREQ(HZ)= 25.0000
NC. INT. OFFSET(HZ)
1 16 4243.6 166.2
2 17 4212.0 167.0
3 55 3217.5 151.3
4 16 3481.6 139.0
5 16 3441.9 136.4
6 65 3903.5 130.9
7 62 3281.1 132.0
8 22 3240.6 120.4
9 26 3221.0 127.6
10 65 3203.5 127.0
11 60 3144.3 126.2
12 64 3143.1 124.6
13 65 3121.0 123.7
14 57 3074.1 121.8
15 64 2996.0 115.2
16 22 2345.7 92.9
17 16 1974.2 78.2
18 18 1848.1 76.9
19 17 1609.9 75.6
20 40 1519.8 68.1
21 23 488.7 18.2
22 25 448.1 17.6
23 25 367.4 14.4
SS=17777
  
```



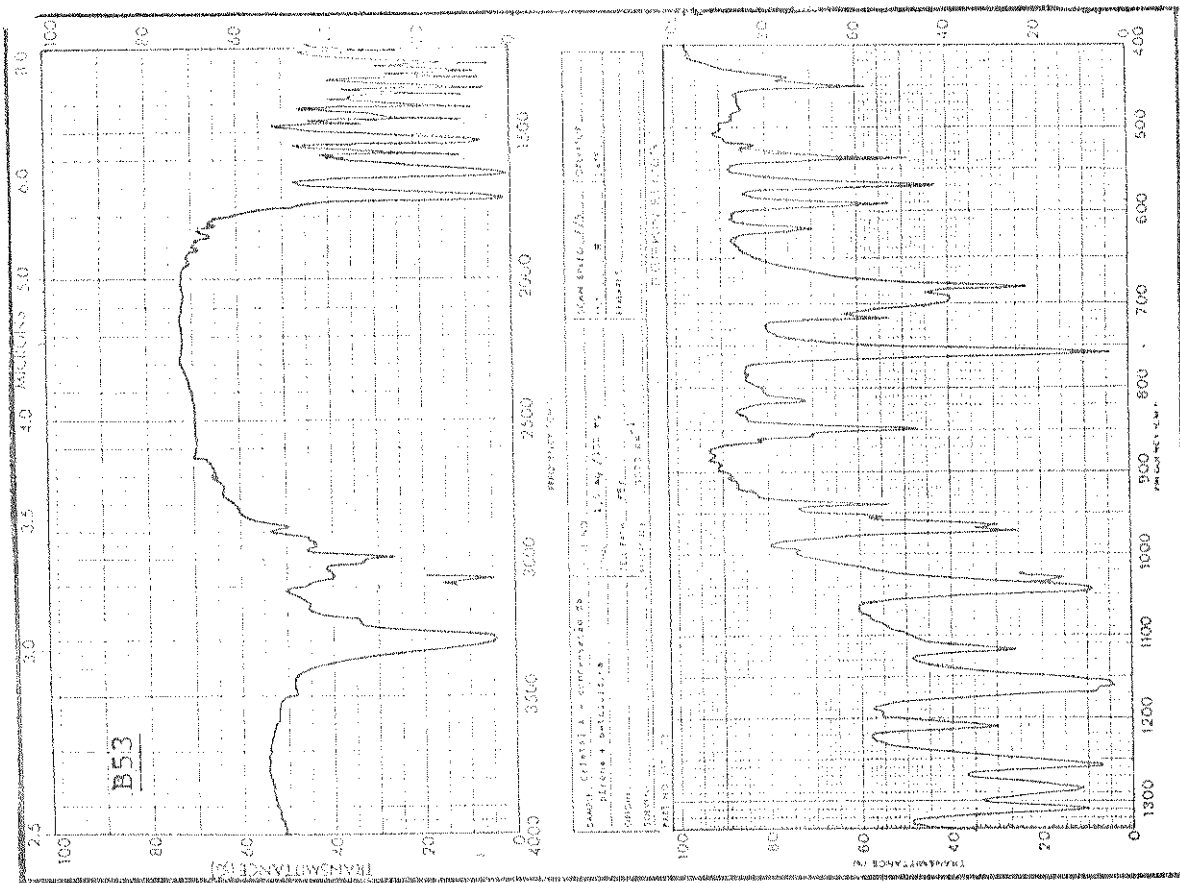
B51b

TABELA B52

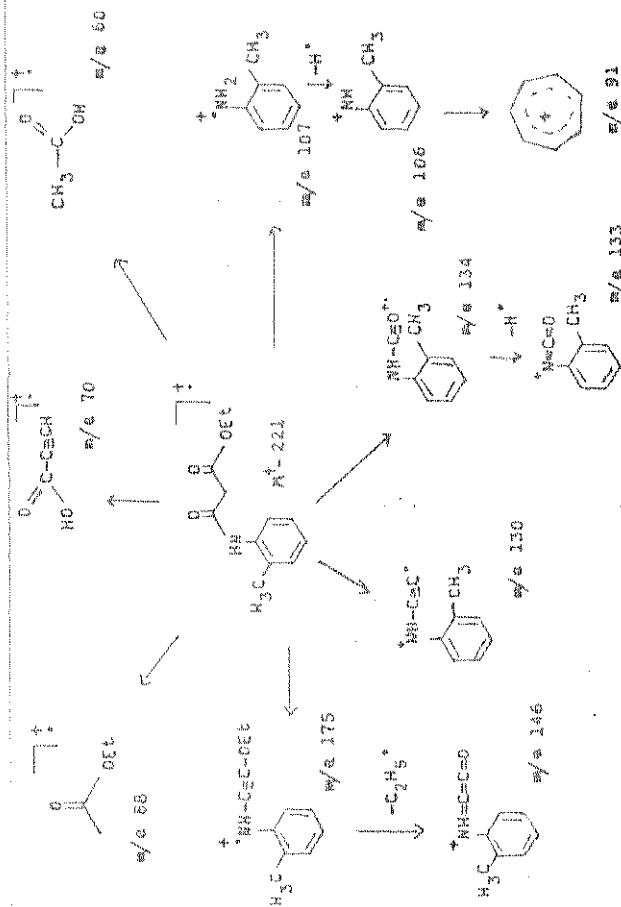
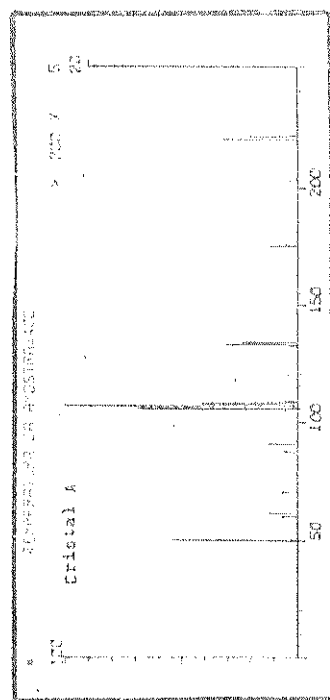
23-11-78/SPEC# 17552/GM/N5-IMIA

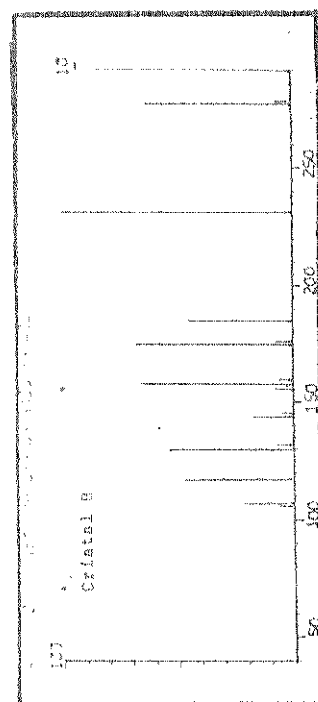
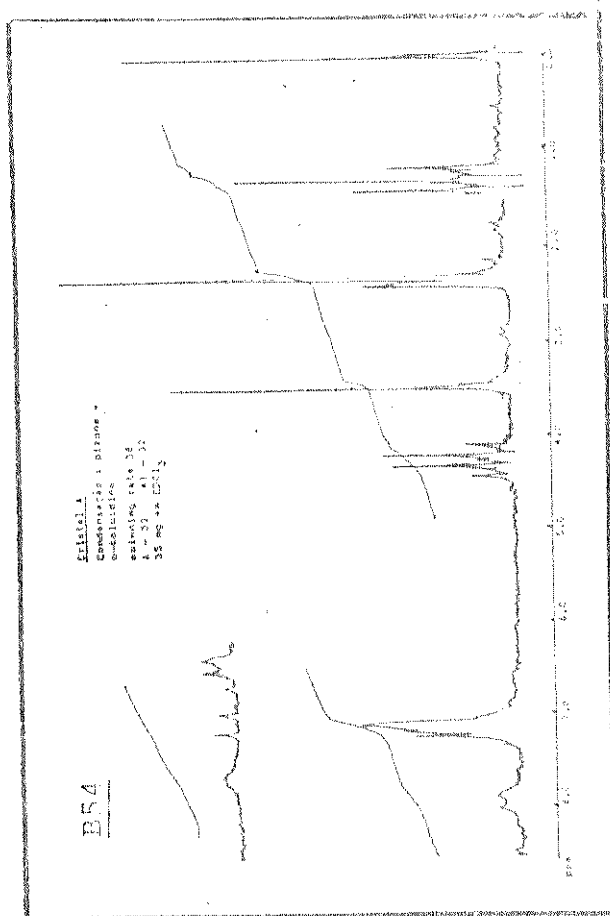
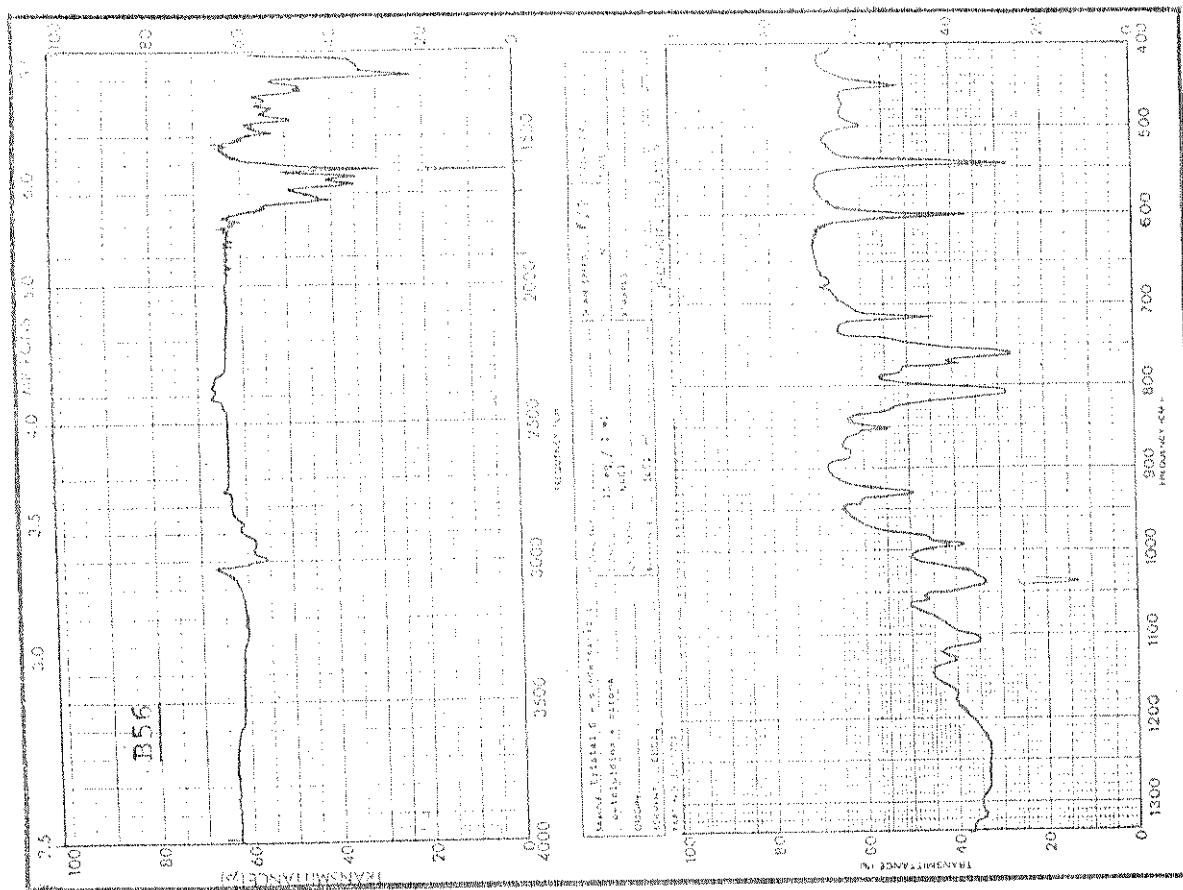
BASE PEAK 10526 / MASS 107

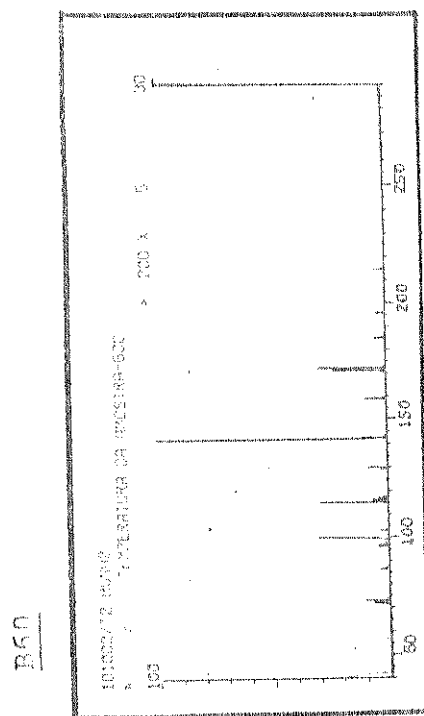
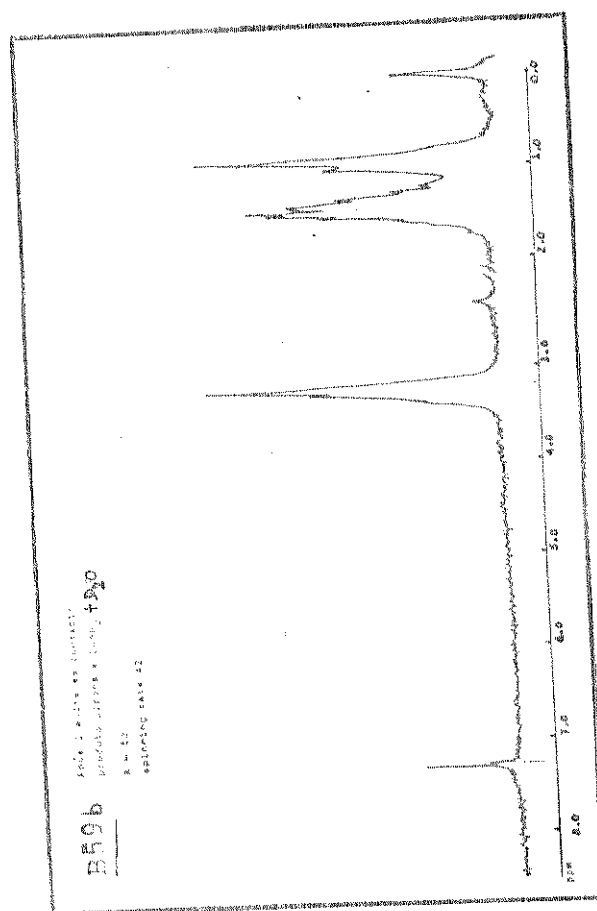
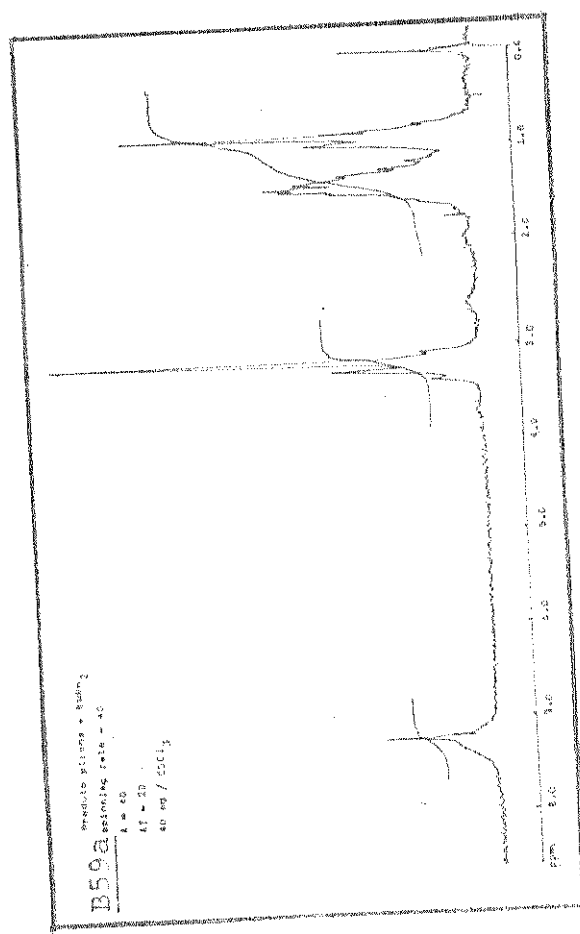
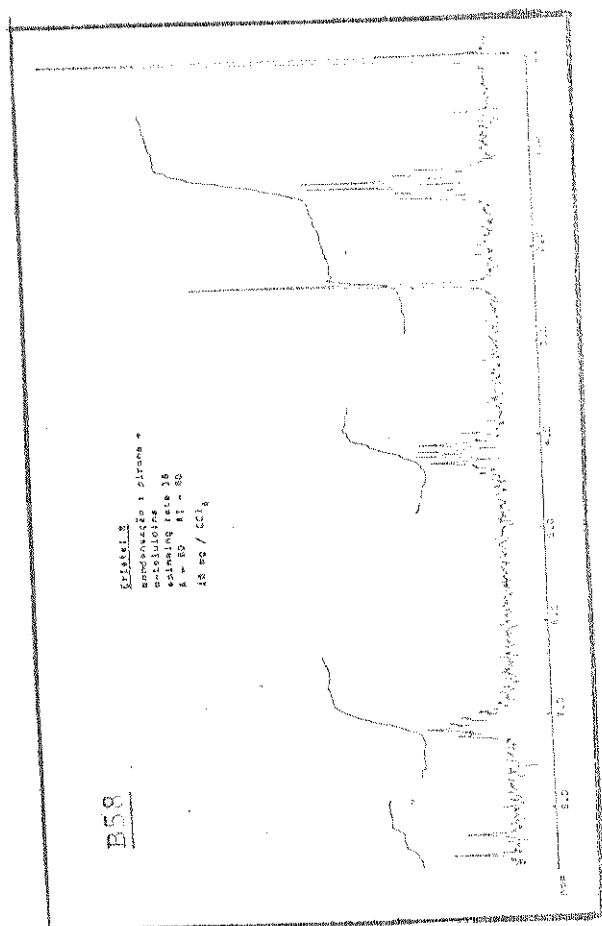
PEAK	1/BASE	MASS	DIFF	C	H	N	O	
				12	1	14	16	
1	74.20 %	11.4498 *						
7	18.20 %	16.9978 *	-4.9	0	1	0	1	
11	5.88 %	27.0145	-4.9	2	3	0	0	
			3.6	1	1	1	0	
12	16.63 %	17.0291	-5.7	1	0	0	1	- CO
15	19.52 %	29.0137	-1.8	1	3	1	0	
			-2.7	0	1	2	0	
17	13.71 %	30.9777						
19	5.94 %	31.9663						
25	5.64 %	43.0104	-7.9	2	3	0	1	
			4.6	1	1	1	1	
29	6.37 %	44.9640	-5.5	0	2	0	3	
42	13.61 %	65.0352	-5.1	5	5	0	0	- C ₅ H ₅ (a)
			7.4	4	3	1	0	
			-1.1	0	5	2	2	
47	7.30 %	69.9977	-8.2	3	5	0	2	
52	12.91 %	77.9349	-0.3	6	5	0	0	
			-1.4	5	7	1	2	
			3.8	1	5	2	2	
53	6.23 %	78.0442	-1.7	6	6	0	0	
			9.8	5	4	1	0	
			1.3	1	1	2	2	
54	9.96 %	79.0540	-0.6	6	7	0	0	
			-9.3	2	9	1	2	
			3.2	1	7	2	2	
59	5.00 %	86.9660						
64	31.28 %	91.0561	1.4	7	7	0	0	- C ₇ H ₇ (b)
			-7.3	3	9	1	2	
			5.3	2	7	2	2	
73	8.81 %	103.0528	-2.0	8	7	0	0	
74	5.37 %	104.0506	0.6	7	6	1	0	
			-7.9	3	8	2	2	
			3.3	4	8	0	3	
76	15.14 %	106.0637	-2.5	7	8	1	0	
			0.2	4	10	0	3	
77	100.00 %	107.0740	1.1	7	9	1	0	- C ₇ H ₉ N (c)
			-7.4	3	11	2	2	
PEAK	1/BASE	MASS	DIFF	C	H	N	O	
				12	1	14	16	
			3.8	6	11	0	3	
78	10.06 %	108.0744	-6.8	7	10	1	0	
			5.7	6	8	2	0	
			-4.2	4	12	0	3	
			8.4	3	10	1	3	
80	26.29 %	110.3981						
82	11.12 %	112.9993	0.6	3	1	2	3	
86	13.36 %	117.0582	0.6	8	7	1	0	- C ₈ H ₇ N (d)
			-7.9	4	9	2	2	
			3.2	5	9	0	3	
87	19.75 %	118.0643	-1.4	8	8	1	0	- C ₈ H ₈ N (e)
			1.3	5	10	0	3	
95	34.23 %	126.0675	-8.9	10	10	2	0	- C ₉ H ₈ N (f)
			3.6	9	8	1	0	
			-4.9	5	10	2	2	
			6.3	6	10	0	3	
97	10.04 %	131.0721	-1.4	9	9	1	0	
			1.3	6	11	0	3	
105	5.48 %	144.0463	-0.7	9	6	1	1	
			-9.2	5	8	2	3	
107	6.06 %	146.0603	-0.2	9	8	1	1	
			-8.8	5	10	2	3	
114	8.72 %	150.9962						
117	13.86 %	155.0650	-8.1	11	10	0	1	- C ₁₀ H ₈ NO (g)
			4.4	10	8	1	1	
			-4.1	6	10	2	3	
123	8.35 %	162.9906						
132	74.19 %	178.0863						- C ₁₀ H ₈ NO ₂ (h)
140	98.99 %	185.0872	2.3	11	8	1	2	- C ₁₁ H ₉ NO ₂ (i)
141	10.91 %	187.0950	5.6	13	7	0	0	
			-2.9	11	2	1	3	
			9.6	10	7	2	2	
142	6.39 %	188.0740	-9.7	12	12	0	2	
			2.9	11	10	1	2	
155	6.32 %	211.0997						
160	24.95 %	216.0930						
168	90.80 %	221.0972	2.1	16	10	1	1	- (j)
			-6.5	12	12	2	3	
169	16.52 %	233.0801	-3.9	16	11	1	1	
			8.6	15	9	2	1	
204	51.47 %	338.1558	-4.1	18	11	1	3	- M ⁺ - C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃
205	19.56 %	339.1676						

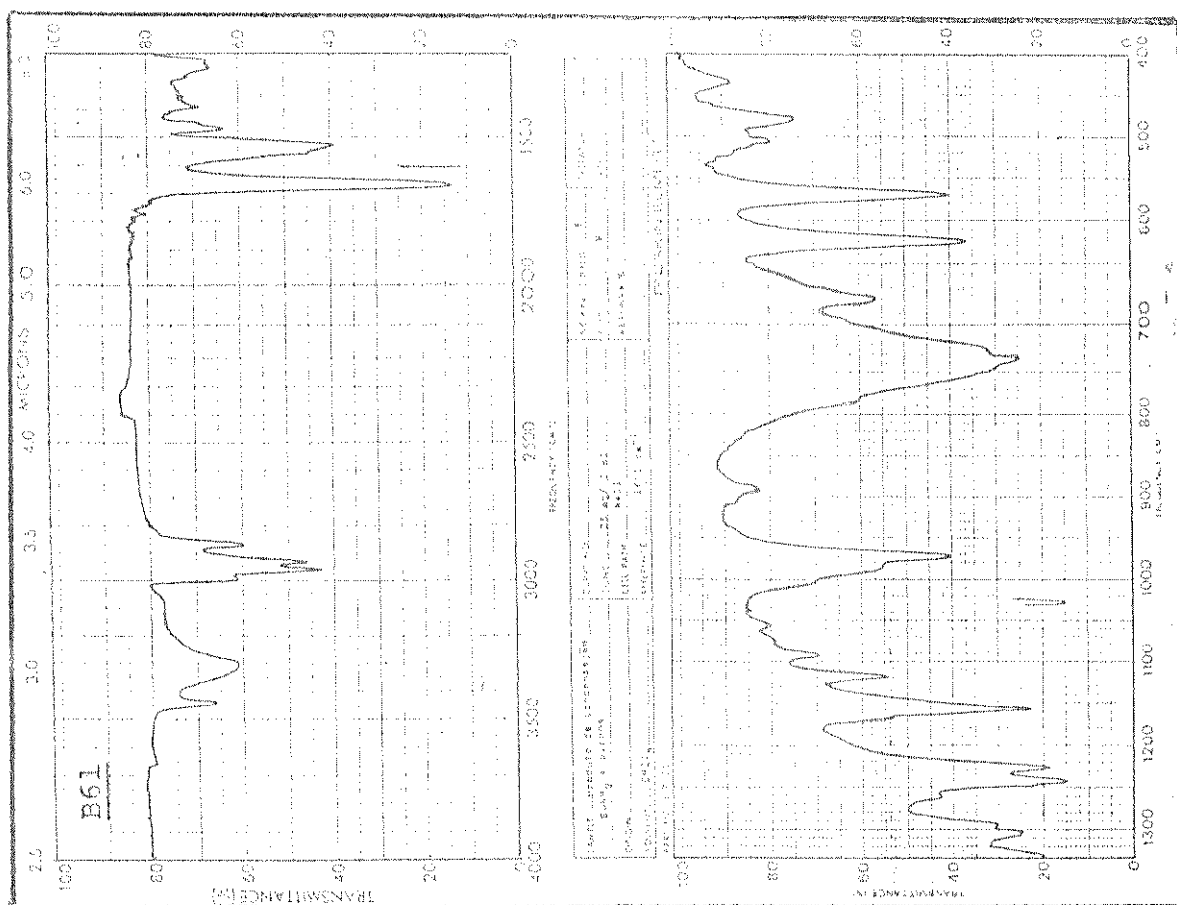
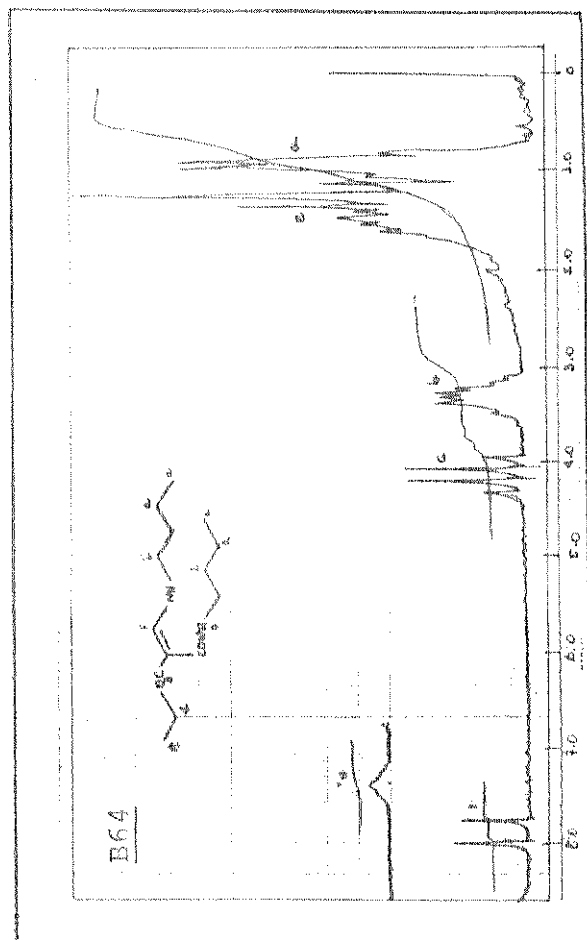
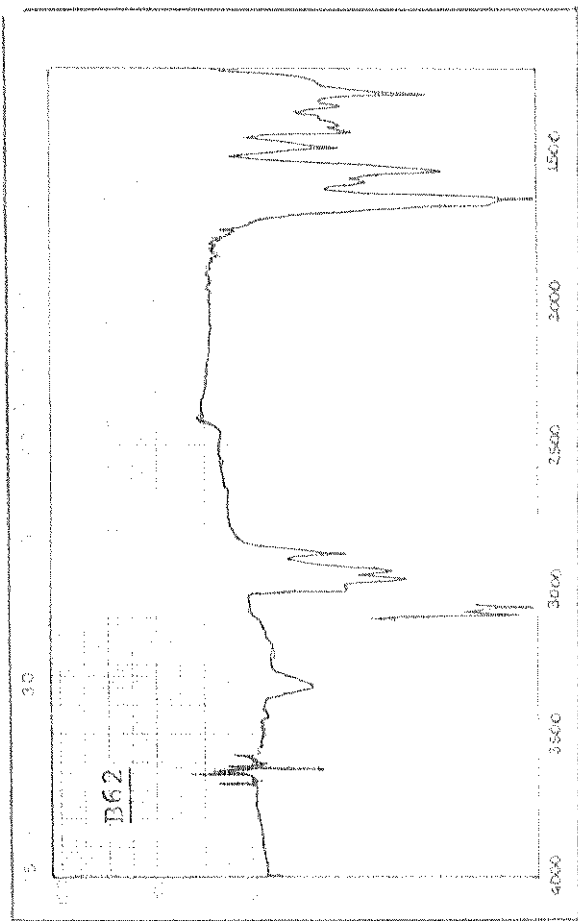


B55

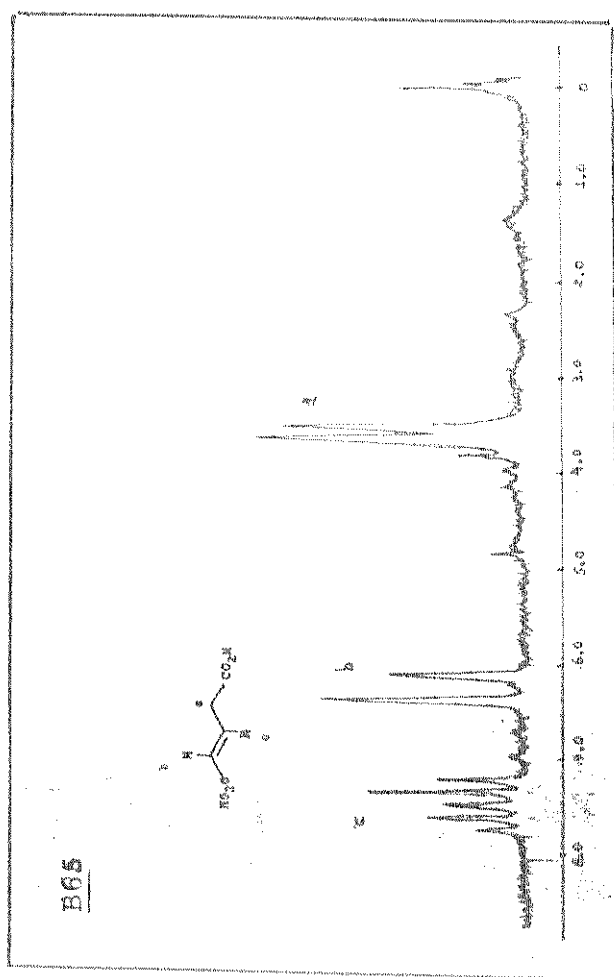




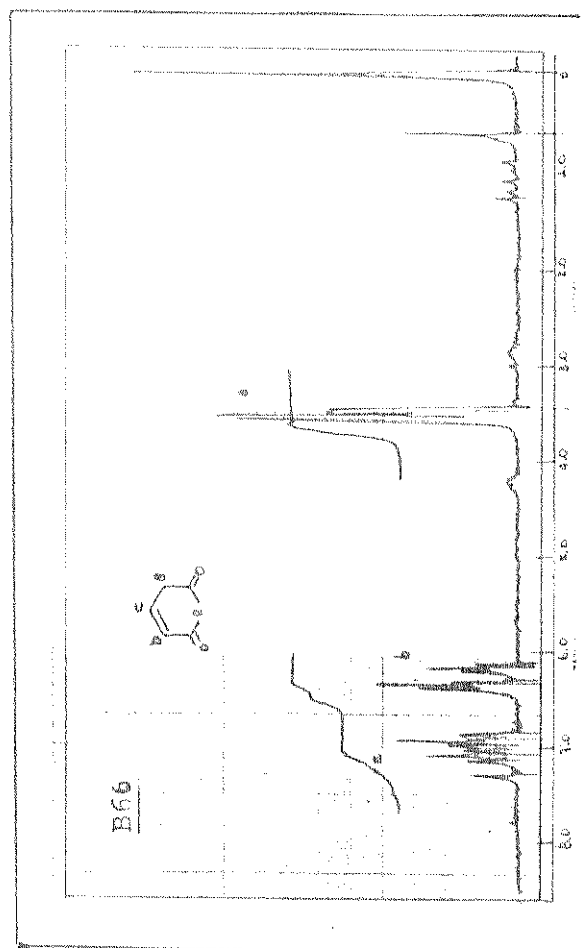


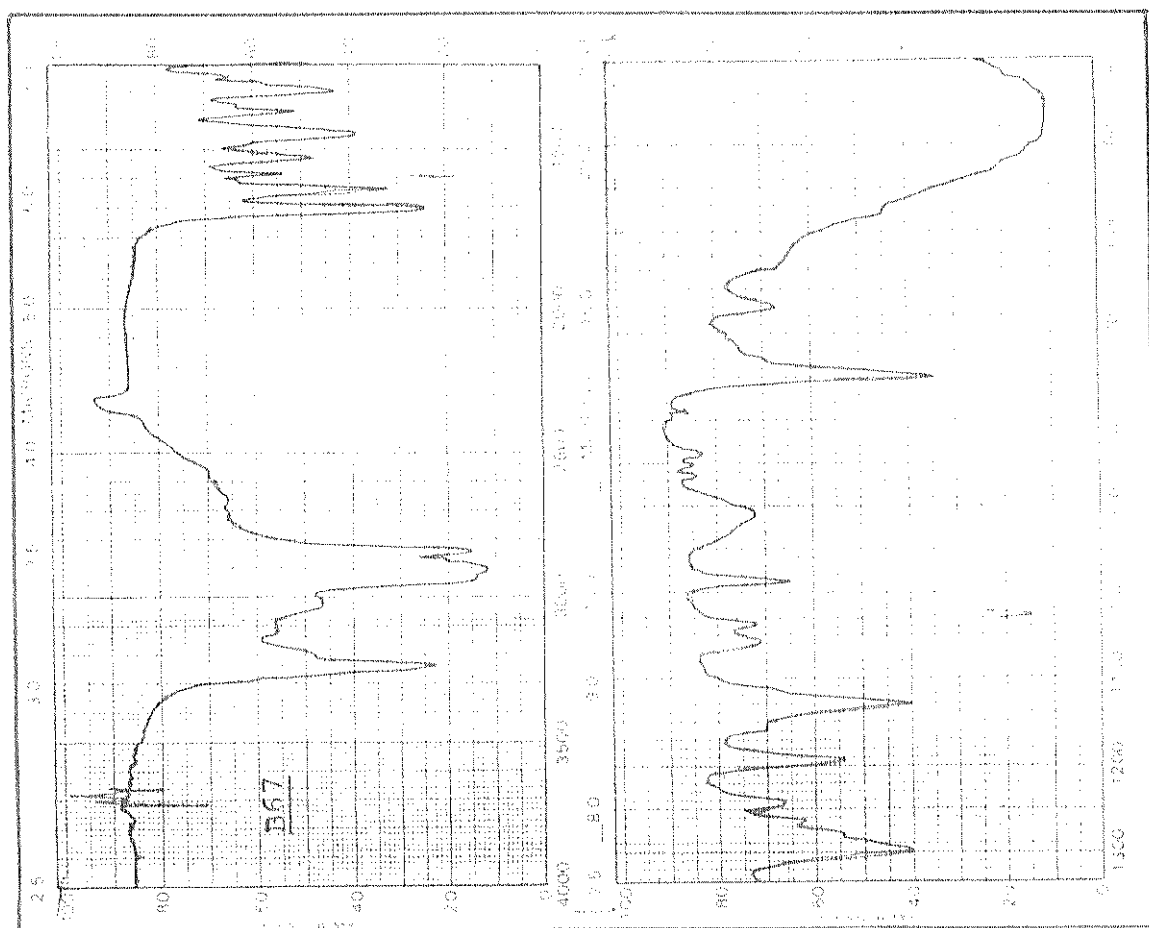
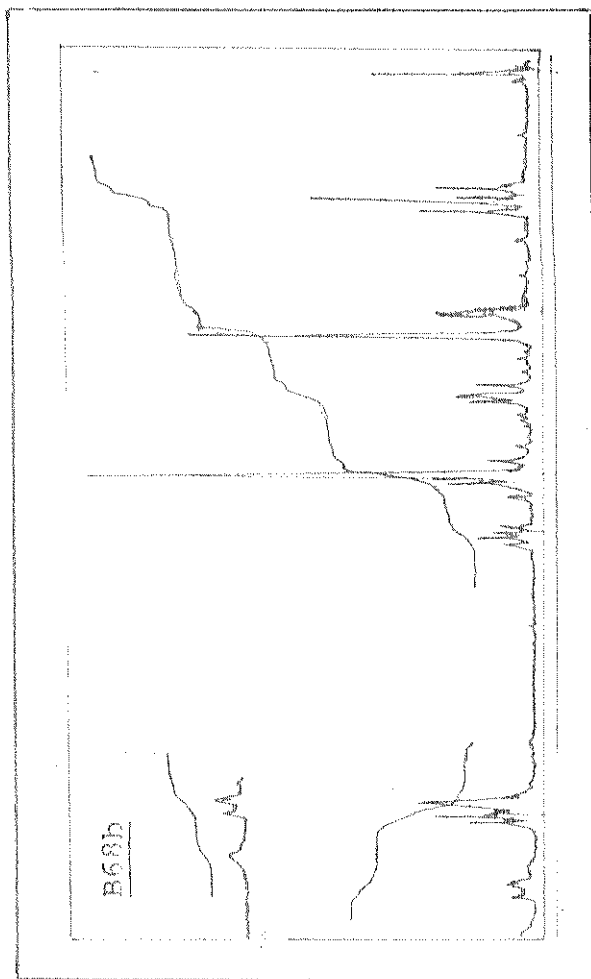
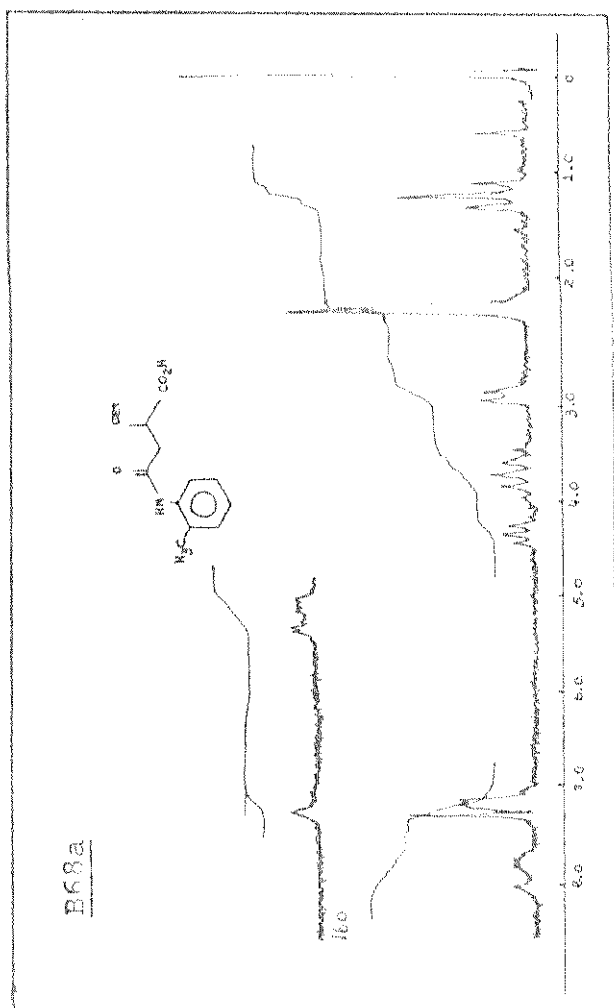


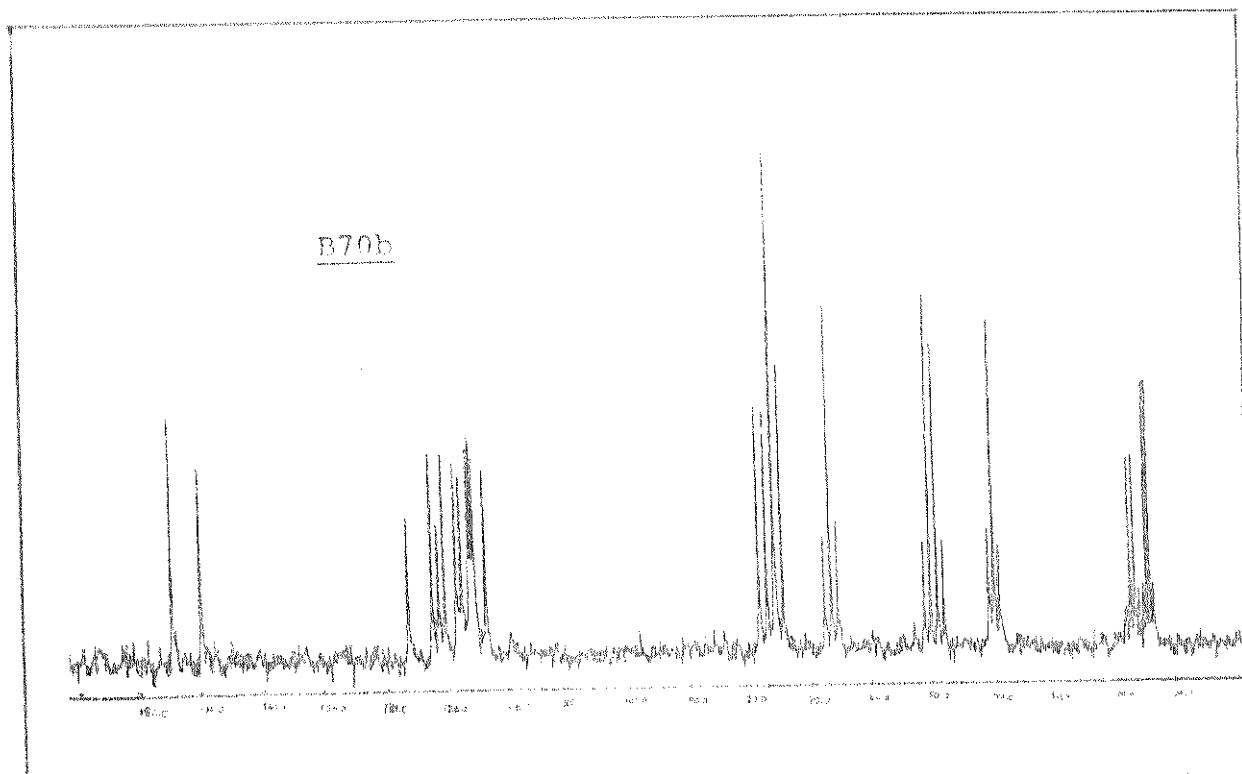
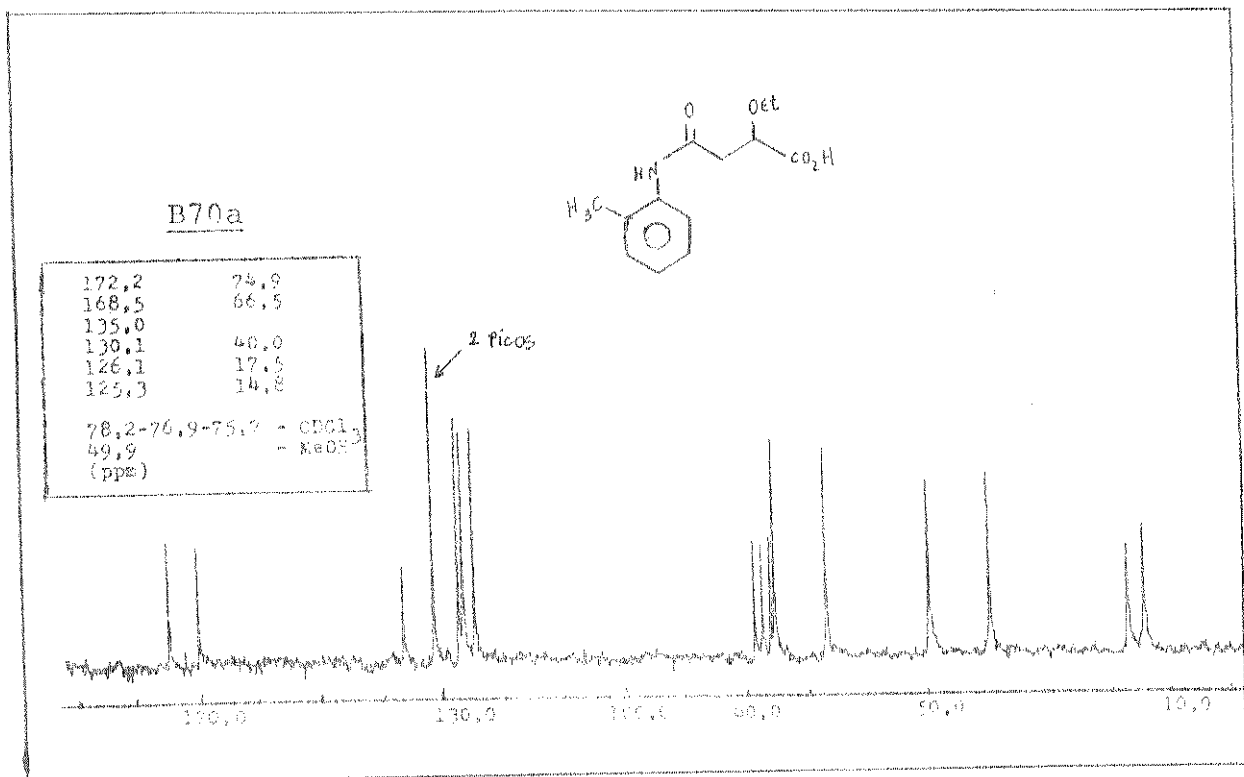
B63 - 270 (M⁺), 271, 227, 214, 200, 188,
198, 170, 155, 154, 142, 126, 109
96, 84, 72, 71, 57, 43, 41 (r/o)

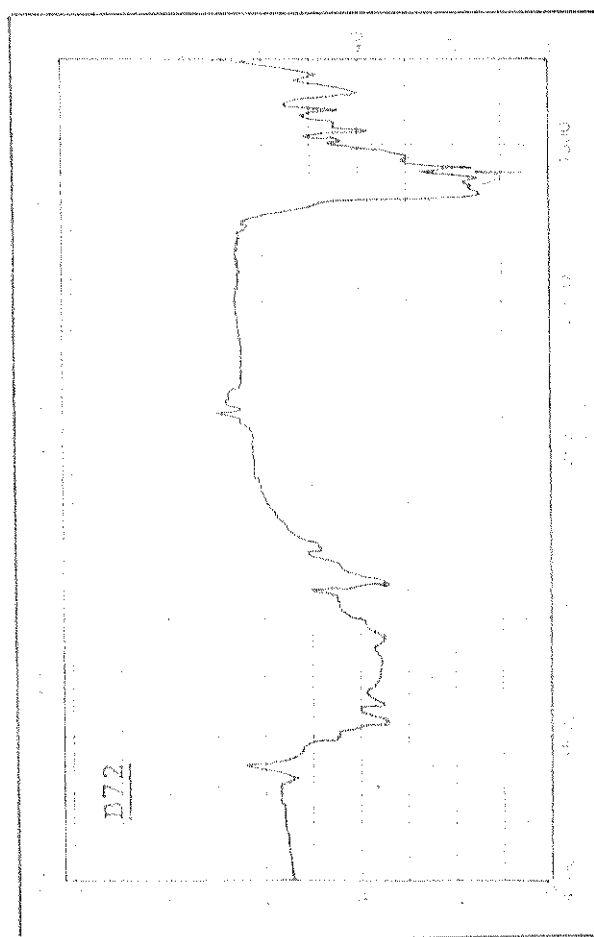
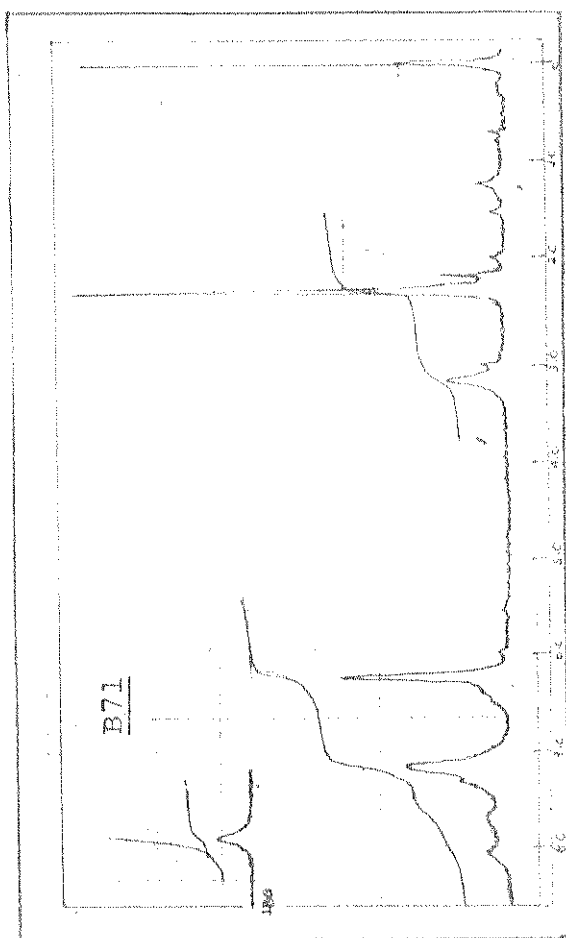
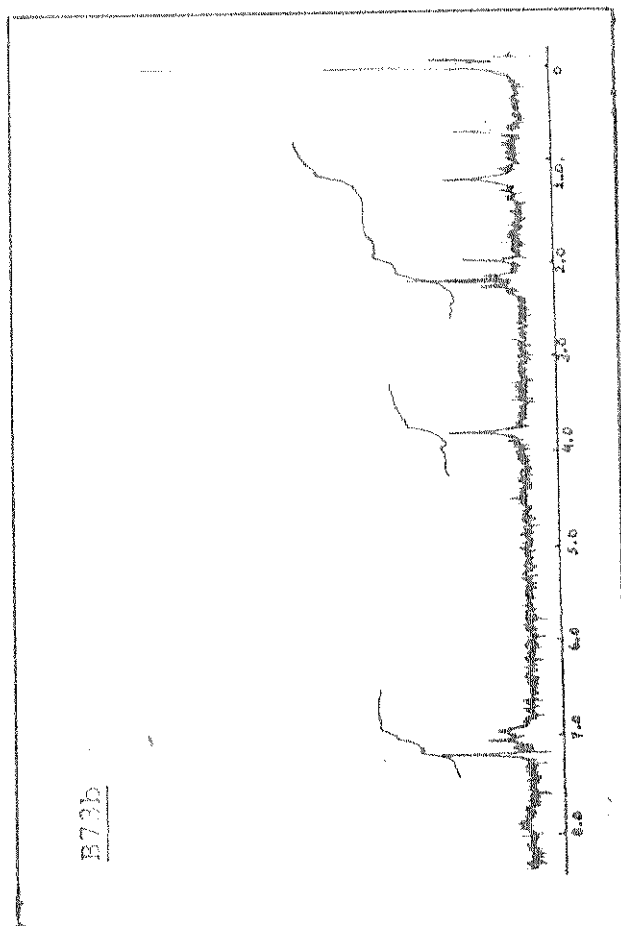
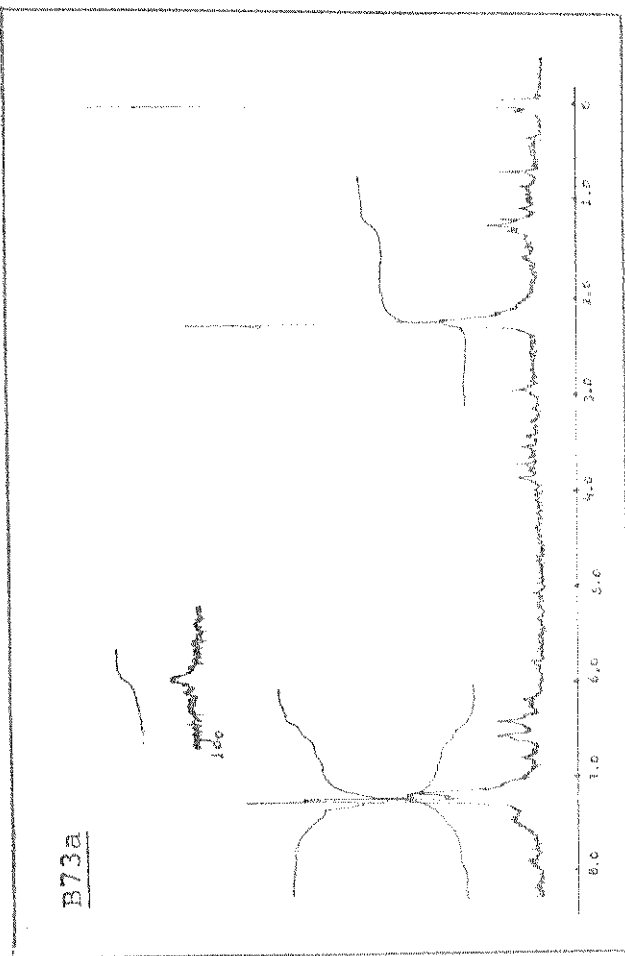


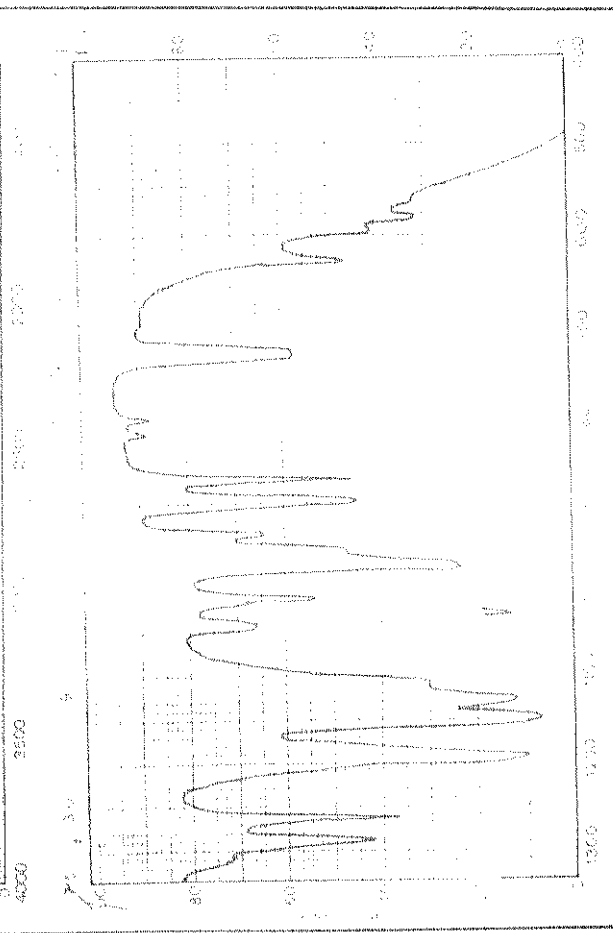
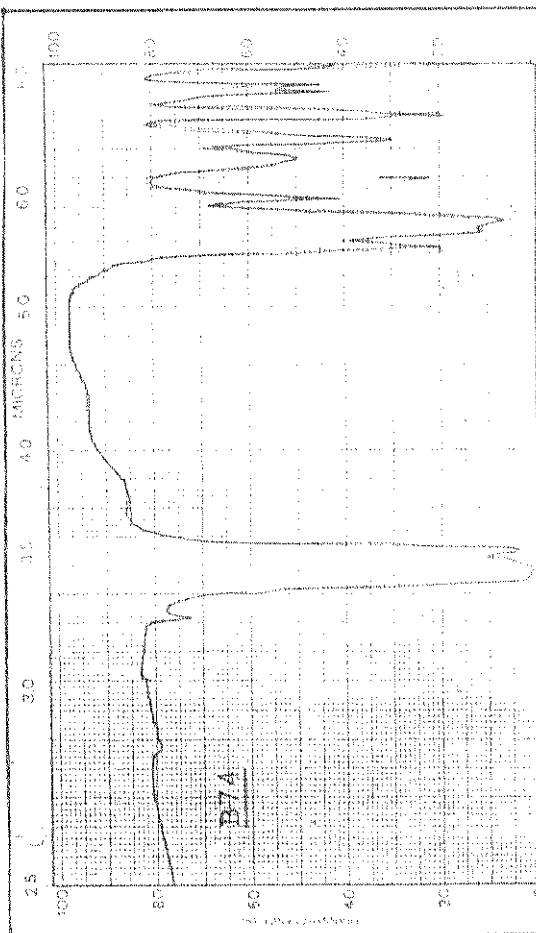
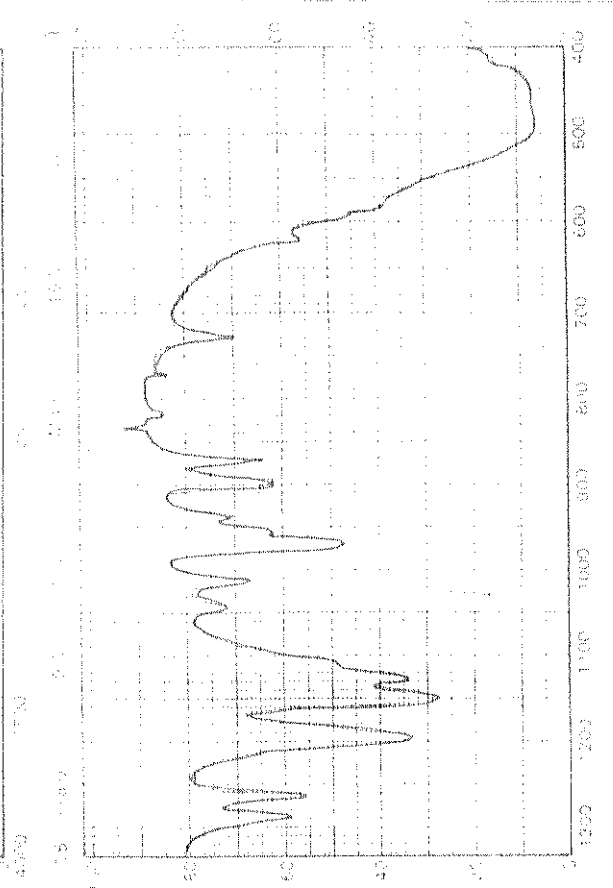
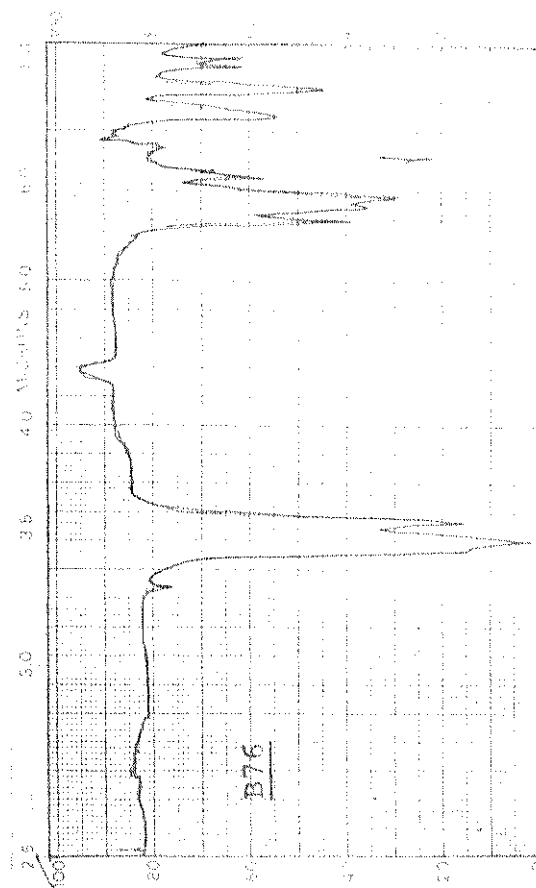
B69 - 251 (M⁺), 252, 213, 188, 170, 160
134, 122, 117, 108, 107 (100%),
106, 99, 91, 80, 77, 75, 71, 45, 43
(r/o)

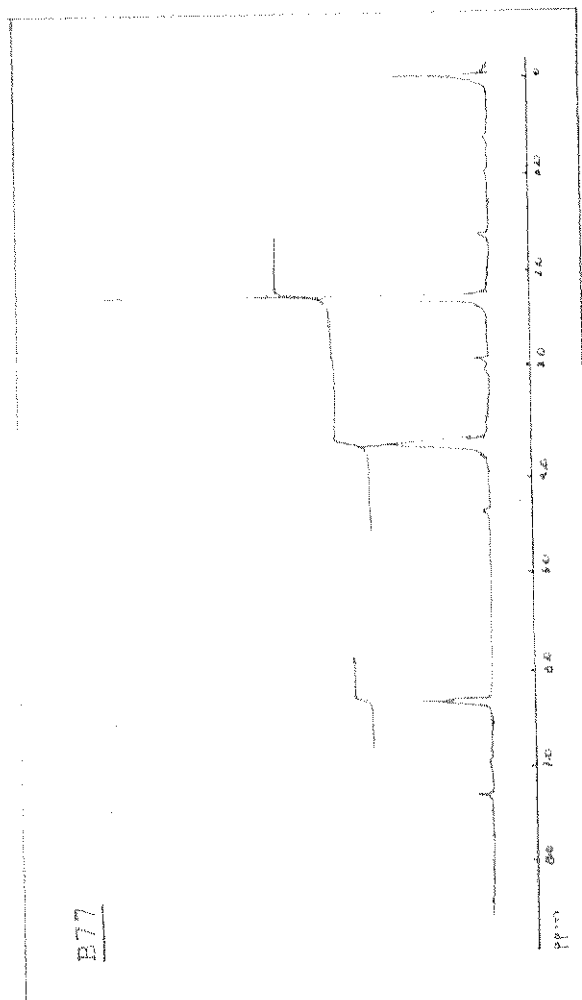
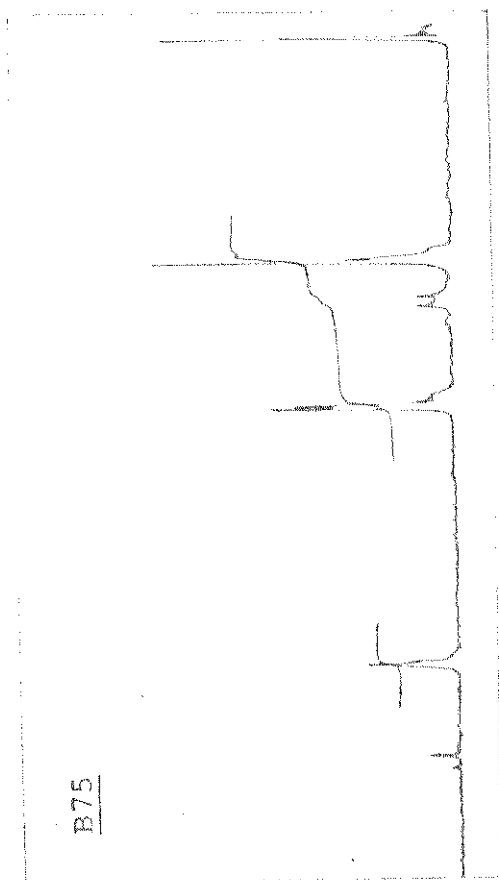
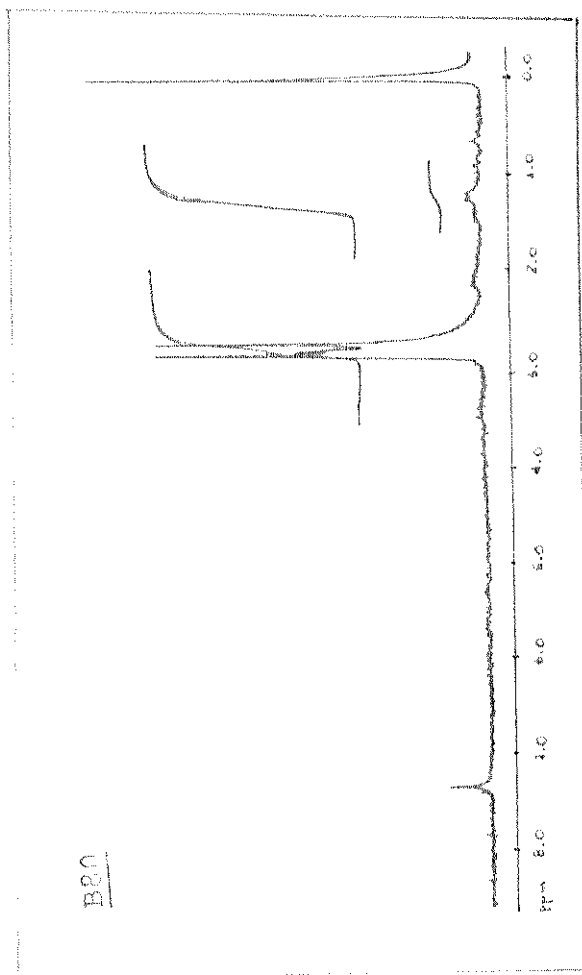
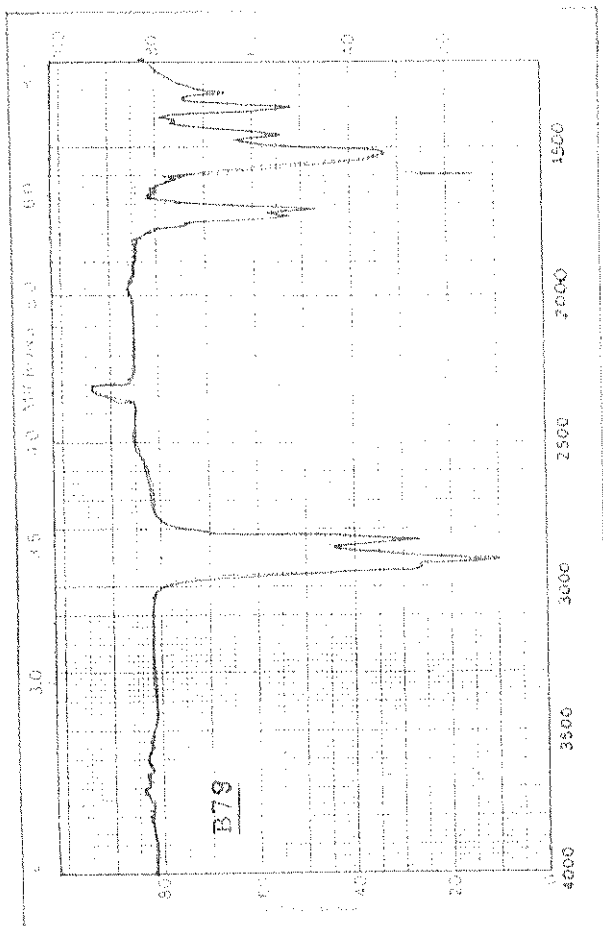


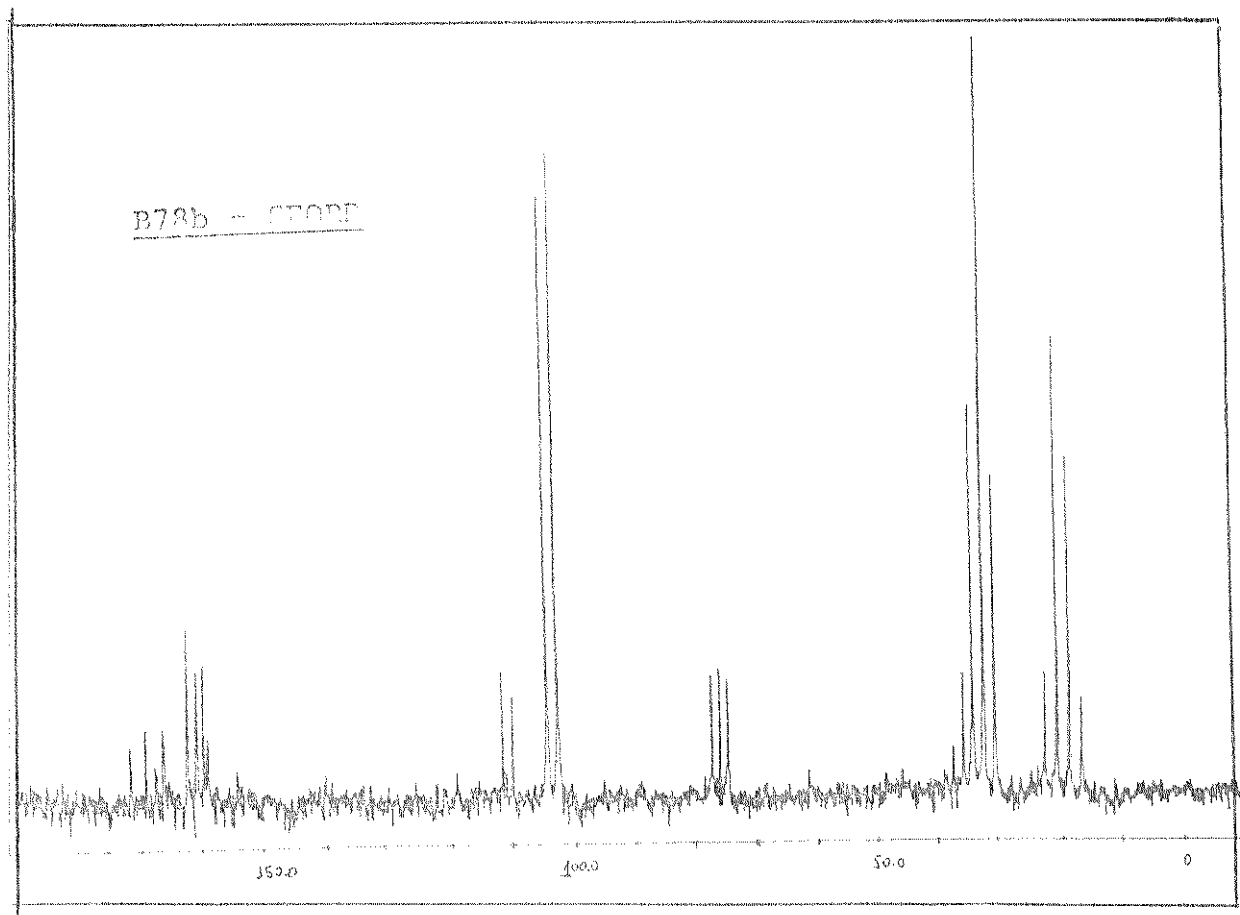
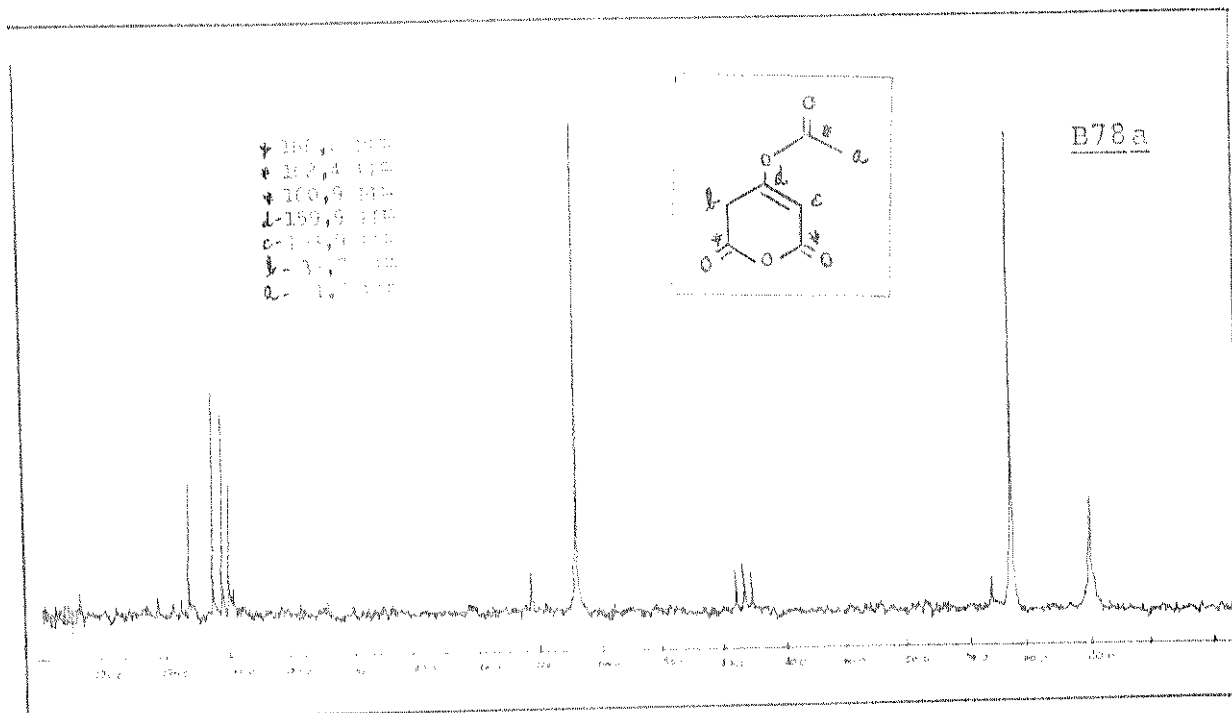






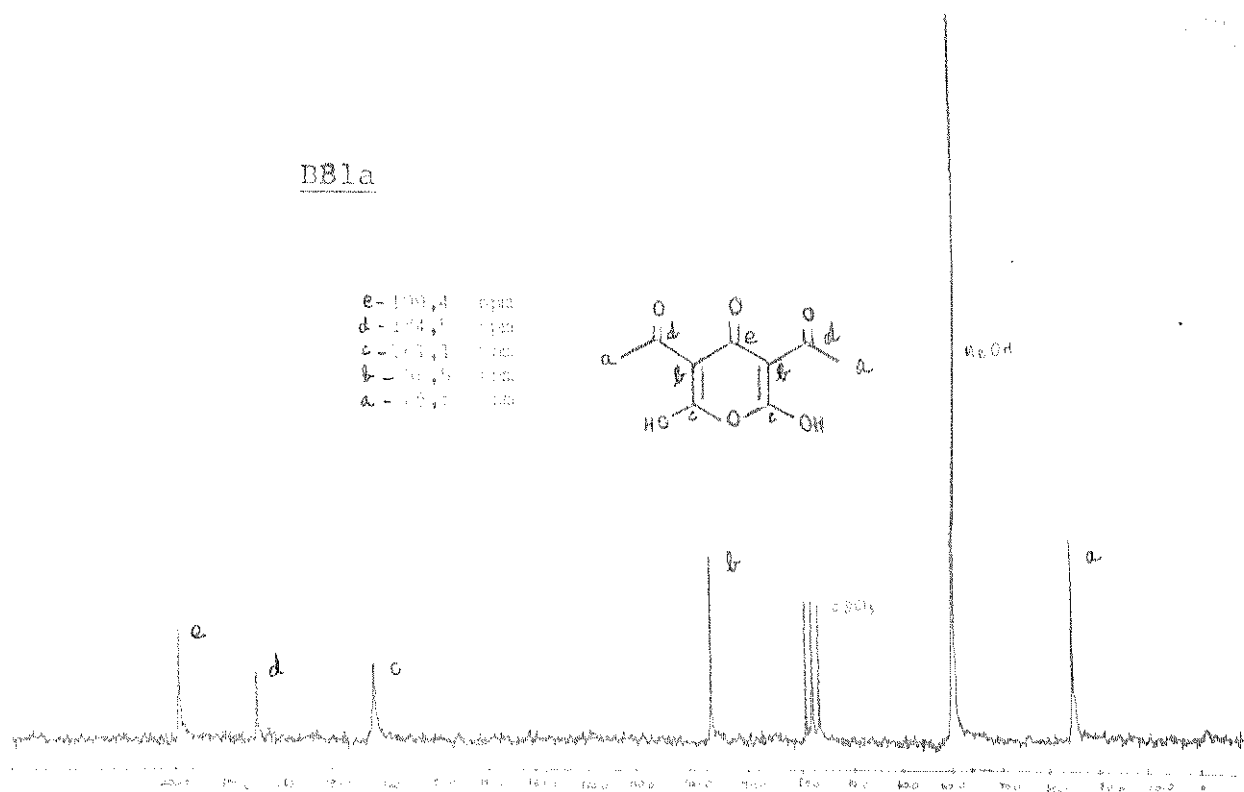
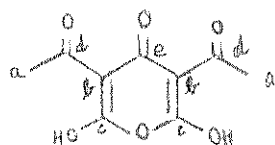






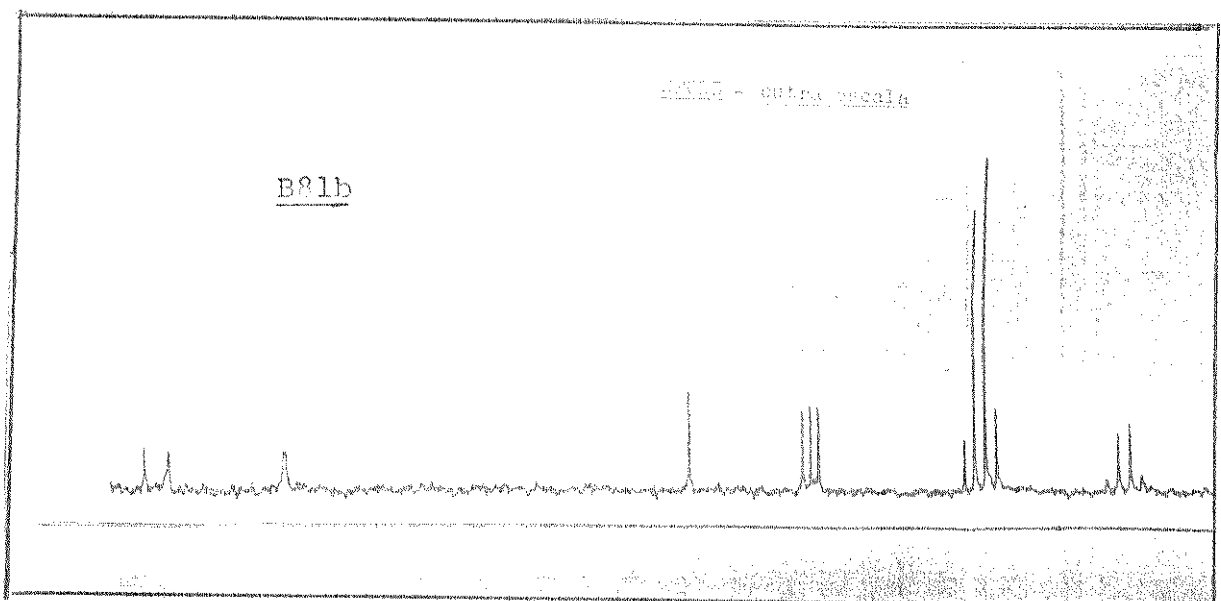
B81a

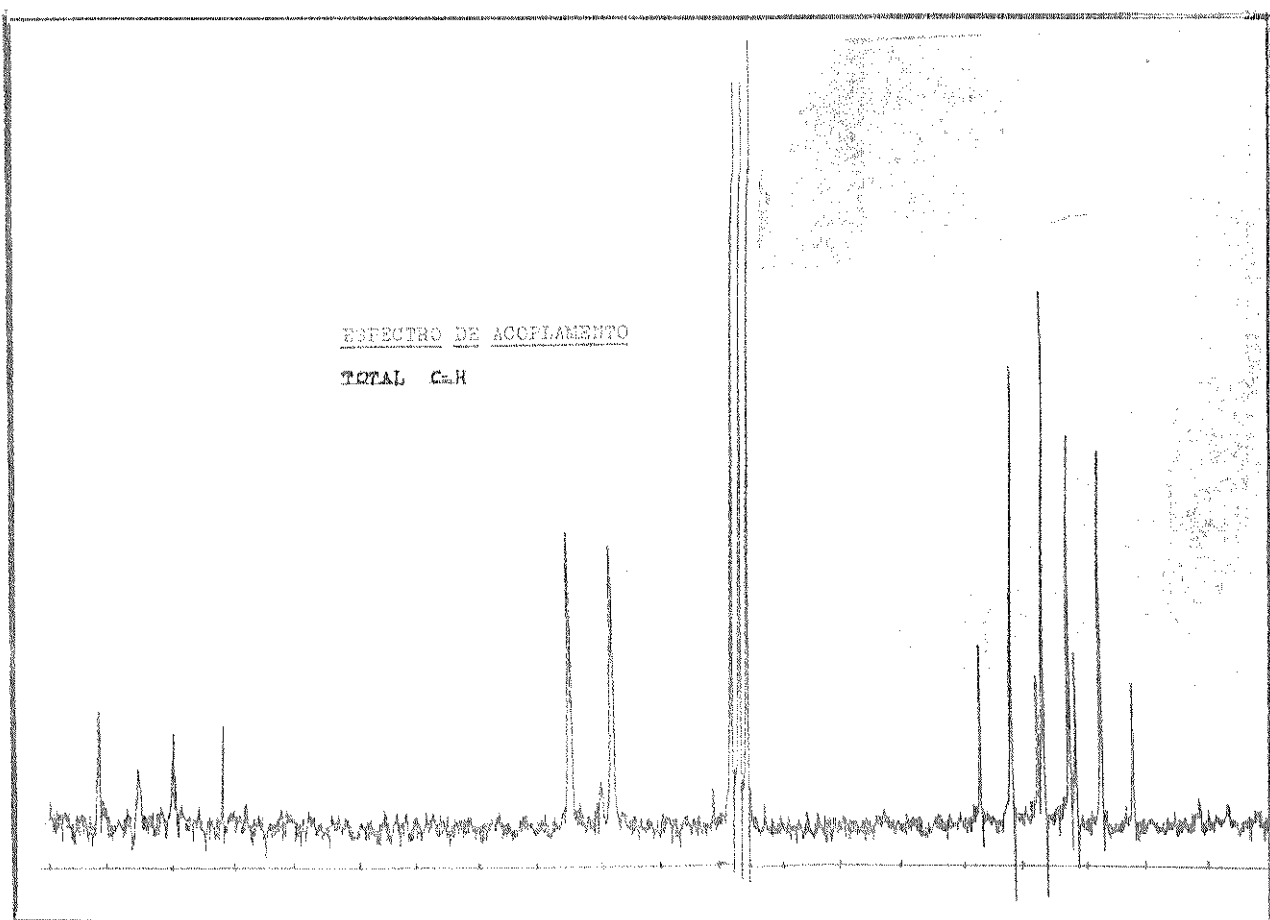
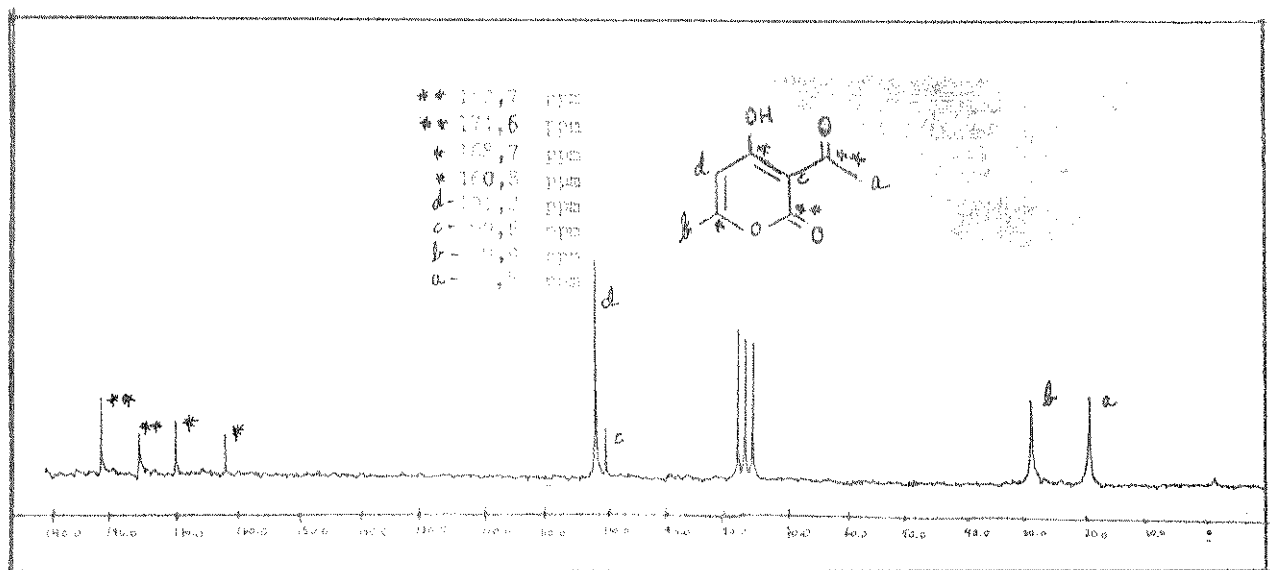
e - 170.4 ppm
d - 164.1 ppm
c - 153.1 ppm
b - 140.1 ppm
a - 130.1 ppm

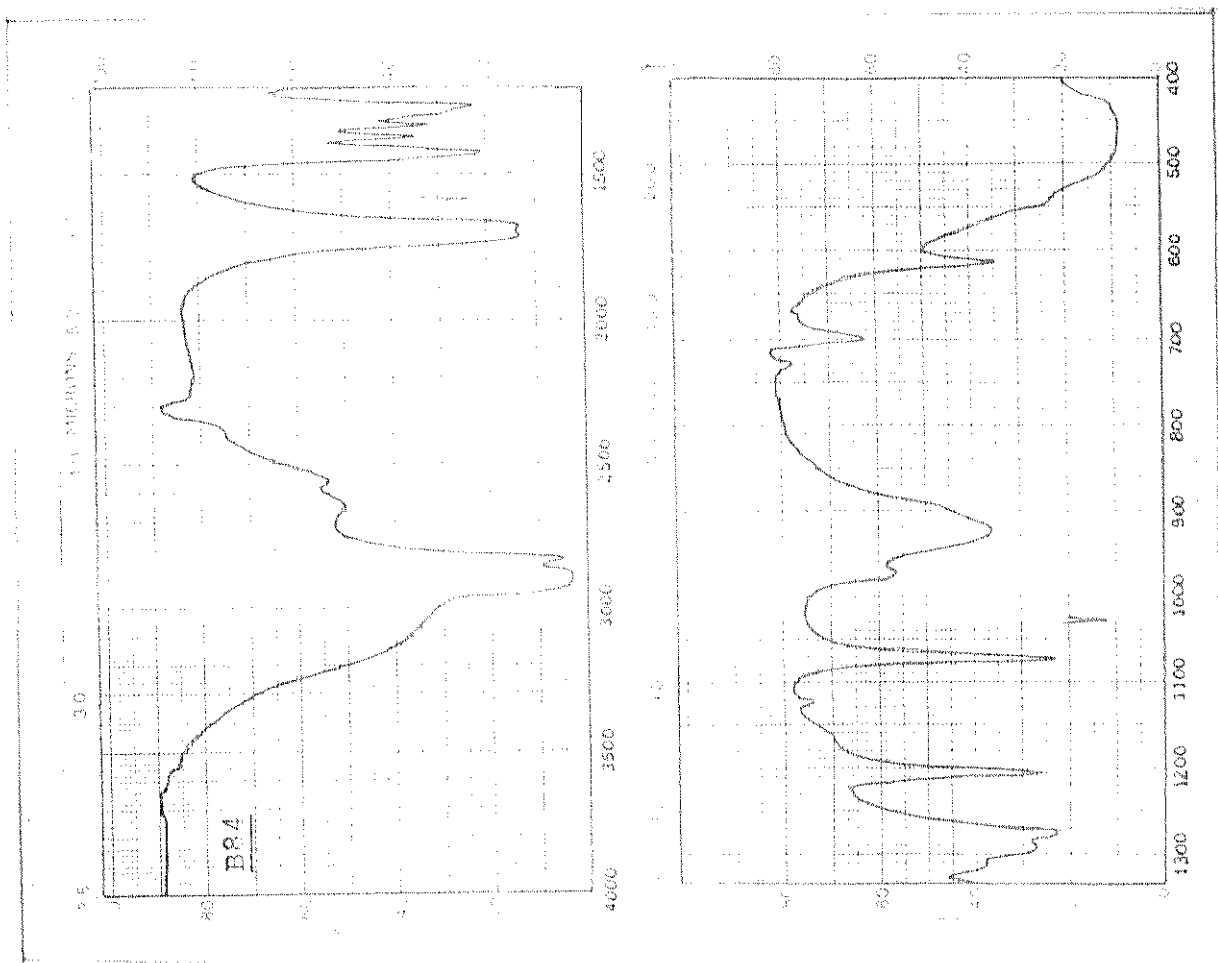
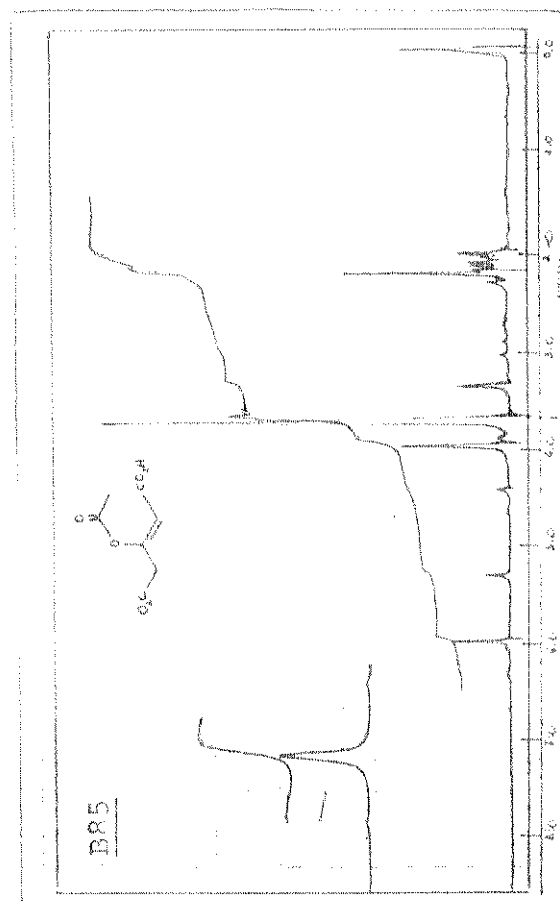
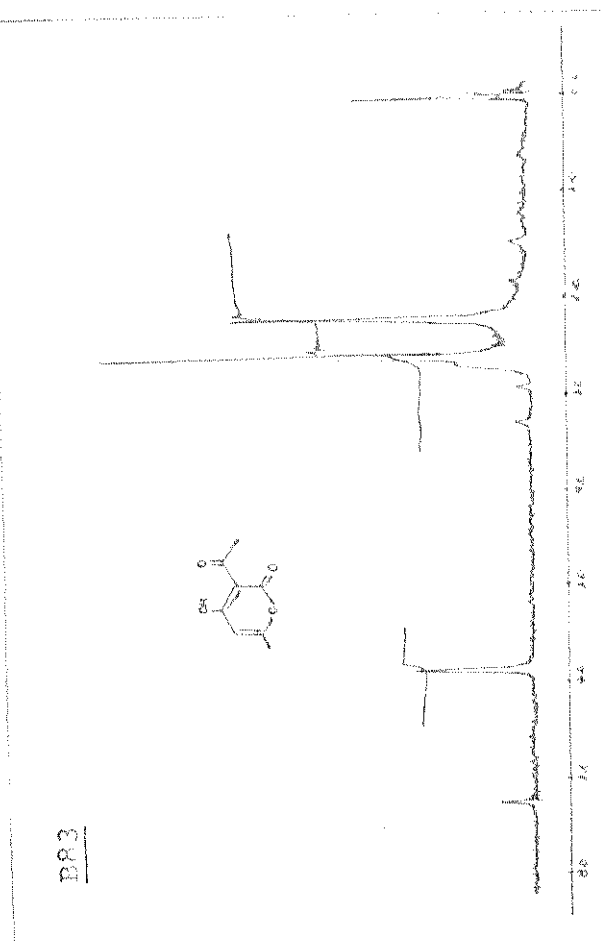


B81b

445.5 - 445.5 ppm

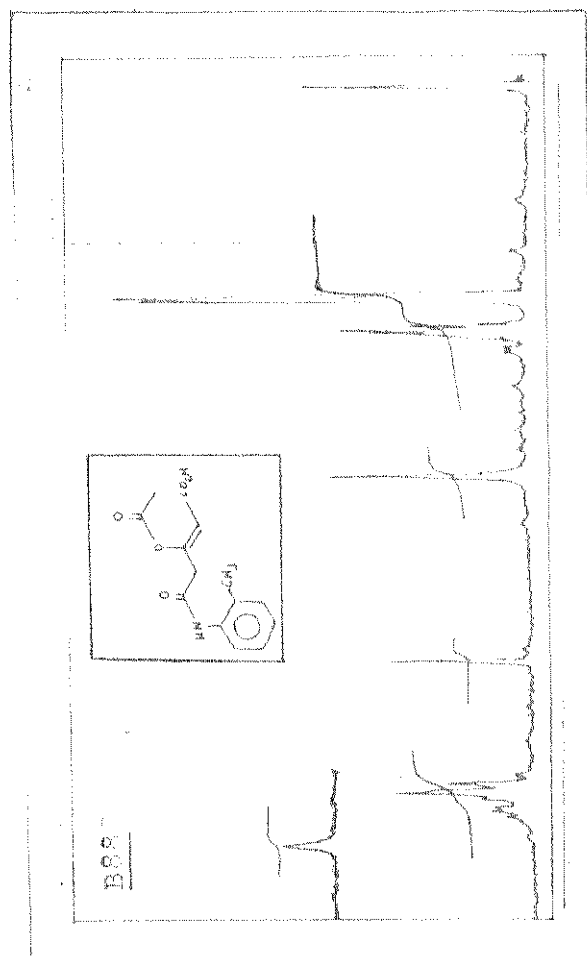
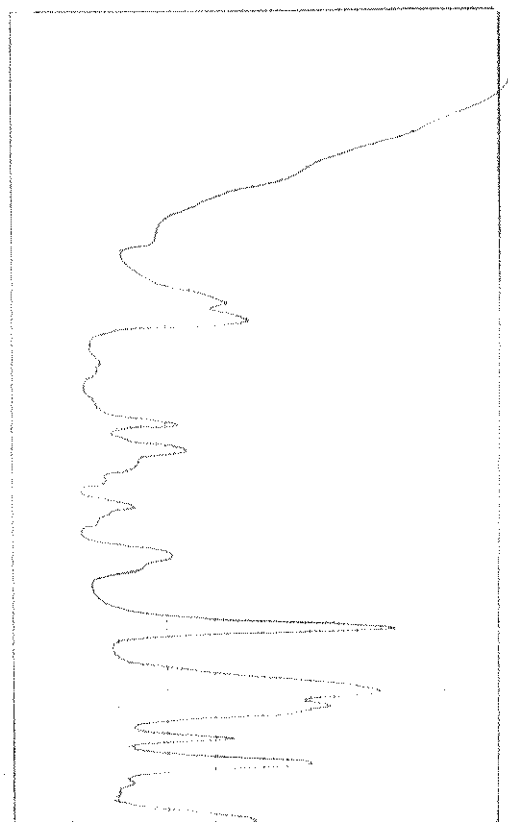
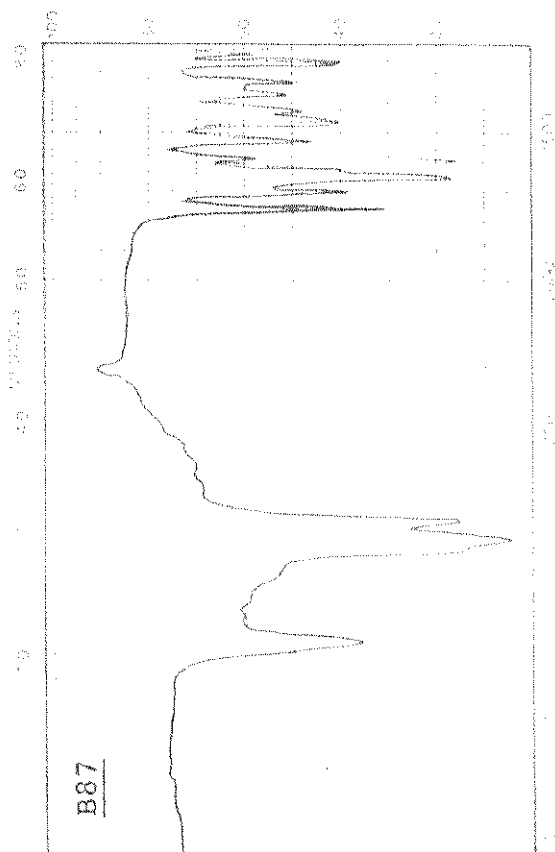


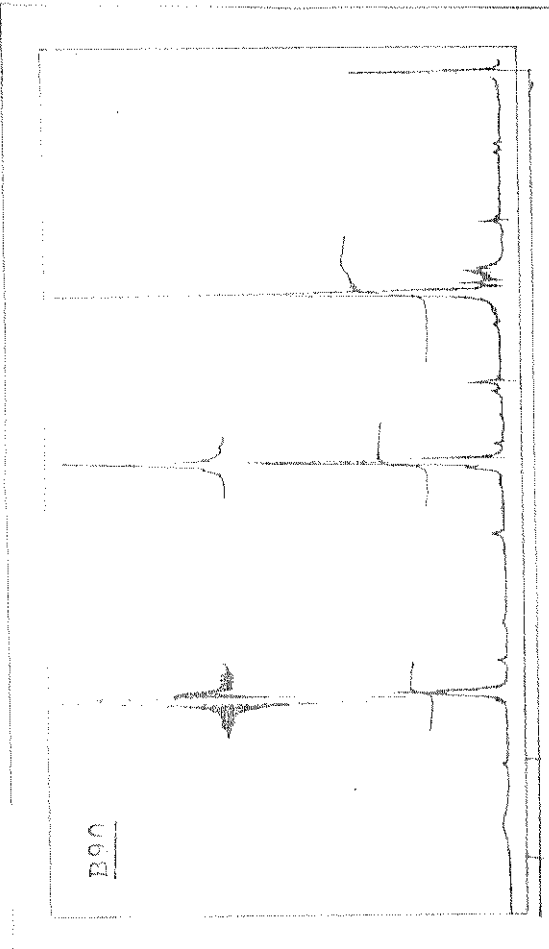
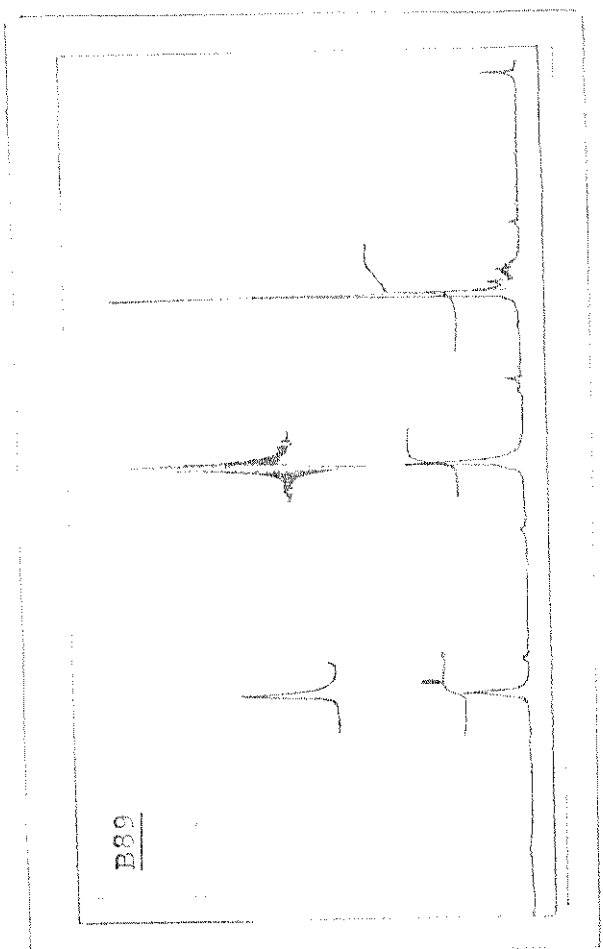
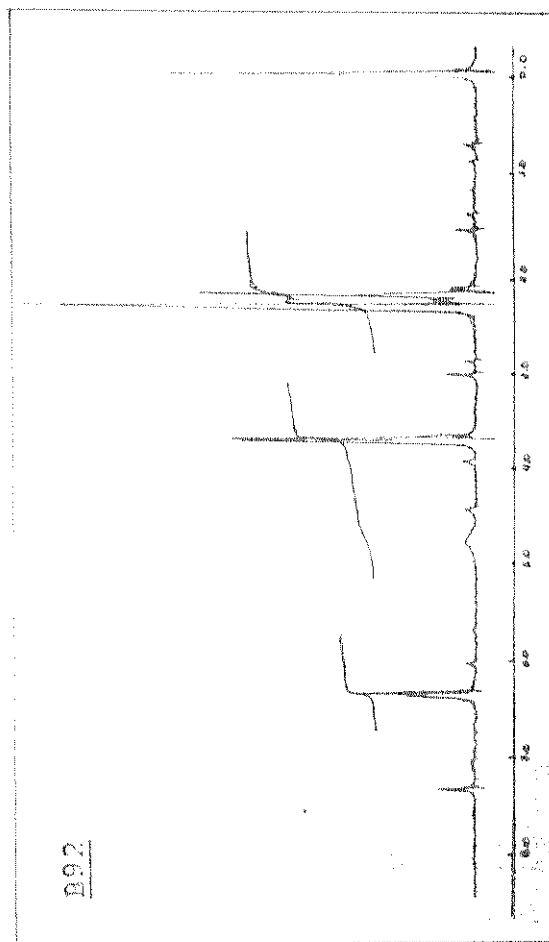
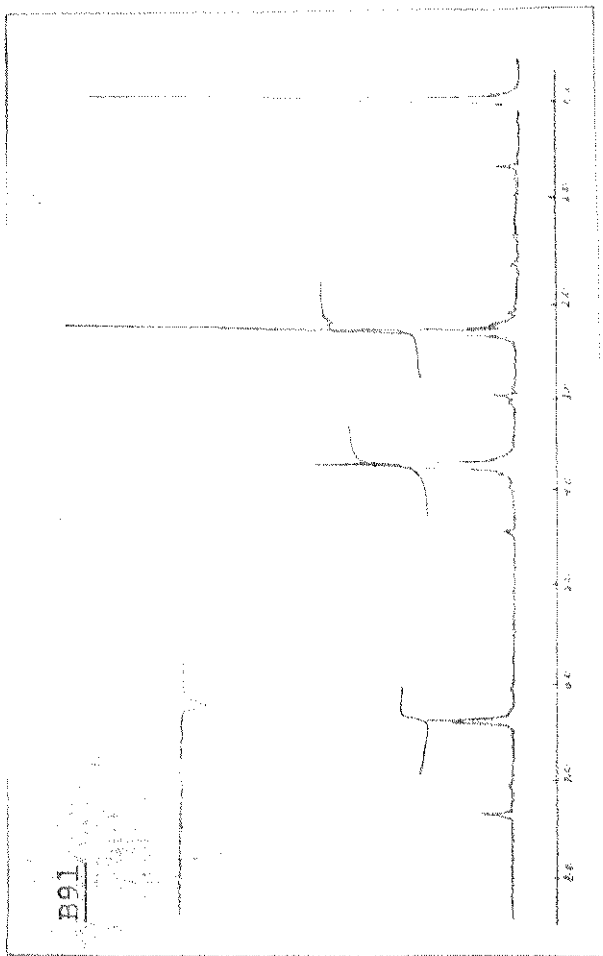


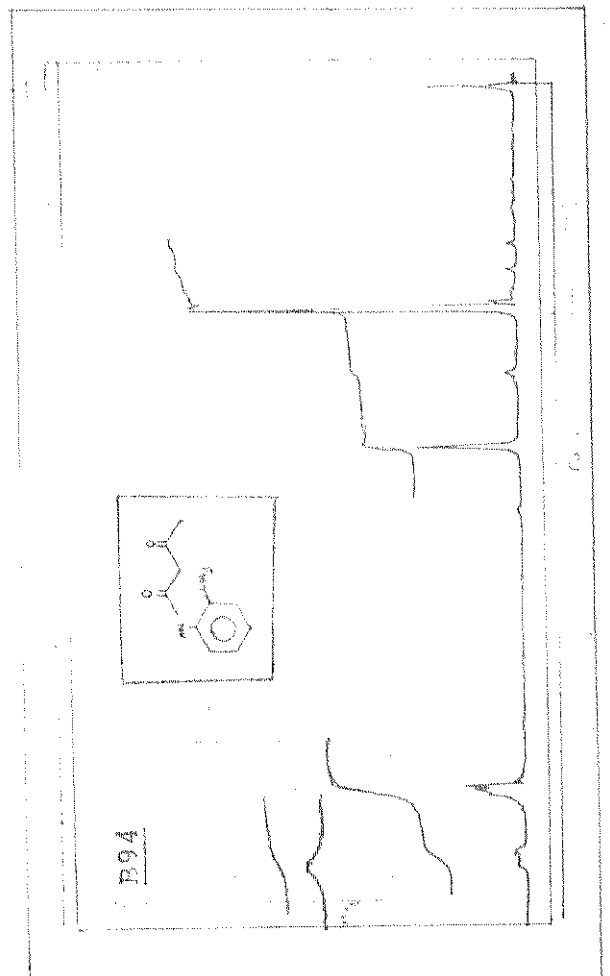
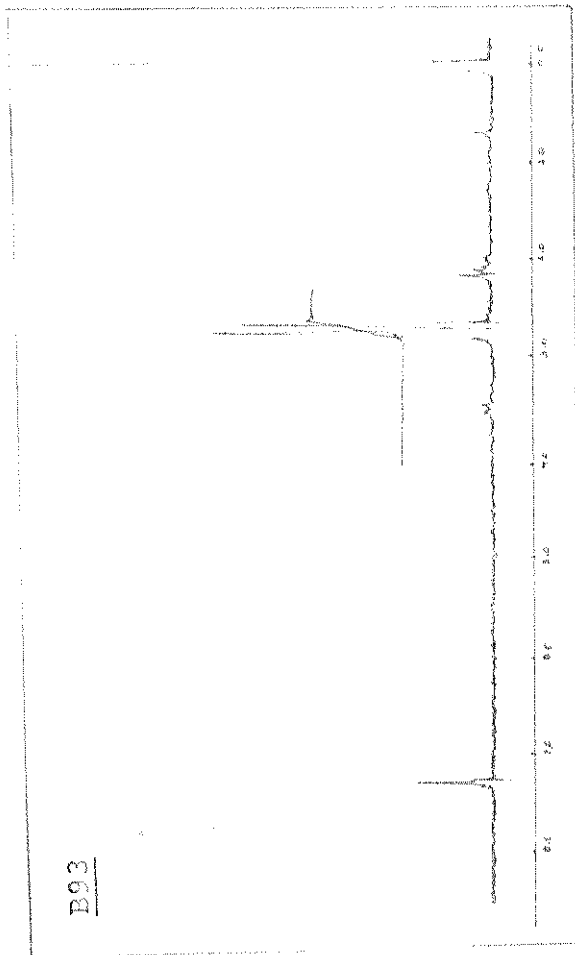
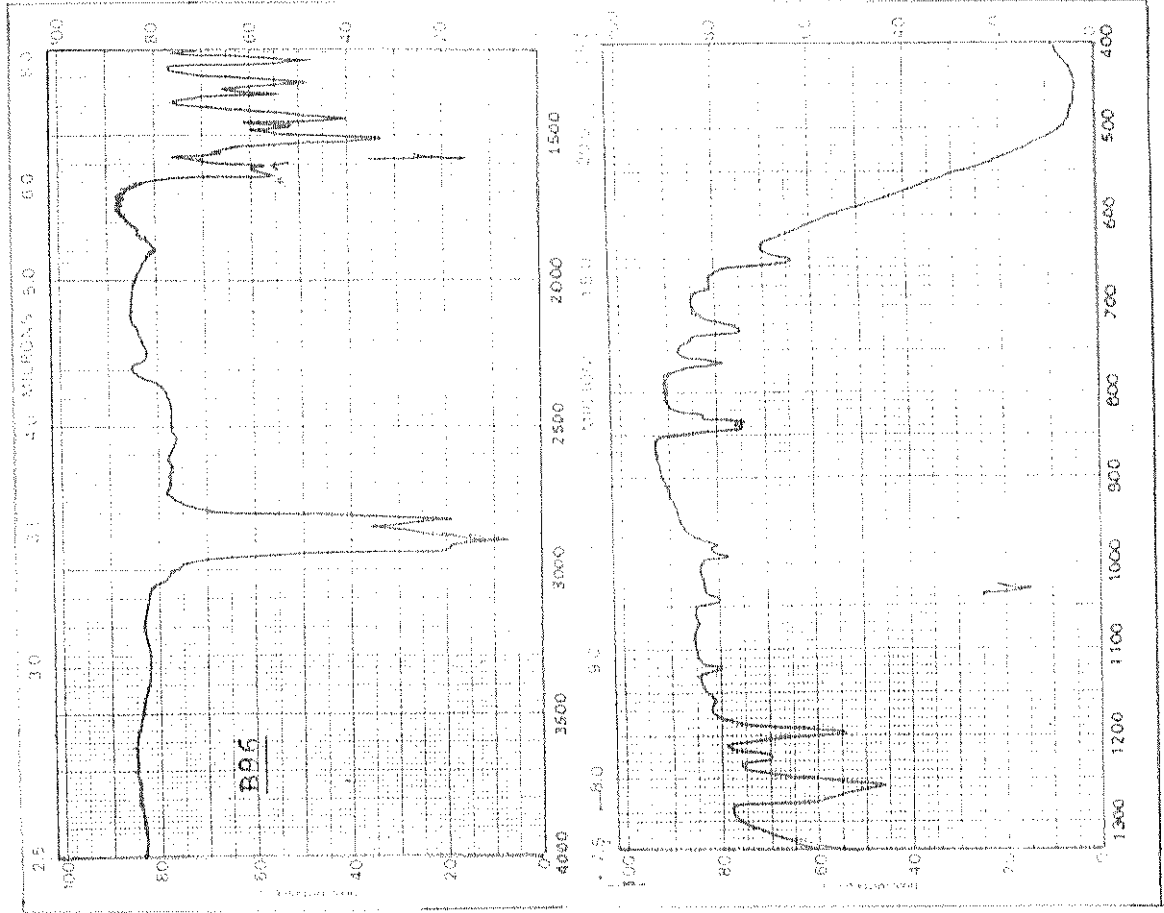


B86 - 278 (m+1), 277 (M⁺), 236, 235, 218,
217, 200, 199, 191, 189, 173, 149,
134, 133, 129, 111, 108, 107, 102,
91, 84, 69 (m/e)

B95 - 216 (m+1), 215 (M⁺), 214, 200, 198,
197, 174, 159, 144, 139, 131, 120,
100, 91

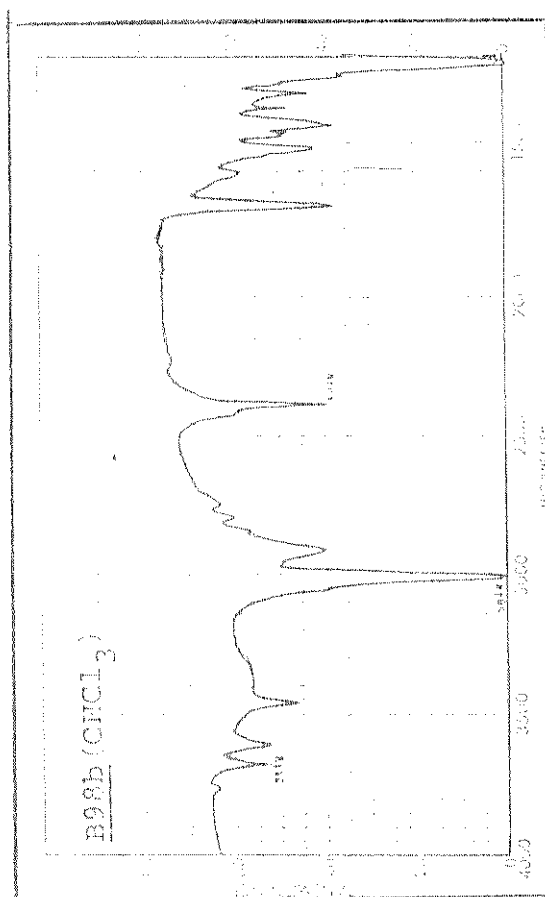
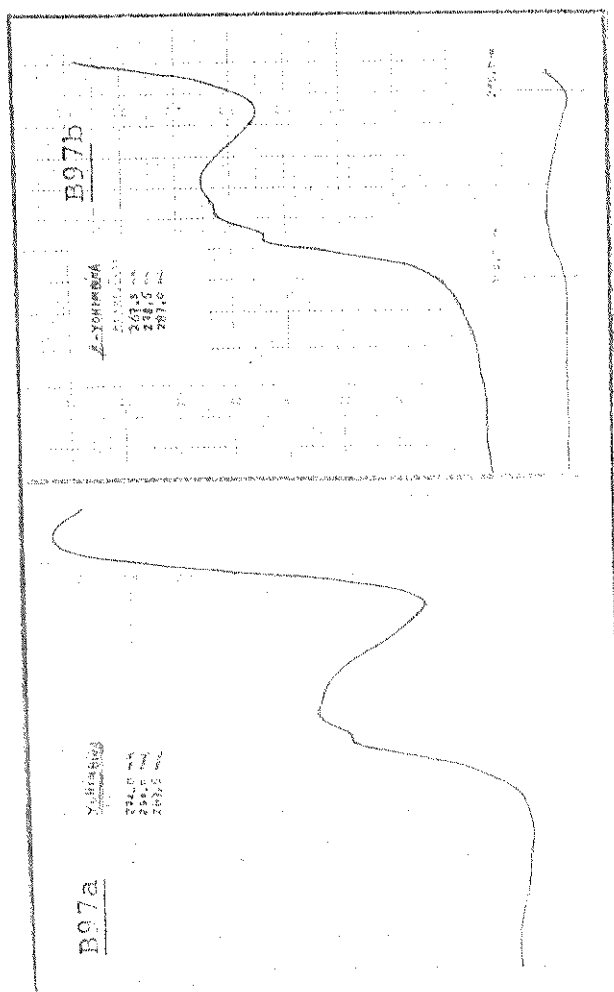
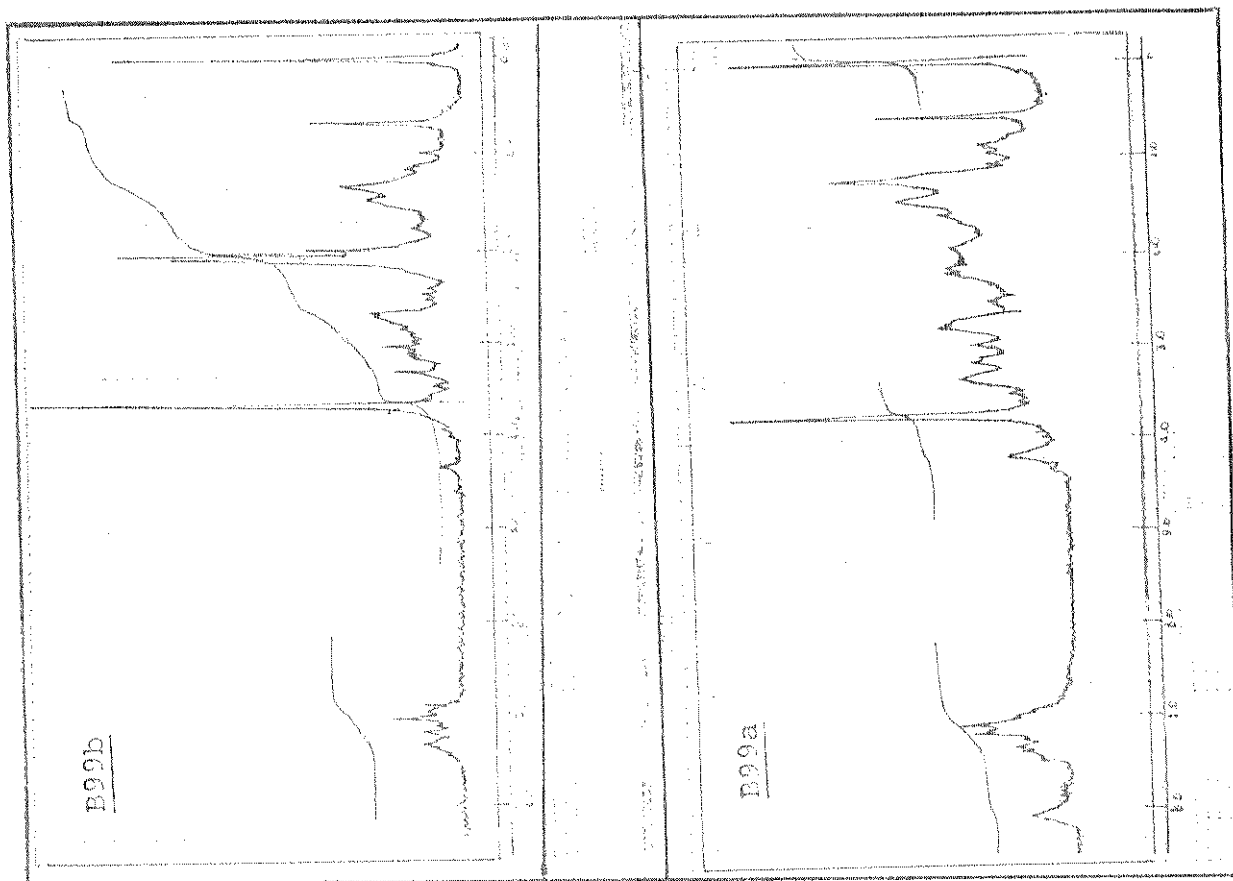


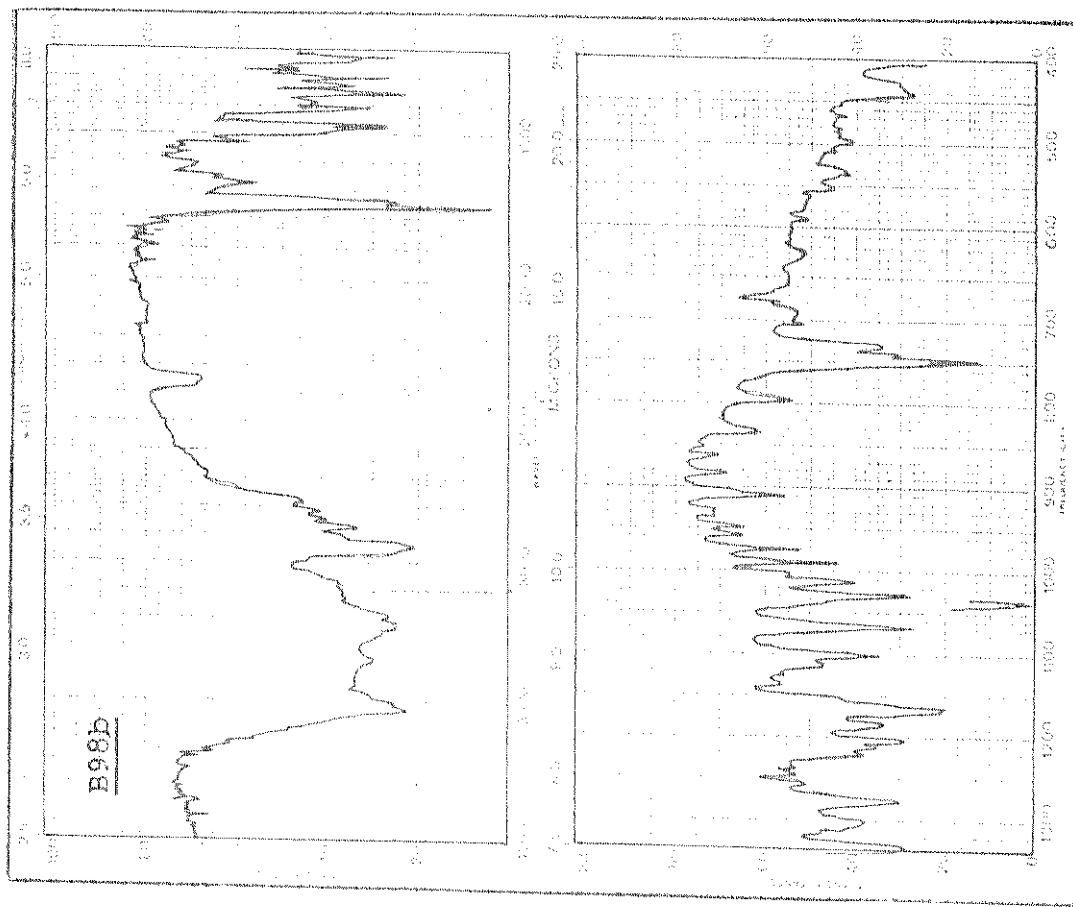
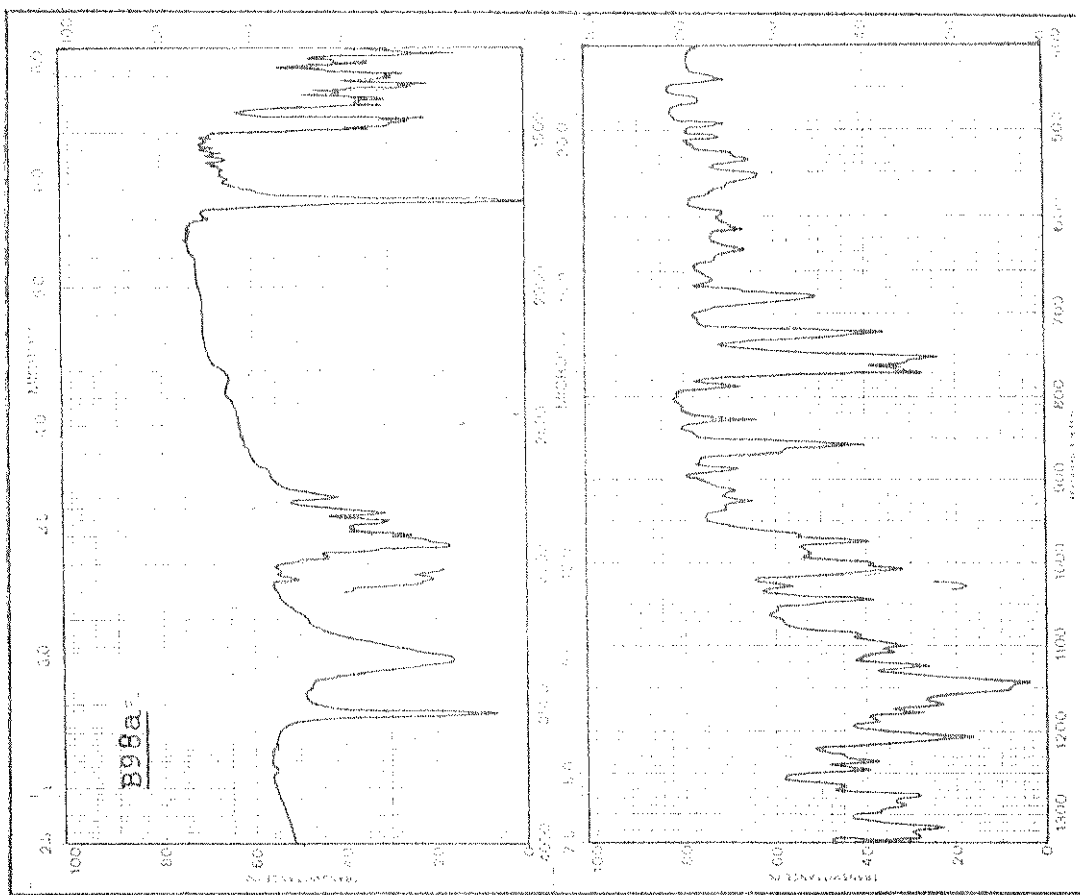


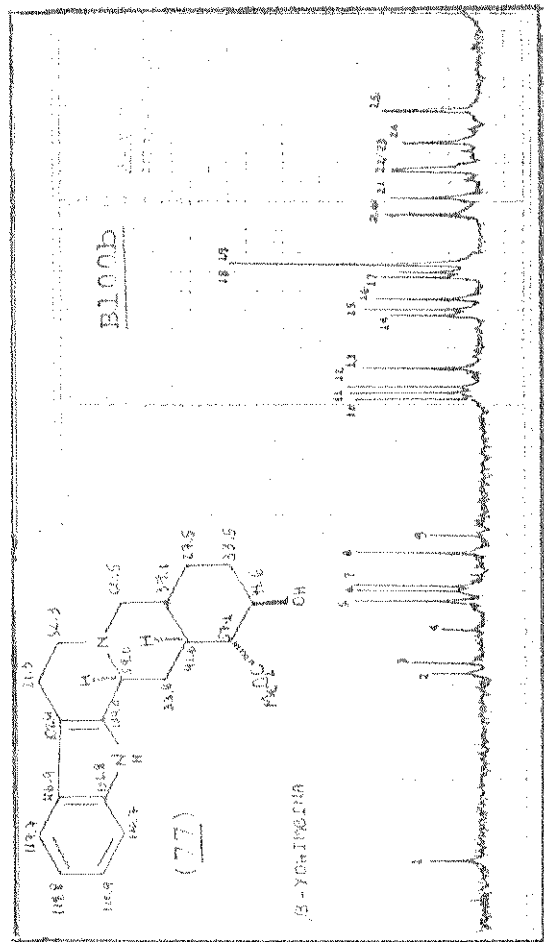
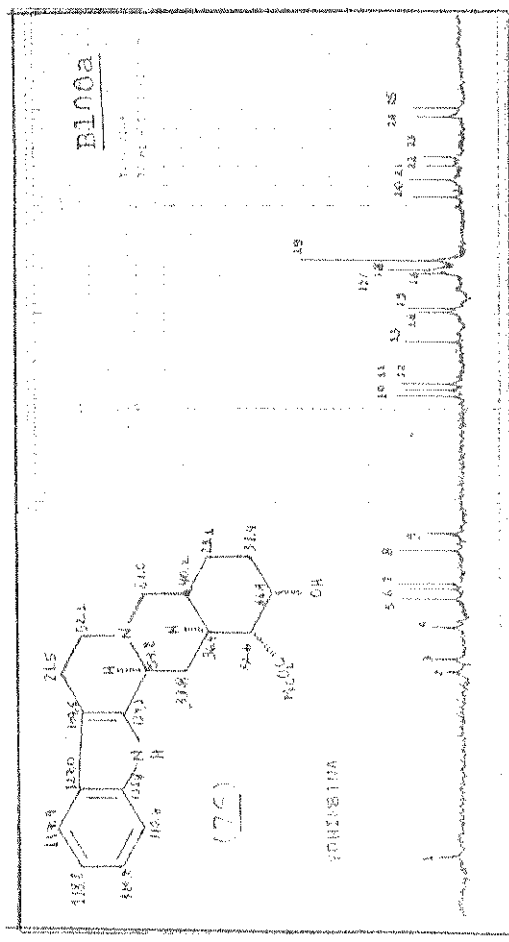


REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E NOTAS

- (1) (a) A. Bayer, C.A. Knop; *Justus Liebigs Ann. Chem.* 140, 1 (1866)
(c) E. Erdmann; *J. Prakt. Chem.* 24, 1 (1848) (b) A. Laurent; *Ann. Chim. Phys.* 3, 371 (1841) (d) A. Bayer, *ibidem* 140, 295 (1866).
- (2) (a) A. Bayer, E. Emmerling; *Chem. Ber.* 2, 679 (1869) (b) A. Bayer, *ibidem*, 11, 582, 1228 (1878)
- (3) E. Fisher; *Justus Liebigs Ann. Chem.* 236, 116 (1866)
- (4) W. Remers, R.K. Brown - "Heterocyclic Compounds - Indoles I" - ed. by William J. Houlihan; Wiley Interscience - New York, 1972; (a) pag. 3-54 (b) pag. 232 (c) pag. 317 (d) pag. 385 (e) pag. 396 (f) pag. 413 (g) pag. 436 (h) pag. 479 (i) pag. 484 (j) pag. 493.
- (5) (a) C. Collins - "The Synthesis of Nitrogen Ring containing a single heteroatom (nitrogen)" - Penn. London, 1934, Chap. IV. (b) R.E. van order, H.G. Lindo, *ib.*; *Chem. Rev.* 32, 63 (1942) (c) A.V. Morton - "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" - McGraw Hill, New York, 1942, Chap. VI. (d) F.E. Julian, E.F. Meyer, H.C. Frantz - "Heterocyclic Compounds" - Wiley, New York, ed. by R.C. Ebdon, *ib.*, 1955, Vol. 5, Chap. 1. (e) E.C. Turpeter, F.H. Miller - "Heterocyclic compounds with Indole - and Carbazole Systems", ed. by J. H. Hensberg ("The Chemistry of Heterocyclic Compounds"), Interscience, New York, 1954.
- (6) (a) E. Fisher, E. Jourdan; *Chem. Ber.* 16, 2243 (1883) (b) E. Fisher, O. Hess; *ibidem*, 17, 559 (1884) (c) A.E. Arbuzov, W.V. Tikhvinski, *ibidem* 43, 2361 (1910).
- (7) (a) S. Hirose, S. Takagi, T. Ume; *Shingaku Kagaku*, 11, 1035 (1961), *Chem. Abstr.* 50, 4209 (1956) (b) G.E. Bladen, A.L. Kilds; *J. Org. Chem.* 21, 1213 (1956) (c) H.B. Nielsen, T.C. Farfelde; *J. Am. Chem. Soc.* 80, 5357 (1958).
- (8) (a) W. Madelung; *Chem. Ber.* 15, 1797 (1882) (b) C.F.T. Allen, J. van Allen; *Org. Syn.* 22, 94 (1942).
- (9) (a) A. Pelesent; *Chem. Ber.* 30, 1031 (1897) (b) A. Pelesent, J. Scherk; *ibidem* 31, 267 (1898).
- (10) (a) G.T. Hoffmann; *Engl. Pat. Abstr. Chem.*, 11, 37 (1929), *Chem. Abstr.* 24, 112 (1930) (b) R.C.C. Bell, K. Clark, F. Favonport, A. Robertson; *J. Chem. Soc.* 1957 (1957).
- (11) R.A. Henstock; *Chem. Rev.* 51, 161 (1951).
- (12) R.A. Hermann; *Proc. Trans. Chem. Soc. Lond.* 23, 12 (1910) (b) R.A. Hermann; *Justus Liebigs Ann. Chem.* 137, 1 (1913).
- (13) (a) R. Pascher, I. Hoppa; *Chem. Ber.* 17, 2543 (1919) (b) R. Stephen; *J. Chem. Soc.* 1266 (1921).







CARBON	PIC	β -YOHIMBINA (77)	YOHIMBINA (76)
2	2	133.8	134.0
3	18	60.0	59.6
5	17	51.9	52.9
6	2	21.2	21.9
7	9	167.1	107.3
8	4	126.8	120.9
9	7	117.5	117.0
10	6	116.8	118.9
11	3	121.9	121.0
12	8	110.8	110.9
13	2	136.2	135.8
14	22	33.4	33.0
15	20	39.8	41.6
16	16	52.6	57.1
17	13	66.0	71.6
18	23	31.5	33.7
19	24	23.1	27.9
20	21	36.3	39.3
21	14	60.0	60.8
C=O	1	175.1	175.4
DMQ	16	51.7	51.8

B101a

YOHIMBINA

$M^+ = 354$ (20%)
 $M-1 = 353$ (12%)
 $m/e = 184$ (54%)
 $m/e = 170$ (16%)
 $m/e = 169$ (9%)
 $m/e = 157$ (4%)
 $m/e = 156$ (6%)
 $m/e = 144$ (5%)
 $m/e = 143$ (6%)
 $m/e = 130$ (14%)
 $m/e = 107$ (5%)
 $m/e = 93$ (24%)
 $m/e = 28$ (40%)

B101b

β -YOHIMBINA

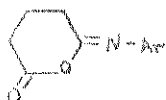
$M^+ = 354$ (20%)
 $M-1 = 353$ (12%)
 $m/e = 295$ (54%)
 $m/e = 184$ (16%)
 $m/e = 170$ (13%)
 $m/e = 169$ (9%)
 $m/e = 157$ (4%)
 $m/e = 156$ (6%)
 $m/e = 144$ (5%)
 $m/e = 143$ (6%)
 $m/e = 107$ (5%)
 $m/e = 28$ (40%)

C - BIBLIOGRAFIA

- (14) (a) J.P. Jackson; *Chem. Ber.* 16, 92 (1981) (b) A. Bayer, C.P. Jackson; *ibidem* 17, 767 (1982).
- (15) (a) Faquel Marques, TCCF DE MESTRADO, UNICAMP, 1980, cap. I (b) D.J. Cram, F.S. Darnall, J.F. Hendrickson; "Organic Chemistry", ed. intern. para estudantes, 1970, 1975.
- (16) F.H.F. Manske - "The Alkaloids - Chemistry and Physiology" - New York, Academic, 1967, vol. II, pág. 371-375; (b) - Vol I, Cap. I
- (17) E. vEuler, H. Hellstrom; *Z. physiol. Chem.* 202, 43 (1932).
- (18) C. Wehmer, *Die Pflanzengstoffe*, Verlag von Gustav Fischer, Jena, 1939, p. 570.
- (19) (a) M. Greshoff; *Chem. Ber.* 23, 2527 (1990) (b) J. Maranon, J.K. Santos; *Philippine J. Sci.* 42, 583 (1932), *Chem. Abstr.* 36, 5609, (1932) (c) P.S. Rao, C.V. Rao, T.P. Seshadri; *Proc. Indian Acad. Sci.* 7A, 170 (1939), *Chem. Abstr.* 32, 5240 (1938):
- (20) (a) E. Laete; *Chem. Ind. (London)*, 602 (1960) (b) D.H.P. Barton, G.W. Kirby, R.H. Prager, E.M. Vinson; *J. Chem. Soc.* 3990 (1965) (c) E. Laete, A. Ahmad, T. Kompis; *J. Am. Chem. Soc.* 87, 4168 (1965) (d) G.A. Cordell; *Lloydia* 32, 319 (1974) (e) J.P. Kutney, W.J. Cretney, J.R. Hadfield, E.S. Hall, V.P. Nelson, D.C. Wigfield; *J. Am. Chem. Soc.* 90, 3566 (1968) (f) A.A. Oureshi, A. I. Scott; *J. Chem. Comm.* 945 (1968) (g) D. Groger, K. Stolle, K. Mothes; *Tetrah. Letters*, 2576 (1964) (h) G. Schlatter, E. Waldner, D. Groger, H. Maier, E. Schmid; *Helv. Chim. Acta* 52, 776 (1969)
- (21) A.R. Battersby, A.R. Burnett, P.G. Parsons; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1282 (1968).
- (22) (a) K. Stolle, D. Groger, K. Mothes; *Abh. Deut. Akad. Wiss. Berlin*, 5, 497 (1966), *Chem. Abstr.* 66, 92452 (b) *Herba Hung.* 5, 55 (1966), *Chem. Abstr.* 66, 26727.
- (23) (a) R. Thomas; *Tetrah. Lett.* 544 (1961) (b) I. Scott; *J. Am. Chem. Soc.* 90, 4144 (1968).
- (24) (a) A.R. Battersby; *The Specialist Periodical Reports, the Chemical Society, London* (1971), vol. I, pág. 31 (b) *ibidem*, vol II, pág. 3.
- (25) E. Venkert; *J. Am. Chem. Soc.* 94, 99 (1969)
- (26) (a) A.R. Battersby, R.T. Bragg, P.S. Kapil, J.A. Martin, A.O. Plunket, L. Mo; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 132 (1968) (b) P. Loew, D. Arigoni; *ibidem* 137 (1968).
- (27) Domingos S. Nunes, TCCF DE MESTRADO, UNICAMP, 1980, pág. 3-26. (b) A.I. Scott; *Acc. Chem. Res.* 3, 151 (1970) (c) A.R. Battersby, J.C. Byrne, R.S. Kapil, J.A. Martin, T. Paine, D. Arigoni, P. Loew; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 951 (1969) (d) A.I. Scott, A.A. Oureshi; *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5874 (1969) (e) A.I. Scott, A.A. Oureshi; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 945 (1969) (f) *ibidem*, 947 (1968) (g) A. I. Scott, P.P. Reichardt, M.P. Clayton, J.G. Sweeney; *Pierorganic Chem.* 1, 157 (1971).

- (28) E.E. van Tamelen; *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* - vol 10, pág. 247.
- (29) E.E. van Tamelen; *Tetrah. Lett.* 70(1960)
- (30) (a) E.E. van Tamelen; *J. Am. Chem. Soc.* 91, 7359(1969) (b) E. Wenkert et al; *J. Am. Chem. Soc.* 100, 4893(1978) (c) J.L. Hermann, G.R. Kieczukowski, S.E. Normandin, R.H. Schlessinger; *Tetrah. Lett.* 801(1970) (d) J.L. Hermann, R.J. Cregge, J.E. Richman, C.L. Semmelhack, R.H. Schlessinger; *J. Am. Chem. Soc.* 96, 3702(1974) (e) M.E. Kuehne; *J. Am. Chem. Soc.* 86, 2946(1964) (f) R. Ohel, G. Leuser, P. Rosenmund; *Chem. Ber.* 109, 705(1976) (g) M. Lounasmaa, C. Johansson; *Tetrahedron*, 33, 113(1977) (h) E.E. van Tamelen, C. Dorschel; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 529(1976) (i) H. Teuber, D. Cornelius, E. Worbs; *Tetrah. Lett.* (7), 331(1964) (j) *Helv. Chim. Acta* 52, 629(1969) (k) C.J. Cattaneach, A. Cohen, B. Heath-Brown, A. Jackson, N.D.V. Wilson, A.J. Gaskell, J.A. Joule; *J. Chem. Soc. (C)* 359(1971) (l) *ibidem*, 2738(1969) (m) K.S. Bhandari, V. Snieckus; *Synthesis*, 5, 327(1971) (n) Schlessinger et al, *J. Am. Chem. Soc.* 101(6), 1540(1979).
- (31) G. Stork, J.E. Dolfini; *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2372(1963).
- (32) E. Wenkert, B. Rickberg; *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1580(1965).
- (33) (a) L.M. Jackmann, R.C. Lange; *Tetrahedron* 33, 2737(1977) (b) E.A. Arnett, E.C. Ko, C.C. Chao; *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4776(1972) (c) A.L. Kurts, A. Macias, I.P. Baletskaya, O.A. Reutov; *Tetrahedron* 27, 4759(1971) (d) J.H. Supple, D.A. Nelson, R.E. Lyle; *ibidem* 19, 1645(1963) (e) G.H. Posner, J.J. Sterling, C.E. Whitten, C.M. Lentr, D.J. Brunelle; *J. Am. Chem. Soc.* 97, 107(1975) (f) W.T. Reichle; *J. Org. Chem.* 37, 4254(1972) (g) J. Ugelstad, A. Berge, E. Listou; *Acta Chim. Scand.* 19, 208, 742(1965)
- (34) (a) J. d'Angelo; *Tetrah. Report*, (25), 32, 2979(1976) (b) E.S. Pinkley, C.H. Heathcock; *J. Org. Chem.* 40, 2156(1975) (c) G. Stork, P. Rosen, N. Goldman, P.V. Corbs, J. Tsuji; *J. Am. Chem. Soc.* 87, 275(1965).
- (35) H.C. House - "Modern Synthetic Reactions", W.A. Benjamin, Inc. pág. 547-548.
- (36) O reagente de Ehrlich consiste numa solução de 1g de p-dimetilaminabenzaldeído em 100 ml de etanol, admitindo variações de solvente, conforme o caso. Esse reagente tem a propriedade de reagir com o núcleo indólico em meio ácido, formando um corante. Por isso é utilizado em CCD como indicativo da presença de indóis não substituídos nas posições - C-2 e ou C-3, onde ocorre a reação. É utilizado da seguinte maneira: borriфа-se a solução do reagente sobre a placa de sílica (spray). Espera-se evaporar o solvente, e borriфа-se solução de HCl 5%. Aquece-se na estufa. As manchas que reagirem positivamente apresentarão coloração fortemente avermelhada ou violeta (Bolliger; H.R. et al, "Thin-layer Chromatography" - Egon Stahl, New York, 1965; *Pharm. Weekl.* 66, 473(1922); *ibid.* 74, 510(1932)).

- (37) A.I. Vogel, "Química Orgânica", ed. da USP (ao Livro Técnico), Rio de Janeiro, 1971- (a) pág. 375 (b) pág. 611
- (38) K. Nakanishi - "Infrared Absorption Spectroscopy", Holden-Day Inc. and Nakodo Company Limited, Tokio, 1962 - (a) pág. 45, (b) pág. 46 (c) pág. 44
- (39) The Sadtler Standard Spectra - Sadtler Research Laboratories-Philadelphia - (a) espectro nº 18797 (RMN) (b) nº 32423 (IV) (c) nº 33834 (IV) (d) nº 10052 (RMN) (e) nº 12119 (RMN)
- (40) E.C. Horning - "Organic Synthesis", John Wiley and sons, Inc. New York (1967) - (a) vol. V, pág. 944 (b) vol. III, pág. 479 (c) vol. I, pág. 10
- (41) (a) Essa reação poderia levar à obtenção do isômero da imi da pretendida: a isôimida; no caso, a n-(o)toluilisoglutarimida:



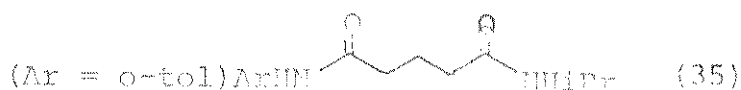
Ar = o-tol...

O papel do acetato de sódio (NaOAc), aliado à alta temperatura é justamente o de evitar a formação desse isômero (J. Org. Chem. 36, 221 (1971)).

(b) A supressão do NaOAc levou ao isolamento da n-acetil(o)-toluilglutarimida (34), ocorrendo, pois, uma simples acetilação da amina. 34 foi identificada: IV (KBr) 1660 (F), 1520 (F), 1470 (F) cm^{-1} , idêntica ao padrão (SADTLER); pf 108°C (lit. 112°C); RMN (CDCl_3) δ , 0,95 (3H, s), 3,25 (7H, s), 7,20 (4H, m), 7,80 (1H, b); idêntico ao padrão B44.

- (42) R.J. Cotter, C.K. Sammers, J.M. Whelan, J. Org. Chem. 26, 10 (1961).
- (43) W.R. Roderick, P.L. Bhatia; J. Org. Chem. 28, 2018 (1963).
- (44) B. Stevens; J. Am. Chem. Soc. 82, 2947 (1960).
- (45) P. Yates - "Structure Determination" - W.A. Benjamin, Inc., New York, 1967
- (46) Metilação executada em metanol, com excesso de CH_3N_2 em banho de gelo por 30 minutos. Rendimento quantitativo.
- (47) C.A. Brown; J. Org. Chem. 39, 3213 (1974).
- (48) J. Plesák, S. Hermančik - "Sodium hydride - its use in the laboratory and technology" - ed. by G. Jones, London, 1968, pág. 12.
- (49) (a) J.F. Wolfe, T.G. Rogers; J. Org. Chem. 35, 3600 (1970)
(b) P.C. Gassman, B.L. Fox; ibidem, 31, 982 (1966)

- (50) (a) O produto não identificando da reação do Substrato A com iPr_2NLi , segundo evidências espectroscópicas, parece ser 35, uma diamida derivada do ácido glutárico :

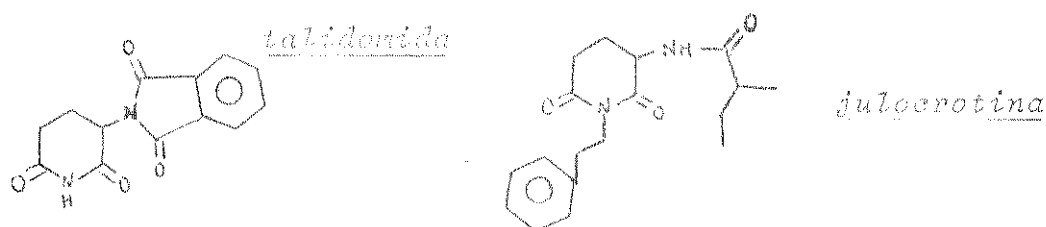


No entanto, para que esse produto fosse obtido, seria - necessário que em meio à diisopropilamina utilizasse houvesse isopropilamina como impureza presente. A base formada seria o isopropilamideto de lítio ($iPrNHLi$), de mais propensão ao ataque à carbonila eletronicamente deficiente - do que para abstração dos hidrogênios

(b) 1 ml de n,n-2,2,6,6-tetrametilpiperidina e 1 ml de CH_3I foram deixados em agitação em acetona à Tamb durante 2 dias, ao final dos quais precipitou um sólido incolor de pf 214-217°C (32)

- (51) R.A.Olofson, C.M.Dougherty; *J.Am.Chem.Soc.* 95, 581(1973).
- (52) R.L.Augustine, A.J.Gustavson; S.F.Varat, T.C.Pattison, K.S. Houghton, H.D.V. Wilson, A.J.Gaskell; *J.Org.Chem.* 38, 3004 (1973):
- (53) E.Winterfield, T.Korth, D.Pike, M.Boch; *Angew.Chem.Int.Ed.* 11, 289(1972).
- (54) M.Guthzeit, O.Dressel; *Ann.* 202, 89(1891); (h) *ibidem*; *Chem. Ber.* 22, 1413(1889)
- (55) Johnson & Jankowski - "Carbon-13 NMR Spectra", John Wiley & sons, New York.
- (56) (a) R.W.Kondrat, P.G.Cooke; *Analytical Chemistry*, vol 50(1), 81(1978) (b) U.P.Schlunegger; *Angew. Chem. Int. Ed.* 14(10) 679(1975) (c) Rosa T. Shiraiishi, TESE de MESTRADO, UNICAMP, 1979, págs. 136-142 (d) D.H.Smith, C.Djerassi, K.H.Maurer, U.Rapp; *J.Am.Chem.Soc.* 96, 3492(1974).
- (57) D.Gutsche - "Química dos Compostos Carbonílicos" - ed. Edgar Blucher Ltda., 1980, São Paulo, pág.33.
- (58) (a) W.H.Perkin, T.Tattersall; *J.Chem.Soc.* 87, 364(1905) (b) F.B.Thole, F.Thorre; *ibidem* 20, 2187, 2208(1917) (c) O. Dobner; *Ann.* 222, 249(1883) (d) C.Grundmann; *Chem.Ber.* 70, 1148(1937) (e) H.L.Lochte, P.L.Pickard; *J.Am.Chem.Soc.* 68, 721(1946) (f) B.M.Iselin, K.Hoffman; *ibidem* 76, 3220(1954) (g) H.J.Chaeffer, R.B.Baker; *J.Org.Chem.* 23, 625(1958).
- (59) E.Buchner; *Chem. Ber.* 23, 706(1890).
- (60) Uma outra fonte explorável para a preparação de 46 poderia ser o ácido -cetoglutarico (34), segundo ref. 58g.

- (61) (a) J. March - "Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structures" - International Student Ed., McGraw-Hill Kogakusha LTD, Tokyo, 1968, pág. 459, 535
(b) A.G. Hortmann, D.S. Daniel, J.E. Martinelli; J. Org. Chem. 38, 728 (1973) (c) Org. Synth. I, 127 (1944).
- (62) (a) R.O.C. Norman - "Principles of Organic Synthesis" - Methuen & Co. LTD, London, 1968, pág. 475 (b) E.J. Corey; J. Am. Chem. Soc., 75, 2301 (1953).
- (63) A talidomida é sintetizada normalmente a partir de amônia, ácido glutâmico e anidrido ftálico, enquanto não se conhece um caminho sintético para o produto natural Julocrotina:- (Djerassi et al - J. Org. Chem. 28, 1134 (1961)).



A bromação de 20 na posição poderia fornecer novas rotas para a talidomida e um caminho possível para a julocrotina.

- (64) "Thin-Layer Chromatography" - ed. by Egon Stahl; Springer-Verlag, Berlin, 1965, pág. 404).
- (65) Pedro Berci Filho, Tese de Mestrado; USP, 1980, pág. 6-9.
- (66) (a) H. Gilman, A.H. Hauben; J. Am. Chem. Soc. 66, 1515 (1944)
(b) H. Gilman, F.W. Moore; ibidem, 62, 1243 (1940) (c) H. Gilman, J.A. Bell, G.G. Dranner, M.W. Bullock, G.E. Dunn, L.S. Miller; J. Am. Chem. Soc. 71, 1499 (1949) (d) E. Becker - "Organometallic Reactions", ed. by E.T. Becker and Minoru Tsutsui, New York, Wiley-Interscience, 1970, vol. I, pág. 202.
- (67) A.K. Kiang, S.F. Tan, H.C. Wong; J. Chem. Soc. (C), 1971, 2721.
- (68) R.H. Morrison, R.N. Boyd - "Organic Chemistry", Allyn and Bacon, Inc., 3^a edition, 1971, pág. 800.
- (69) R. Gilbert, A.P. Duarte, V. Nakayama, J.A. Joule, S.F. Flores, - J.A. Brissolesse, J. Campbell, F.F. Carrasconi, P.J. Gullen, E.C. Blossop, K.C. Brown Jr., C. Djerassi; Tetrahedron, 21, 1143 (1965).
- (70) Um posterior mercado de 20 (= 12) a extração não forneceu resultados satisfatórios.
- (71) E. Merck, "Reactivos de referência para cromatografia de capa fina: anexo 1" - Domstet-Alembic (1972).
- (72) A.I. Scott - "Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products" - Pergamon Press (1964) - pág. 172, 298.

(73) H. Budzikiewicz & col. - "Structure elucidation of Natural Products by Mass Spectroscopy" - Holden-Day Inc. - San Francisco (1964)

(74) E. Henkert, C. Chang, H.P.S. Chavla, S.H. Cochran, E.M.. Hagaman, J.C. King, P. Orto; *J. Am. Chem. Soc.* 98, 3645 (1976).

-----00000000-----